

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握
および今後の方策に向けた研究

カンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた難治性てんかん患者調査

研究分担者：饒波正博 沖縄赤十字病院 てんかん拠点病院責任者

研究協力者：平良優菜 1)、太組一朗 2)、石丸貴子 2)、山岸知子 2)、林明子 3)
青柳智夫 4)

1)：沖縄赤十字病院、2)：聖マリアンナ医科大学病院 てんかんセンター

3)：日本てんかん協会 沖縄県支部、4)：日本てんかん協会 神奈川県支部

研究要旨

カンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験プロトコール作成のために難治性てんかん患者またはその家族に対し、発作の程度、治療法、QOL、重症度、知的障害の程度、薬物管理法等を調査した。

この調査をもとに本治験に対し以下を提言する。

- ・患者に対して、本治療について導入理由、適応、目的をわかりやすく説明する。
- ・発作コントロールと知的障害の関係は、患者だけでなく医療従事者にも説明が必要。
- ・医療専門用語はその内容を明確にする。（例：難治性てんかん）
- ・難治性てんかん患者は多くが知的障害を持つ。よって治験の患者側の担当者は、家族では母親、家族外では施設職員が想定される。
- ・言葉で説明できない副作用症状があり、これを把握できる仕組みをつくる。
- ・副作用発現時の対応は様々であるので、具体的に明示する。
- ・副作用報告時期について、半分の患者が次回の外来時と答えているので注意を要する。報告時期も具体的に明示するべき。

A. 研究目的

難治性てんかん患者を含むてんかん患者またはその家族を対象に、発作の程度、治療法、QOL、重症度、知的障害の程度、薬物管理法等を調査する。この調査をもとにカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験プロトコール作成に資する提言を行う。

B. 研究方法

- ・アンケート調査

対象は（難治性てんかん患者を含む）全て

てんかん患者。

方法は Google form でアンケートを作成し、全国のてんかん拠点病院、日本てんかん協会にアンケートへの参加を依頼する。アンケート回答期間は、2020年12月9日から2021年2月20日までとした。

- ・アンケートの解析

対象は難治性てんかん患者。

アンケート上での難治性てんかんの定義は、発作頻度が月単位以上かつ抗てんかん薬を2剤以上服用してる患者とした。

(倫理面への配慮)

本調査は、患者の個人情報を含む。情報の扱いについては、聖マリアンナ医科大学付属病院と沖縄赤十字病院の倫理審査で承認されている。利益相反はない。

C. 研究結果

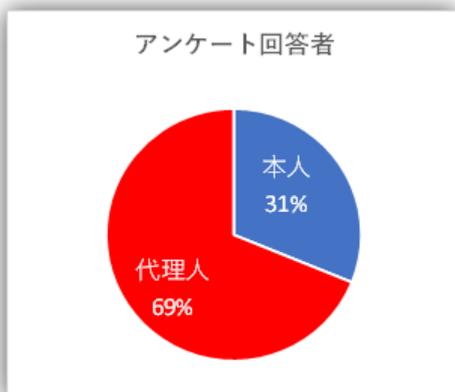
全国のてんかん拠点病院は自院の倫理審査を通してない、日本てんかん協会はアンケート質問項目に個人が同定できる問がある、との理由で当調査への協力は見送られる事となった。

2020年12月9日から2021年2月20日までに112回答があった。この中から重複回答を除外した。発作頻度が月単位以上かつ抗てんかん薬を2剤以上服用してる例、すなわち難治性てんかん例を抽出すると、61例であった。この61例の属性を列挙する。

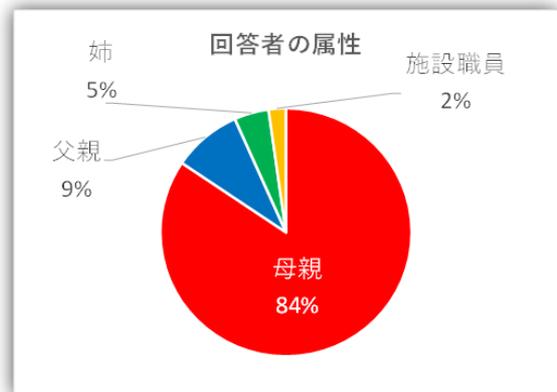
- ・性差はない
- ・若年者に偏重している
- ・てんかん症候群は、ドラベ症候群、レノックスガストー症候群、結節性硬化症以外のてんかん症候群例も認められた。。
- ・知的障害を持つ場合が多い。
- ・20%にてんかん手術の既往がある。

・アンケートの回答者

アンケートの回答者は本人ではなく代理人が多い。

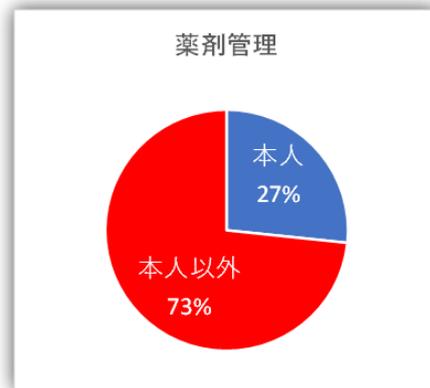


代理回答者の属性は家族、特に母親が多い。家族以外は施設職員であった。



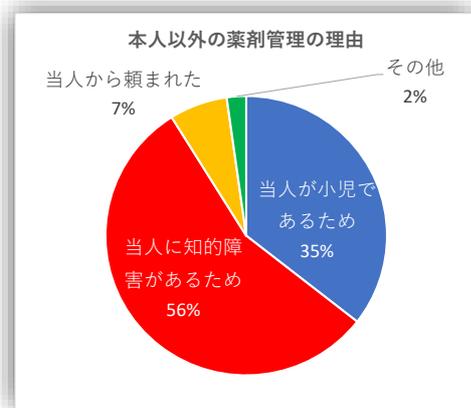
・服薬管理者

服薬管理者は、本人ではなく代理人が多い。分布は、アンケート回答者と似ている。



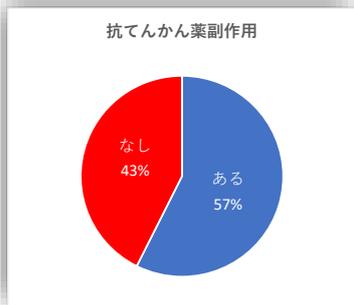
・代理人服薬管理の理由

代理人服薬管理の理由は、患者が小児であること、知的障害があることであった。



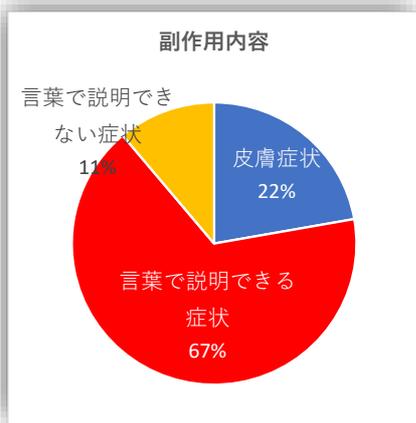
・副作用

半数以上で副作用経験が認められた。



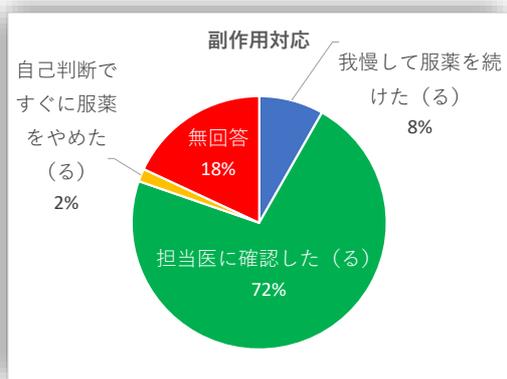
・副作用内容

皮膚症状を含め 90%は言葉で説明できる症状であるが、10%は言葉ではうまく説明できない症状であった。



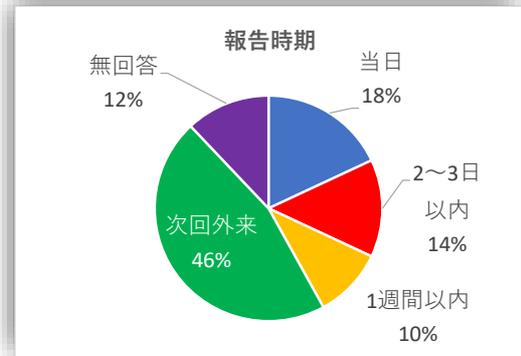
・副作用への対応

副作用対応は、多くが“担当医に報告する”であったが、“我慢する”（10%）、“自己判断で服薬を中止する”（2%）もみられた。



・副作用報告時期

報告時期については、1/3の患者が“数日以内に報告する”であったが、半数の患者は“次回外来時に報告する”と回答した。

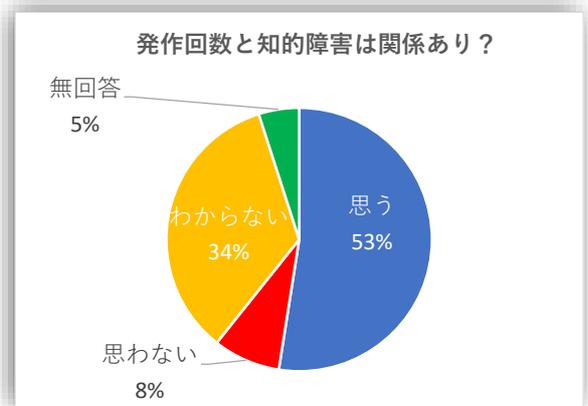


・発作回数と知的障害

約半数の患者が“発作回数と知的障害は関係ある”と説明されたことがあった。

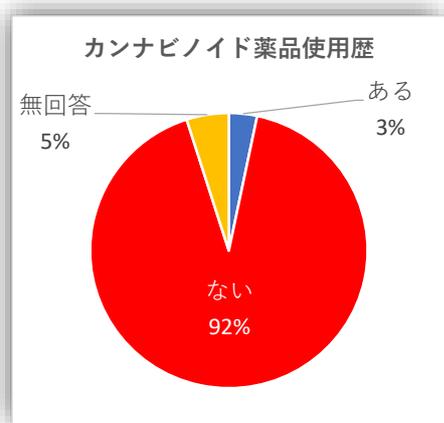


“発作回数と知的障害は関係ある”と思うは、思わないを大きく上回っていた。

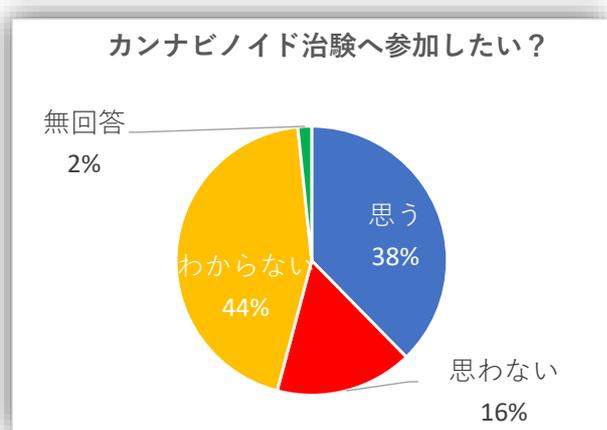
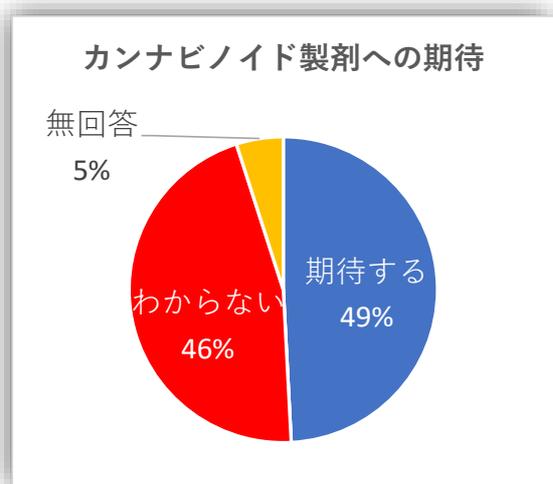


・カンナビノイドに関する知識

使用経験はほとんどでなかった。



カンナビノイド治療に対しては、“期待”もあるが、“よくわからない”という回答が約半数を占めた。



D. 考察

カンナビジオール治療の対象とみなされている難治性小児てんかん患者とその家族の中に、本治療に対する高い関心と知識不足という情報ギャップがみられた。治験の対象患者に参加を広く呼びかけるためにはこの情報ギャップを埋める必要がある。この目的のために、治験プロトコルでは、カンナビジオール治療を導入する理由、治療の適応、治療の目標に関する情報がわかりやすく説明される必要がある。特にカンナビジオール治療目的と関わる発作コントロールと知的障害の関係は、患者とその家族だけでなく、医療従事者をも説明対象としなければならない。また“難治性てんかん”のような医学用語を用いる場合には、内容を明確にして記載する工夫が求められる。

難治性てんかん患者の多くは知的障害を持っているため、院外における治療管理者は本人でなければ家族、その中でも多くは母親がその役を担っていた。家族以外の管理者は施設職員であった。この管理者は本治験においては患者側の担当者になるので、多くの場合、患者の母親にそれをお願いすることになる。施設職員をここに加えることについて以下の2点を考慮する必要がある。一つは、同施設で複数患者のエントリーがある場合に服薬管理が難しくなること、もう一つは、施設職員は時間制勤務なので同一患者を複数の職員で管理することになり申し送り時に間違いが起りやすくなることである。抗てんかん薬の副作用は、半分以上の難治性てんかん患者に認められている。副作用内容は、90%は言葉で説明できる症状であるが、10%は言葉ではうまく説明できない症状であり、治験プロトコルでは、この訴えを確実に把握できるような仕組みを作っておく必要がある。副作用対応は、ほとんどは“担当医に報告する”という順当な対応だが、中には“我

慢する”（10%）、“自己判断で服薬を中止する”（2%）という治験では望ましくない対応があり、副作用出現時の対応は“担当医に報告する”とプロトコルに明示しておく必要がある。報告時期については、1/3の患者が“数日以内に報告する”と許容できる回答であった。一方、難治性てんかん患者の半数が“次回外来時に報告する”とあり注意を要する。難治性てんかん患者では副作用対応に対する慣れがでてきている可能性があり、新薬の場合、こういった慣れは通用しないので、副作用報告時期に関する文言は治験プロトコルには、例えば具体的に明示する必要があると考える。

E. 結論

本調査をもとにカンナビノイド(大麻抽出成分)由来医薬品の治験プロトコルに対し以下を提言する。

- ・患者に対して、本治療について導入理由、適応、目的をわかりやすく説明する。
- ・発作コントロールと知能障害の関係は、患者だけでなく医療従事者にも説明が必要。
- ・医療専門用語はその内容を明確にする。
(例：難治性てんかん)

- ・難治性てんかん患者は多くが知的障害を持つ。よって治験の患者側の担当者は、家族では母親、家族外では施設職員が想定される。
- ・言葉で説明できない副作用症状があり、これを把握できる仕組みをつくる。
- ・副作用発現時の対応は様々であるので、具体的に明示する。
- ・副作用報告時期について、半分の患者が次回の外来時と答えているので注意を要する。報告時期も具体的に明示すべき。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし