

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5785569号
(P5785569)

(45) 発行日 平成27年9月30日(2015.9.30)

(24) 登録日 平成27年7月31日(2015.7.31)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/352	(2006.01)
A 61 K 31/05	(2006.01)
A 61 K 31/4188	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 K	31/352
A 61 K	31/05
A 61 K	31/4188
A 61 P	25/00
A 61 P	35/00

請求項の数 4 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-556592 (P2012-556592)	(73) 特許権者	508368987 ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド G W P H A R M A L I M I T E D 英国エスピー4・O ジェイキュー、ウィル トシャー、サリスベリー、ポートン・ダウ ン・サイエンス・パーク
(86) (22) 出願日	平成23年3月11日 (2011.3.11)	(73) 特許権者	000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(65) 公表番号	特表2013-522184 (P2013-522184A)	(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(43) 公表日	平成25年6月13日 (2013.6.13)	(72) 発明者	パロラーロ ダニエラ イタリア国 アイ-21100 バレーゼ , ヴィア ラヴァージ 2, ユニヴァ ーシティー オブ インスブリア 最終頁に続く
(86) 國際出願番号	PCT/GB2011/050487		
(87) 國際公開番号	W02011/110866		
(87) 國際公開日	平成23年9月15日 (2011.9.15)		
審査請求日	平成26年3月6日 (2014.3.6)		
(31) 優先権主張番号	1004137.4		
(32) 優先日	平成22年3月12日 (2010.3.12)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

(54) 【発明の名称】がんの治療におけるフィトカンナビノイド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経膠腫の治療における使用のための、テモゾロミドとフィトカンナビノイドとを組合せてなる神経膠腫治療用医薬であって、

フィトカンナビノイドが、テトラヒドロカンナビノール (THC) 及びカンナビジオール (CBD) であり、

前記フィトカンナビノイド及び / 又はテモゾロミドの用量レベルが、単独で使用した場合には神経膠腫の治療に対して効果的なレベルに満たないものである、神経膠腫治療用医薬。

【請求項 2】

神経膠腫を治療する薬物の生産における、テモゾロミドとフィトカンナビノイドとの組合せの使用であって、

フィトカンナビノイドが、テトラヒドロカンナビノール (THC) 及びカンナビジオール (CBD) であり、

前記フィトカンナビノイド及び / 又はテモゾロミドの用量レベルが、単独で使用した場合には神経膠腫の治療に対して効果的なレベルに満たないものである、組合せの使用。

【請求項 3】

前記フィトカンナビノイドと前記テモゾロミドとの組合せが、別々に、同時に又は連続的に投与するためにパッケージングされる、請求項 1 に記載の神経膠腫治療用医薬。

【請求項 4】

前記フィトカンナビノイドと前記テモゾロミドとの組合せが、別々に、同時に又は連続的に投与するためにパッケージングされる、請求項 2 に記載のテモゾロミドとフィトカンナビノイドの組合せの使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、がんの予防法としての又はがんの治療における単離形態又は植物性薬剤物質(BDS)の形態の植物カンナビノイドの使用に関する。典型的には、治療対象のがんは、前立腺、乳房、皮膚、神経膠腫、結腸、肺のがん、又は骨若しくはリンパの転移である。フィトカンナビノイドは、他のがん治療と組み合わせて使用することができる。

10

【背景技術】**【0002】**

がんは、細胞が不死化する、すなわち細胞が、適時に細胞が死ぬことを要求する身体内における再構築の正常な機能である、成長を停止させる通常のシグナルを受け入れることができないために発症する、疾患の一種である。アポトーシス、すなわちプログラム細胞死が不完全となることがあり、これが起こると、悪性転換が起こることがある。不死化した細胞はその通常の限界を超えて成長し、隣接組織に侵入する。悪性の細胞は、転移し、血流又はリンパ系を介して身体内の他の箇所に広がることもある。がん細胞は多くの場合、腫瘍として知られる塊を形成する。

20

【0003】

約200の異なる種類のがんが存在する。がんはいずれの身体組織においても開始する可能性があるが多くのがんは他の身体組織中に転移する。多くの種々のがんの原因が存在し、これらには、発癌物質、年齢、遺伝子突然変異、免疫系の問題、食事、体重、生活様式、環境的因子、例えば汚染物質、或る種のウイルスが含まれ、例えば、ヒトパピローマウイルス(HPV)は子宮頸がんに関与しており、或る種の細菌感染もがんの原因となることが知られている。

【0004】

がんに対する多くの種々の治療の選択肢が存在し、求められる治療は多くの場合、がんの種類及び段階によって決定される。治療の選択肢としては、化学療法薬治療、ホルモン薬治療、放射線療法、外科処置、補完療法、及びその組合せが挙げられる。

30

【0005】

前立腺がんは男性における最も一般的な種類のがんであり、全ての英国男性のがんの24%を占める。2006年には、英国単独で、35000を超える前立腺がんの新規症例が診断された。

【0006】

前立腺は、男性の生殖器系における腺であり、前立腺におけるがんの症状としては、疼痛、排尿困難、性交に関する問題、勃起不全を挙げることができる。前立腺がんは、骨及び/又はリンパ節に転移する可能性がある。前立腺がんに対する治療の選択肢としては、外科処置、放射線療法、化学療法及びホルモン治療が挙げられる。

40

【0007】

ホルモン治療は通常、単独の又は化学療法剤と組み合わせた酢酸シプロテロン、フルタミド又はビカルタミド等の抗アンドロゲン薬による治療を伴う。これらの治療は、テストステロン(アンドロゲン)の産生を停止させるように働き、腫瘍成長を減速させる、又は更には腫瘍を縮小させることができる。前立腺がん細胞は抗アンドロゲン薬に応答し、この細胞は「ホルモン感受性」前立腺がんと称される。残念なことに、抗アンドロゲン薬による数年間の治療の後には、前立腺がんは、ホルモン治療に応答しなくなり、「ホルモン非感受性」前立腺がんと称される。この段階では、がんの成長をホルモン治療によって制御することはできない。

【0008】

50

ホルモン感受性前立腺がん又はホルモン非感受性前立腺がんの治療における異なる化合物の有効性を試験するために、2つの異なる細胞株を使用することができる。細胞株 L N C a P は、1977年に50歳の男性の鎖骨上のリンパ節転移から得られたホルモン感受性前立腺がん細胞である。細胞株 D U - 1 4 5 は、脳転移から得られたホルモン非感受性前立腺がん細胞である。

【 0 0 0 9 】

カンナビノイド受容体 C B 1 及び C B 2 の両方の発現レベルが、ヒト前立腺上皮細胞及び P Z - H P V - 7 細胞（正常なヒト前立腺組織から得られた、ウイルスで形質転換された細胞）より、 C A - ヒトパピローマウイルス - 1 0 （ヒト前立腺組織の腺癌から得られた、ウイルスで形質転換された細胞）並びに他のヒト前立腺細胞 L N C a P 、 D U - 1 4 5 、 P C 3 及び C W R 2 2 R N 1 において、顕著に高かったことが知られている（非特許文献 1 ）。

10

【 0 0 1 0 】

さらに、ホルモン感受性 L N C a P 細胞を用いる W I N - 5 5 2 1 2 - 2 （混合 C B 1 / C B 2 アゴニスト）処理によって、用量依存的（1 μm o l / L ~ 1 0 μm o l / L ）及び時間依存的（24時間～48時間）に細胞成長が阻害されたことが知られている。それらのアンタゴニスト S R 1 4 1 7 1 6 (C B 1) 及び S R 1 4 4 5 2 8 (C B 2) による C B 1 受容体及び C B 2 受容体の遮断によって、この効果が顕著に防止された。

【 0 0 1 1 】

これらの結果によって、 W I N - 5 5 2 1 2 - 2 又は他のカンナビノイド受容体アゴニストを、前立腺がんの治療のための新規な治療剤として開発することができる事が示唆された。

20

【 0 0 1 2 】

大麻は、発癌物質及び抗がん剤の両方であると考えられている。特に、吸引用大麻は、大麻の煙が少なくとも50種類の異なる既知の発癌性化合物（その多くはタバコの煙に見出されるのと同じ物質である）を含有するため、発癌性を有することが知られている。これら発癌物質の1つであるベンゾピレンは、腫瘍抑制遺伝子である p 5 3 と称される遺伝子を変化させるため、がんの原因となることが知られている。大麻は、ベンゾピレンが p 5 3 遺伝子を変化させることを促進させることができているテトラヒドロカンナビノール (T H C) という物質を含有する。

30

【 0 0 1 3 】

しかしながら、研究者らは、 T H C 及びカンナビジオール (C B D) を含む幾つかのカンナビノイドが、幾つかの腫瘍がシグナルを受け入れ、分裂を停止し、死滅するように、アポトーシスの再発を促進することが可能であることを発見した。アポトーシスのプロセスは、細胞体積の低減、核クロマチンの濃縮、細胞膜リン脂質中のリン脂質の分布の変化、及び D N A ラダーと呼ばれる D N A 断片へのクロマチンの切断を含む幾つかの現象の観察によって判断される。

【 0 0 1 4 】

腫瘍を成長させる別の方法は、腫瘍に確実に栄養を供給することである。腫瘍がシグナルを発信して、新たな血管の成長である血管形成を促進する。カンナビノイドは、これらのシグナルも同様に停止させることができる。

40

【 0 0 1 5 】

カンナビノイドは、種々のがん細胞株に対する抗増殖効果を有することが示されている。カンナビノイド T H C 、 T H C A 、 C B D 、 C B D A 、 C B G 及び C B C 、並びにカンナビノイド T H C 及び C B D の B D S を、 D U - 1 4 5 (ホルモン感受性前立腺がん) 、 M D A - M B - 2 3 1 (乳がん) 、 C a C o - 2 (結腸直腸がん) 及び C 6 (神経膠腫細胞) を含む8種類の異なる細胞株に対して試験した。各々の種々の型のがんにおける各カンナビノイドについてのデータは変動したが、概して、 C B D 又は C B D の B D S によって最良のデータが観察された。 D U - 1 4 5 に対する全てのカンナビノイドについての I C 5 0 値は極めて高く、試験したカンナビノイドの中に、ホルモン非感受性前立腺がんの

50

抑制に特に効果的なものは存在しないことが推察された（非特許文献2）。

【0016】

幾つかの一過性受容体電位（TRP）チャネルが、前立腺がん及び他のがんの生存、成長及び拡散に関与している。TRPM8は感覚ニューロンにおいて発現され、そこではTRPM8は低温及び冷却剤、特にメントールに応答するが、前立腺においても豊富に発現される。特にTRPM8は、ホルモン感受性前立腺がん細胞において過剰発現されるが、該がんがホルモン非感受性となると、及び抗アンドロゲン薬療法を受けている患者においては、TRPM8の発現はほぼ完全に遮断される。TRPM8の発現は、ホルモン感受性前立腺がん細胞株（LNCaP）においてはアンドロゲンによって刺激される。前立腺がん細胞の生存のためにTRPM8の発現が必要とされるという証拠が存在する。

10

【0017】

TRPM8のかかる作用のメカニズムは、細胞内カルシウム、及びおそらく更に細胞内におけるカルシウムの分布を変調させるその能力に関する可能性がある。後者の点は、前立腺がん細胞におけるTRPM8の局在性のために、重要である可能性がある。TRPM8は、細胞膜で見出されるが、小胞体でも見出される。このため、TRPM8受容体を標的とする任意の有望な治療剤は、細胞内空間への良好な接近をもたらすことができるはずである。

【0018】

内因性カンナビノイドアナンダミドは、TRPM8をアンタゴナイズすることが示されている（非特許文献3）。著者らは、CB1受容体の刺激によって同じ細胞上で発現されるTRPM8受容体が一過的にアンタゴナイズされることも示した。

20

【0019】

特許文献1は、1つ又は複数の種類のTRPチャネルの遮断によって軽減される疾患又は病態の予防又は治療におけるカンナビノイド含有植物抽出物の使用を記載している。TRPA1チャネル及びTRPM8チャネルでのカンナビノイド含有植物抽出物の異なる結合能が記載されている。予防対象又は治療対象の疾患及び病態としては、神経因性疼痛、炎症、血管狭窄又はがんが挙げられる。

【0020】

TRPM8受容体は、乳がん、結腸がん及び皮膚がんにおいても見出されている。

【0021】

CBDが、ヒト乳がん細胞におけるDNA結合タンパク質阻害剤Id-1の発現を下方調節することができることが示されている（非特許文献4）。Id-1発現の阻害に効果的なCBD濃度が、増殖表現型及び浸潤表現型の乳がん細胞を阻害するのに使用されるCBD濃度と相關していた。CBDは、濃度依存的にmRNAレベル及びタンパク質レベルでId-1発現を阻害することができた。

30

【0022】

CBDは、ERK経路及びROS経路の別々の調節（differential modulation）を介してヒトがん細胞の増殖及び浸潤を阻害することも示されており、ERK経路のその持続的活性化によって、Id-1の発現の下方調節がもたらされる。CBDが分化促進（pro-differentiation）因子Id-2を上方調節することも実証された。マウス4T1細胞株及び転移性乳がんのモデルを使用した場合、CBDは転移の拡散を顕著に低減した。したがって、CBDは、二次性腫瘍を有する患者における乳がんの有望な治療であり得る（非特許文献5）。

40

【0023】

近年の証拠によって、CBDがGPR55アンタゴニストであることが示されており、このことによって、この受容体が乳房及び他の腫瘍の細胞に対するCBDの効果の基礎をなし得る可能性が上昇している。GPR55は、G12/13、並びにRhoA、rac1及びcdc42低分子GTPアーゼの下流の活性化と結び付く。この経路は、細胞骨格再組織化及び細胞遊走において重要である。G12/G13の発現の増大が、生検によって取得される初期段階のヒト乳がん細胞において見出されており、G13の阻害は、in

50

v i v o で乳がん細胞転移のレベルを減少させる（非特許文献 6）。

【 0 0 2 4 】

U 8 7 ヒト神経膠腫細胞株及び U 3 7 3 ヒト神経膠腫細胞株に対する C B D の抗増殖効果も評価されている（非特許文献 7）。細胞蛍光定量分析及び一本鎖 D N A 染色によって決定されたように、C B D の抗増殖効果はアポトーシスの誘導と相関し、これはカンナビノイドアンタゴニストによっては戻らなかった。加えて、0.5 m g / マウスの用量でヌードマウスに皮下投与された C B D は、皮下移植した U 8 7 ヒト神経膠腫細胞の成長を顕著に阻害した。C B D は *i n v i t r o* 及び *i n v i v o* の両方において顕著な抗腫瘍活性をもたらすことができると結論され、したがって、化学療法剤としての C B D の適用の可能性が示唆された。

10

【 0 0 2 5 】

特許文献 2 は、腫瘍細胞が非制御成長の領域から元の腫瘍部位から離れた領域まで遊走又は転移するのを防止するためのカンナビノイド C B D の使用を記載している。C B D は、ボイデンチャンバーにおいて定量化される、U 8 7 神経膠腫細胞の遊走の濃度依存性の阻害をもたらした。これらの細胞は膜においてカンナビノイドの C B 1 受容体及び C B 2 受容体の両方を発現するため、このグループは、C B D の抗遊走効果におけるそれらの関与も評価した。

【 0 0 2 6 】

カンナビノイドは、細胞生存 / 細胞死の制御において基本的な役割を果たすことが示されている。カンナビノイドがニューロン、リンパ球、並びに様々な形質転換された神経細胞及び非神経細胞を含む多数の細胞において増殖、成長の停止、又はアポトーシスを誘導することができること、並びにカンナビノイドが培養物中の神経膠腫細胞のアポトーシス、及び *i n v i v o* での悪性神経膠腫の退縮を誘導することが報告されている（非特許文献 8）。

20

【 0 0 2 7 】

再発性多形神経膠芽腫を有する患者における T H C のパイロット臨床研究が行われた。このパイロット第 I 相臨床試験は、T H C を腫瘍内に投与された再発性多形神経膠芽腫を有する 9 名の患者からなるものであった。患者は、標準的な治療法（外科処置及び放射線療法）が過去に奏功しなかった者であり、腫瘍の進行の明らかな証拠を有していた。この研究の主要なエンドポイントは、頭蓋内 T H C 投与の安全性を決定することであった。彼らは、生存時間の長さ及び様々な腫瘍細胞パラメータに対する T H C の作用も評価した。カンナビノイド投与の開始からのコホートの生存時間の中央値は、24 週間であった（95 % 信頼区間：15 週間～33 週間）。

30

【 0 0 2 8 】

特許文献 3 は、カンナビジオール誘導体を単独で又は T H C 若しくはその誘導体と組み合わせて用いてがんを含む細胞増殖障害を治療することを記載している。

【 0 0 2 9 】

特許文献 4 は、活性医薬品物質としての C B D A 又は C B D V A の使用を記載している。この出願の焦点は、嘔気、嘔吐及び乗り物酔いに対する治療を提供する。

【 0 0 3 0 】

特許文献 5 は、がんの治療において使用する薬物の生産における、カンナビノイド、特にテトラヒドロカンナビノール（T H C）及びカンナビジオール（C B D）の組合せの使用を記載している。特に、治療対象のがんは、脳腫瘍、より具体的には神経膠腫、更により具体的には多形神経膠芽腫（G B M）である。

40

【 0 0 3 1 】

特許文献 6 は、がんの治療において使用する薬物の生産における、非カンナビノイド化学療法剤と組み合わせた、1つ又は複数のカンナビノイド、特に T H C 及び / 又は C B D の使用を記載している。特に治療対象のがんは、脳腫瘍、より具体的には神経膠腫、更により具体的には多形神経膠芽腫（G B M）である。非カンナビノイド化学療法剤は、選択的なエストロゲン受容体修飾因子又はアルキル化剤であり得る。

50

【0032】

文献及び対応する特許出願は、がんの研究及び治療の領域におけるカンナビノイドの一般的な有用性を実証している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0033】

【特許文献1】国際公開第2008/129258号

【特許文献2】国際公開第2006/037981号

【特許文献3】国際公開第2008/144475号

【特許文献4】国際公開第2003/063847号

10

【特許文献5】国際公開第2009/147439号

【特許文献6】国際公開第2009/147438号

【非特許文献】

【0034】

【非特許文献1】Sarfaraz, 2005

【非特許文献2】Ligresti, 2006

【非特許文献3】De Petrocellis, 2007

【非特許文献4】McAllister, 2007

【非特許文献5】McAllister, 2009

【非特許文献6】Kelly et al, 2007

20

【非特許文献7】Massi, 2004

【非特許文献8】Guzman, 2001

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0035】

改善された及び／又は代替的ながんの治療法を見出すことが本発明の目的である。このために、がんの治療の種々の態様における単離フィトカンナビノイド及び植物性薬剤物質（BDS）のフィトカンナビノイドの使用を表すデータのプラットホームが提示され、その結果は、単離形態か又はBDSの形態かに関わらず、特定の治療において他の化合物より有望であると考えられるフィトカンナビノイドの群を特定するために外挿される。

30

【0036】

定義及び略語

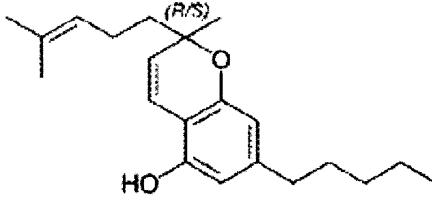
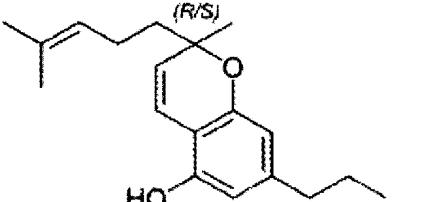
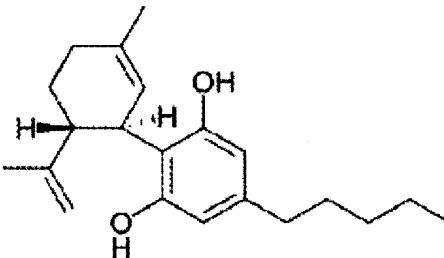
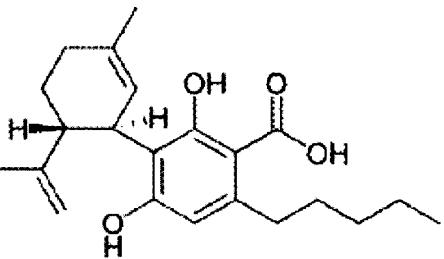
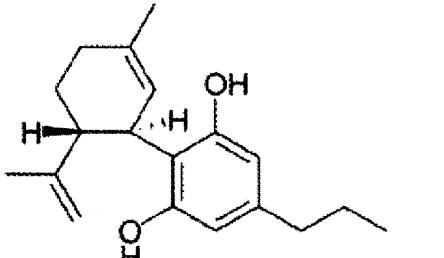
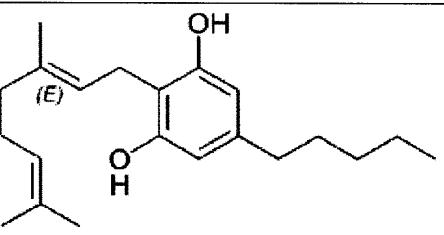
本発明を説明するために使用される用語のうちの幾つかの定義を以下に詳述する：

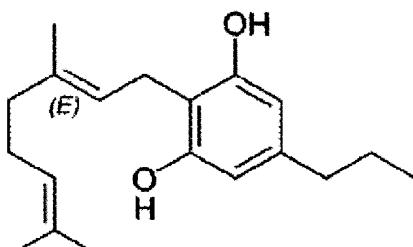
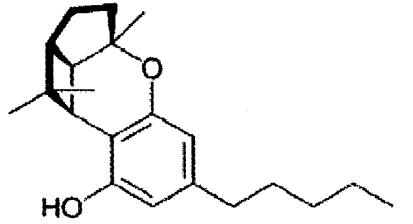
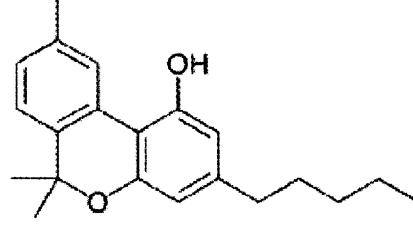
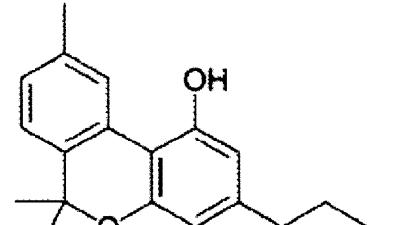
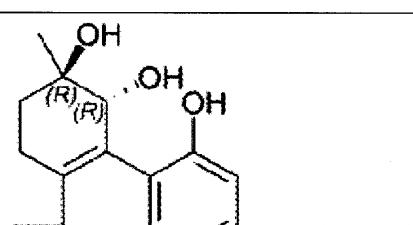
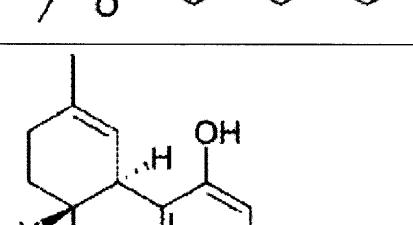
【0037】

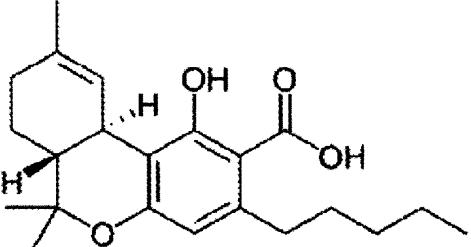
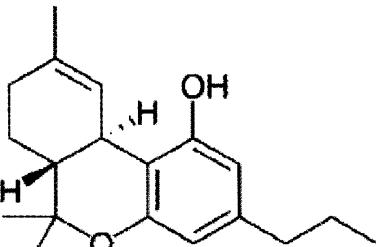
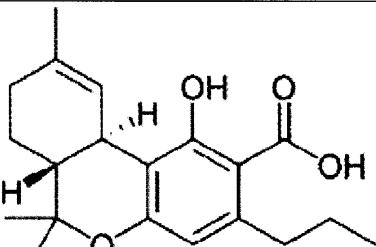
本出願において記載されるフィトカンナビノイドを、それらの標準的な略語とともに以下に列挙する。

【0038】

【表1】

C B C	カンナビクロメン		
C B C V	カンナビクロメン酸		10
C B D	カンナビジオール		
C B D A	カンナビジオール酸		20
C B D V	カンナビジバリン		30
C B G	カンナビゲロール		40

C B G V	カンナビゲロールプロピル変異体		
C B L	カンナビシクロール		10
C B N	カンナビノール		20
C B N V	カンナビノールプロピル変異体		
C B O	カンナビトリオール		30
T H C	テトラヒドロカンナビノール		40

THCA	テトラヒドロカンナビノール酸		
THCV	テトラヒドロカンナビバリン		10
THCVA	テトラヒドロカンナビバリン酸		20

【0039】

上の表は包括的なものではなく、本出願において特定されるカンナビノイドを単に参照用に詳しく示すものである。今までのところ、60を超える異なるカンナビノイドが特定されており、これらのカンナビノイドを、以下のような異なる群に分類することができる：フィトカンナビノイド、エンドカンナビノイド及び合成カンナビノイド。

【0040】

「フィトカンナビノイド」は、自然を起源とし、大麻植物中に見出すことができるカンナビノイドである。フィトカンナビノイドは、単離カンナビノイドであっても、又は植物性薬剤物質として存在するものであってもよい。

【0041】

「単離カンナビノイド」は、大麻植物から抽出され、全ての付加的な成分、例えば第2のカンナビノイド及び微量カンナビノイド及び非カンナビノイド画分が除去されたような程度まで精製されているフィトカンナビノイドと定義される。

【0042】

「植物性薬剤物質」又は「BDS」は、植物性薬剤製品産業用指針（ドラフト指針、2000年8月、米国保健社会福祉省、食品医薬品局、薬剤評価研究センター）（Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research）において、「1つ又は複数の植物、藻類又は微細真菌類由来の薬剤。BDSは、以下のプロセスのうちの1つ又は複数によって、植物性原材料から調製される：微粉碎、浸出、圧搾、水抽出、エタノール抽出、又は他の類似のプロセス。」と定義される。植物性薬剤物質は、天然供給源由来の高度に精製された又は化学的に修飾された物質を含まない。したがって、大麻の場合、大麻植物由来のBDSは、高度に精製された薬局方グレードのカンナビノイドを含まない。

【0043】

「エンドカンナビノイド」は、ヒト又は動物の身体によって内因的に產生されるカンナビノイドである。エンドカンナビノイド系の上方調節又は下方調節は、幾つかの疾患又は

10

20

30

40

50

病態の治療において有用であり得る。

【0044】

「合成カンナビノイド」は、カンナビノイド様構造を有するが、化学的手段を使用して生産される化合物である。生産方法に応じて、合成カンナビノイドは、単一の鏡像異性体である単離カンナビノイドとは対照的に、カンナビノイドのラセミ混合物を含む場合がある。

【0045】

フィトカンナビノイドは、カンナビノイドを抽出するために使用される方法に応じて、中性形態（脱カルボキシル化形態）又はカルボン酸形態として見出すことができる。例えば、カルボン酸形態の加熱によって、カルボン酸形態の大部分が脱カルボキシル化されて中性形態となることが知られている。

10

【0046】

フィトカンナビノイドはまた、ペンチル（炭素原子5個）変異体又はプロピル（炭素原子3個）変異体として生じ得る。最初は、プロピル変異体及びペンチル変異体が同様の特性を有すると考えられていたが、最近の研究によって、これは正確ではない場合があることが見出された。例えば、フィトカンナビノイドTHCはCB1受容体アゴニストであることが知られているが、そのプロピル変異体THCVはほぼ反対の効果を有することを意味するCB1受容体アンタゴニストであることが発見されている。

【0047】

本発明では、BDSは、フィトカンナビノイド含有成分及び非フィトカンナビノイド含有成分という2つの成分を有すると考えられる。好ましくは、フィトカンナビノイド含有成分は、総BDSの50%（w/w）超を構成するより大量の成分であり、非フィトカンナビノイド含有成分は、総BDSの50%（w/w）未満を構成するより小量の成分である。

20

【0048】

BDS中におけるフィトカンナビノイド含有成分の量は、総抽出物の55%を超え、60%、65%、70%、75%、80%～85%以上であり得る。実際の量は、使用する出発材料及び使用する抽出方法に応じて異なる可能性がある。

【0049】

BDS中における「第1のフィトカンナビノイド」は、他のフィトカンナビノイドの量より多い量で存在するフィトカンナビノイドである。好ましくは第1のフィトカンナビノイドは、総抽出物の40%（w/w）を超える量で存在する。より好ましくは第1のフィトカンナビノイドは、総抽出物の50%（w/w）を超える量で存在する。更により好ましくは第1のフィトカンナビノイドは、総抽出物の60%（w/w）を超える量で存在する。

30

【0050】

BDS中における第1のフィトカンナビノイドの量は、好ましくはフィトカンナビノイド含有画分の75%を超える、更により好ましくはフィトカンナビノイド含有画分の85%を超える、更により好ましくはフィトカンナビノイド含有画分の95%を超える。

【0051】

例えば第1のカンナビノイドがCBDV又はTHCVAである幾つかの場合では、BDS中における第1のフィトカンナビノイドの量はより少ない。ここで、フィトカンナビノイドの量は、好ましくはフィトカンナビノイド含有画分の55%を超える。

40

【0052】

BDS中における「第2のフィトカンナビノイド（複数も可）」は、顕著な割合で存在するフィトカンナビノイド（複数も可）である。好ましくは第2のフィトカンナビノイドは、総抽出物の5%（w/w）を超える、より好ましくは総抽出物の10%（w/w）を超える、更により好ましくは総抽出物の15%（w/w）を超える量で存在する。BDSの中には、顕著な量で存在する2つ以上の第2のフィトカンナビノイドを有するものがある。しかしながら、全てのBDSが第2のフィトカンナビノイドを有する訳ではない。例

50

えば、C B GのB D Sは、その抽出物中に第2のフィトカンナビノイドを有しない。

【0053】

B D S中における「微量フィトカンナビノイド(複数も可)」は、第1のフィトカンナビノイド及び第2のフィトカンナビノイドを計上した際、全てのフィトカンナビノイド成分のうちの残りと説明することができる。好ましくは微量フィトカンナビノイドは、合計で、総抽出物の10%(w/w)未満、更により好ましくは総抽出物の5%(w/w)未満の量で存在し、最も好ましくは、微量フィトカンナビノイドは、総抽出物の2%(w/w)未満の量で存在する。

【0054】

典型的には、B D Sの非フィトカンナビノイド含有成分は、テルペン、ステロール、トリグリセリド、アルカン、スクアレン、トコフェロール及びカロテノイドを含む。 10

【0055】

これらの化合物は、単独で又はフィトカンナビノイドと組み合わせて、B D Sの薬理において重要な役割を果たし得る。

【0056】

「テルペン画分」が重要な場合があり、モノテルペン又はセスキテルペンのテルペン種に分類することができる。これらのテルペン成分は、カンナビノイドと同様に更に規定することができる。

【0057】

B D S中における非フィトカンナビノイド含有成分の量は、総抽出物の45%を下回り、40%、35%、30%、25%、20%~15%以下であり得る。実際の量は、使用する出発材料及び使用する抽出方法に応じて異なる可能性がある。 20

【0058】

B D S中における「第1のモノテルペン(複数も可)」は、他のモノテルペンの量より多い量で存在するモノテルペンである。好ましくは第1のモノテルペン(複数も可)は、総テルペン含有量の20%(w/w)を超える量で存在する。より好ましくは第1のモノテルペンは、総テルペン含有量の30%(w/w)を超える、更により好ましくは総テルペン含有量の40%(w/w)を超える、更により好ましくは総テルペン含有量の50%(w/w)を超える量で存在する。第1のモノテルペンは好ましくはミルセン又はピネンである。幾つかの場合では2つの第1のモノテルペンが存在する場合がある。この場合、第1のモノテルペンは好ましくはピネン及び/又はミルセンである。 30

【0059】

B D S中における「第1のセスキテルペン」は、他の全てのテルペンより多い量で存在するセスキテルペンである。好ましくは第1のセスキテルペンは、総テルペン含有量の20%(w/w)を超える、更により好ましくは総テルペン含有量の30%(w/w)を超える量で存在する。第1のセスキテルペンは好ましくはカリオフィレン及び/又はフムレンである。

【0060】

セスキテルペン成分は「第2のセスキテルペン」を有し得る。第2のモノテルペンは好ましくはピネンであり、好ましくは総テルペン含有量の5%(w/w)を超える量で存在し、より好ましくは第2のテルペンは総テルペン含有量の10%(w/w)を超える量で存在する。 40

【0061】

第2のセスキテルペンは好ましくはフムレンであり、好ましくは総テルペン含有量の5%(w/w)を超える量で存在し、より好ましくは第2のテルペンは総テルペン含有量の10%(w/w)を超える量で存在する。

【0062】

代替的には、植物性抽出物を、無カンナビノイド(zero cannabinoid)植物又はC B Gを含まないB D Sから得ることができるような非カンナビノイド植物画分中に単離フィトカンナビノイドを導入することによって、調製することができる。 50

【課題を解決するための手段】

【0063】

本発明の第1の態様によれば、医療における使用のための、フィトカンナビノイド含有成分及び非フィトカンナビノイド含有成分を含む大麻植物抽出物であって、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の少なくとも50% (w/w) を構成し、上記非フィトカンナビノイド含有成分がモノテルペン画分及びセスキテルペン画分を含み、第1のモノテルペン副画分がミルセン又はピネンから選択され、第1のセスキテルペン副画分がカリオフィレン又はフムレンから選択される、大麻植物抽出物が提供される。

【0064】

本発明の第2の態様によれば、医療において使用する薬物の生産における使用のための、フィトカンナビノイド含有成分及び非フィトカンナビノイド含有成分を含む大麻植物抽出物の使用であって、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の少なくとも50% (w/w) を構成し、上記非フィトカンナビノイド含有成分がモノテルペン画分及びセスキテルペン画分を含み、第1のモノテルペン副画分がミルセン又はピネンから選択され、第1のセスキテルペン副画分がカリオフィレン又はフムレンから選択される、大麻植物抽出物の使用が提供される。

10

【0065】

本発明の第3の態様によれば、治療的有効量の、フィトカンナビノイド含有成分及び非フィトカンナビノイド含有成分を含む大麻植物抽出物を患者に投与することを含む、患者を治療する方法であって、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の少なくとも50% (w/w) を構成し、上記非フィトカンナビノイド含有成分がモノテルペン画分及びセスキテルペン画分を含み、第1のモノテルペン副画分がミルセン又はピネンから選択され、第1のセスキテルペン副画分がカリオフィレン又はフムレンから選択される、治療方法が提供される。

20

【0066】

好ましくは、上記第1のモノテルペン副画分がミルセンを含み、第2のモノテルペン副画分がピネンを含む。別の実施の形態において、上記第1のモノテルペン副画分がミルセン及びピネンの両方である。

【0067】

好ましくは、上記第1のセスキテルペン副画分がカリオフィレンを含み、第2のセスキテルペン副画分がフムレンを含む。

30

【0068】

好ましくは、第1のフィトカンナビノイドが、THCV、CBDV、CBGV、THCV-A、THCA、CBDA、CBG、THC、CBD及びCBCからなる群から選択される。

【0069】

好ましくは、上記非フィトカンナビノイド含有成分が、ジテルペン、トリテルペン、ステロール、トリグリセリド、アルカン、スクアレン、トコフェロール及びカロテノイドからなる群由来の1つ又は複数の化合物を更に含む。

【0070】

一つの実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドCBGを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の61% (w/w) ~75% (w/w) を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の88% (w/w) 超のCBGを更に含む。

40

【0071】

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドTHCを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の77% (w/w) ~94% (w/w) を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の78% (w/w) ~95% (w/w) のTHCを更に含む。

【0072】

50

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドCB-Dを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の76% (w/w) ~ 96% (w/w)を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の72% (w/w) ~ 88% (w/w)のCBDを更に含む。

【0073】

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドCB-Cを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の49% (w/w) ~ 60% (w/w)を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の71% (w/w) ~ 87% (w/w)のCBCを更に含む。更に好ましくは上記抽出物は、第2のフィトカンナビノイドCBD及びCBLを更に含む。更により好ましくは、CBDが総フィトカンナビノイド画分の6.5% (w/w) ~ 8% (w/w)を構成し、CBLが総フィトカンナビノイド画分の5.8% (w/w) ~ 7.1% (w/w)を構成する。

10

【0074】

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドTH-CVを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の74% (w/w) ~ 90% (w/w)を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の71% (w/w) ~ 87% (w/w)のTHCVを含む。より好ましくは上記抽出物は、第2のフィトカンナビノイドTHCを更に含む。更により好ましくは、THCが総フィトカンナビノイド画分の14.8% (w/w) ~ 18% (w/w)を構成する。

20

【0075】

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドCBD-Vを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の64% (w/w) ~ 78% (w/w)を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の52% (w/w) ~ 64% (w/w)のCBD-Vを更に含む。より好ましくは上記抽出物は、第2のフィトカンナビノイドCBD及びCBC-Vを更に含む。更により好ましくは、CBDが総フィトカンナビノイド画分の22.4% (w/w) ~ 27.4% (w/w)を構成し、CBC-Vが総フィトカンナビノイド画分の5.5% (w/w) ~ 6.7% (w/w)を構成する。

【0076】

30

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドCB-GVを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の54% (w/w) ~ 66% (w/w)を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の68% (w/w) ~ 84% (w/w)のCBGVを更に含む。より好ましくは上記抽出物は、第2のフィトカンナビノイドCBGを更に含む。更により好ましくは、CBGが総フィトカンナビノイド画分の19% (w/w) ~ 23% (w/w)を構成する。

【0077】

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドTH-CAを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の54% (w/w) ~ 66% (w/w)を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の71% (w/w) ~ 86% (w/w)のTHCAを更に含む。より好ましくは上記抽出物は、第2のフィトカンナビノイドTHCを更に含む。更により好ましくは、THCが総フィトカンナビノイド画分の13.4% (w/w) ~ 16.4% (w/w)を構成する。

40

【0078】

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第1のフィトカンナビノイドCB-DAを含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の71% (w/w) ~ 86% (w/w)を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の78% (w/w) ~ 86% (w/w)のCBDAを更に含む。より好ましくは上記抽出物は、第2のフィトカンナビノイドCBDを更に含む。更により好ましくは、CBDが

50

総フィトカンナビノイド画分の 6 . 1 % (w / w) ~ 7 . 5 % (w / w) を構成する。

【 0 0 7 9 】

更なる実施の形態において、上記大麻植物抽出物は、第 1 のフィトカンナビノイド T H C V A を含み、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の 6 2 % (w / w) ~ 7 5 % (w / w) を構成する。好ましくは上記抽出物は、総フィトカンナビノイド画分の 5 3 % (w / w) ~ 6 5 % (w / w) の T H C V A を更に含む。より好ましくは上記抽出物は、第 2 のフィトカンナビノイド T H C V を更に含む。更により好ましくは、T H C V が総フィトカンナビノイド画分の 1 7 . 3 % (w / w) ~ 2 1 . 2 % (w / w) を構成する。

【 0 0 8 0 】

本発明の第 4 の態様によれば、がんの予防法としての又はがんの治療における、単離形態又は植物性薬剤物質 (B D S) の形態の、1 つ又は複数のフィトカンナビノイドが提供される。

【 0 0 8 1 】

本発明の第 5 の態様によれば、前立腺がんの治療における使用のための、 T H C V 、 C B D V 、 T H C V A 、 T H C A 、 C B D A 、 C B D 、 C B G 及び C B C から選択される群から取得される1つ又は複数のフィトカンナビノイドであって、 T H C V A は単離フィトカンナビノイドとして存在し、 T H C A 、 C B D A 、 C B D 、 C B G 又は C B C は B D S の形態で存在し、 T H C V 又は C B D V は単離形態又は B D S の形態で存在する、1つ又は複数のフィトカンナビノイドが提供される。

【 0 0 8 2 】

本発明の第 6 の態様によれば、前立腺がんを治療する薬物の生産における使用のための、 T H C V 、 C B D V 、 T H C V A 、 T H C A 、 C B D A 、 C B D 、 C B G 及び C B C から選択される群から取得される1つ又は複数のフィトカンナビノイドの使用であって、 T H C V A は単離フィトカンナビノイドとして存在し、 T H C A 、 C B D A 、 C B D 、 C B G 又は C B C は B D S の形態で存在し、 T H C V 又は C B D V は単離形態又は B D S の形態で存在する、1つ又は複数のフィトカンナビノイドの使用が提供される。

【 0 0 8 3 】

本発明の第 7 の態様によれば、有効量の、 T H C V 、 C B D V 、 T H C V A 、 T H C A 、 C B D A 、 C B D 、 C B G 及び C B C からなる群から選択される1つ又は複数のフィトカンナビノイドを前立腺がんを有する患者に投与することを含む、前立腺がんを有する患者を治療する方法であって、存在する場合、 T H C V A は単離フィトカンナビノイドとして存在し、 T H C A 、 C B D A 、 C B D 、 C B G 又は C B C は B D S の形態で存在し、 T H C V 又は C B D V は単離形態又は B D S の形態で存在する、治療方法が提供される。

【 0 0 8 4 】

第 1 の実施の形態において、上記1つ又は複数のフィトカンナビノイドがプロピル変異体フィトカンナビノイドである。

【 0 0 8 5 】

第 2 の実施の形態において、上記1つ又は複数のフィトカンナビノイドが酸形態で存在する。

【 0 0 8 6 】

更なる実施の形態において、上記1つ又は複数のフィトカンナビノイドが中性形態又は脱カルボキシル化形態で存在する。

【 0 0 8 7 】

好ましい実施の形態において、上記フィトカンナビノイドが C B G であり、 B D S の形態で存在する。

【 0 0 8 8 】

好ましくは、上記前立腺がんがホルモン感受性前立腺がんである。

【 0 0 8 9 】

別の実施の形態において、上記フィトカンナビノイドが単離形態の T H C V A である。

10

20

30

40

50

【0090】

更なる実施の形態において、上記前立腺がんがホルモン非感受性前立腺がんであり、上記フィトカンナビノイドがCBDであり、BDSの形態で存在し、又は上記フィトカンナビノイドがCBDVであり、BDSの形態で存在する。

【0091】

好ましくは、上記1つ又は複数のフィトカンナビノイドが、化学療法剤及び／若しくは抗アンドロゲン薬と組み合わせて又は化学療法剤及び／若しくは抗アンドロゲン薬による補助療法として使用される。

【0092】

好ましくは、上記化学療法剤が有糸分裂阻害剤である。上記有糸分裂阻害剤がタキサン薬剤クラス由来のものであるのが好ましい。更に好ましくは、上記タキサン薬剤クラスから取得される有糸分裂阻害剤が、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル及びテセタキセルの群から取得される。10

【0093】

1つ又は複数のフィトカンナビノイドが化学療法剤及び／又は抗アンドロゲン薬と組み合わせて使用される場合、該フィトカンナビノイドは好ましくは、BDSの形態であり得るCBG又はCBDである。

【0094】

更なる実施の形態において、上記1つ又は複数のフィトカンナビノイドが前立腺がん腫瘍の成長を減速させる、又は前立腺がん腫瘍の体積を低減するために使用される。20

【0095】

本発明の第8の態様によれば、ヒト患者における、ERKシグナル伝達の下方調節、及び抗増殖、抗転移又は抗血管形成のうちの1つ又は複数をもたらす使用のための、1つ又は複数のプロピルフィトカンナビノイド又は酸フィトカンナビノイドの使用が提供される。

【0096】

本発明の第9の態様によれば、ヒト患者においてERKシグナル伝達を下方調節する、及び抗増殖、抗転移又は抗血管形成のうちの1つ又は複数をもたらす薬物の生産における、1つ又は複数のプロピルフィトカンナビノイド又は酸フィトカンナビノイドの使用が提供される。30

【0097】

本発明の第10の態様によれば、ERKシグナル伝達を下方調節する、及び抗増殖、抗転移又は抗血管形成のうちの1つ又は複数をもたらす1つ又は複数のプロピルフィトカンナビノイド又は酸フィトカンナビノイドをがんを有する患者に投与することを含む、がんを有する患者を治療する方法が提供される。

【0098】

好ましくは、上記1つ又は複数のフィトカンナビノイドが、THCV、CBGV、CBDV、CBGA及びCBDAからなる群から選択される。

【0099】

好ましくは、上記1つ又は複数のフィトカンナビノイドが単離形態で存在する。40

【0100】

好ましくは、上記1つ又は複数のプロピルフィトカンナビノイド又は酸フィトカンナビノイドが、肺がん、前立腺がん又は乳がんの治療における使用のためのものである。

【0101】

好ましくは、上記1つ又は複数のプロピルフィトカンナビノイド又は酸フィトカンナビノイドが、骨又はリンパの転移の治療における使用のためのものである。

【0102】

本発明の第11の態様によれば、医療における使用のための、1つ又は複数のフィトカンナビノイド酸(CBDA又はCBDVAを除く)の使用が提供される。

【0103】

本発明の第12の態様によれば、がんの治療における使用のための、1つ又は複数のフィトカンナビノイド酸の使用が提供される。

【0104】

本発明の第13の態様によれば、がんの治療において使用する薬物の生産における、1つ又は複数のフィトカンナビノイド酸の使用が提供される。

【0105】

本発明の第14の態様によれば、治療量の1つ又は複数のフィトカンナビノイド酸をがんを有する患者に投与することを含む、がんを有する患者を治療する方法が提供される。

【0106】

好ましくは、上記1つ又は複数のフィトカンナビノイド酸がBDSの形態で存在する。 10

【0107】

好ましくは、治療対象のがんが前立腺、乳房、結腸、肺、神経膠腫又は皮膚のがんである。

【0108】

好ましくは、上記フィトカンナビノイド酸が、THCA、CBGA及びCBDからなる群から取得される。

【0109】

より好ましくは、フィトカンナビノイドTHCAとCBD及び/又はCBGAとの組合せが提供される。

【0110】

本発明の第15の態様によれば、結腸がんの前がん症状の治療における使用のための、単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/又はCBDVのBDSが提供される。 20

【0111】

本発明の第16の態様によれば、結腸がんの前がん症状を治療する薬物の生産における、単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/又はCBDVのBDSの使用が提供される。

【0112】

本発明の第17の態様によれば、治療的有効量の単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/又はCBDVのBDSを結腸がんの前がん症状を有する患者に投与することを含む、結腸がんの前がん症状を有する患者を治療する方法が提供される。 30

【0113】

1つの実施の形態において、上記の単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/又はCBDVのBDSが結腸内の異常腺窩の治療において使用される。

【0114】

更なる実施の形態において、上記の単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/又はCBDVのBDSが結腸ポリープの治療において使用される。 40

【0115】

本発明の第18の態様によれば、神経膠腫の治療における使用のための、カンナビノイドではない化学療法剤とフィトカンナビノイドとの組合せが提供される。

【0116】

本発明の第19の態様によれば、神経膠腫を治療する薬物の生産における、カンナビノイドではない化学療法剤とフィトカンナビノイドとの組合せの使用が提供される。

【0117】

本発明の第20の態様によれば、治療的有効量の、カンナビノイドではない化学療法剤とフィトカンナビノイドとの組合せを神経膠腫を有する患者に投与することを含む、神経膠腫を有する患者を治療する方法が提供される。 50

【0118】

好ましくは、上記フィトカンナビノイドとカンナビノイドではない上記化学療法剤との組合せが、別々に、同時に又は連続的に投与するためにパッケージングされる。

【0119】

好ましくは、上記フィトカンナビノイドがTHC及びCBDである。

【0120】

好ましくは、上記フィトカンナビノイドの用量レベルが、単独で使用した場合には神経膠腫の治療に対して効果的なレベルに満たないもの(sub-effective)である。

【0121】

好ましくは、上記化学療法剤がテモゾロミドである。

10

【0122】

好ましくは、上記テモゾロミドの用量レベルが、単独で使用した場合には神経膠腫の治療に対して効果的なレベルに満たないもの(sub-effective)である。

【0123】

本発明の実施形態を、以下で添付の図面を参照して更に説明する。

【図面の簡単な説明】

【0124】

【図1】植物性薬剤物質(BDS)調製の概略図である。

【図2】ホルモン非感受性前立腺がん細胞株(DU-145)及びホルモン感受性前立腺がん細胞株(LNCaP)におけるアポトーシスに対するカンナビノイドの効果を示す図である。

20

【図3】TRPM8アンタゴニズムに対する、実物の(real)及び再構成したカンナビノイドのBDSの効果を示す図である。

【図4a】皮下異種移植モデルのホルモン感受性前立腺がん細胞株(LNCaP)における、単独の又は化学療法剤と組み合わせたカンナビノイドの効果を示す図である。

【図4b】皮下異種移植モデルのホルモン感受性前立腺がん細胞株(LNCaP)における、単独の又は化学療法剤と組み合わせたカンナビノイドの効果を示す図である。

【図4c】皮下異種移植モデルのホルモン非感受性前立腺がん細胞株(DU-145)における、単独の又は化学療法剤と組み合わせたカンナビノイドの効果を示す図である。

【図4d】皮下異種移植モデルのホルモン非感受性前立腺がん細胞株(DU-145)における、単独の又は化学療法剤と組み合わせたカンナビノイドの効果を示す図である。

30

【図5a】マウスにおける結腸癌発生に対するカンナビノイド 単離CBD及びCBDのBDSの効果を示す図である。

【図5b】マウスにおける結腸癌発生に対するカンナビノイド 単離CBD及びCBDのBDSの効果を示す図である。

【図5c】マウスにおける結腸癌発生に対するカンナビノイド 単離CBD及びCBDのBDSの効果を示す図である。

【図6a】マウスにおける結腸癌発生に対するカンナビノイド 単離CBG、単離CBDV、CBGのBDS及びCBDVのBDSの効果を示す図である。

【図6b】マウスにおける結腸癌発生に対するカンナビノイド 単離CBG、単離CBDV、CBGのBDS及びCBDVのBDSの効果を示す図である。

40

【図6c】マウスにおける結腸癌発生に対するカンナビノイド 単離CBG、単離CBDV、CBGのBDS及びCBDVのBDSの効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0125】

単離された又は全てのその同時抽出成分を含むフィトカンナビノイドの使用を、以下の実施例において説明する。

【実施例】

【0126】

実施例1

50

カンナビノイドのBDSの植物学的な作製及び生産

植物性原材料(BRM)が、第1のフィトカンナビノイドとして高レベルの所与のフィトカンナビノイドを具体的に生成するために開発された様々なカンナビス・サティバ・リナエリス(*Cannabis sativa L.*) (ケモタイプ)から得られる。カンナビノイドCBGは、THC、CBD及びCBCに至る生合成経路における前駆体分子である。他のカンナビノイドはその後、これらのカンナビノイドから形成される。該植物中で生成される第1のカンナビノイドは、他の第2のカンナビノイド又は微量カンナビノイドのいずれかと同様に、植物材料中にカルボン酸形態として存在する。カンナビノイドのカルボン酸形態は通常、BRMの植物性薬剤物質(BDS)への加工中にその中性形態へと脱カルボキシル化される。

10

【0127】

カンナビノイドのBDSを調製するために使用される植物は、野生型の植物、又は第1のカンナビノイドとして或るカンナビノイドを生成するように特に育種される植物であり得る。これらの植物は、「ケモタイプ」と称される。例えば、De Meijer & Hammondによる論文(2005年)には、CBGの含有量が高い植物の選抜育種が記載されている。大量のCBGを生成する野生型の植物が、欧州の麻纖維(fibre hemp)の集団において見出されている。

【0128】

植物性薬剤物質(BDS)は、BRMから調製され、更なる製剤及び/又は研究の目的に好適な抽出物である。これらの抽出物は、植物性薬剤物質と称される。方法の簡単な概略図を図1に提示する。抽出プロセスに関する条件は、満足な収量とともにカンナビノイド内容物と非カンナビノイド画分との最も有益なバランスが得られるように最適化される。例えば、CBGのBDSのカンナビノイド内容物は、殆ど100%がCBGであり、他のカンナビノイドはごく僅かな量しか存在しない。

20

【0129】

カンナビノイドを含まないBDSは、CBGのBDS、又は無カンナビノイド植物、例えばUSO-31から調製することができる。CBGはCBGのBDS中に存在する主要なカンナビノイドであるため、カラムクロマトグラフィ等の当該技術分野において知られる標準的な技法を使用して、存在するCBGを比較的容易に除去することが可能である。CBGを含まない抽出物を使用して、薬理が存在する場合、どのような薬理が非カンナビノイド画分と関連するかを評価することができる。精製のために個々の化合物を除去することができるよう、BDSを完全に分画し、その残りを再び組み合わせて、溶媒除去後に、選択された化合物(複数も可)を含まないBDSを作製することが可能である。このようにして作製されたCBGを含まない抽出物によって、カンナビノイド画分と非カンナビノイド画分との間の任意のシナジーの評価が可能となる。

30

【0130】

単離フィトカンナビノイドを調製することもできる。上で示したように、カラムクロマトグラフィを使用して、99%を超える純度を得るように、CBGのBDSからCBGを単離することができる。引き続き、BDSと単離フィトカンナビノイドとを使用して、BDS中における第1のフィトカンナビノイド及び他のフィトカンナビノイド及び非カンナビノイド構成成分の有効性及びこれらの間の任意のシナジーを比較することができる。

40

【0131】

実施例2

BDS中のフィトカンナビノイド成分及び非カンナビノイド成分

以下の実施例は、記載のBDSの各々を構成する種々のフィトカンナビノイド成分を例示する。各表において、第1のフィトカンナビノイドを太字で規定する。

【0132】

BDSを液体CO₂を使用して抽出した後、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)法を使用して、各々のカンナビノイドのBDS中の種々のカンナビノイド成分を分析した。

【0133】

50

下で詳しく示す表は、各々の代表的なBDS中における第1のフィトカンナビノイド、第2のフィトカンナビノイド及び微量フィトカンナビノイドの量の平均値を記載している。当業者は、BDSは大麻植物から抽出されるため、BDSは言うまでもなくその組成に或る程度の変動を有するものであることを認識するだろう。概して、フィトカンナビノイド成分の各々が変動し得る量は、±10% (w/w) の範囲であろう。しかしながら、出発植物材料及び使用される抽出方法に応じて、これらの量は僅か±5% (w/w) ~最大±50% (w/w) で変動し得る。

【0134】

【表2】

表2.1.1 カンナビゲロールのBDSに関する全体における量及び範囲

C B GのBDS	量 (% w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
C B G V	0.33	0.30~0.36	0.25~0.41	0.17~0.50
C B G	66.96	60.3~73.7	50.2~83.7	33.5~100.0
T H C	0.03	0.027~0.033	0.023~0.038	0.015~0.045
C B C	0.07	0.06~0.08	0.05~0.09	0.035~0.105
C B G (関連物質)	1.35	1.22~1.49	1.01~1.69	0.68~2.03
総カンナビノイド	68.74			
総非カンナビノイド	31.26			

10

【0135】

C B GのBDSの総フィトカンナビノイド含有画分は、総BDSのおよそ61% (w/w) ~75% (w/w) を構成する。

20

【0136】

【表3】

表2.1.2 カンナビノイドの百分率による、カンナビゲロールのBDS

C B GのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
C B G V	0.48
C B G	97.41
T H C	0.04
C B C	0.10
C B G (関連物質)	1.96

20

【0137】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのC B GのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ88% (w/w) ~100% (w/w) である。

30

【0138】

【表4】

表2.2.1 テトラヒドロカンナビノールのBDSに関する全体における量及び範囲

T H CのBDS	量 (% w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
C B O	0.2	0.18~0.22	0.15~0.25	0.1~0.3
C B G	2.0	1.8~2.2	1.5~2.5	1.0~3.0
C B D	1.0	0.9~1.1	0.75~1.25	0.5~1.5
T H C V	1.1	0.99~1.21	0.83~1.38	0.55~1.65
C B N	3.0	2.7~3.3	2.25~3.75	1.5~4.5
T H C (関連物質)	0.6	0.54~0.66	0.45~0.75	0.3~0.9
T H C	74.0	66.6~81.4	55.5~92.5	37.0~100.0
C B C	2.0	1.8~2.2	1.5~2.5	1.0~3.0
T H C A	1.5	1.35~1.65	1.13~1.88	0.75~2.25
総カンナビノイド	85.40			
総非カンナビノイド	14.60			

40

【0139】

T H CのBDSの総フィトカンナビノイド含有画分は、総BDSのおよそ77% (w/w) ~94% (w/w) を構成する。

【0140】

【表5】

表2. 2. 2 カンナビノイドの百分率による、テトラヒドロカンナビノールのBDS

THCのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBO	0. 23
CBG	2. 34
CBD	1. 17
THCV	1. 29
CBN	3. 51
THC (関連物質)	0. 70
THC	86. 65
CBC	2. 34
THCA	1. 76

10

【0141】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのTHCのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ78% (w/w) ~ 95% (w/w) である。

【0142】

【表6】

表2. 3. 1 カンナビジオールのBDSに関する全体における量及び範囲

CBDのBDS	量 (%w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
CBD (関連物質)	0. 3	0. 27 ~ 0. 33	0. 23 ~ 0. 38	0. 15 ~ 0. 45
CBDV	1. 9	1. 71 ~ 2. 09	1. 43 ~ 2. 38	0. 95 ~ 2. 85
CBDA	1. 3	1. 17 ~ 1. 43	0. 98 ~ 1. 63	0. 65 ~ 1. 95
CBG	2. 5	2. 25 ~ 2. 75	1. 88 ~ 3. 13	1. 25 ~ 3. 75
CBN	0. 2	0. 18 ~ 0. 22	0. 15 ~ 0. 25	0. 1 ~ 0. 3
CBD	70. 0	63. 0 ~ 77. 0	52. 5 ~ 87. 5	35. 0 ~ 100. 0
THC	5. 5	4. 95 ~ 6. 05	4. 13 ~ 6. 88	2. 75 ~ 8. 25
CBC	5. 6	5. 04 ~ 6. 16	4. 20 ~ 7. 00	2. 80 ~ 8. 40
総カンナビノイド	87. 30			
総非カンナビノイド	12. 70			

20

【0143】

CBDのBDSの総フィトカンナビノイド含有画分は、総BDSのおよそ79% (w/w) ~ 96% (w/w) を構成する。

【0144】

30

【表7】

表2. 3. 2 カンナビノイドの百分率による、カンナビジオールのBDS

CBDのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBD (関連物質)	0. 34
CBDV	2. 18
CBDA	1. 49
CBG	2. 86
CBN	0. 23
CBD	80. 18
THC	6. 30
CBC	6. 41

40

【0145】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのCBDのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ72% (w/w) ~ 88% (w/w) である。

【0146】

【表8】

表2.4.1 カンナビクロメンのBDSに関する全体における量及び範囲

CBCのBDS	量 (%w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
C B G	0. 9 1	0. 8 2 ~ 1. 0 0	0. 6 8 ~ 1. 1 4	0. 4 6 ~ 1. 3 7
C B D	3. 9 6	3. 5 6 ~ 4. 3 6	2. 9 7 ~ 4. 9 5	1. 9 8 ~ 5. 9 4
C B C V	0. 7 4	0. 6 7 ~ 0. 8 1	0. 5 6 ~ 0. 9 3	0. 3 7 ~ 1. 1 1
T H C	1. 7 6	1. 5 8 ~ 1. 9 4	1. 3 2 ~ 2. 2 0	0. 8 8 ~ 2. 6 4
C B C (関連物質)	0. 1 3	0. 1 2 ~ 0. 1 4	0. 1 0 ~ 0. 1 6	0. 0 7 ~ 0. 2 0
C B C	4 2. 9 5	3 8. 6 5 ~ 4 7. 2 5	3 2. 2 2 ~ 5 6. 6 9	2 1. 4 8 ~ 6 4. 4 3
C B C A	0. 5 6	0. 5 0 ~ 0. 6 2	0. 4 2 ~ 0. 7 0	0. 2 8 ~ 0. 8 4
C B L	3. 5 4	3. 1 9 ~ 3. 8 9	2. 6 7 ~ 4. 4 3	1. 7 7 ~ 5. 3 1
総カンナビノイド	5 4. 5 5			
総非カンナビノイド	4 5. 4 5			

10

【0147】

CBCのBDSの総フィトカンナビノイド含有画分は、総BDSのおよそ49% (w/w) ~ 60% (w/w) を構成する。

【0148】

【表9】

表2.4.2 カンナビノイドの百分率による、カンナビクロメンのBDS

CBCのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
C B G	1. 6 7
C B D	7. 2 6
C B C V	1. 3 6
T H C	3. 2 3
C B C (関連物質)	0. 2 4
C B C	7 8. 7 4
C B C A	1. 0 3
C B L	6. 4 9

20

【0149】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのCBCのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ71% (w/w) ~ 87% (w/w) である。CBCのBDSは、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ6.5% (w/w) ~ 8% (w/w) で存在するC B D、及びフィトカンナビノイド含有画分のおよそ5.8% (w/w) ~ 7.1% (w/w) で存在するC B Lという、2つの第2のカンナビノイドも有する。

30

【0150】

【表10】

表2.5.1 テトラヒドロカンナビバリンのBDSに関する全体における量及び範囲

THCVのBDS	量 (%w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
C B G V	0. 1 5	0. 1 4 ~ 0. 1 7	0. 1 1 ~ 0. 1 9	0. 0 7 ~ 0. 2 3
C B N V	1. 3 0	1. 2 0 ~ 1. 4 0	1. 0 0 ~ 1. 6 0	0. 6 5 ~ 1. 9 5
T H C V	6 4. 4 9	5 8. 0 4 ~ 7 0. 9 4	4 8. 3 7 ~ 8 0. 6 1	3 2. 2 5 ~ 9 6. 7 4
C B C V	0. 6 5	0. 5 9 ~ 0. 7 2	0. 4 9 ~ 0. 8 1	0. 3 3 ~ 0. 9 8
T H C - C 4	0. 8 2	0. 7 4 ~ 0. 9 0	0. 6 2 ~ 1. 0 3	0. 4 1 ~ 1. 2 3
C B N	0. 1 5	0. 1 4 ~ 0. 1 7	0. 1 1 ~ 0. 1 9	0. 0 7 ~ 0. 2 3
T H C V A	0. 3 6	0. 3 2 ~ 0. 4 0	0. 2 7 ~ 0. 4 5	0. 1 8 ~ 0. 5 4
T H C	1 3. 4 3	1 2. 0 9 ~ 1 4. 7 7	1 0. 0 7 ~ 1 6. 7 9	7. 7 2 ~ 2 0. 1 5
未知の化合物	0. 5 8	0. 5 2 ~ 0. 6 4	0. 4 4 ~ 0. 7 3	0. 2 9 ~ 0. 8 7
総カンナビノイド	8 1. 9 3			
総非カンナビノイド	1 8. 0 7			

40

【0151】

THCVのBDSの総フィトカンナビノイド含有画分は、総BDSのおよそ74% (w/w) ~ 90% (w/w) を構成する。

【0152】

【表11】

表2.5.2 カンナビノイドの百分率による、テトラヒドロカンナビarinのBDS

THCVのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBGV	0.18
CBNV	1.59
THCV	78.71
CBCV	0.79
THC-C4	1.00
CBN	0.18
THCVA	0.44
THC	16.39
未知の化合物	0.71

10

【0153】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのTHCVのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ71% (w/w) ~ 87% (w/w) である。THCVのBDSは、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ14.8% (w/w) ~ 18% (w/w) で存在する第2のカンナビノイドTHCも有する。

【0154】

【表12】

表2.6.1 カンナビジバリンのBDSに関する全体における量及び範囲

CBDVのBDS	量 (%w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
CBDVA	0.14	0.13~0.15	0.11~0.18	0.07~0.21
CBDV	41.19	37.07~45.31	30.89~51.49	20.60~61.79
CBDA	0.07	0.06~0.08	0.05~0.09	0.04~0.11
CBG	0.59	0.53~0.65	0.44~0.74	0.30~0.89
CBD	17.70	15.93~19.47	13.28~22.13	8.85~26.55
THCV	3.06	2.75~6.12	2.30~3.83	1.53~4.59
CBCV	4.35	3.92~4.79	3.26~5.44	2.18~6.53
THC	0.88	0.79~0.97	0.66~1.10	0.44~1.32
CBDV(関連物質)	2.20	1.98~2.42	1.65~2.75	1.10~3.30
CBC	0.93	0.84~1.02	0.70~1.16	0.47~1.40
総カンナビノイド	71.11			
総非カンナビノイド	28.89			

20

【0155】

CBDVのBDSの総フィトカンナビノイド含有画分は、総BDSのおよそ64% (w/w) ~ 78% (w/w) を構成する。

【0156】

【表13】

表2.6.2 カンナビノイドの百分率による、カンナビジバリンのBDS

CBDVのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBDVA	0.20
CBDV	57.92
CBDA	0.10
CBG	0.83
CBD	24.89
THCV	4.30
CBCV	6.12
THC	1.24
CBDV(関連物質)	3.09
CBC	1.31

40

【0157】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのCBDVのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ52% (w/w) ~ 64% (w/w) である。CBDVのBDSは、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ22.4% (w/w) ~ 27.4% (w/w) で存在するCBD、及びフィトカンナビノイド含有画分のおよそ5.5% (w/w)

50

) ~ 6.7% (w/w) で存在する C B C V という、2つの第2のカンナビノイドも有する。

【0158】

【表14】

表2.7.1 カンナビゲロールプロピル変異体のBDSに関する全体における量及び範囲

C B G V の B D S	量 (% w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
C B G V	45.92	41.33~50.51	34.44~57.40	22.96~68.88
C B G	12.79	11.51~14.07	9.59~15.99	6.40~19.19
T H C	0.08	0.07~0.09	0.06~0.10	0.04~0.12
C B C	0.21	0.19~0.23	0.16~0.25	0.11~0.32
C B G (関連物質)	1.45	1.31~1.60	1.09~1.81	0.73~2.18
総カンナビノイド	60.45			
総非カンナビノイド	39.55			

【0159】

C B G V の B D S の総フィトカンナビノイド含有画分は、総 B D S のおよそ 54% (w/w) ~ 66% (w/w) を構成する。

【0160】

【表15】

表2.7.2 カンナビノイドの百分率による、カンナビゲロールプロピル変異体のBDS

C B G V の B D S	量 (総カンナビノイドの%)
C B G V	75.96
C B G	21.16
T H C	0.13
C B C	0.35
C B G (関連物質)	2.40

【0161】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としての C B G V の B D S 中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ 68% (w/w) ~ 84% (w/w) である。 C B G V の B D S は、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ 19% (w/w) ~ 23% (w/w) で存在する第2のカンナビノイド C B G も有する。

【0162】

【表16】

表2.8.1 テトラヒドロカンナビノール酸のBDSに関する全体における量及び範囲

T H C A の B D S	量 (% w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
C B O	0.06	0.05~0.07	0.05~0.08	0.03~0.09
C B G	1.91	1.72~2.10	1.43~2.39	0.96~2.87
C B D	0.30	0.27~0.33	0.23~0.38	0.15~0.45
T H C (関連物質)	0.16	0.14~0.18	0.12~0.20	0.08~0.24
T H C V	0.05	0.04~0.06	0.04~0.06	0.03~0.08
C B N	1.11	1.00~1.22	0.83~1.39	0.56~1.67
T H C	8.93	8.04~9.82	6.70~11.16	4.47~13.40
C B L	0.17	0.15~0.19	0.13~0.21	0.09~0.26
C B C	0.26	0.23~0.29	0.20~0.33	0.13~0.39
T H C A	46.98	42.28~51.68	35.24~58.73	23.49~70.47
総カンナビノイド	59.93			
総非カンナビノイド	40.07			

【0163】

T H C A の B D S の総フィトカンナビノイド含有画分は、総 B D S のおよそ 54% (w/w) ~ 66% (w/w) を構成する。

【0164】

10

20

30

40

【表17】

表2.8.2 カンナビノイドの百分率による、テトラヒドロカンナビノール酸のBDS

THCAのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBO	0.10
CBG	3.19
CBD	0.50
THC(関連物質)	0.27
THCV	0.08
CBN	1.85
THC	14.90
CBL	0.28
CBC	0.43
THCA	78.39

10

【0165】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのTHCAのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ71% (w/w) ~ 86% (w/w) である。THCAのBDSは、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ13.4% (w/w) ~ 16.4% (w/w) で存在する第2のカンナビノイドTHCも有する。

【0166】

【表18】

表2.9.1 カンナビジオール酸のBDSに関する全体における量及び範囲

CBDAのBDS	量 (%w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
CBDV	0.23	0.21~0.25	0.17~0.29	0.12~0.37
CBDA	68.14	61.33~74.95	51.11~85.18	34.07~100.0
CBD	5.36	4.82~5.90	4.02~6.70	2.68~8.04
CBN	0.19	0.17~0.21	0.14~0.24	0.1~0.29
THC	0.53	0.48~0.58	0.40~0.66	0.27~0.80
CBL	0.29	0.26~0.32	0.22~0.36	0.15~0.44
CBC	0.38	0.34~0.42	0.29~0.48	0.19~0.57
CBD(関連物質)	3.31	2.98~3.64	2.48~4.14	1.66~4.98
総カンナビノイド	78.43			
総非カンナビノイド	21.57			

20

【0167】

CBDAのBDSの総フィトカンナビノイド含有画分は、総BDSのおよそ71% (w/w) ~ 86% (w/w) を構成する。

【0168】

【表19】

表2.9.2 カンナビノイドの百分率による、カンナビジオール酸のBDS

CBDAのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBDV	0.29
CBDA	86.88
CBD	6.83
CBN	0.24
THC	0.68
CBL	0.37
CBC	0.48
CBD(関連物質)	4.22

30

【0169】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのCBDAのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ78% (w/w) ~ 96% (w/w) である。CBDAのBDSは、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ6.1% (w/w) ~ 7.5% (w/w) で存在する第2のカンナビノイドCBDも有する。

【0170】

40

【表20】

表2.10.1 テトラヒドロカンナビリン酸のBDSに関する全体における量及び範囲

THCVAのBDS	量 (% w/w)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
CBDVA	1.44	1.30~1.58	1.08~1.80	0.72~2.16
CBNV	0.35	0.32~0.39	0.26~0.44	0.18~0.53
THCV	13.17	11.85~14.49	9.88~16.46	6.59~19.76
CBCV	1.97	1.77~2.17	1.48~2.46	0.99~2.96
THC-C4	0.36	0.32~0.40	0.27~0.45	0.18~0.54
THCVA	40.61	36.55~44.67	30.46~50.76	20.31~50.76
THC	3.53	3.18~3.88	2.65~4.41	1.77~5.30
CBC	0.20	0.18~0.22	0.15~0.25	0.1~0.3
THCA	6.29	5.66~6.92	4.72~7.86	3.15~9.44
未知の化合物	0.45	0.41~0.50	0.38~0.56	0.23~0.68
総カンナビノイド	68.37			
総非カンナビノイド	31.63			

【0171】

THCVAのBDSの総フィトカンナビノイド含有画分は、総BDSのおよそ37% (w/w) ~ 45% (w/w) を構成する。

【0172】

【表21】

表2.10.2 カンナビノイドの百分率による、テトラヒドロカンナビリン酸のBDS

THCVAのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBDVA	2.11
CBNV	0.51
THCV	19.26
CBCV	2.88
THC-C4	0.53
THCVA	59.40
THC	4.90
CBC	0.29
THCA	9.20
未知の化合物	0.66

【0173】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのTHCVAのBDS中の第1のフィトカンナビノイドの量は、およそ53% (w/w) ~ 65% (w/w) である。THCVAのBDSは、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ17.3% (w/w) ~ 21.2% (w/w) で存在する第2のカンナビノイドTHCVも有する。

【0174】

以下の表は、各々のカンナビノイドのBDS中におけるカンナビノイド画分及び非カンナビノイド画分の量、並びに各々のBDS中における総カンナビノイドの百分率としてのカンナビノイドの量の概略を詳しく示すものである。先に論じたように、当業者は、出発植物材料の自然に生じる性質のために、これらの値が変動し得ることを認識するだろう。

【0175】

10

20

30

40

【表22】

表2.11.1 カンナビノイドのBDSの概略

BDS	カンナビノイド画分 (%w/w)	非カンナビノイド画分 (%w/w)	第1のカンナビノイドの量 (総カンナビノイドの%)
C B G	68.7	31.3	97.4
T H C	85.4	14.6	86.7
C B D	87.3	12.7	80.2
C B C	54.5	45.5	78.7
T H C V	81.9	18.1	78.7
C B D V	71.1	28.9	57.9
C B G V	60.5	39.5	76.0
T H C A	59.9	40.1	78.4
C B D A	78.4	21.6	86.9
T H C V A	68.4	31.6	59.4

10

【0176】

フィトカンナビノイド含有画分中における第1のフィトカンナビノイドの量を最大化することが望ましいが、幾つかの場合では、第1のカンナビノイドと第2のカンナビノイドとの間に、医薬効果の増強をもたらし得るシナジーが存在することがある。

【0177】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率、非フィトカンナビノイド含有画分の百分率、及び第1のフィトカンナビノイドの量が変動する範囲に関しても望ましい。たいていの場合、この変動は、小さく、±5%、最大±10%、最大±25%、好ましくは±50%以下の範囲である。

20

【0178】

フィトカンナビノイドのBDSの非カンナビノイド成分が、BDSの薬理において重要な役割を果たすことがある。そこで、テルペンプロファイルを、以下で分類する。以下の表は、フィトカンナビノイド高含有植物を代表するC B Dケモタイプ(chemovar)のテルペンプロファイルを例示する。5つの植物を新たに収穫し、水蒸気蒸留を使用して抽出した。第1のモノテルペン及び第1のセスキテルペンを太字で強調する。

【0179】

【表23】

表2.12.1 総テルペン画分の百分率によるモノテルペン量、及び範囲

30

モノテルペン	量 (テルペン画分の%)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
ピネン(α及びβ)	10.56	9.50~11.62	7.92~13.20	5.28~15.84
ミルセン	39.46	35.51~43.41	29.60~49.33	19.73~59.19
リモネン	4.14	3.73~4.55	3.11~5.18	2.07~6.21
β-オシメン	4.04	3.64~4.44	3.03~5.05	2.02~6.06
合計	58.20			

【0180】

モノテルペン含有画分は、総テルペン画分のおよそ52% (w/w) ~ 64% (w/w)を構成する。

【0181】

【表24】

表2.12.2 モノテルペンの百分率によるモノテルペン量

モノテルペン	量 (モノテルペン画分の%)
ピネン(α及びβ)	18.14
ミルセン	67.80
リモネン	7.12
β-オシメン	6.94

40

【0182】

モノテルペン画分の百分率としてのモノテルペン画分中の第1のモノテルペンであるミルセンの量は、およそ61% (w/w) ~ 75% (w/w)である。モノテルペン画分は

50

、モノテルペン画分のおよそ16.3% (w/w) ~ 20% (w/w) で存在する第2のモノテルペンであるピネンも有する。

【0183】

【表25】

表2.12.3 総テルペン画分の百分率によるセスキテルペン量、及び範囲

セスキテルペン	量 (テルペン 画分の%)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
カリオフィレン (<i>t</i> 及びオキシド)	29.27	26.34~32.20	21.95~36.59	14.64~43.91
ベルゴタメン (Bergotamene)	0.18	0.16~0.20	0.14~0.23	0.09~0.27
フムレン	7.97	7.17~8.77	5.98~9.96	3.99~11.96
アロマデンドレン	0.33	0.30~0.36	0.25~0.41	0.17~0.50
セリネン	0.59	0.53~0.65	0.44~0.74	0.30~0.89
アノン (Anon)	0.44	0.40~0.48	0.33~0.55	0.22~0.66
ファルネセン (Z, E 及び α)	1.55	1.40~1.71	1.16~1.94	0.78~2.33
α -グルジュネン	0.12	0.11~0.13	0.09~0.15	0.06~0.18
ビサボレン	0.39	0.35~0.43	0.29~0.49	0.20~0.59
ネロリドール	0.43	0.39~0.47	0.32~0.54	0.22~0.65
ジエピセドレン (Diepicedrene) - 1-オキシド	0.38	0.34~0.42	0.29~0.48	0.19~0.57
α -ビサボロール	0.16	0.14~0.18	0.12~0.20	0.08~0.24
合計	41.80			

【0184】

セスキテルペン含有画分は、総テルペン画分のおよそ27% (w/w) ~ 32% (w/w) を構成する。

【0185】

【表26】

表2.12.4 セスキテルペンの百分率によるセスキテルペン量

セスキテルペン	量 (セスキテルペン画分の%)
カリオフィレン (<i>t</i> 及びオキシド)	70.02
ベルゴタメン	0.43
フムレン	19.07
アロマデンドレン	0.79
セリネン	1.41
アノン	1.05
ファルネセン (Z, E 及び α)	3.71
α -グルジュネン	0.29
ビサボレン	0.93
ネロリドール	1.03
ジエピセドレン-1-オキシド	0.91
α -ビサボロール	0.38

【0186】

特許出願PCT/GB2008/001837号には、「無カンナビノイド」植物の作製が記載されている。これらの植物は、カンナビノイドを生成するカンナビス・サティバ・リナエリス植物とほとんど質的にに類似のテルペンプロファイルを含有するがカンナビノイドを全く含まないカンナビス・サティバ・リナエリス植物を作製するための選抜育種によって作製された。これらの植物を使用して、実験及び臨床試験における有用な対照植物であるカンナビノイドを含まない植物抽出物を作製することができる。該植物において生成されるテルペンプロファイルの内訳は、下表に見出すことができる。第1のモノテルペン及び第1のセスキテルペンを太字で強調する。

10

20

30

40

50

【0187】

【表27】

表2.13.1 総テルペングルーピングによるモノテルペングルーピング量、及び範囲

モノテルペングルーピング	量 (テルペングルーピング 分の%)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
ピネン(α及びβ)	29.34	26.41~32.27	22.01~36.68	14.67~44.01
ミルセン	29.26	26.33~32.19	21.95~36.58	14.63~43.89
リモネン	5.32	4.79~5.85	3.99~6.65	2.66~7.98
リナロール	4.50	4.05~4.95	3.38~5.63	2.25~6.75
ペルペノール(シス及びトランス)	3.45	3.11~3.80	2.59~4.31	1.73~5.18
合計	71.87			

10

【0188】

モノテルペングルーピング含有画分は、総テルペングルーピングのおよそ65% (w/w) ~ 79% (w/w) を構成する。

【0189】

【表28】

表2.13.2 モノテルペングルーピング量によるモノテルペングルーピング量

モノテルペングルーピング	量(モノテルペングルーピング分の%)
ピネン(α及びβ)	40.82
ミルセン	40.71
リモネン	7.41
リナロール	6.26

20

【0190】

無カンナビノイド植物が、2つの第1のモノテルペングルーピング、すなわちピネン及びミルセンを含むことが見出された。モノテルペングルーピング量によるモノテルペングルーピング中の第1のモノテルペングルーピングであるミルセンの量は、およそ37% (w/w) ~ 45% (w/w) である。モノテルペングルーピング量によるモノテルペングルーピング中の第1のモノテルペングルーピングであるピネンの量は、およそ37% (w/w) ~ 45% (w/w) である。

【0191】

【表29】

表2.13.3 総テルペングルーピング量によるセスキテルペングルーピング量、及び範囲

セスキテルペングルーピング	量 (テルペングルーピング 分の%)	範囲 (±10%)	範囲 (±25%)	範囲 (±50%)
カリオフィレン(t及びオキシド)	10.89	9.80~11.98	8.17~13.61	5.45~16.34
ベルゴタメン	2.51	2.26~2.76	1.88~3.14	1.26~3.77
ファルネセン(Z、E及びα)	3.43	3.09~3.77	2.57~4.29	1.72~5.15
フムレン(及びエボキシドII)	5.04	4.54~5.54	3.78~6.30	2.52~7.56
δ-グアイエン	2.40	2.16~2.64	1.80~3.00	1.20~3.60
ビサボレン	3.85	3.47~4.24	2.89~4.81	1.93~5.78
合計	28.12			

30

【0192】

セスキテルペングルーピング含有画分は、総テルペングルーピングのおよそ25% (w/w) ~ 31% (w/w) を構成する。

【0193】

40

【表30】

表2. 12. 4 セスキテルペンの百分率によるセスキテルペン量

セスキテルペン	量(セスキテルペン画分の%)
カリオフィレン(t及びオキシド)	38.73
ペルゴタメン	8.93
ファルネセン(Z、E及び α)	12.20
フムレン(及びエポキシドII)	17.92
δ -グアイエン	8.53
ビサボレン	13.69

【0194】

セスキテルペン画分の百分率としてのセスキテルペン画分中の第1のセスキテルペンであるカリオフィレン(caryophyllene)の量は、およそ35% (w/w) ~ 43% (w/w)である。セスキテルペン画分は、セスキテルペン画分のおよそ16% (w/w) ~ 20% (w/w)で存在する第2のセスキテルペンであるフムレンも有する。

10

【0195】

実施例3

ホルモン非感受性前立腺がん細胞株(DU-145)及びホルモン感受性前立腺がん細胞株(LNCaP)におけるアポトーシスに対するフィトカンナビノイドの効果

2つの前立腺がん細胞株のアポトーシスに対するCBDVのBDS、CBDのBDS、THCVAのBDS、THCVのBDS、単離THCV及び単離THCVAの効果を、カスパーゼ3/7の放出に関する化学発光(chemiluminescence)アッセイを使用して試験した。低用量(10 μ M)及び高用量(25 μ M)という2つの異なる濃度のカンナビノイドを試験した。各々のフィトカンナビノイドに関して記録された化学発光を図2に詳しく示す。

20

【0196】

ホルモン非感受性前立腺がん細胞株(DU-145)においては、最大の化学発光、及びすなわち最大のアポトーシス促進効果が、低用量のCBDVのBDS、及び25 μ Mの高用量の単離THCVA精製カンナビノイドを用いた場合に見出された。高用量のTHCVのBDS、CBDのBDS及び単離THCVも、対照のものを上回るアポトーシス(apoptosis)レベルを示した。

30

【0197】

ホルモン感受性前立腺がん細胞株(LNCaP)においては、最大の化学発光、及びすなわち最大のアポトーシス促進効果が、高用量の単離THCVAを用いた場合に見出された。低用量及び高用量のCBDVのBDSがこのがん細胞に対するアポトーシス効果を有することも示された。

【0198】

これらのデータによって、フィトカンナビノイドのBDS及び単離フィトカンナビノイドの両方が、がん細胞に対するアポトーシス効果を発揮することができるため、がんの治療において有用であり得ることが推測される。

【0199】

実施例4

40

Gタンパク質共役型受容体GPR55に対するフィトカンナビノイドの効果

ERK Alpha screenアッセイを、GPR55-HEK細胞を使用して行った。以下の表4.1に例示されるように、試験した種々のカンナビノイドがGPR55での種々の薬理学的プロファイルを示した。

【0200】

【表31】

表4. 1: G P R 5 5でのフィトカンナビノイドの効果

化合物	G P R 5 5での効果
C B D (対照)	アンタゴニスト
T H C V	アンタゴニスト (低濃度で)
C B G A	インバースアゴニスト
C B G V	アンタゴニスト
C B D A	アンタゴニスト
C B D V	アンタゴニスト

【0201】

E R Kシグナル伝達経路の顕著な低減が、アポトーシスの誘導を引き起こすことが示されている (Chang et al., 2003)。 10

【0202】

これらのデータによって、がん細胞によるG P R 5 5の発現を、試験した全てのフィトカンナビノイドによってアンタゴナイズすることができ、これによってこれらのフィトカンナビノイドががんの治療における使用のための良好な標的化合物となることが示唆された。

【0203】

実施例5

モノアシルグリセリドリパーゼ (M A G L) 及びジアシルグリセリドリパーゼ (D A G L) の阻害に対するフィトカンナビノイドの効果 20

フィトカンナビノイドB D S T H C A、C B N、C B G A、C B D A 及びC B C Vの効果を試験して、これらが、内因性カンナビノイド2 - A Gをアラキドン酸及びグリセロールへと加水分解することができるM A G L酵素及びD A G L酵素を阻害することができるかどうかを決定した。これらの実験から得られた結果を、以下の表5. 1に詳しく示す。

【0204】

【表32】

表5. 1: モノアシルグリセリドリパーゼ (M A G L) 及びジアシルグリセリドリパーゼ (D A G L) の阻害に対するフィトカンナビノイドの効果

試料	M A G I C ₅₀	試験した最大濃度 (阻害率 (%))	D A G L I C ₅₀	試験した最大濃度 (阻害率 (%))
T H C A	4 6 μ M	1 0 0 μ M (8 1. 9 %)	2 5 μ M	5 0 μ M (7 9. 3 %)
C B N	> 5 0 μ M	5 0 μ M (3 1. 5 %)	> 5 0 μ M	5 0 μ M (2 6. 9 %)
C B G A	> 5 0 μ M	5 0 μ M (1 7. 2 %)	3 0 μ M	1 0 0 μ M (6 7. 5 %)
C B D A	> 5 0 μ M	5 0 μ M (1 8. 5 %)	2 3 μ M	1 0 0 μ M (9 1. 4 %)
C B C V	> 5 0 μ M	5 0 μ M (4. 8 %)	> 5 0 μ M	5 0 μ M (1 8. 9 %)

【0205】

見ることができるように、フィトカンナビノイドT H C AがD A G Lの阻害においては最も効果的であり、全てのフィトカンナビノイド酸 (T H C A、C B D A 及びC B G A) がM A G Lの阻害において効果的であった。これらのデータによって、これらのフィトカンナビノイドは、内因性カンナビノイド2 - A Gが加水分解されることを防止することができる、それによってがん細胞形成を防止することができるため、がんの治療において有用であり得ることが推測される。 40

【0206】

更なる実験を行って、フィトカンナビノイドのB D SがM A G Lの阻害において、そのそれぞれの精製した対応物 (counterparts) より効果的であるかどうかを決定した。この実験のために、C B GのB D Sは精製及び再構成することが最も容易であるため、C B G

20

30

40

50

のBDSを使用した。CBGのBDS、単離CBG、CBGを含まないCBGのBDS、及び、CBGを含まないBDS(実施例1において調製したような)にCBGのBDSと同濃度のCBGとなるよう単離CBGを添加した(spiked)、再構成したCBGのBDSという4つの異なる被験物質を使用した。以下の表5.2は、得られたデータを詳しく示す。

【0207】

【表33】

表5.2:モノアシルグリセリドリパーゼ(MAGL)の阻害に対するBDS、精製した化合物、及び再構成したBDSの効果

試料	MAGLに対するEC50	MAGLに対して試験した最大濃度(阻害率%)
単離CBG	195.2 μM	100 μM (31.49%)
CBGのBDS	64.33 μM	100 μM (57.93%)
CBGを含まないBDS	187.0 μM	100 μM (36.55%)
再構成したCBGのBDS	70.28 μM	100 μM (59.31%)

10

【0208】

上の表5.2に見ることができるように、CBGのBDSは、再構成したBDSと同様の効力を有する。これらのデータによって、第1のフィトカンナビノイドとBDS中の残りのカンナビノイド成分及び非カンナビノイド成分との間の相乗効果が実証される。

【0209】

これらのデータによって、非カンナビノイド成分を含むフィトカンナビノイドのBDSの使用はがんの治療において単離フィトカンナビノイドより有効であろうことが推測される。

20

【0210】

実施例6

TRPM8アンタゴニズムに対するフィトカンナビノイドのBDS及び再構成したフィトカンナビノイドのBDSの効果

上の実施例5に記載されたようなCBGのBDS及び再構成したCBGのBDSを使用して、TRPM8アンタゴニズムに対するその有効性を決定した。また、CBGを含まないBDS及び精製したCBGを、完全性に関して試験した。0.25 μMのイシリンに対する応答の百分率を観察したが、これは、図3に詳しく示したとおりである。

30

【0211】

見ることができるように、CBGのBDS及び再構成したCBGのBDSの両方が、単離CBG又はCBGを含まないBDSよりはるかに高い応答率をもたらした。これらのデータによって、BDS中における第1のフィトカンナビノイドと他の成分との間のシナジーが更に実証される。

【0212】

これらのデータによって、フィトカンナビノイドのBDSの使用はより効果的ながんの治療の選択肢となるであろうと考えられる。

【0213】

実施例7

40

ホルモン非感受性前立腺がん細胞株(DU-145)及びホルモン感受性前立腺がん細胞株(LNCaP)における細胞の生命力(cell vitality)に対するフィトカンナビノイドの効果(MTTアッセイ)

細胞を、FBSの存在下、 8×10^4 細胞/ウェル(DU-145)又は 1×10^5 細胞/ウェル(LNCaP)の密度で6ウェルマルチウェルプレートに播種した。7時間後、細胞を15時間ジヒドロテストステロン(DHT)が欠乏した状態とし、漸増濃度の化合物で24時間又は48時間処理した(処理中、血清のない状態を維持した)。細胞生存度(cell viability)をMTT染色によって評価した。

【0214】

フィトカンナビノイドのBDS及びそのそれぞれの単離フィトカンナビノイドを、ホル

50

モン非感受性 (D U - 1 4 5) 前立腺がん細胞及びホルモン感受性 (L N C a P) 前立腺がん細胞の両方において試験した。この実験のために、C B G の B D S 及び単離化合物、C B C の B D S 及び単離化合物、並びに C B D の B D S 及び単離化合物という 3 つの異なるフィトカンナビノイドを選んだ。

【0215】

表 7. 1 によって、欠乏細胞において観察されたデータが詳しく示される。各々のケースにおいて見ることができるように、B D S は、そのそれぞれの単離フィトカンナビノイドより、前立腺がん細胞の生命力に対してはるかに大きな効果を有する。

【0216】

【表 34】

10

表 7. 1 : 細胞の生命力に対するフィトカンナビノイドの B D S の効果 (M T T アッセイ) - ジヒドロテストステロン (D H T) を欠乏させた細胞

試料	D U - 1 4 5		L N C a P	
	細胞の生命力に対する I C ₅₀	2 4 時間	細胞の生命力に対する I C ₅₀	2 4 時間
C B G	1 1. 8 μ M	5. 8 μ M	1 0. 8 μ M	8. 1 μ M
C B G の B D S	5. 3 μ M	4. 8 μ M	7. 0 μ M	4. 7 μ M
C B C	7. 5 μ M	5. 6 μ M	1 0. 8 μ M	6. 0 μ M
C B C の B D S	4. 9 μ M	4. 5 μ M	6. 3 μ M	5. 3 μ M
C B D	5. 5 μ M	4. 9 μ M	5. 3 μ M	5. 6 μ M
C B D の B D S	5. 0 μ M	3. 6 μ M	5. 5 μ M	4. 3 μ M

20

【0217】

D H T を欠乏させていないホルモン非感受性 (D U - 1 4 5) 前立腺がん細胞及びホルモン感受性 (L N C a P) 前立腺がん細胞において実験を繰り返した。ここでは、単に C B G の B D S 及び単離 C B G を、以下の表 7. 2 に例示する。

【0218】

【表 35】

表 7. 2 : 細胞の生命力に対する C B G 及び C B G の B D S の効果 (M T T アッセイ) - 非 D H T 欠乏細胞

試料	L N C a P	
	細胞の生命力に対する I C ₅₀	
C B G	> 2 5 μ M	
C B G - B D S	2 1. 2 μ M	

試料	D U - 1 4 5	
	細胞の生命力に対する I C ₅₀	
C B G	> 2 5 μ M	
C B G - B D S	2 4 μ M	

30

【0219】

上の表 7. 2 に実証されるように、非欠乏細胞における D H T の存在は、フィトカンナビノイドの B D S 及び単離フィトカンナビノイドの有効性を劇的に変化させる。

【0220】

40

上に記載されるデータによって、フィトカンナビノイドの B D S が、がんの治療において使用するのにより有効な、したがってより良好な化合物であることが更に例示される。

【0221】

実施例 8

皮下異種移植モデルのホルモン非感受性前立腺がん細胞株 (D U - 1 4 5) 及びホルモン感受性前立腺がん細胞株 (L N C a P) における、単独の又は化学療法剤若しくは抗アンドロゲン薬と組み合わせたフィトカンナビノイドの効果

フィトカンナビノイド C B G の B D S 及び C B D の B D S をこの実験に使用して、フィトカンナビノイドの B D S の in vivo での有効性を実証した。

【0222】

50

がん細胞を、適切な培養培地において *in vitro* で維持し、収穫し、培養培地で洗浄し、マトリゲルに再懸濁して、*in vivo* 投与を行うことができる状態とした。200 μ l 中 1×10^7 個 ~ 2×10^7 個の細胞を、マウスの左脇腹中に皮下注射した。マウスを麻酔し、腫瘍成長を促進するために 0.5 mg の 5-ジヒドロテストステロンペレット (21日放出) を各マウスの首筋中に皮下移植し、創部を縫合した。

【0223】

移植した腫瘍の体積が 100 mm ~ 200 mm (2週 ~ 3週) に到達したら、マウスをその処理群に割り振った。処理は 17 日目に開始した。フィトカンナビノイドの BDS を、1 mg / kg、10 mg / kg 及び 100 mg / kg のカンナビノイドの BDS という用量で、更に 25 日間 1 日 1 回腹腔内投与した。

10

【0224】

更なる実験において、化学療法剤タキソテール (5 mg / kg) を、単独で又は 100 mg / kg のフィトカンナビノイドの BDS と組み合わせて、毎週静脈内投与した。

【0225】

有糸分裂阻害剤であるタキサン薬剤クラスを例示する化学療法剤タキソテールを使用した。

【0226】

更なる実験において、CBD が 100 mg / kg の CBD の BDS を、25 mg / kg 又は 50 mg / kg の抗アンドロゲン薬ビカルタミドとの組合せにおけるその作用について評価した。

20

【0227】

抗アンドロゲン薬ビカルタミドは、前立腺がんの治療において使用されるホルモン療法剤の一例である。ホルモン療法は、身体による特定のホルモンの産生を妨げる。前立腺がん (ホルモン感受性段階にある場合) は、成長するために男性ホルモンテストステロン (アンドロゲン) を必要とする。前立腺がん細胞は、その表面上に受容体を有しており、ホルモンがそれと結合すると、がん細胞が成長することが可能となる。

【0228】

抗アンドロゲン薬ビカルタミドは、テストステロンと構造的に類似しており、テストステロンががん細胞と結合することを防止する。テストステロンを欠く場合、がん細胞は、よりゆっくりと成長し、又は成長を完全に停止する場合があり、結果としてそれによって腫瘍が縮小する場合がある。

30

【0229】

マウスを、熟練の技術者が、4週間 ~ 5週間毎日評価した。腫瘍の寸法は、7日目の時点で記録し (長さ及び幅のノギス測定、並びに腫瘍の横断面積及び体積の算出) 、毎週 3 回記録し、体重は毎週測定した。

【0230】

ヒト等価用量 (HED) は、以下の式を使用して評価することができる：

$$HED = \text{動物用量 (mg / kg)} \times (\text{動物の } K_m / \text{ヒトの } K_m)$$

マウスの K_m は 3 であり、ヒトの K_m は 37 である。

40

【0231】

図 4a ~ 図 4d は、これらの実験において記録した平均腫瘍体積及び重量を詳しく示している。

【0232】

図 4a) は、腫瘍の成長速度が CBG の BDS によって用量依存的に抑制されたことを示す。BDS の 10 mg / kg 及び 100 mg / kg の用量の両方が、ビヒクル群と比較して有意であった。加えて、タキソテールによって、成長速度及び最終腫瘍体積の両方が有意に抑制され、CBG の BDS 及びタキソテールの両方で処理した群では僅かな相乗効果が検出された。

【0233】

図 4b) は、腫瘍の成長速度が CBD の BDS によって用量依存的に抑制されたことを

50

示す。BDSの10mg/kg及び100mg/kgの用量の両方が、ビヒクル群と比較して有意であった。CBGのBDSを用いた実験と同様に、タキソテールによって、成長速度及び最終腫瘍体積の両方が有意に抑制され、CBDのBDS及びタキソテールの両方で処理した群では僅かな相乗効果が検出された。

【0234】

図4c)及び図4d)によって、ホルモン非感受性(DU-145)前立腺がん細胞においては腫瘍体積はほとんど抑制されないことが推測される。

【0235】

図4e)及び図4f)に示されるデータは、抗アンドロゲン薬ビカルタミドと組み合わせたCBDのBDSで処理した細胞に関する腫瘍体積及び重量を詳しく示している。これらのデータによって、特にビカルタミドのより低い用量レベルにおける、この2つの組合せは、単独のビカルタミド又は単独のCBDのBDSより低い腫瘍体積及び重量の両方をもたらすことが可能であることが実証される。

【0236】

これらのデータは全て、フィトカンナビノイドのBDSが、特にこれらを別の化合物、例えば抗アンドロゲン薬又は化学療法剤と組み合わせた場合、がんの治療における使用のための非常に強力な化合物であることを示している。

【0237】

実施例9

乳がん細胞における細胞の生命力に対するフィトカンナビノイドの効果(アラマーブルーアッセイ)

細胞を、FBSの存在下で6ウェルマルチウェルプレートに播種し、漸増濃度の化合物で72時間処理した。細胞生存度をアラマーブルーカラーテストによって評価した。

【0238】

単離フィトカンナビノイドを、フィトカンナビノイドが前立腺がん以外の他の種類のがんにおいて効果的であるかどうかを決定するために、MDA-MB-231乳がん細胞株に対して試験した。この実験のために選ばれた種々の単離フィトカンナビノイドは、CBGA、CBDA、CBDV、CBD、THCV及びTHCであった。

【0239】

以下の表9.1は、乳がん細胞の死滅におけるカンナビノイドの有効性を詳しく示している。

【0240】

【表36】

表9.1: 乳がん細胞の細胞生存度に対するフィトカンナビノイドの効果

化合物	IC50 (μM)
CBGA	2.2
CBDA	3.9
CBDV	5.0
CBD	5.0
THCV	6.5
THC	>10.0

【0241】

フィトカンナビノイド酸CBGA及びCBDAはともに、乳がん細胞の死滅に最も有効であるようであり、したがってがんの治療におけるこれらの化合物の使用のための良好な標的となる。これらのデータによって、驚くべきことにフィトカンナビノイド酸が遊離のフィトカンナビノイドより50%超良好であることが示される。

【0242】

実施例10

マウスにおける結腸癌発生に対するフィトカンナビノイドの効果

フィトカンナビノイド単離CBD、単離CBG及び単離CBDV、並びにCBD、CBG及びCBDVに対応するBDSを、マウスにおける結腸がんを予防及び治療するその効

10

20

30

40

50

果について評価した。異常腺窩巣（A C F）、ポリープ及び腫瘍を、発癌性物質アゾキシメタンによってマウスにおいて誘発させた。フィトカンナビノイドを、3ヶ月の期間、1週間当たり3回、マウスに（腹腔内）投与した。C O X - 2 阻害剤セレコキシブを陽性対照として使用した。

【0243】

図5（a）～図5（c）は、単離C B D及びC B DのB D Sを用いた実験から得られた結果を詳しく示している。図5a）において、C B DのB D Sが、対照と比較してマウス1匹当たりのA C Fの数を統計的に有意に低減することが可能であることをることができる。

【0244】

図5b）は、C B DのB D Sが、対照動物と比較して統計的に有意なレベルでマウス1匹当たりのポリープの数を低減するのに、より効果的であることを示す。

【0245】

図5c）は、精製した化合物であるC B Dが動物1匹当たりの腫瘍の数を有意に低減したことを示す。

【0246】

図6（a）～図6（c）は、C B GのB D S及びC B D VのB D Sに関して得られたデータに加えて、単離C B G及び単離C B D Vに関して得られたデータを示している。

【0247】

全てのフィトカンナビノイドが、図6a）に示されるように、実験的に誘発させた結腸癌発生に対する保護効果を発揮し、単離C B Gが統計的に最も有意な結果をもたらした。

【0248】

図6b）によって、4個以上の腺窩を伴うA C Fの形成に対する保護効果が更に顕著であったことが実証される。これらの種類の腺窩は、結腸がんの最後の発生及び腫瘍の形成を予測するものである。図示されるように、単離C B Gは統計的に最も有意なデータをもたらし、単離C B Gを投与した動物においては4を超える腺窩を伴うA C Fが発生しないという保護効果を示した。

【0249】

図6c）は、各々の動物において発生した腫瘍の数を詳しく示している。この場合も、単離C B Gを投与したマウスにおいて得られたデータは、これらの動物においては腫瘍が発生しないというようなものであった。

【0250】

まとめると、これらのデータによって、結腸がんの予防におけるフィトカンナビノイドの保護効果が実証される。特に単離形態で存在する場合に結腸がんに対して強力な保護効果を発揮するフィトカンナビノイドC B Gが重要である。

【0251】

実施例 1 1

ヒト神経膠腫細胞における細胞の生命力に対するフィトカンナビノイドの効果（M T Tアッセイ）

細胞を、F B Sの存在下、 8×10^4 細胞 / ウェルの密度で6ウェルマルチウェルプレートに播種した。神経膠腫細胞を漸増濃度の化合物で処理し、細胞生存度をM T T染色によって評価した。

【0252】

C B DのB D S並びに単離C B D、単離C B G及び単離C B D Vを試験した。

【0253】

表11.1は、観察されたデータを詳しく示している。見ることができるように、C B DのB D Sが最も低い濃度を伴って最良の結果をもたらし、C B DのB D Sは、そのそれぞれの単離フィトカンナビノイドより少し効果的であった。

【0254】

10

20

30

40

【表37】

表11. 1: 細胞の生命力に対するフィトカンナビノイドの効果 (MTTアッセイ)

試料	神経膠腫細胞の生命力に対するIC ₅₀
CBD	8.92 μM
CBDのBDS	8.83 μM
CBG	12.40 μM
CBDV	12.40 μM

【0255】

観察することができるよう、これらのデータによって、CBDのBDS及び単離CBDの両方が、神経膠腫を含む脳腫瘍における有用な治療法であり得ることが示される。

10

【0256】

実施例12

ヒト神経膠腫細胞株の生存度に対する、単独の並びに互いと及び/又は化学療法剤テモゾロミドと組み合わせたカンナビノイドTHC及びCBDの効果 (MTTアッセイ)

等量のフィトカンナビノイドTHC及びCBDの組合せによる投与の相乗作用を、ヒト神経膠腫細胞株において試験した。2つのフィトカンナビノイドの組合せによる投与によって、MTTアッセイにおいてヒト神経膠腫細胞の生存度の共同的低減がもたらされた。

【0257】

以下の表12.1は、効果的なレベルに満たない (sub-effective) 用量レベルのTHC及びCBD (0.7 μM) によって、2つのカンナビノイドを組み合わせた場合に、細胞生存度の統計的に有意な低減がもたらされることを示す。THC及びCBDの用量レベルを増大させると、細胞生存度が劇的に低減する。

20

【0258】

【表38】

表12. 1: THC、CBD、及びTHC : CBD (1 : 1) で処理したU87神経膠腫細胞の細胞生存度

化合物	用量レベル (μM)	細胞生存度 (%)
対照	—	100
THC	0.7	100
CBD	0.7	115
THC : CBD (1 : 1)	0.7 (各々)	90
THC	0.9	92
CBD	0.9	95
THC : CBD (1 : 1)	0.9 (各々)	70
THC	1.2	80
CBD	1.2	70
THC : CBD (1 : 1)	1.2 (各々)	35

30

【0259】

更なる実験を化学療法剤テモゾロミド (TMZ) を使用して行った。これらのデータを以下の表12.2に示す。

【0260】

40

【表39】

表12. 2: THC、CBD、THC: CBD (1:1)、及びTMZで処理したU87神経膠腫細胞の細胞生存度

化合物	細胞生存度 (%)
対照	100
THC (1 μM)	115
CBD (1 μM)	98
TMZ (100 μM)	82
THC: CBD (各々 1 μM)	55
THC (1 μM) + TMZ (100 μM)	70
CBD (1 μM) + TMZ (100 μM)	65
THC: CBD (各々 1 μM) + TMZ (100 μM)	38

10

【0261】

最大下 (sub-maximal) 用量の THC、CBD 及び TMZ の組合せによる投与によって、U87 神経膠腫細胞の生存度の共同的低減がもたらされた。

【0262】

実施例 13

ヒト神経膠腫異種移植片の生存度に対する、単独の並びに互いと及び / 又は化学療法剤テモゾロミドと組み合わせたカンナビノイド THC 及び CBD の効果

以下の表13.1は、フィトカンナビノイド THC 及び CBD を単独で又は組み合わせてヒト神経膠腫異種移植腫瘍に対して試験した際に記録されたデータを詳しく示している。

20

【0263】

【表40】

表13. 1: THC、CBD、及びTHC: CBD (1:1) による処理後の腫瘍体積

化合物	用量レベル (mg/kg)	腫瘍体積 (1日目からの増大)
対照	—	10.3
THC	3.7	8.7
CBD	3.7	9.1
THC: CBD (1:1)	3.7 (各々)	8.9
THC	7.5	8.5
CBD	7.5	8.9
THC: CBD (1:1)	7.5 (各々)	5.7
THC	15.0	5.8
CBD	15.0	7.6

30

【0264】

以下の表13.2に詳しく示したように、TMZ と組み合わせた場合のフィトカンナビノイドも試験した。

【0265】

【表41】

表13. 2: THC、CBD、THC: CBD (1:1)、及びTMZ による処理後の腫瘍体積

40

化合物	腫瘍体積 (1日目からの増大)
対照	10.3
THC: CBD (各々 3.7 mg/kg)	8.9
TMZ (100 μM)	4.1
THC: CBD (各々 3.7 mg/kg) + TMZ (100 μM)	2.6

50

【0266】

以下の段落は特許請求の範囲ではないが、本発明の好ましい態様及び実施形態を表す。

1. 医療における使用のための、フィトカンナビノイド含有成分及び非フィトカンナビノイド含有成分を含む大麻植物抽出物であって、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記

大麻植物抽出物の少なくとも 50% (w/w) を構成し、上記非フィトカンナビノイド含有成分がモノテルペン画分及びセスキテルペン画分を含み、第1のモノテルペン副画分がミルセン又はピネンから選択され、第1のセスキテルペン副画分がカリオフィレン又はフムレンから選択される、大麻植物抽出物。

2. 医療において使用する薬物の生産における使用のための、フィトカンナビノイド含有成分及び非フィトカンナビノイド含有成分を含む大麻植物抽出物の使用であって、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の少なくとも 50% (w/w) を構成し、上記非フィトカンナビノイド含有成分がモノテルペン画分及びセスキテルペン画分を含み、第1のモノテルペン副画分がミルセン又はピネンから選択され、第1のセスキテルペン副画分がカリオフィレン又はフムレンから選択される、大麻植物抽出物の使用。 10

3. がんの治療における使用のための、段落1又は2に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

4. 上記第1のモノテルペン副画分がミルセンを含み、第2のモノテルペン副画分がピネンを含む、段落1～3のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。 20

5. 上記第1のモノテルペン副画分がミルセン及びピネンの両方を含む、段落1～4のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。 20

6. 上記第1のセスキテルペン副画分がカリオフィレンを含み、第2のセスキテルペン副画分がフムレンを含む、段落1～5のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

7. 第1のフィトカンナビノイドが、THCV、CBDV、CBGV、THCVA、THCA、CBDA、CBG、THC、CBD及びCBCからなる群から選択される、段落1～6のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。 30

8. 上記非フィトカンナビノイド含有成分が、ジテルペン、トリテルペン、ステロール、トリグリセリド、アルカン、スクアレン、トコフェロール及びカロテノイドからなる群由来の1つ又は複数の化合物を更に含む、段落1～7のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

9. 第1のフィトカンナビノイドがCBGであり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の61% (w/w) ～75% (w/w) を構成する、上述の段落のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

10. 総フィトカンナビノイド画分の88% (w/w) 超のCBGを含む、段落9に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。 40

11. 第1のフィトカンナビノイドがTHCであり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の77% (w/w) ～94% (w/w) を構成する、段落1～8のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

12. 総フィトカンナビノイド画分の78% (w/w) ～95% (w/w) のTHCを含む、段落11に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

13. 第1のフィトカンナビノイドがCBDであり、上記フィトカンナビノイド含有成分 50

が上記大麻植物抽出物の 7 6 % (w / w) ~ 9 6 % (w / w) を構成する、段落 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

1 4 . 総フィトカンナビノイド画分の 7 2 % (w / w) ~ 8 8 % (w / w) の C B D を含む、段落 1 3 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

1 5 . 第 1 のフィトカンナビノイドが C B C であり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の 4 9 % (w / w) ~ 6 0 % (w / w) を構成する、段落 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

10

1 6 . 総フィトカンナビノイド画分の 7 1 % (w / w) ~ 8 7 % (w / w) の C B C を含む、段落 1 5 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

1 7 . 第 2 のフィトカンナビノイド C B D 及び C B L を更に含む、段落 1 6 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

1 8 . C B D が総フィトカンナビノイド画分の 6 . 5 % (w / w) ~ 8 % (w / w) を構成し、 C B L が総フィトカンナビノイド画分の 5 . 8 % (w / w) ~ 7 . 1 % (w / w) を構成する、段落 1 7 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

20

1 9 . 第 1 のフィトカンナビノイドが T H C V であり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の 7 4 % (w / w) ~ 9 0 % (w / w) を構成する、段落 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

2 0 . 総フィトカンナビノイド画分の 7 1 % (w / w) ~ 8 7 % (w / w) の T H C V を含む、段落 1 9 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

2 1 . 第 2 のフィトカンナビノイド T H C を更に含む、段落 2 0 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

30

2 2 . T H C が総フィトカンナビノイド画分の 1 4 . 8 % (w / w) ~ 1 8 % (w / w) を構成する、段落 2 1 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

2 3 . 第 1 のフィトカンナビノイドが C B D V であり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の 6 4 % (w / w) ~ 7 8 % (w / w) を構成する、段落 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

2 4 . 総フィトカンナビノイド画分の 5 2 % (w / w) ~ 6 4 % (w / w) の C B D V を含む、段落 2 3 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

40

2 5 . 第 2 のフィトカンナビノイド C B D 及び C B C V を更に含む、段落 2 4 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

2 6 . C B D が総フィトカンナビノイド画分の 2 2 . 4 % (w / w) ~ 2 7 . 4 % (w / w) を構成し、 C B C V が総フィトカンナビノイド画分の 5 . 5 % (w / w) ~ 6 . 7 % (w / w) を構成する、段落 2 5 に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

2 7 . 第 1 のフィトカンナビノイドが C B G V であり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の 5 4 % (w / w) ~ 6 6 % (w / w) を構成する、段落 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

50

28. 総フィトカンナビノイド画分の68% (w/w) ~ 84% (w/w) のCBGVを含む、段落27に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

29. 第2のフィトカンナビノイドCBGを更に含む、段落28に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

30. CBGが総フィトカンナビノイド画分の19% (w/w) ~ 23% (w/w) を構成する、段落29に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

10

31. 第1のフィトカンナビノイドがTHCAであり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の54% (w/w) ~ 66% (w/w) を構成する、段落1~8のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

32. 総フィトカンナビノイド画分の71% (w/w) ~ 86% (w/w) のTHCAを含む、段落31に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

33. 第2のフィトカンナビノイドTHCを更に含む、段落32に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

20

34. THCが総フィトカンナビノイド画分の13.4% (w/w) ~ 16.4% (w/w) を構成する、段落33に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

35. 第1のフィトカンナビノイドがCBD-Aであり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の71% (w/w) ~ 86% (w/w) を構成する、段落1~8のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

36. 総フィトカンナビノイド画分の78% (w/w) ~ 86% (w/w) のCBD-Aを含む、段落35に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

30

37. 第2のフィトカンナビノイドCBDを更に含む、段落36に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

38. CBDが総フィトカンナビノイド画分の6.1% (w/w) ~ 7.5% (w/w) を構成する、段落37に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

39. 第1のフィトカンナビノイドがTHCVAであり、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の62% (w/w) ~ 75% (w/w) を構成する、段落1~8のいずれか1つに記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

40

40. 総フィトカンナビノイド画分の53% (w/w) ~ 65% (w/w) のTHCVAを含む、段落39に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

41. 第2のフィトカンナビノイドTHCVを更に含む、段落40に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

42. THCVが総フィトカンナビノイド画分の17.3% (w/w) ~ 21.2% (w/w) を構成する、段落41に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

43. 治療的有効量の、フィトカンナビノイド含有成分及び非フィトカンナビノイド含有

50

成分を含む大麻植物抽出物を患者に投与することを含む、患者を治療する方法であって、上記フィトカンナビノイド含有成分が上記大麻植物抽出物の少なくとも 50% (w / w) を構成し、上記非フィトカンナビノイド含有成分がモノテルペン画分及びセスキテルペン画分を含み、第 1 のモノテルペン副画分がミルセン又はピネンから選択され、第 1 のセスキテルペン副画分がカリオフィレン又はフムレンから選択される、治療方法。

44. がんの予防法としての又はがんの治療における、単離形態又は植物性薬剤物質 (BDS) の形態の 1 つ又は複数のフィトカンナビノイドの使用。

45. 前立腺がんの治療における使用のための、THCV、CBDV、THCVA、THCA、CBD_A、CBD、CBG 及び CBC からなる群から選択される 1 つ又は複数のフィトカンナビノイドであって、存在する場合、THCVA は単離フィトカンナビノイドとして存在し、THCA、CBD_A、CBD、CBG 又は CBC は BDS の形態で存在し、THCV 又は CBDV は単離形態又は BDS の形態で存在する、1 つ又は複数のフィトカンナビノイド。 10

46. 前立腺がんを治療する薬物の生産における使用のための、THCV、CBDV、THCVA、THCA、CBD_A、CBD、CBG 及び CBC からなる群から選択される 1 つ又は複数のフィトカンナビノイドの使用であって、存在する場合、THCVA は単離フィトカンナビノイドとして存在し、THCA、CBD_A、CBD、CBG 又は CBC は BDS の形態で存在し、THCV 又は CBDV は単離形態又は BDS の形態で存在する、1 つ又は複数のフィトカンナビノイド。 20

47. 上記 1 つ又は複数のフィトカンナビノイドがプロピル変異体フィトカンナビノイドである、段落 45 又は 46 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

48. 上記 1 つ又は複数のフィトカンナビノイドが酸形態で存在する、段落 45 又は 46 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。 30

49. 上記 1 つ又は複数のフィトカンナビノイドが中性形態又は脱カルボキシル化形態で存在する、段落 45 又は 46 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

50. 上記フィトカンナビノイドが CBG であり、BDS の形態で存在する、段落 45 又は 46 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

51. 上記前立腺がんがホルモン感受性前立腺がんである、段落 45 ~ 50 のいずれか 1 つに記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。 40

52. 上記フィトカンナビノイドが単離形態の THCVA である、段落 51 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

53. 上記前立腺がんがホルモン非感受性前立腺がんである、段落 45 ~ 50 のいずれか 1 つに記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。 50

5 4 . 上記フィトカンナビノイドが C B D であり、 B D S の形態で存在する、段落 5 3 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

5 5 . 上記フィトカンナビノイドが C B D V であり、 B D S の形態で存在する、段落 5 3 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

5 6 . 上記 1 つ又は複数のフィトカンナビノイドが、化学療法剤及び／若しくは抗アンドロゲン薬と組み合わせて又は化学療法剤及び／若しくは抗アンドロゲン薬による補助療法として使用される、段落 4 5 又は 4 6 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。 10

5 7 . 上記化学療法剤が有糸分裂阻害剤である、段落 5 6 に記載の使用。

5 8 . 上記有糸分裂阻害剤がタキサン薬剤クラス由来のものである、段落 5 7 に記載の使用。

5 9 . 上記タキサン薬剤クラス由来の有糸分裂阻害剤が、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル及びテセタキセルの群から取得される、段落 5 8 に記載の使用。 20

6 0 . 上記フィトカンナビノイドが C B G である、段落 5 6 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

6 1 . 上記フィトカンナビノイドが C B D である、段落 5 6 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

6 2 . 上記フィトカンナビノイドが B D S の形態で存在する、段落 6 0 又は 6 1 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。 30

6 3 . 前立腺がん腫瘍の成長を減速させる、又は前立腺がん腫瘍の体積を低減するための、段落 6 2 に記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイドの使用。

6 4 . 有効量の、 T H C V 、 C B D V 、 T H C V A 、 T H C A 、 C B D A 、 C B D 、 C B G 及び C B C からなる群から選択される 1 つ又は複数のフィトカンナビノイドを前立腺がんを有する患者に投与することを含む、前立腺がんを有する患者を治療する方法であって、存在する場合、 T H C V A は単離フィトカンナビノイドとして存在し、 T H C A 、 C B D A 、 C B D 、 C B G 又は C B C は B D S の形態で存在し、 T H C V 又は C B D V は単離形態又は B D S の形態で存在する、治療方法。 40

6 5 . ヒト患者における、 E R K シグナル伝達の下方調節、及び抗増殖、抗転移又は抗血管形成のうちの 1 つ又は複数の効果における使用のための、 1 つ又は複数のプロピルフィトカンナビノイド又は酸フィトカンナビノイド。

6 6 . ヒト患者において E R K シグナル伝達を下方調節する、及び抗増殖、抗転移又は抗血管形成のうちの 1 つ又は複数をもたらす薬物の生産における、 1 つ又は複数のプロピル 50

フィトカンナビノイド又は酸フィトカンナビノイドの使用。

6 7 . 上記フィトカンナビノイドが、 T H C V 、 C B G V 、 C B D V 、 C B G A 及び C B D A からなる群から選択される、段落 6 5 又は 6 6 に記載の 1 つ若しくは複数のプロピルフィトカンナビノイド若しくは酸フィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のプロピルフィトカンナビノイド若しくは酸フィトカンナビノイドの使用。

6 8 . 上記フィトカンナビノイドが単離形態で存在する、段落 6 5 ~ 6 7 のいずれか 1 つに記載の 1 つ若しくは複数のプロピルフィトカンナビノイド若しくは酸フィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のプロピルフィトカンナビノイド若しくは酸フィトカンナビノイドの使用。 10

6 9 . 肺がん、前立腺がん又は乳がんの治療における使用のための、段落 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 つに記載の 1 つ若しくは複数のプロピルフィトカンナビノイド若しくは酸フィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のプロピルフィトカンナビノイド若しくは酸フィトカンナビノイドの使用。

7 0 . 骨又はリンパの転移の治療における使用のための、段落 6 9 に記載の 1 つ若しくは複数のプロピルフィトカンナビノイド若しくは酸フィトカンナビノイド又は 1 つ若しくは複数のプロピルフィトカンナビノイド若しくは酸フィトカンナビノイドの使用。 20

7 1 . E R K シグナル伝達を下方調節する、及び抗増殖、抗転移又は抗血管形成のうちの 1 つ又は複数をもたらす、 1 つ又は複数のプロピルフィトカンナビノイド又は酸フィトカンナビノイドをがんを有する患者に投与することを含む、がんを有する患者を治療する方法。

7 2 . 医療における使用のための、 1 つ又は複数のフィトカンナビノイド酸 (C B D A 又は C B D V A を除く) 。

7 3 . がんの治療における使用のための、 1 つ又は複数のフィトカンナビノイド酸。 30

7 4 . がんの治療において使用する薬物の生産における、 1 つ又は複数のフィトカンナビノイド酸の使用。

7 5 . 上記 1 つ又は複数のフィトカンナビノイド酸が B D S の形態で存在する、段落 7 2 ~ 7 4 のいずれか 1 つに記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド酸又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド酸の使用。

7 6 . 治療対象のがんが前立腺、乳房、結腸、肺、神経膠腫又は皮膚のがんである、段落 7 2 ~ 7 5 のいずれか 1 つに記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド酸又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド酸の使用。 40

7 7 . 上記フィトカンナビノイド酸が、 T H C A 、 C B G A 及び C B D A からなる群から取得される、段落 7 2 ~ 7 6 のいずれか 1 つに記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド酸又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド酸の使用。

7 8 . フィトカンナビノイド T H C A を C B D A 及び / 又は C B G A と組み合わせて含む、段落 7 2 ~ 7 7 のいずれか 1 つに記載の 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド酸又は 1 つ若しくは複数のフィトカンナビノイド酸の使用。

7 9 . 治療量の 1 つ又は複数のフィトカンナビノイド酸を患者に投与することを含む、がんを治療する方法。

8 0 . 結腸がんの前がん症状の治療における使用のための、単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 又は C B D V の B D S 。

8 1 . 結腸がんの前がん症状を治療するために使用する薬物の生産における、単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 又は C B D V の B D S の使用。

10

8 2 . 上記の単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 又は C B D V の B D S が結腸内の異常腺窩の治療において使用される、段落 8 0 又は 8 1 に記載の単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 若しくは C B D V の B D S 、又は単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 若しくは C B D V の B D S の使用。

8 3 . 上記の単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 又は C B D V の B D S が結腸ポリープの治療において使用される、段落 8 0 又は 8 1 に記載の単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 若しくは C B D V の B D S 、又は単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 若しくは C B D V の B D S の使用。

20

8 4 . 治療的有効量の単離 C B D 、単離 C B G 、単離 C B D V 、 C B D の B D S 、 C B G の B D S 及び / 又は C B D V の B D S を結腸がんの前がん症状を有する患者に投与することを含む、結腸がんの前がん症状を有する患者を治療する方法。

8 5 . 神経膠腫の治療における使用のための、カンナビノイドではない化学療法剤とフィトカンナビノイドとの組合せ。

8 6 . 神経膠腫を治療する薬物の生産における、カンナビノイドではない化学療法剤とフィトカンナビノイドとの組合せの使用。

30

8 7 . 上記フィトカンナビノイドとカンナビノイドではない上記化学療法剤との組合せが、別々に、同時に又は連続的に投与するためにパッケージングされる、段落 8 5 又は 8 6 に記載のフィトカンナビノイドの組合せ又はフィトカンナビノイドの組合せの使用。

8 8 . 上記フィトカンナビノイドが T H C 及び C B D である、段落 8 5 ~ 8 7 のいずれか 1 つに記載のフィトカンナビノイドの組合せ又はフィトカンナビノイドの組合せの使用。

8 9 . 上記フィトカンナビノイドの用量レベルが、単独で使用した場合には神経膠腫の治療に対して効果的なレベルに満たないものである、段落 8 5 ~ 8 8 のいずれか 1 つに記載のフィトカンナビノイドの組合せ又はフィトカンナビノイドの組合せの使用。

40

9 0 . 上記化学療法剤がテモゾロミドである、段落 8 5 ~ 8 9 のいずれか 1 つに記載のフィトカンナビノイドの組合せ又はフィトカンナビノイドの組合せの使用。

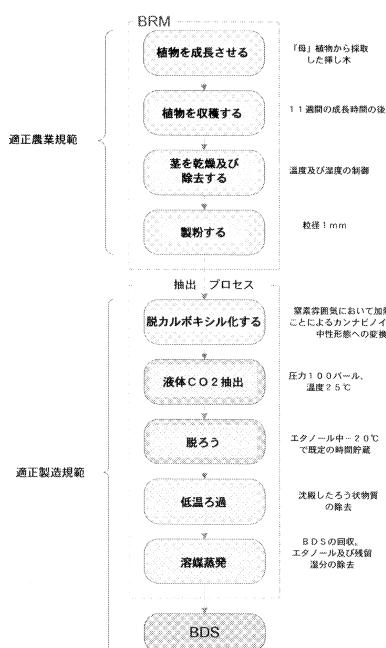
9 1 . 上記テモゾロミドの用量レベルが、単独で使用した場合には神経膠腫の治療に対して効果的なレベルに満たないものである、段落 8 5 ~ 9 0 のいずれか 1 つに記載のフィトカンナビノイドの組合せ又はフィトカンナビノイドの組合せの使用。

50

92. 治療的有効量の、カンナビノイドではない化学療法剤とフィトカンナビノイドとの組合せを神経膠腫を有する患者に投与することを含む、神経膠腫を有する患者を治療する方法。

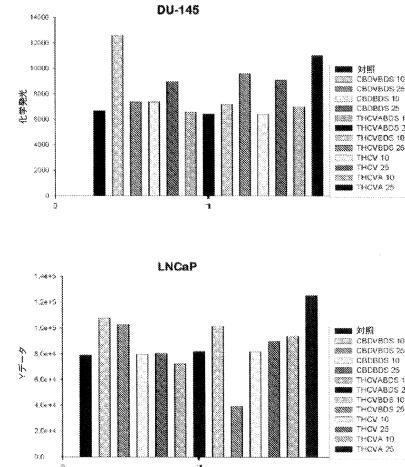
【図1】

図1：植物性薬剤物質（BDS）調製の概略図



【図2】

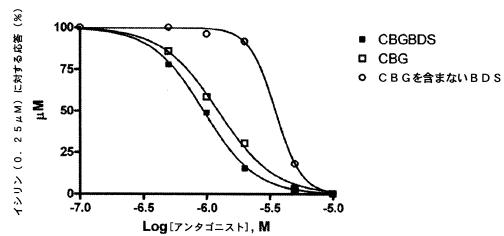
図2：ホルモン非感受性前立腺がん細胞株（DU-145）及びホルモン感受性前立腺がん細胞株（LNCaP）におけるアボトーシスに対するカンナビノイドの効果



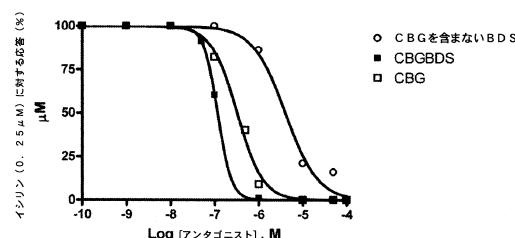
【図3】

図3: TRPM8アンタゴニズムに対する、実物の及び再構成したカンナビノイドのBDSの効果

再構成したBDS



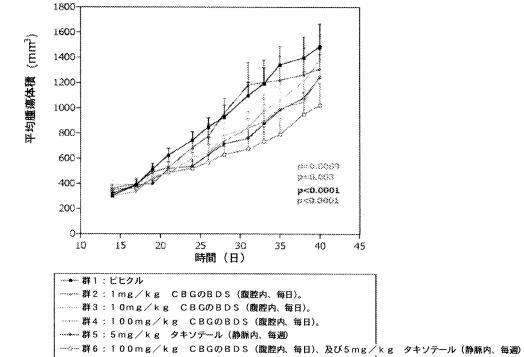
実物のBDS



【図4 a】

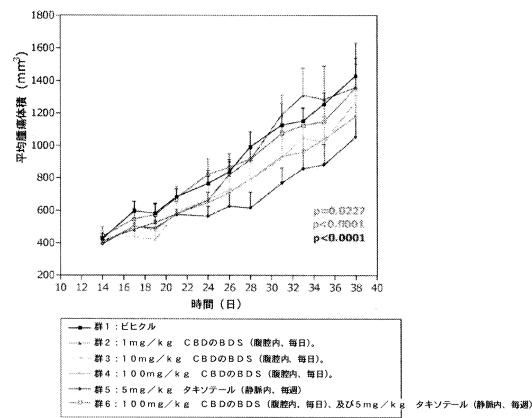
図4: 腹下異種移植モデルのホルモン非感受性前立腺がん細胞株 (DU-145) 及びホルモン感受性前立腺がん細胞株 (LNCaP) における、単独の又は化学療法剤と組み合わせたカンナビノイドの効果。

a) LNCaP異種移植モデルにおける単独の又はタキソテールと組み合わせたCBGのBDS



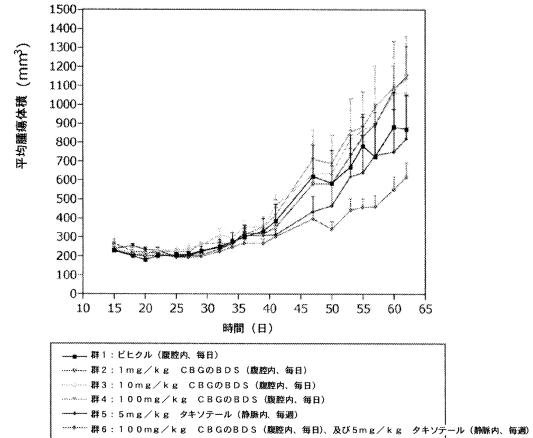
【図4 b】

b) LNCaP異種移植モデルにおける単独の又はタキソテールと組み合わせたCBDのBDS

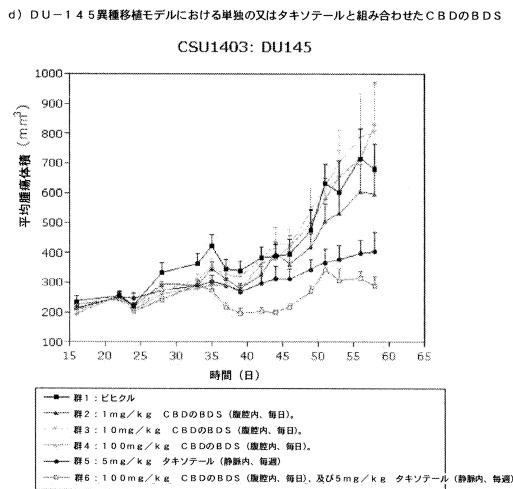


【図4 c】

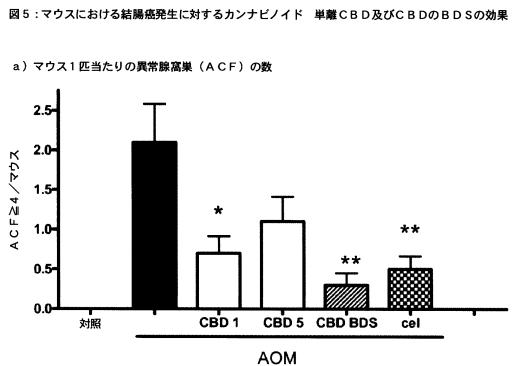
c) DU-145異種移植モデルにおける単独の又はタキソテールと組み合わせたCBGのBDS



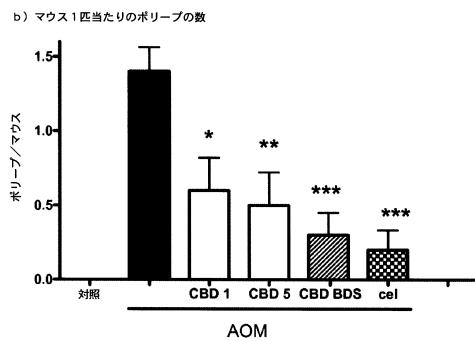
【図 4 d】



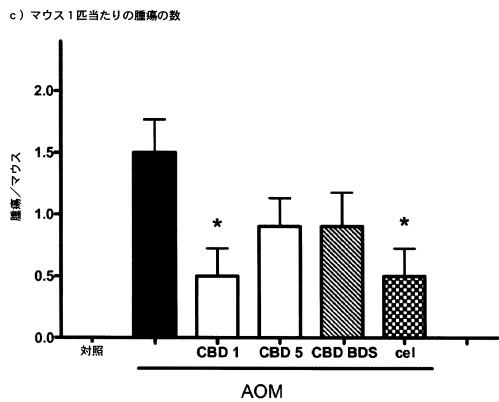
【図 5 a】



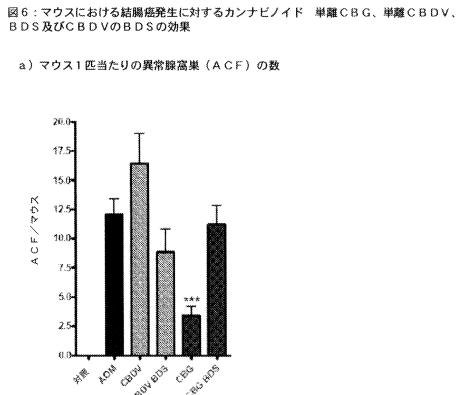
【図 5 b】



【図 5 c】

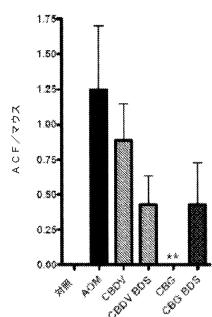


【図 6 a】



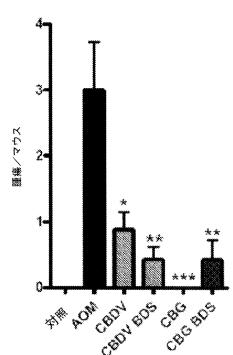
【図 6 b】

b) マウス 1 匹当たりの 4 個以上の腺癌を伴う異常腺癌 (A C F) の数



【図 6 c】

c) マウス 1 匹当たりの腫瘍の数



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 121

- (72)発明者 マッシ パオロ
 イタリア国 アイ - 2 0 1 2 2 ミラノ, ヴィア フェスタ デル ペルドノ 7, ユニヴァ
 ーシティー オブ ミラノ
- (72)発明者 イッソ アンジェロ アントニオ
 イタリア国 アイ - 8 0 1 3 8 ナポリ, コルソ ウンベルト ザ ファースト, フェデリコ
 ザ セカンド, ザ ユニヴァーシティー オブ ナポリ
- (72)発明者 ボレッリ フランチェスカ
 イタリア国 アイ - 8 0 1 3 8 ナポリ, コルソ ウンベルト ザ ファースト, フェデリコ
 ザ セカンド, ザ ユニヴァーシティー オブ ナポリ
- (72)発明者 アヴィエッロ ガブリエッラ
 イタリア国 アイ - 8 0 1 3 8 ナポリ, コルソ ウンベルト ザ ファースト, フェデリコ
 ザ セカンド, ザ ユニヴァーシティー オブ ナポリ
- (72)発明者 ディ マルツオ ヴィンченツオ
 イタリア国 アイ - 8 0 0 7 8 ポツツオリ, ヴィア カンピ フレグレイ 34, ナショナ
 ル リサーチ カウンシル オブ イタリア, インスティテュート オブ バイオモレキュラー
 ケミストリー
- (72)発明者 デ ペトロチェッリス ルチアーノ
 イタリア国 アイ - 8 0 0 7 8 ポツツオリ, ヴィア カンピ フレグレイ 34, ナショナ
 ル リサーチ カウンシル オブ イタリア, インスティテュート オブ サイバネティクス
- (72)発明者 モリエッロ アニエッロ スキアーノ
 イタリア国 アイ - 8 0 0 7 8 ポツツオリ, ヴィア カンピ フレグレイ 34, ナショナ
 ル リサーチ カウンシル オブ イタリア, インスティテュート オブ サイバネティクス
- (72)発明者 リグレスティ アレッシア
 イタリア国 アイ - 8 0 0 7 8 ポツツオリ, ヴィア カンピ フレグレイ 34, ナショナ
 ル リサーチ カウンシル オブ イタリア, インスティテュート オブ バイオモレキュラー
 ケミストリー
- (72)発明者 ロス ルース アレクサン德拉
 イギリス国 エーピー-2 4 3エフエックス アバディーン, リージェント ウォーク, キン
 グス カレッジ, ザ ユニヴァーシティー オブ アバディーン
- (72)発明者 フォード レスリー アン
 イギリス国 エーピー-2 4 3エフエックス アバディーン, リージェント ウォーク, キン
 グス カレッジ, ザ ユニヴァーシティー オブ アバディーン
- (72)発明者 アナヴィ - ゴフェル シャロン
 イギリス国 エーピー-2 4 3エフエックス アバディーン, リージェント ウォーク, キン
 グス カレッジ, ザ ユニヴァーシティー オブ アバディーン
- (72)発明者 グスマン マヌエル
 スペイン国 イー - 2 8 0 4 0 マドリード, カレ ホセ アントニオ ノヴァイス 2, ウ
 ニヴェルシダッド コンブルテンセ デ マドリード, ファクルタッド デ ビオロシア, デ
 パルタメント デ ビオキミカ イ ビオロシア モレクラ プリメーロ
- (72)発明者 ベラスコ ギジェルモ
 スペイン国 イー - 2 8 0 4 0 マドリード, カレ ホセ アントニオ ノヴァイス 2, ウ
 ニヴェルシダッド コンブルテンセ デ マドリード, ファクルタッド デ ビオロシア, デ
 パルタメント デ ビオキミカ イ ビオロシア モレ克拉 プリメーロ
- (72)発明者 ロレンテ マール
 スペイン国 イー - 2 8 0 4 0 マドリード, カレ ホセ アントニオ ノヴァイス 2, ウ

ニヴェルシダッド コンブルテンセ デ マドリード, ファクルタッド デ ピオロシア, デ
バルタメント デ ピオキミカ イ ピオロシア モレクラ プリメーロ

(72)発明者 トルレス ソフィア
スペイン国 イー-28040 マドリード, カレ ホセ アントニオ ノヴァイス 2, ウ
ニヴェルシダッド コンブルテンセ デ マドリード, ファクルタッド デ ピオロシア, デ
バルタメント デ ピオキミカ イ ピオロシア モレ克拉 プリメーロ

(72)発明者 菊地 哲朗
大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 大塚製薬株式会社内

(72)発明者 ガイ ジェフリー
イギリス国 エスピ-4 0ジェイキュー ウィルトシャー, サリスベリー, ポートン ダウ
ン サイエンス パーク, ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

(72)発明者 ストット コリン
イギリス国 エスピ-4 0ジェイキュー ウィルトシャー, サリスベリー, ポートン ダウ
ン サイエンス パーク, ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

(72)発明者 ライト スティーブン
イギリス国 エスピ-4 0ジェイキュー ウィルトシャー, サリスベリー, ポートン ダウ
ン サイエンス パーク, ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

(72)発明者 サットン アラン
イギリス国 エスピ-4 0ジェイキュー ウィルトシャー, サリスベリー, ポートン ダウ
ン サイエンス パーク, ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

(72)発明者 ポッター デイビッド
イギリス国 エスピ-4 0ジェイキュー ウィルトシャー, サリスベリー, ポートン ダウ
ン サイエンス パーク, ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

(72)発明者 デ メイエル エティーネ
イギリス国 エスピ-4 0ジェイキュー ウィルトシャー, サリスベリー, ポートン ダウ
ン サイエンス パーク, ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

審査官 前田 亜希

(56)参考文献 Mol Neurobiol. , 2007年, 36(1), 60-67

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31/00
CAPplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)
JSTplus / JMEDplus / JST7580 (JDreamIII)