

## 公告本

## 發明專利說明書

修正  
95年7月7日  
中文說明書替換本(95年7月)

(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：095103114

※ 申請日期：95.1.26

※IPC 分類：A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

添加 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷及胸苷磷酸化酶抑制劑之抗癌劑

ANTI-CANCER AGENT CONTAINING  $\alpha-\alpha-\alpha$ -

TRIFLUOROTHYMININE AND THYMININE PHOSPHORYLASE

INHIBITOR IN COMBINATION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商大鵬藥品工業股份有限公司

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

宇佐美 通

USAMI, TORU

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都千代田區神田錦町1-27

1-27, KANDANISHIKI-CHO, CHIYODA-KU, TOKYO 101-8444,

JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 江村 智博

EMURA, TOMOHIRO

2. 三田 明

MITA, AKIRA

國 籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN

2. 日本 JAPAN

#### 四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年01月26日；11/042,059

2. 日本；2005年06月06日；特願2005-165156

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。



## 九、發明說明：

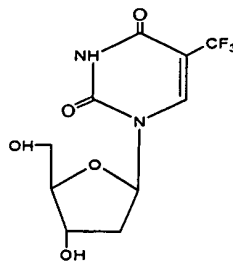
### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種療效增強之癌症治療藥物，其係併用 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)與胸苷磷酸化酶抑制劑(TPI)之抗癌劑者。

### 【先前技術】

$\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD，參照下述結構式)，係以三氟甲基取代由Heidelberger等人所合成之胸苷之5位之甲基而得到之核酸衍生物者(非專利文獻1和2)。

[化學式1]

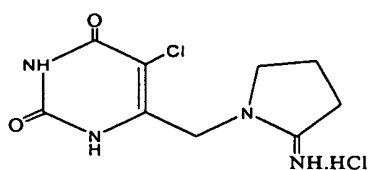


FTD與臨床上廣泛使用之氟代尿嘧啶(FU)系之抗腫瘤劑不同，對RNA並沒有作用，但可被細胞內之胸苷致活酶磷酸化而形成單磷酸化合物，即單磷酸三氟代胸苷( $F_3$ TMP)。該 $F_3$ TMP經與胸苷合成酵素(TS)結合，可顯現對DNA之合成抑制作用(非專利文獻3及4)。目前臨床上廣泛使用之FU系抗腫瘤劑之主要作用為TS抑制，但近年來發現有些患者對FU系抗腫瘤劑感受能力低(非專利文獻5~7)。相對於此，由於係直接進入DNA中，FTD之抗腫瘤之效果可與FU系抗腫瘤劑區別，可克服上述FU系抗腫瘤劑之缺點，被認為是一種臨床上有用之抗腫瘤劑。FTD於

1970年進行過臨床試驗，但發現FTD本身存在著缺陷，即採用靜脈注射投藥時，生物體內之胸苷磷酸化酶(TP)可導致FTD分解，從而使血液中FTD之半衰期大幅度縮短至僅約為12分鐘(非專利文獻8)。此外，藉由每隔3小時之靜脈注射投藥，雖然在患者中有觀察到了腫瘤縮小效果，但以該投藥手段除了缺乏廣泛性外，還具有血液毒性和消化道毒性，以及觀察到腫瘤縮小之患者其壽命不一定就可以得到延長等缺點(非專利文獻9)。

本案申請人以維持血液中FTD之濃度、實現能夠經口服投藥、擴大其使用範圍為目的，發現並選用一種可抑制FTD分解之胸苷磷酸化酶抑制劑(TPI)，即5-氯-6-(1-(2-亞胺吡咯烷基)甲基)尿嘧啶氯化物，開發出了添加有莫耳比為1:0.5之FTD與該TPI之癌症治療藥物(TAS-102)(專利文獻1，非專利文獻10)。

[化學式2]



該添加劑在美國進行了臨床第I相試驗，從1日1次口服投藥開始，血液中FTD之濃度可得以維持，說明該添加劑係可採用口服投藥。但該添加劑之癌症治療效果卻未能滿足臨床要求。

有鑒於此，本發明之目的係提供一種療效較高之癌症治療藥物。

[非專利文獻1] J. Am. Chem. Soc., 84:3597-3598, 1962

[非專利文獻2] J. Med. Chem., 7:1-5, 1964

[非專利文獻3] Biochemistry, 33:15086-15094, 1994

[非專利文獻4] Mol. Pharmacol., 1:14-30, 1965

[非專利文獻5] J. Clin. Oncol., 12:2640-2647, 1994

[非專利文獻6] J. Clin. Oncol., 14:176-182, 1996

[非專利文獻7] J. Clin. Oncol., 21:815-819, 2003

[非專利文獻8] Cancer Res., 32:247-253, 1972

[非專利文獻9] Cancer Chemother. Rep., 55:205-208,  
1971

[非專利文獻10] International Journal of Oncology,  
25:571-578, 2004

[專利文獻1]特許第3088757號

### 【發明內容】

本發明者改變上述添加劑之投藥時程，在對人進行口服投藥試驗中，十分意外地發現，相對於採用1日1次口服投藥之劑量需1日100 mg/m<sup>2</sup> (以FTD之換算量為準)，採用1日2~4次分次進行口服投藥時，1日只需20~80 mg/m<sup>2</sup>之低用藥劑量，便可達到顯著之抗癌效果，從而完成本發明。

即，本發明係提供一種癌症治療藥物，其係含有莫耳比為1：0.5之FTD與5-氯-6-(1-(2-亞胺吡咯烷基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽(以下均稱為TPI-1)之組合物(以下均稱為TAS-102)者，可將用藥劑量以FTD換算量為20~80 mg/m<sup>2</sup>/日之用量分為1日2~4次經口服投藥。

同時，本發明還提供一種製造癌症治療藥物之使用，其特徵在於：其係為將含有莫耳比為1：0.5之 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)與5-氯-6-(1-(2-亞胺吡咯烷基)甲基)尿嘧啶氯化物之組合物以FTD換算量為20~80 mg/m<sup>2</sup>/日之用量分為1日2~4次經口服投藥。

再者，本發明還提供一種癌之治療法，其特徵在於：將含有莫耳比為1：0.5之 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)與5-氯-6-(1-(2-亞胺吡咯烷基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之組合物以FTD換算量為20~80 mg/m<sup>2</sup>/日之用量分為1日2~4次經口服投藥。

本發明之癌症治療藥物，其1日用藥之總劑量比1日1次之投藥低，且可獲得較好之癌症治療效果。

#### 【實施方式】

本發明之組合物係含有莫耳比為1：0.5之FTD與TPI-1者，其中，FTD係指 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷，其可在細胞內胸苷激活酶之作用下被磷酸化生成F<sub>3</sub>TMP，該F<sub>3</sub>TMP經與胸苷合成酵素結合，對DNA之合成起抑制作用，從而抑制癌細胞之增殖。另一方面，TPI-1則係經抑制FTD之分解酵素-胸苷磷酸化酶，從而防止FTD因分解而失活之藥劑者。

該組合物，只要是可採用口服投藥者即可，其既可係含有FTD或TPI-1兩者之一製劑，亦可為含FTD製劑與含有TPI-1製劑之組合者。該製劑可製成錠劑、包衣錠劑、藥丸、粉末劑、顆粒劑、膠囊劑、溶劑、懸濁劑和乳劑等，該等製劑可使用在醫學上已獲得許可使用之擔體，並採用該領域眾所週知之慣用方法製成藥劑。同時，該製劑還可

根據  $20\sim 80\text{ mg/m}^2/\text{日}$  之劑量，1日2~4次分次服用之要求進行適當分量包裝，包裝方法並無特別規定，可採用該領域中眾所周知之慣用方法，例如錠劑，可採用防潮、防氧之包裝材料進行包裝。

製造錠劑時，其擔體可以使用例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素和矽酸等成形劑；水、乙醇、丙醇、玉米澱粉、單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲纖維素、磷酸鉀和聚乙稀批吡咯烷酮等結合劑；乾燥澱粉、藻酸鈉、瓊脂粉末、海帶澱粉粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙稀山梨醇酐脂肪酸酯類、十二烷基磺酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉和乳糖等分解劑；白糖、硬脂酸、可可油和氫化油等分解抑制劑；季銨鹽和十二烷基磺酸鈉等吸收促進劑；甘油和澱粉等保濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、皂土和膠狀矽酸等吸附劑；精製滑石粉、硬脂酸鹽、硼酸粉末和聚乙二醇等潤滑劑。此外，必要時錠劑還可以常用之藥皮包覆，如糖衣錠劑、明膠皮錠劑、腸溶錠劑、薄膜包覆錠劑、二層包覆錠劑和多層包覆錠劑等均可。

製造藥丸時，其擔體可以使用例如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可脂、硬化植物油、高嶺土和滑石粉等成形劑；阿拉伯膠粉、黃耆膠粉、明膠和乙醇等結合劑；海帶澱粉和瓊脂等分解劑。

對於膠囊劑，可將前述之配方，填裝進由上述所列舉之

各種擔體混合而成之硬質明膠膠囊或軟質膠囊中，採用普通方法進行調製。

對於口服液製劑，可添加調味劑、緩衝劑、穩定劑和除臭劑等，採用通用之方法製成內服液、糖漿和甘香酒劑等。其中，調味劑可有白糖、橙皮、檸檬酸和酒石酸等；緩衝劑可有檸檬酸鈉等；穩定劑可有黃耆膠、阿拉伯膠和明膠等。

此外，必要時上述製劑還可以添加相應之著色劑、保存劑、香料、風味劑和甜味劑等以及其他之醫藥品。

所述之組合物，係可經口服投藥，其用藥劑量換算成FTD量可為20~80 mg/m<sup>2</sup>/日，可採用1日2~4次分次服用，其中，用藥劑量換算成FTD量為25~75 mg/m<sup>2</sup>/日者療效較佳，為30~75 mg/m<sup>2</sup>/日者療效更佳，尤其為50~70 mg/m<sup>2</sup>/日者療效特別佳。於此，不同患者之用藥劑量，可以由患者之身高及體重所算出之體表面積(BSA)決定。體表面積可根據患者之人種、性別、健康狀況及症狀等，採用適宜之慣用方法計算，如下述所列舉之1~5計算式，其中採用1式和2(a)式進行計算，結果較佳。

1. The Mosteller formula (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. The DuBois and DuBois formula (參照Arch Int Med 1916 17: 863-71; J Clin Anesth. 1992; 4(1): 4-10)

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

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

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

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

4. The Gehan and George formula (參照 Cancer Chemother Rep 1970 54: 225-35)

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

5. The Boyd formula (參照 Minneapolis: University of Minnesota Press, 1935)

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

例如，一位身高 175 cm、體重 70 kg 之癌症患者，採用上述第 1 式計算時，其體表面積為  $([175(\text{cm}) \times 70(\text{kg})] / 3600)^{1/2} = 1.84(\text{m}^2)$ 。假設該患者之用藥劑量為 60 mg/m<sup>2</sup>/日，則 1.84 × 60 = 111 mg，1 日總計服用劑量可定為 110 mg，該用藥劑量可分成 2~4 次分次服用。

本發明之特徵在於，可經口服投藥，用藥劑量換算成 FTD 量可為 20~80 mg/m<sup>2</sup>/日，並可 1 日 2~4 次分次進行服用，其中，1 日 2~3 次分次服用療效更為佳，服用之間隔在 6 小時以上為宜。

本發明之特徵在於，1 週之投藥時程，可每日用藥，但從減輕患者負擔之角度觀之，也可 1 週安排服藥 5 日停藥 2 日為佳，更佳者為連續 2 週循環進行服藥 5 日停藥 2 日之後，停藥 2 週。

本發明之癌症治療藥物，其對治療之癌症無特別限制，例如；食道癌、胃癌、肝癌、膽囊、膽管癌、胰臟癌、結腸、直腸癌、頭頸部癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、骨、軟組織腫瘤、皮膚癌、惡性淋巴腫瘤、白血病和腦腫瘤等。其中療效理想的有胃癌、胰癌、乳癌、結腸、直腸癌、頭頸部癌、膽囊、膽管癌和肺癌等惡性固體型癌。

本發明與先前之1日1次用藥相比，其特徵在於，使用較少用藥劑量，便可獲得極其良好之癌症治療效果，其係由於採用1日2~4次分次用藥，可以增加進入標的部位DNA中之FTD量。再者，採用本發明方法可更容易控制藥物之副作用。

#### [實施例]

茲以下列所舉之實施例，對本發明進一步進行詳細說明，但本發明並不受所舉之實施例之任何限制。

#### 製劑例1

|           |          |
|-----------|----------|
| FTD       | 20.00 mg |
| TPI-1     | 9.42     |
| 乳糖        | 70.00    |
| 結晶纖維素     | 3.50     |
| 硬脂酸鎂      | 1.00     |
| 滑石粉       | 1.00     |
| 玉米澱粉      | 3.50     |
| 羥基丙基甲基纖維素 | 25.00    |

1錠淨含量 133.42 mg

採用常用方法，按照上述之配比製成錠劑。

#### 製劑例2

FTD 15.00 mg

TPI-1 7.07

乳糖 45.00

羧甲基纖維素 5.00

硬脂酸鎂 2.00

氧化鈦 0.50

羥基丙基甲基纖維素 1.00

聚乙二醇4000 0.50

1錠淨含量 85.07 mg

採用常用方法，按照上述之配比製成錠劑。

#### 製劑例3

FTD 30.00 mg

TPI-1 14.13

乳糖 85.00

玉米澱粉 100.00

羥基丙基纖維素 2.50

1包淨含量 231.63 mg

採用常用方法，按照上述之配比製成顆粒劑。

#### 製劑例4

FTD 10.00 mg

TPI-1 4.71

|         |          |
|---------|----------|
| 乳糖      | 24.00    |
| 結晶纖維素   | 12.50    |
| 硬脂酸鎂    | 1.00     |
| 1粒膠囊淨含量 | 52.21 mg |

採用常用方法，按照上述之配比製成膠囊劑。

#### 實施例1

本實施例係對患者使用TAS-102進行治療試驗，探討了經口服投藥，劑量換算成FTD量為 $100 \text{ mg/m}^2$ ，1日1次服用(試驗1)與 $70 \text{ mg/m}^2$ ，1日3次分次服用(試驗2)之治療效果。

本次之對象係採用標準治療方法無療效且目前尚無治療方法之消化器官癌症患者，以安全性為主進行評估，在對各種癌症分別進行臨床第II相試驗，與以可安全投藥為前提，確定最適劑量(RD)之臨床第I相試驗相當，未產生副作用問題。此時，對腫瘤之治療效果若為可評估者，則亦進行評估。對腫瘤治療效果之評估方法，可參考RECIST之評估法(Journal of the National Cancer Institute, 2000, Vol. 92. No. 3, 205-216)。經對標的病變(在CT等儀器上之切片限幅內，能被測定之最小尺寸以上之病變)和非標的病變(除標的病變以外之所有其它病變)進行綜合評估，判定腫瘤之縮小效果。該試驗中，PR(部分有效)係指各個標的病變長徑之總和比用藥之前的總和縮小了30%以上，且這種效果可以維持一定時間(通常為4週)，並確認此期間內非標的病變沒有發生增大惡化。PD(惡化)係指試驗開始之

後，所記錄之最小長經和與標的病變之長經和相比增加了20%以上、或原來存在之非標的病變明顯惡化或出現新的病變。SD(穩定)係指腫瘤既不像PR那樣出現明顯縮小，也不像PD那樣出現明顯惡化，而係腫瘤增長停止，病情確認沒有惡化。而MR(微效)則係指腫瘤縮小率低於30%，且效果能維持在相近水準上(15%左右之縮小率)，或只能在短暫時間內出現與PR相當之治療效果之病例。

結果如圖1所示。圖1中，試驗1係使用TAS-102劑製(錠劑)，1日1次100 mg/m<sup>2</sup>(換算成FTD量)，1週用藥5日停藥2日之試驗結果，6例病例中有2例(33%)有療效(腫瘤不出現惡化、病情穩定)。試驗2係使用相同製劑、1日70 mg/m<sup>2</sup>(換算成FTD量)、分3次服用、1週用藥5日停藥2日之試驗結果，在6例病例中有4例(67%)有療效。即有4例腫瘤停止增長、病情確認沒有惡化。有1例也觀察到了腫瘤縮小現象。由此可見，對於採用標準治療方法無療效或目前尚無治療方法之消化器官癌症患者，採用TAS-102製劑進行治療，所述之分次用藥係一種有效之投藥方法。

#### 實施例2

與實施例1一樣，本實施例以乳癌患者為對象，進行臨床第I相試驗。

以採用標準治療方法無療效或目前尚無治療方法之乳癌患者為對象，探討了TAS-102投藥劑量換算成FTD量為60 mg/m<sup>2</sup>/日，分2次口服投藥(試驗3)和50 mg/m<sup>2</sup>/日，分2次口服投藥(試驗4)之治療效果。

結果如圖2所示。試驗3係使用TAS-102製劑(錠劑)，1日60 mg/m<sup>2</sup>(換算成FTD量)、分2次服用、1週用藥5日停藥2日之試驗結果，7例病例中有5例(71%)有療效。試驗4係使用相同製劑、1日50 mg/m<sup>2</sup>(換算成FTD量)、分2次服用、1週用藥5日停藥2日之試驗結果，9例病例中有7例(78%)有療效。即幾乎所有病例之腫瘤都停止了增長、病情確認沒有惡化。且有多例病情持續穩定(SD)半年以上，1例病情則持續穩定(SD)1年以上。在對乳癌患者之治療試驗中，經過6個療程(約半年)以上治療後還可繼續治療，該方法在臨床上有很高實用價值。由此可見，對於採用標準治療方法無療效或目前尚無治療方法之乳癌患者，採用TAS-102製劑進行治療，結果與實施例1一樣，所述之分次用藥係一種有效之投藥方法。

### 【圖式簡單說明】

圖1係含有FTD和TPI-1之TAS-102製劑，採用1日3次分次口服投藥與1日1次口服投藥，對消化器官癌症患者之治療效果之比較圖。(PD：惡化、SD：穩定、MR：微效、PR：部分有效)。縱座標表示各個患者，橫座標表示治療療程數。對於治療療程，本發明規定1週服藥5日停藥2日，連續進行兩週後、停藥兩週，共計4週為一個療程。再者，必要時還可以根據患者之健康狀況、副作用程度等逐漸增加停藥時間。

圖2係含有FTD和TPI-1之TAS-102製劑，採用1日2次分次口服，對乳癌患者之治療效果之比較圖。(PD：惡化、

SD：穩定、MR：微效、PR：部分有效)。縱座標表示各個患者，橫座標表示治療療程數。治療療程與上述相同。

**【主要元件符號說明】**

|           |             |
|-----------|-------------|
| 2SDs/6pts | 6例病例中有2例有療效 |
| MR        | 微效          |
| PD        | 惡化          |
| PR        | 部分有效        |
| RD        | 最佳劑量        |
| SD        | 穩定          |

## 五、中文發明摘要：

本發明係提供一種較為有效、安全之癌症治療藥物。本發明之癌症治療藥物係含有莫耳比為1：0.5之 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟胸苷(FTD)與5-氯-6-(1-(2-亞胺吡咯烷基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之組合物者，其可將用藥劑量以FTD換算量20~80 mg/m<sup>2</sup>/日分為1日2~4次經口投藥。

## 六、英文發明摘要：

The present invention relates to a cancer treatment medicine containing  $\alpha-\alpha-\alpha$ -trifluorothymidine (FTD) and 5-chloro-6-(1-(2-iminopyrrolidinyl)methyl) uracil hydrochloride salt at a molar ratio of 1:0.5, which is to be orally administered twice to four times a day by an amount of 20-80mg/m<sup>2</sup>/day, as measured with respect to FTD.

公告本

第 095103114 號專利申請案  
中文申請專利範圍替換本(101 年 1 月)

## 十、申請專利範圍：

101 年 1 月 4 日修正本

1. 一種癌症治療藥物，其係含有莫耳比為 1：0.5 之  $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟胸苷(FTD)與 5-氯-6-(1-(2-亞胺吡咯烷基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之組合物，將用藥劑量換算成 FTD 量為 50~70 mg/m<sup>2</sup>/日之用量分為 1 日 2 次或 3 次經口服投藥。
2. 如請求項 1 之癌症治療藥物，其中 1 週投藥時程為，分為 1 日 2 次或 3 次投藥，1 週投藥 5 日停藥 2 日。
3. 如請求項 1 之癌症治療藥物，其中投藥時程為，分為 1 日 2 次或 3 次分次投藥，1 週投藥 5 日停藥 2 日，連續進行兩週後停藥兩週。
4. 一種含有莫耳比為 1：0.5 之  $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟胸苷(FTD)與 5-氯-6-(1-(2-亞胺吡咯烷基)甲基)尿嘧啶鹽酸鹽之組合物之用途，其係用於製造將用藥劑量換算成 FTD 量為 50~70 mg/m<sup>2</sup>/日之用量分為 1 日 2 次或 3 次經口服投藥用之癌症治療藥物者。
5. 如請求項 4 之用途，其中 1 週投藥時程為，分為 1 日 2 次或 3 次分次投藥，1 週投藥 5 日停藥 2 日。
6. 如請求項 4 之用途，其中投藥時程為，分為 1 日 2 次或 3 次投藥，1 週投藥 5 日停藥 2 日，連續進行兩週後停藥兩週。

十一、圖式：

公告本

95年7月7日修正替換頁

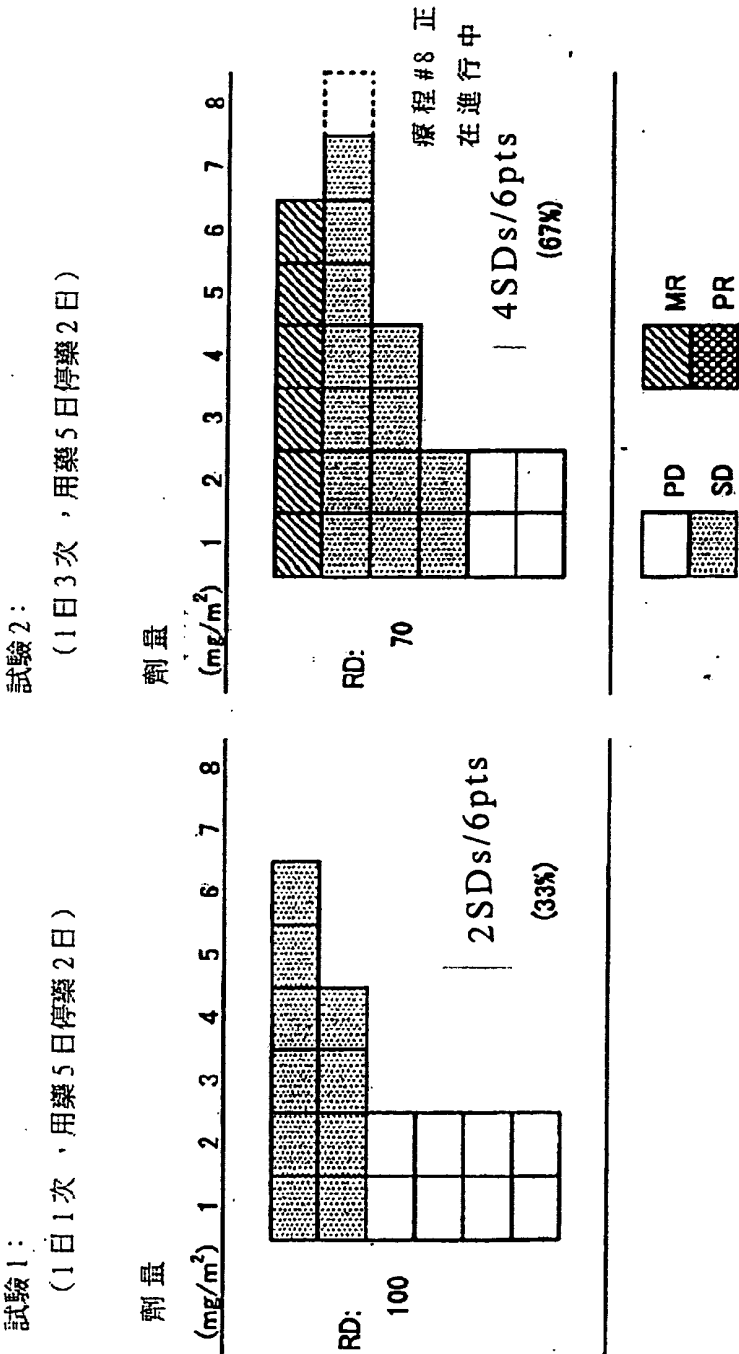


圖 1



- 2 -

(S)

(S)



(S)

(S)

(S)

(S)

(S)

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

|           |             |
|-----------|-------------|
| 2SDs/6pts | 6例病例中有2例有療效 |
| 4SDs/6pts | 6例病例中有4例有療效 |
| MR        | 微效          |
| PD        | 惡化          |
| PR        | 部分有效        |
| RD        | 最佳劑量        |
| SD        | 穩定          |

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)