

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6002835号
(P6002835)

(45) 発行日 平成28年10月5日 (2016. 10. 5)

(24) 登録日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/7072 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7072 ZMD

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/4745 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 21 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-508649 (P2015-508649)

(86) (22) 出願日 平成26年3月27日 (2014. 3. 27)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2014/058733

(87) 国際公開番号 W02014/157444

(87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014. 10. 2)

審査請求日 平成27年4月23日 (2015. 4. 23)

(31) 優先権主張番号 特願2013-66074 (P2013-66074)

(32) 優先日 平成25年3月27日 (2013. 3. 27)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

前置審査

(73) 特許権者 000207827

大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町 1 - 2 7

(74) 代理人 110000084

特許業務法人アルガ特許事務所

(74) 代理人 100077562

弁理士 高野 登志雄

(74) 代理人 100096736

弁理士 中嶋 俊夫

(74) 代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74) 代理人 100111028

弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低用量イリノテカン塩酸塩水和物を含有する抗腫瘍剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする固形癌に対する抗腫瘍剤。

【請求項 2】

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で $70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ で投与される請求項 1 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 3】

イリノテカン塩酸塩水和物が、 $75 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される請求項 1 又は 2 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 4】

固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【請求項 5】

固形癌患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を増強するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤からなる抗腫瘍効果増強剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする抗腫瘍効果増強剤。

【請求項 6】

イリノテカン塩酸塩水和物を投与された固形癌患者を治療するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤からなる抗腫瘍剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、

イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする抗腫瘍剤。

【請求項 7】

固形癌治療のためのトリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする配合剤。

【請求項 8】

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で $70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ で投与される請求項 7 記載の配合剤。

【請求項 9】

イリノテカン塩酸塩水和物が、 $75 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される請求項 7 又 8 記載の配合剤。

【請求項 10】

固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である請求項 7 ～ 9 のいずれかに記載の配合剤。

【請求項 11】

固形癌患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を増強するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする配合剤。

【請求項 12】

イリノテカン塩酸塩水和物を投与された固形癌患者を治療するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、

イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする配合剤。

【請求項 13】

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤とイリノテ

カン塩酸塩水和物の固形癌に対する抗腫瘍剤製造のための使用であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする使用。

【請求項 1 4】

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で $70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ で投与される請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 5】

イリノテカン塩酸塩水和物が、 $75 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される請求項 1 3 又は 1 4 記載の使用。

【請求項 1 6】

固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 7】

固形癌患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を増強するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤の抗腫瘍効果増強剤製造のための使用であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする使用。

【請求項 1 8】

イリノテカン塩酸塩水和物を投与された固形癌患者を治療するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤の抗腫瘍剤製造のための使用であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、

イリノテカン塩酸塩水和物が第 1 日目と第 1 5 日目に $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする使用。

【請求項 1 9】

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤とイリノテカン塩酸塩水和物を併用投与することを特徴とする固形癌に対する抗腫瘍剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤を、第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 1 2 日目までトリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤の単独療法における推奨投与量の 5 0 % ~ 1 0 0 % で投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を、第 1 日目と第 1 5 日目にイリノテカン塩酸塩水和物の単独療法における推奨投与量の 2 5 % ~ 8 0 % で投与する 2 8 日間 1 サイクルの投与スケジュールが 1 回又は 2 回以上繰り返して実施されることを特徴とする抗腫瘍剤。

【請求項 2 0】

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤の投与量が、単独療法における推奨投与量の 1 0 0 % である請求項 1 9 記載の抗腫瘍剤。

【請求項 2 1】

イリノテカン塩酸塩水和物の投与量が、単独療法における推奨投与量の 5 0 % ~ 7 0 % である請求項 1 9 又は 2 0 記載の抗腫瘍剤。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トリフルリジンとチピラシル塩酸塩の配合剤、及びイリノテカン塩酸塩水和物を併用してなる抗腫瘍剤、及びイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果増強剤に関する。

【背景技術】

【0002】

トリフルリジン（別名： α, α, α -トリフルオロチミジン。以下、「FTD」とも称す）は、チミジレート生成阻害作用とDNAへの取り込みによるDNA合成阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。一方、チピラシル塩酸塩（化学名：5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩。以下、「TPI」とも称す）は、チミジンホスホリラーゼ阻害作用を有する。TPIがチミジンホスホリラーゼによるFTDの生体内での分解を抑制することにより、FTDの抗腫瘍効果が増強されることが知られている（特許文献1）。現在、FTDとTPIをモル比1:0.5で含有する抗腫瘍剤（以下、「FTD・TPI配合剤」とも称す）は、結腸直腸癌等の固形癌の治療剤として開発中である（非特許文献1及び2）。

【0003】

また、イリノテカン塩酸塩水和物（以下、「CPT-11」とも称す）は、SN-38を活性代謝物とするカンプトテシン誘導体であり、トポイソメラーゼIを阻害することによりDNAの合成及び転写を抑制し、抗腫瘍効果を発揮する。CPT-11は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、有棘細胞癌、悪性リンパ腫などの幅広い癌種の治療剤として臨床で用いられている（非特許文献3）。

さらに、結腸直腸癌の細胞株に対してFTDとSN-38を作用させたところ、相乗的な細胞毒性が確認されたことから、FTD・TPI配合剤とCPT-11の併用療法が期待されている（非特許文献4）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第96/30346号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Invest New Drugs 26(5):445-54, 2008.

【非特許文献2】Lancet Oncol. 13(10):993-1001, 2012.

【非特許文献3】Oncologist. 6(1):66-80, 2001.

【非特許文献4】Eur J Cancer. 43(1):175-83, 2007.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、顕著な抗腫瘍効果を示し、副作用の少ないFTD・TPI配合剤の新規な固形癌の併用療法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者はこのような現状に鑑み、後述する比較例の通り、各薬剤において既に効果が報告されている投与量に基づき、結腸直腸癌患者に対して、FTD・TPI配合剤を70mg/m²/dayで5日間投与した後2日間休薬することを2回行い、その後2週間休薬し、CPT-11を150mg/m²/dayで2週間に1回投与する28日間のサイクルを繰り返す併用療法を行ったところ、好中球減少、下痢及び体重減少等の副作用が強

10

20

30

40

50

く現れたため、CPT-11は予定量の30%程度しか投与できなかった。本発明者らは、副作用の発生を抑え、予定量を投与できる投与スケジュールについて研究を重ねた結果、固形癌患者に対して、FTD・TPI配合剤をFTD換算量で35~70mg/m²/day投与し、CPT-11を45~144mg/m²/day投与する併用療法が、副作用の発生を抑え且つ優れた抗腫瘍効果を奏することを見出した。

【0008】

すなわち本発明は、次の〔1〕~〔32〕を提供するものである。

【0009】

〔1〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で35~70mg/m²/day投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が45~144mg/m²/day投与されることを特徴とする固形癌に対する抗腫瘍剤

10

。〔2〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で70mg/m²/dayで投与される〔1〕記載の抗腫瘍剤。

〔3〕イリノテカン塩酸塩水和物が、75~120mg/m²/day投与される〔1〕又は〔2〕記載の抗腫瘍剤。

〔4〕固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である〔1〕~〔3〕のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

〔5〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤を第1日目から第5日目までと第8日目から第12日目まで投与し、CPT-11を第1日目と第15日目に投与する28日間1サイクルの投与スケジュールを1回又は2回以上繰り返すことを特徴とする〔1〕~〔4〕のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

20

〔6〕固形癌患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を増強するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤からなる抗腫瘍効果増強剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で35~70mg/m²/day投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が45~144mg/m²/day投与されることを特徴とする抗腫瘍効果増強剤。

〔7〕イリノテカン塩酸塩水和物を投与された固形癌患者を治療するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤からなる抗腫瘍剤であって、

30

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で35~70mg/m²/day投与され、

イリノテカン塩酸塩水和物が45~144mg/m²/day投与されることを特徴とする抗腫瘍剤。

〔8〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤を含む抗腫瘍剤と使用説明書を含むキット製剤であって、

使用説明書には、固形癌患者に対して、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で35~70mg/m²/day投与され、

40

イリノテカン塩酸塩水和物が45~144mg/m²/day投与されることが記載されていることを特徴とするキット製剤。

〔9〕固形癌治療のためのトリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で35~70mg/m²/day投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が45~144mg/m²/day投与されることを特徴とする配合剤。

〔10〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で70mg/m²/dayで投与される〔9〕記載の配合剤。

〔11〕イリノテカン塩酸塩水和物が、75~120mg/m²/day投与される〔9〕

50

又は〔 10 〕記載の配合剤。

〔 12 〕固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である〔 9 〕～〔 11 〕のいずれかに記載の配合剤。

〔 13 〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤を第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 12 日目まで投与し、CPT - 11 を第 1 日目と第 15 日目に投与する 28 日間 1 サイクルの投与スケジュールを 1 回又は 2 回以上繰り返すことを特徴とする〔 9 〕～〔 12 〕いずれかに記載の配合剤。

〔 14 〕固形癌患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を増強するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与されることを特徴とする配合剤。

〔 15 〕イリノテカン塩酸塩水和物を投与された固形癌患者を治療するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、

イリノテカン塩酸塩水和物が $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与されることを特徴とする配合剤。

〔 16 〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤の固形癌に対する抗腫瘍剤製造のための使用であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与されることを特徴とする使用。

〔 17 〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で $70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ で投与される〔 16 〕記載の使用。

〔 18 〕イリノテカン塩酸塩水和物が、 $75 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される〔 16 〕又は〔 17 〕記載の使用。

〔 19 〕固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である〔 16 〕～〔 18 〕のいずれかに記載の使用。

〔 20 〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤を第 1 日目から第 5 日目までと第 8 日目から第 12 日目まで投与し、CPT - 11 を第 1 日目と第 15 日目に投与する 28 日間 1 サイクルの投与スケジュールを 1 回又は 2 回以上繰り返すことを特徴とする〔 16 〕～〔 19 〕のいずれかに記載の使用。

〔 21 〕固形癌患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を増強するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤からなる抗腫瘍効果増強剤製造のための使用であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与されることを特徴とする使用。

〔 22 〕イリノテカン塩酸塩水和物を投与された固形癌患者を治療するための、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤からなる抗腫瘍剤製造のための使用であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、

イリノテカン塩酸塩水和物が $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与されることを特徴とする使用。

〔 23 〕固形癌患者に対してトリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比 1 : 0 . 5 で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で $35 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が $45 \sim 144 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与されることを特徴とする固形癌の治療方法。

10

20

30

40

50

〔24〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で70mg/m²/dayで投与される〔23〕記載の方法。

〔25〕イリノテカン塩酸塩水和物が、75～120mg/m²/day投与される〔23〕又は〔24〕記載の方法。

〔26〕固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である〔23〕～〔25〕のいずれかに記載の方法。

〔27〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤を第1日目から第5日目までと第8日目から第12日目まで投与し、CPT-11を第1日目と第15日目に投与する28日間1サイクルの投与スケジュールを1回又は2回以上繰り返すことを特徴とする〔23〕～〔26〕のいずれかに記載の方法。

10

〔28〕固形癌患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物の抗腫瘍効果を増強するための方法であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で35～70mg/m²/day投与され、イリノテカン塩酸塩水和物が45～120mg/m²/day投与されることを特徴とする方法。

〔29〕イリノテカン塩酸塩水和物を投与された固形癌患者を治療するための方法であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤がトリフルリジン換算量で35～70mg/m²/day投与され、

イリノテカン塩酸塩水和物が45～120mg/m²/day投与されることを特徴とする方法。

20

〔30〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤とイリノテカン塩酸塩水和物を併用投与することを特徴とする固形癌に対する抗腫瘍剤であって、

トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤の投与量が、単独療法における推奨投与量の50%～100%であり、

イリノテカン塩酸塩水和物の投与量が、単独療法における推奨投与量の25%～80%である抗腫瘍剤。

〔31〕トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤の投与量が、単独療法における推奨投与量の100%である〔30〕記載の抗腫瘍剤。

30

〔32〕イリノテカン塩酸塩水和物の投与量が、単独療法における推奨投与量の50%～70%である〔30〕又は〔31〕記載の抗腫瘍剤。

【発明の効果】

【0010】

本発明の抗腫瘍剤によれば、副作用の発症を抑えつつ、高い抗腫瘍効果を奏する癌治療を行うことが可能であり、よって患者の長期間の生存をもたらす。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】FTD・TPi配合剤 150mg/kg/day及びCPT-11 50mg/kg/dayの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

40

【図2】FTD・TPi配合剤 150mg/kg/day及びCPT-11 25mg/kg/dayの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

【図3】FTD・TPi配合剤 150mg/kg/day及びCPT-11 10mg/kg/dayの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

【図4】FTD・TPi配合剤 75mg/kg/day及びCPT-11 50mg/kg/dayの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

【図5】FTD・TPi配合剤 75mg/kg/day及びCPT-11 25mg/kg/dayの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

【図6】FTD・TPi配合剤 75mg/kg/day及びCPT-11 10mg/kg/dayの併用による抗腫瘍効果を示す図である。

50

【図7】FTD・TPI配合剤 150mg/kg/day及びCPT-11 50、70又は100mg/kg/dayの各併用投与群におけるDay70での生存率を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明のFTD及びTPIはそれぞれ公知の化合物であり、例えば、国際公開第96/30346号パンフレットに記載の方法に準じて合成することができる。また、FTD及びTPIをモル比1:0.5で含有する配合剤も公知である（非特許文献1及び2）。

本発明のCPT-11は公知の化合物であり、特許第3004077号公報に記載の方法に準じて合成することができる。また、カンプト（登録商標）（株式会社ヤクルト本社）などの市販品を用いても良い。

10

【0013】

本発明の抗腫瘍剤の投与スケジュールは、本発明の効果を奏する限り特に制限はないが、FTD及びTPIをモル比1:0.5で含有する配合剤を第1日目から第5日目までと第8日目から第12日目まで投与し、CPT-11を第1日目と第15日目に投与する28日間1サイクルの投与スケジュールを1回又は2回以上繰り返して実施することが好ましい。

【0014】

後述の参考例及び実施例のとおり、マウスに対する単独療法における推奨投与量の50%～100%のFTD・TPI配合剤と、マウスに対する単独療法における推奨投与量の25%～80%のCPT-11を、マウスに併用投与した場合、優れた抗腫瘍効果と副作用の抑制を達成できた。したがって、本発明におけるFTD・TPI配合剤の投与量は、ヒトに対する単独療法における推奨投与量の50%～100%であり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から100%が特に好ましい。CPT-11の投与量は、ヒトに対する単独療法における推奨投与量の25%～80%であり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、40%～80%が好ましく、50%～80%がより好ましく、50%～70%が特に好ましい。

20

すなわち、FTD・TPI配合剤のヒトに対する単独療法における推奨投与量は70mg/m²/dayであることから、FTDの投与量は35～70mg/m²/dayであり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、70mg/m²/dayが特に好ましい。

30

CPT-11のヒトに対する単独療法における推奨投与量は、投与スケジュールによって異なるが、例えば、2週間毎の投与の場合、150～180mg/m²/dayである。よって、その推奨投与量が180mg/m²/dayのとき（例えば、消化器癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌又は卵巣癌等が挙げられ、結腸直腸癌及び膵癌が好ましい）は、本発明のCPT-11の投与量は45～144mg/m²/dayであり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、72～144mg/m²/dayが好ましく、90～144mg/m²/dayがより好ましく、90～126mg/m²/dayが特に好ましい。また、その推奨投与量が150mg/m²/dayのとき（例えば、消化器癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌又は卵巣癌等が挙げられ、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌及び結腸直腸癌が好ましい）は、本発明のCPT-11の投与量は37.5～120mg/m²/dayであり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、60～120mg/m²/dayが好ましく、75～120mg/m²/dayがより好ましく、75～105mg/m²/dayが特に好ましい。

40

また、1週間毎の投与の場合、CPT-11のヒトに対する単独療法における推奨投与量は100～125mg/m²/dayである。よって、その推奨投与量が100mg/m²/dayのとき（例えば、消化器癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌又は卵巣癌等が挙げられ、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌及び結腸直腸癌が好ましい）は、本発明のCPT-11の投与量は25～80mg/m²/dayであり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、40～80mg/m²/dayが好ましく、50～80mg/m²/dayがより好ましく、50～70mg/m²/dayが特に好ましい。

50

また、その推奨投与量が $125 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ のとき（例えば、消化器癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌又は卵巣癌等が挙げられ、結腸直腸癌が好ましい）は、本発明の CPT-11 の投与量は $31.25 \sim 100 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ であり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、 $50 \sim 100 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ が好ましく、 $62.5 \sim 100 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ がより好ましく、 $62.5 \sim 87.5 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ が特に好ましい。

また、3週間毎の投与の場合、CPT-11のヒトに対する単独療法における推奨投与量は $350 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ である（例えば、消化器癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌又は卵巣癌等が挙げられ、結腸直腸癌が好ましい）。よって、本発明のCPT-11の投与量は $87.5 \sim 280 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ であり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、 $140 \sim 280 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ が好ましく、 $175 \sim 280 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ がより好ましく、 $175 \sim 245 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ が特に好ましい。

10

【0015】

本発明の抗腫瘍剤の対象は固形癌であり、具体的には、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌など）、膵臓癌、小腸癌、大腸癌（結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌など）など）、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌など）、腎癌、膀胱癌、前立腺癌等が挙げられる。このうち、抗腫瘍効果と副作用の観点から、消化器癌、肺癌、乳癌、子宮頸癌又は卵巣癌が好ましく、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌がより好ましく、結腸直腸癌及び胃癌がより好ましく、結腸直腸癌が特に好ましい。なお、ここで固形癌には、原発巣のみならず、他の臓器（肝臓など）に転移した固形癌由来の腫瘍をも含む。また、本発明の抗腫瘍剤は、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法に用いるものであってもよい。

20

【0016】

各有効成分で投与手段や投与スケジュールが異なり、全ての有効成分を一つの剤形にまとめて製剤化することはできないため、本発明の抗腫瘍剤は各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化する。FTD及びTPIは配合剤として、CPT-11は単剤として製剤化することが好ましい。

【0017】

また、本発明の投与量によって各有効成分が投与される限り、各製剤を併用投与に適した1個のパッケージにまとめて製造販売してもよく、また各製剤を別個のパッケージに分けて製造販売してもよい。

30

【0018】

本発明の抗腫瘍剤の投与形態としては特に制限は無く、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には経口剤（錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤など）、注射剤、坐剤、貼付剤、軟膏剤等が例示できる。FTD及びTPIの配合剤は経口剤が、CPT-11は注射剤が好ましい。

【0019】

本発明における抗腫瘍剤は、その投与形態に応じて、薬学的に許容される担体を用いて、通常公知の方法により調製することができる。斯かる担体としては、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を例示できる。

40

【0020】

本発明はまた、上記投与量に基づきFTD・TPI配合剤及びCPT-11が投与されることを特徴とする、固形癌患者（特に、結腸直腸癌患者）に対するCPT-11の抗腫瘍効果を増強するためのFTD・TPI配合剤を含む抗腫瘍効果増強剤に関する。当該抗腫瘍効果増強剤は、上記抗腫瘍剤の製剤形態を有する。

【0021】

本発明はまた、上記投与量に基づきFTD・TPI配合剤及びCPT-11が投与されることを特徴とする、CPT-11を投与された固形癌患者（特に、結腸直腸癌患者）を治療するためのFTD・TPI配合剤を含む抗腫瘍剤に関する。当該抗腫瘍剤は、上記の

50

製剤形態を有する。

【0022】

本発明はまた、固形癌患者（特に、結腸直腸癌患者）に対する、FTD・TPI配合剤、及び上記投与量に基づきFTD・TPI配合剤及びCPT-11が投与されることを記載した使用説明書を含むキット製剤に関する。ここで「使用説明書」とは、上記投与量が記載されたものであればよく、法的拘束力の有無を問わないが、上記投与量が推奨されているものが好ましい。具体的には、添付文書、パンフレット等が例示される。また、使用説明書を含むキット製剤とは、キット製剤のパッケージに使用説明書が印刷・添付されているものであっても、キット製剤のパッケージに抗腫瘍剤とともに使用説明書が同封されているものであってもよい。

10

【実施例1】

【0023】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

【0024】

参考例

ヒト大腸癌株（KM20C）の培養細胞（ 1×10^7 cells / マウス）を生後5～6週齢のBALB/c AJcl-nuマウスの腹腔内に移植し、各群の平均体重が均等になるように各群にマウスを割り付け、群分け（ $n = 10$ ）を実施した日をDay 0とした。

FTD・TPI配合剤（FTDとTPIのモル比1：0.5の混合物）は、FTDとして75、100、150、300及び450 mg / kg / dayとなるように調製した。イリノテカン塩酸塩水和物（CPT-11：カンプト注（登録商標）、株式会社ヤクルト本社）は、111 mg / kg / dayで死亡例が報告されていることから（基礎と臨床、（1990）、Vol. 24、No. 14、7～17）、イリノテカン塩酸塩水和物として80及び100 mg / kg / dayとなるように調製した。薬剤の投与はDay 3から開始し、FTD・TPI配合剤は5日間連日経口投与・2日間休薬を6週間行い、CPT-11は週に1回の尾静脈から投与を6週間行った。

20

抗腫瘍効果の指標として、各群のマウスの生存数を確認し、各群の生存期間を比較した。結果を表1に示す。

【0025】

30

【表 1】

Drug	Dose (mg/kg/day)	Treatment ^{a)}	No. of animals	Survival time (day)		ILS ^{b)} (%)
				Mean ± SD		
Control	—	—	10	40.0 ± 4.3	—	—
FTD · TPI	75	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	50.0 ± 9.1	25.0	25.0
FTD · TPI	100	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	75.8 ± 42.6	89.5	89.5
FTD · TPI	150	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	125.7 ± 64.8	214.3	214.3
FTD · TPI	300	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	75.6 ± 17.5	89.0	89.0
FTD · TPI	450	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	54.1 ± 18.3	35.3	35.3
CTP-11	80	i.v., weekly	10	61.6 ± 12.6	54.0	54.0
CTP-11	100	i.v., weekly	10	72.5 ± 12.3	81.3	81.3

a) : Drugs were given for 6 weeks from Day 3.

b) : ILS means increase in life span.

$$\text{ILS}(\%) = [(\text{mean survival time of treatment group}) - (\text{mean survival time of control group}) - 1] \times 100$$

【 0 0 2 6 】

表 1 に記載のように、マウスでは、CPT-11 は 100 mg / kg / day の群で生存期間が長かったことから、マウスにおける CPT-11 の推奨投与量 (RD) はイリノテカン塩酸塩水和物として 100 mg / kg / day である。したがって、マウスにおける 100 mg / kg / day が、ヒトにおける RD 150 ~ 180 mg / m² / day に

10

20

30

40

50

相当する。

【 0 0 2 7 】

FTD・TPI配合剤では、FTD換算量で150mg/kg/dayの群で生存期間が長かったことから、マウスにおけるFTD・TPI配合剤のRDはFTD換算量で150mg/kg/dayである。したがって、マウスにおける150mg/kg/day (FTD換算量)が、ヒトにおけるRD70mg/m²/day (FTD換算量)に相当する。

【 0 0 2 8 】

実施例 1

ヒト大腸癌株 (KM20C) を生後5～6週齢のBALB/cA Jcl-nuマウスの右側胸部に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径 (mm) および短径 (mm) を測定し、腫瘍体積 (tumor volume: TV) を算出後、各群の平均TVが均等になるように各群にマウスを割り付け、群分け (n = 6) を実施した日をDay 0とした。

FTD・TPI配合剤 (FTDとTPIのモル比1:0.5の混合物) は、FTDとして75及び150mg/kg/dayとなるように調製した。CPT-11 (カンプト (登録商標) 注、株式会社ヤクルト本社) は、イリノテカン塩酸塩水和物として10、25及び50mg/kg/dayとなるように調製した。FTD・TPI配合剤はDay 1-14に連日経口投与し、CPT-11はDay 1及びDay 8に尾静脈から投与した。併用投与群は、単剤投与群と同じ投与量及び投与スケジュールでFTD・TPI配合剤とCPT-11を投与した。各薬剤投与群の一覧を表2に示した。

抗腫瘍効果の指標として、各群のDay 4、8、11、15、18及び22のTVを算出し、下式によりDay 0に対する相対腫瘍体積 (relative tumor volume: RTV) を求めてプロットし、無処置群 (control)、FTD・TPI配合剤投与群、CPT-11投与群及びFTD・TPI配合剤とCPT-11併用投与群のRTVの経日の推移を比較した。

【 0 0 2 9 】

$$TV (mm^3) = (長径 \times 短径^2) / 2$$

$$RTV = (Day 28 \text{ における } TV) / (Day 0 \text{ における } TV)$$

【 0 0 3 0 】

【表 2】

Drug	Dose (mg/kg/day)	Treatment
FTD・TPI	75	Day 1-14, p.o.
	150	
CPT-11	10	Day 1 and 8, i.v.
	25	
	50	
FTD・TPI+CPT-11	75+10	Day 1-14, p.o. (FTD・TPI)
	75+25	
	75+50	
	150+10	Day 1 and 8, i.v. (CPT-11)
	150+25	
	150+50	

【 0 0 3 1 】

図1～図6に示す通り、FTD・TPI配合剤が75～150mg/kg/day、C

P T - 1 1 が 2 5 ~ 5 0 m g / k g / d a y のとき、相乗的な抗腫瘍効果が得られた。

【 0 0 3 2 】

実施例 2

ヒト大腸癌株 (K M 2 0 C) の培養細胞 (1×10^7 c e l l s / マウス) を生後 5 ~ 6 週齢の B A L B / c A J c l - n u マウスの腹腔内に移植し、各群の平均体重が均等になるように各群にマウスを割り付け、群分け ($n = 10$) を実施した日を D a y 0 とした。

F T D ・ T P I 配合剤 (F T D と T P I のモル比 1 : 0 . 5 の混合物) は、F T D とし
て 1 5 0 m g / k g / d a y (推奨投与量) となるように調製した。C P T - 1 1 (カン
プト注 (登録商標) 、株式会社ヤクルト本社) は、イリノテカン塩酸塩水和物として 5 0
、7 0 及び 1 0 0 m g / k g / d a y となるように調製した。各併用投与群では、D a y
3 から併用投与を開始し、F T D ・ T P I 配合剤は 5 日間連日経口投与・2 日間休薬を 6
週間行い、C P T - 1 1 は週に 1 回の尾静脈から投与を 6 週間行った。

抗腫瘍効果の指標として、D a y 7 0 での各群のマウスの生存数を確認し、各群の生存
率を比較した。D a y 7 0 での各群の生存率を図 7 に示す。

【 0 0 3 3 】

図 7 の通り、F T D ・ T P I 配合剤が 1 5 0 m g / k g / d a y 、C P T - 1 1 が 5 0
又は 7 0 m g / k g / d a y の群では、D a y 7 0 での生存率が 1 0 0 % であったのに対
し、F T D ・ T P I 配合剤が 1 5 0 m g / k g / d a y 、C P T - 1 1 が 1 0 0 m g / k
g / d a y の群では、副作用が強く現れ、D a y 7 0 での生存率が 3 0 % まで極端に低下
した。

【 0 0 3 4 】

実施例 3

実施例 1 に準じて、細胞株をヒト胃癌株 (S C - 2) に代えて F T D ・ T P I 配合剤と
C P T - 1 1 の併用投与試験を行った。F T D ・ T P I 配合剤 (F T D と T P I のモル比
1 : 0 . 5 の混合物) は、F T D とし 7 5 及び 1 5 0 m g / k g / d a y (推奨投与量
) 、C P T - 1 1 は、イリノテカン塩酸塩水和物として 4 0 及び 8 0 m g / k g / d a y
となるように調製した。結果を表 3 に示す。

【 0 0 3 5 】

【 表 3 】

Drug	Dose (mg/kg/day)	Treatment	RTV ^{a)} (mean $\pm$ SD)	TGI ^{b)} (%)
Control	—	—	12.59 $\pm$ 0.87	—
FTD・TPI	75	Day1~14, p.o., b.i.d.	6.99 $\pm$ 0.45 **	44.5
FTD・TPI	150		4.91 $\pm$ 0.28 **	61.0
CPT-11	40	Day1,8, i.v., q.d.	4.46 $\pm$ 0.47 **	64.6
CPT-11	80		2.59 $\pm$ 0.21 **	79.4
FTD・TPI+CPT-11	75+40	Day1~14, p.o., b.i.d.(FTD・TPI)	2.39 $\pm$ 0.35 ***	81.0
FTD・TPI+CPT-11	75+80	Day1,8, i.v., q.d.(CPT-11)	1.24 $\pm$ 0.19 ***	90.2
FTD・TPI+CPT-11	150+40	Day1~14, p.o., b.i.d.(FTD・TPI)	1.52 $\pm$ 0.15 ***	87.9
FTD・TPI+CPT-11	150+80	Day1,8, i.v., q.d.(CPT-11)	0.95 $\pm$ 0.10 ***	92.5

**: $p < 0.01$ with Aspin-Welch's t -test as compared with the control group.

##: overall maximal $p < 0.01$ by closed testing procedure (Intersection-Union Test).

a): Relative tumor volume (RTV) on Day 15 was calculated as the ratio of TV on Day 15 to that on Day 0 according to the
RTV = (TV on Day 15) / (TV on Day 0)

b): Tumor growth inhibition rate (TGI) on Day 15 on the basis of RTV was calculated according to the following formula
TGI (%) = [1 - (mean RTV of the treated group) / (mean RTV of the control group)] $\times$ 100

10

20

30

40

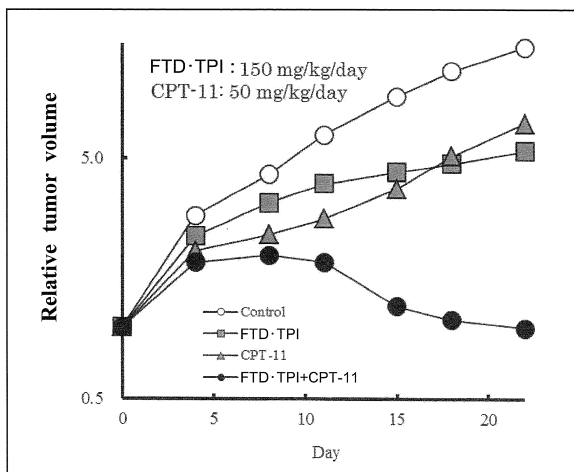
50

表 3 のとおり、胃癌においても、単独療法時の推奨投与量の 50 ～ 100 % の F T D ・ T P I 配合剤と、単独療法時の推奨投与量の 40 ～ 80 % の C P T - 11 を併用した場合、顕著な抗腫瘍効果の増強が確認された。また、体重減少についても許容できる範囲内であった。

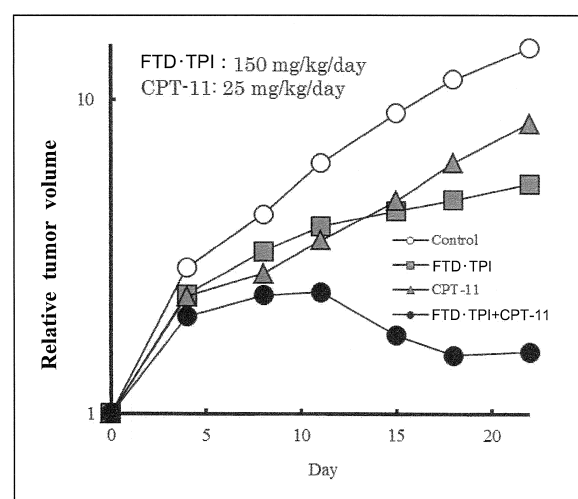
【 0 0 3 6 】

以上から、単独療法時の推奨投与量の 50 ～ 100 % の F T D ・ T P I 配合剤と、単独療法時の推奨投与量の 25 ～ 80 % の C P T - 11 を併用した場合、副作用の発症を抑えつつ、優れた抗腫瘍効果を発揮することが明らかになった。

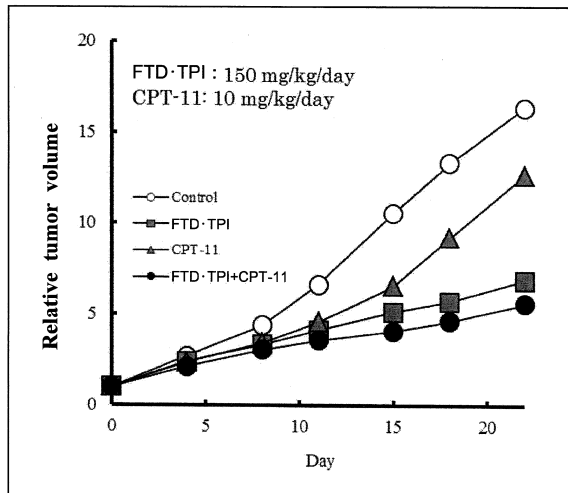
【 図 1 】



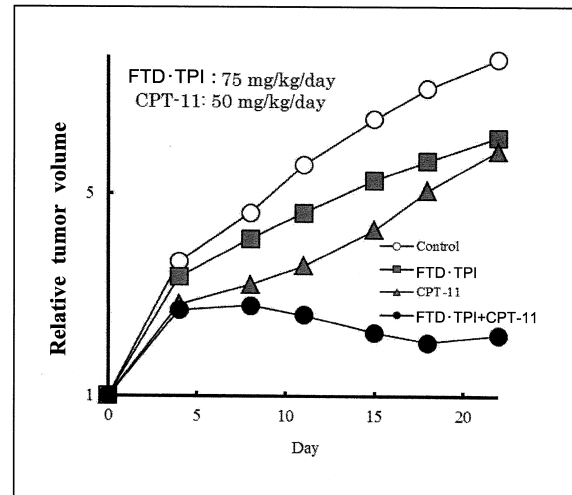
【 図 2 】



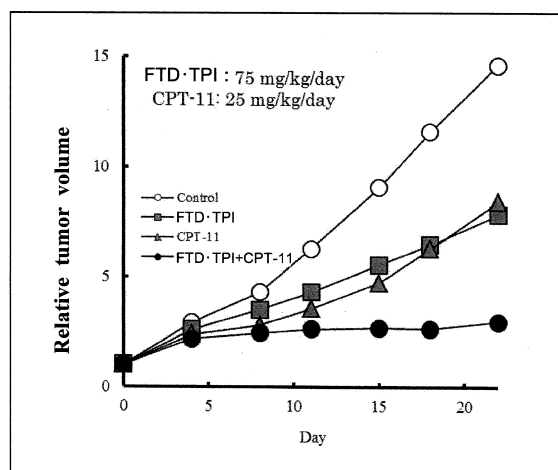
【図 3】



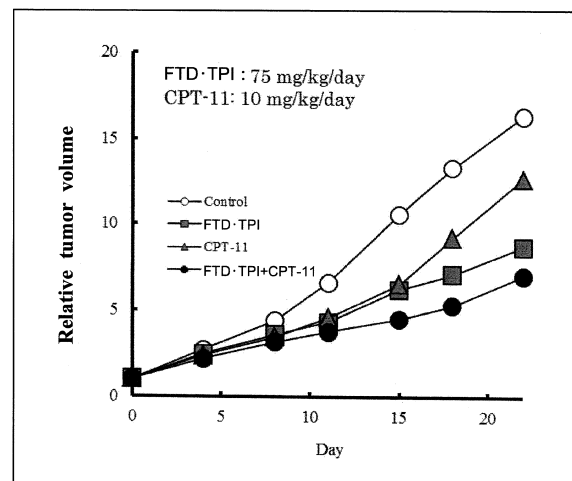
【図 4】



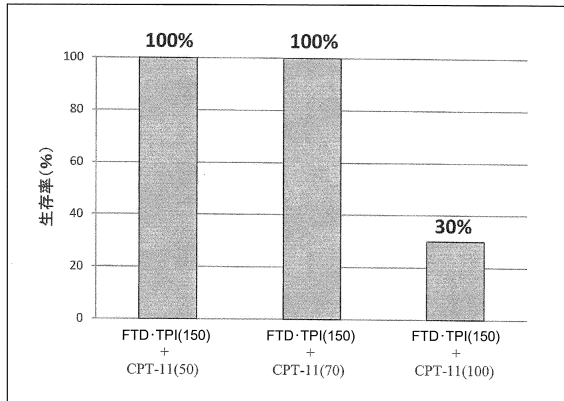
【図 5】



【図 6】



【図 7】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 岡部 博之
茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 国際公開第2006/080327(WO,A1)
特開2011-157298(JP,A)
特表2010-500964(JP,A)
特表2009-528340(JP,A)
European Journal of Cancer, 2007年, 43, p.175-183
癌と化学療法, 2006年, 33(7), p.896-900
癌と化学療法, 2002年, 29(11), p.2013-2018

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
W P I
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
S c i e n c e D i r e c t