

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

総括研究報告書

危険ドラッグ等の濫用防止のより効果的な普及啓発に関する研究

研究代表者 井村伸正 (公益財団法人 麻薬・覚せい剤乱用防止センター)

【研究要旨】

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

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

研究 II-1 欧州における医療向け大麻製品の現状と品質規格について

研究分担者 花尻(木倉)瑠理(国立医薬品食品衛生研究所 生薬第3室)

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

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

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

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

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

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

研究 II-2 大麻の識別のための分析手法 (文献情報)

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

研究協力者 田中 理恵 (国立医薬品食品衛生研究所 生薬第 3 室)

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

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

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

研究 II-3 大麻の分子生物学的手法を用いた近年の解析手法や分析事例

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

研究協力者 緒方 潤 (国立医薬品食品衛生研究所 生薬第 3 室)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

研究分担者 山本経之（長崎国際大学大学院薬学研究科 薬理学研究室）

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

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

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

【成果】

1. 大麻喫煙の薬理

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

2. 精神疾患に対する大麻の作用

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

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

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

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

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

3. 大麻の短期・長期使用による有害作用

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

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

4. 胎生期/幼児期における大麻喫煙の影響

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

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

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

5. 大麻の医薬品としての有用性

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

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

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

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

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

【これまでの研究の経緯と研究成果】

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

果が纏められている。

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

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

分担研究者：鈴木順子（北里大学 名誉教授）

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

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

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

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

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

薬物事犯の年齢層別構成

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

なっていることを示している。

我が国への違法薬物の供給

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

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

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

第五次薬物乱用防止五か年戦略における広報・啓発・教育の方向性

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

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

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

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

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

研究Ⅱ-7 大麻乱用防止を目的とした啓発資料の作成

研究分担者 鈴木 勉（星薬科大学薬学部）

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

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

目次及び執筆者

発行に際して（厚生労働省医薬・生活衛生局）

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

6. おわりに

VI 世界の大麻事情

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

VII 大麻草およびその成分の医療での活用

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

VIII 大麻問題に関する施策と教育啓発の現状（鈴木順子）

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

5. 代表的な関係団体等の取り組み

あとがき（井村伸正）

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

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

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

【令和元年度総括研究報告書の結論】

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

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

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