

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-510060

(P2019-510060A)

(43) 公表日 平成31年4月11日(2019.4.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/185 (2006.01)	A 6 1 K 36/185	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-551299 (P2018-551299)	(71) 出願人	518340669
(86) (22) 出願日	平成29年3月28日 (2017.3.28)		ティーオー ファーマスーティカルズ リ
(85) 翻訳文提出日	平成30年11月16日 (2018.11.16)		ミテッド ライアビリティー カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/IL2017/050388		TO Pharmaceuticals
(87) 国際公開番号	W02017/168422		LLC
(87) 国際公開日	平成29年10月5日 (2017.10.5)		アメリカ合衆国 デラウェア州 1980
(31) 優先権主張番号	62/313,882		8, カウンティーオブニューキャッスル,
(32) 優先日	平成28年3月28日 (2016.3.28)		ウィルミントン, センターヴィルロード
(33) 優先権主張国	米国 (US)		2711, スイート 400, シー/オー
			コーポレーションサービスカンパニー
		(74) 代理人	110001302
			特許業務法人北青山インターナショナル
		(72) 発明者	バーレーヴ, シュレイダー, リヒ
			イスラエル国 8548700 モシャヴ
			イエヴル, モシャヴィエヴル 95
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃腸管の炎症性疾患の治療のためのカンナビノイドおよびカンナビスペースの組成物および方法

(57) 【要約】

本発明は、消化管 (GI) 管の炎症状態、具体的には炎症性腸疾患 (IDB) に関連する状態を治療する組成物および方法を提供する。本発明の組成物は、カンナビノイドの特定の含有量と、特定の投与モードを具える方法によって、2つの主要なIDBであるクローン病と大腸炎の治療に特に適用可能である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

炎症性腸疾患（IBD）の少なくとも一の症状を治療、緩和または軽減する方法に使用する少なくとも一のカンナビノイドおよび少なくとも一のテルペンを含む植物由来組成物であって、

前記組成物が、

テトラヒドロカンナビノール（THC）が富化されたカンナビス植物と、

カンナビジオール（CBD）が富化されたカンナビス植物と、

THC および CBD の量が実質的に等しいカンナビス植物と、

の少なくとも一つから由来しており、

前記少なくとも一のカンナビノイドが THC、CBD、およびカンナビノール（CBN）から選択され、

前記少なくとも一のテルペンが、モノテルペンおよびセスキテルペンから選択される、ことを特徴とする組成物。

【請求項 2】

剤形、又は油抽出物、又は乾燥物質中にあることを特徴とする請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

約 16 乃至 24 % の THC と、約 3 % 又はそれ以下の CBD（w/w）を含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

約 14 乃至 24 % の CBD と、約 4 % 又はそれ以下の THC（w/w）を含むことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

約 6 乃至 14 % の THC と 6 乃至 16 % の CBD（w/w）を含むことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

最大約 1 % の CBN（w/w）をさらに含むことを特徴とする請求項 3 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

CBD が THC に対して最大約 20 % を占め、CBN が THC（w/w）に対して最大約 7 % を占めることを特徴とする請求項 3 または 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

CBD が THC（w/w）に対して最大約 600 % を占め、CBN が THC（w/w）に対して最大約 50 % を占めることを特徴とする請求項 4 または 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

THC と CBD が実質的に等しい量であり、CBN が THC（w/w）に対して最大 17 % を占めることを特徴とする請求項 5 または 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

ミルセン、リモネンおよびピネンから選択される少なくとも一のモノテルペンと、カリオフィレン、グアイオールおよびファルネセンから選択される少なくとも一のセスキテルペンを含むことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 11】

経口投与、喫煙、吸入、または気化に適した剤形であることを特徴とする請求項 1 乃至 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

経口剤形の形態で少なくとも一の薬物をさらに含むことを特徴とする請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記方法が、追加の薬物を同時投与するステップを具えることを特徴とする請求項 1 に

10

20

30

40

50

記載の組成物。

【請求項 14】

I B D の少なくとも一の症状の治療、緩和または軽減が、少なくとも一の疾患活動指数 (D A I) によるスコアおよび / またはクローン病の単純内視鏡スコア (S E S - C D) 、血液および / または糞便試料中の炎症マーカーのレベルの低減、および / または体重、痛み、腸の動きおよび生活の質の少なくとも一の改善を測定するステップを具えることを特徴とする請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 I B D がクローン病または大腸炎であることを特徴とする請求項 1 または 14 に記載の組成物。

10

【請求項 16】

本明細書で指定された E r e z 、 A l a s k a 、 E r a n - A l m o g 、 D o r i t 、 O m e r 、 S h i r a 、 O r 、 Z o h a r 、 B a r a k 、 T a l または J a s m i n e 少なくとも一のカンナビス株に由来することを特徴とする請求項 3 または 7 に記載の組成物。

【請求項 17】

本明細書で指定された A v i d e k e l または R e p h a e l の少なくとも一のカンナビス株に由来することを特徴とする請求項 4 または 8 に記載の組成物。

【請求項 18】

本明細書で指定された M i d n i g h t 、 E l n a 、または M a n g o の少なくとも一のカンナビス株に由来することを特徴とする請求項 5 または 9 に記載の組成物。

20

【請求項 19】

喫煙、吸入または気化に適した剤形であることを特徴とする請求項 16 または 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

大腸炎の少なくとも一の症状を治療、緩和または軽減する方法で使用することを特徴とする請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

経口投与用の油抽出物の剤形であることを特徴とする請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 22】

クローン病の少なくとも一の症状の治療、緩和または軽減に用いることを特徴とする請求項 21 に記載の組成物。

30

【請求項 23】

必要のある患者に、I B D の少なくとも一の症状を治療、緩和または軽減する方法において、当該方法が、少なくとも一のカンナビノイドおよび少なくとも一のテルペンを含む少なくとも一の植物由来組成物を患者に投与するステップを具え、

前記組成物が、

T H C を富化しカンナビス植物、

C B D を富化したカンナビス植物、および

T H C と C B D の量が実質的に等しいカンナビス植物、

40

の少なくとも一つから由来しており、

前記少なくとも一のカンナビノイドが T H C 、 C B D および C B N から選択され、

前記少なくとも一のテルペンが、モノテルペンおよびセスキテルペンから選択される、ことを特徴とする方法。

【請求項 24】

前記患者の I B D の少なくとも一の症状を治療、緩和または軽減するステップが、疾患活動指数 (D A I) によるスコア、および / またはクローン病 (S E S - C D) 用の単純内視鏡スコアの少なくとも一つ、血および / または糞便試料中の炎症マーカーのレベルの低減、および / または体重、痛み、腸の動き、生活の質に関する自己報告の少なくとも一の改善を測定するステップを具えることを特徴とする請求項 23 に記載の方法。

50

【請求項 25】

前記患者がクローン病または大腸炎に罹患していることを特徴とする請求項 23 または 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記方法が、少なくとも一の薬物を同時投与するステップをさらに具えることを特徴とする請求項 23 乃至 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記少なくとも一の植物由来組成物が、喫煙、吸入、気化またはそれらの組み合わせによって経口的に投与されることを特徴とする請求項 23 乃至 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 28】

前記組成物が、THC およびカンナビス植物が富化された少なくとも一のカンナビス植物に由来し、THC および CBD の量が実質的に等しく、IBD の少なくとも一の症状の治療、緩和または軽減が即時性であることを特徴とする請求項 23 乃至 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記組成物が、約 16 乃至 24 % の THC と、約 3 % 又はそれ以下の CBD、または約 6 乃至 14 % の THC と 6 乃至 16 % の CBD (w/w) を含むことを特徴とする請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記組成物が最大約 1 % の CBN (w/w) を含むことを特徴とする請求項 29 に記載の方法。

20

【請求項 31】

前記組成物中に含まれる CBD が THC に対して約 20 % を占め、CBN が THC (w/w) に対して約 7 % を占めるか、または前記組成物に含まれる THC と CBD の量が実質的に等しく、CBN が THC (w/w) に対して約 17 % を占めていることを特徴とする請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記組成物が、喫煙、吸入、気化またはそれらの組み合わせによって投与されることを特徴とする請求項 28 乃至 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 33】

前記少なくとも一の組成物が、本明細書に記載された Erez、Alaska、Erann-Almog、Dorit、Omer、Shira、Or、Zohar、Barak、Tal、Jasmine、Midnight、Elna、又は Mango の少なくとも一のカンナビス株に由来することを特徴とする請求項 28 乃至 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

前記患者が大腸炎に罹患しており、前記組成物が本明細書に記載された Erez のカンナビス株に由来し、喫煙、吸入、気化またはそれらの組み合わせによって投与されることを特徴とする請求項 23 または 24 に記載の方法。

40

【請求項 35】

前記組成物が、CBD が富化された少なくとも一のカンナビス植物に由来することを特徴とする請求項 23 乃至 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

前記組成物が約 14 乃至 24 % の CBD と、約 4 % か又はそれより少ない量の THC (w/w) を含むことを特徴とする請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記組成物が最大約 1 % の CBN (w/w) を含むことを特徴とする請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

50

前記組成物に含まれるCBDがTHC(w/w)に対して最大約600%を占め、CBNがTHC(w/w)に対して最大約50%を占めていることを特徴とする請求項36に記載の方法。

【請求項39】

前記組成物が経口投与されることを特徴とする請求項35乃至38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

前記組成物が、本明細書に記載されたAvidekelまたはRephaelの少なくとも一のカンナビス株に由来することを特徴とする請求項35乃至39のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項41】

前記患者がクローン病に罹患しており、前記組成物が、経口投与された本明細書に記載のAvidekelのカンナビス株に由来することを特徴とする請求項23または24に記載の方法。

【請求項42】

(i) THCを富化したカンナビスカンナビス植物、またはTHCおよびCBDの量が実質的に等しいカンナビス植物からの、少なくとも一の植物由来組成物と、

(ii) CBDを富化したカンナビス植物からの少なくとも一の植物由来組成物、を患者に投与するステップを具え、

ステップ(i)の組成物とステップ(ii)の組成物が、別々に連続して投与されることを特徴とする請求項23または24に記載の方法。

20

【請求項43】

前記ステップ(i)の組成物が、約16乃至24%のTHCと、約3%に等しいか、またはそれ以下のCBD、または約6乃至14%のTHCと約6乃至16%のCBD(w/w)を含み、前記ステップ(ii)の組成物が、約14乃至24%のCBDと、約4%に等しいか、またはそれ以下のTHC(w/w)を含むことを特徴とする、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記ステップ(i)および(ii)の組成物が、さらに、最大約1%のCBN(w/w)を含むことを特徴とする請求項43に記載の方法。

30

【請求項45】

前記ステップ(i)の組成物に含まれるCBDがTHCに対して最大約20%を占めており、CBNがTHC(w/w)に対して最大約7%を占めるか、またはTHCとCBDが実質的に等しく、CBNがTHC(w/w)に対して最大17%を占めており、

前記ステップ(ii)の組成物に含まれるCBDが、THC(w/w)に対して最大約600%を占めており、CBNがTHC(w/w)に対して最大約50%を占めている、ことを特徴とする請求項44に記載の方法。

【請求項46】

前記ステップ(i)および(ii)の組成物が、毎日の処方で、連続して投与されることを特徴とする請求項42乃至45のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項47】

前記ステップ(i)の組成物が、本明細書に記載されたErez、Alaska、Ernan-Almog、Dorit、Omer、Shira、Or、Zohar、Barak、Tal、Jasmine、Midnight、Elna、又はMangoの少なくとも一のカンナビス株由来であり、前記ステップ(ii)の組成物が、本明細書に記載のAvidekelまたはRephaelの少なくとも一のカンナビス株由来であることを特徴とする請求項42乃至46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

前記ステップ(i)の組成物が、喫煙、吸入、気化またはそれらの組み合わせによって投与され、前記ステップ(ii)の組成物が経口投与されることを特徴とする請求項42

50

乃至 47 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カンナビノイドおよびカンナビスベースの製剤を含む医薬組成物に関し、さらには、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む胃腸（GI）管の炎症疾患、具体的には炎症性腸疾患（IBD）の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

カンナビスの医療価値は文献で十分に立証されている。カンナビスの活性成分であるカンナビノイドは、雌性カンナビス植物の樹脂を産出する雌しべの花序に見られる。カンナビスサティバ（*Cannabis Sativa*）およびカンナビスインディカ（*Cannabis Indica*）様々なタイプのカンナビスは、60乃至80種類のカンナビノイドを含んでおり、その顕著な例は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）である。これらの2つのカンナビノイドは、様々な正常あるいは異常な細胞や組織における鎮痛、制吐、抗酸化、神経保護および抗炎症作用を含む多くの異なる薬理学的効果に関連している。脳および末梢組織における特定の受容体と、リガンドを有する内因性カンナビノイド系の発見は、内因性カンナビノイド系が以前は認識されていなかったユビキタス恒常性ネットワークであるとの理解につながった。少なくとも2つの分子受容体タンパク質（CB1およびCB2）と2つの内在性カンナビノイド（アナンダミドおよび2-アシルグリセロール）が、神経系および免疫系を含む多くの身体組織中で同定されている。内因性カンナビノイド系は人類とともに進化し、現在は通常の間人生理学、特に運動制御、痛み、食欲、記憶、免疫および炎症に複雑に関与していると、考えられている。このことは、ヒトの様々な疾患を治療する 外因性カンナビノイドや、カンナビスベースの薬の多大な可能性を説明している。

【0003】

カンナビノイドの経口製剤の多くは、今日では特定の臨床的適応症用の処方により市販されている。ゴマ油中のドロナビノール（合成⁹-THC）を含有するマリノールカプセルは癌化学療法を受ける患者の制吐剤として、また衰弱症候群であるエイズ患者の食欲増進用に各国で承認されている。合成THC類似体であるナビロソンを含むCesamet（商標）カプセルは、最近マリノールの代用品として承認された。純粋なTHCを含むナミソール錠剤、CBDおよびサティベックス（ナビキシモール）を含むArvisol（商標）錠剤、THCおよびCBDを含む経口スプレーは、アルツハイマー病、慢性神経疼痛および多発性硬化症を含む多くの症状に承認されたより最近のカンナビスベースの製剤である。

【0004】

本発明は、まとめて炎症性腸疾患（IBD）と呼ばれる、胃腸（GI）管に影響を及ぼし、自己免疫による可能性が高い炎症性疾患群に適用される。IBDの2つの主要なタイプは、潰瘍性大腸炎とクローン病である。潰瘍性大腸炎は主に結腸または大腸に関連し、クローン病は消化管の一部、最も一般的には小腸または結腸、またはその両方に関連する。潰瘍性大腸炎およびクローン病の主な症状は類似しており、痛み、腫脹または痙攣、反復性または血性の下痢、体重減少および極度の疲労が含まれる。IBDは、通常10代後半または20代前半の人に見られるが、どの年齢でもかかり得る。CDCによると、米国のみでIBDに罹患している人は100万乃至130万人である。クローン病の患者数は成人100,000人当たり200人、潰瘍性大腸炎は成人100,000人あたり230人と推定されている。

【0005】

現在、IBDの確かな治療法はなく、治療の大部分は緩和ケアである。IBDの伝統的な薬理学的治療には、炎症を軽減するアミノサリチル酸またはコルチコステロイド、およ

10

20

30

40

50

び免疫系の活性を低下させる免疫抑制剤の投与がある。重度の潰瘍性大腸炎患者の約 20 % は非レスポnderであり、通常は炎症部分の外科的切除に回される。クローン病では、患者の約 60 ないし 75 % が手術を受ける。

【0006】

本発明者らは、カンナビスのある種の抽出物が IBD 特にクローン病に有効であり得る [1、2] こと、および特定の株が、非 GI を起点とする炎症がある動物モデルにおいて抗炎症性および組織を損傷させる効果があり得ることを、以前に指摘していた [3]。それにもかかわらず、カンナビスを用いたこれらの研究や他の人体研究は試行錯誤に大きく依存しており、高度に個人に合わせた投薬や投与モードは、置きざりにされていた。

【0007】

喫煙によって投与されたカンナビスは、効果が迅速に発現し、用量漸増が容易であるという利点を有する。しかし、喫煙または気化によるカンナビスの投与に関する詳細なガイドラインはまだ確立されていない。カンナビスは、クッキーのような焼き菓子で摂取するか、紅茶や浸出液の飲用などで摂取してもよい。対照的に、このような製品の吸収は遅く、不安定であり、効果の発現は喫煙に比べてはるかに長く持続する。他の剤形、例えば、バター、オイル、クリームおよび軟膏については、同様に、現在、投与情報は入手することができず、多くの情報は本質的な裏付けに乏しい。化学及び薬理学に基づいて開発された既知のカンナビスの投薬計画は、依然としてかなりの論争がなされている。

【0008】

しかし、広く行き渡っている一の見方は、投与経路がカンナビス中の様々なカンナビノイドの薬物動態、特に吸収および代謝の重要な決定因子であるということである。

【0009】

カンナビスは安全であり、致死量のカンナビスはこれまでに報告されていないと一般的に信じられているが、カンナビスは依然として危険な薬物と考えられている。カンナビスの副作用としては、認知および記憶機能障害、気分の変化、知覚の変化、特に青年期の衝動制御の低下、職業上の危険、血圧の変動、失神または頻脈、特に喫煙したカンナビスでの呼吸不全、肝臓病や腎臓病の患者における重症度の高い脂肪症、女性の妊娠合併症、および男性の不妊症の境界線である。また、鎮静催眠薬やアルコールで最も顕著な薬物間の相互作用もある。カンナビス摂取の経験がない患者は、通常、非常に低用量で開始し、許容できない副作用が生じた場合に治療を中止するように注意する。したがって、薬用カンナビスおよび商業的に精製された経口製剤のリスク/利点の管理は依然として困難である。

【0010】

したがって、特定の臨床適応症に対する薬用カンナビスの使用の利点を最大にし、リスクを最小にする基準が緊急に必要とされている。これらはすべて、カンナビノイド薬理学の複雑さ、カンナビノイド受容体の分布の個体間差異、密度、機能、カンナビノイド代謝とバイオアベイラビリティ、及びカンナビス属植物のカンナビノイド含有量の不均一性の観点から、より重要である。本発明は、特に IBD のコンテキストにおいて、これらの問題に取り組むことを意図している。

【0011】

[文献]

1. Naftali Tらの「Treatment of Crohn's Disease with Cannabis: An Observational Study」、Israeli Medical Association Journal (IMAJ) 2011; 13: 455 - 458 には、医療用カンナビス治療のライセンスが与えられている 20 人のクローン病患者の自己報告に基づく後ろ向き調査が記載されている。
2. Naftali Tらの「Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study」、Clinical Gastroenterology and Hepat

10

20

30

40

50

ology 2013; 11: 1276 - 1280 には、クローン病治療用に医療用カンナビス治療のライセンスが与えられている21の患者の研究が記載されている。この研究の主要評価項目は達成されなかった。

3. Gallily Rらの「Overcoming the Bell Shape Dose-Response of Cannabidiol by using Cannabis Extract enriched in Cannabidiol」、Pharmacology & Pharmacy 2015; 6: 75 - 85 には、CBDが特に豊富なカンナビスの特異株が、動物モデルにおいてある種の抗炎症性および侵害受容性作用があると、記載されている。

【発明の概要】

10

【0012】

本発明は、医療用カンナビスの新規株の培養と、特定の臨床適応症へのその使用による制御された方法の開発に関する発明者の蓄積された経験に端を発している。特定の実施形態に関連して、本発明は、3種のカンナビス栽培品種、またはカンナビス植物の3つの個別群に関するものであり、その特定の員は、形態学的特徴および栽培条件（下記参照）の観点から概略的に記載されている。追加の員を含むこれらの品種は、IBDのコンテキストにおける驚くべき臨床特性および臨床用途に関連して記載されている。これら3種類の品種の員は、本明細書全体を通して商品名で記載されている。参照した米国植物特許出願は、これから誘導された出願、すなわち一部継続出願又は継続出願を含めて、参照により本明細書に組み込まれている。

20

【0013】

したがって、特定の態様において、本発明は、

i. 特に雌性植物の樹脂産生花における、比較的低CBDで、16乃至24重量パーセント(w/w)の範囲の量でTHCが富化されたカンナビス株から得た植物由来の材料。本明細書でErezと呼ばれるこの群の例示的な員は、米国植物特許出願第2014/0245494号に概略的に記載されている。

ii. 15%乃至16.5%と、0.8%乃至3.75%(w/w)の範囲の量でCBDが富化され、THCが特に低いカンナビス株から得た植物由来の材料。本明細書でAvidekelと呼ばれるこの群の例示的な員は、米国植物特許出願第2014/0259228号に概略的に記載されている。

30

iii. 10乃至13%および8乃至12.5%(w/w)の範囲の量で、THC: CBDの割合が実質的に等しいカンナビス株から得られた植物由来の材料。本明細書でMidnightと呼ばれるこの群の例示的な員は、米国植物特許出願第2014/0245495号に概略的に記載されている。

【0014】

上記品種の例示的な員から製造された製剤が、IBD、すなわちクローン病および大腸炎患者に特異的治療効果がある旨が現在示されており、これは副作用の軽減および一般的なQOLの向上を伴う、疾患活動指数(DAI)スコアの有意な改善、血液及び腸疾患特異的マーカーによる炎症指数によって明らかにされた。

【0015】

40

特に、本発明によれば、単剤療法および併用療法の形態で投与レジメンの所定の投与を適用することによって、上記の治療効果を強化し、延長させることができた。

【0016】

現在の研究は、CBDが富化された植物由来材料、例えばAvidekelまたはこの群の他の員由来の材料の油性抽出物が、IBDの長期治療と管理に驚くほど有効であることを示している。このようなCBD富化物質は、クローン病の治療に特に有効である。Avidekelおよびこの群の他の員ベースの組成物は、精神作用効果の不足および日々の投与に対するその後の適合性のため、特に興味深い。

【0017】

これらの研究は、更に、THCが豊富な植物由来材料、例えばシガレットの形態のEr

50

e z 又はこの群の他の員由来の材料も、I B D、特に一またはそれ以上の I B D 症状の即時緩和に有効であることを実証した。このような T H C 富化物質は、潰瘍性大腸炎の患者に特に有益であった。E r e z ベースの組成物およびその類似物は、T H C 含有量が高いため、夜間投与に特に適している。

【 0 0 1 8 】

現在の研究で明らかにされた代替治療は、T H C および C B D を等量またはほぼ等量含有する植物由来の物質に関連しており、これは、例えばシガレットの形態の M i d n i g h t 由来の物質で例示される。この種の調製は、特に T H C の精神作用効果に合わない患者において、T H C 富化物質 (E r e z など) の有効な代替物であることを証明した。その T H C : C B D 含有量により、M i d n i g h t ベースの組成物は、昼夜両方の投与に適している。

10

【 0 0 1 9 】

中でも注目すべきは、ここに述べた I B D 患者約 3 0 0 人についての研究では、その半数が 6 ヶ月以上治療を受けており、患者の大部分は、A v i d e k e l、E r e z および / または M i d n i g h t 由来の製剤の組み合わせが、I B D の短期間、並びに長期にわたる緩和と治療、及び長期間の管理に最も有効であることが証明されたことである。

【 0 0 2 0 】

これらの所見は、いくつかのレベルに適用される：

第 1 に、I B D および I B D に関連する症状の治療に適用する所定の割合で T H C と C B D を含む特定のカンナビノイド組成物に関して；

20

第 2 に、I B D の即時緩和および長期管理を提供する特定の配合、用量および投与経路に使用する特定のカンナビスベースの組成物に関して；

第 3 に、クローン病または大腸炎の特定の治療として適用される特定のカンナビノイド組成物に関して；である。

【 0 0 2 1 】

後者のポイントは、これらの疾患の鑑別診断に伴う困難性の観点から、特に驚くべきことである。

【 0 0 2 2 】

上記は本発明の以下の開示の基礎をなすものである。本明細書に記載された実施形態および態様のいずれも、他に示されない限り、または文脈から明らかでない限り、互いに関連して使用し得ることに留意すべきである。他の実施形態は、以下の説明の総説から当業者には明らかになるであろう。

30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 3 】

【 図 1 】 図 1 A 乃至 1 I は、クローン病の治療に関連する本発明の特定の実施形態を示す。これらの図は、T H C 4 % と、C B D 1 6 % (比率 1 : 4) (N = 1 8) またはプラセボ (N = 2 1) を含む A v i d e k e l 由来の油抽出物を経口投与で処置した患者を含む、クローン病患者のプロスペクティブ研究の臨床結果を記載している。図は、治療 (黒の実線) 群対プラセボ (点線) 群の 8 週間のフォローアップ期間および 2 週間の断薬期間中に観察された一般的な傾向を示す。図 1 A は、クローン病活動指数 (C D A I) の評価に関する。図 1 B は、生活の質 (S F - 3 6) アンケートに基づく精神的健康状態および副作用に関する報告である。図 1 C 乃至 1 F は、一般的な臨床パラメーター、すなわち患者の体重、白血球 (W B C)、ヘモグロビン (H B) およびヘマトクリット (H C T) のレベルに関する。図 1 G 乃至 1 I は、クローン病に特異的な臨床パラメーター、すなわち血液中の C 反応性タンパク質 (C R P) のレベル (炎症のマーカー) ; 便のカルプロテクチン (腸の炎症マーカー) ; S E S 結腸内視鏡検査のスコア、に関する。

40

【 0 0 2 4 】

【 図 2 】 図 2 A 乃至 2 D は、2 つの主要なカンナビノイド、T H C (⁹ - T H C) と C B D、及び 2 つの代謝産物である 1 1 - ヒドロキシ - ⁹ - T H C (活性代謝産物) と ⁹ カルボキシ T H C (不活性代謝産物) を含む、A v i d e k e l 由来の油抽出物の薬物

50

動態プロフィールに関連する本発明の更なる実施形態を示す。薬物動態学的研究は、図 1 A 乃至 1 I に記載された研究からの患者のサブグループにおいて実施された。具体的には、図 2 A は、15, 30, 45, 60 および 90 分および 2, 3, 4, 5 および 6 時間の時点で、LC-MS/MS (N = 7) によって測定した、THC (⁹-THC) (ng/mL) の平均血液 (血清) レベルを示す。図 2 C - 2 D は、それぞれ同じ群の CBD (ng/mL)、11-ヒドロキシ⁹-THC および⁹カルボキシTHC に関する類似するプロファイルを示す。

【0025】

【図 3】図 3 A 乃至 3 I は、大腸炎の治療に関連する本発明のさらなる実施形態を示す。これらの図は、喫煙によって投与された THC (23%) (N = 14) またはプラセボ・シガレット (N = 13) 中の豊富な Erez 由来物質で治療した潰瘍性大腸炎患者の臨床転帰を示す。図は、類似の図 1 A 乃至 1 I の後に、処置した (黒の実線) 群とプラセボ (点線) 群で観察された一般的な傾向を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明を説明する前に、本発明は本明細書に記載の方法および実験条件に限定されるものではなく、特定の実施形態を説明するために本明細書で使用する用語は限定することを意図するものではないことに留意すべきである。他に定義されていない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。本明細書に記載されているものと類似するまたは均等な任意の方法および材料は本発明の実施または試験に使用することができるが、ここでは特定の方法および材料が記載されている。

20

【0027】

本発明は、一般に、IBD および IBD に関連する症状、または IBD に関連する少なくとも一の症候を治療、緩和または軽減する方法において使用する、特定の比率の THC : CBD を含む組成物に関する。このような組成物は、担体、緩衝剤、賦形剤をさらに含んでいてもよい。

【0028】

言い換えれば、本発明は、口、食道、胃、小腸および大腸を含む消化管の長期的な局所腸炎を特徴とする「炎症性腸疾患 (IBD) または症状」と総称される一群の腸疾患に関する。この群の注目すべき員は、クローン病や潰瘍性大腸炎、及び過敏性腸症候群 (IBS) などの関連症状である。ここに説明されている組成物と方法から利益を得ることができる患者の鑑別診断は、身体検査、既往歴、及び、便および血液検査、生検、および X 線、可撓性 S 状結腸鏡、大腸内視鏡、カプセル内視鏡、CT または MRI を用いた医療画像撮影を含む、一またはそれ以上の用診断試験に基づいて、治療を行う医師が行うことができる。

30

【0029】

クローン病は、通常、連続しておらず、正常な粘膜のスキップした領域を有する。クローン病の潰瘍は線状である傾向があり、しばしば古典的な石畳の外観の粘膜となる。クローン病の 60% に肉芽腫が存在し、潰瘍性大腸炎にはほとんど存在しない。クローン病の炎症は経壁性であるが、潰瘍性大腸炎では炎症が粘膜や粘膜下の組織に限定される。潰瘍性大腸炎は大腸のみに関連するのに対して、クローン病は消化管全体を巻き込むことがある。クローン病患者の約 90% は、回腸末端および / または右結腸に關与する。小児患者は小腸に限局した病気を呈する可能性がより高いが、非常に若い子供はしばしば純粹に結腸疾患を呈する。クローン病または大腸炎のいずれかと併せて、種々の腸および腸管外症状が観察され得る。これら 2 つの形態の IBD を区別する特徴が表 1 に要約されている。

40

【0030】

潰瘍性大腸炎	クローン病
結腸のみに関与	膵腸管
近位に延びる連続的な炎症	正常に介在するスキップ病変
粘膜および粘膜下層のみの炎症	貫壁性炎症
肉芽腫なし	非乾酪性肉芽腫
周核 ANCA (pANCA) 陽性	ASCA 陽性
出血(普通)	出血(稀)
フィステル(稀)	フィステル(普通)
体重減少(普通)	体重減少(稀)
閉塞(普通)	閉塞(普通)

10

表1. クローン病からの潰瘍性大腸炎の区別

【0031】

特定の実施形態では、本発明の組成物および方法は、特発性大腸炎（例えばリンパ球性大腸炎、膠原性大腸炎、化学的大腸炎）、虚血性大腸炎および感染性大腸炎（例えばクロストリジウム・ディフィシレ、赤痢菌）、及び未確認型大腸炎など、その他の大腸炎に適用できる。

20

【0032】

さらに他の実施形態では、本発明は I B D 関連の疾病に適用することができる。この群の共通する症状の一つは、過敏性腸症候群（I B S）である。慢性的な腹痛および／または不快感と排便習慣の変化により特徴づけられる一連の疾病であり、下痢型（D - I B S）、便秘型（C - I B S）、混合パターン（M - I B S）型がある。

【0033】

最も広い意味において、本発明は、本発明の治療方法を用いて I B D の治療に適用可能なカンナビノイド組成物を提供する。用語「カンナビノイド」は、本明細書においてエンドカンナビノイド、フィトカンナビノイドまたは合成カンナビノイドを包含する。特定のカンナビノイドには、例えば、T H C、C B D など、ならびに合成、半合成および天然のカンナビノイド（すなわち、カンナビス植物から精製または抽出されたもの）が含まれる。

30

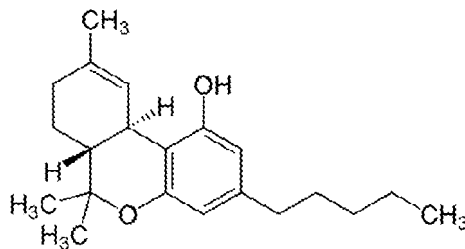
【0034】

主な態様において、本発明は、テトラヒドロカンナビノール型（T H C）、カンナビジオール型（C B D）およびカンナビノール型（C B N）カンナビノイドに関する。

【0035】

「テトラヒドロカンナビノール」（T H C）は、C B 1 および C B 2 受容体への高い親和性、分子式 $C_{21}H_{30}O_2$ 、平均質量約 314.46 Da、および式 I の一般構造によって特徴づけられる精神活性カンナビノイドの類意味する。

40

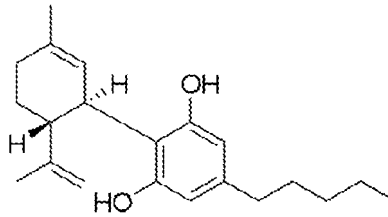


式 I

50

【 0 0 3 6 】

「カンナビジオール」(C B D)は、本明細書では、C B 1 および C B 2 受容体に対する低い親和性、式 $C_{21}H_{30}O_2$ 、平均質量 314.46 Da および式 I I の一般構造を有する非向精神性カンナビノイド類を意味する。

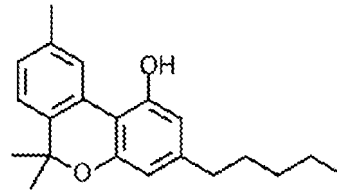


10

式 II

【 0 0 3 7 】

「カンナビノール」(C B N)は、式 $C_{21}H_{26}O_2$ 、平均質量 310.19 Da および一般式 I I I の一般構造を有する C B 1 受容体および C B 2 受容体で、T H C の半アゴニストとして作用する弱精神活性カンナビノイド類を指す。



20

式 III

【 0 0 3 8 】

本明細書における用語「T H C」、「C B D」、「C B N」は、(-) - トランス - 9 - テトラヒドロカンナビノール (9 - T H C)、8 - T H C および 9 - C B D のような異性体、誘導体または前駆体を含み、それぞれの 2 - カルボン酸 (2 - C O O H) から誘導される T H C や C B D、T H C - A および C B D - A にも及ぶ。

30

【 0 0 3 9 】

その多くの組成物において、本発明は、カンナビス植物の使用に由来する、またはそれをベースとする組成物を提供し、したがって、「植物由来組成物」または植物由来物質とみなされ得る。この用語は、ハーブ製剤、濃縮抽出物および精製産物に及ぶ。抽出物に関しては、濾過、氷水抽出、ブタン抽出または CO_2 抽出プロセスなどの濃縮カンナビス由来物質材料を製造する多数の方法があり、溶媒蒸発によって製造した油抽出物がある。カンナビノイドの主な供給源の一つは、雌性カンナビス植物の樹脂産生性雌花序である。

【 0 0 4 0 】

これに関連して、ここに例示されている油中 A v i d e k e l 製剤は、T H C および C B D などの活性成分の割合 (表 3 および 4 参照) によって元の植物と本質的に区別されることに留意すべきである。

40

【 0 0 4 1 】

更に、これに関連して、植物由来物質およびその抽出物は、ここに同定されている有効成分である T H C、C B D および C B N とは別に、治療上の影響と有用性における特徴的な特性 (表 3 および実施例 2 および 3 参照) に寄与する追加のカンナビノイドと植物起源の他の成分 (例えば、テルペン) を含むことに留意すべきである。

【 0 0 4 2 】

したがって、多くの様々な態様において、本発明は、少なくとも一の I B D の症状を治

50

療、緩和または軽減する方法に使用する、少なくとも一のカンナビノイドおよび少なくとも一のテルペンを含む植物由来組成物を提供し、ここで

(a) この組成物は、THCが豊富なカンナビス植物、CBDが豊富なカンナビス植物、THCおよびCBDの量が実質的に等しいカンナビス植物の少なくとも一つから由来しており、

(b) 少なくとも一のカンナビノイドがTHC、CBD、およびCBNから選択され、

(c) 少なくとも一のテルペンが、モノテルペンおよびセスキテルペンから選択される。

【0043】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、油抽出物または乾燥物質の剤形の雌性カンナビス植物に由来しており、ここに例示されている。

【0044】

上述したように、本発明の組成物は、更なる植物由来のカンナビノイドを含んでいてもよい。主な種類の天然カンナビノイドを以下の表2に列挙する。

【0045】

換言すると、多くの実施形態において、本発明の組成物は、テトラヒドロカンナビノール型およびカンナビノール型 (THC、CBN)、カンナビジオール型 (CBD)、カンナビゲロール型 (CBG)、カンナビクロメン型 (CBC)、カンナビエルゾイン型 (CBE)、イソ-テトラヒドロカンナビノール型 (iso-THC)、カンナビシクロル型 (CBL)、カンナビトラン型 (CBT)、その誘導体、前駆体、またはそれらの組み合わせを含む。

【0046】

10

20

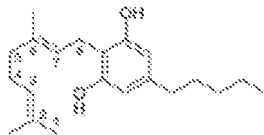


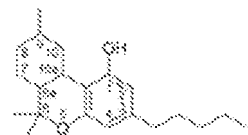

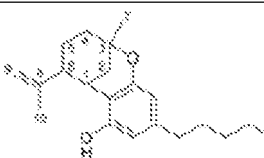

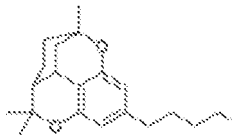
型	骨格
カンナビゲロール型 CBG	
カンナビクロメン型 CBC	
カンナビジオール型 CBD	
テトラヒドロカンナビノール型-及び カンナビノール型 THC, CBN	
カンナビエルゾイン型 CBE	
イソ-テトラヒドロカンナビノール型 <i>iso</i> -THC	
カンナビシクロル型 CBL	
カンナビトラン型 CBT	

表2. 主な種類の天然カンナビノイド

【 0 0 4 7 】

全種類とも、カンナビゲロール型化合物に由来し、主に、前駆体がどのように環化するのが異なる。古典的なカンナビノイドは、脱カルボキシル化（熱、光、またはアルカリ性条件によって触媒される）によって、それぞれ 2 - カルボン酸（2 - C O O H、 - A で示される）から抽出される。テトラヒドロカンナビノールおよびカンナビジオール酸前駆体、T H C - A および C B D - A も本発明に関連している。関連するフィトカンナビノイドのいくつかを以下に列挙する。

・ T H C（2 種類のアイソフォーム 9 - T H C、 8 - T H C および酸性型 T H C - A を含むテトラヒドロカンナビノール）

- ・ C B D (カンナビジオールおよび酸性型 C B D - A)
- ・ C B N (カンナビノール)
- ・ C B G (カンナビゲロール)
- ・ C B C (カンナビクロメン)
- ・ C B L (カンナビシクロール)
- ・ C B V (カンナビバリン)
- ・ T H C V (テトラヒドロカンナビバリン)
- ・ C B D V (カンナビダバリン)
- ・ C B C V (カンナビクロムバリン)
- ・ C B G V (カンナビゲロバリン)
- ・ C B G M (カンナビゲロールモノメチルエーテル)

10

【 0 0 4 8 】

テトラヒドロカンナビバリン (T H C V) は、所定の中央アジアおよび南アフリカのカンナビス株に見られる。

【 0 0 4 9 】

カンナビジバリン (C B D V) は、ヒマラヤ北西部の野生のカンナビス植物およびネパールのハシッシュに見られる。

【 0 0 5 0 】

カンナビクロメン (C B C) は熱帯性カンナビス品種でより一般的である。

20

【 0 0 5 1 】

したがって、多くの実施形態において、T H C、C B D および C B N 以外の本発明の組成物は、T H C A、C B D A、C B G、C B C、C B L、C B V、T H C V、C B D V、C B C V、C B G V、C B G M、これらの誘導体、前駆体またはこれらの組み合わせを含んでいてもよい。

【 0 0 5 2 】

本発明にさらに関連するものは、植物起源の活性物質の別の群、すなわちテルペン類 (テルペノイド類も含む) である。テルペンは塩基性炭化水素であるのに対して、テルペノイドはある範囲の化学元素でできた追加の官能基を含む。テルペノイドは、一般に米国食品医薬品局 (F D A) およびその他の規制当局によって安全であると一般的に認識されているフレーバー成分および芳香成分である。テルペノイドは、1 桁の $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ の血清レベルで大気から吸入すると、動物およびヒトの行動の強力なエフェクターと考えられる。これはユニークな治療効果となり、治療指数の増加におけるカンナビスベースの医薬抽出物に寄与し得る。植物性カンナビノイド - テルペノイド相互作用の性質は未だ不明であるが、痛み、炎症、うつ病、不安、中毒、てんかん、癌、真菌および細菌感染症の治療を含む多くの例により、相乗的 (傍内効果とも呼ばれる) であると認められている。

30

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、テルペンおよびテルペノイドは、リモネン、ミルセン、
- ピネン、リナロール、
- カリオフィレン、カリオフィレンオキシド、ネロリドール
およびフィトールから選択される。

【 0 0 5 4 】

テルペノイドは、植物性カンナビノイドと前駆物質を共有する。本開示の目的のために、このタイプの分子は、本明細書においては、クラスを単位として、また、個別に言及されている。テルペン類の分類は、分子中のイソプレン単位の数に基づいている。モノテルペンは、2 つのイソプレン単位からなり、分子式 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ を有する。モノテルペンに関連する例には、リモネン、ミルセン、リナロールまたはピネンがある。セスキテルペンは、3 つのイソプレン単位からなり、分子式 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$ を有する。セスキテルペンの例には、フムレン、ファルネセンおよびファルネソールがある。

40

【 0 0 5 5 】

本発明の植物由来物質におけるこれらの群からのテルペノイドの種々の分布および割合が例示されている (表 3 および附属書 A 参照) 。

50

【0056】

さらに、これに関連して、本発明は、異なる種類の植物由来物質、または異なる種類のカンナビス栽培品種から取得した組成物に関する。「栽培品種」という用語は、一般に、繁殖中に維持される望ましい特性のために選択された植物の集合体を指す。ここに例示されているカンナビス栽培品種は、より良好な生存、風味、色および香りの増強、または医薬特性などの特定の特性を強化するために開発されたC. SativaおよびC. Indicaのハイブリッド品種である。

【0057】

「栽培品種」という用語は、通常、多くの株に及ぶことに留意されたい。

【0058】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、カンナビノイドとテルペンの含有量と分布、ならびにIBDおよびIBDサブタイプにおける特定の臨床効果に基づいて特徴付けられ、区別される3つのタイプの異なるカンナビス栽培品種に関連する。具体的には、本発明は、

i. THCが16 - 24% (w/w)の範囲で富化され、CBDが比較的少ないか、ほとんど存在しないカンナビス株から取得した植物由来組成物であり、その一例はErezである。

ii. CBDが15 - 16.5%の範囲で富化され、特にTHCが0.8 - 3.75% (w/w)と少ないカンナビス株から取得した植物由来組成物であり、Avidekelによって例示される。

iii. 実質的にTHC: CBDの割合が、それぞれが6乃至13% (w/w)と低いカンナビス株から取得した植物由来物質であって、Midnightによって例示される。

【0059】

これらの栽培品種（または群）の株のさらなる例を表3に示す。

【0060】

従って、所定の実施形態では、本発明は、約16乃至24%のTHCと約3%以下のCBD (w/w)を含み、したがって群(i)に属する植物由来組成物としてまとめることができる。

【0061】

より具体的には、このような組成物のTHC含有量は、少なくとも約10乃至30%、11乃至29%、12乃至28%、13乃至27%、14乃至26%、15乃至25%、16乃至24%、17乃至23%、18乃至22%の範囲にあるか、または約20% (w/w)又はそれ以下である。このような組成物は、少なくとも約0.1乃至1%、1乃至2%、2乃至3%または4乃至5% CBD (w/w)の範囲の低含有量CBDを含んでいてもよいことに留意すべきである。多くの実施形態において、この組成物は1%未満のCBDを含む（表3参照）。

【0062】

いくつかの実施形態では、この組成物は更に、最大1% (w/w)のCBN含有量、または選択的に、少なくとも約0.01乃至1%、0.1乃至0.9%、0.2乃至0.8%、0.3乃至0.7%、0.4乃至0.6%、または約0.5% (w/w)の範囲のCBN含有量で特徴づけられる（実施例1および表4参照）。

【0063】

いくつかの実施形態では、この組成物は更に、植物由来のTHC富化組成物として特徴づけることができ、ここで、CBDがTHCおよびCBNに対して約20%まで（及びCBDがTHC (w/w)に対して約7%まで、あるいは、CBDがTHCに対して少なくとも約1乃至5%、5乃至10%、10乃至15%、15乃至20%の範囲であり、また、CBNが、THC (w/w)に対して少なくとも約10乃至8%、8乃至6%、6乃至4%、4乃至2%または2乃至1%の範囲を構成している。

【0064】

いくつかの実施形態では、本発明の植物由来THC富化組成物において、CBDはTH

10

20

30

40

50

C (w/w) に対して 5 % 未満の量で、4 乃至 6 % THC と CBN を構成している。

【0065】

他の実施形態では、本発明は、約 14 乃至 24 % であり、THC (w/w) とほぼ等しいかまたは THC に対して 4 % 未満の CBD を含み、したがって上記の群 (ii) に属する植物由来組成物を提供している。

【0066】

この組成物中の CBD 含有量は、少なくとも約 10 乃至 30 %、10 乃至 20 %、11 乃至 19 %、12 乃至 18 %、12.5 乃至 17.5 %、13 乃至 17 %、13.5 乃至 16.5 %、14 乃至 16 %、14.5 乃至 15.5 %、または約 15 % またはそれ未満 (w/w) である。この組成物は、更に、THC (w/w) に対して少なくとも約 0.1 10 乃至 1 %、1 乃至 2 %、2 乃至 3 % または 4 乃至 5 % の範囲の低 THC を含んでいてもよい。多くの実施形態において、このような組成物は、約 1 乃至 2 % の THC を含む (表 3 参照)。

【0067】

この組成物は、更に、CBN 濃度が最大 1 % (w/w)、または少なくとも約 0.01 乃至 1 %、0.1 乃至 0.9 %、0.2 乃至 0.8 %、0.3 乃至 0.7 %、0.4 % 乃至 0.6 %、または約 0.5 % (w/w) である。

【0068】

これらの組成物は、さらに、植物由来 CBD 富化組成物ということができ、ここで、CBD が THC に対して最大約 600 % を占め、CBN が THC (w/w) に対して約 25 20 % を占め、または CBD が THC に対して少なくとも約 100 乃至 200 %、200 乃至 300 %、300 乃至 400 %、400 乃至 500 %、500 乃至 600 %、600 乃至 700 %、700 乃至 800 %、または最大 1,000 % 以上を占め、CBN は、THC (w/w) に対して少なくとも約 1 乃至 5 %、5 乃至 10 %、10 乃至 15 %、15 乃至 20 %、20 乃至 25 %、25 乃至 30 %、および最大 50 % 以上を占める。

【0069】

いくつかの実施形態では、本発明の植物由来 CBD 富化組成物において、CBD は、THC に対して最大 600 %、CBN は THC (w/w) に対して最大 50 % を占めることができる。

【0070】

さらに他の実施形態では、本発明は、ほぼ等しい量 (または濃度) の THC と CBD を、少なくとも約 6 乃至 14 % および 6 乃至 16 % (w/w) の範囲で含み、したがって、上記 (iii) 群に属する植物由来組成物を提供する。

【0071】

このような組成物中の CBD または THC 含有量は、少なくとも約 1 乃至 20 %、2.5 乃至 17.5 %、5 乃至 15 %、7.5 乃至 10 % または少なくとも約 12 乃至 13 % (w/w) の範囲内である。この組成物は、最大 1 % (w/w)、または少なくとも約 0.01 乃至 1 %、0.1 乃至 0.9 %、0.2 乃至 0.8 %、0.3 乃至 0.7 %、0.4 乃至 0.6 % または約 0.5 % (w/w) の範囲の CBN 含有量で更に特徴づけられる。 40

【0072】

これらの組成物は、更に、THC と CBD の量が実質的に等しく、CBN が THC (w/w) に対して最大約 17 %、または THC (w/w) に対して少なくとも約 1 乃至 5 %、5 乃至 10 %、10 乃至 15 %、15 乃至 20 % の範囲を占める、植物由来の組成物ということができる。

【0073】

いくつかの実施形態では、実質的に等しい量の THC と CBD を含む植物由来組成物において、CBN が THC (w/w) に対して最大約 7 乃至 10 % を占めている。

【0074】

上記の組成物群における THC および CBD の役割は、様々な治療効果の観点から、す 50

で議論されている。C B Nの役割は、C B 1 受容体とC B 2 受容体でT H Cの部分アゴニストとして作用するという事実には照らして認識されるべきである。したがって、これらの群におけるT H C、C B DおよびC B Nの様々な割合は、実施例2乃至7に反映されているように、その治療特性に直接関係しているはずである。

【0075】

さらに別の観点から、群(i i i)の組成物は、T H C : C B D比が約1 : 1、または実質的に1 : 1 (w / w)である、あるいは具体的には少なくとも約1 . 5 : 1及び1 : 1 . 5 (w / w)である組成物として記載することができ、前記(i)及び(i i)分の組成物は、前記比率が上記以外の組成物である。

【0076】

これは、本明細書においてT H Cが富化されている組成物が、T H C : C B Dを、それぞれ、少なくとも約1 . 5 : 1乃至2 : 1、または2 : 1乃至3 : 1、または3 : 1乃至5、または5 : 1乃至10 : 1、または10 : 1乃至50 : 1、または50 : 1乃至100 : 1 (w / w)、又はそれ以上の比率で含んでいてもよいことを意味する。

【0077】

いくつかの実施形態では、このような組成物は、実質的にC B Dを含まないとされる。本明細書における「実質的に」との用語は、それぞれ、少なくとも約100 : 1乃至250 : 1、または250 : 1乃至500 : 1、または500 : 1乃至750 : 1、または750 : 1乃至1000 : 1 (w / w)の範囲、又はそれ以上の範囲のT H C : C B Dの比率、または測定可能なC B Dを含まないことをいう。

【0078】

C B Dが富化された本発明の組成物は、T H C : C B Dを、それぞれ、少なくとも約1 : 1 . 5乃至1 : 2、または1 : 2乃至1 : 3、または1 : 3乃至1 : 4、これらがまたは1 : 4乃至1 : 5、またはさらに少なくとも約1 : 5乃至1 : 10、または1 : 10乃至1 : 20、1 : 20乃至1 : 30、1 : 30乃至1 : 40、1 : 40乃至1 : 50、1 : 50乃至1 : 100 (w / w)、又はそれ以下の範囲の比率で含んでいてもよい。

【0079】

所定の実施形態では、このような組成物は、実質的にC B Dのみを含む、すなわちT H C : C B Dを、それぞれ、少なくとも約1 : 100乃至1 : 250、または1 : 250乃至1 : 500、または1 : 500乃至1 : 750、または1 : 750乃至1 : 1,000 (w / w)、又はそれ以下の範囲の比率で含むか、または測定可能なT H Cを含まない。

【0080】

この点に関して、本開示において交換可能に使用される「約」、「ほぼ」、「実質的に」という用語は、具体的に記載されたパラメータの値、例えば、カンナビノイド含有量または分布(例えば、w / w)から少なくとも±10%の偏差を意味する。

【0081】

本明細書において数値範囲が示される場合は、示された範囲内にいずれかの記載した数字(少数または整数)を含むことを意味する。第1の表示した数字と第2の表示した数字との「間の範囲/複数範囲」というフレーズは、第1の表示した数字と第2の表示した数字との間で交換可能に使用され、第1および第2の表示した数字の間にあるすべての小数と整数を含むことを意味する。

【0082】

様々な実施形態が所与の範囲を用いて記載されている場合、その範囲は単に便宜上および簡潔化のためのものであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではないことに留意すべきである。したがって、ある範囲の説明は、その範囲内のすべての可能な下位範囲および個々の数値を具体的に開示したものとみなすべきである。

【0083】

いくつかの実施形態で指摘したように、本発明の植物由来組成物は、ミルセン、リモネンおよびピネンから選択される少なくとも一のモノテルペンと、カリオフィレン、グアイオールおよびファルネセンから選択される少なくとも一のセスキテルペンをさらに含んで

10

20

30

40

50

いる。異なる品種の様々な分布特性を有する本発明の組成物におけるこれらの成分の存在が、ここに例示されている（表3参照）。

【0084】

更に、多くの実施形態において、本発明の組成物は、経口投与、または喫煙、吸入および気化による投与に適した剤形で提供されることは自明である。

【0085】

本明細書における用語「組成物」は医薬組成物に及び、これは製薬業界において周知の技術を用いて単位剤形で提供され得る。同様に、用語「担体」、「緩衝液」、「賦形剤」は、当業者に周知の「薬学的に許容される担体」、例えばビヒクル、アジュバント、賦形剤または希釈剤に及び。薬学的に許容される担体は、通常、化学的に不活性であり、有害な副作用や毒性を有さない。

10

【0086】

経口投与形態、例えばA v i d e k e lから取り出した組成物によって本明細書に例示されている油抽出物に関しては、多くの実施形態において、このような組成物は、I B Dに関連する少なくとも一の薬物または治療剤をさらに含んでもよい。代替的に、多数の他の実施形態においては、本発明の組成物を使用する治療方法が、I B Dに関連する少なくとも一の薬物を同時投与するステップを具えていてもよい。

【0087】

いくつかの実施形態では、この治療剤または薬物は、抗炎症性、抗侵害受容性、抗生物質性、制吐性、抗下痢性薬物、またはこれらの任意の組み合わせの群に属する。

20

【0088】

I B Dに関連する治療剤の注目すべき例には、限定するものではないが、
・抗炎症薬、主に、メサラミン（U S A N）または5 - アミノサリチル酸（5 - A S A）としても知られており、いくつかの経口製剤（A s a c o l、D e l z i c o l、A s a c o l H D、P e n t a s a、D i p e n t u m、C o l a z a l、A p r i s o、およびL i a l d a）の形で入手できる、メサラジン（I N N、B A N）；
・コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾンおよびブデソニドを含むコルチコステロイド薬であり、とりわけ、経口製剤および注射の形で利用可能である。
・主にモノクローナル抗体である生物学的製剤であり、腫瘍壊死因子アルファ（T N F - ）を標的とするインフリキシマブ（I N N；R e m i c a d e、R e m s i m a、I n f l e c t r aの商品名）およびアダリムマブ（I N N；H u m i r aおよびE x e m p t i a）を含む。
・アザチオプリン（I N N；商品名イムラン）、メトトレキサート（I N N；商品名R h e u m a t r e x、T r e x a l l、O t r e x u p、R a s u v o）およびシクロスポリン（I N N；商品名S a n d i m m u n e）を含む免疫抑制性代謝拮抗剤であり、経口製剤の形で入手可能である。
を含む。

30

【0089】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物自体で、または他の薬物と組み合わせて、I B D、またはI B Dの少なくとも一の症状を治療、緩和または軽減することを意図しており、これは、疾病活性指数（D A I）および/またはクローン病の単純内視鏡スコア（S E S - C D）によるスコアの少なくとも一つ、血液および/または糞便試料中の炎症マーカーのレベルの低減、および/または体重、痛み、排便および生活の質に関する自己報告のうちの少なくとも一の改善を測定（実施例2乃至7参照）を測定することによって明らかになる。

40

【0090】

本明細書で実証されているように、上記改善の測定値を使用して、本発明の所定の組成物は、クローン病の1以上の症状を治療、軽減および緩和することができる。いくつかの実施形態では、そのような組成物は、C B D富化組成物（実施例2参照）と呼ばれる。

【0091】

50

さらに実証されているように、本発明の所定のその他の組成物は、大腸炎の少なくとも一の症状を治療、軽減および緩和することができる。いくつかの実施形態で、そのような組成物は、T H C 富化組成物と呼ばれている（実施例 3 参照）。

【 0 0 9 2 】

本発明の T H C 富化組成物の所定の例が、ここに実証されている。これらは、限定するものではないが、E r e z、A l a s k a、E r a n - A l m o g、D o r i t、O m e r、S h i r a、O r、Z o h a r、B a r a k、T a l または J a s m i n e と本明細書に指定された少なくとも一のカンナビス株に由来するものが含まれる。

【 0 0 9 3 】

C B D 富化組成物の例には、限定するものではないが、本明細書中で A v i d e k e l またはレファエル（R e p h a e l）と本明細書に指定された少なくとも一のカンナビス株由来の組成物が含まれる。

【 0 0 9 4 】

T H C と C B D がほぼ等しい本発明の組成物の例には、限定するものではないが、M i d n i g h t、E l n a または M a n g o と本明細書に指定されている少なくとも一のカンナビス株に由来するものが含まれる。

【 0 0 9 5 】

所定の実施形態の目的のために、T H C と C B D が等しい T H C 富化株由来の組成物は、喫煙、吸入または気化に適した乾燥植物材料の剤形で提供される。その他の実施形態の目的のために、C B D 富化株由来の組成物は、経口剤形、例えば、油抽出物の形で提供される。

【 0 0 9 6 】

本発明の組成物は、長期の安定性、固形製剤の増大の目的で、または薬剤吸収を容易にする、粘度を低下させる、溶解性を高めるといった、最終剤形における活性成分の治療強化のために、有効成分と共に処方した天然または合成物質である種々の添加剤をさらに含んでいてもよいことは自明である。添加剤のタイプには、抗付着剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）、結合剤（例えば、糖類、ゼラチン、合成ポリマー）、コーティング剤（例えば、セルロースエーテル）、着色剤（例えば、酸化チタン）、崩壊剤（例えば、架橋ポリマー）、フレーバー、流動促進剤又は潤滑剤（例えば、タルク、ベジタブルステアリン）、保存剤（例えば、酸化防止剤）、吸着剤（例えば、乾燥剤）、甘味料、ビヒクル（例えば、ペトロラタムと油）がある。

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、上記の経口剤形である本発明のカンナビスベースの組成物は、天然油、例えば、オリーブオイルを含む。

【 0 0 9 8 】

本発明の組成物は、更に、その他の植物由来の化合物、例えば、窒素化合物、アミノ酸、タンパク質、酵素、糖タンパク質、炭化水素、アルコール、アルデヒド、ケトン、脂肪酸、エステルおよびラクトン、ステロイド、テルペン、非カンナビノイドフェノール、フラボノイド、ビタミンおよび色素を含んでいてもよく、その相対量はカンナビスの品種によって異なる。いくつかの化合物（例えば、テルペン、フラボノイド）は、抗酸化剤、抗不安剤、抗炎症剤、抗細菌剤、抗新生物剤としても作用する。

【 0 0 9 9 】

本発明のもう一の態様は、それを必要とする患者に I B D の少なくとも一の症状を治療、緩和または軽減する方法を提供することであり、この方法は、少なくとも一のカンナビノイドと少なくとも一のテルペンを含む少なくとも一の植物由来組成物を患者に投与するステップを具え、ここで

(a) この組成物は、T H C が豊富なカンナビス植物、C B D 富化カンナビス植物、T H C と C B D の量が実質的に等しいカンナビス植物のうちの少なくとも一つから取り出される、

(b) このカンナビノイドの少なくとも一つは、T H C、C B D および C B N から選択さ

10

20

30

40

50

れ、

(c) 少なくとも一のテルペンは、モノテルペンおよびセスキテルペンから選択される。

【0100】

これに関連して、本発明の方法は、更に、本明細書で「少なくとも一の症状」と呼ぶIBDの部分的症状を治療、緩和または軽減することをさらに意図していることに留意すべきである。

【0101】

いくつかの実施形態において、本発明の方法の治療効果は、疾患活動指数(DAI)および/またはクローン病の単純内視鏡スコア(SESCD)のうちの少なくとも一つ、血液および/または糞試料中の炎症マーカーレベルの低減の測定、および/または体重、痛み、腸の動き、生活の質に関する自己報告の少なくとも一の改善によって、明らかになる。このような測定および試験の適用性が、ここに例示されている(実施例2乃至7および図1A乃至1Iおよび3A乃至3Iを参照)。

【0102】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、クローン病または大腸炎に罹患している患者に適用される。

【0103】

いくつかの実施形態では、上記の方法はさらに、IBDに関連する1又はそれ以上のさらなる薬物を同時投与するステップを具える。「同時」投与または共投与という用語は、同時に(同時)および連続して投与することを含む。連続投与は、本明細書では、本発明の1又はそれ以上の組成物、または本発明の一またはそれ以上の組成物と従来技術の医薬組成物を、72時間、48時間、24時間、12時間、6時間、3時間、2時間、1時間、または1時間未満、といった所定の時間内に、または同時に投与することを意味する。IBDおよび関連する症状に関する薬物は、上述されている。

【0104】

本発明の組成物および方法は、あらゆる年齢および両方の性別の様々な患者に適用可能であると理解すべきである。IBDはすべての年齢層で報告されているが、15乃至35歳の青少年および若年成人が最も感受性が高いと考えられ、罹患者の10%は18歳未満である。IBD発生のもう一のピークは、50歳以降である。IBDは男性よりも女性に多いと考えられている。本発明の方法は、非侵襲的であるためにすべての年齢層に適用可能である。多くの実施形態において、植物由来組成物は、経口的に、または吸入、気化、またはそれらの組み合わせによって投与され、したがって子供または高齢患者にも同様に適用可能である。所定の実施形態では、本発明の方法には、喫煙単独で、または上記と組み合わせた投与が含まれる。

【0105】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物および方法は、従来の治療法、例えばアダリムマブ(Humira)への非レスポnderと考えられる患者に適用することができる。

【0106】

用語「治療用量」または「治療上有効な用量」は、本明細書では交換可能であり、どの投与形態でも、上記で測定したIBDの少なくとも一の症状の改善をもたらす、本発明の組成物の用量に関する。この意味で、治療効果は薬理作用でもある。

【0107】

所定の実施形態では、IBDの改善は、少なくとも5%、10%、15%、20%改善、または少なくとも25%、または少なくとも50%、または少なくとも75%、または少なくとも100%の改善である。改善には、重症度、頻度または再発および同時投薬の使用などの点での、一以上の症状の改善が含まれる。

【0108】

治療的に有効な量(薬理学的または薬学的または生理学的に有効な量でもある)は、本明細書において、血流中または標的臓器に所望のレベルの活性薬剤を提供して、予想され

10

20

30

40

50

る生理学的応答を提供するのに必要な医薬組成物中のある量の活性薬剤（本発明の植物由来組成物）を意味する。正確な量は多くの要因、例えば、薬剤のタイプ、組成物の活性、意図した患者の使用（例えば、1日当たりの投与回数）、患者の考慮事項、及び当業者によって容易に決定され得るその他の要因による。有効量の薬剤は、1回の投与で、または、好ましくは24時間以内の合計有効量の複数回の投与によって投与することができる。適切な投与量および投与時期を決定する標準的な臨床的手順を用いて決定することができる。有効量は、治療するヘルスケアの専門家および/または個人の責任における経験的および/または個別化した（ケースバイケース）決定の結果であると理解される。

【0109】

これに関連して、本発明の所定の植物由来組成物、具体的にはA v i d e k e l由来のC B D富化油抽出物の薬物動態プロファイルが実証されている（実施例2および図2A乃至2D参照）。

10

【0110】

本発明のもう一つの特徴は、I B Dの完全なまたは部分的な症状を即時および/または長期に緩和、軽減または治療する組成物および方法を提供することである。本明細書において「即時」および「長期の」という用語は、本発明の組成物の治療効果の発生時間および持続時間を意味し、先の詳細な測定値および特定の疾患指数に応じた症状の改善によって定義される。

【0111】

用語「即時」とは、本発明の組成物を投与した後、約1乃至30分以内、または少なくとも約1乃至30分、1乃至20分、1乃至15分、1乃至10分、1乃至5分、又はそれ以下の範囲であり、少なくとも1乃至30分、1乃至40分、1乃至50分、1乃至60分、および最大2時間、またはそれ以上の持続時間での治療効果の発症を意味する。この期間は、また、投与量および投与経路に依存する。

20

【0112】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物は、I B D症状の即時緩和に適用され、具体的にはT H Cが富化された植物由来組成物の投与を含む方法、またはT H CおよびC B D量が実質的に等しい組成物である。このような組成物の即時の効果は、ここに実証されている（実施例3参照）

【0113】

所定の実施形態では、この方法は、約16乃至24%のT H Cと約3%以下のC B D、または約6乃至14%のT H Cと6乃至16%のC B D（w/w）を含む組成物を投与するステップを具える。さらなる実施形態では、この方法は、更に最大約1%のC B N（w/w）を含む組成物を投与するステップを具える。

30

【0114】

さらなる実施形態では、この組成物中に含まれるC B Dは、T H CとC B Nに対して最大約20%を占め、T H C（w/w）に対して最大約7%を占め、T H CおよびC B Dが実質的に等しい組成物についてはC B NはT H Cに対して最大約17%（w/w）を占めている。

【0115】

いくつかの実施形態では、この方法は、本発明の組成物を、喫煙、吸入、気化またはそれらの組み合わせによって投与するステップを具える。

40

【0116】

所定の実施形態では、このような方法は、本明細書で指定されたカンナビス株である、E r e z、A l a s k a、E r a n - A l m o g、D o r i t、O m e r、S h i r a、O r、Z o h a r、B a r a k、T a l、J a s m i n e、M i d n i g h t、E l n a、またはM a n g oの少なくとも一つに由来する少なくとも一の組成物を投与するステップを具える。

【0117】

本発明のさらなる特徴は、喫煙、吸入、気化またはそれらの組み合わせによって投与さ

50

れる、本明細書でE r e zと呼ばれるカンナビス株由来のT H C 富化組成物を投与することによって大腸炎を治療する方法を提供することである。

【0118】

その他の実施形態では、本発明の方法および組成物は、I B D 症状の長期の軽減、具体的には、C B D が豊富な植物由来組成物の投与を含むものに適用される。「長期」という用語は、本発明の組成物の投与後30分を超える、又は30分乃至40分、30分乃至50分、30分乃至60分、30分乃至120分、又はそれ以上の範囲で、少なくとも1時間乃至2時間、1時間乃至3時間、1時間乃至4時間、1時間乃至5時間、1時間乃至6時間、1時間乃至10時間、1時間乃至20時間、1時間乃至30時間、またはそれ以上の期間、治療効果の発現を意味し、この期間は、投与される用量および投与経路に依存する。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、このような方法は、約14乃至24%のC B D と、ほぼ4%のT H C (w/w) に等しいまたはそれ以下の組成物を投与するステップを具える。いくつかの実施形態では、この方法は、最大約1%のC B N (w/w) をさらに含む組成物を投与するステップを具える。さらなる実施形態では、これらの組成物に含まれるC B D は、T H C (w/w) の最大約600%を占め、C B N はT H C (w/w) に対して最大約50%を占めている。

【0120】

いくつかの実施形態において、上記の方法は、組成物の経口投与を具える。所定の実施形態では、これらの方法は、A v i d e k e l またはR e p h a e l と呼ばれる本明細書中の少なくとも一のカンナビス株を投与するステップを具える。

20

【0121】

本発明のもう一の特別な特徴は、A v i d e k e l と呼ばれるカンナビス株に由来するC B D 富化組成物を経口投与することによってクローン病を治療する方法を提供することである。

【0122】

本発明のさらに別の重要な態様は、I B D および関連する症状の長期治療および管理のための方法を提供することである。具体的には、このような方法は、I B D 患者に、
(i) T H C が豊富なカンナビス植物、又はT H C およびC B D の量が実質的に等しいカンナビス植物に由来する少なくとも一の組成物、および
(ii) C B D が豊富なカンナビス植物に由来する少なくとも一の組成物、
を投与するステップからなる併用療法を具える。

30

【0123】

いくつかの実施形態において、投与(i)および(ii)は、毎日のレジメンで連続して行われる。

【0124】

さらなる実施形態において、投与(i)は就寝前に、投与(ii)は起きている時間中に行われる。

【0125】

所定の実施形態では、ステップ(i)で投与される組成物は、約16乃至24%のT H C と約3%以下のC B D、または約6乃至14%のT H C と6乃至16%のC B D (w/w) を含み、ステップ(ii)で投与される組成物は、約14乃至24%のC B D と約4%のT H C (w/w) とを含む。

40

【0126】

さらなる実施形態では、この併用療法は、最大約1%のC B N (w/w) をさらに含む組成物を投与するステップを具える。

【0127】

さらに別の実施形態では、ステップ(i)で使用する組成物に含まれるC B D は、T H C に対して最大約20%を占め、C B N はT H C (w/w) に対して最大約7%を占める

50

。あるいは、THCとCBNが実質的に等量の組成物については、CBNはTHC (w/w) に対して最大17%を占め、ステップ (ii) の組成物については、CBNはTHC (w/w) に対して最大約600%を占め、CBNはTHC (w/w) に対して最大約50%を占める。

【0128】

所定の実施形態において、本方法は、工程 (i) において、Erez、Alaska、Eran-Almog、Dorit、Omer、Shira、Or、Zohar、Barak、Tal、Jasmine、Midnight、Elna、又はMangoと呼ばれる少なくとも一のカンナビス株由来の組成物を投与するステップを具え、ステップ (ii) において、AvidekelまたはRephaelと呼ばれる少なくとも一のカンナビス株由来の組成物を投与するステップを具える。

10

【0129】

さらなる実施形態では、工程 (i) で投与される組成物は、喫煙、吸入、気化またはそれらの組み合わせによって投与され、工程 (ii) で投与される組成物は経口投与される。

【0130】

併用療法は、実施例7において詳細に研究されている。THC富化及びCBD富化組成物を連続して使用する併用療法の驚くべき利点は、THC富化またはCBD富化組成物を使用する単独療法と比較して、疾患指数の有意な改善、有害事象の数および重症度の有意な低下、及び、一般的な生活の質の改善によって証明されている。

20

【0131】

最も驚くべきは、このような併用療法は、同じ組成物 (すなわちMidnight) で投与された場合、THCおよびCBDを組み合わせて使用する単独療法よりも有益であることが判明したことである。

【0132】

さらに、併用療法は、THC富化組成物がこれまでより効果的であると考えられてきた痛みの管理において、より効果的であることが判明した。

【0133】

ここに例示されている剤形に関して、シガレットの形態の本発明のTHC富化組成物、あるいは同等のTHCおよびCBDを含む本発明のTHC富化組成物は、IBD症状および/または大腸炎の即時緩和を意図している。煙中に送り込まれるTHCの絶対量は大きく異なり、20乃至70%と推定され、残りは燃焼または側流煙により失われる。シガレットの形のTHCの許容される用量は、1日当たり最大60乃至70mgに達する。

30

【0134】

毎日の投与量に関して、所定の実施形態では、そのようなシガレットは、毎日、好ましくは就寝前に、または症状の発症とともに、1日に1本または2本のシガレット、またはそれ以上、時々、定期的または連続的な治療として消費される。経口剤形、特にCBDが富化された油抽出物に関しては、これらはIBDおよび/またはクローン病の症状の長期の緩和を目的とする。この種の組成物は、液滴の形で消費される。一滴のAvidekel油の量、例えば0.04mlは、約6mgのCBDと1.5mgのTHCを含むと推定される。

40

【0135】

いくつかの実施形態では、単一の経口剤形は、最大約14乃至15滴、または1乃至2, 2乃至4, 4乃至6, 6乃至8, 8乃至10, 10乃至12, 12乃至14滴の範囲を含み、投与当たりの平均CBD/THCは、少なくとも約10乃至100mg、10乃至80mg、10乃至70mg、10乃至60mg、または10乃至50mgの間の範囲のCBD、あるいは、15乃至45mg、20乃至40mg、25乃至35mg、または約30mgのCBDと、5乃至8mg、5.5乃至7.5mg、6乃至7mg、または約6.5mgのTHCを含む。

【0136】

50

特定の実施形態において、単一の経口剤形は、1回の投与につき5mg未満の平均THC含有量を含むことは自明である。

【0137】

1日あたりの投与量に関しては、長期にわたる投与効果を得るために、この経口剤形は、少なくとも1日1回、1日2回または1日3回以上投与され、平均少なくとも約50乃至100mg、100乃至150mg、150乃至200mg、200乃至250mgまたはそれ以上のCBD、1日あたり最大約300乃至500mgのCBD、および15ないし25、16乃至24、17乃至23、18乃至22、19乃至20mg、又はそれ以下のTHCである。

【0138】

さらに、長期にわたって持続可能な効果を得る所定の実施形態では、CBDを富化した経口剤形は、少なくとも最大約4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12週、月、及び年、または症状が持続する全期間、連続的に投与される。

【0139】

毎日のレジメンでは、このような経口剤形は、定期的または連続的な処置として日中に服用される。

【0140】

さらなる態様の一つでは、本発明は、IBDの少なくとも一の症状を治療または緩和または軽減する医薬の製造のための本発明の植物由来組成物の使用を提供する。

【0141】

他に定義がなされていない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載された方法および材料と類似または同等の任意の方法および材料も、本開示の実施または試験において使用することができるが、好ましい方法および材料をここに説明する。

【0142】

本開示を読む際に当業者には明らかなように、本明細書に記載の個々の実施形態は各々、本明細書に記載された本開示の範囲または精神逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から容易に切り離すことができる、あるいはこの特徴と組み合わせることができる、個別の構成要素を有している。記載された方法はいずれも、記載された事象の順序で、または論理的に可能な他の順序で実施することができる。

【0143】

実施例は、本発明の態様を実施する際に発明者が使用した技術の代表例である。これらの技術は、本発明の実施のための好ましい実施形態の例示であるが、当業者であれば、本開示に照らして、本発明の精神および意図する範囲から逸脱することなく多くの変更を行うことができることは自明である。

【実施例】

【0144】

材料および方法

1. 本発明の植物由来組成物の生化学的分析

カンナビノイドとテルペンの競合は、ガスクロマトグラフィ-質量(GC-MS)分析用の標準的な手順を用いて判定した。要するに、乾燥植物由来材料を粉末化し、有機溶媒(n-ヘキサン)で抽出し、濾過し、サンプル(1μL)をGC-MS(HP-5971ガスクロマトグラフ付のHewlett Packard G1800B GCDシステム電子イオン化検出器)に装填した。対象の化合物は、標準、保持時間、Kovats指数、および利用可能なライブラリ(ソフトウェアGCDD Plus Chemstation)との比較によって同定した。特定のカンナビノイド(THC、CBD)の比率は、総カンナビノイド含有量、および主テルペン(100%)に対する特定のテルペンの比に対して決定された。

【0145】

2. 花由来材料からの油抽出物の調製

オリーブ油の存在下で、上述の手順、すなわちCO₂抽出プロセスまたはエタノールを用いた溶媒蒸発を用いて、A v i d e k e l株から、油抽出物を調製した。油調製物のカンナビノイド含有量は、LC-MSまたは標準的な手順によるHPLCを用いて測定した。油抽出物のバッチは、品質管理のISO 9001およびHACCP基準に従ってモニタした。

【0146】

3. 臨床試験における用量漸増

臨床研究に参加した各患者は、個々の用量を漸増させた。漸増期間約3週間であり、初期投与量および/または投与計画(1日あたりの投与回数)を徐々に増やして、最小限の副作用で最大の臨床効果を達成した(精神状態、行動および心理的症状認知症(BPSD)、運動機能および安定性の低下、血圧、糖レベル、呼吸数、脈拍の有意な変化によって評価した)。毎日の投与量は、400mgの活性カンナビノイド、CBDおよびTHCを超えなかった。

【0147】

4. クローン病患者の前向き臨床試験

患者は、THC 4%とCBD 16%(THC: CBD比1: 4)を含むA v i d e k e l油抽出物か、または葉緑素を含むオリーブ油を含むプラセボのいずれかを与えられるようにランダムに割り当てられた。患者と研究者の両方とも割り当ての手順は知らされていない。患者に、8週間の治療フォローアップ期間と、さらに2週間の断薬期間を実施した。ベースラインと、2、8、及び10週間におけるフォローアップデータには、臨床面接、身体検査、疾患活動性の評価(CDAI)、血液検査(完全血球数、肝臓および腎臓機能、炎症用C反応性タンパク質(CRP)マーカー)、SES結腸鏡検査、直接腸炎のカルプロテクチン検査、および標準的QOL(Quality of Life)(SF-36)アンケートによる副作用に関する報告を用いた身体的および精神的健康状態の測定が含まれる。

【0148】

5. クローン病患者の薬物動態試験

前向き臨床試験に参加しているクローン病患者(N=7)。0時点およびA v i d e k e l油抽出物を4滴舌下投与後に血液試料を採取した。血液サンプルを15分、30分、45分、60分および90分、および2時間、3時間、4時間、5時間および6時間の間隔で採取し、LC-MS/MSを用いてNMS Labsで分析するまで-70℃で保存した。THC(⁹-THC)、CBD、11-ヒドロキシ⁹-THC(活性代謝物)および⁹カルボキシTHC(不活性代謝産物)を含む2つの主要なカンナビノイドと2つの代謝産物に関する分析を行った。

【0149】

6. 潰瘍性大腸炎患者における臨床試験

患者はランダムに割り当てられて、THC 23%を含む1グラムの花由来材料を含むシガレット、またはプラセボシガレットの形態のE r e zを与えられた。患者は、8週間の治療フォローアップ期間と、更に2週間の断薬期間を実施した。ベースラインと、2、8、及び10週間におけるフォローアップデータには、臨床面接、身体検査、疾患活動性の評価(DAI)、血液検査(完全血球数、肝臓および腎臓機能、炎症用C反応性タンパク質(CRP)マーカー)、SES結腸鏡検査、直接腸炎のカルプロテクチン検査、および標準的QOL(Quality of Life)(SF-36)アンケートによる副作用に関する報告を用いた身体的および精神的健康状態の測定が含まれる。

【0150】

7. 単剤療法または併用療法を受けている患者の後向き研究

特定のレジメンの下で本発明の植物由来カンナビノイド組成物を与えられた、様々な臨床症状を有する1800人以上の患者について、人口統計学的データおよび臨床データならびに臨床的フォローアップを含む企業データベースから患者のデータを検索した。この

研究用に、IBD、クローン病および大腸炎の臨床診断を受けた患者のデータを選択した（ $N = 291$ ）。データには、DAIの臨床的重症度スコア、血液炎症指数、糞便カルプロテクチン、MAYOおよびCD-SESスコアを用いた大腸内視鏡検査に関する生化学検査、身体検査およびIBDの臨床評価が含まれる。QOL（SF-36）アンケートから、患者の生活様式、生活の質、個人の嗜好などの指標に関するさらなる評価を検索した。追加データは、最初の1ヶ月および最初の1年間の少なくとも3回の来院中の研究医師による副作用の存在に関連する。あるグループの患者は、本発明の植物由来組成物を6ヶ月以上体験していた（ $N = 142$ ）。有益な治療結果との関連を明らかにするために、データに関連分散分析（例えば、T-検定ANOVA、Mann-Whitney）を行った（ $p < 0.05$ は統計的に有意であると考えられる）。

10

【0151】

実施例 1

1 a . 本発明の組成物中のカンナビノイドおよびテルペンプロファイル

表3は、2つの主要カンナビノイド（THCおよびCBD比）と、モノテルペン（ミルセン、リモネン、 β -ピネン）およびセスキテルペン（ β -カリオフィレン、グアイオール、 β -ファルネセン）クラスのいくつかのテルペンを含む、本発明の植物由来組成物中のカンナビノイドとテルペンの相対含有量を示す。完全なテルペンのデータは付属書Aに記載されている。

【0152】

20

株 (名称)	THC (%)	CBD (%)	ミルセン (%)	リモネン (%)	β -ピネン (%)	β -カリオフィレン (%)	グアイオール (%)	β -ファルネセン (%)
Avidekel	1.1-2	14.5-16.3	100	17.4	21.3	37.6	45.5	13.04
Barak	18-20	<0.1	100	16.6	16.9	54.2	24.9	19.1
Erez	20-24	<0.1	100	15.4	15.8	83.7	41.2	<1
Jasmin	14-16	<0.1	100	20.4	26.3	15.4	13.6	1.5
Tal	18-20	<0.1	100	18.0	14.9	50.6	21.2	<1
Shira	18-20	<0.1	100	32.7	29.7	80.5	<1	2.9
Or	20-24	<0.1	35.6	2.1	52.2	84.4	28.0	23.7
Refael	1.1-2	15-17	66.7	22.6	8.8	100	50.6	6.0
El-na	10-12	4-6.5	93.1	26.1	42.1	96.1	86.3	9.3
Alaska	20-22	<0.1	50.2	46.0	45.7	65.4	86.0	6.3
Eran- Almog	24-28	<0.1	68.3	41.8	32.0	100	66.0	31.9
Midnight	10-13	8-12.5	30.5	17.1	6.3	100	64.1	31.0
Dorit	18-20	<0.1	17.9	4.4	9.5	100	34.1	26.0
Mango	6-9	6-9	67.7	<1	13.3	100	5.2	30.7
Omer	20-24	<0.1	100	8.7	16.8	69.6	32.0	26.6

30

表3. 植物由来材料中の代表的なカンナビノイドおよびテルペンのプロファイル

40

【0153】

植物由来材料中のカンナビノイド相対含有量に関する追加データを以下に示す：

Avidekelは、CBD富化含有量、すなわち、花由来の材料（w/w）中の14乃至22%のCBD、0乃至2%のTHC、および0乃至1%のCBN（w/w）で同定した。

ラファエルは、Avidekelと同様に、16乃至24%のCBD、0乃至2%のTHC、0乃至1%のCBN（w/w）で同定した。

ErezはTHC富化含有量、すなわち16乃至24%のTHC、0乃至2.5%のCBD、および0乃至1%のCBN（w/w）で同定した。

50

Alaska、Eran-Almog、Dorit、Omer、Shira、Or（及び、最近のZohar株）も同様のプロファイルを示した。

Midnightは、対照的に、等しいまたはほぼ等しいTHCとCBD、すなわち8乃至16%のCBD、6乃至14%のTHC、0乃至1%CBN（w/w）で同定した。

Mangoも、6乃至9%（w/w）の範囲の同量のTHCとCBDで同定した。

【0154】

このデータは、特定の株由来の植物由来材料がカンナビノイドおよびテルペンの特定の相対含有量（比）で同定されたことを示した。具体的には、THCおよびCBDの相対含有量に関して、本発明の植物由来材料を3つの主なカテゴリーに分類した：

i - THC富化材料、例えば、Erez、Alaska、Eran-Almog；

ii - CBD富化物質、例えばAvidekel、Refaelに由来；

iii - THCとCBDの含有量がほぼ等しい、例えばMidnight株由来物質。

10

【0155】

テルペンに関しては、特定株由来の植物由来材料が、モノテルペンおよびセスキテルペンの特定の相対含有量と、これらのクラスの特定のテルペンで同定された。ミルセン、リモネン（モノテルペン）、例えば、DoritおよびAvidekel、および - カリオフィレン、グアイオール、例えばMidnightおよびJasmineの相対含有量には有意な差異が観察された。

【0156】

本発明の植物由来組成物のこれらの生化学的特性は、IBDの部分的徴候やIBD症状の一般的緩和に対する差動効果にさらに関連していた。

20

【0157】

1b.

Avidekelの油抽出物中の主要カンナビノイドの相対含有量

表4は、HPLCを用いた2つの独立した実験で測定した、CBD富化材料であるAvidekelの油抽出物中の主要カンナビノイドプロファイルを示す。

【0158】

HPLCによるアッセイ	実験 I (%)	実験 II (%)
CBDA	<0.1%	<0.1%
CBG	0.74	0.41
¹ カンナビジオール(CBD)	16.34	15.38
³ カンナビノール(CBN)	0.12	<0.1%
² テトラヒドロカンナビノール(THC)	4.01	3.93
CBC	0.8	0.74
THCA	ND	<0.1%

30

表4. Avidekel 油抽出物のHPLC分析

¹カンナビジオール：2-[(1R,6R)-6-イソプロペニル-3-メチルシクロヘキス-2-エン-1-イル]-5-ペンチルベンゼン-1,3-ジオール

²テトラヒドロカンナビノール：(-)-(6aR,10aR)-6,6,9-リメチル-3-ペンチル-6a,7,8,10a-テトラヒドロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-1-オール

³カンナビノール：6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-ベンゾ[c]クロメン-1-オール

ND:未測定

40

【0159】

Avidekel油抽出物は、下記のクローン病患者の前向き臨床試験で使用された。試験製品は、CBD 16.35%、THC 4.01%（9-THCも）、CBC 0.8%、CBG 0.74%、CBN 0.12%およびCBDV 0.08%、テルペン、フラボノイド、ワックスおよびクロロフィルを所定の割合で含有していた。

【0160】

50

相対的カンナビノイド含有量に関して、試験製品は1：4の比率でTHC：CBDを含んでいた。

【0161】

総カンナビノイド含有量に関して、約0.04mlと推定されるAvidel油の液滴は、約1.6mgのTHCと6.54mgのCBDを含んでいた。

【0162】

カンナビノイド治療用量に関して、患者は、1回の投与につき4 - 5滴、舌下で、1日3回投与された。対照群にはオリーブ油とクロロフィルを含むプラセボが投与された。

【0163】

続いて記載された後向き研究では、IBD患者は、上述の用量レジメンでAvidel製品を、単独で、または喫煙または吸入によって投与される他のTHC富化製品と組み合わせて、使用していた。多くの患者が、同じ割合のTHC：CBDのAvidel製品を使用していた。所定の患者は、個人的な好みに応じて、Avidel製品を、喫煙または吸入によって投与されるRefaelのような類似CBD富化製品で置き換えた。

10

【0164】

例2

高CBD組成物(Avidel)は、クローン病の治療に有効である

クローン病の鑑別診断を受けた患者には、Avidelオイル(N=18)またはプラセボ(N=21)を4 - 5滴、1日3回、8週間舌下投与した。すべての患者は、さらに、アザチオプリン(イムラン)、メルカプトプリン(プリンセソール)、メトトレキサート(リウマトレックス)、シクロスポリン(ネオラル)などの免疫抑制剤；例えばTNF阻害抗体であるアダリムマブ(Humira)、インフリキシマブ(Remicade)などの生物学的薬剤；例えば、プレドニゾン(ジェネリック)などのコルチコステロイド；抗炎症性5 - アミノサリチル酸(5 - ASA)、化合物(Delzicol、Asacol、Pentasa)、またはそれらの組み合わせからなる群から選択した少なくとも一の薬物を用いて、古典的な抗炎症療を受けた。表5は、治療群および対照群における患者の臨床的特徴を示す。

20

【0165】

	合計 (n=39)	カンナビス (n=18)	プラセボ (n=21)	P 値
年齢	35.1±12.7	34.6±14.3	35.6±11.6	NS
性別男性	22 (56.4%)	13 (72.2%)	9 (42.9%)	0.06
体重	66.1±18.6	66.6 ±18.6	65.7 ±19.0	NS
CD-SES	11.6±5.6	10.8±5.7	11.9 ±5.1	NS
DAI	285.7±94.4	279.3 ±72.9	291.2 ±111.1	NS
QOL	73.2±16.9	76.0 ±21.0	71.6 ±13.7	NS
WBC	7.4±2.5	7.1 ±2.6	7.6 ±2.5	NS
HB, (g/dL)	13.2±1.6	13.6 ±1.5	12.9±1.6	NS
HCT (%)	40.3±4.3	41.1±4.4	39.6 ±4.3	NS
CRP	2.4±3.5	2.7 ±4.7	2.1 ±2.0	NS
カルプロテクチン	147.0±104.5	153.6 ±111.2	141.5±102.1	NS

10

表5. ベースラインにおける患者の臨床的特徴 CD-SES: クロウン病の単純内視鏡スコア;

20

DAI: クロウン病の活動指数; QOL: 生活の質(SF-36); WBS: 白血球数;

HB: ヘモグロビン数; HCT:ヘマトクリット数; CRP: 血液中のC反応性タンパク質;

カルプロテクチン: 糞便; NS: 有意でない。

【 0 1 6 6 】

この研究で使用された A v i d e k e l 油は、比率約 1 : 4 (w / w) の T H C : C B D を含んでいた。投与量に関しては、A v i d e k e l 油滴 (0 . 0 4 m l 容量) は、約 3 . 7 % の T H C と、1 5 % の C B D (w / w)、含有量では約 1 . 5 m g の T H C と 6 m g の C B D を含んでいた。

【 0 1 6 7 】

投与当たりの有効薬物投与量に関して、平均薬物投与量が、T H C が約 6 乃至 7 . 5 m g、C B D が 2 4 乃至 3 0 m g の範囲であった。用量は投与当たり最大 1 5 滴を超えなかった (T H C 2 4 m g および C B D 9 8 . 1 m g)。

30

【 0 1 6 8 】

最適な治療用量を達成するために、各患者に 3 週間の滴定期間を与え、投与当たりの滴数および / または 1 日あたりの投与回数 (朝、昼、夜) を徐々に増加させた。最適な治療用量は、重大な副作用を伴わない疾患の臨床指標への最大の影響を持つ 1 日の用量として評価した。

【 0 1 6 9 】

1 日の用量に関して、平均投与量は、約 1 8 乃至 2 3 m g の T H C と 7 2 乃至 9 0 m g の C B D の範囲であった。1 日の投与量は、4 0 0 m g の活性物質 C B D と T H C を超えるものではなかった。

40

【 0 1 7 0 】

患者および医師から報告されたように、この研究の結果は、A v i d e k e l 油で治療した患者群における、クロウン病の臨床指標、一般的な Q O L および治療の遵守状況が、プラセボ群と比較して有意に改善したことを示している。また、図 1 A 乃至 1 I は、A v i d e k e l 治療群 (黒の実線) とプラセボ (点線) におけるこの研究で観察された一般的な傾向を示す。

【 0 1 7 1 】

具体的には、C D A I および Q O L (S F - 3 6) スコアにおいて最も有益な効果が観

50

察された。2週間および8週間の時点で、プラセボと比較してA v i d e k e l 処置群でC D A Iスコアは 284.6 ± 74.6 から 118.6 ± 71.5 に減少し、Q O Lスコアは 74.0 ± 19.8 から 96.3 ± 17.6 に増加した。プラセボでは、これらのスコアは比較的变化がなく、C D A Iは 286.7 ± 112.0 乃至 212.6 ± 102.4 であり、Q O Lは 72.6 ± 13.8 乃至 79.9 ± 16.2 であった。

【0172】

この知見に基づいて、より多数の患者群の研究では、すべての試験パラメーターにおいて有意な改善が観察され得ることが示唆されている。このような研究は現在進行中である。比較研究は現在、T H C : C B D比が1 : 6で、S a t i v e x (比1 : 1)の油抽出物を含むクローン病患者において実施されている。A v i d e k e l 油 (T H C : C B D比1 : 4)とドロナビノール (d r o n a b i n o l) (M a r i n o l、ゴマ油中の合成T H C)の市販製剤を含む予備研究では、この疾患の臨床指標および一般的なQ O LにM a r i n o lの有意な効果は認められず、したがって、相対的副作用と患者のコンプライアンス不良のために終了した。

10

【0173】

2つの主要なカンナビノイド、T H C (9 - T H C) およびC B D、および2つの代謝産物である11 - H y d r o x y 9 - T H C (活性代謝産物) と 9 カルボキシT H C (不活性代謝産物) に関して、上述の試験 (N = 7) からの患者群に薬物動態研究を行った。図2 A乃至2 Dは、A v i d e k e l 油 (6 . 4 m g の 9 - T H C および26 m g のC B D) 単回投与後のカンナビノイド平均血中濃度を示す。

20

【0174】

特に、 2.3 ± 2.2 n g / m L の最大平均 9 - T H C 値が90分から120分までに観察され、投与後6時間まで連続的に低下した。ここで、 9 - T H C レベルは、カンナビスを洗い流した24時間後のもので典型的であった。C B D 薬物動態についても同様のプロファイルが観察され、90分乃至120分で最大平均C B D 値は 6.2 ± 5.9 n g / m L であった。6時間まで連続的に低下した。2つの代謝物に関して、11 - ヒドロキシ 9 - T H C の最大平均レベルは、90分で 4.5 ± 4.2 n g / m L に達し、120分まで 1.9 ± 1.1 n g / m L に低下した。対照的に、 9 カルボキシT H C については、90分後の平均レベルが、 34.5 ± 47.7 n g / m L に達し、6時間かけて最大 75.5 ± 77.0 n g / m L まで上昇し続けた。これらのデータは、今後の研究で検証する必要がある。現在、T H C : C B D比1 : 6およびS a t i v e x (比1 : 1)を含む油抽出物を含む、比較薬物動態試験がクローン病患者において実施されている。

30

【0175】

実施例3

高T H C 組成物 (E r e z) は、大腸炎の治療に有効である

潰瘍性大腸炎の鑑別診断を受けた患者は、E r e z シガレット (N = 14) またはプラセボシガレット (N = 13) を投与された。ここで、E r e z シガレット (シガレット当たり1 g の乾燥重量、約23 % w / w のT H C 含有量、およびほとんどC B D のない)、またはプラセボシガレットを、1日あたりシガレット2本の用量で少なくとも8週間投与した。全ての患者は、さらに、免疫抑制剤、生物学的薬剤、コルチコステロイド、抗炎症性5 - A S A 化合物またはそれらの組み合わせの群からの少なくとも一の薬物を用いた古典的な抗炎症療法を受けた。表6は、治療群および対照群における患者の臨床的特徴を示す。

40

【0176】

	合計 (n=27)	カンナビス (n=14)	プラセボ (n=13)	P 値
年齢	33.5±9.9	34.5±11.5	32.6±8.2	NS
性別男性	17 (63%)	6 (42.9%)	11 (84.6%)	<0.05
体重	66.5±15.7	71.3 ±19.9	60.8 ±5.5	NS
MAYOスコア (IQR)	2 (2-2)	2 (2-2.5)	2 (2-2)	NS
DAI	10.4±3.9	10.2 ±3.3	10.6 ±2.8	NS
QOL	79.2±12.9	79.2 ±15.3	79.3 ±10.6	NS
WBC	7.5±2.8	6.6 ±2.1	8.5 ±3.2	NS
HB	13.5±2.3	13.1 ±2.7	13.9±1.8	NS
HCT	41.0±6.5	39.8±7.6	42.2 ±5.0	NS
CRP	1.2±1.4	0.8 ±0.9	1.6 ±1.8	NS
カルプロテクチン	180.9±117.2	135.4 ±113.9	226.4±109.3	NS

10

表6. ベースラインにおける患者の臨床性特徴 MAYO スコア: 潰瘍性大腸炎活性評価のための Mayo 採点システム; IQR: 四分位範囲; DAI: 疾病活動指数; QOL: 生活の質 (SF-36); WBS: 白血球数; HB: ヘモグロビン数; HCT: ヘマトクリット数; CRP: 血液中のC反応性タンパク質; カルプロテクチン: 糞便; NS: 有意ではない。

20

【0177】

この研究で使用された E r e z シガレットは、23%のTHC (w/w)を含み、CBDはほとんどなく、内容量は約0.23グラムであった。

【0178】

投与当たりの活性薬剤投与量に関しては、E r e z は喫煙または吸入によって摂取されており、これによって、投与された薬剤の量又は毎日の投与量は、非常に不正確であり、個人の使用に大きく依存する。毎日の投与量は、1日あたり最大でシガレット2本を超えなかった。

30

【0179】

この研究の結果は、患者および医師によって報告されているように、E r e z で治療した患者群の一般QOLおよび治療遵守状態はプラセボと比較して、大腸炎の臨床指標に有意な改善を示した。図3A乃至3Iは、この研究で観察された一般的な傾向を、A v i d e k e l 処置群 (黒の実線) とプラセボ (点線) について示している。

【0180】

特に、DAIおよびQOLの(SF-36)スコアにおいて最も有意な有益な効果が観察された。E r e z 群では、DAIスコアはベースラインで10.2 ± 3.3から8週間治療後に3.9 ± 3.3に減少したのに対して、プラセボでは10.6 ± 2.8から8.2 ± 2.1であった (p < 0.01)。同様に、E r e z 群のQOLスコアは、プラセボの71.6 ± 13.7から80.8 ± 14.0 (p < 0.01)と比較して、76.0 ± 21.0から99.6 ± 19.2に増加した。

40

【0181】

この知見に基づいて、より多数の患者群の研究では、すべての試験パラメーターにおける有意な改善が観察され得ることが示唆された。このような研究は現在進行中である。

【0182】

さらなる比較研究は、現在、他の市販のカンナビノイド組成物とは逆に、種々のTHC : CBD : テルペン含有量 (比) を有する本発明の組成物で治療した様々なタイプのIB

50

D患者において行われている。

【0183】

実施例4

A v i d e k e l 油抽出物はI B Dの長期管理と治療に有効である

I B D (N = 5 0) と診断された患者に、A v i d e k e l の油抽出物またはプラセボ油を投与した。その調製物は4乃至5滴、1日3回、8週間経口投与された。薬物レジメン並びに疾患状態のモニタは、実施例2と同様であった。

【0184】

少なくとも8週間モニタリングした後、患者および医師は、I B Dのすべての臨床指数ならびに一般的な生活の質および治療遵守に関する指標について有意な改善を報告した。患者は起きている間に投与されるA v i d e k e l 油に適合していた。

10

【0185】

実施例5

E r e z シガレットはI B D症状の即時緩和に有効である

I B D (N = 3 0) と診断された患者は、E r e z シガレット(シガレット当たり0.5乃至1g乾燥重量)またはプラセボシガレットを、少なくとも8週間、1日2本摂取した。薬物レジメン並びに疾患状態のモニタは、実施例3と同様であった。

【0186】

モニタリング期間中および2週間後、患者および医師は、痛みを含むI B Dの症状の即時緩和に関連して有意な改善を報告した。患者は睡眠前のE r e z シガレットの投与により適合していた。

20

【0187】

実施例6

M i d n i g h t は、適合しない患者におけるE r e z の有効な代用品である

精神作用効果のためにE r e z に適合しないI B D患者(約20%)は、シガレットの形でM i d n i g h t を与えられた。ここで、T H C : C B D 含有量はほぼ等しく、1日2回、少なくとも8週間、昼間および/または就寝前に投与した。特に、E r e z を用いた前の実験に比べて、副作用の不存在または不存在下で、痛み、食欲の増進、および一般的な生活の質の改善を含むI B D症状の即時緩和についての患者および医師の報告を考慮すると、M i d n i g h t が、E r e z の有効な代用品であることが判明した。

30

【0188】

実施例7

I B Dの長期治療と管理のための併用療法の驚くべき有益な効果

この研究には、I B D、クローン病および大腸炎の臨床診断を受けた患者のデータを選択した。データには、既往症、D A I 臨床的重症度スコアに関する物理的試験及び臨床評価、炎症指数に関する生化学的試験及び血液試験、カルプロテクチン、および大腸内視鏡の標準スコア、ならびに患者のライフスタイル、Q O L (S F - 3 6) アンケートから取り出した個人的嗜好が含まれる。追加データには、最初の1ヶ月および最初の1年間の副作用の報告が含まれていた。

40

【0189】

I B D 群 (N = 2 9 1) は、1 6 9 人の男性 (5 8 %) 、平均年齢 3 9 . 8 歳 (S D = 1 6 . 9) 、本発明の植物由来組成物を6ヶ月以上経験した1 4 2 人の患者 (4 9 %) が含まれている。大部分の患者は、主観的重症度スケール (0 乃至 1 0) で様々な程度の痛み (9 4 %) を報告した。次に行ったアンケートを完成した1 4 2 人の群において、6 5 人の患者 (4 6 %) がC B D 富化組成物とT H C 富化組成物の連続投与を含む併用療法を好むことが報告された。C B D 富化組成物は好ましくは日中に、T H C 富化組成物は好ましくは就寝前に投与される。7 7 人の患者 (5 4 %) は、単独療法、好ましくはT H C 富化組成物を好むことを；8 人の患者 (6 %) は、ほぼ等しい割合でT H C : C B D を含むM i d n i g h t を好むことを報告した。

50

【0190】

併用療法を受けた患者と単独療法を受けた患者のデータ分析は、単独療法群に比べて併用療法群の疾患指数に有意な改善を示した ($p < 0.001$)。最も顕著なことに、THCおよびCBDを等量含む組成物 (Midnight) で治療した患者よりも、CBD及びTHCを富化した組成物で併用治療した (連続的に) 患者が良好に機能した。

【0191】

併用療法を受けたさらなる患者は、単独療法群 ($p < 0.001$) と比較して副作用 (悪心、めまい、ドライアイ症候群、精神活性症状、眠気、全身衰弱) の数および重症度が有意に低いことを報告した。また、この分析では、CBD富化及びTHC富化組成物の連続的併用療法が、Midnight (THC : CBDが等量) で治療した患者よりも良好に機能した。

10

【0192】

さらに、痛みの軽減に関する分析では、CBDが富化されTHCが富化された併用療法の患者は、Midnightを含む単独療法の患者 ($p < 0.001$) よりも、事件数、重症度スコアおよび痛みの長期にわたる管理の点で、より有意な痛みの緩和を報告している。THC富化株およびカンナビノイド組成物がこれまでのところ、痛みの治療に対してより有効であると考えられていたので、この知見はさらに驚くべきことである。

【0193】

これらの知見は、本発明のCBD富化組成物およびTHC富化組成物を含む併用療法が、THCおよびCBDを含む単独療法よりもIBDの長期治療および管理に対してより有効であることを示唆している。これらの効果は、特定の投与計画および個人に適したアプローチによってさらに強化できる。様々な植物由来材料、抽出方法および用量レジメンを使用する併用療法の有利な効果の研究が現在進んでいる。

20

【0194】

本発明の特定の実施形態

一の態様では、本発明は、炎症性腸疾患 (IBD) に関連する状態の少なくとも一の症状を治療、緩和または軽減する方法に使用する所定の比率のテトラヒドロカンナビノール (THC) : カンナビジオール (CBD) を含む組成物に関し、この組成物は場合により担体、緩衝剤、賦形剤の少なくとも一つをさらに含む。

【0195】

多くの実施形態において、本発明の組成物は、カンナビス植物 (カンナビスフラワー) またはその抽出物の乾燥樹脂産生性の雌性花序に由来し、この樹脂又は抽出物は所定の比率でTHC : CBDを含む。

30

【0196】

他の実施形態では、この組成物は、少なくとも一のTHCを含み、CBDは、合成、半合成またはカンナビス植物から精製される。

【0197】

特定の実施形態では、組成物は、重量 (w/w) 当たり少なくとも約1 : 1、または実質的に1 : 1に近い比率でTHC : CBDの比を含む。

【0198】

さらに他の実施形態では、本発明の組成物は、THCまたはCBDが富化されているか、または1 : 1以外の比率でTHC : CBD (w/w) を含む。

40

【0199】

特定の実施形態では、この組成物は、少なくとも約1.5 : 1乃至2 : 1、2 : 1乃至3 : 1、3 : 1乃至5 : 1、5 : 1乃至10 : 1、10 : 1乃至50 : 1、50 : 1乃至100 : 1、100 : 1乃至500 : 1、100 : 1乃至1000 : 1 (w/w)、又はそれ以上の範囲の比率のTHC : CBDを含む。

【0200】

さらなる実施形態では、この組成物はCBDを実質的に含まなくともよい。

【0201】

多くの実施形態において、本発明の組成物は、少なくとも約1 : 1.5乃至1 : 2、1

50

： 2 乃至 1 : 3、1 : 3 乃至 1 : 4、1 : 4 乃至 1 : 5、1 : 5 乃至 1 : 10、1 : 10 乃至 1 : 20、1 : 20 乃至 1 : 30、1 : 30 乃至 1 : 40、1 : 40 乃至 1 : 50、1 : 50 乃至 1 : 100、1 : 100 乃至 1 : 500、1 : 500 乃至 1 : 1000 (w/w)、又はそれ以下の範囲の比率で THC : CBD を含む。

【0202】

さらなる実施形態では、組成物は実質的に CBD のみを含んでいてもよい。

【0203】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、THC 含有量が少なくとも約 10 乃至 30 %、12 乃至 28 %、13 乃至 27 %、14 乃至 26 %、15 乃至 25 %、16 乃至 24 %、17 乃至 23 %、18 乃至 22 %、または約 20 % (w/w) の範囲の植物由来材料を含むシガレットの剤形である。

10

【0204】

さらなる実施形態では、そのような組成物は、「Erez」と呼ばれる C. India 株に由来する材料を含む。

【0205】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、少なくとも約 10 乃至 30 %、10 乃至 20 %、11 乃至 19 %、12 乃至 18 %、12.5 乃至 17.5 %、13 乃至 17 %、13.5 乃至 16.5 %、14 乃至 16 %、14.5 乃至 15.5 %、または約 15 % (w/w) の範囲で CBD を含有する、経口剤形の植物由来の油抽出物である。

20

【0206】

さらなる実施形態では、この油抽出物は、更に、少なくとも約 0.1 乃至 7.5 %、0.5 乃至 7 %、0.5 乃至 6 %、0.5 乃至 5 %、0.5 乃至 4 %、0.5 乃至 3 %、0.5 乃至 2 %、または 0.5 乃至 1 % (w/w) の範囲で THC を含む。

【0207】

さらに別の実施形態では、この組成物は、アヴィデケル「Avidekel」と呼ばれる C. Indica 株に由来する物質を含む。

【0208】

多くの実施形態において、本発明の組成物は、シガレットの剤形であり、少なくとも約 5 乃至 30 %、5 乃至 20 %、6 乃至 19 %、7 乃至 18 %、8 乃至 17 %、9 乃至 16 %、10 乃至 15 %、10 乃至 14 %、10 乃至 13 %、10 乃至 12 %、または 10 乃至 11 % (w/w) の範囲で、実質的に等しい含有量の THC および CBD を含む植物由来材料を含む。

30

【0209】

特定の実施形態では、前記組成物は、「Midnight」と呼ばれる C. Sativa 株に由来する材料を含む。

【0210】

特定の実施形態では、本発明の組成物は、吸入および/または気化に適している。

【0211】

多くの実施形態では、本発明の組成物は、IBD に関連する症状の少なくとも一つを緩和または軽減し、即時性の症状の緩和または軽減を治療する方法での使用が意図されている。

40

【0212】

さらに他の実施形態では、この組成物は、IBD に関連する症状の少なくとも 1 を治療、軽減または軽減する方法での使用が意図されており、この症状の緩和または軽減が長期間続く方法における使用が意図されている。

【0213】

特定の実施形態では、この組成物は、少なくとも一の潰瘍性大腸炎の症状を緩和または軽減する治療方法での使用が意図されている。

【0214】

さらに他の実施形態では、この組成物は、少なくとも一のクローン病の症状を緩和また

50

は軽減する治療方法での使用が意図されている。

【0215】

本発明のさらに別の態様は、少なくとも一のIBDに関連する状態の症状を持続的治療、緩和または軽減する方法で使用する、CBD富化カンナビスベースの経口組成物を提供することである。

【0216】

特定の実施形態では、このような組成物が、少なくとも一のクローン病の症状の長期治療、緩和または軽減に適用可能である。

【0217】

さらに別の態様において、本発明は、IBDに関連する状態の少なくとも一の症状を即時治療、緩和または軽減する方法に使用するTHCを富化したカンナビスベースの組成物を提供する。

10

【0218】

特定の実施形態では、上記の組成物は、喫煙、吸入、気化の少なくとも一つに適している。

【0219】

特定の実施形態において、このような組成物は、潰瘍性大腸炎の即時治療、緩和または軽減に適用可能である。

【0220】

多くの実施形態において、本発明の組成物は、少なくとも一のさらなる治療剤をさらに含んでいてもよい。

20

【0221】

特定の実施形態では、この治療剤は、抗炎症剤、抗侵害受容剤、抗生物質、制吐剤、抗下痢剤の少なくとも一つである。

【0222】

本発明のさらにもう一の態様は、IBDに関連する状態の少なくとも一の症状を、必要とする対象における治療、緩和または軽減する方法を提供することであり、この対象に、所定の比率のTHC：CBDを含む少なくとも一の治療に有効な量の組成物を投与するステップを具える。

【0223】

30

多くの実施形態において、この症状の治療、緩和または軽減は、即時および／または長期間である。

【0224】

特定の実施形態では、この方法で投与される組成物が、THC、CBDの少なくとも一つを含み、この組成物は、カンナビス植物からの合成、半合成または精製され、またはカンナビス植物由来材料（カンナビス花由来材料）またはその抽出物、またはそれらの任意の組み合わせの形態である。

【0225】

特定の実施形態では、本発明の方法は、1以上の組成物を対象に投与するステップを具え、各組成物は、明確な所定比率のTHC：CBDを含み、投与は連続的である。

40

【0226】

多くの実施形態において、本発明の方法は、対象に、

(i) 少なくとも約1：1w/w、または実質的に1：1に近い比率のTHC：CBDを含む組成物、

(ii) THCを富化した組成物または実質的にCBDを含まない組成物、

(iii) CBDが富化されているか、実質的にCBDのみを含む組成物、

またはそれらの組み合わせを連続的に投与するステップを具える。

【0227】

さらに他の実施形態では、この方法は、被験体に、

(i) 少なくとも約10乃至30%、12乃至28%、13乃至27%、14乃至26%

50

、15乃至25%、16乃至約24%、17乃至23%、18乃至22%、または約20% (w/w) の範囲でTHCを含有する植物由来材料を含む少なくとも一のシガレット、
(ii) 少なくとも約10乃至30%、10乃至20%、11乃至19%、12乃至18%、12.5乃至17.5%、13乃至17%、13.5乃至16.5%、14乃至16%、14.5乃至15.5%、または約15% (w/w) の範囲でCBDを含有し、更に、
0.1乃至7.5%、0.5乃至7%、0.5乃至6%、0.5乃至5%、0.5乃至4%、0.5乃至3%、0.5乃至2%、0.5乃至1% (w/w) の範囲でTHCを含有する少なくとも一の植物性油抽出物の経口剤形、
(iii) 少なくとも約5乃至30%、5乃至20%、6乃至19%、7乃至18%、8乃至17%、9乃至16%、10乃至15%、10乃至14%、10乃至13%、10乃至12%、10乃至11% (w/w) の範囲で、実質的に等しい含有量のTHCおよびCBDを含む植物由来材料を含む少なくとも一のシガレット、
またはそれらの組み合わせを投与するステップを具える。

10

【0228】

特定の実施形態では、本発明の方法は、対象に、
(i) Erezの植物由来材料を含む少なくとも1種のシガレット、
(ii) Avidkelの植物由来油抽出物の少なくとも一の経口剤形、
(iii) Midnightの植物由来材料を含む少なくとも一のシガレット、
またはそれらの組み合わせを投与するステップを具える。

20

【0229】

上記の方法のさらなる実施形態では、Erezおよび/またはMidnight由来の材料は、吸入および/または気化に適した形態である。

【0230】

多くの実施形態において、本発明の方法は、更に、少なくとも一の追加治療剤を連続的または同時に投与するステップを具えていてもよい。

【0231】

特定の実施形態では、この追加治療剤が、抗炎症剤、抗侵害受容剤、抗生物質、制吐剤、抗下痢剤の少なくとも一つである。

【0232】

さらに別の態様では、本発明は、必要とする対象のIBDに関連する症状の少なくとも一の症状を即時に治療、緩和または軽減する方法を提供し、この方法は、対象に、
(i) 少なくとも約10乃至30%、12乃至28%、13乃至27%、14乃至26%、15乃至25%、16乃至24%、約17乃至23%、約18乃至22%、または約20% (w/w) の範囲でTHCを含有する植物由来材料を含む少なくとも一のシガレット
(ii) 少なくとも約5乃至30%、5乃至20%、6乃至19%、7乃至18%、8乃至17%、9乃至16%、10乃至15%、10乃至14%、10乃至13%、10乃至12%、10乃至11% (w/w) の範囲で、含有量が実質的に等しいTHCとCBDを含む植物由来材料を含む少なくとも一のシガレット、
の少なくとも一つを投与するステップを具える。

30

【0233】

さらに別の態様では、本発明は、必要とする対象に、IBDに関連する少なくとも一の症状を長期間にわたって治療、緩和または軽減する方法を提供し、このような方法は、少なくとも約10乃至30%、10乃至20%、11乃至19%、12乃至18%、12.5乃至17.5%、13乃至17%、13.5乃至16.5%、14乃至16%、14.5乃至15.5%、または約15% (w/w) の範囲の含有量でCBDを含み、さらに選択的に、少なくとも約0.1乃至7.5%、0.5乃至7%、0.5乃至6%、0.5乃至5%、0.5乃至4%、0.5乃至3%、0.5乃至2%、0.5乃至1% (w/w) の範囲の含有量でTHCを含む、少なくとも一の経口投与形態の植物由来材料の油抽出物を対象に投与するステップを具える。

40

【0234】

50

特定の実施形態において、上記の方法は、対象に、

- (i) E r e z の植物由来材料を含む少なくとも一のシガレット、
 - (i i) M i d n i g h t の植物由来材料を含む少なくとも一のシガレット、
- の少なくとも一つを投与するステップを具える。

【 0 2 3 5 】

さらなる実施形態では、上記の方法は、更に、対象に、A v i d k e l の植物由来材料の油抽出物の少なくとも一の経口剤形を投与するステップを具えていてもよい。

【 0 2 3 6 】

さらに別の態様では、本発明は、必要とする対象に、少なくとも一のクローン病の症状治療、緩和または軽減する方法を提供し、このような方法は、対象に、少なくとも約 1 0 乃至 3 0 %、1 0 乃至 2 0 %、1 1 乃至 1 9 %、1 2 乃至 1 8 %、1 2 . 5 乃至 1 7 . 5 %、1 3 乃至 1 7 %、1 3 . 5 乃至 1 6 . 5 %、1 4 乃至 1 6 %、1 4 . 5 乃至 1 5 . 5 %、約 1 5 % (w / w) の範囲の含有量の C B D と、更に、選択的に、少なくとも約 0 . 1 乃至 7 . 5 %、0 . 5 乃至 7 %、0 . 5 乃至 6 %、0 . 5 乃至 5 %、0 . 5 乃至 4 %、0 . 5 乃至 3 %、0 . 5 乃至 2 %、0 . 5 乃至 1 % (w / w) の範囲の含有量の T H C を含む、植物由来材料の油抽出物の少なくとも一の経口剤形を投与するステップを具える。

【 0 2 3 7 】

特定の実施形態では、上記の方法は、対象に、A v i d e k e l の植物由来材料の油抽出物の少なくとも一の経口剤形を投与するステップを具える。

【 0 2 3 8 】

さらに別の態様において、本発明は、必要とする対象の潰瘍性大腸炎の少なくとも一の症状を治療、緩和または軽減する方法を提供し、この方法は、対象に、少なくとも約 1 0 乃至 3 0 %、1 2 乃至 2 8 %、1 3 乃至 2 7 %、1 4 乃至 2 6 %、1 5 乃至 2 5 %、1 6 乃至 2 4 %、1 7 乃至 2 3 %、1 8 乃至 2 2 %、または約 2 0 % (w / w) の範囲の含有量の T H C を含む植物由来材料を含む少なくとも一のシガレット投与するステップを具える。

【 0 2 3 9 】

特定の実施形態では、この方法は、E r e z の植物由来材料を含む少なくとも一のシガレットを対象に投与するステップを具える。

【 0 2 4 0 】

本発明の別の態様は、I B D に関連する症状の少なくとも一の症状を治療、軽減または軽減する医薬を製造 / 調製する組成物の使用を提供することであって、この組成物は T H C と C B D、さらに、必要に応じて、担体、緩衝剤、賦形剤の少なくとも一つを含む。

【 0 2 4 1 】

10

20

30

Annex A

本発明のカンナビス株のテルペン分析

カンナビス株 Omer (30 % サティバ, 70 % インディカ)

テルペン類

9.415	100.000%	7.43	myrcene	10
17.890	69.569%	25.36	β -caryophyllene	
8.058	51.859%	5.85	α -pinene	
21.489	45.834%	34.79	β -eudesmol	
19.818	43.843%	30.66	selina-3,7(11)-diene	
21.035	33.048%	33.77	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
20.600	31.970%	32.92	guaiol	20
18.468	31.023%	26.82	α -humulene	
21.837	26.675%	36.17	α -bisabolol	
18.285	26.601%	26.92	<i>trans</i> - β -farnesene	
21.605	25.735%	35.60	bulnesol	
9.145	16.775%	7.04	β -pinene	
10.347	13.128%	8.69	limonene	
11.863	11.546%	11.32	linalool	30
13.697	10.799%	15.40	hexyl butanoate	
19.461	10.414%	29.70	β -sesquiphellandrene	
19.200	9.967%	29.04	β -bisabolene	
18.998	7.086%	28.37	β -selinene	
19.972	7.059%	30.09	<i>cis</i> -nerolidol	
13.822	5.627%	15.21	α -terpineol	40
20.436	5.108%	32.16	caryophyllene oxide	

12.315	4.172%	12.28	<i>exo</i> -fenchol	
17.706	3.466%	25.10	α - <i>cis</i> -bergamotene	
10.712	3.453%	9.42	β -ocimene	
12.459	3.220%		<i>trans</i> -pinene hydrate	10
13.399	2.963%	14.29	borneol	
5.520	2.700%		ethyl-cyclohexane	
11.960	2.575%	11.51	nonanal	
20.764	2.144%	33.17	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	
5.424	1.988%		1,2-dimethyl- <i>cis</i> -cyclohexane	
17.822	1.333%	25.31	α -santalene	
7.203	1.272%	4.98	heptanal	20
8.462	1.138%	6.26	camphene	
17.014	0.994%	23.43	ylangene	
12.824	0.703%		hexyl-isobutyrate	
6.741	0.572%		1,2,4-trimethyl-cyclohexane	
11.671	0.546%	10.88	fenchone	
17.264	0.485%	24.84	sesquithujene	30
7.414	0.411%		<i>cis</i> -1-ethy-3-methyl-cyclohexane	

カンナビス株 Avidkel (60 % インディカ, 40 % サティバ)

テルペン類

100.000 %	myrcene	
55.892 %	α -eudesmol	10
45.532 %	guaiol	
45.318 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
42.212 %	bulnesol	
39.710 %	α -pinene	
37.571 %	β -caryophyllene	
25.614 %	<i>epi</i> - α -bisabolol	20
21.321 %	β -pinene	
17.376 %	limonene	
13.427 %	α -humulene	
13.044 %	<i>cis</i> - β -farnesene	
9.225 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	
9.222 %	γ -eudesmol	
8.872 %	<i>endo</i> -fenchol	30
7.877 %	linalool	
7.415 %	<i>cis</i> - α -bisabolene	
6.943 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
6.037 %	α -terpineol	
5.838 %	β -eudesmol	
5.426 %	β -bisabolene	
4.461 %	borneol	40
4.020 %	caryophyllene oxide	

3.779 %	<i>cis</i> -nerolidol	
3.577 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	
3.071 %	<i>trans,trans</i> - α -farnesene	
2.838 %	nonanal	10
2.745 %	β -sesquiphellandrene	
2.695 %	valencene	
2.020 %	ipsdienol	
2.017 %	selina-3,7(11)-diene	
1.846 %	humulene epoxide II	
1.523 %	<i>cis</i> -pinene hydrate	
1.495 %	1,8-cineole	20
1.425 %	<i>cis</i> - α -bergamotene	
1.308 %	camphene	
1.136 %	heptanal	
0.933 %	fenchone	
0.802 %	γ -curcumene	
0.643 %	β -curcumene	30

カンナビス株 Barak (70% インディカ, 30% サティバ)

テルペン類

100.000 %	myrcene	
54.246 %	β -caryophyllene	10
32.085 %	germacrene B	
29.293 %	α -pinene	
29.168 %	γ -elemene	
28.639 %	β -eudesmol	
27.663 %	selina-3,7(11)-diene	
27.222 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	20
24.857 %	guaiol	
23.254 %	bulnesol	
22.796 %	α -humulene	
19.084 %	<i>trans</i> - β -farnesene	
16.913 %	β -pinene	
16.624 %	limonene	
14.927 %	α -bisabolol	30
10.203 %	linalool	
9.834 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	
6.277 %	<i>trans,trans</i> - α -farnesene	
5.673 %	β -bisabolene	
4.544 %	β -selinene	
4.165 %	α -selinene	
3.919 %	exo-fenchol	40
3.509 %	juniper camphor (= eudesm-7(11)-en-4-ol)	

3.101 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
2.717 %	<i>trans</i> - β -ocimene	
2.537 %	α -eudesmol	5.676 % α -terpineol
1.964 %	hexyl hexanoate	10
1.958 %	β -phellandrene	
1.874 %	<i>cis</i> - α -bergamotene	
1.695 %	borneol	
1.320 %	ipsdienol	
1.207 %	heptanal	
1.166 %	<i>cis</i> -pinene hydrate	
1.128 %	<i>c</i> -amphene	20
1.113 %	p-xylene	
0.925 %	fenchone	

30

40

カンナビス株 Erez (70 % インディカ, 30 % サティバ)

テルペン類

100.000 %	myrcene	10
83.674 %	β -caryophyllene	
65.643 %	selina-3,7(11)-diene	
55.953 %	γ -selinene	
47.281 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
46.373 %	β -eudesmol	
41.174 %	guaiol	
35.863 %	α -humulene	20
33.921 %	bulnesol	
29.604 %	α -bisabolol	
27.110 %	α -pinene	
21.362 %	germacrene B	
17.679 %	γ -elemene	
16.263 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	30
15.793 %	β -pinene	
15.429 %	limonene	
15.375 %	linalool	
7.988 %	β -bisabolene	
6.508 %	α -terpineol	
6.481 %	pentadecanol	
6.287 %	caryophyllene oxide	40
6.164 %	eudesm-7,11-en-4-ol (= juniper camphor)	
5.430 %	binesol	

5.004 %	α -eudesmol	
4.951 %	<i>endo</i> -fenchol	
4.649 %	<i>trans</i> -nerolidol	
4.351 %	β -selinene	10
4.168 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
4.146 %	<i>trans,trans</i> - α -farnesene	
3.512 %	<i>trans</i> - β -ocimene	
3.154 %	α -selinene	
2.238 %	borneol	
2.104 %	humulene epoxide II	20
2.093 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	
1.700 %	hexyl hexanoate	
1.505 %	heptanal	
1.419 %	β -phellandrene	
1.352 %	ipsdienol	
1.331 %	fenchone	
1.076 %	camphene	30

カンナビス株 *Jasmin* (70 % インディカ, 30 % サティバ)テルペン類

100.000 %	myrcene	
44.457 %	α -pinene	10
26.344 %	β -pinene	
20.411 %	limonene	
16.273 %	germacrene B	
15.405 %	β -caryophyllene	
15.161 %	β -eudesmol	
14.834 %	selina-3,7(11)-diene	20
14.627 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
13.566 %	guaiol	
11.538 %	bulnesol	
7.130 %	α -bisabolol	
5.634 %	α -humulene	
5.480 %	γ -elemene	
5.073 %	<i>trans,trans</i> - α -farnesene	30
4.911 %	<i>exo</i> -fenchol	
4.844 %	linalool	
4.092 %	α -terpineol	
3.854 %	<i>trans</i> -pinene hydrate (= <i>trans</i> -2-pinanol)	
1.611 %	citronellool	
1.534 %	<i>cis</i> - β -farnesene	
1.519 %	borneol	40

1.479 % β -selinene	
1.464 % juniper camphor (= eudesm-7(11)-en-4-ol)	
1.422 % camphene	
1.275 % ipsdienol	10
1.265 % β -bisabolene	
1.180 % α -selinene	
1.151 % fenchone	
1.106 % nonanal	
0.795 % heptanal	
0.695 % <i>trans</i> - α -bergamotene	
0.598 % <i>cis</i> -pinene hydrate (= <i>cis</i> -2-pinanol)	20

30

40

カンナビス株 Tal (70 %インディカ, 30 % サティバ)

テルペン類

100.000 %	myrcene	
50.610 %	<i>trans</i> - β -caryophyllene	10
28.076 %	α -pinene	
26.822 %	γ -elemene	
26.160 %	30.66 selina-3,7(11)-diene	
25.276 %	germacrene B	
24.585 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
23.903 %	β -eudesmol	
21.819 %	bulnesol	20
21.224 %	guaiaol	
20.675 %	α -humulene	
19.317 %	<i>trans</i> - β -farnesene	
18.042 %	limonene	
14.962 %	β -pinene	
14.466 %	α -bisabolol	30
9.464 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	
8.032 %	linalool	
5.006 %	β -sesquiphellandrene	
4.885 %	β -bisabolene	
4.805 %	α -terpineol	
3.176 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
2.958 %	endo-fenchol	40

2.917 %	β -selinene	
2.840 %	trans- β -ocimene	
2.807 %	eudesm-7(11)-en-4-ol (= juniper camphor)	
2.791 %	γ -eudesmol	
2.473 %	trans,trans- α -farnesene	10
2.100 %	α -eudesmol	
1.994 %	cis- α -bergamotene	
1.744 %	α -selinene	
1.593 %	borneol	
1.488 %	hexyl hexanoate	
1.157 %	5-epi-7-epi- α -eudesmol	
0.953 %	camphene	20
0.903 %	cis-pinene hydrate	
0.697 %	fenchone	
0.441 %	heptanal	

30

40

カンナビス株 Shira (70 %サティバ, 30 %インディカ)

テルペン類

100.000 %	myrcene	
99.732 %	γ -elemene	10
80.539 %	β -caryophyllene	
39.173 %	selina-3,7(11)-diene	
39.025 %	α -pinene	
32.667 %	limonene	
29.731 %	β -pinene	
24.434 %	α -humulene	
22.157 %	germacrene B	20
13.871 %	<i>exo</i> -fenchol	
12.627 %	α -terpineol	
12.554 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
9.904 %	α -guaiene	
8.126 %	α -selinene	
7.508 %	β -selinene	30
7.252 %	β -eudesmol	
4.897 %	linalool	
4.467 %	β -bisabolene	
4.100 %	borneol	
3.872 %	ipsdienol	
3.654 %	caryophyllene oxide	
3.393 %	<i>cis</i> -pinene hydrate	40

3.032 % n-hexadecanol

2.880 % *trans*- β -farnesene

2.409 % hexyl hexanoate

2.326 % camphene

2.178 % nonanal

1.976 % fenchone

1.118 % heptanal

10

20

30

40

カンナビス株 Or (70 %インディカ, 30 %サティバ)

テルペン類

100.000 %	α -pinene	
84.363 %	β -caryophyllene	10
65.284 %	γ -elemene	
52.205 %	β -pinene	
41.511 %	germacrene B	
37.867 %	β -cudesmol	
35.642 %	myrcene	
35.411 %	α -humulene	
34.099 %	selina-3,7(11)-diene	20
28.043 %	guaiol	
27.663 %	10- <i>epi</i> - γ -cudesmol	
25.285 %	bulnesol	
23.736 %	<i>cis</i> - β -farnesene	
22.100 %	α -bisabolol	
15.336 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	
12.405 %	α -guaiene	30
9.237 %	linalool	
7.791 %	α -selinene	
7.543 %	<i>exo</i> -fenchol	
6.693 %	α -terpineol	
6.491 %	β -selinene	
5.479 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	40
4.946 %	caryophyllene oxide	

4.536 %	hinesol	
3.806 %	β -bisabolene	
2.853 %	<i>cis</i> - α -bergamotene	
2.392 %	eudesm-7(11)-n-4-ol (juniper camphor)	
2.305 %	borneol	10
2.295 %	β -sesquiphellandrene	
2.157 %	camphene	
2.062 %	limonene	
1.964 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	
1.950 %	citronellol	
1.867 %	heptanal	
1.750 %	humulene epoxide II	20
1.478 %	methyl hexadecanoate	
1.476 %	nonanal	
1.410 %	<i>cis</i> -pinene hydrate	
1.323 %	1,8-cineole	
0.582 %	<i>cis</i> -sabinene hydrate	

30

40

カンナビス株 Mango (70% サティバ, 30%インディカ)

テルペン類

100.000 %	β -caryophyllene	
67.704 %	myrcene	
41.365 %	α -humulene	10
34.607 %	linalool	
30.731 %	<i>cis</i> - β -farnesene	
29.919 %	β -eudesmol	
25.576 %	bulnesol	
25.270 %	guaiol	
23.394 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	20
16.760 24.84	sesquithujene (28.53 α -zingiberene)	1.091 %
13.262 %	β -pinene	
9.314 %	endo-fenchol	
8.492 %	<i>cis</i> -nerolidol (nerolidol)	
7.743 %	α -pinene	
7.583 %	α -terpineol	
7.217 %	<i>trans</i> -pinene hydrate (= <i>cis</i> -2-pinanol)	30
4.576 %	β -sesquiphellandrene	
4.454 %	β -bisabolene	
4.438 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	
4.054 %	hinesol	
3.393 %	α -bisabolol	
3.335 %	α -eudesmol	40

3.034 % caryophyllene oxide

2.407 % borneol

1.850 % camphene

1.517 % 5-*epi*-7-*epi*- α -eudesmol

1.314 % *cis*-pinene hydrate (= *cis*-2-pinanol)

1.143 % nonanal

10

20

30

40

カンナビス株 Refael (80 % サティバ, 20 % インディカ)

テルペン類

100.000 %	β -caryophyllene	
81.299 %	<i>epi</i> - α -bisabolol	10
66.640 %	myrcene	
58.001 %	β -eudesmol	
53.445 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
50.596 %	guaiaol	
38.938 %	bulnesol	
35.776 %	α -humulene	
32.730 %	linalool	20
22.619 %	limonene	
14.375 %	fenchol	
13.102 %	α -terpineol	
11.567 %	β -bisabolene	
11.050 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
8.853 %	β -pinene	
8.751 %	caryophyllene oxide	30
5.996 %	<i>cis</i> - β -farnesene	
5.459 %	selina-3,7(11)-diene	
5.161 %	<i>trans</i> -nerolidol	
4.823 %	borneol	
4.731 %	α -pinene	
3.587 %	β -selinene	
3.453 %	eudesm-7(11)-en-4-ol (= juniper camphor)	40

3.203 %	valencene	
3.026 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	
2.994 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	
2.123 %	<i>cis</i> -pinene hydrate	
1.943 %	humulene epoxide II	10
1.737 %	α -selinene	
1.439 %	fenchone	
1.048 %	camphene	
0.589 %	heptanal	
		20
		30
		40

カンナビス株EI-na (60 % インディカ, 40 % サティバ)

テルペン類

100.000 %	α -eudesmol	
96.130 %	β -caryophyllene	10
93.110 %	myrcene	
86.289 %	guaiaol	
86.091 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
76.042 %	<i>epi</i> - α -bisabolol	
73.352 %	α -pinene	
70.917 %	bulnesol	
42.086 %	β -pinene	20
35.083 %	cis- α -bisabolene	
30.717 %	α -humulene	
26.115 %	limonene	
24.873 %	selina-3,7(11)-diene	
16.754 %	endo-fenchol (fenchyl alcohol)	
15.032 %	γ -eudesmol	30
13.364 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
12.565 %	γ -elemene	
10.596 %	linalool	
9.852 %	germacrene B	
9.314 %	<i>trans</i> - β -farnesene	
7.487 %	borneol	
7.284 %	β -bisabolene	40

6.790 %	caryophyllene oxide	
5.296 %	<i>cis</i> -linalool oxide	
5.290 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	
4.797 %	trans-nerolidol	
3.977 %	nonanal	10
3.423 %	α -terpineol	
3.258 %	ipsdienol	
3.144 %	<i>cis</i> -pinene hydrate	
3.085 %	hexyl hexanoate	
2.863 %	decanal	
2.745 %	trans- α -bergamotene	
2.730 %	camphene	20
1.173 %	heptanal	
1.128 %	fenchone	

30

40

カンナビス株 Alaska (70% サティバ, 30% インディカ)

テルペン類

100.000 %	β -eudesmol	
85.877 %	guaiaol	10
82.285 %	bulnesol	
81.350 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
73.393 %	α -bisabolol	
66.753 %	α -pinene	
65.412 %	<i>trans</i> -caryophyllene	
50.195 %	myrcene	20
45.857 %	limonene	
45.707 %	β -pinene	
33.839 %	linalool	
48.390 %	γ -elemene	
43.351 %	<i>cis</i> - α -bisabolene	
36.917 %	germacrene B	
30.334 %	selina-3,7(11)-diene	30
24.540 %	<i>exo</i> -fenchyl alcohol	
21.954 %	α -terpineol	
19.318 %	α -humulene	
15.563 %	γ -eudesmol	
15.225 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
14.730 %	<i>trans</i> - β -ocimene	40
14.209 %	β -bisabolene	

10.476 %	eudesmol	
6.314 %	cis- β -farnesene	
5.968 %	borneol	
5.860 %	<i>trans,trans</i> - α -farnesene	
5.830 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	10
3.487 %	valencene	
3.152 %	camphene	
2.815 %	β -selinene	
1.738 %	heptanal	
1.676 %	α -selinene	
1.468 %	nonanal	20
1.319 %	hinesol	
0.715 %	<i>cis</i> -sabinene hydrate	
0.641 %	camphene hydrate	
0.544 %	fenchone	

30

40

カンナビス株 Eran Almog (80 % インディカ, 20 % サティバ)

テルペン類

100.000 %	β -caryophyllene	
88.456 %	β -eudesmol	10
68.327 %	myrcene	
66.011 %	guaiol	
64.969 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
64.318 %	α -pinene	
56.425 %	bulnesol	
47.732 %	selina-3,7(11)-diene	20
41.806 %	limonene	
39.171 %	α -bisabolol	
33.801 %	α -humulene	
32.039 %	β -pinene	
31.903 %	<i>trans</i> - β -farnesene	
24.499 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	
17.578 %	linalool	30
14.810 %	<i>exo</i> -fenchol	
14.169 %	γ -elemene	
14.676 %	α -bulnesene (= δ -guaiene)	
12.451 %	α -terpineol	
11.958 %	<i>trans</i> -nerolidol	
10.763 %	β -bisabolene	40
9.944 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	

7.095 %	valencene	
6.574 %	caryophyllene oxide	
5.416 %	β -sesquiphellandrene	
5.398 %	borneol	
3.819 %	<i>cis</i> - α -bergamotene	10
3.156 %	α -guaiene	
2.966 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	
2.830 %	camphene	
2.487 %	<i>trans</i> - β -ocimene	
1.710 %	heptanal	
1.547 %	fenchone	20

30

40

カンナビス株 Midnight (60 % サティバ, 40 % インディカ)

テルペン類

100.000 %	β -caryophyllene	10
76.971 %	α -eudesmol	
64.087 %	guaiol	
61.661 %	α -bisabolol	
61.065 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
58.094 %	bulnesol	
32.590 %	α -humulene	
30.738 %	<i>trans</i> - β -farnesene	20
30.502 %	myrcene	
21.718 %	α - <i>trans</i> -bergamotene	
21.234 %	linalool	
17.108 %	limonene	
15.268 %	β -bisabolene	
10.503 %	α -terpineol	30
9.310 %	<i>exo</i> -fenchol	
7.191 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	
6.924 %	β -sesquiphellandrene	
6.490 %	<i>trans,trans</i> - α -farnesene	
6.254 %	β -pinene	
5.447 %	caryophyllene oxide	
5.001 %	<i>trans</i> -nerolidol	40
4.806 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	

3.773 %	α -pinene	
3.402 %	α - <i>cis</i> -bergamotene	
2.985 %	borneol	
2.794 %	valencene	
2.267 %	selina-3,7(11)-diene	10
1.676 %	humulene epoxide II	
1.608 %	γ -curcumene	
0.920 %	fenchone	
0.857 %	ipsdienol	
0.691 %	camphene	
0.595 %	heptanal	20
0.541 %	<i>cis</i> - β -farnesene	

30

40

カンナビス株 Dorit (70 % インディカ, 30 % サティバ)

テルペン類

100.000 %	β -caryophyllene	
67.723 %	selina-4,7(11)-diene	10
45.601 %	germacrene B	
45.346 %	β -eudesmol	
41.805 %	10- <i>epi</i> - γ -eudesmol	
41.611 %	α -humulene	
36.077 %	γ -elemene	
34.231 %	<i>epi</i> - α -bisabolol	20
34.132 %	guaiol	
27.895 %	bulnesol	
25.963 %	<i>trans</i> - β -farnesene	
22.877 %	α -pinene	
17.938 %	myrcene	
17.501 %	<i>trans</i> - α -bergamotene	
9.508 %	β -pinene	30
8.919 %	β -bisabolene	
7.801 %	caryophyllene oxide	
7.404 %	juniper camphor	
6.901 %	β -selinene	
6.337 %	α -selinene	
4.423 %	limonene	40

3.750 %	<i>trans,trans</i> - α -farnesene	
3.670 %	<i>cis</i> - α -bergamotene	
3.363 %	linalool	
3.229 %	β -sesquiphellandrene	
3.128 %	humulene epoxide II	10
2.607 %	5- <i>epi</i> -7- <i>epi</i> - α -eudesmol	
2.439 %	γ -curcumene	
1.926 %	<i>endo</i> -fenchol	
1.862 %	α -terpineol	
1.772 %	heptanal	
1.312 %	<i>trans</i> -pinene hydrate	20
0.995 %	α -ylangene	
0.810 %	camphene	
0.930 %	<i>trans</i> - β -ocimene	
0.802 %	borneol	
0.470 %	β -phellandrene	
0.456 %	1,8-cineole	30

【図 1 - 1】

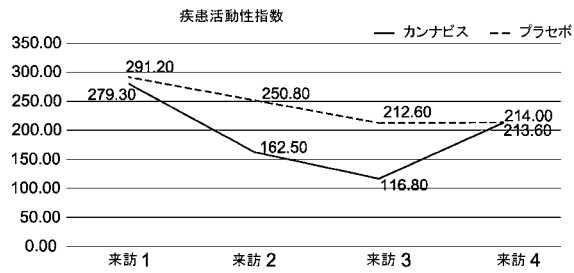


Figure 1A

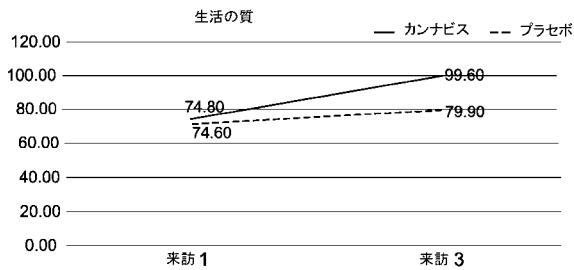


Figure 1B

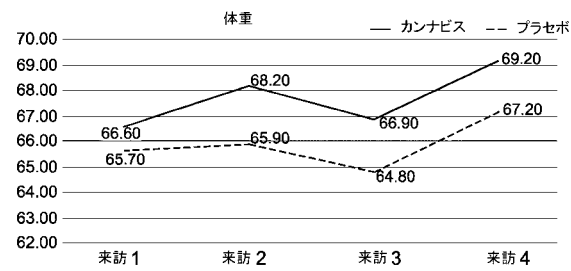


Figure 1C

【図 1 - 3】

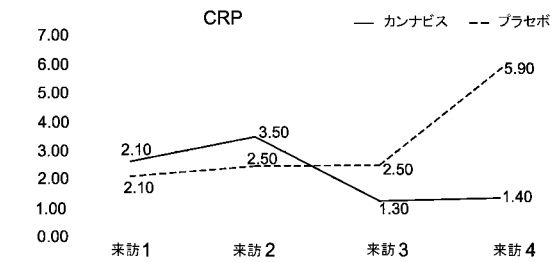


Figure 1G

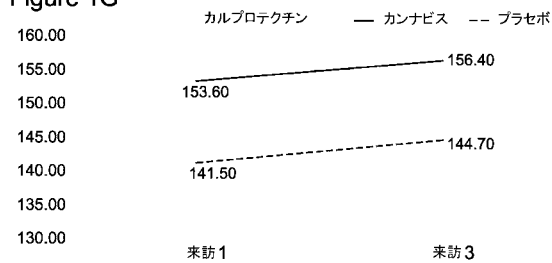


Figure 1H

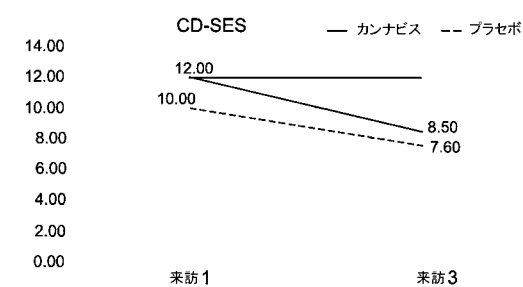


Figure 1I

【図 1 - 2】

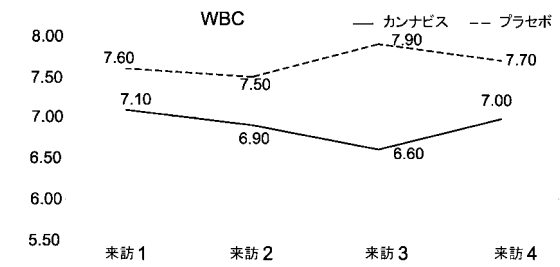


Figure 1D

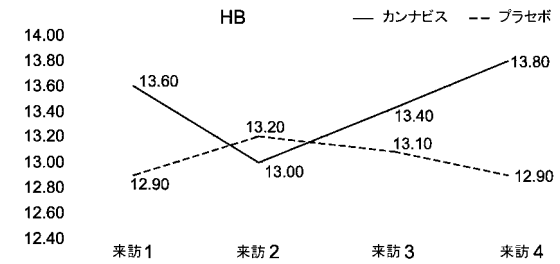


Figure 1E

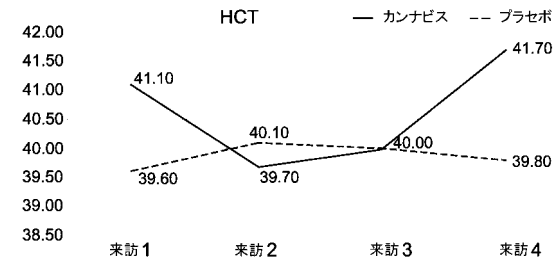


Figure 1F

【図 2 - 1】

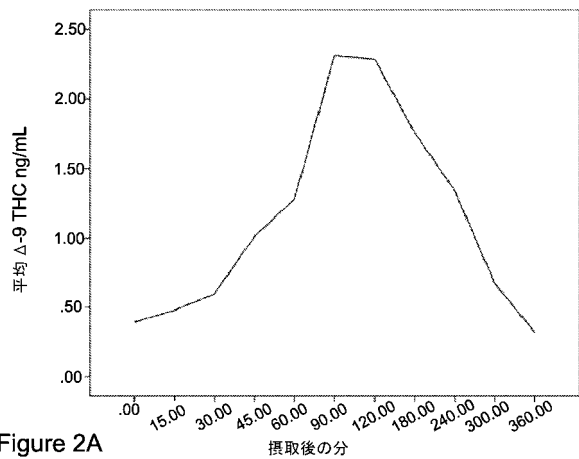


Figure 2A

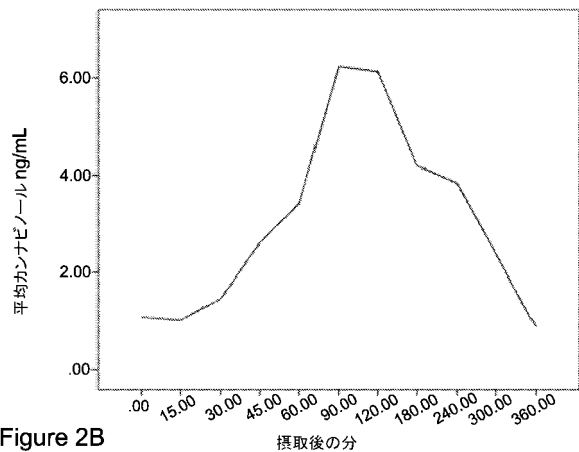


Figure 2B

【図 2 - 2】

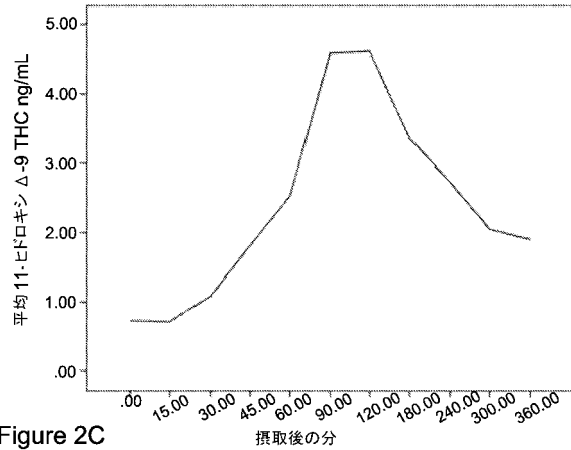


Figure 2C

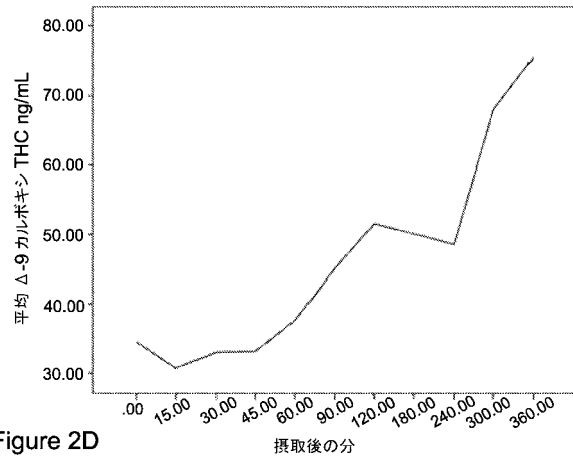


Figure 2D

【図 3 - 2】

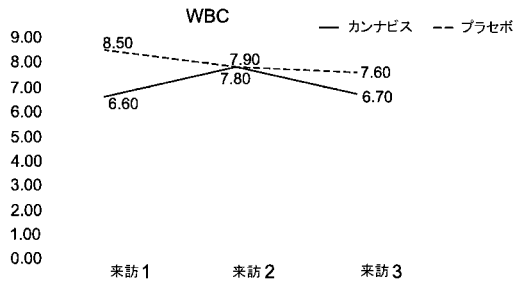


Figure 3D

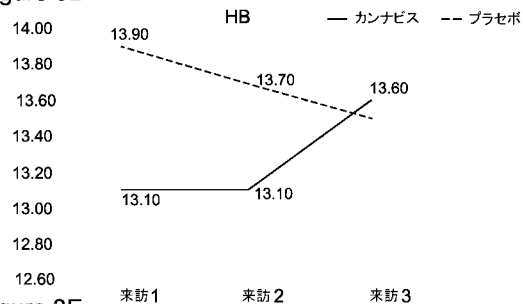


Figure 3E

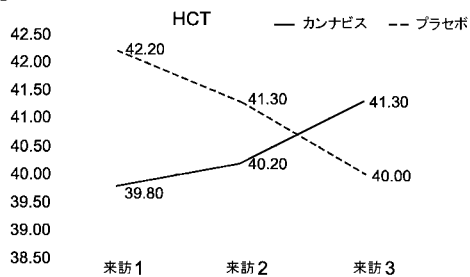


Figure 3F

【図 3 - 1】

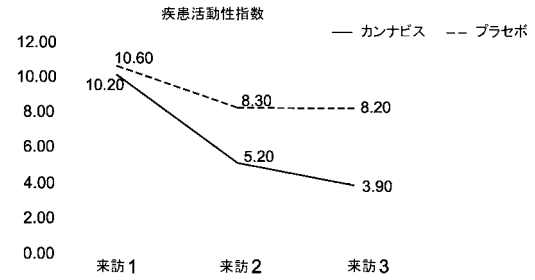


Figure 3A

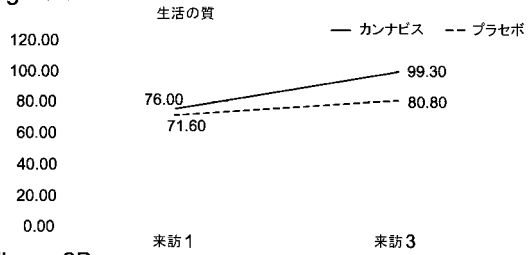


Figure 3B

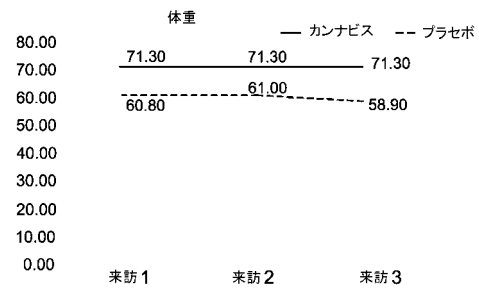


Figure 3C

【図 3 - 3】

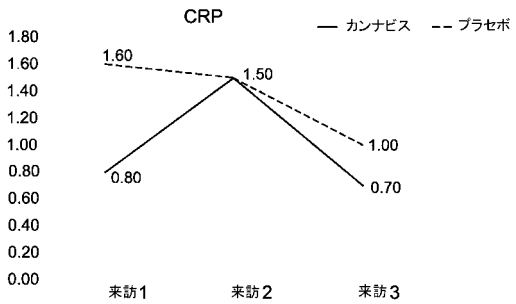


Figure 3G

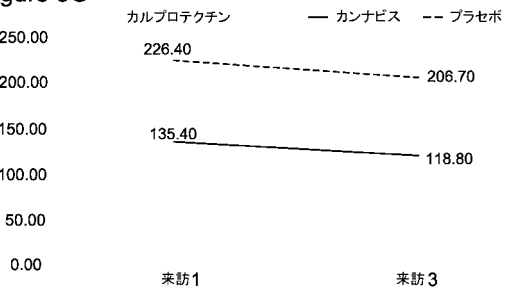


Figure 3H

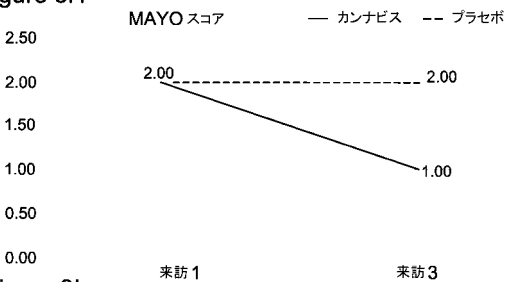


Figure 3I

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IL2017/050388

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/352 A61K31/05 A61K36/18 A61P1/00 A61P43/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/004302 A1 (GW PHARMA LTD [GB]; ROBSON PHILIP [GB]; GUY GEOFFREY [GB]; PERTWEE ROG) 8 January 2009 (2009-01-08)	1-3,6,7, 10-16, 19,20, 23-34, 42-48
Y	the whole document page 1, line 5 - line 10 page 1, line 25 - page 4, line 24 page 4, line 31 - page 5, line 29 page 7, line 5 - line 9 page 7, line 23 - page 8, line 24 page 9, line 8 - line 33 page 10, line 10 - line 19 table 1 example 1 claims 1,3,4-8-11,12,15 ----- -/-	1-3,6,7, 10-16, 19,20, 23-34, 42-48

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2017

Date of mailing of the international search report

08/09/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Economou, Dimitrios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IL2017/050388

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>OIER AIZPURUA-OLAIZOLA ET AL: "Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes", JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., vol. 79, no. 2, 26 February 2016 (2016-02-26), pages 324-331, XP055381197, US ISSN: 0163-3864, DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00949 the whole document abstract page 324, right-hand column, last paragraph - page 325, left-hand column, line 8 figures 2-6 page 329, right-hand column, paragraph 1</p> <p>-----</p>	<p>1-3,6,7, 10-16, 19,20, 23-34, 42-48</p>
Y	<p>SAMIR A. ROSS ET AL: "The Volatile Oil Composition of Fresh and Air-Dried Buds of Cannabis sativa", JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS., vol. 59, no. 1, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 49-51, XP055381204, US ISSN: 0163-3864, DOI: 10.1021/np960004a the whole document abstract table 2</p> <p>-----</p>	<p>1-3,6,7, 10-16, 19,20, 23-34, 42-48</p>
X	<p>TIMNA NAFTALI ET AL: "Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study", CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY, vol. 11, no. 10, 1 October 2013 (2013-10-01), pages 1276-1280.e1, XP055379795, US ISSN: 1542-3565, DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.034 the whole document abstract see "Materials and Methods"; page 1277, left-hand column, last paragraph figures 1,2 "Discussion"; page 1279, left-hand column, paragraph 3</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-3,6,7, 10-16, 19,20, 23-34, 42-48</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IL2017/050388

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Jm Jamontt ET AL: "The effects of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis", British Journal of Pharmacology, vol. 160 1 January 2010 (2010-01-01), 1 January 2010 (2010-01-01), pages 712-723, XP055380752, Retrieved from the Internet: URL:http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2010.00791.x/epdf [retrieved on 2017-06-30] the whole document abstract page 713, left-hand column, paragraph 3 - paragraph 4 page 718, left-hand column, last paragraph - page 719, left-hand column, paragraph 1 page 722, left-hand column, paragraph 2 -----</p>	<p>1-3,6,7, 10-16, 19,20, 23-34, 42-48</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/IL2017/050388**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
7, 16, 34(completely); 1-3, 6, 10-15, 19, 20, 23-33, 42-48(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IL2017/ 050388

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 7, 16, 34(completely); 1-3, 6, 10-15, 19, 20, 23-33, 42-48(partially)

A phyto-derived composition comprising at least one cannabinoid and at least one terpene for use in a method of treating, alleviating or reducing at least one symptom of Inflammatory Bowel Disease (IBD), wherein said composition is derived from at least one of a cannabis plant enriched in Tetrahydrocannabinol (THC) or wherein the cannabinoid is THC and wherein said at least one terpene is selected from monoterpenes and sesquiterpenes.

2. claims: 8, 17, 21, 22, 35, 38, 40, 41(completely); 1, 2, 4, 6, 10-15, 19, 20, 23-27, 36, 37, 39, 42-48(partially)

A phyto-derived composition comprising at least one cannabinoid and at least one terpene for use in a method of treating, alleviating or reducing at least one symptom of Inflammatory Bowel Disease (IBD), wherein said composition is derived from at least one cannabis plant enriched in Cannabidiol (CBD) or wherein the cannabinoid is CBD and wherein said at least one terpene is selected from monoterpenes and sesquiterpenes.

3. claims: 5, 9, 18(completely); 1-4, 6, 10-15, 19, 20, 23-33, 36, 37, 39, 42-48(partially)

A phyto-derived composition comprising at least cannabinoids and at least one terpene for use in a method of treating, alleviating or reducing at least one symptom of Inflammatory Bowel Disease (IBD), wherein said composition is derived from a cannabis plant wherein THC and CBD amounts are substantially equal and wherein said at least one terpene is selected from monoterpenes and sesquiterpenes.

4. claims: 1, 2, 10-15, 23-27(all partially)

A phyto-derived composition comprising at least one cannabinoid and at least one terpene for use in a method of treating, alleviating or reducing at least one symptom of Inflammatory Bowel Disease (IBD), wherein said cannabinoid is Cannabinol and wherein said at least one terpene is selected from monoterpenes and sesquiterpenes

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IL2017/050388

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009004302	A1	08-01-2009	EP 2182940 A1 12-05-2010
			ES 2469822 T3 20-06-2014
			GB 2450741 A 07-01-2009
			GB 2450974 A 14-01-2009
			US 2010286098 A1 11-11-2010
			WO 2009004302 A1 08-01-2009

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 47/06 (2006.01)		A 6 1 K 47/06		
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10		
A 6 1 K 9/72 (2006.01)		A 6 1 K 9/72		
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

F ターム(参考) 4C076 AA93 BB01 BB25 BB27 CC04 CC16 DD34 DD37 FF52 GG05
 4C084 AA19 MA12 MA52 MA59 MA70 NA05 NA14 ZA661 ZA681 ZB111
 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA10 BA08 MA02 MA03 MA05 MA12 MA52 MA59
 MA70 NA05 NA14 ZA66 ZA68 ZB11 ZC75
 4C088 AB12 BA08 BA32 CA03 MA02 MA07 MA12 MA52 MA59 MA70
 NA05 NA14 ZA66 ZA68 ZB11 ZC75
 4C206 AA01 AA02 AA10 CA19 MA02 MA03 MA05 MA32 MA72 MA79
 MA90 NA05 NA14 ZA66 ZA68 ZB11 ZC75