

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

カンナビノイド製剤の治験実施における要件について

研究分担者：山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

研究要旨

レノックス・ガストー症候群やドラベ症候群は、未だ有効な治療法のない難治性てんかんで、いずれも指定難病として定められている。近年、米国や欧州では大麻由来のカンナビジオール（CBD）が治療薬として使用されており、一定の効果が報告されている。我が国でも CBD の使用が希求されているが、CBD は大麻取締法により規制されており、現状では唯一、大麻研究者による医師のもとでの治験のみが認められている。しかしながら、CBD 製剤の治験を実施するためには、治験薬の管理が鍵となるため、本研究では治験実施のために必要な対策を検討し、必要となる要件を明確にすることを試みた。

その結果、治験の実施には、治験薬を紛失するリスクを回避するために、①病院での治験薬の管理、②病院で治験薬ボトルを被験者（家族）に手渡した後、帰宅するまで移動する際の管理、③被験者の自宅での治験薬の管理、④使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院まで移動する際の管理、⑤病院での使用済み治験薬ボトルの管理という 5 つの工程ごとの厳格な管理が必要であることが考えられ、それぞれに必要な対策を講じることで安全な治験の実施が可能であることが示唆された。この治験が実現することにより、CBD 製剤の我が国におけるエビデンスの蓄積につながり、難治性てんかん患者の QOL 向上に寄与することが期待される。

A. 研究目的

乳幼児期や小児期に発症する難治性てんかんであるレノックス・ガストー症候群やドラベ症候群は、未だ有効な治療法のない深刻な疾患である。近年、米国や欧州では、大麻由来の精製物質であるカンナビジオール（CBD）を含有する製剤が承認され、その使用により一定の臨床効果が得られている。我が国においてもカンナビノイド製剤への期待が大きく、2019年9月にドラベ症

候群患者家族会、日本てんかん協会、日本小児神経学会、日本てんかん学会が共同して、「カンナビジオール（CBD）医薬品承認に関する要望書」を厚生労働大臣へ提出した。

CBD は、同じ大麻由来の成分であるテトラヒドロカンナビノール（THC）とは異なり、向精神作用がなく、陶酔性、衝動性も生じないことが報告されている。しかしながら、大麻取締法では、大麻由来の CBD 医薬

品は大麻製品に相当する。2021年1月には、厚生労働省により第1回「大麻等の薬物対策のあり方検討会」が開催され、今後規制が整備されていく可能性もあるが、その場合でも相応の時間を要することが考えられる。現行の大麻取締法では、大麻由来のCBD医薬品は大麻製品に相当するため、輸入およびその使用は認められないが、大麻から製造された医薬品の国内での治験は、大麻研究者である医師のもとであれば実施可能である。そのため、CBD医薬品の治験を実施し、我が国におけるエビデンスを蓄積することが、CBD医薬品を難治性のてんかん患者に使用可能となる環境を実現することになるものと期待される。

そこで本研究では、CBD製剤の治験を実施する場合に潜むリスクを顕在化させ、それに対しどのような対策をとるべきかを検討し、治験プロトコル概要案を策定し、治験実施のための要件を示すことを目的とする。

B. 研究方法

CBD製剤の治験を実施することを想定し、実現可能性の高い治験方法を選定する。その治験方法について、それぞれの工程で発生し得るリスクを抽出し、リスクを回避するための方策を考案する。最終的にこれらを、CBD製剤の治験実施における要件としてまとめ、本研究班の提言とする。

(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CBD製剤の治験実施方法を検討する。

C. 研究結果

大麻取締法では、大麻研究者による医師

のもとであればCBD製剤の治験は実施可能であるとされている。しかしながら、治験薬そのものは、現行の大麻取締法上では規制の対象となるため、治験薬の管理が非常に重要となる。仮に治験実施中に治験薬の未回収や盗難等の事故が発生した場合、大麻研究者の刑罰を含む責任問題が発生する。そのため、より厳格な管理が可能となる入院での治験実施が理想ではあるが、入院による治験実施可能性について本研究班で議論を重ねた結果、幼児や小児の重篤な患者の長期入院は倫理的な観点から困難であるとの結論に至った。そのため以降は、通院および在宅での投薬による治験実施を念頭におき、その際に発生するリスクを抽出することとした。

通院および在宅での投薬による治験実施における管理上の最大のリスクは、治験薬の紛失である。治験薬紛失が発生する可能性のある工程を検討したところ、次の5点があげられたため、それぞれの工程についてリスクを回避するための方法について検討を行った。

- ① 病院で治験薬を管理
- ② 病院で治験薬ボトルを被験者（家族）に手渡した後、帰宅するまで
- ③ 被験者の自宅で治験薬を管理
- ④ 使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院まで
- ⑤ 病院で使用済み治験薬ボトルを管理

① 病院での治験薬管理について

治験薬は、「麻薬および向精神薬取締法」に基づく麻薬の保管方法に準じて保管・管理することが望ましいと考えられる。具体的には、薬局内の施錠設備のある専用の金庫または重量金庫に保管し、金庫の開閉を記録する。また、定期的に帳簿と在庫現品を照合し、在庫管理を行う。なお、これら

業務の実施についてマニュアルを作成して手順を一般化し、例えば薬剤師とCRA等によるダブルチェックの実施が必要である。

②病院で治験薬ボトルを被験者（家族）に手渡した後、帰宅するまでの移動についてこの間の管理を被験者（家族）のみに委ねることは責任問題の観点から難しいと考えられる。そのための対策として、被験者（家族）ではない第三者が被験者の自宅まで治験薬を届けることが考えられる。治験薬を被験者の自宅に届ける担当者を、「薬剤師あるいはCRC等」にすることで、被験者の自宅での治験薬の保管体制を確認できる、被験者の自宅での投薬方法に関する指導ができる、被験者の家族が不安な点を相談できるなどの利点がある。なお、この際に届ける治験薬は次回来院時までの必要最低限の量とすることが必須である。

③被験者の自宅での治験薬管理について

①と同様、治験薬は、「麻薬および向精神薬取締法」に基づく麻薬の保管方法に準じて保管・管理することが望ましいと考えられる。具体的には、自宅の安全な場所に施錠設備のある専用の金庫または重量金庫を設置し、その金庫のなかに治験薬を保管し、被験者の家族に金庫の開閉を記録してもらう。また、投与量の保証は治験実施上きわめて重要になるため、投薬のたびに残量を確認する必要がある。これについては、投薬前後の治験薬ボトルの写真（残薬量を目盛りなどで定量的に確認可能とするもの）を投薬の報告とともに事務局へ送付する方法などが考えられる。なお、これらの実施については、被験者家族間での手法が一致するようマニュアルを作成し、教育を

徹底することが必要である。

④使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院までの移動について

まず被験者（家族）に、治験においては、使用済みの治験薬ボトルを必ず返却する必要があることを教育する。そのうえで、理想的には②と同様、薬剤師やCRCなどの被験者（家族）ではない第三者が被験者の自宅まで使用済みの治験薬ボトルを回収しに行くことが望ましい。それが難しい場合には、来院前日に使用済みの治験薬ボトルを持参するよう電話連絡するなどの対策が考えられる。

⑤病院での使用済み治験薬ボトルの管理について

①と同様、使用済み治験薬ボトルは、「麻薬および向精神薬取締法」に基づく麻薬の保管方法に準じて保管・管理することが望ましいと考えられる。具体的には、薬局内の施錠設備のある専用の金庫または重量金庫に保管し、金庫の開閉を記録する。また、定期的に帳簿と在庫現品および返却現品を照合し、在庫管理を行う。なお、これら業務の実施についてマニュアルを作成して手順を一般化し、例えば薬剤師とCRA等によるダブルチェックの実施が必要である。

D. 考察

以上のように、通院および在宅での投薬による治験実施において、最大のリスクであると考えられる治験薬の紛失が発生し得る工程を抽出し、それぞれに対して綿密に対策を講じることが求められる。

患者家族からは、CBD 製剤の使用が強く望まれているため、一見すると非常に厳格な対応ではあるが、これらについても十分

な協力が得られるものと考えられる。本研究により検討した方法の基づき治験を実施し CBD 製剤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

CBD 製剤の治験実施のためには、治験を紛失するリスクを回避するため、

- ① 病院で治験薬を管理
 - ② 病院で治験薬ボトルを被験者(家族)に手渡した後、帰宅するまで
 - ③ 被験者の自宅で治験薬を管理
 - ④ 使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院まで
 - ⑤ 病院で使用済み治験薬ボトルを管理
- の 5 つの工程ごとの厳格な管理が必要である。そのためには、医師、患者とその家族、薬剤師、CRC との綿密な連携が必須である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

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

資料 1 治験プロトコール案概要

	治験案 1	治験案 2
候補物	カンナビジオール (エピディオレックス等)	カンナビジオール (エピディオレックス等)
用法・用量	10 mg/kg/day 20 mg/kg/day	10-25 mg/kg/day
開発相	第 3 相	第 3 相、長期試験
試験デザイン	プラセボ対照ランダム化二重盲 検比較試験	国際共同単群非盲検試験（ベー スラインとの比較）
実施国	国内治験	国内治験（国際共同）
施設数	要検討	要検討
試験期間	16 週（観察期間 4 週間、漸増期 間 2 週間、フルドーズ投薬期間 4 週間、漸減期間 2 週間、後観察期 間 4 週間）。最初の 12 週間入院。 長期試験は条件付承認後を想定。	16 週（観察期間 4 週間、漸増期 間 2 週間、フルドーズ投薬期間 4 週間、漸減期間 2 週間、後観察期 間 4 週間） に加えて、 52 週以上（長期試験）
試験実施場所	入院	通院および在宅
予定症例数	要検討	要検討
主な選択基準	(1) レノックス・ガストー症候群 と診断されている患者 (2) ドラベ症候群と診断されて いる患者 (3) 本試験への参加について、本 人または代諾者から自由意思に よる文書同意が得られている患 者 (4) ベースライン観察期間にあ る一定頻度のでんかん発作を認 める。	(1) レノックス・ガストー症候群 と診断されている患者 (2) ドラベ症候群と診断されて いる患者 (3) 本試験への参加について、本 人または代諾者から自由意思に よる文書同意が得られている患 者 (4) ベースライン観察期間にあ る一定頻度のでんかん発作を認 める。
主な除外基準	過去の試験に準ずる	過去の試験に準ずる
主要評価項目	4 週間の痙攣頻度	4 週間の痙攣頻度
副次評価項目	痙攣頻度の 50%以上改善の割合 QOL など	痙攣頻度の 50%以上改善の割合 QOL など