(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-530500
(P2023-530500A)
(43)公表日　令和5年7月18日(2023.7.18)

| (51)国際特許分類 | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/522* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/522 | | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/05* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/05 | | ４Ｃ２０６ |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/08* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 25/08 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １２１ | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全21頁）

(21)出願番号　特願2022-578719(P2022-578719)
(86)(22)出願日　令和3年6月16日(2021.6.16)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月17日(2023.2.17)
(86)国際出願番号　PCT/GB2021/051520
(87)国際公開番号　WO2021/255446
(87)国際公開日　令和3年12月23日(2021.12.23)
(31)優先権主張番号　2009321.7
(32)優先日　令和2年6月18日(2020.6.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(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,
最終頁に続く

(71)出願人　319016758
ジーダブリュー・リサーチ・リミテッド
英国 シービー２４　９ビーゼット ケンブリッジ ヒストン チバーズ ウェイ ビジョン パーク ソブリン ハウス
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　ジエ・リー
アメリカ合衆国・カリフォルニア・９２００８・カールスバッド・フリート・ストリート・５７５０・スイート・２００
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　てんかんの治療におけるカンナビジオールの使用

(57)【要約】
本発明は、並行してカフェインを摂取している小児期発症てんかんを有する患者の治療におけるカンナビジオール(CBD)の使用に関する。CBDがカフェインと組み合わせて使用される場合、注意が必要である。例えば、CBD及び/又はカフェインのいずれかの用量を低減することが必要とされる場合がある。更に、患者は、前記薬物間相互作用の副作用についてモニタリングされる必要がある場合がある。使用されるCBDは、CBDが全抽出物(w/w)の95%より多く存在し、抽出物の他の成分がキャラクタリゼーションされているような、カンナビスの高度に精製された抽出物の形態であることが好ましい。具体的には、カンナビノイドのテトラヒドロカンナビノール(THC)は、0.15%(w/w)以下のレベルまで実質的に取り除かれ、CBDのプロピル類似体であるカンナビジバリン(CBDV)は、1%までの量で存在する。これに代えて、CBDは、合成的に生成されたCBDであってもよい。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
カフェイン及び関連するマーカーの血中レベルをモニタリングして、レベルが毒性とならないことを確実にすることを特徴とする、並行してカフェインを摂取している患者に対する小児期発症てんかんの治療における使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項２】
ＣＢＤの用量を低減させる、請求項1に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項３】
カフェインの用量を低減させる、請求項1に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項４】
ＣＢＤ及びカフェインの用量を低減させる、請求項1に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項５】
肝酵素の血中レベルをモニタリングして、それらが毒性とならないことを確実にする、請求項1から4のいずれか一項に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項６】
少なくとも95％(w/w)のＣＢＤを含む、カンナビスの高度に精製された抽出物の形態である、請求項1から5のいずれか一項に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項７】
合成化合物として存在する、請求項1に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項８】
高度に精製された抽出物が、0.15％未満のＴＨＣを含む、請求項6に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項９】
抽出物が、1％までのＣＢＤＶを更に含む、請求項6に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項１０】
ＣＢＤの低減した用量が、約5mg/kg/日～約20mg/kg/日の範囲である、請求項2に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項１１】
カフェインの用量を200mg/日まで低減させる、請求項3に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項１２】
小児期発症てんかんが、レノックス・ガストー症候群、ミクオロニー欠神てんかん、結節性硬化症、ドラベ症候群、ドゥーゼ症候群、ジーボンス症候群、ＣＤＫＬ5、Dup15q、神経セロイドリポフスチン症(ＮＣＬ)及び脳異常である、請求項1から11のいずれか一項に記載の使用のためのカンナビジオール(ＣＢＤ)。
【請求項１３】
それを必要とする個人における小児期発症てんかんの治療方法であって、治療上有効量のカンナビジオールを注意して患者に対して投与することを含み、個人が並行してカフェインを摂取している、方法。
【請求項１４】
前記注意が、カンナビジオールの用量を低減させることを含む、請求項13に記載の方法。
【請求項１５】
前記注意が、カフェインの用量を低減させることを含む、請求項13に記載の方法。
【請求項１６】
前記注意が、副作用について前記個人をモニタリングすることを含む、請求項13に記載の方法。

【請求項１７】
前記注意が、前記副作用が観察された場合にカンナビジオールを中断することを更に含む、請求項16に記載の方法。
【請求項１８】
前記注意が、前記併用療法による副作用について、前記個人に助言することを含む、請求項13に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、並行してカフェインを摂取している小児期発症てんかんを有する患者の治療におけるカンナビジオール(CBD)の使用に関する。
【０００２】
CBDがカフェインと組み合わせて使用される場合、注意が必要である。例えば、CBD及び/又はカフェインのいずれかの用量を低減することが必要とされる場合がある。更に、患者は、前記薬物間相互作用の副作用についてモニタリングされる必要がある場合がある。
【０００３】
使用されるCBDは、CBDが全抽出物(w/w)の95%より多く存在し、抽出物の他の成分がキャラクタリゼーションされているような、カンナビスの高度に精製された抽出物の形態であることが好ましい。具体的には、カンナビノイドであるテトラヒドロカンナビノール(THC)は、0.15%(w/w)以下のレベルまで実質的に取り除かれ、CBDのプロピル類似体であるカンナビジバリン(CBDV)は、1%までの量で存在する。これに代えて、CBDは、合成的に生成されたCBDであってもよい。
【背景技術】
【０００４】
大麻草(カンナビス・サティバ・エル(Cannabis sativa L.))は、フィトカンナビノイドと呼ばれる多くの薬理学的活性化合物を合成するトリコームを生成する。このフィトカンナビノイドのうちで最も豊富なものはTHC及びCBDであるが、各植物中の多様なフィトカンナビノイドの量及び割合は、株によって異なり、育種によって調整できる。
【０００５】
Epidiolexは、患者が1つ又は複数の抗てんかん薬(AED)に対して治療抵抗性であると思われることを特徴とする、多様な希少(orphan)小児てんかん症候群の治療として使用するために開発された、高度に精製されたCBD抽出物である植物由来の液剤である(WO2019/97238及びWO2016/203239を参照されたい)。この薬物は、ドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群に関連するてんかん発作の治療のために承認されている。これは、明らかな化学的プロファイルを有し、主要なフィトカンナビノイドとして一貫したレベルのCBDを含有する、カンナビス・サティバ・エル植物から調製された抽出物から製剤化される。これらの植物からの抽出物は、処理されて、純粋な(〉95～〉98%w/w)CBDが得られる。その後、純粋なCBDは、甘味料及び香味料が添加されている賦形剤に溶解される。
【０００６】
上記に概説した医薬におけるCBDの使用の結果、CBDが有する可能性がある他の医薬又は薬物との種々の相互作用を理解することが必要となってきた。薬物間相互作用(DDI)は、投薬過誤の最大原因の1つであり、薬物有害反応の発生又は臨床上の有効性の低減の両方を誘発する可能性がある。
【０００７】
カフェインは、世界で最も広く消費されている向精神薬である。カフェインは、メチルキサンチンクラスの中枢神経系刺激薬である。カフェインは、アラビカコーヒーノキ(Coffea Arabica)(コーヒーに使用される)、チャノキ(Thea sinensis)(茶に使用される)、コーラノキ(Cola acuminata)(木の実として、茶又はコーラを含むソフトドリンク中

に使用される)、テオブロマ・カカオ(Theobroma cacao)(ココア及びチョコレート中に使用される)並びにパウリニア・クパナ(Paulinia cupana)(ガラナとしてスナックバー及び栄養ドリンク中に使用される)[1]を含む、いくつかの種々の植物の種子、木の実及び葉に含まれる。カフェインの効果には、より頭が冴え活発に感じること、及びより落ち着きがなく興奮しやすくなることが含まれる。75%という著しく高い割合の子供が日常的にカフェインを消費していることが2010年のPediatrics journal studyで報告された[2]。このような高い割合は、カフェインを消費している子供と処方されたCBDベースの薬剤を投与されている若い患者との間で著しい重複がある可能性があるので、カフェイン及びCBDの同時消費(co-consumption)の効果を理解することが重要であるということを意味する。

【０００８】

以前の事例報告によって、CBD及びカフェインの相乗効果が示唆されている。こうした報告の著者らは、CBD及びカフェインの組み合わせが、カフェイン使用(caffeine hit)がもたらすことが多い神経質な感覚(jittery edge)、並びに不安な感情及び悪心を取り除く可能性があると主張している[3、4]。実際に、いくつかの会社が、例えばGreen Roads CBD Coffee及びGreen Roads CBD Tea[5]並びにSubduction Coffee + Hemp[6]等のCBD入りコーヒーを商品化している。しかし、このような市販されている品物及び事例報告では、低用量のCBD(一食当たり～30mg)を使用しており、ドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群の治療のために使用されるEpidiolexにおける治療用量より全く高くない。Epidiolexは、10～20mg/kg/日の用量で使用するために処方され、したがって、40kgの子供では、800mg/日までの用量を摂取していることもある。明らかに、より重い子供又は思春期の若者では、1500mg/日などの更に高い用量を摂取することができる。

【０００９】

最も一般的なタイプのDDIは、薬物によって1つ又は複数の薬物代謝酵素を阻害又は誘発するものである。特定の薬物代謝酵素の阻害剤又は誘発剤がこの酵素によって代謝される薬物と同時投与される場合、片方又は両方の薬物の薬物動態パラメーターが変化し、薬物曝露の増加又は薬物曝露の減少をもたらす。曝露のレベルにもよるが、有害事象をもたらす可能性があるのは、曝露におけるこの変化であり、用量を変えなければならない場合がある。用量の低減は患者の治療が不十分になるリスクが大きすぎるが、過剰投与は曝露を潜在的に危険なレベルまで増加させる可能性があるので、投与の改変は予測不可能である。

【００１０】

高いレベルのCBDは、アミノ基転移酵素の上昇、発疹、傾眠、鎮静、倦怠感、下痢、発熱、体重減少、鼻咽頭炎、被刺激性、口腔咽頭痛、及び食欲減退を引き起こすことが知られている。アミノ基転移酵素の上昇は、原因不明の悪心、嘔吐、右上腹部痛、疲労、食欲不振、又は黄疸及び/若しくは暗色尿を含む肝機能障害をもたらす場合がある。カフェインの高曝露は、不眠、神経過敏及び落ち着きのなさ、胃痛、悪心及び嘔吐、心拍数の増加及び呼吸の増加、並びに他の副作用を引き起こすことが知られている。本開示は、1つ又は複数の上記の副作用の発生率を低減させる。

【００１１】

CBDの薬理的特性は、完全には解明されていない。EPIDIOLEX(登録商標)についてのFDA承認表示に記載の通り、CBDは、CYP2C19酵素及びCYP3A4酵素、並びにアイソフォームのUGT1A7、UGT1A9及びUGT2B7によって、肝臓及び腸で代謝される。CBDは、ウリジン5'-ジフォスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)酵素のUGT1A9及びUGT2B7を阻害する。CBDは、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19の阻害剤であると報告されている。データはまた、CBDがCYP3A4を阻害することも示唆している。CBDは、臨床的に関連する濃度でCYP1A2及びCYP2B6を誘発又は阻害する場合がある。しかし、CBDが強い阻害剤なのか、中程度の阻害剤なのか、それとも弱い阻害剤なのか、又は実際にこれらの酵素のうちのいずれかのCBD媒介阻害が臨床的に著し

い結果をもたらすのかは、知られていない。Samanta(2019)[7]は、CBDはCYP1A2活性を誘発又は阻害することがあり、カフェインをCYP1A2の基質と見なすということを更に示唆しているが、阻害又は誘発に関するいかなる証拠も提示していない。本発明は、試験中の何人かの対象における臨床的に重要な生化学的な知見を開示する。すなわち、肝酵素の上昇である(ALT、AST及びGGT)。

【００１２】

本発明は、非盲検の第1相臨床試験中にCBDの反復投与を受けた後にカフェインの単回投与を受けた健康な対象からのデータについて説明する。CBDによって対象の血液中のカフェインのレベルが増加することが分かった。このような相互作用は予想外であり、したがってこれらの薬物の併用は、患者の綿密なモニタリングと共に行われるべきである。

【００１３】

更に、同研究の中で、DSの患者及びLGSの患者に対して一般に投与される用量(およそ20mg/kg/日)でCBDを健康な大人に対して投与した結果、薬物性肝障害(DILI)と一致する肝臓内化学物質値(liver chemistries)の上昇が生じることが観察された。健康な志願者におけるこのような高い上昇は以前には観察されなかったので、このような知見は驚くべきことであった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１４】

【特許文献１】WO2019/97238

【特許文献２】WO2016/203239

【非特許文献】

【００１５】

【非特許文献１】2010年、Pediatrics journal study

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１６】

本発明の第1の態様によれば、カフェイン及び関連するマーカーの血中レベルをモニタリングして、レベルが毒性とならないことを確実にすることを特徴とする、並行してカフェインを摂取している患者に対する小児期発症てんかんの治療における使用のためのカンナビジオール(CBD)が提供される。

【００１７】

本発明の更なる実施形態では、肝酵素の血中レベルが更にモニタリングされる。これらの酵素ALT、AST及びGGTは、薬物性肝障害(DILI)に関連するマーカーである。CBD及びカフェインが同時投与される場合、通常より高いレベルの肝酵素が存在する場合がある。

【００１８】

CBDの用量を低減させることが好ましい。或いは、カフェインの用量を低減させる。CBD及びカフェインの用量を低減させることがより好ましい。

【００１９】

CBDは、少なくとも95%(w/w)のCBDを含み、0.15%未満のTHC及び1%までのCBDVを含む、カンナビスの高度に精製された抽出物の形態であることが好ましい。或いは、CBDは合成化合物として存在する。

【００２０】

CBDの低減した用量は、約5mg/kg/日～約20mg/kg/日の範囲であることが好ましい。或いは、カフェインの用量を200mg/日まで低減させる。

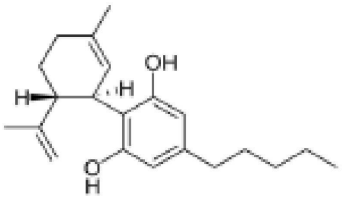
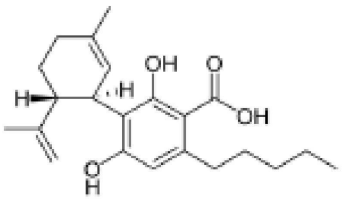
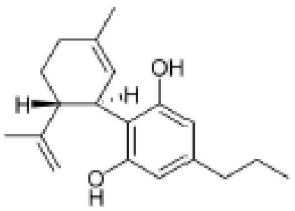
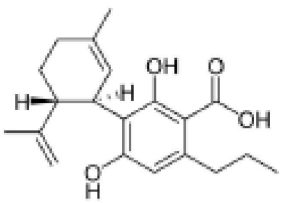
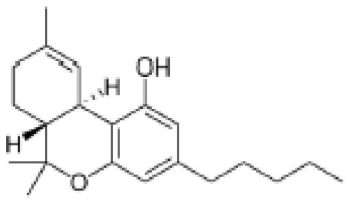
【００２１】

平均的なコーヒー1杯はカフェインをおよそ95mg含むので、患者は知らないうちに安全なレベルを超える用量のカフェインを不注意に消費している可能性があり、したがって治療の間は血中レベルをモニタリングするべきである。

【００２２】
小児期発症てんかんは、レノックス・ガストー症候群、ミクオロニー欠神てんかん、結節性硬化症、ドラベ症候群、ドゥーゼ症候群、ジーボンス症候群、CDKL5、Dup15q、神経セロイドリポフスチン症(NCL)及び脳異常であることが好ましい。
【００２３】
本発明の第2の態様によれば、それを必要とする個人における小児期発症てんかんの治療方法であって、治療上有効量のカンナビジオールを注意して患者に対して投与することを含み、個人が並行してカフェインを摂取している、方法が提供される。
【００２４】
前記注意は、カンナビジオールの用量を低減させることを含むことが好ましい。或いは、前記注意はカフェインの用量を低減させることを含む。
【００２５】
前記注意は、副作用について前記個人をモニタリングすることを含むことが好ましい。
【００２６】
前記注意は、前記副作用が観察された場合にカンナビジオールを中断することを更に含むことがより好ましい。
【００２７】
前記注意は、前記併用療法による副作用について、前記個人に助言することを含むことが更により好ましい。
【００２８】
本発明の実施形態は、添付図面を参照して以降で更に説明される。
【図面の簡単な説明】
【００２９】
【図１】カフェイン+プラセボ(1日目)の投与及びカフェイン+CBD(26日目)の投与の後のカフェインの幾何平均血漿中濃度(Geometric Mean Plasma Concentrations)を均等目盛上で示す図である。
【図２】カフェイン+プラセボ(1日目)の投与及びカフェイン+CBD(26日目)の投与の後のパラキサンチンの幾何平均血漿中濃度を均等目盛上で示す図である。
【図３】カフェイン+プラセボ(1日目)の投与及びカフェイン+CBD(26日目)の投与の後のカフェイン及びパラキサンチンについての幾何平均及び個別対象の$C_{max}$を示す図である。
【図４】カフェイン+プラセボ(1日目)の投与及びカフェイン+CBD(26日目)の投与の後のカフェイン及びパラキサンチンについての幾何平均及び個別対象の$AUC_{0-\infty}$を示す図である。
【図５】カフェイン及びパラキサンチンへの曝露時の定常状態のCBDの効果を示す幾何LS平均比及び90%CIを示す図である。
【図６】ALT≧5×ULNを有する5人の参加者についての連続的な肝臓内化学物質値のグラフを示す図である。
【００３０】
定義
本発明を説明するのに使用されるいくつかの用語の定義を、以下に詳述する。
【００３１】
本出願に記載のカンナビノイドを、その一般的な略語と共に以下に列挙する。
【００３２】

【表１】

表 1. カンナビノイド及びその略語

| | | |
|---|---|---|
| CBD | カンナビジオール |  |
| CBDA | カンナビジオール酸 |  |
| CBDV | カンナビジバリン |  |
| CBDVA | カンナビジバリン酸 |  |
| THC | テトラヒドロカンナビノール |  |

【００３３】

上記の表は、網羅的ではなく、参照のために本出願において特定されるカンナビノイドを単に詳細に表したものである。これまでのところ、60を超える異なるカンナビノイドが特定されていて、これらのカンナビノイドは以下の異なる群に分けることができる。すなわち、フィトカンナビノイド、エンドカンナビノイド、及び合成カンナビノイド(新規なカンナビノイド、又は合成的に生成されたフィトカンナビノイド若しくは合成的に生成されたエンドカンナビノイドでもよい)である。

【００３４】

「フィトカンナビノイド」は、天然に由来するカンナビノイドであり、カンナビス植物

中に含まれうる。フィトカンナビノイドは、植物から単離され、高度に精製された抽出物を生成することができ、又は合成的に複製することができる。

【００３５】

「高度に精製されたカンナビノイド抽出物」は、カンナビス植物から抽出され、他のカンナビノイド及びカンナビノイドと共に抽出された非カンナビノイド成分が実質的に取り除かれて、高度に精製されたカンナビノイドが95%(w/w)以上の純度になる程度にまで精製されたカンナビノイドと定義される。高度に精製されたカンナビノイド抽出物は、カンナビノイドの含有量が98%(w/w)以上純粋になるように、更に精製されてよい。

【００３６】

「合成カンナビノイド」は、カンナビノイド又はカンナビノイド様構造を有する化合物であり、植物によってではなく化学的手段を使用して生産される。

【００３７】

フィトカンナビノイドは、カンナビノイドを抽出するのに使用される方法によって、中性(脱炭酸形態)又はカルボン酸形態のいずれかとして得ることができる。例えば、カルボン酸形態を加熱することによって、カルボン酸形態のほとんどが脱炭酸され、中性形態になることが知られている。

【００３８】

「小児期てんかん」は、小児期にてんかんを引き起こしうる多くの異なる症状及び遺伝子変異を指す。これらのいくつかの例は以下の通りである。すなわち、ドラベ症候群、ミクオロニー欠神てんかん、レノックス・ガストー症候群、原因不明の全般てんかん、CDKL5変異、アイカルディ症候群、結節性硬化症、両側性多小脳回(bilateral polymicrogyria)、Dup15q、SNAP25及び熱性感染症関連てんかん症候群(FIRES)、良性ローランドてんかん、若年性ミオクローヌスてんかん、点頭てんかん(ウエスト症候群)、並びにランドウ・クレフナー症候群である。多くの種々の小児期てんかんが存在するので、上記の列挙は網羅的ではない。

【００３９】

$C_{max}$は、最大実測血漿中濃度である。

【００４０】

$t_{max}$は、最大実測血漿中濃度に達するまでの時間である。

【００４１】

$AUC_{0-\infty}$は、時間0から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積であり、$AUC_{0-\infty}=AUC_{0-t}+C_{last}/k_{el}$で算出し、ここで、$C_{last}$は最後の推定血漿中濃度(estimated last plasma concentration)であり、$K_{el}$は終末相速度定数である。

【００４２】

$AUC_{0-t}$は、時間tまでの血漿中濃度-時間曲線下面積であり、ここで、tは定量下限値(LLOQ)を上回る濃度の最終測定点である。

【００４３】

肝障害及び肝機能の臨床検査室測定、使用される正常上限(ULN)値は、ALTが68国際単位[IU]/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)が45IU/L、アルカリホスタファーゼ(ALP)が129IU/L、総ビリルビン(TBL)が29μmol/L、及びガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)が59IU/Lである。

【００４４】

薬物性肝障害(DILI)は、血清ALTが5×ULNを超える場合である。

【発明を実施するための形態】

【００４５】

高度に精製されたCBD抽出物の調製

以下において、一定の既知の組成を有する高度に精製された(〉95～98%w/w)カンナビジオール抽出物の製造が以下の実施例で使用されたことを説明する。

【００４６】

要約すれば、使用された原薬は、CBDを得るために溶媒結晶化法によって更に精製さ

れたカンナビス・サティバ・エルの高CBD含有化学種の液体二酸化炭素抽出物である。具体的には、結晶化方法によって、他のカンナビノイド及び植物成分が取り除かれ、98%より多くのCBDが得られる。CBDは高度に精製されるが、合成的にではなくカンナビス植物から生成されるので、CBDと共に生成及び共に抽出される他のカンナビノイドがわずかに存在する。これらのカンナビノイドの詳細及び薬剤中に存在するカンナビノイドの量は、以下のTable 2(表2)に記載の通りである。

【００４７】

【表２】

表 2: 高度に精製された CBD 抽出物の組成

| カンナビノイド | 濃度 |
|---|---|
| CBD | > 95-98% w/w |
| CBDA | NMT 0.15% w/w |
| CBDV | NMT 1.0% w/w |
| $\Delta^9$ THC | NMT 0.15% w/w |
| CBD-C4 | NMT 0.5% w/w |

> – より多い

NMT – 以下

【実施例１】

【００４８】

カフェインの薬物動態(PK)に対するカンナビジオールの効果を調査するための第1相、非盲検、薬物動態薬物間相互作用試験

主要目的:健康な対象における、カフェインの単回投与のPKに対する、反復投与後のCBD治療の効果を調査すること。

【００４９】

主要評価項目:主要PKパラメーターは、カフェインに関する$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$、$C_{max}$及び$t_{max}$であった。PKパラメーター評価項目は、1日目にプラセボと共に投与されたカフェインの血漿中濃度-時間プロファイルから得て、PKパラメーター評価項目は、13日間、20mg/kgで1日2回(b.i.d)のCBDの後の、CBDが定常状態の参加者におけるカフェインの単回投与から得た。

【００５０】

副次的目的:健康な対象において、カフェインの単回投与と共に投与した場合のCBDの安全性及び忍容性の評価すること。

【００５１】

副次的評価項目:安全性には、有害事象(AE)の発生率及び重症度、血液学、臨床化学及び尿検査試験結果に基づく検査所見の異常の発生率、12誘導心電図(ECG)パラメーター、バイタルサイン測定、身体検査、コロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)質問票スコア、1日目にプラセボと共に投与されたカフェインの血漿中濃度-時間プロファイルから得られたPKパラメーター評価項目、並びに13日間、20mg/kgで1日2回(b.i.d)のCBDの後の、CBDが定常状態の参加者におけるカフェインの単回投与から得られたPKパラメーター評価項目が含まれる。

【００５２】

計画:これは、健康な対象における、カフェインのPKに対する、CBDの複数回用量投与の効果を調査するための第1相、非盲検、単施設試験であった。試験の継続期間は、およそ10週間であり、継続期間には、スクリーニング期間(4週間まで)、治療期間(4週間)及

び安全性経過観察期間(2週間)が含まれる。インフォームドコンセント用紙(ICF)に署名した後、参加者は、スクリーニング期間に入った(-28～-1日目)。1日目の前日である-1日目、IMP(カフェイン+プラセボ)投与の初日、継続して適格性基準を満たすスクリーンを受けた参加者を、臨床研究部門(CRU)に入院させた。対象は2つの期間、CRUに常在した。1日目、標準化朝食を開始した30分後に、プラセボ経口溶液7.5mL及びカフェイン200mgの併用用量(concurrent dose)を対象に投与した。3日目に、参加者を評価の完了後退院させた。3日目朝にCRUでCBDの最初の用量を摂取し、この日に、対象に4日目～12日目まで家で摂取するためのCBDの漸増用量(escalating dose)を供給した。3日目に退院した後、12、18及び23日目に、対象は外来受診のためにCRUに戻った。この外来受診では、対象に13日目～25日目まで家で摂取するためのCBDの維持用量を供給した(25日目の晩の用量は、CRUで摂取した)。対象を25日目の午後にCRUに再び入院させた。26日目及び27日目に、対象はCBDをb.i.dで受け、26日目にカフェインの単回経口用量を、CBDの朝の用量と並行して投与した。28日目に、評価の完了後、対象を退院させた。対象は、最後のIMP投与の14～16日後に、経過観察受診を受けた。予定された経過観察受診に加えて、何人かの対象は28日目の後に、正常基準範囲値から外れている肝酵素に関する追加の採血のために、予定されていない受診でCRUに戻って来た。CBD及びカフェインは、Table 3(表3)に示すように投与した。

【００５３】

【表３】

表 3: 治療スケジュール

| 日 | 朝の用量 | 晩の用量 |
|---|---|---|
| 1 | 7.5 mL プラセボ経口溶液(CBD に相当)<br>200 mg カフェイン経口錠剤 | 適用せず |
| 3 | 250 mg CBD: 2.5 mL 経口溶液 | 適用せず |
| 4-5 | 250 mg CBD: 2.5 mL 経口溶液 | 250 mg CBD: 2.5 mL 経口溶液 |
| 6-7 | 500 mg CBD: 5 mL 経口溶液 | 250 mg CBD: 2.5 mL 経口溶液 |
| 8-9 | 500 mg CBD: 5 mL 経口溶液 | 500 mg CBD: 5 mL 経口溶液 |
| 10-11 | 750 mg CBD: 7.5 mL 経口溶液 | 500 mg CBD: 5 mL 経口溶液 |
| 12-25 | 750 mg CBD: 7.5 mL 経口溶液 | 750 mg CBD: 7.5 mL 経口溶液 |
| 26 | 750 mg CBD: 7.5 mL 経口溶液<br>200 mg カフェイン経口錠剤 | 750 mg CBD: 7.5 mL 経口溶液 |
| 27 | 750 mg CBD: 7.5 mL 経口溶液 | 750 mg CBD: 7.5 mL 経口溶液 |

【００５４】

投与の処方様式、用量、レジメン:CBD製剤は、見かけは透明で無色から黄色の経口液剤である(甘味料(スクラロース)及びイチゴ香味料を添加した無水エタノール及びゴマ油中に、CBD100mg/mL)。経口液剤は、シリンジで投与する。CBD製剤を、標準化朝食を開始した30分後にb.i.d.で摂取する。この試験では、てんかん患者における治療用量を考慮して、最大用量CBD750mgのb.i.d.を選択した。

【００５５】

プラセボは、経口液剤(甘味料[スクラロース]及びイチゴ香味料を添加したゴマ油及び無水エタノール)である。経口液剤は、シリンジで投与する。

【００５６】

カフェインは、50mg錠剤として提供する。

【００５７】
1日目及び26日目に、IMP(1日目にカフェイン及びプラセボ、並びに26日目にカフェイン及びCBD)を、08:00時から09:00時の間で摂取した。3日目～27日目に、CBDの朝の用量をおよそ08:00時に摂取し、12時間後に晩の用量(3日目には適用せず)を摂取した。各個別の対象への投与は、各投与日のほぼ同じ時間(±1時間)にすることとした。26日目の朝の用量の時間は、1日目の朝の用量の時間と一致した(±5分の誤差)。
【００５８】
すべての処方された薬剤及びすべての市販薬、ビタミン剤及び他の栄養補助食品、又は植物薬の使用を、CRUへの最初の入院から経過観察受診まで禁止した。メチルキサンチン含有飲料又はメチルキサンチン含有食品(コーヒー、[冷たくした]茶、コーラ、チョコレート[ミルク]、モカ飲料/菓子、栄養ドリンク)の使用を、CRUへの最初の入院から28日目の退院まで、許可しなかった。グレープフルーツ、セビリアオレンジ、ザボン、ゴレンシ若しくはクランベリー又はアブラナ科の野菜を含む食品及び飲料を、CRUへの最初の入院から28日目の退院まで、許可しなかった。酒類を、CRUへの各入院48時間前から及び入院期間を通して、並びに安全性経過観察受診の48時間前から、許可しなかった。激しい運動を、CRUへの最初の入院の7日前から経過観察受診まで、許可しなかった。対象は、CRUへの各入院前72時間(3日)以内は、ケシの実を含有するいかなる食品も、これによって偽陽性薬物スクリーニング結果が引き起こされる可能性があったので、消費できなかった。タバコ含有製品又はニコチン含有製品の使用を、CRUへの最初の入院から経過観察受診まで、許可しなかった。
【００５９】
薬物動態評価:カフェインの血漿中濃度及びその代謝物であるパラキサンチンの血漿中濃度を、1、2、3、26、27及び28日目に判定した。CBDの血漿中濃度を、23、25及び26日目に判定した。これらを、液体クロマトグラフィー及びタンデム質量分析を使用して判定した。
【００６０】
以下の評価を行った。すなわち、人口統計、病歴、身体検査、C-SSRS、バイタルサイン、体重、身長、12誘導ECG、有害事象(AE)、記録された以前の薬剤及び記録された併用薬の評価を行った。臨床検査室試料には、化学、血液学、血清学、尿薬物スクリーニング検査、アルコール試験が含まれた。
【００６１】
試験の対象は、年齢18歳から60歳の間の16人の健康な男性及び女性の対象であった。16人すべての参加者が少なくとも1用量の臨床試験薬を摂取して、9人(56%)が計画通りに治療を完了し、カフェイン400mg及びカンナビジオール31.25gの予定された総用量を受けた。
【００６２】
結果
カフェイン+プラセボの投与及びカフェイン+CBDの投与の後の、カフェイン及びパラキサンチンの血漿中濃度を、図1及び図2に示す。
【００６３】
CBDのトラフ血漿試料(Trough plasma samples)を、23、25及び26日目に採取した。CBDのトラフレベルによって、26日目にカフェイン及びCBDを同時投与する前に、CBDが定常状態に達していたことを確認した。
【００６４】
1日目にカフェイン200mg及びプラセボを投与した後、並びに26日目にカフェイン200mg及びCBD750mgを同時投与した後、カフェイン及びその代謝物であるパラキサンチンは、最初の試料採取時点で、すなわち0.5時間で、対象の大多数で定量可能であった。
【００６５】
1日目に、カフェイン200mg及びプラセボを投与した後、投与後の最高幾何平均血漿

中濃度は、カフェインについては1.5時間で、パラキサンチンについては6.0時間で達した。26日目に、カフェイン200mg及びCBD750mgを同時投与した後、投与後の最高幾何平均血漿中濃度は、カフェインについては3時間で、パラキサンチンについては14.0時間で達した。

【００６６】

個別のプロファイル及び幾何平均プロファイルから明らかなように、26日目にカフェイン200mg及びCBD750mgを同時投与した後、カフェイン及びパラキサンチンの排出相は多層性(multiphasic)であり、1日目のカフェイン200mg及びプラセボの投与と比較して、カフェイン濃度は高く、パラキサンチン濃度は低かった。

【００６７】

カフェイン及びパラキサンチンに関するPKパラメーターをTable 4(表4)に示す。カフェイン+プラセボの投与の後(1日目)及びカフェイン+CBDの投与の後(26日目)の、カフェイン及びパラキサンチンに関する幾何平均のPKパラメーター及び個別の対象のPKパラメーターの差異を図3($C_{max}$)及び図4($AUC_{0-\infty}$)に示し、PKパラメーターにおける差異の統計解析をTable 5(表5)に示す。

【００６８】

【表４】

**表 4: カフェイン + プラセボの投与(1 日目)及びカフェイン + CBD(26 日目)の投与の後のカフェイン及びパラキサンチンの薬物動態パラメーター(幾何平均 [幾何 CV%])の要約**

| | 主要解析 | | 感度解析 |
|---|---|---|---|
| パラメーター | カフェイン + プラセボ (1 日目) (N=16) | カフェイン + CBD (D26-FU) (N=9) | カフェイン + CBD (D26-FU) (N=6) |
| カフェイン | | | |
| $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | 40000 (56.7) | 78300 (37.2) | 85500 (35.1) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | 40900 (57.6) | 83400 (41.0) | 92300 (39.4) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4600 (23.5) | 5170 (21.1) | 5430 (19.0) |
| $t_{max}$[a] (h) | 1.51 (0.50 - 3.00) | 3.00 (0.50 - 5.00) | 3.00 (0.50 - 4.13) |
| パラキサンチン | | | |
| $AUC_{0-t}$ (ng·h/mL) | 21500 (27.8) | 23900 (12.8) | 23900 (14.0) |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | 23000 (30.2) | 27900 (18.4) | 28100 (20.1) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1230 (20.6) | 885 (15.8) | 894 (17.1) |
| $t_{max}$[a] (h) | 7.99 (4.00 - 18.02) | 14.00 (5.97 - 18.00) | 14.00 (10.00 - 18.00) |

FU = 経過観察; max = 最高; min = 最低; PK = 薬物動態。

注: カフェイン + プラセボの治療について、主要解析及び感度解析は等しい。

[a] 中央値(min-max).

【００６９】

【表５】

表 5: カフェイン + プラセボの投与(1 日目)及びカフェイン + CBD の投与(26 日目)の後のカフェイン及びパラキサンチンの薬物動態パラメーターの統計解析

| | | 幾何 LS 平均 | | | | 試験/参照の比 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 分析物 | PK パラメーター | n | 参照 | n | 試験 | 推定 | 90% CI [下側, 上側] |
| 主要解析 | | | | | | | |
| カフェイン | $C_{max}$[a] (ng/mL) | 16 | 4600 | 9 | 5269 | 1.15 | [ 1.04, 1.26] |
| | $AUC_{0-t}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 39969 | 9 | 75237 | 1.88 | [ 1.56, 2.27] |
| | $AUC_{0-\infty}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 40856 | 9 | 79718 | 1.95 | [ 1.62, 2.35] |
| | $t_{max}$[b] (h) | 9 | 1.52 | 9 | 3.00 | 0.58 | [ 0.01, 1.50] |
| パラキサンチン | $C_{max}$[a] (ng/mL) | 16 | 1227 | 7 | 961 | 0.78 | [ 0.72, 0.86] |
| | $AUC_{0-t}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 21454 | 7 | 23579 | 1.10 | [ 0.96, 1.26] |
| | $AUC_{0-\infty}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 22972 | 7 | 27038 | 1.18 | [ 1.03, 1.35] |
| | $t_{max}$[b] (h) | 7 | 8.00 | 7 | 14.00 | 3.49 | [ 0.48, 6.00] |
| 感度解析 | | | | | | | |
| カフェイン | $C_{max}$[a] (ng/mL) | 16 | 4600 | 6 | 5460 | 1.19 | [ 1.03, 1.36] |
| | $AUC_{0-t}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 39969 | 6 | 71265 | 1.78 | [ 1.39, 2.29] |
| | $AUC_{0-\infty}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 40856 | 6 | 76272 | 1.87 | [ 1.45, 2.41] |
| | $t_{max}$[b] (h) | 6 | 2.25 | 6 | 3.00 | 0.57 | [ 0.00, 1.25] |
| パラキサンチン | $C_{max}$[a] (ng/mL) | 16 | 1227 | 6 | 984 | 0.80 | [ 0.73, 0.88] |
| | $AUC_{0-t}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 21454 | 6 | 22526 | 1.05 | [ 0.93, 1.18] |
| | $AUC_{0-\infty}$[a] (ng·h/mL) | 16 | 22972 | 6 | 26023 | 1.13 | [ 0.99, 1.30] |
| | $t_{max}$[b] (h) | 6 | 8.00 | 6 | 14.00 | 3.99 | [-0.02, 7.00] |

CI = 信頼区間; LS = 最小二乗; PK = 薬物動態。
注: 参照、カフェイン + プラセボの治療; 試験、カフェイン + CBD の治療。
[a] AUC 及び $C_{max}$、相互作用を、固定因子として治療を及び変量効果として対象を用いた混合効果(分散分析)モデルを使用して調査した。
[b] $t_{max}$、Hodges-Lehman 推定値及び Tukey 法に基づく 90%CI を表すノンパラメトリックのウィルコクソン符号順位検定。中央値、差異の中央値、及び差異に対する 90%近似の CI が表示される。

【００７０】
カフェインに関し、Table 5(表5)で治療比(主要解析)の推定値によって示されるように、カフェイン及びプラセボ(1日目)と比較した場合、カフェイン及びCBDの同時投与(26日目)によって、$C_{max}$(1.15、90%CI:[1.04、1.26])においてわずかな増加が、$AUC_{0-t}$(1.88、90%CI:[1.56,2.27])及び$AUC_{0-\infty}$(1.95、90%CI:[1.62、2.35])において大きな増加が生じた。カフェインの$t_{max}$は、カフェイン及びプラセボの投与(1日目)と比較して、カフェイン及びCBDの投与(26日目)の後では遅かった(Hodges-Lehman推定値の差異:0.58、90%CI:[0.01、1.50])。

【００７１】
パラキサンチンに関し、治療比(主要解析)の推定値によって示されるように、カフェイ

ン及びプラセボ(1日目)と比較した場合、カフェイン及びCBDの同時投与(26日目)によって、$C_{max}$(0.78、90%CI:[0.72、0.86])において減少が、$AUC_{0-t}$(1.10、90%CI:[0.96,1.26])及び$AUC_{0-\infty}$(1.18、90%CI:[1.03、1.35])においてわずかな増加が生じた。パラキサンチンの$t_{max}$は、カフェイン及びプラセボの投与(1日目)と比較して、カフェイン及びCBDの投与(26日目)の後では遅くなる傾向にあった(Hodges-Lehman推定値の差異:3.49、90%CI:[0.48、6.00])。

【００７２】

主要解析及び感度解析について、同様の結果が見られた。

【００７３】

したがって、カフェインをプラセボと共に投与した場合と比較して、カフェインを定常状態のCBDと共に投与した場合、カフェインへの曝露は、$C_{max}$については15%及び$AUC_{0-\infty}$ついては95%増加させた。

【００７４】

$C_{max}$における22%の減少及び$AUC_{0-\infty}$における18%の増加からも明らかなように、CYP1A2媒介のカフェイン代謝物であるパラキサンチンへの曝露は、CBDの同時投与によって影響された。カフェインがCBDと同時投与された場合、パラキサンチンの$t_{max}$は遅れ、これは代謝物をゆっくりと形成することを反映している可能性がある。

【００７５】

図5は、この試験の主要PK評価項目の結果の視覚的要約を提供するものであり、カフェイン及びプラセボの投与と比較した、対象が定常状態のCBDの存在下でカフェインを投与された場合のカフェイン及びパラキサンチンへの曝露についての幾何LS平均比の推定値及び90%CIを示す。

【００７６】

カフェイン及びCBDの同時投与によって、カフェイン及びパラキサンチンへの曝露において変化が生じた($AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$及び$C_{max}$に基づく)。カフェイン及びプラセボの投与と比較した場合、$AUC_{0-t}$は、カフェイン及びパラキサンチンについて、それぞれ88%及び10%増加し、$AUC_{0-\infty}$は、カフェイン及びパラキサンチンについて、それぞれ95%及び18%増加し、$C_{max}$は、カフェイン及びパラキサンチンについて、それぞれ15%増加及び22%減少した。全体から見ると、CBDはカフェイン及びその代謝物であるパラキサンチンの曝露に影響を及ぼす。

【００７７】

結論

このような知見は、てんかん患者にとって、及びマリファナの合法化が増え続ける広範なコミュニティーにとっても、重大な関心事を表している。この薬物間相互作用は、治療の過程で適切にモニタリングされていないてんかん患者において、影響を及ぼす可能性がある。

【００７８】

カフェイン含有薬物又はカフェイン含有製品を摂取している患者は、長期にわたるカフェイン曝露による毒性が発生しないことを確実にするために、CBDによる治療の過程で注意深くモニタリングされるべきである。

【実施例２】

【００７９】

肝臓の安全性

上記に概説した第1相試験において、対象における異常な肝臓内化学物質値が見出された。これは、対象がドラベ症候群及びレノックス・ガストー症候群の治療に使用されるCBDの治療同等用量(1500mg/日)を受ける健康な大人であったので、予想外であった。

【００８０】

測定を、試験の-1、12、18、23、27日目のスクリーニング及び経過観察で行った。

【００８１】

結果

最も顕著な生化学的異常は、血清ALT、関連する酵素であるAST、及びGGTの上昇であった。7人(44%)の参加者では、ピーク血清ALT値は〉ULN、6人(38%)の参加者では、この値は〉2、5人(31%)の参加者では、ピークALT値はDILIに関する国際合意基準(international consensus criteria)である〉5×ULNであった(Table 6(表6))。ピークALT値〉5×ULNを有する5人の参加者において観察された連続肝臓内化学物質値を図6に示す。

【００８２】

すべての上昇は、カンナビジオールへの曝露から2～4週間の間、18～27日目の間に発生した。プロトコルを中断したALTの上昇があった6人の参加者の中で、何人かには肝臓炎、発熱又は好酸球増加症に一致する症状が見られた。

【００８３】

【表６】

表 6: 観察されたピーク血清 ALT 及びベースライン値からの変化倍率(fold-changes)

| 参照 ULN | >ULN | ≥2× ULN | ≥3× ULN | ≥5× ULN | ≥10× ULN | ≥20× ULN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 明示された ULN | 7 (44%) | 6 (38%) | 5 (31%) | 5 (31%) | 0 (0) | 0 (0) |

【００８４】

結論

健康な大人に投与されるカンナビジオールの治療用量は、薬物性肝障害に一致する血清アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇が生じる可能性がある。医師は、カンナビジオールによるこの潜在的な影響に対して注意を怠らず、臨床的に重大な肝障害との関連性に警戒するべきである。

【００８５】

更に、この研究で使用された用量でCBDを投与した健康な志願者における異常な肝臓内化学物質値は、この試験で見られた高い率(44%)では、これまで観察されていなかった。したがって、CBD及びカフェインの間で観察されたDDIは、これらの患者が経験したDILIに影響を及ぼしている可能性がある。

【００８６】

そのため、カフェインを薬剤として又は娯楽的に並行して摂取している、CBDを投与されている患者において、CBD、カフェイン並びに肝酵素(ALT、AST及びGGT)のレベルを測定することは不可避である。これらの患者において、DILIが発生しないことを確実にするために、注意が必要である。患者の肝臓内化学物質値が安全であることを確実にするために、CBDの用量、カフェインの用量、又はCBD及びカフェインの両方の用量を低減することが必要となる場合がある。

(参考文献)

1. Brands, B., Sproule, B., & Marshman, J. (Eds.). (1998). *Drugs & drug abuse* (3rd ed.). Ontario: Addiction Research Foundation.

2. Warzak, W. J., Evans, S., Floress, M. T., Gross, A. C., Stoolman, S. (2010). *Caffeine Consumption in Young Childre*n. The Journal of Pediatrics. VOLUME 158, ISSUE 3, P508-509, MARCH 01, 2011. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.022

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

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

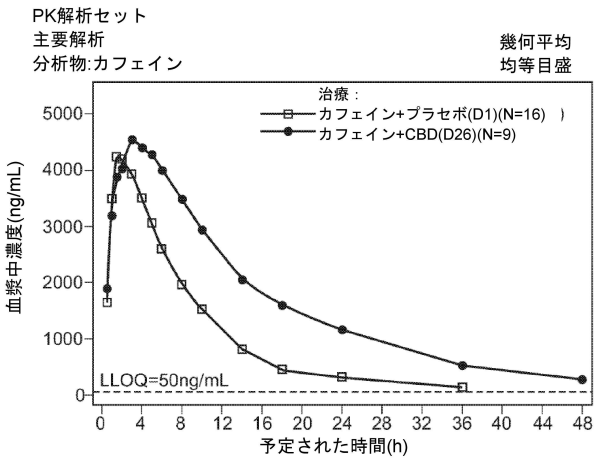
5. Green Roads CBD Coffee and Tea. https://greenroads.com/collections/cbd-tea-cbd-coffee?rfsn=2488702.aa938d

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

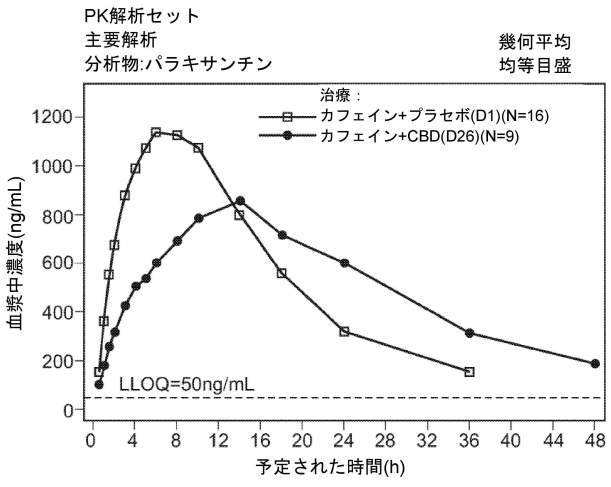
7. Samanta (2019) "Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy", Pediatric Neurology, Vol. 96, 2019, pp. 24-29

【図面】

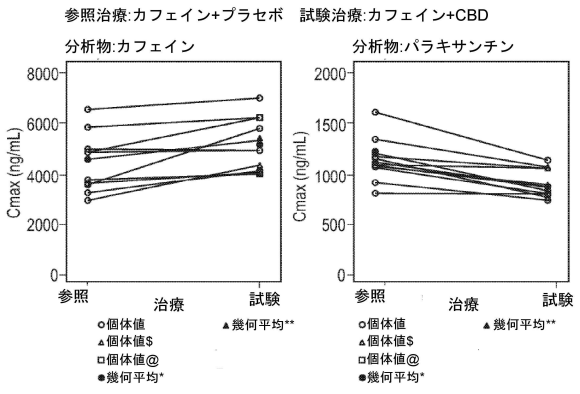
【図１】




【図２】

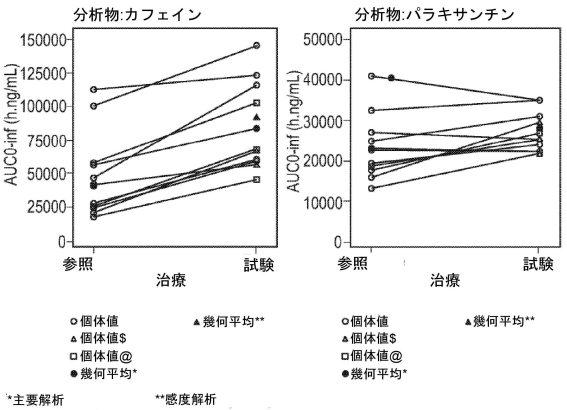


【図３】



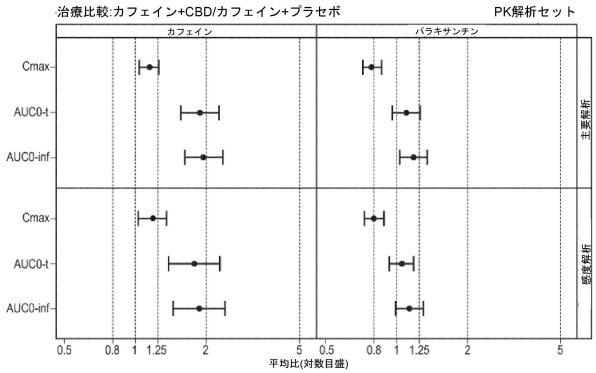

*主要解析　　**感度解析
$主要PK解析及び感度PK解析から除外される　　@感度解析から除外される
主要解析についての幾何平均及び参照治療についての感度解析のみが同じである。

【図４】



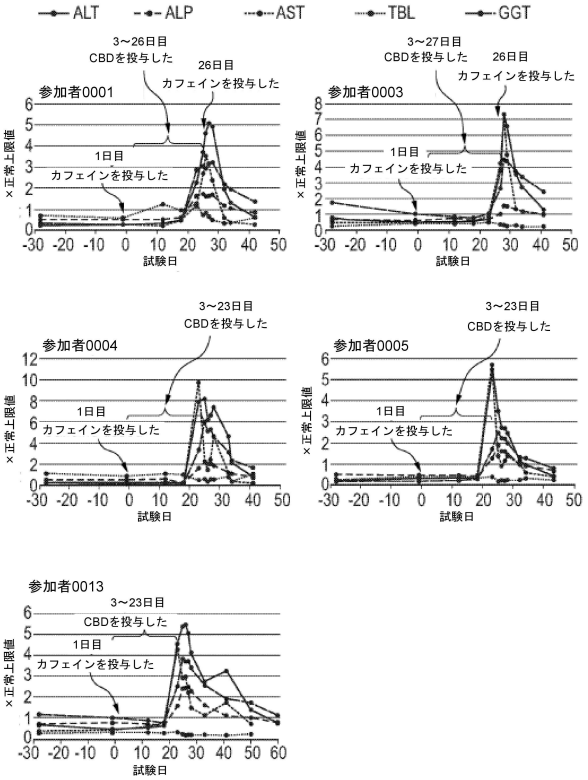

*主要解析　　**感度解析
$主要PK解析及び感度PK解析から除外される　　@感度解析から除外される
主要解析についての幾何平均及び参照治療についての感度解析のみが同じである。

【図５】




CI=信頼区間;LS=最小二乗;PK=薬物動態。

【図６】




ALP、アルカリホスファターゼ;ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ;
AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ;GGT、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ;
TBL、総ビリルビン

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2021/051520

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/05 A61K31/522 A61P25/08 A61K31/19
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2019/097238 A1 (GW RES LTD [GB])<br>23 May 2019 (2019-05-23)<br>cited in the application<br>the whole document | 1-18 |
| X | WO 2016/203239 A1 (GW RES LTD [GB])<br>22 December 2016 (2016-12-22)<br>cited in the application<br>the whole document | 1-18 |

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 9 September 2021 | 21/09/2021 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Ansaldo, M |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2021/051520

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | SAMANTA DEBOPAM: "Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy", PEDIATRIC NEUROLOGY, vol. 96, 22 March 2019 (2019-03-22), pages 24-29, XP085706546, ISSN: 0887-8994, DOI: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2019.03.014 cited in the application table 2 ----- | 1-18 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2021/051520

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2019097238 A1 | 23-05-2019 | AU 2018366443 A1 | 11-06-2020 |
| | | BR 112020009508 A2 | 13-10-2020 |
| | | CN 111629756 A | 04-09-2020 |
| | | EP 3710058 A1 | 23-09-2020 |
| | | GB 2568471 A | 22-05-2019 |
| | | JP 2021502992 A | 04-02-2021 |
| | | KR 20200088356 A | 22-07-2020 |
| | | US 2021169824 A1 | 10-06-2021 |
| | | WO 2019097238 A1 | 23-05-2019 |
| WO 2016203239 A1 | 22-12-2016 | AU 2016278088 A1 | 18-01-2018 |
| | | CA 2989779 A1 | 22-12-2016 |
| | | EP 3310390 A1 | 25-04-2018 |
| | | GB 2539472 A | 21-12-2016 |
| | | HK 1253580 A1 | 21-06-2019 |
| | | JP 2018521042 A | 02-08-2018 |
| | | US 2017007551 A1 | 12-01-2017 |
| | | US 2020297656 A1 | 24-09-2020 |
| | | WO 2016203239 A1 | 22-12-2016 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

・グリニッジ・バイオサイエンシーズ・インコーポレイテッド

(72)発明者　ケヴィン・ジェームズ・クレイグ
イギリス・ＣＢ２４・９ＢＺ・ケンブリッジ・ヒストン・チヴァーズ・ウェイ・ヴィジョン・パーク・ソヴリン・ハウス・ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

(72)発明者　ダニエル・アダム・チェケッツ
イギリス・ＣＢ２４・９ＢＺ・ケンブリッジ・ヒストン・チヴァーズ・ウェイ・ヴィジョン・パーク・ソヴリン・ハウス・ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

(72)発明者　デイヴィッド・ジョン・クリッチリー
イギリス・ＣＢ２４・９ＢＺ・ケンブリッジ・ヒストン・チヴァーズ・ウェイ・ヴィジョン・パーク・ソヴリン・ハウス・ジーダブリュー・ファーマ・リミテッド

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 CB07 MA02 MA04 NA06 ZA06
4C206　AA01 AA02 CA19 MA02 MA04 NA06 ZA06