

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年9月16日(16.09.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/182330 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 33/243 (2019.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/008704

(22) 国際出願日: 2021年3月5日(05.03.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2020-042090 2020年3月11日(11.03.2020) JP

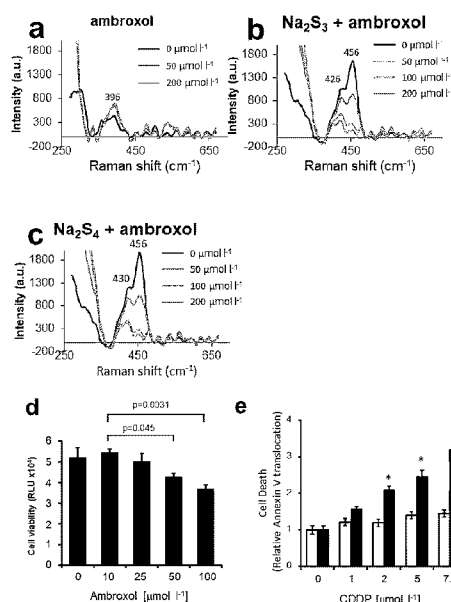
(71) 出願人: 学校法人慶應義塾(KEIO UNIVERSITY)
[JP/JP]; 〒1088345 東京都港区三田二丁目
15番45号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 末松 誠 (SUEMATSU, Makoto);
〒1608582 東京都新宿区信濃町35番地 慶
應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 菱木 貴
子(HISHIKI, Takako); 〒1608582 東京都新宿
区信濃町35番地 慶應義塾大学 医学
部内 Tokyo (JP). 山本 雄広(YAMAMOTO,
Takehiro); 〒1608582 東京都新宿区信濃町35
番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人秀和特許事務所(IP
FIRM SHUWA); 〒1030004 東京都中央区東
日本橋三丁目4番10号 アクロポリス
21ビル8階 Tokyo (JP).

(54) Title: CANCER THERAPY AID FOR ENHANCING ANTICANCER DRUG EFFECT

(54) 発明の名称: 抗がん剤効果を増強するがん治療補助剤



(57) Abstract: It was demonstrated that in vitro administration of ambroxol together with cisplatin to a drug-resistant ovary cancer cell strain increases the rate of cell death of the cancer cells compared to when cisplatin is administered alone, i.e., ambroxol enhances the anticancer drug effect of cisplatin. As a result, a cancer therapy aid that enhances the anticancer drug effect of an anticancer drug, and enhances the effect of the anticancer drug even on anticancer drug-resistant cancer, was discovered.

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(57) 要約: アンブロキシソールを、シスプラチンとともに薬剤耐性卵巣がん細胞株に *in vitro* で投与したところ、シスプラチン単独投与に比べてがん細胞の細胞死の割合が増加し、アンブロキシソールがシスプラチンの抗がん剤効果を増強することを明らかにした結果、抗がん剤の抗がん剤効果を増強し、抗がん剤耐性となった癌へも抗がん剤の効果を増強するがん治療補助剤を見出した。

明 細 書

発明の名称： 抗がん剤効果を増強するがん治療補助剤

技術分野

[0001] 本発明は、化学療法薬剤耐性がんなどに対し抗がん剤効果を増強するがん治療補助剤に関する。

背景技術

[0002] 従来技術では、強力な抗がん剤耐性能を有するがんに対する治療としては、外科的手術による可能な限りがんを完全切除することや放射線療法を行うことが必須であり、患者への身体的かつ精神的な負担が大きかった。また、そのような患者負担の大きな治療を行った場合でも、がんが再発することが多く、抗がん剤耐性能を有するがんを治療することは困難であった。一方で、抗がん剤による抗がん効果が得られるがんについては、拡大手術を施行せずに、抗がん剤の使用による治療が期待出来る。

[0003] ここで、肺がんの治療において、高濃度のアンブロキシソールを単剤投与することで手術後の肺合併症の発生や抗生物質投与期間に関する成績が向上したことが示されており（非特許文献1）、またタキサン系抗がん剤であるパクリタキセルとアンブロキシソールを併用することにより抗がん剤の効果が増強されたことが示されている（非特許文献2）。しかしながら、引用文献1及び2においては、アンブロキシソールは、抗がん剤自体に作用して抗がん剤の効果を増強することを目的として使用されておらず、実際にアンブロキシソールが抗がん剤自体に作用するかは明らかになっていなかった。一方で、これらの文献においては、アンブロキシソールの去痰作用によって、肺がんに起因する身体症状が抑制されたことによって、肺がんの悪化が抑制されたことが示されている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Cell Biochem Biophys., 2015, 73(2), 281-284

非特許文献2 : Am J Cancer Res., 2017, 7(12), 2406-2421

非特許文献3 : Nature Communications, 2018, 9, Article number:1561

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] すなわち、本発明は抗がん剤の抗がん剤効果を増強し、抗がん剤耐性となった癌へも抗がん剤の効果を増強するがん治療補助剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0006] これまでに本発明者等は、シスプラチン等の白金製剤に対して薬剤耐性を示す卵巣がん組織においてはポリスルフィドの発現量が増加していることを見出し、シスプラチンがポリスルフィドと直接反応することにより構造変化を起こし、シスプラチンが活性を失うことを見出した（特願2019-162162）。

ここで、アンブロキシールは、ムチンのジスルフィド結合を切断することによって、痰の粘性を抑制する効果を有する去痰剤の1つである。

アンブロキシールを、シスプラチンとともに薬剤耐性卵巣がん細胞株に *in vitro* で投与したところ、シスプラチン単独投与に比べてがん細胞の細胞死の割合が増加し、アンブロキシールがシスプラチンの抗がん剤効果を増強するという結果が得られた。さらに、*in vivo* において、腫瘍形成モデルマウスにアンブロキシール及びシスプラチンを併用投与したところ、シスプラチン単独投与に比べて腫瘍増殖が抑えられ、アンブロキシールはシスプラチンによる抗がん剤効果、すなわち腫瘍退縮効果を増強するという結果が得られた。

以上のような知見に基づき、本発明者らは発明を完成させた。

- [0007] すなわち、この出願は、以下の発明を提供するものである。

[1] ポリスルフィド除去剤を有効成分とする、DNAインターカレーター型抗がん剤と併用される、肺がん以外のがん治療補助剤。

[2] 前記ポリスルフィド除去剤が、去痰剤である、[1]に記載のがん治療補助剤。

〔３〕前記去痰剤が、アムブロキソールである、〔１〕又は〔２〕に記載のがん治療補助剤。

〔４〕前記ＤＮＡインターカレーター型抗がん剤が、白金製剤である、〔１〕～〔３〕のいずれかに記載のがん治療補助剤。

〔５〕前記白金製剤がシスプラチンである、〔４〕に記載のがん治療補助剤。

〔６〕前記ＤＮＡインターカレーター型抗がん剤が、シクロフォスファミド又はイリノテカンである、〔１〕～〔３〕のいずれかに記載のがん治療補助剤。

〔７〕前記がんが、非がん対照組織中のポリスルフィドのレベルと比較して、がん組織中のポリスルフィドのレベルが高いがんである、〔１〕～〔６〕のいずれかに記載のがん治療補助剤。

〔８〕前記がんが、抗がん剤耐性がんである、〔１〕～〔７〕のいずれかに記載のがん治療補助剤。

〔９〕前記抗がん剤耐性が、白金製剤に対する耐性である、〔８〕に記載のがん治療補助剤。

〔１０〕前記がんが、卵巣がん又は膵臓がんである、〔１〕～〔９〕のいずれかに記載のがん治療補助剤。

〔１１〕ポリスルフィド除去剤及びＤＮＡインターカレーター型抗がん剤を含む、肺がん以外のがん治療用医薬。

〔１２〕前記ポリスルフィド除去剤が、去痰剤である、〔１１〕に記載のがん治療用医薬。

〔１３〕前記去痰剤が、アムブロキソールである、〔１１〕又は〔１２〕に記載のがん治療用医薬。

〔１４〕前記ＤＮＡインターカレーター型抗がん剤が、白金製剤である、〔１１〕～〔１３〕のいずれかに記載のがん治療用医薬。

〔１５〕前記白金製剤がシスプラチンである、〔１４〕に記載のがん治療用医薬。

〔１６〕前記DNAインターカレーター型抗がん剤が、シクロフォスファミド又はイリノテカンである、〔１１〕～〔１３〕のいずれかに記載のがん治療用医薬。

〔１７〕前記がんが、非がん対照組織中のポリスルフィドのレベルと比較して、がん組織中のポリスルフィドのレベルが高いがんである、〔１１〕～〔１６〕のいずれかに記載のがん治療用医薬。

〔１８〕前記がんが、抗がん剤耐性がんである、〔１１〕～〔１７〕のいずれかに記載のがん治療用医薬。

〔１９〕前記抗がん剤耐性が、白金製剤に対する耐性である、〔１８〕に記載のがん治療補助剤。

〔２０〕前記がんが、卵巣がん又は膵臓がんである、〔１１〕～〔１９〕のいずれかに記載のがん治療用医薬。

発明の効果

〔０００８〕白金製剤に対して薬剤耐性を示すがんは、卵巣がん以外にも子宮がん、肺がん、胃がん等、多くの癌種で確認されている。アンプロキソールなどのポリスルフィド除去剤と白金製剤などのDNAインターカレーター型抗がん剤との併用投与により、これまで抗がん剤効果が確認出来なかったこれらの薬剤耐性がんについても抗がん剤の効果が期待でき、これまで外科的根治手術のみしか治療の選択肢が無かった薬剤耐性がんについても化学療法との併用治療という選択が可能となり、患者への身体的及び精神的負担の減少へと導くことが出来る。またアンプロキソールは去痰剤としてすでに承認を得ている医薬品であることから、抗がん剤に対する併用薬としての適応拡大に向けての障害が少ないと考えられる。

図面の簡単な説明

〔０００９〕〔図１〕卵巣明細胞がん（Clear Cell Carcinoma；CCC）に由来する組織切片のSERSイメージングによるポリスルフィドを可視化した図を表す。aはCCC組織切片のH-E染色写真図であり、bはCCC組織切片のラマンシフト 480 cm^{-1} のSERSイメージングの写真図で

ある。bにおいて、黒のアノテーションはがん細胞クラスター部（以下、単にがん部とも言う）を示し、白のアノテーションはがん間質細胞クラスター部（以下、単にがん間質部とも言う）を示す。この病理学的なアノテーションは病理の専門家によって付けられた。SERSイメージングを行った後にその切片を用いて、H-E染色を行った。図中、バーの長さは1mmである。

[図2]ポリスルフィドを分解する化合物であるアンブロキソールの、シスプラチン誘発の細胞死に対する効果を表す表面増強ラマン分光スペクトル図である。aは、アンブロキソールそのもののスペクトル図を表すが、ラマンシフト 396 cm^{-1} 以外の位置に明確なピークはない。b-cは、ポリスルフィド（それぞれ Na_2S_3 、 Na_2S_4 ）にアンブロキソールを添加した時のスペクトル図である。dは、アンブロキソールの添加濃度が増加するに従い、OVISE細胞（ヒト卵巣明細胞腺癌由来細胞株）の生存率への影響を示す。フィッシャーの最小有意差法（Fischer's LSD test）を伴う一元配置分散分析（one-way ANOVA）において、P値が0.05未満である場合に、統計学的に有意差があるとした。eは、OVISE細胞のシスプラチン誘発細胞死に対する、 $25\text{ }\mu\text{mol/L}$ のアンブロキソール（黒い棒グラフ）添加の効果を示す図である。細胞死は、アネキシンV転移アッセイによって評価した。シスプラチン（図中、CDDPで表す）を添加していない細胞で発光強度を標準化した。フィッシャーの最小有意差法（Fischer's LSD test）を伴う一元配置分散分析（one-way ANOVA）において、P値が0.05未満である場合に、統計学的に有意差があるとした。*：シスプラチン添加かつアンブロキソール未添加である群（白い棒グラフ）と比較して、P値が0.05未満であることを表す。

[図3]膵臓がん及びコントロールとしての慢性膵炎に由来する組織切片のSERSイメージングによるポリスルフィドを可視化した図を表す。aは慢性膵炎の組織切片のH-E染色写真図であり、cは慢性膵炎の組織切片のラマン

シフト 480 cm^{-1} の SERS イメージングの写真図である。b は膵臓がん組織切片の H-E 染色写真図であり、d は膵臓がん組織切片のラマンシフト 480 cm^{-1} の SERS イメージングの写真図である。それぞれ SERS イメージングを行った後にその切片を用いて、H-E 染色を行った。

[図4] OVISE 細胞を皮下移植した腫瘍形成モデルマウスにおける、*in vivo* でのアムブロキソールによるシスプラチンの抗がん剤効果の増強を示す図である。(1) シスプラチン及びアムブロキソール未投与群 (図中、OVISE 皮下注で示す、 $N=8$)、(2) Day 0 から 10 mg/kg/day のシスプラチンを単独で連日腹腔投与した群 (図中、OVISE + CDDP で示す、 $N=10$)、及び (3) Day 0 から 10 mg/kg/day のシスプラチンの連日腹腔投与を行い、かつ Day 0 から 100 mg/kg/day のアムブロキソールを連日投与した群 (図中、OVISE + CDDP + Ambroxol で示す、 $N=8$) に分け、腫瘍体積の推移を確認した。図中、* は OVISE 群に対しての有意差 $P<0.05$ を示し、† は OVISE + CDDP 群に対しての有意差 $P<0.05$ を示す。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明は、ポリスルフィド除去剤を有効成分とする、DNA インターカレーター型抗がん剤と併用される、肺がん以外のがん治療補助剤 (以下、単に補助剤とも言う) である。

[0011] 本発明においてポリスルフィドとは、1 又は複数のジスルフィド結合を含むポリマー又はその塩のことであり、 $R-S_x-R$ の化学式で表される化合物である。前記化学式中、特に限定されることはないが、R は、例えば、H、Na 又は任意の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり、好ましくは Na である。また、 x は 2 以上の任意の整数であるが、 x は 2~4 の整数であることが好ましい。

本発明において、ポリスルフィドは特に限定されることはないが、R が Na である場合、 Na_2S_2 、 Na_2S_3 又は Na_2S_4 であることが好ましい。

[0012] 本発明において、ポリスルフィド除去剤は、対象に投与することにより、

ポリスルフィドと結合してポリスルフィドを分解して消去する剤のことであり、当該剤を投与した対象に発現しているポリスルフィドの量を減少させるものを指す。

ポリスルフィド除去剤は、ポリスルフィド除去作用を有する限り特に限定されないが、ポリスルフィド除去剤は去痰剤であることが好ましく、去痰剤はアンブロキソールであることが好ましい。

本発明において、ポリスルフィド除去剤は、薬理的に許容される任意の塩であってもよく、例えば塩酸塩等であってもよい。

[0013] 本発明において、DNAインターカレーター型抗がん剤とは、DNAの二本鎖構造の塩基間に挿入され、DNAの構造変化が起こることによって、DNAのスーパーコイルリングを阻害する剤のことである。特に限定されないが、DNAインターカレーター型抗がん剤は、例えば白金製剤やシクロフォスファミド、イリノテカンが挙げられる。白金製剤としては、特に限定されないが、例えばシスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンを挙げることができ、好ましくはシスプラチンである。

本発明において、DNAインターカレーター型抗がん剤は、薬理的に許容される任意の塩であってもよく、又は水和物であってもよい。

[0014] 本発明において、治療対象となるがんは、非がん対照組織中のポリスルフィドのレベルと比較して、ポリスルフィドのレベルが高いがんであることが好ましく、抗がん剤耐性がんであってもよい。抗がん剤耐性がんは、白金製剤に対する耐性を有するがんであることが好ましい。抗がん剤耐性とは、抗がん剤の効果が全く得られない場合のみならず、例えば、抗がん剤の治療効果が弱く治療効果が十分に得られない場合や抗がん剤の効果が一時的にはあってもその後すぐに再発するような場合のことをいう。

本発明において、治療対象となるがんは肺がん以外のがんであればよいが、具体的には例えば、卵巣がん、膵臓がん、乳がん、神経膠芽腫などが挙げられ、好ましくは、卵巣がん又は膵臓がんである。卵巣がんとしては、好ましくは卵巣明細胞がんである。

[0015] ポリスルフィドのレベルの測定方法は、特に限定されないが、例えば、ラマン分光法や非特許文献2に記載されるような電気化学的測定法によって測定できる。ラマン分光法によって測定することが好ましく、ラマン分光法としては複数の方法があることが当業者に公知であるが、特に限定されることはなく、例えば通常型共鳴ラマン分光法や表面増強ラマン分光法（SERS）を用いる事ができる。

ラマン分光法は、その測定方法の特性上、測定ごとにラマンシフト上の特定のピークが数 cm^{-1} シフトするものである。この測定ごとのピークのシフトは、多くの場合 $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 以内であるので、ピーク位置から $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 以内のラマンシフトの場合に、同一のシグナルを表すものとする。

ポリスルフィドを表す特定のピークは測定対象によってシフトするものであり、特に限定されることはないが、例えば、がん組織を測定対象として測定した場合は、ラマンシフト $480 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ の位置にピークが現れ、溶液を測定対象として測定した場合は、ラマンシフト $460 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ の位置にピークが現れる。

[0016] ポリスルフィドのレベルとは、ラマン分析法を用いた場合は、ポリスルフィドを表す特定のピークの高さを表すが、他の測定方法を用いた場合は、がん組織中のポリスルフィドの量の実測値、対照の測定値等で実測値を補正した補正值、又はインデックス値を表すものであってもよい。

ポリスルフィドのレベルが高いとは、がん組織中のポリスルフィドのレベルが対照組織中のポリスルフィドのレベルよりも高いことを言う。統計学的に有意差があることが好ましいが、必ずしも有意差があることは必要とはしない。

[0017] 対照組織とは、例えば、健常人における対応する部分の正常組織や、対応する組織にがんを有する他のがん患者における対応する部分のがん組織のことである。

[0018] ポリスルフィド除去剤の、補助剤又は後述のがん治療用医薬（以下、単に医薬とも言う）中の含有量は、併用による抗がん剤の抗がん剤効果を増強で

きる限り特に限定されないが、例えば、 $5 \sim 50 \text{ nmol/g}$ でもよく、 $10 \sim 40 \text{ nmol/g}$ でもよく、 $15 \sim 35 \text{ nmol/g}$ でもよく、 $20 \sim 30 \text{ nmol/g}$ でもよい。また、補助剤又は医薬が液剤の場合は、例えば、 $5 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ でもよく、 $10 \sim 40 \mu\text{mol/L}$ でもよく、 $15 \sim 35 \mu\text{mol/L}$ でもよく、 $20 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ でもよい。

ポリスルフィド除去剤としてアンブロキソールを用いる場合は、その補助剤又は医薬中の含有量は $5 \sim 50 \text{ nmol/g}$ が好ましく、 $10 \sim 40 \text{ nmol/g}$ がさらに好ましく、 $15 \sim 35 \text{ nmol/g}$ がさらに好ましく、 $20 \sim 30 \text{ nmol/g}$ がより好ましい。また、補助剤又は医薬が液剤の場合は、 $5 \sim 50 \mu\text{mol/L}$ が好ましく、 $10 \sim 40 \mu\text{mol/L}$ がさらに好ましく、 $15 \sim 35 \mu\text{mol/L}$ がさらに好ましく、 $20 \sim 30 \mu\text{mol/L}$ がより好ましい。

[0019] DNAインターカレーター型抗がん剤の、補助剤又は医薬中の含有量は特に限定されないが、例えば、 $1 \sim 10 \text{ nmol/g}$ でもよく、 $2 \sim 5 \text{ nmol/g}$ でもよい。また、補助剤又は医薬が液剤の場合は、例えば、 $1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ でもよく、 $2 \sim 5 \mu\text{mol/L}$ でもよい。

DNAインターカレーター型抗がん剤としてシスプラチンを用いる場合は、その補助剤又は医薬中の含有量は $1 \sim 10 \text{ nmol/g}$ であることが好ましく、 $2 \sim 5 \text{ nmol/g}$ であることがさらに好ましい。また、補助剤又は医薬が液剤の場合は、 $1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ であることが好ましく、 $2 \sim 5 \mu\text{mol/L}$ であることがさらに好ましい。

[0020] ポリスルフィド除去剤の投与量は、併用による抗がん剤の抗がん剤効果を増強できる限り特に限定されず、患者の年齢、性別、体重、症状、がんの種類などにより適宜選択されるが、ポリスルフィド除去剤を単独で対象に投与した時に毒性が生じない又は毒性が少ない量であることが好ましい。

具体的には、例えば、通常の成人であれば、1日あたり、 $1 \sim 100 \text{ mg/60 kg}$ 体重とすることが出来る。この投与量のポリスルフィド除去剤を、1回で投与してもよく、複数回に分けて投与してもよい。例えば、アンブ

ロキソール塩酸塩を用いた場合は、1日あたり、1回15mg/60kg体重を1日3回投与してもよい。

[0021] DNAインターカレーター型抗がん剤の投与量は、抗がん剤として治療対象のがんに対して通常使用される範囲内であれば特に限定されず、患者の年齢、性別、体重、症状、がんの種類などにより適宜選択されるが、ポリスルフィド除去剤の投与量によっては通常使用される投与量の範囲よりも少なくてもよい。

具体的には、例えば、1日あたり、1～500mg/m²（体表面積）とすることが出来る。ここで、ヒトの体表面積は、例えば、当業者に既知のDu Boisの式：体表面積（m²）＝71.84×身長（cm）^{0.725}×体重（kg）^{0.425}×10⁻⁴によって求めることが出来る。この投与量のDNAインターカレーター型抗がん剤を、1回で投与してもよく、複数回に分けて投与してもよい。

例えば、シスプラチンを用いた場合は、1日1回50～70mg/m²（体表面積）を投与してもよく、また1日1回15～20mg/m²（体表面積）を5日連続で投与してもよい。また、例えば、カルボプラチンを用いた場合は、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与してもよい。

[0022] 上述の投与量に従い、かつ、ポリスルフィド除去剤とDNAインターカレーター型抗がん剤の併用による抗がん剤効果を増強する限り、これら二剤のモル比は特に限定されない。

[0023] 本発明の補助剤又は医薬は、ポリスルフィド除去剤及び／又はDNAインターカレーター型抗がん剤以外にも、通常製剤化に用いられている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味剤、矯臭剤、pH調整剤、着色剤等の成分を含むことができる。

[0024] 本発明の補助剤又は医薬は、投与方法に応じて、適宜所望の剤形に製剤化することができる。例えば、経口投与の場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の固形製剤；溶液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤等の液剤等に製剤化することができる。また、非経口投与の場合は、注射剤、液剤、懸濁剤等

に製剤化することができる。

[0025] 併用とは、同時に対象に投与することでもよく、一方の剤を投与してから一定の時間を空けて他方の剤を対象に投与することでもよい。例えば、一定の時間とは5分間、10分間、15分間、20分間、30分間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、12時間、15時間、18時間、21時間、1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、1週間等が挙げられる。

[0026] 投与方法は、本発明の抗がん剤増強効果が得られる限り特に限定されず、これらの剤を治療対象に投与するときに当業者が通常用いる方法で用いてよい。例えば、投与方法は剤ごとに適した方法で投与すればよく、剤ごとに異なる方法で投与することができる。例えば経口投与又は非経口投与のいずれであってもよく、非経口投与であれば点滴静注が挙げられる。

[0027] 本発明の補助剤又は医薬は、さらに他の剤や医薬等と併用してもよく、また他の治療法と併用してもよい。

[0028] 本発明の他の実施態様は、ポリスルフィド除去剤及びDNAインターカレーター型抗がん剤を含む、肺がん以外のがん治療用医薬である。

[0029] 本実施形態の医薬は、ポリスルフィド除去剤及びDNAインターカレーター型抗がん剤を単一の医薬中に含有させて製剤化した単一医薬であってもよく、またポリスルフィド除去剤とDNAインターカレーター型抗がん剤をそれぞれ別個の医薬として製剤化した併用医薬であってもよい。

[0030] 本実施形態において、ポリスルフィド除去剤の種類、DNAインターカレーター型抗がん剤の種類、それらの含有量や、医薬の投与量、投与方法、対象となるがんの種類などについては、前述のがん治療補助剤の項にて記載した通りである。

実施例

[0031] 実施例は、開示する目的のために記載されており、本発明の範囲を制限する意図はない。

[0032] <材料及び方法>

使用した検体

実施例に記載するがん組織を用いた実験データの取得は、防衛医科大学（NDMC、所沢）及び国立がん研究センター（NCC、東京）の倫理問題に関する内部審査委員会から承認を得て行った。使用した患者由来の卵巣がん組織及び膵臓がん組織は、NCCバイオバンクから入手した。

[0033] 表面増強ラマン分光法（SERS）解析

<基板の作成>

24×24×0.5 mm³のガラスプレートを、有機物の混入を防ぐために表面活性剤（W304/LB93、ADEKA Corp.）で洗浄し、超音波槽において超精製水でリンスした。スピンドライヤーでプレートを乾燥させた後、アルミニウム（Al）が反応性DCマグネトロンスパッタリングシステム（SPF-530H、ANELVA）を5 Å s⁻¹の蒸着速度で使用して、50 nmの厚さになるようにプレートに蒸着した。その後、Alフィルムを熱水（100℃）で15分間煮沸して、ペーサイト（AlO(OH)）を形成させ、窒素ガスで乾燥させた。さらに金（Au）を電子ビーム蒸着システム（EBX-8C、ULVAC）によって、80°という蒸着角度で蒸着させた。この方法により、基板上でGold-nanofeve（GNF）と名付けたソラマメ型Auナノ粒子のランダム配列を構築した。この基板を使用することで、表面増強ラマン分光法（SERS）解析において、励起源としての電磁的なホットスポットを生み出し、組織切片中の代謝物の分子振動を十分な感度と均一性を以て広範囲の可視化をすることができる。

<ラマンスペクトルの測定>

ラマンスペクトルの測定は、50倍（NA=0.65）の対物レンズを備えた倒立ラマン顕微鏡システム（RAMANforce、Nanophoton Corporation、大阪府吹田）により行った。この顕微鏡システムの感度と周波数は、SERS測定を行う前にシリコンフォノンモードのラマンシフト520 cm⁻¹を校正した。SERSシグナルのバックグラウンドノイズは、Lanczosの第二関数で加重平均フィッティングを行う

ことにより、測定したスペクトルから差し引いた。

[0034] <in vivo及びin vitroでの代謝産物のGNF-SERSイメージング>

NCC Biobankに保存された卵巣がんの凍結ブロックから調製された空気乾燥組織切片の代謝物は、5 μ m厚の組織切片をGNF基板に乗せ、真空乾燥チャンバーに入れることで可視化した。

SERSイメージング実験の前に、マイクロニードルを使用して、SERS基板の表面の組織スライスの外側領域に3つのマイクロクラッチを付けた。このマイクロクラッチは光学顕微鏡法とSERSイメージングによって特定できるため、SERS画像とH-E染色の向きを一致させることができた。より高いS/N比でSERSイメージングを達成するために、 $\pm 10 \text{ cm}^{-1}$ の中心ピーク波数でSERSシグナルを蓄積した。

[0035] <がん部及びがん間質部の病理学的アノテーション>

組織切片のSERSイメージングを行った直後に、同じ組織切片を用いてH-E染色を行った。NanoZoomer v. 2.0-HT（浜松ホトニクス）を使用して、光学的に透明なGNF基板上にマウントしたH-E染色組織切片の顕微鏡画像をデジタル写真ファイルとしてインポートした。がん細胞は、NDP view2ソフトウェア（浜松ホトニクス）を使用して、病理の専門家ががん部及びがん間質部にそれぞれアノテーションを付けた。がん組織内において、間質部の候補領域にがん細胞が含まれる場合には、その領域にはアノテーションを付けなかった。

[0036] <細胞培養及び生存率試験に使用される化学物質>

OVI SE細胞はATCCから入手した。OVI SE細胞は、96ウェルプレート（Thermo Fisher）に 3×10^3 細胞/ウェルの細胞濃度で播種した。接着細胞（50～60%コンフルエント）を25 $\mu\text{mol/L}$ のアンプロキソール塩酸塩（A9797、Sigma）及びCDDP（cis-diammineplatinum(II) dichloride; SIGMA、P4394）で48時間処理した。製造業者の指示通りに、R

Real-time-Glo Annexin Vアポトーシスアッセイキット (Promega、JA1000) を使用して、アポトーシスを評価した。測定の4時間前に検出用の試薬を追加した。SpectraMAX Lマイクロプレートリーダー (Molecular Devices、Sunnyvale、CA) を用い、発光を測定した。

[0037] <実施例1> 卵巣がん組織のSERSイメージング

本発明者らは、CCC (卵巣明細胞がん) が、抗がん剤が効きにくいがんであることを見出した。

また、これまでの本発明者等の研究において、ラマンシフト 480 cm^{-1} のSERSピークは、ポリスルフィドの存在によるものであることが示されている (非特許文献3)。ここで、CCCのがん組織を用いて、上述の方法によるSERSイメージングを行った後、同一の切片を用いて当業者に既知の方法でH-E染色を行った。SERSイメージングにおいて、ラマンシフト $480 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ の範囲を同一のシグナルとした。

SERSイメージングの結果、CCCのがん組織中のがん部 (図1a中、黒のアノテーションで示す) 及びがん間質部 (図1a中、白のアノテーションで示す) の何れの部分においても、 $480 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ に強いSERSシグナルを示すことが明らかになった (図1b)。すなわち、抗がん剤が効きにくいがんであるCCCにはポリスルフィドがその組織全体にわたって強く発現していることが示された。

[0038] <実施例2> アンブロキソールがポリスルフィドを分解することによって、シスプラチンによるOVISE細胞の細胞死を促進する

内因性ポリスルフィドを分解する化合物は、卵巣がん細胞のシスプラチン誘発の細胞死を促進するアジュバント試薬として役立つ可能性があるという仮説を立てた。

本発明者らは、ムチンのジスルフィド結合を切断する去痰剤であるアンブロキソールが、ポリスルフィドに作用するかを検討した。アンブロキソール未添加だと Na_2S_3 はラマンシフト 426 及び 456 cm^{-1} に、 Na_2S_4 は

ラマンシフト 430 及び 456 cm^{-1} に、それぞれ明確なダブルピークが現れるが、アンプロキソールを添加することによって、そのダブルピークのシグナル強度がアンプロキソールの添加濃度依存的に減少した。すなわち、アンプロキソールは、濃度依存的にポリスルフィドを分解消去することを示した（図 2 a - c）。

次に、アンプロキソール自体の細胞毒性の検討を行った。アネキシン V 転移アッセイを行った結果、アネキシン V の転移を指標として判断できる通り、アンプロキソールの濃度が $25\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以下であれば、72 時間 OV-1 SE 細胞の培養を行っても、有意な細胞傷害を生じないことが示された（図 2 d）。

次に、アンプロキソールとシスプラチンを併用することにより、抗がん剤作用が増強されるかを検討した。図 2 e において白い棒グラフで示す通り、シスプラチン（図中、CDDP と表す）濃度を増強させると、その濃度依存的にがん細胞の細胞死を増加させることが示されたが、そのシスプラチン濃度依存的な細胞死の増加はわずかなものであった。一方で、黒い棒グラフで示す通り、シスプラチンと $25\text{ }\mu\text{mol/L}$ のアンプロキソールを併用することにより、シスプラチン濃度に依存して、がん細胞の細胞死が有意に増大することが示された。

以上より、CCC のように、シスプラチンに対する抗がん剤耐性能を有するがん細胞において、シスプラチンとアンプロキソールを併用することによって、シスプラチンの有する抗がん剤効果が増強されることが示された。

[0039] <実施例 3> 膵臓がん組織の SERS イメージング

本発明者等は、膵臓がんの組織を用いて、実施例 1 の方法と同様に SERS イメージング及び H-E 染色を行った。SERS イメージングにおいて、ラマンシフト $480 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ の範囲を同一のシグナルとした。

SERS イメージングの結果、膵臓がんにおいてもそのがん組織全体にわたって、 $480 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ に強い SERS シグナルを示すことが明らかになった（図 3 b 及び d）。コントロールとして慢性膵炎の SERS イメージ

ングの結果も示す（図3 a 及び c）。

以上の結果を踏まえると、膵臓がんにおいてもその組織中のポリスルフィドのレベルが高いため、卵巣がんの場合と同様に抗がん剤とアンプロキソールを併用することによって、抗がん剤の有する抗がん剤効果を増強できることが示唆された。

[0040] <実施例4> *in vivo*において、アンプロキソールはシスプラチンの抗がん剤効果を増強する

*in vivo*においてアンプロキソールがシスプラチンの抗がん剤効果を増強することを確認するために、ヌードマウスを日本クレア（株）から購入し（8～10週齢、雌）、このヌードマウスにOVISE細胞を皮下移植することによって卵巣明細胞腺癌の腫瘍形成モデルマウスを作成した。具体的には、 2×10^6 個のOVISE細胞をマウスの皮下に注射することにより作成した。皮下移植後10日間経過観察を行い、Day 0とした。

腫瘍形成モデルマウスを以下の三つの群：（1）シスプラチン及びアンプロキソール未投与群；（2）Day 0から10 mg/kg/dayのシスプラチンを単独で連日腹腔投与した群；及び（3）Day 0から10 mg/kg/dayのシスプラチンの連日腹腔投与を行いつつDay 0から100 mg/kg/dayのアンプロキソールを連日投与した群に分けた。各群における腫瘍体積を2日毎に計測した。腫瘍体積は、腫瘍の長径をL、幅をSとして、 LS^2 の計算式により算出した。Day 0における各群の腫瘍体積平均値を1として相対値で示した（Mean ± 標準誤差）。

その結果、シスプラチン及びアンプロキソール未投与群は、日数経過に伴い腫瘍の相対体積が著しく増加し、シスプラチン単独投与群は、シスプラチン及びアンプロキソール未投与群と比較して腫瘍の相対体積の増加が抑えられたものの、日数経過に伴い腫瘍の相対体積が増加した。一方で、シスプラチン及びアンプロキソール併用群は、日数経過しても腫瘍の相対体積の増加がみられなかった（図4）。

以上より、ヌードマウスにOVISE細胞を皮下移植した腫瘍形成モデル

マウスにおいても、アンプロキソールはシスプラチンによる抗がん剤効果、すなわち腫瘍退縮効果を増強することが明らかになった。

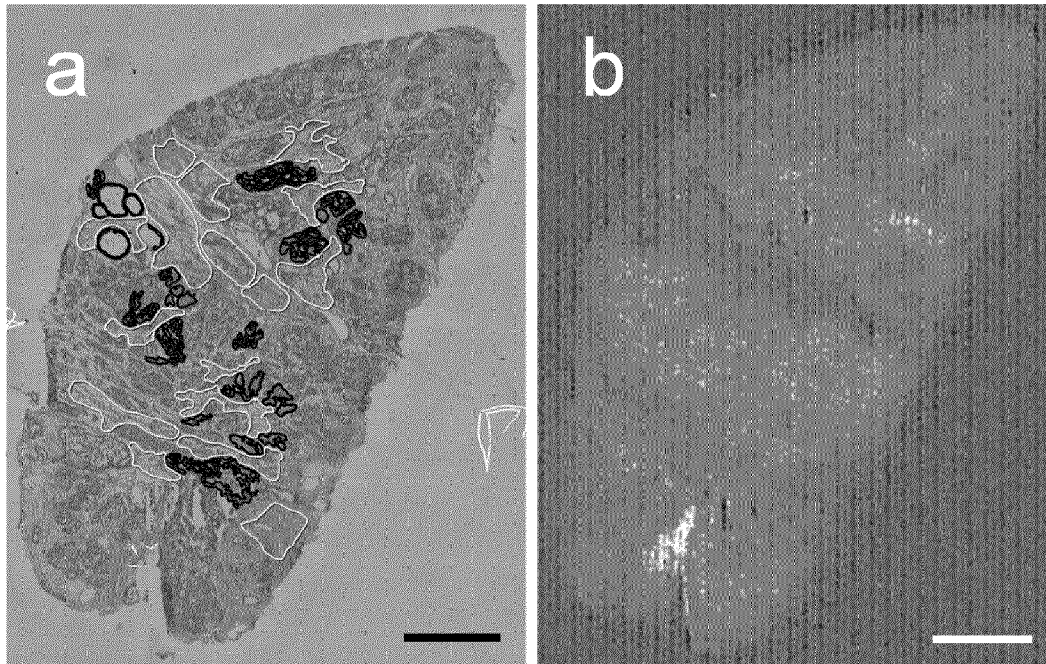
請求の範囲

- [請求項1] ポリスルフィド除去剤を有効成分とする、DNAインターカレーター型抗がん剤と併用される、肺がん以外のがん治療補助剤。
- [請求項2] 前記ポリスルフィド除去剤が、去痰剤である、請求項1に記載のがん治療補助剤。
- [請求項3] 前記去痰剤が、アンブロキシソールである、請求項1又は2に記載のがん治療補助剤。
- [請求項4] 前記DNAインターカレーター型抗がん剤が、白金製剤である、請求項1～3のいずれか一項に記載のがん治療補助剤。
- [請求項5] 前記白金製剤がシスプラチンである、請求項4に記載のがん治療補助剤。
- [請求項6] 前記DNAインターカレーター型抗がん剤が、シクロフォスファミド又はイリノテカンである、請求項1～3のいずれか一項に記載のがん治療補助剤。
- [請求項7] 前記がんが、非がん対照組織中のポリスルフィドのレベルと比較して、がん組織中のポリスルフィドのレベルが高いがんである、請求項1～6のいずれか一項に記載のがん治療補助剤。
- [請求項8] 前記がんが、抗がん剤耐性がんである、請求項1～7のいずれか一項に記載のがん治療補助剤。
- [請求項9] 前記抗がん剤耐性が、白金製剤に対する耐性である、請求項8に記載のがん治療補助剤。
- [請求項10] 前記がんが、卵巣がん又は膵臓がんである、請求項1～9のいずれか一項に記載のがん治療補助剤。
- [請求項11] ポリスルフィド除去剤及びDNAインターカレーター型抗がん剤を含む、肺がん以外のがん治療用医薬。
- [請求項12] 前記ポリスルフィド除去剤が、去痰剤である、請求項11に記載のがん治療用医薬。
- [請求項13] 前記去痰剤が、アンブロキシソールである、請求項11又は12に記

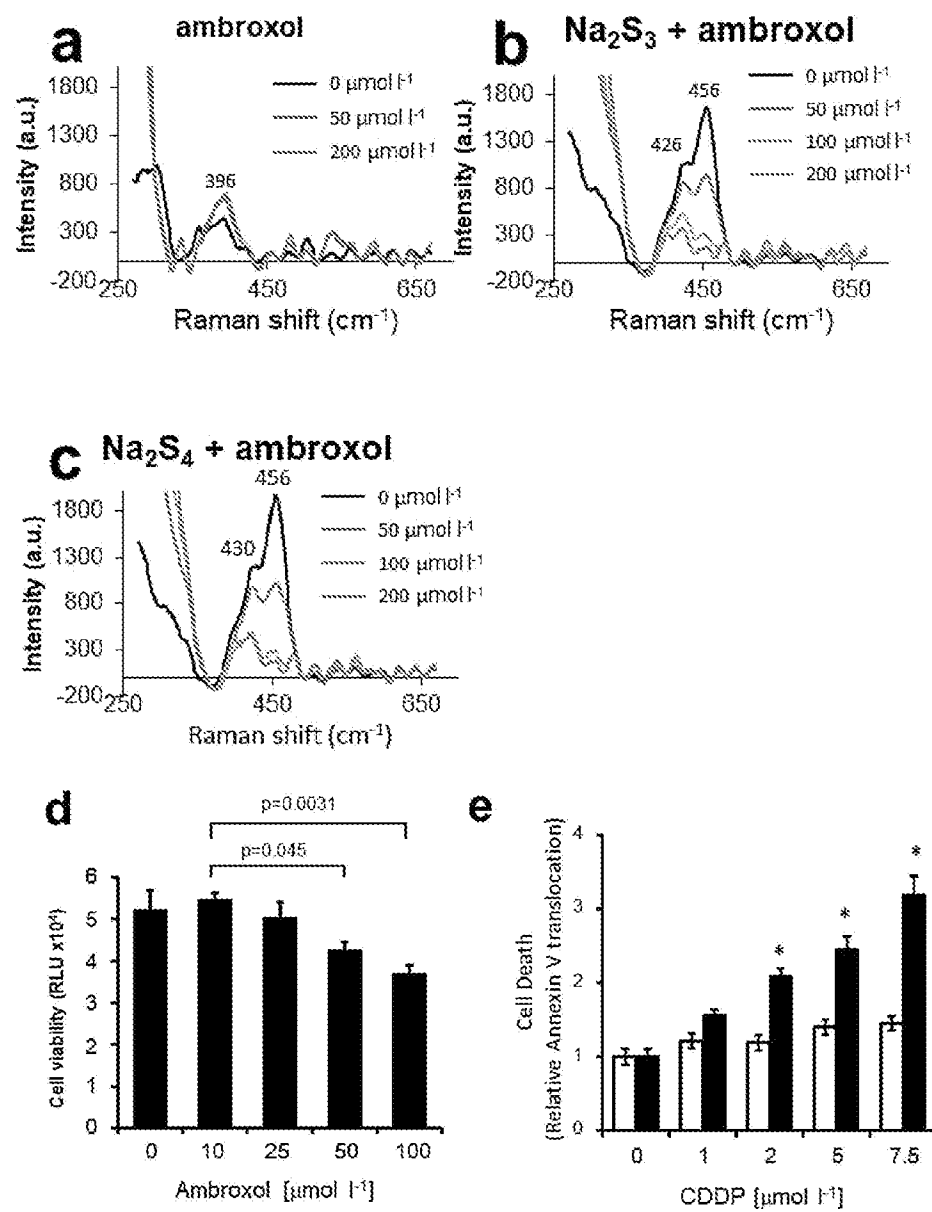
載のがん治療用医薬。

- [請求項14] 前記DNAインターカレーター型抗がん剤が、白金製剤である、請求項11～13のいずれか一項に記載のがん治療用医薬。
- [請求項15] 前記白金製剤がシスプラチンである、請求項14に記載のがん治療用医薬。
- [請求項16] 前記DNAインターカレーター型抗がん剤が、シクロフォスファミド又はイリノテカンである、請求項11～13のいずれか一項に記載のがん治療用医薬。
- [請求項17] 前記がんが、非がん対照組織中のポリスルフィドのレベルと比較して、がん組織中のポリスルフィドのレベルが高いがんである、請求項11～16のいずれか一項に記載のがん治療用医薬。
- [請求項18] 前記がんが、抗がん剤耐性がんである、請求項11～17のいずれか一項に記載のがん治療用医薬。
- [請求項19] 前記抗がん剤耐性が、白金製剤に対する耐性である、請求項18に記載のがん治療補助剤。
- [請求項20] 前記がんが、卵巣がん又は膵臓がんである、請求項11～19のいずれか一項に記載のがん治療用医薬。

[図1]

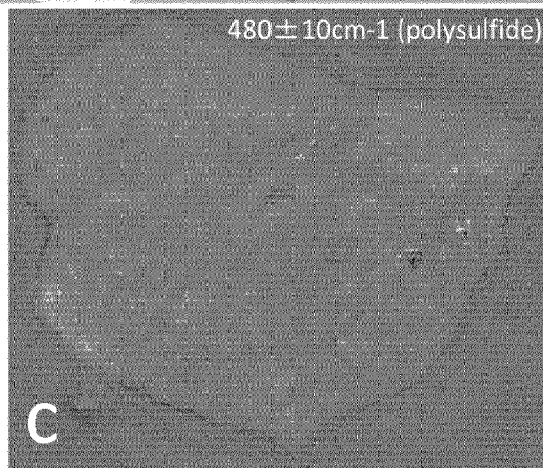
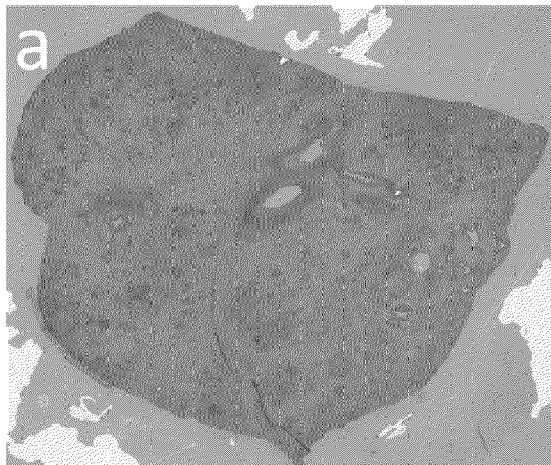


[図2]

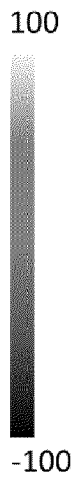
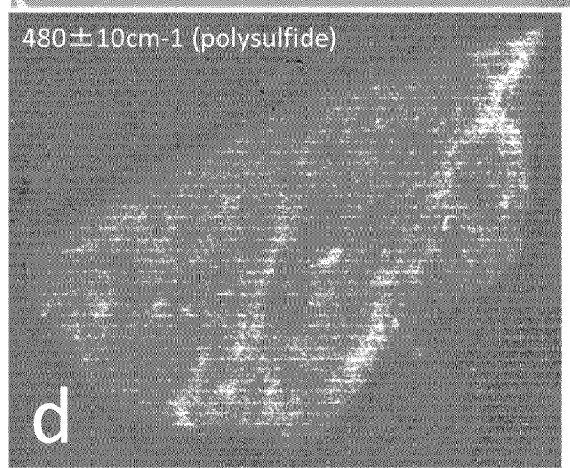
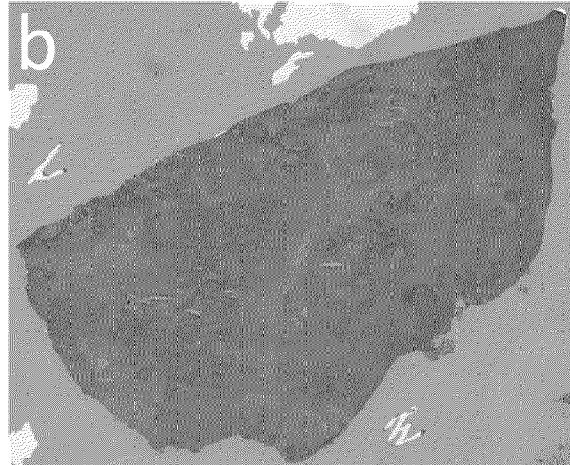


[図3]

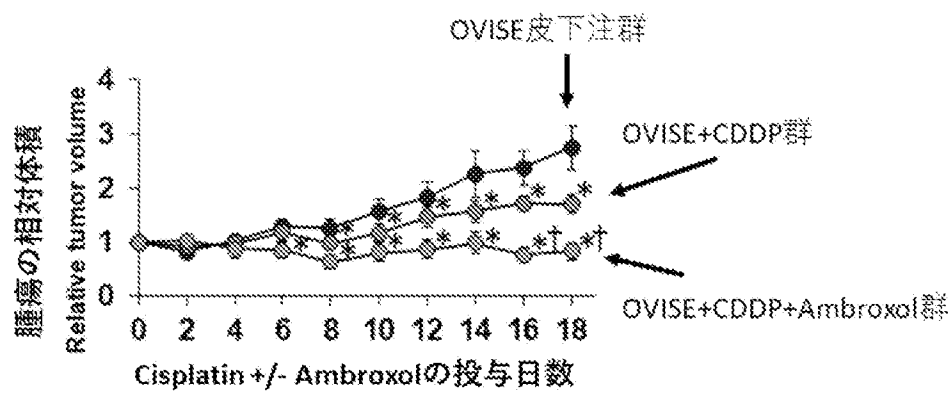
慢性膵炎



膵癌



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/008704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/00(2006.01)i; A61K 31/137(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61K 33/243(2019.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i

FI: A61K45/00; A61K31/137; A61K31/4745; A61K31/675; A61K33/243; A61P35/00; A61P43/00 121

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/00; A61K31/137; A61K31/4745; A61K31/675; A61K33/243; A61P35/00; A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	CN 109568299 A (FUDAN UNIVERSITY) 05 April 2019 (2019-04-05) claims 1-4	1-5, 11-15 6-10, 16-20
Y A	SHIOTA, Megumi et al., "Gold-nanofeve surface-enhanced Raman spectroscopy visualizes hypotaurine as a robust anti-oxidant consumed in cancer survival", Nature Communications, 19 April 2018, vol. 9, Article No. 1561, p. 11, left column	1, 4-11, 14-20 2, 3, 12, 13
Y A	KUNIKATA, Hiroshi et al., "Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors", Scientific Reports, 07 February 2017, vol. 7, Article No. 41984, in particular, summary	1, 4-11, 14-20 2, 3, 12, 13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 April 2021 (09.04.2021)

Date of mailing of the international search report
20 April 2021 (20.04.2021)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/008704

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	CHEN, Baishen et al., "Glutathione peroxidase 1 promotes NSCLC resistance to cisplatin via ROS-induced activation of PI3K/AKT pathway", BioMed Research International, 27 March 2019, vol. 2019, Article ID 7640547, p. 8, left column to p. 10, left column	1, 4-11, 14-20 2, 3, 12, 13
Y A	CHINTALA, Sreenivasulu et al., "Downregulation of cystine transporter xc- by irinotecan in human head and neck cancer FaDu xenografts", Chemotherapy, 2010, vol. 56, pp. 223-233, p. 230, left column	1, 4-11, 14-20 2, 3, 12, 13
Y A	CHOI, S. H. et al., "Identification of Sestrin3 involved in the in vitro resistance of colorectal cancer cells to irinotecan", PLoS ONE, 2015, vol. 10, e0126830, p. 12	1, 4-11, 14-20 2, 3, 12, 13
Y A	永野修等, 癌幹細胞における酸化ストレス回避機構, 医学のあゆみ, 30 November 2013, vol. 247, pp. 983-988, p. 985, (NAGANO, Osamu et al., "Oxidation stress evasion mechanism in cancer stem cells", Journal of clinical and experimental medicine)	1, 4-11, 14-20 2, 3, 12, 13
P, X	HONDA, K. et al., "On-tissue polysulfide visualization by surface-enhanced Raman spectroscopy benefits patients with ovarian cancer to predict post-operative chemosensitivity", Redox Biology, 02 March 2021, vol. 41, no. 101926, entire text	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/008704

Patent Documents
referred in the
Report

Publication
Date

Patent Family

Publication
Date

CN 109568299 A

05 Apr. 2019

(Family: none)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 45/00(2006.01)i; A61K 31/137(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61K 33/243(2019.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i FI: A61K45/00; A61K31/137; A61K31/4745; A61K31/675; A61K33/243; A61P35/00; A61P43/00 121		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K45/00; A61K31/137; A61K31/4745; A61K31/675; A61K33/243; A61P35/00; A61P43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	CN 109568299 A (FUDAN UNIVERSITY) 05.04.2019 (2019-04-05) 請求項 1-4	1-5, 11-15 6-10, 16-20
Y A	SHIOTA Megumi et al., Gold-nanofeve surface-enhanced Raman spectroscopy visualizes hypotaurine as a robust anti-oxidant consumed in cancer survival, Nature Communications, 2018.04.19, Vol.9, Article No.1561 p.11左欄	1, 4-11, 14-20 2, 3, 12, 13
Y A	KUNIKATA Hiroshi et al., Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors, Scientific Reports, 2017.02.07, Vol.7, Article No.41984 特に要旨	1, 4-11, 14-20 2, 3, 12, 13
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09.04.2021		国際調査報告の発送日 20.04.2021
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 深草 亜子 4C 9548 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	CHEN Baishen et al., Glutathione peroxidase 1 promotes NSCLC resistance to cisplatin via ROS-induced activation of PI3K/AKT pathway, BioMed Research International, 2019.03.27, Vol.2019, Article ID 7640547 p.8左欄～p.10左欄	1,4-11,14-20
A		2,3,12,13
Y	CHINTALA Sreenivasulu et al., Downregulation of cystine transporter xc- by irinotecan in human head and neck cancer FaDu xenografts, Chemotherapy, 2010, Vol.56, pp.223-233 p.230左欄	1,4-11,14-20
A		2,3,12,13
Y	CHOI S.H.et al., Identification of Sestrin3 involved in the in vitro resistance of colorectal cancer cells to irinotecan, PLoS ONE, 2015, Vol.10, e0126830 p.12	1,4-11,14-20
A		2,3,12,13
Y	永野修等, 癌幹細胞における酸化ストレス回避機構, 医学のあゆみ, 2013.11.30, Vol.247, pp.983-988 p.985	1,4-11,14-20
A		2,3,12,13
P, X	HONDA K.et al., On-tissue polysulfide visualization by surface-enhanced Raman spectroscopy benefits patients with ovarian cancer to predict post-operative chemosensitivity, Redox Biology, 2021.03.02, Vol.41, No.101926 全文	1-20

国際出願番号
PCT/JP2021/008704

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 109568299 A	05, 04, 2019	(ファミリーなし)	