

大麻由来医薬品のてんかん治療への活用



■

太組一朗

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科・神奈川てんかんセンター

応援します、
てんかんに負けないあなたを



神奈川県てんかん治療医療連携協議会

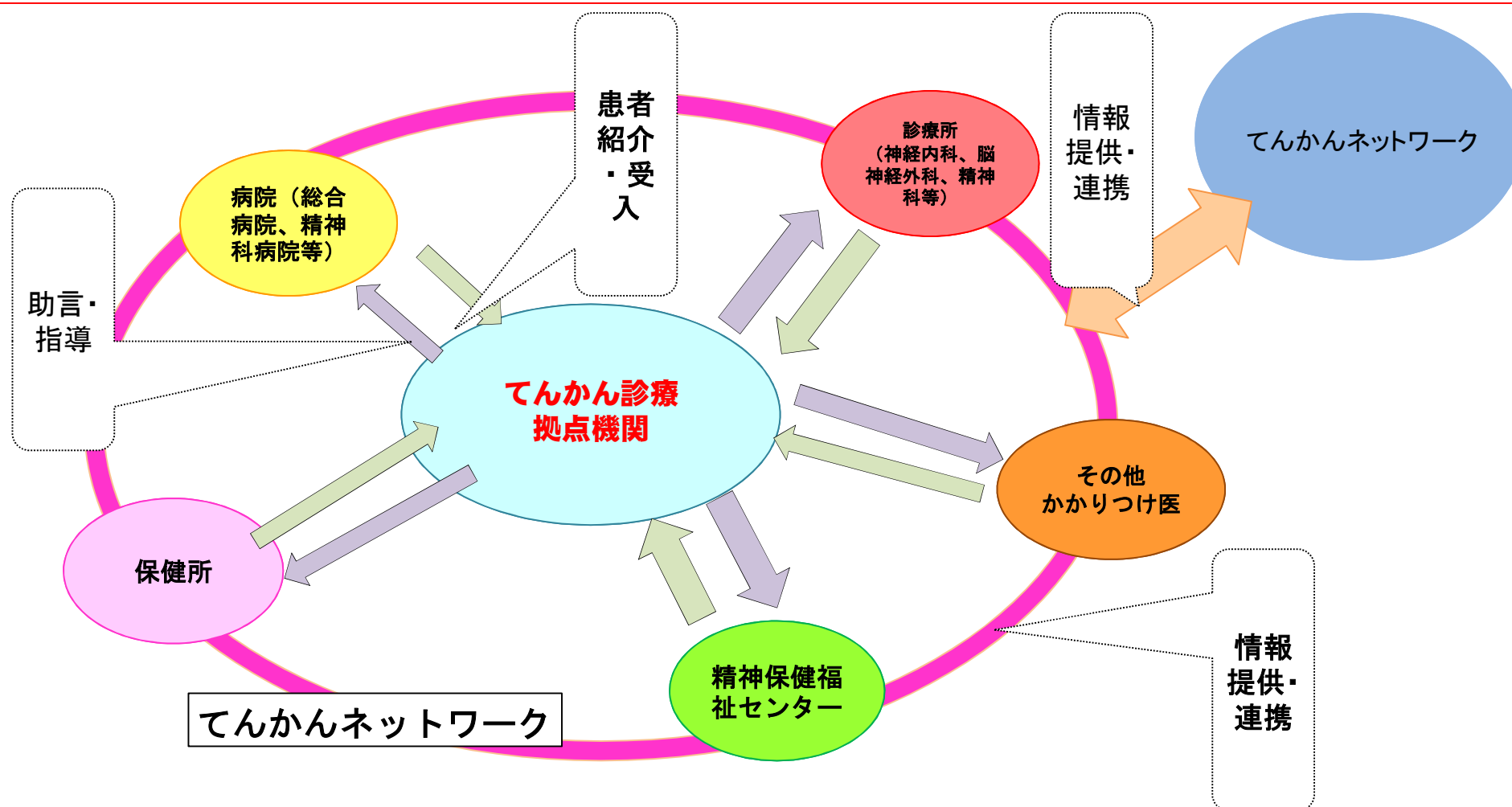
てんかん地域診療連携体制整備事業（新規）

平成27年度予算（案） 7,125千円

てんかんの地域診療連携体制を整備することを目的として、てんかんの治療を専門に行っている医療機関のうち、5箇所程度を「てんかん診療拠点機関」として指定し、関係機関（医療機関、自治体等）との連携・調整等を実施し、てんかんについてのより専門的な知見を集積するとともに支援体制モデルの確立を行う。

【てんかん診療拠点機関施設要件】

- 1) てんかん専門医（又は同等の医師）がいること
- 2) 脳波及びMRIや、発作時ビデオ脳波モニタリングによる診断が行えること
- 3) てんかんの外科治療や、複数の診療科による集学的治療を行えること



神奈川県てんかん診療拠点機関の指定について

神奈川県てんかん診療拠点機関の指定について

神奈川県は、てんかん診療に関する医療機関の連携体制を強化し、専門的な相談支援、てんかんの正しい知識の普及啓発を行うため、てんかん診療を行う次の医療機関をてんかん診療拠点機関に平成30年4月1日指定しましたので、お知らせします。

【神奈川県てんかん診療拠点機関】

医療機関名	所在地	医療機関の関連ページ
聖マリアンナ医科大学病院	〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1	http://kanagawa-epilepsycenter.com/pg100.html

拠点機関の主な業務は、以下のとおりです。

1. 相談業務（患者・家族、地域住民、医療機関等）
2. 治療体制の整備（医療機関、精神保健福祉センター、保健所、市町村との連携・調整等）
3. 協議会の運営（事業計画の策定、効果の検証・評価、統計等）
4. 研修会の開催（医療従事者、関係機関職員、患者・家族を対象）
5. 普及啓発活動（患者・家族、地域住民を対象）

マリアンナてんかん公開シンポジウム

てんかん ―国際的にみた日本の現状と地域診療連携―

日時

平成30年3月11日(日曜日) 13:30-16:30

会場

聖マリアンナ医科大学医学部本館3F 大学院講義室

対象

一般市民 (参加者 70名)



てんかん診療全国拠点機関（NCNP全国1力所）
てんかん診療拠点機関（全国21力所）

(未定含む)

群馬県（令和2年度）

和歌山県（未定）



As of Feb 16, 2017

精神科てんかん専門医

Nurse

神経内科部長

脳外科部長

てんかん外科医

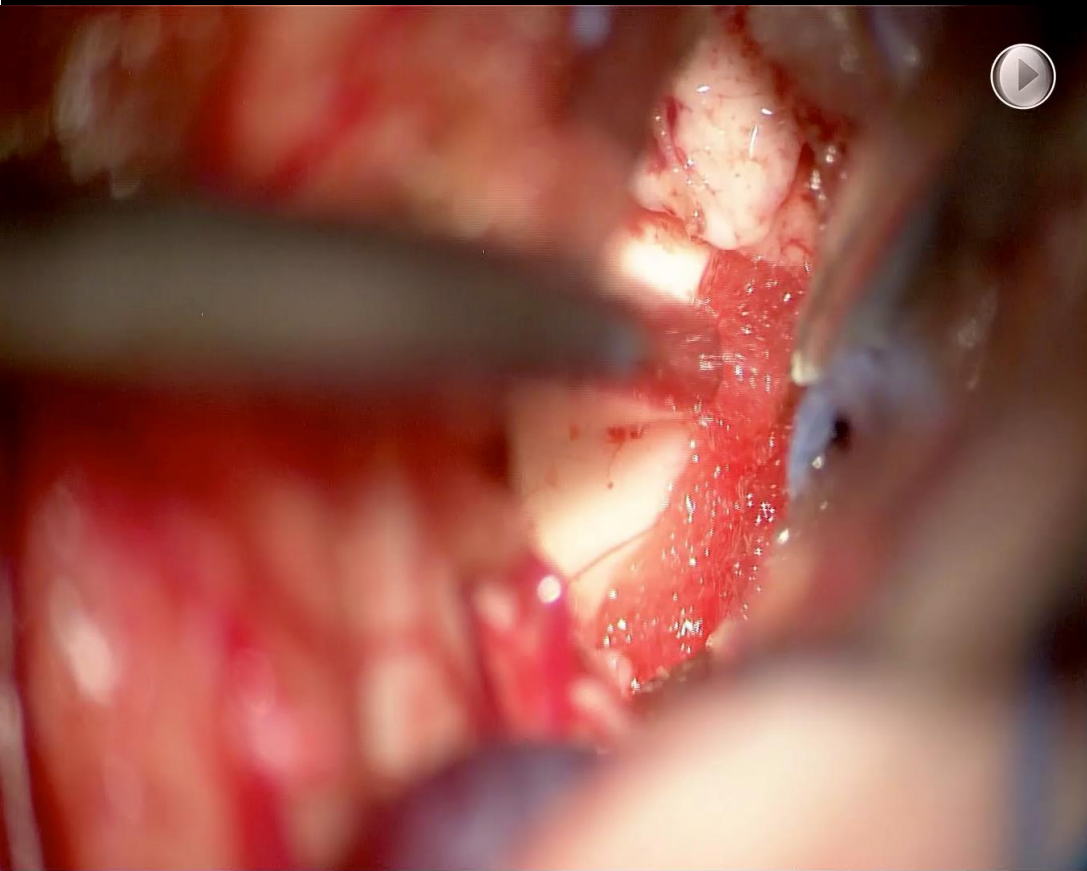
患者

患者家族

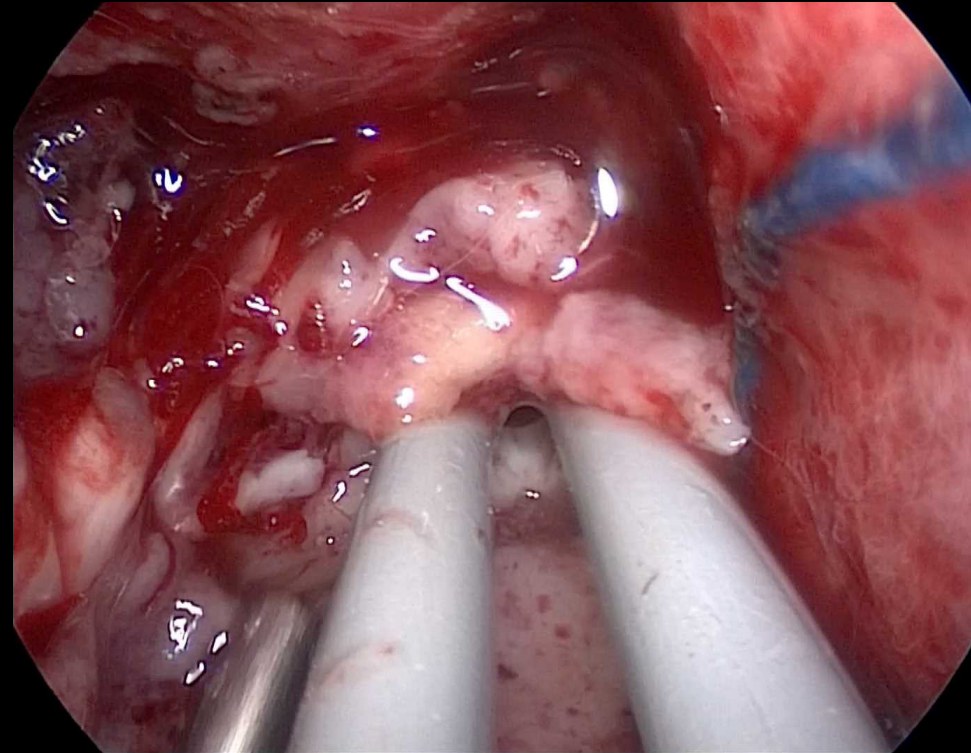


沖縄赤十字病院

日本赤十字社



Selective amygdalo hippocampectomy (Microscope)



Posterior resection (Endoscope)

本日の話題

1. 自己紹介・略歴・研究分野
2. てんかんの病態と治療方法
3. 難治性てんかんの治療における大麻由来医薬品（エピディオレックス）の有効性・必要性
4. てんかん専門医の視点における大麻由来医薬品（エピディオレックス）の管理に係る留意点
5. いわゆる「医療用大麻」の考え方

てんかんは子供の病気ではない

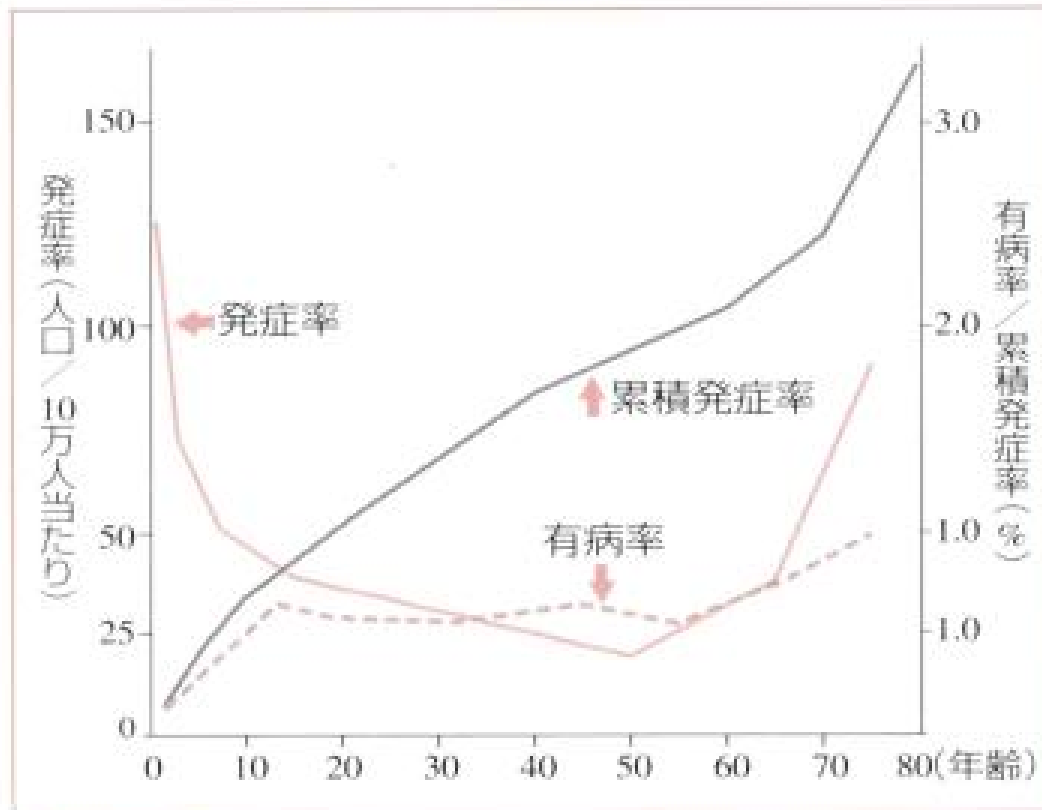


図1 てんかんの年齢別の発症率，累積発症率，有病率

(Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE : Epidemiology and the genetics of epilepsy. In : *Epilepsy*, Ward AA Jr (ed), Raven Press, New York, 1983 : 267-294)

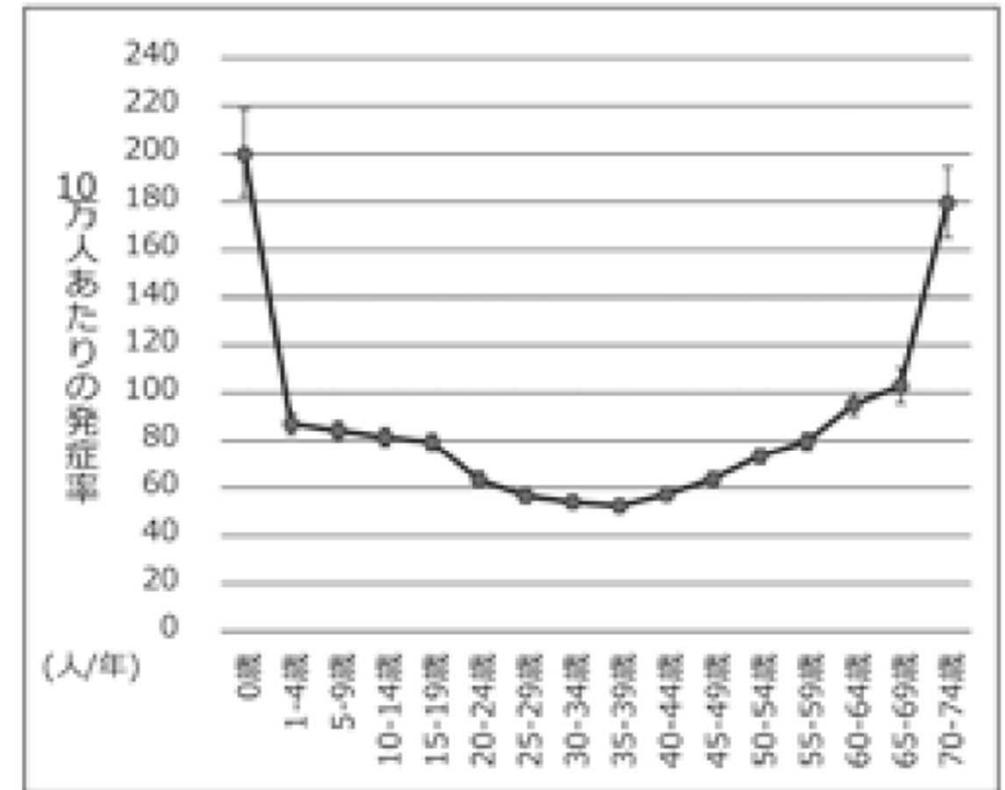
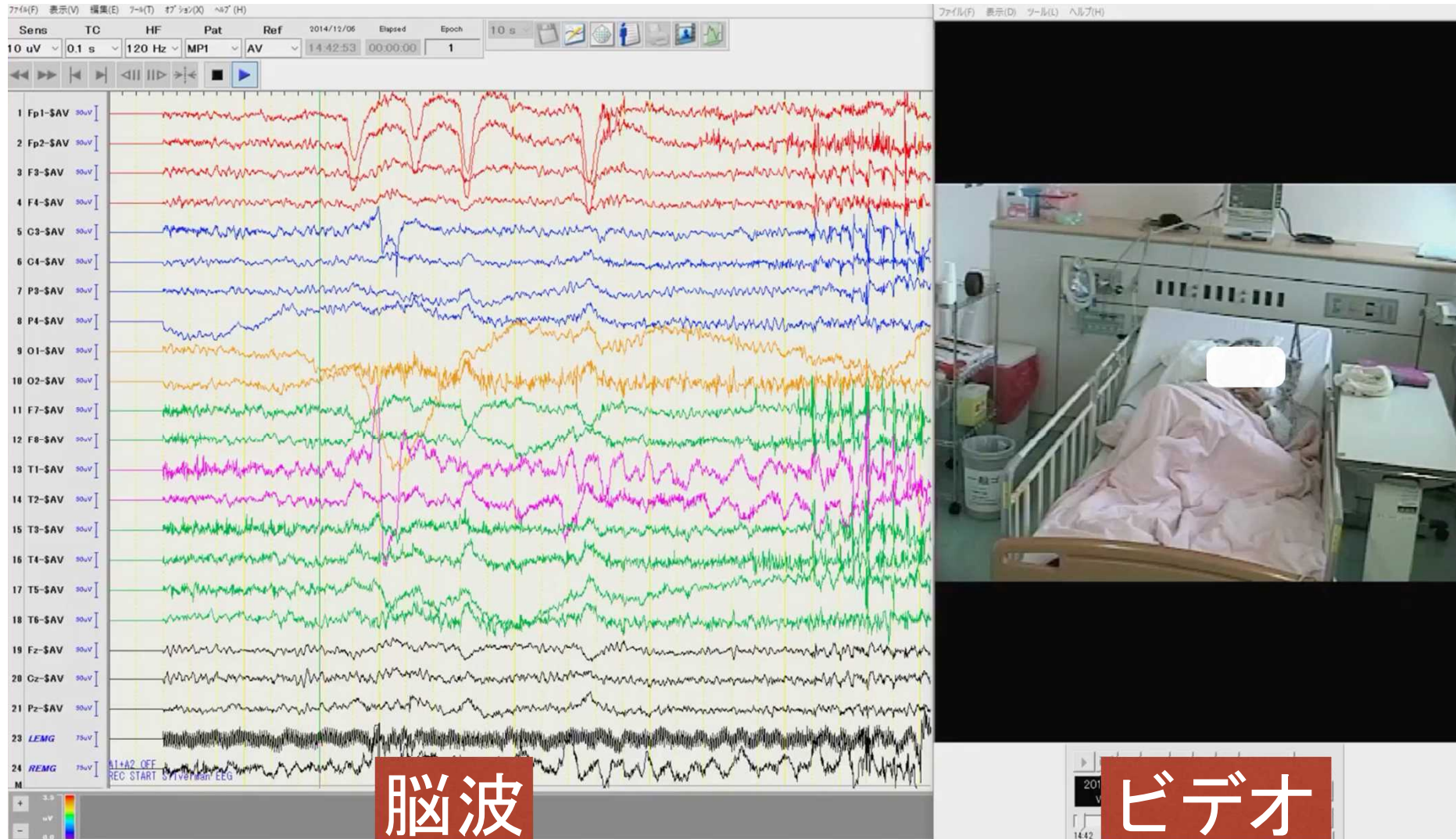


図3. 健康保険組合加入者集団における人口10万人あたりの年齢階級別てんかん発症率

厚生労働科学研究費補助金障害者政策総合研究事業
てんかんの地域診療連携体制の推進のためのてんかん診療拠点病院運用ガイドラインに関する研究班
(班長 聖マリアンナ医科大学 山本 仁)
田中純子分担班 成果物より

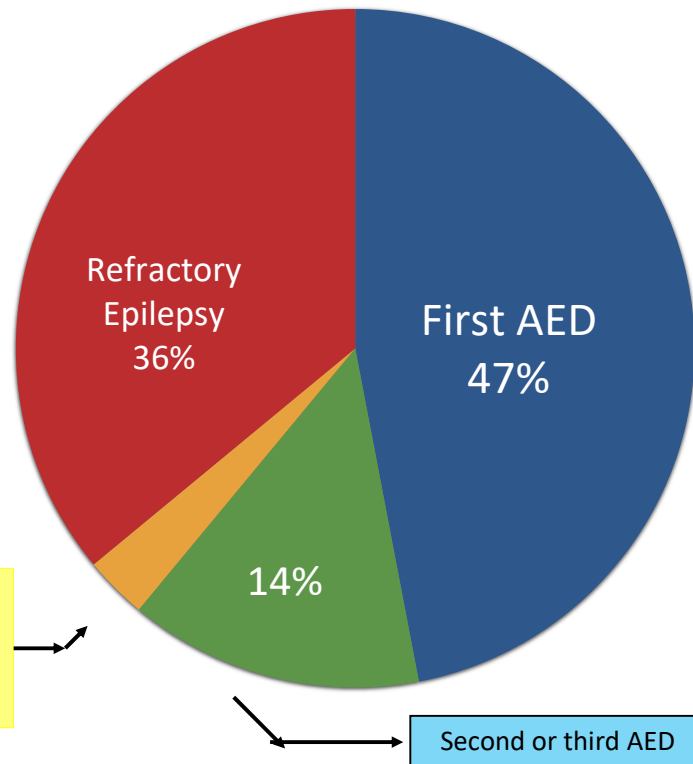
てんかん ES: epileptic seizure

てんかんEpilepsy はさまざまな原因で起きる**慢性脳疾患**で、大脳神経細胞の過剰発射に由来する**反復性発作**（てんかん発作）を特長とし、それに関連した多種多様の臨床および検査所見を伴う（WHO, 1973）



- ・捕捉されたその発作（のみ）が判定されうる
- ・Modernてんかん診療・てんかん外科治療のスタンダード

てんかんの薬物治療



- 専門医が治療しても1種類で発作抑制できるのは半数以下
- 3割の方はお薬だけでは発作が抑制しきれない

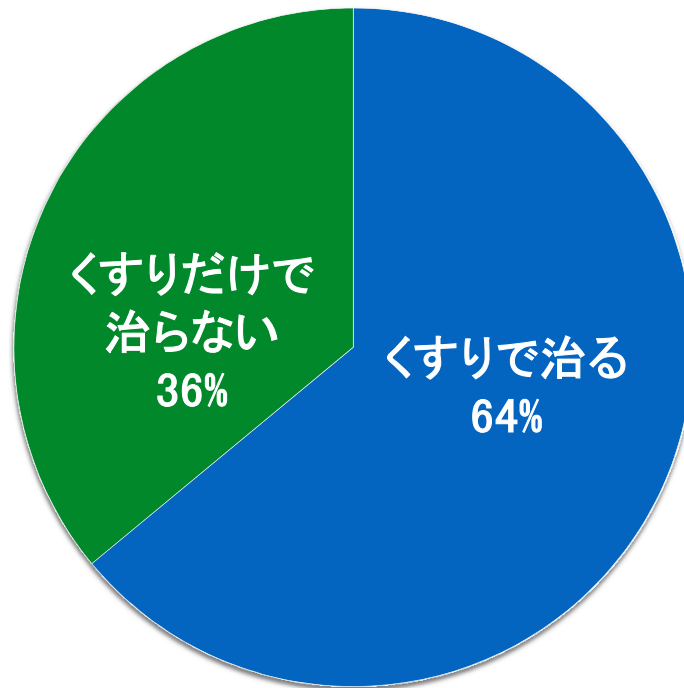
Kwan and Brodie *NEJM*, 2000

「1年に1回も発作がない」を目指す

万能な抗てんかん薬なんて
存在しない



てんかんの薬物治療



日本全国に100万人

抗てんかん薬の治療 64%

64万人

ほんとは36万人

抗てんかん薬の治療
＋
外科治療(手術)
＋
緩和治療

「1年に1回も発作がない」を目指す



太組 一朗

てんかん発作の可視化 難治てんかんの外科治療 包括的診療(みんなでやりましょう)

20180305 沖縄タイムス

しかし
お薬も手術もなかなか効かない
てんかんもある

治療が難しい疾患群

てんかんの方は100人に1人ということを見ると、とても多いということが分かります。沖縄には1万4千人のてんかんの患者さんがおり、そのうちの3割つまり沖縄県4千人のてんかん患者さんはお薬だけの治療が難しい、いわゆる難治てんか

外来を開始して、足かけ10年になりました。当初は、まず同院で診察して、必要な患者さんには県外での検査・治療を行いました。やがて県内の全ての病院から患者さんのご紹介をいただくようになった、それだけでは間に合わなくなってきました。

発作でお困りの方にこの検査を受けていただくことで、初めてその発作がてんかんによるものであることが分かり、治療の方向性が決まるのです。例えば、発作で倒れて困っている、初め、倒れる原因はてんかん発作だと考えていました。ところが、発

手術も提案して、高度な医療につなぎます。厚労省では15年度から、てんかんの医療連携を目的とした、てんかん診療拠点病院事業を全国8カ所で開催しました。私も、この事業を約3年間にわたって神奈川県で運営してきましたが、今年4月からはこの厚労省事業が沖縄県でも展開される万全の準備が整ってきました。

てんかん診療体制整う

拠点病院事業県内で開始へ

んです。どんな病気でも、正しく診断してきちんと治療する、誰でも分かる医学の常識ですが、最近まで案外難しいものでした。より正確なてんかん診断の手だてが沖縄県にはなかったからです。

10年からは、てんかん手術が沖縄赤十字病院で始まりまし。13年には念願であった「正確なてんかん診断の手だて」である、長時間脳波ビデオ同時モニタリングシステムが同院に導入されました。このシステムは、「てんかん発作の可視化」を可能にする重要なシステムです。

作の記録をビデオで見返してみて分かったのですが、心臓の不整脈が本当の原因だったのです。つまりこの患者さんに必要な治療は、心臓の専門家に引き継ぐことだったわけです。反対に、ビデオ脳波検査で真の難治てんかんと診断されれば、患者さんには、安全なてんかん外科

手術も提案して、高度な医療につなぎます。厚労省では15年度から、てんかんの医療連携を目的とした、てんかん診療拠点病院事業を全国8カ所で開催しました。私も、この事業を約3年間にわたって神奈川県で運営してきましたが、今年4月からはこの厚労省事業が沖縄県でも展開される万全の準備が整ってきました。来る10日午後6時より、那覇市の沖縄赤十字病院で、これまでの経験を踏まえて、てんかん拠点病院の役割と今後のてんかん診療の方向性について学び合うてんかん講話を開催します。患者・医療関係者、行政の方をはじめ、多くの一般の方々の来場をお待ちしております。(東京都、聖マリアンナ医科大学(東京)准教授、52歳)

Cannabidiol; 米国FDAにて2018年6月承認 ドラベ症候群、レノックスガストー症候群



ABOUT
EPIDIOLEX

SEIZURE
REDUCTION &
ASSOCIATED RISKS

GETTING
STARTED

EPIDIOLEX ENGAGE™
& COPAY PROGRAM



国内では大麻取締法のため使用できない

Expanded Access Program – CBD

- ◆ CBD 2-10 mg/kg/day to start, up to 25-50 mg/kg/day
- ◆ 607 patients
 - 0.4 to 62 years
 - Median 48 weeks, up to 146 weeks
 - Side effects similar to other studies
 - Best tolerated at <10 mg/kg/day
 - 24% discontinued
 - Over 12-96 weeks: 52% reported 50% sz reduction; 11% sz free
- ◆ No control group

Szaflarski JP et al. Epilepsia 2018;59:1540-8

Expanded Access Program

- ◆ CBD 2-10 mg/kg/day to start, up to 100 mg/kg/day
- ◆ 607 patients
 - 0.4 to 62 years
 - Median 48 weeks, up to 146 weeks
 - Side effects similar to other studies
 - Best tolerated at <10 mg/kg/day
 - 24% discontinued
 - Over 12-96 weeks: 52% reported 50% or greater seizure reduction
- ◆ No control group

Szaflarski JP et al. Epilepsia 2018;59:1540-8

TABLE 1 Patient disposition and baseline demographics

	Efficacy analysis set (n = 580)	Safety analysis set (n = 607)
Age, mean (range), y	13.1 (0.4-62.1)	13.2 (0.4-62.1)
Epilepsy diagnosis, n (%)		
Lennox-Gastaut syndrome	92 (16)	94 (15)
Dravet syndrome	55 (9)	58 (10)
Tuberous sclerosis complex	26 (4)	26 (4)
Aicardi syndrome	17 (3)	19 (3)
CDKL5	18 (3)	19 (3)
Doose, Dup15q, or febrile infection-related epilepsy syndromes	22 (4)	24 (4)
Other ^a	236 (41)	243 (40)
Unknown ^a	114 (20)	124 (20)
Gender, male, n (%)	302 (52)	313 (52)
Concomitant AEDs taken at baseline, median (range ^b)	3 (0-10)	3 (0-10)
Convulsive seizures/28 d, median (Q1, Q3)	43 (12, 112)	—
Total seizures/28 d, median (Q1, Q3)	72 (22, 196)	—

平成 31 年 3 月 13 日

参議院議員

秋野 公造 先生

沖縄赤十字病院（沖縄県てんかん診療拠点病院）

病院長

第一脳神経外科部長・てんかん拠点病院運営責任者

脳神経外科・てんかん外科担当医師

大嶺 靖

饒波 正博

太組 一朗



要 望 書

平素は、沖縄県医療におきましても格段のご理解ならびにご高配を頂戴しまして誠にありがとうございます。また沖縄県てんかん拠点病院の県内指定におきましては、秋野公造議員をはじめ、県内会派の皆様にも格別のご配慮をいただきました件、心よりの御礼を申し上げます。おかげさまをもちまして沖縄赤十字病院は、てんかん診療拠点病院として平成 30 年 4 月 1 日に沖縄県より指定をいただいております、県内の難治てんかん患者さん治療を一手にお引き受けさせていただいているところです。

さて、2018 年 6 月に米国 FDA により承認を受けた抗てんかん薬 EPIDIOLEX® (cannabidiol oral solution) は難治性小児てんかんであるドラベ症候群・レノックスガストー症候群に対する発作抑制効果が認められており、すでに米国では臨床応用開始されているところですが、同薬剤は大麻抽出物であるため本邦では大麻取締法の適用を受けるため使用できません。沖縄県は国内人口の 1 % 余を占めております。厚生労働省研究班情報によれば、国内にはそれぞれ 3000 人（ドラベ症候群）・4300 人（レノックスガストー症候群）の患者数があるところですが、沖縄県にも薬剤に極めて抵抗性の同症候群患者さんがそれぞれ居り、確かなニーズがあります。

秋野公造先生におかれましては、日々お忙しいところ誠に恐縮ですが、沖縄県の患者ニーズを何卒お酌み取りいただき、近い将来必要な患者さんへの施用に道を開いていただけますよう、よろしくお願いします。

右 謹んで本書面をもって要望させていただきます。

○森和彦氏（政府参考人：厚生労働大臣官房審議官）

（前略）我が国の大麻取締法第四条第一項には、何人も大麻から製造された医薬品を施用し、又は施用のために交付する行為や施用を受ける行為をしてはならないという規定がございます。また、大麻を研究する目的で使用する免許を都道府県知事から受けた者、すなわち大麻研究者が厚生労働大臣の許可を受けた場合を除きまして、大麻を輸入してはならないという規定がございます。したがって、現行法の下では、御指摘の医薬品が大麻から製造されている場合には、当該医薬品を国内において患者に施用することはできず、また、施用する目的で輸入することもできないということでございます。

○秋野公造氏（参議院議員）

そうなりますと、医薬品として駄目ということであれば、治験として用いる、これはいかがでしょうか。

○森和彦氏

（前略）①大麻研究者である医師の下で、②厚生労働大臣の許可を受けて輸入したエピディオレックスを治験の対象とされる薬物として国内の患者さんに用いるということは可能であると考えます。なお、この治験は、適切な実施計画に基づきまして、その計画で定められた対象の患者さんに限って実施されるということが必要でございますし、③実施計画が届けられた際には、その内容をしっかりと確認する必要があるというふうに考えてございます。

国会答弁で示された治験実施要件

1. 治験薬処方医は大麻研究者免許の取得が必須
2. 厚生労働大臣の許可に基づき輸入したEpidiolex®を
治験対象薬物として使用可能
3. 治験実施計画をPMDAが厳格に確認

→ 未確定な治験実施要件については医薬品手続相談等の対面助言が必須（特に大麻取締法第4条に記載されていない調剤、保管、帳簿記録に関する事項）

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0007.html>)

Trial of Cannabidiol for the Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome (重度のドラベ症候群(乳児重症ミオクロニーてんかん)に対するカンナビジオール治験)

N Engl J Med 2017;376:2011-20.

ドラベ症候群で薬剤抵抗性てんかんが認められる小児と若年成人120 例
14 週間の投与期間とベースラインの 4 週間とで比較した



- 1 ヶ月あたりの**痙攣性てんかん発作の頻度**の中央値は、**カンナビジオール群**では 12.4 から 5.9 に低下したのに対し、**プラセボ群**では 14.9 から 14.1 に低下した (p=0.01)
- **痙攣性てんかん発作の頻度が 50%以上低下した患者の割合は**、**カンナビジオール群 43%**、**プラセボ群 27%**であった (p=0.08)
- 全身状態が、7 段階の介護者による**全般的印象改善度 (CGIC)**で 1 段階以上改善した患者の割合は、**カンナビジオール群では 62%**であったのに対し、**プラセボ群では 34%**であった (P=0.02)
- **カンナビジオール群では、全てんかん発作の頻度が有意に低下したが (P=0.03)**、**非痙攣性てんかん発作の頻度は有意には低下しなかった。**
- **発作が抑制されていた患者の割合は**、**カンナビジオール群 5%**、**プラセボ群 0%**であった (P=0.08) .
- **カンナビジオール群でプラセボ群よりも頻度が高かった有害事象は、下痢、嘔吐、疲労、発熱、傾眠、肝機能検査異常**などであった。試験中止例はカンナビジオール群のほうが多かった。

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
「難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究」 研究班名簿

	NO	氏 名	所 属 機 関	部 局	職 名
研究代表者・研究分担者	1	太組 一朗（研究代表者）	聖マリアンナ医科大学	医学部 脳神経外科学、てんかんセンター	准教授、副センター長
	2	山本 仁	聖マリアンナ医科大学	医学部 小児科学	特任教授
	3	秋田 定伯	福岡大学	医学部 形成外科学・創傷再生学講座	教授
	4	饒波 正博	沖縄赤十字病院	脳神経外科、沖縄てんかん拠点病院	部長、責任者
	5	浜野 晋一郎	埼玉県立小児医療センター	神経科	部長
	6	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	医学部 脳神経内科学、難病治療研究センター病院・病態解析	教授、部門長
	7	松本 直樹	聖マリアンナ医科大学	医学部 薬理学、大学病院治験管理室	教授、室長
	8	清水 直樹	聖マリアンナ医科大学	医学部 小児科学、てんかんセンター	教授、センター長
	9	岸 泰宏	日本医科大学	医学部 精神科	准教授
	10	川上 浩司	京都大学	大学院医学研究科 薬剤疫学	教授
	11	正高 佑志	一般社団法人 Green Zone Japan		代表理事
	12	松本 俊彦	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	精神保健研究所 薬物依存研究部、薬剤依存症センター	部長、センター長
	NO	氏 名	所 属 機 関	部 局	職 名
代表者の研究協力者	1	新垣 実	日本臨床カンナビノイド学会		理事長
	2	青柳 智夫	公益社団法人 日本てんかん協会	神奈川県支部	理事
	3	林 明子	公益社団法人 日本てんかん協会	沖縄県支部	
	4	平良 優菜	沖縄 赤十字病院	総務課	
	5	船田 正彦	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	精神保健研究所 薬物依存研究部、薬剤依存症センター	室長
	6	浦 裕之	康心会汐見台病院	薬剤科	
	7	松森 隆史	聖マリアンナ医科大学	医学部 脳神経外科学	助教
	8	石丸 貴子	聖マリアンナ医科大学病院	てんかんセンター	てんかんコーディネーター
	NO	氏 名	所 属 機 関	部 局	職 名
分担者の研究協力者	1	三木 直子（正高佑志）	一般社団法人 Green Zone Japan		理事
	2	赤星 栄志（正高佑志）	日本大学、日本臨床カンナビノイド学会		客員研究員、事務局長
	3	伊佐早 健司（山野嘉久）	聖マリアンナ医科大学	脳神経内科学	助教
	4	丹澤 和雅（山野嘉久）	イーピーエス株式会社 聖マリアンナ医科大学	企画推進本部、医療実用化マネジメント学寄付研究部門	シニアコンサルタント
	5	宮本 雄策（清水直樹）	聖マリアンナ医科大学	小児科科学	准教授
	6	太田 有紀（松本直樹）	聖マリアンナ医科大学	薬理学、大学病院治験管理室	講師、臨床研究コーディネーター
	7	富山 健一（松本俊彦）	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター		リサーチフェロー

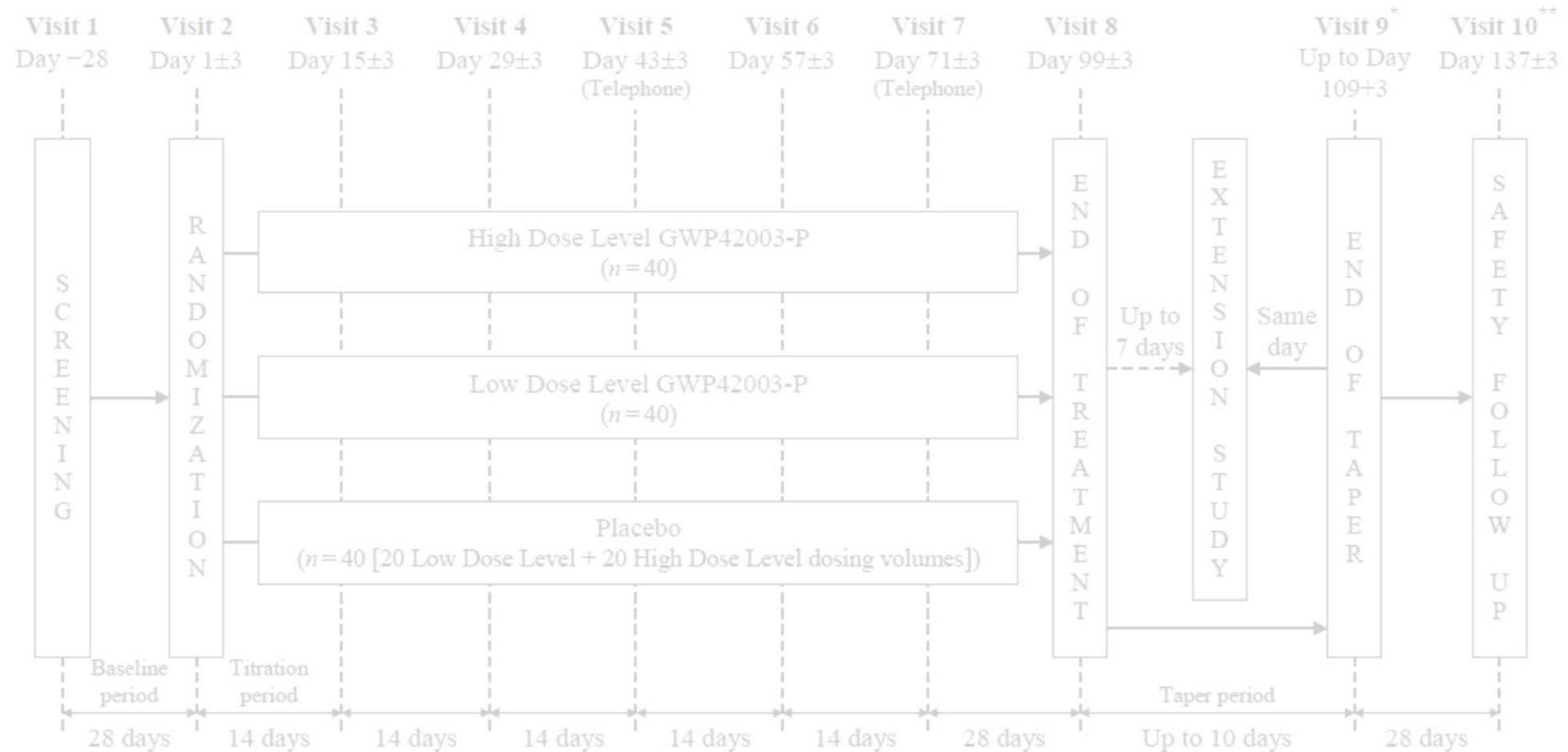
特別研究班の使命

4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
			▼班会議				▼海外調査 11 th IACM, Mexico City		▼班会議		▼成果報告
			←→管理体制叩き台(6中)							▼治験薬剤選定 治験プロトコール策定 ならびに検証	
			▼各分担班 質問紙内容確定(7中)								
					←→アンケート 調査実施		←→アンケート 調査解析				

- てんかん拠点病院で治験が行われる体制を整備する
拠点病院任命権者と大麻免許付与者はどちらも都道府県知事である
- 薬事以外のCBD臨床治験要件についてはすべて整理する
- 海外情報をもとに国内での適切な治験薬を選定する
- てんかん以外にCBD製剤が適応となる可能性を議論する
- 普及啓発を行う

在宅治験プロトコル素案（調整中）

Figure 1-1 Study Design and Treatment Schema



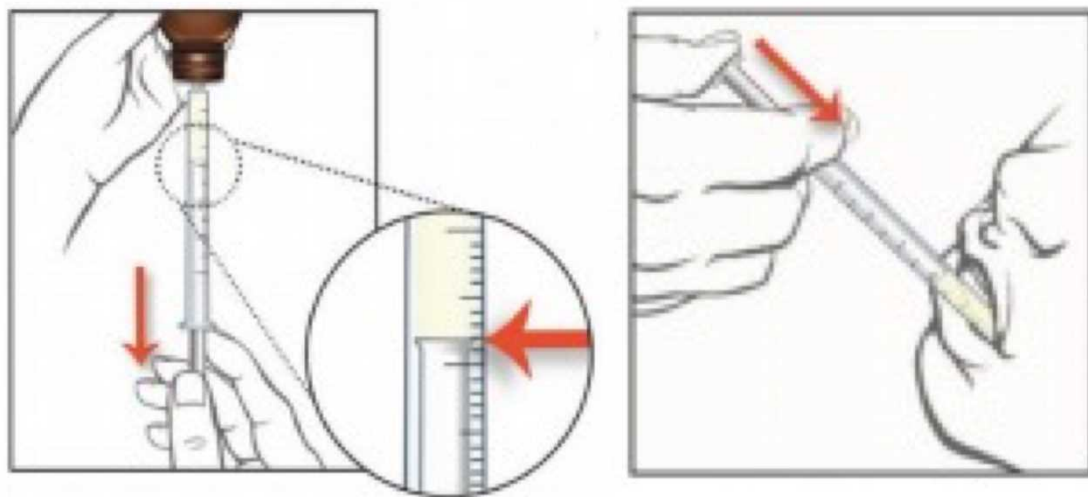
Miller et al., JAMA Neurol. 77(5):p13 (suppl 1), 2020

レノックスガストー症候群・ドラベ症候群・結節性硬化症

- ブリッジングスタディ
 - 有効性を海外データと比較して示す
 - 参入症例数逦減
- オープンラベルエクステンション
 - 72週以上（承認かつ法改正まで）
 - 自宅投与
 - 試験薬の管理担保に遠隔医療等を活用

Epidiolex 在宅治験を想定した管理上の留意点

- 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



- ・ 麻薬および向精神薬取締法に準じた薬剤保管法
- ・ 薬剤師あるいはCRC(clinical research coordinator)の活用
- ・ 使用都度の残薬確認
- ・ 患者家族の教育活動

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
難治性てんかんにおけるカンナビノイド(大麻抽出成分)由来医薬品治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究班
(班長 聖マリアンナ医科大学 太組一朗)
山野嘉久分担班報告書より

まとめ

- ・ 日本が世界に誇る国民皆保険制度は今後も守り続けてゆきたい
観点からも、太組班研究はいわゆる医療大麻論ではない
- ・ 「大麻抽出成分医薬品」というテクニカルタームを使用して、誤解
ないよう議論をすすめたい
- ・ 無事故で治験を執り行い、一刻も早く必要な薬剤を必要とする患
者さんにお届けしたい