

(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
2012 年 8 月 9 日(09.08.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/105486 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/513 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/051970
- (22) 国際出願日: 2012 年 1 月 30 日(30.01.2012)
- (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 2011-018616 2011 年 1 月 31 日(31.01.2011) JP
- (72) 発明者; および
- (71) 出願人: 白坂 哲彦 (SHIRASAKA, Tetsuhiko)
[JP/JP]; 〒3570041 埼玉県飯能市美杉台 4-3 1
- 2 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山上 裕機
(YAMAUE, Hiroki) [JP/JP]; 〒6408472 和歌山県和歌
山市大谷 8 4 5-6 6 Wakayama (JP). 山光 進
(YAMAMITSU, Susumu) [JP/JP]; 〒0620051 北海道
札幌市豊平区月寒東一条 1 3-4-7 Hokkaido
(JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (Sae-
gusa & Partners); 〒5410045 大阪府大阪市中央区
道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (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,
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, 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: TEGAFUR-CONTAINING COMPOSITION FOR SINGLE DAILY AND ALTERNATE-DAY DOSING

(54) 発明の名称: 1 日 1 回隔日投与を特徴とするテガフル含有組成物

(57) Abstract: The present invention provides an antitumor drug comprising a tegafur gimeracil oteracil potassium-containing agent, characterized in that said antitumor drug is repeatedly dosed once a day on alternate days for 4 days per week in a dosage, in terms of the amount of tegafur, of at least 80 mg per dosing in the case where the body surface area of a patient to be dosed is less than 1.25 m², at least 100 mg per dosing in the case where the body surface area thereof is 1.25-1.5 m², or at least 120 mg per dosing in the case where the body surface area thereof is 1.5 m² or greater.

(57) 要約: 本発明は、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、投与される患者の体表面積が 1.25m²未満である場合にはテガフル量として 80mg/回、1.25~1.5 m²である場合には 100mg/回、1.5m²以上である場合には 120mg/回、又はそれ以上を、1 日 1 回、1 週間のうち 4 日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする抗腫瘍剤を提供する。



WO 2012/105486 A1

明 細 書

発明の名称： 1日1回隔日投与を特徴とするテガフル含有組成物
技術分野

[0001] 本願は、2011年1月31日に出願された特願2011-018616の優先権を主張し、その全体は本明細書に援用される。

[0002] 本発明は、抗腫瘍剤に関し、詳しくはテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を1日1回、かつ、1週間に4日間隔日で繰り返し投与されることを特徴とする抗腫瘍剤、癌の治療方法及び使用に関する。

背景技術

[0003] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤は、フルオロウラシル（5-FU）のプロドラッグであるテガフルに5-FUの分解阻害剤であるギメラシル及びリン酸化阻害剤であるオテラシルカリウムを配合することで、抗腫瘍効果を高めながら消化器毒性を軽減するという特徴を有する抗腫瘍剤であり、経口投与可能な癌化学療法剤として、臨床現場で広く用いられている（特許文献1）。

[0004] 現在、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤は、テガフル：ギメラシル：オテラシルカリウムのモル比が1：0.4：1の含有量にて「ティーエスワン配合カプセル」及び「ティーエスワン配合顆粒」（大鵬薬品工業株式会社）の名称で販売されており、日本においては、胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌などの幅広い癌腫において効能を有している。その用法・用量は、通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合せた基準量が定められ、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬され、これを1クールとして投与を繰り返す投与方法が添付文書に記載されている。1回量としては、体表面積に合わせて基準量が定められており、体表面積1.25m²未満ではテガフル量として40mg／回、1.25～1.5 m²では50mg／回、1.5m²以上では60mg／回とされている。またこれら投与量については、患者の状態によ

り適宜増減することが可能とされている。増量は、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、前記体表面積に応じてそれぞれ、50mg、60mg、75mg／回とされている。

[0005] ティーエスワンは承認されてから約13年が経過し、副作用に関する詳細な内容が報告されてきた。1日2回、28日間連続投与14日間休薬という、ティーエスワン単独の上記の標準用法においては、多くの患者が主に非血液毒性の副作用に苦しんでおり、長期継続治療が困難な現状があるため、臨床においても様々な治療方法が模索されている。

[0006] 患者の体感的不快軽減という必須の課題を解決する治療方法のひとつとして、最近ではティーエスワンの1日2回隔日投与方法が提唱され、副作用が軽減できることが報告されている（例えば非特許文献1～3）。一方、1日1回で、1週間のうち3日間、隔日で繰り返し投与方法についても報告されているが、有害事象の発現率が高く、奏効率は低い結果であったことが記載されている（非特許文献4）。

[0007] 以上のように、さらに副作用、特に非血液毒性の発現頻度が下がることにより、より多くの癌患者に貢献できる、長期継続治療が可能で新規な治療法及び再発予防法を確立することが求められている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特許2614164号公報

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Int J Clin Oncol(2008) 13:515-520

非特許文献2：Int J Clin Oncol(2010) 15:166-171

非特許文献3：日消外会誌、第39巻(4)、p.486(2006)

非特許文献4：日本癌治療学会誌、第38巻、第2号、p.518(2003)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0010] 本発明は、血液毒性、及び非血液毒性等の副作用の発現頻度及び重篤性が低いことによる長期継続治療を可能とすることによって、より治療効果の高い、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤の新たな使用法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

- [0011] 本発明者は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤の使用法について研究を重ねた結果、癌患者に対して1日1回、患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合にはテガフル量として $80\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与した場合に、副作用の発現頻度及び重篤性を著しく低下することによる長期継続が可能となり、その結果、高い抗腫瘍効果が得られ、これが患者の生存期間延長や、QOL (=Quality of Life) に寄与する有効な方法であることを見出した。
- [0012] すなわち、本発明は、以下の1)～12)の発明に係るものである。
- [0013] 1) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、テガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $80\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする抗腫瘍剤。
- [0014] 2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、テガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $150\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする抗腫瘍剤。
- [0015] 3) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を投与さ

れた患者の5-FUの最大血中濃度が180～450 ng/mlを示し、且つ投与から24時間以内に10 ng/ml以下となることを特徴とする、1)又は2)に記載の抗腫瘍剤。

[0016] 4) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を投与された患者の5-FUの最大血中濃度が、投与から4時間以内に180～450 ng/mlを示し、且つ投与から24時間以内に10 ng/ml以下となることを特徴とする、1)乃至3)に記載の抗腫瘍剤。

[0017] 5) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤における各有効成分のモル比が、テガフル：ギメラシル：オテラシルカリウム＝1：0.4：1である、1)乃至4)に記載の抗腫瘍剤。

[0018] 6) 前記配合剤が、毎週月曜、水曜、金曜、及び日曜に繰り返し投与されることを特徴とする、1)乃至5)に記載の抗腫瘍剤。

[0019] 7) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を、テガフル量として、投与される患者の体表面積が1.25m²未満である場合には80mg/回、1.25～1.5 m²である場合には100mg/回、1.5m²以上である場合には120mg/回、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与することを特徴とする、癌の治療方法。

[0020] 8) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を、テガフル量として、投与される患者の体表面積が1.25m²未満である場合には100mg/回、1.25～1.5 m²である場合には120mg/回、1.5m²以上である場合には150mg/回、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与することを特徴とする、癌の治療方法。

[0021] 9) 癌を治療するための医薬製造のためのテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の使用であって、前記配合剤をテガフル量として、投与される患者の体表面積が1.25m²未満である場合には80mg/回、1.25～1.5 m²である場合には100mg/回、1.5m²以上である場合には120mg/回、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されること

を特徴とする、使用。

[0022] 10) 癌を治療するための医薬製造のためのテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の使用であって、前記配合剤はテガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{m}^2$ である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $150\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする、使用。

[0023] 11) 癌を治療するためのテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤であって、前記配合剤はテガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $80\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{m}^2$ である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤。

[0024] 12) 癌を治療するためのテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤であって、前記配合剤はテガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{m}^2$ である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $150\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤。

発明の効果

[0025] 本発明のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤の新たな使用法によれば、血液毒性、及び非血液毒性等の副作用の発現頻度及び重篤性が低いことによる長期継続治療を可能とすることによって、より治療効果の高い治療方法を提供することができる。

[0026] 現在の添付文書の記載と同じ1日用量で6週間投与する場合、本発明の投与法による抗腫瘍剤は1週間に4回の隔日投与であるので、その6週間トータルの投与量は、標準用法の1日2回、4週間投与+2週間休薬の場合よりも少なくなる。トータルの投与量が少ない場合、抗腫瘍効果と副作用はいず

れも低下することが予測されるが、本発明の抗腫瘍剤では抗腫瘍効果は従来と同等以上であり、かつ、副作用の発現頻度及び重篤性は大きく低減することが明らかになった。1日の投与量（テガフル量）を80mg→100mg、100mg→120mg、120mg→150mg、150mg→180mgのように増量すると、6週間のトータルの投与量は、標準用法よりもやや多くなる。この場合、投与量が多いにもかかわらず副作用の発現頻度及び重篤性は大きく低下し、かつ、抗腫瘍効果は従来よりも優れていることが期待される。

[0027] 本発明の抗腫瘍剤は、1日2回で4週間投薬と2週間休薬とを組み合わせる添付文書に記載されたものと同じ1日投与量であれば、副作用の低下と薬効の向上を両立することができる。本発明の抗腫瘍剤は、副作用の発現頻度及び重篤性が大幅に軽減されているので、再発を抑制するためのアジュバント化学療法（adjuvant chemotherapy）では長期間の投与が可能であり、投与量を増大することで、さらに強力な薬効が期待できる。

[0028] 本発明の抗腫瘍剤は、テガフル、ギメラシルとオテラシルカリウムの配合剤を有効成分としている。理論に拘束されることを望むものではないが、本発明では配合剤が有効成分であるので、単剤の場合と異なり、投与方法を変更することで、薬効の向上と副作用の発現頻度及び重篤性の低下の両立という予測できない効果が実現できたものと考えられる。

図面の簡単な説明

[0029] [図1]図1は、実施例1で得られたマウスの生存率と生存期間を表す図である。

[図2]図2は、実施例1で得られたマウスの体重変化を表す図である。

[図3]図3は、実施例2で得られた被験者1（テガフル量100mg投与時）の5-FUの血中濃度推移を表す図である。

[図4]図4は、実施例2で得られた被験者2（テガフル量80mg投与時）の5-FUの血中濃度推移を表す図である。

[図5]図5は、実施例2で得られた被験者2（テガフル量120mg投与時）の5-FUの血中濃度推移を表す図である。

[図6]図6は、実施例2で得られた被験者3（テガフル量100mg投与時）の5-FUの血中濃度推移を表す図である。

[図7]図7は、実施例2で得られた被験者4（テガフル量120mg投与時）の5-FUの血中濃度推移を表す図である。

[図8]図8は、実施例2で得られた被験者5（テガフル量120mg投与時）の5-FUの血中濃度推移を表す図である。

[図9]図9は、実施例2で得られた被験者5（テガフル量150mg投与時）の5-FUの血中濃度推移を表す図である。

[図10]図10は、実施例2で得られた被験者6（テガフル量120mg投与時）の5-FUの血中濃度推移を表す図である。

発明を実施するための形態

[0030] 現在使用されているテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤は、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬され、これを1クールとして投与を繰り返す投与方法が添付文書に記載され、標準用法とされている。1回投与量としては、体表面積に合わせて基準量が定められており、体表面積 1.25m^2 未満ではテガフル量として $40\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{m}^2$ では $50\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上では $60\text{mg}/\text{回}$ とされている。これら投与量については患者の状態により適宜増減することが可能とされており、増量の段階は、基準量 $40\text{mg}/\text{回}$ の場合は $50\text{mg}/\text{回}$ 、 $50\text{mg}/\text{回}$ の場合は $60\text{mg}/\text{回}$ 、 60mg の場合は $75\text{mg}/\text{回}$ とされており、1段階の増量に限ることと記載されているため、標準用法における1回投与量としては $75\text{mg}/\text{回}$ が限度とされている。

[0031] 一方、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤の副作用の少ない治療方法として、最近は1日2回の隔日投与方法が提唱されている。非特許文献1においては、基礎試験におけるティーエスワンの連日投与群と隔日投与群に関して記載されている。すなわちティーエスワンの隔日投与群は、連日投与群と比較して、癌増殖の相対阻害期間が同等で、低毒性であったことが報告されている。非特許文献2においては、1日2回の隔日投与方

法での266名の胃癌患者における臨床成績が記載されており、治療効果を損なうことなく副作用を低減出来ることが報告されている。さらに非特許文献3においては、十二指腸乳頭部癌術後の多発肝転位巣に対して、ティーエスワンを1日2回、15時に50mg、22時に100mgを内服する隔日投与方法が記載されており、副作用がなく外来加療が可能であったことが報告されている。

[0032] 1日1回隔日投与方法については、非特許文献4において、進行再発胃癌患者に対して、標準投与量の倍の1回投与量であるティーエスワン80mgを1日1回、週3回、すなわち月曜、水曜、金曜にそれぞれ隔日投与方法が記載されているが、有害事象の発現率が高く、さらに奏効率が低い結果であったことが報告されている。

[0033] 以上より、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤を1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与方法は全く記載がなく、非特許文献4に示されるような副作用の発現等の懸念を考慮すると、1日2回投与する標準用法の1回投与量の倍量又はそれ以上のテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与方法は、従来技術からは想起し得ない投与方法であった。

[0034] ところが本発明者らは、テガフル換算量で体表面積当りの基準量として添付文書において定められている1回投与量の2倍量（即ち、投与される患者の体表面積が1.25m²未満である場合にはテガフル量として80mg／回、1.25～1.5 m²である場合には100mg／回、1.5m²以上である場合には120mg／回）、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与される方法が、非特許文献4よりも1週間に1日多く投与されるにもかかわらず、予想に反して副作用の発現頻度及び重篤性が低く、より治療効果の高い投与方法であることを見出した。

[0035] 本発明によれば、1日1回で高用量を投与することにより、速やかに5-FUの血中濃度が上昇するため1日2回の投与に比較して抗腫瘍効果をより高めることが出来る一方、投与後24時間以内に血中から5-FUがほぼ消失し、且つ

隔日での投与方法であることから、従来のティーエスワン投与方法による副作用を回避することが可能となった。すなわち本発明の抗腫瘍剤によって、高い抗腫瘍効果と副作用軽減とを両立させることが可能となった。

[0036] また1日1回のみテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウム配合剤を服用すればよいため、1日2回の隔日投与に比べて患者自身の利便性も向上した。

[0037] 「1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与される」とは、1週間のうち、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤が投与されない日が連続しないように4日間を選択し、その選択された曜日毎に、毎週繰り返し投与されることを意味する。具体的には、1週間のうち4日間とは、月曜、水曜、金曜、及び日曜の4日間、月曜、火曜、木曜、及び土曜の4日間、又は月曜、水曜、金曜、及び土曜の4日間等を意味するが、これらに限定されない。

[0038] 本明細書において、「抗腫瘍剤」は癌又は腫瘍の治療および／または再発予防に有用である。従って、本発明は癌又は腫瘍の治療剤、再発予防剤を提供する。ここで、再発予防とは、外科手術、放射線療法、化学療法などで癌又は腫瘍組織がいったん消失又は認識できなくなった後で癌又は腫瘍の再発を予防することを意味する。癌又は腫瘍の再発予防には、テガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $80\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{m}^2$ である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、あるいは、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{m}^2$ である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $150\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与する。再発予防のための投与期間は、通常1ヶ月から1年程度、特に3ヶ月から6ヶ月程度である。この期間抗腫瘍剤の服用を続けることで、癌又は腫瘍の再発を予防することができる。

[0039] 本発明の抗腫瘍剤は、1日1回投与であるので、1日2回投与と比較して

1回の投与量は多くなり、有効成分である5-FUの血中濃度も高くなる。添付文書に記載の体表面積基準の投与量の1日1回投与の場合、個体差があるので一概には言えないが5-FUの最大血中濃度は約180～約450 ng/ml程度の範囲内になると考えられる。この血中濃度は、1日の投与量を増大するとそれに比例して増大し得る。

[0040] 本発明の抗腫瘍剤の1日1回の投与量は、テガフル換算量として、患者の体表面積に応じて、以下の量が例示される(表1)。

[0041] [表1]

体表面積	1日1回投与の場合の日用量
1.25m ² 未満	80mg、100mg、120mg、150mg
1.25～1.5 m ²	100mg、120mg、150mg、160mg、180mg
1.5m ² 以上	120mg、150mg、160mg、180mg、200mg

[0042] 本発明において、「患者の体表面積が1.25m²未満である場合には80mg/回又はそれ以上」または「患者の体表面積が1.25m²未満である場合には100mg/回又はそれ以上」とは、上記から選択される日用量が例示される。患者の体表面積が1.25～1.5 m²、1.5m²以上の場合も同様である。

[0043] 5-FUの血中濃度は、投与から4時間以内、例えば3時間前後で最大値に到達する。その後、24時間以内に血中濃度は速やかに低下し、投与から24時間後には殆ど消失する。

[0044] 「5-FUの血中濃度が投与から24時間以内に10 ng/ml以下となる」とは、血中の5-FU濃度が投与から24時間以内に殆ど消失することから、5-FUに由来する副作用が殆ど発現しないことを意味している。

[0045] 本発明の抗腫瘍剤は、医薬組成物として投与することができる。以下、医薬組成物を「組成物」と記載することがある。

[0046] 当該組成物としては、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを含有する経口投与用組成物であれば、その形態は特に制限されない。その組成物としては、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、乳剤、懸濁剤、液剤等が挙げられる。

- [0047] 錠剤の形態に成形するに際しては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、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、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、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、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠等とすることができる。
- [0048] 丸剤の形態に成形するに際しては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン末、カンテン末等の崩壊剤等を使用できる。
- [0049] カプセル剤はテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセル、硬質カプセル等に充填して調製される。
- [0050] 更に上記各製剤には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を配合してもよい。
- [0051] 当該テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムの3種を有効成分とする医薬組成物にあっては、通常テガフル1モルに対してギメラシルが0.1～5モル程度、好ましくは0.1～1.5モル程度、オテラシルカリウムが0.1～5モル程度、好ましくは0.2～2モル程度となる範囲に配合するのが適当であり

、特に好ましくはテガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをそれぞれ 1 : 0.4 : 1 のモル比で含有した医薬組成物である。また、これら 3 種の成分を一つの製剤に含有する製剤であっても、これら 3 種の成分が互いに相違する剤形の組み合わせ（例えば、錠剤とカプセル剤）であってもよいが、一つの製剤に 3 種の成分を含有する製剤が好ましい。

[0052] 本発明の抗腫瘍剤が適用される疾患としては、特に制限はなく、例えば頭頸部癌、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌、咽頭癌、食道癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝細胞癌、胆のう・胆管癌、膵癌（膵頭部癌、膵体部癌）、肺癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、腎癌、睾丸腫瘍、骨・軟部肉腫、悪性リンパ腫、白血病、子宮頸癌、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられ、特に頭頸部癌、肺癌、胃癌、結腸・直腸癌、膵癌、乳癌、胆道癌が好ましい。

[0053] また、本発明の抗腫瘍剤の投与対象である癌患者は、癌治療を受けたことのない患者であっても、現在治療を受けている患者であっても、治療を受けたことのある患者であっても良い。

[0054] 本発明の抗腫瘍剤は、他の抗腫瘍剤等や放射線療法と併用してもよく、併用できる抗腫瘍剤等としては、例えばドキソルビシン、エピルビシン、塩酸イリノテカン、エトポシド、ドセタキセル、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、クレスチン、レンチナン、ピシバニール、ホリナート、レボホリナートが挙げられる。

[0055] 他の抗腫瘍剤と併用する場合には、本発明の抗腫瘍剤を含む一剤型の製剤形態でもよいし、別個の製剤形態であってもよい。別個の製剤である場合には、各製剤は同時に、又は一の成分の投与前、或いは後の任意の時期に他の成分を投与することが出来る。好ましくは同時に投与するのがよい。

[0056] また本発明の抗腫瘍剤を含む組成物の投与手段と、併用される抗腫瘍剤を含む組成物の投与手段は同一であってもよいし、相違していてもよい（例えば、経口投与と注射）。

[0057] 本発明の抗腫瘍剤は、通常は食後に投与されるが、1日1回投与であれば、投与する時期（朝食後、昼食後、夕食後）は問わない。

実施例

[0058] 以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0059] 実施例 1

大量培養したヒト胃癌株NUGC-4をトリプシン処理及び遠心洗浄した後、 1×10^7 cells/mLの密度の細胞浮遊液として調製した。注射筒を用いて、1匹当たり0.5 mLの細胞浮遊液を生後5～6週齢の雄性BALB/cA Jcl-nuマウスの腹腔内に移植した。マウスの体重を測定後、MiSTAT ver.1.72の群分けプログラムを用いて、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、この群分け（ $n=10$ ）を実施した日をday 0とした。

[0060] ティーエスワン（TS-1、大鵬薬品工業株式会社）の被検液は、0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いてテガフル量として、0.83 mg/mLと1.44 mg/mLの溶液を調製した。

[0061] 連日投与群はday 1から140まで、最大耐量（Maximum Tolerated Dose; MTD）である8.3 mg/kg/dayで毎日経口投与した。隔日投与群はday 1から140まで、MTDである14.4 mg/kg/dayを1日おきに経口投与した。

[0062] 抗腫瘍効果の指標として、生存率、及び延命率[increase in life span; ILS(%)]を下記の式により算出した。各群の生存率と生存期間を図1に示す。なお、day 140においても生存していたマウスの生存期間は140日とした。

[0063] 生存率(%) = (生存数 / 評価に用いた匹数) $\times 100$

ILS(%) = [(薬剤投与群の平均生存期間) / (Control群の平均生存期間) - 1] $\times 100$

TS-1連日投与群と隔日投与群のILSは、それぞれ26.5%と99.3%であり、Control群に比較して、TS-1投与によりそれぞれ生存期間を有意に延長した（ $p < 0.01$ ）。さらに隔日投与群は、連日投与群に対しても有意に生存期間を延長した（ $p < 0.05$ ）。すなわち、図1にも示されるように、TS-1隔日投与が優れた抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。

[0064] 一方、毒性の指標として、経時的な体重変化を測定した。day 0に対するda

y nの平均体重変化率 [body weight change; BWC(%)] を下記式により算出し (body weight ; BW) 、図 2 に示す。なお癌細胞の影響が少ない day 1 から 22 までの結果を示した。

$$[0065] \quad BWC (\%) = [(BW \text{ on day } n) - (BW \text{ on day } 0)] / (BW \text{ on day } 0) \times 100$$

隔日投与群における TS-1 の 1 回投与量は 14.4 mg/kg/day であり、連日投与群の 8.3 mg/kg/day に比較して高用量であったにもかかわらず、連日投与群は下痢を伴う激しい体重減少が観察された一方、隔日投与群では、体重減少が殆ど見られなかった。

[0066] 以上より、本発明の抗腫瘍剤による治療方法は、1 日投与量として連日投与法の約 1.7 倍量の投与が可能となり、優れた抗腫瘍効果を示し且つ毒性の低い治療方法であることが明らかとなった。すなわち臨床においても、QOL に優れ、さらに患者の生存期間延長にも大きく寄与することが示唆された。

[0067] 実施例 2

ティーエスワンカプセル (TS-1、大鵬薬品工業株式会社) を 1 日 1 回、1 週間のうち 4 日間隔日の月曜、水曜、金曜、及び日曜に、繰り返し 6 週間投与を行い、この 6 週を 1 コースとして治療を繰り返す。初回投与は月曜、水曜、金曜、日曜いずれかの曜日 (規定曜日) で開始し、TS-1 を投与開始した日をもって、Day1 とする。

[0068] 1 コース目は、表 2 に示す初回投与量 (テガフル量) を、1 日 1 回、朝食後に内服する。1 コース終了後、問題となる有害事象が認められず、安全性に問題がないと医師が判断した場合は、2 コース以降は、表 1 に示す増量用量レベルに従い、初回投与量から TS-1 を増量する。増量した場合も、1 日 1 回、朝食後の服用とし、月曜、水曜、金曜、及び日曜の投与スケジュールは不変とする。

[0069] 表 3 に患者情報や投与量及び投与継続状況等を示す (表中の年齢、体表面積は初回投与時のものを示す)。

[0070]

[表2]

TS-1 初回投与量、及び増量用量レベル

TS-1 の初回投与量、及び増量方法		
体表面積	初回投与量 (テガフル量)	増量レベル
		+1
1.25m ² 未満	80 mg/日	100 mg/日
1.25m ² 以上～1.5m ² 未満	100 mg/日	120 mg/日
1.5m ² 以上	120 mg/日	150 mg/日

[0071] 表4に示されるように、被験者番号1～6のいずれにおいても、TS-1を増量した第2コース以降においても、血液毒性（白血球数、好中球数、ヘモグロビン数、又は血小板数の減少）、非血液毒性（悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、又は全身倦怠感の発現）を殆ど認めず、継続してTS-1を服用可能であった。

[0072] また被験者番号1、2、4、6の被験者において消化器癌のマーカー、特に膵癌マーカーとして広く用いられているCA19-9の低下が認められ、特に被験者番号2の被験者においては、著しい低下が認められたことから、本発明の抗腫瘍剤は優れた抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。さらに被験者番号2の被験者においては非血液毒性を殆ど認めなかった結果、安定した食事摂取が可能であったため、体重が36.5kgから42.8kgまで増加し、体表面積は1.24m²から1.33m²まで増加した。したがってテガフル量120mgの服用も可能となったが、120mgの服用時においても血液毒性、非血液毒性を殆ど認めなかった。

[0073] 被験者番号3、5の被験者においては、抗腫瘍効果はデータでは確認されていないが、患者の全身の健康状態は非常に良好であり、抗腫瘍効果も優れていることが期待される。

[0074] また、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、全身倦怠感などの副作用がないため、QOLの点でも優れている。

[0075]

[表3]

被験者 番号	性別 (年齢)	体表面積 (m ²)	腫瘍タイプ	第1コース 第2コース以降	投与コース	備考 (合併症等)
1	女性 (77 歳)	1.441	膵癌	100mg 120mg	6 (終了)	腎癌 大動脈周囲リンパ節転移
2	女性 (62 歳)	1.243	膵体部癌	80mg 100mg 120mg	9 (終了)	肝転移
3	男性 (82 歳)	1.496	転移性肝癌	100mg 120mg	9 (継続中)	肝転移
4	男性 (69 歳)	1.687	膵癌	120mg 150mg	9 (終了)	肝転移
5	男性 (63 歳)	1.815	胆嚢癌	120mg 150mg	5 (終了)	大動脈周囲リンパ節転移
6	男性 (54 歳)	1.652	膵癌	120mg 150mg	6 (終了)	肝転移

[0076]

[表4]

被験者 番号	検査項目	治療開始前	1コース終了後	2コース終了後	3コース終了後	4コース終了後	5コース終了後	6コース終了後	7コース終了後	8コース終了後	9コース終了後	抗腫瘍効果
1	白血球数(/mm ³)	5,100	4,770	3,910	7660	8840	5010	4420				CA19-9(U/ml) 26,067 →23,095 →7345 (最小値)
	好中球数(/mm ³)	2,930	2,370	1,935	6319	7558	3507	2652				
	ヘパ 肥 大(g/dl)	12	10.6	9.7	7.5	9.6	9.7	8.0				
	血小板数(μl)	289,000	188,000	277,000	183,000	145,000	222,000	216,000				
	悪心・嘔吐	—	—	—	—	—	—	—				
	食欲不振	—	—	—	—	—	—	—				
2	下痢	—	—	—	—	—	—	—				CA19-9(U/ml) 348.2 →71.5 →15.4
	全身倦怠感	—	—	—	—	—	—	—				
	白血球数(/mm ³)	7,500	4,220	4,400	3660	3120	3120	3150	3520	3720	4070	
	好中球数(/mm ³)	5,760	2,470	2,772	2170	1866	1788	1764	1478	1804	1464	
	ヘパ 肥 大(g/dl)	12.4	11.1	11.4	11.5	11.1	10.9	10.1	11.1	10.9	11.0	
	血小板数(μl)	197,000	149,000	145,000	140,000	134,000	131,000	226,000	234,000	213,000	251,000	
3	悪心・嘔吐	—	—	—	—	—	—	—				
	食欲不振	—	—	—	—	—	—	—				
	下痢	—	—	—	—	—	—	—				
	全身倦怠感	—	—	—	—	—	—	—				
	白血球数(/mm ³)	6,760	4,460	4,350	6350	6190	4570	4700	50.8	5630	6640	
	好中球数(/mm ³)	4,750	2,410	2,410	3810	4340	2630	2600	2910	3690	4800	
4	ヘパ 肥 大(g/dl)	13.6	14.1	13.9	13.7	14.3	14.1	13.0	12.7	12.4	13.3	CA19-9(U/ml) 151.2 →116.7 →93.1
	血小板数(μl)	105,000	140,000	127,000	123,000	111,000	107,000	98,000	99,000	123,000	102,000	
	悪心・嘔吐	—	—	—	—	—	—	—				
	食欲不振	—	—	—	—	—	—	—				
	下痢	—	—	—	—	—	—	—				
	全身倦怠感	—	—	—	—	—	—	—				
5	白血球数(/mm ³)	7,760	7,710	6,010	5250	4620	4730	4270	4280	3800		
	好中球数(/mm ³)	4,940	4,310	3,020	2850	2410	2660	2410	2430	2340		
	ヘパ 肥 大(g/dl)	14.8	13.9	13.5	12.6	11.5	11.9	12.3	11.6	11.0		
	血小板数(μl)	257,000	251,000	243,000	226,000	184,000	211,000	193,000	189,000	156,000		
	悪心・嘔吐	—	—	—	—	—	—	—				
	食欲不振	—	—	—	—	—	—	—				
6	下痢	—	—	—	—	—	—	—				CA19-9(U/ml) 2032 →138 →113.9
	全身倦怠感	—	—	—	—	—	—	—				
	白血球数(/mm ³)	9,610	5,710	5,570	4,680	4,420	4,700	4,010				
	好中球数(/mm ³)	8,053	2,840	3,297	2,320	2,563	2,350	2,546				
	ヘパ 肥 大(g/dl)	12.6	11.4	12.9	12.5	11.9	13.3	13.5				
	血小板数(μl)	401,000	283,000	191,000	165,000	161,000	173,000	142,000				
6	悪心・嘔吐	—	—	—	—	—	—	—				
	食欲不振	—	—	—	—	—	—	—				
	下痢	—	—	—	—	—	—	—				
	全身倦怠感	—	—	—	—	—	—	—				
	白血球数(/mm ³)	—	—	—	—	—	—	—				
	好中球数(/mm ³)	—	—	—	—	—	—	—				

[0077] 実施例3

実施例2のそれぞれの被験者について、5-フルオロウラシル (5-FU) の血中濃度推移予測を行った。予測方法は、Journal of Pharmacokinetics and P

armacodynamics, (2003) 30, 257-283に記載の方法に準じて、ベイジアン推定法による数時点のサンプルデータ(スパースサンプリングデータ)からの濃度推移予測を用いた。

- [0078] TS-1内服後3時間、7時間、24時間(一部の症例のみ)に測定されたテガフル、5-FU、及びギメラシルの血中濃度、及び被験者の性別、年齢、体表面積、サイクル開始時の血清クレアチニン濃度を使用し、TS-1内服後24時間までの5-FUの血中濃度推移をNONMEM version VI level 2.0 (GloboMax, ICON Develop. Solutions, Ellicott City, MD, USA)を用いて算出した。
- [0079] 図3～10は、被験者1～6の第一コース時における5-FUの血中濃度推移を示す。図3～10から明らかなように、投与から3時間付近で5-FUの最大血中濃度を示し、その値は180～450 ng/mlであった。その後、血中の5-FUは速やかに減少し、投与から24時間時には殆ど消失した。

請求の範囲

- [請求項1] テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、テガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $80\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする抗腫瘍剤。
- [請求項2] テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、テガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $150\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする抗腫瘍剤。
- [請求項3] テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を投与された患者の5-FUの最大血中濃度が $180\sim 450\text{ ng/ml}$ を示し、且つ投与から24時間以内に 10 ng/ml 以下となることを特徴とする、請求項1又は2に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項4] テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含む抗腫瘍剤であって、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を投与された患者の5-FUの最大血中濃度が、投与から4時間以内に $180\sim 450\text{ ng/ml}$ を示し、且つ投与から24時間以内に 10 ng/ml 以下となることを特徴とする、請求項1乃至3に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項5] テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤における各有効成分のモル比が、テガフル：ギメラシル：オテラシルカリウム＝1：0.4：1である、請求項1乃至4に記載の抗腫瘍剤。
- [請求項6] 前記配合剤が、毎週月曜、水曜、金曜、及び日曜に繰り返し投与されることを特徴とする、請求項1乃至5に記載の抗腫瘍剤。

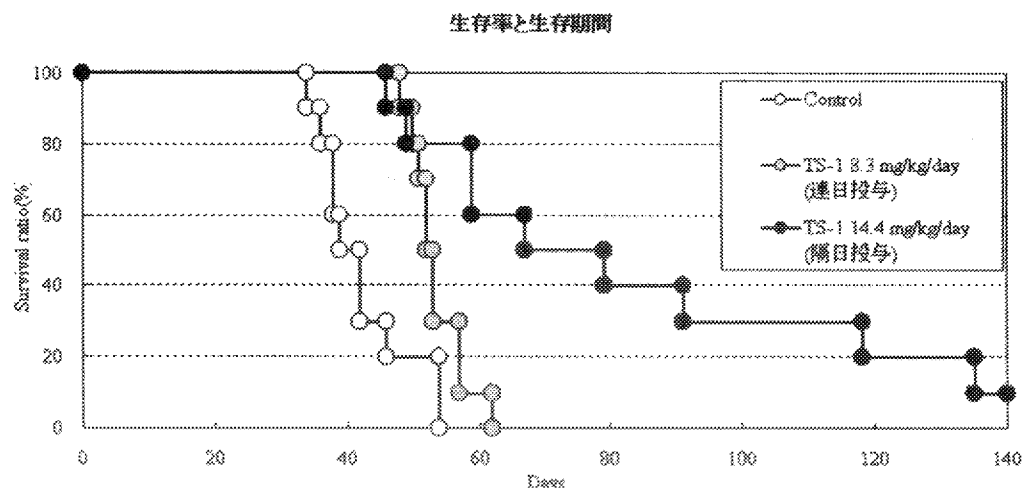
- [請求項7] テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を、テガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $80\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与することを特徴とする、癌の治療方法。
- [請求項8] テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を、テガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $150\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与することを特徴とする、癌の治療方法。
- [請求項9] 癌を治療するための医薬製造のためのテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の使用であって、前記配合剤はテガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $80\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする、使用。
- [請求項10] 癌を治療するための医薬製造のためのテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の使用であって、前記配合剤はテガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $150\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする、使用。
- [請求項11] 癌を治療するためのテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤であって、前記配合剤はテガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $80\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配

合剤。

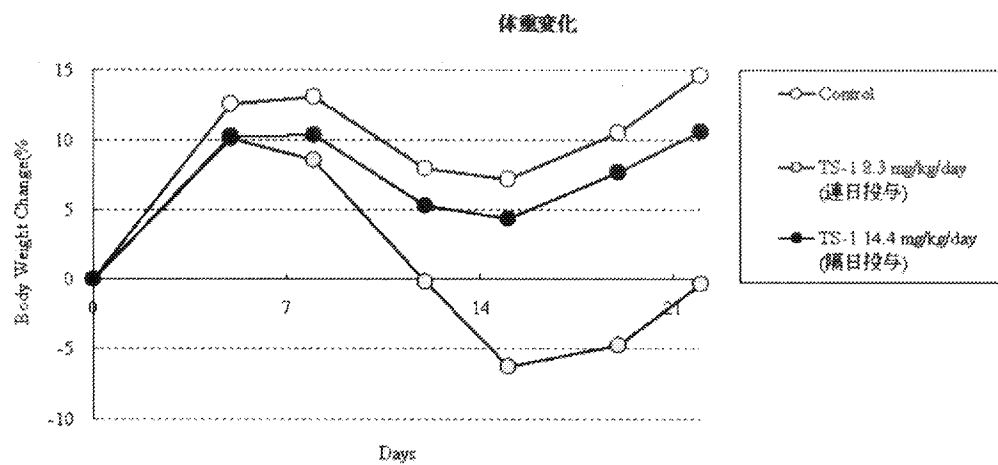
[請求項12]

癌を治療するためのテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤であって、前記配合剤はテガフル量として、投与される患者の体表面積が 1.25m^2 未満である場合には $100\text{mg}/\text{回}$ 、 $1.25\sim 1.5\text{ m}^2$ である場合には $120\text{mg}/\text{回}$ 、 1.5m^2 以上である場合には $150\text{mg}/\text{回}$ 、又はそれ以上を、1日1回、1週間のうち4日間隔日で、繰り返し投与されることを特徴とする、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤。

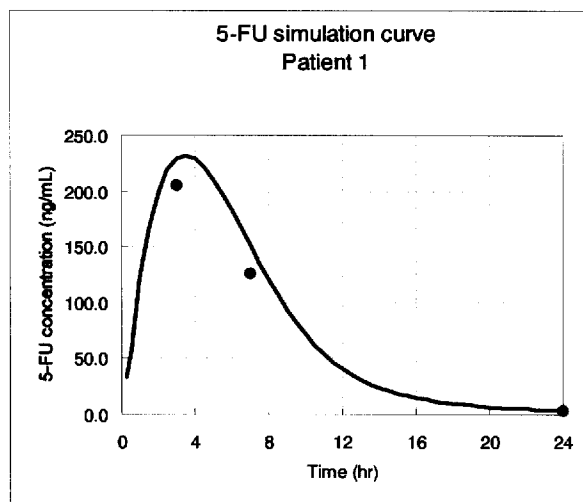
[図1]



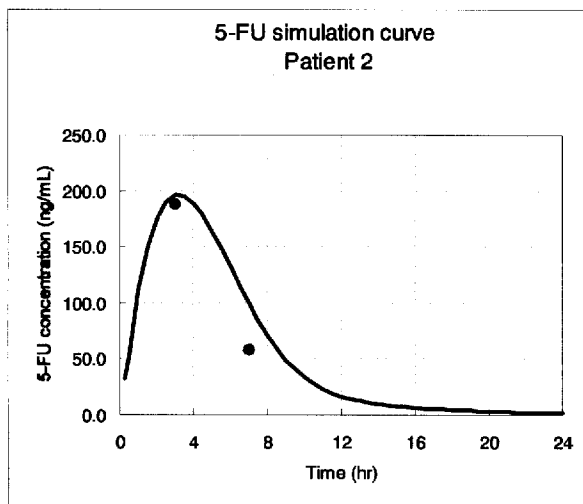
[図2]



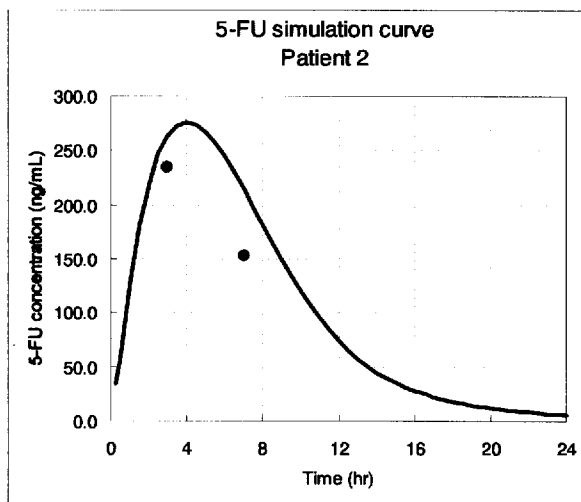
[図3]



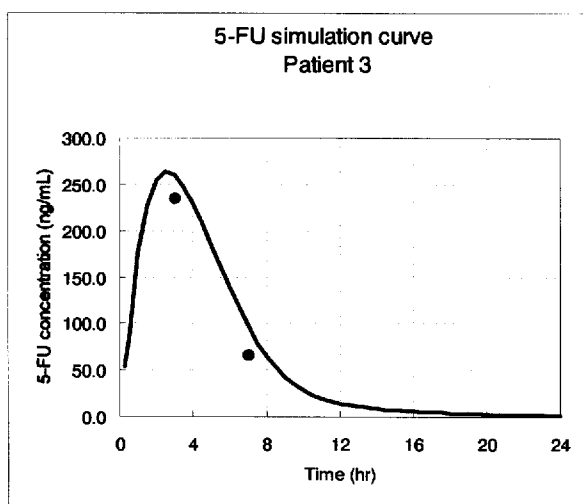
[図4]



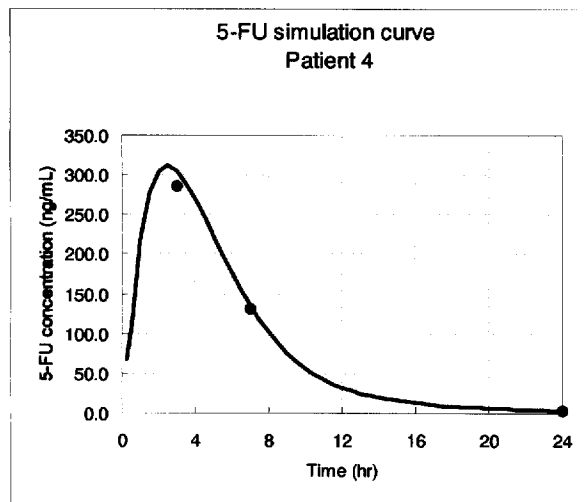
[図5]



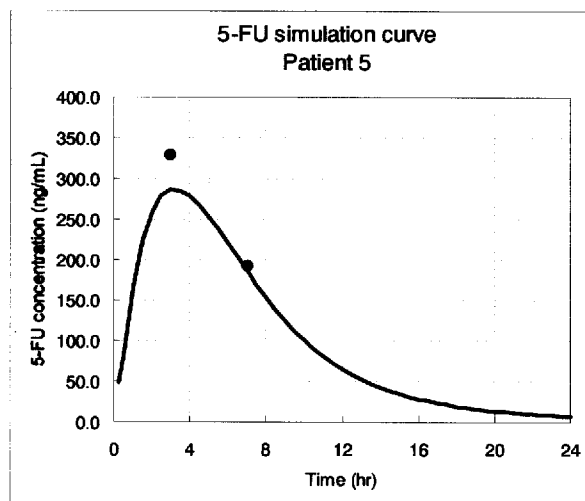
[図6]



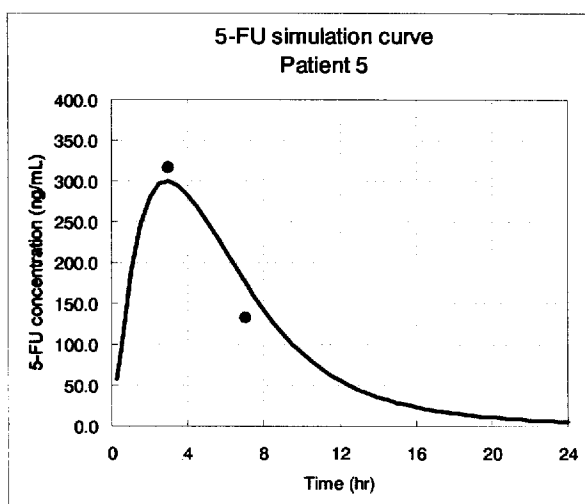
[図7]



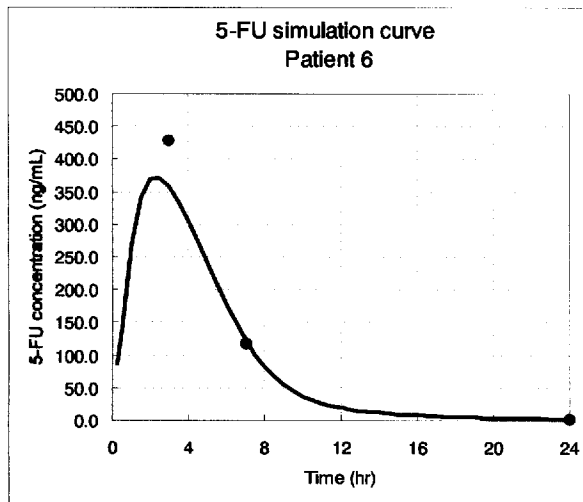
[図8]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/051970

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/513(2006.01)i, A61K31/4412(2006.01)i, A61K31/53(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)

A61K31/513, A61K31/4412, A61K31/53, 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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CA/REGISTRY (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	Tetsuhiko SHIROSAKA, "S-1 (TS-1) no Kaihatsu Keii to Saranaru Kaizen o Mezashite", Japan Gastroenterological Endoscopy Society Zasshi, 10 September 2010 (10.09.2010), vol.52 special extra issue, page 2180	1-6, 9-12
Y	UMIN CTR Rinsho Shiken Toroku Joho no Etsuran, [online], 01 December 2010 (01.12.2010), [retrieval date 21 February 2012 (21.02.2012)], Internet <URL:https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000005467&language=J>	1-6, 9-12



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
23 February, 2012 (23.02.12)

Date of mailing of the international search report
06 March, 2012 (06.03.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/051970

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TS-1 Tenpu Bunsho, [online], 2010 Nen 7 Gatsu, [retrieval date 21 February 2012 (21.02.2012)], Internet <URL:http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/400107_4229101D1025_1_03.pdf>	1-6, 9-12
T	Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer, Rinsho Shiken JFMC43-1003, [online], [retrieval date 21 February 2012 (21.02.2012)], Internet <URL:http://www.jfmc.or.jp/product/prod04/report/JFMC43_1003.pdf>	1-6, 9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/051970

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.: 7, 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 7 and 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
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. A61K31/513(2006.01)i, A61K31/4412(2006.01)i, A61K31/53(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. A61K31/513, A61K31/4412, A61K31/53, 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 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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 (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	白坂哲彦, S-1 (T S-1) の開発経緯とさらなる改善を目指して, 日本消化器内視鏡学会雑誌, 2010.09.10, 第52巻臨時増刊号, p.2180	1-6、9-12
Y	UMIN CTR 臨床試験登録情報の閲覧, [online], 2010.12.01, [検索日 2012.02.21] インターネット <URL:https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000005467&language=J>	1-6、9-12

☒ 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

2 3 . 0 2 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 3 . 2 0 1 2

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)

辰己 雅夫

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

4 C

2 9 4 1

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	ティーエスワン添付文書, [online], 2010 年 7 月, [検索日 2012.02.21] インターネット <URL:http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400107_4229101D1025_1_03.pdf>	1-6、9-12
T	財団法人 がん集学的治療研究財団, 臨床試験 JFMC43-1003, [online], [検索日 2012.02.21] インターネット <URL:http://www.jfmc.or.jp/product/prod04/report/JFMC43_1003.pdf>	1-6、9-12

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（P C T 17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 7、8 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 7、8 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、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 P C T 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。