

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

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

— 欧州における医療向け大麻製品の現状と品質規格について —

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

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果・考察

1. 欧州における医療向け大麻製品の現状⁵⁻⁸

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

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

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

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

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

2. 欧州における医療向け大麻製品の品質規格

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

①オランダにおける医療向け大麻の品質規格

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

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

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

②ドイツにおける医療向け大麻の品質規格

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

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

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

の 90.0~110.0%含有する。

確認試験:

A 性状(外観)

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

B 検鏡

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

C 薄層クロマトグラフィー(TLC)

本品の粉末 0.1 g をメタノール 5 mL で超音波下 10 分間抽出する。抽出液をろ過した後、ろ液を膜ろ過(regenerated cellulose, 0.45 μm)し、試験溶液とする。別に、CBD 及び Δ⁹-THCA の標準品 5 mg をそれぞれメタノール 5 mL に溶解し、標準溶液とする。これらの溶液につき、TLC により試験を行う。試験溶液及び標準溶液 5 μL ずつを、ODS gel F254(2~10 μm)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に、メタノール:水:99%酢酸混液(70:15:15)を展開溶媒として約 6 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これにバニリン試液を噴霧して、100~105℃で 15 分間加熱するとき、試料溶液から得たスポットのうち 2 個のスポットが、標準溶液から得た CBD(紫色)と Δ⁹-THCA(紫色)のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

純度試験:

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

定量:

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

スアップする。溶液を膜ろ過(regenerated cellulose, 0.45 μm)して、その 1.0 mL を 96%エタノールで 10 mL にメスアップしたものを試験溶液とする。一方 Δ⁹-THC, CBD, CBDA, Δ⁸-THC について、濃度の異なる 6 種類の溶液を調製して、標準溶液とする。試験溶液及び標準溶液について、移動相に 85%リン酸水溶液及びアセトニトリルを用いたグラジエント条件の HPLC で ODS カラムを用いて測定を行う。検出は、Δ⁹-THC 及び CBD は UV 225 nm で、Δ⁹-THCA 及び CBDA は 306 nm で行う。Δ⁹-THC の保持時間は 8.3 分程度で、それぞれのカンナビノイドの相対保持時間は、CBDA 0.48, CBD 0.57, CBN 0.83, Δ⁸-THC 1.04, Δ⁹-THCA 1.24 である。システム適合性試験では、Δ⁸-THC と Δ⁹-THC のピークの分離度が 1.2 以上であり、標準溶液 II について試験を 6 回繰り返すとき、Δ⁹-THCA のピーク面積の相対標準偏差が 1.0%以下となることを確認する。試験溶液及び標準溶液を試験して得られる各カンナビノイドのピーク面積から、局方記載の計算式を用いて、試験試料中の Δ⁹-THC, Δ⁹-THCA, CBD 及び CBDA の含有量(%)を算出する。そして、それぞれ Δ⁹-THC+Δ⁹-THCA を Δ⁹-THC, CBD+CBDA を CBD の総量(%)とする。

なお、大麻の花(cannabis flowers)のモノグラフでは、試薬試液として、Δ⁸-THC, Δ⁹-THC, Δ⁹-THCA, CBD, CBDA, cannabiniol(CBN)の各標準品を規定している。

③その他の国の医療向け大麻の品質規格

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

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

D. 結論

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

E. 参考文献

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

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

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

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

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

G. 知的所有権の取得状況
なし

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

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

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

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

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

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

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

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

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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