



(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 I747868 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：106100533

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 06 日

(51) Int. Cl. : A61K45/06 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/7072 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2016/01/08 日本

特願 2016-002463

2016/06/15 日本

特願 2016-119117

(71) 申請人：日商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：鈴木則彥 SUZUKI, NORIHIKO (JP)

(74) 代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：17 共 56 頁

(54) 名稱

含有免疫調節劑之抗腫瘤劑及抗腫瘤效果增強劑

(57) 摘要

本發明提供一種表現出顯著優異之抗腫瘤效果且副作用較少之新穎之癌症治療方法。本發明之抗腫瘤劑之特徵在於將 DNA 功能障礙劑與免疫調節劑併用投予。

Provided is a novel cancer treatment method with less side effects, showing remarkably excellent antitumor effect. An antitumor agent contains concomitantly administering a DNA function inhibitor and an immunomodulator.



I747868

公告本

【發明摘要】

申請日: 106/01/06

IPC分類: **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

含有免疫調節劑之抗腫瘤劑及抗腫瘤效果增強劑

【英文發明名稱】

ANTITUMOR AGENT CONTAINING IMMUNOMODULATOR
AND ANTITUMOR EFFECT POTENTIATOR

【中文】

本發明提供一種表現出顯著優異之抗腫瘤效果且副作用較少之新穎之癌症治療方法。

本發明之抗腫瘤劑之特徵在於將DNA功能障礙劑與免疫調節劑併用投予。

【英文】

Provided is a novel cancer treatment method with less side effects, showing remarkably excellent antitumor effect.

An antitumor agent contains concomitantly administering a DNA function inhibitor and an immunomodulator.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有免疫調節劑之抗腫瘤劑及抗腫瘤效果增強劑

【英文發明名稱】

ANTITUMOR AGENT CONTAINING IMMUNOMODULATOR
AND ANTITUMOR EFFECT POTENTIATOR

【技術領域】

本發明係關於一種含有DNA功能障礙劑與免疫調節劑之抗腫瘤劑、抗腫瘤效果增強劑及套組製劑。

【先前技術】

作為著眼於細胞之DNA複製機制之新穎之癌症治療藥，已知有含有三氟尿苷(別名： α,α,α -三氟胸苷。以下亦稱為「FTD」)及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽(化學名：5-氯-6-[(2-亞胺基吡咯啉-1-基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽。以下亦稱為「TPI」)之藥劑。FTD係藉由基於胸苷酸生成抑制作用獲得之DNA合成阻礙及基於取入至DNA獲得之DNA功能障礙而發揮抗腫瘤效果。另一方面，TPI具有胸苷磷酸化酶抑制作用，藉由抑制因胸苷磷酸化酶引起之FTD在活體內之分解，而使FTD之抗腫瘤效果增強(專利文獻1)。目前，以莫耳比1：0.5含有FTD及TPI之抗腫瘤劑(以下亦稱為「FTD-TPI複合劑」)正在開發其作為實體癌之治療劑，於日本及美國已被批准為進行性、復發性結腸直腸癌之治療劑(非專利文獻1及2)。

又，今年來，作為著眼於DNA複製機制之癌症治療之新穎之作用機理，三磷酸脫氧尿苷酶(以下亦稱為「dUTPase」)正受到注目(專利文獻2)。dUTPase係僅特異性地識別三磷酸脫氧尿苷(dUTP，deoxyuridine

triphosphate) 並將其分解為單磷酸脫氧尿苷 (dUMP, Deoxyuridine monophosphate) 及焦磷酸之酵素之一, 且亦特異性地識別自 5-氟尿嘧啶(以下亦稱為「5-FU」) 等氟化嘧啶系代謝拮抗劑代謝產生之三磷酸氟脫氧尿苷 (FdUTP, fluorodeoxyuridine triphosphate) 並進行分解。已知: 若使氟化嘧啶系代謝拮抗劑及 dUTPase 抑制劑同時作用於細胞, 則細胞內之 dUTP 量及 FdUTP 量增加, 伴隨於此, FdUTP 於 DNA 中之取入飛躍性地增加, 而使 DNA 產生功能障礙(專利文獻3)。

再者, 先前, 臨床上廣泛使用之 5-FU 及其衍生物於體內經磷酸化而成為單磷酸氟脫氧尿苷 (FdUMP, fluorodeoxyuridine monophosphate), 抑制胸苷酸合成, 從而抑制 DNA 合成。又, 5-FU 及其衍生物於細胞內代謝為三磷酸氟尿苷 (FUTP, fluorouridine triphosphate), 並取入至 RNA 而引起 RNA 功能障礙。已知於體內產生之 FdUMP 係以 FdUTP 之形式被取入至 DNA, 但其量極少, 不會引起 DNA 功能障礙(非專利文獻3)。即, 5-FU 及其衍生物係經由 DNA 合成阻礙或 RNA 功能障礙而發揮抗腫瘤效果之藥劑, 並非其本身經由 DNA 功能障礙而發揮抗腫瘤效果之藥劑, 係與上述 FTD-TPI 複合劑或含有 dUTPase 抑制劑與氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑不同者。

另一方面, 目前, 作為新癌症治療法之一, 業界正推進癌症免疫療法之開發。

適應性免疫反應之活化係藉由抗原肽-MHC 複合體 (major histocompatibility complex, 主要組織相容性抗原複合體) 與 T 細胞受體 (TCR) 之結合而開始。該結合進而由利用作為共刺激分子之 B7 家族與作為其受體之 CD28 家族間之結合引起之共刺激 (costimulation) 或共抑制 (coinhibition) 而規定。即, 為了使 T 細胞抗原特異性地活化, 需要 2 個特徵

性訊號傳遞事件，未受到來自B7家族之共刺激而僅受到抗原刺激之T細胞處於不應答狀態(anergy(無反應性))，而誘導免疫耐受性。

癌細胞藉由利用該構造來抑制抗原特異性T細胞之活化，而逃脫免疫監控機制，從而連續增殖。因此，認為藉由共刺激之強化或共抑制之阻滯來誘導癌症患者之活體內之抗腫瘤免疫應答從而控制腫瘤之免疫逃逸之手段對癌症治療有效，且提出有各種以協同刺激(Costimulatory)分子(刺激性之共刺激分子)或協同抑制(Coinhibitory)分子(抑制性之共刺激分子)為標靶之癌症免疫療法(非專利文獻4)。例如，作為藉由阻礙PD-1及其配體(PD-L1及PD-L2)之結合而使T細胞活化之免疫調節劑，尼魯單抗(Nivolumab)(抗人PD-1之人類IgG4單株抗體)正被用於惡性黑色素瘤等之治療(專利文獻4、非專利文獻5)。

進而，對癌症免疫療法與其他癌症治療法之併用療法亦進行了研究，例如，報告有包含PD-1系結合拮抗劑及5-FU之併用療法(專利文獻5)。

然而，如上所述，5-FU等氟化嘧啶系代謝拮抗劑並非經由DNA功能障礙而發揮抗腫瘤效果之藥劑。因此，至今未進行DNA功能障礙劑與抗PD-1抗體等之類的免疫調節劑之併用療法。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

專利文獻1：國際公開第96/30346號

專利文獻2：國際公開第2009/147843號

專利文獻3：國際公開第2011/065541號

專利文獻4：國際公開第2004/004771號

專利文獻5：國際公開第2013/181452號

[非專利文獻]

非專利文獻1：Invest New Drugs. 2008; 26(5): 445-54.

非專利文獻2：Lancet Oncol. 2012; 13(10): 993-1001.

非專利文獻3：Mol Pharmacol. 2004; 66(3): 620-6.

非專利文獻4：Nat Rev Cancer. 2012; 12(4): 252-64.

非專利文獻5：N Engl J Med. 2012; 366(26): 2443-54.

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之課題在於提供一種表現出顯著優異之抗腫瘤效果且副作用較少之新穎之癌症治療方法。

[解決問題之技術手段]

因此，本發明者將含有作為DNA功能障礙劑之FTD之藥劑或含有dUTPase抑制劑及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑與作為免疫調節劑之抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體併用，並對抗腫瘤效果進行研究，結果發現：與單獨使用藥劑相比，不會產生嚴重之副作用，進而抗腫瘤效果顯著增強。

即，本發明提供以下之發明[1]~[81]。

[1]一種抗腫瘤劑，其特徵在於：將DNA功能障礙劑與免疫調節劑併用投予。

[2]如[1]所記載之抗腫瘤劑，其中DNA功能障礙劑係含有三氟尿苷之藥劑、或含有三磷酸脫氧尿苷酶抑制劑及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

[3]如[1]或[2]所記載之抗腫瘤劑，其中DNA功能障礙劑係以莫耳比1：0.5含有三氟尿苷及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽之複合劑。

[4]如[1]或[2]所記載之抗腫瘤劑，其中DNA功能障礙劑係含有

(R)-N-(1-(3-(環戊氧基)苯基)乙基)-3-((2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)甲氧基)丙烷-1-磺醯胺或其藥學上容許之鹽、及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

[5]如[4]所記載之抗腫瘤劑，其中氟化嘧啶系代謝拮抗劑係以莫耳比1：0.4：1含有喃氟啶、吉莫斯特及氧吡啶酸鉀之複合劑或卡培他濱。

[6]如[1]至[5]中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中免疫調節劑係PD-1通路拮抗劑、ICOS(inducible costimulator，可誘導共刺激分子)通路促效劑、CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4，細胞毒T淋巴細胞相關抗原-4)通路拮抗劑、CD28通路促效劑或該等之組合。

[7]如[6]所記載之抗腫瘤劑，其中PD-1通路拮抗劑係抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗PD-L2抗體或該等之組合。

[8]如[7]所記載之抗腫瘤劑，其中抗PD-1抗體係尼魯單抗或帕母單抗(Pembrolizumab)，抗PD-L1抗體係阿特朱單抗(Atezolizumab)、杜瓦魯單抗(Durvalumab)或艾貝魯單抗(Avelumab)。

[9]如[6]所記載之抗腫瘤劑，其中CTLA-4通路拮抗劑係抗CTLA-4抗體。

[10]如[9]所記載之抗腫瘤劑，其中抗CTLA-4抗體係伊匹單抗(Ipilimumab)或曲美母單抗(Tremelimumab)。

[11]如[1]至[3]及[6]至[10]中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為單獨投予之情形時之推薦用量之50~115%。

[12]如[1]至[3]及[6]至[10]中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為35~80 mg/m²/天。

[13]如[1]至[12]中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中成為對象之癌為消

化系統癌、肺癌或乳癌。

[14]如[1]至[13]中任一項所記載之抗腫瘤劑，其中成為對象之癌為大腸癌。

[15]一種包含DNA功能障礙劑之抗腫瘤效果增強劑，其用以增強免疫調節劑之抗腫瘤效果。

[16]一種包含免疫調節劑之抗腫瘤效果增強劑，其用以增強DNA功能障礙劑之抗腫瘤效果。

[17]一種包含DNA功能障礙劑之抗腫瘤劑，其用於治療經投予免疫調節劑之癌症患者。

[18]一種包含免疫調節劑之抗腫瘤劑，其用於治療經投予DNA功能障礙劑之癌症患者。

[19]一種包含DNA功能障礙劑之抗腫瘤劑，其特徵在於與免疫調節劑併用。

[20]一種包含免疫調節劑之抗腫瘤劑，其特徵在於與DNA功能障礙劑併用。

[21]一種套組製劑，其特徵在於：其係包括包含DNA功能障礙劑之抗腫瘤劑及使用說明書者，且於該使用說明書中記載有對癌症患者併用投予DNA功能障礙劑與免疫調節劑。

[22]一種DNA功能障礙劑與免疫調節劑之用途，其用於製造抗腫瘤劑。

[23]如[22]所記載之用途，其中DNA功能障礙劑係含有三氟尿苷之藥劑、或含有三磷酸脫氧尿苷酶抑制劑及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

[24]如[22]或[23]所記載之用途，其中DNA功能障礙劑係以莫耳比1：

0.5含有三氟尿苷及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽之複合劑。

[25]如[22]或[23]所記載之用途，其中DNA功能障礙劑係含有(R)-N-(1-(3-(環戊氧基)苯基)乙基)-3-((2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)甲氧基)丙烷-1-磺醯胺或其藥學上容許之鹽、及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

[26]如[25]所記載之用途，其中氟化嘧啶系代謝拮抗劑係以莫耳比1：0.4：1含有喃氟啶、吉莫斯特及氧吡啶酸鉀之複合劑或卡培他濱。

[27]如[22]至[26]中任一項所記載之用途，其中免疫調節劑為PD-1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑、CD28通路促效劑或該等之組合。

[28]如[27]所記載之用途，其中PD-1通路拮抗劑為抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗PD-L2抗體或該等之組合。

[29]如[28]所記載之用途，其中抗PD-1抗體為尼魯單抗或帕母單抗，抗PD-L1抗體為阿特朱單抗、杜瓦魯單抗(Durvalumab)或艾貝魯單抗(Avelumab)。

[30]如[27]所記載之用途，其中CTLA-4通路拮抗劑為抗CTLA-4抗體。

[31]如[30]所記載之用途，其中抗CTLA-4抗體為伊匹單抗或曲美母單抗(Tremelimumab)。

[32]如[22]至[24]及[27]至[31]中任一項所記載之用途，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為單獨投予之情形時之推薦用量之50~115%。

[33]如[22]至[24]及[27]至[31]中任一項所記載之用途，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為35~80 mg/m²/天。

[34]如[22]至[33]中任一項所記載之用途，其中成為對象之癌為消化系統癌、肺癌或乳癌。

[35]如技術方案[22]至[34]中任一項所記載之用途，其中成為對象之癌為大腸癌。

[36]一種DNA功能障礙劑之用途，其用於製造使免疫調節劑之抗腫瘤效果增強之抗腫瘤效果增強劑。

[37]一種免疫調節劑之用途，其用於製造使DNA功能障礙劑之抗腫瘤效果增強之抗腫瘤效果增強劑。

[38]一種DNA功能障礙劑之用途，其用於製造對經投予免疫調節劑之癌症患者進行治療之抗腫瘤劑。

[39]一種免疫調節劑之用途，其用於製造對經投予DNA功能障礙劑之癌症患者進行治療之抗腫瘤劑。

[40]一種DNA功能障礙劑之用途，其用於製造與免疫調節劑併用之抗腫瘤劑。

[41]一種免疫調節劑之用途，其用於製造與DNA功能障礙劑併用之抗腫瘤劑。

[42]一種DNA功能障礙劑與免疫調節劑之組合，其用於腫瘤之治療。

[43]如[42]所記載之組合，其中DNA功能障礙劑係含有三氟尿苷之藥劑、或含有三磷酸脫氧尿苷酶抑制劑及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

[44]如[42]或[43]所記載之組合，其中DNA功能障礙劑係以莫耳比1：0.5含有三氟尿苷及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽之複合劑。

[45]如[42]或[43]所記載之組合，其中DNA功能障礙劑係含有(R)-N-(1-(3-(環戊氧基)苯基)乙基)-3-((2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶

-1(2H)-基)甲氧基)丙烷-1-磺醯胺或其藥學上容許之鹽、及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

[46]如[45]所記載之組合，其中氟化嘧啶系代謝拮抗劑係以莫耳比1：0.4：1含有喃氟啶、吉莫斯特及氧吡啶酸鉀之複合劑或卡培他濱。

[47]如[42]至[46]中任一項所記載之組合，其中免疫調節劑為PD-1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑、CD28通路促效劑或該等之組合。

[48]如[47]所記載之組合，其中PD-1通路拮抗劑為抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗PD-L2抗體或該等之組合。

[49]如[48]所記載之組合，其中抗PD-1抗體為尼魯單抗或帕母單抗，抗PD-L1抗體為阿特朱單抗、杜瓦魯單抗(Durvalumab)或艾貝魯單抗(Avelumab)。

[50]如[47]所記載之組合，其中CTLA-4通路拮抗劑為抗CTLA-4抗體。

[51]如[50]所記載之組合，其中抗CTLA-4抗體為伊匹單抗或曲美母單抗(Tremelimumab)。

[52]如[42]至[44]及[47]至[51]中任一項所記載之組合，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為單獨投予之情形時之推薦用量之50~115%。

[53]如[42]至[44]及[47]至[51]中任一項所記載之組合，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為35~80 mg/m²/天。

[54]如[42]至[53]中任一項所記載之組合，其中成為對象之癌為消化系統癌、肺癌或乳癌。

[55]如[42]至[54]中任一項所記載之組合，其中成為對象之癌為大腸

癌。

[56]一種DNA功能障礙劑，其用於免疫調節劑之抗腫瘤效果之增強。

[57]一種免疫調節劑，其用於DNA功能障礙劑之抗腫瘤效果之增強。

[58]一種DNA功能障礙劑，其用於經投予免疫調節劑之癌症患者之治療。

[59]一種免疫調節劑，其用於經投予DNA功能障礙劑之癌症患者之治療。

[60]一種DNA功能障礙劑，其用以與免疫調節劑併用而用於腫瘤之治療。

[61]一種免疫調節劑，其用以與DNA功能障礙劑併用而用於腫瘤之治療。

[62]一種腫瘤之治療方法，其包含對需要其之對象投予DNA功能障礙劑與免疫調節劑之有效量。

[63]如[62]所記載之方法，其中DNA功能障礙劑係含有三氟尿苷之藥劑、或含有三磷酸脫氧尿苷酶抑制劑及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

[64]如[62]或[63]所記載之方法，其中DNA功能障礙劑係以莫耳比1：0.5含有三氟尿苷及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽之複合劑。

[65]如[62]或[63]所記載之方法，其中DNA功能障礙劑係含有(R)-N-(1-(3-(環戊氧基)苯基)乙基)-3-((2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)甲氧基)丙烷-1-磺醯胺或其藥學上容許之鹽、及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

[66]如[65]所記載之方法，其中氟化嘧啶系代謝拮抗劑係以莫耳比1：0.4：1含有喃氟啶、吉莫斯特及氧吡啶酸鉀之複合劑或卡培他濱。

[67]如[62]至[66]中任一項所記載之方法，其中免疫調節劑為PD-1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑、CD28通路促效劑或該等之組合。

[68]如[67]所記載之方法，其中PD-1通路拮抗劑為抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗PD-L2抗體或該等之組合。

[69]如[68]所記載之方法，其中抗PD-1抗體為尼魯單抗或帕母單抗，抗PD-L1抗體為阿特朱單抗、杜瓦魯單抗(Durvalumab)或艾貝魯單抗(Avelumab)。

[70]如[67]所記載之方法，其中CTLA-4通路拮抗劑為抗CTLA-4抗體。

[71]如[70]所記載之方法，其中抗CTLA-4抗體為伊匹單抗或曲美母單抗(Tremelimumab)。

[72]如[62]至[64]及[67]至[71]中任一項所記載之方法，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為單獨投予之情形時之推薦用量之50~115%。

[73]如[62]至[64]及[67]至[71]中任一項所記載之方法，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為35~80 mg/m²/天。

[74]如[62]至[73]中任一項所記載之方法，其中成為對象之癌為消化系統癌、肺癌或乳癌。

[75]如[62]至[74]中任一項所記載之方法，其中成為對象之癌為大腸癌。

[76]一種抗腫瘤效果之增強方法，其係免疫調節劑之抗腫瘤效果之增強方法，且包含對需要其之對象投予DNA功能障礙劑之有效量。

[77]一種抗腫瘤效果之增強方法，其係DNA功能障礙劑之抗腫瘤效果

之增強方法，且包含對需要其之對象投予免疫調節劑之有效量。

[78]一種癌症患者之治療方法，其係經投予免疫調節劑之癌症患者之治療方法，且包含對需要其之對象投予DNA功能障礙劑之有效量。

[79]一種癌症患者之治療方法，其係經投予DNA功能障礙劑之癌症患者之治療方法，且包含對需要其之對象投予免疫調節劑之有效量。

[80]一種腫瘤治療方法，其係與免疫調節劑併用而治療腫瘤之方法，且包含對需要其之對象投予DNA功能障礙劑之有效量。

[81]一種腫瘤治療方法，其係與DNA功能障礙劑併用而治療腫瘤之方法，且包含對需要其之對象投予免疫調節劑之有效量。

[發明之效果]

根據本發明之抗腫瘤劑，能夠實施抑制副作用之產生並且發揮較高之抗腫瘤效果(尤其是，腫瘤縮小效果、腫瘤增殖延遲效果(延命效果))之癌症治療。進而，使癌症患者長期生存。

【圖式簡單說明】

圖1係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之抗小鼠PD-1抗體單獨投予群之抗腫瘤效果。

圖2係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之抗小鼠PD-1抗體單獨投予群之體重變化。

圖3係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果。

圖4係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之併用FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用投予群之體重變化。

圖5係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗

體之併用效果(對照組)。

圖6係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果(抗小鼠PD-1抗體，0.1 mg/個體/天)。

圖7係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果(FTD-TPI，75 mg/kg/天)。

圖8係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果(FTD-TPI，100 mg/kg/天)。

圖9係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果(FTD-TPI，150 mg/kg/天)。

圖10係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果(抗小鼠PD-1抗體(0.1 mg/個體/天)+FTD-TPI(75 mg/kg/天))。

圖11係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果(抗小鼠PD-1抗體(0.1 mg/個體/天)+FTD-TPI(100 mg/kg/天))。

圖12係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果(抗小鼠PD-1抗體(0.1 mg/個體/天)+FTD-TPI(150 mg/kg/天))。

圖13係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之併用FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用投予群之體重變化。

圖14係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-L1抗體之併用效果。

圖15係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之併用FTD-TPI複合劑與抗小鼠

PD-L1抗體之併用投予群之體重變化。

圖16係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之S-1 + 化合物1與抗小鼠PD-1抗體之併用效果。

圖17係針對小鼠大腸癌(CMT-93)之併用S-1 + 化合物1與抗小鼠PD-1抗體之併用投予群之體重變化。

【實施方式】

本發明係關於一種特徵在於將DNA功能障礙劑(尤其是FTD-TPI複合劑)與免疫調節劑(尤其是抗PD-1抗體)併用投予之抗腫瘤劑、抗腫瘤效果增強劑、套組製劑及該等之劑之用途、腫瘤治療方法、以及抗腫瘤效果增強方法。

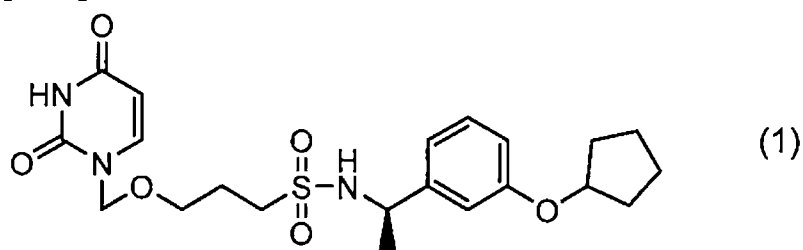
本發明中之所謂DNA功能障礙劑，係指藉由使錯誤之核酸鹼基向腫瘤細胞之DNA中之取入增加而引起DNA之功能障礙從而發揮抗腫瘤效果之藥劑。

作為具體之DNA功能障礙劑，可列舉含有FTD之藥劑、及含有dUTPase抑制劑及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑。

作為本發明中之含有FTD之藥劑，可列舉含有FTD及TPI之複合劑，較佳為以莫耳比1：0.5含有FTD及TPI之複合劑。FTD及TPI分別為公知之化合物，例如能夠按照國際公開第96/30346號說明書中記載之方法合成。又，亦眾所周知有以莫耳比1：0.5含有FTD及TPI之複合劑(非專利文獻1及2)。又，FTD-TPI複合劑於日本及美國已被批准為進行性、復發性結腸直腸癌之治療劑，關於其用法用量，定義為：以FTD計為70 mg/m²/天，1天投予2次，連續經口投予5天之後停藥2天。將此重複進行2次之後停藥14天。將此作為1個療程重複進行投予。

作為本發明之「含有dUTPase抑制劑及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑」中之「dUTPase抑制劑」，只要為具有dUTPase之抑制活性之化合物，則並無特別限制。可較佳地列舉下述式(1)所表示之(R)-N-(1-(3-(環戊氧基)苯基)乙基)-3-((2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)甲氧基)丙烷-1-磺醯胺(以下亦稱為「化合物1」)或其藥學上容許之鹽。化合物1中包含光學異構物，亦包含水合物。

[化1]



化合物1係具有優異之dUTPase抑制活性之公知化合物，例如能夠按照國際公開第2009/147843號說明書中記載之方法進行合成。又，已知化合物1會增強5-FU等氟化嘧啶系代謝拮抗劑之抗腫瘤效果(國際公開第2011/065541號說明書)。

作為本發明之「含有dUTPase抑制劑及氟化嘧啶系代謝拮抗劑之藥劑」中之「氟化嘧啶系代謝拮抗劑」，只要為具有氟化嘧啶結構且於細胞內作為5-FU發揮抗腫瘤效果者，則並無特別限制，包含5-FU、其衍生物及其前驅藥。具體而言，可列舉：以莫耳比1：0.4：1含有5-FU、喃氟啶、喃氟啶、吉莫斯特及氧嘧啶酸鉀之複合劑(以下亦稱為「喃氟啶-吉莫斯特-氧嘧啶酸鉀複合劑」、「S-1」)、以莫耳比1：4含有喃氟啶及尿嘧啶之複合劑(以下亦稱為「喃氟啶-尿嘧啶複合劑」、「UFT」)、卡培他濱、脫氧氟尿苷、5-氟-2'-脫氧尿苷(FdUrd)、卡莫氟等，較佳為5-FU、喃氟啶-吉莫斯特-氧嘧啶酸鉀複合劑、喃氟啶-尿嘧啶複合劑及卡培他濱，更佳為喃氟啶-吉莫斯

特-氧吡啶酸鉀複合劑及卡培他濱，特佳為喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀複合劑。

本發明中之免疫調節劑係具有如下作用者，即，誘導癌症患者之活體內之抗腫瘤免疫應答而控制腫瘤之免疫逃逸。

作為此種物質，可列舉促進協同刺激分子(刺激性之共刺激分子)之功能之物質、或抑制協同抑制分子(抑制性之共刺激分子)之功能之物質。目前，B7家族及CD28家族已被鑑定出多個，於本發明中能夠無特別限定地使用將該等作為標靶之物質。例如，可列舉PD-1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑、CD28通路促效劑、BTLA(B and T lymphocyte attenuator，B及T淋巴細胞弱化因子)通路拮抗劑等。

於本發明中，較佳為PD-1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑、CD28通路促效劑或該等之組合，更佳為PD-1通路拮抗劑或CTLA-4通路拮抗劑，就抑制副作用之觀點而言，進而更佳為PD-1通路拮抗劑。

PD-1通路拮抗劑係阻礙因T細胞上表現之PD-1或作為其配體之PD-L1或PD-L2產生之免疫抑制訊號者，較佳為抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗PD-L2抗體、PD-1細胞外區域、PD-L1細胞外區域、PD-L2細胞外區域、PD-1-Ig(PD-1細胞外區域與Ig之FC區域之融合蛋白)、PD-L1-Ig、PD-L2-Ig，更佳為抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗PD-L2抗體，更佳為抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體。其中，較佳為抗PD-1抗體。

又，CTLA-4通路拮抗劑係阻礙因T細胞上表現之CTLA-4或作為其配體之B7-1(CD80)或B7-2(CD86)產生之免疫抑制訊號者，較佳為抗CTLA-4抗體、CTLA-4細胞外區域、CTLA-4-Ig、抗B7-1/CD80抗體、抗B7-2/CD86

抗體，更佳為抗CTLA-4抗體、CTLA-4-Ig。其中，較佳為抗CTLA-4抗體。

該等抗體可為人源性抗體、小鼠源性抗體、大鼠源性抗體、兔源性抗體、山羊源性抗體、美洲駝源性抗體、雞源性抗體之任一抗體，進而亦可為其等之多株抗體、單株抗體、完全型或者不完全型(例如，F(ab')₂、Fab'、Fab或Fv片段)抗體、嵌合化抗體、人源化抗體或全人類抗體中之任一者。

較佳為人源化抗體或全人類抗體且為單株抗體。

作為本發明中之抗PD-1抗體，具體而言，可列舉尼魯單抗或帕母單抗，較佳為尼魯單抗。

作為本發明中之抗PD-L1抗體，具體而言，可列舉阿特朱單抗、杜瓦魯單抗(Durvalumab)或艾貝魯單抗(Avelumab)，較佳為阿特朱單抗。

作為本發明中之抗CTLA-4抗體，具體而言，可列舉伊匹單抗或曲美母單抗(Tremelimumab)，較佳為伊匹單抗。

作為本發明中之CTLA-4-Ig，具體而言，可列舉阿巴西普(Abatacept)。

該等抗體通常能夠藉由公知之抗體製作方法而製造，例如可藉由上述專利文獻2之方法而製造。

又，作為抗PD-1抗體之尼魯單抗或帕母單抗、作為抗PD-L1抗體之阿特朱單抗、杜瓦魯單抗(Durvalumab)或艾貝魯單抗(Avelumab)、作為抗CTLA-4抗體之伊匹單抗或曲美母單抗(Tremelimumab)、作為CTLA-4-Ig之阿巴西普已在銷售或預定銷售，亦能夠使用其等。

於本發明中，關於DNA功能障礙劑之投予日之每天之投予量，於FTD-TPI複合劑(FTD與TPI之莫耳比為1：0.5)之情形時，就由FTD-TPI複合劑產生之免疫調節劑之抗腫瘤效果之增強作用之觀點而言，較佳為單獨投予FTD-TPI複合劑之情形時之推薦用量之50～115%，更佳為50～

100%，更佳為67～100%，特佳為100%。具體而言，對人單獨投予FTD-TPI複合劑之情形時之推薦用量如上所述為於日本已獲得批准之投予量、即以FTD計為70 mg/m²/天，因此，本發明中之FTD-TPI複合劑之投予日之每天之投予量，以FTD計較佳為35～80 mg/m²/天，更佳為35～70 mg/m²/天，更佳為50～70 mg/m²/天，特佳為70 mg/m²/天。

又，於DNA功能障礙劑為含有化合物1或其藥學上容許之鹽及喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀複合劑之藥劑之情形時，化合物1之投予日之每天之投予量較佳為12～1200 mg/m²/天，更佳為120～600 mg/m²/天，特佳為240～480 mg/m²/天。又，於對每患者個體規定化合物1之投予日之每天之投予量之情形時，較佳為20～2000 mg/個體/天，更佳為200～1000 mg/個體/天，特佳為400～800 mg/個體/天。

又，喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀複合劑之投予日之每天之投予量，以喃氟啶量計較佳為10～200 mg/m²/天，更佳為20～80 mg/m²/天，特佳為40～72 mg/m²/天。

又，於DNA功能障礙劑為含有化合物1或其藥學上容許之鹽及卡培他濱之藥劑之情形時，化合物1之投予日之每天之投予量較佳為12～3000 mg/m²/天，更佳為240～1200 mg/m²/天，特佳為480～720 mg/m²/天。又，於對每患者個體規定化合物1之投予日之每天之投予量之情形時，較佳為20～5000 mg/個體/天，更佳為400～2000 mg/個體/天，特佳為800～1200 mg/個體/天。

又，卡培他濱之投予日之每天之投予量較佳為200～3000 mg/m²/天，更佳為480～1400 mg/m²/天，特佳為600～900 mg/m²/天。

再者，此處對患者之投予量能夠根據由患者之身高及體重算出之體表

面積(BSA)來決定。作為體表面積之計算方法，根據患者之種族、性別、健康狀態、症狀等適當使用慣用之方法，例如可列舉如下述1~6之計算式，較佳為下述1或2(a)。

1. Mosteller公式(參照N Engl J Med 1987 Oct 22; 317(17): 1098 (letter))

$$BSA(m^2) = ([\text{身高(cm)} \times \text{體重(kg)}] / 3600)^{1/2}$$

2. DuBois與DuBois公式(參照Arch Int Med 1916 17: 863-71; J Clin Anesth. 1992; 4(1): 4-10)

$$(a) BSA(m^2) = 0.20247 \times \text{身高(m)}^{0.725} \times \text{體重(kg)}^{0.425}$$

$$(b) BSA(m^2) = 0.007184 \times \text{身高(cm)}^{0.725} \times \text{體重(kg)}^{0.425}$$

3. Haycock公式(參照The Journal of Pediatrics 1978 93: 1: 62-66)

$$BSA(m^2) = 0.024265 \times \text{身高(cm)}^{0.3964} \times \text{體重(kg)}^{0.5378}$$

4. Gehan與George公式(參照Cancer Chemother Rep 1970 54: 225-35)

$$BSA(m^2) = 0.0235 \times \text{身高(cm)}^{0.42246} \times \text{體重(kg)}^{0.51456}$$

5. Boyd公式(參照Minneapolis: university of Minnesota Press, 1935)

$$BSA(m^2) = 0.0003207 \times \text{身高(cm)}^{0.3} \times \text{體重(grams)}^{(0.7285 - (0.0188 \times \text{LOG(grams)})}$$

6. 藤本公式(參照Nihon Eiseigaku Zasshi, 1968 23(5): 443-450)

$$BSA(m^2) = 0.008883 \times \text{身高(cm)}^{0.663} \times \text{體重(kg)}^{0.444}$$

例如，於使用上述1之計算式對身高175 cm、體重70 kg之癌症患者之體表面積進行計算之情形時，算出體表面積為 $([175(\text{cm}) \times 70(\text{kg})] / 3600)^{1/2} = 1.84(m^2)$ 。於對該患者將投予量設為 $60 \text{ mg}/m^2/\text{天}$ 之情形時，成為 $1.84 \times 60 = 111 \text{ mg}$ ，而將1天合計投予量設定為約110 mg。

於本發明中，作為免疫調節劑之投予日之每天之投予量，就由DNA功

能障礙劑所產生之免疫調節劑之抗腫瘤效果之增強作用之觀點而言，較佳為單獨投予免疫調節劑之情形時之推薦用量之50~100%，更佳為100%。

具體而言，單獨投予尼魯單抗之情形時之推薦用量為於日本獲得批准之投予量即1次2 mg/kg(體重)，因此，本發明中之尼魯單抗之投予日之每天之投予量較佳為1次1~2 mg/kg(體重)，更佳為1次2 mg/kg(體重)。

單獨投予阿特朱單抗之情形時之推薦用量為於美國獲得批准之投予量即1次1200 mg，因此，本發明中之阿特朱單抗之投予日之每天之投予量較佳為1次600~1200 mg，更佳為1次1200 mg。

再者，本發明中所謂「推薦用量」，係指由臨床試驗等決定之於不會使嚴重之副作用產生而能夠安全使用之範圍內帶來最大治療效果之投予量，具體而言，可列舉由日本獨立行政法人醫藥品醫療設備綜合機構(PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)、美國食品醫藥品管理局(FDA, Food and Drug Administration)、歐州藥品管理局(EMA, European Medicines Agency)等公共機關或團體所批准、推薦、勸告且記載於隨附文件、藥品情報、治療準則等之投予量，較佳為被PMDA、FDA或EMA之任一之公共機關所批准之投予量。

本發明之抗腫瘤劑之投予排程能夠根據癌症種類或病期等進行適當選擇。

於FTD-TPI複合劑之情形時，較佳為將連續投予5天及停藥2天重複進行2次之後停藥2週之投予排程、或將連續投予5天及停藥9天重複進行2次之投予排程。

於化合物1或其藥學上容許之鹽、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀複合劑及卡培他濱之情形時，較佳為將投予1~4週及停藥1~2週重複進行之投予排

程，更佳為將投予2~3週及停藥1週重複進行之投予排程，特佳為將投予2週及停藥1週重複進行之投予排程。

於尼魯單抗或阿特朱單抗之情形時，較佳為每隔3週進行投予之投予排程。

本發明之抗腫瘤劑之1天之投予次數能夠根據癌症種類或病期等進行適當選擇。

較佳為於FTD-TPI複合劑之情形時，為1天2次；於化合物1或其藥學上容許之鹽、喃氟啶-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀複合劑及卡培他濱之情形時，為1天2次；於尼魯單抗或阿特朱單抗之情形時，為1天1次。

本發明之DNA功能障礙劑與免疫調節劑之投予順序能夠根據癌症種類或病期等進行適當選擇，可先投予其中任一者，亦可同時進行投予。

作為成為本發明之抗腫瘤劑之對象之癌，具體而言，可列舉：頭頸癌、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臟癌、膽道癌(膽囊、膽管癌等)、胰腺癌、小腸癌、大腸癌(結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌)、乳癌、卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、皮膚癌等。再者，此處，癌不僅包含原發病灶，亦包含轉移至其他器官(肝臟等)之癌。其中，就抗腫瘤效果及副作用之觀點而言，較佳為頭頸癌、消化系統癌、肺癌、乳癌、腎癌、皮膚癌，更佳為消化系統癌、肺癌或乳癌，更佳為大腸癌、胃癌或肺癌，特佳為大腸癌。又，本發明之抗腫瘤劑可為用於以外科方式摘除腫瘤後為了防止其復發而進行之術後輔助化學療法者，亦可為用於以外科方式摘除腫瘤而事前進行之術前輔助化學療法。

於各有效成分之投予方法或投予排程不同而無法將DNA功能障礙劑

與免疫調節劑之全部有效成分彙總於一個劑型以製劑化之情形時，本發明之抗腫瘤劑較佳為將各有效成分分為複數個劑型以製劑化。即，於FTD-TPI複合劑、喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀複合劑之情形時較佳為作為複合劑而製劑化，化合物1或其藥學上容許之鹽、卡培他濱、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體作為單劑而製劑化。

又，只要按照本發明之投予量投予各有效成分，則可彙總於適合將各製劑併用投予之1個封裝而製造銷售，又，亦可將各製劑分為個別之封裝而製造銷售。

作為本發明之抗腫瘤劑之投予形態，並無特別限制，能夠根據治療目的而適當選擇，具體而言，可例示經口劑(錠劑、包衣錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、液劑等)、注射劑、栓劑、貼附劑、軟膏劑等。於FTD-TPI複合劑、化合物1或其藥學上容許之鹽、喃氟啉-吉莫斯特-氧吡啶酸鉀複合劑、卡培他濱之情形時，較佳為經口劑。於抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體之情形時，可列舉上述投予形態，較佳為注射劑。

關於本發明之抗腫瘤劑，無論DNA功能障礙劑抑或免疫調節劑，均能夠根據其投予形態，使用藥學上容許之載體，並藉由通常公知之方法而製備。作為該載體，可例示通常之藥劑中所通用之各種載體，例如賦形劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、稀釋劑、溶解輔助劑、懸浮劑、等張劑、pH值調整劑、緩衝劑、穩定劑、著色劑、矯味劑、矯臭劑等。

又，本發明係關於一種用以增強免疫調節劑對癌症患者之抗腫瘤效果之包含DNA功能障礙劑的抗腫瘤效果增強劑。該抗腫瘤效果增強劑具有上述抗腫瘤劑之製劑形態。

又，本發明係關於一種用以增強DNA功能障礙劑對癌症患者之抗腫瘤

效果之包含免疫調節劑的抗腫瘤效果增強劑。該抗腫瘤效果增強劑具有上述抗腫瘤劑之製劑形態。

又，本發明係關於一種用以治療經投予免疫調節劑之癌症患者之包含DNA功能障礙劑的抗腫瘤劑。該抗腫瘤劑具有上述製劑形態。

又，本發明係關於一種用以治療經投予DNA功能障礙劑之癌症患者之包含免疫調節劑之抗腫瘤劑。該抗腫瘤劑具有上述製劑形態。

「治療」包含以外科方式摘除腫瘤後為了防止復發而進行之術後輔助化學療法、為了以外科方式摘除腫瘤而事前進行之術前輔助化學療法。

又，本發明係關於一種包含DNA功能障礙劑之抗腫瘤劑，其特徵在於：與針對癌症患者之免疫調節劑併用。該抗腫瘤劑具有上述製劑形態。

又，本發明係關於一種包含免疫調節劑之抗腫瘤劑，其特徵在於：與針對癌症患者之DNA功能障礙劑併用。該抗腫瘤劑具有上述製劑形態。

又，本發明係關於一種套組製劑，其包括：包含DNA功能障礙劑之抗腫瘤劑、及記載有對癌症患者併用投予DNA功能障礙劑與免疫調節劑之使用說明書。此處，所謂「使用說明書」，只要為記載有上述投予量者即可，不侷限於有無法律上之約束力，較佳為推薦有上述投予量者。具體而言，可例示隨附文件、說明書等。又，所謂包含使用說明書之套組製劑，可為於套組製劑之包裝上印刷、隨附有使用說明書者，亦可為使用說明書與抗腫瘤劑一同封入套組製劑之包裝中者。

[實施例]

其次，列舉實施例及參考例進而詳細地說明本發明，但本發明並不受該等實施例之任何限定，於該領域具有通常之知識者能夠於本發明之技術思想內進行眾多變化。

參考例1

將人大腸癌株(KM20C)之培養細胞(1×10^7 cells/小鼠)移植至年齡為5~6週之BALB/cA Jcl-nu小鼠之腹腔內。以各群之平均體重成為均等之方式分配小鼠，並將實施分群(n=10)之日設為第0天(Day 0)。

FTD-TPI複合劑(FTD與TPI之莫耳比為1:0.5之混合物，以下相同)係以FTD成為75、100、150、300及450 mg/kg/天之方式製備。藥劑之投予係自第3天(Day 3)開始，FTD-TPI複合劑係以連續經口投予5天、停藥2天之方式進行6週。

作為抗腫瘤效果之指標，對各群之小鼠之生存數量進行確認，並對各群之生存時間、延命率進行比較。延命率(ILS, Increased Life Span)係以下述方式進行計算。

[數1]

$$ILS(\%) = [\{ (投予群之平均生存時間) / (無處理群之平均生存時間) \} - 1] \times 100$$

將結果示於表1。

[表1]

| 群 | 用量(以FTD換算, mg/kg/天) | 平均生存時間(天) 平均值±SD | ILS (%) |
|------------|---------------------|---------------------|---------|
| 無處理 | - | 40.0±4.3 | - |
| FTD-TPI複合劑 | 75 | 50.0±9.1 | 25.0 |
| FTD-TPI複合劑 | 100 | 75.8±42.6 | 89.5 |
| FTD-TPI複合劑 | 150 | 125.7±64.8 | 214.3 |
| FTD-TPI複合劑 | 300 | 75.6±17.5 | 89.0 |
| FTD-TPI複合劑 | 450 | 54.1±18.3 | 35.3 |

如表1所記載，FTD-TPI複合劑於以FTD量計為75~450 mg/kg/天之全部之群中均確認出生存時間之延長效果，其中150 mg/kg/天之群中生存

時間最長，因此，對小鼠之FTD-TPI複合劑之推薦投予量(RD，Recommended Dose)係以FTD計為150 mg/kg/天。即，可見FTD-TPI複合劑以至少RD之50%~300%之投予量發揮生存時間之延長效果。

另一方面，已知人之單獨投予FTD-TPI複合劑之情形時之RD係以FTD計為70 mg/m²/天。因此，關於FTD-TPI複合劑之以FTD計之投予量，小鼠之150 mg/kg/天相當於人之70 mg/m²/天。

參考例2

將小鼠大腸癌株(CMT-93)移植至出生後5~6週之C57BL/6小鼠之右側胸部。於腫瘤移植後測定腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出腫瘤體積(TV，tumor volume)後，以各群之平均TV成為均等之方式將小鼠分配至各群，並將實施分群(n=6)之日設為第0天。

抗小鼠PD-1抗體(選殖號RMP1-14，BioXCell公司，以下相同)係以成為對小鼠報告有抗腫瘤效果之用量即0.1 mg/個體/天之方式製備(Clin Cancer Res.2013 Oct 15; 19(20): 5626-35.)。抗小鼠PD-1抗體係於第1天、第5天及第9天投予至腹腔內。

作為抗腫瘤效果之指標，算出各群中第0、4、8、11、15、18、22、25、28天時之TV，並根據下述式求出相對於第0天之相對腫瘤體積(RTV，relative tumor volume)，與無處理群(對照組)之RTV進行比較。

[數2]

$$TV(\text{mm}^3) = (\text{長徑} \times \text{短徑}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{第28天之TV}) / (\text{第0天之TV})$$

就各測定日對上述RTV進行繪圖，並對無處理群及抗小鼠PD-1抗體單獨投予群之RTV之經日推移進行比較，將所得之結果示於圖1。

又，第28天之基於RTV值之腫瘤增殖抑制比率(TGI, Tumor growth inhibition rate)係根據下述式而算出。

[數3]

$$\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{處理群之平均RTV值}) / (\text{無處理群之平均RTV值})] \times 100$$

關於以單劑之效果之評價判定，於單獨投予群之平均RTV值統計學顯著(封閉檢驗程序(Closed testing procedure)，交比檢驗(Intersection-Union Test)， $p < 0.01$)小於無處理群(對照組)之平均RTV值之情形時，判定為具有增強效果。

將結果示於表2。

[表2]

| 藥劑 | 投予量 | 處理 | TV ^{a)} (mm ³ , 平均值±SD) | RTV ^{b)} (平均值±SD) | TGI ^{c)} (%) |
|-----------|-------------|---------------|--|-------------------------------|--------------------------|
| 對照組 | - | 第1~14天, p.o. | 574.76±102.51 | 7.85±1.68 | - |
| 抗小鼠PD-1抗體 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 78.16±12.55 | 1.07±0.21 ** | 86.4 |

** : Aspin-Welch-t檢驗 $p < 0.01$ ，相較於對照組

a) : 第28天之腫瘤體積(TV)係根據以下公式而算出：TV = (長徑)×(短徑)×(短徑)/2

b) : 第28天之相對腫瘤體積(RTV)係第28天之TV與第0天之TV之比，根據以下公式而算出：RTV = (第28天之TV)/(第0天之TV)

c) : 基於RTV之第28天之腫瘤增殖抑制比率(TGI)係根據以下公式而算出：

$$\text{TGI}(\%) = [(\text{對照組之平均RTV}) - (\text{處理組之平均RTV})] / (\text{對照組之平均RTV}) \times 100$$

SD : 標準差

對照組被投予FTD-TPI賦型劑

另一方面，作為表示因藥劑投予引起之全身性毒性之指標，使用體重變化率(BWC, Body Weight Change)。BWC係按照以下之式算出，將平均BWC值示於圖2及表3。

[數4]

$$\text{BWC}(\%) = ((\text{第28天之小鼠體重}) - (\text{第0天之小鼠體重})) / (\text{第0天之小鼠體重}) \times 100$$

[表3]

| 藥劑 | 用量 | 處理 | 動物隻數 | 死亡隻數 | BWC ^{a)} (%, 平均值±SD) |
|-----------|-------------|---------------|------|------|----------------------------------|
| 對照組 | - | 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 16.87±3.73 |
| 抗小鼠PD-1抗體 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 6 | 0 | 11.88±2.07 |

**：Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01，相較於對照組

a)：第28天之體重變化(BWC, %；平均值±SD)係根據以下公式而算出：

$BWC(\%) = [(第28天之體重) - (第0天之體重)] / (第0天之體重) \times 100$

SD：標準差

對照組被投予FTD-TPI賦型劑

如圖1、圖2、表2及表3所示，於抗小鼠PD-1抗體為0.1 mg/個體/天時，表現出統計上顯著之抗腫瘤效果。又，於抗小鼠PD-1抗體單獨投予群中未見超過-20%之嚴重之體重減少，而為能夠容許之副作用。

實施例1 FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用

將小鼠大腸癌株(CMT-93)移植至出生後5~6週之C57BL/6小鼠之右側胸部。於腫瘤移植後測定腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出腫瘤體積(TV)後，以各群之平均TV成為均等之方式將小鼠分配至各群，並將實施分群(n=6)之日設為第0天。

FTD-TPI複合劑係以FTD之投予量計成為150 mg/kg/天之方式製備。抗小鼠PD-1抗體係以成為0.1 mg/個體/天之方式製備。FTD-TPI複合劑於第1~14天連續經口投予，抗小鼠PD-1抗體於第1天、第5天及第9天投予至腹腔內。

作為抗腫瘤效果之指標，算出各群之第0、4、7、11、15、18、22、26、28天之TV，由上述式求出相對於第0天之相對腫瘤體積(RTV)，與無處理群(對照組)之RTV進行比較。

就各測定日對上述RTV進行繪圖，並對無處理群、FTD-TPI複合劑投予群、抗小鼠PD-1抗體單獨投予群及FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之

併用投予群之經日推移進行比較，將所得之結果示於圖3。

又，算出第28天之基於RTV值之腫瘤增殖抑制比率(TGI)。

於併用投予群之平均RTV值統計學顯著(封閉檢驗過程，交比檢驗， $p < 0.01$)小於各單獨投予群之平均RTV值之情形時，判定具有增強效果。

將結果示於表4。

[表4]

| 藥劑 | 用量 | 處理 | 動物 隻數 | 死亡 隻數 | TV ^{a)} (mm ³ ，平均值 ±SD) | RTV ^{b)} (平均值 ±SD) | TGI ^{c)} (%) |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------|----------|---|--------------------------------|--------------------------|
| 對照組 | - | 第1~14天，p.o. | 6 | 0 | 598.94±84.67 | 5.05±0.49 | - |
| 抗小鼠PD-1抗體 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、5、9天，i.p. | 6 | 0 | 77.85±12.73 | 0.68±0.11** | 86.5 |
| FTD-TPI | 150 mg/kg/天 | 第1~14天，p.o. | 6 | 0 | 283.48±72.79 | 2.45±0.60** | 51.5 |
| 抗小鼠PD-1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天 +150 mg/kg/天 | 第1、5、9天，i.p.+ 第1~14天，p.o. | 6 | 0 | 9.87±2.98 | 0.09±0.03***##\$\$ | 98.2 |

**：Aspin-Welch-t檢驗 $p < 0.01$ ，相較於對照組

##：Aspin-Welch-t檢驗 $p < 0.01$ ，相較於抗小鼠PD-1群

\$\$：Aspin-Welch-t檢驗 $p < 0.01$ ，相較於FTD-TPI群

a)：第28天之腫瘤體積(TV)係根據以下公式而算出： $TV = (\text{長徑}) \times (\text{短徑}) \times (\text{短徑}) / 2$

b)：第28天之相對腫瘤體積(RTV)係第28天之TV與第0天之TV之比，根據以下公式而算出： $RTV = (\text{第28天之TV}) / (\text{第0天之TV})$

c)：第28天之基於RTV之腫瘤增殖抑制比率(TGI)係根據以下公式而算出：

$TGI(\%) = [(\text{對照組之平均RTV}) - (\text{處理組之平均RTV})] / (\text{對照組之平均RTV}) \times 100$

SD：標準差

對照組被投予FTD-TPI賦型劑

另一方面，作為表示因藥劑投予引起之全身性毒性之指標，算出體重變化率(BWC)，將平均BWC值表示於表5，將其經日變化示於圖4。

[表5]

| 藥劑 | 用量 | 處理 | 動物 隻數 | 死亡 隻數 | BWC ^{a)} |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|----------|----------|-------------------|
| | | | | | (%, 平均值±SD) |
| 對照組 | - | 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 10.79±2.73 |
| 抗小鼠PD-1抗體 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 6 | 0 | 11.46±3.12 |
| FTD-TPI | 150 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 12.70±4.84 |
| 抗小鼠PD-1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天+150 mg/kg/天 | 第1、5、9天, i.p.+第1~ 14天, p.o. | 6 | 0 | 10.48±4.64 |

**：Aspin-Welch-t檢驗 $p < 0.01$ ，相較於對照組

a)：第28天之體重變化(BWC, %；平均值±SD)係根據以下公式而算出：

$BWC(\%) = [(第28天之體重) - (第0天之體重)] / (第0天之體重) \times 100$

SD：標準差

對照組被投予FTD-TPI賦型劑

如圖3、圖4、表4及表5所示，藉由FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用，確認出統計上顯著之明顯增強之抗腫瘤效果。

又，於假設兩藥劑之併用效果為累加性之情形時所預測之併用時之TGI為93.4%，相對於此，確認出實際上為98.2%之更優異之抗腫瘤效果，因此，示出FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果為協同性。

又，於FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體併用投予群中未見超過-20%之嚴重之體重減少，而為能夠容許之副作用。

實施例2 FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用

根據實施例1，對移植有小鼠大腸癌株(CMT-93)之小鼠投予FTD-TPI複合劑75、100、150 mg/kg/天(以FTD計)、抗小鼠PD-1抗體0.1 mg/個體/天，並測定抗腫瘤效果及體重減少。將結果表示於圖5~13、表6及表7。

[表6]

| 藥劑 | 用量 | 處理 | 動物 隻數 | 死亡 隻數 | TV ^{a)} (mm ³ , 平均值±SD) | RTV ^{b)} (平均值 ±SD) | TGI ^{c)} (%) |
|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------|----------|--|--------------------------------|--------------------------|
| 對照組 | - | 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 705.23±63.01 | 6.35±0.61 | . |
| 抗小鼠PD-1抗體 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 5 | 0 | 129.19±51.89 | 1.16±0.38** | 81.7 |
| FTD-TPI | 75 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 469.25±92.63 | 4.23±0.61** | 33.4 |
| FTD-TPI | 100 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 374.77±43.77 | 3.42±0.24** | 46.1 |
| FTD-TPI | 150 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 282.79±53.79 | 2.57±0.35** | 59.5 |
| 抗小鼠PD-1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天 +75 mg/kg/天 | 第1、5、9天, i.p.+ 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 56.04±12.67 | 0.52±0.14***\$ | 91.8 |
| 抗小鼠PD-1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天 +100 mg/kg/天 | 第1、5、9天, i.p.+ 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 29.18±10.77 | 0.27±0.09***\$\$ | 95.7 |
| 抗小鼠PD-1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天 +150 mg/kg/天 | 第1、5、9天, i.p.+ 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 11,08±2.39 | 0.10±0.02***\$\$ | 98.4 |

** : Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01, 相較於對照組

: Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01, 相較於抗小鼠PD-1單克隆抗體群

\$、\$\$: Aspin-Welch-t檢驗 p<0.05、p<0.01, 相較於FTD-TPI群

a) : 第28天之腫瘤體積(TV)係根據以下公式而算出: $TV = (\text{長徑}) \times (\text{短徑}) \times (\text{短徑}) / 2$

b) : 第28天之相對腫瘤體積(RTV)係第28天之TV與第0天之TV之比, 根據以下公式而算出:
 $RTV = (\text{第28天之TV}) / (\text{第0天之TV})$

c) : 第28天之基於RTV之腫瘤增殖抑制比率(TGI)係根據以下公式而算出:

$TGI(\%) = [(\text{對照組之平均RTV}) - (\text{處理組之平均RTV})] / (\text{對照組之平均RTV}) \times 100$

SD : 標準差

對照組被投予FTD-TPI賦型劑

[表7]

| 藥劑 | 用量 | 處理 | 動物隻 數 | 死亡隻 數 | BWC ^{a)} (%, 平均值±SD) |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|----------|----------|----------------------------------|
| 對照組 | - | 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 13.89±2.25 |
| 抗小鼠PD-1抗體 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 5 | 0 | 15.23±3.16 |
| FTD-TPI | 75 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 13.51±2.52 |
| FTD-TPI | 100 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 13.40±1.94 |
| FTD-TPI | 150 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 5 | 0 | 11.51±1.55 |
| 抗小鼠PD-1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天+75 mg/kg/天 | 第1、5、9天, i.p.+第1 ~14天, p.o. | 5 | 0 | 12.00±1.83 |
| 抗小鼠PD-1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天+100 mg/kg/天 | 第1、5、9天, i.p.+第1 ~14天, p.o. | 5 | 0 | 10.71±1.73 |
| 抗小鼠PD-1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天+150 mg/kg/天 | 第1、5、9天, i.p.+第1 ~14天, p.o. | 5 | 0 | 10.40±2.34 |

** : Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01, 相較於對照組

a) : 第28天之體重變化(BWC, %; 平均值±SD)係根據以下公式而算出:

$BWC(\%) = [(\text{第28天之體重}) - (\text{第0天之體重})] / (\text{第0天之體重}) \times 100$

SD : 標準差

對照組被投予FTD-TPI賦型劑

如圖5~13、表6及表7所示, 於全部FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗

體之併用群中確認出統計上顯著之明顯增強之抗腫瘤效果。

又，於假設兩藥劑之併用效果為累加性之情形時所預測之併用投予時之TGI於以FTD計為75、100、150 mg/kg/天之群中分別為87.8%、90.1%、92.6%，相對於此，確認實際上為91.8%、95.7%、98.4%之更優異之抗腫瘤效果，因此，表示FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-1抗體之併用效果為協同性。

又，於全部之併用投予群中均未見超過-20%之嚴重之體重減少，而為能夠容許之副作用。

又，即便將FTD量設為一半之量，亦能夠使PD-1抗體之抗腫瘤效果顯著增強，此為出乎預料之結果。

又，於FTD為150 mg/kg/天之併用群中能夠確認5隻中4隻之腫瘤消失。此係證實併用時之抗腫瘤效果非常高者。

實施例3 FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-L1抗體之併用

根據實施例1，對移植有小鼠大腸癌株(CMT-93)之小鼠，投予FTD-TPI複合劑150 mg/kg/天(以FTD計)、抗小鼠PD-L1抗體(選殖號10F.9G2，BioXCell公司，以下相同)0.1、0.2 mg/個體/天，並測定抗腫瘤效果及體重減少。將結果示於圖14~15、表8及表9。

[表8]

| 藥劑 | 用量 | 處理 | 動物 隻數 | 死亡 隻數 | TV ^{a)} (mm ³ , 平均值 ±SD) | RTV ^{b)} (平均值 ±SD) | TGI ^{c)} (%) |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------|----------|--|--------------------------------|--------------------------|
| 對照組 | - | 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 759.19±134.59 | 7.58±1.51 | - |
| 抗小鼠PD-L1抗體0.1 mg/個體/天 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 6 | 0 | 409.24±113.84 | 4.05±0.95** | 46.6 |
| 抗小鼠PD-L1抗體0.2 mg/個體/天 | 0.2 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 6 | 0 | 32173±83.63 | 3.24±0.98** | 57.3 |
| FTD-TPI 150 mg/kg/天 | 150 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 357.40±66.72 | 3.59±0.84** | 52.6 |
| 抗小鼠PD-L1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天 +150 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p.+ 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 54.37±36.25 | 0.53±0.32**##\$\$ | 93.0 |
| 抗小鼠PD-L1抗體 +FTD-TPI | 0.2 mg/個體/天 +150 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p.+ 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 51.90±49.81 | 0.49±0.46**##\$\$ | 93.5 |

** : Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01, 相較於對照組

: Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01, 相較於抗小鼠PD-1單克隆抗體群

\$\$: Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01, 相較於FTD-TPI群

a) : 第28天之腫瘤體積(TV)係根據以下公式而算出: $TV = (\text{長徑}) \times (\text{短徑}) \times (\text{短徑}) / 2$

b) : 第28天之相對腫瘤體積(RTV)係第28天之TV與第0天之TV之比, 根據以下公式而算出:
 $RTV = (\text{第28天之TV}) / (\text{第0天之TV})$

c) : 第28天之基於RTV之腫瘤增殖抑制比率(TGI)係根據以下公式而算出:
 $TGI(\%) = [(\text{對照組之平均RTV}) - (\text{處理組之平均RTV})] / (\text{對照組之平均RTV}) \times 100$

SD : 標準差

對照組被投予FTD-TPI賦型劑

[表9]

| 藥劑 | 用量 | 處理 | 動物 隻數 | 死亡 隻數 | BWC ^{a)} (%, 平均值 ±SD) |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------|----------|--------------------------------------|
| 對照組 | - | 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 15.85±5.72 |
| 抗小鼠PD-L1抗體0.1 mg/個體/天 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 6 | 0 | 16.31±2.47 |
| 抗小鼠PD-L1抗體0.2 mg/個體/天 | 0.2 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p. | 6 | 0 | 12.16±3.94 |
| FTD-TPI 150 mg/kg/天 | 150 mg/kg/天 | 第1~14天, p.o. | 6 | 0 | 8.56±1.88 |
| 抗小鼠PD-L1抗體 +FTD-TPI | 0.1 mg/個體/天+150 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p.+第1 ~14天, p.o. | 6 | 0 | 5.52±6.42 |
| 抗小鼠PD-L1抗體 +FTD-TPI | 0.2 mg/個體/天+150 mg/個體/天 | 第1、5、9天, i.p.+第1 ~14天, p.o. | 6 | 0 | 7.82±1.55 |

** : Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01, 相較於對照組

a) : 第28天之體重變化(BWC, %; 平均值±SD)係根據以下公式而算出:
 $BWC(\%) = [(\text{第28天之體重}) - (\text{第0天之體重})] / (\text{第0天之體重}) \times 100$

SD : 標準差

對照組被投予FTD-TPI賦型劑

如圖 14 ~ 15、表 8 及表 9 所示, 於全部之 FTD-TPI 複合劑與抗小鼠

PD-L1抗體之併用群中確認出統計上顯著之明顯增強之抗腫瘤效果。

又，於假設兩藥劑之併用效果為累加性之情形時所預測之併用投予時之TGI於抗小鼠PD-L1抗體為0.1、0.2 mg/個體/天之群中分別為74.7%、79.8%，相對於此，確認實際上為93.0%、93.5%之更優異之抗腫瘤效果，因此，表示FTD-TPI複合劑與抗小鼠PD-L1抗體之併用效果為協同性。

又，於全部併用投予群中均未見超過-20%之嚴重之體重減少，而為能夠容許之副作用。

實施例4 S-1 + 化合物1與抗小鼠PD-1抗體之併用

將小鼠大腸癌株(CMT-93)移植至出生後5~6週之C57BL/6NJc1小鼠之右側胸部。於腫瘤移植後測定腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出腫瘤體積(TV)後，以各群之平均TV成為均等之方式將小鼠分配至各群，並將實施分群(n=8)之日設為第0天。

使喃氟啶-吉莫斯特-氧吡酸鉀複合劑(「S-1」、喃氟啶：吉莫斯特：氧吡酸=1：0.4：1(莫耳比)，以下相同)及化合物1((R)-N-(1-(3-(環戊氧基)苯基)乙基)-3-((2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)甲氧基)丙烷-1-磺醯胺)懸浮於0.5%羥丙基甲基纖維素水溶液中。S-1投予量係設定為6.9 mg/kg/天(喃氟啶量)(Anticancer Res. 32: 2807-2812 (2012))、化合物1係設為推測為能夠對小鼠投予之最高用量之2400 mg/kg/天。抗小鼠PD-1抗體係以成為0.1 mg/個體/天之方式製備。

自分群之次日，以1天投予1次合計投予28天之方式對受檢動物連續經口投予S-1及S-1與化合物1之混合投予液，抗小鼠PD-1抗體於第1、8、15及22天投予至腹腔內。又，對照組群係以1天投予1次合計投予28天之方式連續經口投予0.5%羥丙基甲基纖維素水溶液。

作為抗腫瘤效果之指標，算出各群之TV，並根據下述式求出相對於第0天之相對腫瘤體積(RTV，relative tumor volume)，根據藥劑投予群與無處理群(對照組)之RTV之平均值，由下述式算出處理組/對照組(T/C，%)，並對抗腫瘤效果進行評價。

[數5]

$$TV(\text{mm}^3) = (\text{長徑} \times \text{短徑}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{第29天之TV}) / (\text{第0天之TV})$$

$$T/C(\%) = (\text{藥劑投予群之第29天之平均RTV}) / (\text{無處理群之第29天之平均RTV}) \times 100$$

就各測定日對上述RTV進行繪圖，對各投予群之經日推移進行比較，將所得之結果示於圖16及表10。

[表10]

| 藥劑 | 用量 (mg/kg/天) | 處理 | TV ^{a)} (mm ³ ，平均值 ±SD) | RTV ^{b)} (平均值 ±SD) | T/C ^{c)} (%) |
|------------------------|---|--|---|--------------------------------|--------------------------|
| 對照組(0.5 w/v% HPMC) | - | 第1~28天，p.o.，q.d. | 396.60±49.08 | 3.51±0.54 | 100.0 |
| S-1 | 6.9 mg/kg/天 | 第1~28天，p.o.，q.d. | 181.26±63.27 | 1.60±0.56*** | 45.6 |
| 抗小鼠PD-1抗體 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、8、15、22天，i.p. | 106.03±61.93 | 0.93±0.54*** | 26.5 |
| S-1/化合物1 | 6.9 mg/kg/天/2400 mg/kg/天 | 第1~28天，p.o.，q.d./ 第1~28天，p.o.，q.d. | 171.99±102.15 | 1.50±0.86*** | 42.7 |
| S-1/抗小鼠PD-1抗體 | 6.9 mg/kg/天/0.1 mg/個體/天 | 第1~28天，p.o.，q.d./ 第1、8、15、22天，i.p. | 107.95±94.43 | 0.93±0.78*** | 26.5 |
| S-1/化合物1 /抗小鼠PD-1抗體 | 6.9 mg/kg/天/2400 mg/kg/天/0.1 mg/ 個體/天 | 第1~28天，p.o.，q.d./ 第1~28天，p.o.，q.d./ 第1、8、15、22天，i.p. | 38.53±30.71 | 0.34±0.27***## | 9.7 |

***：Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01，相較於對照組

#：Aspin-Welch-t檢驗 p<0.05，相較於抗小鼠PD1抗體群

##：Aspin-Welch-t檢驗 p<0.01，相較於S-1/化合物1群

a)：第29天之腫瘤體積(TV)係根據以下公式而算出：TV=(長徑)×(短徑)×(短徑)/2

b)：第29天之相對腫瘤體積(RTV)係第29天之TV與第0天之TV之比，根據以下公式而算出：

$$RTV = (\text{第29天之TV}) / (\text{第0天之TV})$$

c)：第29天之基於RTV之處理組/對照組(T/C)係根據以下公式而算出：

$$T/C(\%) = (\text{投藥組之平均RTV}) / (\text{對照組之平均RTV}) \times 100$$

SD：標準差

作為表示因藥劑投予引起之全身性毒性之指標，使用體重變化率 (BWC, Body Weight Change)。BWC係按照以下之式算出，將平均BWC值表示於圖17及表11。

[數6]

$$\text{BWC}(\%) = \left(\frac{(\text{第29天之小鼠體重}) - (\text{第0天之小鼠體重})}{(\text{第0天之小鼠體重})} \right) \times 100$$

[表11]

| 藥劑 | 用量 (mg/kg/天) | 處理 | 動物 隻數 | 死亡 隻數 | BWC ^{a)} (%, 平均值±SD) |
|------------------------|---|--|----------|----------|----------------------------------|
| 對照組(0.5 w/v% HPMC) | - | 第1~28天, p.o., q.d. | 8 | 0 | 8.74±12.45 |
| S-1 | 6.9 mg/kg/天 | 第1~28天, p.o., q.d. | 8 | 0 | 8.43±3.71 |
| 抗小鼠PD-1抗體 | 0.1 mg/個體/天 | 第1、8、15、22天, i.p. | 8 | 0 | 16.34±3.37 |
| S-1/化合物1 | 6.9 mg/kg/天/2400 mg/kg/天 | 第1~28天, p.o., q.d./第1~28天, p.o., q.d. | 8 | 0 | 10.28±4.99 |
| S-1/抗小鼠PD-1 抗體 | 6.9 mg/kg/天/0.1 mg/個 體/天 | 第1~28天, p.o., q.d./第1、8、15、 22天, i.p. | 8 | 0 | 11.26±1.77 |
| S-1/化合物1/抗小 鼠PD-1抗體 | 6.9 mg/kg/天/2400 mg/kg/天/0.1 mg/個體/ 天 | 第1~28天, p.o., q.d./第1~28天, p.o., q.d./第1、8、15、22天, i.p. | 8 | 0 | 9.07±4.27 |

a)：每天之體重變化(BWC)(%, 平均值±SD)係根據以下公式而算出：

$$\text{BWC}(\%) = \left(\frac{(\text{第29天之體重}) - (\text{第0天之體重})}{(\text{第0天之體重})} \right) \times 100$$

SD：標準差

如圖17、表11所示，於全部之藥劑投予群中，與對照組群進行比較，確認出統計上顯著之抗腫瘤效果，未見超過-20%之嚴重之體重減少，而為能夠容許之副作用。

由於S-1 + 抗小鼠PD-1抗體投予群與抗小鼠PD-1抗體投予群中T/C(%)相同，故而無法確認明確之增強效果。

另一方面，根據S-1 + 化合物1 + 抗小鼠PD-1抗體投予群與S-1 + 化合物1投予群及抗小鼠PD-1抗體投予群之比較，確認出3劑併用投予群對任一均確認出統計上顯著之併用效果。

由以上可知，作為氟化嘧啶系代謝拮抗劑之S-1在單獨情況下不會使抗PD-1抗體之抗腫瘤效果大幅增強，但藉由使S-1與作為dUTPase抑制劑之化合物1併用，而使抗PD-1抗體之抗腫瘤效果大幅增強。即，本試驗結果係表示DNA功能障礙劑能夠增強抗PD-1抗體之抗腫瘤效果者。

再者，本發明並不限定於上述各實施形態及實施例，於技術方案所示之範圍內能夠進行各種變更，將不同實施形態中分別揭示之技術手段適當組合而獲得之實施形態亦包含於本發明之技術範圍內。又，本說明書中所記載之學術文獻及專利文獻之全部係作為參考引用於本說明書中。

公告本

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種DNA功能障礙劑與抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或該等之組合之用途，其用於製造抗腫瘤劑，該DNA功能障礙劑係以莫耳比1：0.5含有三氟尿苷及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽之複合劑。

【第2項】

如請求項1之用途，其中抗PD-1抗體為尼魯單抗或帕母單抗，抗PD-L1抗體為阿特朱單抗、杜瓦魯單抗(Durvalumab)或艾貝魯單抗(Avelumab)。

【第3項】

如請求項1之用途，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為單獨投予之情形時之推薦用量之50～115%。

【第4項】

如請求項1之用途，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為35～80 mg/m²/天。

【第5項】

如請求項1之用途，其中成為對象之癌為消化系統癌、肺癌或乳癌。

【第6項】

如請求項1之用途，其中成為對象之癌為大腸癌。

【第7項】

如請求項1之用途，其中成為對象之癌為胃癌。

【第8項】

一種DNA功能障礙劑之用途，其用於製造使抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或該等之組合之抗腫瘤效果增強之抗腫瘤效果增強劑，該DNA功能障

礙劑係以莫耳比1：0.5含有三氟尿苷及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽之複合劑。

【第9項】

一種DNA功能障礙劑之用途，其用於製造對經投予抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或該等之組合之癌症患者進行治療之抗腫瘤劑，該DNA功能障礙劑係以莫耳比1：0.5含有三氟尿苷及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽之複合劑。

【第10項】

一種DNA功能障礙劑之用途，其用於製造與抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或該等之組合併用之抗腫瘤劑，該DNA功能障礙劑係以莫耳比1：0.5含有三氟尿苷及替匹拉希(Tipiracil)鹽酸鹽之複合劑。

【第11項】

如請求項8至10中任一項之用途，其中抗PD-1抗體為尼魯單抗或帕母單抗，抗PD-L1抗體為阿特朱單抗、杜瓦魯單抗(Durvalumab)或艾貝魯單抗(Avelumab)。

【第12項】

如請求項8至10中任一項之用途，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為單獨投予之情形時之推薦用量之50~115%。

【第13項】

如請求項8至10中任一項之用途，其中三氟尿苷之投予日之1天投予量為35~80 mg/m²/天。

【第14項】

如請求項8至10中任一項之用途，其中成為對象之癌為消化系統癌、

肺癌或乳癌。

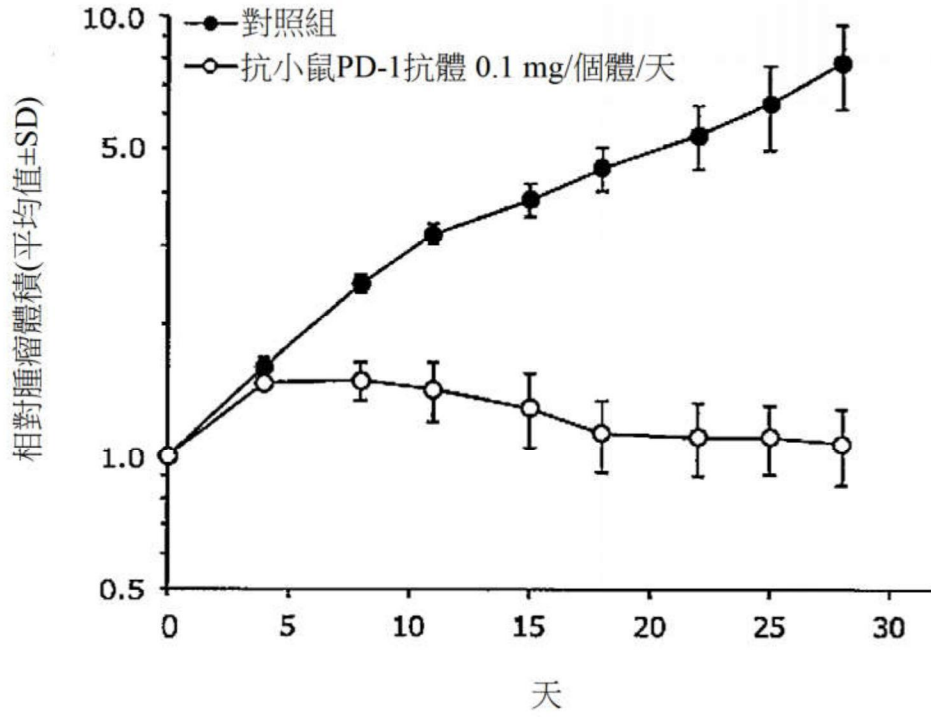
【第15項】

如請求項8至10中任一項之用途，其中成為對象之癌為大腸癌。

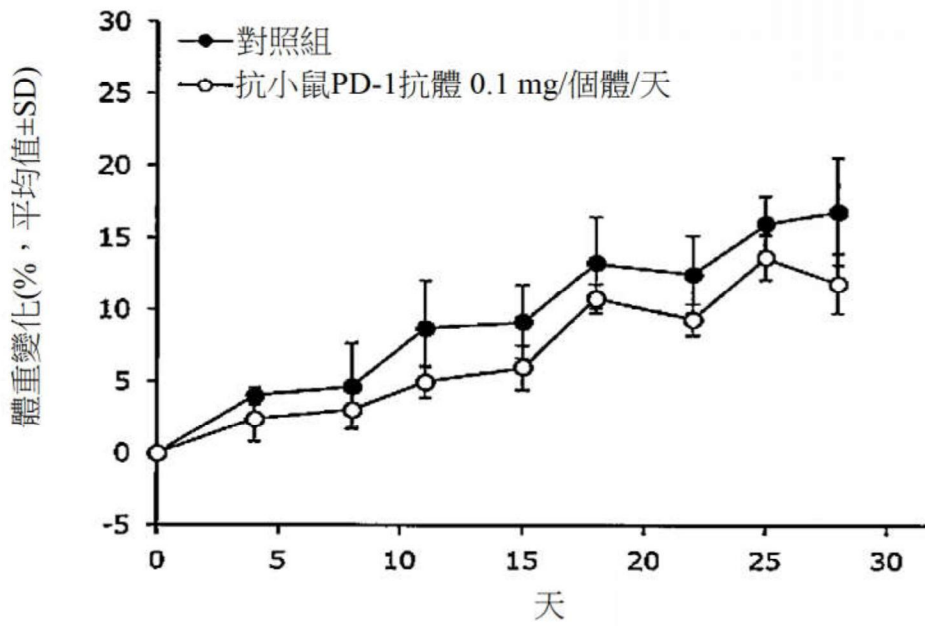
【第16項】

如請求項8至10中任一項之用途，其中成為對象之癌為胃癌。

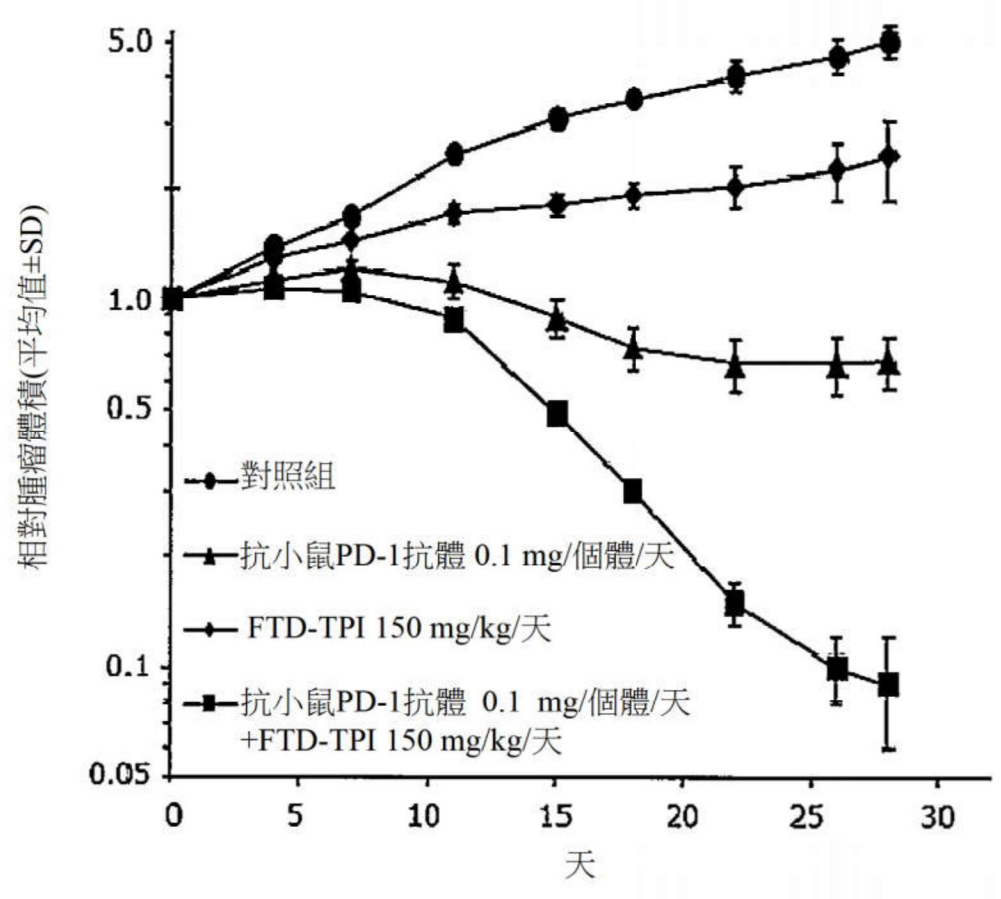
【發明圖式】



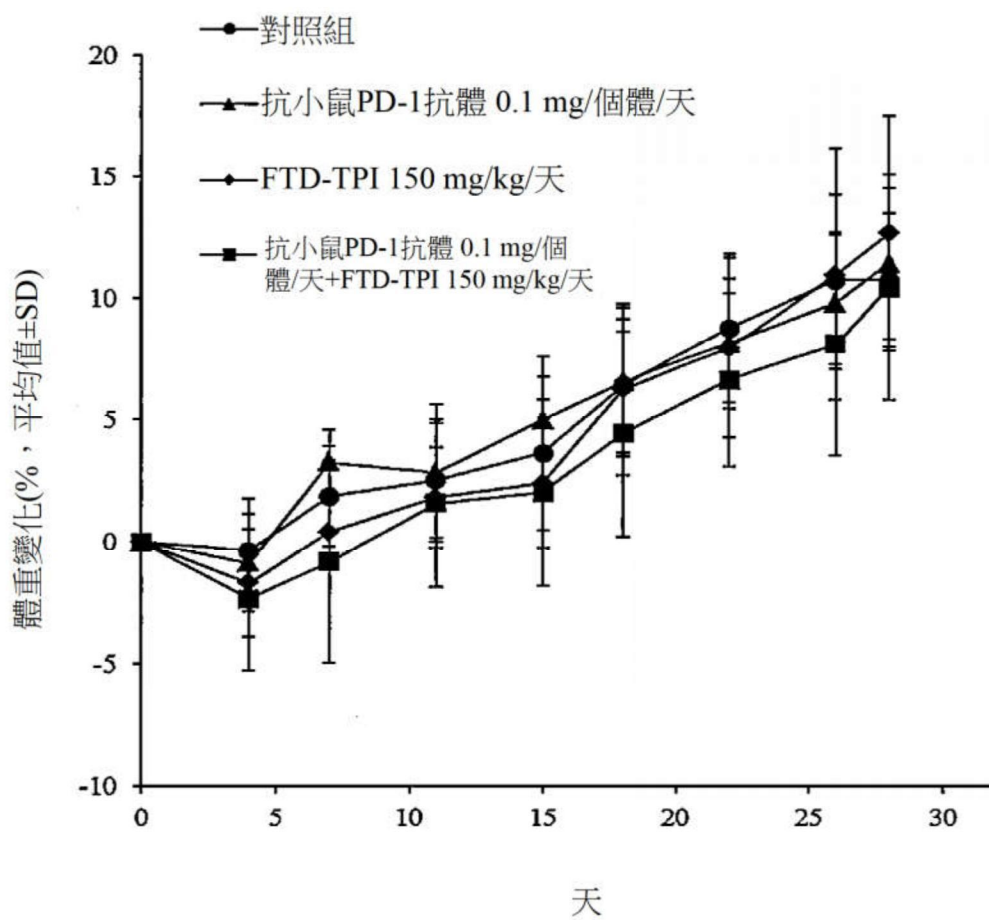
【圖1】



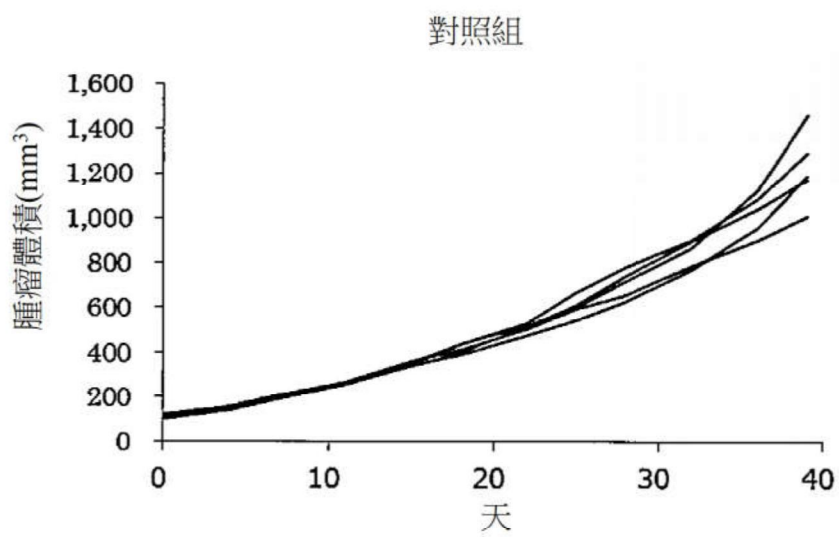
【圖2】



【圖3】

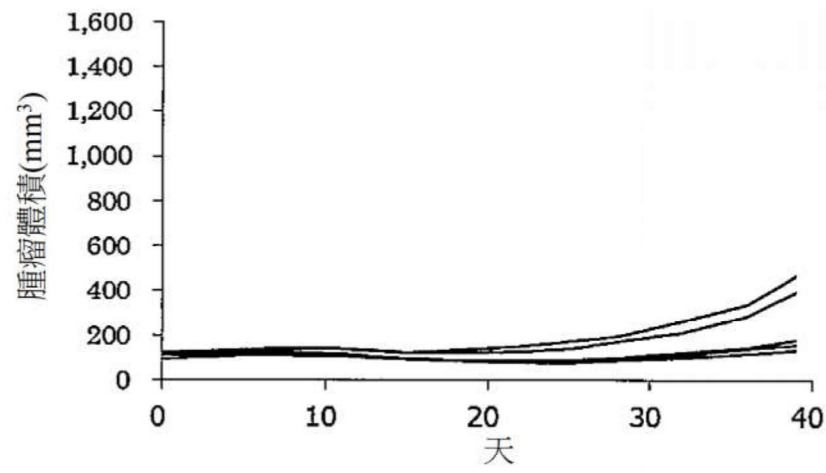


【圖4】



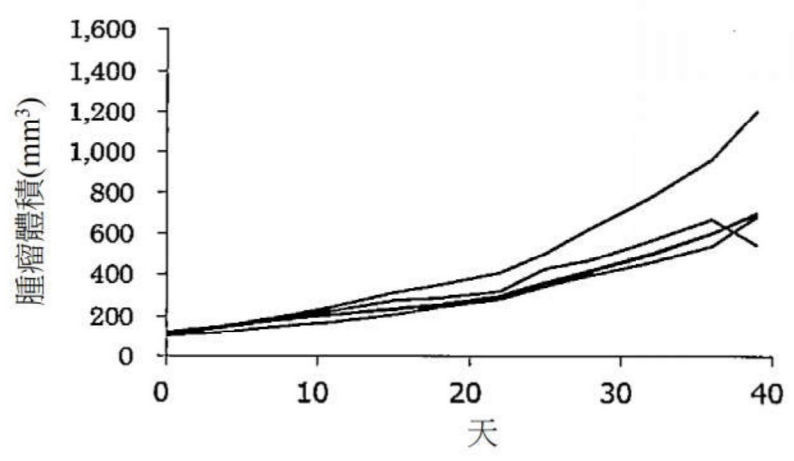
【圖5】

抗小鼠PD-1抗體 0.1 mg/個體/天



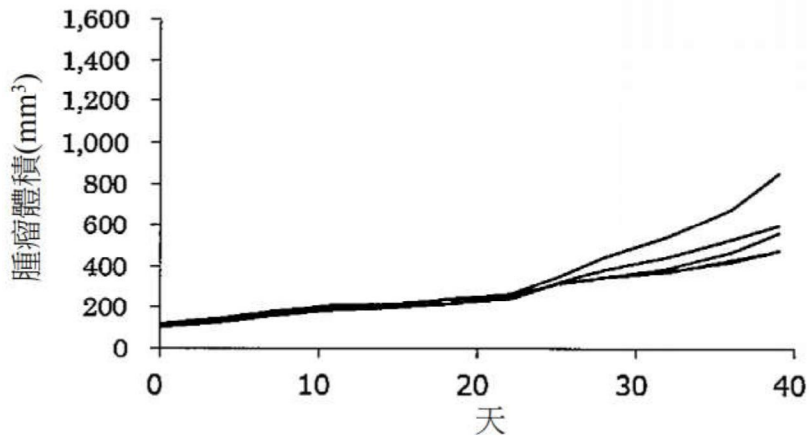
【圖6】

FTD-TPI 75 mg/kg/天



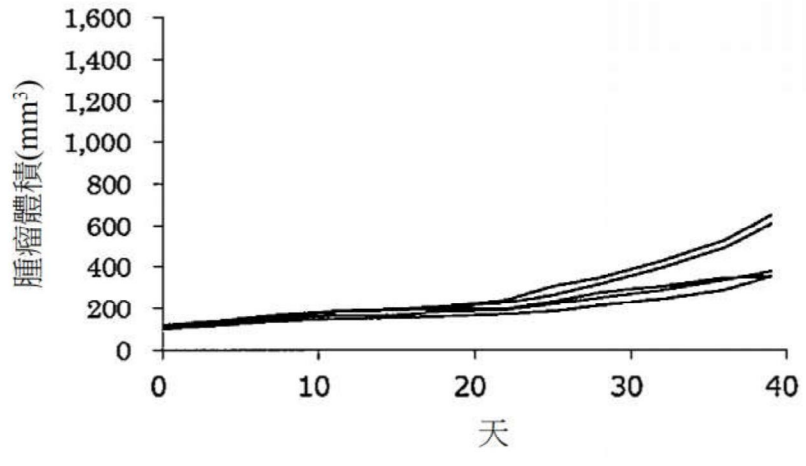
【圖7】

FTD-TPI 100 mg/kg/天

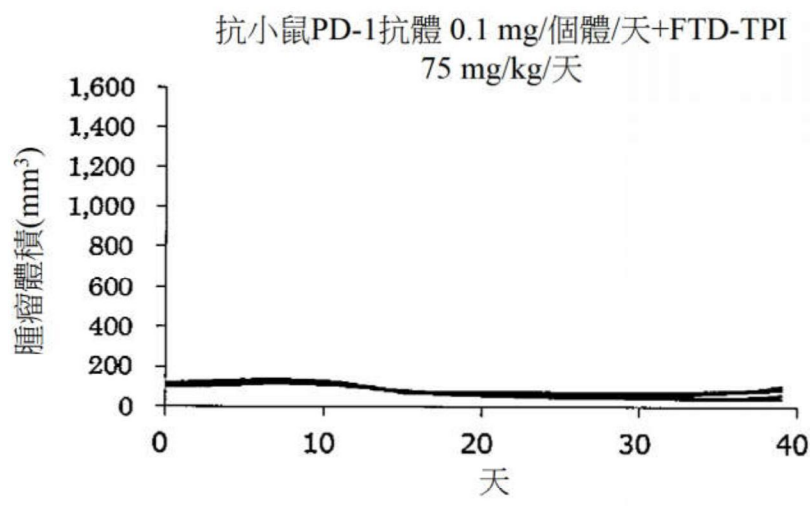


【圖8】

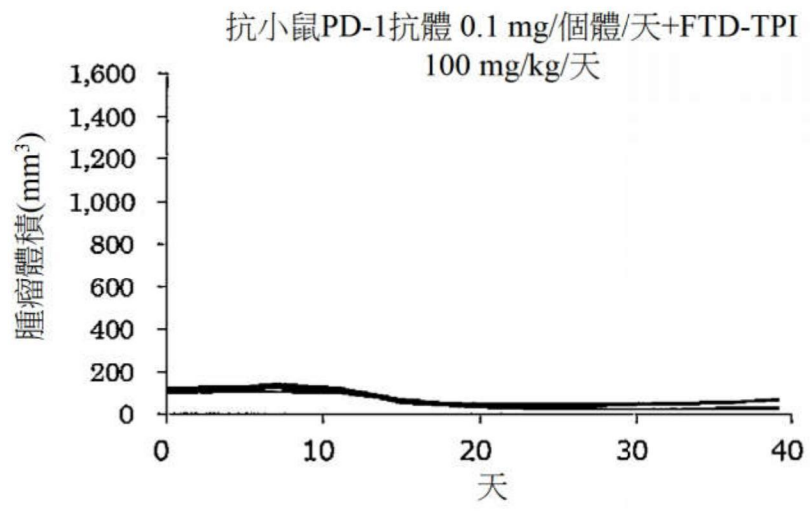
FTD-TPI 150 mg/kg/天



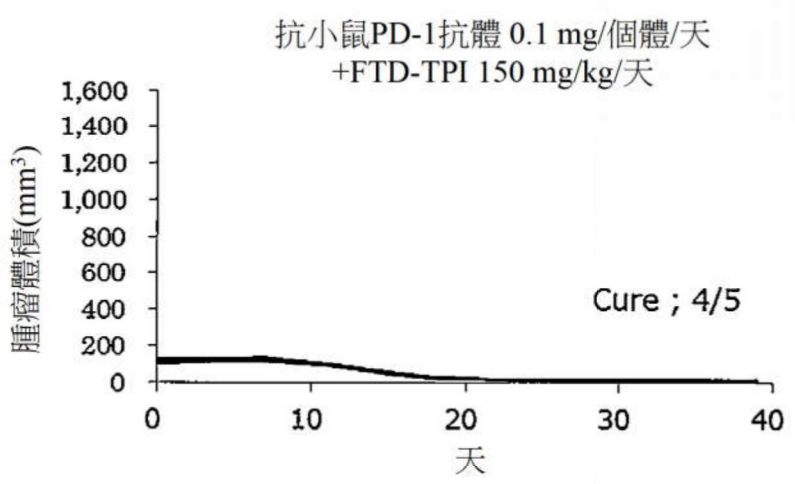
【圖9】



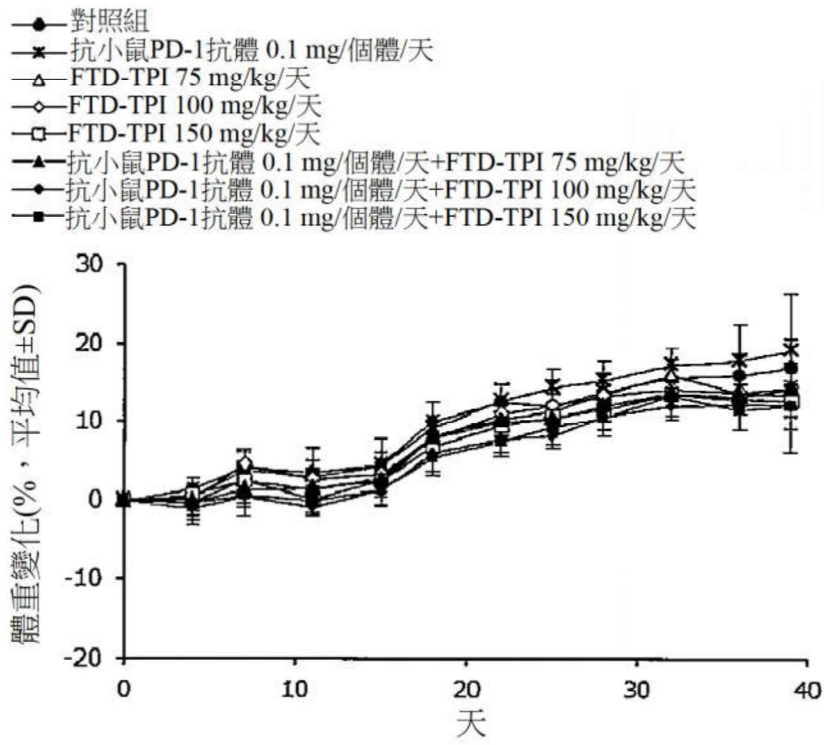
【圖10】



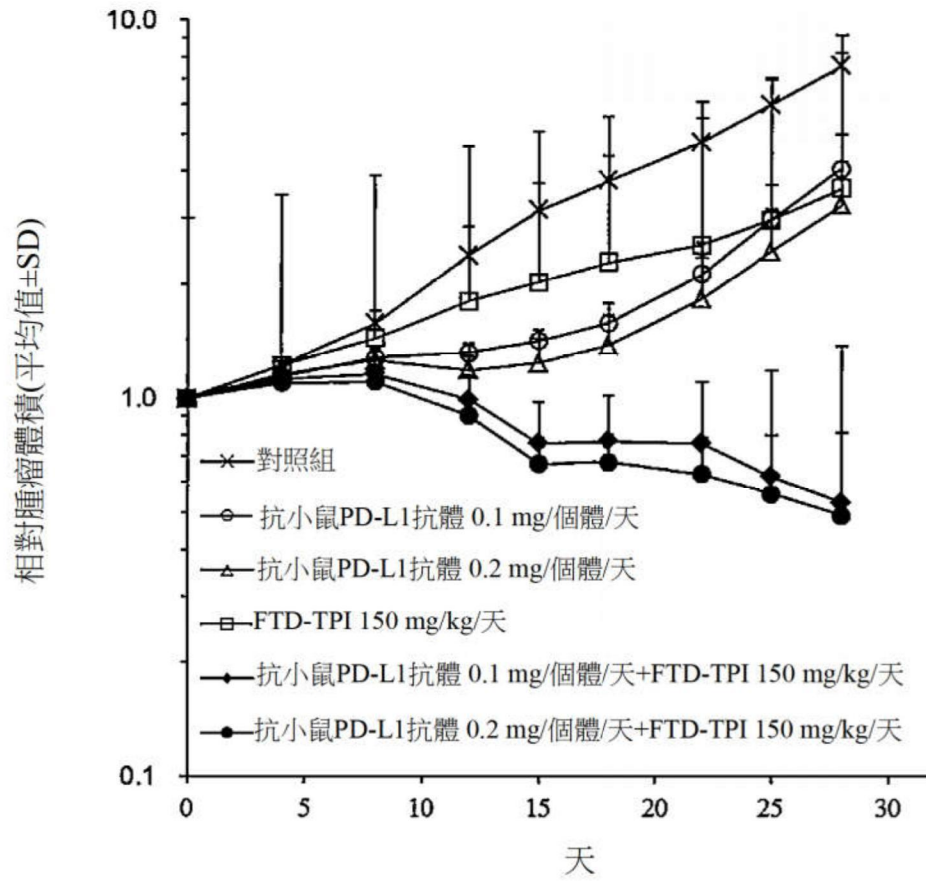
【圖11】



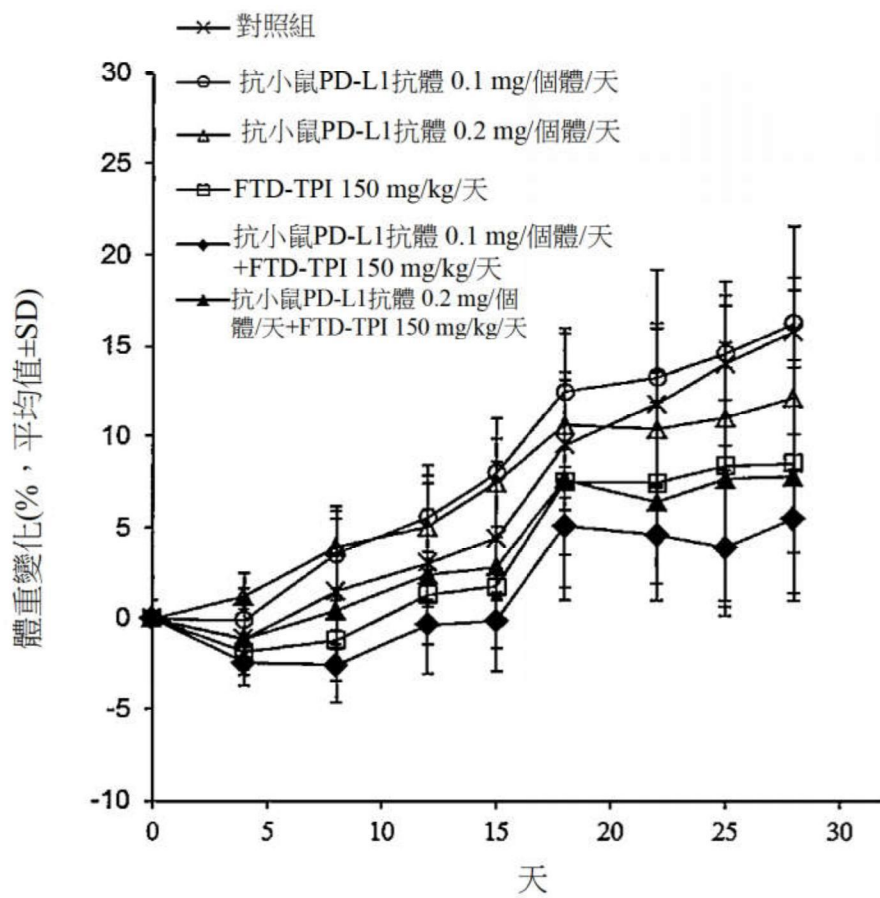
【圖12】



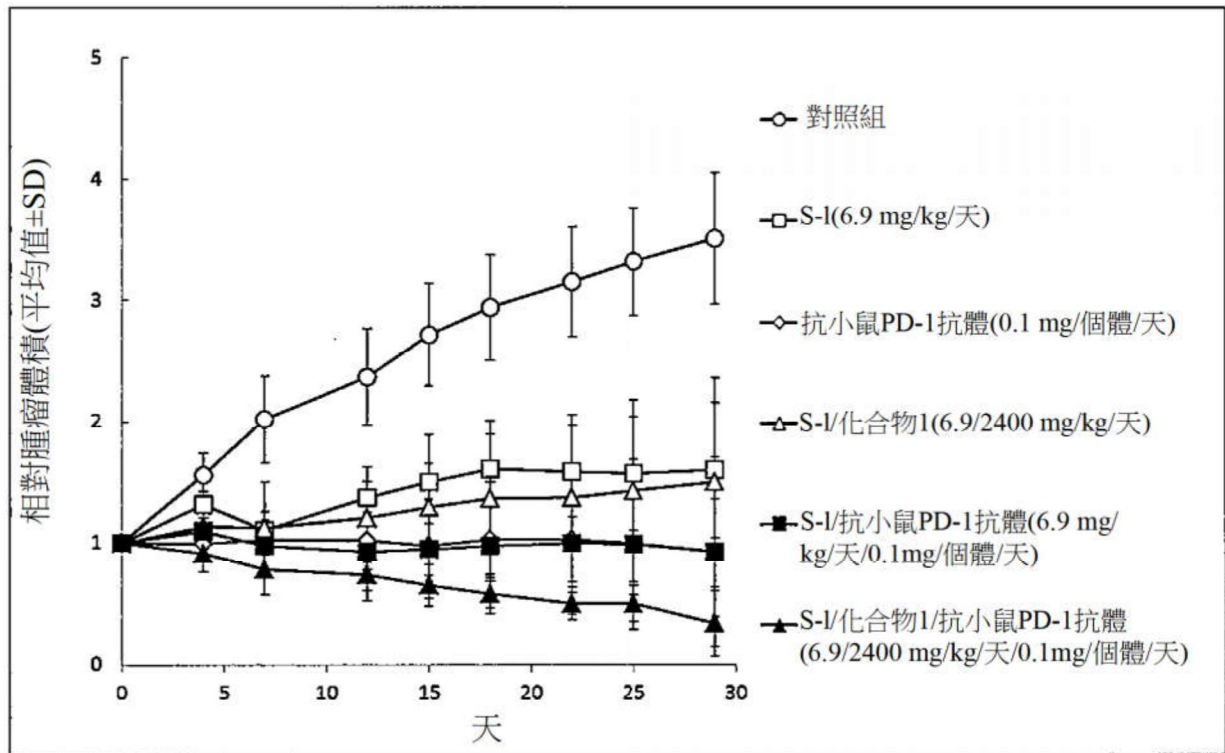
【圖13】



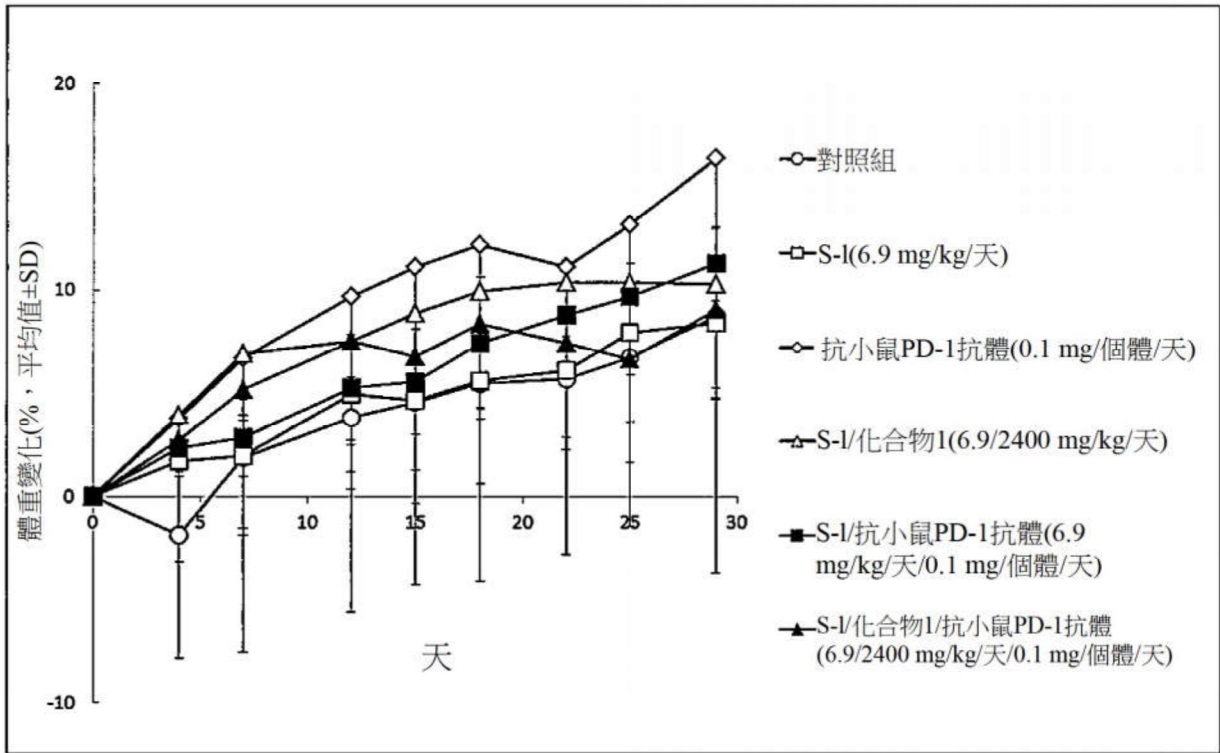
【圖14】



【圖15】



【圖16】



【圖17】