

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011年3月31日(31.03.2011)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2011/036904 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/737 (2006.01) A61K 36/02 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/052641
- (22) 国際出願日: 2010年2月22日(22.02.2010)
- (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 2009-222553 2009年9月28日(28.09.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人鳥取大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOTTORI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6808550 鳥取県鳥取市湖山町南4丁目101番地 Tottori (JP). 株式会社海産物のきむらや(MARINE PRODUCTS KIMURAYA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6840072 鳥取県境港市渡町3307番地 Tottori (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池口 正英(IKEGUCHI, Masahide) [JP/JP]; 〒6838504 鳥取県米子市西町36-1 国立大学法人鳥取大学内 Tottori (JP). 山本 学(YAMAMOTO, Manabu) [JP/JP]; 〒6838504 鳥取県米子市西町36-1 国立大学法人鳥取大学内 Tottori (JP). 木村 隆行(KIMURA, Takayuki) [JP/JP]; 〒6840072 鳥取県境港市渡町3307番地 株式会社海産物のきむらや内 Tottori (JP). 三木 康成(MIKI, Yasunari) [JP/JP]; 〒6840072 鳥取県境港市渡町3307番地 株式会社海産物のきむらや内 Tottori (JP).
- (74) 代理人: 田中 光雄, 外(TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号IMPビル青山特許事務所 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 規則 4.17 に規定する申立て:
— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則 4.17(v))
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))



WO 2011/036904 A1

(54) Title: AGENT FOR PREVENTING ADVERSE SIDE EFFECTS OF CARCINOSTATIC AGENT

(54) 発明の名称: 制癌剤副作用抑制剤

(57) Abstract: An agent for preventing adverse side effects of a drug therapy for colorectal cancer using 5-fluorouracil, which comprises fucoidan or a fucoidan-containing material; a method for preventing adverse side effects of a drug therapy for colorectal cancer using 5-fluorouracil, which is characterized by administering fucoidan or a fucoidan-containing material to a colorectal cancer patient; and use of fucoidan or a fucoidan-containing material for producing an agent for preventing adverse side effects of a drug therapy for colorectal cancer using 5-fluorouracil.

(57) 要約: 本発明は、フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤、フコイダンまたはフコイダン含有素材を大腸癌患者に投与することを特徴とする、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制方法、ならびに5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤の製造のための、フコイダンまたはフコイダン含有素材の使用を提供する。

明 細 書

発明の名称： 制癌剤副作用抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤に関する。詳細には、薬物療法は、FOLFOLXまたはFOLFIRIのごとき5-フルオロウラシルを用いるものであり、副作用は悪心、嘔吐、疲労感などである。本発明は、日本国特許出願第2009-222553号に対して優先権を主張するものであり、参照により該日本国特許出願の全内容を本願に取り入れる。

背景技術

[0002] 大腸癌に対する薬物療法としては、現在、5-フルオロウラシル（5-FU）、オキサリプラチン、CPT-11、アバスチンなどの抗癌剤が種々の組合せで使用されている。これらの抗癌剤がその効果を発揮するには、一定の期間の継続使用が不可欠である。しかし、これらの抗癌剤使用時には、悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状の他、疲労感、白血球減少、神経毒性などの多彩な副作用が発現する。そのため、抗癌剤の継続を断念せざるを得ない症例も多い。副作用のため抗癌剤の継続使用ができない症例では、抗癌剤の持つ効果が発揮できず、患者にとって大きな不利益となっている。すなわち、癌治療においては、抗癌剤の副作用対策は緊急の課題と認識されている。

[0003] フコイダンは、もずくやメカブ（ワカメの胞子葉）などの海藻に多く存在するフコースを主鎖とする含硫多糖の総称で、食品として流通している。最近、フコイダンが、胃癌培養細胞の増殖を抑制し、抗癌剤である5-FUの正常細胞に対する毒性を軽減することが証明されている（特開2004-75595号公報参照）。しかしながら、臨床において実際にフコイダンが抗癌剤の毒性を軽減することができるか否かは、未だ報告がない。

特許文献1：特開2004-75595号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] フコイダンが実際に臨床において大腸癌の薬物療法の副作用を抑制できるかどうかを検証し、フコイダンをかかるとして使用することが、本発明の解決しようとする課題であった。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記課題を解決せんと鋭意研究を重ね、フコイダンが、5-FUを用いる大腸癌の薬物療法における悪心、嘔吐、疲労感などの副作用を抑制することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] すなわち、本発明は以下のものを提供する。

(1) フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤；

(2) 該薬物療法がFOLFOLXおよび／またはFOLFIRIである(1)

記載の副作用抑制剤；

(3) 該副作用が消化器系副作用および／または疲労感である(1)または(2)記載の副作用抑制剤；

(4) フコイダンがもづく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもづくである、(1)～(3)のいずれかに記載の副作用抑制剤；

(5) フコイダンまたはフコイダン含有素材を大腸癌患者に投与することを特徴とする、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制方法；

(6) 該薬物療法がFOLFOLXおよび／またはFOLFIRIである(5)記載の方法；

(7) 該副作用が消化器系副作用および／または疲労感である(5)または(6)記載の方法；

(8) フコイダンがもづく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもづくである、(5)～(7)のいずれかに記載の方法；

(9) 5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤の

製造のための、フコイダンまたはフコイダン含有素材の使用；

(10) 該薬物療法がFOLFFOXおよび／またはFOLFIRIである

(9) 記載の使用；

(11) 該副作用が消化器系副作用および／または疲労感である(9) または(10) 記載の使用；

(12) 該副作用抑制剤によって成人1日あたり約3～約5g(乾燥重量)のフコイダンが投与される、(9)～(11)のいずれかに記載の使用；

(13) フコイダンの分子量が約30万である、(9)～(12)のいずれかに記載の使用；

(14) フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、(9)～(13)のいずれか1項記載の使用；

(15) 該薬物療法がFOLFFOXおよび／またはFOLFIRIであり、該副作用が疲労感、食欲の低下、悪心および嘔吐からなる群より選択される1つ以上のものであり、該副作用抑制剤によって成人1日あたり約0.5～約5g(乾燥重量)のフコイダンが投与され、フコイダンの分子量が約30万であり、フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、請求項9～14のいずれか1項記載の使用。

さらに本発明は以下のものを提供する。

(16) フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤；

(17) フコイダンまたはフコイダン含有素材を大腸癌患者に投与することを特徴とする、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善方法；

(18) 5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤の製造のための、フコイダンまたはフコイダン含有素材の使用。

発明の効果

[0007] 本発明によれば、大腸癌の薬物療法による副作用を抑制することができ、患者に対する治療効果が増大し、患者のQOLも高められる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1] 図1は、実施例1にて行ったmFOLFOLX6療法を説明するスキームである。

[図2] 図2は、フコイダン投与群と非投与群において投与クールを比較したグラフである。

[図3] 図3は、フコイダン投与群（実線）と非投与群（破線）の生存率を比較したグラフである。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明は、フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む癌の薬物療法の副作用抑制剤を提供する。フコイダンは天然界に見出される含硫多糖で、もずく、メカブなどの海藻類に多く含まれている。本発明の剤中の有効成分たるフコイダンは精製品であってもよく、粗精製品、例えばもずくなどの海藻からの抽出物であってもよい。

[0010] 本発明の剤中の有効成分たるフコイダン含有素材は、フコイダンを含有しヒトに対して無毒のものであればいずれの素材であってもよい。本発明に好ましいフコイダン含有素材としては、海藻類、とくに褐藻類が挙げられる。フコイダン含有褐藻類としては、もずく（沖縄もずく、糸もずく、太もずく、石もずくなど）、メカブ（ワカメの胞子葉）、ワカメ、アラメ、ガゴメ、マコンブ、クロメ、カジメ、ミツイシコンブ、ヨレモク、ヒジキ、ホンダワラ、ヤツマタモク、アカモク、ヒバマタ、ウミトラノオなどが例示されるが、これらに限定されない。なお、本明細書において「もずく」という場合にはあらゆる種類のもずくを包含するが、特に沖縄もずくおよび糸もずくの両方を包含するものとする。

[0011] 本発明の剤を適用することができる大腸癌の薬物療法は5-フルオロウラシル（5-FU）を用いるものであれば、いかなる薬物療法であってもよい。薬物療法は5-FU単独による薬物療法であってもよく、5-FUと他の薬剤と組み合わせた薬物療法であってもよい。現在多く行われている大腸癌の薬物療法のうち、5-FUと他の薬剤の組合せの例としては、FOLFOL

XおよびFOLFIRI、ならびにそれらの変法が挙げられ、いずれも本発明の剤の適用対象である。FOLFOXは、5-FU、フォリン酸、オキサリプラチンを併用する薬物療法である。FOLFOXにはFOLFOX4、FOLFOX6、modified FOLFOX6 (mFOLFOX6)、FOLFOX7などが含まれる。FOLFIRIは5-FU、フォリン酸、イリノテカンを併用する薬物療法である。FOLFOXとFOLFIRIは単独で用いられても、組み合わせて用いられてもよい。本発明の剤の適用対象である。本発明の剤を適用することができる大腸癌の薬物療法はFOLFOXやFOLFORIなどの薬物療法にアバスチンなどの他の薬物療法を併用するものであってもよい。本明細書においては、カペシタビンなどの5-FUのプロドラッグを用いる大腸癌の薬物療法も5-FUを用いる薬物療法に包含されるものとする。

[0012] 本発明において大腸癌はいずれの種類であってもよく、盲腸癌、横行結腸癌、上行結腸癌、下行結腸癌、S状結腸癌、直腸癌などを包含する。また、本発明において、大腸癌は進行性、再発性などその性質を問わない。

[0013] 本発明の剤は大腸癌の薬物療法と併用される。本発明の剤を大腸癌の薬物療法の開始時から終了時まで、継続的に投与してもよく、断続的に投与してもよい。本発明の剤を大腸癌の薬物療法の開始前、例えば数日前、2週間前、3週間前、1ヶ月前から投与してもよい。また、本発明の剤を大腸癌の薬物療法の終了後に投与し、残存する副作用を軽減してもよい。本発明の剤を毎日投与してもよく、1ないし数日間隔で投与してもよい。本発明の剤を1日に1回～数回、例えば1～3回投与してもよい。通常は、成人の場合、1日あたり数10mg～数gのフコイダン（フコイダン含有素材の場合にはフコイダン乾燥重量に換算）を投与することができる。例えば、成人の場合、1日あたり約10mg～約10gのフコイダン（乾燥重量）を投与することができ、例えば、約10mg～約0.5g、約0.5g～約5g、約1g～約5g、約1g～約3g、約3g～約5g、約5g～約7g、約7g～約10gのフコイダン（乾燥重量）を投与することができる。本発明の剤の投与

時期、投与間隔、投与経路、投与量、剤形などの諸条件は上記のものに限定されず、医師が患者の状態および副作用の程度を見ながら決定または変更することができる。

- [0014] 本発明の剤の投与経路は経口投与が一般的である。経口投与の場合には、本発明の剤は粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤などの固形剤形であってもよく、溶液、懸濁液、抽出液などの液体剤形であってもよい。また、本発明の剤を飲食物に混ぜて投与してもよい。本発明の剤はもずく加工食品の形態であってもよい。本発明の剤はフコイダンまたはフコイダン含有素材のほかに賦形剤または担体、あるいは酢、砂糖、醤油、香料などの風味調節剤などを含んでいてもよい。
- [0015] 本発明の剤により抑制される大腸癌の薬物療法の副作用の種類は特に限定されないが、本発明の剤は、とりわけ、悪心、嘔吐などの消化器系副作用、および全身倦怠感などの疲労感からなる群より選択される1つまたはそれ以上の副作用に対して効果がある。
- [0016] 本発明は、さらなる態様において、大腸癌の薬物療法の副作用を軽減する方法であって、制癌剤とともにフコイダンまたはフコイダン含有素材を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。好ましくは、薬物療法はFOLFOLFOXおよび/またはFOLFIRIである。好ましくは、副作用は疲労感、食欲の低下、悪心および嘔吐からなる群より選択される1つ以上のものである。好ましくは、フコイダンはもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材はもずくである。
- [0017] 本発明は、さらなる態様において、大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤の製造のためのフコイダンまたはフコイダン含有素材の使用を提供する。好ましくは、薬物療法はFOLFOLFOXおよび/またはFOLFIRIである。好ましくは、副作用は疲労感、食欲の低下、悪心および嘔吐からなる群より選択される1つ以上のものである。好ましくは、フコイダンはもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材はもずくである。
- [0018] 大腸癌の薬物療法における副作用を軽減することは、薬物療法のクール数

を増加させ、治療効果を増大させ、患者の生存率やQOLを向上させることにつながる。FOLFOLXあるいはFOLFIRIを用いた大腸癌の制癌剤投与回数（クール数）は10以上であることが目標とされている。本発明により10以上のクール数を達成できたことは、本発明の格別顕著な効果を示すものである。

[0019] 本発明は、さらなる態様において、フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤；フコイダンまたはフコイダン含有素材を大腸癌患者に投与することを特徴とする、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善方法；ならびに5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の予後改善剤の製造のための、フコイダンまたはフコイダン含有素材の使用を提供する。

[0020] 以下に実施例を示して本発明をさらに詳細かつ具体的に説明するが、実施例は本発明を限定するものではない。

実施例 1

[0021] 鳥取大学医学部病態制御外科に入院または外来で通院中の進行・再発大腸癌患者で、制癌剤治療（mFOLFOLX6）が予定されている者（成人）、またはmFOLFOLX6＋アバスタチンの治療が予定されている者（成人）を、無作為にフコイダン投与群（N＝10）と非投与群（N＝10）の2群に分ける無作為群間比較試験を行った。試験前にこれらの患者に本試験の概要を説明し、文書による同意取得を行った。

[0022] mFOLFOLX6療法のスキームは以下のとおりであった（図1も参照のこと）。2週を1コースとして下記の投薬方法、投薬量で行った。

1) プレメディケーションとして5-HT₃拮抗薬ならびにステロイドを投与する。

2) L-OHP（オキサリプラチン）85mg/m²を250mLの5%ブドウ糖液に溶解する。

3) 1-LV（レボホリナート）200mg/m²を250mLの5%ブドウ糖液に溶解する。

4) 2) と 3) を別々のバッグに入れて Y ラインを使用し、同時に 2 時間かけて静注する。

5) 5-FU 400 mg/m² を 15 分以内で急速静注する。

6) 5-FU 2400 mg/m² を 46 時間かけて持続静注する。

7) 治療期間 2 日目より 3 日間経口ステロイド剤を投与する。

[0023] フコイダン投与群には海藻食品フコイダン（もずく抽出物、(株)海産物のきむらや製）が入ったパック（1パックはフコイダンを乾燥重量で 1350 mg 含有、もずく 120 g に相当）を 1 回に 1 パックで 1 日 3 回摂取させた。投与期間は、制癌剤治療開始時より 6 ヶ月間とした。上記海藻食品フコイダンは以下のように調製されたものである。もずくとして沖縄もずく（*Cladosiphon okamuranus*）を用い、もずくの湿潤重量の 1～5 倍の水に懸濁させ、酸性に調製した。次に 50℃ 以上に加熱しフコイダンを溶出させた後、遠心分離を行って沈殿物を除いた。上清から低分子成分を分画または透析することで濃縮、脱塩し、フコイダン（もずく抽出物）を得た。低分子画分（分子量約 5000 未満の画分）は捨てた。得られたフコイダンの重量平均分子量（M_w）は、プルラン分子量を標準とした換算分子量で約 30 万（ゲル濾過法にて測定：株式会社島津製作所製の高速液体クロマトグラフ Prominence および昭和電気株式会社製の糖分析用カラム KS-805 を使用）、硫酸基含有量はフコイダンの乾燥重量に対して 13% であった。また、沖縄もずく湿潤重量 100 kg からのフコイダンの収量は乾燥重量で 1.125 kg であった。

[0024] 以下の項目：

1. 食欲の低下、
2. 悪心、嘔吐、
3. 下痢、
4. 口内炎、
5. 神経症状、
6. 疲労感、
7. 血球減少

について、NCI-CTC 基準に照らして評点をつけた。評価は投与期間中、3 ヶ月ごとに行った。上記試験において解析可能であった患者数は、フコイダン投与群では 9 名、フコイダン非投与群では 8 名であった。

[0025] NCI-CTC 基準に照らした総得点を、フコイダン投与群とフコイダン

非投与群とで比較した結果を表 1 に示す。

[表1]

項目	フコイダン投与群 (N = 9)	フコイダン非投与群 (N = 8)
1. 食欲の低下	7	9
2. 悪心、嘔吐	6	10
3. 下痢	1	1
4. 口内炎	7	2
5. 神経症状	6	3
6. 疲労感	5	13
7. 血球減少	13	8

[0026] フコイダン投与群において疲労感の軽減が顕著であった。フコイダン投与群において悪心、嘔吐の軽減も確認された。

[0027] 中等症（NCI-CTC基準の2点）以上の症例数を表2にまとめた。

[表2]

項目	フコイダン投与群 (N = 9)	フコイダン非投与群 (N = 8)	P
1. 食欲の低下	1	2	0.453
2. 悪心、嘔吐	0	3	0.043
3. 下痢	0	0	—
4. 口内炎	3	0	0.072
5. 神経症状	0	0	—
6. 疲労感	0	5	0.005
7. 血球減少	4	3	0.772

[0028] フコイダン投与は中等症以上の疲労感、および食欲の低下、悪心、嘔吐の軽減にも効果的であることが確認された。

[0029] 上記試験条件で治療を継続し、制癌剤投与回数（投与クール）をフコイダン投与群と非投与群で比較した（図2）。フコイダン非投与群では平均クール数が7.9（SE 2.7）であったのに対し、フコイダン投与群では平均クール数が13.8（SE 0.3）であり、フコイダン投与により大幅なクール数の増加が可能となった。

[0030] さらに、上記試験条件における生存率についても調べた（図3）。Kaplan-Meier法にて生存率の検定をlog-rank testで行った。フコイダン投与群では、フコイダン非投与群に比べて生存率の向上が

確認された。

[0031] 以上の結果より、フコイダンは大腸癌症例におけるFOLFFOXやFOLFIRIなどの5-FUを含む薬物療法に伴う、悪心、嘔吐などの消化器系副作用や疲労感などの副作用の軽減に有効であり、その結果、治療クール数を増やすことができ、予後も良好であることがわかった。

産業上の利用可能性

[0032] 本発明は、製薬業、食品製造業などにおいて利用可能である。

請求の範囲

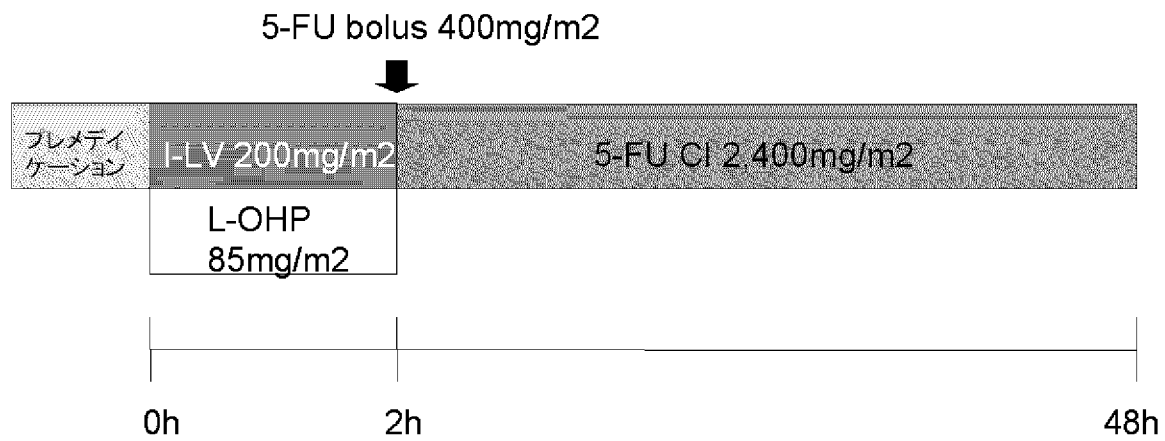
- [請求項1] フコイダンまたはフコイダン含有素材を含む、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤。
- [請求項2] 該薬物療法がFOLFOXおよび／またはFOLFIRIである請求項1記載の副作用抑制剤。
- [請求項3] 該副作用が消化器系副作用および／または疲労感である請求項1または2記載の副作用抑制剤。
- [請求項4] フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、請求項1～3のいずれか1項記載の副作用抑制剤。
- [請求項5] フコイダンまたはフコイダン含有素材を大腸癌患者に投与することを特徴とする、5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制方法。
- [請求項6] 該薬物療法がFOLFOXおよび／またはFOLFIRIである請求項5記載の方法。
- [請求項7] 該副作用が消化器系副作用および／または疲労感である請求項5または6記載の方法。
- [請求項8] フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、請求項5～7のいずれか1項記載の方法。
- [請求項9] 5-フルオロウラシルを用いる大腸癌の薬物療法の副作用抑制剤の製造のための、フコイダンまたはフコイダン含有素材の使用。
- [請求項10] 該薬物療法がFOLFOXおよび／またはFOLFIRIである請求項9記載の使用。
- [請求項11] 該副作用が消化器系副作用および／または疲労感である請求項9または10記載の使用。
- [請求項12] 該副作用抑制剤によって成人1日あたり約0.5～約5g（乾燥重量）のフコイダンが投与される、請求項9～11のいずれか1項記載の使用。
- [請求項13] フコイダンの分子量が約30万である、請求項9～12のいずれか

1 項記載の使用。

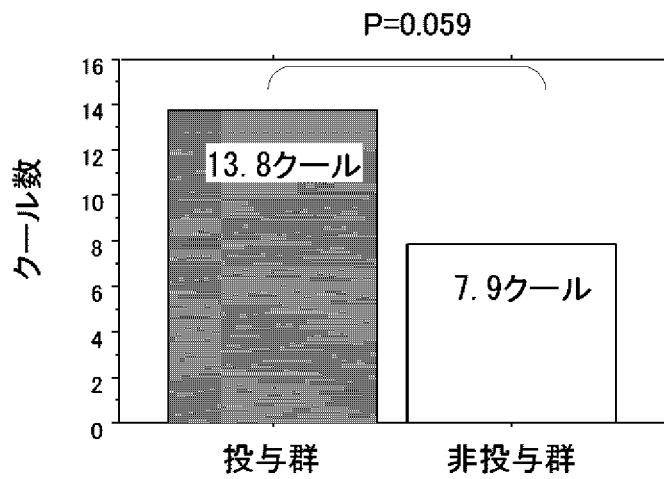
[請求項14] フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、請求項9～13のいずれか1項記載の使用。

[請求項15] 該薬物療法がFOLFOXおよび／またはFOLFIRIであり、該副作用が疲労感、食欲の低下、悪心および嘔吐からなる群より選択される1つ以上のものであり、該副作用抑制剤によって成人1日あたり約3～約5g（乾燥重量）のフコイダンが投与され、フコイダンの分子量が約30万であり、フコイダンがもずく由来のものであるか、フコイダン含有素材がもずくである、請求項9～14のいずれか1項記載の使用。

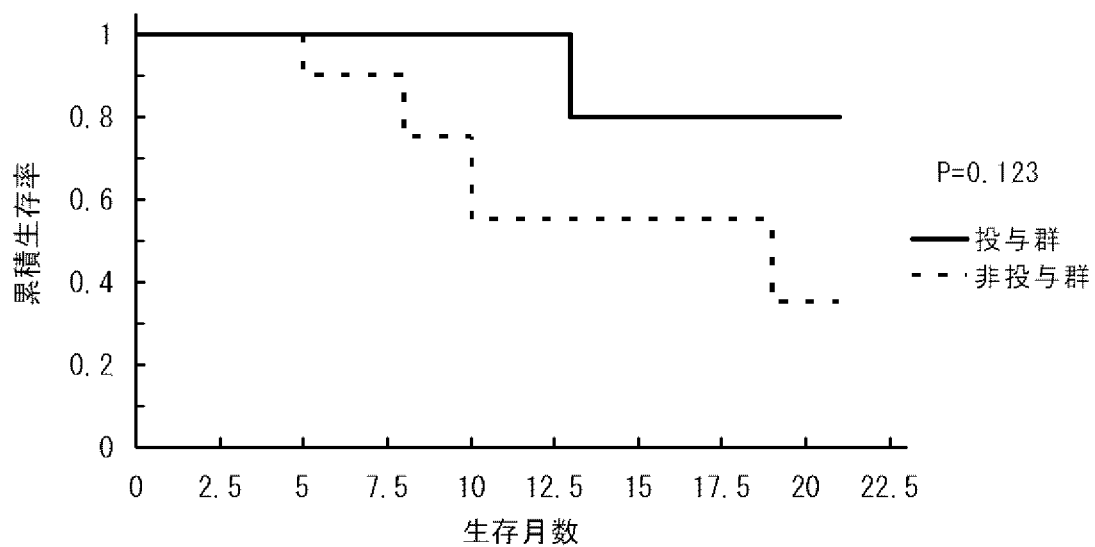
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/737(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61K36/02(2006.01)i,
A61P35/00(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)

A61K31/737, A61K31/513, A61K36/02, A61P35/00

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-075595 A (Kabushiki Kaisha Kaisanbutsu no Kimuraya), 11 March 2004 (11.03.2004), paragraphs [0017], [0026] to [0043] (Family: none)	1-4, 9-15
Y	JP 2001-031575 A (FUJIBIO Co., Ltd.), 06 February 2001 (06.02.2001), paragraphs [0004], [0017]; fig. 3, 4 (Family: none)	1, 3, 4, 9, 11-15
Y	JP 2004-083558 A (Sankyo Co., Ltd.), 18 March 2004 (18.03.2004), test example 1 (Family: none)	1, 3, 4, 9, 11-15

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
15 March, 2010 (15.03.10)

Date of mailing of the international search report
13 April, 2010 (13.04.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052641

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy, 2006, vol.33, no.7, pages 911 to 914	2, 10, 15
Y	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy, 2006, vol.33, no.7, pages 904 to 906	2, 10, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052641

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.: 5-8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 to 8 include methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
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 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/737 (2006.01) i, A61K31/513 (2006.01) i, A61K36/02 (2006.01) i, A61P35/00 (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. A61K31/737, A61K31/513, A61K36/02, A61P35/00

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 1971-2010年
 日本国実用新案登録公報 1996-2010年
 日本国登録実用新案公報 1994-2010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/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2004-075595 A (株式会社海産物のきむらや) 2004.03.11, 段落 [0017]、[0026] - [0043] (ファミリーなし)	1-4, 9-15
Y	JP 2001-031575 A (富士バイオ株式会社) 2001.02.06, 段落 [0004]、[0017]、図3、4 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 9, 11-15

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 15.03.2010	国際調査報告の発送日 13.04.2010
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) 金子 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 3956

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	JP 2004-083558 A (三共株式会社) 2004.03.18, 試験例 1 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 9, 11-15
Y	癌と化学療法, 2006, 第 33 巻、第 7 号, 第 911-914 頁	2, 10, 15
Y	癌と化学療法, 2006, 第 33 巻、第 7 号, 第 904-906 頁	2, 10, 15

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 5-8 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5-8は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、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。