

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 3 月 27 日 (27.03.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/035461 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/001018
- (22) 国際出願日: 2007 年 9 月 20 日 (20.09.2007)
- (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2006-257835 2006 年 9 月 22 日 (22.09.2006) JP
特願2007-009358 2007 年 1 月 18 日 (18.01.2007) JP
- (71) 出願人 (米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; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 岡部 公一 (OKABE, Koichi) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町 1-2 7 大鵬薬品工業株式会社内 Tokyo (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 6 号共同ビル 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: POSTOPERATIVE ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR GASTRIC CANCER

(54) 発明の名称: 胃癌の術後補助化学療法

(57) Abstract: A method of treating gastric cancer that is a postoperative adjuvant chemotherapy for gastric cancer characterized by comprising orally administering to a patient suffering from gastric cancer in stage II, IIIA or IIIB in the classification of the extent of gastric cancer a medicinal composition, which contains Tegafur, Gimeracil and Oteracil potassium at a molar ratio of 1:0.4:1, in a dose of 50 to 150 mg/day in terms of Tegafur according to a dosing schedule consisting of, from within 45 days after the surgical operation, 28 consecutive days of administration followed by a 7- to 14-day drug holiday. This postoperative adjuvant chemotherapy reduces the rate of recurrence of gastric cancer after surgical operation and elevates the survival rate.

(57) 要約: 胃癌の術後補助化学療法であって、胃癌の進行度 (Stage) 分類において II、IIIA 又は IIIB である胃癌患者に対し、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを 1:0.4:1 のモル比で含有する医薬組成物を、テガフル量として 50~150mg/日、手術後 45 日以内より、28 日連続投薬、7~14 日連続休薬の投与スケジュールで経口投与することを特徴とする胃癌の治療方法。胃癌手術後の再発率を低下させ、生存率を向上させる術後補助化学療法である。

WO 2008/035461 A1

明 細 書

胃癌の術後補助化学治療法

技術分野

[0001] 本発明は、胃癌の術後補助化学療法に関する。

背景技術

[0002] 日本で胃癌は罹患率が最も高い癌であり、近年死亡率は低下傾向にあるものの、依然全癌死亡の20%を占めている。胃癌の主たる治療法は手術療法であり、早期癌（Stage I）においては5年生存率も90%以上と手術のみでほぼ完治可能である。しかし、Stage II（ただし、T1を除く）、IIIといった中等度に進行した胃癌では、治癒切除（根治度A、B）が行われた場合でも再発は避けられず、治癒率向上には手術後の再発抑制に関する治療法の開発が重要である。その中で手術時に遺残した微小転移巣を全身療法である化学療法で攻撃する術後補助化学療法は、乳癌や結腸癌でその予後改善効果が確立しているだけに胃癌においても期待されている。

[0003] 胃癌の術後補助化学療法については、手術単独を対照として進行再発癌に有効な多剤併用療法を用いた数々の比較臨床試験が行われているが、その有用性は未だ確立していない。術後補助化学療法に関するメタアナリシスが、1993年にHermansらにより欧米を中心に行われた11試験（2096例）を対象に行われ、オッズ比0.88 [95%CI: 0.72-1.08] で統計学的に有意な差は得られず、標準的な術後補助化学療法はなく、今後も手術療法を対照とする試験実施が必要とされた（非特許文献1）。その後日本からの報告等（2試験：318例）が追加され再解析され、オッズ比0.82 [95%CI: 0.68-0.98] であり、術後補助化学療法は有用であるが標準療法とするには十分なエビデンスとは言えないと結論された（非特許文献2）。その後、Earleらによるアジアの成績を除く13試験（1990例）のメタアナリシスでもオッズ比0.80 [95%CI: 0.66-0.97]（非特許文献3）、2000年のFlorian

i の学会報告でも 20 試験 (3510 例) でオッズ比 0.83 [95%CI : 0.76 - 0.90] と同様の結果であった (非特許文献 4)。欧米においては術後補助化学療法試験の対象とされた手術単独の対照群の 5 年生存率は 20 - 40% と不良であり、進行再発胃癌に有効な多剤併用療法においても術後補助化学療法の有用性は確認されていない。このことは欧米においては系統的リンパ節郭清が普及していないため過大な腫瘍の遺残が術後補助化学療法を無効ならしめた原因と考えられている。その後、ヨーロッパから各種の併用療法が有用であったとする報告がなされているが、試験は小規模であり、対象もリンパ節転移陽性に限定されているため、現状では術前投与や放射線療法を加味した上で、新しい薬剤を含めた術後補助化学療法の臨床試験が、手術単独を対照として検討されている (非特許文献 5 ~ 7)。

[0004] 日本においては中島らが癌研究会附属病院における 6 試験 (10 種類の投与法) に登録された 1,177 例の胃癌症例についてメタアナリシスを行い、主として治癒手術の術後にマイトマイシン C (MMC) 及び 5-FU 系薬剤の全身投与を中心とした治療法が延命に寄与すること (オッズ比 0.63 [95%CI : 0.51 - 0.79]) を報告した (非特許文献 8)。漿膜面浸潤陰性症例を対象とし、MMC + 5-FU + UFT の術後補助化学療法としての有用性を、手術単独を対照として評価する Japan Clinical Oncology Group (JCOG) による JCOG8801 試験の 5 年生存率の成績が 1999 年に公表され、手術単独 82.9% に対して術後補助化学療法 85.8% と術後補助化学療法の有用性は確認できなかった (非特許文献 9)。また、JCOG で引続き実施された JCOG9206 試験においても同様の対象において手術単独に対する MFC (MMC + 5-FU + AraC) + 5-FU (経口) の有用性は検証されなかった (術後補助化学療法 : 91.2%、手術単独 : 86.1% $p=0.13$) との報告がなされている (非特許文献 10)。

[0005] 一方、テガフル (1- (2-テトラヒドロフリル) -5-フルオロウラシル) と、当該テガフルの抗腫瘍効果増強作用を有するウラシルとをモル

比で1 : 4となるように配合した組成物は、ユーエフティ（UFT）の商品名にて癌化学療法剤として用いられている。この組成物の胃癌に対する術後補助化学療法に関しては、この組成物をテガフル量として375mg/m²/日を毎日連続投与した場合には、この組成物単独投与では、有意な延命効果が得られなかったことが報告されている（非特許文献11）。また、MMCに加えて、この組成物をテガフル量として600mg/日、手術後2週間後より2年間毎日連続して投与した場合には、有意な延命効果があったが、白血球減少：22%、GOT上昇：18%、GPT上昇：18%、食欲不振：25%、悪心・嘔吐：22%、下痢7%の有害事象が認められ、投薬についても実投与期間の中央値は目標投与期間の16.9%（123日）に留まっていた。また、この組成物単独投与で、有意な延命効果が得られたという報告もない（非特許文献12）。

[0006] テガフルと、当該テガフルの抗腫瘍効果増強作用を有するギメラシル及び消化管毒性を抑制するオテラシルカリウムをモル比で1 : 0.4 : 1となるように配合した組成物は、ティーエスワン（TS-1）の商品名にて癌化学療法剤として用いられている。TS-1の胃癌に対する術後補助化学療法の実現可能性に関する検討が行われており、その結果は1年間の術後投与で切除不能・再発胃癌の治療に比べ副作用発現は胃切除術の影響により少し高くなったものの、術後補助化学療法として実現可能であると報告されている。しかしながら、その生存率などの延命効果に関する記載はない（非特許文献13）。

非特許文献1：Hermans, J. et al. J. Clin. Oncol. 11（8）：1441-1447, 1993

非特許文献2：Hermans, J. J. Clin. Oncol. 12（4）：879-880, 1994

非特許文献3：Earle, C. C. et al. Eur. J. Cancer 35（7）：1059-1064, 1999

非特許文献4：Floriani, I. et al. Proc. ASCO 1

9 : 2 6 2 a , 2 0 0 0

非特許文献5 : C i r e r a , L . e t a l . J . C l i n . O n c o l .
1 7 (1 2) : 3 8 1 0 - 3 8 1 5 , 1 9 9 9

非特許文献6 : N e r i , B . e t a l . B r i t . J . C a n c e r 8
4 (7) : 8 7 8 - 8 8 0 , 2 0 0 1

非特許文献7 : V a l l e , J . W . B r i t . J . C a n c e r 8 4 (7
) : 8 7 5 - 8 7 7 , 2 0 0 1

非特許文献8 : 中島聰總等 癌と化学療法 2 1 (1 1) : 1 8 0 0 - 1 8 0
5 , 1 9 9 4

非特許文献9 : N a k a j i m a , T . e t a l . L a n c e t 3 5 4 :
2 7 3 - 2 7 7 , 1 9 9 9

非特許文献10 : N a s h i m o t o , A . e t a l . P r o c . A S C O
2 0 : 1 6 4 a , 2 0 0 1

非特許文献11 : T o k u n a g a , T . e t a l . J . S u r g . O n c
o l . 7 5 : 3 1 - 3 6 , 2 0 0 0

非特許文献12 : A r i m a , S . e t a l . E u r . J . S u r g . 1 6
0 : 2 2 7 - 2 3 2 , 1 9 9 4

非特許文献13 : K i n o s h i t a , T . e t a l . G a s t r i c C
a n c e r 7 : 1 0 4 - 1 0 9 , 2 0 0 4

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、胃癌の進行度（S t a g e）分類においてⅡ、ⅢⅠ A又はⅢⅠ Bである胃癌患者に対して、手術後の再発率を低下させ、生存率を向上させる術後補助化学療法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、胃癌術後補助化学療法について、対象患者、投与量、投与スケジュール等について種々検討した結果、胃癌の進行度（S t a g e）分類においてⅡ、ⅢⅠ A又はⅢⅠ Bである胃癌患者に対し、テガフ

ール、ギメラシル及びオテラシルカリウムを1 : 0.4 : 1のモル比で含有する医薬組成物を、テガフル量として50～150mg/日、手術後45日以内より、28日連続投薬、7～14日連続休薬の投与スケジュールで経口投与することにより、長期間無理なく投与可能であり、また副作用の発生率も低く、かつ長期生存率が有意に向上することを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、胃癌の術後補助化学療法であって、胃癌の進行度（Stage）分類においてII、IIIA又はIIBである胃癌患者に対し、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを1 : 0.4 : 1のモル比で含有する医薬組成物を、テガフル量として50～150mg/日、手術後45日以内より、28日連続投薬、7～14日連続休薬の投与スケジュールで経口投与することを特徴とする胃癌の治療方法を提供するものである。

[0010] また、本発明は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを1 : 0.4 : 1のモル比で含有する医薬組成物であって、胃癌の進行度（Stage）分類においてII、IIIA又はIIBである胃癌患者に対し、テガフル量として50～150mg/日、手術後45日以内より、28日連続投薬、7～14日連続休薬の投与スケジュールで経口投与するための胃癌治療用医薬組成物を提供するものである。

[0011] また、本発明は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを1 : 0.4 : 1のモル比で含有する組成物の胃癌治療薬製造のための使用であって、該胃癌治療薬が、胃癌の進行度（Stage）分類においてII、IIIA又はIIBである胃癌患者に対し、テガフル量として50～150mg/日、手術後45日以内より、28日連続投薬、7～14日連続休薬の投与スケジュールで経口投与するための胃癌治療薬であることを特徴とする使用を提供するものである。

発明の効果

[0012] 本発明の治療法によれば、術後の胃癌患者の長期生存率が有意に向上し、

かつ再発率もまた有意に低下する。また、本発明の治療法における投与量及び投与スケジュールによれば、長期間の投与を無理なく行うことができ、かつ副作用の発生率も低下する。

図面の簡単な説明

- [0013] [図1]本発明治療法による全症例の全生存率を示す図である。
- [図2]本発明治療法によるS t a g e I I 患者の全生存率を示す図である。
- [図3]本発明治療法によるS t a g e I I I A 患者の全生存率を示す図である。
- 。
- [図4]本発明治療法によるS t a g e I I I B 患者の全生存率を示す図である。
- 。
- [図5]本発明治療法による無再発生存率を示す図である。
- [図6]本発明治療法による性別及び年代別解析結果を示す図である。
- [図7]本発明治療法によるT N M 分類及び胃壁深達度（T）による解析結果を示す図である。
- [図8]本発明治療法によるリンパ節転移（N）及び組織型による解析結果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

- [0014] 本発明において治療の対象となる胃癌患者は、胃癌の進行度（S t a g e）分類においてI I、I I I A又はI I I Bの患者である。これらの患者は、通常、定型手術、すなわち、胃の2／3以上切除とD 2リンパ節郭清を施行する術式の適用患者である。これらの組織学的所見は、手術において切除された組織を用いて判断することができる。なお、これらの進行度分類は日本胃癌学会による分類、すなわち胃癌取扱い規約、第13版、日本胃癌学会編、金原出版（東京）、1999の記載に基づくものである。
- [0015] 本発明に用いられる化学療法剤は、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを1：0.4：1のモル比で含有する医薬組成物である（特許第2614164号）。この医薬組成物は、商品名ティーエスワン（T S - 1）として、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、膵癌に対する治療薬として用いられている。しかし、当該ティーエスワンはその添付文書にも記載があるように、胃癌患者の術後補助化学療法として、有効性は確立していない。

[0016] 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。

[0017] 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。更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。

[0018] 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。

[0019] 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。

[0020] 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。

[0021] 当該医薬組成物は、テガフル、ギメラシルとオテラシルカリウムとを 1 : 0.4 : 1 のモル比で含有していればよく、これら 3 種の成分を含有する製剤であってもよく、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。

[0022] 当該組成物は経口的に投与され、その投与量はテガフル量として 50 ~ 150 mg / 日であり、特に 80 ~ 120 mg / 日が好ましい。投与量が 50 ~ 150 mg / 日の範囲外の場合には、十分な有効性が得られないか、又は副作用の発生率が高くなる場合がある。なお、この投与量は 1 日あたりの投与量であり、テガフル量として 50 ~ 150 mg を 1 日 2 回に分けて投与するのが好ましく、例えば朝夕食後に投与するのが好ましい。

[0023] 投与開始時期は、手術後 45 日以内である。手術後 45 日を超えると、本発明療法の有効性が十分に得られない。手術後 45 日以内の、患者が経口投与可能になる時期から投与開始するのが好ましい。

[0024] 本発明においては、投与スケジュールが、28 日連続投薬、7 ~ 14 日連続休薬であることが重要である。十分な治療効果を得るためには、毎日連続投与することが望ましいが、長期間に渡り毎日連続投与することは患者にとって負担であるとともに、副作用の発生率も高くなる場合がある。これに対し、28 日連続投薬、7 ~ 14 日連続休薬のスケジュールで、投薬及び休薬を繰り返すことにより、患者への負担が少なく長期間投与が可能となる。28 日より長期間連続投与すると患者への負担が大きくなる。一方、28 日未満の連続投与では十分な治療効果が得られない場合がある。また、7 ~ 14 日連続休薬があることにより、副作用が軽減される。14 日間休薬することが好ましく、安全性に問題が無い場合には休薬を短縮することができるが、その場合でも少なくとも 7 日間休薬する。休薬期間が 7 日未満では副作用の回復が十分でなく、次の連続投与が完遂できない場合がある。このような

患者の負担の軽減と副作用の軽減の両者により長期間の投与が可能となる。

対象患者は、進行度分類がS t a g e I I又はI I I Aである胃癌患者が好ましい。

[0025] 投与期間は、手術から1年が好ましい。手術後1年間投与することにより、良好な治療効果が得られる。

[0026] 本発明による胃癌の術後補助化学療法により、手術後の再発率が顕著に低下し、かつ長期生存率が有意に向上する。

実施例

[0027] 次に実施例を挙げて更に詳細に本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0028] 実施例 1

(1) 試験の目的

治癒手術を受けたS t a g e I I（ただし、T 1を除く）、I I I A又はI I I Bの胃癌患者を対象に、ティーエスワンカプセル（T S - 1）を投与し、その延命効果を手術単独群との比較対照試験により、術後補助化学療法の有用性について検証する。主要評価項目は生存期間とし、副次的評価項目として無再発生存期間とT S - 1投与の安全性も観察する。

[0029] (2) 対象症例

(i) 適格基準

- 1) 組織学的に胃癌であることが確認された症例
- 2) リンパ節郭清程度がD 2（第1群リンパ節及び第2群リンパ節の郭清を行ったもの）以上で、総合的根治度A又はB（胃癌取扱い規約第13版の総合的根治度分類）の手術を受けた症例
- 3) 進行度が総合所見でS t a g e I I（ただし、T 1を除く）、I I I A又はI I I Bの症例（胃癌取扱い規約第13版の進行度分類）
- 4) 肝転移、腹膜転移及び遠隔転移がなく、腹腔細胞診が陰性の症例
- 5) 年齢が登録時に20歳以上80歳以下（満年齢）の症例
- 6) 外科治療以外の前治療（放射線療法、化学療法、ホルモン療法等）が実

施されていない症例

7) 手術後6週以内に経口投与が可能な症例

[0030] 8) 重篤な術後合併症がなく、術後の検査値が以下の基準を満たすこと

a. 白血球数：施設基準値下限以上あるいは $4,000/\text{mm}^3$ 以上（施設基準値下限が $4,000/\text{mm}^3$ を超える場合）

b. 血小板数： $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上

c. 総ビリルビン： 1.5mg/dl 以下

d. AST (GOT)・ALT (GPT)：施設基準値上限の2.5倍以下

e. 血清クレアチニン：施設基準値上限以下

9) 本試験の被験者となることについて本人に同意説明文書を用いて説明し、文書にて同意が得られている症例

[0031] (i i) 除外基準

以下の症例は除外する。

1) 同時性、異時性の重複癌／多発癌を有する症例。ただし、以下の場合は適格とする。

a. 同時性、異時性の重複癌であっても、子宮頸癌の *carcinoma in situ* の場合あるいは大腸癌の *focal cancer in adenoma* の場合

b. 同時性多発癌であっても、主病変の *Stage* 分類が併存する病変により影響を受けない場合

c. 異時性多発癌（胃癌の既往）であっても、既往病変が「胃癌治療ガイドライン（2001年3月版）」に従った適応条件を満たし、内視鏡的粘膜切除が行われていた場合

[0032] 2) TS-1の投与禁忌である症例（添付文書参照）

3) フルシトシン、フェニトイン及びワルファリンカリウムの継続使用が必要な症例

4) Grade 3以上の重篤な薬物アレルギーの既往のある症例

- 5) 重篤な合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎又は肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、心不全、腎不全、肝不全など）を有する症例
- 6) 下痢（水様便）のある症例
- 7) 妊婦・授乳婦・妊娠している可能性のある女性、妊娠の意思のある症例
- 8) 妊娠させる意思のある男性
- 9) HIV陽性の症例
- 10) その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

[0033] (3) 治療法

1) 手術単独群（対照群）

手術単独群に割り付けられた症例は、転移・再発が確認されるまで抗がん治療は行わず、手術後5年間の経過観察を行う。

対照群の総症例は530例であり、そのうち適格例は519例であった。

2) 手術＋TS-1投与群（試験群）

試験群に割り付けられた症例は、TS-1を、手術後45日以内より体表面積に応じた規定の初回投与量（表1）に従い手術から1年後までの投与を行う。初回投与量を1日2回に分け、朝食後・夕食後に服用する。TS-1は1カプセル中にテガフルを20mg含有するカプセルと25mg含有するカプセルの2製剤があるので、体表面積当たりの具体的な投与カプセルは表1のごとくとする。

[0034] 投与スケジュールは原則として28日間連日投与し、その後14日間の休薬期間をもうける。これを1コースとし、手術から1年後まで繰り返す。なお、各コースは28日を超えての連日投与は行わない。休薬期間は7日間以上を厳守する。また、手術後1年間経過した後は新たなコースに入らないこととし、その後は転移・再発が確認されるまで抗がん治療は行わず、手術後5年間の経過観察を行う。

[0035] なお、TS-1投与中は、患者の安全性を確保するため、添付文書に沿って定期的（原則として2週間に1回）に臨床検査を実施する。

試験群の総症例は529例であり、そのうち適格例は515例であった。

[0036] [表1]

体表面積	TS-1の初回投与量	朝食後	夕食後
1.25 m ² 未満	80mg/day	40mg (20mg×2cap)	40mg (20mg×2cap)
1.25m ² 以上1.5m ² 未満	100mg/day	50mg (25mg×2cap)	50mg (25mg×2cap)
1.5m ² 以上	120mg/day	60mg (20mg×3cap)	60mg (20mg×3cap)

[0037] なお、その他、本比較試験方法の詳細については「癌と化学療法」第33巻 Supplement I 110-116、2006に記載されている。

[0038] (4) 結果

1) 生存期間

生存期間は手術から死亡までの期間とする。

全ての登録症例を対象とし、原病死及び他病死をイベントとする。生存不明例は生存が確認できた最終時点をもって打ち切りとする。ただし、事故などの例外的な他因死は死亡の時点で打ち切りとする。

[0039] 3年生存率の結果を表2に示す。また、適格例を対象として、生存している患者の数（全生存率）を分析した結果を図1に、対象患者の進行度分類を Stage II、IIIA及びIIIB毎に分析した結果をそれぞれ図2、3及び4に示す。

[0040]

[表2]

対象	ハザード比 [95%信頼区間]	log-rank test	3年生存率	
全症例	0.66 [0.51-0.85]	P=0.0015	試験群	81% (n=515)
			対照群	70% (n=519)
Stage II	0.59 [0.36-0.99]	P=0.042	試験群	91% (n=232)
			対照群	82% (n=233)
Stage IIIA	0.66 [0.45-0.97]	P=0.032	試験群	77% (n=194)
			対照群	62% (n=203)
Stage IIIB	0.73 [0.45-1.18]	P=0.192	試験群	64% (n=89)
			対照群	57% (n=83)

[0041] 表2より、3年生存率は対照群：70%、試験群：81%であり、log-rank testで危険率 $P=0.0015$ で有意差があった。Stage II及びIIIAの層別における3年生存率はそれぞれ対照群：82%、試験群：91%及び対照群：62%、試験群：77%であり、log-rank testでいずれも有意差があった。従って、対象患者は、進行度分類がStage II又はIIIAである胃癌患者に対して全生存率は有意に高く、本発明治療法が特に有用であることがわかる。

また、有害事象に関しては、NCI-CTC Ver. 2.0（日本語訳 JCOG版）による判定で、試験群ではgrade 3及び4は食欲不振の6%が最高であり、安全性においても極めて良好の結果を示した。

[0042] 2) 無再発生存率

総症例を対象として、再発をすることなく生存している患者の数（無再発生存率）を分析した結果を図5に示す。図5から、本発明治療法による3年無再発生存率は有意（ $p<0.0001$ ）に高く、本発明治療法が有用であることがわかる。

3) 性別及び年代別の分析

適格例を対象とした性別及び年代別の分析結果を図6に示す。

図6より、本発明治療法は男性患者に対して特に有用であることがわかる

。また、年代別には、本発明治療法は、60歳未満の患者に対して特に有用であることがわかる。

[0043] 4) T N M分類に従って分類した分析

前記表2の結果は、適格例を日本胃癌学会によるS t a g e分類に従って分析を行ったものである。一方、胃癌の進行度の分類としては、T N M分類（U I C C 5 t h E d i t i o n, 1997, S t o m a c h (I C D - O C 16)）がある。そこで、適格例をT N M分類に従って分類して、その生存率を評価した。その結果を図7及び図8に示す。

その結果、T N M分類においても、日本胃癌学会によるS t a g e分類においても同様の結果であった。ただし、T N M分類によれば、S t a g e I Iの胃癌患者に対する本発明治療法は特に顕著であった。

[0044] 5) 組織型分類分析

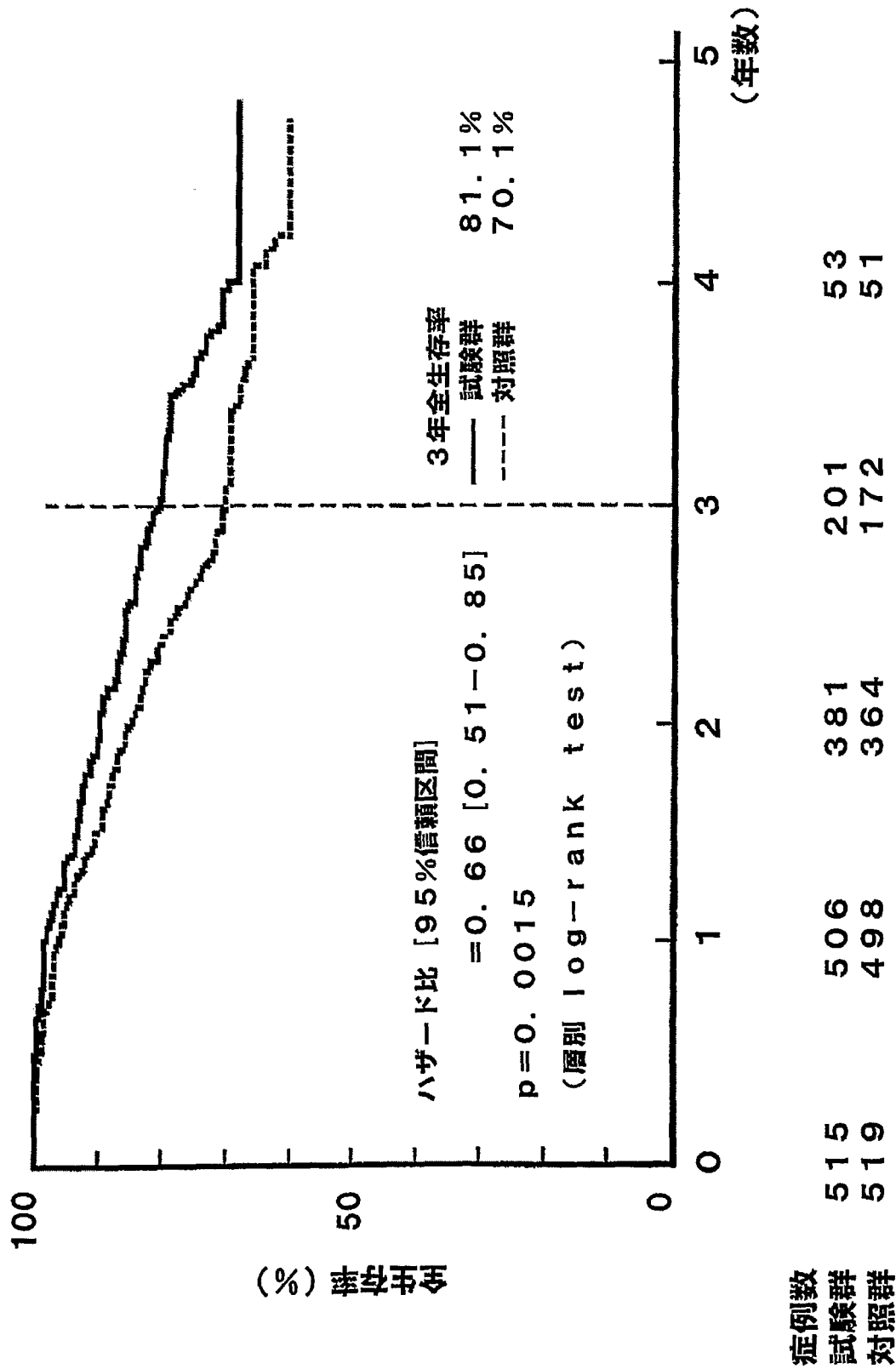
適格例を対象として、手術時の腫瘍の組織学的検査結果から、分化の程度による有用性を評価した。その結果、図8に示すように、未分化型の腫瘍の患者の方が有用であることがわかる。

[0045] 以上、T S - 1を使用した本発明治療法は生存期間及び安全性の面において優れた結果であった。

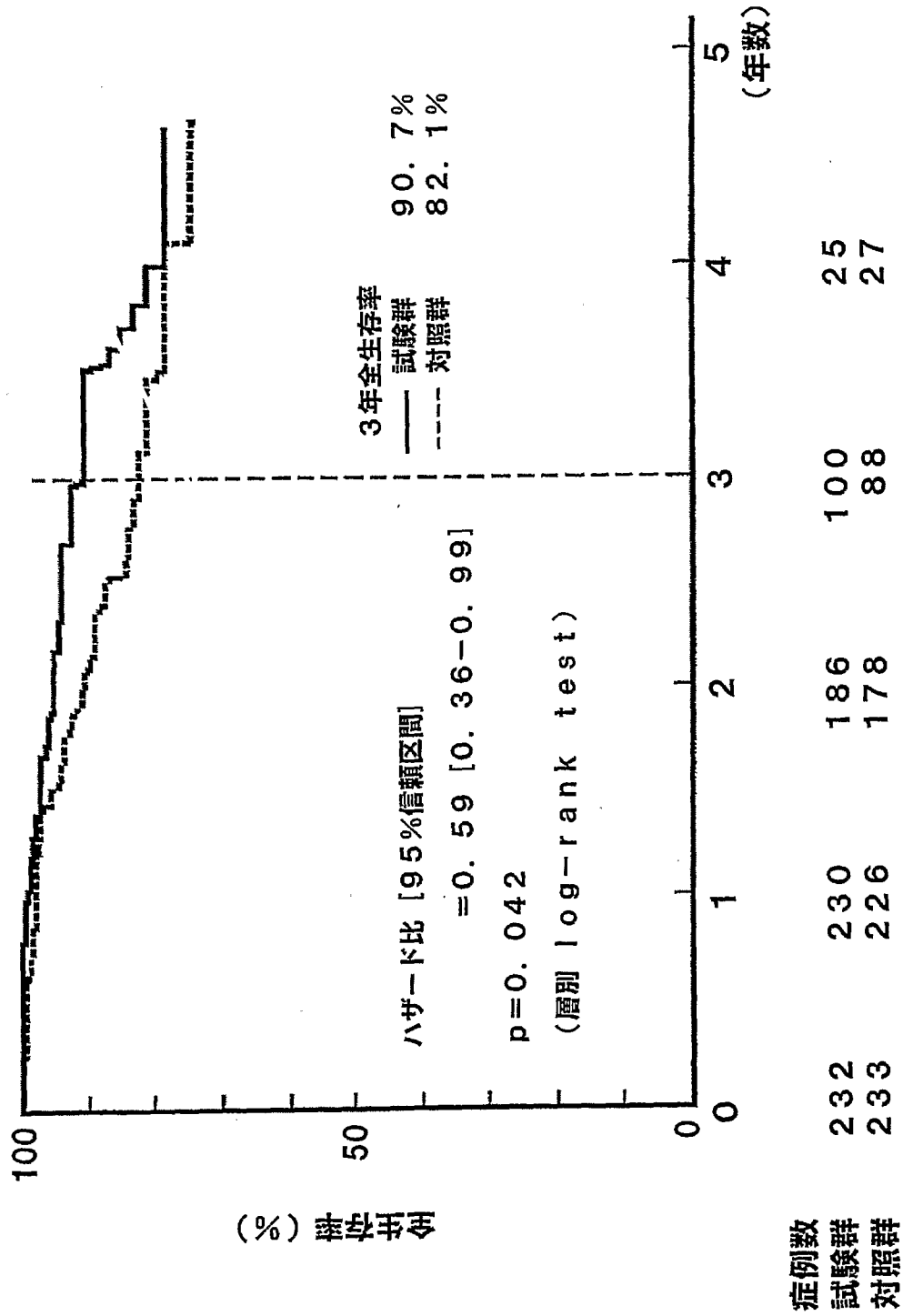
- 。
- [12] 投与量が、テガフル量として80～120mg／日である請求項10又は11記載の胃癌治療用医薬組成物。
- [13] 該医薬組成物の1日投与量を2回に分割して投与する請求項10又は11記載の胃癌治療用組成物。
- [14] 胃癌患者の進行度分類がStage II又はIIIAである請求項10又は11記載の胃癌治療用組成物。
- [15] 胃癌患者の進行度分類がStage IIである請求項10又は11記載の胃癌治療用組成物。
- [16] 胃癌患者の胃壁深達度がT1ではない請求項13記載の胃癌治療用組成物。
- 。
- [17] 胃癌患者の進行度分類がStage IIIBである請求項10又は11記載の胃癌治療用組成物。
- [18] 胃癌患者の進行度分類がStage IIIBである請求項10又は11記載の胃癌治療用組成物。
- [19] テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムを1：0.4：1のモル比で含有する組成物の胃癌治療薬製造のための使用であって、当該胃癌治療薬が、胃癌の進行度（Stage）分類においてII、IIIA又はIIIBである胃癌患者に対し、テガフル量として50～150mg／日、手術後45日以内より、28日連続投薬、7～14日連続休薬の投与スケジュールで経口投与するための胃癌治療薬であることを特徴とする使用。
- [20] 投与期間が、手術後1年間である請求項19記載の使用。
- [21] 投与量が、テガフル量として80～120mg／日である請求項19又は20記載の使用。
- [22] 該医薬組成物の1日投与量を2回に分割して投与する請求項19又は20記載の使用。
- [23] 胃癌患者の進行度分類がStage II又はIIIAである請求項19又は20記載の使用。

- [24] 胃癌患者の進行度分類がS t a g e I Iである請求項 1 9 又は 2 0 記載の使用。
- [25] 胃癌患者の胃壁深達度がT 1 ではない請求項 2 4 記載の使用。
- [26] 胃癌患者の進行度分類がS t a g e I I I Aである請求項 1 9 又は 2 0 記載の使用。
- [27] 胃癌患者の進行度分類がS t a g e I I I Bである請求項 1 9 又は 2 0 記載の使用。

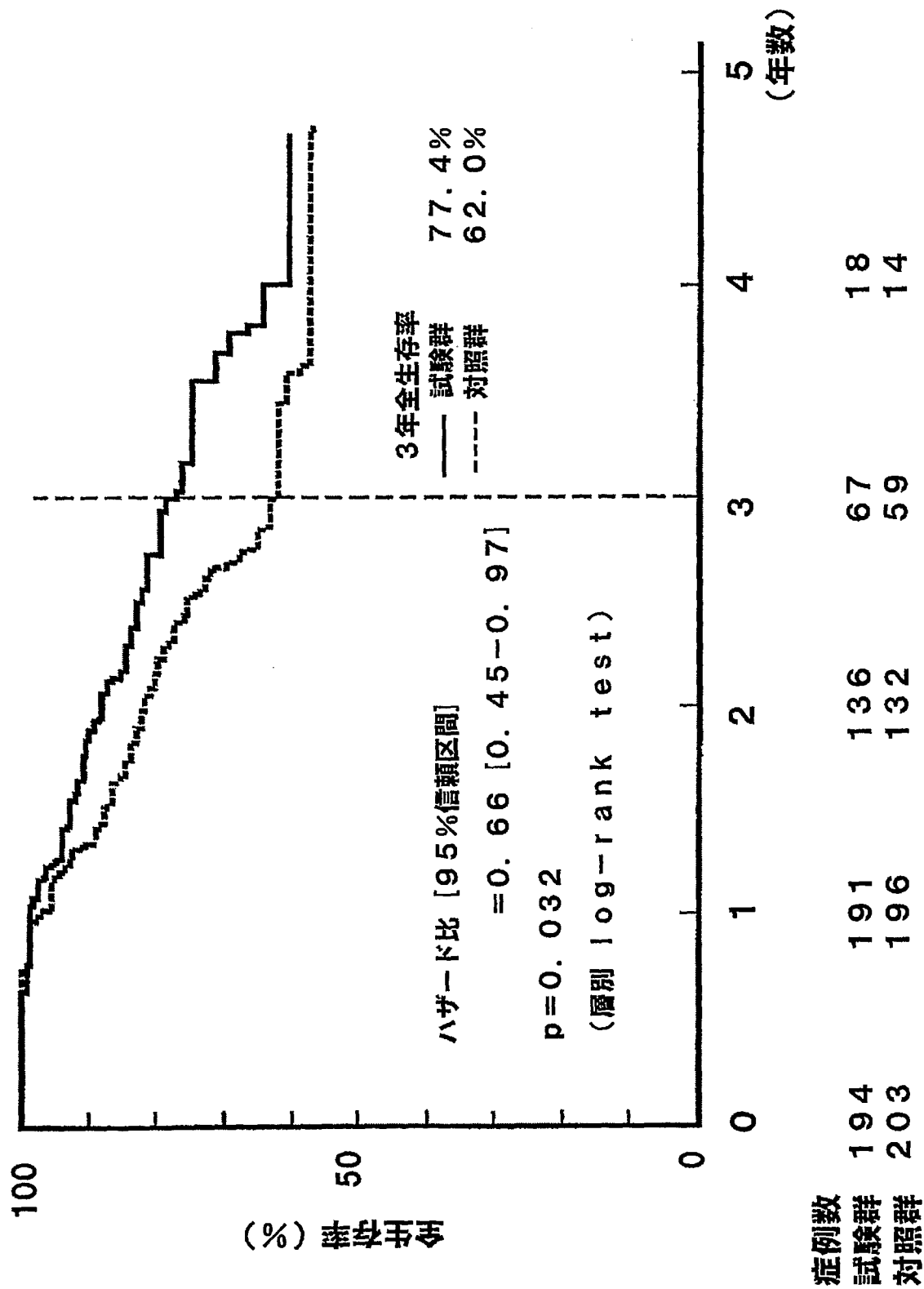
[図1]



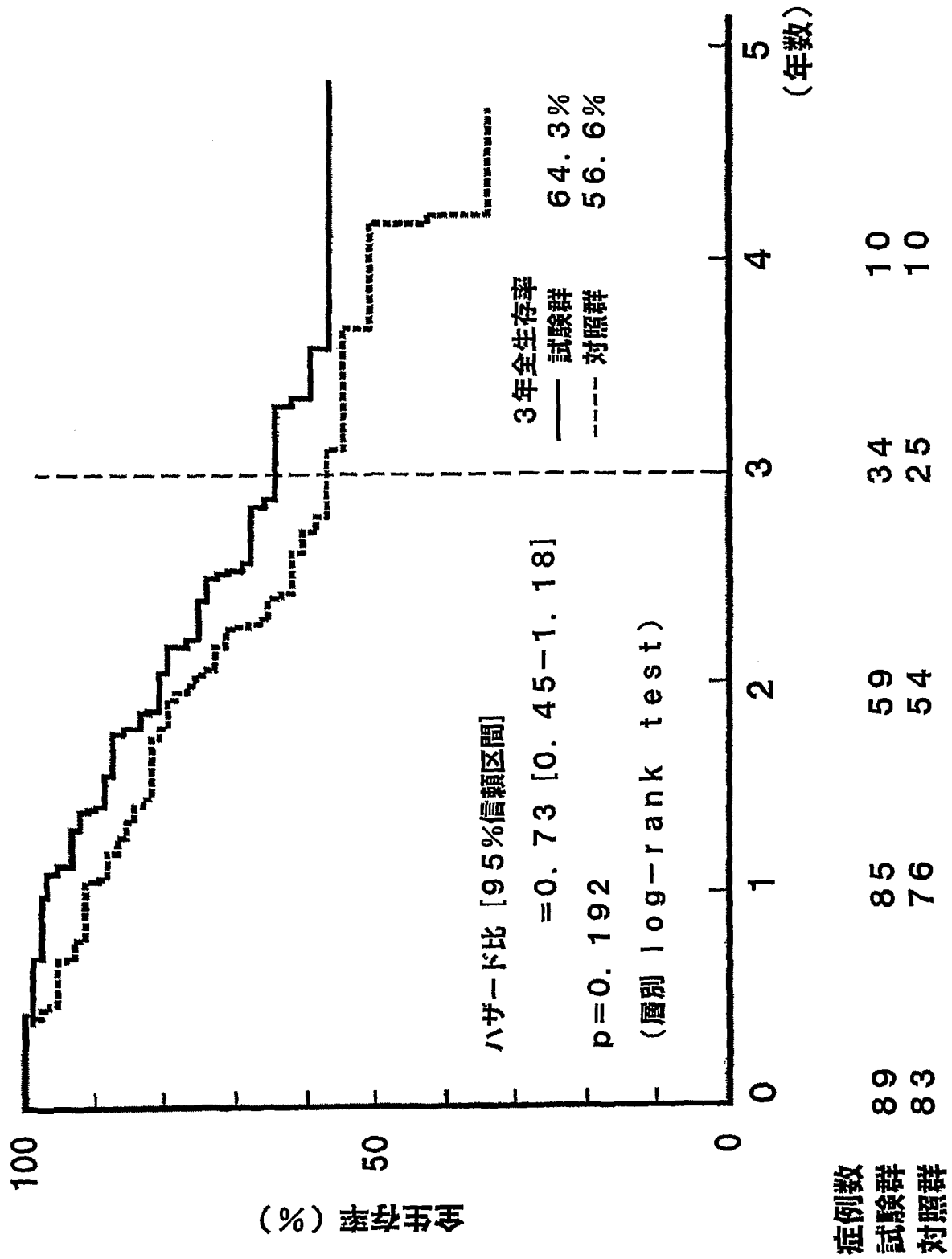
[図2]



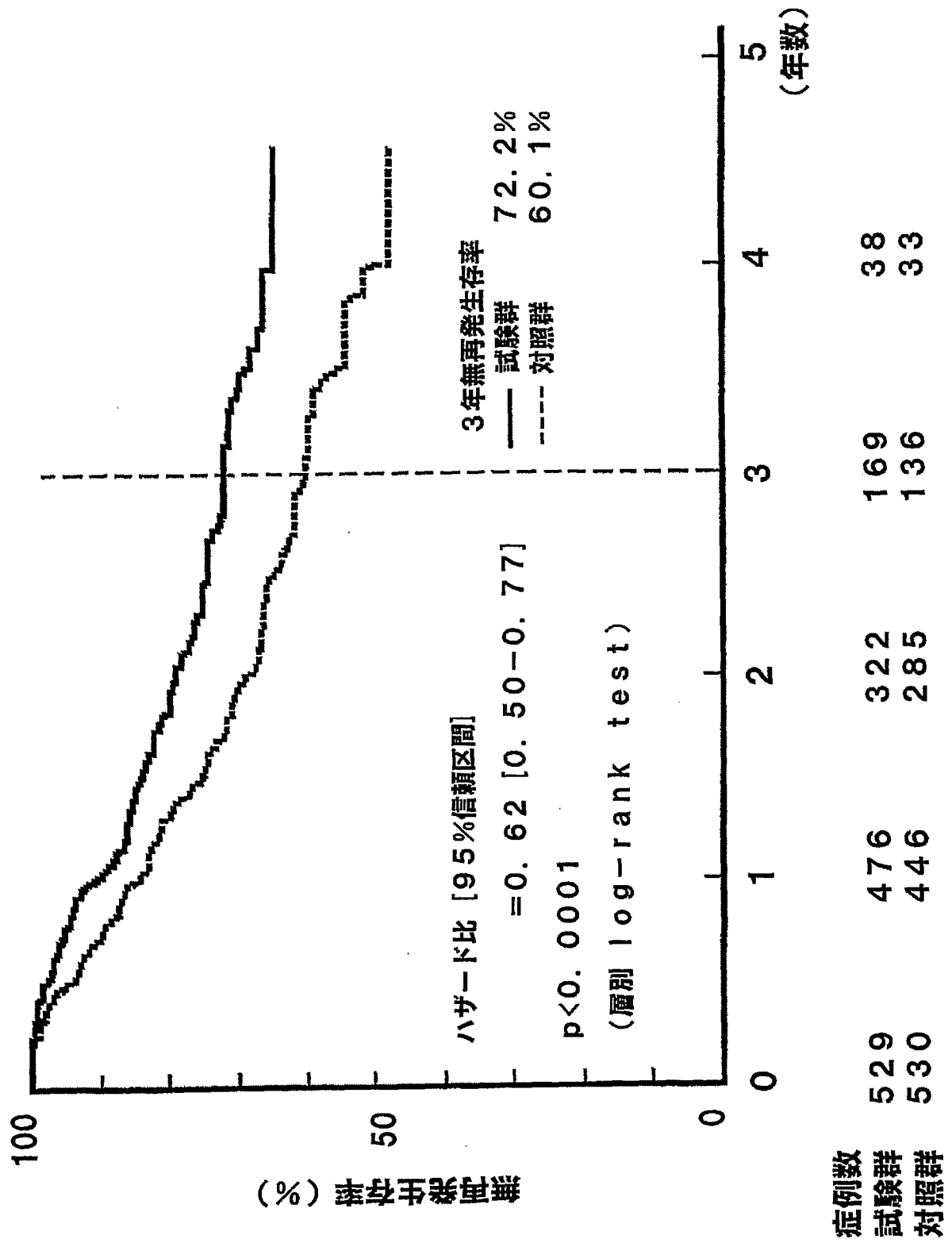
[図3]



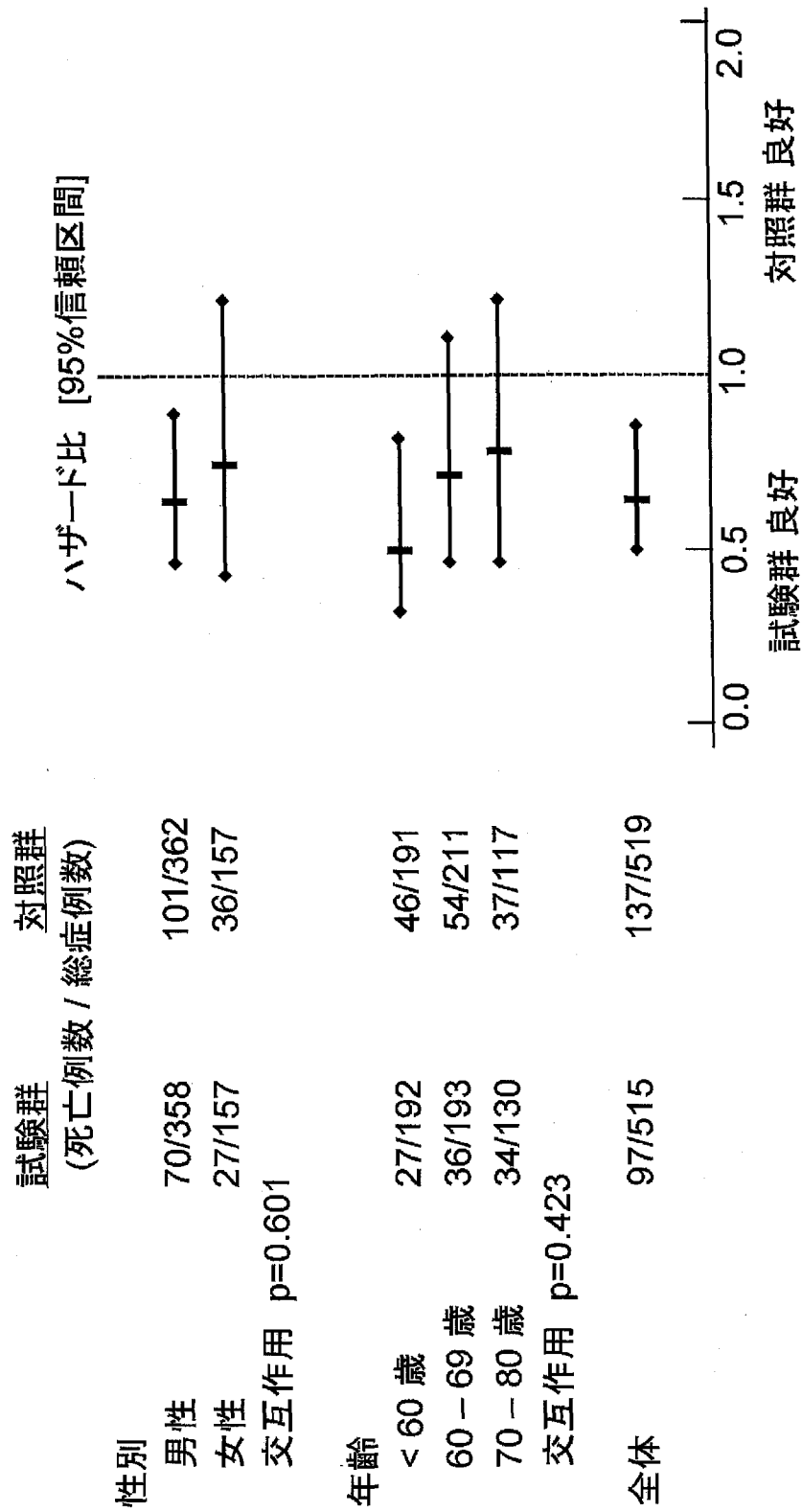
[図4]



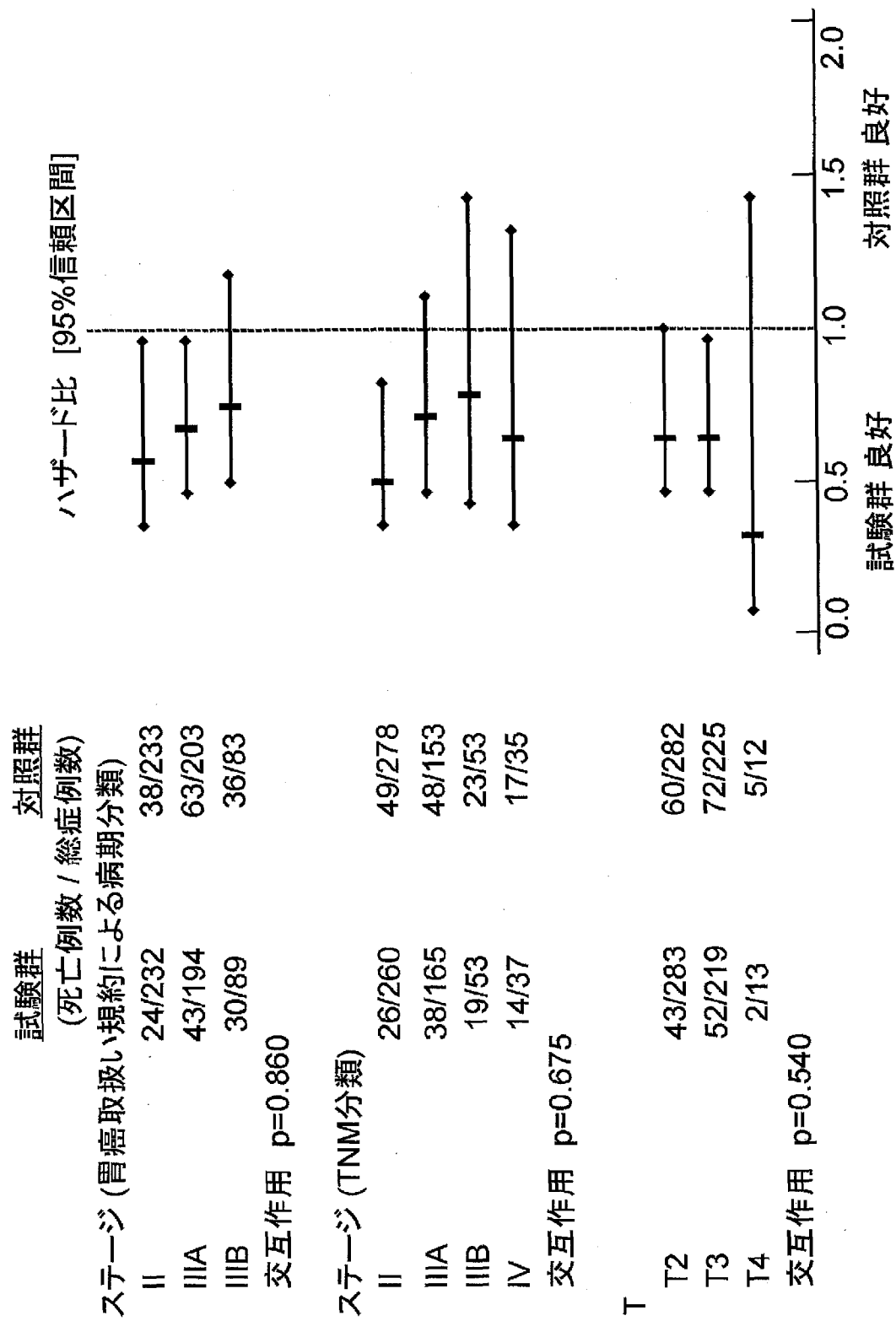
[図5]



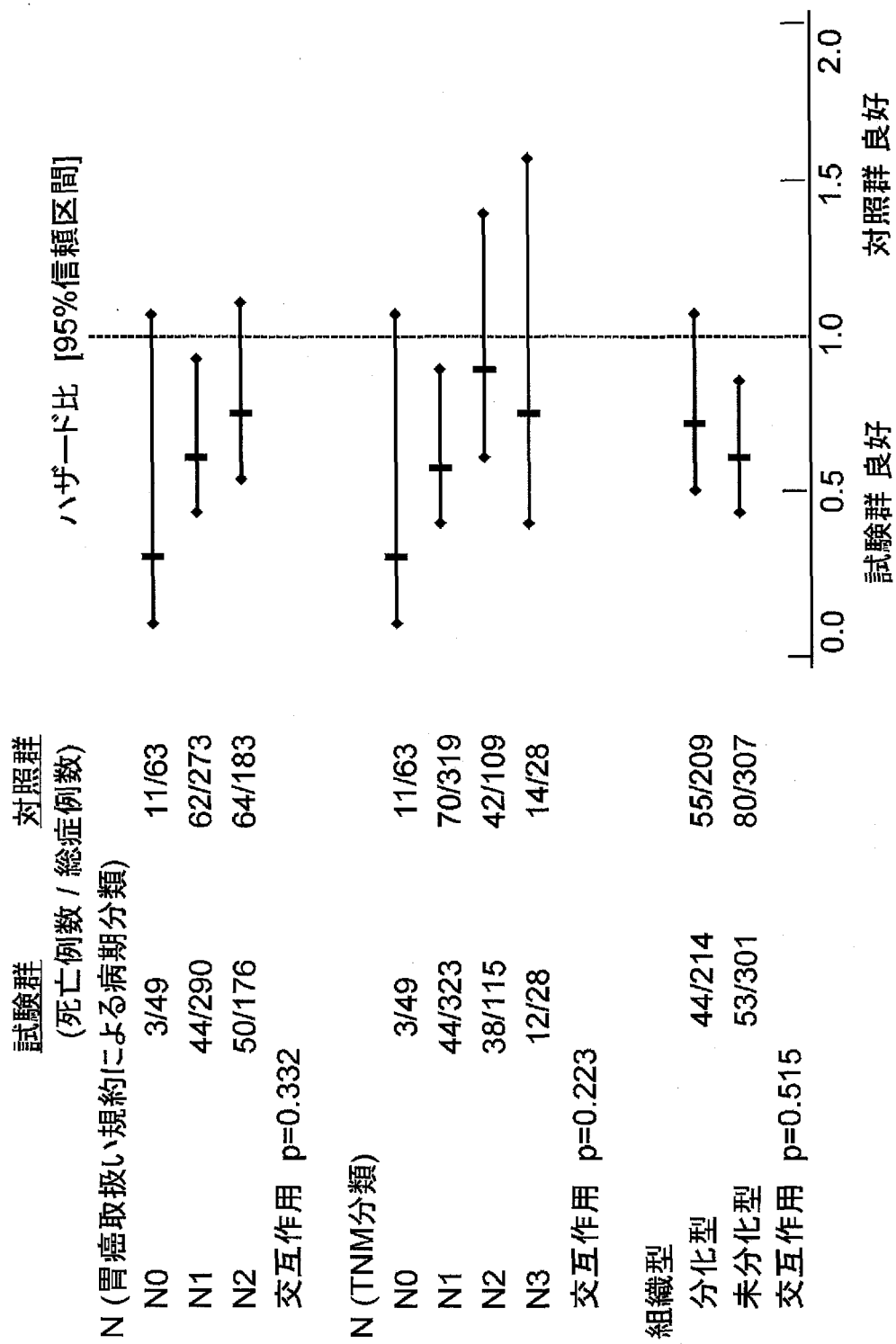
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/001018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/506(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/53(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)

A61K31/506, A61K31/44, A61K31/53, 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	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KINOSHITA T. et al., Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1 (TS-1; tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for gastric cancer, Gastric Cancer, 2004, Vol.7, No.2, pages 104-109, especially pages 104-106, 109	10-27
X	Fuminori HARA et al., "Igan Jutsugo Kanja eno TS-1 Shiyo Keiken - Feasibility no Kento -", Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy, 2004, Vol.31, No.4, pages 601 to 604, particularly, pages 601 to 603	10-27
Y	FUJITANI K. et al., Feasibility study of S-1 for Resectable Gastric Cancer with Peritoneal Seeding, Hepato-Gastroenterology, 2003, Vol.50, No.51, pages 889-892, especially pages 889-891	10-27



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
16 November, 2007 (16.11.07)

Date of mailing of the international search report
04 December, 2007 (04.12.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/001018

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-306775 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 November, 2006 (09.11.06), (Family: none)	10-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/001018

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.: 1 - 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1 to 9 pertain to methods for treatment of the human body by 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

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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. A61K31/506(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i, A61K31/53(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（I P C）） Int.Cl. A61K31/506, A61K31/44, A61K31/53, 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 日本国公開実用新案公報 日本国実用新案登録公報 日本国登録実用新案公報 1 9 2 2－1 9 9 6 年 1 9 7 1－2 0 0 7 年 1 9 9 6－2 0 0 7 年 1 9 9 4－2 0 0 7 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） CAplus(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(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 請求の範囲の番号
X	KINOSHITA T. et al., Feasibility study of adjuvant chemotherapy with S-1(TS-1; tegafur, gimeracil, oteracil potassium) for gastric cancer, Gastric Cancer, 2004, Vol.7, No.2, pages 104-109, especially pages 104-106, 109		10-27
X	原 文倫他, 胃癌術後患者へのTS-1使用経験－Feasibilityの検討－, 癌と化学療法, 2004, 第31巻, 第4号, 601-604頁, 特に601-603頁		10-27
☒ 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 1 6 . 1 1 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 0 4 . 1 2 . 2 0 0 7	
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） 福井 悟 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 1	4 C 9 1 6 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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 請求の範囲の番号
Y	FUJITANI K. et al., Feasibility study of S-1 for Resectable Gastric Cancer with Peritoneal Seeding, Hepato-Gastroenterology, 2003, Vol.50, No.51, pages 889-892, especially pages 889-891	10-27
A	JP 2006-306775 A (大鵬薬品工業株式会社) 2006.11.09, (ファミリーなし)	10-27

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. ☒ 請求の範囲 1 - 9 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、
請求の範囲 1 - 9 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 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. ☐ 請求の範囲 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の範囲について作成した。
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の範囲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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲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ので、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の範囲について作成した。

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。