



WHO/ECDD 資料

2018年9月9日 第4回学術集会

日本臨床カンナビノイド学会

目次

批判的審査

Cannabidiol (CBD)
専門家ピアレビュー 1、2

事前審査

Cannabis plant and resin (大麻植物および大麻樹脂)
専門家ピアレビュー 1、2

Extracts and tinctures of cannabis (大麻抽出物および大麻チンキ剤)
専門家ピアレビュー 1、2

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)
専門家ピアレビュー 1、2

Isomers of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC 異性体)
専門家ピアレビュー 1、2

この資料は、大麻と大麻関連物質に関する第 40 回 WHO/ECDD (WHO 依存性薬物専門家委員会) 会議 : 2018 年 6 月 4 日から 7 日、スイス・ジュネーブで行われた会合のレポートの一部を和訳したものです。和訳を日本臨床カンナビノイド学会有志で行いました。

免責事項 : 和訳はあくまでも便宜的なものとして利用し、適宜、英文の原文を参照していただくようお願いいたします。日本臨床カンナビノイド学会は、本翻訳物に記載されている情報より生じる損失または損害に対して、いかなる人物あるいは団体にも責任を負うものではありません。

原文は、こちらのページより PDF ファイルでダウンロードできます。

http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_40_meeting/en/

WHO 依存性薬物専門家委員会 (ECDD) 批判的審査

Cannabidiol (CBD)
専門家ピアレビュー 1

1. 批判的審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

依存の可能性：

この批判的審査においては、実験動物またはヒト被験者における CBD の身体依存の可能性を証明することはできなかった。この批判的審査では、CBD による影響に対する耐性を証明することが、少なくとも 1 つの研究で不可能だったことが示されているが、特定の影響に対する耐性のことを示すものではない。CBD が THC のような効果を生じる可能性について、この研究では、「ヒトにおける経口 CBD 投与が、臨床的に関連する THC のような自覚効果または生理効果を示したり、THC またはその代謝産物の血中濃度を顕著にしたりするという証拠はない」と述べている。

乱用の可能性：

大麻の乱用関連の影響をもたらすものだと考えられてきた CB1 受容体であるが、CBD は CB1 受容体に直接作用していない可能性が高い。さらに、マウスの 4 点試験においても THC のような効果を生じていない。一般に、CBD の影響は、前臨床試験における乱用の可能性を示すものではない。それは中脳辺縁系の VTA-n 側坐核経路におけるドーパミン放出を増加させず、条件付け位置嗜好性を誘導しない。また、ラットやハトの THC 識別刺激にも一般化できない。

ヒトの臨床研究では、「研究の数は限られているが、十分に管理されたヒト臨床研究により、CBD が乱用の可能性と関連していないことを示している」としている。事実、この主張を支持するために引用された研究は 2 件しかないもので、文献は限られているようである。ある研究では、経口投与した 600mg の CBD は、健康被験者について、中毒研究センター (ARC) 評価指標においてプラセボとは異なる効果を生じなかった。大麻喫煙者を用いたランダム化比較試験では、CBD は 800mg まで経口投与された。心理的、心血管的または他の効果を示さず、様々な試験においても乱用関連指標は示されなかった。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

この批判的審査は、CBD が比較的低い毒性を有することを示しているが、潜在的な影響のすべてが調査されたわけではないことも示している。批判的審査で確認された毒性作用は特に複雑なものではなかった。残念なことに、毒性についての章は、1 つの調査と、それに関する科学的情報源を参照していない調査に基づいている可能性が高い。CBD の治療可能性を調べる臨床試験で報告された有害事象には、傾眠、食欲減退、下痢、および疲労が含まれるが、これらに限定されるとは限らない。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

この批判的審査は、「現在のところ、純粋な CBD についての公衆衛生上の問題(例: 薬物症例、併存症の影響下での運転)はない」としている。さらに、この批判的審査は、CBD の違法な使用による発作

に関する公表された統計がないことを示している。しかし、癌から PTSD まで様々な病気のために様々な形で存在する CBD ベースの製品には、認可されていない医療用途が含まれている。

この査読（2018 年 5 月 17 日）の時点では、国別調査の付録データについてはコメントすることができなかった。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

カンナビジオールは、WHO の必須医薬品リスト（20 版リスト）または WHO の子供向け必須医薬品リスト（6 版リスト）には記載されていない。CBD は現在、THC と 1:1 の比率で配合され（Sativex®）、いくつかの国で GW 製薬によって販売されている。しかし、この調査では、「現在、市販の CBD 医薬品は承認されていないが、いくつかは開発中である」と示されている。

CBD は、統合失調症、脆弱 X 症候群、脳障害、小児欠神てんかん、新生児低酸素性虚血性脳症（NHIE）および周産期仮死を含む様々な治療用途で開発中である。CBD はてんかん用途について最も確立されていると思われる。CBD は、他の薬剤に耐性のあるレノックス-ガストー症候群およびドラベ症候群の臨床研究において有効であることが判明していることは重要である。このことは、未治療の患者集団に対する CBD の治療的使用に援用できる。

この批判的審査で特に議論されていないのは、CBD の代謝産物が有する作用によって治療効果に関与し、CBD 自体によるものではないという可能性であった。（例：Ujvary and Hanus による未引用の研究を参照）（Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. Cannabis Cannabinoid Res, 2016, 1: 90-101）この可能性は、薬物開発、および親分子の性質からなる仮定において重要である。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

CBD の合法的な工業的などの用途での使用は確認されなかったが、一部でシャンプーおよびスキンクリームなどの美容製品に CBD が使用されていたことが示された。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

この研究では、CBD を管理する 6 つの国が示されている。他の国が管理する可能性について、査読時（2018 年 5 月 21 日）に査読者には国別調査の付録データが利用できなかった。カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど一部の国では、医療用途や研究のためのアクセスをより容易にするため、近年 CBD の管理を部分的に緩和している。

g. 物質がスケジュールに掲載された場合の影響

大麻抽出物から生成されるカンナビジオールは、1961 年麻薬に関する単一条約に含まれている。医学研究のための CBD の世界的なアクセス可能性に関して対応が遅れた場合、大きな影響があると思われる。関連して、CBD を得る目的のための大麻栽培の増加の可能性はある。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

カンナビジオールは、すでにスケジュールされているが、今回はそれがスケジュール通りのままであるべきか、他の場所にスケジュールされるべきか、スケジュールから外されるべきかについて考慮する。CBD が 1961 年条約から削除されるべきと判断され、1971 年条約において THC がスケジュールさ

れていたと判断された場合、CBD から THC への研究用途の大麻の転換による多くの情報は、1988 条約の先駆けとして有用である。査読では、この研究における転換率が確認されているが、この合成がどれだけ実現可能か、あるいはどれほどの収量が可能かは不明である。さらに、薬効および毒性に関する章では、CBD が他の薬物乱用との相互作用の可能性を理解することが困難になっている。ヒトの研究における CBD の乱用可能性に関する 2 つの研究のみが引用され、その結果に基づいて結論を導き出すことは困難である。

3. その他の意見

薬効に関する章には限界がある。この調査は、「CBD が THC の影響の一部を軽減または拮抗させる可能性があることを示すいくつかの研究」を示している。THC の乱用に関連する影響を増強するものなど、反対の影響を報告する研究があるとは言及していない (e.g., see McMahon LR. Enhanced discriminative stimulus effects of Delta(9)-THC in the presence of cannabidiol and 8-OH-DPAT in rhesus monkeys. *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, 165: 87-93.。全体的に、CBD と THC、および調査でカバーされていない他の薬物の相互作用を特徴付ける文献が存在するが、毒性に関する章全体は、主要な科学的情報源への言及なしで、1 つの査読論文およびその更新情報に基づいている可能性が高い。

Cannabidiol (CBD) 専門家ピアレビュー 2

1. 批判的審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

依存の可能性：

この批判的審査では、実験動物またはヒト被験者における CBD の身体依存の可能性に関する研究は証明できなかった。CBD が THC のような作用を生じる可能性について、批判的審査では、「ヒトにおける経口 CBD 投与が、臨床的に関連する THC 様の主観的または生理学的効果、または THC またはその代謝産物の血中濃度を顕著にするという証拠はない」と述べている。

乱用の可能性：

大麻の乱用関連の影響をもたらすものだと考えられてきた CB1 受容体であるが、CBD は CB1 受容体に直接作用していない可能性が高い。さらに、マウスの 4 点試験においても THC のような効果を生じていない。一般に、CBD の影響は、前臨床試験における乱用の可能性を示すものではない。それは中脳辺縁系の VTA-n 側坐核経路におけるドーパミン放出を増加させず、条件付け位置嗜好性を誘導しない。また、ラットやハトの THC 識別刺激にも一般化できない。

ヒトの実験研究では、「研究の数は限られているが、十分に制御されたヒト実験研究により、CBD が乱用の可能性と関連していないことを示している」としている。事実、この主張を支持するために引用された研究は 2 件しかないため、文献は限られているようである。ある研究では、経口投与した 600mg の CBD は、健康被験者について、中毒研究センター (ARC) 評価指標においてプラセボとは異なる効果を生じなかった。大麻喫煙者を用いたランダム化比較試験では、CBD は 800mg まで経口投与された。心理的、心血管的または他の効果を示さず、様々な試験においても乱用関連指標は示されなかった。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

この批判的審査は、CBD が比較的低い毒性を有することを示しているが、潜在的な影響のすべてが調査されたわけではないことも示している。批判的審査で確認された毒性作用は特に複雑なものではなかった。残念なことに、毒性についての章は、1つの調査と、それに関する科学的情報源へを参照していない調査に基づいている可能性が高い。CBD の治療可能性を調べる臨床試験で報告された有害事象には、傾眠、食欲減退、下痢、および疲労が含まれるが、これらに限定されるとは限らない。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

この調査は、統合失調症、脆弱 X 症候群、脳障害、小児欠神てんかん、新生児低酸素性虚血性脳症 (NHIE) および周産期仮死を含む様々な治療用途のための CBD についての公衆衛生上の問題 (例: 薬物症例、合併症の影響下での運転) はないことを示している。さらに、この調査は、CBD の違法な使用による発作に関する公表された統計がないことを示している。しかし、癌から PTSD まで様々な病気のために様々な形で存在する CBD ベースの製品には、認可されていない医療用途が含まれている。この査読 (2018 年 5 月 17 日) の時点では、国別調査の付録データについてはコメントすることができなかった。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

カンナビジオールは、WHO の必須医薬品リスト (20 版リスト) または WHO の子供向け必須医薬品リスト (6 版リスト) には掲載されていない。CBD は現在、THC と 1:1 の比率で配合されて、いくつかの国で販売されている (Sativex®)。しかし、この調査では、「現在、市販の CBD 医薬品は承認されていないが、いくつかは開発中である」と示されている。

CBD は、統合失調症、脆弱 X 症候群、脳障害、小児欠神てんかん、新生児低酸素性虚血性脳症 (NHIE) および周産期仮死を含む様々な治療用途で開発中である。CBD はてんかん用途について最も確立されていると思われる。CBD は、他の薬剤に耐性のあるレノックス - ガストー症候群およびドラベ症候群の臨床研究において有効であることが判明していることは重要である。このことは、未治療の患者集団に対する CBD の治療的使用に援用できる。

今後の研究では、CBD の代謝物が有する作用によって治療効果に関与し、CBD 自体によるものではないという可能性について研究する必要がある。(e. g., Ujvary and Hanus, Cannabinoid Res, 2016, 1: 90-101) この可能性は、薬物開発、および親分子の性質からなる仮定において重要である。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

CBD の合法的な工業的な用途での使用は確認されなかったが、一部でシャンプーおよびスキンケアなどの美容製品に CBD が使用されていたことが示された。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

この研究では、CBD を管理する 6 つの国が示されている。他の国が管理する可能性について、査読時 (2018 年 5 月 21 日) に査読者には国別調査の付録データが利用できなかった。カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど一部の国では、医療用途や研究のためのアクセスをより容易にするため、近年 CBD の管理を部分的に緩和している。

g. 物質がスケジュールに掲載された場合の影響

大麻抽出物から生成されるカンナビジオールは、1961年麻薬に関する単一条約に含まれている。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

CBDのTHCへの研究目的での転換から得られた合成の容易さと、結果として得られる収率に関する追加情報と詳細があれば、このプロセスがどれほど実用的であるかを示すことが可能である。

3. その他の意見

この批判的審査は、「CBDがTHCの影響の一部を軽減または拮抗させる可能性があることを示すいくつかの研究」を示している。これは新しい視点であり、CBDがTHCの乱用に関連する影響を増大させることができると報告している研究において、この関係が起こる条件をよりよく理解することは有用であろう (e.g., see McMahon LR., *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, 165: 87-93)。



WHO 依存性薬物専門家委員会 (ECDD) 事前審査

Cannabis plant and resin (大麻植物および大麻樹脂) 専門家ピアレビュー 1

1. 事前審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

依存の可能性：

リモナバンド誘発性の禁断症状が身体依存の兆候を示していることは、ネズミやマウスにおいて報告されてきた。マウスにおけるこうした影響は $\Delta 9$ -THC 静脈内投与によって元に戻ることができるが、煙への暴露では元に戻ることができない。自然発生的な禁断症状は証拠がない。アカゲザルを大麻の煙に1年間(1日に一度、あるいは2日に一度)暴露することは、食事によって維持されるパフォーマンスの増加を抑圧するが、依存性を示す禁欲効果をもたらさなかった。

報告書は「禁欲状態で少なくとも一回の大麻の禁断症状を経験した標準的な大麻使用者で推測される割合は16~33%の間である」ことを示している。報告書はまた、「ヒトにおいては、禁断症状の発現は定期的な使用期間の後に、通常は24~48時間の禁欲状態のうちに発生する。禁断症状を含む身体的、精神的症状の後遺症には気分変化、怒りやすい性質、増幅された怒り、不安、渴望、情緒不安、睡眠障害、腹痛、そして食欲の減退が考えられ、多くの人が4つ、あるいはそれ以上の症状を報告している。精神的症状が主な症状で、最後の使用から通常、2~6日後に最も症状が激しくなる」。

乱用の可能性：

事前審査報告書は、今日に至るまで前臨床研究における限界が臨床投与経路をほとんど使わず、通常は大麻の代用として $\Delta 9$ -THC を使う事であることを明らかにしている。大麻の煙に暴露されたマウスはカンナビノイドに似た化合物リモナバンドによって弱めることができる4つの結果(カタレプシー、痛覚抑制、低体温、自発運動の抑制)を示す。これは少なくともこうした結果のいくつかはCB1受容体が媒介したことの証拠を示す。

ランダム化比較試験では、経験に富む大麻使用者は進んで大麻を吸い、少しずつよりも一気に吸引することを選択する。研究における吸引された大麻に関する自己報告の自覚効果には、使用量に依存した「薬物効果」の評価の増大(「高い」、あるいは「陶酔している」)が含まれる。事前審査は $\Delta 9$ -THC を経口投与した時、あるいは吸引した時、同様の効果が $\Delta 9$ -THC のみで引き起こされることを示す。そしてこれらの結果が示すのは、大麻の増強効果の原因となる大麻の構成物は $\Delta 9$ -THC であるということである。しかしながら、この結論に関して査読者はTHCが単にこうした自覚効果を引き起こすからといって、必ずしも大麻の他の構成要素が自覚効果を引き起こさないことを意味しないとして、慎重なスタンスである。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

臨床研究ではヒトはおそらく致死量を摂取することができないと指摘する。大麻の心血管系への影響

は、軽微、あるいは一過性である。最初の経口摂取は頻拍を急激に促進し、耐性によって低下する仰臥位血圧を上昇させ、真逆の効果を引き起こすかもしれない。大麻の吸引は Δ^9 -THC の気管支拡張の効果により、気道ダイナミクスや外力による予備呼吸量を一気に改善する。そして「かなり強力な疫学の科学的根拠」は、大麻の使用が肺、頭、首のガンリスクを増大しないことを示す。

認知作用などの短期(急性の)作用には、短期記憶障害、判断力の低下および運動協調障害がある。いくつかの報告によると、急性大麻中毒は短期間持続する精神病状態を引き起こし、いったん薬物の作用が弱まるとその状態は逆転する。しかしながら、大麻が統合失調症を引き起こすという議論は、事前審査報告書では「しかしながら、大麻が統合失調症を引き起こすという議論は、ここ数十年の世界的な大麻使用の急激な増加は統合失調症の発生を増大させていないと述べる者がおり」、そして「大麻を使用する者の大半は一切精神異常をきたすことなく、異常をきたす者はおそらく、大麻が引き起こす精神異常に対する遺伝的脆弱性を持っている」と示すように、異論が多いように見える。事前審査では近年の 69 の横断的研究と 2152 人の大麻使用者と 6575 人を対象とした系統的レビューとメタアナリシスでは、大麻の常習者、あるいはヘビーユーザーにおける認知機能の低下について、ほんのわずかな効果だけが観察されたと報告する。事前審査はまた、「(中略) 72 時間以上の禁欲期間をおいた研究で、大麻の使用と認知機能の低下の間の関連は見つからず、認知に対する大麻使用の効果は覆されたことを暗に示している」ことを示唆する。大麻の使用は車の運転を損ない、(毒物学の) 事前審査は大麻の使用が事故のリスクを小程度から中程度の 20~30%、増加させる原因となることを報告している。

妊婦の大麻使用者は非大麻使用者の妊婦よりも、乳幼児の出産時の体重が平均して 109g 小さい。このような認知障害の程度ははっきりしていないが、接続不良が示すような脳の発達障害は、早い段階での定期的な大麻使用と IQ 低下の関連に寄与する可能性がある。大麻の吸引は精巣ガンリスクを 2.5 倍に増加させると報告されてきた。子どもが呼吸抑制や頻拍、昏睡を繰り返して起こすリスクもある。大麻における他の希少な毒物学上の影響は事前審査報告書に記載された。

大麻使用者における大麻の使用障害を引き起こすリスクの推定値は、研究機関や国によって異なると思われるが、10 人に 1 人、あるいは 11 人に 1 人が典型的な例だと考えられる。しかしながら、事前審査は「全世界の疫学データは大麻使用の患者数を基盤としており、大麻の使用障害は驚くほど少なく、事実として信頼できる傾向を報告するにはあまりにも少なすぎる」。そして「データは矛盾があるようだ」として警鐘を鳴らす。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

事前審査は大麻使用の非医学的な普及が全世界的なもので、2015 年だけで 1 億 8300 万人以上の成人が大麻を使用し、これが全世界の普及率の 3.8% を占めることを指摘する。現在使用されている地域的な傾向は全世界的な傾向と相容れない可能性がある。地域的な普及率は添付の表で示されているように、1% 以下の国から 38% 以上の国まで、国によって大幅に異なる。大麻使用の普及率は女性よりも男性の方が高いが、その差は時と共に相対化している。THC 含有量は世界的に増加しており、2015 年から 2016 年にかけて(合法化された)小売の大麻の効力は、2010 年に押収された違法大麻の THC 含有量よりも 10~20% 高い。

大麻使用の世界的な影響に関しては、事前審査は大麻の使用障害が原因と考えられる疾病負荷を障害調整生存年数(DALYs)(1DALY とは、健康な状態で過ごす人生を 1 年失った、ということの意味している)で表現するところでは、2016 年は 646,480 DALYs だった。

大麻の違法な生産に関しては、事前審査は大麻が世界 135 カ国で栽培されており、世界人口の 92% を網羅し、世界中で最も幅広く違法に生産されている薬物だと指摘する。そしてこうした生産のほとん

どは医療用大麻である。大麻の押収は 2015 年に全世界で押収された薬物の 53%を占め、全世界で押収された医療用大麻の総量の 3 分の 2 (64%) は米国で押収された。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

大麻とカンナビスオイルのいずれも WHO の必須医薬品モデルリストには記載されていない。(疫学の) 事前審査は 2017 年 11 月の時点で医療用大麻はオーストラリア、カナダ、チリ、コロンビア、ドイツ、イスラエル、ジャマイカ、オランダ、ペルー、そして米国の 29 の州で合法的に使用できると指摘する。医療用大麻は寄生虫の侵入から痛みの緩和まで、様々な状況で使用されてきた。事前審査は多くの研究が HIV、関節炎、腫瘍、神経障害、精神疾患、うつ、多発性硬化症、群発性頭痛、ガン、そして他の慢性痛の症状緩和の自覚を報告していると指摘する。これらの臨床人口における大麻の使用率は一般的な成人人口における大麻使用率よりも明らかに高い。

「治療的応用」の事前審査は、大麻の治療的応用に関して詳細に記述している。ある調査においては、カンナビノイドが治療に使用される上位 5 つの病状は腰痛、睡眠障害、うつ、外傷後疼痛、多発性硬化症であった。医療用大麻の法律を施行し、大麻を医療的理由で入手可能な加盟国にはカナダ、オランダ、イスラエル、オーストラリア、アルゼンチン、オーストリア、チリ、コロンビア、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、グアム、ポルトガル、プエルトリコ、イタリア、ウルグアイ、そしてジャマイカがある。29 の州とコロンビア特別区は医療用大麻の法律を施行しているものの、米国において大麻は違法であり、州レベルで大麻の治療的応用は認められていない。

事前審査はランダム化比較試験に限定した場合、様々な臨床疾患に対して大麻の有効性にばらつきがあることを明らかにした。HIV 陽性の 67 人を対象とした試験では、ドロナビノール (合成 THC) と大麻煙は、偽薬よりも有意に体重増加をもたらし、安全であることを明らかにした。複数のランダム化比較試験は使用された大麻の多くが植物性カンナビノイドを使用しているにも関わらず、大麻が有効な鎮痛薬であることを示す。重要なことには、吸入エアロゾル化した大麻のプラセボ対照試験は、難治であった末梢神経障害を患う糖尿病患者の自発痛の評価が用量依存的に低下することを示した。3 件のランダム化比較試験では、喫煙した大麻が神経障害性疼痛に対する有効な治療法になることを示した。喫煙大麻、あるいは気化大麻に関する 2 件のオープンラベル非対照観察研究は、パーキンソン病患者における運動障害および疼痛スコアが有意に低下したことを報告した。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

効力の低いヘンプ (Δ^9 -THC 濃度 0.2~0.3%) は、紙や繊維、ロープ、あるいは糸、そして茎から取れた繊維に基づく建築材を生産するために栽培される。産業用ヘンプの種子は食料品、化粧品、プラスチック、そして燃料で使用される。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

このトピックは事前審査では扱われなかったと思われる。この査読の時点 (2018 年 5 月 21 日) では、この関連で国別調査の付録データを評価することができなかった。

g. 物質がスケジュールに収載された場合の影響

大麻の継続的なスケジュール収載の影響は、どのテーマの事前審査でも扱われなかった。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

大麻の効果と乱用およびそれに関連する障害を、合成カンナビノイドの効果と乱用およびそれらに関連する障害とを比較することは、将来的な大麻の拡大的な評価において有用であろう。大麻は現在、麻薬に関する単一条約（1961年）の中でスケジュールに記載されており、合成カンナビノイドは近年向精神薬に関する条約（1971年）の中でスケジュールに記載されているが、大麻をどのように統制すべきかのより総合的なビジョンを得るためには、これらの比較が有益であろう。

3. その他の意見

治療応用に関する事前審査に含まれた重要な情報は、エアロゾル化した大麻が（痛みに対して）難治であった末梢神経性障害を患う糖尿病患者の自発痛の評価を和らげることに有益であることを示したプラセボ対照比較試験への言及を注視した。この研究の更なる詳細を提供することは将来的に拡大される大麻の評価において役に立つであろう。なぜなら他のあらゆる薬が効かない状態で、大麻が有効な治方法となりうるかを理解することが重要だからだ。

大麻植物には500以上の化合物があることを考えると、 $\Delta 9$ -THCが大麻において主要な精神活性成分であるという一般的な仮定が得られる理由を記録することは将来の評価において役に立つだろう。MechoulamとGaoniの1967年のレポートは、この仮定を支持すると報告されているが、この研究を補完し、この仮定を完全に支持するためには、追加的な裏付けが望まれる。

大麻植物と大麻樹脂 専門家ピアレビュー2

1. 事前審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

依存の可能性：

実際に大麻を含んだ動物研究はほんのわずかで、大麻の煙に暴露された動物はCB1受容体拮抗薬によって、休止、あるいは禁断症状を示した。禁断症状は、 $\Delta 9$ -THCの静脈内投与によって用量依存的に消えたが、大麻では消えなかった。研究に関する論評には、ベンガルザルは突然の禁煙の結果ではなく、日常的な動作の妨害により禁断症状を現したのではないかというものがある。事前審査報告書もまた、使用された大麻からは、押収された大麻で見られた割合よりも比較的少ない割合の $\Delta 9$ -THCが残っていたことを強調する。ヒトにおいては、事前審査報告書は大麻への依存が、大麻の禁断症状を裏付け、特徴づける（入院患者を対象とした臨床研究、外来患者を対象とした生態学的評価および自己申告調査、構造化されたオンライン調査を含む）複数の証拠と共に、標準的な使用から禁断期に入る際の禁断症状の表れ（通常は1日から2日の間に起こる）に特徴づけられることを述べた。記載された症状には気分変化、怒りやすい性質、増幅された怒り、不安、渴望、情緒不安、睡眠障害、腹痛、そして食欲の減退が含まれ、多くの人が4つ、あるいはそれ以上の症状を報告している。精神的症状が主な症状で、最後の使用から通常、2~6日後に最も症状が激しくなる。他の薬物（ニコチンを含む）の乱用による禁断症状と同様に、最大の不快は睡眠妨害が中々消えないものの、緩やかな基本水準への回帰を含め2~3週間続く。事前審査は低い含有割合の大麻の標準的な使用によって依存が起こりうる一方、高い含有割合の大麻の標準的な使用は更にひどい禁断症状に加え、記憶障害やパノイアのリスクの増大に結び付く。

全体として、ヒトでの多くの研究で利用可能なデータは、大麻植物と同様の構成要素をもつカンナビノイドと非カンナビノイドの化学物質で作られた大麻樹脂についても、依存の可能性を持つことを明

らかにしている。

乱用の可能性：

実際のマリファナ（大麻植物）の煙を含めた動物研究はごく少数であり、多動性や自発運動の初期増加と、長期的な減少を通じて乱用の可能性を示した（CB1 受容体拮抗薬で元に戻すことができる）。マウスにおいては、喫煙大麻の $\Delta 9$ -THC の高濃度量の吸引が痛覚抑制、カタレプシー、そして低体温症といった特徴的なカンナビノイドの効果を生じさせた。ヒトにおいては、大麻は世界で最も使用される乱用薬物の一つである。事前審査報告書は、喫煙大麻の増強効果が数多くの実験室ベースの自己投与治療において示され、喫煙大麻は経験豊富な使用者によって容易に自己投与されている。こうした研究において、参加者は選択過程において偽薬のタバコよりもマリファナ・タバコ（ $\Delta 9$ -THC 含有量が1.8~5.8%）を選択し、この範囲において低用量よりも高用量を好んだ（押収された大麻植物や大麻樹脂において、どういうわけか報告よりも低かった）。薬物弁別研究もまた、参加者が容易に喫煙大麻と非喫煙大麻を区別していたことを示している。臨床試験における喫煙大麻と関係する自己申告制の自覚効果は、 $\Delta 9$ -THC のみによって生じる効果と同様、「薬物効果」の「高い」、あるいは「陶酔している」といった評価における使用量に依存する用量依存的な増加を含む。

全体として、大麻植物と大麻樹脂の使用に関する利用可能なデータと（主にヒトにおける）臨床研究は、大麻植物と大麻樹脂がかなりの乱用の可能性を見せていることを示した。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

大麻植物と大麻樹脂は幅広く世界中で使用されている。事前審査報告書は大麻の消費が高揚感や笑い、そして多弁を引き起こすものだと説明する。大麻は食欲刺激、口の乾燥やめまい、視覚や嗅覚、聴覚の増大を促進する。時間知覚が変化し、不安やパニック反応を経験する使用者もいる。大麻中毒は注意や短期記憶機能を低下させ、脆弱な個人において精神的な反応を突如引き起こす可能性がある。事前審査報告書はまた、幼い子どもがうっかり大麻を吸引し、呼吸障害や頻脈、そして一時的な昏睡に見舞われた複数の近年のケースを引用する。

事前審査報告書において、大麻は急性致死「過量投与」と関連していないと述べる一方、これは議論が多く、米国科学技術医学アカデミー（NASEM）による全会一致の最近の報告書では、大麻使用とヒトにおける全死因死亡および過量致死のリスク増加との関連を支持または否定する科学的根拠は不十分であると結論付けている。毒物学上の懸念は心臓血管システムに対する大麻の効果で、事前審査報告書は大麻が非常に激しく人間の心拍数と血圧を増加させるが、大麻使用と心臓発作の関係には、不明確な関係があることに言及する。大麻が虚血性脳梗塞のリスクを増加させることを示す少数派の証拠も存在する。心臓血管上の効果を除いては、標準的な大麻使用者は高確率の慢性的な気管支炎を経験する可能性がある。急激な大麻使用は一定の種類認知機能を衰えさせ、注意や学習、そして記憶を妨げる可能性がある。事前審査報告書は薬物の効果が薄まれば元に戻るが、短期間の精神状態を突如引き起こす急性大麻中毒のケースが頻繁にあることに言及する。ヒト集団研究は大麻使用を、用量依存的な形で疾患を引き起こすリスクを増加させ、大量の大麻使用が統合失調症を引き起こし、青年期における大麻使用が統合失調症の発現年齢を早めるとして、統合失調症と結び付けた。事前審査報告書はしかしながら、大麻が実際に統合失調症を引き起こすか否かについては議論が多いと述べている。大麻に関する NASEM の報告書は、大麻使用が双極性障害の患者における躁症状やうつ症状を引き起こすわずかなリスク増加、自殺念慮、自殺未遂、大量使用者においては自殺の実行、そして社会不安障害を増大させるという証拠に言及した。

事前審査報告書は研究の要点を説明し、大麻が運転への障害、そしてリスクのレベルは一般的にアルコールほど大きくはないものの、大麻の影響を受けている際に運転する人は、より自動車事故に巻き込まれやすいことを示している。事前審査報告書は大麻の影響を受けている運転者はより遅く運転し、

追い越そうとする回数はより少なく、正面の車体と自分自身の車体の間により大きな距離を残すことを示す研究もあると述べる。しかしながら、他の研究は大麻の使用が反応時間、車線制御、スピードメーターのチェック、頭と身体の安定、ブレーキ停止の時間を損ない、緊急時の状況における不適切な反応を促進することを示している。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

事前審査報告書は1億8300万人以上(下方推計:1億2800万人、上方推計:2億3800万人)の成人が2015年に大麻を使用したと推測され、これとほとんど同じ絶対数の使用者が2800万人のヨーロッパと比べ、アフリカ大陸とアメリカ大陸、そしてアジア(5000万人以下)に存在すると記載のある2017年の世界薬物報告を紹介した。15歳から64歳の年齢グループの普及に関しては、北米と西アフリカ、そして中央アフリカ地域で推計が最も高く、オセアニアが後に続く。(15~64歳の)全世界人口における全世界的な大麻使用の普及は著しい増加傾向にあり、2.7%から4.9%にまで及ぶ。事前審査報告書はまた、大麻が135カ国で栽培され、世界人口の92%を網羅し、生産の多くはマリファナに充てられる全世界で最も幅広く不法に生産された薬物であり続けていると、2017年の世界薬物報告から引用する。2014年と2015年に押収された大麻樹脂の量は伝えられるところによれば約1500トンで、押収された大麻ハーブは約7000トン以上だった。大麻の不法取引は(1990年代後半のレベルと比べると)過去10年間で高いレベルで安定化しているように見え、現在の押収の多くは北米で行われているが、他の地域では多様な傾向が指摘されている(例:アフリカと南米では2010年から2015年にかけて押収量が倍になった)。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

$\Delta 9$ -THCの治療的使用は立体科学的異形のトランス型 $\Delta 9$ -THC(ドロナビノール)に限定されるように思われる。マリノールとして販売されるドロナビノールは米国において、後天性免疫不全症候群(AIDS)の患者における体重減少に関する食欲不振の治療のためや、従来型の嘔吐治療に適切に処置することに失敗した患者におけるガン化学療法(CINV)に関連する吐き気と嘔吐のための使用の承認を得ている。

ドロナビノールは「特別アクセスルール」の下で、英国やスカンジナビア半島諸国、そして西ヨーロッパ諸国の多くで承認、あるいは利用可能となっている。例えば、オーストリアとデンマーク、アイルランドにおいては、腫瘍学や緩和ケアにおける従来型の治療に無反応なガン化学療法(CINV)のため、そしてデンマークにおいてはガンの痛みのために使用することが承認されている。アイルランドにおいては、ドロナビノールはHIV患者における食欲刺激のために承認されている。

ドロナビノールはドイツにおいて、いかなるタイプの慢性的な痛みに対しても、そして緩和ケアにおいていかなる状況でも処方することが可能である。 $\Delta 9$ -THCはまた他の症状のためにも研究されてきた。これには腹痛、認知症、多発性硬化症、神経因性疼痛、そして吐き気と嘔吐が含まれる。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

事前審査報告書は $\Delta 9$ -THC含有割合が低い産業用途の大麻(ヘンプ)が管理された状況下において扱われると述べる。ヨーロッパや北米地域の国においては、合法的にヘンプと分類され、それぞれ0.2%、あるいは0.3%以上の $\Delta 9$ -THCを含まない。国家規制は多様である一方、こうした栽培は紙や繊維、ロープ、あるいは糸、そして茎から取れた繊維から建築材を生産するためにいくつかの国で進んでいる。産業用ヘンプの種子は食品、化粧品、プラスチック、そして燃料に使用される。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

事前審査報告書では情報が記載されていない。

g. 物質がスケジュールに掲載された場合の影響

具体的な情報はない。大麻(定義済)と大麻樹脂は、1961年麻薬に関する単一条約でスケジュール I と IV 物質として現在掲載されている。大麻および大麻樹脂は、WHO の必須医薬品モデルリストに掲載されていない。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

大麻(定義済)と大麻樹脂は、1961年麻薬に関する単一条約でスケジュール I と IV 物質として現在掲載されている。同条約は、スケジュール I の薬物が特に乱用される傾向があり、かつ悪影響を及ぼす恐れがあり、スケジュール IV の薬物以外の物質が有していない実質的な治療上の利点によって相殺されない場合は、その薬物をスケジュール IV に掲載することを規定している。事前審査報告書はこうした側面に関する情報を提供する一方、治療的利点を調査する際には更なるデータが必要としている。事前審査報告書は特に薬物運転や死亡例の報告に関するものについて、詳細と多様な研究を割愛している。

3. その他の意見

注目すべきは、立体科学的異形のトランス型 Δ^9 -THC (ドロナビノール) が大麻植物における主要な精神活性物質として引用されていることである。従って、 Δ^9 -THC が大麻植物および関連製品の活性成分となる性質により、大麻を含むデータと、大麻樹脂のみを含むデータを切り離すことが重要であり、事前審査報告書はこれを達成している。

WHO 依存性薬物専門家委員会 (ECDD) 事前審査

Extracts and tinctures of cannabis (大麻抽出物および大麻チンキ剤)
専門家ピアレビュー 1

1. 事前審査報告書に基づく意見

事前審査では、大麻抽出物とは大麻の葉および花からの植物抽出液であると定義した。これらの抽出物には、娯楽目的で用いられる物 (例えばブタン・ハシシオイル (BHO)、プロパン・ハシシオイル (PHO)、他の溶剤抽出物、ロジン、蒸留物)、カンナビスオイル (例えばヘンプシードオイル、エッセンシャルオイル、メディカル・カンナビスオイル) や他の大麻関連抽出物から製造したナビキシモルス/CBD (カンナビジオール) を含む。大麻抽出物の主なターゲットは、主にデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (Δ 9-THC) およびまたは CBD であり、テルペンは副次的なターゲットである。抽出物中に含まれる Δ 9-THC : CBD の比は、植物株中のカンナビノイドの比、および抽出物を製造するために使用された植物の一部により決定される。ナビキシモルスとは、植物由来のテトラヒドロカンナビノール (THC) および CBD を同比率で含む大麻抽出物である。

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

依存の可能性 :

大麻抽出物の依存性は、動物ではまだ明確に研究されていない。しかしながら、数多くの研究では、多くの抽出物中の主要な精神活性成分である Δ 9-THC について詳細に調べられている。 Δ 9-THC の反復投与を止めると軽度の身体的離脱症状が、げっ歯類で観察された。反対に、アンタゴニスト (拮抗薬) で起こる離脱症状は、より顕著な徴候が起こった。リモナバントの投与は、激しい震え、足の震え、顔面を擦る動作および運動失調のような身体的徴候ならびに食物に対するオペラント反応の抑制などの行動的兆候を誘導した。 Δ 9-THC によるリモナバント誘発性離脱症状も、アカゲザルとイヌにおいて報告されている。報告書では、ナビキシモルスの依存性は動物では認められていないと述べている。 Δ 9-THC、11-OH- Δ 9-THC の主要な代謝産物は、マウスにおけるその大麻類似効果によって示されるように、精神活性がある。これは、ラットの薬物弁別で Δ 9-THC の代わりに用いており、人間においても同様の心理的効果を有する。

ヒト臨床研究 :

大麻抽出物の依存性は、ヒトにおいても特に認められていない。しかし、高濃度の Δ 9-THC を含む大麻に日常的にさらされると、依存の確率および重症度が増加することが研究により示されている。ナビキシモルスとは別に、大麻抽出物の用量は、しばしば使用者自ら決定し、その量は耐性発現と関連している。禁断症状は、大麻を常用した後、断って 24 時間から 48 時間以内に起こる。大麻離脱症候群を構成する身体的および心理的症状には、気分変化、怒りやすい性質、増幅された怒り、不安、渴望、情緒不安、睡眠障害、胃痛、および食欲減退が含まれる。いくつかのタイプの抽出物を常用することで、他の抽出物よりも依存性がより高くなる可能性があるとして唆されている。チンキ剤の Δ 9-THC 濃度はまちまちで、大麻抽出物は Δ 9-THC 濃度が最も高く、依存性が最も高い。大学生や大麻常用者の調査では、ブタン・ハシシオイルを頻繁に使用した場合は依存性がかなり高く、大麻の使用の制御に欠けていた。

ナビキシモルスの依存性はヒトでは認められていない。事前審査報告では、中毒および依存性に関する以前のレビューについての未発表の研究が書いてあった。それによると、ナビキシモルス治療を 2 週間中断した患者の 44% が、大麻離脱症状（例えば、睡眠障害）の増加を示したとあった。他の研究では、大麻離脱症候群の治療におけるナビキシモルスの有効性を調べ、大麻使用者が治療中および非治療の離脱症状を改善するのに効果的であると報告している。

乱用の可能性：

大麻抽出物の特定評価（純粋な $\Delta 9$ -THC に対する）は得られていない。しかし、 $\Delta 9$ -THC の乱用可能性に関する前臨床動物実験が行われている。2 つの主要な大麻抽出成分のうち、 $\Delta 9$ -THC のみが、動物において典型的な $\Delta 9$ -THC 様薬理効果を生じており、利用可能な証拠によると、CBD には乱用可能性がないことが示唆されている。動物モデルにおける大麻の乱用可能性を調べたほとんどの研究では、全身注射または燃焼したまたはエアロゾル化した $\Delta 9$ -THC を試薬として使用した。リスザルでは $\Delta 9$ -THC の自己投与が見られたが、ラットでは有意で行われなかった。しかしながら、合成アミノアルキルインドール・カンナビノイド、WIN55, 212-2 の自己投与が報告されていた。ラット、アカゲザル、マウスおよびハトで $\Delta 9$ -THC による薬理的に選択的な弁別刺激効果が生じた。げっ歯類およびまたはアカゲザルでは、 $\Delta 9$ -THC は、他の精神活性の天然由来カンナビノイド、CP55, 940、WIN55, 212-2 およびさまざまな乱用された合成カンナビノイドに完全置換されることが実証されている。研究では、 $\Delta 9$ -THC（エアロゾル化 $\Delta 9$ -THC、大麻抽出物、または合成カンナビノイド）を含有する大麻の煙への暴露が、例えば運動抑制、痛覚抑制、低体温、カタレプシーといったカンナビノイド効果の濃度依存性プロフィールをげっ歯類およびラットにおいて引き起こすことが報告されている。また弁別刺激効果（ラット、マウス、ハト、アカゲザルにおいて）やリスザルにおいての増強効果（リモナバントによって逆転された）も報告されている。条件付け場所嗜好性は、 $\Delta 9$ -THC（ただし、エアロゾル化されていない）をラットの腹腔内に投与後に報告された。エアロゾル化された $\Delta 9$ -THC では、条件付け場所嗜好性も生じなかった。

報告書では、ナビキシモルスの乱用可能性は動物でははっきりとは認められていないと述べている。しかし、その 2 つの成分（ $\Delta 9$ -THC および CBD）を使って、薬物弁別および場所条件付けの研究で実験されている。 $\Delta 9$ -THC 訓練用量の 10 倍までの用量で単独で実験した場合、賦形剤から 3mg/kg の $\Delta 9$ -THC を識別するように訓練されたオスの Long-Evans ラットは CBD で $\Delta 9$ -THC を代用することができなかった。それはまた、CBD : $\Delta 9$ -THC 比が 1 : 1 から 10 : 1 で実験を行った場合、 $\Delta 9$ -THC の識別刺激または応答率は変わらなかった。対照的に、CBD が CBD : $\Delta 9$ -THC 比 1 : 1 および 10 : 1 の場合は、ICR マウスにおいて 10mg/kg の $\Delta 9$ -THC によって生じる条件付け場所嗜好性は減弱した。 $\Delta 9$ -THC を静脈内自己投与するように訓練されたラットでは、CBD も $\Delta 9$ -THC の増強効果に影響を与えなかった。これらの結果から、ナビキシモルスに含まれる CBD は $\Delta 9$ -THC の条件付け場所嗜好性を減弱させる可能性があるが、その自覚または増強効果に影響を及ぼす可能性は低いことがわかる。

ヒト臨床研究：

大麻抽出物の乱用可能性は、ヒトにおいて特に認められていない。一方、大麻抽出物で見られる増強効果および自覚効果は $\Delta 9$ -THC によるものである。抽出物のタイプが異なるためにその中の $\Delta 9$ -THC の濃度が異なってくるが、それにより乱用可能性も変動してくる。しかしながら、この仮説を証明する経験的データは無い。ある研究では、 $\Delta 9$ -THC と CBD を 2 : 1 で含む大麻抽出物の経口投与は、疲労、めまい、および眠気をおこした。高濃度な大麻抽出物、特に吸入器による乱用可能性も認められていない。

娯楽目的の大麻利用者のナビキシモルスの乱用可能性を評価するための臨床試験では、高濃度（21.6 または 43.2mg）の $\Delta 9$ -THC を含むナビキシモルスが、大麻類似効果を誘発することを示している（例えば、Addiction Research Center Inventory にあるように麻薬のように、ハイになって、マリファ

ナの比率が上がる)。大麻使用に伴う自覚効果は、10.8mg より低い用量では誘発されなかった。別の研究では、より少ない用量のナビキシモルスでも同様の所見が報告された。ナビキシモルスの市販後調査では、乱用は報告されていない。しかしながら、ナビキシモルスの副作用として、強い高揚感が報告されている。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

ナビキシモルスの一般的な副作用は、軽度から中程度の目眩と疲労である。他の一般的な副作用としては、吐き気や嘔吐、低血圧、眠気、注意障害、混乱、無力症（衰弱）、口渇、下痢、不安、頭痛などがある。これらの副作用は一時的なものだ。まれに、口腔粘膜スプレーが、痛み、不快感、味覚不全、口内炎および舌の痛み（口および舌の灼熱感）を引き起こす可能性がある。ナビキシモルスでは、失神、鬱病、強い高揚感および断絶感などの重篤な精神医学的有害事象が報告されている。一過性精神病反応も観察されている。

大麻抽出物、チンキ剤、油および茶の毒性に関する情報はほとんどない。Δ9-THC を豊富に含む大麻抽出物、チンキ剤、油および茶により生じる副作用および毒性は、低濃度のカンナビノイド、テルペノイドおよびフラボノイドも含むΔ9-THC やΔ9-THC を豊富に含む大麻で観察されるものと同様である。カンナビノイド毒性は用量依存性である。

娯楽目的での大麻抽出物の乱用に対する関心が高まっている。非常に高いΔ9-THC 用量への急性暴露は、頻脈、起立性低血圧、失神および薬物誘発精神病にかかる可能性を増加させる。横断研究ではブタン・ハシシオイルを使った場合に、不穏状態、不安、記憶障害が起こることが報告されている。事前審査の報告書には、大麻抽出物またはチンキ剤の誤用、乱用または過量投与に伴う薬物関連の死亡は記載されていない。ヘンプシードオイルを摂取した子供の非致死性カンナビノイド中毒の疑い例が1件報告されたのみである。しかし、生成物中のΔ9-THC の量は非常に少なかった。

大麻抽出物には、ユーザーが摂取すると有害な残留溶媒（ナフサ、イソプロパノール、アセトン、ヘキサン、エチルアルコールまたはブタン）が含まれている可能性がある。一部には農薬などの汚染物質が含まれていることが判明している。プロピレン・グリコールおよびポリエチレン・グリコール400（粘性のある大麻油のカートリッジからの流れをよくするために使用される）のような薄め液は、ある種の装置で加熱すると高濃度のアセトアルデヒドおよびホルムアルデヒドを生成することがある。さらに、テルペンは、毒性分解物であるメタクロレイン（刺激剤）およびベンゼン（発癌物質）に変換可能である。

ナビキシモルス（サティベックス）は、ウィーン・テスト・システムを用いた多発性硬化症患者の何人かにおいて、運転関連能力に影響を及ぼさないことが示された。走行シミュレータやオンロードテストでの走行性能への影響は認められなかった。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

大麻抽出物およびチンキ剤の使用に関連する公衆衛生上の問題の性質および大きさは広範囲であるが、算定することは困難である。これは、大麻の使用形態、すなわちハーブあるいは、樹脂、抽出物、チンキ剤のいずれの形態で使用されているかを区別していない報告が多数あるためだ。世界中で、大麻は、娯楽目的または自己治療のために主にハーブおよび樹脂の形態で使用されているので、抽出物およびチンキ剤で使われる割合は少ないと言われている。非医学的使用の場合、大麻抽出物およびチンキ剤は、通常、油の形態またはワックス、例えばブタン・カンナビスオイル (BCO) として消費される。大麻は、2015年には15~64歳の世界の人口の中で3.8%の1億8300万人にあたる人がやっていることになり、ここ数十年間、最も一般的な違法薬物であった。

娯楽や医療用の大麻に対する法律の登場により、特に溶媒抽出法による大麻濃縮物の生産は、米国および世界の他の地域で急速に拡大している。さまざまな形で違法または規制されていない製造が行われている。悲惨な火災や爆発が、溶剤によって発生し、一部の労働者が重傷を負っている。これらの方法はカリフォルニア州では禁止されている。BCO を生産する際の火傷は、米国での公衆衛生上の懸念事項である。大麻が合法化された 4 州では、7 年間で BCO 生産に関連する火傷の増加が記録された。患者は 12 + 48.4 日の酸素吸入器装着を必要とし、27.1 ± 59.4 日の入院を必要とした。さらに、3 人の患者がその負傷が原因で死亡した。BCO の生産過程で火傷をした患者数の急激な増加が報告されている。コロラド州では大麻の合法化以来、カンナビスオイル生産に伴う炭化水素による火傷が増加している。ある研究では、2008 年 1 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日まで、地元の火傷治療センターで BCO の火傷の症例が 29 例あったことが示されていた。医学的用途が自由化される前の症例はなかった。医学的用途の自由化に伴い（2009 年 10 月～2013 年 12 月）19 件（61.3%）、合法化以来、2014 年には 12 件（38.7%）となっている。19 人の患者は皮膚移植を必要とし、8 人は創傷ケアのみを受け、1 人は外科的骨折修復を必要とし、1 人は外科的創面切除術を必要とした。

各国の大麻抽出物およびチンキ剤の違法なまたは規制されていない生産および違法取引の正確な範囲および規模に関するデータは、事前審査報告書には記載されていない。しかし、オンライン薬局を通じて大麻抽出物やチンキ剤を娯楽用に違法に販売している証拠がある。最新の世界医薬品報告によると、2015 年のチンキ剤の押収は比較的小さく、毎年、国連薬物・犯罪事務所（UNODC）は、違法な生産と取引に関する報告を行っている。

d. 医療用（動物用を含む）のための物質の必要性

ナビキシモルスは、オーストリア、ベルギー、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、アイスランド、アイルランド、イタリア、リヒテンシュタイン、ルクセンブルク、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国での多発性硬化症（MS）による痙縮の治療のための販売承認を取得している。カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、ブラジル、コロンビア、チリ、アラブ首長国連邦、クウェート、イスラエルでは MS による痙縮での使用承認を受けている。ナビキシモルスは、MS の神経因性疼痛および慢性癌性疼痛についてはカナダやイスラエルでも承認されている。ナビキシモルスは、WHO 必須医薬品モデル・リストには載っていない。

異なる目的での大麻抽出物の治療的使用がいくつかの研究で評価されている。ナビキシモルスは、多発性硬化症患者の不安を軽減することが観察された。ADHD（注意欠如・多動症）患者では、多動性およびまたは衝動性および抑制の認知的測定において有意な改善を示した。ナビキシモルスによる治療は、大麻の禁断症状を有意に減少させたが、大麻使用障害を有する人には効果がなかった。また、全体の生活の質を改善したが、オピオイドの効かない進行性のガン疼痛には効果が無く、睡眠障害の人の睡眠の質と睡眠障害を改善した。

ヘンプシードオイルおよび月見草オイルは、多発性硬化症の患者の神経症状評価スコアを引き下げ、肝臓トランスアミナーゼレベルを低下させると報告されている。また、THC を含むカンナビスオイルは、認知症のためのアドオン薬物療法として使用されている。大麻抽出物は、多発性硬化症を含む慢性的な医学的疾患を有する患者の神経症状を改善し、運動ニューロン病の患者の筋緊張評価スケール（modified Ashworth Scale）および疼痛スコアを改善することが観察されている。それらはまた、睡眠障害の患者および化学療法に起因する吐き気および嘔吐を伴う患者の症状を改善することも判明している。ヘンプシードオイルは、さまざまな栄養素と幅広いビタミンやミネラルを豊富に含み、食品として使用されている。低温圧搾したシードオイルには抗酸化物質も含まれている。

ヘンプシードオイルおよびどろどろの残留物である「殻」は、肥料として使用されるか、または錠剤に圧縮されて、牛の飼料に使用される。多くの国で動物飼料として使用されている。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

大麻抽出物およびチンキ剤の産業利用は知られていない。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

大麻抽出物およびチンキ剤（大麻および大麻樹脂と一緒に）は、現在、1961年の麻薬に関する単一条約のスケジュール I に記載されている。米国では、大麻は、1970年の規制物質法の下でスケジュール I の薬物（乱用の可能性が高く、許容される医療用途のないもの）に分類されている。この連邦禁止条項にもかかわらず、一部の州と地方自治体は、主に医学および産業用の様々な用途の免除を可能にする法律を制定している。2018年1月現在、アラスカ州、カリフォルニア州、コロラド州、メイン州、マサチューセッツ州、ネバダ州、オレゴン州、バーモント州、ワシントン州では医療用と娯楽用に大麻を販売し所有することを合法としている。大麻の娯楽目的および医療目的の使用あるいは大麻の栽培は、英国を含む多くの国で違法とみなされている。しかし、他の国々では、大麻の娯楽用途、医療用途、栽培に関する規制が異なる。

さまざまな国の大麻抽出物およびチンキ剤の特定の制限に関するデータは（特に大麻および大麻樹脂と一緒にグループ化されている可能性があるため）利用できない。しかし、それらは医療用や娯楽用大麻を規制する法律の対象となっているかもしれない。米国食品医薬品局には、ナビキシモルスのデータの現在進行中のレビューがある。

g. 物質がスケジュールに収載された場合の影響

正当な使用への影響はないはずだ。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

それはない。

3. その他の意見

大麻抽出物は、さまざまな形態で存在し、溶媒油抽出物やロジンと蒸留物、カンナビスオイル、水性抽出物およびナビキシモルスを含む。それらは、主成分（ $\Delta 9$ -THC およびまたは CBD）の濃度および比率が異なる。具体的には、カンナビスオイル抽出物は $\Delta 9$ -THC の最高濃度を有し、チンキ剤は濃度がまちまちで、水性抽出物は $\Delta 9$ -THC の比較的低い濃度を、ナビキシモルスはほぼ等しい濃度の $\Delta 9$ -THC および CBD を有する。理論的には、ヘンプシードオイルは有意なカンナビノイド含有量を含むべきではない（しかし、次善の製造プロセスは $\Delta 9$ -THC の混成をもたらす可能性がある）。主成分の濃度および割合は、ほとんどの個々の薬力学および副作用およびまたは有害作用プロファイルの原因となる。CBD はその純粋な状態では乱用の可能性を有さないかまたは害を引き起こすとは思われなく、 $\Delta 9$ -THC の嫌悪効果を減弱することも示唆されているが、一方 $\Delta 9$ -THC は有意な精神作用を有し、いくつかの大麻抽出物の主成分である。その主要代謝物、11-OH- $\Delta 9$ -THC もまた精神活性がある。これが、低濃度の THC を含むナビキシモルス製剤が、高濃度のものよりも好まれる理由である。

1961年の条約では、大麻および大麻樹脂、大麻抽出物およびチンキ剤は、スケジュール I に一緒にまとめられている。大麻植物および大麻樹脂は、1961年条約のスケジュール IV にも含まれている。現

在、いくつかの大麻抽出物およびチンキ剤の治療的使用を記載した報告が公開されている。これは、議論、審査、事前審査、その後にあるかもしれない重大な審査と関連して、大麻からの大麻抽出物およびチンキ剤の論理的分離をもたらした。

事前審査の報告書では、大麻抽出物およびチンキ剤が、化学、薬理学、乱用および依存形成能および毒性プロファイルを別々に記述しているため信用できる努力を行っていることが評価された。残念なことに、大麻抽出物およびチンキ剤に特有の乱用および依存形成能に関する不十分なデータがあった。情報の大部分は、 $\Delta 9$ -THC、その誘導体または他の化合物を用いた異なる研究からの外挿であった。さまざまな抽出物およびチンキ剤に関する公衆衛生上の懸念の範囲および大きさは、個別化することがより困難であった。したがって、大麻抽出物、特に治療目的で使用される抽出物に特異的なデータが有用である。

主要成分の濃度が異なるため、大麻抽出物およびチンキ剤に関する問題は、融和させるのが難しく、可能な限り個性化する必要がある。しかし、CBD は治療上有効なのが判明しており、乱用可能性を有するようには見えないので、治療用途の大麻抽出物において最大（または安全）と考えられる $\Delta 9$ -THC の濃度を確立する必要がある。これは大麻抽出物およびチンキ剤に関する審議を決定づけるのに寄与するであろう。

Extracts and tinctures of cannabis (大麻抽出物および大麻チンキ剤) 専門家ピアレビュー 2

1. 事前審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

大麻抽出物にはカンナビスオイル、水溶性抽出物、大麻チンキ剤が含まれ、これらは植物の大麻から得られる。大麻は、カンナビノイドやテルペンといった必要な混合物を、植物内に含まれる不要物から分離する為に、抽出過程を経る。抽出物には、脂性、バター状、蠟燭の様なもの、固形へと展性のあるものといった具合に、多様な色合いや濃度がある。抽出物には独特な味と香りがあり、多様な化学名と俗名がある。後続の最終産物を得る為、炭化水素溶剤、エタノール、水溶性物質などを含む、数多くの溶剤が大麻抽出に使用されてきた。最終産物の効力は、有効カンナビノイドの濃度で決まる。主として、抽出物中の $\Delta 9$ -テトラヒドロカンナビノール： $\Delta 9$ -THC である。ナビキシモルス は、 $\Delta 9$ -THC とカンナビジオール (CBD) の割合が約 1 対 1 であり、経口ムコサール・スプレーとして産出される他の少量カンナビノイドを含んだ、独特な大麻抽出物だ。

依存の可能性

純粋な大麻抽出物、もしくは、ナビキシモルスの動物体内における、依存可能性を評価した科学研究は、まだ行われていない。しかしながら、抽出物の大部分で見られる、精神活性物質 $\Delta 9$ -THC は、個別に検査されており、ヒト臨床試験、動物実験をもとに、依存可能性を示している。ヒトにおける大麻抽出物の依存可能性に関する特別な研究はされていないが、高濃度の $\Delta 9$ -THC を含むある種の大麻抽出物の通常使用者には、依存の傾向がより見られるであろう。観察前段階で、大麻抽出物とその濃縮液は、最高濃度の $\Delta 9$ -THC を含有する。一方水溶性抽出物には最低濃度しか含まれていない。大麻から抽出されたヘンプシードオイルは、微量の $\Delta 9$ -THC しか含まない。ヘンプシードオイルの、精神活性効果としての $\Delta 9$ -THC の欠乏を説明した研究は、ほとんど存在しない。対照的に、大麻服用者による、高頻度のブタン・ハシシオイルの使用と、高段階の身体依存性が関連づけられ、大麻服用者に

おける抑制力の欠陥が見受けられた。水溶性抽出物の依存可能性に特化した研究、というものは存在しない。

ナビキシモルスの依存可能性は、まだヒトで評価されていない。しかしながら、ナビキシモルス治療に関係した、禁断症状のわずかな証拠が存在する。ある研究は、長期間使用後、ナビキシモルス治療を不意に2週間中断した際、睡眠障害、食欲減退、気分変化や鮮明な夢を含む、軽い禁断症状があったことを示した。

乱用の可能性

動物において、大麻抽出物対、純 $\Delta 9$ -THCの乱用の可能性に関する特別な研究はまだなされていない。動物実験から、多く的大麻抽出物の主成分である $\Delta 9$ -THCの乱用の可能性を示す証拠が得られている。CBDはまた、別に試験した場合に大麻抽出物中に存在し、乱用の可能性はない。

大麻抽出物は、含有する $\Delta 9$ -THCまたはCBDの濃度が異なるだけでなく、投与経路も大麻抽出物によって異なる。事前審査では、ヒトにおける大麻抽出物の投与経路は舌下、経口、吸入(喫煙または気化)、直腸および経皮を含むことが報告された。動物モデルを用いたカンナビノイドの最近の吸入試験では、THCを含有するカンナビノイド煙への暴露は、 $\Delta 9$ -THCを注射によって投与した場合と同様に、げっ歯類に類似したカンナビノイドの典型的な影響をもたらすことが示されている。同様に、自発運動の抑制、抗侵害受容、低体温およびカタレプシーが、粗製大麻抽出物またはe-シガレット装置を用いた $\Delta 9$ -THCに曝露したラットで観察された。対照的にエアロゾル化 $\Delta 9$ -THCはラットにおいて条件付け場所嗜好性を生じたが、腹腔内投与では生じなかった。

ナビキシモルスの乱用の可能性は、動物では特に評価されていない。この植物製品の2つの主要成分($\Delta 9$ -THCおよびCBD)は、薬物識別と条件付け場所嗜好性モデルで試験された。薬物を溶かすのに用いた溶媒から $\Delta 9$ -THC 3mg/kgを識別するように訓練された雄Long-Evansラットでは、CBDはTHC弁別刺激効果を示さないようである。対照的に、CBD: $\Delta 9$ -THC比で1:1および10:1では、ICRマウスにおける $\Delta 9$ -THC 10mg/kgにより生じた条件付け嫌悪効果を弱めた。一方、 $\Delta 9$ -THCを自己投与(静脈内投与)するよう訓練したラットの選択群では、CBDは $\Delta 9$ -THC増強効果に影響しなかった。

ヒトにおいて、大麻抽出物の乱用の可能性に関する研究は、なされていない。大麻抽出物の体内吸収時の適用量は、ナビキシモルスを除いては、服用者によって決まると言っている。蒸気や煙として吸引された場合には、より迅速な精神活性効果をもたらす。しかしながら、ベポライザー(気化吸引器)を使った、効力の高い大麻抽出物の乱用の可能性は、ヒトで研究はされていない。あるランダム化比較試験では、 $\Delta 9$ -THCとCBDを2対1の割合で含む大麻抽出物を、経口経由で摂取した際、何も知らない健康な被験者たちに、疲労、眠気、気分の高揚等の著しい症状が見られた。同様に、 $\Delta 9$ -THCを経口摂取した場合、吸引の場合よりも、より高い鎮静作用をもたらす。

観察によると、ナビキシモルスには、服用量に関係して、多幸感もしくは鎮静作用があるらしい。そしてそれは、娯楽での大麻使用歴と共に、評価時の被験者の大麻使用に関連している。ナビキシモルスの市販後調査から、いかなる乱用の報告もされていない。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

大麻抽出物、大麻チンキ剤、そして水溶性抽出物の中毒性に関連した、個別リスクに関する情報はあまりない。事前審査報告書によると、比較研究で、 $\Delta 9$ -THCと大麻抽出物の両者は、ほぼ同様に、妊娠中のマウスにおいて、吸収の割合を増加させた。そのことによって、大麻抽出物中の構成物が $\Delta 9$ -THCの活動を緩和しない徴候がある。抽出物の抽出に利用された溶剤が、使用者によって摂取されれば、健康に被害を及ぼす残余溶剤として残るといったような個別リスクが多数ある。同様に、無秩序

な大麻市場の最終産物に含まれていた殺虫剤のような、汚染のリスクもある。それは、大麻の煙により、使用者に容易に移行する。パイパーの様な機器で利用される、プロピレングリコールといった薄化剤は、加熱されると、中毒性ホルムアルデヒド誘導体も発生する。大麻抽出物を燃焼させ吸うことによって、抽出物中の構成物のいくつかは、刺激物もしくは、発ガン性の物質に変化する。

カンナビス・ティーについては、それを摂取することに、少量の中毒性リスクがある。少量の $\Delta 9$ -THCを含むヘンプシードオイルを消費した子供が、軽度のカンナビノイド中毒を発症したとの症例報告があるが、ヘンプシードオイルの中毒性のリスクは、一般的に稀である。

ヒトへの服用量に左右される中毒性は、大麻抽出物使用者の体内で、高濃度の $\Delta 9$ -THC によって引き起こされる。しかし、これを論証した確固たる研究は、存在しない。以前の事前審査報告書で、ある研究で大麻のブタン・ハシシオイル使用者は、高濃度の大麻植物使用者に比べ、より重い不穏状態や不安感や記憶損傷の症状を示した。ブタン・ハシシオイル使用者は、また、一生涯にわたり心の病を負ったり、他不法薬物の使用をする傾向があった。

大麻抽出の際の溶剤を使った製造過程で、環境火災と爆発の著しい危険性の証拠もある。米国でブタン・ハシシオイル製造や炭化水素溶剤の使用に関係した燃焼負傷の件数が増えており、結果、重大な不幸な事件となっている。ある研究で、29 のブタン・ハシシオイルの燃焼事故で入院となった件のうち、19 名の患者が皮膚移植が必要となり、8 名が処理のみ、1 名が外科骨折修復、1 名が外科壊死組織切除が必要となった。もう一つの研究によると、3 件の死亡例と長期入院が報告された。大麻の使用に比べ、ブタン・ハシシオイルの使用が大麻の使用よりも、多くの事故や健康被害と関連していたとは説明しなかった。

事前審査報告書で、ナビキシモルスが、過渡的に、頻拍症と起立性低血圧症の原因になり得るが、心伝導異常は報告されなかった。マウスやラットを使った生体内実験で、発ガン性もしくは変異原性の可能性の徴候はなかったようである。治療における最大投与量、キログラムあたり一日に 12.5mg 以上の $\Delta 9$ -THC と CBD を服用しても、繁殖力に問題をきたすとする証拠はなかった。ウサギにおいて、低い胎児体重と胎児の頭蓋骨の骨化遅滞があった場合、多量の服用で、胎児中毒性への幾分のリスクがある。キログラムあたり一日に 4mg 服用量で、ラットの子に胎児に、低体重と正向反射の損傷が見られる。証拠により、授乳中のラットにおいて、 $\Delta 9$ -THC BDS と CBD BDS を 1 対 1 で混合したものを経口投与すると、それが高濃度になって母乳に排出されることがわかる。

多数のナビキシモルス使用に伴う、有害反応の徴候があり、それには、めまい、疲労、味覚の変化、口腔内乾燥、眠気、口腔内潰瘍形成と口内と舌の灼熱感が含まれるが、それらは軽度であり、自制可能である。方向感覚の喪失、鬱、多幸感、精神分離等の精神神経性の副作用も報告されている。さもない健康体である個人に、治療に必要な最大投与量以上（一日 2 回 18 噴射）を投与した場合、過渡的精神反応が報告されている。

運転シミュレーターを用いて運転作業を評価する、運転時のナビキシモルスの使用に関する偽薬対照試験は存在しない。事前審査報告書で挙げられた予備的証拠で、動脈硬化症を患う被験者に、4~6 週間、毎日ナビキシモルスを服用した後、ベースライン性能と比べて運転に関する能力に影響はないということが示されている。ナビキシモルスの影響下で運転された事例は報告されていない。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

大麻抽出物と大麻チンキ剤のご使用に関連した論説をした研究はあまりない。いくつかの国の国際的オンライン調査に参加者の内の 3%と、去年の大麻服用者の内の 7%（参加者総数は 181,870 人、46%が大麻使用者）がブタン・ハシシオイルの使用者であったと報告がある。使用目的として、娯楽使用、

医療使用、そして解答者の大半は、娯楽と医療の両方の使用を挙げた。米国で行われた、他の2つの調査で、カンナビスオイルとカンナビスワックスの吸入が、生涯大麻使用者（全体数 1,123 人）の内、15.5%と 10.2%を占め、生涯喫煙者の 22.9%と 14.8%を占めた。米国での追加研究によると、昨年1年間の大麻使用者の内、44%（全体数 121 人）がブタン・ハシシオイルを過去1年間に使用しており、頻繁なブタン使用は、高い率で身体依存と関連している。ナビキシモルスの誤使用についての報告はない。

事前審査報告書で、大麻チンキ剤の世界的押収や不法産物、もしくは不法大麻抽出物が報告されたことはない。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

ナビキシモルスには多発性硬化症 (MS) から来る痙縮と、神経因性もしくは癌治療の慢性的痛みの治療への徴候が承認されている。大麻抽出物と大麻チンキ剤は、治験を経たり、大麻規制の法律の下で上記やその他の疾病治療のために医療用として利用されている。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

知られていない。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

世界の大半では、大麻抽出物や大麻チンキ剤の所持、製造は違法なままである。医療用でない大麻の利用が合法である、いくつかの州や国で、大麻濃縮液やブタンオイルのような大麻抽出物を包装やラベル付けする事に制限が設けられたり、大麻抽出物製造に対してある種の禁止法が制定されるというのは、あり得る事である。(WHO のアンケートを参考)

g. 物質がスケジュールに収載された場合の影響

大麻抽出物と大麻チンキ剤は 1961 年の麻薬単一条約の付表 1 (スケジュール I) に属している。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

該当なし。

3. その他の意見

国際的に見て、大麻抽出物と大麻チンキ剤は、大麻植物や大麻樹脂と比べ、娯楽的使用では最小限の役目しか果たしていないようだ。大麻抽出物や大麻チンキ剤の一部には、著しい治療上の役割もある。異なる Δ^9 -THC とカンナビノイドの濃度が、大麻抽出物中に存在する。その事を踏まえると、将来、大麻抽出物のみを対象としたコントロールされた試験をする事が、種々の大麻抽出物に存在し得る、多様な乱用や依存可能性への見識を広げる事に役立つであろう。

1. 事前審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

依存の可能性：

動物研究では、抗侵害受容および運動などの多数の急性前臨床効果に対して、 Δ 9-THC の慢性的使用に急激かつ重大な耐性が生じることが示されている。これは、 Δ 9-THC が結合する CB1 受容体の応答低下および脱感作によるものと考えられる。身体的な依存性に関しては、動物実験では実験によって多少の差があるが、 Δ 9-THC による慢性投与の突然の終了に伴う禁断症状（すなわち不安および痛み）の徴候がないことが示されている。ヒト研究では、（大麻と比較して） Δ 9-THC の依存可能性を調べた研究は少なく、ドロナビノールのいくつかの治療適応症（立体異性体 (-) -trans- Δ 9-THC）に関するものに限られている。いくつかの研究では、多量の経口投与による反復投与で心拍数の増加が生じ、急激な耐性の形成が示唆された。より低い用量の実験では、 Δ 9-THC の自覚作用と同様の耐性の発現を示したが、食欲増強効果には影響しなかった。4 日間の反復投薬後の突然な投与停止は、過敏症、不穏、睡眠障害を含む禁断症状を引き起こしたが、反復投薬を 3 日間に短縮した場合には観察されなかった。

全体として、利用可能なデータでは、 Δ 9-THC が依存の可能性を有するが、動物およびヒトにおける Δ 9-THC の様々な立体異性体に対して、すべての依存性に関する研究は報告されていない。

乱用の可能性：

動物において、 Δ 9-THC の乱用可能性は静脈内自己投与および特定の種においてのみ自己投与による薬物識別法で評価されている。この種では、 Δ 9-THC 自己投与行動は、同じ条件下でコカインによるものと強度の面で比較可能であり、単一のマリファナタバコを喫煙するかたちで自己投与を行ったヒトと同様の用量の範囲を用いて得られた。動物における頭蓋内の自己刺激および条件付けされた嗜好実験の結果は、乱用の可能性を評価するには一貫性がなかったが、薬物識別法による研究はより効果的であると考えられ、 Δ 9-THC に対する薬理的な特異的応答を示した（すなわち Δ 9-合成カンナビノイド受容体作用薬以外の他の精神活性物質に代わるものではない主観的效果）。事前審査報告は、純粋なまたは合成の Δ 9-THC（すなわち、大麻および植物由来抽出物を除く）の乱用可能性に関連するヒト研究が、ドロナビノールおよび経口投与経路を使用したことをほとんど例外なく示している。口腔内の Δ 9-THC は大麻植物に似た主観的效果を有するが、自己投与研究では弱い補強剤であることが示されており、被験者の 80% は、尋ねられた場合代わりに「マリファナタバコ」を選んだ。動物と同様に、ヒトにおける Δ 9-THC 識別は、薬理的に選択的であることが示されている。注目すべきは、ドロナビノールが乱用されているとは報告されていないことである。

Δ 9-THC の様々な立体異性体の乱用可能性に関する研究はヒトでは報告されていないが、限られた動物研究は、(-) 立体異性体が (+) 立体異性体より強力であることを示唆している（失調および低体温モデルにおいて）。これが乱用の可能性を示しているかは不明である。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

薬理的立体異性体ドロナビノールを含む個体による $\Delta 9$ -THC の乱用の例はないようである。非致死のまたは致命的な毒性の例は報告されていない。それにもかかわらず、混乱、不安、幸福感、吐き気、嘔吐、下痢、気分の変化、疲労および口渇などのドロナビノールを用いた研究または治療例において、いくつかの有害作用が報告されている。さらに、 $\Delta 9$ -THC の心臓への用量依存性効果が研究され、心拍数の初期増加は経時的に減少し、継続的な使用によっても減少する。事前審査報告書では、 $\Delta 9$ -THC（ドロナビノールとして）が運転障害および注意障害および短期記憶障害などの認知障害を引き起こすことを示す研究、そして高用量が不安、パニック、混乱、および方向感覚の喪失をもたらすことを概説している。また、 $\Delta 9$ -THC 曝露は、一部の健全な被験者において一時的な精神病様の心理現象を引き起こす可能性があるも報告されている。しかし、これらの効果は過剰なものではなく、可逆的であった。被験者 22 人のある研究では、精神病関連の影響は完全に解決し、入院は促されなかった。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

$\Delta 9$ -THC 自体の乱用、違法生産または密輸などの事例は見られない(大麻工場などとは対照的である)。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

$\Delta 9$ -THC の治療的使用は、立体異性体(-) - trans- $\Delta 9$ -THC (ドロナビノール) に限定されるようである。後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の体重減少に関連する食欲不振症の治療と、制吐薬による治療が困難であった患者の癌化学療法 (CINV) に関連する悪心および嘔吐の治療について、ドロナビノールは Marinol®として販売されている。ドロナビノールは、英国、スカンジナビア諸国、およびほとんどの西ヨーロッパ諸国で、「特別な入手規制」の下で承認されているか、単に入手可能である。例えば、オーストリア、デンマークおよびアイルランドでは、腫瘍学および緩和ケアにおける従来の治療およびデンマークでは癌疼痛に対して無反応性の CINV が承認されている。アイルランドでは、ドロナビノールは HIV における食欲刺激のために承認されている。ドロナビノールは、あらゆる種類の慢性疼痛、またドイツでは緩和ケアにおける任意の状態に対して処方することができる。 $\Delta 9$ -THC は、他の適応症についても研究されている。それは腹痛、認知症、多発性硬化症、神経因性疼痛、および吐き気および嘔吐が挙げられる。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

$\Delta 9$ -THC は、工業的およびほかの用途には用いられない。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

事前の調査から情報は提供されていない。

g. 物質がスケジュールに収載された場合の影響

具体的な情報は存在しないが、現在または将来の治療に影響する可能性がある。 $\Delta 9$ -THC は、必須医薬品に関する WHO モデルリストには掲載されていない。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

$\Delta 9$ -THC の 4 つの立体異性体は、1971 年の向精神物質条約でスケジュール II 物質として現在掲載されている。しかしながら、立体異性体(-) - trans- $\Delta 9$ -THC (ドロナビノール) は、入手可能なデ

ータを多く有するものの、 $\Delta 9$ -THC の他の立体異性体のデータは、報告の章すべてにおいて欠けており調査が困難である。事前審査報告書では、スケジューリングの推奨事項には影響しないと考えられているが、特に、薬物摂取運転関連のものについては、詳細およびさまざまな調査が省略されている。

3. その他の意見

(-) - trans- $\Delta 9$ -THC (ドロナビノール) は、大麻植物の主な精神活性物質であると言及されている。したがって、 $\Delta 9$ -THC が大麻植物および関連製品の活性成分であるため、 $\Delta 9$ -THC 自体 (立体異性体を含む) および事前審査報告に関連するデータを分離することが重要であり、事前審査でこれを達成している。

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) 専門家ピアレビュー2

1. 事前審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

依存の可能性 :

事前報告書を集約すると、 $\Delta 9$ -THC の慢性的な投与により、急激かつ重大な耐性が多くの非臨床の急性作用に発展することが、動物を用いた研究によって示されている。これは、 $\Delta 9$ -THC の耐性発現において、薬物動態の関与はごくわずかであると思われることを示唆している。対症的に、薬物動態のメカニズムは、複数の脳領域におけるカンナビノイド CB1 受容体を実質的な応答低下と脱感作を通して、中心的な役割を果たしている。 $\Delta 9$ -THC に関連する身体依存性はあまり強くはない。 $\Delta 9$ -THC の慢性的な投与を突然中止することによる自然発生的な離脱症状は観察されていない。しかし $\Delta 9$ -THC の投与終了は、餌強化に対する応答の抑制に繋がる。

$\Delta 9$ -THC に特異的な依存性に関するヒトを対象とした研究は限られている。1 日 210 mg までの $\Delta 9$ -THC の経口投与により、心拍数増加をもたらし、反復投与で減少して耐性を示した。耐性は $\Delta 9$ -THC の低用量投与 (1 日 80-120 mg、経口投与) によっても現れる。4 日間の $\Delta 9$ -THC の反復投与を突然終了させると、離脱症状が現れる。対症的に、反復投与が行われている 3 日間は、耐性の発現と身体依存は現れなかった。

$\Delta 9$ -THC の立体化学的変種の依存性に関する研究は、動物およびヒトにおいても報告されていない。

乱用の可能性 :

$\Delta 9$ -THC の自己投与に関しては、ある実験室のリスザルを用いて説明されてきた。これらの効果はカンナビノイド CB1 受容体の拮抗薬であるリモナバントによって反転される。 $\Delta 9$ -THC の自己投与を定着させるその他の試みは成功していない。しかし $\Delta 9$ -THC は、いくつかの領域で強力な識別刺激効果を生じるものとみなされてきた。 $\Delta 9$ -THC の完全置換は、 $\Delta 8$ -THC、カンナビノール、ハシシ、合成カンナビノイド作動体 (CP55, 940, WIN55, 212-2)、そして乱用された合成カンナビノイド (JWH-018, XLR-11, UR-144, AB-CHMINACA など) を含むカンナビノイドに対して論証されている。 $\Delta 9$ -THC の識別刺激効果は選択的 CB1 受容体拮抗薬の投与によって減衰するが、CB2 受容体拮抗薬によっては減衰しない。これらの効果は、ドーパミンやアセチルコリン、ノルエピネフリン、オピオイド遮断薬を含む神経伝達系の他の拮抗薬によって反転することはなく、これは $\Delta 9$ -THC の識別刺激効果の薬理的選択性を示している。

ヒトを対象とした研究において、 $\Delta 9$ -THC の自己投与の結果、 $\Delta 9$ -THC が弱い強化因子であることが論証された。しかし経口 $\Delta 9$ -THC は、大麻に似た強力な自覚効果を持つ。 $\Delta 9$ -THC と大麻（それぞれ 8.4 あるいは 16.9 mg の $\Delta 9$ -THC を含んでいる）は、麻薬中毒研究センターインベントリに対し、自覚効果について類似性のある分析結果をもたらした。動物に対する研究でもそうであったように、 $\Delta 9$ -THC の識別は薬理選択性なのである。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

$\Delta 9$ -THC の不正使用に関する報告は存在しない。事前報告書には、 $\Delta 9$ -THC に対する急性暴露によって、注意力障害や短期記憶障害といった一過性の認知障害が生じる可能性があることが記述されている。また、 $\Delta 9$ -THC が健常な被験者に対し、中等度で一過性の精神疾患性の心理現象を起こすことも報告されている。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

いかなる国でも問題は報告されていない。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

報告によれば、 $\Delta 9$ -THC の臨床的応用および $\Delta 9$ -THC と他の物質（例えばカンナビジオール）の併用がなされている。ドロナビノール（マリノール®）は、米食品医薬品局によって承認されている $\Delta 9$ -THC（ドロナビノール）の合成形であり、後天性免疫不全症候群（AIDS）患者の体重減少に関連する拒食症、および癌化学療法（CINV）に関連する悪心嘔吐のための薬物である。ドロナビノールはまた、複数の国において、特別な取り扱い規則もと承認あるいは利用可能となっている。例えばオーストラリアやデンマーク、アイルランドでは従来の治療に無反応な癌化学治療のための薬物として、アイルランドでは HIV 患者の食欲刺激剤として、ドイツでは緩和ケアのいかなる状況においても全ての慢性的な痛みに対して用いられる。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

$\Delta 9$ -THC は、工業用またはその他の目的で使われていない。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

事前審査報告書に情報無し

g. 物質がスケジュールに収載された場合の影響

該当無し

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

無し

3. その他の意見

無し

WHO 依存性薬物専門家委員会 (ECDD) 事前審査

Isomers of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC 異性体)

専門家ピアレビュー 1

1. 事前審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

事前審査では、デルタ-9テトラヒドロカンナビノール(THC)の6つの異性体とそれらの立体化学変異体について記述した。

それらは次のものを含む:

- o 7, 8, 9, 10-tetrahydro-6, 6, 9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b, d] pyran-1-ol
[Δ6a(10a)-THC]
- o (9R, 10aR)-8, 9, 10, 10a-tetrahydro-6, 6, 9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b, d]pyran-1-ol
[Δ6a(7)-THC]
- o (6aR, 9R, 10aR)-6a, 9, 10, 10a-tetrahydro-6, 6, 9-trimethyl-3-pentyl- 6Hdibenzo[b, d]pyran-1-ol
[Δ7-THC]
- o (6aR, 10aR)-6a, 7, 10, 10a-tetrahydro-6, 6, 9-trimethyl-3-pentyl-6Hdibenzo[b, d]pyran-1-ol
[Δ8-THC]
- o 6a, 7, 8, 9-tetrahydro-6, 6, 9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b, d] pyran-1-ol
[Δ10-THC]
- o (6aR, 10aR)-6a, 7, 8, 9, 10, 10a-hexahydro-6, 6-dimethyl-9-methylene-3-pentyl-
6Hdibenzo[b, d]pyran-1-ol [Δ9(11)-THC]

共通名: [Δ6a(10a)-THC]、[Δ6a(7)-THC]、[Δ7-THC]、[Δ8-THC]、[Δ10-THC]、[Δ9(11)-THC]。

THCの異性体から得られるデータは、Δ8-THC、Δ9(11)-THC、Δ6a(10a)-THCが全身投与のあと迅速に吸収され、脳や他の器官に分散することを示唆している。この吸収率は大麻類似性薬物の挙動効果の発現の速さを示している。これら6つの異性体のうち、Δ8-THC異性体は研究上の注目をかなり浴びている。人間を含む大部分の生物では、C-11部位の水素化が起こることで11-ヒドロキシ-Δ8-テトラヒドロカンナビノール(11-OH-Δ8-THC)に変化する。これは親化合物に似た立体選択性を示す、主要な向精神性代謝産物である。報告によると、C-7においても水素化が起こる可能性があり、これがげっ歯類における7α-OH-THCおよびβ-OH-THC構造、そしてヒトの肝ミクロソームにおける7α-OH-THC構造をもたらす。また、マウスを使った研究により、大麻類似効果を欠いた11-OH-Δ8-THCを酸化することで、二次代謝産物である11-ノル-9-カルボキシ-Δ8-テトラヒドロカンナビノール(11-COOH-Δ8-THC or Δ8-THC-COOH)の構造が明らかになった。

また、カンナビノイドは脳内でCB1型とCB2型の2つの受容体を介して活動することを示唆する証拠もある。向精神性カンナビノイドは脳内でCB1受容体に結合し、内因性リガンド(例えばアナンダミドや2-アラキドノイルグリセロール)によってこれを活性化させる。これらのCB1受容体は脳および末梢に広く、豊富に存在する。一方CB2受容体は主に末梢に局在する。

依存の可能性：

事前報告によると、THC 異性体いずれに対しても、動物およびヒトが依存に陥る可能性は無いとされた。

乱用の可能性：

動物研究：

事前報告書によれば、上に挙げられた6つの異性体に対する特定の薬物中毒の可能性を示すデータは極めて少数である。ここで調査されたTHCの6つの異性体のうち、3つの異性体の乱用傾向に対する前臨床評価は、 $\Delta 9$ -THC との薬理的類似性、特に媒剤からこの薬物を識別できるよう訓練された動物における $\Delta 9$ -THCの置換について試験された。

簡潔に言えば、 $\Delta 9(11)$ -THCは、媒剤から3 mg/kgの $\Delta 9$ -THC(i. p.)を識別するよう訓練された雄のラットに対し、完全薬物依存性の置換を生じたのだ。これは効力が $\Delta 9$ -THCの約3倍劣るものであった。先だてて行われた、水迷路装置を使用した $\Delta 9$ -THCの識別手順の試験でも、 $\Delta 9(11)$ -THCについて同様の結果が報告されている。 $\Delta 9(11)$ -THC (i. m.)はまた、 $\Delta 9$ -THC 識別の訓練をされた雄のアカゲザルにおいて、完全置換することで $\Delta 9$ -THCに比べ効力が減少した。反対に、他の研究によると、30 mg/kgの投与量までのラットでは、 $\Delta 9(11)$ -THCは $\Delta 9$ -THCの代わりにはならない。雄のマウスにおいて、 $\Delta 9(11)$ -THC (i. v.)は、自発運動の抑制、低体温、痛覚抑制、カタレプシーを含む特徴的な $\Delta 9$ -THCの類似効果の4分の1に影響した。各独立尺度において、効力は $\Delta 9$ -THCに比べ数倍少ないことが分かった。

$\Delta 9$ -THCにおいて試験された2つ目の異性体は $\Delta 8$ -THCである。 $\Delta 8$ -THCはまた、媒剤から $\Delta 9$ -THCを識別できるよう訓練された雄のラット(i. p.)およびアカゲザル(i. m.)において、 $\Delta 9$ -THCの完全置換物として生成した。ラットでは、 $\Delta 8$ -THCは、 $\Delta 8$ -THCと $\Delta 9$ -THCが交互に置換するT字迷路識別手順の弁別刺激として訓練された。これら全ての研究において、 $\Delta 8$ -THCは $\Delta 9$ -THCよりも小さな効力を示した。さらに雄のラットにおいては、(+) $\Delta 8$ -THC (i. p.)が $\Delta 9$ -THCへ置換されない例からも分かるように、 $\Delta 8$ -THCの $\Delta 9$ -THC様弁別刺激効果は立体選択的である。

$\Delta 9$ -THCにおいて試験された3つ目の異性体は $\Delta 10$ -THC (i. m.)である。雄のハトでは、これは $\Delta 9$ -THCに置換されなかった。事前報告はまた、薬物弁別試験において、他の3つの異性体($\Delta 6a(10a)$ -THC、 $\Delta 7$ -THC、 $\Delta 6a(7)$ -THC)を評価した論文は公表されていないと主張している。さらにこの報告は、ハトの $\Delta 6a(10a)$ -THC (i. m.)アセテート類似物の1Rおよび1S立体異性体が、 $\Delta 9$ -THCに対し完全置換および薬物依存的置換したことについて考察している。薬理効果は $\Delta 9$ -THCより落ちたということである。

同様に、 $\Delta 7$ -THCは動物体内で不活性であることも報告されている。マウスでは、C-9エピマーは、四分子解析において弱活性カンナビノイドとして作用している準アキシアルメチルエピマー、および同解析において、 $\Delta 9$ -THCと比べわずかに活性が落ちることを示す準エクアトリアルメチルエピマーと共に立体選択的である。

ヒト臨床研究：

事前報告は、THC異性体の潜在的な中毒性に対して取り組まれた、人間の被験者を用いた研究が極めて少数であることを示唆している。THC異性体の潜在的な中毒性は主に、志願者の主観的および心理的な効果を $\Delta 9$ -THCの投与後に報告されたものと比較した、早期の観察研究に基づいている。この事前報告のものを含む6つのTHC異性体のうち、 $\Delta 8$ -THCと $\Delta 6a(10a)$ -THCが、ヒトの体内で評価されたものである。この両者の異性体は、経口あるいは静脈投与した場合、および/または被投与者が喫煙者である場合に、ヒトの体内で類似性のある二次的作用を生じた。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

ここで検討された THC の 6 つの異性体のうち、 Δ 8-THC と Δ 6a、および 10a-THC のみが、純粋型でのヒトの体内での試験が行われている。これらの分子の急性中毒作用は、質的に類似性があるように一見されるが、 Δ 9-THC の急性服用量の作用に劣ることが分かった。事前報告はまた、これらの分子が麻酔薬や治療薬としては利用できないこと、それゆえヒトに対する逆効果という点で薬物への理解の欠如が存在することを強調している。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

この報告では、1995 年から 2014 年の間に、米国で押収された大麻製品の効力の変化を報告した研究がたった一件しかないことが強調されている。データによると、2009 年以前に米国で押収された大麻の中に Δ 8-THC は見られなかった。2014 年には、 Δ 8-THC 含有量の 0.01% から 0.07% までの漸増が観察される。しかし、 Δ 8-THC 含有量は Δ 9-THC の 10 分の 1 であり、 Δ 8-THC の効力が増加しても Δ 9-THC の密度には影響しないようであった。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

THC 異性体の医学的あるいは獣医学的使用は報告されていない。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

工業的使用およびその他の目的での使用は報告されていない。

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

利用可能なデータ無し。

g. 物質がスケジュールに収載された場合の影響

6 つの異性体に関し、承認された治療的応用および工業的応用は認められない。これらは、WHO 必須医薬品モデルリストにも記載されていない。それゆえ、これらが管理されたとしても、大きな影響はおそらく無いだろう。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

依存可能性および中毒可能性に対し十分な根拠が欠けているため、動物および人間を用いた各異性体の研究がさらに必要とされている。

3. その他の意見

入手した文献によると、各異性体の毒性は非常に低い。これらの異性体の非臨床毒性データは限られており、ヒトに対し長期間の投与が行われたものではない。また、個人や社会に対するリスクに関する情報が非常に不足している。さらに限られた情報は、ほとんどが動物およびヒトの、これらの異性体に対する依存性および中毒性に関するものである。以上の点で、さらなる研究が評価される必要がある。

Isomers of Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC 異性体) 専門家ピアレビュー2

1. 事前審査報告書に基づく意見

a. 依存および乱用の可能性に関する科学的根拠

依存の可能性:

デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(Δ 9-THC)の異性体のいずれにも依存の可能性に関する証拠はない。

乱用の可能性:

薬物識別試験において、全てではないがいくつかの研究では、 Δ 9(11)-THC が Δ 9-THC に代わることが示されている。 Δ 8-THC は THC 効果の特徴的な四分子を誘導し、 Δ 9-THC 様識別効果を誘導するが、全ての種ではそうではない。これらの化合物のそれぞれは Δ 9-THC よりも効力が低かった。

これらの異性体の乱用の可能性に関するヒトのデータは限られており、ほとんどすべてが観察研究に基づいている。これらは、評価した2つの異性体 Δ 8-THC および Δ 6a10a-THC は、様々な投与経路による Δ 9-THC と同様の主観的効果を生じることを示唆した。

b. 不正使用による個人や社会へのリスク

Δ 8-THC および Δ 6a10a-THC は、 Δ 9-THC と同様の個人および社会に対するリスクと関連する可能性があるが、効力は低い。しかし、これらの物質は純粋な形では入手できないため、リスクを直接評価することはできない。

c. 各国の問題の大きさ(不正使用、不正生産、密輸など)

THC 異性体の使用に関連する問題の証拠は得られていない。

d. 医療用(動物用を含む)のための物質の必要性

THC の異性体に対する医学的または獣医学的必要性は確認されていない。

e. 他の目的のための物質の必要性(例:工業用)

データ無し

f. 不正使用を抑制するための各国の措置

利用可能な情報無し。

g. 物質がスケジュールに収載された場合の影響

THC の6つの異性体は、現在向精神薬に関する1971年条約のスケジュールIにある。

2. スケジュールの決定要因となるデータが欠落していないか?

データ無し

3. その他の意見

無し