(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
2018年5月3日(03.05.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/079728 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 35/20 (2006.01)　*A61P 43/00* (2006.01)
A61K 36/06 (2006.01)　*A23L 31/10* (2016.01)
A61K 45/00 (2006.01)　*A23L 33/135* (2016.01)
A61P 35/00 (2006.01)　*C12N 1/20* (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2017/038961

(22) 国際出願日：　2017年10月27日(27.10.2017)

(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 2016-210972　2016年10月27日(27.10.2016) JP

(71) 出願人: 国立大学法人広島大学(**HIROSHIMA UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒7398511 広島県東広島市鏡山１丁目３番２号 Hiroshima (JP). 日本ケフィア株式会社(**NIHON KEFIR CO.,LTD.**) [JP/JP]; 〒2510054 神奈川県藤沢市朝日町１３－１６ Kanagawa (JP).

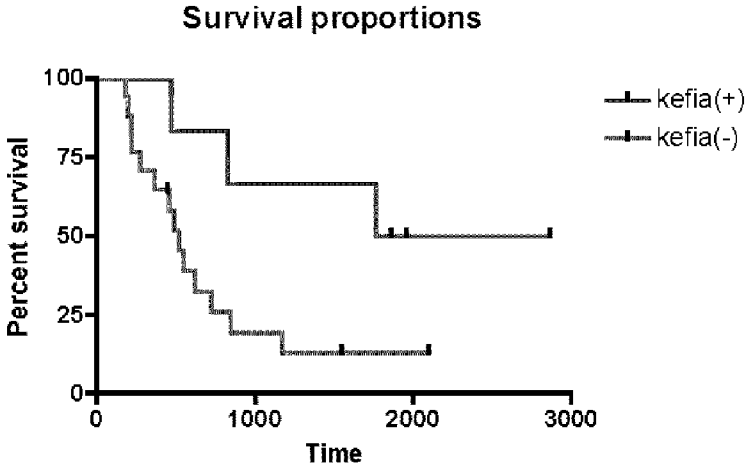
(72) 発明者: 岡本　哲治 (**OKAMOTO,Tetsuji**); 〒7348553 広島県広島市南区霞一丁目２番３号 国立大学法人広島大学大学院医歯薬保健学研究科内 Hiroshima (JP). 谷 亮治(**TANI,Ryouji**); 〒7348553 広島県広島市南区霞一丁目２番３号国立大学法人広島大学大学院医歯薬保健学研究科内 Hiroshima (JP). 徳丸 浩一郎(**TOKUMARU,Koichiro**); 〒2510054 神奈川県藤沢市朝日町１３丁目１６番 日本ケフィア株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: アクシス国際特許業務法人，外(**AXIS PATENT INTERNATIONAL** et al.); 〒1050004 東京都港区新橋二丁目６番２号 新橋アイマークビル 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

(54) **Title:** CANCER-TREATMENT SURVIVAL RATE IMPROVING-AGENT

(54) 発明の名称： 癌治療生存率向上剤



(57) **Abstract:** Provided is a means that uses a cancer-treatment survival rate improving-agent, formed by including kefir as an effective ingredient, for improving cancer-treatment survival rates, in particular, chemotherapy and radiation-therapy survival rates. The clinical effectiveness of the means is confirmed.

(57) 要約：ケフィアを有効成分として含有してなる、癌治療生存率向上剤によって、臨床的な効果が確認された、癌治療による生存率、特に化学療法及び放射線療法による生存率を、向上させる手段を提供する。

WO 2018/079728 A1

［続葉有］

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, ST, 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:

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 癌治療生存率向上剤

技術分野

[0001] 本発明は、癌治療生存率向上剤に関する。

背景技術

[0002] 癌治療の重要な手段として、化学療法や放射線療法がある。これらは、しばしば大きな副作用を生じるが、癌細胞を除去するための強力な手段であるので、その副作用があったとしても、それを比較考量したうえで、なお使用され続けている。

[0003] 癌治療の成果を評価する重要な指標として、その後の生存率があげられる。癌治療は、それによって患者が長期生存することに重要な価値があるので、治療直後の腫瘍組織の縮小消滅や癌細胞の除去などについての直接的な観察や検査数値の結果とは別に、生存率を指標としてさらに優れた癌治療手段は、本来的に、常に求められている。

[0004] ケフィアは、ロシアのコーカサス地方原産の発酵乳であり、コーカサス地方に由来するケフィアグレイン（ケフィア粒、ケフィア菌）を種菌（スターター）として牛乳等の獣乳を発酵させて製造される。ケフィアグレインは、それ自体があたかも一つの生体として振る舞うものであるが、学術的には各種微生物が天然の共生体となったものであり、Lactobacillus kefiri、並びにLeuconostoc属、Lactococcus属 及び Acetobacter属の各種微生物の１種以上、さらに、乳糖発酵性酵母（例えばKluyveromyces marxianus）及び非乳糖発酵性酵母（例えばSaccharomyces unisporus、Saccharomyces cerevisiae、Saccharomyces exiguus）を含んでいる。ケフィアは、発酵乳として美味である点に加えて、各種の健康維持増進機能が指摘されており、健康によい食品として普及しつつある。

[0005] このケフィアの優れた特性を生かすために、ケフィアに種々の食品成分を添加して、さらに健康維持増進機能に優れた食品を創り出す試みが行われて

きた。例えば、特許文献１（ＷＯ２００２／０７６２４０）は、ケフィアにナットウキナーゼを添加した食品を開示している。また、このケフィアには、肝機能障害の予防・改善の効果が報告されている（特許文献２：特許第５８２３６９５号）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２００２／０７６２４０号

特許文献2：特許第５８２３６９５号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] このような状況のもとで、臨床的な効果が確認された、癌治療による生存率、特に化学療法及び放射線療法による生存率を、向上させる手段が求められていた。

[0008] したがって、本発明の目的は、臨床的な効果が確認された、癌治療による生存率、特に化学療法及び放射線療法による生存率を、向上させる手段を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、癌治療の臨床に携わり、その治療成績について長年の間、鋭意研究してきたところ、ケフィアの投与と生存率向上の効果との間に、統計的に有意な関係があることを見いだして、本発明に到達した。

[0010] したがって、本発明は次の（１）以下を含む。

（１）

ケフィアを有効成分として含有してなる、癌治療生存率向上剤。

（２）

癌治療が、化学療法及び／又は放射線療法である、（１）に記載の生存率向上剤。

（３）

癌が口腔癌である、（１）～（２）の何れかに記載の生存率向上剤。

（４）

化学療法が、超選択的動注化学療法である、（１）～（３）の何れかに記載の生存率向上剤。

（５）

癌治療生存率が、癌治療の２年後、３年後、４年後又は５年後の生存率である、（１）～（４）の何れかに記載の生存率向上剤。

（６）

ケフィアを有効成分として含有してなる、癌治療生存率向上用医薬組成物。

（７）

ケフィアを有効成分として含有してなる、癌治療生存率向上用食品組成物。

[0011] さらに本発明は次の（１１）以下を含む。

（１１）

癌治療の治療期間中に、ケフィアを患者へ投与する工程、

を含む、癌治療生存率を向上させる方法。

（１２）

癌治療生存率向上用医薬組成物又は癌治療生存率向上用食品組成物の製造のための、ケフィアの使用。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、癌治療による生存率、特に化学療法及び／又は放射線療法による生存率を、向上させることができる。生存率の向上は、いわば癌治療の最大の目的のひとつであるから、癌治療を妨げることなく、極めて簡易に投与して、生存率を向上できる本発明は、大きな意義を有する。

[0013] 本発明に係るケフィアは、歴史的な年月の間、ヒトの飲食に供されていたものであるために、それ自体に副作用や安全性の懸念はなく、長期間にわたる継続的な投与も、安心して行うことができる。癌治療の化学療法及び／又

は放射線療法は、数週間から数ヶ月の長期にわたるものとなる場合が多いために、長期間にわたる継続的な投与が安心して行えることは、本発明の大きな利点である。

[0014] また、本発明に係るケフィアは、歴史的な年月の間、ヒトの飲食に供されていたものであるために、嗜好性に優れ、内服も容易である。癌治療の化学療法及び／又は放射線療法を受けた場合には、その副作用として吐き気等が現れることも多いために、優れた嗜好性と内服の容易さは、本発明の大きな利点である。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]図１は癌治療後の生存率を示す図である。

発明を実施するための形態

[0016] 具体的な実施の形態をあげて、以下に本発明を詳細に説明する。本発明は、以下にあげる具体的な実施の形態に限定されるものではない。

[0017] ［癌治療生存率向上剤］

本発明の癌治療生存率向上剤は、ケフィアを有効成分として含有してなる。

[0018] 本発明において使用されるケフィアは、公知の製造方法に基づいて製造することができる。ケフィアは、獣乳すなわち牛、馬、羊、山羊などの乳を発酵させて製造することができるが、好ましくは牛乳へのケフィア・グレインの添加、発酵によって製造することができる。さらに、本発明において使用されるケフィアとして、豆乳その他の植物由来原料を出発材料として、これにケフィア・グレインを添加して発酵させて製造された豆乳ケフィア及び植物性ケフィアを使用することもできる。これらの製造方法としては、例えば特開昭６２－８３８４２号公報、特開２００６－７５１７６号公報などを参照することができる。本発明において使用されるケフィアとしては、液体及び流動状のケフィア、さらにこれらの凍結乾燥品等の固体が含まれ、これらは粉末、顆粒、これらを内包するカプセル等の形態とすることもでき、公知の方法によって製剤して得られるものも含まれる。

[0019] 好適に使用可能なケフィアとしては、市販品として、例えば、ＮＫＧケフィアーＤ（日本ケフィア株式会社製）、ＮＫＧケフィアーＰ（日本ケフィア株式会社製）、ＮＫＧ豆乳ケフィアーＳＤ（日本ケフィア株式会社製）を挙げることができる。

[0020] 本発明の癌治療生存率向上剤は、ケフィアを有効成分として含有してなるものである。本発明の癌治療生存率向上剤は、種々の形態のケフィアそれ自体であってもよく、ケフィア以外の成分を含有したものとすることもできる。本発明の癌治療生存率向上剤は、ケフィアを有効成分として含有してなる組成物とすることができて、例えば癌治療生存率向上用医薬組成物及び癌治療生存率向上用食品組成物とすることができる。

[0021] 本発明の癌治療生存率向上剤は、投与方法に適した種々の形態とすることができる。本発明の癌治療生存率向上剤は、例えば、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、トローチ剤、噴霧剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤等の形態とすることができる。経口投与をする場合には、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、顆粒剤、散剤等に加工して経口摂取することができる。本発明の癌治療生存率向上剤の投与は、例えば、経口投与、非経口投与が挙げられ、好ましくは経口投与又は経腸投与であり、特に好ましくは経口投与である。本発明の癌治療生存率向上剤は、飲食品や飼料等に配合して投与することもできる。

[0022] 本発明の癌治療生存率向上剤は、飲食品の形態とすることができる。すなわち、本発明は、癌治療生存率向上のための機能性食品にもある。機能性食品とした場合に好適な形状として、タブレット状のサプリメントを例示することができる。これによって有効成分の摂取量を正確に把握することができる。さらに、本発明の癌治療生存率向上剤は、食品添加剤の形態とすることができる。

[0023] 本発明の癌治療生存率向上剤は、例えば、ケフィアを薬学的に許容され得る賦形剤等の任意の添加剤を用いて製剤化することにより製造できる。製剤化する場合、製剤中のケフィアの含有量は、通常０．０１～５０質量％、好

ましくは０．１～２５．０質量％である。製剤化にあたっては、薬学的に許容されうる公知の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、注射剤用溶剤等の添加剤を使用できる。製剤化にあたっては、公知の製造方法を使用することができる。また、本発明の癌治療生存率向上剤には、必要に応じ、薬品及び食品の分野において慣用されている補助成分、例えば乳糖、ショ糖、液糖、蜂蜜、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、各種ビタミン類、クエン酸、リンゴ酸、アミノ酸、香料、無機塩等を添加することができる。

[0024] ［投与量］

本発明に係る有効成分であるケフィアの投与量及び投与回数は、投与方法、治療期間、年齢、体重等により異なるが、投与量は、成人１日当たり通常１ｍｇ～５０ｇの範囲から適宜選択でき、投与回数は、１日１回から数回の範囲から適宜選択できる。ケフィアは、伝統的な食品として歴史的な年月の間、飲食に供されていたものであるために、副作用の心配がなく、安全性が高いために、投与量がさらに多くても何ら問題はない。

[0025] ［投与時期］

本発明の癌治療生存率向上剤の投与は、通常は化学療法又は放射線療法の開始の１日以上前、好ましくは２日以上前、さらに好ましくは３日以上前、さらに好ましくは１週間以上前から行われる。ケフィアは、伝統的な食品として歴史的な年月の間、飲食に供されていたものであるために、化学療法又は放射線療法の開始のどれほど前から投与されていても何ら問題はない。好ましい実施の態様において、化学療法又は放射線療法が行われている期間の間、投与される。また、ケフィアは、化学療法又は放射線療法による治療期間の終了の後に、投与されて続けていても何ら問題はない。

[0026] ［癌治療生存率向上］

本発明における癌治療生存率向上とは、癌治療、特に化学療法及び／又は放射線療法を受けていた癌患者が、癌の診断日を開始日として所定日数後又は所定年数後に生存している率が向上していることをいう。このような所定

の年数として、例えば、２年後、３年後、４年後、５年後、さらに６年後、７年後、８年後、１０年後をあげることができる。

[0027] 本発明に係る有効成分であるケフィアが、どのようなメカニズムによって癌治療生存率向上をもたらすかは不明であるが、ケフィアは、経口投与すなわち全身投与によってこのような効果を示しているので、例えば癌治療生存率向上の効果においても、その効果は口腔癌に限られず、全身の如何なる部位での癌についても、同様の癌治療生存率向上の効果を示すものと考えられる。

[0028] 本発明に係る有効成分であるケフィアによる癌治療生存率向上の効果は、特に口腔癌治療における化学療法及び／又は放射線療法の行われている癌患者の生存率について、臨床試験によって統計的に有意であることが確認されたものであるが、その他の癌の治療による生存率の向上にも有効なものと考えられる。化学療法には、抗ガン剤を投与するあらゆる種類の化学療法が含まれ、その投与方法もあらゆる種類の投与方法が含まれる。化学療法として、例えば、全身化学療法、あるいは超選択的動注化学療法があげられる。放射線療法には、あらゆる放射線療法が含まれる。

実施例

[0029] 以下に実施例をあげて、本発明を詳細に説明する。本発明は、以下に例示する実施例に限定されるものではない。

[0030] ［臨床試験］

癌治療を受けた癌患者の生存率に対するケフィアの効果が、次のような癌患者に対する臨床試験（追跡調査）によって確認された。

[0031] ［対象］

［A群（患者A～F）6名］

1. 患者A　女性、７０歳代　下顎歯肉の扁平上皮癌、　術後外照射（55Gy）

2. 患者B　男性　５０歳代　舌部の扁平上皮癌、　術後外照射（50Gy）

3. 患者C 女性 ８０歳代 下顎歯肉の扁平上皮癌、 根治的外照射（66Gy）、化学療法(UFT 300mg/day)

4. 患者D 男性 ５０歳代 下顎歯肉の扁平上皮癌、 術前外照射（40Gy）、化学療法(CDDP 120mg、5-FU 2250mg)

5. 患者E 女性 ７０歳代 下顎歯肉の扁平上皮癌、根治的外照射（30Gy）、組織内照射（60Gy）、化学療法(TS-1 100mg/day)

6. 患者F 女性 ７０歳代 頬粘膜の扁平上皮癌、根治的外照射（70Gy）

[0032] [B群（患者G～W）17名]

1. 患者G 男性 ６０歳代 口腔底の扁平上皮癌、術後外照射（50Gy）

2. 患者H 男性 ５０歳代 口腔底の扁平上皮癌、術前外照射（40Gy）

3. 患者I 男性 ７０歳代 下顎歯肉の扁平上皮癌、根治的外照射（66Gy）、化学療法(TS-1 80mg/day)

4. 患者J 男性 ６０歳代 舌部の扁平上皮癌、根治的外照射（30Gy）、組織内照射（60Gy）、化学療法(TS-1 80mg/day)

5. 患者K 男性 ３０歳代 舌部の扁平上皮癌、根治的外照射（30Gy）、組織内照射（60Gy）、化学療法(CDDP 150 mg)

6. 患者L 男性 ６０歳代 口腔底の扁平上皮癌、根治的外照射（30Gy）、組織内照射（60Gy）、化学療法(CDDP 130mg＋5-FU 4000mg)

7. 患者M 男性、６０歳代 舌部の扁平上皮癌、根治的外照射（70Gy）

8. 患者N 女性 ７０歳代 下顎歯肉の扁平上皮癌、術後外照射（60Gy）、化学療法(CDDP 100 mg＋5-FU 3000 mg)

9. 患者O 女性 ７０歳代 頬粘膜の扁平上皮癌、根治的外照射（66Gy）、化学療法(UFT 300 mg/day)

10. 患者P 男性 ９０歳代 下顎歯肉の扁平上皮癌、根治的外照射（70Gy）、化学療法(UFT 300 mg/day)

11. 患者Q 男性 ８０歳代 舌部の扁平上皮癌、根治的外照射（66Gy）

12. 患者R 男性 ５０歳代 口腔底の扁平上皮癌、術前外照射（40Gy）

13. 患者S 男性、５０歳代 舌部の扁平上皮癌、術後外照射（60Gy）、

化学療法(CDDP　100 mg＋5-FU　3000 mg)

14.　患者T　男性　７０歳代　下顎歯肉の扁平上皮癌、術前外照射（40Gy）

15.　患者U　男性　６０歳代　下顎歯肉の扁平上皮癌、根治的外照射（60Gy）、化学療法(CDDP　80mg＋5-FU　3000mg)

16.　患者V　男性　８０歳代　頬粘膜の扁平上皮癌、根治的外照射（70Gy）

17.　患者W　男性　７０歳代　下顎歯肉の扁平上皮癌、根治的外照射（70Gy）

[0033] ［患者背景］

患者背景を次の表１にまとめて示す。化学療法はいずれも全身化学療法である。Ａ群はケフィア投与群、Ｂ群はケフィア非投与群である。

[0034] [表1]

	年齢	男性	女性	総計
A群（放射線療法＋化学療法＋ケフィア投与）	58-88才 (平均71.8才)	2	4	6
B群（放射線療法＋化学療法＋ケフィア非投与）	37-92才 (平均68.4才)	15	2	17

[0035] ［口腔癌のStage分類］

口腔癌のStage分類を次の表２にまとめて示す。このステージ分類は、以下の表３の通りであり、国際対がん連合（ＵＩＣＣ，２０１０年　７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ）による悪性腫瘍のStage分類に基づいたものである。

[0036] [表2]

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ A	Ⅳ B	総計
A群（放射線療法＋化学療法＋ケフィア投与）	0	3	0	2	1	6
B群（放射線療法＋化学療法＋ケフィア非投与）	0	6	3	8	0	17

[0037]

[表3]

病期分類	T：原発腫瘍	N：所属リンパ節	M：遠隔転移
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2 T3	N1 N0, N1	M0 M0
IVA	T1, T2, T3 T4a	N2 N0, N1, N2	M0 M0
IVB	T4b Tに関係なく	Nに関係なく N3	M0 M0
IVC	T, Nに関係なく		M1

[0038] 表３の病期分類において、それぞれ以下の通りである。

［T－原発腫瘍］

TX ：原発腫瘍の評価が不可能

T0 ：原発腫瘍を認めない

Tis ：上皮内癌

T1 ：最大径が2 cm 以下の腫瘍

T2 ：最大径が2 cm をこえるが4 cm 以下の腫瘍

T3 ：最大径が4 cm をこえる腫瘍

T4a：口唇：骨髄質、下歯槽神経、口腔底、皮膚（顎または外鼻）に浸潤する腫瘍

T4a：口腔：骨髄質、舌深層の筋肉／外舌筋（オトガイ舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋）、上顎洞、顔面の皮膚に浸潤する腫瘍

T4b：口唇および口腔：咀嚼筋間隙、翼状突起、または頭蓋底に浸潤する腫瘍，または内頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

（注：歯肉を原発巣とし、骨および歯槽のみに表在性びらんが認められる症例T4としない。）

[0039] ［Ｎ－所属リンパ節］

NX ：所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 ：所属リンパ節転移なし

N1 ：同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cm以下

N2 ：同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cmを超えるが 6 cm以下、または同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6 cm以下、または両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が 6 cm以下

N2a ：同側の単発性リンパ節転移で最大径が 3 cmを超えるが 6 cm以下

N2b ：同側の多発性リンパ節転移で最大径が 6 cm以下

N2c ：両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が 6 cm以下

N3 ：最大径が 6 cmを超えるリンパ節転移

（注：正中リンパ節は同側リンパ節である。）

[0040] ［Ｍ－遠隔転移］

MX ：遠隔転移の評価が不可能

M0 ：遠隔転移なし

M1 ：遠隔転移あり

[0041] ［ケフィアの投与］

ケフィアの投与は、放射線療法及び／又は化学療法による治療期間中に、ケフィア乾燥粉末の顆粒状製剤を、１回２包ずつ毎食後１回（１日あたり６包）内服することによって行った。１包中には顆粒状製剤４ｇが含まれ、乾燥ケフィア相当量２５ｍｇ／１包であった。

[0042] ［解析の手法］

広島大学病院顎・口腔外科において放射線治療及び化学療法による治療を施行した口腔癌患者（２００６年から２０１０年）のうち、治療期間中にケフィアを内服することに同意された6名の患者群（ケフィア投与群）と、同時期に同様な治療を施行した１７名の患者群（対照群）の２群間での予後(生存率)について、カプランマイヤー法を用いて検討した。統計処理ソフトはGraphPad Prism Ver 4.0 for Macintoshを使用した。

[0043] ［転帰］

転帰を次の表４にまとめて示す。原病死は、癌治療の対象となった癌によると考えられる病死を意味し、他病死はそれ以外による病死を意味する。

[0044] [表4]

	生存	原病死	他病死	総計
A群（放射線療法＋化学療法＋ケフィア投与）	3	3	0	6
B群（放射線療法＋化学療法＋ケフィア非投与）	2	14	1	17

[0045] ［生存日数］

A群（患者A～F 放射線療法＋化学療法＋ケフィア投与）6名の生存日数を次の表５にまとめて示す。B群（患者G～W 放射線療法＋化学療法＋ケフィア非投与）17名の生存日数を次の表６にまとめて示す。表中、調査時点で生存の場合に、生存日数へ「＋α」の表記を付した。

[0046] [表5]

	転帰	生存日数
患者A	原病死	1764
患者B	原病死	469
患者C	原病死	831
患者D	生存	2862＋α
患者E	生存	1961＋α
患者F	生存	1863＋α

[0047]

[表6]

	転帰	生存日数
患者G	原病死	215
患者H	原病死	224
患者I	原病死	546
患者J	生存	1547＋α
患者K	原病死	1173
患者L	生存	2101＋α
患者M	原病死	619
患者N	原病死	490
患者O	原病死	275
患者P	原病死	201
患者Q	原病死	368
患者R	他病死	448
患者S	原病死	725
患者T	原病死	515
患者U	原病死	180
患者V	原病死	846
患者W	原病死	457

[0048] ［カプランマイヤー生存曲線］

ログランク検定によりＡ群及びＢ群の2群間の生存率は、P値0.0369（5%以下の危険率）で有意差を認めた。この結果を図１に示す。

[0049] 図１において、横軸は時間（日数）、縦軸は生存率（%）である。図１の２つの生存曲線（Survival Curve）のうち、上側に位置する生存曲線は、ケフィア投与群（Kefia(+)）（Ａ群）であり、下側に位置する生存曲線は、ケフィア非投与群（Kefia(-)）（Ｂ群）である。この検定における条件を次の表７にまとめて示す。

[0050]

[表7]

Comparison of Survival Curves

Logrank Test		
Chi square		4.357
df		1
P value		0.0369
P value summary	*	
Are the survival curves sig different?	Yes	
Median survival		
Data 1:kefia(+)		2313
Data 1:kefia(-)		515
Ratio		4.491
95% CI of ratio	4.204 to 4.779	
Hazard Ratio		
Ratio		0.3
95% CI of ratio	0.1263 to 0.9370	

[0051] これらの結果から、ケフィア投与群（Ａ群）は、非投与群（Ｂ群）と対比して、生存率が有意に高いこと（Ｐ値０．０３６９）が明らかになった。

[0052] ［所定年数後の生存率］

図１で示されている上記Ａ群及びＢ群の１～５年後の生存率及び生存数を、あらためて次の表８にまとめて示す。

[表8]

	A群生存数（率）	B群生存数（率）
１年後	６（１００％）	１２（７０．６％）
２年後	５（８３．３％）	４（２３．５％）
３年後	４（６６．７％）	３（１７．６％）
４年後	４（６６．７％）	２（１１．８％）
５年後	３（５０．０％）	－

[0053] ［結果のまとめ］

１． ケフィア投与群（Ａ群）においては、対照群（ケフィア非投与群）

（Ｂ群）と比較して、癌治療生存率が、１年後、２年後、３年後、４年後において、有意に向上していたことがわかった。また、ケフィア投与群（Ａ群）においては、対照群（ケフィア非投与群）（Ｂ群）と比較して、癌治療生存率が、５年後において、大きく向上していたこと、さらに６年後及び７年後においても向上していたことがわかった。

２．　ケフィアを投与した患者群でケフィアが原因と考えられるアレルギーや副作用は全くみられなかった。また、内服指示のコンプライアンスは良好であった。

[0054] このように、ケフィアの経口投与は、癌治療生存率を向上する効果を有していた。さらに、いかなる副作用も見られず、安全性が高いものであると同時に、全ての患者において服用の中断は見られず、内服が容易なものであった。

産業上の利用可能性

[0055] 本発明に係る癌治療生存率向上剤は、癌治療による生存率、特に化学療法及び放射線療法による生存率を、向上させることができる。本発明は、臨床的に確認された統計的に有意な効果を有する癌治療生存率向上剤を、初めて提供する。本発明は、産業上有用な発明である。

請求の範囲

[請求項1] ケフィアを有効成分として含有してなる、癌治療生存率向上剤。

[請求項2] 癌治療が、化学療法及び／又は放射線療法である、請求項１に記載の生存率向上剤。

[請求項3] 癌が口腔癌である、請求項１～２の何れかに記載の生存率向上剤。

[請求項4] 化学療法が、超選択的動注化学療法である、請求項１～３の何れかに記載の生存率向上剤。

[請求項5] 癌治療生存率が、癌治療の２年後、３年後、４年後、又は５年後の生存率である、請求項１～４の何れかに記載の生存率向上剤。

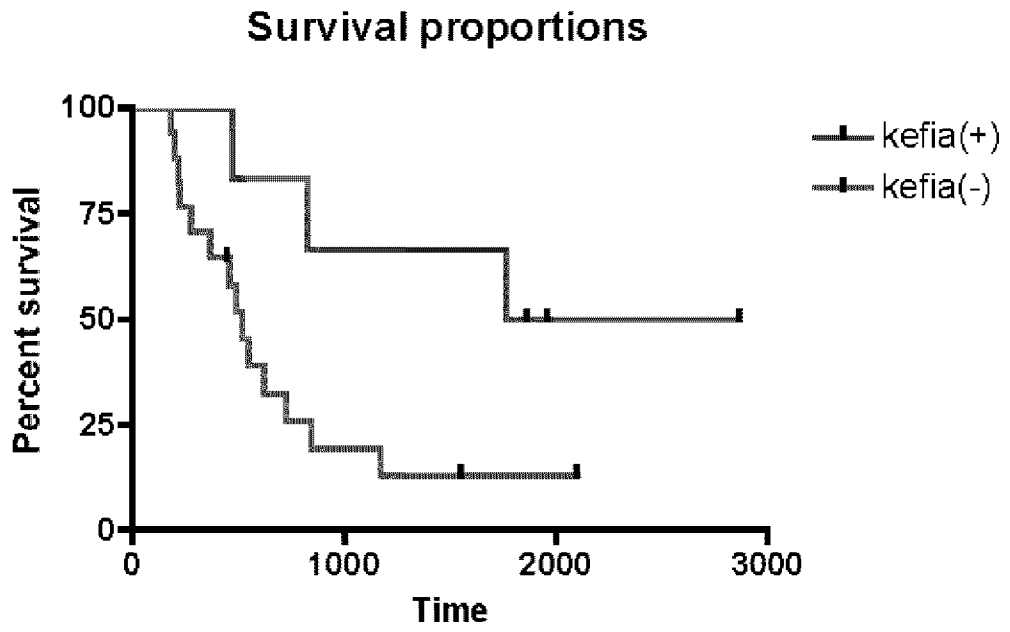
[請求項6] ケフィアを有効成分として含有してなる、癌治療生存率向上用医薬組成物。

[請求項7] ケフィアを有効成分として含有してなる、癌治療生存率向上用食品組成物。

[請求項8] 癌治療の治療期間中に、ケフィアを患者へ投与する工程、
を含む、癌治療生存率を向上させる方法。

[請求項9] 癌治療生存率向上用医薬組成物又は癌治療生存率向上用食品組成物の製造のための、ケフィアの使用。

[図1]


Survival proportions
Percent survival
100
75
50
25
0
0
1000
2000
3000
Time
kefia(+)
kefia(-)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/038961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61K35/20(2006.01)i, A61K36/06(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A23L31/10(2016.01)n, A23L33/135(2016.01)n, C12N1/20(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)
Int.Cl. A61K35/20, A61K36/06, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00, A23L31/10, A23L33/135, C12N1/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2017
Registered utility model specifications of Japan 1996-2017
Published registered utility model applications of Japan 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2010/064434 A1 (HIROSHIMA UNIVERSITY) 10 June 2010, in particular, claims 1-6, paragraphs [0017]-[0020], [0027]-[0028], examples (Family: none)	1-9 1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 November 2017 (15.11.2017)	28 November 2017 (28.11.2017)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/038961

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	久保道徳、外４名，コーカサス型発酵乳ケフィアの薬理活性研究（第１報）抗腫瘍活性について その１, 薬学雑誌, 1992, vol. 112, no. 7, pp. 489-95, ISSN 0031-6903, in particular, table I, II, (KUBO, Michinori, et al., Pharmacological Study on Kefir A Fermented Milk Product in Caucasus.1.On Antitumor Activity(1), Journal of the Pharmaceutical Society of Japan)	1-9
Y	古川徳、外２名，マウスへのヨーグルトおよびケフィール投与が腫瘍の増殖に及ぼす影響，日本栄養・食糧学会誌, 1990, vol. 43, no. 6, pp. 450-3, ISSN 0287-3516, in particular, table 3, (FURUKAWA, Noboru, et al., Effects of Orally Administred Yogurt and Kefir on Tumor Growth in Mice, Journal of Japanese Society of Nutrition and Food Science)	1-9
Y	谷久典、大石一二三，複合発酵乳ケフィアの機能，月刊フードケミカル, 2001, vol. 17, no. 3, pp. 51-5, ISSN 0911-2286, in particular, pp. 52-53 “3. 2 Immunopotentiative Action and Antitumor Action”, (A technical journal on food chemistry & chemicals), non-official translation (TANI, Hisanori, OISHI, Hifumi, “Function of Composite Fermented Milk Kefir”)	1-9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０３８９６１

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K35/20(2006.01)i, A61K36/06(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A23L31/10(2016.01)n, A23L33/135(2016.01)n, C12N1/20(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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K35/20, A61K36/06, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00, A23L31/10, A23L33/135, C12N1/20

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　１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１７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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

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
X	WO 2010/064434 A1 (国立大学法人広島大学) 2010.06.10, 特に、請求項１－６、［００１７］－［００２０］、［００２７］－［００２８］、実施例 (ファミリーなし)	1-9
Y		1-9

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１５．１１．２０１７	２８．１１．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｕ　４１４６
伊藤　基章
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

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	久保道徳、外４名, コーカサス型発酵乳ケフィアの薬理活性研究（第１報）抗腫瘍活性について　その１, 薬学雑誌, 1992, Vol.112, No.7, p.489-95, ISSN 0031-6903, 特に、TABLE I, II	1-9
Y	古川徳、外２名, マウスへのヨーグルトおよびケフィール投与が腫瘍の増殖に及ぼす影響, 日本栄養・食糧学会誌, 1990, Vol.43, No.6, p.450-3, ISSN 0287-3516, 特に、Table 3	1-9
Y	谷久典、大石一二三, 複合発酵乳ケフィアの機能, 月刊フードケミカル, 2001, Vol.17, No.3, p.51-5, ISSN 0911-2286, 特に、第52-53頁「3.2 免疫賦活作用と抗腫瘍作用」	1-9