

大麻及び大麻樹脂

事前審査報告書

Cannabis and Cannabis Resin
Pre-Review Report

世界保健機関(WHO)

薬物依存に関する専門委員会(ECDD)

第 38 回会議

2016年11月14日～18日

H. Valerie Curran

Philip Wiffen

David J. Nutt

Willem Scholten

目次

前書き	7
序文	9
略語と頭文字	11
序説	12
1. 物質識別	15
A. 国際一般名 (INN) およびその他の総称	15
B. 植物分類	15
C. CAS 登録番号	15
D. 商標名	15
E. 通称	16
F. WHO レビューの歴史	16
2. 植物学と化学	18
A. 植物の解説	18
B. 植物の品種	18
C. 条約の定義	19
D. 成分	19
E. 主要な構成物質の化学式	20
F. 主要な構成物質の構造式	21
G. 主要な構成物質の分子量	21
H. 主要な構成物質の融点	21
I. 栽培	21
屋外栽培	21
屋内栽培	22
医薬品としての栽培	23
3. 規制物質への容易な転換	23
4. 薬物動態学および薬力学を含む一般的な薬理学	24
薬力学	24
喫煙した場合の大麻の薬物動態	26
経口ドロナビノール (マリノール) の薬物動態	28
吸収	28
分布	29
排泄	29

薬物動態相互作用	29
舌下大麻抽出物（サティベックス）の薬物動態	29
吸収	29
分布	29
排泄	29
薬物動態相互作用	29
副次的薬理学	29
心血管系への影響	30
呼吸器系への影響	30
その他の薬理学的効果	30
投与経路	30
非医療用途	30
医療用途	30
投与量	31
非医療用途	31
医療用途	31
5. 実験的毒性学	31
動物研究	31
単回投与の毒性	32
反復投与の毒性	32
生殖機能	32
胚・胎児および周産期の毒性	32
変異原性および発ガン性	33
免疫毒性	33
神経毒性	33
人体研究	33
妊娠	34
授乳	34
6. ヒトにおける臨床毒性学および有害反応	35
臨床経験	35
副作用	35
非臨床的経験	35
中毒死	35
非致死性中毒	35

認知、学習、および記憶	36
急性効果	36
長期的影響	37
年齢依存性の影響：青年期および成人期	38
使用中止後の継続的效果	39
大麻、IQ、学業成績	39
7. 依存の可能性	40
序論	40
強化作用	41
耐性	41
依存性と離脱症状	42
脆弱性の要因	43
大麻、不安症、およびうつ病	43
大麻と精神病	44
8. 医療的使用および医療用途の範囲	45
医療における大麻/カンナビノイドの役割	45
治療効果の証拠	45
医療的使用の範囲	49
9. WHO 必須医薬品モデルリストへの掲載	50
10. 販売許可（医薬品として）	50
11. 産業用およびその他の用途	52
産業用および農業用途	52
食用	52
宗教的用途	52
12. 非医学的使用と依存の疫学	53
13. 非医療用途および依存に関連する公衆衛生問題の性質および大きさ	54
自動車運転	54
呼吸器系の問題	55
14. 合法的製造、消費、および国際貿易	55
非医療的使用	55
医療使用	55
15. 非合法栽培と流通、および関連情報	57
16. 国際的管理とその影響	58
スケジューリング	59

大麻および大麻樹脂に関する追加的管理	59
園芸用および産業用の除外の結果	59
現在の国際的規制の影響	60
17. 現在および過去の国家による規制	62
非医学的使用	52
医療使用の規定	64
18. 物質のスケジューリングに関する勧告に関連する	
その他の医学的および科学的事項	65
結論	67
出典	70
謝辞	84
利益相反に関する申告	84
著者について	85

前書き

この報告書において DrugScience は、世界保健機関（WHO）と薬物依存に関する専門委員会に、1972 年の議定書で改正された麻薬に関する単一条約（Single Convention on Narcotic Drugs）に基づく大麻および大麻樹脂の査定プロセスを客観的に評価するための特別な機会を提供する。このプロセスは最終的に、大麻と大麻樹脂のスケジューリング(物質の分類)に関する議論を開き、2 年以内に麻薬委員会への勧告につながる可能性がある。

大麻と大麻樹脂が 1935 年に国際連盟保健委員会によって最後に審査されて以来 80 年、大麻使用の社会的状況と薬物依存の科学は劇的に変化した。しかし、大麻と大麻樹脂は、この決定を有効かつ科学的に再評価されることなく、単一条約の下で可能な限り厳格な管理体制下であり続けてきた。大麻および大麻樹脂は、それぞれスケジュール（分類）I およびスケジュール IV に記載されており、両方が世界的に厳格に禁止されていることを意味する。

これはまた、世界中で大麻の医療的使用の証拠が増え、また複数の国での販売許可を持つ大麻製剤が入手可能であるにも関わらず、これらを使用しないことを委員会が勧告し続ける事を意味する。過度の投獄および不公平な判決を含む社会への悪影響であれ、または薬物市場（合成カンナビノイドを含む）および薬物使用への影響であれ、いずれにせよ多くの国が大麻の禁止による影響に苦しんでいる。

現在の大麻の分類は、スケジューリングが WHO による科学的評価に基づくべきであるという条約の原則と著しい相違がある。近年の評価がないなか、継続的な大麻使用の禁止は、法的に合法ではあっても完全に違法であるように見える。

そのような評価を行う唯一の権威ある世界的機関である WHO による科学的評価は、国際政策とその国家的実施を大きく正当化するだろう。近年、世界中でこの問題に浮上してきた多くの議論を踏まえ、大麻と大麻樹脂の科学的評価が、今最も時機を得ているように映る。

したがって、薬物依存に関する専門委員会第 38 回会合が責任ある行動をとり、この強力な事前審査報告書に基づき、大麻および大麻樹脂の事前審査を議題項目として採択すると確信する。

2016年9月、ジュネーブにて

Michel D. Kazatchkine

薬物政策に関する世界委員会委員。医学教授; エイズ、結核、マラリア対策のための世界基金の元エグゼクティブディレクター。

序文

WHO の薬物依存に関する専門委員会 (ECDD) は、第 35 回 (2012)、第 36 回 (2014) および第 37 回 (2015) の総会において、大麻および大麻樹脂の事前審査を行うべきであると勧告した。しかし、ECDD 事務局は、第 38 回会議を発表する際、大麻は第 38 回会議 (2016 年 11 月 14 日~18 日) に「更新」としてのみ議題とすることを提案した。

ECDD が 2016 年 11 月に会合する際、議長はこの提案された議題について協議し、最終的な議題を決定する (これは専門委員会の自由である)。DrugScience は、専門家に提案された議題を修正し、議題項目「大麻の更新」を「大麻の事前審査」に置き換えるよう要請する。このようにして、ECDD は、次の会合でクリティカルレビュー (客観的評価) を実施することを決定することができ、その後、麻薬委員会へのスケジューリングの勧告につながる可能性がある。そのような決定は、議題項目が「更新」である場合には不可能である。

事前審査では、ECDD が対象に関する適切な情報を考慮する必要がある。したがって、DrugScience は、この目的のために大麻と大麻樹脂 (それらの製剤・製品を含む) の事前審査報告書を作成した。この事前審査報告書は、WHO 事務局が作成したものと同様の厳密さをもって作成されている。これは、*精神活性物質の国際統制の為のレビュー (評価) に関する手引き*で理事会が概説した基準を満たしている (WHO、2010)。

報告書は、大麻の医学的および非医学的な使用、臨床的証拠 (エビデンス) の評価、大麻の製薬生産方法、薬物管理の法的行政的側面を含む幅広い知見と専門知識を持つ独立した専門家チームによって書かれている。この点において、彼らの専門知識は、通常の ECDD 評価報告書よりも広範に渡っている。

麻薬に関する単一条約に基づくスケジューリングは、科学的正当性を前提としている。しかし、大麻と大麻樹脂は、1948 年に精神活性物質の評価が義務づけられて以来、WHO によって評価されたことがない。したがって、国際的な物質管理条約の為の最後の評価は、国際連盟がそれら进行评估した 1924 年と 1935 年であった。

専門委員会による唯一の勧告は、1950年代と1960年代に、国々に対し大麻の医学的使用を許可しないよう求める勧告を繰り返したことであった。これらの勧告は、いまだ有効である。それらは、多くの国での医学的使用の禁止の根拠であるだけでなく、大麻と大麻樹脂を単一条約のスケジュールIVに含めることの正当性でもあり、最も厳格な禁止物質の一つとして分類している。

このレポートにより、DrugScienceは、世界保健機関とその薬物依存に関する専門委員会が、その国際的な責務を全うする為の能力を強化し、専門家委員会が、クリティカルレビューが正当か否かの独立した科学的な勧告に至る事を可能にする。

David Nutt 教授, *DM, Royal College of Physicians, Royal college of Psychiatrists*, および *Academy of Medical Science* フェロー

DrugScience 理事長

略語と頭字語

AUC	area under the curve	血中濃度時間曲線下面積
CBD	cannabidiol	カンナビジオール
CBN	cannabinol	カンナビノール
CB1R	Cannabinoid type-1 receptor or CB1 receptor	CB1 受容体
CND	Commission on Narcotic Drugs	麻薬委員会
CFU	colony forming units	コロニー形成単位
CSF	cerebral spinal fluid	脳脊髄液
DSM	Diagnostic and Statistical Manual	診断統計マニュアル
eCB	endocannabinoid	内因性カンナビノイド
ECDD	Expert Committee on drug Dependence	薬物依存に関する専門委員会
EMCDDA	European Monitoring Centre on Drugs and Drug Addiction	欧州薬物・薬物依存監視センター
GAP	Good Agricultural Practices	適正農業規範
GDP	Good Distribution Practices	医薬品の適正流通基準
GLP	Good Laboratory control Practices	優良試験所基準
GMP	Good Manufacturing Practices	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理 基準
IACM	International Association for Cannabinoid Medicines	国際カンナビノイド医学協会
INCB	International Narcotics Control Board	国際麻薬統制委員会
IQ	intelligence quotient	知能指数
ISCD	Independent Scientific Committee on Drugs	薬物に関する独立委員会
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NNT	number needed-to-treat	治療必要数
MW	molecular weight	分子量
PET	positron emission tomography	陽電子断層撮影法
RA	rheumatoid arthritis	リウマチ
RCT	randomised controlled trial	ランダム化比較試験
THC	tetrahydrocannabinol	テトラヒドロカンナビノール
UHR	ultra-high risk	超ハイリスク群
UNODC	United nations Office on Drugs and Crime	国連薬物犯罪事務所
WHO	World Health Organization	世界保健機関

序説

David Nutt 教授の序文で説明されているように、国際的な薬物管理条約のもとで、大麻と大麻樹脂のスケジューリングの事前審査が必要である。この事前審査報告書は、WHO 薬物依存に関する専門委員会による事前審査のためのデータを提供する。

事前審査の目的は、現在の情報がクリティカルレビュー(客観的評価)を正当化するかどうかを判断することである。事前審査で物質を評価する場合、情報のカテゴリはクリティカルレビューで使用されるものと同じである。事前審査の段階で、専門委員会は情報がクリティカルレビューを正当化するかどうかを決定しなければならない。入手可能なデータが大麻および/または大麻樹脂のスケジュール変更を正当化することが判明した場合、委員会は、次の会議でクリティカルレビューを推奨すべきである。事前審査は予備的な分析であり、この段階での発見は、物質の管理状況を変更すべきかどうかを決定すべきではない。

委員会が、クリティカルレビューが必要であると判断した場合は、次回会合で委員会が行うべきいくつかの評価がある:

現在の規制は、1972年の議定書で改正された麻薬に関する単一条約のスケジュール I とIVによるものである。それを見直す際には、大麻は、これらの2つのスケジュールに物質を分類する基準に照らし合わせ、現在もそれらを満たしているかどうかを判断するために評価する必要がある。もしそうでない場合は、大麻が他のスケジュール、特に単一条約のスケジュール II の基準を満たしているか、または、どのスケジュール設定の基準をも満たしていないかが問題である。

決定に達するための全ての手順は、国際的な管理のための精神活性物質の WHO レビューに関する手引書に示されている (WHO, 2010)。しかし要するに、大麻と大麻樹脂のクリティカルレビューの関連基準は次のとおりである:

1. 向精神薬に関する条約を検討する前に、単一条約の適用可能性を評価すべきである; 物質が大麻のようなものであり、委員会がそれをスケジュール設定すべきと決定した場合、それは単一条約の下で設定されるべきである。

2. 次のステップは、物質が「スケジュール I または II に既に記載されている物質と同様の悪影響をもたらす同様の濫用および生産につながる」かどうかを判断することである。この場合、委員会はスケジューリングを推奨すべきであり、もしそうでなければ全てのスケジュールからの抹消を推奨すべきである。

単一条約に基づいてすでに分類されている物質については、第 3 条第 6 項が適用され、第 3 条第 3 項は適用されない。これは、これまでに分類された物質を別のスケジュールに移動させるか、または完全に抹消することが出来るようにするものである。同条第 3 項は、すでに分類済みの物質には適用されない為、その「類似性ルール」も適用されない（つまり ECDD は、検討対象物質が大麻類似かどうかを評価する必要がある）。これは、大麻およびその樹脂のスケジュール IV へのスケジューリングに関する条約の公式解説によって支持されている：「...この 2 つの薬の効果についてこの執筆の時点で行われている集中研究の結果、これらはスケジュール IV から削除することができ、これら 2 つの薬物 [すなわち 大麻と大麻樹脂]、大麻の抽出物とチンキは、スケジュール I からスケジュール II に移行することができる（無記名, 1973a)。」この引用は、これが正当であると結論付けるべきであるならば、委員会がこれらの削除を勧告するのに障害がないことを示している。

3. 次のステップでは、委員会は分類にあたり、スケジュール I または II のどちらにすべきかを決定すべきである。残念なことに、条約の本文も手引書もスケジュール I またはスケジュール II の選択基準を提供していない。しかし、単一条約の公式解説は、全権専門委員会（すなわち、1950 年代と 1960 年代の条約交渉国会議）で使用された基準は、依存性のある物質が、コデインよりも強く、モルヒネに並ぶ依存性を含む場合スケジュール I に該当し、またこの物質がコデイン以下であるが少なくともデキトロプロポキシフェンのそれと同じくらい依存性が高い場合スケジュール II に分類する、としている。これは明白であるように見えるが、大麻と大麻樹脂との比較可能性の基準を含む、専門委員会によって使用される基準の完全なリストは、混乱しており、本質的に矛盾している（無記名, 1973）。

4. もし委員会が、その物質をスケジュール I に分類を勧告している場合は、「特に乱用を引き起こし、悪影響を生じる傾向がある[...]そして、そのような欠点が、実質的な治療上の利点によって相殺される有効性を持たないスケジュール IV の薬物以外のもの」を評価するべきである（無記名, 2009）。

さらに、1955年、1960年、1965年および1968年に、大麻樹脂と大麻樹脂が医学的に使用されるべきではないという委員会の勧告が存在する。これらの勧告は決して取り消されなかった為、依然として有効である。しかしそれ以来、研究が進歩しており、薬草の専門的な栽培もいくつかの場合標準化されており、再現性のある製品となっている。さらに、承認薬のステータスを持つ大麻抽出物は、28カ国で利用可能である。よって委員会は、この問題に関する以前の勧告を繰り返すか、または取り消すことによって明瞭性を提供することが求められる。

最後に、大麻の害とその禁止を緩和する代替政策を採用する国が増えている。多くの国では訴追の恐れなしに大麻を生産し、使用する事を可能にする法的条項が存在する。これらの規定には多くの名称が存在する：合法化、規制、容認など。その結果、多くの人々が多かれ少なかれ法的に大麻にさらされているが、品質は必ずしも保証されていない。これにより使用者は、カビや菌類（特にアスペルギルス・フミガタス）、重金属、農薬など、回避できうる不純物からの危険に、不必要に晒されている。

委員会は、特定の薬学的専門知識を有する識者であり、これらの管轄領域に対して、品質保証システムを確立する為に、大麻の生産と使用を可能にする勧告を行うべきである。後者の2つの問題はスケジューリングに関する勧告とは多少異なるため、委員会は、そう選択する場合には、現在の審議中に医学的使用と品質管理に関する勧告を行うことが可能である。

1. 物質識別

A. 国際一般名 (INN) およびその他の総称

カナビス・サティバ・エルには国際一般名は無い。

大麻の主な活性成分はドロナビノール INN である。ドロナビノールは、しばしば $\Delta 9$ -テトラヒドロカンナビノール、またはテトラヒドロカンナビノール (THC) とも呼ばれる。この文書では、ドロナビノール、 $\Delta 9$ -テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビノールおよび THC が同義語として使用される。

カンナビノール (別の天然カンナビノイド) にも INN が割り当てられている。

他の構成成分には INN が割り当てられていない。

さらに、 $\Delta 9$ -THC およびカンナビジオールを含有する標準化された大麻抽出物は、ナビキシモルス USAN と名付けられている。USAN システムは INN システムと調整されているため、この抽出物の将来的に同一の INN 指定が可能である可能性がある。

B. 植物分類

目：バラ目

科：アサ科

属：アサ属

種：カナビス・サティバ・エル

C. CAS 登録番号

適用なし

D. 商標名

Bedrocan[®]、Bedrobinol[®]、Bediol[®]、Bedica[®]、Bedropuur[®] および Bedrolite[®] は、商業的に入手可能な医薬グレードの大麻の品種である。Sativex[®] は、大麻の標準化された抽出物 (ナビキシモルス USAN) である。

(Marinol[®] はドロナビノール INN である)

E. 通称

英語では 100 以上の通り名があり、他のすべての主要言語には数十もある。英語では、カナビス、マリファナ、スカンク、ハーブ、レジン、ウィード、ガンジャ、パープルヘイズ、ノーザンライト、チャラス、タイスティック、グラス、ポットなどがある。

F. WHO レビューの歴史

大麻および大麻樹脂は、条約が合意されて以来、麻薬に関する単一条約のスケジュール I および IV に分類されている（無記名, s.a.）。これらの物質は 1912 年のハーグ会議で初めて議論された（国際麻薬統制委員会, 1978）が、1925 年の第 2 回アヘン条約では、「インド麻」、その樹脂と本草薬の国際貿易のみを規制していた。それは、生薬製剤の医学的および科学的使用を認めていた（国際麻薬統制委員会, 1978; Danenberg et al., 2013）。

大麻は、1935 年に国際連盟保健委員会によって評価され、大麻抽出物またはチンキに由来する調製物を第 2 のアヘン条約の管理下に置くことを勧告した（国際麻薬統制委員会, 1978; Danenberg et al., 2013）。

第二次世界大戦後、WHO は国際連盟の保健機能を担当した。嗜癖傾向のある薬物に関する専門委員会、後の嗜癖形成薬物専門委員会（現 ECDD）は、大麻の医学的使用に対して繰り返し言及した（第 5 回（1955）、第 11 回（1960）、第 14 回（1965）および第 16 回会合（1968））。（WHO ; 1955, WHO ; 1960, WHO ; 1965, WHO ; 1968）。しかしながら、これらのケースのいずれにおいても、その物質の依存形成性についての評価は存在しなかった。国際麻薬統制委員会（INCB）の文書によれば、WHO は 1953 年に大麻の身体的および精神的影響に関する報告書を作成したが、この文書は時間と共に失われた。嗜癖傾向のある薬物に関する専門委員会がそれに関与しているかどうかは不明である（国際麻薬統制委員会, 1978; Wolff PO, 1955）。

大麻と大麻樹脂は、1925 年のアヘン条約にそれらが含まれていたため、1961 年この条約に取って代わった、麻薬に関する単一条約のスケジュール I に掲載された。嗜癖形成薬物専門委員会は、単一条約のスケジュールが策定されたとき、「（単一条約の草案リスト上の）スケジュールの構成は、新しい条約の一部として確立される前に最も慎重に検討されるべきであると信じている。」と発表した（世

界保健機構, 1959)。しかし、専門委員会の第10回報告書では、スケジュールⅢの物質は個別に評価されたが、他のスケジュールの評価は、リストの簡単なチェックと、僅かな所見のみで物質を他のスケジュールに移動しているようである。大麻および/またはその樹脂のレビューに関しては、言及していない (Danenberg E et al., 2013; WHO, 1960)。専門委員会の第13回報告書には、大麻や大麻樹脂のレビューの具体的な言及なしに、単一条約の物質のレビューも記載されている (WHO, 1964)。単一条約交渉国の会議であった、全権専門委員会は、その両方の物質をスケジュールⅣに分類していた。専門委員会は以下の項目をその根拠とした：(a) 他の薬剤によっては得られない治療上の利点により相殺されない、強い嗜癖を形成する特性または乱用される傾向がある；および/または (b) 公衆衛生上のリスクのために一般的な医療行為から削除することが望ましい (無記名, 1973c)。

また、第35回薬物依存に関する専門委員会は2006年にドロナビノールのクリティカルレビューを実施し、その物質を精神活性物質に関する国際連合条約のスケジュールⅡからスケジュールⅢに移行するよう勧告した (WHO, 2006a; WHO, 2006b)。これは麻薬委員会によって、必要とされる社会的または経済的な考慮が何であったかについて言及することなく却下された (麻薬委員会, 2007)。ドロナビノールは薬物管理協定の下で異なる個体として規制されているが、これは大麻と大麻樹脂の主成分でもあるため重要である。

2009年、麻薬委員会 (CND) は、決議52/5「不正な目的のために大麻の種子を使用することに関するすべての側面の調査」において、「国連薬物犯罪事務所は、世界保健機関の薬物依存に関する専門委員会と大麻による健康リスクに関して情報を共有し、その点で、追加の予算的資源の利用可能性の前提として、専門委員会による大麻に関する最新の報告書を期待している」と求めた (麻薬委員会, 2009)。

1968年から2014年まで、専門委員会の議題に大麻が登場したことは一度もない。2014年以降、委員会の第35回、第36回および第37回会合で、委員会は将来の会議で大麻を再検討することに合意した (WHO, 2012)。

これは、これまでのところ実証されておらず、「中間」文書のみが議論されている (Madras BK, 2015; 匿名, 2014)。

2016年、WHOは「非医学的大麻使用の健康および社会的影響」という報告書を発表した (WHO, 2016)。しかし、有用ではあるが、この報告書は委員会のレビュー

一のために準備されたものではなく、必要なすべてのトピックをカバーしておらず、求められる構成要件を満たしていなかった。

2. 植物学と化学

A. 植物の解説

国連薬物犯罪事務所 (UNODC) は、その外見を「大麻草は、一年草で、雌雄異株の、花を咲かせるハーブである」と表現している。雄株 (雄) の植物は通常、雌株 (雌) の植物よりも背が高いが丈夫ではない。茎は直立しており、0.2~6m の範囲で多様である。しかし、植物のほとんどは 1~3m の高さに達する。分枝の程度は、植物の高さと同様に、環境や遺伝要因、栽培方法に依存する (国連薬物犯罪事務所, 2009)。雄株と雌株の画像を図 1 に示す。

B. 植物の品種

しばしば 2 つの品種が区別される : *Cannabis sativa* L. spp. サティバ (sativa) および *Cannabis sativa* L. spp. インディカ。これらの 2 つの間には、形態学および化学的な相違がある。亜種には多様な品種がある。いくつかは第 3 の亜種を区別する : *Cannabis sativa* L. spp. ルデラリス。



図1. 開花した雄株および種子を有する雌株の植物。1.雄株の花、拡大詳細；2および3. 様々な角度から同じ花粉囊 4.同じ花粉粒；5. 花被と雌花；6.雌花、花被を取り除いたところ；7. メス果実群、縦断面；8. 花被の付いた果実；9. 同花被を取り除いたところ；10. 同じ；11. 同横断面図；12.同 縦断面；13. 外皮を取り除いた種子(Köhler FE. Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen und kurz erläuterndem Texte.

1887)

C. 条約の定義

大麻は、麻薬に関する単一条約において、「いかなる名前で指定されている場合であっても、樹脂が抽出されていない、大麻植物の開花または結実している花穂（花穂を伴わない場合、葉と種子を除く）」と定義されている。

大麻樹脂は、「粗製または精製されたもので、大麻植物から得られた、分離した樹脂」と定義される。

条約が大麻と大麻樹脂と考えているものは、植物全体を指すわけではないことに留意すべきである。したがって、条約の定義は、植物学上の定義よりも狭い。植物の他の部分は国際的に管理されていない。

D. 成分

Cannabis sativa L.には60種類以上のカンナビノイドが同定されているが、これらの多くは、その性質は僅かにしか研究されていない (Pertwee RG, 2004)。ほとんどの品種の主要な2つのカンナビノイドは、 Δ 9-テトラヒドロカンナビノールおよびカンナビジオール (CBD) である。この植物に天然に存在する他のカンナビノイドには、カンナビクロメン、カンナビゲロール、カンナビクロムバリリン、テトラヒドロカンナビバリリンなどが含まれる。すべてのカンナビノイドはカルボン酸として存在し、加熱すると遊離カンナビノイドに分解する。カンナビノールは乾燥大麻に存在するが、分解生成物である。これらのカンナビノイドは異なる薬理学的特性がある：CB1、CB2およびカプサイシン受容体 (TRPV1) またはバニロイド受容体などの様々なカンナビノイド様受容体とは異なる親和性を有する、アゴニスト、部分アゴニストまたはアンタゴニストである。遊離カンナビノイドは、カンナビノイド酸とは異なる活性を有する。いくつかのカンナビノイドは薬理学的に不活性であり得る。

基本的に、*Cannabis sativa* L. spp. サティバはテトラヒドロカンナビノール (THC) が比較的高く、*Cannabis sativa* L. spp. インディカはカンナビジオール (CBD) が比較的高い。

さらに、植物原料は、テルペンおよびフラボノイドのような種々の他の化学的部類からの多くの物質を含有する。この植物で特定できる物質の典型的な数は700~1000であり、そのほとんどは精神活性がない。しかし、これらの他の構成要素は、他の物質の取り込みエンハンサー (例えば、生物学的利用能エンハンサー) として作用し得ると考えられるべきである。これは、いくつかのテルペンの場合に知られている (Kesarwani and Gupta R, 2013)。

植物の遺伝子型および表現型の両方が、大麻バッチの実際の組成に差をつけることができる。これらの相違は、植物の精神薬理学的および他の薬理学的活性に影響を及ぼす可能性がある (Scholten WK, 2006)。したがって、「一つの大麻」は存在しない；開花期の花穂のTHCの実際の含有量は、非常に低い値から (EUの認可された産業品種の0.9%未満から、最大28%まで) 変動する可能性がある。さらに、カンナビノイド・プロファイルの多様性および異なる取り込みエンハンサーの存在は、多くの大麻品種の多様性を引き起こす。

E. 主要な構成物質の化学式

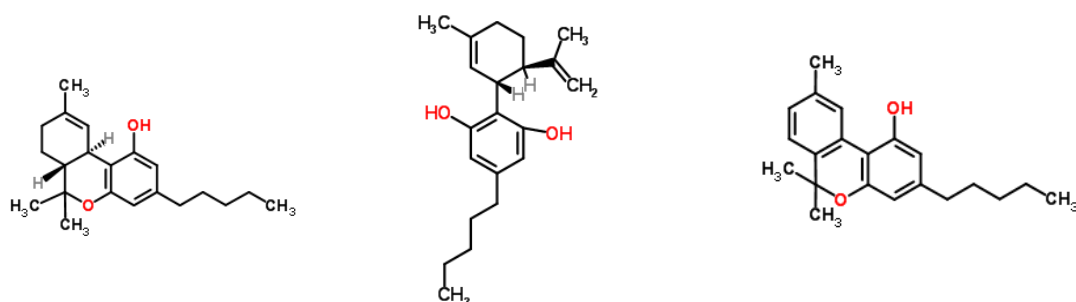
ドロナビノール(合成THC) : $C_{21}H_{30}O_2$

カンナビジオール (CBD) : C₂₁H₃₀O₂

カンナビノール (CBN) : C₂₁H₂₆O₂ (Chemspider, website)

F. 主要な構成物質の構造式

ドロナビノール : カンナビジオール : カンナビノール :



G. 主要な構成物質の分子量

ドロナビノールの分子量 (M.W.) :	314.46g/Mol
カンナビジオールのM.W. :	314.46g/Mol
カンナビノールのM.W. :	310.43g/Mol

H. 主要な構成物質の融点

ドロナビノール :	200°C
カンナビジオール :	66°C
カンナビノール :	76.5°C

I. 栽培

大麻草の不法栽培は、欧州薬物・薬物依存監視センター (EMCDDA) によって包括的に記述されており、この報告書の、屋外および屋内栽培のサブセクションを

草稿するために使用されている。このトピックに関しては、より詳細な情報について言及する（欧州薬物・薬物依存監視センター, 2012a）。

屋外栽培

中央アジアを起源とする大麻植物は、すでに昔から世界中に広がっていた。それらは繊維（ヘンプからロープと布）の生産、種子からの油の抽出（食用油とランプオイルとして）、そして精神活性の性質のため有用であった。この植物は北緯55度まで生育するため、今日では世界中で屋外栽培が行われている。

繊維の採取のために、雌雄両方が栽培されている。春（4月下旬または5月下旬）に播種され、収穫は比較的早く行われる。通常、高さ2~3メートル、時にはさらに高くなる植物の茎を腐敗させるために、水に浸す。この「レッティング（精練）」の後、茎を粉碎することによって繊維を取ることができる。

薬物としての生産のゴールは、花を得ることである。植物が開花を開始するのは、日が短くなるときだけであるため、収穫は通常、繊維麻よりはるかに後であり、通常は10月初旬である。しかし、赤道に近い国では、品種はより一定の日の長さに適応し、十分に成熟したときに開花を開始する。

この植物を播種して栽培する場合は、雄株と雌株があり、収穫時には花に種子が含まれている。別の選択肢としては、雌株を選択的にクローニングすることである。これにより、通常、よりTHCの含量が高い、種の無い花（シンセミア）が得られる。

南ヨーロッパおよび東ヨーロッパ、アジアおよびアフリカでは、大麻栽培の一般的な方法は屋外で行われているが、ほとんどの西欧および北欧諸国では屋内栽培が選ばれている。より北部の国々では、気候が良く無いために花が完全に育つ前に腐敗し、作物が台無しになる可能性がある。

ハーブとして的大麻（または米国では「マリファナ」と呼ばれている）を収穫するために、花と上部の葉を植物から切り取り、乾燥させた後、輸送量を最小限に抑えるため、密集したブロックに圧縮する。

大麻樹脂は、日干しした花を粉碎し、ふるいに掛けることによって採取される。このようにして、カンナビノイドと共に精油を含む腺細胞を分離する。それらを圧縮すると、暗褐色の樹脂が得られる。加工方の違いにより、様々な国に由来する樹脂は非常に異なる場合がある。

屋内栽培

不法栽培の場合、屋内での生産は、赤外線撮影（空撮）で屋内での生産を検出でき、消費電力の高い建物を識別することが出来るものの、簡単に隠すことができるという利点がある。

屋内栽培では、製品の特性も、環境もより良く管理することができ、特にガラスハウスではなく密閉された部屋で栽培できる。温度、照明（日照時間を含む）、湿度、散水および施肥は非常に高いレベルで制御することができる。これは主に、使用する強力なランプ（典型的には400~600W / m²）に必要な電力のために高コストである。しかし、場合によって電力は盗まれており、不法栽培者にとってコストは問題にならない。屋内栽培では年間6~8回の収穫が可能である。

通常、植物は個々の鉢に土を入れるか、時には水耕で栽培される。植物が収穫の準備が整ったら、それらを切断して乾燥させる。約2週間後、上端の花穂を植物から切り落とし、葉や茎をハサミで切り取る（マニキュアという）。

場合によっては、マニキュアの廃棄物と葉を使用して、氷水と篩（フルイ）を用いて腺毛を分離して収集する。この結果、潜在的にTHCの含有量が高い「現代版ハシシュ」と呼ばれる製品が作られる。

収穫量の主な決定要因は品種であり、それに続き照明の量である。

医薬品としての栽培

医薬品としての大麻の栽培のために、上記と同じ技術を用いることができる。一部の医療用大麻の生産は違法であり、米国の一部の州では、医療用大麻の生産は、保健当局の監督なしに、個人、大麻クラブ、または（半）専門機関の手に委ねられている。一方、法定生産者は、すべての医薬品要件を満たす製品を手に入れるために、非常に専門的な技術を適用している。したがって、劣悪なものから優秀なものまであらゆる種類の栽培が存在すると推測される。

カナダ、英国、オランダなど一部の国では、市販されている製品が医薬品基準を満たしている。栽培自体が、標準化された抽出物（サティベックス®）を生産することが目的とされる英国では、栽培は部分的に標準化され、抽出後にカンナビノイドの濃度は必要レベルまで調整される。花序が患者に処方されるオランダでは、バッチ間の一貫性を保つために、栽培は高レベルに標準化されている。様々な製品が購

入可能であるため、各製品が製品仕様を必要とされている。

3. 規制物質への容易な変換

容易な変換の可能性の基準は、1954年の決議 7.7において世界保健総会によって設定されている。物質は、世界保健機関によって、変換の容易さと得られる収量が公衆衛生上のリスクを構成する「変換可能」とみなされ、物質がこの定義に該当するかどうかについての不確実性がある場合、物質は「変換不可能」ではなく「変換可能」とみなされる。WHOの精神活性物質の国際的規制のためのレビューの手引書は、その第49項で容易な変換の可能性について「もし精製の容易さと収穫量のために、密造業者が問題の物質を規制薬物に変換する事が実現可能であり、かつ有益であるのであれば、それは変換可能である」と定義している（WHO, 1954）。

大麻から変換される候補となる関連規制物質は、ドロナビノール（向精神物質に関する条約でスケジュールIIの規制下にある）およびこの物質の6つの立体異性体である（the 7, 8, 9, 10-; 8, 9, 10, 10a-; 6a, 9, 10, 10a-; 6a, 7, 10, 10a- 6a, 7, 8, 9-; および 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-テトラヒドロ-6の配位, 6, 9-トリメチル-1-3-ペンチル-6H-ジベンゾ[b,d]ピラン-1-ol）。後者は、同条約のスケジュールIとして規制されている。

カンナビジオールおよびカンナビジオール酸は、繊維質の大麻草または低THCを含む大麻種子から溶媒を用いて抽出し、次に結晶物質に精製することができる（Cannabidiol solutions, ウェブサイト）。脱炭酸化によって得られるカンナビジオールは、非極性溶媒中のルイス酸の存在下で環化されてドロナビノールを生成する。

ドロナビノールと他のスケジューリングされた立体異性体が薬物市場で決して遭遇しないという事実は、変換が問題ではないことを示している。その代わりに、高い純度のドロナビノールを含有する「大麻オイル」のような同様の製品が、大麻草または大麻樹脂から直接的に、はるかに簡単な方法で製造される。

4. 薬物動態学および薬力学を含む一般的な薬理学

薬力学

カンナビノイドの作用の大部分は、CB1およびCB2受容体と名付けられた2つのGタンパク質共役受容体での作用によって媒介される。さらに、受容体に依存しない

カンナビノイド機構の証拠もある。カンナビノイドの効果は、リモナバンのような選択的受容体アンタゴニストによってブロックすることができる (Nutt DJ, 2005)。

CB1カンナビノイド受容体は中枢神経系に分布しており、全Gタンパク質共役型受容体の中で最も密度が高い（その総数は、ドーパミン、ノルアドレナリンおよびセロトニン受容体を合わせた総数を超える）。CB2受容体は、多くの末梢組織（脾臓、白血球；生殖器、泌尿器および胃腸管；内分泌腺、動脈および心臓など）に見られる。

脳は、カンナビノイド受容体のアゴニストであり、シナプス結合性に変化を生じさせるアナンダミドやジアシルグリセロールなどのいくつかの物質（内因性カンナビノイドまたはエンドカンナビノイドと呼ばれる）を生成する。エンドカンナビノイドは、神経活動中および神経活動後の細胞膜におけるリン脂質の分解によって産生される。大麻は、内因性神経伝達物質アナンダミドおよびジアシルグリセロールの効果を模倣する (Devane WA et al., 1992; Di Marzo V et al., 2001; Mechoulam R, Fride E and Di Marzo V, 1998; Segiura T et al., 1997)。

植物起源のカンナビノイド、特にTHCは、これらのエンドカンナビノイドの効果が多かれ少なかれ模倣する (Grotenhermen, 2004)。全ての天然に存在するカンナビノイドが同じ薬理活性を示すわけではない。それらはCB1、CB2またはバニロイド受容体 (TRPV1) に対してより高い親和性を有することができ、アゴニスト、アンタゴニストまたは部分アゴニストであり得る (Pertwee RG, 2004)。

大麻草は、嘔吐中心におけるエンドルフィンを阻害し、プロスタグランジン合成を抑制し、および/または不特定の皮質作用によって髄質活動を阻害し得る (Drug Bank, ウェブサイト)。

CB受容体は6億年以上の歴史を持っている。動物界全域、非常に原始的なヒドラ・ブルガリア (Pallas) にすら存在している。CB受容体は、漸新世;Oligocene (3400万年前) にまでさかのぼる大麻植物よりもずっと古い (McPartland JM and Guy GW, 2004)。これは、内因性カンナビノイド系がそれ自身の生理学的機能を有し、その起源が大麻植物の使用と関連していないことを示すものである。この生理学的機能は、とりわけ、痛覚および食欲の調節に存在する。

THCの脳への効果は、動機および報酬に関連する脳領域において高濃度で見出されるCB1受容体におけるアゴニスト活性によって媒介される。THCは、齧歯類にお

ける側坐核および前頭前野からのドーパミンの放出を増加させることが示されており、多くの乱用薬物に用いられる物質に見られる効果である (Tanda G, Pontieri FE and Di Chiara G, 1997)。しかし、人間におけるデータには説得力がない (Nutt et al., 2015)。

THCは、薬効を含む大麻の薬理作用の主要因である。これは、受容体CB1およびCB2サブタイプの両方に対するアゴニストである。抗嘔吐作用もCB1受容体によって部分的に媒介されると考えられている。THCはCB2受容体にも働き、免疫系に見出されるこの作用は、炎症状態におけるその作用を説明することができる。

2つの異性体を有するカンナビジオールは、未だ理解されていないメカニズムを介して、THCに対して拮抗する作用を有する別のカンナビノイドである。最近の大麻草 (例；スカンクなど) のいくつかの品種におけるカンナビジオールの相対的欠如は、伝統的な品種に見られるTHCとのよりバランスのとれた混合比と比較して、これらの異なる効果を説明するのに役立つ (第7章. 潜在的依存性、「大麻と精神病」の項も参照)。

カンナビノールは生きた大麻植物に天然には存在しないが、通常、乾燥したハーブ中にTHCの分解生成物として存在する。Δ8-THCは、また別のカンナビノイドであり、植物中に少量存在する。

表 1. 各受容体へのカンナビノイドの影響 (Pertwee RG, 2004)

作用先：	CB 1 受容体	CB 2 受容体	TRPV1
THC	++	+	0
Δ8-THC	+	+	0
(+)-カンナビジオール (CBD)	+/-	+	+
(-)-カンナビジオール (CBD)	0	0	+
カンナビノール (CBN)	+/-	+	0

+ = アゴニスト ; +/- = 部分的アゴニスト ; 0 = 効果なし

喫煙した場合の大麻の薬物動態学

大麻タバコの喫煙に関して、大麻の動態を確実に測定することは容易ではない。燃焼は700～850°Cで行われ、カンナビノイドの約30%は喫煙中の熱分解によって破壊される。喫煙による生体利用効率は、2～56%の範囲で報告されている

(Grotenhermen F, 2003)。気化装置を使用することにより、摂取量はより信頼性が高く、喫煙と違って、多環芳香族炭化水素や一酸化炭素などの有害な燃焼生成物の吸入に関連しない（タバコとの混合物として喫煙した場合のニコチンとニトロソアミンを除く）。

カンナビノイドがカルボン酸として植物中に存在するので、CB受容体を活性するためには、カンナビノイドの送達中または送達前の熱処理が必要である。それらは、180～200°Cでの脱炭酸化によって遊離カンナビノイドに変換される。これは、喫煙と気化の両方で起こる。

Eisenbergらは、主に25～69歳の男性神経因性疼痛患者（平均年齢±SD：42±14）におけるドロナビノールの動態を研究した。彼らは、19.9%ドロナビノール、0.1%カンナビジオールおよび0.2%カンナビノールを含有する医療用グレードの大麻を用いて、カンナビノイドを190°C、497msで気化させた定量吸入器

(Syqe®)を使用した。各用量は、3.08±0.02mgドロナビノールを含有する15.1±0.1mgの加工大麻花穂であった。THC気化プロセスの効率は52.7±2.7%であった。

彼らは、群全体でドロナビノールのC_{max}（最大血中濃度）が38±10ng/mLであり、T_{max}（最高血中濃度到達時間）が3±1分後に起きたことを発見した。平均ドロナビノールAUC（0→無限大）（血中濃度-時間曲線下面積）は607±200ng・分/mlであった。採血の時間枠内（0～120分）に、測定可能な活性代謝物（11-OH-THC）の血中レベルはモニターされなかった（図2）（Eisenberg E, Ogintz M, およびAlmog S, 2014）。

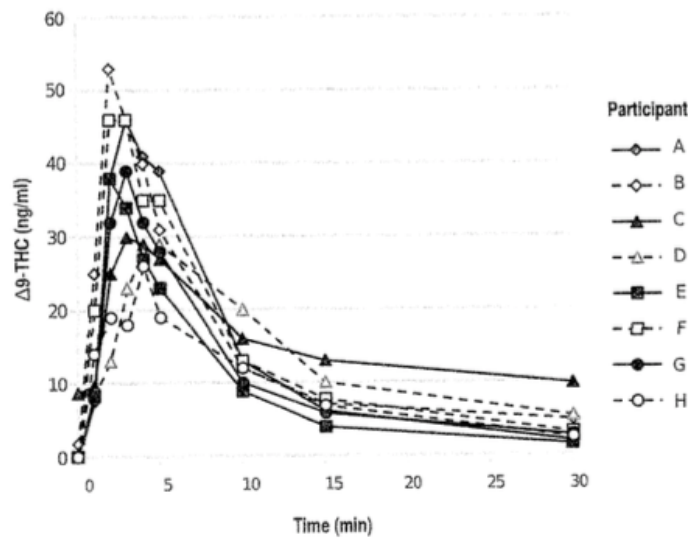


図2. Syqe吸入器を用いて、 3.08 ± 0.02 mgのTHCを含有する 15.1 ± 0.1 mgの加工大麻花穂の単回吸入後の $\Delta 9$ -THC血漿レベル。(Eisenberg E, Ogintz M, およびAlmog S, 2014; 出版社の許可により転載)

別の18人の健康なボランティアへの調査では、電熱気化器 (Volcano®) を使用したドロナビノールの服用と大麻喫煙の比較が行われた。気化器と喫煙の両方について、試験は同じ標準化された吸引手順を適用した。被験者は、吸引装置から煙または蒸気を使い切るまで、または許容できる限り吸入するまで、吸引し続けるように指示された。3段階の効力的大麻 (米国立薬害研究所から提供) が、喫煙と気化の両方に使用された。著者らは、気化および喫煙による吸入は、等しく6時間AUCおよび血漿-THC濃度のピークが2分で測定されることを見出した。しかし、気化器は喫煙と比較して30分および1時間で、より高い血漿-THC濃度と関連しており、気化器使用の方が、吸収がより速いことを示唆していると報告している。興味深いことに、血漿AUCによって推定される、THC含量について標準化した大麻のTHCの全身投与量は、THC濃度によって変化した。大麻の効力が増加すると、AUCは相対的に低くなる (Abrams DI et al., 2007)。

経口ドロナビノール (マリノール®) の薬物動態

(米国食品医薬品局, 2004)

吸収

ドロナビノール (マリノール®として投与) は、1回の経口投与後にほぼ完全に (95%まで) 吸収される。それは、初回通過効果を受ける為、脂質溶解度が高い

と、用量のわずか10～20%しか全身循環に達しない。

分布

ドロナビノールは、その脂質溶解性のために大きな見かけの分布容積を有し、高い血漿タンパク質結合率を有する。

排泄

排泄段階は、初期半減期が4時間であり、第2半減期が25-36時間である2-コンパートメントモデルである。便と尿の両方に排泄される。

薬物動態相互作用

何も同定されていないが、ドロナビノールが他のタンパク質結合性の高い薬物を置換する可能性がある。

舌下大麻抽出物（サティベックス®）の薬物動態

（SPC無記名, ウェブサイト）

吸収

スプレーの投与後、THCおよびカンナビジオール（CBD）の両方が吸収され、15分以内に血漿に現れる。

分布

成分は速やかに分配され、体脂肪に吸収される。タンパク質結合は高く、THCは肝臓で初回通過代謝を受ける。

排泄

一次反応の半減期は用量に依存して、THCについては約2-5時間、CBDについては5-9時間である。プロセスは二相性であると考えられている。

薬物動態相互作用

相加的な効果がある可能性がある為、鎮静薬の同時投与には注意が必要である。リファンピシン、一部の抗てんかん薬、バルビツール酸などの強力な酵素誘発薬は避けるべきである。シトクロムP系に影響を及ぼす医薬品は慎重に使用する必要がある。

副次的薬理学

心血管系への影響

マリノール[®]：動悸、頻脈、血管拡張

サティベックス[®]：心拍数と血圧の変化

呼吸器系への影響

説明なし

その他の薬理学的効果

マリノール[®]：不安、混乱、めまい、幸福感、幻覚、妄想反応、傾眠、吐き気と嘔吐。

サティベックス[®]：不安、幻想、気分の変化、被害妄想、混乱、幻覚、妄想的信念

投与経路

非医療用途

大麻と大麻樹脂の非医学的使用は通常、純粋なもの、またはタバコと混合したものの喫煙である。経口として、バターやチョコレートなどのベーキング製品（スーパークーキと呼ばれる）に混入したものがある。

医療用途

大麻（ハーブ）：通常は管理されておらず、いろいろな形がある。非医学的使用のための投与経路に加えて、ハーブティー（親油性カンナビノイドの生物学的利用能を高めるためのバターの有無にかかわらず）や、気化後の吸入がある。

Hazenkamp らは、5つの言語（ドイツ語、英語、スペイン語、フランス語、オランダ語）によりインターネット上で横断調査を実施した。32か国からの平均年齢40.7歳の953人の患者（男性614人、女性339人）がアンケートを完了した。使用方法の選択肢は、大麻の喫煙（62.9%）、気化器（23.6%）による大麻の吸入、ベーキング製品の大麻の経口使用（7.9%）、お茶としての大麻の経口使用（2.4%）、経口ドロナビノール/マリノール（1.8%）の使用。症状または疾患との相関において、好ましい使用様式における有意差は認められなかった（Hazenkamp et al., 2011）。

Marinol[®]：ドロナビノール2.5mg、5mgまたは10mgのカプセルの経口投与

Sativex[®]：口腔粘膜スプレー（一回につき、100マイクロリットル中に2.7mg

のΔ9-THCおよび2.5mgのCBDを含む)

投与量

非医療用途

大麻タバコにおける大麻の平均量（スプリフ）は、6~10mgのTHCに相当する。これまでに多量に使用し、耐性を形成させた人々は、より多くを使用する可能性がある。

医療用途

大麻（ハーブ）：通常管理されていない。医療患者は症状の軽減に応じて摂取量を調整する。彼らは通常、陶酔感を追い求めない（実際には、その効果が気に入らないので、ハイになると多くが使用を中止する）。

マリノール[®]：1日2.5mg から 20mg。

サティベックス[®]：1日1 から12スプレー（ドロナビノール2.7~32.4mg及びカンナビジオール2.5~30mgに相当）。

5. 実験的毒性学

近年、新薬の研究を通じて、大麻の毒物学は過去よりも体系的に研究されてきた。これまで、多くの研究でいくつかの結果が得られていると主張してきたが、一部の研究では、使用された大麻のTHC含有量さえも明らかにしていなかった為に、実験自体を無意味にしてきた。多くの企業が医療目的で承認された製品を研究するために、「よりクリーンな」研究が利用可能となった。この理由から、この章では、現在市場での販売承認を受けている唯一の大麻製品であるサティベックス[®]の市場適用のために実施された研究に重点を置いて書かれている。

動物研究

大麻はその急性毒性の点で、際立って安全な物質である。THCは、今までに試験された全ての動物において最も高い直接毒性を有する大麻成分である。大麻およびTHCの以前の研究に加えて、最近、多くの国での医薬品製剤サティベックス[®]（THCとカンナビジオールのバランスの取れた混合物を含む溶液、第11章参照）の導入により、現在の医薬品開発ガイドライン通りの安全性データがもたらされた（これらのデータは、以下のサブセクション中に、イタリックで示す）。

単回投与の毒性

実験動物における死因は、通常、呼吸抑制である（Rosencrantz, 1983）。静脈内投与の LD50 はラットで 40mg / kg であるが、系統発生的に高等動物では感受性が低いので、イヌおよびサルにおいて LD50 は約 130mg / kg である（Rosencrantz H, 1983; Rosencrantz H, Fleischman RW and Grant RJ, 1981）。

反復投与の毒性

サティベックス®の製品概要は、「非臨床試験における影響は、最大限のヒト曝露量を十分に超えたときみなされる曝露でのみ観察され、臨床使用との関連性は低い」と報告している（無記名, ウェブサイト）。

生殖機能

サティベックス®の製品概要は、「サティベックスに存在する THC および CBD 抽出物を用いて実施された代謝毒性試験は、交配動物の数に関して雄または雌の受胎能に有害な影響を示さなかった；繁殖可能な雄および雌の数、または交尾、または出生率の指標に依存する。25mg / kg / 日 (150mg / m²) の、雄性の生殖能力に関し「無作用」投与量レベルにおいて、副睾丸の絶対重量が減少した。文献からのデータは、精子数および運動性に対する THC および/または CBD の弊害を示している。」と報告している。

胚 - 胎児および周産期の毒性

予想されたように、カンナビノイドの親油性の性質のため、動物における研究では、母乳中に相当量のカンナビノイドが検出された。継続投与の後、カンナビノイドは母乳中に濃縮される（血漿レベルの40～60倍）。正常な臨床用量を超える用量は、母乳で育てられる乳児の成長率に影響を及ぼす可能性がある（Astley SJ and Little RE, 1990）。

サティベックス®の製品概要の最新のデータは「ラットの初期胚および胎児の生存率に影響を与える『無作用』投与量は、約1 mg / kg / 日 (6 mg / m²) で、これはサティベックスの最大ヒト用量レベルに近いが、それよりも低い。ラットまたはウサギのいずれでも、ヒト最大用量レベルをかなり上回る投与量レベルで、催奇形性活性を示唆する証拠はなかった。しかし、ラットの出産前および出産後の研究では、2 および4mg / kg / 日 (12および24mg / m²) の用量で子供の生存率および授乳行動が損なわれていた。」と報告している。注意しなければならないのは、これが新生

児に対する大麻の効果ではなく、母乳中の味の変化に起因する可能性がある事である (Chao FC et al., 1976)。

変異原性および発ガン性

この領域は、大麻の喫煙に発ガン性がある可能性があるという証拠を発見しようとする試みにおいて、重要な研究関心の対象となっている。利用可能な証拠によれば、大麻を単独で喫煙した場合、肺ガンの可能性が低いとされているが、タバコと混ぜるとタバコのリスクが現れてくる。しかし、大麻はタバコの葉よりも低い温度で燃焼するため、タバコの毒性を低下させる可能性がある (英国内務省未発表研究)。サティベックス®のライセンスデータと市販後の調査の証拠は、この製剤が低/ゼロの発ガン性リスクの現在の医薬品安全基準を満たしていることを示しており、他の非喫煙形態の大麻が異なる振る舞いをするとは仮定する理由はない。大麻には抗がん作用があるかもしれない事例レポートが数多くあることに注意することが重要である。1つの臨床試験では、神経膠腫 (脳腫瘍の一種) でTHCの有効性が示された (Arney K, 2012; GuzmánM et al., 2006)。

免疫毒性

これは、大麻の継続的な禁止を正当化しようとするか、その医学的使用を正当化しようとする試みにおいて、長年にわたって非常に論争の的になっている分野であった。より最近では、免疫細胞上のCB2受容体の存在のために、その役割が仮定されている。しかしいずれの方向への影響についても明確な証拠は出てこず、サティベックス®のデータの増加は、免疫機能を何らかの形で変える懸念があることを示すものではない。実際、過度の炎症が問題である障害における損傷を軽減することができるという証拠がある (例; 潰瘍性大腸炎)。

(<http://www.gwpharm.com/inflammation.aspx>)

神経毒性

大麻は、長年使用しても脳の形態に大きな影響を及ぼさないようである。脳活動と接続性の面では、いくつかの研究では増加が見られ、他の研究では減少が見られた。しかし、認知機能および他の脳機能に関する以下のセクションで説明されている機能的変化を説明する点で明確な意味はない (Weiland BJ et al., 2015)。

人体研究

明白な倫理的理由のために、ヒトにおける致死量を決定する実験的証拠はない。大麻中毒に直接起因する死亡が証明された事例はないので、臨床的証拠はない。上記の130mg / kgのサルから推定すると、70kgの成人におけるTHCの毒性用

量のヒトの致死用量は約9.1g THCであることが示唆される。この数字は、体重70kgの人には、THC含量が非常に高い大麻32.5g（28%）、平均THC含量15%の大麻60.5g、またはTHCが低い大麻114g（8%）となる。

通常の大麻投与量は約10mgであるため、耐性のないユーザーでは安全率（レクリエーション/治療用量に対する致死量）は約10,000倍になる。比較すると、アルコールの安全率は約10倍、ヘロインは5倍である。したがって、大麻は、非医学的に使用されるほとんどの他の精神活性物質よりも急性投与において最も安全である。

妊娠

妊娠中に大麻を使用すると胎児に重大な影響を及ぼすかどうかの証拠はほとんど無い。もし何か意味のある効果があったならば、過去50年間に大麻の使用が大幅に増加したことにより、関連が明らかになっていただであろう。

授乳

動物における利用可能な薬力学/毒物学的データは、母乳中のTHCおよびその代謝産物の排泄を示している（胚 - 胎児および周産期の毒性;このセクションの上記を参照）。

6. ヒトにおける臨床毒性学および有害反応

臨床経験

副作用

マリノール[®]

無力症、動悸、頻脈、血管拡張、嘔気、嘔吐、不安、錯乱、脱パーソナル化、めまい、幸福感、幻覚、妄想反応、傾眠、異常な思考などの症状が含まれる。

サティベックス[®]

めまいと疲労は非常に一般的である。一般的な影響は、無力症、嘔吐、不安、混乱、うつ病、めまい、陶酔感、幻覚、妄想反応、傾眠、異常な考え、ぼやけた視力、めまいなどの症状を引き起こす。

非臨床的経験

大麻の喫煙は呼吸刺激を引き起こすことがあり、まれに肺胞に多量のダメージを与え、空洞性肺病変を引き起こすことがある。ヨーロッパではしばしば、タバコと混ぜて大麻を吸うため、両方の毒性効果がある。

大麻は、結膜における血管充血を促進する。（赤い目）

中毒死

大麻が関与している少数の死亡事例は、大部分が既存の心臓血管疾患を有する中高齢者で、大麻が誘発した血圧上昇によるものである。

非致死性中毒

大麻の脳内への影響は、一般に「酩酊状態（ストーン）」と言われる感覚である。「酩酊状態」の経験は、それまでの大麻の経験や、その場の環境、摂取された大麻の種類によって大きく異なる（D'Souza et al., 2008; Morgan et al., 2010a）。期待される一般的な効果には、音楽、音、色、感触などの鋭敏化、味覚の抑制、笑い、食欲の高まりなどが挙げられる（Tyler A, 1986）。そのような知覚と洞察の変化は、判断力と洞察力を損なう可能性があり、特に複雑な機械を運転、または操作する場合において、事故のリスクを増加させる。不安は、特に薬物の効果が発現し

ている間に一般的である。既存の精神疾患を持つ患者では、大麻は妄想や幻聴などの症状を悪化させる可能性がある。

青少年は、成人よりも大麻誘発性の害を受けやすくなる可能性がある（Curran et al., 2016）。健康な対照群では、大麻の中毒は精神病の実験医学モデルとして用いられてきた（Curran & Morgan, 2014）。

認知、学習、および記憶

急性効果

急性効果は一過性であり、個体が酩酊中（例えば大麻タバコを喫煙した場合、約5~120分間、「酩酊状態」と感じる）に見られる。大麻またはTHCの単回投与は、確実に、かつ用量依存的にヒトの作業記憶およびエピソード記憶を損なう。

（Curran et al., 2002; Crane et al., 2013）。薬物が投与されると、記憶障害は起こるが、経口摂取時よりも吸入または静脈内投与の方が効果の発現が早い。具体的には、大麻の影響下の中に新しい記憶のコード化が損なわれ、これらの記憶を想起する際のその後の欠陥につながる。対照的に、影響を受けていないときに統合された古い記憶の検索は影響を受けない。大麻誘発性の作業記憶障害は、情報を操作する能力がオンラインである間（例えば、暗算を行うとき）に短期間だけ保持する能力（例えば、新しい入力前のパスワードコード番号を記憶する場合）に見られる。脳の画像検査は、THCが、対応する脳領域における作業記憶負荷の増加に伴う活動の増加を抑制することを示している（Bossong et al., 2012）。

これらの記憶に対する効果は、以下の広範囲にわたる *前臨床的証拠*：動物モデルにおける大麻の健忘効果；海馬、扁桃体および前頭前野などの、記憶に関連する脳領域におけるカンナビノイド受容体の高密度での存在、およびTHCが、海馬における可塑性の破壊を誘導するという観察、と一致する。

いくつかの研究では、THC誘発性の急性行動障害および衝動性の増加が報告されているが、注意、意思決定、および危険を伴う作業の調査結果は混合されており、それぞれのタスクに依存する（Crane NA et al., 2013; Crean RD, Crane NAおよびMason BJ, 2011）。また、対象となる個体の、これまでの大麻の使用レベルによっ

ては、急性の影響が異なる可能性があるという証拠もある。急性THCの記憶障害および精神活動に対する耐性は、大麻を1週間に1回以上使用する個体において示されており、これはおそらく大脳皮質CB1Rのダウンレギュレーション（ホルモンや神経伝達物質などの生体内のシグナル伝達において、シグナルを低下させるように調整すること）を反映している（D'Souza DC et al., 2008; Ramaekers JG et al., 2011）。

高レベルのCBDを含む大麻を喫煙すると、THCの急性の記憶障害作用が軽減されるという証拠がいくつかある（Morgan CJ et al., 2010; Englund A et al., 2013）。ある研究では、CBD単独ではヒトにおける恐怖消去学習が強化されていることが示された（Das RK et al., 2013）。最近の横断研究では、THCによる海馬の重量減少に関する影響から、CBDがこれを保護するようであるという事が判明した。（Yucel et al., 2016）。

長期的影響

いくつかの国では法律が、新たな医療大麻研究に有望な、ランダム化比較試験の実施を可能にしているが、大麻の長期的使用による神経認知作用の研究は、主に大麻を医療目的以外で使用している人々からの、遡及的な自己報告に依存している。毛髪サンプルによって、より客観的な指標を得ることができるが、これらは幾分限定されており（例えば、毛髪染料の影響を受けている）、研究ではめったに使用されていない（Han E, Chung H and Song JM, 2012）。記憶に関する長期的な障害は主に、頻繁かつ多量に使用する人々に見られるが、交絡要因によって大麻使用と神経認知機能との間の因果関係が確立されにくい。そのような要因には、薬物使用前のベースライン認知機能；アルコールのような他の認知障害薬物の使用；使用される大麻の種類；使用が開始された年齢；うつ病および大麻依存症を含む精神的健康問題が含まれる。

最も一貫して報告された長期的影響は、新しいエピソード記憶をコード化する障害であり、いくつかの研究では、使用中止の最初の数日で持続的な障害が見られる。個人が大麻使用を28日間中止すると、これらの障害が見られなくなるという合意が増えている（Crane NA et al., 2013）。機能的神経イメージング研究は、主として横断的で、非常に不均一であり、長期的な大麻の使用と脳の変化との間の因果関係を

推測することは不可能である (Batallaらによるシステマティックレビュー.2013)。

年齢依存性の影響：青年期および成人期

エンドカンナビノイド (eCB) システムは、神経発達および成熟過程 (シナプス刈り込みおよび白質発達を含む) において主要な役割を有し、これらの過程は、特に青年期に一般的である。大麻はeCBシステムの機能に影響を及ぼすので、しばしば大麻の使用が始まるこの時期に、人間の脳は、精神活性物質に対してより脆弱であり得る。

前臨床試験では、THCの単回投与は、大人のラットよりも青年期のラットの空間および非空間学習に対する障害がより大きくなることを示している (Cha et al., 2006)。同様に継続投与されたTHCは、青少年に、よりマイナスの影響を与え、同じ環境での大人のラットでは見られない記憶障害の持続性を引き起こす (Schneider M and Koch M, 2007)。THCは、人間の自己投与 (約1~2本の大麻タバコ、週5日) に対応する投与量を青年期のサルに6ヶ月間繰り返し投与したとき、空間作業記憶の試験における、通常の正解率向上のパターンは鈍化した (Verrico CD et al., 2014)。したがって、動物における認知に対するTHCの永続的な影響は、曝露が発達中の青年期の脳と一致するときに、より顕著である。

ヒトにおける研究では縦断研究が殆どなく、成人との直接の比較が不足しているが、青年期に大麻の使用を始めると、神経認知機能および脳構造が乱されるという証拠がある (Curran HV et al., 2016)。認知機能および/または脳構造/機能における大麻使用者と非使用者との間の違いが、使用前に既存のものではなく大麻使用の結果であるかどうかを言明することは、一般的に困難である (Jager G et al., 2010; Curran HV et al., 2016)。神経認知機能に関しては、青年期に大麻を使用し始めた人は、成人期に始めた人よりも、視空間的注意、会話の流暢さ、および抑制において、より大きな欠損を有することが報告されている (Ehrenreich H et al., 1999; Gruber SA et al., 2012)。最近の研究は、青年 (16-17歳の男性) および成人 (24-28歳の男性) における大麻の急性効果を直接比較した (Mokrysz C et al., in press)。これは、この問題に関する最初の研究であり、プラセボ対照の二重盲検クロスオーバーデザインを使用した。大麻の影響下では、成人では作業記憶およびエピソード記憶の障害が、青年よりも大きかった。対照的に、大麻は、青年における応答抑制

の正確性を損なうが、成人では見られなかった。これらの、青年期の回復力と脆弱性の対照的なプロファイルは、前臨床試験から得られた結果の解釈をある程度示しており、青年による大麻使用の増加に寄与する可能性がある。

使用中止後の継続的効果

個体が大麻を使用しなくなった後の長期的影響に関するいくつかの研究は、認知障害が使用中止後4～6週間を超えて持続しないという結果で一致している（Pope HG et al., 2001; Schreiner AM and Dunn ME, 2012）。同様に、ある研究は陽電子放射断層撮影（PET）を使用して、慢性的大麻使用者が、長年の使用と相関する皮質CB1Rのダウンレギュレーションを示したことを実証した（Hirvonen J et al., 2012）。4週間の隔離された研究施設での継続観察後、そのCB1R密度は対照レベルに戻り、さらに最近の研究の一つによれば、わずか2日後にそのレベルまで回復した（D'Souza DC et al., 2015）。

大麻、IQ、学業成績

今日まで、大麻の使用とIQとの関係性を評価した、3つの大きな前向きコホート研究がある。1972年または1973年に生まれた38歳の1,037人を対象としたニュージーランドの出生コホート研究では、持続的な大麻依存は、7～13歳で測定されたものより最大6 IQポイントの低下と関連していた（Meier et al., 2012）。この低下は、青年期に大麻依存を発症した人において特に顕著であり、38歳で週に1回未満の大麻使用者でさえ明らかであった。

対照的に、1991年または1992年に生まれた2,235人の15～16歳の青年の英国での出生コホート研究では、IQを13歳未満に測定し、様々な潜在的交絡因子（特に、青年のタバコとアルコールの使用）が説明された場合、大麻の累積使用は、非使用対照と比較して低IQと関連が見られなかった（Mokrysz C et al., 2016）。この研究では大麻使用は比較的少なく、わずか72人の青年が50回以上の大麻曝露経験を報告している。

アメリカの3,066人の17～20歳の前向きコホート研究では、どちらか片方のみが大麻を使用する一卵性双生児と二卵性双生児の間で、9歳～12歳の間測定したIQの変化に差は見られなかった。しかし、片方だけが大麻を頻繁に（30回以上の累積

的な使用および/または日常的な使用) 使用している、大麻使用経験の一致しない双子は47組しかなかった為、この研究から得られた、いかなる結論も、その的確さは限られている。

したがって、イギリスと米国の研究では、両方のコホートにはニュージーランドの調査よりも、若く大麻曝露の少ない参加者が含まれていたが、遺伝的または環境的要因が、より低いIQと大麻使用の間の関連を促進することを示唆している。

今日まで、すべての研究は大麻使用の遡及的な自己報告に依存しており、IQ試験の結果に対する薬物の残存効果を無視しており、且つ使用された大麻の効力または品種については言及していない。

いくつかの症例対照研究および縦断研究により、青少年の大麻使用と、中途退学および低学力の、両方の間の関連性のかなり一貫した証拠が得られている

(Fergusson DM; Horwood LJ and Beautrais AL, 2003; Silins E et al., 2014; Lynskey MT & Hall W, 2000; Townsend L, Flisher AJ and King G, 2007)。しかし、これらの関連を作り出す仕組みは、未だ熱心に議論されている (Verweij KJ et al., 2013)。大麻の大量使用は、認知および/またはモチベーションの低下を生じ、結果的に学業成績が低下すると主張する者もある。他の研究者達は、逆の因果関係を主張している – 学業成績の低下が大麻使用につながると主張している (Fergusson DM, Horwood LJ and Beautrais AL, 2003; Lynskey MT and Hall W, 2000)。

別の可能性としては、学業成績と大麻の使用に因果関係はないが、共通のリスク要因を共有するかもしれないということである (Fergusson DM, Horwood LJ and Beautrais AL, 2003; Silins E et al., 2014; Lynskey MT and Hall W, 2000; Townsend L, Flisher AJ and King G, 2007)。この仮説は、10代による他の薬物の使用を加味した場合、大麻使用と学業成績との間の関連性を弱めることを示した最近の分析によって支持されている (Mokrysz C et al., 2016; Hooper SR, Woolley D and De Bellis MD, 2014; Stiby AI et al., 2015)。また、最近の遺伝学的研究によっても支持されており、中途退学または教育を受けた期間の差が、どちらか片方しか大麻を使用しない一卵性または二卵性双生児のペアの間では見られなかった (Verweij KJ et al., 2013; Grant et al., 2012)。

7. 依存性の可能性

序論

大麻の潜在的な依存形成能は、他の物質よりも評価するのが難しい。国連のスケジューリングは、動物モデルと人間の両方で、その潜在的強化と自己服用の明確なスケーリングが可能な、オピオイド系統の薬物に特に関連している。このスケーリングは、単一条約を交渉した全権委員会技術委員会によるスケジュールIの閾値をコデイン以上の依存性、スケジュールIIをコデインとデキストロプロポキシフェンとの間の依存性を有すると定義するに至らせた。大麻は、これらのオピオイドを代用するわけではないので、依存性の単純な相互参照は不可能である。しかし、第13章で述べたように、大麻に依存しているユーザーの割合は、アルコール、コカイン、タバコ、またはスケジュールIのオピオイドよりも著しく少ない (Anthony JC, Warner LA and Kessler RC, 1994; Lopez-Quintero C et al., 2011)。

強化作用

動物におけるカンナビノイドの強化効果は、種、投与経路および実験デザインに依存する。ラットは、脳への直接的なTHCまたはCB1Rアゴニスト注入を得るためにレバーを押すなどの行動を行う (Braida D, Iosue S, Pegorini S and Sala M, 2004; Zangen A et al., 2006)。しかし、リスザルでは起こるものの、静脈内THC自己投与のためにラットを行動させることは困難である (Justinova Z., 2005; Fattore L et al., 2001)。ラットにおけるTHCの報酬効果は、用量依存的であり、逆U字曲線に従うので、大用量は中用量よりも報酬が少ない；これは様々な実験パラダイムにおいて示されている (例；条件付け場所嗜好性、脳内自己刺激 (Braida D, Iosue S, Pegorini S and Sala M, 2004; Gardner EL et al., 1988; Sanudo-Pena MC et al., 1997; Cheer JF, Kendall DA and Marsden CA, 2000)。CBDは、大麻の急性強化効果や「酩酊」の報酬感に影響を与えない (Morgan CJ et al., 2010; Haney M, 2015)。

人間では、THCは報酬効果に関して同じ逆U字曲線を生成する。THCは、使用者が求める効果を生み、これが大麻を使用する主な理由である。

ヒトPET研究は、THCが線条体でドーパミン放出を増加させることができることを示しているが、これは他の嗜好性薬物よりはるかに少ない程度であり、且つすべての研究でその様な結果が得られているわけではない (Bossong MG et al., 2015; Nutt DJ et al., 2015)。THC誘発性のオピオイドペプチド放出増加も、大麻の報酬効果に寄与する可能性がある (Manzanares et al., 1998; Valverde O et al., 2001)。

耐性

大麻耐性およびTHCに対する耐性は、動物モデルおよびヒトの両方で生じる。慢性的にTHCに曝露されたラットは、脳全体のCB1R機能の低下を示したが、これはTHC治療後数日間持続した後、回復する；行動耐性も明らかである（González S, Cebeira M and Fernandez-Ruiz J, 2005; Hoffman AF, Oz M, Caulder T and Lupica CR, 2003）。同様に、大麻を慢性的に使用する人は、CB1Rダウンレギュレーションを有することが繰り返し示されている（Hirvonen J et al., 2012; D'Souza DC et al., 2015）。

重要なことに、げっ歯類と同様にこの効果は、ヒトが大麻使用中止後、数週間以内に逆転する（Hirvonen J et al., 2012）。行動耐性はヒトにおいても明らかであり、大麻の有害な認知効果に対する耐性の証拠がある（D'Souza DC et al., 2008; Ramaekers JG et al., 2011）。

依存性と離脱症状

大麻や精神衛生に関する多くの研究は精神病に焦点を当てているが、依存症は、はるかに一般的な問題である：我々は、大麻を試してみる人は、それに依存する可能性が、生涯に精神病を発症するよりも9倍高いと推定している（Moore TH et al., 2007; Kessler RC et al., 1994; Lopez-Quintero C et al., 2011）。

「依存症候群」という用語はICD-10によって、「ある物質または同系統の物質の使用が、個体にとっては、かつて、より大きな価値を持っていた他の行動よりも、はるかに高い優先順位を得る生理学的、行動的、および認知的現象の集合である」と定義されている。依存症候群の中心的な記述的特徴は、精神活性物質（医薬品として処方されている/もしくはされていない）、アルコール、またはタバコを摂取するという欲求（しばしば強く、ときに圧倒的）である。

ICD-10の診断で使用される症状には、耐性、離脱症状、強い欲求または物質を摂取する感覚；物質摂取行動のコントロールの困難性、それ以外の快楽の進行的な放棄、明らかに有害な結果の明確な証拠があるにもかかわらず物質の使用に固執し続ける、等が含まれる。*精神障害の診断および統計マニュアル、第4版、文章改訂版 (DSM-IV-TR)*において、大麻使用に関連する臨床上的問題は、以前に「大麻乱用」または「大麻依存」と診断されていた。最新のバージョン (*DSM-5*) では、これらのカテゴリが「大麻使用障害」（CUD）という単一の診断に合併された。

特定の大麻離脱症候群はよく認識されており、使用を中止すると日常使用者の約

50%に影響を及ぼし、典型的には中止後1~2日後に始まり、ピークは2~6日であり、1-2週間後に寛解する（Budney AJ et al., 2004）。顕著な症状には、渴望、睡眠障害、悪夢、怒り、過敏性、不快感および悪心が含まれる（Allsop DJ et al., 2011）。大麻離脱症状は、急性禁断時のCB1R利用能の低下と相関し（D'Souza DC et al., 2015）、用量依存的にTHCによって緩和され得る（Budney AJ et al., 2007）。大麻は頻繁に「ジョイント（大麻タバコ）」にタバコと共に巻き込まれ、多くのユーザーはタバコも喫煙する。大麻およびタバコを毎日使用する者では、個々の離脱効果は両方の薬物で同様に現れる；合わさった離脱症状は、どちらか一方のみの離脱症状よりも強い症状が生じる（Budney AJ., 2004）。

脆弱性の要因

少数の大麻利用者だけが依存するようになる。したがって、脆弱性を予測する要因は何であろうか？早期思春期の使用開始、および頻繁な（特に毎日の）使用、タバコの同時使用は危険因子として同定されている（Coffey C et al., 2003; Hines LA et al., 2016; Hindocha C et al., 2015; Chen C-Y, O'Brien MS and Anthony JC, 2005）。男性は通常、早期に大麻を使用する機会があり、依存のリスクが高く、初めての使用から依存への移行が早い（Coffey C et al., 2003; Hines LA et al., 2016）。これらの知見は、ヨーロッパの治療サービスの規範的データと一致している：最初の大麻使用の平均年齢は16歳、最初の治療の平均年齢は24歳、そして治療された個体の83%が男性である（欧州薬物・薬物依存監視センター、2015）。

興味深いことに、大麻を毎日使用するユーザーに関する3年間の前向き研究は、大麻使用に直接関係する様々な要因が依存への移行を予測しなかったことを見出した。より重要なのは、単独での生活、対処する動機、およびネガティブな人生経験（例えば、大きな経済的危機を経験したことなど）などの現在の要因であった（Van der Pol P et al., 2014）。24組の双子研究のメタ分析では、遺伝的影響が大麻依存に対する脆弱性の55%を占め、共有された環境因子および非共有環境因子がはるかに低い割合（それぞれ17.5%および27.5%）を占めていることが示唆された（Verweij KJ et al., 2010）。

大麻、不安症、およびうつ病

大部分の依存症と同様に、大麻依存は、しばしば他の精神的健康問題と併存する。疫学的証拠は、大麻の常用と、不安とうつ病の発症との関連の可能性を示唆している。しかし、この証拠は、大麻の使用と精神病の間のそれよりも混合され、一

貫性が低い (Moore et al., 2007)。最近のある研究では、大麻に依存していた個人 (DSM-IVによる) と同様の大麻使用パターンを持つ依存していない大麻使用者の精神的健康を比較したところ、依存しているユーザーだけが抑うつや不安の問題を抱えていた (Van der Pol et al., 2013)。大麻を毎日使用する、若い (16-24歳の) 使用者への研究は、毛髪におけるTHCのレベルが、うつ病および不安の両方の自己報告レベルと有意に関連している事を発見した (Morgan C et al., 2012)。

大麻使用、精神的健康問題および認知機能の相関性が重要である。大麻使用以外の要因 (例; 発症前の認知および感情機能) は、精神病のリスクと直接関連している可能性があるため、本質的に上記の研究における因果関係を決定することは困難である。このような要因は、精神病状態および大麻使用の両方を導きやすくなり、これらの障害の組み合わせは、認知機能に及ぼす影響を増大させる。

大麻と精神病

1962年以来、この話題には2,000件近くの論文が掲載されており、大麻の精神病効果がこの薬剤に関する報道を支配している。しかし関連はどれくらい明確だろうか? 縦断的な集団ベース研究では、より早期の初回エピソード (Large M et al., 2011) と、慢性的大麻使用の精神病リスクの約2倍の増加を示している (Moore TH et al., 2007)。しかし、大麻を使用する人々の大多数は精神病性疾患を発症せず、そのような疾患と診断された多くの人々は大麻を一度も使用していない。大麻の大量な使用が意味するものは、精神病に罹患しやすい若者が、そうしなければ障害を発症する可能性があるという事かもしれない、という証拠に、より多くの合意が見出される。収斂しているデータは、大麻を急激かつ慢性的に喫煙すると、AKT1をコードする特定の遺伝子多型が、潜在的に精神病リスクを与える可能性があることに、遺伝的根拠を有する可能性があることを示唆している (Morgan CJA et al., 2016; Di Forti M et al., 2012; Van Winkel R et al., 2011)。

どの種類の大麻を使用したかは、精神病のリスクに影響することが判明している; 自己報告されたハッシュの使用は、それが毎日でさえ、精神病のリスクの増加と関連していないのに対して、自己申告されたスカンク (という種類の大麻。高濃度のTHCと、無視できる程度の量のCBDを含む) の毎日の使用は、統合失調症の可能性が5倍高い (Di Forti M et al., 2015)。客観的な生物学的マーカーを用いた、いくつかの研究は、CBDがTHCの精神病様作用を減少させることを示している (Morgan C and Curran HV, 2008; Morgan C et al., 2011)。

大麻が精神病リスクを高めるために、脳とどのように相互作用するかは不明である。脳のエンドカンナビノイド系の中断は、精神病において見られ、大麻の精神病性の影響についての手がかりを提供し得る。アナンダミドは、天然に存在するCB受容体アゴニストである。脳脊髄液中のアナンダミドレベルの上昇は、統合失調症と診断された人における精神病症状の低下、大麻を喫煙しない前駆期統合失調症患者、および統合失調症と診断されていない大麻使用者と関連している (Leweke FM et al., 1999; Koethe D et al., 2009; Morgan CJ et al., 2013)。アナンダミドは脳内で神経調節作用を有することが知られている。従って、前駆期または初回エピソードの精神病の間、アナンダミドは、調節不全の脳ドーパミンを制御しようとするために増加され得る (Di Marzo V, 2008)。

8. 医療的使用および医療用途の範囲

医療における大麻/カンナビノイドの役割

大麻およびその派生物は、3つの困難な状態の治療：すなわち、線維筋痛症を含む慢性疼痛、化学療法誘発悪心または嘔吐、および多発性硬化症の症状、にその役割を見出す可能性がある。

これらの条件はすべて、臨床医が管理するのが難しい場合がある；既存の治療法は効果が限られている。慢性疼痛では、6人に1人が抗うつ薬または抗てんかん薬に反応する。オピオイドの投与は頻繁に試みられるが、高用量であるにも関わらず、ほとんど効果がない。HIV / AIDSまたは化学療法によって引き起こされる神経因性疼痛は、いずれの治療に対しても極めて抵抗性がある。催吐性の高い化学療法レジメンの悪心および嘔吐は、管理が非常に困難であり、患者にとって苦痛である。多発性硬化症に苦しむ患者のための、症状、特に攣縮の管理にも同様の問題が存在する。

これらの条件のすべてにおいて、標準化された大麻ベースの製品の役割が存在する可能性がある。

治療効果の証拠

WHOを含む多くの組織は、特定の医薬品の使用を支持または否定するために、一連の証拠を使用している。ランダム化比較試験 (RCT) または大規模RCTのシステマティックレビューは最高レベルとみなされている。

Medline、Embase、コクランライブラリーおよびIACMデータベースを使用して、2016年8月末まで検索が行われた。健康なボランティアを対象とする研究は考慮されていない。

大麻とその派生品のための様々な用語を用いた医療データベースの広範な調査は、以下に掲げる医療の7つの分野にわたる9件の良質なシステマティックレビューを特定した。

- 化学療法誘発性悪心および嘔吐、
- 慢性疼痛、
- 認知症、
- 線維筋痛、
- リウマチ性関節炎、
- HIV /エイズの症状、および
- 多発性硬化症における痙性の治療。

これらの研究を解説するとき、大麻、その調製物（例：ナビキシモルス）および他のカンナビノイド（例：ドロナビノールは大麻の構成成分であるが、それ自体が精神活性物質に関する国連条約にも記載されている）を区別することは必ずしも容易ではない。さらにナビロン等の、いくつかの合成カンナビノイドが研究デザインに含まれることがある。

IACMデータベースには、2005年から2009年と、2010-2014年の間に公表された臨床研究のための2件のレビュー記事（厳密に体系的ではない）が含まれていた（IACMデータベース、ウェブサイト）。コクランライブラリーの中央データベース（検索日2016年8月23日）を検索すると、RCTとしてタグ付けされた1142件の研究が抽出された（コクランライブラリー、ウェブサイト）。

システマティックレビュー

これらは、大麻由来製品の医薬的使用について、いくつかの条件において良質な証拠ベースがあることを示すため、簡潔に記載されている。

1. 化学療法誘発性悪心および嘔吐

2件のレビューは、悪心および嘔吐の治療のために大麻由来製品の使用または大麻喫煙を記載した。

はじめの、Machadoによる2008年に発表されたものには、30件のRCT（参加者1,719名）が含まれていた。ドロナビノールは、一回の嘔吐を防ぐために、治療必要数（NNT）が3.4である神経弛緩薬よりも統計学的および臨床的に、より効果的であると結論付けた（NNTが1に近い方が良く、NNTが高い方が悪い）。彼らは、合成カンナビノイド、レボナントラドールとナビロンが神経弛緩薬よりも優れていないと結論付けた（Machado Rocha FC et al., 2008）。

次の、Smithによる2015年のコクランレビューでは、Machadoよりも厳しい包括的基準を用いた23件のRCT（参加者1326名）が含まれていた。レビューは、カンナビノイドがプラセボより優れているが、カンナビノイドとプロクロルペラジンの間に有効性に差はなかったことを示した。このシナリオでは、クロスオーバー研究において、参加者はカンナビノイドの選択を報告した（Smith LA et al., 2015）。

2. 慢性疼痛

2件のレビューで、慢性疼痛および神経障害および多発性硬化症（MS）に関連する疼痛の証拠が検証された（Martin-Sanchez E et al., 2009; Iskedjian M et al., 2007）。

Martin-Sanchezらによるレビューは、6ヶ月以上の慢性疼痛に対し、任意の経路で大麻製剤を投与し、プラセボ群と比較した。18件のRCT（参加者809名）が含まれていた。この試験では、平均疼痛スコアの有意な減少が示されたが、CNS関連の有害事象、特に陶酔感、知覚の変化、運動機能または認知機能が増加したが、不快感は増加しなかった（Martin-Sanchez E et al., 2009）。

2番目の、2007年に発行されたIskedjianによるレビューには、MS関連疼痛または類似の神経因性疼痛のための大麻由来製品の投与に関する7件のRCT（参加者298名）が含まれていた。大麻製剤は、疼痛スコアを軽減する上でプラセボより有効であり、カンナビジオール/THC口腔スプレー（ナビキシモルス）で最も減少された。カンナビジオールとドロナビノールも、それぞれ個別に有効性を示した。めまひは最も一般的に報告された副作用であった（Iskedjian M et al., 2007）。

3. 認知症

この2009年にKrishnanらによって発表されたコクランレビューは、参加者15名の1件の研究を特定した。著者らは、認知症に対するカンナビノイドの使用を支持する証拠がないと結論付けた（Krishnan S et al., 2009）。

4. リウマチ性関節炎

2012年に発表されたRichardsらのコクランレビューには、参加者141名の4件のRCTだけが含まれていた。著者らは、RAにおける疼痛管理のための神経修飾物質を検証した。58人の参加者による小規模で低品質の試験の1つは、プラセボに対する大麻の口腔粘膜摂取を評価し、痛みの軽減においてわずかな有意差を見出した（Richards BL et al., 2012）。しかし、この研究は規模が小さすぎて信頼できるものではなかった。

5. HIV/エイズの症状

Lutgeらによる別のコクランレビューは、HIV/エイズの罹患率と死亡率を減らすための大麻の使用を検証した。7件の研究（参加者330名）が含まれていたが、研究は規模が小さく短期間であり、有効性を示せなかった（Lutge EE et al., 2013）。

6. 多発性硬化症 (MS) における痙性の治療

2009年のLakhanらのレビューには、6つのRCT（参加者820名）が含まれている。介入は、THCとCBDの複合抽出物であった。これらの研究は、MS患者の痙性の低下および運動性の改善を示した。著者らは、副作用が一般的に許容されていると報告している（Lakhan SE and Rowland M, 2009）。

2007年に発表されたMillsらによるコクランレビューは、特にMSにおける運動失調の治療法を検討した。異なる介入に関する10件の研究が含まれていたが、大麻を使用していたのは2つの研究（参加者29名）のみで、有意な結論を引き出すことが不可能であった（Mills RJ et al., 2007）。

主な研究

1. IACMデータベース (IACMデータベース、ウェブサイト)

ジャーナル「Cannabinoids」に掲載された2つのレビューは、2005年から2014年までの期間を別紙でカバーしている。表を組み合わせると（表2）、さまざまな条件

での大麻および関連製品の使用に関する文献の量がわかる。6件の小規模研究（参加者125名）が、大麻の喫煙を調査し、2件の研究（参加者344名）が経口大麻抽出物（ハーブ）の研究について報告した。

表2. さまざまな条件における大麻
および関連製品の使用に関する文献の量の概要

条件	研究数	参加者総数
慢性および/もしくは神経性疼痛	22	1842
多発性硬化症	15	2815
HIV/AIDS	4	118
過敏性腸症候群	3	133
悪心および嘔吐	3	246
その他の症状	16	438

2. コクランライブラリー中央データベース（コクランライブラリー、ウェブサイト）

大麻の医療的使用に関する72件の研究が、1000を超える引用から中央データベース上で確認された。残りの部分は、一般に依存に関連する問題を扱う研究を記述している。6件の研究のうち、5件の慢性神経因性疼痛（参加者166名）および1件の多発性硬化症（参加者37名）の研究で、喫煙または気化大麻の使用について記載されている。すべての小規模研究は、プラセボと比較して疼痛強度の有意な低下を報告している。

医療的使用の範囲

現在、大麻の医学的使用は多くの国で認められている。2000年の総生産量は1.3トンで、2014年には56.9トンに増加した。（国際麻薬統制委員会, 2015）主要生産

国（2012）はカナダ（世界生産の75%）、英国（18%）、イスラエル（5%）である。（国際麻薬統制委員会、2014）表3は、各国がINCBに報告した2014年の実際の合法的消費量を示している。これは主に医療目的のものであるが、研究も含まれている。すべての国が報告書を提出したわけではないことに留意すべきである。

表3. 国別の合法的大麻消費量（2014）（国際麻薬統制委員会, 2015）

カナダ	48,649	スペイン	14
イスラエル	5,483	アメリカ	11
イギリス	2,230	ハンガリー	3
イタリア	548	ブルガリア	2
オランダ	316	チェコ共和国	2
スイス	72	リトアニア	2
オーストリア	49	ドイツ	1
ポルトガル	28	ジブラルタル	1
デンマーク	15		単位：kg

アメリカ合衆国では、連邦法の下で大麻の医療目的での使用が禁じられているが、アラバマ州、アリゾナ州、カリフォルニア州、コロラド州、コネチカット州、デラウェア州、フロリダ州、ハワイ州、イリノイ州、アイオワ州、ケンタッキー州、ルイジアナ州、メイン州、メリーランド州、マサチューセッツ州、テネシー州、テキサス州、ユタ州、バーモント州、ワシントン州、ウィスコンシン州、ワイオミング州、およびコロンビア特別区が大麻の医学的使用を承認し、管理している。（NORML, ウェブサイト）

9. WHO必須医薬品モデルリストへの掲載

掲載なし。

10. 販売許可（医薬品として）

サティベックス®（GW Pharmaceuticals plc., 英国ケンブリッジ, バイエル社販売）は、大麻の標準化抽出物である（ナビキシモルス USAN）。これは、一定濃度のドロナビノールおよびカンナビジオールを含む2種の大麻抽出物の混合物である。1mlあたり、38-44mgおよび35-42mgのCannabis sativa L.からの2つの抽出物（軟エキス）を含み、27mgの Δ 9-テトラヒドロカンナビノール（THC）および25mgのカンナビジオール（CBD）に対応する（大麻の葉および花）。追加の成分には、関連するカンナビノイドおよび非カンナビノイド成分が少量含まれ、口腔粘膜スプレーとして提供される。単位用量は、口に噴霧する100マイクロリットルであり、2.7mgの Δ 9-THCおよび2.5mgのCBDの一定用量を摂取できる。

大麻は、英国で生産され抽出されている。サティベックス®は、他の抗痙攣薬で効果が得られず、且つ初回の試用で有意に症状の改善が見られた多発性硬化症（MS）による中度から重度の痙性の成人患者のための治療薬として認可されている。

サティベックス®は薬品として、28カ国で認可されている（オーストリア、オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド、イスラエル、イタリア、ルクセンブルク、オランダ、ニュージーランド、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）。

サティベックス®は、癌性疼痛の治療の為に第III相(フェーズIII)試験中でもある。

ドロナビノール（INN）は、大麻の構成成分であり、これは国連の向精神薬に関する条約に基づいて、大麻草とは別個に管理されている。ドロナビノールは、2007年にECDDによってレビューされている（WHO, 2006a; WHO, 2006b）。これはまた、AbbVieによって販売されている医薬品マリノール®（2.5 mg, 5 mg, 10 mg）の構成成分でもあり、後天性免疫不全症候群（AIDS）の体重減少に伴う食欲喪失の管理と、従来の治療に効果の見られなかった患者の為に、癌化学療法に伴う悪心および嘔吐の管理のために米国およびカナダで認可されている。マリノールに含まれるドロナビノールは、まずドロナビノールを低濃度でしか含有しない大麻草からCBDを抽出し、次いでドロナビノールに変換することにより調製される為、半化学合成である（これはドロナビノールを高濃度含有している大麻の栽培および処理の管理に関連している）。

少なくとも3つの企業がパイプラインに4つの新しい製品を用意している。

1. エコー・ファーマシューティカルズ (Weesp, オランダ) は、多発性硬化症での第III相、およびアルツハイマー病と慢性疼痛での第II相にあるTHCベースの製品を開発した。
2. エコーは統合失調症での第II相にあるCBDベースの製品を開発した。(エコー・ファーマシューティカルズ, ウェブサイト)
3. Syqe medical (Tel Avi, Israël) は、2種類の単回投与吸入器を開発した。ひとつは選択的な100マイクログラムの投与精度があり、もう1つは半減期の個体間変動が少ないTHC薬物動態プロファイルを生成する。サブセクション：喫煙した場合の大麻の薬物動態学も参照 (SYQE Medical, ウェブサイト)。
4. Axim Biotechnologies, Inc. (New York NY, USA) は、多発性硬化症および慢性疼痛のためのカンナビノイドを含有するチューインガムを開発中であり、2018年後半に登録を予定している。臨床試験はアムステルダム自由大学と一緒にされる。他の様々なカンナビノイド由来製品の研究が進行中である (Axim Biotech, ウェブサイト)。

11. 産業用および他の用途

産業用および農業用途

上述のように、麻は、その繊維が使用される。この用途の例は、ロープ、炭素繊維材料 (例：自動車のダッシュボード) および断熱材料の製造である。麻の茎は、馬小屋の床を覆うために使用される (これらの用途に使用される材料は、条約による大麻の定義外である)。

食用

麻の種子は、そのままパンとして使用されるか、または圧搾して植物油の製造に使われる。麻種子油は、多価不飽和脂肪酸の含有量が高い。水ですすいだ場合、種子には微量のTHCしか含まれない (花芽を伴わない場合の種は、条約による大麻の定義外である)。

宗教的用途

大麻はさまざまな宗教で聖餐式として使われているが、その中にはラスタファリ運動 (ジャマイカ) とサント・デイメ教会 (ブラジル) がある。ウィキペディアは

大麻を使用する少なくとも16種の宗教について言及している（ウィキペディア、ウェブサイト）。

ジャマイカで1930年代に始まった宗教 Rastafari 運動は、宗教的儀礼の際に、非常に儀式的に大麻（ガンジャ）を使用している。彼らは、酩酊する事に重きを置いていない。これらの式典で大麻を使用することは、聖書に記されている「生命の樹」とは大麻であるという信仰に基づいており、「あなたは野の草を食べるであろう」（創世記3：18）、「地の全ての青物を食べさせなさい」（出エジプト記10:12）、「その木の葉は、諸国民を癒す」（ヨハネの黙示録22:2）などのいくつかの聖書の言葉がさらにその使用を促進している。

12. 非医学的使用と依存の疫学

大麻は最も一般的に使用されている違法薬物である。世界中で約1億8200万人（15-64歳）の人々が2013年に非医学的理由で大麻を使用した（国連薬物犯罪事務所, 2015a）。大麻使用の蔓延の記録と、それがどのようにして、どのくらいの頻度で国々がデータを収集しているかには、WHO 全域にわたって大きな違いがある。米国では、最近の調査（N = 596,500）は、成人による大麻の使用が2002年の10.4%から2014年には13.3%に増加したことを示しており、この変化は、薬物を1週間に1-2回使用する事への認識リスクの低下に関連している。しかしこの期間、大麻使用障害が1.5%前後で増加していないことは注目に値する（Compton M et al., 2016）。欧州地域では、この年齢層の11.7%に相当する1660万人の若年者（15-34歳）が昨年中に大麻を使用したと推定された（欧州薬物・薬物依存監視センター, 2016）。ヨーロッパの成人（15-64歳）のうち、前年に2210万人（6.6%）、生涯に8320万人、24.8%が大麻を使用した（欧州薬物・薬物依存監視センター, 2016）。大麻の使用は国々によって、かなりのばらつきがある（例：15-24歳の生涯使用率はフランス、チェコ、デンマークでは40%以上だが、ギリシャ、マルタ、ルーマニアでは10%未満である（欧州薬物・薬物依存監視センター, 2016）。他の薬剤と同様に、大麻の使用率は女性よりも男性の方が2倍以上高く、都市部で人口密度が高い地域ほど高くなっている。同様に、他の違法な物質のように、15-24歳が最も使用率が高く、ほとんどのヨーロッパ諸国で大麻の最初の使用年齢は16歳である（Curran et al. HV2016, 参照）。

生涯曝露後の大麻に依存する確率は8.9%で、アルコール（22.7%）、たばこ（67.5%）、コカイン（20.9%）よりもかなり低い。（Lopez-Quintero C et al.,

2011)。同時に、大麻依存症の治療の必要性は、北アメリカ、ヨーロッパ、オセアニアではかなり増加している（国連薬物犯罪事務所, 2015）。欧州全域で、大麻は現在、他の違法薬物よりも多くの薬物治療サービスへの初回利用者を占めており、他の違法な物質より大麻の使用が普及している事を反映している（欧州薬物・薬物依存監視センター, 2015）。1件の研究では、ヨーロッパの14-17歳のうち1.8%が大麻依存症の臨床基準を満たしていると推定されている（Wittchen H-U et al., 2011）。

大麻を毎日使用するユーザーの大半は、薬物に依存しない。オランダの18~30歳の毎日または、ほぼ毎日使用する600人の大麻使用者の前向き研究では、3年の評価期間で、37.2%に依存基準への適合を見出した。しかし、大麻依存への移行を予測する為の要因は、若者の現在の問題（例：単独での生活、大麻使用を控えようとする動機、人生における様々な種類と数々の直近の不幸な出来事）であり、大麻の使用量ではなかった。

13. 非医療用途および依存に関連する 公衆衛生問題の性質および大きさ

精神衛生の問題は、大麻に関する公衆衛生上の大きな懸案事項である。これらは、大麻依存、精神病とうつ病のリスクの増加、発症の早期化である（前章を参照）。大麻の影響下での運転、喫煙による呼吸器問題が、その他の公衆衛生上の懸案事項である。

自動車運転

多くの研究では、大麻やTHCの急性投与が、集中力、反応時間、知覚 - 運動協応を用量依存的に損なうことが示されている。これらの障害は、大麻常用者よりも、時々使用する程度の使用者において、より顕著である。疫学的研究によれば、酩酊時に運転する大麻使用者は、自動車事故のリスクを2倍にする事が示されている（Asbridge et al., 2012）。運転者のアルコール濃度が上昇している場合、このリスクは大幅に増加する（Hartman & Huestis, 2013）。EU 9カ国で実施された、薬物および運転に関する、これまでで最大の研究プロジェクトの1つは、全血中2ng/mlのTHC（血清中のTHC3.8ng/ml）が、多くの国において運転の法的限界である0.5g/l BACに相当する障害を引き起こす事を発見した（European Drug and

Drug Addiction Center, 2012b)。大麻使用者は、薬物の急性影響下で運転行動を適応させ、より慎重になるという証拠がある。全体的に、既存の証拠は、大麻が交通事故による傷害に与えるわずかな因果関係を指摘している（WHO, 2016）。大麻は、アルコールと比較して、その効果は特に小さい。

呼吸器系の問題

大麻喫煙が慢性閉塞性肺疾患（COPD）のリスクを増加させるかどうかを調査した多くの研究がある。ほとんどの研究は、慢性気管支炎のリスクは高まるものの、COPD のリスクは増加しないことを発見した。大麻以外は喫煙しないという使用者は、喫煙をしない対照群よりも咳、喀痰、喘鳴が報告される可能性が高く、以前は使用していたが中止したという対照群は、使用を継続した対照群に比べてこれらの症状が軽減されていた（Tashkin DP, Simmons MS and Tseng CH, 2012; WHO, 2016）。世界の多くの地域で、大麻は煙草と混合されて喫煙されており、このためユーザーは、タバコ喫煙による多くの健康リスクにさらされる。

14. 合法的製造、消費、および国際貿易

非医療的使用

ウルグアイは、2014年に大麻の医療および非医療目的の生産と使用を合法化した。大麻を使用もしくは栽培しようとする個人は、大麻規制および管理研究所（IRCCA）に登録する必要がある。彼らは大麻を入手するために3つの方法から選ぶことができる：

- a. 彼らは処方箋の有無にかかわらず、認可された薬局で最大40グラムを購入することができる。大麻は、州政府が認可した多くの生産者によって生産される。
- b. 彼らは植物をIRCCAに登録した後、各家庭ごとに最大6株の開花している大麻草を個人的に消費する目的で栽培する事ができる。その年間生産量の合計は480グラムを超えてはならない。または
- c. 彼らは協同組合に参加して、大麻を集団で栽培することができる。これらの「大麻クラブ」は、IRCCAおよび他の当局に登録されなければならない、15人から45人のメンバーがいなければならない（R Walsh J and Ramsey G, s.a）。

医療使用

大麻草は、医薬品の製造のために多くの国で栽培されている。英国では、このようなハーブ自体の医療用途での使用は許可されていないにも関わらず、サティベックス®の製造のために大麻が栽培されている（12章参照）。

その他多くの国々では、9章で述べた通り医療目的での使用は認められている。

「カナビスフロス」は、医薬品の出発原料としてオランダの市場に流通している。出発原料は、市販の為の認可を必要としないが、薬局での調合に合法的に使用することができ、また販売してもよく、これは多くの場合ハーブだけでなく、他の化学物質も同様である（例：下剤としての硫酸マグネシウムの結晶など）。ほとんどの大麻は乾燥したハーブと同じように販売されるが、少なくとも1つの薬局は経口投与のために油性滴剤を製造している。

オランダの会社 Bedrocan BV は、オランダの保健・福祉・スポーツ省向けに生産しているが、カナダにも支店を持っている。オランダの支店は、医薬品の製造管理および品質管理に関する基準（GMP）に適合しており、6つの標準化された品種を生産している：

- サティバ種：
 - Bedrocan (THC:22%, CBD:<1%),
 - Bedrobinol (THC:13.5%, CBD:<1%)
 - Bediol (THC:6.5%, CBD:8%);
- インディカ種
 - Bedica (THC: 14%, CBD<1% およびテルピンを含む 例：ミルセン)
 - Bedropuur (THC: 20-23%, CBD:<1%, 研究目的に限り、カナダでのみ入手可能)
- 向精神作用のない品種：Bedrolite (およそ CBD: 9%, THC: 0.4%)

プラセボ用の品種も Bedrocan BV から発売されている。

Bediol®および Bedica®は、粒状形態（すなわち細かく刻んだもの、最大粒径5mm）で市販されている。大麻は薬局販売のみで、処方箋薬である（Bedrocan, ウェブサイト）。通常、これらはハーブ茶として、または気化後に吸入によって投与

される（オランダ保健・福祉・スポーツ省, 情報ビデオ）。オランダ医療大麻事務局は、特定の国の当局が同意するのであれば、オランダ国外でもこれらの製品を提供することを希望している。

カナダでは2016年9月現在、35の生産者が認可を受けている（カナダ保健省、ウェブサイト）。ライセンスを受けたすべての生産者は、医療大麻医薬品規制法、薬物規制法、および食品・薬品法（FDA）の規制基準に適合しているかの承認を得る為、カナダ保健省による検査の対象となる。これには、微生物および化学汚染の基準、THC および CBD の含有量、どの農薬が許容されるのか、及びそのような製品の最大残留量などの検査を含む、カナダ製造管理基準（GPP）の要件を満たすことも含まれる（Health Canada, 2013）。これらの基準を満たした生産者は、輸入および輸出が可能である。

オーストラリア、ブラジル、コロンビア、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、イタリア、ジャマイカ、マケドニア、ポーランドなど、大麻の医療利用を許可または検討している国もある。

15. 非合法栽培と流通、および関連情報

世界薬物報告書 2016 は、全世界での大麻草およびその樹脂の製造および流通に関する詳細な情報を提供している。

大麻草の栽培は、2009～2014年の間に129カ国で報告された。しかし、体系的な計測がないため、大麻の栽培と生産の規模と傾向を評価することは難しい。ほとんどの間接的指標は、司法当局からのものであり、単純に大麻の栽培と生産の存在だけでなく、ある程度、彼らの優先順位や活動を反映している。

1998年以来、大麻草の押収量と同様に、除去された大麻草の総面積は減少した。これらの傾向は、大麻（ハーブ）および大麻樹脂の押収量と対照的であり、こちらは1998年から2004年に2倍の増加後、大部分が安定していた。

加盟国からの報告によれば、2009-2014年の間の、世界最大の大麻樹脂生産国はモロッコ、次にアフガニスタン、そして規模は小さいがレバノン、インド、パキスタンである。大麻（ハーブ）の世界生産の大半は北米、主にメキシコと米国で、同

地域での消費の為に行われており、大麻草の水耕栽培はカナダと米国に集中しているようである。

2009-2014年における加盟国の報告によると、アルバニア、コロンビア、ジャマイカ、オランダ、パラグアイは、国際市場で販売されている大麻（ハーブ）の重要な生産国である。

2014年には、南北アメリカ大陸が大麻（ハーブ）の全世界での押収量の約3/4を占め（北米：37%、南米：24%、カリブ海地域：13%）、アフリカは14%、ヨーロッパは6%であった。

大麻の使用が増加したにもかかわらず、北米で押収された大麻の量は2010年にピークに達した後に減少しており、これはメキシコでの大麻生産の減少が報告されている事実を反映しており、おそらく米国では、数州で大麻の嗜好利用の非犯罪化と合法化以来、取り締まりの優先順位が下がった為である。それにもかかわらず、世界の他の地域、特に南米、カリブ、アフリカで押収された大麻の量は、実際に増加している。

2014年に最大量の大麻樹脂が押収された地域は、再び欧州西部および中部であり、大麻樹脂の全世界押収量の40%を占めた。北アフリカ（主にモロッコやアルジェリア）では世界全体の32%を占めており、中近東諸国（主にパキスタン、イラン、アフガニスタン）によって25%が占められていた（国連薬物犯罪事務所, 2016）。

大麻に関するEMCDDAの報告書には、栽培と流通が、この数十年の間に、1960年代の個人的かつ小規模な事業から、組織的犯罪の関与を伴う高度に専門的で大規模な事業に、どのように変化したかが記載されている。さらに、コカインの輸入は大麻の輸入の為に作られたインフラから恩恵を得ている。

ヨーロッパにおいて大麻樹脂は、ヨーロッパ内で生産もしくは輸入された非常に多様な種類の、屋内・屋外の両方の栽培方法によるハーブに取って換わられた（欧州薬物・薬物依存監視センター, 2012a）。

16. 国際的管理とその影響

スケジューリング

大麻は、スケジュール I と IV の両方で、麻薬に関する単一条約において分類されている。この組み合わせは、条約の下で可能な最も厳しい管理である。

大麻および大麻樹脂に関する追加的管理

スケジュール I および IV に分類されている為、必要とされる管理措置に加えて、単一条約には第 28 条第 1 項に規定の規制が含まれている。このように条約で規制されている他の 2 つの作物（ケシ植物およびコカ植物）と同様に、国が植物の栽培を許可する場合には、国家による管理システムが存在する。この管理には、大麻草を栽培できる地域を指定する政府機関が設置され、栽培者にライセンス供与を行い、収穫後 4 ヶ月以内に作物を購入し収集することが含まれる。この機関はまた、輸入、輸出、卸売り取引、及び株式の独占的な権利を有する。第 28 条は、同様の管理が行われるケシの栽培に関する第 23 条を参考にしてこれらを規定している。大麻栽培の管理は、詳細に説明がなされているケシ植物の栽培の管理に類似するべきである。

第 28 条第 2 項は、「この条約は、大麻草を産業目的（繊維および種子）または園芸目的のためだけに栽培することには適用しない」と指摘している。園芸目的とは、園芸における防風林としての使用などを指す。

第 28 条第 3 項は、各国が「大麻草の葉の不適切な使用や不正な流通を防止するために必要な措置を取る」ことを要求している。

条約第 3 条の名称は「規制範囲の変更」であるが、この条文は分類の変更のみに関するものである。第 28 条は条約本文の一部であり、スケジューリングの結果ではない為、世界保健機関の、第 28 条からの規制に関する勧告を行う権限は間接的である。

園芸用および産業用の除外の結果

園芸用および産業用の除外は、有効成分の含有量ではなく、栽培植物がどのように使用されるかという点で条約に定義されている。これは、その目的が園芸的もしくは産業的であるかを偽って不法栽培するための道を提供する。この理由から、いくつかの国では、THC 含有量の上限を代わりに使用している（例: EU では、0.9% 以下の THC 含有量の大麻品種を承認した）。この例が明らかに示すように、栽培用途を定義するよりも、THC 含有量を制限する事の方が、より効果的な管理と、大麻草栽培者にとって、より確実な合法性をもたらす。

したがって当委員会が、製品が意図する目的に基づく現在の除外規定の代わりに、THC の含有量による除外規定を勧告することを検討することは理にかなっている。このような勧告とは、つまり大麻の有意な精神活性効果が期待できない一定の割合以下の平均 THC 含有量しか有しない特定の品種を指定することである。

しかし、そのような規制範囲の変更には、おそらくスケジューリングの変更よりも達成するのがはるかに困難な、単一条約の本文が修正されなければならない。

現在の国際的規制の影響

今日、多くの国々が、条約が定める禁止事項の厳格な執行による問題に直面している：

主に：

- 宗教および先住民族の権利など、他の国際条約との摩擦；
- 多くの国で、自ら消費する為の大麻所持を含む、軽微な薬物犯罪に対する懲役刑の比率が高くなっており、一度投獄された人は、出所後に生活を再建するのにかなりの問題がある。
- 人権侵害が、付随的損害として発生する。例：飲料水や、近隣に家畜のための井戸が、非合法栽培の為に除草剤を散布することから汚染される等。
- 大麻をスケジュール 1 として規制する事は、医学的および科学的問題の両方の研究を著しく妨げる（Nutt DJ, King LA, Nichols DE, 2013）。

いくつかの国では、特定の集団が規制によって苦しんでいるが、他の集団は当局によって比較的に見逃されている。現在フィリピンでは、3 百万人の死者を出すと発

表した、ロドリゴ・デュテルテ新大統領の、警察と市民に対する呼び掛けの後、麻薬規制が超法規的殺害を増長している。

近年世界は、合成カンナビノイドが、大麻製品の法的規制を回避しようとしているのを目撃している。これらのほとんどは検査されておらず、多くは植物由来製品よりもはるかに強力である。

第36回会合では、6つの新しい合成カンナビノイドが検討され、そのうち2つのスケジューリングが推奨された（WHO, 2015）。後にスケジューリングが勧告されたJWH-018とAM-2201のクリティカルレビューレポートで、これらの物質の使用に起因する死亡が報告されている（WHO, 2014a, WHO, 2014b）。委員会の第38回会議の議題には、再びクリティカルレビューのためにリストされた4つの合成カンナビノイドがある。

薬物使用調査のデータは一部の国でしか入手できないため、合成カンナビノイド使用の普及率は、世界的に見積もるのが難しい。2013年および2014年には、合成カンナビノイドが、新型精神活性物質（NPS）の最も大きなグループであったと報告されている。新たに導入された合成カンナビノイドは、通常（まだ）禁止されておらず、大麻の代わりに新しい合成カンナビノイドを密輸して、麻薬密売人は大麻規制を回避する。大麻に似た体験を生み出す「ハーブ製品」としてのマーケティングは、「大麻の合法的代替品」としての人気を高めているようだが、多くの場合、正確には、より危険であると認識されている（国連薬物犯罪事務所, 2016, 国連薬物犯罪事務所, 2015b）。

明らかに、部分的に違法で部分的に合法的な市場では、大麻と合成カンナビノイドとの間には関係がある。したがって、大麻および大麻樹脂に関する国際的な規制は、合成カンナビノイドの入手可能性に影響を及ぼすと考えられるかもしれない。しかし、UNODC（2015）によると、大麻市場での合成カンナビノイドの影響を評価するのは時期尚早である（国連薬物犯罪事務所, 2015b）。

医療用途のための大麻の禁止（スケジュールIVでの分類）に起因する別の問題は、臨床試験を組織することが難しいことである。当局は、国レベルでの条約実施がそのような試験を許さないという事実に基づいて、これに必要なライセンスを発

行しないことがしばしばある。複数施設でのランダム化臨床試験の場合、これはさらに困難である。

このようにスケジュールIVでの分類は、因果関係が長引いている：スケジューリングは臨床試験の障害であり、限られた証拠が臨床試験の禁止を維持する理由であった（自分のキャリアを通しての、著者達の個人的な経験）。それにもかかわらず、一部の国の科学者達は、この報告書の他の箇所で説明されているように、臨床的有効性についてかなりの証拠を構築することができた。しかし、ほとんどの場合、標準化され再現性のある大麻バッチでそのような試験を行うことは、困難または不可能であった。

17. 現在および過去の国家による規制

非医学的使用

何十年もの間、大麻の管理は、大部分またはすべての国で、単一条約下にあった（第18章、現行の国際統制とその影響を参照）。しかし、規制の影響による問題を軽減するために、より多くの国々が柔軟に大麻を規制し、場合によっては使用禁止と貿易の禁止を解除する状況が生じている。

非医学的使用は、ウルグアイおよび米国の4つの州で既に合法であるか、または、すぐに合法となる。

ワシントンとコロラドでは、2012年に法定課税および規制された大麻市場が住民投票で採択され、2014年にはアラスカ州とオレゴン州で同様の取り組みが行われた。ワシントンDCは大麻の所有と家庭栽培を合法化した。これらの2つの州における最近の報告は、若者の大麻使用の増加を示していない（Colaneri N et al., 2016; Healthy Kids Colorado Survey, 2015）。

ウルグアイは2013年に大麻市場を合法的に規制し、政府の管理下において、新たに設立された大麻規制・管理協会（Instituto de Regulación y Control del Cannabis, IRCCA）を通じて大麻の輸入、輸出、栽培、生産、販売を行う事を承認した（国連薬物犯罪事務所、2016）。

カナダの2015年に選出された政府は、2017年春に非医学的、非科学的使用のために大麻を合法化し、規制する法律を導入すると発表した（無記名、2016）。

ウルグアイは、薬物規制条約が力説したものの、その後は達成できなかった当初の目的－すなわち人類の健康と福祉の保護－と、同国の政策は完全に一致していると主張している。ウルグアイ当局は、成人による大麻使用のための規制された市場の創設は、健康と安全保障上の要求によって推進され、したがって人権の問題であると主張している。しかし、INCBは、ウルグアイと米国の大麻規制モデルが条約に準拠していないという明確な声明を出している（無記名, 2016）。

多数の国が禁制自体を解除していないが、大麻に必要な規制の実施による悪影響を緩和するための他の方法を見つけている。1970年代の初め以来、いくつかの国は、制度を彼らのニーズに適応させた。例：大麻の所有を非犯罪化し、黙認したり、大麻所持を合法化したり、場合によっては流通や生産を合法化することもある。

オランダでは、1976年のアヘン法改正により、薬物に「ハード」と「ソフト」の区別が導入された。前者は許容できないリスクを伴い、後者はその様なリスクを伴わない。カナビスおよび大麻樹脂はソフトドラッグとして分類された。同時に、5グラム以下の大麻の所持は、「コーヒーショップ」による同量の販売（特定の条件下において）と同様に容認された。しかし、これらのコーヒーショップへの供給は引き続き禁止されており、同国の麻薬政策には継続的な摩擦がある。最近では、「販売を容認するという方針が、黙認された供給があることを暗に示している」という理由で、一部の裁判所が、コーヒーショップへの大麻の供給に関与する者を告発することを拒否している。

デンマークでは、10グラム未満の所持は1969年から2004年まで起訴される事ではなく、小規模な販売に「目をつぶって」いた。2004年に所持が「再犯罪化」された後、コペンハーゲンの至る所で路上取引が発生し、販売地点の覇権を争う犯罪組織による、殺人を含む銃撃などの暴力が増加した。取り締まり後5年間で、過去20年間の内の全ての5年間と比較して、殺人と殺人未遂が増加した（Blickman T, 2014）。

ポルトガルでは2001年来、法律に基づき、個人用の不法薬物の所有と購入は行政法違反（刑法違反ではない）であり、大麻を含む薬物の所持者は保健省の薬物中毒審査委員会に送られる事となった（非公式薬物政策意見交換, 2011）。

他の国では、「大麻社交クラブ」モデルを採用する傾向にある。これは、個人が使用する大麻を集団で栽培するモデルである。これらのクラブは現時点でどの国でも法的に合法では無いが、スペインでは容認されている。ヨーロッパのいくつかの都市では、地方自治体の支援を受けている（Blickman T, 個人情報）。

医療使用の規定

医療目的のために適切な生産を行っている国のリストは、第 8 章（医療用途および医療用途の範囲）に提示されている。これらの国や州のほとんどで、行政機関が収穫を引き取り、流通を管理するという単一条約第 28 条の要件を満たすための特定の規定は確立されていない。

オランダは、「大臣が、科学的小および医学的目的のために必要十分な量の医療用大麻を生産する」という法律の要求を満たすために、2001 年に保健・福祉・スポーツ省の中に医療用大麻事務局（OMC）を設置した。

事務局は、条約に記載されているすべての機能を担当している。生産および流通（薬局を除く）の全ての当事者はライセンスを必要とし、OMC と契約している。医療用大麻は、OMC の代理として販売会社によって花序（カナビスフロス）として供給され、それは処方箋を持つ患者に提供することができる。カナビスフロスが出発原料として市販されているので、調合のために薬局でも使用することができ、少なくとも 1 つの薬局では、それを使用して油性滴剤をつくり、患者自身による、より簡単な投与を可能にしている。

米国では、国立薬害研究所(NIDA)は第 28 条に基づく国家機関である。しかし、NIDA が管理するのは科学的な目的のための生産のみである；大麻を合法化した州での生産には干渉しない。大麻の医学的使用が可能な州では、誰がどの様にしてアクセス出来るのかを規制する地方規制が実施されている。

カナダでは、「医療目的の大麻へのアクセス規則」が、品質管理された新鮮な、もしくは乾燥された大麻、大麻油または出発原料（すなわち、大麻草の種子および植物）の、安全で衛生的な生産および流通を担当するライセンス生産者による商業生産のための枠組みを提供する。これらの規制には、個人が自分の医療目的で限られた量の大麻を栽培するか、あるいはそのために栽培する人を指名する規定も含まれている。医療上必要があり、医療従事者からの認可を受けた個人は、大麻にアク

セスする3つの方法がある：認可を受けた生産者に登録する、または保健省に登録して、自分の医療上の目的の為に限られた量を栽培する、もしくは他の誰かを指定して栽培を委託できる（Health Canada, 2016）。

最近、ジャマイカやコロンビアなどの医療利用を許可した国がいくつか増えており、このリストはまだ増加している。

18. 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および科学的事項

汚染の危険性と品質管理

（このセクションの以下の部分は、第36回医薬品依存専門委員会のために著者が作成した文書に基づいている。）

栽培された医療用大麻に対する政府の管理がない場合、生産者はGAP、GMP、GLcP、GDPのような、基本的な製造管理基準（Good Production Practices）を必ずしも適用しない。これは医療用大麻の安全性と有効性に影響を与える：

- 効力および薬の定性的組成が、バッチによってかなり異なることがあり、結果として有効性が一定しない。
- 大麻は、アスペルギルス・フミガタス（*Aspergillus fumigatus* L.）を含有することが知られており、これは、使用者に感染し、精神病を引き起こす可能性のある毒素を産生する。オランダの調査では、違法に栽培された大麻のバッチと、国の管理下で生産された医療用大麻を比較した。前者のいくつかのサンプルは480,000コロニー形成単位（CFU）/グラムを含んでいたが、後者は微生物学的に安全であった（総好気性微生物数<10CFU/g, 総酵母およびカビ数<10CFU/g, 緑膿菌、黄色ブドウ球菌、および胆汁耐性グラム陰性菌の不在）（Hazekamp A et al., 2005）。
- 汚染はまた、栽培に使用される殺虫剤、または土壌・基質（例：ロックウール）中の重金属に由来し得る。

良質の保証を伴う生産例は、オランダの医療用大麻である。これは、保健省の責任の下で生産され、THCとCBDの一貫性のある効力、二次カンナビノイドの一貫した組成、微生物学的汚染や農薬および重金属の不在、それに湿度という数ある品

質要件を満たしている。欧州薬局方に規定されている基準がある場合、この基準に従う（医療用大麻事務所, s.a）。

今日、ますます多くの国々が非犯罪化、容認、または合法化された生産と流通システムを選択している。しかし、そのようなシステムでは、生産/栽培が依然として不法であり、起訴される傾向がある場合が少なく無い。結果として、非医療用途に使用される大麻に対する品質保証は不可能である。また、大麻の医療使用が許可されている一部の国では、医薬品が満たすべき要件を知らないアマチュアや他の生産者の手によって生産されることが多い。

商業化された非医療用途に使用される大麻の品質保証が食品のレベルと同じレベルであるならば、論理的である：例えば HACCP（Hazard Analysis and Critical Control Points）のもとでの通常の品質保証など。生産はまた、当局による食品生産と同様の監視の対象となる。

医療用大麻は、嗜好用大麻よりも品質基準が高くなければならない。なぜなら、医療用途では一定の供与量効果関係を必要とし、患者は精神活性閾値以下のレベルで投与できる必要があるからである。また、多くの患者は平均的な人よりも脆弱であり、そのうちの一部は免疫不全であり、従って微生物学的に安全な大麻が必要である。したがって、十分に一定化された製品、そして GAP、GMP、GLcP および GDP 実施を含む 完全な医薬品品質管理は、保健当局の監督下で必要である。

結論

麻薬に関する単一条約に基づく物質のスケジュール設定システムが科学的評価に基づくべきであるにもかかわらず、WHO は大麻と大麻樹脂を評価したことは、これまで一度もない。これは、複数の国での販売許可を持つ製薬製剤の市販を含む、世界的にかなりの医療利用の証拠が増えているにもかかわらず、専門家委員会が、大麻を医学的に使用しないことを勧告し続けることを意味する。多くの国々は、大麻の禁止が、社会や薬物市場、および合成カンナビノイド等の薬物使用を含む、広範に及ぶ負の影響（人権侵害を含む）に苦しんでいる。

以下の議題に対し、委員会の勧告が求められる：

1. スケジュール I および IV の現在のスケジュールリングを検討するためにクリティカルレビューを実施すべきかどうか。以下の理由のそれぞれは、クリティカルレビューの勧告を正当化するであろう：
 - a. WHO はクリティカルレビューを一度も実施していないため、現在のスケジュールリングの科学的正当性がない事。
 - b. 市販承認を含む、広範な医学的使用はスケジュール IV への分類と矛盾する事。
 - c. 大麻および大麻樹脂の依存形成能がコデインとモルヒネの間（スケジュール I の正当化）、またはデキストロプロポキシフェンとコデイン（スケジュール II の正当化）の間、あるいはデキトロプロポキシフェンのものより低い（スケジュールリング除外の正当化）かどうかは、明らかでない事。
2. 大麻とそれに由来する製品（委員会による古い勧告の取り消しを含む）の医学的使用について
3. 大麻および大麻製品の医療用および非医療用の品質管理の必要性について

出典

Abrams DI et al. 2007. Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME, Benowitz NL. Vaporization as a Smokeless Cannabis Delivery System: A Pilot Study. *Clin Pharm Ther* 82(5); 572-578.

Allsop DJ et al., 2011. Allsop DJ, Norberg MM, Copeland J, Fu S and Budney AJ. The cannabis withdrawal scale development: patterns and predictors of cannabis withdrawal and distress. *Drug and Alcohol Dependence* 119, 123-129.

Anonymous, 1973a. Commentary on the Single Convention on Narcotic Drugs (Prepared by the Secretary-General in accordance with paragraph 1 of Economic and Social Council resolution 914 D (XXXIV) of 3 August 1962). United Nations, New York. E.73.XI.1. Page 95, paragraph 10.

Anonymous, 1973b. Ibid. Page 86, paragraph 4. Anonymous, 1973c. Ibid. Page 94, paragraph 5.

Anonymous, 2009. Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol. In: *The International Drug Control Conventions*. United Nations, New York. E.09.XI.20.

Anonymous, 2014. Cannabis and Cannabis resin, Information Document Agenda item 8.2. World Health Organization, Geneva. Available at http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/8_2_Cannabis.pdf. (Accessed 21 September 2016)

Anonymous, 2016. Cannabis regulation and the UN drug treaties, Strategies for Reform. Briefing Paper. Multiple NGOs. Available at https://www.tni.org/files/publication-downloads/cannabis_regulation_and_the_un_drug_treaties_june_2016_web_0.pdf. (Accessed 20 September 2016)

Anonymous, s.a.. United Nations Treaty Collection, Status of Treaties, Chapter 6. https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=VI-15&chapter=6&lang=en. (Accessed 21 February 2014)

Anonymous, website. Sativex Oromucosal Spray, Summary of Product Characteristics. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23262>. (Accessed September 2016)

Anthony JC, Warner LA and Kessler RC, 1994. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, Vol 2(3), 244-268. <http://dx.doi.org/10.1037/1064-1297.2.3.244>.

Arney K, 2012. Cannabis, cannabinoids and cancer – the evidence so far. (Blog) Cancer Research UK.

Available at <http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2012/07/25/cannabis-cannabinoids-and-cancer-the-evidence-so-far/>. (Accessed 4 October 2016)

Astley SJ and Little RE, 1990. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 12(2):161-168.

Axim Biotech, website. Available at <http://aximbiotech.com/advisers/pharmaceuticals/>. (Accessed 5 September 2016)

Batalla A et al., 2013. Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, Torrens M, Pujol J, Farré M, Martin-Santos R. Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PloS one* 8, e55821.

Bedrocan, website. Available at <http://www.bedrocan.nl/english/products.html>. (Accessed 4 September 2016)

Blickman T, 2014. Cannabis policy reform in Europe, Bottom up rather than top down. Transnational Institute, Amsterdam.

Bossong MG et al., 2012. Bossong MG, Jansma JM, Van Hell HH, Jager G, Oudman E, Saliassi E, Kahn RS, Ramsey NF. Effects of δ 9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biological Psychiatry* 71, 693-699).

Bossong MG et al., 2015. Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BN, Howes OD, Kahn RS, Stokes PR. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology*, 1-7.

Braida D, Iosue S, Pegorini S and Sala M, 2004. Delta9-tetrahydrocannabinol-induced conditioned place preference and intracerebroventricular self-administration in rats. *Eur J Pharmacol* 506, 63-9.

Budney AJ et al., 2004. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA and Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *American Journal of Psychiatry* 161, 1967-1977.

Budney AJ et al., 2007. Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Moore BA and Bahrenburg B. Oral delta-9-tetrahydrocannabinol suppresses cannabis withdrawal symptoms. *Drug and Alcohol Dependence* 86, 22-29.

Cannabidiol Solutions, website. <http://www.cannabidiol-solutions.com/production-process/>. (Accessed Sept 2016)

Cha YM et al., 2006. Cha YM, White AM, Kuhn CM, Wilson WA and Swartzwelder H. Differential effects of delta 9-THC on learning in adolescent and adult rats. *Pharmacology Biochemistry and*

Behavior 83, 448-455.

Chao FC et al., 1976. Chao FC, Green DE, Forrest IS, Kaplan JN, Winship-Ball A, Braude M. The passage of ¹⁴C-delta-9-tetrahydrocannabinol into the milk of lactating squirrel monkeys. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 15(2):303-317.

Cheer JF, Kendall DA and Marsden CA, 2000. Cannabinoid receptors and reward in the rat: a conditioned place preference study. *Psychopharmacology (Berl)* 151, 25-30.

Chemspider, website. <http://www.chemspider.com/>. (Accessed Sept 2016)

Chen C-Y, O'Brien MS and Anthony JC, 2005. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000–2001. *Drug and Alcohol Dependence* 79, 11-22.

Cochrane Library, website. <http://www.cochranelibrary.com/>. (Accessed 30 August 2016).

Coffey C et al., 2003. Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N and Patton GC. Adolescent precursors of cannabis dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Br J Psychiatry* 182, 330-6.

Colaneri N et al., 2016. Colaneri N, Weaver J, Marcus S, Adesman A. Adolescents' Ease of Access to Marijuana Before and After Legalization of Marijuana in Washington State. Conference presentation. Pediatric Academies Societies Meeting, Baltimore. Available at http://www.abstracts2view.com/pas/view.php?nu=PAS16L1_2690.3. (Accessed 21 September 2016)

Commission on Narcotic Drugs, 2007. Decision 50/2, Review of dronabinol and its stereoisomers. In: Commission on Narcotic Drugs, Report on the fiftieth session (17 March 2006 and 12-16 March and 27-28 November 2007). Economic and Social Council, Official Records, 2007. Supplement No. 8. United Nations, New York. Document numbers E/2007/28/Rev.1 and E/CN.7/2007/16/Rev.1. Available at <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/V07/885/44/PDF/V0788544.pdf?OpenElement>. (Accessed 3 October 2016)

Commission on Narcotic Drugs, 2009. Resolution 52/5, Exploration of all aspects related to the use of cannabis seeds for illicit purposes. In: Commission on Narcotic Drugs. Report on the fifty-second session (14 March 2008 and 11-20 March 2009). Economic and Social Council Official Records, 2009. Supplement No. 8. United Nations, New York, 2009. E/2009/28; E/CN.7/2009/12. Available at [daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/V09/825/56/PDF/V0982556.pdf](https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/V09/825/56/PDF/V0982556.pdf). (Accessed 28 February 2014)

Compton M et al., 2016. Compton M, Han B, Christopher M Jones CM Blanco C and Hughes A.

Marijuana use and use disorders in adults USA, 2002–14: analysis of annual cross-sectional surveys. *Lancet Psychiatry* 10:954–964.

Crane NA et al., 2013. Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P and Gonzalez R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychology Review* 23, 117-137.

Crean RD, Crane NA and Mason BJ, 2011. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *Journal of Addiction Medicine* 5, 1.

Curran HV et al., 2002. Curran HV, Brignell C, Fletcher S, Middleton P and Henry, J. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 164, 61-70.

Curran HV et al., 2016. Curran HV, Freeman, TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJA and Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature Reviews Neuroscience* 17: 293-306.

D'Souza DC et al., 2008. D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, Gueorguieva R, Zimolo Z, Cooper T, Perry E, Krystal J. Blunted Psychotomimetic and Amnestic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis. *Neuropsychopharmacology* 33, 2505- 2516. doi:10.1038/sj.npp.1301643.

D'Souza DC et al., 2015. D'Souza DC, Cortes-Briones JA, Ranganathan M, Thurnauer H, Creatura G, Surti T, Planeta B, Neumeister A, Pittman B, Normandin M, Kapinos M, Ropchan J, Huang Y, Carson RE, Skosnik PD. Rapid changes in CB1 receptor availability in cannabis dependent males after abstinence from cannabis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 1(1):60-67.

Danenberg et al., 2013. E. Danenberg, L.A. Sorge, W. Wieniawski, S. Elliott, L. Amato, W.K. Scholten. Modernizing methodology for the WHO assessment of substances for the international drug control conventions. *Drug and Alcohol Dependence* 131, 175-181. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.02.032.

Das RK et al., 2013. Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, Curran HV, Morgan CJ. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology* 226, 781-792.

Devane WA et al., 1992. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258:1946-9.

Di Forti M et al., 2012. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Kolliakou A, Falcone MA, Paparelli A, Sirianni

M, La Cascia C, Stilo SA, Marques TR, Handley R, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David AS, Morgan C, Powell J, Murray RM. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry* 72, 811-6.

Di Forti M et al., 2015. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, Trotta A, Bonomo M, Bianconi F, Gardner-Sood P, O'Connor J, Russo M, Stilo SA, Marques TR, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David AS, Gaughran F, Atakan Z, Iyegbe C, Powell J, Morgan C, Lynskey M, Murray RM. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *The Lancet Psychiatry* 2, 233-238.

Di Marzo V et al., 2001. Di Marzo V, Bisogno T, De Petrocellis L, Brandi I, Jefferson RG, Winckler RL, Davis JB, Dasse O, Mahadevan A, Razdan RK, Martin BR. Highly selective CB(1) cannabinoid receptor ligands and novel CB(1)/VR(1) vanilloid receptor "hybrid" ligands. *Biochem Biophys Res Commun* 281:444-51.

Di Marzo V, 2008. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov* 7, 438-55.

Drug Bank, website. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00470> (Accessed September 2016)

Dufton E, 2015. The Use of Marijuana in the Rastafari Religion. June 11. Available at <https://pointsadhsblog.wordpress.com/2015/06/11/the-use-of-marijuana-in-the-rastafari-religion/>. (Accessed 1 September 2016)

Echo Pharmaceuticals, website. Available at <http://www.echo-pharma.com/en/>. (Accessed 5 September 2016)

Ehrenreich H et al., 1999. Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, Poser W, Schilling L, Gigerenzer G, Hoehe MR. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* 142, 295-301.

Eisenberg E, Ogintz M, and Almog S, 2014. The Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Ease of Use of a Novel Portable Metered-Dose Cannabis Inhaler in Patients With Chronic Neuropathic Pain: A Phase 1a Study. *J Pain Pall Care Pharmacother* 28:216–225.

Englund A et al., 2013. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, Stone JM, Reichenberg A, Brenneisen R, Holt D, Feilding A, Walker L, Murray RM, Kapur S. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of Psychopharmacology* 27, 19-27.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2012a. Cannabis Production and markets in Europe. EMCDDA Insights NO 12. Office for Official Publications of the European Communities,

Luxemburg. Available at https://www.tni.org/files/publication-downloads/att_166248_en_web_insights_cannabis.pdf. (Accessed 3 September 2016)

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2012b. Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe — findings from the DRUID project.

Publications Office of the European Union, Luxembourg. ISBN 978-92-9168-564-6. doi: 10.2810/74023.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2015. European Drug Report, Trends and Developments, 2015. Publications Office of the European Union, Luxembourg. ISBN: 978-92-9168-776-3 doi:10.2810/084165.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2016. European Drug Report, Trends and Developments, 2016. Publications Office of the European Union, Luxembourg. ISBN 978-92-9168-890-6.

Fattore L et al., 2001. Fattore L Cossu G, Martellotta CM and Fratta, W. Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 156, 410-6.

Fergusson DM, Horwood LJ and Beautrais AL, 2003. Cannabis and educational achievement. *Addiction* 98, 1681-1692.

Gardner EL et al., 1988. Gardner EL, Paredes W, Smith D, Donner A, Milling C, Cohen D, Morrison D. Facilitation of brain stimulation reward by delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)* 96, 142-4.

González S, Cebeira M and Fernández-Ruiz J, 2005. Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 81: 300– 318.

Grant JD et al., 2012. Grant JD, Scherrer JF, Lynskey MT, Agrawal A, Duncan AE, Haber JR, Heath AC, Bucholz KK. Associations of Alcohol, Nicotine, Cannabis, and Drug Use/Dependence with Educational Attainment: Evidence from Cotwin - Control Analyses. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36, 1412-1420.

Grotenhermen F, 2003. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 42:327–360.

Grotenhermen F, 2004. *Journal of Cannabis Therapeutics*, Vol. 4(1), 29-78.

Gruber SA et al., 2012. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M and Lukas SE. Age of onset of

marijuana use and executive function. *Psychology of Addictive Behaviors* 26, 496.

Guzmán M et al., 2006. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve- Roperh I, Sánchez C , Velasco G and González-Feria L. A pilot clinical study of Δ^9 - tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal of Cancer* 95, 197–203.
doi:10.1038/sj.bjc.6603236 www.bjcancer.com.

Han E, Chung H and Song JM, 2012. Segmental hair analysis for 11-Nor- Δ^9 - tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid and the patterns of cannabis use. *Journal of Analytical Toxicology* 36, 195-200.

Haney M et al., 2015. Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, Nuzzo PA, Cooper ZD, Bedi G, Gray KM, McRae-Clark A, Lofwall MR, Sparenborg S, Walsh SL. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*.

Hazekamp A et al., 2005. Hazekamp A, Sijrier P, Verpoorte R et al.. Cannabis uit de apotheek is beter. *Pharm Weekbl* 402-404.

Hazekamp et al., 2011. Hazekamp A, Grotenhermen F, Abrams D, Russo E, Ware M, Navarrete-Varo R, Brenneisen R, Müller-Vahl K. The medicinal use of cannabis and cannabinoids: an international survey on methods of intake. Abstract, Cannabinoid Conference, 8-10 September 2011, Bonn.
http://www.cannabis-med.org/studies/ww_en_db_study_show.php?s_id=482&&search_pattern=inhalation.

Health Canada, 2013. Guidance document , Technical Specifications for Testing Dried Marihuana for Medical Purposes. Canada Gazette, Part II, publication of MMPR. Available at http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/marihuana/info/techni-eng.pdf. (Accessed 5 September 2016)

Health Canada, 2016. Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations. Available at <http://healthycanadians.gc.ca/publications/drugs-products-medicaments- produits/understanding-regulations-medical-cannabis-medicales-comprehension- reglements/index-eng.php>. (Accessed 3 September 2016)

Health Canada, website. Authorized Licensed Producers for Medical Purposes. Available at <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/info/list-eng.php>. (Accessed 5 September 2016)

Healthy Kids Colorado Survey, 2015. Marihuana Use among Youth in Colorado. Available at https://www.colorado.gov/pacific/sites/default/files/PF_Youth_MJ-Infographic-Digital.pdf. (Accessed 21 September 2016)

Hindocha, C. et al., 2015. Hindocha C, Shaban ND, Freeman TP, Das RK, Gale G, Schafer G, Falconer CJ, Morgan CJ, Curran HV. Associations between cigarette smoking and cannabis

dependence: A longitudinal study of young cannabis users in the United Kingdom. *Drug and Alcohol Dependence* 148, 165-171.

Hines, L.A. et al., 2016. Hines LA, Morley KI, Strang J, Agrawal A, Nelson EC, Statham D, Martin NG, Lynskey MT. Onset of opportunity to use cannabis and progression from opportunity to dependence: Are influences consistent across transitions? *Drug and Alcohol Dependence*.

Hirvonen J et al., 2012. Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, Terry GE, Zoghbi SS, Morse C, Pike VW, Volkow ND, Huestis MA, Innis RB. Reversible and regionally selective down regulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry* 17, 642-649.

Hoffman AF, Oz M, Caulder T and Lupica CR, 2003. Functional tolerance and blockade of long-term depression at synapses in the nucleus accumbens after chronic cannabinoid exposure. *J Neurosci* 23, 4815-20.

Hooper SR, Woolley D and De Bellis MD, 2014. Intellectual, neurocognitive, and academic achievement in abstinent adolescents with cannabis use disorder. *Psychopharmacology* 231, 1467-1477.

IACM database, website. <http://www.cannabis-med.org/studies/study.php>. (Accessed 30 August 2016)

Informal Drug Policy Dialogue, 2011. Meeting report, Lisbon 21-22 January 2011. Available at <http://www.undrugcontrol.info/images/stories/documents/lisbon2011.pdf>. (Accessed 28 February 2014)

International Narcotics Control Board, 1978. Twenty-third session. The Genesis of International Control of cannabis – 1912 to 1978. 12 May 1978, E/INCB/W.22.

International Narcotics Control Board, 2014. *Narcotic Drugs 2014: Estimated World Requirements for 2015, Statistics for 2013*. United Nations, New York. Available at http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2013/Narcotic_Drugs_Report_2013.pdf. (Accessed 24 September 2016)

International Narcotics Control Board, 2015. *Narcotic Drugs 2015: Estimated World Requirements for 2016, Statistics for 2014*. United Nations, New York. Available at http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2015/NAR-tech_pub_2015.pdf. (Accessed 24 September 2016)

Iskedjian M et al., 2007. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson T R. Meta- analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current Medical Research and Opinion* 23(1) 17-24.

Jager G et al., 2010. Jager G, Block RI, Luijten M and Ramsey NF. Cannabis use and memory brain function in adolescent boys: A cross-sectional multicenter functional magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49, 561-572. e3.

Justinova Z et al., 2005. Justinova Z, Goldberg SR, Heishman SJ and Tanda, G. Self- administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 81, 285-99.

Kesarwani K and Gupta R, 2013. Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview. *Asian Pac J Trop Biomed* 3(4): 253–266. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60060-X. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634921/>. (Accessed 21 September 2016)

Kessler RC et al., 1994. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 51, 8-19.

Koethe D et al., 2009. Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, Hellmich M, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Piomelli D, Leweke FM. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *Br J Psychiatry* 194, 371-2.

Krishnan S et al., 2009. Krishnan S, Cairns R and Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. No2. CD007204.

Lakhan SE and Rowland M, 2009. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurology* 9:59. No 2.

Large M et al., 2011. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T and Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 68, 555- 61.

Leweke FM et al., 1999. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM and Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10, 1665-9.

Lopez-Quintero C et al., 2011. Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 115, 120-30.

Lutge EE et al., 2013. Lutge EE, Gray A, Siegfried N: The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* No 4. CD005175.

Lynskey MT and Hall W, 2000. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction* 95, 1621-1630.

Machado Rocha FC et al., 2008. Machado Rocha FC, Stefano SC, Haiek RC, Oliveira LM, Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Care* 17 (5) 431-443.

Madras BK, 2015. Update of Cannabis and its medical use. World Health Organization, Geneva. Available at http://www.who.int/entity/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf. (Accessed 21 September 2016)

Martin-Sanchez E et al., 2009. Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Medicine* 10(8) pp 1353-1368.

McPartland JM and Guy GW, 2004. The evolution of cannabis and coevolution with the cannabinoid receptor - a hypothesis. In: Guy GW, Whittle BA, Robson PJ, editors. *The medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. Pharmaceutical Press, London.

Mechoulam R, Fride E and Di Marzo V, 1998. Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol* 359:1-18.

Mills RJ et al., 2007. Mills RJ, Yap L and Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 No 1. CD005029.

Ministry of Health, Welfare and Sport, Information video. The Hague. Available at <https://youtu.be/fV9mznAQSDo>. (Accessed 4 September 2016)

Mokrysz C et al., 2016. Mokrysz C, Landy R, Gage SH, Munafò MR, Roiser JP, Curran HV. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology* 30(2):159-68. doi: 10.1177/0269881115622241.

Mokrysz C et al., in press. Mokrysz C, Freeman TP, Korkki S, Griffiths K, Curran HV. "Are adolescents more vulnerable to the harmful effects of cannabis than adults? A placebo- controlled study in human males." *Translational Psychiatry*.

Moore TH et al., 2007. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet* 370, 319-328.

Morgan C et al., 2012. Morgan CJ, Gardener C, Schafer G, Swan S, Demarchi C, Freeman TP, Warrington P, Rupasinghe I, Ramoutar A, Tan N, Wingham G, Lewis S, Curran HV. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychological Medicine* 42, 391-400.

Morgan CJ and Curran HV, 2008. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *The British Journal of Psychiatry* 192, 306-307.

Morgan CJ et al. 2010a. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP and Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *The British Journal of Psychiatry* 197, 285-290.

Morgan CJ et al., 2010b. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL and Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology* 35, 1879-85.

Morgan CJ et al., 2013. Morgan CJ, Page E, Schaefer C, Chatten K, Manocha A, Gulati S, Curran HV, Brandner B, Leweke FM. Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *The British Journal of Psychiatry* 202, 381-382.

Morgan CJA et al., 2016. Morgan CJA, Freeman TP, Powell J and Curran HV. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Translational Psychiatry* 6, e738.

NORML, website. Legal issues, Medical Marijuana.. Available at <http://norml.org/legal/medical-marijuana-2>. (Accessed 1 September 2016)

Nutt DJ, King LA and Nichols DE, 2013. Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nat Rev Neurosci* Aug;14(8):577-85. doi: 10.1038/nrn3530

Nutt DJ et al., 2015. Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes P. The Dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nature Reviews Neuroscience* 16: 305-312, doi:10.1038/nrn3939.

Nutt DJ, 2005. Cannabis antagonists: a new era in social psychopharmacology *J Psychopharmacology* 19: 3-4.

Office for Medicinal Cannabis, s.a.. Production process medicinal cannabis. Factsheet. Available at http://www.cannabisbureau.nl/en/doc/pdf/Factsheet%20production%20process%20EN_3140_2.pdf. (Accessed 28 February 2014)

Pertwee RG, 2004. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. In: Guy GW, Whittle BA, Robson PJ, editors. *The medicinal uses of cannabis and cannabinoids*. Pharmaceutical Press, London.

Pope HG et al., 2001. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA and Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry* 58, 909-

915.

Ramaekers JG et al., 2011. Ramaekers JG, Theunissen EL, De Brouwer M, Toennes SW, Moeller MR, Kauert G. Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology* 214, 391-401.

Richards BL et al., 2012. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. No1. CD008921.

Rosenkrantz H, 1983. Cannabis marihuana and cannabinoid toxicological manifestations in man and animals. In: *Adverse Health and Behavioral Consequences of Cannabis Use* – eds Fehr KO and Kalant H. Addiction Research Foundation, Toronto: 91-175.

Rosenkrantz H, Fleischman RW and Grant RJ, 1981. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*, Mar 30;58(1):118-31.

Sanudo-Pena MC et al., 1997. Sañudo-Peña MC, Tsou K, Delay ER, Hohman AG, Force M, Walker JM. Endogenous cannabinoids as an aversive or counter-rewarding system in the rat. *Neurosci Lett* 223, 125-8.

Schneider M and Koch M, 2007. The effect of chronic peripubertal cannabinoid treatment on deficient object recognition memory in rats after neonatal mPFC lesion. *European Neuropsychopharmacology* 17, 180-186.

Scholten WK, 2006. Het werkingsmechanisme van cannabis en cannabinoïden (Mechanism of action of cannabis and cannabinoids). *Ned Tijdschr Geneesk* 150:128-31.

Schreiner AM and Dunn ME, 2012. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: A meta-analysis. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 20, 420.

Silins E et al., 2014. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, Spry E, Toumbourou JW, Degenhardt L, Swift W, Coffey C, Tait RJ, Letcher P0, Copeland J, Mattick RP, Cannabis Cohorts Research Consortium. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *The Lancet Psychiatry* 1, 286- 293.

Smith LA et al., 2015. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11. CD009464.

Stiby AI et al., 2015. Stiby AI, Hickman M, Munafò MR, Heron J, Yip VL, Macleod J. Adolescent Cannabis and Tobacco use and Educational Outcomes at Age 16: Birth Cohort Study. *Addiction*

110(4):658-68. doi: 10.1111/add.12827.

Sugiura T et al., 1997. Sugiura T, Kodaka T, Kondo S, Tonegawa T, Nakane S, Kishimoto S, Yamashita A, Waku, K. Inhibition by 2-arachidonoylglycerol, a novel type of possible neuromodulator, of the depolarization-induced increase in intracellular free calcium in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 233: 207- 210.

SYQE Medical, website. Available at <http://www.syqemedical.com/>. (Accessed 5 September 2016)

Tanda G, Pontieri FE and Di Chiara G, 1997. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 276, 2048 -2050.

Tashkin DP, Simmons MS and Tseng CH, 2012. Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. *COPD* 9:367-74.

Townsend L, Flisher AJ and King G, 2007. A systematic review of the relationship between high school dropout and substance use. *Clinical Child and Family Psychology Review* 10, 295-317.

Tyler A, 1986. *Street Drugs*. New English Library, London.

United Nations Office on Drugs and Crime, 2009. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. United Nations, New York. Document number E.09.XI.15. Available at <http://www.unodc.org/documents/scientific/ST-NAR-40-Ebook.pdf>. (Accessed September 2016)

United Nations Office on Drugs and Crime, 2015a. *World drug report 2014*. United Nations, New York. ISBN 978-92-1-148277-5.

United Nations Office on Drugs and Crime, 2015b. *Global Smart Update, Vol 13*. Available at https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_13_web.pdf . (Accessed 4 September 2014)

United Nations Office on Drugs and Crime, 2016. *World drug report 2016*. United Nations, New York.

US Food and Drug Administration, 2004. New Drug Application NDA 18-651/S-021: Marinol (dronabinol) Capsules. Available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>. (Accessed September 2016)

Valverde, O. et al., 2001. Valverde O, Noble F, Beslot F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Roques BP. Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur J Neurosci* 13, 1816-24.

Van der Pol P et al., 2013. van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Ten Have M, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M. Mental health differences between frequent cannabis users with and without dependence and the general population. *Addiction* 108, 1459-1469.

Van der Pol P et al., 2014. Van der Pol P, Liebrechts N, Brunt T, van Amsterdam J, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M. Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence: an ecological study. *Addiction* 109, 1101-9.

Van Winkel R et al., 2011. Van Winkel R, Van Beveren NJ, Simons C, Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. I. AKT1 moderation of cannabis-induced cognitive alterations in psychotic disorder. *Neuropsychopharmacology* 36, 2529-37.

Verrico CD, Gu H, Peterson ML, Sampson AR and Lewis DA, 2014. Repeated $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol exposure in adolescent monkeys: persistent effects selective for spatial working memory. *Am J Psychiatry* 171(4):416-25. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030335.

Verweij KJ et al., 2010. Verweij KJ, Zietsch BP, Lynskey MT, Medland SE, Neale MC, Martin NG, Boomsma DI, Vink JM. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction* 105, 417-30.

Verweij KJ et al., 2013. Verweij KJ, Huizink AC, Agrawal A, Martin NG and Lynskey MT. Is the relationship between early-onset cannabis use and educational attainment causal or due to common liability? *Drug and Alcohol Dependence* 133, 580-586.

Walsh J and Ramsey G, s.a. Uruguay's Drug Policy: Major Innovations, Major Challenges. Center for 21st Century Security and Intelligence Latin America Initiative. Available at <https://www.brookings.edu/wp-content/uploads/2016/07/Walsh-Uruguay-final.pdf>. (Accessed 5 September 2016)

Weiland BJ et al., 2015. Weiland BJ, Thayer RE, Depue BE, Sabbineni A, Bryan AD and Hutchison KE. Daily Marijuana Use Is Not Associated with Brain Morphometric Measures in Adolescents or Adults. *J Neuroscience* 35(4): 1505-1512; doi: 10.1523/JNEUROSCI.2946- 14.2015.

Wikipedia, website. Entheogenic use of cannabis. Available at https://en.wikipedia.org/wiki/Entheogenic_use_of_cannabis#Hinduism. (Accessed 1 September 2016)

Wittchen H-U et al., 2011. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 21(9):655-79.

Wolff PO, 1955. The Physical and Mental Effect of Cannabis, Additional Study. World Health Organization, Geneva. WHO/APD/56. Available at http://www.who.int/iris/bitstream/10665/104457/1/WHO_APD_56_1955_eng.pdf. (Accessed 4 March 2014)

World Health Organization, 1954. Decision WHA 7.7, 1931 Convention on Narcotic Drugs : Interpretation of "Convertible Substances". Available at http://www.who.int/substance_abuse/en/WHA7.7.pdf. (Accessed 19 September 2016)

World Health Organization, 1955. WHO Expert Committee on Drugs Liable to Produce Addiction, Fifth report. World Health Organization Technical Report Series 95, Geneva. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_95.pdf. (Accessed 28 February 2014)

World Health Organization, 1959. WHO Expert Committee on Addiction-Producing Drugs, Ninth report. World Health Organization Technical Report Series 160, Geneva. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_160.pdf. (Accessed 28 February 2014)

World Health Organization, 1960. WHO Expert Committee on Addiction-Producing Drugs, Eleventh report. World Health Organization Technical Report Series 188, Geneva. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_188.pdf. (Accessed 28 February 2014)

World Health Organization, 1964. WHO Expert Committee on Addiction-Producing Drugs, Thirteenth report. World Health Organization Technical Report Series 273, Geneva. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_273.pdf. (Accessed 28 February 2014)

World Health Organization, 1965. WHO Expert Committee on Addiction-Producing Drugs, Fourteenth report. World Health Organization Technical Report Series 312, Geneva. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_312.pdf. (Accessed 28 February 2014)

World Health Organization, 1968. WHO Expert Committee on Addiction-Producing Drugs, Sixteenth report. World Health Organization Technical Report Series 407, Geneva, 1968. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_407.pdf. (Accessed 28 February 2014)

World Health Organization, 2006a. Expert Committee on drug Dependence, 34th Report. World Health Organization Technical Report Series 942, Geneva. ISBN 92-4-120942-9. Available at http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_942_eng.pdf.

World Health Organization, 2006b. Assessment of dronabinol and its stereo-isomers. 34th ECDD , 2006/4.2. World Health Organization, Geneva. Available at http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.2DronabinolCritReview.pdf. (Accessed 3 October 2016)

World Health Organization, 2010. Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control. World Health Organization, Geneva. Available at http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Website_edition_GLS-WHORev.pdf.

World Health Organization, 2012. WHO Expert Committee on Drug Dependence, 35th Report. World Health Organization Technical Report Series 973, Geneva. ISBN 978 92 4 120973 1. Available at http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/Final_35th_ECDD.pdf.

World Health Organization, 2014a. JWH-018, Critical Review Report, Agenda item 4.5, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting. Geneva, 16 - 20 June 2014. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization, 2014b. AM - 2201, Critical Review Report, Agenda item 4.7, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting. Geneva, 16 - 20 June 2014. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization, 2015. WHO Expert Committee on Drug Dependence, Thirty- sixth report. Technical Report Series 991. World Health Organization, Geneva.

World Health Organization, 2016. The health and social effects of nonmedical cannabis use. World Health Organization, Geneva. Available at http://www.who.int/substance_abuse/publications/msbcannabis.pdf. (Accessed 2 September 2016)

Yücel M et al., 2016. Yücel M, Lorenzetti V, Suo C, Zalesky A, Fornito A, Takagi MJ, Lubman D, Solowij N. Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Translational Psychiatry*. doi: 10.1038/tp.2015.201.

Zangen A et al., 2006. Zangen A, Solinas M, Ikemoto S, Goldberg SR and Wise RA. Two brain sites for cannabinoid reward. *J Neurosci* 26, 4901-7.

謝辞

この事前審査報告書は、DrugScience（旧医薬品独立委員会）によって、Open Society Foundations から無制限の助成金を得て財政的支援を得て作成された。

利益相反に関する申告

このレポートは、著者チームが独自に作成したものである。著者だけがその内容と執筆の責任を負う。

H. Valerie Curran の研究は、英国医療研究評議会、英国保健省（EROWID）、および小規模共同 UCL ビジネス/ Johnston & Johnston 助成金によって資金提供された。彼女は DrugScience（無給）のメンバーであり、現在、薬物政策改革に関する全党議会委員会の科学顧問（無給）である。

David Nutt はインペリアル・カレッジ・ロンドンの神経精神薬理学教授である。彼は英国国民医薬品集の精神薬部、医学研究評議会、総合医学評議会および保健省の顧問として働いている。2000年から2009年まで、彼は薬物乱用に関する英国諮問会議の技術委員会委員長を務め、大麻やその他の薬物に関するいくつかの報告を行った。彼は現在、欧州脳協議会会長を務めており、過去には英国精神薬理学会、英国神経科学会などの理事長、ヨーロッパ神経精神薬理学大学の学長を歴任している。彼は、合法および違法薬物の害および利益を一般市民に伝える慈善団体である DrugScience.org.uk の設立議長である。薬物政策の為の科学・国際センター（ICSDP）のメンバー、スウェーデン政府の薬物/アルコール/たばこ研究のアドバイザーであり、過去25年間、Journal of Psychopharmacology の編集者でもある。彼は多くの製薬会社に助言するが、大麻製品に利害は無く、いかなる株式なども持たない。

独立したコンサルタントとしての Willem Scholten は、精神活性物質の規制およびそれに関する政策に関するコンサルティング・サービスを提供している。これには、世界保健機関、Mundipharma や Grünenthal の会議での、鎮痛へのアクセシビリティに関するスピーチ、輸入および輸出ルールの概要の提供、規制物質政策に関する情報の提供、国際一般名の適用への補助が含まれる。これらには、Pinney Associates、Grünenthal、Jazz Pharmaceuticals、および世界保健機関への働

きが含まれている。彼は、欧州評議会ポンピドゥグループのアゴニスト薬の処方を含むオピオイド依存症治療の枠組みと支援策の為の専門家グループのメンバーとして世界保健機関の代表である。彼は、米国ワシントンDCのジョージタウン大学 O'Neill Institute for National and Global Health Law およびラテンアメリカワシントン事務所 (WOLA) が組織したカナビスの合法化と公衆衛生に関する専門家ワークショップに参加した。彼は、International Doctors for Healthier Drug Policies の取締役会メンバーである。

Philip WiffenはOxford Systematic Review Servicesというコンサルタントを務めている。彼の働きには、アスリートを対象にした、突然死に至る可能性のある心臓病の検査のレビューと、即効性の市販鎮痛薬を製造する製薬会社とのコンサルティングがある。彼の活動のどれもが大麻に関するこの報告書の起草に関係していない。

著者について

H. Valerie Curranは、UCLの臨床精神薬理学ユニットのディレクターであり、精神薬理学教授、Camden & Islington の薬剤サービスの研究リーダーである。彼女の研究は、医学的および/または嗜好目的のために使用される広範囲の精神活性物質に及ぶ。

マンチェスターのグラマースクールの後、彼女はケンブリッジ大学で自然科学を学び、ロンドン大学で博士号を取得。精神医学研究所勤務（1984年から）、1996年にUCLに移籍する前に臨床心理学の訓練を受けた。

彼女は250の独自の科学論文と、書籍や一部の章を含む多くの出版物を書いている。科学雑誌Psychopharmacologyの編集長を10年以上務めている。

大麻に関する研究は2002年に始まった。これは主に英国医学研究評議会 (British Medical Research Council) が資金を提供しており、大麻依存症を治療する現在の臨床試験が含まれている。彼女は最近、Nature Reviews Neuroscience, 2016に掲載された大麻のレビュー (Keep Off the Grass: Cannabis, cognition and addiction) を最初に執筆した。彼女の大麻研究について最近、テレビドキュメンタリーCannabis Trial '2015 (Channel 4)が制作された。

David Nuttは現在、脳神経薬理学のエドモンド・J・サフラ教授であり、インペリ

アル・カレッジ・ロンドン医学部ハマスミス病院の脳科学部門の脳神経薬理学センター長を務めている。また、英国のオープン大学客員教授、オランダのマーストリヒト大学客員教授である。

ブリストル・グラマーに11歳で入学した後は、ケンブリッジのダウニング・カレッジにオープン奨学金を獲得し、ロンドンのガイ病院で臨床訓練を終了した。MRCPでの神経学の期間の後、彼はオックスフォードに移り、MRC Clinical Pharmacology Univでこの精神医学の研究ポジションに就き、ここで医学士取得。オックスフォードでの精神医学の訓練を修了した後、彼は講師として続投、のちに精神医学のウェルカムシニアフェローとなる。その後、米国ベテスダ市NIHのアルコール中毒およびアルコール依存症研究所の臨床科学部のチーフとして2年間勤務。1988年に英国に戻り、精神医学部門と薬理学部門にまたがる学際的な研究グループである精神薬理学ユニットをブリストル大学に設立し、2008年12月にインペリアル・カレッジ・ロンドンに移り、脳イメージング、特に陽電子放射トポグラフィに特化した同様のグループを牽引した。

彼は現在、ヨーロッパ脳委員会の議長であり、独立医薬品科学委員会 (ISCD) の議長を務めており、英国神経科学学会、英国精神薬理学会および欧州神経精神薬理学会の会長、英国薬物乱用に関する諮問委員会委員長。彼は、医師/精神科医/および医学アカデミーなどの、各ロイヤルカレッジのフェローである。彼はEuropean Certificate and Masters の情動障害コースの英国ディレクターで、薬物政策の為の科学・国際センター (ICSDP) のメンバーでもある。彼は20年以上にわたりJournal of Psychopharmacologyを編集しており、英国国民医薬品集の精神医学のアドバイザーとして働いている。彼は2014年にTransmission Book賞のCommunication of Ideasを受賞した一般向けの「Drugs Without the Hot Air」を含め、450余りの独自研究論文、レビューと書籍の一部、薬物に関する政府報告書8件を出版している。

彼は、これまでラジオとテレビの両方で広く一般に放送されている；主なものには、BBCラジオ4のThe Life Scientific、いくつかのBBCホライゾン番組、そしてチャンネル4のドキュメンタリー「エクスタシーライブ」で取り上げられた。彼は治療薬だけでなく、違法薬物とその害、およびその分類に関する広報番組の需要が多い。彼はまた、科学者および医学界と同じく広く一般にも講演を受け入れている；例えば、チェルトナム科学フェスティバル、ヘイ・フェスティバル、カフェ・シアンティフィックやSkeptics in the Pub など。2010年、The Timesの科学誌Eurekaは、英国の科学における最も重要な100人の1人に、リスト中唯一の精神科医として

彼に投票した。2013年には、「科学を擁護した」として科学誌Nature/Senseのジョン・マドックス賞を受賞した。

Willem Scholtenは医薬品および規制物質専門のコンサルタントである。彼の専門は製薬規制業務と薬物管理政策であり、適切な疼痛管理へのアクセスを実現し、アクセスのない50億人の人々に対するオピオイド依存症の治療に特に関心を寄せている。

オランダのユトレヒト大学で薬学を学び、薬学修士号と薬剤師（1981）の資格を取得した。オランダのヘールレン（Haerlen）にあるオープン大学で、行政学の修士号を取得（2000）した。

彼は小売薬局で10年間（1981 - 1991）、行政で21年間働いた。オランダの保健・福祉・スポーツ省では、コスト削減；法律；規制薬物の生産と流通に取り組んだ（1991 - 2005）。世界保健機関では、物質評価と管理された医薬品へのアクセスを担当し、彼は薬物依存に関する専門委員会の幹事（2005～2012）であった。

その後、保健大臣の要請を受け、彼は政府が医療大麻を患者に提供する義務を導入するアヘン法（国際的な薬物管理条約を実施するオランダの法律）の主要な改訂を準備した。その後、保健・福祉・スポーツ省内に医療用大麻事務所を設置した。このオフィスの長として、彼は医薬品としての品質要件、品質保証、流通などの医療大麻の標準化生産を開始した。

彼は75以上の科学に関する刊行物を出版した。その中には、彼の指導の下で準備されたWHOガイドラインやその他のWHO文書が含まれている。

Philip WiffenはLondon School of Pharmacyで薬学を学び、彼のキャリアは大規模な教育病院で大きく発展した。臨床薬局で豊富な経験を積んだ彼は、過去20年間証拠ベースの医学に携わってきた。疼痛、緩和および支持療法のためのコクランレビューグループを設立、彼の関心は特に、慢性疼痛および癌性疼痛のシステマティックレビューである。彼は、多くのシステマティックレビューを含む、220以上のピアレビュー済みの論文を執筆している。

フィルは、英国のバース大学の薬学および薬理学部の客員教授であり、エビデン

スペースの実務モジュールを開発している。彼は「Evidence based pharmacy」という本を出版しており、第3版のOxford Handbook of clinical pharmacyの主執筆者である。

フィルは、1970年代後半にインドネシアで働き、1980年代にバングラデシュに数回旅行した。

彼は中国で定期的に証拠に基づく医学の方法論を教えている。過去には、必須医薬品に関するWHOの作業に携わってきた。彼は、癌疼痛および子供の持続的な疼痛に関するWHOガイドラインにも貢献している。これらのプロジェクトには、検索戦略の開発、関連する学術論文の特定、証拠の評価、GRADEメソッドを使用した結果の提示が含まれていた。

このレポートについて

世界保健機関（WHO）薬物依存専門家委員会 は、2016年11月 に再び招集される。専門委員会は、「将来の会議」で大麻の見直しを行うためレビューを行う事を数回決定したにもかかわらず、WHO事務局は、ECDDによる適切な議論のための不可欠な要件である「事前審査報告書」を作成することが、未だ出来ていない。

DrugScienceは、専門家委員会の使用のために特別審査報告書「Cannabis and Cannabis Resin」を特別に作成した。これにより、WHO薬物依存専門家委員会（ECDD）が初めての薬物レビューを行うことが可能になる。これが国際麻薬条約における大麻のステータスに関する科学的評価が、1935年以来行われてこなかったという事実を是正するであろう。もし、ECDDが2016年11月の会合でレビューを行うならば、2018年3月の国連麻薬委員会において、大麻の世界的な禁止について議論することができる。

DrugScienceはWHOに、ECDDの第38回会議の参加者の間で、良い時間にDrugScience事前審査書を循環させる事を要求し、且つ、大麻や大麻樹脂の事前審査書の議題項目がECDD議題とすることを要求する。

ISBN 978-1-5272-0260-3