

(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
2013 年 9 月 19 日(19.09.2013)



(10) 国際公開番号

WO 2013/137441 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/404 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/057428
- (22) 国際出願日: 2013 年 3 月 15 日(15.03.2013)
- (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:
201210071410.6 2012 年 3 月 16 日(16.03.2012) CN
- (71) 出願人 (ブルネイ・ダルサラーム国、中国、パナマ共和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 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: 石田 康博(ISHIDA, Yasuhiro); 〒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, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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: ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 経口医薬組成物

(57) Abstract: A TSU-68-containing oral pharmaceutical composition, which dissolves rapidly and exhibits little decrease in dissolution performance even after being stored for a long period, is provided. The oral pharmaceutical composition contains 3-(2,4-dimethyl-5-((3Z)-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indole-3-ylidene)methyl)-1H-pyrrole-3-yl)propanoic acid as an active ingredient, is substantially free of binders, and contains a specific amount of carmellose as a disintegrant.

(57) 要約: 速やかな溶出性を示し、更には長期保存後も溶出性の低下が少ないTSU-68含有経口医薬組成物の提供。3-(2,4-ジメチル-5-[[(3Z)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イルリデン]メチル]-1H-ピロール-3-イル)プロパン酸を有効成分として含み、結合剤を実質的に含有せず、崩壊剤としてカルメロース類を特定量含有する経口投与用医薬組成物。



WO 2013/137441 A1

明 細 書

発明の名称：経口医薬組成物

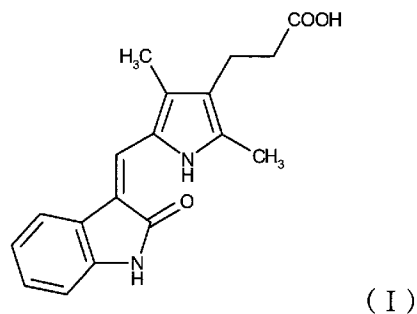
技術分野

[0001] 本発明は、3-（2，4-ジメチル-5-｛〔（3Z）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン〕メチル｝-1H-ピロール-3-イル）プロパン酸（以下「TSU-68」と記載）を含有する経口医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 分子標的薬のひとつであるTSU-68（一般名：orantinib、下記構造式（I）参照）は、血管内皮の増殖因子（以下、「VEGF」と記載）受容体であるFlk-1（「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）。

[0003] [化1]



[0004] また、TSU-68は、VEGF受容体の他に細胞内シグナル伝達に関与するPDGF受容体、FGF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、乳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1）。現在、進行性肝細胞癌に対する治療薬として臨床開発中である（非特許文献2）。

これまでに経口投与可能なTSU-68製剤に関しては、TSU-68が難水溶性であることから、その溶出性を向上させるためにポリエチレングリコール等のポリオキシエチレン化合物と界面活性剤を併用した技術（特許文献2）、ラウリル硫酸ナトリウムに加えて崩壊剤を配合する技術（特許文献3）、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び滑沢剤を特定量配合する技術（特許文献4）等が報告されている。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第1999/48868号パンフレット
特許文献2：国際公開第1998/38984号パンフレット
特許文献3：国際公開第2001/37820号パンフレット
特許文献4：国際公開第2004/24127号パンフレット

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Cancer Res. , (2000) ; 60 : 4152-60, 2000.
非特許文献2：Cancer Chemother. Pharmacol. , (2001) 67 : 315-324

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明者は、前記TSU-68に種々の製剤添加物を配合して経口医薬組成物を調製し、得られた組成物からのTSU-68の溶出性について検討したところ、TSU-68自体の粉体物性として、嵩高く、圧縮成形性が非常に強いこと崩壊性が非常に悪く、配合した製剤添加物の種類によっては速やかな溶出性を得ることが難しいこと、更には長期保存により溶出性が低下することが判明した。また、これまでの臨床試験の結果より、患者の状態、病期等により適宜変更されるが、1日投与量としては200~800mgと比較的用量が多いため、患者の服用コンプライアンスを高めるためにも、崩壊性

、溶出性が良好なより服用しやすい経口製剤とすることが肝要であることが判明した。

従って、本発明の目的は、速やかな溶出性を示し、更には長期保存後も溶出性の低下が少ないTSU-68含有経口医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] そこで本発明者は、TSU-68に種々の添加剤を配合して経口医薬組成物を調製し、その溶出性を評価してきたところ、全く意外にも結合剤を配合するとTSU-68の溶出性が低下し、一方、TSU-68の粉体物性により結合剤を配合しなくとも、特定の崩壊剤及び他の添加物の選択により良好な造粒性及び圧縮成形性が良好で、優れたTSU-68の溶出性を有する経口医薬組成物が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、3-（2，4-ジメチル-5-｛〔（3Z）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン〕メチル｝-1H-ピロール-3-イル）プロパン酸を有効成分として含み、結合剤を実質的に含有せず、崩壊剤としてカルメロース類を該有効成分100質量部に対して4～14質量部含有する経口医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、上記の経口医薬組成物をコーティングしてなる経口医薬製剤を提供するものである。

発明の効果

[0010] 本発明の経口医薬組成物は、配合する添加物が少ないにもかかわらず、TSU-68の溶出性が良好であり、長期保存後も溶出性の低下が少ないとともに、造粒性及び圧縮成形性も良好であるため、簡便に製造できるだけでなく、服用コンプライアンスも良好である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]カルメロースカルシウム添加製剤と参考例1の製剤のTSU-68の溶出曲線を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の経口医薬組成物の有効成分は、TSU-68である。TSU-68は、前述のように優れた抗腫瘍効果を有する分子標的薬である。TSU-68の1日投与量として200～800mgであるから、本発明の医薬組成物一投与単位あたりの含有量は、通常200～400mgであり、200mgがより好ましい。

また、本発明経口医薬組成物中のTSU-68の含有割合は服用コンプライアンスの点から95質量%以下が好ましく、40～60質量%であるのがより好ましい。

[0013] 本発明の経口医薬組成物においては、製剤からTSU-68の溶出を遅延させ得る結合剤を実質的に含有しないことを特徴とする。そのような結合剤としては、例えば、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スターチ、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール6000、デキストリン、精製白糖等を挙げることができる。これらの結合剤のうちでも、TSU-68の溶出性の観点から、特にポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール6000、デキストリン、精製白糖を含まないことがより好ましい。結合剤の配合なしで良好な造粒性、圧縮成形性が確保できることは、TSU-68特有の粉体物性、及びTSU-68と特定の崩壊剤との組み合わせによるものと考えられる。

[0014] 本発明経口医薬組成物で使用される崩壊剤は、カルメロース類（例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム等）であり、好ましくはカルメロースカルシウム又はクロスカルメロースナトリウムであり、これらは単独又は組み合わせて使用してもよい。崩壊剤としては、他に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン等が知られているが、カルメロース類のみが、TSU-68の溶出性改善には有効である。

TSU-68 100質量部に対するカルメロース類の含有割合としては

4～14質量部が好ましく、8～12質量部がより好ましく、10質量部がさらに好ましい。特に、カルメロースカルシウムの含有割合としては4～12質量部が好ましく、8～12質量部がより好ましく、10質量部がさらに好ましい。また、クロスカルメロースナトリウムの含有割合としては、9～11質量部が好ましく、10質量部がさらに好ましい。

上記崩壊剤の含有割合の範囲外では、結合剤なしでの造粒性、圧縮成形性及びTSU-68の均一性と溶出性を確保することができない。

[0015] 本発明の経口医薬組成物には、TSU-68の濡れ性を向上させて溶出時の分散性を上げるために、賦形剤として糖アルコールまたは二糖類を含有するのが好ましい。糖アルコールまたは二糖類のうち、D-マンニトール、乳糖（無水物及び水和物を含む）、トレハロース、マルトース、キシリトール、D-ソルビトール、マルチトールが好ましく、D-マンニトール又は乳糖がより好ましく、水の浸透性の観点からD-マンニトールが特に好ましい。なお、これらの糖類は単独でまたは2種以上組み合わせて使用してもよい。

これら賦形剤の含有割合は、溶出性及び服用コンプライアンスの点からTSU-68 100質量部に対して300質量部以下が好ましく、50～150質量部がより好ましく、70～120質量部がさらに好ましく、90質量部がさらに好ましい。

[0016] また、本発明の経口医薬組成物においては、結合剤を含有することなく良好な造粒性、圧縮成形性を確保し、かつTSU-68の良好な溶出性を得るために、前記の崩壊剤と賦形剤との組み合わせが好ましく、その含有質量比（崩壊剤：賦形剤）は、1：5～1：15が好ましく、1：7～1：12がより好ましく、1：8～1：12がさらに好ましい。

[0017] また、本発明の経口医薬組成物には、圧縮成形時のスティッキングを防止する点から、滑沢剤を含有するのが好ましい。滑沢剤としては硬化油、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を挙げることができ、好ましくはステアリン酸マグネシウムである。当該滑沢剤の含有量

は、打錠性改善と製剤物性の両立の観点から、本発明組成物全体量に対して2質量%以下、さらに0.5～1.5質量%、特に1質量%とすることが好ましい。

[0018] また、TSU-68の保存安定性を確保するためにも、界面活性剤を実質的に含有しない方が好ましい。このような界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。

[0019] 本発明の経口医薬組成物には、本発明の効果を妨げない範囲で、一般に用いられる種々の製剤添加剤を含んでいても良い。製剤添加剤としては、一般に用いられるものであれば特に制限はなく、例えば、着色剤、着香剤及び矯味剤等を挙げることができるが、これらに限定されない。着香剤としては、オレンジ及びレモン各種香料等を挙げることができる。矯味剤としては、ローメントール、カンフル及びハッカ等が挙げられ、単独でまたは2種以上組み合わせ使用しても良い。

[0020] 本発明の経口医薬組成物の形態としては、造粒物、圧縮成形物（例えば、素錠）、散剤等が挙げられる。

[0021] 本発明の経口医薬組成物は、そのまま医薬製剤としてもよいが、さらにその表面にコーティング等を施して、安定で服用しやすい経口医薬製剤とすることができる。ここでコーティングには、フィルムコーティング、糖衣等が含まれる。コーティング基剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、エチルセルロース等が挙げられる。コーティングの量は、錠剤の場合、錠剤100質量部に対して1～5質量部が好ましく、2～3質量部がより好ましい。

[0022] 本発明の経口医薬製剤としては、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤等が挙げられる。錠剤にはチュアブル錠、トローチ剤、ドロップ剤や口腔内で速やかに溶解または崩壊し、水なしでも服用できる組成物を含み、また用時溶解して用いる発泡錠も含む。顆粒剤、散剤及び細粒剤には、用時溶解して用いるドライシロップ剤を含み、また、口腔内で速やかに溶解し、水なしで服

用できる粉粒状物を含む。

[0023] 本発明の経口医薬組成物及び医薬製剤は、公知の経口投与製剤の製造方法により製造することができ、例えば、造粒方法としては、流動層造粒法、攪拌造粒法、転動流動造粒法、押し出し造粒法、噴霧造粒法及び破碎造粒法等を用いて製造することができる。また、造粒原理の観点からは、大きく乾式造粒法、湿式造粒法に分かれるが、製剤のハンドリングの観点から湿式造粒法が好ましい。

[0024] 本発明によれば、前記特定の添加剤を配合することにより、TSU-68の溶出性を改善することができる。また、TSU-68を有効成分とする経口医薬組成物を製造した際に発生する可能性があるTSU-68の類縁物質の生成を抑制することができる。ここで、当該類縁物質とは、TSU-68及び賦形剤を含む医薬品添加物以外のものをいい、主にTSU-68の構造的類縁化合物のことを指す。具体的にはある一定条件下で本発明の経口医薬組成物を保存した後、日本薬局方一般試験法物理学的試験法収載液体クロマトグラフィー法により測定したときに検出されるTSU-68及び医薬品添加物以外の物質である。

[0025] 本発明及び本発明の好ましい実施態様を以下に示す。

<1>3-(2,4-ジメチル-5-{[(3Z)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン]メチル}-1H-ピロール-3-イル)プロパン酸(TSU-68)を有効成分として含み、結合剤を実質的に含有せず、崩壊剤としてカルメロース類を該有効成分100質量部に対して4~14質量部含有する経口医薬組成物。

<2>カルメロース類がカルメロースカルシウム又はクロスカルメロースナトリウムである<1>記載の経口医薬組成物。

<3>前記有効成分TSU-68 100質量部に対するカルメロースカルシウムの含有割合が4~12質量部、好ましくは8~12質量部である<2>記載の経口医薬組成物。

<4>前記有効成分TSU-68 100質量部に対するクロスカルメロー

スナトリウムの含有割合が9～11質量部、好ましくは10質量部である<3>記載の経口医薬組成物。

<5>賦形剤として糖アルコール及び二糖類から選ばれる1種又は2種以上を含有する<1>～<4>のいずれかに記載の経口医薬組成物。

<6>糖アルコール及び二糖類が、D-マンニトール及び乳糖から選ばれる1種または2種である<5>に記載の経口医薬組成物。

<7>前記有効成分TSU-68 100質量部に対する賦形剤の含有割合が300質量部以下、好ましくは50～150質量部、より好ましくは70～120質量部、さらに好ましくは90質量部である<5>又は<6>記載の経口医薬組成物。

<8>崩壊剤と賦形剤の含有質量比が、1：5～1：15、好ましくは1：7～1：12、より好ましくは1：8～1：12である<5>～<7>のいずれかに記載の経口医薬組成物。

<9>さらに滑沢剤として硬化油、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウムから選ばれる1種又は2種以上を含有する<1>～<8>のいずれかに記載の経口医薬組成物。

<10>さらに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含有する<1>～<8>のいずれかに記載の経口医薬組成物。

<11>滑沢剤の含有量が、組成物全体量に対して2質量%以下、好ましくは0.5～1.5質量%、より好ましくは1質量%である<9>又は<10>記載の経口医薬組成物。

<12>界面活性剤を実質的に含有しないものである<1>～<11>のいずれかに記載の経口医薬組成物。

<13>組成物中の前記有効成分TSU-68の含有割合が40～60質量%である<1>～<12>のいずれかに記載の経口医薬組成物。

<14>湿式造粒法により製造された造粒物又は当該造粒物の圧縮成形物である<1>～<13>のいずれかに記載の経口医薬組成物。

<15><1>~<13>のいずれかに記載の経口投与用組成物をコーティングしてなる経口医薬製剤。

<16>フィルムコーティング錠又は糖衣錠である<15>記載の経口医薬製剤。

<17>コーティング量が、錠剤100質量部に対して1~5質量部、好ましくは2~3質量部である<16>記載の経口医薬製剤。

実施例

[0026] 以下に、実施例、比較例、参考例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

[0027] 参考例1：TSU-68含有カプセル剤

国際公開第01/37820号パンフレット及び国際公開第2004/24127号パンフレット記載の方法に準じてTSU-68含有カプセル剤を作製した。即ち、孔径0.024 inchの丸穴スクリーンを取り付けた高速回転式粉砕機（装置名「Comil 197S」、Quadro製）で粉砕したTSU-68（Raylo Chemicals Inc. 製）1750g、乳糖水和物「Fast Flo」（Foremost Farms 製）4091g、クロスカルメロースナトリウム「Ac-Di-Sol」（FMC Corporation 製）250g、ラウリル硫酸ナトリウム62g、軽質無水ケイ酸（Degussa Corporation 製）32gを容器回転式混合機（「V型混合機（容量：2立方フィート）」）に入れ、27rpmで10分間混合した後、ステアリン酸マグネシウム（Mallickrodt 製）62gを加えて26rpmで2分間混合して混合末を得た。カプセル充填機（型式「SF-30」、Sejong 製）を用いて混合末178.5gを3号ゼラチンカプセル（R. P. Scherer 製）に充填し、カプセル剤を得た。

[0028] 実施例1

ボーン巾1mmのヘリンボーンスクリーンを取り付けたハンマー衝撃式微粉砕機（装置名「サンプルミル KI IW-1型」、不二パウダル株式会社

製)で粉碎したTSU-68 (Raylo Chemicals Inc. 製) 6.0 gとカルメロースカルシウム「E. C. G-505」(五徳薬品株式会社製) 0.48 gを錠剤粉碎機(型式「KC-HUK型」、株式会社小西製作所製)に入れ、1分間混合した後、精製水5.3 gを加えつつ1分間造粒して湿潤顆粒を得た。湿潤顆粒を小型熱風循環式恒温器(装置名「ミニジェットオープン MO-931W」、富山産業株式会社製)に入れて70℃で3時間乾燥した後、目開き710 μ mの篩で強制篩過して乾燥顆粒6.4 gを得た。乾燥顆粒にステアリン酸マグネシウム(太平化学産業株式会社製) 0.063 gを加えて混合した後、 ϕ 11 mm、スミ角Rの杵および単発打錠機(型式「No. 2B」、株式会社菊水製作所)で打錠し、質量272.7 mg、硬度12 kpとなるような錠剤を得た。

[0029] 実施例2

実施例1の方法に準じて、TSU-68 (Raylo Chemicals Inc. 製) 6.0 g、カルメロースカルシウム「E. C. G-505」(五徳薬品株式会社製) 0.60 g、ステアリン酸マグネシウム0.064 gより、質量277.75 mg、硬度12 kpとなるような錠剤を得た。

[0030] 実施例3

実施例1の方法に準じて、TSU-68 6.0 gとカルメロースカルシウム「E. C. G-505」0.72 g、ステアリン酸マグネシウム0.066 gより、質量282.8 mg、硬度13 kpとなるような錠剤を得た。

[0031] 実施例4

実施例1の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、クロスカルメロースナトリウム「Ac-Di-Sol」0.60 g、ステアリン酸マグネシウム0.064 gより、質量277.75 mg、硬度13 kpとなるような錠剤を得た。

[0032] 比較例1

実施例1の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース「L-HPC LH-11」(信越化学工業株式会社製

) 0.24 g、ステアリン酸マグネシウム 0.057 g より、質量 262.6 mg、硬度 13 k p となるような錠剤を得た。

[0033] 比較例 2

実施例 1 の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース「L-HPC LH-11」0.60 g、ステアリン酸マグネシウム 0.065 g より、質量 277.75 mg、硬度 12 k p となるような錠剤を得た。

[0034] 比較例 3

実施例 1 の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース「L-HPC LH-11」1.2 g、ステアリン酸マグネシウム 0.069 g より、質量 303 mg、硬度 19 k p となるような錠剤を得た。

[0035] 実施例 5

実施例 1 の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、カルメロースカルシウム「E. C. G-505」0.24 g、ステアリン酸マグネシウム 0.060 g より、質量 262.6 mg、硬度 12 k p となるような錠剤を得た。

[0036] 比較例 4

実施例 1 の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、カルメロースカルシウム「E. C. G-505」0.96 g、ステアリン酸マグネシウム 0.067 g より、質量 292.9 mg、硬度 13 k p となるような錠剤を得た。

[0037] 比較例 5

実施例 1 の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、クロスビドン「Kollidon CL」(BASF 製) 0.24 g、ステアリン酸マグネシウム 0.060 g より、質量 262.6 mg、硬度 11 k p となるような錠剤を得た。

[0038] 比較例 6

実施例 1 の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、クロスビドン「Kollidon CL」0.60 g、ステアリン酸マグネシウム 0.066

g より、質量 277.75 mg、硬度 13 k p となるような錠剤を得た。

[0039] 比較例 7

実施例 1 の方法に準じて、TSU-68 6.0 g、クロスポビドン「Kollidon CL」1.20 g、ステアリン酸マグネシウム 0.068 g より、質量 303 mg、硬度 16 k p となるような錠剤を得た。

[0040] 試験例 1：崩壊剤の選定

実験方法

参考例 1、実施例 1～5 及び比較例 1～7 で得られた試料（参考例 1 は 5 カプセル、それ以外は 1 錠）を用いて第十六改正日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法（パドル法）の項に準じ、下記測定条件下で溶出率（％）を評価した。結果を図 1 及び表 1 に示す。

[0041] 《測定条件》

パドル回転数：50 rpm

試験液：0.9% Tween 80 を含む pH 7.5 の薄めた McIlvaine Buffer 900 mL

測定波長：300 nm

[0042] [表1]

崩壊剤添加量 [mg]	10	20	25	30	40	50
対主薬量 (質量部)	4	8	10	12	16	20
低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	×		×			×
	(比較例1)		(比較例2)			(比較例3)
カルメロースCa	○	○	○	○	×	
	(実施例5)	(実施例1)	(実施例2)	(実施例3)	(比較例4)	
クロスカルメロースNa			○			
			(実施例4)			
クロスポビドン	×		×			×
	(比較例5)		(比較例6)			(比較例7)

○：参考例 1 よりも速い溶出挙動を示す

△：参考例 1 とほぼ同等の溶出挙動を示す

×：参考例 1 よりも遅い溶出挙動を示す

[0043] 図 1 又は表 1 で示すとおり、実施例 1～5 は参考例 1 に比して同等以上の

溶出挙動を示し、実施例 1～4 においてはより速い溶出挙動を示した。特に、実施例 2 及び 4 においては最も速く溶出した。一方、比較例 1～7 は参考例 1 よりも遅い溶出挙動を示した。即ち、製剤が良好な溶出性を示す崩壊剤はカルメロース類であり、それらの T S U - 6 8 1 0 0 質量部に対する添加割合はそれぞれ 4～14 質量部、特に 4～12 質量部が適切であると示唆された。

[0044] 実施例 6

ボーン巾 1 mm のヘリンボーンスクリーンを取り付けたハンマー衝撃式微粉砕機（装置名「サンプルミル K I I W - 1 型」、不二パウダル株式会社製）で粉砕した T S U - 6 8 (R a y l o C h e m i c a l s I n c . 製) 6. 0 g とカルメロースカルシウム「E. C. G - 5 0 5」（五徳薬品株式会社製）0. 6 0 g、乳糖水和物「L a c t o c h e m」（B o r c u l o 製）4. 8 g とを錠剤粉砕機（型式「K C - H U K 型」、株式会社小西製作所製）に入れ、1 分間混合した後、精製水 5. 5 g を加えつつ 1 分間造粒して湿潤顆粒を得た。湿潤顆粒を小型熱風循環式恒温器（装置名「ミニジェットオーブン M O - 9 3 1 W」、富山産業株式会社製）に入れて 7 0 °C で 3 時間乾燥した後、目開き 7 1 0 μ m の篩で強制篩過して乾燥顆粒 1 1. 1 g を得た。乾燥顆粒にステアリン酸マグネシウム（太平化学産業株式会社製）0. 1 1 1 g を加えて混合した後、φ 1 1 mm、スミ角 R の杵および単発打錠機（型式「N o. 2 B」、株式会社菊水製作所）で打錠し、質量 4 7 9. 7 5 m g、硬度 1 3 k p となるような錠剤を得た。

[0045] 実施例 7

実施例 6 の方法に準じて、T S U - 6 8 6. 0 g、クロスカルメロースナトリウム「A c - D i - S o l」0. 6 0 g、乳糖水和物「L a c t o c h e m」4. 8 g、ステアリン酸マグネシウム 0. 1 0 8 g より、質量 4 7 9. 7 5 m g、硬度 1 3 k p となるような錠剤を得た。

[0046] 実施例 8

実施例 6 の方法に準じて、T S U - 6 8 6. 0 g、カルメロースカルシ

ウム「E. C. G-505」0.60g、D-マンニトール「D-マンニット」（協和醗酵工業株式会社製）4.8g、ステアリン酸マグネシウム0.111gより、質量479.75mg、硬度13kpとなるような錠剤を得た。

[0047] 実施例9

実施例6の方法に準じて、TSU-68 6.0g、クロスカルメロースナトリウム「Ac-Di-Sol」0.60g、D-マンニトール「D-マンニット」4.8g、ステアリン酸マグネシウム0.111gより、質量479.75mg、硬度11kpとなるような錠剤を得た。

[0048] 比較例8

実施例6の方法に準じて、TSU-68 6.0gとカルメロースカルシウム「E. C. G-505」0.60g、トウモロコシデンプン「日食コーンスターチW」（日本食品化工株式会社製）4.8g、ステアリン酸マグネシウム0.107gより、質量479.75mg、硬度10kpとなるような錠剤を得た。

[0049] 比較例9

実施例6の方法に準じて、TSU-68 6.0g、クロスカルメロースナトリウム「Ac-Di-Sol」0.60g、トウモロコシデンプン「日食コーンスターチW」（日本食品化工株式会社製）4.8g、ステアリン酸マグネシウム0.109gより、質量479.75mg、硬度12kpとなるような錠剤を得た。

[0050] 比較例10 実施例6の方法に準じて、TSU-68 6.0g、カルメロースカルシウム「E. C. G-505」0.60g、結晶セルロース「Avicel PH301」（旭化成工業株式会社製）4.8g、ステアリン酸マグネシウム0.110gより、質量479.75mg、硬度8kpとなるような錠剤を得た。

[0051] 比較例11 実施例6の方法に準じて、TSU-68 6.0g、クロスカルメロースナトリウム「Ac-Di-Sol」0.60g、結晶セルロース

「Avicel PH301」4.8g、ステアリン酸マグネシウム0.108gより、質量479.75mg、硬度8kpとなるような錠剤を得た。

[0052] 比較例12 実施例6の方法に準じて、TSU-68 6.0g、カルメロースカルシウム「E.C.G-505」0.60g、部分アルファ化デンプン「PCS」（旭化成工業株式会社製）4.8g、ステアリン酸マグネシウム0.110gより、質量479.75mg、硬度11kpとなるような錠剤を得た。

[0053] 比較例13 実施例6の方法に準じて、TSU-68 6.0g、クロスカルメロースナトリウム「Ac-Di-Sol」0.60g、部分アルファ化デンプン「PCS」4.8g、ステアリン酸マグネシウム0.105gより、質量479.75mg、硬度13kpとなるような錠剤を得た。

[0054] 試験例2：賦形剤の選定

実験方法

参考例1、実施例6～9及び比較例8～13で得られた試料（参考例1は5カプセル、それ以外は1錠）を用いて第十六改正日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法（パドル法）の項に準じ、下記測定条件下で溶出率（％）を評価した。結果を表2に示す。

[0055] 《測定条件》

パドル回転数：50rpm

試験液：0.9%Tween80を含むpH7.5の薄めたMcIlvaine Buffer900mL

測定波長：300nm

[0056]

[表2]

賦形剤 (200mg)	カルメロースCa (25mg)	クロスカルメロースNa (25mg)
乳糖	○ (実施例 6)	○ (実施例 7)
D-マンニトール	○ (実施例 8)	○ (実施例 9)
トウモロコシデンプン	△ (比較例 8)	× (比較例 9)
結晶セルロース	× (比較例 10)	× (比較例 11)
部分アルファ化デンプン	× (比較例 12)	× (比較例 13)

○：参考例 1 よりも速い溶出挙動を示す

△：参考例 1 とほぼ同等の溶出挙動を示す

×：参考例 1 よりも遅い溶出挙動を示す

[0057] 表 2 で示すとおり、実施例 6～9 は参考例 1 よりも速い溶出挙動を示した。一方、比較例 8 は参考例 1 とほぼ同等の溶出挙動を示したが、比較例 9～13 は参考例 1 よりも遅い溶出挙動を示した。即ち、製剤が良好な溶出性を示す賦形剤は、乳糖水和物及び D-マンニトールであることが示唆された。

[0058] 試験例 3：結合剤を添加することによる溶出性の低下

TSU-68 (AWD 製) 200 質量部、D-マンニトール「D-マンニット」(協和醗酵工業株式会社製) 180 質量部、カルメロースカルシウム「E. C. G-505」(五徳薬品株式会社製) 20 質量部及び以下に示す結合剤を攪拌造粒し、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム(太平化学産業株式会社製) 4 質量部を加えて混合し、打錠することにより錠剤を製した。得られた錠剤について第十六改正日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法(パドル法)の項に準じ、下記測定条件下で溶出率(%)を算出し、参考例 1 と溶出挙動を比較することにより評価した。

[0059] 結合剤

ポビドン「Kollidon 30」(BASF 製)：4、8、16 質量部

ラウリル硫酸ナトリウム（日光ケミカルズ株式会社製）：16質量部

マクロゴール6000「PEG6000P」（日本油脂株式会社製）：6、12、32質量部

デキストリン「パインデックス#1」（松谷化学工業株式会社製）：6、12、40質量部

精製白糖「グラニュー糖EA」（塩水港精糖株式会社製）：40質量部

[0060] 《測定条件》

パドル回転数：50rpm

試験液：0.9%Tween80を含むpH7.5の薄めたMcIlvaine Buffer900mL

測定波長：324nm

[0061] [表3]

	製剤に対する添加割合 [質量部]							
	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	8.0	10.0	13.0
ポリビニルピロリドン	×		×		×			
ラウリル硫酸ナトリウム					×			
PEG6000		△		×		×		
デキストリン		△		×			×	×
精製白糖							×	

○：参考例1よりも速い溶出挙動を示す

△：参考例1とほぼ同等の溶出挙動を示す

×：参考例1よりも遅い溶出挙動を示す

[0062] マクロゴール6000、デキストリンを6質量部添加した錠剤は結合剤無添加のものとほぼ同等の溶出挙動を示したが、その他の結合剤添加品は無添加のものよりも遅い溶出挙動を示した。従って、TSU-68製剤は溶出性の観点から結合剤に対する感受性が極めて高く、結合剤の添加により溶出速度が遅延することが示唆された。

[0063] 試験例4：界面活性剤添加による類縁物質の増加について

T S U - 6 8 (R a y l o C h e m i c a l s I n c . 製) 2 . 0 g とラウリル硫酸ナトリウム (日光ケミカルズ株式会社製) 2 . 0 g とを乳鉢で混合し、混合試料を得た。T S U - 6 8 単独及び混合試料をそれぞれ開封したガラス管瓶に入れ、恒温恒湿器 (型式「L H - 2 0 型」、株式会社ナガノ科学製) で 6 0 ° C 8 0 % R H の環境下で 1 0 日間保存し、劣化品を得た。それぞれの劣化品について液体クロマトグラフ法により類縁物質量を測定した結果、保持時間 1 3 分付近の類縁物質のピークが T S U - 6 8 単独の劣化品は 0 . 0 9 % であるのに対し、混合試料の劣化品は 0 . 3 4 % であり、明らかな増加が認められた。従って、ラウリル硫酸ナトリウムは、T S U - 6 8 製剤への使用を避けることが適当であると考えられた。

[0064] 試験例 5 : ステアリン酸マグネシウムの添加量について

T S U - 6 8 (A W D 製) 2 0 0 質量部、D - マンニトール「D - マンニット」 (協和醗酵工業株式会社製) 1 8 0 質量部及びカルメロースカルシウム「E . C . G - 5 0 5」 (五徳薬品株式会社製) 2 0 質量部を攪拌造粒し、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム (太平化学産業株式会社製) を 4 質量部、もしくは 8 質量部、もしくは 1 2 質量部を加えて混合し、打錠することにより錠剤を製した。得られたそれぞれの錠剤について 6 0 ° C 8 0 % R H の環境下で 1 0 日間保存し、それらの錠剤を用いて第十六改正日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法 (パドル法) の項に準じ、下記測定条件下で溶出率 (%) を算出し、参考例 1 と溶出挙動を比較することにより評価した。また、錠剤厚み、硬度、摩損度についても評価した。

[0065] 《測定条件》

パドル回転数 : 5 0 r p m

試験液 : 0 . 9 % T w e e n 8 0 を含む p H 7 . 5 の薄めた M c I l v a i n e B u f f e r 9 0 0 m L

測定波長 : 3 0 0 n m

[0066]

[表4]

ステアリン酸マグネシウム添加量		1 %	2 %	3 %
打錠時のスティッキング		なし	なし	なし
錠剤厚み	初期値	4.87	4.87	4.85
	60℃80%RH, 10日間保存後の値	変化なし	変化なし	変化なし
錠剤硬度	初期値	115.2	114.3	112.0
	60℃80%RH, 10日間保存後の値	変化なし	変化なし	変化なし
摩損度	初期値	0.15	0.16	0.19
	60℃80%RH, 10日間保存後の値	変化なし	変化なし	変化なし
溶出性	初期値	○	○	○
	60℃80%RH, 10日間保存後の値	変化なし	変化なし	遅延した

○：参考例 1 よりも速い溶出挙動を示す

△：参考例 1 とほぼ同等の溶出挙動を示す

×：参考例 1 よりも遅い溶出挙動を示す

[0067] いずれの錠剤も参考例 1 に比して溶出挙動は速かったが、ステアリン酸マグネシウム添加量の増加に伴い、加湿条件（60℃80%RH）における溶出速度が低下する傾向が認められた。従って、ステアリン酸マグネシウムの添加量は、溶出性の経時変化に影響を及ぼすと考えられ、それを考慮すると全量に対して2%以下の添加量が適切であることが示唆された。

[0068] 試験例 6：結合剤添加製剤の保存後の溶出性低下について

国際公開第01/37820号パンフレット及び国際公開第2004/24127号パンフレット記載の方法に準じて、TSU-68 200質量部、結晶セルロース「Avicel PH-101」25質量部、クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol）7.5質量部、ポビドンK25 6.25質量部及びラウリル硫酸ナトリウム2.5質量部を撈拌造粒し、得られた顆粒に結晶セルロース「Avicel PH-102」63質量部、クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol）15.25質量部、軽質無水ケイ酸0.5質量部及びステアリン酸マグネシウム5質量部を加えて混合し、打錠することにより錠剤を製した。得られた錠剤に対してフィルムコーティングを施し、コーティング皮膜としてHPC 4質量部、乳糖水和物2.1質量部、タルク1.5質量部、マクロゴール3000 0.8

質量部、色素 0.69 質量部、トリアセチン 0.6 質量部及び酸化チタン 0.31 質量部を含有する錠剤を得た（比較例 14）。一方、TSU-68200 質量部、D-マンニトール 180 質量部及びカルメロースカルシウム 20 質量部を攪拌造粒し、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム 4 質量部を加えて混合し、打錠することにより錠剤を製した。得られた錠剤に対してフィルムコーティングを施し、コーティング皮膜として HPC 8 質量部、マクロゴール 6000 1.5 質量部、色素 0.5 質量部を含有する錠剤を得た（実施例 10）。

それぞれの錠剤について 40℃75%RH の環境下で 6 箇月間保存し、それらの錠剤を用いて第十六改正日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法（パドル法）の項に準じ、下記測定条件下で溶出率（%）を算出し、溶出挙動を比較することにより評価した。

[0069] 《測定条件》

パドル回転数：50rpm

試験液：0.9%Tween80 を含む pH7.5 の薄めた McIlvaine Buffer 900mL

測定波長：300nm

[0070] [表5]

	溶出結果
実施例 10（ポビドンなし）	○
比較例 14（ポビドンあり）	×

○：保存前と比較して著しい溶出遅延は認められない

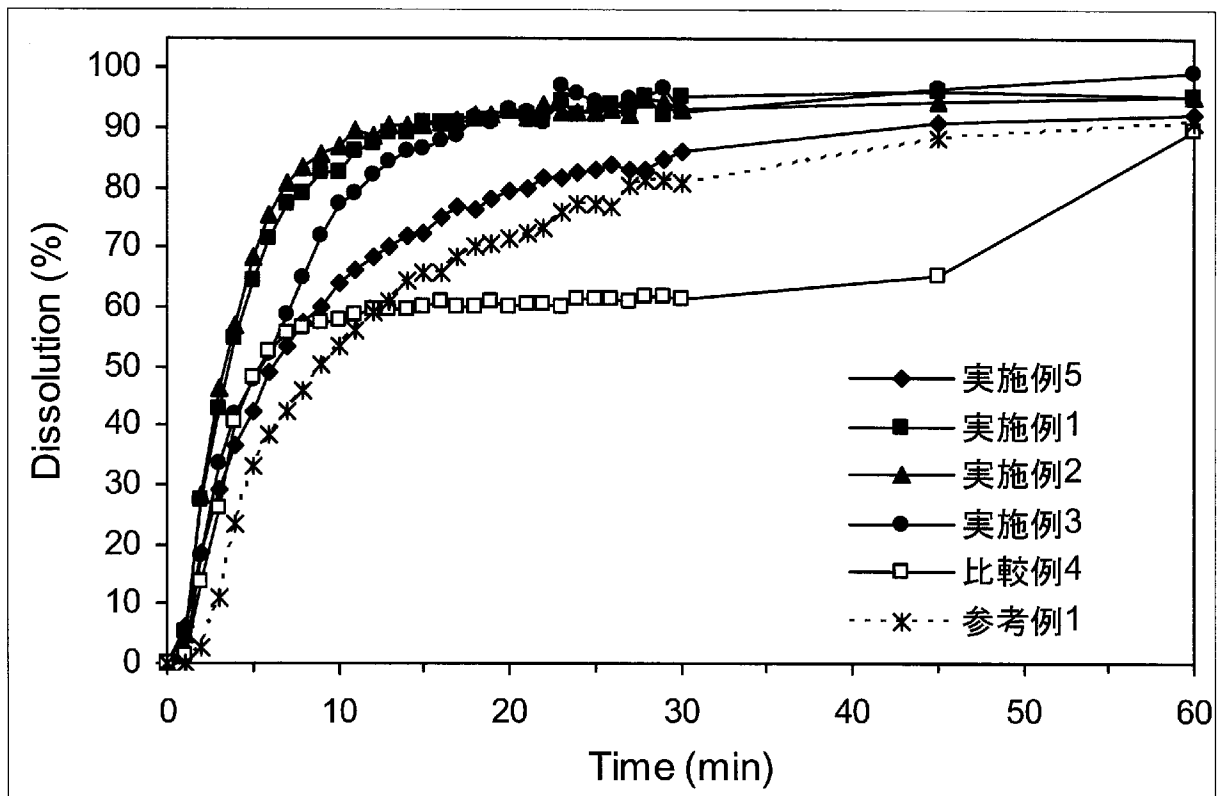
×：保存前と比較して著しい溶出遅延が認められる

[0071] ポビドンの添加に伴い、著しい溶出遅延が認められた。高湿度下においてポビドンが吸水することにより、一部がゲル化して溶出時の導水路が遮断されたことと、崩壊剤の膨潤能が既に機能したことが原因であると推察された。従って、ポビドンの添加は、溶出性の経時変化に影響を及ぼすと考えられ、それを考慮すると添加しないことが適切であると示唆された。

請求の範囲

- [請求項1] 3- (2, 4-ジメチル-5- { [(3Z)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン] メチル} -1H-ピロール-3-イル) プロパン酸を有効成分として含み、結合剤を実質的に含有せず、崩壊剤としてカルメロース類を該有効成分100質量部に対して4~14質量部含有する経口医薬組成物。
- [請求項2] カルメロース類がカルメロースカルシウム又はクロスカルメロースナトリウムである請求項1記載の経口医薬組成物。
- [請求項3] 前記有効成分100質量部に対するカルメロースカルシウムの含有割合が8~12質量部である請求項2記載の経口医薬組成物。
- [請求項4] 前記有効成分100質量部に対するクロスカルメロースナトリウムの含有割合が9~11質量部である請求項3記載の経口医薬組成物。
- [請求項5] 賦形剤として糖アルコール及び二糖類から選ばれる1種又は2種以上を含有する請求項1~4のいずれかに記載の経口医薬組成物。
- [請求項6] 糖アルコール及び二糖類が、D-マンニトール及び乳糖から選ばれる1種または2種である請求項5に記載の経口医薬組成物。
- [請求項7] 組成物中の前記有効成分の含有割合が40~60質量%である請求項1~6のいずれかに記載の経口医薬組成物。
- [請求項8] さらに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含有する請求項1~7のいずれかに記載の経口医薬組成物。
- [請求項9] 湿式造粒法により製造された造粒物又は当該造粒物の圧縮成形物である請求項1~8のいずれかに記載の経口医薬組成物。
- [請求項10] 請求項1~9のいずれかに記載の経口投与用組成物をコーティングしてなる経口医薬製剤。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/057428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/404(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)n

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, A61K9/16, A61K9/20, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/26, A61K47/38, C07D403/06

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/024127 A2 (PHARMACIA ITALIA S.p.A.), 25 March 2004 (25.03.2004), claims; page 68, line 29 to page 69, line 18; examples 1 to 4 & JP 2006-503032 A & US 2004/0229930 A1 & EP 1536783 A & WO 2004/024127 A2 & DE 60322720 D & CA 2498415 A & BR 314182 A & NO 20051670 A & NZ 538636 A & AU 2003280108 A & MX PA05002690 A & PL 375978 A & KR 10-2005-0059170 A & CN 1688304 A & UY 27969 A & AT 403425 T & DK 1536783 T & ES 2309363 T & SI 1536783 T & PA 8581801 A & PT 1536783 E & NL 1024261 A & ZA 200501897 A & AR 41193 A & NL 1024261 C & PE 9892004 A	1-10

☒ 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
08 May, 2013 (08.05.13)

Date of mailing of the international search report
21 May, 2013 (21.05.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/057428

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& RU 2005110663 A & MY 136767 A & GT 200300193 A & NL 1024261 A1 US 2005/0004107 A1 (Boehringer Ingelheim International GmbH), 06 January 2005 (06.01.2005), page 7; formulation example 5 & JP 2006-524635 A & JP 2010-138207 A & US 2005/0004107 A1 & EP 1622612 A & WO 2004/096215 A1 & DE 10319450 A & DE 502004006500 D & CA 2524091 A & KR 10-2006-0008943 A & CN 1780618 A & UY 28293 A & AT 388703 T & DK 1622612 T & ES 2303634 T & CL 8992004 A & NZ 543775 A & BRA PI0409809 & ZA 200507223 A & RU 2005137031 A & AU 2004233581 A & IL 171465 A & AR 44142 A & PE 4642005 A & MX PA05011647 A & TWB 00I364278	1-10
A	KIM, H.-C. et al, Augmentation of chemotherapeutic infusion effect by TSU-68, an oral targeted antiangiogenic agent, in a rabbit vx2 liver tumor model, CardioVascular and Interventional Radiology, 2012 (Published online:24 Dec.2010), Vol.35, No.1, p.168-175, particularly, p.69, TSU-68 Treatment	1-10

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, A61K9/16(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i,
A61K47/12(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)n

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, A61K9/16, A61K9/20, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/26, A61K47/38, C07D403/06

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 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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. 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
A	WO 2004/024127 A2 (PHARMACIA ITALIA S.p.A.) 2004.03.25, CLAIMS; 第 68 ページ第 29 行 - 第 69 ページ第 18 行; Examples 1-4 & JP 2006-503032 A & US 2004/0229930 A1 & EP 1536783 A & WO 2004/024127 A2 & DE 60322720 D & CA 2498415 A & BR 314182 A & NO 20051670 A & NZ 538636 A & AU 2003280108 A & MX PA05002690 A & PL 375978 A & KR 10-2005-0059170 A & CN 1688304 A & UY 27969 A & AT 403425 T & DK 1536783 T & ES 2309363 T & SI 1536783 T & PA 8581801 A & PT 1536783 E & NL 1024261 A & ZA 200501897 A & AR 41193 A	1 - 1 0

☒ 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 8 . 0 5 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 5 . 2 0 1 3

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)

瀬下 浩一

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

4 C

9 2 8 4

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
A	& NL 1024261 C & PE 9892004 A & RU 2005110663 A & MY 136767 A & GT 200300193 A & NL 1024261 A1 US 2005/0004107 A1 (Boehringer Ingelheim International GmbH) 2005.01.06, p.7, FORMULATION EXAMPLE 5 & JP 2006-524635 A & JP 2010-138207 A & US 2005/0004107 A1 & EP 1622612 A & WO 2004/096215 A1 & DE 10319450 A & DE 502004006500 D & CA 2524091 A & KR 10-2006-0008943 A & CN 1780618 A & UY 28293 A & AT 388703 T & DK 1622612 T & ES 2303634 T & CL 8992004 A & NZ 543775 A & BRA PI0409809 & ZA 200507223 A & RU 2005137031 A & AU 2004233581 A & IL 171465 A & AR 44142 A & PE 4642005 A & MX PA05011647 A & TWB 00I364278	1 — 1 0
A	KIM,H.-C. et al, Augmentation of chemotherapeutic infusion effect by TSU-68, an oral targeted antiangiogenic agent, in a rabbit vx2 liver tumor model, CardioVascular and Interventional Radiology, 2012(Published online:24 Dec.2010), Vol.35, No.1, p.168-175 特に、 p.69,TSU-68 Treatment	1 — 1 0