

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

医療用大麻と大麻規制について

近年、医療用大麻という言葉がメディア媒体を通して一般的にも見聞する機会がある。

医療用大麻とは、特定の疾病において大麻使用を認めることだけでなく、医療用に抽出された大麻成分や、創薬により合成されたカンナビノイド受容体作動薬などを含むとされている。医療用大麻としては英国のGW ファーマシューティカルズ社が製造販売を行っており、2010年に英国では多発性硬化症を伴う神経因性疼痛に対してナビキシモルス (Sativex[®]) が、そして、2018年に米国において難治性てんかんであるレノックス・ガストー症候群やドラベ症候群に対するカンナビジオール（以下、CBD）製剤 (Epidiolex[®]) が承認を受けている。

大麻草の成分はカンナビノイド類が約140種類、アルカロイド類やフラボノイド類、テルペン類などが約700種類以上含まれているとされており、そのうち、幻覚など向精神作用を有するテトラヒドロカンナビノール（以下、THC）と向精神作用をほぼ持たず鎮痛作用や抗けいれん作用、食欲増進作用、抗炎症作用を有するCBDが主要な薬理作用の活性物質と考えられている。このように大麻草は多種類の成分を含有するが故に多彩な薬理作用を発揮し、その作用機序が明らかとなっていないものが多く残されている。

大麻が国際的に規制対象となったのは1925年の国際アヘン条約であり、それに追従するかたちで日本でもインド大麻が規制された。大麻草のほとんどの品種からはTHCが検出されるが、その含有量は大きく異なっており、インド大麻はTHC含有量が高いものとして称されていた。日本では古くから繊維原料となる大麻草が栽培され、神社のしめ縄や下駄

の鼻緒、麻暖簾などの生活文化や、種子が麻子仁として緩下、利尿、乳汁分泌促進など漢方として医療に応用されてきた。このような背景もあり、日本の大麻取締法では大麻草の成熟した茎、及びその茎から作られる繊維などの製品（樹脂を除く）と、大麻草の種子及びその製品は大麻の規制対象から除かれているが、大麻から製造された医薬品の施用は何人も禁止されている。そのため、研究であっても医薬品の開発を目的としての人への臨床試験は認められていない。また、麻薬及び向精神薬取締法では、THC及びこの化学的合成品は規制の対象となり、大麻草の成熟した茎から抽出されたCBDは規制の対象とならない。

米国では、カリフォルニア州を皮切りに医療用大麻が一定の規制下のもと使用が認められ、現在では嗜好品の大麻も含めて30余りの州に広がっている。しかし、その現状は極めて混沌としており、連邦法では大麻は違法薬物（ヘロインと同じ最も規制の厳しいスケジュールIに分類。医学的用途が無く乱用の危険性があり、身体的・精神的依存性を持つ最も危険な規制薬物）と定められていることから、医療用大麻の使用を完全に違法とする州もある。CBD製剤については、特定の疾患の治療薬として使用を認めており、このCBDのみを医療用として認める州など、大麻規制の状況が異なっている。

そして、大麻合法化後の社会状況においては一定の規制を設けても、結果として無許可の大麻草栽培が増加し、必ずしも大麻の適正な流通管理が出来なかった。また、米国の国立薬物乱用研究所 (National Institute on Drug Abuse) のレポートによると、未成年者のたばこ喫煙者の割合が1997年以降は減少傾向に対し、大麻使用者の割合は減少することなく推移している。そして、2009年以降は大麻使用者の割合がたばこ喫煙者の割合を超えてしまい、一般人

における大麻の使用が浸透していると危惧されている。

本邦にて栽培されている THC 含有量の少ない繊維原料型の大麻草であっても、継代したり栽培環境を変えたりすることで十分な THC を含有する品種を生産しうる可能性があることも事実とされており、また最近流通している大麻の THC 含有量増加が報告されている。

米国における医療用大麻をとりまく社会的影響を理解するとともに、大麻成分やカンナビノイドの臨床応用と同じく、有害性についての研究はより一層重要になると考える。

参考資料

- ・第49回日本神経精神薬理学会・第29回日本臨床精神神経薬理学会合同年会シンポジウム抄録:193-195 (2019)
- ・船山信次：アサと麻と大麻，ファルマシア，Vol.52 No. 9，827-831 (2016)
- ・斎藤 淳：大麻合法化，分子精神医学，Vol.17 No. 3 57-59 (2017)
- ・厚生労働省ホームページ：大麻・けしの見分け方



https://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/other/taima_miwakekata.html

(順天堂東京江東高齢者医療センター薬剤科

高野 賢児)

血友病の定期補充療法について

血友病は先天性凝固異常症のなかで最も頻度の高い疾患であり、第Ⅷ因子が不足している血友病 A、第Ⅸ因子が不足している血友病 B がよく知られている。従来の血友病の止血治療は出血する度に止血が確認されるまで凝固因子製剤を投与する出血時補充療法であったが、出血イベントの有無に関わらず非出血時に欠乏する凝固因子を長期間にわたり定期的に補充し出血を抑制させる定期補充療法が行われるようになり、パラダイムシフトが生じた。

血友病の定期補充療法は重症血友病患者に対し、

第Ⅷ因子または第Ⅸ因子活性を 1% 以上に維持し、中等症以上にすることを目的に行われる。定期補充療法には半減期標準型製剤 (standard half life 製剤; SHL 製剤) と半減期延長型製剤 (extended half life 製剤; EHL 製剤) が使用される。

従来 SHL 製剤が使用されていたが、週 2~3 回静脈投与する必要があるため、頻回の投与は患者にストレスがかかるため、アドヒアランスの低下が問題となっていた。近年、半減期の長い EHL 製剤の登場により、第Ⅷ因子では約 1.5 倍、第Ⅸ因子では約 3~5 倍半減期が延長され、投与頻度の減少や目標トラフ値を下回る時間の減少、投与時間の柔軟な設定が可能となり、患者の QOL 向上に寄与している。2019 年現在、定期補充療法で使用される主な EHL 製剤を表に示す。

半減期を延長させるための主な手法として、ポリエチレングリコール (polyethylene glycol; PEG) 化と胎児性ガンマ免疫グロブリン受容体 (neonatal Fc receptor; FcRn) の性質を利用した融合蛋白を作成する方法の 2 種類がある。PEG 化は高分子物質である PEG を結合させることで、腎臓からの排泄の阻害、凝固因子の不活化反応の阻害、代謝関連のレセプターとの親和性を低下させる他、免疫細胞からの分解反応を受けにくくすることにより血液中での安定性を高め、半減期が延長する。一方の FcRn は血液中から内皮細胞に取り込まれた IgG をエンドソームからリサイクルする役割を果たすレセプターである。通常内皮細胞に取り込まれた IgG は細胞内のリソソームによる分解を受けるが、エンドソームの FcRn に Fc 領域で結合した IgG は血液中へ戻される (=リサイクル)。この性質を利用することで、IgG と凝固因子で構成されている融合蛋白は細胞内でのリソソームによる分解を回避することができ、半減期が延長する仕組みとなっている。

EHL 製剤の登場で今後の定期補充療法はすべて EHL 製剤に切り替わるというわけではなく、患者の活動強度や活動時期に合わせて SHL 製剤と EHL 製剤を柔軟に使い分ける必要がある。日常的に活動性があまり高くない場合には EHL 製剤が向いているが、連日活動負荷が高い場合には EHL 製剤よりも SHL 製剤を頻回投与した方が効率よく出血を抑制できる。こうした個別化治療を進める上で患者個人の活動強度やライフスタイル、凝固因子活性の上