厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究年度終了報告書

カンナビノイド医薬品とカンナビノイド製品の薬事監視 24CA2012

脳腫瘍に関する医療用カンナビノイドの文献調査

研究分担者：太組 一朗　聖マリアンナ医科大学　脳神経科学　教授
研究分担者：正高　佑志　一般社団法人　GREEN ZONE JAPAN　代表理事
研究協力者：岡 千紘　横浜市立大学大学院医学研究科　脳神経外科学

研究要旨
脳腫瘍は WHO grade 1 から 4 まで異なる悪性度の多くのサブタイプを含む。治療法の開発により脳腫瘍患者の生存期間は改善しつつあるが、悪性脳腫瘍の転帰は不良であり、小児固形腫瘍では死因の第 1 位である。成人・小児共に悪性脳腫瘍として最も多くを占める悪性神経膠腫は標準治療が限られており、多くの研究者により治療法の開発が進められているにも関わらず、著明な転帰改善は得られていない。カンナビノイドはがん患者の QOL(Quality of Life)を改善するための補助療法としても効果が期待されるが、神経膠腫の増殖を抑制するとの研究結果も in vitro、in vivo で得られており、抗腫瘍効果を期待して臨床試験も実施されている。しかしながら、本邦に限らず、カンナビノイドに関しては法規制により文献報告や臨床経験は限られている。神経膠腫に対するカンナビノイドの臨床応用の可能性と今後の課題を検討すべく、基礎研究、臨床試験を含む文献調査を行った。

A. 研究目的

カンナビノイドは、がん領域において、不安軽減や疼痛緩和などの補助療法としての効果が期待されていたが、抗腫瘍効果に関しても報告がなされている。

悪性脳腫瘍の中でも、特に悪性神経膠腫は病態解明や治療開発に際し、多くの研究がなされているものの、大きな予後改善は得られていない。しかしながら、悪性神経膠腫で最も悪性度が高く頻度も多い膠芽腫を中心に、抗腫瘍効果を示すことが示唆されており、臨床研究も進められている。そこで、脳腫瘍診療におけるカンナビノイドの臨床応用の可能性を探るべく、現在示されている点を明らかにするとともに、今後さらに追求すべき点を明らかとすることを目的とし、文献調査を行った。

B. 研究方法

本研究では、カンナビノイドが脳腫瘍において抗腫瘍効果を示す機序、基礎研究から臨床応用への応用可能性を探るべく、作用機序および抗腫瘍効果を示す基礎研究、第 1 相および第 2 相臨床試験、現在実施されている第 2 相 Study Protocol を含む計 9 本の文献を検討した。

検索方法としては、学術データベース PubMed を用い、“Cannabinoid”, “Glioma or Glioblastoma “を検索単語の中心とした。

本研究は、システマティックレビューの手法には準拠していないが、基礎研究および第 1 相試験に関する文献は被引用数 100 以上の文献を採用している。文献が限られる第 2 相試験およびシステマティックレビューに関しては被引用数 5 以上の文献を含んでいる。

（倫理面への配慮）

出版された文献の検索のため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

今回､9本の文献レビューを行い､基礎研究3編、第 1 相試験 2 編、第 2 相試験 2 編、システマティックレビューおよびメタアナリシス 2 編が含まれた。

以下に各文献の概要を示す。

【基礎研究】

文献 1. 脳腫瘍におけるカンナビノイド受容体の発現 [1)]

成人および小児の原発性脳腫瘍のパラフィン包埋切片を用い、CB２受容体発現を調査した文献である。成人(＞18 歳)：n=20、小児(≦18 歳)：n=25 の様々な脳腫瘍検体が用いられ、免疫組織学的染色により判定された。CB2 検出の特異性は、高い免疫反応性が報告されているヒト扁桃腺切片で確認されている。腫瘍の Grading は WHO 分類(Kleihues and Cavenee, 2000.)に基づいている(WHO Grade は

IからⅣの4段階、Ⅳになる程悪性度が高い)。CB2 Immunoreactivity score(CB2 score)はNegative, Low, Moderate, Highの4段階で評価されている。特筆すべき結果を以下に3点挙げる。
結果1:成人では高悪性度腫瘍でよりCB2の発現度が高い(WHO GradeⅢの66.7%、Grade Ⅳでは90%がCB2 score ModerateもしくはHigh)。
結果2:小児では低悪性度腫瘍でも中等度から高レベルのCB2発現がみられる(WHO Grade Ⅰの80%がModerateもしくはHigh、WHO Grade 2の100%がModerate)。尚、高悪性度腫瘍でもCB2は高発現である(WHO GradeⅢ, Ⅳの100%がCB2 score ModerateもしくはHigh)。
結果3:同一患者検体でも低分化細胞でCB2の発現が多い(成人の退形成性星細胞腫検体において、低分化細胞の領域においてCB2発現が多くみられた)。
本研究では、CB2受容体は高悪性度腫瘍(WHO gradeⅢまたはⅣ)で多く発現するが、小児においては低悪性度腫瘍(WHO grade Ⅰ またはⅡ)でも高いレベルの CB2 受容体発現がみられることが示されている。

<u>文献2. ヒト神経膠腫細胞株を用いた標準治療(テモゾロミド)とカンナビノイド併用による抗腫瘍効果の検討[2)]</u>
ヒト神経膠腫細胞株を用い、神経膠腫の標準治療として用いられるテモゾロミド(TMZ)とカンナビノイド(THC:Δ9-テトラヒドロカンナビノールおよびCBD:カンナビジオール)の相乗的抗腫瘍効果の検討を行ったin vivoの研究である。THCと他のカンナビノイド受容体作動薬による抗腫瘍効果が、腫瘍細胞においてオートファジーを介したアポトーシスの刺激によることに着目して行われ、これまでにin vitroでしか解析がなされていなかったTHCとCBDの併用投与に関して、ヌードマウスへの腫瘍異種移植を行い、薬剤を皮下注射で投与することにより抗腫瘍効果を検討している。
本研究では、以下の結果が主に示されている。
結果1:THCは、用量依存的に神経膠腫細胞の生存率を低下させ、THCとTMZを併用すると単剤に比して腫瘍増殖抑制効果を示す(THC単剤およびTMZ単剤では用量依存的に腫瘍活性が抑制され、THC単独:THC 15mg/kg、TMZ単独:5 mg/kgでは腫瘍体積は増加したが、THCとTMZ併用:THC 15 mg/kg+TMZ 5 mg/kgでは腫瘍体積の増加は認めなかった)。
結果2:THCとＴＭＺの併用投与が、オートファジーを介してアポトーシスを促進する(オートファジーが誘導される際に示されるLC3の免疫染色パターンと、アポトーシスを定義するTUNEL:terminal deoxunucleotidyI transferase-mediated dUTP nick end labelingにより評価を行い、THCのみがオートファジーを促進し、亜最大量のTHCとTMZを共に投与するとオートファジーとアポトーシスが強く促進された)。
結果3:THCとCBDの併用療法が膠芽腫の細胞増殖を強く抑制する(CBD 7.5mg/kg+THC 7.5mg/kgはTHC 15mg/kgと同等の腫瘍増殖抑制効果を示した)。
結果4:CBDとTHCは異なる細胞内メカニズムにより神経膠腫細胞の細胞死を促進する(オートファジーを薬理学的もしくは遺伝学的に阻害すると、THCによる腫瘍細胞死を阻害したが、CBDによる腫瘍細胞死は阻害されなかった、加えて、抗酸化物質:N-アセチルシステインとα-トコフェロールのインキュベーションはCBDによる腫瘍細胞死を阻害したが、THCによる腫瘍細胞死は阻害されなかった)。
本研究から、標準治療に用いられるTMZとCBDおよびTHCの併用療法は神経膠腫細胞に対して強い抗腫瘍効果を示すことが示唆された。

<u>文献3.膠芽腫細胞におけるCBDによるΔ9-THCの抗腫瘍効果への影響とそのメカニズムの検討[3)]</u>
3種のヒト膠芽腫細胞株を用い、THCによる膠芽腫細胞の増殖と生存を阻害する作用がCBDにより調整されるかを検討した研究である。
以下の結果が示されている。
結果1:Δ9-THCおよびCBDは膠芽腫細胞株の増殖を抑制し、CBDでより強い細胞増殖抑制効果を示す(Δ9-THCとCBDのいずれかを複数の濃度で3日間細胞処理した結果、いずれの薬剤においても細胞増殖が阻害され、IC50:half maximal Inhibitory Concentrationで比較するとCBDの方がより低いIC50値を示した)。
結果2:膠芽腫細胞に対しCBDはΔ9-THCの細胞増殖阻害効果を強化する(IC50値から算出したIC20またはIC80値を用いて細胞をCBD単剤、Δ9-THC単剤、CBDとΔ9-THC併用として処理した結果、細胞株2種で腫瘍細胞増殖が抑制され、CBDとΔ9-THCの併用により相加的以上の効果を示した)。しかし浸潤性に対してはCBDの併用によりΔ9-THCの作用は増強されないことも示されている(再校正基底膜を介した遊走と浸潤を阻害する化合物の活性の評価により検討された)。
結果3:Δ9-THCおよびCBDの併用処理は、細胞増殖およびアポトーシスの制御に重要なERK:細胞外シグナル調節キナーゼの調節を引き起こす(膠芽腫細胞株に対し、Δ9-THCおよびCBDの併用処理を行ったところ、pERK:リン酸化細胞外シグナル調節キナーゼのダウンレギュレーションをもたらしたが、ERKの総量、p38 MAPK:p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼおよびJNK:c-Jun-N-末端キナーゼの活性に変化は来さなかった)。
結果4:Δ9-THCおよびCBDの併用は、細胞周期の阻害を来しアポトーシスを誘導する(Δ9-THCおよびCBDの併用により、G0-G1期の細胞集団の増加およびとG2-M期の細胞増加とＳ期の細胞現象をもた

らし、これは ERK 活性の低下による成長停止とアポトーシスの誘導から導かれる予測と一致する)。
結果 5：Δ9-THC および CBD の併用投与により誘導されるアポトーシスは、CB2 受容体の活性化と活性酸素の産生による（細胞を CB1 拮抗薬 SR141716A（SR1)、CB2 拮抗薬 SR144528（SR2)、または TCP：抗酸化剤α-トコフェロールの存在下で処理したところ、Δ9-THC および CBD 併用下および THC 単剤の場合には TCP によりアポトーシスが完全に阻害され、SR2 により部分的に阻害されたが、CBD 単剤の場合には TCP によりアポトーシスが阻害されたが、SR2 では阻害作用が見られなかった。
本研究からは、CBD が Δ9-THC の膠芽腫細胞増殖の阻害効果を増強することおよび併用効果が CB2 受容体活性化による可能性が示唆されている。

【第 1 相臨床試験】

文献 4. 膠芽腫に対するナビキシモル(カンナビノイド経口粘膜スプレー)の大量投与テモゾロミドとの併用療法における安全性と有効性の評価[4)]

18 歳以上かつ KPS(Karnofsky Performance Stats)60 以上の膠芽腫初回再発患者に対する、大量投与 TMZ(DIT)とナビキシモルの併用療法の安全性と有効性を評価するため、ナビキシモル＋DIT とプラセボ＋DIT の第 1 相試験である(プラセボ：4-amino-5-imidazole-carboxamide; AICA)。非盲検試験の Part1 と無作為化二重盲検プラセボ対象試験(1:1 割り付け)の Part２から成る試験である。主要評価項目は治療に伴う有害事象(TEAE)であり、副次評価項目として 6 か月 PFS(Progression free survival)、1 年 OS(Overall survival)、TMZ の薬物動態に対するナビキシモルの影響が評価された。Part1 では n=6、Part2 ではナビキシモル群が n=12、プラセボ群が n=9 であった。
Part1：ナビキシモルは平均 6 噴霧/日（範囲：3.3～12 噴霧/日）を服用、平均曝露期間は 16 週間(中央値 15.1 週間、範囲：3.9-31 週間）であった。
Part2：ナビキシモルは、平均 7.5 噴霧/日（範囲：2.0～12 噴霧/日）を服用、平均曝露期間は 24.9 週間（中央値 22.1 週、範囲：7.1-50.9 週）であった。プラセボは、平均 10 噴霧/日（範囲：7.0～12 噴霧/日）を投与、平均曝露期間は 23.6 週間（中央値 19.1 週間、範囲：1.9～51.3 週間）であった。
＜結果（主要評価項目）：TEAE＞
主な TEAE は両群共に嘔吐、めまい、疲労、吐き気および頭痛であり、臨床的に重要な検査結果としては、白血球数の低下、肝酵素の上昇が認められた。TEAE として報告された臨床検査値の異常は、患者の基礎疾患および TMZ 治療と一致しており予期せぬ所見は指摘されていない。身体診察、心電図、バイタルサインに予期せぬ所見はなく、過去に実施されたナビキシモルを用いた試験の結果と比して、新たな安全性に関する懸念は指摘されなかった。
パート 1：死亡例なし、TEAE による投与中止は 3 例(50.0%)、病勢進行による中止は 3 例（50.0%）であった。最大重症度は CTCAE グレード 2 であり、疲労、めまい、頭痛、嘔吐および吐き気が最も頻繁に観察された。重篤な有害事象としては、1 名に新生物進行、他の 1 名に頭蓋内出血（グレード 1）と焦点発作（グレード 1）が認められた。
パート 2：腫瘍増悪による死亡例はプラセボ群で 2 例(22.2%)、nabiximols 群では 0 例(0%)であった。治療中止に至った TEAE の発生率は両群で同程度（各群 2 例[ナビキシモル群 16.7%、プラセボ群 22.2%])。各群 1 例で病勢進行による中止があった。残りの 2 名における中止の原因は、プラセボ群では注意障害、嘔吐、運動失調、尿失禁、ナビキシモル群では尿路感染症であった。TEAE の発現率は両群で同程度であり、嘔吐、めまい、吐き気および疲労が最も高頻度であった。重篤な TEAE はナビキシモル群でより多く、尿路感染症、下気道感染と貧血、カンピロバクター胃腸炎と無力症、糞石であった。プラセボ群では 2 例に重篤な TEAE が発生し、新生物の進行と肺塞栓であった。
＜結果（副次評価項目）：有効性の検討＞
■6 ヵ月時点での無増悪生生存
Part1：1 例(16.7%)※病勢進行 4 例(66.7%)、病状不明 1 例（16.7%）
Part2：ナビキシモル群 4 例（33.3%）※病勢進行 7 例（58.3%)、病状不明 1 例（8.3%）
プラセボ群 3 例（33.3%）※病勢進行 5 例（55.6%)、病状不明 1 例（11.1%）
■１年生存
Part1： 3 例（50.0%）
Part2：ナビキシモル群 10 例（83.3%）
プラセボ群 4 例（44.4%）
※統計学的検出力はないが統計学的有意性あり（p= 0.042、log-rank 検定)。
■2 年生存率の事後解析(Part1, Part2)
ナビキシモル治療群：50%、全生存期間中央値 21.8 ヶ月(95%信頼区間 10.0)
プラセボ群：22%、全生存期間中央値 12.1 ヶ月(95%信頼区間 1.18)
※名目上の p=0.134, log-rank 検定
※全生存期間中央値の 95%信頼区間はイベント数不足のため計算不可
■生存期間（EORTC 予後計算を用いた予測値との比較）
Par2：ナビキシモル群 10 例(83.3%)が予測値より全生存期間が長かった。
プラセボ群 3 例(33.3%)が予測値より全生存期間が長かった
＜結果（副次評価項目）：薬物動態＞
Part1、Part2 共に、TMZ または AICA の曝露量に影響はなかった。
＜総括＞

本文献では、ナビキシモルスプレーは本研究の膠芽腫患者集団では、新たな安全性に関する懸念は認められず、ナビキシモルによる TMZ の薬物動態への影響も指摘されなかった。一方、ナビキシモル群とプラセボ群の生存期間の差異については慎重に解釈すべきであり、ランダム化比較試験の調査が必要であると結論づけられている。

文献 5. 再発多型性膠芽腫患者における THC の頭蓋内投与の安全性の評価 [5)]

再発性多型性膠芽腫患者において THC を頭蓋内に投与したパイロット第 I 相試験である。主要評価項目は頭蓋内 THC 投与の安全性評価であるが、カンナビノイドの抗腫瘍効果を評価する初の臨床試験と位置付けられ、生存期間等も評価された。THC は再発腫瘍に対する摘出術の際に摘出腔留置されたカテーテルから、結合した鎖骨下の皮下リザーバーを経由し投与された。THC は患者毎に精神作用の副作用発現も考慮し用量漸増レジメンが適応された。患者は 9 名が登録され、腫瘍再発は平均(初回手術から再発手術まで 42 週間)より後に認められていた。

＜主要評価項目：治療の安全性＞

患者 1 で多幸感、患者 8 で一過性の過食症、低体温、多幸症が出現するも、他の症例に有意な精神作用は認めず、身体的、神経学的、生化学的、血液学的パラメータにも THC による有意な変化は指摘されなかった。全ての症例で、開頭術後に典型的な脳浮腫を呈し、副腎皮質ステロイドが投与された（ステロイドの必要量には THC の明らかな影響は指摘されなかった)。

＜抗腫瘍効果：腫瘍進行と生存＞

外科手術から腫瘍再発までの中央値は 24 週間(95%信頼区間：15-33 週)であり、約 1 年の生存を認めた 2 例と、予想される生存期間に対して THC の反応が得られなかったと考えられた 1 例が代表例として提示された。

奏功例 1（症例 3)：THC 6 サイクル, Total dose 3.29mg

初回手術から 2 回目の手術までの期間 9 週間、2 回目手術から死亡までの期間 53 週間

奏功例 2（症例 8)：THC 1 サイクル, Total dose 1.60mg

初回手術から 2 回目の手術までの期間 24 週間、2 回目手術から死亡までの期間 49 週間

不応例 1（症例 5)：THC 2 サイクル, Total dose 1.13mg

初回手術から 2 回目の手術までの期間 28 週間、2 回目手術から死亡までの期間 17 週間

＜腫瘍細胞に対する THC の作用機序＞

・カンナビノイド受容体の発現

ウエスタンブロットと免疫染色で評価されたカンナビノイド受容体(CB1, CB2)の発現は、症例毎に異なったが、生存期間と受容体の発現に相関は指摘されなかった。2 名(症例 1、症例 2)で THC 投与後の CB1, CB2 の発現が調べられ、CB1 受容体のわずかな減少が認められた（CB2 受容体の発現は変化なし)。このことから、THC が CB1 に有意に結合しているもしくは長期の占有による脱感作に対する感受性が高いことを反映している可能性が考察されている。

・腫瘍増殖抑制に対するカンナビノイド受容体の機能性

膠芽腫の生検検体から単離された腫瘍細胞に対し、THC による生存細胞数の減少が観察され、CB1 拮抗薬 SR141716 と CB2 拮抗薬 SR144528 がカンナビノイドの作用を阻害した。THC の成長阻害作用は、Hoechst 33258 および TUNEL 染色により部分的にはアポトーシスに起因することが示唆され、THC 投与後は Ki67 陽性細胞が減少した(p=0.01)。脈管形成を評価する CD31 も減少したが統計学的有意差は認めなかった(p=0.36)。

＜総括＞

これらの結果から、カンナビノイドの投与は安全であり、明らかな精神作用は認めないこと、THC がカンナビノイド受容体を発現している脳腫瘍の成長を促進せず患者の生存率の低下させないことが結論づけられた。

【第 2 相臨床試験】

文献 6. 2 種類の異なる比率の経口医療用大麻オイルの忍容性試験 [6)]

再発性 or 手術不能性の悪性度が高い神経膠腫（GBM または星細胞腫 AA3r）と診断された 18 歳以上の患者を対象とした、単一施設第Ⅱ相二重盲検ランダム化比較試験（intention-to-treat）である。主要評価項目は副作用と Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain（FACT-Br）による 12 週間の QoL 評価、副次的評価項目は 12 週間にわたる治療関連の毒性、血液の安全性マーカー、用量反応、腫瘍の成長結果と設定された。THC：CBD は ①1:1（THC 4.6mg/ml:CBD 4.8mg/ml） ②4:1（THC 15mg/ml: CBD 3.8mg/ml） の 2 種類の比率が用いられ、いずれも 0.20ml（1 回の投与量は最大 5ml）から開始から開始し、耐容量まで漸増された。投与方法は夜間就寝前の単回、経口投与であった。

選抜された 921 名の患者のうち、642 名が除外され（多くは脳転移またはその他の脳腫瘍）最終的に 88 名の参加者が登録された。少なくとも 4 週間の介入を完了したのは 83 名(THC:CBD＝1:1 は n=41、THC：CBD＝4:1 は n=42）であった。患者特性を以下に示す(表 1)。

表1：患者特性(参考文献6本文より報告者作成)

	THC:CBD＝1:1	THC:CBD＝4:1
n	41	42
Male	43.9%	57.1%
Female	56.1%	42.9%
Caucasian	90.2%	95.2%
Age	52.1(SD：12.7)	54.4(SD：12.6)
＋Temozolomide	17(41.5%)	13(31%)
＋Lomustine & Bevacizumab	0 (0%)	4(9.5%)
＋Bevacizumab	0(0%)	2(4.8%)
＋Dexamethasone	14(34%)	14(33.3%)
手術なし	6(14.6%)	6(14.2%)
手術1回	22(53.6%)	20(47.6%)
手術2回以上	12(29.3%)	16(38.1%)

＜主要評価項目：忍容性＞
2 種の比率はいずれも良好な忍容性を示した。副作用のため投与量を減量したのは 3 名（3.4%）で、夜間の震えや幻覚を呈したが、以下の減量で解消した。

① 1:1－3.8ml（THC 17.5mg:CBD 18.2mg）→3ml（THC 13.8mg:CBD 14.4mg）
② 1:1―2.1ml（THC 9.7mg:CBD 10mg）→1.5ml（THC 6.9mg:CBD 7.2mg）
③ 4:1―2.6ml（THC 39mg:CBD 9.9mg）→1.5ml（THC 22.5mg:CBD5.7mg）→0.5ml（THC 7.5mg:CBD 1.9mg）

許容された平均投与量は、1:1 で 2.25ml（THC 10.35mg:CBD 10.8mg）／日、4:1 では 1.8ml（THC 27mg:CBD 6.8mg）／日であった。各時点において血液サンプルが採取され、カンナビノイド、カンナビノイド代謝物、内因性カンナビノイドの分析が行われ、コンプライアンスの確保と汚染の評価を可能とした。
投与量と MRI 所見から得られた治療効果の比較結果を表 2 に示す。

表2： 12週間の疾患転帰に対するグループおよび用量反応
(参考文献6本文より報告者作成)

		THC:CBD＝1:1	THC:CBD＝4:1
Stable disease	Number(%)	18(29%)	13(21%)
	THC (mg±SD)	12.4±3.9	28.7±9.7
	CBD(mg±SD)	12.9±4.1	7.9±2.3
Reduction in Disease	Number(%)	4(6.4%)	4(6.4%)
	THC (mg±SD)	13.9±5.5	22.2±10.3
	CBD(mg±SD)	9.8±5.9	8.5±2.8
Progressive disease	Number(%)	9(14.5%)	14(22.5)
	THC (mg±SD)	17±10.7	27.5±13.2
	CBD(mg±SD)	13±3.7	6.9±3.3

＜主要評価項目：FACT-Br におけるベースラインから 12 週目までのグループ間の差異＞
ペア t 検定の結果、身体的（p=0.025）、機能的（p=0.014）の両領域において、1:1 の比率の方が 4:1 の比率よりも統計学的に有意に良好な結果が得られた。睡眠（p=0.009）は両グループで改善を得た。縦断モデルである一般化推定方程式（GEE）を用いて各時点における全患者を評価したところ、身体的健康状態（p=0.045）と睡眠（p=0.012）の両方に統計的に有意な改善が見られた。
＜副次的評価項目：抗腫瘍効果＞
MRI の結果を比較することで疾患の状態を評価した。RANO 基準に従いベースラインと 12 週目に MRI を撮影した被験者（n=53）の結果が分析された。結果、11%が疾患の減少、34%が疾患の安定、16%が T2 flair および軽度の造影増強、10%が疾患の進行であった。カイ二乗検定ではグループ間に統計的な有意差は認めなかった。
＜総括＞
これらの結果から、THC を含有する医療用大麻を 1 日 1 回投与することは安全(重篤な副作用なく良好な耐容性) であり、睡眠および機能的健康状態、QoL に対する満足感を有意に改善し、比率は THC:CBD=1:1 の比率が望ましいと結論付けられた。

文献 7. ナビキシモルの再発性膠芽腫患者における予備的な有効性の評価(Study Protocol)[7)]

2024 年に BMC Cancer に掲載された、再発性膠芽腫に対するナビキシモル（クラス B 管理薬：スケジュール 2 ）の予備的な有効性評価を目的とした第 2 相試験の Study Protocol である(ARISTOCRAT 試験)。再発 MGMT メチル化膠芽腫患者を対象とし、標準治療のテモゾロミド(TMZ)にカンナビノイド(ナビキシモル)を追加することで、疾患の転帰が改善するか評価することを目的とした多施設二重盲検プラセボ対象無作為化試験である。潜在的な有効性に関する予備データが少ないこと、第 3 相試験開始前に安全性、コンプライアンス、被験者募集の達成可能性の観点から実現可能性を評価する必要があり、第 2 相試験が選択されている。初回治療終了後 3 か月以上経過してから再発した症例を、介入群（TMZ＋ナビキシモル）と対照群（TMZ＋プラセボ）に 2:1 の割合で無作為に割り付けられる。主要評価項目はランダム化の日付から起算した全生存期間、副次評価項目は 12 ヶ月時点での全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、健康関連 QOL(health-related quality of life：HRQoL)、有害事象であった。HRQoL は QLQ-C30、QLQ-BN20、EQ-5D-5L のアンケートによる患者報告アウトカムが使用される。資金提供は The Brain Tumour Charity により、患者および一般市民の関与と参加（Patient and Public Involvement and Engagement：PPIE）が取り入れられている。The Brain Tumour Charity の Research Involvement Network で患者により議論され、フィードバックは試験デザインの開発に使用される。
試験デザインの概要を以下に示す。
＜組み入れおよび観察＞

・再発時に地域の多職種チームから紹介された患者を英国の参加医療センターで募集
・患者募集は 3 年間
・参加者は治療開始から少なくとも 1 年間、または死亡まで追跡調査
・目標サンプルサイズ：234 症例
＜割り付け＞
・ナビキシモルまたはプラセボを 2:1 の割合で投与
・二重盲検法により以下 3 項目で層別化
1. 年齢（70 歳以下 vs 70 歳超）
2. パフォーマンスステータス(Karnofsky PS 60-79 vs 80-100)
3. 性別（男性 vs 女性）
＜介入方法＞
実験群：TMZ＋ナビキシモル
対照群：TMZ＋プラセボ(ナビキシモルと適合)
最大 6 サイクル or 疾患が進行するまで
4 週間間隔（±3 日）で非用量集中 TMZ
を投与
・1 サイクル目：TMZ 150mg/m2、用量制限は地域の標準的慣行に従う
1 日 1 回（OD）1～5 日目、経口（PO)、28 日サ
イクルで 1 サイクル目を実施。
・2～6 サイクル目：TMZ 200mg/m2、
用量制限は地域の標準的慣行に従う
1 日 1 回（OD）1～5 日目、PO、 28 日サイクルで 2～6 サイクル目を実施。
＜薬剤投与方法＞
・ナビキシモルまたはプラセボは自己漸増法で投与
・1 日あたり最低 3 回の噴霧を推奨、1 日の最大用量は 12 回
・初回投与から 14 日以内に個別の最大耐用量（MTD）を確定→最大 6 か月間（6 サイクル）毎日継続（達成できない場合、試験継続は許可(評価対象からは外れる)）
＜フォローアップ＞
・試験治療開始から最低 52 週間 or 死亡するまで、4 週間ごとの評価で経過観察
・MRI：スクリーニング時、10 週目、22 週目、30 週目、試験治療開始後 3 か月毎
・患者は、治療サイクルごとに患者日誌を記入
・ベースライン、3 サイクル目、治療終了時に尿サンプルから娯楽用カンナビノイド（THC）検査を実施（試験紙法で陽性反応が出た場合、質量分析法で確認を行う。陽性反応が出た場合も施設や患者にはフィードバックされず、試験への参加継続は可能だが、分析上は評価不能とみなされる可能性がある）
総括：本研究は、カンナビノイドの抗腫瘍効果に着目した第 2 相試験であり、第 3 相試験への拡張が期待されており結果が待たれる。

【システマティックレビュー・メタアナリシス】
<u>文献 8. 成人原発悪性中枢神経系腫瘍患者に対するカンナビノイドの効果の検討[8)]</u>
成人原発性悪性中枢神経系腫瘍患者に対するカンナビノイドの効果を検討することを目的としたシステマティックレビューとメタアナリシスである。以下の選択基準から最終的に 5 つの研究[5, 10, 11, 12, 13)]が組み入れられ、出版バイアスの統計的証拠は認められなかった（P = 0.117；SD = 1.91)。
＜選択基準＞
1）対象集団：成人の脳腫瘍患者。
2）介入：大麻または合成カンナビノイド使用（食用、吸入、注入など）vs 比較：プラセボ or 無治療
3）転帰：全ての転帰（特に OS に注目）
4）デザイン：RCT、コホート研究、症例対照研究、横断研究、観察研究、長期的な前向き研究、長期的な後向き研究
※動物実験、分子研究、細胞研究は除外
＜組み入れられた研究の概要＞
1. Efird et al.(Hawaii)：成人発症の悪性原発性神経膠腫のリスクの解明を目的とした研究：患者は原発性悪性神経膠腫の発生または死亡まで追跡された。大麻使用患者は 19292 名、原発性神経膠腫の発症は大麻使用 vs 非使用=9 名 vs 60 名（RR = 1.9; 95%CI：0.9-4.0;P=0.1）であった。マリファナ(喫煙)はリスク因子として調査された(解析対象は 105005 名)。
2. Blondin et al.(Connecticut)：1 日 50mg 以上のカンナビノイド濃縮カンナビスオイルを 1 ヵ月以上摂取した患者（N=15）の観察研究。
3. Bar-Lev Schleider et al.(Israel)：医療用大麻治療を受けているがん患者の疫学を特徴づけ、この治療法の安全性と有効性を記述することを目的とした研究であり、解析対象は医療用大麻で治療を受けた 2970 人 （脳/中枢神経系腫瘍の診断は 126 名)であった。患者が使用した大麻品種は 4 つのカテゴリー 1)CBD を含まない 12 種類の Δ9-THC リッチなインディカ品種（22～28%の Δ9-THC)：患者の 91.8%が使用。2) CBD を含まない Δ9-THC リッチな 3 種類のサティバ品種：患者の 60.5%が使用。3) Δ9-THC と CBD が同程度の濃度（15%前後）の系統 1 種：患者の 23.2%が使用。 4) CBD が豊富な系統 2 種（20%前後)、Δ9-THC は少量（1%未満)：患者の 32.4%が使用。に分類された。 ※ほとんどの患者（72.1%）は、複数の系統を使用しており、使用方法の記載は見受けられなかった。
4. Guzman et al.(Spain)：δ-9-テトラヒドロカンナビノール（THC）の効果と有効性に関するパイロット研究(カテーテルで摘出腔に注入)※本研究報告書の文献 5

5. Twelves et al.(UK)：TMZ と CBD:THC を 1:1 の割合で投与 (N = 12)、プラセボ群にはテモゾロミドとプラセボを投与 (N=9) ※5 編の中で唯一の RCT
＜結果＞
大麻使用群 vs 非使用群で 1 年後の死亡のリスク比(RR)に有意差はなく (RR：0.46 [95%CI：0.16-1.311])、解析に十分なデータがある研究を含めると異質性の強い証拠が示唆された (Q = 74.0%; P = 0.021)、つまり研究結果のばらつきが大きいことが示唆された。※Bar-Lev Schleider の研究を除外した場合には異質性の証拠は認めなかったため (Q = 0.0%；P=0.36)、最終的に、TMZ による標準治療を受けている再発 GBM 患者における CBD:THC の全耐容性・OS を評価した RCT (Grade rating：唯一 High) [13]のみが含まれた。
結論としては、脳・中枢神経系腫瘍に対する標準治療の補助療法としての Cannabinoid の使用を支持する中程度の質の証拠は限られ、カンナビノイドが成人発症神経膠腫と関連することを示唆する非常に質の低い証拠が存在するとされている。

文献 9. 腫瘍学および神経学の患者における HRQoL と精神的な幸福に対するカンナビノイドの有効性の検討 [9)]

腫瘍学および神経学の患者における HRQoL(健康関連 QoL)と精神的な幸福に対するカンナビノイドの有効性を検討したメタアナリシスである。THC と CBD の一般的な HRQoL と精神的な幸福への影響を評価した RCT であり、プール効果量(effect sizes)は Hedges g、バイアスリスクは Cochrane‘s Risk of Bias tool で解析された。症例は 18 歳以上の腫瘍性疾患もしくは慢性中世神経系疾患、脳卒中や外傷性脳損傷等の急性疾患の既往歴があり 3 か月以上持続している場合に対象となった。研究は前向き無作為化比較試験のみが組み入れられ、デザインは平行群間試験、クロスオーバー試験(ウォッシュアウト期間 1 週間以上)の両者が認められた。治療は合成もしくは植物由来のカンナビノイド(形態、投与経路、用量は問わず)を少なくとも 1 週間以上投与され、活性物質の定常状態濃度が確立されていた。対照群は、プラセボまたはアクティブコントロールで構成された。副作用に関しては評価されなかった。
＜結果：主要評価項目＞
3825 件の研究が抽出され、最終的に 17 件の研究が対象となった。9 件が HRQoL と精神的幸福の両者の分析に、4 件は HRQoL のみ、4 件は精神的幸福のみの分析に含まれた。ほとんどの研究では多発性硬化症(41%)または癌(24%)が調査された。治療はドロナビノル：6/17(35%), サティベックス®：5/17(29%), ナビロン：2/17(11.8%), C.sativa：2/17(11.8%), CBD：2/17(11.8%)であり、対照群はプラセボ：16/17(94.1%), megestrol acetate：1/17(5.9%)であった。全般的な HRQoL には有意差は認められず、(研究数 12, n=1771, g=-0.02 [95% CI -0.11 to 0.06]; p=0.57)、異質性は無視できる程度 (I^2=0.0%) であった。Egger の検定で出版バイアスの存在は示されなかった (p=0.74)。精神的な幸福にも有意差は認めなかった (研究数 12, n=1613, g=-0.02 [95% CI -0.16 to 0.13]; p=0.81)。異質性は無視できる程度 (I^2=23.7%) であり、Egger の検定で出版バイアスの存在は示されなかった (p=0.20)。
＜結果：サブグループ解析＞
■がん患者 vs 中枢神経系疾患患者
一般的な HRQoL：有意差は認められず (Q=0.32；p=0.57) ／精神的な幸福：がんを対象とした研究が少なく解析不可
■介入方法に基づくサブグループ解析
THC と CBD の併用効果 vs THC 単独の効果(CBD の個別調査は小規模研究 2 件のみでありサブグループ解析には含まず)
全般的な HRQoL は THC＋CBD(研究数 5, n=1258, g=0.03)vsTHC 単独(研究数 6, n=462, g=-0.12)であり有意に異なっていた(Q=7.92；p=0.0049) ※いずれの介入も HRQoL に有意な影響はない。
精神的な幸福度は CBD＋THC(研究数 5, n=769)と THC 単独(研究数 6, n=798)で有意な差は認められず (Q=1.25; p=0.26)。
＜バイアスリスク＞
レビュアー間の相違は少なく、個々の研究においてはバイアスリスク高:10 件／バイアスリスク中:2 件／バイアスリスク低：5 件であった。バイアスリスクは主にアウトカム評価の領域で高く、患者アウトカムで有害事象の影響を受けやすいため、TCH を含まない CBD を調査した研究ではこの領域のバイアスリスクは低かった。
＜脳腫瘍患者における臨床的意義＞
このメタアナリシスの評価基準の多くが疾患特異的であり、神経膠腫に関連の低い要因も考慮されていることから、カンナビノイドが原発性脳腫瘍患者の健康状態に及ぼす影響については依然として不明であると評価されている。

D. 考察

今回、9 件の文献調査を通して、主に 3 つの考察が考えられた。
・ カンナビノイド受容体を発現する悪性神経膠腫において、医療用カンナビノイドは抗腫瘍効果が期待される
・ 法的規制により臨床試験実施が困難であることが課題である
・ 臨床試験のデザイン設計には工夫を要する

基礎研究においては、抗腫瘍効果が複数の文献で示されており、作用機序も示唆されつつある。抗腫

瘍効果は脳腫瘍に限らず他のがん種でも報告があり、臨床試験が開始されていることからも、一定の見解が得られていると考えられる。一方で、今後は十分な品質管理および正しい適応下での使用を担保するため、処方箋医薬品としての創薬開発が必要と考えられる。創薬に繋げるためには作用機序の解明や適切な投与量、投薬時期や他剤との併用効果等に関してより詳細な解明を要すると考えられ、今後の更なる研究が期待される。

また、今回参考文献として挙げた 13 の文献を以下に示す(表 3)。

表3. 本研究で調査を実施した研究一覧（報告者作成）

分類	筆頭著者	著者所属地域
基礎研究	Ellert-Miklaszewska A et al. [1]	Warsaw, Poland
	Torres S et al. [2]	Madrid, Spain
	Marcu JP et al. [3]	CA, USA
第1相試験	Twelves C et al. [4]	Leeds, UK
	Guzmán M et al. [5]	Madrid, Spain
第2相試験	Schloss J et al. [6]	NSW, Australia
	Bhaskaran D et al. [7]	Leeds, UK
第1/2相試験	Twelves C et al. [13]	Leeds, UK
システマティックレビュー・メタアナリシス	Rodriguez-Almaraz JE et al. [8]	CA, USA
	Belgers V et al. [9]	Amsterdam, The Netherlands
後方視的観察研究	Efird JT et al. [10]	HI, CA, USA
前向き観察研究	Blondin N. [11]	CT, USA
	Bar-Lev Schleider L et al. [12]	Be'er-Sheva, Israel

筆頭著者所属や実施国家をみると、米国など他領域では多くの研究がなされている国からの文献が限られる印象であった。選択バイアスの可能性も考慮すべきではあるが、文献 8 のメタアナリシスで該当した 5 文献を含めても、特に臨床研究で米国からの報告が見られないことから、法規制の状況も影響している可能性が考えられる。現在の法規制は歴史的背景や安全性への配慮の結果施行されているものであり、法改正に関しては様々な面を考慮し慎重な検討が必要であることが前提となるが、既に本邦でも難治性てんかんで示されているように、必要とする患者さんが正しくその恩恵を受けることができるようにすることもまた重要である。正しい検討を可能とするためのエビデンスの創出を重ねることが期待される。
また、文献 8、9 のシステマティックレビューおよびメタアナリシスで指摘されていたように、エビデンスレベルの高い報告を出すことは難しいことも本研究を通して示唆された。今回調査を行った文献においても、研究デザインに関しては様々な工夫がなされていたが、エビデンスレベルの高い研究として挙げられていたのはごく一部であった。各文献でも考察がなされていたが、その理由の１つとしては症例毎にカンナビノイドの至適濃度が異なることは投薬レジメンの設定の難しさに影響している可能性も考えられた。
本調査結果からは、悪性神経膠腫等の脳腫瘍において、カンナビノイド医薬品による抗腫瘍効果を含む有効性が示唆されるものの、エビデンスは限定的であり、今後も更なる研究が必要であることが示唆された。

E. 結論

脳腫瘍に対するカンナビノイド医薬品の抗腫瘍効果を示唆する基礎研究結果を基に、臨床試験も進められている。現在有効性を主要評価項目とする第 2 相試験が実施されており、結果が待たれる。

参考文献：

1. Ellert-Miklaszewska A, Grajkowska W, Gabrusiewicz K, Kaminska B, Konarska L. Distinctive pattern of cannabinoid receptor type II (CB2) expression in adult and pediatric brain tumors. Brain Res. 2007 Mar 16;1137(1):161-9.
2. Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, Barcia J, Guzmán M, Velasco G. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. Mol Cancer Ther. 2011 Jan;10(1):90-103.
3. Marcu JP, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Horowitz MP, Lee J, Pakdel A, Allison J, Limbad C, Moore DH, Yount GL, Desprez PY, McAllister SD. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. Mol Cancer Ther. 2010 Jan;9(1):180-9.
4. Twelves C, Sabel M, Checketts D, Miller S, Tayo B, Jove M, Brazil L, Short SC; GWCA1208 study group. A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. Br J Cancer. 2021 Apr; 124(8): 1379-1387.
5. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sánchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. Br J Cancer. 2006 Jul 17;95(2): 197-203.
6. Schloss J, Lacey J, Sinclair J, Steel A, Sughrue M, Sibbritt D, Teo C. A Phase 2

Randomised Clinical Trial Assessing the Tolerability of Two Different Ratios of Medicinal Cannabis in Patients With High Grade Gliomas. Front Oncol. 2021 May 21;11:649555.
7. Bhaskaran D, Savage J, Patel A, Collinson F, Mant R, Boele F, Brazil L, Meade S, Buckle P, Lax S, Billingham L, Short SC. A randomised phase II trial of temozolomide with or without cannabinoids in patients with recurrent glioblastoma (ARISTOCRAT): protocol for a multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Cancer. 2024 Jan 15;24(1):83.
8. Rodriguez-Almaraz JE, Chang S, Clarke J, Oberheim-Bush NA, Taylor J, Buerki R, Berger M, Zablotska L, Lobach I, Butowski N. A systematic review and meta-analysis examining the effects of cannabis and its derivatives in adults with malignant CNS tumors. Neurooncol Pract. 2020 Jul;7(4):376-383.
9. Belgers V, Röttgering JG, Douw L, Klein M, Ket JCF, van de Ven PM, Würdinger T, van Linde ME, Niers JM, Weber M, Olde Rikkert MG, Lopez-Sendon J, Arrieta O, Svendsen KB, Chagas MHN, de Almeida CMO, Kouwenhoven MCM, de Witt Hamer PC. Cannabinoids to Improve Health-Related Quality of Life in Patients with Neurological or Oncological Disease: A Meta-Analysis. Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Feb;8(1):41-55.
10. Efird JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova NV, Van den Eeden S, Nelson LM. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. J Neurooncol. 2004 May;68(1):57-69.
11. Blondin N. QOLP-04. THE EVOLVING ROLE OF COMPLEMENTARY CANNABIS THERAPY IN GLIOBLASTOMA TREATMENT. Neuro Oncol. 2018 Nov;20(Suppl 6):vi214-5.
12. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Lederman V, Hilou M, Lencovsky O, Betzalel O, Shbiro L, Novack V. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. Eur J Intern Med. 2018 Mar; 49:37-43.
13. Twelves C, Short S, Wright S. A two-part safety and exploratory efficacy randomized double-blind, placebo-controlled study of a 1:1 ratio of the cannabinoids cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol (CBD: THC) plus dose-intense temozolomide in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM). J Clin Oncol. 2017;35(15 suppl): 2046.

F.健康危険情報

なし

G．研究発表

1.　論文発表
該当なし
2.　学会発表
該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3.その他
該当なし