202214217

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202214217 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：110122055 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/05 (2006.01)* *A61K31/522 (2006.01)*
*A61P25/08 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/18 英國 2009321.7

(71)申請人：英商吉偉研究有限公司 (英國) GW RESEARCH LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：李 傑 LI, JIE (US)；克萊格 凱文 詹姆士 CRAIG, KEVIN JAMES (IE)；雀克 凱茲 丹尼爾 亞當 CHECKETTS, DANIEL ADAM (GB)；克里區力 大衛 約翰 CRITCHLEY, DAVID JOHN (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：6 共 30 頁

(54)名稱

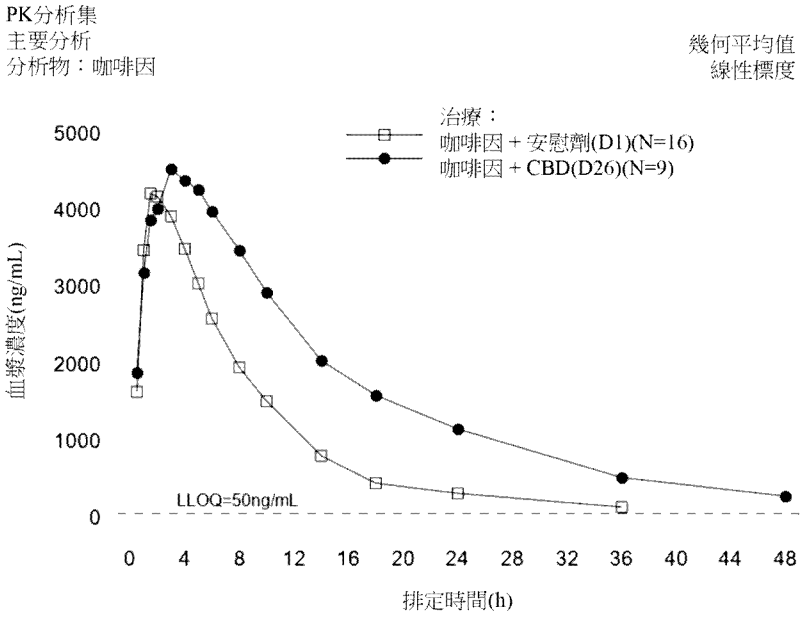
大麻鹼於治療癲癇的用途

(57)摘要

本發明係關於大麻二酚(CBD)在治療同時服用咖啡因(caffeine)之患有兒童期發作癲癇之患者中的用途。在該 CBD 與咖啡因組合使用之情形中，應謹慎。舉例而言，可能需要降低 CBD 及/或咖啡因之劑量。此外，該患者可需要監測該藥物-藥物相互作用之副作用。較佳地，所使用之該 CBD 係呈高度純化之大麻提取物之形式，使得該 CBD 係以大於總提取物之 95% (w/w)存在且該提取物之其他組分經表徵。特定而言，大麻鹼四氫大麻酚(THC)已實質上去除至不多於 0.15% (w/w)之含量且 CBD 之丙基類似物次大麻二酚(CBDV)係以最多 1%之量存在。或者，該 CBD 可為以合成方式產生之 CBD。

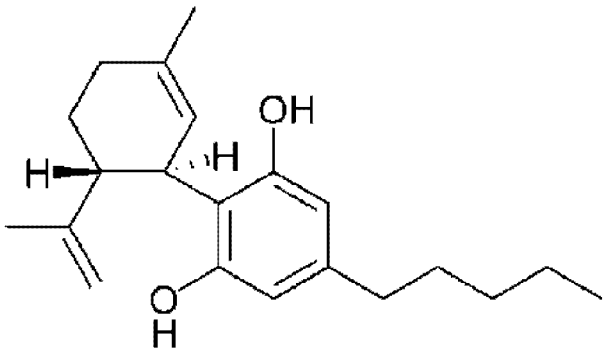
The present invention relates to the use of cannabidiol (CBD) in the treatment of patients with childhood-onset epilepsy who are concurrently taking caffeine. Where the CBD is used in combination with caffeine, caution should be taken. For example, the dose of either the CBD and / or caffeine may be required to be reduced. Moreover, the patient may need to be monitored for side effects of said drug-drug interaction. Preferably the CBD used is in the form of a highly purified extract of cannabis such that the CBD is present at greater than 95% of the total extract (w/w) and the other components of the extract are characterised. In particular the cannabinoid tetrahydrocannabinol (THC) has been substantially removed, to a level of not more than 0.15% (w/w) and the propyl analogue of CBD, cannabidivarin, (CBDV) is present in amounts of up to 1%. Alternatively, the CBD may be a synthetically produced CBD.

指定代表圖：


PK分析集
主要分析
分析物：咖啡因
幾何平均值
線性標度
治療：
咖啡因 + 安慰劑(D1)(N=16)
咖啡因 + CBD(D26)(N=9)
血漿濃度(ng/mL)
5000
4000
3000
2000
1000
0
LLOQ=50ng/mL
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48
排定時間(h)

【圖1】

特徵化學式：


OH
H
H
O
H

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

大麻鹼於治療癲癇的用途

【英文發明名稱】

USE OF CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

【中文】

本發明係關於大麻二酚(CBD)在治療同時服用咖啡因(caffeine)之患有兒童期發作癲癇之患者中的用途。在該CBD與咖啡因組合使用之情形中，應謹慎。舉例而言，可能需要降低CBD及/或咖啡因之劑量。此外，該患者可需要監測該藥物-藥物相互作用之副作用。較佳地，所使用之該CBD係呈高度純化之大麻提取物之形式，使得該CBD係以大於總提取物之95% (w/w)存在且該提取物之其他組分經表徵。特定而言，大麻鹼四氫大麻酚(THC)已實質上去除至不多於0.15% (w/w)之含量且CBD之丙基類似物次大麻二酚(CBDV)係以最多1%之量存在。或者，該CBD可為以合成方式產生之CBD。

【英文】

The present invention relates to the use of cannabidiol (CBD) in the treatment of patients with childhood-onset epilepsy who are concurrently taking caffeine. Where the CBD is used in combination with caffeine, caution should be taken. For example, the dose of either the CBD and / or caffeine may be required to be reduced. Moreover, the patient may need to be monitored for side effects of said drug-drug interaction. Preferably the CBD used is in the form of a highly purified extract of

cannabis such that the CBD is present at greater than 95% of the total extract (w/w) and the other components of the extract are characterised. In particular the cannabinoid tetrahydrocannabinol (THC) has been substantially removed, to a level of not more than 0.15% (w/w) and the propyl analogue of CBD, cannabidivarin, (CBDV) is present in amounts of up to 1%. Alternatively, the CBD may be a synthetically produced CBD.

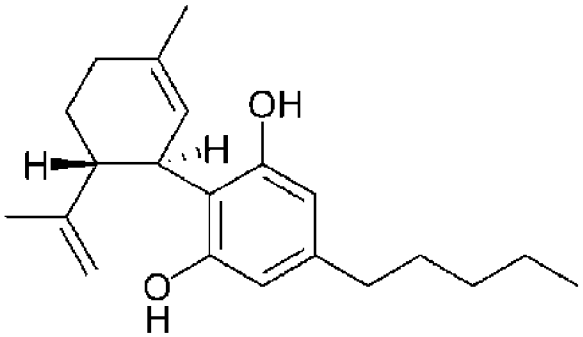
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

大麻鹼於治療癲癇的用途

【英文發明名稱】

USE OF CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

【技術領域】

【0001】 本發明係關於大麻二酚(CBD)在治療同時服用咖啡因(caffeine)之患有兒童期發作癲癇之患者中的用途。

【0002】 在CBD與咖啡因組合使用之情形中，應謹慎。舉例而言，可需要降低CBD及/或咖啡因之劑量。此外，患者可需要監測該藥物-藥物相互作用之副作用。

【0003】 較佳地，所用CBD係呈高度純化之大麻提取物之形式，使得CBD係以大於總提取物之95% (w/w)存在且提取物之其他組分經表徵。特定而言，大麻鹼四氫大麻酚(THC)已經實質上去除至不多於0.15% (w/w)之含量，且CBD之丙基類似物次大麻二酚(CBDV)係以最多1%之量存在。或者，CBD可為以合成方式產生之CBD。

【先前技術】

【0004】 大麻植物(大麻(*Cannabis sativa L.*))產生毛狀體，該等毛狀體合成大量稱為植物性大麻鹼之藥理學活性化合物。該等中之最豐富者係THC及CBD，但各種植物性大麻鹼在每一植物中之量及比例可因品系而變且可藉由育種進行調整。

【0005】 Epidiolex係植物源性、高度純化CBD提取物之液體調配物，其經開發用於治療各種孤兒小兒癲癇症候群，該等孤兒小兒癲癇症候

群之特徵在於認為患者對一或多種抗癲癇藥物(AED)具有治療抗性(參見WO 2019/97238及WO 2016/203239)。該藥物已批准用於治療與德拉韋症候群(Dravet syndrome)及雷葛氏症候群(Lennox-Gastaut syndrome)相關之癲癇發作。其係自大麻植物製備之提取物調配，該等提取物具有明確之化學輪廓且含有一致含量之CBD作為主要植物性大麻鹼。來自該等植物之提取物經處理以獲得純(> 95至>98% w/w) CBD。隨後將純CBD溶於添加有甜味劑及矯味劑之賦形劑中。

【0006】 由於CBD在醫藥中之上述用途，需要瞭解CBD可與其他醫藥或藥物之間之不同相互作用。藥物-藥物相互作用(DDI)係醫藥錯誤之最常見原因之一，且可誘導不良藥物反應之發生或降低臨床效能二者。

【0007】 咖啡因係全世界最廣泛使用之精神作用藥物。其係甲基黃嘌呤類之中樞神經系統刺激物。其已在許多不同植物之種子、堅果及葉子中發現，包括：咖啡(Coffea Arabica) (用於咖啡)、茶(Thea sinensis) (用於茶)、可樂果(Cola acuminata) (用作堅果、茶或用於包括可樂之軟飲料)、可可樹(Theobroma cacao) (用於可可及巧克力中)及巴西香可可(Paulinia cupana) (在小吃及能量飲料中用作瓜拿納(guarana)) [1]。咖啡因之效應包括感覺更警覺及活躍以及更不安及興奮。據2010年兒科期刊研究報告稱，75%之相當高百分比之兒童每天攝入咖啡因[2]。此一高百分比意味著瞭解咖啡因及CBD共同消費之效應至關重要，此乃因消耗咖啡因之兒童與投與其所開處基於CBD之藥物的年輕患者之間可存在顯著重疊。

【0008】 先前之軼事報導表明CBD及咖啡因之協同效應。該等報導之作者聲稱CBD及咖啡因之組合可消除咖啡因經常帶來之緊張感以及焦慮及噁心之感覺[3,4]。事實上，有幾家公司已將注入CBD之咖啡商業化，例如

Green Roads CBD Coffee and Tea[5]以及Subduction Coffee + Hemp[6]。然而，該等市售供應品及軼事報導使用低劑量之CBD (每份約30 mg)，遠沒有Epidiolex中用於治療德拉韋症候群及雷葛氏症候群之治療劑量那樣高。Epidiolex經開處方以10-20 mg/kg/天之劑量使用，因此40 kg兒童可服用高達800 mg/天之劑量。顯然，對於較重之兒童或青少年，甚至可以服用更高劑量，例如1500 mg/天。

【0009】 最常見之DDI類型涉及藥物對一或多種藥物代謝酶之抑制或誘導。當特定藥物代謝酶之抑制劑或誘導物與由該酶代謝之藥物共同投與時，一或兩種藥物之藥物動力學參數發生改變，此導致增加或減少之藥物暴露。正是暴露之此變化可導致不良事件，此取決於暴露含量，且可能必須改變劑量。劑量修改係不可預測的，因為減少劑量過多使患者處於治療不足之風險下，但過度給藥可增加對潛在危險含量之暴露。

【0010】 升高之CBD含量已知造成胺基轉移酶升高、皮疹、嗜眠、鎮靜、嗜睡、腹瀉、發燒、體重減少、鼻咽炎、易怒、口咽痛及食欲下降。胺基轉移酶升高可導致肝功能障礙，包括不明原因的噁心、嘔吐、右上腹痛、疲勞、厭食或黃疸及/或黑尿。升高之咖啡因暴露已知導致失眠、神經質及不寧、胃部刺激、噁心及嘔吐、心率及呼吸增加以及其他副作用。本揭示內容降低以上副作用中一或多者之發生率。

【0011】 CBD之藥理學性質尚未完全闡明。如FDA批准之EPIDIOLEX®之標籤上所指示，CBD在肝及腸道中藉由CYP2C19及CYP3A4酶以及UGT1A7、UGT1A9及UGT2B7同種型代謝。CBD抑制尿苷5'-二磷酸-葡糖醛醯基轉移酶(UGT)酶UGT1A9及UGT2B7。據報導，CBD係CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及CYP2C19之抑制劑。數據亦表

明，CBD抑制CYP3A4。CBD在臨床相關濃度下可誘導或抑制CYP1A2及CYP2B6。然而，尚不清楚CBD係強、中等還是弱抑制劑，或CBD介導之對該等酶中任一者之抑制是否確實產生臨床上顯著之結果。Samanta (2019)[7]進一步表明CBD可誘導或抑制CYP1A2活性，此將咖啡因鑑別為CYP1A2之受質，但未提供任何抑制或誘導之證據。本發明揭示在試驗期間若干受試者中之臨床上顯著之生化發現：肝酶(ALT、AST及GGT)升高。

【0012】 本發明闡述來自健康受試者之數據，該等健康受試者在開放標籤、1期臨床試驗期間服用重複劑量之CBD後接受單劑量之咖啡因。已發現，CBD增加受試者血液中咖啡因之含量。此一相互作用令人意外且因此該等藥物之組合使用應在密切監測患者之情況下進行。

【0013】 此外，在同一研究中觀察到，將CBD以通常投與給DS及LGS患者之劑量(大約20 mg/kg/天)投與給健康成人導致與藥物誘導之肝損傷(DILI)一致之肝化學升高。此一發現令人驚訝，此乃因先前未在健康志願者中觀察到如此高之升高。

【發明內容】

【0014】 根據本發明之第一態樣，提供用於治療同時服用咖啡因之患者的兒童期發作癲癇之大麻二酚(CBD)，其特徵在於監測咖啡因及相關標記物之血液含量以確保該等含量不會變得有毒。

【0015】 在本發明之另一實施例中，另外監測肝酶之血液含量。該等酶ALT、AST及GGT係與藥物誘導之肝損傷(DILI)相關之標記物。當CBD及咖啡因共同投與時，可存在高於正常含量之肝酶。

【0016】 較佳地，降低CBD之劑量。或者，降低咖啡因之劑量。更

佳地，降低CBD及咖啡因之劑量。

【0017】 較佳地，CBD係呈高度純化之大麻提取物之形式，其包含至少95% (w/w) CBD且其包含小於0.15% THC及最多1% CBDV。或者，CBD係作為合成化合物存在。

【0018】 較佳地，CBD之降低劑量在約5 mg/kg/天至約20 mg/kg/天之範圍內。或者，咖啡因之劑量降至低於200 mg/天。

【0019】 平均一杯咖啡包含大約95 mg咖啡因且因此患者可無意地消耗超過安全含量之咖啡因劑量而未意識到，且因此在治療期間應監測該等血液含量。

【0020】 較佳地，兒童期發作癲癇係：雷葛氏症候群；肌陣攣失神癲癇；結節性硬化複合症；德拉韋症候群；杜斯症候群(Doose Syndrome)；傑文斯症候群(Jeavons Syndrome)；CDKL5；Dup15q；神經元蠟樣質脂褐質沉積症(NCL)及腦異常。

【0021】 根據本發明之第二態樣，提供治療有需要之個體的兒童期發作癲癇之方法，其包含謹慎地向該患者投與治療有效量之大麻二酚，其中該個體同時服用咖啡因。

【0022】 較佳地，該謹慎包含降低大麻二酚之劑量。或者，該謹慎包含降低咖啡因之劑量。

【0023】 較佳地，該謹慎包含監測該個體之副作用。

【0024】 更佳地，該謹慎進一步包含若觀察到該副作用，則中斷大麻二酚。

【0025】 仍更佳地，該謹慎包含告知該個體來自該同時療法之副作用。

【圖式簡單說明】

【0026】 下文中參考附圖進一步描述本發明之實施例，在附圖中：

【0027】 圖1以線性標度顯示在投與咖啡因 + 安慰劑(第1天)及咖啡因 + CBD (第26天)之後咖啡因之幾何平均血漿濃度。

【0028】 圖2以線性標度顯示在投與咖啡因 + 安慰劑(第1天)及咖啡因 + CBD (第26天)之後副黃嘌呤之幾何平均血漿濃度。

【0029】 圖3顯示在投與咖啡因 + 安慰劑(第1天)及咖啡因 + CBD (第26天)之後咖啡因及副黃嘌呤之幾何平均值及個體受試者$C_{max}$。

【0030】 圖4顯示在投與咖啡因 + 安慰劑(第1天)及咖啡因 + CBD (第26天)之後咖啡因及副黃嘌呤之幾何平均值及個體受試者AUC0-∞。

【0031】 圖5顯示幾何LS平均值比率及90% CI，其顯示穩態CBD對咖啡因及副黃嘌呤暴露之效應。

【0032】 圖6顯示5名ALT ≥5× ULN之參與者的系列肝化學之圖表。

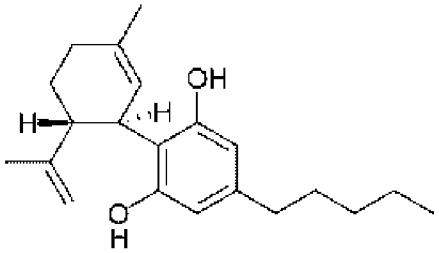
【實施方式】

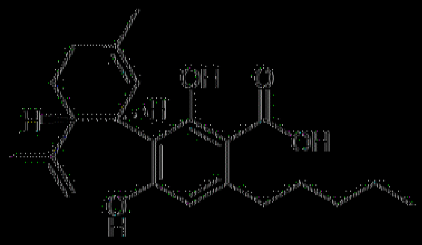
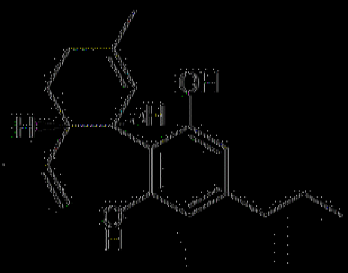
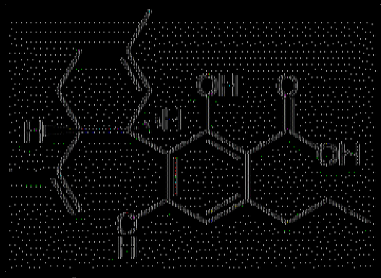
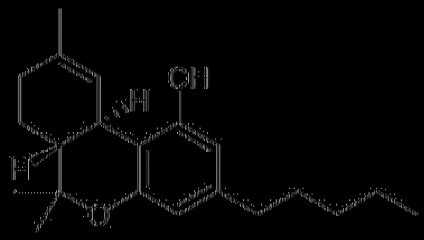
**定義**

【0033】 用於闡述本發明之一些術語的定義詳述如下：

【0034】 本申請案中所述之大麻鹼以及其標準縮寫列示於下文。

**表1.大麻鹼及其縮寫**

| | | |
|---|---|---|
| CBD | 大麻二酚 |  |

| | | |
|---|---|---|
| CBDA | 大麻二酚酸 |  |
| CBDV | 次大麻二酚 |  |
| CBDVA | 次大麻二酚酸 |  |
| THC | 四氫大麻酚 |  |

[0035] 上表並非詳盡的且僅詳述本申請案中鑑別之大麻鹼以供參考。迄今為止，已鑑別超過60種不同大麻鹼且該等大麻鹼可分為以下不同組：植物性大麻鹼；內源性大麻鹼及合成大麻鹼(其可為新穎大麻鹼或合成闡述之植物性大麻鹼或內源性大麻鹼)。

[0036] 「植物性大麻鹼」係起源於自然且可在大麻植物中發現之大麻鹼。植物性大麻鹼可自植物分離以產生高度純化之提取物或可以合成方式重現。

[0037] 「高度純化之大麻鹼提取物」定義為已自大麻植物提取並純化至其他大麻鹼及與大麻鹼共同提取之非大麻鹼組分已實質上去除之程度之大麻鹼，使得高度純化之大麻鹼為大於或等於95%（w/w)純。高度純

化之大麻鹼提取物可進一步經純化，使得大麻鹼含量為大於或等於98 % (w/w)純。

【0038】「合成大麻鹼」係具有大麻鹼或大麻鹼樣結構且係使用化學方法而非由植物製造之化合物。

【0039】植物性大麻鹼可以中性(去羧基形式)或羧酸形式獲得，此取決於用於提取大麻鹼之方法。舉例而言，已知加熱羧酸形式將導致大部分羧酸形式去羧基成中性形式。

【0040】「兒童期癲癇」係指可在兒童期發生以導致癲癇之許多不同症候群及基因突變。該等中之一些的實例係如下：德拉韋症候群；肌陣攣失神癲癇；雷葛氏症候群；不明原因之全身性癲癇；CDKL5突變；艾卡爾迪症候群(Aicardi syndrome)；結節性硬化複合症；雙側多小腦迴畸型；Dup15q；SNAP25；及熱性感染相關癲癇症候群(FIRES)；良性羅蘭癲癇(benign rolandic epilepsy)；青少年肌陣攣性癲癇；嬰兒痙攣(韋斯特症候群(West syndrome))；及藍道-克利夫症候群(Landau-Kleffner syndrome)。以上清單並非詳盡的，此乃因存在許多不同的兒童期癲癇。

【0041】$C_{max}$係最大觀察血漿濃度。

【0042】$t_{max}$係達到最大觀察血漿濃度之時間。

【0043】$AUC_{0-\infty}$係血漿濃度-時間曲線自時間0至無窮下之面積，計算為$AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t} + \hat{C}_{last}/k_{el}$，其中$\hat{C}_{last}$係估計之最後血漿濃度且其中$k_{el}$係終端相速率常數。

【0044】$AUC_{0-t}$係血漿濃度-時間曲線直至時間t下之面積，其中t係濃度高於量化下限(LLOQ)之最後一個點。

【0045】對於肝損傷及功能之臨床實驗室量測值，所用之正常上限

(ULN)值為：ALT為68國際單位[IU]/L，天冬胺酸轉胺酶(AST)為45 IU/L，鹼性磷酸酶(ALP)為129 IU/L，總膽紅素(TBL)為29 μmol/L，γ-麩胺醯基轉移酶(GGT)為59 IU/L。

【0046】藥物誘導之肝損傷(DILI)係指血清ALT超過5× ULN。

**高度純化CBD提取物之製備**

【0047】下文闡述高度純化(>95-98% w/w)大麻二酚提取物之製備，該大麻二酚提取物具有已知且恆定組成並用於以下實例中。

【0048】簡言之，所用原料藥係大麻之含高CBD化學型之液態二氧化碳提取物，其已藉由溶劑結晶法進一步純化得到CBD。結晶製程特定去除其他大麻鹼及植物組分以獲得高於98% CBD。儘管CBD經高度純化，但由於其係自大麻植物而非以合成方式產生，因此存在少量與CBD共同產生並共同提取之其他大麻鹼。該等大麻鹼之細節及其在藥物中存在之數量係如下表2中所述。

**表2：高度純化CBD提取物之組成**

| 大麻鹼 | 濃度 |
|---|---|
| CBD | > 95-98% w/w |
| CBDA | NMT 0.15% w/w |
| CBDV | NMT 1.0% w/w |
| $\Delta^9$ THC | NMT 0.15% w/w |
| CBD-C4 | NMT 0.5% w/w |

> – 大於

NMT – 不超過

**實例1：1期、開放標籤、藥物動力學藥物-藥物相互作用試驗以研究大麻二酚對咖啡因之藥物動力學(PK)的效應**

【0049】主要目標：在健康受試者中研究重複投藥後CBD治療對單

劑量咖啡因之PK的效應。

【0050】主要評估指標：主要PK參數係：咖啡因之$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$、$C_{max}$及$t_{max}$。源於在第1天與安慰劑一起投與之咖啡因之血漿濃度-時間輪廓之PK參數評估指標及源於在13天之CBD、20 mg/kg每天兩次(b.i.d)之後處於穩態CBD之參與者中單劑量咖啡因之PK參數評估指標。

【0051】次要目標：評估CBD當在健康受試者中與單劑量咖啡因一起給予時之安全性及耐受性。

【0052】要評估指標：安全性包括：不良事件(AE)之發生率及嚴重程度、基於血液學、臨床化學及尿分析測試結果之實驗室異常之發生率；12引線心電圖(ECG)參數、生命徵象量測、身體檢查、哥倫比亞自殺嚴重程度評定量表(Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS)問卷得分；源於在第1天與安慰劑一起投與之咖啡因之血漿濃度-時間輪廓之PK參數評估指標及源於在13天之CBD、20 mg/kg每天兩次(b.i.d)之後處於穩態CBD之參與者中單劑量咖啡因之PK參數評估指標。

【0053】設計：此係1期、開放標籤、單一位點試驗用以在健康受試者中研究CBD之多劑量投與對咖啡因PK之效應。試驗之持續時間為大約10週，其包括篩選期(最長4週)、治療期(4週)及安全性隨訪期(2週)。在簽署知情同意書(ICF)後，參與者進入篩選期(第-28天至第-1天)。在第-1天(其係第1天(即IMP (咖啡因 + 安慰劑)投與之第一天)之前一天)，經篩選繼續滿足合格性準則之參與者進入臨床研究單位(CRU)。受試者在CRU駐留2個時期。受試者在第1天在開始標準早餐後30分鐘投與7.5 mL之安慰劑口服溶液及200 mg咖啡因之並行劑量。受試者在評價完成後之第3天離開。在第3天，在CRU在早上服用第一劑量之CBD，並於當天將漸增劑量

之CBD分配給自第4天至第12天欲在家服用之受試者。在第3天離開後，受試者在第12、18及23天返回CRU進行門診訪視。在該等門診訪視時，將維持劑量之CBD分配給自第13天至第25天欲在家服用之受試者(第25天之晚間劑量係在CRU服用)。受試者在第25天下午再次進入CRU。在第26及27天，受試者接受CBD b.i.d，且在第26天，同時給予單一口服劑量之咖啡因與CBD之晨間劑量。受試者在完成評價後之第28天離開。受試者在最後一次IMP劑量後14至16天進行一次隨訪訪視。除排定之隨訪訪視以外，幾名受試者在第28天後返回CRU用於未排定訪視，以針對肝酶之超出正常參考範圍值進行額外血液採樣。CBD及咖啡因係如表3中所顯示投與。

**表3：治療時間表**

| 天 | 晨間劑量 | 晚間劑量 |
|---|---|---|
| 1 | 7.5 mL安慰劑口服溶液(與CBD匹配)<br>200 mg咖啡因口服錠劑 | 不適用 |
| 3 | 250 mg CBD：2.5 mL口服溶液 | 不適用 |
| 4-5 | 250 mg CBD：2.5 mL口服溶液 | 250 mg CBD：2.5 mL口服溶液 |
| 6-7 | 500 mg CBD：5 mL口服溶液 | 250 mg CBD：2.5 mL口服溶液 |
| 8-9 | 500 mg CBD：5 mL口服溶液 | 500 mg CBD：5 mL口服溶液 |
| 10-11 | 750 mg CBD：7.5 mL口服溶液 | 500 mg CBD：5 mL口服溶液 |
| 12-25 | 750 mg CBD：7.5 mL口服溶液 | 750 mg CBD：7.5 mL口服溶液 |
| 26 | 750 mg CBD：7.5 mL口服溶液<br>200 mg咖啡因口服錠劑 | 750 mg CBD：7.5 mL口服溶液 |
| 27 | 750 mg CBD：7.5 mL口服溶液 | 750 mg CBD：7.5 mL口服溶液 |

【0054】 調配物投與模式、劑量、方案：CBD調配物係口服液體調配物，其澄清且外觀為無色至黃色(100 mg/mL CBD於芝麻油以及無水乙醇中並添加甜味劑(蔗糖素)及草莓矯味劑)。該口服液體調配物係經由注

射器投與。CBD調配物係在開始標準餐後30分鐘b.i.d.服用。在此試驗中，考慮到癲癇患者之治療劑量，選擇750 mg CBD b.i.d之最大劑量。

【0055】 安慰劑係口服液體調配物(芝麻油及無水乙醇以及所添加甜味劑[蔗糖素]及草莓矯味劑)。口服液體調配物係利用注射器投與。

【0056】 咖啡因係作為50 mg錠劑提供。

【0057】 在第1天及第26天，在08:00點與09:00點之間服用IMP (在第1天咖啡因與安慰劑，且在第26天咖啡因與CBD)。自第3天至第27天，大約在08:00 h服用CBD之晨間劑量且在12小時後服用晚間劑量(在第3天不適用)。每一個體受試者之給藥係在每一給藥日之大約相同時間(± 1小時)進行。第26天晨間劑量之時間匹配第1天晨間劑量之時間(具有± 5分鐘之餘裕)。

【0058】 自第一次進入CRU直至隨訪訪視，禁止使用所有處方藥及所有非處方藥、維生素製劑及其他食品補充劑或草藥。自第一次進入CRU直至在第28天離開，不允許使用含甲基黃嘌呤之飲料或食物(咖啡、[冰]茶、可樂、巧克力[牛奶]、摩卡飲料/糖果、能量飲料)。自第一次進入CRU直至在第28天離開，不允許使用含有葡萄柚、塞爾維亞橙、柚、楊桃或蔓越莓之食物及飲料或十字花科蔬菜。自每次進入CRU前48小時及整個住院期間以及自安全性隨訪訪視前48小時，均不允許飲酒。自第一次進入CRU之前7天直至隨訪訪視，不允許劇烈運動。受試者在每次進入CRU之前72小時(3天)內不能食用任何含有罌粟籽之食物，此乃因此可能導致偽陽性藥物篩選結果。自第一次進入CRU直至隨訪訪視，不允許使用含煙草或尼古丁之產品。

【0059】 藥物動力學評價：咖啡因及其代謝物副黃嘌呤之血漿濃度

係在以下天數測定：1、2、3、26、27及28。CBD之血漿濃度係在以下天數測定：23、25及26。該等係使用液體層析及串聯質譜測定。

【0060】 實施以下評價：人口統計、病歷、身體檢查、C-SSRS、生命徵象、體重、身高、12引線ECG、不良事件(AE)、所記錄之既往及合併用藥。臨床實驗室樣品，包括化學、血液學、血清學、尿液藥物篩選、酒精測試。

【0061】 試驗受試者係16名年齡在18與60歲之間之健康男性及女性受試者。所有16名參與者服用至少1劑量試驗藥物；9名(56%)之參與者按計劃完成治療並接受400 mg咖啡因及31.25 g大麻二酚之預期總劑量。

***結果***

【0062】 投與咖啡因 + 安慰劑及咖啡因 + CBD後咖啡因及副黃嘌呤之血漿濃度呈現於圖1及2中。

【0063】 CBD之谷值血漿樣品係在第23、25及26天獲得。CBD之谷值含量證實，在第26天共同投與咖啡因及CBD之前，CBD已達到穩態。

【0064】 在第1天服用200 mg咖啡因及安慰劑並在第26天同時投與200 mg咖啡因及750 mg CBD後，在第一取樣時間點，即0.5小時，可量化大多數受試者之咖啡因及其代謝物副黃嘌呤。

【0065】 在第1天，投與200 mg咖啡因及安慰劑之後，咖啡因在1.5小時且副黃嘌呤在6.0小時時達到最大給藥後幾何平均血漿濃度。在第26天，共同投與200 mg咖啡因及750 mg CBD之後，咖啡因在3.0小時且副黃嘌呤在14.0小時時達到最大給藥後幾何平均血漿濃度。

【0066】 如自個體及幾何平均輪廓顯而易見，在第26天共同投與200 mg咖啡因及750 mg CBD後，咖啡因及副黃嘌呤之清除期係多相的，

且與在第1天投與200 mg咖啡因及安慰劑相比，咖啡因濃度更高且副黃嘌呤濃度更低。

【0067】 咖啡因及副黃嘌呤之PK參數呈現於表4中。在投與咖啡因 + 安慰劑(第1天)及咖啡因 + CBD (第26天)之後，咖啡因及副黃嘌呤之幾何平均值與個體受試者PK參數之間之差異顯示於圖3 ($C_{max}$)及4 ($AUC_{0-\infty}$)中，且PK參數差異之統計分析呈現於表5中。

**表4：在投與咖啡因 + 安慰劑(第1天)及咖啡因 + CBD (第26天)之後咖啡因及副黃嘌呤之藥物動力學參數(幾何平均值[幾何CV%])的匯總**

| | 主要分析 | | 敏感性分析 |
|---|---|---|---|
| **參數** | **咖啡因 + 安慰劑 (第1天) (N=16)** | **咖啡因 + CBD (D26-FU) (N=9)** | **咖啡因 + CBD (D26-FU) (N=6)** |
| **咖啡因** | | | |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)** | 40000 (56.7) | 78300 (37.2) | 85500 (35.1) |
| **$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)** | 40900 (57.6) | 83400 (41.0) | 92300 (39.4) |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 4600 (23.5) | 5170 (21.1) | 5430 (19.0) |
| **$t_{max}$[a] (h)** | 1.51 (0.50 - 3.00) | 3.00 (0.50 - 5.00) | 3.00 (0.50 - 4.13) |
| **副黃嘌呤** | | | |
| **$AUC_{0-t}$ (ng·h /mL)** | 21500 (27.8) | 23900 (12.8) | 23900 (14.0) |
| **$AUC_{0-\infty}$ (ng·h /mL)** | 23000 (30.2) | 27900 (18.4) | 28100 (20.1) |
| **$C_{max}$ (ng/mL)** | 1230 (20.6) | 885 (15.8) | 894 (17.1) |
| **$t_{max}$[a] (h)** | 7.99 (4.00 - 18.02) | 14.00 (5.97 - 18.00) | 14.00 (10.00 - 18.00) |

FU = 隨訪；max = 最大值；min = 最小值；PK = 藥物動力學。

注意：對於咖啡因 + 安慰劑之治療，主要分析及敏感性分析係相等的。

[a] 中值(min-max)。

**表5：在投與咖啡因 + 安慰劑(第1天)及咖啡因 + CBD (第26天)之後咖啡因及副黃嘌呤之藥物動力學參數之統計分析**

| | | 幾何LS平均值 | | | | 比率 測試/參考 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 分析物 | PK參數 | n | 參考 | n | 測試 | 估計 | 90% CI [下限, 上限] |
| 主要分析 | | | | | | | |
| 咖啡因 | $C_{max}$[a] (ng/mL) | 16 | 4600 | 9 | 5269 | 1.15 | [1.04, 1.26] |
| | $AUC_{0-t}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 39969 | 9 | 75237 | 1.88 | [1.56, 2.27] |
| | $AUC_{0-\infty}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 40856 | 9 | 79718 | 1.95 | [1.62, 2.35] |
| | $t_{max}$[b] (h) | 9 | 1.52 | 9 | 3.00 | 0.58 | [0.01, 1.50] |
| 副黃嘌呤 | $C_{max}$[a] (ng/mL) | 16 | 1227 | 7 | 961 | 0.78 | [0.72, 0.86] |
| | $AUC_{0-t}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 21454 | 7 | 23579 | 1.10 | [0.96, 1.26] |
| | $AUC_{0-\infty}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 22972 | 7 | 27038 | 1.18 | [1.03, 1.35] |
| | $t_{max}$[b] (h) | 7 | 8.00 | 7 | 14.00 | 3.49 | [0.48, 6.00] |
| 敏感性分析 | | | | | | | |
| 咖啡因 | $C_{max}$[a] (ng/mL) | 16 | 4600 | 6 | 5460 | 1.19 | [1.03, 1.36] |
| | $AUC_{0-t}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 39969 | 6 | 71265 | 1.78 | [1.39, 2.29] |
| | $AUC_{0-\infty}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 40856 | 6 | 76272 | 1.87 | [1.45, 2.41] |
| | $t_{max}$[b] (h) | 6 | 2.25 | 6 | 3.00 | 0.57 | [0.00, 1.25] |
| 副黃嘌呤 | $C_{max}$[a] (ng/mL) | 16 | 1227 | 6 | 984 | 0.80 | [0.73, 0.88] |
| | $AUC_{0-t}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 21454 | 6 | 22526 | 1.05 | [0.93, 1.18] |
| | $AUC_{0-\infty}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 22972 | 6 | 26023 | 1.13 | [0.99, 1.30] |
| | $t_{max}$[b] (h) | 6 | 8.00 | 6 | 14.00 | 3.99 | [-0.02, 7.00] |

CI = 信賴區間；LS = 最小平方；PK = 藥物動力學。

注意：參考，咖啡因 + 安慰劑治療；測試，咖啡因 + CBD治療。

[a] AUC及$C_{max}$，相互作用效應係使用混合效應(方差分析)模型利用治療作為固定因子且受試者作為隨機效應進行探索。

[b] $t_{max}$，呈現基於Tukey方法之Hodges-Lehman估計值及90% CI之非參數威爾克森符號秩檢定(Wilcoxon signed-rank test)。呈現中值、差異中值及差異之大約90% CI。

【0068】 對於咖啡因，如表5中治療比率(主要分析)之點估計值所示，與咖啡因及安慰劑(第1天)相比時，共同投與咖啡因及CBD (第26天)導致$C_{max}$之輕微增加(1.15, 90% CI: [1.04, 1.26])以及$AUC_{0-t}$ (1.88, 90% CI: [1.56, 2.27])及$AUC_{0-\infty}$ (1.95, 90% CI: [1.62, 2.35])之較大增加。與咖啡因及安慰劑投與(第1天)相比，投與咖啡因及CBD (第26天)後，咖啡因之$t_{max}$較晚(差異Hodges-Lehman估計：0.58, 90% CI: [0.01, 1.50])。

【0069】 對於副黃嘌呤，如治療比率(主要分析)之點估計值所示，與咖啡因及安慰劑(第1天)相比時，共同投與咖啡因及CBD (第26天)導致$C_{max}$之降低(0.78, 90% CI: [0.72, 0.86])以及$AUC_{0-t}$ (1.10, 90% CI: [0.96, 1.26])及$AUC_{0-\infty}$ (1.18, 90% CI: [1.03, 1.35])之輕微增加。與咖啡因及安慰劑投與(第1天)相比，投與咖啡因及CBD (第26天)後，副黃嘌呤之$t_{max}$傾向於較晚(差異Hodges-Lehman估計：3.49, 90% CI: [0.48, 6.00])。

【0070】 主要及敏感性分析看到類似結果。

【0071】 因此，與咖啡因與安慰劑一起給予相比時，當咖啡因與穩態CBD一起給予時，咖啡因暴露之$C_{max}$增加15%且$AUC_{0-\infty}$增加95%。

【0072】 暴露於CYP1A2介導之咖啡因代謝物副黃嘌呤受CBD共同

投與之影響，如由$C_{max}$之22%降低及$AUC_{0-\infty}$之18%增加所證實。當咖啡因與CBD共同投與時，副黃嘌呤之$t_{max}$延遲，此可反映代謝物之較慢形成。

【0073】 圖5提供試驗主要PK評估指標結果之可視化匯總，其圖解說明與投與咖啡因及安慰劑相比，當受試者在穩態CBD之存在下投與咖啡因時，咖啡因和副黃嘌呤暴露之幾何LS平均值比率之點估計值及90% CI。

【0074】 共同投與咖啡因及CBD導致咖啡因及副黃嘌呤暴露之改變(基於$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及$C_{max}$)。與投與咖啡因及安慰劑相比，咖啡因及副黃嘌呤之$AUC_{0-t}$分別增加88%及10%；咖啡因及副黃嘌呤之$AUC_{0-\infty}$分別增加95%及18%；且咖啡因及副黃嘌呤之$C_{max}$分別增加15%及降低22%。綜上所述，CBD影響咖啡因及其代謝物副黃嘌呤之暴露。

***結論***

【0075】 隨著大麻日益合法化，該等發現描繪出對於癲癇患者以及更廣泛社區之重要問題。此藥物-藥物相互作用可對在治療過程中未正確監測之癲癇患者具有影響。

【0076】 正服用含咖啡因之藥物或產品的患者在其利用CBD治療之過程中應受到仔細監測，以確保不會發生因長期咖啡因暴露所致之毒性。

**實例2：肝安全性**

【0077】 在上述1期試驗中，發現受試者之肝化學異常。此係出乎意料的，此乃因受試者係健康成年人，其接受用於治療德拉韋症候群及雷葛氏症候群之治療等效劑量之CBD (1500 mg/天)。

【0078】 量測係在篩選時、在試驗第-1、12、18、23、27天及隨訪時實施。

*結果*

【0079】 最顯著之生化異常係血清ALT、相關酶AST及GGT升高。在7名(44%)參與者中，峰值血清ALT值>ULN；在6名(38%)參與者中，該值>2× ULN；且在5名(31%)參與者中，峰值ALT值>5× ULN，DILI之國際共識準則(表6)。在5名ALT峰值>5×ULN之參與者中觀察到之系列肝化學展示於圖6中。

【0080】 所有升高均發生在暴露於大麻二酚之2-4週之間，即第18-27天之間。在中斷方案之6名ALT升高之參與者中，一些具有與肝炎、發熱或嗜酸性球增多症一致之症狀。

**表6：所觀察之峰值血清ALT及自基線值之倍數變化**

| **參考ULN** | **>ULN** | **≥2× ULN** | **≥3× ULN** | **≥5× ULN** | **≥10× ULN** | **≥20× ULN** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 所闡明ULN | 7 (44%) | 6 (38%) | 5 (31%) | 5 (31%) | 0 (0) | 0 (0) |

*結論*

【0081】 投與給健康成年人之治療劑量之大麻二酚可導致與藥物誘導之肝損傷一致之血清丙胺酸轉胺酶升高。醫師應警惕大麻二酚之此潛在效應，並注意與臨床上重要之肝損傷的關聯。

【0082】 此外，目前為止，在此試驗中尚未以高比率(44%)觀察到在以此研究中使用之劑量服用CBD之健康志願者中之肝化學異常。因此，在CBD與咖啡因之間觀察到之DDI可對該等患者經歷之DILI具有影響。

【0083】 因此，必須在投與CBD且同時服用咖啡因作為藥物或消遣之患者中量測CBD、咖啡因及肝酶(ALT、AST及GGT)之含量。需要注意確保該等患者不會發生DILI。可需要減少CBD之劑量、咖啡因之劑量或CBD及咖啡因二者之劑量以確保患者肝化學係安全的。

**參考文獻**

1. Brands, B.、Sproule, B.及Marshman, J. (編輯). (1998). *Drugs & drug abuse* (第3版). Ontario: Addiction Research Foundation.

2. Warzak, W. J.、Evans, S.、Floress, M. T.、Gross, A. C.、Stoolman, S. (2010). *Caffeine Consumption in Young Children*. The Journal of Pediatrics. 第158卷, 第3期, 第508-509頁, 2011年3月1日. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.022

3. Gillen, D. (2019). *How Does Caffeine Affect CBD?* **https://greendoorcbd.com/blogs/news/how-does-caffeine-affect-cbd#:~:text=It's%20widely%20reported%20by%20those,feelings%20of%20anxiety%20and%20nausea**.

4. Malamut, M. (2019). *I Drank CBD Coffee for a Week. Here's What It Did to My Anxiety.* **https://www.healthline.com/health/mental-health/i-tried-it-cbd-coffee-anxiety#10**

5. Green Roads CBD Coffee and Tea. **https://greenroads.com/collections/cbd-tea-cbd-coffee?rfsn=2488702.aa938d**

6. Subduction Coffee + Hemp. **https://subductioncoffee.com/?afmc=2j&utm_campaign=2j&utm_source=leaddyno&utm_medium=affiliate**

7. Samanta (2019) 「Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy」, Pediatric Neurology, 第96卷, 2019, 第24-29頁

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療同時服用咖啡因之患者的兒童期發作癲癇之大麻二酚(CBD)，其特徵在於監測咖啡因(caffeine)及相關標記物之血液含量以確保該等含量不會變得有毒。

【請求項2】

如請求項1使用之大麻二酚(CBD)，其中CBD之劑量降低。

【請求項3】

如請求項1使用之大麻二酚(CBD)，其中咖啡因之劑量降低。

【請求項4】

如請求項1使用之大麻二酚(CBD)，其中CBD及咖啡因之劑量降低。

【請求項5】

如前述請求項中之任一項使用之大麻二酚(CBD)，其中監測肝酶之血液含量以確保其不會變得有毒。

【請求項6】

如前述請求項中之任一項使用之大麻二酚(CBD)，其中該CBD係呈高度純化之大麻提取物之形式，其包含至少95% (w/w) CBD。

【請求項7】

如請求項1使用之大麻二酚(CBD)，其中該CBD係作為合成化合物存在。

【請求項8】

如請求項6使用之大麻二酚(CBD)，其中該高度純化之提取物包含小於0.15% THC。

【請求項9】

如請求項6使用之大麻二酚(CBD)，其中該提取物進一步包含最多1% CBDV。

【請求項10】

如請求項2使用之大麻二酚(CBD)，其中CBD之降低劑量在約5 mg/kg/天至約20 mg/kg/天之範圍內。

【請求項11】

如請求項3使用之大麻二酚(CBD)，其中咖啡因之劑量降至低於200 mg/天。

【請求項12】

如前述請求項中之任一項使用之大麻二酚(CBD)，其中該兒童期發作癲癇係：雷葛氏症候群(Lennox-Gastaut Syndrome)；肌陣攣失神癲癇；結節性硬化複合症；德拉韋症候群(Dravet Syndrome)；杜斯症候群(Doose Syndrome)；傑文斯症候群(Jeavons Syndrome)；CDKL5；Dup15q；神經元蠟樣質脂褐質沉積症(NCL)及腦異常。

【請求項13】

一種治療有需要之個體的兒童期發作癲癇之方法，其包含謹慎地向該患者投與治療有效量之大麻二酚，其中該個體同時服用咖啡因。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該謹慎包含降低大麻二酚之劑量。

【請求項15】

如請求項13之方法，其中該謹慎包含降低咖啡因之劑量。

【請求項16】

如請求項13之方法，其中該謹慎包含監測該個體之副作用。

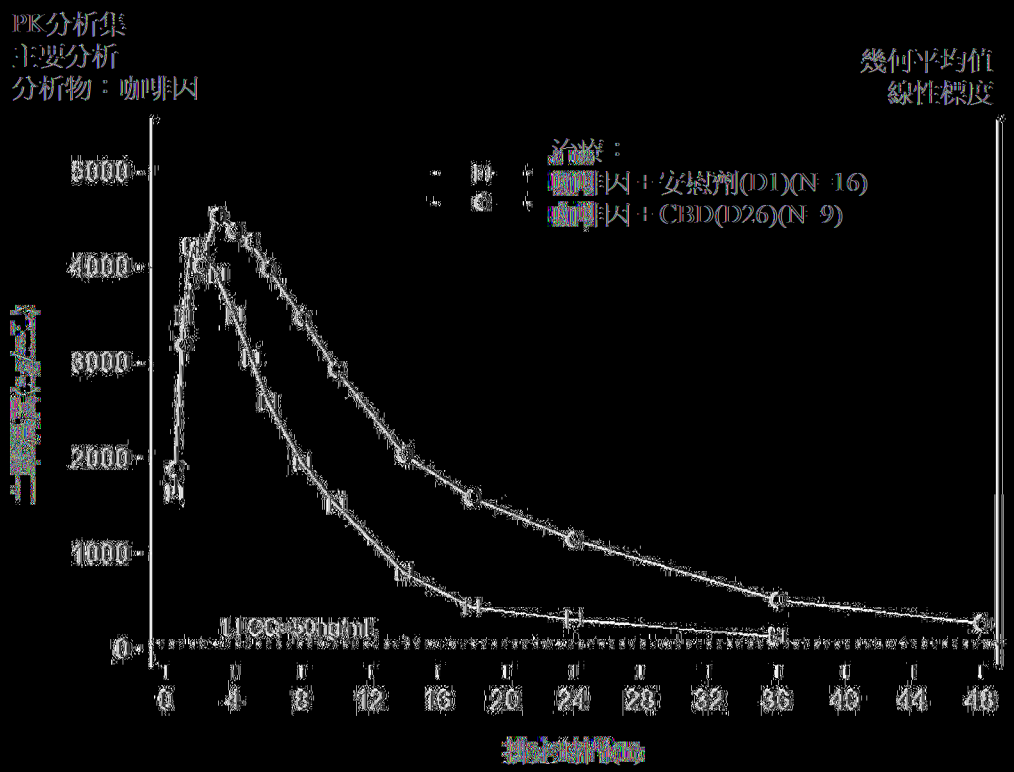
【請求項17】

如請求項16之方法，其中該謹慎進一步包含若觀察到該等副作用，則中斷大麻二酚。

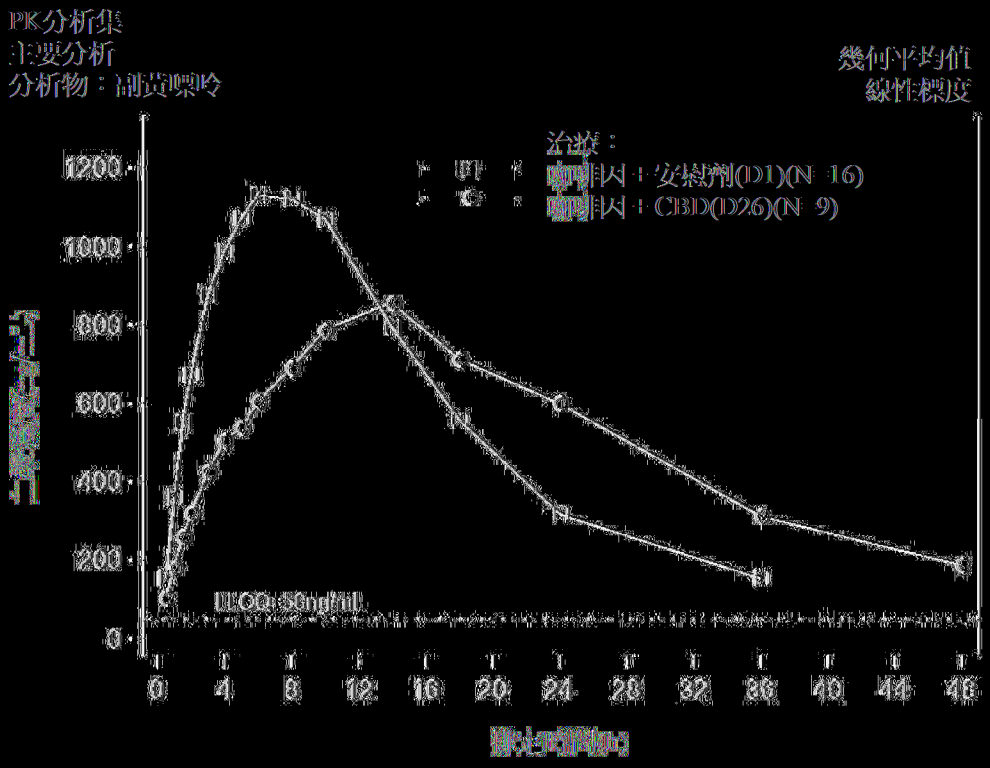
【請求項18】

如請求項13之方法，其中該謹慎包含告知該個體來自該同時療法之副作用。

# 【發明圖式】

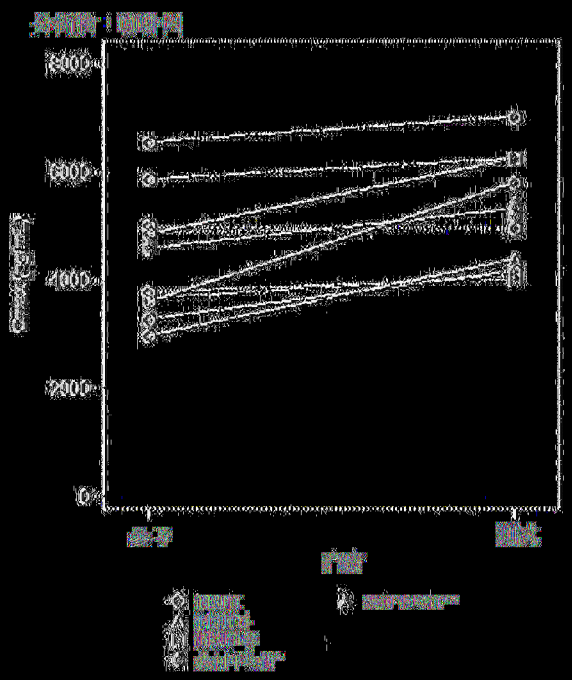

PK分析集
主要分析
分析物：咖啡因
幾何平均值
線性標度
治療：
咖啡因＋安慰劑(D1)(N=16)
咖啡因＋CBD(D2.6)(N=9)
5000
4000
3000
2000
1000
0
μg/mL
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
相對於給藥時間(小

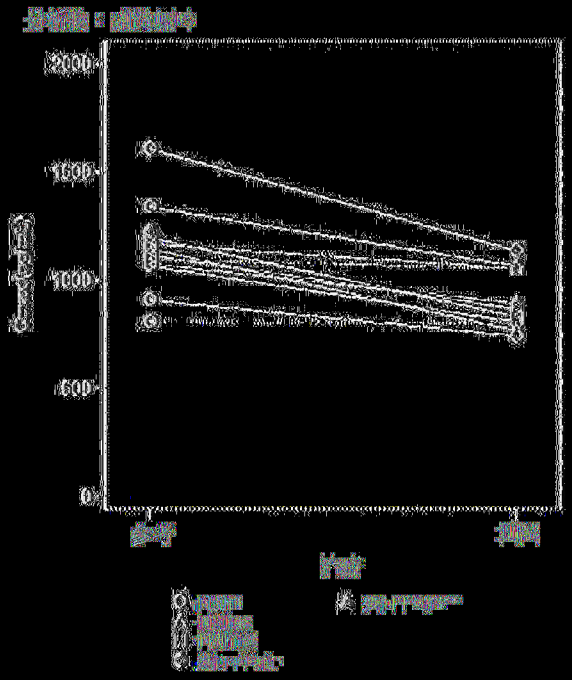
【圖1】


PK分析集
主要分析
分析物：副黃嘌呤
幾何平均值
線性標度
治療：
甲：咖啡因：安慰劑(D1)(N=16)
乙：咖啡因：CBD(D26)(N=9)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48

|(圖2)|

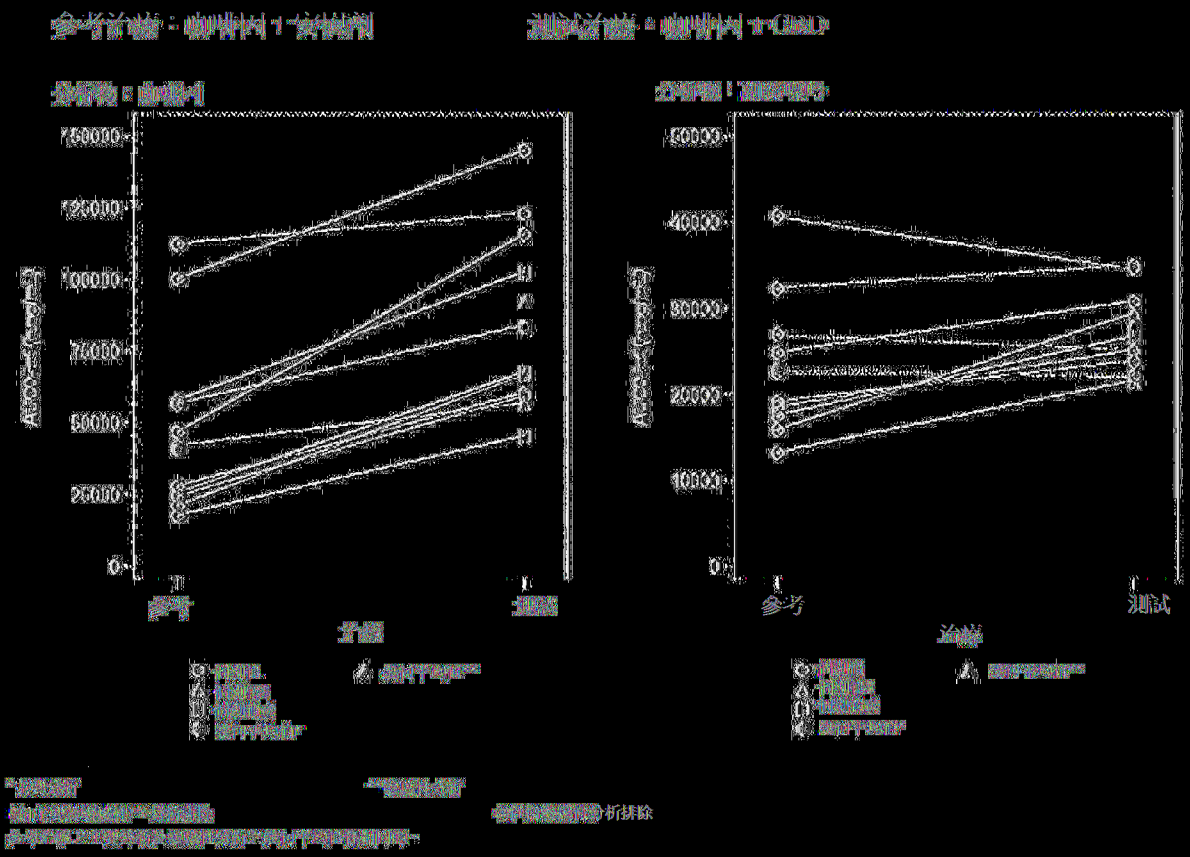
參考方法：血壓計＋安慰劑　　測試方法：血壓計＋Cerp

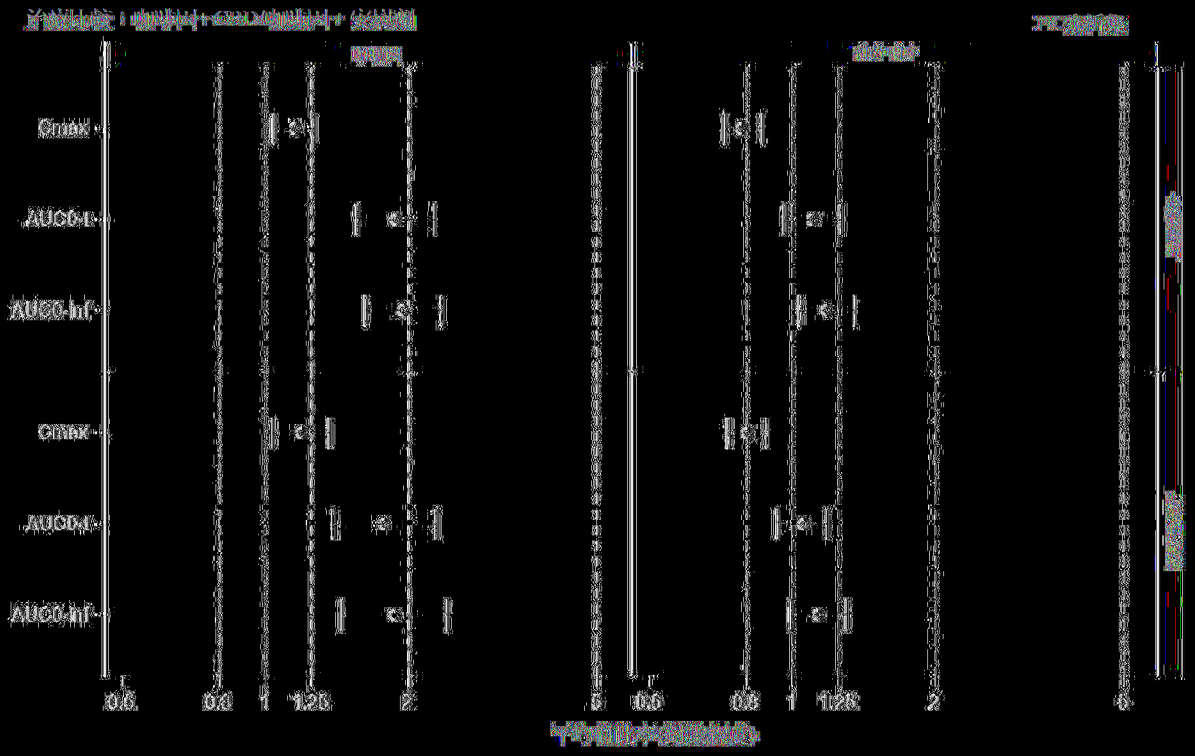



參考方法之主要分析及敏感性分析之幾何平均值相同的。

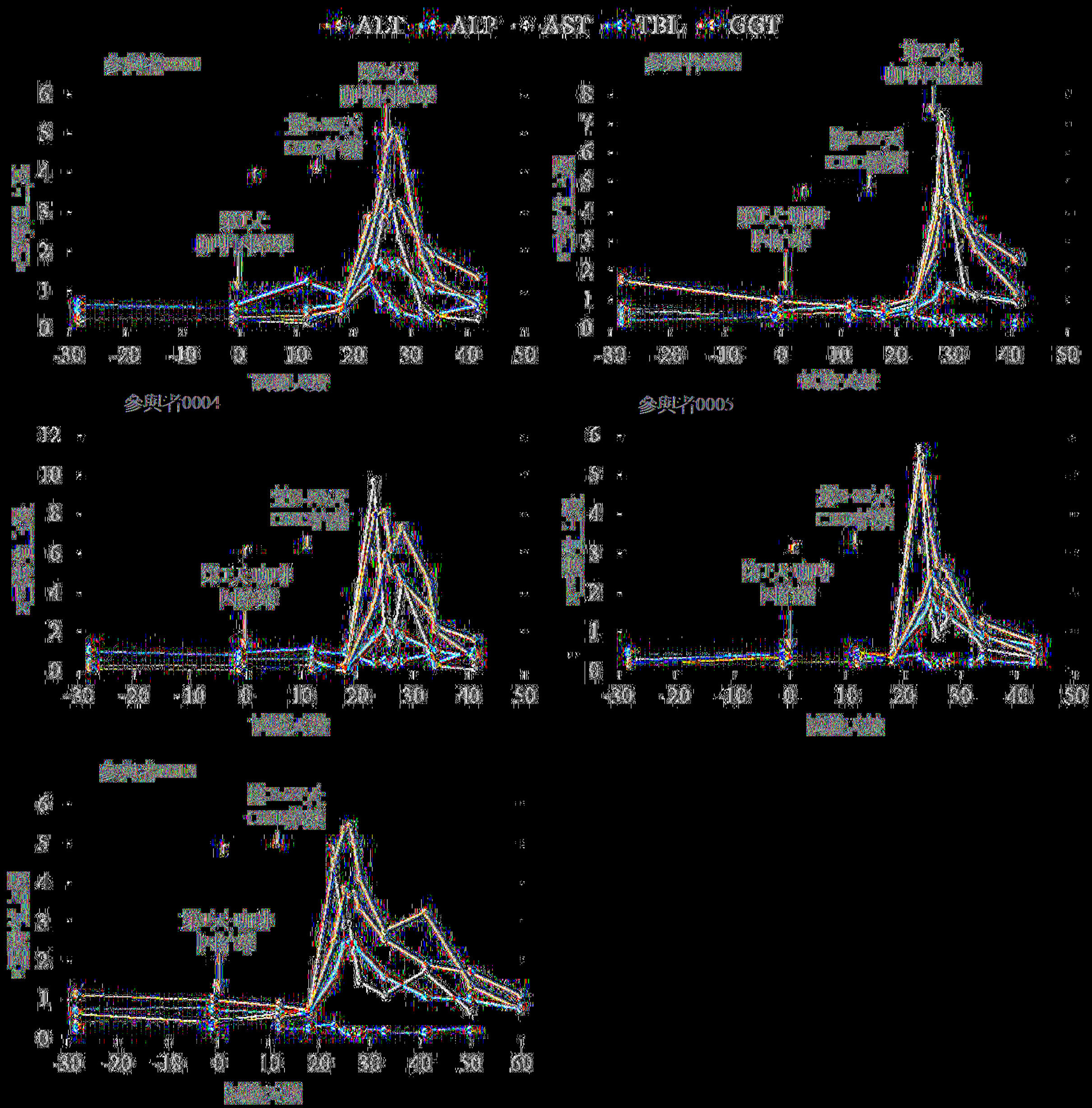
|(圖3)|


參考資料：咖啡杯 ＋ 實驗室
測試資料：咖啡杯 ＋ CBAL
分析後：咖啡杯
分析後：測試資料
750000
250000
100000
75000
50000
25000
0
60000
40000
30000
20000
10000
0
參考
測試
參考
測試
資料
資料
資料




CI：信賴區間；LS：最小平方；PK：藥物動力學。

圖5




ALP，鹼性磷酸酶；ALT，丙胺酸轉胺酶；AST，天冬胺酸轉胺酶；GGT，γ-麩胺醯基轉移酶；TBL，總膽紅素

(圖6)