

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-528238

(P2016-528238A)

(43) 公表日 平成28年9月15日(2016.9.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/175 (2006.01)	A 6 1 K 31/175	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/277	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-533806 (P2016-533806)	(71) 出願人	516045540
(86) (22) 出願日	平成26年8月13日 (2014.8.13)		ジェイシー (ウーシー) カンパニー, インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年4月12日 (2016.4.12)		J C (WUXI) COMPANY, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/084324		中華人民共和国 ジャンスウ 214028、ウーシー、ニュー ディストリクト、チャンジャン ロード 7、サイエンス アンド テクノロジー パーク、ビルディング エー、フィフス ディストリクト、フロア 2、ナンバー 200
(87) 国際公開番号	W02015/021929		No. 200, Floor 2, 5th District, Building A, Science and Technology Park, 7 Ch
(87) 国際公開日	平成27年2月19日 (2015.2.19)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	201310352414.6		
(32) 優先日	平成25年8月13日 (2013.8.13)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		
(31) 優先権主張番号	201310364101.2		
(32) 優先日	平成25年8月20日 (2013.8.20)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		
(31) 優先権主張番号	201410346419.2		
(32) 優先日	平成26年7月18日 (2014.7.18)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

(54) 【発明の名称】 イソチオシアネート系化合物と抗癌薬の併用

(57) 【要約】

本発明は、イソチオシアネート系化合物と抗癌薬の併用に関し、具体的に、(A)イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、治療有効量の第一活性成分と、(B)DNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法のホルモン系抗癌薬である、治療有効量の第二活性成分を含み、かつ前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比は、1:10000~10000:1である組成物を公開する。また、本発明は、活性成分の組み合わせ、キット、医薬組成物および抗癌薬の製造におけるこれらの使用を公開する。本発明の組成物活性成分の組み合わせおよびキットは優れた癌細胞の生長を抑制する作用を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 治療有効量の第一活性成分、ここで第一活性成分は、イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、および

(B) 治療有効量の第二活性成分、ここで第二活性成分は、DNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬である、を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 2】

前記第一活性成分が、式(I)で表される化合物または式(II)で表される誘導体：



式(I)において、

NCSは、イソチオシアネート基であり、

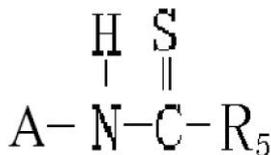
Aは、 $-XR_1$ または $-CR_2R_3R_4$ であり、ここで、Xは $-(CH_2)_n-$ であり、nは0~6の整数であり、

R_1 は、メチル基、*t*-ブチル基、イソプロピル基、メチルチオ基、メトキシ基、アリル基、メタリル基、シクロヘキシル基、メチルスルフィニル基、ナフチル基、メチルシクロヘキシル基、モルホリル基、ジエチルアミノ基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、*t*-オクチル基、塩素原子、トリメチルシリル基、置換または無置換のフェニル基であり、

前記「置換」とは、基における一つまたは複数のHが、ハロゲン、メチル基、プロモメチル基、エチル基、メトキシ基、ニトロ基、アジド基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、メチルチオ基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、*t*-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されることであり、

R_2 、 R_3 、 R_4 は、それぞれ独立にH、フェニル基または C_{1-3} アルキル基であり、

【化 1】



(II)

式(II)において、

Aは、式(I)で定義される通りであり、

R_5 は、水素であるかまたは硫黄原子を介して

【化 2】



の炭素原子と連結する、N-アセチルシステイン、グルタチオン、システイン(C_{1-6} アルキル)エステル、システイニルアミノ酸およびシステイニルアミノ酸(C_{1-6} アルキル)エステルから誘導される基である、

であることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記第一活性成分が、イソチオシアネート、イソチオシアネートのN-アセチルシステイン付加物、またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれ、

ここで、前記イソチオシアネートは、フェニルイソチオシアン酸エチル、イソチオシアン

10

20

30

40

50

酸シクロヘキシル、4 - メトキシベンジルイソチオシアネート、イソチオシアネート酸 4 - クロロベンジル、フェニルプロピルイソチオシアネート、4 - フェニルブチルイソチオシアネート、6 - フェニルヘキシルイソチオシアネート、トリベンジルイソチオシアネート、1 - イソチオシアナト - 4 - メチルスルフィニルブタン (スルフォラファン)、イソチオシアネート酸 - メチルベンジル、イソチオシアネート酸ヘキシル、イソチオシアネート酸メチルシクロヘキシル、1 - ナフチルイソチオシアネート、2 - クロロフェニルイソチオシアネート、2 - ブロモフェニルイソチオシアネート、3 - クロロフェニルイソチオシアネート、3 - ブロモフェニルイソチオシアネート、3 - ニトロフェニルイソチオシアネート、4 - アジドフェニルイソチオシアネート、4 - フルオロフェニルイソチオシアネート、4 - クロロフェニルイソチオシアネート、4 - ブロモフェニルイソチオシアネート、4 - ニトロフェニルイソチオシアネート、エトキシカルボニルイソチオシアネート、t - オクチルイソチオシアネート、p - トリルイソチオシアネート、ベンゾイルイソチオシアネート、o - トリルイソチオシアネート、m - トリルイソチオシアネート、2, 3, 4 - トリフルオロフェニルイソチオシアネート、2, 5 - ジメトキシフェニルイソチオシアネート、2 - (4 - モルホルル)エチルイソチオシアネート、2 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、2 - (ジフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアネート、2 - (メチルチオ)フェニルイソチオシアネート、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、3 - (4 - モルホルル)プロピルイソチオシアネート、3 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、3 - (ジエチルアミノ)プロピルイソチオシアネート、3 - (メチルチオ)プロピルイソチオシアネート、3 - (メチルチオ)フェニルイソチオシアネート、3 - シアノフェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメチルチオ)フェニルイソチオシアネート、4 - (ジフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアネート、4 - (メチルチオ)フェニルイソチオシアネート、4 - シアノフェニルイソチオシアネート、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルイソチオシアネート、4 - メトキシフェニルイソチオシアネート、メタリルイソチオシアネート、2 - (4 - イソチオシアナトフェノキシ)トルエンスルホン酸エチル、イソチオシアネート酸 2 - クロロエチル、イソチオシアネート酸 (2 - フルオロフェニル)、イソチオシアネート酸 (3 - フルオロフェニル)、イソチオシアネート酸ブチル、イソチオシアネート酸トリメチルシリル、イソチオシアネート酸プロピル、イソチオシアネート酸エチル、イソチオシアネート酸 - t - ブチル、イソチオシアネート酸イソプロピル、イソチオシアネート酸アリル、イソチオシアネート酸メチル、イソチオシアネート酸フェネチル、イソチオシアネート酸ベンジル、イソチオシアネート酸フェニル、2, 4, 5 - トリクロロイソチオシアネート酸フェニル、2, 4, 6 - トリクロロイソチオシアネート酸フェニル、2, 4 - ジフルオロイソチオシアネート酸フェニル、2, 5 - ジフルオロイソチオシアネート酸フェニル、2, 6 - ジフルオロイソチオシアネート酸フェニル、2 - エチルイソチオシアネート酸フェニル、2 - クロロ - 4 - ニトロイソチオシアネート酸フェニル、3 - メトキシイソチオシアネート酸フェニル、4 - (ブロモメチル)イソチオシアネート酸フェニル、4 - エチルイソチオシアネート酸フェニル、5 - クロロ - 2 - メチルイソチオシアネート酸フェニル、1, 4 - ジジチオイソシアナトブタン、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)イソチオシアネート酸フェニル、2 - メトキシ - 4 - ニトロイソチオシアネート酸フェニル、3, 4, 5 - トリメトキシイソチオシアネート酸フェニル、3 - (トリフルオロメチルチオ)イソチオシアネート酸フェニル、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)イソチオシアネート酸フェニル、2, 3 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 4 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 5 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 6 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2 - (4 - クロロフェニル)エチルイソチオシアネート、2 - (エトキシカルボニル)フェニルイソチオシアネート、2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルイソチオシアネート、2 - メトキシフェニルチオイソシアネート、2 - メトキシエチルチオイソシアネート、3, 4 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、3,

5 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、4 - イオドフェニルイソチオシアネート、3 - イソチオシアノ安息香酸 - t - ブチル、4 - イソチオシアノ安息香酸 - t - ブチル、イソチオシアン酸ジフェネチルからなる群から選ばれる、
ことを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記第二活性成分が、DNA に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬、あるいは内分泌療法のホルモン系抗癌薬であり、

ここで、前記 DNA に作用または影響する抗癌薬は、アルキル化剤系抗癌薬、DNA 損傷金属化合物系抗癌薬、DNA インターカレーターまたは DNA 損傷抗生物質系抗癌薬、DNA 修復を阻害するためのトポイソメラーゼを阻害する抗癌薬、DNA ポリメラーゼを阻害する抗癌薬、チューブリンに対する作用により有糸分裂を阻害する抗癌薬からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類であり、

前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤、多標的キナーゼ阻害剤、セリン・スレオニンプロテインキナーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤、ラパマイシン (PI3K - AKT/mTOR) シグナル経路阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、細胞周期依存性プロテインキナーゼ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤、26S プロテアーゼ阻害剤、三酸化ニヒ素からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類であり、

前記内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、性腺刺激ホルモン系薬物、抗アンドロゲン系薬物、抗副腎腺分泌物薬および抗副腎皮質ホルモン薬、エストロゲン・プロゲステロン薬、5 - 還元酵素阻害剤、アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤、CYP450c17 阻害剤からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である、
ことを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記第二活性成分が、DNA に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬、あるいは内分泌療法のホルモン系抗癌薬であり、

ここで、前記 DNA に作用または影響する抗癌薬は、ベンダムスチン、シクロホスファミド、ロムスチン、ダカルバジン、テモゾロマイド、カルムスチン、ストレプトゾシン、チオテパ、ソブゾキサシ、プスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エロキサチン、シッフ塩基金属錯体、有機スズ金属錯体、プレオマイシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、アクラシノマイシン、アクチノマイシン D、マイトマイシン、トポテカン、イリノテカン、ヒドロキシカンプトセシン、シタラビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ネララビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチンからなる群から選ばれる 1 種類または複数種類であり、

前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、アキシチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、ボスチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、スニチニブ、バンデタニブ、スーテント、セディラニブ、ドビチニブ、モテサニブ、ミドスタウリン、ベムラフェニブ、ヘスペラジン、MK0457、ZM447439、エベロリムス、シロリムス、ロミデプシン、ポリノスタット、三酸化ニヒ素、ボルテゾミブ、ウォルトマンニン、フラボピリドール、スタウロスポリン、ロスコピチン、レイノウトリン誘導体、インジルピン誘導体からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類であり、

前記内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、ロイプロリド、ゴセレリン、プセレリン、トリポレリン、セトロレリクス、アパレリクス、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、スチルベストロール、シプロテロン、メゲステロール、エンザルタミド、アピラテロン、ケトコナゾール、アミノグルテチミド、プレドニゾン、プレドニンからなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である、
ことを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比が、 $1 \sim 10000 : 10000 \sim 1$ であることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比が、 $1 \sim 1000 : 1000 \sim 1$ であることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

(A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体を含む第一製剤、
(B) DNA に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬、あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬を含む第二製剤、および
(C) 使用説明書、
を含むことを特徴とするキット。

10

【請求項 9】

活性成分の組み合わせであって、
(A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、第一活性成分、および
(B) DNA に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬、あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬である、第二活性成分、
を含むか、あるいは上記成分を組み合わせることであることを特徴とする、前記組み合わせ。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の組成物の使用であって、前記組成物が、癌細胞を抑制する薬物、保健食品または食品の製造、あるいは抗癌薬の製造に用いられることを特徴とする、前記使用。

20

【請求項 11】

前記癌が、骨癌、胃癌、子宮頸癌、脳癌、肝臓癌、前立腺癌、腎臓癌、肺癌、乳癌、大腸直腸癌、結腸癌、膀胱癌、膵臓癌、子宮内膜癌、卵巣癌、皮膚癌、白血病、非ホジキンリンパ癌、リンパ癌または悪性黒色腫から選ばれることを特徴とする請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

体外で非治療的に癌細胞の生長を抑制する方法であって、請求項 1 に記載の組成物または請求項 9 に記載の活性成分の組み合わせを使用し、癌細胞の生長を抑制する工程を含むことを特徴とする、前記方法。

30

【請求項 13】

癌治療に使用される医薬組成物であって、
(A) 治療有効量の第一活性成分、ここで第一活性成分が、イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、
(B) 治療有効量の第二活性成分、ここで第二活性成分が、DNA に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬である、および
(C) 薬学的に許容される担体、
を含み、
かつ前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比が、 $1 : 10000 \sim 10000 : 1$ である、
ことを特徴とする、前記医薬組成物。

40

【請求項 14】

前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比が、 $1 : 1000 \sim 1000 : 1$ であることを特徴とする、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物製剤の分野に関し、具体的に、イソチオシアネート系化合物またはその誘導体と、DNA に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌

50

療法のホルモン系抗癌薬とを含む組成物、キットおよび医薬組成物、ならびにその癌治療薬の製造における使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本特許出願は、CN200510040865.1、CN200610126892.5、CN200910052231.6、CN201310205609.8、CN201310352414.6およびCN201310364101.2、CN201410346419.2ならびにUS8039511B2、US8410170B2、EP06817815.1、CA2630262およびJP5308160の後続特許である。

腫瘍は、人類の健康を脅かす重大な疾患である。腫瘍の治療は、ずっと世界中で注目されている。化学治療薬は、非特異的に細胞分裂を遮断することによって細胞を死亡させ、腫瘍細胞を殺すと同時に、人体の正常細胞も破壊する。化学治療薬の副作用を軽減し、化学治療薬の治療効果を増強することが目下の急務である。

10

【0003】

DNAに作用または影響する抗癌薬、たとえばアルキル化剤系抗腫瘍薬は、広域の抗腫瘍作用を有し、その主な欠点は選択性が低いことである。骨髄、胃腸管上皮や生殖系などの生長が盛んな正常細胞のいずれにも強い毒性を有し、自己細胞や血小板の減少を起し、再生不良や全血に対する抑制が生じ得る。胃腸管の反応は、吐き気、嘔吐、炎症や潰瘍などがある。たとえば、抗生物質系抗腫瘍薬の主な副作用は、骨髄の造血機能に対する抑制および胃腸管の反応、心臓に対する強い毒性である。多くの患者にとって、このような抗腫瘍薬の毒性を低下させ、臨床の使用量を減少し、信頼性の高い薬物併用方法を見出すことが切望されている。

20

【0004】

細胞毒性薬は、通常、治療範囲が限られ、かつ治療による副作用が生じやすい。一方、特異的な通路を標的とすると、腫瘍の生長を阻止するとともに、正常細胞に対する毒性を減少することができる。抗腫瘍薬の開発は、経験によるランダムスクリーニングから、作用機序によって特定の細胞機能の異常を標的とする合理的な薬物開発へと変化してきた。標的戦略により開発された多くの薬物が臨床応用され、良い治療効果が得られている。分子生物学の発展とともに、腫瘍の分子機序に基づいた腫瘍の分子標的治療の研究は大幅に進んできた。プロテインキナーゼ阻害剤は、現在、腫瘍の標的治療薬の研究の重点の一つで、細胞内における分子伝達経路を阻害することによって、腫瘍細胞の生存、増殖および疾患の進展に影響を与える。しかし、キナーゼ阻害剤を単独で使用する場合は限られ、かつある程度の毒性・副作用がある。そのため、癌の臨床治療においては、治療効果が顕著で毒性・副作用が小さい薬物の組み合わせが切望されている。

30

【0005】

前立腺癌 (prostatic cancer、PCa) は男性生殖系に最も見られる悪性腫瘍で、現在男性の癌発症率の第3位であり、近年急速な上昇傾向が見られる。前立腺癌は、いま我が国の50歳以上の男性の生活品質および予期寿命に大きく影響している。前立腺癌に対する認識と注意が不十分なため、早期検査、早期発見、早期治療ができず (先進国では、前立腺癌に関する検査はすでに中高年男性の健康診断の必須項目の一つである)、我が国では、発見される前立腺癌の多くは末期の症例で、有効な治療は非常に困難であり、泌尿外科分野で注目される焦点の一つになってきている。

40

【0006】

ほとんどの前立腺癌患者は、発病の初期と中期では、手術による摘出、放射線治療および薬物治療が使用されるが、末期の患者はホルモン治療や睾丸摘出術による治療が使用される。治療効果および副作用の面では、上記の方法はいずれもある程度制限がある。たとえば、手術による摘出後、大半の患者は排尿困難や性生活障害などの副作用が生じ、一部は数年も長引く。

【0007】

末期の前立腺癌患者は、手術による摘出が適用できず、そのため内分泌治療が現在の主な治療方法である。内分泌治療の主な方法は、薬物または手術による去勢、標的細胞に対する男性ホルモンの遮断、5-還元酵素阻害剤、抗副腎腺分泌物質などがある。大半の

50

患者は、最初は去勢や併用治療が有効であるが、14～30か月後、ほとんどの患者は徐々にホルモン非依存性前立腺癌に進行し、内分泌治療に対して薬物耐性が現れる。ホルモン非依存性が生じた初期では、一部の患者に第二選択の内分泌治療がまだ有効で、アンドロゲン非依存性前立腺癌（AIPC）と呼ばれるが、第二選択の内分泌治療が無効で、または第二選択の内分泌治療の過程で病変が進行し続ける場合、ホルモン不応性前立腺癌（HRPC）と呼ばれる。AIPCおよびHRPCの発生機序に関し、現在まだ判明していない。また、有効な治療薬がないことは、世界的な難題であり、前立腺癌患者の死亡の主因でもある。新たな抗癌薬を見つけることによって、内分泌治療の効果を増強し、有効にAIPCおよびHRPCの発生を遅延または逆転させることは、目下の焦点でありかつ難題である。

10

イソチオシアネート系化合物（ITCs）は、人類に最も食用される野菜由来のものである。国内外の同業者はそれを数十年も研究し、体内外動物実験によってITCsが多く癌に有効な予防作用があることを見出し、疫学研究によってITCsを含む野菜の摂取は癌を罹患するリスクを有効に減少させることも実証された。基礎研究では、イソチオシアネート系化合物は、異常なDNAメチル化だけでなく、ヒストン脱アセチル化酵素も抑制する二重阻害剤で、悪性腫瘍の治療および予防に使用できることが示された。

【発明の概要】

【0008】

本発明の目的は、癌治療のための組成物、キットおよび活性成分の組み合わせ、ならびにその癌治療薬の製造における使用を提供し、二つの活性成分の相乗効果を利用し、癌治療の効果を増強する。

20

【0009】

本発明の第一は、

(A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、治療有効量の第一活性成分と、

(B) DNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬である、治療有効量の第二活性成分と、

を含むことを特徴とする組成物を提供する。

【0010】

もう一つの好適な例において、前記組成物は、(A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、治療有効量の第一活性成分と、(B) DNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬である、治療有効量の第二活性成分とからなる。

30

もう一つの好適な例において、第一活性成分の含有量の範囲は、組成物の活性成分の合計重量に対し、0.01%～99.99%、好ましくは0.1%～99.9%、より好ましくは1%～99%、より好ましくは10%～99%、より好ましくは20%～99%、より好ましくは30～99%、より好ましくは40～99%である。

【0011】

もう一つの好適な例において、第二活性成分の含有量の範囲は、組成物の活性成分の合計重量に対し、0.01%～99.99%、好ましくは0.1%～99.9%、より好ましくは1%～99%、より好ましくは1%～90%、より好ましくは1%～80%、より好ましくは1～70%、より好ましくは1～60%である。

40

もう一つの好適な例において、前記第一活性成分は、式(I)で表される化合物または式(II)で表される誘導体である。



(式(I)において、

NCSは、イソチオシアネート基である。

Aは、 $-XR_1$ または $-CR_2R_3R_4$ で、ここで、Xは $-(CH_2)_n-$ で、nは0～6の整数である。

R_1 は、メチル基、t-ブチル基、イソプロピル基、メチルチオ基、メトキシ基、アリ

50

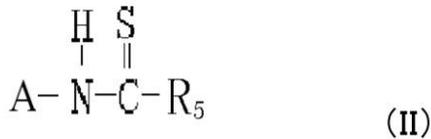
ル基、メタリル基、シクロヘキシル基、メチルスルフィニル基、ナフチル基、メチルシクロヘキシル基、モルホリル基、ジエチルアミノ基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、*t*-オクチル基、塩素原子、トリメチルシリル基、置換または無置換のフェニル基である。

【0012】

前記の「置換」とは、基における一つまたは複数のHが、ハロゲン、メチル基、プロモメチル基、エチル基、メトキシ基、ニトロ基、アジド基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、メチルチオ基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、*t*-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されることである。

R₂、R₃、R₄は、それぞれ独立にH、フェニル基またはC₁₋₃アルキル基である。）

【化1】



(式(II)において、

Aは、式(I)で定義される通りである。

R₅は、水素または硫黄原子を介して

【化2】



の炭素原子と連結する、N-アセチルシステイン、グルタチオン、システイン(C₁₋₆アルキル)エステル、システイニルアミノ酸およびシステイニルアミノ酸(C₁₋₆アルキル)エステルから誘導される基である。)

【0013】

もう一つの好適な例において、前記アミノ酸は、グリシン、グルタミン酸、アラニンまたはメチオニンから選ばれる。

もう一つの好適な例において、前記第一活性成分は、イソチオシアネート、イソチオシアネートのN-アセチルシステイン付加物、またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。ここで、前記イソチオシアネートは、フェニルイソチオシアネートエチル、イソチオシアネートシクロヘキシル、4-メトキシベンジルイソチオシアネート、イソチオシアネート4-クロロベンジル、フェニルプロピルイソチオシアネート、4-フェニルブチルイソチオシアネート、6-フェニルヘキシルイソチオシアネート、トリベンジルイソチオシアネート、1-イソチオシアナト-4-メチルスルフィニルブタン(スルフォラファン)、イソチオシアネート-メチルベンジル、イソチオシアネートヘキシル、イソチオシアネートメチルシクロヘキシル、1-ナフチルイソチオシアネート、2-クロロフェニルイソチオシアネート、2-プロモフェニルイソチオシアネート、3-クロロフェニルイソチオシアネート、3-プロモフェニルイソチオシアネート、3-ニトロフェニルイソチオシアネート、4-アジドフェニルイソチオシアネート、4-フルオロフェニルイソチオシアネート、4-クロロフェニルイソチオシアネート、4-プロモフェニルイソチオシアネート、4-ニトロフェニルイソチオシアネート、エトキシカルボニルイソチオシアネート、*t*-オクチルイソチオシアネート、

【0014】

p-トリルイソチオシアネート、ベンゾイルイソチオシアネート、*o*-トリルイソチオシアネート、*m*-トリルイソチオシアネート、2,3,4-トリフルオロフェニルイソチオシアネート、2,5-ジメトキシフェニルイソチオシアネート、2-(4-モルホリル)

10

20

30

40

50

エチルイソチオシアネート、2 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、2 - (ジフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアネート、2 - (メチルチオ)フェニルイソチオシアネート、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、3 - (4 - モルホリル)プロピルイソチオシアネート、3 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、3 - (ジエチルアミノ)プロピルイソチオシアネート、3 - (メチルチオ)プロピルイソチオシアネート、3 - (メチルチオ)フェニルイソチオシアネート、3 - シアノフェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメチルチオ)フェニルイソチオシアネート、4 - (ジフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアネート、

10

【0015】

4 - (メチルチオ)フェニルイソチオシアネート、4 - シアノフェニルイソチオシアネート、4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルイソチオシアネート、4 - メトキシフェニルイソチオシアネート、メタリルイソチオシアネート、2 - (4 - イソチオシアナトフェノキシ)トルエンスルホン酸エチル、イソチオシアン酸2 - クロロエチル、イソチオシアン酸(2 - フルオロフェニル)、イソチオシアン酸(3 - フルオロフェニル)、イソチオシアン酸ブチル、イソチオシアン酸トリメチルシリル、イソチオシアン酸プロピル、イソチオシアン酸エチル、イソチオシアン酸 - t - ブチル、イソチオシアン酸イソプロピル、イソチオシアン酸アリル、イソチオシアン酸メチル、イソチオシアン酸フェネチル、イソチオシアン酸ベンジル、イソチオシアン酸フェニル、2, 4, 5 - トリクロロイソチオシアン酸フェニル、2, 4, 6 - トリクロロイソチオシアン酸フェニル、2, 4 - ジフルオロイソチオシアン酸フェニル、2, 5 - ジフルオロイソチオシアン酸フェニル、2, 6 - ジフルオロイソチオシアン酸フェニル、2 - エチルイソチオシアン酸フェニル、2 - クロロ - 4 - ニトロイソチオシアン酸フェニル、3 - メトキシイソチオシアン酸フェニル、4 - (プロモメチル)イソチオシアン酸フェニル、4 - エチルイソチオシアン酸フェニル、5 - クロロ - 2 - メチルイソチオシアン酸フェニル、

20

【0016】

1, 4 - ジジチオイソシアナトブタン、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)イソチオシアン酸フェニル、2 - メトキシ - 4 - ニトロイソチオシアン酸フェニル、3, 4, 5 - トリメトキシイソチオシアン酸フェニル、3 - (トリフルオロメチルチオ)イソチオシアン酸フェニル、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)イソチオシアン酸フェニル、4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)イソチオシアン酸フェニル、2, 3 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 4 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 5 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 6 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2 - (4 - クロロフェニル)エチルイソチオシアネート、2 - (エトキシカルボニル)フェニルイソチオシアネート、2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルイソチオシアネート、2 - メトキシフェニルチオイソシアネート、2 - メトキシエチルチオイソシアネート、3, 4 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、3, 5 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、4 - イオドフェニルイソチオシアネート、3 - イソチオシアノ安息香酸 - t - ブチル、4 - イソチオシアノ安息香酸 - t - ブチル、イソチオシアン酸ジフェネチルからなる群から選ばれる。

30

40

【0017】

好ましくは、イソチオシアネート、イソチオシアネートのN - アセチルシステイン付加物、またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。ここで、前記イソチオシアネートは、フェネチルイソチオシアネート、アリルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート、L - フェニルイソチオシアン酸エチル、シクロヘキシルイソチオシアネート、4 - メトキシベンジルイソチオシアネート、イソチオシア

50

ン酸 4 - クロロベンジル、フェニルプロピルイソチオシアネート、4 - フェニルブチルイソチオシアネート、6 - フェニルヘキシルイソチオシアネート、トリベンジルイソチオシアネート、スルフォラファンまたはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

【0018】

もう一つの好適な例において、前記第一活性成分は、フェネチルイソチオシアネート、アリルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート、L - フェニルイソチオシアネートエチル、シクロヘキシルイソチオシアネート、4 - メトキシベンジルイソチオシアネート、イソチオシアネート 4 - クロロベンジル、フェニルプロピルイソチオシアネート、4 - フェニルブチルイソチオシアネート、6 - フェニルヘキシルイソチオシアネート、トリベンジルイソチオシアネート、フェネチルイソチオシアネート - N - アセチルシステイン付加物、スルフォラファンまたはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

10

【0019】

第一活性成分は、動物体、植物体、化学合成または半化学合成由来のものである。

もう一つの好適な例において、前記第二活性成分は、DNA に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬である。

もう一つの好適な例において、前記 DNA に作用または影響する抗癌薬は、アルキル化剤系抗癌薬、DNA を損傷する金属化合物の抗癌薬、DNA インターカレーターまたは DNA 損傷抗生物質系の抗癌薬、トポイソメラーゼ阻害による DNA 修復阻害系抗癌薬、DNA ポリメラーゼ阻害系抗癌薬、チューブリンに対する作用による有糸分裂阻害系の抗癌薬からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である。

20

もう一つの好適な例において、前記アルキル化剤系抗癌薬は、ベンダムスチン、シクロホスファミド、ロムスチン、ダカルバジン、テモゾロマイド、チオテパ、カルムスチン、ストレプトゾシン、ソブゾキサ、プスルファンを含む。

【0020】

もう一つの好適な例において、前記 DNA を損傷する金属化合物の抗癌薬は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エロキサチン、シッフ塩基金属錯体、有機スズ金属錯体を含む。

もう一つの好適な例において、前記 DNA インターカレーターまたは DNA 損傷系抗生物質の抗癌薬は、プレオマイシン、アドリアマイシン、ダウノルピシン、エピルピシン、ミトキサントロン、アクラシノマイシン、アクチノマイシン D、マイトマイシンを含む。

30

もう一つの好適な例において、前記トポイソメラーゼ阻害による DNA 修復阻害系抗癌薬は、トポテカン、イリノテカン、ヒドロキシカンプトセシンを含む。

【0021】

もう一つの好適な例において、前記 DNA ポリメラーゼ阻害系抗癌薬は、シタラビン、フルダラビン、ゲムシタピンを含む。

もう一つの好適な例において、前記チューブリンに対する作用による有糸分裂阻害系の抗癌薬は、カバジタキセル、ドセタキセル (タキソテルとも呼ばれる)、パクリタキセル、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチンを含む。

もう一つの好適な例において、前記 DNA に作用または影響する抗癌薬は、ベンダムスチン、シクロホスファミド、ロムスチン、ダカルバジン、テモゾロマイド、カルムスチン、ストレプトゾシン、チオテパ、ソブゾキサ、プスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エロキサチン、シッフ塩基金属錯体、有機スズ金属錯体、プレオマイシン、アドリアマイシン、ダウノルピシン、エピルピシン、ミトキサントロン、アクラシノマイシン、アクチノマイシン D、マイトマイシン、トポテカン、イリノテカン、ヒドロキシカンプトセシン、シタラビン、フルダラビン、ゲムシタピン、ネララビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチンからなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である。

40

【0022】

もう一つの好適な例において、前記 DNA に作用または影響する抗癌薬は、ベンダムス

50

チン、シクロホスファミド、ロムスチン、ダカルバジン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、プレオマイシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、トポテカン、フルダラビン、ゲムシタビン、ネララビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンブラスチンからなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

もう一つの好適な例において、前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤、多標的キナーゼ阻害剤、セリン・スレオニンプロテインキナーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤、ラパマイシン (PI3K-AKTmTOR) シグナル経路阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、細胞周期依存性プロテインキナーゼ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤、26Sプロテアーゼの阻害剤、三酸化ニヒ素からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

10

【0023】

もう一つの好適な例において、前記受容体チロシンキナーゼ阻害剤は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、クリゾチニブを含む。

もう一つの好適な例において、前記多標的キナーゼ阻害剤は、アキシチニブ、イマチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ、スニチニブ、バゾパニブ、スーテント、セディラニブ、ドビチニブ、モテサニブ、ミドスタウリンを含む。

もう一つの好適な例において、前記非受容体チロシンキナーゼ阻害剤は、ボスチニブ、ニロチニブ、ダサチニブを含む。

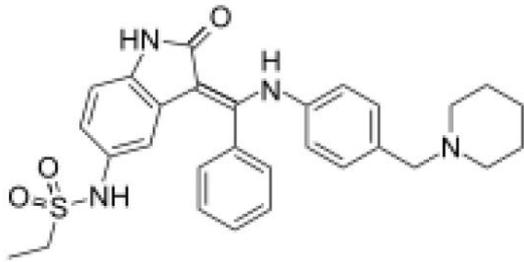
20

もう一つの好適な例において、セリン・スレオニンプロテインキナーゼ阻害剤は、ベムラフェニブ (Vemurafenib)、ヘスペラジン (Hesperadin)、MK0457、ZM447439を含む。

【0024】

ここで、ヘスペラジンの構造式は、

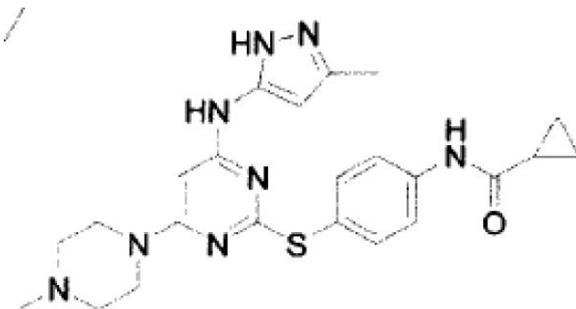
【化3】



30

で、MK0457の構造式は、

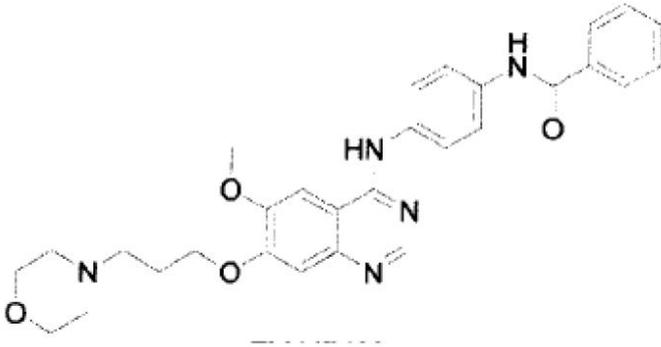
【化4】



40

でZM447439の構造式は、

【化5】



10

である。

【0025】

もう一つの好適な例において、前記ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤は、ウォルトマンニン、レイノウトリン誘導体を含む。

もう一つの好適な例において、前記ラパマイシン(P I 3 K - A K T m T O R)シグナル経路阻害剤は、エベロリムス、シロリムスを含む。

もう一つの好適な例において、前記ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、ロミデプシン、ポリノスタットを含む。

【0026】

もう一つの好適な例において、前記26Sプロテアーゼの阻害剤は、ボルテゾミブを含む。

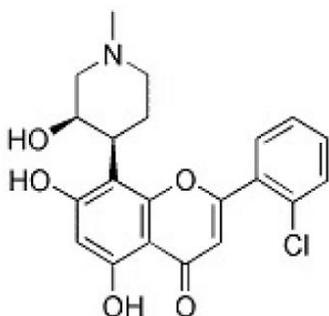
もう一つの好適な例において、前記マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤は、パチマスタット、タマノマスタット、マリマスタット、プリノマスタットを含む。

もう一つの好適な例において、前記細胞周期依存性プロテインキナーゼ阻害剤は、フラボピリドール(Flavopiridol)、スタウロスポリン(Staurosporine)、ロスコビチン(Roscovitine)、インジルピン誘導体を含む。

【0027】

ここで、フラボピリドールのCAS番号は、146426-40-6で、構造式は、

【化6】



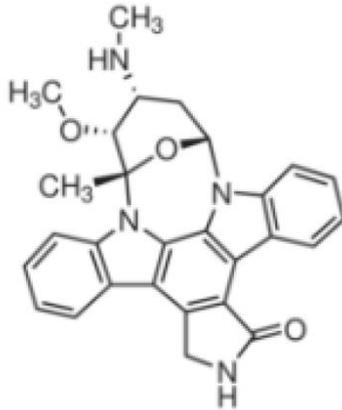
30

である。

スタウロスポリンのCAS番号は、62996-74-1で、構造式は、

40

【化 7】

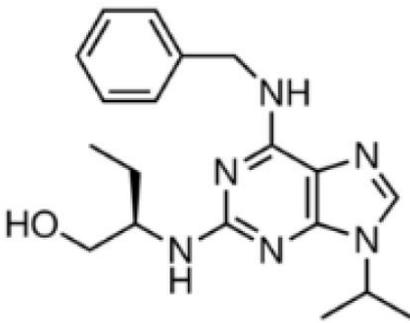


10

である。

ロスコビチンのCAS番号は、186692-46-6で、構造式は、

【化 8】



20

である。

【0028】

もう一つの好適な例において、前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、アキシチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、ボスチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、スニチニブ、バンデタニブ、スーテント、セディラニブ、ドビチニブ、モテサニブ、ミドスタウリン、ベムラフェニブ、ヘスペラジン、MK0457、ZM447439、エベロリムス、シロリムス、ロミデプシン、ポリノスタット、三酸化ニヒ素、ボルテゾミブ、ウォルトマンニン、フラボピリドール、スタウロスポリン、ロスコビチン、レイノウトリン誘導体、インジルピン誘導体からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

30

【0029】

もう一つの好適な例において、前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、アキシチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、エベロリムス、三酸化ニヒ素、ボルテゾミブ、ロミデプシン、ポリノスタット、ベムラフェニブからなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0030】

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法ホルモン系抗癌薬は、性腺刺激ホルモン系薬物、抗アンドロゲン物質系薬物、抗副腎腺分泌物薬および抗副腎皮質ホルモン薬、エストロゲン・プロゲステロン薬、5-還元酵素阻害剤、アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤、CYP450c17阻害剤からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

40

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法ホルモン系抗癌薬は、LHRH類似体、LHRH拮抗剤、抗アンドロゲン物質系薬物、CYP450c17阻害剤、アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

もう一つの好適な例において、前記LHRH類似体は、ロイプロリド、ゴセレリン、ブセレリン、トリボレリンを含む。

50

【0031】

もう一つの好適な例において、前記LHRH拮抗剤は、セトロレリクス、アバレリクスを含む。

もう一つの好適な例において、前記抗アンドロゲン物質系薬物は、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミドを含む。

もう一つの好適な例において、前記エストロゲン・プロゲステロン薬は、スチルベストール、シプロテロン、メゲステロールを含む。

【0032】

もう一つの好適な例において、前記アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤は、エンザルタミドを含む。

もう一つの好適な例において、前記CYP450c17阻害剤は、アピラテロンを含む。

もう一つの好適な例において、前記抗副腎腺分泌物薬および抗副腎皮質ホルモン薬は、ケトコナゾール、アミノグルテチミド、プレドニゾン、プレドニンを含む。

【0033】

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、ロイプロリド、ゴセレリン、ピカルタミド、フルタミド、エンザルタミド、プレドニゾン、アピラテロン、上記薬物の薬学的に許容される誘導体または類似体からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、ロイプロリド、ピカルタミド、フルタミド、エンザルタミド、アピラテロンからなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0034】

もう一つの好適な例において、前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比は、1:10000~10000:1、好ましくは1:1000~1000:1、より好ましくは1:500~500:1、より好ましくは1:100~100:1、より好ましくは10:90~100:1である。

もう一つの好適な例において、前記組成物は、癌細胞を抑制する薬物、保健食品または食品の製造、あるいは抗癌薬の製造に用いられる。

【0035】

本発明の第二は、

- (A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体を含有する第一製剤と、
 - (B) DNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬、あるいは内分泌療法のホルモン系抗癌薬を含有する第二製剤と、
 - (C) 使用説明書と、
- を含むキットを提供する。

もう一つの好適な例において、前記イソチオシアネート系化合物またはその誘導体は、式(I)で表される化合物または式(II)で表される誘導体である。

【0036】

もう一つの好適な例において、前記イソチオシアネート系化合物またはその誘導体は、フェネチルイソチオシアネート、アリルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネート、4-メトキシベンジルイソチオシアネート、イソチオシアネート4-クロロベンジル、フェニルプロピルイソチオシアネート、4-フェニルブチルイソチオシアネート、6-フェニルヘキシルイソチオシアネート、トリベンジルイソチオシアネート、スルフォラファン、フェネチルイソチオシアネート-N-アセチルシステイン付加物またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

【0037】

もう一つの好適な例において、前記DNAに作用または影響する抗癌薬は、アルキル化剤系抗癌薬、DNAを損傷する金属化合物の抗癌薬、DNAインターカレーターまたはD

10

20

30

40

50

N A 損傷抗生物質系の抗癌薬、トポイソメラーゼ阻害による D N A 修復阻害系抗癌薬、D N A ポリメラーゼ阻害系抗癌薬、チューブリンに対する作用による有糸分裂阻害系の抗癌薬からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である。

【 0 0 3 8 】

もう一つの好適な例において、前記 D N A に作用または影響する抗癌薬は、ベンダムスチン、シクロホスファミド、ロムスチン、ダカルバジン、テモゾロマイド、カルムスチン、ストレプトゾシン、チオテパ、ソブゾキサン、ブスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エロキサチン、シッフ塩基金属錯体、有機スズ金属錯体、ブレオマイシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、アクラシノマイシン、アクチノマイシン D、マイトマイシン、トポテカン、イリノテカン、ヒドロキシカンプトセシン、シタラビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ネララビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチンからなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である。

10

【 0 0 3 9 】

もう一つの好適な例において、前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤、多標的キナーゼ阻害剤、セリン・スレオニンプロテインキナーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤、ラパマイシン (P I 3 K - A K T m T O R) シグナル経路阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、細胞周期依存性プロテインキナーゼ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素 (H D A C) 阻害剤、2 6 S プロテアーゼの阻害剤、三酸化ニヒ素からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である。

20

【 0 0 4 0 】

もう一つの好適な例において、前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、アキシチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、バゾパニブ、ソラフェニブ、ボスチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、スニチニブ、バンデタニブ、スーテント、セディラニブ、ドビチニブ、モテサニブ、ミドスタウリン、ベムラフェニブ、ヘスペラジン、M K 0 4 5 7、Z M 4 4 7 4 3 9、エベロリムス、シロリムス、ロミデプシン、ポリノスタット、三酸化ニヒ素、ボルテゾミブ、ウォルトマンニン、フラボピリドール、スタウロスポリン、ロスコピチン、レイノウトリン誘導体、インジルビン誘導体からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である。

30

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法ホルモン系抗癌薬は、L H R H 類似体、L H R H 拮抗剤、抗アンドロゲン物質系薬物、C Y P 4 5 0 c 1 7 阻害剤、アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤からなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である。

【 0 0 4 1 】

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法ホルモン系抗癌薬は、ロイプロリド、ピカルタミド、フルタミド、エンザルタミド、アピラテロンからなる群から選ばれる 1 種類または複数種類である。

もう一つの好適な例において、前記の使用説明書には、前記第一製剤と第二製剤を併用することによって、腫瘍細胞の生長を抑制するか、または癌を治療することが明記されている。

40

もう一つの好適な例において、前記第一製剤、第二製剤は、腫瘍細胞の生長に対する抑制または癌治療において、同時に投与するか、別々に投与するか、または順に投与する。

【 0 0 4 2 】

本発明の第三は、活性成分の組み合わせであって、

(A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、第一活性成分と、

(B) D N A に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬、あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬である、第二活性成分と、

を含むか、あるいは上記成分を組み合わせる組み合わせを提供する。

もう一つの好適な例において、前記組み合わせでは、前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比の範囲は、1 : 1 0 0 0 0 ~ 1 0 0 0 0 : 1 である。

50

もう一つの好適な例において、前記組み合わせは、癌細胞を抑制する薬物、保健食品または食品の製造、あるいは抗癌薬の製造に用いられる。

【0043】

本発明の第四は、本発明の第一に記載の組成物または本発明の第三に記載の組み合わせの使用であって、癌細胞を抑制する薬物、保健食品または食品の製造、あるいは抗癌薬の製造に用いられる使用を提供する。

もう一つの好適な例において、前記癌は、骨癌、胃癌、子宮頸癌、脳癌、肝臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、大腸直腸癌、結腸癌、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、子宮内膜癌、卵巣癌、皮膚癌、白血病、非ホジキンリンパ癌、リンパ癌または悪性黒色腫から選ばれる。

もう一つの好適な例において、前記前立腺癌は、アンドロゲン非依存性前立腺癌およびアンドロゲン依存性前立腺癌を含む。

【0044】

もう一つの好適な例において、前記癌細胞は、ヒト骨癌 S a o s - 2 細胞、ヒト胃癌 A G S 細胞、ヒト卵巣癌 O V C A R - 3 細胞、ヒト子宮頸癌 H e L a 細胞、ヒト白血病 H L - 6 0 細胞、ヒト肺癌 A 5 4 9 細胞、ヒト膵臓癌 P A N C - 1 細胞、ヒト脳癌 U 2 5 1 細胞、ヒトリンパ癌 J u r k a t E 6 - 1 細胞、悪性黒色腫 S K - M E L - 2 8 細胞、ヒト前立腺癌 D U 1 4 5 細胞、ヒト乳癌 M D A - M B - 2 3 1 細胞、ヒト前立腺癌 P C - 3 細胞、ヒト前立腺癌 L N C a P、ヒト腎臓癌 7 8 6 - O 細胞、ヒト結腸癌 H T 2 9 細胞を含む。

もう一つの好適な例において、前記組成物または医薬組成物を使用する前に、同時にまたはその後、併せてほかの癌を治療する活性物質を使用するか、癌に対する外科手術を実施するか、または癌に対する放射線治療を与えるか、あるいは遺伝子治療と併用するか、あるいは生物調節剤と併用する。

もう一つの好適な例において、ほかの癌を治療する活性物質は、エトボシド、5-フルオロウラシルである。

【0045】

本発明の第五は、癌治療に使用される医薬組成物であって、

(A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、治療有効量の第一活性成分と、

(B) D N A に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法のホルモン系抗癌薬である、治療有効量の第二活性成分と、

(C) 薬学的に許容される担体と、を含み、

かつ前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比は、1 : 1 0 0 0 0 ~ 1 0 0 0 0 : 1 である、

医薬組成物を提供する。

本発明の第六は、体外で非治療的に癌細胞の生長を抑制する方法であって、本発明の第一に記載の組成物または本発明の第三に記載の活性成分の組み合わせまたは本発明の第五に記載の医薬組成物を使用し、癌細胞の生長を抑制する工程を含む方法を提供する。

【0046】

もう一つの好適な例において、前記方法は、第一活性成分および第二活性成分と癌細胞の存在下で、癌細胞を培養し、癌細胞の生長を抑制する工程を含む。

もう一つの好適な例において、前記方法は、

(1) 癌細胞を 2 0 ~ 3 0 時間培養する工程と、

(2) 前記の第一活性成分および第二活性成分を入れた後、培養を 1 ~ 1 0 0 時間続ける工程と、

(3) 細胞の生存率を測定し、コンボジットインデックス C I 値を計算する工程と、を含む。

【0047】

本発明の第七は、癌の予防または治療方法であって、必要な対象に、本発明の第一に記載の組成物または本発明の第三に記載の活性成分の組み合わせまたは本発明の第五に記載

10

20

30

40

50

の医薬組成物を施用する工程を含む方法を提供する。

もう一つの好適な例において、前記の癌は、骨癌、胃癌、子宮頸癌、脳癌、肝臓癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、大腸直腸癌、結腸癌、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、子宮内膜癌、卵巣癌、皮膚癌、白血病、非ホジキンリンパ癌、リンパ癌または悪性黒色腫から選ばれる。

【0048】

もう一つの好適な例において、前記の対象は、哺乳動物（例えばヒト）である。

もう一つの好適な例において、前記組成物の一日あたりの施用量は、0.1mg ~ 2000mg（好ましくは1mg ~ 1500mg）である。

もう一つの好適な例において、前記第一活性成分の一日あたりの施用量は、0.1mg ~ 1000mg（好ましくは1mg ~ 500mg）で、前記第二活性成分の一日あたりの施用量は、0.01mg ~ 1500mg（好ましくは0.1mg ~ 1500mg、より好ましくは1mg ~ 1500mg、より好ましくは1mg ~ 500mg）である。

10

【0049】

前記施用量は好適に1kg体重あたりで計算することが好ましい。

もう一つの好適な例において、前記施用は、前後で順に第一活性成分および第二活性成分を施用すること、または同時に第一活性成分および第二活性成分を施用することを含む。

もちろん、本発明の範囲内において、本発明の上記の各技術特徴および下記（例えば実施例）の具体的に記述された各技術特徴は互いに組合せ、新しい、または好適な技術方案を構成できることが理解される。紙数に限りがあるため、ここで逐一説明しない。

20

【発明を実施するための形態】

【0050】

本発明者は、幅広く深く研究したところ、意外にもイソチオシアネート系化合物またはその誘導体をDNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬と併用すると、癌に協同的に作用することを見出した。ここで、イソチオシアネート系化合物またはその誘導体を内分泌療法ホルモン系抗癌薬と併用すると、ホルモン依存性前立腺癌およびホルモン非依存性前立腺癌に協同的に作用する。併用治療の効果は、両者の単独使用よりも顕著に優れる。これに基づき、本発明を完成させた。

【0051】

30

第一活性成分

本発明に係る第一活性成分は、イソチオシアネート系化合物またはその誘導体で、前記の第一活性成分は式(I)で表される化合物または式(II)で表される誘導体、あるいはこれらの組み合わせである。

A - NCS (式I)

(式Iにおいて、

NCSは、イソチオシアネート基である。

Aは、-XR₁または-CR₂R₃R₄で、ここで、

Xは-(CH₂)_n-で、nは0~6の整数である。

R₁は、メチル基、t-ブチル基、イソプロピル基、メチルチオ基、メトキシ基、アリル基、メタリル基、シクロヘキシル基、メチルスルフィニル基、ナフチル基、メチルシクロヘキシル基、モルホリル基、ジエチルアミノ基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、t-オクチル基、塩素原子、トリメチルシリル基、置換または無置換のフェニル基である。

40

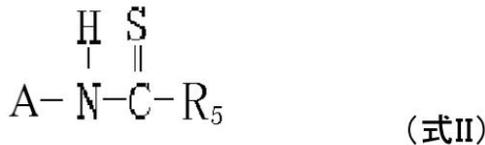
【0052】

前記の「置換」とは、基における一つまたは複数のHが、ハロゲン、メチル基、プロモメチル基、エチル基、メトキシ基、ニトロ基、アジド基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、メチルチオ基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、t-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されることである。

50

R₂、R₃、R₄は、それぞれ独立にH、フェニル基またはC₁ - 3アルキル基である。
。)

【化9】



(式IIにおいて、
Aは、一般式Iで定義される通りである。

10

R₅は、水素または硫黄原子を介して

【化10】



の炭素原子と連結する、N - アセチルシステイン、グルタチオン、システイン (C₁ - 6アルキル) エステル、システイニルアミノ酸およびシステイニルアミノ酸 (C₁ - 6アルキル) エステルから誘導される基である。)

20

【0053】

もう一つの好適な例において、前記アミノ酸は、グリシン、グルタミン酸、アラニン、またはメチオニンから選ばれる。

1種類の好適な第一活性成分は、イソチオシアネート、イソチオシアネートのN - アセチルシステイン付加物、またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

【0054】

ここで、前記イソチオシアネートは、フェニルイソチオシアネートエチル、イソチオシアネートシクロヘキシル、4 - メトキシベンジルイソチオシアネート、イソチオシアネート4 - クロロベンジル、フェニルプロピルイソチオシアネート、4 - フェニルブチルイソチオシアネート、6 - フェニルヘキシルイソチオシアネート、トリベンジルイソチオシアネート、1 - イソチオシアネート - 4 - メチルスルフィニルブタン (スルフォラファン)、イソチオシアネート - メチルベンジル、イソチオシアネートヘキシル、

30

【0055】

イソチオシアネートメチルシクロヘキシル、1 - ナフチルイソチオシアネート、2 - クロロフェニルイソチオシアネート、2 - プロモフェニルイソチオシアネート、3 - クロロフェニルイソチオシアネート、3 - プロモフェニルイソチオシアネート、3 - ニトロフェニルイソチオシアネート、4 - アジドフェニルイソチオシアネート、4 - フルオロフェニルイソチオシアネート、4 - クロロフェニルイソチオシアネート、4 - プロモフェニルイソチオシアネート、4 - ニトロフェニルイソチオシアネート、エトキシカルボニルイソチオシアネート、t - オクチルイソチオシアネート、

40

【0056】

p - トリルイソチオシアネート、ベンゾイルイソチオシアネート、o - トリルイソチオシアネート、m - トリルイソチオシアネート、2, 3, 4 - トリフルオロフェニルイソチオシアネート、2, 5 - ジメトキシフェニルイソチオシアネート、2 - (4 - モルホルル) エチルイソチオシアネート、2 - (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアネート、2 - (ジフルオロメトキシ) フェニルイソチオシアネート、2 - (メチルチオ) フェニルイソチオシアネート、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアネート、3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアネート、3 - (4 - モルホルル) プロピルイソチオシアネート、3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアネート、3 - (ジエチルアミノ) プロピルイソチオシアネート、3 - (メチルチオ) プロピルイソチオシアネート、3 - (メチルチオ) フェニルイソチオシアネート、3 -

50

シアノフェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアネート、4 - (トリフルオロメチルチオ)フェニルイソチオシアネート、4 - (ジフルオロメトキシ)フェニルイソチオシアネート、

【0057】

4 - (メチルチオ)フェニルイソチオシアネート、4 - シアノフェニルイソチオシアネート、4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルイソチオシアネート、4 - メトキシフェニルイソチオシアネート、メタリルイソチオシアネート、2 - (4 - イソチオシアナトフェノキシ)トルエンスルホン酸エチル、イソチオシアン酸 2 - クロロエチル、イソチオシアン酸 (2 - フルオロフェニル)、イソチオシアン酸 (3 - フルオロフェニル)、イソチオシアン酸ブチル、イソチオシアン酸トリメチルシリル、イソチオシアン酸プロピル、イソチオシアン酸エチル、イソチオシアン酸 - t - ブチル、イソチオシアン酸イソプロピル、イソチオシアン酸アリル、イソチオシアン酸メチル、イソチオシアン酸フェネチル、イソチオシアン酸ベンジル、イソチオシアン酸フェニル、

10

【0058】

2, 4, 5 - トリクロロイソチオシアン酸フェニル、2, 4, 6 - トリクロロイソチオシアン酸フェニル、2, 4 - ジフルオロイソチオシアン酸フェニル、2, 5 - ジフルオロイソチオシアン酸フェニル、2, 6 - ジフルオロイソチオシアン酸フェニル、2, 6 - ジメチルイソチオシアン酸フェニル、2 - エチルイソチオシアン酸フェニル、2 - クロロ - 4 - ニトロイソチオシアン酸フェニル、3 - メトキシイソチオシアン酸フェニル、4 - (ブロモメチル)イソチオシアン酸フェニル、4 - エチルイソチオシアン酸フェニル、5 - クロロ - 2 - メチルイソチオシアン酸フェニル、

20

【0059】

1, 4 - ジジチオイソシアナトブタン、2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)イソチオシアン酸フェニル、2 - メトキシ - 4 - ニトロイソチオシアン酸フェニル、3, 4, 5 - トリメトキシイソチオシアン酸フェニル、3 - (トリフルオロメチルチオ)イソチオシアン酸フェニル、4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)イソチオシアン酸フェニル、4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)イソチオシアン酸フェニル、2, 3 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 4 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 5 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2, 6 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、2 - (4 - クロロフェニル)エチルイソチオシアネート、2 - (エトキシカルボニル)フェニルイソチオシアネート、2 - メトキシ - 5 - メチルフェニルイソチオシアネート、2 - メトキシフェニルチオイソシアネート、2 - メトキシエチルチオイソシアネート、3, 4 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、3, 5 - ジクロロフェニルイソチオシアネート、4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート、4 - イオドフェニルイソチオシアネート、3 - イソチオシアノ安息香酸 - t - ブチル、4 - イソチオシアノ安息香酸 - t - ブチル、イソチオシアン酸ジフェネチルからなる群から選ばれる。

30

【0060】

好ましくはイソチオシアネート、イソチオシアネートの N - アセチルシステイン付加物またはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

40

ここで、前記イソチオシアネートは、フェネチルイソチオシアネート、アリルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネート、4 - メトキシベンジルイソチオシアネート、イソチオシアン酸 4 - クロロベンジル、フェニルプロピルイソチオシアネート、4 - フェニルブチルイソチオシアネート、6 - フェニルヘキシルイソチオシアネート、トリベンジルイソチオシアネート、スルフォラファンまたはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

【0061】

もう一つの好適な例において、前記第一活性成分は、フェネチルイソチオシアネート、アリルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート

50

、シクロヘキシルイソチオシアネート、4-メトキシベンジルイソチオシアネート、イソチオシアネート4-クロロベンジル、フェニルプロピルイソチオシアネート、4-フェニルブチルイソチオシアネート、6-フェニルヘキシルイソチオシアネート、トリベンジルイソチオシアネート、フェネチルイソチオシアネート-N-アセチルシステイン付加物、スルフォラファンまたはこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

上記イソチオシアネート系化合物またはその誘導体は、単独で使用してもよく、あるいは2種類またはそれ以上の種類の形態で組み合わせて使用してもよいが、組み合わせて使用する場合、治療の目的が達成できれば、各化合物の質量比は特に限定されない。

【0062】

本発明において、イソチオシアネート系化合物を得る方法に特に限定せず、たとえば、天然の植物（たとえばカラシナやダイコン）からの抽出、化学合成または半化学合成を使用する方法などによって製造することができる。本発明で使用されるイソチオシアネート系化合物は市販品として得られ、たとえばSigma-Aldrich社から購入することができる。

【0063】

第二活性成分

本発明に係る第二活性成分はDNAに作用または影響する抗癌薬でもよいが、前記DNAに作用または影響する抗癌薬は、アルキル化剤系抗癌薬、DNAを損傷する金属化合物の抗癌薬、DNAインターカレーターまたはDNA損傷抗生物質系の抗癌薬、トポイソメラーゼ阻害によるDNA修復阻害系抗癌薬、DNAポリメラーゼ阻害系抗癌薬、チューブリンに対する作用による有糸分裂阻害系の抗癌薬からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0064】

もう一つの好適な例において、前記DNAに作用または影響する抗癌薬は、ベンダムスチン、シクロホスファミド、ロムスチン、ダカルバジン、テモゾロマイド、カルムスチン、ストレプトゾシン、チオテパ、ソブゾキサシ、ブスルファン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、エロキサチン、シッフ塩基金属錯体、有機スズ金属錯体、ブレオマイシン、アドリアマイシン、ダウノルピシン、エピルピシン、ミトキサントロン、アクラシノマイシン、アクチノマイシンD、マイトマイシン、トポテカン、イリノテカン、ヒドロキシカンプトセシン、シタラビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ネララビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチンからなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0065】

もう一つの好適な例において、前記DNAに作用または影響する抗癌薬は、ベンダムスチン、シクロホスファミド、ロムスチン、ダカルバジン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ブレオマイシン、アドリアマイシン、ダウノルピシン、エピルピシン、マイトマイシン、トポテカン、フルダラビン、ゲムシタビン、ネララビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンブラスチンからなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0066】

本発明に係る第二活性成分はキナーゼ阻害剤系抗癌薬でもよいが、前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤、多標的キナーゼ阻害剤、セリン・スレオニンプロテインキナーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤、ラパマイシン（PI3K-AKTmTOR）シグナル経路阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、細胞周期依存性プロテインキナーゼ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤、26Sプロテアーゼの阻害剤、三酸化ニヒ素からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0067】

もう一つの好適な例において、前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、アキシチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、ボスチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、スニチニブ、バンデタニブ、スーテント、

セディラニブ、ドピチニブ、モテサニブ、ミドスタウリン、ベムラフェニブ、ヘスペラジン、MK0457、ZM447439、エベロリムス、シロリムス、ロミデプシン、ポリノスタット、三酸化ニヒ素、ボルテゾミブ、ウォルトマンニン、レイノウトリン誘導体、フラボピリドール、スタウロスポリン、ロスコピチン、インジルピン誘導体からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0068】

もう一つの好適な例において、前記キナーゼ阻害剤系抗癌薬は、アキシチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、エベロリムス、三酸化ニヒ素、ボルテゾミブ、ロミデプシン、ポリノスタット、ベムラフェニブからなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

10

本発明に係る第二活性成分は内分泌療法のホルモン系抗癌薬でもよいが、前記内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、性腺刺激ホルモン系薬物、抗アンドロゲン物質系薬物、抗副腎腺分泌薬および抗副腎皮質ホルモン薬、エストロゲン・プロゲステロン薬、5-還元酵素阻害剤、アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤、CYP450c17阻害剤からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0069】

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、LHRH類似体、LHRH拮抗剤、抗アンドロゲン物質系薬物、CYP450c17阻害剤、アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

もう一つの好適な例において、前記LHRH類似体は、ロイプロリド、ゴセレリン、ブセレリン、トリボレリンを含む。

20

もう一つの好適な例において、前記LHRH拮抗剤は、セトロレリクス、アバレリクスを含む。

【0070】

もう一つの好適な例において、前記抗アンドロゲン物質系薬物は、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミドを含む。

もう一つの好適な例において、前記エストロゲン・プロゲステロン薬は、スチルベストロール、シプロテロン、メゲステロールを含む。

もう一つの好適な例において、前記アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤は、エンザルタミドを含む。

30

【0071】

もう一つの好適な例において、前記CYP450c17阻害剤は、アピラテロンを含む。

もう一つの好適な例において、前記抗副腎腺分泌薬および抗副腎皮質ホルモン薬は、ケトコナゾール、アミノグルテチミド、プレドニゾン、プレドニンを含む。

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、ロイプロリド、ゴセレリン、ピカルタミド、エンザルタミド、アピラテロン、プレドニゾン、上記薬物の薬学的に許容される誘導体、代謝物、類似体からなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

40

【0072】

もう一つの好適な例において、前記内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、ロイプロリド、ピカルタミド、フルタミド、エンザルタミド、アピラテロンからなる群から選ばれる1種類または複数種類である。

【0073】

組成物、キット、活性成分の組み合わせおよび医薬組成物

本発明に係る組成物は、医薬組成物（薬品）、食品または保健食品でもよく、前記組成物は、

(A) 治療有効量の第一活性成分と、

(B) 治療有効量の第二活性成分とを含み、

かつ前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比は、1:10000~10000:1

50

、好ましくは1：1000～1000：1である。

本発明の医薬組成物において、第一活性成分の含有量の範囲は、組成物の活性成分の合計重量に対し、0.01%～99.99%である。好ましくは0.1%～99.9%、より好ましくは20%～99%である。第二活性成分の含有量の範囲は、組成物の活性成分の合計重量に対し、0.01%～99.99%である。好ましくは1%～99%、より好ましくは1%～90%である。

【0074】

必要な場合、前記組成物は、さらに、薬学、食品学、保健食品学的に許容される担体を含んでもよい。ここで用いられるように、「薬学、食品学、保健食品学的に許容される」成分とは、ヒト及び/又は動物に適用する場合、過度の不良な副反応（例えば毒性、刺激とアレルギー反応）がない、すなわち、合理的なベネフィット/リスク比を持つ物質である。ここで用いられる場合、用語「有効量」とは、ヒト及び/又は動物に機能や活性があり、且つヒト及び/又は動物にとって許容可能な量である。

ここで用いられる場合、用語「薬学的に許容される担体」とは、治療剤の投与のための担体で、各種の賦形剤と希釈剤を含む。この用語は、それ自体が必要な活性成分ではなく、かつ使用後過度の毒性がない薬剤の担体のことを指す。適切な担体は、当業者に熟知されている。

【0075】

本発明に係る第一活性成分、第二活性成分、またはこれらの誘導体、代謝物を含む薬品、食品、保健食品組成物は、経口投与に適する様々な剤形のほか、外用投与製剤またはほかの胃腸管外投与製剤でもよい。たとえば、本発明に係る外用投与製剤は、さらに界面活性剤、経皮吸収促進剤、防腐剤、溶媒、抗酸素剤、保湿剤、pH調整剤、着色剤、香料などの補助剤を添加することによって、リニメント剤、チンキ剤、油剤、軟膏剤、硬膏剤、ペースト剤、加熱押圧剤、湿布剤、粘着シート剤、塗膜剤、膜剤、ゲル剤、パップ剤、経穴付着剤、噴霧剤、エアゾール剤、埋込剤、乳剤などとしてもよいが、これらに限定されない。癌に対し、好適な剤形は、経口投与に適する様々な剤形、埋込剤、注射剤を含む。

【0076】

本発明の組成物に添加される補助剤は、製剤の分野でよく使用されるもので、その種類、使用方法、由来は当業者によく知られる。

また、本発明は、活性成分の組み合わせであって、

(A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体である、第一活性成分と、
(B) DNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬、あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬である、第二活性成分と、
を含むか、あるいは上記成分を組み合わせる組み合わせを提供する。

前記組み合わせにおいて、前記第一活性成分と前記第二活性成分の質量比は、1：10000～100000：1である、

【0077】

また、本発明は、

(A) イソチオシアネート系化合物またはその誘導体を含む第一製剤と、
(B) DNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬、あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬を含む第二製剤と、
(C) 使用説明書と、
を含むキットを提供する。

前記の使用説明書には、前記第一製剤と第二製剤を併用することによって、腫瘍細胞の生長を抑制するか、または癌を治療することが明記されている。

本発明の組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物、キット、食品および保健食品は、いずれも通常の方法および設備で製造することができる。

【0078】

組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物、キットの使用および投与形態

本発明は、上記組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物の使用であって、癌細胞を

10

20

30

40

50

抑制する薬物、保健食品または食品の製造、あるいは抗癌の薬物、保健食品または食品の製造、あるいは抗癌薬の製造に用いられる使用を提供する。

【0079】

本発明によって提供される組成物、キット、活性成分の組み合わせおよび医薬組成物は、骨癌、胃癌、子宮頸癌、脳癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、肺癌、大腸直腸癌、膀胱癌、膵臓癌、子宮内膜癌、卵巣癌、皮膚癌、白血病、非ホジキンリンパ癌などの癌細胞の抑制に相乗効果が生じる。理論に限らず、本発明に係る組成物、キット、活性成分の組み合わせおよび医薬組成物の癌細胞の生長および転移に対する抑制作用の機序は多レベルかつ多標的のものであり得る。癌細胞に対する抑制は、数種類の異なる機序および経路で実現される。たとえば、毒物除去遺伝子であるグルタチオンS-転移酵素P1 (GSTP1)の発現の回復、細胞周期の停止の誘導、アポトーシスの誘導が可能になる。また、細胞周期の停止の誘導は、数種類の経路で実現され、細胞周期停止蛋白Cdk1の誘導や細胞分裂周期蛋白Cdc25Cの分解が挙げられる。アポトーシスの誘導は、BakおよびBax蛋白の仲介、アポトーシス阻害蛋白XIAPおよびSurvivinの発現の降下、酸化リン酸化の抑制による活性酸素の活性化、さらにP53の発現の促進やAP-1の活性化などによって実現される。

10

【0080】

本発明の組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物およびキットを使用する前に、同時にまたはその後、併せてほかの癌を治療する活性物質（たとえばエトポシド、5-フルオロウラシルなどの抗癌活性物質）を使用するか、癌に対する外科手術を実施するか、または癌に対する放射線治療を与えるか、あるいは遺伝子治療と併用するか、あるいは生物調節剤と併用してもよい。

20

【0081】

本発明のキットにおける第一製剤および第二製剤を併用する場合、第一製剤および第二製剤は、同時に投与するか、別々に投与するか、または順に投与してもよい。第一製剤の活性成分の安全有効の一日あたりの使用量は、通常、0.1mg~2000mg、好ましくは1mg~500mg、より好ましくは1mg~300mgで、第二製剤の活性成分の安全有効の一日あたりの使用量は、通常、0.01mg~1500mg、好ましくは0.1mg~1500mg、より好ましくは1mg~1500mgで、より好ましくは1mg~500mgである。投与形態は、併用の場合、第一製剤は経口投与してもよく、外用投与またはほかの胃腸管外投与でもよく、第二製剤は経口投与してもよく、外用投与またはほかの胃腸管外投与でもよい。

30

【0082】

併用の過程において、薬物の相互作用は、薬物の併用の時の効果によって、相加作用、相乗作用、拮抗作用に分かれ、相乗作用とは併用の薬物の併用の時の効果が単独使用よりも数倍も大きいことで、相加作用とは併用の薬物の併用の時の効果が単独使用に相当することで、拮抗作用併用の薬物の併用の時の効果が単独使用よりも小さいことである。本発明において、初めて、第一製剤および第二製剤の併用は、相乗作用があることが見出された。

40

【0083】

また、本発明は、癌の予防または治療方法であって、必要な対象に、本発明の組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物およびキットを施用する工程を含む方法を提供する。ここで、一日あたりの活性成分の施用量は1mg~10gである。前記の対象は、哺乳動物、好ましくはヒトである。

癌細胞の生長の抑制または癌の予防・治療の場合、本発明の施用形態は、前後で順に第一活性成分および第二活性成分を施用すること、または同時に第一活性成分および第二活性成分を施用することを含む。

【0084】

本発明の組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物を施用する場合、安全有効量の本発明の組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物を哺乳動物に施用し、ここで、第一活

50

性成分の安全有効の一日あたりの使用量は、通常、約0.1mg以上で、かつほとんどの場合約2000mg以下である。好ましくは、その使用量は、1mg～500mgである。第二活性成分の安全有効量は、通常、約0.01mg以上で、かつほとんどの場合約1500mg以下である。好ましくはその使用量の範囲は0.1mg～1500mgである。(ここで、第一活性成分の安全有効量は、通常、約2000mg/kg体重以下である。好ましくはその使用量は約100μg/kg体重～約1000mg/kg体重である。第二活性成分の安全有効量は、通常、約2000mg/kg体重以下である。好ましくはその使用量は約10μg/kg体重～約1000mg/kg体重である。)勿論、具体的な投与量は、さらに投与の形態、患者の健康状況などの要素を考えるべきで、すべて熟練の医者 の 技能範囲以内である。前後で順に第一活性成分および第二活性成分を施用する場合、施用の間隔時間は特に限定されない。本発明の組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物およびキットにおける第一活性成分および第二活性成分は、それぞれ同様の経路または異なる経路によって同時または前後して投与し、経口投与、注射投与、腫瘍内投与、埋込投与、腔内投与、肛門投与、経皮投与、内用および外用を含むが、これらに限定されない。

【0085】

好適な注射投与は、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、腔内注射を含む。

また、本発明は、体外で非治療的に癌細胞の生長を抑制する方法であって、本発明の組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物を使用し、癌細胞の生長を抑制する、すなわち、第一活性成分および第二活性成分と細胞の存在下で、癌細胞を培養し、癌細胞の生長を抑制する工程を含む方法を提供する。

【0086】

前記方法は、具体的に、

- (1) 癌細胞を20～30時間培養する工程と、
- (2) 前記の第一活性成分および第二活性成分の組み合わせを入れた後、培養を1～100時間続ける工程と、
- (3) 細胞の生存率を測定し、コンボジットインデックスCI値を計算する工程と、を含む。

【0087】

既存技術と比べ、本発明の組成物、活性成分の組み合わせ、医薬組成物およびキットの主な利点は以下の通りである。

(1) 本発明は、細胞生物学の方法を運用し、イソチオシアネート系化合物またはその誘導体が有効に癌細胞の生長を抑制することを実証した。

(2) 本発明は、イソチオシアネート系化合物またはその誘導体をDNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬と併用すると、癌細胞に協同的に作用し、癌の治療効果を増強することを見出した。また、同様の治療効果に達するDNAに作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法ホルモン系抗癌薬の使用量を有効に減少し、治療の毒性・副作用を軽減し、患者の生活品質を向上させる。よって、癌の予防・治療に新規な薬物を提供した。

(3) 本発明は、有効に癌の発生を緩和・遅延させることができる。患者の寿命を伸ばし、死亡率を低下させる。

【0088】

本発明で説明された上記特徴、或いは実施例で説明された特徴は任意に組み合わせることができる。本願明細書で開示されたすべての特徴は任意の組み合わせの形態で併用することができ、明細書で開示された各特徴は、相同、同等或いは類似の目的の代替的特徴に任意に替えることができる。そのため、特に説明しない限り、開示された特徴は同等或いは類似の特徴の一般的な例にすぎない。

【0089】

以下、具体的な実施例によって、さらに本発明を説明する。これらの実施例は本発明を説明するために用いられるものだけで、本発明の範囲の制限にはならないと理解されるも

のである。以下の実施例において、具体的な条件が記載されていない実験方法は、通常、通常の条件、或いは製造業者の推奨の条件で行われた。特に断らない限り、%と部は、重量で計算される。

【0090】

別の定義がない限り、本文に用いられるすべての専門用語と科学用語は、本分野の技術者に知られている意味と同様である。また、記載の内容と類似或いは同等の方法及び材料は、いずれも本発明の方法に用いることができる。ここで記載の好ましい実施方法及び材料は例示のためだけである。

【0091】

試験一、共通の実験材料と方法

フェネチルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネート、スルフォラファン(Sulforaphane)、トリベンジルイソチオシアネート、フェネチルイソチオシアネート-N-アセチルシステイン付加物(PEITC-NAC)、4-フェニルブチルイソチオシアネート(PBITC)、6-フェニルヘキシルイソチオシアネート(PHITC)、3-フェニルプロピルイソチオシアネート(3-phenylpropyl ITC)、イソチオシアン酸4-クロロベンジル、L-フェニルイソチオシアン酸エチル(L-alpha-methylbenzyl)、ベンジルイソチオシアネート(BITC)、4-メトキシベンジルイソチオシアネート、ブレオマイシン(Bleomycin)、ベンダムスチン(Bendamustine)、シスプラチン(Cisplatin)、シクロホスファミド(Cyclophosphamide)、カルボプラチン(Carboplatin)、アドリアマイシン(Doxorubicin)、ダカルバジン(Dacarbazine)、トポテカン(Topotecan)、フルダラビン(Fludarabine)、ゲムシタピン(Gemcitabine)、ロムスチン(Lomustine)、ネララビン(Nelarabine)、ダウノルピシン(Daunorubicin)、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンラスチン、メトトレキセート。

【0092】

細胞培養：HeLa細胞、JurkatE6-1細胞、OVCAR-3細胞、Saos-2細胞、AGS細胞、A549細胞、PANC-1細胞、U251細胞、HL-60細胞、SK-MEL-28細胞、DU145細胞、MDA-MB-231細胞、PC-3細胞は、上海美迪西生物医薬有限公司によって提供され、37℃、5%CO₂のインキュベーターに置き、それぞれ10%FBSのDMEM培地(Saos-2細胞、U251細胞、HeLa細胞、A549細胞、PANC-1細胞、SK-MEL-28細胞、MDA-MB-231細胞)、10%FBSのDMEM培地(A549細胞、PANC-1細胞)、20%FBSのIMDM培地(HL-60細胞)、20%FBSのRPMI1640培地(OVCAR-3細胞)、10%FBSのF12培地(AGS、DU145細胞)、10%FBSのF12k培地(PC-3細胞)、10%FBSのRPMI1640培地(JurkatE6-1細胞)で培養した。

【0093】

試験二、共通の実験材料と方法

フェネチルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネート、アキシチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、エベロリムス、三酸化ニヒ素、ボルテゾミブ、ロミデプシン、ポリノスタット、ベムラフェニブ、メトトレキセート。

【0094】

細胞培養：786-O細胞、PANC-1細胞、HL-60細胞、A549細胞、Saos-2細胞、JurkatE6-1細胞、SK-MEL-28細胞、HT29細胞は、上海美迪西生物医薬有限公司によって提供され、37℃、5%CO₂のインキュベーターに置き、それぞれ10%FBSのRPMI1640培地(786-O細胞、JurkatE6-1細胞)、10%FBSのDMEM培地(A549、PANC-1、SK-MEL-28、HT29細胞)、20%FBSのIMDM培地(HL-60細胞)で培養した。

【0095】

試験三、共通の実験材料と方法

10

20

30

40

50

フェネチルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネート、イソチオシアン酸4-クロロベンジル、スルフォラファン(Sulforaphane)、トリベンジルイソチオシアネート(Trityl)、フェネチルイソチオシアネート-N-アセチルシステイン付加物(PEITC-NAC)、4-フェニルブチルイソチオシアネート(PBITC)、6-フェニルヘキシルイソチオシアネート(PHITC)、3-フェニルプロピルイソチオシアネート(3-phenylpropyl ITC)、フェニルプロピルイソチオシアネート(PPITC)、イソチオシアン酸4-クロロベンジル(4-chlorobenzyl)、L-フェニルイソチオシアン酸エチル(L-alpha-methylbenzyl)、ベンジルイソチオシアネート(BITC)、4-メトキシベンジルイソチオシアネート、アピラテロン、エンザルタミド、ロイプロリド、ピカルタミド。

【0096】

10

細胞培養：ヒトアンドロゲン依存性前立腺癌細胞 LNCaP は、上海美迪西生物医薬有限公司によって提供され、37℃、5% CO₂ のインキュベーターに置き、10% FBS の RPMI 1640 培地で培養した。ヒトアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞 DU145 は、上海美迪西生物医薬有限公司によって提供され、37℃、5% CO₂ のインキュベーターに置き、10% FBS の F12 培地で培養した。

【0097】

薬物作用細胞の IC₅₀ の検出：イソチオシアネート系化合物またはその誘導体と DNA に作用または影響する抗癌薬、キナーゼ阻害剤系抗癌薬あるいは内分泌療法のホルモン系抗癌薬は、それぞれ単独でまたは併用でヒト癌細胞に作用させた。細胞を 384 ウェルプレートに接種し、CO₂ インキュベーターで続いて 24 時間培養した後、投与し、薬物を DMSO に溶解させ、まず 96 ウェルプレートで 9 つの濃度の段階希釈を行い、さらに 384 ウェルプレートにおける DMSO 濃度が 1% 未満となるように対応する細胞の 384 ウェルプレートに入れた。各濃度は、それぞれ、繰り返しウェルを 3 つ設けた。細胞に投与した後、CO₂ インキュベーターで続いて 72 h 培養した後、CellTiter-Glo (登録商標) 試薬および発光検出装置で細胞の生存率を検出した。そして各投与群の IC₅₀ 値を算出した。

20

【0098】

薬物の相乗効果の計算：

2 つの薬物間の相互作用(協同、相加、拮抗)はコンボジットインデックス CI 値で定義する。

30

CI 値は式： $CI = (Am)_{50} / (As)_{50} + (Bm)_{50} / (Bs)_{50}$ で計算した。

(Am)₅₀ は、薬物 A の併用の場合の 50% 抑制率 (IC₅₀) に必要な濃度を表す。

(As)₅₀ は、薬物 A の単独の場合の 50% 抑制率 (IC₅₀) に必要な濃度を表す。

(Bm)₅₀ は、薬物 B の併用の場合の 50% 抑制率 (IC₅₀) に必要な濃度を表す。

(Bs)₅₀ は、薬物 B の単独の場合の 50% 抑制率 (IC₅₀) に必要な濃度を表す。

40

CI 値 > 1 は拮抗作用を、CI 値 = 1 は相加作用を、CI 値 < 1 は相乗効果を表す。

【0099】

(Am)₅₀ と (Bm)₅₀ の計算方法：

薬物 A は 9 つの濃度の勾配 (A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9) を、薬物 B は 9 つの濃度の勾配 (B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9) を設け、それぞれの濃度をもう一つの濃度と高濃度から低濃度まで 1対1 に対応させ、A と B を併用で対応する細胞の 384 ウェルプレートに投与し、細胞ウェル 1 に薬物 (A1 + B1) を、細胞ウェル 2 に薬物 (A2 + B2) を、細胞ウェル 3 に薬物 (A3 + B3) を、... 細胞ウェル 9 に薬物 (A9 + B9) を入れた。各併用投与細胞ウェルは繰り返しウェルを 3 つ設けた。

50

【0100】

投与後、CO₂ インキュベーターでさらに72h培養した後、CellTiter-Glo(登録商標) 試薬および発光検出装置で細胞の生存率を検出した。薬物Aの濃度または濃度の対数および相応の細胞ウェルの細胞抑制率から曲線を作成、IC₅₀、すなわち、(Am)₅₀を算出し、薬物Bの濃度または濃度の対数および対応する細胞ウェルの細胞抑制率から曲線を作成、IC₅₀、すなわち、(Bm)₅₀を算出した。

【0101】

(As)₅₀の計算方法:

薬物Aは9つの濃度の勾配(A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9)を、単独で相応の細胞の384ウェルプレートに投与し、各投与濃度は繰り返しウェルを3つ設けた。投与後、CO₂ インキュベーターで続いて72h培養した後、CellTiter-Glo(登録商標) 試薬および発光検出装置で細胞の生存率を検出した。薬物Aの濃度または濃度の対数および相応の細胞ウェルの細胞抑制率から曲線を作成、IC₅₀、すなわち、(As)₅₀を算出した。

10

【0102】

(Bs)₅₀の計算方法:

薬物Bは9つの濃度の勾配(B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、B8、B9)を、単独で相応の細胞の384ウェルプレートに投与し、各投与濃度は繰り返しウェルを3つ設けた。投与後、CO₂ インキュベーターで続いて72h培養した後、CellTiter-Glo(登録商標) 試薬および発光検出装置で細胞の生存率を検出した。薬物Bの濃度または濃度の対数および相応の細胞ウェルの細胞抑制率から曲線を作成、IC₅₀、すなわち、(Bs)₅₀を算出した。

20

【0103】

試験一:

実施例1: DNAに作用または影響する抗癌薬とイソチオシアネート系化合物は癌細胞の生長の抑制において相乗効果がある

【表1】

表1 ブレオマイシンと異なるイソチオシアネートのHeLa細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ブレオマイシン(B)	7.632	2.33	16.14	>100	<0.496
ベンジルイソチオシアネート(A) +ブレオマイシン(B)	7.396	4.376	14.71	24.47	0.682
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +ブレオマイシン(B)	17.23	5.937	53.85	24.47	0.563

30

表1から、ブレオマイシン(Bleomycin)はフェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、またはシクロヘキシルイソチオシアネートとHeLa細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

40

【0104】

【表 2】

表2 ベンダムスチンと異なるイソチオシアネートの
JurkatE6-1細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ベンダムスチン(B)	9.009	2.201	12.1	>100	<0.756
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +ベンダムスチン(B)	25.32	22.67	42.05	>100	<0.715

10

表 2 から、ベンダムスチン (Bendamustine) はフェネチルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートと JurkatE6-1 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 0 5 】

【表 3】

表3 シスプラチンと異なるイソチオシアネートのHeLa細胞
またはOVCAR-3細胞に対する作用

投与形態	細胞	IC ₅₀ (μM)				CI
		(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +シスプラチン(B)	HeLa	15.08	3.32	16.9	32.81	0.993
フェネチルイソチオシアネート(A) +シスプラチン(B)	OVCA R-3	7.205	0.7005	9.866	4.524	0.885
ベンジルイソチオシアネート(A) +シスプラチン(B)		5.995	3.467	8.415	20.57	0.881
シクロヘキシルイソチオシアネート (A)+シスプラチン(B)		8.116	20.51	36.52	20.57	0.956

20

30

表 3 から、シスプラチンはフェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートと HeLa 細胞または OVCAR-3 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 0 6 】

【表 4】

表4 シクロホスファミドと異なるイソチオシアネートの
OVCAR-3細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +シクロホスファミド(B)	11.33	5.136	31.83	>100	<0.407

40

表 4 から、シクロホスファミドはフェネチルイソチオシアネートと OVCAR-3 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 0 7 】

【表 5】

表5 カルボプラチンと異なるイソチオシアネートの
OVCAR-3細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +カルボプラチン(B)	9.212	3.395	31.83	38.73	0.377
ベンジルイソチオシアネート(A) +カルボプラチン(B)	6.594	11.73	18.17	58.85	0.562
イソチオシアン酸 4-クロロベンジル(A) +カルボプラチン(B)	9.785	15.29	18.15	58.85	0.799
L-フェニルイソチオシアン酸エチル(A) +カルボプラチン(B)	12.62	25.1	43.56	58.85	0.716

表 5 から、カルボプラチンはフェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、イソチオシアン酸 4 - クロロベンジルまたは L - フェニルイソチオシアン酸エチルと O V C A R - 3 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 0 8】

【表 6】

表6 アドリアマイシンと異なるイソチオシアネートのSaos-2細胞、
AGS細胞またはOVCAR-3細胞に対する作用

投与形態	細胞	IC ₅₀ (μM)				CI
		(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +アドリアマイシン(B)	AGS	1.11	0.04927	14.67	0.05345	0.997
フェネチルイソチオシアネート(A) +アドリアマイシン(B)	Saos-2	2.945	0.3469	20.49	0.8992	0.5295
ベンジルイソチオシアネート(A) +アドリアマイシン(B)		1.639	0.3279	14.53	0.5739	0.684
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +アドリアマイシン(B)		3.57	0.357	66.04	0.5739	0.676
フェネチルイソチオシアネート(A) +アドリアマイシン(B)	OVCAR-3	3.574	0.5109	31.83	1.74	0.406

表 6 から、アドリアマイシンはフェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートと S a o s - 2 細胞、A G S 細胞または O V C A R - 3 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 0 9】

【表 7】

表7 ダカルバジンと異なるイソチオシアネートの
SK-MEL-28細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ダカルバジン(B)	24.14	23.69	32.68	>100	<0.976

表 7 から、ダカルバジン (Dacarbazine) はフェネチルイソチオシアネートと S K - M E L - 2 8 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

10

【 0 1 1 0 】

【表 8】

表8 トポテカンと異なるイソチオシアネートのHeLa細胞
またはOVCAR-3細胞に対する作用

投与形態	細胞	IC ₅₀ (μM)				CI
		(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A)+ト ポテカン(B)	OVCAR-3	0.3639	0.04483	9.866	0.07737	0.616
フェネチルイソチオシアネート(A)+ト ポテカン(B)	HeLa	4.593	0.7811	24.64	1.547	0.691
ベンジルイソチオシアネート(A) +トポテカン(B)		1.643	0.108	14.71	0.5799	0.298
シクロヘキシルイソチオシアネート (A)+トポテカン(B)		0.7541	0.1297	23.24	0.2024	0.673

20

表 8 から、トポテカン (Topotecan) はフェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートと H e L a 細胞または O V C A R - 3 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

30

【 0 1 1 1 】

【表 9】

表9 フルダラビンと異なるイソチオシアネートのHL-60細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +フルダラビン(B)	4.368	0.1268	6.265	1.571	0.778

40

表 9 から、フルダラビン (Fludarabine) はフェネチルイソチオシアネートと H L - 6 0 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 1 2 】

【表 10】

表10 ゲムシタビンと異なるイソチオシアネートのA549細胞、
OVCAR-3細胞またはPANC-1細胞に対する作用

投与形態	細胞	IC ₅₀ (μM)				CI
		(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A)+ ゲムシタビン(B)	A549	13.3	1.239	22.04	9.541	0.733
フェネチルイソチオシアネート(A)+ ゲムシタビン(B)	OVCAR- 3	10.63	4.52	31.83	89.7	0.384
フェネチルイソチオシアネート(A)+ ゲムシタビン(B)	PANC-1	6.151	1.513	19.57	11.49	0.446
スルフォラファン(A) +ゲムシタビン(B)		7.171	2.202	14.33	10.7	0.706
トリベンジルイソチオシアネート(A) +ゲムシタビン(B)		15.26	12.71	>50	32.36	<0.698
フェネチルイソチオシアネート-N-ア セチルシステイン付加物(A)+ゲム シタビン(B)		8.206	3.011	28.59	32.36	0.380
4-フェニルブチルイソチオシアネ ート(A)+ゲムシタビン(B)		7.01	2.088	26.87	32.36	0.325
6-フェニルヘキシルイソチオシア ネート(A)+ゲムシタビン(B)		7.491	2.437	30.91	32.36	0.318
フェニルプロピルイソチオシアネ ート(A)+ゲムシタビン(B)		6.228	1.587	35.11	32.36	0.226
イソチオシアン酸 4-クロロベンジル (A)+ゲムシタビン(B)		10.46	5.294	34.05	32.36	0.471
4-メトキシベンジルイソチオシア ネート(A)+ゲムシタビン(B)		6.586	1.807	11.28	32.36	0.6397
シクロヘキシルイソチオシアネ ート(A)+ゲムシタビン(B)		9.786	4.532	193.4	32.36	0.191
L-フェニルイソチオシアン酸エチル (A)+ゲムシタビン(B)	7.902	2.758	24	32.36	0.414	

10

20

30

40

【 0 1 1 3 】

【表 10 - 2】

フェニルイソチオシアネート(A)+ゲムシタビン(B)	14.14	15.97	77.19	32.36	0.644
ベンジルイソチオシアネート(A)+ゲムシタビン(B)	6.901	2.014	23.42	32.36	0.3569
アリルイソチオシアネート(A)+ゲムシタビン(B)	8.017	2.852	115.8	32.36	0.1574

表 10 から、ゲムシタビン (Gemcitabine) はフェネチルイソチオシアネートなどのイソチオシアネート系化合物と A 5 4 9 細胞、O V C A R - 3 細胞または P A N C - 1 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

10

【 0 1 1 4 】

【表 11】

表11 ロムスチンと異なるイソチオシアネートのU251細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μ M)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ロムスチン(B)	11.9	5.6	20.9	65.4	0.655
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +ロムスチン(B)	35.31	38.4	71.14	115.3	0.829

20

表 11 から、ロムスチン (Lomustine) はフェネチルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートと U 2 5 1 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 1 5 】

【表 12】

表12 ネララビンと異なるイソチオシアネートの JurkatE6-1細胞に対する作用

30

投与形態	IC ₅₀ (μ M)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ネララビン(B)	1.751	0.123	11.62	55.49	0.1529
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +ネララビン(B)	25.56	23.01	42.05	>200	<0.723

表 12 から、ネララビン (Nelarabine) はフェネチルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートと J u r k a t E 6 - 1 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

40

【 0 1 1 6 】

【表 1 3】

表13 ダウノルビシンと異なるイソチオシアネートの
HL-60細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ダウノルビシン(B)	0.003345	0.0002909	7.618	0.02639	0.0115
ベンジルイソチオシアネート(A) +ダウノルビシン(B)	0.7773	0.06804	11.47	0.2361	0.356
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +ダウノルビシン(B)	0.8148	0.07331	52.67	0.2361	0.326

10

表 1 3 から、ダウノルビシン (Daunorubicin) はフェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートと HL - 6 0 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 1 7 】

【表 1 4】

表14 カバジタキセルとフェネチルイソチオシアネートの
DU145細胞に対する作用

20

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +カバジタキセル(B)	8.841	0.008519	42.15	0.02653	0.531

表 1 4 から、カバジタキセルはフェネチルイソチオシアネートとヒト前立腺癌 DU 1 4 5 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 1 8 】

30

【表 15】

表15 ドセタキセルとイソチオシアネートのヒト乳癌MDA-MB-231細胞またはヒト胃癌AGS細胞に対する作用

投与形態	細胞	IC ₅₀ (μM)				CI
		(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ドセタキセル(B)	MDA-MB-231	6.847	0.08031	25.12	1.248	0.337
ベンジルイソチオシアネート(A) +ドセタキセル(B)		8.74	0.01898	11.38	0.3914	0.8165
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +ドセタキセル(B)		18.88	0.02136	37.54	0.3914	0.5575
フェネチルイソチオシアネート(A) +ドセタキセル(B)	AGS	0.8909	0.00007355	11.75	0.009735	0.0834

10

20

表 15 から、ドセタキセルはフェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートとヒト乳癌MDA-MB-231細胞に併用する場合、またはフェネチルイソチオシアネートとヒト胃癌AGS細胞に併用する場合、いずれも相乗効果があることがわかる。

【0119】

【表 16】

表16 パクリタキセルとフェネチルイソチオシアネートのヒト乳癌MDA-MB-231細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +パクリタキセル(B)	3.147	0.0004961	20.46	0.01995	0.179

30

表 16 から、パクリタキセルはフェネチルイソチオシアネートとヒト乳癌MDA-MB-231細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【表 17】

表17 硫酸ビクリスチンとイソチオシアネートのヒト白血病HL-60細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
ベンジルイソチオシアネート(A) +硫酸ビクリスチン(B)	0.4527	0.0009014	11.47	0.01262	0.111
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +硫酸ビクリスチン(B)	0.4921	0.001094	52.67	0.01262	0.096

40

表 17 から、硫酸ビクリスチンはベンジルイソチオシアネートまたはシクロヘキシルイソチオシアネートとヒト白血病HL-60細胞に併用する場合、相乗効果があることが

50

わかる。

【 0 1 2 0 】

【 表 1 8 】

表18 硫酸ビンプラスチンとフェネチルイソチオシアネートの
ヒト白血病HL-60細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +硫酸ビンプラスチン(B)	5.559	0.004944	6.663	0.1871	0.8607

10

表 1 8 から、硫酸ビンプラスチンはフェネチルイソチオシアネートとヒト白血病 H L - 6 0 細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 2 1 】

試験二：

実施例 2：キナーゼ阻害剤系抗癌薬とイソチオシアネート系化合物は癌細胞の生長の抑制において相乗効果がある

【 表 1 9 】

表19 アキシチニブと異なるイソチオシアネートの
腎臓癌細胞786-Oに対する作用的IC₅₀と併用のCI値

20

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +アキシチニブ(B)	11.91	0.62	15.97	5.51	0.858
ベンジルイソチオシアネート(A) +アキシチニブ(B)	6.642	1.843	13.21	26.06	0.5735
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +アキシチニブ(B)	27.53	10	106.6	26.06	0.642

30

上記表から、キナーゼ阻害剤系薬物のアキシチニブ (Axitinib) は、フェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネートと腎臓癌細胞 7 8 6 - O に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 2 2 】

【 表 2 0 】

表20 エルロチニブと異なるイソチオシアネートの
膵臓癌細胞PANC-1に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

40

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +エルロチニブ(B)	13.54	7.329	19.57	>100	<0.765

上記表から、キナーゼ阻害剤系薬物のエルロチニブ (Erlotinib) は、フェネチルイソチオシアネートと膵臓癌細胞 P A N C - 1 に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 2 3 】

【表 2 1】

表21 イマチニブと異なるイソチオシアネートの
白血病HL-60細胞に対する作用的 IC_{50} と併用のCI値

投与形態	IC_{50} (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +イマチニブ(B)	5.01	2.608	6.663	12.14	0.967
ベンジルイソチオシアネート(A) +イマチニブ(B)	4.696	4.696	11.47	22.51	0.618
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +イマチニブ(B)	17.1	8.549	52.67	22.51	0.542

上記表から、キナーゼ阻害剤系薬物のイマチニブは、フェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネートと白血病HL-60細胞に併用する場合、いずれも相乗効果があることがわかる。

【0124】

【表 2 2】

表22 ニロチニブと異なるイソチオシアネートの
白血病HL-60細胞に対する作用的 IC_{50} と併用のCI値

投与形態	IC_{50} (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ニロチニブ(B)	3.476	0.106	6.265	4.435	0.579
ベンジルイソチオシアネート(A) +ニロチニブ(B)	3.749	1.647	11.47	3.898	0.749
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +ニロチニブ(B)	5.45	2.981	52.67	3.898	0.868

上記表から、キナーゼ阻害剤系薬物のニロチニブは、フェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネートと白血病HL-60細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0125】

10

20

30

【表 2 3】

表23 パゾパニブと異なるイソチオシアネートの
腎臓癌細胞786-Oに対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +パゾパニブ(B)	11.5	1.32	15.97	106	0.732
ベンジルイソチオシアネート(A) +パゾパニブ(B)	7.609	4.632	13.21	198.8	0.559
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +パゾパニブ(B)	28.09	15.79	106.6	198.8	0.343

10

上記表から、キナーゼ阻害剤系抗癌薬のパゾパニブは、フェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネートと腎臓癌細胞786-Oに併用する場合、いずれも相乗効果があることがわかる。

【0126】

【表 2 4】

表24 ソラフェニブと異なるイソチオシアネートの
腎臓癌細胞786-Oに対する作用的IC₅₀と併用のCI値

20

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ソラフェニブ(B)	10.6	1.32	15.97	6.99	0.853

上記表から、キナーゼ阻害剤系抗癌薬のソラフェニブは、フェネチルイソチオシアネートと腎臓癌細胞786-Oに併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0127】

30

【表 2 5】

表25 エベロリムスとフェネチルイソチオシアネートの
U251細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +エベロリムス(B)	6.7	1.8	20.9	23.7	0.3965

40

上記表から、エベロリムス(Everolimus)は、フェネチルイソチオシアネートとU251細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0128】

【表 2 6】

表26 三酸化二ヒ素とフェネチルイソチオシアネートの
HL-60細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +三酸化二ヒ素(B)	3.69	0.5447	6.663	2.755	0.752

上記表から、三酸化二ヒ素は、フェネチルイソチオシアネートとHL-60細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0129】

【表 2 7】

表27 ボルテゾミブとフェネチルイソチオシアネートの
Saos-2細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ボルテゾミブ(B)	3.76	0.5665	20.49	0.8071	0.884

上記表から、ボルテゾミブ(Bortezomib)は、フェネチルイソチオシアネートとSaos-2細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0130】

【表 2 8】

表28 ロミデプシンとフェネチルイソチオシアネートの
JurkatE6-1細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ロミデプシン(B)	5.983	0.0008488	12.09	0.002012	0.917

上記表から、ロミデプシンは、フェネチルイソチオシアネートとJurkatE6-1細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0131】

【表 2 9】

表29 ポリノスタットとフェネチルイソチオシアネートの
JurkatE6-1細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ポリノスタット(B)	3.977	0.5065	11.47	1.228	0.759

上記表から、ポリノスタットは、フェネチルイソチオシアネートとJurkatE6-1細胞に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0132】

10

20

30

40

【表 3 0】

表30 ベムラフェニブとフェネチルイソチオシアネートの
SK-MEL-28細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ベムラフェニブ(B)	5.286	1.1	32.68	1.2	1.078

上記表から、ベムラフェニブは、フェネチルイソチオシアネートとSK-MEL-28細胞に併用する場合、相加作用があることがわかる。

【0133】

試験三：

実施例3：イソチオシアネート系化合物と内分泌療法ホルモン系抗がん薬はホルモン依存性前立腺癌細胞の生長の抑制において相乗効果がある

【表 3 1】

表31 アビラテロンと異なるイソチオシアネートの
LNCaP細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +アビラテロン(B)	12.17	5.921	20.44	26.91	0.815
シクロヘキシルイソチオシアネート(A) +アビラテロン(B)	17.83	11.79	53.96	21.15	0.888
イソチオシアン酸 4-クロロベンジル(A) +アビラテロン(B)	12.36	5.034	17.28	21.15	0.953

表31から、抗前立腺癌ホルモン系薬物のアビラテロンはフェネチルイソチオシアネート、シクロヘキシルイソチオシアネート、イソチオシアン酸4-クロロベンジルとホルモン依存性前立腺癌細胞LNCaPに併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0134】

【表 3 2】

表32 エンザルタミドと異なるイソチオシアネートの
LNCaP細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +エンザルタミド(B)	14.62	8.548	20.44	69.71	0.838
ベンジルイソチオシアネート(A) +エンザルタミド(B)	12.96	11.76	18.5	124.2	0.795

表32から、抗前立腺癌ホルモン系薬物のエンザルタミドはフェネチルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネートとホルモン依存性前立腺癌細胞LNCaPに併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0135】

【表 3 3】

表33 ロイプロリドと異なるイソチオシアネートの
LNCaP細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μ M)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ロイプロリド(B)	17.66	12.48	20.44	322.8	0.903

10

表 3 3 から、抗前立腺癌ホルモン系薬物のロイプロリドはフェネチルイソチオシアネートとホルモン依存性前立腺癌細胞 L N C a P に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 3 6】

【表 3 4】

表34 ビカルタミドと異なるイソチオシアネートの
LNCaP細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μ M)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ビカルタミド(B)	15.99	1.988	27.82	70.01	0.603
スルフォラファン(A)+ビカルタミド(B)	3.988	1.901	15.32	72.51	0.287
トリベンジルイソチオシアネート(A) +ビカルタミド(B)	14.42	10.31	238.3	72.51	0.203
フェネチルイソチオシアネート-アセチルシ ステイン付加物(A) +ビカルタミド(B)	3.158	1.574	16.41	72.51	0.214
4-フェニルブチルイソチオシアネート(A) +ビカルタミド(B)	2.09	0.847	17.51	72.51	0.131
6-フェニルヘキシルイソチオシアネート(A) +ビカルタミド(B)	2.677	1.14	18.8	72.51	0.158
3-フェニルプロピルイソチオシアネート(A) +ビカルタミド(B)	3.866	2.144	24.48	72.51	0.187
フェニルプロピルイソチオシアネート(A) +ビカルタミド(B)	5.225	2.718	22.94	72.51	0.265
イソチオシアン酸 4-クロロベンジル(A) +ビカルタミド(B)	2.38	0.9355	17.28	72.51	0.1506
フェニルイソチオシアン酸エチル(A) +ビカルタミド(B)	10.17	40.66	43.55	70.01	0.814
ベンジルイソチオシアネート(A) +ビカルタミド(B)	10.63	42.53	32.21	70.01	0.9375

20

30

40

【 0 1 3 7】

50

表33から、抗前立腺癌ホルモン系薬物のピカルタミドはフェネチルイソチオシアネート、スルフォラファン、トリベンジルイソチオシアネート、フェネチルイソチオシアネート-N-アセチルシステイン付加物、4-フェニルブチルイソチオシアネート、6-フェニルヘキシルイソチオシアネート、3-フェニルプロピルイソチオシアネート、フェニルプロピルイソチオシアネート、イソチオシアン酸4-クロロベンジル、フェニルイソチオシアン酸エチル、ベンジルイソチオシアネートとホルモン依存性前立腺癌細胞LNCaPに併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0138】

実施例4：イソチオシアネート系化合物と内分泌療法ホルモン系抗癌薬はホルモン非依存性前立腺癌細胞の生長の抑制において相乗効果がある

【表35】

表35 アビラテロンとフェネチルイソチオシアネートの
DU145細胞に対する作用的 IC_{50} と併用のCI値

投与形態	IC_{50} (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +アビラテロン(B)	8.978	3.224	19.37	37.39	0.550

10

20

【0139】

【表36】

表36 アビラテロンとフェネチルイソチオシアネートの
PC-3細胞に対する作用的 IC_{50} と併用のCI値

投与形態	IC_{50} (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +アビラテロン(B)	29.31	15.84	52.56	100.8	0.715

30

表35および表36から、抗前立腺癌ホルモン系薬物のアビラテロンはフェネチルイソチオシアネートとホルモン非依存性前立腺癌細胞DU145、PC-3に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【0140】

【表37】

表37 エンザルタミドとフェネチルイソチオシアネートの
DU145細胞に対する作用的 IC_{50} と併用のCI値

投与形態	IC_{50} (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +エンザルタミド(B)	9.988	3.99	19.24	331.8	0.531

40

【0141】

【表 3 8】

表38 エンザルタミドとフェネチルイソチオシアネートの
PC-3細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +エンザルタミド(B)	34.34	27.65	52.56	>100	>0.93

10

表 3 7 および表 3 8 から、抗前立腺癌ホルモン系薬物のエンザルタミドはフェネチルイソチオシアネートとホルモン非依存性前立腺癌細胞 DU 1 4 5、PC-3 に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 4 2】

【表 3 9】

表39 ビカルタミドとフェネチルイソチオシアネートの
DU145細胞に対する作用的IC₅₀と併用のCI値

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ビカルタミド(B)	17.03	11.6	19.37	130.2	0.968

20

表 3 9 から、抗前立腺癌ホルモン系薬物のビカルタミドはフェネチルイソチオシアネートとホルモン非依存性前立腺癌細胞 DU 1 4 5 に併用する場合、相乗効果があることがわかる。

【 0 1 4 3】

実施例 5：フェネチルイソチオシアネートと内分泌療法の併用の末期前立腺癌患者に対する作用

30

(1) 志願者、男、61歳

2011年3月末に前立腺癌末期、PSA 145.4と診断された。

2011年4月からPEITC増強の内分泌治療：カソデックス（ビカルタミド）50mgを1回/日で経口投与し、PEITC 60mgを3回/日で経口投与し、ゾラデックス（ゴセレリン）3.6mgを1回/28日で筋肉内注射した。

2011年7月7日から9月29日まで、放射線治療し、内分泌治療を中断した。

2011年9月30日に、PEITC増強の内分泌治療を再開した。

2012年6月14日に、tPSAが検出限界未満であった。

2011年3月30日の病理診断結果：前立腺穿刺13本で、1～13本目では前立腺癌が見られ、グリソスコアは4+5（合計9）で、一部ではわずかな印環細胞が見られた。腫瘍が占める比率は、1、2、4、5、8、12、13本目では2/3超で、3、6本目では1/3超で、7、9～11本目では1/3未満であった。

40

【 0 1 4 4】

2012年9月13日の病理診断結果：前立腺穿刺13本で、前立腺組織に形態が不規則な小さい腺体が見られた。一部は細胞核が増大し、異型があり、免疫組織化学ではP504s(-)、M630+++と示された。内分泌治療後の組織は変性して基底細胞の増殖が伴ったと考えられ、被検組織に顕著な腫瘍組織が見られず、臨床を参照する必要がある。

免疫組織化学：1、2、3、4本目では、P504s(-)、M630+++で、7、10、12本目では、P504s(-)、M630+++、A/E1/3+++で、8本

50

目では、P 5 0 4 s (-) , P s A p + , M 6 3 0 + + , C K 7 + - であった。

【 0 1 4 5 】

(2) 志願者、男、81歳

2010年4月に前立腺癌末期、G . S . (4 + 4) と診断された。

2010年4月から2012年3月まで、内分泌治療を行い、t P S A は 1 0 3 5 から最低の 0 . 4 8 に下がった後、ゆっくり 1 2 6 に上がった。

2012年3月から化学治療を開始し、同時に P E I T C 6 0 m g を 3 回 / 日 で 経口投与した。

2012年6月では、t P S A が 0 . 1 0 2 に低下した。

【 0 1 4 6 】

比較例 1 : D N A に作用または影響しない抗癌薬とイソチオシアネート系化合物は癌細胞の生長の抑制において相乗効果がない

【表 4 0 】

表40 イソチオシアン酸と葉酸標的系抗癌薬の
メトトレキサートのA549細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +メトトレキサート(B)	2.0	0.16	22.3	0.08	2.0897

表 4 0 から、葉酸標的系抗癌薬のメトトレキサートとフェネチルイソチオシアネートは、肺癌細胞 A 5 4 9 に併用する場合、拮抗作用であることがわかる。

【 0 1 4 7 】

比較例 2 : 非キナーゼ阻害剤系抗癌薬とイソチオシアネート系化合物は癌細胞の生長の抑制において相乗効果がない

【表 4 1 】

表41 プラトレキサートとフェネチルイソチオシアネートの
JurkatE6細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +プラトレキサート(B)	7.067	0.0009941	12.1	0.001701	1.168

上記表から、葉酸標的系抗癌薬のプラトレキサートとフェネチルイソチオシアネートは、リンパ癌細胞 J u r k a t E 6 に併用する場合、相乗効果がないことがわかる。

【 0 1 4 8 】

【表 4 2 】

表42 ロイコボリン(Leucovorin)と
フェネチルイソチオシアネートのHT29細胞に対する作用

投与形態	IC ₅₀ (μM)				CI
	(Am) ₅₀	(Bm) ₅₀	(As) ₅₀	(Bs) ₅₀	
フェネチルイソチオシアネート(A) +ロイコボリン(B)	34.65	48.02	29.16	>100	>1.188

上記表から、ロイコボリンは、フェネチルイソチオシアネートと H T 2 9 に併用する場合、相乗効果がないことがわかる。

【 0 1 4 9 】

10

20

30

40

50

各文献がそれぞれ単独に引用されるように、本発明に係るすべての文献は本出願で参考として引用する。また、本発明の上記の内容を読み終わった後、この分野の技術者が本発明を各種の変動や修正をすることができるが、それらの等価の形態のものは本発明の請求の範囲に含まれることが理解されるはずである。

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2014/084324
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/26 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
MOABS; CNMED; CPRSABS; CNABS; TWMED; CPEA; DWPI; SIPOABS; AUABS; HKABS; TWABS; cancer; isothiocyanate; sorafenib; tumor; neoplasm; proliferate		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101167741 A (BEIJING TUBERCULOSIS & THORACIC TUMOR RE et al.) 30 April 2008 (30.04.2008) claims 1-10	1-14
X	DONG, Xiao et al. 'Phenethyl Isothiocyanate Sensitizes Androgen-Independent Human Prostate Cancer Cells to Docetaxel-Induced Apoptosis In Vitro and In Vivo' Pharmaceutical Research, vol. 4, no. 27, 31 December 2010 (31.12.2010), 722-731	1-7, 9-12
X	Vanessa Rausch et al. 'Synergistic Activity of Sorafenib and Sulforaphane Abolishes Pancreatic Cancer Stem Cell Characteristics' Cancer Research, vol. 12, no. 70, 31 December 2010 (31.12.2010), 5004-5013	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	02 September 2014	Date of mailing of the international search report
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451		Authorized officer GE, Jia Telephone No. (86-10) 62089166

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/084324

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101167741A	30 April 2008	CN101167741B	18 August 2010

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2014/084324
A. 主题的分类 A61K 31/26(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) MOABS; CNMED; CPRSABS; CNABS; TWMED; CPEA; DWPI; SIPOABS; AUABS; HKABS; TWABS; 癌, 异硫氰酸酯; 莱菔硫烷; 肿瘤; cancer; tumor; isothiocyanate; sorafenib		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101167741 A (北京市结核病胸部肿瘤研究所等) 2008年 4月 30日 (2008-04-30) 权利要求1-10	1-14
X	Dong Xiao et. al. "Phenethyl Isothiocyanate Sensitizes Androgen-Independent Human Prostate Cancer Cells to Docetaxel-Induced Apoptosis In Vitro and In Vivo" Pharmaceutical Research, 第4卷, 第27期, 2010年 12月 31日 (2010-12-31), 722-731	1-7, 9-12
X	Vanessa Rausch et. al. "Synergistic Activity of Sorafenib and Sulforaphane Abolishes Pancreatic Cancer Stem Cell Characteristics" Cancer Research, 第12卷, 第70期, 2010年 12月 31日 (2010-12-31), 5004-5013	1-14
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2014年 9月 02日		国际检索报告邮寄日期 2014年 12月 08日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451		受权官员 葛嘉 电话号码 (86-10)62089166

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2014/084324

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101167741	A	2008年 4月 30日	CN	101167741	B	2010年 8月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/475 (2006.01)	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 33/36 (2006.01)	A 6 1 K 33/36	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 K 31/4174 (2006.01)	A 6 1 K 31/4174	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K 37/43	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/26 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/26	
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	
A 2 3 L 33/16 (2016.01)	A 6 1 K 31/4439	
	A 2 3 L 33/16	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H

R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(71)出願人 516045540

ジェイシー（ウーシー）カンパニー、インコーポレーテッド

J C (WUXI) COMPANY, INC.

中華人民共和国 ジャンスウ 214028、ウーシー、ニュー ディストリクト、チャンジャン
ロード 7、サイエンス アンド テクノロジー パーク、ビルディング エー、フィフス デ
ィストリクト、フロア 2、ナンバー 200

No.200, Floor 2, 5th District, Building A, S
cience and Technology Park, 7 Changjiang Roa
d, New District, Wuxi, Jiangsu 214028 China

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 チェン、ジンカイ

中華人民共和国 ジャンスウ 214028、ウーシー、ウーシー ニュー ディストリクト、チ
ャンジャン ロード 7、サイエンス アンド テクノロジー パーク、ビルディング エー、フ
ィフス ディストリクト、フロア 2、ナンバー 200

(72)発明者 チャン、チュンシャ

中華人民共和国 ジャンスウ 214028、ウーシー、ウーシー ニュー ディストリクト、チ
ャンジャン ロード 7、サイエンス アンド テクノロジー パーク、ビルディング エー、フ
ィフス ディストリクト、フロア 2、ナンバー 200

(72)発明者 チェン、ツイーウェイ

中華人民共和国 ジャンスウ 214028、ウーシー、ウーシー ニュー ディストリクト、チ
ャンジャン ロード 7、サイエンス アンド テクノロジー パーク、ビルディング エー、フ
ィフス ディストリクト、フロア 2、ナンバー 200

F ターム(参考) 4B018 MD01 MD07 MD94 ME02 ME08

4C084 AA20 BA44 DA28 DB09 NA05 NA14 ZA022 ZA592 ZA662 ZA682

ZA752 ZA812 ZA892 ZA962 ZB262 ZB272 ZC032 ZC202 ZC412 ZC422

4C086 AA01 AA02 BA02 BC17 BC37 BC38 BC39 BC42 BC46 BC50

CB05 CB07 CB21 CB22 DA12 DA35 DA43 EA10 EA17 EA18

GA07 GA08 GA12 HA07 HA12 HA28 MA02 MA04 NA05 NA14

ZA02 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB26 ZB27

ZC75

4C206 AA01 AA02 GA31 HA28 JA19 JA70 JB16 MA02 MA04 NA05

NA14 ZA02 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB26

ZB27 ZC75