

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-51925

(P2012-51925A)

(43) 公開日 平成24年3月15日(2012.3.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	4 C 0 7 6
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 O 1	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 有 請求項の数 42 O L (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-230897 (P2011-230897)	(71) 出願人	508368987
(22) 出願日	平成23年10月20日 (2011.10.20)		ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド
(62) 分割の表示	特願2007-526537 (P2007-526537) の分割		GW PHARMA LIMITED
原出願日	平成17年6月7日 (2005.6.7)		英国エスビー4・Oジェイキュー、ウィルトシャー、サリスベリー、ポートン・ダウン・サイエンス・パーク
(31) 優先権主張番号	0412753.6	(74) 代理人	100092783
(32) 優先日	平成16年6月8日 (2004.6.8)		弁理士 小林 浩
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

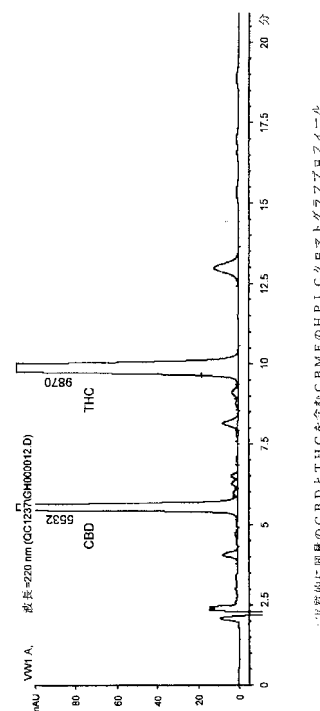
(54) 【発明の名称】 関節炎における疾患および／または症状を治療するための薬学的組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 関節炎における疼痛、炎症の治療方法の提供。

【解決手段】 カンナビジオール (CBD) またはカンナビジバリン (CBDV) およびデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (THC) またはテトラヒドロカンナビノバリン (THCV) から選択されるカンナビノイドの組み合わせ。前記カンナビノイドは、CBDまたはCBDV対THCまたはTHCVが19:1であるかそれ未満の所定の重量比で存在する。

【選択図】 図3



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

関節炎の治療に使用するための薬学的調合物の製造におけるカンナビノイド x とカンナビノイド y の組み合わせ [この場合、

x は、カンナビジオール (C B D) およびカンナビジバリン (C B D V) から成る群より選択され ;

y は、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (T H C) およびテトラヒドロカンナビノバリン (T H C V) から成る群より選択され ; ならびに

x : y の重量比は、19 : 1 であるかそれ未満である]

の使用。

10

【請求項 2】

変形性関節症の治療に使用するための薬学的調合物の製造における、請求項 1 に記載のカンナビノイドの使用。

【請求項 3】

関節リウマチの治療に使用するための薬学的調合物の製造における、請求項 1 に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 4】

関節炎における疼痛の治療に使用するための薬学的調合物の製造における、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 5】

関節炎における炎症の治療に使用するための薬学的調合物の製造における、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

20

【請求項 6】

関節炎における睡眠の質の改善に使用するための薬学的調合物の製造における、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 7】

関節炎の疾患修飾に使用するための薬学的調合物の製造における、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 8】

関節炎における 1 つまたはそれ以上の症状の治療におよび疾患修飾に使用するための薬学的調合物の製造における、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

30

【請求項 9】

前記 1 つまたはそれ以上の症状が、疼痛、炎症または睡眠不足である、請求項 8 に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 10】

前記カンナビノイド x : y の比が、5 : 1 であるかそれ未満である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 11】

前記カンナビノイド x : y の比が、3 : 1 であるかそれ未満である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

40

【請求項 12】

前記カンナビノイド x : y の比が、2 . 5 : 1 であるかそれ未満である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 13】

前記カンナビノイド x : y の比が、2 : 1 であるかそれ未満である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 14】

前記カンナビノイド x : y の比が、1 . 5 : 1 であるかそれ未満である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

50

【請求項 15】

前記カンナビノイド x : y の比が、実質的に 1 : 1 である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 16】

前記カンナビノイド x : y の比が、0.93 : 1 である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 17】

前記カンナビノイド x が、CBD であり、前記カンナビノイド y が、THC である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 18】

前記カンナビノイド x が、CBDV であり、前記カンナビノイド y が、THCV である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 19】

前記カンナビノイド x が、CBDV であり、前記カンナビノイド y が、THC である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 20】

前記カンナビノイド x が、CBD であり、前記カンナビノイド y が、THCV である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 21】

前記薬学的調合物が、舌下送達または口腔内送達用に包装される、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 22】

前記薬学的調合物が、ゲルまたはゲルスプレー、錠剤、液体、カプセルの形態であるか、蒸気療法用の形態である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 23】

前記調合物が、1 つまたはそれ以上の担体溶媒をさらに含む、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 24】

前記担体溶媒（単数 / 複数）が、エタノールおよび / またはプロピレングリコールである、請求項 23 に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 25】

前記エタノールとプロピレングリコールの比が、4 : 1 と 1 : 4 の間である、請求項 24 に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 26】

前記エタノールとプロピレングリコールの比が、1 : 1 である、請求項 24 または 26 に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 27】

前記調合物が、用量調節可能剤形（titratable dosage form）である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 28】

患者によって摂取される用量が、各カンナビノイドについて 1 日当たり 5 ~ 25 mg の範囲内である、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 29】

前記カンナビノイド x が、前記カンナビノイド y と別に、同時にまたは逐次的に投与される、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 30】

前記カンナビノイドが、大麻系薬物抽出物（CBME）として存在する、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項 31】

10

20

30

40

50

前記カンナビノイドが、１つまたはそれ以上のＣＢＭＥから誘導される、前記請求項のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項３２】

前記調合物が、

a) その抽出物中の全カンナビノイド含有量の９０％より多くＴＨＣを含む、大麻系薬物抽出物；および

b) その抽出物中の全カンナビノイド含有量の９０％より多くＣＢＤを含む、大麻系薬物抽出物

の組み合わせを含む、請求項３０に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項３３】

前記ＣＢＭＥ（単数／複数）が、超臨界または臨界未満ＣＯ₂を用いた抽出により製造される、請求項３０から３２のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項３４】

前記ＣＢＭＥ（単数／複数）が、植物材料を、その植物材料中の１つまたはそれ以上のカンナビノイドを蒸発させるために十分な１００より高い温度の加熱ガスと接触させて、蒸気にする、およびその蒸気を凝縮して抽出物にすることにより製造される、請求項３０から３２のいずれかに記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項３５】

前記ＣＢＭＥ（単数／複数）が、前記植物（単数／複数）中のすべての天然カンナビノイドを含む、請求項３０から３２に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項３６】

前記カンナビノイドが、実質的に純粋である、請求項１に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

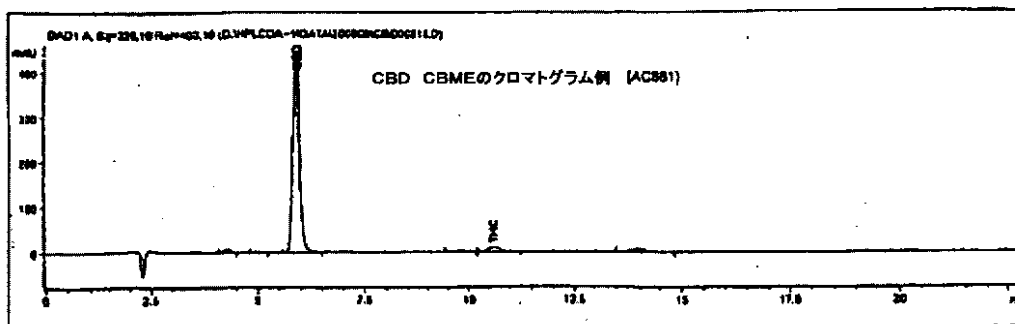
【請求項３７】

前記カンナビノイドが、合成カンナビノイドである、請求項１に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項３８】

ＣＢＤ含有ＣＢＭＥが、下に図示するようなクロマトグラフプロフィール：

【化１】



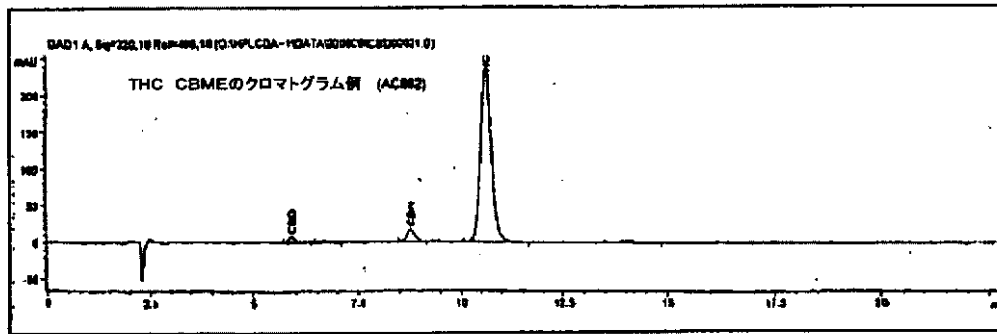
（この場合、ＣＢＤの保持時間は、５．４分と６．４分の間である）

により特性付けられる、請求項３０から３２に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項３９】

ＴＨＣ含有ＣＢＭＥが、下に図示するようなクロマトグラフプロフィール：

【化 2】



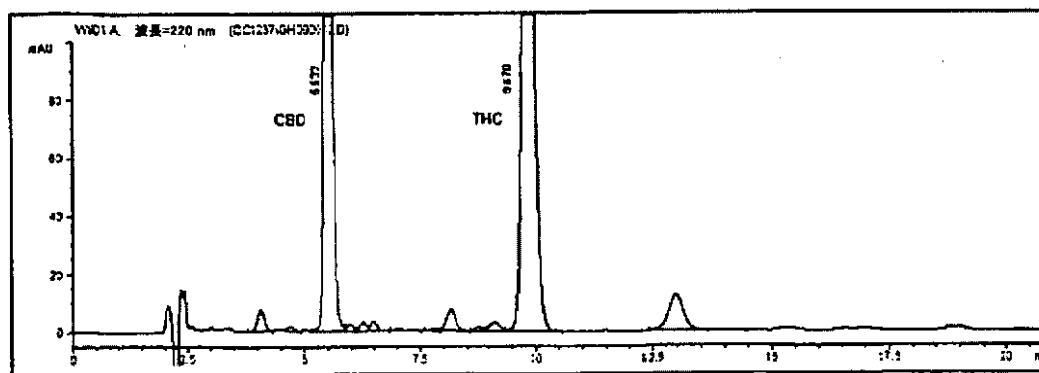
10

(この場合、THCの保持時間は、9.6分と10.6分の間である)
により特性付けられる、請求項30から32に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項40】

THCおよびCBDを含有するCBMEが、下に図示するようなクロマトグラフプロフィール：

【化 3】



20

30

により特性付けられる、請求項30から32に記載のカンナビノイドの組み合わせの使用。

【請求項41】

カンナビノイドxとカンナビノイドyの組み合わせ[この場合、
xは、カンナビジオール(CBD)およびカンナビジバリン(CBDV)から成る群より選択され、
yは、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)およびテトラヒドロカンナビノバリン(THCV)から成る群より選択され、ならびに
x:yの重量比は、19:1であるかそれ未満である]
の治療有効量をその必要がある被験者に投与することを含む、関節炎に罹患している被験者を治療する方法。

40

【請求項42】

前記カンナビノイドxとカンナビノイドyの組み合わせが、請求項1から40のいずれか一項に記載の薬学的調合物中に存在する、請求項41に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、関節炎における疼痛、炎症の治療および/または疾患修飾のためのカンナビノイドの組み合わせの使用に関する。好ましくは、前記カンナビノイドは、カンナビジオ

50

ール（CBD）またはカンナビジバリン（CBDV）およびデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（THC）またはテトラヒドロカンナビノバリン（THCV）から選択される。さらに好ましくは、前記カンナビノイドは、CBDまたはCBDV 対 THCまたはTHCVが、19：1であるかそれ未満の所定の重量比で存在する。

【背景技術】

【0002】

関節炎は、関節が痛む状態である。種々の疾患タイプがあるが、すべてが関節の疼痛および炎症を生じさせ、多くの場合、本質的に変性性である。関節炎の最も一般的なタイプの一部は、変形性関節症および関節リウマチである。

【0003】

変形性関節症は、50歳より高齢の人の10人に約8人の関節を侵す疾患である。変形性関節症の原因は、時が経つにつれて薄くなり、平坦でなくなってくる、また一部のケースでは完全に磨耗することもある関節軟骨にある。関節の磨耗に加えて、関節軟骨が薄くなってくることがあり、その結果、産生される関節液の量が増す。そしてまた、これに起因して関節が腫脹する。罹患領域において骨棘が生長することもあり、これがその罹患組織における炎症の原因となる。変形性関節症は、身体のすべての関節に影響するが、最も一般的には指、膝、股関節および脊椎で見られる。

【0004】

関節リウマチは、体全体を侵す可能性のある、および関節炎の最も一般的な形態である全身性疾患である。これは、関節の内面を覆っている膜の炎症を特徴とし、それに起因して、その領域に疼痛、硬直、暖かみ、赤みおよび腫脹が生じる。指および手の小関節が最も重度に侵されるが、その状態が広がって、手首、肘、肩および他の関節に影響する。炎症を起こした関節内層は、骨および軟骨を消化することができる酵素が炎症性細胞によって放出されると、骨および軟骨に侵入し、損傷させる。炎症を起こした関節は、その形および配列を喪失し得、その結果、疼痛および運動喪失が生じる。これは典型的には慢性であり、時々再発することがある。

【0005】

罹患関節において生じる疼痛および炎症に加えて、関節リウマチは、食欲不振、体重減少、嗜眠、筋肉痛、腱の痛み、発熱、皮下の塊（リウマチ性結節）および重度の目の炎症を引き起こすことがある。貧血、心膜炎、血管炎およびレイノー現象をはじめとする多数の合併症がある。

【0006】

関節リウマチの原因は未だ不明である。しかし、関節リウマチが自己免疫疾患であることは公知である。身体の自然免疫系が、正常に機能せず、その結果、その免疫系が健康な関節組織を攻撃し、炎症およびその後の関節損傷を生じさせる。この疾患は、抗原-抗体免疫複合体の有害な集合体を形成させるように免疫系を刺激する疾患についての遺伝的傾向を有する一部の人々では、感染によって誘発されることがある。

【0007】

この疾患の初期に、人々は、一般的な疲労、痛み、硬直およびうずきに気づくことがある。身体の両側にある同じ関節で疼痛および腫脹が発生することがあり、これらは、通常、手または足で始まるであろう。手首および多数の手関節が関節リウマチに侵されるが、通常、（親指を除く）指の爪に最も近い関節は侵されない。肘、肩、首、膝、股関節および足首が関節リウマチに侵される場合もある。長期にわたって持続する傾向があり、炎症を起こした関節は、時が経つにつれて、損傷してくることがある。

【0008】

関節リウマチの治療は、安静、炎症を起こした関節の固定、理学療法ならびに抗炎症薬および鎮痛薬の使用といった手段による炎症の制御および疼痛寛解に限られる。これらの治療法は、疼痛寛解、炎症の軽減、関節損傷の停止または遅速、および患者の快適さの向上に焦点を合わせている。

【0009】

10

20

30

40

50

関節リウマチに罹患している患者に提供される現行の薬物は、次の２つのグループに分けることができる：

１．対症薬物、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、アスピリン、鎮痛薬およびコルチコステロイド。これらの薬は、関節疼痛、硬直および腫脹の軽減に役立つ。対症薬物は、疾患修飾性抗リウマチ薬と併用することができる。

２．疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）。これには、低用量のメトトレキサート、レフルノミド、D - ペニシラミン、スルファサラジン、金療法薬、ミノサイクリン、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン（および他の抗マラリア薬）、シクロスポリンおよび生物薬が挙げられる。

【００１０】

薬物療法に加えて、治療は、最も多くの場合、運動、安静、関節保護、ならびに理学療法および作業療法の何らかの組み合わせを含む。外科手術は、重度に損傷した、激しく痛む関節のための１つの選択肢であり得る。安静と運動のバランスが、エネルギーの維持ならびに関節の一定範囲の動作および使用の維持に役立つ。

【００１１】

医薬品としての大麻の使用は長く知られており、１９世紀中、大麻の製剤は、ヒステリー、せん妄、癲癇、神経性不眠症、偏頭痛、疼痛および月経困難の治療に有用である催眠性鎮痛薬として推奨されていた。

【００１２】

最近まで、患者への大麻の投与は、エタノール中での煎じ出しによる大麻の調製（その後、それを飲み下すことができる）によって、または患者が、乾燥植物材料を喫煙することにより大麻の蒸気を吸入することによってしか達成することができなかった。最近の方法は、患者にカンナビノイドを送達する新たな方法を見出そうと努めるものであり、そうした方法には、胃を迂回し、それに随伴して肝臓の初回通過効果を回避する方法が挙げられ、これは、有効摂取用量の９０％までを除去することができ、ならびに患者が有害なターールおよび随伴発癌性物質を肺に吸入する必要を回避することができる。

【００１３】

そうした投薬形態としては、カンナビノイドの舌下または口腔粘膜への投与、蒸気療法または噴霧療法によるカンナビノイド蒸気の吸入、浣腸または固体剤形、例えばゲル、カプセル、錠剤、香錠およびロゼンジが挙げられる。

【００１４】

１９８８年、様々なカンナビノイドおよびカンナビノイド前駆体の鎮痛活性および抗炎症活性を判定するために、ある研究が行われた。CBDの経口投与は、マウスにおけるPBQ誘発苦悶症状（writhing）の抑制に最も有効であることが判明した。THCおよびCBNは、鎮痛および炎症の減少に対する有効性が最も低いことが判明した（Formukong et al., 1988）。

【００１５】

ホールドクロフト（Holdcroft）らは、カンナビノイドが、鎮痛性および可能性のある抗炎症性を有し得ることを証明した。地中海熱に罹患している患者に５０mgのTHCを投与した結果、患者が求める鎮痛の量が、極めて有意に低減した（Holdcroft et al., 1997a）。

【００１６】

同著者による後続出版物では、大麻油の経口投与が考察されている。５．７５％ THC、４．７３％ CBDおよび２．４２％ CBNを含有するカプセルを、家族性地中海熱に罹患している患者に投与した。３週間の動的治療中に、患者が要求する逃避薬（モルヒネ）の量が減少した（Holdcroft et al., 1997b）。測定された炎症性マーカーに変化はなかった。

【００１７】

純粋なCBDを使用して、関節リウマチまたはクローン病などの炎症性疾患を治療することができることは、以前にフェルドマン（Feldmann）らによって証明されている（国際

10

20

30

40

50

特許出願公開パンフレット第 99 / 52524 号)。炎症性疾患は、インターロイキン、 $TNF-\alpha$ および窒素酸化物などの幾つかの成分の間の複雑な相互作用を伴う。フェルドマンらにより提示されたデータは、 CBD による $TNF-\alpha$ および窒素酸化物生産の抑制を表している。このカンナビノイドは、マウスのコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて用量依存的に関節炎を抑制することも証明された。

【0018】

大麻の構成成分の免疫修飾作用に関する文献は多数あり、クライン (Klein) はこれらの再調査に着手した (Klein, 1998)。

【0019】

種々の疾患および状態の治療における種々の比率のカンナビノイド、例えば THC もしくは CBD またはそれらのプロピル変異体、テトラヒドロカンナビノバリン ($THCV$) およびカンナビジバリン ($CBDV$) の使用は、以前に本出願人が本出願人の英国特許出願第 $GB2377633$ 号に記載している。

【0020】

特定の比率の THC と CBD または $THCV$ と $CBDV$ が、特定の疾患または病状の治療または管理に有用であることを報告した。以下の表は、これらの分野の一部を詳述するものである。

製品群	$THC : CBD$ 比	ターゲット治療分野	
高 THC	$> 95 : 5$	癌性疼痛；偏頭痛；食欲刺激	
等比率	$50 : 50$	多発性硬化症；脊髄損傷；末梢神経疾患；神経原性疼痛	20
広い CBD 比	$< 25 : 75$	関節リウマチ；炎症性腸疾患	
高 CBD	$< 5 : 95$	精神病性障害（統合失調症）；癲癇；運動障害；卒中；頭部外傷；関節リウマチおよび他の炎症性状態における疾患修飾；食欲抑制	

【0021】

特定の決定された比率のカンナビノイドを含有する調合物は、純粋な合成カンナビノイドから、または製薬用担体および賦形剤と組み合わせて大麻植物由来の抽出物から調合することができる。

【0022】

関節炎を治療するために現在利用することができる薬物療法に伴う主要な不利益は、患者が、疼痛および随伴する炎症などの疾患の症状を治療するために、多くの場合、薬物の組み合わせを摂取しなければならない、また同時に、その患者が、その疾患を修飾するために薬物を摂取しなければならないことである。

【0023】

現在、疼痛および炎症の症状を治療し、同時に疾患修飾性抗リウマチ薬として作用する医薬品は、知られていない。

【0024】

驚くべきことに、ほぼ同量のカンナビノイド デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (THC) およびカンナビジオール (CBD) を含有する大麻系薬物抽出物は、関節リウマチ疾患の修飾と、その疾患によって生じる疼痛および炎症の症状の治療の両方に使用できることが判明した。

【0025】

本発明に記載する薬物を使用することの重要な利点は、同じ薬物によって疾患とその疾患の症状の両方を治療することができることである。これは、言い換えると、患者にとってのより大きな自由度、例えば、厳守しなければならない薬剤投与計画が然程厳格でないであろうこと、をはじめとする非常に多数の利点を有し、併用される薬物療法間に有害な相互作用が存在する可能性がより低いであろうから、患者が然程副作用を経験しない可能性も高い。

【発明の開示】

【0026】

10

20

30

40

50

本発明の第一の態様によると、関節炎の治療に使用するための薬学的調合物の製造におけるカンナビノイドxとカンナビノイドyの組み合わせを提供し、この場合、xは、カンナビジオール(CBD)およびカンナビジバリン(CBDV)から成る群より選択され、yは、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)およびテトラヒドロカンナビバリン(THCV)から成る群より選択され、ならびにx:yの重量比は、19:1であるかそれ未満である。

【0027】

好ましくは、前記関節炎の治療は、変形性関節炎または関節リウマチの治療である。

【0028】

本発明の1つの実施形態は、関節炎における疼痛、炎症または睡眠不足の症状の1つまたはそれ以上の治療に使用するためのカンナビノイドの組み合わせを提供する。好ましくは、関節炎における疾患修飾に使用するためのカンナビノイドの組み合わせを提供する。さらに好ましくは、関節炎における1つまたはそれ以上の症状の治療および疾患修飾に使用するためのカンナビノイドの組み合わせを提供する。

10

【0029】

1つの実施形態において、カンナビノイドx:yの比は、19:1であるかそれ未満であり、さらに好ましくはx:yの比は、2の整数値で、17:1であるかそれ未満から3:1であるかそれ未満である。さらに好ましくは、x:yの比は、0.25の整数値で、2.5:1であるかそれ未満から1.25:1であるかそれ未満である。最も好ましくは、x:yの比は、実質的に1:1、特に0.93:1である。

20

【0030】

カンナビノイドの好ましい組み合わせとしては、CBD:THC、CBDV:THCV、CBDV:THCおよびCBD:THCVが挙げられる。あるいは、CBD、CBDV、THCおよびTHCVを含む組み合わせを用いてもよい。

【0031】

本発明のさらなる実施形態は、ゲル、錠剤、液体、カプセルの形態での、または蒸気療法用の形態での送達のために包装されている薬学的調合物として使用することができるカンナビノイドの組み合わせを提供する。さらに好ましくは、薬学的調合物として使用することができる前記カンナビノイドの組み合わせは、舌下または口腔内送達用に、好ましくは舌下または口腔内スプレーとして包装される。この薬学的調合物は、1つまたはそれ以上の担体溶媒をさらに含む点で有利である。好ましくは、前記担体溶媒は、エタノールおよび/またはプロピレングリコールである。さらに好ましくは、エタノールのプロピレングリコールに対する比率は、4:1と1:4の間である。さらに好ましくは、この比率は、1:1である。

30

【0032】

好適には、用量は、患者が用量を調節(titrate)することができるように調合される。用量範囲は、好ましくは各カンナビノイドについて5mgと25mgの間の範囲内、さらに好ましくは各カンナビノイドについて10から20mgの範囲内、好ましくは各カンナビノイドについて12から14mgの範囲内、さらに好ましくは、各カンナビノイドについて12.5から13.5mgの範囲内である。

40

【0033】

THCとCBDなどのカンナビノイドの組み合わせの投与は、両方同時に患者に投与してもよく、この場合、それらのカンナビノイドは、同じ調合物の中に含有されているであろう。カンナビノイドを別の時点で投与してもよく、例えば、THCの一部の副作用(CBDにより改善されることが知られている)を改善するために、THCを含有する調合物の前に、決められた時点で、CBDを含有する調合物を患者に投与してもよく、逆もまた同じである。必要な場合には、2つのカンナビノイドを逐次的に患者に投与してもよい。

【0034】

好ましくは、本発明は、1つまたはそれ以上の大麻系薬物抽出物(CBME)として存在するカンナビノイドの組み合わせを提供する。1つの実施形態において、前記CBME

50

は、超臨界または臨界未満 CO_2 を用いた抽出により製造される。追加の実施形態において、前記 C B M E は、加熱ガスを用いた蒸発による植物材料からの抽出によって製造される。好ましくは、前記 C B M E は、その植物材料中のすべての天然カンナビノイドを含有する。あるいは、カンナビノイドの合成または高精製単離体を使用することができる。

【 0 0 3 5 】

本発明の第二の態様によると、関節炎に罹患している被験者を治療する方法を提供し、この方法は、カンナビノイド x とカンナビノイド y の組み合わせを前記被験者に投与することを含み、この場合、x は、カンナビジオール (C B D) およびカンナビジパリン (C B D V) から成る群より選択され、y は、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール (T H C) およびテトラヒドロカンナビノパリン (T H C V) から成る群より選択され、なら

10

【 0 0 3 6 】

単なる例として、添付の図面を参照しながら、本発明の一定の態様をさらに説明する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 3 7 】

大麻系薬物抽出物 (C B M E) は、実施例 1 に略述するように調製し、ほぼ同量のカンナビノイド T H C および C B D を含有するものであった。これを、慢性関節リウマチに罹患しており二次的な症状として疼痛を有する患者に投与した。カンナビノイドのこの組み合わせの投与により、関節リウマチに起因する疼痛および炎症を軽減することができる可能性があったが、意外なことに、ほぼ同量の T H C および C B D を含有する大麻系薬物抽出物も、関節リウマチに罹患している患者において疾患修飾効果を生じた。

20

【 0 0 3 8 】

添付の図面と共に以下の実施例を参照することにより、本発明の特徴をさらに図示する：

図 1 は、C B D 含有大麻系薬物抽出物 (C B M E) の H P L C クロマトグラフプロファイルを示すものである。

【 0 0 3 9 】

図 2 は、T H C 含有大麻系薬物抽出物 (C B M E) の H P L C クロマトグラフプロファイルを示すものである。

【 0 0 4 0 】

図 3 は、実質的に同量の C B D と T H C を含有する大麻系薬物抽出物 (C B M E) の H P L C クロマトグラフプロファイルを示すものである。

30

【 実施例 1 】

【 0 0 4 1 】

大麻系薬物抽出物 (C B M E) の調製

国際公開パンフレット第 0 2 / 0 6 4 1 0 9 号 (実施例 1 5) に開示されている方法を参照して、薬用大麻を製造および調製した。得られた植物材料を、下のフローチャートに記載するように処理した。高 T H C または高 C B D 大麻系薬物抽出物の製造プロセスを記載する。

薬用大麻 (高 T H C または高 C B D)

40

↓

大体 2 ~ 3 m m に切り刻む

↓

酸性形態のカンナビノイドを脱カルボキシル化して中性カンナビノイドを生成するために十分な時間、1 0 0 ~ 1 5 0 で加熱する

↓

6 から 8 時間にわたって特定体積の液体二酸化炭素で抽出する

↓

減圧により CO_2 を除去して、粗製抽出物を回収する

↓

50

脱ろし、その後、冷却（ - 20 / 48 時間 ）して、望ましくないろを沈殿させる

↓

低温濾過によって望ましくないろ質物質を除去する

↓

その濾液から、減圧下での薄膜蒸発により、エタノールを除去する

【 0 0 4 2 】

得られた抽出物は、大麻系薬物抽出物と呼ばれ、また米国食品医薬品局の植物製剤に関する業界向けガイダンス（US Food and Drug Administration Guidance for Industry Botanical Drug Products）に従って植物原薬（Botanical Drug Substance）とも分類される。

10

【 0 0 4 3 】

C B M E 中のカンナビノイドの量は、国際公開パンフレット第 0 2 / 0 6 4 1 0 9 号（実施例 1 6）に開示されている方法を参照して、H P L C による測定によって正確に評価することができる。

【 0 0 4 4 】

C O₂ で抽出した高 C B D 薬用大麻植物を使用して製造した C B D 含有 C B M E の H P L C クロマトグラムの一例を図 1 に示す。C O₂ で抽出した高 T H C 薬用大麻植物を使用して製造した T H C 含有 C B M E の H P L C クロマトグラムの一例を図 2 に示す。適切な比率の T H C と C B D を含有する C B M E の H P L C クロマトグラムの一例を図 3 に示す。

20

【 0 0 4 5 】

T H C および C B D を参照して本発明を例示してきたが、T H C と T H C V の間および C B D と C B D V の間に薬理的類似性があり、例えば、カンナビノイド T H C V および C B D V を、T H C および C B D の代わりにまたは T H C および C B D に加えて使用すると、類似した結果が生じ得ることは、当業者には明らかである。

【 実施例 2 】

【 0 0 4 6 】

ヒト関節リウマチ患者における臨床試験による大麻系薬物抽出物の有効性の評価

関節リウマチにおける疼痛に対する大麻系薬物抽出物の有効性を評価するために、7 週間、多施設において、二重盲検による、無作為化した、並行群試験を行った。この大麻系薬物抽出物は、エタノール：プロピレングリコール（50：50）賦形剤中、27 mg / mL の濃度でデルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール（T H C）および 25 mg / mL の濃度でカンナビジオール（C B D）を含有するものであった。T H C（2.7 mg）および C B D（2.5 mg）を含有する 100 μL の噴霧剤を起動ごとに送達するポンプ動作スプレーに前記大麻系薬物抽出物を入れた。

30

【 0 0 4 7 】

この試験における被験者を大麻系薬物抽出物またはプラセボのいずれかに無作為に等しく割り付けた。プラセボは、活性調合物の外観、臭いおよび味に匹敵するものであったが、エタノール：プロピレングリコール（50：50）賦形剤中に活性成分を含有しないものであった。再び、100 μL の噴霧剤を起動ごとに送達するポンプ動作スプレーにこのプラセボを入れた。

40

【 0 0 4 8 】

患者を第 1 訪問の時にスクリーニングして適格性を判定し、この時点で基線評価を行った。患者は、2 週間後、第 2 訪問のために再来し、この時点で彼らを前記 2 つの群のうち的一方にランダムに割り付けた。試験薬物は夕刻の用量としてのみ投与し、最適な効率を達成するまで用量を調節するように患者に求めた。

【 0 0 4 9 】

薬物の用量を 2 週間調節した後、患者は第 3 訪問のために再来し、この時点で、患者は、この試験の残り 3 週間に摂取すべき用量を確認した。

50

【 0 0 5 0 】

各患者が摂取した薬物の用量は、様々であったが、T H CおよびC B D、各々、5 ～ 25 m g の範囲内であり、大部分の患者が、T H CおよびC B Dの各々を1 0 m gと2 0 m gの間で摂取した。各患者が調節した平均用量は、1 3 . 5 m gのT H Cおよび1 2 . 5 m gのC B Dであった。

【 0 0 5 1 】

試験薬物を用いて5週間後、患者は、第4訪問をするために再来した。すべての基線評価をこの段階で繰り返した。

【 0 0 5 2 】

有効性評価は、この試験の一部と考えた。各患者は、安静時および運動時の朝の疼痛、朝の硬直および睡眠の質について、日誌カード式自己評価を毎日記録した。疼痛の強度の変化、現時点での疼痛の強度、現時点での疼痛および変化の全般的印象を比較するために、第1訪問時および第4訪問時に短い形式のM c G i l l 質問表のすべての項目について記入してもらった。

【 0 0 5 3 】

第1訪問時および第4訪問時の疾患活動性スコアを、28関節数(28 joint count)、赤血球沈降速度および全般的疾患活動性スコアから算定した。

【 0 0 5 4 】

あらゆる変化を検討するため、第1訪問時および第4訪問時に救援鎮痛(rescue analgesia)の使用、有害事象、血液化学および生命徴候の評価をすべて記録してもらった。

【 0 0 5 5 】

結果：

この試験から収集したデータの一部を以下に記載する。

【 0 0 5 6 】

27 m g / m Lの濃度のT H Cおよび25 m g / m Lの濃度のC B Dを含有する大麻系薬物抽出物を投与したときの、関節リウマチに罹患している患者における安静時の朝の疼痛の比較

大麻系薬物抽出物の有効性は、上で説明したように評価し、安静時の朝の疼痛度は、毎日、自己評価によって記録してもらった。データを照合し、統計学的解析を行った。患者は、0(痛みなし)から10(極めて激しい痛み)の尺度で安静時の朝の疼痛を評価した。表1および2は、その結果を示すものである。

【 表 1 】

		THC:CBD (27mg/ml:25mg/ml) (N=31)	プラセボ (N=27)
基線	平均	5.5	5.6
	標準偏差	1.8	1.6
	最小	2	3
	メジアン	5.3	5.3
	最大	10	9

第1週	平均	4.6	5.2
	標準偏差	1.6	1.6
	最小	1	3
	メジアン	4.6	4.9
	最大	9	9
第1週 — 基線からの変化	平均	-0.9	-0.4
	標準偏差	1.1	1.0
	最小	-5	-3
	メジアン	-0.6	-0.4
	最大	1	2
第2週	平均	3.7	4.3
	標準偏差	1.9	1.9
	最小	1	1
	メジアン	3.7	4.2
	最大	9	10
第2週 — 基線からの変化	平均	-1.7	-1.1
	標準偏差	1.8	1.6
	最小	-6	-5
	メジアン	-1.3	-0.8
	最大	1	2
第3週	平均	3.7	4.4
	標準偏差	1.8	1.7
	最小	0	0
	メジアン	3.6	4.3
	最大	8	8
第3週 — 基線からの変化	平均	-1.8	-1.1
	標準偏差	1.8	1.7
	最小	-7	-5
	メジアン	-1.3	-0.8
	最大	0	2
第4週	平均	3.5	4.4
	標準偏差	1.8	1.9

10

20

30

40

	最小	0	1
	メジアン	3.3	4.4
	最大	9	8
第4週 — 基線からの変化	平均	-2.0	-1.0
	標準偏差	1.9	1.7
	最小	-7	-5
	メジアン	-1.6	-0.8
	最大	1	3
第5週	平均	3.4	4.3
	標準偏差	1.8	1.9
	最小	0	0
	メジアン	3.1	4.3
	最大	8	8
第5週 — 基線からの変化	平均	-2.0	-1.1
	標準偏差	2.0	1.9
	最小	-7	-5
	メジアン	-1.8	-1.0
	最大	1	2
第6週	平均	3.6	4.6
	標準偏差	1.7	0.5
	最小	2	4
	メジアン	3.0	4.9
	最大	6	5
第6週 — 基線からの変化	平均	-2.3	-0.2
	標準偏差	0.9	1.3
	最小	-3	-2
	メジアン	-2.0	0.5
	最大	-2	1
終点	平均	3.5	4.7
	標準偏差	1.7	2.1
	最小	0	0
	メジアン	3.1	4.1

10

20

30

40

	最大	8	9
終点 - 基線からの変化	平均	-2.0	-0.9
	標準偏差	1.9	1.7
	最小	-7	-5
	メジアン	-1.5	-0.7
	最大	1	2

10

【 0 0 5 7 】

このデータの統計的解析を表 2 に示す。

【 表 2 】

THC:CBD (27mg/ml: 25mg/ml)		プラセボ				
LS平均	標準 誤差	LS平均	標準 誤差	差	95% CI	p値
-2.01	0.30	-0.87	0.32	-1.13	[-2.02, -0.25]	0.013

20

【 0 0 5 8 】

LS 平均値は、基線調整スコアからの平均変化であり、負の差は、有効であることを示す。

表 1 および 2 は、関節リウマチにおける疼痛に苦しむ患者への THC : CBD (2 7 m g / m L : 2 5 m g / m L) の投与が、プラセボと比較したとき、安静時の朝の疼痛を統計学的に有意に軽減させることを実証している。

30

【 0 0 5 9 】

2 7 m g / m L の濃度の THC および 2 5 m g / m L の濃度の CBD を含有する大麻系薬物抽出物を投与したときの、関節リウマチに罹患している患者における睡眠の質の比較
大麻系薬物抽出物の有効性は、上で説明したように評価し、患者が経験した睡眠の質は、毎日、自己評価によって記録してもらった。データを照合し、統計学的解析を行った。患者は、0 (非常に良好) から 1 0 (非常に不良) の尺度で睡眠の質を評価した。表 3 および 4 は、その結果を示すものである。

【表 3】

		THC:CBD (27mg/ml:25mg/ml) (N=31)	プラセボ (N=27)
基線	平均	5.7	5.8
	標準偏差	1.9	1.8
	最小	2	3
	メジアン	5.5	6.0
	最大	10	10
第1週	平均	4.7	5.3
	標準偏差	1.8	1.8
	最小	2	2
	メジアン	4.9	5.4
	最大	8	10
第1週 - 基線からの変化	平均	-1.0	-0.5
	標準偏差	1.7	1.1
	最小	-6	-3
	メジアン	-0.9	-0.3
	最大	2	2
第2週	平均	3.6	4.6
	標準偏差	2.1	1.7
	最小	0	2
	メジアン	3.5	4.4
	最大	10	9
第2週 - 基線からの変化	平均	-2.1	-1.1
	標準偏差	2.0	1.9

10

20

30

基線	最小	-8	-7
	メジアン	-1.7	-0.8
	最大	1	2
第3週	平均	3.8	4.4
	標準偏差	2.2	1.9
	最小	0	0
	メジアン	3.6	4.4
	最大	9	8
第3週 - 基線からの変化	平均	-2.0	-1.4
	標準偏差	2.0	1.8
	最小	-7	-6
	メジアン	-1.6	-1.1
	最大	1	1
第4週	平均	3.5	4.5
	標準偏差	2.2	2.1
	最小	0	1
	メジアン	3.4	4.0
	最大	9	9
第4週 - 基線からの変化	平均	-2.3	-1.4
	標準偏差	2.2	2.1
	最小	-9	-6
	メジアン	-1.9	-0.9
	最大	2	2
第5週	平均	3.3	4.5
	標準偏差	2.2	2.2
	最小	0	0
	メジアン	3.0	4.3
	最大	8	9
第5週 - 基線からの変化	平均	-2.5	-1.3
	標準偏差	2.2	2.1
	最小	-9	-6
	メジアン	-2.1	-1.2

10

20

30

40

	最大	1	2
第6週	平均	2.6	5.1
	標準偏差	1.8	1.6
	最小	1	4
	メジアン	2.2	4.9
	最大	5	7
第6週 - 基線からの変化	平均	-2.2	-0.2
	標準偏差	1.1	1.7
	最小	-3	-3
	メジアン	-2.3	0.3
	最大	-1	1
終点	平均	3.4	4.6
	標準偏差	2.2	2.2
	最小	0	1
	メジアン	3.5	4.0
	最大	8	10
終点 - 基線からの変化	平均	-2.3	-1.1
	標準偏差	2.2	2.0
	最小	-9	-5
	メジアン	-1.8	-0.9
	最大	1	2

10

20

30

【 0 0 6 0 】

このデータの統計的解析を表 4 に示す。

【 表 4 】

THC:CBD (27mg/ml: 25mg/ml)		プラセボ				
LS平均	標準 誤差	LS平均	標準 誤差	差	95% CI	p値
-2.31	0.35	-1.14	0.38	-1.17	[-2.00, -0.14]	0.027

40

【 0 0 6 1 】

LS 平均値は、基線調整スコアからの平均変化であり、負の差は、有効であることを示す。

表 3 および 4 は、関節リウマチにおける疼痛に苦しむ患者への THC : CBD (27 mg / mL : 25 mg / mL) の投与が、プラセボと比較したとき、睡眠の質の改善を生じ

50

させることを実証している。

【 0 0 6 2 】

27 mg / mL の濃度の THC および 25 mg / mL の濃度の CBD を含有する大麻系薬物抽出物を投与したときの、関節リウマチに罹患している患者における疾患活動性スコアの比較

大麻系薬物抽出物の有効性は、上で説明したように評価し、各患者についての疾患活動性スコアは、第1訪問時および第4訪問時に判定した。データを照合し、統計学的解析を行った。表5および6は、その結果を示すものである。

【表5】

		THC: CBD (27mg/ml: 25mg/ml) (N=31)	プラセボ (N=27)
第1訪問	平均	5.88	6.00
	標準偏差	0.95	1.03
	最小	4.6	3.8
	メジアン	5.70	6.00
	最大	7.8	7.8
第4訪問	平均	5.00	5.90
	標準偏差	1.09	1.10
	最小	3.0	4.0
	メジアン	4.90	5.80
	最大	7.1	8.2
第1訪問からの 変化	平均	-0.85	-0.16
	標準偏差	0.81	0.98
	最小	-2.7	-3.0
	メジアン	-0.70	0.05
	最大	0.5	1.3

10

20

30

【 0 0 6 3 】

このデータの統計的解析を表6に示す。

【表6】

THC: CBD (27mg/ml: 25mg/ml)		プラセボ				
LS平均	標準 誤差	LS平均	標準 誤差	差	95% CI	p値
-0.88	0.16	-0.03	0.17	-0.76	[-1.23, -0.28]	0.002

40

【 0 0 6 4 】

LS 平均値は、基線調整スコアからの平均変化であり、負の差は、有効であることを示

50

す。

表 5 および 6 は、関節リウマチにおける疼痛に苦しむ患者への T H C : C B D (2 7 m g / m L : 2 5 m g / m L) の投与が、プラセボと比較したとき、改善された疾患活動性スコアをもたらすことを実証している。

【 0 0 6 5 】

T H C と C B D の混合物 (この場合、前記カンナビノイドは、ほぼ同量で存在する) の使用は、関節リウマチに随伴する疼痛を有する患者に提供したとき、その結果として、安静時の朝の疼痛を軽減した。同量の T H C と C B D の混合物を提供された患者が経験した睡眠の質も改善を示した。本薬物を提供された患者は、質問表からの記録のとおり、現時点での疼痛の軽減も経験した。すべての中で最も有意なのは、患者の疾患活動性スコアに関する本薬物の効果であった。

10

【 0 0 6 6 】

この疾患活動性スコアは、患者が経験した関節リウマチの程度を測るために用いられる方法である。これは、28の異なる関節がどのように腫脹しているか、どのように圧痛があるかの判定を含む。この疾患活動性スコアの一部として、血液検査を用いて、赤血球沈降速度も測定した。この速度は、炎症に対する急性期応答を判定するための検査室手法である。患者がどのように感じているかに基づく全般的疾患活動性スコアは、算定される全ての値にも寄与する。3.7より大きい複合スコアは、高いとみなされる。

【 0 0 6 7 】

T H C と C B D の約 1 : 1 の組み合わせの使用により、関節リウマチに罹患している患者における疾患活動性スコアを低下させることができるという本発明の知見の有意性は、顕著である。

20

【 0 0 6 8 】

参考文献：

Formukong E. A., Evans A. T. and Evans F. J. (1988) Analgesic and Antiinflammatory activity of constituents of Cannabis sativa L. Inflammation 12 (4), 361-371

Holdcroft A. et al. (1997a) Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. Anaesthesia 52 (5), 483-6

Holdcroft A. et al. (1997b) Clinical trial experience with cannabinoids. Pharm. Sci. 3, 546-550

30

Klein T. W., Newton C. and Friedman H. (1998) Immunol. Today 19, 373-380

【 図面の簡単な説明 】

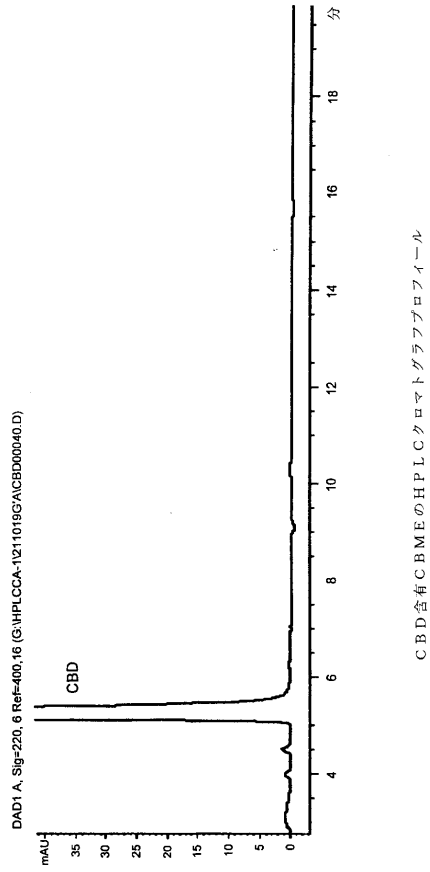
【 0 0 6 9 】

【 図 1 】 C B D 含有大麻系薬物抽出物の特性を表す H P L C クロマトグラフプロファイルを示す図である。

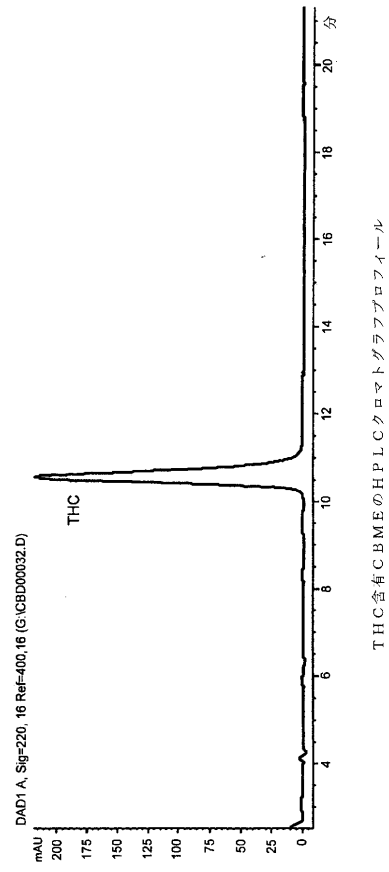
【 図 2 】 T H C 含有大麻系薬物抽出物の特性を表す H P L C クロマトグラフプロファイルを示す図である。

【 図 3 】 実質的に同量の C B D と T H C を含む大麻系薬物抽出物の特性を表す H P L C クロマトグラフプロファイルを示す図である。

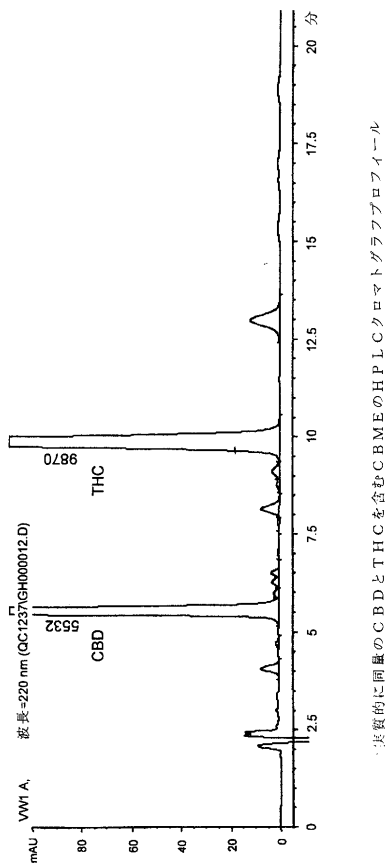
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
A 6 1 K 31/05 (2006.01)		A 6 1 K 47/10	
		A 6 1 K 31/05	

(72)発明者 ロブソン, フィリップ
イギリス国 ウィルトシャ이어州 エスピー 4 0 ジェイキュー, サリスベリー, ポートン ダ
ウン サイエンス パーク, ジーダブリュー ファーマ リミテッド

(72)発明者 ガイ, ジオフリー
イギリス国 ウィルトシャ이어州 エスピー 4 0 ジェイキュー, サリスベリー, ポートン ダ
ウン サイエンス パーク, ジーダブリュー ファーマ リミテッド

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA11 AA25 AA36 AA53 BB01 BB22 CC01 CC09 DD37E
DD38E FF33
4C086 AA01 AA02 BA08 GA16 GA17 MA02 MA03 MA04 MA05 MA13
MA17 MA28 MA35 MA37 MA52 MA57 NA05 ZA08 ZA96 ZB11
ZB15
4C206 AA01 AA02 CA19 KA17 KA18 MA02 MA03 MA04 MA05 MA33
MA37 MA48 MA55 MA57 MA72 MA77 NA05 ZA08 ZB11 ZB15