



# marijuana

## 大麻療法で患者をどのように手助けできるか

Michael Kani 著, BSc, MSc, BScPhm, PharmD 候補者

現在、カナダの医療用途カンナビス入手経路規制(ACMPR)は、大麻を医療目的の使用に限定して許可しています。<sup>1</sup>現在の連邦政府は、娯楽目的での使用を含むように規制を変更または拡大しようとしているため、薬剤師または医療提供者は、大麻の使用に関連する道徳的および法的な問題だけでなく、その臨床的意義を検討する準備が求められています。

現在、75,000人以上のカナダ人が医療大麻を使用しており、カナダ保健省はこの数値が2024年までに450,000人を超えると見積もっています。<sup>2</sup>大麻療法がより顕著になるにつれて、薬剤師は薬物療法管理の専門家として、その接触の第一線に立つことが推測されます。

カナダ薬剤師協会(CPhA)は当初、適切な安全性及び有効性のデータがないため、医療大麻の調剤に反対しました。しかし、CPhAは現在、医療大麻の安全性、適切な入手経路、及び患者の教育を確保するために、薬剤師が医療大麻を管理・処方するのは自然の選択肢であると提唱しています。<sup>4</sup>

大麻の新しい法案のため、薬剤師は、投薬の専門家としての役割を果たす準備を行わねばなりません。薬剤師を支援するため、

本稿では、大麻の薬としての使用に関する簡単な背景を説明します。カナダでの医療大麻の入手方法を議論し、その治療目的の使用に関する臨床的エビデンスを探索します。また、薬剤師が医療大麻に関する患者の疑問に答えるのを支援するための重要なトピックについての情報も提供します。

### 背景

大麻はカンナビスの一般名であり、両者はしばしば同じ意味で使われています。<sup>5</sup>最も一般的な2つの亜種はカンナビス・サティバ(*Cannabis sativa*)とカンナビス・インディカ(*Cannabis indica*)で、ラテン語に由来するサティバは「栽培」を意味し、インディカは「インド」を意味します。何百年もの交配の結果、真の「純粋」な株は存在せず、ほとんどが両亜種の特徴を持つ混合種です。

### エンドカンナビノイド系

すべての脊椎動物に見出されるエンドカンナビノイド系は、免疫機能、神経発達、炎症、心血管機能および欲求刺激を含む広範な生理学および病態生理学のプロセスに関与していると言われています。<sup>5,7,8</sup>

カンナビノイド化合物は、エンドカンナビノイド、フィトカン

ナビノイドおよび合成カンナビノイドという3つのクラスに分類することができます。エンドカンナビノイドは、免疫系、記憶、ストレス応答、代謝、体温調節、欲求刺激、繁殖および疼痛に關与する内因性カンナビノイドです。フィトカンナビノイドおよび合成カンナビノイドを含む外因性カンナビノイドは、内因性カンナビノイドと同じ生理作用を有すると想定されています。<sup>5,9</sup>

フィトカンナビノイドは大麻草から直接抽出されます。<sup>5</sup>現在市販されている唯一の製品はデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(9-THC)カンナビジオール(CBD)混合物(Sativex 口腔スプレー)です。多発性硬化症患者の神経因性疼痛症候群や進行癌に伴う重篤な疼痛のための補助療法として承認されています。<sup>10</sup>

合成カンナビノイドは、ラボで合成されたものです。カナダで唯一市販されているナビロン(Cesametとして販売)は、従来の制吐剤に反応しない癌患者の化学療法に伴う重度の悪心および嘔吐の管理のために承認されています。<sup>11</sup>ドロナビノール(9-THC、商品名Marinol)は現在カナダでは販売されていません。

## THC 対 CBD

大麻草では、これまで 400 以上のカンナビノイドが同定されており、<sup>12-14</sup> 中でも THC ( 9-THC と呼ばれる ) と CBD が最もよく研究されています。THC は、大麻による向精神効果や陶酔効果を生み出す一方で、CBD には向精神効果がありません。<sup>15-17</sup>

### ヘンプ vs 大麻

ヘンプ ( 非向精神性のカンナビス ) は、工業的 ( 非薬物 ) 用途 ( 例えば、健康食品、織物、衣服、ロープ、紙 ) として栽培されています。典型的には、ヘンプは 0.3% 未満の THC を含むのに対し、カンナビスは大麻として栽培され、6% ~ 20% あるいはそれ以上の THC を含みます。食料品店で購入できるヘンプの零食は、医学的に有効な成分を十分含まず、タンパク質の豊富な供給源となっています。<sup>19</sup>

### 規制と入手方法

医療大麻は、2001 年以降、当初は医療用大麻入手規則の下で、カナダでは規制対象となっています。これらの規則の下、医師による大麻の医療利用の承認後、患者は所持許可証をカナダ保健省に直接申請する必要がありました。その後、患者はカナダ保健省から直接乾燥大麻を購入し、個別に特定の量を栽培するか、または他者に生産を委託していました。<sup>20</sup>

2013 年には、大麻の自宅栽培に伴う個人の安全上の懸念から、カナダ保健省は、大麻を麻薬処方箋と同様に扱う医療用大麻規制 ( MMPR ) を導入しました。これによりカナダ保健省は承認プロセスから外れ、個人および指定栽培者が法の外に置かれ、医師および看護師の権限下で使用が認められるようになりました ( 現在はいずれの州も看護師による権限を与えていません )。これらの規制をきっかけとして、カナダ保健省から承認を受けた認定生産者 ( LP ) が大麻を栽培し、それを直接患者に輸送するという仕組みができました。大麻の入手にあたって、医師は「医学書類」( 処方箋と同類のもの ) を記入し、患者の選択した LP にファクシミリを送信します。大

ボックス 1 患者が大麻の認定生産者に対して尋ねるべきこと <sup>26</sup>

- 登録待ちリストがありますか。
- 製品の THC 濃度と CBD 濃度はどのくらいで、それは私にどのような効果があると考えられますか。
- 注文したものが自分自身に効かない場合、濃度を変えることはできますか。
- 製品 1 グラム当たりの価格はいくらですか。
- どのくらいの頻度で注文できますか。制限はありますか。
- どのようにして製品の安全性、品質、一貫性を確保していますか。
- 不明点がある場合、どのようなサポートを受けられますか。
- 患者にサポートを提供するために、どんな医療専門家スタッフが揃っていますか。

麻の受け取りのため、患者はさらに申請書に全て記入し、これら両方の書式を LP が受領した後、患者は大麻を注文し郵送で受け取ることができます。これは LP から医療大麻を受け取る唯一の方法です。<sup>21</sup>

2014 年、連邦裁判所の判決により、MMPR は「合理的な入手経路」を持つ患者に対し大麻を提供しないことになりました。<sup>22</sup> これにより、カナダ保健省は 2016 年 8 月に AC-MPR を導入しました。<sup>1</sup> ACMPR は、基本的には既存の LP の枠組みを利用しますが、個人が医療用途のため、限られた量の大麻を生産したり、別の個人を指定して生産委託することも許可しています。

今日、薬剤師や薬局は医療大麻を発注あるいは調剤することはできません。しかし、医療大麻への薬剤師の関与は将来起こり得るかもしれません。ある薬局チェーンは既に、カナダ保健省に医療大麻を調剤するための申請を提出しています。<sup>23</sup>

### 認定生産者と薬局

本稿の執筆の時点で、カナダには 36 の LP が確認されました ( カナダ保健省のウェブサイトによる [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/info/list-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/info/list-eng.php) )。<sup>24</sup> LP はカナダ保健省によって厳しく規制されており、栽培施設、流通、各製品の THC および CBD の量、剤形 ( 例えば、乾燥大麻、油 ) および子供の安全対策に関する厳格な規則及び規制があります。

上市の認可前には、製品の安全性及び一貫性を確保するため、汚染 ( 例えば、大腸菌 *Escherichia coli*、サルモネラ菌 *Salmonella*、重金属、カビなど ) について試験

されます。<sup>25</sup> 一方で薬局は規制の対象ではなく、不確実な品質や基準の大麻を販売する不法な店舗もあります；薬剤師は、薬局から大麻を購入することに対して助言を与えることが求められます。LP から購入する大麻の平均費用は薬局に比べて高い傾向があり、THC と CBD の濃度比に応じて、1 グラム当たり 3 ~ 15 ドルです。自分で大麻を生産する代わりに LP からの購入を検討する患者は、まずはボックス 1 の質問をすることが推奨されます。<sup>26</sup>

### 医療大麻の臨床的エビデンス

大麻の医療用途に関わる多くのエビデンスが出てきており、現在も研究が進行中です。<sup>27</sup> 現在、市販されている 2 つのカンナビノイド ( Cesamet および Sativex ) は、それぞれの適応症を裏付ける十分なエビデンスを有していますが、他の大麻製品の使用、またはまだ承認されていない医学的背景における販売中のカンナビノイドの使用に関するエビデンスは、あまり明確ではなく、堅牢ではありません。癌、疼痛およびてんかんにおける大麻の使用に関するエビデンスは、医療大麻に関する患者の質問がこれらの 3 つの症状に関連することが多いことから、以下の通り考察を行います。

### がんおよびがん関連症候群

カンナビノイドはいくつかのインビトロおよび動物研究において腫瘍増殖および進行を減少させ<sup>28-31</sup>、エンドカンナビノイド系は腫瘍の発生および進行に関与すると考えられています。<sup>32-36</sup> しかしながら、この抗癌効果がヒト腫瘍に有効であるかは不明です。

9例のグリア芽細胞腫患者の1相試験では、THCの頭蓋内投与により腫瘍の増殖率が低下し、一部の患者では症状が初期に緩和されましたが、腫瘍の再発率は低下しなかったことが判明しました。<sup>37</sup> 様々なタイプのがんにおける経口または吸入カンナビノイドについて、単独療法として、または他の癌療法と併用療法としての治療を探索する研究が求められます。

医療大麻は、疼痛、化学療法誘発性の吐き気および嘔吐<sup>38-43</sup>、不眠症<sup>44</sup>を含む癌関連症状を効果的に管理しており、また食欲を刺激するために使用されています。<sup>45</sup> しかしながら、癌症状を管理するための決定的な手段としてのカンナビスの役割を確立することが求められています。

## 疼痛

カンナビスの使用は、多発性硬化症および痙性、<sup>46</sup> クローン病、<sup>47</sup> および嚥下困難（痛みを伴う嚥下）<sup>48</sup> を含む様々な状態での疼痛を軽減します。また、多発性硬化症における中枢神経因性疼痛の軽減<sup>49,50</sup>、化学療法誘発性の神経障害性疼痛<sup>51</sup>、末梢神経障害性疼痛<sup>52,53</sup>、糖尿病性神経障害性疼痛<sup>54</sup>、脊髄損傷神経障害性疼痛<sup>55</sup> に有効であることも示されています。

現在のカナダ疼痛協会のコンセンサス声明は、局所リドカイン、メサドン、ラモトリギン、ラコサミド、タペンタドールおよびボツリヌス毒素のような第4選択療法の前に、神経因性疼痛に対して使用する第3選択肢としてカンナビノイドを特定しています。<sup>56</sup>

いくつかの研究で疼痛の改善が実証されていますが、他の研究では頭頸部がん疼痛<sup>57</sup> や腹痛<sup>58</sup> などのカンナビスの使用は効果を示していません。一部の疼痛のみにカンナビスが機能するメカニズムとその理由については、今後の更なる評価が必要です。

## てんかん

カンナビスは、何世紀にもわたっててんかんの治療に使用されてきました。近年、抗痙攣薬として向精神薬であるCBDを使用することに関心が高まっています。CBDの抗けいれんメカニズムは不明なままです。<sup>59</sup>

難治性てんかんに対するCBDの有益性に関する報告の大部分は、逸話的なものであり、より堅牢な臨床試験の必要性を促しています。4つの無作為化対照臨床試験の文献レビューは、てんかんの治療においてカンナビノイドの有効性を確立できませんでした。<sup>60</sup>

米国食品医薬品局（FDA）が承認した大規模多施設共同研究では、難治性てんかん（レノックス-ガストー症候群）に対するCBDの効果を調査するため、植物由来の純CBD（商品名Epidiolex、GWファーマシューティカルズ社）の経口溶液を使用して、被験者225人（2-55歳）を対象に試験が行われました。<sup>61</sup> この無作為化二重盲検プラセボ対照第3相試験の結果から、患者の現在の治療にCBD（20mg/kg/日）を追加すると、1ヶ月あたりの脱力（無緊張性）発作の中央値が42%減少し、プラセボでは17%の減少（ $p = 0.0047$ ）が示されました。同様に、10mg/kg/日を摂取した患者は、プラセボ投与患者の17%と比較して、月間の脱力発作の中央値が37%減少しました（ $p = 0.0016$ ）。全体的にCBDは、下痢、傾眠、上気道感染および食欲の低下を含む一般的な副作用に対して概ね良好な忍容性を示しました。GWファーマシューティカルズ社は、米国でEpidiolexの承認申請を進めています。<sup>62</sup> Epidiolexが有望である一方で、CBDまたはカンナビスが標準的な抗てんかん薬の補助療法または代替治療薬とみなされる前に、より堅牢で大規模な試験が必要とされます。

## 薬剤師のための重要な情報

以下は、医療大麻の使用に関

連する共通の懸念事項に対して、重要な情報をまとめたものです。

## 強度、CBD に対する THC の比率

特定の病状を治療するために必要な THC 対 CBD の比率（すなわち、濃度またはパーセント）は未だ不明であり、異なる変数の影響を受けます。患者に最適な治療効果をもたらす THC 対 CBD の比率を見つけるためには、異なる強度比を試みる必要があるかもしれません。しかしながら、カナダ保健省によると、特定の疾病に対する特定の割合の THC : CBD の優位性を裏付けるエビデンスは現在のところありません。<sup>5</sup>

大麻を生産する場合、栽培ごとに THC : CBD の比率を一貫して維持することはかなり困難です。患者が自分で高品質の製品を生産できると確信していない限り、強度と安全性の一貫性を確保するためには、LP から購入する必要があります。

## 用量

乾燥大麻とその派生品について、最大用量を含む投薬ガイドラインまたは推奨事項はまだ確立されていません。治療効果を得る用量に達するまで、副作用を最小限に抑えながら、投与量を個別化し、滴量を求めなければなりません。<sup>63</sup> 患者は、1回あたりの投与量を低用量（例えば、0.5~1 mg THC）で開始し、徐々に増量してきます。吸入する場合は、平均的な患者では、「ジョイント」またはペーピングあたり約 0.5g とともに、1日 2~3g の乾燥カンナビスを使用することになります。<sup>5</sup>

現在のところ、カンナビスの過剰投与による死亡例は確認されていません。<sup>5</sup> この潜在的な理由の1つとして考えられるのは、カンナビスの治療指数が、エタノールの 4 : 1 ~ 10 : 1 と比較して、40,000 : 1 という非常に高い



治療指数を有することです。  
<sup>64</sup>それにもかかわらず、カンナビスの過剰摂取は、心拍数の上昇、血圧の変化、急性パニック障害、幻覚などの望ましくない影響を引き起こす可能性があります。<sup>65</sup>

表 1

吸入及び経口投与によるカンナビノイドの薬物動態	吸入	経口（油、食品、カプセル）
バイオアベイラビリティ	> 95%	10%～35%（最大 50%）
作用の開始	秒から数分	30～90 分（最大 120 分）
作用の持続時間	2～4 時間	5-8 時間（最大 12 時間）

## 効果の開始および持続時間

表1に概説されているように<sup>66-72</sup>、ベーピングまたは喫煙を介して吸引した医療用大麻は、数秒から数分で効果を発揮し、ほとんどの患者では2~4時間持続します。したがって、患者は、指示および所望の治療効果に依拠して、薬物を1日に数回摂取する必要があります。一方、経口投与では、作用開始は1から1.5時間後に起こり、ピークは4時間後に達し、最長で8時間続きます。乾燥大麻の吸入および経口医療用大麻の摂取は、患者が鎮痛のためにIRを使用したり、維持管理のためにCRを使用するように、それぞれ即時放出(IR)オピオイドおよび制御放出(CR)オピオイドの使用と類似しているとみなすことができます。

## 薬物動態および投与

THCの薬物動態は投与経路の影響を受けます(表1)。<sup>73</sup> 医療用大麻は、喫煙またはベーピング、経口摂取(油またはカプセル)、直腸投与(坐薬)、または局所的な皮膚への適用により吸収することができます。<sup>44-76</sup> その他の輸送システム(例えば、口腔用ウエハース、口腔スプレー)は現在開発中です。<sup>77-78</sup> しかし、カナダでは、乾燥大麻、生の大麻、カンナビス油または出発物質(すなわち、種子および植物)を適合者に提供することができるのはLPに限定されています。<sup>24</sup> 一方で、患者がこれらの形式をどのように決定するのは規制されていません。

## 有害事象

医療用大麻の副作用は、患者にとっての治療上の利点と比較して重視されなければなりません。最も一般的な副作用としては、めまい、眠気、心拍数の上昇、血圧の低下、不安、偏執症、幻覚などがあります。<sup>8</sup> これらの効果は、通常、THCの、特に高用量での精神活性作用によって引き起こされます。これらの副作用のほとんどは、一時的なもので、最後の投与から数時間後に解消され、一部の患者は継続的に使用すると減少します。<sup>79</sup> 患者がこれらの影響のいずれかを許容できない場合は、治療をやめ、処方者に相談するようアドバイスします。また、患者には、注意や認知を必要とする行動を試みる前に、まずはゆっくりできる自分の家

表2 カンナビス使用上の注意<sup>96</sup>

基本的には使用を回避	注意を要する使用	禁忌
<ul style="list-style-type: none"><li>• 25歳未満</li><li>• 本人または家族の精神病の既往歴</li><li>• 心疾患</li><li>• 呼吸器系疾患</li><li>• 母乳による育児中</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 気分障害または不安障害の併発</li><li>• タバコの喫煙</li><li>• 心疾患の危険因子</li><li>• 重度の飲酒習慣</li><li>• 高用量オピオイド、ベンゾジアゼピンまたは鎮静剤使用者</li><li>• 肝または腎疾患</li></ul>	妊娠、妊娠予定

でカンナビスを試し、それがどのような影響を与えるかを見ておくように伝えます。長期的な影響に関しては、カンナビスは、運動協調の低下に加え、計画、構成立て、問題解決、意思決定、記憶、感情や行動の制御などのより複雑な実行機能を含む認知機能を障害する可能性があります。その障害の程度およびそれが持続性であるか否かは、大麻使用の量、期間、開始年齢および時間に依存して変化する可能性があります。<sup>80</sup> 高用量のTHCを定期的に使用する患者は、急激な中止後に退薬症候を示すことがあります。<sup>79,81</sup> 共通の症状には、落ち着きのなさ、短気、不眠症、発汗、下痢、しゃっくり、および食欲不振があります。<sup>82-84</sup> 退薬症候は通常は穏やかなものです。カンナビスは、タバコ、アルコール、オピオイド、ベンゾジアゼピンなどの薬物と比較して、身体的または精神的に依存する危険性が低いものです。<sup>85-87</sup> ドロナビノールのレビューでは、乱用の可能性のエビデンスはほとんどないことが明らかにされました。<sup>88</sup>

## 薬物相互作用

THCおよびCBDは、肝CYP450酵素、特に2C9,2C19および3A4によって代謝されます。<sup>89</sup> *In vitro* 実験では、THCが3A4,3A5,2C9および2C19を阻害する一方で、CBDは2C19,3A4および3A5を阻害することが示唆されています。<sup>18,90</sup> 結果的に、これらのアイソザイムを阻害、誘導する物質またはこれらのアイソザイムの基質である物質は、THC/CBDの生物学的利用能およ

びその有害な作用に影響を及ぼす可能性があります。<sup>91,92</sup> これらの物質には、特定の抗うつ薬、マクロライド系、抗真菌薬、カルシウムチャネル遮断薬およびHIVプロテアーゼ阻害薬が含まれます。しかし、抗うつ薬またはオピオイドをカンナビスと同時に服用している患者は、一般に副作用の顕著な増加を見せません。<sup>5</sup>

カンナビスが、アルコールを含む他の中枢神経系の抑制薬と組み合わせられたときに最も臨床的に有意な相互作用が起こる可能性があります。<sup>93-95</sup> 患者には併用療法を避けるようにアドバイスします。これが不可能な場合は、低用量でカンナビスを開始し、用量をゆっくりと増加させ、患者に副作用を報告するよう依頼します。

## 患者の選択

表2は、カンナビスが禁忌である状況を概説しており、このような場合は一般的な使用を中止するか、注意を払って使用すべきです。<sup>96</sup> これらの状況は絶対的なものではなく、各患者に対してリスクとベネフィット評価を行うべきものです。

## 結論

カンナビスは、様々な病状を管理する役割を担っているかもしれませんが、治療におけるその地位を確立するには相当な研究が必要と言えます。薬剤師は、患者がこの植物の治療可能性を探検する時期が来た際に患者を支援できるよう、今後の最新の研究データに常に目を向けておかねばなりません。

Michael Kani (mikekani@gmail.com) は、サスカチュワン州サスカトーンのマイケルズ・ファーマシー・レメデ

イズ Rx の薬剤師およびオーナーです。彼はウォータールー大学薬学部を卒業し、現在は同大学の PharmD 候補者です。彼はまた、カンナビスの認定生産者の元薬剤師です。著者は、カナダ安全医薬慣行研究所 (ISMP Canada) のプロジェクトリーダーである Certina Ho 博士から、本稿の執筆に有用なレビューとコメントを受けたことに感謝します。

参考文献の参照時には、[CanacianHealthcare Network.ca](http://CanacianHealthcareNetwork.ca) に行き *Pharmacy Practice+* logo をクリックしてください。

