

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：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  
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こととなっている。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（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, Nabbut 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：薬物依存症一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. 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?—つながりと包摂の公衆衛生政策—. 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.

## 2. 実用新案登録

該当なし

- 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.

## 3. その他

- 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.

## 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	Bucellato 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
関東甲信越	山形		
	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
	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
		昭和大学附属鳥山病院	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	横浜市こころ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
	愛知県	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
		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 皐仁病院	
	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榊原病院	
	富山県		富山県心の健康センター
	福井県		福井県総合福祉相談所
近畿	滋賀県	滋賀県立精神医療センター	滋賀県立精神保健福祉センター
	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		
	幸地クリニック		
中国・四国	鳥取県		鳥取県精神保健福祉センター
	島根県		島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	
香川県		香川県精神保健福祉センター	
九州・沖縄	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	