

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課題把握
および今後の方策に向けた研究

治験プロトコール要素検討

研究分担者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学	脳神経外科学
研究協力者：山野嘉久	聖マリアンナ医科大学	内科学脳神経内科
松本直樹	聖マリアンナ医科大学	薬理学
清水直樹	聖マリアンナ医科大学	小児科学
山本 仁	聖マリアンナ医科大学	小児科学

研究要旨

大麻由来医薬品治験実施のために必要であると検討された要素を示す。

- ①外来通院による治験
- ②対象疾患は全年齢層における以下の3疾患
ドラベ症候群
レノックスガストー症候群
結節性硬化症
- ③エピディオレックスを治験対象薬として選定する場合は
1日2回経口投与(10-25mg/kg/day)
- ④被験者・治験実施者双方に対するコンプライアンス教育を実施する。可能なら、遠隔医療・スマートフォンなどを治験の仕組みに取り込む。
- ⑤ブリッジング試験・外挿試験を活用する。
- ⑥オープンラベル延長試験を行う。
- ⑦治験実施施設には、てんかん診療連携拠点施設を選択し、地政学的な患者アクセスを考慮しつつ、必要最低限の治験実施施設を選定する。

A.研究目的

大麻由来医薬品は2017年に米国で薬事承認され、その使用により一定の臨床効果が得られている。我が国においても内科的治療及び外科的治療に抵抗する難治てんかん症例については、大麻由来医薬品への期待が大きく、平成31年・令和元年に相次いで国会において質疑が行われた。結果、厚生労働省より大麻由来医薬品の使用については大麻取締法を根拠として輸入も施用もできない一方で、医薬品医療機器法を根拠として治験は可能と答弁がなされ、厚生労働省より新薬の治験の適切な実施に向けた研究等の方策を検討するとの見解が示されている。しかし治験にあたって担当医師は都道府県知事により大麻免許発行を受ける必要があるが、関係者の対応方針として明確なものはなく、具体的な治験計画企画立案が困難でもあった。これらの問題を整理するために本特別研究班が設立され、プロトコール起案することが課題となった。一方、当初は医師主導型治験を想定していたが研究年度途中に大麻由来医薬品（エピディオレックス）の製造販売業者であるGW

製薬は日本支社を設立し企業型主導治験を行う公算が高くなった。エピディオレックスには豊富な海外使用例があり、研究班としても安全な治験を行いうることがわかっており、治験薬として最も適切であると判断した。そこで本研究では、大麻由来医薬品治験プロトコル起案においてエピディオレックスを治験薬として念頭においた上で、安全な治験実施のための要素検討を行うこととした。

B. 研究方法

山本 仁分担班研究報告により、治験対象となる大麻由来医薬品はエピディオレックス (GW社) の実現可能性が高いとの調査結果に基づき、エピディオレックスによる治験プロトコルを想定し、実現可能性が高い治験方法を選定する。研究班内あるいは研究班サブグループ内でその治験方法について、それぞれの要素課題を抽出し、効果的に治験を実施するための方策を考案した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき大麻由来医薬品の治験実施方法を検討する。

C. 研究結果

下記の各項目について検討を行なった。

- ①入院治験・外来治験
- ②対象疾患
- ③薬剤投与経路・投与回数
- ④薬剤管理における注意点
- ⑤海外治験データとのリンク
- ⑥初期治験終了後の継続投薬管理
- ⑦治験実施施設
- ⑧参考とした海外プロトコル

①入院治験・外来治験

研究班で検討を重ねた結果、入院治験は3ヶ月以上程度と見込まれた。ケア度合いの高い患者を含む対象患者も多数含まれることが予測されており、入院治験は適切ではないと結論され

た。一方、外来治験は後述の薬剤管理を整理すれば現実的に可能であると考えられた。

本治験は、外来治験を行うことが適当であると結論された。

②対象疾患

米国での当該医薬品承認状況に基づき、難治てんかんのうち

ドラベ症候群

レノックスガストー症候群

結節性硬化症

の3群を当初治験対象と考えることが妥当である。

③薬剤投与経路・投与回数

米国でのエピディオレックス治験ならびに承認状況に基づき、

1日2回経口投与(10-25mg/kg/day)

が妥当である。

④薬剤管理における注意点

薬剤管理については治験関係者以外の第三者による抜き打ちも含めたチェック体制も必要である。また、院内における医薬品の持ち出し、運搬も含めて全て管理することとする。

本研究班山野分担班研究報告に詳述されている。患者在宅による治験は十分可能である。治験コンプライアンス確保を目的としたモニタリングは、被験者側(患者およびケアギバー)・薬剤提供側(治験担当医師および医療機関)双方に対する徹底したコンプライアンス教育が必要である。

臨床効果を正しく評価する観点から、液状医薬品の測定および投与過程において、正確な投与量を記録する仕組みが必要である。治験方策に遠隔医療によるリアルタイム指導やスマートフォンによる記録など、知見に適切な方法があれば組み込まれることが望ましい。

⑤海外治験データとのリンク

希少疾病用医薬品開発では海外試験とのブリッジ試験や外挿試験の仕組みを効果的に応用することが望ましい。米国承認済みであるエピディオレックスを想定した場合、ブリッジ

ング試験が当てはまる。

⑥初期試験終了後の継続管理

初期観察期間終了後はオープンラベル継続試験の導入検討が必要である。類似の医薬品が存在しないためである。

⑦治験実施施設

てんかん診療連携拠点施設（以下拠点施設）とする。拠点施設整備事業は平成 27 年にモデル事業が開始され平成 30 年には本事業に移行した。令和 3 年 3 月現在、22 程度の拠点施設が各三次医療圏に 1 箇所設置されている。拠点施設は各指定要件を検討されたのち道府県知事（東京都には拠点施設が存在しない）によって指定を受ける。いわば（都）道府県知事による審査を経て指定される。このことは、大麻免許付与権者が都道府県知事であることと一致する。治験実施施設における大麻免許付与のシームレスな手続きが実現する。

治験実施施設においては、設置者（法人における理事長等）による治験実施許可を得ておくことも必要である。実施施設数は、管理上の事故を回避する観点からは必要最低限とされることが必要であり、治験対象者のアクセスを考慮した地政学的な治験実施施設選定が求められる。

⑧参考とした海外プロトコール

以下 2 論文に参考資料として公表されている海外プロトコールを参考にした。

1. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1714631>

Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med 2018; 378:1888-1897, DOI: 10.1056/NEJMoa1714631

2. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2762458>

Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol.

2020 May 1;77(5):613-621. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073.

D. 考察

班会議ならびにサブグループ等において検討された要素と対策についてまとめた。無事故で治験をすすめることが最重要課題である一方、治験実施は現実的である必要があり、なおかつ臨床効果が正確に評価される必要があることはどの薬剤治験でも同じである。

治験対象とすべき難治てんかんについては、治験を迅速に行い、評価される薬剤であれば 1 日も早く必要とされる患者に届けることが必要である。このため 3 疾患を当初対象として選定したが、小児期発症の難治てんかんには必ずしも 3 疾患に限られないが薬剤抵抗性であることには変わらない疾患が、これまで難病指定を受けたものも含め多数存在する。てんかん以外にも、精神疾患・疼痛領域などに対する有効性はこれまでも知られている。治験をすすめながら、特に疾患群が明確である難病を外すことなく、対象とすべき疾患を継続的に検討することも必要である。

本研究により検討した方法の基づき治験を実施し大麻由来医薬品のエビデンスを蓄積することが本領域の発展に大きく貢献するものと期待される。

E. 結論

大麻由来医薬品の当初治験実施のために検討された要素は以下の通りである。

①外来通院による治験

②対象疾患は以下の 3 疾患
ドラベ症候群

レノックスガストー症候群
結節性硬化症

③エピディオレックスを治験対象薬として選定する場合は

1 日 2 回経口投与(10-25mg/kg/day)

④被験者・治験実施者双方に対するコンプライ

アンス教育を実施する。可能なら、遠隔医療・スマートフォンなどを治験の仕組みに取り込む。

⑤ブリッジング試験・外挿試験を活用する。

⑥オープンラベル延長試験を行う。

⑦治験実施施設には、てんかん診療連携拠点施設を選択し、地政学的な患者アクセスを考慮しつつ、必要最低限の治験実施施設を選定する。

F.健康危険情報

該当せず

G.研究発表

1.論文発表

1. Ito H, Uchida M, Takasuna H, Takumi I, Yuichiro T. Analysis of postprocedural microembolic infarctions and global oxygen extraction fraction during balloon-protected carotid artery stenting: Preliminary study. Surg Neurol Int. 2021 Mar 8;12:87.
2. Takumi I, Akimoto M. Calcium Phosphate Cement "Space Fill-in" Augmentation in Autologous Cranioplasty for Large Cranial Defect: Additional Technical Consideration and Its Long-term Follow-up. Neurol Med Chir (Tokyo). 2021 Apr 15;61(4):292-296.
3. Ito H, Uchida M, Kaji T, Go Y, Hidaka G, Takasuna H, Goto T, Takumi I, Tanaka Y. Risk Factors of Cerebellar Microembolic Infarctions After Carotid Artery Stenting. World Neurosurg. 2020 Oct;142:e290-e296.
4. 33Yamamoto A, Saito Y, Oyama Y, Watanabe Y, Ikeda A, Takayama R, Ikeda

H, Takeshita S, Takumi I, Itai T, Miyatake S, Matsumoto N. Effect of total callosotomy on KCNQ2-related intractable epilepsy. Brain Dev. 2020 Sep;42(8):612-616.

2.学会発表

特になし

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