



カンナビノイドと薬剤の相互作用

エイドリアン・デヴィット=リー [著]
三木直子 [訳]
正高佑志 [訳監修]

A PROJECT CBD PUBLICATION

© 2018. Project CBD. All Rights Reserved.

Published: September 25, 2018
Last updated: September 25, 2018

www.projectcbd.org | info@projectcbd.org

Japanese Edition

© 2018. Translated by GREEN ZONE JAPAN. All Rights Reserved.

Published: November 25, 2018

www.greenzonejapan.com | info@greenzonejapan.com

はじめに

大麻は、アメリカ合衆国で、また世界中でもっとも広く使用されている薬物です。ところが、大麻の薬効成分（カンナビノイド）と医薬品の相互作用に関する正しい情報はなかなか手に入りません。これは大麻が違法薬物であり、そのため臨床研究が規制されていることが原因です。

薬物相互作用というのは複雑な問題です。アメリカでは、成人の半数以上が日常的に処方薬を服用し、75%以上の方が市販薬を一種類以上使用しています。高齢者を含む多くの方が複数の医薬品を服用していますが、そうした医薬品の多くは、相互に影響し合います。そして、大麻の使用がもっとも急激に伸びているのが高齢者層です。

医療を目的とした大麻の利用が広まっている今、有害事象を予防するだけでなく、大麻と医薬品の相乗効果を有効に利用するためには、医師も患者も、THC、CBD その他のカンナビノイドが、医薬品の数々とどのような相互作用を持つかを理解することが重要です。

目次

パート1：薬物相互作用の基礎	4
シトクロム P450	5
調節作用	6
事例：ワルファリンの場合	7
この冊子の使い方	8
論文の読み方：重要な注意点	8
パート2：CYP	10
CYP1 ファミリー (CYP1A1, 1A2, 1B1)	10
CYP2C ファミリー (CYP2C9, 2C19)	11
CYP3A ファミリー (CYP3A4, 3A5)	13
CYP2B ファミリー (CYP2B1, 2B6, 2B10, 2B13)	14
CYP2D6	15
CYP2J2	15
パート3：その他の注意点	16
効果の強弱と危険性の強弱	16
摂取方法	17
その他の臨床例	18
カンナビノイド同士の相互作用	20
CYP阻害の化学的作用	21
結論	22
付録A：語彙	24
付録B：K ₁ テーブル	26
付録C：引用文献	27
参考文献	29
著者について	33



パート 1 :

薬物相互作用の基礎

医療において、薬剤間の相互作用を考慮することは重要です。相互作用が強すぎるがためにある医薬品の使用がまったく不可能になるという例は稀ですが、相互作用は患者の治療や健康に大きな影響を及ぼす場合があります。

二つの医薬品間に存在する相互作用の機序は主に3種類あります。

- 1) **代謝的相互作用**：ある薬が、別の薬の代謝に影響を与え、その薬物活性、強度、副作用などを増強あるいは減弱させる場合。
- 2) **薬物分布**：ある薬が、別の薬の体内における吸収や分布を変化させる場合。
- 3) **収れん経路**：二つの薬が、収れんあるいは類似した生物学的経路を經由して作用し、拮抗作用あるいは相乗作用が生じる場合。薬物間の収れん作用を予測するためには、両方の薬についてしっかりと知る必要がある。

薬物相互作用の中には、ある1種類の化合物の特性に着目することで理解できるものがあります。例えば、大麻草の成分の一つ、精神作用を持たないカンナビジオール（CBD）がどのように薬物代謝酵素を阻害するかがわかれば、起こり得る相互作用を予測することができます。あるいは、精神作用を持つ大麻草主要成分であるテトラヒドロカンナビノール（THC）に腸からの吸収を調節する作用があることを知っていれば、THCが他の薬物に影響を与えるかどうかを予測できます。

このような情報は、医師が患者にカンナビノイドによる治療のアドバイスを行う際に、特に注意すべき点があるかどうかを判断する助けになります。

シトクロム P450

薬物代謝酵素のうち、最も大きなグループがシトクロム P450ファミリー（略して CYP）です。CYP アイソザイムは非特異性酵素であり、さまざまな化学物質と結合し、代謝分解することができます。シトクロム P450 は通常、化学物質の水溶性を高め、すべての薬剤のうち 60%~80% の代謝に関連すると考えられています。

CYP は、薬物代謝の中心である肝臓に最も多く発現しますが、他の臓器にも含まれます。たとえば CYP1 ファミリーに属する酵素は肺にも存在します¹。経口摂取された薬物は、やはり CYP が存在する腸管から吸収されます。

CBD や THC といったカンナビノイドが CYP 酵素の働きを阻害すると、カンナビノイド以外の薬物の代謝が遅れ、血中濃度が高まる可能性があります。

逆にカンナビノイドが CYP 酵素の発現を誘導し、酵素の量が増えれば、同じ CYP が代謝するカンナビノイド以外の薬物の作用時間が短縮される原因となります。



CYP は肝臓に最も多く発現するが、肺や腸管にも存在する。

¹ CYP 酵素は単に肝臓の内部に存在するのではなく、肝臓細胞内の、小胞体と呼ばれる細胞内コンパートメントの中にある。国際カンナビノイド研究学会（International Cannabinoid Research Society）の 2018 年学術集会において発表された研究結果によれば、L 型脂肪酸結合蛋白（FABP1）がカンナビノイドを細胞内の CYP 酵素に運ぶ必要があることが示唆されている。内因性カンナビノイドが核内受容体に作用する、あるいは分解されるためにもまた、FABP が必要である。

調節作用

CYP酵素の調節には色々な形があります。基礎研究では、CBDが以下の形でCYPに影響を与えていることがわかっています。

- ◆ **競合阻害：** 結合はするが反応を起こさない。酵素の活性部位に他の薬物が結合するのを阻害し反応を遅らせる。
- ◆ **アロステリック調節：** ある化学物質が、別の化学物質と酵素との結合の程度に影響を及ぼし、リガンドとなる薬剤と酵素の親和性を増強または減弱させる。
- ◆ **ヘテロ活性化：** CYP3A4など特定のCYP酵素が別の化学物質によって変質した結果、通常は代謝しない薬物を代謝するようになる。アロステリック調節の極端な形。
- ◆ **酵素解離：** 薬剤の中には、CYP酵素の必須構成成分を解離させ、その結果酵素が機能しなくなるものがある。
- ◆ **遺伝子発現の変化：** ある化合物が、CYP酵素をコードする遺伝子に影響を及ぼし、細胞内の酵素の量を増加あるいは減少させる。

これらの調節作用は、カンナビノイドが相互作用する相手の薬剤が何であるかによって決まり、非常に複雑です。

カンナビノイドに関しては、ある薬物を競合阻害する一方で、別の薬物の代謝を促進する、という場合もあります。たとえば、CBDは抗てんかん薬メフェニトインSの代謝をCYP3A4を介して増強しますが、シクロスポリンに対しては同じくCYP3A4を介してその代謝を阻害します。

さらに複雑なことに、プロドラッグと呼ばれる薬剤は、代謝されて活性成分になるまでは薬効を持ちません。CBDまたはTHCがプロドラッグの分解を遅くすればプロドラッグは非活性のまま、薬効は低下しますし、そのまま活性を持つ薬の代謝を阻害すれば、逆に有効成分の血中濃度が高まることになります。

CYP阻害剤の多くは、長期間にわたって使用すると遺伝子の活性化を引き起こします。それによって薬物相互作用の効果が和らぐことがあり、そのため、カンナビノイドが他の薬に与える影響は、1～2週間で変化する、あるいは安定する場合があります。



プロドラッグは、代謝により有効成分に分解されるまでは薬効を持たない。

こうしたさまざまな要素が関連するため、薬物相互作用を正確に予測するのはベテランの医師であっても困難です。しかし、薬物相互作用が起こる可能性があるとは判断するのは、その作用を正確に理解することよりもはるかに容易です。

事例：ワルファリンの場合

細かい機序は複雑ですが、薬物相互作用に対処するのは比較的単純であることが、最近の事例報告で示されています。CBDと、抗凝固剤として広く処方されているワルファリンの関係を例に挙げて見てみましょう²。

用量の調節が難しいことで有名なワルファリンが原因での救急外来受診件数は、アメリカで年間6万件を超えると推定されます。2018年2月には、1日に7.5 mgのワルファリンを服用していた患者の事例が報告されています。この患者は、エピディオレックスという単離CBD製剤を使用し始め、1ヶ月以上かけて15 mg/kgまでその用量を漸増させました。するとCBDが抗凝固剤の代謝を阻害し、ワルファリンの血中濃度が上昇したため³、ワルファリンの用量を20%減少させました。

ところがこの患者は、続く9ヶ月間でCBDの摂取量を35 mg/kg（合計1800 mgのCBD）まで増加させたため、ワルファリンの用量を数回にわたって調節する必要があり、最終的には当初の用量の71%まで減少させました。ワルファリンは出血合併症を起こす危険性が高い薬ですが、アラバマ大学の研究者らが行ったこの研究では、いずれの合併症も報告されませんでした。これは、カンナビノイドと医薬品の相互作用を医師が管理することは可能であることを示しています。

特定の種類のてんかんに対する治療薬としてFDAに承認されたエピディオレックスの治験では、別の事例が見られました。この製剤の問題点に、最高50 mg/kg/dayという高用量が必要とされるという点が挙げられます⁴。抗てんかん薬の一つであるクロバザムはそれ自体も活性を持ちますが、その代謝物であるN-脱メチルクロバザム（nCLB）も同様に抗けいれん作用を有します。エピディオレックスを摂取したところnCLBが増加し、一部の患者ではクロバザムの用量を減少させなければならませんでした。

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789126/pdf/main.pdf>

³ ワルファリンの濃度は国際標準比（INR）で表記されており、2.0～3.0の間であることが望ましい。医師はこの数字を目安に調節を行う。

⁴ 体重が60 kgの成人の場合、3000 mgのCBDを摂ることになる。（それに対し、THCの使用開始用量は通常1～5 mg。）エピディオレックスの治験では、当初5～25 mg/kg/dayがCBDの標的用量とされていたが、その後の治験では50 mg/kg/dayまで引き上げられている。

薬剤の多くは安全ですが、危険な副作用があるもの、また治療域が狭い（有効量と毒性量にあまり差がない）ものについては、薬物相互作用が起きる可能性を考慮して患者を観察し、用量の調節をする必要があります。それぞれの薬の用量が安定すれば、通常は観察を止めることができます。

この冊子の使い方

薬物相互作用を詳しく知らなくても、大麻草、あるいは特定の植物性カンナビノイドとある薬剤の間に相互作用があるかどうかをなんとなく感じ取ることはできます。この冊子にある基礎情報は、起こる可能性が高い相互作用について、医師や患者の注意を喚起するのに役立つでしょう。

あるカンナビノイドがある薬剤と相互作用を持つかどうかを見定めるにはまず、その二つが同じCYP酵素によって代謝されるかどうかをチェックする必要があります。

アメリカでは、どんな薬剤も、それが主にどのように代謝されるかを研究してからでなければ医薬品として認可されません。製薬会社は、全ての新薬について、起こり得る薬物相互作用について調べなければなりません。それには一般的に、その薬剤を分解するCYP酵素についての情報が含まれます。それが分かったら、患者や医師は、カンナビノイドがそのCYPファミリーをどのように変化させるかを調べることができます。

薬物クリアランスに変化が起きたことに医師が気づき、患者が摂る薬の用量を適切に調節するために、この冊子を使っていたきたいと思います。

論文の読み方：重要な注意点

植物性カンナビノイドとCYP酵素の相互作用にはさまざまな形があります。カンナビノイドがCYPとどのように作用し合うかについての研究の大半は基礎研究段階のもので、そうした研究結果はあくまでも出発点であり、相互作用が起こるといふ絶対的な証拠ではありません。基礎研究から得られるデータは、CBDその他のカンナビノイドがどの薬剤と相互作用を起こすかを示唆するものの、その相互作用がどんな影響を及ぼすかを予想することは困難です。また、基礎研究で用いられる用量がそのまま人間に当てはまることは稀です。



CYP阻害の強さを考察する際には、
使用されたカンナビノイドの用量を
考慮することが重要

CYPの阻害に関するすべての基礎研究データの中で、最も重要なものの一つがKi値です。CBDによるCYP阻害のKi値はCBDの効力を示します⁵。Ki値が小さいほど阻害する力が強いということです。

Ki値はCBDがCYPに与える影響の程度を示唆しますが、問題を引き起こすCBDの正確な量を示すものではありません。それは、CBDの摂取の仕方、同時に服用した薬の種類、患者の肝臓の状態、その他、数多くの要素が関係するからです。

付録Bは、さまざまなCYPを、CBD、THC、CBNという3種類の植物性カンナビノイドが阻害する際のKi値を示しています。この後のセクションでは、CYPと比較したカンナビノイドの活性評価を、おおよそ効力の強い順に示します。Ki値は、さまざまなCYPの相対的な重要度を示すのに使うことができますが、たとえばCB1受容体におけるTHCの効力（陶酔状態を生み出す原因）のような、肝臓を媒介しないカンナビノイドの効果とそれを比較することはできません⁶。

またCYP阻害の強さについて考える際には、使用されるカンナビノイドの用量も考慮することが大切です。大麻に慣れていない患者の場合、経口摂取するTHCの用量は1~10 mgですが、CBDは通常5~500 mg 摂ることが多く、2000 mg という高用量も珍しくありません。したがって、THCの方がCBDよりも効力が強い場合でも、THCよりはるかに高い用量のCBDを摂る傾向にある人がいるという事実によって、CBDの方が、代謝作用薬の相互作用においてはより危険を伴うのです。

カンナビノイドの投与経路（喫煙、経口摂取その他）も、薬物相互作用が起こるかどうか大きく影響します。

⁵ 直感的に考えると、Ki値は、酵素の働きを50%阻害するのに必要なCBDの濃度を、他方の薬剤の濃度に合わせて正規化したもの。一次基質が何であるかによって異なる。

⁶ ある化合物が持つ複数の効果の強さを関連づけて考えることは難しく、THCのCYP阻害能と精神作用を単純に比較することはできない。何故ならば、前者は肝臓内で起こる相互作用であるのに対し、後者は脳内で起こる作用だからである。したがって効能を比較する際は、カンナビノイドが体内の異なった部位にどの程度移行するかを考慮して調整しなければならない。これは、カンナビノイドがどのように摂取されたか（喫煙、気化、経口摂取、その他）によるが、いずれの摂取法に関しても十分な研究はなされていない。カンナビノイドをCYPに運ぶ輸送分子との親和性もまた、効力の数値に影響するかもしれない。



パート 2 :

CYP

CYP1ファミリー (CYP1A1, 1A2, 1B1)

CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 は主に肝臓と肺に発現します。肺では、これらの CYP が、タバコや大麻の煙を、多環式芳香族炭化水素 (PAH) を含む強力な発がん物質に変換します。PAH は、タバコと大麻の煙のどちらにも含まれています。またPAHはCYP1の活性を誘導 (促進) し、それによって発がん性が一層強まります。

一方で THC は、大麻を気化させたり濃縮物を加熱したりして吸引することで得られる中程度の濃度で CYP1ファミリーを阻害します。大麻を喫煙すると、THC が持つ阻害作用が、PAH の誘導作用を打ち消す可能性があります。つまり煙と THC は、CYP1酵素に対する互いの作用を相殺するのです。大麻草が、抗がん作用、中でも肺がんに対する抗がん作用を示すのは、このことが一因かもしれません。



多環式芳香族炭化水素 (PAH) はCYP1の活性を促進し、それによって煙に含まれる毒物の発がん性を高める。

THCは時間が経つとカンナビノール (CBN) に変化し、CYP1A1、1A2、1B1 の非常に強力な阻害剤になります。CBD も 1A1 に対して強い阻害作用がありますが、CBNほどではありません。ただし、効果はより弱いものの、CBD は CBN よりも迅速に効果を発揮します。

ある研究によれば、CBDの摂取後20分経ってから別の薬を摂取すると、CBDによるCYP1ファミリーの阻害能が高まりました。THCとCBNに関しては、摂取のタイミングによる阻害能の差はありませんでした⁷。さらに、高濃度のCBDまたはTHCはCYP1Aの遺伝子転写を促進し、その結果、一日後にその産生を増加させました。

CYP1酵素はまた肝臓内で、カフェイン、メラトニン、その他さまざまな薬剤を代謝します。CBDは、吸引の場合でも経口摂取の場合でも、別の薬剤を摂取した後に摂取すると薬物相互作用が起きにくくなります。また、大麻を含む食品は薬剤の代謝を遅らせる可能性があり、それがTHCである場合、たとえばカフェインの効果を増強したり効果持続時間を長くする可能性があります⁸。

CYP2Cファミリー (CYP2C9, 2C19)

カンナビノイドとの関連で言えば、CYP2Cファミリーの中で重要なのは2C9と2C19の二つです。この二つの酵素は、抗てんかん薬の多くや、THCとCBDをはじめとする植物性カンナビノイド、内因性カンナビノイドの一部、さらに、非ステロイド系の抗炎症薬、ワルファリン、ジアゼパム、その他の薬剤を代謝します。

2C9と2C19はどちらも遺伝子に多様性があります。一般的な2C9の変異遺伝子は酵素活性が通常の酵素の30%程度しかなく、2C19に関しては、活性が高いものも低いものもあります⁹。

CYP2C酵素の働きが弱い人はカンナビノイドと薬剤の間に深刻な相互作用が起きる可能性があり、酵素のベースライン活性と最大活性の差が小さいため、低い用量で相互作用が起きます。

⁷ この研究では、別の薬剤を投与する20分前にCBDを投与すると、CBDの効果が2倍から3倍になった。これは、CBDの代謝産物の方が、CBDそのものよりも強力なCYP1阻害剤であることが原因である可能性がある。

⁸ CBDがカフェインの効果を増強させる可能性は低い。なぜならば、CBDはアデノシン受容体においてカフェインの効果を一部打ち消す可能性があるからである。カフェインが興奮剤なのはアデノシン受容体を阻害するからであるが、大量のCBDはアデノシンの再取り込みを遅らせ、アデノシン受容体に対する作用を長引かせる。CBDを高用量で摂取すると鎮静作用があるのはこのことが一因かもしれない。

⁹ このことは、THCに対する感受性が非常に高い人がいる理由の説明になるかもしれない。THCは、CYP3A4も関与はするが、主にCYP2C9によって11-OH-THCに代謝される。11-OH-THCはTHCよりも精神作用が強いが、これは、11-OH-THCがTHCよりも強力にCB1受容体と結合するためか、または11-OH-THCが脳内により多く蓄積するためである。CYP3A4は11-OH-THCをさらに、精神作用のない化学物質(11-COOH-THC)に分解する。CYP2C9が突然変異で不活性な場合、THCをより精神作用の強い11-OH-THCに変える役割はCYP3A4が担うことになり、11-OH-THCの分解と競合するため精神作用のない代謝産物の産生に時間がかかるのかもしれない。

THC、CBD、CBNはどれもみな、CYP2C9とCYP2C19に対する阻害能は弱から中程度です。CBDとCBNは2C酵素を競合阻害するようですが、THCの阻害にはいくつかの形があります（一部は競合阻害、また一部はアロステリック調節）。このことは、THCが、2C9と2C19によって代謝される薬剤に対してさまざまな形で影響を及ぼすということを示唆しています。

THCは、低濃度（0.01～0.1 μM程度）では2C9を誘導します。これは、THCがCB1受容体に作用して陶酔作用を起こすのに近い濃度です。THCの代謝産物もまた2C9を誘導することがあります。つまり、陶酔作用を起こすに十分なTHCが体内にあれば、おそらくCYP2C9もまた影響を受けているのです。

比較的低用量のTHCではこれらの酵素は活性が強まり、それによってCYP2Cに代謝される薬剤のクリアランスが高まります。ところが、THCを中～高用量摂取する、あるいはTHCと一緒にCBDまたはCBNを摂取すると、THCはCYP2Cに対して阻害作用が優勢になります。



エピディオレックスなどの単離CBDは抗てんかん薬と重篤な相互作用を起こすが、全草由来の抽出物は一般的に相互作用を起こしにくい。

誘導作用と阻害作用が互いを相殺して全体

としては何の作用も及ぼさない、という中間用量がおそらくあると考えられます。このことは、単離されたCBD（たとえばエピディオレックス）が、抗てんかん薬と重篤な相互作用を引き起こした例があるのに対し、大麻草全草からの抽出物が通常は相互作用を引き起こさない理由かもしれません。

CBDは、CYP2C9よりもCYP2C19に対して強い阻害作用があります。2C19がCBDの代謝に関与しているのに対し、2C9はTHCの代謝に関与していることを考えると、これは納得できます。いくつかの研究によれば、CBDはまた2Cファミリーを誘導しますが、研究の一つでは驚くべきことに、全体としての2Cファミリーの活性を増加させませんでした。これはおそらく、CBDによるCYP2C増強作用が、同じ酵素に対するCBDの競合阻害作用によって打ち消されたからです。こうした薬物動態をよりよく理解し、薬物相互作用との関係を知るためには、慢性的なCBDの使用がCYP2Cファミリーにどのように影響するかについてのさらなる研究が必要です。

いずれにせよ、CYP2C9とCYP2C19が原因でカンナビノイドと薬物の間に相互作用が起こる可能性があることは明らかです。ある患者の2C9と2C19酵素がどのように遺伝子変異しているか、また複数のカンナビノイド間の比率と用量が、植物性カンナビノイドと薬物の相互作用に重要な役割を果たすのです。

CYP3Aファミリー（CYP3A4, 3A5）

CYP3Aファミリーは、おそらく CYP酵素の中で最も重要なものです。CYP3A4 は、全ての医薬品のうちの約30%を代謝します。主に腸管と肝臓に分布するので、経口摂取された薬は、実は全身に分布するまでに、3A4 によって2度代謝されます。（これは「初回通過代謝」と呼ばれます。）グレープフルーツが強烈な薬物相互作用を引き起こすのは、それが腸管と肝臓の3A4をどちらも阻害するためです。

3A4との相互作用には通常、基質特異性があります。つまり、CBDのような化合物は、相手の薬が何であるかによって、3A4の活性を強めることも弱めることもあるのです。CYP3A4は、CBDとTHCを代謝する主要な酵素の一つです（CBDはCYP2C19が、THCはCYP2C9が同時に重要な代謝酵素です）。

CBDはCYP3A4と3A5を変化させます。基礎研究では、低～中用量のCBDは、この二つの酵素をいずれも阻害するよう見えます。これは、CBDがジルチアゼム（高血圧に処方される薬）の代謝をどのように阻害するかについての研究結果からわかったことです。しかし、同時に服用される薬が何であるかによって、CBDの効果とその強さは変化する可能性が高いと思われます。

THCとCBNは、標準的な用量では3Aファミリーに代謝される薬との相互作用はおそらく起こりません。THCとCBNは3A4と3A5に対して弱い阻害作用がありますが、CBDは、特定の薬（メフェニトインとインジナビル）に関しては3A4を活性化し、他の薬（たとえばシクロスポリンやジルチアゼム）に関しては3A4を阻害するようです。また1980年代に行われたある研究では、CBDは3Aを遺伝的に誘導することがあり、それがCBDによる阻害作用を相殺するという結果が得られました¹⁰。

CBDと薬剤の相互作用について行われた数少ない臨床研究の一つは、CYP3A4によって活性成分N-脱メチルクロバザムに代謝される抗てんかん薬、クロバザムに関するものです。それによれば、CBDは3A4の活性を高めることによってN-脱メチルクロバザムの産生を増加させ、同時にN-脱メチルクロバザムを分解するCYP2C19を阻害します。

CBDと3A4に代謝される薬の間に相互作用が起こる可能性はありますが、それにはいくつかの不確定要素があり、その影響を正確に予測することは困難です。しかし、両者が共に経口摂取された場合は、そうでない場合と比べて相互作用が起こる可能性はるかに高くなります。

¹⁰ この研究では、CBDによるCYP3Aの誘導の機序は示されていない。体はときに、阻害剤による作用を代償しようとして、阻害される酵素を過剰に発現させることがある。他の研究では、PPAR α という核内受容体が、3A4、2B10、1A1を含む一部のCYPの合成を増加させることが示唆されている。CBDは、内因性カンナビノイド様の化学物質の量を増大させることで、PPAR α を間接的に活性化させる。

CYP2Bファミリー（CYP2B1, 2B6, 2B10, 2B13）

2Bファミリーはさまざまな化学物質を代謝し、その中には、数々の殺虫剤や、バルプロ酸、メタドン、ケタミン、それに麻酔薬が含まれます。CBDは2B酵素、中でも2B6、2B10、そして2B13を大きく変化させます。

低用量から中用量のCBDはCYP2B6を阻害します。CBDはまた、非常に高用量で摂った場合、2B10と2B13を誘導し、これらの酵素の産生を増加させます。その程度は、10倍から60倍まで、研究によって異なっています。CYPが産生するCBD代謝産物の一つである6 α -OH-CBDもまたCYP2B10を誘導します（これはPPAR α によるものかもしれません。脚注10をご覧ください）。CYPが誘導されるのは普通、薬を長期的に使用している結果であることが多いのですが、この場合の2B10と2B13の誘導はCBDの急性投与によって起こります。

CYP2Bファミリー、中でも2B10と2B13によって代謝される薬は、高用量のCBDと併用されるとクリアランスが大幅に高まる可能性があります。また、オピオイド系鎮痛薬の一部や、アメリカのいくつかの州で大麻草栽培に使用が認められている殺虫剤など、2B6によって代謝される薬とも相互作用が起こる可能性があります。

小児てんかんにエピディオレックスを使用する臨床試験では、被験者の一部はCBDとバルプロ酸ナトリウム（デパケン）の両方を使用しました。バルプロ酸の代謝に大きな変化は見られませんでした。採血上、バルプロ酸によって引き起こされる肝臓の機能不全をCBDが悪化させることが示唆されています。現在CBDを多く含む大麻草やCBD製剤を使用している患者が直ちに心配すべきことではありませんが、注意はすべきですし、さらなる研究が必要です。

THCとCBNもCYP2Bに若干の作用を及ぼしますが、その強さはCBDの5分の1程度です。THCは通常、CBDよりもずっと低い用量で使用されます。そして、THCが分解されてできるCBNは通常、意図して使用されるものではありません。したがって、THCもCBNも、2Bに代謝を依存している薬物との相互作用を考慮する際に重要なものではありません。

わずかに存在する基礎研究の結果はまた、CBDにはCYP2B1に対する調節作用はないのに対し、大麻草に含まれるテルペン（ α -ピネン、 β -カリオフィレン、 β -ミルセン、リモネンなど）がCYP2B1に対して誘導と阻害の両方の作用を持つことを示唆しています¹¹。このことが臨床的に重要であるかどうかはわかりません。なぜならテルペンはカンナビノイドよりもはるかに含有量が少なく、大麻草に含まれるテルペンの種類は大麻草の種類によって大きく異なるからです。

¹¹ 内因性カンナビノイドの主要なものの一つであるアナンダミドもまた、CYP2B1とCYP2B2を誘導する可能性があるが、これはおそらく薬物相互作用には関与しない。アナンダミドは必要に応じて局所で合成・分解され、循環血液中には移行しないからである。

CYP2D6

CYP2D6 は、多くのオピオイド、抗精神病薬、抗うつ剤（三環系抗うつ薬と SSRI どちらも）を代謝します。CBD は、抗不安薬、抗精神病薬、鎮痛薬として有望なので、2Dで代謝される薬と併用される可能性が高いと考えられます。

CYP2D6 はまた、乳がんの治療薬であるタモキシフェンというプロドラッグを活性化します。CBD は ID-1 遺伝子を阻害し、乳がんの転移を減少させる可能性があるため、相互作用の可能性について研究する価値があります。

CBD は、2Cファミリーと同様に、中～高用量で CYP2D6 を阻害します。それ以外には、CBD と 2D6 の相互作用についてわかっていることはありません。

また医薬品の中には、神経伝達物質を CBD が調節することによって相互作用を起こすものもあります。たとえば CBD は、抗うつ薬の多くが結合するセロトニン受容体の活性を高めます。

CYP2J2

CYP2J2 は肝臓内での活性は非常に低いですが、心臓、脳、脾臓に発現し、抗ヒスタミン薬（アレルギーの薬）の一部を分解するほか、内因性カンナビノイドの調整にも関与しています。

THC、CBD、そして CBN はいずれも、中～高用量で CYP2J2 を阻害します。

CYP2J2 は、内因性カンナビノイドの主要な分解生成物であるアラキドン酸や、内因性カンナビノイドそのものの一部を代謝することができます。2J2 を媒介としてできるアラキドン酸の代謝産物は、心臓や脳でカンナビノイド受容体に作用する内因性リガンドの量を変化させる可能性があります。ただし、CYP2J2 は薬剤の代謝においてはあまり重要ではないので、カンナビノイドとの薬物相互作用についてはほとんどの場合無関係であると考えられます。



パート3： その他の注意点

効果の強弱と危険性の強弱

現在服用中の薬にカンナビノイドを加えると、実際にはどんなことが起きるのでしょうか？ まず、これまで説明したように、カンナビノイドはCYPの一部と作用を起こします。喫煙したのか、経口摂取したのか、舌下投与したのかによって異なりますが、作用は通常、摂取後10分から2時間以内に始まります。

まず初めに起こる作用は、CYP阻害による薬剤の代謝遅延ですが、場合によっては（2B10、2B13、2C9、3A4については）代謝を促進させることもあります。プロドラッグの場合、薬剤が効果を発揮するためには代謝というステップが欠かせません。薬の中には（CYP1Aによって代謝されるもののように）、カンナビノイドを先に摂取した方が相互作用が高まるものがあります。

阻害されたCYPの中には、恒常性を回復し、ベースライン活性を取り戻そうとして、その後1日から数週間の間には過剰発現するものがあります。特定のCYP（1A、2C9、2C19、3A4、3A5）は活性を一部回復する可能性が高いですが、カンナビノイドの長期間使用による阻害を補うのには不十分です。また同時に、次の3つの要素が加わります。

- ◆ CYP阻害に対する耐性が生まれる。これは、非常に高用量のカンナビノイドを定期的に変更した場合に起こることがある。低用量のカンナビノイドが与える作用については不明。

- ◆ カンナビノイドが炎症を軽減させ、それによって一部の CYP の活性が高まる可能性がある¹²。
- ◆ 少なくとも1,200種類の遺伝子の発現に影響する CBD は、特定の CYP の発現を変化させる可能性がある。

これらの要素は、カンナビノイドの CYP に対する阻害作用を一部打ち消す可能性があります。逆に CYP 活性が過剰に補われる結果につながる可能性もあります。具体的な作用を予測するためには、特定のカンナビノイドと薬剤間の相互作用についての臨床研究が必要です。

摂取方法

カンナビノイドの摂取方法の多様さは、薬物相互作用を一層複雑なものにしています。カンナビノイドには、喫煙、気化吸引、経口摂取、経皮吸収、舌下投与など、さまざまな摂取方法があります。カンナビノイドの摂取方法は、肝臓に最大時どれくらいの量があるか、どれくらい迅速に肝臓に達するかに影響します。カンナビノイド使用に関し、最高血中濃度 (Cmax) および最高血中濃度到達時間 (Tmax) を説明しようとしたモデルはありますが、肝臓内のカンナビノイド濃度を正確に予測できるモデルは存在しません（採血は肝生検より容易だからです）。

喫煙と気化吸入

吸入摂取されたカンナビノイドは（CYP1ファミリーが存在する）肺を通過して血中に入ってしまう。脳と心臓に向かい、それからゆっくりと肝臓を通過します。薬物相互作用が起きる場合、それは吸入後、ほんの数分で始まるでしょう。CYP1 を阻害する可能性は非常に高いです。喫煙後数時間経つと、薬物相互作用の危険性はずっと低くなります。気化吸入と喫煙では作用は多少異なります。大麻草の花穂を気化吸入すると、通常は喫煙した場合よりも高用量が摂取され、よりゆっくりと吸収されます。現時点では、大麻草から抽出されたオイルを気化吸入した場合と、花穂を気化吸入あるいは喫煙した場合とを比較した研究はありません。

経口摂取

経口摂取されたカンナビノイドは、主に（CYP3Aが存在する）腸管で吸収され、肝臓で処理されてから全身に分散します。カンナビノイドは満腹時に摂取した方がより多く吸収されますが、その場合、吸収には時間がかかります。Tmax（最高血中濃度到達時間）は通常、2時間から4時間です。経口摂取は、吸入とは3つの重要な違いがあります。

¹² 慢性的なストレスと炎症による影響の一つが肝機能の変化である。一般的に、慢性的な炎症があると CYP 活性は弱まる。カンナビノイドはこうしたストレスを軽減させ、CYP 活性の一部を復元させる可能性がある。

- ◆ 経口摂取されたカンナビノイドは、最大時の肝臓内濃度が吸入した場合より高く、そのため薬物相互作用が強いはずである。
- ◆ 経口摂取されたカンナビノイドは、腸管と肝臓の両方で CYP3A に作用するため、CYP3A によって代謝される薬剤により大きく影響する。
- ◆ 肝臓で処理された後、経口摂取されたカンナビノイドは大部分が代謝産物に変換される。したがって、経口摂取されたカンナビノイドの効果は、THC と CBD の主要な代謝産物である 11-OH-THC や 7-COOH-CBD といった、これまであまり研究されていないカンナビノイドに依るところが大きい。こうした代謝産物の中にも CYP と相互作用を起こすものがある。

口腔粘膜および舌下投与

口腔粘膜投与は、吸入と経口摂取の中間にあたります。正しく行えば、薬を飲み込むことなく、口内の粘膜（舌の下と頬の内側）から吸収されます。ティンクチャー、舌下スプレー、その他の形があります。

舌下投与されたカンナビノイドは、経口摂取した場合のように直ちに肝臓で処理されませんが、直接心臓や脳に届くこともありません。血液中に吸収されるのです。舌下投与薬の多くは、Tmax が15分ほどですが、カンナビスのティンクチャーの場合、Tmax は約2時間ほどで、経口摂取の場合と似ていることを示す研究結果があります。これは、患者が誤ってティンクチャーを飲み込んでしまうからなのか、それともカンナビノイドの拡散が他のほとんどの薬と比べて遅いからなのかは明らかではありません。

外用薬

外用薬としてのカンナビノイドは皮膚から吸収されますが、血液中には入りません。したがって、薬物相互作用は起こりません。

経皮吸収

カンナビノイドの経皮吸収は、通常の外用薬を塗布するのとは大きく異なります。経皮吸収パッチはカンナビノイドをゆっくりと、通常は一定した速度で血流に送ります。舌下投与や吸入摂取したカンナビノイドと同様に、肝臓中のカンナビノイド濃度は血中濃度とおおよそ一致します。Tmax と Cmax は製剤設計によって異なります。

その他の臨床例

カンナビノイドが、オピオイド、抗てんかん薬、抗HIV薬と薬物相互作用を起こす危険性を評価した臨床試験が少数あります。基本的には、カンナビノイドは薬剤の代謝にわずかな影響を及ぼしただけでしたが、一部の抗てんかん薬については臨床的に重要な結果が得られました。

- ◆ 50～60 mg のモルヒネまたはオキシコドンを服用している患者が、THC を多く含む大麻草を気化吸入すると、モルヒネの最大血中濃度はわずかに低下し、痛みは大幅に減少した。
- ◆ インジナビルまたはネルフィナビルを服用している HIV患者が、THC を多く含む大麻草を喫煙、または純粋な THC 2.5 mgを経口摂取したところ、経口摂取した THC は抗HIV薬の濃度に影響を与えなかったが、喫煙した場合はインジナビルの最大濃度を低下させた。論文の著者によると、「変化の程度は、短期的に臨床結果に影響を与えるものではない。大麻草またはドロナビノール（単離された THC）の使用は、抗HIV薬の有効性に影響を与えない」。
- ◆ 400 mgまたは 800 mg の純粋な CBD を、最大 1 µg/kg のフェンタニルを注入する1時間前に経口摂取したところ、オピオイド毒性のいかなる測定値にも影響を与えなかった。ただしこの研究は、フェンタニルの血中濃度を直接は計測していない。

先に説明したように、純粋な CBD製剤であるエピディオレックスと各種の抗てんかん薬の間には、さまざまな相互作用が認められています。これは、エピディオレックスの治験で非常に高い用量が用いられたことが理由の一つかもしれません。また、腸管内の CYP3A4、肝臓内の CYP3A4、肝臓内の CYP2C19という3種の酵素が同時に CBD と作用を起こすことも原因である可能性があります。

2015年にはマサチューセッツ総合病院の研究者らが、ベンゾジアゼピン系のクロバザムとカンナビノイド間にある著しい相互作用について述べています。CYP3A4 はクロバザムを、活性代謝産物 N-脱メチルクロバザム (nCLB) に代謝し、CYP2C19 がそれをさらに分解します。CBDは、おそらくは CYP3A4 を活性化し、同時に CYP2C19 を阻害することによって、nCLB の濃度を500%増加させました。論文の著者らは、「CBDは、クロバザムを服用している難治性てんかんの患者に対する、安全で効果的な治療薬である」が、「クロバザムと nCLB の濃度を観察することが必要である」と結論しています。

その後、エピディオレックスと抗てんかん薬間の相互作用に関する別の研究も発表されています。CBD は、クロバザム（マイスタン）、ルフィナミド（イノベロン）、トピラマート（トピナ）、ゾニサミド（エクセグラン）、エスリカルバゼピン（Aptiom）といったさまざまな抗てんかん薬の濃度に、統計的に有意な変化を起こしましたが、そのうち、濃度が治療濃度域（薬の効能が副作用または毒性を上回る濃度域）から外れたのはクロバザムのみでした。特に nCLB の濃度は100%上昇したので、クロバザムの用量を低減しなければなりません。

CYP2Bファミリーの項で説明した通り、バルプロ酸ナトリウムと CBD を併用する患者では軽度の肝障害が見られました。成人では、小児とはわずかに異なる薬物相互作用が見られました。

カンナビノド同士の相互作用

異なるカンナビノイド（たとえば THC と CBD）の間にも、さまざまな形で相互作用が起きます。それが「アントラージュ効果」に寄与し、さまざまなカンナビノイド、テルペン、その他の植物性化合物が相乗的に組み合わさって、治療効果を高めつつ副作用を抑える場合が多いのです。

臨床研究、基礎研究のいずれも、単離されたカンナビノイドに比べ、大麻草全草からの抽出物は一般的に、効能を発揮するのに必要とする用量が少なく、治療域の幅が広く、治療効果が高く、重篤な副作用が少ないことを示しています¹³。

何がアントラージュ効果をもたらすのでしょうか？ それを完全に理解するためには、各種カンナビノイドの体内での化学反応機構を比較し、カンナビノイドが相互に与える調節機能を研究する必要があります。CBD と THC の間にある代謝的相互作用はわかりやすい一例です。THC は主に二つの酵素によって代謝されます——CYP2C9 が THC を、より精神作用の強い 11-OH-THC という化学物質に変え、さらにそれを CYP3A4 が、精神作用がなく、抗炎症作用を持つと考えられている 11-COOH-THC に分解します。

CBD もまた、主に二つの CYP によって代謝されます。CYP2C19 が CBD を 7-OH-CBD に変換し、CYP3A4 がそれを 7-COOH-CBD に変えるのです¹⁴。CBD の代謝産物の特性は明らかになっていません。CBD と THC を同時に摂ると、THC の効果が CBD によってやわらげられ、しかし持続時間が若干長くなります。THC の効果が長続きするのは CBD による CYP3A4 の阻害が、また THC が引き起こす陶酔効果が弱まるのは CBD の CYP2C9 阻害が原因です¹⁵。



「アントラージュ効果」とは、さまざまな植物性化合物が組み合わさって相乗的に働くことを指す。

¹³ このことを示す研究は多々あるが、特定の効果に関しては研究結果が一貫していない。たとえば、CBD は THC が引き起こす食欲増進を助長するという研究もあるし、別の研究では THC による食欲抑制を助長している。組み合わせが良いか悪いかは、摂取する人が何を期待しているかにもよる。

¹⁴ CBD と THC の分子構造において、CBD の「7」と THC の「11」は同ポジションである。数値が異なるのは、化学の命名規則によるもの。

¹⁵ これには CBD が持つその他の作用も関わっている。たとえば、CBD は海馬のアデノシン濃度を高め、それが THC による記憶障害を防ぐ可能性がある。また基礎研究では、CBD は高用量で CB1 受容体をネガティブにアロステリック調節する、つまり THC が CB1 に与える影響を減弱させるという結果も出ている。

CYP阻害の化学的作用

北陸大学の山折大、渡辺和人らによる大掛かりな基礎研究は、さまざまな CYP を阻害する CBD の化学的特徴を明らかにしました。これは植物性カンナビノイドをベースにした新薬を設計しようとしている人々にとって大変有用な情報であり、また、これまでまだ試験されていない植物性カンナビノイドが CYP を阻害して薬物相互作用を引き起こすかどうかを予測するのにも役立ちます。図 1 は CBD の分子構造を示します。

赤で示したペンチルレゾルシノール成分は、CBD による各種 CYP の阻害の原因となる主要な特徴の一つです。この部分の構造が変化した他のカンナビノイドは、当然ながら CYP 阻害能力が異なります。具体的には、ヒドロキシル基（炭素に付着した OH）に修正を加えると、CBD の CYP 阻害能力は約 20% まで減弱しますし、遊離ヒドロキシル基を持たない THC は CBD に比べて酵素阻害能力に劣ります。CYP1A1、2B6、2D6、3A4、そして 3A5 を強力に阻害するには CBD が持つ二つのヒドロキシル基の両方が必要ですが、2C9、2C19、2J2 についてはそうではありません。

右は一般的な植物性カンナビノイド5種類の分子構造。「ペンチルレゾルシノール成分」（または「オリベトール成分」）を赤で示している。遊離ヒドロキシル基と5炭素の炭素鎖の両方がほとんどの CYP の阻害に関わっているが、オリベトール単体では阻害能ははるかに低い。

Δ9-テトラヒドロカンナビノール (THC)

カンナビジオール (CBD)

テトラヒドロカンナビバリン (THCV)

カンナビジバリン (CBDV)

カンナビノール (CBN)

さらに、5炭素の炭素側鎖（CBDに特徴的）を3炭素の炭素鎖で置き換える（カンナビディバリン、すなわち CBDV ができる）と、この3炭素（これを「バリン」と言う）化合物は、ほとんどの CYP酵素に対する阻害能もまた20%程度に低下します。

植物性カンナビノイド、テトラヒドロカンナビバリン（THCV。図1に示したカンナビノイドの一つ）について考えてみましょう。THCVは、2型糖尿病患者のインスリン感受性を高めるのに有望とされ、またニコチンへの渴望を低減させることによって禁煙に役立つ可能性があります。これまで述べてきたことに基づけば、THCVは、CYP阻害作用に関しては、CYP2C9、2C19、2J2を除けば、少なくとも CBD の5分の1以下でしょう。THCVは、非常な高用量を必要としない限り、代謝的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いのです。

結論

この冊子でご紹介した情報は、カンナビスと薬物の相互作用がどんなときに起きる可能性が高いのかを理解していただくためのものであって、薬物相互作用に対する恐怖心を植え付けようとするものでも、何十年も続いている、浅はかな反マリファナヒステリーに加担しようとするものでもありません。カンナビノイドと薬剤の相互作用のリスクは、その患者が摂っている処方薬の用量を誤るのと同程度の問題です。複雑ではありますが、薬物相互作用の詳細をしっかりと理解していなくても、医療大麻を使う患者に適切なアドバイスを与えることはできるのです。

未加工の大麻草の花穂やフルスペクトラムのカンナビス・オイルの使用が広く使用されている様子を見ると、現在のところ、カンナビノイドと薬剤の相互作用が原因で多くの問題が起きているようには見えません。サティベックス（CBDとTHCが1:1の割合で含まれる舌下投与型ティンクチャー）とマリノール（純粋なTHC錠剤）が臨床で使われた場合も、薬剤との相互作用が原因とされる有害事象はほとんど報告されていません。

有害な薬物相互作用が起きた場合について言えば、それは単離された CBD を高用量で使用した場合です。ところが、まさにその、ヘンプ由来の単離 CBDこそが、オンラインでも、ガソリンスタンドでも、スーパーマーケットでも販売されてアメリカ中に広がっているのです。さらに、全草から抽出されたものと違い、単離された CBD は通常、薬効を発揮するためにはより高用量を必要とします。医師、そして患者は、現在の法規制が、大麻草全草からできた製剤よりも単離された CBD を優遇していることを危惧するべきです。

患者が CBD を摂り始めた場合、併用している薬剤の血中濃度がどのように変化するか、用量を調節する必要があるかどうかをチェックするために、血液検査が必要な場合もあります。たとえばがんの化学療法がこれに当てはまるかもしれません。なぜならがん専門医は、がん細胞を殺すために、致死量には至らない範囲の最大量の抗がん剤を使用することが多いからです。もしも CBD が抗がん剤の代謝を遅延させるとしたら、非常に毒性の高い薬剤の血中濃度が危険なレベルまで高まる結果になりかねません。

基礎研究の結果は、CBD または THC、あるいはその両方を初回治療の抗がん剤と併用すると、抗がん剤の薬効が高まり、がん治療に必要とする用量を減らせる可能性を示唆しています。もしもこの結果が実際に人間にも当てはまるとしたら、その恩恵は大変大きいでしょう。



オピオイド系鎮痛薬を大麻で補完すると、十分に痛みが軽減されるのに必要な鎮痛剤の量を減らせる可能性がある

同様に、オピオイド系鎮痛薬をベースにした疼痛管理をカンナビノイドで補完すると、十分に痛みが軽減されるのに必要な鎮痛剤の量も減らせる可能性があります。オピオイドの用量が減れば、過剰摂取による死亡も減少するでしょう。

カンナビノイドと薬剤の相互作用については、有害反応を防ぎ、相乗効果を利用するために、学ばなければならないことがまだまだたくさんあります。でもこうした不確定要素があるからと言って、医療界がカンナビノイドによる治療を否定し続ける言い訳にはなりません。従来の医薬品の中にも、完全には理解されていないものが多々あるのです¹⁶。医療大麻による治療がより多くの医師や患者に受け入れられるようになっていくにつれて、CBD、THC、その他の植物性カンナビノイドと薬剤の相互作用に関する臨床研究に十分な資金が得られるようになることを願ってやみません。

¹⁶ たとえば、化学療法からくる難治性の吐き気や嘔吐の治療薬として認可されている、THC由来の医薬品ナビロンのラベルには、「蓄積の可能性のある代謝産物については正確な情報がなく、代謝産物と親薬物の相対的な活性についてはわかっていない」と書かれている。解熱剤（アセトアミノフェン）や抗うつ剤（SSRI）など一般的な薬の作用機序もはっきりとは理解されていない。

付録A：語彙

アロステリック調節

タンパク質と化学物質の間に起きる相互作用の一種。アロステリックモジュレーターがタンパク質を変形させ、別の化合物との結合しやすさに影響を与える。

アナンダミド

最初に発見されたエンド（内因性）カンナビノイド。1992年に Devane らによって発見された。

カンナビジオール（CBD）

陶酔作用を持たない植物性カンナビノイドの最たるもので、強い抗てんかん作用と抗炎症作用がある。

7-カルボキシ-カンナビジオール（7-COOH-CBD）

CBD の主要な代謝産物で、抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウムと化学的に類似点がある。

6アルファ-ヒドロキシ-カンナビジオール（6 α -OH-CBD）

CBD が CYP3A4、3A5、2D6、2C19 によって酸化されてできる代謝産物。量は少ない。

カンナビジバリン（CBDV）

大麻草に少量含まれる植物性カンナビノイドで、てんかんおよび自閉症スペクトラム障害の治療の研究が行われている。

カンナビノール（CBN）

THC が太陽光や熱で分解されてできる、精神作用を持たないと思われるカンナビノイド。

競合阻害

タンパク質と化学物質の間に起きる相互作用の一種。タンパク質の活性部位を化学物質が塞いで他の化学物質との結合を阻害する。

シトクロム P450（CYP）

数々の医薬品や内因性化合物の代謝に関与する重要な酵素ファミリー。

エピディオレックス

ほぼ純粋な CBD 製剤。舌下スプレーとして投与される。

誘導

酵素の活性を高める作用。遺伝子誘導とは、遺伝子の発現が変化して細胞による酵素の産生が増大すること。

Ki 値

タンパク質とリガンドの結合の強さを示す値。この冊子では、Ki 値はカンナビノイドが CYP を阻害する能力の高さを、研究の条件を考慮して標準化して示した数値を指す。

マリノール

ほぼ純粋な THC 製剤。がんおよびエイズに関連した症状の緩和のために FDA が使用を認可している。

多環式芳香族炭化水素 (PAH)

大麻草、タバコ、木などを燃やした煙の中に生成される化合物。

プロドラッグ

主として代謝産物が活性作用を持つ薬のこと。

サティベックス

CBD と THC を 1:1 の割合で含む大麻草由来の医薬品。アメリカでは認可されていないが、多くの国で認可されている。

テルペン

植物が産生する揮発性の炭化水素化合物。植物の香りはテルペンによるものが多い。

テトラヒドロカンナビノール (THC)

大麻草に含まれる陶酔作用のあるカンナビノイドのうちの主要なもの。「ハイ」な状態を生み、鎮痛作用があり、吐き気を軽減するほか、さまざまな病態に対する効果についての研究が行われている。

付録B：K₁ テーブル

カンナビノイドが各種 CYP 酵素に対して持つ阻害作用の K₁ 値。K₁ 値は阻害作用の強さを示し、K₁ の値が小さいほど少ない用量で CYP を阻害する。K₁ 値は CYP 阻害能の相対的な強さを理解するために使うことが望ましい。K₁ 値は阻害作用を引き起こすカンナビノイドの量を示唆するにすぎず、作用の継続時間は示さない。K₁ 値はまた、CYP の活性の測定に使われた薬の種類にも影響される。

CYP	THC	CBD	CBN	参考文献
1A1	2.87 – 4.78†	0.16†	0.54	Yamaori 2010, Yamaori 2013
1A2	7.54	2.69†	0.08	Yamaori 2010
1B1	2.47	3.63	0.18	Yamaori 2010
2C9	0.94 – 1.50	0.95 – 9.88 [^]	0.88 – 1.29	Yamaori 2012
2C19	1.93	0.79	Not tested	Jiang 2013
3A4	*	1.00	*	Yamaori 2011a
3A5	*	0.20	*	Yamaori 2011a
3A7	*	12.3	*	Yamaori 2011a
2B6	2.81	0.69	2.55	Yamaori 2011b
2B10	Not tested	**	Not tested	Watanabe 2015, Bornheim
2B13	Not tested	**	Not tested	Watanabe 2015, Bornheim
2D6	*	1.16 – 2.69†	*	Yamaori 2011c
2J2	1.06	0.71	0.23	Watanabe 2017

K₁ 値の単位は μM

† カンナビノイドを先に摂取した場合の方が阻害能が高かった。

* K₁ 値未算出。阻害能は CBD と比較して顕著に低かった。

** 誘導のみが引き起こされ、阻害は起きなかった。これらの実験では 120 mg/kg という一定の用量が用いられた。

[^] 最高値は死亡した人の肝臓を使って行われた試験から得られたもので、CYP2C9 遺伝子に多相性があった可能性がある。最低値は精製酵素を使ったもの。

付録 C : 引用文献

調節作用

- 48 主要な CYP、それらの基質、機能に影響を与える要素の包括的総説
- 20 薬物代謝における CYP の役割の要約
- 14 CYP3A4 によるヘテロ活性化のモデル
- 41 特定の条件下で CBD が CYP3A4 の活性を低減させる可能性があることを示す研究
- 21 特定の条件下で CBD が CYP3A4 の活性を増強させる可能性があることを示す研究
- 6 CBD が CYP2C と CYP3A に対して持つ誘導作用は、その阻害作用を打ち消す場合があることを示す
- 7 CBD による CYP 酵素の誘導に対し、動物が耐性を発現させる場合があることを示す

事例：ワルファリンの場合

- 18 CBD-ワルファリン間の相互作用の事例報告
- 31 ワルファリン服用量設定の難しさについての参考文献
- 16 人体における CBD-クロバザム 間の相互作用に関する事例報告

CYP1 ファミリー (CYP1A1、1A2、1B1)

- 44, 47, 40 カンナビノイドによる CYP1 ファミリーの阻害に関する研究
- 39, 42 THC と CBD が CYP1A 活性または PAH 代謝を誘導することを示す研究

CYP2C ファミリー (CYP2C9、2C19)

- 5 THC とその代謝産物が CYP2C9 を誘導することを示す研究
- 43 カンナビノイドによる CYP2C9 阻害に関する研究
- 21 カンナビノイドによる CYP2C9 阻害
- 29 CYP2C19 の変異遺伝子について
- 30 CYP2C19 の遺伝子多様性が THC の代謝に及ぼす影響について

CYP3A ファミリー (CYP3A4、3A5)

- 25 気化吸入された大麻草がネルフィナビルの代謝を促進した事例
- 41 CBD が特定の状況下で CYP3A4 の活性を低減させることを示す研究
- 9, 32, 36 PPAR α が CYP3A4 その他の CYP を遺伝的に誘導することを示す研究
- 6 CBD が CYP2C と CYP3A に対して持つ誘導作用は、その阻害作用を打ち消す場合があることを示す

- 33 クロバザム と他の薬物の相互作用を予測する方法についての研究
16, 17 人体における CBD-クロバザム 間の相互作用に関する報告

CYP2B ファミリー (CYP2B1、2B6、2B10、2B13)

- 6 CBD とその代謝産物の一つが CYP2B10 を誘導することを示す事例
37 CBD が CYP2B13 を活性化する事例
45 CYP2B6 を阻害するカンナビノイドについての研究
13, 16 CBD-バルプロ酸間の相互作用
4 リモネンとピネンが CYP2B を誘導することを示す研究
12 ミルセン、ピネン、リモネンが CYP2B1 を阻害する例
10 アナンダミドは CYP2B1/2 を誘導する

CYP2D6

- 46 カンナビノイドは CYP2B1/2 を誘導する

CYP2J2

- 38 2J2 の持つ相互作用
3, 28 エイコサノイドの代謝に CYP2J2 が果たす役割

効果の強弱と危険性の強弱

- 7 CBD による CYP 阻害には耐性が生じる場合がある
48 炎症による CYP 活性の変化に関する総説

摂取方法

- 19 THC の生体利用効率と薬物動態に関する総説
35 高用量カンナビノイドの薬物動態に関する最新データ

その他の臨床例

- 1 気化吸入された大麻とオピオイド系鎮痛薬の相互作用
25 大麻草あるいは THC と HIV 治療薬の相互作用
26 CBD-フェンタニル間の相互作用
16, 17 人体における CBD-クロバザム 間の相互作用に関する報告

カンナビノイド同士の相互作用

- 22, 34 カンナビジオールの代謝について
23, 24 CBD-THC 間の代謝的および生理学的相互作用
11, 15, 27 大麻草全草由来の抽出物には、単離 CBD または THC には見られない相乗効果が存在することを示す研究

参考文献

1. Abrams, D. I., Couey, P., Shade, S. B., Kelly, M. E. & Benowitz, N. L. Cannabinoid- opioid interaction in chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 90, 844–851 (2011).
2. Alper, B. S., Manheimer, E. W. & Ehrlich, A. Point-of-care application: ‘Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome’. *Eur. J. Integr. Med.* 14, 20–21 (2017).
3. Askari, A., Thomson, S. J., Edin, M. L., Zeldin, D. C. & Bishop-Bailey, D. Roles of the epoxygenase CYP2J2 in the endothelium. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 107, 56–63 (2013).
4. Austin, C. A., Shephard, E. A., Pike, S. F., Rabin, B. R. & Phillips, I. R. The effect of terpenoid compounds on cytochrome P-450 levels in rat liver. *Biochem. Pharmacol.* 37, 2223–2229 (1988).
5. Bland, T. M., Haining, R. L., Tracy, T. S. & Callery, P. S. CYP2C-catalyzed delta(9)- tetrahydrocannabinol metabolism: Kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochem. Pharmacol.* 70, 1096–1103 (2005).
6. Bornheim, L. M., Everhart, E. T., Li, J. & Correia, M. a. Induction and genetic regulation of mouse hepatic cytochrome P450 by cannabidiol. *Biochem. Pharmacol.* 48, 161–71 (1994).
7. Borys, H. K., Ingall, G. B. & Karler, R. Hexobarbitone sleeping time caused by cannabidiol. 93–101 (1979).
8. Cesamet (nabilone) [package insert] Meda Pharmaceuticals Inc. https://www.cesamet.com/pdf/Cesamet_PI_50_count.pdf
9. Cheng, X. & Klaassen, C. D. Perfluorocarboxylic acids induce cytochrome P450 enzymes in mouse liver through activation of PPAR- α and CAR transcription factors. *Toxicol. Sci.* 106, 29–36 (2008).
10. Costa, B., Parolaro, D. & Colleoni, M. Chronic treatment with the endocannabinoid anandamide increases cytochrome P450 metabolizing system in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 449, 61–69 (2002).
11. De Petrocellis, L. et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br. J. Pharmacol.* 163, 1479–1494 (2011).
12. De-Oliveira, A. C. A. X., Ribeiro-Pinto, L. F. & Paumgartten, F. J. R. In vitro inhibition of CYP2B1 monooxygenase by β -myrcene and other monoterpenoid compounds. *Toxicol. Lett.* 92, 39–46 (1997).
13. Devinsky, O. et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* (2018).
14. Egnell, A.-C., Houston, J. B. & Boyer, C. S. Predictive models of CYP3A4 Heteroactivation: in vitro-in vivo scaling and pharmacophore modeling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 312, 926–937 (2005).

15. Gallily, R., Yekhtin, Z. & Hanuš, L. O. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacol. & Pharm.* 06, 75–85 (2015).
16. Gaston, T. E., Bebin, E. M., Cutter, G. R., Liu, Y. & Szaflarski, J. P. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 58, 1586–1592 (2017).
17. Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L. & Thiele, E. A. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 56, 1246–1251 (2015).
18. Grayson, L., Vines, B., Nichol, K. & Szaflarski, J. P. An interaction between warfarin and cannabidiol, a case report. *Epilepsy Behav. Case Reports* 9, 10–11 (2018).
19. Grotenhermen, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine. *J. Anal. Toxicol.* 42, 327–360 (2003).
20. Guengerich, F. P. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chem. Res. Toxicol.* 21, 70–83 (2008).
21. Jiang, R., Yamaori, S., Okamoto, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 28, 332–338 (2013).
22. Jiang, R., Yamaori, S., Takeda, S., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 89, 165–170 (2011).
23. Jones, G. & Pertwee, R. G. A metabolic interaction in vivo between cannabidiol and Δ^1 -tetrahydrocannabinol. *Br. J. Pharmacol.* 45, 375–377 (1972).
24. Klein, C. et al. Cannabidiol potentiates Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology* 218, 443–457 (2011).
25. Kosel, B. W. et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *Aids* 16, 543–550 (2002).
26. Manini, A. F. et al. Safety and pharmacokinetics of oral Cannabidiol when administered concomitantly with intravenous Fentanyl in humans. *J. Addict. Med.* 9, 204–210 (2015).
27. Nallathambi, R. et al. Identification of Synergistic Interaction Between Cannabis-Derived Compounds for Cytotoxic Activity in Colorectal Cancer Cell Lines and Colon Polyps That Induces Apoptosis-Related Cell Death and Distinct Gene Expression. *Cannabis Cannabinoid Res.* 3, 120–135 (2018).
28. Node, K. et al. Anti-inflammatory properties of Cytochrome P450 Epoxygenase-Derived Eicosanoids. *Science* (80). 285, 1276–1279 (1999).
29. Persson, A. et al. Decreased hippocampal volume and increased anxiety in a transgenic mouse model expressing the human CYP2C19 gene. *Mol. Psychiatry* 19, 733–741 (2014).
30. Sachse-Seeboth, C. et al. Interindividual variation in the pharmacokinetics of Δ^9 -tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clin. Pharmacol. Ther.* 85, 273–

276 (2009).

31. Shehab N, Sperling LS, Kegler SR & Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse. *Arch. Intern. Med.* 170, 1926– 1933 (1926).
32. Thomas, M. et al. Direct transcriptional regulation of human hepatic cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) by peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α). *Mol. Pharmacol.* 83, 709–718 (2013).
33. Tolbert, D., Bekersky, I., Chu, H. M. & Ette, E. I. Drug-metabolism mechanism: Knowledge-based population pharmacokinetic approach for characterizing clobazam drug-drug interactions. *J. Clin. Pharmacol.* 56, 365–374 (2016).
34. Ujváry, I. & Hanuš, L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1, 90–101 (2016).
35. Vandrey, R. et al. Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: Blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. *J. Anal. Toxicol.* 41, 83–99 (2017).
36. Villard, P. H. et al. CYP1A1 induction in the colon by serum: Involvement of the PPAR α pathway and evidence for a new specific human PPRE α site. *PLoS One* 6, 2–9 (2011).
37. Watanabe, K., Yamaori, S., Jiang, R., Kinugasa, Y., Okushima, Y., & Yamamoto I. et al. Inducibility of CYP enzymes by cannabidiol. Presented at the 2015 International Cannabinoid Research society. Talk #7
38. Watanabe, K., Yamaori, S., Nagata, Y., Usami, N., Okazaki, H. & Aramaki, H. et al. Metabolic interactions of major phytocannabinoids with human CYP2J2 enzyme. Presented at the 2017 International Cannabinoid Research Society. Poster #P3-14
39. Witsch, H. & Saint-Francois, B. Enhanced Activity of Benzpyrene Hydroxylase in Rat Liver and Lung After Acute Cannabis Administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 165– 168 (1972).
40. Yamaori, S., Okushima, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Characterization of the structural determinants required for potent mechanism-based inhibition of human cytochrome P450 1A1 by cannabidiol. *Chem. Biol. Interact.* 215, 62–68 (2014).
41. Yamaori, S., Ebisawa, J., Okushima, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: Role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. *Life Sci.* 88, 730–736 (2011a).
42. Yamaori, S. et al. Cannabidiol induces expression of human cytochrome P450 1A1 that is possibly mediated through aryl hydrocarbon receptor signaling in HepG2 cells. *Life Sci.* 136, 87–93 (2015).
43. Yamaori, S. et al. Comparison in the In Vitro Inhibitory Effects of Major Phytocannabinoids and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Contained in Marijuana Smoke on Cytochrome P450 2C9 Activity. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 27, 294– 300 (2012).
44. Yamaori, S., Kushihara, M., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes. *Biochem. Pharmacol.* 79, 1691–1698 (2010).

45. Yamaori, S., Maeda, C., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Differential inhibition of human cytochrome P450 2A6 and 2B6 by major phytocannabinoids. *Forensic Toxicol.* 29, 117–124 (2011b).
46. Yamaori, S., Okamoto, Y., Yamamoto, I. & Watanabe, K. Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab. Dispos.* 39, 2049–2056 (2011c).
47. Yamaori, S. et al. Structural Requirements for Potent Direct Inhibition of Human Cytochrome P450 1A1 by Cannabidiol: Role of Pentylresorcinol Moiety. *Biol. Pharm. Bull.* 36, 1197–203 (2013).
48. Zanger, U. M. & Schwab, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol. Ther.* 138, 103–141 (2013).

著者について

著者

エイドリアン・デヴィット・リーは、化学の学士号、数学の修士号をタフツ大学で取得し2016年卒業。『Journal of Physiology』『F1000 Research』『SIAM Journal on Applied Mathematics』『Physica A』等の学術雑誌に査読を経た数々の論文を発表している。本報告に先立って、カンナビノイドと薬剤の相互作用に関する報告を『Sonoma Medicine』に発表。これまで大麻草の遺伝的特徴、カンナビノイドと抗がん剤の相互作用、カンナビノイド受容体の構造について研究している。CannaCraft社の上級研究員として、殺虫剤と溶剤に対する安全政策に関するアドバイスをカリフォルニア州政府の規制担当者に提供した。Project CBD に多数の記事を寄稿。現在は、ユニバーシティ・カレッジ・ロンドンで研究科学者として、博士号取得過程に在籍している。

Project CBD

カリフォルニアを拠点とする非営利団体。カンナビジオール（CBD）をはじめとする大麻草成分の研究の促進と一般への知識普及に尽くしている。医師、患者、業界関係者に向けてさまざまな教育サービスを提供。詳しくは www.projectcbd.org を参照のこと。



PROJECTCBD.ORG