



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I550089 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：101129724

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 08 月 16 日

(51)Int. Cl. : C12Q1/68 (2006.01)

C07D231/12 (2006.01)

C07D233/56 (2006.01)

C07D239/553(2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/08/16 日本

2011-177838

(71)申請人：大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：伊藤雅信 ITO, MASANOBU (JP)；岡部博之 OKABE, HIROYUKI (JP)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

CN 101107001A

審查人員：蔡付樺

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：3 共 19 頁

(54)名稱

針對K R A S 基因突變型結腸直腸癌患者之抗腫瘤劑及治療效果預測方法

(57)摘要

本發明提供一種方法，其係預測對結腸直腸癌患者使用抗腫瘤劑之化學療法之治療效果，該抗腫瘤劑係以 1：0.5 之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與 5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽者，且該方法包含下述步驟(1)~(2)：步驟(1)：檢測採取自該患者之活體樣本所含 KRAS 基因有無突變、及步驟(2)：上述步驟(1)中的確認結果，KRAS 基因突變時，即預測對該患者的該化學療法會顯示出充分治療效果之可能性高。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101129724

C12Q 1/68 (2006.01)

※申請日：101.8.16

C07D 231/12 (2006.01)

※IPC 分類：C07D 233/56 (2006.01)

C07D 239/553 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

針對KRAS基因突變型結腸直腸癌患者之抗腫瘤劑及治療效果預測方法

二、中文發明摘要：

本發明提供一種方法，其係預測對結腸直腸癌患者使用抗腫瘤劑之化學療法之治療效果，該抗腫瘤劑係以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽者，且該方法包含下述步驟(1)~(2)：

步驟(1)：檢測採取自該患者之活體樣本所含KRAS基因有無突變、及

步驟(2)：上述步驟(1)中的確認結果，KRAS基因突變時，即預測對該患者的該化學療法會顯示出充分治療效果之可能性高。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明關於一種對化學療法預測治療效果之方法，該化學療法係使用以1:0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷(FTD)與5-氟-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽(TPI)之抗腫瘤劑(以下稱為TAS-102)；及一種抗腫瘤劑，係用以投予至患者，該患者業已預測其使用該抗腫瘤劑之化學療法會顯示出充分治療效果之可能性高。

【先前技術】

發明背景

對結腸直腸癌患者的化學療法係以含有氟嘧啶系抗腫瘤劑的化學療法(例如併用5-氟尿嘧啶(5-FU)與若克瘤(LV))的為基礎，進一步併用抗癌妥(irinotecan)或益樂鉑(oxaliplatin)的多劑併用療法(FOLFIRI、FOLFOX等)為標準療法來實施，可得到一定的治療效果(非專利文獻1)。

然而，可對於對包括這些5-FU、抗癌妥、益樂鉑的標準療法無反應或無耐受性的結腸直腸癌患者顯著延長生存期的抗腫瘤劑受到許多限制。另外，對這種患者而言，很多情況是選擇西妥昔單抗(Cetuximab)(以上皮細胞增殖因子(EGFR)為標靶的嵌合抗體)、完全人源單株抗體的帕尼單抗(panitumumab)，然而文獻報告出這些抗腫瘤劑在KRAS基因突變之患者中並未觀察到效果(非專利文獻2、3)。

如以上所述般，對結腸直腸癌患者的化學療法正在積

極開發，然而在現況中，其治療效果無法滿足要求，尤其是對於KRAS基因突變之結腸直腸癌患者而言，實質上有效的化學療法仍未確立。另外問題還在於化學療法是否奏效會受患者的遺傳因素大幅影響，因此必須嘗試實際投予抗腫瘤劑才會知道結果。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

[非專利文獻1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) ; Colon Cancer (Version 3.2011)、Rectal Cancer (Version4.2011)

[非專利文獻2] N Engl J Med. 2008; 359 (17):1757-65.

[非專利文獻3] J Clin Oncol. 2008; 26 (10):1626-34.

【發明內容】

發明概要

[發明欲解決之課題]

本發明目的為提供一種化學療法，其係對結腸直腸癌患者，發揮出顯著的延命效果，且副作用少。

[用以解決課題之手段]

本發明人等關於對結腸直腸癌患者之化學療法反復研究的結果，發現了KRAS基因突變型結腸直腸癌患者與野生型患者相比，TAS-102較容易奏效，藉由以KRAS基因有無突變作為指標，可判斷使用TAS-102之化學療法是否顯示出充分的治療效果，而完成了本發明。

亦即本發明提供以下的方法及抗腫瘤劑。

第1項

一種對結腸直腸癌患者預測使用抗腫瘤劑之化學療法之治療效果的方法，該抗腫瘤劑係以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽者，且該方法包含下述步驟(1)~(2)：

步驟(1)：檢測採取自該患者之活體樣本所含KRAS基因有無突變；及

步驟(2)：上述步驟(1)之檢測結果，KRAS基因突變時，即預測對該患者的該化學療法會顯示出充分治療效果之可能性高。

第2項

如第1項記載之方法，其中KRAS基因突變係密碼子12及/或13之突變。

第3項

如第1或2項記載之方法，其中結腸直腸癌患者係對標準療法無反應或無耐受性之結腸直腸癌患者。

第4項

一種抗腫瘤劑，係用以治療結腸直腸癌患者，且該結腸直腸癌患者業已利用如第1~3項之方法而預測：其使用以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑之化學療法會顯示出充分治療效果之可能性高，且該抗腫瘤劑係以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽者。

第5項

一種結腸直腸癌之治療方法，其特徵在於：對結腸直腸癌患者實施化學療法，該抗腫瘤劑係以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啉基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽，且該結腸直腸癌患者業已利用如第1～3項之方法而預測：其使用以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啉基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑之化學療法會顯示出充分治療效果之可能性高。

第6項

一種抗腫瘤劑之用途，係用以對結腸直腸癌患者實施下述化學療法者，該抗腫瘤劑係以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啉基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽，並且，該結腸直腸癌患者業已利用如第1～3項之方法而預測：其使用以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啉基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑之化學療法會顯示出充分治療效果之可能性高。

第7項

一種用以治療KRAS基因突變之結腸直腸癌患者之抗腫瘤劑，該抗腫瘤劑係以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啉基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽。

第8項

一種結腸直腸癌之治療方法，其特徵在於：對KRAS基因突變之結腸直腸癌患者實施化學療法，且該化學療法係使用以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-

亞胺基吡咯啉基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑。

第9項

一種用以治療KRAS基因突變之結腸直腸癌患者之抗腫瘤劑的用途，該抗腫瘤劑係以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啉基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽。

[發明效果]

本發明之預測方法可提供一種化學療法，其係對於結腸直腸癌患者(特別是對標準療法無反應或無耐受性的結腸直腸癌患者，對以往抗腫瘤劑的反應性低、幾乎沒有抗腫瘤劑可顯著延長生存期)顯示出較顯著的延命效果。

此外還有文獻報告TAS-102對包括結腸直腸癌的固體癌發揮治療效果(Cancer Invest. 2008；26(8)：794-9.)，然而TAS-102對KRAS基因突變型結腸直腸癌患者產生特別優異的治療效果仍然未知。另外，已知一般而言KRAS基因突變型結腸直腸癌患者與野生型結腸直腸癌患者相比生存期較短，TAS-102對這種患者發揮出顯著的延命效果，此為預測以外的效果。

圖式簡單說明

圖1係表示KRAS基因野生型中藉由卡本-麥爾法所得到的生存曲線。

圖2係表示KRAS基因突變型中藉由卡本-麥爾法所得到的生存曲線。

圖3係表示移植了HCT-116結腸直腸癌株的裸小鼠中的

各投予群之相對腫瘤體積之圖形。

TAS-102: p.o., Day1-14(b.i.d)

Cetuximab: i.p., Day 1, 5, 8, 12

【實施方式】

用以實施發明之形態

本發明之預測方法係對於結腸直腸癌患者，基於該患者KRAS基因有無突變來預測使用TAS-102之化學療法是否顯示出充分治療效果。

在本發明中，指標的KRAS基因的蛋白質已知為在細胞膜的內側局部存在且分子量為21,000的一種G蛋白質，由於會將來自EGFR的訊號傳達至核而與細胞增殖有關。另外還有文獻報告在多種癌症之中，因為KRAS基因的密碼子12及/或13發生突變，EGFR訊號的傳達會恆常持續。

本發明之對象患者為結腸直腸癌患者。在本發明中「結腸直腸癌」是指由結腸或直腸產生的惡性腫瘤，除了包括原發性結腸直腸癌之外，還包括局部復發的結腸直腸癌或轉移至其他組織(例如肝臟)的轉移性結腸直腸癌。此外，此處結腸直腸癌患者不僅包括已經具有結腸直腸癌的腫瘤組織的患者，還包括接受結腸直腸癌之腫瘤組織的切除的患者。所以，在本說明書之中，化學療法之治療效果不僅包括結腸直腸癌的縮小、增殖抑制、延命，還包括抑制結腸直腸癌的腫瘤組織切除後的復發。

另外，成為本發明之對象的結腸直腸癌患者之前治療記錄只要是在可投予TAS-102的狀態，則並不受特別限制，

而從本發明的預測精確度這點看來，對標準療法無反應或無耐受性之結腸直腸癌患者為佳。在本發明中標準療法是指含有氟嘧啶系抗腫瘤劑的化學療法(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)與若克瘤(LV)的併用)、及在該化學療法併用抗癌妥或益樂鉑的化學療法(FOLFIRI, FOLFOX等)等。此處「對標準療法無反應或無耐受性」是指實施標準療法沒有觀察到治療效果的情況(包括例如在實施標準療法之中發生惡化(PD)的症例、實施標準療法作為術後補助化學療法之中或結束後，在6個月以內復發的症例等)及因為病情惡化或副作用等無法投予標準投予量的情況等。

本發明中之「TAS-102」是指以1:0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑，已知藉由口服投予主要對結腸直腸癌等的固體癌發揮抗腫瘤效果(國際公開WO96/30346號小冊子)。

「 α,α,α -三氟胸苷」為胸苷的5位的甲基經三氟甲基取代的周知核酸衍生物，已知具有由DNA合成阻礙作用產生的抗腫瘤效果(J. Am. Chem. Soc. 84:3597-3598, 1962; J. Med. Chem., 7:1-5, 1964; Biochemistry, 33:15086-15094, 1994)。

「5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽」係具有胸苷磷酸化酶活性阻礙作用的周知化合物，已知有抗腫瘤效果的增強作用(國際公開WO96/30346號小冊子)、癌轉移抑制作用(國際公開WO98/13045號小冊子)、抗腫瘤

劑之消化管障礙的減輕作用(國際公開WO00/56337號小冊子)、抗HIV作用(國際公開WO01/34162號小冊子)、放射線治療的增強作用(國際公開WO2008/001502號小冊子)、發炎性腸疾病的治療效果(國際公開WO2009/047904號小冊子)。

TAS-102係以 α,α,α -三氟胸苷及5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽作為配方劑(含有多個有效成分的製劑)而製劑化成為單劑型(單劑型的形態)，或者以上述有效成分作為單劑而製劑化成為多劑型(多劑型的形態)。其中， α,α,α -三氟胸苷及5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽係適合使用於配方劑。

抗腫瘤劑之投予形態沒有特別限制，可因應治療目的適當地選擇，具體而言，可例示口服劑(錠劑、被覆錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑等)、注射劑、栓劑、貼附劑、軟膏劑等。其中， α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之配方劑係以口服劑的形態為佳。各抗腫瘤劑可因應各自的投予形態，使用藥理學的所容許的擔體，並藉由通常周知的方法來調製。該擔體為通常的藥劑所廣泛使用的各種擔體，可例示例如賦形劑、結合劑、崩壞劑、潤滑劑、稀釋劑、溶解補助劑、懸浮化劑、等張化劑、pH調整劑、緩衝劑、安定化劑、著色劑、矯味劑、矯臭劑等。

本發明中之「以1:0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽，使用抗腫瘤劑之化學療法」意指至少投予TAS-102的化學療法，不

僅包括單獨使用TAS-102之化學療法，還包括將TAS-102與其他抗腫瘤劑併用之化學療法。

該化學療法的投予排程可依照患者的年齡、性別、病期、轉移的有無、前治療記錄等的條件而適當選擇，而投予排程宜為例如在4週之中，在初日至第5天及第8至12天投予TAS-102，以FTD(Trifluorothymidine)量而計，1天2～4次 $20 \sim 80\text{mg}/\text{m}^2$ (體表面積)/day，適合為1天2～3次 $50 \sim 70\text{mg}/\text{m}^2$ (體表面積)/day，較適合為1天2次 $70\text{mg}/\text{m}^2$ (體表面積)/day，將此排程定為1個療程並重覆進行該療程。

此外，該化學療法可為在該化學療法之後進行腫瘤切除的手術前補助化學療法，或可為在腫瘤切除之後進行該化學療法的手術後補助化學療法。

在本發明中「治療效果」，如上述般可藉由腫瘤縮小效果，復發抑制效果，延命效果等來進行評估，復發抑制效果可由無復發生存期的延長或復發率的改善程度來表示，延命效果可由總生存期或無惡化生存期的中央值之延長的程度等來表示。「使用以1:0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑之化學療法會顯示出充分治療效果」是指藉由投予TAS-102，與非投予的情況相比生存期顯著較為延長，或明顯抑制復發程度的優異治療效果。

本發明之預測方法包含後述(1)～(2)之步驟。

步驟(1)係檢測由患者採取到的活體樣本所含KRAS基因有無突變之步驟。

活體樣本只要由癌患者採取而為含有癌細胞的樣本，則不受特別限定，可例示體液(血液、尿等)、組織、其萃取物及採取到的組織的培養物等。另外，活體樣本的採取方法可因應活體樣本的種類適當地選擇。

本發明中之KRAS基因突變可例示密碼子12、13及61的突變，從本發明的預測精確度的觀點看來，以密碼子12及13的突變為佳。突變具體而言，可列舉KRAS基因的密碼子12之第1個或第2個鹼發生點突變(point mutation)產生的密碼子12之甘胺酸變成絲胺酸、天門冬胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、丙胺酸或精胺酸的突變、KRAS基因的密碼子13的第2個鹼發生點突變產生的密碼子13的甘胺酸變成天門冬胺酸(Clin Cancer Res. 17(14):4901-4914,2011; J Mol Diagn. 12(1):43-50, 2010)。

本發明中之KRAS基因突變之檢測方法只要能夠檢測到上述突變，則並不受特別限制，可使用周知的檢測方法。這種檢測方法可列舉例如直接序列法或即時RT-PCR法的Scorpion-ARMS法(Nature Biotech 17:804-807, 1999)，從檢測感度這點看來，Scorpion-ARMS法為佳。另外還可使用TheraScreen：KRAS(製造商：DxS公司)等的市售的檢測套組。

活體樣本可因應這些測定方法藉由適當的處理而調製。另外，檢測所使用的含有引子或探針的試藥可因應這些測定方法並藉由慣用的方法來調製。

步驟(2)係上述步驟(1)的檢測結果為KRAS基因突變

時，即預測對該患者使用TAS-102之化學療法顯示出充分治療效果之可能性高之步驟。

[實施例]

以下基於實施例對本發明作更詳細的說明，而本發明當然不受這些實施例所限定。

[實施例1]

將前治療記錄為2種療法以上，且對含有5-FU、抗癌妥、益樂鉑的標準療法無反應或無耐受性的進行復發結腸直腸癌患者(169例)分成TAS-102投予群(112例)與安慰劑群(57例)。此外，兩患者群的背景沒有顯著差異(男性比率(TAS-102投予群、57.1%；安慰劑群、49.1%)、平均年齡(TAS-102投予群、63歲；安慰劑群、62歲)、ECOG PS 0(TAS-102投予群、64.3%；安慰劑群、61.4%)、前治療記錄為3種療法以上的比率(TAS-102投予群，84.8%；安慰劑群，77.2%))。相對於TAS-102投予群，在4週之中，在初日至第5天及第8至12天，以FTD量而計，以70mg/m²(體表面積)/day1天投予TAS-102兩次的排程定為1個療程並且重覆進行。另一方面，並未對安慰劑群投予含有TAS-102的各種抗腫瘤劑。

在全部的症例之中，對於總生存期(Overall Survival：OS)進行評估。另外，對於全部症例中的149例(TAS-102投予群：99例，安慰劑群：50例)採取病變組織，使用TheraScreen：KRAS(製造商：DxS公司)並藉由Scorpion-Arms法來檢測KRAS基因的密碼子12及13有無突變。

對於TAS-102投予群及安慰劑群之中總生存期與KRAS基因突變之關係作解析。將結果揭示於表1。另外，將KRAS突變型及野生型中的，藉由卡本-麥爾法得到的生存曲線表示於圖1及2。

[表 1]

Patients	Group*	N	Median OS (months)	HR	95%CI	P value
All	A	112	9.0	0.56	[0.39, 0.81]	0.0011
	P	57	6.6			
wt	A	54	7.2	0.70	[0.41, 1.20]	0.191
	P	24	7.0			
mt	A	45	13.0	0.44	[0.25, 0.80]	0.006
	P	26	6.9			

* Group； A (TAS-102投予群)、P (安慰劑投予群)
HR (風險比)、95%CI (95%信賴區間)
wt (密碼子12及13沒有突變)
mt (密碼子12及/或13有突變)

KRAS基因突變型患者之中，TAS-102投予群的總生存期的中央值(13.0個月)，與安慰劑群(6.9個月)相比在統計上明顯較長，可確認TAS-102會對KRAS基因突變型患者，產生目前為止所沒有的顯著而優異的延命效果(HR=0.44、[95%CI: 0.25～0.80]、p=0.006)。

另外，一般而言已知KRAS基因突變型患者與野生型患者相比，生存期較短，相較於KRAS基因為野生型的患者而言，TAS-102對於突變型患者顯示出較優異的延命效果(突變型：13.0個月，野生型：7.2個月)，這對於業界人士而言為預期以外的效果。

此外，即使在對象為並未以KRAS基因分層化(stratification)的全症例的情況，TAS-102投予群的總生存期的中央值(9.0個月)與安慰劑群(6.6個月)相比，統計上也明顯較長，可確認TAS-102會對於對標準療法無反應或無耐受性的進行復發結腸直腸癌患者產生較優異的延命效果($HR=0.56$ 、 $[95\%CI: 0.39\sim0.81]$ 、 $p=0.0011$)。

[實施例2]

接下來，為了針對KRAS基因突變型結腸直腸癌患者檢驗TAS-102的有用性，而實施了人類結腸直腸癌株的裸小鼠皮下移植系統的in vivo效力測試。

依照常法將已知KRAS基因為突變型的人類結腸直腸癌株HCT-116移植至裸小鼠，以FTD量而計150mg/kg/day，1天2次14天對於該裸小鼠連日口服投予TAS-102(TAS-102投予群)。另外，作為比較群，選擇臨床上常用的西妥昔單抗，以40mg/kg/day在Day 1、5、8、12投予至對含有5-FU、抗癌妥、益樂鉑的標準療法無反應或無耐受性的結腸直腸癌患者腹腔內(此外，該投予量為在其他癌症腫瘤可觀察到抗腫瘤效果的量)。另一方面，控制群並未投藥。對各藥劑投予群的抗腫瘤效果進行評估。

以數位游標尺每週測定腫瘤的長徑與短徑2次，藉此計算出腫瘤體積(tumor volume, TV)，同時測量體重以作為副作用的指標。由各測定日的腫瘤體積並藉由下式計算出相對腫瘤體積(relative tumor volume, RTV)及腫瘤增殖抑制率(inhibition rate, IR)。

$$RTV_n = (TV \text{ on Day } n) / (TV \text{ on Day } 0)$$

$$IR(\%) = [1 - (\text{藥劑投予群的平均 } RTV_n \text{ 值}) / (\text{控制群的平均 } RTV_n \text{ 值})] \times 100$$

將結果表示於圖3。TAS-102投予群之最終測定日(第29天)中的腫瘤增殖抑制率為57.7%，顯示出統計上顯著的抗腫瘤效果。另一方面，西妥昔單抗投予群之腫瘤增殖抑制率為1.7%，大致沒有顯示出抗腫瘤效果。另外，在全部的群中，並未觀察到體重大幅減少。

由以上可知，証明了與KRAS基因有無突變無關，對於結腸直腸癌患者而言，TAS-102在臨床上為有用的，而特別是對於KRAS基因突變型患者會產生非常優異之治療效果。

【圖式簡單說明】

圖1係表示KRAS基因野生型中藉由卡本-麥爾法所得到的生存曲線。

圖2係表示KRAS基因突變型中藉由卡本-麥爾法所得到的生存曲線。

圖3係表示移植了HCT-116結腸直腸癌株的裸小鼠中的各投予群之相對腫瘤體積之圖形。

TAS-102: p.o., Day1-14(b.i.d)

Cetuximab: i.p., Day 1, 5, 8, 12

【主要元件符號說明】

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種對結腸直腸癌患者預測使用抗腫瘤劑之化學療法之治療效果的方法，該抗腫瘤劑係以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽者，且該方法包含下述步驟(1)～(2)：

步驟(1)：檢測採取自該患者之活體樣本所含KRAS基因有無密碼子12及/或13之突變；及

步驟(2)：該步驟(1)之檢測結果為KRAS基因突變時，即預測該化學療法對該患者顯示出充分治療效果之可能性高。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中結腸直腸癌患者係對標準療法無反應或無耐受性之結腸直腸癌患者。
3. 一種以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑的用途，係用於製造用以治療結腸直腸癌患者之醫藥，且該結腸直腸癌患者業已利用如申請專利範圍第1或2項之方法而預測：其使用以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑之化學療法會顯示出充分治療效果之可能性高。
4. 一種以1：0.5之莫耳比含有 α,α,α -三氟胸苷與5-氯-6-(1-(2-亞胺基吡咯啶基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之抗腫瘤劑的用途，係用於製造用以治療KRAS基因之密碼子12及/或13有突變之結腸直腸癌患者的醫藥。

八、圖式：

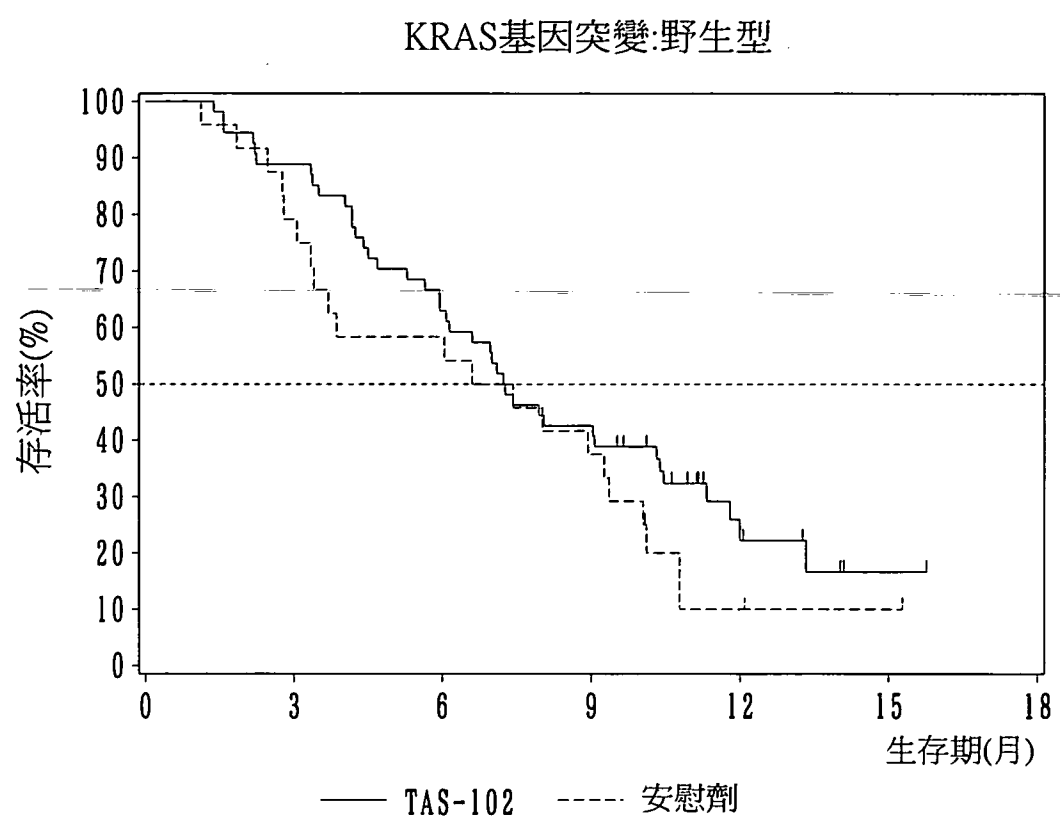


圖 1

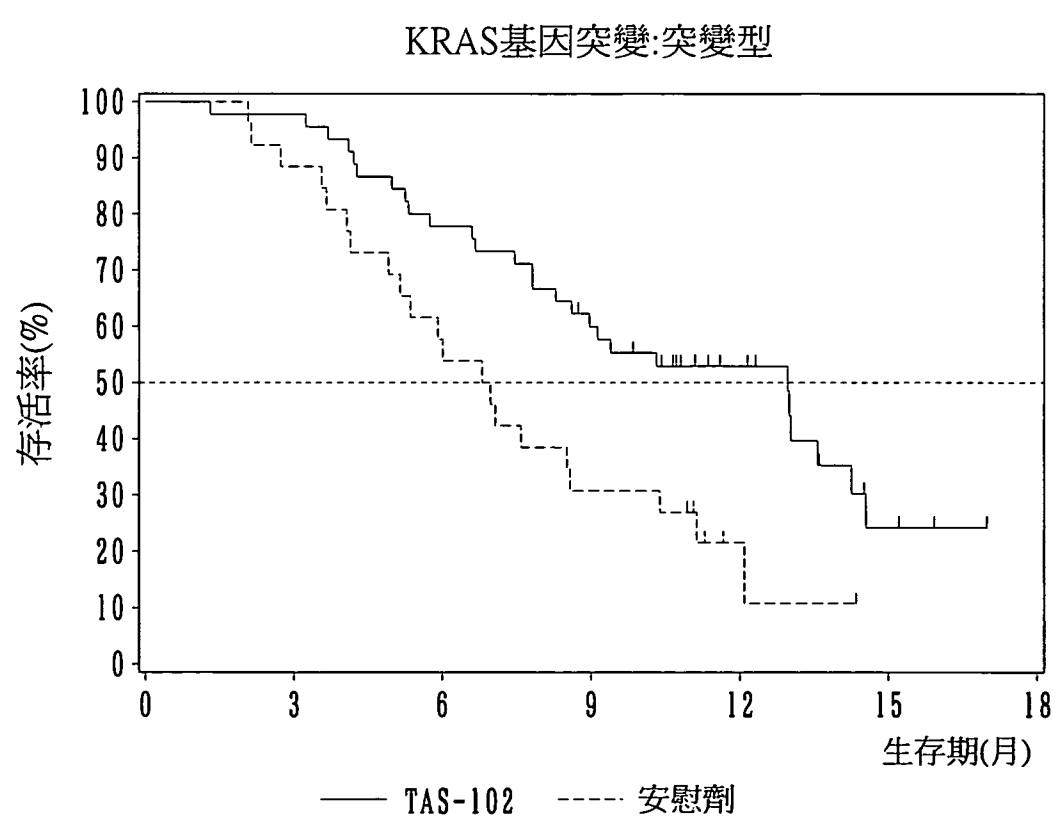


圖 2

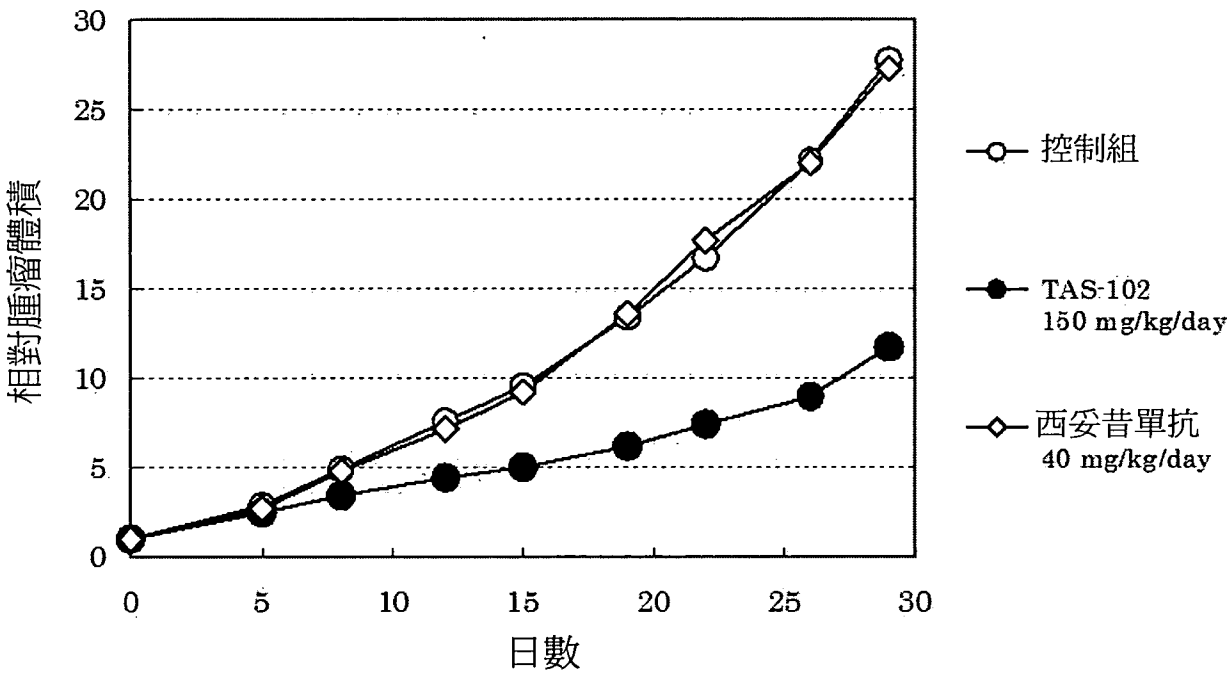


圖 3