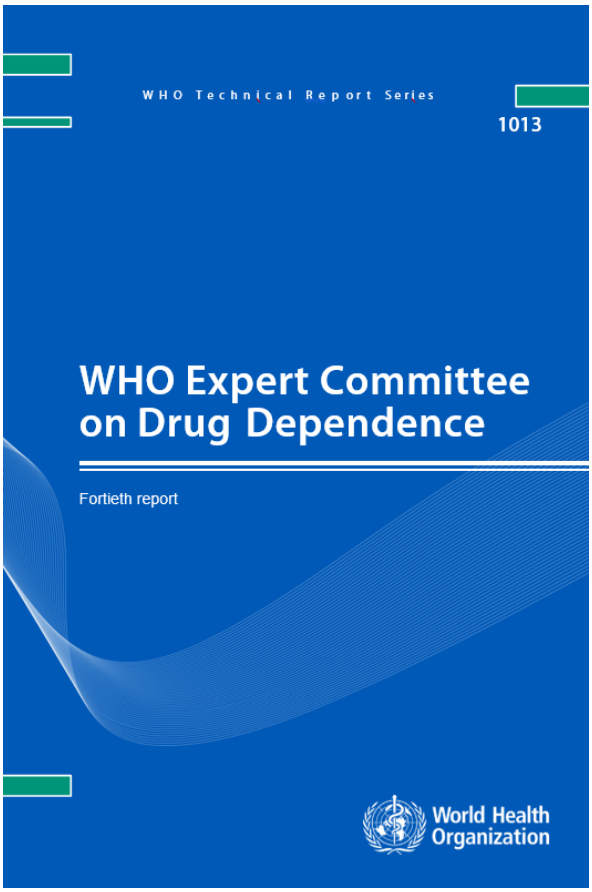

WHO 依存性薬物専門家委員会 第 40 会期報告書

WHO 技術報告書シリーズ　No. 1013　41～43 頁　2019. 3 発行
WHO Expert Committee on Drug Dependence Fortieth report
WHO Technical Report Series　No. 1013　March, 2019　p. 13-17
https://apps.who.int/iris/handle/10665/260546

この報告書は、国際的な専門家グループの見解を含むものであり、必ずしも世界保健機関の決定あるいは公式の方針を表すものであるとは限らない。

世界保健機関

1. はじめに

世界保健機関（WHO）依存性薬物専門家委員会（ECDD）の第 40 会期が、2018 年 6 月 4 日から 7 日までスイス・ジュネーブの WHO 本部で開催された。この会議は、大麻及びその構成物質の審査に特化したものであった。国連麻薬委員会（CND）決議 52/5 は、大麻の健康影響について最近見直されていないことを指摘し、WHO ECDD が最新の報告書を提供するよう要請した。

第 37 会期 ECDD（2015 年）は、ECDD 事務局に対し、将来の会合で大麻、大麻樹脂、大麻のエキスとチンキの審査に情報を提供するデータの収集を開始するよう要請した。2016 年の ECDD 第 38 会期で、大麻に関する 2 つの報告書が提出された。

第 38 会期 ECDD では、次のことが認識された。
1.医療目的での大麻及びその成分の使用量が増加したこと。
2.治療用の新しい大麻関連の医薬品が出現したこと。
3.大麻はこれまで ECDD による正式な事前審査や批判的審査を受けたことがなかったこと。

そのため、委員会は、大麻とその構成物質に関する事前審査を、これらの物質に特化した ECDD の会議で審査するよう勧告した。これらの勧告を受け、ECDD の第 40 会期は、1961 年及び 1971 年条約の下で現在予定されている大麻及び大麻関連物質の審査に特化した特別セッションに指定された。カンナビジオール（CBD）については、ECDD の第 39 会期で別途事前審査が行われた。

Mariângela Simão 博士（医薬品、ワクチン及び健康製品へのアクセス担当事務局次長）は、WHO 事務局長を代表して全参加者を歓迎し、会議を開幕させた。続いて、ECDD のメンバーに対し、今回の議題となった物質の審査に費やした時間と労力に感謝の意を表した。
Simão 博士は、1961 年の麻薬に関する単一条約（1）及び 1971 年の向精神薬に関する条約（2）に基づき、乱用や依存の可能性があり健康に害を及ぼす精神作用物質の審査を行うことが WHO の任務であると改めて説明した。彼女は、関連する場合、これらの物質の治療的使用の重要性も評価されると説明した。彼女は、国際薬物統制条約で義務づけられている精神作用物質の科学的根拠に基づく審査が、ECDD の作業の中心であることを強調した。

参加者は、各国政府の代表としてではなく、個人的な立場で行動していることを想起させました。WHO 法律顧問室の Jakob Quirin 氏は、専門家委員会が WHO の専門家諮問委員会に関する規則（3）及び国際規制のための精神作用物質の WHO 審査に関する指針（4）に従って招集されたことを参加者に想起させた。
このガイダンスに基づき、ECDD の機能は、国際規制の対象及び適用除外として検討されている物質について入手可能な情報を検討し、その規制について事務局長に助言することである。
専門家委員会のメンバーは、議長、共同議長、報告官を選出した。議長が全参加者を歓迎し、事務局から提案された議題が承認された。

2. WHO 依存性薬物専門家委員会（ECDD）：審査手続及びプロセス

2.1 事前審査及び批判的審査

WHO の調達ガイドラインに従い、WHO は第 40 会期 ECDD の審議に情報を提供するための事前審査報告書の著者に対する提案依頼書を公募した。提案書は、化学、毒物学、薬理学、疫学、治療用途の分野で大麻及び大麻関連物質に関連する科学的専門性を実証した個人から募集された。

2.2 加盟国アンケート

2010 年 1 月の第 126 回会合で、理事会は、「WHO のガイダンス」の発効を承認した。

6. カンナビジオール

6.1 物質の特定

化学的にカンナビジオール（CBD）は、2-[(6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol である。CBD は、大麻植物に含まれる天然由来のカンナビノイドの 1 つである。これは、カンナビジオール酸（CBDA）前駆体からの脱炭酸に続いて形成される 21 炭素のテルペノフェノール化合物だが、合成的に製造することも可能である。CBD には 2 つの立体異性体があるが、通常は天然に存在する(-)-エナンチオマーを指すと考えられている。(+)-CBD は合成されたが、あまり注目されていない。

6.2 化学的性質

植物では、Δ9-テトラヒドロカンナビノール（Δ9-THC）及び CBD は、それぞれ酸性前駆体の Δ9-テトラヒドロカンナビノール酸（THCA）及び CBDA から得られる。その後、光照射、食事、加齢などを経て THCA 及び CBDA が脱炭酸されると、Δ9-THC または CBD が生成される。CBD を製造するための合成経路はあるが、公表されている方法の中には少量しか得られないものもある。様々な生体試料中の CBD を分析的に検出する方法がいくつか発表されている。

6.3 規制対象物質への転換の容易性

CBD が実験室で向精神薬に関する 1971 年国連条約の下で規制されている Δ9-THC に変換できるという科学的根拠がいくつかある。CBD を実験室で Δ9-THC に変換すると、純度が不確かな製剤になる。この変換が酸の存在下で自発的に起こりうるという in vitro の科学的根拠は限られている。しかし、全体として、CBD を経口投与した後にこの変換がヒトで起こるという科学的根拠はない。

6.4 一般薬理学

臨床試験や研究において、CBD は一般にカプセルとして、あるいは油剤（例えばオリーブ油やゴマ油）に溶かして経口投与される。おそらく水への溶解度が低いため、消化管からの CBD の吸収は不安定であり、結果として得られる薬物動態プロファイルは変動する。CBD は肝臓で広範囲に代謝され、その結果、経口投与によるバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）はわずか 6%と推定される。CBD はその高い親油性により、脂肪組織に優先的に蓄積される可能性がある。in vitro のモデルでは、CBD はチトクローム P450（CYP）アイソザイムの阻害を通じて他の薬物の濃度を修正することが示されているが、臨床用量で同じ効果が生じるかどうかは明らかではない。

カンナビノイド（CB）受容体には、2 つのタイプがある。CB1 は主に中枢神経系に存在し、末梢組織にも一部発現している。CB2 は末梢の免疫機能を持つ細胞や消化管に存在し、中枢神経系では低密度に存在している。CBD は CB1 受容体に直接作用するようには見えず、ほとんどの研究でこの受容体にはアゴニスト作用がないことが分かっている。CBD はまた、CB2 受容体には低い親和性を示す。ヒトと動物の研究において、CBD は Δ9-THC とは非常に異なる効果を持つことが示されている。マウスでは、CBD は CB1 活性化に伴う行動特性（例えば、運動活性の抑制、低体温、抗侵害受容）を生じないのに対し、Δ9-THC は CB1 が活性化したときに生じるすべての効果を生じる。ヒト及び動物における

神経画像研究により、CBD は Δ9-THC の作用と概ね反対の作用を有することが示されている。Δ9-THC Δ9-THC とは対照的に、CBD は通常の条件下で心拍数や血圧に影響を与えない。CBD は間接的なメカニズムを通じて内因性カンナビノイド系と相互作用し、いくつかの非内因性カンナビノイドシグナル系とも相互作用するが、これらの他のメカニズムのどれが CBD の潜在的な臨床効果や他の効果の原因であるかは明らかではない。

6.5 毒性学

一般に、CBD は毒性が低いことが分かっているが、研究は限られており、すべての潜在的な効果が調べられているわけではない。

6.6 ヒトにおける有害反応

CBD は、Δ9-THC で典型的に見られるような効果をもたらさない。CBD は、その潜在的な治療効果を調査するいくつかの対照試験及び非盲検試験において、一般的に良好な安全性プロファイルを有し、忍容性が高いことが分かっている。CBD の治療の可能性を研究している臨床試験で報告された有害事象には、傾眠、食欲減退、下痢及び疲労が含まれるが、これらに限定されるものではない。

6.7 依存の可能性

実験動物やヒトにおける CBD の身体依存の可能性に関する対照研究の報告は確認できなかった。CBD に対する耐性は観察されていない。

6.8 乱用可能性

いくつかの実験動物試験から、CBD は多くの乱用薬物に共通する効果、より具体的には Δ9-THC に匹敵する効果をもたらさないことが示唆されている。特に、他の乱用薬物と異なり、脳内の中辺縁系ドーパミン（報酬）経路を活性化したり、報酬となる電気刺激の効果を増強することはない。CBD は、強化の条件付場所嗜好モデルにおいて効果を示さず、主観的薬物効果の薬物弁別モデルにおいて、その効果は Δ9-THC と類似していない。

臨床研究では、CBD の高用量経口投与でも Δ9-THC 様作用（例えば、認知及び精神運動機能の障害、心拍数増加／頻脈及び口渇）を引き起こさないことが示されている。健康なボランティアで評価したところ、最大 600mg の CBD の単回経口投与は、生理学的測定と Addiction Research Centre Inventory の尺度にプラシーボ様効果を示した。嗜好用大麻使用者を対象とした無作為二重盲検、被験者内実験では、CBD を 800mg までの経口投与で有意な精神活性、心血管系、その他の効果を生じなかった。
全体として、ヒトにおける CBD の経口投与が、臨床的に関連する Δ9-THC 様の主観的又は生理学的効果をもたらすという科学的根拠はない。CBD 経口投与の併用は、Δ9-THC の主観的作用の強さに影響を与えない。CBD の使用に関連した乱用や依存の症例報告はない。

6.9 治療適用、治療用途の範囲及び治療用途の疫学

CBD は現在, 数カ国で Δ9-THC と 1:1 の比率で併用されて販売されている（Sativex®）。CBD は、統合失調症、脆弱 X 症候群、脳症、小児欠神発作、新生児低酸素虚血性脳症、周産期窒息など様々な治

療用途に開発中である。CBD の臨床利用は、てんかんの治療において最も進んでいる。臨床試験において、CBD は少なくとも一部のてんかんの治療に有効であることを実証しており、純粋な CBD 製品（Epidiolex®）の 1 つは、他の薬剤に抵抗性を示す場合が多いレノックス・ガストー症候群（様々な発作を起こす重篤なてんかん性脳症）及びドラベ症候群（死亡率の高い小児てんかんの複合疾患）の臨床試験において有効性が確認されている。2015 年、米国 FDA は新生児低酸素性虚血性脳症の治療薬として CBD の静脈内投与についてファストトラック指定を行った。また、欧州委員会は、周産期窒息症の治療に使用する CBD のオーファン指定を行った。現在、これらの症状に対して利用可能な他の治療法はないが、動物モデルで CBD の有効性を示す科学的根拠がある。

6.10 WHO 必須医薬品モデルリストへの掲載

カンナビジオールは、WHO 必須医薬品モデルリスト（第 20 版）及び WHO 小児用必須医薬品モデルリスト（第 6 版）に収載されていない。

6.11 販売認可（医薬品として）

ECDD 会議の時点では、純粋な CBD 製品 1 つ（Epidiolex®）が登録の検討中であった。その他にも開発中の CBD 製品がいくつかある。

6.12 産業利用

純粋な CBD には、正当な産業上の用途はない。

6.13 非医療目的での使用、乱用及び依存症

純粋な CBD の非医療用途に関連する乱用や依存の事例報告はない。CBD ベースの製品は、製薬当局の規制を受けない製剤として様々な医療適応症のために使用されている。

6.14 誤用、乱用及び依存に関連する公衆衛生問題の性質と規模

純粋な CBD の使用に関連した公衆衛生上の問題（例えば、薬物の影響下での運転、健康への害、 併存疾患）はない。

6.15 許可された生産、消費及び国際取引

医学研究のための認可された生産については、6.11 （製造販売承認）に記載されている。

6.16 違法な製造・取引及び関連情報

公表されている統計（例えば、違法な CBD の押収に関する国別データなど）はない。

6.17 現在の国際的な規制とその影響

CBD は 1961 年及び 1971 年の国連国際薬物統制条約のスケジュールに明示的に含まれ ておらず、1988 年の麻薬及び向精神薬の不正取引に関する国連条約に基づく麻薬及び向精神薬の不正製造に頻繁に用いられる前駆物質及び化学物質のリスト（6）にも含まれない。しかし、大麻エキス及びチンキとして調製された場合は、1961 年の麻薬に関する単一条約のスケジュールⅠで管理されている。

6.18 現在及び過去の国の規制

いくつかの国では、CBD を何らかの形で規制している。しかし、医療用や研究用に CBD をより入手しやすくするためもあり、近年は規制を緩和している国もある。

6.19 WHO の審査履歴

第 38 会期 ECDD からの勧告を受け、2017 年 11 月の第 39 会期 ECDD 会議において、CBD の事前審査が実施され、以下を含む大麻関連物質に関する事前審査文書が作成された。CBD を含む大麻関連物質に関する事前審査文書を作成し、その後の委員会で審査することを第 38 会期 ECDD から勧告され、2017 年 11 月に実施された。第 39 会期 ECDD 会議での事前審査に続き、委員会は、ほぼ CBD のみを含むエキス及び製剤を第 40 会期 ECDD 会合で批判的審査の対象とするよう勧告した。

6.20 勧告

CBD は、大麻の植物に含まれる天然由来のカンナビノイドの一つである。純粋な CBD の使用に関連した乱用や依存の症例報告はない。CBD の使用に関連した公衆衛生上の問題はない。

CBD は一般的に忍容性が高く、安全性プロファイルが良好であることが分かっている。CBD 使用の副作用には、食欲不振、下痢、疲労などがある。CBD の治療的応用は、様々な臨床的用途のために研究されている。この分野での研究は、てんかんの治療で最も進んでいる。臨床試験において、純粋な CBD 製品は、レノックス・ガストー症候群やドラベ症候群など、他の薬剤に抵抗性を示すことの多い一部のてんかんの治療に有効であることが実証されている。

CBD は、1961 年、1971 年、1988 年の国連国際薬物統制条約のスケジュールには、特に記載されていない。しかし、エキス及びチンキとして調合された場合は、1961 年の麻薬に関する単一条約のスケジュール I で管理されている。物質としての CBD が、大麻植物や Δ9-THC のような 1961 年及び 1971 年の条約でそれぞれ規制されている物質と同様に乱用されやすい、あるいは同様の悪影響をもたらすという科学的根拠はない。

委員会は、純粋な CBD と考えられる調剤はスケジュールされるべきではないと勧告した。

参考文献

6. List of precursors and chemicals frequently used in the illicit manufacture of narcotic drugs and psychotropic substances. Vienna: International Narcotics Control Board; 2017.

この報告書は、「 WHO Expert Committee on Drug Dependence Fortieth report
WHO Technical Report Series No.1013 March,2019 p.13-17」の仮訳です。

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。
https://apps.who.int/iris/handle/10665/260546