

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 12 月 8 日(08.12.2011)



(10) 国際公開番号
WO 2011/152516 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/404 (2006.01) A61K 33/24 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/062789

(22) 国際出願日: 2011 年 6 月 3 日(03.06.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2010-128607 2010 年 6 月 4 日(04.06.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大
鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTI-
CAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田
区神田錦町 1-2-7 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中立 裕介
(NAKADATE, Yusuke) [JP/JP]; 〒7710194 徳島県徳
島市川内町平石夷野 2-2-4 大鵬薬品工
業株式会社内 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE
PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT

OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町
1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: ANTI-TUMOR AGENT COMBINED WITH KINASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: キナーゼ阻害剤を組み合わせた抗腫瘍剤

(57) Abstract: Disclosed is a novel combination therapy agent having a significant anti-tumor effect. Specifically disclosed is an anti-tumor agent comprising a combination of a mixed agent comprising tegafur, gimeracil and oteracil potassium, cisplatin, and TSU-68 or a salt thereof.

(57) 要約: 顕著な抗腫瘍効果を示す新規併用療法剤の提供。 テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンと、TSU-68 又はその塩とを組み合わせる抗腫瘍剤。



WO 2011/152516 A1

明 細 書

発明の名称：キナーゼ阻害剤を組み合わせた抗腫瘍剤

技術分野

[0001] 本発明は、複数の癌化学療法剤を組み合わせてなる新規な抗腫瘍剤及び T S U - 6 8 又はその塩を有効成分とする抗腫瘍効果増強剤に関する。

背景技術

[0002] 従来、進行胃癌に対する化学療法として、5-フルオロウラシル（以下、「5-FU」ともいう）、シスプラチン、イリノテカン、ドセタキセルなどの抗腫瘍剤が臨床応用されてきた。

5-FUは投与方法によりその効果や副作用が様々であるため、より効果が高くあるいは安全性の高い治療薬として5-FUのプロドラッグが開発され、そのうち5-FUのプロドラッグであるテガフルが配合されたユーエフティ（商品名）（テガフル：ウラシル＝1：4（モル比）で含有する配合剤）、ティーエスワン（商品名）（テガフル：ギメラシル：オテラシルカリウム＝1：0.4：1（モル比）で含有する配合剤、以下、「S-1」ともいう）が広く臨床で用いられている。

[0003] S-1は、先般、従来日本において標準療法とされていたS-1単独療法とS-1とシスプラチンの併用療法（以下、「S-1／シスプラチン併用療法」という）の比較試験により、S-1／シスプラチン併用療法でより良い生存期間（11ヶ月 vs 13ヶ月）が得られたことが公表され、S-1／シスプラチン併用療法が、進行胃癌に対する標準療法になりうることが示唆された（非特許文献1）。

しかしながら、S-1／シスプラチン併用療法は進行・再発の胃癌に対し高い治療効果をもたらす有用な治療法であるが、患者のさらなる長期生存に寄与するべく、より強力な抗腫瘍効果を奏し、且つ副作用の少ない胃癌の治療法が望まれている。

[0004] (Z)-5-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3

ーイリデン)メチル] 2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-プロパン酸 (以下、「TSU-68」という)は、血管内皮増殖因子 (以下、「VEGF」という) 受容体であるFlk-1 (以下、「KDR」ともいう) のチロシンのリン酸化を阻害し、腫瘍組織における血管の新生を抑制することで酸素と栄養の供給を断ち、腫瘍の増殖と転移を抑制する低分子化合物である (特許文献1)。また、VEGF受容体の他に細胞内シグナル伝達に関与する血小板由来増殖因子 (以下、「PDGF」という) 受容体、繊維芽細胞増殖因子 (以下、「FGF」という) 受容体等のチロシンリン酸化も阻害することが*in vitro*にて確認されている。各種ヒト癌細胞株を皮下に移植したヌードマウス*in vivo*モデルにおけるTSU-68単独経口投与時の抗腫瘍効果を検討した結果、肺癌、大腸癌、子宮癌などに対して腫瘍増殖抑制効果が認められている (非特許文献2)。TSU-68は、臨床試験において、肝細胞癌などの癌種に治療効果があることが報告されている (非特許文献3)。

また、S-1にTSU-68を併用させることにより、抗腫瘍効果が増強されることが報告されている (非特許文献4)。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開1996/040116号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Lancet Oncol 9 (3) : 215-221, 2008.

非特許文献2：Cancer Res 60:4152, 2000.

非特許文献3：Euro J Cancer Suppl; 6 (12) : 17 #43, 2008.

非特許文献4：第60回日本癌学会総会 580頁、No. 2024, 2001.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、顕著な抗腫瘍効果、特に腫瘍増殖遅延効果を示す新規な抗腫瘍剤及び抗腫瘍効果増強剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者はこのような現状に鑑み、より患者の生存期間延長に寄与する癌治療法を開発すべく S-1 / シスプラチン併用療法と他の抗腫瘍剤を組み合わせた新規な併用療法に関して研究を重ねた結果、更に、血管新生に関与する VEGF、PDGF などの受容体チロシンキナーゼの阻害剤である TSU-68 を併用することにより、S-1 / シスプラチン併用療法の抗腫瘍効果が顕著に増強される一方で、副作用の発症は増強されないことを見出し、本発明を完成するに至った。また、抗腫瘍剤に他の抗腫瘍剤を新たに併用させた場合、抗腫瘍効果の増強に伴い、副作用も増強されることが一般的であるが、本発明のように顕著に強い抗腫瘍効果、特に腫瘍増殖遅延効果と低い副作用の発症リスクを両立できたことは驚くべきことである。

[0009] すなわち本発明は、以下の 1) ~ 32) を提供するものである。

1) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンと、TSU-68 又はその塩とを組み合わせる抗腫瘍剤。

2) 配合剤中のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムのモル比 (テガフル : ギメラシル : オテラシルカリウム) が、1 : 0.1 ~ 5 : 0.1 ~ 5 である上記 1) 記載の抗腫瘍剤。

3) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を 1 日量としてテガフル換算量で 50 ~ 120 mg / m²、シスプラチンを 1 日量として 30 ~ 150 mg / m²、TSU-68 又はその塩を 1 日量として 200 ~ 1500 mg、それぞれ組み合わせる上記 2) 記載の抗腫瘍剤。

4) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を 1 日量としてテガフル換算量で 50 ~ 120 mg / m²、シスプラチンを 1

日量として50～60 mg/m²、TSU-68又はその塩を1日量として400～800 mg、それぞれ組み合わせる上記2)記載の抗腫瘍剤。

5) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンを含有する製剤と、TSU-68又はその塩を含有する製剤の組み合わせからなるものである上記1)～4)のいずれか1項記載の抗腫瘍剤。

6) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤、シスプラチンを含有する製剤、及びTSU-68又はその塩を含有する製剤からなるキット製剤である上記1)～4)のいずれか1項記載の抗腫瘍剤。

7) TSU-68又はその塩を有効成分とする、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤とシスプラチンとを組み合わせた併用療法の抗腫瘍効果増強剤。

8) TSU-68又はその塩を、1投与単位当たり100～750 mg含有する上記7)記載の抗腫瘍効果増強剤。

9) TSU-68又はその塩を、1投与単位当たり200～400 mg含有する上記7)記載の抗腫瘍効果増強剤。

10) 腫瘍を治療する方法であって、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンと、TSU-68又はその塩とを併用する方法。

11) 配合剤中のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムのモル比(テガフル：ギメラシル：オテラシルカリウム)が、1：0.1～5：0.1～5である10)記載の方法。

12) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を1日量としてテガフル換算量で50～120 mg/m²、シスプラチンを1日量として30～150 mg/m²、TSU-68又はその塩を1日量として200～1500 mg、それぞれ併用する11)記載の方法。

13) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を1日量としてテガフル換算量で50～120 mg/m²、シスプラチンを

1 日量として $50 \sim 60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、TSU-68 又はその塩を 1 日量として $400 \sim 800 \text{ mg}$ 、それぞれ併用する 1 1) 記載の方法。

1 4) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンを含有する製剤と、TSU-68 又はその塩を含有する製剤の併用である 1 0) ～ 1 3) のいずれか記載の方法。

1 5) 腫瘍を治療するための、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンと、TSU-68 又はその塩との組み合わせ。

1 6) 配合剤中のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムのモル比 (テガフル : ギメラシル : オテラシルカリウム) が、 $1 : 0.1 \sim 5 : 0.1 \sim 5$ である 1 5) 記載の組み合わせ。

1 7) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を 1 日量としてテガフル換算量で $50 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、シスプラチンを 1 日量として $30 \sim 150 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、TSU-68 又はその塩を 1 日量として $200 \sim 1500 \text{ mg}$ 、それぞれ組み合わせる 1 6) 記載の組み合わせ。

1 8) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を 1 日量としてテガフル換算量で $50 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、シスプラチンを 1 日量として $50 \sim 60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、TSU-68 又はその塩を 1 日量として $400 \sim 800 \text{ mg}$ 、それぞれ組み合わせる 1 6) 記載の組み合わせ。

1 9) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンを含有する製剤と、TSU-68 又はその塩を含有する製剤の組み合わせからなるものである 1 5) ～ 1 8) のいずれか記載の組み合わせ。

2 0) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤、シスプラチンを含有する製剤、及び TSU-68 又はその塩を含有する製剤からなるキット製剤である 1 5) ～ 1 8) のいずれか記載の組み合わせ。

2 1) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤とシスプラチンとを組み合わせた併用療法の抗腫瘍効果増強剤に使用するた

めの、TSU-68又はその塩。

22) TSU-68又はその塩を、1投与単位当たり100～750mg含有する上記21)記載の抗腫瘍効果増強剤。

23) TSU-68又はその塩を、1投与単位当たり200～400mg含有する21)記載の化合物。

24) 抗腫瘍剤製造のための、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンと、TSU-68又はその塩とを組み合わせの使用。

25) 配合剤中のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムのモル比（テガフル：ギメラシル：オテラシルカリウム）が、1：0.1～5：0.1～5である24)記載の使用。

26) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を1日量としてテガフル換算量で50～120mg/m²、シスプラチンを1日量として30～150mg/m²、TSU-68又はその塩を1日量として200～1500mg、それぞれ組み合わせる25)記載の使用。

27) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を1日量としてテガフル換算量で50～120mg/m²、シスプラチンを1日量として50～60mg/m²、TSU-68又はその塩を1日量として400～800mg、それぞれ組み合わせる25)記載の使用。

28) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンを含有する製剤と、TSU-68又はその塩を含有する製剤の組み合わせからなるものである24)～27)のいずれか記載の使用。

29) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤、シスプラチンを含有する製剤、及びTSU-68又はその塩を含有する製剤からなるキット製剤である24)～27)のいずれか記載の使用。

30) テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤とシスプラチンとを組み合わせた併用療法の抗腫瘍効果増強剤製造のための、TSU-68又はその塩の使用。

31) TSU-68又はその塩を、1投与単位当たり100～750mg含有する上記30)記載の抗腫瘍効果増強剤。

32) TSU-68又はその塩を、1投与単位当たり200～400mg含有する30)記載の使用。

発明の効果

[0010] 本発明のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンと、TSU-68又はその塩とを組み合わせる抗腫瘍剤は、従来の抗腫瘍剤の併用と比較して顕著に高い抗腫瘍効果、例えば腫瘍体積の減少や腫瘍成長の停滞などを奏するが、副作用の発症は増強されない。すなわち、後記実施例に示すように、本発明の抗腫瘍剤は、それぞれ単独で用いた場合や2剤を併用した場合と比較して、副作用の発症を抑えつつ、顕著に高い抗腫瘍効果を実現できる。なお、本発明において抗腫瘍効果とは、腫瘍縮小効果、腫瘍増殖遅延効果又は延命効果などとして評価される。従って、本発明の抗腫瘍剤を用いることにより、腫瘍患者のより長い生存期間を得ることができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]ヒト胃癌株MKN-45のヌードマウス腹膜播種モデルにおけるコントロール群、TSU-68単独群、S-1/シスプラチン併用群及びS-1/シスプラチン/TSU-68併用群の生存曲線を示した図である。

[図2]ヒト胃癌株MKN-45のヌードマウス腹膜播種モデルにおけるコントロール群、TSU-68を35日間又は70日間投与するS-1/シスプラチン/TSU-68併用群の生存曲線を示した図である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明において、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤としては、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを任意の割合で混合し、適宜、後述するような薬学的に許容される担体を添加して調製された製剤が挙げられる。

[0013] ここで、「テガフル」は、5-フルオロ-1-(2-テトラヒドロフリ

ル) - 2, 4 - (1 H, 3 H) - ピリミジンジオンで表される公知の化合物であり、生体内で活性化を受けて抗腫瘍活性の本体である 5 - F U を放出する薬剤である。テガフルは、公知の方法、例えば特公昭 4 9 - 1 0 5 1 0 号に記載されている方法に従って製造することができる。

[0014] 「ギメラシル」は、2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - クロロピリジンで表される公知の化合物であり、それ自身全く抗腫瘍活性を有さないものであるが、5 - F U が生体内において代謝されて不活性化されることを抑制するものであり、抗腫瘍効果を増強させることができる。

[0015] 「オテラシルカリウム」は、モノポタシウム 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 3, 5 - トリアジン - 6 - カルボキシレートで表される公知の化合物であり、それ自身は抗腫瘍活性を有さないが、主に消化管に分布してその部位での 5 - F U の活性化を抑制することにより消化管障害を抑制するものである。

[0016] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムの配合割合は、それぞれの配合目的を奏する範囲であれば特に制限されず、例えば、特許第 2 6 1 4 1 6 4 号公報に記載されている公知の配合剤と同様の範囲で良く、テガフル 1 モルに対して、ギメラシルを 0. 1 ~ 5 モル程度、好ましくは 0. 2 ~ 1. 5 モル程度とすればよく、オテラシルカリウムを 0. 1 ~ 5 モル程度、好ましくは 0. 2 ~ 2 モル程度とすればよい。特に好ましくは、各有効成分の配合割合は、テガフル : ギメラシル : オテラシルカリウム (モル比) = 1 : 0. 4 : 1 であり、一般名「テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤」(商品名:「ティーエスワン」)として市販されているものが挙げられる。

[0017] 本発明において「シスプラチン」は、C D D P とも称される公知の白金錯体化合物であり、DNA 合成阻害作用により抗腫瘍効果を奏することが知られており、公知の方法により製造することができる。

本発明の抗腫瘍剤においてシスプラチンを組み合わせるための有効成分の割合は、抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲であれば特に制限されず、例え

ば、１日量としてテガフル１モルに対して、シスプラチンを０．０２５～５０モル程度、好ましくは０．１～１０モル程度、特に好ましくは０．２～２．０モル程度とすればよい。

[0018] 本発明の（Ｚ）－５－〔（１，２－ジヒドロ－２－オキソ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル〕２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－プロパン酸（ＴＳＵ－６８）は、公知のＶＥＧＦ受容体、ＰＤＧＦ受容体等のチロシンキナーゼ阻阻害剤であり、肺癌、大腸癌、子宮癌などに抗腫瘍効果を奏することが知られている。ＴＳＵ－６８又はその塩は、公知の方法、例えば特表２００２－５１６３１０号公報に記載の方法により製造できる。

ＴＳＵ－６８の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、りん酸等の無機酸や、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸等の有機酸との反応により得られる塩が例示できる。

本発明の抗腫瘍剤においてＴＳＵ－６８又はその塩を組み合わせるための有効成分の割合は、抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲であれば特に制限されず、例えば、１日量としてテガフル１モルに対して、ＴＳＵ－６８又はその塩を０．１～１００モル程度、好ましくは０．５～５０モル程度、特に好ましくは１～１０モル程度とすればよい。

[0019] 本発明の抗腫瘍剤は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤、シスプラチン及びＴＳＵ－６８又はその塩を上記の各有効成分の割合となるように組合せた配合剤（複数の有効成分を含有する製剤）として一の剤型に製剤化したもの（１剤型形態）でも、同時に又は間隔を空けて別々に使用できるように、上記有効成分を単剤（有効成分を含有する単一の製剤）又は配合剤として複数の剤型に製剤化したもの（多剤型形態）であってもよい。このうち、シスプラチンを含有する製剤と、ＴＳＵ－６８又はその塩を含有する製剤と、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤とをそれぞれ単剤として調製し、これらを組み合わせて多剤型形態で用いるのが好ましい。

[0020] 上記製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。本発明の抗腫瘍剤を複数の剤型に製剤化する場合は、当該製剤はそれぞれ異なる投与形態であっても同一の投与形態であってよい。例えば、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤及びTSU-68又はその塩を含有する製剤は経口剤、シスプラチンを含有する製剤は注射剤とすることが好ましい。

[0021] 本発明の抗腫瘍剤又は抗腫瘍効果増強剤は、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、シスプラチン及びTSU-68又はその塩が併用投与される限り、上記製剤ごとにそれぞれ個別に製造・包装・流通されるものでもよく、また上記製剤のすべて又は一部を併用投与に適した単一のパッケージ（キット製剤）として製造・包装・流通されるものでもよい。

[0022] 本発明における各有効成分を含有する製剤は、薬理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、無痛化剤等を例示できる。

[0023] 賦形剤としては、例えば、乳糖、ショ糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、マルトース、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、マルチトール、イノシトール、デキストラン、ソルビトール、アルブミン、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、メチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム及びこれらの混合物等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール及びこれらの混合物等が挙げられる。結合剤としては、例えば、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、水、エタノール、リン酸カリウム及びこれらの混合物等が挙げられる。

[0024] 崩壊剤としては、例えば、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖及びこれらの混合物等が挙げられる。希釈剤としては、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類及びこれらの混合物等が挙げられる。安定化剤としては、例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸、チオ乳酸及びこれらの混合物等が挙げられる。等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、ホウ酸、ブドウ糖、グリセリン及びこれらの混合物等が挙げられる。pH調整剤及び緩衝剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム及びこれらの混合物等が挙げられる。無痛化剤としては、例えば、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン及びこれらの混合物等が挙げられる。

[0025] 本発明の抗腫瘍剤又は抗腫瘍効果増強剤によって治療できる癌としては特に制限されるものではなく、例えば、結腸・直腸癌、肝臓癌、腎臓癌、頭頸部癌、食道癌、胃癌、胆道癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍、睾丸腫瘍等が挙げられ、好ましくは結腸・直腸癌、胃癌、頭頸部癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、胆道癌、肝臓癌であり、特に好ましくは胃癌である。

[0026] 本発明の抗腫瘍剤又は抗腫瘍効果増強剤における各有効成分の投与量は、その抗腫瘍効果又は抗腫瘍効果の増強効果を奏する量であれば特に制限されず、患者の年齢、癌種、病期、転移の有無、治療暦、他の抗腫瘍剤の有無などの状態により適宜設定されるが、テガフルは $20 \sim 500 \text{ mg} / \text{m}^2$ （体表面積あたり）／day、好ましくは $50 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2$ ／dayであり、ギメラシルは $5.8 \sim 145 \text{ mg} / \text{m}^2$ ／day、好ましくは $14.5 \sim 3$

4. $8 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ であり、オテラシルカリウムは $19.6 \sim 490 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 、好ましくは $49 \sim 117.6 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ であり、シスプラチンは $20 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 、好ましくは $30 \sim 150 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 、特に好ましくは $50 \sim 60 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ であり、TSU-68又はその塩は $50 \sim 3000 \text{ mg} / \text{day}$ 、好ましくは $200 \sim 1500 \text{ mg} / \text{day}$ 、特に好ましくは $400 \sim 800 \text{ mg} / \text{day}$ である。

従って、本発明の抗腫瘍剤は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤、シスプラチン及びTSU-68又はその塩を、1日量が上記投与量になるように組み合わせてなるのが好ましい。すなわち、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を、1日量としてテガフル換算量で $20 \sim 500 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、好ましくは $50 \sim 120 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、シスプラチンを、1日量として $20 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、好ましくは $30 \sim 150 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、特に好ましくは $50 \sim 60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、TSU-68又はその塩を、1日量として $50 \sim 3000 \text{ mg}$ 、好ましくは $200 \sim 1500 \text{ mg}$ 、特に好ましくは $400 \sim 800 \text{ mg}$ 、それぞれ組み合わせるのが好ましい。

[0027] 本発明の抗腫瘍剤又は抗腫瘍効果増強剤における各有効成分の投与スケジュール（投与順序や投与間隔）は、その抗腫瘍効果又は抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲であれば特に制限されず、患者の年齢、癌種、病期、転移の有無、治療歴、その他抗腫瘍剤の有無などの患者の状態により適宜設定される。例えば、 $21 \sim 42$ 日間を1サイクルとして、S-1を1日目から14～28日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目又は8日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から21～35日目にかけて投与することを1回又は複数回繰り返す投与スケジュールなどが挙げられ、好ましくは、 $21 \sim 35$ 日間を1サイクルとして、S-1を1日目から14～21日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目又は8日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から21～35日目にかけて投与することを1回又は複数回

繰り返す投与スケジュールであり、より好ましくは、35日間を1サイクルとして、S-1を1日目から21日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目又は8日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から35日目にかけて投与することを1回又は複数回繰り返す投与スケジュール、又は、28日間を1サイクルとして、S-1を1日目から21日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目又は8日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から28日目にかけて投与することを1回又は複数回繰り返す投与スケジュール、又は、28日間を1サイクルとして、S-1を1日目から14日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目又は8日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から28日目にかけて投与することを1回又は複数回繰り返す投与スケジュール、又は、21日間を1サイクルとして、S-1を1日目から14日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目又は8日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から21日目にかけて投与することを1回又は複数回繰り返す投与スケジュールであり、特に好ましくは、35日間を1サイクルとして、S-1を1日目から21日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目又は8日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から35日目にかけて投与することを1回又は複数回繰り返す投与スケジュール、又は、28日間を1サイクルとして、S-1を1日目から21日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から28日目にかけて投与することを1回又は複数回繰り返す投与スケジュール、又は、21日間を1サイクルとして、S-1を1日目から14日目にかけて投与し、シスプラチンを1日目又は8日目に投与し、TSU-68又はその塩を1日目から21日目にかけて投与することを1回又は複数回繰り返す投与スケジュールである。また、本発明の抗腫瘍剤をキットとする場合は、それぞれ単独の製剤を、同時に或いは間隔を空けて投与してもよい。

[0028] 本発明のTSU-68又はその塩は、それ単独でも抗腫瘍効果を奏するが、S-1／シスプラチン併用療法と併用することにより、さらに顕著にS-1／シスプラチン併用療法の抗腫瘍効果を増強する。したがって、TSU-

68又はその塩は、S-1／シスプラチン併用療法の抗腫瘍効果増強剤として有用である。S-1／シスプラチン併用療法の抗腫瘍効果増強効果と副作用の許容性の面から、TSU-68又はその塩は1日あたり2回に分けて投与することができ、1投与単位当たりの量は25～1500mg（1日投与量として50～3000mg）が例示でき、100～750mg（1日投与量として200～1500mg）が好ましく、200～400mg（1日投与量として400～800mg）が特に好ましい。

実施例

[0029] 以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0030] [実施例1]

ヒト胃癌株SC-2のヌードマウス皮下移植モデルにおけるS-1／シスプラチン併用療法に対するTSU-68の併用効果

[0031] 試験モデル

ヒト胃癌株SC-2の約2～3mm角のフラグメントを背部皮下に移植した雄性ヌードマウス（BALB／cAJcl-nu、5週齢、日本クレア株式会社）の腫瘍体積（長径×短径²÷2）を算出し、平均腫瘍体積がほぼ150mm³になった時点で群分けした（1群8匹）。この群分け日をday0とし、翌日より薬剤投与を開始した。

S-1は、テガフル換算量で6.9又は8.3mg/kg/dayをday1からday14まで1日1回経口投与し、シスプラチンは、7.0mg/kg/dayをday1に尾静脈投与した。TSU-68は、200又は400mg/kg/dayをday1からday14まで1日1回経口投与した。また、S-1／シスプラチン／TSU-68併用は、これらと同様の用量、スケジュール、経路で投与した。薬剤無投与群をコントロール群とした。

[0032] 抗腫瘍効果

薬剤投与期間中及び投与期間後、3～4日おきに各マウスの腫瘍体積を測

定し、各群の相対腫瘍体積 (Relative Tumor Volume ; RTV) を下記式 1 により、腫瘍増殖抑制率 (Inhibition Rate ; IR (%)) を下記式 2 により算出した。コントロール群と薬剤投与群との抗腫瘍効果の有意差について、Intersection Unit Test (閉手順) で統計解析した。すなわち、それぞれ対応する投与量の各群の平均 RTV を、コントロール群と S-1 / シスプラチン併用群、コントロール群と TSU-68 単独群、コントロール群と S-1 / シスプラチン / TSU-68 併用群、S-1 / シスプラチン併用群と S-1 / シスプラチン / TSU-68 併用群、TSU-68 単独群と S-1 / シスプラチン / TSU-68 併用群の各比較対で Aspin-Welch の t 検定 (両側) により解析し、有意水準が 0.05 未満であり、且つ薬剤群の平均 RTV が、コントロール群と比較し低値を示している場合に「抗腫瘍効果がある」と判定するものである。また、抗腫瘍効果の上乗せ効果の有意差について、全比較対で得られる有意水準の最大値 (Overall Maximal p 値) が 0.05 未満であり、且つ S-1 / シスプラチン / TSU-68 併用群の平均 RTV が、S-1 / シスプラチン併用群及び TSU-68 単独群と比較し、低値を示している場合に「抗腫瘍効果の上乗せ効果がある」と判定するものである。

[0033] [数1]

$$\text{相対腫瘍体積 (RTV)} = \text{day N の腫瘍体積} \div \text{day 0 の腫瘍体積}$$

[0034] [数2]

$$\text{腫瘍増殖抑制率 (IR (\%))} = [1 - (\text{薬剤投与群の平均 RTV} \div \text{コントロール群の平均 RTV})] \times 100$$

[0035] day 15 における平均 RTV 及び IR の結果を表 1 に示す。

[0036]

[表1]

ヒト胃癌株S C-2のヌードマウス皮下移植モデルにおけるday 15の平均RTV及びIR

薬剤	投与量 (mg/kg/day)	平均RTV	IR (%)
コントロール	—	16.11	—
S-1/シスプラチン	6.9/7.0	4.73	70.7
S-1/シスプラチン	8.3/7.0	3.90	75.8
TSU-68	200	9.75	39.5
TSU-68	400	9.03	44.0
S-1/シスプラチン/TSU-68	6.9/7.0/200	3.15	80.5
S-1/シスプラチン/TSU-68	6.9/7.0/400	3.02	81.3
S-1/シスプラチン/TSU-68	8.3/7.0/200	2.86	82.2
S-1/シスプラチン/TSU-68	8.3/7.0/400	2.60	83.9

[0037] day 15におけるS-1/シスプラチン併用群、TSU-68単独群は、それぞれコントロール群と比較し、いずれも統計上有意な「抗腫瘍効果がある」ことが認められた。

S-1/シスプラチン/TSU-68併用群は、それぞれの用量でS-1/シスプラチン併用群及びTSU-68単独群と比較し、いずれも統計上有意な「抗腫瘍効果の上乗せ効果がある」ことが認められた。

[0038] 腫瘍増殖遅延効果

各群の平均RTVが経時的に指数的に増殖するものとして、各群の平均RTVが5を超す日前後の測定日の平均RTVから一次関数式を求め、平均RTVが5.0になる日(RTV5(day))を求めた。また、増殖遅延効果(Growth Delay Period; GDP)として、GDP5を薬剤投与群のRTV5とコントロール群のRTV5の差より求めた。

各群のRTV5及びGDP5を表2に示す。

[0039]

[表2]

ヒト胃癌株S C-2のヌードマウス皮下移植モデルにおけるR T V 5及びG D P 5

薬剤	投与量 (mg/kg/day)	R T V 5 (day)	G D P 5 (day)
コントロール	—	6. 1	—
S-1/シスプラチン	6. 9/7. 0	15. 6	9. 6
S-1/シスプラチン	8. 3/7. 0	17. 8	11. 8
T S U-6 8	200	7. 9	1. 8
T S U-6 8	400	8. 2	2. 2
S-1/シスプラチン/T S U-6 8	6. 9/7. 0/200	20. 8	14. 7
S-1/シスプラチン/T S U-6 8	6. 9/7. 0/400	22. 0	16. 0
S-1/シスプラチン/T S U-6 8	8. 3/7. 0/200	25. 0	18. 9
S-1/シスプラチン/T S U-6 8	8. 3/7. 0/400	26. 0	20. 0

[0040] S-1/シスプラチン/T S U-6 8併用群は、それぞれの用量でS-1/シスプラチン併用群及びT S U-6 8単独群と比較し、いずれも「腫瘍増殖遅延効果がある」ことが認められた。

[0041] 副作用

また、腫瘍体積と併せて、各マウスの体重を測定し、各群の体重変化率（BWC（％））を下記数式3により算出した。

[0042] [数3]

$$\text{体重変化率（BWC（％））} = \left((\text{day Nの体重} - \text{day 0の体重}) \div \text{day 0の体重} \right) \times 100$$

[0043] S-1/シスプラチン/T S U-6 8併用群（200mg群及び400mg群）は、S-1+シスプラチン併用群と比較し、体重減少が同等もしくは少なかった。これからS-1/シスプラチン療法にT S U-6 8を併用投与することによる副作用（体重減少）の増強が限りなく少ないことが確認された。

[0044] [実施例2]

ヒト胃癌株N U G C-3のヌードマウス皮下移植モデルにおけるS-1/

シスプラチン併用療法に対するTSU-68の併用効果

[0045] 試験モデル

ヒト胃癌株NUGC-3を用い、平均腫瘍体積がほぼ125mm³になった時点で群分けし、S-1は、テガフル換算量で6.9mg/kg/dayをday1からday14まで1日1回経口投与した以外は実施例1と同様の方法で、S-1/シスプラチン併用療法に対するTSU-68の併用効果を検討した。

[0046] 抗腫瘍効果

day15における平均RTV及びIRの結果を表3に示す。

[0047] [表3]

ヒト胃癌株NUGC-3のヌードマウス皮下移植モデルにおけるday15の平均RTV及びIR

Drug	Dose (mg/kg/day)	平均RTV	IR (%)
コントロール	—	8.59	—
S-1/シスプラチン	6.9/7.0	1.76	79.5
TSU-68	200	4.97	42.1
TSU-68	400	4.07	52.7
S-1/シスプラチン/TSU-68	6.9/7.0/200	0.89	89.6
S-1/シスプラチン/TSU-68	6.9/7.0/400	0.87	89.9

[0048] day15におけるS-1/シスプラチン併用群、TSU-68単独群は、それぞれコントロール群と比較し、いずれも統計上有意な「抗腫瘍効果がある」ことが認められた。

S-1/シスプラチン/TSU-68併用群は、それぞれの用量でS-1/シスプラチン併用群及びTSU-68単独群と比較し、いずれも統計上有意な「抗腫瘍効果の上乗せ効果がある」ことが認められた。

[0049] 腫瘍増殖遅延効果

実施例1の増殖遅延効果に準じ、RTV5の代わりに、各群の平均RTVが3.0になる日(RTV3(day))を求めた。また、同様にGDP5

の代わりに、GDP3を薬剤投与群のRTV3とコントロール群のRTV3の差より求めた。

各群のRTV3値及びGDP3値の結果を表4に示す。

[0050] [表4]

ヒト胃癌株SC-2のヌードマウス皮下移植モデルにおけるRTV3及びGDP3

Drug	Dose (mg/kg/day)	RTV3 (day)	GDP3 (day)
コントロール	—	5.4	—
S-1/シスプラチン	6.9/7.0	21.2	15.7
TSU-68	200	9.0	3.6
TSU-68	400	11.5	6.1
S-1/シスプラチン/TSU-68	6.9/7.0/200	26.3	20.9
S-1/シスプラチン/TSU-68	6.9/7.0/400	26.0	20.5

[0051] S-1/シスプラチン/TSU-68併用群は、それぞれの用量でS-1/シスプラチン併用群及びTSU-68単独群と比較し、いずれも「腫瘍増殖遅延効果がある」ことが認められた。

[0052] 副作用

S-1/シスプラチン/TSU-68併用群（200mg群、400mg群）は、S-1/シスプラチン併用群と比較し、体重減少が同等もしくは少なかった。S-1/シスプラチン併用療法にTSU-68を併用投与することによる副作用（体重減少）の増強が限りなく少ないことが確認された。

[0053] [実施例3]

ヒト胃癌株MKN-45のヌードマウス腹膜播種モデルにおけるS-1/シスプラチン併用療法に対するTSU-68の併用による延命効果（1）
試験モデル

ヒト胃癌株MKN-45細胞を、ヌードマウス1匹に 2×10^7 個ずつ腹腔内に移植して同日に平均体重が均等になるように群分けした（day 0）。S-1は、テガフル换算量で8.3mg/kg/dayを、TSU-68は400mg/kg/dayの用量でいずれもday 1からday 35まで

1日1回経口投与し、シスプラチンは 7.0 mg/kg/day をday 1に尾静脈投与した。また、S-1/シスプラチン/TSU-68併用は、これらと同様の用量、スケジュール、経路で投与した。薬剤無投与群をコントロール群とした。各群の生存期間を観察比較し、S-1/シスプラチン併用療法に対するTSU-68の併用による延命効果を検討した。すなわち、S-1/シスプラチン/TSU-68併用群の生存期間を、TSU-68単独群及びS-1/シスプラチン併用群の生存日数とでLog-Rank検定により解析し、有意水準が0.05未満の場合に「生存期間の延命効果がある」と判定するものである。

[0054] 延命効果

コントロール群、TSU-68単独群、S-1/シスプラチン併用群及びS-1/シスプラチン/TSU-68併用群の生存曲線を図1に示す。

S-1/シスプラチン/TSU-68併用群は、S-1/シスプラチン併用群及びTSU-68単独群と比較し、いずれも統計上有意な「生存期間の延長効果がある」ことが認められた。

[0055] [実施例4]

ヒト胃癌株MKN-45のヌードマウス腹膜播種モデルにおけるS-1/シスプラチン併用療法に対するTSU-68の併用による延命効果(2)試験モデル

ヒト胃癌株MKN-45細胞を、ヌードマウス1匹に 2×10^7 個ずつ腹腔内に移植して同日に平均体重が均等になるように群分けした(day 0)。S-1は、テガフル換算量で 8.3 mg/kg/day を1日1回経口投与し、シスプラチンは、 7.0 mg/kg/day をday 1に尾静脈投与した。TSU-68はday 1から35まで1日1回経口投与する群と、day 35以降もday 70までTSU-68のみ継続投与する群を設定した。薬剤無投与群をコントロール群とした。TSU-68の継続投与の有無による延命効果を比較した。

[0056] 延命効果

コントロール群、S-1／シスプラチン／TSU-68併用群（TSU-68：35日投与）及びS-1／シスプラチン／TSU-68併用群（TSU-68：70日投与）の生存曲線を図2に示す。

TSU-68の投与をday 35で打ち切った群は、day 89までに全てのマウスが死亡したのに対して、day 70まで継続した群では7匹中6匹がday 91の時点で生存した。即ち、TSU-68の投与継続により明らかに生存期間の延長が得られることが確認された。

請求の範囲

- [請求項1] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンと、(Z)-5-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-プロパン酸又はその塩とを組み合わせる抗腫瘍剤。
- [請求項2] 配合剤中のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムのモル比(テガフル:ギメラシル:オテラシルカリウム)が、1:0.1~5:0.1~5である請求項1記載の抗腫瘍剤。
- [請求項3] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を1日量としてテガフル換算量で50~120mg/m²、シスプラチンを1日量として30~150mg/m²、(Z)-5-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-プロパン酸又はその塩を1日量として200~1500mg、それぞれ組み合わせる請求項2記載の抗腫瘍剤。
- [請求項4] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を1日量としてテガフル換算量で50~120mg/m²、シスプラチンを1日量として50~60mg/m²、(Z)-5-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-プロパン酸又はその塩を1日量として400~800mg、それぞれ組み合わせる請求項2記載の抗腫瘍剤。
- [請求項5] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンを含有する製剤と、(Z)-5-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-プロパン酸又はその塩を含有する製剤の組み合わせからなるものである請求項1~4のいずれか1項

記載の抗腫瘍剤。

[請求項6] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤、シスプラチンを含有する製剤、及び (Z) - 5 - [(1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 H - インドール - 3 - イリデン) メチル] 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - プロパン酸又はその塩を含有する製剤からなるキット製剤である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。

[請求項7] (Z) - 5 - [(1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 H - インドール - 3 - イリデン) メチル] 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - プロパン酸又はその塩を有効成分とする、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤とシスプラチンとを組み合わせた併用療法の抗腫瘍効果増強剤。

[請求項8] (Z) - 5 - [(1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 H - インドール - 3 - イリデン) メチル] 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - プロパン酸又はその塩を、1 投与単位当たり 100 ~ 750 mg 含有する請求項 7 記載の抗腫瘍効果増強剤。

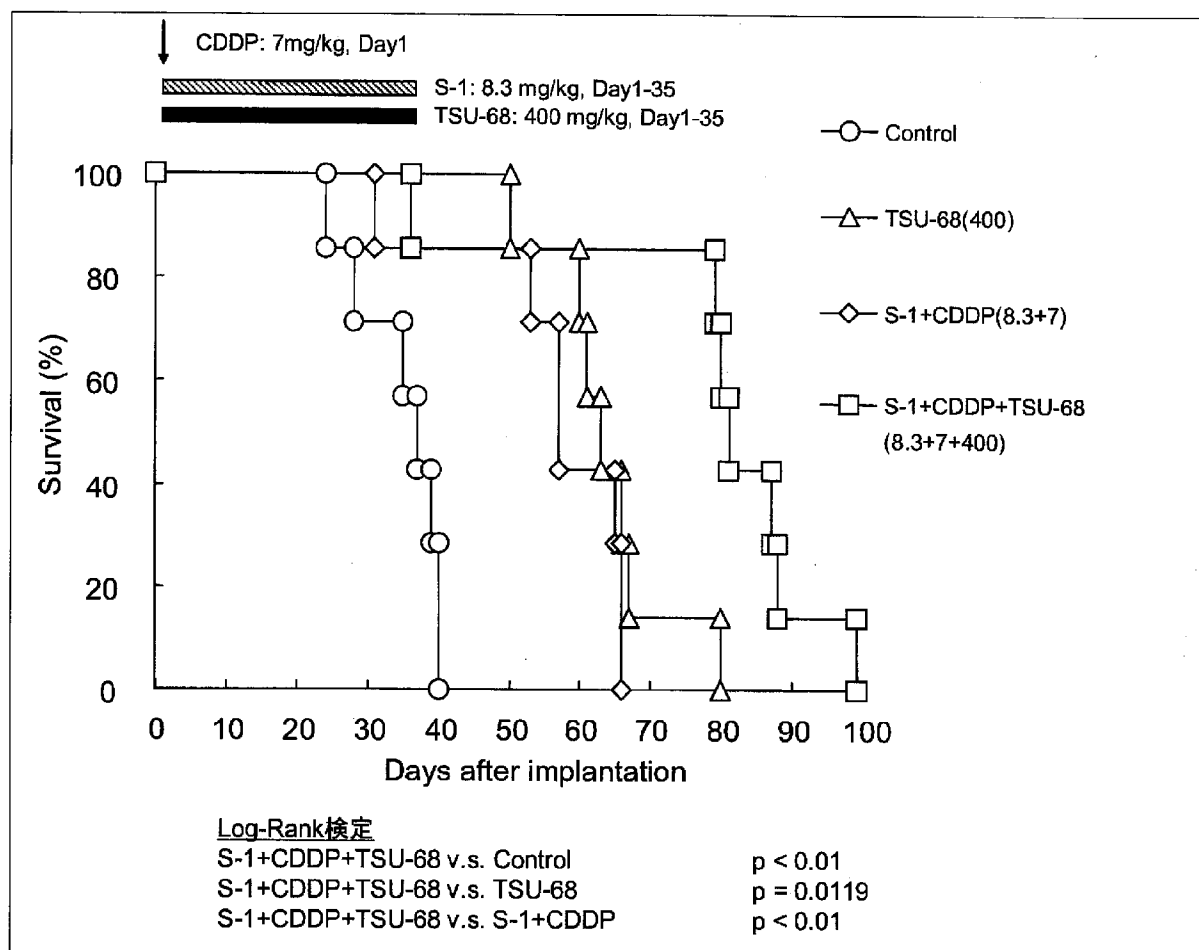
[請求項9] (Z) - 5 - [(1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 H - インドール - 3 - イリデン) メチル] 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - プロパン酸又はその塩を、1 投与単位当たり 200 ~ 400 mg 含有する請求項 7 記載の抗腫瘍効果増強剤。

[請求項10] 腫瘍を治療する方法であって、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンと、(Z) - 5 - [(1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 H - インドール - 3 - イリデン) メチル] 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - プロパン酸又はその塩とを併用する方法。

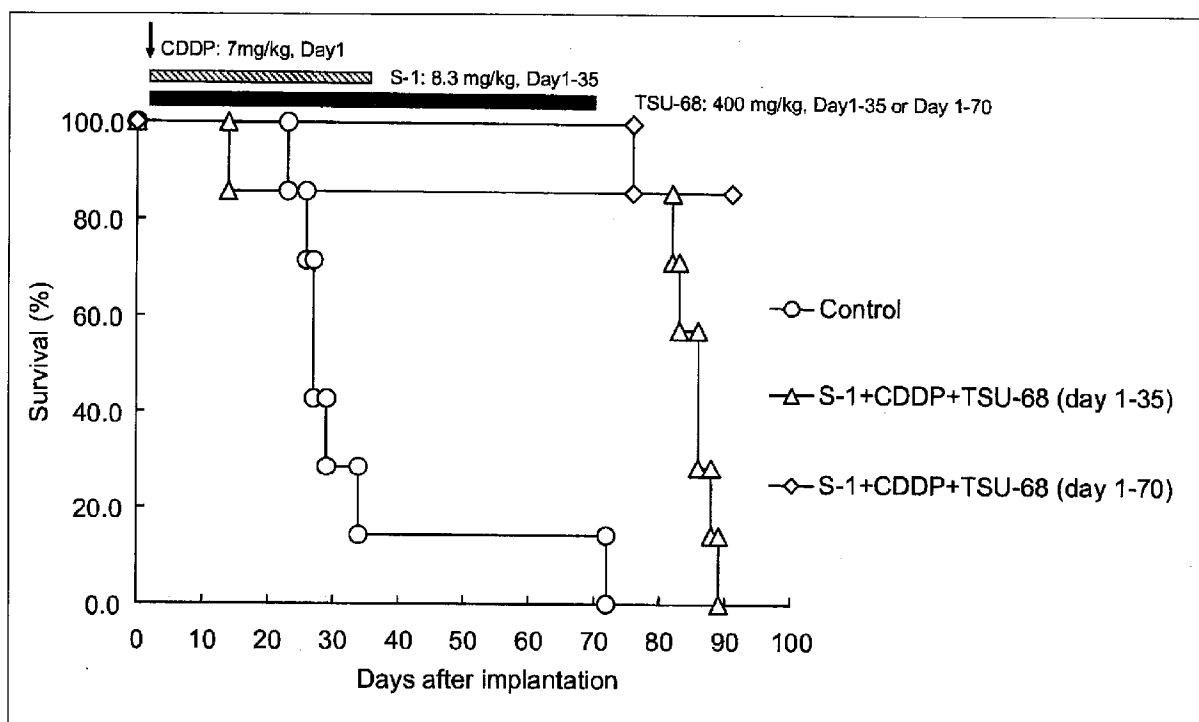
[請求項11] 配合剤中のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムのモル比 (テガフル : ギメラシル : オテラシルカリウム) が、1 : 0.1 ~ 5 : 0.1 ~ 5 である請求項 10 記載の方法。

- [請求項12] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を1日量としてテガフル換算量で50～120mg/m²、シスプラチンを1日量として30～150mg/m²、(Z)-5-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-プロパン酸又はその塩を1日量として200～1500mg、それぞれ併用する請求項1記載の方法。
- [請求項13] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤を1日量としてテガフル換算量で50～120mg/m²、シスプラチンを1日量として50～60mg/m²、(Z)-5-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-プロパン酸又はその塩を1日量として400～800mg、それぞれ併用する請求項1記載の方法。
- [請求項14] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する配合剤と、シスプラチンを含有する製剤と、(Z)-5-[(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-プロパン酸又はその塩を含有する製剤の併用である請求項10～13のいずれか1項記載の方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/062789

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4412(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i,
A61K31/53(2006.01)i, A61K33/24(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00
(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/404, A61K31/4412, A61K31/513, A61K31/53, A61K33/24, A61P35/00,
A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN) ,
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Manabu OTA et al., "Tyrosine Kinase Sogai Kekkan Shinsei Sogaizai TSU68 no Koshuyo Koka no Kento", Journal of Japan Surgical Society, 2009, vol.110, special extra issue (2), page 649	1-9
Y	Hidenori FUJITA et al., "Shinki Keiko Kekkan Shinsei Sogaizai TSU-68 (SU006668) no Kakushu Koganzai tonon Heiyo Koka", Dai 60 Kai Proceedings of the Japanese Cancer Association, 25 August 2001 (25.08.2001), page 580	1-9
Y	Koizumi W et al, S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial, The Lancet Oncology, 2008, Vol.9, p.215-221	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 July, 2011 (06.07.11)

Date of mailing of the international search report
19 July, 2011 (19.07.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/062789

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions set forth in claims 10 to 14 involve "methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods for the same".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4412(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61K31/53(2006.01)i,
A61K33/24(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/404, A61K31/4412, A61K31/513, A61K31/53, A61K33/24, A61P35/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	太田学 他, チロシンキナーゼ阻害血管新生阻害剤 TSU68 の抗腫瘍効果の検討, 日本外科学会雑誌, 2009, Vol. 110 臨時増刊号(2), p. 649	1-9
Y	藤田英憲 他, 新規経口血管新生阻害剤 TSU-68 (SU006668) の各種抗癌剤との併用効果, 第 6 0 回日本癌学会総会記事, 2001. 08. 25, p. 580	1-9

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 6 . 0 7 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

1 9 . 0 7 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

福井 悟

4 C

4 7 6 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C（続き）． 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	Koizumi W et al, S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial, The Lancet Oncology, 2008, Vol.9, p.215-221	1-9

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 10-14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 10-14に係る方法の発明は、「人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法」を包含するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。