

(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 I

A 6 1 K 31/352 (2006. 01)

A 6 1 K 31/352

A 6 1 K 31/05 (2006. 01)

A 6 1 K 31/05

A 6 1 K 31/4188 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 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)  
 (86) (22) 出願日 平成23年3月11日 (2011. 3. 11)  
 (65) 公表番号 特表2013-522184 (P2013-522184A)  
 (43) 公表日 平成25年6月13日 (2013. 6. 13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2011/050487  
 (87) 国際公開番号 W02011/110866  
 (87) 国際公開日 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 英国 (GB)

(73) 特許権者 508368987  
 ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド  
 GW PHARMA LIMITED  
 英国エスビー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  
 (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  
 (74) 代理人 110000796  
 特許業務法人三枝国際特許事務所  
 (72) 発明者 パロラーロ ダニエラ  
 イタリア国 アイー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

(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、フルタミド又はピ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」前立腺がんと呼ばれる。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」前立腺がんと呼ばれる。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 LNCaP 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 DU-145 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。

#### 【0009】

カンナビノイド受容体 CB1 及び CB2 の両方の発現レベルが、ヒト前立腺上皮細胞及び PZ-HPV-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、CA-ヒトパピローマウイルス-10（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 LNCaP、DU-145、PC3 及び CWR22RN1 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

#### 【0010】

さらに、ホルモン感受性 LNCaP 細胞を用いる WIN-55212-2（混合 CB1 / CB2 アゴニスト）処理によって、用量依存的（ $1 \mu\text{mol/L} \sim 10 \mu\text{mol/L}$ ）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 SR141716（CB1）及び SR144528（CB2）による CB1 受容体及び CB2 受容体の遮断によって、この効果が顕著に防止された。

#### 【0011】

これらの結果によって、WIN-55212-2 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ことが示唆された。

20

#### 【0012】

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 p53 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 p53 遺伝子を変化させることを促進させることが知られているテトラヒドロカンナビノール（THC）という物質を含有する。

30

#### 【0013】

しかしながら、研究者らは、THC 及びカンナビジオール（CBD）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 DNA ラダーと呼ばれる DNA 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。

#### 【0014】

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

#### 【0015】

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 THC、THCA、CBD、CBDA、CBG 及び CBC、並びにカンナビノイド THC 及び CBD の BDS を、DU-145（ホルモン感受性前立腺がん）、MDA-MB-231（乳がん）、CACO-2（結腸直腸がん）及び C6（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、CBD 又は CBD の BDS によって最良のデータが観察された。DU-145 に対する全てのカンナビノイドについての IC50 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濃度と相関していた。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

*in vivo*で乳がん細胞転移のレベルを減少させる（非特許文献6）。

【0024】

U87ヒト神経膠腫細胞株及びU373ヒト神経膠腫細胞株に対するCBD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DNA染色によって決定されたように、CBDの抗増殖効果はアポトーシスの誘導と関連し、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、0.5mg/マウスの用量でヌードマウスに皮下投与されたCBDは、皮下移植したU87ヒト神経膠腫細胞の成長を顕著に阻害した。CBDは*in vitro*及び*in vivo*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CBDの適用の可能性が示唆された。

10

【0025】

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CBDの使用を記載している。CBDは、ポイデンチャンパーにおいて定量化される、U87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CB1受容体及びCB2受容体の両方を発現するため、このグループは、CBDの抗遊走効果におけるそれらの関与も評価した。

【0026】

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*in vivo*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

【0027】

再発性多形神経膠芽腫を有する患者におけるTHC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、THC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THC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THC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

【0028】

特許文献3は、カンナビジオール誘導体を単独で又はTHC若しくはその誘導体と組み合わせ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。

【0029】

特許文献4は、活性医薬品物質としてのCBDA又はCBDVA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。

【0030】

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（THC）及びカンナビジオール（CBD）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（GBM）である。

40

【0031】

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THC及び/又はCBD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（GBM）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

## 【 0 0 3 2 】

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 】

## 【 0 0 3 3 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 8 / 1 2 9 2 5 8 号

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 0 6 / 0 3 7 9 8 1 号

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 0 8 / 1 4 4 4 7 5 号

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 0 3 / 0 6 3 8 4 7 号

10

【 特許文献 5 】 国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 7 4 3 9 号

【 特許文献 6 】 国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 7 4 3 8 号

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 3 4 】

【 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 】

## 【 0 0 3 5 】

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フォームが提示され、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

## 【 0 0 3 6 】

## 定義及び略語

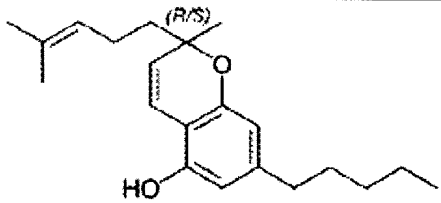
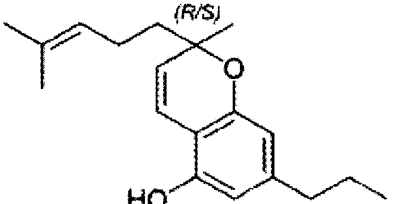
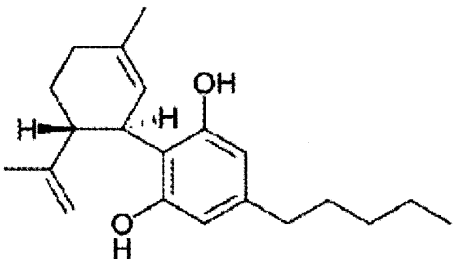
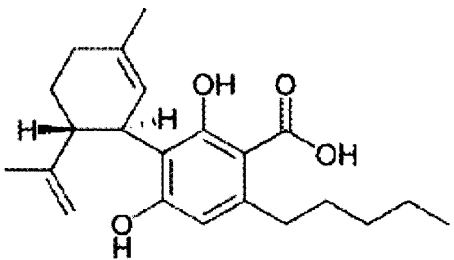
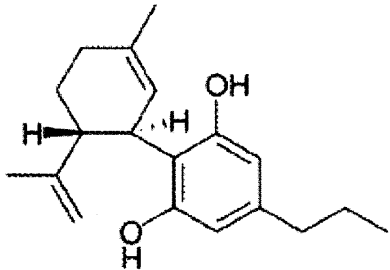
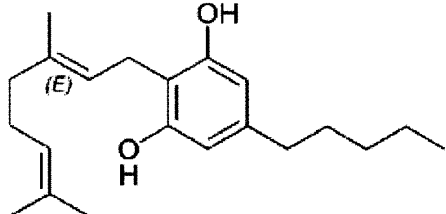
本発明を説明するために使用される用語のうちの幾つかの定義を以下に詳述する：

## 【 0 0 3 7 】

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。

## 【 0 0 3 8 】

【表 1】

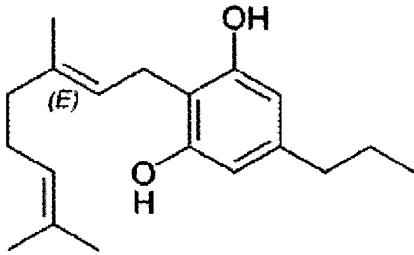
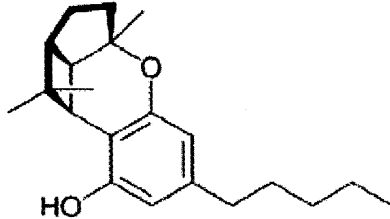
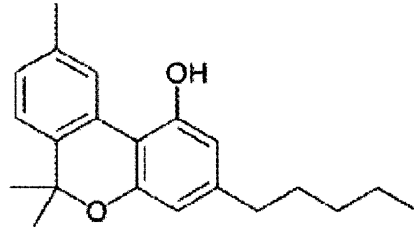
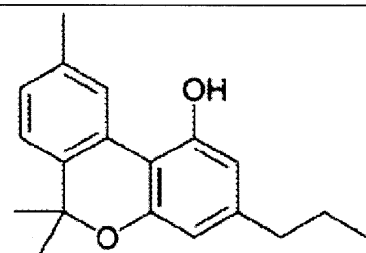
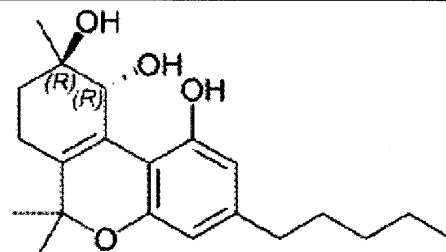
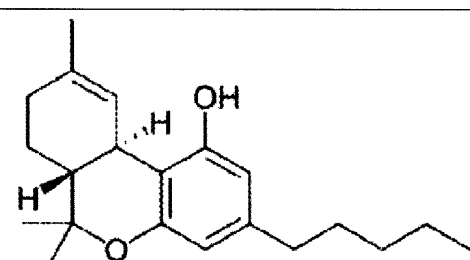
C B C	カンナビクロメン	
C B C V	カンナビクロメン酸	
C B D	カンナビジオール	
C B D A	カンナビジオール酸	
C B D V	カンナビジバリン	
C B G	カンナビゲロール	

10

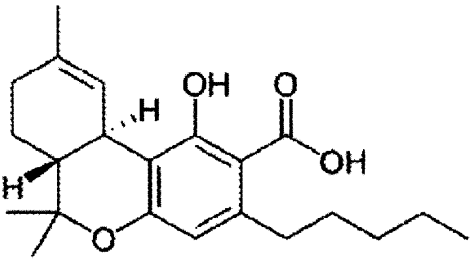
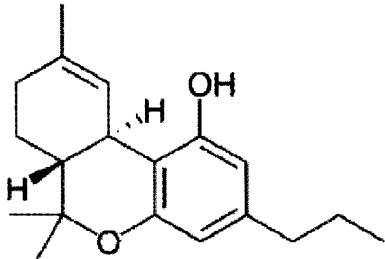
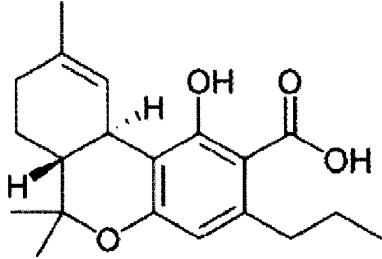
20

30

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	
THCVA	テトラヒドロカンナビバリン酸	

10

20

## 【 0 0 3 9 】

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。

## 【 0 0 4 0 】

「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。

30

## 【 0 0 4 1 】

「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。

## 【 0 0 4 2 】

「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。

40

## 【 0 0 4 3 】

「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産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

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）未滿を構成するより少量の成分である。

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、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、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（複数可）」は、顕著な割合で存在するフィトカンナビノイド（複数可）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の、全てのフィトカンナビノイド成分のうちの残りとして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。

## 【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。

## 【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。

## 【0068】

好ましくは、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。

## 【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。

## 【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】

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CBC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THCV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CBDV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CBDV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CBCVを更に含む。更に好ましくは、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、CBCV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CBGV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THCA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CBDA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。

【0079】

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THCVA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62% (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53% (w/w) ~ 65% (w/w) のTHCVA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THCVを更に含む。更により好ましくは、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。

【0080】

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(BDS)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。

【0081】

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、THCV、CBDV、THCVA、THCA、CBDA、CBD、CBG及びCBC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、THCVAは単離フィトカンナビノイドとして存在し、THCA、CBDA、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が提供される。

【0082】

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、THCV、CBDV、THCVA、THCA、CBDA、CBD、CBG及びCBC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、THCVAは単離フィトカンナビノイドとして存在し、THCA、CBDA、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の使用が提供される。

【0083】

本発明の第7の態様によれば、有効量の、THCV、CBDV、THCVA、THCA、CBDA、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、THCVAは単離フィトカンナビノイドとして存在し、THCA、CBDA、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、治療方法が提供される。

【0084】

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。

【0085】

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。

【0086】

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。

【0087】

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CBGであり、BDSの形態で存在する。

【0088】

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。

【0089】

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THCVAである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 0 】

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C B Dであり、B D Sの形態で存在し、又は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。

## 【 0 0 9 1 】

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。

## 【 0 0 9 2 】

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

## 【 0 0 9 3 】

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、B D Sの形態であり得るC B G又はC B Dである。

## 【 0 0 9 4 】

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

## 【 0 0 9 5 】

本発明の第8の態様によれば、ヒト患者における、E R Kシグナル伝達の下方向調節、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。

## 【 0 0 9 6 】

本発明の第9の態様によれば、ヒト患者においてE R Kシグナル伝達を下方向調節する、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

## 【 0 0 9 7 】

本発明の第10の態様によれば、E R Kシグナル伝達を下方向調節する、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。

## 【 0 0 9 8 】

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、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。

## 【 0 0 9 9 】

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

## 【 0 1 0 0 】

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。

## 【 0 1 0 1 】

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。

## 【 0 1 0 2 】

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(C B D A又はC B D V Aを除く)の使用が提供される。

## 【 0 1 0 3 】

50

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CBDA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CBDA及び/又はCBGAとの組合せが提供される。

【0110】

20

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。

【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、欧州の麻繊維(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に、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CO<sub>2</sub>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、 $\pm 10\%$  (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 $\pm 5\%$  (w/w) ~ 最大 $\pm 50\%$  (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

CBGのBDS	量 (%w/w)	範囲 ( $\pm 10\%$ )	範囲 ( $\pm 25\%$ )	範囲 ( $\pm 50\%$ )
CBGV	0.33	0.30~0.36	0.25~0.41	0.17~0.50
<b>CBG</b>	<b>66.96</b>	<b>60.3~73.7</b>	<b>50.2~83.7</b>	<b>33.5~100.0</b>
THC	0.03	0.027~0.033	0.023~0.038	0.015~0.045
CBC	0.07	0.06~0.08	0.05~0.09	0.035~0.105
CBG (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】

CBG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

CBGのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBGV	0.48
<b>CBG</b>	<b>97.41</b>
THC	0.04
CBC	0.10
CBG (関連物質)	1.96

【0137】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としてのCBG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

THCのBDS	量 (%w/w)	範囲 ( $\pm 10\%$ )	範囲 ( $\pm 25\%$ )	範囲 ( $\pm 50\%$ )
CBO	0.2	0.18~0.22	0.15~0.25	0.1~0.3
CBG	2.0	1.8~2.2	1.5~2.5	1.0~3.0
CBD	1.0	0.9~1.1	0.75~1.25	0.5~1.5
THCV	1.1	0.99~1.21	0.83~1.38	0.55~1.65
CBN	3.0	2.7~3.3	2.25~3.75	1.5~4.5
THC (関連物質)	0.6	0.54~0.66	0.45~0.75	0.3~0.9
<b>THC</b>	<b>74.0</b>	<b>66.6~81.4</b>	<b>55.5~92.5</b>	<b>37.0~100.0</b>
CBC	2.0	1.8~2.2	1.5~2.5	1.0~3.0
THCA	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】

THC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 B D S

THCのBDS	量 (総カンナビノイドの%)
CBO	0. 2 3
CBG	2. 3 4
CBD	1. 1 7
THCV	1. 2 9
CBN	3. 5 1
THC (関連物質)	0. 7 0
<b>THC</b>	<b>8 6. 6 5</b>
CBC	2. 3 4
THCA	1. 7 6

10

## 【0 1 4 1】

フィッ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のフィットカンナビノイドの量は、およそ78% (w/w) ~ 95% (w/w) である。

## 【0 1 4 2】

## 【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
CBD A	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
<b>CBD</b>	<b>7 0. 0</b>	<b>6 3. 0~7 7. 0</b>	<b>5 2. 5~8 7. 5</b>	<b>3 5. 0~1 0 0. 0</b>
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	8 7. 3 0			
総非カンナビノイド	1 2. 7 0			

20

## 【0 1 4 3】

CBDのBDSの総フィッ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。

## 【0 1 4 4】

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. 3 4
CBDV	2. 1 8
CBD A	1. 4 9
CBG	2. 8 6
CBN	0. 2 3
<b>CBD</b>	<b>8 0. 1 8</b>
THC	6. 3 0
CBC	6. 4 1

40

## 【0 1 4 5】

フィッ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のフィットカンナビノイドの量は、およそ72% (w/w) ~ 88% (w/w) である。

## 【0 1 4 6】

## 【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 ( $\pm 10\%$ )	範囲 ( $\pm 25\%$ )	範囲 ( $\pm 50\%$ )
CBG	0.91	0.82~1.00	0.68~1.14	0.46~1.37
CBD	3.96	3.56~4.36	2.97~4.95	1.98~5.94
CBCV	0.74	0.67~0.81	0.56~0.93	0.37~1.11
THC	1.76	1.58~1.94	1.32~2.20	0.88~2.64
CBC (関連物質)	0.13	0.12~0.14	0.10~0.16	0.07~0.20
<b>CBC</b>	<b>42.95</b>	<b>38.65~47.25</b>	<b>32.22~56.69</b>	<b>21.48~64.43</b>
CBCA	0.56	0.50~0.62	0.42~0.70	0.28~0.84
CBL	3.54	3.19~3.89	2.67~4.43	1.77~5.31
総カンナビノイド	54.55			
総非カンナビノイド	45.45			

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%)
CBG	1.67
CBD	7.26
CBCV	1.36
THC	3.23
CBC (関連物質)	0.24
<b>CBC</b>	<b>78.74</b>
CBCA	1.03
CBL	6.49

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 CBD、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 CBL 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 ( $\pm 10\%$ )	範囲 ( $\pm 25\%$ )	範囲 ( $\pm 50\%$ )
CBGV	0.15	0.14~0.17	0.11~0.19	0.07~0.23
CBNV	1.30	1.20~1.40	1.00~1.60	0.65~1.95
<b>THCV</b>	<b>64.49</b>	<b>58.04~70.94</b>	<b>48.37~80.61</b>	<b>32.25~96.74</b>
CBCV	0.65	0.59~0.72	0.49~0.81	0.33~0.98
THC-C4	0.82	0.74~0.90	0.62~1.03	0.41~1.23
CBN	0.15	0.14~0.17	0.11~0.19	0.07~0.23
THCVA	0.36	0.32~0.40	0.27~0.45	0.18~0.54
THC	13.43	12.09~14.77	10.07~16.79	7.72~20.15
未知の化合物	0.58	0.52~0.64	0.44~0.73	0.29~0.87
総カンナビノイド	81.93			
総非カンナビノイド	18.07			

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 1 1】

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バリンの B D S

THCV の B D S	量 (総カンナビノイドの%)
C B G V	0. 1 8
C B N V	1. 5 9
<b>T H C V</b>	<b>7 8. 7 1</b>
C B C V	0. 7 9
T H C - C 4	1. 0 0
C B N	0. 1 8
T H C V A	0. 4 4
T H C	1 6. 3 9
未知の化合物	0. 7 1

10

## 【 0 1 5 3】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としての T H C 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 7 1 % ( w / w ) ~ 8 7 % ( w / w ) である。T H C V の B D S は、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ 1 4 . 8 % ( w / w ) ~ 1 8 % ( w / w ) で存在する第 2 のカンナビノイド T H C も有する。

## 【 0 1 5 4】

## 【表 1 2】

表 2. 6. 1 カンナビジバリンの B D S に関する全体における量及び範囲

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

20

## 【 0 1 5 5】

C B D 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 6 4 % ( w / w ) ~ 7 8 % ( w / w ) を構成する。

## 【 0 1 5 6】

## 【表 1 3】

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 B D S

C B D V の B D S	量 (総カンナビノイドの%)
C B D V A	0. 2 0
<b>C B D V</b>	<b>5 7. 9 2</b>
C B D A	0. 1 0
C B G	0. 8 3
C B D	2 4. 8 9
T H C V	4. 3 0
C B C V	6. 1 2
T H C	1. 2 4
C B D V (関連物質)	3. 0 9
C B C	1. 3 1

40

## 【 0 1 5 7】

フィトカンナビノイド含有画分の百分率としての C B D 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 5 2 % ( w / w ) ~ 6 4 % ( w / w ) である。C B D V の B D S は、フィトカンナビノイド含有画分のおよそ 2 2 . 4 % ( w / w ) ~ 2 7 . 4 % ( 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 . 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。

【 0 1 5 8 】

【 表 1 4 】

表 2 . 7 . 1 カンナビゲロールプロピル変異体の B D S 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 ( ± 1 0 % )	範囲 ( ± 2 5 % )	範囲 ( ± 5 0 % )
<b>C B G V</b>	<b>4 5 . 9 2</b>	<b>4 1 . 3 3 ~ 5 0 . 5 1</b>	<b>3 4 . 4 4 ~ 5 7 . 4 0</b>	<b>2 2 . 9 6 ~ 6 8 . 8 8</b>
C B G	1 2 . 7 9	1 1 . 5 1 ~ 1 4 . 0 7	9 . 5 9 ~ 1 5 . 9 9	6 . 4 0 ~ 1 9 . 1 9
T H C	0 . 0 8	0 . 0 7 ~ 0 . 0 9	0 . 0 6 ~ 0 . 1 0	0 . 0 4 ~ 0 . 1 2
C B C	0 . 2 1	0 . 1 9 ~ 0 . 2 3	0 . 1 6 ~ 0 . 2 5	0 . 1 1 ~ 0 . 3 2
C B G ( 関 連 物 質 )	1 . 4 5	1 . 3 1 ~ 1 . 6 0	1 . 0 9 ~ 1 . 8 1	0 . 7 3 ~ 2 . 1 8
総カンナビノイド	6 0 . 4 5			
総非カンナビノイド	3 9 . 5 5			

10

【 0 1 5 9 】

C B G V の B D S の総フィットカンナビノイド含有画分は、総 B D S のおよそ 5 4 % ( w / w ) ～ 6 6 % ( w / w ) を構成する。

【 0 1 6 0 】

【 表 1 5 】

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 B D S

C B G V の B D S	量 ( 総カンナビノイドの % )
<b>C B G V</b>	<b>7 5 . 9 6</b>
C B G	2 1 . 1 6
T H C	0 . 1 3
C B C	0 . 3 5
C B G ( 関 連 物 質 )	2 . 4 0

20

【 0 1 6 1 】

フィッ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 のフィットカンナビノイドの量は、およそ 6 8 % ( w / w ) ～ 8 4 % ( w / w ) である。C B G V の B D S は、フィットカンナビノイド含有画分のおよそ 1 9 % ( w / w ) ～ 2 3 % ( w / w ) で存在する第 2 のカンナビノイド C B G も有する。

30

【 0 1 6 2 】

【 表 1 6 】

表 2 . 8 . 1 テトラヒドロカンナビノール酸の B D S 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 ( ± 1 0 % )	範囲 ( ± 2 5 % )	範囲 ( ± 5 0 % )
C B O	0 . 0 6	0 . 0 5 ~ 0 . 0 7	0 . 0 5 ~ 0 . 0 8	0 . 0 3 ~ 0 . 0 9
C B G	1 . 9 1	1 . 7 2 ~ 2 . 1 0	1 . 4 3 ~ 2 . 3 9	0 . 9 6 ~ 2 . 8 7
C B D	0 . 3 0	0 . 2 7 ~ 0 . 3 3	0 . 2 3 ~ 0 . 3 8	0 . 1 5 ~ 0 . 4 5
T H C ( 関 連 物 質 )	0 . 1 6	0 . 1 4 ~ 0 . 1 8	0 . 1 2 ~ 0 . 2 0	0 . 0 8 ~ 0 . 2 4
T H C V	0 . 0 5	0 . 0 4 ~ 0 . 0 6	0 . 0 4 ~ 0 . 0 6	0 . 0 3 ~ 0 . 0 8
C B N	1 . 1 1	1 . 0 0 ~ 1 . 2 2	0 . 8 3 ~ 1 . 3 9	0 . 5 6 ~ 1 . 6 7
T H C	8 . 9 3	8 . 0 4 ~ 9 . 8 2	6 . 7 0 ~ 1 1 . 1 6	4 . 4 7 ~ 1 3 . 4 0
C B L	0 . 1 7	0 . 1 5 ~ 0 . 1 9	0 . 1 3 ~ 0 . 2 1	0 . 0 9 ~ 0 . 2 6
C B C	0 . 2 6	0 . 2 3 ~ 0 . 2 9	0 . 2 0 ~ 0 . 3 3	0 . 1 3 ~ 0 . 3 9
<b>T H C A</b>	<b>4 6 . 9 8</b>	<b>4 2 . 2 8 ~ 5 1 . 6 8</b>	<b>3 5 . 2 4 ~ 5 8 . 7 3</b>	<b>2 3 . 4 9 ~ 7 0 . 4 7</b>
総カンナビノイド	5 9 . 9 3			
総非カンナビノイド	4 0 . 0 7			

40

【 0 1 6 3 】

T H C A の B D S の総フィットカンナビノイド含有画分は、総 B D S のおよそ 5 4 % ( w / w ) ～ 6 6 % ( w / w ) を構成する。

【 0 1 6 4 】

## 【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
<b>THCA</b>	<b>78.39</b>

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
<b>CBDA</b>	<b>68.14</b>	<b>61.33~74.95</b>	<b>51.11~85.18</b>	<b>34.07~100.0</b>
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
<b>CBDA</b>	<b>86.88</b>
CBD	6.83
CBN	0.24
THC	0.68
CBL	0.37
CBC	0.48
CBD (関連物質)	4.22

40

## 【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】



## 【表 20】

表 2. 10. 1 テトラヒドロカンナビバリン酸の BDS に関する全体における量及び範囲

THCVAのBDS	量 (%w/w)	範囲 ( $\pm 10\%$ )	範囲 ( $\pm 25\%$ )	範囲 ( $\pm 50\%$ )
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
<b>THCVA</b>	<b>40.61</b>	<b>36.55~44.67</b>	<b>30.46~50.76</b>	<b>20.31~50.76</b>
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			

10

## 【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バリン酸の BDS

20

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
<b>THCVA</b>	<b>59.40</b>
THC	4.90
CBC	0.29
THCA	9.20
未知の化合物	0.66

30

## 【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。

40

## 【0175】

## 【表 2 2】

表 2. 1 1. 1 カンナビノイドの B D S の概略

B D S	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	6 8. 7	3 1. 3	9 7. 4
T H C	8 5. 4	1 4. 6	8 6. 7
C B D	8 7. 3	1 2. 7	8 0. 2
C B C	5 4. 5	4 5. 5	7 8. 7
T H C V	8 1. 9	1 8. 1	7 8. 7
C B D V	7 1. 1	2 8. 9	5 7. 9
C B G V	6 0. 5	3 9. 5	7 6. 0
T H C A	5 9. 9	4 0. 1	7 8. 4
C B D A	7 8. 4	2 1. 6	8 6. 9
T H C V A	6 8. 4	3 1. 6	5 9. 4

10

## 【 0 1 7 6】

フィットカンナビノイド含有画分中における第 1 のフィッ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。

## 【 0 1 7 7】

フィットカンナビノイド含有画分の百分率、非フィットカンナビノイド含有画分の百分率、及び第 1 のフィットカンナビノイドの量の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 ± 1 0 %、最大 ± 2 5 %、好ましくは ± 5 0 % 以下の範囲である。

20

## 【 0 1 7 8】

フィットカンナビノイドの B D S の非カンナビノイド成分が、B D S 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、フィッ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。

## 【 0 1 7 9】

## 【表 2 3】

表 2. 1 2. 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

モノテルペン	量 (テルペン画分 の%)	範囲 (± 1 0 %)	範囲 (± 2 5 %)	範囲 (± 5 0 %)
ピネン(α及びβ)	1 0. 5 6	9. 5 0 ~ 1 1. 6 2	7. 9 2 ~ 1 3. 2 0	5. 2 8 ~ 1 5. 8 4
<b>ミルセン</b>	<b>3 9. 4 6</b>	<b>3 5. 5 1 ~ 4 3. 4 1</b>	<b>2 9. 6 0 ~ 4 9. 3 3</b>	<b>1 9. 7 3 ~ 5 9. 1 9</b>
リモネン	4. 1 4	3. 7 3 ~ 4. 5 5	3. 1 1 ~ 5. 1 8	2. 0 7 ~ 6. 2 1
β-オシメン	4. 0 4	3. 6 4 ~ 4. 4 4	3. 0 3 ~ 5. 0 5	2. 0 2 ~ 6. 0 6
合計	5 8. 2 0			

30

## 【 0 1 8 0】

モノテルペン含有画分は、総テルペン画分のおよそ 5 2 % ( w / w ) ~ 6 4 % ( w / w ) を構成する。

## 【 0 1 8 1】

## 【表 2 4】

表 2. 1 2. 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)	1 8. 1 4
<b>ミルセン</b>	<b>6 7. 8 0</b>
リモネン	7. 1 2
β-オシメン	6. 9 4

40

## 【 0 1 8 2】

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 6 1 % ( w / w ) ~ 7 5 % ( 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%)
<b>カリオフィレン (<math>\pm</math>及びオキシ ド)</b>	<b>29.27</b>	<b>26.34~32.20</b>	<b>21.95~36.59</b>	<b>14.64~43.91</b>
ベルゴタメン (B ergotamene)	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 $\alpha$ )	1.55	1.40~1.71	1.16~1.94	0.78~2.33
$\alpha$ -グルジュネ ン	0.12	0.11~0.13	0.09~0.15	0.06~0.18
ピサボレン	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
$\alpha$ -ピサボロー 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%)
<b>カリオフィレン (<math>\pm</math>及びオキシ ド)</b>	<b>70.02</b>
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 $\alpha$ )	3.71
$\alpha$ -グルジュネン	0.29
ピサボレン	0.93
ネロリドール	1.03
ジエピセドレン-1-オキシド	0.91
$\alpha$ -ピサボロール	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

【 0 1 8 7 】

【表 2 7】

表 2. 1 3. 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

モノテルペン	量 (テルペン画 分の%)	範囲 ( $\pm 10\%$ )	範囲 ( $\pm 25\%$ )	範囲 ( $\pm 50\%$ )
ピネン( $\alpha$ 及び $\beta$ )	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
ベルベノール (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

【 0 1 8 8 】

モノテルペン含有画分は、総テルペン画分のおよそ65% (w/w) ~ 79% (w/w) を構成する。

【 0 1 8 9 】

【表 2 8】

表 2. 1 3. 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 ( $\alpha$ 及び $\beta$ )	40.82
ミルセン	40.71
リモネン	7.41
リナロール	6.26

20

【 0 1 9 0 】

無カンナビノイド植物が、2つの第1のモノテルペン、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37% (w/w) ~ 45% (w/w) である。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ピネンの量は、およそ37% (w/w) ~ 45% (w/w) である。

【 0 1 9 1 】

【表 2 9】

表 2. 1 3. 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 ( $\pm 10\%$ )	範囲 ( $\pm 25\%$ )	範囲 ( $\pm 50\%$ )
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 $\alpha$ )	3.43	3.09~3.77	2.57~4.29	1.72~5.15
フムレン (及びエ ポキシド I I)	5.04	4.54~5.54	3.78~6.30	2.52~7.56
$\delta$ -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

【 0 1 9 2 】

セスキテルペン含有画分は、総テルペン画分のおよそ25% (w/w) ~ 31% (w/w) を構成する。

【 0 1 9 3 】

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%)
<b>カリオフィレン (t 及びオキシド)</b>	<b>38.73</b>
ベルゴタメン	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 I I)	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 THCVA 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 μM) 及び高用量 (25 μM) 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 μM 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 THCVA も、対照のものを上回るアポトーシス (apoptosis) レベルを示した。

## 【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。

30

## 【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

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 で種々の薬理的プロファイルを示した。

40

## 【0200】

## 【表 3 1】

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

## 【 0 2 0 1】

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

## 【 0 2 0 2】

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。

## 【 0 2 0 3】

## 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。

## 【 0 2 0 4】

## 【表 3 2】

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 L I C <sub>50</sub>	試験した最大濃度 (阻害率 (%))	D A G L I C <sub>50</sub>	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 %)

30

## 【 0 2 0 5】

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可能であり、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

## 【 0 2 0 6】

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

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 $\mu$ M	100 $\mu$ M（31.49%）
CBGのBDS	64.33 $\mu$ M	100 $\mu$ M（57.93%）
CBGを含まないBDS	187.0 $\mu$ M	100 $\mu$ M（36.55%）
再構成したCBGのBDS	70.28 $\mu$ M	100 $\mu$ M（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ることが推測される。

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  $\mu$ M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

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）

40

細胞を、FBSの存在下、 $8 \times 10^4$ 細胞/ウェル（DU-145）又は $1 \times 10^5$ 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 (DU-145) 前立腺がん細胞及びホルモン感受性 (LNCaP) 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、CBGのBDS及び単離化合物、CBCのBDS及び単離化合物、並びにCBDのBDS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ように、BDS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】

表7.1：細胞の生命力に対するフィトカンナビノイドのBDSの効果 (MTTアッセイ) — ジヒドロテストステロン (DHT) を欠乏させた細胞

試料	DU-145 細胞の生命力に対する IC <sub>50</sub>		LNCaP 細胞の生命力に対する IC <sub>50</sub>	
	24時間	48時間	24時間	48時間
CBG	11.8 $\mu$ M	5.8 $\mu$ M	10.8 $\mu$ M	8.1 $\mu$ M
CBGのBDS	5.3 $\mu$ M	4.8 $\mu$ M	7.0 $\mu$ M	4.7 $\mu$ M
CBC	7.5 $\mu$ M	5.6 $\mu$ M	10.8 $\mu$ M	6.0 $\mu$ M
CBCのBDS	4.9 $\mu$ M	4.5 $\mu$ M	6.3 $\mu$ M	5.3 $\mu$ M
CBD	5.5 $\mu$ M	4.9 $\mu$ M	5.3 $\mu$ M	5.6 $\mu$ M
CBDのBDS	5.0 $\mu$ M	3.6 $\mu$ M	5.5 $\mu$ M	4.3 $\mu$ M

【0217】

DHTを欠乏させていないホルモン非感受性 (DU-145) 前立腺がん細胞及びホルモン感受性 (LNCaP) 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CBGのBDS及び単離CBG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CBG及びCBGのBDSの効果 (MTTアッセイ) — 非DHT欠乏細胞

試料	LNCaP 細胞の生命力に対する IC <sub>50</sub>
	> 25 $\mu$ M
CBG	> 25 $\mu$ M
CBG-BDS	21.2 $\mu$ M
試料	DU-145 細胞の生命力に対する IC <sub>50</sub>
	> 25 $\mu$ M
CBG	> 25 $\mu$ M
CBG-BDS	24 $\mu$ M

【0219】

上の表7.2に実証されるように、非欠乏細胞におけるDHTの存在は、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有効性を劇的に変化させる。

【0220】

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BDS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 (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CBGのBDS及びCBDのBDSをこの実験に使用して、フィトカンナビノイドのBDSのin vivoでの有効性を実証した。

【0222】



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  $\mu$ l 中  $1 \times 10^7$  個 ~  $2 \times 10^7$  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- $\alpha$ -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<sup>3</sup> ~ 200 mm<sup>3</sup> (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 B D S を、1 mg / kg、10 mg / kg 及び 100 mg / kg のカンナビノイドの B D S 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 B D S 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ルを使用した。

#### 【0226】

更なる実験において、C B D が 100 mg / kg の C B D の B D S 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関して評価した。

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ます、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 (H E D) は、以下の式を使用して評価することができる：

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

マウスの  $K_m$  は 3 であり、ヒトの  $K_m$  は 37 である。

#### 【0231】

図 4 a ~ 図 4 d 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。

40

#### 【0232】

図 4 a) は、腫瘍の成長速度が C B G の B D S によって用量依存的に抑制されたことを示す。B D S 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、C B G の B D S 及びタキソテ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 4 b) は、腫瘍の成長速度が C B D の B D S によって用量依存的に抑制されたことを

50

示す。B D S の 1 0 m g / k g 及び 1 0 0 m g / k g の用量の両方が、ビヒクル群と比較して有意であった。C B G の B D S 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、C B D の B D S 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。

【 0 2 3 4 】

図 4 c ) 及び図 4 d ) によって、ホルモン非感受性 ( D U - 1 4 5 ) 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。

【 0 2 3 5 】

図 4 e ) 及び図 4 f ) に示されるデータは、抗アンドロゲン薬ピカルタミドと組み合わせた C B D の B D S 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、特にピ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、単独のピカルタミド又は単独の C B D の B D S より低い腫瘍体積及び重量の両方をもたすことが可能であることが実証される。

【 0 2 3 6 】

これらのデータは全て、フィトカンナビノイドの B D S 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。

【 0 2 3 7 】

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 ( アラマープルーアッセイ )

細胞を、F B S 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 7 2 時間処理した。細胞生存度をアラマープルー染色によって評価した。

【 0 2 3 8 】

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、M D A - M B - 2 3 1 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、C B G A、C B D A、C B D V、C B D、T H C V 及び T H C であった。

【 0 2 3 9 】

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。

【 0 2 4 0 】

【表 3 6】

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	I C 5 0 ( $\mu$ M )
C B G A	2 . 2
C B D A	3 . 9
C B D V	5 . 0
C B D	5 . 0
T H C V	6 . 5
T H C	> 1 0 . 0

【 0 2 4 1 】

フィトカンナビノイド酸 C B G A 及び C B D A 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 5 0 % 超良好であることが示される。

【 0 2 4 2 】

実施例 1 0

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 C B D、単離 C B G 及び単離 C B D V、並びに C B D、C B G 及び C B D V に対応する B D S 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。異常腺窩巢（ACF）、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。COX-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CBD及びCBDのBDSを用いた実験から得られた結果を詳しく示している。図5(a)において、CBDのBDSが、対照と比較してマウス1匹当たりのACF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示している。

【0244】

図5(b)は、CBDのBDS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5(c)は、精製した化合物であるCBD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、CBGのBDS及びCBDVのBDSに関して得られたデータに加えて、単離CBG及び単離CBDV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6(a)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CBGが統計的に最も有意な結果をもたらした。

【0248】

図6(b)によって、4個以上の腺窩を伴うACF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CBGは統計的に最も有意なデータをもたらし、単離CBGを投与した動物においては4を超える腺窩を伴うACFが発生しないという保護効果を示した。

【0249】

図6(c)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CBG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CBGが重要である。

【0251】

#### 実施例11

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（MTTアッセイ）

細胞を、FBSの存在下、 $8 \times 10^4$ 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MTT染色によって評価した。

【0252】

CBDのBDS並びに単離CBD、単離CBG及び単離CBDV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。見ることにできるように、CBDのBDSが最も低い濃度を伴って最良の結果をもたらし、CBDのBDSは、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】

## 【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 $\mu M$
CBDのBDS	8.83 $\mu M$
CBG	12.40 $\mu M$
CBDV	12.40 $\mu M$

## 【0255】

観察することができるように、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  $\mu M$ ) 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 ( $\mu M$ )	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 3 9】

表 1 2 . 2 : THC、CBD、THC : CBD (1 : 1)、及びTMZで処理したU 8 7 神経膠腫細胞の細胞生存度

化合物	細胞生存度 (%)
対照	1 0 0
THC (1 $\mu$ M)	1 1 5
CBD (1 $\mu$ M)	9 8
TMZ (1 0 0 $\mu$ M)	8 2
THC : CBD (各々 1 $\mu$ M)	5 5
THC (1 $\mu$ M) + TMZ (1 0 0 $\mu$ M)	7 0
CBD (1 $\mu$ M) + TMZ (1 0 0 $\mu$ M)	6 5
THC : CBD (各々 1 $\mu$ M) + TMZ (1 0 0 $\mu$ M)	3 8

10

## 【 0 2 6 1】

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、U 8 7 神経膠腫細胞の生存度の共同的低減がもたらされた。

## 【 0 2 6 2】

## 実施例 1 3

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 1 3 . 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

## 【 0 2 6 3】

## 【表 4 0】

表 1 3 . 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	—	1 0 . 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	1 5 . 0	5 . 8
CBD	1 5 . 0	7 . 6

30

## 【 0 2 6 4】

以下の表 1 3 . 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。

## 【 0 2 6 5】

## 【表 4 1】

表 1 3 . 2 : THC、CBD、THC : CBD (1 : 1)、及び TMZ による処理後の腫瘍体積

化合物	腫瘍体積 (1 日目からの増大)
対照	1 0 . 3
THC : CBD (各々 3 . 7 mg / kg)	8 . 9
TMZ (1 0 0 $\mu$ M)	4 . 1
THC : CBD (各々 3 . 7 mg / kg) + TMZ (1 0 0 $\mu$ M)	2 . 6

40

## 【 0 2 6 6】

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

50

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。

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76% (w/w) ~ 96% (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。

14. 総フィトカンナビノイド画分の72% (w/w) ~ 88% (w/w) のCBDを含む、段落13に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

15. 第1のフィトカンナビノイドがCBC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49% (w/w) ~ 60% (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

16. 総フィトカンナビノイド画分の71% (w/w) ~ 87% (w/w) のCBCを含む、段落15に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

17. 第2のフィトカンナビノイドCBD及びCBLを更に含む、段落16に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

18. 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、段落17に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

20

19. 第1のフィトカンナビノイドがTHCV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74% (w/w) ~ 90% (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。

20. 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、段落19に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

21. 第2のフィトカンナビノイドTHCを更に含む、段落20に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

30

22. 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、段落21に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

23. 第1のフィトカンナビノイドがCBDV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64% (w/w) ~ 78% (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。

24. 総フィトカンナビノイド画分の52% (w/w) ~ 64% (w/w) のCBDVを含む、段落23に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

40

25. 第2のフィトカンナビノイドCBD及びCBCVを更に含む、段落24に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

26. 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、CBCV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25に記載の大麻植物抽出物又は大麻植物抽出物の使用。

27. 第1のフィトカンナビノイドがCBGV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。

50

28．総フィトカンナビノイド画分の68% (w/w) ~ 84% (w/w) のC B G V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C B G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．C B G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T H C 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T H C A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T H C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．T H C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C B D 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C B D 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C B D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．C B D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T H C V 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T H C V A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T H C V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．T H C V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、CBDA、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、CBDA、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、CBDA、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、CBDA、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の使用。

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

54．上記フィトカンナビノイドがCBDであり、BDSの形態で存在する、段落53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。

55．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、段落53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。

56．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。

10

57．上記化学療法剤が有糸分裂阻害剤である、段落56に記載の使用。

58．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57に記載の使用。

59．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58に記載の使用。

20

60．上記フィトカンナビノイドがCBGである、段落56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。

61．上記フィトカンナビノイドがCBDである、段落56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。

62．上記フィトカンナビノイドがBDSの形態で存在する、段落60又は61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

63．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62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。

64．有効量の、THCV、CBDV、THCVA、THCA、CBDA、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、THCVAは単離フィトカンナビノイドとして存在し、THCA、CBDA、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、治療方法。

40

65．ヒト患者における、ERKシグナル伝達の下方向調節、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。

66．ヒト患者においてERKシグナル伝達を下方向調節する、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。

67．上記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、段落65又は66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。

68．上記フィトカンナビノイドが単離形態で存在する、段落65～67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

69．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65～68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。

70．骨又はリンパの転移の治療における使用のための、段落69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

71．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。

72．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)。

73．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

74．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。

75．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、段落72～74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。

76．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72～75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

77．上記フィトカンナビノイド酸が、THCA、CBGA及びCBDAからなる群から取得される、段落72～76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。

78．フィトカンナビノイドTHCAをCBDA及びノ又はCBGAと組み合わせて含む、段落72～77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。

50

79．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。

80．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。

81．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CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/又はCBDVのBDSの使用。

10

82．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、段落80又は81に記載の単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/若しくはCBDVのBDS、又は単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/若しくはCBDVのBDSの使用。

83．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、段落80又は81に記載の単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/若しくはCBDVのBDS、又は単離CBD、単離CBG、単離CBDV、CBDのBDS、CBGのBDS及び/若しくはCBDVのBDSの使用。

20

84．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。

85．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。

86．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

87．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85又は86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。

88．上記フィトカンナビノイドがTHC及びCBDである、段落85～87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。

89．上記フィトカンナビノイドの用量レベルが、単独で使用了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85～88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

90．上記化学療法剤がテモゾロミドである、段落85～89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。

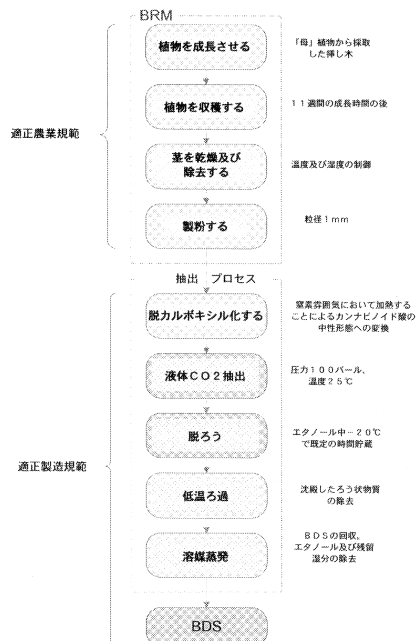
91．上記テモゾロミドの用量レベルが、単独で使用了場合には神経膠腫の治療に対して効果的なレベルに満たないものである、段落85～90のいずれか1つに記載のフィトカンナビノイドの組合せ又はフィトカンナビノイドの組合せの使用。

50

92. 治療的有效量の、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。

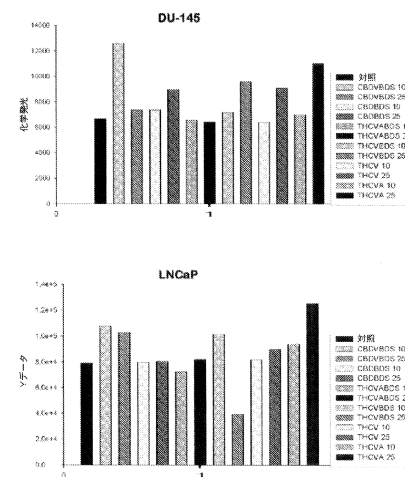
【図1】

図1：植物性薬剤物質（BDS）調製の概略図



【図2】

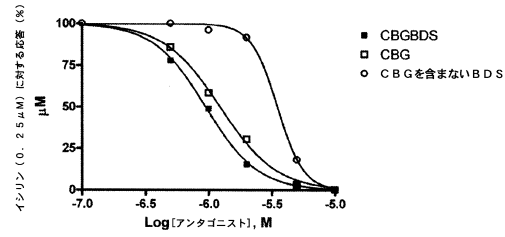
図2：ホルモン非感受性前立腺がん細胞株（DU-145）及びホルモン感受性前立腺がん細胞株（LNCaP）におけるアポトーシスに対するカンナビノイドの効果



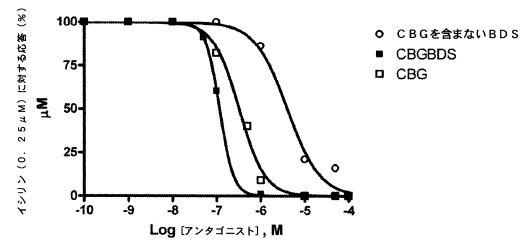
【図 3】

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



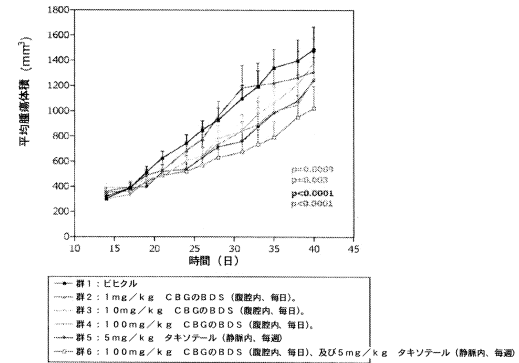
実物の BDS



【図 4 a】

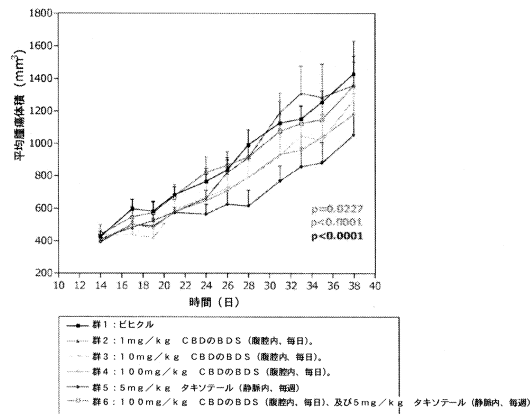
図 4: 皮下異種移植モデルのホルモン非感受性前立腺がん細胞株 (DU-145) 及びホルモン感受性前立腺がん細胞株 (LNCaP) における、単独の又は化学療法剤と組み合わせたカンナビノイドの効果。

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



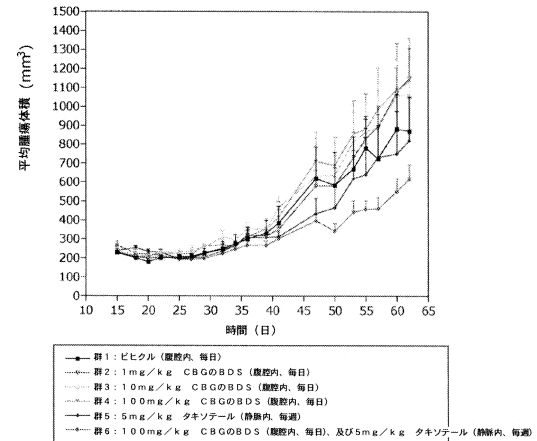
【図 4 b】

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



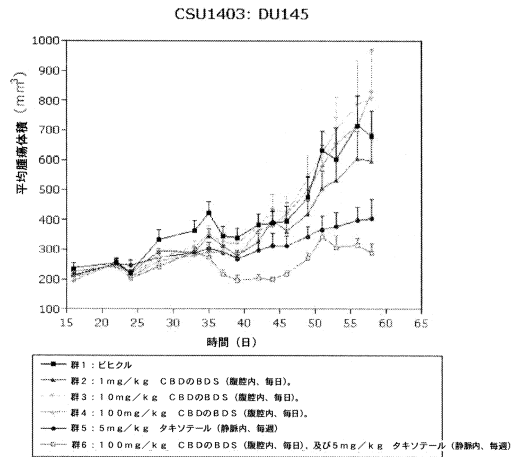
【図 4 c】

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



## 【図 4 d】

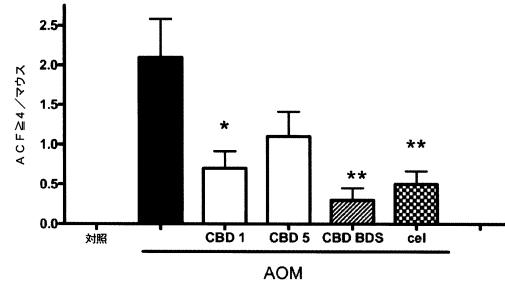
d) DU-145 異種移植モデルにおける単独の又はタキソテルと組み合わせた CBD の BDS



## 【図 5 a】

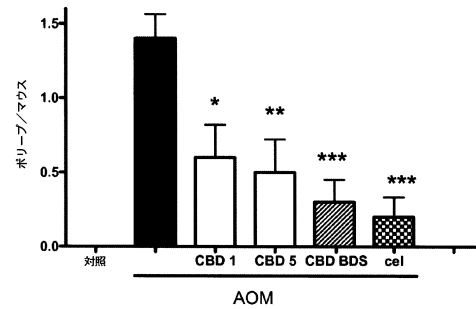
図5: マウスにおける結腸癌発生に対するカンナビノイド 単離CBD及びCBDのBDSの効果

a) マウス1匹当たりの異常腺高果 (ACF) の数



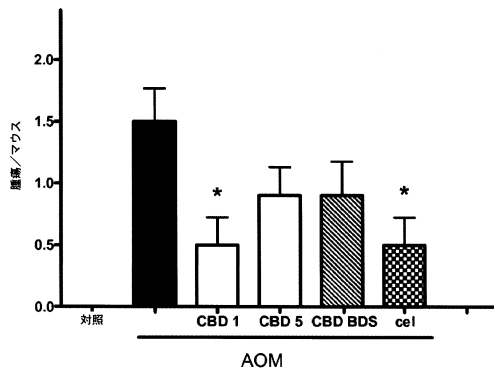
## 【図 5 b】

b) マウス1匹当たりのポリープの数



## 【図 5 c】

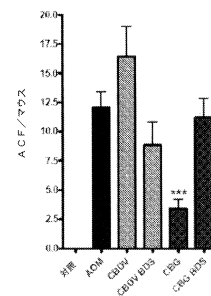
c) マウス1匹当たりの腫瘍の数



## 【図 6 a】

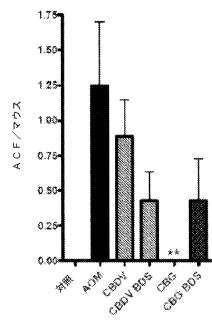
図6: マウスにおける結腸癌発生に対するカンナビノイド 単離CBG、単離CBDV、CBGのBDS及びCBDVのBDSの効果

a) マウス1匹当たりの異常腺高果 (ACF) の数



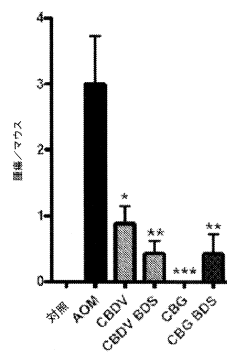
## 【図 6 b】

b) マウス 1 匹当たりの 4 個以上の腺窩を伴う異常腺窩集 (ACF) 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 1 2 1

- (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 イッツォ 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 マルツォ ヴィンチェンツォ  
 イタリア国 アイ - 8 0 0 7 8 ポッツオリ, 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 ポッツオリ, 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 モリエロ アニエッロ スキアーノ  
 イタリア国 アイ - 8 0 0 7 8 ポッツオリ, 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 ポッツオリ, 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 アレクサンドラ  
 イギリス国 エービー 24 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 エービー 24 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 アナヴィー - ゴフェル シャロン  
 イギリス国 エービー 24 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 コンプルテンセ デ マドリード, ファクultaッデ 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 コンプルテンセ デ マドリード, ファクultaッデ 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 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ulta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 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ulta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 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 エスピー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 エスピー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 エスピー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 エスピー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 ボッター デイビッド  
 イギリス国 エスピー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 エスピー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)

A61K 31/00

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)