

(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2020-517727

(P2020-517727A)

(43) 公表日 令和2年6月18日 (2020.6.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/05 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/05	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/195 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/195	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/44 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/44	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	
<b>A 6 1 K 47/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-558668 (P2019-558668)  
 (86) (22) 出願日 平成29年9月22日 (2017. 9. 22)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年12月24日 (2019. 12. 24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/052897  
 (87) 国際公開番号 W02018/200024  
 (87) 国際公開日 平成30年11月1日 (2018. 11. 1)  
 (31) 優先権主張番号 15/499, 178  
 (32) 優先日 平成29年4月27日 (2017. 4. 27)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 517413100  
 インシス・ディベロップメント・カンパニー・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国、アリゾナ・85224、  
 チャンドラー、サウス・ベンソン・レイン・410  
 (74) 代理人 110001173  
 特許業務法人川口国際特許事務所  
 (72) 発明者 バンガラ、キラン・クマール  
 アメリカ合衆国、アリゾナ・85286、  
 チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブルバード・1333、スイート・100

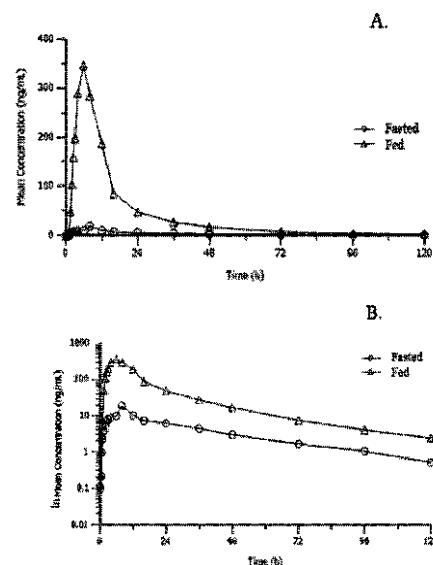
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定なカンナビノイド製剤

## (57) 【要約】

本発明は、一般に、実質的に純粋なカンナビジオール、安定なカンナビノイド医薬製剤、及びこれらの使用の方法を対象とする。

FIG. 10



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ブラダー - ウィリー症候群を治療する方法であって、  
カンナビジオール；並びに  
脂質、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール  
400 及びこれらの組合せからなる群から選択されるビヒクル  
を含む、有効量の経口医薬製剤を投与することを含む、方法。

**【請求項 2】**

カンナビジオールが、98%より高い純度を有する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

ビヒクルが中鎖グリセリドである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

中鎖グリセリドが、トリ（カプリル酸 / カプリン酸）グリセリルである、請求項 3 に記載の製剤。

**【請求項 5】**

アルファ - トコフェロールをさらに含む、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

ビヒクルがゴマ油である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

ビヒクルが、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール及び水の組合せである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

アルファ - トコフェロール及びパルミチン酸アスコルビルをさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

製剤が、

約 8% ~ 約 31% w / w のカンナビジオール；並びに

約 60% ~ 約 90% w / w の脂質からなるビヒクル、又は約 40% ~ 約 60% w / w のエタノール、約 1% ~ 約 5% w / w のポリエチレングリコール、約 5% ~ 約 10% w / w のプロピレングリコール及び約 20% ~ 約 40% w / w の水の組合せからなるビヒクル  
を含み、ここで w / w が、製剤の重量に対する重量を示す、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

カンナビジオールが、約 10% w / w の濃度であり、ビヒクルが、約 89% w / w の濃度のトリ（カプリル酸 / カプリン酸）グリセリルである、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

カンナビジオールが、約 31% w / w の濃度であり、ビヒクルが、約 68% w / w の濃度のトリ（カプリル酸 / カプリン酸）グリセリルである、請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

カンナビジオールが、約 11% w / w の濃度であり、ビヒクルが、約 80% w / w の濃度のゴマ油である、請求項 9 に記載の製剤。

**【請求項 13】**

カンナビジオールが、約 8.8% w / w の濃度であり、ビヒクルが、約 50% w / w の濃度のエタノール、約 3% w / w の濃度のポリエチレングリコール、約 7.5% w / w の濃度のプロピレングリコール及び約 30% w / w の濃度の水の組合せである、請求項 9 に記載の製剤。

**【請求項 14】**

有効量が、1日当たり1キログラム当たり約0.5 ~ 約100ミリグラムである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 15】**

有効量が、1日当たり1キログラム当たり約10 ~ 約40ミリグラムである、請求項 1

10

20

30

40

50

に記載の方法。

【請求項 16】

ブラダー - ウィリー症候群の 1 つ以上の症状を治療する方法であって、  
カンナビジオール；並びに  
脂質、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール  
400 及びこれらの組合せからなる群から選択されるビヒクル  
を含む、有効量の経口医薬製剤を投与することを含む、方法。

【請求項 17】

ブラダー - ウィリー症候群の症状が、過食症である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

幼児痙攣を治療する方法であって、  
カンナビジオール；並びに  
脂質、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール  
400 及びこれらの組合せからなる群から選択されるビヒクル  
を含む、有効量の経口医薬製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法。

【請求項 19】

経口医薬製剤の投与の前に、ピガバトリン又は副腎皮質刺激ホルモンが患者に投与され  
る、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

小児欠神てんかんを治療する方法であって、  
実質的に純粋なカンナビジオール；並びに  
脂質、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール  
400 及びこれらの組合せからなる群から選択されるビヒクル  
を含む、有効量の経口医薬製剤を投与することを含む、方法。

【請求項 21】

カンナビジオールが、98%より高い純度を有する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

カンナビジオールが合成カンナビジオールである、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2017年4月27日に提出された米国特許出願第15/499,178号、2016年8月31日に提出された米国特許出願第15/253,010号、2016年5月27日に提出された米国特許出願第15/166,476号、2015年7月31日に提出された米国特許出願第14/815,936号、2015年5月28日に提出された米国特許出願第14/724,351号、並びに2014年5月29日に提出された米国仮特許出願第62/004,495号及び2015年4月29日に提出された同第62/154,660号に対する優先権を主張する。各出願の全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、一般に、実質的に純粋なカンナビジオール、安定なカンナビノイド医薬製剤、及びこれらの使用の方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

カンナビノイドは、大麻の花によって生成される化学物質である。カンナビノイドは、ヒトにおいて内因性化合物を模倣する。

【0004】

カンナビノイドとしては、カンナビノール、カンナビジオール、ドロナビノール（デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール）、デルタ - 8 - テトラヒドロカンナビノール、11 - ヒドロキシ - テトラヒドロカンナビノール、11 - ヒドロキシ - デルタ9 - テトラヒ

10

20

30

40

50

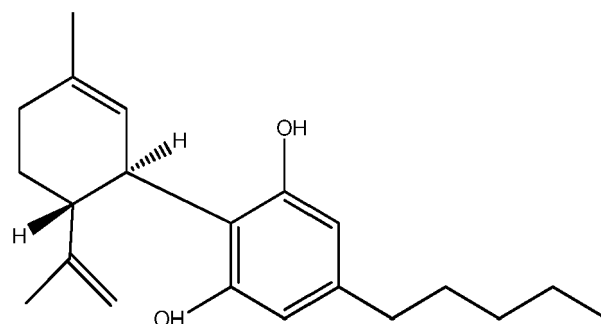
ドロカンナビノール、レボナントラドール、デルタ - 11 - テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビパリン、アナンダミド ( a m a n d a m i d e )、ナピロン、並びにこれらの酸及び類似体が挙げられる。現在、実験室において多くのカンナビノイドを合成することが可能であり、これによって、該化合物の抽出のために大麻を成長させる必要を排除している。

#### 【 0 0 0 5 】

1 種のカンナビノイド、カンナビジオール、( - ) - t r a n s - 2 - p - メンタ - 1 , 8 - ジエン - 3 - イル - 5 - ペンチルレゾルシノールは、非精神活性であり、多数の疾患及び障害を処置することに有望性を示してきた。合成カンナビジオールは、自然発生型カンナビジオールと同じ構造を有する。

#### 【 0 0 0 6 】

##### 【化 1】



#### 【 0 0 0 7 】

市販のカンナビジオールは、通常、デルタ 9 - テトラヒドロカンナビノールが混入している。デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノールは、米国麻薬取締局によって指定薬物 I として規制されているため、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノールの存在は問題になる可能性がある。指定番号が大きければ大きいほど、患者はより容易なカンナビジオール治療の利用が可能である。さらに、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノールは幻覚剤であり、カンナビジオールを受けている患者は、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール異物のこの望ましくない副作用を回避したいと願っている。そのため、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノールを含有しない実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオールが必要である。

#### 【 0 0 0 8 】

カンナビノイドは、カンナビジオールを含めて、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクロヌス発作、若年性ミオクロヌスてんかん、難治性てんかん、統合失調症、若年性痙攣、ウエスト症候群、難治性幼児痙攣、幼児痙攣、概要結節性硬化症、脳腫瘍、ニューロパチー性疼痛、大麻使用障害、外傷後ストレス障害、不安、初期精神病、アルツハイマー病、自閉症、並びにオピオイド、コカイン、ヘロイン、アンフェタミン及びニコチンからの禁断症状の治療のような疾患若しくは障害又は疾患若しくは障害の症状の治療に適当であり得る。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【 0 0 0 9 】

したがって、新たな安定なカンナビノイド製剤が必要である。その上、実質的に純粋なカンナビジオールが必要である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【 0 0 1 0 】

#### ( 発明の要旨 )

一態様において、本発明は、プラダー - ウィリー症候群を治療する方法であって、カンナビジオール；

10

20

30

40

50

脂質からなる又は水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール 400 及びこれらの組合せからなる群から選択されるビヒクルを含む、有効量の経口医薬製剤を投与することを含む、方法を対象とする。

【0011】

別の態様において、カンナビジオールは、98%より高い純度を有する。

【0012】

別の態様において、ビヒクルは、中鎖グリセリド、好ましくはトリ（カプリル酸 / カプリン酸）グリセリルである。

【0013】

別の態様において、ビヒクルは、ゴマ油である。

10

【0014】

別の態様において、本発明の経口医薬製剤は、アルファ - トコフェロール、パルミチン酸アスコルビル、メチルパラベン、プロピルパラベン及びこれらの組合せからなる群から選択される抗酸化剤又は保存料をさらに含む。

【0015】

別の態様において、本発明の経口医薬製剤は、

約 8% ~ 約 31% w / w のカンナビジオール；並びに

約 60% ~ 約 90% w / w の脂質からなるビヒクル又は約 40% ~ 約 60% w / w のエタノール、約 1% ~ 約 5% w / w のポリエチレングリコール、約 5% ~ 約 10% w / w のプロピレングリコール及び約 20% ~ 約 40% w / w の水の組合せを含む。

20

【0016】

別の態様において、本発明の経口医薬製剤は、約 10% w / w の濃度のカンナビジオール及び約 89% w / w の濃度のトリ（カプリル酸 / カプリン酸）グリセリルを含む。

【0017】

別の態様において、本発明の経口医薬製剤は、約 31% w / w の濃度のカンナビジオール及び約 68% w / w の濃度のトリ（カプリル酸 / カプリン酸）グリセリルを含む。

【0018】

別の態様において、本発明の経口医薬製剤は、約 11% w / w の濃度のカンナビジオールを含み、ビヒクルは約 80% w / w の濃度のゴマ油である。

30

【0019】

別の態様において、本発明の経口医薬製剤は、約 8.8% w / w の濃度のカンナビジオール、並びに約 50% w / w の濃度のエタノール、約 3% w / w の濃度のポリエチレングリコール、約 7.5% w / w の濃度のプロピレングリコール及び約 30% w / w の濃度の水の組合せを含む。

【0020】

別の態様において、本発明の経口医薬製剤の有効量は、1日当たり1キログラム当たり約 0.5 ~ 約 100 ミリグラム、又は1日当たり1キログラム当たり約 10 ~ 約 40 ミリグラムである。

【0021】

別の態様において、本発明は、ブラダー - ウィリー症候群の1つ以上の症状を治療する方法であって、

40

カンナビジオール；

脂質からなる又は水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール 400 及びこれらの組合せからなる群から選択されるビヒクルを含む有効量の経口医薬製剤を投与することを含む、方法を対象とする。

【0022】

好ましい態様において、ブラダー - ウィリー症候群の1つ以上の症状は、過食症である。

【0023】

50

別の態様において、本発明は、幼児痙攣を治療する方法であって、  
カンナビジオール；並びに

脂質、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール  
400及びこれらの組合せからなる群から選択されるビヒクル  
を含む有効量の経口医薬製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0024】

好ましい態様において、本発明の経口医薬製剤の投与の前に、ピガバトリン又は副腎皮  
質刺激ホルモンが患者に投与される。

【0025】

別の態様において、本発明は、小児欠神てんかんを治療する方法であって、  
実質的に純粋な、好ましくは98%より高い純度を有するカンナビジオール及び/又は  
合成のカンナビジオール；並びに

脂質、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール  
400及びこれらの組合せからなる群から選択されるビヒクル  
を含む有効量の経口医薬製剤を投与することを含む、方法を対象とする。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】実施例7で詳述した研究からの結果を示し、ニューロパチー性疼痛の治療につい  
て、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール製剤の投与の利点を例示する図  
である。

【図2】実施例8で詳述した研究からの結果を示し、ニューロパチー性疼痛の治療につい  
てTHC製剤を上回る、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール製剤の投与  
の利点を例示する図である。

【図3-1】実施例8で詳述した研究からのさらなる結果を示し、ニューロパチー性疼痛  
の治療についてTHC製剤を上回る、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール  
製剤の投与の用量依存の利点を例示する図である。

【図3-2】実施例8で詳述した研究からのさらなる結果を示し、ニューロパチー性疼痛  
の治療についてTHC製剤を上回る、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール  
製剤の投与の用量依存の利点を例示する図である。

【図3-3】実施例8で詳述した研究からのさらなる結果を示し、ニューロパチー性疼痛  
の治療についてTHC製剤を上回る、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール  
製剤の投与の用量依存の利点を例示する図である。

【図4】実施例8で詳述した研究からのさらなる結果を示し、ニューロパチー性疼痛の治  
療のための、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール製剤及びTHC製剤の  
投与の相乗的結果を例示する図である。

【図5】実施例9で詳述した研究からの結果を示し、ニューロパチー性疼痛の治療のため  
のTHC製剤にとっての、より高い比の実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオ  
ールの投与の利点を例示する図である。

【図6】実施例10で詳述した研究からの結果を示し、ニューロパチー性疼痛の治療のため  
の、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール製剤の投与の利点を例示する  
図である。

【図7】実施例14で詳述した研究からの結果を示し、多形神経膠芽腫の治療のための、  
実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール製剤の投与の利点を例示する図であ  
る。

【図8】実施例15で詳述した研究からの結果を示し、多形神経膠芽腫の治療のための、  
実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオール製剤の投与の利点を例示する図であ  
る。

【図9】実施例17で詳述した研究からの結果を示し、摂食条件における対象への経口カ  
ンナビジオール溶液の投与の利点を例示する図である。パネルAは、時間と対比した平均

10

20

30

40

50

カンナビジオール濃度を示す。パネル B は、時間と対比した平均カンナビジオール濃度の自然対数を示す。

【図 10】実施例 17 で詳述した研究からの結果を示し、摂食条件における対象への経口カンナビジオール溶液の投与の利点を例示する図である。パネル A は、時間と対比した平均 7 - OH - カンナビジオール濃度を示す。パネル B は、時間と対比した平均 7 - OH - カンナビジオール濃度の自然対数を示す。

【発明を実施するための形態】

【0027】

上記に示されている通り、出願人は、アルコールの有無における安定な製剤を創出した（実施例 1 及び 3 を参照されたい。）。アルコール不含製剤は、小児への投与に殊に適当である。さらに、アルコール不含製剤は、薬物及びアルコール中毒からの回復時の患者に殊に適当である。

10

【0028】

加えて、出願人は、安定な脂質製剤を創出した（実施例 5 を参照されたい。）。これらの製剤は、予想外にも、貯蔵中でも安定であった（実施例 6 を参照されたい。）。

【0029】

さらに、出願人は、予想外にも、実質的に純粋なカンナビジオール製剤が、ニューロパチー性疼痛（実施例 7 ~ 10 及び図 1 ~ 6 を参照されたい。）、てんかん（実施例 11 ~ 13 を参照されたい。）、多形神経膠芽腫（実施例 14 及び 15 並びに図 7 及び 8 を参照されたい。）、治療耐性発作障害（実施例 16 を参照されたい。）及びブラダー - ウィリー症候群（実施例 19 を参照されたい。）の治療に殊に適当であることを見出した。

20

<アルコール不含製剤>

【0030】

一実施形態において、本発明は、約 0.1 ~ 約 50 % のカンナビノイド、約 0.1 ~ 約 40 % のポリエチレングリコール、約 0.1 ~ 約 50 % のプロピレングリコール、及び約 0.1 ~ 約 20 % の水を含む、経口投与のための安定な医薬製剤を対象とし、ここで、製剤はアルコールを含有せず、製剤は約 5 ~ 約 8 の pH を有する。

【0031】

好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 40 % のカンナビノイドを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約 5 ~ 約 35 %、約 20 ~ 約 35 % 又は約 30 ~ 35 % のカンナビノイドを含有する。

30

【0032】

なお別の実施形態において、製剤は、カンナビノール、カンナビジオール、ドロナビノール（デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール）、デルタ - 8 - テトラヒドロカンナビノール、11 - ヒドロキシ - テトラヒドロカンナビノール、11 - ヒドロキシ - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール、レボナントラドール、デルタ - 11 - テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビパリン、アナンダミド、ナビロン、これらの酸、類似体及び合成誘導体からなる群から選択されるカンナビノイドを含有する。好ましい実施形態において、カンナビノイドはカンナビジオールである。

【0033】

好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 40 % のカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約 5 ~ 約 35 %、約 20 ~ 約 35 % 又は約 30 ~ 35 % のカンナビジオールを含有する。

40

【0034】

なお別の実施形態において、製剤は、98 % より高い純度を有する、実質的に純粋であるとともに合成的に合成されるカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、カンナビジオールは、99 % より高い純度を有する。いっそう好ましい実施形態において、カンナビジオールは、99.5 % より高い純度を有する。最も好ましい実施形態において、カンナビジオール製剤は、0.3 % 未満のデルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノールを含有する。

50

## 【 0 0 3 5 】

別の実施形態において、製剤は、約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 % の抗酸化剤を含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 0 . 0 1 ~ 約 1 % の抗酸化剤を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約 0 . 0 2 ~ 約 0 . 5 % の抗酸化剤を含有する。

## 【 0 0 3 6 】

適当な抗酸化剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン (「 B H T 」)、ブチル化ヒドロキシシアニソール (「 B H A 」)、アルファ - トコフェロール (ビタミン E)、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エチレンジアミノ四酢酸、システイン塩酸塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、レシチン、没食子酸プロピル、硫酸ナトリウム、モノチオグリセロール t e r t - ブチルヒドロキノン (「 T B H Q 」) 及びこれらの組合せが挙げられる。好ましい実施形態において、製剤は、アルファ - トコフェロール (ビタミン E)、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル又はこれらの組合せを含有する。

10

## 【 0 0 3 7 】

別の実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 4 0 % のポリエチレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 3 5 %、約 5 ~ 約 3 5 %、約 2 0 ~ 約 3 0 % 又は約 2 5 ~ 約 3 0 % のポリエチレングリコールを含有する。

## 【 0 0 3 8 】

適当なポリエチレングリコールとしては、2 0 0 ~ 1 0 , 0 0 0 の間の平均分子量を有する低分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。使用することができる 1 種の好ましいポリエチレングリコールは、ポリエチレングリコール 4 0 0 である。

20

## 【 0 0 3 9 】

別の実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 4 0 % のポリエチレングリコール 4 0 0 を含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 3 5 %、約 5 ~ 約 3 5 %、約 2 0 ~ 約 3 0 % 又は約 2 5 ~ 約 3 0 % のポリエチレングリコール 4 0 0 を含有する。

## 【 0 0 4 0 】

別の実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 5 0 % のプロピレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 4 0 %、約 5 ~ 約 3 5 %、約 2 0 ~ 約 3 5 % 又は約 3 0 ~ 約 3 5 % のプロピレングリコールを含有する。

30

## 【 0 0 4 1 】

さらなる実施形態において、製剤は、水を含有する。製剤は、0 % の水を含有することができる。製剤が水を含有するならば、これらは、約 1 ~ 約 1 5 % の水、約 1 ~ 約 1 0 % の水又は約 4 ~ 約 8 % の水を含む。

## 【 0 0 4 2 】

製剤の p H は、任意の薬学的に許容される手段を使用して改変することができる。好ましくは、製剤の p H は約 5 ~ 約 8 である。より好ましい実施形態において、製剤の p H は約 6 ~ 約 7 である。最も好ましい実施形態において、製剤の p H は約 6 . 2 ~ 約 6 . 7 である。

## 【 0 0 4 3 】

本発明の製剤は、甘味料、甘味増強剤、保存料、p H 改变剤及び香味剤を含有することもできる。

40

## 【 0 0 4 4 】

適当な甘味料としては、以下に限定されないが、スクラロース、スクロース、アスパルテム、サッカリン、デキストロース、マンニトール、キシリトール及びこれらの組合せが挙げられる。

## 【 0 0 4 5 】

製剤が甘味料を含有するならば、製剤は、好ましくは、約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 % の甘味料を含有する。

## 【 0 0 4 6 】

50



製剤が甘味増強剤を含有するならば、製剤は、好ましくは、約 0.001 ~ 約 1 % の甘味増強剤を含有する。

【0047】

適当な甘味増強剤としては、以下に限定されないが、粗製及び精製グリシルリジン酸のアンモニウム塩形態が挙げられる。Magnasweet (登録商標) 製品 (Mafco Worldwide Corporation から利用可能、Magnasweet は、Mafco Worldwide Corporation の登録商標である。) は、粗製及び精製グリシルリジン酸のアンモニウム塩形態を使用する。グリシルリジン酸は、その上、ナトリウム及びカリウム塩形態における純粋な誘導体として利用可能である。

【0048】

適当な pH 改变剤としては、以下に限定されないが、塩酸、アスコルビン酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、フマル酸、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム及びこれらの組合せが挙げられる。

【0049】

適当な保存料としては、以下に限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸及びこれらの組合せが挙げられる。

【0050】

適当な香味剤としては、以下に限定されないが、ラズベリー、ペパーミント油、ブドウ香味、メンソール、スペアミント油、柑橘類油、シナモン油、イチゴ香味、サクランボ香味、ラズベリー香味、オレンジ油、レモン油、レモンミント香味、フルーツポンチ香味及びこれらの組合せが挙げられる。好ましい実施形態において、製剤はイチゴ香味を含有する。

【0051】

製剤が香味剤を含有するならば、製剤は、好ましくは、約 0.001 ~ 約 1 % の香味剤を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約 0.005 ~ 約 0.5 % の香味剤を含有する。

【0052】

製剤は、経口、頬側、舌下、吸入又は静脈内 / 筋肉内投与に適当である。好ましくは、製剤は、経口的に投与される液体である。より好ましくは、製剤は、経口的に投与される単純な溶液である。

【0053】

< アルコールを含有する製剤 >

別の実施形態において、本発明は、約 0.1 ~ 約 40 % のカンナビノイド、約 0.1 ~ 約 25 % のポリエチレングリコール、約 0.1 ~ 約 40 % のプロピレングリコール、任意選択的に約 0.1 ~ 約 50 % の水、及び約 0.1 ~ 約 70 % のアルコールを含む、経口投与のための安定な医薬製剤を対象とし、ここで、製剤は約 5 ~ 約 8 の pH を有する。

【0054】

好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 35 % のカンナビノイドを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 15 %、約 5 ~ 約 12 % 又は約 7 ~ 約 11 % のカンナビノイドを含有する。代替として、製剤は、約 20 ~ 約 35 % 又は約 30 ~ 約 35 % のカンナビノイドを含有することができる。

【0055】

なお別の実施形態において、製剤は、カンナビノール、カンナビジオール、ドロナビノール (デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール)、デルタ - 8 - テトラヒドロカンナビノール、11 - ヒドロキシ - テトラヒドロカンナビノール、11 - ヒドロキシ - デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール、レボナントラドール、デルタ - 11 - テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビリン、アナンダミド、ナビロン、これらの酸、類似体及び合成誘導体からなる群から選択されるカンナビノイドを含有する。好ましい実施形態において、カンナビノイドは、カンナビジオールである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 6 】

好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 3 5 % のカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 1 5 % 、約 5 ~ 約 1 2 % 又は約 7 ~ 約 1 1 % のカンナビジオールを含有する。代替として、製剤は、約 2 0 ~ 約 3 5 % 又は約 3 0 ~ 約 3 5 % のカンナビジオールを含有することができる。

## 【 0 0 5 7 】

なお別の実施形態において、製剤は、9 8 % より高い純度を有する、実質的に純粋であるとともに合成的に合成されたカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、カンナビジオールは 9 9 % より高い純度を有する。いっそう好ましい実施形態において、カンナビジオールは 9 9 . 5 % より高い純度を有する。最も好ましい実施形態において、カンナビジオール製剤は、0 . 3 % 未満のデルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノールを含有する。

10

## 【 0 0 5 8 】

別の実施形態において、製剤は、約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 % の抗酸化剤を含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 0 . 0 1 ~ 約 1 % の抗酸化剤を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約 0 . 0 2 ~ 約 0 . 5 % の抗酸化剤を含有する。

## 【 0 0 5 9 】

適当な抗酸化剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン (「 B H T 」)、ブチル化ヒドロキシルアニソール (「 B H A 」)、アルファ - トコフェロール ( ビタミン E )、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エチレンジアミノ四酢酸、システイン塩酸塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、レシチン、没食子酸プロピル、硫酸ナトリウム、t e r t - ブチルヒドロキノン (「 T B H Q 」) 及びこれらの組合せが挙げられる。好ましい実施形態において、製剤は、アルファ - トコフェロール ( ビタミン E )、パルミチン酸アスコルビル又はこれらの組合せを含有する。

20

## 【 0 0 6 0 】

別の実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 2 0 % のプロピレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 1 5 % 又は約 5 ~ 約 1 0 % のプロピレングリコールを含有する。

## 【 0 0 6 1 】

代替実施形態において、製剤は、約 2 0 ~ 約 5 0 % のプロピレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 3 0 ~ 約 4 0 % 又は約 3 5 ~ 約 4 0 % のプロピレングリコールを含有する。

30

## 【 0 0 6 2 】

別の実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 2 0 % のポリエチレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 1 0 % 又は約 1 ~ 約 5 % のポリエチレングリコールを含有する。

## 【 0 0 6 3 】

代替実施形態において、製剤は、約 1 0 ~ 約 3 0 % のポリエチレングリコールを含有する。好ましい代替実施形態において、製剤は、約 1 5 ~ 約 2 5 % のポリエチレングリコールを含有する。

40

## 【 0 0 6 4 】

適当なポリエチレングリコールとしては、2 0 0 ~ 1 0 , 0 0 0 の間の平均分子量を有する低分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。使用することができる 1 種の好ましいポリエチレングリコールは、ポリエチレングリコール 4 0 0 である。

## 【 0 0 6 5 】

別の実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 2 0 % のポリエチレングリコール 4 0 0 を含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 1 0 % 又は約 1 ~ 約 5 % のポリエチレングリコール 4 0 0 を含有する。

## 【 0 0 6 6 】

50

代替実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 5 % のポリエチレングリコール 400 を含有する。好ましい代替実施形態において、製剤は、約 15 ~ 約 25 % のポリエチレングリコール 400 を含有する。

【0067】

さらなる実施形態において、製剤は水を含有する。製剤は、0 % の水を含有することができる。製剤が水を含有するならば、これらは、約 1 ~ 約 40 % の水、約 5 ~ 約 40 % の水、約 10 ~ 約 35 % の水、又は約 25 ~ 約 35 % の水を含むことができる。

【0068】

なお別の実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 65 % のアルコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は、約 10 ~ 約 65 %、約 15 ~ 約 60 %、又は約 30 ~ 55 % のアルコールを含有する。

10

【0069】

代替実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 20 % のアルコールを含有する。好ましい代替実施形態において、製剤は、約 1 ~ 約 10 % 又は約 3 ~ 約 7 % のアルコールを含有する。

【0070】

製剤の pH は、任意の薬学的に許容される手段を使用して改変することができる。好ましくは、製剤の pH は約 6 ~ 約 7 である。より好ましい実施形態において、製剤の pH は約 6.2 ~ 約 6.7 である。

【0071】

本発明の製剤は、甘味料、甘味増強剤、pH 改変剤、保存料及び香味剤を含有することもできる。

20

【0072】

適当な甘味料としては、以下に限定されないが、スクラロース、スクロース、アスパルテム、サッカリン、デキストロース、マンニトール、キシリトール及びこれらの組合せが挙げられる。

【0073】

製剤が甘味料を含有するならば、製剤は、好ましくは、約 0.001 ~ 約 1 % の甘味料を含有する。

【0074】

適当な甘味増強剤は、以下に限定されないが、粗製及び精製グリシルリジン酸のアンモニウム塩形態が挙げられる。Magnasweet (登録商標) 製品 (Mafco Worldwide Corporation から利用可能、Magnasweet は、Mafco Worldwide Corporation の登録商標である。) は、粗製及び精製グリシルリジン酸のアンモニウム塩形態を使用する。グリシルリジン酸は、その上、ナトリウム及びカリウム塩形態における純粋な誘導体として利用可能である。

30

【0075】

製剤が甘味増強剤を含有するならば、製剤は、好ましくは、約 0.001 ~ 約 1 % の甘味増強剤を含有する。

【0076】

適当な pH 改変剤としては、以下に限定されないが、塩酸、アスコルビン酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、フマル酸、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム及びこれらの組合せが挙げられる。

40

【0077】

適当な保存料としては、以下に限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸及びこれらの組合せが挙げられる。

【0078】

適当な香味剤としては、以下に限定されないが、ラズベリー、ペパーミント油、ブドウ香味、メンソール、スペアミント油、柑橘類油、シナモン油、イチゴ香味、サクランボ香

50

味、ラズベリー香味、オレンジ油、レモン油、レモンミント香味、フルーツポンチ香味及びこれらの組合せが挙げられる。好ましい実施形態において、製剤は、フルーツポンチ香味、ラズベリー香味、ブドウ香味又はレモンミント香味を含有する。

【0079】

製剤が香味剤を含有するならば、製剤は、好ましくは、約0.001～約1%の香味剤を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約0.005～約0.5%の香味剤を含有する。

【0080】

製剤は、経口、頬側、舌下、吸入又は静脈内/筋肉内投与に相当である。好ましくは、製剤は、経口的に投与される液体である。より好ましくは、製剤は、経口的に投与される単純な溶液である。

10

【0081】

< 脂質を含有する製剤 >

別の実施形態において、本発明は、約0.1～約40%のカンナビノイド及び約10～約95%の脂質を含む、経口投与のための安定な医薬製剤を対象とする。

【0082】

好ましい実施形態において、脂質は、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、ヒマワリ油、ペニバナ油、亜麻仁油、アーモンド油、落花生油、クルミ油、カシュー油、ヒマシ油、ヤシ油、パーム油、大豆油、セイヨウアブラナ油、植物油、米糠油、脂肪酸、例えばカプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、オレイン酸、ステアリン酸、ノナデシル酸、リノール酸、アラキン酸及びアラキドン酸など、中鎖グリセリド、デカノイルグリセリド、オクタノイルグリセリド、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル、トリ(カプリル酸/カプリン酸/リノール酸)グリセリル、オレオイルポリオキシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシル-6グリセリド、ポリグリセリル-3ジオレエート、モノリノール酸グリセリル、モノカプリル酸グリセリル、オレイン酸及びこれらの組合せからなる群から選択される。より好ましい実施形態において、脂質は、脂肪酸が6～12個の炭素原子の脂肪族尾部を有する中鎖トリグリセリドである。最も好ましい実施形態において、脂質はトリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリルである。

20

【0083】

脂質のための適当な市販供給源としては、デカノイル及びオクタノイルグリセリドの専売混合物を含有するMiglyol(登録商標)812N(トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル)(脂肪酸エステル)(MiglyolはCremer Oleo GmbH & Co.から利用可能であり、Cremer Oleo GmbH & Co.の登録商標である。)、並びにジカプリル酸/ジカプリン酸プロピレングリコールの専売混合物を含有するとともに別段にデカン酸/オクタン酸/プロパン-1,2-ジオールとして知られているMiglyol(登録商標)840(トリ(カプリル酸/カプリン酸/リノール酸)グリセリル)が挙げられる。

30

【0084】

なお別の実施形態において、製剤は、カンナビノール、カンナビジオール、ドロナビノール(デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール)、デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシ-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール、レボナントラドール、デルタ-11-テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビバリン、アナンダミド、ナビロン、これらの酸、類似体及び合成誘導体からなる群から選択されるカンナビノイドを含有する。好ましい実施形態において、カンナビノイドはカンナビジオールである。

40

【0085】

なお別の実施形態において、製剤は、98%より高い純度を有する実質的に純粋であるとともに合成的に合成されるカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、カンナビジオールは99%より高い純度を有する。いっそう好ましい実施形態におい

50

て、カンナビジオールは 99.5%より高い純度を有する。最も好ましい実施形態において、カンナビジオール製剤は、0.3%未満のデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールを含有する。

【0086】

好ましい実施形態において、製剤は、約1~約35%のカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約10~約32%のカンナビジオールを含有する。最も好ましい実施形態において、製剤は、約31.09%のカンナビジオールを含有する。

【0087】

好ましい実施形態において、製剤は、約20~約90%の脂質を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約50~約90%の脂質を含有する。最も好ましい実施形態において、製剤は、約50~約74%の脂質を含有する。

10

【0088】

なお別の実施形態において、製剤はアルコールを含有する。製剤は、0%のアルコールを含有することができる。製剤がアルコールを含有するならば、これらは、約0.1~約20%のアルコールを含むことができる。好ましい実施形態において、製剤は、約1~約15%のアルコールを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約1~約10%のアルコールを含有する。

【0089】

別の実施形態において、製剤は抗酸化剤を含有する。製剤は、0%の抗酸化剤を含有することができる。製剤が抗酸化剤を含有するならば、これらは、約0.01~約1%の抗酸化剤を含むことができる。好ましい実施形態において、製剤は、約0.02~約0.5%の抗酸化剤を含有する。

20

【0090】

適当な抗酸化剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシシアニソール、アルファ-トコフェロール(ビタミンE)、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エチレンジアミノ四酢酸、システイン塩酸塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、レシチン、没食子酸プロピル、硫酸ナトリウム、TBHQ及びこれらの組合せが挙げられる。好ましい実施形態において、製剤は、アルファ-トコフェロール(ビタミンE)、パルミチン酸アスコルビル又はこれらの組合せを含有する。

30

【0091】

適当な甘味料としては、以下に限定されないが、スクラロース、スクロース、アスパルテーム、サッカリン、デキストロース、マンニトール、キシリトール及びこれらの組合せが挙げられる。好ましい実施形態において、甘味料はサッカリンである。

【0092】

製剤が甘味料を含有するならば、製剤は、好ましくは、約0.01~約2%の甘味料を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約0.01~約0.8%の甘味料を含有する。最も好ましい実施形態において、製剤は、約0.02~約0.05%の甘味料を含有する。

40

【0093】

適当な甘味増強剤としては、以下に限定されないが、粗製及び精製グリシルリジン酸のアンモニウム塩形態が挙げられる。Magnasweet(登録商標)製品(Mafco Worldwide Corporationから利用可能、Magnasweetは、Mafco Worldwide Corporationの登録商標である。)は、粗製及び精製グリシルリジン酸のアンモニウム塩形態を使用する。グリシルリジン酸は、その上、ナトリウム及びカリウム塩形態における純粋な誘導体として利用可能である。

【0094】

製剤が甘味増強剤を含有するならば、製剤は、好ましくは、約0.001~約1%の甘味増強剤を含有する。

50

## 【 0 0 9 5 】

適当な pH 改变剤としては、以下に限定されないが、塩酸、アスコルビン酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、フマル酸、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム及びこれらの組合せが挙げられる。

## 【 0 0 9 6 】

適当な保存料としては、以下に限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸及びこれらの組合せが挙げられる。

## 【 0 0 9 7 】

適当な香味剤としては、以下に限定されないが、ラズベリー、ペパーミント油、ブドウ香味、メンソール、スペアミント油、柑橘類油、シナモン油、イチゴ香味、サクランボ香味、ラズベリー香味、オレンジ油、レモン油、レモンミント香味、フルーツボンチ香味及びこれらの組合せが挙げられる。好ましい実施形態において、香味剤はイチゴ香味である。

10

## 【 0 0 9 8 】

製剤が香味剤を含有するならば、製剤は、好ましくは、約 0.01 ~ 約 1 % の香味剤を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は、約 0.005 ~ 約 0.5 % の香味剤を含有する。

## 【 0 0 9 9 】

製剤は、経口、頬側、舌下、吸入又は静脈内 / 筋肉内投与に適当である。好ましくは、製剤は、経口的に投与される液体である。

20

## 【 0 1 0 0 】

< 本発明の製剤（アルコール含有、アルコール不含、及び脂質）及び合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールの例証的使用 >

本発明の製剤は、多くの疾患若しくは障害又は疾患及び障害の症状の治療に殊に適当である。さらに、合成的に合成されるとともに実質的に純粋であるカンナビジオールは、疾患又はこれらの疾患の症状の治療にいっそう有効及び適当である。

## 【 0 1 0 1 】

本発明の製剤は、摂食条件における患者に投与することができる。本明細書で使用される場合、「摂食条件」は、本発明の製剤の投与の前に食物を消費するとともに食物が投与の前に胃腸管から除去されている患者を指す。

30

## 【 0 1 0 2 】

本発明の製剤によって治療又は予防することができる疾患及び障害又はこれらの疾患若しくは障害の症状としては、以下に限定されないが、ブラダー・ウィリー症候群、肥満、グラフト対宿主病、笑い発作 / 視床下部過誤腫、新生児発作、ジストニアを含めた動作障害、以下に限定されないが複合性局所疼痛症候群を含めた中枢性疼痛症候群、幻肢痛、多発性硬化症、外傷性脳損傷、放射線治療、急性及び慢性グラフト対宿主病、T細胞自己免疫障害、大腸炎、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクローヌス発作、若年性ミオクローヌステんかん、難治性てんかん、小児欠神てんかん、統合失調症、若年性痙攣、ウエスト症候群、幼児痙攣、難治性幼児痙攣、概要結節性硬化症、脳腫瘍、ニューロパチー性疼痛、大麻使用障害、外傷後ストレス障害、不安、初期精神病、アルツハイマー病、自閉症、ざ瘡、パーキンソン病、社交不安障害、うつ病、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパチー、心臓の虚血性損傷、脳の虚血性損傷、慢性疼痛症候群、関節リウマチが挙げられ、患者は、オピオイド、ヘロイン、コカイン、アンフェタミン依存のような乱用薬物に関連するとともに乱用薬物と関連する依存症並びに再発の急性及び長期治療を含めた有害な情動刺激、吐き気及び中毒障害に遭遇している。

40

## 【 0 1 0 3 】

米国特許出願第 62 / 004, 495 号で最初に説明されている通り、出願人は、予想外にも、カンナビジオールを創出するための新たな合成経路を創出した。この新たなプロセスは、カンナビジオールを抽出するために大麻を成長させる必要を排除した。出願人の

50

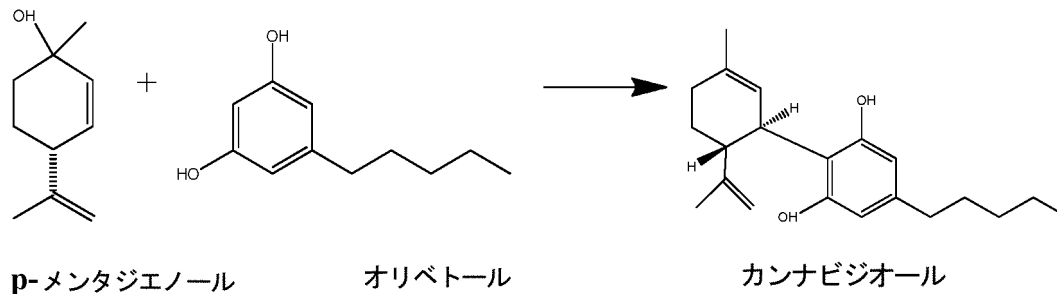
カンナビジオールは、高純度レベルを有し、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノールを含めて指定薬物 I を実質的に含まない。

【 0 1 0 4 】

出願人は、カンナビジオールを生成するためにトルエン又はジクロロメタン又はヘキサン中の p - メンタジエノール及びオリベトールを p - トルエンスルホン酸触媒と組み合わせることによってカンナビジオールを化学的に合成した（下記のダイアグラムを参照されたい。）。

【 0 1 0 5 】

【 化 2 】



10

【 0 1 0 6 】

ある実施形態において、本発明は、ブラダー - ウィリー症候群を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

20

【 0 1 0 7 】

別の実施形態において、本発明は、ブラダー - ウィリー症候群の 1 つ以上の症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【 0 1 0 8 】

好ましい実施形態において、ブラダー - ウィリー症候群の 1 つ以上の症状は、過食症である。

【 0 1 0 9 】

別の実施形態において、本発明は、ブラダー - ウィリー症候群を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

30

【 0 1 1 0 】

別の実施形態において、本発明は、幼児痙攣を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【 0 1 1 1 】

別の実施形態において、本発明は、小児欠神てんかんを治療する方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【 0 1 1 2 】

別の実施形態において、本発明は、肥満を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

40

【 0 1 1 3 】

ある実施形態において、本発明は、グラフト対宿主病を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【 0 1 1 4 】

別の実施形態において、本発明は、グラフト対宿主病を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

50

## 【 0 1 1 5 】

ある実施形態において、本発明は、急性及び慢性グラフト対宿主病を予防又は治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 1 6 】

別の実施形態において、本発明は、急性及び慢性グラフト対宿主病を予防又は治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 1 7 】

ある実施形態において、本発明は、笑い発作 / 視床下部過誤腫を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

10

## 【 0 1 1 8 】

別の実施形態において、本発明は、笑い発作 / 視床下部過誤腫を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 1 9 】

ある実施形態において、本発明は、新生児発作を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 2 0 】

別の実施形態において、本発明は、新生児発作を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

20

## 【 0 1 2 1 】

別の実施形態において、本発明は、動作障害を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含み、好ましくは、動作障害はジストニアである、方法を対象とする。

## 【 0 1 2 2 】

ある実施形態において、本発明は、動作障害を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含み、好ましくは、動作障害はジストニアである、方法を対象とする。

30

## 【 0 1 2 3 】

別の実施形態において、本発明は、中枢性疼痛症候群を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含み、好ましくは、中枢性疼痛症候群は複合性局所疼痛症候群である、方法を対象とする。

## 【 0 1 2 4 】

ある実施形態において、本発明は、中枢性疼痛症候群を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含み、好ましくは、中枢性疼痛症候群は複合性局所疼痛症候群である、方法を対象とする。

40

## 【 0 1 2 5 】

ある実施形態において、本発明は、幻肢痛を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 2 6 】

別の実施形態において、本発明は、幻肢痛を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 2 7 】

ある実施形態において、本発明は、脳卒中後の神経保護を提供するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

50



## 【0128】

別の実施形態において、本発明は、脳卒中後の神経保護を提供するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【0129】

ある実施形態において、本発明は、外傷性脳損傷を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【0130】

別の実施形態において、本発明は、外傷性脳損傷を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

10

## 【0131】

ある実施形態において、本発明は、放射線治療による脳損傷を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【0132】

別の実施形態において、本発明は、放射線治療による脳損傷を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【0133】

ある実施形態において、本発明は、外傷性脳損傷、振盪、脳梗塞、脳照射又は脳脊髄炎に続く神経修復の増強を提供するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

20

## 【0134】

別の実施形態において、本発明は、外傷性脳損傷、振盪、脳梗塞、脳照射又は脳脊髄炎に続く神経修復の増強を提供するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【0135】

ある実施形態において、本発明は、心筋梗塞からの回復を提供するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

30

## 【0136】

別の実施形態において、本発明は、心筋梗塞からの回復を提供するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【0137】

ある実施形態において、本発明は、放射線損傷、好ましくは肺、腸、腎臓及び心臓への放射線損傷からの回復を提供するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【0138】

別の実施形態において、本発明は、放射線損傷、好ましくは肺、腸、腎臓及び心臓への放射線損傷からの回復を提供するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

40

## 【0139】

ある実施形態において、本発明は、脳腫瘍を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【0140】

別の実施形態において、本発明は、脳腫瘍を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

50

む、方法を対象とする。

【0141】

ある実施形態において、本発明は、T細胞自己免疫障害を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0142】

別の実施形態において、本発明は、T細胞自己免疫障害を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0143】

ある実施形態において、本発明は、大腸炎を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0144】

別の実施形態において、本発明は、大腸炎を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0145】

ある実施形態において、本発明は、神経膠腫を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0146】

別の実施形態において、本発明は、神経膠腫を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0147】

ある実施形態において、本発明は、多形神経膠芽腫を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0148】

別の実施形態において、本発明は、多形神経膠芽腫を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0149】

ある実施形態において、本発明は、ドラベ症候群を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0150】

別の実施形態において、本発明は、ドラベ症候群を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0151】

なお別の実施形態において、本発明は、レノックス・ガストー症候群を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0152】

別の実施形態において、本発明は、レノックス・ガストー症候群を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0153】

さらなる実施形態において、本発明は、ミオクローヌス発作を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。より好ましい実施形態において、アルコール不含製剤は、実質的に純粋なカンナビジオールを含有する。

【0154】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明は、ミオクローヌス発作を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0155】

さらなる実施形態において、本発明は、若年性ミオクローヌステんかんを治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする若い患者に投与される。

【0156】

別の実施形態において、本発明は、若年性ミオクローヌステんかんを治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

10

【0157】

ある実施形態において、本発明は、難治性てんかんを治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする若い患者に投与される。

【0158】

別の実施形態において、本発明は、難治性てんかんを治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

20

【0159】

ある実施形態において、本発明は、若年性痙攣を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする若い患者に投与される。

【0160】

別の実施形態において、本発明は、若年性痙攣を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

30

【0161】

ある実施形態において、本発明は、ウエスト症候群を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする若い患者に投与される。

【0162】

別の実施形態において、本発明は、ウエスト症候群を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

40

【0163】

ある実施形態において、本発明は、幼児痙攣を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする若い患者に投与される。

【0164】

別の実施形態において、本発明は、幼児痙攣を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0165】

ある実施形態において、本発明は、難治性幼児痙攣を治療するための方法であって、本

50

発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする若い患者に投与される。

【0166】

別の実施形態において、本発明は、難治性幼児痙攣を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0167】

ある実施形態において、本発明は、概要結節性硬化症を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする若い患者に投与される。

10

【0168】

別の実施形態において、本発明は、概要結節性硬化症を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0169】

さらなる実施形態において、本発明は、ニューロパチー性疼痛を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。さらなる実施形態において、ニューロパチー性疼痛は、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、メトトレキセート、シタラビン、フルオロウラシル、イホスファミド、シクロホスファミド、プロカルバジン、エトポシド、カルムスチン及びロムスチンのような神経毒性化学療法剤によって引き起こされる。なお別の実施形態において、ニューロパチー性疼痛はパクリタキセルによって引き起こされ、患者は、乳がん、子宮頸部がん、子宮内膜がん及び／又は卵巣がんの診断によりパクリタキセルを受けている。さらなる実施形態において、乳がん、子宮頸部がん、子宮内膜がん及び／又は卵巣がんは、白金耐性である。別の実施形態において、乳がん、子宮頸部がん、子宮内膜がん及び／又は卵巣がんは、再発性である。

20

【0170】

別の実施形態において、本発明は、ニューロパチー性疼痛を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。さらなる実施形態において、ニューロパチー性疼痛は、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、メトトレキセート、シタラビン、フルオロウラシル、イホスファミド、シクロホスファミド、プロカルバジン、エトポシド、カルムスチン及びロムスチンのような神経毒性化学療法剤によって引き起こされる。なお別の実施形態において、ニューロパチー性疼痛はパクリタキセルによって引き起こされ、患者は、乳がん、子宮頸部がん、子宮内膜がん及び／又は卵巣がんの診断によりパクリタキセルを受けている。さらなる実施形態において、乳がん、子宮頸部がん、子宮内膜がん及び／又は卵巣がんは、白金耐性である。別の実施形態において、乳がん、子宮頸部がん、子宮内膜がん及び／又は卵巣がんは、再発性である。

30

40

【0171】

さらなる実施形態において、本発明は、カンナビジオールを鎮痛薬として使用するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0172】

別の実施形態において、本発明は、カンナビジオールを鎮痛薬として使用するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0173】

50

さらなる実施形態において、本発明は、オピオイド中毒禁断症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする患者に投与される。

【0174】

別の実施形態において、本発明は、オピオイド中毒禁断症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0175】

なお別の実施形態において、本発明は、コカイン中毒禁断症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする患者に投与される。

10

【0176】

別の実施形態において、本発明は、コカイン中毒禁断症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0177】

さらなる実施形態において、本発明は、ヘロイン中毒禁断症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする患者に投与される。

20

【0178】

別の実施形態において、本発明は、ヘロイン中毒禁断症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0179】

さらなる実施形態において、本発明は、ニコチン中毒禁断症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする患者に投与される。

30

【0180】

別の実施形態において、本発明は、ニコチン中毒禁断症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0181】

さらなる実施形態において、本発明は、アンフェタミン中毒禁断症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする患者に投与される。

40

【0182】

別の実施形態において、本発明は、アンフェタミン中毒禁断症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0183】

別の実施形態において、本発明は、薬物依存を治療するための方法であって、治療は、急性及び長期から選択される、方法を対象とする。

【0184】

別の実施形態において、本発明は、薬物乱用と関連する再発を治療するための方法を対象とする。

50

## 【 0 1 8 5 】

ある実施形態において、本発明は、ざ瘡を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 8 6 】

別の実施形態において、本発明は、ざ瘡を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 8 7 】

ある実施形態において、本発明は、パーキンソン病を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

10

## 【 0 1 8 8 】

別の実施形態において、本発明は、パーキンソン病を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 8 9 】

ある実施形態において、本発明は、統合失調症を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 9 0 】

別の実施形態において、本発明は、統合失調症を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

20

## 【 0 1 9 1 】

ある実施形態において、本発明は、社交不安障害を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 9 2 】

別の実施形態において、本発明は、社交不安障害を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 9 3 】

さらなる実施形態において、本発明は、うつ病を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

30

## 【 0 1 9 4 】

別の実施形態において、本発明は、うつ病を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 9 5 】

さらなる実施形態において、本発明は、有害な情動刺激に遭遇している患者を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 9 6 】

別の実施形態において、本発明は、有害な情動刺激に遭遇している患者を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

40

## 【 0 1 9 7 】

ある実施形態において、本発明は、吐き気を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 1 9 8 】

別の実施形態において、本発明は、吐き気を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

50

## 【 0 1 9 9 】

ある実施形態において、本発明は、多発性硬化症を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 0 0 】

別の実施形態において、本発明は、多発性硬化症を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 0 1 】

ある実施形態において、本発明は、大麻使用障害の症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする患者に投与される。

10

## 【 0 2 0 2 】

別の実施形態において、本発明は、大麻使用障害の症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 0 3 】

別の実施形態において、本発明は、初期精神病の症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 0 4 】

20

別の実施形態において、本発明は、初期精神病の症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 0 5 】

別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病の症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 0 6 】

別の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病の症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

30

## 【 0 2 0 7 】

なお別の実施形態において、本発明は、外傷後ストレス障害（「PTSD」）の症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 0 8 】

別の実施形態において、本発明は、外傷後ストレス障害PTSDの症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 0 9 】

40

ある実施形態において、本発明は、不安の症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 1 0 】

別の実施形態において、本発明は、不安を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

## 【 0 2 1 1 】

さらなる実施形態において、本発明は、自閉症の症状を治療するための方法であって、本発明の製剤を、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。好ましい実施形態において、本発明のアルコール不含製剤は、治療を必要とする患者に投与さ

50

れる。

【0212】

別の実施形態において、本発明は、自閉症の症状を治療するための方法であって、合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、これを必要とする患者に投与することを含む、方法を対象とする。

【0213】

< 定義 >

本明細書で使用される場合、「患者」は、単一の患者を指し、患者集団を指していない。

【0214】

本明細書で使用される場合、「合成」は、カンナビジオールの化学合成を指し、大麻植物材料から抽出されるカンナビジオールを指していない。

【0215】

本明細書で使用される場合、「実質的に純粋」は、98%より高い、好ましくは98.5%より高い、より好ましくは99.0%より高い、最も好ましくは99.5%より高いカンナビジオールのクロマトグラフィー純度を有する調製物を指す。

【0216】

本明細書で使用される場合、「デルタ-9-テトラヒドロカンナビノールを実質的に含まない」は、HPLCによって決定される場合に0.3%未満のデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールを有するカンナビジオールの調製物を指す。好ましくは、調製物は、0.25%未満のデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール、より好ましくは0.2%、最も好ましくは0.1%未満のデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールを含有する。

【0217】

本明細書で使用される場合、各々の特定の値が「約」で定義される量及び重量などに関する全ての数値は、プラス又はマイナス10%である。例えば、「約10% w/w」という成句は、「9% w/w ~ 11% w/w」と理解されるものとする。そのため、請求されている値の10%内の量は、請求項の範疇によって包含される。

【0218】

ここで使用される場合、「液体」は、流動性の流体医薬製剤を指す。この型の製剤は、粉末又は固体でない。

【0219】

本明細書における全ての重量は、製剤全体の% w/w又はパーセント重量を指す。

【0220】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、それを必要とする患者を治療するために必要な量を指す。

【0221】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、経口剤形において生物学的に又はその他で望ましくないものでない成分を指す。

【0222】

本明細書で使用される場合、「qs」は、所望の体積又は濃度に達するためのその構成成分の十分な量を意味する。

【0223】

開示されている実施形態は、本明細書で開示された本発明の概念の単なる例証的な実施形態であり、特許請求の範囲において別段の記述がない限り、限定と考えないものとする。

【0224】

以下の実施例は、本発明を例示するとともに本発明の製剤をどのように使用するかを当業者に教示することを意図する。それらは決して限定であると意図されない。

【0225】

本発明の全ての請求項、態様及び実施形態、並びにその具体例は、これらの均等物を包

10

20

30

40

50



含することが意図される。

【実施例】

【0226】

〔実施例1．アルコール不含製剤〕

下記の表1における製剤を以下の通りに調製した。全ての溶媒を窒素でバージした後に、製造に使用する。ビタミンE、メチルパラベン、プロピルパラベンをプロピレングリコール中に溶解させた。ポリエチレングリコール400（PEG400）及び香味剤をこのプロピレングリコール溶液に添加し、徹底的に混合した。スクラロース及びアスコルビン酸ナトリウムを水中に溶解させることによって、水相を調製した。次に、これらの溶液を合わせ、pH改变剤を使用することによってpHを調整した。カンナビノイドをこの賦形剤溶液に添加し、溶解するまで混合した。

10

【0227】

合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールをカンナビノイドとして使用した。

【0228】

イチゴ香味を香味剤として使用した。

【0229】

【表 1】

表1. アルコール不含製剤

製剤	#AF1	#AF2	#AF3	#AF4	#AF5	#AF6	#AF7	#AF8
カンナビノイド	32	32	32	32	32	32	32	32
PEG400	28	28	27.9	27.38			67.95	62.95
プロピレングリ コール	34	34	34	34	62.95	67.95		
水	6	6	6	6	5			5
ビタミンE (アルファートコ フェロール)				0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
アスコルビン酸 ナトリウム			0.1	0.1				
メチルパラベン				0.1				
プロピルパラベ ン				0.02				
スクラロース				0.05				
香味付け				0.3				
pH調整	なし	6~7	6~7	6~7				
pH	8.7	6.7	6.6	6.4				

10

20

30

40

## 【0230】

## [実施例2. アルコール不含製剤の安定性]

表1に列挙されている製剤を、75%±5%の相対湿度下にて55±2、40±2、及び60%±5%の相対湿度下にて25±2で安定性試験にかけた。製剤の安定性を、特定時点で、これらの効力（アッセイ値）及び不純物レベルについて評価することによって分析した。紫外線検出器を用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して、アッセイ及び不純物を検出した。アッセイを228nmで行い、初濃度の%として示した。全ての不純物について、分析を228nmで行い、%面積として表した。特別な不純物の量は、総不純物の量と一緒に各製剤の面積の百分率として表2～13に列挙されている。相対的保持時間（RRT）は各不純物について示されている。

## 【0231】

【表 2】

表2. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#AF1についての安定性データ

55°C-製剤#AF1	RRT	0週	1週	2週	3週	4週
アッセイ(初濃度の%)		100.00	97.11	97.30	94.47	87.91
% cis-カンナビジオール	1.440	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
%デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.729	ND	ND	0.01	ND	0.02
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.05	0.03	0.03	0.03	0.02
%不明な不純物	0.328	ND	BQL	BQL	BQL	0.06
	0.345	ND	BQL	BQL	BQL	0.07
	0.385	ND	BQL	BQL	BQL	0.05
	0.404	ND	0.08	0.13	0.23	0.38
	0.460	ND	0.05	0.07	0.10	0.17
	0.486	ND	0.42	0.65	1.23	2.73
	0.505	BQL	0.22	0.22	0.19	ND
	0.526	ND	0.10	0.14	0.13	0.17
	0.610	ND	ND	BQL	0.05	0.08
	0.702	ND	BQL	BQL	0.07	0.08
	0.742	ND	BQL	BQL	0.05	0.07
	0.774	0.07	0.06	0.06	ND	ND
	0.796	ND	0.58	1.04	2.13	3.80
	0.830	BQL	0.31	0.39	0.59	0.87

10

20

30

40

	0.933	ND	BQL	0.06	0.17	0.37
	1.881	ND	0.06	0.09	0.06	0.06
	2.025	ND	BQL	BQL	0.34	0.39
	2.291	ND	0.06	ND	ND	ND
総不純物(%面積)		0.13	1.99	2.91	5.39	9.41

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 3 2 】

【表 3】

表3. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#AF2についての安定性データ

55°C-製剤#AF2	RRT	0週	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.31	99.90	95.25	96.85
% cis-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.730	ND	ND	0.01	0.03	0.06
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.05	0.07	0.05	0.05	0.04
%不明な不純物	0.340	ND	BQL	BQL	0.05	0.07
	0.404	ND	BQL	BQL	BQL	0.08
	0.462	ND	BQL	BQL	BQL	0.05
	0.486	ND	BQL	0.22	0.35	0.94
	0.506	ND	0.07	0.13	0.15	ND
	0.584	ND	BQL	BQL	0.05	0.11
	0.776	0.07	0.07	0.06	0.05	ND
	0.795	ND	BQL	0.30	0.50	1.09
	0.830	BQL	BQL	0.10	0.14	0.22
	0.932	ND	BQL	0.07	0.10	0.18
	2.034	ND	ND	BQL	0.09	BQL
総不純物(%面積)		0.13	0.22	0.95	1.57	2.85

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 3 3 】

【表 4】

表4. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#AF3についての安定性データ

55°C-製剤#AF3	RRT	0週	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	99.25	98.60	98.28	96.12
% cis-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.736	ND	ND	ND	0.01	0.02
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
%不明な不純物	0.484	ND	ND	ND	BQL	0.14
	0.502	ND	BQL	BQL	0.05	0.09
	0.775	0.06	0.09	0.10	0.06	0.05
	0.793	ND	ND	ND	0.06	0.27
	0.830	BQL	BQL	BQL	BQL	0.06
	0.951	ND	BQL	ND	BQL	0.05
	1.158	ND	0.06	0.08	0.12	0.05
総不純物 (%面積)		0.12	0.21	0.24	0.36	0.79

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 3 4 】

【表 5】

表5. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#AF4についての安定性データ

55°C-製剤#AF4	RRT	0週	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.92	99.27	100.16	98.10
% cis-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07
% 不明な不純物	0.403	ND	BQL	BQL	BQL	0.06
	0.485	ND	BQL	0.06	0.18	0.38
	0.505	ND	BQL	0.05	0.08	0.12
	0.524	ND	ND	BQL	BQL	0.07
	0.776	0.07	0.08	0.05	0.06	ND
	0.794	ND	ND	0.07	0.31	0.70
	0.822	ND	ND	BQL	0.10	0.15
	0.931	ND	ND	ND	BQL	0.06
	1.159	ND	BQL	0.08	0.10	ND
	1.774	ND	ND	ND	0.05	0.11
総不純物(%面積)		0.13	0.14	0.37	0.95	1.73

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 3 5 】

【表 6】

表6. 75%±5%の相対湿度下にて40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#A  
F1についての安定性データ

40°C-製剤#AF1	RRT	0週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.18	95.64
% cis-カンナビジオール	1.440	0.01%	0.01%	0.01%
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.846	0.05%	0.05%	0.03%
%不明な不純物	0.404	ND	BQL	0.12%
	0.460	ND	0.07%	0.08%
	0.486	ND	0.23%	0.87%
	0.505	BQL	0.30%	0.30%
	0.526	ND	0.05%	0.14%
	0.702	ND	BQL	0.06%
	0.774	0.07%	0.07%	ND
	0.796	ND	0.25%	1.31%
	0.830	BQL	0.12%	0.44%
	0.931	ND	ND	0.06%
総不純物 (%面積)		0.13%	1.15%	3.42%

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 3 6 】

10

20

30

40



【表 7】

表7. 75%±5%の相対湿度下にて40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#A  
F2についての安定性データ

40°C-製剤#AF2	RRT	0週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.08	98.77
% cis-カンナビジオール	1.442	0.01%	0.01%	0.01%
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.848	0.05%	0.05%	0.04%
% 不明な不純物	0.484	ND	ND	0.08%
	0.506	ND	BQL	0.11%
	0.776	0.07%	0.07%	0.06%
	0.794	ND	ND	0.09%
	0.830	BQL	BQL	0.05%
総不純物 (%面積)		0.13%	0.13%	0.44%

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 3 7 】

10

20

30

## 【表 8】

表8. 75%±5%の相対湿度下にて40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#A  
F3についての安定性データ

40°C-製剤#AF3	RRT	0週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	98.47	96.90
% cis-カンナビジオール	1.442	0.01%	0.01%	0.01%
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.846	0.05%	0.05%	0.05%
%不明な不純物	0.775	0.06%	0.08%	0.10%
	1.160	ND	ND	0.05%
総不純物 (%面積)		0.12%	0.14%	0.21%

ND-検出されず

## 【 0 2 3 8 】

## 【表 9】

表9. 75%±5%の相対湿度下にて40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#A  
F4についての安定性データ

40°C-製剤#AF4	RRT	0週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	99.63	99.50
% cis-カンナビジオール	1.437	0.01%	0.01%	0.01%
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.05%	0.05%	0.06%
%不明な不純物	0.776	0.07%	0.07%	0.08%
総不純物 (%面積)		0.13%	0.13%	0.15%

## 【 0 2 3 9 】

## 【表 10】

表10. 60%±5%の相対湿度下にて25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#

## AF1についての安定性データ

25°C-製剤#AF1	RRT	0週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	101.24
% cis-カンナビジオール	1.440	0.01%	0.01%
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.846	0.05%	0.04%
%不明な不純物	0.459	ND	0.09%
	0.483	ND	0.11%
	0.505	BQL	0.27%
	0.774	0.07%	0.06%
	0.796	ND	0.10%
	0.836	BQL	0.06%
総不純物(%面積)		0.13%	0.74%

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

## 【 0 2 4 0 】

## 【表 1 1】

表11. 60%±5%の相対湿度下にて25℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
AF2についての安定性データ

25℃-製剤#AF2	RRT	0週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.22
% cis-カンナビジオール	1.442	0.01%	0.01%
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.848	0.05%	0.05%
%不明な不純物	0.776	0.07%	0.07%
総不純物(%面積)		0.13%	0.13%

10

20

## 【 0 2 4 1】

## 【表 1 2】

表12. 60%±5%の相対湿度下にて25℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
AF3についての安定性データ

25℃-製剤#AF3	RRT	0週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	97.52
% cis-カンナビジオール	1.442	0.01%	0.01%
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.846	0.05%	0.05%
%不明な不純物	0.775	0.06%	0.08%
総不純物(%面積)		0.12%	0.14%

30

40

## 【 0 2 4 2】

## 【表 1 3】

表13. 60%±5%の相対湿度下にて25℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤# AF4についての安定性データ

25℃-製剤#AF4	RRT	T=0	4週
アッセイ(初濃度の%)		100.00	99.26
% cis-カンナビジオール	1.437	0.01%	0.01%
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.05%	0.06%
%不明な不純物	0.776	0.07%	0.07%
総不純物(%面積)		0.13%	0.14%

10

20

## 【0 2 4 3】

対照製剤( # A F 1 ) は、総不純物のレベルにおける有意な増加及びアッセイ値における減少を示した。約 6 ~ 約 7 の範囲に製剤( # A F 2 ) の p H を調整することで、対照製剤と比較して製剤の安定性を増加した。これは、p H がカンナビノイド製剤の安定性において果たす重要な役割を例示している。出願人は、p H が、最適な安定性のために約 6 ~ 約 7 であるべきであると決定した。抗酸化剤の添加は、p H 調整と一緒に、カンナビノイド製剤の安定性をさらに増加した。例えば、抗酸化剤(単数又は複数)及びp H 改变剤を含有する製剤 # A F 3 及び # A F 4 は、温度及び湿度条件にかかわらず 4 週間優れた安定性を示した。

30

## 【0 2 4 4】

## &lt; 実施例 3 . アルコール製剤 &gt;

下記の表 1 4 及び 1 5 における製剤を以下の通りに調製した。全ての溶媒を窒素でバージした後に、製造に使用した。ビタミン E、パルミチン酸アスコルビル、メチルパラベン、プロピルパラベン、スクラロースをエタノール中に溶解させた。プロピレングリコール、ポリエチレングリコール 4 0 0、グリセロール、香味剤及び水をこの溶液に添加し、徹底的に混合した。次いで、適用可能ならば、p H 改变剤を使用して溶液の p H を調整した。カンナビノイドをこの賦形剤溶液に添加し、完全に溶解するまで混合した。

## 【0 2 4 5】

合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールをカンナビノイドとして使用した。イチゴ香味を香味剤として使用した。

40

## 【0 2 4 6】

【表 1 4】

表14. アルコールを用いる製剤

製剤	#A5	#A6	#A7	#A8
カンナビノイド	9.1	9.1	9.1	8.8
ポリエチレングリコール400	3	3	3	3
プロピレングリコール	7.5	7.5	7.5	7.5
エタノール	50.3	50.2	50.2	49.7
水	30	30	30	30.5
ビタミンE(アルファートコフェ ロール)		0.05	0.05	0.05
パルミチン酸アスコルビル		0.1	0.1	0.1
スクラロース	0.05	0.05	0.05	0.05
メチルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
香味付け				0.3
pH調整	なし	なし	pHを6～7に 調整	pHを6～7に 調整
製剤の最終pH	6.06	4.9	6.5	6.4

10

20

30

【 0 2 4 7 】

【表 15】

表15. アルコールを用いる追加の製剤

製剤	#A9	#A10	#A11	#A12	#A13
カンナビノイド	32	32	8.756	32	32
ポリエチレングリコール400	18.8	23.8	3.0		62.85
プロピレングリコール	39	39	7.5	62.85	
グリセロール	5				
水			30.204		
エタノール	5	5	50.0	5	5
ビタミンE(アルファトコフェロール)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
パルミチン酸アスコルビル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
スクラロース	0.05	0.05	0.05		
メチルパラベン	0.02	0.02	0.02		
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02		

10

20

【0248】

30

< 実施例 4 . アルコールを用いる製剤の安定性 >

表 1 4 及び表 1 5 に列挙されている製剤を  $60\% \pm 5\%$  の相対湿度下にて  $25 \pm 2$ 、及び  $75\% \pm 5\%$  の相対湿度下にて  $40 \pm 2$  で安定性試験にかけた。製剤の安定性を、特定の時点で、これらの効力（アッセイ値）及び不純物レベルを評価することによって分析した。紫外線検出器を用いる高速液体クロマトグラフィーを使用して、アッセイ及び不純物を検出した。アッセイを  $228\text{ nm}$  で行い、初濃度の%として示した。全ての不純物について、分析を  $228\text{ nm}$  で行い、%面積として表した。特別な不純物の量は、総不純物の量と一緒に各製剤の面積の百分率として表 1 6 ~ 2 2 に列挙されている。相対的保持時間（RR T）は各不純物について示されている。

【0249】

40

【表 16】

表16. 60%±5%の相対湿度下にて25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
A5についての安定性データ

25°C-製剤#A5	RRT	0カ月	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月
アッセイ (初濃度の%)		100.00	92.97	83.87	77.31	68.92
%カンナビノール	1.400	ND	ND	ND	0.01	ND
% cis-カンナビジオール	1.455	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
%デルタ-9-テトラヒドロカ ンナビノール	1.761	ND	ND	0.01	0.15	0.17
%不明な不純物	0.319	ND	0.08	0.18	0.34	0.39
	0.337	ND	BQL	BQL	BQL	0.05
	0.370	ND	BQL	0.07	0.08	0.08
	0.389	ND	0.11	0.24	0.42	0.54
	0.448	ND	0.18	0.23	0.24	0.25
	0.479	ND	0.78	1.65	2.66	3.49
	0.494	ND	0.50	0.72	0.82	0.88
	0.522	ND	0.05	BQL	BQL	BQL
	0.600	ND	BQL	0.05	0.09	0.15
	0.678	ND	BQL	0.10	0.16	0.21
	0.697	ND	BQL	0.08	0.08	0.09
	0.713	ND	ND	ND	0.06	0.10
	0.770	0.05	ND	ND	ND	ND
	0.790	ND	0.99	2.28	4.19	5.55
	0.819	ND	0.39	0.87	1.44	1.97

10

20

30

40



	0.930	ND	0.05	0.21	0.38	0.56
	1.189	ND	ND	ND	BQL	0.09
	2.053	ND	0.07	ND	BQL	0.14
	3.192	ND	ND	ND	ND	0.09
	3.256	ND	ND	ND	0.08	0.08
	3.650	ND	ND	ND	ND	0.13
総不純物(%面積)		0.06	3.21	6.70	11.22	15.03

10

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 5 0 】

【表 17】

表17. 60%±5%の相対湿度下にて25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
A6についての安定性データ

25°C-製剤#A6	RRT	0カ月	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月
アッセイ (初濃度の%)		100.00	97.49	94.25	91.14	87.53
%カンナビノール	1.400	ND	ND	ND	0.01	ND
% cis-カンナビジオール	1.455	0.01	0.01	0.01	0.01	ND
%デルタ-9-テトラヒドロカ ンナビノール	1.761	ND	0.06	0.23	0.68	0.82
%不明な不純物	0.390	ND	BQL	0.05	0.10	0.14
	0.479	ND	BQL	0.08	0.17	0.25
	0.496	ND	0.20	0.87	1.80	2.41
	0.577	ND	BQL	BQL	0.08	0.10
	0.721	ND	ND	BQL	BQL	0.05
	0.770	0.05	0.05	BQL	BQL	BQL
	0.790	ND	0.05	0.11	0.25	0.43
	0.834	BQL	BQL	BQL	0.05	0.07
	0.961	ND	0.06	0.33	0.71	0.97
	1.197	ND	ND	ND	ND	0.06
	1.869	BQL	BQL	BQL	0.06	0.27
	2.066	ND	0.07	0.42	0.59	0.86
	3.247	ND	ND	ND	0.07	0.08
	3.655	ND	ND	ND	ND	0.11

10

20

30

40

総不純物(%面積)		0.06	0.50	2.10	4.58	6.62
-----------	--	------	------	------	------	------

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 5 1 】

【 表 1 8 】

表18. 60%±5%の相対湿度下にて25℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#

10

A7についての安定性データ

25℃-製剤#A7	RRT	0カ月	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月
アッセイ(初濃度の%)		100.00	98.69	96.52	96.30	96.54
% cis-カンナビジオール	1.455	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.761	ND	0.01	0.02	0.03	0.05
%不明な不純物	0.479	ND	BQL	BQL	BQL	0.07
	0.495	ND	BQL	0.06	0.14	0.20
	0.770	0.05	0.05	0.05	0.05	BQL
	0.793	ND	BQL	0.06	0.06	0.10
	0.958	ND	ND	ND	BQL	0.06
	1.160	ND	BQL	0.05	BQL	0.05
	1.883	ND	ND	ND	ND	0.06
	2.057	ND	ND	BQL	BQL	0.06
	3.652	ND	ND	ND	ND	0.05
総不純物(%面積)		0.06	0.07	0.25	0.29	0.71

20

30

40

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 5 2 】

## 【表 19】

表19. 60%±5%の相対湿度下にて25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
A8についての安定性データ

25°C-製剤#A8	RRT	0カ月	3カ月	6カ月
アッセイ(初濃度の%)		100.00	100.51	100.14
% cis-カンナビジオール	1.454	0.04	0.04	0.04
%デルタ-9-テトラヒドロカンナビ ノール	1.762	0.03	0.04	0.05
%不明な不純物	0.501	BQL	BQL	0.07
	1.162	ND	BQL	0.07
	1.198	ND	ND	0.05
総不純物(%面積)		0.07	0.08	0.28

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

## 【 0 2 5 3 】

10

20

## 【表 20】

表20. 75%±5%の相対湿度下にて40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
A5についての安定性データ

40°C-製剤#A7	RRT	0カ月	3カ月	6カ月	
アッセイ (初濃度の%)		100.00	95.22	89.72	
% cis-カンナビジオール	1.451	0.01	0.01	0.01	10
%デルタ-9-テトラヒドロカン ナビノール	1.753	0.01	0.06	0.16	
%不明な不純物	0.390	ND	0.05	0.15	
	0.450	ND	BQL	0.06	
	0.476	BQL	0.23	0.75	20
	0.501	BQL	0.30	0.80	
	0.609	ND	BQL	0.05	
	0.675	ND	BQL	0.05	
	0.772	0.05	BQL	ND	
	0.791	ND	0.36	1.35	
	0.830	BQL	0.12	0.37	30
	0.934	ND	BQL	0.25	
	0.958	ND	BQL	0.18	
	1.333	ND	ND	0.05	
	1.982	ND	ND	0.17	
	2.062	BQL	0.05	0.32	40
	3.253	ND	BQL	0.09	
	3.744	ND	ND	0.13	

総不純物(%面積)		0.07	1.18	4.94
-----------	--	------	------	------

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

【 0 2 5 4 】

## 【表 2 1】

表21. 75%±5%の相対湿度下にて40℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
A6Iについての安定性データ

40℃-製剤#A8	RRT	0カ月	3カ月	6カ月
アッセイ(初濃度の%)		100.00	96.57	92.84
% cis-カンナビジオール	1.454	0.04	0.03	0.03
%デルタ-9-テトラヒドロカンナビ ノール	1.762	0.03	0.13	0.62
%不明な不純物	0.392	ND	0.06	0.14
	0.478	ND	0.22	0.64
	0.501	BQL	0.41	0.84
	0.610	ND	BQL	0.05
	0.670	ND	BQL	0.05
	0.792	ND	0.38	1.15
	0.821	ND	0.12	0.30
	0.931	ND	0.05	0.19
	0.956	ND	0.09	0.21
	2.068	BQL	0.11	0.23
	3.251	ND	BQL	0.09
	3.754	ND	ND	0.13
総不純物(%面積)		0.07	1.60	4.67

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満、不明な不純物についてのみ

## 【 0 2 5 5 】

## 【表 2 2】

表22. 75%±5%の相対湿度下にて40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
A7についての安定性データ

40°C-製剤#A9	RRT	0週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	99.77	100.65
% cis-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.841	0.05	0.06	0.05
%不明な不純物	0.770	0.06	0.07	0.08
総不純物(%面積)		0.12	0.14	0.14

10

20

## 【0 2 5 6】

## 【表 2 3】

表23. 75%±5%の相対湿度下にて40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
A8についての安定性データ

40°C-製剤#A10	RRT	0週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	101.25	100.78
% cis-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01
%デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.723	ND	ND	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.842	0.05	0.05	0.05
%不明な不純物	0.770	0.07	0.07	0.06
総不純物(%面積)		0.13	0.13	0.13

30

40

ND-検出されず

## 【0 2 5 7】

対照製剤( # A 5 ) は、総不純物のレベルにおける有意な増加及びアッセイ値における減少を示した。抗酸化剤、ビタミン E 及びパルミチン酸アスコルビル( # A 6 を参照されたい。)の添加は、製剤の安定性を有意に増加した。これらの結果は、カンナビノイド製剤を安定化することにおいて抗酸化剤の重要な役割を例示している。抗酸化剤ビタミン E 及びアスコルビン酸(又はこれの塩)は、アスコルビン酸(又はこれの塩)がビタミン E

50



を再生することによってビタミンEの欠乏を強く抑制するので、優れた相乗性を示す。抗酸化剤と一緒に、pHを6～7の範囲に調整するためのpH改变剤の添加は、例外的に安定な製剤（#A7及び#A8）をもたらした。安定性試験データは、約6～約7のpH範囲が重要であることを例示している。製剤#A9及び#A10は、その上、4週後に良好な安定性を示した。

【0258】

<実施例5．脂質製剤>

全ての固体及び液体賦形剤を脂質中で混合することによって、表24における製剤を創出した。カンナビジオールを次いで溶解させた。合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールをカンナビノイドの供給源として使用した。イチゴを香味付けの供給源として使用した。

【0259】

【表24】

表24. 脂質を用いる製剤

製剤	#LF1	#LF2	#LF3	#LF4	#LF5	#LF6	#LF7	#LF8
カンナビノイド	24.6	19.5	19.5	19.5	19.5	18	28	18
ビタミンE(アルファトコフェロール)		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
香味		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3		
ゴマ油	75.4	80.15	70.15					
ヒマワリ油				80.45				
大豆油						81.95		
コーン油					80.45			
オリーブ油								82.00
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル (Miglyol(登録商標)812N)							61.95	
エタノール			10.0				10.0	

【0260】

10

20

30

40

【表 2 5】

表25. 脂質を用いる追加の製剤

製剤	#LF9	#LF10	#LF11	#LF12	#LF13	#LF14	#LF15	#LF16
カンナビノイド	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09
パルミチン酸アスコルビル					0.1	0.1	0.1	0.1
ビタミンE(アルファトコフェロール)	0.1	0.2	0.5	1.0		0.1		
香味		0.3	0.3		0.3	0.3	0.3	0.3
サッカリン	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル (Miglyol(登録商標)812N)	68.785	68.385	68.085	67.885	67.485	67.385	63.485	58.485
エタノール					1.0	1.0	5.0	10.0

10

20

製剤	#LF17	#LF18	#LF19	#LF20	#LF21	#LF22	#LF23	#LF24
カンナビノイド	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09
BHA	0.05	0.05	0.05		0.05	0.05	0.1	0.01
BHT	0.01	0.01	0.01		0.01	0.01	0.1	0.005
TBHQ				0.02	0.02			
没食子酸プロピル			0.02					
EDTA						0.05		
パルミチン酸アスコルビル								
リノール酸								
プロピルパラベン								
メチルパラベン								

30

40

ビタミンE(アルファトコフェロール)	0.05							
香味							0.3	0.3
サッカリン	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル(Miglyol(登録商標)812N)	68.775	68.825	68.805	68.865	68.805	68.775	68.385	68.57
Miglyol(登録商標)840								
オリーブ油								
エタノール								

10

20

製剤	#LF25	#LF26	#LF27	#LF28	#LF29	#LF30	#LF31	#LF32
カンナビノイド	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09
BHA		0.01						
BHT	0.005							
TBHQ								
没食子酸プロピル								
EDTA								
パルミチン酸アスコルビル				0.05		0.02	0.02	0.02
リノール酸			4	4	10			
プロピルパラベン								
メチルパラベン								
ビタミンE(アルファトコフェロール)								

30

40

)								
香味	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
サッカリン	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
トリ(カプリル酸/ カプリン酸)グリセ リル(Miglyol(登 録商標)812N)	68.58	68.575	64.585	64.535	58.585	68.565	63.565	58.565
Miglyol(登録商標 )840								
オリーブ油								
エタノール						1	5	10

10

20

製剤	#LF33	#LF34	#LF35	#LF36	#LF37	#LF38	#LF39	#LF40
カンナビノイド	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	31.09	18	18
BHA			0.05	0.05			0.01	
BHT		0.05	0.01	0.01			0.05	0.05
TBHQ								
没食子酸プロピル								
EDTA								
パルミチン酸アス コルビル	0.02	0.02						
リノール酸								
プロピルパラベン						0.01		
メチルパラベン						0.1		
ビタミンE(アルフ ァトコフェロール )	0.05				0.2	0.2		

30

40

香味	0.3	0.3	0.3		0.3	0.3		
サッカリン	0.025	0.025		0.025	0.025	0.025		
トリ(カプリル酸/ カプリン酸)グリセ リル(Miglyol(登 録商標)812N)	63.515	63.515	68.55		68.385	68.275		
Miglyol(登録商標 )840				68.825				
オリーブ油							81.94	81.95
エタノール	5	5						

10

製剤	#LF41	#LF42
カンナビノイド	10.53	10.98
BHA		
BHT		
TBHQ		
没食子酸プロピル		
EDTA		
パルミチン酸アス コルビル		
リノール酸		
プロピルパラベン		
スクラロース		0.05
ビタミンE(アルフ アトコフェロール )	0.2	
香味	0.3	0.02
サッカリン	0.025	

20

30

40

トリ(カプリル酸/ カプリン酸)グリセ リル(Miglyol(登 録商標)812N)	88.945	
ゴマ油		80.28
オリーブ油		
エタノール		8.67

10

## 【 0 2 6 1 】

< 実施例 6 . 脂質を用いる製剤の安定性 >

製剤 # L F 1 を  $60\% \pm 5\%$  の相対湿度下にて  $25 \pm 2$  、及び  $75\% \pm 5\%$  の相対湿度下にて  $40 \pm 2$  で安定性試験にかけた。製剤 # L F 1 0 及び # L F 1 1 を  $75\% \pm 5\%$  の相対湿度下にて  $55 \pm 2$  及び  $40 \pm 2$  で安定性試験にかけた。製剤 # L F 8 、 # L F 9 及び # L F 1 2 ~ # L F 1 5 を全ての 3 つの貯蔵条件で安定性試験にかけた。製剤の安定性を、特定の時点で、効力 (アッセイ値) 及び不純物レベルを評価することによって分析した。紫外線検出器を用いる高速液体クロマトグラフィーを使用して、アッセイ及び不純物を検出した。アッセイを  $228\text{ nm}$  で行い、初濃度の % として示した。全ての不純物について、分析を  $228\text{ nm}$  で行い、% 面積として表した。特別な不純物の量は、総不純物の量と一緒に各製剤の面積の百分率として表 2 5 に列挙されている。相対的保持時間 (R R T) は各不純物について示されている。

20

## 【 0 2 6 2 】

## 【表 2 6】

表26.  $75\% \pm 5\%$  の相対湿度下にて  $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  で貯蔵された及び  $60\% \pm 5\%$  の相対湿度下にて  $25$

$^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤 # L F 1 についての 3 カ月安定性データ

30

製剤 # L F 1	RRT	0 カ月	3 カ月 $-40^\circ\text{C}$	3 カ月 $-25^\circ\text{C}$
アッセイ (初濃度の %)		100.00	100.87	100.72
% cis-カンナビジオール	1.437	0.03	0.04	0.04
% デルタ 9-THC	1.736	0.06	0.06	0.08
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.02	0.06	0.02
総不純物 (% 面積)		0.11	0.16	0.14

40

## 【 0 2 6 3 】

【表 27】

表 27. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#LF8 についての安定性データ

55°C-製剤#LF8	RRT	T=0	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.25	101.20	100.08	99.41
% cis-カンナビジオール	1.450	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05
% デルタ9-THC	1.752	ND	0.02	0.01	0.03	0.02
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06
%総不純物(%面積)		0.12	0.13	0.13	0.14	0.13

ND-検出されず

【 0 2 6 4 】

10

20

【表 2 8】

表 28. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#LF9 についての安定性データ

55°C-製剤#LF9	RRT	T=0	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.69	101.01	98.88	97.63
%カンナビノール	1.395	ND	ND	ND	ND	0.01
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
%デルタ9-THC	1.749	ND	ND	ND	0.03	0.04
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.05	0.06	0.04	0.04	ND
%不明な不純物	0.396	ND	BQL	BQL	0.05	0.06
	0.455	ND	BQL	0.06	0.09	0.11
	0.480	ND	0.11	0.18	0.32	0.39
	0.499	ND	0.07	0.11	0.18	0.23
	0.520	ND	BQL	BQL	0.07	0.08
	0.584	ND	BQL	BQL	0.07	0.09
	0.771	0.07	0.07	0.07	0.05	0.05
	0.796	ND	0.09	0.21	0.40	0.60
	0.824	ND	0.05	0.09	0.10	0.11
	0.853	ND	BQL	BQL	BQL	0.06
	0.920	ND	ND	BQL	BQL	0.05
	1.908	ND	BQL	0.06	0.13	0.22
総不純物(%面積)		0.13	0.46	0.84	1.55	2.12

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満

【 0 2 6 5 】



## 【表 29】

表29. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#LF10についての安定性データ

55°C-製剤#LF10	RRT	T=0	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	98.35	97.12
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01	ND
%デルタ9-THC	1.746	ND	0.04	ND
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.04	0.04	ND
%不明な不純物	0.398	ND	BQL	BQL
	0.457	ND	0.09	0.10
	0.483	ND	0.22	0.36
	0.508	ND	0.12	0.17
	0.587	ND	0.05	0.05
	0.771	0.06	0.05	BQL
	0.796	ND	0.29	0.59
	0.823	ND	0.06	0.05
	1.895	ND	0.10	0.07
	18.000	ND	ND	ND
総不純物 (%面積)		0.11	1.07	1.39

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満

【 0 2 6 6 】

## 【表 3 0】

表30. 55℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#LF11についての安定性データ

55℃-製剤#LF11	RRT	T=0	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	98.96	95.50
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01	0.01
% デルタ9-THC	1.751	ND	0.02	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.04	0.05	0.03
%不明な不純物	0.397	ND	0.06	0.11
	0.482	ND	0.17	0.35
	0.507	ND	0.13	0.24
	0.771	0.06	0.05	0.05
	0.795	ND	0.32	0.74
	0.823	ND	0.09	0.10
総不純物 (%面積)		0.11	0.90	1.64

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満

【 0 2 6 7 】

10

20

30

## 【表 3 1】

表 31. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#LF12 についての安定性データ

55°C-製剤#LF12	RRT	T=0	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	99.94	100.87	100.85	99.58
%カンナビノール	1.395	ND	ND	ND	ND	0.01
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
%デルタ9-THC	1.749	ND	ND	ND	0.05	0.06
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.05	0.07	0.05	0.05	0.05
%不明な不純物	0.396	ND	BQL	BQL	0.06	0.08
	0.479	ND	0.06	0.10	0.15	0.23
	0.499	ND	BQL	BQL	0.09	0.11
	0.584	ND	BQL	BQL	0.07	0.10
	0.771	0.07	0.07	0.07	0.06	0.07
	0.796	ND	0.06	0.14	0.21	0.34
	0.824	ND	ND	0.05	BQL	0.06
総不純物 (%面積)		0.13	0.27	0.42	0.75	1.12

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満

【 0 2 6 8 】

## 【表 3 2】

表 32. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#F13 についての安定性データ

55°C-製剤#F13	RRT	T=0	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	99.09	100.73	99.39	99.35
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	ND	0.02	0.03	0.03
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06
%総不純物(%面積)		0.12	0.10	0.13	0.14	0.14

10

ND-検出されず

## 【 0 2 6 9 】

20

## 【表 3 3】

表 33. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#F14 についての安定性データ

55°C-製剤#F14	RRT	T=0	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.99	99.20	100.89	100.24
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	0.01	ND	0.03	0.04
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.06	0.08	0.06	0.07
%総不純物(%面積)		0.12	0.12	0.13	0.14	0.16

30

ND-検出されず

## 【 0 2 7 0 】

40

【 表 3 4 】

表 34. 55°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#LF15 についての安定性データ

55°C-製剤#LF15	RRT	T=0	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	101.11	101.70	100.44	100.70
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	0.01	0.02	0.03	0.03
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
%総不純物 (%面積)		0.12	0.12	0.13	0.14	0.14

10

【 0 2 7 1 】

【 表 3 5 】

20

表 35. 75%±5%の相対湿度下にて 40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#LF8 についての安定性データ

40°C-製剤#LF8	RRT	T=0	1カ月	2カ月	3カ月
アッセイ (初濃度の%)		100.00	99.74	99.75	101.93
% cis-カンナビジオール	1.450	0.06	0.05	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	ND	ND	ND	0.04
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.06	0.08	0.06
%不明な不純物	1.197	ND	BQL	BQL	0.17
%総不純物 (%面積)		0.12	0.11	0.13	0.32

30

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満

40

【 0 2 7 2 】

## 【表 3 6】

表 36. 75%±5%の相対湿度下にて 40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF9 についての安定性データ

40°C-製剤#LF9	RRT	T=0	1週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.25	100.92	99.73
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01	0.01	0.01
%デルタ9-THC	1.749	ND	ND	ND	0.04
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.05	0.07	0.06	0.05
%不明な不純物	0.455	ND	BQL	BQL	0.05
	0.480	ND	BQL	0.09	0.22
	0.499	ND	BQL	BQL	0.13
	0.771	0.07	0.07	0.07	0.07
	0.796	ND	BQL	BQL	0.19
	0.823	ND	ND	ND	0.08
総不純物(%面積)		0.13	0.15	0.23	0.84

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満

## 【 0 2 7 3 】

10

20

30

## 【表 3 7】

表 37. 75%±5%の相対湿度下にて 40℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF10 についての安定性データ

40℃-製剤#LF10	RRT	T=0	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.33	99.74
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	ND	0.05
%デルタ9-THC	1.746	ND	0.02	ND
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.04	0.04	0.06
%不明な不純物	0.483	ND	0.08	0.23
	0.508	ND	0.06	0.16
	0.771	0.06	0.06	0.05
	0.796	ND	0.13	0.43
	0.822	ND	0.05	0.10
総不純物 (%面積)		0.11	0.44	0.11

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満

【 0 2 7 4 】

10

20

30

## 【表 3 8】

表 38. 75%±5%の相対湿度下にて 40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF11 についての安定性データ

40°C-製剤#LF11	RRT	T=0	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.99	99.60
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01	0.01
%デルタ9-THC	1.751	ND	0.02	ND
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.04	0.04	ND
%不明な不純物	0.482	ND	BQL	0.05
	0.771	0.06	0.05	0.06
	0.795	ND	BQL	0.1
総不純物 (%面積)		0.11	0.12	0.22

ND-検出されず

## 【 0 2 7 5 】

## 【表 3 9】

表 39. 75%±5%の相対湿度下にて 40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF12 についての安定性データ

40°C-製剤#LF12	RRT	T=0	1週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.04	100.54	100.65
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01	0.01	0.01
%デルタ9-THC	1.749	ND	ND	ND	0.02
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.05	0.06	0.05	0.05
%不明な不純物	0.771	0.07	0.07	0.07	0.07
%総不純物 (%面積)		0.13	0.14	0.13	0.15

ND-検出されず

## 【 0 2 7 6 】



【表 4 0】

表 40. 75%±5%の相対湿度下にて 40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF13 についての安定性データ

40°C-製剤#LF13	RRT	T=0	1週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	101.52	101.13	99.79
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.06	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	ND	0.02	0.02
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.06	0.06	0.06
%総不純物(%面積)		0.12	0.12	0.13	0.13

10

ND-検出されず

【 0 2 7 7】

20

【表 4 1】

表 41. 75%±5%の相対湿度下にて 40°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF14 についての安定性データ

40°C-製剤#LF14	RRT	T=0	1週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	101.16	99.75	100.47
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.05	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	0.01	ND	0.02
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.06	0.06	0.06
%総不純物(%面積)		0.12	0.12	0.11	0.13

30

ND-検出されず

【 0 2 7 8】

40

## 【表 4 2】

表 42. 75%±5%の相対湿度下にて 40℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF15 についての安定性データ

40℃-製剤#LF15	RRT	T=0	1週	2週	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	96.78	100.68	100.94
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.06	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	ND	0.02	0.02
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.06	0.06	0.07
%総不純物 (%面積)		0.12	0.12	0.13	0.14

ND-検出されず

## 【 0 2 7 9 】

## 【表 4 3】

表 43. 60%±5%の相対湿度下にて 25℃±2℃で貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF8 についての安定性データ

25℃-製剤#LF8	RRT	T=0	1カ月	2カ月	3カ月
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.12	101.11	102.02
% cis-カンナビジオール	1.450	0.06	0.05	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	ND	0.01	ND	ND
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.07	0.07	0.06
%不明な不純物	1.197	ND	ND	BQL	0.17
%総不純物 (%面積)		0.12	0.13	0.12	0.22

ND-検出されず

BQL-定量化限界未満

## 【 0 2 8 0 】

10

20

30

40

## 【表 4 4】

表 44. 60%±5%の相対湿度下にて 25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF9 についての安定性データ

25°C-製剤#LF9	RRT	T=0	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.14
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.05	0.05
%不明な不純物	0.771	0.07	0.06
総不純物(%面積)		0.13	0.12

10

## 【 0 2 8 1】

## 【表 4 5】

表 45. 60%±5%の相対湿度下にて 25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF12 についての安定性データ

25°C-製剤#LF12	RRT	T=0	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.69
% cis-カンナビジオール	1.450	0.01	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.05	0.05
%不明な不純物	0.771	0.07	0.07
%総不純物(%面積)		0.13	0.13

20

30

## 【 0 2 8 2】

## 【表 4 6】

表 46. 60%±5%の相対湿度下にて 25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF13 についての安定性データ

25°C-製剤#LF13	RRT	T=0	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	99.83
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カン ナビジオール	1.862	0.06	0.06
%総不純物(%面積)		0.12	0.12

10

## 【 0 2 8 3 】

## 【表 4 7】

表 47. 60%±5%の相対湿度下にて 25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤#  
LF14 についての安定性データ

25°C-製剤#LF14	RRT	T=0	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.64
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カン ナビジオール	1.862	0.06	0.06
%総不純物(%面積)		0.12	0.12

20

30

## 【 0 2 8 4 】

## 【表 48】

表 48. 60%±5%の相対湿度下にて 25°C±2°Cで貯蔵されたカンナビジオール経口溶液製剤  
LF15 についての安定性データ

25°C-製剤#LF15	RRT	T=0	4週
アッセイ (初濃度の%)		100.00	100.38
% cis-カンナビジオール	1.450	0.05	0.05
%デルタ9-THC	1.752	0.01	0.01
% trans-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.862	0.06	0.06
%総不純物 (%面積)		0.12	0.12

10

## 【0285】

上記の表 25 に見られる通り、ゴマ油を用いる製剤 # LF 1 は、貯蔵条件 25 ± 2 / 60 % ± 5 % の相対湿度及び 40 ± 2 / 75 % ± 5 % の相対湿度の両方で 3 カ月後に良好な安定性を示した。その上、オリーブ油を用いる製剤 # LF 8 は、貯蔵条件 55 ± 2 で 4 週後に、25 ± 2 / 60 % ± 5 % の相対湿度及び 40 ± 2 / 75 % ± 5 % の相対湿度で 3 カ月後に良好な安定性を示した。

20

## 【0286】

製剤 # LF 9 ~ # LF 15 は各々、トリ (カプリル酸 / カプリン酸) グリセリル及びアルファ - トコフェロール (ビタミン E)、パルミチン酸アスコルビル、又はこれらの組合せの 1 つを抗酸化剤として含有する。製剤 # LF 13 ~ # LF 15 は各々、エタノールを追加として含有する。製剤 # LF 9 ~ # LF 15 の各々は、貯蔵条件 55 ± 2、40 ± 2 / 75 % ± 5 % の相対湿度及び 25 ± 2 / 60 % ± 5 % の相対湿度で 4 週後に良好な安定性を示した。# LF 9 ~ # LF 12 は、驚くべきことに、40 ± 2 / 75 % ± 5 % の相対湿度で 4 週後に 0.5 % 未満の総不純物を達成するというアルファ - トコフェロール (ビタミン E) の能力を実証している。# LF 13 ~ # LF 15 は、1 % ~ 5 % のエタノールを含有する製剤において、驚くべきことに、全ての 3 つの貯蔵条件で 4 週後に 0.2 % 未満の総不純物を達成するというパルミチン酸アスコルビルの能力を実証している。# LF 14 は、アルファトコフェロール (ビタミン E) の添加が、パルミチン酸アスコルビルの使用からの驚くべき安定性を改善しないことを実証している。

30

## 【0287】

< 実施例 7 . パクリタキセル誘発ニューロパチー性疼痛研究 >

パクリタキセルは、卵巣、乳房、肺及び頭頸部を含めたいくつかの型のがんに対する活性を有する抗新生物剤である。パクリタキセルは、有毒な副作用としてニューロパチーをもたらす微小管集合を促進することによって働く。末梢感覚ニューロパチーは、パクリタキセルの最も共通して報告されている神経毒性副作用であり、単独で又はシスプラチンのような他の神経毒性抗新生物剤との組合せで与えられる場合、パクリタキセルの高い及び累積の用量を用いる治療を制限する。現在では、この型の疼痛のための高度に有効な治療がない。そのため、パクリタキセル誘発ニューロパチーの症状を緩和するための高度に有効な治療が必要である。

40

## 【0288】

化学療法誘発末梢ニューロパチーによって引き起こされるニューロパチー性疼痛を軽減するためのカンナビジオール、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール及びカンナビジオールプラスデルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール組合せの効果を決定するために、

50

マウス研究を行った。マウスに投与されたカンナビジオールは、98%より高い純度を有する実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオールであった。

【0289】

図1の詳細な説明は、以下の通りである。Y軸は、ベースライン感受性のパーセントとして表される、機械的刺激に対する閾値感受性を表す。X軸は、腹腔内(「IP」)に投与された1キログラム当たりのミリグラム(「mg/kg」)の薬物の用量を表す。点線は、生理食塩水対照の機械的刺激に対する引き込み閾値レベルを表す一方で、破線は、パクリタキセル処置動物を表す。破線に沿ったポイントは、ニューロパチー性疼痛を示し、他方、点線に沿ったポイントは、ニューロパチー性疼痛からの保護を表す。示されているデータは、処置後21日目に測定された平均+SEM感受性である。\*1元配置ANOVAによって決定された場合の生理食塩水対照から $p < 0.05$ 。

10

【0290】

一緒に添加された場合に同様の明白な行動影響を生み出す薬剤の特定の用量は、相加効果レベルを生み出すはずである。

【0291】

例：

1) 1.25 mg/kgのカンナビジオールが疼痛効果の100%軽減を生み出し、1.25 mg/kgのデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールが0%効果を生み出すならば、一緒に添加されたこれらの用量は完全に有効であるはずである(2.5 mg/kgのカンナビジオール+2.5 mg/kgのデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールがそうであるように)。

20

【0292】

2) 0.625 mg/kgのカンナビジオール及び0.625のデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールが0%効果を生み出すならば、組合せにおけるこれらの用量は非有効であるはずである。

【0293】

出願人は、カンナビジオールが単独で投与される場合に、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノールと比較して、化学療法誘発ニューロパチー性疼痛を軽減する最も有効なレベルを提供することを見出した(図1に例示されている通り)。デルタ-9-テトラヒドロカンナビノールの存在は、その濃度に依存して、ニューロパチー性疼痛を軽減するというカンナビジオールの能力を抑制し得る。カンナビジオールの疼痛軽減活性を遮断するというデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールの能力は、その上、カンナビジオールの濃度に依存する。この試験は、実質的に純粋なカンナビジオール製剤が非常に望ましいことを例示している。

30

【0294】

<実施例8.追加のパクリタキセル誘発ニューロパチー性疼痛研究>

方法

ベースラインの機械的感受性に続く1日目、3日目に、5日目及び7日目に、パクリタキセルを投与し、各パクリタキセル注射の15分前に、カンナビノイドを投与した。機械的感受性を次いで、9日目、14日目及び21日目に再判定した。機械的感受性試験のため、マウスを個々の透明なプレキシガラスチャンバーの内側の金網表面に置き、それらの後足の足底表面を、それらが刺激からそれらの足を退避させるまで、厚みが増加するフォンフレイフィラメント(0.16~2.0グラムの力)と接触させる。フォンフレイの毛は、マウスの足底表面に対して湾曲「C」形状に6秒間押し付けられている一連の微細な較正フィラメントである。各処置群について、最終試料サイズは8匹の動物であった。CBD及びTHC処置の有意な効果を決定するため、2元配置ANOVAを使用した。

40

【0295】

単一薬剤用量効果曲線は、データを正規化するためにベースライン時の機械的感受性のパーセントレベルとして示される。用量等価分析を使用することで、単一薬剤用量応答曲線から誘導される予測付加価値と比較したCBD+THCの有意な相乗効果を決定する。

50

予測及び観察効果レベルを得るため、データを、パクリタキセル誘発機械的感受性を逆転させるためのカンナビノイドのパーセント最大可能効果（MPE）に転換した。各動物についてこの値を決定するため、所与の試験日のパクリタキセル対照群の平均感受性スコアをゼロに設定し、処置の前の動物のベースラインスコアを100に設定する。例えば、動物がベースライン時に1.0の機械的感受性スコア及び9日目に0.75のスコアを有し、パクリタキセル群が9日目に0.5の平均スコアを示すならば、動物のパーセントMPEスコアは50%である。0%の%MPEスコアは、動物が少なくともパクリタキセル対照群と同じ感受性であることを示す。100%の%MPEスコアは、動物が試験日に、ベースライン時と同じ感受性又はこれより少ない感受性であることを示す。データのこの転換は、有効用量レベル（ED50、ED25など）を決定するために必要である。

10

#### 【0296】

結果

CBD又はTHCを用いる前処置は、パクリタキセル誘発機械的感受性を有意に減弱させ、各薬剤について $P < 0.0001$ であった。図2を参照されたい。CBDは、CBDについての最小有効用量が $1.25 \text{ mg/kg}$  IPであったが、THCについての最小有効用量が $2.5 \text{ mg/kg}$  IPであったという点で、より高い効力でこの効果を生み出した。2元配置ANOVAもCBDとTHC用量応答曲線との間の有意な差異を明らかにし、CBDの $1.25 \text{ mg/kg}$ 用量は、THCの $1.25 \text{ mg/kg}$ 用量と比較した場合に有意に高い%ベースラインスコアを生み出した。両薬物が効力あるように思われた。

20

#### 【0297】

より広い範囲の用量にわたって、CBD及びTHCの両方は単調な用量効果を生み出さないが、代わりに、逆U又はN字型関数に従うことが明らかになった。各時点でのCBD及びTHCの両方について、曲線は、 $5.0 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ mg/kg}$ の間で反転するが、処置は、より高い用量で効力を再び得る。図3、上部中央及び中間中央のパネルを参照されたい。組合せ群において、データはよりU字型に見えるが、上昇がより大きい用量組合せで再び出現するかは不確かである。図3、底部中間パネルを参照されたい。

#### 【0298】

用量等価分析を使用することで、単独でのこれらの効果に基づき、これらの用量応答曲線の上行脚に対するCBD及びTHCの組合せ効果を予測した。個々の用量効果式は、CBDについて $E = 78.47 D^{2.5} / D^{2.5} + 0.497$ 、及びTHCについて $E = 80 D^3 / D^3 + 3.44$ である。用量等価分析において、各CBD用量について、THCの効果等価用量を同定する。この用量を各組合せにおける実際のTHC用量に加えることで、合計が予測組合せの有効用量となる。例えば、 $0.31 \text{ mg/kg}$ のCBD及び $0.31 \text{ mg/kg}$ のTHCの相加効果を予測するため、CBDについての決定された用量効果式を使用して、 $0.31 \text{ mg/kg}$ のCBDと等しく有効であるTHCの用量を同定する。CBD  $0.31 \text{ mg/kg}$ は、8.3%の%MPEを生み出す。これから、THCの決定された用量効果式を使用して、8.3%の%MPEを生み出すためのTHCの用量を算出する。%MPEを達成するために必要とされるTHCの用量は $0.7 \text{ mg/kg}$ であり、これは、 $0.31 \text{ mg/kg}$ のCBDに等しく有効である用量を表す。 $0.7 \text{ mg/kg}$ を $0.31 \text{ mg/kg}$ に添加することで、効果レベルが $0.31 \text{ mg/kg}$ のCBD +  $0.31 \text{ mg/kg}$ のTHCの予測効果レベルと等しい $1.01 \text{ mg/kg}$ のTHCにする。この予測効果レベルを13.68%MPEであると決定する。実際の組合せ実験を行った時、 $0.31 \text{ mg/kg}$ のCBD +  $0.31 \text{ mg/kg}$ のTHC（グラフで $0.625 \text{ mg/kg}$ の組合せとして標識されている。）は、実際にED78であった（78%の最大可能効果；図2底部パネル）。改変されたt試験統計を適用し、予測組合せ用量応答曲線は、観察用量応答曲線と統計的に有意に異なることが決定され、CBD + THC組合せの相乗効果を実証した。図4を参照されたい。

30

40

#### 【0299】

<実施例9．追加のパクリタキセル誘発ニューロパシー性疼痛研究>

50

## 方法

1 : 1 用量比から外れる C B D + T H C 組合せの効力を試験するように、研究を設計した。6 つの追加の組合せ : 4 : 1、3 : 1、2 : 1、1 : 2、1 : 3 及び 1 : 4 を試験した。各処置組合せの 4 つの用量を、パクリタキセルで処置されたマウス群において試験した。各処置群について、最終試料サイズは 8 匹の動物であった。

## 【 0 3 0 0 】

## 結果

C B D 対 T H C の 4 : 1 組合せは、単独の C B D と同様の効果を生み出し、他方、C B D 対 T H C の 2 : 1 及び 3 : 1 比は、単独の C B D よりも強力であった。図 5 を参照されたい。2 元配置 A N O V A は、処置及び用量の全体的効果 ( $p < 0.05$ ) を明らかにしたが、有意な相互作用は明らかにしなかった。C B D よりも T H C におけるほうが高い組合せは、単独の T H C と同様の効果を生み出し、用量の有意な効果はあったが ( $p < 0.05$ )、主な処置効果及び有意な相互作用はなかった。

10

## 【 0 3 0 1 】

< 実施例 10 . オキサリプラチン又はピンクリスチン誘発ニューロパチー性疼痛研究 >  
方法

オキサリプラチン又はピンクリスチン誘発末梢ニューロパチーを予防する際の C B D の効力を試験するように、研究を設計した。C B D 及びビヒクルの 2 つの用量を、これらの第一選択の化学療法剤の各々に対して試験した。オキサリプラチンを  $6 \text{ mg / kg}$  の用量で 1 回投与した。C B D を単一のオキサリプラチン注射の 15 分前に投与した。ピンクリスチンを  $0.1 \text{ mg / kg}$  の用量で 1 日 1 回 7 日間投与した。C B D を各ピンクリスチン注射の 15 分前に投与した。各処置群について、最終試料サイズは 8 匹の動物であった。

20

## 【 0 3 0 2 】

## 結果

C B D を用いる前処置は、オキサリプラチン誘発機械的感受性を減弱させたが、ピンクリスチン誘発機械的感受性を減弱させなかった。図 6 を参照されたい。オキサリプラチンについての 2 元配置 A N O V A は、有意な時間効果及び有意な処置効果を明らかにし ( $p < 0.05$ )、有意な相互作用を明らかにしなかった。ピンクリスチンについての 2 元配置 A N O V A は、有意な時間効果を明らかにしたが ( $p < 0.05$ )、主な処置効果及び相互作用を明らかにしなかった。

30

## 【 0 3 0 3 】

< 実施例 11 . 抗けいれん薬研究 >

最大電気ショック試験 (「 M E S 」)、最小間代性発作 (「 6 H z 」) 試験及び毒性の評価 (「 T O X 」) を含めて、抗けいれん薬スクリーニングのための標準的モデルに従って、この研究を以下の通りに行った。データを試験された動物の数 ( F ) のうちの保護された動物の数 ( N ) として記録しており、下記の表 26 ~ 29 を参照されたい。試験を 1 回反復した。マウス及びラットに投与されたカンナビジオールは、98 % より高い純度を有する実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオールであった。カンナビジオールを 0.5 % メチルセルロース、又は 1 : 1 : 18 比のエタノール : ポリエトキシ化ヒマシ油 : リン酸緩衝生理食塩水中に溶解させた (「 P B S 」)。

40

## 【 0 3 0 4 】

最大電気ショック試験は、全身性强直間代性発作のためのモデルであり、脳における全てのニューロン回路が最大活性である場合、発作拡散を防止するための化合物の能力の指標を提供する。これらの発作は、高再現性であり、ヒト発作と電気生理学的に一致する。最大電気ショックけいれんに基づく全ての試験のため、60 H z の交流電流 (マウスで  $50 \text{ mA}$ 、ラットで  $150$ ) を、麻酔剤 (0.5 % テトラカイン H C l) を含有する電解質溶液でプライミングされた角膜電極によって 0.2 秒間供給した。0.01 mL / g の体積の腹腔内注射によって与えられたカンナビジオールの  $10 \text{ mg / kg}$ 、 $30 \text{ mg / kg}$  及び  $100 \text{ mg / kg}$  の用量に続いて、マウスを様々な間隔で試験した。動物は、発作の後肢強直性伸筋構成成分の消滅で最大電気ショック誘発発作から「保護されている」と考

50



えられた。

【 0 3 0 5 】

最小運動障害試験を使用することで、化合物の望ましくない副作用又は毒性を決定した。この試験中、障害された神経学的機能又は筋肉機能の明白な兆候について、動物をモニタリングした。ロータロッド手順を使用することで、最小の筋肉障害又は神経学的障害を開示した。対照マウスを6 r p mの速度で回転するロッドに置くと、動物は長い時間期間の間その平衡を維持することができる。60秒の期間中この回転するロッドから3回落下したならば、動物を毒性だと考えた。最小運動障害に加えて、動物は、円形又はジグザグ歩行、異常な体位及び開脚、振戦、活動亢進、探索行動の欠如、傾眠、昏迷、カタレプシー、置き直し反応の損失、並びに筋緊張の変化を呈していた可能性がある。

10

【 0 3 0 6 】

第3の試験は最小間代性発作(6Hz)試験であった。最大電気ショック試験のように、最小間代性発作(6Hz)試験は、電氣的に誘発された発作に対して化合物の効力を判定するために使用されるが、より低い周波数(6Hz)及びより長い持続期間の刺激(3秒)を使用する。腹腔内注射を介して、カンナビジオールをマウスに前投与した。変動する時間で、個々のマウス(1時点当たり4匹)に、角膜電極を介して供給された十分な電流を負荷することで、動物の97%に精神運動発作を引き出した(3秒間32mA)。未処置マウスは、最小間代期、続いて、部分発作を有するヒト患者の前兆と同様であると元々記載されている常同的自動性行動によって特徴付けられる発作を呈する。この行動を呈していない動物は、保護されていると考えられる。

20

【 0 3 0 7 】

【 表 4 9 】

表49. 抗けいれん薬スクリーニング、マウス、メチルセルロース

時間(時)		0.5	1.0	2.0
試験	用量	N/F	N/F	N/F
6HZ	10	0/4	0/4	0/4
6HZ	30	0/4	0/4	0/4
6HZ	100	1/4	0/4	0/4
MES	10	0/4	0/4	0/4
MES	30	0/4	0/4	0/4
MES	100	0/4	1/4	2/4
TOX	10	0/8	0/8	0/8
TOX	30	0/8	0/8	0/8
TOX	100	0/8	0/8	0/8

30

40

【 0 3 0 8 】

## 【表 5 0】

表50. 抗けいれん薬スクリーニング、マウス、エタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS

時間(時)		0.5	1.0	2.0
試験	用量	N/F	N/F	N/F
6HZ	10	0/4	0/4	0/4
6HZ	30	0/4	0/4	0/4
6HZ	100	2/4	0/4	0/4
MES	10	0/4	0/4	0/4
MES	30	0/4	1/4	0/4
MES	100	0/4	2/4	1/4
TOX	10	0/8	0/8	0/8
TOX	30	0/8	0/8	0/8
TOX	100	0/8	0/8	0/8

10

20

## 【0309】

## 【表 5 1】

表51. 抗けいれん薬スクリーニング、ラット、メチルセルロース

時間(時)		1.0	2.0	4.0
試験	用量	N/F	N/F	N/F
MES	30	0/4	0/4	0/4
MES	100	0/4	0/4	0/4
TOX	30	0/4	0/4	0/4
TOX	100	0/4	0/4	0/4

30

## 【0310】

## 【表 5 2】

表52. 抗けいれん薬スクリーニング、ラット、エタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS

時間(時)		1.0	2.0	4.0
試験	用量	N/F	N/F	N/F
MES	30	0/4	0/4	0/4
MES	100	1/4	0/4	0/4
TOX	30	0/4	0/4	0/4
TOX	100	0/4	0/4	0/4

10

## 【0311】

上記の表49～52に見られる通り、出願人は、カンナビジオールがマウス及びラットをてんかんから保護することを見出した。

## 【0312】

<実施例12. 6 Hz 精神運動発作試験>

この研究を行うことで、長期周波数(6 Hz)刺激によって誘発された精神運動発作を遮断するという合成的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールの能力を決定した。これは、治療耐性部分発作のための研究モデルである。

20

## 【0313】

成体雄性CF1マウス(体重18g～25g)を100mg/kgの用量のカンナビジオールで腹腔内に前処置した。マウスに投与されたカンナビジオールは、98%より高い純度を有する実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオールであった。カンナビジオールを0.5%メチルセルロース、又は1:1:18比のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS中に溶解させた。

## 【0314】

各処置群(n=4匹のマウス/群)を、カンナビジオールを用いる処置に続く5つの時点(1/4時間、1/2時間、1時間、2時間及び4時間)の1つで抗けいれん効果について検査した。前処置に続いて、各マウスは、各眼に適用される0.5%テトラカイン塩酸塩1滴を受けた。マウスに次いで、角膜電極を介して供給される低周波数(6 Hz)刺激を3秒間負荷した。低周波数の長期刺激を当初32mA強度で供給した。動物を手で拘束し、刺激に続いて直ちに放し、発作活性について観察した。試験化合物が32mAスクリーンにおいて有効であったならば、上に記載されているのと同じプロトコールを使用して、刺激電流が44mAに増加される追加のアッセイを用いる。追加として、用量応答曲線は、特定の刺激強度でピーク効果の時間(TPE)に発生され得る。

30

## 【0315】

典型的に、6 Hz 刺激は、感覚毛の単収縮及び挙尾を含めて、常同的自動性行動が後に続く最小間代期によって特徴付けられる発作をもたらす。こうした行動を呈していない動物は保護されていると考えた。データをマン-ホイットニーU試験によって分析したところ、統計的に有意であると決定される $p < 0.05$ であった。

40

## 【0316】

各時間群について、結果を、時間をかけて試験された動物の数のうち保護された動物の総数として表す(即ち、2/4は、試験された4匹のマウスにうち2匹が保護されたことを表す)。

## 【0317】

【表 5 3】

表53. ED50生物学的応答、メチルセルロース

時間(時)		0.5
試験	用量	N/F
6 Hz	30	0/8
6 Hz	65	5/8
6 Hz	130	5/8
6 Hz	160	8/16
6 Hz	190	7/8

10

【 0 3 1 8】

【表 5 4】

表54. ピーク効果までの時間、メチルセルロース

時間(時)		0.25	0.5	1	2	4	6	24
試験	用量	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
6 Hz	300	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
6 Hz	500	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	2/8

20

【 0 3 1 9】

【表 5 5】

表55. ED50生物学的応答、エタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS

試験	用量	時間	N/F
6 Hz	50	0.5	1/8
6 Hz	100	0.5	1/8
6 Hz	130	0.5	4/8
6 Hz	170	0.5	6/8
6 Hz	200	0.5	8/8
TOX	200	2	0/8
TOX	250	2	4/8
TOX	300	2	6/8
TOX	500	2	8/8

40

【 0 3 2 0】

## 【表 5 6】

表56. ピーク効果までの時間、エタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS

時間(時)		0.25	0.5	1	2	4	6	8	24
試験	用量	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
TOX	200	-	-	-	0/8	0/8	-	-	-
TOX	250	-	-	-	4/8	3/8	-	-	-
TOX	300	-	-	-	6/8	7/8	4/8	2/8	1/8
TOX	500	0/8	0/8	0/8	8/8	8/8	8/8	-	4/7

10

## 【0321】

表53～56に見られる通り、両溶媒中のカンナビジオールは、100mg/kg範囲で動物の50%(ED50)において発作を抑制する同等の中央値有効用量を示した。メチルセルロース溶媒中に溶解させたカンナビジオールは、103.75mg/kgのED50(53.89mg/kg～163.84mg/kgの95%信頼区間)を有していたが、それは、1:1:18のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS溶媒中に溶解させた場合に121.52mg/kgのED50(87.83mg/kg～152.96mg/kgの95%信頼区間)を示した。メチルセルロース溶媒中のカンナビジオールについての毒性データに基づき、毒性が動物の50%に観察される(「TD50」)場合の中央値毒性用量は、投与後0.5時間に500mg/kgを超えると決定された。24時間で下痢、及び1匹の死亡が、試験された最も高い用量の500mg/kgにて24時間で報告された。

20

## 【0322】

TD50は、1:1:18のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS溶媒中に溶解させたカンナビジオールで262.37mg/kg(232.64～301.78の95%信頼区間)であると決定された。死亡が、1:1:18のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS溶媒を用いて300mg/kgにて24時間で、及び500mg/kgにて6時間及び24時間で報告された。

30

## 【0323】

これらの結果は、カンナビジオールがヒトにおけるてんかん及び他の状態の治療に有効である可能性が高いことをさらに例示している。さらに、合成的に合成されたカンナビジオールは、植物から誘導されるとともに実質的に純粋でないカンナビジオールよりも毒性が少ない可能性が高い。

## 【0324】

<実施例13. 最大電気ショック発作及び皮下メトラゾール>

40

最大電気ショック発作(「MES」)及び皮下メトラゾール(「s.c. Met」)試験は、調査用抗発作薬物の初期同定及びハイスループットスクリーンのための2つの最も広く用いられる前臨床発作モデルである。これらの試験は、ヒトの全身性強直間代性発作及び全身性ミオクローヌス性発作の治療に有用であり得る新たな抗発作薬を同定する際に極めて有効である。MES試験は、脳における全てのニューロン回路が最大活性である場合、発作拡散を防止するというCBDの能力の指標を提供する。s.c. Met試験は、動物の化学的けいれん薬誘発発作閾値を上げ、したがって、間代性前脳発作を呈することからそれを保護するというCBDの能力を検出する。

## 【0325】

MES試験のため、60Hzの交流電流を角膜電極によって0.2秒間供給する。閾値

50

強直性伸展発作を起こすのに必要なものの5倍の電流強度、即ち、マウスで50mA及びラットで150mAにて、超最大発作を引き出す。麻酔溶液、0.5%テトラカイン塩酸塩を1滴、各動物の眼に入れた直後に、角膜電極を眼に適用することで電気刺激を引き出す。動物を手で拘束し、刺激に続いて直ちに放すことで、発作全体の観察を可能にする。後脚強直性伸筋構成成分の抑制をMES試験のエンドポイントとする。

【0326】

メトラゾールの用量(マウスで85mg/kg)は、マウスの97%(CD97)でけいれんを誘発する。メトラゾールのCD97用量を頸部の正中線における皮膚の緩いひだに注射する。メトラゾールについてのCD97用量は、マウスにおいて毎年確認される。それをマウスに0.01ml/g体重の体積で投与する。動物を次いで、ストレスを最小化するために隔離ケージに入れ、発作の存在又は非存在について次の30分間連続的にモニタリングする。前肢及び/若しくは後肢、顎又は感覚毛のおよそ3秒~5秒の間代性痙攣のエピソードをエンドポイントとする。前肢及び/又は後肢クロヌス、顎の噛む動作、又は感覚毛単収縮を呈していない動物は、保護されていると考えられる。

10

【0327】

全ての定量的インビボ抗発作/行動障害研究は、予め決定されたTPEで典型的に行われる。少なくとも2つのポイントが100%保護又は最小毒性及び0%保護又は最小毒性の限度の間に確立されるまで、少なくとも8匹のマウス群を様々な用量のカンナビジオールで試験した。各試験、95%信頼区間、回帰直線の傾斜、及び傾斜の平均(S.E.M.)の標準誤差において動物の50%(ED50又はTD50)で所望のエンドポイントを生み出すのに必要とされる薬物の用量を次いでプロビット分析によって算出する。

20

【0328】

マウスに投与されたカンナビジオールは、98%より高い純度を有する実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオールであった。カンナビジオールを0.5%メチルセルロース、又は1:1:18比のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS中に溶解させた。最大電気ショック(MES)及び皮下メトラゾール(「sc MET」)は、新たな抗てんかん薬の初期同定及びスクリーニングのための最も広く使用される前臨床発作モデルである。

【0329】

【 表 5 7 】

表57. ED50生物学的応答、メチルセルロース

試験	用量	時間	N/F
MES	200	2	5/8
MES	250	2	4/8
MES	300	2	4/8
MES	350	2	3/8
MES	400	2	3/8
MES	450	2	6/8
MES	500	2	8/8
Sc MET	150	2	1/8
Sc MET	200	2	3/8
Sc MET	300	2	5/8
Sc MET	360	2	7/8
TOX	500	2	0/8

10

20

【 0 3 3 0 】

【 表 5 8 】

表58. ピーク効果までの時間、メチルセルロース

時間(時)		0.25	0.5	1	2	4
試験	用量	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
MES	300	0/4	1/4	1/4	4/8	2/4
Sc MET	200	0/4	0/4	2/8	3/8	-
TOX	300	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4

30

【 0 3 3 1 】

40

## 【表 5 9】

表59. ED50生物学的応答、エタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS

試験	用量	時間	N/F
MES	75	2	1/8
MES	95	2	5/8
MES	120	2	7/8
MES	150	2	8/8
Sc MET	120	2	0/8
Sc MET	160	2	2/8
Sc MET	220	2	5/8
Sc MET	260	2	7/8
TOX	175	2	0/8
TOX	250	2	4/8
TOX	325	2	6/8
TOX	500	2	8/8

10

20

## 【0332】

## 【表 6 0】

表60. ピーク効果までの時間、エタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS

時間(時)		0.25	0.5	1	2	4	6	8
試験	用量	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
TOX	500	0/8	0/8	0/8	8/8	7/8	7/8	4/8

30

40

## 【0333】

メチルセルロース溶媒中に溶解させたカンナビジオールのためのMESモデルにおけるED50は、U字型用量応答により算出することができない(0.5時間で1/4、1時間で1/4、2時間で4/8及び4時間で2/4保護される。)。しかしながら、1:1:18のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS溶媒中に溶解させたカンナビジオールについてのED50は、92.21mg/kg(78.4mg/kg~104.63mg/kgの95%信頼区間)である。

## 【0334】

METモデルについて、ED50は、メチルセルロース溶媒中に溶解させたカンナビジオールで241.03mg/kg(182.23~311.87の95%信頼区間)、及び1:1:18のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS溶媒中に溶解させたカンナビジオールで198.51mg/kg(167.76mg/kg~232.58mg/kgの95%信頼区間)であった。メチルセルロース溶媒中に溶解させたカンナビジオールについての毒性データに基づき、TD50は、試験された最も高い用量の500mg/kg

50



kg を超えると決定された。

【0335】

200 mg / kg の用量にて1時間及び360 mg / kg の用量にて2時間で、ミオクロース性筋反射が報告された。TD50は、1:1:18のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBS溶媒中に溶解させたカンナビジオールで266.76 mg / kg (222.28 mg / kg ~ 317.42 mg / kg の95%信頼区間)であると決定された。

【0336】

これらの結果は、カンナビジオールがヒトにおけるてんかん及び他の状態の治療に有効である可能性が高いことをさらに例示している。さらに、合成的に合成されたカンナビジオールは、植物から誘導されるとともに実質的に純粋でないカンナビジオールよりも毒性が少ない可能性が高い。

【0337】

<実施例14. 多形神経膠芽腫研究>

カンナビジオール又はカンナビジオールプラスデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(カンナビジオール/デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール1:1)の全身投与が、多形神経膠芽腫進行を抑制し、U87細胞を利用する多形神経膠芽腫の同所性マウスモデルにおいて、化学療法薬のテモゾロマイドの活性を増強することができる程度を決定するために、研究を行った。カンナビジオールプラスデルタ-9-テトラヒドロカンナビノールの組合せが、U87血清誘導多形神経膠芽腫細胞から誘導される腫瘍を標的化するための最も有効な処置であることが予め示唆された。

【0338】

研究を以下の通りに行った。10%ウシ胎児血清を有するRoswell Park Memorial Institute培地中で、ヒトU87ルシフェラーゼ標識化細胞を成長させ、次いで、0.1%トリプシン/エチレンジアミン四酢酸を用いて、培養中のそれらの指数成長期中の間に皿から収集し、血清不含Roswell Park Memorial Institute培地で2回洗浄した。頭蓋内モデルのため、4 µlのRoswell Park Memorial Institute培地において $0.3 \times 10^6$ のU87細胞の頭蓋内注射によって、腫瘍を雌性胸腺欠損nu/nuマウスに発生させた。このモデルを使用して、薬効性(インビボ画像化)、並びに同じ動物群における生存を判定することができる。実験用新生物に関する国立衛生研究所のガイドライン及び我々の承認された動物実験委員会プロトコルに従って、生存研究を実施した。全ての群における動物は、丸まった背中、全身的活動の持続性減少、又は体重の著しい減少を含めて、著しい腫瘍負荷発達を示す任意の単一の兆候を実証した場合に研究から外す。腫瘍が頭蓋内腔から逃れることができた限られた場合において、外部腫瘍がノギスによって判定された場合に5 mmを超えると測定された時に、マウスを安楽死させた。追加として、放射輝度が $> 500 \times 10^6$ と測定された腫瘍を有するマウスは、発作に関連した自発的死が大きな頭蓋内腫瘍の存在により発生しなかったことを保障するため、症状が観察されなくても研究から外した。

【0339】

カンナビノイドを3%エタノール、3%界面活性剤及び94%生理食塩水の混合物中に溶解させ、テモゾロマイドを30%ジメチルスルホキシド及び70%生理食塩水中に溶解させた。この研究に、合成的に合成されるとともに実質的に純粋であるカンナビジオールを使用した。腫瘍細胞の注射の9日後に、処置を開始した。最初の注射前の朝マウスを画像化することで、当初の腫瘍サイズを決定し、次いで、最初の注射の開始前に腫瘍サイズの等しい分布を有するように群を編成した。マウスをテモゾロマイドで1日1回5日間処置した。週末にかけてマウスに注射した研究の第1週を除き、研究の完了まで、マウスを1日1回、週5日(月曜日から金曜日まで)カンナビノイドで処置した。全てのマウスに腹腔内注射を介して処置投与した。1群当たり12匹のマウスで、合計72匹のマウスであった。処置割合は以下の通りであった:カンナビジオール(15 mg / kg);カンナ

ビジオール/デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(1:1、15mg/kgで一緒)；及びテモゾロマイド(2mg/kgの腹腔内注射)。

【0340】

1元配置ANOVAを使用して、有意な差異を決定した。適切な場合、ボンフェローニ-ダン事後分析を行った。ログランクマンテル-コックス試験を使用して、群間の生存を比較した。P値<0.05を統計的に有意と定義した。

【0341】

図7の詳細な説明は以下の通りである。x軸は処置後の日数を表し、y軸は生存率を表す。

【0342】

図7に見られる通り、15mg/kgのカンナビジオール単独又はカンナビジオール/デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(1:1)は、多形神経膠芽腫進行を抑制しなかったが、テモゾロマイドの最適以下の用量の抗腫瘍活性を増強し、生存の有意な増加に至った。さらに、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオールは、腫瘍の20%の完全な退縮を生み出した。この効果は、1:1カンナビジオール:デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール処置に続いては観察されなかった。以前に、1:1比のカンナビジオール(大麻から抽出され、実質的に純粋でない):デルタ-9-テトラヒドロカンナビノールは、カンナビジオール単独よりも良好な効果を生み出すとされていたので、実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオールがこれらの効果を有することは予想外であった。しかしながら、この研究は、再び、出願人の実質的に純粋な合成的に合成されたカンナビジオールの優位性を例示している。

【0343】

<実施例15.追加の多形神経膠芽腫研究>

10%ウシ胎児血清を有するRoswell Park Memorial Institute培地中で、ヒトU251ルシフェラーゼ標識化細胞を成長させ、次いで、0.1%トリプシン/エチレンジアミン四酢酸を用いて培養中のそれらの指数成長期における間に皿から収集し、血清不含Roswell Park Memorial Institute培地で2回洗浄した。頭蓋内モデルのため、4μlのRoswell Park Memorial Institute培地において $0.3 \times 10^6$ のU251細胞の頭蓋内注射によって、腫瘍を雌性胸腺欠損nu/nuマウスに発生させた。このモデルを使用して、薬効性(インビボ画像化)、並びに同じ動物群における生存を判定することができる。実験の新生物に關与する国立衛生研究所のガイドライン及び我々の承認された動物実験委員会プロトコールに従って、生存研究を実施した。全ての群における動物は、丸まった背中、全身的活動の持続性減少、又は体重の著しい減少を含めて、著しい腫瘍発達を示す任意の単一の兆候を実証した場合に研究から外す。腫瘍が頭蓋内腔から逃れることができた限られた場合において、外部腫瘍がノギスによって判定された場合に5mmを超えると測定された時に、マウスを安楽死させた。追加として、放射輝度が $> 500 \times 10^6$ と測定された腫瘍を有するマウスは、発作に関連した自発的死が大きな頭蓋内腫瘍の存在により発生しなかったことを保障するため、症状が観察されなくても研究から外した。1群当たり12匹のマウスで、合計72匹のマウスであった。処置割合は以下の通りであった:カンナビジオール(15mg/kg)；テモゾロマイド(1.5mg/kgの腹腔内注射)；及びカンナビジオール/テモゾロマイド(10:1、16.5mg/kgで一緒)。

【0344】

薬物処置研究のため、カンナビノイドを2.5%エタノール、2.5%TWEEN(登録商標)80、及び95%生理食塩水の混合物中に溶解させ、テモゾロマイドを30%ジメチルスルホキシド及び70%生理食塩水中に溶解させた。腫瘍細胞の注射の9日後に、処置を開始した。最初の注射前の朝マウスを画像化することで、当初の腫瘍サイズを決定し、次いで、最初の注射の開始前に腫瘍サイズの等しい分布を有するように群を編成した。マウスをテモゾロマイドで1日1回5日間処置した。週末にかけてマウスに注射した

10

20

30

40

50

研究の第1週を除き、研究の完了まで、マウスを1日1回、週5日（月曜日から金曜日まで）カンナビノイドで処置した。全てのマウスに腹腔内に注射した。

【0345】

1元配置ANOVAを使用して、有意な差異を決定した。適切な場合、ボンフェローニ-ダン事後分析を行った。Kaplan-Meier分析及びログランクマンテル-コックス試験、又はゲーハン-ブレスロー-ウィルコクソン試験を使用して、群間の生存を比較した。P値<0.05を統計的に有意と定義した。

【0346】

図8の詳細な説明は以下の通りである。x軸は処置後の日数を表し、y軸は生存率を表す。

10

【0347】

ビヒクル群における腫瘍の1つは経時的に完全に退縮し、研究における異常値を創出した。ビヒクル処置動物における腫瘍退縮は希な発生であるが、発生し得る。研究の開始中、腫瘍はIVIS画像化によって判定されたところ成長の小さい増加を実証したので、データセットから外さなかった。データは、比較のため異常値を用いて（図8A）及び用いないで（図8B）表されている。ビヒクル異常値が含まれると、テモゾロマイド単独では生存を増加させなかった（ $p = 0.48$ 、図8A、 $p < 0.05$ は有意と考えられる。）。カンナビジオール単独でも、生存を増加させなかった。しかしながら、テモゾロマイド+15mg/kgのカンナビジオールの組合せは、ログランクマンテル-コックス試験を使用して生存を増加させることについての有意性（ $p = 0.09$ ）にほぼ達しており、 $p < 0.05$ は有意と考えられる。この同じデータセットをゲーハン-ブレスロー-ウィルコクソン試験で分析したところ、テモゾロマイド+カンナビノイドの処置は、生存の有意な増加を生み出した。ゲーハン-ブレスロー-ウィルコクソン試験は、しかしながら、ログランクマンテル-コックス試験と比較して、あまり厳密な統計試験でない。11匹のうち2匹のマウスがテモゾロマイド+カンナビノイド群においてまだ生存しており、マウスの1匹において、腫瘍が腫瘍のインビボ画像化に基づいて完全に退縮していたことは着目されるべきである。

20

【0348】

ビヒクル異常値をデータセットから外したところ、テモゾロマイドを用いる処置は、生存を有意に増加させた（ $p < 0.05$ 、図8B）。テモゾロマイド+15mg/kgのカンナビジオールの組合せは、しかしながら、生存を増加させることに非常に有意であった（ $p = 0.005$ ）。したがって、カンナビジオールは、テモゾロマイドの抗腫瘍活性を増強した。

30

【0349】

<実施例16. 処置耐性発作障害を有する小児対象における複数用量のカンナビジオール経口溶液の薬物動態学的研究>

プロトコール

処置耐性発作を経験している小児対象に対する複数用量のカンナビジオール経口溶液の効果を評価するために、第1/2相非盲検複数漸増用量研究を行う。研究は、逐次様式で投与されるカンナビジオール経口溶液の3つの用量（1日当たり1キログラム当たり10ミリグラム、20ミリグラム及び40ミリグラム（「mg/kg/日」））の薬物動態、安全性、忍容性及び予備的効力を判定する。具体的には、20人の対象は、以下の各用量コホートに登録される、A)以下の基準に適合する用量コホート：1.対象及び/又は親（単数又は複数）/介護者（単数又は複数）は、インフォームドコンセント形態（ICF）及び承認形態を完全に理解し、全ての研究手順を理解し、調査者及び研究コーディネーターと十分に意思伝達することができる；2.準拠法、規則及び現地要件に従って対象及び/又は親（単数又は複数）/介護者（単数又は複数）のインフォームドコンセント及び/又は承認（適用可能な場合）を提供する；3.コンセント時に1~17歳の間（包含的）の男性又は女性；4.a. 3種の抗てんかん薬（「AED」）の適切なトライアル、及びb.組合せで（即ち、同時に）2種のAEDを用いる1回の事前の適切な処置ク

40

50

ールにもかかわらず、調査者の見解で及び継続発作として定義されている通りの処置耐性発作障害と診断されている；5．確立されたAED（0日目の前の30日間、及び研究の持続期間全体にわたる安定な投薬）に留まる意思、a．迷走神経刺激（VNS）術もケトン食療法も、この研究の目的ではAEDと考えられない；6．治療期間中にケトン食療法を開始しない又はすでに食療法中ならば、研究中に食療法を変更しない意思；7．女性対象が、a．初経前である又はb．スクリーニング訪問時に及び0日目に尿妊娠試験陰性で妊娠可能性であるならば、研究参加に適格である。性的に活発ならば、彼女は、以下の要件の1つを満たすことに同意しなければならない：i．調査用生成物の初回用量の投与の4週前、処置期間全体にわたって、及び完了後又は調査用生成物からの早期中断後4週の完全な性交禁欲、並びに性的に活発になったならば二重障壁方法を使用するという同意；ii．研究全体にわたって、及び完了後又は調査用生成物からの早期中断後4週、許容される避妊方法の使用。二重障壁方法（即ち、コンドームプラス殺精子薬又はコンドームプラスペッサリー）は許容される避妊方法である；8．性的に活発な男性対象は、研究全体にわたって、及び研究参加の完了又は調査用生成物からの早期中断後4週間、許容される避妊方法を使用する意思がなければならない。許容される産児制限方法は、禁欲又は二重障壁産児制限（即ち、コンドームプラス殺精子薬又はコンドームプラスペッサリー）である；9．調査者の見解で、親（単数又は複数）/介護者（単数又は複数）は、静脈穿刺、研究センターでの入院患者滞在、研究センターでの投薬（外来患者の間に必要とされる場合に1日2回）、及び追跡調査訪問（適用可能ならば）を含めて、研究手順及び訪問スケジュールに従う意思があるとともに従うことができる；10．物理的及び神経学的検査、病歴、及びスクリーニング訪問中に完了した臨床検査値（血液学、化学及び検尿）に基づく良好な全身的健康（調査者によって決定される場合の任意の臨床関連異常の非存在として定義されている。）；及び11．9kgの体重；並びにB）以下の基準を満たしていない用量コホート：1．対象又は親（単数又は複数）/介護者（単数又は複数）は、研究持続期間中、全ての研究訪問に参加することに干渉するという日常的責任を有する；2．現在、強いシトクロムP450 3A4（「CYP3A4」）抑制剤若しくは誘発物又は狭い治療指数を有するCYP3A4感受性基質である併用薬物療法を行っている；3．現在、任意の他の許可されていない薬物療法を行っている；4．現在、フェルバメートを、スクリーニング訪問前に<6カ月間受けていなかった場合に服用している；5．調査者の見解で、任意の臨床的に重要な不安定な医学的異常性、慢性疾患、又は心血管系、胃腸系、呼吸系、肝臓系若しくは腎系の臨床的に重要な異常性の履歴；6．薬物の吸収、分布、代謝又は排泄に干渉し得る状態（例えば、吸収不良又は胃腸手術）の任意の障害又は履歴；7．調査者の見解で臨床的に重要である異常心電図の履歴又は存在（「ECG」）；8．適切な対象について、行動する意図が多少あるが特定の計画がない能動的自殺念慮に関する質問への肯定的回答、又はスクリーニング訪問でのColumbia Suicide Severity格付けスケール（「C-SSRS」）判定で特定の計画及び意図がある能動的自殺念慮、C-SSRSによって判定された場合の自殺念慮について重要な所見を有する対象は、追跡調査評価のために調査者に委ねられなければならない；9．自殺未遂の履歴；10．血液試料を収集する際に困難の原因となる静脈穿刺の不十分な耐容性又は不十分な静脈アクセスの履歴；11．現在又はスクリーニング訪問の前の30日若しくは調査用生成物の5半減期（ $t_{1/2}$ ）（どちらか長いほう）以内の任意の調査研究の参加；12．スクリーニング訪問の前30日内の任意のカンナビノイド（カンナビジオール、9-テトラヒドロカンナビノール[9-THC]、麻油、レアルム油（Realm Oil）又はマリファナ）の摂取；13．調査用生成物製剤に含有されている任意の物質に対するアレルギー反応の履歴又は感受性が知られている若しくは疑われている；14．B型肝炎、C型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染症が知られている；15．調査者の見解で、対象は、いかなる他のやり方でも、この研究に参加するのに不適當である；並びに16．>90kgの体重。

#### 【0350】

各対象は、1つの用量コホートのみに登録される。2～12歳の間の2人以上の対象は

、＜２歳の任意の対象への投薬の１０日目前まで投薬しなければならない。３つの計画用量コホートの各々は２０人の対象を含み、研究合計で６０人の対象である：１～＜２歳：５人の対象；２～＜１２歳：９人の対象で、６歳未満が少なくとも３人；及び１２～１７歳：６人の対象で、１６歳未満が少なくとも３人の対象。各対象は、最大２８日までのスクリーニング期間及び１０日の治療期間を完了する。対象には、１４日目に追跡調査訪問及び１７日目に追跡調査電話コールがある。調査用生成物は、１日目に、対象の割り当て用量レベルコホートに従って朝１回投与される。調査用生成物の夕方の用量は、１日目に投与されない。したがって、対象は、１日目に、半日用量のみ（合計５ミリグラム、１０ミリグラム又は２０ミリグラム／キログラム「 $\text{mg} / \text{kg}$ 」）の調査用生成物を受ける。対象は、２日目～３日目まで用量を受けないが、入院患者設定に留まり、計画判定を完了する。対象は、対象の割り当てコホートに従って、４日目～１０日目まで１日２回（即ち、 $10 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 、 $20 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 又は $40 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ の全日用量）投薬される。用量は、およそ１２時間の間隔で投与される。用量は、一連のＰＫ試料が収集される日（即ち、１日目及び１０日目）に、絶食状態の対象に投与される。絶食時間としては、１～２歳未満については１時間及び２～１７歳については２時間が挙げられる。

10

20

30

40

50

#### 【０３５１】

スクリーニング、治療及び追跡調査期間中、対象は、以下を受けないことになっている：（１）強いＣＹＰ３Ａ４抑制剤若しくは誘発物、又は狭い治療指数を有するＣＹＰ３Ａ４感受性基質である薬物療法（単数又は複数）；（２）任意のカンナビノイド（カンナビジオール、 $9\text{-THC}$ 、麻油、リアルム油又はマリファナ）；コルチコトロピン；全身ステロイド治療（喘息治療のための吸入薬物療法を除く。）；フェルバメート（＜６カ月間使用されるならば）又は（７）任意の他の調査用薬物又は調査用装置。対象は、治療の持続期間及び追跡調査期間の全体にわたって、確立された抗てんかん治療（即ち、投薬が０日目の前の３０日、安定であったＡＥＤ）に留まる。

#### 【０３５２】

要するに、１～＜２歳の対象について、薬物動態学的（「ＰＫ」）分析のための一連の血液試料採取は、１日日用量後２時間、４時間、８時間及び１２時間に発生する。ＰＫ分析のための一連の血液試料採取も、用量前、１０日目の朝用量後２時間、４時間、８時間及び１２時間に発生する。２～＜６歳の対象について、一連の血液試料採取は、用量前に、並びに１日目の朝用量後１時間、２時間、３時間、４時間、８時間、１２時間、１６時間、２４時間（２日目）及び４８時間（３日目）に発生する。カンナビジオール及びこれの７-ヒドロキシ（「ＯＨ」）代謝物についてのＰＫトラフ値のための血液試料を、８日目に評価する。収集は、調査用生成物の朝用量の前に発生し；調査用生成物は１１日目に投与されない。ＰＫ分析のための一連の血液試料採取も、用量前、１０日目の朝用量後１時間、２時間、３時間、４時間、８時間、１２時間及び２４時間（１１日目）に発生する。６～１７歳の対象について、ＰＫ分析のための一連の血液試料採取は、用量前、並びに１日目の朝用量後１時間、２時間、３時間、４時間、６時間、８時間、１２時間、１６時間、２４時間（２日目）、３６時間（２日目）、４８時間（３日目）及び７２時間（４日目）に発生する。カンナビジオール及びこれの７-ＯＨ代謝物についてのＰＫトラフ値のための血液試料を、６日目（１２歳のみ）、８日目及び９日目に評価する。収集は、調査用生成物の朝用量の前に発生し；調査用生成物は１１日目に投与されない。ＰＫ分析のための一連の血液試料採取は、その上、用量前に、並びに１０日目の朝用量後１時間、２時間、３時間、４時間、６時間、８時間、１２時間及び２４時間（１１日目）に発生する。カンナビジオール及びこれの７-ＯＨ代謝物の上記測定に加えて、クロバザム及びノルクロバザムのレベルを、２歳であるとともに現在クロバザムを服用している対象について、１日目（ベースライン）、８日目及び１０日目（用量前）に用量前に試料から測定する。

#### 【０３５３】

#### エンドポイント

研究のエンドポイントは以下を含む：（１）治療期間中に発生する有害事象（「ＡＥ」

)(即ち、治療下出現性有害事象[「TEAE」])及び重篤な有害事象(「SAE」)の発生率、型及び重症度;(2)バイタルサインにおけるベースラインからの変化;(3)ECG所見におけるベースラインからの変化;(4)臨床検査値(血液学、化学及び検尿)におけるベースラインからの変化;(5)適切な場合にカンナビジオール(親化合物)及びこれの7-OH代謝物についての血漿PK変数:(a)最大血漿濃度( $C_{max}$ )及び用量正規化 $C_{max}$ ( $C_{max}/D$ )(b) $C_{max}$ ( $t_{max}$ )までの時間;(c)半減期( $t_{1/2}$ );(d)排出速度;(e)経口クリアランス(カンナビジオールのみ);(f)分布体積(カンナビジオールのみ);(g)1日目での0時間~12時間の血漿濃度-時間曲線下の面積[ $AUC_{(0-12)}$ ]及び用量正規化 $AUC_{(0-12)}$ [ $AUC_{(0-12)}/D$ ];(h)1日目での時間0から最終定量化可能濃度の曲線下の面積[ $AUC_{(0-1last)}$ ];(i)2歳の研究対象について1日目での0から無限の血漿濃度-時間曲線下の面積( $AUC_{(0-inf)}$ )及び用量正規化 $AUC_{(0-inf)}$ [ $AUC_{(0-inf)}/D$ ];(j)1日目及び10日目での $C_{max}$ 、 $AUC_{(0-inf)}$ 、 $AUC_{(0-12)}$ についての代謝物対親比;(k)10日目での $AUC_{(0-12)}$ 及び $AUC_{(0-12)}/D$ ;(l)10日目での最小血漿濃度( $C_{min}$ );(m)10日目での平均血漿濃度( $C_{avg}$ );(n)10日目での $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-12)}$ についての蓄積比;(o)時間直線性;(6)11日目での臨床全般改善印象(「CGI-I」)判定;並びに(7)スクリーニング訪問から11日目の臨床全般重症度印象(「CGI-S」)判定におけるベースラインからの変化。

10

20

#### 【0354】

##### 安全性

対象を、バイタルサイン及び神経学的検査の測定によって毎日判定する。理学的検査を、スクリーニング訪問、並びに0日目、11日目及び14日目に完了する。12誘導ECGを、スクリーニング訪問、並びに1日目、4日目、8日目、11日目及び14日目に(臨床的に指示されるならば)完了する。血液学分析、化学分析及び尿分析は、スクリーニング訪問、並びに1日目、4日目、8日目及び11日目に行う。血液学分析、化学分析及び尿分析は、臨床的に指示されるならば14日目にも行う。

#### 【0355】

##### 方法

血漿におけるカンナビジオール及びこれの7-OH代謝物についてのPK濃度及びパラメータを、適切な場合に記述統計学及び図示を使用して研究日、試料採取時間(適切な場合)及び用量によって要約する。これらの結果を、適切な場合、年齢及びmg/kg用量によって図示する。年齢及び体重との曝露関係を、適切な場合に回帰及び/又は推論分析を使用して評価する。カンナビジオール及びこれの7-OH代謝物曝露の用量比例を、適切な場合に、図式方法を使用するとともにパワーモデル手法を統計的に使用して調査する。カンナビジオール及びこれの7-OH代謝物の蓄積を、曝露PKパラメータのための変動モデルの適切な分析を使用して判定する。時間直線性も判定する。予定されている時点で投薬する前に収集されるトラフ濃度試料を、定常状態の達成について図表で判定する。その上、定常状態に達するまでの時間を、段階的直線傾向分析で判定する。クロバザム及びノルクロバザムのレベルを、2歳であるとともに現在クロバザムを服用している対象について、1日目(ベースライン)、8日目及び10日目(用量前)に、用量前に採取された試料から測定し、時点及び治療によって要約する。AE、臨床検査評価、バイタルサイン、12誘導ECG、C-SSRS、並びに物理的及び神経学的検査を含めて、全ての安全性判定を列挙する。適切な場合、これらを、年齢及び用量コホートによって記述統計学を用いて要約する。CGI-I、CGI-S、及び毎日の発作日誌判定の結果を、適切な場合に記述統計学によって要約する。

30

40

#### 【0356】

##### 結果

予備的結果は、下記の表6-1に示されている。コホート#1に、アルコールベースの製剤5mg/kgの単回用量及び次いで5mg/kg BID(10mg/kg/日)を7

50

日間投与した。コホート#2に、脂質ベースの製剤10mg/kgの単回用量及び次いで10mg/kg BID(20mg/kg/日)を7日間投与した。コホート#1に対して、単回投薬は、59.029ng/mLの平均 $C_{max}$ 、3.0時間の平均 $T_{max}$ 及び276.95h\*ng/mLの $AUC_{inf}$ をもたらした。コホート#2に対して、単回投薬は、110.522ng/mLの平均 $C_{max}$ 、4.45時間の平均 $T_{max}$ 及び879.273h\*ng/mLの $AUC_{inf}$ をもたらした。実証されている通り、脂質ベースの製剤は2倍の投与量及び単回投薬で、アルコールベースの製剤の最大血漿濃度のほぼ2倍を、ほぼ1時間半超で達成した。

【0357】

反復BID投薬で、アルコールベースの経口カンナビノイド製剤の投与は、119.6ng/mLの平均 $C_{max}$ 、2.75時間の平均 $T_{max}$ 及び581.744h\*ng/mLの $AUC_{tu}$ をもたらし、脂質ベースの経口カンナビノイド製剤は、214.28ng/mLの $C_{max}$ 、2.55時間の平均 $T_{max}$ 及び1135.345h\*ng/mLの $AUC_{tu}$ をもたらした。実証されている通り、脂質ベースの製剤は2倍の投与量及びBIDの投与7日間で、アルコールベースの製剤の最大血漿濃度の2倍未満を、12分速く達成した。

【0358】

【表61】

表61. 経口カンナビノイド溶液についての薬物動態学的パラメータ

		単回投薬			7日間1日2回の投薬			
群		$T_{max}$	$C_{max}$	$AUC_{inf}$		$T_{max}$	$C_{max}$	$AUC_{tu}$
		(h)	(ng/mL)	(h*ng/mL)		(h)	(ng/mL)	(h*ng/mL)
コホート #1	N	20	20	15	N	20	20	19
	平均	3	59.029	276.95	平均	2.75	119.6	581.774
	SD	1.62	99.98	237.749	SD	0.97	105.035	282.096
	最小	1	7.03	84.84	最小	1	11.1	95.71
	中央値	2.5	21.1	152.1	中央値	3	94.35	528.35
	最大	8	439	839.69	最大	4	508	1107.44
	CV%	54.1	169.4	85.8	CV%	35.1	87.8	48.5
コホート #2	N	20	20	12	N	20	20	18
	平均	4.45	110.522	879.273	平均	2.55	214.28	1135.345
	SD	2.26	142.314	955.01	SD	2.09	279.018	959.48
	最小	1	6.46	139.55	最小	0	16.6	281.96
	中央値	4	52.85	587.86	中央値	2	107	819.21
	最大	8	462	2919.34	最大	8	1090	4105.46
	CV%	50.8	128.8	108.6	CV%	81.9	130.2	84.5

【0359】

< 実施例 17 . 健康な対象における単一用量カンナビジオール経口溶液の薬物動態学的食物効果研究 >

非盲検無作為化単一用量 2 期間 2 元配置交差食物効果研究を健康な対象に対して行った。研究は、絶食又は摂食条件下で投与された  $20 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$  のカンナビジオールの単一用量 (即ち、上記表 25 からの製剤 # L F 10) の薬物動態及び安全性を判定した。二十四 (24) 人の対象を研究に登録し、各々を別々の期間で絶食及び摂食処置アームに、続いて、7 日の洗い出し期間にかけた。薬物動態学的分析のため、公称時間及びデフォルトラムダ<sub>z</sub> 選択を使用した。全ての定量化可能な限界未満値をゼロに設定し、全ての対象を分析に含めた。

【0360】

10

安全性

以下のパラメータを使用して安全性を判定した：包含 / 除外基準、病歴及び人口統計学、病歴更新、継続している適格性、理学的検査、臨床検査試験、12 誘導心電図 (ECG)、尿薬物及びアルコールスクリーン、前の薬歴、併用薬物療法、座位血圧、脈拍、呼吸速度及び口腔温度、並びに有害事象 (AE) 判定。

【0361】

統計的方法

絶食治療から 13 人の対象及び摂食治療から 24 人の対象からのデータを、薬物動態学的及び統計的分析に含めた。

【0362】

20

カンナビジオール及び 7 - OH - カンナビジオール分析の血液試料 ( $1 \times 6 \text{ mL}$ ) を、各研究期間において、0 時間 (用量前)、用量後 0.25 時間、0.5 時間、0.75 時間、1.0 時間、1.5 時間、2.0 時間、2.5 時間、3.0 時間、4.0 時間、6.0 時間、8.0 時間、12 時間、16 時間、24 時間、36 時間、48 時間、72 時間、96 時間及び 120 時間 (20 の時点) に、保存料として  $\text{K}_2\text{-EDTA}$  を含有するバキュテナーチューブ中に収集した。以下の薬物動態学的パラメータを算出した：血漿におけるピーク濃度 ( $C_{\text{max}}$ )、ピーク濃度までの時間 ( $T_{\text{max}}$ )、個々の濃度 - 時間データから直接的に決定された最終の定量化可能濃度 ( $C_{\text{last}}$ )、最終の定量化可能濃度の時間 ( $T_{\text{last}}$ )、排出速度定数 ( $\lambda_z$ )、終末半減期 ( $T_{1/2}$ )、時間ゼロから最終の定量化可能濃度の時間までの濃度 - 時間曲線下の面積 ( $\text{AUC}_{0-t}$ )、外挿された時間ゼロから無限までの血漿濃度時間曲線下の面積 ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ )、 $\text{AUC}_{\text{extrap}} = [(\text{AUC}_{\text{inf}} - \text{AUC}_{0-t}) / \text{AUC}_{\text{inf}}] * 100$  として算出された外挿法によって得られた  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の百分率 ( $\text{AUC}_{\text{extrap}}$ )、ドロナビノールのみについて  $\text{CL} / \text{F} = \text{用量} / \text{AUC}_{\text{inf}}$  として算出された見かけの経口クリアランス ( $\text{CL} / \text{F}$ )、及びカンナビジオールのみについて  $\text{Vd} / \text{F} = (\text{CL} / \text{F}) / \lambda_z$  として算出された末端排出相 ( $\text{Vd} / \text{F}$ ) における分布の体積。

30

【0363】

結果及び結論

本発明の経口カンナビノイド溶液についての薬物動態学的及び統計的分析の結果は、表 62 ~ 67 に示されている。表 62 ~ 64 は、絶食又は摂食条件にある対象への投与を比較した、カンナビジオールの薬物動態学的パラメータを示している。

40

【0364】



## 【表 6 2】

表62 健康なボランティアに絶食又は摂食条件下での単一20mg/kg用量のカンナビジオール溶液の経口投与後に組み合わされたレプリケートを用いるカンナビジオールについてのPKパラメータの要約。

パラメータ	絶食				摂食			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
$T_{\max}$ (h)	13	12.00 (2.50, 36.00)			24	6.00 (3.00, 12.00)		
$C_{\max}$ (ng/mL)	13	27.3	37.7	138.1	24	1560	865	55.3
$AUC_{0-t}$ (h*ng/mL)	13	466.2	354.8	76.1	24	9650	3435	35.6
$AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL)	11	360.0	187.3	52.0	21	10090	3725	36.9
$AUC_{\text{extrap}}$ (%)	11	3.57	1.16	32.5	21	3.84	1.26	33.0
$\lambda_z$ ( $h^{-1}$ )	11	0.0257	0.0050	19.7	21	0.0165	0.0017	10.1
$t_{1/2}$ (h)	11	27.89	5.18	18.6	21	42.30	4.08	9.6
$T_{\text{last}}$ (h)	13	120.01	0.04	0.0	24	120.00	0.02	0.0
$C_{\text{last}}$ (ng/mL)	13	0.867	1.34	154.1	24	6.36	2.24	35.2
CL/F (L/h/kg)	11	68.39	29.42	43.0	21	2.173	0.6205	28.6
Vd/F (L/kg)	11	2680	1156	43.1	21	132.7	41.40	31.2

\*算術平均±標準偏差、(n)は、測定された対象の数を示す。

#  $T_{\max}$  は、中央値(最小、最大)として表されている。

## 【 0 3 6 5 】

10

20

30

【表 6 3】

表63 健康なボランティアへの経口投与後に、摂食条件下での20mg/kg用量のカンナビジオールを絶食条件下での同じ用量と比較した、カンナビジオールの対数変換全身性曝露パラメータの統計的分析。

依存 変数	n		相乗平均 <sup>a</sup>		比 (%) <sup>b</sup> (摂食/絶食)	90% CI <sup>c</sup>		パワー ANOVA	
	摂食	絶食	摂食	絶食		下方	上方	CV%	
$\ln(C_{\max})$	24	13	1393.0405	44.4612	3133.16	1874.38	5237.32	0.1786	51.41
$\ln(AUC_{0-t})$	24	13	9210.7934	668.6687	1377.48	962.32	1971.75	0.2628	32.78
$\ln(AUC_{0-inf})^d$	21	11	9584.9742	326.2316	2938.09	2122.35	4067.37	0.2930	39.63

<sup>a</sup> ログ変換パラメータ値の最小二乗平均に基づく摂食及び絶食についての相乗平均

<sup>b</sup> 比 (%) = 相乗平均 (摂食) / 相乗平均 (絶食)

<sup>c</sup> 90%信頼区間

<sup>d</sup> 2 の期間中において絶食条件下でのカンナビジオール経口溶液についてのデータを有する対象の限定された数により、期間をモデルから外して  $AUC_{0-inf}$  を分析した

10

20

## 【 0 3 6 6 】

$\ln(C_{\max})$ 、 $\ln(AUC_{0-t})$  及び  $\ln(AUC_{0-inf})$  に基づくカンナビジオール最大曝露及び総曝露における実質的増加は、絶食条件下で投与された 20 mg / kg のカンナビジオール経口溶液と比較して、食物を用いる 20 mg / kg のカンナビジオール経口溶液の投与後に観察された。カンナビジオール  $C_{\max}$  は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ 31 倍高かった。カンナビジオール  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後に、それぞれおよそ 14 倍及び 29 倍高かった。カンナビジオール ( $T_{\max}$ ) の最大濃度に達するための中央値時間は、絶食条件下でのそれ (12 時間) と比較して、食物を用いるとおよそ 6 時間早く発生した (6 時間)。対象間変動は、食物を用いると実質的に低減された:  $C_{\max}$  について 138.1 から 55.3 % の CV 及び  $AUC_{0-inf}$  について 52.0 から 36.9 % の CV。

30

## 【 0 3 6 7 】

## 【表 6 4】

**表64** 健康なボランティアへの絶食又は摂食条件下での単一20mg/kg用量のカンナビジオール溶液の経口投与後に組み合わせたレプリケートを用いるカンナビジオールについてのAUCの要約。

パラメータ*	絶食	摂食	
AUC <sub>0</sub> (h*ng/mL)	0.325 ± 1.17	0.229 ± 0.636	10
AUC <sub>0-0.25</sub> (h*ng/mL)	0.363 ± 1.31	0.498 ± 0.874	
AUC <sub>0-0.5</sub> (h*ng/mL)	0.584 ± 1.33	2.45 ± 3.38	
AUC <sub>0-0.75</sub> (h*ng/mL)	1.25 ± 1.34	7.48 ± 11.2	
AUC <sub>0-1</sub> (h*ng/mL)	1.93 ± 1.62	21.8 ± 40.0	
AUC <sub>0-1.5</sub> (h*ng/mL)	2.79 ± 2.14	128 ± 215	20
AUC <sub>0-2</sub> (h*ng/mL)	4.14 ± 2.75	269 ± 381	
AUC <sub>0-2.5</sub> (h*ng/mL)	5.38 ± 4.09	424 ± 547	
AUC <sub>0-3</sub> (h*ng/mL)	5.88 ± 3.99	535 ± 675	
AUC <sub>0-4</sub> (h*ng/mL)	6.62 ± 3.85	812 ± 874	
AUC <sub>0-6</sub> (h*ng/mL)	12.0 ± 9.29	1090 ± 886	30
AUC <sub>0-8</sub> (h*ng/mL)	22.9 ± 39.3	819 ± 590	
AUC <sub>0-12</sub> (h*ng/mL)	14.7 ± 10.2	372 ± 338	
AUC <sub>0-16</sub> (h*ng/mL)	9.76 ± 4.79	112 ± 133	
AUC <sub>0-24</sub> (h*ng/mL)	5.45 ± 2.76	34.3 ± 11.7	
AUC <sub>0-36</sub> (h*ng/mL)	5.00 ± 3.78	20.7 ± 5.11	40
AUC <sub>0-48</sub> (h*ng/mL)	2.66 ± 2.40	15.5 ± 4.31	
AUC <sub>0-72</sub> (h*ng/mL)	1.73 ± 1.89	10.1 ± 3.42	
AUC <sub>0-96</sub> (h*ng/mL)	1.35 ± 1.73	7.86 ± 2.44	
AUC <sub>0-120</sub> (h*ng/mL)	0.867 ± 1.34	6.36 ± 2.24	

\*算術平均±標準偏差。絶食条件下で試験された対象の数(「n」)は13であったが、摂食についてのnは24である。

## 【0368】

摂食条件下での本発明の経口カンナビノイド溶液の投与は、30分以内に、絶食条件下での投与を超えるカンナビジオールにおける認識可能なAUC差異をもたらした。図9を参照されたい。追加として、摂食条件下での本発明の経口カンナビノイド溶液の投与は、6時間で、絶食条件下での投与を超えるカンナビジオールの90倍大きいAUCをもたらした。

## 【0369】

表65～67は、絶食及び摂食条件下での本発明の経口カンナビノイド溶液を比較した、7-OH-カンナビジオール、カンナビジオールの一次及び活性代謝物の薬物動態学的パラメータを示している。

## 【0370】

【表 6 5】

表65 健康なボランティアへの絶食又は摂食条件下での単一20mg/kg用量のカンナビジオール溶液の経口投与後に組み合わせたレプリケートを用いる7-OH-カンナビジオールについてのPKパラメータの要約。

パラメータ	絶食				摂食			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
$T_{\max}$ (h)	13	8.00 (2.50, 24.00)			24	6.00 (3.00, 12.00)		
$C_{\max}$ (ng/mL)	13	22.8	33.4	146.4	24	474	187	39.4
$AUC_{0-t}$ (h*ng/mL)	13	414.7	291.0	70.2	24	4811	1509	31.4
$AUC_{0-inf}$ (h*ng/mL)	12	425.3	331.4	77.9	24	4902	1520	31.0
$AUC_{\text{extrap}}$ (%)	12	2.77	2.10	75.8	24	1.93	1.33	68.7
$\lambda_z$ ( $h^{-1}$ )	12	0.0348	0.0090	25.8	24	0.0292	0.0056	19.3
$t_{1/2}$ (h)	12	21.36	6.26	29.3	24	24.69	5.36	21.7
$T_{\text{last}}$ (h)	13	114.47	10.53	9.2	24	120.00	0.02	0.0
$C_{\text{last}}$ (ng/mL)	13	0.561	0.770	137.2	24	2.41	1.26	52.3

\*算術平均±標準偏差、(n)は、測定された対象の数を示す。

#  $T_{\max}$ は、中央値(最小、最大)として表されている。

【 0 3 7 1】

【表 6 6】

表66 健康なボランティアへの経口投与後に、摂食条件下での20mg/kg用量のカンナビジオールを絶食条件下での同じ用量と比較した、7-OH-カンナビジオールのログ変換全身性曝露パラメータの統計的分析。

依存 変数	n		相乗平均 <sup>a</sup>		比 (%) <sup>b</sup> (摂食/絶食)	90% CI <sup>c</sup>		パワー	ANOVA CV%
	摂食	絶食	摂食	絶食		下方	上方		
$\ln(C_{\max})$	24	13	442.6751	34.8933	1268.65	792.62	2030.58	0.1941	43.92
$\ln(AUC_{0-t})$	24	13	4610.3024	630.3322	731.41	532.52	1004.57	0.3077	31.14
$\ln(AUC_{0-inf})$	24	12	4701.4345	657.5873	714.95	520.18	982.65	0.3060	31.28

<sup>a</sup> ログ変換パラメータ値の最小二乗平均に基づく、摂食及び絶食についての相乗平均

<sup>b</sup> 比 (%) = 相乗平均(摂食) / 相乗平均(絶食)

<sup>c</sup> 90%信頼区間

【 0 3 7 2】

$\ln(C_{\max})$ 、 $\ln(AUC_{0-t})$  及び  $\ln(AUC_{0-inf})$  に基づく 7-OH-カンナビジオール最大曝露及び総曝露における実質的増加は、絶食条件下で投与された 20 mg / kg のカンナビジオール経口溶液と比較して、食物を用いる 20 mg / k

g のカンナビジオール経口溶液の投与後に観察された。7 - OH - カンナビジオール  $C_{max}$  は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ 1.3 倍高かった。7 - OH - カンナビジオール  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は両方とも、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ 7 倍高かった。追加として、 $T_{max}$  は、摂食条件下で 2 時間早く発生した。

【 0 3 7 3 】

【表 6 7】

表67 健康なボランティアへの絶食又は摂食条件下での単一20mg/kg用量のカンナビジオール溶液の経口投与後に組み合わされたレプリケートを用いる7-OH-カンナビジオールについてのAUCの要約。

パラメータ*	絶食	摂食
$AUC_0$ (h*ng/mL)	0.114 ± 0.410	0.131 ± 0.537
$AUC_{0-0.25}$ (h*ng/mL)	0.101 ± 0.363	0.221 ± 0.676
$AUC_{0-0.5}$ (h*ng/mL)	0.217 ± 0.361	0.980 ± 1.29
$AUC_{0-0.75}$ (h*ng/mL)	0.954 ± 0.843	2.87 ± 4.21
$AUC_{0-1}$ (h*ng/mL)	2.29 ± 2.13	7.33 ± 11.7
$AUC_{0-1.5}$ (h*ng/mL)	3.91 ± 3.90	47.5 ± 78.5
$AUC_{0-2}$ (h*ng/mL)	5.46 ± 5.23	104 ± 150
$AUC_{0-2.5}$ (h*ng/mL)	6.81 ± 6.85	158 ± 202
$AUC_{0-3}$ (h*ng/mL)	7.83 ± 8.27	197 ± 235
$AUC_{0-4}$ (h*ng/mL)	8.65 ± 8.64	289 ± 290
$AUC_{0-6}$ (h*ng/mL)	9.79 ± 7.71	346 ± 188
$AUC_{0-8}$ (h*ng/mL)	18.5 ± 34.2	284 ± 128
$AUC_{0-12}$ (h*ng/mL)	10.1 ± 8.36	187 ± 121
$AUC_{0-16}$ (h*ng/mL)	7.23 ± 4.28	85.7 ± 36.9
$AUC_{0-24}$ (h*ng/mL)	6.09 ± 2.70	47.5 ± 23.0
$AUC_{0-36}$ (h*ng/mL)	4.39 ± 2.45	26.7 ± 13.1
$AUC_{0-48}$ (h*ng/mL)	3.00 ± 1.91	16.9 ± 7.73
$AUC_{0-72}$ (h*ng/mL)	1.65 ± 1.38	7.36 ± 3.10
$AUC_{0-96}$ (h*ng/mL)	1.04 ± 1.11	4.03 ± 1.94
$AUC_{0-120}$ (h*ng/mL)	0.511 ± 0.799	2.41 ± 1.26

\*算術平均±標準偏差。絶食条件下で試験された対象の数(「n」)は 13 であったが、摂食についての n は 24 である。

【 0 3 7 4 】

摂食条件下での本発明の経口カンナビノイド溶液の投与は、45 分以内に絶食条件下での投与を超える 7 - OH - カンナビジオールにおける認識可能な AUC 差異をもたらした。図 10 を参照されたい。追加として、摂食条件下での本発明の経口カンナビノイド溶液の投与は、6 時間で、絶食条件下での投与を超える 7 - OH - カンナビジオールの 3.5 倍大きい AUC をもたらした。

## 【0375】

結論として、本発明の経口カンナビノイド溶液は、絶食に続く経口投与と比較した場合に、食物摂取に続く経口投与後に、より短い時間期間でより高いピーク血漿濃度、及びその上、より高い全体的な血漿濃度をもたらす実質的な食物効果を有する。

## 【0376】

<実施例18．健康な対象における単一用量カンナビジオール経口溶液の薬物動態学的食物効果研究>

## 【0377】

方法

複数製剤の非盲検無作為化単一用量4治療4期間、4元配置交差食物効果研究を、健康な対象に行った。研究は、摂食条件下で投与された3種の別々のカンナビジオール製剤（上記の表26から#LF41及び#LF42、並びに上記の表15から#A11）及び絶食条件下での1種のカンナビジオール製剤（上記の#LF42）の10mg/kgの単一用量の薬物動態を判定した。対象を研究に登録し、各々を別々の期間で絶食及び摂食処置アームに、続いて、7日の洗い出し期間にかけた。薬物動態学的分析のため、公称時間及びデフォルトラムダ<sub>z</sub>選択を使用した。全ての定量化可能な限界未満値をゼロに設定し、全ての対象を分析に含めた。

## 【0378】

結果

i．摂食対絶食でのカンナビジオール経口溶液ゴマ油製剤#LF42

$\ln(C_{max})$ 、 $\ln(AUC_{0-t})$ 及び $\ln(AUC_{0-inf})$ に基づくカンナビジオール及び7-OH-カンナビジオール最大曝露及び総曝露の両方における実質的増加は、絶食条件下で投与された10mg/kgでの製剤#LF42と比較して、食物を用いる10mg/kgでの製剤#LF42の投与後に観察された。カンナビジオール $C_{max}$ は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ10.5倍高かった。カンナビジオール $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後にそれぞれおよそ7.5倍及び3.3倍高かった。7-OH-カンナビジオール $C_{max}$ は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ4.5倍高かった。7-OH-カンナビジオール $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後にそれぞれおよそ4.3倍及び3.7倍高かった。したがって、本発明の脂質製剤を投与する場合に実質的な食物効果がある。

## 【0379】

ii．カンナビジオール経口溶液中鎖トリグリセリド(MCT)製剤#LF41摂食対#LF42絶食

## 【0380】

$\ln(C_{max})$ 、 $\ln(AUC_{0-t})$ 及び $\ln(AUC_{0-inf})$ に基づくカンナビジオール及び7-OH-カンナビジオール最大曝露及び総曝露の両方における実質的増加は、絶食条件下で投与された10mg/kgでの製剤#LF42と比較して、食物を用いる10mg/kgでの製剤#LF41の投与後に観察された。カンナビジオール $C_{max}$ は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ10.8倍高かった。カンナビジオール $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後にそれぞれおよそ6.8倍及び3.3倍高かった。7-OH-カンナビジオール $C_{max}$ は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ4.1倍高かった。7-OH-カンナビジオール $AUC_{0-t}$ 及び $AUC_{0-inf}$ は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後にそれぞれおよそ4.0倍及び3.5倍高かった。したがって、本発明の中鎖グリセリド製剤を投与する場合に、実質的な食物効果がある。

## 【0381】

iii．カンナビジオール経口溶液エタノール製剤#A11摂食対#LF42絶食

$\ln(C_{max})$ 、 $\ln(AUC_{0-t})$  及び  $\ln(AUC_{0-inf})$  に基づくカンナビジオール及び 7-OH-カンナビジオール最大曝露及び総曝露の両方における実質的な増加は、絶食条件下で投与された  $10\text{ mg/kg}$  の製剤 #LF42 と比較して、食物を用いる  $10\text{ mg/kg}$  の製剤 #A11 の投与後に観察された。カンナビジオール  $C_{max}$  は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ 9.5 倍高かった。カンナビジオール  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後にそれぞれおよそ 6.9 倍及び 4.0 倍高かった。7-OH-カンナビジオール  $C_{max}$  は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後におよそ 3.8 倍高かった。7-OH-カンナビジオール  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-inf}$  は、絶食条件下での投与と比較して、食物を用いる投与後にそれぞれおよそ 4.6 倍及び 4.0 倍高かった。したがって、本発明のヒドロ-アルコール製剤を投与する場合、実質的な食物効果がある。

10

#### 【0382】

< 実施例 19 . 難治性てんかんを有する小児患者における CBD の安全性研究 >

治療耐性発作障害を有する小児対象において複数用量の医薬品カンナビジオール経口溶液 (MCT 製剤、 $300\text{ mg/mL}$ 、BID で投与) の薬物動態及び安全性を判定するため、第 1 / 2 相薬物動態学的研究に以前に参加したことがある難治性てんかんを有する小児患者において、長期安全性研究を行った。これは、難治性てんかんを有する 1 歳 ~ 17 歳の小児対象についての長期非盲検 48 週研究であった。この研究は、上記において実施例 16 で詳述されている。

20

#### 【0383】

52 人の対象 (9 人の幼児、26 人の小児、及び 17 人の青年) が登録され、研究におけるカンナビジオール経口溶液の少なくとも 1 つの用量を受けていた。7 人の対象が、治療及び研究参加を早期に中断した。11 人の対象は、研究における治療を完了し、三十四 (34) 人の対象は、研究後の治療に留まった。研究は、1 ~ < 2 歳の 5 人の対象 (幼児) ; 3 人の対象が 6 歳未満で、2 ~ < 12 歳の 9 人の対象 (小児) ; 3 人の対象が 16 歳未満で、12 ~ 17 歳の 6 人の対象 (青年) を含んでいた。

#### 【0384】

結果及び考察

長期安全性研究からのデータの予備的検討は、体重損失を示した。体重における中央値パーセント変化の分析は、24 週目で体重変化における用量依存減少を示した。用量依存性は、研究の過程にわたって (最大 48 週目まで) 顕著でなくなった。これは、分析に含まれる患者の少ない数及び後期の時間期間中の投薬の頻繁なシフトによるものであり得る。

30

#### 【0385】

平均様式用量 (即ち、最も長い持続期間を用いる用量) は  $23.47\text{ mg/kg/日}$  であり、全ての対象についての研究中の平均日数は 220.6 であった。全体的に、7 人の対象 (13.5%) は有害事象 (「AE」) に起因する用量低減があり、3 人の対象 (5.8%) は他の理由による用量低減があった。用量低減の頻度は、 $40\text{ mg/kg/日}$  を受けていた対象のほうが、 $10\text{ mg/kg/日}$  を受けていた対象と比較して多かった (それぞれ、7 人の対象 [35.0%] 及び 2 人の対象 [14.3%])。AE に起因する用量低減は、 $40\text{ mg/kg/日}$  を受けていた対象の中のほうが、 $10\text{ mg/kg/日}$  を受けていた対象と比較して、より頻繁であった (それぞれ、6 人の対象 [30.0%] 及び 1 人の対象 [7.1%])。  $20\text{ mg/kg/日}$  を受けていた対象及び幼児は用量低減がなかった。

40

#### 【0386】

小児の中で、6 人の対象 (11.5%) は AE に起因する用量低減があり、2 人の対象 (3.8%) は他の理由による用量低減があった。用量低減の頻度は、 $40\text{ mg/kg/日}$  を受けていた対象のほうが、 $10\text{ mg/kg/日}$  を受けていた対象と比較して多かった (それぞれ、5 人の対象 [25.0%] 及び 2 人の対象 [14.3%])。

50

## 【0387】

幼児の中で、3人の対象(33.3%)は20mg/kg/日～<40mg/kg/日を服用し、6人の対象(66.7%)は40mg/kg/日を服用していた。小児の中で、7人の対象(26.9%)は10mg/kg/日～<20mg/kg/日を服用し、10人の対象(38.5%)は20mg/kg/日～<40mg/kg/日を服用し、8人の対象(30.8%)は40mg/kg/日を服用していた。青年の中で、3人の対象(17.6%)は10mg/kg/日～<20mg/kg/日を服用し、8人の対象(47.1%)は20mg/kg/日～<40mg/kg/日を服用し、6人の対象(35.3%)は40mg/kg/日を服用していた。

## 【0388】

青年の中で、1人の対象(1.9%)はAEに起因する用量低減があり、1人の対象(1.9%)は他の理由による用量低減があった。両方の用量低減は、40mg/kg/日を受けていた対象に発生した。

10

## 【0389】

全体的に、1人の対象(1.9%)は<10mg/kg/日を服用し、10人の対象(19.2%)は10～<20mg/kg/日の間を服用し、20人の対象(38.5%)は20～<40mg/kg/日の間を服用し、20人の対象(38.5%)は、データカットオフ時に40mg/kg/日を服用していた。

## 【0390】

合計233のAEが44人の対象に報告され；最も頻繁に報告されたAEは、貧血、下痢、便秘、発熱、上気道感染症、発作、傾眠及び攻撃性であった。全体的に、40mg/kg/日の用量で対象の30.0%が、有害事象(AE)による用量低減を必要とした。しかしながら、多くの患者は、研究の持続期間にわたってそれらの用量を増加し、21人の対象(40.4%)が20mg/kg/日～<40mg/kg/日を服用し、20人の対象(38.5%)がデータカットオフ時に40mg/kg/日を服用していた。カンナビジオール経口溶液は安全であり、40mg/kg/日もの高用量でさえ忍容性が良好であった。

20

## 【0391】



## 【表 6 8】

表68: 用量による対象の分布

	幼児 (N=9)	小児 (N=26)	青年 (N=17)	全ての対象 (N=52)	
カットオフ時に用量を服用していた対象の数					
0.5mg/kg/日	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)	10
10mg/kg/日	0	6 (23.1%)	3 (17.6%)	9 (17.3%)	
10.5mg/kg/日	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)	
20mg/kg/日	2 (22.2%)	7 (26.9%)	3 (17.6%)	12 (23.1%)	
22mg/kg/日	0	0	1 (5.9%)	1 (1.9%)	20
30mg/kg/日	1 (11.1%)	2 (7.7%)	3 (17.6%)	6 (11.5%)	
39.4mg/kg/日	0	0	1 (5.9%)	1 (1.9%)	
40mg/kg/日	6 (66.7%)	8 (30.8%)	6 (35.3%)	20 (38.5%)	
カットオフ時に用量(カテゴリー化された)を服用していた対象の数					
<10mg/kg/日	0	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)	30
10 -<20mg/kg/日	0	7 (26.9%)	3 (17.6%)	10 (19.2%)	
20 -<40mg/kg/日	3 (33.3%)	9 (34.6%)	8 (47.1%)	20 (38.5%)	
≥ 40mg/kg/日	6 (66.7%)	8 (30.8%)	6 (35.3%)	20 (38.5%)	

BID=1日2回; N=合計数; n=試料サイズ。年齢カテゴリー: 幼児=1~<2歳、小児=2~<12歳、青年=12~≤17歳。百分率はn/Nとして算出される。

## 【0392】

CBDに関連した体重増加及び傾眠が4人の対象(7.7%)に各々報告された。ベースライン時の全ての対象の平均体重(27.88kg)と比較して、平均体重は24週目で増加した(+1.15kg)。平均体重は研究中増加し続けた(36週目で+1.74kg、最終来診/中断訪問で+1.94kg、及び追跡調査訪問で+2.14kg)。

## 【0393】

【表 6 9】

表69: ベースラインからの対象体重変化(安全性分析集団)

パラメータ訪問(単位)	統計	幼児 (N=9)	小児 (N=26)	青年 (N=17)	全ての対象 (N=52)	
体重(kg)	n	9	26	17	52	
ベースライン*	平均(SD)	10.86 (1.256)	23.32 (10.583)	43.85 (16.480)	27.88 (16.945)	
	中央値	11.10	21.90	39.20	25.35	10
	Min, Max	9.1, 12.9	12.5, 55.0	20.4, 82.9	9.1, 82.9	
24週目	n	8	22	14	44	
	平均(SD)	1.10 (0.796)	1.26 (1.424)	1.01 (2.903)	1.15 (1.912)	
	中央値	0.95	1.65	1.02 1.00	1.10	
	Min, Max	-0.1, 2.3	-1.4, 3.8	1.03 -4.0, 5.0	-4.0, 5.0	
36週目	n	8	18	13	39	20
	平均(SD)	1.27 (0.994)	1.93 (1.996)	1.77 (3.457)	1.74 (2.409)	
	中央値	1.30	1.70	1.40	1.50	
	Min, Max	0.0, 2.7	-1.2, 6.0	-6.1, 7.0	-6.1, 7.0	
最終 訪問/中断 訪問	n	7	12	5	18	
	平均(SD)	1.80 (-)	1.81 (1.377)	2.28 (2.093)	1.94 (1.519)	
	中央値	1.80	1.45	1.10	1.45	30
	Min, Max	1.8, 1.8	-0.3, 4.3	0.3, 5.1	-0.3, 5.1	
追跡調査訪問	n	1	8	2	11	
	平均(SD)	1.50 (-)	2.13 (1.729)	2.50 (3.394)	2.14 (1.819)	
	中央値	1.50	1.50	2.50	1.50	
	Min, Max	1.5, 1.5	-0.1, 5.2	0.1, 4.9	-0.1, 5.2	

40

Max=最大; Min=最小; N=合計数; n=試料サイズ; SD=標準偏差。

年齢カテゴリー: 幼児=1~<2歳、小児=2~<12歳、青年=12~≤17歳。

【0394】

体重増加に用量応答減少があり、最大効果は40mg/kg/日の用量で見られた(図11)。これらのデータは、300mg/mLで40mg/kg/日の用量までのカンナビジオール経口溶液が安全であり、一般に忍容性が良好であることを示しており、長期安

50

全性研究からのデータは、40 mg / kg / 日が、発作制御並びに体重増加に対する効果の両方に最も効力があり得ることを示している。

【0395】

プラダー・ウィリー症候群（「PWS」）は、多面的発達障害であり、肥満に関連した最も共通の遺伝子症候群である（McAllister and Whittington、2011；Gunay-Aygunら、1997）。それは、15q11～q13上のPWS領域における父性遺伝性遺伝子の発現欠如によって引き起こされる（Ledbetterら、1981）。それは、幼児期における全身性低圧及び発達遅延とともに現れるが、PWSは、制御不能な食欲、過食症、及び重度の肥満に至る過度の体重増加とともに顕在化する（Grechiら、2012）。

10

【0396】

臨床的に、PWS患者は、物理的欠損、行動欠損、内分泌欠損及び知的欠損の複合パターンを患う。内分泌異常は、性腺機能低下及び低身長に至る。特に、成長ホルモン欠損は、集団の40%～100%に発生することが報告されており（Griggsら、2015）、成長ホルモンで共通して治療される（Butlerら、2015）。行動障害としては、皮膚むしり、溜め込み、やり直し及び反復発話のような強迫性行動が挙げられる（Griggsら、2015）。

【0397】

プラダー・ウィリー症候群における最も大きい未対処の医学的必要性は、病的肥満及び糖尿病並びにこれらの結果として得られる心血管合併症に至る、過食症及び関連行動である。カンナビジオール（CBD）はCB1の低親和性アンタゴニストであるが、それは、CB1受容体シグナル伝達を、内因性カンナビノイドであるアナンダミドの代謝のその抑制を介してモジュレートすることもできる（Ibeas Bihら、2015）。食欲に関して、CBDは、ストレス条件下でラットにおける食物摂取を減少させるとともにビヒクル処置対照と比較した場合に高糖摂食の自由摂取を低減することが示されてきた（Silveira Filho and Tufik、1981）。加えて、CBDは、毎日の水摂取に影響することなく毎日の食物消費を軽減する（Wierbicka-Rybicka and Bojanowska、2014）とともにカンナビノイド（CB1）又は5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT1A）セロトニン受容体アゴニストによって誘発された過食症を抑制してきたことが示され、食物摂取の調節因子としてCBDについての役割を示唆してきた（Scopinhoら、2011）。したがって、カンナビジオール（CBD）は、プラダー・ウィリー症候群患者と関連した過食症に取り組むという潜在性を有し得る。

20

30

【0398】

<実施例20．当初治療としてのピガバトリン又はACTHを用いる幼児痙攣に対するカンナビジオールの効力の研究>

以下の研究が進行中であり、結果はまだ記録されていない。

【0399】

プロトコール

当初治療としてのピガバトリン又は副腎皮質刺激ホルモン（「ACTH」）のいずれかを用いる、幼児痙攣患者における補助治療としてのカンナビジオール経口溶液の効力、安全性を判定するために、第2相多施設無作為化プラセボ制御平行群研究が行われる。

40

【0400】

研究はパートA及びパートBから構成される。パートAは、5つの期間：スクリーニング期間（14日～28日）、滴定期間（5日以上）、治療期間（14日）、非盲検長期安全性研究に登録しないことを選ぶ患者について漸減期間（およそ14±3日）、及び追跡調査期間（30±7日）を含む。全体的な最大研究持続期間は、およそ101日であると予想される。パートBは、安全性治療期間（48週）、漸減（2週）、及び追跡調査期間（30日）からなる。全体的な研究持続期間は、安全性期間を完了するような患者について64週であると予想される。

50

## 【0401】

120人の適格な対象は、幼児痙攣の診断を有する6カ月齢～36カ月齢までの小児から選択され、6つの治療群の1つに等しく無作為化される：

1) ビガバトリン、2) ビガバトリンプラス1日当たり1キログラム当たり20ミリグラム(「mg/kg/日」)のカンナビジオール経口溶液3) ビガバトリンプラス40mg/kg/日のカンナビジオール経口溶液ビガバトリン、4) A C T H、5) A C T H プラス1日当たり1キログラム当たり20ミリグラム(「mg/kg/日」)のカンナビジオール経口溶液、及び6) A C T H プラス40mg/kg/日のカンナビジオール経口溶液。

## 【0402】

具体的に、20人の対象は、以下の各用量コホートに登録される、A)以下の基準にフィットする各用量コホート：1. 親(単数又は複数)/介護者(単数又は複数)はインフォームド Consent 形態を完全に理解するとともに署名し、全ての研究手順を理解し、調査者及び研究コーディネーターと十分に意思伝達することができる；2. 準拠法、規則及び現地要件に従って、患者及び/又は親(単数又は複数)/介護者(単数又は複数)のインフォームド Consent を提供する；3. Consent 時に6カ月齢～36カ月齢(包含的)の間の男性又は女性；4. スクリーニング期間中に得られるとともに調査者によって読み取られたビデオ-EEG 分析(電気臨床的痙攣の少なくとも1つのクラスターを含める[任意の10分エポックで 3])。によって確認された幼児痙攣の臨床診断；5. 物理的及び神経学的検査、病歴、並びにスクリーニング訪問(訪問1)中に完了された臨床検査値に基づく一般の良好な健康(調査者によって決定される場合の任意の臨床関連異常の非存在として定義されている。)；及び6. 調査者の見解で、親(単数又は複数)/介護者(単数又は複数)は、研究手順及び訪問スケジュールに従う意思があるとともに従うことができる、並びにB)以下の基準を満たしていない各用量コホート：1) 任意の理由(以下に限定されないが、カンナビジオール経口溶液について調査者の小冊子の現バージョンにおいて注意、警告及び禁忌として記載されているリスクを含める。)で、研究薬物を受けるのに不適当な候補であると調査者によって考えられる；2) カンナビジオール経口溶液にアレルギーと知られている若しくは疑われている；3) 研究エントリーの30日以内における任意のカンナビジオール/大麻製品の使用；4) 患者が、結節性硬化症を有すると診断される若しくは疑われる；5) 患者が、ビガバトリン、A C T H 若しくは高用量ステロイドのいずれかをを用いる治療を以前に受けたことがある；6) フェルバメート、クロバザム、若しくはケトン食療法を用いる前の治療；7) T H C についての陽性薬物スクリーン；又は8) 現在、付録2に列挙されている任意の許可されていない薬物療法中である患者(例えば、フェニトイン、フルボキサミン、カルバマゼピン、及び S t . J o h n s W o r t )。

## 【0403】

研究は以下のパートで行われる。パートA：ビデオ-脳波記録法(「EEG」)を、各治療群について、スクリーニング期間中に行い、0日目で及び14日目で終夜反復する。治療に対する応答を、以下の方法論を使用してスコア化する：1) 完全応答-14日目にビデオ-EEG によって確認された痙攣及びヒプスアリスミア(ベースライン時に存在するならば)の完全消散；2) 部分応答-14日目に得られたバックグラウンド EEG の実質変化又はビデオ-EEG 上での痙攣の低減；並びに3) 応答なし-改善なし、又は14日目に痙攣/ヒプスアリスミア負荷の悪化。

## 【0404】

パートB：14日目の後、志願する患者は、長期の安全性相に参加することができる。治療訪問は、3カ月間毎月及び次いでその後年四回予定される。

## 【0405】

エンドポイント

一次効力エンドポイントは、独立セントラルリーダーによって決定される場合にビデオ-EEG によって確認された痙攣及びヒプスアリスミアの完全消散として定義されている

10

20

30

40

50

、14日目に完全応答者であると考えられる対象のパーセントである。

【0406】

二次効力エンドポイントは：1) 14日目に幼児痙攣がない対象のパーセント；2) 14日目にヒプスアリスミアが存在しない対象のパーセント；3) スクリーニングでのビデオ-EEGを14日目での反復ビデオ-EEGと比較した、発作負担における中央値低減；並びに4) 研究完了/早期中断(訪問3)での研究薬物(CGIC)の効力及び忍容性の親の印象である。

【0407】

診査効力エンドポイントは、1) ビガバトリン又はACTH単独と対比して、CBDを用いるビガバトリン又はACTHのいずれかと比較した、14日目に痙攣がない日のパーセント、及び2) 血漿薬物レベルと応答との間相関である。

10

【0408】

安全性エンドポイントは：1) 治療下出現性有害事象(「AE」)の発生率；2) 臨床検査判定；3) バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸速度及び体温)；4) 物理的及び神経学的検査判定；5) 尿；6) THCスクリーン；7) 病歴、並びに8) 前の及び併用の薬物療法である。

【0409】

薬物動態学的エンドポイントは、曝露応答関係を判定するため、投薬の前に、並びに訪問2及び3での用量後2時間目、4時間目及び6時間目に引かれたカンナビジオール及び代謝物7-ヒドロキシ-カンナビジオール(「7OH-CBD」)のトラフ濃度(C<sub>trough</sub>)である。薬物動態採血に関連して消費される食事の型を記録するため、食物日誌が使用される。

20

方法

【0410】

滴定期間

一旦患者が研究について承認されると、彼らは、医師がビガバトリン又はACTHのいずれかを処方する研究クリニックに戻り、患者は、適切な研究アームに無作為化される。以下の活動は完了される：1. 包含及び除外基準の審査；2) 検尿のための尿試料を得る；3. 併用薬物療法及び併用手順を記録する；4. バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸速度及び体温の測定)を記録する；5. 身長及び体重を含めた完全な理学的検査を行う。この訪問中に得られた体重は、用量体積を算出するために使用される。投薬体積は、滴定及び治療期間の全体にわたって一定のままである。；6. 血液学及び化学のための血液試料を採取する；7. 簡易な神経学検査を行う、並びに8. AE及び重篤なAE(「SAE」)を記録する。

30

【0411】

スクリーニング期間

一旦、処方ACTH又はビガバトリンが分注される準備が整うと、対象を、0日目に入院患者として研究センターに入所させる。以下の手順及び判定は、1日目のIP投与の前に全ての対象について0日目に行われなければならない；1. 併用薬物療法及び併用手順を記録する；2. 簡易な神経学検査を行う；3. バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸速度及び体温の測定)を記録する、4. 毎日の発作日誌を記録及び審査する；5. AE及びSAEを記録する、並びに6. 24時間ビデオ-EEGを行う。

40

【0412】

治療期間

患者は、対象の割り当てコホートに従って1日目～14日目まで1日2回(即ち、0mg/kg/日、20mg/kg/日又は40mg/kg/日の全日用量)投薬される。用量は、およそ12時間間隔で投与される。患者は、判定後に研究センターから解放され、6時間の薬物動態採血が完了する。調査用生成物の最終用量は、14日目の夕方に投与される。患者を、24時間ビデオEEGを含む14日目の治療訪問の終了のために入所させる。

50

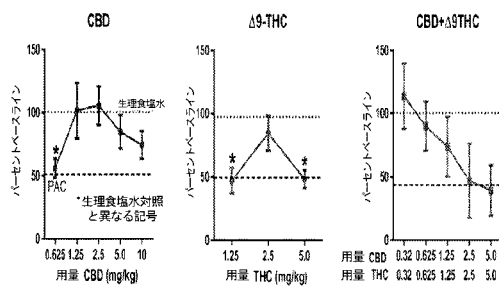
## 【 0 4 1 3 】

## パート B 訪問

以下の活動は、治療期間終了後 1 カ月、2 カ月、3 カ月、6 カ月及び 9 カ月で発生する各パート B 訪問中に完了される：1．併用薬物療法及び併用手順を記録する；2．バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸速度及び体温の測定）を記録する；4．毎日の発作及び食物日誌を記録及び審査する；5．身長及び体重を含めた理学的検査を行う；6．簡易な神経学検査を行う、並びに 7．A E 及び S A E を記録する。

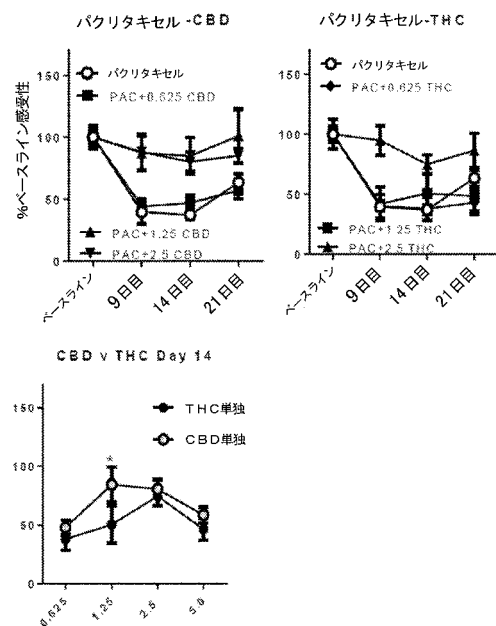
【 図 1 】

FIG. 1



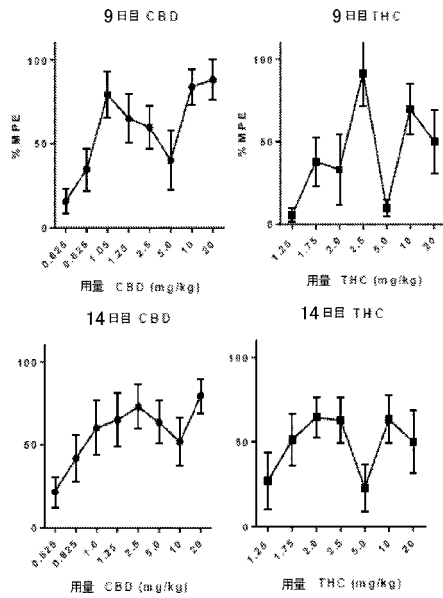
【 図 2 】

FIG. 2



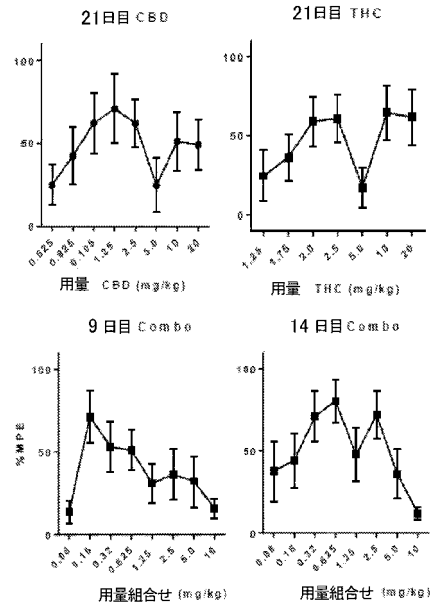
【図 3 - 1】

FIG. 3



【図 3 - 2】

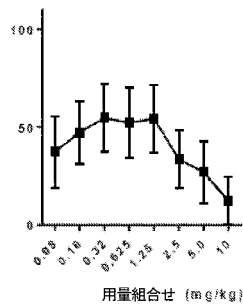
FIG. 3 (続き)



【図 3 - 3】

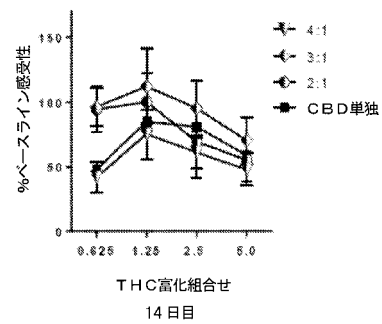
FIG. 3 ( 続き )

21日目 組合せ



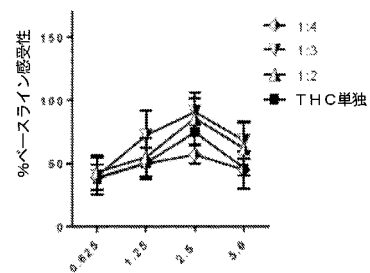
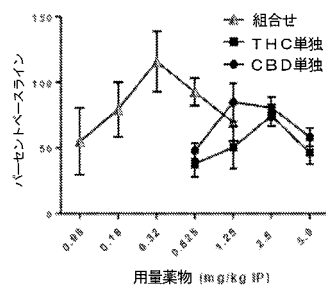
【図 5】

FIG. 5

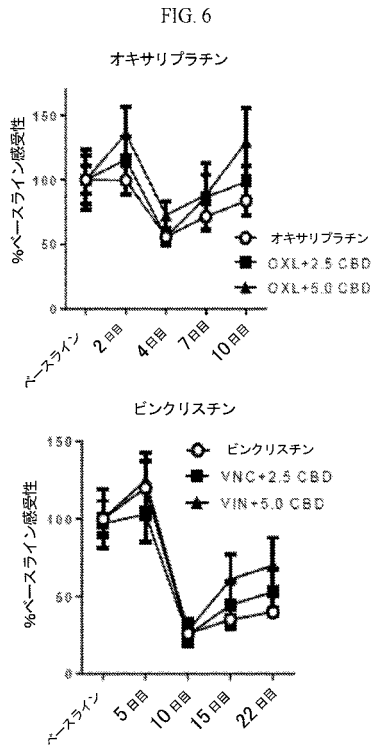
CBD富化組合せ  
14日目

【図 4】

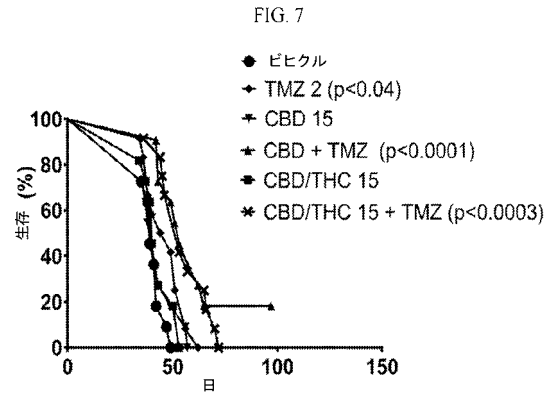
FIG. 4



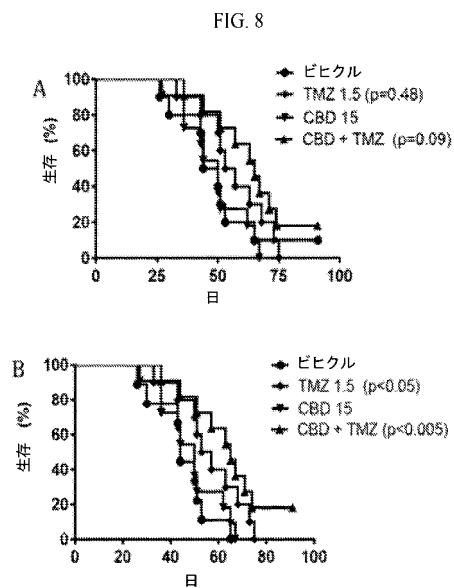
【 図 6 】



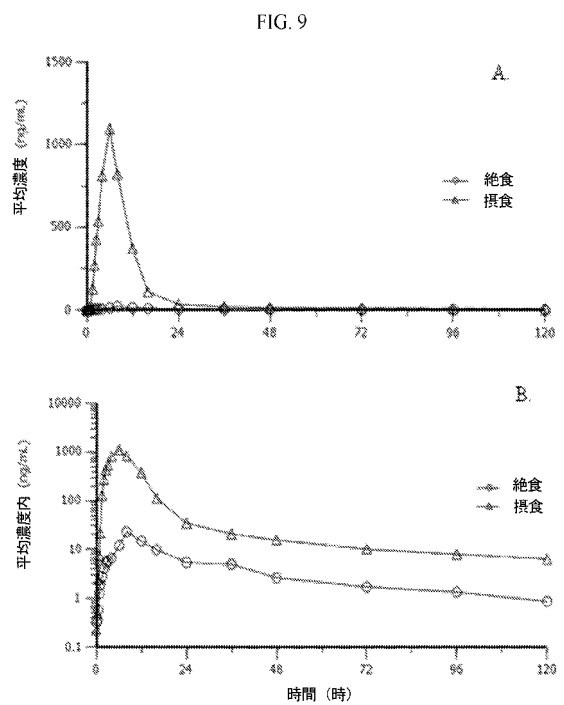
【 図 7 】



【 図 8 】



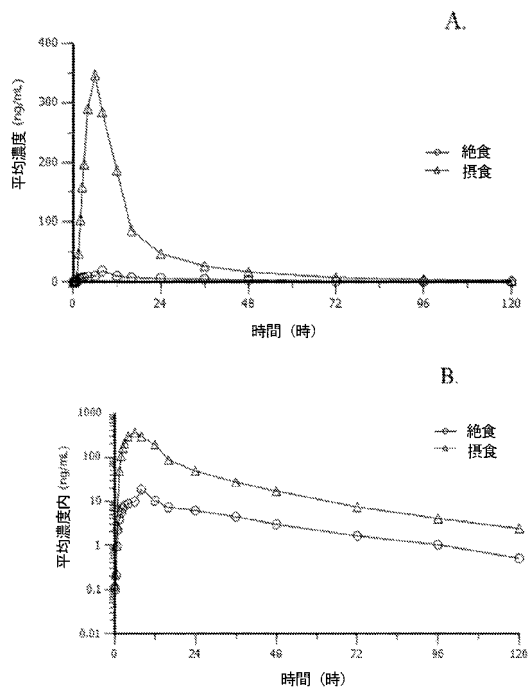
【 図 9 】





【図 10】

FIG. 10



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/52897
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 47/14, A61K 9/00, A61K 31/05 (2017.01) CPC - A61K 31/355, A61K 47/44, A61K 45/06, A61K 47/10, A61K 9/0053		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0342902 A1 (VANGARA et al.) 03 December 2015 (03.12.2015) Para [0020]; Para [0026]; Para [0027]; Para [0050]; Para [0054]; Para [0079]; Para [0082]; Para [0087]; Para [0097]; Para [0120]; Para [0174]; Para [0190]; Para [0201]; Para [0217]; Para [0224]; Table 14; Table 24; Table 25 Claim 14; Example 8	1-2, 4-19, 21-23
Y	US 2011/0262442 A1 (HAMILTON et al.) 27 October 2011 (27.10.2011) Para [0180]	20
Y	US 2011/0262442 A1 (HAMILTON et al.) 27 October 2011 (27.10.2011) Para [0180]	20
A	MITCHELL et al. "Vigabatrin for infantile spasms", September 27, 2002, <i>Pediatr Neurol.</i> Vol(3): pgs. 161-164 Pg. 1; Abstract	20
A	SCOPINHO et al. "Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabinoid-1 or serotonin-1A receptor agonists", January 14, 2011, <i>Pharmacology, Biochemistry and Behavior</i> , Vol: 98, pgs. 268-272 pg. 268, Abstract	17-18
A	US 2013/0210821 A1 (VATH) 15 August 2013 (15.08.2013) Entire Document	1-2, 4-23
A	US 2012/0172325 A1 (CURRIE) 05 July 2012 (05.07.2012) Entire Document	1-2, 4-23
A	US 2006/0058293 A1 (WEBER et al.) 16 March 2006 (16.03.2006) Entire Document	1-2, 4-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 13 November 2017		Date of mailing of the international search report <b>05 DEC 2017</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/22	
<b>A 6 1 K 38/35 (2006.01)</b>		A 6 1 K 38/35	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>		A 6 1 P 3/04	
<b>A 6 1 P 25/08 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/08	

(81)指定国・地域 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,JO,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

- (72)発明者 リー , ホワグワン  
アメリカ合衆国、アリゾナ・ 8 5 2 8 6、チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブールバード・  
1 3 3 3、スイート・ 1 0 0
- (72)発明者 イェン , ニンシン  
アメリカ合衆国、アリゾナ・ 8 5 2 8 6、チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブールバード・  
1 3 3 3、スイート・ 1 0 0
- (72)発明者 グエン , ヒュン・キュー  
アメリカ合衆国、アリゾナ・ 8 5 2 8 6、チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブールバード・  
1 3 3 3、スイート・ 1 0 0
- (72)発明者 ゴスコンダ , ベンカット・アール  
アメリカ合衆国、アリゾナ・ 8 5 2 8 6、チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブールバード・  
1 3 3 3、スイート・ 1 0 0

F ターム(参考) 4C076 BB01 CC01 CC21 DD37 DD38 DD46 DD59 FF36 FF63  
4C084 AA02 DB21 NA05 NA14 ZA06 ZC75  
4C206 AA01 AA02 CA17 FA44 KA01 MA05 MA72 NA14 ZA06 ZA70  
ZC54 ZC75