

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究

令和元年度 研究報告書

研究代表者 井村 伸正

令和2（2020）年 3月

目次

I.	総括研究報告書	
	危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究	1
	井村伸正（公益財団法人麻薬・覚せい剤乱用防止センター）	
II.	分担研究報告書	
1.	欧州における医療向け大麻製品の現状と品質規格について	19
	花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬第3室）	
2.	大麻の識別のための分析手法（文献情報）	27
	花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬第3室）	
3.	大麻の分子生物学的手法を用いた近年の解析手法や分析事例	35
	花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬第3室）	
4.	米国における大麻規制の現状： カリフォルニア州とコロラド州における大麻合法化の社会的影響について	41
	船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部）	
5.	大麻／フィトカンナビノイドの有害性と有用性に関する調査研究	61
	山本経之（長崎国際大学薬学部）	
6.	危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発の方法に関する調査研究	80
	鈴木順子（北里大学薬学部薬学教育研究センター 社会薬学部門）	
7.	大麻乱用防止を目的とした啓発資料の作成	103
	鈴木 勉（星薬科大学薬学部）	

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業：H-29-医薬-指定-009)

総括研究報告書

危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究

研究代表者 井村伸正 (公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター)

【研究要旨】

我が国における 2018 年での薬物事犯の検挙人数はその約 70%を占める覚醒剤事犯に次いで大麻事犯が約 26%と過去最多を記録ししかも若年層の増加傾向が続いており、対応の強化が求められている。当研究班で 29 年度に始まった大麻濫用防止の啓発を目的とした調査研究事業の 3 年目として、大麻(植物)成分の分析手法の最近の進歩および欧州における医療向け大麻製品の利用状況に関する文献調査、更に、合法化が進む米国における大麻規制の現状と大麻合法化の社会的影響について公表された最近の資料に基づく調査を行った。一方、大麻成分の薬理的活性についてはこれまでに調査研究を継続してきたが、今年度はその有害性と医薬品としての応用の可能性について主として 2017 年以降の総説の内容を精査しその薬理作用の二面性について考察した結果をまとめた。

各分担研究課題の目的と今年度の研究成果を以下に要約する。文中の図、表 (Fig. Table) の表記は各分担研究報告書のものを用いた。

研究 II-1 欧州における医療向け大麻製品の現状と品質規格について

研究分担者 花尻(木倉)瑠理(国立医薬品食品衛生研究所 生薬第3室)

【目的】 前年度、国の政策として医療用大麻を認めていたオランダの現状を調査したが、今年度はオランダ以外の欧州での大麻製品(大麻由来医薬品を含む)の現状を調べた。また、医師の処方箋により薬局で医療向け大麻を受領できる国が増加しているため、各国の薬局方等で定められている医療向け大麻の品質規格を調査した。

【成果】 医療に使用されている大麻製品には**大麻由来医薬品**(大麻成分含有製剤もしくは合成カンナビノイド含有製剤)と**医療向けの大麻**(乾燥大麻植物花穂部分もしくはその抽出物)があり、大麻由来医薬品は国の医薬品審査機関より効能効果が認められ、医薬品としての製造販売が承認されている製剤であり、医療向けの大麻は医薬品としては承認されていないが医師の処方箋のもとに使用が認められている大麻製品である(図1)。大麻由来医薬品のうち欧州で最も広く承認されているのは Δ^9 -THC と CBD を含む nabiximols で Sativex[®](口腔内スプレー剤)が 2010 年に英国医薬品医療製品規制庁(MHRA)より多発性硬化症に伴う神経因性疼痛の治療薬として製造販売の承認を得てから 2019 年 5 月の時

点で EU21 国で承認されている。合成 Δ^9 -THC の dronabinol は Marinol[®] (カプセル剤) または Syndros[®] (液剤) が他の制吐剤が無効な化学療法に伴う悪心・嘔吐の治療薬や HIV/AIDS 患者の食欲増進剤として承認されている。2018 年までに dronabinol, nabiximols および Δ^9 -THC 誘導体の合成カンナビノールである nabilone(カプセル剤 Cesamet[®])の 3 医薬品の使用が認められたのは EU28 か国中、デンマーク、スペイン、アイルランド、クロアチア、ポーランド、並びにスロベニアの 6 か国である。

他方、EU において医療向け大麻として医師の処方による大麻製品の使用がみとめられている国は 10 か国以上あり、中でもオランダは古くから医療向け大麻の生産と使用が認められてきた。ドイツでも法改正が行われ、2017 年から医師の処方箋により薬局で医療向け大麻を受け取ることが出来るようになった。また、英国では 2018 年 11 月以降条件付きで処方が認められている。このように医療向け大麻の利用が可能となる国が多くなる中で、当然のことながら、次々にこれら製品の品質規格を定めた薬局方等モノグラフが公表されている。オランダでは 2000 年に Office of Medical Cannabis(OMC)が設立された。OMC は大麻の栽培、品質保証 (分析), 包装及び流通について第 3 機関に委託する。品質試験は欧州薬局方の一般試験法に準拠して OMC が定めた分析法に従い行われる。現在では、Analytical Monograph Cannabis Flos, Farmalyse BV Version 7.1 に従い品質管理がおこなわれている。Farmalyse BV 7.1 では 11 項目の試験が設定されている。

ドイツでは医師の処方箋により薬局で医療向け大麻を受け取れることになった 2017 年 3 月の法改正に先立ち 2015 年 5 月に German Drugs Codex(DAC)に大麻の花に関するモノグラフが公開され、2017 年 5 月にはドイツ薬局方に掲載され、ドイツ薬局方モノグラフの改訂版が国家品質基準として 2018 年 4 月から施行された。

欧州では国によって大麻の法的位置づけが異なっていて、前述のようにオランダやドイツのように、乾燥大麻植物の医療向け使用を認めている国がある一方、ブルガリヤ、ルーマニア、ハンガリーでは医療向け大麻のみならず大麻由来医薬品の使用も許可されていない。

研究 II-2 大麻の識別のための分析手法 (文献情報)

研究分担者 花尻 (木倉) 瑠理 (国立医薬品食品衛生研究所 生薬第 3 室)

研究協力者 田中 理恵 (国立医薬品食品衛生研究所 生薬第 3 室)

【目的】 大麻草 (*Cannabis sativa* L.) 及びそれに由来する製品が大麻である。大麻草にはカンナビノイドと総称される固有の化合物群が含まれている (Fig.1)。これまでの報告では大麻草中には 565 種の化合物が含まれており、そのうち 120 種がカンナビノイドとされている。大麻草の chemotype は THCA と Δ^9 -THC を主体とする drug-type と主カンナビノイドが CBDA と CBD である fiber-type 及び中間型の intermediate-type に分けられる。これらカンナビノイドの分析手法について文献調査を行った。

【成果】 情報検索手法としては主に SciFinder を用い、PubMed と Google Scholar

も併用し、検索語として *Cannabis sativa*, component, constituent 等を用いて検索した。その結果得られた 641 件について“cannabinoid”で「and 検索」をかけ、さらに REFERENCES のカテゴリー「Analytical Chemistry」中の“Analysis”で検索した結果、189 件の index terms がヒットし (3 件以上のものを Table1 に示す)、これに基づきカンナビノイドの分析手法をまとめてみた。その結果、カンナビノイドの分析法として使用頻度が高いのは GC-FID,GC-MS,HPLC,UPLC,LC-MS であった。この他、TLC や NMR 等も含め各手法の特長等についての考察を加えた。今後も新しい分析機器が考案され、それらを用いた大麻草の分類・鑑定のためのより優れた成分分析手法が開発されることが予測される。

研究 II-3 大麻の分子生物学的手法を用いた近年の解析手法や分析事例

研究分担者 花尻 (木倉) 瑠理 (国立医薬品食品衛生研究所 生薬第 3 室)

研究協力者 緒方 潤 (国立医薬品食品衛生研究所 生薬第 3 室)

【目的】 次世代シーケンサーの開発により大麻の分子生物学的研究は著しい進展を見せている。2019 年には遺伝子を導入された酵母株がガラクトース添加培養で大麻が産生する主要カンナビノイドを合成することや生物工学的技術による無細胞系でのカンナビノイド合成が報告された。分子生物学的分析技術やマーカーの開発は植物材料として大麻の潜在的な機能を明らかにしてきた。そこで、近年の分子生物学的解析手法を用いた大麻の研究事例や分析技術の動向を調査し情報収集を図ることとした。情報検索手段としては PubMed を用い、検索語として *Cannabis sativa*, genome, DNA, marker 等を使用した。

【成果】 Hillig はカンナビノイドについて 157 の大麻サンプルのアロザイム変異分析を行い、17 遺伝子座の多型を評価して 52 の対立遺伝子頻度に関して主成分分析 (principal component analysis: PCA) を行った結果、drug type と fiber type は別々のクラスターに分かれたことを報告した(2005)。Gilmore 等は葉緑体ミトコンドリア DNA の多型遺伝子座について 76 の大麻グループを系統樹解析にかけたところ得られた 3 つのクレードのうちクレード A は大部分の fiber type からなっており、クレード B にはアフガニスタン在来種とほとんどの drug type が含まれていた。クレード C は古典的な“Sativa”で、インド、ネパール、タイ、ジャマイカ、メキシコ、アフリカの 12 の在来種であった(2007)。Piluzza 等は 6 つの Random Amplified polymorphic DNA (RAPD) プライマーを用い 19 系統の大麻について DNA 多型を検出し系統解析をおこなったところ、アフガニスタンとインド伝統系統は別々のクラスターに分かれ、アフガニスタンは fiber type と同じクラスターであり、インド伝統系統には Skunk(drug type strain)が含まれていた (2013)。

次世代シーケンサーが開発されると whole genome shotgun (WGS) method を使用することにより多くの品種の大麻の遺伝子の配列等多くの遺伝情報が報告されるようになった。Tejkalova は対立遺伝子頻度に基づき集団を分割する最適なクラスター数 (K) を特定するソフトウェアである STRUCTURE を用いて Sativa の 44 サンプルと Indica の 77 サンプル

プルの 57 SNP 位置に基づくハロタイプ分析し、 $K=2$ の値を得たが”Sativa”と”Indica”という識別とは一致しなかった(2015)。Sawler 等は SNP の検出と fiber type と drug type の Genotyping by sequencing(GBS)解析を行い、特定した SNPs の PCA 解析で 81 の drug type サンプルと 43 の fiber type サンプルのクラスターを分離したが”Sativa”と”Indica”のクラスターは部分的に重なった。大量 SNP データ解析用ソフト、STRUCTURE を使っても同様な結果が得られ、124 個すべてのサンプルデータが $K=2$ で最もよく適合した(2015)。

大麻の drug type ,fiber type の区別、取締り対象として大麻の流通・拡散経路の追跡等法科学的識別手段の必要性が大麻の DNA マーカーの開発を後押しした。葉緑体 DNA の tRNA 遺伝子は大麻 DNA を識別するためのマーカーとして利用されたし、大麻葉緑体の全ゲノム配列の決定は今後も系統発生研究のためのマーカー源として広く用いられるであろう。マイクロサテライト遺伝子座のデーターの AMOVA (Analysis of Molecular Variance) 解析によると遺伝的分散の割合は個体間では 73%、集団内では 21%、drug type と fiber type の集団間では 6%であった。この結果はこれら二つの集団の境界が人工的であることを示しており、大麻草が単一種の変化に富む属であることを示唆している。これらのデーターから drug type と fiber type は遺伝的変異の共通プールを大部分共有している。また、drug type は fiber type に比べてヘテロ接合度が低く、それは人工的な選抜と近親交配によると考えられている。

大麻の性決定にかかわる遺伝子の解析も進んでおり、雌雄同株に関する細胞遺伝学的研究では Y 染色体が存在せず X 染色体の二つのコピーが存在し、フローサイトメトリーで雌雄同株の fiber type は雌雄異株の雌株と同じ核型であった。このことは大麻の性決定が X,Y 性染色体による単純な性決定ではないことを示唆している。一方、大麻の二つの主要な合成酵素をコードする二つの遺伝子の配列も決定されている。THCAS (Tetrahydrocannabinolic acid synthase) はイントロンを含まない 1635bp であり、CHDAS(Cannabidiolic acid synthase)と 84%の配列類似性を有していた。高上馬等は CBDA/THCA 比が異なる 13 種類の大麻の THCAS 遺伝子の塩基配列を決定し、配列の違いから drug type を特徴づける「drug type THCAS」を特定した(2006)。異なる chemotype の 18 系統の大麻から 9 種の THCAS と 12 種の CBDAS が得られ、花序で発現するこれらの合成酵素は植物体によって異なることが明らかとなった。これら合成酵素は多型性が認められその結果が各植物体のカンナビノイド生産を左右すると考えられる。

このように大麻の遺伝子配列情報は順調に蓄積され多くの分析用マーカーの開発につながっている。しかし、雌雄同株のような特性については植物生理学的遺伝学的基礎がまだ十分に明らかになっていない。さらに、光周期への応答、毛状突起に関する研究や繊維品質等、産業用または医療用大麻の重要な特性に関する研究の進展が期待される。

II-4 米国における大麻規制の現状：カリフォルニア州とコロラド州における大麻合法化の社会的影響について

研究分担者 船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部）

研究協力者 富山健一、阿久根陽子（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所薬物依存研究部）

【目的】 世界的に大麻規制を緩和する流れが生じている。大麻の使用を連邦法である物質規制法により最も厳しいカテゴリーの Schedule I として規制している米国でも州によっては医療目的または嗜好品目的の大麻使用を合法化する動きが活発化している。そこで、米国における医療用大麻法及びレクリエーション用大麻法について調査し各州の医療用大麻及び嗜好品としての大麻の規制の現状を比較した。さらに、大麻をはじめとする薬物の濫用防止を目的とする薬物濫用防止教育の実態を調べた。

【方法】 (1) 2019年11月29日時点での、33州及びコロンビア特区(D.C.)における医療用大麻法(Medical marijuana laws;MMLs)運用を担当する州保健省内の専門管轄担当局が公開している規定を調べ、州ごとの共通点と相違点を比較した。調査した項目は、年齢、患者登録の要・不要、登録の有効期限、対象となる適応症、所持量、使用方法としての喫煙の可否とした(Table.1)。また、大麻に含まれる成分のうち、カンナビジオール(Cannabidiol;CBD)のみ医療目的での所持、使用を認めている13州についても担当局が公開している規定を調べ MMLs と同様、州ごとの共通点と相違点を比較した(Table2)。

(2) 同じく、2019年11月29日時点での、11州及びD.C.におけるレクリエーション大麻法(Recreational marijuana laws;RMLs)の運用の担当局の規定を調べ、年齢、所持量、大麻及び大麻製品の購入にかかる税金、使用制限について調査し、州ごとにMMLsとの比較を行った。

(3) Impacts of Marijuana Legalization in Colorado, A Report Pursuant to Senate Bill 13-283, October 2018(2)によってコロラド州での大麻の違法な使用状況について調査した。

(4) 薬物濫用防止教育について、カリフォルニア州で使われている指導用テキストをプログラムを開発した南カリフォルニア大学の Project towards no drug abuse のホームページから入手した。

【成果】 1996年にカリフォルニア州で初めてMMLsが可決されて以来、2019年11月29日までに33州とD.C.において医療目的の大麻の個人的な所持や使用を非罰則化したMMLs法が運用されている(Table.1)。MMLs成立順に整理したTable.1で各州を比べると、いずれも対象年齢は18歳以上となっているが、どの州でも親の同意があれば18歳未満でも患者登録は可能である。州の担当局ホームページから州が定める手続きを経て登録して得られる医療用大麻購入のライセンスの有効期限は州によって異なっている。治療目的で使用が認められる適応症の数は各州が独自に定めており、2019年11

月の時点ではオレゴン州とメリーゴードランド州が 10 疾患と最も少なく、イリノイ州では 40 疾患とかなり差がある。2018 年には 9 疾患であったコロラド州、アリゾナ州が 2019 年にそれぞれ 11 及び 13 疾患と増加したように適応症は定期的に見直されることになっている。また、オクラホマ州や D.C.では医師が適応症を判断できる。所持量は大麻草の量であり、州によってかなり違いがある。喫煙とは大麻草の過熱吸引の意味で、喫煙が許されている州でも使用可能な場所は自宅のみである。合法化されていても、大麻摂取の影響がある間の自動車運転は禁止されている。

MMLs が導入されていない 17 の州のうち 13 州では 2014 年から大麻成分であるが中枢作用を示さないカンナビジオール (CBC) に限って医療目的使用をみとめている (Table.2.)。13 州のうち患者登録が不要な州も 4 州あり、年齢も 18 歳以上と規定している州は二つで他は 18 歳未満でも CBC の使用は許可されている。すべての州で痙攣発作抑制が適用とされている。大麻草の使用は禁止されており、CBC 製品中の THC 及び CBC の含有量もそれぞれ「0.5%未満」及び「少なくとも 5%以上」と制限がある。CBC の入手には大学や FDA が実施する臨床試験に参加することで処方されることが多い。

このように大麻は米国全体で医療目的での使用が認められているわけではなく、約 3 割の州では「禁止薬物」である。その医療用途としては、がんや HIV/AIDS の治療における副作用の軽減が適応とされているが、有効性についてはさらなる検討が必要と考えられる。医療用大麻の利用拡大は大麻による健康被害の増加に繋がる可能性があり、処方の実態と濫用や健康被害との関連性を注視する必要がある。

米国では大麻を嗜好品として使用することを認めるレクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs) が 2012 年にコロラド州、ワシントン州で、2014 年にアラスカ州、オレゴン州、及び D.C.で、2016 年にカリフォルニア州、ネバダ州、メイン州、マサチューセッツ州、そして 2018 年にバーモント州、ミシガン州、2019 年 6 月にイリノイ州で可決されている。RMLs が運用されている州では定められた規則を逸脱しない限り、大麻の所持、栽培、または使用で処罰されることはない。RMLs を持つ 11 州および DC での MMLs と RMLs の比較を Table.3 に示す。嗜好品として的大麻を購入できるのは 21 歳以上で、2019 年 11 月 29 日の時点でバーモント州、イリノイ州と D.C.以外では大麻の商業流通が認められていて、州のライセンスを有する店でのみ購入できる。ただし、個人間の売買は禁止されている。認められる大麻の購入量は法で決められた所持量の範囲内で、その所持量は医療用大麻より少なく制限されている州が多い。

RMLs でも MMLs でも大麻を購入すると大麻税や消費税が課税される。医療用大麻より嗜好品大麻の税率は高い。コロラド州では大麻売買による税収が 2014 年の約 6,700 万ドルであったものが 2018 年に 26,600 万ドル、2019 年には約 27,700 万ドルと増えている。嗜好用大麻の合法化はまた多くの雇用を生み出しており、医療用大麻のみを合法化している州でも 2018 年から 2019 年の州別就業人数が増加している。アカデミアの

分野でもこのような産業界への影響を反映してか大麻を専門とする学部やコースが設置される例が見られる。しかし、大麻産業が活性化すると大麻入手も容易になることが当然予想されることから、今後の法的整備及び若年層に対する薬物濫用防止教育の普及が必要となるであろう。

大麻の違法な取り扱いの状況についてコロラド州の大麻事犯の逮捕者数の推移を例として Table.4 に示す。2012 年に個人の大麻所持・栽培が合法化されたために 2012 年から 2013 年にかけて 21 歳以上の逮捕者数は 82.5%減少したが、2013 年以降の違法行為による逮捕者数に減少は認められず、2013 年から 2017 年にかけての 10 歳～20 歳の逮捕者数はほぼ横ばいであり、20 歳以下の割合は 70%以上であった。違法行為では所持違反が最多でその 80%が未成年者であった。2013 年以降違法販売は 11%、違法栽培は 244%も増加している。違法行為での逮捕場所は大学が多く職場での違反も増加していることから日本からの留学や出張で訪れる学生、社会人が大麻使用に誘導される恐れも考えなければなるまい。さらに大麻の違法な販売や栽培を行う組織犯罪の摘発件数が 2014 年の 1 件から 17 年には 119 件と著しく増加しているし、違法栽培で押収された大麻草の量も 2013 年の 4980 株から 2017 年の 80,826 株と 16 倍にもなっていることなどからも大麻の合法化が社会へ負の効果を及ぼしていることを示唆しているように思われる (Table.5)。一方、大麻成分含有食品が流通している州では小児の健康被害を防ぐために含有 THC 量、容器、包装等に厳しい規制が設定されているが規制にはばらつきがある (Table.6)。コロラド州では大麻摂取による救急搬送の件数が増加しており、2018 年での全搬送数の 34%は 0 歳～8 歳が占めていて、その原因は大麻食品の摂取割合が最も多かった (Fig.1A-B)。これらの事実は大麻製品に関する正確な知識、更には家庭内の管理の徹底を啓発する必要があることを示している。

米国では日本の高校生に該当する 14～18 歳での大麻経験者は 2017 年に 36%に上り 2019 年の全米薬物管理戦略の目標として 13 歳～19 歳の若年層に対する啓発を行うことで、5 年以内にこの年代の薬物濫用を 15%削減することが挙げられている。そのために重要視されている方策が**薬物濫用防止教育**で、Table.7 に示す多くのプログラムが開発されている。これらのプログラムには”motivation”, “skills”, “decision making” の三つの要素のいずれかが組み込まれているが、3 要素のすべてが組み込まれている Project Toward No Drug Abuse(TND:Fig.2)を例にとり、このプログラムで使われているテキストの内容について調査した。このプログラムは 14 歳～19 歳の高校生を対象とした全 12 回の主として PBL (Problem Based Learning) 形式の授業からなっている (Table.8;Fig.2)。薬物使用への誤解に基づく動機を正しい情報をあたえて変えたり、対話やセルフコントロールのスキルを磨いて、正しい意思決定の能力を身に着けることを目指している。TDM プログラムはこれまでに七つの実験的テストにより効果が検証されていて、Table.7 に示すように薬物乱用件数の減少や暴力行為や武器の所持などの件数の減少等の効果が確認されている。

以上の調査結果から大麻規制の緩和は必ずしも大麻の安全性や有用性を背景にしたものではなく、地域の大麻流通量、あるいは社会・経済情勢が関わっていると考えられる。

研究Ⅱ-5 大麻/フィトカンナビノイドの有害性と医薬品としての応用に関する調査研究

研究分担者 山本経之（長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理学研究室）

研究協力者 山口 拓、福森 良（長崎国際大学大学院薬学研究科 薬物治療学研究室）

【目的】 国外での大麻合法化の流れの影響を受けてか、国内で大麻に関する誤った情報が流布されていることから、大麻と大麻由来の生理活性を有する植物成分（フィトカンナビノイド）の有害性と医薬品としての開発の可能性を最近（2016年～2019年）の報告を中心に調査し問題点を考察した。

【方法】 検索には PubMed を用い、大麻、マリファナ、THC、CBD をキーワードとして実験動物での薬理学研究論文及び臨床研究論文から大麻の依存性並びに胎生期間～幼児期における有害性と大麻の医薬品としての可能性に関する最新の 5 編の総説論文と 2 編の原著論文を選んで精査し、5 項目のカテゴリーに分けて総括することとした。

【成果】

1. 大麻喫煙の薬理

大麻の煙に曝露して血清中の THC 濃度が大麻喫煙後のヒトと同程度となったラットを使った実験では曝露しなかった対照群のラットと比べてカンナビノイド受容体 (CH₁) 拮抗薬のリモナバン投与による禁断症状と考えられる行動が多く観察された。曝露直後は短時間自発運動量の増加が誘発されたがその後、自発運動量が長期間にわたり減少するという二相性の作用が認められた (図 1)。この大麻煙曝露による自発運動量の減少はリモナバンの前処置により抑制された (図 1A)。しかし、内因性カンナビノイドであるアナンダミド腹腔内投与で生じた自発運動量の減少はリモナバン前処置では抑制されなかった (図 1B)。つまり、外因性カンナビノイドの THC と内因性カンナビノイドのアナンダミドは必ずしも同じ作用を示すわけではないことが示された。

2. 精神疾患に対する大麻の作用

統合失調症：THC は用量依存的に精神病発症リスクを増加させる。精神病が発症する可能性は大麻の常用者で 2 倍、大量使用者で 4 倍高い。さらに 18 歳までに大麻を使用した者は非使用者に比べ統合失調症と診断されるリスクが 2 倍、また、慢性的使用者は 6 倍も高い。大麻使用は精神病的早期発症、重症化、再発率の上昇等と相関している。

大うつ病性障害 (MDD)：大麻の使用は MDD の診断を下されるリスクを増加させる。使用開始が早いと発症までの期間がより短くなる。

不安障害：不安に対する大麻の効果についての最近の報告のほとんどは大麻が不安障害や不安症状の誘発に関わっている等有害性を指摘している。大麻使用が社会不安障害、全般性不安障害、広場恐怖症等との関連が示唆されているが有意な関連はないという報告もある。

大麻使用者では非使用者に比して不安症状が増強されるという知見もある。思春期、幼児期と大麻使用の開始が早い程不安症状及び不安障害の発症リスクが高くなる。一方で、小児期喫煙などの有意な交絡因子を調整した後では大麻使用と不安障害発症との間に有意な相関はないとする報告もあり、大麻の不安に関する影響については統一された見解はない。

外傷後ストレス障害 (PTSD) : PTSD 患者の大麻使用は増えているが、患者は主として不眠症を伴う症状を軽減する手段として大麻を使用している。不眠の改善に大麻は有益であるもののストレス障害の治療効果には懐疑的な報告がある。PTSD に対する大麻の潜在的な有害性と治療上の有用性については統一した見解が得られていない。表 1 に精神疾患における大麻の治療上の有用性と有害性に関するエビデンスの評価をまとめた。

3. 大麻の短期・長期使用による有害作用

短期使用の有害性 : 大麻の急性毒性としては認知機能の障害が挙げられる。これには短期記憶、運動協調と制御、実行機能の障害や判断力の変化等がある。THC の含有量の多い大麻を多量に使用した場合には、妄想症または精神病を引き起こす可能性が指摘されている。

長期使用による有害性 (依存症) : 大麻の長期使用に伴う主要なリスクは依存症である。大麻の急性作用は神経薬理的には「報酬の伝達系」を活性化し、ポジティブな気分を生じさせる。その長期・頻繁な使用は報酬回路の機能低下・退薬による感情の悪化につながる。さらに視床下部・下垂体-副腎皮質系、およびコルチコトロピン放出因子 (CRF) を刺激し、ストレス反応を活性化させる。大麻喫煙の長期的有害作用は慢性気管支炎発症のリスクである。

4. 胎生期/幼児期における大麻喫煙の影響

胎生期における大麻の影響 : 大麻の適応症として悪心・嘔吐が認められている国もあり、特に“悪阻”等妊娠に関連した症状の治療薬として妊婦に推奨され、警告なしに誤った情報のもとに使われる状況がある。しかし、出生前 (胎生期) の大麻曝露はこれまでの臨床的知見として、出生し成長してから運動亢進、衝動性の亢進、注意持続の欠如、依存性薬物に対する感受性の亢進、あるいは精神病発症の脆弱性を含む多くの行動異常及び認知障害の素因となることが報告されている。妊娠ラットに THC を暴露した実験では、出生仔の腹側被蓋野においてドパミン作動性神経系の抑制制御力の低下が生じ、ドパミン作動性神経が異常に興奮していた。このような動物実験で見られた異常性は、臨床上、胎生期に大麻曝露の経歴がある出生児が成長後に THC 誘発性の精神病を発症しやすい大麻使用者となる可能性が高いという研究結果と相関する。このように胎生期の大麻曝露は出生後の成長過程に著しい影響を及ぼし、精神神経系の異常をもたらすことから、妊娠期の大麻関連製品の摂取や受動喫煙などは厳しく回避すべきと考えられる。

出生後 (乳幼児期) の大麻曝露の影響 : 大麻関連製品の使用が認められている国などではカンナビノイドを含むヘンプ製品や食用マリファナ製品は子供の健康補助食品として人気が高い。これらカンナビノイド製品中の THC 濃度は厳格に規制されてはいるが、法的限度以上に含まれている可能性もあるので十分な注意が必要である。吸入摂取された大麻の作用

は成人では摂取後数分以内に発現し、15～30分で頂点に達し4時間持続する。しかし、幼児の大麻摂取では少量摂取でも血中のTHC濃度は高くなる。幼児・小児における大麻中毒では眠気、運動失調、異常な精神・神経状態、呼吸障害、深刻なケースでは脳症、昏睡に至る可能性が考えられている。

5. 大麻の医薬品としての有用性

エンドカンナビノイドシステムはカンナビノイド CB₂ 受容体を介する免疫抑制作用に関わる為、自己免疫疾患である多発性硬化症(MS)の治療薬としての開発が期待された。現在では、大麻製剤である Nabiximols(Sativex®)が、MSに伴う痙縮への適応を有する治療薬として米国をはじめとした30カ国で承認されている。カナダではMSに伴う中枢性神経因性疼痛のみならずオピオイド抵抗性の癌性疼痛に対する適応も承認されている。

フィトカンナビノイドの抗けいれん作用は以前より明らかにされており、現在では、THCを除去したCBD抽出物(Epidiolex®)が、乳幼児期に発症する難治てんかんである Dravet 症候群及び小児期に発症する難治性てんかん Lennox-Gastaut 症候群(LGS)の治療薬として、米国食品医薬品局の承認を取得している。

エンドカンナビノイドは、タンパク質ミスフォールディング、神経炎症、興奮毒性、ミトコンドリア機能障害及び酸化ストレスなどアルツハイマー病(AD)による疾患の発症に関与する可能性が示唆されている。THCは、神経保護性抗酸化作用に加えて、アミロイドβ(Aβ)の凝集を抑制する。CBDもまた、神経保護性抗酸化物質であり、その作用はアスコルビン酸やトコフェロールよりも強力である。また、CBDはAβの凝集を抑制し、またAβを曝露した細胞では、活性酸素種(ROS)産生及び脂質過酸化を防ぎ、カスパーゼ3を減少させることで神経細胞のアポトーシスを抑制した。

黒質の神経細胞の脱落により発症すると考えられていて、ADと同様、タウタンパク質の蓄積が神経原繊維変化を生じさせるパーキンソン病に関するパーキン欠損ヒトタウタンパク質発現マウスを使った動物実験でも、Nabiximolsは神経原繊維変化を抑制し、ドパミン代謝、グリア機能及び酸化ストレスを改善するとともに不安様行動や自傷行為を減少させた。(表2に大麻・カンナビノイド類の医薬品開発状況が示されている。)

この他、フィトカンナビノイドはCB₂受容体を介して免疫機能に深くかかわることが知られており、病的免疫反応の予防効果、宿主対移植片反応治療の標的としての利用が示唆されている。また、CB₁受容体も臓器移植時の拒絶反応抑制効果の可能性が指摘されている。一方、CBDも最近、第II相臨床試験で経口投与により臓器拒絶反応を安全かつ有効に改善する等、関節リュウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、I型糖尿病などの自己免疫疾患でエンドカンナビノイドシステムを活性化する薬物、またはフィトカンナビノイドの治療への応用が検討されている。

【これまでの研究の経緯と研究成果】

今年度の分担研究報告書の末尾に平成28年度の「特別研究」とそれに続く3年間の「指定研究」で、この長崎国際大学のグループが行ってきた大麻の薬理学的研究の経緯と研究成

果が纏められている。

最後の結論として：以上に述べたように、THC については精神疾患を発症させる有害性が指摘されるが、THC と CBD の合剤や THC を含まない CBD の疾患治療でのかなり確度の高い有用性も報告されている。また、THC は記憶については障害と改善という相反する効果が報告されるなど、大麻の薬理作用についての二面性を認識する必要があり、今後の多様な条件下での詳細な調査研究が求められている。

研究Ⅱ-6 危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発の方法に関する調査研究

分担研究者：鈴木順子（北里大学 名誉教授）

研究協力者：大室弘美（武蔵野大学 客員教授）、漆畑 稔（ 公社）日本薬剤師会 顧問）、徳永恵子（宮城大学 名誉教授）、今津嘉宏（芝大門いまづクリニック）、藤田幸恵・大島紀美子・高橋千佳子・唐澤淳子（ 一社）地域医療薬学研究会）、大島耐之（名城大学薬学部 教授）、村田正弘（NPO 法人 セルフメディケーション推進協議会会長）

調査研究 1：2019年現在の薬物情勢の分析と第五次薬物乱用防止五カ年戦略における
広報・啓発・教育の方向性

【目的】 2019年現在の薬物情勢についての分析・検討を行うとともに、第五次薬物濫用防止五カ年戦略の目標と想定される対策等との整合性を検証する。

【成果】 薬物事犯検挙人数の総数及び薬物別の検挙人数の年次推移（2014年以降）

表.1 は薬物事犯（検挙人員）数、及び薬物別の検挙人数の年次推移並びに検挙者の内訳（組織暴力団、外国人）を示している。**覚醒剤**事犯の検挙人数は平成26年以降ほぼ横ばいではあるが相変わらず最も多数で、暴力団関係者の割合も約半数と最大である。外国人の割合が今年度上半期に急増しているのは注目すべきである。**大麻**については検挙数が年々増加傾向にあり、検挙事由が主に「所持」であることは大麻が個人の生活レベルで蔓延しつつある可能性を示している。**麻薬・向精神薬**事犯では覚醒剤、大麻に比べ検挙人数はすくないが、外国人の比率が増えて30%を超えており、特にコカインに関する検挙人数が平成26年の61名から30年で3倍以上になっている。

薬物事犯の年齢層別構成

令和元年上半期の総検挙人数では平成30年上半期に比べると665名の減少であった。20歳代以上のすべての年齢層で減少しているのに対して、20歳未満の層では減少が認められないこと、大学生（20歳以上も含む）が3名から12名へと増加し、平成30年全体の人数に迫る数となっていて、大学生の薬物に対する禁制意識の低下が懸念される。また、再犯率が非常に高くなっている。大麻事犯については平成30年では全年齢層で検挙人数が増え、最多年齢層は20歳代である。20歳未満の人数は平成26年の5倍、20歳代でも2倍を超えた（図.1）。このうち生徒、学生の検挙人数は48名から191名と激増した。平成21年以降初犯率は順調に低下しつつあり、このことは総検挙人数の増加と比較して再犯率が高く

なっていることを示している。

我が国への違法薬物の供給

2020年は東京オリンピック・パラリンピック開催の年であり、これを契機にして外国人の訪日が増大する可能性が大である。既に現政権が推進する「観光立国」の方針を受けて外国人の日本訪問が急激に増加しつつあるので、外国からの薬物の違法輸入の状況を分析した。

我が国における**覚醒剤**の供給源は密輸入で、平成30年の覚醒剤関連検挙人数9,868のうち密輸入に関わる検挙人数は157名(1.6%)、そのうち約90%が暴力団構成員と外国人である。覚醒剤は国内での密造が困難であることから、約2%の検挙者が持ち込んだものをのこりの約90%のものが流通、所持、使用に関わっているとも言え、密輸ルートや販売、使用への誘導といった道筋が確立されていることを想定させる。**大麻**の密輸入は覚醒剤に比して低率である。平成30年の大麻事犯検挙人数3578名、うち密輸入犯は63名(1.8%)であった。密輸入犯の中には覚醒剤の場合と異なり、国内の第三勢力としての暴力団関係者とは確認されない者または邦人個人による持ち込みの可能性等が推測されている。また、大麻製品の形態が、大麻ワックスや大麻クッキー等と多様化していることも注目に値する。さらに暴力団等が関わった大麻の国内での違法栽培からの供給も懸念される。一方、**麻薬・向精神薬**の密輸入では外国人の関与している割合は組織暴力団のその5~10倍で持ち込みの主役は外国人であることが推察される。しかし、総検挙人数の約半数は外国人でも暴力団関係者でもない点に留意する必要がある。

図.2に令和元年上半期での外国国籍の薬物事犯検挙者の薬物別の数値を示した。特徴としては覚醒剤事犯では東アジア地域出身者の事犯が多く、また、米国出身者の事犯では突出して大麻事犯が多く、また、麻薬・向精神薬事犯の占める割合も高い。図.2には取り上げなかった欧州からの持ち込みは覚醒剤の例は少ないが他の薬物は同程度発生している。このような結果から欧米先進国での大麻や麻薬の使用についての規範意識の低下傾向がわが国へ持ち込まれる恐れが想定されるので、今後の水際での警戒・取締りの強化と効果的な広報・啓発活動が求められよう。

第五次薬物乱用防止五か年戦略における広報・啓発・教育の方向性

上述した2019年現在の薬物事犯の状況・流れを分析し、その結果を2018年から実施されている第五次薬物乱用防止五か年戦略での具体的な取り組みに反映させることを考えた。第五次薬物乱用防止五か年戦略の概要を図.4に纏めた。戦略の5つの目標のうち「目標1」につき第四次の五か年戦略と比べて強化あるいは新設した事項を表.3に記した。目標1の変化として、第五次では標的を「青少年を中心とした国民全体」としており、規範意識向上への方策として「啓発」に加えて新たに「広報」を明記している。さらに海外渡航者に対する広報・啓発活動の推進をかかげているように、国際的な薬物濫用の状況を考慮した具体的なプランを示している。また、広報・啓発活動の効果検証と意識調査の実施も求めている。

正しい科学的知見に基づく情報を各年齢層に適した広報・啓発の手段を用いて普及することが必要とされる。これら新しい五か年戦略の内容について評価を行った。

調査研究 2：共助体系による薬物濫用防止を軸とした地域の生活衛生安全向上活動推進を目的とした広報・啓発の取り組み

【目的】 昨年度の報告書にその創立を公表した一般社団法人 地域医療薬学研究会は地域の医療・保健に関わる社会的資源としての期待できる薬局を「健康サポート薬局」として活用し他の医療、介護、福祉職との多職種連携による地域の安全安心かつ公衆衛生向上に貢献できる「包括的ケア体系」を実現すべくボトムアップ型の活動展開を目指している。

今年度は昨年のキックオフセミナーに引き続き、東京でのセミナーを 2 回、地方でのセミナー・ワークショップを 2 回実施した。5 回を予定した地方セミナーは予定地域の災害などのため 3 回が中止となった。東京でのセミナーは主に薬剤師を中心とした共助職を対象とした行政の施策と連携を目指した医、薬、看護、介護の地域における取組の紹介が主で、地方のセミナー・ワークショップは薬剤師、共助職に地域住民を混ぜた構成で、地域住民の健康と健全な暮らしに関わる課題にお互いにどのような共助が可能かを認識することを目標にした。この取り組みの中で薬物乱用問題が日常の生活において重要な課題であるとは考えられてはいることが判ってきた。中心となることが期待される薬局・薬剤師が地域の薬事・公衆衛生に関与することは日常の責務であり、その課題の一つが薬物濫用防止であること等について啓発を進めていく必要が感じられた。薬物濫用防止教育に携わっている学校薬剤師や地域の薬物乱用防止指導員の育成を図ること、あるいは多くの開発された教育資料等を利用した薬剤師やその他の共助職の薬物濫用防止に向けた人材開発が今後必要とされよう、と結論している。

研究Ⅱ-7 大麻乱用防止を目的とした啓発資料の作成

研究分担者 鈴木 勉（星薬科大学薬学部）

【目的】 我が国における薬物乱用事犯検挙者数では覚醒剤に次いで多い大麻は特に最近若年層の乱用が問題となっている。覚醒剤に比べ大麻に対する禁制意識が低いこともその一因であると思われ、大麻についての正しい情報を普及することが喫緊の課題となっている。1976 年に当時の厚生省薬務局麻薬課が大麻に関する情報を小冊子「大麻」に纏めて発行したが、その後世界の大麻事情は大きく変化してきた。そこで、氾濫する大麻に関する誤った情報を正して乱用の拡大を阻止するために大麻乱用防止教育の啓発・広報の資料として小冊子（大麻問題の現状）を作成することになった。

【成果】 平成 28 年から 4 年間続いた「危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究」研究班の研究成果を中心に、下記のような目次と執筆者を決定した。

目次及び執筆者

発行に際して（厚生労働省医薬・生活衛生局）

- I 大麻とは (花尻(木倉)瑠理, 緒方 潤, 田中理恵)
 - 1. 植物学からみた大麻
 - 2. 大麻の成分について
 - 3. 国際条約での規制
 - 4. 大麻に関する国内の法律
- II 大麻・フィトカンナビノイドの有害性と医薬品としての応用：基礎と臨床 (山本経之, 山口 拓, 福森 良)
 - 1. はじめに
 - 2. 大麻/THC の作用
 - 3. カンナビジオール(CBD)の作用
 - 4. 大麻の依存性とその特性
 - 5. フィトカンナビノイドの医薬品としての有用性
 - 6. おわりに
- III 大麻による有害作用：臨床的特徴 (船田正彦, 松本俊彦)
 - 1. はじめに
 - 2. 検索方法
 - 3. 大麻成分とその急性作用
 - 4. 大麻の慢性使用による影響
 - 5. 大麻使用と精神病の関連
 - 6. 心臓血管系と自律神経系への影響
 - 7. 呼吸器への影響
 - 8. 大麻使用と他の薬物乱用
 - 9. 青少年の大麻使用
 - 10. おわりに
- IV 大麻草由来成分やその類似成分を用いた医薬品 (鈴木 勉)
 - 1. はじめに
 - 2. ナビキシモルズ (サティベックス®) の臨床
 - 3. ドロナビノール (マリノール®) の臨床
 - 4. ナビロン (セサメット®) の臨床
 - 5. おわりに
- V 大麻と危険ドラッグ (船田正彦)
 - 1. はじめに
 - 2. 危険ドラッグとは
 - 3. 危険ドラッグの種類とその健康被害
 - 4. 危険ドラッグの包括指定
 - 5. 危険ドラッグと大麻

6. おわりに

VI 世界の大麻事情

1. 米 国（富山健一，船田正彦）
 1. はじめに
 2. 米国の州における嗜好用の大麻使用の規制
 3. 大麻に関する気鋭と違反時の罰則
 4. コロラド州に見る大麻合法化の社会的状況
 5. まとめ
2. カナダ（鈴木勉）
 1. はじめに
 2. カナダの「改正大麻法」
 3. 今後の課題
 4. おわりに
3. 欧州
 1. はじめに
 2. 産業用途の大麻について
 3. 嗜好用途の大麻について
 4. まとめ

VII 大麻草およびその成分の医療での活用

1. 米国（船田正彦、富山健一）
 1. はじめに
 2. 医療用大麻（medical marijuana）
 3. まとめ
1. カナダ（鈴木 勉）
 1. はじめに
 2. カナダの医療用大麻
 3. おわりに
3. 欧 州（花尻（木倉）瑠理）
 1. はじめに
 2. 欧州における医療向けの大麻関連製品
 3. まとめ

VIII 大麻問題に関する施策と教育啓発の現状（鈴木順子）

1. はじめに
2. 本邦における大麻問題の現状
3. 政府の薬物乱用防止5カ年戦略
4. 国および地方自治体の薬物乱用防止に係る啓発・教育施策

5. 代表的な関係団体等の取り組み

あとがき（井村伸正）

本冊子の体裁は A5 判、130 頁以内、並装、カバーなしとした。本冊子を 2020 年 3 月末までに作成して、厚生労働省、各自治体の薬事担当部門及び学校教育機関等に配布して大麻の乱用防止教育に広く活用することを目指している。

本冊子は作成に要した時間が限られており、内容の検討が十分ではなかったため、研究者以外の読者には多少理解が困難であろうと思われる部分がある。出来ればより多くの職種の関係者が読みやすいように内容を整理した改訂版の作成を期待したい。

なお、本冊子（「大麻問題の現状」）を分担研究報告書（**研究 II-10**）の別冊とする。

【令和元年度総括研究報告書の結論】

平成 28 年の特別研究に始まり今年度で全 4 年間の指定研究を終了したが、この調査研究は主に大麻を取り扱うことになった。それは我が国における薬物乱用事犯の検挙者の数では覚醒剤事犯検挙者数が最も多いが平成 26 年以降ほぼ横ばいか漸減状態であるのに対して大麻事犯検挙者数が著しい伸びを示し、平成 30 年には 26 年の 2 倍となり、しかも若年層において急激な増加が見られるという危機的状態であること、さらに、大麻の有害性に関して誤った情報が氾濫していて一般市民の禁制意識が低下する恐れがあること等の状況に厚労省が危惧の念を強めたからと言ってよいであろう。

調査研究はまず、大麻（大麻草）に関する基礎的な情報として、大麻の植物学的分類と薬理活性成分の分析法の進歩、進歩の著しい分子生物学的手法による大麻草の遺伝子の解析や生物工学的手法の導入による形質変換の可能性等が確認された。次いで、国外での大麻規制の急激な緩和の流れに注目して、欧州と北米大陸での現地調査が行われ、詳細な資料収集とその解析の結果、大麻合法化が進む欧米諸国での合法化の経緯と規制緩和の程度の比較及び合法化に伴って生じる課題とそれへの対応策の一部を調べた成果は今後、我が国の薬物乱用対策を考える上で有用な情報となるであろう。一方、大麻（大麻草）とその薬理活性成分であるカンナビノイドの有害性と有用性について本研究班の複数のグループが、それぞれ最近発表された文献を選択・精査した報告内容に著しい差異は無く、大麻の依存性や精神障害を発症する有害作用及び曝露条件の作用への影響等については、かなり確度の高い知見が得られている。他方、医療への応用については大麻と大麻から医薬品として開発された製品がいくつかの疾患に用いられているが、多発性硬化症に対する nabiximols (THC と CBD の合剤) と小児、乳幼児のてんかんに対する epidiolex (CBD) の効果が確認されている他、慢性疼痛に用いられる THC と nabiximols と統合失調症に対する (CBD) の効果についてはかなり高いエビデンスが示されている。これ以外の適応症に対する効果については今後、更なる詳細な臨床試験が必要であると評価されている。

本研究班に与えられた課題名に沿った調査研究として、我が国の薬物濫用防止の施策と薬物濫用防止教育の現状について分析し、多数のセミナーやワークショップ等のイベントを多くの協力者と開催するなど精力的に活動してきたグループが地方の医療・福祉関連職種の共助組織が薬物濫用防止活動に必要であると考え、効果的な活動単位としての機関、「一般社団法人 地域医療薬学研究会」を立ち上げて活動を開始した。差当り、地域の薬剤師・薬局を中心とした組織で、まずは、薬物濫用乱用防止活動の担い手となる人材の養成を進め、ボトムアップ方式で成果を積み上げることで自治体や行政を巻き込む行動様式を目指している。直近の情報によれば、厚生労働省が我々が続けてきた薬物濫用防止に向けての調査研究事業に今後も支援を惜しまないとのこと、無駄を省いた調査研究により効果的な薬物濫用防止の方策をスピード感を持って生み出すことを願っている。

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業:H-29-医薬-指定-009)
分担研究報告書

分担研究課題:大麻草の成分分析, 海外の規制情報の把握
研究分担者: 花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

— 欧州における医療向け大麻製品の現状と品質規格について —

研究要旨: 一般的に, 医療用として使用されている大麻には, 大麻由来医薬品(大麻成分含有製剤もしくは合成カンナビノイド含有製剤)と医療向けの大麻(乾燥大麻植物花穂部分もしくはその抽出物)がある。欧州では国によって大麻に対する法的位置づけが異なっており, オランダやドイツのように, 乾燥大麻植物の医療向けを認めている国もあれば, ブルガリアやルーマニア, ハンガリーのように医療向けの大麻だけではなく, 大麻由来医薬品も許可していない国もある。前年度は, 当初より国の政策として医療向け大麻を認めていたオランダの現状について調査し, その問題点を論じた。今年度は, オランダ以外の欧州における医療向け大麻製品(大麻由来医薬品を含む)の現状を取りまとめた。また, 欧州において, 医師の処方箋により薬局で医療向けの大麻を受け取ることが可能な国が増加する中, 各国の薬局方等において医療向けの大麻の品質規格を定めたモノグラフが相次いで発出されている現状を鑑み, 各国薬局方等の品質規格について取りまとめた。

A. 研究目的

大麻の取り扱いに関し, この数年間に世界的に大きな動きがあった。WHO は, 第 41 回 Expert Committee on Drug Dependence (ECDD) の審議結果を受け, 2019 年 1 月に国連に対し, 1961 年及び 1971 年条約上の大麻の規制変更に関する勧告を発出している¹。欧州においても, 2017 年以降, ドイツにおける医療用大麻の合法化など, 大麻をめぐる様々な動きが出ている。医療用途の大麻生産及び大麻関連製品の輸出量が, 国際麻薬統制委員会 INCB に報告されている量としては世界の 2/3 を占める英国では², 許可を得た医者が医療用大麻を処方することを 2018 年 11 月より認めるようになっている^{3,4}。

本分担研究において, 前年度は, 当初より国の政策として医療用途の大麻を認めていたオランダの現状について調査し, その問題点を論じた。今年度は, オランダ以外の欧州における医療向け

大麻製品(大麻由来医薬品を含む)の現状をとりまとめた。また, 欧州において, 医師の処方箋により薬局において医療向けの大麻を受け取ることが可能な国が増加する中, 各国の薬局方等において医療向けの大麻の品質規格を定めたモノグラフが相次いで発出されている現状を鑑み, 各国薬局方等の品質規格について取りまとめた。

B. 研究方法

情報検索ツールとして, 主に PubMed を用い, 検索語として, medical cannabis, Europe, legal status 等を用いた。また, インターネット上の欧州の公的ホームページの記載内容も調査対象とした。

C. 研究結果・考察

1. 欧州における医療向け大麻製品の現状⁵⁻⁸

一般的に, 医療用として使用されている大麻には, 大麻由来医薬品(大麻成分含有製剤もしくは

合成カンナビノイド含有製剤)と医療向けの大麻(乾燥大麻植物花穂部分もしくはその抽出物)がある。前者は、国の医薬品審査機関より効能効果が認められ、医薬品としての製造販売が承認されている製剤であり、後者は医薬品として承認されていないが、医師の処方箋のもとに医療目的で使用されることが国より認められている大麻製品を示す。医療向けの大麻には、raw cannabis(原料大麻植物)、magistral preparation(処方大麻、患者に合わせて医師が処方箋を出し薬局で処方、抽出物などを含む)もしくは standardized cannabis preparation(医療用に標準化された大麻製品)がある。図1に医療向けで利用される主な大麻関連製品をまとめた⁶。

欧州で最も広く医薬品として承認されている大麻由来医薬品は nabiximols である。大麻成分 Δ^9 -THC と CBD を等量含む口腔内スプレー剤 Sativex[®] (GW Pharmaceuticals, 英国)が、2010 年に初めて英国医薬品医療製品規制庁 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)より多発性硬化症に伴う神経因性の疼痛治療として製造販売の承認を得た。2019 年 5 月時点で、Sativex[®]は EU 21 カ国で承認を得ている。Dronabinol は合成 Δ^9 -THC であり、Marinol[®]カプセル剤 (AbbVie Inc., 米国)は、従来の制吐薬に反応しなかった化学療法を受けた患者の吐き気および嘔吐の治療薬、もしくは HIV/AIDS 患者の食欲増進剤として承認されている。また dronabinol は液剤 Syndros[®] (Insys Development Company, 米国)としても承認を得ている。Nabilone は Δ^9 -THC 類似の合成カンナビノイドで、カプセル剤 Cesamet[®] (Bausch Health, カナダ)は、従来の制吐薬に反応しなかった化学療法を受けた患者の吐き気や嘔吐を治療するために使用される。Epidiolex[®]は、GW Pharmaceuticals (英国)が開発した大麻成分 CBD 100 mg/ mL を含むオイル状の経口医薬品で、2018 年 6 月に米国食品医薬品局 (FDA)により、まれで重篤な小児てんか

ん症候群(ドラベおよびレノックス・ガストー症候群)に罹患している患者の治療薬として承認された。欧州では 2019 年 9 月に、欧州委員会 European Commission が Epidiolex[®] の製造販売を認めている⁸。2018 年時点で、nabilone, dronabinol および nabiximols の 3 医薬品のいずれも使用が認められているのは、EU 28 カ国の中で、デンマーク、スペイン、アイルランド、クロアチア、ポーランド、スロベニアである。

一方、EU 内のいくつかの国では、医薬品としては正式に承認されていない(効能効果が明確に定められていない)が、医師が様々な条件の下で患者に医療向けの大麻を処方することが認められている。EU 内で最も一般的に使用される医療用に標準化された大麻製品は、オランダの Bedrocan 社の製品である。Bedrocan 社では GMP 基準に準拠し、複数種類の標準化された大麻製品を生産している。また、カナダの Tilray 社も、標準化した医療向けの大麻と、様々な Δ^9 -THC/CBD 含有比を有する大麻抽出物を供給している。2018 年時点で、EU において、医療向けの大麻の使用が認められている国は(限定的に認められている国も含めて)10 カ国以上ある。その中でも、オランダは、最も古くから医療向けの大麻を生産および使用してきた。また、ドイツは法改正により 2017 年 3 月から医師の処方箋により薬局において医療向けの大麻を受け取ることが可能となった。さらに、英国においては、2018 年 11 月より、厳しい条件付きで処方認められるようになった^{3,4}。

2. 欧州における医療向け大麻製品の品質規格

医師の処方箋により薬局において医療向けの大麻を受け取ることが可能な国が増加する中、各国の薬局方等において医療向けの大麻の品質規格を定めたモノグラフが相次いで発出されている。以下に、各国薬局方等のモノグラフの例を示す。

①オランダにおける医療向け大麻の品質規格

オランダでは、医療向けの大麻について、医薬品としての品質を確保する、医療向けの大麻の効率的な流通を確立し入手しやすい環境を整える、また違法な流通を防止する等を目的として2000年にOffice of Medical Cannabis (OMC)が設立された。大麻の栽培、品質保証(分析)、包装および流通は、それぞれOMCから第3機関に委託される。生産された医療向けの大麻の品質試験は、欧州薬局方の一般試験法に準拠してOMCが発出した分析法に従い行われる⁹。現在では、主にオランダBedrocan社の栽培品種Bedrocan, Bedrobinol, Bedica, Bediol, Bedrolite及びBedropuurの花/粒状に整えられた製品を対象としたAnalytical Monograph Cannabis Flos (flowers / granulated), Farmalyse BV Version 7.1 (November 28, 2014)¹⁰に従い品質管理が行われている。

Farmalyse BV Version 7.1では、1. 外観、2. 異物、3. 織度、4. 純度試験(鏡検)、5. 純度試験(薄相クロマトグラフィー; TLC)、6. 微生物試験、7. アフラトキシン試験、8. 残留農薬試験、9. 重金属試験、10. 乾燥減量、11. 定量試験・類縁物質試験が設定されている。1, 2, 3, 6, 7の試験では粒状にしていない製品を対象としており、それ以外の試験では予めブレンダーで約5mm程度となるように細片化して、均一にしてから行う。確認試験において、鏡検では主に剛毛の確認を行い、TLCでは、THCA, THC, CBDA, CBDのスポットの確認を行う。呈色試薬にFast Blue B/50%エタノール溶液を用いることにより、THCAは赤色、THCは赤紫色、CBDA及びCBDはオレンジ色を示す。定量試験は、エタノール抽出物について、 Δ^9 -THCもしくはCBD(Δ^9 -THCAもしくはCBDAの脱炭酸体としての総量)の含有量を液体クロマトグラフィー(HPLC)により、ODSカラムを用いて、0.1%ギ酸/アセトニトリル溶液と0.1%ギ酸水のグラジエント

条件で行う。類縁物質総量としては、CBDA, CBD, CBN, THC, CBNA, THCAのクロマトグラム上のピークについて、レスポンスファクターを乗じて算出する。モノグラフが主に対象としている5種類の栽培品種製品においては、確認試験、純度試験・定量試験において、規格が異なっている。それぞれの製品の含量規格としては、Bedrocan社では、Bedrocan (22% Δ^9 -THC, <1% CBD), Bedrobinol (13.5% Δ^9 -THC, <1% CBD), Bedica (14% Δ^9 -THC, <1% CBD), Bediol (6.3% Δ^9 -THC, 8% CBD), および Bedrolite (<1% Δ^9 -THC, 8% CBD)と規定している。

②ドイツにおける医療向け大麻の品質規格

ドイツでは、法改正により2017年3月から医師の処方箋により薬局において医療向けの大麻を受け取ることが可能となったが、それに先立ち、大麻の花(cannabis flowers)及び抽出物(cannabis extracts)に関する国家品質基準の検討が行われた。まず、2015年5月にGerman Drugs Codex (DAC)に大麻の花に関するモノグラフが公開され、2017年5月にはドイツ薬局方(German Pharmacopoeia, DAB; Deutsches Arzneibuch)に掲載された。そして、ドイツ薬局方モノグラフの改訂版が、国家品質基準として2018年4月から施行された。さらに、2019年5月には大麻抽出物のドイツ薬局方モノグラフ草案が公開され、パブリックコメントが募集された¹¹。

2018年から施行された大麻の花(Cannabis Flowers)の改訂版では、下記の通り品質が規定されている¹²。

大麻の花(cannabis flowers)は、アサ科 *Cannabis sativa* L.の雌株の花をつけたシユート頂を乾燥させたもの、もしくは乾燥物を粉碎したものである。 Δ^9 -THCやCBD、カルボン酸体 Δ^9 -THCAやCBDAなどのカンナビノイドについて、 Δ^9 -THC ($C_{21}H_{30}O_2$; Mr 314.5)もしくはCBD ($C_{21}H_{30}O_2$; Mr 314.5)として計算するとき、乾燥物換算で表示量

の 90.0~110.0%含有する。

確認試験:

A 性状(外観)

局方記載の外観について確認を行う。雌花の花序(密集した苞葉と花)の形態について局方に詳細な記載がある。

B 検鏡

抱水クロラル液を用いて、粉末状試料について、顕微鏡下で行う。局方に図示されている A~J の特徴的な 10 部位の確認を行う。

C 薄層クロマトグラフィー(TLC)

本品の粉末 0.1 g をメタノール 5 mL で超音波下 10 分間抽出する。抽出液をろ過した後、ろ液を膜ろ過(regenerated cellulose, 0.45 μ m)し、試験溶液とする。別に、CBD 及び Δ^9 -THCA の標準品 5 mg をそれぞれメタノール 5 mL に溶解し、標準溶液とする。これらの溶液につき、TLC により試験を行う。試験溶液及び標準溶液 5 μ L ずつを、ODS gel F254(2~10 μ m)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、メタノール:水:99%酢酸混液(70:15:15)を展開溶媒として約 6 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これにバニリン試液を噴霧して、100~105 $^{\circ}$ Cで 15 分間加熱するとき、試料溶液から得たスポットのうち2個のスポットが、標準溶液から得た CBD(紫色)と Δ^9 -THCA(紫色)のスポットと色調及び Rf 値が等しい。

純度試験:

- 異物 2%以下。
- 乾燥減量 粉末化した本品 1,000 mg を 40 $^{\circ}$ C, 1.5 から.5 kPa の減圧下でモレキュラーシーブ R を用いて 24 時間乾燥させた時の乾燥減量は 1.0%以下。
- CBN 定量法の分析条件で測定するとき乾燥物換算で CBN 含量が 1%以下。

定量:

0.500 g の粉末状試験試料について、96%エタノール 20 mL で 15 分間振盪して抽出を行い、遠心分離後、上清を 96%エタノールで 50.0 mL にメ

スアップする。溶液を膜ろ過(regenerated cellulose, 0.45 μ m)して、その 1.0 mL を 96%エタノールで 10 mL にメスアップしたものを試験溶液とする。一方 Δ^9 -THC, CBD, CBDA, Δ^8 -THC について、濃度の異なる 6 種類の溶液を調製して、標準溶液とする。試験溶液及び標準溶液について、移動相に 85%リン酸水溶液及びアセトニトリルを用いたグラジエント条件の HPLC で ODS カラムを用いて測定を行う。検出は、 Δ^9 -THC 及び CBD は UV 225 nm で、 Δ^9 -THCA 及び CBDA は 306 nm で行う。 Δ^9 -THC の保持時間は 8.3 分程度で、それぞれのカンナビノイドの相対保持時間は、CBDA 0.48, CBD 0.57, CBN 0.83, Δ^8 -THC 1.04, Δ^9 -THCA 1.24 である。システム適合性試験では、 Δ^8 -THC と Δ^9 -THC のピークの分離度が 1.2 以上であり、標準溶液 II について試験を 6 回繰り返すとき、 Δ^9 -THCA のピーク面積の相対標準偏差が 1.0%以下となることを確認する。試験溶液及び標準溶液を試験して得られる各カンナビノイドのピーク面積から、局方記載の計算式を用いて、試験試料中の Δ^9 -THC, Δ^9 -THCA, CBD 及び CBDA の含有量(%)を算出する。そして、それぞれ Δ^9 -THC+ Δ^9 -THCA を Δ^9 -THC, CBD+CBDA を CBD の総量(%)とする。

なお、大麻の花(cannabis flowers)のモノグラフでは、試薬試液として、 Δ^8 -THC, Δ^9 -THC, Δ^9 -THCA, CBD, CBDA, cannabiniol(CBN)の各標準品を規定している。

③その他の国の医療向け大麻の品質規格

スイスでは、2019 年 7 月に施行されたスイス薬局方(Ph. Helv.)第 11 局第 3 追補(Supplement 11.3)に大麻の花のモノグラフが記載された¹³。一方、英国では 2018 年 11 月から厳しい条件付きで医療向け大麻の処方が認められるようになっていたが、2019 年 3 月に開催された英国薬局方委員会では、医療向け大麻のモノグラフを早急に検討する必要性は現時点ではないとしている¹⁴。

各国の法的背景が異なることもあり、現時点では欧州各国で発出されている大麻の国家品質基準は調和されていない部分もあるが、今後、大麻の花(cannabis flowers)の欧州薬局方(EP)モノグラフ草案が発出されることが想定されている。

D. 結論

一般的に、医療用として使用されている大麻には、大麻由来医薬品(大麻成分含有製剤もしくは合成カンナビノイド含有製剤)と医療向けの大麻(乾燥大麻植物花穂部分もしくはその抽出物)がある。欧州では国によって大麻に対する法的位置づけが異なっており、オランダやドイツのように、乾燥大麻植物の医療向けを認めている国もあれば、ブルガリアやルーマニア、ハンガリーのように医療向けの大麻だけではなく、大麻由来医薬品も許可していない国もある。Epidiolex®のような CBD 含有医薬品がある一方で、CBD オイルと称して、食品としての分類で一般に販売されている製品もある。今後も、欧州における大麻をめぐる規制の変化を注視していく必要がある。

E. 参考文献

1. WHO, The letter to Secretary-General of the United Nations (2019).
https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/UNSG_letter_ECDD41_recommendations_cannabis_24Jan19.pdf?ua=1 (Oct 2019, cited).
2. International Narcotics Control Board, United Nations, Narcotic Drugs 2018, Estimated World Requirements for 2019 (2019).
https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2018/INCB-Narcotics_Drugs_Technical_Publication_2018.pdf (Oct. 2019, cited).
3. The Misuse of Drugs (Amendments) (Cannabis

and Licence Fees) (England, Wales and Scotland) Regulations 2018 (2018).

<http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2018/1055/made> (Oct. 2019, cited).

4. Home Office Circular 2018: Rescheduling of cannabis-based products for medicinal use in humans (2018).
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/753366/Medicinal_Cannabis_-_Home_Office_Circular_2018_FINAL.pdf (Oct. 2019, cited).
5. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, *Cannabis legislation in Europe: an overview*, Publications Office of the European Union, Luxembourg (2018).
6. European monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policymaking. Publications Office of the European Union, Luxembourg (2018).
7. European monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Developments in the European cannabis market, EMCDDA Papers, Publications Office of the European Union, Luxembourg (2019).
8. GW Pharmaceuticals press release, GW Pharmaceuticals receives European Commission approval for EPIDIOLEX® (cannabidiol) for the treatment of seizures in patients with two rare, severe forms of childhood-onset epilepsy (2019).
<http://ir.gwpharm.com/news-releases/news-release-details/gw-pharmaceuticals-receives-european-commission-approval> (Oct. 2019, cited).
9. 花尻(木倉)瑠理, 厚生労働行政推進調査事業補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究」研究分担報告書「大麻草の

成分分析，海外の規制情報の把握－欧州における医療用大麻の現状（オランダ）」
(2019年3月).

G. 知的所有権の取得状況
なし

10. Office of Medical Cannabis, Farmalyse BV Version 7.1, Analytical Monograph Cannabis Flos (flowers / granulated) (2014).

<https://www.cannabisbureau.nl/binaries/cannabis-bureau/documenten/richtlijnen/2017/12/01/monograph-cannabis-flos/Monograph+Cannabis+Flos+Version+7.1+%28November+28%2C+2014%29.pdf> (Dec 2019, cited)

11. D. Manns, J. Norwig, K. Reh, Cannabis for medicinal use: development of pharmacopoeia monographs as a quality standard. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 62(7), 806-810 (2019).

12. German pharmacopoeia, Revised Monograph, Cannabis flowers (2018).

<https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/index.cfm/search/?trisaction=search.detail&year=2018&num=2&dLang=EN> (Dec 2019, cited).

13. The ECA Academy, Cannabis Monograph in the Swiss Pharmacopoeia (2019).

<https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/cannabis-monograph-in-the-swiss-pharmacopoeia> (Dec 2019, cited)

14. Summary Minutes of the British Pharmacopoeia Commission (2019).

<https://www.pharmacopoeia.com/file/BPC---March-2019.pdf> (Dec 2019, cited).

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

医薬品(製造販売許可)	Cesamet/ Canemes	Marinol/ Syndros	Sativex	Epidiolex
	Nabilone含有	Dronabinol含有	Nabiximols含有	CBD含有
	THC類似合成カンナビノイド	合成THC	大麻抽出物使用 CBD/THC(同量となるように調製)	大麻抽出物使用 CBD
大麻製品	乾燥大麻	大麻製品 (医師処方)	大麻製品 (品質規格設定品)	
	THC, CBD含量比が可変			

図1 医療向けで使用されている大麻およびカンナビノイド(参考文献6より抜粋)

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業:H-29-医薬-指定-009)
分担研究報告書

分担研究課題:危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究
大麻草の成分分析, 海外の規制情報の把握
研究分担者: 花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

—大麻の識別のための分析手法(文献情報)—

研究協力者: 田中理恵 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

研究要旨:大麻草(*Cannabis sativa* L.)の成分について文献調査を行なった. 情報検索ツールとして SciFinder を主に用い, PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった. 検索語として, *Cannabis sativa*, component, constituent 等を用いた. また必要に応じ化合物検索も行った. SciFinder による検索の結果, 「*Cannabis sativa*」で 9722 件がヒットした. このうちカテゴリー「Analytical chemistry」で 7490 件, このうち「Analysis」で 189 件がヒットした. その結果をもとに大麻の化学分析による識別法について文献調査を行なった. その結果大麻の分析には GC-FID および GC-MS, HPLC, UPLC, LC-MS がよく使われていることがわかった. また大麻草は混合物なので, 質量分析や PDA などの検出器と組み合わされた GC や LC などのクロマトグラフィー分離法が多く用いられていると考えられる. 大麻草について最近でも様々な研究がされており, また新たな分析法も開発され大麻草の分析に適用されている. よって今後も引き続き調査していく必要があると考えられる.

A. 研究目的

大麻は大麻草(*Cannabis sativa* L.)及びその製品のことをいう. 大麻草はアサ科(*Cannabaceae*)の雌雄異株の一年生草本であり, 西アジア〜エジプト原産と言われている. 紀元前より人類に利用されており, 大麻草の茎よりとれる繊維は衣服などに, 種子は麻の実, ヘンプシードオイルとして食用に, また生薬の麻子仁としても利用される. また大麻草は繁殖力が非常に強いという特徴もある[1-8].

大麻草にはカンナビノイドと総称される炭素, 水素, 酸素のみからなる固有の化合物群が含まれている(Fig.1). Turner らは 1980 年に大麻草に

423 種の化合物が含まれ, そのうち 61 種がカンナビノイドであると報告している[9]. Elsohly らは 2005 年に 493 種の化合物, うち 70 種がカンナビノイドであると報告し, さらに 2017 年に Elsohly らは 565 種の化合物, うち 120 種がカンナビノイドと報告している[10-11]. カンナビノイドの中には幻覚作用などの中枢作用を持つ化合物があり, そのため大麻草は古くから乱用されてきた. カンナビノイドのうち Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)が最も中枢作用が強く大麻草の活性本体である. Δ^9 -THC は生の植物体中ではフェノールカルボン酸体である Tetrahydrocannabinolic acid (THCA)の状態 で存在する. THCA 自体は活性を持たない

が、収穫後や保存中の乾燥や、光や熱にさらされることによって脱炭酸がおこり活性体である Δ^9 -THC へと変化する (Fig.1) [1]. 大麻草は chemotype として主カンナビノイドが THCA, Δ^9 -THC である drug-type, 主カンナビノイドが Cannabidiolic acid (CBDA), Cannabidiol (CBD) である fiber-type, 中間型 intermediate-type に分けられる. また, 大麻草にはカンナビノイド以外の成分として, 二次代謝物ではテルペノイド, フラボノイド, リグナン, アルカロイド等が, 一次代謝物ではアミノ酸, 脂肪酸, 糖, 炭化水素等が含まれている.

我が国における大麻の鑑定において, 植物体の顕微鏡試験いわゆる検鏡が行われる. これは生薬学的 手法であり, 顕微鏡を用いて大麻草の植物形態上の特徴を観察し, 葉や苞葉に存在する剛毛の有無を確認する. その他に大麻草に含有される成分を分析する化学反応として呈色試験がある. その他に大麻に含有されるカンナビノイドの含量を調べるのが重要となる. このカンナビノイドの定量には主に機器分析が用いられる. カンナビノイドの分析手法について, これまでにいくつかの総説中で報告されている [12-13]. また UNODC も Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. (2009)でまとめている [8]. それらによると, 大麻草及び大麻草由来製品のカンナビノイドの成分について, gas chromatography flame ionization detection (GC-FID), gas chromatography mass spectrometry (GC-MS), high performance liquid chromatography (HPLC), liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS), ultra pressure liquid chromatography (UPLC), thin layer chromatography (TLC), high performance thin layer chromatography (HPTLC), nuclear magnetic resonance (NMR), fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), near infrared spectroscopy (NIR), coherent anti-Stokes Raman

scattering spectroscopy (CARS), などによって分析されている. また大麻草中に含まれるカンナビノイドのうち drug-type の主カンナビノイドである THCA, Δ^9 -THC, fiber-type の主カンナビノイドである CBDA, CBD の他に, Cannabinol (CBN), Cannabigerolic acid (CBGA), Cannabigerol (CBG), Cannabichromene (CBC), Δ^8 -Tetrahydrocannabidiol (Δ^8 -THC), Cannabidivarin (CBDV), Tetrahydrocannabivarin (THCV), Cannabigerolic acid monomethyl ether (CBGAM) (Fig.1)の分析についてこれまでによく報告されている.

今回, 文献検索を行ない大麻草および大麻草由来製品に含有されるカンナビノイドの分析手法について調べたので以下に述べる.

B. 研究方法

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分について文献調査を行なった. 情報検索ツールとして SciFinder を主に用い, PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった. 検索語として, Cannabis sativa, component, constituent 等を用いた.

C. 研究結果

SciFinder による検索の結果, 「Cannabis sativa」で 9722 件がヒットした. このうち「component」で and 検索をかけた結果 1008 件, 「constituent」で and 検索をかけた結果 641 件がヒットし, さらに「cannabinoid」で and 検索をかけるとそれぞれ 367 件, 388 件がヒットした. このうち文献検索において, REFERENCES のカテゴリー「Analytical Chemistry」のうち「Analysis」で検索した結果 189 件の index terms がヒットした. このうち 3 件以上ヒットした index terms について Table 1 にまとめた (2019年10月時点). これらの検索結果をもとに, 大麻草および大麻草由来製品に含有されるカンナビノイドの分析手法について, 以下に述べる.

1. GC-FID, GC-MS

GC-FID と GC-MS は大麻草およびその製品の分析において最も一般的で最も確立されている手法である。Table 1 では”Gas chromatography”で 120 件, ”Gas chromatography-mass spectrometry”で 26 件と多くの報告がされている。GC は移動相に気体を使用する。気体は液体よりも分子密度がはるかに低く、試料物質のカラム内での拡散速度が速くて試料物質の分配平衡が速やかに達成されるので流速を大きく設定できるとともに高いカラム効率を得ることができる。試料中の各成分が気化する必要があり試料注入部およびカラムは高温となっている。GC による分析では迅速かつ感度よく総カンナビノイド量を求めることができる。総カンナビノイド含量を測定する場合は GC での誘導体化は必要ではない。しかしカンナビノイドのフェノールカルボン酸体の分析にはトリメチルシリルエーテルなどによる誘導体化が必要である。GC-MS は大麻草のプロファイルや特徴、いわゆる“化学フィンガープリント”を作るのによく用いられる。Bertol は 114 サンプルの大麻草を drug-type と fiber-type それぞれの adult と young で分類し、GC-FID によって茎を除いた部位の CBD, Δ^9 -THC, CBN の含量を調べた結果を報告している[14]。

2. HPLC, UPLC, LC-MS

HPLC は医薬品や食品、生体成分などの分析等に広く用いられている分析手法である。Table 1 より index terms が”Liquid chromatography”で 46 件, ”HPLC”で 83 件, ”Reversed-phase HPLC”で 12 件, ”Liquid chromatography-tandem mass spectrometry”で 11 件, ”HPLC-tandem mass spectrometry”で 6 件, “Ultra-performance liquid chromatography”で 5 件, ”High-performance liquid chromatography-mass spectrometry”で 3 件報告されている。HPLC の移動相は液体のため、移動相の溶媒に溶解する物質であれば GC のよ

うに試料を気化させる必要はない。よって GC 分析では熱で変性する化合物もそのままの形で検出することができる。つまり HPLC は誘導体化なしでフェノールカルボン酸体と脱炭酸体したカンナビノイドの中性物質を同時に定量することができる。

UPLC は法中毒分野で広く使われている。UPLC は充填剤の球径が 2μ 以下のカラムを用いることで感度と分解能が向上し、分析時間が短縮できる。UPLC によるカンナビノイドの定量と、血液、尿、唾液などの生体試料中のカンナビノイド代謝物の定量が報告されている。HPLC, UPLC, LC-MS による分析のデメリットとして、一回の分析で大麻草に含まれるすべてのカンナビノイドを分けて検出するのは難しいことが挙げられる。Aizpurua-Olaizola らは drug-type, fiber-type, intermediate-type の葉と花について、7 種のカンナビノイド、CBD, CBDA, Δ^9 -THC, THCA, CBC, CBGA, CBN の含量を HPLC によって調べた結果を報告している[15]。

3. TLC, HPTLC

Table 1 より”TLC (thin layer chromatography)”で 33 件報告されている。TLC はガラス板等にシリカゲル、アルミナ、ポリアミド樹脂などを薄く張ったものを用いて、混合物を分離する方法である。この方法は古くから行われている手法で、視覚的に分離を確認することが可能である。よって、天然物や未知の物質の分離、多種類の物質の同時分析、また有機合成において反応の進行状況の確認やカラムの分離条件の検討に用いられる。

大麻草中のカンナビノイドのプロファイルには順相、逆相の TLC プレートが使われ、一次元及び二次元の TLC 分析が行われる。発色試薬として Fast blue salt B 等が用いられている。我が国の大麻の鑑定における TLC 分析では、メタノール抽出物について、シリカゲルプレートを用いて行われている。TLC はシンプルでコストが安い分析手法であるが、外的要因を受けやすいため再現性

が取りにくく定量分析には向かないとされることが多い。そこで粒径の小さく、粒度分布の狭い高分解能のプレートである HPTLC (高性能薄層クロマトグラフィー) が用いられる。HPTLC プレートは、従来の TLC プレートと比較して 5-10 倍の高感度で高い分離力と再現性を有し、シャープなバンドが得られるため定量分析が可能である。Fischedick らは大麻中の THC の定量に HPTLC が再現性があり正確であると報告している[16]。

4. NMR

Table 1 より”NMR spectroscopy”で 12 件報告されている。NMR はこれまで主にカンナビノイドをはじめとする大麻草中に含まれる化合物の構造決定に使われている。最近でも NMR により新規カンナビノイドの構造決定が報告されている[17-18]。近年それに加えて Hazekamp らにより $^1\text{H-NMR}$ を用いた大麻草中のカンナビノイドの定量法が報告されている[19]。GC や LC はクロロフィルや脂質などの不純物にも敏感であり、LC-PDA では UV 吸収がないものは検出できないというデメリットがある。さらにこれらのクロマト法では検量線作成のため対象とする化合物の標準品が必要である。 $^1\text{H-NMR}$ では、シグナル強度比は分子中の個々のプロトン数に比例するとともに、一プロトン当たりのシグナル強度は、同じモル濃度であれば化合物の種類によらず一定であることが知られている。従って濃度が既知の物質と濃度未知の試料の $^1\text{H-NMR}$ を同時に測定することによってそのシグナル強度比から未知試料の定量が可能になる。標準品が入手困難な場合、もしくは標準品自体がその時点で存在しない場合に標準品なしで正確な定量が可能である qNMR 法は、大麻中の成分の分析においても非常に有効な手法だといえる。しかしながら他の分析機器と比較すると装置自体が非常に高価であり、MS などと比較すると感度が高くないというデメリットもある。

5. その他

Table 1 より、“Raman spectroscopy”が 3 件、“IR spectroscopy”が 9 件、“Fourier-transform IR spectroscopy”が 8 件、“UV-visible spectroscopy”が 8 件、“Near-IR spectroscopy”が 6 件、“DART mass spectrometry”が 2 件、“Size exclusion chromatography”が 3 件など報告されている。このうち Ebersbach らは顕微分光法であるコヒーレント反ストークスラマン散乱 (CARS: Coherent anti-Stokes Raman scattering) による大麻草の毛状突起(腺毛)中の THCA, CBDA の分析を報告している[20]。また、リアルタイム質量分析 (DART mass spectrometry: Direct Analysis in Real Time mass spectrometry) は大気圧下で非接触に試料をイオン化できる方法のためサンプル調製やクロマトグラフィー分離なしで大麻の直接分析が可能である。Dong らは大麻草の品種の分類のスクリーニングツールとして DART を用いて検討した結果を報告している[21]。

D. 考察

大麻草および大麻草由来製品に含有されるカンナビノイドの分析手法について文献調査した結果、GC-FID および GC-MS, HPLC, UPLC, LC-MS がよく使われていることがわかった。大麻草は混合物なので、質量分析や PDA などの検出器と組み合わせられた GC や LC などのクロマトグラフィー分離法が多く用いられていると考えられる。また近年でも大麻中の成分の分析において、様々な分析手法が報告されている[11-13, 19-21]。

E. 結論

以上、大麻草の成分について文献調査を行ない、大麻草および大麻草由来製品に含有されるカンナビノイドの分析手法についてまとめた。大麻草について最近でも様々な研究がなされている。また今後の科学技術の進歩や研究の進展により、新規の分析機器や分析手法が開発されることが

予測される。よって、今後も引き続き調査していく必要があると考えられる。

F. 参考文献

- 1) 山本郁男, 大麻の文化と科学 –この乱用薬物を考える–, 廣川書店, 東京(2001)
- 2) 厚生省 依存性薬物情報研究班編, 依存性薬物情報シリーズ No.1 大麻, (1987)
- 3) 厚生労働省, 「大麻取扱者免許申請に関するパンフレット」, 東京(2016)
- 4) Handbook of Cannabis, Pertwee, R. ed., Oxford(2014)
- 5) 厚生労働省, 大麻・けしの見分け方, 東京(2016)
- 6) 船山信次, ファルマシア, 52(9), 827-831(2016)
- 7) 森元聡, ファルマシア, 52(9), 832-836(2016)
- 8) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. (2009)
- 9) Turner, C. E., ElSohly, M. A., Boeren, E. G., J. Nat. Prod, 43, 169-234 (1980)
- 10) ElSohly, M. A., Slade D., Life Sciences, 78, 539-548 (2005)
- 11) ElSohly, M., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., Galal A., Progress in the chemistry of organic natural products Series, Phytocannabinoids, pp.1-36 (2017)
- 12) Shah, I., Al-Dabbagh, B., Salem, A. E., Hamid, S. A. A., Muhammad, N., Naughton, D. P., BMC Chem., 13:106, (2019)
<https://doi.org/10.1186/s13065-019-0627-2>
- 13) Declan P. Naughton M. A., Progress in the chemistry of organic natural products., 1-36 (2017)

- 14) Radwan, M. M. et al. Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology, pp 161-182 (2017)
- 15) E. Bertol, Bulletin on Narcotics, 32, 55-60 (1980)
- 16) Aizpurua-Olaizola, Oier Journal of Natural Products (2016), 79(2), 324-331, 79(2), 324-331 (2016)
- 17) Fischeidick, J. T., Glas, R., Hazekamp, A., Verpoorte, R., Phytochem. Anal., 20, 421-426 (2009)
- 18) Ahmed, S. A., Phytochemistry, 117, 194-199 (2015)
- 19) Radwan, M. M., ElSohly, M. A., El-Alfy, A.T., Ahmed, S. A., Slade, D., Husni, A.S., Manly, S. P., Wilson, L., Seale, S., Cutler, S. J., Ross, S. A., J. Nat. Prod., 78, 1271-1276 (2015)
- 20) Hazekamp, A., Choi, Y. H., Verpoorte, R., Chem. Pharm. Bull., 52(6), 718-721 (2004)
- 21) Ebersbach, P., Stehle, F., Kayser, O., Freier, E., BMC Plant Biol., 18, 275 (2018)
- 22) Dong, W., Liang, J., Barnett, I., Kline, P. C., Altman, E., Zhang, M., Anal. Bioanal. Chem., 411, 8133-8142 (2019)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

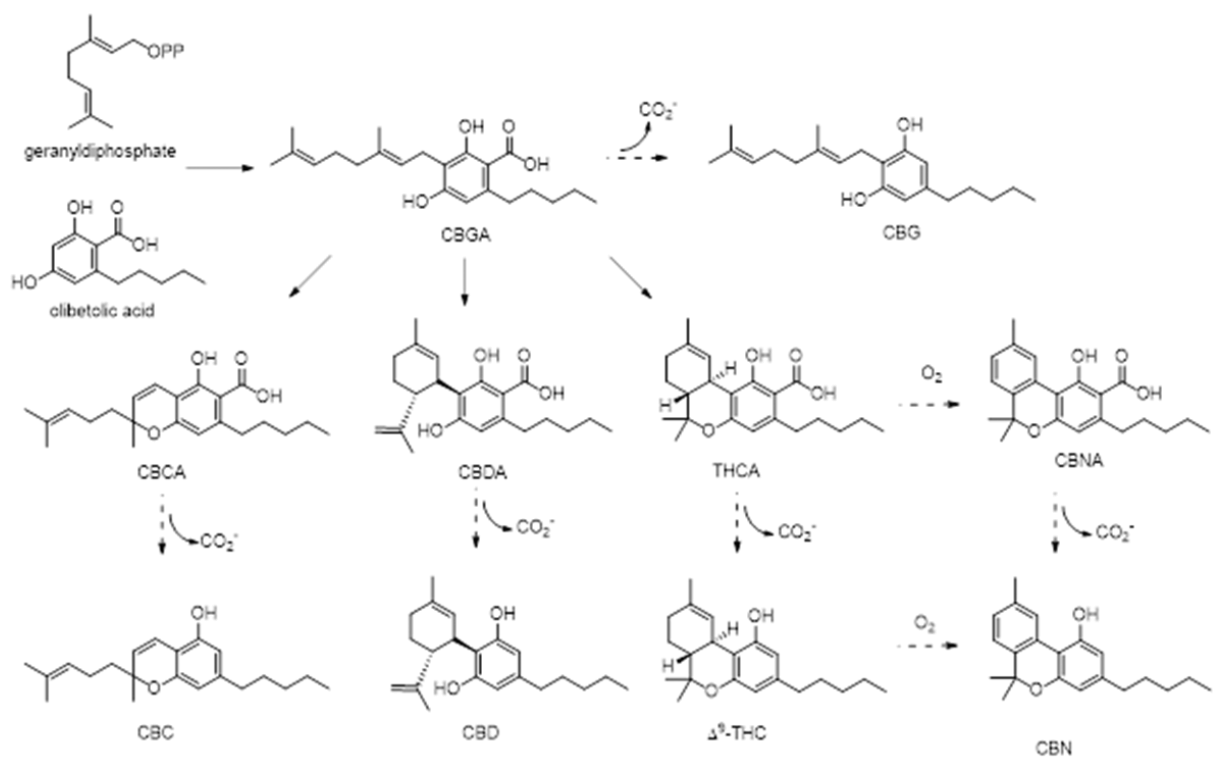


Fig. 1 Biosynthesis of cannabinoids

Table 1 The result of reference search by SciFinder

Ranking	index terms	No.	Rank	index terms	No.
1	Forensic analysis	176	23	Sample preparation	6
2	Urine analysis	134	23	Spectroscopy	6
3	Gas chromatography	120	23	Statistical analysis	6
4	Mass spectrometry	98	24	Analysis	5
5	HPLC	83	24	Bioassay	5
6	Immunoassay	59	24	Bioinformatics	5
7	Blood analysis	53	24	Chemical ionization mass spectrometry	5
8	Pharmaceutical analysis	52	24	DNA sequence analysis	5
9	Liquid chromatography	46	24	Environmental analysis	5
10	Food analysis	42	24	Liquid chromatography-mass spectrometry	5
11	Forensic pharmaceutical analysis	39	24	Next-generation DNA sequence analysis	5
12	Biomarkers	34	24	RNA sequence analysis	5
12	Plant analysis	34	24	Two-dimensional gel electrophoresis	5
13	TLC (thin layer chromatography)	33	24	Ultra-performance liquid chromatography	5
14	Gas chromatography-mass spectrometry	26	25	Electrophoresis	4
15	Chromatography	21	25	Electrospray ionization mass spectrometry	4
16	Principal component analysis	16	25	Electrospray ionization tandem mass spectrometry	4
17	NMR spectroscopy	12	25	High-resolution mass spectrometry	4
17	Radioimmunoassay	12	25	Liquid partition chromatography	4
17	Reversed-phase HPLC	12	25	Spectrophotometry	4
18	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	11	25	Supercritical fluid chromatography	4
19	Metabolomics	10	25	Thermogravimetric analysis	4
19	Proteomics	10	26	Atomic absorption spectroscopy	3
20	Enzyme immunoassay	9	26	Capillary gas chromatography	3
20	Enzyme-multiplied immunoassay technique	9	26	Clinical analysis	3
20	IR spectroscopy	9	26	Diagnostic biomarkers	3
20	Tandem mass spectrometry	9	26	Discriminant analysis	3
21	Capillary electrophoresis	8	26	Electron ionization mass spectrometry	3
21	Enzyme-linked immunosorbent assay	8	26	Environmental pollution monitoring	3
21	Fourier-transform IR spectroscopy	8	26	Feed analysis	3
21	UV-visible spectroscopy	8	26	Flame atomic absorption spectroscopy	3
22	Fluorescence immunoassay	7	26	Fluorescence-polarization immunoassay	3
22	Therapy monitoring	7	26	High-performance liquid chromatography-mass spectrometry	3
23	Air analysis	6	26	Immunohistochemistry	3
23	Centrifugal countercurrent chromatography	6	26	Ion trap mass spectrometry	3
23	Cluster analysis	6	26	Molecular sequence annotation	3
23	Colorimetry	6	26	Named reagents and solutions	3
23	Fluorescence spectroscopy	6	26	Preparative chromatography	3
23	HPLC-tandem mass spectrometry	6	26	Protein sequence analysis	3
23	Ion mobility spectrometry	6	26	Raman spectroscopy	3
23	Multivariate analysis	6	26	Reagents	3
23	Near-IR spectroscopy	6	26	Reversed phase chromatography	3
23	Radiochemical analysis	6	26	Size exclusion chromatography	3
23	Response surface methodology	6	26	Transcriptomics	3

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業:H-29-医薬-指定-009)
分担研究報告書

分担研究課題：危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究
大麻草の成分分析，海外の規制情報の把握

研究分担者：花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

－大麻の分子生物学的手法を用いた近年の解析手法や分析事例－

研究協力者：緒方 潤 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

研究要旨：世界的に大麻を取り巻く環境はここ数年で大きく様変わりした。これまでの大麻研究は限られた分析・研究機関でのみ行われていたが，現在は，海外に多数の大麻を扱う会社が設立され，さまざまな大麻に関する研究・開発が行われている。そこで本研究では，これまでの大麻の分子生物学的手法を用いた近年の解析手法や分析事例について調査を行い，今後の大麻の研究開発に関する動向を理解するための情報収集をおこなった。DNAを用いた大麻の初期の分析研究は法科学分野による流通実態や異同識別法に関するマーカーの開発と，分類学分野の大麻分類に関する調査であった。次世代シーケンサーの出現により，現在は多数のマイクロサテライト，SNP マーカーが作成され，分析精度の向上がみられている。今後も多数のマーカーが作成され，より精度の高い分析手法の開発が見込まれている。また，未解明な部分の多い，大麻の雌雄性やカンナビノイドの生産・蓄積の場である毛状突起の細胞生物学的研究が進むことが期待されている。

A. 研究目的

大麻(アサ)の次世代シーケンサーを用いた全ゲノムの概要であるドラフトゲノム(534 Mb)解析，30,000 遺伝子におよぶトランスクリプトーム解析に関する報告が 2011 年になされた¹⁾。2019 年，遺伝子操作された酵母株が単糖であるガラクトースを添加し培養することで，アサの生産する主要カンナビノイドを合成することが報告された²⁾。同年，生物工学を用いた無細胞系でのカンナビノイド合成についても報告されている³⁾。世界的に大麻を取り巻く環境が大きく変化
する中で，大麻のゲノム編集技術や上記のカン

ナビノイド合成など生物工学的技術による生産を目指す企業が海外に存在している⁴⁾。分子生物学を用いた分析技術やマーカーの開発は，農学的，薬学的に利用される植物材料としての大麻の機能的・潜在的能力を明らかにし，法科学における流通実態，異同識別などを明確にすることができる。本研究では近年の分子生物学的分析手法を用いた大麻の分析事例や分析技術の動向を調査し，大麻分析に関する情報収集を行う。

B. 研究方法

情報検索ツールとして、PubMedを用い、検索語として、*Cannabis sativa*, genome, DNA, marker 等を用いた。

C. 研究結果・考察

Hillig (2005)は、カンナビノイドについて調査した 157 の大麻サンプルのアロザイム変異分析を行った⁵⁾。サンプルの 17 遺伝子座の多型を評価し、52 の対立遺伝子頻度に関して主成分分析 (PCA) を行った。PCA 散布図は、drug type と fiber type を別々のクラスターに分離したが、WLD (wide-leaflet drug) と NLD (narrow-leaflet drug) は重なり合った。

Gilmore *et al.* (2007)は、葉緑体、ミトコンドリア DNA の多型遺伝子座について 76 の大麻集団を調べた⁶⁾。系統樹解析 (最節約法) において 3 つのクレードが得られた。クレード A は、大部分の fiber type で構成された。クレード B は、アフガニスタン在来種とほとんどの drug type (交雑種と警察押収品) が含まれた。クレード C は古典的な“Sativa”で、インド、ネパール、タイ、ジャマイカ、メキシコ、アフリカの 12 の在来種であった。

Piluzza *et al.* (2013)は 19 系統の大麻を比較した。6 つの Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD) プライマーが DNA 多型を検出し、系統解析を行った⁷⁾。アフガニスタンとインド伝統系統は、別々のクラスターに別れ、アフガニスタンは fiber type と同一クラスターであった。インド伝統系統のクラスターには Skunk (drug type strain) が含まれた。

Onofri *et al.* (2015)は THCAS 配列内の一塩基多型 (SNP) を検索した⁸⁾。彼らは fiber type, drug type 18 銘柄の中から、9 種のユニークな THCAS 配列を検出した。1 つの配列はインド伝統系統によって共有され、2 つの配列はアフガニスタン産に固有であった。

次世代シーケンサーの登場により、大量の遺伝情報が報告されている。Van Bakel *et al.*

(2011)は、全ゲノムショットガン (WGS) メソッドを使用し、Purple Kush (drug type Strain) と 2 つの fiber type 品種 Finola と USO-31 をシーケンスした¹⁾。同年、他の 2 つの大麻ゲノム Chemdawg と LA Confidential (drug type strains) の配列決定も WGS メソッドで行われた⁹⁾。

Tejkalová (2015)は、大麻ゲノムを使用して、SNP-calling とジェノタイピングを行った⁴⁾。“Sativa”の 44 サンプルと“Indica”の 77 サンプルの 57 SNP 位置に基づくハプロタイプを STRUCTURE (多座位の遺伝子型データを用いて集団の遺伝構造を調べるためのソフトウェア) で分析した。このソフトウェアは、対立遺伝子頻度に基づき、集団を分割する最適なクラスター数 (K) を特定する。1~9 の K 値をテストし、K = 2 (2 つの母集団) が最もよく適合したが、“Sativa”と“Indica”という識別とは一致しなかった。

Sawler *et al.* (2015)は、SNP の検出と fiber type と drug type のサンプルのジェノタイピングを行った。Genotyping by sequencing (GBS) 解析は、14,031 個の SNP を特定した。SNPs バリエーションの PCA 解析では、81 の drug type サンプルと 43 の fiber type サンプルを明確に分離した。“Sativa”と“Indica”のクラスターは部分的に重なり合った。fastSTRUCTURE (大量 SNP データ解析用 STRUCTURE) でも同様の結果が得られ、124 個すべてのサンプルデータが K=2 で最もよく適合した。

大麻の DNA マーカーの開発における大きな推進力は、法科学者らによる、いわゆる drug type, fiber type を区別するためのツールの必要性によってもたらされた。さらに、違法薬物として大麻の流通・拡散経路を追跡することも法執行機関にとって重要な問題となる。初期の研究では、ゲノムDNAは、さまざまな植物材料の法科学的識別に役立つ配列のソースとして使用された。実際、葉緑体 DNA の *tRNA* 遺伝子は、大麻 DNA を識別するためのマーカーとして利

用された^{11,12)}. 大麻葉緑体全ゲノム配列の決定^{13,14)} は、今後も系統発生研究のためのマーカー源として葉緑体ゲノムのより広範な活用への道を開くと考えられる. 他の植物種からの大麻の識別に役立つマーカーとして、核 rDNA の ITS2 に焦点があてられた. これらの研究は、Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 解析法¹⁵⁾ および PCR ベースでの解析法が開発された¹⁶⁾.

マイクロサテライト(ゲノム DNA 上に存在する反復配列で、特に数塩基の単位配列の繰り返しからなるもの)研究では、Hsieh et al. (2003)が、3~40 の反復単位のバリエーションを有する 6 bp の単純反復配列モチーフ(CACCAT)を分離した¹⁷⁾. 分析された遺伝子型は、1~4 個の対立遺伝子を含んでいた. 2003 年 Gilmore and Peakall は、5 つのマイクロサテライト遺伝子座を使用し、異なる起源の 9 種の drug type, 6 種の fiber type を含む 93 種の大麻のプロファイルを作成した¹⁸⁾. 79 の対立遺伝子が検出され、89 種に固有の多型が見られ、drug type 由来の 4 種は、5 つの遺伝子座で同一のホモ接合多型を共有した. マイクロサテライトデータに基づいた AMOVA (Analysis of Molecular Variance; 集団間の分化の大きさを分析)解析による遺伝的分散の割合は、個体間では 73%で、集団内では 21%, 集団間 (drug type : fiber type) ではわずか 6%であった. この結果は、drug type と fiber type の境界が人工的であることを改めて示唆しており、大麻が単一種の非常に変化に富む属として説明する意見を強化している⁴⁾.

広範な GBS 解析に基づいて、14,031 の SNP が特定され、124 の大麻サンプル (drug / fiber types) を比較するために使用された¹⁰⁾. 結果は、カンナビノイドの種類と量の合成に直接関与する遺伝子だけではなく、大麻に 2 つの主要な遺伝子プールの存在、すなわち drug type と fiber type の間に、ゲノム全体の違いがあることを示し

た. しかし、著者は「drug type と fiber type は依然として遺伝的変異の共通プールを大部分共有している」と結論付け、さらに、drug type は、fiber type に比べヘテロ接合度が低く、それは人工的な選抜と近親交配によるものと示唆されると述べている.

大麻における雌雄同株に関する細胞遺伝学的研究では、典型的な二倍体染色体数 ($2n = 20$) を示すが、Y 染色体が存在せず X 染色体の 2 つのコピーが存在し¹⁹⁾、フローサイトメトリーによる研究では、雌雄同株の fiber type は雌雄異株の雌株と同じ核型であった²⁰⁾. RAPD や AFLP などの多遺伝子座マーカーが解析されるなかで、雄株には常に見られるが、雌株や雌雄同株には存在しない多くの DNA 断片が報告された. RAPD 分析により得られた 729 bp の断片である MADC1 (*C. sativa*, Male-Associated DNA Sequence) とその隣接配列は、さまざまな植物や他の生物の LINE (long interspersed element) 様レトロトランスポソンの逆転写酵素と相同な逆転写酵素をコードし、*in situ* 蛍光ハイブリダイゼーションにより、Y 染色体のテロメア領域への局在が確認された²¹⁾.

さらに RAPD 分析で同定された 390 bp の断片は、雌雄異株の雄株に関連する配列 (MADC2) の存在を示した. マーカーは、他の植物に見られる反復配列、レトロトランスポソンの配列との類似性は低く (50~60%), Y 染色体の非コーディング領域に属していると考えられている.

ただし、大麻の雌雄異株の雌株と、雌雄同株が同じ核型を示すことは、大麻における性決定が性染色体 X, Y による単純な性決定ではないことを示しており、QTL (Quantitative trait locus; 量的形質遺伝子座) 解析が進められている²²⁾. 2 つの雌雄異株の F₁ と、雌雄同株の集団の QTL 解析により、雌雄同株の子孫の性発現に関連する 5 つの QTL が特定された. これらの

QTL のうち 2 つが性別遺伝子座領域に相同な領域にマッピングされるとし, X 性染色体上に雌雄同株を決定する形質の存在を示唆した. また, 同定された QTL の一つは植物ホルモンの調節を決定する遺伝因子にリンクする可能性が示唆されている²²⁾.

大麻の 2 つの主要な合成酵素をコードする 2 つの遺伝子は, 2000 年代に田浦のグループによって決定された. THCAS (Tetrahydrocannabinolic acid synthase) はイントロンを含まない 1635 bp の長さであり, CBDAS (Cannabidiolic acid synthase) と 84% の配列類似性を有していた^{23,24)}. THCAS および CBDAS の配列データに基づいた PCR マーカー (B1080/B1192) が開発された²⁵⁾. 高上馬ら²⁶⁾は, CBDA / THCA 比が異なる 13 種類の大麻から THCAS 遺伝子の塩基配列を決定し, その塩基配列の違いから drug type を特徴付ける「drug type THCAS」を特定した. 「Fiber type THCAS」は 1635 bp の長さの配列を有し, 完全に翻訳可能で drug type THCAS と比較して膨大な数の SNP と, アミノ酸置換を特徴とする THCAS であるとした. Van Bakel *et al.* (2011) は, drug type から 3 つの異なる CBDAS 偽遺伝子を特定した. Fiber type の栽培品種 Finola から THCAS を検出したが, これは機能的に不完全であった¹⁾.

Weiblen *et al.* (2015) は 9 つの THCAS および CBDAS シーケンスを報告し, 4 種のホモログが同時に存在することを明らかにし, THCAS と CBDAS が異なる遺伝子座でヘテロ接合性を示した証拠とした²⁷⁾.

異なる化学型の 18 系統の大麻から 9 種の THCAS と 12 種の CBDAS が得られ, 花序で発現するこれら合成酵素は 1~5 種と植物体によって異なることが明らかとなった⁸⁾. これら合成酵素は多型性 (SNPs) が見られ, その結果が, 各植物体のカンナビノイドの生産量 (効率) を左右すると示唆されるが, 複数の配列の存在と発現

の違いは化学型特異的マーカーの開発がますます困難になることを示唆している.

D. 結論

農学や法科学に役立つ信頼性の高い DNA マーカーの開発は, 遺伝子とその作用の基礎となる分子メカニズムの知識に基づく必要がある. 大麻の遺伝子配列情報は順調に蓄積されており, 多くの分析マーカーの開発につながっている. ただし, 雌雄同株のような重要な特性は, 生理学的, 遺伝学的基礎がまだ十分に調査されていない. 同様に, 光周期条件への応答, 毛状突起に関する研究および繊維品質など, 産業用または医療用大麻にとって重要な特性は分子レベルではまだ十分に理解されていない. 今後は, 上記部分の研究の進展が期待される.

E. 参考文献

- 1) Van Bakel, H. *et al.*, *Genome Biol* 12, R102 (2011)
- 2) Luo, X. *et al.*, *Nature* 567:123-126 (2019)
- 3) Valliere, MA. *et al.*, *Nat commun* 24:2063 (2019)
- 4) Onofri, C., Mandolino, G., *In Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*, eds. Chandra, S., Lata, H., ElSohly, MA., Springer, 319-342 (2017)
- 5) Hillig, KW., *Genet Resour Crop Evol* 52:161-180 (2005)
- 6) Gilmore, S. *et al.*, *Forensic Sci Int* 172:179-190 (2007)
- 7) Piluzza, G. *et al.*, *Genet Resour Crop Evol* 60:2331-2342 (2013)
- 8) Onofri, C. *et al.*, *Phytochemistry* 116:57-68 (2015)
- 9) Medicinal Genomics Corporation (2015) *KannaPedia*.
www.medicinalgenomics.com/kannapedia/

- 10) Sawler, J. *et al.*, *PLoS ONE* 10: e0133292 (2015)
- 11) Linacre, A., Thorpe, J., *Forensic Sci Int* 91:71-76 (1998)
- 12) Wilkinson, M., Linacre, AM., *Sci Justice* 40:11-14 (2000)
- 13) Oh, H. *et al.*, *Mitochondrial DNA Part A* 27:2835-2837 (2016)
- 14) Vergara, D. *et al.*, *Mitochondrial DNA Part A* 27:3793-3794 (2016)
- 15) Siniscalco Gigliano, G. *Sci Justice* 38:225-230 (1998)
- 16) Siniscalco Gigliano, G. *et al.*, *Sci Justice* 37:171-174 (1997)
- 17) Hsieh, H-M. *et al.*, *Forensic Sci Int* 131:53-58 (2003)
- 18) Gilmore, S. *et al.*, *Forensic Sci Int* 131:65-74 (2003)
- 19) Faux, AM. *et al.*, *Euphytica* 196:183-197 (2014)
- 20) Razumova, OV. *et al.*, *Protoplasma* 253:895-901 (2016)
- 21) Sakamoto, K. *et al.*, *Plant Mol Biol* 44:723-732 (2000)
- 22) Faux, AM. *et al.*, *Euphytica* 209:357-376 (2016)
- 23) Sirikantaramas, S. *et al.*, *J Biol Chem* 279:39767-39774 (2004)
- 24) Taura, F. *et al.*, *FEBS Lett* 581:2929-2934 (2007)
- 25) Pacifico, D. *et al.*, *Mol Breed* 17:257-268 (2006)
- 26) Kojoma, M. *et al.*, *Forensic Sci Int* 159:132-140 (2006)
- 27) Weiblen, GD. *et al.*, *New Phytol* 208:1241-1250 (2015)

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業：H29-医薬-指定-009)
危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究

分担研究報告書

米国における大麻規制の現状：

カリフォルニア州とコロラド州における大麻合法化の社会的影響について

分担研究者：船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部）
研究協力者：富山健一（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部）
研究協力者：阿久根陽子（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

【研究要旨】

本研究では、米国の各州における医療用大麻法（Medical marijuana laws, MMLs）およびレクリエーション用大麻法（Recreational marijuana laws, RMLs）について調査し、米国における大麻規制手法の概要についてまとめた。

医療用大麻法を運用する州の数は、昨年度の調査では 33 州+コロンビア特別区(D.C.)であったが本年度の調査では増減はなかった。規制の状況は、一部の州において、大麻の適応症数は更新されていたが、大麻の所持量、大麻摂取法など州間で統一されていない状況のままであった。医療用大麻法が導入されていない 17 州のうち 13 州では、大麻に含まれる化学物質であるカンナビジオール(Cannabidiol, CBD)のみ、医療目的による所持・使用を認めていた。レクリエーション用大麻法が導入された州の数も、昨年度の調査では 9 州+D.C.であったが本年度の調査では 11 州+D.C.へと増加した。嗜好品として的大麻使用規制については、年齢制限、所持量、使用できる場所（学校、職場、公共施設では禁止）など従来のものであった。本年度は、新たに米国における薬物乱用防止教育について、カリフォルニア州で実施されているプログラムの調査を行った。プログラムでは、若者が動機や対話などのスキル、意思決定について学ぶことに重点が置かれ、プログラム受講により薬物使用が抑制される効果が得られるということがわかった。

大麻合法化後の影響については、コロラド州の場合、違法行為での逮捕者数の減少は認められず、無許可で大麻販売を行う組織的活動や大麻影響下での交通事故の増加など社会的環境の悪化が懸念される。大学や仕事場で大麻が蔓延している可能性が認められたことから、渡米する邦人が安易に大麻に手を出さないよう注意喚起が必要である。また、大麻成分を含有する食品の摂取による健康被害が発生しており、コロラド州では子どもの大麻食品の摂取による救急搬送数が激増している。コロラド州やカリフォルニア州では、子どもが容易に大麻製品を摂取できないよう製品パッケージに厳しい規制をかけているが、健康被害の抑制には至っていなかった。米国における医療用大麻法およびレクリエーション用大麻法は、厳格な規則のもと運用されている。しかしながら、大麻の使用実態については、必ずしも規則が守られているとは限らない状況であることが明らかになった。

世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

A. 目的

世界的に大麻規制システムの変革が進んでおり、大麻規制を緩和する流れが起きている。米国では、大麻を連邦法である物質規制法によって最も厳しい規制のカテゴリーである Schedule I と定めているが(1)、州単位では医療目的または嗜好品目的による大麻の使用を合法化する動きが活発化している。今後、我が国における大麻の規制に大きな影響を与える可能性がある。

本研究では、米国における医療用大麻法およびレクリエーション用大麻法について調査し、各州の医療用大麻および嗜好品としての大麻の規制の現状についてまとめた。

B. 方法

(1) 米国における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs) : 2019年11月29日時点での、33州およびコロンビア特別区(D.C.)における医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs) の運用を担当する州保健省内の専門管轄担当局の公開している規定を調べ、州ごとの共通点と相違点の比較整理を行った。管轄となる州保健省の一覧は、Table.1に記載した。調査項目は、年齢、患者登録の有無、患者登録の有効期限、対象となる適用症、所持量、使用方法として喫煙の可否とした。次に、州法で大麻に含まれる化学物質のうち、カンナビジオール (Cannabidiol, CBD) についてのみ医療目的での所持・使用を認めている13州について担当局の公開している規定を調べ、MMLsと同様に州ごとの共通点と相違点の比較整理を行った。管轄の一覧は、Table.2に記載した。

(2) 米国におけるレクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs) : 2019年11月29日時点での、11州およびD.C.におけるレクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs) の運用を担当する州の担当局の公開している規定を調べ、年齢、所持量、

大麻および大麻製品の購入にかかる税金、使用制限について調査し、MMLsの規定との比較を行った。

(3) 大麻の違法な使用の状況について: コロラド州が発表している *Impacts of Marijuana Legalization in Colorado, A Report Pursuant to Senate Bill 13 - 283, October 2018* (2)より大麻関連犯罪の推移を調査した。

(4) 薬物乱用防止教育について: カリフォルニア州で使用されている薬物乱用防止教育の指導用テキストを、プログラムの開発元である南カリフォルニア大学の *Project towards no drug abuse* のホームページより入手した。

C. 結果

(1) 医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs)

米国では、連邦法である規制物質法に従って、大麻をヘロイン、LSDまたはMDMA等と同等の Schedule I と定めその使用を禁止している(1)。一方、1996年にカリフォルニア州で初めて医療用大麻法 (Medical marijuana laws, MMLs) が可決されて以来、2019年11月29日までに33州とコロンビア特別区(D.C.)において医療目的による大麻の個人的な所持や使用を非罰則化したMMLsが州単位で運用されている(Table.1)。

医療目的で大麻を購入するためには、一般的には州の定めた手続きに従って患者の認定登録を受け、大麻を購入するためのライセンスを発行してもらわなければならない。患者登録の手続きは、担当局のホームページより個人情報の登録と申請書の作成、州の住民であることの証明さらには認定医の許諾が書面で必要となる。18歳未満の場合、親の同意も必要となる。これらの情報をもとに担当局が審査を行い、申請者の患者登録の可否が決まる。患者登録を受けた申請者は、州の認定した大麻の販売店で医療用大麻を購入可能となるライセンスの発行手続きを行う。また、患者の登録後に発行される大

麻購入用ライセンスは、更新が必須となっており基本的に1年以内だが、2年または3年間となっている州もあった。

次に、申請者が大麻を医療目的で使用する場合、どのような疾患に対して大麻の適応が許可されているのか、33州およびD.C.について調査した。治療目的で大麻使用が認められる適応症の数は、各州で独自に定めており、少ないところではオレゴン州とメリーランド州が10の疾患を対象としていたが、イリノイ州では40の疾患で適応を認めていた。また、2018年ではコロラド州とアリゾナ州が9の疾患を対象としており、33州の中で最も少ない数であったが2019年にはそれぞれ11および13疾患と対象範囲が増えていた。その他にも適応症の範囲を変更している州もあることから、MMLsの対象となる適応症は、定期的に見直され、必要に応じて追加や削除が行われる状況となっている。オクラホマ州やD.C.では、医師の判断で患者の大麻使用を決定できる制度を取っていた(2019年11月時点)。

医療用大麻の購入が許可された申請者(患者)は、医療用大麻の販売を許可された店舗で大麻を購入することができる。大麻の購入可能量は、州ごとに定められた所持量の範囲内であり、規定量を超えて所持または購入すると違法行為となる。アラスカ州やワシントン州では、最大で1oz(約28.35g)までと制限されていたがオレゴン州では24ozまでとなっていた。ミネソタ州やニューヨーク州など7つの州では、医療目的での大麻草の喫煙を禁止しており、大麻加工製品のみ使用を認めている。医療用大麻の個人間での売買は33州およびD.C.のすべてで禁止されている。

2019年11月29日時点でMMLsが導入されていない17州のうち13州では、2014年より大麻成分の一つであるが、向精神作用を示さないカンナビジオール(Cannabidiol, CBD)に限って医療目的使用を認めている(Table.2)。医療目的でCBDの使用を認めている州では、MMLsを運用している州と同様にミシシッピ州など9州では患者登録が必要となっていたが、アラバマ

州など患者の登録を必要としない州も存在した。また、ほとんどの州では18歳未満であってもCBDを使用することが許可されていた。CBDはけいれん発作の抑制作用が報告されており(3)、13州においては共通してその使用が認められている。その他、アラバマ州、ジョージア州、テキサス州そしてアイオワ州では複数の疾患についてCBDの使用を認めていた。また、大麻草の使用は禁止されており、CBD製品に含まれるテトラヒドロカンナビノール(Tetrahydrocannabinol, THC)およびCBDの含有量も一定の制限がある。THCについては0-5%未満、CBDではインディアナ州の最小でも5%以上と定められている。CBDの入手方法は州ごとに異なっており、合法的な入手方法としては指定の大学または米国食品医薬局(FDA)が実施許可をしている臨床治験に参加する、あるいは、州が許可した販売店で購入することとなっている。例えば、ミシシッピ州では、小児のてんかん発作の治験としてミシシッピ大学で実施しているプログラムに参加することで米国薬物乱用研究所(National Institute on Drug Abuse, NIDA)によって標準化されたCBDの提供を受けることができる(4)。一方で、CBD製品の販売に関してバージニア州などの4州では州が関与しておらず、CBD製品の品質については州間で著しく異なっている可能性がある。アイダホ州、サウスダコタ州、ネブラスカ州およびカンザス州においては大麻の使用を全面的に禁止している。

したがって、大麻は、全米で医療目的による使用が認められているわけではなく、約3割の州は依然として禁止薬物のままである。大麻の医療用途としては、がん治療やHIV/AIDS治療の副作用緩和には適応されているが、臨床上の有効性はさらなる検討が必要であると考えられる。また、医療用大麻の利用拡大は、大麻関連の健康被害の増加を招く恐れがあり、処方実態と健康被害との関連性を調査していく必要があると考えられる。

(2) レクリエーション用大麻法 (Recreational

marijuana laws, RMLs)

米国では、大麻を嗜好品として使用することを認めたレクリエーション用大麻法 (Recreational marijuana laws, RMLs) が、2012年にコロラド州とワシントン州で、2014年にアラスカ州、オレゴン州および D.C.で、2016年にカリフォルニア州、ネバダ州、メイン州そしてマサチューセッツ州そして 2018年にバーモント州、ミシガン州、2019年6月にイリノイ州で可決されている。RMLs が運用されている州内では、規則を守っている限り大麻を所持、栽培または使用することによって州法で処罰されることはない。

MMLs および RMLs の比較一覧を Table.3 に示す。嗜好品として的大麻は、21歳以上になると購入が可能となる。2019年11月29日時点で、バーモント州、イリノイ州と D.C.を除いて大麻の商業流通が認められており、州がライセンスを付与した店舗のみで購入が可能となっている。個人間の売買は 11 州および D.C.のすべてで禁止されている。入店の際、セキュリティに ID を見せ、年齢チェックを行うことを義務付けている。

嗜好品用大麻の販売を許可された店舗で大麻を購入する場合、大麻の購入可能量は、州ごとに定められた所持量の範囲内であり、規定量を超えて所持または購入すると医療用大麻と同様に違法行為となる。また医療用大麻と比べると嗜好品用大麻の所持量は少なく制限されている場合が多い。

医療用または嗜好品用として大麻を購入する場合、一般的には州の定めた大麻税や消費税などがかかる。医療用大麻と比較して嗜好品大麻は税率が高く設定されている。コロラド州では大麻販売による税収が 2014年の約 6,700 万ドルから 2018年に約 26,600 万ドル、2019年には約 27,700 万ドル (1-11 月まで)と増加している (5)。コロラド州、オレゴン州またはカリフォルニア州など大麻の販売で得られた税収は、州の事業のほか、公立学校の資金援助や薬物乱用の規制等のプログラムに用いられている(6-8)。

大麻が使用できる場所は、医療および嗜好品

問わず基本的に自宅のみと制限されている。また、大麻を使用しながら自動車の運転操作も禁止されている。

嗜好用途の大麻使用の合法化は、多くの雇用を産出している。2017年初めに合法大麻産業に従事していたのは 12 万人だったが、2年後には 21 万人以上となった(9)。これは、米国の遊園地・ゲームセンター産業 (21 万人従事) や飲料製造産業 (26 万人従事)、カジノホテル産業 (27 万人従事) に匹敵する(2018年時点)(10)。2018年から 2019年の州別の就業人数は、医療用途の大麻使用のみを合法としている州でも増加が見られ、大麻の合法化が産業に大きな影響を及ぼしている。このような急激な産業界の変化により、生化学、農芸、経営、金融、法律といった幅広い分野で大麻に関して正確な情報と高い専門性を有する人材が求められるようになった。学術界ではこれに呼応するように、大麻を専門とする学部やコースが設置され始めている (11)。ミシガン州では州立大学である Northern Michigan University に Medicinal Plant Chemistry 学部が 2017年に設置され、大麻の栽培などについての化学、園芸学、生物学、経営、金融などの観点から学ぶことができる 4 年制の専攻が開講された(12)。この他にも、カリフォルニア州の州立大学である University of California, Davis が大学の予算や大麻販売で得られた税収を利用して大麻に関する様々な分野の研究を包括的に行える体制を整えている(13)。特に、医療面での研究が進むことで新しい疾患に対する大麻成分の有効性や処方方法の確立が期待される。

しかしながら、大麻産業が成長するにつれ容易に大麻の入手可能な環境も広がることから、今後も法的整備と未成年に対する薬物乱用防止教育を進めていく必要がある。

(3) 大麻の違法な使用の状況について

コロラド州における大麻犯罪 (個人) の逮捕者数の推移を Table.4 に示す。21 歳以上の逮捕者数は、2012年から 2013年にかけて 82.5%減少した。これは、2012年に個人の大麻所持・裁

培が合法化されたためと考えられる。一方で、2013年以降、違法行為での逮捕者数に減少は認められず、必ずしも規則が守られているとは限らない状況であった。さらに、10歳から20歳までの状況は深刻で、2013年から2017年までの間で、逮捕者数はほぼ同様の水準で推移している。21歳以下の占める割合は、逮捕者数全体の実に70%以上であった。逮捕者の性別で比較すると、70%以上が男性であった。違法行為を分類すると、所持の違反が最も多かった。所持違反全体のおよそ80%が未成年で占められていると考えられる。大麻の違法な販売は2013年以降11%増加しており、違法な栽培については244%も増加している。その他の内訳は、詳細が未発表であるため不明である。違法行為によって逮捕される場所で最も憂慮されるのは大学であり、2013年の488人から2017年では809人と著しく増加している。大学での大麻の蔓延は、我が国のように大麻を違法とする国の留学生が大麻使用を誘われる危険性に直面することから、非常に注意を要する状況である。同様に職場での違反も増加していることから、学生のみならず日本から出張または転勤する社会人も周囲の環境に大麻が存在する可能性を認識しなくてはならない。また、高速道路、路上、公園や飲食店など公共の場での大麻使用者数も増加傾向にあり、社会的環境への影響が懸念される。

大麻の違法市場の状況については、大麻の店舗販売が始まった2014年以降、正規のライセンスを持たない大麻の違法な販売や栽培を行う組織犯罪の摘発件数が1件から119件と著しく増加している(Table.5)。正規店で売られている大麻は、高額な税金がかかるため(Table.3)、一部の消費者にとっては安価に購入できる違法販売店の需要が考えられる。また、違法に栽培され押収された大麻草の量も2013年の4,980株から2017年は80,826株と16倍も増加している。正規店で販売されている大麻は、土壌、農薬、水質など厳格な栽培基準が定められている(14)。しかし、違法に販売されている大麻は、品質の基準が守られているか不明であり、違法な

大麻の使用による健康被害の発生が懸念される。

大麻影響下における自動車の運転と事故の関連性は、多くの研究から報告されている(15)。2012年から2016年までの交通事故全体の発生率は、コロラド州のほか、嗜好品大麻を認めているワシントン州およびオレゴン州において、嗜好品大麻を認めていない州と比較して5.2%高いと報告されている(16)。さらに、コロラド州では、2013年の交通事故の死亡者で大麻成分が陽性を示した人数は55人であったが、2017年には139人と2.5倍も増加している(2)。大麻成分が陽性を示した死亡者のうち、およそ44%が大麻とアルコールの併用だった。大麻とアルコールの併用は、自動車運転能力の低下を引き起こす(15)。しかしながら、コロラド州の状況は、大麻とアルコール併用の危険性について、認識不足の可能性がある。以上のことから、アルコールと同様に大麻影響下における自動車運転のリスクについて徹底した教育・啓発が必要であると考えられる。

大麻成分を含有する食品が流通している州内では、子どもによる意図しない飲食を防ぎ、その影響を最小化することを目的として、大麻を含有した食品・飲料には、様々な規制が設けられている。大麻を含有した食品・飲料は、製品に含有できるTHC量に上限が設定され、不透明で再密封可能(resalable)な容器に製品を保管し、子どもが開封しにくい仕様(child-resistant)で包装されている必要がある。一方で、一つの製品に含有可能なTHC量の上限値は州によって統一されておらず、さらに、大麻含有食品・飲料であることがわかるように、シンボルマークを包装に表示することを必要としない州もあるなど、規制にはばらつきがある(Table.6)。以上のように、大麻食品の流通には厳しい規制が定められているが、コロラド州内では大麻摂取による救急搬送の件数が増加している。大麻合法化後の2012年では110件であったが、2018年には265件まで増加した。2018年に救急搬送された全年齢層のうち0-8歳は全体の34%を占めており、その原因は大麻食品の

摂取割合が最も多かった(Fig. 1A-B)。また、食品の場合、消化吸収されて効果が出るまでに数時間かかる場合もある。成人であっても、即時に効果が出ないことから過量摂取してしまい救急搬送される事例も報告されている。多くの患者は、即日退院していたと報告されているが、摂取量や健康状態によっては症状が重篤化する恐れもある。大麻製品に関する正確な知識、さらには家庭内における大麻製品の管理の徹底を啓発していくことが大きな課題であると考えられる。

(4) 米国の薬物乱用防止教育について

未成年の薬物乱用では、過剰投与や事故などの危険の他に、中退などによる低学歴化や犯罪を起こす傾向、若年での結婚・出産の傾向が高まることが知られている(17)。日本の高校に該当する米国の Grade 9-12 (14-18 歳)における 2017 年の大麻経験者は 36%と高く(18)、2019 年の全米薬物管理戦略では国民(特に 13-19 歳)に啓蒙することで 5 年以内に若者の薬物使用を 15%削減する目標を掲げている(19)。目標達成のために重要視されているのが、薬物乱用防止教育で、様々なプログラムが開発されている(Table.7)。いずれのプログラムにも、動機(motivation)、スキル(skills)、意思決定(decision making)のいずれかの要素が組み込まれているが、3 つの要素全てを網羅しているものは少ない。そこで、3 つの要素が組み込まれ、大麻使用に効果のある Project Towards No Drug Abuse (TND)プログラム(Fig. 2)に着目し、このプログラムの指導に用いられているテキストの内容およびその効果について調査を行なった(20)。なお TND プログラムは、米国 Public Health Institute 所属の根本博士により、カリフォルニア州サンフランシスコの学校において実際に使用されていることが確認されている。

TND プログラムは、南カリフォルニア大学での 20 年以上に渡る研究に基づいて開発されたもので、14 歳から 19 歳までの高校生を対象とした、全 12 回の授業形式で構成されている。基盤となる理論は「動機-スキル-意思決定モデル」

で、これら 3 つの要素に介入することで、薬物の誤った使用や他の問題となる行い(暴力や危険な性行動など)の予防・減少が達成できるとする理論である。具体的には、動機では、薬物使用が悪いことだと思わなかったり、薬物使用の効果について作り話を信じていたり、健康に価値を見出していなかったり、薬物使用への興味を持っているといった動機を持っている場合、薬物の誤った使用が起りやすいので、プログラムを通して薬物乱用についての誤解を正す情報や動機を変える情報を与えることで、このような動機を変えていくことを目指す。また、対話スキルや低リスクグループと繋がるためのセルフコントロールスキルの欠如、および、動機とスキルから得られる情報を考慮できる合理的な意思決定の欠如も誤った薬物使用を起こしやすいので、スキルや意思決定についてもプログラムを通して学び、身に付けることを目指す。全 12 回の授業概要を Table.8 および Fig. 2 に示す。各授業は対話形式となっており、生徒間や生徒と教師の間においての議論によって進行する。

授業を行う教師は、特別な資格を有する者ではなく、学校の教師が担当することが想定されている。ただし、プログラムの効果を得るにはプログラムの忠実な実践が不可欠であるため、TND トレーナーによる訓練に参加して指導を受けた教師が実践することが推奨されている。

TND プログラムは、これまでに 7 つの実験的試験によって厳密に効果が検証されており、過去 30 日以内の大麻、アルコール、タバコ、ハードドラッグ(コカインや幻覚剤、興奮剤、吸入剤、その他の薬物)の使用の減少や男子学生における暴力や武器の所持の減少といった効果が得られることが確認されている。一方で、本プログラムの生徒による自己学習には効果がないことが示されており、プログラムを用いた教育機関での薬物乱用防止教育が、若者の薬物乱用の抑止に有用であるということが示されている。

D. 考 察

米国では、33州およびD.Cにおいて大麻を医療目的で使用することを認めている。しかし、適応症の数、個人の所持量や使用方法などは州単位で異なっており、全州で統一がなされていないことが明らかになった。適応症の中で、がん治療やHIV/AIDS治療に伴う食欲不振や吐き気止めなど特定の症状、多発性硬化症等に起因する痙縮の抑制に対する効果は認められているので、これらが米国における医療用大麻の使用拡大に寄与していると考えられる。しかしながら、他の適応症に関しては、臨床上の有効性に関する検討が不足しており、更なる研究が必要であると考えられる。

大麻を嗜好品として使用を認めている州では、大麻の売買は課税対象となっており、州の財源となっている。大麻関連製品を取り扱うことは、税収の確保という観点から新規の産業として影響力があると考えられる。また、大麻販売から得られた税収が、未成年や女性に対する大麻使用の有害性について啓発活動に使われている(6-8)。特に、未成年を対象とした薬物乱用防止教育では、大麻に特化したプログラムが開発されているわけではないが、対象者の動機付け、社会スキルの向上、意思決定能力の向上を組み込んだプログラムが効果を発揮しており、プログラム受講者の大麻使用者数の減少を報告している(Table.7)。以上のことから、米国における大麻規制の緩和は、必ずしも大麻の安全性を背景にしたものではなく、大麻の流通量や社会情勢が影響していると考えられる。

嗜好品における大麻の使用は、年齢制限、所持・栽培量や使用可能な場所に厳しい制限と違反した場合の罰則が設けられている。しかし、コロラド州では、2012年に大麻の所持や栽培が一定の制限下で合法化されているにもかかわらず、2013年以降逮捕者の大幅な減少は認められていない。特に、逮捕者の70%以上を未成年が占めており、未成年への乱用防止政策の厳しい現実が明らかになった。また、大学や職場での大麻の使用が蔓延しており、日本からの留学

生や社会人が容易に大麻に手を出すことが無いよう我が国の関係機関が協力して啓発していく必要がある。

コロラド州では、大麻製品使用による救急搬送事例件数の増加などの健康被害の発生が確認されている。また、大麻使用に関連した交通事故の増加などの社会問題も発生している。したがって、未成年の大麻使用防止教育、家庭内での大麻製品の管理の徹底、大麻影響下における自動車運転の抑止はきわめて重要な課題である。大麻規制を緩和することで大麻使用者は増加することから、今後も新たな公衆衛生上の問題が発生する可能性がある。米国では厳格な規則のもと大麻の使用を認めているが、コロラド州から見た実態は、必ずしも規則が守られているとは限らない状況である。引き続き、世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

E. 結 論

米国における医療用大麻法およびレクリエーション用大麻法は、その運用は厳格なルールが定義されている。特に、嗜好品として認めている州では、罰則規定など厳しい規制を設けて青少年での使用には警戒している。一方で、必ずしも大麻の規制が守られているわけではなく、様々な公衆衛生上の問題も発生している。世界的な大麻規制の変化を注視し、我が国でも大麻使用に関する健康被害および社会生活に対する影響などを含む総合的な検証が必要であろう。

F. 参考文献

- 1) U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration: Drug scheduling. Available at: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/> (Accessed December 19 2019).
- 2) Colorado Division of Criminal Justice

- Publishes Report on Impacts of Marijuana Legalization in Colorado. Available at: <https://www.colorado.gov/pacific/publicsafety/news/colorado-division-criminal-justice-publishes-report-impacts-marijuana-legalization-colorado> (Accessed December 19 2019).
- 3) Devinsky, O., Cross, J.H., Laux, L., et al.: Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome, *N Engl J Med*, 376; 2011-2020, 2017.
 - 4) The UM School of Pharmacy's National Center for Natural Products Research. CBD Treatments of Pediatric Epilepsy. Available at: <https://pharmacy.olemiss.edu/marijuana/products/> (Accessed December 19 2019).
 - 5) Government of Colorado. Colorado Marijuana Tax Data. Available at: <https://www.colorado.gov/pacific/revenue/colorado-marijuana-tax-data> (Accessed December 19 2019).
 - 6) Colorado Department of Education, Marijuana Tax Revenue and Education. Available at: <https://www.cde.state.co.us/communications/2018marijuanarevenue> (Accessed December 19 2019).
 - 7) Oregon Department of Revenue / Press, Marijuana tax. Available at: http://www.oregon.gov/DOR/press/Documents/marijuana_fact_sheet.pdf (Accessed December 19 2019).
 - 8) Legislative Analyst's Office, The California Legislature's Nonpartisan Fiscal and Policy Advisor. Proposition 64, Marijuana Legalization. Initiative Statute. Available at: <http://www.lao.ca.gov/BallotAnalysis/Proposition?number=64&year=2016> (Accessed December 19 2019).
 - 9) Cannabis jobs count, B. Barcott, Leafly with Beau Whitney Economics, March 2019. Available at: <https://d3atagt0rnqk7k.cloudfront.net/wp-content/uploads/2019/03/01141121/CANNABIS-JOBS-REPORT-FINAL-2.27.191.pdf> (Accessed December 19 2019).
 - 10) U.S. BUREAU OF LABOR STATISTICS, Employment Projections. Available at: <https://data.bls.gov/projections/nationalMatrixHome?ioType=i> (Accessed December 19 2019).
 - 11) Finally, a degree in marijuana: But it's not for stoners or slackers. A. Ferguson, *The Washington Post*, October 23, 2017. Available at: <https://www.washingtonpost.com/news/morning-mix/wp/2017/10/23/finally-a-degree-in-marijuana-but-its-not-for-stoners-or-slackers/> (Accessed December 19 2019).
 - 12) Medicinal Plant Chemistry, NMU Department of Chemistry. Available at: <https://www.nmu.edu/chemistry/medicinal-plant-chemistry> (Accessed December 19 2019).
 - 13) The UC Davis Cannabis & Hemp Research Center. Center Overview. Available at: <https://cannabis.ucdavis.edu/center-overview> (Accessed December 19 2019).
 - 14) New Colorado rules increase marijuana product safety and improve business efficiencies. Available at: <https://www.colorado.gov/pacific/marijuana/news/new-colorado-rules-increase-marijuana-product-safety-and-improve-business-efficiencies> (Accessed December 19 2019).
 - 15) Bondallaz P, Favrat B, Chtioui H, et al. Cannabis and its effects on driving skills, *Forensic Sci Int*, 268: 92-102, 2016.
 - 16) Samuel S. Monfort. "Effect of recreational marijuana sales on police-reported crashes in Colorado, Oregon, and Washington." Oct. 2018. Insurance Institute for Highway Safety.
 - 17) Sussman S, Earleywine M, Wills T, Cody C, Biglan T, Dent CW, Newcomb MD. The motivation, skills, and decision-making model of "drug abuse" prevention. *Subst Use Misuse*. 39:1971-2016, 2014.

- 18) United States Adolescent Substance Abuse Facts. Available at: <https://www.hhs.gov/ash/oah/facts-and-stats/national-and-state-data-sheets/adolescents-and-substance-abuse/united-states/index.html> (Accessed December 19 2019).
- 19) National drug control strategy, Performance reporting system, Office of national drug control policy, May 2019.
- 20) Project Towards No Drug Abuse Teacher's Manual 3rd Edition, University of Southern California.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 富山健一, 船田正彦：国内外における大麻規制の現状, 医学の歩み, 271(11), 1201-1206, (2019).
- 2) 船田正彦：大麻成分の依存性と細胞毒性に関する研究, 医学の歩み, 271(11), 1215-1219, (2019).

2. 学会発表

- 1) 富山健一, 船田正彦: S58-2 米国における大

麻規制の現状：医療用途と嗜好品, 日本薬学会 第 139 年会, 千葉, 2018 年 3 月 23 日

- 2) 船田正彦, 富山健一: S58-4 大麻成分の依存性と細胞毒性, 日本薬学会 第 139 年会, 千葉, 2018 年 3 月 23 日
- 3) Funada M., Tomiyama K: Effects of cannabinoids on neuronal activity in mouse cerebellar cultures assessed using microelectrode array techniques. CPDD 81th Annual Scientific Meeting, San Antonio, TX, USA, 2019. 6.15-19.
- 4) 富山健一, 阿久根陽子, 船田正彦：S7-1 米国における大麻規制の状況：医療用途と嗜好品, 第 49 回日本神経精神薬理学会 JSNP, 2019 年 10 月 12 日
- 5) 船田正彦, 富山健一：S7-4 大麻成分の有害作用に関する研究：依存性と細胞毒性, 第 49 回日本神経精神薬理学会 JSNP, 2019 年 10 月 12 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし

Table.1 米国 33 州および D.C.における Medical marijuana laws の比較

	州	年	年齢	患者登録	有効期限	適応症の数	所持量 (oz)	喫煙	管轄
1	カリフォルニア州	1996	18歳以上	必要	1年	14	8	可	California Department of Public Health
2	アラスカ州	1998	18歳以上	必要	1年	13	1	可	Alaska Department of Health and Social Services
3	オレゴン州	1998	18歳以上	必要	1年	10	24	可	Oregon Department of Human Service
4	ワシントン州	1998	18歳以上	必要	1年	13	1	可	Washington State Department of Health
5	メイン州	1999	18歳以上	必要	1年	14	2.5	可	State of Maine, Department of Health and Human Services
6	コロラド州	2000	18歳以上	必要	1年	11	2	可	Colorado Department of Public Health and Environment
7	ハワイ州	2000	18歳以上	必要	2年	11	4	可	State of Hawaii, Department of Health
8	ネバダ州	2000	18歳以上	必要	2年	10	2.5	可	Nevada Division of Public and Behavioral Health
9	モンタナ州	2004	18歳以上	必要	1年	19	1	可	Montana Department of Health and Human Services
10	バーモント州	2004	18歳以上	必要	1年	12	2	可	DEPARTMENT OF PUBLIC SAFETY, Marijuana Registry
11	ロードアイランド州	2006	18歳以上	必要	1年	15	2.5	可	Rhode Island Department of Health
12	ニューメキシコ州	2007	18歳以上	必要	1年	22	8	可	New Mexico Department of Health
13	ミシガン州	2008	18歳以上	必要	2年	27	2.5	可	Department of Licensing and Regulatory Affairs
14	アリゾナ州	2010	18歳以上	必要	2年	13	2.5	可	Arizona Department of Health Services
15	ニュージャージー州	2010	18歳以上	必要	2年	17	2	可	State of New Jersey, Department of Health
16	コロンビア特別区	2010	18歳以上	必要	60日	医師の判断	2	可	Government of The District of Columbia, DC Health
17	デラウェア州	2011	18歳以上	必要	1年	12	6	可	Delaware Department of Health and Social Services
18	コネチカット州	2012	18歳以上	必要	1年	31	2.5	可	Connecticut State, Department of Consumer Protection
19	マサチューセッツ州	2012	18歳以上	必要	1年	17	10	可	Department of Public Health of the Commonwealth of Massachusetts
20	イリノイ州	2013	18歳以上	必要	3年	40	2.5	可	Illinois Department of Public Health
21	ニューハンプシャー州	2013	18歳以上	必要	1年	33	2	可	New Hampshire Department of Health and Human Services
22	メリーランド州	2014	18歳以上	必要	1年	10	4	可	Maryland Medical Cannabis Commission
23	ミネソタ州	2014	18歳以上	必要	1年	14	加工製品のみ	不可	Minnesota Department of Health
24	ニューヨーク州	2014	18歳以上	必要	2年	22	加工製品のみ	不可	New York Department of Health
25	アーカンソー州	2016	18歳以上	必要	1年	19	2.5	可	Arkansas Medical Marijuana Commission
26	フロリダ州	2016	18歳以上	必要	1年	11	医師の判断	可	Florida Department of Health
27	ノースダコタ州	2016	18歳以上	必要	1年	14	3	可	North Dakota Department of Health
28	オハイオ州	2016	18歳以上	必要	1年	22	加工製品のみ	不可	Ohio Medical Marijuana Control Program
29	ペンシルベニア州	2016	18歳以上	必要	1年	23	加工製品のみ	不可	Pennsylvania Department of Health
30	ウェストバージニア州	2017	18歳以上	必要	1年	15	加工製品のみ	不可	Department of Health and Human Resources
31	ミズーリ州	2018	18歳以上	必要	1年	24	医師の判断	可	Missouri Department of Health and Senior Services
32	オクラホマ州	2018	18歳以上	必要	2年	医師の判断	3	可	Oklahoma Medical Marijuana Authority
33	ユタ州	2018	18歳以上	必要	2年	16	加工製品のみ	不可	Utah Department of Health
34	ルイジアナ州	2019	18歳以上	必要	1年	16	加工製品のみ	不可	Louisiana Department of Health

2019年11月時点における米国33州およびD.C.の医療用大麻の管轄サイトより運用方法の情報を収集した。各州は、医療用大麻法が合法化した順となっている。基本的な年齢は18歳以上だが、すべての州で親の同意があれば18歳未満でも患者登録は可能である。適応症の数は、制度の見直しによって増減する可能性がある。所持量は大麻草の量を表しており1ozは約28.35gで換算される。大麻加工製品は製品の種類ごとに所持量の規制がある。喫煙は、大麻草の加熱吸引のことであり、ヴェポライザー等の使用については別に規制される場合がある。喫煙の可否が定められていても、使用可能な場所は基本的に自宅のみである。大麻影響下における自動車の運転操作は禁止されている。

Table.2 米国13州におけるCannabidiol (CBD)の取り扱いの比較

	州	年	年齢	患者登録	適応症の数	THC	CBD	管轄組織
1	アラバマ州	2014	年齢制限なし	不要	7	THC<3%	高濃度CBD	University of Alabama at Birmingham
2	ケンタッキー州	2014	年齢制限なし	不要	1	0% THC	高濃度CBD	The state of Kentucky
3	ミシシッピ州	2014	年齢制限なし	必要	1	THC<0.5%	CBD>15%	The University of Mississippi
4	ノースカロライナ州	2014	年齢制限なし	必要	1	THC<0.3%	CBD>10%	North Carolina Department of Health and Human Services
5	サウスカロライナ州	2014	年齢制限なし	必要	1	THC<0.9%	CBD>15%	The state of South Carolina
6	ジョージア州	2015	18歳以上	必要	16	THC<5%	高濃度CBD	Georgia Department of Public Health
7	テネシー州	2015	年齢制限なし	不要	1	THC<0.9%	高濃度CBD	Tennessee Tech University
8	テキサス州	2015	年齢制限なし	必要	7	THC<0.5%	CBD>10%	The state of Texas
9	バージニア州	2015	年齢制限なし	必要	1	THC<5%	CBD>15%	VA Board of Medicine
10	ワイオミング州	2015	年齢制限なし	必要	1	THC<0.3%	CBD>15%	Dep' t of Health
11	インディアナ州	2017	年齢制限なし	必要	1	THC<0.3%	CBD>5%	The state of Indiana
12	アイオワ州	2017	18歳以上	必要	14	THC<3%	高濃度CBD	Iowa Department of Public Health
13	ウィスコンシン州	2017	年齢制限なし	不要	1	低濃度THC	高濃度CBD	Dep' t of Safety and Professional Services

2019年11月時点における米国13州の管轄サイトよりカンナビジオール(cannabidiol, CBD)の運用方法の情報を収集した。各州は、CBDの使用が許可された順となっている。基本的に患者の対象年齢は定めていなかった。管轄に患者の登録を必要としない州も一部あるが、基本的に大学やFDAの実施する治験登録は必要となっている。CBDについては2019年11月時点で上限値は定まっていないが、delta9-tetrahydrocannabinol (THC)は0-5%未満と厳しい基準がある。CBDの入手方法は臨床研究に参加することで処方される場合が多いが、一部の州ではCBD製品について規定されていなかった。CBDの医療目的使用のみを認めている州において大麻の所持・使用は違法行為である。

Table.3 米国 11 州および D.C.における医療用とレクリエーション用の大麻規制の比較

州	コロラド州		ワシントン州		アラスカ州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Amendment 20	Amendment 64	Initiative 692	Initiative 502	Ballot Measure 8	Ballot Measure 2
可決(年)	2000	2012	1998	2012	1998	2014
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	2 oz	1 oz	1 oz	1 oz	1 oz	1 oz
税金	州売上税2.9%、地方消費税	大麻税15%、物品税15%、州売上税2.9%、地方消費税	非課税	大麻税37%、州売上税6.5%、地方消費税	非課税	1オンス/50ドル、地方消費税

州	オレゴン州		D.C.		カリフォルニア州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Measure 67	Measure 91	Initiative 59	Initiative 71	Proposition 215	Proposition 64
可決(年)	1998	2014	1998	2014	1996	2016
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	24 oz	1 oz	4 oz	2 oz	8 oz	1 oz
税金	大麻税17%、地方消費税	大麻税は都市ごとに17-20%、地方消費税	大麻税5.75%	売買の禁止(税率の規定なし)	消費税15%、地方消費税	大麻税15%、州売上税7.25%、地方消費税

州	ネバダ州		メイン州		マサチューセッツ州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Ballot Question 9	Ballot Question 2	Senate Bill 611	Question 1	Ballot Question 3	Ballot Question 2
可決(年)	2000	2016	1999	2016	2008	2016
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	2.5 oz	1 oz	2.5 oz	2.5 oz	10 oz	1 oz
税金	大麻税2%	大麻税15%、物品税10%、消費税6.85%、地方消費税	大麻税5.5%	大麻税10%、消費税5.5%、物品の形状で追加課税	大麻税3.75%	大麻税10.75%、州売上税6.25%、地方消費税

州	バーモント州		ミシガン州		イリノイ州	
対象	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs	MMLs	RMLs
法律	Senate Bill 76 (22-7), HB 645 (82-59)	H. 511 bill	Proposal 1	Proposal 1	House Bill 1	House Bill 1438
可決(年)	2004	2018	2008	2018	2013	2019
対象年齢	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上	18歳以上	21歳以上
所持量	2 oz	1 oz	2.5 oz	2.5 oz	2.5 oz	2.5 oz
税金	非課税	未定	大麻税3%	大麻税10%、消費税6%	大麻税3%	未定

使用制限	学校、職場、公共の場(歩道、公園、テーマパーク、スキー場、コンサート会場、空港、駅、駐車場、飲食店、アパート、病院、国有地)での使用は禁止。マリファナ影響下での自動車等運転操作は禁止。
------	--

2019年11月時点での医療用大麻法と嗜好品大麻法を管轄する州のサイトより法律名、法案が可決した年、大麻使用可能な対象年齢、大麻の所持量、大麻の購入かかる税金の規定を調査した。D.C.では、嗜好品として的大麻の商業取引は禁止されており、税金に対する規定は定まっていない。バーモント州とイリノイ州では大麻の店舗販売はまだ始まっておらず、税金の規定は検討中となっている。使用可能な場所はすべての州で共通して自宅などプライベート空間のみとなっていた。

Table.4 コロラド州における大麻関連犯罪の逮捕者数（個人）

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
合計	12,709	6,359	6,902	6,728	6,250	6,153
年齢別						
10-17歳	3,168	3,030	3,325	2,956	2,615	2,655
18-20歳	3,307	2,241	2,221	2,064	2,026	2,099
21歳以上	6,234	1,088	1,356	1,708	1,609	1,399
性別						
男性	10,331	5,155	5,445	5,324	4,859	4,681
女性	2,378	1,204	1,457	1,404	1,391	1,472
犯罪の種類						
販売	301	224	229	175	221	251
密輸	6	5	0	4	8	3
所持	11,361	5,407	5,962	5,982	5,454	5,154
製造	179	111	175	192	256	271
その他	1,120	766	653	526	439	621
合計	12,798	5,989	6,531	6,535	6,244	6,182
逮捕場所						
高速/道路/ストリート	6,799	2,227	2,196	2,221	2,057	1,937
大学	519	448	465	600	572	809
自宅	1,636	611	706	727	848	864
公共の場	1,401	780	950	1034	908	810
販売店/銀行/レストラン/バー	441	211	194	227	216	223
仕事場	78	49	55	61	72	86
政府の建物	84	48	43	49	41	60
その他	1,840	1,615	1,922	1,616	1,530	1,393

Impacts on Marijuana Legalization in Colorado, Oct. 26, 2018, p19-27 よりコロラド州の大麻関連の犯罪で逮捕された人数、性別、犯罪の種類、逮捕場所を調査した。犯罪の種類と逮捕場所に記載されている「その他」の項目については、詳細な内訳は発表されていないため不明である。

Table.5 コロラド州における大麻関連犯罪の違法栽培・販売に関する組織の摘発数

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
違法組織摘発数	31	15	1	40	81	119
犯罪の種類						
共謀	56	21	0	61	72	135
製造	25	26	0	107	109	142
流通	43	24	0	58	93	127
販売のための所持	32	1	1	60	77	124
所持	4	4	0	8	10	6
他	0	1	0	0	0	0

Impacts on Marijuana Legalization in Colorado, Oct. 26, 2018, p31 よりコロラド州の大麻関連の犯罪で摘発件数、犯罪の種類を調査した。

Table.6 大麻食品の THC 含有量と州で共通のシンボルマークの規定

	アラスカ州	コロラド州	カリフォルニア州
シングルサービング	THC: 5mg	THC: 10mg	THC: 10mg
マルチサービング	THC: 50mg	THC: 100mg	THC: 100mg
共通のシンボルマーク	なし		

レクリエーション用の大麻規制を調査することで作成した。参照した規制を以下に示す。

アラスカ州 : Chapter 17.38 - Statutes (effective 2018/7/25) and 3 AAC 306 - Regulations (updated 2019/8/21). Available at: <https://www.commerce.alaska.gov/web/amco/MarijuanaRegulations.aspx> (Accessed December 19 2019).

コロラド州 : Official state information on the laws & health effects of retail marijuana. Available at: <https://www.colorado.gov/pacific/marijuana> (Accessed December 19 2019).

カリフォルニア州 : CDPH Regulations for Cannabis, DPH-17-010. Available at: https://www.cdph.ca.gov/Programs/CEH/DFDCS/MCSB/CDPH%20Document%20Library/DPH17010_FinalClean.pdf (accessed December 19 2019).

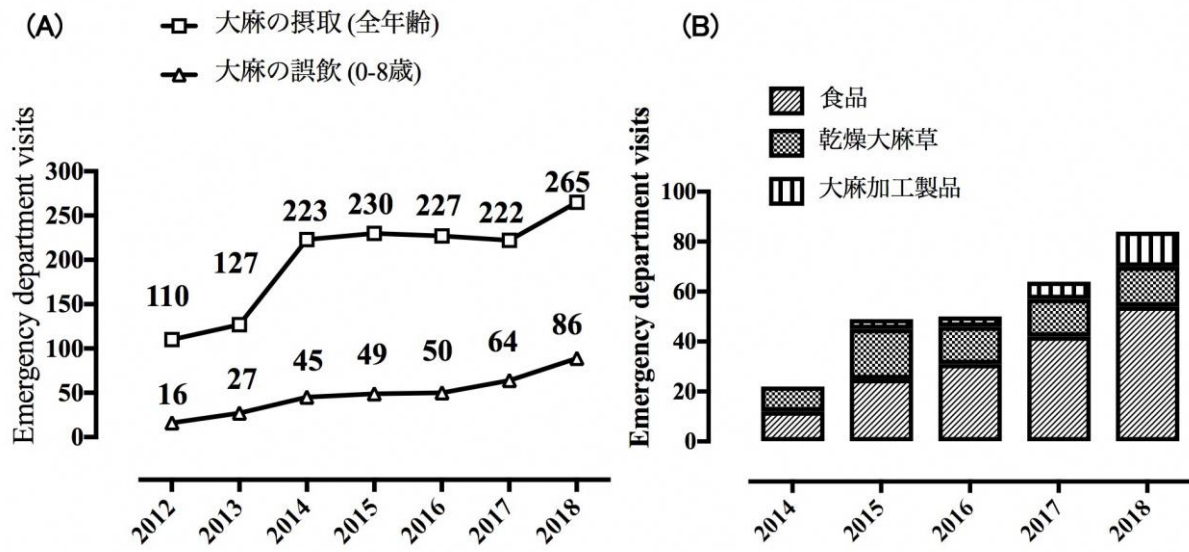
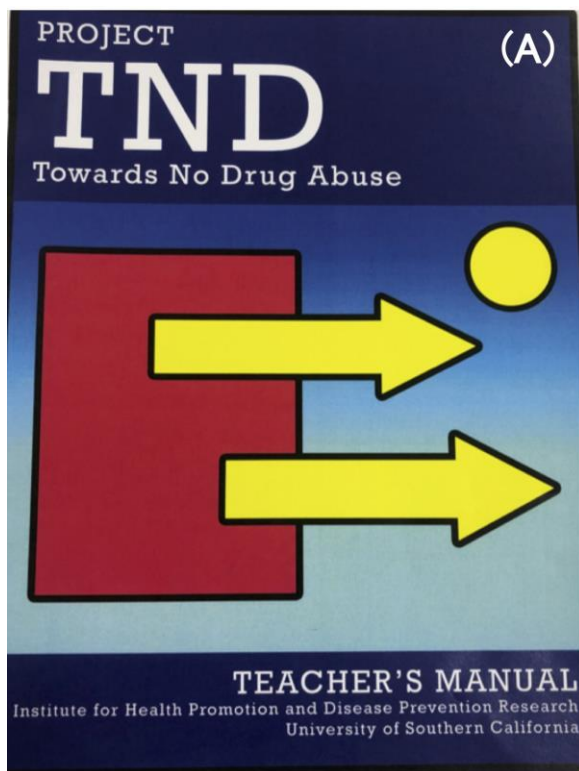


Fig.1 コロラド州における大麻摂取後の救急搬送数

Colorado Department of Public Health and Environment Monitoring Health Concerns Related to Marijuana (<https://www.colorado.gov/pacific/marijuanahealthinfo/poison-center-data>)より公開されている大麻摂取後の全年齢および9歳未満の救急搬送数。(A)乾燥大麻、食品およびその他の形状の大麻製品摂取による救急搬送者数、(B)0-9歳未満で救急搬送された大麻の摂取形態の分類。



Review of TND Curriculum – Brief Session Summaries (B)

Session	Title	Description
1	Active Listening	Students are introduced to Project TND and discuss the importance of being active listeners. They also learn listening and communication skills.
2	Stereotyping	Students learn that believing stereotypes can lead to self-fulfilling prophecies and can put one at risk, limiting the choices of both the person who is stereotyping and the target of the stereotype. They also learn corrective drug use prevalence information.
3	Myths and Denials	Students learn to identify myths associated with drug use, how to distinguish a truth from falsehood, and how people use various beliefs to deny or justify their drug abuse.
4	Chemical Dependency	Students learn about the course of negative consequences associated with chemical dependency. They also learn about the various roles that people play in relationships with chemically dependent family members or friends.
5	Talk Show	Students role play a talk show whose guests are affected by drug abuse. They learn about many environmental, social, physical, and emotional consequences of chemical dependency.
6	Stress, Health & Goals	Students learn various ways to cope with stress and the importance of health as a life value in accomplishing life's goals.
7	Tobacco Basketball and Use Cessation	Students play a "tobacco basketball" question game and learn about tobacco use consequences and cessation. They are also introduced to a brief quit manual.
8	Self-control	Students learn to examine their own level of self-control, how to match their behavior to different social contexts, and the importance of being assertive.
9	Marijuana Panel	Students learn about the consequences of marijuana use through use of a group "panel" activity. Students role play those affected by marijuana use.
10	Positive and Negative Thought and Behavior Loops	Students learn how positive or negative thinking, choices and behavior are tied together as process "loops". Also, they are provided with reasons for violent behavior and violence prevention material.
11	Perspectives	Students present differing views on such topics as cell phone laws and drug use policy, and find out that most people have moderate views regarding drug use. Alignment of behavior with their moderate attitudes is suggested.
12	Decision-making & Commitment	Students realize they have many choices and can make different decisions regarding drug use and abuse. They consider different options and make a commitment to themselves regarding drug use.

XX

Fig.2 薬物乱用防止教育のプログラム内容。(A) Project Towards No Drug Abuse (TND) Teacher's Manual 3rd Edition の表紙、(B) TND プログラムテキスト中に収載された全 12 回の授業概要

Table.7 米国の薬物乱用防止教育

プログラムの名前	対象年齢	プログラムの要素			プログラムの効果
		動機	スキル	意思決定	
Big Brothers Big Sisters of America (BBBSA)	6-18	Goal setting	○	×	アルコール、薬物使用の開始
Brief Strategic Family Therapy (BSFT)	6-17	×	○	×	大麻
Striving Together to Achieve Rewarding Tomorrow (CASASTART)	8-13	Incentive to participate	○	○	ゲートウェイドラッグとハードドラッグ（30日以内の使用）
Creating Lasting Family Connections (CLFC)	11-15	×	○	×	薬物使用の開始の遅延と減少
Cross-site Evaluation of High Risk Youth (CSAP-HRY)	9-17	×	○	×	タバコ、アルコール、大麻（12-17歳において）
Functional Family Therapy (FFT)	11-18	○	○	×	薬物使用への一時的な効果
Life Skills Training (LST)	7 th grade	Cultural tailoring	○	○	喫煙、アルコール、吸入剤、ポリドラッグ（大麻を除く）
Multi-systemic Therapy (MST)	12-17	Empower parents	○	○	薬物使用と再逮捕の減少と家族機能の改善
Multi-dimensional Treatment Foster Care (MTFC)	9-18	Positive reinforcers	○	×	ハードドラッグ、逮捕、逮捕期間の減少
Preventive Intervention (PI)	7 th -8 th grade	Positive reinforcers	○	×	ハードドラッグの使用の減少、非行の減少、良い成績、高い出席率
Preventive Treatment Program (PTP)	7-9	Positive reinforcers	○	×	飲酒や薬物使用の過去12ヶ月の行いの減少、喧嘩や盗みの減少
Project PATHE	12-18	○	○	×	薬物への関与、学校での疎外、規律への問題の減少、高い卒業率
Project STATUS	12-18	Accountability	×	○	中学生の薬物への関与の減少、良い成績と自制心の向上
Project STEP	14-18	Accountability	×	×	薬物への関与の減少、良い成績と自制心の向上
Project SUCCESS	14-18	×	○	○	問題行動、大麻、タバコ、アルコール使用の減少
Project Towards No Drug Abuse (TND)	14-19	○	○	○	タバコ、アルコール、大麻、ハードドラッグ、武器の所持の減少
Reconnecting Youth (RY)	14-18	Group support	○	○	ハードドラッグの使用とストレスの減少、成績の向上
Residential Student Assistance Program (RSAP)	14-17	×	○	○	大麻、タバコ、アルコール使用の減少
Strengthening Families Program (SFP)	6-12	×	○	○	攻撃の減少、家族の結束、薬物使用

文献 17 より薬物使用に効果がある教育プログラムを抜粋

Table.8 TND プログラム全 12 回の授業の概要

	授業タイトル	授業内容
第1回	アクティブリスニング	生徒たちにTNDを紹介して、アクティブリスニングの重要性について議論する。またリスニングやコミュニケーションスキルについて学ぶ。
第2回	ステレオタイプ	生徒たちは、ステレオタイプを信じるのが、自己実現的な予測に結びついたり、自信を危険にさらすことになったりすることを学ぶ。またステレオタイプ的な人とステレオタイプの対象を選択することを制限する。さらに薬物使用予防の正しい情報を学ぶ。
第3回	作り話と否認	薬物使用に関する作り話を同定し、嘘から真実を分ける方法や様々な信念を否定して薬物乱用をいかにして正当化するかについて学ぶ。
第4回	化学物質依存	化学物質依存と関連した負の結果の過程について学ぶ。また化学物質に依存している友人の家族との関係で人々が果たす様々な役割について学ぶ。
第5回	トークショー	薬物乱用におちいっている人をゲストに呼び、生徒がトークショーを行う。化学物質依存が環境、社会、身体、情動に及ぼす結果について学ぶ。
第6回	ストレス、健康とゴール	ストレスに対処する様々な方法と、人生の目標を達成する際に価値となる健康の重要性について学ぶ。
第7回	「タバコ野球」と使用の中止	「タバコ野球」という質問型のゲームを行い、タバコ使用の結果と中断について学ぶ。また、簡単な中断マニュアルについても導入する。
第8回	セルフコントロール	自分の自制心のレベルを調べることを学ぶ。異なる社会的文脈に対して行いをどのように適合させたら良いかや、自己主張することの重要性について学ぶ。
第9回	大麻パネル	パネルディスカッションを通して大麻使用の結果について学ぶ。
第10回	ポジティブとネガティブな思想、行動ループ	ポジティブとネガティブな考え方や選択、行いがどのようにプロセスと結びついているかを学ぶ。暴力的な行いの理由や暴力を抑止する資料も提供される。
第11回	展望	薬物使用のポリシーなどにおいて、生徒たちは異なる見解を持っているが、多くの人が持っている薬物使用に関する見解を知る。一般的な意見と結びついた行動が提案される。
第12回	意思決定と約束	生徒は多くの選択肢を持っていることに気づき、薬物使用や乱用に対して異なる決断ができる。また、異なる意見を考慮し、薬物使用に関して自分自身に約束する。

危険ドラッグ等の乱用防止のより効果的な普及啓発に関する特別研究
分担研究報告書

大麻／フィトカンナビノイドの有害
性と有益性

に関する調査研究

分担研究者：山本経之

(長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理学研究室)

研究協力者：山口 拓、福森 良

(長崎国際大学大学院薬学研究科 薬物治療学研究室)

【研究要旨】

国外において大麻・大麻関連製品の合法化が進むに伴って、国内ではその安全性に関わる誤った情報が流布されている現状がある。本年度は大麻と大麻由来の生理活性を有する植物成分（フィトカンナビノイド）に焦点を当てて、その使用時の有害性について、「1.大麻喫煙の薬理」、「2.精神疾患に対する大麻の作用」、「3.大麻の短期・長期使用による有害作用」、「4.胎生期間／幼児期における大麻の影響」という観点から近年の報告を中心に調査した。一方、昨今のフィトカンナビノイド自身やフィトカンナビノイドをリード化合物とする医薬品開発が国内外で進められている現状を踏まえ、フィトカンナビノイドを含めた大麻由来医薬品開発の現状とその問題点を「5.大麻の医薬品としての有益性」として考察した。

大麻に関わる国内の諸問題は、特に娯楽目的や商業目的の使用において合法化された諸外国とは社会的背景や見解を異にするもので、本邦独自の問題として対応すべきである。したがって、科学的根拠に基づいた最新の学術的情報を精査・総括し、大麻の有害性ならびに有用性との相反する二面性、さらには大麻が有する「グレーゾーン」を科学的に評価することには重要な意義があると同時に、大麻乱用防止を含めた薬物乱用防止教育の今後の方針のみならず、行政および法制度における発展的な方策の決定にも新たな指針を与えるものと考えられる。

A. 研究目的

国外において大麻・大麻関連製品の合法化が進むに伴って、国内の大麻にまつわる「大麻は他の乱用薬物よりも危険性が低い」、「大麻は外国で医薬品として使われているから安全」などの誤った情報が流布されている現状を踏まえ、本年度は大麻および大麻由来の生理活性を有する植物成分（フィトカンナビノイド）に焦点を当ててその有害性について、最近の報告を中心に調査した。また、フィトカンナビノイドを含めた大麻由来医薬品開発の現状とその問題

点についても考察した。

B. 研究方法

「大麻、マリファナ、THC, CBD」のキーワードをリストアップの上、PubMed等のタイトルから動物での薬理研究論文ならびに臨床研究論文から大麻の依存および胎生期間／幼児期における有害性および大麻の医薬品としての可能性に関する下記の最新の5編の総説論文と2編の原著論文を中心に精査し、5項目のカテゴリーに分けて総括する。

- 1) Cannabis and mental illness, a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 269(1):107-120. 2019
- 2) Behavioral Characterization of the Effects of Cannabis Smoke and Anandamide in Rats. *PLoS One.* 11;11(4):e0153327. 2016
- 3) A 21st Century Problem, Cannabis Toxicity in a 13-Month-Old Child. *J Emerg Med.* 56(1):94-96. 2019
- 4) The cannabis paradox, when age matters. *Nat Med.* 6;23(6):661-662. 2017
- 5) Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci.* 18;12:51. 2018
- 6) Targeting Cannabinoid Signaling in the Immune System “High”-ly Exciting Questions, Possibilities, and Challenges. *Front Immunol.* 10;8:1487. 2017
- 7) Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone. *Nat Neurosci.* 22(12):1975-1985. 2019

1. 大麻喫煙の薬理
2. 精神疾患に対する大麻の作用
3. 大麻の短期・長期使用による有害作用
4. 胎生期間／幼児期における大麻の影響
5. 大麻の医薬品としての有益性

C. 研究結果・考察

1. 大麻喫煙の薬理²⁾

これまでの動物実験による報告から、高用量の THC 投与(Aung et al., 2000)及びエンドカンナビノイドのアナンドアミド投与 (Khanolkar et al., 1996) では、動物の自発運動量は減少する。また THC の長期投与では、依存性が形成されることも明らかとなっている(Sjoden et al., 1973, Fride et al., 1993, Aceto et al., 1995)。

一方、ヒトにおける大麻の使用は主に喫煙で用いられるが、カンナビノイド類を使用した動物試験では、ほとんどが注射で用いられている(Agrawal et al., 2009)。また、大麻には多くの異なるカンナビノイド類が含まれ、中でも THC の

作用は多くの報告がある。さらにカンナビジオール(CBD)や他のフィトカンナビノイドは、THC の作用を相加的、相乗的に増強または拮抗的に作用する可能性も示されている(Ashton, 2001)。しかしながら、混合物としての大麻の脳に及ぼす作用に関する研究は、極めて少ない。Adriaan らは、ヒトの大麻喫煙を模倣するため、大麻タバコから生じる煙にラットを曝露し、大麻喫煙の関わる動物実験を行っている。この時の、大麻煙曝露後のラット血清中 THC 濃度は 225 ng/mL であり、これはヒトにおける大麻喫煙後の濃度と同程度であった。さらに、大麻煙曝露ラットでは対照群とくらべて、カンナビノイド CB₁ 受容体 (CB₁ 受容体) 拮抗薬リモナバン投与により、禁断症状と考えられる行動が多く観察された(体の震え、頬の振戦、瞬目、前足のふらつき、性器舐め、身繕い、頭部振戦、眼瞼下垂、ティースチャタリング、苦悶、あくび)。

大麻煙の曝露直後では、オープンフィールド試験における自発運動量の増加が短時間誘発されたが、その後は対照群とくらべて自発運動量が長時間にわたって減少する二相性の作用が認められた(図1)。また、ラットの立ち上がり回数も同様に長時間減少が見られた。リモナバンの前処置により、大麻煙曝露による自発運動量の減少は抑制され(図1A)、立ち上がり回数の減少も抑制された。しかしながら、高用量のアナンドアミド腹腔内投与では、自発運動量及び立ち上がり回数が減少したが、リモナバンの前処置では抑制されなかった(図1B)。

オープンフィールド試験では、フィールド中央部への滞在時間は大麻煙への曝露により増加し、不安の低下が認められる。一方、高架式十字迷路試験でのオープンアームの滞在時間は、大麻煙を曝露しても変化が認められない。この様に両データに相違があり、一定の評価を与えることが困難である。

さらに、大麻煙への長期曝露後の動物にアナンドアミドを腹腔内投与して、大麻煙の長期曝露が内因性カンナビノイドの作用に交差耐性をもたらすのかどうかの検討も行っている。しか

しながら、大麻煙への長期曝露は、アナンダミドの自発運動量および立ち上がり回数の減少作用に影響を及ぼさなかった(Adriaan et al., 2016)。

この様に、外因性カンナビノイドと内因性カンナビノイドが必ずしも同一の作用態度をとる訳ではないことが明らかとなった。

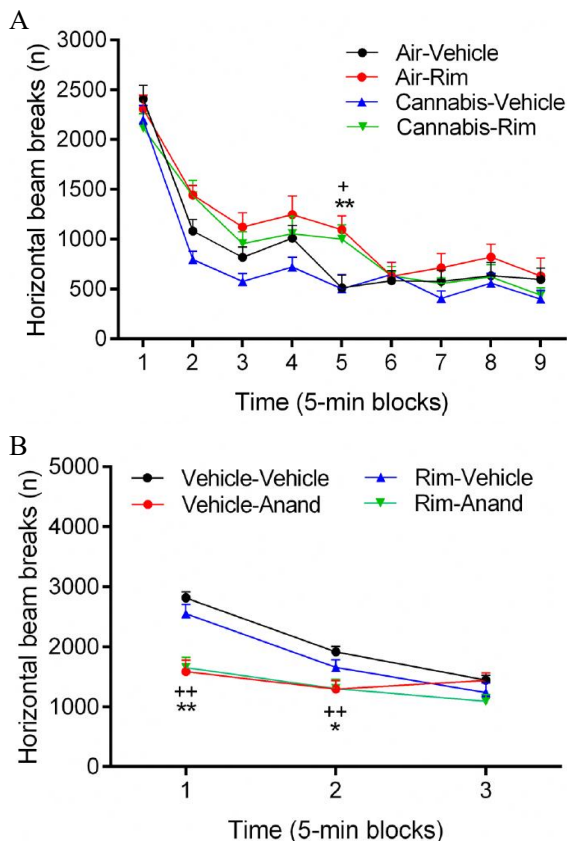


図1. 大麻煙曝露 (A) アナンダミド投与 (B) による自発運動量の変化と CB₁ 受容体拮抗薬リモナバンの作用

Horizontal beam breaks :

水平ビームの遮断回数 (移動距離を示す)

2. 精神疾患に対する大麻の作用 ¹⁾

欧米諸国における大麻の合法化は、精神障害におけるリスクに対する認識の低下と共に大麻使用の増加を起している(Compton et al., 2016, Piontek et al., 2013,)。これまで大麻およびその成分の精神疾患に対する治療薬としての可能性が指摘されている反面、統合失調症、気分および不安障害、パーソナリティ障害、外傷後ストレス障害等の精神疾患患者の方が一般集団よりも大麻使用障害が遥かに強いとの報告もある(Buckner et al., 2008, Bujarski et al., 2016, Charilaou et al., 2017, Hasin et al., 2016,)。

統合失調症

フィトカンナビノイドの THC は用量依存的に精神病発症リスクの増加と関連しており、精神病が発症する可能性は大麻の常用者で 2 倍、大量使用者で 4 倍高い(Di et al., 2009, Marconi et al., 2016) 。更に、18 歳までに大麻の使用者は非使用者に比べ統合失調症と診断されるリスクが 2 倍も高かった。更に、大麻の慢性的使用者は、非使用者に比べて 6 倍ものリスクがあった(Andréasson et al., 1987) 。多くの報告から、大麻使用は精神病の早期発症、症状重症度の増加、再発率の上昇、入院期間の長期化、疾患および生活の質の全般的に不良な転帰と相関していることが明らかにされている(D'Souza et al., 2005, Foti et al., 2010, Manrique-Garcia et al., 2014, Patel et al., 2015, Van Os et al., 2002)。

大うつ病性障害 (MDD)

大麻の使用は、MDD の診断を受けるリスクの増加と相関している。一方、大麻の使用開始が早いことは MDD 発症までの期間がより短いことと相関し(Schoeler et al., 2018)、また慢性的な使用はこの関連性を更に強く示唆している(Horwood et al., 2012, Rasic et al., 2013)。

表1 精神疾患における大麻の治療上の有益性と有害性に関するエビデンスの評価

診断名	治療上の有益性	有害性	今後の研究
統合失調症 (SZ)	SZ に対する大麻、特に CBD の治療的役割を裏付けるエビデンスはごくわずかあり、疑わしい	大麻使用は、精神病の転帰不良およびリスク増加と強い相関（用量依存性）があることが示されている	SZ の不均一な集団における CBD の効果を判定するためには、更にランダム化比較対照試験が必要である。それに加えて、CBD と THC の併用効果を検討する更なる無作為化比較対照試験が必要である。
参考文献	(Boggs et al., 2018, Iseger et al., 2015, Leweke et al., 2012, McGuire et al., 2018)	(Andréasson et al., 1987, Marconi et al., 2016, D'Souza et al., 2005, Foti et al., 2010, Patel et al., 2015, Van Os et al., 2002)	
大うつ病性障害 (MDD)	うつ病において、大麻の有益な影響を示す明確なエビデンスはない（関連性がないことを示す試験のみ）	大麻使用は、うつ病の経過に対して有害な影響を示すエビデンスが多く、特に青春期中での使用開始と関連していることが示唆されている	どの大麻製剤が、どのような頻度で、いつの使用開始が、有害性と関連しているか、を調査する縦断的前向き比較対照試験が必要である
参考文献	(Østergaard et al., 2017, Danielsson et al., 2016, Feingold et al., 2016)	(Horwood et al., 2012, Rasic et al., 2013, Baggio et al., 2014, Bahorik et al., 2017, Moitra et al., 2016, Schoeler et al., 2018)	
双極性障害 (BD)	使用直後の急性的な症状緩和を除けば、大麻使用による治療効果のエビデンスはない	大麻使用は、BD のリスクの増加と BD の転帰等の有害性と関連している。しかし、統計的に有意ではないとの所見もある	どの大麻製剤が、どのような頻度で、いつの使用開始が、害と関連しているか、を調査する縦断的前向き比較対照試験が必要である
参考文献	(Hjorthøj et al., 2015, Ratheesh et al., 2015, Sagar et al., 2016)	(Cogle et al., 2015, Østergaard et al., 2017, Kim et al., 2015, Van Laar et al., 2007, Zorrilla et al., 2015)	
外傷後ストレス障害 (PTSD)	大麻使用による治療効果のエビデンスはごくわずかであるが、主に睡眠に関連した有益性が報告されている	大麻使用による有害性が報告されているエビデンスはごくわずかである。PTSD に対する大麻の長期的影響は依然として不明である。	治療効果を確証するためには、より症例数の多い無作為化比較対照試験が必要である 有害性を明らかにするには、縦断的前向き試験が必要である
参考文献	(Fraser, 2009, Cameron et al., 2014, Roitman et al., 2014, Jetly et al., 2015)	(Manhapa et al., 2015, Tull et al., 2016, Wilkinson et al., 2015, Earleywine et al., 2014)	
全般性不安障害 (GAD)	自己報告による報告にもかかわらず、不安障害に対する大麻の治療上の有益性を示す明確なエビデンスはない	大麻使用と不安障害または不安症状の間に、正の関連があるとの報告と、逆に統計的に有意な関連がないとの報告が存在し、統一の見解がない。	特定の大麻製剤と不安の転帰および不安発症のリスクとを関連付けるためには、無作為化比較対照試験および縦断的前向き試験が必要である
参考文献	(Government of Canada., 2017, Bergamaschi et al., 2011)	(Cogle et al., 2015, Degenhardt et al., 2001, Guttmanova et al., 2017, Danielsson et al., 2016, Scholes-Balog et al., 2016)	
エビデンスの評価	評価 1 : 最小限のエビデンス 症例報告や後ろ向き研究	評価 2 : 疑わしいエビデンス 症例対照研究や横断的研究	評価 3 : 強いエビデンス 無作為化比較対照試験

Lowee et al., (2019) の表 1 を引用改変

不安障害

大麻の不安に対する有益な効果が比較的最近の 2017 年に報告された(Government of Canada, 2017)が、大部分の報告は大麻使用が不安障害・不安症状の誘発に関連があるという有害性を指摘している。大麻使用によって、広場恐怖症、社会不安障害 (SAD) (Cogle et al., 2015, Tournier et al., 2003)、全般性不安障害 (GAD) (Degenhardt et al., 2001)との間の関係が裏付けられているが、これらの 2 つの因子間に有意な関連はないという報告もある (Degenhardt et al., 2001, Guttmanova et al., 2017)。逆に、大麻使用者では、非使用者に比べて不安症状が増強されているとの報告もある (Duperrouzel et al., 2018)。一方、幼児期と思春期での大麻使用の影響を調査した研究では、不安症状および不安障害の発症リスクが増加し、大麻の使用開始が早いほどそのリスクが高くなっている (Copeland et al., 2013, Degenhardt et al., 2013, Hayatbakhsh et al., 2007)。しかし、小児期の喫煙などの有意な交絡因子を調整した後では、大麻使用と不安障害発症との間に有意な相関がないことを述べている研究もある (Danielsson et al., 2016, Gage et al., 2015, Scholes-Balog et al., 2016, Zvolensky et al., 2008)。このように、これまでの報告では、不安に対する大麻の確固たる治療上の利益は示唆されていない反面、かかる疾患の発病 (有害性) を指摘する報告もなく、統一された見解がなされていない。したがって、大麻と不安障害・不安症状の転帰および不安発症リスクとを関連付けるためには、無作為化比較対照試験および縦断的前向き試験などの詳細な臨床研究が今後必要となる。

外傷後ストレス障害 (PTSD)

近年、PTSD 患者の大麻使用は増加している (Kevorkian et al., 2015)が、PTSD の治療として大麻使用に関するデータに明確な結論は出していない。PTSD 患者が摂取する大麻は不安に関連した症状のためではなく、主に不眠症を伴う症状に対処する手段として使用されている (Bonn-Miller et al., 2014, Fraser, 2009)。しかし、

PTSD 患者への大麻使用は、睡眠の質および身体的健康状態に関してかなり不良であることが明らかにされている (Metrik et al., 2016)。これらの報告から睡眠に関連した大麻の有益性が報告されているものの、有効性、忍容性を全体的に考慮した治療効果としては懐疑的である。

一方、PTSD 症状に対する大麻使用の有害性に関する報告はごくわずかである。PTSD 症状の重症度と大麻の毎日の使用との間に強い正の関連が示されている (Dworkin et al., 2017)。しかしながら、PTSD 症状の重症度に関して、大麻使用者は PTSD 症状を発症している可能性が高く、負の感情が増大している。この症状は、大麻退薬後に改善している (Lee et al., 2018, Manhapra et al., 2015, Tull et al., 2016, Wilkinson et al., 2015)。さらに、PTSD 患者のみならず PTSD の診断までには至らないが PTSD の基準を満たす人は、同時に大麻を使用している場合、大麻の離脱症状および大麻への渴望が増大することを経験する (Boden et al., 2013)。総じて PTSD に対する大麻の潜在的な有害性 (Cogle et al., 2011, Grant et al., 2016, Metrik et al., 2018, Villagonzalo et al., 2011) と治療上の利益に関する作用は、まだ統一した見解がなされていない。特に治療上の利益の大部分は睡眠に関連した転帰の改善 (Cameron et al., 2014, Earleywine et al., 2014, Greer et al., 2014, Roitman et al., 2014)、あるいは PTSD への転帰と大麻使用と間には関連性がないことが示されている (Johnson et al., 2016)。

PTSD に対する大麻の長期的影響は依然として不明で、今後は PTSD に対する治療効果を確証するためのより症例数の多い無作為化比較対照試験や有害性を明らかにするための縦断的前向き試験が必要である。

以上の結果から、娯楽目的の大麻使用は治療上の利益よりも害の方が多いことが示唆される。また、大麻喫煙と精神疾患発症との関連性をより正確に理解するには、大麻使用の状況 (例えば、使用頻度、THC 含有%および

CBD/THC の含有比率) に留意した詳細な調査が必要である (表 1)。

3. 大麻の短期・長期使用による有害作用¹⁾ 短期使用による有害性

大麻の急性使用は、認知機能の障害を受ける可能性がある。これには、短期記憶、運動協調と制御、実行機能の障害や判断力の変化等がある(Bossong et al., 2012, Crean et al., 2011, Meier et al., 2012, Solowij et al., 2002)。さらに THC の含有量の高い大麻を多量に使用した場合には、妄想症または精神病を引き起こす可能性が指摘されている(Curran et al., 2016, Volkow, 2014)。

長期使用による有害性 (依存症)

長期的影響に関しては、大麻使用に伴う主要なリスクは依存症である。大麻使用者の約 8.9% が生涯の曝露後に依存症を発症する (Lopez-Quintero et al., 2011)。そのうえ、慢性使用者のほぼ半数が中止後に、睡眠障害や悪夢からの不快気分や悪心等を含む強い離脱症状を経験する (Budney et al., 2004)。注目すべきことは、大麻の使用が他の違法薬物への使用に進むことにも関連している。これは大麻の使用頻度の増加や使用開始時期が早いことによって強まり (Fergusson et al., 2006)、他の物質使用障害や薬物関連の有害性へのリスクが高まることになる。

一方、大麻の急性使用は、神経薬理的には報酬の伝達系 (例えばドパミン作動性報酬回路) の活性化を引き起こし (ポジティブな気分状態)、その慢性・頻繁使用は報酬回路の機能低下・退薬による感情症状の悪化につながる。更に視床下部・下垂体 - 副腎皮質系およびコルチコトロピン放出因子 (CRF) を刺激し、ストレス反応を活性化させる (ネガティブな不快状態; アロスタシス; 恒常性の維持) (Koob et al., 2001)。薬物依存症は、薬物による快感を恒常的に維持する為にとられるアロスタシスと考えられている。また大麻の退薬/離脱時のリバウンド効果と呼ばれる不安・抑うつ・不眠症状の出現は、その症状の緩和・軽減の目的で大麻の

再使用が引き続き起こるとも考えられる。大麻使用から大麻使用障害を起こす過程の一方で、大麻が退薬に伴う精神症状を改善すると言うパラドックスが起こることになる。

実証されている大麻喫煙のもう 1 つの長期的な有害作用は、気道および肺の炎症による慢性気管支炎の症状を発現するリスクである (Volkow et al., 2014)。この点、大麻を気化しての使用は、呼吸の問題が少ないとされている (Earleywine et al., 2007, 2010, Gieringer et al., 2004)。

4. 胎生期間/幼児期における大麻喫煙の影響^{3,7)} 出生前 (胎生期) における大麻の影響

悪心・嘔吐を適応とした医療用大麻の使用が一部の国で承認されているが、妊娠中の使用については法規制やその警告がなく (Volkow et al., 2017)、医師や医療従事者が、妊娠中の大麻使用リスクについて妊婦に助言することもないとされている (Volkow et al., 2017, Jansson et al., 2018)。しかしながら、大麻は、特に“つわり”などの妊娠に関連した疾患に治療薬として妊婦に推奨できる場合があること (Dickson et al., 2017) が示されたことから、安全性を無視した誤った情報をもとに使用されている現状がある。

出生前 (胎生期) の大麻曝露は、これまでの臨床的エビデンスから、出生して成長後に運動亢進、衝動性の亢進、注意持続の欠如、依存性薬物に対する感受性亢進 (Morris et al., 2011, Huizink, 2014, De Genna et al., 2018)、および精神病発症の脆弱性 (Fine et al., 2019) を含む、多くの行動異常および認知障害の素因となることが示されている。特に、これら全ての精神神経障害は、ドパミン作動性神経伝達の機能不全と関係していることが報告されている (Volkow et al., 2004, Grace, 2016)。しかしながら、胎生期の大麻曝露がどのように神経調節系の成熟に影響するかについては不明であった。

Frau らは、妊娠したラット母獣に大麻活性成分 THC を曝露した胎生期 THC 曝露モデルを作製して、出生した仔獣について解析した。その結果、出生仔の腹側被蓋野における興奮性神経から抑制性神経へのバランスの異常によっ

てドパミン作動性神経系の抑制制御力の低下が引き起こされていた(Frau et al., 2019)。すなわち、ドパミン作動性神経が過剰に興奮している状態であり、成長後の THC への急性曝露に対する行動感作やドパミン遊離の増強、聴覚驚愕反射によるプレパルス抑制障害、危険回避行動の低下(衝動性の亢進)が認められることも明らかとした(Frau et al., 2019)。特にこれらの異常性は雄に特徴的に認められている。このように胎生期 Δ^9 -THC 曝露モデルから出生した仔獣に認められた様々な異常性は、統合失調症の病態生理と類似しており(Grace., 2016)、胎生期に大麻曝露の経歴がある出生児が成長後に THC 誘発性の精神病を発症しやすい大麻使用者となる可能性が高い臨床研究(Compton, 2009)と相関する。したがって、胎生期における大麻曝露の経歴は、幼児期の早い段階で精神病的状態となりうるリスク因子として考えられる(Fine et al., 2019)。

一方、Frau らは、米国食品医薬品局 (FDA) が承認し、大麻使用障害、統合失調症、自閉症、双極性障害にて臨床試験中の薬剤である神経ステロイドのプレグネノロンが、胎生期 THC 曝露モデルから出生した仔獣に認められたドパミン作動性神経の過興奮反応やそれに伴う行動異常を正常化させたことから、妊娠中に大麻曝露を受けた出生児に対する治療アプローチが可能であることも明らかにしている(Frau et al., 2019)。いずれにしても、臨床研究および動物研究から明らかにされた多くの先行研究によって、胎生期の大麻曝露は出生後の成長過程に著しい影響を及ぼし、精神神経系への異常をもたらすことから、妊娠期における大麻および大麻関連製品の摂取や受動喫煙などの意図しない大麻曝露は厳しく避けるべきであることが考えられる。

出生後(乳幼児期における)の大麻の影響

小児における大麻中毒は、その摂取ルートとして、育児中の養育者による大麻喫煙時の副流煙のみならず、ヘンプシードミルク、ヘンプシードオイル製品の長期使用や食用マリファナ

製品(特にキャンディーに類似の食品)の乱用・誤用によって、長期に曝露されことによって生じる。場合によってはそれらのカンナビノイド製品には高い濃度の THC を含んでいる可能性がある。このようなヘンプ製品や食用マリファナ製品などが法的に認められている国では、子供の健康補助食品として人気が高まっている。このカンナビノイド製品の THC 含有量に関しては厳格な規制にもかかわらず、THC が法的限度値以上に含まれている可能性があることも明らかされていることから(Yang et al., 2017)、成人のみならず小児におけるカンナビノイド製品の摂取においては厳格な注意が必要である。

吸入された大麻の作用は、成人の場合、摂取後数分以内に発現し、15~30分以内に頂点に達し、摂取後4時間まで持続する。経口摂取された大麻は作用するのが遅く、作用の開始までは30分~3時間の範囲で、摂取後12時間まで持続する(Grotenhermen, 2003)。しかしながら、小児は大麻濃縮物のバイオアベイラビリティが高く、体重が少ないため、幼児の大麻摂取では、少量の摂取にもかかわらず、血清中 THC 濃度は高くなる。このように大麻成分の幼児・小児における作用発現は成人とは異なり、幼児・小児の意図しない大麻中毒は、眠気、倦怠感や運動失調、異常な精神・神経状態から呼吸障害、より深刻なケースでは脳症および昏睡に至るまでという広範囲に及ぶ可能性が考えられている。

乳幼児期の大麻中毒は稀であるが、脳画像検査や腰椎穿刺などの侵襲的で費用のかかる診断検査をさらに行なうことを避けるためにも、大麻中毒が疑われ、精神状態に変化が見られる幼児では、カンナビノイド検出のために迅速な尿のスクリーニング(尿ガスクロマトグラフィー質量分析による確認試験)が有用であると報告されている(Levene et al., 2019)。さらに、該当する幼児のみならず、世話をしている親や養育者の医薬品およびレクリエーションドラッグの摂取履歴を詳細に調査することも必要である。

5. 大麻の医薬品としての有益性^{5,6)}

多発性硬化症治療薬としての臨床応用

エンドカンナビノイドシステムはカンナビノイドCB₂受容体を介する免疫抑制用がある為、自己免疫疾患である多発性硬化症(MS)の治療薬としての開発が期待された。更に、エンドカンナビノイドシステムは中枢レベルで筋緊張を制御することも明らかになり(Baker et al., 2003)、大麻のMS治療薬としての可能性が精力的に検討された。現在では、大麻製剤であるNabiximols(Sativex[®])が、MSに伴う痙縮への適応を有する治療薬として米国をはじめとした30カ国で承認されている。また、カナダではMSに伴う中枢性神経因性疼痛(Rog et al., 2005)のみならずオピオイド抵抗性の癌性疼痛(Johnson et al., 2010)に対する適応も承認されている。

抗けいれん薬としての臨床応用

フィトカンナビノイドの抗けいれん作用は以前より明らかにされており、マウスにおける抗けいれん作用のED₅₀は、THCで80 mg/kg、CBDで120 mg/kg、THCの前駆体であるテトラヒドロカンナビノール酸 A (THCA-A)で200 mg/kgである(Karler and Turkanis, 1979)。けいれん発作の閾値はエンドカンナビノイドシステムの調整を受け、さらにTHCの抗けいれん作用は鎮静作用を示すよりも低い用量で現れることも明らかとされている(Wallace et al., 2003)。

現在では、THCを除去したCBD抽出物(Epidiolex[®])が、乳幼児期に発症する難治てんかんであるDravet症候群及び小児期に発症する難治性のてんかんLennox-Gastaut症候群(LGS)の治療薬として、米国食品医薬品局の承認を取得している。またCBDは、少量のTHC、THCA、及び大麻のテルペノイド成分であるリナロールを併用することで、治療効果が増強される可能性も示唆されている(Russo, 2017, Sulak et al., 2017, Pamplona et al., 2018)。

アルツハイマー病治療薬としての臨床応用

エンドカンナビノイドは、タンパク質ミスフォールディング、神経炎症、興奮毒性、ミトコンドリア機能障害及び酸化ストレスなどアルツハイマー病(AD)による疾患の発症に関与する可能性が示唆されている(Aso and Ferrer, 2014, Ahmed et al., 2015)。THCは、神経保護性抗酸化作用に加えて、Aβの凝集を抑制する(Eubanks et al., 2006)。認知症患者を対象とした6週間の臨床試験においても、THC(Marinol[®])2.5mgを1日2回投与した結果、体格指数(BMI)が増加し、激越の改善効果が認められた(Volicer et al., 1997)。

CBDもまた、神経保護性抗酸化物質であり、その作用はアスコルビン酸やトコフェロールよりも強力である(Hampson et al., 1998)。また、CBDはAβの凝集を抑制し、またAβを曝露した細胞では、活性酸素種(ROS)産生及び脂質過酸化を防ぎ、カスパーゼ3を減少することで神経細胞のアポトーシスを抑制した(Iuvone et al., 2004)。

パーキンソン病治療薬としての臨床応用

パーキンソン病(PD)は、黒質の神経細胞細胞の脱落に起因すると考えられており、ADと同様に、タウタンパク質の蓄積が神経原線維変化を発現させる(Lei et al., 2010)。Nabiximolsは、パーキンソン病ヒトタウタンパク質発現マウスにて神経原線維変化を抑制し、ドパミン代謝、グリア機能及び酸化ストレスを改善するとともに、不安様行動や自傷行為を減少させた(Casarejos et al., 2013)。

さらに、MacCallumとRussoは、その他の神経・精神疾患に対しての大麻・カンナビノイド類の医薬品開発状況もまとめている(MacCallum and Russo, 2018; Russo, 2018:表2)。それによると、大麻・カンナビノイド類は、睡眠障害、(Russo et al., 2007; Babson et al., 2017)、緑内障(Merritt et al., 1980)、下部尿路症状(LUTS; Brady et al., 2004; Kavia et al., 2010)、社会不安障害(Bergamaschi et al., 2011)、トウレット症候群(Müller-Vahl et al., 2002, 2003)及び統合失調症

(Leweke et al., 2012; McGuire et al., 2018) に対する臨床試験が進行中 (2018 年時点) である。

表 2 大麻・カンナビノイド類の医薬品開発状況 (MacCallum and Russo, 2018; Russo, 2018)

疾患	薬剤	エビデンスレベル	エビデンスの種類
多発性硬化症 (MS)	nabiximols	決定的	第 III 相 RCT 規制当局承認
てんかん (Dravet、Lennox-Gastaut 症候群)	CBD (Epidiolex®)	決定的	第 III 相 RCT 規制当局承認
慢性疼痛	THC、nabiximols	高	第 II 相 RCT
統合失調症 (陽性症状及び陰性症状)	CBD	高	第 II 相 RCT
睡眠障害	THC、nabilone、 nabiximols	中等度	第 II 相～ 第 III 相 RCT
緑内障	THC、大麻	中等度	第 II 相 RCT
MS における下部尿路症状 (LUTS)	nabiximols	中等度	第 II 相 RCT
トゥレット症候群	THC、大麻	中等度	第 II 相 RCT 観察研究
認知症	THC、大麻	低	観察研究
パーキンソン病	THC、CBD、大麻	低	観察研究
外傷後ストレス障害 (PTSD)	大麻	低	観察研究
社会不安障害	CBD	低	第 II 相 RCT 観察研究

臓器移植における治療薬としての臨床応用

エンドカンナビノイドシステムはヒトの体内に広く分布し、複数のフィトカンナビノイドと共に CB₂ 受容体を介して免疫機能に深く関与することが知られている。具体的には炎症、自己免疫、抗腫瘍、並びに病原体免疫反応等を抑制することで、病的免疫反応の発現を予防すると考えられている (Maccarrone et al., 2015, Chiurchiù et al., 2015, Zhou et al., 2016, Cabral et al., 2015, Acharya et al., 2017)。このことからカンナビノイドシグナルが移植時の拒否反応に対する免疫抑制作用が期待され、複数のエビデンスによって裏付けられている。一方、CB₂ 受容体遺伝子欠損 (CB₂KO) マウスは野生型と比較して、心臓移植拒絶反応が促進される。CB₂KO マウス

の骨髄由来樹状細胞 (BM-DC) は、炎症性サイトカインである IL-1 β 、IL-6 及び腫瘍壊死因子の分泌亢進を示し、CB₂ 受容体が宿主対移植片反応における治療薬の標的としての可能性が示唆されている (Kemter et al., 2015)。また、CB₁ 受容体も、臓器拒絶反応の抑制における治療薬としての可能性が指摘されている。

THC は、マウスにおける皮膚移植片の宿主対移植片反応を抑制し、リンパ節における T 細胞の増殖及び活性化を減少させる。この反応は、CB₁ 受容体の選択的アンタゴニストを用いた実験から、CB₁ 受容体の活性化を介したものであることが明らかとなっている (Sido et al., 2015)。

一方で、CBD も臓器移植における有望な新規治療薬としての可能性が、示されている (Lee et

al., 2016)。最近の第 II 相臨床試験 (clinicaltrials.gov 参照 ID: NCT01385124) では、経口投与された CBD (300 mg/day) が、安全かつ有効に臓器拒絶反応を改善することが示されている (Yeshurun et al., 2015)。

自己免疫疾患治療薬としての臨床応用

エンドカンナビノイドシステムの異常は、自己免疫疾患に関与する事が示唆されている。エンドカンナビノイド合成酵素 PTPN22 のミスセンス Arg→Trp (R620W) 多型は、1 型糖尿病、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、グレーブス病、重症筋無力症などの発症リスクと相関が認められている (Pradhan et al., 2010)。さらに、CB₂ 受容体の一般的なジヌクレオチド多型により生じた Gln→Arg 置換 (Q63R) は、CB₂ 受容体を介したシグナル伝達を抑制し (Sipe et al., 2005)、免疫性血小板減少症 (Mahmoud et al., 2013) 及びグルテンに対し異常な免疫反応が生じるセリアック病 (Rossi et al., 2012) の発症リスクを増加させる。このような観点から、1 型糖尿病、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病等の自己免疫疾患において、エンドカンナビノイドシステムを活性化する薬物、またはフィトカンナビノイドの応用が検討されている (Lee et al., 2016, Gui et al., 2015, Li et al., 2001, Marqu ez et al., 2009, Wright et al., 2008)

抗悪性腫瘍薬としての臨床応用

医療用大麻は、緩和治療を目的として、様々な悪性腫瘍患者においての使用が増加している (Birdsall et al., 2016)。これに加えて、エンドカンナビノイドシステムおよびフィトカンナビノイドは、*in vitro* 試験系においてがん細胞の増殖抑制作用、アポトーシス促進作用及び血管新生阻害作用等により抗腫瘍効果を示す可能性が報告されている (Coke et al., 2016, Nikan et al., 2016, McAllister et al., 2015, Javid et al., 2016, Tegeder., 2016)。また、Scott らは、THC と CBD の併用は、THC または CBD の個別使用にくらべて、HL60 白血病細胞への障害作用が増強さ

れることを明らかにしている (Scott et al., 2017)。しかしながら、前述のとおりエンドカンナビノイドシステムは免疫反応を抑制するため、*in vitro* で示された抗腫瘍作用は、必ずしも *in vivo* の臨床的効果と結びつかないという報告もある (Pokrywka et al., 2016, Ladin et al., 2016)。

D. 結 論

世界的な大麻合法化の波を受け、THC の効力が高く CBD の濃度が低い娯楽目的の大麻の使用は増加しているのが現状である。これに呼応して妊婦の大麻喫煙も増加し、新たな問題を提起している。THC 含有量の高い大麻は精神疾患を患う有害性が指摘されている半面、純粋な CBD は治療上有益である可能性も指摘されている。この点を見据え、Hill は大麻を完全に良いとも悪いともいえないグレーゾーン (Hill et al., 2015) と評している。また一方で記憶に関する同一の指標の中にも、THC が記憶の障害と記憶の改善を起こすとの相反する報告がなされているが、それは CB₁ 受容体活性化に基づく記憶障害が年齢依存性であると考えられる点に留意する必要がある。即ち、THC は若齢動物では記憶障害が、または老齢動物では記憶の改善が認められている (Bilkei-Gorzo et al., 2017)。現状では大麻の薬理作用の特殊性から有害性も有益性もあるとの認識の上に、大麻の実像を鮮明に捉えるには大麻／フィトカンナビノイドの成分比率・使用年齢・使用頻度・使用状況・性差等に留意したきめ細かい更なる調査研究が期待される。

E. 参考文献

主要論文

- 1) Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP: Cannabis and mental illness, a review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 269(1):107-120. 2019
- 2) Adriaan W. Bruijnzeel, Xiaoli Qi, Lidia V. Guzhva, Shannon Wall, Jie V. Deng, Mark S. Gold, Marcelo Febo, Barry Setlow: Behavioral

- Characterization of the Effects of Cannabis Smoke and Anandamide in Rats. *PLoS One*. 11;11(4):e0153327. 2016
- 3) Levene RJ, Pollak-Christian E, Wolfram S: A 21st Century Problem, Cannabis Toxicity in a 13-Month-Old Child. *J Emerg Med*. 56(1):94-96. 2019
 - 4) Ozaita A, Aso E: The cannabis paradox, when age matters. *Nat Med*. 6;23(6):661-662. 2017
 - 5) Russo EB: Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci*. 18;12:51. 2018
 - 6) Oláh A, Szekanecz Z, Bíró T: Targeting Cannabinoid Signaling in the Immune System “High”-ly Exciting Questions, Possibilities, and Challenges. *Front Immunol*. 10;8:1487. 2017
 - 7) Frau R, Miczán V, Traccis F, Aroni S, Pongor CI, Saba P, Serra V, Sagheddu C, Fanni S, Congiu M, Devoto P, Cheer JF, Katona I, Melis M: Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone. *Nat Neurosci*. 22(12):1975-1985. 2019
- その他(本文中)
- Aceto MD, Scates SM, Lowe JA, Martin BR: Cannabinoid precipitated withdrawal by the selective cannabinoid receptor antagonist, SR 141716A. *Eur. J Pharmacol*. 282: R1–2. 1995
- Acharya N, Penukonda S, Shcheglova T, Hagymasi AT, Basu S, Srivastava PK: Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114:5005–10. 2017
- Agrawal A, Lynskey MT: Tobacco and cannabis co-occurrence: does route of administration matter? *Drug Alcohol Depend*. 99: 240–7. 2009
- Ahmed A, van der Marck MA, van den Elsen G and Olde Rikkert M: Cannabinoids in late-onset Alzheimer’s disease. *Clin. Pharmacol. Ther*. 97,597–606. 2015
- Andréasson S, Engström A, Allebeck P, Rydberg U: Cannabis and schizophrenia a longitudinal study of swedish conscripts. *Lancet* 330:1483–1486. 1987
- Ashton CH: Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 178: 101–6. 2001
- Aso E and Ferrer I: Cannabinoids for treatment of Alzheimer’s disease: moving toward the clinic. *Front. Pharmacol*. 5:37. 2014
- Aung MM, Griffin G, Huffman JW, Wu M, Keel C, Yang B, et al: Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB(1) and CB(2) receptor binding. *Drug Alcohol Depend*. 60: 133–40. 2000
- Babson KA, Sottile J and Morabito D: Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr. Psychiatry Rep*. 19:23. 2017
- Baggio S, N’goran AA, Deline S, Studer J, Dupuis M, Henchoz Y, Mohler-Kuo M, Daepfen JB, Gmel G: Patterns of cannabis use and prospective associations with health issues among young males. *Addiction*. 109:937–945. 2014
- Bahorik AL, Leibowitz A, Sterling SA, Travis A, Weisner C, Satre DD: Patterns of marijuana use among psychiatry patients with depression and its impact on recovery. *J Affect Disord*. 213:168–171. 2017
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, and Thompson A. J: The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol*. 2, 291–298. 2003
- Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F et al: Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219–1226. 2011
- Bilkei-Gorzo A, Albayram O, Draffehn A, Michel K, Piyanova A, Oppenheimer H, et al: A chronic low dose of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nat Med*. 23:782–7. 2017
- Birdsall SM, Birdsall TC, Tims LA: The use of medical marijuana in cancer. *Curr Oncol Rep*. 18:40. 2016

- Boden MT, Babson KA, Vujanovic AA, Short NA, Bonn-Miller MO: Posttraumatic stress disorder and cannabis use characteristics among military veterans with cannabis dependence. *Am J Addict.* 22:277–284. 2013
- Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Martin AMS, Thurnauer H, Davies A, D'Souza DC: The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology.* 235:1923–1932. 2018
- Bonn-Miller MO, Babson KA, Vandrey R: Using cannabis to help you sleep: Heightened frequency of medical cannabis use among those with PTSD. *Drug Alcohol Depend.* 136:162–165. 2014
- Bossong MG, Jansma JM, van Hell HH, Jager G, Oudman E, Saliassi E, Kahn RS, Ramsey NF: Effects of δ 9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biol Psychiatry.* 71:693–699. 2012
- Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ and Fowler CJ: An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 10, 425–433. 2004
- Buckner JD, Schmidt NB, Lang AR, Small JW, Schlauch RC, Lewinsohn PM: Specificity of social anxiety disorder as a risk factor for alcohol and cannabis dependence. *J Psychiatr Res.* 42:230–239. 2008
- Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R: Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry.* 161:1967–1977. 2004
- Bujarski SJ, Galang JN, Short NA, Trafton JA, Gifford EV, Kimerling R, Vujanovic AA, McKee LG, Bonn-Miller MO: Cannabis use disorder treatment barriers and facilitators among veterans with ptsd. *Psychol Addict Behav.* 30:73. 2016
- Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AH. Turning over a new leaf: cannabinoid and endocannabinoid modulation of immune function. *J Neuroimmune Pharmacol.* 10:193–203. 2015
- Cameron C, Watson D, Robinson J: Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation. *J Clin Psychopharmacol.* 34:559. 2014
- Casarejos MJ, Perucho J, Gomez A, Muñoz MP, Fernandez-Estevez M, Sagredo O et al: Natural cannabinoids improve dopamine neurotransmission and tau and amyloid pathology in a mouse model of tauopathy. *J. Alzheimers Dis.* 35, 525–539. 2013
- Charilaou P, Agnihotri K, Garcia P, Badheka A, Frenia D, Yegneswaran B: Trends of cannabis use disorder in the inpatient: 2002 to 2011. *Am J Med.* 130:678.e677–687.e677. 2017
- Chiurchiù V, Battistini L, Maccarrone M: Endocannabinoid signaling in innate and adaptive immunity. *Immunology.* 144:352–64. 2015
- Coke CJ, Scarlett KA, Chetram MA, Jones KJ, Sandifer BJ, Davis AS, et al: Simultaneous activation of induced heterodimerization between CXCR4 chemokine receptor and cannabinoid receptor 2 (CB2) reveal a mechanism for regulation of tumor progression. *J Biol Chem.* 291:9991–10005. 2016
- Compton, M. T. et al: Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am. J. Psychiatry* 166, 1251–1257. 2009
- Compton WM, Han B, Jones CM, Blanco C, Hughes A: Marijuana use and use disorders in adults in the USA, 2002–14: analysis of annual cross-sectional surveys. *Lancet Psychiatry.* 3:954–964. 2016
- Copeland J, Rooke S, Swift W: Changes in cannabis use among young people: impact on mental health. *Curr Opin Psychiatry.* 26:325–329. 2013

- Cougle JR, Bonn-Miller MO, Vujanovic AA, Zvolensky MJ, Hawkins KA: Posttraumatic stress disorder and cannabis use in a nationally representative sample. *Psychol Addict Behav* 25:554. 2011
- Cougle JR, Hakes JK, Macatee RJ, Chavarria J, Zvolensky MJ: Quality of life and risk of psychiatric disorders among regular users of alcohol, nicotine, and cannabis: an analysis of the national epidemiological survey on alcohol and related conditions (nesarc). *J Psychiatr Res.* 66:135–141. 2015
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ: An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med* 5:1. 2011
- Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJ, Parsons LH: Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 17:293. 2016
- Danielsson A-K, Lundin A, Agardh E, Allebeck P, Forsell Y: Cannabis use, depression and anxiety: a 3-year prospective population-based study. *J Affect Disord* 193:103–108. 2016
- De Genna NM, Richardson GA, Goldschmidt L, Day NL & Cornelius MD: Prenatal exposures to tobacco and cannabis: associations with adult electronic cigarette use. *Drug Alcohol Depend.* 188, 209–215. 2018
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M: The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the national survey of mental health and well-being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 36:219–227. 2001
- Degenhardt L, Coffey C, Romaniuk H, Swift W, Carlin JB, Hall WD, Patton GC: The persistence of the association between adolescent cannabis use and common mental disorders into young adulthood. *Addiction* 108:124–133. 2013
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzzi S, Russo M, Paparelli A: High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry.* 195:488–491. 2009
- Dickson B et al: Recommendations from cannabis dispensaries about first-trimester cannabis use. *Obstet. Gynecol.* 131, 1031–1038. 2018
- D’Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH: Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 57:594–608. 2005
- Duperrouzel J, Hawes SW, Lopez-Quintero C, Pacheco-Colón I, Comer J, Gonzalez R: The association between adolescent cannabis use and anxiety: a parallel process analysis. *Addict Behav.* 78:107–113. 2018
- Dworkin ER, Kaysen D, Bedard-Gilligan M, Rhew IC, Lee CM: Daily-level associations between PTSD and cannabis use among young sexual minority women. *Addict Behav* 74:118–121. 2017
- Earleywine M, Barnwell SS: Decreased respiratory symptoms in cannabis users who vaporize. *Harm Reduct J* 4:11. 2007
- Earleywine M, Van Dam NT: Case studies in cannabis vaporization. *Addict Res Theory* 18:243–249. 2010
- Earleywine M, Bolles JR: Marijuana, expectancies, and post-traumatic stress symptoms: a preliminary investigation. *J Psychoact Drugs.* 46:171–177. 2014
- Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AEIV, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ et al: A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer’s disease pathology. *Mol. Pharm.* 3, 773–777. 2006
- Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S: The association between cannabis use and anxiety disorders: results from a population-based representative sample. *Eur Neuropsychopharmacology.* 26:493–505. 2016

- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ: Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*. 101:556–569. 2006
- Fine JD et al: Association of prenatal cannabis exposure with psychosis proneness among children in the adolescent brain cognitive development (ABCD) study. *JAMA Psychiatry*. 7, 762–764. 2019
- Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ: Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry*. 167:987–993. 2010
- Fraser GA: The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (ptsd). *CNS Neurosci Ther*. 15:84–88. 2009
- Fride E, Mechoulam R: Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *Eur. J Pharmacol.* 231: 313–4. 1993
- Gage SH, Hickman M, Heron J, Munafò MR, Lewis G, Macleod J, Zammit S: Associations of cannabis and cigarette use with depression and anxiety at age 18: findings from the avon longitudinal study of parents and children. *PLoS One*. 10:e0122896. 2015
- Gieringer D, St. Laurent J, Goodrich S () Cannabis vaporizer combines efficient delivery of the with effective suppression of pyrolytic compounds. *J Cannabis Ther* 4:7–27. 2004
- Government of Canada: Canadian cannabis survey 2017—summary. 2017
- Grace AA: Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat. Rev. Neurosci*. 17, 524–532. 2016
- Grant S, Pedersen ER, Neighbors C: Associations of posttraumatic stress disorder symptoms with marijuana and synthetic cannabis use among young adult us veterans: a pilot investigation. *J Stud Alcohol Drugs*. 77:509–514. 2016
- Greer GR, Grob CS, Halberstadt AL: Ptsd symptom reports of patients evaluated for the new mexico medical cannabis program. *J Psychoact Drugs* 46:73–77. 2014
- Grotenhermen F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 42:327–60. 2003
- Gui H, Tong Q, Qu W, Mao C-M, Dai S-M: The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 26:86–91. 2015
- Guttmanova K, Kosterman R, White HR, Bailey JA, Lee JO, Epstein M, Jones TM, Hawkins JD: The association between regular marijuana use and adult mental health outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 179:109–116. 2017
- Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J and Wink D: Cannabidiol and D9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 95, 8268–8273. 1998
- Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, Huang B, Pickering R, Smith SM, Jung J, Zhang H, Grant BF: Prevalence and correlates of dsm-5 cannabis use disorder, 2012–2013: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions—iii. *Am J Psychiatry*. 173:588–599. 2016
- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W: Cannabis and anxiety and depression in young adults: a large prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:408–417. 2007
- Hill KP: Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA*. 313:2474–2483. 2015
- Hjorthøj C, Østergaard MLD, Benros ME, Toftdahl NG, Erlangsen A, Andersen JT, Nordentoft M: Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and causespecific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry*. 2:801–

808. 2015
- Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D, Letcher P, Silins E, Hutchinson DM: Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 126:369–378. 2012
- Huizink AC: Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 52, 45–52. 2014
- Iseger TA, Bossong MG: A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res.* 162:153–161. 2015
- Iuvone T, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M and Izzo AA: Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa*, on b-amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J. Neurochem.* 89, 134–141. 2004
- Jansson LM, Jordan CJ & Velez ML: Perinatal marijuana use and the developing child. *JAMA* 320, 545–546. 2018
- Javid FA, Phillips RM, Afshinjavid S, Verde R, Ligresti A: Cannabinoid pharmacology in cancer research: a new hope for cancer patients? *Eur J Pharmacol.* 775:1–14. 2016
- Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D: The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: a preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology.* 51:585–588. 2015
- Johnson JR., Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R. and Fallon MT: Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J. Pain Symptom Manage.* 39, 167–179. 2010
- Johnson MJ, Pierce JD, Mavandadi S, Klaus J, Defelice D, Ingram E, Oslin DW: Mental health symptom severity in cannabis using and non-using veterans with probable PTSD. *J Affect Disord.* 190:439–442. 2016
- Karler R and Turkkanis SA: “Cannabis and epilepsy,” in *Marihuana Biological Effects: Analysis, Metabolism, Cellular Responses, Reproduction and Brain*, eds G. G. Nahas and W. D. M. Paton (Oxford, UK: Pergamon Press), 619–641. 1979
- Kavia R, De Ridder D, Constantinescu C, Stott C and Fowler C: Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 16, 1349–1359. 2010
- Kemter AM, Scheu S, Hüser N, Ruland C, Schumak B, Findeiß M, et al: The cannabinoid receptor 2 is involved in acute rejection of cardiac allografts. *Life Sci.* 138:29–34. 2015
- Kevorkian S, Bonn-Miller MO, Belendiuk K, Carney DM, Roberson-Nay R, Berenz EC: Associations among trauma, posttraumatic stress disorder, cannabis use, and cannabis use disorder in a nationally representative epidemiologic sample. *Psychol Addict Behav.* 29:633. 2015
- Khanolkar AD, Abadji V, Lin S, Hill WA, Taha G, Abouzid K, et al: Head group analogs of arachidonylethanolamide, the endogenous cannabinoid ligand. *J. Med. Chem.* 39: 4515–9. 1996
- Kim S-W, Dodd S, Berk L, Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Kim J-M, Yoon J-S, Berk M: Impact of cannabis use on long-term remission in bipolar I and schizoaffective disorder. *Psychiatry Investig.* 12:349–355. 2015
- Koob GF, Le Moal M: Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24:97. 2001
- Ladin DA, Soliman E, Griffin L, Van Dross R: Preclinical and clinical assessment of cannabinoids as anti-cancer agents. *Front Pharmacol.* 7:361. 2016
- Lee JY, Brook JS, Finch SJ, Brook DW: Trajectories of cannabis use beginning in adolescence associated with symptoms of posttraumatic stress disorder in the mid-thirties. *Subst Abuse.* 39:39–

45. 2018
- Lee W-S, Erdelyi K, Matyas C, Mukhopadhyay P, Varga ZV, Liaudet L, et al: Cannabidiol limits Tcell-mediated chronic autoimmune myocarditis: implications to autoimmune disorders and organ transplantation. *22:136-146*. 2016
- Lei, P., Ayton, S., Finkelstein, D. I., Adlard, P. A., Masters, C. L., and Bush, A. I. Tau protein: relevance to Parkinson's disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42, 1775–1778. 2010
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C et al: Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 2:e94. 2012
- Li X, Kaminski NE, Fischer LJ: Examination of the immunosuppressive effect of delta9-tetrahydrocannabinol in streptozotocin-induced autoimmune diabetes. *Int Immunopharmacol.* 1:699–712. 2001
- Lopez-Quintero C, de los Cobos JP, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, Blanco C: Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (nesarc). *Drug Alcohol Depend.* 115:120–130. 2011
- Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, et al: Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* 36:277–96. 2015
- MacCallum CA and Russo EB: Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur. J. Intern. Med.* 49, 12–19. 2018
- Mahmoud Gouda H, Mohamed Kamel NR: Cannabinoid CB2 receptor gene (CNR2) polymorphism is associated with chronic childhood immune thrombocytopenia in Egypt. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 24:247–51. 2013
- Manhapra A, Stefanovics E, Rosenheck R: Treatment outcomes for veterans with ptsd and substance use: impact of specific substances and achievement of abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 156:70–77. 2015
- Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P: Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med.* 44:2513–2521. 2014
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E: Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull.* 42:1262–1269. 2016
- Marqu ez L, Su arez J, Iglesias M, Bermudez-Silva FJ, Rodr guez de Fonseca F, Andreu M: Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS One.* 4:e6893. 2009
- McAllister SD, Soroceanu L, Desprez P-Y: The antitumor activity of plantderived non-psychoactive cannabinoids. *J Neuroimmune Pharmacol.* 10:255–67. 2015
- McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R et al: Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry.* 175, 225–231. 2018
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE: Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci.* <https://doi.org/10.1073/nas.1206820109>. 2012
- Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL and Gelbart SS: Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology* 87, 222–228. 1980
- Metrik J, Jackson K, Bassett SS, Zvolensky MJ, Seal K, Borsari B. The mediating roles of coping, sleep, and anxiety motives in cannabis use and problems among returning veterans with PTSD and mdd. *Psychol Addict Behav.* 30:743. 2016
- Metrik J, Bassett SS, Aston ER, Jackson KM, Borsari

- B: Medicinal versus recreational cannabis use among returning veterans. *Transl Issues Psychol Sci.* 4:6. 2018
- Moitra E, Anderson BJ, Stein MD: Reductions in cannabis use are associated with mood improvement in female emerging adults. *Depression Anxiety* 33:332–338. 2016
- Morris CV, DiNieri JA, Szutorisz H & Hurd YL: Molecular mechanisms of maternal cannabis and cigarette use on human neurodevelopment. *Eur. J. Neurosci.* 34, 1574–1583. 2011
- Müller-Vahl KR, Schneider U and Emrich HM: Combined treatment of Tourette syndrome with D-9-THC and dopamine receptor agonists. *J. Cannab. Thera.* 2, 145–154. 2002
- Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T et al: D9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J. Clin. Psychiatry* 64, 459–465. 2003
- Nikan M, Nabavi SM, Manayi A: Ligands for cannabinoid receptors, promising anticancer agents. *Life Sci.* 146:124–30. 2016
- Østergaard ML, Nordentoft M, Hjorthøj C: Associations between substance use disorders and suicide or suicide attempts in people with mental illness: a danish nation-wide, prospective, register-based study of patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression or personality disorder. *Addiction.* 112:1250–1259. 2017
- Pamplona FA, da Silva LR, and Coan AC: Potential clinical benefits of CBD-rich Cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: Observational data meta-analysis. *Front. Neurol.* 9:759. 2018
- Patel R, Wilson R, Jackson R, Ball M, Shetty H, Broadbent M, Stewart R, McGuire P, Bhattacharyya S: Cannabis use and treatment resistance in first episode psychosis: a natural language processing study. *Lancet.* 385:S79. 2015
- Piontek D, Kraus L, Bjarnason T, Demetrovics Z, Ramstedt M: Individual and country-level effects of cannabis-related perceptions on cannabis use. A multilevel study among adolescents in 32 european countries. *J Adolesc Health.* 52:473–479. 2013
- Pokrywka M, Góralaska J, Solnica B: Cannabinoids – a new weapon against cancer? *Postepy Hig Med Dosw. (Online)* 70:1309–20. 2016
- Pradhan V, Borse V, Ghosh K: PTPN22 gene polymorphisms in autoimmune diseases with special reference to systemic lupus erythematosus disease susceptibility. *J Postgrad Med.* 56:239–42. 2010
- Rasic D, Weerasinghe S, Asbridge M, Langille DB: Longitudinal associations of cannabis and illicit drug use with depression, suicidal ideation and suicidal attempts among nova scotia high school students. *Drug Alcohol Depend.* 129:49–53. 2013
- Ratheesh A, Cotton SM, Betts JK, Chanen A, Nelson B, Davey CG, McGorry PD, Berk M, Bechdolf A: Prospective progression from high-prevalence disorders to bipolar disorder: exploring characteristics of pre-illness stages. *J Affect Disord.* 183:45–48. 2015
- Rog DJ, Nurmiko T, Friede T, and Young C: Randomized controlled trial of cannabis based medicine in central neuropathic pain due to multiple sclerosis. *Neurology.* 65, 812–819. 2005
- Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A: Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral δ 9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clin Drug Investig.* 34:587–591. 2014
- Rossi F, Bellini G, Tolone C, Luongo L, Mancusi S, Papparella A, et al: The cannabinoid receptor type 2 Q63R variant increases the risk of celiac disease: implication for a novel molecular biomarker and future therapeutic intervention. *Pharmacol Res.* 66:88–94. 2012
- Russo EB: History of cannabis and its preparations in saga, science and sobriquet. *Chem. Biodivers*

- 4, 2624–2648. 2007
- Russo EB, and Marcu J: Cannabis pharmacology: the usual suspects and a few promising leads. *Adv. Pharmacol.* 80, 67–134. 2017
- Sagar KA, Dahlgren MK, Racine MT, Dreman MW, Olson DP, Gruber SA: Joint effects: a pilot investigation of the impact of bipolar disorder and marijuana use on cognitive function and mood. *PLoS One* 11:e0157060. 2016
- Scholes-Balog KE, Hemphill SA, Evans-Whipp TJ, Toumbourou JW, Patton GC: Developmental trajectories of adolescent cannabis use and their relationship to young adult social and behavioural adjustment: a longitudinal study of Australian youth. *Addict Behav.* 53:11–18. 2016
- Schoeler T, Theobald D, Pingault J-B, Farrington DP, Coid JW, Bhattacharyya S: Developmental sensitivity to cannabis use patterns and risk for major depressive disorder in midlife: findings from 40 years of follow-up. *Psychological Med.* 48(13):2169–2176. 2018
- Schuermeyer J, Salomonsen-Sautel S, Price RK, Balan S, Thurstone C, Min S-J, Sakai JT: Temporal trends in marijuana attitudes, availability and use in Colorado compared to non-medical marijuana states: 2003–11. *Drug Alcohol Depend.* 140:145–155. 2014
- Scott KA, Dalgleish AG, Liu WM: Anticancer effects of phytocannabinoids used with chemotherapy in leukaemia cells can be improved by altering the sequence of their administration. *Int J Oncol.* 51:369–77. 2017
- Sido JM, Nagarkatti PS, Nagarkatti M: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol attenuates allogeneic host-versus-graft response and delays skin graft rejection through activation of cannabinoid receptor 1 and induction of myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol.* 98:435–47. 2015
- Sipe JC, Arbour N, Gerber A, Beutler E: Reduced endocannabinoid immune modulation by a common cannabinoid 2 (CB2) receptor gene polymorphism: possible risk for autoimmune disorders. *J Leukoc Biol.* 78:231–8. 2005
- Sjoden PO, Jarbe TU, Henriksson BG: Effects of long-term administration and withdrawal of tetrahydrocannabinols (Δ^8 -THC and Δ^9 -THC) on open-field behavior in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior.* 1: 243–9. 1973
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J: Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA.* 287:1123–1131. 2002
- Sulak D, Saneto R, and Goldstein B: The current status of artisanal cannabis for the treatment of epilepsy in the United States. *Epilepsy Behav.* 70:328–333. 2017
- Tegeder I: Endocannabinoids as guardians of metastasis. *Int J Mol Sci.* 17:230. 2016
- Tournier M, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, Verdoux H: Cannabis use and anxiety in daily life: a naturalistic investigation in a non-clinical population. *Psychiatry Res.* 118:1–8. 2003
- Tull MT, McDermott MJ, Gratz KL () Marijuana dependence moderates the effect of posttraumatic stress disorder on trauma cue reactivity in substance dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 159:219–226. 2016
- Van Laar M, Van Dorsselaer S, Monshouwer K, De Graaf R: Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction.* 102:1251–1260. 2007
- Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl R, De Graaf R, Verdoux H: Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol.* 156:319–327. 2002
- Villagonzalo K-A, Dodd S, Ng F, Mihaly S, Langbein A, Berk M: The relationship between substance use and posttraumatic stress disorder in a methadone maintenance treatment program. *Compr Psychiatry.* 52:562–566. 2011
- Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J and

- Volicer BJ: Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 12, 913–919. 1997
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ & Swanson JM: Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol. Psychiatry*. 9, 557–569. 2004
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR: Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 370:2219–2227. 2014
- Volkow ND, Compton WM & Wargo EM: The risks of marijuana use during Pregnancy. *JAMA*. 317, 129–130. 2017
- Wallace MJ Blair RE, Falenski K. W. Martin B R., and DeLorenzo, R.J. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307,129–137. 2003
- Wilkinson ST, Stefanovics E, Rosenheck RA: Marijuana use is associated with worse outcomes in symptom severity and violent behavior in patients with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 76:1174–1180. 2015
- Wright KL, Duncan M, Sharkey KA: Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br J Pharmacol*. 153:263–70. 2008
- Yang Y, Lewis MM, Bello AM, Wasilewski E, Clarke HA, Kotra LP: Cannabis sativa (hemp) seeds, d9-Tetrahydrocannabinol, and potential overdose. *Cannabis cannabinoid res.* 2:274–81. 2017
- Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, Shargian L, Dreyer J, Peck A, et al: Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 21:1770–5. 2015
- Zhou J, Burkovskiy I, Yang H, Sardinha J, Lehmann C: CB2 and GPR55 receptors as therapeutic targets for systemic immune dysregulation. *Front Pharmacol*. 7:264. 2016
- Zorrilla I, Aguado J, Haro J, Barbeito S, Lopez Zurbano S, Ortiz A, Lopez P, Gonzalez-Pinto A: Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatr Scand*. 131:100–110. 2015
- Zvolensky MJ, Lewinsohn P, Bernstein A, Schmidt NB, Buckner JD, Seeley J, Bonn-Miller MO: Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *J Psychiatr Res*. 42:1017–1023. 2008

F. 研究発表

1) 論文発表(2019年度)

- Li R, Fukumori R, Takeda T, Song Y, Morimoto S, Kikura-Hanajiri R, Yamaguchi T, Watanabe K, Aritake K, Tanaka Y, Yamada H, Yamamoto T & Ishii Y: Elevation of endocannabinoids in the brain by synthetic cannabinoid JWH-018: mechanism and effect on learning and memory. *Sci Rep*. 3;9(1):9621. 2019

2) 学会発表(2019年度)

- 福森 良、太田 賢作、山本 経之、山口 拓: メタフェタミン退薬後の認知機能障害発現における内因性カンナビノイドシステムの関与. 第49回日本神経精神薬理学会年会 福岡 (10.12, 2019)
- 太田賢作、福森 良、山本経之、山口 拓: メタフェタミン反復投与後の退薬時におけるカンナビノイドCB₁受容体を介した認知機能障害. 第36回日本薬学会九州支部大会 長崎 (11.16, 2019)
- 福森 良、太田賢作、山本経之、山口 拓: メタフェタミン退薬時に発現する感覚情報処理機能障害におけるカンナビノイドCB₁受容体の関与. 第36回日本薬学会九州支部大会 長崎 (11.17, 2019)

【これまでの調査研究の総括】

近年増加傾向にある大麻乱用を念頭に、大麻／THC／CBD の脳への機能的／解剖学的側面から見た作用を最近の基礎・臨床の論文を基に調査研究した。

平成 28 年度

大麻の常習により、脳の精神的機能に変容を起こすだけでなく、内側側頭皮質、側頭極、海馬傍回、島、眼窩前頭皮質等での灰白質体積の減少と言う脳の形態学的変化も起こすことを指摘した。この大麻の作用は、大麻使用の時期によって異なることも明らかにした。即ち、青少年期の大麻乱用は成人期での大麻使用に比べて、統合失調症を初めとする精神疾患の発症リスクが増加し、重篤かつ持続的な悪影響を及ぼすことが基礎ならびに臨床実験から明らかにされている。更に、大麻乱用は青少年期に構築される脳・神経系の正常な発達と成熟にも障害を起こす可能性があることを強調した。これは、青少年の脳が成人の脳に比べて大麻曝露の影響を受けやすいことを意味している。

平成 29 年度

青年期の大麻使用者は、非使用者と比較して注意機能、記憶、情報処理速度、視空間機能および実行機能を要する作業能力が低い傾向にある点を指摘した。また青年期の大麻使用者では、海馬、前頭前皮質、および扁桃体容積の減少が認められ、特に恐怖と関連する否定的感情への過敏反応と関連することを明らかにした。一方、大麻離脱症候群は高頻度の長期使用を突然中止した後の 24-48 時間以内に発現し、その発現には大麻の反復使用によるカンナビノイド CB₁ 受容体のダウンレギュレーションが関与することを明らかにした。また大麻使用はニコチン依存症を含むアルコールおよび薬物使用障害の有病率／罹患率を増大させ、そのリスクは使用頻度に比例して大きくなる点を明らかにした。これとは別に、「大麻

使用により社会に及ぼす影響」ならびに「医療用大麻の有用性」についても新たな知見を述べた。

平成 30 年度

大麻により誘発される精神疾患、大麻による機能的・組織的障害、大麻の嗜癖関連作用、大麻／カンナビノイドからの医薬品開発への可能性、の観点から更に調査研究を実施した。その中で特に、青少年期での大麻摂取は統合失調症の発症リスクを増大させ、脳機能の発達過程に重大な影響を与える点と青少年期における大麻摂取が重度の大麻依存症や持続的な認知機能障害と関連している点を強く警告した。更に小児のてんかん発作治療薬や多発性硬化症治療薬など大麻／カンナビノイドの医薬品としての開発の現状を総括したが、大麻／カンナビノイドの用量設定の問題を残している点、また幻覚作用を持たない CBD の医薬品への応用に関しては CBD の用量設定の問題及び THC-CBD 配合剤ではその適切な用量比を確定する問題を残している点を指摘した。

令和元年度

諸外国での大麻・大麻関連製品の合法化が進む点を考慮に入れ、大麻の胎生期間／幼児期および若年期における大麻喫煙の影響を中心に具体的に論じた。更に医療大麻の最も新しい開発状況を解説した。

この様に大麻／フィトカンナビノイドの有害性と有益性を検討したが、大麻の薬理作用は 1) 曝露期間 (短期間・長期間)、 2) 摂取量 (少量・多量)、 3) 摂取時・退薬時、 4) 摂取時期 (胎生期、幼児期、青少年期、成年期) および 5) 摂取状況 (正常／病態) 等によって大きく変容するので、この点に留意した更なる調査研究が今後望まれる。

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 H29-医薬-指定-009)

危険ドラッグ等の濫用防止の効果的な普及啓発に関する研究

分担研究課題

危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発の方法に関する調査研究

分担研究者：鈴木順子（北里大学 名誉教授）

研究協力者：大室弘美（武蔵野大学 客員教授）、漆畑 稔（ 公社）日本薬剤師会 顧問）、徳永恵子

（宮城大学 名誉教授）、今津嘉宏（芝大門いまづクリニック）、藤田幸恵・大島紀美子・高

橋千佳子・唐澤淳子（ 一社）地域医療薬学研究会）、大島耐之（名城大学薬学部 教授）、

村田正弘（NPO 法人 セルフメディケーション推進協議会会長）

<調査研究概要>

調査研究1 2019年現在の薬物情勢の分析と第五次薬物乱用防止五か年戦略における 広報・啓発・教育の方向性

非常に変化の速い薬物情勢に関して、薬物犯罪の構造変化に着目し、薬物濫用防止のために必要な視点と取組の方向性を検討した。また、第五次薬物乱用防止五か年戦略のビジョン、指向性、プランを解析し、薬物情勢の検討と併せて地域の啓発、地域教育にどのような取組が求められるかを検討した。

調査研究2 共助体系による薬物濫用防止を軸とした地域の生活衛生安全向上活動推進を目的とした広報・啓発の取り組み

薬物濫用防止を中心とする地域の公衆衛生向上に向けた土壌形成を目的として組織した研究会をベースとして、活動を行った。

年次統一ポリシーを「地域の生活者の安全・安寧を確保するための共助職種・共助機関の役割と活動」として、薬剤師を中心とした共助職種向けの広報・学習の機会を2回設定するとともに、地域住民及び共助職種を混在させての啓発セミナーを2回実施した。また、関連組織・団体の集会の共催、後援、企画参加を推進し、共通のコンセンサス形成、連携関係構築を図った。

更に、これと並行して、さまざまな講演、メディア、広報紙掲載などの機会において薬物濫用防止に関する資料提供、広報を行うとともに、薬剤師等共助職種が薬物乱用防止等を中心とした地域住民の教育・啓発を実施するために必要な素養の検討、及び人材育成のための教育企画・教育資材の検討を開始した。

報 告

調査研究 1

2019 年現在の薬物情勢の分析と第五次薬物乱用防止五か年戦略における広報・啓発・教育の方向性

A. 目的

薬物濫用防止に係るさまざまな対策を、どのような指向性とどの程度の緊急性をもって実現していかなければならないかという命題に即して、薬物情勢についての分析・検討を行うとともに、第五次薬物濫用防止五か年戦略の指向性と想定される対策等との整合性を検証する。

B. 方法

- 1 2019 年現在における薬物犯罪について薬物の種類と青少年の犯罪関与の動向、及び外国人の関与の動向を分析し、今後、啓発・地域教育を行っていく上で必要な視点を抽出する。
- 2 第五次薬物濫用防止五か年戦略の指向性を明らかにするとともに、啓発・地域教育にどのように反映すべきか検討する。

C. 結果・考察

① 2019 年現在における薬物犯罪の状況・傾向の分析

1 分析資料

警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課
平成 30 年における 組織犯罪の情勢 【確定値版】 平成 31 年 3 月
令和元年上半期における 組織犯罪の情勢 【暫定値】 令和元年 9 月

2 分析結果

1) 薬物事犯（検挙人員）数の年次推移及び検挙者の内訳（組織暴力団、外国人）

表 1 薬物事犯（検挙人員）数の年次推移及び検挙者の内訳（組織暴力団、外国人）

■ 覚醒剤事犯について

覚醒剤事犯検挙人員数は平成 26 年以降、1 万人前後の微減あるいはほぼ横ばい傾向といえるが、相変わらず薬物事犯中では最大数となっている。暴力団関係者の占める割合は平成 28 年以降 50%を切ってはいるが、覚醒剤事犯中では最大数であることは変わらない。

覚醒剤事犯における外国人の構成比率は 5%～7%程度で推移しているが、平成 30 年上半期に比べて令和元年上半期の構成比率が 8.8%と跳ね上がっており、外国人の本邦訪問が増えている現状においては警戒すべき現象といえる。

■ 大麻事犯について

大麻事犯の検挙数が年々増加していることはすでに指摘されているところであるが、暴力団構成員の比率が若干低下傾向にあること、外国人の比率が 7～8%の間で推移していること、大麻事犯の検挙事由が主に「所持」であること等を考慮した場合、大麻が個人の生活レベルに入り込み、蔓延しつつある可能性が示唆される。

■ 麻薬・向精神薬事犯について

絶対数では覚醒剤事犯、大麻事犯に比べて少ない（1000 件未満、400 人前後）が、平成 26 年以降増加傾向にあり、暴力団構成員の比率が低下傾向にあるのに対し、明確に外国人の比率が増大し 30%を超えてい

る。合成麻薬、コカイン、ヘロイン共に外国人による犯罪が多いが、平成30年では、特にコカインに関係する検挙人数が平成26年比で3倍を超えている。(平成26年：61名 → 平成30年：197名)

2) 薬物事犯の年齢層別構成と再犯率

■ 覚醒剤事犯について

平成30年上半期の総検挙人員数：4,635名に対し令和元年上半期の総検挙人員数は3,970名、665名の減少であった。20歳代以上のすべての年齢層で検挙人員数が減少しているのに対して、20歳未満の層では41名から42名となっており、減少がみとめられないこと、並びに大学生(20歳以上も含む)では3名から12名へと大幅に増加し、個別の事件なのか、集団的摘発があったのかは不明であるが、平成30年全年の検挙数に迫る数字となっており、大学生の薬物使用に対する禁制意識の低下が懸念される。

また、検挙人数が微減、横ばいであるとはいっても、再犯率は非常に高く、平成21年の58.0%から順当に増加し、平成30年では66.1%となっている。平成30年、令和元年の各上半期においても、再犯率はそれぞれ66.5%、66.7%と高い水準であった。

■ 大麻事犯について

図1 人口10万人当たりの大麻事犯検挙人員の推移

平成30年では全年代層で検挙人数が増え、最多年齢層は20歳代である。20歳未満の検挙者は平成26年比で5倍超(80名→429名)、20歳代でも2倍を超えた(658名→1521名)。このうち、生徒・学生の検挙員数は平成26年において中学生3名、高校生18名、大学生

27名、合計48名であり、平成30年においては中学生7名、高校生74名、大学生100名、合計191名であった。高校生、大学生については、平成26年以降、一度も実数として減少したことはない。

なお、平成30年上半期の生徒・学生の大麻関連検挙人数は中学生1名、高校生34名、大学生46名、合計81名であったのに対し、令和元年上半期においては中学生4名、高校生51名、大学生60名、合計111名となっている。

更に、平成21年以降、いわゆる初犯者率は順当に低下しつつあり、平成21年の84.8%から平成30年では76.6%となっており、検挙人数の増大に対して再犯率が隠れた形で高まっている可能性を示唆している。

3) 我が国への違法薬物の供給

表2 薬物事犯別密輸入検挙人員の推移及び検挙者の内訳(組織暴力団、外国人)

■ 覚醒剤の違法供給

わが国への覚醒剤の密輸入は、従来から主たる国内覚醒剤の供給源であり、平成30年では、覚醒剤関連検挙人数9,868名のうち密輸入事由の検挙人数は157名(1.6%)であった。覚醒剤密輸入に関わる検挙員数のうち、平均的に90%弱が暴力団構成員、外国人によるものである。特に外国人による密輸入が高率(65%~75%)である。一方で平成28年以降、組織暴力団や外国人の関与は漸減傾向にあり、邦人個人又はいわゆる組織暴力団とは認識されていない国内第三勢力による密輸入が増加している可能

性が示唆される。

また、覚醒剤は大麻と異なり国内密造が困難なことから、単純に考えれば 2%弱のものが持ち込んだ覚醒剤を残りの 98%の人員が流通させ、所持し、使用していることになり、完成された流通ルートがあること、使用誘引の筋道が確立されていることは明らかである。

■ 大麻の違法供給

わが国への大麻の密輸入は、国内大麻供給源としては、覚醒剤に比べて低率である。平成 30 年の大麻事犯検挙人数は 3,578 名、うち密輸入犯の人数は 63 名（1.8%）であった。大麻密輸入に組織暴力団、外国人が関与している率は平均的に 60%であるが、年次によって波があり、大麻の密輸入に邦人個人又はいわゆる組織暴力団とは認識されていない国内第三勢力が関与している割合が少なくないことが示唆され、覚醒剤の場合とは様相が異なっている。厚生労働省などが警告している情報によれば、近時、大麻の形態が多様化し、大麻ワックスや大麻クッキーなど、警戒感を希薄化させるような製品が増えているため、個人による持ち込みが増えている可能性があると推測される。また、覚醒剤とは異なり、大麻は国内での違法栽培による供給もあり得ることから、大麻違法栽培に組織暴力団等が関与するケースもあり、海外からの多様な製剤の持ち込み、国内違法供給の両面での流通拡大が懸念されている。

■ 麻薬・向精神薬等の違法供給

麻薬・向精神薬等の密輸入検挙人数は平成 28 年を底として増加傾向にあったが、平成 30 年に 92 人に跳ね上がった。平成 26 年以降、麻薬・向精神薬等の密輸入に組織暴

力団、外国人が関与している率は平均的に 55%であり、平成 30 年では 64%であった。外国人の関与している割合は組織暴力団の 5 倍～10 倍であり、麻薬・向精神薬等の違法持ち込みは外国人によるものが主力であると推測される。

しかし、平成 30 年の麻薬・向精神薬事犯人数は 415 名であり、実にそのうちの 22%が密輸入に関わっていること、更にその半数近くは外国人でも組織暴力団構成員でもないことには逆に留意が必要である。

3 2019 年現在における薬物犯罪の状況・傾向に関する考察

2019 年現在の薬物犯罪情勢とこれまでの統計から見える傾向を、覚醒剤、大麻、麻薬・向精神薬といった薬物種類別に、①犯罪者数の動向及び年齢別構成、②組織暴力団及び外国人の関与の動向、③外国から国内への供給（違法輸入）の傾向の 3 視点から分析した。

この前提として、2020 年の東京オリンピック・パラリンピックを直接のトリガーとして外国人の本邦訪問が飛躍的に増大する可能性が高いこと、すでに政府の方針「観光立国」に基づき、外国人の訪問が 10 年前には考えられなかったスピードで増加しつつあることなどがある。

文化や生活常識の異なる人々を受け入れる態勢が、ハード面でもソフト面でも不十分であることは否めない。特に異文化交流ならぬ「日本の社会常識とは相いれない異文化の浸透」、端的に言えば「大麻使用は文化」といった主張に対して、これまでは一部の国内勢力による主張だったものが、直接に大麻使用が許容されている外国人との接

触の中で、「大麻もそう悪いものではない」というムードが醸成されていった場合、どれだけそれに抵抗できるのか、全くの未知数である。

図2 に「令和元年上半期における外国国籍の薬物事犯に関する主たる統計値」を示した。

東アジア地域出身事犯では、「覚醒剤事犯」が多い。一方、アメリカ出身事犯では、突出して「大麻事犯」が多く、「麻薬・向精神薬事犯」の占める割合も高い。ブラジル出身事犯では薬物犯罪総数が多く、覚醒剤事犯と大麻事犯がほぼ同程度であり、麻薬・向精神薬事犯も見られた。ペルー出身事犯では、覚醒剤事犯、大麻事犯、麻薬・向精神薬事犯それぞれへの分散が見られた。

現在、懸念されるのは、収益目的の違法薬物持ち込みだけでなく、そもそも犯意の薄い層による違法薬物の持ち込みの増加＝生活感覚・文化の持ち込みである。そのような意味では、国内・国際的に違法性が常識となっている「覚醒剤」以上に大麻、麻薬・向精神薬について生活の水際で警戒を強めなければならない。犯罪件数が少ないため、図2には提示しなかったが、西欧イギリス、フランス、ドイツなどからは、覚醒剤の持ち込みは極めて少なく、大麻、違法麻薬・向精神薬の持ち込みがほぼ同レベルで発生しており、現実的な「モノの持ち込み」以上にアメリカを含めた、大麻使用、麻薬使用のゆるさといった感覚がそのまま持ち込まれることも想定される。

わが国では、若年層を中心に異文化に対するあこがれが強く免疫が低い。適正な知識や評価力、批判力がないままに、「違法薬物使用」のハードルが下がっていく可能性

を現実的なものとして考えていく必要がある。

今後は薬物犯罪の取締り強化と薬物犯罪に関する報道の強化、こうした背景によるリアリティのある広報と啓発が随時実施できる体制が必要とされていると考えられる。

2 第五次薬物乱用防止五か年戦略における広報・啓発・教育の方向性

1 趣意

平成30年から実施されている第五次薬物乱用防止五か年戦略の構成と構造、強化点等を分析し、2019年現在における薬物犯罪の状況・傾向の分析と合わせて、薬物濫用防止の適正な啓発・教育、特に生活的部面での意識変容に向けた取り組みに反映させる。

2 分析資料

- ・第四次薬物乱用防止五か年戦略
- ・同 フォローアップ
- ・第五次薬物乱用防止五か年戦略
- ・同 フォローアップ

3 経過と結果、小察

厚生労働省は、平成30年8月、第五次薬物乱用防止五か年戦略の公表に先立ち、「強化した主な事項」、「新設した事項」について発表した。

【強化した主な事項】

(1) 密輸対策の強化

■ 強化の理由

- ・覚醒剤の押収量が2年連続で1トンを超えていること
- ・国境を越えた人・物等の移動の活発化

■ 主な取組

- 国内外の取締機関と連携した早期の情報入手
- 税関の検査機器など取締りに必要な資機材の整備と体制の強化

(2) 巧妙化・潜在化する密売事犯への対策強化

■ 強化の理由

- ・インターネット上の匿名性の高いウェブサイトの利用等の増加

■ 主な取組

- 協力事業者等からの通報やサイバーパトロールによる密売情報収集
- 海外の取締機関からの密売手口対策に関する情報収集

【新設した事項】

(1) 未規制物質等[※]への対応 (※日本で規制されていない薬物や使用形態が変化した薬物)

■ 新設の理由

- ・覚醒剤の類似物質や麻薬フェンタニルの類似物質などの流通
- ・大麻ワックスなど使用形態の変化した大麻の流通

■ 主な取組

- 海外の取締機関や国連からの薬物情報の収集と取締の強化
- 新しい乱用薬物等の毒性の評価、鑑定手法の研究とその活用

(2) 向精神薬を悪用した凶悪事件発生防止のための監視や取締り

■ 新設の理由

- ・向精神薬を悪用した凶悪事件（殺人・殺人未遂など）が多発

■ 主な取組

- 国内外での向精神薬の悪用などの乱用情報や依存実態の把握
- 向精神薬を取り扱う事業者における管理や不正流通の有無について徹底した監視や取締の実施

以上から、第五次薬物乱用防止五か年戦略は、海外からのヒト、モノの流入増加を意識した密輸対策、ITを利用した巧妙な密売対策（情報対策）、未規制物質の取締、向精神薬不正使用による事件を意識した取締など、

目標 3

薬物密売組織の壊滅、末端乱用者に対する取締りの徹底及び多様化する乱用薬物等に対する迅速な対応による薬物の流通阻止

目標 4

水際対策の徹底による薬物の密輸入阻止

目標 5

国際社会の一員としての国際連携・協力を通じた薬物乱用防止

に重心を置いた計画建てとなっている。

図4に厚生労働省から出された『第五次薬物乱用防止五か年戦略（概要）』を示す。このような全体ビジョンが

目標 1

青少年を中心とした広報・啓発を通じた国民全体の規範意識の向上による薬物乱用未然防止、

目標 2

薬物乱用者に対する適切な治療と効果的な社会復帰支援による再乱用防止にどのような影響を与え、どのような戦略構想に進化しているのかについて、研究課題となっている目標1を中心に戦略経過に即して比較検討する必要がある。

【目標 1 に関する検討】

表 3 に第四次薬物乱用防止五か年戦略、第五次薬物乱用防止五か年戦略の目標 1 に関する記載の比較対照を示す。

<第五次薬物乱用防止五か年戦略における目標 1 に関する変化>

目標 1 は、薬物乱用の未然防止を目的とした教育や啓発による意識向上をはかる諸施策が記載されるものである。

1) 目標 1 そのものの記述にみられる変化

第五次薬物乱用防止五か年戦略では、ターゲットを「青少年を中心とした国民全体」とし、家庭、地域社会から更に具体的な行動者としての個人を意識したものとなっている。また、規範意識向上のための働きかけとして、啓発のみならず新たに広報を明記した。

基本的な考え方として以下のように特記されている

■ 特記事項①

『薬物乱用を未然に防止するため、特に青少年を中心に薬物乱用の危険性・有害性を正しく認識させるべく、学校等と連携した薬物乱用防止教室の開催等を通じた積極的な広報・啓発が必要不可欠である。』

小 察

青少年に着目して、従来からある「薬物乱用防止教室」の中に、積極的な広報を含める。現在、薬物情勢は非常に変化が激しく、情報の氾濫が著しい。情報の適否の判断力が低く、影響されやすい層に随時適正な情報を提供していく姿勢（広報）とは、前もって結論を与えることではなく、適正な判断に到達するための材料を与えることであり、

薬物乱用防止に対する青少年の考え方や判断力を育てる上で適時・適正な広報は極めて有用であると考えられる。

■ 特記事項②

『啓発対象年齢層に応じて、薬物乱用に関する基礎知識、薬物の具体的な危険性・有害性、薬物乱用への勧誘に対する対応方法等、より理解しやすい手法を検討しながら、効果的な啓発を実施する必要がある。』

小 察

啓発においては、国民全体をターゲットとする場合、『啓発対象年齢層に応じて』という着眼は必要不可欠である。年齢層の違いは、大枠では社会背景の違いをも包含するものであり、啓発手法として採用可能な方法は局面において異なる。また啓発のアプローチ（切り口）や内容のレベルもおのずと異なってくる。これまで、手法と内容アプローチ、レベルの不一致や対象の錯綜は少なからずあったと考えられ、今後は各啓発活動の実施タイミングや実施主体も含めた連携に基づく体系化が求められる。

■ 特記事項③

『現在、青少年を中心に乱用が拡大している大麻や、今後流通しうる乱用薬物について啓発を強化する必要がある。』

小 察

グローバル化の進展に伴い新たに流入する可能性が高い多様な大麻製品、あるいは合成麻薬向精神薬、未規制物質に対する啓発及び取締強化の必要性は飛躍的に大きくなっている。

2) 目標 1 のプラン構成の変化

■ 新設プラン

(4) 海外渡航者に対する広報・啓発活動の推進

新設意義：

我が国と諸外国における薬物乱用状況には大きな違いがあり、海外渡航者が渡航先において、興味本位で薬物を使用することを防止するとともに、「運び屋」への勧誘に応じることの危険性について、十分に注意喚起を行う必要がある。

(6) 広報・啓発活動による効果検証の推進

新設意義：

各種広報・啓発施策の実施による効果を検証し、より一層効果的な施策を実施する。

3) 各プランにおけるオペレーション視点と方略の変化

<プラン(1)～(3)について>

目標1では、6プラン中3プラン((1)、(2)、(3))において対象別・部面別の方略をきめ細かく設定している。

■ プラン(1)

主に学校教育部面を想定して、小学校、中学校、及び高等学校における薬物乱用防止教育の内容充実、大学生に対しては、啓発資料の作成と入学時ガイダンスにおける利用、などアプローチを変えた「教育充実」を図っている。

小 察

「研修等を通じた指導方法・指導者の資質向上」を独立的オペレーションとして掲げ、薬物乱用防止教育全般、薬物乱用防止教室、他啓発・教育を担うことのできる人材育成、資質向上を計画している。『薬物乱用防止指導員の育成と資質向上を図る』ことがこのオペレーションに明記され、広範な人材育

成を強化策としている点で特徴的である。

■ プラン(2)

学校教育の場にはいない少年を焦点として、有職者であれば、社内において薬物乱用防止講習会を実施する、また、有職無職を問わず、薬物乱用防止啓発読本を作成し、配布するなどの方略を提示している。更に、広報・啓発の手段としてインターネットを掲げ、従来の「街頭キャンペーン」以上に近時の生活事情に密着した手法を取り入れている。

小 察

街頭キャンペーンは、啓発手法としてベーシックに随時実施されるべきものであり、対象を街頭にいる少年に限定するものではないと考えられ、その特性を最大活用するためにもオペレーションから一段上位のプランレベルに引き上げ、体系的なキャンペーン実施と効果の測定、成果の共有を図れる態勢にすべきである。

■ プラン(3)

家庭・地域社会を焦点として、目標を「薬物根絶意識の醸成」と「(薬物乱用)未然防止」の二重建てに構え、広報・啓発機会を提供する環境条件整備を行うものとした。

小 察

第五次薬物乱用防止五か年戦略では、プラン(3)に相当の力点を置いているのが特徴であり、以下の5つのオペレーションが提示され、第四次薬物乱用防止五か年戦略の成果も踏まえたオペレーション組み換えのもとで、それぞれ同等のオペレーションウェイトをもって実施していくことが企図されているものと考えられる。

オペレーション：家庭や地域における薬物乱用防止に関する広報・啓発の推進

小 察

本プランは過去においては、主に厚生労働省、文部科学省、警察庁の所管するところであったが、新たに法務省の参画を得て、『“社会を明るくする運動”の一環として、薬物乱用問題をテーマとした 地域住民を対象とする講演会、住民集会、ケース研究等を実施するとともに、地域における研修会及び講演会などへ講師を派遣する』が加わり、広範囲にわたる多角的でアグレッシブなプラン構造となった。

このオペレーションを構成するキーワードは、『薬物乱用防止啓発資料の作成・配布等』『地域住民対象講演会、住民集会、ケース研究等の実施と講師派遣』『啓発講座「依存症予防教室」実施』であり、重層的な構えとなっているのであるが、課題は常に、末端の実施担当者（地方行政）及び協力機関・団体における一部の過負荷と混乱、実施意図の放散、想定される協力者の締め出しや情報的分断が発生する可能性という点にあり、計画を空洞化させないためにも、プラン水源における意思一致と情勢変化を睨んだ随時の再評価、オペレーション再構成が求められるものと考えられる。

また、本プランには『未然防止』の観点から、「インターネットを通じて青少年へ伝わる有害情報への対策としてフィルタリングの導入を普及促進する」が初めて明記され、今般の情報氾濫、グローバル化の流れに対応して、プラン（2）における「IT等を活用した広報・啓発」と両輪をなす対策が整備されようとしている。IT情報のフィルタリングは技術的にも作業上も非常に負荷を伴うだけでなく、国民の法益・権益に直接関わってくるため、プロバイダや関係業者との密接なやり取り、指導など

が必要とされる。

簡単なことではないが、喫緊に必要なこととして、薬物乱用防止に関わる全てのもので立場に応じてどのような協力が可能であるかを検討する場を設ける必要がある。

オペレーション：関係機関・団体と連携した情報共有体制の構築と活用

小 察

相談機関間の連携強化により迅速な情報共有体制を構築するものとして、広範囲の省庁横断的な取り組みが企画され、共同の関係機関・団体にむけた啓発ポスターやチラシの配布を行うものとしている。

また、このプランにおいて、初めて『薬剤師会等の薬物の専門知識を有する関係機関・団体と連携し、啓発活動を実施する。

（厚生労働省）』が明示された。具体的には第五次薬物乱用防止五か年戦略フォローアップによれば、「薬物乱用防止啓発訪問事業を実施するにあたり、薬剤師会等の専門知識を有する関係機関・団体と連携して、専門知識に基づく啓発活動を実施した。」とのアクション報告がなされているが、このプランはそもそも家庭や地域社会を焦点とするものなので、薬剤師等の地域の共助職のキャパシティを十分に活用するためには、薬物乱用防止啓発訪問事業関係以外のアクションの必要性を検討する必要がある。また薬剤師以外の生活衛生・保健に関わる職種との協働体制についても検討する必要があると考えられる。

オペレーション：街頭キャンペーン等による啓発の推進

小 察

「街頭キャンペーン等」の意義が各部分でのアクションから一段引き上げられた。第五次薬物乱用防止五か年戦略では、「広報」が重視されているところから、街頭キャンペーン等の持つ2つの機能・効果のうち、啓発に加えて改めて広報的意義に期待が寄せられているものと考えられる。

街頭キャンペーン等が、関係省庁横断的に、かつ年間縦断的に展開されれば、常時、どのような生活背景を持つ人であっても、何らかの薬物乱用防止情報に接するということになり、危険情報の氾濫に対する抵抗性を作る基盤となるとともに、見守りの眼があることを意識する機会ともなる。さらに実施協力者にとっても、年間において体系的・多角的なキャンペーン等が計画されている中にあることによって、自らの地域社会に対する責務を再認識し、意識を高める機会ともなるといった相乗効果も期待されるところであり、今後、実施協力者を広く求めていくなどの工夫によって、地域安全の底上げさえ期待することができる。

また、手法として駅前や街頭でのキャンペーン等、及び街頭ビジョン、交通広告媒体等の活用があげられているが、後者については、公共機関、公共交通のみならず、周辺関係組織・団体にも拡大可能であればより地域住民が目にする機会が増えるものと考えられる。

オペレーション：地域における相談窓口の周知

第四次薬物乱用防止五か年戦略における成果を受けて、その一層の進展のため関係省庁横断的にさまざまな機会を使って、地域住民に対する相談窓口の周知を図っている。

オペレーション：薬物乱用少年の早期発見・補導等の推進

第四次薬物乱用防止五か年戦略においてもアクション化されていた事項であるが、特に予防的観点から「早期発見」、普段から見守りのためのアクションが加えられている。

<プラン（4）～（6）について>

「広報・啓発」を主たるキーワードとして、誰を対象にどのような効果を狙って、どのようなアクションを行うかを一連の流れとして計画している。

■ プラン（4）

海外渡航者に対する広報・啓発活動の推進
背景：我が国と諸外国における薬物乱用状況には大きな違いがある。

狙い：外国において興味本位で薬物を使用することを防止する。

対象：海外渡航者

オペレーション

○ 広報媒体等を活用した広報・啓発

- ・ 財務省、外務省を含む関係機関横断的に、ウェブサイト等を活用して、違法薬物の危険性、海外での違法薬物の所持、密輸等の危険性、大麻を原材料とする食品等の持ち帰りに関する注意喚起及び政府の取組の周知を図る。

○ 関係機関・団体と連携した広報・啓発の推進

- ・ 海外渡航関係事業者等に対し、渡航先における薬物乱用の危険性や薬物乱用防止に関するポスターの掲示、ウェブサイト等の紹介を依頼する。

小 察

海外渡航者に対する詳細丁寧な注意喚起

と我が国の取り組みの周知は、海外におけるさまざまなリスク回避に有益なだけでなく、海外渡航をきっかけとして改めて国内の薬物に対する取り組みのありかたを学習する機会を与えることにもつながる。

近時、家族旅行や、小中高等学校の修学旅行など海外渡航経験年齢が下がっていることを考慮した場合、初めての海外渡航時、又は集団での海外渡航時にその時々の薬物情勢や海外の国情に応じた小講習を行うなどの機会を設定するのも有益ではないか、と考えられる。(ヒトの学びの効果は具体的な契機や事象に根差したもののほうが高い)。

■プラン（５） 広報・啓発の強化

背景：青少年を中心とした大麻事犯検挙者の増加や、乱用薬物の種類・形態等のめまぐるしく変化する現状

狙い：青少年を中心とした国民全体に対し薬物乱用の危険性・有害性を正しく認識させる

視点：科学的知見に基づくこと、各年齢層に応じた広報・啓発の実施が必要とされること

オペレーション

○ 科学的知見のさらなる活用促進

- ・ 薬物の危険性・有害性等の科学的知見を関係機関・団体と共有し、広報・啓発資料に反映させ、内容の充実を図る。
- ・ 違法薬物による死因については、医師による死亡診断書・死体検案書への適切な記載とともに、警察等の情報提供により、適切に市町村と共有を図る。

小 察

科学的知見を高め、これに我が国の国情と制度的組み立てを併せて我が国の薬物規

制の考え方を合理的に説明することが、例えば「科学的知見のカット&ペーストによる大麻解禁」といった圧力に対しては唯一有効な方略である。すなわち、薬物規制は科学的知見のみによるものでも、制度的組み立てのみによるものでもなく、その両者の止揚されたものである。

したがって、不断に両者の洗い直しを行い、情報共有を図りつつ漏れのない態勢を確保する必要があるものと考えられる。

オペレーション

○ ウェブサイト等のあらゆる広報媒体を活用した広報・啓発

- ・ 政府広報、ウェブサイト、啓発用DVD等を始めとしてより青少年の目に触れやすい広報媒体を活用するとともに、薬物の危険性・有害性等を強く印象付ける画像等を用いるなど、手法を工夫し、内容を充実させ、啓発活動を強化する。
- ・ 「あやしいヤクブツ連絡ネット」を通じて、インターネット上で販売される薬物等の関連情報を収集・提供するとともに、薬物乱用の危険性・有害性等の周知を行う。
- ・ ウェブサイトや税関展示室等を活用し、広く一般国民に対して税関における水際取締対策等を広報する。

小 察

青少年対象を想定した場合には、青少年の実感に沿いやすい媒体の工夫は絶対的に必要である。また、一方的な発信だけでなく、情報収集にも益する媒体の使用といった双方向性の場体活用や、税関展示室といった出入国の水際における印象付けに役立つ工夫がなされており、情報の氾濫とグロ

ーバル化に対応する積極的なアクションである。

- ・消費生活センター等の協力を得て啓発ポスターやチラシを配布する。

小 察

地域住民の生活に密着した消費者生活センターの活用は、目標1の主旨を活かすものと考えられる。薬物の問題が、改めて生活安全の問題であることを印象付けることができる。一方でポスター、チラシ等の配布対象がどこ（誰）であるかによって、距離感が変わってくるのが考えられるので、配布後どのように活かされているかなどを検証していく必要がある。

- ・自動車運送事業者に対し、監査や講習等を通じ、薬物の使用禁止の徹底を周知する。

オペレーション

- 乱用薬物情勢に即した乱用防止のための啓発
 - ・効果的な啓発を実施するため、我が国の薬物乱用情勢に即した啓発内容を関係機関等と共有する。

オペレーション

- 統一的な方針に基づく啓発の推進
 - ・関係府省庁と連携して、啓発方針等を明確にするとともに、関係機関及び地方公共団体に対して情報共有を行い、国・地方等が一体となり啓発活動を推進する。

小 察

一般に縦割り行政という言葉に代表されるように、1つの施策を実施する場合に関

係省庁間の連携がないと、アクションがピンポイントになりやすく、取りこぼしや盲点が起きる。

そのために全体としての効果や成果を測定できず、実感がないという結果に陥りやすい。

また、国一都道府県一市区町村一現場といったカスケード構造では、段階を経るごとに理解の程度やモチベーションレベルが変化し、特に末端実施者・実施協力者において施策の戦略的意義が希薄化し、戦術的目標達成のみが自己目的化される傾向がある。

このいずれの場合であっても、「統一的な方針」が明確にあること、それが縦にも横にも共有されていることが問題解決の強力な第1歩であることは疑いがない。

第五次薬物乱用防止五か年戦略フォローアップによれば、

- ・国と地方等が一体となって効果的な広報啓発活動を推進するため、関係府省庁8課長による連名通知「各種運動・月間等における薬物乱用防止に係る広報啓発活動の充実強化について」を発出し、都道府県等の関係機関に広報啓発活動強化を依頼した。

・啓発担当者連絡会を開催し、関係機関間で啓発方針に係る検討を実施した。

等の実績が記載されており、今後、地域包括ケア単位レベルでの底上げや、人材育成に向けた浸透が期待される。

■ プラン（6）

広報・啓発活動による効果検証の推進
各種広報・啓発施策の実施による効果を検証し、より一層効果的な施策を実施するために、以下の取組を行う。

オペレーション

○ 意識調査の実施

- ・ 青少年を中心とした国民の薬物乱用に関する意識調査を行うなどして広報・啓発活動の効果を確認するとともに、意識調査の結果を広報啓発活動に反映させるなど、広報・啓発施策の一層の充実を図る。(厚生労働省、警察庁)

小 察

薬物乱用防止五か年戦略において、広報・啓発活動の効果検証がオペレーションとして提示されたのは画期的である。

これまで、さまざまな地方行政の担当者等にインタビューを重ねてきたが、「広報・啓発活動は効果検証が困難であるため、どうしても取締や数値化できる施策に向きがちである」といった意見を耳にすることが多かった。

いやしくも、国民の租税を用いた施策の展開ではあるので、効果を検証できない施策には予算を割くことはできないという主張は当然のことではある。しかし、統一的内容による意識調査を全国的に行うことが可能であるならば、その結果及び結果の推移をもって一定の効果検証は可能となる。意識調査については前記のようにフォーマット化する必要があり、また調査対象によるバイアスを可及的に排除できるような実施基準が必要となるかもしれない。こうした活動を可能にする大前提が「統一的な方針」であり、五か年戦略を通じてこの2つのオペレーションのブラッシュアップが望まれる。

調査研究 2

共助体系による薬物濫用防止を軸とした地域の生活衛生安全向上活動推進を目的とした広報・啓発の取り組み

A. 実施事項

1 一社) 地域医療薬学研究会の広報・啓発活動

一社) 地域医療薬学研究会 (SSCP) は、2019年3月の理事会において、次期2019年度活動の年次統一ポリシーを「地域の生活者の安全・安寧を確保するための共助職種・共助機関の役割と活動」とすることを決定し、主たる活動計画を策定した。

■ 年次活動内容

1 地域の共助職種向けセミナー (主催)

1) 一般社団法人 地域医療薬学研究会 (SSCP) セミナー (2019年度第1回)

日時: 2019・6・8 (土) 13時~17時30分
(於: 北里大学白金キャンパス)

テーマ: 『アプローチ次第で患者は変わる、くらしが変わる』

プログラム:

リード: 『予防』を焦点とした地域包括ケア体制の構築」

SSCP 代表理事 北里大学名誉教授
鈴木順子

特別講演: 「薬事行政の動向と薬剤師への期待」
安川 孝志 先生

厚生労働省 医薬・生活衛生局総務課
薬事企画官/医薬情報室長

教育講演: 「2040年~2060年の課題と薬剤師の生き残り」
藤田 道男 先生

(一社 次世代研究所代表・医
薬ジャーナリスト)

リレーセッション：

報告とヒント「アプローチ次第で患者は変わる、暮
らしが変わる」

○ 医の立場から

「居宅療養患者の爪白癬治療を通して」

今津 嘉宏 (芝大門今津クリニック院長)

○ 看護の立場から

「褥瘡ケアに目をむけてみませんか？」

徳永 恵子 (宮城大学 名誉教授)

○ 薬・介護の立場から

「地域の情報拠点を目指そう」

ヒロ薬局 塚本 久美

モニター報告

しあわせです感謝グループ 代表

薬剤師 久田 邦博

代表理事 鈴木順子先生からは、地域包括ケア体制で一番大切なのは予防であると紹介があった。「地域包括ケアシステムの全体像」において、医療の領域に薬局が記載されているが、実際には医療だけではなく介護も生活支援・介護予防にも薬局は関わっているはずとの言及があり、健康サポート薬局はこの全体像すべてに関わっていることを実感できた

特別講演の安川孝志先生からは調剤技術料 1,8 兆円に見合った業務をしているのか？ 医療・介護関係者、行政に理解されているのか？ 患者や住民に信頼される薬剤師になっているのか？院内に比べて院外は負担がかかるが見合う業務になっているのか？と手厳しい質問が会場内に投げかけられた。地域住民に対し薬局の機能が理解されるという課題への取り組みはまだまだで

ある。一人一人の薬剤師が自信を持ち自然体で住民生活に関りをもつことができるようになる必要を感じた。

教育講演の藤田道男先生は薬剤師は誰から報酬を得ているのかを考え、基本の「キ」から見直し、意識と行動を変える必要性を訴えた。地域における薬局の存在の必要性・重要性を地域住民の立場から考えていくことが必要であり、藤田先生が提案されたようにマニフェストを掲げ地域で選ばれる薬局総選挙に臨む覚悟が求められる時代と感じた。

最終セッション「報告とヒント」では、医の立場から：今津嘉宏先生からは患者さんに対してチームが「資格という壁」を作らず、出来ることを出来る人が行う「真の一粒」について提言された。看護の立場から：徳永恵子先生からは患者さんに対し必要なことは、医師と対立しても尻込むことなく考え方を考える努力を継続する重要性を示された。薬・介護の立場から：塚本久美先生からは情報を聞かれるのを待つて応えるのではなく積極的に薬局から最新の情報を発信する具体的な事例について紹介された。3名からは切り口は異なるものの住民を中心に置いた地域医療のあり方について学ぶことが出来た。

住民を中心とした地域医療において薬局・薬剤師の存在価値は入手した情報を薬学的な知見から他職種とは異なる関わりを持つことであり、専門家として多職種との合意形成を図ることであり、そして、地域住民、行政、医療・介護関係者にその存在価値を訴求していくことが重要であることを改めて考えさせられたセミナーであり「アプローチ次第で患者は変わる、暮らしが変わ

る」というテーマにふさわしい内容であった。今回は実質第1回ということもあり豪華な講師陣を数多くお招きしたため会場内のディスカッションタイムをあまり取る時間が無かったが、この研究会は「白熱教室」スタイルで意見交換する場であるよう要望したい。この研究会は今後発展し続けると考えるが、ずっと一会場で開催することを期待する。

2) 一般社団法人 地域医療薬学研究会 SSCP セミナー (2019 年度第 2 回)

開催日時: 2020・2・16 (日) 13 時~17 時 50 分 (於: 北里大学白金キャンパス)

テーマ: 『変化の中から新たな生活価値の創造へ』
オブジェクト:

「観光立国を目指す日本、2020 東京オリンピック・パラリンピックを契機に外国からの訪問者は飛躍的に増えると予想されます。私たちは、生活文化・常識が異なる人々を迎え入れる準備ができているでしょうか?

自然災害が多発し、なかなか生活復興ができない日本、私たちはそれぞれの地域において、健康・健全な住民生活のためにどのような貢献ができるのでしょうか?

そして、このタイミングで大きく変わろうとしている我が国の薬事システム、医薬品医療機器等法(薬機法)改正や保険改定、私たちはこうした変化に内在する要請や期待にどのように応えていくのでしょうか?

これらの問いかけは、それぞれ無関係なものではありません。

ここから私たちと地域コミュニティの新たな価値創造を展望してみましょう。」

プログラム

特別講演: 「薬機法の一部および調剤報酬改定と薬

局を取り巻く環境の変化」

漆畑 稔 先生 (公社) 日本薬剤師
会 相談役 SSCP 副
代表理事)

教育講演: 「在宅緩和薬物療法と薬局・薬剤師の役割~ドラッグクライシスを見据えて」

加賀谷 肇 先生 (湘南医療大学 特任
教授、

(一社) 医薬品適正使用・乱用防止推進会議
副代表理事)

報告とヒント:

「処方箋を手放した カウンセリング薬剤師」

下川 麻里 先生 (おくすり舎 代表)

総括とワーク: 「薬剤師のリテラシー」

鈴木 順子 (SSCP 代表理事、北里大学名誉
教授)

2 セミナー共催、パッケージ派遣

1) 一般社団法人 企業福祉・共済総合研究 所会員 株式会社メディアラート 健保・人事・薬局合同セミナー (2019・06・05)

対象: 薬局、製薬会社、健康保険組合

テーマ: 「人生 100 年時代を生き抜くための“人づくり・健康づくり”」

リード講演: 鈴木 順子

薬物濫用防止活動関連資料、チラシ等の配布、会場
内展示

モニター (武蔵野大学客員教授 大室 弘美)

2) NPO 法人 セルフメディケーション協 議会 学術フォーラム 2019 協賛 市民セミナー (2019・10・05)

対象: 一般市民、薬剤師等共助職混成

プログラム:

講演&ワーク 「災害時に出来ること~くすり

と助け合い」

実施責任者：大島紀美子、
プロデュース：鈴木順子、
管理：唐澤淳子、高橋千佳子
モニター 大島 耐之（名城大学薬学部教授）
薬物濫用防止活動関連資料、チラシ等の配布、会場内展示

3) みなと区民まつり 市民インタビュー
調査
荒天のため中止

4) 一社 中性脂肪学会 第3回学術集会
協賛市民対象 アフタヌーンセミナー1
セミナー演者：今津嘉宏、唐澤淳子、鈴木順子
展示ブースでの展示、啓発

5) 一社) 全国薬剤師・在宅療養支援連絡会
南関東ブロックフェスティバル
(2020・01・19)
モニタリング参加、総括講演 鈴木順子
資料等提供

2 単独で行った広報啓発活動

1) 製薬会社 WEB ページにおける広報、
誌上講演企画

研究年度中、3テーマを掲載。

うち、1テーマを国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 薬物依存研究部 心理社会研究室室長 嶋根卓也氏に、1テーマを日本緩和医療薬学会監事 加賀谷肇氏に依頼することを決め、取材・記事作成・編集を株式会社メディアファームに依頼、監修を行うものとした。

2) 薬系大学広報紙（父兄向け）への関連記事掲載 医療創生大学「薬学ブレティン」

3) Class A Net work [chief editor's
interview] 関連記事掲載

4) 神奈川県薬剤師会倫理研修会
(2019・08・25)

講演：鈴木順子

依頼配布：

薬物濫用問題に関する広報資料

5) 分業を考える会 (2019・09・04)

講演：鈴木順子

依頼展示・配布：薬物濫用問題に関する会場内掲示用ポスター、資料

6) 医療創生大学 拡大特別講義(イグナイト教育・医療倫理学)

(2019・10・07)、(2019・12・23)

講演：鈴木順子、馬瀬八尋

依頼配布：薬物濫用問題に関する広報資料

7) 医療・医薬品情報研究会 第235回研究会 (2020・02・16)

講演：鈴木順子

依頼配布：薬物濫用問題に関する広報資料

依頼展示：薬物濫用問題に関する会場内掲示用ポスター

B. 結果・考察

一社) 地域医療薬学研究会を介した諸活動の目標は、第1に、地域の薬剤師・薬局が調剤中心の業務体系から地域の健康、健全な生活、公衆衛生の向上といった薬事衛生活動をも重点化することの必要性、必然性についてコンセンサスを作ること、続いて、こうした薬事衛生活動にはどのような局面があるかなどについての認識形成・共有を図ることである。

一連の法改正の意義や社会情勢の変化の全体像がつかめないままに、現場的対応を

迫られてきた末端の薬剤師には、少なからずモチベーションの低下も見られ、薬事衛生活動が主務であることのコンセンサスを作ることとモチベーションの向上は表裏一体のものとしてファシリテートしていく必要があった。

こうした考え方にに基づき、本年度は、東京におけるセミナーを2回、地方におけるセミナー、ワークショップを2回実施した。なお、当初、地方セミナーは調査活動を含め5回計画していたが、予定地域での災害発生などの影響で、うち3回を中止した。

東京でのセミナーは主に薬剤師を中心とする共助職を対象として、行政の方針と動向、近時の共通の課題等についての講演とディスカッション、及び相互協力と連携を企図した医、薬、看護、介護の地域における取組の紹介と課題の掘り下げといったプログラム構成を基本とした。

地方セミナー&ワークショップは形式を薬剤師等当該地域の共助職と地域住民の混成として、「地域住民の健康と健全な暮らし」を背景とした課題を取り上げ、地域住民の生活改善ニーズの掘り起こしと、共助職種がどのような支援ができるかの自覚的他覚的明確化、及びリアルな相互認識づくりを図った。

現在、薬事部面では法制度改正が一応の決着となり、先行する健康サポート機能に関する体制づくりも進行しているものと考ええる。

しかし、こうした薬事衛生活動にどのような部面が想定されるか、その想定される部面での活動について、何を目標に、どのような場とツールを用いて活動するか、については、あまり具体的な方略は見当たらない

のが現状である。特に、薬物濫用問題については、日常的に生活ベースで取り組むべき課題とはほとんど認識されていない。このような現状につき、この1年、さまざまな場と局面で小調査を繰り返した。この調査はそれぞれ場と局面、回答に影響を与える要因の存在などにおいてバラバラであるため、統計的意味は低いと思われるが、現実と本音が見えてくる点で興味深い。

総有効回答数 253

Q1 薬局・薬剤師が日常業務やその延長線にあるもの*として、薬物濫用問題に何らかの配慮や介入を行う必要があると思いますか。

*日常業務やその延長線にあるもの：学校薬剤師活動、キャンペーン活動等を含まない

- A1 思う 58名：23%
- A2 思わない 64名：25%
- A3 わからない、考えたことがない
131名：52%

Q2 「思う」と回答された方、その理由を自由に書いてください。

回答

- ポリファーマシー、残薬問題も誤用や濫用と同じ 16名
- 一般用医薬品や、健康食品等の使用に懸念がある 16名
- 健康づくりという点で取り上げるべき課題 9名
- 禁煙活動をやるのであれば、薬物濫用についても同じ 8名
- 薬物濫用は「薬原性伝染病」のようなものだから 7名

Q3 「思わない」と回答された方、その理由を自由に書いてください。

回答

- 現在の業務で多忙、余裕がない
23名
- 医療とは関係ないので薬局業務ではない
14名
- 知識がない、方法がわからない
10名
- 好ましいことではないが個人責任ではないか
7名
- 警察などの取締で解決すべきこと
6名
- 学校薬剤師活動やキャンペーン参加でやることはやっている
4名

この回答状況をみると、主に近時の薬局業務のありかたについての理解の程度、薬局体制の現実を軸に、思う、思わないに分かれており、いまだ薬局業務に対する考え方が浸透しきれていないこと、薬局体制整備の遅れなどがあると考えられ、また、この変化の時期に業務管理・労務管理体制が追いついていない薬局の組織的未熟さにも根源があると思われる、「思わない」群で、思わない理由が薬物濫用防止の是非や社会的価値に迫るものではないところがむしろ問題であろうとも考えられる。今後も、薬局・薬剤師が地域の薬事衛生に関わることは日常臨床としての位置づけにあること、その地域課題の1つとして薬物濫用防止があること、薬物濫用防止という視点で住民の生活に関与していくことで得られる社会的利益などについて地道に体系的な啓発を行っていく必要がある。

また、知識がない、方法がわからない、といった訴えは、非常に重要なテーマを内包している。

薬物濫用防止を考える場合には、科学的側面と倫理性、社会的ロールモデルに応じた対応が要求されるものと考えられる。薬物濫用防止には、国家レベルでの戦略があり、これを最終的にある地域で生活する生活者の生活常識として浸透定着させ、適正な行動がとれるレベルにまで持ち上げることまで考慮しなければならない。

流動する地域社会にあっては、とりわけ、行政が主体となった広報啓発が効果を発揮するためには、「常時」の「多角的アプローチ」によるコンセンサス形成と行動変容の確保が必要である。大きくは健康づくり、地域づくりのコンセンサス形成といってもよい。

このような場合、戦略・計画末端における実行者はそのまま地域のキーパーソンである必要があり、かつ末端実行者は、顔の見える関係による住民側キーパーソンの育成と地域全体への波及を考えていく必要がある。そして、実施側キーパーソンは、住民側キーパーソンその他の住民と国、地方行政の施策をつないでいく必要がある。このような末端における取組によって薬物濫用防止の土壌を形成し、それによって国、地方行政などが行う各施策の効果を向上させることは、これからのコンパクトコミュニティの公衆衛生にとっては必要なループになると考えられる。

なお、実施側末端キーパーソンには、薬物濫用防止に係る統一的な方針とビジョン、科学的知見、法制度、倫理、利用できる社会資源、アプローチ方法、などについての一定の

素養が必要であると考えられる。薬物濫用防止活動は多角的に実施されるものであるが、自らの立場性に応じて不要な混乱をきたすことなく、目標とビジョンを共有し、一連の計画に即して矛盾や誤謬なく実施し、目標に到達するための基礎的条件ともいえる。

薬物濫用防止教育に「教育」という視点で先行する学校薬剤師、地域の薬物乱用防止指導員などの指導の機会を作ること、あるいはさまざまに提示される教育資材などを利用した地域の薬剤師を中心とした共助職の「薬物濫用防止」にむけた人材開発が次段階の課題となる。

参考文献書籍等

- 1 薬物乱用防止教室推進の手引き
公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター
- 2 薬物乱用防止マニュアル Q&A 「ダメ。ゼッタイ。」
公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター
- 3 児童および青少年のくすり教育プログラムガイド
(くすり教育教本)
一般社団法人 くすりの適正使用協議会
- 4 「医薬品」に関する教育の考え方・進め方指導者用解説
書小中高付き 公益財団法人 日本学校保健会
- 5 喫煙、飲酒、薬物乱用防止に関する指導参考資料
公益財団法人 日本学校保健会

表1
薬物事犯（検挙人員）数の年次推移及び検挙者の内訳（組織暴力団、外国人）

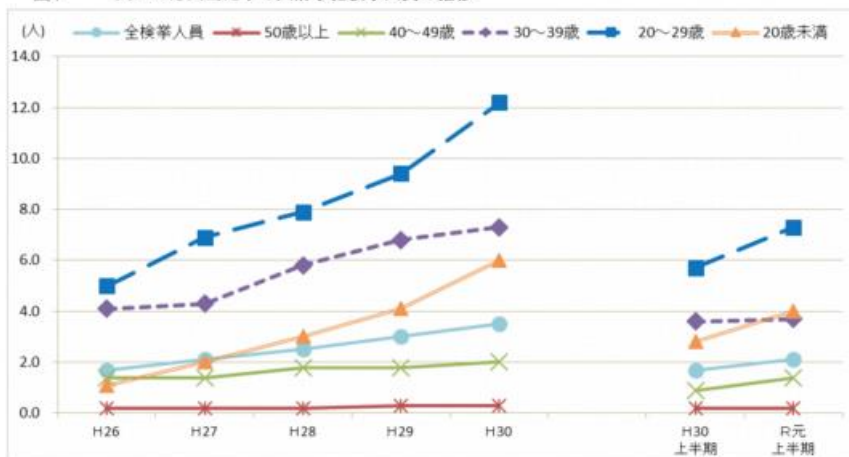
事犯		H26	H27	H28	H29	H30	H30上半期	R元上半期
覚醒剤	検挙人員数	15,355	15,980	15,219	14,325	14,135	6,768	5,546
	組織暴力団比率%	55.0	51.8	48.5	47.0	47.1	47.7	43.1
	外国人比率%	5.4	5.4	5.8	7.0	6.4	5.6	8.4

事犯		H26	H27	H28	H29	H30	H30上半期	R元上半期
大麻	検挙人員数	1,761	2,101	2,536	3,008	3,578	2,203	2,646
	組織暴力団比率%	27.5	28.1	25.6	24.7	21.3	22.8	17.8
	外国人比率%	7.6	7.3	7.1	8.3	7.1	7.6	7.4

事犯		H26	H27	H28	H29	H30	H30上半期	R元上半期
麻薬及び 向精神薬	検挙人員数	378	398	412	409	415	223	214
	組織暴力団比率%	28.6	20.1	15.8	16.9	12.0	14.8	16.4
	外国人比率%	13.0	17.8	19.9	24.9	32.0	31.4	24.2

警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課
令和元年上半期における組織犯罪の情勢【暫定値】令和元年9月
図表2-1 薬物事犯別検挙件数及び検挙人員の推移 より抽出・改編

図1 人口10万人当たりの大麻事犯検挙人員の推移



出典：警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課
令和元年上半期における組織犯罪の情勢【暫定値】令和元年9月
図表2-8人口10万人当たりの大麻事犯検挙人員の推移

表2
薬物事犯別密輸入検挙人員の推移及び検挙者の内訳（組織暴力団、外国人）

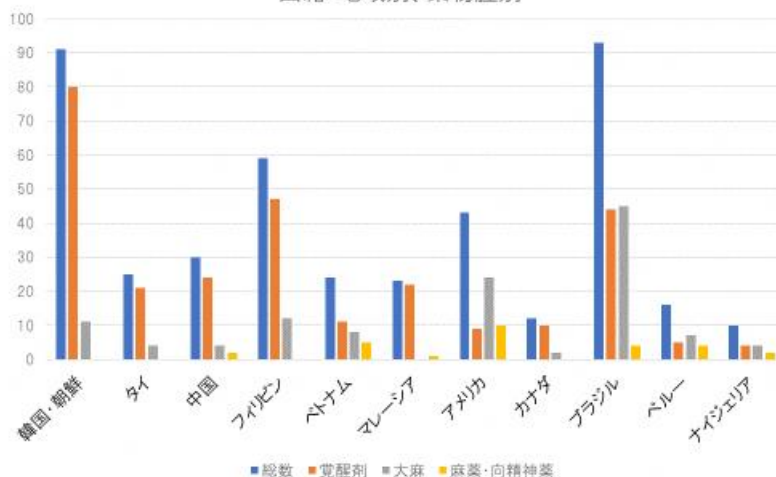
事犯		H26	H27	H28	H29	H30	H30上半期	R元上半期
覚醒剤	検挙人員数	176	96	97	153	157	60	116
	組織暴力団比率%	14.2	19.8	11.3	9.2	20.4	13.3	13.8
	外国人比率%	76.7	75.0	75.3	78.4	65.6	68.3	70.7
	Total %	90.9	94.8	86.6	87.6	86.0	81.6	84.5

事犯		H26	H27	H28	H29	H30	H30上半期	R元上半期
大麻	検挙人員数	40	59	42	67	63	35	35
	組織暴力団比率%	10.0	3.4	7.1	11.9	19.0	28.6	0.0
	外国人比率%	57.5	35.6	50.0	53.7	39.7	40.0	51.4
	Total %	67.5	39.0	57.1	65.6	58.7	68.6	51.4

事犯		H26	H27	H28	H29	H30	H30上半期	R元上半期
麻薬及び 向精神薬	検挙人員数	63	94	78	69	92	40	41
	組織暴力団比率%	14.3	22.3	6.4	4.3	5.4	7.5	2.4
	外国人比率%	47.6	27.7	35.9	39.1	58.7	52.5	63.4
	Total %	61.9	50.0	42.3	43.3	64.1	60.0	65.8

警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課
令和元年上半期における組織犯罪の情勢【暫定値】令和元年9月
図表2-12 薬物事犯別密輸入検挙件数及び検挙人員の推移 より抽出・改竄

図2 令和元年上半期における薬物事犯
国籍・地域別、薬物種別



警察庁組織犯罪対策部 組織犯罪対策企画課
令和元年上半期における組織犯罪の情勢【暫定値】令和元年9月
図表2-20 外国人の国籍・地域別、薬物事犯別の検挙状況 より抽出・作成

図4 第五次薬物乱用防止五か年戦略（概要）

https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000339983.pdf

「第五次薬物乱用防止五か年戦略」(概要)		
戦略策定に向けた3つの視点 ・国際化を見据えた水際を中心とした薬物対策 ・未規制物質・使用形態の変化した薬物への対応 ・関係機関との連携を通じた乱用防止対策		
5つの目標		
目標1 青少年を中心とした広報・啓発を通じた国民全体の規範意識の向上による薬物乱用未然防止		
<学校における薬物乱用防止教育> ○関係機関が連携した薬物乱用防止教室の充実 ○指導者に対する研修会等による資質向上	<関係機関等との連携、海外渡航者への広報> ○関係機関・団体と連携した広報・啓発活動 ○大麻を原材料とする食品の持ち帰りの注意喚起	<広報・啓発の強化> ○科学的知見を広報・啓発資料へ反映 ○危険性等を強く印象付けられる画像等の利用
目標2 薬物乱用者に対する適切な治療と効果的な社会復帰支援による再乱用防止		
<医療提供体制の強化> ○認知行動療法等の専門医療機関の充実 ○薬物依存症治療の従事者への研修	<社会復帰のための指導・支援> ○刑事司法関係機関等による指導・支援の推進 ○依存症相談員を配置した相談拠点の設置	<研究の推進> ○薬物乱用実態の研究の推進 ○治療回復プログラム等の効果検証
目標3 薬物密売組織の壊滅、末端乱用者に対する取締りの徹底及び多様化する乱用薬物等に対する迅速な対応による薬物の流通阻止		
<捜査基盤の整備と連携強化> ○薬物専門の捜査・情報分析・鑑定等体制強化 ○合同捜査・共同検発の推進	<巧妙化・隠蔽化する密売事犯等への対応> ○サイバーパトロール等による情報収集強化 ○向精神薬悪用事例等への対応	<未規制物質等の情報収集と迅速な規制> ○高度な鑑定、毒性評価、鑑定手法の研究・導入 ○関係機関間での迅速な情報共有
目標4 水際対策の徹底による薬物の密輸入阻止		
<密輸等の情報収集・取締体制の強化> ○国内外関係機関と連携した早期の情報入手 ○取締りに必要な資機材の整備	<水際と国内の関係機関が連携した取締の徹底> ○コントロール・デリバリー捜査の活用 ○合同捜査・共同検発の推進	<訪日外国人に対する広報啓発> ○多言語での発信による広報・啓発強化 ○国際会議・在外機関等を通じた広報・啓発
目標5 国際社会の一員としての国際連携・協力を通じた薬物乱用防止		
<各国・地域の薬物乱用実態等の把握> ○インターネット対策等捜査手法に係る情報収集 ○国際機関を通じた乱用薬物の情報収集	<国際的な取締体制の構築> ○国際捜査共助・逃亡犯罪人引渡等の活用 ○職員の出遣等を通じた協力体制の構築	<国際会議・国際枠組への積極的な参画> ○アジア地域での薬物対策の協議及び知見の共有 ○国連薬業委員会等への参加を通じた諸外国との連携

※項目は主なものを記載

表3 薬物乱用防止五か年戦略 目標1 比較対照

第四次薬物乱用防止五か年戦略	第五次薬物乱用防止五か年戦略
目標1	
青少年、家庭及び地域社会に対する啓発強化と規範意識向上による薬物乱用未然防止の推進	青少年を中心とした広報・啓発を通じた国民全体の規範意識の向上による薬物乱用未然防止
項目	
(1) 学校における薬物乱用防止教育及び啓発の充実強化 ・薬物乱用防止教育の内容及び指導方法の充実 ・薬物乱用防止教室の充実強化 ・学校と警察等関係機関・団体との連携強化 ・大学等の学生に対する薬物乱用防止のための啓発の推進 (2) 有職・無職少年に対する啓発の推進 ・労働関係機関・団体等による啓発の充実 ・街頭キャンペーン等による啓発の充実 (3) 家庭や地域における薬物根絶意識の醸成 ・家庭や地域における薬物乱用防止に関する啓発の推進 ・薬物乱用少年の早期発見・補導に対する協力要請 (4) 広報啓発活動の強化 ・街頭キャンペーン等による啓発の充実 ・薬物乱用防止広報等の有効活用 ・若い世代向けの様々な広報媒体を活用した啓発の推進 (5) 関係機関による相談体制の充実 ・相談機関間の連携強化 ・少年相談専門職員等の育成及び資質の向上 ・相談窓口の周知 (6) 合法ハーブ等と称して販売される薬物等、多様化する乱用薬物に関する啓発等の強化 ・学校等に対する健康被害事例についての情報提供 ・少年補導活動の推進 ・関係機関・団体等と連携した未然防止対策及び広報啓発の強化	(1) 学校における薬物乱用防止教育及び啓発の充実 ・薬物乱用防止教育の内容の充実強化 ・薬物乱用防止教室の充実強化 ・学校と警察等関係機関・団体との連携強化 ・研修等を通じた指導方法・指導者の資質向上 ・大学等の学生に対する薬物乱用防止のための啓発の推進 (2) 有職・無職少年に対する啓発の強化 ・労働関係機関・団体等による啓発の推進 ・インターネット等を活用した広報・啓発の推進 (3) 家庭・地域での薬物根絶意識の醸成と未然防止のための取組強化 ・家庭や地域における薬物乱用防止に関する広報啓発推進 ・関係機関・団体と連携した情報共有体制の構築と活用 ・街頭キャンペーン等による啓発の推進 ・地域における相談窓口の周知 ・薬物乱用少年の早期発見・補導等の推進 (4) 海外渡航者に対する広報・啓発活動の推進 ・広報媒体等を活用した広報・啓発 ・関係機関・団体と連携した広報・啓発の推進 (5) 広報・啓発の強化 ・科学的知見のさらなる活用促進 ・ウェブサイト等のあらゆる広報媒体を活用した広報・啓発 ・乱用薬物情勢に即した乱用防止のための啓発 ・統一的な方針に基づく啓発の推進 (6) 広報・啓発活動による効果検証の推進 ・意識調査の実施

分担研究報告書

大麻乱用防止を目的とした啓発資料の作成

分担研究者：鈴木 勉 (星薬科大学薬学部)

研究要旨

近年大麻の乱用が特に欧米を中心に増加し、大麻規制の緩和なども行われている。わが国においても大麻の生涯経験率が1.2%と増加している。そこで、大麻に関する知識を啓発し、多くの人々に大麻の作用やその危険性を理解して貰う必要がある。そのためには、啓発用資材が必要となるので、大麻とは何か、大麻の有害性と有益性の基礎と臨床、合成大麻、危険ドラッグ、医療用大麻、世界の大麻事情などを分かりやすくまとめた啓発用の本を作成することを本研究の目的とした。

A. 研究目的

最近、わが国においても薬物乱用の拡大、かつ低年齢化が報告されている。また、大麻による検挙者数も年々増加し、2017年には3,000名を超えている¹⁾。このような状況を改善するためには、薬物乱用、特に大麻に関する乱用防止教育の充実と共に、取締りの強化などが重要と考えられる。しかし、覚せい剤の乱用防止教育に比べ、大麻の乱用防止教育が十分とは言い難い。そこで、このような薬物乱用防止教育に資する教材を作成することは大変意義のあることと考えられるため、「大麻問題の現状」と題した小冊子を作成することとした。

B. 研究方法

小冊子「大麻問題の現状」の目次と執筆者の草案を平成30年10月4日に作成した。本草案に対して、班員から意見を募り、修正を重ねた。6回の修正を重ねて、「大麻問題の現状」の

目次と執筆者を決定した。

C. 研究結果

小冊子「大麻問題の現状」の目次と執筆者を以下のように決定した。

発行に際して(厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課)

I 大麻とは(花尻(木倉)瑠理, 緒方 潤, 田中理恵)

1. 植物学からみた大麻
2. 大麻の成分について
3. 国際条約での規制
4. 大麻に関する国内の法律

II 大麻・フィトカンナビノイドの有害性と医薬品としての応用:基礎と臨床(山本経之, 山口 拓, 福森 良)

1. はじめに

2. 大麻/THC の作用
 3. カンナビジオール(CBD) の作用
 4. 大麻の依存性とその特性
 5. フィトカンナビノイドの医薬品としての有用性
 6. おわりに
- III 大麻による有害作用:臨床的特徴 (船田正彦, 松本俊彦)
1. はじめに
 2. 検索方法
 3. 大麻成分とその急性作用
 4. 大麻の慢性使用による影響
 5. 大麻使用と精神病の関連
 6. 心臓血管系と自律神経系への影響
 7. 呼吸器への影響
 8. 大麻使用と他の薬物乱用
 9. 青少年の大麻使用
 10. おわりに
- IV 大麻草由来成分やその類似成分を用いた医薬品 (鈴木 勉)
1. はじめに
 2. ナビキシモルズ (サティベックス®) の臨床
 3. ドロナビノール (マリノール®) の臨床
 4. ナビロン (セサメット®) の臨床
 5. おわりに
- V 大麻と危険ドラッグ (船田正彦)
1. はじめに
 2. 危険ドラッグとは
 3. 危険ドラッグの種類とその健康被害
 4. 危険ドラッグの包括指定
 5. 危険ドラッグと大麻
 6. おわりに
- VI 世界の大麻事情
1. 米 国 (富山健一, 船田正彦)
1. はじめに
 2. 米国の州における嗜好用の大麻使用の規制
 3. 大麻に関する規制と違反時の罰則
 4. コロラド州に見る大麻合法化の社会的状況
 5. まとめ
2. カナダ (鈴木 勉)
1. はじめに
 2. カナダの「改正大麻法」
 3. 今後の課題
 4. おわりに
3. 欧 州 (花尻(木倉)瑠理, 緒方 潤)
1. はじめに
 2. 産業用途の大麻について
 3. 嗜好用途の大麻について
 4. まとめ
- VII 大麻草およびその成分の医療での活用
1. 米 国 (船田正彦, 富山健一)
 1. はじめに
 2. 医療用大麻 (medical marijuana)
 3. まとめ
 2. カナダ (鈴木 勉)
 1. はじめに
 2. カナダの医療用大麻
 3. おわりに
 3. 欧 州 (花尻(木倉)瑠理)
 1. はじめに
 2. 欧州における医療向けの大麻関連製品
 3. まとめ
- VIII 大麻問題に関する施策と教育啓発の現状 (鈴木順子)
1. はじめに
 2. 本邦における大麻問題の現状
 3. 政府の薬物乱用防止5カ年戦略
 4. 国および地方自治体の薬物乱用防止に係

る啓発・教育施策

5. 代表的な関係団体等の取り組み

あとがき（井村伸正）

D. 考察

先進諸国における大麻の生涯経験率は米国で41.9%、フランスで32.1%、ドイツで25.6%、イタリアで21.7%、英国で31.0%と非常に高く、欧米における大麻乱用の深刻さが伺える。一方、日本における大麻の生涯経験率は1.2%と先進諸国に比べれば、低い値を示している。しかし、中枢刺激薬の生涯経験率が0.4%、MDMAが0.1%であり、大麻の生涯経験率が最も高い。したがって、大麻の乱用防止教育はますます重要となるので、その適切な教材が必要となる。そこで、小冊子「大麻問題の現状」を作成するために、まず目次を議論して内容を決定した。研究班の班員が各項目を担当し、研究成果と大麻に関する情報をまとめて小冊子「大麻問題の現状」とした。本冊子の体裁はA5判、130頁以内、並装、カバーなしとした。本冊子を2020年3月末までに作成して、厚生労働省関係、教育関係に配布して大麻の乱用防止教育に広く活用することを目指す。

カナダでは平成30年に大麻法が改正されたので、平成29-30年度は改正前後のカナダ・バンクーバーを訪問し、大麻関連施設を視察した。また、大麻に関連する資料を入手して、翻訳したものを資料として提出した。

E. 結論

本研究班の一部の成果と大麻に関する情報をまとめて小冊子「大麻問題の現状」として出版する。本冊子の体裁はA5判、130頁以内、並装、カバーなしとして2020年3月末までに作

成して厚生労働省関係、教育関係に配布して大麻の乱用防止教育に活用する。

F. 参考文献

1) 嶋根卓也：薬物乱用・依存状況等のモニタリング調査と薬物依存症者・家族に対する回復支援に関する研究。平成29年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業：H29-医薬-一般-001）研究報告書（2018）

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
無							

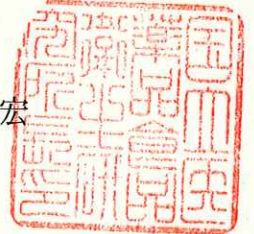
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
無					

衛研発第 0329021 号
平成 31 年 3 月 29 日

厚生労働科学研究費
研究者 井村 伸正 殿

国立医薬品食品衛生研究所長 奥田 晴宏



利益相反委員会における審査の結果について

報告いただいた利益相反管理のための自己申告書の内容について、平成 31 年 3 月 25 日に開催された利益相反委員会において審査を行った結果を、下記のとおりお知らせいたします。

(事業名) 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
(課題名) 危険ドラッグ等の乱用薬物に関する分析情報の収集及び危害影響予測のための研究

記

提出された自己申告書に記載された内容又は平成 30 年度厚生労働科学研究費の研究課題に関して、利益相反委員会から改善に向けた特段の措置等の意見は示されませんでした。

ただし、利益相反管理における一般的事項として、以下の点について、留意願います。

- 1) 研究が企業や団体の意向によってその公正性・信頼性を損なうことなく進められていることが適切に説明できること。
- 2) 研究の研究成果がどのように取りまとめられるのか、そのプロセスについて適切に説明できること。
- 3) 産学官連携活動による研究成果がどのような形で資金提供側に提供されるのか契約上明確になっているとともに、産学官連携活動として実施される官民共同研究以外の研究とは明確に区別して研究が進められていることが適切に説明できること。

事務局：総務部業務課