

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

## 治験候補薬剤評価

研究分担者：山本 仁 所属 聖マリアンナ医科大学小児科

### 研究要旨 カンナビノイド製剤治験候補薬剤評価

難治性てんかん領域では、2018年6月に大麻由来医薬品であるエピディオレックスがドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群を適応症として米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug administration）の承認を受け、2020年8月には結節性硬化症に対してFDAから追加承認を得た。欧州医薬品庁(EMA: European Medicine Agency)は2019年にドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群の治療薬として承認し、2021年2月には結節性硬化症を追加承認した。十分な治験結果を得ての承認であり、わが国においても同薬剤が治験候補薬剤として適当である。

### A.研究目的

カンナビジオール（CBD）はカンナビス・サティバ（大麻草）に特異的に含有される成分であり抗てんかん作用を持つ。難治性てんかん領域では2018年6月にCBD製剤であるエピディオレックスがDravet症候群およびLennox-Gastaut症候群を適応としFDAの承認を受けた。本邦においても難治性てんかんに苦しむ患者にとっての治療選択肢の一つとしてエピディオレックスが候補薬となるかを検討する。

### B.研究方法

Dravet症候群およびLennox-Gastaut症候群を代表とする難治性てんかんに対するCBD製剤の有用性を過去の研究結果から明らかにし、わが国における最も適当と思われる治験候補薬を選択する。

### (倫理面への配慮)

該当なし

### C.研究結果

CBDとてんかんに関しては2018年8月時点までに、ケースシリーズを除き8本のヒトを対象とした学術報告が存在し、いずれも良好な結果が得られている。特にDevinskyらによる二つの第三相試験の結果は注目に値する。Dravet症候群を対象とした治験では、米国と欧州23施設から、抗てんかん薬の内服中にも関わらず月に4回以上の発作を認める2-19歳の120名が、20 mg/kgのCBDとプラセボに割付られ、14週間後の発作回数の減少率で評価された。結果、実薬群においては12.4回/月から5.9回/月へ減少し、これはプラセボ群の14.9回/月から14.1回/月と比較し有意な

値であった。実薬群の 5%では発作の完全消失を認めたのに対し、プラセボ群では 0%であった。有害事象としては傾眠、下痢、食欲低下、嘔吐などが認められ、実薬群の 8 名が離脱した。これはプラセボ群の 1 名と比較し有意であった。Lennox-Gastaut 症候群を対象とした治験では米、仏、英、西の 30 施設から、抗てんかん薬内服中かつ 2 回/週以上の転倒発作（脱力発作、強直発作、強直間代性発作）を認める 2-55 歳の 225 名が、10 mg/kg、20 mg/kg、プラセボの三群に割り当てられた。参加者の平均発作回数は 170 回/月程度であった。プライマリエンドポイントは、14 週後の発作頻度の減少率であった。結果、転倒発作は 20 mg 群で 41.9%，カンナビジオール 10 mg 群で 37.2%，プラセボ群で 17.2%減少した（20 mg 群とプラセボ群との比較で  $P=0.005$ ，10 mg 群とプラセボ群との比較で  $P=0.002$ ）。10 mg 群の 4%（3 名）、20 mg 群の 7%（5 名）、プラセボ群の 1%（1 名）で完全発作消失を認めた。実薬群で頻度が高かった有害事象は、傾眠、食欲低下、下痢であり、20 mg 群でより頻度が高かった。また実薬群の 9%に肝逸脱酵素の上昇が認められた。

#### D. 考察

日本では大麻抽出製剤は大麻取締法により使用が禁止されている。沖縄赤十字病院からの要望を受け、2019 年 3 月に国会にて CBD 製剤の治験への道筋が示された。また同年 10 月には日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本てんかん協会、ドラベ症候群患者家族会の 4 団体がエピディオレックスの早期承認の要望書を提出している。海外での承認は、十分な治験結果を得ての結果でありわが国においてもエピディオレ

ックスが治験候補薬剤として適当であると判断された。

#### E. 結論

難治性てんかん領域では、2018 年 6 月にカンナビノイド製剤としてエピディオレックスが Dravet 症候群および Lennox-Gastaut 症候群を適応とし米国食品医薬品局

(FDA) の承認を受けた。また、2019 年に EU での承認も得た。十分な治験結果を得ての承認でありわが国においても同薬剤が治験候補薬剤として適当であると結論できた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

① 正高佑志、太組一朗、山本 仁、大麻抽出製剤と抗てんかん作用. *Epilepsy* 2020;14:11-16.

② 山本 仁、カンナビジオール製剤国内治験の推進. *Clinician* 2020;67:607-614.

③ Masataka Y, Takumi I, Yamamoto H. Report of a 6 months old Asian infant with early infantile epileptic encephalopathy whose seizures were eliminated by cannabidiol. *Epilepsy and Behavior Reports* 10.1016/j.ebr.2020.100373.

##### 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