

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

難治性てんかんにおけるカンナビノイド由来医薬品に関する小児神経・てんかん専門施設へのアンケート調査

研究分担者：浜野 晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）

研究要旨

小児神経・てんかん専門施設に対し、難治性てんかんにおけるカンナビノイド由来医薬品に関するアンケート調査を行った。全国の小児病院等の小児科専門診療施設の神経(内)科の診療科長、ならびにてんかんセンター標榜施設・大学等の小児科担当部門の小児神経指導責任医宛てに 40 通送付し、28 通(70%)の回答が得られた。

各施設において加療中の症例数は Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群、それぞれ中央値（範囲）は 4 例（0～17 例）、5 例（0～100 例）だった。治験実施で意義が大きい特に症例数の多い施設は、Dravet 症候群で 1 施設あたり 10 例以上の施設は 4 施設、Lennox-Gastaut 症候群は 11 施設だった。治験参加の見込み症例数の中央値（範囲）は Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群それぞれは 1 例（0～10 例）、2 例（0～30 例）で、症例数が多い施設は、多数例の治験参加を見込んでいた。また、カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制、国内の保管体制、患者への供給・調剤体制に関する不安が強いことが解った。

A. 研究目的

海外でカンナビノイド由来製剤の適応となっている難治てんかんのうち、小児領域における国内患者実態を調査し、カンナビノイド由来製剤の治験対象となり得る患者の受診状況を知る。

B. 研究方法

全国の小児病院等の小児科専門診療施設の神経(内)科の診療科長、ならびにてんかんセンター標榜施設・大学等の小児科担当部門の小児神経指導責任医にアンケート調査を郵送で行い、FAX、もしくは郵送で回答を得た。アンケート調査内容は、a. 当該施設で現在加療中の Dravet 症候群の症

例数、b. そのうちカンナビノイド由来製剤の治験が行われた際に参加する可能性が高い症例数、c. 当該施設で現在加療中の Lennox-Gastaut 症候群の症例数、d. そのうちカンナビノイド由来製剤の治験が行われた際に参加する可能性が高い症例数、e. Dravet 症候群、Lennox-Gastaut 症候群以外でカンナビノイド由来製剤の治験に参加する可能性が高い症例数、f. 多肢選択形式で本邦の臨床におけるカンナビノイド由来製剤使用における障壁、の 6 項目とした。

（倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言、臨床研究、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、個人情報に関して十分な配慮を行う。さらに、

本アンケート調査に関して、埼玉県立小児医療センター倫理委員会の承認を得た(管理番号 2020-04-004)

C.研究結果

全国の小児病院等の小児科専門診療施設の神経(内)科の診療科長，ならびにてんかんセンター標榜施設・大学等の小児科担当部門の小児神経指導責任医宛てに 40 通送付し，28 通(70%)の回答が得られた。

a. 現在加療中の Dravet 症候群の症例数は中央値 4 例(0～17 例)で，このうち b. カンナビノイド由来製剤の治験が行われた際に参加する可能性が高い症例数は中央値 1 例(0～10 例)だった.c. 現在加療中の Lennox-Gastaut 症候群の症例数は中央値 5 例(0～100 例)と Dravet 症候群に比べ施設間の差が顕著であった. このうち d. カンナビノイド由来製剤の治験が行われた際に参加する可能性が高い症例数は中央値 2 例(0～30 例)で，中央値は Dravet 症候群と大きな差はなかった. e. Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群以外でカンナビノイド由来製剤の治験に参加する可能性が高い症例数に関しては中央値 6 例(1～100 例)だった。

本邦においてカンナビノイド由来製剤が難治てんかんの適応症で承認された場合，実際の使用において障壁になると想定されるものを問う質問では，①医師のカンナビノイド由来製剤に対する抵抗感，不安が 5 票，②患児・保護者のカンナビノイド由来製剤に対する抵抗感，不安が 10 票，③薬剤の転売などの違法な流通ルート，薬物乱用・依存の可能性が 13 票，④カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，患者への供給・調剤体制が 19 票と，④が最多であった. その他，自由記載のコメントとしては，『薬剤の転売などの違法な流通ルート，薬物乱用・依存の可能性を回避するために予想さ

れる(規制の)煩雑さ』、『VGB,ADHD の薬剤のように規制が厳しいと使いにくい』，

『VGB のような規制があると処方しにくくなります』等の規制に関するコメント，

『ECG，心エコーなどの検査があればその時の鎮静が負担，等検査時鎮静が大変』という否定的なコメントの他に，『医師，患者の抵抗感，不安感とは反対に切望が多いと思う』，『CDKL5 患者家族会でも話題となっており大きな期待が寄せられている』，『是非前向きに進めていきましょう』等の声もあった.

また，『実臨床での効果判定』が肝心とするコメントとともに，『承認されない場合の違法な輸入，悪質な利用も懸念している』の意見も重要と思われた。

『ECG，心エコーなどの検査があればその時の鎮静が負担，等検査時鎮静が大変』という否定的なコメントの他に，『医師，患者の抵抗感，不安感とは反対に切望が多いと思う』，『CDKL5 患者家族会でも話題となっており大きな期待が寄せられている』，『是非前向きに進めていきましょう』等の声もあった.

また，『実臨床での効果判定』が肝心とするコメントとともに，『承認されない場合の違法な輸入，悪質な利用も懸念している』の意見も重要と思われた。

『ECG，心エコーなどの検査があればその時の鎮静が負担，等検査時鎮静が大変』という否定的なコメントの他に，『医師，患者の抵抗感，不安感とは反対に切望が多いと思う』，『CDKL5 患者家族会でも話題となっており大きな期待が寄せられている』，『是非前向きに進めていきましょう』等の声もあった.

また，『実臨床での効果判定』が肝心とするコメントとともに，『承認されない場合の違法な輸入，悪質な利用も懸念している』の意見も重要と思われた。

D.考察

各施設における症例数は Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群それぞれ中央値(範囲)は 4 例(0～17 例)，5 例(0～100 例)と近似していた. しかし Lennox-Gastaut 症候群は診ているが，Dravet 症候群は 0 例，逆に Dravet 症候群は診ているが，Lennox-Gastaut 症候群は 0 例という施設もあった.

治験をする上で意義が大きい症例数の多い施設は，Dravet 症候群で 1 施設あたりの 10 例以上の報告は 4 施設，Lennox-Gastaut 症候群は 11 施設だった. 治験参加の見込み症例数の中央値(範囲)は Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群それぞれは 1 例(0～10 例)，2 例(0～30 例)で，症例数が多い施設は，多数例の治験参加を見込んでいた.

以上から，全国の数施設の選択により，カンナビノイド由来製剤の治験における症例参加は見込めるのではないかと思われた.

本邦においてカンナビノイド由来製剤の実際の使用において障壁になると想定されるものを問う質問では，④カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，

以上から，全国の数施設の選択により，カンナビノイド由来製剤の治験における症例参加は見込めるのではないかと思われた.

本邦においてカンナビノイド由来製剤の実際の使用において障壁になると想定されるものを問う質問では，④カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，

以上から，全国の数施設の選択により，カンナビノイド由来製剤の治験における症例参加は見込めるのではないかと思われた.

本邦においてカンナビノイド由来製剤の実際の使用において障壁になると想定されるものを問う質問では，④カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，

以上から，全国の数施設の選択により，カンナビノイド由来製剤の治験における症例参加は見込めるのではないかと思われた.

本邦においてカンナビノイド由来製剤の実際の使用において障壁になると想定されるものを問う質問では，④カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，

以上から，全国の数施設の選択により，カンナビノイド由来製剤の治験における症例参加は見込めるのではないかと思われた.

本邦においてカンナビノイド由来製剤の実際の使用において障壁になると想定されるものを問う質問では，④カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，

患者への供給・調剤体制が、アンケート回答の67%、19票と最多であった。カンナビノイド由来製剤であることから当然のことかもしれない。そのため、個別のコメントでも、供給に関する規制の厳しさを懸念する声が目立ち、小児神経科医として抗てんかん薬のビガバトリン、注意欠如多動症の薬剤のように規制が厳しいと使いにくいとの訴えもあった。しかしながら、医師、患者の抵抗感、不安感とは反対に切望が多いとする回答や、CDKL5 患者家族会でも話題となっており大きな期待が寄せられていることなどからも、カンナビノイド由来製剤の治験を前向きに進めていくことの必要性が強く感じられた。

E. 結論

小児領域における国内患者実態を調査し、カンナビノイド由来製剤の治験対象となり得る患者の受診状況を調査したところ、一部の施設では治験に対応できる治験候補症例が確認できた。また、カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制、国内の保管体制、患者への供給・調剤体制に関する不安が強いことが解った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsuura R, Hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2020; 42:264-269

2) Matsuura R, Hamano S,

Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K: Zonisamide therapy for patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia, *Pediatr Neurol* 2020;111:23-6

3) Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R. High-power, frontal-dominant ripples in absence status epilepticus during childhood. *Clinical Neurophysiology* 2020;131:1204-1209

4) Ikemoto S, Hamano S, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H. A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay. *Brain Dev* 2020; 42: 603-6

5) 浜野晋一郎：点頭てんかんの治療 up to date. *小児内科* 2020;52:396-399

6) 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月：小児てんかん診療の均質化と成人期移行を見据えた対応, *埼玉小児医療センター医学誌* 2020;35:3-8

7) 菊池健二郎：けいれん重積状態 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. *小児診療ガイドラインのダイジェスト解説 & プロGRESS*, *小児科*. 2020;61:532-539

8) 菊池健二郎、浜野晋一郎、成田有里：小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査, *小児科臨床*. 2020;73:183-188

9) 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹、野々山葉月、代田惇朗、平田佑子、小一原玲子：小児けいれん重積治療ガイドライン発刊後の治療薬選択の現状と改訂の要望, *日児誌*. 2020;124:1490-1498

10) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎,

小一原玲子, 平田佑子, 代田惇朗, 野々山葉月, 小川潔: 小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題, 埼玉県医学会雑誌 2020;55:311-315

11) 平田佑子, 浜野晋一郎, 池本智, 菊池健二郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 野々山葉月: 焦点性発作と epileptic spasms が併存する小児てんかん患者における vigabatrin の有効性, てんかん研究. 2020 ; 38 : 139-46

12) 池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香. 当センターにおける點頭てんかんに対するピガバトリン治療成績-ACTH 療法との比較-, てんかん研究 2020 ; 38 : 3-11

2.学会発表

1) Kikuchi K, Hamano S, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichira R, Tani M, Niitsu T, Ueta I : Choice and efficacy of intravenous antiepileptic drugs for status epilepticus in Dravet syndrome, The 21th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. Okayama. 2020.6.19

2) 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹:小児てんかん重積状態治療に関するアンケート調査, 第 63 回日本小児神経学会. 東京. 2020.8.18

3) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki Nonoyama, Jun Kubota, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi: Efficacy and safety of zonisamide therapy in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. 第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

4) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki Nonoyama,

Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Yamaguchi, Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi: Serum biomarkers for neurological prognosis in pediatric patients with autoimmune encephalitis.第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

5) 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎: 焦点発作を有する Epileptic spasms における ACTH 療法と Vigabatrin の有効性, 第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

6) 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎:小児てんかん患者におけるラコサミドの有効性と酵素誘導薬併用の関係, 第 123 回日本小児科学会学術集会. 神戸. 2020.8.23

7) 野々山葉月, 菊池健二郎, 竹田里可子, 堀口明由美, 代田惇朗, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 浜野晋一郎: 片側けいれん-片麻痺-てんかん症候群の発症予測因子についての検討. 第 62 回日本小児神経学会. 東京(web). 2020.8.18

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし