

カンナビジオール (CBD)

事前審査報告書

CANNABIDIOL (CBD)
Pre-Review Report
Agenda Item 5.2

世界保健機関 (WHO)
薬物依存に関する専門委員会 (ECDD)
第 39 回会議
ジュネーブ 2017年11月6日～10日



目次

謝辞	4
概要	5
1. 物質識別	6
A. 国際一般名 (INN)	
B. CAS 登録番号	
C. 他の化学名	
D. 商標名	
E. 通称	
F. 物理的な外観	
G. WHO レビューの歴史	
2. 化学	6
A. 化学名	
B. 化学的構造	
C. 立体異性体	
D. 違法製造の容易性及び方法	
E. 化学的特性	
F. 同定と分析	
3. 規制物質への容易な転換	10
4. 一般的な薬理学	11
A. 投与経路と投与量	
B. 薬物動態学	
C. 薬力学	
5. 毒性学	13
6. ヒトにおける有害反応	13
7. 依存の可能性	13
A. 動物実験	
B. ヒト臨床試験	
8. 乱用の可能性	14
A. 動物実験	
B. ヒト臨床試験	
9. 医療への応用、医療目的使用の範囲及び医療使用の疫学	15

10. WHO 必須医薬品モデルリストへの掲載	18
11. 販売許可（医薬品として）	18
12. 産業用途	18
13. 非医療的使用、乱用及び依存	18
14. 非医療的使用、乱用及び依存に関連する公衆衛生問題の性質および大きさ	19
15. 合法的製造、消費及び国際貿易	19
16. 非合法製造、流通及び関連情報	19
17. 現在の国際的管理及びその影響	19
18. 現在及び過去の国家規制	19
19. 物質のスケジューリングに関する勧告に関連する その他の医学的及び科学的事項	20
参照	21
付録 1 第 39 回 ECDD 精神作用物質の評価のための WHO アンケート報告：CBD	26

謝辞

この報告書は WHO 事務局必須医薬品及び健康製品部門イノベーション・アクセス及び使用、政策・ガバナンスとナレッジのチームの責任の下に起草された。WHO 事務局は、以下の人々に感謝したい。この審査報告書の作成に貢献した：Jason White 教授、アデレード、オーストラリア（調査、評価、草案作成）、Dilkushi Poovendran 女史、ジュネーブ、スイス（アンケート分析、報告書作成）、Stephanie Kershaw 博士、アデレード、オーストラリア（審査報告書編集、アンケート分析、報告書作成）。

概要

カンナビジオール（CBD）は、大麻草に見られる天然に存在するカンナビノイドの1つである。それは、21炭素テルペンフェノール化合物であり、これは、カンナビジオール酸前駆体から作られるが、化学合成で作ることもできる。

CBDは実験条件下でテトラヒドロカンナビノール（THC）に変換することができる。しかしながら、CBD治療を受けている患者において有意な効果は認められない。

乱用傾向の実験モデルで、CBDは、条件づけられた薬物処置区画の嗜好性あるいは脳内自己刺激にほとんど影響を与えないように思われる。動物用医薬品におけるCBD弁別モデルでは、THC代用となることに失敗した。ヒトにおいてCBDは、乱用あるいは依存可能性を示唆する作用を示さない。

CBDは、現在フェーズIII試験において純CBD製品（エピデオレックス）を用いたいくつかの臨床試験でてんかんの効果的な治療として実証されている。CBDが多くの他の健康状態のために有用な治療であるかもしれないという初期的なエビデンス（科学的証拠）もある。

多くの病気の治療のためにオンラインで入手可能なオイル、サプリメント、ガム、高濃度抽出物のCBD製品の承認されていない医療用途がある。

CBDは、良好な安全なプロフィールをもち、一般的に良好な忍容性（許容性）がある。報告された副作用は、CBDと患者の既存の処方薬との間の薬物相互作用の結果であるかもしれない。

いくつかの国では、医薬品としてCBDを受け入れるために国の規制を緩和した。

現在のところ、純CBDの使用に関連した公衆衛生問題、あるいはCBDの嗜好使用のエビデンスはない。

1. 物質識別

A. 国際一般名 (INN)

Cannabidiol

B. CAS 登録番号

13956-29-1 [1]

C. 他の化学名

CBD;

2-[1R-3-methyl-6R-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzenediol; [2]

D. 商標名

Epidiolex® (開発中) 読み: エピデオレックス

Arvisol® (開発中) 読み: アルビソル

E. 通称

データなし

F. 物理的な外観

結晶性固体 [2]

G. WHO レビューの歴史

カンナビジオールは、WHO 薬物依存専門家委員会 (ECDD) によって、以前に事前審査または批判的な審査をされていない。現在の審査は、次の委員会で審査し、準備されたカンナビジオールを含む大麻草に関連した物質の第 38 回 ECDD 事前審査書の勧告に基づいている [3]。

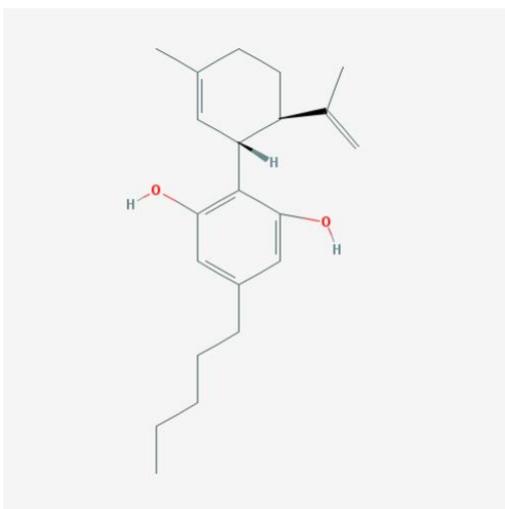
2. 化学

A. 化学名

国際純正・応用化学連合による命名 (IUPAC Name) :

2-[(6R)-3-methyl-6-prop-1-en-2-ylcyclohex-2-en-1-yl]-5-pentylbenzene-1,3-diol

B. 化学的構造



分子式: $C_{21}H_{30}O_2$ 分子量: 314.469 g/mol

C. 立体異性体

CBD は、通常、(-)エマンチオマー (光学異性体) で天然に存在する。(+)CBD は合成されているが [4]、ほとんど注目されていない。

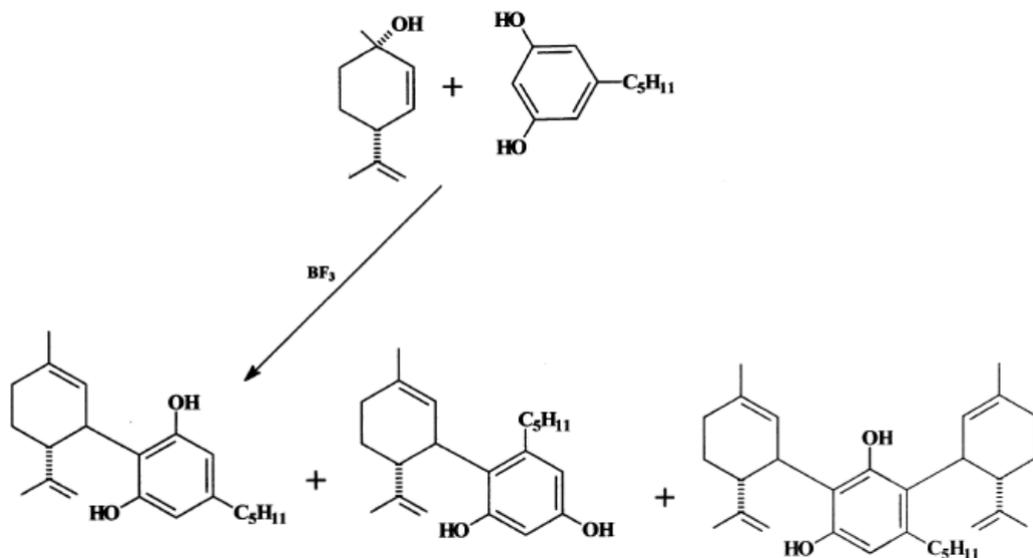
(+) CBD は、(-) CBD (CB1 に (+)-CBD $K_i=0.84 \mu M$) と異なり、両方がアナンダミド加水分解を抑制する化合物であり、カプサイシンが作用するバニロイドタイプ 1 (VR1) 受容体でアゴニストであったのに対して、CB1 と CB2 受容体に対して適度な親和性を持っていることが示された [5]。(+) CBD 異性体は、マウス発作モデルで抗けいれん薬として (-) CBD 異性体よりいっそう活性であった [6]。しかしながら、今までに、(+) CBD が THC のような向精神作用を起こすかどうかについて実質的なエビデンスがない。

D. 違法製造の容易性及び方法

in vitro での CBD 合成

合成経路は CBD 製造のために利用可能であるが、発表されたいくつかの方法は、少量の CBD だけをもたらす。2つの最も効率的な経路は、

- 1) 弱酸 (oxalic, picric or maleic acid) の状態でオリベトールと共に (+)- α -mentha-diene-1-ol の濃縮。この反応の得られた異性体は、retro-FriedelCrafts 反応による BF_3 - etherate、その後の再結合で、で CBD に変換されるかもしれない。しかしながら、この試薬で反応は、 Δ^1 -THC 及び iso-THC への CBD 環化をもたらし、さらに進める [7]。
- 2) CBD 合成の 1 次反応は、0.8mmol スケールのオリベトールと (+)- α -menthadiene-1-ol の反応を凝縮する試薬として、アルミナ上の三フッ化ホウ素 (BF_3) -エーテラートを利用する (図 1 参照)。100mmol スケールで、収率は、油として 46% であり、水晶のような物質として 37% であった [8]。



CBD(主要生産)

図1 メシュラムら(2002)による三フッ化ホウ素 (BF₃) -エーテラート取り込みの CBD 合成[9]

植物での CBD 合成

大麻草の品種は、嗜好目的で育てる人から植物の茎から得たヘンプ繊維を使う目的で育てる人まで及ぶ。嗜好目的の品種で、THC 量は、喫煙または経口摂取に使われる乾燥した雌花序の CBD を超える。ヘンプの品種は、極めて少ない THC と高いレベルの CBD を産出する[10]。

高い CBD レベルをもつ大麻草の品種の未承認製品は、嗜好使用よりもむしろ治療目的で発生する(13章参照)。植物において THC 及び CBD は、前駆物質テトラヒドロカンナビノール酸 (THCA) 及びカンナビジオール酸 (CBDA) から生じる(図2参照)。THCA 及び CBDA は、カンナゲロール酸 (CBGA) から生じる。最終段階では、CBGA から THCA 及び CBDA をそれぞれ作り出す THCA 合成酵素及び CBDA 合成酵素で異なる。露光量、熱、熟成によって THCA 及び CBDA の脱炭酸後に THC 及び CBD となる[10-12]。

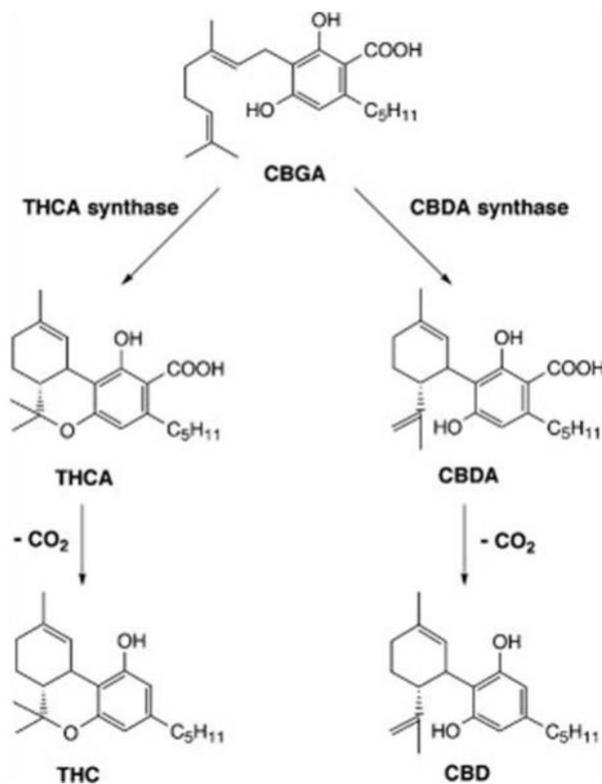


図2 田浦ら (2007) によって改変された THC 及び CBD の生合成

THCA 合成酵素及び CBDA 合成酵素は、それぞれ THCA 及び CBDA を形成するために CBGA のモノテルペン部分の酸化性閉環を促進する。THC 及び CBD は、非酵素-脱炭酸によって THCA 及び CBDA から生成される[11]。

遺伝的特性に加えて、栽培された植物は、生育中の環境条件並びに生産技術によって影響を受ける。産業用ヘンプにおける THC 及び CBD 含有量に対する外界温度、湿度、土壌温度、降水量の影響を評価した研究では、これらの農業気象条件が THC 及び CBD に異なる影響をもつことを指摘した。例えば、CBD 含有量は、土壌温度と外界温度によってポジティブな影響を受けたが、降水量によってネガティブな影響を受けた[13]。

E. 化学的特性

融点 62-63°C

溶解度 約 23.6 mg/mL DSMO 及びエタノール[14]

F. 同定と分析

様々な生物学的サンプル中の CBD の分析的検出のためのいくつかの公表された方法がある。

例えば、

分光光度定量[15];

液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析法 (LC-MS/MS) 全血液サンプルの CBD 検出 [16, 17]

高速液体クロマトグラフ質量分析法 (LC-MS/MS) 髪[18]、尿[19]、血漿[20]の CBD 検出

ガスクロマトグラフ質量分析法(GC-MS) 髪[21, 22]、口腔[23]、血漿[24]サンプルの CBD 検出

2次元 GC-MS 法 口腔液[25]、血漿[26]、死後血液[27]のサンプルの検出

3. 規制物質への容易な転換

CBD が 1971 年の国連向精神薬条約でスケジュール I 物質である THC に変換されるといういくつかのエビデンスがある。2つの主な方法が報告され、自然発生的に生体上に起きるかどうかの調査研究があった。

実験室での変換

実験条件の下で、酸性溶液での加温した CBD が Δ 9-THC となる CBD 分子の環化を促進することが実証された[28]。Gaoni と Mechoulam は THC を含む他のカンナビノイドを CBD に変換する方法に関していくつかのレポートを出したが、収率は変化し、純度は不明確であった[9]。この方法がドラッグユーザー・フォーラムで報告された。CBD を硫酸/酢酸に溶かして、 Δ 9-THC と Δ 8-THC を得るために3時間から3日間そのままにすることを提案する。3時間後、著者は、CBD が Δ 9-THC に 52%、 Δ 8-THC に 2%に変換したと述べる[31]。

Δ 9-THC から CBD の変換の特許 (US 2004/0143126 A1) では、乾燥した塩化メチレン (15ml) に CBD の氷のように冷たい液体 (300mg) への、窒素雰囲気の下で BF₃Et₂O (50 μ l) の付加を伴う方法を詳述する。溶液は NaHCO₃ (2ml) の飽和した水溶液を加え、1時間 0°C で赤色が薄れていくまでかき混ぜられる。有機層は除去され、水洗され、MgSO₄ 上に乾かされて蒸発される。得られたオイルの組成 (HPLC によって決定される) は、trans- Δ 8-isoTHC が 27%、 Δ 9-THC が 66.7% である。オイルは、それからシリカゲルカラム (20g) でクロマトグラフされて、石油エーテル中エーテルが最高 2:98 の等級づけられた混合物に溶出される。溶出された初留分は、 Δ 8-isoTHC と Δ 9-THC (100mg) の混合による Δ 8-isoTHC (30 mg, 9.5%) であった。溶出された最終の化合物は、 Δ 9-THC (172mg, 57%) であった。 Δ 9-THC の純度 (HPLC で決められた) は、98.7% であった[29]。

自然発生的な変換

酸性下で CBD から Δ 9-THC への変換がヒトの消化器官で起こることが示唆された。もし、CBD が口頭で処理されるなら、そのような変換が重要になる。2つの *in vitro* 研究は、この変換の可能性を決定するために仮想の人工胃液を使用した。1つ目は、CBD が 37°C の酵素なしで人工胃液に暴露したとき、分析的に確認された Δ 9-THC と Δ 8-THC の形成が報告された。著者は、通常の胃腸の通過の間、酸性環境と結論した[30]。2つ目の *in vitro* 研究は、ペプシンのない人工胃液の中で、他のカンナビノイドと共に Δ 9-THC の形成を報告した。CBD から THC の変換率は、たったの 2.9% であった[31]。

経口で CBD を与えられているヒトに対して、これらの *in vitro* 研究の予測値は、人工胃液がヒトの胃の生理状態を正確に複製していないので疑問視された[32]。さらに、CBD から Δ 9-THC への自然発生的な変換が CBD 治療を受けている人に実証されなかった。例えば、700mg/日の CBD を与えられたハンチントン病患者で6週間の臨床試験で、CBD 平均血中濃度範囲は、検出された Δ 9-THC がなく、5.9-11.2ng/mL であった[33]。

ヒトへの THC 効果は、心拍数増加と口内乾燥を含む身体的な作用の範囲と、精神運動と認知パフォーマンスの障害によって特徴づけられる。一般的に臨床試験では、高用量の CBD 経口投与でさ

え、THC や THC 豊富な大麻草特有の効果の原因にならないと報告された[34]。例えば、健康なボランティアの研究で 200mg を経口投与し、CBD は、精神運動と認知パフォーマンスの障害を引き起こさなかった[35]。高用量の CBD に関する他の研究が最近、Grotenhermen らによって要約された[34]、彼らは、高用量の CBD 経口投与のは、有意な効果あるいは THC と反対の効果を実証するのに不足していると結論づけた。

さらなる大規模なヒト臨床研究が、CBD の経口投与後に、胃での変換と THC のような副作用の可能性を探究するために必要だと提案されたのに対して[36]、CBD の経口投与が、意味を持つ作用を誘発する十分な THC 濃度になるのを示すことは、非常に可能性が少ない。

4. 一般的な薬理学

A. 投与経路と投与量

現在、2つの開発品があるが、承認されて市販された純粋な CBD 医薬品はない（11 章参照）。

臨床試験と調査研究で、CBD が一般に、カプセルあるいは、油剤（例えば、オリーブやゴマ油）に溶かされて、経口で摂取される。舌下または鼻腔内の経路で摂取されることもある。経口投与量の幅広い範囲が 100~800mg/日と文献で報告されている[37]。

B. 薬物動態学

CBD のオイルベースのカプセルの経口摂取は、ヒトで算定された。おそらく、水への溶解度がないために、消化管からの CBD 吸収は不規則であり、その結果として生じる薬物動態のプロフィールは、可変的である。経口摂取の生物学的利用能が初回通過効果のために 6%と推定された[38]。健康な男性のボランティアに、600mg の CBD 経口投与の 1、2、3 時間後の CBD の平均± SD 全血レベルは、それぞれ 0.36 (0.64) ng/mL, 1.62 (2.98) ng/mL, 3.4 (6.42) ng/mL と報告された[39]。エアロゾル化 CBD は、経口投与より高い生物学的利用能をもち、5 から 10 分で早い血中濃度ピークになると報告された。CBD は、32L/kg の高い分布量で組織に急速に分布される。THC のように CBD は、高い親油性のために脂肪組織に優先的に蓄積するかもしれない[37, 40]。

CBD は、肝臓によって広範囲に消化吸収される。主要な経路は、ふん尿に排出される多くの代謝産物となってさらに消化吸収される水酸化 7-OH CBD である[38]。ヒト肝ミクロソーム (HLMs) における研究では、CBD が蓄えられた HLMs によって、8つのモノヒドロキシ化した代謝物(6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH-, 1''-OH-, 2''-OH-, 3''-OH-, 4''-OH-, and 5''-OH-CBDs)となったことを明らかにした。これらの代謝物で、6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH-, 4''-OH-CBDs は、主なものであった。7つのヒト組み換えシトクロム P 酵素、CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 が CBD を代謝できると同定された。関連する2つの主なアイソフォームは、CYP3A4 と CYP2C19 である[41]。

多くの研究で、CBD が *in vitro* でシトクロム P 酵素を抑制することを示したが、これが臨床的に使われた投与量で得られた濃度で起こることは明確ではない。

C. 薬力学

2つの主なカンナビノイド受容体 (CB) があり、CB1 は、末梢神経に若干発現し、主に中枢神経系に位置し、CB2 は、中枢神経系には低い密度であり、主に消化管や免疫機能の細胞上に見られる。

CBD は、結合実験において測定可能な反応がないと報告されている多くの研究で、CB1 受容体に直接的に作用するようには見えない。CB1 受容体の潜在的なアゴニスト作用を調査する研究で、大部分が作用せず高濃度 (>10 μ M) でそれぞれ、1つの弱いアゴニスト、1つの弱いアンタゴニスト作用の報告があった。CBD は、CB2 受容体においても低い親和性が見られる [42]。

ヒトと動物で広範囲な測定で、CBD が THC と非常に異なる効果を持つことが示されていた。マウスで、CBD は、CB1 活性化と関連する行動特性 (例、歩行活動の抑制、低体温、抗侵害受容) を引き起こさなかったのに対して、THC は、CB1 が活性化して引き起こされる作用をすべて発生した [43, 44]。ヒトと動物における神経画像処理の研究では、CBD が一般的に THC のものと反対の効果を持っていることを示した [45]。THC と対照して、CBD は、通常状態の下で心拍数あるいは血圧に影響を与えないが、緊張の動物モデルでは心拍数と血圧を下げる [46]。THC と CBD の他の違いが下記に論じられる。

いくつかの研究では、CBD が THC の効果を減少させ、または拮抗するかもしれないことを示した。これらの仕組みは、弱い CB1 アンタゴニストであることを示唆することに対して不明確である。最近のエビデンスでは、THC と他の CB1 アゴニストの活性の非競合的拮抗を担う CB1 受容体のネガティブなタンパク質活性調節因子であることを示唆している [42, 47]。

CBD が 内因性カンナビノイド・リガンドのアナンダミドの拡張した働きのような間接的な仕組みを通じて、同じようにエンド・カンナビノイド・システムと相互作用するかもしれない。これは、アナンダミドの再取り込みの遮断とその酵素分解の抑制を結果として生じる [5, 9, 41]。

CBD がいくつかのエンド・カンナビノイドでない情報伝達系を調節することを示した。これらの仕組みは、もしあるとしても CBD の潜在的な臨床あるいは他の効果に対して確実にあるとは明確ではない。これらの仕組みは、次のものが含まれる [48]。

- アデノシン受容体において、間接的なアゴニスト活性をもたらし、アデノシン取り込みの抑制
- 5-HT_{1a} 受容体において活性を強化
- グリシン受容体サブタイプにおいて活性を強化
- オーフエン G タンパク質受容体 GPR55 の遮断

5. 毒性学

CBD の潜在的な毒性作用は、最近の文献を最新のものにした大規模なレビューが行われた[49][50]。すべての潜在的な作用が調査されたわけではないが、一般的に、CBD は、比較的低い毒性を持つことが判明した。下記のことは、in vitro と動物試験からのいくつかの該当する知見である。

- ・腫瘍細胞系の発達に影響を与えるが、たいていの非腫瘍細胞に効果を持っていない。しかしながら、アポトーシス促進効果がリンパ球に観察された。
- ・萌芽期の発達に影響を与えない(限定的研究)
- ・潜在的なホルモン変化のエビデンスは、特定のホルモンと使われた実験方法によって、潜在的な効果があるものや、他の研究では効果がないとして、混在している。
- ・極めて高い投与量でない限り、それは広範囲の生理学的、生化学的なパラメータに対する効果あるいは動物行動に対する重要な効果を持っていない。(例えば、急性中毒量として 150mg/kg 超過、あるいは猿に 90 日間の 30mg/kg 超過の経口投与)
- ・免疫機構に対する効果は不明確である；より高い濃度に免疫の抑制のエビデンスがあるが、免疫の刺激作用がより低い濃度で起こるかもしれない。
- ・CBD がいくつかのシトクロム P450 酵素の阻害を通じて、薬物相互作用と関連づけられる可能性がある。しかし、生理的濃度でこれらの効果が起こるかどうかはまだ明確ではない。

6. ヒトにおける有害反応

上記のとおり、CBD が THC のようなカンナビノイドで典型的に見られる効果を産み出さない。同じように下記に論じられた乱用可能性のヒト研究で有意な効果を生むのに失敗している[39]。CBD の潜在的な治療効果を数多くの管理されたオープン試験を横断的にみると、良好な安全なプロファイルをもち、一般的に良好な忍容性（許容性）がある[37, 50]。てんかん治療のための CBD 使用の臨床試験が 9 章：治療応用で論じられる。

7. 依存の可能性

A. 動物実験

雄のマウスは CBD (0.1、1、あるいは 3mg/kg) あるいは Δ 9-THC (1、3、あるいは 10mg/kg) で 14 日間 1 日 1 回注入 (i.p) された。THC の効果への耐性が観察されたが、服用量のいずれにおいても CBD への耐性も観察されなかった[51]。動物における CBD の身体依存の可能性は、研究で見いだされなかった。

B. ヒト臨床試験

CBD の潜在的な身体依存効果（例えば、離脱症状や耐性）に関するコントロールされたヒト研究では、報告されていない。

8. 乱用の可能性

A. 動物実験

雄の Sprague-Dawley ラットで、低用量 CBD (5mg/kg) では、脳内自己刺激 (ICSS) に必要とされる回数閾値を変えなかった。しかしながら、高用量 CBD (10mg/kg, 20mg/kg) では、減少した報酬活動を連想される閾値の上昇をもたらした。この効果は、閾値を下げるコカイン、メタンフェタミンとオピオイドのような乱用麻薬と反対である [52]。中脳辺縁系腹側被蓋野-中隔側坐核経路の細胞のドーパミン遊離の増加は、ほとんどすべての乱用麻薬の特性を示したよくある作用である。THC は、これらの細胞の発火頻度を増やすことを示したのに対して、CBD は、作用をもっていなかった [53]。CBD は、条件づけられた薬物処置区画 (CCP) にほとんど作用しないように見える。例えば、10mg/kg の CBD を摂取した Long-Evans ラットが CPP 及び CPA のいずれも見られなかった [54]。しかしながら、CBD 及び THC の増加する投与量 (1, 3, 10mg/kg) で摂取したラットが THC だけを与えられた中で見られない CPP に向かう傾向を示した [55]。著者はこれを受容体の作用の変化よりむしろより高い THC 濃度に導いている薬物動態相互作用とした。CBD は、THC のような弁別刺激効果を示さないように思われる。例えば、THC を溶媒と区別するように訓練されたラットで、CBD がテストされた量で THC の代用とならなかった [54]。CBD が同じく THC を溶媒と区別するように訓練されたハトで THC の代用に失敗した [56]。

B. ヒト臨床試験

研究の数が制限されるのに対して、十分にコントロールされたヒトの実験的研究からのエビデンスは CBD が乱用可能性と関連しないことを示している。CBD の単回投与量は、無作為化二重盲検試験で身体的影響と同様の乱用可能性の様々な試験を使って、健康的なボランティアに評価された [39]。

CBD の経口投与量 600mg では、嗜癖研究センターのインベントリーのスケール、視覚的なアナログムード・スケールの 16 項目、中毒あるいは精神病症状の主観的なレベルのスケールにおいて、プラセボ (偽薬) との違いがなかった。それと対照的に、THC (経口 10mg) 投与は、幻覚を起こす活性と鎮静を反映している ARCI スケールの変化と同様、主観的な中毒と陶酔感に関連していた。THC は、同じく精神病症状と不安を増やした。THC が心拍数を増やしたのに対して、CBD は生理学的效果を持っていなかった。無作為抽出された二重盲検の被験者内の実験的研究では、CBD (0, 200, 400, 800mg, p. o.) の影響を算定するために、不活性 (THC 0.01%) とマリファナ喫煙した活性 (THC 5.30-5.80%) の影響で前摂取して、着手された。健康なマリファナ喫煙者 (n=31) は、マリファナ投与 90 分前に 8 人に CBD を与えた。プラセボ CBD 条件下で、活性マリファナは、不活性マリファナと比較して、主観的な評価と心拍数の時間依存増加を作り出し、より多くの参加者の有意な自己投与となった。CBD は、それだけで有意な心臓血管、向精神あるいは他の効果を引き起こさなかった。マリファナ自己投与、主観的な影響、マリファナの評価は、プラセボカプセルと比較して、CBD 投与の作用で変化しなかった。これらの知見は、CBD の経口投与 が生理学の強化性あるいはマリファナ喫煙の肯定的で主観的な影響を減らさないことを示唆する [57]。

研究の著者はそれから経口の偽薬と活性マリファナ喫煙との比較について経口 CBD の乱用傾向を試験するためにこのデータの次の分析に着手した。この分析法の結果は、広範囲な他の効果と同様、乱用の主観的な影響を作る活性マリファナと比較して、CBD がすべての測定値（視覚的アナログスケール、精神運動パフォーマンス、心拍数、血圧）でプラセボのようであったことを実証された[58]。

9. 医療への応用、医療目的使用の範囲及び医療使用の疫学

てんかん

CBD の臨床使用はてんかん治療で最も先進的である。臨床試験で CBD が、現在フェーズⅢ試験で単一の純粋な CBD 製品 (Epidiolex) で、少なくともてんかんのいくつかの形態のために効果的な治療として実証された。

この目的のための CBD 使用は、1970 年代に溯っている多くの動物における研究に基づいている[59]。これらの研究は多くの動物モデルで CBD の抗てんかん活性を実証した。この研究に基づいて、CBD がてんかんを持っている患者に試された。

非常に初期の小規模な二重盲検プラセボ対照試験で、患者が慣行の薬物療法他に、3 か月間、CBD を 200mg/日 (患者 4 名)あるいは、プラセボ (患者 5 名) を受け取った。CBD グループで、2 人の患者が全 3 か月間でてんかんにかからず、1 人が部分的に改善し、4 人目は改善しなかった。改善がプラセボ・グループでは観察されず、有毒な効果がいずれのグループに対して報告されなかった。この研究は、小さいサンプルサイズ、盲検化と部分的な改善の明確さの欠如についての不明確な試験デザインを含めて、多くの限界を持っている[60]。

もう 1 つの研究で、一時的な病巣をもち、次に一般的なてんかんを持つ、15 名の患者では、ランダムに 2 つのグループに分けられた。二重盲検法で、それぞれの患者が既存の処方された抗てんかん薬 (彼らの症状の制御に効果的ではなかった) と共に最大 4 か月半の間 CBD あるいはプラセボを毎日 200-300mg 摂取した。CBD が、毒性あるいは重篤な副作用の兆候なく、すべての患者に忍容性があった。CBD 投与群の 8 人の参加者について、4 人のほとんどが治験を通じて発作がないと報告されたのに対して、3 人が部分的な臨床改善を示した。CBD は 1 人の患者に効果的ではなかった。比較で、7 人のプラセボ患者の病状は、1 人は改善が見られ、残りは変化しないままであった[61]。

CBD についてのいくつかの有効性に関しての否定的な報告もあった。1986 年に報告された治験で、200-300mg/日の CBD 投与量の 1 か月間では、治療とプラセボ・グループの間に有意差をもたらなかった[62]。同様に、6 か月間、二重盲検試験で 100mg の CBD を 1 日 3 回摂取では、てんかんの頻度の変化あるいは認知・行動の改善をもたらさなかった[63]。

幼児期に発病したひどくて手に負えない治療抵抗性てんかん患者に CBD の効果を調べる 2 つの試験の結果が報告されました。最初は就学前に抗てんかん剤を定期的に服用していた 214 人の患者

(年齢 1-30 歳) のオープン試験でした。患者がはじめに 2-5mg/日の CBD を経口で与えられ、それから不耐性まであるいは最大 25mg/kg、50mg/kg/日を滴定した。主要な基準は、てんかん頻度の百分率の変化であった。CBD のグループで、てんかん動作の毎月の頻度の中央値は、12 週の治療期間でベースライン 30.0 から 15.8 まで減少した。試験は、安全性を評価するようにデザインされたが、対照グループの欠如によって試験結果が特定の効果を生む CBD の可能性を評価するのに使われないことを意味する。患者の 10%以上で報告された有害事象は、眠気、食欲減退、下痢、疲労、けいれんがあったと報告した。5 人 (3%) の患者が有害事象のため、治療を中止した。重大な有害事象が 48 患者 (30%)、20 患者 (20%) がおそらく CBD 使用に関係する有害事象であり、最も共通したものはてんかん重積 (9 名 : 6%) であった [64]。

同じ研究グループは最近、薬剤耐性を持つてんかんと高い死亡率に関連した複合した幼少期てんかん障害である Dravet 症候群に対する CBD 治療の比較試験の結果を報告しました。二重盲検プラセボ対照試験で Dravet 症候群を持っている 120 人の子供たちと若年成人がランダムに経口 CBD 溶液 (20mg/kg/日) あるいは、標準的な抗てんかん薬に加えてプラセボ (中間薬数 3.0) を摂取することを割り当てた。著者は、プラセボで 14.9~14.1 と比較して、12.4~5.9 まで 1 か月にけいれん発作の頻度を減少させたと報告した。CBD グループの患者の百分比 (5%) がプラセボ・グループのゼロと比較しててんかん発作がなくなった。プラセボ・グループよりも CBD グループの方が頻繁に起こった有害事象は、下痢 (31%対 10%)、食欲不振 (28%対 5%)、眠気 (36%対 10%) であった。気づいた他の有害事象は、嘔吐、疲労、発熱と肝機能テストの異常な結果であった。有害事象が、プラセボ・グループで一人だった治療中止が CBD グループで 8 人であった [65]。

治験で観察された CBD のいくつかの有害事象が他の抗てんかん剤との相互作用に関連しているかもしれないと提案された。例えば、最近の研究では、治療が困難なてんかんにクロバザムと CBD を同時に摂取するという状態で、13 項目を評価した。13 の項目の 9 つが、70%の割合で反応し、てんかんで 50%減らした。副作用は、13 項目のうち 10 (77%) で報告されたが、クロバザムの投与量減で軽減された。すべての項目で良好な耐性であった [66]。

CBD (Epidiolex) は、Dravet 症候群の治療の成功結果を報告した後、2017 年にてんかん治療のために GW 製薬によって規制当局の承認のために提出される可能性が高い。

他の効能

CBD は、多くの他の健康状態のために有効な治療であるかもしれないというエビデンスもある。しかしながら、この研究は、てんかん治療ほど先進的ではない。たいいていの効能に対して、前臨床のエビデンスだけがあり、いくつかは、前臨床に結び付く限られた臨床のエビデンスがある。CBD が評価された条件の範囲は、多様であり、神経保護、抗てんかん薬、低酸素症 - 貧血、抗不安薬、鎮痛性の抗精神病薬、消炎性、抗喘息薬と抗腫瘍特性と一貫している [37, 50, 67]。CBD の様々な治療応用のエビデンスは、Pisanti ら (2017) によって最近レビューされた。表 1 参照。

調査されたもう一つの可能な治療応用は、麻薬中毒を治療するための CBD 使用である。最近のシステマティックレビューでは、CBD がオピオイド、コカイン、覚醒剤中毒の治療を示唆する限定的な数の前臨床試験があり、ヒトにおける大麻及びタバコ中毒に有益であるかもしれないと示唆する準備データがあると結論した。しかしながら、もっと多くの研究が CBD の治療可能性を評価するために必要とされる [68]。

表 1 CBD が治療効果を有する可能性のある疾患の概要 Pisanti ら(2017)からの引用

疾患	効能
アルツハイマー病	<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> のアミロイドβ蛋白(Aβ)惹起性の神経炎症及び神経変性反応における抗炎症性、抗酸化性、抗アポトーシス性
パーキンソン病	ドーパミン作動性損傷の減衰(<i>in vivo</i>); 神経保護; 精神症状評価の向上とアジテーション(不穏・興奮)、患者における悪夢と攻撃的行動の減少
多発性硬化症	マウスにおける EAE(実験的自己免疫性脳脊髄炎:Experimental autoimmune encephalomyelitis)改善の徴候、抗炎症性と免疫調節特性
ハンチントン病	トランスジェニックマウス(遺伝子導入マウス)モデルにおける神経保護作用と抗酸化作用; 患者間に臨床的な有意差はみられなかった
低酸素虚血性脳障害	短期的神経保護作用; 興奮毒性、酸化ストレス、炎症の抑制(<i>in vitro</i> とげっ歯類動物モデル)
疼痛	他の治療法に効果がみられない(薬剤抵抗性のある)神経因性疼痛を患う患者における鎮痛作用
精神障害	統合失調症の動物モデルにおける行動変化及びグリア(神経膠)的变化の減衰; ケタミン誘導性の症状に対する抗精神障害特性
不安	筋緊張、不穏状態、疲労、集中困難の減少、不安とストレスのげっ歯類動物モデルにおける社会的相互行為(他の個体との関わり)の向上; 患者における社会不安の減少
抑うつ	抑うつのげっ歯類遺伝モデルにおける抗うつ作用
がん	広範囲に及ぶがんの種類における抗増殖及び抗浸潤活性; オートファジー介在性がん細胞死の誘発; 化学予防作用
吐き気(悪心)	吐き気(悪心)の抑止とラットにおける条件付きギャッピング(大口開け:吐き気を意味する行動)
炎症性疾患	いくつかの <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> モデルにおける抗炎症特性; 炎症性サイトカイン及び経路の阻害
関節リウマチ	動物モデルにおける TNF-α の抑制
感染症	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する活性
炎症性腸疾患とクローン病	<i>in vivo</i> 及び <i>ex vivo</i> におけるマクロファージ動員及び TNF-α 分泌の抑制; クローン病患者における疾患活性指数の減少
心血管疾患	<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> における抗酸化及び抗炎症特性を通じた梗塞サイズの減少
糖尿病合併症	心筋機能不全と繊維化の減衰

in vitro 試験管内での実験

in vivo 実験動物などを用いた生体内での実験

ex vivo 生体外で培養細胞組織での実験

10. WHO 必須医薬品モデルリストへの掲載

CBD は、WHO 必須医薬品モデルリスト（第 20 版）または子ども向け WHO 必須医薬品モデルリスト（第 6 版）には載っていない。

11. 販売許可（医薬品として）

CBD は多くの国で GW 製薬によって市場に出される ナビキシモルス：nabiximols（商品名：サティベックス、Sativex）が存在している[71]。ナビキシモルスは、CBD が THC と等しい量を含み、個別の ECDD 審査で対応されるだろう。現在承認された純粋な CBD 製品はない。しかしながら、Epidiolex と Arvisol を含むいくつかの開発中のものがある。Epidiolex は、純粋な植物から得られた CBD の液体製剤である。それは、GW 製薬によって生産され、薬剤抵抗性が非常に強い障害であるトラベ症候群とルノックスーガストー症候群のためにフェーズⅢ試験で肯定的な結果を示した。この治療応用に関係した発表された結果は、9 章：治療応用で紹介されている[72]，[73]。

Arvisol は、純粋な CBD を含む経口錠剤である。オランダのエコー製薬によって開発され、統合失調症及びてんかんのような障害の治療で登録しているようである。Arvisol は、まだフェーズⅠ試験を受けていて、医薬品としてまだ利用可能ではない[74]。2015 年に、米国の食品医薬品局（FDA）は新生児の低酸素性虚血脳性症（NHIE）を治療するために GW 製薬の静脈内 CBD にファーストトラック指定を与えた[75]。欧州委員会は CBD に出生周辺期の窒息治療で使うために同じくオーファン指定（EU/3/15/1520）を与えた[76]。NHIE と出生周辺期の窒息は、窒息のために脳傷害が出生プロセスの間に起きた急性あるいは亜急性の状態であり、誕生（低酸素症）の間に酸素剥脱の結果として生じる。現在、これらの状態に利用可能な他のどんな治療もない。しかし、CBD には、動物モデルで有効のエビデンスがある[77]。

12. 産業用途

純 CBD は、合法的な産業利用を持っていない。

13. 非医療的使用、乱用及び依存

現在のところ、純 CBD 使用に関連した乱用あるいは依存の症例報告はない。

純 CBD の非医療使用における統計で発表はない。CBD ベースの製品の承認されていない医療使用がある。これらは、高 CBD 含有の植物から作られ、オイルやカプセルを含む様々な剤型で流通している。これらの製品は、てんかん、がん、エイズ/H I V、不安、関節炎、痛みと心的外傷後ストレス障害（PSTD）を含む様々な障害に対する承認されていない治療としてオンラインで販売されて

いる。さらに、CBD がシャンプーやスキンケアのような皮膚及び美容製品で使われている。[78, 79]。参照、付録 1：向精神物質の審査のために WHO アンケートで報告してください。

14. 非医療的使用、乱用及び依存に関連する公衆衛生問題の性質及び大きさ

現在のところ、公衆衛生上の問題（例えば薬物の影響下の運転の症例、同時罹患率）が純粋な CBD 使って関連づけられなかった。参照、付録 1：向精神物質の審査のために WHO アンケートで報告してください。

15. 合法的製造、消費及び国際貿易

医療目的のための CBD の正当な製品は、11 章で記述される。参照、付録 1：向精神物質の審査のために WHO アンケートで報告してください。

16. 非合法製造、流通及び関連情報

現在、利用可能な発表された統計（例えば不正な CBD のてんかんにおける国別データ）はない。参照、付録 1：向精神物質の審査のために WHO アンケートで報告してください。

17. 現在の国際的管理及びその影響

CBD は、1961 年、1971 年、1988 年の国連国際薬物条約のスケジュールのリスト化はされていない[80]。しかしながら、CBD は、GW 製薬によって大麻草の抽出物として製薬目的で生産されている。大麻草の抽出物として生産される CBD は、1961 年条約のスケジュール I（大麻抽出物）に含まれている。

18. 現在及び過去の国家規制

イギリス：医療目的のために使われる CBD を含む製品は、標準的な免許必要条件の適用を受ける医薬品と考えられるという声明が 2016 年に医療・医薬品規制局（MHRA）によって発表された [81]。

アメリカ：CBD は、大麻草にある多くのカンナビノイドの 1 つであり、それは規制物質法のスケジュール I である。しかしながら、2015 年 12 月に FDA は、研究者に CBD 試験を許可するのに必要な

要求事項を緩和した。麻薬取締局（DEA）は、これらの修正は、CBDの可能性のある薬理効果に関する研究プロセスを合理化し、進行中の科学研究の育成を助けるようになる述べた[82]。

カナダ：CBDは、規制薬物・物質法スケジュールⅡにリスト化された規制物質として「大麻草、おの調合品及び派生物」で明確にリスト化されている。しかしながら、2016年に医学目的のためのカナダアクセス規制では、効力を発した。これらの規制は、CBDを含む、医療目的の大麻草利用のアクセスを改善する[83]。

オーストラリア：2015年に、大麻草に見みられる他の少ないカンナビノイドあるいはその2%以下を含む治療使用のための剤型でCBDは、「処方された唯一の医薬品あるいは動物薬」としてスケジュール4に位置づけられた。これより先には、禁止された無機物としてスケジュール9であった[84]。

ニュージーランド：CBDは、管理下の薬物である。しかしながら、現在の規制による制限の多くが2017年末までに撤廃されるであろう。変更は、自然発生するカンナビノイドのレベルがカンナビノイド含有量2%以下であるCBD製品は、医療利用にアクセスすることが容易になることを意味する[85]。

スイス：CBDは、麻薬法の物質ではない、なぜなら、向精神効果を生まないからである。標準的なスイスの法律の適用を受ける[86]。

参照、付録1：向精神物質の審査のためにWHOアンケートで報告してください。

19. 物質のスケジューリングに関する勧告に関連する

その他の医学的及び科学的事項

特になし

参照

1. NCBI. PubChem Compound Database; CID=26346 August 1 2017]; Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26346>
2. Cayman Chemical. Cannabidiol (DEA Schedule I Regulated Compound). Safety Data Sheet 2015; Available from:
<https://www.caymanchem.com/msdss/90080m.pdf>.
3. WHO Expert Committee on Drug Dependence : thirty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series ; no. 1005). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Shah, V.J., Synthesis of cannabidiol stereoisomers and analogs as potential anticonvulsant agents. The University of Arizona.
5. Bisogno, T., et al., Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues:effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 2001. 134(4): p. 845-852.
6. Leite, J., et al., Anticonvulsant Effects of the (-) and (+)Isomers of Cannabidiol and Their Dimethylheptyl Homologs. Vol. 24. 1982. 141-6.
7. Petrzilka, T., W. Haeffliger, and C. Sikemeier, Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen.4. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta*, 1969. 52(4): p. 1102-1134.
8. Baek, S.-H., M. Srebnik, and R. Mechoulam, Boron trifluoride etherate on alimina - a modified Lewis acid reagent. An improved synthesis of cannabidiol. Vol. 26. 1985.1083-1086.
9. Mechoulam, R. and L. Hanus, Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chem Phys Lipids*, 2002. 121(1-2): p. 35-43.
10. Marks, M.D., et al., Identification of candidate genes affecting $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol biosynthesis in *Cannabis sativa*. *Journal of Experimental Botany*, 2009. 60(13): p. 3715-3726.
11. Taura, F., et al., Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type *Cannabis sativa*. *FEBS Letters*, 2007. 581(16): p. 2929-2934.
12. Russo, E.B., Cannabidiol Claims and Misconceptions. *Trends in pharmacological sciences*, 2017. 38(3): p. 198-201.
13. Sikora, V., et al., Influence of agroclimatic conditions on content of main cannabinoids in industrial hemp (*Cannabis sativa* L.). Vol. 43. 2011.
14. ; Available from: https://www.tocris.com/products/minus-cannabidiol_1570#productdetails.
15. Aman, T., A. Rashid, and I. Khokhar, Spectrophotometric Determination of Cannabidiol. *Analytical Letters*, 1993. 26(10): p. 2113-2125.
16. Schwoppe, D.M., K.B. Scheidweiler, and M.A. Huestis, Direct quantification of cannabinoids and cannabinoid glucuronides in whole blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011. 401(4): p. 1273.
17. Sorensen, L.K. and J.B. Hasselstrom, Sensitive Determination of Cannabinoids in Whole Blood by LC-MS-MS After Rapid Removal of Phospholipids by Filtration. *J Anal Toxicol*, 2017. 41(5): p. 382-391.
18. Salomone, A., et al., Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples. *J Mass Spectrom*, 2012. 47(5): p. 604-10.
19. Wei, B., L. Wang, and B.C. Blount, Analysis of Cannabinoids and Their Metabolites in Human Urine. *Anal Chem*, 2015. 87(20): p. 10183-7. 39th ECDD (2017) Agenda item 5.2 Cannabidiol (CBD) Page 23 of 27
20. Aizpurua-Olaizola, O., et al., Simultaneous quantification of major cannabinoids and metabolites in human urine and plasma by HPLC-MS/MS and enzyme-alkaline hydrolysis. *Drug Test Anal*, 2017. 9(4): p. 626-633.

21. Cirimele, V., et al., Testing human hair for Cannabis. III. rapid screening procedure for the simultaneous identification of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabiniol, and cannabidiol. *J Anal Toxicol*, 1996. 20(1): p. 13-6.
22. Kim, J.Y., et al., Simultaneous determination of cannabidiol, cannabiniol, and delta9-tetrahydrocannabinol in human hair by gas chromatography-mass spectrometry. *Arch Pharm Res*, 2005. 28(9): p. 1086-91.
23. Moore, C., S. Rana, and C. Coulter, Simultaneous identification of 2-carboxytetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinol, cannabiniol and cannabidiol in oral fluid. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007. 852(1-2): p. 459-64.
24. Andrenyak, D.M., et al., Determination of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), 11-hydroxy-THC, 11-nor-9-carboxy-THC and Cannabidiol in Human Plasma using Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol*, 2017. 41(4): p. 277-288.
25. Milman, G., et al., Cannabinoids and Metabolites in Expecterated Oral Fluid Following Controlled Smoked Cannabis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2012. 413(7-8): p. 765-770.
26. Karschner, E.L., et al., Validation of a Two-Dimensional Gas Chromatography Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Quantification of Cannabidiol, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), 11-Hydroxy-THC and 11-nor-9-Carboxy-THC in Plasma. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2010. 397(2): p. 603-611.
27. Andrews, R. and S. Paterson, A validated method for the analysis of cannabinoids in post-mortem blood using liquid-liquid extraction and two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int*, 2012. 222(1-3): p. 111-7.
28. Gaoni, Y. and R. Mechoulam, Hashish-VII. The isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols. Vol. 22. 1966. 1481-1488.
29. Webster, G.R., L. Sarna, and R. Mechoulam, Conversion of cbd to delta8-thc and delta9-thc. 2004, Google Patents.
30. Merrick, J., et al., Identification of psychoactive degradants of cannabidiol in simulated gastric and physiological fluid. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2016. 1(1): p. 102-112.
31. Watanabe, K., et al., Conversion of cannabidiol to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in artificial gastric juice, and their pharmacological effects in mice. *Forensic Toxicology*, 2007. 25(1): p. 16-21.
32. Nahler, G., et al., A Conversion of Oral Cannabidiol to Delta9-Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 81-86.
33. Consroe, P., et al., Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1991. 40(3): p. 701-708.
34. Grotenhermen, F., E. Russo, and A.W. Zuardi, Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1(1):102-112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 1-4.
35. Consroe, P., et al., Interaction of cannabidiol and alcohol in humans. *Psychopharmacology*, 1979. 66(1): p. 45-50.
36. Bonn-Miller, M.O., S.L. Banks, and T. Seabee, Conversion of Cannabidiol Following Oral Administration: Authors' Response to Grotenhermen et al. DOI: 10.1089/can.2016.0036. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 5-7. 39th ECDD (2017) Agenda item 5.2 Cannabidiol (CBD) Page 24 of 27
37. Fasinu, P.S., et al., Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy*, 2016. 36(7): p. 781-96.

38. Hawkworth, G. and K. McArdle, Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids. The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids. Pharmaceutical Press, London, 2004: p. 205-228.
39. Martin-Santos, R., et al., Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*, 2012. 18(32): p. 4966-79.
40. Ohlsson, A., et al., Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biological Mass Spectrometry*, 1986. 13(2): p. 77-83.
41. Jiang, R., et al., Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci*, 2011. 89(5-6): p. 165-70.
42. McPartland, J.M., et al., Are cannabidiol and $\Delta 9$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of Pharmacology*, 2015. 172(3): p. 737-753.
43. Pertwee, R., The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and $\Delta 9$ -tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 2008. 153(2): p. 199-215.
44. Long, L.E., et al., A behavioural comparison of acute and chronic $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010. 13(7): p. 861-876.
45. Batalla, A., et al., Neuroimaging studies of acute effects of THC and CBD in humans and animals: a systematic review. *Current pharmaceutical design*, 2014. 20(13): p. 2168-2185.
46. Sultan, S.R., et al., A systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of Cannabidiol. *Frontiers in pharmacology*, 2017. 8.
47. Laprairie, R., et al., Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British journal of pharmacology*, 2015. 172(20): p. 4790-4805.
48. Bih, C.I., et al., Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics*, 2015. 12(4): p. 699-730.
49. Machado Bergamaschi, M., et al., Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*, 2011. 6(4): p. 237-249.
50. Iffland, K. and F. Grotenhermen, An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 139-154.
51. Hayakawa, K., et al., Repeated treatment with cannabidiol but not $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. *Neuropharmacology*, 2007. 52(4): p. 1079-1087.
52. Katsidoni, V., I. Anagnostou, and G. Panagis, Cannabidiol inhibits the rewardfacilitating effect of morphine: Involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addiction Biology*, 2013. 18(2): p. 286-296.
53. French, E.D., K. Dillon, and X. Wu, Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*, 1997. 8(3): p. 649-652.
54. Vann, R.E., et al., Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol. *Drug and Alcohol Dependence*, 2008. 94(1-3): p. 191-198.
55. Klein, C., et al., Cannabidiol potentiates $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology*, 2011. 218(2): p. 443-457. 39th ECDD (2017) Agenda item 5.2 Cannabidiol (CBD)Page 25 of 27

56. Jarbe, T.U.C., B.G. Henriksson, and G.C. Ohlin, Δ^9 -THC as a discriminative cue in pigeons: effects of Δ^8 -THC, CBD, and CBN. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1977. 228(1): p. 68-72.
57. Haney, M., et al., Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2016. 41(8): p.1974-1982.
58. Babalonis, S., et al., Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug and alcohol dependence*, 2017. 172: p. 9-13.
59. Do Val-da Silva, R.A., et al., Protective effects of cannabidiol against seizures and neuronal death in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Pharmacology*, 2017. 8.
60. Mechoulam, R. and E. Carlini, Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften*, 1978. 65(4): p. 174-179.
61. Cunha, J.M., et al., Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 1980. 21(3): p. 175-185.
62. Ames, F. and S. Cridland, Anticonvulsant effect of cannabidiol. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1986. 69(1): p. 14-14.
63. Trumbly, B. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. in Presented at Marijuana'90 Int. Conf. on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari (Crete). 1990.
64. Devinsky, O., et al., Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 2016. 15(3): p. 270-278.
65. Devinsky, O., et al., Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(21): p. 2011-2020.
66. Geffrey, A.L., et al., Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2015. 56(8): p. 1246-1251.
67. Devinsky, O., et al., Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 2014. 55(6): p. 791-802.
68. Prud'homme, M., R. Cata, and D. Jutras-Aswad, Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: a systematic review of the evidence. *Substance abuse: research and treatment*, 2015. 9: p. 33.
69. Pisanti, S., et al., Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*, 2017. 175: p. 133-150.
70. World Health Organisation. WHO Model Lists of Essential Medicines. March 2017 21 August 2017]; Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
71. GW pharmaceuticals. Sativex. 2016 10 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline/sativex>
72. GW pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Study Results for Epidiolex (cannabidiol). March 14 2016 10 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticalsannounces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epidiolex>.
73. GW pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. September 26 2016 10 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-secondpositive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex>.
74. Echo Pharmaceuticals B.V. Improved uptake of cannabinoid based medicine. Available from: <http://www.echo-pharma.com/en/about-us/news/improved-uptake-ofcannabinoid-based-medicine>

75. GW pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals Receives FDA Fast Track and EMA Orphan Designations for Intravenous Cannabidiol in the Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (NHIE). 6 August 2015 11 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticalsreceives-fda-fast-track-and-ema-orphan-designations-intravenous>.
76. European Medicines Agency. EU/3/15/1520 orphan designation for cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia. 28 July 2015 10 August 2017]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/08/human_orphan_001612.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
77. Mohammed, N., et al., Neuroprotective Effects of Cannabidiol in Hypoxic Ischemic Insult. The Therapeutic Window in Newborn Mice. CNS & Neurological Disorders -Drug Targets- CNS & Neurological Disorders), 2017. 16(1): p. 102-108.
78. Medical Marijuana Inc. What is cannabidiol? 11 October 2016 20 August 2018]; Available from: <http://www.medicalmarijuanainc.com/what-is-cannabidiol/>.
79. Canabidol™ The Best Selling CBD Supplement in Europe. CBD cannabis oil. 20 August 2017]; Available from: <https://canabidol.com/>.
80. United Nations Office on Drugs and Crime. International Drug Control Conventions. [cited 21 August 2017; Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html>.
81. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 1 August 2017]; Available from: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-statement-on-products-containingcannabidiol-cbd>
82. United States Department of Justice Drug Enforcement Administration. 1 August 2017]; Available from: <https://www.dea.gov/divisions/hq/2015/hq122315.shtml>.
83. Government of Canada Justice Laws Website. 1 August 2017]; Available from: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/FullText.html>.
84. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. 1 August 2017]; Available from: <https://www.tga.gov.au/book/part-final-decisionsmatters-referred-expert-advisory-committee-2>.
85. New Zealand Government Ministry of Health. 1 August 2017]; Available from: <http://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disabilitysystem/medicines-control/cannabidiol>.
86. Swiss Agency for Therapeutic Products. 1 August 2017]; Available from: <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03778/index.html?lang=en>.

付録1 第39回 ECDD 精神作用物質の評価のための WHO アンケート報告：CBD

データは、57加盟国（アフリカ6、中東3、ヨーロッパ25、南北アメリカ5、南東アジア2、西太平洋9）から得られた。

合計45加盟国がCBDに関連するアンケートに答えた。そのうち24か国が物質情報を持っていた。

地域	回答のあった国数	物質情報を持っていた国数
アフリカ	6	2
中東	3	0
ヨーロッパ	20	15
南北アメリカ	5	3
南東アジア	2	2
西太平洋	9	2
合計	45	24

合法的使用

純CBDを含む承認されたヒトの医薬品を報告した国はなかった。しかし、9か国が Δ 9-THCとCBDを含むサティベックスの医薬品商品を報告した。

9か国が現在、医療あるいは科学研究で使用していると報告した。この研究は、多くの治療領域（例：てんかん、統合失調症）でいくつかの前臨床及び臨床試験を含む。

4か国では、CBDが栄養補助剤（3か国）、食品（2か国）、代替医療（1か国）、化粧品（1か国）を含む非医療あるいは科学目的のために使用されていると報告した。

CBDは、合法的な目的のために使うため、生産（4か国）と輸入（3か国）の両方があった。

CBDを含む獣医薬品あるいは産業使用を報告した国はなかった。

非医療／非科学的使用、向精神目的あるいは嗜好薬物使用の疫学

4か国がCBDを嗜好用薬物として誤用されていると報告があった。

嗜好用の投与経路では、経口が最も共通していた。

表 1：投与経路

投与経路	国数
経口	3
喫煙	1
スニッフイング（嗅ぐ）	0
注射	0
吸入	0
不明	1

3 か国が CBD の経口摂取のために液体の剤型と報告した。

表 2 剤型

剤型	報告のあった国
経口用液体	3
粉体	0
錠剤	0
注射	0
カプセル	0
その他	0

3 か国が CBD が他の国々から密輸されたと報告した。

表 3 非医療あるいは非科学使用のための物質の来歴

	報告のあった国
密輸	3
違法製造	1
合法製造	1
合法貿易	0
転用	0
不明	1

1 か国が CBD を誤用することが知られている集団において代替医療患者を明らかにした。

この物質の非医療消費由来の否定的な健康影響のレベル

重篤	重大	無視できる	不明
0	1	1	2

重大レベルの否定的な健康影響を報告した国は、非合法の大麻草栽培及び非合法の輸入の原因として選択されたことを示した。

CBD の非医療使用に関連した緊急入院を報告した国はなかった。CBD と関連した死亡を報告した国はなかった。

国家規制の状態及び国際規制の潜在的な影響

11 か国は、CBD が国の規制下にあったと報告した。規制は、規制物質法（6 か国）、医薬法（4 か国）、他の規制（3 か国）に基づいている。2 か国で規制は、一時的な基準である。4 か国が規制基準を遂行することの課題を報告した。課題は、法医学研究所の能力（1 か国）、実行あるいは強制の財源（2 か国）、発見あるいは強制の専門的知識（1 か国）を含む。

管理の範囲は、生産量（11 か国）、製造（10 か国）、輸出（9 か国）、輸入（11 か国）、流通（11 か国）、使用（6 か国）、所持（7 か国）を含む。

表 4 CBD に伴う報告された不法行為

不法行為	報告した国
物質を使う人々への販売	4
取引	3
消費者製品の生産	3
未知の場所からのインターネット販売	3
あなたの国の中のインターネット販売	1
外国からのインターネット販売	1
抽出による他の生産物から物質製造	1
密売	0
転用	0
化学合成による物質製造	0
不明	3

てんかんの数のセクションで完了した 4 か国がある。国が報告したてんかん数の合計は、86 人（2014 年）、181 人（2015 年）、418 人（2016 年）であった。

もし、CBD が国際規制に位置づけられたら、22 か国が全国レベルの管理を実施する能力を持っていると返答した。物質を分析するための法医学研究所を持っていると答えた国が 21 か国あった。