

(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
2014年10月2日(02.10.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/157443 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/7072 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/058732
- (22) 国際出願日: 2014年3月27日(27.03.2014)
- (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 2013-066073 2013年3月27日(27.03.2013) JP
- (71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社(TAIHO PHARMACEUTICAL 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: 岡部 博之(OKABE, Hiroyuki); 〒3002611 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2014/157443 A1

(54) Title: ANTITUMOR AGENT INCLUDING IRINOTECAN HYDROCHLORIDE HYDRATE

(54) 発明の名称: イリノテカン塩酸塩水和物を含有する抗腫瘍剤

(57) Abstract: Provided is a novel combination therapy using an FTD/TPI combination drug which exhibits remarkable antitumor effects, and few side effects. This antitumor agent is characterized in that one cycle of an administration schedule, in which, in a period of 14 days, the FTD/TPI combination drug is administered on days 1 to 5, and CPT-11 is administered on day 1, is repeated at least once.

(57) 要約: 顕著な抗腫瘍効果を示し、副作用の少ないFTD・TPI配合剤の新規な併用療法の提供。FTD・TPI配合剤を第1日目から第5日目まで投与し、CPT-11を第1日目に投与する14日間で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。

明 細 書

発明の名称：イリノテカン塩酸塩水和物を含有する抗腫瘍剤

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スケジュールに基づき、結腸直腸癌患者に対して、FTD・TPI配合剤を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、副作用が強く現れたため、CPT-11は予定量の30%程度しか投与できなかった。一般的に抗腫瘍効果は投与量の総計に比例するため、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（特に、結腸直腸癌患者）に対して、FTD・TPI配合剤を5日間投与した後9日間休薬し、CPT-11を2週間に1回投与する14日間で1サイクルの投与スケジュールを繰り返す併用療法が、好中球減少、下痢及び

体重減少等の副作用の発生を抑え、予定量を投与でき、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〕～〔26〕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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200mg/m²/day投与する14日間で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。

〔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40～70mg/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、100～180mg/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〕記載の抗腫瘍剤。

〔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で含有する配合剤を含む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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200mg/m²/day投与する14日間で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。

〔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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20~80mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50~200mg/m²/day投与する14日間で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。

〔7〕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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20~80mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50~200mg/m²/day投与する14日間で1サイクルの投与スケジュールが記載されていることを特徴とするキット製剤。

〔8〕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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20~80mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50~200mg/m²/day投与する14日間で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。

〔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で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で40~70mg/m²/dayで投与される〔8〕記載の配合剤。

〔10〕イリノテカン塩酸塩水和物が、100~180mg/m²/day投与される〔8〕又は〔9〕記載の配合剤。

〔11〕固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である〔8〕~〔10〕のいずれかに記載の配合剤。

〔12〕 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20~80 mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50~200 mg/m²/day投与する14日間で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。

〔13〕 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20~80 mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50~200 mg/m²/day投与する14日間で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。

〔14〕 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20~80 mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50~200 mg/m²/day投与する14日間で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。

〔15〕 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40~70 mg/m²/dayで投与され

る〔14〕記載の使用。

〔16〕イリノテカン塩酸塩水和物が、 $100\sim 180\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与される〔14〕又は〔15〕記載の使用。

〔17〕固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である〔14〕～〔16〕のいずれかに記載の使用。

〔18〕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で含有する配合剤を含む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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で $20\sim 80\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に $50\sim 200\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与する14日間で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。

〔19〕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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で $20\sim 80\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に $50\sim 200\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与する14日間で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。

〔20〕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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で $20\sim 80\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に $50\sim 200\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与する14日間で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の治療方法。

〔21〕 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40~70 mg/m²/dayで投与される〔20〕記載の方法。

〔22〕 イリノテカン塩酸塩水和物が、100~180 mg/m²/day投与される〔20〕又は〔21〕記載の方法。

〔23〕 固形癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵癌又は胃癌である〔20〕~〔22〕のいずれかに記載の方法。

〔24〕 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20~80 mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50~200 mg/m²/day投与する14日間で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方法。

〔25〕 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20~80 mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50~200 mg/m²/day投与する14日間で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方法。

〔26〕 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で投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を、第1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で投与する14日間で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。

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]投与スケジュール(1)及び(2)を示す図である。黒丸印が投与日である。

[図2]投与スケジュール(1)による抗腫瘍効果を示す図である。

[図3]投与スケジュール(1)による体重変化及び下痢発症数を示す図である。

[図4]投与スケジュール(2)による抗腫瘍効果を示す図である。

[図5]投与スケジュール(2)による体重変化及び下痢発症数を示す図である。

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)などの市販品を用いても良い。

[0013] 本発明の抗腫瘍剤は、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日目まで投与し、CPT-11を第1日目に投与する14日間で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。

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FTD・TP1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CPT-11を、上記の投与スケジュールに従い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、本発明の投与スケジュールにおけるFTD・TP1配合剤及びCPT-11のヒトへの投与量は、ヒトに対するFTD・TP1配合剤及びCPT-11の単独療法における推奨投与量であることは明らかである。

すなわち、第1日目～第5日目におけるFTDの投与量は $20\sim 80\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ であり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、 $40\sim 70\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ がより好ましく、 $70\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が特に好ましい。

第1日目におけるCPT-11の投与量はイリノテカン塩酸塩水和物として $50\sim 200\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ であり、抗腫瘍効果と副作用のバランスの観点から、 $100\sim 180\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が好ましく、 $150\sim 180\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ がより好ましく、 $180\text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が特に好ましい。

[0014] 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、肺癌又は乳癌が好ましく、結腸直腸癌、膵癌、胃癌、肺癌又は乳癌がより好ましく、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。

[0015] 各有効成分で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。

- [0016] また、本発明の投与スケジュール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。
- [0017] 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。
- [0018] 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。
- [0019] 本発明はまた、上記投与スケジュールに基づき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。
- [0020] 本発明はまた、上記投与スケジュールに基づき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、上記の製剤形態を有する。
- [0021] 本発明はまた、FTD・TPI配合剤、及び上記投与スケジュールに基づき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、上記投与スケジュール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

、上記投与スケジュール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。

実施例 1

[0022] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

[0023] 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。

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。

[0024]

[表1]

Drug	Dose (mg/kg/day)	Treatment ^{a)}	No. of animals	Survival time (day) Mean ± SD	ILS ^{b)} (%)
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
FTD・TPI	100	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	75.8 ± 42.6	89.5
FTD・TPI	150	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	125.7 ± 64.8	214.3
FTD・TPI	300	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	75.6 ± 17.5	89.0
FTD・TPI	450	5-days' oral administration with 2-days' rest (b.i.d)	10	54.1 ± 18.3	35.3
C1P-11	80	iv, weekly	10	61.6 ± 12.6	54.0
C1P-11	100	iv, weekly	10	72.5 ± 12.3	81.3

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

b) : ILS means increase in life span.

ILS(%) = [(mean survival time of treatment group) / (mean survival time of control group) - 1] × 100

[0025] 表1に記載のように、マウスでは、CPT-11は100mg/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100mg/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 $RD\ 150\sim 180\text{ mg/m}^2\text{/day}$ に相当する。

[0026] FTD・TPI配合剤では、FTD換算量で 150 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FTD・TPI配合剤のRDはFTD換算量で 150 mg/kg/day である。したがって、マウスにおける 150 mg/kg/day （FTD換算量）が、ヒトにおける $RD\ 70\text{ mg/m}^2\text{/day}$ に相当する。

[0027] 実施例1

ヒト大腸癌株（KM20C）を生後5～6週齢のBALB/cA Jcl-*n*u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 150 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、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 100 mg/kg/day となるように調製した。投与スケジュール（1）では、FTD・TPI配合剤はDay 1～5及びDay 8～12に連日経口投与し、CPT-11はDay 1及びDay 15に尾静脈から投与した。投与スケジュール（2）では、FTD・TPI配合剤はDay 1～5及びDay 15～19に連日経口投与し、CPT-11はDay 1及びDay 15に尾静脈から投与した。FTD・TPI配合剤及びCPT-11の単剤投与群は、併用投与群における対応する薬剤と同じ投与量及び投与スケジュールで投与した（図1）。

[0028] 抗腫瘍効果の指標として、各群でDay 29における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、無処置群（control）のRTVと比較した。併用効果の評価判定は、併用投与群の平均RTV値が個々の単剤投与

群の平均RTV値より統計学的に有意 (Welch's tUT, overall maximum $p < 0.05$) に小さい場合に併用効果ありとして判定した。結果を図2及び図4に示す。図中、p値が0.05以下である場合は単独投与群に対して統計学的有意差が認められたことを示す。

$$[0029] \quad TV \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{長径} \times \text{短径}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{Day 29におけるTV}) / (\text{Day 0におけるTV})$$

[0030] また毒性の指標として経時的に体重 [body weight: BW] を測定し、Day 0に対するDay nの平均体重変化率 [body weight change: BWC (%)] を下記式により算出するとともに (n: 2回/週で実施する体重測定日であり、最終測定日は最終評価日であるDay 29に該当する)、試験期間中に個々のマウスの下痢を観察した。結果を図3及び図5に示す。

[0031] 図2～図5の結果から、投与スケジュール(2)は、投与スケジュール(1)と比較して、抗腫瘍効果を維持しつつ、体重減少及び下痢の副作用が劇的に改善した。

実施例2

実施例1に準じて、細胞株をヒト胃癌株(SC-2)に代えてFTD・TP1配合剤とCPT-11の併用投与試験を行った。FTD・TP1配合剤(FTDとTP1のモル比1:0.5の混合物)は、FTDとして75及び150mg/kg/day(推奨投与量)、CPT-11は、イリノテカン塩酸塩水和物として100mg/kg/day(推奨投与量)となるように調製した。結果を表2に示す。

[0032]

[表2]

Drug	Dose (mg/kg/day)	Treatment	RTV ^{a)} (mean ± SD)	TGI ^{b)} (%)
Control	-	-	12.41 ± 0.65	-
CPT-11	100	Day1,15, i.v., q.d.	2.70 ± 0.18 **	78.2
FTD・TPI	75	Day1~5, 15~19, p.o., b.i.d.	8.77 ± 0.38 **	29.3
FTD・TPI	150		7.30 ± 0.33 **	41.2
FTD・TPI+CPT-11	75+100	Day1~5, 15~19, p.o., b.i.d.	1.66 ± 0.22 **##	86.6
FTD・TPI+CPT-11	150+100	Day1,15, i.v., q.d.	1.29 ± 0.12 **##	89.6

** : 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 formula
 $RTV = (TV \text{ on Day } 15) / (TV \text{ on Day } 0)$

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

表2のとおり、胃癌においても、投与スケジュール（2）により、顕著に抗腫瘍効果を増強することが確認された。また、体重減少についても許容できる範囲内であった。

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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80mg/m²/day投与し、
 イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200mg/m²/day投与する14日間で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40～70mg/m²/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、100～180mg/m²/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で含有する配合剤を含む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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80mg/m²/day投与し、
 イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200mg/m²/day投与する14日間で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

る配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80 mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200 mg/m²/day投与する14日間で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]

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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80 mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200 mg/m²/day投与する14日間で1サイクルの投与スケジュールが記載されていることを特徴とするキット製剤。

[請求項8]

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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80 mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200 mg/m²/day投与する14日間で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で含有する配合剤が、トリフルリジン換算量で40～70 mg/m²/dayで投与される請求項8記載の配合剤。

[請求項10]

イリノテカン塩酸塩水和物が、100～180 mg/m²/day投与される請求項8又は9記載の配合剤。

[請求項11]

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8

～10のいずれかに記載の配合剤。

[請求項12] 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200mg/m²/day投与する14日間で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] 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200mg/m²/day投与する14日間で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14] 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で20～80mg/m²/day投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に50～200mg/m²/day投与する14日間で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15] 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 $40 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ で投与される請求項14記載の使用。

[請求項16] イリノテカン塩酸塩水和物が、 $100 \sim 180 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される請求項14又は15記載の使用。

[請求項17] 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14～16のいずれかに記載の使用。

[請求項18] 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で含有する配合剤を含む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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で $20 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に $50 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与する14日間で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19] 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で $20 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に $50 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与する14日間で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20] 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で $20 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に $50 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与する14日間で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の治療方法。

[請求項21] 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 $40 \sim 70 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ で投与される請求項20記載の方法。

[請求項22] イリノテカン塩酸塩水和物が、 $100 \sim 180 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与される請求項20又は21記載の方法。

[請求項23] 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20～22のいずれかに記載の方法。

[請求項24] 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で $20 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に $50 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与する14日間で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方法。

[請求項25] 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で含有する配合剤を第1日目から第5日目までトリフルリジン換算量で $20 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与し、

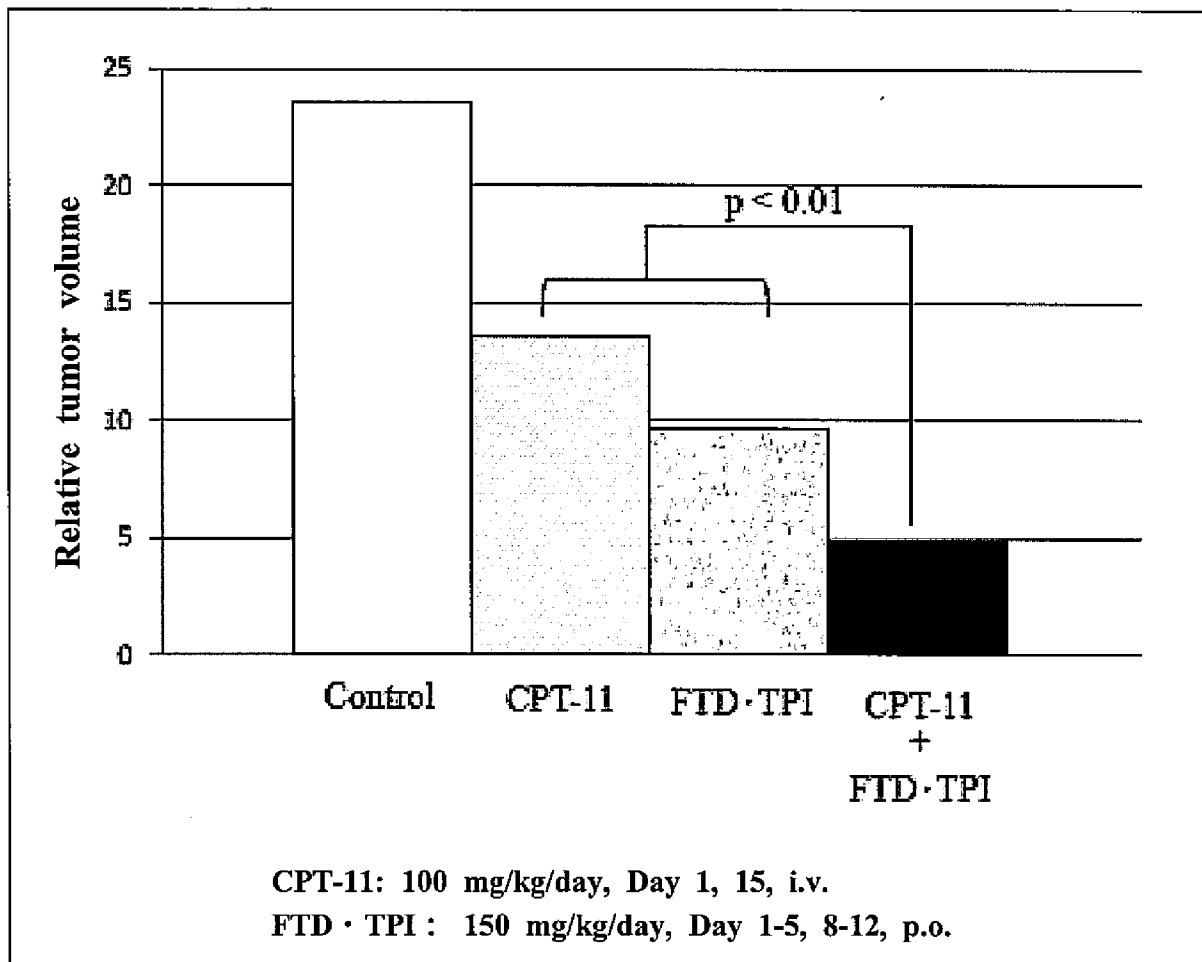
イリノテカン塩酸塩水和物を第1日目に $50 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ 投与する14日間で1サイクルの投与スケジュールが1回又は2回以上繰り返して実施されることを特徴とする方法。

[請求項26] 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

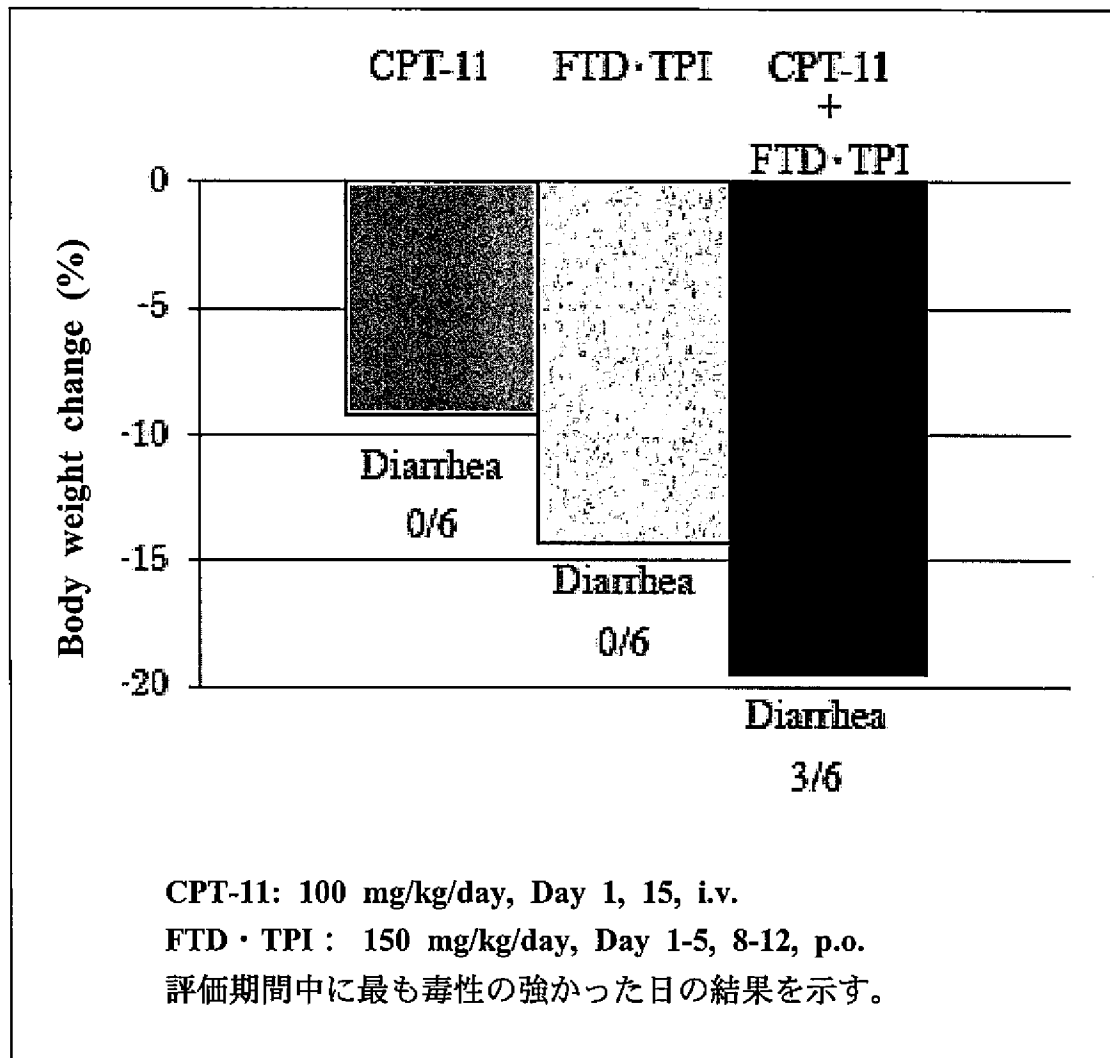
ル塩酸塩をモル比 1 : 0.5 で含有する配合剤の単独療法における推奨投与量で投与し、

イリノテカン塩酸塩水和物を、第 1 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で投与する 14 日間で 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。

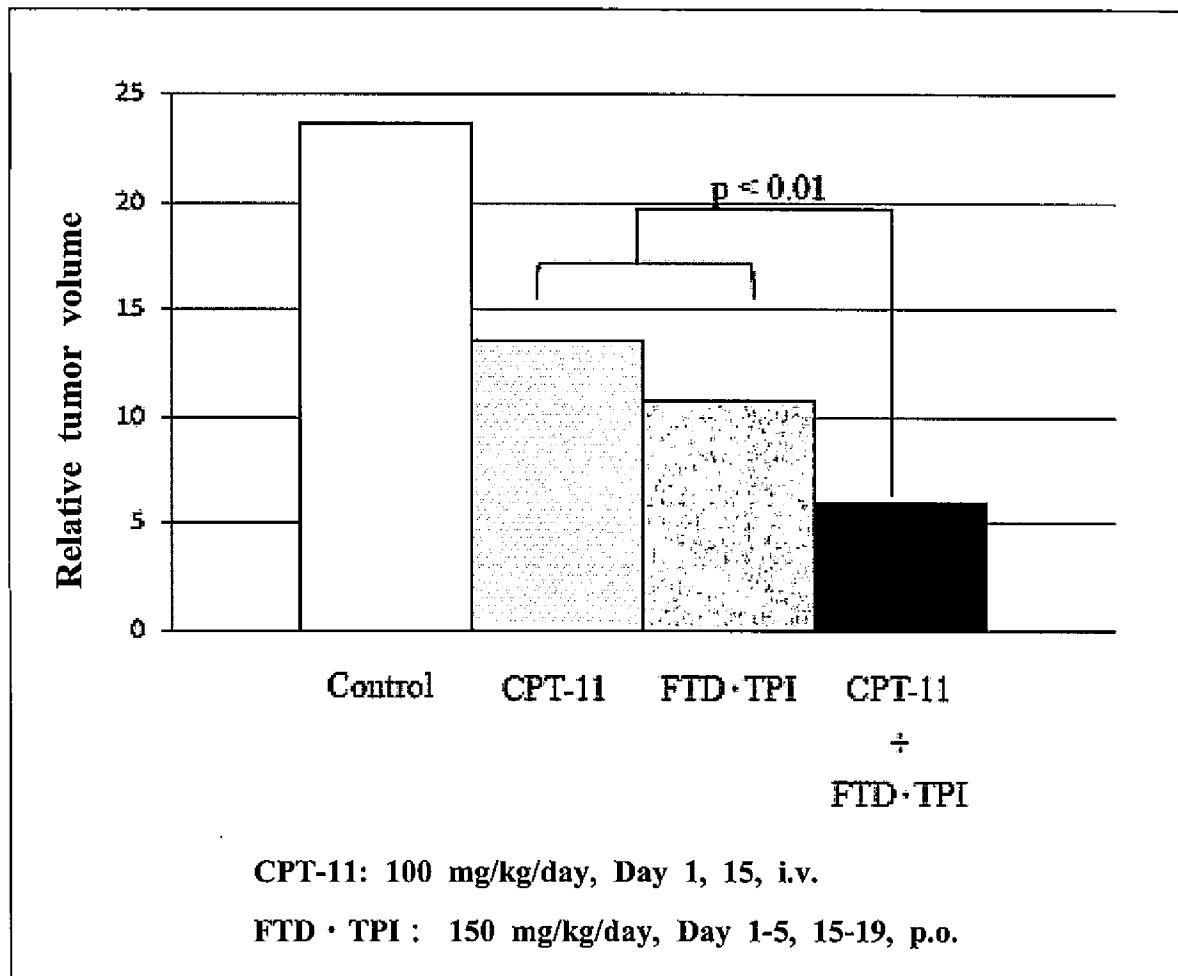
[図2]



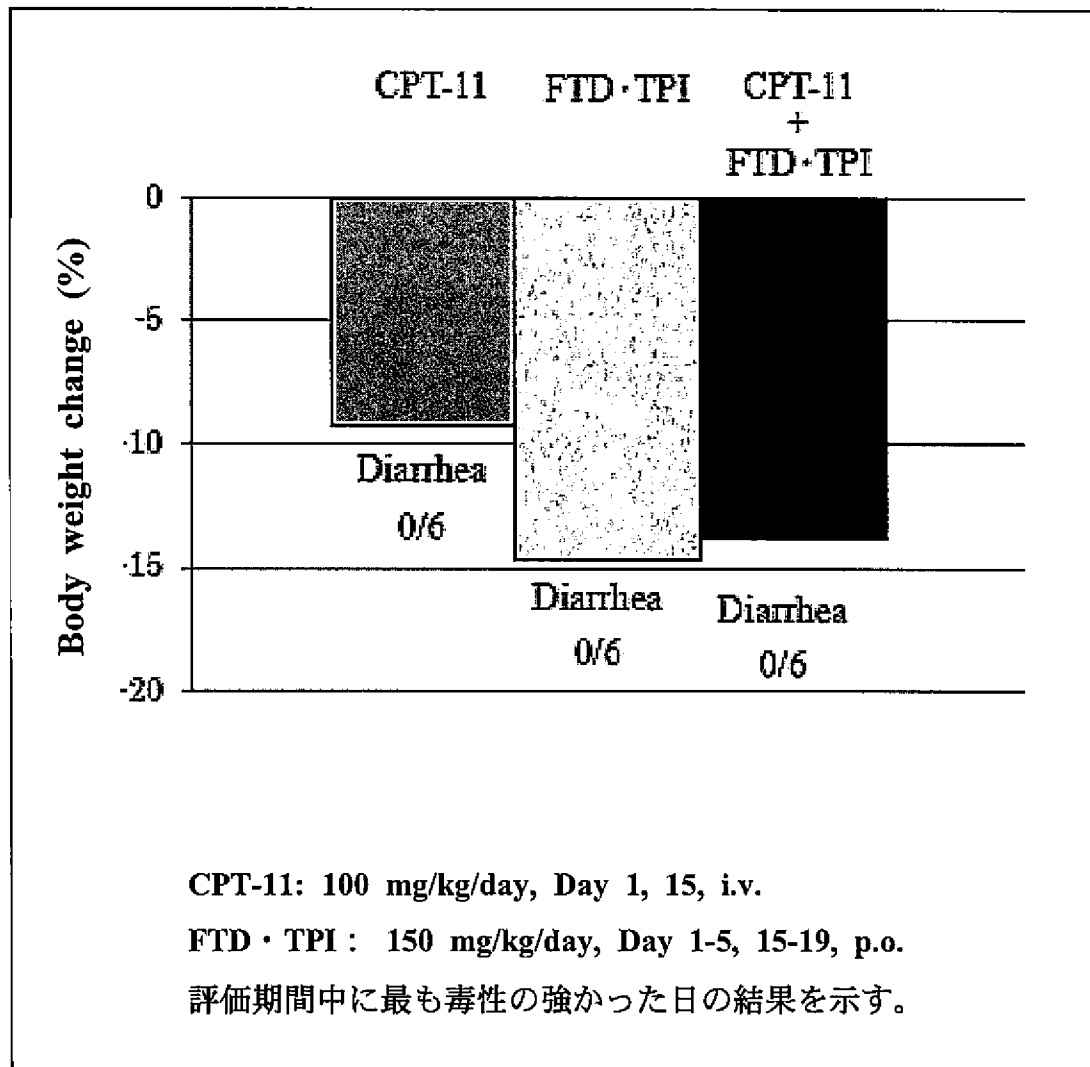
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/7072(2006.01)i, A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/506(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)

A61K31/7072, A61K31/4745, A61K31/506, 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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),
Science Direct, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TEMMINK, O.H.et al, Irinotecan-induced cytotoxicity to colon cancer cells in vitro is stimulated by pre-incubation with trifluorothymidine., European Journal of Cancer, 2007, 43(1), p.175-183, particularly, ABSTRACT	1-19,26
Y	WO 2006/080327 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August 2006 (03.08.2006), particularly, scope of claims, claim 1; paragraph [0005] (Family: none)	1-19,26

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 June, 2014 (06.06.14)

Date of mailing of the international search report
17 June, 2014 (17.06.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058732

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Ayumu GOTO, "Daicho Gan Kagaku Ryoho -Saikin no Heiyo Toyo- TS-1/Irinotecan Heiyo Ryoho -Genzai no Chiken-", Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy, 2006, 33(7), pages 896 to 900, particularly, page 897, right column	1-19,26
Y	Sotaro SADAHIRO et al., "Two Patients with Recurrent Colon Cancer Who Underwent Surgery Following a Combination of Irinotecan and UFT", Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy, 2002, 29(11), pages 2013 to 2018, particularly, page 2014, left column, 2nd paragraph, right column, 3rd paragraph	1-19,26
P,X	YAMAZAKI, K.et al, A first combination phase I study of TAS-102 and irinotecan (Iri) in Japanese patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to fluoropyrimidine (FU) and oxaliplatin (Ox)., European Journal of Cancer, September 2013, 49, Suppl. SUPPL. 2, p.S555	1-19,26
A	TEMMINK, O.H.et al, Therapeutic potential of the dual-targeted TAS-102 formulation in the treatment of gastrointestinal malignancies., Cancer Sci., 2007, 98(6), p.779-789	1-19,26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058732

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.: 20-25
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
(See extra sheet)

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058732

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

The inventions of the above-said claims pertain to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/7072(2006.01)i, A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/506(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 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/7072, A61K31/4745, A61K31/506, 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 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2014年
 日本国実用新案登録公報 1996-2014年
 日本国登録実用新案公報 1994-2014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)
 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) , 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) , S c i e n c e D i r e c t , W P I

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	TEMMINK, O.H. et al, Irinotecan-induced cytotoxicity to colon cancer cells in vitro is stimulated by pre-incubation with trifluorothymidine., European Journal of Cancer ,2007, 43(1), p.175-183, 特に ABSTRACT	1-19, 26
Y	WO 2006/080327 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2006.08.03 特に特許請求の範囲請求項1、段落[0005] (ファミリーなし)	1-19, 26

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	の日の後に公表された文献
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 06.06.2014	国際調査報告の発送日 17.06.2014
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 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) 六笠 紀子 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	4U	9735
---	--	----	------

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	後藤歩, 大腸癌化学療法-最近の併用投与- TS-1/Irinotecan 併用療法-現在の知見-, 癌と化学療法, 2006, 33(7), p. 896-900 特に第 897 頁右欄	1-19, 26
Y	貞廣荘太郎他, Irinotecan/UFT 併用治療の奏効後に手術を施行した再発大腸癌の 2 例, 癌と化学療法, 2002, 29(11), p. 2013-2018 特に第 2014 頁左欄第 2 パラグラフ, 右欄第 3 パラグラフ	1-19, 26
P, X	YAMAZAKI, K. et al, A first combination phase I study of TAS-102 and irinotecan (Iri) in Japanese patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to fluoropyrimidine (FU) and oxaliplatin (Ox)., European Journal of Cancer, September 2013, 49, Suppl. SUPPL. 2, p. S555	1-19, 26
A	TEMMINK, O. H. et al, Therapeutic potential of the dual-targeted TAS-102 formulation in the treatment of gastrointestinal malignancies., Cancer Sci., 2007, 98(6), p. 779-789	1-19, 26

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 20-25 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、
上記請求項に係る発明は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
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ため、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ため、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。