



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201130820 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099145878

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D403/02 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/25 日本

2009-295913

(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：岡俊範 OKA, TOSHINORI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 36 頁

(54)名稱

針對肝細胞癌患者之化學療法之治療效果預測方法

(57)摘要

本發明提供一種預測針對經實施肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者之化學療法之治療效果之方法、及用以對經預測為該化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者進行治療之抗腫瘤劑。本發明係關於以 PDGF-BB 或 IL-8 之表現量為指標的針對經實施肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者之化學療法之治療效果預測方法、及用以對藉由該預測之方法而預測為顯示治療效果之可能性高之癌患者進行治療之抗腫瘤劑。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201130820 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：099145878

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D403/02 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/12/25 日本

2009-295913

(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：岡俊範 OKA, TOSHINORI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 36 頁

(54)名稱

針對肝細胞癌患者之化學療法之治療效果預測方法

(57)摘要

本發明提供一種預測針對經實施肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者之化學療法之治療效果之方法、及用以對經預測為該化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者進行治療之抗腫瘤劑。本發明係關於以 PDGF-BB 或 IL-8 之表現量為指標的針對經實施肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者之化學療法之治療效果預測方法、及用以對藉由該預測之方法而預測為顯示治療效果之可能性高之癌患者進行治療之抗腫瘤劑。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係預測針對實施有肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者的使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸(以下記作「TSU-68」)或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法之治療效果之方法、以及用以對預測為該化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者進行治療之抗腫瘤劑。

【先前技術】

肝細胞癌之治療方法包括外科切除、肝動脈栓塞手術(transcatheter arterial embolization, 以下記作「TAE」)、經皮局部療法(經皮乙醇注入療法、經皮輻射波燒灼療法等)、化學療法、放射療法、肝移植等多種。所謂TAE, 係指向肝細胞癌患者之肝動脈中注入明膠海綿等栓塞物質而堵塞營養動脈, 藉此選擇性地誘導肝細胞癌壞死之外科治療方法。於TAE中, 亦實施於外科處理時將抗腫瘤劑投予至患部之肝動脈化學栓塞療法(transcatheter arterial chemoembolism, 以下記作「TACE」)。TAE係於初次治療例或復發例中使用最多之治療方法, 尤其推薦對外科切除或經皮局部療法之非適應例或復發例實施手術, 其發揮之作用較大(非專利文獻1)。作為TAE之課題, 可列舉: 治療後腫瘤達到完全壞死之情況稀少, 大多情況下於邊緣部殘留腫瘤, 因此導致數月後復發或轉移。因此可認為: 只要可抑制其復發或轉移, 則可有助於生命預後之延長。

另外，迄今為止，以肝細胞癌為對象，嘗試有各種抗腫瘤劑之開發，例如蔥環系抗腫瘤劑、鉑型抗腫瘤劑、生物鹼系抗腫瘤劑、核酸代謝拮抗劑等。但是，治療原則上並不推薦投予該等抗腫瘤劑(非專利文獻1、非專利文獻2)。

進而近年來，根據關於癌之分子生物學水平上之闡明而創製出以癌中表現之血管新生相關因子或細胞增殖相關因子等特定之分子為標靶之各種分子標靶抗腫瘤劑，該等分子標靶抗腫瘤劑與先前之抗腫瘤劑的作用機理或毒性分佈不同，因此存在可有助於肝細胞癌之治療之可能性，故受到關注。

作為分子標靶抗腫瘤劑之一之TSU-68係藉由阻礙作為血管內皮增殖因子(vascular endothelial growth factor，以下記作「VEGF」)受體之Flk-1(亦稱為「KDR」)之酪胺酸之磷酸化，抑制腫瘤組織中之血管之新生，而切斷氧氣與營養之供給，抑制腫瘤之增殖與轉移之低分子化合物。另外，由in vitro(生物體外)確認：除VEGF受體以外，亦阻礙參與細胞內訊號傳遞的來自血小板之增殖因子(platelet-derived growth factor，以下記作「PDGF」)受體、FGF(纖維母細胞生長因子，fibroblast growth factor)受體等之酪胺酸之磷酸化。對皮下移植有各種人體癌細胞株之裸鼠in vivo(生物體內)模型的單獨經口投予TSU-68時之抗腫瘤效果進行研究，結果對肺癌、結腸癌、子宮癌等確認有腫瘤增殖抑制效果(非專利文獻3)。TSU-68經報告於臨床試驗中對肝細胞癌等癌種具有治療效果(非專利文獻4)。

與TSU-68同樣地，作為VEGF受體抑制劑，已知有舒尼替尼(sunitinib)、蕾莎瓦(sorafenib)等，雖然已嘗試將該等用於實施TAE手術後之輔助療法之臨床試驗，但迄今為止全無確認有治療效果之報告，期待對實施TAE術後之復發顯示確實之治療效果之抗腫瘤劑(非專利文獻5)。

如上所述，肝細胞癌之治療體系之現狀為：可作為標準療法之治療方法尚未確立，尤其無實施TAE術後之有效治療方法。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

[非專利文獻1] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers v.2, 2009。

[非專利文獻2] Ann Surg Oncol 15 (4): 1008-14, 2008。

[非專利文獻3] Cancer Res 60 (15): 4152-60, 2000。

[非專利文獻4] European Journal of Cancer Supplements, 6 (12): 17 #43, 2008

[非專利文獻5] BMC Cancer 8: 349, 2008

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之目的在於提供：預測針對經實施TAE術之肝細胞癌患者的使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法之治療效果之方法及用以對經預測為該化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者進行治療之抗腫瘤劑。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人對針對經實施TAE術之肝細胞癌患者之化學療法進行反覆研究，結果發現藉由以PDGF之BB異構物(以下記作「PDGF-BB」)或介白素-8(interleukin-8，以下記作「IL-8」)之表現量為指標而預測TSU-68之化學療法之治療效果之方法，從而達成本發明。迄今為止，經實施TAE術之肝細胞癌患者可以PDGF-BB或IL-8之表現量為指標選擇該治療方法之情況完全不為人知。

即，本發明如下所述。

[1]一種化學療法之治療效果之預測方法，上述化學療法係對經實施肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽之抗腫瘤劑，上述方法包括下述步驟(1)~(3)：

(1)測定自該患者採集之生物樣本所含之PDGF-BB或IL-8之表現量之步驟；

(2)將上述步驟(1)所得之PDGF-BB或IL-8之表現量與預先設定之相對應之截止點比較之步驟；及

(3)於上述步驟(2)之比較結果為PDGF-BB或IL-8之表現量較該截止點更高之情形時，預測為針對該患者之使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之步驟。

[2]如上述[1]之方法，其中肝動脈栓塞手術為肝動脈化學

栓塞療法。

[3]一種抗腫瘤劑套組，其含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽，其特徵在於：其係對藉由如上述[1]或[2]之方法而預測為使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者投予。

[4]如上述[3]之抗腫瘤劑套組，其進而包括如下情況之使用說明書：對藉由如上述[1]或[2]之方法而預測為使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者，投予(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽。

本說明書包含作為本案之優先權之基礎的日本專利申請案2009-295913號之說明書及/或圖式所記載之內容。

[發明之效果]

本發明之預測方法可選擇對經實施TAE術之肝細胞癌患者具有顯著優異之治療效果(尤其生命延長效果(無惡化生存期之延長、復發、轉移之抑制等))之有效化學療法，即，使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法。即，可僅對預測治療效果之上述患者確實地提供顯示更優異之治療效果之化學療法，另外，可省去不必要之化學療法，因此可減輕患者之負擔，並且就醫療經濟性而言亦較佳。

【實施方式】

本發明之預測方法係基於患者之PDGF-BB或IL-8之表現量，預測針對經實施TAE術之肝細胞癌患者的使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法之治療效果。詳細而言，於將患者之PDGF-BB或IL-8之表現量與預先設定之相對應之截止點比較，該表現量較判定值更高之情形時，預測為針對該患者之使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高。

所謂「化學療法顯示充分之治療效果」，係指與未對經實施TAE術之肝細胞癌患者投予藥劑之情況相比，顯示顯著優異之治療效果(尤其生命延長效果)。於本發明中，「治療效果」係對腫瘤縮小效果或生命延長效果等進行綜合判定者，尤其生命延長效果成為重要之指標。生命延長效果可根據無惡化生存期之延長、復發或轉移之抑制等進行綜合評價。

所謂「TSU-68」，係(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸所表示之公知之VEGF受體等之抑制劑，已知對肝癌、肺癌、結腸癌、子宮癌等實體癌發揮腫瘤增殖抑制效果。TSU-68或其鹽可藉由公知之方法，例如日本專利特表2002-516310號公報所記載之方法製造。

作為TSU-68之鹽，只要為藥學上所容許之鹽，則無特別限定，例如可列舉：藉由與鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸，或甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸

等有機酸之反應而獲得之鹽。

作為含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之投予形態，並無特別限定，可根據治療目的適當選擇，具體而言可列舉：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、貼劑、軟膏劑等，較佳為經口劑。

含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑係使用藥理學上所容許之載體，可藉由通常公知之方法製備。作為上述載體，可列舉通常之藥劑所廣泛使用之各種載體，例如：賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、稀釋劑、溶解助劑、懸浮劑、等張劑、pH調整劑、緩衝劑、穩定劑、著色劑、調味劑、調香劑等。

作為賦形劑，例如可列舉：乳糖、蔗糖、氯化鈉、葡萄糖、麥芽糖、甘露醇、赤藻糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、肌醇、葡聚糖、山梨糖醇、白蛋白、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸、甲基纖維素、甘油、海藻酸鈉、阿拉伯樹膠及該等之混合物等。作為潤滑劑，例如可列舉：精製滑石、硬酯酸鹽、硼砂、聚乙二醇及該等之混合物等。作為結合劑，例如可列舉：單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、乙基纖維素、水、乙醇、磷酸鉀及該等之混合物等。作為崩解劑，例如可列舉：乾燥澱粉、海藻酸鈉、瓊脂末、昆布糖末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯類、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖及該等之混合物等。

作為稀釋劑，例如可列舉：水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、乙氧基異硬脂醇、聚氧基異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯類及該等之混合物等。作為穩定劑，例如可列舉：焦亞硫酸鈉、乙二胺四乙酸、硫代乙醇酸、硫代乳酸及該等之混合物等。作為等張劑，例如可列舉：氯化鈉、硼酸、葡萄糖、甘油及該等之混合物等。作為pH調整劑及緩衝劑，例如可列舉：檸檬酸鈉、檸檬酸、乙酸鈉、磷酸鈉及該等之混合物等。作為鎮痛劑，例如可列舉：鹽酸普魯卡因、鹽酸利多卡因及該等之混合物等。

於針對經實施TAE術之肝細胞癌患者之化學療法中，該抗腫瘤劑之投予量可根據患者之年齡、體重、性別、病期、轉移之有無、治療經歷、其他抗腫瘤劑之有無等條件而適當選擇，例如較佳為100~3000 mg/day，更佳為200~1600 mg/day，尤佳為400~800 mg/day。另外，該抗腫瘤劑之投予日程表可根據患者之年齡、體重、性別、病期、轉移之有無、治療經歷等條件而適當選擇，例如較佳為分割成1日1次或2~4次而連日投予。

成為本發明之對象之患者為經實施TAE術之肝細胞癌患者。所謂TAE，係指向對腫瘤細胞供給營養之肝動脈中注入明膠海綿等栓塞物質而堵塞營養動脈，藉此選擇性地誘導肝細胞癌壞死之外科治療方法(National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers v.2, 2009.)。再者，本發明之TAE包括一併進行抗腫瘤劑之投予之TACE，作為TACE，例如可

列舉：於注入栓塞物質前將碘化油等油性造影劑與抗腫瘤劑之混合物注入營養動脈中之方法或使用抗腫瘤劑溶出性珠粒代替抗腫瘤劑之方法(即，DEB-TACE)(J Hepatol. 2007 Mar; 46 (3): 474-81.)等。另外，作為TACE所使用之抗腫瘤劑，只要為可用於肝細胞癌者，則無特別限定，可列舉：多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、順鉑(cisplatin)等。

已知：PDGF係主要與參與間葉系細胞(纖維芽細胞、平滑肌細胞、神經膠細胞等)之遊走及增殖等之調節的公知增殖因子，人體中存在A、B、C及D此4種。其中A及B係藉由形成雙硫鍵而形成同型或異型二聚物結構，作為3種異構物(PDGF-AA、AB、BB)而存在。本發明所設為基準者係PDGFB經同型二聚物化而成之PDGF-BB。人體PDGFB之鹼基序列及胺基酸序列為公知，例如鹼基序列係以許可號碼BC077725登錄基因庫(GenBank)，胺基酸序列係以許可號碼AAH77725登錄基因庫(序列號1及2)。

已知：IL-8係自1261724324562_0成為1261724324562_1，為發揮細胞間之資訊傳遞功能之細胞激素之一種，誘導嗜中性球之趨化性。人體IL-8之鹼基序列及胺基酸序列為公知，例如鹼基序列係以許可號碼BC013615登錄基因庫，胺基酸序列係以許可號碼AAH13615登錄基因庫(序列號3及4)。

再者，於本發明中，人體PDGFB及人體IL-8之鹼基序列中亦包括上述公知之鹼基序列中具有1至數個核苷酸之缺

失、置換、附加或插入，且編碼具有該蛋白質之活性之蛋白質的鹼基序列。「1至數個」之範圍並無特別限定，例如為1~20個，較佳為1~10個，更佳為1~7個，更佳為1~5個，尤佳為1~3個、或者1個或2個。另外，人體PDGFB及人體IL-8之鹼基序列中亦包括於嚴格之條件下與包含與上述公知之鹼基序列互補之序列之鹼基序列雜交，且編碼具有該蛋白質之活性之蛋白質之鹼基序列。此處，所謂嚴格之條件，係指形成所謂特異之雜種而未形成非特異之雜種之條件，例如鈉濃度為10 mM~300 mM，較佳為20~100 mM，溫度為25°C~70°C，較佳為42°C~55°C之條件。進而，人體PDGFB及人體IL-8之鹼基序列中亦包括：包含當使用BLAST(Basic Local Alignment Search Tool at the National Center for Biological Information(美國國立生物學資訊中心之基本區域排比搜尋工具))等(例如預設值，即初始設定之參數)進行計算時與上述公知之鹼基序列具有80%以上、更佳為90%以上、最佳為95%以上之相同性之鹼基序列，且編碼具有該蛋白質之活性之蛋白質之鹼基序列。

另外，於本發明中，人體PDGFB及人體IL-8之胺基酸序列中亦包括上述公知之胺基酸序列中具有1~數個胺基酸之缺失、置換、附加或插入，且具有該蛋白質之活性之胺基酸序列。進而，人體PDGFB及人體IL-8之胺基酸序列亦包括：包含當使用BLAST等(例如預設值，即初始設定之參數)進行計算時與上述公知之胺基酸序列具有80%以上、較佳為85%以上、更佳為90%以上，例如93%以上、95%以

上、97%以上、98%以上或99%以上之同一性之胺基酸序列，且具有該蛋白質之活性之胺基酸序列。

於本發明之預測方法中，PDGF-BB及IL-8之表現量可使用來自患者之生物樣本進行測定，作為生物樣本，可列舉體液(血液、尿等)、組織、其萃取物及所採集之組織之培養物等，就採集之簡便性等而言，較佳為體液，尤佳為末梢血液等血液。另外，生物樣本之採集方法可適當選擇適合生物樣本之種類之方法。來自生物樣本之DNA、RNA、蛋白質之製備可藉由通常公知之方法進行。

本發明之預測方法係以PDGF-BB或IL-8之表現量為基準，該表現量可為mRNA之表現量，亦可為蛋白質之表現量。

PDGF-BB或IL-8之mRNA之表現量可使用與PDGFB或IL-8之mRNA特異地雜交之探針或引子，依據北方墨點法、定量或半定量PCR(polymerase chain reaction，聚合酶鏈反應法)(例如RT-PCR法，實時聚合酶鏈反應法)、原位雜交法等公知之基因表現量之測定法進行測定。上述表現量可以一直表現固定範圍之量之蛋白質/基因(例如 β 肌動蛋白等之管家基因或其表現蛋白質)為基準，根據比率進行評價。

另一方面，PDGF-BB或IL-8之蛋白質表現量可藉由使用特異地識別PDGF-BB或IL-8之抗體，進行酶免疫測定法、放射性免疫測定法、螢光免疫測定法、ELISA法(enzyme-linked immuno sorbent assay，酶聯結免疫吸附測定法)、西方墨點法、免疫組織化學染色法等公知之免疫學測定法

而進行測定。

抗體只要為特異地識別PDGF-BB或IL-8者，則無特別限定，可為單株抗體及多株抗體中之任一者，亦可為Fab片段或F(ab')₂片段等抗體片段。另外，該抗體可依據通常公知之方法製造(例如 Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987), Publish. John Wiley and Sons. Section 11.12-11.13)。另外，該抗體亦可使用市售之抗體。另外，亦可使用如「Human PDGF-BB Immunoassay」(R&D systems)或「Human IL8 EASIA kit」(BIOSOURCE EUROPE S.A.)之類的測定PDGF-BB或IL-8之表現量之市售套組。

本發明之預測方法於TAE後之肝細胞癌患者之PDGF-BB或IL-8之表現量較預先設定之相對應之截止點高之情形時，預測為針對該患者之使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示極其優異之治療效果之可能性高。

截止點可根據預先測定之PDGF-BB或IL-8表現量，利用藉由各種統計分析方法而求出。

PDGF-BB之截止點可指定為以下任一值。此處無惡化生存率及風險比可利用公知之方法求出。

- 1.經實施TAE術或TACE術之肝細胞癌患者之PDGF-BB表現量之中間值或平均值；
- 2.經實施TAE術或TACE術之肝細胞癌患者之TSU-68投予群之PDGF-BB表現量之中間值或平均值；
- 3.將經實施TAE術或TACE術之肝細胞癌患者分成PDGF-BB

之高表現群與低表現群之PDGF-BB表現量之值，即，該PDGF-BB之高表現群之TSU-68投予群與該PDGF-BB之高表現群之TSU-68非投予群之6個月無惡化生存率之差成為最大或預定值以上之值(所謂預定值以上，係指該6個月無惡化生存率之差為20%以上、25%以上、30%以上、40%以上或50%以上，例如可列舉20%以上)；

4.將經實施TAE術或TACE術之肝細胞癌患者分成PDGF-BB之高表現群與低表現群之PDGF-BB表現量之值，即，該PDGF-BB之高表現群之TSU-68投予群相對於該PDGF-BB之高表現群之TSU-68非投予群之風險比成為最小或預定值以下之值(所謂預定值以下，係指該風險比為0.65以下、0.6以下、0.55以下、0.5以下，例如可列舉0.6以下)；

5.將經實施TAE術或TACE術之肝細胞癌患者分成PDGF-BB之高表現群與低表現群之PDGF-BB表現量之值，即，該PDGF-BB之高表現之TSU-68投予群與該PDGF-BB之低表現群之TSU-68投予群之6個月無惡化生存率之差成為最大或預定值以上之值(所謂預定值以上，係指該6個月無惡化生存率之差為20%以上、25%以上、30%以上、40%以上或50%以上，例如可列舉20%以上)；

6.將經實施TAE術或TACE術之肝細胞癌患者分成PDGF-BB之高表現群與低表現群之PDGF-BB表現量之值，即，該PDGF-BB之高表現群之TSU-68投予群相對於該PDGF-BB之低表現群之TSU-68投予群之風險比成為最小或預定值以下之值(所謂預定值以下，係指該風險比為0.65以下、0.6

以下、0.55以下、0.5以下，例如可列舉0.6以下)；

7.將經實施TAE術或TACE術之肝細胞癌患者分成PDGF-BB之高表現群與低表現群之PDGF-BB表現量之值，即，該PDGF-BB之高表現群之TSU-68投予群與該PDGF-BB之高表現群之TSU-68非投予群之6個月無惡化生存率之差減去該PDGF-BB之低表現群之TSU-68投予群與該PDGF-BB之低表現群之TSU-68非投予群之6個月無惡化生存率之差而獲得之值成為最大或預定值以上之值(所謂預定值以上，係指減去該6個月無惡化生存率之差而獲得之值為10%以上、20%以上、30%以上、40%以上或50%以上，例如可列舉10%以上)；

8.將經實施TAE術或TACE術之肝細胞癌患者分成PDGF-BB之高表現群與低表現群之PDGF-BB表現量之值，即，該PDGF-BB之高表現群之TSU-68投予群相對於該PDGF-BB之高表現群之TSU-68非投予群之風險比除以該PDGF-BB之低表現群之TSU-68投予群相對於該PDGF-BB之低表現群之TSU-68非投予群之風險比而獲得之值成為最小或預定值以下之值(所謂預定值以下，係指除以該風險比而獲得之值為0.8以下、0.7以下、0.6以下、0.5以下、0.4以下，例如可列舉0.8以下)。

IL-8之截止點亦可以與上述PDGF-BB之截止點同樣之方式求出。

更具體而言，如下述實施例所詳述，於基於截止點之上述計算方法，並以例如末梢血液作為生物樣本而測定蛋白

質之表現量之情形時，PDGF-BB之截止點較佳為1480~2030 pg/ml，尤佳為1740~1960 pg/ml，IL-8之截止點較佳為2.1~10.5 pg/ml，尤佳為2.1~6.6 pg/ml。

但是，由於各截止點根據測定對象或測定方法之種類等諸多條件而變化，故需要依據條件預先設定。截止點可根據測定對象(患者之數量、年齡、性別、體重、健康狀態、疾病之狀態、生物樣本之種類)或測定方法(以基因與蛋白質中之任一者之表現產物為測定對象)、測定條件(例如基因表現產物(mRNA)之測定中之引子、探針之序列，標記之種類，表現產物為蛋白質之情形時之抗體之種類及感度等)、統計方法等而變化。

本發明亦關於一種抗腫瘤劑，其包含用以對藉由上述預測方法而預測為使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者進行治療之TSU-68或其鹽。該抗腫瘤劑具有上述形態。

本發明亦關於一種抗腫瘤劑套組，其包含：TSU-68或其鹽；及記載有對藉由上述預測方法而預測為使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者投予TSU-68或其鹽之使用說明書。此處所謂「使用說明書」，只要為記載有TSU-68之投予方法，投予基準者，則不考慮法律上之約束力之有無，具體而言可列舉隨附文書、小冊子等。另外，使用說明書可印刷，隨附於抗腫瘤劑套組之包裝上，亦可與抗腫瘤劑一起封裝於抗腫瘤劑套組之包裝中。

本發明亦關於一種自經實施TAE術之肝細胞癌患者中選拔出預測為對使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之患者之方法。該方法包括以下之步驟(1)~(3)：

(1)測定自該患者採集之生物樣本所包含之PDGF-BB或IL-8之表現量之步驟；

(2)將由上述步驟(1)所得之PDGF-BB或IL-8之表現量與預先設定之相對應之截止點比較之步驟；及

(3)將上述步驟(2)之比較結果為PDGF-BB或IL-8之表現量較該截止點更高之患者預測並認定為對使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之患者之步驟。

本發明進而關於藉由使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法對經實施TAE術之肝細胞癌患者進行治療之方法。該方法包括以下之步驟(1)~(4)：

(1)測定自該患者採集之生物樣本所含之PDGF-BB或IL-8之表現量之步驟；

(2)將由上述步驟(1)所得之PDGF-BB或IL-8之表現量與預先設定之相對應之截止點比較之步驟；

(3)將上述步驟(2)之比較結果為PDGF-BB或IL-8之表現量較該截止點更高之患者預測並認定為對使用含有TSU-68或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之患者之步驟；及

(4)對上述步驟(3)所認定之患者投予含有TSU-68或其鹽

之抗腫瘤劑之步驟。

上述選拔及治療之方法所使用之PDGF-BB及IL-8之截止點可使用上述截止點。另外，上述選拔及治療之方法所使用之步驟(1)~(3)可以與上述預測方法同樣之方式實施。

[實施例]

以下，基於實施例對本發明進行更詳細之說明，但本發明並不限定於該等實施例。

(實施例1)算出截止點

以診斷為肝細胞癌，且無法適應肝切除手術及經皮局部療法而經實施TACE術之病例為對象，實施TSU-68投予群及非投予群之比較臨床試驗。此處，TACE所使用之抗腫瘤劑為表柔比星。

將對象病例隨機分配成TSU-68投予群與非投予群。分配為TSU-68投予群之病例於實施TACE術後兩週以內開始投予TSU-68。TSU-68之投予係1次200 mg，於早飯後及晚飯後1日2次且連日經口投予。非投予群係於實施TACE術後，不進行對癌之進一步治療而進行過程觀察。

無惡化生存期係設為自實施TACE術之日起算直至確認到如下所示之情況之日中最早之日為止之期間。

- 1.根據最佳綜合效果之判定確認到疾病惡化(以下記作「PD」)之日(檢查日)。
- 2.由於各種原因導致被檢查者死亡之情況(死亡日)。
- 3.即便根據最佳綜合效果之判定未確認到PD，臨床上亦判斷為明顯之惡化或需要施行後期治療之情況(判斷日)。

最佳綜合效果係藉由根據New Guideline to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumor(以下記作「RECIST」)(J Natl Cancer Inst 92: 205, 2000)，利用CT電腦斷層攝影，Computerized Tomography測定腫瘤直徑，並測定腫瘤標記(劃分為AFP、PIVKA-II及AFP-L3)而進行評價。

將該試驗中之TACE後之TSU-68投予群、非投予群之治療成果示於表1。

[表 1]

TSU-68投予群與非投予群之治療成果

對象	病例數	6個月無惡化生存率(%)	6個月無惡化生存率(%)	風險比
TSU-68投予群	50	47	18	0.69
TSU-68非投予群	51	29		

藉由如下所示之ELISA Kit(酶聯免疫吸附測定試劑盒)，測定實施TACE術後TSU-68投予前所得之血液中之PDGF-BB及IL-8之表現量。

[表 2]

廠商	KIT名稱
R&D systems	Human PDGF-BB Immunoassay
BIOSOURCE EUROPE S.A.	Human IL8 EASIA kit

基於定量之PDGF-BB及IL-8之值，利用如下所示之統計分析方法求出截止點。

(1)算出將患者分成PDGF-BB之高表現群與低表現群之截止點，即，該PDGF-BB之高表現群之病例中TSU-68投予群與非投予群之6個月無惡化生存率之差成為20%以上之截止點，結果為1480~2030 pg/ml。

(2)算出將患者分成PDGF-BB之高表現群與低表現群之截止點，即，該PDGF-BB之高表現群之病例中TSU-68投予群相對於非投予群之風險比成為0.6以下之截止點，結果為1740~1960 pg/ml。

(3)算出將患者分成IL-8之高表現群與低表現群之截止點，即，該IL-8之高表現群之病例中TSU-68投予群與非投予群之6個月無惡化生存率之差成為20%以上之截止點，結果為2.1~6.6 pg/ml。

(4)算出將患者分成IL-8之高表現群與低表現群之截止點，即，該IL-8之高表現群之病例中TSU-68投予群相對於非投予群之風險比成為0.6以下之截止點，結果為2.1~10.5 pg/ml。

(實施例2)以PDGF-BB或IL-8為指標而選擇之患者之治療效果

使用實施例1中算出之截止點，對PDGF-BB或IL-8之高表現群及低表現群實施TSU-68投予群與非投予群之生存期分析。將結果示於表3~表9。

[表3]

PDGF-BB截止點：1480 pg/ml
(6個月無惡化生存率之差成為20%以上之下限值)

對象		病例數	6個月無惡化生存率(%)	6個月無惡化生存率之差(%)	風險比
PDGF-BB高值群	TSU-68投予群	33	52	21	0.64
	TSU-68非投予群	42	31		
PDGF-BB低值群	TSU-68投予群	16	25	2	0.73
	TSU-68非投予群	8	23		

如上述表3所示，於採用PDGF-BB高表現群之TSU-68投予群與非投予群之6個月無惡化生存率之差成為20%以上之截止點中為下限值之1480 pg/ml作為截止點之情形時，PDGF-BB低表現群中TSU-68投予群與非投予群顯示大致同等之治療效果，相對於此，PDGF-BB高表現群中TSU-68投予群較非投予群顯示顯著優異之治療效果。

[表4]

PDGF-BB截止點：1740 pg/ml
(風險比成為0.6以下之下限值)

對象		病例數	6個月無惡化生存率(%)	6個月無惡化生存率之差(%)	風險比
PDGF-BB高值群	TSU-68投予群	24	52	25	0.59
	TSU-68非投予群	36	27		
PDGF-BB低值群	TSU-68投予群	25	40	2	0.85
	TSU-68非投予群	14	38		

如上述表4所示，於採用PDGF-BB高表現群中TSU-68投予群相對於非投予群之風險比成為0.6以下之截止點中為下限值之1740 pg/ml作為截止點之情形時，PDGF-BB低表現群中TSU-68投予群與非投予群顯示大致同等之治療效果，相對於此，PDGF-BB高表現群中TSU-68投予群較非投予群顯示顯著優異之治療效果。

[表5]

PDGF-BB截止點：1960 pg/ml
(風險比成為0.6以下之上限值)

對象		病例數	6個月無惡化生存率(%)	6個月無惡化生存率之差(%)	風險比
PDGF-BB高值群	TSU-68投予群	21	52	25	0.55
	TSU-68非投予群	26	27		
PDGF-BB低值群	TSU-68投予群	28	40	7	0.84
	TSU-68非投予群	24	33		

如上述表 5 所示，於採用 PDGF-BB 高表現群中 TSU-68 投予群相對於非投予群之風險比成為 0.6 以下之截止點中為上限值之 1960 pg/ml 作為截止點之情形時，PDGF-BB 低表現群中 TSU-68 投予群與非投予群顯示大致同等之治療效果，相對於此，PDGF-BB 高表現群中 TSU-68 投予群較非投予群顯示顯著優異之治療效果。

[表 6]

PDGF-BB 截止點：2030 pg/ml
(6個月無惡化生存率之差成為20%以上之上限值)

對象		病例數	6個月無惡化生存率(%)	6個月無惡化生存率之差(%)	風險比
PDGF-BB 高值群	TSU-68 投予群	20	52	24	0.62
	TSU-68 非投予群	24	28		
PDGF-BB 低值群	TSU-68 投予群	29	42	10	0.75
	TSU-68 非投予群	26	32		

如上述表 6 所示，於採用 PDGF-BB 高表現群之 TSU-68 投予群與非投予群之 6 個月無惡化生存率之差成為 20% 以上之截止點中為上限值之 2030 pg/ml 作為截止點之情形時，PDGF-BB 低表現群中 TSU-68 投予群與非投予群顯示大致同等之治療效果，相對於此，PDGF-BB 高表現群中 TSU-68 投予群較非投予群顯示顯著優異之治療效果。

[表 7]

IL-8 截止點：2.1 pg/ml
(風險比成為0.6以下之下限值、6個月無惡化生存率之差成為20%以上之下限值)

對象		病例數	6個月無惡化生存率(%)	6個月無惡化生存率之差(%)	風險比
IL-8 高值群	TSU-68 投予群	46	48	23	0.51
	TSU-68 非投予群	42	25		
IL-8 低值群	TSU-68 投予群	3	0	-57	-
	TSU-68 非投予群	8	57		

如上述表 7 所示，於採用 IL-8 高表現群之 TSU-68 投予群與非投予群之 6 個月無惡化生存率之差成為 20% 以上之截止點中為下限值，且 IL-8 高表現群之 TSU-68 投予群相對於非投予群之風險比成為 0.6 以下之截止點中為下限值之 2.1 pg/ml 作為截止點之情形時，IL-8 低表現群中 TSU-68 投予群與非投予群顯示大致同等之治療效果，相對於此，IL-8 高表現群中 TSU-68 投予群較非投予群顯示顯著優異之治療效果。

[表 8]

IL-8 截止點：6.6 pg/ml
(6 個月無惡化生存率之差成為 20% 以上之上限值)

對象		病例數	6個月無惡化生存率(%)	6個月無惡化生存率之差(%)	風險比
IL-8 高值群	TSU-68投予群	28	50	20	0.51
	TSU-68非投予群	23	30		
IL-8 低值群	TSU-68投予群	21	39	9	0.92
	TSU-68非投予群	27	30		

如上述表 8 所示，於採用 IL-8 高表現群之 TSU-68 投予群與非投予群之 6 個月無惡化生存率之差成為 20% 以上之截止點中為上限值且為全部病例之 IL-8 表現量之中間值之 6.6 pg/ml 作為截止點之情形時，IL-8 低表現群中 TSU-68 投予群與非投予群顯示大致同等之治療效果，相對於此，IL-8 高表現群中 TSU-68 投予群較非投予群顯示顯著優異之治療效果。

[表 9]

IL-8截止點：10.5 pg/ml
(風險比成為0.6以下之上限值)

對象		病例數	6個月無惡化 生存率(%)	6個月無惡化 生存率之差(%)	風險比
IL-8 高值群	TSU-68投予群	15	56	27	0.51
	TSU-68非投予群	13	29		
IL-8 低值群	TSU-68投予群	34	41	11	0.79
	TSU-68非投予群	37	30		

如上述表 9 所示，於採用 IL-8 高表現群之 TSU-68 投予群相對於非投予群之風險比成為 0.6 以下之截止點中為上限值之 10.5 pg/ml 作為截止點之情形時，IL-8 低表現群中 TSU-68 投予群與非投予群顯示大致同等之治療效果，相對於此，IL-8 高表現群中 TSU-68 投予群較非投予群顯示顯著優異之治療效果。

如上所述，PDGF-BB 或 IL-8 於血中之量低之患者獲得 TSU-68 投予群與非投予群相同程度之治療效果，相對於此，PDGF-BB 或 IL-8 於血中之量高之患者獲得 TSU-68 投予群與非投予群之 6 個月無惡化生存率之差為 22~27%、風險比為 0.51~0.68 之顯著優異之治療效果。

如上所述，可明確：藉由以 PDGF-BB 或 IL-8 為指標選擇經實施 TACE 術之肝細胞癌患者，TSU-68 可期待極其優異之治療效果。

再者，報告有：針對未經 TACE 處理之肝細胞癌患者之化學療法中，可以 PDGF-BB 或 VCAM 等為指標預測治療效果 (European Journal of Cancer Supplements, 6 (12): 17

#43, 2008, 「Assessment of predictive biological markers with an oral angiogenic receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, TSU-68, in the Phase I/II study for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), T. Okusaka et al.」, 於使用所報告之VCAM之截止點(2370 pg/ml)將本發明之患者群分層化之情形時, 未獲得TSU-68投予群與非投予群之6個月無惡化生存率之差成為20%以上、及風險比成為0.6以下之結果(資料未顯示)。一般認為其係由於經TACE處理之肝細胞癌患者與未經TACE處理之肝細胞癌患者中各種基因之表現不同(Liao X. et al, J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2003; 23 (3): 280-2.; Kobayashi N. et al, Liver. 1999 Feb; 19 (1): 25-31.)。其結果暗示: 經TACE處理之肝細胞癌患者與未經TACE處理之肝細胞癌患者中, 可用作用以預測藉由TSU-68投予之化學療法之治療效果之指標的分子群不同。另外, 其結果暗示: 可參與血管新生之分子均無法用作用以預測藉由TSU-68投予之化學療法之治療效果之指標。

[產業上之可利用性]

藉由本發明之預測方法, 可僅對預測治療效果之實施TAE術後之肝細胞癌患者確實地提供使用TSU-68之化學療法。藉此, 可省去不必要之化學療法, 可減輕患者之負擔, 並且醫療經濟性亦有益。

將本說明書所引用之全部刊物、專利及專利申請案直接作為參考而併入本說明書中。

序列表

- <110> 日商大鵬藥品工業股份有限公司
- <120> 針對肝細胞癌患者之化學療法之治療效果預測方法
- <130> PH-4633-TW
- <140> 099145878
- <141> 2010-12-24
- <150> JP 2009-295913
- <151> 2009-12-25
- <160> 4
- <170> PatentIn版本3.4
- <210> 1
- <211> 1833
- <212> DNA
- <213> 智人
- <400> 1
- ctcgctgcaa agagaaaacc ggagcagccg cagctcgcag ctgcagctc gcagcccgca 60
- gcccgcagag gacgcccaga gcggcgagca ggcgggcaga cggaccgacg gactcgcgcc 120
- gcgtccacct gtcggccggg cccagccgag cgcgcagcgg gcacgccgcg cgcgcggagc 180
- agccgtgccc gccgcccggg ccccgcgcca gggcgcacac gctcccgcc ccctaccg 240
- cccgggcggg agtttgcacc tctccctgcc cgggtgctcg agctgccgtt gcaaagccaa 300
- ctttgaaaa agttttttgg gggagacttg ggccttgagg tgcccagctc cgcgctttcc 360
- gattttgggg gcctttccag aaaatggtgc aaaaaagcta agccggcggg cagaggaaaa 420
- cgcctgtagc cggcgagtga agacgaacca tcgactgccg tgttcctttt cctcttggag 480
- gttgagtcc cctgggcgcc cccacacggc tagacgctc ggctggttcg cgacgcagcc 540
- ccccggccgt ggatgctcac tcgggctcgg gatccgcca ggtagcggcc tcggaccag 600

gtcctgcgcc caggtcctcc cctgcccccc agcgacggag ccggggccgg gggcggcggc	660
gcccgggggc catgcgggtg agccgcggct gcagaggcct gagcgcctga tcgccgcgga	720
cccagagccga gccaccccc ctccccagcc ccccaccctg gccgcggggg cggcgcgctc	780
gatctacgcg tccggggccc cgcggggccg ggcccggagt cggcatgaat cgctgctggg	840
cgctcttctt gtctctctgc tgctacctgc gtctggtcag cgccgagggg gacccattc	900
ccgaggagct ttatgagatg ctgagtgacc actcgatccg ctctttgat gatctccaac	960
gcctgctgca cggagacccc ggagaggaag atggggccga gttggacctg aacatgacct	1020
gctcccactc tggaggcgag ctggagagct tggctcgtgg aagaaggagc ctgggttccc	1080
tgaccattgc tgagccggcc atgatcgccg agtgcaagac gcgcaccgag gtgttcgaga	1140
tctcccggcg cctcatagac cgcaccaacg ccaacttctt ggtgtggccg ccctgtgtgg	1200
aggtgcagcg ctgctccggc tgctgcaaca accgcaactg gcagtgccgc cccaccagg	1260
tgcagctgcg acctgtccag gtgagaaaga tcgagattgt gcggaagaag ccaatcttta	1320
agaaggccac ggtgacgctg gaagaccacc tggcatgcaa gtgtgagaca gtggcagctg	1380
cacggcctgt gacccgaagc ccgggggggtt cccaggagca gcgagccaaa acgccccaaa	1440
ctcgggtgac cattcggacg gtgcgagtcc gccggcccc caagggaag caccggaat	1500
tcaagcacac gcatgacaag acggcactga aggagaccct tggagcctag gggcatcggc	1560
aggagagtgt gtgggcaggg ttatttaata tggatttgc tgtattgcc ccatggggtc	1620
cttggagtga taatattgtt tcctctgtcc gtctgtctcg atgcctgatt cggacggcca	1680
atggtgcttc cccaccctt ccacgtgtcc gtccaccctt ccatcagcgg gtctctctcc	1740
agcggcctcc ggcgtcttgc ccagcagctc aagaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1800
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa	1833

201130820

<210> 2
<211> 241
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Asn Arg Cys Trp Ala Leu Phe Leu Ser Leu Cys Cys Tyr Leu Arg
1 5 10 15

Leu Val Ser Ala Glu Gly Asp Pro Ile Pro Glu Glu Leu Tyr Glu Met
 20 25 30

Leu Ser Asp His Ser Ile Arg Ser Phe Asp Asp Leu Gln Arg Leu Leu
 35 40 45

His Gly Asp Pro Gly Glu Glu Asp Gly Ala Glu Leu Asp Leu Asn Met
 50 55 60

Thr Arg Ser His Ser Gly Gly Glu Leu Glu Ser Leu Ala Arg Gly Arg
65 70 75 80

Arg Ser Leu Gly Ser Leu Thr Ile Ala Glu Pro Ala Met Ile Ala Glu
 85 90 95

Cys Lys Thr Arg Thr Glu Val Phe Glu Ile Ser Arg Arg Leu Ile Asp
 100 105 110

Arg Thr Asn Ala Asn Phe Leu Val Trp Pro Pro Cys Val Glu Val Gln
 115 120 125

Arg Cys Ser Gly Cys Cys Asn Asn Arg Asn Val Gln Cys Arg Pro Thr

130

135

140

Gln Val Gln Leu Arg Pro Val Gln Val Arg Lys Ile Glu Ile Val Arg
 145 150 155 160

Lys Lys Pro Ile Phe Lys Lys Ala Thr Val Thr Leu Glu Asp His Leu
 165 170 175

Ala Cys Lys Cys Glu Thr Val Ala Ala Ala Arg Pro Val Thr Arg Ser
 180 185 190

Pro Gly Gly Ser Gln Glu Gln Arg Ala Lys Thr Pro Gln Thr Arg Val
 195 200 205

Thr Ile Arg Thr Val Arg Val Arg Arg Pro Pro Lys Gly Lys His Arg
 210 215 220

Lys Phe Lys His Thr His Asp Lys Thr Ala Leu Lys Glu Thr Leu Gly
 225 230 235 240

Ala

<210> 3

<211> 1605

<212> DNA

<213> 智人

<400> 3

gaagaaacca ccggaaggaa ccattctcaact gtgtgtaaac atgacttcca agctggccgt 60

ggctctcttg gcagccttcc tgatttctgc agctctgtgt gaaggtgcag ttttgccaag 120

gagtgctaaa gaacttagat gtcagtgcac aaagacatac tccaaacctt tccaccccaa 180

atttatcaaa gaactgagag tgattgagag tggaccacac tgcgccaaca cagaaattat	240
tgtaaagctt tctgatggaa gagagctctg tctggacccc aaggaaaact gggatgcagag	300
ggttgtggag aagtttttga agagggctga gaattcataa aaaaattcat tctctgtggt	360
atccaagaat cagtgaagat gccagtgaaa cttcaagcaa atctacttca acacttcatg	420
tattgtgtgg gtctgttgta gggttgccag atgcaatata agattcctgg ttaaatttga	480
atctcagtaa acaatgaata gtttttcatt gtaccatgaa atatccagaa catacttata	540
tgtaaagtat tatttatttg aatctacaaa aaacaacaaa taatttttaa atataaggat	600
tttcctagat attgcacggg agaataataca aatagcaaaa ttgaggccaa gggccaagag	660
aatatccgaa cttaatttc aggaattgaa tgggtttgct agaattgtgat atttgaagca	720
tcacataaaa atgatgggac aataaatttt gccataaagt caaatttagc tggaaatcct	780
ggattttttt ctgttaaate tggcaaccct agtctgctag ccaggatcca caagtccttg	840
ttccactgtg ccttggtttc tcctttattt ctaagtggaa aaagtattag ccaccatctt	900
acctcacagt gatgttgtga ggacatgtgg aagcacttta agttttttca tcataacata	960
aattattttc aagtgtact tattaaccta tttattattt atgtatttat ttaagcatca	1020
aatattttgtg caagaatttg gaaaaataga agatgaatca ttgattgaat agttataaag	1080
atgttatagt aaatttattt tatttttagat attaaatgat gttttattag ataaatttca	1140
atcagggttt ttagattaa caaacacaaca attgggtacc cagttaaatt ttcatttcag	1200
ataacaaca aataattttt tagtataagt acattattgt ttatctgaaa ttttaattga	1260
actaacaate ctagtttgat actcccagtc ttgtcattgc cagctgtggt ggtagtgctg	1320
tgttgaatta cggaataatg agttagaact attaaaacag ccaaactcc acagtcaata	1380
ttagtaattt cttgctgggt gaaacttggt tattatgtac aatagattc ttataatatt	1440

atttaaatga ctgcattttt aaatacaagg ctttatattt ttaactttaa gatgttttta 1500
 tgtgctctcc aaattttttt tactgtttct gattgtatgg aaatataaaa gtaaataatga 1560
 aacatttaaa atataatttg ttgtcaaagt aaaaaaaaaa aaaaa 1605

- <210> 4
- <211> 99
- <212> PRT
- <213> 智人

- <400> 4

Met Thr Ser Lys Leu Ala Val Ala Leu Leu Ala Ala Phe Leu Ile Ser
 1 5 10 15

Ala Ala Leu Cys Glu Gly Ala Val Leu Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu
 20 25 30

Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe
 35 40 45

Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr
 50 55 60

Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro
 65 70 75 80

Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala
 85 90 95

Glu Asn Ser

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99145878

C07D 403/02

(2006.08.10)

※申請日： 99 12 24

※IPC 分類： A61K 31/404

(2006.08.10)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 35/00 (2006.08.10)

針對肝細胞癌患者之化學療法之治療效果預測方法

二、中文發明摘要：

本發明提供一種預測針對經實施肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者之化學療法之治療效果之方法、及用以對經預測為該化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之癌患者進行治療之抗腫瘤劑。本發明係關於以PDGF-BB或IL-8之表現量為指標的針對經實施肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者之化學療法之治療效果預測方法、及用以對藉由該預測之方法而預測為顯示治療效果之可能性高之癌患者進行治療之抗腫瘤劑。

三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

1. 一種化學療法之治療效果之預測方法，上述化學療法係對經實施肝動脈栓塞手術之肝細胞癌患者使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽之抗腫瘤劑，上述方法包括下述步驟(1)~(3)：

(1)測定自該患者採集之生物樣本所含之PDGF-BB或IL-8之表現量之步驟；

(2)將上述步驟(1)所得之PDGF-BB或IL-8之表現量與預先設定之相對應之截止點比較之步驟；及

(3)於上述步驟(2)之比較結果為PDGF-BB或IL-8之表現量較該截止點更高之情形時，預測為針對該患者之使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果之可能性高之步驟。

2. 如請求項1之方法，其中肝動脈栓塞手術為肝動脈化學栓塞療法。
3. 一種抗腫瘤劑套組，其含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽，其特徵在於：其係對藉由如請求項1或2之方法而預測為使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果的可能性高之癌患者投予。
4. 如請求項3之抗腫瘤劑套組，其進而包括記載有如下情

況之使用說明書：對藉由如請求項1或2之方法而預測為使用含有(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽之抗腫瘤劑之化學療法顯示充分之治療效果的可能性高之癌患者，投予(Z)-5-[(1,2-二氫-2-氧代-3H-吡啶-3-亞基)甲基]2,4-二甲基-1H-吡咯-3-丙酸或其鹽。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(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)