

カンナビジオール (CBD)

批判的審査報告書

CANNABIDIOL (CBD)
Critical Review Report

世界保健機関 (WHO)
依存性薬物専門家委員会 (ECDD)
第 40 会期
ジュネーブ 2018年6月4日～7日



この報告書は、2016年の大麻草に関連した物質の第38回WHO/ECDD事前審査書の勧告に基づいて、2017年11月の第39会期WHO/ECDD会議のカンナビジオール（CBD）事前審査報告書の次に2018年6月の第40会期WHO/ECDDで公表された批判的審査報告書です。この報告書は、WHO事務局が2010年に定めた精神作用物質の審査方法の手順に基づいて作成された国際的に権威のある文書です。仮訳を日本臨床カンナビノイド学会有志で行いました。

免責事項：和訳はあくまでも便宜的なものとして利用し、適宜、英文の原文を参照していただくようお願いします。日本臨床カンナビノイド学会は、本翻訳物に記載されている情報より生じる損失または損害に対して、いかなる人物あるいは団体にも責任を負うものではありません。

原文は、こちらのWHO/ECDD ページよりPDFファイルでダウンロードできます。

CANNABIDIOL (CBD)Critical Review Report

https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ecdd_40_meeting/en/

目次

謝辞	5
概要	6
1. 物質識別	7
A. 国際一般名 (INN)	
B. CAS 登録番号	
C. 他の化学名	
D. 商標名	
E. 通称	
F. 物理的な外観	
G. WHO レビューの歴史	
2. 化学	7
A. 化学名	
B. 化学的構造	
C. 立体異性体	
D. 違法製造の容易性及び方法	
E. 化学的特性	
F. 同定及び分析	
3. 規制物質への容易な転換	11
4. 一般的な薬理学	12
A. 投与経路及び投与量	
B. 薬物動態学	
C. 薬力学	
5. 毒性学	14
6. ヒトにおける有害反応	14
7. 依存の可能性	15
A. 動物実験	
B. ヒト臨床試験	
8. 乱用の可能性	15
A. 動物実験	
B. ヒト臨床試験	
9. 医療への応用、医療目的使用の範囲及び医療使用の疫学	16

10. WHO 必須医薬品モデルリストへの収載	19
11. 製造販売承認(医薬品として)	19
12. 産業用途	20
13. 非医療的使用、乱用及び依存	21
14. 非医療的使用、乱用及び依存に関連する公衆衛生問題の性質及び大きさ	21
15. 合法的製造、消費及び国際取引	21
16. 非合法製造、流通及び関連情報	21
17. 現在の国際的管理及びその影響	21
18. 現在及び過去の国家規制	22
19. 物質のスケジューリングに関する勧告に関連する その他の医学的及び科学的事項	22
参照	23
付録 1 批判的審査カンナビジオール(CBD)専門家ピアレビュー1	29
付録 2 批判的審査カンナビジオール(CBD)専門家ピアレビュー2	32

謝辞

本報告書は、世界保健機関(WHO)事務局医療用医薬品局イノベーション・アクセス・ユースチームの責任の下に起草された。WHO 事務局は、以下の人々に感謝したい。この審査報告書の作成に貢献した:オーストラリア・アデレードの Jason White 教授(調査、評価、草案作成)、スイス・ジュネーブの Dilkushi Poovendran 女史(アンケート分析、報告書作成)、オーストラリア・アデレードの Stephanie Kershaw 博士(審査報告書編集、アンケート分析、報告書作成)。

概要

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

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

乱用傾向の実験モデルで、CBDは、条件付け場所嗜好性または脳内自己刺激にほとんど影響を与えないように思われる。動物用薬物におけるCBD弁別モデルでは、THC代用とならなかった。ヒトにおいてCBDは、乱用あるいは依存可能性を示唆する作用を示さない。

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

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

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

いくつかの国では、医薬品としてCBDを受け入れるために国の規制を緩和した。

現在のところ、CBDの嗜好使用のエビデンスや純CBDの使用に関連した公衆衛生上の問題はない。

1. 物質識別

A.国際一般名(INN)

Cannabidiol

B.CAS 登録番号

13956-29-1 [1]

C.その他の化学名

CBD;

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

D.商標名

Epidiolex® (開発中) 読み:エピディオレックス

Arvisol® (開発中)読み:アルビソル

E.通称

データなし

F.物理的な外観

結晶性固体[2]

G.WHO レビューの歴史

第 38 会期 ECDD は、カンナビジオールを含む大麻関連物質に関する事前審査報告書を作成し、その後の会議でレビューすることを勧告した[3]。カンナビジオールは、2017 年 11 月に第 39 会期 WHO/ECDD(依存性薬物専門家委員会)により事前に検討されている。このレビューは、その事前審査報告書の拡張及び更新である。

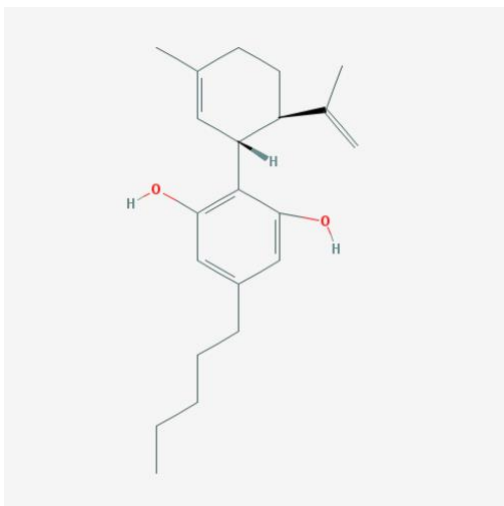
2. 化学

A.化学名

国際純正・応用化学連合による命名(IUPAC Name):

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

B. 化学的構造



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

C. 立体異性体

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

(+)CBD は、(-)CBD (CB1 に(+)-CBD $K_i=0.84 \mu M$)と異なり、CB1 及び CB2 受容体でわずかな親和性を有することが示されているが、両化合物はアナンダミド加水分解を阻害し、カプサイシンが作用するバニロイド 1 型(VR1)受容体でアゴニストであった[5]。マウス発作モデルにおいて、(+)-CBD 異性体は、抗けいれん薬として(-)CBD 異性体より活性であった[6]。しかしながら、現在までに、(+)-CBD が THC のような向精神作用を起こすかどうかについて実質的なエビデンスがない。

D. 違法製造の容易性及び方法

in vitro での CBD 合成

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

- 1) 弱酸(oxalic, picric or maleic acid)の状態オリベトールと共に(+)-*e*-mentha-diene-1-01 の縮合。この反応の得られた異性体は、retro-FriedelCrafts 反応による BF_3 - etherate CBD に変換され、続いて組換えが起こる。しかしながら、この試薬で反応は、さらに進行し、CBD の Δ^1 -THC 及び iso-THC への環化を引き起こす [7]。
- 2) CBD 合成の 1 次反応は、0.8mmol スケールのオリベトールと(+)-*e*-menthadiene-1-01 の反応において、縮合試薬として、アルミナ上の三フッ化ホウ素 (BF_3)-エーテル酸を利用する(図 1 参照)。これにより、CBD が主要生成物となり、55%の収率がクロマトグラフィー上純粋な油として、または 41%の収率が結晶性物質として得られる。100mmol スケールでは、収率は油として 46%、結晶性物質として 37%であった [8]。

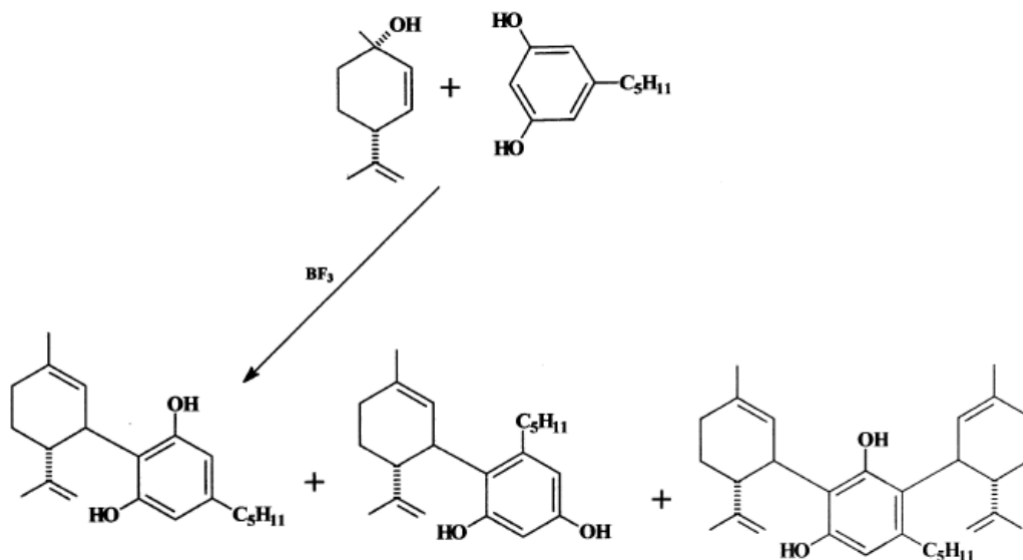


図1 メシューラムら(2002)による三フッ化ホウ素(BF_3)-エーテル酸による CBD 合成[9]

植物での CBD 合成

大麻草の品種は、嗜好目的で育てる人から植物の茎から得たヘンプ繊維を使う目的で育てる人まで様々である。嗜好目的の品種で、THC 量は、喫煙または経口摂取に使われる乾燥した雌花序の CBD を超える。ヘンプの品種は、極めて少ない THC と高いレベルの CBD を産出する[10]。高い CBD レベルをもつ大麻草の品種の未承認製品は、嗜好使用よりもむしろ治療目的で発生する(13 章参照)。

植物において THC 及び CBD は、前駆物質テトラヒドロカンナビノール酸 (THCA) 及びカンナビジオール酸 (CBDA) から生じる(図2参照)。THCA 及び CBDA は、カンナゲロール酸 (CBGA) から生じる。最終段階では、THCA 合成酵素及び CBDA 合成酵素がそれぞれ CBGA から THCA 及び CBDA を産生する。露光量、熱、熟成によって THCA 及び CBDA が脱炭酸されると、THC 及び CBD となる[10-12]。

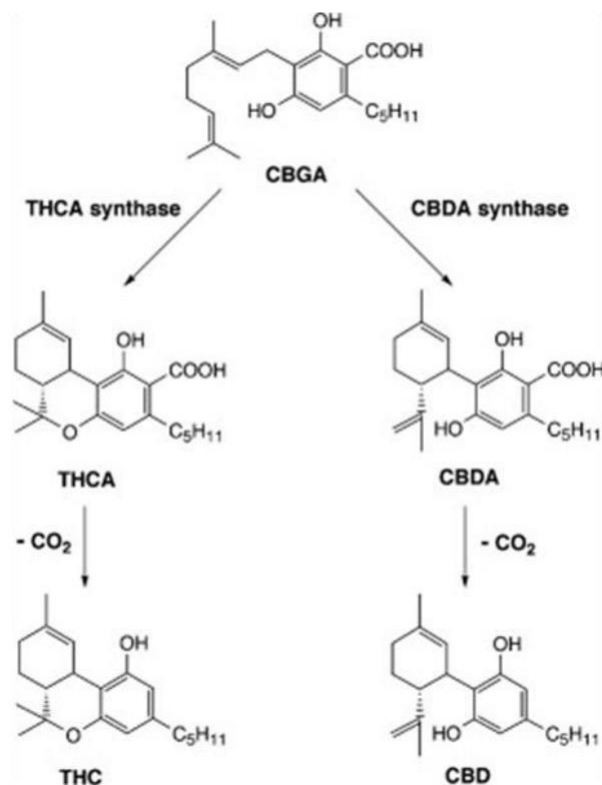


図 2 田浦ら(2007)によって改変された THC 及び CBD の生合成

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

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

E. 化学的特性

融点 62-63°C

溶解度 DSMO 及びエタノール中で約 23.6 mg/mL [14]

F. 同定と分析

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

例えば、

分光光度定量[15]

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

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

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

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

3. 規制物質への容易な転換

CBD が 1971 年の国連向精神薬条約でスケジュール I 物質である THC に変換されるといういくつかのエビデンスがある。2つの主な方法が報告されている。また、この形質転換が *in vivo* で自然発生的に起こりうることを示唆する報告もあるが、追加研究では、この知見は特定の実験条件に限定される可能性があり、経口 CBD をヒトに投与した場合には起こらない可能性が高いことが示されている。

実験室での変換

実験条件下では、酸溶液中で CBD を加熱すると、CBD 分子内の環化が触媒され、 Δ 9-THC が生じることが実証されている[28]。Gaoni と Mechoulam は、CBD を、THC を含む他のカンナビノイドに変換する方法に関するいくつかの論文を発表しているが、収量は様々であり、純度は不明である[9]。

Δ 9-THC から CBD の変換の特許(US 2004/0143126 A1)では、乾燥塩化メチレン(15ml)中の CBD(300mg)の氷冷液体への窒素大気下での BF₃Et₂O (50 μ l)の添加を伴う方法を詳述している。溶液は 0°C で 1 時間攪拌し、続いて、赤色が退色するまで NaHCO₃ の飽和水溶液(2ml)を添加する。有機層は除去され、水洗され、MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させる。得られたオイルの組成(HPLC によって決定される)は、*trans*- Δ 8-isoTHC が 27%、 Δ 9-THC が 66.7%である。オイルは、それからシリカゲルカラム(20g)でクロマトグラフィーにかけ、石油エーテル中エーテルが最高 2:98 の等級づけられた混合物に溶出される。溶出された初留分は、 Δ 8-isoTHC (30 mg, 9.5%)であり、 Δ 8-isoTHC と Δ 9-THC(100mg)の混合物であった。最終の化合物は、 Δ 9-THC (172mg, 57%)であった。 Δ 9-THC の純度(HPLC で決められた)は、98.7%であった[29]。

自然発生的な変換

酸存在下での CBD の Δ 9-THC への変換がヒトの腸で起こりうるという限られた証拠がいくつかある。2 件の *in vitro* 試験では、この転換の可能性を実証するために人工胃液を用いている。1 件の *in vitro* 研究では、ペプシンを含まない人工胃液中で、他のカンナビノイド製剤とともに Δ 9-THC の形成が報告された。CBD の THC への変換率はわずか 2.9%であった[30]。より最近の発表では、CBD を 37°C 時に酵素を用いずに人工胃液に曝露した場合、 Δ 9-THC 及び Δ 8-THC の生成が報告された[31]。本研究は、経皮 CBD ゲル(胃の関与と変換の可能性を迂回する)を開発している企業である Zynerva Pharmaceuticals 社の支援を受けた。

さらに、この報告[32]の追加コメントも発表され(Zynerva によって支援されている)、この変換は経口投与後にヒトで起こることが示唆され、また、CBD 投与後にほとんど検出されない濃度の THC の *in vivo* データからのより早期の観察が、ヒトに生理学的関連作用をもたらすことが示唆された。

この変換が CBD の経口投与後に *in vivo* で起こるといふ証拠はほとんどない。最近の研究では、CBD 反復投与(15mg/kg/日、5 日間)後のミニブタにおけるカンナビノイドの胃及び血漿中濃度が検討された。結果は、CBD 投与後の血漿または胃液中の THC または THC 代謝産物を示さなかった[33]。しかし、本試験は、開発中の経口 CBD 製剤を有する企業である GW Pharmaceuticals 社の支援を受けた。

全体として、この形質転換が CBD 経口投与後にヒトで起こるという証拠はない。1 件のヒトの研究では、健常参加者に 600mg の CBD を投与し、THC 及び微量濃度の THC 代謝物(11OH-THC、THC-COOH)を検出しなかった[34]。同様に、CBD の慢性投与は血漿中の検出可能な THC 濃度をもたらさない。例えば、CBD 10mg/kg/日(約 700mg/日)を投与されたハンチントン病患者における 6 週間の臨床試験において、CBD の平均血漿濃度範囲は 5.9~11.2ng/mL であり、 Δ 9-THC は検出されなかった[35]。

一般に、臨床試験では、高用量の経口 CBD であっても THC 様作用(例えば、障害、心拍数/頻脈の増加、口渇)を引き起こさないことが報告されている[36]。例えば、200mg の経口 CBD を投与された健常ボランティアの試験では、CBD は運動能力や精神運動能力に何ら障害をもたらさなかった[37]。高用量の CBD を含む多くの他の研究が最近 Grotenhermen ら[36]及び Nahler ら[38]によって要約され、高用量の経口 CBD は一貫して有意な効果を示すことができないか、THC とは逆の効果を示すことができないと結論づけられた。全体として、ヒトへの経口 CBD 投与が臨床的に重要な THC 様の主観的または生理学的作用、または THC もしくはその代謝物のかなりの血漿濃度をもたらすという証拠はない。

4. 一般的な薬理学

A. 投与経路及び投与量

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

臨床試験と調査研究で、CBD が一般に、カプセルあるいは、油剤(例えば、オリーブやゴマ油)に溶かされて、経口で摂取される。舌下または鼻腔内の経路で摂取されることもある。文献では、広範囲の経口投与量 100~800mg/日が報告されている [39]。

B. 薬物動態学

CBD のオイルベースのカプセルの経口摂取は、ヒトで算定された。おそらく、水への溶解度が低いために、消化管からの CBD 吸収は不安定であり、その結果として生じる薬物動態のプロフィールは、可変的である。経口摂取のバイオアベイラビリティ(生物学的利用能)が初回通過効果のために 6%と推定された [40]。健康な男性のボランティアに、600mg の CBD 経口投与の 1、2、3 時間後の CBD の全血中濃度の平均値± 標準偏差は、それぞれ 0.36 (0.64) ng/mL、1.62 (2.98) ng/mL、3.4 (6.42) ng/mL と報告されている[34]。ドラベ症候群の 4~10 歳の小児に 5、10 及び 20mg/kg/日の用量で CBD を投与すると、CBD 及びその代謝物である 6-OH-CBD、7OH-CBD、及び 7-COOH-CBD の血漿中濃度の曲線下面積が用量に比例して増加することが報告された[41]。エアロゾル化されたカブドウ糖は、経口投与よりも 5~10 分で速やかに最高血漿中濃度を示し、バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)が高いことが報告されている。

CBD は速やかに組織に分布し、分布容積は約 32L/kg と高い。THC と同様に、CBD は脂肪親和性が高いため、脂肪組織に優先的に蓄積する可能性がある[39, 42]。

CBD は、肝臓によって広範囲に消化吸収される。。主な経路は 7-OH-CBD への水酸化であり、その後さらに代謝され、多くの代謝産物が糞及び尿中に排泄される [40]。ヒト肝マイクロソーム(HLMs)を用いた研究では、CBD が蓄えられた HLMs によって、8つのモノヒドロキシル化した代謝物(6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-

OH-, 1"-OH-, 2"-OH-, 3"-OH-, 4"-OH-, and 5"-OH-CBDs)となったことを明らかにした。これらの代謝物で、6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH-, 4"-OH-CBDs は、主なものであった。

7つのヒト組み換えシトクロム P 酵素 CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 が CBD を代謝できると同定された。関与する2つの主なアイソフォームは、CYP3A4 と CYP2C19 がある [43]。

多くの研究で、CBD が in vitro で シトクロム P 酵素を阻害することを示したが、これが臨床的に使用される投与量で達成される濃度で起こることは明らかではない。

C. 薬力学

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

CBD は CB1 受容体で直接的には作用しないようであり、多くの研究が結合実験では測定可能な反応がないと報告している。CB1 受容体における潜在的なアゴニスト作用を検討した研究では、ほとんどの場合、作用は認められず、それぞれ高濃度 (>10 μ M) で、弱いアゴニスト作用と弱いアンタゴニスト作用が報告されている。CBD は CB2 受容体においても低親和性を示す [44]。

ヒト及び動物での一連の測定で、CBD は THC の作用とは非常に異なる作用を有することが示されている。マウスでは、CBD は CB1 活性化に関連する行動特性 (例えば、自発運動の抑制、低体温、抗侵害受容) を生じなかったが、THC は CB1 が活性化されると起こる全ての作用を生じた [45, 46]。

ヒトや動物を用いた神経画像研究では、CBD は THC とは概ね逆の作用を示すことが示されている [47]。THC とは対照的に、CBD は正常条件下では心拍数や血圧に影響を及ぼさないが、ストレスの動物モデルでは心拍数や血圧を低下させる [48]。THC と CBD の他の相違点については、以下で考察する。

一部の研究では、CBD が THC の作用の一部を低下または拮抗する可能性が示されている。この機序は不明であり、弱い CB1 アンタゴニストである可能性を示唆するものもある。最近のエビデンスは、それが CB1 受容体の負のアロステリックモジュレーターであり、それによって THC 及び他の CB1 アゴニストの作用の非競合的アンタゴニストとして作用する可能性を示唆している [44, 49]。最近の研究では、CBD は CB2 受容体においてもアロステリックモジュレーターとして作用する可能性が示唆されている [50]。

また、内因性カンナビノイド配位子 アナンダミドの作用増強などの間接的機序を介して、CBD はエンドカンナビノイド・システムと相互作用する可能性がある。これはアナンダミド再取り込みの遮断とその酵素分解の抑制に起因する [5, 9, 43]。

CBD がいくつかのエンド・カンナビノイドでない情報伝達系を調節することが示されている。これらの仕組みは、どれが CBD の潜在的な臨床的または他の影響のいずれかの原因であるかは明らかではない。これらの仕組みは、次のものが含まれる [51]。

- ・ アデノシン取り込みの阻害により、アデノシン受容体に間接的なアゴニスト活性が生じる可能性がある。
- ・ 5-HT1a 受容体での活性増強。
- ・ グリシン受容体サブタイプでの活性増強
- ・ オーフアン G タンパク質共役受容体 GPR55 の遮断

5. 毒性学

CBD の潜在的な毒性作用は、最近の文献を最新のものにした大規模なレビューが行われた[49] [50]。すべての潜在的な作用が調査されたわけではないが、一般的に、CBD は、比較的低い毒性を持つことが明らかにされている。下記は、*in vitro* と動物試験からの現在までに得られた関連する知見の一部である。

- ・ 腫瘍細胞系の発達に影響を与えるが、ほとんどの非腫瘍細胞に影響を持っていない。しかし、リンパ球ではアポトーシス促進作用が観察されている。
- ・ 萌芽期の発達に影響を与えない(限定的研究)
- ・ ホルモン of 潜在的変化のエビデンスは、まちまちであり、考えられる影響を示す証拠もあれば、用いた方法及び特定のホルモンに依存して、影響がないことを示唆する他の研究もある。
- ・ 極めて高用量を投与しない限り、それは広範囲の生理学的、生化学的なパラメータに対する効果あるいは動物行動に重大な影響を及ぼさない。(例えば、急性中毒量として 150mg/kg 超過、あるいは猿に 90 日間の 30mg/kg 超過の経口投与)
- ・ 免疫系に対する影響は不明である。より高濃度では免疫抑制のエビデンスがあるが、より低濃度では、免疫刺激が起こる可能性がある。
- ・ いくつかのシクロム P450 酵素の阻害を介して、CBD が薬物相互作用と関連づけられる可能性がある。しかし、これらの作用が生理的濃度で起こるかどうかはまだ明らかではない。

6. ヒトにおける有害反応

上記のとおり、CBD が THC のようなカンナビノイドで典型的に見られる作用をもたらさない。

また、以下に述べる乱用の可能性に関するヒトでの研究では、重大な影響を引き起こすことはできなかった[34]。

CBD の潜在的な治療効果に関する多くの比較試験及び非盲検試験において、CBD は一般に忍容性が良好であり、安全性プロファイルも良好である [39, 53]。てんかん治療のための CBD の使用を含む臨床試験については、9 章:治療応用で考察する。

7. 依存の可能性

A. 動物実験

雄のマウスは CBD(0.1、1、あるいは 3mg/kg)あるいは Δ 9-THC(1、3、あるいは 10mg/kg)で 1 日 1 回 14 日間注入(i.p)された。THC の作用への耐性が観察されたが、いずれの用量においての CBD への耐性も観察されなかった[54]。動物における CBD の身体依存の可能性は、研究で確認されなかった。

B. ヒト臨床試験

CBD の潜在的な身体依存作用(例えば、離脱症状や耐性)に関する対照をおいたヒト研究では、報告されていない。

8. 乱用の可能性

A. 動物実験

雄 Sprague-Dawley ラットで、低用量 CBD(5mg/kg)では、脳内自己刺激行動(ICSS)に必要とされる閾値頻度を変えなかった。しかし、高用量 CBD(10mg/kg,20mg/kg)では、報酬活性の低下を示唆する閾値の上昇をもたらした。この効果は、閾値を下げるコカイン、メタンフェタミンとオピオイドのような乱用麻薬と反対である[55]。

中脳辺縁腹側被蓋野-側坐核経路の細胞におけるドーパミン放出の増加は、ほとんどすべての乱用薬物に特徴的な共通の作用である。THC はこれらの細胞の発火頻度を増加させることが示されているが、CBD は影響を及ぼさなかった[56]。

CBD 単独投与は条件付け場所嗜好性(CPP)にほとんど影響しないようである。例えば、10mg/kg の CBD を投与した Long-Evans ラットでは CPP も CPA も認められなかった[57]。しかし、CBD 及び THC の増量(1、3、10mg/kg)で摂取したラットが THC 単独投与のラットではみられない CPP の傾向を示した[58]。著者はこれらを、受容体作用の変化ではなく、THC 濃度の上昇につながる薬物動態相互作用に起因すると考えた。

CBD は、THC 様の弁別刺激効果を示さないようである。例えば、THC を溶媒と区別するように訓練されたラットでは、CBD がテストされたいずれの用量でも THC の代用とならなかった[57]。CBD が同じく THC を溶媒と区別するように訓練されたハトで THC の代用にならなかった[59]。

B. ヒト臨床試験

研究数は限られているが、十分に管理されたヒトの実験研究からのエビデンスは CBD が乱用可能性と関連しないことを示している。CBD の単回投与量は、無作為化二重盲検試験で身体的影響と同様の乱用可能性の様々な試験を使って、健康的なボランティアに評価された[34]。

CBD の経口投与量 600mg では、嗜癮研究センターのインベントリーのスケール、視覚的なアナログムード・スケールの 16 項目、中毒あるいは精神病症状の主観的なレベルのスケールにおいて、プラセボ(偽薬)との違いがなかった。それと対照的に、THC(経口 10mg) 投与は、主観的な中毒及び陶酔感、並びに鎮静及び幻覚活性を反映する ARCI スケールの変化に関連した。THC は、同じく精神病症状と不安を増やした。THC が心拍数を増やしたのに対して、CBD は生理学的効果を持っていなかった。

非活性(0.01% THC)及び活性(5.30~5.80% THC)マリファナ喫煙の影響に対する CBD (0、200、400、800mg、p.o.)前処置の影響を評価するために、無作為化二重盲検被験者の臨床試験を行った。健康なマリファナ喫煙者(n=31)は、マリファナ投与の 90 分前に CBD を投与する 8 回の外来を完了した。プラセボの血圧降下条件下では、活性マリファナは有意に多くの参加者によって自己投与され、非活性マリファナと比較して、主観的評価及び心拍数の有意な、時間依存性の上昇をもたらした。

CBD 単独では、有意な精神作用、心血管または他の影響は生じなかった。マリファナ自己投与、自覚作用、マリファナ評価は、プラセボカプセルに対する CBD 投与量の関数として変化しなかった。これらの知見は、経口 CBD がマリファナ喫煙の強化作用、生理学的作用、または肯定的な主観的作用を低下させないことを示唆する[60]。

次に、本試験の著者らは、経口投与による CBD の乱用性プロファイルを、経口投与によるプラセボ及び実薬のマリファナ喫煙と比較検討するために、このデータの 2 回目の解析を行った。この解析の結果は、CBD が活性マリファナと比較して全ての測定(視覚アナログ尺度、数字記号置換課題などの精神運動能力、心拍数及び血圧を含む)でプラセボ様であることを示し、これらは乱用者に関連した主観的影響、並びに他の一連の影響を生じた[61]。

9. 医療への応用、医療目的使用の範囲及び医療使用の疫学

てんかん

CBD の臨床使用はてんかん治療で最も進んでいる。臨床試験において CBD は少なくともいくつかの型のでんかんに対する有効な治療として実証されており、単一の純粋な CBD 製品(Epidiolex®)が現在フェーズⅢ試験に入っている。

この目的のための CBD 使用は、1970 年代に溯っている多くの動物における研究に基づいている[62]。これらの研究は、多くの動物モデルにおいて CBD の抗てんかん活性を実証した。この研究に基づいて、CBD がてんかんを持っている患者に試験されている。

非常に初期の小規模な二重盲検プラセボ対照試験で、患者が慣行の薬物療法に加えて、CBD を 200mg/日(4 例)あるいは、プラセボ(5 例) を 3 ヶ月間投与された。CBD 群で、2 例の患者が全 3 カ月間でてんかんに加からず、1 例が部分的に改善し、4 例目は改善しなかった。改善がプラセボ群では観察され

ず、毒性作用がいずれの群に対して報告されなかった。この研究は、症例数が少ないこと、盲検性に関するデザインが不明確であること、部分的改善の定義がないことなど、多くの限界を持っている[63]。

別の研究では、「側頭部に焦点を当てた二次性全般てんかん」の患者 15 例を無作為に 2 群に分けた。二重盲検法では、各患者に、既存の処方抗てんかん薬(症状のコントロールにはもはや効果がなかった)と併用して、最大 4 ヶ月半の間、1 日 200~300mg の CBD またはプラセボを投与した。CBD は全患者で忍容性があり、毒性の徴候や重篤な副作用は認められなかった。CBD 治療群の 8 人の参加者のうち、4 人は試験期間を通してほとんど発作エピソードがないと報告されたが、他の 3 人は部分的な臨床的改善を示した。CBD は 1 例で無効であった。これに対し、プラセボ群 7 例の臨床状態は不変であり、1 例が改善を示した[64]。

また、CBD の有効性に関しては否定的な報告も散見される。1986 年に報告された試験では、200~300mg/日の用量の CBD を 1 ヶ月間投与した結果、治療群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった[65]。同様に、CBD 100mg を 1 日 3 回投与する 6 ヶ月間の二重盲検試験でも、発作頻度の変化や認知や行動の改善は認められなかった[66]。

重症、難治性、小児期発症、治療抵抗性てんかん患者を対象に CBD の効果を検討したいくつかの試験の結果が報告されている。1 つ目は、試験登録前に安定用量の抗てんかん薬を投与されていた患者 214 例(1~30 歳)を対象とした非盲検試験であった。

患者には CBD を経口投与し、最初は 1 日当たり 2~5mg/kg を投与し、その後、不耐性になるまで、または試験施設に依存して 1 日当たり 25mg/kg または 50mg/kg の最大用量まで漸増した。主要評価項目は、発作頻度の変化率とした。CBD 群では、運動発作の月ごとの頻度の中央値は、12 週間の治療期にわたり、治療開始時の 30.0 から 15.8 に低下した。この試験は安全性を評価するためにもデザインされていたが、対照群がないことは、その結果を CBD が特定の影響をもたらす可能性を評価するために用いることができないことを意味している。10%以上に認められた有害事象は、傾眠、食欲減退、下痢、疲労及び痙攣であった。5 例(3%)が有害事象のため投与を中止した。重篤な有害事象は 48 例(30%)に認められ、そのうち 20 例(12%)に CBD の使用に関連すると考えられる重度の有害事象が発現し、そのうち最も多かったのはてんかん重積状態(n=9[6%])であった[67]。

同じ研究グループが、薬剤耐性発作と高い死亡率と関連する複雑な小児てんかん疾患である Dravet 症候群に対する CBD 治療の比較試験の結果を報告した。二重盲検プラセボ対照試験では、ドラベット症候群の小児及び若年成人 120 人が、標準的な抗てんかん治療(中央値 3.0 剤)に加えて、CBD 経口服液剤(1 日 20mg/kg)またはプラセボのいずれかにランダムに割り付けられた。著者らは、CBD が 1 ヶ月あたりの痙攣発作頻度の中央値を 12.4 から 5.9 に減少させたのに対し、プラセボでは 14.9 から 14.1 に減少させたと報告した。プラセボ群ではゼロであったのに対し、CBD 群では少数(5%)の患者で発作が消失した。CBD 群でプラセボ群よりも高頻度に発現した有害事象は、下痢(31% 対 10%)、食欲不振(28% 対 5%)及び傾眠(36% 対 10%)であった。その他に注目された有害作用は、嘔吐、疲労、発熱及び肝機能検査値の異常であった。有害作用により、CBD 群では 8 例が中止されたのに対し、プラセボ群では 1 例が中止された[68]。

最近、同様の試験が実施され、治療抵抗性である様々な種類の発作(下垂発作を含む)を引き起こすてんかん性脳症の重症型である Lennox-Gastaut 症候群患者における CBD の安全性と有効性について報告された。臨床施設 24 カ所(米国、オランダ、ポーランド)にわたり、2~55 歳の患者計 171 例を無作為に割り付け、抗てんかんレジメン(各群平均 3 薬剤/患者)に追加して実薬 CBD [200mg/kg、経口服液剤] (n=86)またはマッチさせたプラセボ(n=85)を投与した。CBD は 14 週間毎日投与された:2 週間の用量漸増(開始用量

2.5mg/kg、PO)及び 12 週間の維持(200mg/kg、PO)、10 日間の用量漸減も治療終了時に含めた。著者らは、CBD 治療により、欠神発作頻度が中央値で 43.9%減少したのに対し(ベースライン時 71.4 回/患者/月; 治療中 31.4 回)、プラセボ群では 21.8%減少したと報告している(ベースライン時 74.7 回、治療中 56.3 回)。CBD はまた、欠神発作頻度の $\geq 50\%$ 減少を経験した患者数を増加させた(プラセボ群の 24% (n=20)と比較して、CBD 群の 44%患者(n=38))。また、CBD は他の非定型欠神発作を減少させた(CBD 群で 49.4%、プラセボ群で 22.9%)。CBD 群の少数の患者(n=3)は、12 週間の維持投与中に発作が消失したのに対し、プラセボ群ではゼロであった。

治療関連の有害事象は、CBD 群の方がプラセボ群よりも高頻度に発現し、以前の試験で報告された事象と類似していた:下痢(13%対 4%)、傾眠(14%対 8%)、食欲減退(9%対 1%)、嘔吐(7%対 5%)及び発熱(両群とも 1%)。肝機能検査値の上昇(基準値上限の 3 倍超)は、CBD 群 20 例、プラセボ群 1 例に認められた[69]。

臨床試験で認められたカンナビジオールの副作用の一部は、他の抗てんかん薬との相互作用に関連している可能性が示唆されている。例えば、最近の研究では、クロバザムと CBD を併用している難治性てんかん患者 13 例を評価した。13 例中 9 例で発作が 50%を超えて減少し、これは反応率 70%に相当した。13 例中 10 例(77%)に副作用が報告されたが、クロバザムの減量により軽減した。全被験者が CBD に良好な忍容性を示した[70]。

CBD(Epidiolex®: GW Pharmaceuticals)は、2 歳以上の患者における Lennox-Gastaut 症候群及び Dravet 症候群に関連する発作の治療薬として、2017 年に米国食品医薬品局に規制当局の承認を申請した。2018 年 4 月に、CBD の承認を支持するために委員会の投票で公開諮問委員会が開かれた。委員会の承認は拘束力がなくむしろ諮問であるが、FDA が委員会の投票に同意することは最も一般的である。

その他の適応症

また、CBD が他の多くの病態に対して有用な治療法である可能性を示すエビデンスもある。しかし、この研究はてんかんの治療よりもかなり進んでいない。ほとんどの適応症については、前臨床エビデンスしかないが、前臨床エビデンスと限られた臨床エビデンスの組み合わせがいくつかある。CBD が評価されている病態の範囲は多様であり、その神経保護、抗てんかん、低酸素虚血、抗不安薬、抗精神病薬、鎮痛薬、抗炎症薬、抗喘息薬、及び抗腫瘍特性と一致する[39, 53, 71]。これらの適応症の一部に関するエビデンスは最近 Pisanti ら[72]により検討された。

さらに、最近のヒトでの研究では、移植受容のための CBD の治療シグナル(造血細胞移植後の移植片対宿主病の発症を減少させる)[73]と統合失調症の陽性症状の一部を減少させる(1000mg/日、PO) [74]ことが報告されている。他の最近の報告では、潰瘍性大腸炎の症状(最大 500mg/日、PO) [75]、腎移植患者の慢性疼痛(50~300mg/日、PO) [76]、実験的に誘発された不安(600mg、PO)を軽減するための CBD の有効性は実証されていない[77]。

調査されている別の可能な治療適用は、薬物嗜癮を治療するための CBD の使用である。最近のシステムティックレビューでは、CBD がオピオイド、コカイン、及び精神刺激薬嗜癮に対して治療特性を有する可能性を示唆する前臨床研究は限られており、いくつかの予備的データは、CBD がヒトにおけるマリファナ喫煙嗜癮に有益である可能性を示唆していると結論付けた。しかし、潜在的な治療として CBD を評価するためにはかなり多くの研究が必要である[78]。

10. WHO 必須医薬品モデルリストへの収載

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

11. 製造販売承認(医薬品として)

現在、承認された純粋な CBD 製品はない。しかし、開発中の製品はいくつかある。

Epidiolex®(エピディオレックス)は植物由来の純粋な CBD の液状経口製剤である。英国の GW Pharmaceuticals 社で製造されており、治療抵抗性の発作性疾患である Dravet 症候群と Lennox-Gastaut 症候群のいずれについてもフェーズ III 試験で陽性結果を示している。この治療への適用に関する公表された結果は、第 9 章:治療への適用に記載されている[67-70]。

Arvisol(アルビソル)は、純粋な CBD を含有する経口錠剤である。これは、オランダのエコー・ファーマシューティカルズ(Echo Pharmaceuticals)によって開発されており、統合失調症及びてんかんを含む様々な神経障害の治療のために登録されることが意図されている。Arvisol®は現在もフェーズ I 臨床試験を実施中であり、医薬品としてはまだ入手できない[80]。

Zynerba® Pharmaceuticals 社は、経皮用に設計された CBD ゲル(ZYN002)を開発中である。ZYN002 の目標適応症は、Fragile X 症候群、成人難治性焦点性てんかん及び発達性てんかん性の脳症である。この製剤は現在、脆弱 X 症候群に対するオープンラベルのフェーズ 2 試験中である。推奨用量は 50mg/日から開始し、250mg/日まで増量する[81]。

Bionorica®(バイオノリカ、ドイツ)は、ヘンプ工場から多段階の工程で抽出した純粋な CBD 製品を結晶性粉末(THC ファームによる製造完了)に開発した[82]。

STI ファーマシューティカルズ(エスセックス、英国)は、純粋な合成 CBD の結晶性粉末を複数回投与して開発した。本剤は、経口カプセル製剤(200~800mg)において、マリファナによる自覚作用に対する作用が第 II 相試験で評価されている[60]。さらに、STI は吸入用のエアロゾル化製剤を製造しており、タバコ喫煙のための自由摂取用量デザイン(400 ug/スプレー)を用いて評価した[83]。最後に、別の研究では、移植片対宿主病の経口製剤としてオリーブ油に溶解した CBD を検討した[73]。

INSYS Pharmaceuticals (米国)は純粋な CBD の経口溶液を開発した。現在、小児欠神発作(20~40mg)を対象としたフェーズ 2 試験や、乳児痙攣型発作に対してピガバトリンと併用する補助療法としてフェーズ 3 試験を実施中である。現在、Prader-Willi 症候群に対してフェーズ 2 試験が登録されており、治療抵抗性発作性疾患に対するオープンラベルアクセス試験がある。また、本剤はヒト臨床検査試験にも組み入れられ、300~900mg の用量で不安様行動の評価が行われ、陰性所見が得られている[84]。

PhytoTech Therapeutics (テルアビブ、イスラエル)は、ゼラチン・マトリックス・ペレットに埋め込まれた精製 CBD を含む経口製剤(PTL101)を開発中である。本剤のフェーズ I 試験(10~100mg)が実施され、CBD

を含む標準品と比較して有意に高いバイオアベイラビリティ(生物学的利用能)が認められた(後述「Sativex®」参照)[85]。

Ananda Scientific (イスラエル)は、医薬用として純粋な CBD を製造しており、現在イスラエルでフェーズ I の薬物動態試験が進行中であると報告しており、他にも数多くの試験がイスラエルと中国で計画されている[86]。

2015年、米国食品医薬品局(FDA)は、新生児低酸素性虚血性脳症(NHIE)を治療するための静脈内 CBD の GW Pharmaceuticals Fast Track 指定を認めた[87]。また、欧州委員会は周産期仮死の治療に使用する CBD の希少疾病指定(EU/3/15/1520)を認めた[88]。NHIE 及び周産期仮死は、出生過程で引き起こされる窒息による急性または亜急性の脳損傷の形態であり、出生時の酸素欠乏(低酸素症)に起因する。現在のところ、これらの病態に対して利用可能な他の治療法はないが、動物モデルにおける CBD の有効性を示すエビデンスがある[89]。

さまざまな疾患/症状のためのピルやカプセルなど、目的とする医薬品を含む多数の CBD 製品があり、またローション、オイル、食品、ドリンク、シャンプー、化粧品なども規制当局の監督なしに製造・配布されており、しばしば未確認の内容で製造・配布されている[90]。米国食品医薬品局は、不正な医療クレーム(エビデンスのない健康上の利益を記載)及び不正な生産クレーム(検査で CBD が存在しないことが実証された場合、特定濃度の CBD を含む市販製品)に対する 2 つの主要な一連の警告書簡を製造業者に発行している[91]。

CBD 配合剤

現在、CBD は THC との併用で 1:1 の比率(Sativex®、サティベックス)で販売されており、これは GW ファーマシューティカルズにより多くの国で販売されている[92]。この組合せはナビキシモルスと呼ばれることがあり、これは米国認定名(USAN)協議会によって与えられた名称である。本品目は別途の ECDD レビューで扱う。

12. 産業用途

純 CBD は、合法的な産業利用はない。

13. 非医療的使用、乱用及び依存

現在のところ、純粋な CBD の使用に関連した虐待や依存の症例報告はない。純粋な CBD の非医療的使用に関する公表された統計もない。

CBD 系製品の未承認の医療用途がある。これらは高 CBD 含有植物から生産され、油やカプセルを含む様々な形で分布する。これらの製品は、てんかん、がん、AIDS/HIV、不安、関節炎、疼痛、心的外傷後ストレス障害(PTSD)など、さまざまな疾患の未承認治療薬としてオンラインで販売されている。さらに、CBD は、

シャンプーやスキンケアなどの皮膚や美容製品にも使用されている[93, 94]。また、精神作用物質の検討のための世界保健機関(WHO)質問票に関する報告書付録 1:参照。

14. 非医療的使用、乱用及び依存に関連する公衆衛生問題の性質及び大きさ

現在のところ、純粋な CBD の使用に関連する公衆衛生上の問題(例えば、薬物症例の影響下での運転、併存疾患)は認められていない。

第 40 会期 ECDD の精神作用物質の検討のための世界保健機関(WHO)質問票の報告:カンナビジオールの評価 付録 1:参照。

15. 合法的製造、消費及び国際取引

医療目的のための CBD の合法的な製品は、11 章に記載している。参照、付録 1:向精神物質の審査のために WHO アンケートで報告してください。

第 40 会期 ECDD の精神作用物質の検討のための世界保健機関(WHO)質問票の報告:カンナビジオールの評価 付録 1:参照。

16. 非合法製造、流通及び関連情報

現在、利用可能な発表された統計(例えば不正な CBD のてんかんにおける国別データ)はない。

第 40 会期 ECDD の精神作用物質の検討のための世界保健機関(WHO)質問票の報告:カンナビジオールの評価 付録 1:参照。

17. 現在の国際的管理及びその影響

CBD は、1961 年、1971 年、1988 年の国連の国際薬物統制条約のスケジュールのリストに記載されていない[95]。

しかし、CBD は、GW 製薬によって大麻草の抽出物として製薬目的で生産されている。大麻草の抽出物として生産される CBD は、現在、1961 年麻薬単一条約のスケジュール I (大麻抽出物)に含まれている。

18. 現在及び過去の国家規制

イギリス: 医療目的のために使われる CBD を含む製品は、標準的な免許必要条件の適用を受ける医薬品と考えられるという声明が 2016 年に医療・医薬品規制局 (MHRA) によって発表された[96]。

アメリカ: CBD は大麻草に存在する多くのカンナビノイドの 1 つであり、そのため、規制物質法(スケジュール I は、乱用の可能性が高く、現在受け入れられている医学的使用がない薬物にのみに適応され、最も制限/規制されている薬物群)のスケジュール I にある。

カナダ: CBD は、規制薬物・物質法スケジュール II にリスト化された規制物質として「大麻草、おの調合品及び派生物」で明確にリスト化されている。しかしながら、2016 年に医学目的のためのカナダアクセス規制が施行され、医療目的の大麻草の利用ができるようになった。これらの規則は、CBD を含む医療目的に使用される大麻草へのアクセスを改善する[97]。

オーストラリア: 2015 年に、大麻草に見られるカンナビノイド 2%以下を含む治療用の調製物中の CBD は、「処方箋のみの医薬品または処方箋の動物用医薬品」としてスケジュール 4 に入れられた。これ以前は、禁止物質としてスケジュール 9 に収載されていた[98]。

ニュージーランド: CBD は、管理下の薬物である。しかし、2017 年 9 月に「医薬品の誤用に関する改正規則 2017」を通過することにより、現在規制により課せられている制限の多くがその後削除されている。この変更は、CBD 製品が、他の天然に存在するカンナビノイドのレベルがカンナビノイド含有量の 2%未満である場合、医学的使用のためにアクセスしやすくなることを意味する[99]。

スイス: CBD は、CBD は精神作用作用をもたらさないため、麻薬法の対象外である。それは依然として標準的なスイスの法律の対象となっている[100]。

精神作用物質の検討のための世界保健機関(WHO)質問表に関する報告書(付録 1:参照)も参照されたい。

19. 物質のスケジューリングに関する勧告に関連する

その他の医学的及び科学的事項

特になし

参照

1. NCBI. PubChem Compound Database; CID=26346 August 1 2017]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26346>
2. Cayman Chemical. Cannabidiol (DEA Schedule I Regulated Compound). Safety Data Sheet 2015; Available from: <https://www.caymanchem.com/msdss/90080m.pdf>.
3. WHO Expert Committee on Drug Dependence : thirty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series ; no. 1005). Licence: CC BYNC-SA 3.0 IGO.
4. Shah, V.J., Synthesis of cannabidiol stereoisomers and analogs as potential anticonvulsant agents. The University of Arizona.
5. Bisogno, T., et al., Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *British Journal of Pharmacology*, 2001. 134(4): p. 845-852.
6. Leite, J., et al., Anticonvulsant Effects of the (-) and (+) Isomers of Cannabidiol and Their Dimethylheptyl Homologs. Vol. 24. 1982. 141-6.
7. Petrzilka, T., W. Haefliger, and C. Sikemeier, Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta*, 1969. 52(4): p. 1102-1134.
8. Baek, S.-H., M. Srebnik, and R. Mechoulam, Boron trifluoride etherate on alimina - a modified Lewis acid reagent. An improved synthesis of cannabidiol. Vol. 26. 1985. 1083-1086.
9. Mechoulam, R. and L. Hanus, Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chem Phys Lipids*, 2002. 121(1- 2): p. 35-43.
10. Marks, M.D., et al., Identification of candidate genes affecting $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol biosynthesis in *Cannabis sativa*. *Journal of Experimental Botany*, 2009. 60(13): p. 3715-3726.
11. Taura, F., et al., Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type *Cannabis sativa*. *FEBS Letters*, 2007. 581(16): p. 2929-2934.
12. Russo, E.B., Cannabidiol Claims and Misconceptions. *Trends in pharmacological sciences*, 2017. 38(3): p. 198-201.
13. Sikora, V., et al., Influence of agroclimatic conditions on content of main cannabinoids in industrial hemp (*Cannabis sativa* L.). Vol. 43. 2011.
14. Tocris Bioscience. https://www.tocris.com/products/minus-cannabidiol_1570#productdetails.
15. Aman, T., A. Rashid, and I. Khokhar, Spectrophotometric Determination of Cannabidiol. *Analytical Letters*, 1993. 26(10): p. 2113-2125.
16. Schwöpe, D.M., K.B. Scheidweiler, and M.A. Huestis, Direct quantification of cannabinoids and cannabinoid glucuronides in whole blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011. 401(4): p. 1273.
17. Sorensen, L.K. and J.B. Hasselstrom, Sensitive Determination of Cannabinoids in Whole Blood by LC-MS-MS After Rapid Removal of Phospholipids by Filtration. *J Anal Toxicol*, 2017. 41(5): p. 382-391.

18. Salomone, A., et al., Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples. *J Mass Spectrom*, 2012. 47(5): p. 604-10.
19. Wei, B., L. Wang, and B.C. Blount, Analysis of Cannabinoids and Their Metabolites in Human Urine. *Anal Chem*, 2015. 87(20): p. 10183-7.
20. Aizpurua-Olaizola, O., et al., Simultaneous quantification of major cannabinoids and metabolites in human urine and plasma by HPLC-MS/MS and enzyme-alkaline hydrolysis. *Drug Test Anal*, 2017. 9(4): p. 626-633.
21. Cirimele, V., et al., Testing human hair for Cannabis. III. rapid screening procedure for the simultaneous identification of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabinol, and cannabidiol. *J Anal Toxicol*, 1996. 20(1): p. 13-6.
22. Kim, J.Y., et al., Simultaneous determination of cannabidiol, cannabinol, and delta9-tetrahydrocannabinol in human hair by gas chromatography-mass spectrometry. *Arch Pharm Res*, 2005. 28(9): p. 1086-91.
23. Moore, C., S. Rana, and C. Coulter, Simultaneous identification of 2-carboxytetrahydrocannabinol, tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol in oral fluid. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007. 852(1-2): p. 459-64.
24. Andrenyak, D.M., et al., Determination of -9-Tetrahydrocannabinol (THC), 11- hydroxy-THC, 11-nor-9-carboxy-THC and Cannabidiol in Human Plasma using Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol*, 2017. 41(4): p. 277
25. Milman, G., et al., Cannabinoids and Metabolites in Expectorated Oral Fluid Following Controlled Smoked Cannabis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2012. 413(7-8): p. 765-770.
26. Karschner, E.L., et al., Validation of a Two-Dimensional Gas Chromatography Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Quantification of Cannabidiol, Δ (9)-Tetrahydrocannabinol (THC), 11-Hydroxy-THC and 11-nor-9-Carboxy-THC in Plasma. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2010. 397(2): p. 603-611.
27. Andrews, R. and S. Paterson, A validated method for the analysis of cannabinoids in post-mortem blood using liquid-liquid extraction and two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int*, 2012. 222(1-3): p. 111-7.
28. Gaoni, Y. and R. Mechoulam, Hashish-VII. The isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols. Vol. 22. 1966. 1481-1488.
29. Webster, G.R., L. Sarna, and R. Mechoulam, Conversion of cbd to delta8-thc and delta9-thc. 2004, Google Patents.
30. Watanabe, K., et al., Conversion of cannabidiol to Δ 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in artificial gastric juice, and their pharmacological effects in mice. *Forensic Toxicology*, 2007. 25(1): p. 16-21.
31. Merrick, J., et al., Identification of psychoactive degradants of cannabidiol in simulated gastric and physiological fluid. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2016. 1(1): p. 102-112.
32. Bonn-Miller, M.O., S.L. Banks, and T. Sebree, Conversion of Cannabidiol Following Oral Administration: Authors' Response to Grotenhermen et al. DOI: 10.1089/can. 2016.0036. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 5-7

33. Wray, L., C. Stott, N. Jones, and S. Wright, Cannabidiol Does Not Convert to Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in an In Vivo Animal Model. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 282-287.
34. Martin-Santos, R., et al., Acute effects of a single, oral dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*, 2012. 18(32): p. 4966-79.
35. Consroe, P., et al., Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1991. 40(3): p. 701-708.
36. Grotenhermen, F., E. Russo, and A.W. Zuardi, Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1(1):102-112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 1-4.
37. Consroe, P., et al., Interaction of cannabidiol and alcohol in humans. *Psychopharmacology*, 1979. 66(1): p. 45-50.
38. Nahler, G., et al., A Conversion of Oral Cannabidiol to Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 81- 86
39. Fasinu, P.S., et al., Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as 25 New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy*, 2016. 36(7): p. 781-96.
40. Hawksworth, G. and K. McArdle, Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. Pharmaceutical Press, London, 2004: p. 205-228.
41. Devinsky, O., et al., Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*, 2018. 90(14): p. e1204-e1211.
42. Ohlsson, A., et al., Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biological Mass Spectrometry*, 1986. 13(2): p. 77-83.
43. Jiang, R., et al., Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci*, 2011. 89(5-6): p. 165-70.
44. McPartland, J.M., et al., Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *British Journal of Pharmacology*, 2015. 172(3): p. 737-753.
45. Pertwee, R., The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 2008. 153(2): p. 199-215.
46. Long, L.E., et al., A behavioural comparison of acute and chronic Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010. 13(7): p. 861-876.
47. Batalla, A., et al., Neuroimaging studies of acute effects of THC and CBD in humans and animals: a systematic review. *Current pharmaceutical design*, 2014. 20(13): p. 2168-2185.
48. Sultan, S.R., et al., A systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of Cannabidiol. *Frontiers in pharmacology*, 2017. 8.
49. Laprairie, R., et al., Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British journal of pharmacology*, 2015. 172(20): p. 4790-4805.

50. Martínez-Pinilla, E. et al., Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors. *Frontiers in Pharmacology*, 2017. 8(744): p. 1-10.
51. Bih, C.I., et al., Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics*, 2015. 12(4): p. 699-730.
52. Machado Bergamaschi, M., et al., Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*, 2011. 6(4): p. 237-249.
53. Iffland, K. and F. Grotenhermen, An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p. 139-154.
54. Hayakawa, K., et al., Repeated treatment with cannabidiol but not $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. *Neuropharmacology*, 2007. 52(4): p. 1079-1087.
55. Katsidoni, V., I. Anagnostou, and G. Panagis, Cannabidiol inhibits the rewardfacilitating effect of morphine: Involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addiction Biology*, 2013. 18(2): p. 286-296.
56. French, E.D., K. Dillon, and X. Wu, Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*, 1997. 8(3): p. 649-652.
57. Vann, R.E., et al., Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol. *Drug and Alcohol Dependence*, 2008. 94(1-3): p. 191-198
58. Klein, C., et al., Cannabidiol potentiates $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology*, 2011. 218(2): p. 443-457.
59. Jarbe, T.U.C., B.G. Henriksson, and G.C. Ohlin, $\Delta 9$ -THC as a discriminative cue in pigeons: effects of $\Delta 8$ -THC, CBD, and CBN. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1977. 228(1): p. 68-72.
60. Haney, M., et al., Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2016. 41(8): p. 1974-1982.
61. Babalonis, S., et al., Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Drug and alcohol dependence*, 2017. 172: p. 9-13.
62. Do Val-da Silva, R.A., et al., Protective effects of cannabidiol against seizures and neuronal death in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Pharmacology*, 2017. 8.
63. Mechoulam, R. and E. Carlini, Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften*, 1978. 65(4): p. 174-179.
64. Cunha, J.M., et al., Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, 1980. 21(3): p. 175-185.
65. Ames, F. and S. Cridland, Anticonvulsant effect of cannabidiol. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1986. 69(1): p. 14-14.
66. Trumbly, B. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. in Presented at Marijuana'90 Int. Conf. on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari (Crete). 1990.

67. Devinsky, O., et al., Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 2016. 15(3): p. 270-278.
68. Devinsky, O., et al., Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2017. 376(21): p. 2011-2020.
69. Thiele, E.A., et al., Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018. 391(10125): p.1085-1096.
70. Geffrey, A.L., et al., Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2015. 56(8): p. 1246-1251.
71. Devinsky, O., et al., Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 2014. 55(6): p. 791-802.
72. Pisanti, S., et al., Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*, 2017. 175: p. 133-150.
73. Yeshurun, M., et al., Cannabidiol for the prevention of Graft-versus-Host-Disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Results of a Phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(10): p. 1770-5.
74. McGuire, P., et al., Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2018. 175(3): p. 225-231.
75. Irving, P.M., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pilot study of cannabidiol-rich botanical extract in the symptomatic treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2018. 24(4): p. 714-724.
76. Cunetti, L., et al., Chronic pain treatment with cannabidiol in kidney transplant patients in Uruguay. *Transplant Proc*, 2018. 50(2): p. 461-464.
77. Hundal, H., et al., The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *J Psychopharmacol*, 2018. 32(3): p. 276-282.
78. Prud'homme, M., R. Cata, and D. Jutras-Aswad, Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: a systematic review of the evidence. *Substance abuse: research and treatment*, 2015. 9: p. 33.
79. World Health Organisation. WHO Model Lists of Essential Medicines. March 2017 21 August 2017]; Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
80. Echo Pharmaceuticals B.V. Improved uptake of cannabinoid based medicine. Available 27 from: <http://www.echo-pharma.com/en/about-us/news/improved-uptake-of-cannabinoidbased-medicine>
81. Zynerva® Pharmaceuticals. Available from: <http://zynerva.com/>.
82. Bionorica/THC Pharma. Available from: <http://www.cannabidiolsolutions.com/production-process/>.
83. Morgan, C.J., et al., Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav*, 2013. 38(9): p. 2433-2436.
84. Arndt, D.L., and H. de Wit, Cannabidiol does not dampen responses to emotional stimuli in healthy adults. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. 2(1): p.105-113.
85. Atsmon, J., et al., Single-dose pharmacokinetics of oral cannabidiol following administration of PTL101: A new formulation based on gelatin matrix pellets technology. *Clin Pharm Drug Dev*, 2017. doi: 10.1002/cpdd.408.
86. Ananda Scientific. Available from: <https://www.anandascientific.com/>.

87. GW pharmaceuticals. GW Pharmaceuticals Receives FDA Fast Track and EMA Orphan Designations for Intravenous Cannabidiol in the Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (NHIE). 6 August 2015 11 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticalsreceives-fda-fast-track-and-ema-orphan-designations-intravenous>.
88. European Medicines Agency. EU/3/15/1520 orphan designation for cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia. 28 July 2015 10 August 2017]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphan/2015/08/human_orphan_001612.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
89. Mohammed, N., et al., Neuroprotective Effects of Cannabidiol in Hypoxic Ischemic Insult. The Therapeutic Window in Newborn Mice. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets- CNS & Neurological Disorders), 2017. 16(1): p. 102-108.
90. Bonn-Miller, M.O., et al., Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. JAMA, 2017. 318(17): p. 1708-1709.
91. U.S. Food and Drug Administration. Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm484109.htm>.
92. GW pharmaceuticals. Sativex. 2016 10 August 2017]; Available from: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline/sativex>
93. Medical Marijuana Inc. What is cannabidiol? 11 October 2016 20 August 2018]; Available from: <http://www.medicalmarijuanainc.com/what-is-cannabidiol/>.
94. Canabidol™ The Best Selling CBD Supplement in Europe. CBD cannabis oil. 20 August 2017]; Available from: <https://canabidol.com/>.
95. United Nations Office on Drugs and Crime. International Drug Control Conventions. [cited 21 August 2017; Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html>.
96. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 1 August 2017]; Available from: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-statement-on-products-containingcannabidiol-cbd>
97. Government of Canada Justice Laws Website. 1 August 2017]; Available from: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/FullText.html>.
98. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. 1 August 2017]; Available from: <https://www.tga.gov.au/book/part-finaldecisions-matters-referred-expert-advisory-committee-2>.
99. New Zealand Government Ministry of Health. 6 September 2017]; Available from: <http://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disabilitysystem/medicines-control/medicinal-cannabis/cbd-products>.
100. Swiss Agency for Therapeutic Products. 1 August 2017]; Available from: <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03778/index.html?lang=en>

付録 1:WHO/ECDD(依存性薬物専門家委員会)批評的審査

カンナビジオール(CBD)

専門家ピアレビュー1

1.審査報告書に基づくコメント

a.依存及び乱用の可能性に関するエビデンス

依存の可能性:

本レビューでは、実験動物及びヒト被験者における CBD の潜在的な身体依存作用に関する研究を特定することはできなかった。このレビューは、少なくとも 1 件の研究では CBD の作用に対する耐性は誘導できなかったが、どのような作用に対する耐性を示すものではないことを示している。CBD が THC 様作用を生じ得る可能性に関して、審査は「・・・ヒトへの経口 CBD 投与が臨床的に重要な THC 様の主観的又は生理学的作用、又は THC 又はその代謝物のかなりの血漿中濃度をもたらすという証拠はない」と指摘している。

乱用の可能性:

CBD は、CB 1 の受容体には直接的には作用しないようである。多くの受容体は大麻草の乱用に関連した作用を媒介すると考えている。さらに、マウス・テトラッド・アッセイでは THC 様作用を生じない。一般に、CBD の作用は、脳内自己刺激行動(ICSS)閾値を上昇させる。中脳辺縁系 VTA-n 側坐経路におけるドーパミン放出を増加させない、という点で、前臨床研究における乱用の可能性を示唆していない。条件付け場所嗜好性を誘発しない。また、ラットやハトの THC 弁別刺激にも一般化しない。

ヒト臨床研究では、「研究数は限られているが、十分に管理されたヒト臨床研究から得られたエビデンスは、CBD が乱用の可能性と関連していないことを示している」とのレビューが示されている。実際、この記述を支持するために引用された研究は 2 件のみで、文献は限られているようである。

1 件の研究では、CBD600mg を経口投与しても、嗜癮研究センター・インベントリー・スケール(ARC)の健常被験者においてプラセボとの差は認められなかった。マリファナ喫煙者を対象とした無作為化二重盲検試験では、CBD を単独で 800mg p.o.まで投与した。有意な精神活性、心血管系または他の影響は生じず、種々の検査において乱用関連指標はなかった。

b.誤用による個人や社会へのリスク

このレビューは、CBD が比較的低い毒性を有することが明らかにされていることを示しているが、全ての潜在的影響が探索されているわけではないことも示している。レビューで特異的に同定された毒性作用のいずれも、特に問題があるように思われなかった。残念ながら、毒性試験のセクション全体は、一次的な科学的情報源への言及なしに、1 件のレビューとその 1 件のレビューの更新に基づいているようである。CBD の治療可能性を検討した臨床試験で報告された有害事象は、傾眠、食欲減退、下痢、疲労などであったが、これらに限定されるものではなかった。

c.各国における問題の大きさ(誤用、違法生産、密輸等)

審査の結果、「現時点では、純粋な CBD の使用に関連した公衆衛生上の問題(例えば、薬物症例の影響下での運転、併存症)は認められていない」ことが示され、さらに、不法な CBD の発作に関する公表された統計が利用可能ではないことが示された。しかし、がんから PTSD までの様々な疾患に対して様々な形で流通している CBD ベースの製品の未記載の医学的使用がある。

このピアレビュー(2018年5月17日)の時点では、参加国の付属文書データはコメントに利用できなかった。

d.医療(獣医学を含む)実践のための物質の必要性

CBD は必須医薬品の世界保健機関(WHO)モデルリスト(第 20 版)や小児必須医薬品の世界保健機関(WHO)モデルリスト(第 6 版)には記載されていない。CBD は現在、GW Pharmaceuticals 社が THC と 1:1 の比率で併用して多数の国で販売している(Sativex®)。しかしながら、このレビューは、「現在、いくつかが開発中であるが、承認された市販の純粋な CBD 医薬品はない」ことを示している。

CBD は、統合失調症、脆弱 X 症候群、脳症、小児欠神発作、新生児低酸素-虚血性脳症(NHIE)、周産期仮死を含む様々な治療応用のために開発中である。おそらく CBD はてんかんに対して最も確立されている。このピアレビューは、CBD が Lennox-Gastaut 症候群及び Dravet 症候群の臨床研究で効果が認められており、しばしば他の種類の薬剤に抵抗性を示すことに留意することが重要であると考えている。この観察は、CBD の治療的使用が、十分な効果が得られていない患者集団に特定される可能性がある。

レビューで特に考察されなかったのは、CBD の代謝物が CBD 自体ではなく、CBD が有する治療効果の原因となっている可能性であった。例えば、Ujvary and Hanus (Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. Cannabis Cannabinoid Res, 2016, 1: 90-101)による審査(引用せず)を参照。この可能性は、医薬品開発や親分子の性質を仮定する上で重要である。

e.他の目的(例えば、産業用)のための物質の必要性

CBD の正当な工業的または他の使用は確認されなかったが、レビューは、一部の人々がシャンプーやスキנקリームのような皮膚及び美容製品に CBD を使用していることを示した。

f.各国の誤用防止対策

このレビューでは、CBD を管理している 6 カ国が特定されている。付録は、どのような他の国がそれを管理するかを評価するために、彼のレビュー時(2018年5月21日)にピアレビュー者が利用できなかった。カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど、一部の国では、近年、CBD の規制を緩和し、医学的利用や研究に利用しやすくしている。

g. 本物質がスケジュールされている場合の影響

大麻草の抽出物から生産されるカンナビジオールがスケジュールされている場合の影響は、1961年の単一条約に含まれている。もし CBD が、医学研究のためにこの化合物の世界的な利用可能性についてスケジュールされていなければ、深刻な影響があるであろう。関連する影響は、CBD を得るための大麻草の栽培増加の可能性がある。

2.スケジュールを決定するデータ

CBD はすでに予定されており、現在の検討ではスケジュール通りに計画すべきか、他の位置でスケジュールされているべきか、スケジュール外であるべきかを検討している。CBD を 1961 年麻薬単一条約から除外すべきであると決定し、THC を 1971 年向精神薬条約にスケジュールしたままにすべきであると決定した場合、CBD の THC への試験室での転換からの収量に関するさらなる情報は、1987 年条約におけるそのリストを前兆として考慮することが役立つであろう。批判的審査では、この試験室での変換が特定されているが、この合成がどの程度実行可能か、あるいはそれを通してどの程度の収率が可能かは不明である。さらに、薬力学及び毒性学のセクションには本質的な限界があり、CBD が他の乱用薬物と有する可能性のある相互作用を理解することが困難である。ヒトの研究における CBD の乱用の可能性に関して引用された研究は 2 件のみであり、その結果のみに基づいて結論を導くことは困難である。

3.その他のコメントや意見

薬力学の項には限界がある。このレビューでは、「CBD が THC の作用の一部を軽減または拮抗する可能性があることを示した研究もある」とされているが、これらの研究については詳細に考察しておらず、THC の乱用関連作用を増強する研究(例えば、アカゲザルにおけるカンナビジオール及び 8-OH-DPAT の存在下での Delta(9)-THC の弁別刺激作用の増強を参照のこと)を含め、実際にはその逆を報告する研究もないことに言及している。薬物とアルコール依存症、2016, 165: 87-93.]全体として、CBD と THC との相互作用を特徴づける実質的な科学文献があり、レビューには含まれていなかった他の薬物がある。毒性試験のセクション全体は、科学的な第一次情報源への言及なしに、一つの総説とその最新情報に基づいているようである。

付録 2:WHO/ECDD(依存性薬物専門家委員会)批評的審査

カンナビジオール(CBD)

専門家ピアレビュー2

1.審査報告書に基づくコメント

a.依存及び乱用の可能性に関する証拠

依存の可能性:

本レビューでは、実験動物及びヒト被験者における CBD の潜在的な身体依存作用に関する研究を特定することはできなかった。CBD が THC 様作用を生じ得る可能性に関して、審査は「ヒトへの経口 CBD 投与が臨床的に重要な THC 様の主観的又は生理学的作用、又は THC 又はその代謝物のかなりの血漿中濃度をもたらすという証拠はない」ことを示している。

乱用の可能性:

CBD はカンナビノイド CB 1 受容体に直接的には作用しないようである。多くの受容体が大麻草の乱用関連作用を媒介すると考えている。さらに、マウス・テトラッド・アッセイでは THC 様作用を生じない。一般に、CBD の影響は前臨床試験における乱用の可能性を示すものではなく、脳内自己刺激行動(ICSS)の閾値を上昇させる。中脳辺縁系の VTA-n 側坐核経路におけるドーパミン放出を増加させない、条件付け場所嗜好性を誘発しない。ラットやハトの THC 弁別刺激にも一般化しない。

ヒト臨床研究では、「研究の数は限られているが、十分に管理されたヒト臨床研究から得られたエビデンスは、CBD が乱用の可能性とは関連していないことを示している」とのレビューが示されており、このエビデンスは 2 つの十分に管理された研究に限定されているようである。

1 件の研究では、CBD600mg を経口投与しても、嗜癮研究センター・インベントリー・スケール(ARC)の健常被験者においてプラセボとの差は認められなかった。マリファナ喫煙者を対象とした無作為化二重盲検試験において、経口 800mg まで単独投与した CBD は、有意な精神活動性、心血管系または他の影響をもたらさず、種々の検査において乱用に関連した指標をもたらさなかった。

b.誤用による個人や社会へのリスク

このレビューは、CBD が比較的低い毒性を有することが明らかにされていることを示しているが、全ての潜在的影響が探索されているわけではないことも示している。レビューで特異的に同定された毒性作用のいずれも、特に問題があるように思われなかった。CBD の治療可能性を検討した臨床試験で報告された有害事象は、傾眠、食欲減退、下痢、疲労などであったが、これらに限定されるものではなかった。

c.各国における問題の大きさ(誤用、違法生産、密輸等)

このレビューは、「現在のところ、純粋な CBD の使用に関連した公衆衛生上の問題(例えば、薬物症例の影響下での運転、併存症)はない」ことを示している。さらに、レビューは、利用可能な違法 CBD の発作に関する公表された統計がないことを示している。しかし、がんから PTSD までの様々な疾患に対して様々な形で流通している CBD ベースの製品の未記載の医学的使用がある。

このピアレビュー(20180517)の時点では、各国調査の付属文書データはコメントに利用できなかった。

d.医療(獣医学を含む)実践のための物質の必要性

CBD は必須医薬品の世界保健機関(WHO)モデルリスト(第 20 リスト)や小児必須医薬品の世界保健機関(WHO)モデルリスト(第 6 リスト)には掲載されていない。CBD は現在、THC と 1:1 の比率(Sativex®)で併用していくつかの国で販売されている。しかしながら、このレビューは、「現在、いくつかが開発中であるが、承認された市販の純粋な CBD 医薬品はない」ことを示している。

CBD は、統合失調症、脆弱 X 症候群、脳症、小児欠神発作、新生児低酸素-虚血性脳症(NHIE)、周産期仮死を含む様々な治療応用のために開発中である。CBD はてんかんに対して最も確立されているようである。

CBD は、Lennox-Gastaut 症候群及び Dravet 症候群の臨床研究において、他の種類の薬剤に抵抗性であることが明らかにされていることに注意することが重要である。この観察は、CBD の治療的使用を、十分な効果が得られていない患者集団に対して同定する可能性がある。

今後の研究では、CBD の代謝物が治療効果のエビデンスの原因であり、CBD (親)そのものではない可能性を取り上げるべきである(例えば、Ujvary and Hanus, Cannabinoid Res, 2016, 1: 90-101)。この可能性は、医薬品開発や親分子の性質を仮定する上で重要である。

e.他の目的(例えば、産業用)のための物質の必要性

CBD の合法的な産業用途またはその他の使用は確認されなかったが、レビューは、一部の人々がシャンプーやスキンケアのような皮膚及び美容製品に CBD を使用していることを示した。

f.各国の誤用防止対策

このレビューでは、CBD を管理している 6 カ国が特定されている。このピアレビュー(20180517)の時点では、国別調査の付属文書データは、他の国がそれを管理しているかどうかを評価することはできなかった。カナダ、オーストラリア、ニュージーランドなど、一部の国では、近年、CBD の規制を緩和し、医学的利用や研究に利用しやすくしている。

g.本物質がスケジュールされている場合の影響

大麻草の抽出物としてカンナビジオールが予定されている場合の影響は、すでに 1961 年の麻薬単一条約に記載されている。

2.スケジュールを決定するデータ

CBD から THC への試験室での変換から、このプロセスがどのように実用的であるかを決定するために、合成の容易さと結果としての収率に関する追加情報と詳細を得ることは役立つであろう。

3. その他のコメントや意見

本レビューは、「CBD が THC の作用の一部を低下させたり拮抗したりする可能性があることを示した研究もある」ことを示しており、これは誘発的な観察であり、CBD が THC の乱用関連作用を増強すると報告している研究(例えば、McMahon LR、Drug and Alcohol Dependence, 2016, 165: 87-93 を参照)におけるこれらの条件とは対照的に、この関係が生じる条件をよりよく理解するのに役立つであろう。

一般社団法人 日本臨床カンナビノイド学会
〒142-0064 東京都品川区旗の台 1-5-8
昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬物動態学教室内
<http://cannabis.kenkyuukai.jp/>