(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2024-505212
(P2024-505212A)
(43)公表日　令和6年2月5日(2024.2.5)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/05*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/05	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*25/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*3/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全36頁）

(21)出願番号　特願2023-545813(P2023-545813)
(86)(22)出願日　令和4年1月28日(2022.1.28)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月13日(2023.9.13)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/050781
(87)国際公開番号　WO2022/162621
(87)国際公開日　令和4年8月4日(2022.8.4)
(31)優先権主張番号　63/142,835
(32)優先日　令和3年1月28日(2021.1.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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　520052053
ジナーバ・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９３３３、デボン、ウェスト・ランカスター・アベニュー・８０、スイート・３００
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　パルーンボ，ジョーセフ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９０８７－４８２６、セント・デイビッズ、ブルックサイド・アベニュー・６１６
(72)発明者　ガターマン，ドナ
アメリカ合衆国、ノース・カロライナ・
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＢＤを用いた睡眠時無呼吸の処置

(57)【要約】
有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）を、それを必要とする対象に経皮投与することによって、患者の睡眠障害を処置する方法が提供される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト対象の睡眠障害を処置する方法であって、
有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）を、それを必要とするヒトに投与して、睡眠障害を処置すること
を含む方法。
【請求項２】
睡眠障害が、睡眠時無呼吸のエピソードによって引き起こされる、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
ＣＢＤが経皮投与される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
ＣＢＤの有効量が、１日総量約２５０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲である、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
ＣＢＤの有効用量が、１用量あたり１０～２５ｍｇ／ｋｇの範囲内である、請求項１～４のいずれかに記載の方法。
【請求項６】
ＣＢＤが１日単回用量で投与される、請求項１～５のいずれかに記載の方法。
【請求項７】
ＣＢＤが１日２回用量で投与される、請求項１～６のいずれかに記載の方法。
【請求項８】
処置が睡眠関連障害の改善を含む、請求項１～７のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
睡眠関連障害の改善が、睡眠の質、入眠、総睡眠、入眠及び睡眠維持、睡眠覚醒移行又は覚醒及び悪夢障害の改善を含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
ＣＢＤが純粋ＣＢＤである、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
ＣＢＤが合成ＣＢＤである、請求項１～１０のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
ＣＢＤが植物由来である、請求項１～９のいずれかに記載の方法。
【請求項１３】
カンナビジオールが（－）－カンナビジオールである、請求項１～１２のいずれかに記載の方法。
【請求項１４】
ＣＢＤがゲルとして製剤化される、請求項１～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
ＣＢＤが透過増強ゲルとして製剤化される、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
対象が閉塞性睡眠時無呼吸を患っている、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
閉塞性睡眠時無呼吸が、対象の肥満又は過体重状態に関連する、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
対象が成人である、請求項１～１７のいずれかに記載の方法。
【請求項１９】
対象が３歳～１８歳の間である、請求項１～１７のいずれかに記載の方法。
【請求項２０】

対象がＡＳＤを有する、請求項１～１９のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
対象がＤＥＥ－ＡＳＤを有する、請求項１～２０のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
対象が２５を超えるＢＭＩを有する、請求項１～２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
有効量のＣＢＤの投与を開始すると、概日リズムが維持又は改善される、請求項１～２２のいずれかに記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）を、それを必要とする対象に経皮投与することによって、患者の睡眠障害を処置する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
発達性及びてんかん性脳症（ＤＥＥ）は、発達に悪影響を及ぼす発作及び異常な脳波活動を特徴とする神経発達障害の重篤な群である。例えば、ＤＥＥを有する小児における難治性発作の安全かつ効果的な処置が必要とされている。これは、対象が自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）などの併存症を有する場合、処置が特に困難であり得る。
【０００３】
睡眠障害は、ＤＥＥ、ＡＳＤ及びＤＥＥ－ＡＳＤの小児に関連する共通の問題である。睡眠時無呼吸などの睡眠呼吸障害は、ＤＥＥ、ＡＳＤ及びＤＥＥ－ＡＳＤの患者に見られる睡眠障害の１つのタイプである。これらの患者におけるてんかんの処置の必要性に加えて、そのような患者の睡眠パターンを改善することもまた望ましい。
【０００４】
睡眠障害はＤＥＥ、ＡＳＤ又はＤＥＥ－ＡＳＤの患者に限定されるものではなく、多くの成人も睡眠障害を患っている。睡眠障害を改善する処置は、広範な集団に有用であると思われる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
ＥＰＩＤＩＯＬＥＸ経口ＣＢＤ溶液は、レノックス－ガストー及びドラベ症候群を有する小児のてんかんの処置用に承認されている。しかしながら、経口送達は胃腸（ＧＩ）有害事象につながり、例えば、ＥＰＩＤＩＯＬＥＸラベルは、その患者の３２％において傾眠及び鎮静を報告し、用量に関連していた。ＥＰＩＤＩＯＬＥＸカンナビジオール経口溶液ラベル（２０１８年６月）。経口ＣＢＤはまた、胃酸中でＴＨＣに分解される可能性を有し、これは望ましくない精神賦活作用に関連し得る。同上
【０００６】
自閉症スペクトラム障害と診断された小児における特定の標的（難治性）発作タイプに対する有効な処置（例えば、自閉症スペクトラム障害における難治性てんかんの処置）が必要とされている。薬物耐性てんかんを有する小児の生活の質（ＱｏＬ）は、より多数のＡＳＭ、より大きい発作頻度、及びより低いＩＱにより低下し、新しい治療法の必要性をさらに強調する。傾眠、嗜眠、離脱又は鎮静などの望ましくない副作用をもたらさない処置も必要である。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本開示は、対象の難治性発作を処置する方法であって、有効量のＣＢＤを対象に経皮投与することを含む方法に関する。ＣＢＤは、経皮合成ＣＢＤゲル製剤であるＺＹＮ００２であり得る。対象は、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）、発達性及びてんかん性脳症（ＤＥＥ）又はてんかんのうちの１つ以上などの疾患を有する小児を含む、小児であり得る

。例えば、対象は、てんかんを伴う併存ＡＳＤを有する小児であり得る。効果的な処置には、小児における睡眠の質、入眠、及び睡眠維持の関連する改善も含まれる。

【０００８】

いくつかの例では、本開示は、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）に罹患しているヒトを処置する方法に関する。この方法は、有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）を、それを必要とするヒトに投与して、ＡＳＤを有するヒトにおいて難治性発作タイプを効果的に処置することを含み得る。

【０００９】

いくつかの例では、難治性発作タイプは、焦点意識減損発作（ＦＩＡＳ）、全身性強直間代発作（ＧＴＣＳ）、又は焦点起始両側強直間代発作（ＦＢＴＣＳ）である。

【００１０】

いくつかの例では、ＣＢＤは経皮的に投与することができる。ＣＢＤの有効量は、１日総量約２５０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲であり得る。ＣＢＤの有効量は、１日総量２５０ｍｇであり得る。ＣＢＤの有効量は、１日総量５００ｍｇであり得る。ＣＢＤの有効量は、１日総量７５０ｍｇであり得る。ＣＢＤの有効量は、１日総量１０００ｍｇであり得る。ＣＢＤは、１日１回投与することができる。ＣＢＤは、１日２回投与することができる。

【００１１】

いくつかの例では、処置は睡眠関連障害の改善を含む。睡眠関連障害の改善には、睡眠の質、入眠、総睡眠、入眠及び睡眠維持、睡眠覚醒移行、又は覚醒及び悪夢障害の改善が含まれる。

【００１２】

ＣＢＤを用いた患者の処置は、いくつかの実施形態では、睡眠時無呼吸などの睡眠呼吸障害（ＳＢＤ）の発生を減少させる。ＣＢＤの使用は、ＤＥＥ、ＡＳＤ又はＤＥＥ－ＡＳＤの患者における睡眠時無呼吸及び他の睡眠障害の発生を減少させることができる。ＣＢＤの使用はまた、ＤＥＥ、ＡＳＤ又はＤＥＥ－ＡＳＤを有さない成人及び小児における睡眠呼吸障害を改善し得る。

【００１３】

いくつかの例では、ＣＢＤは合成ＣＢＤである。ＣＢＤは、純粋なＣＢＤであり得る。ＣＢＤは植物由来であり得る。カンナビジオールは、（－）－カンナビジオールであり得る。

【００１４】

いくつかの例では、ＣＢＤはゲルとして製剤化される。ＣＢＤは、透過増強ゲルとして製剤化することができる。

【００１５】

いくつかの例では、有効量のＣＢＤの投与を開始すると、概日リズムが維持又は改善される。いくつかの例では、有効量のＣＢＤの投与により中毒にはならず、ヒト対象は過度の傾眠を経験しない。

【００１６】

本開示は、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）に罹患しているヒトにおいて難治性発作を処置する方法に関する。この方法は、有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）を、それを必要とするヒトに投与して、ＡＳＤを有するヒトにおいて難治性発作タイプを効果的に処置することを含む。ヒト対象には、ＡＳＤと診断された小児が含まれ得る。ヒト対象には、ＡＳＤ及び難治性てんかんの併存症を有するヒト対象も含まれ得る。

【００１７】

本開示は、発達性及びてんかん性脳症（ＤＥＥ）に罹患している小児において難治性発作を処置する方法に関する。この方法は、有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）を、それを必要とする小児に投与して、ＤＥＥを有する小児において難治性発作タイプを効果的に処置することを含み得る。

【００１８】

本開示は、ヒト対象の睡眠障害を処置する方法に関する。この方法は、有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）を、それを必要とするヒトに投与して、睡眠障害を処置することを含み得る。一実施形態では、睡眠障害は、睡眠時無呼吸のエピソードによって引き起こされる。

【００１９】

睡眠障害は、経皮ＣＢＤ投与によって処置することができる。ＣＢＤの有効量は、１日総量約２５０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲である。ＣＢＤの有効投与量は、１用量あたり１０～２５ｍｇ／ｋｇの範囲である。ＣＢＤは、１日１回の用量で投与することができ、又は１日２回の用量で投与することができる。一実施形態では、ＣＢＤは純粋なＣＢＤである。ＣＢＤは、合成ＣＢＤ又は植物由来ＣＢＤであり得る。一実施形態では、ＣＢＤは（－）－カンナビジオールである。一実施形態では、ＣＢＤはゲルとして製剤化される。ＣＢＤゲルは、透過増強ゲルとして製剤化することができる。

【００２０】

睡眠障害を処置するためのＣＢＤの使用は、睡眠関連障害の改善をもたらす。睡眠関連障害の改善には、睡眠の質、入眠、総睡眠、入眠及び睡眠維持、睡眠覚醒移行、又は覚醒及び悪夢障害の改善が含まれる。

【００２１】

一実施形態では、睡眠障害を有する対象は、閉塞性睡眠時無呼吸を患っている。閉塞性睡眠時無呼吸は、対象の肥満又は過体重状態に関連する。一実施形態では、対象は、２５を超えるＢＭＩを有する。一実施形態では、対象は成人である。代替的又は追加的に、対象は３歳～１８歳の間であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、ＡＳＤ又はＤＥＥ－ＡＳＤも有し得る。一実施形態では、有効量のＣＢＤの投与を開始すると、概日リズムが維持又は改善される。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

【図１】本開示によるカンナビジオール経皮ゲルの試験デザイン及び処置を示す図である。

【図２】良い日／悪い日の評価のスコアリングを示す図である。

【図３】処置期間の有効性を示すグラフである。

【図４】発作が減少した患者の率を示すグラフである。

【図５】２８日間の発作頻度におけるベースラインからの減少率中央値を示すグラフである。

【図６】ベースラインにおいて併存自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）を有する、発作が減少した患者の率を示すグラフである。

【図７】小児用睡眠障害スケール（ＳＤＳＣ）に基づく、ベースライン及びＺＹＮ００２処置２６週目の臨床的に有意な睡眠問題についての閾値を超える患者（ＤＥＥ）の率を示す図である。

【図８】臨床的に有意な睡眠問題に対応する、ベースライン及び２６週目において閾値ｔスコア＞７０の患者（ＤＥＥ）の率を示す図である。

【図９】小児用睡眠障害スケール（ＳＤＳＣ）に基づく、ベースライン及びＺＹＮ００２処置２６週目の臨床的に有意な睡眠問題についての閾値を超える、併存ＡＳＤを有する患者（ＤＥＥ）の率を示す図である。

【図１０】臨床的に有意な睡眠問題に対応する、ベースライン及び２６週目において閾値ｔスコア＞７０の併存ＡＳＤを有する患者（ＤＥＥ）の率を示す図である。

【図１１】ベースライン及びＺＹＮ００２処置６ヶ月目における良い日／悪い日評価の分布を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

有効量のＣＢＤを対象に経皮投与することによって、対象の難治性タイプ発作などの発作を処置する方法が本明細書において提供される。対象は、ＡＳＤ並びにてんかん（ＤＥ

Ｅ）を有し得る。任意のヒト対象における睡眠障害（例えば、睡眠時無呼吸）を処置する方法も本明細書において提供される。

【００２４】

実施例に要約された試験－第２相非盲検臨床試験－により、限定するものではないが、ドラベ症候群（ＤＳ）、レノックス・ガストー症候群（ＬＧＳ）、及びウエスト症候群を含む稀な小児てんかん症候群の異種群であるＤＥＥにおけるＣＢＤの経皮投与の安全性、忍容性及び有効性を評価した。

【００２５】

ＤＥＥの試験中の小児１４人が、併存症としてＡＳＤが診断されると予測的に特定された。ＡＳＤの一般集団の発作は医学的により容易に管理され得るという認識があるかもしれないが、ＤＥＥの試験の小児全ては処置が困難であり、及び／又は難治性てんかんであり、－延いては、ＡＳＤの難治性てんかんも稀な集団であり、治療指標として機能し得る。難治性てんかんは薬物に耐性があり、難治性てんかんの処置は実質的な発作消失（ｓｅｉｚｕｒｅ　ｆｒｅｅｄｏｍ）を提供することができない。同様に、難治性発作は薬物に耐性があり、難治性発作の処置は実質的な発作消失（ｓｅｉｚｕｒｅ　ｆｒｅｅｄｏｍ）を提供することができない。

【００２６】

ＤＥＥを有する１４人のＡＳＤ小児のうちで、１１人が全発作数に対してプラスの処置利益の全体としてのエビデンスを示し、１１人の患者が、全身性強直間代発作（ＧＴＣＳ）及び焦点起始両側強直間代発作（ＦＢＴＣＳ）を含む、焦点意識減損発作（ＦＩＡＳ）又は強直間代発作（ＴＣＳ）の発作タイプと診断された。ＦＩＡＳ又はＴＣＳを有する１１人のＡＳＤ小児のうち、８人の小児が、安定した標準ケアの補助としてのＺＹＮ００２による非盲検処置の間に発作の改善を示した。

【００２７】

有効量のＣＢＤを経皮投与することは、ＤＥＥを有する小児、例えば、てんかんを伴う併存ＡＳＤ（ＤＥＥ）を有する小児の睡眠に対してプラスの影響を有し得る。例えば、ＣＢＤを経皮投与することは、てんかんを伴うＡＳＤにおける入眠及び睡眠維持障害（ＤＩＭＳ）の処置に使用することができる。有効量のＣＢＤを経皮投与することにより、小児患者が経験する良い日の数を増加させ、悪い日の数を減少させることができる。

【００２８】

定義

本明細書で使用される場合、「処置すること」又は「処置」という用語は、ヒトなどの対象の状態、疾患若しくは障害の少なくとも１つの症状（行動症状など）を鎮静、改善、軽減、又は緩和すること、又は状態、疾患若しくは障害に関連する確認可能な測定値の改善を指す。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「臨床的有効性」、「臨床的に有効」などの用語は、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）又は任意の外国の対応物、例えば、欧州医薬品庁（ＥＭＡ）によって実施される臨床試験で実証された有効性を指す。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「カンナビジオール」又は「ＣＢＤ」という用語は、カンナビジオール；カンナビジオールプロドラッグ；カンナビジオールの薬学的に許容される誘導体、例えば、カンナビジオール、カンナビジオールプロドラッグ、及びカンナビジオール誘導体の薬学的に許容される塩を指す。ＣＢＤには、２－［３－メチル－６－（１－メチルエテニル）－２－シクロヘキセン－１－イル］－５－ペンチル－１，３－ベンゼンジオール、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、代謝産物（例えば、皮膚代謝産物）及び代謝前駆体が含まれる。ＣＢＤの合成は、例えば、Ｐｅｔｉｌｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ，５２：１１０２（１９６９）及びＭｅｃｈｏｕｌａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，８７：３２７３（１９６５）に記載されており、当該文献は参照により本明細書に組み込まれる。

【００３１】
ＺＹＮ００２は、患者の発作の軽減及び患者の行動症状の改善のための薬学的に製造された経皮ＣＢＤゲルである。患者は、ＡＳＤ、てんかん、ＤＥＥ、脆弱Ｘ症候群（ＦＸＳ）と併せて他の疾患を有する可能性がある。患者の一部は、てんかんを伴うＡＳＤなどの複数の疾患との併存症を有し得る。いくつかの例では、ＡＳＤを有するヒト対象は、ＡＳＤと診断された小児を含み、ヒト対象は、ＡＳＤとてんかん、例えば、難治性てんかんとの併存症を有し得る。いくつかの例では、「小児（ｃｈｉｌｄ ｏｒ ｃｈｉｌｄｒｅｎ）」という用語は、３歳～１８歳の患者を指す。

【００３２】
「てんかん性脳症」という用語は、それ自体が、基礎となる病態単独から予想され得るもの（例えば、皮質奇形）を超える重度の認知及び行動の問題に寄与するてんかん活動を指す。これらの障害の発症は年齢を問わず起こり得る。

【００３３】
「発達性及びてんかん性脳症」又は「ＤＥＥ」という用語は、乳児期及び小児期に発症する重度のてんかん障害を指す。ＤＥＥは、複数の焦点性及び全身性の発作タイプ並びに重度の認知及び行動の問題の存在を特徴とする。ＤＥＥでは、発作が頻繁になる前であっても、認知及び行動の問題は発作活動とは無関係に発生する可能性があり、ＤＥＥのてんかん要素に加えて発達要素が示唆される。このような障害は、早期に起こるか、又は経時的に悪化する可能性がある。Ｓｃｈｅｆｆｅｒ，“ＩＬＡＥ ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｅｐｉｌｅｐｓｉｅｓ：Ｐｏｓｉｔｉｏｎ ｐａｐｅｒ ｏｆ ｔｈｅ ＩＬＡＥ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ ｆｏｒ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ” Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ５８（４）：５１２－５２１，２０１７。ＤＥＥには、遺伝性てんかん、例えば、ＣＤＫＬ５、ＳＣＮ１Ａ－及びＳＴＸＢＰ１関連障害が含まれる。それには、レノックス－ガストー症候群（ＬＧＳ）、大田原症候群、ウエスト症候群、ランドウ－クレフナー症候群、ドゥーゼ症候群、ドラベ症候群（ＤＳ）及び乳児スパズム（ＩＳ）も含まれる。１８ヶ月以下で発症するＤＥＥは、出生２０００人に１人の発生率を有する。

【００３４】
本明細書で使用される場合、「経皮投与すること」という用語は、ＣＢＤが皮膚に浸透するのに有効な条件下でＣＢＤを患者又は対象の皮膚と接触させることを指す。

【００３５】
発達性及びてんかん性脳症（ＤＥＥ）という用語は、共存する発達障害及びてんかん性脳症の臨床症状をより完全に記載するために、国際抗てんかん連盟（ＩＬＡＥ）の分類及び用語に関する特別委員会（Ｓｃｈｅｆｆｅｒら、２０１７）によって導入された。歴史的に、てんかん性脳症は、「発達性」という用語なしで、両方の概念を包含するためにより広い意味で使用された。２００１年に、ＩＬＡＥはてんかん性脳症を別個のカテゴリーとして認識した。Ｅｎｇｅｌ，“Ａ ｐｒｏｐｏｓｅｄ ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ｓｃｈｅｍｅ ｆｏｒ ｐｅｏｐｌｅ ｗｉｔｈ ｅｐｉｌｅｐｔｉｃ ｓｅｉｚｕｒｅｓ ａｎｄ ｗｉｔｈ ｅｐｉｌｅｐｓｙ：ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ｔｈｅ ＩＬＡＥ Ｔａｓｋ Ｆｏｒｃｅ ｏｎ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ” Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ４２：７９６－８０３（２００１）。ＩＬＡＥは、てんかん性脳症を、「てんかん様ＥＥＧ異常自体が、脳機能の進行性障害に寄与すると考えられる」状態として定義した。２０１０年には、ＩＬＡＥは、てんかん性脳症を、てんかん活動それ自体が、基礎となる病態のみから予想され得るもの（例えば、皮質奇形）を超える重度の認知及び行動の問題に寄与し得る、経時的に悪化し得る状態として再定義した。Ｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，“Ｒｅｖｉｓｅｄ ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｃｏｎｃｅｐｔｓ ｆｏｒ ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｓｅｉｚｕｒｅｓ ａｎｄ ｅｐｉｌｅｐｓｉｅｓ：ｒｅｐｏｒｔ ｏｆ ｔｈｅ ＩＬＡＥ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ ｏｎ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ，２００５－２００９” Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ５１：６７６－６８５（２０１０）。

【００３６】
この記述に「発達性」を含める変更は、発達障害及びてんかん性脳症の両方を呈する患者と、発達障害に関連する高頻度のてんかん活動を伴わない発達障害又は障害の既存の発達がないてんかん性脳症患者との具体的認識を可能にするために行われた。この概念の重要な要素は、てんかん活動の改善が、障害の発達結果を改善する可能性を有し得ることである（Ｓｃｈｅｆｆｅｒら、２０１７）。
【００３７】
発達性てんかん性脳症の全体的な発生率及び有病率は低い。ＤＥＥを有する患者としては、限定するものではないが、レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群、ドゥーゼ症候群（ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん（ＥＭＡＳ））、ウエスト症候群（乳児スパズム）、ランドウ・クレフナー症候群、又は遺伝性障害、例えば、ＣＤＫＬ５脳症及びＣＨＤ２脳症の患者を挙げることができる。
【００３８】
発作は、一般に、標準的な抗てんかん薬（ＡＥＤ）などの抗発作薬（ＡＳＭ）に対して難治性である。例えば、ＤＥＥ患者の発作は、一般に、ＡＥＤに対して難治性である。結果として、発作間欠期てんかん性放電（ｉｎｔｅｒｉｃｔａｌ　ｅｐｉｌｅｐｔｉｆｏｒｍ　ｄｉｓｃｈａｒｇｅ）を抑制するのに有効であると考えられるＡＥＤ（例えば、ベンゾジアゼピン、バルプロ酸、及びラモトリジン）、免疫調節療法（例えば、コルチコステロイド、静脈内免疫グロブリン［ＩＶＩＧ］、血漿フェレーシス）、ケトン食療法、及び外科的選択肢のより積極的な補助的使用がしばしば考慮される。さらに、ＡＥＤの経口投与は、行動障害及び認知障害のために困難であり得る。
【００３９】
ＤＥＥ患者は様々な発作タイプ及び亜障害を呈することがあるが、１つ以上のＡＥＤが補助療法のために米国ＦＤＡによって現在承認されているＤＥＥサブタイプは、レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群及び乳児スパズムのみである（表１）。ＤＥＥを有する小児は医学的に脆弱であり得、運動及び認知障害、ＡＳＤ、並びに睡眠障害を含む複数の併存症を有し得、これらは障害をさらに増加させる。いくつかの例では、小児は、３歳～１８歳未満として定義される。
【００４０】
【表１】
表1: DEEサブタイプによる現在のUS FDA承認薬

DEEサブタイプ	US FDA承認薬
レノックス-ガストー症候群	カンナビジオール、クロバザム、ラモトリジン、ルフィナミド、トピラマート、フェルバメート、クロナゼパム
ドラベ症候群	カンナビジオール
乳児スパズム(ウエスト症候群)	ビガバトリン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)

【００４１】
処置不応性及び対照試験からのエビデンスを有する承認薬が限られていることを考えると、臨床医は、主に臨床経験又は非盲検試験に基づいて、標準的なＡＥＤを試行錯誤的に使用することを余儀なくされることが多い。レノックス・ガストー症候群及びドラベ症候群はＤＥＥサブタイプであり、抗てんかん薬の対照試験からのエビデンスが最も多く生成されている。

【００４２】
ＤＥＥと同様に、ＡＳＤの小児は難治性発作タイプを有する。例えば、ＡＳＤにおける難治性てんかんの処置が必要とされている。
【００４３】
表２は、ＢＥＬＩＥＶＥ試験のＱｏＬ評価に関連する記述を示す（図１は、以下でさらに論じるが、ＢＥＬＩＥＶＥ試験のための試験デザイン及び処置を示す）。ＱｏＬ評価は介護者評価であり、ＥＬＤＱＯＬスケール、１日の「良い日／悪い日」評価、及び定性的フィードバック（表２及び図２）を含めた。
【００４４】
【表２】
表2: QoL評価

評価	説明
ELDQOL[a]	• スケールは、先行する 4 週間にわたるアンケートにより測定された QoL である。 • サブスケールには発作重症度、発作関連傷害、AED 副作用、行動、気分、身体、認知及び社会的機能、親の懸念、コミュケーション、全体的 QOL 及び全体的健康が含まれる。 •サブスケールスコアが高いほど、QoL が低いことを示す。
1日の良い日/悪い日評	• 発作頻度、注意力、行動、気分などの因子を考慮して全体的な 1 日のスコアを提供するために、親に尋ねた患者の QoL の 1 日の評価 • スコアリングは図２に記載する。
定性的介護者フィードバック	•限定するものではないが、1日の活力、登校及び注意力などの、患者及び家族に関する改善、悪化又は変化なしの定性的評価 •治験責任医師は、26 週目に介護者に以下の質問を尋ねる： -「X」がゲルを使用してから、「X」及びあなたの家族について何か改善されましたか？ -「X」がゲルを使用してから、「X」及びあなたの家族について何か悪化しましたか？ -具体的なことを２、３尋ねさせてください：1 日の活力、例えば登校は？もしそうならどのように？注意力？もしそうならどのように？ • 2人の独立した評価者がATLAS.tiを使用して介護者の記述を別々にコード化し、記述をドメインに分類した。

ELDQOL: てんかん及び学習障害の生活の質；QoL: 生活の質。
[a]ELDQOL は、開発者からの書面による許可を得て修正された。修正はアンケートの有効性に影響を及ぼさなかった。

【００４５】
表３は、小児の睡眠障害を評価するために介護者によって行われた評価である、小児の睡眠障害スケール（ＳＤＳＣ）の説明を示す。
【００４６】
【表３】
表3: 睡眠評価

評価	説明
SDSC	• 26項目、小児の睡眠障害を評価し、臨床的スクリーニング及び調査に使用するのに適した睡眠障害の全体的尺度を提供するための、Likertタイプスケール（1項目につき5つの回答候補） • これらの項目は、6つのカテゴリーに系統化されている：入眠及び睡眠維持障害（DIMS、7項目）、睡眠呼吸障害（SBD、3項目）、覚醒/悪夢障害（DA、3項目）、睡眠覚醒移行障害（SWTD、6項目）、過剰傾眠障害（DOES、5項目）、睡眠時多汗症（SHY、2項目） •患者/親は、1（全くない）から5（常時）の頻度を示す５ポイントのスケールを使用する。スコアが高いほどより激しい睡眠障害を示す。スコアは、6つの睡眠障害カテゴリーそれぞれについて得点され、全体的なスコアが計算される。

【００４７】
例えば、睡眠時無呼吸を減少させることによる睡眠障害の減少は、改善された夜間睡眠（例えば、睡眠移行及び睡眠維持）並びにより良好な夜間睡眠のためのより良好な日中覚醒の両方に関連すると考えられる。個体、特にＤＥＥ、ＡＳＤ又はＤＥＥ－ＡＳＤを有する個体におけるより良好な睡眠は、より良好な日中機能、より良好な日中認知、及びより良好な教育的パフォーマンスをもたらすことができる。
【００４８】
経皮医薬組成物
カンナビノイド（例えば、ＣＢＤ）の経皮送達は、薬物が皮膚を通して血流に直接吸収されることを可能にするので、経口投薬よりも利点がある。これにより初回通過肝代謝が回避され、活性医薬成分のより低い投与量レベル並びにより高いバイオアベイラビリティ及び改善された安全性プロファイルが可能になる。経皮送達はまた、胃腸管を回避し、ＧＩ関連有害事象及び望ましくない精神賦活作用に関連し得る胃酸によるＣＢＤのＴＨＣへの分解可能性の機会を減少させる。さらに、ＣＢＤの経皮送達は、ＣＢＤの経口投薬に典型的に存在する傾眠有害事象の強度及び頻度を低下させる。ＣＢＤの経皮送達は、ＣＢＤの経口投薬に典型的に存在する肝機能有害事象を回避することができる。いくつかの実施形態では、有効量のＣＢＤを経皮投与すると、少なくとも１つの有害事象の強度が、ＣＢＤを経口投与するのと比較して約１５％～約９５％低下する。例示的な経皮カンナビノイド送達系は、米国特許第８，４３５，５５６号明細書及び第８，４４９，９０８号明細書に記載されており、当該特許は両方とも参照により本明細書に組み込まれる。
【００４９】

ＣＢＤは、ゲル形態であり得、１日１回又は２回の投与で経皮的に制御された薬物送達を提供するように設計された透過増強ゲルなどの透明ゲルとして薬学的に製造され得る。ＣＢＤゲルは、１％（ｗｔ／ｗｔ）ＣＢＤ～７．５％（ｗｔ／ｗｔ）ＣＢＤであり得る。ＣＢＤゲルは、例えば、４．２％（ｗｔ／ｗｔ）ＣＢＤ又は７．５％（ｗｔ／ｗｔ）ＣＢＤを有し得る。ＣＢＤゲルは、患者又は介護者によって患者の上腕及び肩、背中、大腿、又はそれらの任意の組み合わせに局所的に適用することができる。

【００５０】

ＣＢＤゲルは、希釈剤及び担体、並びに湿潤剤、保存剤、並びに懸濁剤及び分散剤などの他の従来の賦形剤を含むことができる。ＣＢＤは合成ＣＢＤであり得る。ＣＢＤは、純粋なＣＢＤであり得る。ＣＢＤは植物由来であり得る。ＣＢＤは、（－）－カンナビジオールであり得る。

【００５１】

経皮製剤は、クリーム、膏薬、ローション又は軟膏であり得る。ＣＢＤは、包帯、パッド又はパッチによって送達することができる。

【００５２】

ＣＢＤは、対象の上腕及び肩に経皮投与することができる。いくつかの実施形態では、ＣＢＤは、対象の大腿又は背中に経皮投与される。

【００５３】

ＣＢＤゲルは、可溶化剤、透過促進剤、溶解補助剤、酸化防止剤、増量剤、増粘剤、及び／又はｐＨ調整剤を含むことができる。ＣＢＤゲルの組成は、例えば、ａ．組成物の約０．１％～約２０％（ｗｔ／ｗｔ）の量で存在するカンナビジオール；ｂ．組成物の約１５％～約９５％（ｗｔ／ｗｔ）の量で存在する１～６個の炭素原子を有する低級アルコール；ｃ．組成物の約０．１％～約２０％（ｗｔ／ｗｔ）の量で存在する第１の浸透促進剤；及びｄ．組成物を合計１００％（ｗｔ／ｗｔ）とするのに十分な量の水、とすることができる。ＣＢＤゲルの他の製剤は、国際公開第ＷＯ２０１０／１２７０３３号パンフレットに見出すことができ、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【００５４】

いくつかの例では、例えば、ポンプを介して、又は代替的な経皮製剤として、ＣＢＤゲルを提供する他の方法があり得る。

【００５５】

ＣＢＤの有効量は、１日総量約２５０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲であり得、これを１日単回用量又は１日２回投与で投与することができる。例えば、ＣＢＤの有効量は、１日総量約２５０、５００、７５０又は１０００ｍｇであり得、これを１日単回用量又は１日２回用量で投与することができる。例示すると、１日総用量１０００ｍｇは、５００ｍｇの１日２回用量で投与することができる。

【００５６】

いくつかの例では、有効量のＣＢＤの投与を開始すると、概日リズムが維持又は改善される。有効量のＣＢＤを投与することにより、全ての患者ではないにしても、少なくとも一部の患者では中毒にはならない。有効量のＣＢＤの投与開始時に中毒を発症しない利点に加えて、ヒト対象、例えば、患者は、過度の傾眠を経験し得ない。

【００５７】

睡眠時無呼吸

睡眠時無呼吸は、睡眠中に呼吸の休止又は浅い呼吸の１つ以上を有することを特徴とする睡眠障害である。無呼吸と呼ばれる呼吸の各休止は、数秒から数分続く可能性があり、１時間に５回から３０回以上起こり得る。中等度～重度の睡眠時無呼吸では、最も一般的な処置は、患者の口及び／又は鼻への加圧空気の定流量によって睡眠中に気道確保を維持するのに役立つ持続的気道陽圧（ＣＰＡＰ）の使用である。患者は、典型的には、鼻及び／又は口を覆い、可撓性チューブによって小型のベッドサイド圧縮機に接続されたマスクを着用する。このタイプの処置は、効果的であるが、不快であり得る。

【００５８】

閉塞性睡眠時無呼吸（ＯＳＡ）と体重との間にはいくらかの相関関係がある。肥満又は重度の肥満患者におけるＯＳＡの有病率は、正常体重の成人の約２倍である。さらに、ベースライン体重の１０％増加した軽度ＯＳＡ患者は、ＯＳＡの進行リスクが６倍増加し、同等の体重減少は、ＯＳＡ重症度の２０％超の改善をもたらし得る（Ｐｅｐｐａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｌｏｎｇｉｔｕｄｉｎａｌ ｓｔｕｄｙ ｏｆ ｍｏｄｅｒａｔｅ ｗｅｉｇｈｔ ｃｈａｎｇｅ ａｎｄ ｓｌｅｅｐ－ｄｉｓｏｒｄｅｒｅｄ ｂｒｅａｔｈｉｎｇ．ＪＡＭＡ．２０００；２８４（２３）：３０１５－３０２１）。さらに、肥満対象におけるＯＳＡのより高い有病率は、成人に限定されない。最近のデータは、一般小児クリニックで見られる小児（３３％）と比較した場合、肥満小児が４６％のＯＳＡ有病率を有することを示す（Ｒｕｄｎｉｃｋ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｅｖａｌｅｎｃｅ ａｎｄ ｅｔｈｎｉｃｉｔｙ ｏｆ ｓｌｅｅｐ－ｄｉｓｏｒｄｅｒｅｄ ｂｒｅａｔｈｉｎｇ ａｎｄ ｏｂｅｓｉｔｙ ｉｎ ｃｈｉｌｄｒｅｎ．Ｏｔｏｌａｒｙｎｇｏｌ Ｈｅａｄ Ｎｅｃｋ Ｓｕｒｇ．２００７；１３７（６）：８７８－８８２）。

【００５９】

特定の部位における脂肪沈着は、睡眠時無呼吸に影響を及ぼし得る。上気道周囲の組織における脂肪沈着は、より小さい通路及び上気道の虚脱の増加をもたらし、人を無呼吸にしやすくすると思われる。胸部周囲の脂肪沈着物（体幹肥満）は、胸部コンプライアンス及び機能的残存能力を低下させ、酸素要求量を増加させ得る。（Ｒｏｍｅｒｏ Ｃｏｒｒａｌ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ Ｂｅｔｗｅｅｎ Ｏｂｅｓｉｔｙ ａｎｄ Ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ Ｓｌｅｅｐ Ａｐｎｅａ Ｃｈｅｓｔ．２０１０ Ｍａｒ；１３７（３）：７１１－７１９）。

【００６０】

過度の体重は睡眠時無呼吸の主な原因の１つであるが、体重とは無関係の睡眠時無呼吸の他の原因がある。一部の患者は、睡眠時無呼吸を引き起こし得る既存の解剖学的又は神経学的状態を有し得る。例えば、中枢性睡眠時無呼吸は、睡眠中に呼吸を制御する筋肉に脳が適切な信号を送信しないために、睡眠中に個体の呼吸が停止及び開始を繰り返す障害である。太い首又は狭い喉を有する人は、気道が狭くなり、睡眠時無呼吸に至ることがある。扁桃又はアデノイドが肥大すると、特に小児において、気道を閉塞し得る。これらの状態は全て、体重又はＢＭＩにかかわらず、個体において睡眠時無呼吸エピソードを引き起こし得る。

【００６１】

一実施形態では、ヒト対象の睡眠障害は、有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）を、それを必要とするヒトに投与して、睡眠障害を処置することによって処置される。いくつかの実施形態では、睡眠障害は、睡眠時無呼吸のエピソードによって引き起こされる。一実施形態では、ＣＢＤは、前述のように経皮投与される。経皮ＣＢＤの典型的な用量は、約１０ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの範囲である。いくつかの実施形態では、ＣＢＤの有効量は、１日総量約２５０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲である。ＣＢＤは、１日１回又は１日２回投与することができる。いくつかの実施形態では、ＣＢＤは、患者の予想される就寝時間の少なくとも８時間前、少なくとも６時間前、又は少なくとも４時間前に投与される。睡眠障害の処置に使用されるＣＢＤは、約午前９時～午後４時、午前１０時～午後３時、又は午前１１時～午後２時の間に投与され得る。

【００６２】

一実施形態では、睡眠障害を有する対象は、閉塞性睡眠時無呼吸を患っている。閉塞性睡眠時無呼吸は、対象の肥満又は過体重状態に関連する。一実施形態では、対象は、２５を超えるＢＭＩを有する。一実施形態では、対象は成人である。代替的又は追加的に、対象は３歳～１８歳の間であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、ＡＳＤ又はＤＥＥ－ＡＳＤも有し得る。一実施形態では、有効量のＣＢＤの投与を開始すると、概日リズムが維持又は改善される。

【実施例】

【００６３】

［実施例１］
ＤＥＥを有する小児におけるＺＹＮ－００２の試験
これは、国際抗てんかん連盟（ＩＬＥＡ）分類（Ｓｃｈｅｆｆｅｒら、２０１７）に従って、発達性及びてんかん性脳症（ＤＥＥ）に関連する発作を有する３歳～１８歳までの小児及び青年てんかん患者におけるＺＹＮ００２（経皮ＣＢＤゲル）の長期の安全性、忍容性及び有効性を評価するための逐次多段階、非盲検、多国間、多施設、複数回用量試験であった。この試験は、ＡＳＤを有するＤＥＥ患者におけるＺＹＮ００２の有効性を評価するために行われた。試験の目的はまた、ＤＥＥを有する小児及び青年患者におけるＱｏＬ、睡眠及び介護者の定性的評価に対するＺＹＮ００２経皮ＣＢＤゲルの効果を評価することを含んでいた。

【００６４】
図１は、本開示による、ＢＥＬＩＥＶＥ（ＺＹＮ２－ＣＬ－０２５）におけるカンナビジオール経皮ゲルの実施例１の試験デザイン及び処置を示す図である。ＺＹＮ００２を、最初の２６週間の処置期間（期間Ａ）にわたって２５０ｍｇ～１０００ｍｇの１日総用量で投与し、続いて最大４６週間の延長（期間Ｂ）を行った。期間Ａ及び期間Ｂの１２ヶ月目までの結果並びに７２週間までの安全性の結果を本明細書で考察する。

【００６５】
約４８人の患者が期間Ａに登録し、４０人の患者が期間Ａの非盲検処置を完了するまで進行した。期間Ａでは、患者は４週間のベースライン期間、続いて４週間の漸増期間、及び２２週間の柔軟な投与維持期間を受けた。患者は、期間Ａにおいて合計２６週間処置された。

【００６６】
約２９人の患者が期間Ｂに入り、２８人の患者が完了まで進行した。１人の患者は４２週目に同意を取り下げている。期間Ｂでは、患者には、２６週目（例えば、期間Ａの終了）に投与していたのと同じ維持用量でさらに最大４６週間ＺＹＮ００２を投与し続けた。

【００６７】
患者は、２６週間の処置期間及び４６週間の延長期間（７２週間の総処置期間）の間、１日２回（１２時間±２時間ごと）の試験薬の適用を受けた。

【００６８】
登録患者は、体重に基づく初回用量の１日２５０ｍｇ又は１日５００ｍｇのＺＹＮ－００２を受けた。体重２５ｋｇ以下の患者は最大１日７５０ｍｇまで漸増することができ、体重２５ｋｇ超の患者は最大１日１，０００ｍｇまで漸増することができた。

【００６９】
診断及び組み入れ基準
この試験に参加した患者は、発達性及びてんかん性脳症の診断を受けていた。患者は、３歳～１８歳の間の男女であり、肥満指数は１３～３５ｋｇ／ｍ^{2}であり、体重は１２ｋｇ以上であった。

【００７０】
患者は、国際抗てんかん連盟分類（Ｓｃｈｅｆｆｅｒ　２０１７）によって定義される発達性及びてんかん性脳症（ＤＥＥ）の診断を受けており、全身性運動（すなわち、全身性強直間代性、強直性、間代性、脱力性、てんかん性スパズム）、焦点意識保持運動、焦点意識減損、又は焦点起始両側強直間代発作を有した。登録されたＤＥＥの例には、限定するものではないが、レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群、ウエスト症候群／乳児スパズム及びドゥーゼ症候群が含まれた。診断は、１年以上の間確立されていなければならず、病歴及び検査並びに脳波図（ＥＥＧ）、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）スキャン又は遺伝子検査を含む適切な試験の総説によって実証されなければならない。

【００７１】
患者に対する１～４のＡＳＭの安定したレジメンを、試験全体を通してベースライン期間から維持した。

【００７２】

患者は、ベースライン期間中に合計で以下の（１又は複数の）タイプの発作を５回以上経験していた：全身性運動（すなわち、全身性強直間代性、強直性、間代性、脱力性、てんかん性スパズム）、焦点意識保持運動、焦点意識減損、又は焦点起始両側強直間代発作。てんかん性スパズムのクラスターを単一発作としてカウントした。

【００７３】

患者は、治験責任医師によって決定されたように、発作発症後に少なくとも１つの発達領域において退行、減速又はプラトーを伴う発達遅延の病歴を有していた。

【００７４】

除外基準

以下の理由を含めて、患者を試験から除外した：スクリーニング前１２週間以内にテトラヒドロカンナビノール又はＣＢＤ生成物を使用；ＣＹＰ３Ａ４の強力な阻害剤／誘導剤による処置；過去４週間以内のＡＳＭレジメン又はてんかん食事療法の変更；又はアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、若しくは総ビリルビンのレベルが正常値の上限（ＵＬＮ）の３倍以上。

【００７５】

適用部位

ゲルの承認された適用部位は、表４に示すように、左右の上腕であった。

【００７６】

【表４】

表 4: 投薬適用

CBD の １日用量(mg)	朝の 袋数	夕方の 袋数	適用部位 Q12H (+/- 2 時間)
250	1	1	右又は左の上腕/肩に 1 袋
500	2	2	左右の上腕肩にそれぞれ 1 袋
750	3	3	右又は左いずれかの上腕/ 肩に 2 袋、及び反対側の 腕/肩に 1 袋
1000	4	4	左右の肩にそれぞれ 2 袋

【００７７】

適用部位に発赤が生じた場合は、治験責任医師に相談の上、ＺＹＮ００２を一時的に左右の大腿上部に適用した。ＢＭＩが低い患者及び／又は腕が小さい患者には、ＺＹＮ００２を右又は左の大腿上部に適用可能とした。適用の順序は、左右の上腕／肩にそれぞれ１袋、及び左右の大腿上部にそれぞれ１袋であった。

【００７８】

右及び／又は左の大腿上部に適用される場合、手順は、左右の上腕／肩について記載したのと同じであった。ゲルを適用する親／介護者は手袋を着用した。親／介護者は、ゲルが完全に擦り込まれ、ゲルが手袋上に残っておらず、ゲルが適用された皮膚表面がもはや光沢がなく、着衣の前に触って乾燥していることを確かめた。親／介護者は、投薬の２時間後に承認された保湿ローションを適用することができた。

【００７９】

生成物、投薬量及び投与様式

生成物は、ＺＹＮ００２（カンナビジオール：ＣＢＤ）、４．２％ゲル、局所用であっ

た。そして、薬物を、２．９８ｇのゲルを含有する袋として供給して、１２５ｍｇのＣＢＤ／袋を送達した。処置群に基づいて各患者の適切な１日総用量を達成するために、朝及び夕方に１～４袋を使用することによって適用した。

【００８０】

処置は以下の通りであった：

・処置Ａ－１２５ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）；１日総用量は２５０ｍｇ　ＣＢＤ（朝に１袋、夕方に１袋）とした。

・処置Ｂ－２５０ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）；１日総用量は５００ｍｇ　ＣＢＤ（朝に２袋、夕方に２袋）とした。

・処置Ｃ－３７５ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）；１日総用量は７５０ｍｇ　ＣＢＤ（朝に３袋、夕方に３袋）とした。

・処置Ｄ－５００ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）；１日総用量は１０００ｍｇ　ＣＢＤ（朝に４袋、夕方に４袋）とした。

【００８１】

期間Ａ：ベースライン期間

４週間のベースライン期間中、親及び／又は介護者は、以下のタイプの発作の回数を発作日誌に記録した：

・全身性強直間代（「一次性全身性強直間代」）発作

・焦点意識減損発作

・焦点起始両側強直間代発作

・運動徴候を伴う焦点意識保持発作

・強直発作

・間代発作

・脱力発作

・てんかん性スパズム（てんかん性スパズムのクラスターを単一発作としてカウントした）。

【００８２】

以下のタイプの発作が、治験責任医師によって決定されたように、毎日同じ時間及び同じ期間、毎日の日誌に記入された（例えば、６：００　ＰＭに１０分間）：

・ミオクロニー発作

・欠伸発作

・運動徴候のない焦点意識保持発作（例えば、焦点感覚発作）

【００８３】

期間Ａ：漸増期間

２５ｋｇ未満の患者に対する初回用量は、１２５ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）であり、４週間の漸増期間にわたって２５０ｍｇ　ＣＢＤの１日総用量であった。第４週の来院（来院４）では、治験責任医師の裁量に基づいて、用量を１日２５０ｍｇ　ＣＢＤのままにするか、又は２５０ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）まで増加させ、処置期間の残りの２２週間にわたって１日総用量を５００ｍｇ　ＣＢＤ（４袋）とした。

【００８４】

体重２５ｋｇ超の患者は、２５０ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）を投与され、４週間の漸増期間にわたって１日総用量５００ｍｇ　ＣＢＤであった。第４週の来院（来院４）では、治験責任医師の裁量に基づいて、用量を１日５００ｍｇ　ＣＢＤのままにするか、又は３７５ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）まで増加させ、処置期間の残りの２２週間にわたって１日総用量を７５０ｍｇ　ＣＢＤ（６袋）とした。

【００８５】

期間Ａ：維持期間

１０週目に、１日５００ｍｇ　ＣＢＤを摂取している患者を１日７５０ｍｇ　ＣＢＤ（６袋）に増加させることができ、１日７５０ｍｇ　ＣＢＤを摂取している患者を１０００ｍｇ　ＣＢＤ（８袋）に増加させることができた。

【００８６】
治験責任医師は、患者が維持期間を開始した後、安全性及び忍容性に基づいて必要に応じて用量を減少させた。ＣＢＤ　２５０ｍｇ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）を摂取している患者；１日総用量５００ｍｇ　ＣＢＤは、その用量を１２５ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）；１日総用量２５０ｍｇ　ＣＢＤに減少させることができた。ＣＢＤ　３７５ｍｇ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）を摂取している患者；１日総用量７５０ｍｇ　ＣＢＤ用量は、その用量を２５０ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）；１日総用量５００ｍｇ　ＣＢＤに減少させることができた。ＣＢＤ　５００ｍｇ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）を摂取している患者；１日総用量１０００ｍｇ　ＣＢＤ用量は、その用量をＣＢＤ　３７５ｍｇ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）；１日総用量７５０ｍｇ又は２５０ｍｇ　ＣＢＤ　Ｑ１２Ｈ（±２時間）；１日総用量５００ｍｇ　ＣＢＤに減少させることができた。試験の経過中に体重が変化した患者は、用量を増減させることができた。
【００８７】
中断時の患者の用量に応じて、１～３週間の範囲のテーパリング期間が完了した。テーパリング後、患者は４週間の電話追跡調査期間を完了することも要求された。
【００８８】
評価基準
安全性評価：安全性評価には、ＡＥの収集、身体的及び神経学的検査、バイタルサイン、心電図（ＥＣＧ）、皮膚チェック検査（治験責任医師）及び日記（親／介護者）、並びに実験室試験が含まれた。
【００８９】
エンドポイント
発作頻度有効性評価エンドポイントは、以下のタイプについての２６週間（期間Ａ）にわたる１ヶ月（２８日）の平均発作頻度（ＳＦ２８）の合計（「カウント可能な発作」）のベースラインからの変化率中央値であった：
・焦点意識減損発作（ＦＩＡＳ）
・強直間代発作（ＴＣＳ）、例えば、
・全身性強直間代発作（ＧＴＣＳ）
・焦点起始両側強直間代発作（ＦＢＴＣＳ）
・ＦＩＡＳ及びＴＣＳの３５％及び５０％の減少を満たす患者数を記録した。
【００９０】
ＱｏＬ有効性エンドポイント：
・ＥＬＤＱＯＬにおけるベースラインから期間Ａの終わりまでの変化
・「良い日／悪い日」評価におけるベースラインからの変化：
【００９１】
睡眠有効性エンドポイント：
・ＳＤＳＣにおけるベースラインから期間Ａの終わりまでの変化
【００９２】
定性的介護者エンドポイント：
・期間Ａ終了時の親及び介護者の定性的な記述
【００９３】
分析集団：安全性分析セットには、１用量以上の試験薬を受けた全ての患者が含まれた。８０日間以上試験薬を受け、８０％以上の発作日誌を記入した患者を有効性分析に含め、ｍｏｄｉｆｉｅｄ　ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－ｔｒｅａｔ（ｍＩＴＴ）集団として特定した。
【００９４】
結果
データは、ＺＹＮ－００２が、焦点意識減損発作（ＦＩＡＳ）、全身性強直間代発作（ＧＴＣＳ）、又は焦点起始両側強直間代発作（ＦＢＴＣＳ）などの難治性発作タイプを含む、多くのタイプの処置困難な発達性及びてんかん性脳症において発作頻度を減少させたことを示している。

【００９５】
これらの結果は、発作の意味のある減少並びに睡眠関連障害、発作強度、疲労、社会的孤立、認知不良及び言語障害などの困難な行動及び症状の多くの改善を示す。例えば、患者は、睡眠の質、入眠、総睡眠、入眠及び睡眠維持、睡眠覚醒移行、又は覚醒及び悪夢障害の改善を含む睡眠関連障害の改善を経験した。
【００９６】
ＢＥＬＩＥＶＥ（ＺＹＮ２－ＣＬ－０２５）に登録された４８人の患者のうち、４０人の患者が期間Ａを完了し、２８人が期間Ｂの１２ヶ月目までを完了した（表５）。１人の対象のみが期間Ｂ中に同意を取り下げた。
【００９７】
【表５】

表5: ZYN2-CL-025における患者の配置

状況	患者数
期間Aに参加	48
ベースラインにおいてFIAS及び/又はTCSが記録されている	33
期間Aを完了	40
期間Bに参加	29
ベースラインにおいてFIAS及び/又はTCSが記録されている	19
42週目に同意を取り下げる	1
期間Bを完了	28

【００９８】
ベースライン特性及び発作頻度
ＢＥＬＩＥＶＥに登録され、安全性分析セットに含まれた４８人の患者の平均年齢は１０．５歳であった（表６参照）。患者の４分の１は、レノックス・ガストー症候群（ＬＧＳ）又はドラベ症候群を有していた。
【００９９】
臨床的に重要な併存状態が全ての患者に存在し、歩行障害及び運動障害（４５．８％）、睡眠障害（３９．６％）、慢性呼吸器状態／感染症（３７．５％）、ＡＳＤ（２９．２％）、及び経皮内視鏡的胃瘻造設術（１４．６％）が含まれた。
【０１００】
ｍＩＴＴ集団は４６人の患者を含んでいた（２人の患者は、日誌の８０％を完了しなかったため、又は試験薬を８０日間使用しなかったため、有効性分析から除外された）。３３人の患者がベースラインでＦＩＡＳ及び／又はＴＣＳを有し、発作頻度有効性評価エンドポイントが測定された集団を構成した。
【０１０１】

【表６】

表6: ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性、安全性分析セット

人口統計学的特性又は疾患特性	**安全性分析セット (N = 48)**
年齢、歳	
平均（範囲）	10.5 (3, 16)
性別、n (%)	
男性	26 (54.2)
女性	22 (45.8)
肥満指数、kg/m^2	
平均(SD)	19.2 (4.9)
発作タイプ[a、b] n (%)	
焦点意識減損発作	26 (54.2)
強直間代発作	21 (43.8)
全身性強直間代発作	14 (29.2)
焦点起始両側強直間代発作	7 (14.6)
症候群、n (%)	
ドラベ症候群	8 (16.7)
レノックス-ガストー症候群	5 (10.4)
ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん	6 (12.5)
ウエスト症候群	3 (6.3)
その他[c]	26 (54.2)
焦点意識減損発作及び/又は強直間代発作の1ヶ月の頻度[a]	
中央値(範囲)	8.2 (0, 713)
自閉症スペクトラム障害[d、e] n (%)	14 (29.2)
ASD患者の発作タイプ、n (%)	
焦点意識減損発作	6 (42.9)
強直間代発作	8 (57.1)
全身性強直間代発作	5 (35.7)
焦点起始両側強直間代発作	3 (21.4)
併用ASM数、平均	2.7

併用ASM、n (%)	48 (100)
バルプロ酸ナトリウム	34 (70.8)
クロバザム	25 (52.1)
レベチラセタム	17 (35.4)
ラモトリジン	16 (33.3)
トピラマート	13 (27.1)

ASD：自閉症スペクトラム障害；ASM：抗発作薬。

[a]4 週間のベースライン期間中

[b]発作タイプについて、N=33。焦点意識減損発作及び/又は強直間代発作を有する患者 33 人；患者は 2 つ以上の発作タイプを有し得る。

[c]全身性てんかん性脳症、焦点 DEE、多焦点 DEE、分類不能 DEE を含む。

[d]治験責任医師による ASD 診断。

[e]発作タイプについて、N=11。焦点意識減損発作及び/又は強直間代発作を有する患者 11 人；患者は 2 つ以上の発作タイプを有し得る。

【０１０２】

発作頻度有効性評価エンドポイント

図３は、処置期間の有効性を示すグラフである。具体的には、図３は、ベースラインにおいてＦＩＡＳ及び／又はＴＣＳを有する患者について、時点ごとのＦＩＡＳ及びＴＣＳの２８日間における頻度のベースラインからの減少率中央値を示す。１２ヶ月の処置期間にわたって、ＦＩＡＳ及びＴＣＳの１ヶ月中の頻度におけるベースラインからの減少率中央値は、３ヶ月目の４４％から１２ヶ月目の７３％までの範囲であった。

【０１０３】

発作タイプによって分析した場合、６ヶ月目のベースラインからのＦＩＡＳ、ＧＴＣＳ及びＦＢＴＣＳの減少中央値は、それぞれ４５％、６０％及び５９％であった。１２ヶ月目に、ＦＩＡＳ、ＧＴＣＳ及びＦＢＴＣＳの減少中央値は、それぞれ１００％、８３％及び５９％であった。

【０１０４】

図４は、発作が減少した患者の率を示すグラフである。具体的には、図４は、ベースラインにおいてＦＩＡＳ及び／又はＴＣＳを有する患者について、時点ごとのＦＩＡＳ及びＴＣＳが３５％及び５０％減少した患者の率を示す。かなりの率の患者が、１２ヶ月目まで継続の３ヶ月目までにＦＩＡＳ及びＴＣＳの３５％以上及び５０％以上の減少を達成した。例えば、３５％以上を達成した患者の率は、３ヶ月目の５８％から１２ヶ月目の８９％に増加した。同様に、５０％以上を達成した患者の率は、３ヶ月目の４６％から１２ヶ月目の８３％に増加した。

【０１０５】

図５は、２８日間の発作頻度におけるベースラインからの減少率中央値を示すグラフである。具体的には、図５は、ベースラインにおいて併存ＡＳＤを有する患者について、時点ごとのＦＩＡＳ及びＴＣＳの２８日間の頻度におけるベースラインからの減少率中央値を示す。併存ＡＳＤを有する患者では、ＦＩＡＳ及びＴＣＳの１ヶ月中の頻度におけるベースラインからの減少率中央値は、１２ヶ月の処置期間にわたって、３ヶ月目の４４％から１２ヶ月目の６８％までの範囲であった。

【０１０６】

図６は、ベースライン時の併存自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）を伴う発作が減少した患者の率を示すグラフである。具体的には、図６は、ベースラインにおいて併存ＡＳＤを有する患者について、時点ごとのＦＩＡＳ及びＴＣＳが３５％及び５０％減少した患者の率を示す。ＦＩＡＳ及びＴＣＳの３５％以上及び５０％以上の減少を達成した患者の率は経時的に増加した。例えば、３５％以上を達成した患者の率は、３ヶ月目の６５％から１２ヶ月目の８８％に増加した。同様に、５０％以上を達成した患者の率は、３ヶ月目の４１％から１２ヶ月目の７５％に増加した。９人中８人（８／９）の親／介護者が改善についての記述を提供し、９人中１人（１／９）の親／介護者が利益を述べなかった。介護者によって報告された改善には、集中力、関与、注意力、及び学校での眠気の減少が含まれた。

【０１０７】

ＥＬＤＱＯＬ

発作重症度、行動及び気分についての平均ＥＬＤＱＯＬサブスケールスコアにおけるベースラインからの統計学的に有意な減少が、２６週目に観察された（表７）。

【０１０８】

【表７】

表7:平均ELDQOLサブスケールスコアにおけるベースラインからの変化、mITT集団(n=40)[a]

ELDQOLサブスケール	平均 (SD)	変化[b]	*P*値
発作重症度			
ベースライン(n=40)	26 (54.2)		
26週目 (n=40)	22 (45.8)	-0.19	0.008
行動			
ベースライン (n=40)	8 (16.7)		
26週目(n=40)	5 (10.4)	-0.21	0.001
気分			
ベースライン (n=40)	26 (54.2)		
26週目(n=40)	21 (43.8)	-0.15	0.001

[a]表 7 は、ベースライン及び 26 週目の ELDQOL 評価の両方を完了した患者を含む；6 人の患者はベースライン評価を完了したが、26 週目の評価を完了しなかった。

[b]ベースラインからの負の変化は改善を反映する。

【０１０９】

睡眠スコア

睡眠障害は、ＤＥＥ、ＡＳＤ、又はＤＥＥ－ＡＳＤの両方を有する多くの患者に影響を及ぼす。睡眠障害には、限定するものではないが、入眠及び睡眠維持障害（ＤＩＭＳ）、睡眠呼吸障害（ＳＢＤ）、覚醒／悪夢障害（ＤＡ）、睡眠覚醒移行障害（ＳＷＴＤ）、過剰傾眠障害（ＤＯＥＳ）及び睡眠時多汗症が含まれる。入眠及び睡眠維持障害（ＤＩＭＳ）は、患者が眠り込む又は眠ったままでいることが困難な障害（例えば、不眠症）である。睡眠呼吸障害（ＳＢＤ）は、睡眠中の呼吸困難（例えば、閉塞性睡眠時無呼吸）を伴う障害である。覚醒／悪夢障害（ＤＡ）は、ノンレム睡眠中に起こる精神的又は運動的事象

である。典型的なＤＡには、睡眠時歩行及び悪夢が含まれる。ほとんどの場合、ＤＡ事象は、完全な覚醒時には患者が記憶していない。睡眠覚醒移行障害（ＳＷＴＤ）は、睡眠から覚醒への移行中に発生する事象を含み、律動性運動障害、寝言、及び下肢痙攣を含み得る。過度傾眠障害（ＤＯＥＳ）は、通常の覚醒時間中の眠気（過眠症）を特徴とする。睡眠時多汗症は、眠り込む時又は夜間の過度の発汗を特徴とする。

【０１１０】

図７は、小児用睡眠障害スケール（ＳＤＳＣ）に基づく、ベースライン及びＺＹＮ００２処置２６週目の臨床的に有意な睡眠問題についての閾値を超える全ての患者の率を示す図である。図７について、左のバーはベースラインの患者の率であり、右のバーは２６週目の患者の率である（表８も参照されたい）。図８は、臨床的に有意な睡眠問題に対応する、ベースライン及び２６週目において閾値ｔスコア＞７０の患者の率を示す図である。図８について、左のバーはベースラインの患者の率であり、右のバーは２６週目の患者の率である。睡眠スコアのベースラインからの統計学的に有意な改善が、総スコア、入眠又は睡眠維持障害（ＤＩＭＳ）、覚醒／悪夢障害（ＤＡ）及び睡眠覚醒移行障害（ＳＷＴＤ）において観察された（表９も参照されたい）。

【０１１１】

図９は、小児用睡眠障害スケール（ＳＤＳＣ）に基づく、ベースライン及びＺＹＮ００２処置２６週目の臨床的に有意な睡眠問題についての閾値を超える、併存ＡＳＤを有する患者（ＤＥＥ）の率を示す図である。図９について、左のバーはベースラインの患者の率であり、右のバーは２６週目の患者の率である。（表１０も参照されたい）。図１０は、臨床的に有意な睡眠問題に対応する、ベースライン及び２６週目において閾値ｔスコア＞７０の併存ＡＳＤを有する患者（ＤＥＥ）の率を示す図である。図１０について、左のバーはベースラインの患者の率であり、右のバーは２６週目の患者の率である。睡眠スコアのベースラインからの統計学的に有意な改善が、総スコア、入眠又は睡眠維持障害（ＤＩＭＳ）、覚醒／悪夢障害（ＤＡ）及び睡眠覚醒移行障害（ＳＷＴＤ）において観察された（表１１も参照されたい）。

【０１１２】

【表８】

表8: SDSCにおけるベースラインからの変化-全患者(DEE)

SDSC因子	*t*-スコア 平均(SD)	変化 [a]	*P*値
総スコア			
ベースライン (n=46)	71.6 (12.68)		
26週目(n=37)	63.9 (13.40)	-5.1	0.012
入眠及び睡眠維持障害 (DIMS)			
ベースライン (n=46)	69.6 (14.67)		
26週目(n=38)	63.2 (15.76)	-5.1	0.006
睡眠呼吸障害(SBD)			
ベースライン (n=46)	60.6 (15.46)		
26週目(n=40)	58.9 (15.08)	0.40	0.797
覚醒/悪夢障害(DA)			
ベースライン (n=46)	51.5 (9.91)		
26週目(n=39)	49.0 (5.07)	-1.7	0.031
睡眠覚醒移行障害(SWTD)			
ベースライン (n=46)	65.0 (13.09)		
26週目(n=39)	60.2 (13.78)	-4.6	0.030
過剰傾眠障害(DOES)			
ベースライン (n=46)	68.5 (16.76)		
26週目(n=40)	63.1 (13.82)	-3.6	0.100
睡眠時多汗症(SHY)			
ベースライン (n=46)	52.7 (12.28)		
26週目(n=40)	50.6 (9.95)	-2.8	0.154

[a] ベースラインからの負の変化は改善を反映する。変化値は、試験を完了した患者から決定された修正ベースライン平均に基づく。この試験を完了しなかった患者は、修正ベースライン平均決定から除外した。

【０１１３】

【表９】

表9:総スコアが＞70のSDSC-DEE患者におけるベースラインからの変化

SDSC因子	*t*-スコア 平均(SD)	変化 [a]	*P*値
総スコア			
ベースライン (n=23)	81.8 (8.7)		
26週目(n=16)	70.3 (12.0)	-8.9	0.01
入眠及び睡眠維持障害 (DIMS)			
ベースライン (n=23)	75.7 (15.67)		
26週目(n=17)	67.4 (17.01)	-7.3	0.018
睡眠呼吸障害(SBD)			
ベースライン (n=23)	66.6 (18.73)		
26週目(n=19)	63.5 (16.92)	0	1.0
覚醒/悪夢障害(DA)			
ベースライン (n=23)	53.2 (13.06)		
26週目(n=18)	50.1 (6.50)	-1.9	0.182
睡眠覚醒移行障害(SWTD)			
ベースライン (n=23)	72.7 (11.88)		
26週目(n=18)	63.9 (14.81)	-9.2	0.018
過剰傾眠障害(DOES)			
ベースライン (n=23)	76.7 (16.09)		
26週目(n=19)	69.5 (13.10)	-3.9	0.227
睡眠時多汗症(SHY)			
ベースライン (n=23)	57.3 (15.33)		
26週目(n=19)	52.5 (10.67)	-7.2	0.04

[a] ベースラインからの負の変化は改善を反映する。変化値は、試験を完了した患者から決定された修正ベースライン平均に基づく。この試験を完了しなかった患者は、修正ベースライン平均決定から除外した。

【０１１４】

【表１０】

表10: SDSC-DEE-ASD患者におけるベースラインからの変化

SDSC因子	*t*-スコア 平均(SD)	変化 [a]	*P* 値
総スコア			
ベースライン (n=14)	75.1 (14.77)		
26週目(n=10)	62.0 (14.77)	-8.2	0.003
入眠及び睡眠維持障害 (DIMS)			
ベースライン (n=14)	75.8 (18.01)		
26週目(n=11)	70.6 (16.91)	-4.9	0.102
睡眠呼吸障害(SBD)			
ベースライン(n=14)	62.4 (18.00)		
26週目(n=12)	56.3 (12.45)	-3.9	0.072
覚醒/悪夢障害(DA)			
ベースライン (n=14)	53.1 (14.26)		
26週目(n=11)	49.0 (4.5)	-1.0	0.341
睡眠覚醒移行障害(SWTD)			
ベースライン (n=14)	66.0 (14.85)		
26週目(n=11)	54.2 (10.25)	-10.6	0.003
過剰傾眠障害(DOES)			
ベースライン (n=14)	70.1 (19.73)		
26週目(n=12)	60.8 (15.01)	-4.9	0.25
睡眠時多汗症(SHY)			
ベースライン (n=14)	51.7 (11.87)		
26週目(n=12)	48.9 (8.72)	-3.9	0.084

[a] ベースラインからの負の変化は改善を反映する。変化値は、試験を完了した患者から決定された修正ベースライン平均に基づく。この試験を完了しなかった患者は、修正ベースライン平均決定から除外した。

【０１１５】

【表１１】

表11:総スコア(tスコア)が＞70のSDSC-DEE-ASD患者におけるベースラインからの変化

SDSC因子	*t*-スコア 平均(SD)	変化[a]	*P*値
総スコア			
ベースライン(n=9)	83.9 (10.54)		
26週目(n=5)	70.6 (16.76)	-10.4	0.024
入眠及び睡眠維持障害 (DIMS)			
ベースライン (n=9)	81.7 (19.39)		
26週目(n=6)	79.5 (16.18)	-4.7	0.37
睡眠呼吸障害(SBD)			
ベースライン (n=9)	68.3 (19.58)		
26週目(n=7)	59.4 (15.55)	-6.7	0.018
覚醒/悪夢障害(DA)			
ベースライン (n=9)	54.1 (17.59)		
26週目(n=6)	48.8 (4.49)	-0.0	NA
睡眠覚醒移行障害(SWTD)			
ベースライン(n=9)	72.2 (15.06)		
26週目(n=6)	57.3 (12.83)	-15.8	0.006
過剰傾眠障害(DOES)			
ベースライン (n=9)	77.1 (20.73)		
26週目(n=7)	68.3 (15.10)	-3.4	0.544
睡眠時多汗症(SHY)			
ベースライン (n=9)	54.8 (13.99)		
26週目(n=7)	51.7 (10.84)	-5.9	0.130

[a] ベースラインからの負の変化は改善を反映する。変化値は、試験を完了した患者から決定された修正ベースライン平均に基づく。この試験を完了しなかった患者は、修正ベースライン平均決定から除外した。

【０１１６】

良い日／悪い日評価

図１１は、ベースライン及びＺＹＮ００２処置６ヶ月目における良い日／悪い日評価の分布を示す図である。図１１について、ベースラインの患者の割合は、３．００％が非常に悪い、９．３０％が非常に悪い、３５．７０％が良くも悪くもない、４５．７０％が良い、及び６．３０％が非常に良いであった。６ヶ月目の患者の割合は、０．５０％が非常に悪い、３．２０％が悪い、２５．９０％が良くも悪くもない、５９．８０％が良い、及び１０．６０％が非常に良いであった。ベースラインと６ヶ月目とを比較すると、「良い日」と「非常に良い日」の報告の合計割合は、ベースラインの５２．０％から７０．４％

に増加し、「非常に悪い日」と「悪い日」の報告の合計割合は、ベースラインの１２．３％から３．７％に減少した（図１１）。

【０１１７】

定性的介護者フィードバック：

定性的介護者評価を、ｍＩＴＴ集団の４６人の患者のうち４３人の親／介護者に行った。８４％（ｎ＝３６）の親／介護者が１以上の改善に関する記述を提供し、６０％（ｎ＝２６）が１以上の悪化に関する記述を提供した（表８）。ほとんどの尺度についてほとんどの患者で定性的評価の集約尺度の改善が観察された：

－いずれかの改善：８４％（ｎ＝３６）
－活力の改善：５８％（ｎ＝２５）
－発作の改善：５１％（ｎ＝２２）
－認知／集中力の改善：４７％（ｎ＝２０）
－社会的回避行動の改善：４４％（ｎ＝１９）
－興奮性の改善：３３％（ｎ＝１４）
－学校生活の改善：２８％（ｎ＝１２）
－医学的改善：１４％（ｎ＝６）

【０１１８】

表１２は、期間Ａ、ｍＩＴＴ集団（Ｎ＝４３）において親及び介護者によって行われた最も頻度の高い肯定的及び否定的な定性的記述（ｎ≧８）を示す。

【０１１９】

【表１２】

表12:期間A、mITT集団(N=43)において親及び介護者によって行われた最も頻度の高い肯定的及び否定的な定性的記述(n≧8)。

改善/肯定的な記述	**n (%)**
行動、認知、気分	
注意力の改善	17 (40)
関与/参加の改善	15 (35)
認知の改善	14 (33)
時間どおり/より頻繁に登校	12 (28)
活力の増加/疲労の減少	12 (28)
集中力の改善	10 (23)
行動の改善	9 (21)
気分の改善	8 (19)
発作	
発作頻度の減少	16 (37)
発作の大きさ/強度の低減	9 (21)
発作期間の短縮	9 (21)
悪化/否定的な記述	**n (%)**
その他	
ゲル適用の困難	11 (26)
ゲル適用部位の発赤、皮膚の乾燥又は敏感肌	8 (19)

【０１２０】

介護者によって見られる改善は、改善された夜間睡眠（例えば、睡眠移行及び睡眠維持）並びにより良好な夜間睡眠のためのより良好な日中覚醒の両方に関連し得る。日中覚醒は、より良好な夜間睡眠とＣＢＤの昼間の薬理学的効果の両方と相関していると考えられる。ＣＢＤは、最初に投与されたときに刺激効果を有し得るので、午前中又は午後早くに優先的に投与される。図１１及び表１２の介護者フィードバックから分かるように、より良好な睡眠とＣＢＤの刺激効果との組み合わせは、より良好な日中機能、より良好な日中認知、及びより良好な教育的パフォーマンスをもたらすことが示された。「より良好な」日並びに他の生活の質の改善の両方が、睡眠時呼吸障害の改善された症状を含む、改善された睡眠に関連するか又はそれによって引き起こされると考えられる。

【０１２１】

安全性

ＺＹＮ－００２は、ＺＹＮ００２のＢＥＬＩＥＶＥ臨床試験で良好に忍容された。ほとんどの処置下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）（試験薬と無関係であるか又は関連しているかにかかわらず、任意の事象）は軽度又は中等度であった。７２週間の処置期間にわた

って１４人の患者によって報告された３０の重篤な有害事象があり、そのうち２つ（下気道感染及びてんかん重積状態）は薬物関連の可能性があると考えられた。毛孔性角化症の病歴を有する１人の患者は、ＡＥ（重度の適用部位紅斑）のために試験薬を中止した；皮膚科学的パッチ試験は、これがＺＹＮ００２由来のアレルギー性接触皮膚炎によって引き起こされたものではなく、二次細菌感染症により複雑化した刺激性接触皮膚炎である可能性が高いことを示した。試験薬に関連すると考えられなかった２６週目の良性の単独のアルカリホスファターゼ上昇（１．６９×ＵＬＮ）を有する１人の患者を除いて、バイタルサイン、ＥＣＧ又は検査所見に臨床的に有意な変化はなかった。

【０１２２】

ＢＥＬＩＥＶＥは、ＤＥＥにおけるＺＹＮ００２（経皮ＣＢＤ）の最初の臨床試験である。データは、１２ヶ月間にわたるＺＹＮ００２処置によるＦＩＡＳ及びＴＣＳの意味のある減少を示唆している。ＡＳＤ患者のサブグループでは、ＺＹＮ００２は、ＦＩＡＳ発作及びＴＣＳ発作の意味のある減少を実証し、ほとんどの小児は、それぞれ３ヶ月目及び６ヶ月目までに３５％又は５０％の応答者閾値に達した。

【０１２３】

ＺＹＮ００２による処置は、発作の重症度、行動及び気分；入眠及び睡眠維持、覚醒／悪夢障害、睡眠覚醒移行、及び全体的睡眠；並びに活力、認知／集中力、及び社会的回避行動における臨床的に意味のある改善に関連し得る。

【０１２４】

ＺＹＮ００２は、ＤＥＥを有する小児及び青年の医学的に脆弱な患者において１８ヶ月の処置にわたって良好に忍容された。ＤＥＥ及びＦＩＡＳ及びＴＣＳを有する患者におけるこのＢＥＬＩＥＶＥ臨床試験で実証されているように、ＺＹＮ００２の肯定的な利益／リスクプロファイルがある。

【０１２５】

睡眠時無呼吸

ＤＥＥ及びＤＥＥ－ＡＤＳ患者の睡眠障害に対するＣＢＤの効果の試験を行っている間に、ＤＥＥを有する患者と併存ＡＳＤを有するＤＥＥを有する患者との間で睡眠呼吸障害に有意差があることが認められた。ＤＥＥを有する患者及びＤＥＥ－ＡＳＤを有する患者からの組み合わせデータを含む表８を参照すると、組み合わせた群についてＳＢＤに有意な変化はないことが分かる。しかしながら、ＡＳＤを有さないＤＥＥ患者を除外した、ＤＥＥ－ＡＳＤ群のデータ（表１０）では、ＳＢＤの実質的な減少がある（－３．９、ｐ＝．０７２）。この傾向は、７０を超える総ＳＤＳＣスコアを有する患者にも見られる。表９（ＤＥＥを有する全患者）では、ベースラインに対してＳＢＤに有意な変化はない。ＤＥＥ－ＡＳＤ患者のみからのデータを提示する表１１では、ＤＥＥ－ＡＳＤ患者のＳＢＤの減少は－６．７（ｐ＝．０１８）である。

【０１２６】

いかなる理論にも束縛されるものではないが、この変化は、ＤＥＥ患者とＤＥＥ－ＡＳＤ患者との間の生理学的差異に関連すると考えられる。典型的には、ＤＥＥ患者は、一般集団と比較して比較的低い体重／肥満度指数（ＢＭＩ）を有する。対照的に、ＤＥＥ－ＡＳＤ患者、及び一般的なＡＳＤ患者は、ＤＥＥ患者と比較した場合、有意に高い体重／ＢＭＩを有する。（Ｈｉｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｏｂｅｓｉｔｙ ａｎｄ Ａｕｔｉｓｍ，Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，２０１５ Ｄｅｃ；１３６（６）：１０５１－１０６１）。これにより、ＣＢＤは閉塞性睡眠時無呼吸を改善していると考えられる。睡眠時無呼吸は、睡眠障害の任意の他の根本原因（ＤＥＥ及び／又はＡＤＳなど）があるかどうかにかかわらず、一般にＣＢＤで処置できるとも考えられている。

【０１２７】

本発明の様々な態様のさらなる修正及び代替の実施形態は、この説明を考慮すれば当業者には明らかであると思われる。したがって、この説明は、例示としてのみ解釈されるべきであり、本発明を実施する一般的な様式を当業者に教示する目的のためのものである。本明細書に示され説明される本発明の形態は、実施形態の例として解釈されるべきである

ことを理解されたい。本発明のこの説明の利益を得た後に当業者には全て明らかであるように、要素及び材料は、本明細書に例示及び記載されたものに置き換えられてもよく、部分及び方法は逆にされてもよく、本発明の特定の特徴は独立して利用されてもよい。以下の特許請求の範囲に記載される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本明細書に記載される要素に変更を加えることができる。

【図面】

【図１】



FIG. 1

【図２】

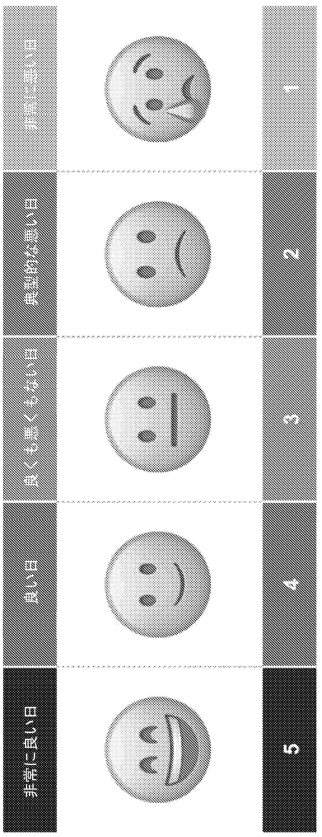


FIG. 2

【図３】

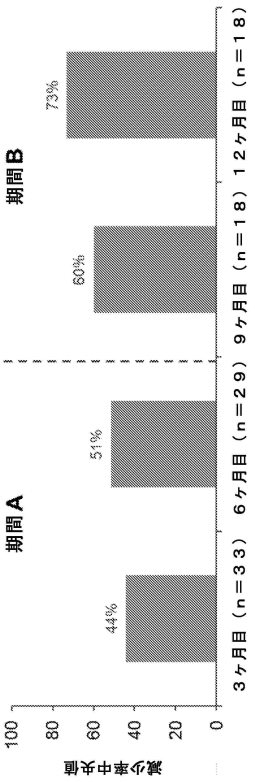


FIG. 3

【図４】

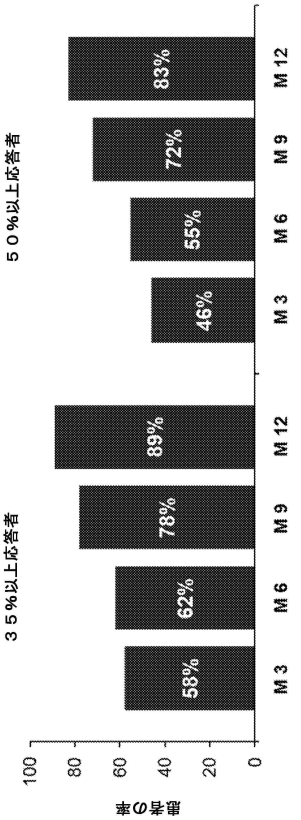


FIG. 4

【図５】

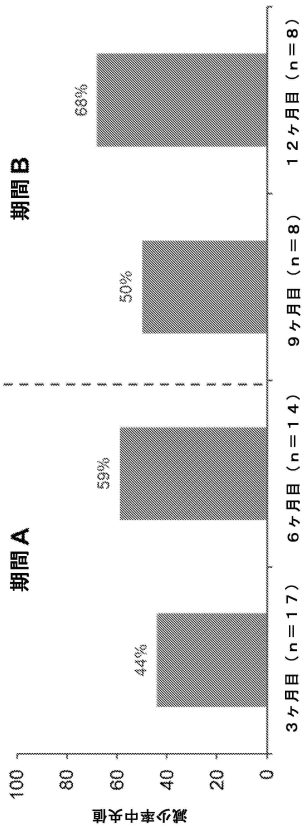


FIG. 5

【図６】

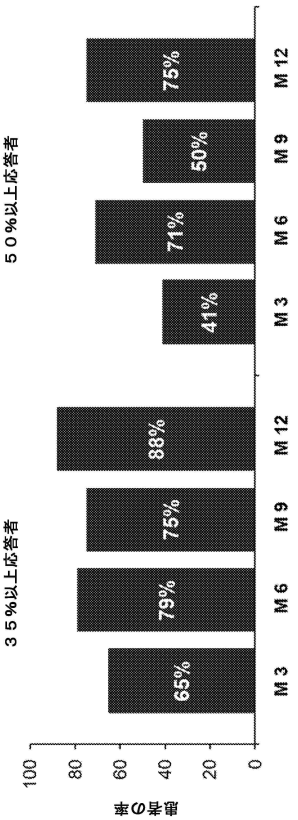


FIG. 6

【図７】

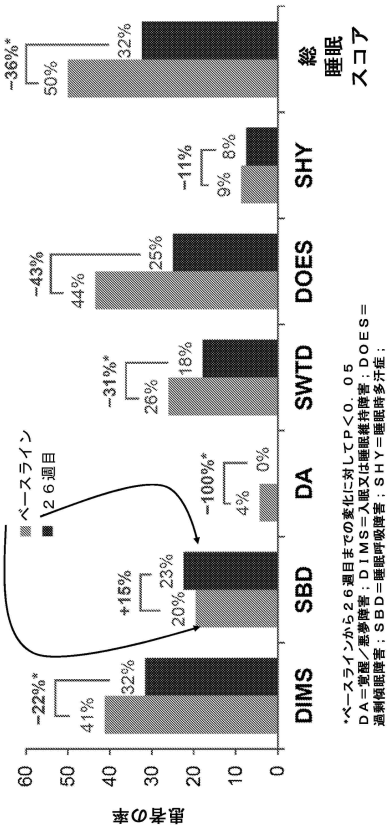


FIG. 7

【図８】

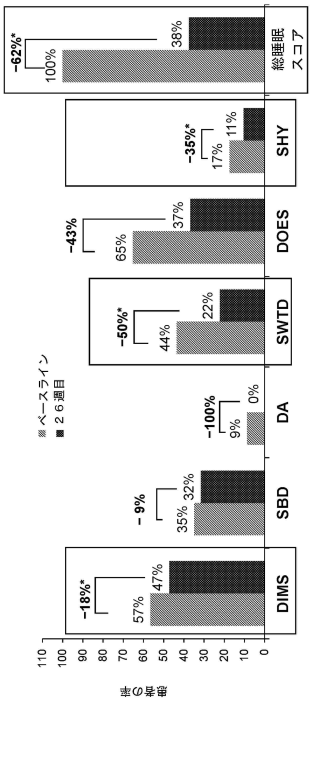


FIG. 8

【図９】

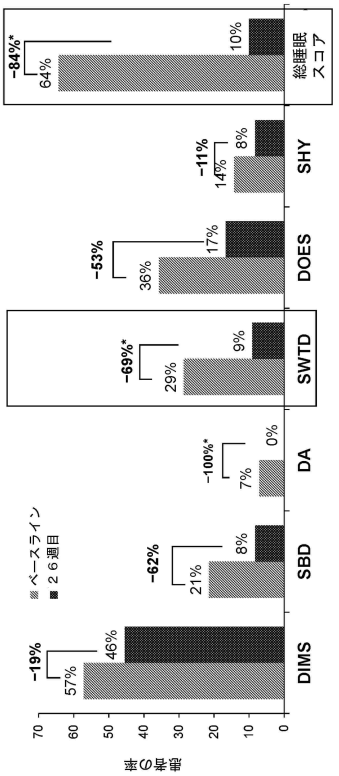


FIG. 9

【図１０】

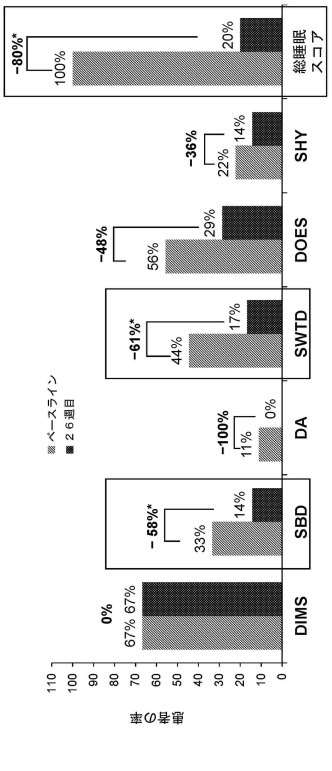


FIG. 10

【図１１】

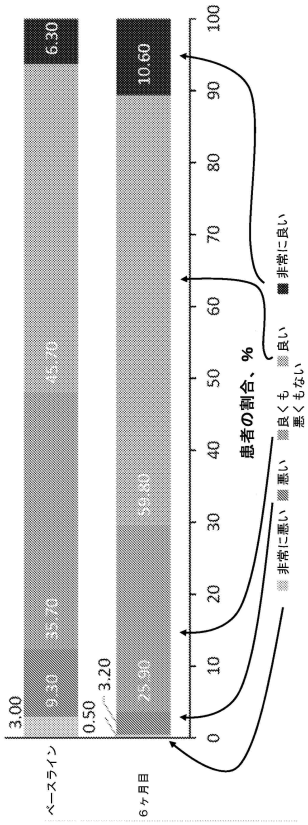

3.00
9.30
35.70
6.30
45.70
0.50
3.20
25.90
10.60
59.60
ベースライン
6ヶ月目
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
患者の割合、%
非常に悪い
悪い
良くも悪くもない
良い
非常に良い

FIG. 11

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/050781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/05 A61P25/20
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	Sadleir Lynette G ET AL: "Quality of Life and Sleep Assessments in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies Treated With ZYN002 (CBD) Transdermal Gel: BELIEVE (ZYN2-CL-025) BACKGROUND", , 4 December 2020 (2020-12-04), pages 1-1, XP055910756, 2020 virtual annual meeting of the American Epilepsy Society (AES) Retrieved from the Internet: URL://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.zynerba.com%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F12%2F2020-AES_ZYN2-CL-025-BELIEVE-QoL_FINAL.pdf&clen=342897&chunk=true [retrieved on 2022-04-08] the whole document -/--	1-23

[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
14 April 2022	29/04/2022

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/050781

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

X	Zynerba: "Zynerba Pharmaceuticals Presents New Data in Two Posters at the 2020 Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)", , 4 December 2020 (2020-12-04), XP055885450, Retrieved from the Internet: URL:https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1621443/000110465920132306/tm2037645d1_ex99-1.htm [retrieved on 2022-01-31] the whole document	1-23

X,P	WO 2021/055499 A1 (ZYNERBA PHARMACEUTICALS INC [US]) 25 March 2021 (2021-03-25) abstract; claims 1, 3, 11, 12-17	1-23

X	WO 2019/224824 A1 (TO PHARMACEUTICALS LLC [US]; BAR LEV SCHLEIDER LIHI [IL]) 28 November 2019 (2019-11-28) page 11, paragraph 2; claims 1, 2, 5, 7, 9, 12, 13 page 8, last paragraph - page 9, paragraph 4	1,3-6, 8-15, 18-20

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2022/050781

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021055499 A1	25-03-2021	AU 2020348310 A1	31-03-2022
		AU 2020350605 A1	31-03-2022
		US 2021077421 A1	18-03-2021
		WO 2021055493 A1	25-03-2021
		WO 2021055499 A1	25-03-2021
WO 2019224824 A1	28-11-2019	CA 3101334 A1	28-11-2019
		JP 2021525709 A	27-09-2021
		US 2021196669 A1	01-07-2021
		WO 2019224824 A1	28-11-2019

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

２７６１５、ローリー、ベジー・ミル・ロード・１０４０９

(72)発明者　セブリー，テリ

アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９０３５、グラッドウィン、メリオン・スクエア・ロード・９２２

Ｆターム（参考）　4C076　AA09 BB31 CC01 CC15 CC21 FF68

4C206　AA01 AA02 CA19 KA18 MA01 MA04 MA48 MA83 NA10 NA14

ZA05 ZA59 ZA70