



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 103764847 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201280040055. 4

A61P 35/00(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 08. 15

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

2011-177838 2011. 08. 16 JP

CN 101107001 A, 2008. 01. 16,

Godefridus J Peters, Irene V Bijnsdorp.
TAS-102: more than an antimetabolite.《Lancet
Oncol》. 2012, 第 13 卷 e518-519.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 02. 17

Irene V. Bijnsdorp, et al. Molecular
mechanism underlying the synergistic
interaction between trifluorothymidine
and the epidermal growth factor receptor
inhibitor erlotinib in human colorectal
cancer cell lines.《Cancer Sci》. 2010, 第 101
卷 440 - 447.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/070745 2012. 08. 15

Benoit Samson. Colorectal cancer
promising results with phase II TAS-102.
《Oncology exchange》. 2012, 第 11 卷 (第 1
期), 28-29.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/024865 JA 2013. 02. 21

(73) 专利权人 大鹏药品工业株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 伊藤雅信 冈部博之

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

代理人 龙淳

审查员 毛颖

(51) Int. Cl.

C12Q 1/68(2006. 01)

A61K 31/513(2006. 01)

A61K 31/7072(2006. 01)

A61P 1/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

对于 KRAS 基因突变型的结肠直肠癌患者的
抗肿瘤剂和治疗效果预测方法

(57) 摘要

本发明提供一种预测结肠直肠癌患者的
化学疗法的治疗效果的方法, 该化学疗法使用
以摩尔比 1:0.5 含有 α , α , α -三氟胸苷和
5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧
啶盐酸盐的抗肿瘤剂, 该预测方法包括下述工序
(1)~(2): (1) 检测从该患者采集的机体试样所
含的 KRAS 基因有无突变的工序; 和 (2) 在上述工
序 (1) 中检测的结果为 KRAS 基因发生突变的情况
下, 预测该化学疗法对于该患者显示充分的治疗
效果的可能性高的工序。

1. 以摩尔比1:0.5含有 α, α, α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂在用于治疗结肠直肠癌患者的化学疗法剂的制造中的用途, 其特征在于:

所述结肠直肠癌患者是通过下述工序(1)~(2)预测使用以摩尔比1:0.5含有 α, α, α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂的化学疗法对于该患者显示充分的治疗效果的可能性高的结肠直肠癌患者,

(1)检测从该患者采集的机体试样所含的KRAS基因有无突变的工序;和

(2)在上述工序(1)中检测的结果为KRAS基因发生突变的情况下, 预测该化学疗法对于该患者显示充分的治疗效果的可能性高的工序,

所述KRAS基因的突变为密码子12和/或13的突变,

所述抗肿瘤剂的有效成分为 α, α, α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐。

2. 如权利要求1所述的用途, 其特征在于:

结肠直肠癌患者为对于标准疗法不敏感或不耐受的结肠直肠癌患者。

3. 以摩尔比1:0.5含有 α, α, α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂在用于治疗结肠直肠癌患者的化学疗法剂的制造中的用途, 其特征在于:

所述结肠直肠癌患者是KRAS基因发生突变的结肠直肠癌患者,

所述KRAS基因的突变为密码子12和/或13的突变,

所述抗肿瘤剂的有效成分为 α, α, α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐。

对于KRAS基因突变型的结肠直肠癌患者的抗肿瘤剂和治疗效果预测方法

技术领域

[0001] 本发明涉及对于使用以摩尔比1:0.5含有 α, α, α -三氟胸苷(FTD)和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐(TPI)的抗肿瘤剂(以下,称为TAS-102)的化学疗法的治疗效果的预测方法、用于对被预测出对于使用该抗肿瘤剂的化学疗法显示充分的治疗效果的可能性高的患者给药的抗肿瘤剂。

背景技术

[0002] 作为对于结肠直肠癌患者的化学疗法,实施以包含氟嘧啶类抗肿瘤剂的化学疗法(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸(LV)的并用)为基础,进一步并用伊立替康或奥沙利铂的多剂并用疗法(FOLFIRI、FOLFOX等)作为标准疗法,取得了一定的治疗效果(非专利文献1)。

[0003] 然而,对于对这些包含5-FU、伊立替康、奥沙利铂的标准疗法不敏感或不耐受的结肠直肠癌患者而言,能够显著延长生存期的抗肿瘤剂非常有限。另外,对于这样的患者,多选择以表皮细胞生长因子(EGFR)为靶标的嵌合抗体西妥昔单抗、完全人源化单克隆抗体帕尼单抗,但有报告这些抗肿瘤剂对于KRAS基因发生突变的患者没有确认到效果(非专利文献2、3)。

[0004] 如上所述,虽然对于结肠直肠癌患者的化学疗法进行了积极开发,但现状是没有能够满足其治疗效果的化学疗法,特别是没有建立对于KRAS基因发生突变的结肠直肠癌患者实质上有效的化学疗法。另外,由于化学疗法是否奏效再很大程度上取决于患者的遗传因素,所以实际上存在不试着进行抗肿瘤剂给药就不清楚是否奏效的问题。

[0005] 现有技术文献

[0006] 非专利文献

[0007] 非专利文献1:NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines™);Colon Cancer(Version3.2011)、Rectal Cancer(Version4.2011)

[0008] 非专利文献2:N Engl J Med.2008;359(17):1757-65.

[0009] 非专利文献3:J Clin Oncol.2008;26(10):1626-34.

发明内容

[0010] 发明所要解决的课题

[0011] 本发明的目的在于提供一种对于结肠直肠癌患者发挥显著的生命延长效果且副作用小的化学疗法。

[0012] 用于解决课题的方法

[0013] 本发明的发明人等关于对结肠直肠癌患者的化学疗法进行了反复研究,结果发现,KRAS基因为突变型的结肠直肠癌患者,与野生型的患者相比较,TAS-102更易于奏效,通过以KRAS基因有无突变作为指标,能够判断使用TAS-102的化学疗法是否能够显示充分的治疗效果,从而完成了本发明。

[0014] 即,本发明提供以下的方法和抗肿瘤剂。

[0015] 项1.

[0016] 一种结肠直肠癌患者的化学疗法的治疗效果的预测方法,该化学疗法使用以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂,该预测方法包括下述工序(1)~(2):

[0017] (1)检测从该患者采集的机体试样所含的KRAS基因有无突变的工序;和

[0018] (2)在上述工序(1)中检测的结果为KRAS基因发生突变的情况下,预测该化学疗法对于该患者显示充分的治疗效果的可能性高的工序。

[0019] 项2.

[0020] 如项1所记载的方法,其中,KRAS基因的突变为密码子12和/或13的突变。

[0021] 项3.

[0022] 如项1或2所记载的方法,其中,结肠直肠癌患者为对于标准疗法不敏感或不耐受的结肠直肠癌患者。

[0023] 项4.

[0024] 一种用于治疗结肠直肠癌患者的抗肿瘤剂,其以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐,该结肠直肠癌患者通过项1~3的方法被预测出使用以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂的化学疗法显示充分的治疗效果的可能性高。

[0025] 项5.

[0026] 一种结肠直肠癌的治疗方法,其特征在于,对于通过项1~3的方法被预测出使用以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂的化学疗法显示充分的治疗效果的可能性高的结肠直肠癌患者,实施使用以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂的化学疗法。

[0027] 项6.

[0028] 一种抗肿瘤剂的使用,其用于对于通过项1~3的方法被预测出使用以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂的化学疗法显示充分的治疗效果的可能性高的结肠直肠癌患者实施该化学疗法,该抗肿瘤剂以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐。

[0029] 项7.

[0030] 一种抗肿瘤剂,其以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐,该抗肿瘤剂用于治疗KRAS基因发生突变的结肠直肠癌患者。

[0031] 项8.

[0032] 一种结肠直肠癌的治疗方法,其特征在于,对于KRAS基因发生突变的结肠直肠癌患者,实施使用以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂的化学疗法。

[0033] 项9.

[0034] 一种抗肿瘤剂的使用,其用于治疗KRAS基因发生突变的结肠直肠癌患者,该抗肿瘤

瘤剂以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐。

[0035] 发明的效果

[0036] 本发明的预测方法能够提供对于结肠直肠癌患者(特别是以往对于抗肿瘤剂的应答性低、几乎没有可显著延长生存期的抗肿瘤剂的、对于标准疗法不敏感或不耐受的结肠直肠癌患者)显示更为显著的生命延长效果的化学疗法。

[0037] 此外,有报告TAS-102对于包括结肠直肠癌的实体癌具有治疗效果(Cancer Invest.2008;26(8):794-9.),但对于KRAS基因为突变型的结肠直肠癌患者,尚不知TAS-102能够带来特别优异的治疗效果。另外,一般而言,已知KRAS基因为突变型的结肠直肠癌患者与野生型的结肠直肠癌患者相比生存期短,对于这样的患者,TAS-102发挥显著的生命延长效果是预料不到的效果。

附图说明

[0038] 图1表示KRAS基因野生型通过卡普兰-迈耶法(Kaplan Meier method)得到的生存曲线。

[0039] 图2表示KRAS基因突变型通过卡普兰-迈耶法得到的生存曲线。

[0040] 图3表示移植了HCT-116结肠直肠癌株的裸小鼠的各给药组的相对肿瘤体积的曲线图。TAS-102:p.o.,Day1-14(b.i.d)西妥昔单抗(Cetuximab):i.p.,Day1,5,8,12

具体实施方式

[0041] 本发明的预测方法是根据结肠直肠癌患者的KRAS基因有无突变,预测对于该患者使用TAS-102的化学疗法是否显示充分的治疗效果的方法。

[0042] 本发明中作为指标的KRAS基因的蛋白质已知为定位于细胞膜内侧的分子量为21,000的一种G蛋白,通过将来自EGFR的信号传递到细胞核而参与细胞增殖。另外,有报告在很多癌症种类中,因KRAS基因的密码子12和/或13产生突变而使EGFR信号的传递稳定地持续。

[0043] 作为本发明的对象的患者为结肠直肠癌患者。本发明中的“结肠直肠癌”是指从结肠或直肠发生的恶性肿瘤,在原发性结肠直肠癌以外,还包括局部复发的结肠直肠癌和转移至其他组织(例如肝脏)的转移性结肠直肠癌。需要说明的是,这里,结肠直肠癌患者不仅包括现在具有结肠直肠癌的肿瘤组织的患者,而且包括接受了结肠直肠癌的肿瘤组织切除的患者。因此,在本说明书中,化学疗法的治疗效果不仅包括结肠直肠癌的缩小、增殖抑制、生命延长,还包括结肠直肠癌在肿瘤组织切除后复发的抑制。

[0044] 另外,作为本发明的对象的结肠直肠癌患者的既往治疗史,只要为能够进行TAS-102给药的状态,就没有特别限制,但从本发明的预测精度方面考虑,优选为对于标准疗法不敏感或不耐受的结肠直肠癌患者。本发明中,标准疗法是指含有氟嘧啶系抗肿瘤剂的化学疗法(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸(LV)的并用)、和在该化学疗法中并用伊立替康或奥沙利铂的化学疗法(FOLFIRI、FOLFOX等)等。其中,“对于标准疗法不敏感或不耐受”是指虽然实施了标准疗法,但没有观察到治疗效果的情况(例如,包括在标准疗法的实施中恶化(PD)的病例、作为术后辅助化学疗法实施标准疗法期间或者结束后6个月以内复发的病例等)和因病情恶化或副作用等无法投与标准的给药量的情况等。

[0045] 本发明中的“TAS-102”是指以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂,已知通过口服给药主要对于结肠直肠癌等实体癌发挥抗肿瘤效果(国际公开W096/30346号小册子)。

[0046] “ α,α,α -三氟胸苷”已知为将胸苷的5位的甲基取代为三氟甲基的公知的核酸衍生物,通过DNA合成抑制作用而具有抗肿瘤效果(J. Am. Chem. Soc. 84:3597-3598, 1962; J. Med. Chem., 7:1-5, 1964; Biochemistry, 33:15086-15094, 1994)。

[0047] “5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐”为具有胸苷磷酸化酶活性抑制作用的公知的化合物,已知有抗肿瘤效果的增强作用(国际公开W096/30346号小册子)、癌转移抑制作用(国际公开W098/13045号小册子)、抗肿瘤剂的消化道损害的减轻作用(国际公开W000/56337号小册子)、抗HIV作用(国际公开W001/34162号小册子)、放射线治疗的增强作用(国际公开W02008/001502号小册子)、炎症性肠疾病的治疗效果(国际公开W02009/047904号小册子)。

[0048] TAS-102既可以将 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐作为复方制剂(含有多个有效成分的制剂)制成单一剂型的制剂(1剂型形态),也可以将上述有效成分作为单剂制成多个剂型的制剂(多剂型形态)。其中, α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐优选作为复方制剂使用。

[0049] 抗肿瘤剂的给药形态没有特别限制,能够根据治疗目的适当选择,具体而言,可以例示口服剂(片剂、包衣片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、液剂等)、注射剂、栓剂、贴剂、软膏剂等。其中, α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的复方制剂优选口服剂的形态。各抗肿瘤剂能够对应各个给药形态而使用药理学上可接受的载体,通过通常公知的方法制备。作为这样的载体,可以例示通常的药剂所通用的各种载体,例如赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、稀释剂、助溶剂、悬浮剂、等渗剂、pH调整剂、缓冲剂、稳定剂、着色剂、矫味剂、矫臭剂等。

[0050] 本发明中的“使用以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂的化学疗法”是指至少投与TAS-102的化学疗法,不仅包括单独使用TAS-102的化学疗法,而且包括并用TAS-102与其他抗肿瘤剂的化学疗法。

[0051] 该化学疗法的给药程序(Schedule)根据患者的年龄、性别、病期、有无转移、既往治疗史等条件适当选择,例如4周中,从第1天到第5天和从第8天到第12天,将TAS-102作为FTD(三氟胸苷, Trifluorothymidine)量1天2~4次给药20~80mg/m²(体表面积)/day、优选1天2~3次给药50~70mg/m²(体表面积)/day、更优选1天2次给药70mg/m²(体表面积)/day的程序作为1个疗程,优选重复该疗程的给药程序。

[0052] 此外,该化学疗法既可以为在该化学疗法后进行肿瘤摘除的术前辅助化学疗法,也可以是肿瘤摘除后进行该化学疗法的术后辅助化学疗法。

[0053] 本发明中的“治疗效果”能够如上所述通过肿瘤缩小效果、复发抑制效果、生命延长效果等进行评价,复发抑制效果能够通过无复发生存期的延长或复发率改善的程度表示,生命延长效果能够通过总生存期或无恶化生存期的中央值的延长的程度等表示。“使用以摩尔比1:0.5含有 α,α,α -三氟胸苷和5-氯-6-(1-(2-亚氨基吡咯烷基)甲基)尿嘧啶盐酸盐的抗肿瘤剂的化学疗法显示充分的治疗效果”是指通过进行TAS-102给药,与不给药时相比,使生存期显著延长或者使复发显著抑制的程度优异的治疗效果。

[0054] 本发明的预测方法包括后述的(1)~(2)的工序。

[0055] 工序(1)是检测从患者采集的机体试样所含的KRAS基因有无突变的工序。

[0056] 作为机体试样,只要是从癌症患者采集得到的并包含癌细胞的试样就没有特别限定,可以例示体液(血液、尿等)、组织、其提取物和采集的组织的培养物等。另外,机体试样的采集方法可以根据机体试样的种类适当选择。

[0057] 本发明的KRAS基因的突变可以例示密码子12、13和61的突变,从本发明的预测精度的观点考虑,优选密码子12和13的突变。具体而言,可以列举因KRAS基因的密码子12的第1位或第2位的碱基发生点突变而造成的密码子12的甘氨酸变成丝氨酸、天门冬氨酸、缬氨酸、半胱氨酸、丙氨酸或精氨酸的突变;因KRAS基因的密码子13的第2位的碱基发生点突变而造成的密码子13的甘氨酸变成天门冬氨酸的突变(Clin Cancer Res.17(14):4901-4914,2011;J Mol Diagn.12(1):43-50,2010)。

[0058] 作为本发明的KRAS基因的突变的检测方法,只要能够检测上述的突变就没有特别限制,能够使用公知的检测方法。作为这样的检测方法,可以列举例如直接测序法或作为实时RT-PCR法的Scorpion-ARMS法(Nature Biotech17:804-807,1999),从检测灵敏度的观点考虑优选Scorpion-ARMS法。还可以使用TheraScreen:KRAS(制造商:DxS公司)等市售的检测试剂盒。

[0059] 机体试样根据这些测定方法通过适当的处理而制备。另外,检测所使用的包含引物或探针的试剂可以根据这些测定方法利用惯用的方法制备。

[0060] 工序(2)在上述工序(1)中检测的结果为KRAS基因发生突变的情况下,预测使用TAS-102的化学疗法对于该患者显示充分的治疗效果的可能性高的工序。

[0061] 实施例

[0062] 下面,基于实施例详细地说明本发明,但本发明当然不限于这些实施例。

[0063] 实施例1

[0064] 将既往治疗史为2个方案(regimen)以上且对于包含5-FU、伊立替康、奥沙利铂的标准疗法不敏感或不耐受的晚期复发结肠直肠癌患者(169例)分为TAS-102给药组(112例)和安慰剂组(57例)。其中,两患者组的背景没有显著差异(男性比率(TAS-102给药组为57.1%;安慰剂组为49.1%),平均年龄(TAS-102给药组为63岁;安慰剂组为62岁),ECOG PS0(TAS-102给药组为64.3%;安慰剂组为61.4%),既往治疗史为3个方案以上的比率(TAS-102给药组为84.8%;安慰剂组为77.2%))。对于TAS-102给药组,在4周中,从第一天到第5天和从第8天到第12天,将TAS-102作为FTD量1天2次投与 $70\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)/day的程序作为1疗程,反复进行。另一方面,对于安慰剂组,不进行包含TAS-102的任何抗肿瘤剂给药。

[0065] 对全部病例评价总生存期(Overall Survival:OS)。另外,全部病例中对于149例(TAS-102给药组:99例、安慰剂组:50例)采集病变组织,使用TheraScreen:KRAS(制造商:DxS公司),通过Scorpion-Arms法检测KRAS基因的密码子12和13有无突变。

[0066] 在TAS-102给药组和安慰剂组中,分析总生存期与KRAS基因突变的关系。将结果表示在表1中。另外,KRAS突变型和野生型通过卡普兰-迈耶法得到的生存曲线表示在图1和2中。

[0067] [表1]

[0068]

患者	组*	N	中位 OS (月)	HR	95%CI	P 值
全部	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			

[0069] *组:A(TAS-102给药组),P(安慰剂给药组)

[0070] HR(危害比),95%CI(95%置信区间)

[0071] wt(没有密码子12和13的突变)

[0072] mt(有密码子12和/或13的突变)

[0073] 在KRAS基因为突变型的患者中,TAS-102给药组的总生存期的中央值(13.0个月),与安慰剂组(6.9个月)的总生存期的中央值相比较,在统计学上显著延长,确认了TAS-102对于KRAS基因为突变型的患者,带来了前所未有的显著优异的生命延长效果(HR=0.44、[95%CI:0.25-0.80]、p=0.006)。

[0074] 另外,一般已知KRAS基因为突变型的患者与野生型的患者相比生存期短,TAS-102对于KRAS基因为突变型的患者显示比KRAS基因为野生型的患者更为优异的生命延长效果(突变型:13.0个月、野生型:7.2个月),这是本领域技术人员预料不到的效果。

[0075] 此外,确认了即使在没有以KRAS基因来区别的全部病例为对象的情况下,TAS-102给药组的总生存期的中央值(9.0个月)与安慰剂组(6.6个月)相比,在统计学上也显著延长,TAS-102对于对标准疗法不敏感或不耐受的渐进复发结肠直肠癌患者带来优异的生命延长效果(HR=0.56、[95%CI:0.39-0.81]、p=0.0011)。

[0076] 实施例2

[0077] 接着,为了验证TAS-102对于KRAS基因为突变型的结肠直肠癌患者的有用性,实施了人结肠直肠癌株的裸小鼠皮下移植体系的in vivo功效试验。

[0078] 对于根据常规方法移植了已知KRAS基因为突变型的人结肠直肠癌株HCT-116的裸小鼠,1天2次连续14天将作为FTD量150mg/kg/day的TAS-102口服给药(TAS-102给药组)。另外,作为比较组,选择对于对包含5-FU、伊立替康、奥沙利铂的标准疗法不敏感或不耐受的结肠直肠癌患者在临床上常用的西妥昔单抗,以40mg/kg/day在Day1、5、8、12进行腹腔内给药(其中,该给药量为在其他肿瘤中确认了抗肿瘤效果的量)。另一方面,对照组没有投药。进行了各药剂给药组的抗肿瘤效果的评价。

[0079] 通过用数显卡尺每周测定2次肿瘤的长径和短径,算出肿瘤体积(tumor volume, TV),同时作为副作用的指标测量体重。根据下式由各测定日的肿瘤体积算出相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV)和肿瘤增殖抑制率(inhibition rate, IR)。

[0080] $RTV_n = (TV \text{ on Day } n) / (TV \text{ on Day } 0)$

[0081] $IR(\%) = [1 - (\text{药剂给药组的平均RTV}_n\text{值}) / (\text{对照组的平均RTV}_n\text{值})] \times 100$

[0082] 结果表示在图3中。TAS-102给药组的最终测定日(第29天)的肿瘤增殖抑制率为57.7%，显示了统计学上显著的抗肿瘤效果。另一方面，西妥昔单抗给药组的肿瘤增殖抑制率为1.7%，几乎不显示抗肿瘤效果。另外，在全部组中，没有观察到严重的体重减少。

[0083] 由上证明了无论KRAS基因有无突变，TAS-102对结肠直肠癌患者在临床上都有用，特别是对KRAS基因为突变型的患者带来非常优异的治疗效果。

KRAS 突变：野生型

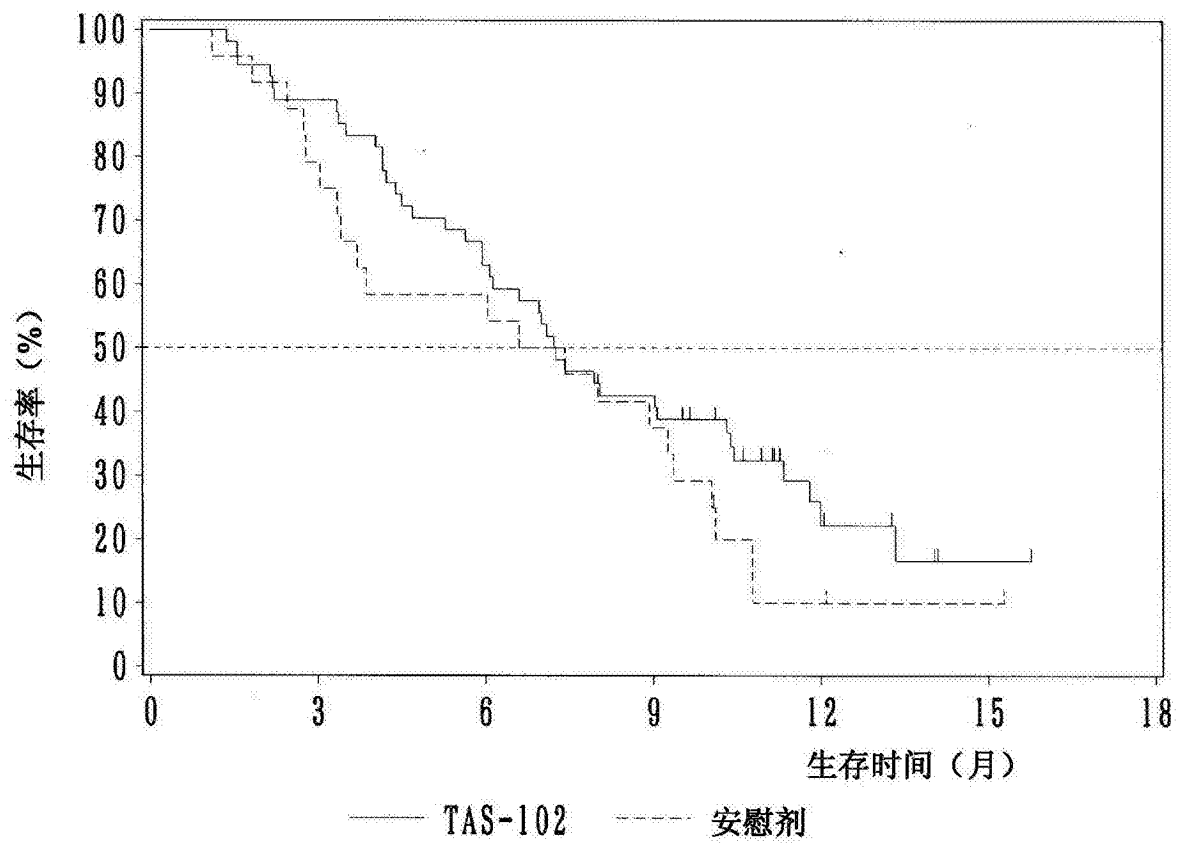


图1

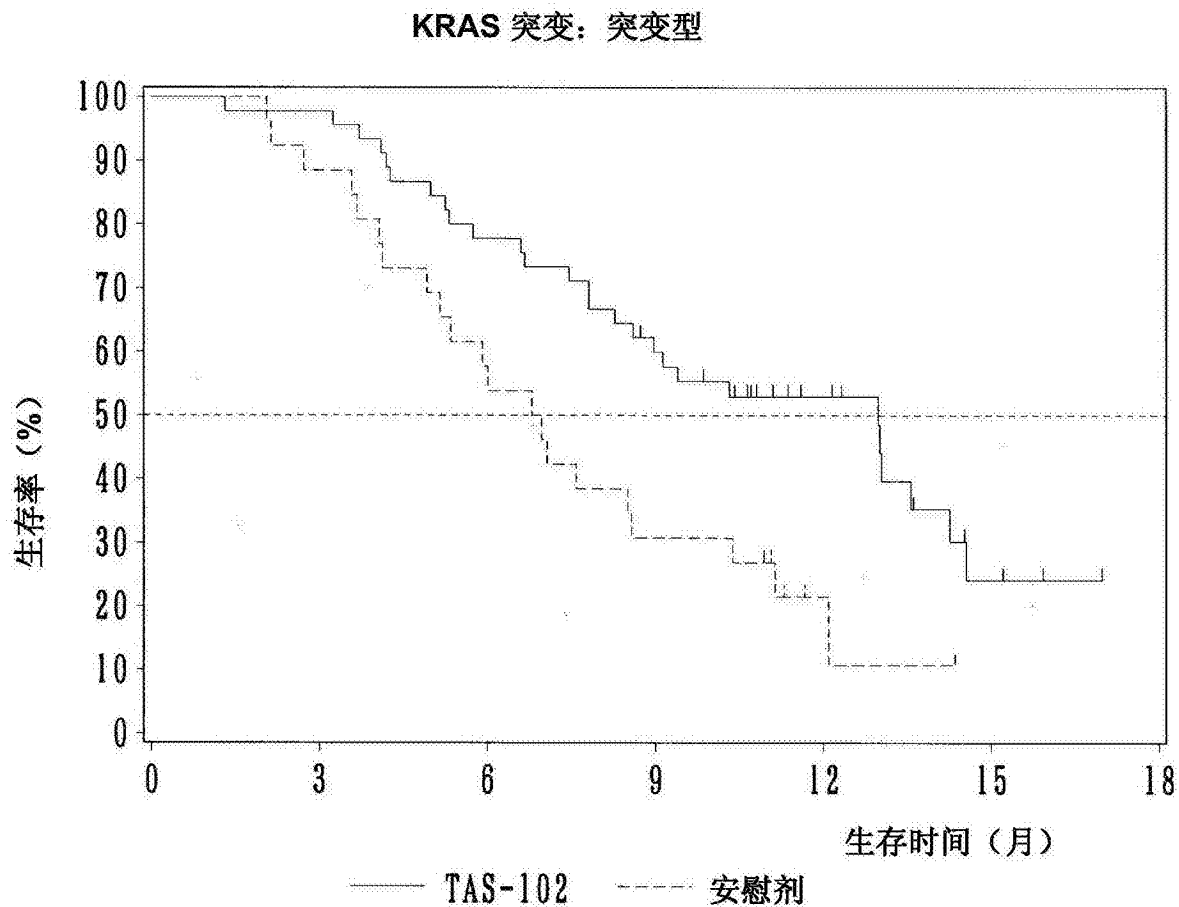


图2

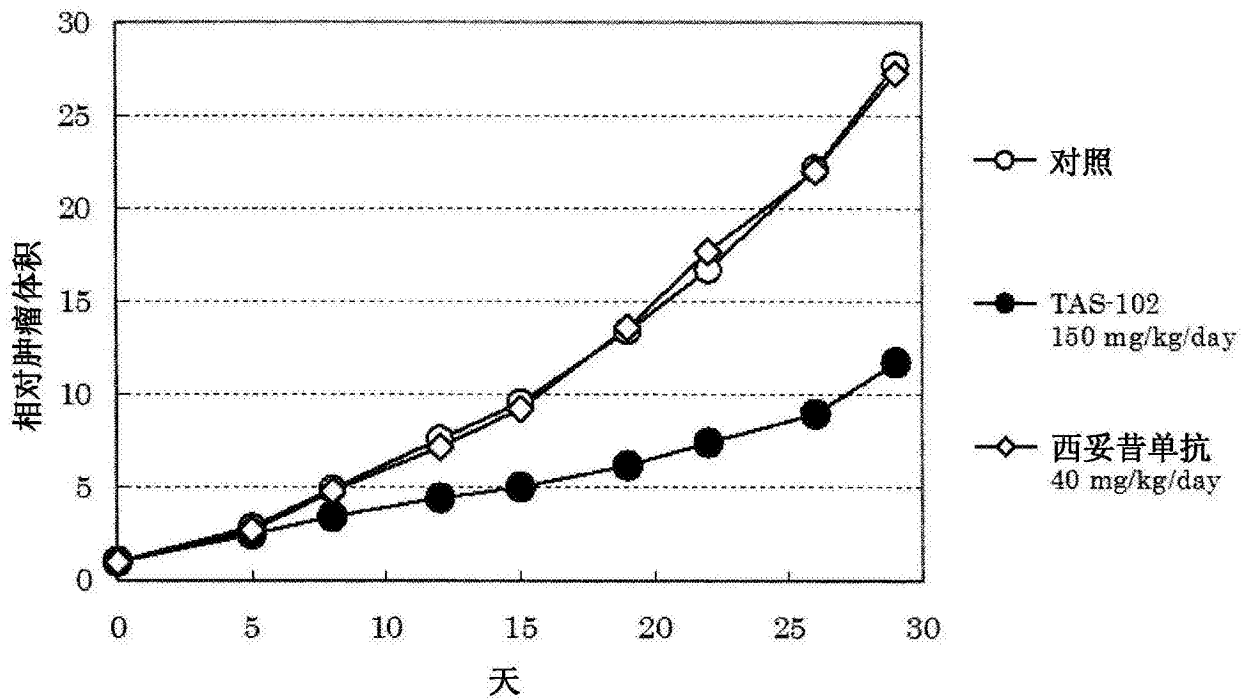


图3