

厚生労働行政推進調査事業費補助金

厚生労働科学特別研究事業

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）

由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 太組 一朗

令和3年（2021）年 5月

## 目 次

### I. 総括研究報告

|            |   |
|------------|---|
| 研究総括 ----- | 1 |
| 太組 一朗      |   |

### II. 分担研究報告

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 1. 治験プロトコルの検証に向けて：日本での現状の抗てんかん薬での治験実態に関する記述疫学研究 -----       | 16 |
| 川上 浩司                                                       |    |
| 2. Epidiolex® (cannabidiol)の薬理学的特性と米国における使用の現状 -----        | 20 |
| 松本 俊彦                                                       |    |
| 3. 治験候補薬剤評価 -----                                           | 34 |
| 山本 仁                                                        |    |
| 4. 難治性脈管奇形（静脈奇形）の疼痛発生率解析について -----                          | 37 |
| 秋田 定伯                                                       |    |
| 5. 精神障害に対するCannabidiol（CBD） -----                           | 42 |
| 岸 泰宏                                                        |    |
| 6. カンナビノイド製剤の治験実施における要件について -----                           | 47 |
| 山野 嘉久                                                       |    |
| 7. 治験実施体制構築に関する基盤研究－治験担当病院の薬剤師を対象とした大麻由来製剤治験に対する意識調査－ ----- | 52 |
| 松本 直樹                                                       |    |
| 8. てんかん診療拠点機関におけるカンナビノイド由来医薬品の治験実施に向けた調査 -----              | 57 |
| 清水 直樹                                                       |    |
| 9. 難治性てんかんにおけるカンナビノイド由来医薬品に関する小児神経・てんかん専門施設へのアンケート調査 -----  | 62 |
| 浜野 晋一郎                                                      |    |
| 10. カンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた難治性てんかん患者調査 -----            | 66 |
| 饒波 正博                                                       |    |

|         |                                             |    |
|---------|---------------------------------------------|----|
| 1 1. 1) | 諸外国における医療大麻の分類と法規制の枠組みに関する研究                | 72 |
| 2)      | 難治てんかんに対する大麻抽出医薬品治験における潜在的対象者の検討<br>(好事例調査) | 90 |
|         | 正高 佑志                                       |    |
| 1 2.    | 治験プロトコル要素検討                                 | 94 |
|         | 太組 一朗                                       |    |
| III.    | 研究成果の刊行に関する一覧表                              | 98 |

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

研究総括報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## 研究総括

研究代表者：太組 一朗 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学

### 研究要旨

大麻由来医薬品は、大麻取締法第4条により医師が施用することも患者が施用を受けることもできない一方で、これまで国内で使用可能な抗てんかん薬・国内で施術可能な外科治療のみでは十分な発作抑制に至らず、依然として患者のQOLを確保できない難治性てんかんに対して、標準治療としてさらなる治療法開発が期待されている。米国FDA・欧州医薬品庁では大麻由来医薬品を難治性てんかんに対して薬事承認している。海外とのドラッグラグをなくし、難治性てんかんに対する医療を発展させるためには、大麻由来医薬品の薬事承認を見据えた治験実施が必要である。

治験対象疾患は全年齢層におけるレノックス・ガストー症候群・結節性硬化症・ドラベ症候群であること、治験実施施設にはてんかん診療連携拠点機関のなかから選定すること、患者在宅治験においては、薬剤保管の安全性を確保すること、などが重要である。

研究班では大麻由来医薬品に対する検討ならびにエピディオレックスに焦点をあてた検討を並行して行った。エピディオレックスは、海外における臨床効果・国内における安全管理体制・国内における依存症治療の観点、からも安全に治験を行うことも判明した。早急な企業主導治験着手が望まれる。

### 研究分担者

|        |                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------|
| 山本 仁   | 聖マリアンナ医科大学 医学部 特任教授                                            |
| 秋田 定伯  | 福岡大学 医学部 教授                                                    |
| 饒波 正博  | 沖縄赤十字病院 脳神経外科 部長 沖縄てんかん拠点病院 責任者                                |
| 浜野 晋一郎 | 埼玉県立小児医療センター 神経科 科長兼部長                                         |
| 山野 嘉久  | 聖マリアンナ医科大学 医学部 教授                                              |
| 松本 直樹  | 聖マリアンナ医科大学 医学部 教授                                              |
| 清水 直樹  | 聖マリアンナ医科大学 医学部 、てんかんセンター 教授、センター長                              |
| 岸 泰宏   | 日本医科大学 医学部 准教授                                                 |
| 川上 浩司  | 京都大学 大学院医学研究科 教授                                               |
| 正高 佑志  | 一般社団法人 Green Zone Japan 代表理事                                   |
| 松本 俊彦  | 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター センター長<br>精神保健研究所 薬物依存研究部、薬物依存症センター 部長 |

## A.研究目的

指定難病であるレノックス・ガストー症候群やドラベ症候群は小児期から成人期まで様々なたんかん発作が断続的に出現し、重度知的障害を併発するが、有効な治療法がない。これらの治療を目的とした大麻由来医薬品は米国をはじめとした諸外国で治療薬として使用開始され一定の臨床効果をあげている。「こんな薬剤があったら私の娘も幼児期を無難に乗り越えることができ、今ほど障害が残らなかった。なんとか導入して欲しい」と患者家族からの声もあるなど、国内においても期待が高い。平成31年・令和2年には国会において厚生労働省より大麻由来医薬品の使用については大麻取締法および医薬品医療機器法では輸入も使用もできない一方で、治験に関しては可能であり、厚生労働省より新薬の治験の適切な実施に向けた研究等の方策を検討するとの見解が示されている。しかし、厳格な管理を必要とされる薬剤の保管体制や患者供給体制は確立されておらず、薬物乱用や依存の可能性の問題も整理されていない。諸外国における大麻由来製剤の供給能力に関する情報はなく、参入表明する国内製薬会社もない。このように、大麻由来製剤治験を無事故で開始するに存在するハードルはあまりにも高く、これまでに本邦において大麻由来製剤に対する治験が実施された例はない。

本研究は、諸外国で大麻由来製剤の適応となっている難治性てんかん患者及び成人難治性疾患（難治性慢性疼痛・統合失調症・結節性硬化症等）患者の現在の症状の程度、治療法、QOL、重症度、知的障害の程度等を把握するとともに、大麻由来製剤による治験および大麻由来製剤を医薬品と

して使用することに対する抵抗感について調査を行う。また、大麻由来医薬品を用いた治験を行うにあたっては、薬剤管理・病院の体制・大麻施用者免許・使用者およびその周辺の者の薬物乱用の可能性等様々な課題があるため、その抽出及び整理を行い、治験薬候補の選出、治験薬の管理・投与体制、治験プロトコル等の例示を行い、今後の同製剤の治験に向けた基盤を醸成する。

尚、大麻取締法および医薬品医療機器法の現行法下では大麻由来医薬品は治験を行うことはできるが、医薬品として患者に投与することはできない。将来、研究が進んだ暁には当該法律の改正を目指す必要があり、その際の科学的な根拠を創出する。

これにより、大麻由来医薬品による治療を集学的治療に追加することにより難治性てんかんおよび難治性疾患の診療の質の向上を図ることを目的とする。

## B.研究方法

治験が無事故で安全に行われることを念頭に、次に示す項目を中心に検証した。すなわち①てんかん診療拠点機関における治験体制構築の検証②治験対象疾患選択③治験候補薬剤評価④治験プロトコル策定・検証⑤患者ニーズ把握⑥海外調査と普及啓発。調査は、文献調査・アンケート調査・設定課題に対する研究、等の形式で行われた。本研究は、てんかん診療拠点病院である聖マリアンナ医科大学（神奈川県）ならびに沖縄赤十字病院（沖縄県）を中心に、大麻由来医薬品治験体制構築のための専門的な知見を有する研究者によって実施された。

## C.研究結果

大麻由来医薬品の国内治験が無事故で効果的かつ迅速に行われるよう、必要な事項を整理した。各研究分担者は質問紙作成に参画した。アンケート調査等を通じて普及啓発が行われた。

太組一朗研究代表者は分担項目として山野嘉久研究分担者らと共同で、本邦における大麻由来医薬品治験プロトコルの策定・検証を担当した。本研究開始当初は医師主導治験を検討していたが、年度途中において製薬会社による企業主導治験実施の見通しが明確になったので、研究班によるプロトコル案策定は試みつつも治験のミスリードにつながることを避ける必要があるので、強調されるべき項目について報告することとした。研究班案は山野嘉久分担報告書巻末に示してある。治験対象疾患は全年齢層における、ドラベ症候群・レノックス・ガストー症候群・結節性硬化症であること、治験実施施設にはてんかん診療連携拠点機関を対象として選定することなどを明示した。

山本 仁研究分担者は、大麻由来医薬品治験候補薬剤評価を行った。難治性てんかん領域では、2018年6月に大麻由来医薬品であるエピディオレックスがドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群を適応症として米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug administration）の承認を受け、2020年8月には結節性硬化症に対してFDAから追加承認を得た。欧州医薬品庁（EMA：European Medicine Agency）は2019年にドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群の治療薬として承認し、2021年2月には結節性硬化症を追加承認し

た。十分な治験結果を得ての承認であり、わが国においても同薬剤が治験候補薬剤として適当であると報告した。

山野嘉久研究分担者は、大麻由来医薬品の保管体制および患者供給体制を検討した。治験薬紛失が発生する可能性のある工程を以下の5過程に分けた。すなわち、①病院での治験薬の管理②病院で治験薬ボトルを被験者（家族）に手渡した後、帰宅するまで移動する際の管理③被験者の自宅での治験薬の管理④使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院まで移動する際の管理⑤病院での使用済み治験薬ボトルの管理。それぞれのリスク回避方法を明らかにした。

松本俊彦研究分担者は、依存症対策の観点から、米国におけるエピディオレックス規制現状を調査した。さらにわが国における覚せい剤、大麻、危険ドラッグなどの規制薬物の依存症に対する「依存症集団療法」の概要とその効果、ならびに国内の普及状況を検証した。その結果、依存症対策の観点からエピディオレックスは、適切な管理を行うことで安全かつ有効に治験を行うことができることを明らかにした。

川上浩司研究分担者は、我が国における大規模なレセプトデータベース JMDC を用いた成人部分てんかん患者に対する薬物治療の記述疫学研究により、てんかん治療領域においては、新薬が積極的に使用されていること、てんかん診療拠点機関のように施設規模が大きいほどガイドライン遵守率が高いことを明らかにした。

清水直樹研究分担者は、大麻免許が都道府県知事により付与されることとの整合性からも、都道府県知事により指定されるて

んかん診療拠点機関を治験実施機関としての整合性を示した。各施設のてんかん診療者に対する調査を通じて治験に向けた問題点の抽出と啓発の重要性を示し、全ての拠点機関において対象疾患患者が治療を受けている実態を明らかにした。

松本直樹研究分担者は、てんかん診療拠点機関の薬剤部に調査を実施した。21 道府県の全 22 施設にアンケートを送付し、15 施設（68.2%）から回答を得た。薬剤師が大麻研究者の指定申請を可能と 73%が回答し、大麻由来医薬品を扱う事に 60%が、その患者指導には 80%が抵抗感はないと回答するなど、薬剤部も治験実施可能性が高いと考えていることを示した。てんかん診療拠点機関では治験実施上の課題を適切に把握しており、各当該機関薬剤部の治験協力体制が整っていることを明らかにした。

岸 泰宏研究分担者は、精神医学の観点から、ランダム化比較試験(RCT)により行われた大麻由来医薬品の各種精神障害への臨床研究を調査した。うつ病・双極性障害に対する大麻由来医薬品の臨床研究は認めなかったが、小規模ながら、精神病、不安障害、依存症に対する大麻由来医薬品 RCT の存在を明らかにし、大麻由来医薬品の精神疾患に対する適応検討の必要性を明らかにした。

秋田定伯研究分担者は、難病領域における疼痛を対象とした大麻由来医薬品適応検討における予備調査を行った。疼痛が QOL を著しく下げる静脈奇形を対象と選定し、静脈奇形の疼痛に関与する因子を分析し、疼痛を合併しやすい要素を明らかにした。難治てんかん以外の領域として疼痛に対する大麻由来医薬品の適応検討を行う場合に

おいて、難治性静脈奇形患者（小学校入学前後年齢層を含む）が選定されうることを明確にした。

浜野晋一郎研究分担者は、大麻由来医薬品治験を想定して全国の小児病院等の小児科専門診療施設への調査を通じて、小児神経を専門にしているというだけでは治験対象疾患患者が存在しない施設がある可能性があることを明らかにし、治験担当医師に対しても正確な情報共有することの重要性を明示した。

饒波正博研究分担者は、患者家族に対する意識調査を通じて治験対象患者投薬管理は家族・介護者が行なっていることを明らかにし、治験薬剤管理の教育対象者・啓発対象者を明示した。アンケート結果からは大麻由来医薬品に対する期待は概ね 50%、抵抗感は大きく見受けられず、治験に参加したいと思わないとの回答は 16%に過ぎなかった。

正高佑志研究分担者は、諸外国で流通する医療大麻を法区分に基づき製品を分類し、区分ごとの流通現状を明らかにした。また治験対象者の好事例調査を行って、難治てんかん患者およびその家族には治験対象疾患として想定される疾患以外にも、大麻由来医薬品が必要となる難治てんかんが多数存在することを明示した。

## D. 考察

大麻由来医薬品は、大麻取締法第 4 条により医師が施用することも患者が施用を受けることもできない。一方で、これまで国内で使用可能な抗てんかん薬・国内で施術可能な外科治療のみでは十分な発作抑制に至らず、依然として患者の QOL を確保で

きない難治てんかんに対して、さらなる標準的治療法開発が望まれる。米国 FDA・欧州医薬品庁では難治てんかん治療において大麻由来医薬品を薬事承認している。難治てんかんに対して、国内で提供できうる標準治療をもつてもなお治療が難しい患者が大麻由来医薬品により恩恵をうけることがあるなら、正当な手続きを経て、大麻由来医薬品を患者に届けることが必要である。海外とのドラッグラグをなくし、難治てんかんに対する医療を発展させるためには、大麻由来医薬品の薬事承認を見据えた治験実施が必要である。これまで、本邦の医師は大麻免許を取得して患者に対して施用したことはない。無事故で安全な治験が実施される必要性が高まり、治験体制整備の課題把握を目的として本特別研究班が組織された。

治験実施機関・治験対象患者・治験薬・社会の反応、等については結果に示すとおりである。現在研究班による課題把握に並行して、大麻由来医薬品（エピディオレックス）製造販売業者である GW 製薬(Jazz 製薬)は日本支社を設立した。この動きを得て、研究班では大麻由来医薬品に対する検討ならびにエピディオレックスに焦点をあてた検討を並行して行った。エピディオレックスは、海外における臨床効果・国内における安全管理体制・国内における依存症治療の観点、からも安全に治験を行いうることも判明した。令和 3 年度中にはエピディオレックス治験が着手されることが望まれる。

本邦における大麻由来医薬品治験は、当初 3 疾患に対して開始されるものと推察するが、当該疾患を適応症とした薬事承認後

は他の難治てんかんに対する適応について、慎重に検討される必要があるものと考えられる。難治てんかん以外の疾患においても、難治性疼痛・他の難病・精神疾患等に対する適応について検証されることは将来有用であると考えられる。大麻由来医薬品薬事検証は、他の難病研究班等との連携により大きく前進するものと推察される。

『大麻由来医薬品』を一般的にどのような名称で呼称すればよいか、にはまだ解決されるべき余地があるものと考えられる。

『大麻』との呼称はやや刺激的すぎる側面があるが、国民に対する正確な情報発信が求められるからである。

## E. 結論

難治性てんかんにおける大麻由来医薬品の治験は、国内で安全に実施しうることが示された。万全の体制により、迅速かつ無事故な治験が実施される見込みである。治験により薬剤の有用性が示され薬事承認を得られたならば、国は法改正を行い、薬価収載へと手続きが進むことが期待される。当該薬品を必要とする患者に対して、1 日も早くお薬をお届けすることが広く望まれている。

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

【学術論文】

(欧文)

1. Masataka Y, Takumi I, Yamamoto H.  
Report of a 6 months old Asian infant  
with early infantile epileptic



encephalopathy whose seizures were eliminated by cannabidiol. *Epilepsy and Behavior Reports* 10.1016/j.ebr.2020.100373.

2. Akita S, Fujioka M, Akita T, Tanaka J, Masunaga A, Kawahara T. Effects of Hand Hygiene Using 4% Chlorhexidine Gluconate or Natural Soap During Hand Rubbing Followed by Alcohol-Based 1% Chlorhexidine Gluconate Sanitizer Lotion in the Operating Room. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2021 Mar 30. doi: 10.1089/wound.2020.1352. Online ahead of print.
3. Akihiro Masunaga, Takayoshi Kawahara, Hayato Morita, Kohji Nakazawa, Yuto Tokunaga and Sadanori Akita. Fatty acid potassium improves human dermal fibroblast viability and cytotoxicity, accelerating human epidermal keratinocyte wound healing in vitro and in human chronic wounds. *Int Wound J*, 2021 Jan 12. doi: 10.1111/iwj.13547. Online ahead of print.
4. Sadanori Akita, Keiji Suzuki, Hiroshi Yoshimoto, Akira Ohtsuru, Akiyoshi, Hirano, Shunichi Yamashita. Cellular Mechanism Underlying Highly-Active or Antiretroviral Therapy-Induced Lipodystrophy: Atazanavir, a Protease Inhibitor, Compromises Adipogenic Conversion of Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells through Accelerating ER Stress-Mediated Cell

Death in Differentiating Adipocytes. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 20;22(4):2114. doi: 10.3390/ijms22042114.

5. Saher Hamed, Yehuda Ullmann, Mark Belokopytov, Aziz Shoufani, Hoda Kabha, Suher Masri, Zeev Feldbrin, Leonid Kogan, Danny Kruchevsky, Roger Najjar, Paul Y Liu, Jean-Charles Kerihuel, Sadanori Akita, Luc Teot.. Topical Erythropoietin Accelerates Wound Closure in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Prospective, Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Rejuvenation Res*. 2021 Apr 1. doi: 10.1089/rej.2020.2397. Online ahead of print.
6. Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimar K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117(21):11685-11691, 2020.
7. Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hamaguchi I, Yamano Y, Uchimar K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-mtsui K. Horizontal transmission route responsible for human T-cell lymphotropic virus type 1 uveitis. *Lancet Infect Dis*, in press 2021.

8. Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimaru K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F. Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population. *Proc Natl Acad Sci USA*, 118(11):e2004199118, 2021.
9. Hagiwara Y, Shimizu T, Yanagisawa T, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Soga K, Tsuchihashi Y, Nagasaka M, Sasaki N, Maki F, Shiraishi M, Akiyama H, Hasegawa Y, Yamano Y. Utility of transoral motion-mode ultrasonography to detect tongue fasciculation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 2021.
10. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Penalva A, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y. Management of HAM/TSP. systematic review and consensus-based recommendations 2019. *Neurol Clin Pract*, 11(1):49-56, 2021.
11. Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sata t, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. *Pharmacol Ther*, 218:107669, 2021.
12. Sakamoto H, Itonaga H, Sawayama Y, Kojima A, Chiwata M, Fujioka M, Kitanosono H, Horai M, Miyazaki T, Shiraishi H, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Yamano Y, Miyazaki Y. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma with HTLV-1-associated Myelopathy. *Int J Hematol*, 2021.
13. Soga K, Shimizu T, Hagiwara Y, Ogura H, Akiyama H, Yamauchi J, Sato T, Hanzawa K, Hasegawa Y, Yamano Y. Soleal vein dilatation in the early-phase of hospitalization is associated with a subsequent development of deep vein thrombosis in patients with acute stroke. *J Med Ultrason*(2001), 48(1):97-104, 2021.
14. Tsuchihashi Y, Shimizu T, Akiyama H, Hagiwara Y, Soga K, Takao N, Uchino K, Yanagisawa T, Yamauchi J, Sato T, Hasegawa Y, Yamano Y. The Risk Factors for Death within 6 Months After Ischemic Stroke in Patients with Cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(12):105365, 2020.
15. Takao N, Hagiwara Y, Shimizu T, Soga K, Tsuchihashi Y, Otsubo H, Tatsuno K, Takaishi S, Usuki N, Yoshie T, Takada T, Ueda T, Hasegawa Y, Yamano Y. Preprocedural Carotid Plaque Echolucency as a Predictor of In-Stent

- Intimal Restenosis after Carotid Artery Stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(12):105339, 2020.
16. Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N. Elucidation of predictors of disease progression in patients with relapsing polychondritis at the onset: potential impact on patient monitoring. *BMC Rheumatol*, 4:41, 2020.
  17. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh KR, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan, *Retrovirology*, 17:26, 2020.
  18. Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, Yamauchi J, Ueno T, Inoue E, Takata A, Nagasaka M, Araya N, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Sato T, Araujo A, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y; Japan Clinical Research Group on HAM/TSP. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Orphanet J Rare Dis*, 15(1):175, 2020.
  19. Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, Araya N, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A. Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient. *Int J Hematol (International Journal of Hematology)*, 111(6):891-896, 2020.
  20. Sakurai K, Shinohara K, Imai T, Yamano Y, Hasegawa Y. A Case of Severe Multiple Sclerosis Manifesting upon GnRH Agonist Therapy for Uterine Fibroids: A Case Report. *Intern Med*, 59(23):3093-3096, 2020.
  21. Matsuura R, Hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2020; 42:264-269
  22. Matsuura R, Hamano S, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K: Zonisamide therapy for patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia, *Pediatr Neurol* 2020;111:23-6

23. Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R. High-power, frontal-dominant ripples in absence status epilepticus during childhood. *Clinical Neurophysiology* 2020;131:1204-1209
  24. Ikemoto S, Hamano S, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H. A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay. *Brain Dev* 2020; 42: 603-6
  25. Shimin Chen, Satomi Yoshida, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Koji Kawakami. Prescription patterns of antiepileptic drugs for adult patients with newly diagnosed focal epilepsy from 2006 to 2017 in Japan. *Epilepsy Res* 2021;169:106503.
  26. Ito H, Uchida M, Takasuna H, Takumi I, Yuichiro T. Analysis of postprocedural microembolic infarctions and global oxygen extraction fraction during balloon-protected carotid artery stenting: Preliminary study. *Surg Neurol Int.* 2021 Mar 8;12:87.
  27. Takumi I, Akimoto M. Calcium Phosphate Cement "Space Fill-in" Augmentation in Autologous Cranioplasty for Large Cranial Defect: Additional Technical Consideration and Its Long-term Follow-up. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021 Apr 15;61(4):292-296.
  28. Ito H, Uchida M, Kaji T, Go Y, Hidaka G, Takasuna H, Goto T, Takumi I, Tanaka Y. Risk Factors of Cerebellar Microembolic Infarctions After Carotid Artery Stenting. *World Neurosurg.* 2020 Oct;142:e290-e296.
  29. Yamamoto A, Saito Y, Oyama Y, Watanabe Y, Ikeda A, Takayama R, Ikeda H, Takeshita S, Takumi I, Itai T, Miyatake S, Matsumoto N. Effect of total callosotomy on KCNQ2-related intractable epilepsy. *Brain Dev.* 2020 Sep;42(8):612-616.
- (邦文)
30. 正高佑志、太組一朗、山本 仁. 大麻抽出製剤と抗てんかん作用. *Epilepsy* 2020;14:11-16.
  31. 山本 仁. カンナビジオール製剤国内治療の推進. *Clinician* 2020;67:607-614.
  32. 前岡尚典、川上善久、塚本 歩、秋田定伯 Kasabach-Merritt Phenomenon を合併した Tufted angioma に対する切開ドレナージ *日本形成外科学会誌* 40:8 387-394, 2020
  33. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新たな診察ガイドライン. *Annual Review 神経* 2020, 中外医学社, 131-136, 2020.
  34. 鈴木祐, 秋山久尚, 星野俊, 鹿島悟, 原大祐, 土橋瑤子, 伊佐早健司, 櫻井謙三, 眞木二葉, 長谷川泰弘, 山野嘉久. 院内発症脳卒中の診断・治療遅延因子. *脳卒中*, in press 2020.
  35. 曾我海馬, 清水高弘, 飯島直樹, 鷹尾直誠, 土橋瑤子, 柴田宗一郎, 小倉英, 萩原

- 悠太, 栗田千尋, 佐々木直, 秋山久尚, 長谷川泰弘, 山野嘉久. 頸動脈狭窄患者において血清 MMP-9 濃度は頭蓋内主幹動脈狭窄リスクと関連する. 聖マリアンナ医科大学雑誌, 48(3):101-108, 2020.
36. 佐藤知雄, 山野嘉久. 免疫性神経疾患 update —基礎・臨床研究の最新知見— HAM に対する治療薬の現況と展望. 日本臨床, 78(11):1939-1944, 2020.
37. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬. 脳神経疾患最新の治療, 2021-2023, 32-34. 2021.
38. 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態. 別冊 BIO Clinica 神経疾患と慢性炎症, 9(2):29-33, 2020.
39. 山内淳司, 山野嘉久, 湯沢賢治. 臓器移植における HTLV-1 感染への対応. 日本臨床腎移植学会雑誌, 8(1):42-51, 2020.
40. 山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の発症メカニズム. 周産期医学, 50(10):1695-1698, 2020.
41. 山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. CLINICAL NEUROSCIENCE, 38(10):1270-1271, 2020.
42. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の研究進展からみえる診療の未来像. SRL 宝函, 41(3):21-30, 2020.
43. 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. 生体の科学, 71(5):422-423, 2020.
44. 山野嘉久. HAM/TSP の診断指針 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診察ガイドライン 2019 を踏まえて. 脊柱脊髄ジャーナル, 33(4), 498-503, 2020.
45. 鷹尾直誠, 櫻井謙三, 日野栄絵, 山野嘉久. 再発性細菌性髄膜炎の原因として鼻汁を契機に鼻性髄液漏の診断に至った 1 例. 臨床神経, 61(3):177-181, 2021.
46. 萩原悠太, 菊池崇之, 赤須友香利, 松本博文, 鎗木圭, 柴田宗一郎, 笹野恭之, 齋藤善光, 清水高弘, 山野嘉久. 扁桃周囲膿瘍に対する経口腔咽頭超音波ガイド下排膿穿刺術—経口腔頸動脈超音波の応用—. Neurosonology, 33(2), 45-49, 2020.
47. 赤星栄志, 世界における産業用大麻 (ヘンプ) に対する規制制度について, 人間科学研究, 18, 1-21, 2021.
48. 浜野晋一郎: 点頭てんかんの治療 up to date. 小児内科 2020;52:396-399
49. 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月: 小児てんかん診療の均質化と成人期移行を見据えた対応, 埼玉小児医療センター医学誌 2020;35:3-8
50. 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 成田有里: 小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査, 小児科臨床. 2020;73:183-188
51. 菊池健二郎, 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 野々山葉月, 代田惇朗, 平田佑子, 小一原玲子: 小児けいれん重積治療ガイドライン発刊後の治療薬選択の現状と改訂の要望, 日児誌. 2020;124:1490-1498
52. 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 小一原玲子, 平田佑子, 代田惇朗, 野々山葉月, 小川潔: 小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題, 埼玉県医学会雑誌 2020;55:311-315
53. 平田佑子, 浜野晋一郎, 池本智, 菊池健二郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 野々山葉月: 焦点性発作と epileptic spasms が併存する小児てんかん患者に

- おける vigabatrin の有効性, てんかん研究. 2020 ; 38 : 139-46
54. 池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香. 当センターにおける点頭てんかんに対するビガバトリン治療成績-ACTH 療法との比較-, てんかん研究 2020 ; 38 : 3-11
55. 今井航平, 浅見隆康, 松本俊彦 : 依存症家族支援プログラム GIFT の有効性に関する検討. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 54(6) : 247-259, 2020.
56. 宇佐美貴士, 松本俊彦 : 10 代における乱用薬物の変遷と薬物関連精神障害患者の臨床的特徴. 精神医学 62(8) : 1139-1148, 2020.
57. 松本俊彦 : 特別企画 : 「依存症が社会に与えるインパクト」に寄せて. ストレス科学 34(3) : 153, 2020.
58. 松本俊彦 : 人はなぜ依存症になるのか. ストレス科学 34(3) : 154-160, 2020.
59. 松本俊彦 : 薬物依存症の対策. 日本医師会雑誌 特集 痛みの診断と治療最前線 149(1) : 56, 2020.
60. 松本俊彦 : 麻酔科医の薬物依存 徹底分析シリーズ 誰に相談したらよいのか 救いの道は, ある. Lisa 27(4) : 432-437, 2020.
61. 松本俊彦 : 薬物依存症と孤立. 精神科治療学 35(4) : 385-390, 2020.
62. 松本俊彦 : 十代の自殺死亡率. 小児内科 52(5) : 657-660, 2020.
63. 松本俊彦 : ハームリダクションについて. 精神科治療学 35(5) : 541-545, 2020.
64. 松本俊彦 : 村上真紀, 松本俊彦 : Self-harm in over8s : long-team management (NICE clinical guideline,CG133). 精神医学 62(5)増大号 : 775-778. 2020.
65. 松本俊彦, 今村扶美 : 薬物依存症ー認知行動療法の手法を活用した依存症集団療法「SMARPP」. 西晋療法 増刊第 7 号 : 136-147, 2020.
66. 松本俊彦 : 依存症は「孤立の病」アディクションの対義語はコネクション. 看護 72(9) : 88-89, 2020.
67. 松本俊彦 : 向精神薬乱用・依存を防ぐために臨床医にできること. 中央区医師会雑誌 33 : 5-7, 2020
68. 松本俊彦 : ゴルピデムの依存リスクは低くない. Lisa 27(7) : 676-678, 2020.
69. 松本俊彦 : 薬物依存症の治療. CLINICAL NEUROSCIENCE 「ドラッグ」の神経科学 38(8) : 1001-1004, 2020.
70. 松本俊彦 : 麻薬中毒者届出制度の意義と課題. 精神神経学雑誌 122(8) : 602-6069, 2020.
71. 宇佐美貴士, 松本俊彦 : 2. 物質関連障害および嗜癖性障害群 1)物質関連障害. 臨床精神医学 49(8) : 1219-1226, 2020.
72. 松本俊彦 : 行動嗜癖と物質依存症. 日本医師会雑誌 149(6) : 10471-1044, 2020.
73. 松本俊彦 : 依存症から物質使用障害・嗜癖性障害へ. 精神科治療学 35(9) : 1005-1009, 2020.

74. 松本俊彦：保護観察の対象となった薬物依存症者のコホート調査システムの開発とその転帰に関する研究－「声の架け橋」プロジェクト（Voice Bridge Projects）．刑法雑誌 59(3)：432-439, 2020.
75. 松本俊彦：アルコールとうつ、自殺「死のトライアングル」に引き込まれないために．月刊保団連 1334：4-10, 2020.
76. 松本俊彦：薬物使用者を支える地域づくり ハームリダクションに依拠した薬物使用者の支援．公衆衛生 84(12)：801-806, 2020.
77. 沖田恭治, 松本俊彦：アディクションに関わる不安とその対応．精神科治療学 35(12)：1349-1354, 2020.
78. 松本俊彦：「津久井やまゆり園」入所者殺傷事件に見る，障害者差別・偏見を生み出す背景．保健師ジャーナル 77(1)：39-43, 2021.
79. 松本俊彦：物質使用症．研修医の為の精神科ハンドブック，医学書院，東京，pp57-59, 2020.
80. 松本俊彦：精神医学の観点から見た裁判での議論．パンドラの箱は閉じられたのか，創出版，東京，pp170-175, 2020.
81. 松本俊彦：心はなぜアディクションに捕捉されるのかー痛みと孤立と嘘の精神病理学．アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章，日本評論社，東京，pp12-25, 2020
82. 松本俊彦：なぜハームリダクションが必要なのかーつながりと包摂の公衆衛生政策．アディクション・スタディー

ズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章，日本評論社，東京，pp116-139, 2020.

(書籍)

83. 秋田定伯 16. その他の血管奇形 4) Sinus Pericranii (頭蓋骨膜洞) 尾崎峰も う 迷 わ な い 血管腫・血管奇形 分類・診断と治療・手技のコツ 克誠堂出版 東京 2020 264
84. 松本俊彦：愚痴は生きのびるための技術だ．「死にたい」「消えたい」と思ったことがあるあなたへ，河出書房新社，東京，pp63-72, 2020.

## 2.学会発表

1. なぜ依存症になるのか？ 第 19 回日本トラウマティック・ストレス学会，Web (オンデマンド) 開催，2020.9.21～2020.10.20.
2. 松本俊彦：【シンポジウム 62】わが国における市販薬乱用の実態と課題．第 116 回日本精神神経学会学術総会，Web (オンデマンド開催)，2020.9.29.
3. 松本俊彦：【シンポジウム 98】摂食障害における食行動異常と物質使用との交代性サイクルは嗜癖なのか？ 第 116 回日本精神神経学会学術総会，Web (オンデマンド開催)，2020.9.30.
4. 松本俊彦：【シンポジウム 6】最近の精神科医療における薬物乱用の動向．第 28 回日本精神科救急学会学術総会 Web (ライブ)，2020.10.10.
5. 松本俊彦：【シンポジウム 2 精神】アディクションとトラウマ支援者が気づく事ことの意義と気づいた後にした

- いことー。第36回日本ストレス学会・学術総会，Web（オンデマンド開催），2020.10.24.
6. 松本俊彦：【招待講演 10】人はなぜ依存症になるのか？ 日本臨床麻酔学会第40回大会，Web（オンデマンド配信），2020.11.6～30.
7. 松本俊彦：【シンポジウム 7】アディクション研究拠点設置において薬物依存症研究に求められるものは何か。第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会，Web 開催，2020.11.23.
8. 松本俊彦：【シンポジウム 10】大麻使用による依存症と慢性精神病の発症リスク要因に関する研究：精神科医療施設における大麻関連精神障害患者に対する調査から。第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会，Web 開催，2020.11.23.
9. 松本俊彦：【シンポジウム 8】精神科医療におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬関連障害の現状と課題。第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会，Web 開催，2020.11.23.
10. 松本俊彦：【教育講演 1】ハームリダクションとは何か～わが国の課題と可能性。日本犯罪心理学会第58回大会，Web（オンデマンド開催），2020.11.21～31.
11. リサ・ナジャヴィッツ，松本俊彦：【対談】トラウマと薬物使用からの回復～Seeking Safety～。日本犯罪心理学会第58回大会，Web（オンデマンド開催），2020.11.21～31.
12. 松本俊彦：【学術講演】ハームリダクションとは何か？一つながりと包摂の公衆衛生政策ー。第27回日本精神科看護専門学術集会，Web，2020.12.5.
13. 松本俊彦：【シンポジウム 18】日本におけるハームリダクション的実践の可能性。第34回日本エイズ学会学術集会・総会，Web（オンデマンド配信），2020.11.27～12.25.
14. 松本俊彦：【シンポジウム 5】薬物依存・乱用。第33回日本総合病院精神医学会総会，Web（オンデマンド開催），2020.12.7～13.
15. 松本俊彦：【シンポジウム 4】睡眠薬は安全？：高齢者に睡眠薬を処方する際に注意すべきこと。第35回日本老年精神医学会，Web 開催，2020.12.21.
16. 山本泰輔，木村尚史，玉腰暁子，松本俊彦：覚せい剤依存症患者の性別ごとの特性と治療予後の関連。第79回日本公衆衛生学会総会 2020，京都(オンライン開催)，2020.10.20.
17. 大宮宗一郎，嶋根卓也，近藤あゆみ，高岸百合子，小林美智子，酒谷徳二，服部真人，喜多村真紀，伴恵理子，松本俊彦：薬物関連問題と飲酒問題を有する覚せい剤事犯者の特徴：信頼感に注目した分析から。第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会，Web 開催，2020.11.22.
18. 引土絵未，嶋根卓也，小高真美，秋元恵一郎，加藤隆，来栖次郎，栗坪千明，山村せつ，吉野美樹，松本俊彦：薬物依存症者の就労に関する研究：特例子会社を対象とした依存症者の就労に関する意識調査。第55回日本アルコ



ール・アディクション医学会学術総  
会, Web 開催, 2020.11.22.

19. 船田大輔, 今村扶美, 外山愛, 田川美保, 吉野直記, 近藤あゆみ, 堀越勝, 松本俊彦: 市販薬依存症と複雑性 PTSD を併存し、切迫した自殺行動を呈した際に CPT を施行した患者の治療経過. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web 開催, 2020.11.23.
20. 山本 仁. 小児薬剤抵抗性てんかんに対するカンナビジオールの適応と効果. 第 53 回日本てんかん学会 (神戸) 2019 年 10 月
21. 秋田定伯、大慈弥裕之、高木誠司、川上善久 手関節・手指静脈奇形の効果的治療方法 第 63 回日本形成外科学会総会・学術集会 名古屋 8 月、2020 年
22. 野口美帆、松尾はるか、福井季代子、藤岡正樹、 秋田定伯 塞栓—硬化療法において計画的に複数回に分けて塞栓術を行った頭頸部動静脈奇形 5 症例の検討 第 63 回日本形成外科学会総会・学術集会 パネルディスカッション 名古屋 8 月、2020 年
23. Akita S. Stem cell application in regenerative medicine. 2nd General Assembly of Taiwan Society for Wound Care. This symposium is to be held at Taipei Veterans General Hospital on October 24, 2020, Invited Lecture.
24. Akita S. Implication of adipose-derived stem cells in chronic wounds.

WOUNDCON 2020, Indian Society of Wound Management, India, December 5th - 6th, 2020, Invited Lecture.

25. Akita S. Current stats of Critical Limb Ischemia induced by hemodialysis in Japan. 2020 Annual Conference of Wound Repair and Regenerative Medicine Branch of China Healthcare International Exchange Promotion Association and 2020 Annual Conference of International Wound Healing Technology Association (IWHTA 2020) combined with “Guangji Academic Week, Burn and Wound Healing Forum, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine”, which will be scheduled for December 9-11, 2020, Hangzhou, Zhejiang, China Invited lecture,
26. Kikuchi K, Hamano S, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichira R, Tani M, Niitsu T, Ueta I : Choice and efficacy of intravenous antiepileptic drugs for status epilepticus in Dravet syndrome, The 21th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. Okayama. 2020.6.19
27. 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹 : 小児てんかん重積状態治療に関するアンケート調査, 第 63 回日本小児神経学会. 東京. 2020.8.18
28. Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki

Nonoyama, Jun Kubota, Satoru

Ikemoto, Yuko Hirata, Reiko

Koichihara, Kenjiro Kikuchi: Efficacy and safety of zonisamide therapy in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. 第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.1

29. Ryuki Matsuura, Shin-ichiro

Hamano, Atsuro Daida, Hazuki

Nonoyama, Yuko Hirata, Reiko

Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira

Yamaguchi, Hiroshi Sakuma,

Yukitoshi Takahashi: Serum

biomarkers for neurological prognosis in pediatric patients with

autoimmune encephalitis.第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京.

2020.8.18

30. 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎: 焦点発作を有する Epileptic spasms における ACTH 療法と Vigabatrin の有効性, 第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

31. 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎: 小児てんかん患者におけるラコサミドの有効性と酵素誘導薬併用の関係, 第 123 回日本小児科学会学術集会. 神戸. 2020.8.23

32. 野々山葉月, 菊池健二郎, 竹田里可子, 堀口明由美, 代田惇朗, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 浜野晋一郎: 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群の発症予測因子についての検討. 第

62 回日本小児神経学会.東京(web).

2020.8.18

## H.知的財産権の出願・登録状況

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

2020.07.29

厚生労働行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業

## 「難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究」研究班名簿

|             | NO | 氏 名          | 所 属 機 関                  | 部 局                          | 職 名             |
|-------------|----|--------------|--------------------------|------------------------------|-----------------|
| 研究代表者・研究分担者 | 1  | 太組 一朗（研究代表者） | 聖マリアンナ医科大学               | 医学部 脳神経外科学、てんかんセンター          | 准教授、副センター長      |
|             | 2  | 山本 仁         | 聖マリアンナ医科大学               | 医学部 小児科学                     | 特任教授            |
|             | 3  | 秋田 定伯        | 福岡大学                     | 医学部 形成外科学・創傷再生学講座            | 教授              |
|             | 4  | 饒波 正博        | 沖縄赤十字病院                  | 脳神経外科、沖縄てんかん拠点病院             | 部長、責任者          |
|             | 5  | 浜野 晋一郎       | 埼玉県立小児医療センター             | 神経科                          | 部長              |
|             | 6  | 山野 嘉久        | 聖マリアンナ医科大学               | 医学部 脳神経内科学、難病治療研究センター病院・病態解析 | 教授、部門長          |
|             | 7  | 松本 直樹        | 聖マリアンナ医科大学               | 医学部 薬理学、大学病院治験管理室            | 教授、室長           |
|             | 8  | 清水 直樹        | 聖マリアンナ医科大学               | 医学部 小児科学、てんかんセンター            | 教授、センター長        |
|             | 9  | 岸 泰宏         | 日本医科大学                   | 医学部 精神科                      | 准教授             |
|             | 10 | 川上 浩司        | 京都大学                     | 大学院医学研究科 薬剤疫学                | 教授              |
|             | 11 | 正高 佑志        | 一般社団法人 Green Zone Japan  |                              | 代表理事            |
|             | 12 | 松本 俊彦        | 国立研究開発法人 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、薬剤依存症センター    | 部長、センター長        |
|             | NO | 氏 名          | 所 属 機 関                  | 部 局                          | 職 名             |
| 代表者の研究協力者   | 1  | 新垣 実         | 日本臨床カンナビノイド学会            |                              | 理事長             |
|             | 2  | 青柳 智夫        | 公益社団法人 日本てんかん協会          | 神奈川県支部                       | 理事              |
|             | 3  | 浦 裕之         | 康心会汐見台病院                 | 薬剤科                          |                 |
|             | 4  | 松森 隆史        | 聖マリアンナ医科大学               | 医学部 脳神経外科学                   | 助教              |
|             | 5  | 石丸 貴子        | 聖マリアンナ医科大学病院             | てんかんセンター                     | てんかんコーディネーター    |
|             | NO | 氏 名          | 所 属 機 関                  | 部 局                          | 職 名             |
| 分担者の研究協力者   | 1  | 三木 直子（正高佑志）  | 一般社団法人 Green Zone Japan  |                              | 理事              |
|             | 2  | 赤星 栄志（正高佑志）  | 日本大学、日本臨床カンナビノイド学会       |                              | 客員研究員、事務局長      |
|             | 3  | 伊佐早 健司（山野嘉久） | 聖マリアンナ医科大学               | 脳神経内科学                       | 助教              |
|             | 4  | 丹澤 和雅（山野嘉久）  | イービーエス株式会社 聖マリアンナ医科大学    | 企画推進本部、医療実用化マネジメント学寄付研究部門    | シニアコンサルタント      |
|             | 5  | 宮本 雄策（清水直樹）  | 聖マリアンナ医科大学               | 小児科科学                        | 准教授             |
|             | 6  | 太田 有紀（松本直樹）  | 聖マリアンナ医科大学               | 薬理学、大学病院治験管理室                | 講師、臨床研究コーディネーター |
|             | 7  | 林 明子（饒波正博）   | 公益社団法人 日本てんかん協会          | 沖縄県支部                        |                 |
|             | 8  | 平良 優菜（饒波正博）  | 沖縄 赤十字病院                 | 総務課                          |                 |
|             | 9  | 船田 正彦（松本俊彦）  | 国立研究開発法人 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、薬剤依存症センター    | 室長              |
|             | 10 | 富山 健一（松本俊彦）  | 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター |                              | リサーチフェロー        |

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

治験プロトコルの検証にむけて：日本での現状の抗てんかん薬での治療実態に関する  
記述疫学研究

研究分担者：京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 川上 浩司

研究協力者：京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 吉田 都美

**研究要旨**

【背景】難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握のため、本研究では、大規模な診療報酬請求（レセプト）情報由来のデータベースを用いて、成人部分てんかん患者に対する薬物治療の実態に関する記述疫学研究を実施した。

【方法】株式会社 JMDC が保有する企業健康保険組合由来のレセプトデータベースを用いて、2006 年 1 月から 2017 年 12 月までの期間に新規に部分てんかんの診断を受けた成人を対象として、処方薬剤の種類と経年的変化を疫学的に記述した。さらに、てんかん治療ガイドラインの遵守率や関連する施設因子を検討した。

【結果】解析対象者となった新規の成人部分てんかん患者は 6,024 人であり、平均年齢 43.8 歳（標準偏差±12.5）、男性 56%、女性 44%であった。従来の抗てんかん薬のうち、バルプロ酸ナトリウムが当初最も処方されていたが、観察期間中に処方率は低下し（2010 年 41.1%、2017 年 23.9%）、カルバマゼピンやフェニトインの新規処方率も減少傾向にあった。一方、新薬の抗てんかん薬の処方傾向として、レベチラセタムの処方が 2015 年頃より増加し、その増加率も顕著であった（2015 年 10.5%、2017 年 26.3%）。ガイドライン遵守率は、2010 年から 2017 年までの平均 75.3%であった。特に、施設規模が大きいほど、ガイドライン遵守率が上昇する傾向がみられた（0-19 床に対する 20-499 床のオッズ比:2.77 [95%信頼区間:2.43-3.16]、500 床以上のオッズ比:2.72 [95 % CI:2.37-3.12]）。

【考察】本研究では、大規模なレセプトデータベースを用いた成人部分てんかん患者に対する薬物治療の記述疫学研究として、新薬の処方が普及しつつあること、またガイドライン遵守率が高いことを明らかにした。これらの結果は、我が国のてんかん患者に対する薬物治療の質が高いことを示唆していると考えられた。

## A.研究目的

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握のため、大規模な診療報酬請求（レセプト）情報由来のデータベースを用いて、成人部分てんかん患者に対する薬物治療の使用実態に関する記述疫学研究を実施した。

## B.研究方法

株式会社 JMDC が保有する企業健康保険組合由来のレセプトデータベースにおいて、2006 年 1 月から 2017 年 12 月までの期間で新規に部分てんかんの診断を受けた成人を対象とした。これらの部分てんかん患者に対する処方薬剤の種類と経年年化を記述したうえで、「てんかん治療ガイドライン 2010」（一般社団法人 日本神経学会）における推奨薬剤の遵守率についても検討した。

統計解析としては、抗てんかん薬の処方の経年変化の変化率に対して Cochran Armitage Test (CAT) による検定を行った。さらに、新規抗てんかん薬の切り替え、及びガイドライン推奨の薬剤遵守率に関連する施設因子については、多変量ロジスティック回帰分析により特定した。

### （倫理面への配慮）

本研究は、既存の資料を用いた研究であり、匿名化された情報のみによる観察研究のため研究機関におけるインフォームド・コンセントおよびオプトアウトの機会の提供は要しないが、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院、医の倫理委員会より承認を得て実施した（承認番号：R1685）。

## C.研究結果

研究対象期間において、適格基準を満たした新規の成人部分てんかん患者は 6,024 人であり、平均年齢が 43.8 歳（標準偏差 $\pm$ 12.5）、男性 56%、女性 44%であった。対象者にお

ける抗てんかん薬の処方傾向として、計 17 種類の抗てんかん薬が処方されており、うち 10 種が従来の抗てんかん薬、7 種が新薬と分類される抗てんかん薬であった。

薬剤別の処方の経年変化としては、従来の抗てんかん薬のうち、バルプロ酸ナトリウムが当初最も処方されていたが、観察期間中において処方率は低下しており（2010 年 41.1%、2017 年 23.9%）、特に女性で顕著に減少していた。また、カルバマゼピンとフェニトインの新規処方率も減少傾向にあった。一方で、新薬の抗てんかん薬の処方傾向としては、レベチラセタムの処方が 2015 年頃より増加し、その増加率も顕著であった（2015 年 10.5%、2017 年 26.3%、表 1 および図 1）。

ガイドライン推奨する薬剤が選択されているかの遵守率については、2010 年から 2017 年まで平均値が 75.3%であった。経年的な変化については統計的に有意ではなかったものの（CAT: $p=0.55$ ）、第一選択薬に限定した分析では、経年的に遵守率が上昇していた（CAT: $p<0.01$ ）。また、施設規模が大きいほど、ガイドライン遵守率が上昇する傾向がみられた（0-19 床に対する、20-499 床のオッズ比:2.77 [95%信頼区間:2.43-3.16]、500 床以上のオッズ比:2.72 [95 % CI:2.37-3.12]、図 2）。

## D.考察

本研究より、成人部分てんかんの患者に対する薬剤処方の実態として、バルプロ酸ナトリウムやカルバマゼピン、フェニトインなどの従来の抗てんかん薬の新規処方が減少する傾向にあることが明らかとなった。一方で、レベチラセタムなどの新薬の処方割合が増加していることも明らかとなった。ガイドライン遵守率は 75%程度と経年的にも一定であったが、第一選択薬の処方傾向については、経年的に上昇する傾向がみられ、施設規模が

大きいほどガイドライン遵守率は高かった。  
新薬の抗てんかん薬は比較的高価な薬剤も多いため、これらの処方が急速に浸透していることは、我が国におけるてんかん治療の質が高いことを示しているとも考えられる。

## **E. 結論**

我が国における大規模なレセプトデータベースを用いた成人部分てんかん患者に対する薬物治療の記述疫学研究により、新薬が積極的に使用されていること、ガイドライン遵守率が高いことが明らかとなり、我が国のてんかん治療の質が高いことが示唆された。

## **F. 健康危険情報**

なし

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

Shimin Chen, Satomi Yoshida, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Koji Kawakami.

Prescription patterns of antiepileptic drugs for adult patients with newly diagnosed focal epilepsy from 2006 to 2017 in Japan. Epilepsy Res 2021;169:106503.

### **2. 学会発表**

なし

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

### **1. 特許取得**

特になし

### **2. 実用新案登録**

特になし

### **3. その他**

特になし

# 参考資料

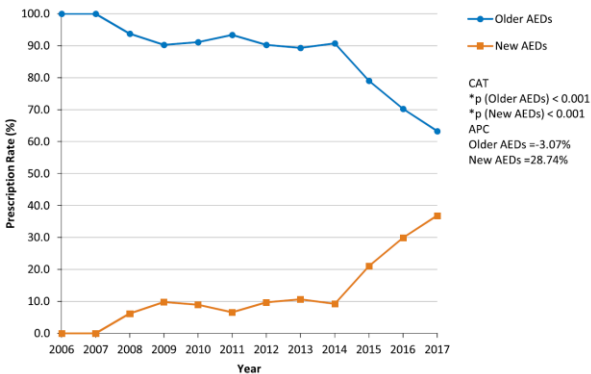
(表 1) 成人部分てんかん患者に対する薬剤  
種類別の処方の経年変化(2006 年－2017 年)

Prescription Patterns of AEDs for adult patients with newly diagnosed focal epilepsy from 2006 to 2017.

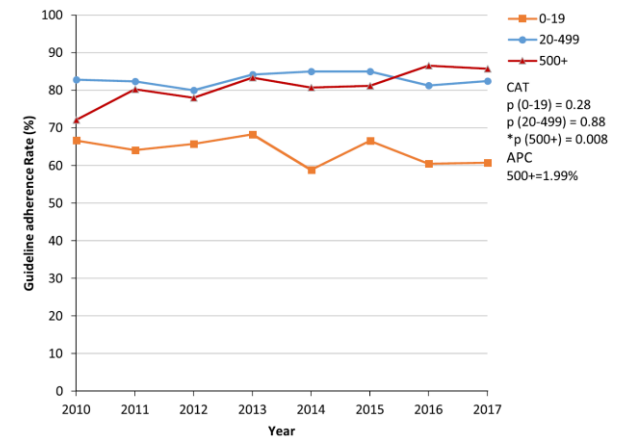
| Year                 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Older AEDs (%)       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Ethosuximide         |      |      |      |      |      | 0.3  | 0.2  |      | 0.2  | 0.1  | 0.1  |      |
| Carbamazepine        | 28.5 | 25.4 | 19.1 | 17.8 | 17.2 | 16.5 | 19.3 | 21.9 | 21.4 | 18.2 | 15.0 | 12.9 |
| Clonazepam           | 24.0 | 23.3 | 20.0 | 19.0 | 18.8 | 22.2 | 21.3 | 18.2 | 23.8 | 19.6 | 20.4 | 20.3 |
| Phenobarbital        | 1.0  |      |      | 0.6  | 1.3  | 1.2  |      | 0.5  | 0.3  | 0.5  | 0.5  | 0.3  |
| Phenytoin            |      | 5.1  | 12.5 | 13.8 | 7.0  | 5.7  | 4.1  | 7.1  | 3.7  | 4.9  | 2.6  | 2.6  |
| Primidone            |      |      |      |      |      |      | 0.2  | 0.1  | 0.2  | 0.1  | 0.1  | 0.1  |
| Zonisamide           |      |      | 6.3  | 4.0  | 5.7  | 4.5  | 4.1  | 4.8  | 3.0  | 3.5  | 3.3  | 3.1  |
| Sultiam              |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.1  | 0.1  | 0.2  |
| Acetylpheneturide    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.1  |      |
| Valproate            | 46.5 | 46.2 | 35.9 | 35.1 | 41.1 | 43.1 | 41.1 | 36.8 | 38.3 | 32.1 | 27.9 | 23.9 |
| New AEDs (%)         |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Clobazam (2000)      |      |      | 1.6  | 6.3  | 3.8  | 1.5  | 2.7  | 2.7  | 1.1  | 2.4  | 2.4  | 1.8  |
| Gabapentin (2006)    |      |      | 3.1  | 2.9  | 3.2  | 0.9  | 1.1  | 0.2  | 0.5  | 0.5  | 0.6  | 0.3  |
| Topiramate (2007)    |      |      | 1.6  | 0.6  | 1.0  | 0.3  | 1.1  | 0.9  | 0.3  | 1.2  | 0.7  | 0.8  |
| Lamotrigine (2008)   |      |      |      |      | 0.9  | 3.0  | 3.8  | 3.7  | 4.8  | 6.4  | 6.3  | 6.5  |
| Levetiracetam (2010) |      |      |      |      | 0.1  | 0.9  | 1.0  | 3.2  | 2.6  | 10.5 | 19.9 | 26.3 |
| Lacosamide (2016)    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1.1  |
| Perampanel (2016)    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 0.1  |

AED: antiepileptic drug. For each new AED, the year of approval is provided in parenthesis.

(図 1) 成人部分てんかん患者に対する従来の  
抗てんかん薬と新薬との処方割合の経年  
変化 (2006 年－2017 年)



(図 2) ガイドライン遵守率における施設規  
模別の経年変化 (2010 年－2017 年)



注)

Epilepsy Res 2021 (Chen et al. より転記)

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## Epidiolex® (cannabidiol)の薬理学的特性と米国における使用の現状

研究分担者：松本俊彦（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  
部長/薬物依存症センター長）

研究協力者：舩田正彦（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  
室長）

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  
リサーチフェロー）

### 研究要旨 Epidiolex® (cannabidiol)の薬理学的特性と米国における使用の現状

Epidiolex®は、カンナビノイド由来の難治性てんかんの治療薬として米国で使用が認められている。本研究課題では、Epidiolex®の有効成分である cannabidiol (CBD) の薬理学的特性、乱用危険性および米国で行われた治験の結果を調査し、わが国において、カンナビノイド由来医薬品の治験実施に必要な情報を提供する。CBD は、ヒトや動物を用いた研究から乱用の危険性は極めて低い物質であることが報告され、米国では規制物質法の制限を受けずに医薬品として使用可能となっていた。Epidiolex®は、ドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群患者の両治験において、治療期間中の発作頻度の減少が確認され、抗てんかん薬としての有効性が認められた。一方で副作用としては、肝酵素の増加、既存の抗てんかん薬との相互作用、眠気、下痢、食欲不振、睡眠障害等が報告されている。わが国で Epidiolex®を治験薬として選択し、治験を進める場合、他の医薬品との相互作用や薬物代謝などの血中モニタリングに努め、投薬スケジュールなど適切なプロトコール作りが重要となる。また、Epidiolex®の薬物依存性は低いものと考えられるが、依存症対策としては、現在、国内 45 箇所の専門医療機関、ならびに精神保健福祉センターで実施されている「依存症集団療法」（SMARPP; Serigaya Methamphetamine Relapse Prevention Program）」を活用できる体制が整備されている。以上の結果から、Epidiolex®は、適切な管理を行うことで安全かつ有効に治験を行うことができると考えられる。

### A. 研究目的

Epidiolex®は、米国においてドラベ症候群、  
レノックス・ガストー症候群および結節性硬

化症の患者（1 歳以上）で使用が認められて  
いる大麻成分(cannabidiol, CBD)を含む医  
薬品である<sup>1,2)</sup>。Epidiolex®の治療対象とな



るドラベ症候群では、Na チャネル遺伝子異常の患者が多く、てんかん治療薬で使われる Na チャネル遮断薬は十分な効果が得られないため、治療薬の選択肢が狭い<sup>3)</sup>。レノックス・ガストー症候群では、既存の治療法で発作が抑制される患者は 10%未満である<sup>4)</sup>。Epidiolex<sup>®</sup>は、米国のドラベ症候群の患者<sup>5)</sup>およびレノックス・ガストー症候群の患者<sup>4)</sup><sup>6)</sup>を対象とした治験において、治療期間中の発作頻度の減少が確認され、抗てんかん薬としての有効性が認められたことから、我が国においても導入が期待されている。本研究課題では、Epidiolex<sup>®</sup>の有効成分である CBD の薬理学的特性、乱用危険性および米国で行われた治験の結果を調査し、わが国において、十分な理解の下 Epidiolex<sup>®</sup>が利用されるために、必要な情報を提供することを目的とする。さらに、Epidiolex<sup>®</sup>は、カンナビノイド由来であることから薬物依存性の危険性および依存症対策についても検討する。

## B. 研究方法

### 1) Cannabidiol の薬理学的特性

Cannabidiol の基礎研究および薬物依存性について検討が行われたヒト臨床試験および動物実験の結果を Pubmed より検索し、情報をまとめた。

### 2) 米国における Epidiolex<sup>®</sup>使用の現状

治療薬として認可されている Epidiolex<sup>®</sup>について、規制の現状、使用方法および注意を要する副作用について、Drug Enforcement Administration (DEA)、Food and Drug Administration (FDA)、National Institutes of Health (NIH)および製造元の GW Pharmaceuticals が公表している情報を調査した。

### 3) 依存症対策

現在、わが国において覚せい剤、大麻、危険ドラッグなどの規制薬物の依存症に名対して、唯一、診療報酬算定の対象となっている「依存症集団療法」(通称

「SMARPP」; Serigaya

Methamphetamine Relapse Prevention Program) の概要とその効果、ならびに国内の普及状況について概説した。

## (倫理面への配慮)

本研究課題は、ヒトを対象とした研究ではなく、論文または公表されている情報の調査研究のみの実施であることから、倫理面の配慮は必要ないと判断した。

## C. 研究結果

### 1) Cannabidiol の薬理作用

大麻草 (*Cannabis sativa* L.)には、精神作用のない cannabidiol (CBD)や精神作用を有する  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) など 120 種類以上の phytocannabinoids が含まれている<sup>7)</sup>。THC は生体内に発現する cannabinoid (CB) 受容体 に作用し、特に CB<sub>1</sub> 受容体を介して精神作用が発現すると考えられている<sup>8)</sup>。一方で、CBD は特定の受容体が同定されておらず、様々な受容体やチャネルに対して作用を示すなど非常に複雑な生体内動態を取ることが報告されている<sup>9)</sup>。動物を用いた基礎研究から、CBD はアルツハイマー病動物モデルやパーキンソン病動物モデルにおいて、抗炎症作用や神経細胞保護作用が報告されている (Table.1)。いずれもヒト治験で推奨される用量内で効果的な結果が得られている。一方で、副作用としては、動物実験による長期間投与モデルにおいて、生殖機能の異常や妊娠中においては胎児の臓器形成の異常等が報告されている (Table.2)。副作用が認められた報告で使用された CBD の用量は、ヒト治験で推奨さ

れる用量よりも高用量を用いた検討であった。CBD の乱用危険性については、ヒトおよび動物を用いた検討が行われている。ヒトにおいては、5.3~5.8%の THC を含む大麻草と 200~800 mg の CBD 経口処置の比較試験の結果、大麻草において高揚感および薬物摂取後の好ましい自覚作用の評価スコアが高く、CBD ではそのような結果は報告されなかった<sup>10)</sup>。そのほかにも、ドロナビノール (10, 30 mg)、アルプラゾム (2 mg) および CBD (750, 1500, 4500 mg) を 7 日間連続投与した試験においても、CBD の乱用危険性は認められなかった<sup>11)</sup>。動物実験においても、CBD 用量 10、20 または 60 mg/kg (i.p.) による条件付け場所嗜好性試験や退薬症候試験の結果から、精神依存や身体依存は認められなかった<sup>12)</sup>。いずれの報告も、CBD の乱用危険性は低いことを示唆している。

## 2) 米国における Epidiolex® 使用の現状

米国では、薬物の製造や乱用を規制するために規制物質法 (Controlled Substances Act) と呼ばれる法律を定めている。規制物質法では、薬物の特性に応じて、Schedule I から Schedule V まで 5 つのカテゴリーに分類している。米国において、Epidiolex® は規制物質法の対象外となっており、一般的な処方薬と同様に扱うことができる<sup>13)</sup>。

Epidiolex® の剤形はオイル状でその組成は、100 mL の溶液中に CBD (100 mg/mL)、ゴマ種子油、エタノール、いちご香料およびシュクロースとなっている。特に、ゴマ種子由来のオイルから作られているため、ゴマアレルギーの患者の使用は注意が必要である<sup>14)</sup>。Epidiolex® はオイル状であることから、正確に投与量をはかるために、5 mL 経口シリンジが 2 本付属している。ドラベ症候群の患者に対する試験では、GW Pharmaceuticals が提供する Epidiolex® と

付属するシリンジを用いて患者に投与を行なっている<sup>15)</sup>。Epidiolex® の保管上の注意点として、開封後 12 週間以内に使い切る必要となっている。また、治療を開始して 12 週間が経過したら、薬液が残っていても破棄しなければならない。未使用でも購入後 12 週間で破棄する決まりとなっている。そのほか、室温保存で凍結は厳禁となっている。

Epidiolex® の使用量は、いずれの疾患患者においても、治療開始の 1 週間は 1 日 2 回経口で 2.5 mg/kg (5 mg/kg/d) 投与する。1 週間経過後は、1 日 2 回 5 mg/kg (10 mg/kg/d) まで増量可能となっている。最大許用量は、ドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群では、1 日 2 回 10 mg/kg (20 mg/kg/d) であり、結節性硬化症の患者の場合は、1 日 2 回 12.5 mg/kg (25 mg/kg/d) となっている。

ドラベ症候群の患者における Epidiolex® の有効性は、phase 3 の試験 (NCT02091375) において、20 mg/kg/d の CBD 投与を受けた 43% の患者で月間の痙攣性てんかん発作頻度が 50% 抑制された。さらに、介護者による 7 段階の全般的印象改善度 (Caregiver Global Impression of Change scale) において、1 段階以上改善した患者の割合は、プラセボ群の 34% に対して CBD 投与群で 62% であった。一方で、本試験中の副作用としては、61 名中、下痢 (31%)、嘔吐 (15%)、倦怠感 (20%)、発熱 (15%)、感染症 (11%)、食欲不振 (28%)、けいれん (11%)、無気力 (13%)、傾眠 (36%) が報告されている<sup>5)</sup>。また、phase 2 の試験 (NCT02091206) においては、CBD とクロバザムを併用していた患者において、クロバザムの活性代謝産物 (N-デスメチルクロバザム) の血中濃度増加が報告された。また、CBD とバルプロ酸を併用していた 6 人の患者は、アミノトランスアミラーゼ濃度の上昇が認

められた<sup>15)</sup>。薬物代謝や肝酵素に対する影響が確認されたことから、現在 GW Pharmaceuticals のホームページには、Epidiolex®の服用によって肝障害を引き起こす可能性があることを注意喚起している<sup>16)</sup>。

レノックス・ガストー症候群の患者を対象とした phase3 治験 (NCT02224560)では、治験期間中の脱力発作頻度を 10 mg/kg/d の CBD 投与患者群で 37.2%、20 mg/kg/d の CBD 投与患者群では、41.9%抑制する結果を示している<sup>6)</sup>。一方で、副作用としては、CBD (10, 20 mg/kg/d)投与を受けたグループにおいて、傾眠、食欲不振、下痢、感染症、発熱、てんかん発作重積状態およびアミノトランスフェラーゼの上昇が認められている<sup>6)</sup>。

以上の結果から、Epidiolex®は副作用のリスクをしっかりと把握することで、リスクを最小限に抑えて治験を進めることができると考えられる<sup>17)</sup>。Epidiolex®を実際に使用する場合、現在では、一般的な副作用として、食欲不振、吐き気、嘔吐、発熱、気分の悪化、倦怠感、かゆみや不快感に加え、特に注意を要するのが、成分にアレルギーがある場合は服用しないこと、肝障害を引き起こす可能性があることが GW Pharmaceuticals のホームページに記載されており<sup>16)</sup>、参考にする必要がある。

### 3)依存症対策：依存症集団療法「SMARPP (Serigaya Methamphetamine Relapse Prevention Program)」とは何か？

#### ①Matrix model

SMARPP の開発にあたって我々が参考にしたのは、米国西海岸を中心に広く実施されている依存症治療プログラム Matrix model<sup>18)</sup>であった。Matrix model とは、ロサ

ンゼルスにある Matrix Institute が開発した、覚せい剤などの中枢刺激薬依存を中心的な標的とする統合的外来治療プログラムであり、西海岸では多くのドラッグコートが、これを係属中の外来治療プログラムとして指定している。

我々が Matrix model を参考にしたのには、二つの理由があった。一つは、それが、認知行動療法的志向性を持つワークブックを用い、マニュアルに準拠した治療モデルという点である。これならば、薬物依存症の臨床経験をもつ者がきわめて少ないというわが国の現状のなかでも導入できる可能性が高いと考えた。もう一つは、Matrix model が中枢神経興奮薬の依存を念頭に置いた外来治療法という点である。わが国の薬物依存臨床において最も重要な課題となっており、かつ、その数も多いのは、中枢刺激薬である覚せい剤だからである。

#### ②SMARPP の構造

我々が開発した SMARPP は、プログラム実施期間は原則として週 1 回全 24 回と介入頻度は Matrix model よりも少ないものの（介入日数の不足は従来の自助グループのミーティングや個別面接を組み合わせることを推奨している）、他のコンポーネントは原則として Matrix model と同じ構造を採用している。具体的には、週 1 回のグループセッションと尿検査の実施を基本とし、動機付け面接の原則に沿った支持的な介入を大切にするように心がけている。

#### ③SMARPP ワークブック<sup>19)</sup>

我々は、プログラムの中心をなす認知行動療法のワークブック開発にあたって、Matrix model で用いられているものを参考にした。試行段階では、Matrix model のワークブックを日本語訳して使用していた。し

かしこの翻訳版のワークブックは、米国との文化的事情の違いのせいか、使っていて違和感を覚える箇所が目立ち、また、アルコール・薬物の使用がもたらす医学的弊害や、依存症に関する心理教育的なセッションが少ない点が不満であった。

そこで、我々はそのワークブックを大胆に改訂することにした。もちろん、ワークブックの中核部分は、**Matrix Model**と同様、薬物渴望のメカニズムや回復のプロセス、様々なトリガーの同定と対処スキルの修得、再発を正当化する思考パターン、アルコールや性行動との関連といった、認知行動療法的なトピックを据えていたが、これらに加え、痩せ願望や食行動異常と薬物渴望との関係、C型肝炎やHIVといった感染症に関するトピック、アルコール・薬物による脳や身体の弊害に関するトピックを追加した。

また、文章全体の記述量も多くし、ワークブックの記述自体にファシリテーターの台本としての機能を持たせるとともに、リーディング・テキストのようなかたちとなり、患者が自習教材としても活用できる体裁とした。

#### ④SMARPP 実施にあたっての工夫

SMARPP の実施にあたって我々が特に心がけているのは次の3点である。

第1に、報酬を与えることである。我々は、望ましくない行動に罰を与えるのではなく、望ましい行動に報酬を与えることに多くの努力を払うようにした。

第2に、セッションの場を患者にとって安全な場にすることである。この「安全」という言葉には2つの意味がある。1つは、セッションに参加することでかえって薬物を使いたくなったり、薬物を入手する機会となってしまうのは問題である。そこで、プログラム参加時には「薬物の持ち込みや譲渡、売

買はしない」ことを約束してもらっている。

もう1つの「安全」の意味は、秘密保持である。再使用を正直にいった結果、逮捕されたり、家族との関係が悪くなったりするといったことがないように、我々は尿検査の結果を決して司法的な対応に使わないことを宣言している。

最後に心がけている点は、プログラム無断欠席者に対する積極的なコンタクトである。具体的には、セッションの無断キャンセルがあった場合には、あらかじめ本人から同意を得たうえで、彼らの携帯電話に連絡をしたり、メールを送ったりするようにしている。

#### ⑤SMARPP による介入効果

以上のようなコンセプトから開発されたSMARPPであるが、開発直後、初回に試行した際の介入結果は、我々を驚かせた。というのも、従来の治療法では、外来に初診した覚せい剤依存症患者のうち、3ヶ月後にも治療を継続している者の割合はわずかに3~4割であったのに対し、SMARPPに導入された群は、治療継続率がつねに7~9割という高値を示したからである<sup>20)</sup>。

その後、様々な効果検証がなされている。たとえば、SMARPPを用いた介入は、従来の医師による診察のみの介入と比較して、治療継続率が有意に高いだけではなく、薬物依存症者の自助グループなどの、他の非医療的な社会資源の利用率も高める<sup>21)</sup>、あるいは、16週間のSMARPPプログラムに1クール参加したものの、終了後1年経過時点における薬物使用様態の改善率は7割、1年間の完全断薬率は4割に達することが明らかにされている<sup>22)</sup>。

また、SMARPPは、その実施に関与することを通じて、医療従事者に広く見られる薬物依存症患者に対する苦手意識や忌避的感情を緩和する効果があることも確認されて

いる<sup>23)</sup>。

#### ⑥SMARPP の普及状況

すでに述べたように、SMARPP は平成 28 年度の診療報酬改定において、「依存症集団療法」として診療報酬算定対象となった。これは、薬物依存症に特化した医療技術としては唯一の診療報酬算定項目である。

2021 年 2 月現在、我々が把握しているかぎりでは医療機関 45 箇所、また、全国に 69 箇所存在する精神保健福祉センターのうち 41 箇所で行われている (Table 3)。

さらに、現在、保護観察所や少年院、刑務所において実施されている薬物再乱用防止プログラムも、この SMARPP をベースとして開発され、いずれも研究分担者が監修をしている。その意味では、司法機関、医療機関、地域の支援機関で一貫した治療プログラムを提供できる可能性も高まったといえるであろう。

#### D. 考察

CBD の薬理学的特性は、現在のところ標的細胞や受容体など作用点が複雑で不明な点が多い。一方で、CBD の抗てんかん作用を検討する研究によってその有効性が認められており、実際にドラベ症候群やレノックス・ガストー症候群の治療薬として Epidiolex<sup>®</sup>が使用されている。副作用として、肝障害のリスク、既存の抗てんかん薬との相互作用、眠気、下痢、食欲不振、睡眠障害等に注意を要する。CBD の乱用危険性については、ヒトおよび動物を用いた検討から極めて低いと考えられる。今後、わが国で Epidiolex<sup>®</sup>を治験薬として選択し、治験を進める場合、他の医薬品との相互作用や薬物代謝などの血中モニタリングに努め、薬物投与スケジュールなど適切なプロトコル作りが重要となる。また、依存症対策においては、

すでに国内各地の専門医療機関や精神保健福祉センターで実施されている依存症集団療法「SMARPP」を活用できると考えられる。以上により、Epidiolex<sup>®</sup> の特性を理解することで安全かつ有効に治験を行うことができると考えられる。

#### E. 結論

本調査研究の結果、Epidiolex<sup>®</sup>は、乱用の危険性は極めて低く、副作用を理解し、適切な治験プロトコルを作成することで、ドラベ症候群やレノックス・ガストー症候群の患者の有効な治験薬になると考えられる。

#### 参考文献

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>, cited 20 February, 2021.
2. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare>, cited 20 February, 2021.
3. Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 53: 19-23, 2011.
4. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-

- Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 391: 1085-1096, 2018.
5. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 376: 2011-2020, 2017.
6. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham KE, Zuberi SM. GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 378: 1888-97, 2018.
7. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*. 103: 103-131, 2017.
8. Patel M, Finlay DB, Glass M. Biased agonism at the cannabinoid receptors - Evidence from synthetic cannabinoid receptor agonists. *Cell Signal*. 2021 Feb;78:109865. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109865.
9. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect*. 2020 Dec;8(6):e00682. doi: 10.1002/prp2.682.
10. Babalonis S, Haney M, Malcolm RJ, Lofwall MR, Votaw VR, Sparenborg S, Walsh SL. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend*. 172: 9-13, 2017.
11. Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, Etges T, Sommerville K. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav*. 88: 162-171, 2018.
12. Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Medrano-Relinque J, Navarrón CM, Navarrete F, Manzanares J. Cannabidiol does not display drug abuse potential in mice behavior. *Acta Pharmacol Sin*. 40: 358-364, 2019.
13. [https://www.deadiversion.usdoj.gov/21cfr/cfr/1308/1308\\_11.htm](https://www.deadiversion.usdoj.gov/21cfr/cfr/1308/1308_11.htm), cited 20 February, 2021.
14. Abu-Sawwa R, Stehling C. Epidiolex (Cannabidiol) Primer: Frequently Asked Questions for Patients and Caregivers. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 25: 75-77, 2020.
15. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K. GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol

- in Dravet syndrome. *Neurology*. 90: 1204-1211, 2018.
16. <https://www.epidiox.com>, cited 20 February, 2021.
  17. Perry MS. Don't Fear the Reefer- Evidence Mounts for Plant-Based Cannabidiol as Treatment for Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 19: 93-95, 2019.
  18. 松本俊彦: 薬物依存症に対する認知行動療法プログラムの開発と効果に関する研究: 総括報告書. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業 (精神障害分野) 「薬物依存症に対する認知行動療法プログラムの開発と効果に関する研究 (研究代表者: 松本俊彦)」総括・分担研究報告書, pp1-10, 2012.
  19. Obert JL, McCann MJ, Marinelli-Casey P, Weiner A, Minsky S, Brethen P, Rawson R. The matrix model of outpatient stimulant abuse treatment: history and description. *J Psychoactive Drugs*. 32: 157-164, 2000.
  20. 小林桜児, 松本俊彦, 大槻正樹, ほか: 覚せい剤依存者に対する外来再発予防プログラムの開発—Serigaya Methamphetamine Relapse Prevention Program (SMARPP) —. *日本アルコール・薬物医学会誌*, 42: 507-521, 2007.
  21. 松本俊彦, 今村扶美: SMARPP-24 物質使用障害治療プログラム. 金剛出版, 東京, 2015.
  22. 谷渕由布子, 松本俊彦, 今村扶美, ほか: 薬物依存症患者に対する SMARPP の効果: 終了 1 年後の転

帰に影響する要因の検討. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 51: 38-54, 2016.

23. 高野 歩, 川上憲人, 宮本有紀, ほか: 物質使用障害患者に対する認知行動療法プログラムを提供する医療従事者の態度の変化. *日本アルコール・薬物医学会雑誌*, 49: 28-38, 2014.

## F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ayumi Takano, Yuki Miyamoto, Tomohiro Shinozaki, Toshihiko Matsumoto, Norito Kawakami: Effect of a web-based relapse prevention program on abstinence among Japanese drug users: A pilot randomized controlled trial. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 111: 37-46, 2020.
- 2) Toshihiko Matsumoto, Toshitaka Kawabata, Kyoji Okita, Yuko Tanibuchi, Daisuke Funada, Maki Murakami, Takashi Usami, Rie Yokoyama, Nobuya Naruse, Yuzo Aikawa, Aizo Furukawa, Chie Komatsuzaki, Nozomu Hashimoto, Osamu Fujita, Aiko Umemoto, Ariyuki Kagaya, Takuya Shimane: Risk factors for the onset of dependence and chronic psychosis due

to cannabis use: Survey of patients with cannabis-related psychiatric disorders. Neuropsychopharmacol Rep. 2020; 00: 1-10.

<https://doi.org/10.1002/npr2.12133>

- 3) Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Wada K, Matsumoto T: Parental drinking according to parental composition and adolescent binge drinking: findings from a nationwide high school survey in Japan. BMC Public Health. 2020;20(1):1878. <http://doi.org/10.1186/s12889-020-09969-8>.
- 4) Ayumi Kondo, Takuya Shimane, Masaru Takahashi, Yoshiko Takeshita, Michiko Kobayashi, Yuriko Takagishi, Soichiro Omiya, Youichi Takano, Mayuko Yamaki, Toshihiko Matsumoto: Gender Differences in Triggers of Stimulant Use Based on the National Survey of Prisoners in Japan. Subst Use Misuse. 2020 Oct 24;1-7. doi: 10.1080/10826084.2020.1833930
- 5) Masahiro Takeshima, Tempei Otsubo, Daisuke Funada, Maki Murakami, Takashi Usami, Yoshihiro Maeda, Taisuke Yamamoto, Toshihiko Matsumoto, Takuya Shimane, Yumi Aoki, Takeshi Otowa, Masayuki Tani, Gaku Yamanaka, Yojiro Sakai, Tomohiko Murao, Ken Inada, Hiroki Yamada, Toshiaki Kikuchi, Tsukasa Sasaki, Norio Watanabe, Kazuo Mishima, Yoshikazu Takaesu: Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Clin Neurosci. 2021 Jan 15. doi: 10.1111/pcn.13195. Online ahead of print.
- 6) Risa Yamada, Takuya Shimane, Ayumi Kondo, Masako Yonezawa, Toshihiko Matsumoto: The relationship between severity of drug problems and perceived interdependence of drug use and sexual intercourse among adult males in drug addiction rehabilitation centers in Japan. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2021 Jan 7;16(1):5. doi: 10.1186/s13011-020-00339-6.
- 7) 今井航平, 浅見隆康, 松本俊彦: 依存症家族支援プログラム GIFT の有効性に関する検討. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 54(6) : 247-259, 2020.
- 8) 宇佐美貴士, 松本俊彦: 10 代における乱用薬物の変遷と薬物関連精神障害患者の臨床的特徴. 精神医学 62(8) : 1139-1148, 2020.
- 9) 松本俊彦: 特別企画: 「依存症が社会に与えるインパクト」に寄せて. ストレス科学 34(3) : 153, 2020.
- 10) 松本俊彦: 人はなぜ依存症になるのか. ストレス科学 34(3) : 154-160, 2020.
- 11) 松本俊彦: 薬物依存症の対策. 日本医師会雑誌 特集 痛みの診断と治療最前線 149(1) : 56, 2020.
- 12) 松本俊彦: 麻酔科医の薬物依存 徹底分析シリーズ 誰に相談したらよいのか 救いの道は, ある. Lisa 27(4) : 432-437, 2020.



- 13) 松本俊彦：薬物依存症と孤立．精神科治療学 35(4)：385-390, 2020.
- 14) 松本俊彦：十代の自殺死亡率．小児内科 52(5)：657-660, 2020.
- 15) 松本俊彦：ハームリダクションについて．精神科治療学 35(5)：541-545, 2020.
- 16) 松本俊彦：村上真紀, 松本俊彦：Self-harm in over8s : long-term management (NICE clinical guideline,CG133). 精神医学 62(5)増大号：775-778. 2020.
- 17) 松本俊彦, 今村扶美：薬物依存症－認知行動療法の手法を活用した依存症集団療法「SMARPP」．西晋療法 増刊第7号：136-147, 2020.
- 18) 松本俊彦：依存症は「孤立の病」アディクションの対義語はコネクション．看護 72(9)：88-89, 2020.
- 19) 松本俊彦：向精神薬乱用・依存を防ぐために臨床医にできること．中央区医師会雑誌 33：5-7, 2020
- 20) 松本俊彦：ゾルピデムの依存リスクは低い．Lisa 27(7)：676-678, 2020.
- 21) 松本俊彦：薬物依存症の治療．CLINICAL NEUROSCIENCE 「ドラッグ」の神経科学 38(8)：1001-1004, 2020.
- 22) 松本俊彦：麻薬中毒者届出制度の意義と課題．精神神経学雑誌 122(8)：602-6069, 2020.
- 23) 宇佐美貴士, 松本俊彦：2. 物質関連障害および嗜癖性障害群 1)物質関連障害．臨床精神医学 49(8)：1219-1226, 2020.
- 24) 松本俊彦：行動嗜癖と物質依存症．日本医師会雑誌 149(6)：10471-1044, 2020.
- 25) 松本俊彦：依存症から物質使用障害・嗜癖性障害へ．精神科治療学 35(9)：1005-1009, 2020.
- 26) 松本俊彦：保護観察の対象となった薬物依存症者のコホート調査システムの開発とその転帰に関する研究－「声の架け橋」プロジェクト (Voice Bridge Projects)．刑法雑誌 59(3)：432-439, 2020.
- 27) 松本俊彦：アルコールとうつ、自殺「死のトライアングル」に引き込まれないために．月刊保団連 1334：4-10, 2020.
- 28) 松本俊彦：薬物使用者を支える地域づくり ハームリダクションに依拠した薬物使用者の支援．公衆衛生 84(12)：801-806, 2020.
- 29) 沖田恭治, 松本俊彦：アディクションに関わる不安とその対応．精神科治療学 35(12)：1349-1354, 2020.
- 30) 松本俊彦：「津久井やまゆり園」入所者殺傷事件に見る，障害者差別・偏見を生み出す背景．保健師ジャーナル 77(1)：39-43, 2021.
- 31) 松本俊彦：物質使用症．研修医の為の精神科ハンドブック，医学書院，東京，pp57-59, 2020.
- 32) 松本俊彦：精神医学の観点から見た裁判での議論．パンドラの箱は閉じられたのか，創出版，東京，pp170-175, 2020.
- 33) 松本俊彦：心はなぜアディクションに捕捉されるのかー痛みと孤立と嘘の精神病理学．アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章，日本評論社，東京，pp12-25, 2020
- 34) 松本俊彦：なぜハームリダクションが必要なのかーつながりと包摂の公衆衛生政策．アディクション・スタディー

ズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章, 日本評論社, 東京, pp116-139, 2020.

- 35) 松本俊彦: 愚痴は生きのびるための技術だ. 「死にたい」「消えたい」と思ったことがあるあなたへ, 河出書房新社, 東京, pp63-72, 2020.

## 2. 学会発表

- 1) なぜ依存症になるのか? 第 19 回日本トラウマティック・ストレス学会, Web (オンデマンド) 開催, 2020.9.21~2020.10.20.
- 2) 松本俊彦:【シンポジウム 62】わが国における市販薬乱用の実態と課題. 第 116 回日本精神神経学会学術総会, Web (オンデマンド開催), 2020.9.29.
- 3) 松本俊彦:【シンポジウム 98】摂食障害における食行動異常と物質使用との交代性サイクルは嗜癖なのか? 第 116 回日本精神神経学会学術総会, Web (オンデマンド開催), 2020.9.30.
- 4) 松本俊彦:【シンポジウム 6】最近の精神科医療における薬物乱用の動向. 第 28 回日本精神科救急学会学術総会 Web(ライブ), 2020.10.10.
- 5) 松本俊彦:【シンポジウム 2 精神】アディクションとトラウマ支援者が気づく事ことの意義と気づいた後にしたいことー. 第 36 回日本ストレス学会・学術総会, Web (オンデマンド開催), 2020.10.24.
- 6) 松本俊彦:【招待講演 10】人はなぜ依存症になるのか? 日本臨床麻酔学会第 40 回大会, Web (オンデマンド配信), 2020.11.6~30.
- 7) 松本俊彦:【シンポジウム 7】アディクション研究拠点設置において薬物依存症研究に求められるものは何か. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web 開催, 2020.11.23.
- 8) 松本俊彦:【シンポジウム 10】大麻使用による依存症と慢性精神病の発症リスク要因に関する研究:精神科医療施設における大麻関連精神障害患者に対する調査から. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web 開催, 2020.11.23.
- 9) 松本俊彦:【シンポジウム 8】精神科医療におけるベンゾジアゼピン受容体作動薬関連障害の現状と課題. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web 開催, 2020.11.23.
- 10) 松本俊彦:【教育講演 1】ハームリダクションとは何か~わが国の課題と可能性. 日本犯罪心理学会第 58 回大会, Web (オンデマンド開催), 2020.11.21~31.
- 11) リサ・ナジャヴィッツ, 松本俊彦:【対談】トラウマと薬物使用からの回復~Seeking Safety~. 日本犯罪心理学会第 58 回大会, Web (オンデマンド開催), 2020.11.21~31.
- 12) 松本俊彦:【学術講演】ハームリダクションとは何か? 一つながりと包摂の公衆衛生政策ー. 第 27 回日本精神科看護専門学術集会, Web, 2020.12.5.
- 13) 松本俊彦:【シンポジウム 18】日本におけるハームリダクション的実践の可能性. 第 34 回日本エイズ学会学術集会・総会, Web (オンデマンド配信), 2020.11.27~12.25.
- 14) 松本俊彦:【シンポジウム 5】薬物依存・乱用. 第 33 回日本総合病院精神医学会総会, Web (オンデマンド開催), 2020.12.7~13.
- 15) 松本俊彦:【シンポジウム 4】睡眠薬は安全?:高齢者に睡眠薬を処方する

際に注意すべきこと．第 35 回日本老年精神医学会，Web 開催，2020.12.21.

該当なし

- 16) 山本泰輔，木村尚史，玉腰暁子，松本俊彦：覚せい剤依存症患者の性別ごとの特性と治療予後の関連．第 79 回日本公衆衛生学会総会 2020，京都(オンライン開催)，2020.10.20.
- 17) 大宮宗一郎，嶋根卓也，近藤あゆみ，高岸百合子，小林美智子，酒谷徳二，服部真人，喜多村真紀，伴恵理子，松本俊彦：薬物関連問題と飲酒問題を有する覚せい剤事犯者の特徴：信頼感に注目した分析から．第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会，Web 開催，2020.11.22.
- 18) 引土絵未，嶋根卓也，小高真美，秋元恵一郎，加藤隆，来栖次郎，栗坪千明，山村せつ，吉野美樹，松本俊彦：薬物依存症者の就労に関する研究：特例子会社を対象とした依存症者の就労に関する意識調査．第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会，Web 開催，2020.11.22.
- 19) 船田大輔，今村扶美，外山愛，田川美保，吉野直記，近藤あゆみ，堀越勝，松本俊彦：市販薬依存症と複雑性 PTSD を併存し、切迫した自殺行動を呈した際に CPT を施行した患者の治療経過．第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会，Web 開催，2020.11.23.

## 2. 実用新案登録

該当なし

## 3. その他

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

Table.1. Cannabidiol (CBD)の有効性に関する報告

| 動物モデル     | 作用              | 用量        | 文献                                                                                                   |
|-----------|-----------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| アルツハイマー病  | 抗炎症作用、抗アポトーシス作用 | 1, 3mg/kg | Hayakawa et al. (2007), Esposito et al. (2006a), Esposito et al.(2006b), Martín-Moreno et al. (2011) |
| パーキンソン病   | ドパミン神経保護作用      | 3mg/kg    | Lastres-Becker et al. (2005), Zuardi et al. (2009)                                                   |
| 多発性硬化症    | 抗炎症作用と疼痛緩和      | 2.5mg/kg  | Buccellato et al. (2011), Gareth et al. (2014), Kozela et al. (2011, 2015)                           |
| 筋萎縮性側索硬化症 | ALSの進行抑制        | Sativex®  | Miguel et al. (2014)                                                                                 |

Table.2. Cannabidiol (CBD)の有害性に関する報告

| 動物種             | 用量                                | 投与方法 | 副作用                             | 文献                     |
|-----------------|-----------------------------------|------|---------------------------------|------------------------|
| マウス             | 15, 30 mg/kg (34 days)            | 経口投与 | テストステロン減少、精子形成に異常               | Carvalho et al., 2018  |
| ラット (妊娠中および授乳中) | 75, 150, or 250 mg/kg/day (2週間)   | 経口投与 | 胎児成長遅延、雄の前立腺・精巣重量低下、胎児出生時死亡率の増加 | CDEF, 40-45, 2018      |
| ウサギ (妊娠中)       | 50, 80, or 125 mg/kg (器官形成7-19日間) | 経口投与 | 胎児の体重減少、胎児の臓器形成に異常              | GW Report No. GWTX1452 |

Table 3: SMARPPなどの「薬物依存症に対する認知行動療法プログラム」の国内実施状況(2021年2月現在)

| 地区     | 都道府県名 | 医療機関                       | 保健・行政機関              |
|--------|-------|----------------------------|----------------------|
| 北海道・東北 | 北海道   | 北仁会旭山病院                    | 北海道渡島保健所             |
|        |       | 北海道立緑ヶ丘病院                  | 北海道立精神保健福祉センター       |
|        |       | 旭川圭泉会病院                    |                      |
|        | 青森    |                            | 青森県精神保健福祉センター        |
|        | 秋田    |                            | 秋田県精神保健福祉センター        |
|        | 岩手    |                            | 岩手県精神保健福祉センター        |
|        | 宮城    | 東北会病院                      | 宮城県精神保健福祉センター        |
|        | 山形    |                            |                      |
| 関東甲信越  | 福島    | 福島県立矢吹病院                   |                      |
|        | 栃木県   |                            | 栃木県薬務課・栃木県精神保健福祉センター |
|        | 茨城県   | 茨城県立こころの医療センター             | 茨城県精神保健福祉センター        |
|        | 群馬県   | 赤城高原ホスピタル                  | 群馬県こころの健康センター        |
|        | 埼玉県   | 埼玉県立精神医療センター               |                      |
|        | 千葉県   |                            | 千葉県精神保健福祉センター        |
|        |       |                            | 千葉市精神保健福祉センター        |
|        |       |                            |                      |
|        |       |                            |                      |
|        | 東京都   | 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 | 東京都立多摩総合精神保健福祉センター   |
|        |       | 東京都立松沢病院                   | 東京都立中部総合精神保健福祉センター   |
|        |       | 昭和大学附属島山病院                 | 東京都立精神保健福祉センター       |
|        |       | 多摩あおば病院                    |                      |
|        | 神奈川県  | 神奈川県立精神医療センター              | 川崎市精神保健福祉センター        |
|        |       | 誠心会 神奈川病院                  | 相模原市精神保健福祉センター       |
|        |       | 北里大学病院                     | 横浜市中心の健康相談センター       |
|        | 山梨県   |                            | 山梨県精神保健福祉センター        |
|        | 長野県   | 長野県立こころの医療センター駒ヶ根          | 長野県精神保健福祉センター        |
|        | 石川県   |                            | 石川県こころの健康センター        |
|        | 新潟県   | 新潟県立精神医療センター               | 新潟市・新潟県精神保健福祉センター    |
|        |       | 独立行政法人国立病院機構さいかた医療センター     |                      |
|        |       | 医療法人三交会三交病院                |                      |
| 東海・北陸  | 静岡県   | 公益財団法人復康会沼津中央病院            | 浜松市精神保健福祉センター        |
|        |       | 医療法人十全会聖明病院                | 静岡県精神保健福祉センター        |
|        |       | 桶狭間病院藤田こころケアセンター           | 愛知県精神保健福祉センター        |
|        | 愛知県   | 医療法人岩屋会 岩屋病院               |                      |
|        |       | 医療法人成精会 刈谷病院               |                      |
|        |       | 医療法人香流会 純仁病院               |                      |
|        | 岐阜県   | 医療法人杏野会 各務原病院              |                      |
|        | 三重県   | 独立行政法人国立病院機構神原病院           |                      |
| 近畿     | 滋賀県   | 滋賀県立精神医療センター               |                      |
|        | 京都府   | 京都府立洛南病院                   | 京都府薬務課               |
|        | 大阪府   | 大阪府精神医療センター                | 堺市精神保健福祉センター         |
|        |       | ひがし布施辻本クリニック               |                      |
|        | 奈良県   |                            | 奈良県精神保健福祉センター        |
|        | 和歌山県  |                            | 和歌山県精神保健福祉センター       |
|        | 兵庫県   | 垂水病院                       |                      |
|        |       | 兵庫県立こころの医療センター             |                      |
| 中国・四国  | 鳥取県   |                            | 鳥取県精神保健福祉センター        |
|        |       |                            | 鳥根県心の体の総合センター        |
|        | 岡山県   | 岡山県精神科医療センター               |                      |
|        | 広島県   | 医療法人せのがわ瀬野川病院              | 広島県精神保健福祉総合センター      |
|        |       | 福山友愛病院                     |                      |
|        | 山口県   | 山口県立こころの医療センター             |                      |
|        | 徳島県   | 藍里病院                       |                      |
|        | 愛媛県   | 宇和島病院                      |                      |
| 九州・沖縄  | 福岡県   | 香川県                        | 香川県精神保健福祉センター        |
|        |       | 高知県                        |                      |
|        |       |                            |                      |
|        | 福岡県   | 雁ノ巣病院                      | 北九州市精神保健福祉センター       |
|        |       | 福岡県立太宰府病院                  | 福岡市精神保健福祉センター        |
|        |       | のぞえ総合心療病院                  | 福岡県精神保健福祉センター        |
|        | 佐賀県   | 独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター     | 佐賀県精神保健福祉センター        |
|        | 長崎県   |                            | 長崎県こども・女性・障害者支援センター  |
|        | 大分県   | 河村クリニック                    |                      |
|        | 熊本県   |                            | 熊本県精神保健福祉センター        |
|        |       |                            | 熊本市精神保健福祉センター        |
|        | 宮崎県   |                            |                      |
|        | 鹿児島県  |                            |                      |
|        | 沖縄県   |                            | 沖縄県立総合精神保健福祉センター     |

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## 治験候補薬剤評価

研究分担者：山本 仁 所属 聖マリアンナ医科大学小児科

### 研究要旨 カンナビノイド製剤治験候補薬剤評価

難治性てんかん領域では、2018 年 6 月に大麻由来医薬品であるエピディオレックスがドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群を適応症として米国食品医薬品局（FDA：Food and Drug administration）の承認を受け、2020 年 8 月には結節性硬化症に対して FDA から追加承認を得た。欧州医薬品庁(EMA: European Medicine Agency) は 2019 年にドラベ症候群およびレノックス・ガストー症候群の治療薬として承認し、2021 年 2 月には結節性硬化症を追加承認した。十分な治験結果を得ての承認であり、わが国においても同薬剤が治験候補薬剤として適当である。

### A.研究目的

カンナビジオール（CBD）はカンナビス・サティバ（大麻草）に特異的に含有される成分であり抗てんかん作用を持つ。難治性てんかん領域では 2018 年 6 月に CBD 製剤であるエピディオレックスが Dravet 症候群および Lennox-Gastaut 症候群を適応とし FDA の承認を受けた。本邦においても難治性てんかんに苦しむ患者にとっての治療選択肢の一つとしてエピディオレックスが候補薬となるかを検討する。

### B.研究方法

Dravet 症候群および Lennox-Gastaut 症候群を代表とする難治性てんかんに対する CBD 製剤の有用性を過去の研究結果から明らかにし、わが国における最も適当と思われる治験候補薬を選択する。

### （倫理面への配慮）

該当なし

### C.研究結果

CBD とてんかんに関しては 2018 年 8 月時点までに、ケースシリーズを除き 8 本のヒトを対象とした学術報告が存在し、いずれも良好な結果が得られている。特に Devinsky らによる二つの第三相試験の結果は注目に値する。Dravet 症候群を対象とした治験では、米国と欧州 23 施設から、抗てんかん薬の内服中にも関わらず月に 4 回以上の発作を認める 2-19 歳の 120 名が、20 mg/kg の CBD とプラセボに割付られ、14 週間後の発作回数の減少率で評価された。結果、実薬群においては 12.4 回/月から 5.9 回/月へ減少し、これはプラセボ群の 14.9 回/月から 14.1 回/月と比較し有意な

値であった。実薬群の 5%では発作の完全消失を認めたのに対し、プラセボ群では 0%であった。有害事象としては傾眠、下痢、食欲低下、嘔吐などが認められ、実薬群の 8 名が離脱した。これはプラセボ群の 1 名と比較し有意であった。Lennox-Gastaut 症候群を対象とした治験では米、仏、英、西の 30 施設から、抗てんかん薬内服中かつ 2 回/週以上の転倒発作（脱力発作、強直発作、強直間代性発作）を認める 2-55 歳の 225 名が、10 mg/kg、20 mg/kg、プラセボの三群に割り当てられた。参加者の平均発作回数は 170 回/月程度であった。プライマリエンドポイントは、14 週後の発作頻度の減少率であった。結果、転倒発作は 20 mg 群で 41.9%，カンナビジオール 10 mg 群で 37.2%，プラセボ群で 17.2%減少した（20 mg 群とプラセボ群との比較で  $P=0.005$ ，10 mg 群とプラセボ群との比較で  $P=0.002$ ）。10 mg 群の 4%（3 名）、20 mg 群の 7%（5 名）、プラセボ群の 1%（1 名）で完全発作消失を認めた。実薬群で頻度が高かった有害事象は、傾眠、食欲低下、下痢であり、20 mg 群でより頻度が高かった。また実薬群の 9%に肝逸脱酵素の上昇が認められた。

#### D. 考察

日本では大麻抽出製剤は大麻取締法により使用が禁止されている。沖縄赤十字病院からの要望を受け、2019 年 3 月に国会にて CBD 製剤の治験への道筋が示された。また同年 10 月には日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本てんかん協会、ドラベ症候群患者家族会の 4 団体がエピディオレックスの早期承認の要望書を提出している。海外での承認は、十分な治験結果を得ての結果でありわが国においてもエピディオレ

ックスが治験候補薬剤として適当であると判断された。

#### E. 結論

難治性てんかん領域では、2018 年 6 月にカンナビノイド製剤としてエピディオレックスが Dravet 症候群および Lennox-Gastaut 症候群を適応とし米国食品医薬品局

（FDA）の承認を受けた。また、2019 年に EU での承認も得た。十分な治験結果を得ての承認でありわが国においても同薬剤が治験候補薬剤として適当であると結論できた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

① 正高佑志、太組一朗、山本 仁、大麻抽出製剤と抗てんかん作用. *Epilepsy* 2020;14:11-16.

② 山本 仁、カンナビジオール製剤国内治験の推進. *Clinician* 2020;67:607-614.

③ Masataka Y, Takumi I, Yamamoto H. Report of a 6 months old Asian infant with early infantile epileptic encephalopathy whose seizures were eliminated by cannabidiol. *Epilepsy and Behavior Reports* 10.1016/j.ebr.2020.100373.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## 難治性脈管奇形（静脈奇形）の疼痛発生率解析について

研究分担者：氏 名 秋田定伯（福岡大学医学部 形成外科学・創傷再生学）

### 研究要旨 難治性脈管奇形（静脈奇形）の疼痛発生率解析について

2199例の定点解析から、四肢体幹の筋骨腱に達する静脈奇形の疼痛発生率は79%、四肢体幹/皮膚皮下までの病変では43%、頭頸部/筋骨腱では28%、頭頸部/皮膚皮下では11%であり、それぞれで有意差を認めた（ $p < 0.01$ ）。病変大きさ別の発生率は直径10 cm以上で67%、5 cm以上10 cm未満で56%、5 cm未満で29%であり、有意差を認めた（ $p < 0.01$ ）。四肢体幹の病変では年齢増加に伴い疼痛合併例が増加し、7歳を超えると発生率が50%を超えた。

以上により、静脈奇形の疼痛に関与する因子は「部位」「深さ」「大きさ」「年齢」の順であり、それぞれ「四肢体幹の病変」「筋骨に達する病変」「5 cm以上の病変」「7歳以上の患者」で疼痛を合併しやすいことがわかった。今後疼痛患者（小学校入学前後）における難治性静脈奇形に対するカンナビノイド由来製剤の適応について詳細な検討を加える。

### A. 研究目的

静脈奇形の主な症状は、腫脹 疼痛 感染 潰瘍出血などである。特に疼痛は通学や就労を妨げるためQOLを著しく下げてしまう。頭頸部の静脈奇形は下肢病変に比べて疼痛の頻度が少ないことが経験上知られている。疼痛を伴いやすい静脈奇形の特徴について調べた。また今後カンナビド由来製剤適応について発展可能か検討する。

### B. 研究方法

#### 調査項目

患者の性別 初診時の年齢

病変の部位（頭頸部と四肢体幹に分けて集計）

病変の深達度（「皮膚皮下まで」と「筋骨腱

に達する」に分けて集計）

病変の大きさ（最大径が5cm未満 5cm以上10cm未満 10cm以上の3つグループに分けて集計）

#### 調査対象

平成25年に行った血管腫血管奇形の全国疫学調査で集められた患者データ（85施設から回答があり、VM患者は2199例）から解析を行った。

#### 解析方法

それぞれの項目について集計表を作りカイ二乗検定を行った。さらに各項目が持つ疼痛発生への寄与度を解析するため多変量解析の一種である二項ロジスティック解析を行った。

## (倫理面への配慮)

福岡大学【医に関する倫理委員会】で審査後、平成 29 年 11 月 1 日承認されている（整理番号 2016M096）

## C. 研究結果

平成 30 年度

|       | 頭頸部       | 四肢体幹      |
|-------|-----------|-----------|
| 疼痛発生率 | 20%*      | 63%*      |
| 合計数   | 878       | 1265      |
| 男性／女性 | 334 / 544 | 481 / 784 |
| 平均年齢  | 31 歳      | 24 歳      |
| 年齢中央値 | 27 歳      | 20 歳      |

疼痛発生率は頭頸部で20%、四肢体幹で63%だった。

それぞれの男女比や初診時の年齢について有意差はなかった。

| 部位   | 深さ   | 疼痛発生率 | 疼痛なし | 疼痛あり |
|------|------|-------|------|------|
| 頭頸部  | 皮膚皮下 | 11%*  | 388  | 50   |
|      | 筋骨腱  | 28%*  | 298  | 116  |
| 四肢体幹 | 皮膚皮下 | 43%*  | 308  | 230  |
|      | 筋骨腱  | 79%*  | 144  | 541  |

病変の深達度でみると、膚皮下までの浅い病変は筋骨腱に達する深い病変のたいして疼痛発生率が小さいことがわかった。頭頸部の皮膚皮下病変の疼痛発生率は11% 筋骨腱では28% 四肢体幹では皮膚皮下病変の疼痛発生率は43% 筋骨腱では79%でそれぞれに有意差があった。

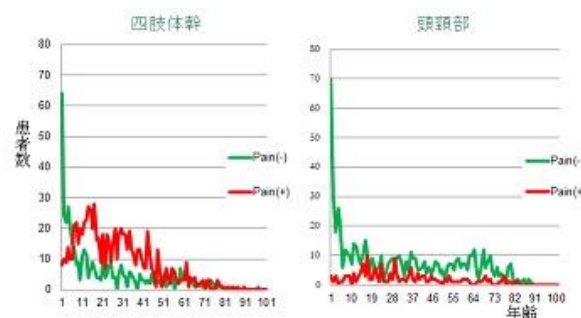
| 深さ   |    | 疼痛発生率 | 疼痛なし | 疼痛あり |
|------|----|-------|------|------|
| 下記合計 | 男性 | 42%   | 471  | 345  |
|      | 女性 | 47%   | 703  | 626  |
| 皮膚皮下 | 男性 | 15%   | 283  | 51   |
|      | 女性 | 23%   | 421  | 123  |
| 筋骨腱  | 男性 | 61%   | 188  | 294  |
|      | 女性 | 64%   | 282  | 503  |

性別による有意差はみられなかった。念のため病変の深さ別に男女差がないかも確認した。

| 最大径        | 疼痛発生率 | 疼痛なし | 疼痛あり |
|------------|-------|------|------|
| 5 cm以下     | 29%*  | 716  | 290  |
| 5 ～ 1 0 cm | 56%*  | 237  | 274  |
| 1 0 cm以上   | 67%*  | 185  | 373  |

病変が大きいほど疼痛の頻度が上昇することがわかった。

初診時年系と疼痛の関係を示したグラフ



左の四肢体幹では疼痛を示す赤線が 6－7 才で緑線を越える。四肢体幹の疼痛は小学校入学頃から半数で疼痛を認める。

右頭頸部疼痛グラフでは疼痛なしの緑線が加齢と共に低下する。15 才くらいで疼痛あり（赤線）と同程度となるものの、疼痛ありの緑線を超過することはない。

## D. 考察

静脈奇形の疼痛に関与する因子は、「部位」「深さ」「大きさ」「年齢」の順であり、「四肢体幹の病変」「筋骨に達する病変」「5cm以上の病変」「7歳以上の患者」で疼痛を合併しやすいことがわかった。各施設で症例を検討した際に、上記の疼痛発生率を超えるようであれば治療計画再考を要し、逆に大幅に下回るのであれば、有効な治療をおこなっているといえる。

静脈奇形の疼痛発生機序について詳細は不明であり、local intravascular coagulopathy, LICの関与が高いとされている。今後は血液データの蓄積が望まれ、これにより疼痛発生予防につながるかもしれない。また、その他の原因の場合カンナビノイド由来製剤

を用いた疼痛緩和について詳細検討を要すると思われた。

## E. 結論

静脈奇形の疼痛に関与する因子は、部位「深さ」「大きさ」「年齢」の順であり、「四肢体幹の病変」「筋骨に達する病変」「5 cm以上の病変」「7 歳以上の患者」で疼痛を合併しやすいことがわかった。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(英文)

1. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for

Vascular Anomalies 2017. Jpn J Radiol. 38(4): 287-342, 2020 10.1007/s11604-019-00885-5.

2. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. Pediatr Int. 62(3):257-304, 2020 10.1111/ped.14077.

3. Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura,

Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. J Dermatol. 47(5): e138-e183, 2020 10.1111/1346-8138.15189.

4. Masunaga A, Kawahara T, Morita H, Nakazawa K, Tokunaga Y, Akita S. Fatty acid potassium improves human dermal fibroblast viability and cytotoxicity, accelerating human epidermal keratinocyte wound healing in vitro and in human chronic wounds. Int Wound J 2021, 1-11.

5. Hamed S, Ullmann Y, Belokopytov M, Shoufani A, Kabha H, Masri S, Safadi M, Feldbrin Z, Kogan L, Kruchevsky D, Najjar R, Liu P, Kerihuel JC, Akita S, Teot L. Topical Erythropoietin Accelerates Wound Closure in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Prospective, Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial. Rejuvenation Res. 2021 Jan 27. doi: 10.1089/rej.2020.2397. Online ahead of print. 6. Akita S, Fujioka M, Akita T, Tanaka J, Masunaga A, Kawahara T. Effects of hand hygiene using 4% chlorhexidine gluconate or natural soap

during hand rubbing followed by alcohol-based 1% chlorhexidine gluconate sanitizer lotion in the operating room. Adv Wound Care. in press.

(和文)

1. Ⅲ.血管奇形 16. その他医の血管奇形 4)Sinus pericranii (頭蓋骨膜洞) / 秋田定伯-もう迷わない血管腫・血管奇形 分類・診断と治療・手技のコツ、尾崎峰 (編集)、Pp.238-241、克誠堂、東京、2020

## 2.学会発表

(国内学会)

1. 秋田定伯、大慈弥裕之、高木誠司、川上善久 手関節・手指静脈奇形の効果的治療方法 第63回日本形成外科学会総会・学術集会 名古屋 8月、2020年

2. 野口美帆、松尾はるか、福井季代子、藤岡正樹、秋田定伯 塞栓—硬化療法において計画的に複数回に分けて塞栓術を行った頭頸部動静脈奇形5症例の検討 第63回日本形成外科学会総会・学術集会 パネルディスカッション 名古屋 8月、2020年

(国際学会)

1. Akita S. Stem cell application in regenerative medicine. 2nd General Assembly of Taiwan Society for Wound Care. This symposium is to be held at Taipei Veterans General Hospital on October 24, 2020, Invited Lecture.

2. Akita S. Implication of adipose-derived stem cells in chronic wounds. WOUNDCON 2020, Indian Society of Wound Management, India, December 5th - 6th, 2020, Invited Lecture.

3. Akita S. Current stats of Critical Limb Ischemia induced by hemodialysis in Japan.

2020 Annual Conference of Wound Repair and Regenerative Medicine Branch of China Healthcare International Exchange Promotion Association and

2020 Annual Conference of International Wound Healing Technology Association (I WHTA 2020) combined with “Guangji Academic Week, Burn and Wound Healing Forum, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine”, which will be scheduled for December 9-

11, 2020, Hangzhou, Zhejiang, China

Invited lecture,

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

### **1. 特許取得**

該当なし

### **2. 実用新案登録**

該当なし

### **3. その他**

該当なし

厚生労働科学特別研究（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## 精神障害に対する Cannabidiol（CBD）

研究分担者：岸泰宏 日本医科大学武蔵小杉病院精神科

**研究要旨** てんかんに精神障害が合併することは多い。 幻覚妄想などを持つ精神病性障害の合併も高いとされている。Cannabidiol(CBD)が難治性てんかん治療に用いられている状況で、てんかんと精神障害の合併が多いことから CBD の精神・行動に与える影響について知ることは有益である。ここでは、randomized control trial (RCT)により行われた、CBD の各種精神障害への臨床研究のレビューを行った。 精神病（統合失調症）・不安障害・物質依存症に対する CBD の効果が示唆される報告はあるが、小規模の RCT に留まっており結論には至らない。 今後の大規模・長期間にわたる RCT にて、CBD の精神障害に対する効果・安全性を確認する必要がある。

### A. 研究目的

てんかんに精神障害が合併することは多い。幻覚（幻聴、幻視、幻臭など）、妄想（被害妄想・ 関係妄想）などの合併も多いとされる。てんかん患者での幻覚妄想などを持つ精神障害の合併率は 5.6%とされており、一般人と比較して 7.8 倍高い(1)。側頭葉てんかんで は 7%程度が幻覚妄想などを持つ精神障害を合併する。また、うつ病の合併も多く、てんかん患者では、うつ病合併の有病率は 23%と報告されている (2)。さらには不安障害の合併も多く、20%を超える(3)。 てんかんに精神障害を合併すると、生活の質（Quality of Life: QOL）が大きく低下することもしられている(4)。さらにはうつ病、幻覚妄想、強迫性障害などの精神障害は、てんかん閾値を下げることも報告されており(5)、精神障害の治療によりてんか

んの予後を改善させる可能性もある。Cannabidiol(CBD)が難治性てんかん治療に用いられている状況で、てんかんと精神障害の合併が多いことから CBD の精神・行動に与える影響について知ることは有益である。

CBD は  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC)とともに Cannabinoids の主要な成分である。THC は認知機能や情動に重要な役割をもつ海馬、線条体、帯状回などに存在する cannabinoid レセプターに結合する(6)。一方で、CBD は 5HT1a, GPR55, TRPV1 レセプターといったさまざまなレセプターに結合し、抗不安、抗精神病、抗てんかん作用を呈する(7, 8)。さらに CBD は THC により引き起こされる認知機能障害 や精神病症状を軽減する作用をもつことが わかっている(7)。

## B. 研究方法

ここでは、randomized control trial (RCT) により行われた、CBD の各種精神障害への臨床研究のレビューを行った

## C. 研究結果

表 1—3 に幻覚妄想、不安障害、依存症に対する CBD の RCT にての臨床研究の結果を示す。うつ病・双極性障害に対する CBD の臨床研究は認めなかった。また、大麻依存に対しては THC を含んだ薬剤が用いられており、本レビューからは除外した。

## D. 考察

統合失調症に対する CBD の効果が示唆される研究は認めているが、小規模の RCT に留まっており結論には至らない。大規模な RCT により、統合失調症に対しての効果を確認する必要がある。さらには、短期間の RCT に限られており、長期にわたる CBD の効果・安全性などの検証も必要である。不安障害（社会不安障害）や物質依存に対する CBD の効果についても同様であり、より大規模・長期間にわたる RCT が必要である。

## E. 結論

CBD の薬理的なプロフィールならびに基礎研究・症例報告などでは各種精神障害に対する効果が報告されている。しかしながら、臨床研究においては小規模 RCT の報告は認められるが、大規模・長期間にわたる研究はない。効果・安全性に関しての今後の研究が必要である。

## F. 研究発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 文献

1. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. BMC psychiatry. 2014;14:75.
2. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, Bulloch AG, Jette N. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2013;80:590-599.
3. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. Epilepsia. 2017;58:973-982.
4. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. Nat Rev Neurol. 2016;12:106-116.
5. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. Biol Psychiatry. 2007;62:345-354.
6. Walsh Z, Gonzalez R, Crosby K, M ST, Carroll C, Bonn-Miller MO. Medical cannabis and mental health: A guided systematic review. Clin Psychol Rev. 2017;51:15-29.
7. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. Jama. 2015;313:2474-2483.
8. Ashton CH, Moore PB. Endocannabinoid system dysfunction in

mood and related disorders. *Acta Psychiatrica Scand.* 2011;124:250-261.

9. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Schnakenberg Martin AM, Thurnauer H, Davies A, D'Souza DC, Ranganathan M. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235:1923-1932.

10. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e94.

11. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175:225-231.

12. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1219-1226.

13. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC,

McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011;25:121-130.

14. Masataka N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Front Psychol*. 2019;10:2466.

15. Hindocha C, Freeman TP, Grabski M, Stroud JB, Crudgington H, Davies AC, Das RK, Lawn W, Morgan CJA, Curran HV. Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal. *Addiction*. 2018;113:1696-1705.

16. Hurd YL, Yoon M, Manini AF, Hernandez S, Olmedo R, Ostman M, Jutras-Aswad D. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*. 2015;12:807-815.

17. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, Oprescu AM, Salsitz E. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2019;176:911-922



表1 CBD の統合失調症に対する効果 (クリニカルトライアル/RCT)

|                        | 対照                       | 介入                                                     | 結果                                        |
|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Boggs et al. (9)       | 統合失調症・統合失調感情障害<br>(外来症例) | CBD(n=18) vs. Placebo(n=18)<br>(抗精神病薬に上乗せ)<br>(6 週間)   | 認知機能・PANSS で<br>有意差なし 副作用なし               |
| Leweke et al.<br>(10)  | 統合失調症・統合失調感情障害<br>(入院症例) | CBD(n=21) vs. Amisulpiride (n=21)<br>(4 週間)            | PANSS, BPRS は両<br>方で低下 CBD で副<br>作用↓      |
| McGuire et al.<br>(11) | 統合失調症                    | CBD (n=43) vs. Placebo (n=45)<br>(抗精神病薬に上乗せ)<br>(6 週間) | CBD で PANSS,<br>BACS, CGI-I, CGI-S<br>が改善 |

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale,  
BACS: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia,  
CGI-I: Clinical Global Impressions Scale-Improvement, CGI-S: Clinical Global Impressions  
Scale-Severity

表2 CBD の不安障害に対する効果 (クリニカルトライアル/RCT)

|                            | 対照     | 介入                                                              | 結果                                 |
|----------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Bargamaschi et al.<br>(12) | 社会不安障害 | CBD (n=12) vs. Placebo (n=12)<br>vs. 健常人(n=12)<br>テスト 1.5 時間前投与 | 公衆でのスピーチでの<br>不安↓<br>CBD と健常人で差はなし |
| Crippa et al. (13)         | 社会不安障害 | CBD (n=10) vs. Placebo (n=10)                                   | 不安症状↓ (60 分後、75<br>分後、140 分後)      |
| Masataka N (14)            | 社会不安障害 | CBD (n=17) vs. Placebo (n=20)<br>(4 週間)                         | CBD 群で FNE, LSAS ↓                 |

FNE: Fear of Negative Evaluation Questionnaire, LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale

表3 CBD の依存症への効果（クリニカルトライアル/RCT）

|                     | 対照     | 介入                               | 結果                                               |
|---------------------|--------|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Hindocha et al.(15) | タバコ依存  | CBD vs. Placebo<br>一回投与（n=30）    | Placebo: 注意バイアス↑<br>CBD: タバコイメージに<br>対する顕著性・快適性↓ |
| Hurd et al. (16)    | ヘロイン依存 | CBD vs. Placebo<br>一回投与（n=3）     | CBD: 刺 激 に 対 す る<br>Craving ↓<br>7 日間持続          |
| Hurd et al. (17)    | ヘロイン依存 | CBD vs. Placebo<br>(3 日間) (n=42) | CBD: Craving, 不安 ↓<br>7 日後も持続                    |

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## カンナビノイド製剤の治験実施における要件について

研究分担者：山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

### 研究要旨

レノックス・ガストー症候群やドラベ症候群は、未だ有効な治療法のない難治性てんかんで、いずれも指定難病として定められている。近年、米国や欧州では大麻由来のカンナビジオール（CBD）が治療薬として使用されており、一定の効果が報告されている。我が国でも CBD の使用が希求されているが、CBD は大麻取締法により規制されており、現状では唯一、大麻研究者による医師のもとでの治験のみが認められている。しかしながら、CBD 製剤の治験を実施するためには、治験薬の管理が鍵となるため、本研究では治験実施のために必要な対策を検討し、必要となる要件を明確にすることを試みた。

その結果、治験の実施には、治験薬を紛失するリスクを回避するために、①病院での治験薬の管理、②病院で治験薬ボトルを被験者（家族）に手渡した後、帰宅するまで移動する際の管理、③被験者の自宅での治験薬の管理、④使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院まで移動する際の管理、⑤病院での使用済み治験薬ボトルの管理という 5 つの工程ごとの厳格な管理が必要であることが考えられ、それぞれに必要な対策を講じることで安全な治験の実施が可能であることが示唆された。この治験が実現することにより、CBD 製剤の我が国におけるエビデンスの蓄積につながり、難治性てんかん患者の QOL 向上に寄与することが期待される。

### A. 研究目的

乳幼児期や小児期に発症する難治性てんかんであるレノックス・ガストー症候群やドラベ症候群は、未だ有効な治療法のない深刻な疾患である。近年、米国や欧州では、大麻由来の精製物質であるカンナビジオール（CBD）を含有する製剤が承認され、その使用により一定の臨床効果が得られている。我が国においてもカンナビノイド製剤への期待が大きく、2019 年 9 月にドラベ症

候群患者家族会、日本てんかん協会、日本小児神経学会、日本てんかん学会が共同して、「カンナビジオール（CBD）医薬品承認に関する要望書」を厚生労働大臣へ提出した。

CBD は、同じ大麻由来の成分であるテトラヒドロカンナビノール（THC）とは異なり、向精神作用がなく、陶酔性、衝動性も生じないことが報告されている。しかしながら、大麻取締法では、大麻由来の CBD 医薬

品は大麻製品に相当する。2021 年 1 月には、厚生労働省により第 1 回「大麻等の薬物対策のあり方検討会」が開催され、今後規制が整備されていく可能性もあるが、その場合でも相応の時間を要することが考えられる。現行の大麻取締法では、大麻由来の CBD 医薬品は大麻製品に相当するため、輸入およびその使用は認められないが、大麻から製造された医薬品の国内での治験は、大麻研究者である医師のもとであれば実施可能である。そのため、CBD 医薬品の治験を実施し、我が国におけるエビデンスを蓄積することが、CBD 医薬品を難治性のてんかん患者に使用可能となる環境を実現することになるものと期待される。

そこで本研究では、CBD 製剤の治験を実施する場合に潜むリスクを顕在化させ、それに対しどのような対策をとるべきかを検討し、治験プロトコル概要案を策定し、治験実施のための要件を示すことを目的とする。

## B. 研究方法

CBD 製剤の治験を実施することを想定し、実現可能性の高い治験方法を選定する。その治験方法について、それぞれの工程で発生し得るリスクを抽出し、リスクを回避するための方策を考案する。最終的にこれらを、CBD 製剤の治験実施における要件としてまとめ、本研究班の提言とする。

### (倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき CBD 製剤の治験実施方法を検討する。

## C. 研究結果

大麻取締法では、大麻研究者による医師

のもとであれば CBD 製剤の治験は実施可能であるとされている。しかしながら、治験薬そのものは、現行の大麻取締法上では規制の対象となるため、治験薬の管理が非常に重要となる。仮に治験実施中に治験薬の未回収や盗難等の事故が発生した場合、大麻研究者の刑罰を含む責任問題が発生する。そのため、より厳格な管理が可能となる入院での治験実施が理想ではあるが、入院による治験実施可能性について本研究班で議論を重ねた結果、幼児や小児の重篤な患者の長期入院は倫理的な観点から困難であるとの結論に至った。そのため以降は、通院および在宅での投薬による治験実施を念頭におき、その際に発生するリスクを抽出することとした。

通院および在宅での投薬による治験実施における管理上の最大のリスクは、治験薬の紛失である。治験薬紛失が発生する可能性のある工程を検討したところ、次の 5 点があげられたため、それぞれの工程についてリスクを回避するための方法について検討を行った。

- ① 病院で治験薬を管理
- ② 病院で治験薬ボトルを被験者（家族）に手渡した後、帰宅するまで
- ③ 被験者の自宅で治験薬を管理
- ④ 使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院まで
- ⑤ 病院で使用済み治験薬ボトルを管理

### ① 病院での治験薬管理について

治験薬は、「麻薬および向精神薬取締法」に基づく麻薬の保管方法に準じて保管・管理することが望ましいと考えられる。具体的には、薬局内の施錠設備のある専用の金庫または重量金庫に保管し、金庫の開閉を記録する。また、定期的に帳簿と在庫現品を照合し、在庫管理を行う。なお、これら

業務の実施についてマニュアルを作成して手順を一般化し、例えば薬剤師とCRA等によるダブルチェックの実施が必要である。

②病院で治験薬ボトルを被験者（家族）に手渡した後、帰宅するまでの移動について

この間の管理を被験者（家族）のみに委ねることは責任問題の観点から難しいと考えられる。そのための対策として、被験者（家族）ではない第三者が被験者の自宅まで治験薬を届けることが考えられる。治験薬を被験者の自宅に届ける担当者を、「薬剤師あるいはCRC等」にすることで、被験者の自宅での治験薬の保管体制を確認できる、被験者の自宅での投薬方法に関する指導ができる、被験者の家族が不安な点を相談できるなどの利点がある。なお、この際に届ける治験薬は次回来院時までの必要最低限の量とすることが必須である。

③被験者の自宅での治験薬管理について

①と同様、治験薬は、「麻薬および向精神薬取締法」に基づく麻薬の保管方法に準じて保管・管理することが望ましいと考えられる。具体的には、自宅の安全な場所に施錠設備のある専用の金庫または重量金庫を設置し、その金庫のなかに治験薬を保管し、被験者の家族に金庫の開閉を記録してもらう。また、投与量の保証は治験実施上きわめて重要になるため、投薬のたびに残量を確認する必要がある。これについては、投薬前後の治験薬ボトルの写真（残薬量を目盛りなどで定量的に確認可能とするもの）を投薬の報告とともに事務局へ送付する方法などが考えられる。なお、これらの実施については、被験者家族間での手法が一致するようマニュアルを作成し、教育を

徹底することが必要である。

④使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院までの移動について

まず被験者（家族）に、治験においては、使用済みの治験薬ボトルを必ず返却する必要があることを教育する。そのうえで、理想的には②と同様、薬剤師やCRCなどの被験者（家族）ではない第三者が被験者の自宅まで使用済みの治験薬ボトルを回収しに行くことが望ましい。それが難しい場合には、来院前日に使用済みの治験薬ボトルを持参するよう電話連絡するなどの対策が考えられる。

⑤病院での使用済み治験薬ボトルの管理について

①と同様、使用済み治験薬ボトルは、「麻薬および向精神薬取締法」に基づく麻薬の保管方法に準じて保管・管理することが望ましいと考えられる。具体的には、薬局内の施錠設備のある専用の金庫または重量金庫に保管し、金庫の開閉を記録する。また、定期的に帳簿と在庫現品および返却現品を照合し、在庫管理を行う。なお、これら業務の実施についてマニュアルを作成して手順を一般化し、例えば薬剤師とCRA等によるダブルチェックの実施が必要である。

## D. 考察

以上のように、通院および在宅での投薬による治験実施において、最大のリスクであると考えられる治験薬の紛失が発生し得る工程を抽出し、それぞれに対して綿密に対策を講じることが求められる。

患者家族からは、CBD 製剤の使用が強く望まれているため、一見すると非常に厳格な対応ではあるが、これらについても十分

な協力が得られるものと考えられる。本研究により検討した方法の基づき治験を実施し CBD 製剤のエビデンスを蓄積することが本領域の発展に大きく貢献するものと期待される。

## E. 結論

CBD 製剤の治験実施のためには、治験を紛失するリスクを回避するため、

- ① 病院で治験薬を管理
  - ② 病院で治験薬ボトルを被験者（家族）に手渡した後、帰宅するまで
  - ③ 被験者の自宅で治験薬を管理
  - ④ 使用済み治験薬ボトルの返却のため被験者の自宅から病院まで
  - ⑤ 病院で使用済み治験薬ボトルを管理
- の 5 つの工程ごとの厳格な管理が必要である。そのためには、医師、患者とその家族、薬剤師、CRC との綿密な連携が必須である。

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

特になし

### 2. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

資料 1 治験プロトコール案概要

|        | 治験案 1                                                                                                                                                                  | 治験案 2                                                                                                                                                                  |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 候補物    | カンナビジオール<br>(エピディオレックス等)                                                                                                                                               | カンナビジオール<br>(エピディオレックス等)                                                                                                                                               |
| 用法・用量  | 10 mg/kg/day<br>20 mg/kg/day                                                                                                                                           | 10-25 mg/kg/day                                                                                                                                                        |
| 開発相    | 第 3 相                                                                                                                                                                  | 第 3 相、長期試験                                                                                                                                                             |
| 試験デザイン | プラセボ対照ランダム化二重盲<br>検比較試験                                                                                                                                                | 国際共同単群非盲検試験（ベース<br>ラインとの比較）                                                                                                                                            |
| 実施国    | 国内治験                                                                                                                                                                   | 国内治験（国際共同）                                                                                                                                                             |
| 施設数    | 要検討                                                                                                                                                                    | 要検討                                                                                                                                                                    |
| 試験期間   | 16 週（観察期間 4 週間、漸増期<br>間 2 週間、フルドーズ投薬期間 4<br>週間、漸減期間 2 週間、後観察期<br>間 4 週間）。最初の 12 週間入院。<br><br>長期試験は条件付承認後を想定。                                                           | 16 週（観察期間 4 週間、漸増期<br>間 2 週間、フルドーズ投薬期間 4<br>週間、漸減期間 2 週間、後観察期<br>間 4 週間）<br><br>に加えて、<br>52 週以上（長期試験）                                                                  |
| 試験実施場所 | 入院                                                                                                                                                                     | 通院および在宅                                                                                                                                                                |
| 予定症例数  | 要検討                                                                                                                                                                    | 要検討                                                                                                                                                                    |
| 主な選択基準 | (1) レノックス・ガストー症候群<br>と診断されている患者<br>(2) ドラベ症候群と診断されて<br>いる患者<br>(3) 本試験への参加について、本<br>人または代諾者から自由意思に<br>よる文書同意が得られている患<br>者<br>(4) ベースライン観察期間にあ<br>る一定頻度のでんかん発作を認<br>める。 | (1) レノックス・ガストー症候群<br>と診断されている患者<br>(2) ドラベ症候群と診断されて<br>いる患者<br>(3) 本試験への参加について、本<br>人または代諾者から自由意思に<br>よる文書同意が得られている患<br>者<br>(4) ベースライン観察期間にあ<br>る一定頻度のでんかん発作を認<br>める。 |
| 主な除外基準 | 過去の試験に準ずる                                                                                                                                                              | 過去の試験に準ずる                                                                                                                                                              |
| 主要評価項目 | 4 週間の痙攣頻度                                                                                                                                                              | 4 週間の痙攣頻度                                                                                                                                                              |
| 副次評価項目 | 痙攣頻度の 50%以上改善の割合<br>QOL<br>など                                                                                                                                          | 痙攣頻度の 50%以上改善の割合<br>QOL<br>など                                                                                                                                          |

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## 治験実施体制構築に関する基盤研究

### 一 治験担当病院の薬剤師を対象とした大麻由来製剤治験に対する意識調査一

研究分担者：松本 直樹 聖マリアンナ医科大学薬理学

研究協力者：太田 有紀 聖マリアンナ医科大学薬理学

#### 研究要旨

カンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験実施に向け、治験薬の取扱い等に関して、てんかん拠点医療機関における当該薬物の管理・患者指導などを担当する薬剤部（薬剤師）の意識や知識は正しい治験実施に影響が大きい。そこで現時点で治験実施の可能性が高いと思われるてんかん診療（全国）拠点機関の薬剤部にアンケート調査を実施した。現行の規制法においても治験の実施には前向きな回答が寄せられ、またその理解水準は妥当なものと思われる結果が得られた。特に治験としてカンナビノイドを使用する場合、追加的配慮は多く必要とせず実施可能であると考えられた。

#### A. 研究目的

カンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品は、大麻取締法等の規制対象であり、現行法では、輸入も使用もできない。しかしながら、治験に関しては可能であり、厚生労働省より新薬の治験の適切な実施に向けた研究等の方策を検討するとの見解が示されている。諸外国では、指定難病であるレノックス・ガストー症候群やドラベ症候群に対する治療薬としてカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品は使用され、その効果から日本国内においても治験実施の期待が高い。しかしながら、本邦においてこれまで使用したことのない治験薬を扱うことは、現行、容易ではない。すなわち、病院内薬剤管理体制・薬剤供給体制などはこれまでの治験にない独自の管理が必要で

ある。

そこで本研究では、治験実施における大麻由来製剤の取扱い等に関する課題等を抽出し、また、その課題に対して、治験実施施設としてどのように考え、どのような対応が可能かを明らかにするために、アンケート調査を実施した。

#### B. 研究方法

本事業班会議にて、大麻由来製剤に関して想定される課題を抽出した。また、てんかん診療全国拠点機関（国立精神・神経医療研究センター病院てんかんセンター）および21道府県のとてんかん診療拠点機関（札幌医科大学、東北大学病院、筑波大学医学部付属病院、自治医科大学附属病院、埼玉医科大学病院、千葉循環器病センター、聖マリアンナ医科大



学病院、山梨大学医学部附属病院、西新  
潟中央病院、浅ノ川総合病院、信州大学  
医学部附属病院、静岡てんかん・神経医  
療センター、名古屋大学医学部附属病院、  
大阪大学医学部附属病院、鳥取大学医学  
部附属病院、岡山大学病院、広島大学病  
院、徳島大学病院、長崎医療センター、  
鹿児島大学病院、沖縄赤十字病院）の全  
22 施設を対象に、それら課題に関する  
アンケート調査を実施した。なお、アン  
ケート作成については、聖マリアンナ医  
科大学病院治験管理室の宮崎カンナ氏  
にご協力いただいた。

### （倫理面への配慮）

当該アンケートは、治験実施施設とし  
て大麻由来製剤を扱う可能性のある医  
療機関・医療従事者に対するものである。  
患者の個人情報等は収集しておらず、ま  
た、アンケート回答者の個人名も公表し  
ない。

## C. 研究結果

班会議メンバーにて、大麻由来製剤を  
使用する上での想定される課題等につ  
いて議論したところ、①大麻由来製剤を  
どのように保管するか、②大麻施用者免  
許の取得は必要か、③必要だとしたら  
誰が取得するのか、④被験者が適切に治  
験薬を内服できるか、⑤被験者家族等に  
治験薬をどのように管理させるのが適  
切か、等の課題が抽出された。

次いで、てんかん診療（全国）拠点機  
関 22 施設を対象に、抽出された課題に  
関するアンケート調査を実施した。

アンケートへの回答は 22 施設中 15  
施設から得られ、回収率は 68.2%であ  
った。

各設問の内容とそれに対する回答は

以下の通りであった。

### 設問 1

「治験において、大麻由来製剤の処方  
は大麻研究者の指定を受けた医師に限  
定されております。治験薬の調剤を実施  
する薬剤師も大麻研究者の指定を受け  
ることが求められる可能性があります  
が、貴院の薬剤師が指定の申請を行うこ  
とは可能でしょうか。」

選択肢：可能・不可能・どちらともい  
えない・その他（自由記載）

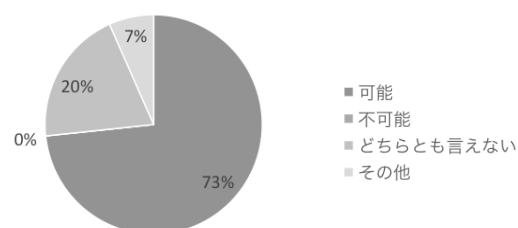


図 1. 設問 1 の回答

15 施設中 11 施設からは対応可能との  
回答が得られ、不可とする施設はなかつ  
た。

### 設問 2

「大麻由来製剤の取扱いについて、そ  
の管理等（保管方法、帳簿、廃棄等）は、  
麻薬と同等、またはそれ以上の対応が必  
要だと思いますか。」

選択肢：同等以上・同等・同等以下・  
どちらともいえない・その他（自由記載）

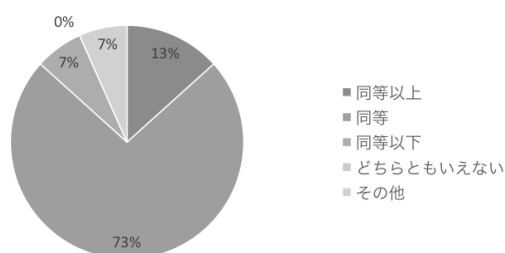


図 2. 設問 2 の回答

15 施設中 12 施設で「麻薬と同等」の回答を得た。覚醒剤原料と同等、という意見もあった事を付記する。

### 設問 3

「自宅での服用がある場合、患者さんの大麻由来製剤の適切な管理・服薬の確認は必要だと思いますか。」

選択肢：必要（想定できる具体的な方法について、下記にご意見をお聞かせください）・不要・どちらともいえない・その他（自由記載）

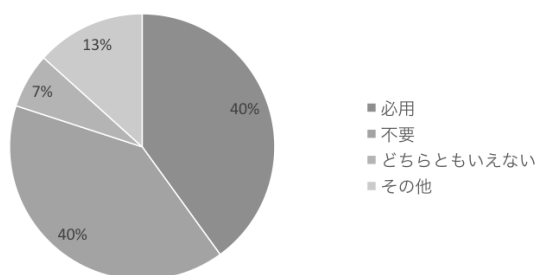


図 3. 設問 3 の回答

必要 6、不要 6 と意見が割れている。必要とする意見には、治験であるからという理由が多く、日誌などによる管理の提案などが多い結果となった。また麻薬と同等に扱うのだから管理が必要との意見があった。

### 設問 4

治験薬候補の一つエピディオレックスは液剤です。揮発による自然減量があった場合の記録の必要性、対応方法、記録方法について、ご意見をお聞かせください。（自由記載）

エピディオレックスが該当する試験薬ならアルコール含有量は約 7%であり、35%を含有するアヘンチンキの方が揮発などによる自然減が予想されるにもかかわらず、記録を要求する規程が無いことから、不要であるという意見があった。

他にも不要とする意見や自然減よりも毎日の使用に伴う計測誤差の方が大きいので自然減量は問題にならないとする意見もあった。一方で治験である事や麻薬と同等の管理をするべきという考えからか、何らかの管理を日誌などに残す必要があるとする意見もあった。

### 設問 5

「大麻由来製剤を取扱うことに対して抵抗感、不安感等ありますか。」

選択肢：ない・ある（具体的な内容について、下記にご意見をお聞かせください）・どちらともいえない・その他（自由記載）

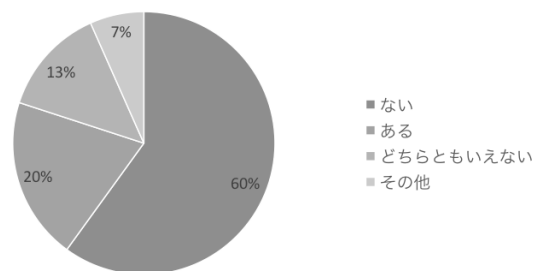


図 4. 設問 5 の回答

抵抗感などがないとする回答が 9 施設と多数を占める一方、あると回答した施設も 3 施設あった。それぞれの施設は、法規制、調剤の難しさ、金庫の設置を理由として挙げている。またその他を選択した施設からは大麻である事に抵抗感を持つのではなく、法規制への対応を厳格に求められた場合の事務作業の繁雑さを心配するものであった。

### 設問 6

「患者さんに大麻由来製剤を調剤する際、服薬指導に関して抵抗感、不安感等ありますか。」

選択肢：ない・ある（具体的な内容に

ついて、下記にご意見をお聞かせください)・どちらともいえない・その他

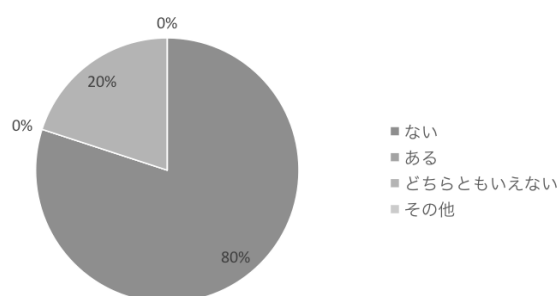


図 5. 設問 6 の回答

抵抗感がないとした 12 施設に対して、ありと回答した施設はなかった。具体的記載も殆どなく、少数の記載には治験である事を記載していた。

#### 設問 7

「その他、ご意見等があればご記載ください」

情報が少ない事、適正な管理・使用基準を定めて難治性てんかんの治療薬の拡大に繋げる期待、個包装の製剤化の提案が見られた。

### D. 考察

設問 1 に関しては、現行の法規制に対しても対応可能との回答が多く治験実施の可能性が高く見える。しかし治験に前向きな施設から回答が寄せられている可能性は否定出来ず、治験を計画する際には配慮すべき情報である可能性がある。

設問 2 に関しては予想通り、麻薬と同等との意見が大多数を占めた。特に麻薬とは別の鍵付きの保管場所が必要となる点を問題に挙げる施設はなく、十分に理解している薬剤師としては別途の保管場所確保にも対応可能である施設が

多い事を想像させるものであった。

設問 3 に関しては、治験である事を意識した回答が含まれている事から、大麻由来であるから管理が必要とする意見がどの程度含まれているかは、想像しにくいものとなった。しかし回答には「治験と同じ管理」という表現が目立つ事から、少なくとも治験として実施する事に関しては、普通に実施出来ると考えている事も判明したと考える。

設問 4 において、管理すべきとする意見は、治験である事や麻薬と同等の管理をするべきという考えからもたらされたものであった可能性が高い。すなわち、何らかの管理を日誌などに残す必要があるとする意見がそれを示唆していると考えた。一方、全体には自然減を心配しない意見も多く、これはすでにアヘンチンキのような事例があることから、特段の問題ではないという事が想像された。一部には小分けにする提案があったが、実際の運用上は個別に用量を変更する必要性が生じる可能性が高い事を考慮していない意見であり、製剤に関する情報が少ない上での回答だったことが要因と考えた。

設問 5 では多くの施設が抵抗感はない事を明らかにした一方、法規制の厳しさと調剤の難しさを挙げる施設もあった。これは治験を行う場合のヒントとなる意見であると考え。すなわち法規制への対応を理解しやすくする事や、具体的な投薬方法・調剤方法を明確にする事が治験成功に導くポイントであることを示したものであると考える。

設問 6 および 7 では、少数の具体的記載から治験であることが意識されており、治験としての説明を通常通りに施行

すれば良いと考えている事が推定出来るものであった。また、治験実施に際して適正な情報を提供する事の大切さが読み取れた。

大麻由来製剤が本邦において難治性てんかんやその他難治性疾患に対して薬剤として患者に処方されるためには、大麻取締法の検討が必要となるため、その根拠に資する情報の収集が求められている。最終的には難治性てんかんを始め、その他難治性疾患に対するカンナビノイド由来製剤が医薬品として処方できることとなり、より質の高い医療が提供され、それらの疾病に苦しむ患者・家族が救われることが期待されるが、その為の治験実施には重要なメンバーである薬剤師の意識や認識、知識水準の推定が役立つと考えたが、今回のアンケートから、実際に治験を実施する際には、さらなる情報提供と各施設の認知度や知識の向上は望まれるものの、基本的には治験の実施は可能である事が確認出来たと考える。

今後、今回の情報をもとにした、治験実施体制の構築とその質の向上は不可欠と考える。

## **E. 結論**

大麻由来製剤を用いた医薬品開発のための治験実施の可能性の高い施設の薬剤師の意見を調査した結果、さらなる正確な情報共有と正しい治験実施計画と準備によって、安全で確実な治験が実現可能であると考えられた。

## **F. 健康危険情報**

該当しない

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

なし

### **2. 学会発表**

なし

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

### **1. 特許取得**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3. その他**

なし

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## てんかん診療拠点機関におけるカンナビノイド由来医薬品の治験実施に向けた調査

研究分担者：清水直樹 聖マリアンナ医科大学 小児科教授

研究協力者：宮本雄策 聖マリアンナ医科大学 小児科准教授

### 研究要旨（てんかん診療拠点機関におけるカンナビノイド由来医薬品の治験実施に向けた調査）

カンナビノイド由来医薬品の治験については、対象患者の選定、薬物の厳密な管理体制、患者への供給方法など、解決が必要な問題が多い。実際にどの医療機関でどのように治験を行うかについても検討課題である。治験実施機関の候補となる医療機関として、厚生労働省がてんかん地域診療連携体制整備事業で指定する「てんかん診療拠点機関」を挙げ、実際に治験の対象になる患者数や、治験を行う際に障壁となりうる問題について解決可能か否かアンケート調査を実施した。全ての施設において対象患者は複数存在し、治験に対しても前向きな回答もみられたが、問題解決については「まだ具体的なイメージがつかず不明」という回答も目立った。課題の整理と啓発活動が必要と考えられた。

### A. 研究目的

指定難病であるレノックス・ガストー症候群やドラベ症候群は小児期から成人期まで様々なてんかん発作が断続的に出現し、重度知的障害を併発するが、有効な治療法がない。これらの治療を目的としたカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品は米国をはじめとした諸外国で治療薬として使用開始され一定の臨床効果をあげている。本邦ではカンナビノイド由来医薬品の使用については大麻取締法のため輸入も使用も不可能だが、治験に関しては可能であり、厚生労働省より新薬の治験の適切な実施に向けた研究等の方策を検討するとの見解が示されている。しかし、厳格な管理を必要とされる薬剤の保管体

制や患者供給体制は確立されておらず、今後治験に向けて解決が必要な問題が多い。

治験の対象となるレノックス・ガストー症候群やドラベ症候群は、主に包括的にてんかん診療を行っている医療機関で診療を受けている事が多い。これらの機関の多くは、てんかんの外来診療のみならず、てんかん重積発作や急性脳炎脳症などの集中治療を要する病態の受け入れを行っている。そのため治験を行う場合には、関わる薬剤師や看護師などの負担が大きいと推測される。また、これらの機関には大学病院や国公立病院が多く含まれるため、その開設者が治験について責任を負い、許可が得られるかも未知数である。

今回我々は包括的にてんかん診療を行う

機関として、厚生労働省がてんかん地域診療連携体制整備事業で指定する「てんかん診療拠点機関」を挙げ、各施設のてんかん診療者に向けてカンナビノイド由来医薬品の治験に関するアンケート調査を行う事により、治験に向けた問題点の抽出と解決策についての検討を行った。

## B. 研究方法

全国 21 のてんかん地域診療拠点機関のてんかん診療責任者を対象にアンケートを Google form を用いて 2021 年 2 月に行った。

### (倫理面への配慮)

本調査は、全国てんかん対策地域診療連携体制整備事業に定められるてんかん診療拠点機関の責任者を対象に行った。回答に患者の個人情報などは含まれない。利益相反はない。

## C. 研究結果

### (1) アンケート対象機関

北海道：札幌医科大学病院、宮城県：東北大学病院、栃木県：自治医科大学病院、新潟県：西新潟中央病院、長野県：信州大学病院、山梨県：山梨大学病院、埼玉県：埼玉医科大学病院、千葉県：千葉県循環器病センター、神奈川県：聖マリアンナ医科大学病院、静岡県：静岡てんかん・神経医療センター病院、愛知県：名古屋大学病院、石川県：浅ノ川総合病院、大阪府：大阪大学病院、徳島県：徳島大学病院、岡山県：岡山大学病院、広島県：広島大学病院、鳥取県：鳥取大学、長崎県：長崎医療センター、鹿児島県：鹿児島大学病院、沖縄県：沖縄赤十字病院、全国：国立精神・神経医療研究センター病院

20 地域施設（1 全国拠点施設）

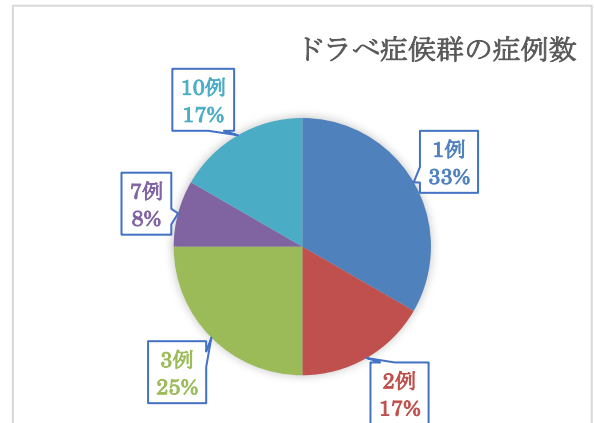
### (2) 調査期間

2021 年 1 月 22 日～2 月 5 日。

(3) 各施設のてんかん診療責任者にアンケートを送付し 15 施設から回答を得た。

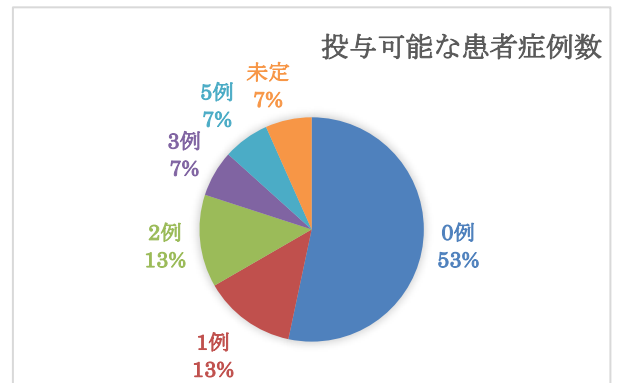
質問① 現在、貴施設で治療している Dravet 症候群は概ね何例でしょうか？

### 結果①



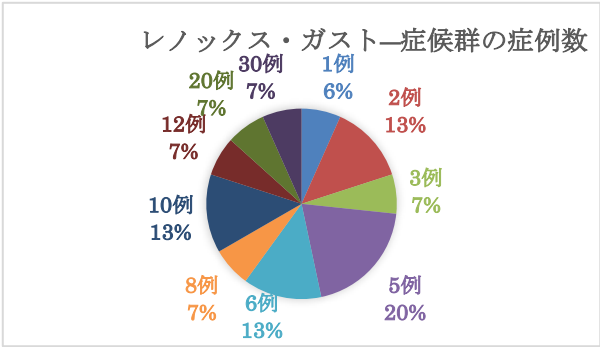
質問② 本邦では大麻取締法等の現法下で、カンナビノイド由来製剤の治験は可能ですが、医薬品として患者に投与することはできません。もし、本邦においてカンナビノイド由来製剤が Dravet 症候群の適応症で治療薬として認められた場合、貴施設において投与を希望される、もしくは投与に同意される患者様は概ね何例でしょうか？

### 結果②



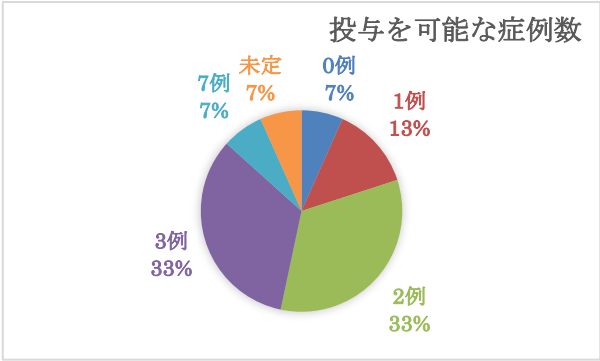
質問③ 現在、貴施設で治療している Lennox-Gastaut 症候群は概ね何例でしょうか？

結果③



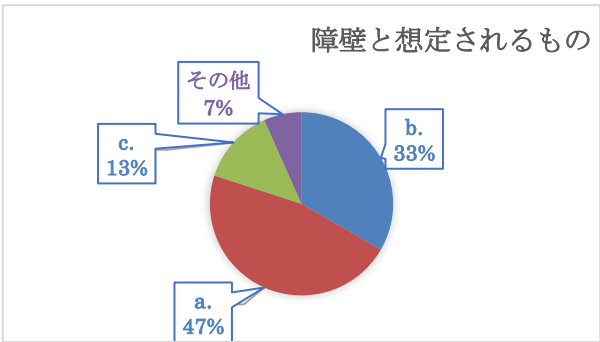
質問④ 本邦でカンナビノイド由来製剤が Lennox-Gastaut 症候群の治療薬として認められた場合、貴施設において投与を希望される、もしくは投与に同意される患者様は概ね何例でしょうか？

結果④



質問⑤ 本邦においてカンナビノイド由来製剤が難治てんかんの適応症で承認された場合でも、実際の使用において障壁になると想定されるものはどれでしょうか？

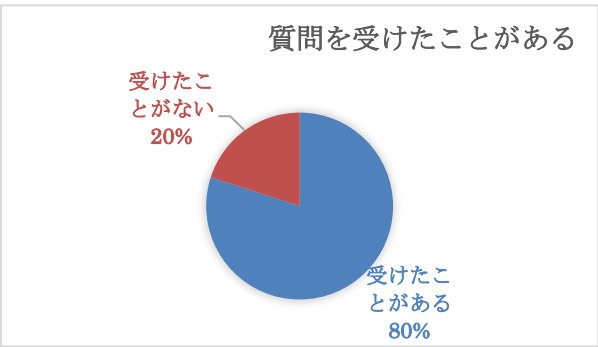
結果⑤



- a. カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制、国内の保管体制、患者への供給・調剤体制
- b. 薬剤の転売などの違法な流通ルート、薬物乱用・依存の可能性
- c. 患児・保護者のカンナビノイド由来製剤に対する抵抗感、不安

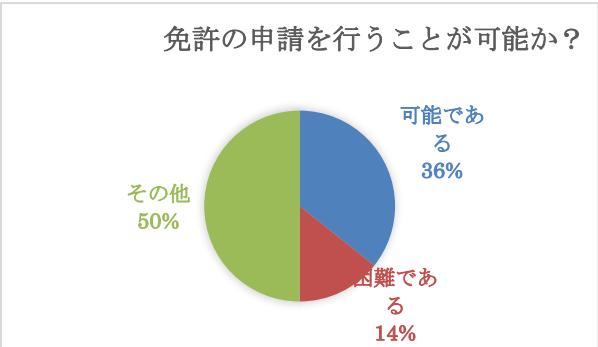
質問⑥ 貴施設において、もしくはご自分に対し、患者さんからカンナビジオールについて質問を受けたことがありますか？

結果⑥



質問⑦ 標記治験に際して、治験参加医師が大麻研究者（大麻取締法で規定）の免許を所管の都道府県より受ける事が必要とされています。貴施設の所属医師が免許の申請を行う事は可能でしょうか。

結果⑦





質問⑧ 標記治験に際しては、治験参加患者を入院管理とし治験薬を施錠管理する必要がある可能性があります。入院管理による治験は可能でしょうか。

質問⑨ てんかん診療責任医師から開設者に治験を申請することが可能ですか？

質問⑩ 総合的に貴施設での治験は可能と思われますか

#### 結果⑧⑨⑩

これら3問に対する回答は、「大変さが想像できない」「具体的な事が決まってから検討する」「現時点では回答出来ない」といったものが多数を占めた。

質問⑩に対して「可能である」という回答は6施設から得られた。

質問⑪ 本治験についてお考えを自由にお書きください

#### 結果⑫

「頑張って下さい」「必要であると考えますが不明な点が多い」「早く実現すると良い」「慎重に進めて」などの回答が得られた。

## D. 考察

包括的てんかん診療を行っている「てんかん診療拠点機関」においては、回答を得られた全ての機関で治験の対象となるレノックス・ガストー症候群やドラベ症候群の診療を行っている事が明らかになった。一方で実際に投与を希望・投与に同意する患者数は診療数の一部であると推測する回答が多かった。回答者の80%がカンナビノイド由来医薬品についての質問を受けた経験があると回答しており、その認知度は高まっていると推測される。これらの結果は、「カンナビノイド

由来医薬品に関して、認知はされつつあるが、実際投与に同意が得られるのは一部の患者からのみであろう。」と考えている施設が多い事を示唆する。認知度が高まっているが、期待だけではなく抵抗感や不安を感じる保護者が多いと感じられているためと思われた。

一方で、承認後に使用の障壁となる理由については、「製造・保管・供給体制」「転売や乱用・依存の可能性」が「患児、保護者の抵抗感、不安」を上回る回答数が得られた。このことから、実際に投与を受ける患者・保護者の不安だけでなく、処方する医師も不安を感じていると推測された。

実際の治験については、「現時点では情報が少なく回答が困難である」というものが目立った。開設者への治験申請や総合的な治験可否についても「具体的な要件が決まってから検討する」という回答が多かった。

カンナビノイド由来医薬品については、本邦において大麻取締法のため輸入も使用も不可能である。期待や要望もあがっているが、この状況下における治験実施については、医療者も不安に感じるところである。今回の調査の回答からは、「まずは『具体的な要件』が定まり、課題や問題点が明らかになってから検討したい」という意向を知る事が出来た。具体的な要件を定める事で解決すべき課題を明らかにし、解決方法を探る手順が必要である。また、カンナビノイド由来医薬品に関する情報の公開と啓発活動は引き続き必要であると考えられた。

## E. 結論

「てんかん診療拠点機関」の責任医師にカンナビノイド由来医薬品の治験に関するアンケート調査を実施した。全ての施設において対象患者は複数存在したが、治験については具体的な要件が決まって以降の検討が必



要と考えられた。具体的な要件の設定による課題の整理、カンナビノイド由来医薬品に関する啓発活動が必要である。

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

なし

**2. 学会発表**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし

厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）

分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

## 難治性てんかんにおけるカンナビノイド由来医薬品に関する小児神経・てんかん専門施設へのアンケート調査

研究分担者：浜野 晋一郎（埼玉県立小児医療センター神経科）

### 研究要旨

小児神経・てんかん専門施設に対し、難治性てんかんにおけるカンナビノイド由来医薬品に関するアンケート調査を行った。全国の小児病院等の小児科専門診療施設の神経(内)科の診療科長，ならびにてんかんセンター標榜施設・大学等の小児科担当部門の小児神経指導責任医宛てに 40 通送付し，28 通(70%)の回答が得られた。

各施設において加療中の症例数は Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群、それぞれ中央値（範囲）は 4 例（0～17 例），5 例（0～100 例）だった。治験実施で意義が大きい特に症例数の多い施設は，Dravet 症候群で 1 施設あたり 10 例以上の施設は 4 施設，Lennox-Gastaut 症候群は 11 施設だった。治験参加の見込み症例数の中央値（範囲）は Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群それぞれは 1 例（0～10 例），2 例（0～30 例）で，症例数が多い施設は，多数例の治験参加を見込んでいた。また，カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，患者への供給・調剤体制に関する不安が強いことが解った。

### A.研究目的

海外でカンナビノイド由来製剤の適応となっている難治てんかんのうち、小児領域における国内患者実態を調査し、カンナビノイド由来製剤の治験対象となり得る患者の受診状況を知る。

### B.研究方法

全国の小児病院等の小児科専門診療施設の神経(内)科の診療科長，ならびにてんかんセンター標榜施設・大学等の小児科担当部門の小児神経指導責任医にアンケート調査を郵送で行い，FAX，もしくは郵送で回答を得た。アンケート調査内容は，a.当該施設で現在加療中の Dravet 症候群の症

例数，b. そのうちカンナビノイド由来製剤の治験が行われた際に参加する可能性が高い症例数，c. 当該施設で現在加療中の Lennox-Gastaut 症候群の症例数，d. そのうちカンナビノイド由来製剤の治験が行われた際に参加する可能性が高い症例数，e. Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群以外でカンナビノイド由来製剤の治験に参加する可能性が高い症例数，f.多肢選択形式で本邦の臨床におけるカンナビノイド由来製剤使用における障壁，の 6 項目とした。

### （倫理面への配慮）

世界医師会ヘルシンキ宣言，臨床研究，疫学研究に関する倫理指針を遵守し，個人情報に関して十分な配慮を行う。さらに，

本アンケート調査に関して、埼玉県立小児医療センター倫理委員会の承認を得た(管理番号 2020-04-004)

### C.研究結果

全国の小児病院等の小児科専門診療施設の神経(内)科の診療科長，ならびにてんかんセンター標榜施設・大学等の小児科担当部門の小児神経指導責任医宛てに 40 通送付し，28 通(70%)の回答が得られた．

a. 現在加療中の Dravet 症候群の症例数は中央値 4 例(0～17 例)で，このうち b. カンナビノイド由来製剤の治験が行われた際に参加する可能性が高い症例数は中央値 1 例(0～10 例)だった．c. 現在加療中の Lennox-Gastaut 症候群の症例数は中央値 5 例(0～100 例)と Dravet 症候群に比べ施設間の差が顕著であった．このうち d. カンナビノイド由来製剤の治験が行われた際に参加する可能性が高い症例数は中央値 2 例(0～30 例)で，中央値は Dravet 症候群と大きな差はなかった．e. Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群以外でカンナビノイド由来製剤の治験に参加する可能性が高い症例数に関しては中央値 6 例(1～100 例)だった．

本邦においてカンナビノイド由来製剤が難治てんかんの適応症で承認された場合，実際の使用において障壁になると想定されるものを問う質問では，①医師のカンナビノイド由来製剤に対する抵抗感，不安が 5 票，②患児・保護者のカンナビノイド由来製剤に対する抵抗感，不安が 10 票，③薬剤の転売などの違法な流通ルート，薬物乱用・依存の可能性が 13 票，④カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，患者への供給・調剤体制が 19 票と，④が最多であった．その他，自由記載のコメントとしては，『薬剤の転売などの違法な流通ルート，薬物乱用・依存の可能性を回避するために予想さ

れる(規制の)煩雑さ』，『VGB,ADHD の薬剤のように規制が厳しいと使いにくい』，

『VGB のような規制があると処方しにくくなります』等の規制に関するコメント，

『ECG，心エコーなどの検査があればその時の鎮静が負担，等検査時鎮静が大変』という否定的なコメントの他に，『医師，患者の抵抗感，不安感とは反対に切望が多いと思う』，『CDKL5 患者家族会でも話題となっており大きな期待が寄せられている』，『是非前向きに進めていきましょう』等の声もあった．また，『実臨床での効果判定』が肝心とするコメントともに，『承認されない場合の違法な輸入，悪質な利用も懸念している』の意見も重要と思われた．

### D.考察

各施設における症例数は Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群それぞれ中央値(範囲)は 4 例(0～17 例)，5 例(0～100 例)と近似していた．しかし Lennox-Gastaut 症候群は診ているが，Dravet 症候群は 0 例，逆に Dravet 症候群は診ているが，Lennox-Gastaut 症候群は 0 例という施設もあった．治験をする上で意義が大きい症例数の多い施設は，Dravet 症候群で 1 施設あたりの 10 例以上の報告は 4 施設，Lennox-Gastaut 症候群は 11 施設だった．治験参加の見込み症例数の中央値(範囲)は Dravet 症候群，Lennox-Gastaut 症候群それぞれは 1 例(0～10 例)，2 例(0～30 例)で，症例数が多い施設は，多数例の治験参加を見込んでいた．

以上から，全国の数施設の選択により，カンナビノイド由来製剤の治験における症例参加は見込めるのではないかと思われた．

本邦においてカンナビノイド由来製剤の実際の使用において障壁になると想定されるものを問う質問では，④カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制，国内の保管体制，

患者への供給・調剤体制が、アンケート回答の67%、19票と最多であった。カンナビノイド由来製剤であることから当然のことかもしれない。そのため、個別のコメントでも、供給に関する規制の厳しさを懸念する声が目立ち、小児神経科医として抗てんかん薬のビガバトリン、注意欠如多動症の薬剤のように規制が厳しいと使いにくいとの訴えもあった。しかしながら、医師、患者の抵抗感、不安感とは反対に切望が多いとする回答や、CDKL5 患者家族会でも話題となっており大きな期待が寄せられていることなどからも、カンナビノイド由来製剤の治験を前向きに進めていくことの必要性が強く感じられた。

## E. 結論

小児領域における国内患者実態を調査し、カンナビノイド由来製剤の治験対象となり得る患者の受診状況を調査したところ、一部の施設では治験に対応できる治験候補症例が確認できた。また、カンナビノイド由来製剤の国内外の製造体制、国内の保管体制、患者への供給・調剤体制に関する不安が強いことが解った。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Matsuura R, Hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2020; 42:264-269

2) Matsuura R, Hamano S,

Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K: Zonisamide therapy for patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia, *Pediatr Neurol* 2020;111:23-6

3) Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R. High-power, frontal-dominant ripples in absence status epilepticus during childhood. *Clinical Neurophysiology* 2020;131:1204-1209

4) Ikemoto S, Hamano S, Kikuchi K, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R, Hiraide T, Nakashima M, Inoue K, Kurosawa K, Saitsu H. A recurrent TMEM106B mutation in hypomyelinating leukodystrophy: A rapid diagnostic assay. *Brain Dev* 2020; 42: 603-6

5) 浜野晋一郎：点頭てんかんの治療 up to date. *小児内科* 2020;52:396-399

6) 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月：小児てんかん診療の均質化と成人期移行を見据えた対応, *埼玉小児医療センター医学誌* 2020;35:3-8

7) 菊池健二郎：けいれん重積状態 小児けいれん重積治療ガイドライン 2017. *小児診療ガイドラインのダイジェスト解説 & プロGRESS*, *小児科*. 2020;61:532-539

8) 菊池健二郎、浜野晋一郎、成田有里：小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査, *小児科臨床*. 2020;73:183-188

9) 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹、野々山葉月、代田惇朗、平田佑子、小一原玲子：小児けいれん重積治療ガイドライン発刊後の治療薬選択の現状と改訂の要望, *日児誌*. 2020;124:1490-1498

10) 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎,

小一原玲子, 平田佑子, 代田惇朗, 野々山葉月, 小川潔: 小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題, 埼玉県医学会雑誌 2020;55:311-315

11) 平田佑子, 浜野晋一郎, 池本智, 菊池健二郎, 小一原玲子, 松浦隆樹, 代田惇朗, 野々山葉月: 焦点性発作と epileptic spasms が併存する小児てんかん患者における vigabatrin の有効性, てんかん研究. 2020 ; 38 : 139-46

12) 池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香. 当センターにおける点頭てんかんに対するビガバトリン治療成績-ACTH 療法との比較-, てんかん研究 2020 ; 38 : 3-11

## 2.学会発表

1) Kikuchi K, Hamano S, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichira R, Tani M, Niitsu T, Ueta I : Choice and efficacy of intravenous antiepileptic drugs for status epilepticus in Dravet syndrome, The 21th Annual Meeting of the Infantile Seizure Society. Okayama. 2020.6.19

2) 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹:小児てんかん重積状態治療に関するアンケート調査, 第 63 回日本小児神経学会. 東京. 2020.8.18

3) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki Nonoyama, Jun Kubota, Satoru Ikemoto, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi: Efficacy and safety of zonisamide therapy in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. 第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

4) Ryuki Matsuura, Shin-ichiro Hamano, Atsuro Daida, Hazuki Nonoyama,

Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Yamaguchi, Hiroshi Sakuma, Yukitoshi Takahashi: Serum biomarkers for neurological prognosis in pediatric patients with autoimmune encephalitis.第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

5) 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎: 焦点発作を有する Epileptic spasms における ACTH 療法と Vigabatrin の有効性, 第 62 回日本小児神経学会学術集会. 東京. 2020.8.18

6) 平田佑子, 浜野晋一郎, 野々山葉月, 代田惇朗, 松浦隆樹, 小一原玲子, 菊池健二郎:小児てんかん患者におけるラコサミドの有効性と酵素誘導薬併用の関係, 第 123 回日本小児科学会学術集会. 神戸. 2020.8.23

7) 野々山葉月, 菊池健二郎, 竹田里可子, 堀口明由美, 代田惇朗, 平田佑子, 松浦隆樹, 小一原玲子, 浜野晋一郎: 片側けいれん・片麻痺・てんかん症候群の発症予測因子についての検討. 第 62 回日本小児神経学会. 東京(web). 2020.8.18

## H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし

## カンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた難治性てんかん患者調査

研究分担者：饒波正博 沖縄赤十字病院 てんかん拠点病院責任者

研究協力者：平良優菜 1)、太組一朗 2)、石丸貴子 2)、山岸知子 2)、林明子 3)  
青柳智夫 4)

1)：沖縄赤十字病院、2)：聖マリアンナ医科大学病院 てんかんセンター

3)：日本てんかん協会 沖縄県支部、4)：日本てんかん協会 神奈川県支部

### 研究要旨

カンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験プロトコル作成のために難治性てんかん患者またはその家族に対し、発作の程度、治療法、QOL、重症度、知的障害の程度、薬物管理法等を調査した。

この調査をもとに本治験に対し以下を提言する。

- ・患者に対して、本治療について導入理由、適応、目的をわかりやすく説明する。
- ・発作コントロールと知能障害の関係は、患者だけでなく医療従事者にも説明が必要。
- ・医療専門用語はその内容を明確にする。（例：難治性てんかん）
- ・難治性てんかん患者は多くが知的障害を持つ。よって治験の患者側の担当者は、家族では母親、家族外では施設職員が想定される。
- ・言葉で説明できない副作用症状があり、これを把握できる仕組みをつくる。
- ・副作用発現時の対応は様々であるので、具体的に明示する。
- ・副作用報告時期について、半分の患者が次回の外来時と答えているので注意を要する。報告時期も具体的に明示するべき。

### A. 研究目的

難治性てんかん患者を含むてんかん患者またはその家族を対象に、発作の程度、治療法、QOL、重症度、知的障害の程度、薬物管理法等を調査する。この調査をもとにカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験プロトコル作成に資する提言を行う。

### B. 研究方法

#### ・アンケート調査

対象は（難治性てんかん患者を含む）全て

てんかん患者。

方法は Google form でアンケートを作成し、全国のてんかん拠点病院、日本てんかん協会にアンケートへの参加を依頼する。アンケート回答期間は、2020年12月9日から2021年2月20日までとした。

#### ・アンケートの解析

対象は難治性てんかん患者。

アンケート上での難治性てんかんの定義は、発作頻度が月単位以上かつ抗てんかん薬を2剤以上服用してる患者とした。

### (倫理面への配慮)

本調査は、患者の個人情報を含む。情報の扱いについては、聖マリアンナ医科大学付属病院と沖縄赤十字病院の倫理審査で承認されている。利益相反はない。

### C. 研究結果

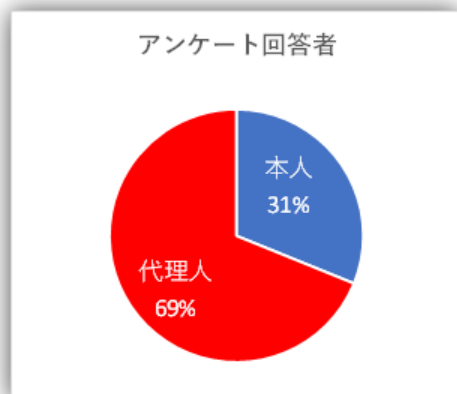
全国のとんかん拠点病院は自院の倫理審査を通してない、日本てんかん協会はアンケート質問項目に個人が同定できる問いがある、との理由で当調査への協力は見送られる事となった。

2020年12月9日から2021年2月20日までに112回答があった。この中から重複回答を除外した。発作頻度が月単位以上かつ抗てんかん薬を2剤以上服用してる例、すなわち難治性てんかん例を抽出すると、61例であった。この61例の属性を列挙する。

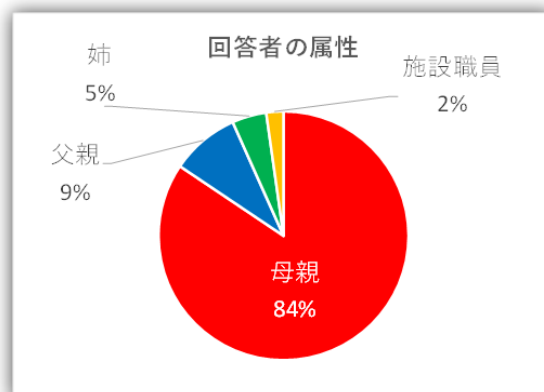
- ・性差はない
- ・若年者に偏重している
- ・てんかん症候群は、ドラベ症候群、レノックスガストー症候群、結節性硬化症以外のてんかん症候群例も認められた。。
- ・知的障害を持つ場合が多い。
- ・20%にてんかん手術の既往がある。

#### ・アンケートの回答者

アンケートの回答者は本人ではなく代理人が多い。

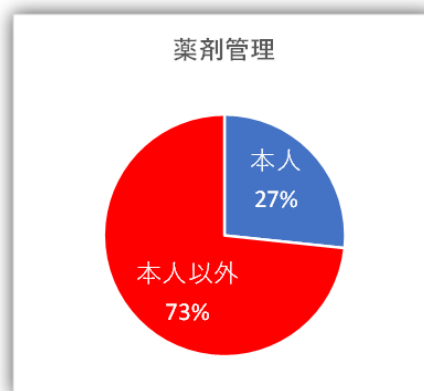


代理回答者の属性は家族、特に母親が多い。家族以外は施設職員であった。



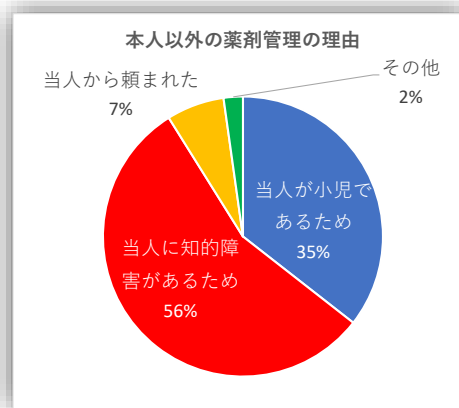
#### ・服薬管理者

服薬管理者は、本人ではなく代理人が多い。分布は、アンケート回答者と似ている。



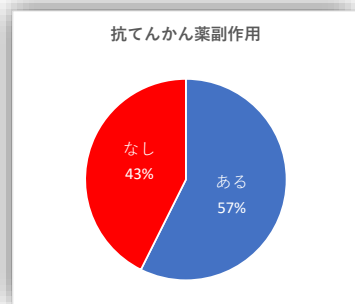
#### ・代理人服薬管理の理由

代理人服薬管理の理由は、患者が小児であること、知的障害があることであった。



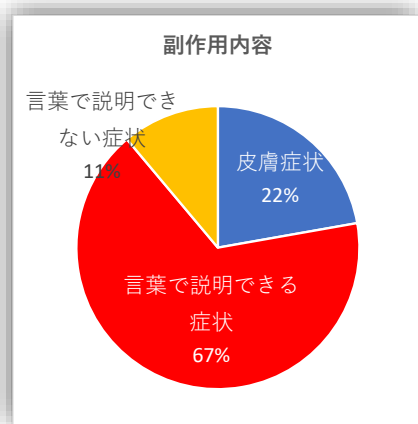
### ・副作用

半数以上で副作用経験が認められた。



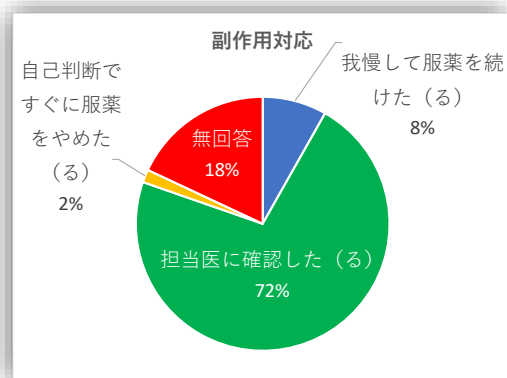
### ・副作用内容

皮膚症状を含め 90%は言葉で説明できる症状であるが、10%は言葉ではうまく説明できない症状であった。



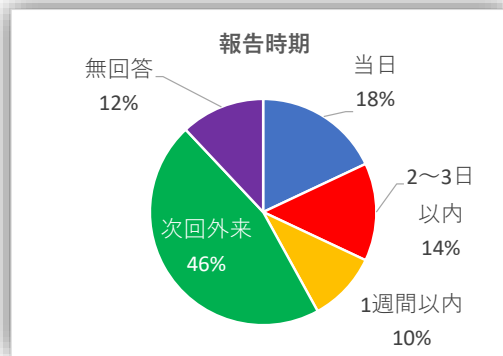
### ・副作用への対応

副作用対応は、多くが“担当医に報告する”であったが、“我慢する”（10%）、“自己判断で服薬を中止する”（2%）もみられた。



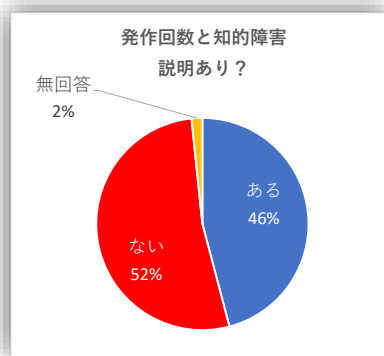
### ・副作用報告時期

報告時期については、1/3 の患者が“数日以内に報告する”であったが、半数の患者は“次回外来時に報告する”と回答した。

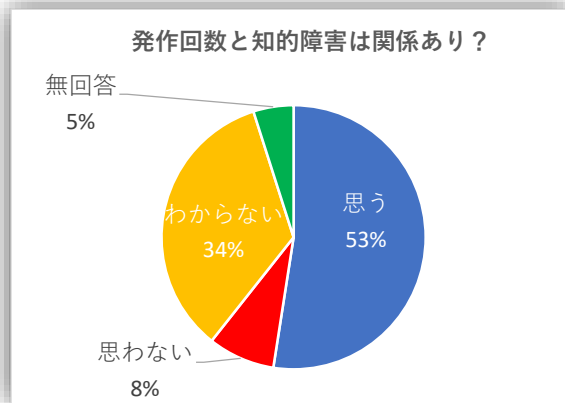


### ・発作回数と知的障害

約半数の患者が“発作回数と知的障害は関係ある”と説明されたことがあった。



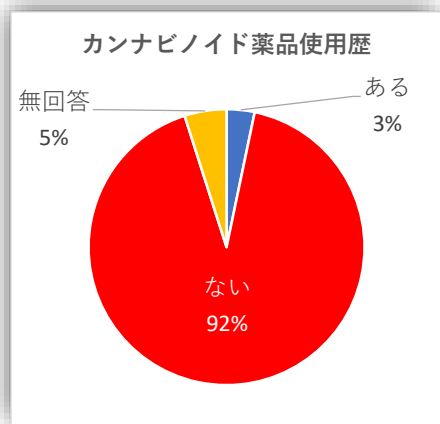
“発作回数と知的障害は関係ある”と思うは、思わないを大きく上回っていた。



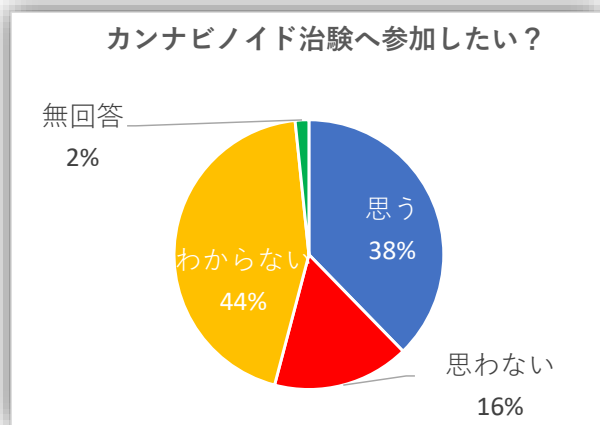
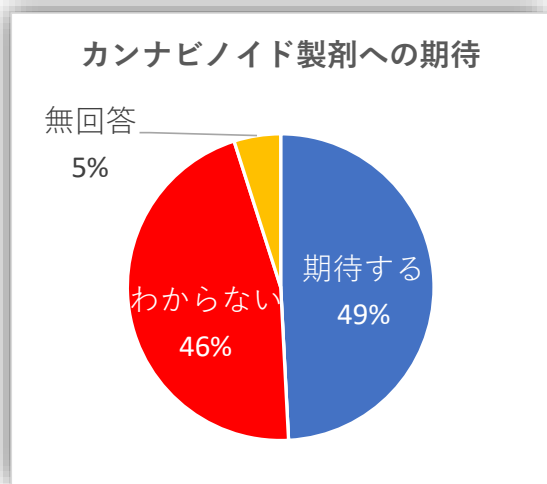


#### ・カンナビノイドに関する知識

使用経験はほとんどでなかった。



カンナビノイド治療に対しては、“期待”もあるが、“よくわからない”という回答が約半数を占めた。



#### D. 考察

カンナビジオール治療の対象とみなされている難治性小児てんかん患者とその家族の中に、本治療に対する高い関心と知識不足という情報ギャップがみられた。治験の対象患者に参加を広く呼びかけるためにはこの情報ギャップを埋める必要がある。この目的のために、治験プロトコルでは、カンナビジオール治療を導入する理由、治療の適応、治療の目標に関する情報がわかりやすく説明される必要がある。特にカンナビジオール治療目的と関わる発作コントロールと知的障害の関係は、患者とその家族だけでなく、医療従事者をも説明対象としなければならない。また“難治性てんかん”のような医学用語を用いる場合には、内容を明確にして記載する工夫が求められる。

難治性てんかん患者の多くは知的障害を持っているため、院外における治療管理者は本人でなければ家族、その中でも多くは母親がその役を担っていた。家族以外の管理者は施設職員であった。この管理者は本治験においては患者側の担当者になるので、多くの場合、患者の母親にそれをお願いすることになる。施設職員をここに加えることについて以下の2点を考慮する必要がある。一つは、同施設で複数患者のエントリーがある場合に服薬管理が難しくなること、もう一つは、施設職員は時間制勤務なので同一患者を複数の職員で管理することになり申し送り時に間違いが起こりやすくなることである。抗てんかん薬の副作用は、半分以上の難治性てんかん患者に認められている。副作用内容は、90%は言葉で説明できる症状であるが、10%は言葉ではうまく説明できない症状であり、治験プロトコルでは、この訴えを確実に把握できるような仕組みを作っておく必要がある。副作用対応は、ほとんどは“担当医に報告する”という順当な対応だが、中には“我

慢する”（10%）、“自己判断で服薬を中止する”（2%）という治験では望ましくない対応があり、副作用出現時の対応は“担当医に報告する”とプロトコールに明示しておく必要がある。報告時期については、1/3 の患者が“数日以内に報告する”と許容できる回答であった。一方、難治性てんかん患者の半数が“次回外来時に報告する”とあり注意を要する。難治性てんかん患者では副作用対応に対する慣れがでてきている可能性があり、新薬の場合、こういった慣れは通用しないので、副作用報告時期に関する文言は治験プロトコールには、例えば具体的に明示する必要があると考える。

## E. 結論

本調査をもとにカンナビノイド(大麻抽出成分)由来医薬品の治験プロトコールに対し以下を提言する。

- ・患者に対して、本治療について導入理由、適応、目的をわかりやすく説明する。
- ・発作コントロールと知能障害の関係は、患者だけでなく医療従事者にも説明が必要。
- ・医療専門用語はその内容を明確にする。  
(例：難治性てんかん)

- ・難治性てんかん患者は多くが知的障害を持つ。よって治験の患者側の担当者は、家族では母親、家族外では施設職員が想定される。
- ・言葉で説明できない副作用症状があり、これを把握できる仕組みをつくる。
- ・副作用発現時の対応は様々であるので、具体的に明示する。
- ・副作用報告時期について、半分の患者が次回の外来時と答えているので注意を要する。報告時期も具体的に明示すべき。

## F. 健康危険情報

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

## 厚生労働行政推進調査事業費(厚生労働科学特別研究事業)

### 分担研究報告書

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握  
および今後の方策に向けた研究

### 諸外国における医療大麻の分類と法規制の枠組みに関する研究

研究分担者：正高佑志（一般社団法人 GREEN ZONE JAPAN）

研究協力者：三木直子（一般社団法人 GREEN ZONE JAPAN）

研究協力者：赤星栄志（日本大学生物資源科学部）

#### 研究要旨

【目的】諸外国における様々な医療大麻製品の法区分と管理、流通の実情について比較検討し、本邦における法制度への適合性を模索する一助とすること。

【方法】諸外国で流通する医療大麻を法区分に基づき製品を分類し、区分の詳細や区分内での流通の特徴を調査した。

【結果】一般的に広義の医療大麻は A：ヘンプ由来 CBD 製品、B：カンナビノイド医薬品、C：大麻由来製品に分類される。それぞれの流通や監督省庁は区分毎に異なるのが一般的であることが明らかになった。

【考察】本邦においても、この全てに潜在的な患者がアクセスできるような制度設計が望ましいと考えられる。

#### A.研究目的

大麻草（カンナビス・サティバ）は、本邦においては大麻取締法の規制対象であり、一切の医療使用も禁止されている。しかし 1990 年代に人体にもエンドカンナビノイドと呼ばれる大麻成分に類似した神経伝達物質が存在し、ホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしていることが明らかになるにつれ、諸外国では研究及び臨床応用が進んでいる 1）。2021 年 2 月時点で、およそ 50 ヶ国と合衆国 35 州で何らかの形の医療用大麻に合法的なアクセスが認められている 2)。また 2020 年末の国連麻薬委員会は投票で大麻のカテゴリ見直しを決定し、医療目的の使用は国際的にも承認を得たと言える 3)。

特に難治てんかん領域では 2018 年に、大麻草に特異的なカンナビジオール（CBD）と呼ばれる化合物を主成分とする天然大麻草由来の処方箋医薬品（Epidiolex）が FDA の承認を得たことが大きな注目を集め、本邦でも現在、難治てんかんへの治験実施の可能性が模索されている 4)。

大麻草が違法薬物として厳格な規制管理を受けている現状では、医療利用を目的とした研究体制の構築に関しても運用指針を設けることは重要であるが、その際に留意すべきは、諸外国における広義の医療用大麻と呼ばれる製品・製剤はその原料となる植物の区分や医薬品承認の有無により、流通、管理体制、監督部署が異なる点である。本調査では諸外国における様々な医療大麻製品の法区分

と管理、流通の実情について比較検討し、本邦における法制度への適合性を模索する。

## B.研究方法

当初、国際学会への渡航参加などによる情報収集を予定していたが COVID-19 流行による渡航制限、学会の中止が相次いだため、オンラインにて収集できる情報を整理、考察を行った。諸外国で流通する医療大麻を法区分に基づき製品を分類した後、法区分の詳細や区分内での流通の特徴を調査した。英国の事情に関しては、Always Pure Organics 社の吉田智賀子氏の助言を、合衆国での適応疾患の資料作成に関しては鈴木理之氏の協力を頂いた。

### (倫理面への配慮)

なお、本調査研究は、人を対象とする医学系研究には該当しない。

## C.研究結果

### 1：医療大麻の法区分

諸外国では広義の医療用大麻は大まかに、

(A)：ヘンプ由来 CBD 製品

(B)：カンナビノイド医薬品（処方箋医薬品）

(C)：大麻由来製品

の三つに区分されているとすることができる。5) 区分毎に流通や管理の規制制度が大きく異なるが、互換性のある制度を有さない本邦においては、これらの分類への理解が十分に共有されているとは言い難い。本項ではそれぞれの区分についての概略を述べる。

(A)：ヘンプ由来 CBD 製品

大麻草には多くの亜種が存在し、繊維や種子を採取する目的で育てられる丈の高い繊維型品種は産業用大麻と呼ばれている。産業用大麻は陶酔成分である Δ9-THC の含有率が低いため嗜好品としての使用には適さない 6)。

（嗜好品および医薬品としての使用を目的とし栽培される大麻草の品種は丈が低く花穂が大きいという特徴がある。“乱用薬物”として取締の対象に想定されているのはこれらの品種である。）

伝統的には、産業用大麻をヘンプと呼んでいた。しかし 1996 年のカリフォルニア州での医療大麻合法化に伴い、医療目的の大麻草の品種改良が進んだ結果、2000 年代になって、THC 含有量は少ないが、医療効果のある CBD を多く含む品種（CBD 優位株）が発見されたことにより、ヘンプの定義の意味合いが変化することになった。

CBD 優位株は医療用ヘンプとでも呼ぶべき存在であり、外観は嗜好用大麻と差はないが、成分的には THC をほとんど含まず産業用大麻と同じ区分となる。

今日では、用途（繊維、医療）や外観を問わず、THC 含有量が法定基準（0.2%~1.0%）以下の大麻草の品種をヘンプと呼称し、通常の農作物として栽培や加工、輸出入が自由化されている 7)。監督省庁は農業系省庁であることが一般的である。

（THC 含有量に制限があるが、微量の THC は許容されている。これは THC と CBD は脳の受容体を巡って競合するため、多量の CBD の存在下では THC は精神作用を引き起こさず、乱用性が認められないためである。） 8)

ヘンプ由来 CBD 製品は食品区分で流通しているため適応症が明示されることはないが、調査の結果、多くの症状に対して効果を報告する声が上がっている。（図 1）一般的に医療保険の適応となることはない。

最も知名度の高いヘンプ由来 CBD 製品の 하나가米国コロラド州に本拠を置く Charlotte's web holdings inc が製造する CBD オイル、Charlotte's web である 9)。これは同州の Dravet 症候群患者、Charlotte Figi が使用

し、その発作が消失したことで世界的な知名度を獲得した品種から抽出されている。品質的に GMP 基準を満たしており、実質的には医薬品として使用されている。

ヘンプ由来 CBD 製品はカンナビノイド医薬品や大麻由来製品と比べ、品質基準の規制が甘く、製品によっては表示通りの有効成分が含有されていないことや、土壌に含まれる重金属、残留農薬の混入などの可能性が問題視されている 10)。これらの問題を改善するため、国によってはノベルフード認証などの管理制度を設ける試みが始まっている。(後述)

(B) : カンナビノイド医薬品 (処方箋医薬品) 大麻草に含まれる有効成分を医薬品として利用する試みは 1970 年代から始まり、今日では合成カンナビノイド製品、及び天然大麻草由来製品が処方箋医薬品として流通している。THC 含有量に制限はなく、医療用麻薬と同様の区分で管理され、医療保険の適応となる。

#### 合成カンナビノイド製剤

(1)マリノール・シンドロス (一般名 : ドロナビノール)

マリノールは化学合成した  $\Delta^9$ -THC を含有するカプセル製剤である。1985 年に抗がん剤治療に伴う難治性の嘔気・嘔吐を適応とし FDA の承認を得、1992 年には AIDS による体重減少を伴う食欲低下にも適応が拡大されている 11)。シンドロスは同様の合成 THC を含む液剤 (5 mg/ml) であり、同様の適応症に対して 2016 年に承認を得ている 12)。

(2)セサメット (一般名 : ナビロン)

ナビロンは大麻草の主成分である  $\Delta^9$ -THC の化学構造を模倣した合成カンナビノイドである。(国内法では大麻ではなく麻薬に区分さ

れる) 1985 年にイーライ・リリー社により、抗がん剤治療に伴う難治性の吐気を適応症として FDA の承認を得ている。しかしセールスの不振を理由に 1989 年には一旦市場から撤退した。2006 年にバリアント製薬により再び米国市場での販売が開始されている 13)。

これらの合成カンナビノイド製剤は医師が処方可能であるため市場で一定の評価を受けるも、期待されたほどの広がりを見せなかった。理由として価格の問題が挙げられる。一般的な適応である AIDS に伴う食欲低下で使用する場合の薬価は 200 ドル/月と考えられており、これは代替医療として流通する大麻由来製品と比較すると高額となる 11)。

また副作用の問題も看過することはできない。合成カンナビノイド製剤には不安、悪夢などの精神的な副作用が高頻度に報告されている。この理由は、経口摂取の場合、経気道摂取と比較し適切な容量調節が難しいこと、また単離した THC はその他のカンナビノイドを含有する全草と精神作用が異なることに由来すると考えられている 14)。

その他にも単離合成したカンナビノイドを処方医薬品とするための試みは数多くなされたが、その大半が失敗に終わっている 15)。これらの合成カンナビノイド製剤の課題を克服するべく、2000 年以降に開発されたのが GW 製薬による天然大麻由来製剤である。

#### 天然大麻由来製剤

(3)サティベックス (一般名 : ナビキシモルス) 16)

サティベックスは英国 GW 製薬によって開発された、天然大麻草由来の THC と CBD を 1 : 1 の割合で含有する舌下吸収タイプのスプレー経口製剤である。1 回に 100 $\mu$ l を正確に噴射され、1 回あたり THC2.7 mg、CBD2.5 mgが摂取できる。人によって必要量が変

り、自分に最適な量を決めて使用する。目安は1日4～8回となっており、THC換算でみると10.8～21.6 mgとなる。2010年に英国にて多発性硬化症の症状緩和を適応に承認を得、その後欧州の約30ヶ国で承認を得ている。

天然の大麻由来でTHCを含む製剤ではあるが、サティベックスはTHCとCBDの含有比率のため、明らかな乱用性、依存性がないことが市販後大規模調査で報告されている。

#### (4)エピディオレックス（一般名：カンナビジオール）17)

エピディオレックスは英国GW製薬によって開発された天然大麻草由来のCBD液剤である(100 mg/ml)。2018年に米国でDravet症候群、Lennox-Gastaut症候群などの難治てんかんを適応とし承認され2020年には結節性硬化症に伴う難治てんかんにも適応が拡大された。また2019年にはEMAの承認を得て、EU加盟国で同様の適応症に対して承認されている。

なおGW製薬は、バイオ医薬品に特化したアイルランドの製薬会社Jazz

Pharmaceuticals社に72億ドル（約7600億円）で買収されたことが21年2月に発表された18)。

#### (C)：大麻由来製品（狭義の医療大麻）

大麻草のうち、THCの含有量がヘンプの基準を超えるものから作られた製品は規制薬物として取り扱われる。詳細は国や地域毎に異なるが、合法地域では大麻管理のための制度が構築されている。含有される成分のバッチ毎の検査やトレーサビリティの明確化が義務付けられるなど、ヘンプ由来CBD製品と異なり厳格な管理が課される。また栽培、流通に関しても許可制が基本である。

カンナビノイド医薬品の適応症が諸外国共通で明記されているのに対して、大麻由来製品の適応は国や地域毎に様々であり、幅がある。国や地域によっては医療保険の適応となる。

大麻由来製品には様々な剤型が存在する。最も一般的なのは乾燥させた大麻草花穂（ハーブ製剤）である。一般的にはタバコのように喫煙による経気道投与される。通称Rick Simpson Oilと呼ばれる全植物性成分抽出・濃縮オイル製剤はがん治療などに用いられることが多い19)。その他にも液剤やクリーム、バームなどの塗布剤などが流通している（図2）。

監督省庁についても、行政単位毎に様々であり、たとえばワシントン州ではアルコールの流通管理を行う部署が医療大麻の監督を担っている20)。オランダでは2000年に専門の部署（Office of Medical Cannabis）が設立されている21)。（表1.法区分による差異のまとめ）

#### 2：アメリカ合衆国における区分と実情

(A)：アメリカ合衆国のヘンプ由来CBD製品の扱い

2014年の改正農業法により、合衆国ではTHC0.3%未満の大麻草はヘンプと区分されることとなった22)。この改正によって州・国境を跨いだヘンプ由来CBD製品の流通が可能になったため、2019年以降に本邦でもCBD製品が本格的に流通するようになったと考えられる。この0.3%という区分は、比較的厳格な基準であり、日照量や気温の条件次第で、超過する可能性があり、農業関係者にとって大きな問題となっている。この点を解決するため、THCの基準値を1.0%に引き上げようという提案が上院に提出されている23)。これは先行する諸国に足並みを揃える意図ともみなすことができる。実際にヘンプ

由来 CBD 製品が幅広く流通している一方で、未だ FDA による規制の枠組みは存在せず、公聴会などが開かれている段階である。

#### (B) : アメリカ合衆国のカンナビノイド医薬品の扱い

合衆国ではサティベックスを除くカンナビノイド医薬品が FDA の承認を得ている。DEA は、ドロナビノールをスケジュールⅢに、ナビロンをスケジュールⅡに分類している。またエピディオレックスをスケジュールⅤに分類していたが、2020 年に区分を変更し乱用薬物のカテゴリーから除外した。

2007 年に大塚製薬が主導する末期がん患者の鎮痛薬としてのサティベックスの治験が開始されたが、これは有効性を示すことができず撤退している。(2020 年に GW 製薬は合衆国でも多発性硬化症を適応とする第三相試験のリクルートを開始している 24)。

(C) : アメリカ合衆国の大麻由来製品の扱い  
連邦法では、未だ大麻草は物質管理法によりスケジュールⅠに分類されているため、医療目的での使用を規定する法律は存在しない。一方、州法においては 35 州＋ワシントン DC で医療大麻の使用に関する取り決めがなされている。これら各州のルールは州毎に異なるが、一般的に 1:患者は医師 or NP の診断を伴う登録制 2: 大麻の販売者もライセンス制を取る。適応疾患は設けられているが、その他の治療手段が有効ではない患者に対してはアクセスが許可させる仕組みになっている。これは医療大麻の認可がコンパッション・ユース制度の一部であることを理解する必要がある。代替医療扱いで医療保険ではカバーされないのが一般的である。合衆国各州における適応疾患の一覧を表 2 として作成した。25),26)

### 3 : 英国における区分と実情

#### (A) : ヘンプ由来 CBD 製品

欧州におけるヘンプを定義する試みは、1970 年にフラックス（亜麻）とヘンプ（産業用大麻）の補助金制度と関連し始まり、1989 年に THC 濃度 0.3%未満の品種と定義された。1992 年に EU が発足すると、各国の法律よりも EU 規則が上位法であることを利用し、イギリスが 93 年、オランダが 94 年、ドイツが 96 年と次々にヘンプの栽培を解禁した 26)。欧州では、2000 年までは THC 濃度基準 0.3%を採用していたが、2001 年に 0.2%へ引き下げられ 28)、この基準を満たすヘンプの 75 品種が、欧州共通農業カタログに収載されている 29)。欧州の生産、加工業者および研究者を取りまとめる欧州産業用ヘンプ協会 (EIHA) は、この基準変更の科学的根拠は明示されていないことを根拠に、カナダおよび米国と同じ 0.3%に引き上げることを欧州当局に要求し 30)、欧州議会は共通農業政策 (CAP) において、THC 濃度基準を再び 0.3%に引き上げることに合意している 31)。

また EU では、2021 年よりヘンプ由来 CBD 製品の“Novel Food(新規食品)”としての認証制度を開始することが明らかになっている。新規食品とは、1997 年以前に EU 圏内で人間によって相当量が消費されていなかった食品・食品原料を指す概念であり、不適切な遺伝子組み換え生物 (GMO) の導入を防ぐために作成された背景がある。(新規食品規制 EC No 258/97) 32)。大麻草自体は古来より食用に利用されており、1998 年時点では欧州委員会はヘンプが新規食品規制の対象にはならないと述べていた 33)。ところが、CBD 製品が EU 加盟国内で流行すると、2019 年 1 月 20 日、欧州委員会は新規食品のリストを修正し、カンナビノイドのエントリーを追加した 34)。改正により、欧州委

員会は、大麻を含むカンナビノイドのすべての抽出物は新規食品と見なされ、新規食品認可が必要であると主張した。英国においても、英国食品基準庁(FSA)から 2019 年 2 月 13 日に CBD が新規食品であり、市販されている既存の CBD 製品に対して 2021 年 3 月 31 日までに新規食品申請を行うことを求めた 35)。これは現在、ヘンプ由来 CBD 製品市場における品質管理の基準となり製品の安全性向上に寄与すると考えられる一方で、反発の声も上がっている。最大の問題は申請にかかるコストである。2018 年に制度が簡素化されたが、2 ヶ年と 30 万ユーロ程度の時間と費用がかかるとされている。欧州産業用ヘンプ協会 (EIHA) は新規食品のスキームの「簡易手続き」で十分であると主張している 32)。新規食品認証制度にどの程度の拘束力を持たせるかについては各国の裁量に委ねられており、現時点では流動的であるが、英国では今後、認証を得ない製品は流通ができなくなると見込まれている。

(B) : 英国におけるカンナビノイド医薬品英国では、2010 年にサティベックスが医薬品医療製品規制庁 (MHRA) から医薬品認可を受けた。法的地位は、1971 年薬物乱用法のクラス B の規制薬物であり、2013 年に“2001 年薬物乱用規則”のスケジュール 4 に収載されている。スケジュール 4 は供給、記録、保管、または破棄に制限がなく、英国で合法的に処方できることを意味する。治療経験のある専門医 (神経内科医、リハビリテーション専門医、疼痛専門医) のみが処方できる。Epidiolex は、2020 年 1 月から医師であれば、ドラベ症候群およびレノックスガストー症候群 (LGS) の患者に処方できるようになった。安全性評価に関しては、2020 年 6 月に“2001 年薬物乱用規則”のスケジュール 2 か

らスケジュール 5 に変更され、1971 年薬物乱用法の対象外となった 36)。

(C) : 英国における大麻由来製品

英国政府の医療大麻に対するアプローチの軟化は、2018 年のドラベ症候群のビリー・カルドウェル少年 (以下、ビリー) を巡る抗議行動がきっかけとなった 37)。ビリーの母親は、英国で医療大麻の入手ができなかったため、カナダに渡航することを選択した。現地での医療大麻治療 (Tilray 社の製品を使用 38)) にててんかん発作は大幅に減少し、認知能力と運動能力は著しく改善した。英国のビリーの主治医は症状改善に感銘を受け、引き続き大麻を使用することに同意した。しかし、内務省が違法な医薬品を処方し続けた場合、重大な不法医療行為の容疑なることを指摘したため、主治医は処方を中止した。母親はカナダに戻り大麻由来製品を手に入れ、イギリスに輸入しようと試みたが、税関で没収され、ビリーの症状は急速に悪化して、てんかん重積状態に入り、ロンドンのセント・トーマス病院の集中治療室に入院した。ビリーに対する残酷な拒否に対して一般の人々に抗議運動が広がり、大麻由来製品を使う特別許可を少年に与えるよう内務長官を説得し、輸入品を返却して発作を止めたのである。この出来事がきっかけとなり、2018 年 11 月に大麻由来製品は、2001 年薬物乱用規則において医療用途なしのスケジュール 1 からスケジュール 2 へ移行し、医師が特定の条件であれば利用可能となった。この時に定められた医療大麻の定義は、医薬品医療製品規制庁 (MHRA) から認可を受けた処方箋医薬品 (例 : Sativex) だけではなく、大麻及び大麻樹脂由来の製品を含むものであった 39),40)。2019 年 11 月には、国立医療技術評価機構 (NICE) による大麻由来製品の臨床ガイドラインが公表された。ガイドラインで



は、難治性の悪心・嘔吐（化学療法誘発性の吐き気および嘔吐）、慢性疼痛、痙攣（多発性硬化症）、難治性がん（レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群）への処方を推奨している 41)。さらに、2019 年 12 月、保健社会福祉省は国民保健サービス（NHS）に通知を発行し、医療専門家に対して、患者に満たされていないニーズがあり、その使用が臨床的に適切であると見なされる無認可の医療用大麻由来製品（CBPM）を処方するためのリソースとガイダンスを提供している 42)。

これらの合法化と環境整備にもかかわらず、医療用大麻へのアクセスが極めて限定的な点が問題となっていた。そこで、英国薬物乱用諮問委員会の議長であったデビット・ナット氏が創設したドラッグサイエンスという民間団体が主導して、医療大麻の有効性や安全性を評価するための 20,000 人以上を対象とした大規模追跡調査が 2019 年より開始されている。これは大麻由来製品に関するエビデンスを創出し、NHS に提示することを目的としている 43)。また、2020 年 11 月からは、大麻由来製品を利用している患者が **Cancard**（医療用大麻患者カード）をもっていると、逮捕されない仕組みがつけられた。警察官は、医療目的で少量の大麻を所持している **Cancard** 所有者に遭遇した場合、自分の裁量で逮捕しないことを判断できる。**Cancard** は、警察連盟、弁護士、国会議員等の支援を受けた民間団体によって運営されており、患者は 18 歳以上であれば、年間約 20 ポンド（約 2900 円）と 1 回の管理手数料 10 ポンド（約 1450 円）で **Cancard** を取得できる。英国では大麻の所持が違法であるため、140 万人ほどいると言われている医療用大麻の利用者は逮捕されるリスクがあり、**Cancard** はそのリスクを回避につながると見込んでいる 44)。

#### 4：カナダにおける区分と実情

(A)：ヘンプ由来 CBD 製品 カナダ保健省は、4 年間の研究調査を経て THC 濃度 0.3%未満の品種をヘンプと定義して 1998 年春から商業栽培を合法化した 45),46)。法的には規制薬物・物質法（CDSA）の中に産業用大麻規則（Industrial Hemp Regulations）を設けることで対応した。しかしこの規則では、茎（繊維とオガラ）と種子の利用は合法だが、花と葉の利用はヘンプ由来であっても活用できなかった。2018 年 10 月の嗜好用大麻の合法化に伴い、ヘンプのチャフ（chaff）と呼ばれる花（開花頂部）、葉、枝の利用が可能となった。2019 年のカナダ保健省統計によると、約 37000ha の作付面積のうち採取目的別でみると 43%がチャフ、穀物（ヘンプ食品）が 31%、繊維が 22%、種子が 4%だった 47)。この点からも、現在のヘンプの産業利用において花穂の有用性が高いことが明らかと言える。

#### (B)：カンナビノイド医薬品

2018 年 10 月 17 日のカンナビス法施行以前は、大麻草は規制薬物・物質法（CDSA）に基づく規制薬物と、食品医薬品法（FDA）に基づく医薬品の両方に規制されていた。

CDSA と FDA を整理して作成されたカンナビス法では、大麻を含む製品は、次の 3 つに分類される 48)。

(1)非医療目的の大麻：州及び準州で認可された販売者から入手したもので、安全性と有効性に関する健康強調表示や市販前の評価はない。

(2)医療用大麻：健康強調表示や安全性と有効性に関する市販前の評価はなく、医療従事者による使用許可によって入手できる。

(3)大麻を含む、または大麻と一緒に使用するための健康製品：処方箋薬および医療機器など健康強調表示付きで販売され、カナダ保健省による市販前の評価・承認の対象となる製

品のことである。本稿におけるカンナビノイド医薬品の定義に当てはまる。

カナダ保健省に承認されたすべての医薬品には、医薬品識別番号（DIN）が割り当てられる。現在、DIN を持ち、カナダで販売が許可されているカンナビノイド医薬品は、

Sativex のみである。Sativex は、英国 GW 製薬によって開発され、カナダでは 2005 年に販売権を持つバイエル社から発売された。成人の多発性硬化症（MS）における神経因性疼痛の症候性緩和の補助的治療として承認され、2007 年からは、中等度から重度の痛みを経験する進行がんの成人患者における鎮痛の補助治療としても承認された 49)。

Epidiolex は、2021 年 3 月現在において承認された医薬品ではない。

#### (C) : 大麻由来製品

医療用大麻制度の創設のきっかけは、症状緩和のために大麻の所持と栽培で裁判となった HIV / AIDS 患者とてんかん患者の判決であった。カナダ保健省は、2001 年に医療用大麻アクセス規則（MMAR）を定めてプログラムの運用を始め、2015 年には医療用大麻アクセス規制（ACMPR）新設された。現在は 2018 年 10 月 17 日の嗜好用大麻の合法管理を定めたカンナビス法に統合されている。医療従事者によって承認された患者は、

(1) 連邦政府の認可を受けた販売者からの購入、(2) 医療目的の限られた量の大麻草を個人栽培又は委託栽培者からの入手、

(3) 州または準州の認可された小売店又はオンライン店から入手することができる。患者は、指定された医師から医療大麻患者としてのライセンスを取得する。ライセンスの有効期限は 1 年間であり、継続時は更新をする必要がある。患者は、非医療目的で許可されている 30g に加えて、150g または 30 日間の乾燥大麻（または大麻製品の同等品）のいず

れか少ない方の大麻所持が認められている。

2020 年 9 月現在、カナダ総人口の 1% に相当する 377024 人の患者 50) が医療用大麻を利用し、睡眠改善（61%）、ストレス（51%）、慢性の痛み（50%）、うつ（38%）、急性の肉体的苦痛（28%）、頭痛 / 偏頭痛（26%）、筋肉のけいれん（19%）等に使われている。1 日当たり平均 2g の大麻を使用し、購入価格帯は 1g 当たり 5～20 カナダドル（425～1700 円）であった 51)。

#### 5 : タイ における区分と実情

##### (A) : ヘンプ由来 CBD 製品

タイにおけるヘンプの見直しは、山岳民族のモン族のタイ王室直属の経済開発プロジェクトで、ヘンプ栽培を支援したことがきっかけであった。約 10 年間の取り組みを経て、麻薬法に基づく公衆衛生大臣の 2016 年省令において、THC 濃度の高いマリファナと区別して、THC 濃度 1% 未満の認定品種をヘンプと定義し、栽培免許制度を整えた。免許は、①家庭用、②商業用、③研究用、④認定種子生産、⑤①から④の生産物の販売、⑥その他とし、法人免許は取締役、パートナー、株主の少なくとも 3 分の 2 以上がタイ国民でなければならないという規定を設けた。少数民族に配慮した家庭用栽培免許、国内産業育成の点からタイ人比率の規制があるのが特徴的である 52)。

##### (B) : カンナビノイド医薬品

2019 年 1 月、タイ政府は暫定憲法 44 条に基づいた特別行政権を行使し、大麻に関連する保留中のすべての外国特許申請を取り消した。これは、タイ国内における大麻産業の利益を外国企業が独占することを防ぎ、国内の健全な産業育成を図るためである 53), 54)。このような事情からタイではカンナビノイド医薬品は承認されていない。

### (C) : 大麻由来製品

2016年にパイブーン・クムチャヤ法務大臣の大麻事犯の非犯罪化を求める発言をきっかけに、医療利用に扉を開く法案審議が国家立法議会(NLA)で行われ、2019年2月に医療用及び産業用の目的の研究を促進するために改正麻薬法 BE 2562 (2019) が施行された。個人の嗜好用は違法のままだが、一定条件を満たすものに食品医薬品局 (FDA) から製造、輸入、輸出、販売、所有の許可を与える制度となった。2021年1月からは、研究、教育、生活の領域において農家、官民すべてのセクターで認められた。製薬やタイの伝統医療従事者だけでなく、食品、化粧品、ハーブ製品等の健康製品にも許可できるようにした。但し、民間企業の申請者は、タイに法人登録されていなければならず、その取締役、パートナーまたは株主の少なくとも3分の2はタイ国民でなければならないと規定されている。医療用大麻の患者適格条件には、明確な学術情報により治療の役立つもの(てんかん、疼痛緩和など)、追加の研究が必要なもの(アルツハイマー病、不安障害など)、学術情報のあるもの(クローン病、緑内障など)の3つのいずれかに当てはまる症状としている。現在、大麻由来製品には、大麻抽出物製剤(THC:CBD 1:1、THC オイル、CBD オイル)、タイ伝統医療のレシピ、自家製オイルがある。医療用大麻を提供するクリニックは、既に300以上存在する。自国での供給体制を整え、農家へ経済作物であることを理解と普及をさせるため、地方の農家に1家族6株までの栽培を認めている。さらに、種子/苗から消費者までのトレーサビリティ及び需要と供給の見える化を促進するため、地理情報システム(GIS)を使ったリアルタイムシステムを稼働させている(55)。

### D. 考察

人や製品の国境を超えた往来が盛んな今日においては、生存に関わる医療へのアクセススキームが国家間で齟齬のないことが望ましい。医療大麻に関しても諸外国の区分と制度を参考に、本邦でも互換性のある制度を採用するのが合理的である。現行の大麻取締法は、大麻草の茎・種を大麻の定義から除外することで、繊維や種子の産業利用を規制対象外としてきた。この茎・種除外制度は本邦独自のものである。現在、国内市場で流通しているヘンプ由来 CBD 製品が存在するが、これは茎や種子から採取されているということで輸入許可を受けている(56)。実際に2016年に法改正によってTHC0.6%未満のヘンプ CBD 製品を自由化したイタリアでは、睡眠薬や抗不安薬などの精神科関連の処方箋が大幅に減少したことが報告されている(57)。本邦においても、難治てんかんに対して CBD が著効した例を筆者らは学術的に報告している。治験及び医薬品としての承認の過程において、これらの患者が取り残されることがないような法・適応体系が望ましい。現状、本邦で治験の可能性が検討されているのはカンナビノイド医薬品に区分される製品であるが、流通量上、医療大麻の大部分を占めているのは大麻由来製剤であることを指摘しておくことは重要であろう。将来的な可能性を担保する上で、これら大麻由来製品に関してもその他の治療手段が乏しい患者がアクセスする権利を妨げないような制度を構築することが人権的見地から急務であると考えられる。

### E. 結論

諸外国では医療大麻は法的に(A) : ヘンプ由来 CBD 製品、(B) : カンナビノイド医薬品、

(C) : 大麻由来製品に分類される。本邦においても、この全てに潜在的な患者がアクセスできるような制度設計が望ましい。

## 参考文献

- 1) Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al., Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor, *Science*, 258, 1946-1949, 1992.
- 2) Wikipedia, Legality of cannabis, <[https://en.wikipedia.org/wiki/Legality\\_of\\_cannabis](https://en.wikipedia.org/wiki/Legality_of_cannabis)> cited in March 2021.
- 3) CNN, 国連、大麻と大麻樹脂を「最も危険な薬物」のリストから除外, 2020.12.03, <<https://www.cnn.co.jp/world/35163305.html>> cited in March 2021.
- 4) 朝日新聞, 大麻成分含むてんかん薬、治験申請へ 聖マリアンナ医大, 2019.4.11, <<https://www.asahi.com/articles/ASM4C4G46M4CUBQU009.html>>
- 5) New Frontier Data, U.S. Total CBD Market By Sector, July 2018 <<https://newfrontierdata.com/marijuana-insights/u-s-total-cbd-market-sector-millions/>> cited in March 2021.
- 6) Grotenherme F, Karus M. : Industrial hemp is not marijuana: Comments on the drug potential of fiber Cannabis, *Journal of the International Hemp*, 5(2), 96-101, 1998.
- 7) 加藤祐子, 産業用ヘンプの世界の最新動向, *農業経営者*, 25(10), 13-27, 2017.
- 8) Roger Hudson, Justine Renard, Christopher Norris, Walter J. Rushlow, Steven R. Laviolette, : Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1-2 Phosphorylation, *Journal of Neuroscience*, 39 (44), 8762-8777; 2019.
- 9) Charlotte's web, <<https://www.charlottesweb.com/>> cited in March 2021.
- 10) Hazekamp A., The Trouble with CBD Oil, *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 1, 65-72, 2018. <https://doi.org/10.1159/000489287>
- 11) Joy JE, Watson SJ Jr., Benson JA Jr., 5 Development of Cannabinoid Drugs, *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. National Academies Press, 1999.
- 12) SYNDROS, <<https://syndros.com/>> cited in March 2021.
- 13) Valeant returns synthetic cannabinoid to USA, 17th May 2006, <[http://www.pharmatimes.com/news/valeant\\_returns\\_synthetic\\_cannabinoid\\_to\\_usa\\_996830](http://www.pharmatimes.com/news/valeant_returns_synthetic_cannabinoid_to_usa_996830)> cited in March 2021.
- 14) J. Michael Bostwick, Blurred Boundaries: The Therapeutics and Politics of Medical Marijuana, *Mayo Clinic Proceedings*, 87(2), 172-186, 2012. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.10.003
- 15) 綿引智成, カンナビノイド系を標的とした医薬品開発状況, *ファルマシア*, 52(9), 850-854, 2016. [https://doi.org/10.14894/faruawpsj.52.9\\_850](https://doi.org/10.14894/faruawpsj.52.9_850)
- 16) Datapharm, Sativex Oromucosal Spray 2020, <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/602>> cited in March 2021.
- 17) Datapharm, Epidyolex 100 mg/ml oral solution, 2021, <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/10781>> cited in March 2021.
- 18) GW Pharmaceuticals, Press release, February 3, 2021,

<<https://ir.gwpharm.com/news-releases/news-release-details/jazz-pharmaceuticals-acquire-gw-pharmaceuticals-plc-creating>> cited in March 2021.

19) Rick Simpson Oil (RSO), <<https://weedmaps.com/learn/dictionary/rick-simpson-oil-rso>> cited in March 2021.

20) Washington State Liquor and Cannabis Board, <<https://lcb.wa.gov/marj/marj>> cited in March 2021.

20) The Office of Medicinal Cannabis (OMC), <<https://english.cannabisbureau.nl/>> cited in March 2021.

22) U.S. Department of Agriculture, Hemp and Farm Bill Programs, <<https://www.farmers.gov/manage/hemp>> cited in March 2021.

23) Proposal in USA would lift THC barrier for hemp to full 1.0%, 2020, <<https://hemptoday.net/proposal-in-usa-would-lift-thc-barrier-for-hemp-to-full-1-0/>> cited in March 2021.

24) GW Pharma begins recruitment for US-based Sativex trial, 4th November 2020, <<http://www.pharmatimes.com/news/gw-pharma-begins-recruitment-for-us-based-sativex-trial-1355931>> cited in March 2021.

25) ProCon.org, Legal Medical Marijuana States and DC, 2021, <<https://medicalmarijuana.procon.org/legal-medical-marijuana-states-and-dc/#DC>> cited in March 2021.

26) Mary Barna Bridgeman, Daniel T.

Abazia, Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting, Pharmacy and Therapeutics, 42(3), 180-188, 2017.

27) Valerie V L. : Hemp Support: Evolution in EU Regulation. Journal of the International Hemp Association, 7(2), 17-31, 2002.

28) 松田恭子:今から始める大麻栽培 無毒大麻を産業に活かす, 農業経営者, 20(9), 19-28, 2012.

29) European Commission (2021), EU plant variety database, <[https://ec.europa.eu/food/plant/plant\\_propagation\\_material/plant\\_variety\\_catalogues\\_databases/search/public/index.cfm?event=SearchForm&ctl\\_type=A](https://ec.europa.eu/food/plant/plant_propagation_material/plant_variety_catalogues_databases/search/public/index.cfm?event=SearchForm&ctl_type=A)> cited in March 2021.

30) EIHA, Europe at 'disadvantage' under 0.2% THC limit (2020), <<https://hemptoday.net/europe-thc-limits/>> cited in March 2021.

31) EIHA, The EU Parliament endorses the increase of THC level for industrial hemp on the field in a key vote on the Common Agricultural Policy (2020), <[https://eiha.org/wp-content/uploads/2020/10/PR\\_Vote-on-CAP\\_THC.pdf](https://eiha.org/wp-content/uploads/2020/10/PR_Vote-on-CAP_THC.pdf)> cited in March 2021.

32) 日本貿易振興機構, EUにおける新規食品 (Novel Food) 規制 (2018), <[https://www.jetro.go.jp/ext\\_images/\\_Reports/02/2018/90cbe8dc7fd1f1cb/eu\\_novel\\_food.pdf](https://www.jetro.go.jp/ext_images/_Reports/02/2018/90cbe8dc7fd1f1cb/eu_novel_food.pdf)> cited in March 2021.

33) EIHA, Status of Hemp Extracts in Europe (2019),

<<https://hemptoday.net/wpcontent/uploads/2019/05/00PRESS-NOTES-1.8.pdf>> cited in March 2021.

34) European Commission (2021), Novel food catalogue.

<[https://ec.europa.eu/food/safety/novel\\_food/catalogue/search/public/index.cfm](https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm)> cited in March 2021.

35) Cannabidiol (CBD) guidance: Business guidance on cannabidiol (CBD) as a novel food.

<<https://www.food.gov.uk/business-guidance/cannabidiol-cbd>> cited in March 2021.

36) UK down-schedules Epidyolex to lowest level for controlled drugs, June 24, 2020 <<https://mjbizdaily.com/uk-down-schedules-epidyolex-to-lowest-level-for-controlled-drugs/>> cited in March 2021.

37) David Nutt, Why medical cannabis is still out of patients' reach—an essay by David Nutt, BMJ, 365, 2019. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.11903>

38) How a mother's love for her very sick little boy has been hijacked by a pro-cannabis lobby that stands to make billions, 30 June 2018, <<https://www.dailymail.co.uk/news/article-5902941/Epilepsy-boy-Billy-Caldwells-mother-figurehead-campaign-legalise-medical-marijuana.html>> cited in March 2021.

39) The Misuse of Drugs Regulations 2018, <<https://www.legislation.gov.uk/uksi/2018/1055/made>> cited in March 2021.

40) NHS website, Medical cannabis (and

cannabis oils),

<<https://www.nhs.uk/conditions/medical-cannabis/>> cited in March 2021.

41) NICE guideline, Cannabis-based medicinal products, 11 November 2019, <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng144>> cited in March 2021.

42) Department of Health and Social Care, 20 December 2019, <<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/12/guidance-prescribing-cannabis-based-products-medicinal-use.pdf>> cited in March 2021.

43) Drug Science, Project Twenty21, <<https://www.drugscience.org.uk/project-twenty21/>> cited in March 2021.

44) CanCard, <<https://www.cancard.co.uk/>> cited in March 2021.

45) Health Canada: About Hemp and Canada's Hemp Industry, <<https://www.canada.ca/en/healthcanada/services/drugs-medication/cannabis/producing-selling-hemp/about-hemp-canada-hemp-industry.html>> cited in March 2021.

46) 赤星栄志, カナダ—食品分野で世界一を誇る生産国, 農業経営者, 26(3), 50-52, 2018.

47) Health Canada: Industrial hemp licensing application guide, <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/drugs-health-products/industrial-hemp-licensing-application-guide.html>> cited in March 2021.

48) Health Canada: Health products containing cannabis or for use with

cannabis: Guidance for the Cannabis Act, the Food and Drugs Act, and related regulations, 2020-05-21, <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/guidance-cannabis-act-food-and-drugs-act-related-regulations/document.html>> cited in March 2021.

49) FDANEWS, Health Canada Approves Sativex for Cancer Pain, August 7, 2007. <<https://www.fdanews.com/articles/96888-health-canada-approves-sativex-for-cancer-pain>> cited in March 2021.

50) Health Canada: Data on cannabis for medical purposes, <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/research-data/medical-purpose.html>> cited in March 2021.

51) Medical marijuana in Canada - Statistics & Facts, <<https://www.statista.com/topics/3194/medical-marijuana-in-canada/>> cited in March 2021.

52)赤星栄志, タイ王室の支援を受けて産業化を目指す, 農業経営者, 27(6), 44-45, 2019.

53)ジェトロ・バンコク事務所, 医療用大麻に関する特許出願についての暫定憲法 44 条命令の発動について, 2019.2.4, <[https://www.jetro.go.jp/ext\\_images/\\_Ipnews/asia/2019/th/20190204.pdf](https://www.jetro.go.jp/ext_images/_Ipnews/asia/2019/th/20190204.pdf)> cited in March 2021.

54)Is Marijuana Legal in Thailand? The

Definitive Guide (2020),<<https://www.sawaweed.com/is-marijuana-legal-in-thailand-definitive-guide/>> cited in March 2021.

55)Ministry of Public Health, Narcotics Control Division-Cannabis (Thailand), <<https://cannabis.fda.moph.go.th/>> cited in March 2021.

56)関東信越厚生局麻薬取締部, CBD(カンナビジオール) を含有する製品について, <<https://www.ncd.mhlw.go.jp/cbd.html>> cited in March 2021.

57)Vincenzo Carrieri, Leonardo Madio, Francesco Principe, Do-It-Yourself medicine? The impact of light cannabis liberalization on prescription drugs, Journal of Health Economics, 74, 102371, 2020.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

赤星栄志, 世界における産業用大麻（ヘンプ）に対する規制制度について, 人間科学研究, 18, 1-21, 2021.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表 1

[illegible][illegible]

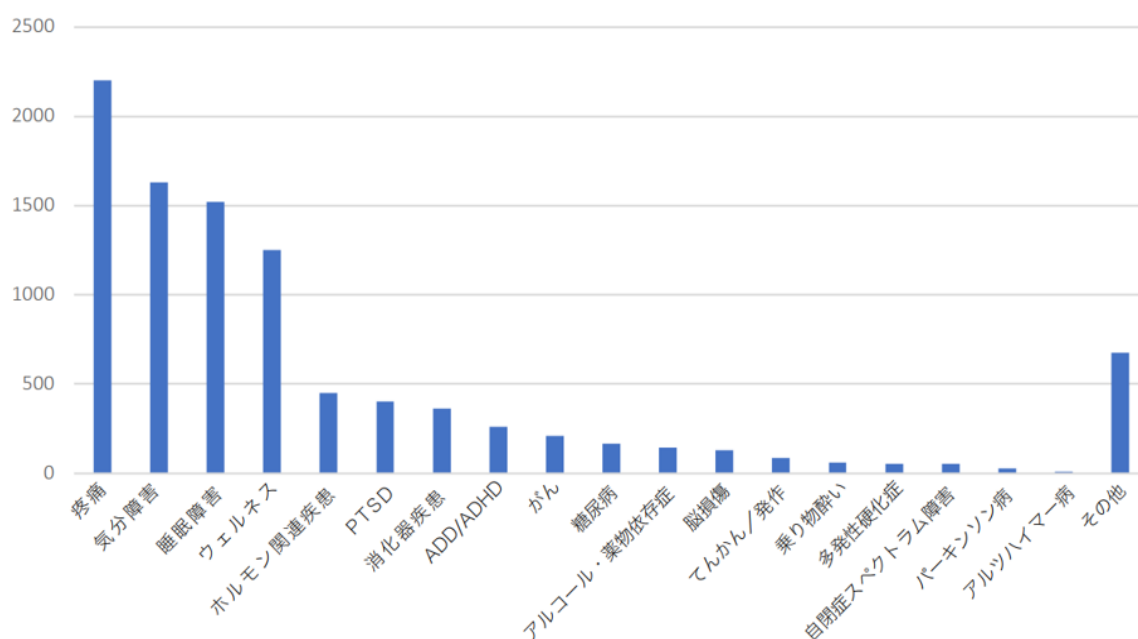
「薬物療法は、患者の病態によって異なる。薬と患者の相互作用は、患者に与える影響に大きく関係する。この相互作用を把握し、患者に与える影響を予測することは、薬物療法の重要な要素である。この相互作用を把握するためには、薬物の薬理作用、薬物の薬物動態、薬物の薬理作用と薬物の薬物動態との相互作用を把握することが必要である。この相互作用を把握するためには、薬物の薬理作用、薬物の薬物動態、薬物の薬理作用と薬物の薬物動態との相互作用を把握することが必要である。」

 $y - x_1$



図 1: プロジェクト CBD による CBD ユーザーの使用目的による疾患別調査(2019 年)

有効回答数: 3,506 名



引用: プロジェクト CBD 「CBD に関するアンケート調査結果: ウェルネスの創造」 p19

<https://www.projectcbd.org/ja/science/cbd-survey-summary>

図 2：大麻由来製品の実例



## 難治性てんかんに対する大麻抽出医薬品治験における潜在的对象者の検討（好事例調査）

研究分担者：正高佑志 一般社団法人 GREEN ZONE JAPAN

### 研究要旨

【目的】本邦における治験対象となり得る難治性てんかん患者のうち、CBD サプリメント使用希望者における基礎的情報を収集すること。

【方法】難治性てんかんの CBD 使用者希望者 50 名の疾患背景等を検討した。

【結果】患者の年齢は 0 歳から 28 歳の間に分布し、中央値は 4 歳であった。性別では、男性が 31 例、女性が 19 例であった。診断名別ではウェスト症候群の 20 例が最多であった。患者は平均 2.76 剤の抗てんかん薬を服用していたが、十分な発作抑制が得られていない現状が示された。そのうち CBD を服薬し発作消失を得た代表例を示す。

【考察】CBD 使用希望者の診断は多岐に渡るが、抗てんかん薬の多剤服用にもかかわらず、十分な発作抑制が得られていないことが改めて示された。

### A. 研究目的

カンナビジオール（CBD）はカンナビス・サティバ（大麻草）に特異的に含有される化学物質群＝カンナビノイド（CB）の一種であり、難治性てんかんに対する発作抑制効果を有することが大規模試験で確認されている。<sup>1,2</sup>特に GW 製薬が製造販売する CBD 製剤である Epidiolex®（エピディオレックス®：本邦未承認）が 2018 年に Dravet 症候群および Lennox-Gastaut 症候群を適応とし米国食品医薬品局（FDA）の承認を受けたことにより<sup>3</sup>、本邦でも患者家族の関心を集めている。本邦においても大麻草の茎および種子から製造される CBD 製品に関しては、大麻取締法の規制対象外である。これらの製品も成分上は Epidiolex®と類似しており、抗てんかん作用が認められる。筆者らは過去に本邦で CBD サプリメントを服用し発作の消失を得た薬剤抵抗性てんかん性脳症の一例を報告した。<sup>6</sup>以後、

希望者からの問い合わせに対応する形で、サプリメント使用に際する主治医への情報提供などの協力を非営利で行っている。本研究ではこれらの問い合わせのあった患者の疾患基礎背景についてまとめた。本研究の目的は、本邦における難治性てんかん患者およびの家族を対象として、CBD 使用を希望する患者の疾患背景などの基礎的なデータを収集することにある。本調査は今後 CBD 製剤の承認を目指す介入研究の設計の上で、どのような症例を対象とすべきか検討するための資料となることが期待され、その社会的意義は大きいと考えられる。

### B. 研究方法

2018 年 6 月から 2021 年 4 月までの期間に筆者が運営する社団法人に問い合わせのあった難治性てんかんの CBD 使用希望者約 50 名の疾患背景等を検討した。

### (倫理面への配慮)

本患児の臨床経過および検査結果等を紙面で症例報告させて頂く旨に関しては、両親より同意を得た。

### C.研究結果

問い合わせのあった患者の年齢は 0 歳から 28 歳の間に分布し、中央値は 4 歳であった。性別では、男性が 31 例、女性が 19 例であった。

診断名別にみると、最も多かったのはウェスト症候群で 20 例が診断されていた。その他には脳炎後てんかんが 4 例、結節性硬化症に伴う難治てんかんが 3 例、アイカルディ症候群が 3 例認められた他、以下のような多岐にわたる診断名の患者が認められた。(レノックス・ガストー症候群、原因不明・診断名不明の難治てんかん、新生児仮死・低酸素脳症に伴うてんかん、大田原症候群、遊走性焦点発作に伴う乳児てんかん、外傷後てんかん、症候性局在関連てんかん、ドゥーゼ症候群、ミオクローヌスてんかん、18トリソミーに伴うてんかん、側頭葉てんかん、大脳皮質形成障害による難治てんかん)内服する抗てんかん薬の種類は 0 剤から 6 剤の間に分布し、平均すると 2.76 剤であった。てんかん発作頻度に関しては、週に 1 回未満が 4 例、週に 1 回以上 7 回未満が 7 例、1 日 1 回以上 10 回未満が 25 例、1 日に 10 回以上が 14 例であった。これらの問い合わせのうち、実際に CBD サプリメントの使用に至り、結果的に劇的な発作消失を認めた症例を筆者は経験している。好事例として以下に詳細を記述する。

症例：生後 6 ヶ月 男児

主訴：けいれん発作

出生歴：39 週 0 日、自然分娩で仮死なく出生した。体重 3192 g, 身長 51.0 cm, 頭囲

34.0 cm.

家族歴：神経筋疾患、けいれんを認めない。同胞なし。

現病歴：出生診察時、激しく啼泣あり。日齢 0 より強直性痙攣および 3 分程度のチアノーゼを複数回繰り返すため、NICU 入室となった。哺乳は不良で活気の低下を認めたが身体所見では明らかな異常はなかった。神経学的所見では瞳孔の左右差はなく、正円、対光反射は迅速であり眼球運動制限はなかった。顔面筋も左右差なく、四肢の筋緊張、腱反射は正常であった。採血検査上は白血球数 17,400/ $\mu$ L CRP: 2.26 mg/L と炎症反応の上昇を認めたが、これは同日より ABPC 100 mg/kg 並びに CTRX 100 mg/kg を点滴投与開始としたところ、翌日には改善を得た。血中アミノ酸分析、乳酸/ピルビン酸比、ピペコリン酸、ピリドキサル、および染色体検査ではいずれも異常を認めなかった。頭部 CT 検査では明らかな出血性病変は否定的で、日齢〇〇に施行した頭部 MRI 検査上は左前頭葉白質に静脈奇形を示唆する病変を認めるも、主訴との関連性は否定的であった。

脳波検査上は、日齢 30 施行時には suppression-burst 波形を認め、日齢 73 には hypsarrhythmia を呈した。病歴、初見より早期乳児てんかん性脳症 (EIEE) と診断した。

治療としては日齢 0 より Phenobarbital(PB)を投与開始、血中濃度上昇後も発作は群発した。日齢 4 より Zonisamide(ZNS)を追加投与開始、日齢 8 より Vitamin B6 を併用開始した。発作が間欠的に持続するため PB を漸減、Vit B6 を中止し、ZNS を漸増するも効果が乏しく、Clobazam(CLB)、Levetiracetam(LEV)、Phenytoin(PHT)を順次 ZNS に併用したが発作は抑制されなかったためいずれも中止

した。その後、日齢 39 より PB を再開漸増し、同時に ZNS を漸減中止した。また ZNS の中止と並行し Sodium valproate(VPA)、Topiramate(TPM)を順次導入するも効果が乏しいため中止した。PB+TPM 投与中の日齢 84 から ACTH 療法 (0.025 mg/kg/ 隔日×9 回) を導入したが明らかな改善は得られなかった。日齢 118 より PB に Lamotrigine (LTG) を、日齢 120 よりさらに Sodium bromide(Br)を追加し、自宅退院の運びとなった。

退院後も発作が持続し日齢 186 には Br を終了とした。両親の判断にて日齢 207 より CBD ペースト (ヘンプメッツ社 380 mg/1000 mg) を既存の内服薬に追加し 6 mg/kg/day にて投与開始となった。また日齢 211 に筆頭著者へ相談があったため、容量に関して指導を行い、日齢 219 より CBD ティンクチャー (Hemptouch 社 1500 mg/10 ml 図 3) 18 mg/kg/day へと製剤の変更および増量を行った。すると発作回数は減少し、日齢 234 以降大発作は完全に消失した。その後、同容量の CBD を服薬させつつ、LTG、PB の順に漸減し、日齢 493 で完全に離脱し CBD 単剤での加療としたが、服薬開始から約 11 ヶ月目の現在まで再燃を認めていない。日齢 326 に施行した脳波検査では、平常時の背景脳波は前回と比較し明らかな改善が認められた。本患児の臨床経過および検査結果等を紙面で症例報告させて頂く旨に関しては、両親より同意を得た。

## D. 考察

本調査は本邦における難治てんかんの CBD 使用希望者の実態調査としては初の試みとなる。CBD 使用希望者の診断は多岐に渡るが、抗てんかん薬の多剤服用にもかかわらず、十分な発作抑制が得られていないことが改めて示された。

## E. 結論

本邦において、サプリメントとして CBD 製剤を使用希望する難治てんかん患者を対象に、疾患・治療背景に関する情報を収集した。

CBD 使用希望者の診断は多岐に渡るが、抗てんかん薬の多剤服用にもかかわらず、十分な発作抑制が得られていないことが改めて示された。これらの希望者のうち、実際に CBD を使用した者に対し、有効性や安全性に関する横断調査を今後、追って実施する予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向け課題把握  
および今後の方策に向けた研究

治験プロトコル要素検討

|            |            |          |
|------------|------------|----------|
| 研究分担者：太組一朗 | 聖マリアンナ医科大学 | 脳神経外科学   |
| 研究協力者：山野嘉久 | 聖マリアンナ医科大学 | 内科学脳神経内科 |
| 松本直樹       | 聖マリアンナ医科大学 | 薬理学      |
| 清水直樹       | 聖マリアンナ医科大学 | 小児科学     |
| 山本 仁       | 聖マリアンナ医科大学 | 小児科学     |

研究要旨

大麻由来医薬品治験実施のために必要であると検討された要素を示す。

①外来通院による治験

②対象疾患は全年齢層における以下の3疾患

ドラベ症候群

レノックスガストー症候群

結節性硬化症

③エピディオレックスを治験対象薬として選定する場合は

1日2回経口投与(10-25mg/kg/day)

④被験者・治験実施者双方に対するコンプライアンス教育を実施する。可能なら、遠隔医療・スマートフォンなどを治験の仕組みに取り込む。

⑤ブリッジング試験・外挿試験を活用する。

⑥オープンラベル延長試験を行う。

⑦治験実施施設には、てんかん診療連携拠点施設を選択し、地政学的な患者アクセスを考慮しつつ、必要最低限の治験実施施設を選定する。

A.研究目的

大麻由来医薬品は2017年に米国で薬事承認され、その使用により一定の臨床効果が得られている。我が国においても内科的治療及び外科的治療に抵抗する難治てんかん症例については、大麻由来医薬品への期待が大きく、平成31年・令和元年に相次いで国会において質疑が行われた。結果、厚生労働省より大麻由来医薬品の使用については大麻取締法を根拠として輸入も施用もできない一方で、医薬品医療機器法を根拠として治験は可能と答弁がなされ、厚生労働省より新薬の治験の適切な実施に向けた研究等の方策を検討するとの見解が示されている。しかし治験にあたって担当医師は都道府県知事により大麻免許発行を受ける必要があるが、関係者の対応方針として明確なものはなく、具体的な治験計画企画立案が困難でもあった。これらの問題を整理するために本特別研究班が設立され、プロトコル起案することが課題となった。一方、当初は医師主導型治験を想定していたが研究年度途中に大麻由来医薬品（エピディオレックス）の製造販売業者であるGW

製薬は日本支社を設立し企業型主導治験を行う公算が高くなった。エピディオレックスには豊富な海外使用例があり、研究班としても安全な治験を行いうることがわかっており、治験薬として最も適切であると判断した。そこで本研究では、大麻由来医薬品治験プロトコル起案においてエピディオレックスを治験薬として念頭においた上で、安全な治験実施のための要素検討を行うこととした。

## B.研究方法

山本 仁分担班研究報告により、治験対象となる大麻由来医薬品はエピディオレックス (GW 社) の実現可能性が高いとの調査結果に基づき、エピディオレックスによる治験プロトコルを想定し、実現可能性が高い治験方法を選定する。研究班内あるいは研究班サブグループ内でその治験方法について、それぞれの要素課題を抽出し、効果的に治験を実施するための方策を考案した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき大麻由来医薬品の治験実施方法を検討する。

## C.研究結果

下記の各項目について検討を行なった。

- ①入院治験・外来治験
- ②対象疾患
- ③薬剤投与経路・投与回数
- ④薬剤管理における注意点
- ⑤海外治験データとのリンク
- ⑥初期治験終了後の継続投薬管理
- ⑦治験実施施設
- ⑧参考とした海外プロトコル
- ①入院治験・外来治験

研究班で検討を重ねた結果、入院治験は3ヶ月以上程度と見込まれた。ケア度合いの高い患者を含む対象患者も多数含まれることが予測されており、入院治験は適切ではないと結論され

た。一方、外来治験は後述の薬剤管理を整理すれば現実的に可能であると考えられた。

本治験は、外来治験を行うことが適当であると結論された。

### ②対象疾患

米国での当該医薬品承認状況に基づき、難治てんかんのうち

ドラベ症候群

レノックスガストー症候群

結節性硬化症

の3群を当初治験対象と考えることが妥当である。

### ③薬剤投与経路・投与回数

米国でのエピディオレックス治験ならびに承認状況に基づき、

1日2回経口投与(10-25mg/kg/day)

が妥当である。

### ④薬剤管理における注意点

薬剤管理については治験関係者以外の第三者による抜き打ちも含めたチェック体制も必要である。また、院内における医薬品の持ち出し、運搬も含めて全て管理することとする。

本研究班山野分担班研究報告に詳述されている。患者在宅による治験は十分可能である。治験コンプライアンス確保を目的としたモニタリングは、被験者側(患者およびケアギバー)・薬剤提供側(治験担当医師および医療機関)双方に対する徹底したコンプライアンス教育が必要である。

臨床効果を正しく評価する観点から、液状医薬品の測定および投与過程において、正確な投与量を記録する仕組みが必要である。治験方策に遠隔医療によるリアルタイム指導やスマートフォンによる記録など、知見に適切な方法があれば組み込まれることが望ましい。

### ⑤海外治験データとのリンク

希少疾病用医薬品開発では海外試験とのブリッジング試験や外挿試験の仕組みを効果的に応用することが望ましい。米国承認済みであるエピディオレックスを想定した場合、ブリッジ

ング試験が当てはまる。

#### ⑥初期試験終了後の継続管理

初期観察期間終了後はオープンラベル継続試験の導入検討が必要である。類似の医薬品が存在しないためである。

#### ⑦治験実施施設

てんかん診療連携拠点施設（以下拠点施設）とする。拠点施設整備事業は平成 27 年にモデル事業が開始され平成 30 年には本事業に移行した。令和 3 年 3 月現在、22 程度の拠点施設が各三次医療圏に 1 箇所設置されている。拠点施設は各指定要件を検討されたのち道府県知事（東京都には拠点施設が存在しない）によって指定を受ける。いわば（都）道府県知事による審査を経て指定される。このことは、大麻免許付与権者が都道府県知事であることと一致する。治験実施施設における大麻免許付与のシームレスな手続きが実現する。

治験実施施設においては、設置者（法人における理事長等）による治験実施許可を得ておくことも必要である。実施施設数は、管理上の事故を回避する観点からは必要最低限とされることが必要であり、治験対象者のアクセスを考慮した地政学的な治験実施施設選定が求められる。

#### ⑧参考とした海外プロトコール

以下 2 論文に参考資料として公表されている海外プロトコールを参考にした。

1. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1714631>

Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. N Engl J Med 2018; 378:1888-1897, DOI: 10.1056/NEJMoa1714631

2. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2762458>

Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol.

2020 May 1;77(5):613-621.

doi:

10.1001/jamaneurol.2020.0073.

## D.考察

班会議ならびにサブグループ等において検討された要素と対策についてまとめた。無事故で治験をすすめることが最重要課題である一方、治験実施は現実的である必要があり、なおかつ臨床効果が正確に評価される必要があることはどの薬剤治験でも同じである。

治験対象とすべき難治てんかんについては、治験を迅速に行い、評価される薬剤であれば 1 日も早く必要とされる患者に届けることが必要である。このため 3 疾患を当初対象として選定したが、小児期発症の難治てんかんには必ずしも 3 疾患に限られないが薬剤抵抗性であることには変わらない疾患が、これまで難病指定を受けたものも含め多数存在する。てんかん以外にも、精神疾患・疼痛領域などに対する有効性はこれまでも知られている。治験をすすめながら、特に疾患群が明確である難病を外すことなく、対象とすべき疾患を継続的に検討することも必要である。

本研究により検討した方法の基づき治験を実施し大麻由来医薬品のエビデンスを蓄積することが本領域の発展に大きく貢献するものと期待される。

## E.結論

大麻由来医薬品の当初治験実施のために検討された要素は以下の通りである。

①外来通院による治験

②対象疾患は以下の 3 疾患

ドラベ症候群

レノックスガストー症候群

結節性硬化症

③エピディオレックスを治験対象薬として選定する場合は

1 日 2 回経口投与(10-25mg/kg/day)

④被験者・治験実施者双方に対するコンプライ



アンス教育を実施する。可能なら、遠隔医療・スマートフォンなどを治験の仕組みに取り込む。

⑤ブリッジング試験・外挿試験を活用する。

⑥オープンラベル延長試験を行う。

⑦治験実施施設には、てんかん診療連携拠点施設を選択し、地政学的な患者アクセスを考慮しつつ、必要最低限の治験実施施設を選定する。

## **F.健康危険情報**

該当せず

## **G.研究発表**

### **1.論文発表**

1. Ito H, Uchida M, Takasuna H, Takumi I, Yuichiro T. Analysis of postprocedural microembolic infarctions and global oxygen extraction fraction during balloon-protected carotid artery stenting: Preliminary study. Surg Neurol Int. 2021 Mar 8;12:87.
2. Takumi I, Akimoto M. Calcium Phosphate Cement "Space Fill-in" Augmentation in Autologous Cranioplasty for Large Cranial Defect: Additional Technical Consideration and Its Long-term Follow-up. Neurol Med Chir (Tokyo). 2021 Apr 15;61(4):292-296.
3. Ito H, Uchida M, Kaji T, Go Y, Hidaka G, Takasuna H, Goto T, Takumi I, Tanaka Y. Risk Factors of Cerebellar Microembolic Infarctions After Carotid Artery Stenting. World Neurosurg. 2020 Oct;142:e290-e296.
4. 33Yamamoto A, Saito Y, Oyama Y, Watanabe Y, Ikeda A, Takayama R, Ikeda

H, Takeshita S, Takumi I, Itai T, Miyatake S, Matsumoto N. Effect of total callosotomy on KCNQ2-related intractable epilepsy. Brain Dev. 2020 Sep;42(8):612-616.

## **2.学会発表**

特になし

## **H.知的財産権の出願・登録状況**

### **1.特許取得**

なし

### **2.実用新案登録**

なし

### **3.その他**

なし

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 |
|------|------------------------------------------|--------------|------------------------------|----------|-----|------|-----|
| 秋田定伯 | 16. その他の血管奇形 4) Sinus Pericranii (頭蓋骨膜洞) | 尾崎峰          | もう迷わない血管腫・血管奇形分類・診断と治療・手技のコツ | 克誠堂出版    | 東京  | 2020 | 264 |
| 秋田定伯 | ケロイド・肥厚性瘢痕 診断・治療 指針                      | 小川 令<br>秋田定伯 | ケロイド・肥厚性瘢痕 診断・治療 指針          | 全日本病院出版会 | 東京  | 2018 | 93  |

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  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-------|------|
| Shimin Chen, Satomi Yoshida, Riki Matsumoto, Akiyo Ikeda, Koji Kawakami.                                                                                                                                                                                                | Prescription patterns of antiepileptic drugs for adult patients with newly diagnosed focal epilepsy from 2006 to 2017 in Japan.                        | Epilepsy Research                    | 106503        | 169   | 2021 |
| Ayumi Takano, Yuki Miyamoto, Tomohiro Shinozaki, Toshihiko Matsumoto, Norito Kawakami                                                                                                                                                                                   | Effect of a web-based relapse prevention program on abstinence among Japanese drug users: A pilot randomized controlled trial.                         | Journal of Substance Abuse Treatment | 111           | 37-46 | 2020 |
| Toshihiko Matsumoto, Toshitaka Kawabata, Kyoji Okita, Yuko Tanibuchi, Daisuke Funada, Maki Murakami, Takashi Usami, Rie Yokoyama, Nobuya Naruse, Yuzo Aikawa, Aizo Furukawa, Chie Komatsu, Nozomu Hashimoto, Osamu Fujita, Aiko Umemoto, Ariyuki Kagaya, Takuya Shimane | Risk factors for the onset of dependence and chronic psychosis is due to cannabis use: Survey of patients with cannabis-related psychiatric disorders. | Neuropsychopharmacology              | Rep. 2020; 00 | 1-10  | 2020 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                         |                               |       |                                            |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------|--------------------------------------------|-------------|
| Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Wada K, Matsumoto T                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Parental drinking according to parental composition and adolescent binge drinking: findings from a nationwide high school survey in Japan.                                              | BMC Public Health             | 20(1) | 1878                                       | 2020        |
| Ayumi Kondo, Takuya Shimane, Masaru Takahashi, Yoshiko Takeshita, Michiko Kobayashi, Yuriko Takagishi, Soichiro Omiya, Youichi Tanaka, Mayuko Yamaki, Toshihiko Matsumoto                                                                                                                                                                                     | Gender Differences in Triggers of Stimulant Use Based on the National Survey of Prisoners in Japan                                                                                      | Subst Use Misuse              |       | 1-7.<br>doi: 10.1080/10826084.2020.1833930 | 2020 Oct 24 |
| Masahiro Takeshima, Tempei Otsubo, Daisuke Funada, Maki Murakami, Takashi Usami, Yoshihiro Maeda, Taisuke Yamamoto, Toshihiko Matsumoto, Takuya Shimane, Yumi Aoki, Takeshi Otowa, Masayuki Tani, Gaku Yamanaoka, Yojiro Sakai, Tomohiko Murao, Ken Inada, Hiroki Yamada, Toshiaki Kikuchi, Tsukasa Sasaki, Norio Watanaabe, Kazuo Mishima, Yoshikazu Takaesu | Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis      | Psychiatry Clin Neurosci      |       | doi: 10.1111/pcn.13195                     | 2021 Jan 15 |
| Risa Yamada, Takuya Shimane, Ayumi Kondo, Masako Yonezawa, Toshihiko Matsumoto                                                                                                                                                                                                                                                                                | The relationship between severity of drug problems and perceived interdependence of drug use and sexual intercourse among adult males in drug addiction rehabilitation centers in Japan | Subst Abuse Treat Prev Policy | 16(1) | 5<br>doi: 10.1186/s13011-020-00339-6.      | 2021 Jan 7  |
| 今井航平, 浅見隆康, 松本俊彦                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 依存症家族支援プログラム GIFT の有効性に関する検討                                                                                                                                                            | 日本アルコール・薬物医学会雑誌               | 54(6) | 247-259                                    | 2020        |
| 宇佐美貴士, 松本俊彦                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 10代における乱用薬物の変遷と薬物関連精神障害患者の臨床的特徴                                                                                                                                                         | 精神医学                          | 62(8) | 1139-1148                                  | 2020        |

|             |                                                                                  |                                      |                          |            |      |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|------------|------|
| 松本俊彦        | 特別企画：「依存症が社会に与えるインパクト」に寄せて                                                       | ストレス科学                               | 34(3)                    | 153        | 2020 |
| 松本俊彦        | 人はなぜ依存症になるのか                                                                     | ストレス科学                               | 34(3)                    | 154-160    | 2020 |
| 松本俊彦        | 薬物依存症の対策                                                                         | 日本医師会雑誌                              | 特集 痛みの診断と治療最前線<br>149(1) | 56         | 2020 |
| 松本俊彦        | 麻酔科医の薬物依存                                                                        | Lisa                                 | 27(4)                    | 432-437    | 2020 |
| 松本俊彦        | 薬物依存症と孤立                                                                         | 精神科治療学                               | 35(4)                    | 385-390    | 2020 |
| 松本俊彦        | 十代の自殺死亡率                                                                         | 小児内科                                 | 52(5)                    | 657-660    | 2020 |
| 松本俊彦        | ハームリダクションについて                                                                    | 精神科治療学                               | 35(5)                    | 541-545    | 2020 |
| 松本俊彦, 村上真紀  | Self-harm in over 8s : long-term management (NICE clinical guideline, CG133)     | 精神医学                                 | 62(5)増大号                 | 775-778    | 2020 |
| 松本俊彦, 今村扶美  | 薬物依存症ー認知行動療法の手法を活用した依存症集団療法「SMART-PP」                                            | 西晋療法                                 | 増刊第7号                    | 136-147    | 2020 |
| 松本俊彦        | 依存症は「孤立の病」アディクションの対義語はコネクション                                                     | 看護                                   | 72(9)                    | 88-89      | 2020 |
| 松本俊彦        | 向精神薬乱用・依存を防ぐために臨床医にできること                                                         | 中央区医師会雑誌                             | 33                       | 5-7        | 2020 |
| 松本俊彦        | ゾルピデムの依存リスクは低い                                                                   | Lisa                                 | 27(7)                    | 676-678    | 2020 |
| 松本俊彦        | 薬物依存症の治療                                                                         | CLINICAL NEUROSCIENCE<br>「ドラッグ」の神経科学 | 38(8)                    | 1001-1004  | 2020 |
| 松本俊彦        | 麻薬中毒者届出制度の意義と課題                                                                  | 精神神経学雑誌                              | 122(8)                   | 602-606    | 2020 |
| 宇佐美貴士, 松本俊彦 | 2. 物質関連障害および嗜癖性障害群 1) 物質関連障害                                                     | 臨床精神医学                               | 49(8)                    | 1219-1226  | 2020 |
| 松本俊彦        | 行動嗜癖と物質依存症                                                                       | 日本医師会雑誌                              | 149(6)                   | 10471-1044 | 2020 |
| 松本俊彦        | 保護観察の対象となった薬物依存症者のコホート調査システムの開発とその転帰に関する研究ー「声の架け橋」プロジェクト (Voice Bridge Projects) | 刑法雑誌                                 | 59(3)                    | 432-439    | 2020 |
| 松本俊彦        | アルコールとうつ、自殺 「死のトライアン                                                             | 月刊保団連                                | 1334                     | 4-10       | 2020 |

|                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                        |                                      |               |           |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|-----------|------|
|                                                                                                                                                            | グル」に引き込まれないために                                                                                                                                         |                                      |               |           |      |
| 松本俊彦                                                                                                                                                       | 薬物使用者を支える地域づくり ハームリダクションに依拠した薬物使用者の支援                                                                                                                  | 公衆衛生                                 | 84(12)        | 801-806   | 2020 |
| 沖田恭治, 松本俊彦                                                                                                                                                 | アディクションに関わる不安とその対応                                                                                                                                     | 精神科治療学                               | 35(12)        | 1349-1354 | 2020 |
| 松本俊彦                                                                                                                                                       | 「津久井やまゆり園」入所者殺傷事件に見る, 障害者差別・偏見を生み出す背景                                                                                                                  | 保健師ジャーナル                             | 77(1)         | 39-43     | 2021 |
| 松本俊彦                                                                                                                                                       | 物質使用症. 研修医の為の精神科ハンドブック                                                                                                                                 | 医学書院                                 | 東京            | pp57-59   | 2020 |
| 松本俊彦                                                                                                                                                       | 精神医学の観点から見た裁判での議論. パンドラの箱は閉じられたのか                                                                                                                      | 創出版                                  | 東京            | pp170-175 | 2020 |
| 松本俊彦                                                                                                                                                       | 心はなぜアディクションに捕捉されるのかー痛みと孤立と嘘の精神病理学. アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章                                                                                     | 日本評論社                                | 東京            | pp12-25   | 2020 |
| 松本俊彦                                                                                                                                                       | なぜハームリダクションが必要なのかーつながりと包摂の公衆衛生政策. アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章                                                                                      | 日本評論社                                | 東京            | pp116-139 | 2020 |
| 松本俊彦                                                                                                                                                       | 愚痴は生きのびるための技術だ. 「死にたい」「消えたい」と思ったことがあるあなたへ                                                                                                              | 河出書房新社                               | 東京            | pp63-72   | 2020 |
| Ayumi Takano, Yuki Miyamoto, Tomohiro Shinozaki, Toshihiko Matsumoto, Norito Kawakami                                                                      | Effect of a web-based relapse prevention program on abstinence among Japanese drug users A pilot randomized controlled trial.                          | Journal of Substance Abuse Treatment | 111           | 37-46     | 2020 |
| Toshihiko Matsumoto, Toshitaka Kawabata, Kyoji Okita, Yuko Tanibuchi, Daisuke Funada, Maki Murakami, Takashi Usami, Rie Yokoyama, Nobuya Naruse, Yuzo Aika | Risk factors for the onset of dependence and chronic psychosis is due to cannabis use: Survey of patients with cannabis-related psychiatric disorders. | Neuropsychopharmacol                 | Rep. 2020; 00 | 1-10      | 2020 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                 |                                     |       |                                                    |                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|----------------------------------------------------|----------------|
| wa, Aizo Furuka<br>wa, Chie Komats<br>uzaki, Nozomu H<br>ashimoto, Osamu<br>Fujita, Aiko Ume<br>moto, Ariyuki Ka<br>gaya, Takuya Shi<br>mane                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                     |       |                                                    |                |
| Inoura S, Shiman<br>e T, Kitagaki K,<br>Wada K, Matsum<br>oto T                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Parental drinking a<br>ccording to parental<br>composition and ado<br>lescent binge drinki<br>ng: findings from a<br>nationwide high sch<br>ool survey in Japan.                                                | BMC Public<br>Health                | 20(1) | 1878                                               | 2020           |
| Ayumi Kondo, Ta<br>kuya Shimane, M<br>asaru Takahashi,<br>Yoshiko Takeshi<br>a, Michiko Kobay<br>ashi, Yuriko Tak<br>agishi, Soichiro O<br>miya, Youichi Ta<br>kano, Mayuko Ya<br>maki, Toshihiko<br>Matsumoto                                                                                                                                                                                                                                        | Gender Differences i<br>n Triggers of Stimul<br>ant Use Based on t<br>he National Survey<br>of Prisoners in Japa<br>n                                                                                           | Subst Use<br>Misuse                 |       | 1-7.<br>doi: 10.1080/10<br>826084.2020.18<br>33930 | 2020 Oct<br>24 |
| Masahiro Takeshi<br>ma, Tempei Otsu<br>bo, Daisuke Funai<br>da, Maki Muraka<br>mi, Takashi Usa<br>mi, Yoshihiro Ma<br>eda, Taisuke Ya<br>mamoto, Toshihik<br>o Matsumoto, Ta<br>kuya Shimane, Y<br>umi Aoki, Takeshi<br>i Otowa, Masayu<br>ki Tani, Gaku Ya<br>manaka, Yojiro S<br>akai, Tomohiko<br>Murao, Ken Inad<br>a, Hiroki Yamada<br>a, Toshiaki Kikuc<br>hi, Tsukasa Sasa<br>ki, Norio Watana<br>be, Kazuo Mishi<br>ma, Yoshikazu T<br>akaesu | Does cognitive beha<br>vioral therapy for a<br>nxiety disorders assi<br>st the discontinuatio<br>n of benzodiazepines<br>among patients wit<br>h anxiety disorders?<br>A systematic review<br>and meta-analysis | Psychiatry<br>Clin Neurosci         |       | doi: 10.1111/pc<br>n.13195                         | 2021 Jan<br>15 |
| Risa Yamada, Ta<br>kuya Shimane, A<br>yumi Kondo, Mas<br>ako Yonezawa, T<br>oshihiko Matsum<br>oto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | The relationship bet<br>ween severity of dr<br>ug problems and pe<br>rceived interdepend<br>ence of drug use and<br>sexual intercourse<br>among adult males<br>in drug addiction re                             | Subst Abuse<br>Treat Prev<br>Policy | 16(1) | 5<br>doi: 10.1186/s1<br>3011-020-0033<br>9-6.      | 2021 Jan<br>7  |

|                      |                                                                                        |                                                     |                              |            |      |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|------------|------|
|                      | habilitation centers<br>in Japan                                                       |                                                     |                              |            |      |
| 今井航平, 浅見隆<br>康, 松本俊彦 | 依存症家族支援プロ<br>ラム GIFT の有効性<br>に関する検討                                                    | 日本アルコ<br>ール・薬物<br>医学会雑誌                             | 54(6)                        | 247-259    | 2020 |
| 宇佐美貴士, 松本<br>俊彦      | 10 代における乱用薬<br>物の変遷と薬物関連精<br>神障害患者の臨床的特<br>徴                                           | 精神医学                                                | 62(8)                        | 1139-1148  | 2020 |
| 松本俊彦                 | 特別企画: 「依存症が<br>社会に与えるインパク<br>ト」に寄せて                                                    | ストレス科<br>学                                          | 34(3)                        | 153        | 2020 |
| 松本俊彦                 | 人はなぜ依存症になる<br>のか                                                                       | ストレス科<br>学                                          | 34(3)                        | 154-160    | 2020 |
| 松本俊彦                 | 薬物依存症の対策                                                                               | 日本医師会<br>雑誌                                         | 特集 痛みの診<br>断と治療最前線<br>149(1) | 56         | 2020 |
| 松本俊彦                 | 麻酔科医の薬物依存                                                                              | Lisa                                                | 27(4)                        | 432-437    | 2020 |
| 松本俊彦                 | 薬物依存症と孤立                                                                               | 精神科治療<br>学                                          | 35(4)                        | 385-390    | 2020 |
| 松本俊彦                 | 十代の自殺死亡率                                                                               | 小児内科                                                | 52(5)                        | 657-660    | 2020 |
| 松本俊彦                 | ハームリダクションに<br>ついて                                                                      | 精神科治療<br>学                                          | 35(5)                        | 541-545    | 2020 |
| 松本俊彦, 村上真<br>紀       | Self-harm in over8<br>s : long-team manag<br>ement (NICE clinica<br>l guideline,CG133) | 精神医学                                                | 62(5)増大号                     | 775-778    | 2020 |
| 松本俊彦, 今村扶<br>美       | 薬物依存症ー認知行動<br>療法の手法を活用した<br>依存症集団療法「SM<br>ARPP」                                        | 西晋療法                                                | 増刊第 7 号                      | 136-147    | 2020 |
| 松本俊彦                 | 依存症は「孤立の病」<br>アディクションの対義<br>語はコネクション                                                   | 看護                                                  | 72(9)                        | 88-89      | 2020 |
| 松本俊彦                 | 向精神薬乱用・依存を<br>防ぐために臨床医にで<br>きること                                                       | 中央区医師<br>会雑誌                                        | 33                           | 5-7        | 2020 |
| 松本俊彦                 | ゾルピデムの依存リス<br>クは低い                                                                     | Lisa                                                | 27(7)                        | 676-678    | 2020 |
| 松本俊彦                 | 薬物依存症の治療                                                                               | CLINICAL<br>NEUROSCI<br>ENCE<br>「ドラッ<br>グ」の神経<br>科学 | 38(8)                        | 1001-1004  | 2020 |
| 松本俊彦                 | 麻薬中毒者届出制度の<br>意義と課題                                                                    | 精神神経学<br>雑誌                                         | 122(8)                       | 602-606    | 2020 |
| 宇佐美貴士, 松本<br>俊彦      | 2. 物質関連障害およ<br>び嗜癖性障害群 1)物<br>質関連障害                                                    | 臨床精神医<br>学                                          | 49(8)                        | 1219-1226  | 2020 |
| 松本俊彦                 | 行動嗜癖と物質依存症                                                                             | 日本医師会<br>雑誌                                         | 149(6)                       | 10471-1044 | 2020 |

|                                          |                                                                                                                                    |                               |        |           |      |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------|-----------|------|
| 松本俊彦                                     | 保護観察の対象となった薬物依存症者のコホート調査システムの開発とその転帰に関する研究－「声の架け橋」プロジェクト (Voice Bridge Projects)                                                   | 刑法雑誌                          | 59(3)  | 432-439   | 2020 |
| 松本俊彦                                     | アルコールとうつ、自殺 「死のトライアングル」に引き込まれないために                                                                                                 | 月刊保団連                         | 1334   | 4-10      | 2020 |
| 松本俊彦                                     | 薬物使用者を支える地域づくり ハームリダクションに依拠した薬物使用者の支援                                                                                              | 公衆衛生                          | 84(12) | 801-806   | 2020 |
| 沖田恭治, 松本俊彦                               | アディクションに関わる不安とその対応                                                                                                                 | 精神科治療学                        | 35(12) | 1349-1354 | 2020 |
| 松本俊彦                                     | 「津久井やまゆり園」入所者殺傷事件に見る, 障害者差別・偏見を生み出す背景                                                                                              | 保健師ジャーナル                      | 77(1)  | 39-43     | 2021 |
| 松本俊彦                                     | 物質使用症. 研修医の為の精神科ハンドブック                                                                                                             | 医学書院                          | 東京     | pp57-59   | 2020 |
| 松本俊彦                                     | 精神医学の観点から見た裁判での議論. パンドラの箱は閉じられたのか                                                                                                  | 創出版                           | 東京     | pp170-175 | 2020 |
| 松本俊彦                                     | 心はなぜアディクションに捕捉されるのかー痛みと孤立と嘘の精神病理学. アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章                                                                 | 日本評論社                         | 東京     | pp12-25   | 2020 |
| 松本俊彦                                     | なぜハームリダクションが必要なのかーつながりと包摂の公衆衛生政策. アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章                                                                  | 日本評論社                         | 東京     | pp116-139 | 2020 |
| 松本俊彦                                     | 愚痴は生きのびるための技術だ. 「死にたい」「消えたい」と思ったことがあるあなたへ                                                                                          | 河出書房新社                        | 東京     | pp63-72   | 2020 |
| Masataka Y, Takumi I, <u>Yamamoto H.</u> | Report of a 6 months old Asian infant with early infantile epileptic encephalopathy whose seizures were eliminated by cannabidiol. | Epilepsy and Behavior Reports | 14     | 100373    | 2020 |



|                                                                                                                                       |                                                                                                                 |                               |                                          |                       |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|------|
| 正高佑志、太組一朗、山本 仁.                                                                                                                       | 大麻抽出製剤と抗てんかん作用                                                                                                  | Epilepsy                      | 14                                       | 11-16                 | 2020 |
| 山本 仁.                                                                                                                                 | カンナビジオール製剤国内治験の推進                                                                                               | Clinician                     | 67                                       | 607-614               | 2020 |
| Matsuura R, Hamano S, Daida A, Nonoyama H, Kubota J, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K, Yamaguchi A, Sakuma H, Takahashi Y | Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in autoimmune encephalitis. | Brain Dev                     | 42                                       | 264-269               | 2020 |
| Matsuura R, Hamano S, Hiwatari E, Ikemoto S, Hirata Y, Koichihara R, Kikuchi K                                                        | Zonisamide therapy for patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia                                          | Pediatr Neurol                | 111                                      | 23-6                  | 2020 |
| Ikemoto S, Hamano S, Yokota S, Koichihara R, Hirata Y, Matsuura R.                                                                    | High-power, frontal-dominant ripples in absence status epilepticus during childhood.                            | Clinical Neurophysiology      | 131                                      | 1204-1209             | 2020 |
| 浜野晋一郎                                                                                                                                 | 点頭てんかんの治療<br>up to date                                                                                         | 小児内科                          | 52                                       | 396-399               | 2020 |
| 浜野晋一郎, 松浦隆樹, 平田佑子, 池本智, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月                                                                                            | 小児てんかん診療の均質化と成人期移行を見据えた対応                                                                                       | 埼玉小児医療センター医学誌                 | 35                                       | 3-8                   | 2020 |
| 菊池健二郎、浜野晋一郎、成田有里                                                                                                                      | 小児期発症てんかん患者の保護者への自動車運転免許と妊娠・出産に関する認識度調査                                                                         | 小児科臨床                         | 73                                       | 183-188               | 2020 |
| 菊池健二郎、浜野晋一郎、松浦隆樹、野々山葉月、代田惇朗、平田佑子、小一原玲子                                                                                                | 小児けいれん重積治療ガイドライン発刊後の治療薬選択の現状と改訂の要望                                                                              | 日児誌                           | 124                                      | 1490-1498             | 2020 |
| 松浦隆樹, 浜野晋一郎, 菊池健二郎, 小一原玲子, 平田佑子, 代田惇朗, 野々山葉月, 小川潔                                                                                     | 小児期発症てんかん患者の成人医療機関への移行の現状と課題                                                                                    | 埼玉県医学会雑誌                      | 55                                       | 311-315               | 2020 |
| 池本智, 浜野晋一郎, 小一原玲子, 代田惇朗, 野々山葉月, 樋渡えりか, 平田佑子, 松浦隆樹, 神部友香                                                                               | 当センターにおける点頭てんかんに対するvigabatrin治療成績-ACTH療法との比較                                                                    | てんかん研究                        | 38                                       | 3-11                  | 2020 |
| Akita S, Fujioka M, Akita T, Tanaka J, Masunaga                                                                                       | Effects of Hand Hygiene Using 4% Chlorhexidine Gluconate                                                        | Adv Wound Care (New Rochelle) | 2021 Mar 30. doi: 10.1089/wound.2020.135 | Online ahead of print | 2021 |

|                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |                                                    |                        |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|------------------------|-------|
| A, Kawahara T.                                                                                                                                                                                                    | or Natural Soap During Hand Rubbing Followed by Alcohol-Based 1% Chlorhexidine Gluconate Sanitizer Lotion in the Operating Room.                                                                                                                                                           |                       | 2.                                                 |                        |       |
| Akihiro Masunaga, Takayoshi Kawahara, Hayato Morita, Kohji Nakazawa, Yuto Tokunaga and Sadanori Akita.                                                                                                            | Fatty acid potassium improves human dermal fibroblast viability and cytotoxicity, accelerating human epidermal keratinocyte wound healing in vitro and in human chronic wounds                                                                                                             | Int Wound J           | , 2021 Jan 12. doi: 10.1111/iwj.13547.             | Online ahead of print  | 2021  |
| Sadanori Akita, Keiji Suzuki, Hiroshi Yoshimoto, Akira Ohtsuru, Akiyoshi, Hirano, Shunichi Yamashita                                                                                                              | Cellular Mechanism Underlying Highly-Active or Antiretroviral Therapy-Induced Lipodystrophy: Atazanavir, a Protease Inhibitor, Compromises Adipogenic Conversion of Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells through Accelerating ER Stress-Mediated Cell Death in Differentiating Adipocytes | Int J Mol Sci         | 2021 Feb 20;22(4):2114. doi: 10.3390/ijms22042114. |                        | 2021  |
| Saher Hamed, Yehuda Ullmann, Mark Belokopytov, Aziz Shoufan, Hoda Kabha, Saher Masri, Zeev Feldbrin, Leonid Kogan, Danny Krutchevsky, Roger Najjar, Paul Y Liu, Jean-Charles Kerihuel, Sadanori Akita, Luc Teot.. | Topical Erythropoietin Accelerates Wound Closure in Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Prospective, Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial.                                                                                                                            | Rejuvenatio<br>n Res. | 2021 Apr 1. doi: 10.1089/rej.2020.2397.            | Online ahead of print. | 2021  |
| 前岡尚典、川上善久、塚本 歩、秋田定伯                                                                                                                                                                                               | Kasabach-Merritt Phenomenon を合併した Tufted angioma に対する切開ドレナージ                                                                                                                                                                                                                               | 日本形成外<br>科学会誌         | 40:8                                               | 387-394                | ,2020 |
| Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinn                                                                                                                                                   | Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017.                                                                                                                                                                                                                         | Jpn J Radiol.         | 2020 Mar 23. doi: 10.1007/s11604-019-00885-5.      | [Epub ahead of print]  | 2020  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                           |                     |                                                        |                          |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|
| <p>n, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki</p> |                                                                           |                     |                                                        |                          |             |
| <p>Hidefumi Mimura, Sadanori Akitaka, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki<sup>1</sup>, Masanori Inoue<sup>1</sup>, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017.</p> | <p>Pediatr Int.</p> | <p>2020 Mar;62(3):257-304. doi: 10.1111/ped.14077.</p> | <p>Epub 2020 Mar 22.</p> | <p>2020</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                    |             |                                            |                       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------|-----------------------|------|
| Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki                                                                                                                                                                                                                  |                                                                    |             |                                            |                       |      |
| Hidefumi Mimura, Sadanori Arita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki, Masanori Inoue, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki | Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. | J Dermatol. | 2020 Mar 22. doi: 10.1111/1346-8138.15189. | [Epub ahead of print] | 2020 |

|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                             |                                                                     |                   |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------|------|
| ki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                             |                                                                     |                   |      |
| Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S.                                                                                                                                                                            | Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan.                                                                                                                            | Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders | 2020 Mar;8(2):244-250. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.03.008.             | Epub 2019 Aug 27  | 2020 |
| Akita S.                                                                                                                                                                                                                                 | Wound Repair and Regeneration.                                                                                                                                                                                                  | Int J Mol Sci.                                              | 2019 Dec 15;20(24). pii: E6328. doi: 10.3390/ijms20246328           |                   | 2019 |
| Suzuki K, Akita S, Yoshimoto H, Ohtsuru A, Hirano A, Yamashita S.                                                                                                                                                                        | Biological Features Implies Potential Use of Autologous Adipose-Derived Stem/Progenitor Cells in Wound Repair and Regenerations for the Patients with Lipodystrophy.                                                            | Int J Mol Sci.                                              | 2019 Nov 5;20(21). pii: E5505. doi: 10.3390/ijms20215505.           |                   | 2019 |
| Hamed S, Belokopytov M, Ullmann Y, Safadi M, Stark Y, Shoufani A, Akita S, Liupy, Teot L.                                                                                                                                                | Interim results of the Remede d'Or study: a multicenter, single-blind. Randomized, controlled trial to assess the safety and efficacy of an innovative topical formulation of erythropoietin for treating diabetic foot ulcers. | Adv Wound Care,                                             | 2019 Oct 1;8(10):514-521. doi: 10.1089/wound.2018.0808              | Epub 2019 Aug 21. | 2019 |
| Ishimaru H, Yoshimi S, Akita S.                                                                                                                                                                                                          | Treatment of Periorbital and Palpebral Arteriovenous Malformations.                                                                                                                                                             | Adv Wound Care,                                             | 2019 Jun 1;8(6):256-262. doi: 10.1089/wound.2018.0846.              | Epub 2019 Jun 6.  | 2019 |
| Rei Ogawa, Sada-nori Akita, Satoshi Akaishi, Noriko Aramaki-Hattori, Teruyuki Dohi, Toshihiko Hayashi, Kazuo Kishi, Taro Kono, Hajime Matsumura, Gan Muneuchi, Naoki Muraoka, Munetomo Nagao, Keisuke Okabe, Fumiaki Shimizu, Mamiko Tos | Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars -Japan Scar Workshop Consensus Document 2018.                                                                                                                         | Burns Trauma.                                               | 2019 Dec 27;7:39. doi: 10.1186/s41038-019-0175-y. eCollection 2019. |                   | 2019 |

|                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                              |                                    |                                                                              |         |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|------|
| a, Yasuyoshi Tosa, Satoko Yamawaki, Shinichi Ansai, Norihisa Inazu, Toshiko Kamo, Reiko Kazki, Shigehiko Kuribayashi. |                                                                                                                                                                                              |                                    |                                                                              |         |      |
| 秋田定伯                                                                                                                  | 難病対策の歴史的経緯と血管腫・脈管（血管）奇形の医療扶助-改正難病二法に関して- 特集 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療                                                                                                                            | PE 日本医師会雑誌 2019;148:202-203. PARS, | 145                                                                          | 80-93   | 2019 |
| 秋田定伯                                                                                                                  | 指定難病ペディア 2019 リンパ管腫症／ゴーハム病[指定難病 277].                                                                                                                                                        | 日本医師会雑誌                            | 148                                                                          | 202-203 | 2019 |
| 秋田定伯.                                                                                                                 | 指定難病ペディア 2019 巨大リンパ管奇形（頸部顔面病変）[指定難病 278].                                                                                                                                                    | 日本医師会雑誌                            | 148                                                                          | 204     | 2019 |
| 秋田定伯.                                                                                                                 | 指定難病ペディア 2019 巨大動静脈奇形（頸部顔面又は四肢病変）[指定難病 280].                                                                                                                                                 | 日本医師会雑誌                            | 148                                                                          | 214-215 | 2019 |
| Kawahara T, Takita M, Masunaga A, Morita H, Tsukatani T, Nakazawa K, Go D, Akita S.                                   | Fatty Acid Potassium Had Beneficial Bactericidal Effects and Removed Staphylococcus aureus Biofilms while Exhibiting Reduced Cytotoxicity towards Mouse Fibroblasts and Human Keratinocytes. | Int J Mol Sci.                     | 2019 Jan 14;20(2). pii: E312. doi: 10.3390/ijms20020312.                     |         | 2019 |
| Watanabe H, Tsuchiya T, Shimoyama K, Shimizu A, Akita S, Yukawa H, Baba Y, Nagayasu T.                                | Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate rejection in a rat lung transplantation model.                                                                                              | J Surg Res.                        | 2018 Jul;227:17-27. doi: 10.1016/j.jss.2018.01.016. Epub 2018 Mar 2.         |         | 2018 |
| Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, Lara-Corralles I, Alavi A.                                                      | Medical, Surgical, and Wound Care Management of Ulcerated Infantile Hemangiomas: A Systematic Review.                                                                                        | J Cutan Med Surg.                  | 2018 Sep/Oct;22(5):495-504. doi: 10.1177/1203475418770570. Epub 2018 Apr 19. |         | 2018 |
| Saijo H, Kilpadi DV, Akita S.                                                                                         | Evaluation of the use of recombinant human basic fibroblast growth factor in combination with negative pressure wound therapy with ins                                                       | Wound Repair Regen.                | 2017 Nov;25(6):972-975. doi: 10.1111/wrr.12609. Epub 2018 Feb 8.             |         | 2018 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                          |          |             |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|-------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                     | tillation and dwell time in porcine full-thickness wound model.                                                                                                       |                          |          |             |      |
| Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Maekiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly AL, G, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y.                                   | Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.                                     | Proc Natl Acad Sci U S A | 117(21)  | 11685-11691 | 2020 |
| Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sata T, Yamano Y.                                                                                                                                                                                                                                 | An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. | Pharmacol Ther           | 218      | 107669      | 2021 |
| Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, Yamauchi J, Ueno T, Inoue E, Takata A, Nagasaka M, Araya N, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Sato T, Araujo A, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Puccioni-Sohl M, Taylor GP, Yamano Y; Japan Clinical Research Group on HAM/TSP. | Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.                                         | Orphanet J Rare Dis      | 15(1)    | 175         | 2020 |
| Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hama-guchi I, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-otsui K.                                                                                                                                                                      | Horizontal transmission route responsible for human T-cell lymphotropic virus type 1 uveitis.                                                                         | Lancet Infect Dis        | in press |             | 2021 |
| Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsu                                                                                                                                                                                        | Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population                                                 | Proc Natl Acad Sci US A  | 118(11)  | e2004199118 | 2021 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                       |         |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------|------|
| kasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimarumaru K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F.                                                                                                                                    | n.                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                       |         |      |
| Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, Araya N, Yamano Y, Uchimarumaru K, Tojo A.                                                                                                                                                                                                                       | Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient.                                                                                                                    | Int J Hematol     | 111(6)                | 891-896 | 2020 |
| Hagiwara Y, Shimizu T, Yanagisawa T, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Soga K, Tsuchihashi Y, Nagasaka M, Sasaki N, Maki F, Shiraishi M, Akiyama H, Hasegawa Y, Yamano Y.                                                                                                                                    | Utility of transoral motion-mode ultrasonography to detect tongue fasciculation in patients with amyotrophic lateral sclerosis.                                                                                                            | Muscle Nerve      | Online ahead of print |         | 2021 |
| Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Penalva A, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y.                                                                                                                                                                                                               | Management of HAM/TSP. systematic review and consensus-based recommendations 2019.                                                                                                                                                         | Neurol Clin Pract | 11(1)                 | 49-56   | 2021 |
| Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Saito T, Iwanaga M, Uchimarumaru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh KR, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Nar | Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan, | Retrovirology     | 17                    | 26      | 2020 |



|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                 |                          |                       |           |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------|------|
| use I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I.                                                                 |                                                                                                                                                                 |                          |                       |           |      |
| Sakamoto H, Itonaga H, Sawayama Y, Kojima A, Chihwata M, Fujioka M, Kitanosono H, Horai M, Miyazaki T, Shiraishi H, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Yamano Y, Miyazaki Y. | Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma with HTLV-1-associated Myelopathy.                                        | Int J Hematol            | Online ahead of print |           | 2021 |
| Soga K, Shimizu T, Hagiwara Y, Ogura H, Akiyama H, Yamauchi J, Sato T, Hanawa K, Hasegawa Y, Yamano Y.                                                                   | Soleal vein dilatation in the early-phase of hospitalization is associated with a subsequent development of deep vein thrombosis in patients with acute stroke. | J Med Ultrason(2001)     | 48(1)                 | 97-104    | 2021 |
| Tsuchihashi Y, Shimizu T, Akiyama H, Hagiwara Y, Soga K, Takao N, Uchino K, Yanagisawa T, Yamauchi J, Sato T, Hasegawa Y, Yamano Y.                                      | The Risk Factors for Death within 6 Months After Ischemic Stroke in Patients with Cancer.                                                                       | J Stroke Cerebrovasc Dis | 29(12)                | 105365    | 2020 |
| Takao N, Hagiwara Y, Shimizu T, Soga K, Tsuchihashi Y, Otsubo H, Tatsuno K, Takaiishi S, Usuki N, Yoshie T, Takada T, Ueda T, Hasegawa Y, Yamano Y.                      | Preprocedural Carotid Plaque Echolucency as a Predictor of In-Stent Intimal Restenosis after Carotid Artery Stenting.                                           | J Stroke Cerebrovasc Dis | 29(12)                | 105339    | 2020 |
| Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N.                                                                                                                               | Elucidation of predictors of disease progression in patients with relapsing polychondritis at the onset: potential impact on patient monitoring.                | BMC Rheumatol            | 4                     | 41        | 2020 |
| Sakurai K, Shinohara K, Imai T, Yamano Y, Hasegawa Y.                                                                                                                    | A Case of Severe Multiple Sclerosis Manifesting upon GnRH Agonist Therapy for Uterine Fibroids: A Case Report.                                                  | Intern Med               | 59(23)                | 3093-3096 | 2020 |

|                                                                                |                                                       |                          |           |           |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|------|
| 山野嘉久.                                                                          | HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬.                       | 脳神経疾患 最新の治療              | 2021-2023 | 32-34     | 2021 |
| 山野嘉久.                                                                          | HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の研究進展からみえる診療の未来像.                  | SRL 宝函                   | 41(3)     | 21-30     | 2020 |
| 山野嘉久.                                                                          | HAM/TSP の診断指針 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診察ガイドライン 2019 を踏まえて. | 脊柱脊髄ジャーナル                | 33(4)     | 498-503   | 2020 |
| 佐藤知雄, 山野嘉久.                                                                    | 免疫性神経疾患 update —基礎・臨床研究の最新知見— HAM に対する治療薬の現況と展望.      | 日本臨床                     | 78(11)    | 1939-1944 | 2020 |
| 新谷奈津美, 山野嘉久.                                                                   | HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態.                               | 別冊 BIO Clinica 神経疾患と慢性炎症 | 9(2)      | 29-33     | 2020 |
| 山内淳司, 山野嘉久, 湯沢賢治.                                                              | 臓器移植における HTLV-1 感染への対応.                               | 日本臨床腎移植学会雑誌              | 8(1)      | 42-51     | 2020 |
| 山内淳司, 山野嘉久.                                                                    | HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の発症メカニズム.                          | 周産期医学                    | 50(10)    | 1695-1698 | 2020 |
| 山内淳司, 山野嘉久.                                                                    | HTLV-1 関連脊髄症.                                         | CLINICAL NEUROSCIENCE    | 38(10)    | 1270-1271 | 2020 |
| 八木下尚子, 山野嘉久.                                                                   | HTLV-1 関連脊髄症.                                         | 生体の科学                    | 71(5)     | 422-423   | 2020 |
| 鈴木祐, 秋山久尚, 星野俊, 鹿島悟, 原大祐, 土橋瑤子, 伊佐早健司, 櫻井謙三, 眞木二葉, 長谷川泰弘, 山野嘉久.                | 院内発症脳卒中の診断・治療遅延因子.                                    | 脳卒中                      | in press  |           | 2020 |
| 曾我海馬, 清水高弘, 飯島直樹, 鷹尾直誠, 土橋瑤子, 柴田宗一郎, 小倉英, 萩原悠太, 栗田千尋, 佐々木直, 秋山久尚, 長谷川泰弘, 山野嘉久. | 頸動脈狭窄患者において血清 MMP-9 濃度は頭蓋内主幹動脈狭窄リスクと関連する.             | 聖マリアンナ医科大学雑誌             | 48(3)     | 101-108   | 2020 |
| 鷹尾直誠, 櫻井謙三, 日野栄絵, 山野嘉久.                                                        | 再発性細菌性髄膜炎の原因として鼻汁を契機に鼻性髄液漏の診断に至った 1 例.                | 臨床神経                     | 61(3)     | 177-181   | 2021 |
| 萩原悠太, 菊池崇之, 赤須友香利, 松本博文, 鍋木圭, 柴田宗一郎, 笹野恭之, 齋藤善光, 清水高弘, 山野嘉久.                   | 扁桃周囲膿瘍に対する経口腔咽頭超音波ガイド下排膿穿刺術—経口腔頸動脈超音波の応用—.            | Neurosonology            | 33(2)     | 45-49     | 2020 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                    |                                      |               |                                            |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------------|-------------|
| Ayumi Takano, Yuki Miyamoto, Tomohiro Shinozaki, Toshihiko Matsumoto, Norito Kawakami                                                                                                                                                                                  | Effect of a web-based relapse prevention program on abstinence among Japanese drug users: A pilot randomized controlled trial.                                                     | Journal of Substance Abuse Treatment | 111           | 37-46                                      | 2020        |
| Toshihiko Matsumoto, Toshitaka Kawabata, Kyoji Okita, Yuko Taniuchi, Daisuke Funada, Maki Murakami, Takashi Usami, Rie Yokoyama, Nobuya Naruse, Yuzo Aikawa, Aizo Furukawa, Chie Komatsu, Nozomu Hashimoto, Osamu Fujita, Aiko Umemoto, Ariyuki Kagaya, Takuya Shimane | Risk factors for the onset of dependence and chronic psychosis is due to cannabis use: Survey of patients with cannabis-related psychiatric disorders.                             | Neuropsychopharmacol                 | Rep. 2020; 00 | 1-10                                       | 2020        |
| Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Wada K, Matsumoto T                                                                                                                                                                                                                   | Parental drinking according to parental composition and adolescent binge drinking: findings from a nationwide high school survey in Japan.                                         | BMC Public Health                    | 20(1)         | 1878                                       | 2020        |
| Ayumi Kondo, Takuya Shimane, Masaru Takahashi, Yoshiko Takeshita, Michiko Kobayashi, Yuriko Takagishi, Soichiro Omiya, Youichi Takano, Mayuko Yamaki, Toshihiko Matsumoto                                                                                              | Gender Differences in Triggers of Stimulant Use Based on the National Survey of Prisoners in Japan                                                                                 | Subst Use Misuse                     |               | 1-7.<br>doi: 10.1080/10826084.2020.1833930 | 2020 Oct 24 |
| Masahiro Takeshima, Tempei Otsubo, Daisuke Funada, Maki Murakami, Takashi Usami, Yoshihiro Maeda, Taisuke Yamamoto, Toshihiko Matsumoto, Takuya Shimane, Yumi Aoki, Takeshi Otowa, Masayuki Tani, Gaku Yamanaoka, Yojiro Sakai, Tomohiko                               | Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis | Psychiatry Clin Neurosci             |               | doi: 10.1111/pcn.13195                     | 2021 Jan 15 |

|                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                         |                               |                          |                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|------------|
| Murao, Ken Inada, Hiroki Yamada, Toshiaki Kikuchi, Tsukasa Sasaki, Norio Watanabe, Kazuo Mishima, Yoshikazu Takaesu |                                                                                                                                                                                         |                               |                          |                                       |            |
| Risa Yamada, Takuya Shimane, Ayumi Kondo, Masako Yonezawa, Toshihiko Matsumoto                                      | The relationship between severity of drug problems and perceived interdependence of drug use and sexual intercourse among adult males in drug addiction rehabilitation centers in Japan | Subst Abuse Treat Prev Policy | 16(1)                    | 5<br>doi: 10.1186/s13011-020-00339-6. | 2021 Jan 7 |
| 今井航平, 浅見隆康, 松本俊彦                                                                                                    | 依存症家族支援プログラム GIFT の有効性に関する検討                                                                                                                                                            | 日本アルコール・薬物医学会雑誌               | 54(6)                    | 247-259                               | 2020       |
| 宇佐美貴士, 松本俊彦                                                                                                         | 10代における乱用薬物の変遷と薬物関連精神障害患者の臨床的特徴                                                                                                                                                         | 精神医学                          | 62(8)                    | 1139-1148                             | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | 特別企画: 「依存症が社会に与えるインパクト」に寄せて                                                                                                                                                             | ストレス科学                        | 34(3)                    | 153                                   | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | 人はなぜ依存症になるのか                                                                                                                                                                            | ストレス科学                        | 34(3)                    | 154-160                               | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | 薬物依存症の対策                                                                                                                                                                                | 日本医師会雑誌                       | 特集 痛みの診断と治療最前線<br>149(1) | 56                                    | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | 麻酔科医の薬物依存                                                                                                                                                                               | Lisa                          | 27(4)                    | 432-437                               | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | 薬物依存症と孤立                                                                                                                                                                                | 精神科治療学                        | 35(4)                    | 385-390                               | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | 十代の自殺死亡率                                                                                                                                                                                | 小児内科                          | 52(5)                    | 657-660                               | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | ハームリダクションについて                                                                                                                                                                           | 精神科治療学                        | 35(5)                    | 541-545                               | 2020       |
| 松本俊彦, 村上真紀                                                                                                          | Self-harm in over 80s: long-term management (NICE clinical guideline, CG133)                                                                                                            | 精神医学                          | 62(5)増大号                 | 775-778                               | 2020       |
| 松本俊彦, 今村扶美                                                                                                          | 薬物依存症—認知行動療法の手法を活用した依存症集団療法「SMART-ARPP」                                                                                                                                                 | 西晋療法                          | 増刊第7号                    | 136-147                               | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | 依存症は「孤立の病」—アディクションの対義語はコネクション                                                                                                                                                           | 看護                            | 72(9)                    | 88-89                                 | 2020       |
| 松本俊彦                                                                                                                | 向精神薬乱用・依存を防ぐために臨床医にできること                                                                                                                                                                | 中央区医師会雑誌                      | 33                       | 5-7                                   | 2020       |

|                 |                                                                                                         |                                                     |        |            |      |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------|------------|------|
| 松本俊彦            | ゾルピデムの依存リスクは低い                                                                                          | Lisa                                                | 27(7)  | 676-678    | 2020 |
| 松本俊彦            | 薬物依存症の治療                                                                                                | CLINICAL<br>NEUROSCI<br>ENCE<br>「ドラッ<br>グ」の神経<br>科学 | 38(8)  | 1001-1004  | 2020 |
| 松本俊彦            | 麻薬中毒者届出制度の<br>意義と課題                                                                                     | 精神神経学<br>雑誌                                         | 122(8) | 602-606    | 2020 |
| 宇佐美貴士, 松本<br>俊彦 | 2. 物質関連障害およ<br>び嗜癖性障害群 1)物<br>質関連障害                                                                     | 臨床精神医<br>学                                          | 49(8)  | 1219-1226  | 2020 |
| 松本俊彦            | 行動嗜癖と物質依存症                                                                                              | 日本医師会<br>雑誌                                         | 149(6) | 10471-1044 | 2020 |
| 松本俊彦            | 保護観察の対象となっ<br>た薬物依存症者のコホ<br>ート調査システムの開<br>発とその転帰に関する<br>研究ー「声の架け橋」<br>プロジェクト (Voice<br>Bridge Projects) | 刑法雑誌                                                | 59(3)  | 432-439    | 2020 |
| 松本俊彦            | アルコールとうつ、自<br>殺 「死のトライアン<br>グル」に引き込まれな<br>いために                                                          | 月刊保団連                                               | 1334   | 4-10       | 2020 |
| 松本俊彦            | 薬物使用者を支える地<br>域づくり ハームリダ<br>クションに依拠した薬<br>物使用者の支援                                                       | 公衆衛生                                                | 84(12) | 801-806    | 2020 |
| 沖田恭治, 松本俊<br>彦  | アディクションに関わ<br>る不安とその対応                                                                                  | 精神科治療<br>学                                          | 35(12) | 1349-1354  | 2020 |
| 松本俊彦            | 「津久井やまゆり園」<br>入所者殺傷事件に見<br>る, 障害者差別・偏見<br>を生み出す背景                                                       | 保健師ジャ<br>ーナル                                        | 77(1)  | 39-43      | 2021 |
| 松本俊彦            | 物質使用症. 研修医の<br>為の精神科ハンドブッ<br>ク                                                                          | 医学書院                                                | 東京     | pp57-59    | 2020 |
| 松本俊彦            | 精神医学の観点から見<br>た裁判での議論. パン<br>ドラの箱は閉じられた<br>のか                                                           | 創出版                                                 | 東京     | pp170-175  | 2020 |
| 松本俊彦            | 心はなぜアディクショ<br>ンに捕捉されるのかー<br>痛みと孤立と嘘の精神<br>病理学. アディクショ<br>ン・スタディーズ 薬<br>物依存症を捉えなおす<br>13 章               | 日本評論社                                               | 東京     | pp12-25    | 2020 |
| 松本俊彦            | なぜハームリダクショ<br>ンが必要なのかーつな<br>がりと包摂の公衆衛生<br>政策. アディクショ                                                    | 日本評論社                                               | 東京     | pp116-139  | 2020 |

|      |                                                          |            |    |         |      |
|------|----------------------------------------------------------|------------|----|---------|------|
|      | ン・スタディーズ 薬<br>物依存症を捉えなおす<br>13 章                         |            |    |         |      |
| 松本俊彦 | 愚痴は生きのびるため<br>の技術だ。「死にた<br>い」「消えたい」と思<br>ったことがあるあなた<br>へ | 河出書房新<br>社 | 東京 | pp63-72 | 2020 |

厚生労働大臣 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等  
 では以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
- 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題  
把握および今後の方策に向けた研究
- 研究者名 （所属部局・職名）脳神経外科学・准教授  
（氏名・フリガナ）太組 一郎・タクミ イチロウ

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入（※1）       |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査（※2）                  |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>（指針の名称： ） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

## 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）  |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等  
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
2. 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題  
把握および今後の方策に向けた研究
3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部・特任教授  
（氏名・フリガナ）山本 仁・ヤマモト ヒトシ

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入（※1）                  |            |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関     | 未審査（※2）                  |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |            | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |            | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 聖マリアンナ医科大学 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |            | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>（指針の名称： ） | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |            | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

## 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）  |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和3年3月15日

厚生労働大臣 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職 名 学

氏 名 朔 啓二郎

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授
- (氏名・フリガナ) 秋田 定伯・アキタサダノリ

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

## 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 沖縄赤十字病

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 大嶺 靖

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業

2. 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド(大麻抽出成分)由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経外科、沖縄拠点病院・部長、責任者  
(氏名・フリガナ) 饒波 正博・ノハ マサヒロ

#### 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入(※1)                  |         |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関  | 未審査(※2)                  |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |         | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |         | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 沖縄赤十字病院 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |         | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |         | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

#### 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 埼玉県立小児医療センター

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 岡 明

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド(大麻抽出成分)由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 埼玉県立小児医療センター 神経科 部長  
(氏名・フリガナ) 浜野 晋一郎・ハマノ シンイチロウ

#### 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

#### 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
- 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究
- 研究者名 （所属部局・職名）医学部・教授  
（氏名・フリガナ）山野 嘉久・ヤマノ ヨシヒサ

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入（※1）       |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査（※2）                  |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>（指針の名称： ） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

## 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）  |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
- 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究
- 研究者名 （所属部局・職名）医学部・教授  
（氏名・フリガナ）松本 直樹・マツモト ナオキ

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入（※1）       |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査（※2）                  |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>（指針の名称： ） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

## 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）  |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等  
 では以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

2. 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題  
 把握および今後の方策に向けた研究

3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部・教授  
 （氏名・フリガナ）清水 直樹・シミズ ナオキ

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入（※1）       |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査（※2）                  |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>（指針の名称： ） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

## 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）  |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



厚生労働大臣  
 (国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
 (国立保健医療科学院長)

機関名 日本医科大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 弦間 昭彦

次の職員の令和2年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及びその管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド(大麻抽出成分)由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授  
(氏名・フリガナ) 岸 泰宏 (キシ ヤスヒロ)
- 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究管理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

#### 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 4 月 23 日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 京都大学  
所属研究機関長 職名 医学研究科  
氏名 岩井 一宏

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
2. 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド(大麻抽出成分)由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 教授  
(氏名・フリガナ) 川上 浩司 (カワカミ コウジ)

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                              |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)                 |                                   |                          |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                                     | 有                                   | 無                                   | 審査済み                                | 審査した機関                            | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |                                   | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |                                   | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部付属病院 医の倫理委員会 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |                                   | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |                                   | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

## 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和3年 4 月 /3 日

厚生労働大臣  
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿  
(国立保健医療科学院長)

機関名 一般社団法人 Green Zone  
所属研究機関長 職名 代表理事  
氏名 正高佑志

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 代表理事  
(氏名・フリガナ) 正高佑志 (マサタカ ユウジ)
- 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無<br>有 無                                                    | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     |                                                                  | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: ) |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )  |

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立精神・神経

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 水澤 英洋

次の職員の令和2年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 厚生労働科学特別研究事業
- 研究課題名 難治性てんかんにおけるカンナビノイド（大麻抽出成分）由来医薬品の治験に向けた課題把握および今後の方策に向けた研究
- 研究者名 （所属部局・職名）精神保健研究所 薬物依存研究部 部長  
（氏名・フリガナ）松本 俊彦（マツモト トシヒコ）

## 4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入（※1）       |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査（※2）                  |
| ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針               | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）            | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>（指針の名称： ） | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        | <input type="checkbox"/> |

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

|             |                                                                     |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 研究倫理教育の受講状況 | 受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/> |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|

## 6. 利益相反の管理

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究機関におけるCOI委員会設置の有無     | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ） |
| 当研究に係るCOIについての報告・審査の有無   | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）  |
| 当研究に係るCOIについての指導・管理の有無   | 有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）  |

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。