



カンナビジオールの評価 REVIEW OF CANNABIDIOL

大麻を含有する健康食品に関する科学諮問委員会報告書
Report of the Science Advisory Committee on Health
Products Containing Cannabis

カナダ保健省



Health
Canada

Santé
Canada

Canada 

カナダ保健省は、カナダ国民の健康維持・増進を支援する連邦政府機関である。カナダ保健省は、カナダのすべての人々の生活を改善し、長寿、ライフスタイル、公的医療制度の効果的な利用によって測定されるこの国の人口を世界で最も健康な国のひとつにすることに尽力している。

Également disponible en français sous le titre :
Examen du Cannabidiol - Rapport du Comité consultatif scientifique sur les produits de santé contenant du cannabis

To obtain additional information, please contact:

Health Canada
Address Locator 0900C2
Ottawa, ON K1A 0K9
Tel.: 613-957-2991
Toll free: 1-866-225-0709
Fax: 613-941-5366
TTY: 1-800-465-7735
E-mail: hc.publications-publications.sc@hc-sc.gc.ca

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, as represented by the Minister of Health, 2022

Publication date: July 2022

This publication may be reproduced for personal or internal use only without permission provided the source is fully acknowledged.

Cat.: H164-334/2022E-PDF
ISBN: 978-0-660-43616-6
Pub: 220104

目次

はじめに	4
背景.....	6
規制の背景	6
全国的な協議.....	7
科学諮問委員会の設立	8
作業範囲	9
第1部—CBD を含むヒト用健康食品に関する考察	11
委員会活動への取り組み	11
健康食品への CBD の使用に関する情報格差	13
安全性.....	14
医師や看護師による監督なしに安全な CBD の量は？	14
CBD の副作用について私たちは何を知っているのか？	16
CBD は依存になるのか？	18
公衆衛生上の配慮とリスクは？	19
有効性.....	20
CBD が有効というエビデンスはどのような適応症にあるのか？	20
用量決定のために考慮すべき要素.....	21
製造販売後における検討事項	22
適切なエビデンス基準	24
既存のエビデンス要件は CBD に対して十分なのか？	24
品質要件に関するその他の検討事項.....	24
第2部 – 動物用医薬品に関する考察.....	25
動物用小委員会の設立	25
作業範囲	26

安全性.....	26
CBD の動物使用に関する安全性について、私たちは何を知っているのか？	26
有効性.....	27
どのような適応症の犬に対して CBD を使用することが有効なのか？	27
適応性.....	28
CBD は獣医師の監督なしに犬に使用してよいのか?.....	28
動物における CBD のその他の使用条件.....	29
第3部 – 研究・医療従事者に関する考察.....	29
ヒト使用に関する研究上の注意点.....	29
動物使用に関する研究上の注意点.....	31
結論.....	31
参考文献.....	33

はじめに

私たち、カナダ保健省の大麻含有健康食品に関する外部科学諮問委員会のメンバーは、カナダ保健省から、カナダにおける大麻含有健康食品の規制を形成するのに役立つアドバイスを提供するように依頼されたことを光栄に思っている。私たちは、カナダ国民がセルフケアの枠組みを通じて、軽度の病気の短期的な治療のために潜在的な製品を安全に利用できる方法について提言を行うことの重要性を認識している。

近年、大麻がヒトや動物の健康にもたらす治療効果について、医学界や科学界で大きな関心が持たれている。そのため、過去20年の間に科学論文の数は飛躍的に増加している。このことは、科学諮問委員会が勧告を行うにあたり、多くの文献を提供することになった。しかし、急速に進化する科学は、勧告を求められる使用条件に関して、入手可能な文献や解釈の質と厳密さを評価する上で、大きな課題ともなっている。

ヒトおよび獣医学において、エビデンス(科学的根拠)の「ゴールドスタンダード」は、無作為化比較試験(すなわち、参加者が治療またはプラセボを受けるよう無作為に割り当てられた試験で、多くの場合、参加者および/または研究者はどちらの治療を受けたかについて盲検化されている)から得られる。観察研究(介入を行わない)は、大麻製品を使用する人々を長期にわたって追跡し、特に長期的な害または利益に関する重要な情報を提供することもできる。精製CBDの使用を評価する無作為化臨床対照研究はいくつか存在するが、これらの研究は、本委員会の任務の範囲外である適応症(小児の薬剤耐性てんかんなど)に対するものであった。大麻含有製品に関する研究の多くは、無作為化または盲検化されていない観察研究または小規模・短期間の研究によるものである。また、研究材料は、多種多様な大麻製剤を代表していた。システマティックレビューは、入手可能なデータの概要を提供する上で有用であるが、要約されたデータが一貫した方法で収集または分析されていない可能性があり、大麻の曝露量や種類の詳細が報告されていない、または異なる原因因子や変数が説明されていない可能性があり、限界があることが示された。

そのため、有効性に関して、大麻製品と研究結果の間で明確な結論を出すことは困難であった。私たちは、科学的根拠に基づくアドバイスを求めるカナダ保健省のニーズと、私たちの仕事に厳格な科学的基準を適用することのバランスをとる方法を見出さなければならない。文献を検討する中で明らかになったのは、この分野の研究は急速に発展しており、大麻を含む健康食品の役割に関する勧告を導くための知識ベースは、時間とともに劇的に増加するだろうということである。

委員会は、カナダ保健省への勧告を行うにあたり、慎重かつ良心的なアプローチをとった。私たちは、私たちの勧告が、公衆衛生上の懸念に対処することを保証しながら、開業医の監督（医師または看護師の監督など）なしで大麻を含む健康食品を利用したいというカナダ人の要望のバランスをとるものであると信じている。これは進化する状況であるため、我々の提言は2022年3月時点で入手可能な情報に基づいており、さらなる科学的・臨床的エビデンスの発展とともに再検討されるべきものである。一方で、私たちの目的は、大麻を含む健康食品に関する将来の質の高い研究のための基盤を提供し、これらの潜在的な製品へのアクセスに関する意思決定を支援することであった。

大麻を用いた医薬品に関するカナダの専門家の中で、科学諮問委員会の委員を務められたことを嬉しく思っている。私たちは、カナダ人が自分の健康やペットの健康について十分な情報を得た上で意思決定できるよう、最善のアドバイスを提供できることが重要であると感じている。

With sincere gratitude,

The Science Advisory Committee on Health Products Containing Cannabis

Dr. Paula Brown, Co-Chair

Dr. Richard Huntsman, Co-Chair

Patti Bryant

Dr. Nigel Caulkett

Dr. Mary-Ann Fitzcharles

Dr. Daniel Hurnik

Dr. Lauren E. Kelly

Dr. Bernard Le Foll

Dr. Karol Ann Mathews

背景

規制の背景

カナダ人は2001年以来、様々な規制体制の下、開業医の許可を得て、乾燥植物原料の形で医療目的の大麻を入手することができた。2016年、患者は医師または看護師の許可を得て、認可された生産者からオイルなど他の種類の大麻製品を購入できるようになった。これにより、乾燥大麻を吸うことが現実的な選択肢ではない患者（若者を含む）のためのアクセスが改善されたⁱ。

2018年10月に大麻法が施行されて以来、カナダ人は大麻製品が国中で入手しやすくなっていることを実感している。2018年にカナダで非医療目的の大麻が合法化され、大麻法の下で規制されたとき、成人カナダ人は医療従事者の承認や監督なしに最大30グラムの乾燥大麻に相当するものを所持することができた。重要なことは、患者（子供を含む）は、医療従事者の認可があれば、医療目的のために大麻製品を入手することができるということである。非医療目的であれ医療目的であれ、どちらの流れで販売される大麻製品も、カナダ保健省の適正製造基準という同じ品質管理基準を満たす必要がある。FDA（食品医薬品法）で認可された健康食品（医薬品など）とは異なり、これらの製品は安全性、有効性、品質に関する市販前審査を受けないため、いかなる健康強調表示もできない。

カナダ人は、大麻または大麻の類似物質（それぞれナビキシモールとナビロン）に由来する処方箋医薬品を入手することもできる。大麻を含む医薬品は、治療効果をうたうすべての健康食品と同様に、FDAの要件に従うとともに、安全性、有効性、品質に関する科学的根拠に裏付けられた承認済みのヘルスクレームが認められている。また、大麻を含む処方箋医薬品は、販売前に医薬品がその使用目的に適した品質基準を満たすことを保証するために、カナダ保健省の医薬品に関する適正製造規範を遵守する必要がある。

適正製造規範の遵守は、食品医薬品規則の要件であり、大麻法のもとで求められる大麻の適正製造規範とは異なる。

カナダ保健省は、大麻を含む以下の処方箋薬を承認している。

– テトラヒドロカンナビノール（THC）とカンナビジオール（CBD）を含むSativex（Nabiximols）は、

多発性硬化症の成人患者における痙縮の症状緩和を目的とした治療薬として承認されている。

- Marinol(マリノール)は、合成THCのみを含み、エイズ患者の食欲不振や化学療法による吐き気の治療薬として承認されている。この製品は、製造元が自主的に市場から撤去したため、カナダではもう入手できない。

- Cesamet (Nabilone), THCの合成アナログを含み、癌治療のための吐き気と嘔吐の治療薬としても承認されている。*

カナダで販売が許可されている医薬品の全リストは、カナダ保健省のDrug Product Databaseで見ることができる。

全国的な協議

カナダ保健省が2019年に行った「大麻を含む健康製品の潜在的市場に関する協議」では、医師や看護師による処方や使用の監督を必要とせずに購入・使用できる(広く市販されている市販製品のように)CBDを含む製品への関心など、大麻健康製品に対するカナダ人や関係者からの強い関心が寄せられた。カナダ人からのフィードバックによると、これらの潜在的な製品は、人間への使用と動物への使用の両方に関心があることが示されたが、回答者はより多くの情報が必要であることを指摘した。

なお、この協議で得られた意見をまとめた報告書は、こちらで見ることができる。

* 自然界に存在しない合成カンナビノイドは、大麻法の大麻の定義にとらわれないため、大麻合法化の影響を受けない。したがって、ナビロンは引き続き規制薬物および規制物質法に基づく規制薬物である。

科学諮問委員会の設立

カナダ保健省は、協議の中で、独立した専門家から外部の科学的・臨床的アドバイスを求めることを約束し、その後、人間用の大麻の潜在的治療効果に関して存在するエビデンスを調べるために、9人のメンバーからなる委員会を設立した。また、動物用の大麻を含む健康食品を検討するための小委員会も設置された。委員会のウェブページには、各メンバーの専門性を要約した経歴が掲載されている。

議論と提言には、独立した専門家の意見と専門知識が反映されるべきであったため、委員はすべてボランティアであった。ただし、カナダ保健省のスタッフからなる事務局が作業をサポートし、技術的なサポートを提供したり、発生しうる事務的な質問に答えたりするために会合にも参加した。会議は2人の共同議長が主導し、定期的にビデオ通話を通じてオンラインで開催され、2020年11月に第1回が開催された。

委員会の規約には、「大麻を含む健康食品の安全性、有効性、品質に関する適切な基準の策定を支援すること。」とあり、これらの製品が開業医の監督なしに使用するのに適している条件も含まれることが明記されている。委員会は、カナダ保健省の意思決定を支援するための助言を行うために設置され、助言を行う際には可能な限りコンセンサスを得ることが奨励された。コンセンサスが得られない場合は、意見の多様性やコンセンサスの欠如を反映した勧告を行うこととされた。意見の相違がある場合、委員は自分の意見を確実に記録し、明確化するよう求められた。

委員会の助言の完全性を確保するため、カナダ保健省と外部の利益相反アドバイザーは、選考プロセスの一環として、ノミニーの申請書に潜在的な利益相反のリスクがないかどうかを評価した。委員会のメンバーが選出されると、委員会は、潜在的な利益相反のリスクを管理するためのプロセスを確立した。委員会は、その存続期間中、委員に所属と利害関係の最新の申告を求め、委員の意見やアドバイスに影響を与える可能性のある要素を申告するよう求めている。

カナダ保健省および外部の利益相反アドバイザーは、審議項目に該当するメンバーの所属と利益を評価した。外部の利益相反アドバイザーが潜在的なリスクがあると判断した場合、そのメンバーの参加を制限する必要がある。すべての申告は、外部の利益相反アドバイザーと協議の上、評価され、メンバーの参加を制限するような申告は受けなかった。また、委員会とカナダ保健省にとって、こ

のプロセスの透明性は重要であるため、メンバーの所属と利害に関する宣言は、ここで一般に公開された。

作業範囲

カナダ保健省は、委員会の4つの目的を説明した。

- カンナビジオール(CBD)やデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)などの特定の植物性カンナビノイドを含む大麻を、短期間の軽症疾患の治療目的で使用した場合の安全性、有効性、品質に関するエビデンスを評価し、副作用、不確実性に関する助言を提供すること。
- カナダ保健省が、施術者の監督なしに製品をセルフケアに使用できるかどうかを決定する際に考慮すべき情報を概説し、その決定を行うための情報格差に対処する方法を提案すること。
- カナダ保健省が勧告する投与量の閾値およびカンナビノイドを開業医の監督なしに使用できる条件を決定する際に考慮すべき大麻の問題点を説明すること。
- カンナビノイドの潜在的な治療用途について、研究および医学界に優先すべき領域と考慮すべき事項を提案すること。

カンナビノイドとは何か？

- 大麻草には数百種類の化学物質が含まれており、そのうち100種類以上がカンナビノイドと呼ばれ、脳や体の細胞がどのように振る舞い、互いにコミュニケーションをとるかに影響を与える。
- 大麻植物に由来するカンナビノイドは、植物性カンナビノイドと呼ばれることがある。
- THCは、一般的に知られているカンナビノイドの1つで、「ハイ」または酩酊を引き起こすことがある。
- CBDは最も豊富なカンナビノイドの1つで、ヘンプを含む大麻植物のさまざまな品種に含まれている。CBDは酩酊することはないが、脳や神経系に作用することがある。

-大麻法が施行されたとき、すべての植物性カンナビノイドはカナダ保健省の処方薬リストに収載された。これは、大麻またはカンナビノイドを含み、健康を主張する健康食品は処方箋が必要であることを意味する。

委員会の作業の初期に、メンバーは、短期間のセルフケア使用の義務付けを考慮し、CBDを含む製品にのみ焦点を当てることに決めた。委員会は、他のマイナーなカンナビノイドよりもCBDの安全性と潜在的な治療用途についてより多くの研究とエビデンスが得られており、また、カナダ保健省の2019年の公開協議でCBDが関心を持たれていることが確認されたため、この決定を下した。また、THCのように酩酊を引き起こし、酩酊のリスクをもたらすカンナビノイドは、非処方箋の健康製品でセルフケアに適さないという点でも、メンバー間で完全に意見が一致した。

委員会は、CBDを含む入手可能な大麻製品の種類や、研究調査に使用された大麻製品の種類の多くの違いがあることを発見し、CBD製剤を以下のように定義して調査範囲の絞り込みをした。

- CBDが製剤の全カンナビノイド含有量の98%以上であること。
- CBD以外のカンナビノイドは、大麻に自然に含まれるものだけで、合わせて製剤の総カンナビノイド含有量の2%以下に相当すること。
- THCの含有量は、カンナビノイドの総含有量の1%以下でなければなりません。

この定義には、これらの基準を満たす精製CBD、CBD単離物(アイソレート)、CBDの豊富なカンナビス抽出物、合成CBD((-)エナンチオマーのみ、大麻植物で自然に生成されるCBDの形を意味する)†が含まれている。

この定義と勧告は、大麻を含む非処方健康製品の潜在的な経路を開発するためのカナダ保健省の意思決定に情報を提供するものであり、この定義は現在入手可能なCBD製品に適用されないということに留意することが重要である。

† 正(+)エナンチオマーは、ヒトの脳細胞に存在するエンドカンナビノイドCB1受容体と相互作用し、酩酊を引き起こす可能性がある。

その目的は、委員会の審議をサポートするために、測定や比較を行うためのベースラインを提供する単一の定義を確立することであった。

第1部—CBD を含むヒト用健康食品に関する考察

ヒトに使用するための CBD の評価のためのパラメータ

- 委員会が提供する情報と助言の評価は、健康な成人人口を対象としている。委員会が定義する成人とは、重大な基礎疾患を持たない成年（管轄区域内で定められた法定年齢）以上の個人で、CBDと相互作用する可能性のある他のいかなる薬も服用していない人を指す。
- 委員会は、妊娠中や授乳中の人、子供、青年、成年未満の若者に、開業医の監視なしにCBDを含むいかなる製品も与えることは適切ではないことに全会一致で合意した。したがって、この報告書の勧告は、決して彼らに適用されるものと考えてはならない。

委員会活動への取り組み

事務局の支援のもと、委員会は以下のことから始めた。

- 1) 委員会の任務、委員と共同議長の役割と責任について検討し、承認する。
- 2) 任務を適時に遂行するための作業計画とスケジュールを設定する。
- 3) 利益相反のガイドラインを確立すること。
- 4) 合意に至るためのガイドラインと、合意に至らなかった場合の措置の確立。

委員は、関連出版物、副作用情報、臨床試験など、職務に関連する約1,500の情報源を検討した。

委員に入手可能な情報の一般的な概要を提供するため、過去10年間に入手可能な文献レビュー、メタアナリシス、スコopingレビュー、システムティックレビュー、論文について二次出版物の広範囲な文献検索が行われた。検索対象は、特に健康関連目的で使用される場合の大麻（大麻またはカンナビノイドを含む製品）の安全性、有効性、品質基準に関連する情報であった。

さらに、委員会の任務と関連する情報を含む他の種類の出版物についても、協議報告書や国際規制当局が発行した報告書などを検討した。これには、レノックス・ガストー症候群、ドラベ症候群、結節性硬化複合体に関連する発作の治療に用いられる処方箋付きCBD製品である

Epidiolex(エピディオレックス)など、カナダ以外の他の管轄区域で認可された製品に関する関連情報も含まれている。

メンバーはまた、カナダ警戒データベースを通じて検索された、カナダで使用が承認された大麻ベースの医薬品の有害反応報告に関する情報を検討した。米国国立医学図書館のClinicalTrials.govデータベースに登録されている臨床試験に関する関連情報も検討した。

多くの講演者が、以下のような関連事項に関する情報を提供した。

- カナダ保健省の代表は、大麻、処方薬、天然健康食品の規制や、委員会の作業に関連するその他の情報についての背景情報を提供した。

- オーストラリア医薬製品局、世界保健機関、米国科学技術医学アカデミーなどの国際的な団体からは、エビデンスの状況や、他の管轄区域がどのように大麻規制に取り組んでいるかについての貴重な見識を得ることができた。

委員は、それぞれの専門知識といくつかの重要な要因の両方に基づいて、主要な情報を評価した。これらの要因は、カナダ保健省が医薬品承認プロセスにおいて考慮する委任事項と標準原則によって形成されており、したがって、安全性、有効性、品質、市販後に関する考察に重点が置かれていた。また、公衆衛生や疫学など、委員会の専門知識に不足があると委員が判断した質問については、委員会は外部の専門家に相談した。

従って、委員会の勧告は、委員の専門知識、入手可能な研究についての委員の評価、全ての会議での審議の結果、総合的に判断されたものである。

健康食品におけるCBDの使用に関する情報格差

軽度の健康問題の治療に使用する場合の大麻の安全性と有効性に関する質の高い研究がないため、委員会は健康な成人集団に対する安全な使用に関する結論に特に慎重であった。臨床試験に関する文献の多くは、薬物耐性てんかん患者や、我々の任務の範囲外の複雑な医療ニーズに焦点を当てたものであった。すべてのメンバーは、CBDの使用に関する安全性データが、以下のようなリスクのある主要な患者群に対しては不足していることに同意した。

- 若年成人(18~25歳): CBDが発達中の脳に与える潜在的影響について不明な点があるため。
- CBDが脳に影響を及ぼすため、精神疾患を併発している人。
- 高齢者: 複数の薬剤を服用している可能性が高く、転倒しやすく、CBDの代謝が異なる可能性があり、異なる用量を必要とする人。
- 基礎疾患を持つ人、または薬を服用している人。
- 肝臓の病気や損傷がある人は、体内からCBDを簡単に排出できない可能性がある。

- 妊娠中および授乳中の人、発育中の子供に対するCBDの潜在的影響や乳汁分泌／品質への影響についてはまだ不明な点が多いが、CBDが動物モデルで胎児の発育に有害な影響を与える可能性があるというエビデンスが出始めているii。
- 大麻またはCBD製剤に含まれる他の非医薬品成分(キャリアオイルなど)に対するアレルギーを持つ個人。
- CBDや他のカンナビノイドが身体に与える影響に遺伝が関与する可能性があるため、特定の民族グループや先住民族;および
- LGBTQ2+として認識されている人々 - CBDの使用による性別に基づく潜在的な影響は評価されていないため。

全体として、CBDの安全性と忍容性に関する研究は、性、年齢、性別、多様性に基づく変数について十分に評価されていない。Epidiolexについては長期データ(最長2年)があるが、CBDの長期使用の安全性については、他の要素も未知のままである。また、CBDと一般的に使用されている薬物との潜在的な薬物相互作用についても、さらなる情報を必要とする。

安全性

医師や看護師の監督なしに、安全なCBDの量は？

CBDを長期的に服用した場合の安全性については科学的根拠がほとんどないが、委員会は、健康な成人が他の薬の使用について薬剤師と相談することを条件に、経口投与（カプセルやオイルを使った口からの服用など）により1日20ミリグラム（mg/日）から最大200mg/日の用量で短期使用（最大30日）する場合、CBDは安全かつ忍容性が高いことに全会一致で同意した。委員会のCBD製剤の定義によれば、個人が最大量の200mg/日まで摂取した場合、血流に吸収され脳に到達するTHCの最大量は、ほとんどの人にとって評価できる向精神作用を引き起こすには低すぎる可能性があるとも指摘している³ⁱⁱⁱ §*。

200mg/日以下の用量であっても、CBDの長期使用が人々にとって有害でないことを支持する十分なエビデンスはない。委員会は、消費者がCBDを使用した健康食品を30日以上使用する必要がある場合、これはより深刻な状態を示唆しており、医師などの医療従事者に相談する必要があることに同意した。

勧告A

委員会は、健康な成人が他のすべての薬物や物質の使用について薬剤師と相談することを条件に、CBDを1日20 mgから1日200 mgの経口投与で短期使用

* 向精神作用(psychotropic)とは、眠気やめまいなどの軽い作用も含め、精神活動に影響を与えるものを指す。

* The多くの人が、800mg/日という高用量に耐えられるというデータもある。しかし、これらの高用量は、医療従事者の監視が必要でがんなどの治療に使用されており、低用量が推奨されるセルフケアには適していないことを示すエビデンスがある。

(最大30日間)することは安全であり、容認できることに全会一致で同意した。

この勧告は、脆弱な患者集団には適用されないことを強調することが重要である。委員会のメンバーは、CBDを含む非処方箋の健康製品の使用に関心を持つ多くの人々が、CBDと相互作用を起こす可能性のある他の薬を服用しているかもしれないことを特に懸念していた。これは、他の薬と一緒に服用した場合のCBDの安全性についての情報が非常に少なく、安全性の懸念である多くのCBD-薬物相互作用の可能性があるため、特に重要なことである。これらの理由から、CBDと他の薬物との相互作用の可能性に関する明確な注意書きを製品と共に発行することを勧告する。

妊娠中のCBD使用に関する不明な点や胎児の発達への潜在的な影響への懸念から、委員会は全会一致で、授乳中、妊娠中、または妊娠を計画している個人にはCBDを含む健康製品を使用すべきでないという警告を記載することを勧告した。また、大麻やカンナビノイドにアレルギーや過敏症のある人への追加の注意書きも勧告されるでしょう。委員会は、これらはCBDの安全な消費をサポートするために、緊急に研究が必要であり、まだ利用できない重要な優先分野であることに同意した。

勧告B

委員会は、CBDを含むすべての健康食品に、CBDと他の薬物やアルコールとの相互作用の可能性について記載し、妊娠中、授乳中、妊娠を検討している人、大麻、カンナビノイド、製造過程の他の成分に対してアレルギーや過敏症を持つ人には使用しないことを強く推奨する。

また、CBD製品が胎児の発育に有害な影響を及ぼす可能性があるため、本製品は妊娠中、妊娠を検討している人、授乳中の人には使用しないでください、という警告を製品ラベルおよび添付文書に目立つように記載することが強く推奨されている。

また、委員会は、異なる形態のCBDがどのように体内に吸収されるかについては、まだ多くの未知数があることを指摘した。しかし、特に経口投与されるCBDについては、エビデンスが増えつつある。そのため、委員は現在の助言を経口投与されるCBD製品に限定した。

特に、メンバーは、投与形態によってCBDのバイオアベイラビリティが異なることを懸念していた(CBDは投与経路や形態によって体内への吸収が異なるため)。したがって、CBDの1日の最大安全投与量は、CBDをどのように摂取するかによって異なる。例えば、吸入されたCBDは肺から直接血流に入り、すぐに効果を発揮するが、これは吸入のメカニズム(例えば、深呼吸、息止めなど)により異なる可能性がある。喫煙に伴うリスクや追加の有害化学物質、ベイプの不明確なリスクなどを考慮し、委員会はCBDのデリバリーにこの種の製品を推奨していない。CBDをカプセルやドロップなど経口摂取する場合、消化器官から吸収されるため、より時間がかかり、吸収量に影響を与える可能性がある。純粋なCBDオイルがクリームのように皮膚に適用される場合、皮膚の最も表面的な層を超えて浸透することは非常に少ないivv。関節や腱のような深い組織に浸透するためには、異なる輸送媒体を使用することができる。したがって、CBDはクリームに含まれる賦形剤**などの他の成分によって非常に異なる形で吸収される可能性がある。

CBDの副作用について、私たちは何を知っているのか？

どんな薬物や天然物でも、人によっては副作用を誘発することがあり、CBDも例外ではない。CBDもまた、複雑な方法で身体と相互作用し、その効果は個人によって異なる可能性がある。また、その効果は、基礎疾患、他の薬、大麻の使用歴など、多くの要因に影響されることがある。200mg/日未満を含む様々な用量のCBDの経口投与で、重篤な副作用(入院が必要)と非重篤な副作用(短時間の軽い眠気など)が報告されている。報告されている副作用は以下の通りである。

** 賦形剤とは、希釈剤、保存料、充填剤、着色料、増量剤など、医薬品の有効成分とともに形成される物質のこと。

- 思考の混乱
- 吐き気
- 食欲減退
- 口や目の渇き
- 眠気と過眠
- 元気のなさ
- 肝機能の異常
- 運転への影響
- 処方薬の体内での作用の変化
- 2つの薬物が体内で混ざり合うことによって起こる身体反応

副作用は非常に低い用量でも起こりうるため、CBDの使用は慎重に行う必要がある。

委員会は、他の薬を服用していない健康な成人がCBDを短期間経口摂取(カプセルやドロップ)した場合、CBDの用量が750~800mg/日以下では、深刻で持続的な副作用の報告は限られていることを発見した。しかし、高用量になるほど副作用のリスクが高まる傾向があることは知られているが、800mg/日を超えるCBDの用量に伴う安全性、忍容性、潜在的リスクに関するデータは非常に少ない。また、CBDが他の薬物やアルコールとどのように相互作用するかも、特にこれらの高用量では不明である。したがって、委員会は、推奨用量である200mg/日を超える用量は自己選択には適切ではなく、高用量に関連するリスクの情報がないため、推奨用量以上のCBDの摂取や他の薬物やアルコールとの混合のリスクを強調することが特に重要であることに同意した。委員は、パッケージに明確な服用方法と潜在的な副作用の警告を記載し、副作用が高用量で悪化する可能性があることを強調することを推奨した。一部の委員は、人々が深刻な副作用を引き起こすのに十分な量のCBDを摂取するリスクを減らすために、1つのパッケージで販売できる用量と一度に購入できるパッケージの数を制限することを提案した。

勧告C

委員会は、CBDを含む健康食品のパッケージには、明確な服用方法と潜在的な副作用の警告を記載し、副作用は高用量でより悪化することを強調することを推奨する。

CBDは依存になるか？

委員会の全メンバーは、CBD単独では依存症にならないことを示す研究結果に同意し、これは世界保健機関(WHO)の専門家委員会が最近行ったCBDレビューで得られた同様の知見を反映しているvi。WHOの専門家委員会は、CBDは非酩酊性であり、人による乱用の可能性はなく、純粋なCBDに関連した乱用や依存の事例報告はないことを確認した。委員会は、CBDは酩酊を引き起こさないため、CBDが乱用される危険性は非常に低いことで全会一致で合意したvii。一部の委員は、委員会の定義を満たす200mg/日のCBD製品の最大THC量(2mg)は、酩酊を引き起こすには少なすぎると指摘している。しかし、CBDの過剰摂取は、下痢などの不快だが軽度の副作用を引き起こす可能性がある。

委員会はまた、CBDとTHCの相互作用を探る文献を検討し、CBDと吸入または注射されたTHC(実験研究で用いられた投与経路)との相互作用に関して否定的な報告がある一方で、実質的ではないものの、CBDがTHCの高揚を引き起こす能力を打ち消す可能性を示すいくつかのエビデンスがあることを見出したviii。それでも、パッケージのサイズや一度に購入できるパッケージの数に制限を設けることを支持するもう一つの理由となる。

CBDがこれらの物質使用障害の治療やオピオイドの消費を減らすのに役立つ可能性について、いくつかの初期および進行中の研究があるため、オピオイドやアルコールなどの消費を減らすためにCBDを使用しようとする人がいるかもしれないということが言及された。委員会は、この分野におけるさらなる研究が緊急に必要であることに同意し、CBDを含む非処方箋の健康製品は、その使用を意図していない旨の警告を表示することを推奨した。††

勧告D

†† 酩酊、アルコール中毒、物質乱用は、食品医薬品法のスケジュールAに含まれており、その結果、非処方箋または自然健康製品のための適切な主張ではない。

CBDは依存性を持たないが、委員会は、大麻を含む健康製品には、それらの適応症への使用を検証した決定的な研究がないため、オピオイドやアルコールの消費を抑えることを目的としないことを明確にする警告を表示するよう推奨している。

公衆衛生上の配慮とリスクは？

CBDの使用には、長期使用に関する研究の欠如、起こりうる副作用、他の薬物との相互作用の可能性、消費者が製品を意図通りに使用しないリスクなど、多くの安全性の問題や未知数が伴う。さらに、大麻、カンナビノイド、治療用途に関する科学的コミュニケーションや早期教育戦略が全体的に不足していることも、これらの問題を深刻にしている。さらに、子どもが意図せずにCBD製品を摂取するリスク、研究が不十分な人々や妊娠中・授乳中の人々がCBD製品を使用すること、患者が医療従事者に相談せずに自己判断で症状を治療するために重大な診断が見落とされる可能性などの懸念がある。

カナダ保健省がコンサルテーションで学んだように、カナダ人はCBDを治療目的で使用することに関心を持っているが、CBDに関するさまざまな誤った情報があり、それが公衆衛生に対するリスクになっている。その対策として、消費者が十分な情報を得た上での決定を支援するために、CBDを含む非処方箋の健康食品に関する公教育が必要であることは委員会メンバー全員の一致した意見である。信頼できる情報源からアクセス可能な形で、頻繁に更新される情報が、医療従事者と同様、一般市民にもCBDの可能性のある利益、リスク、入手可能なデータのギャップについて容易に入手できるようにすることが推奨される。この勧告は、妊娠中や授乳中のCBDの安全性に関する情報にも適用される。同様に、潜在的な製品の安全性と有効性に関する情報は、カナダ保健省の販売許可が下りたら、一般に公開されるべきである。用法・用量や使用方法、起こりうる副作用に関する警告、その他CBDをセルフケアに使用する際の潜在的なリスクも明確に表示されるべきである。これらの製品は、健康製品に適した広範な表示とテストの要件を満たすことが特に重要である。そうすることで、消費者が、異なる表示や試験要件があり、健康被害を訴えることが許可されていない娯楽用大麻市場で入手可能な製品と互換的に使用したり、間違えたりすることがないようにすることができる。

勧告E

委員会は、CBDを含む健康食品の承認には、考えられる効果やリスク、安全性に関する情報、CBDの非処方薬としての使用に関する研究知識のギャップについて説明するための一般教育を伴うべきであることを推奨する。

有効性

CBDが有効というエビデンスはどのような適応症があるのか？

てんかんのように強いエビデンスがある適応症の多くは、開業医の監督が必要な重篤な病状であり、委員会の任務の範囲外であった。委員会は、入手可能な情報と、2019年のカナダ保健省のコンサルテーションレポートで消費者の回答者が特定した主な適応症に基づき、努力を集中することに合意した。その後、委員会のメンバーは、以下の適応症にレビューを集中させた。

- ストレスや神経過敏の軽度の症状の緩和。
- 睡眠の促進、および
- 軽度の痛みの緩和

これら3つの適応症に対するCBDの有効性に関連する研究を検討した後、委員会は、CBDがストレスや神経質に関連する軽度の症状の短期(30日未満)治療に有効である可能性を示すいくつかの初歩的なエビデンスがあることに満場一致で合意した。しかし、委員会はまた、睡眠を促進したり、軽い痛みを和らげるためにCBDベースの製品を短期間使用することを支持または否定する十分な科学的または臨床的エビデンスがまだ存在しないことに同意した。睡眠に対するCBDの効果に関する初歩的なエビデンスは、摂取量によって変化することを示唆している:高用量は睡眠を促進するよう見える一方で、低用量は睡眠を遅らせることができるxi。より深刻な状態-重度の不安、重度の痛み、診断された不眠症-は、医師の監督が必要であり、したがって非処方箋治療としては適切ではない。

用量を決定するために考慮すべき要素

どのような薬物でも、治療用量の設定は、その薬物が何をすることになっているか、薬物がどのように作用するか、投与方法、投与量（大麻製品の場合、低用量から始めて時間をかけてゆっくりと増やす）に左右される。薬物を服用する個人の特性も考慮する必要がある（性別、カンナビノイドへの過去の曝露、体重、代謝、民族性、年齢など）。CBDの適応症に特化した考慮事項に関する研究が限られているため（マイナーな適応症の場合）、委員会が投与量に関する勧告を行うことは特に困難であった。委員会は経口投与で 200mg/day までの安全性に合意したが、メンバー全員が、エビデンスに基づいて、全ての種類の製品、その全ての用途、それを使う可能性のある全ての人に有効な CBD の一般的な用量範囲を定義することはできないことに合意している。限られた一貫性のないエビデンスにより、CBDが軽い痛み、神経過敏、睡眠促進のいずれかの治療に治療効果を発揮する一般的な用量範囲を設定することは困難であった。メンバーは、限られたエビデンスの潜在的な理由について議論し、大麻製品を研究する上での課題の1つは、大麻企業に厳格な臨床および前臨床試験を実施するインセンティブを与えない現在の規制環境によるものであることに同意した。入手可能な研究数が少ないため、現在CBDが使用されている様々な方法を説明できず、推奨用量範囲を決定することが困難になっている。睡眠を促進するための投与量に関するエビデンスは、他の2つの条件よりも一貫しており、効果的な投与量は150～200mg/日であることを示唆しているが、エビデンスはまだ十分ではない。

しかし、短期的に使用する場合、1日最大量200mgの急性有害性に関するデータがないことは、メンバー全員の一致した意見であった。また、それ以下の用量(1日約20mgという低用量)でも治療の可能性があることを示す疫学的エビデンスも限られていた。

製造販売後における検討事項

医療従事者や研究者は、治療や健康食品の使用の結果として生じる望ましくない効果、傷害、合併症などを「副作用」という言葉で表現している。副作用は、医薬品そのものに起因する場合と、他の医薬品との相互作用の結果として生じる場合がある。副作用を報告し、その頻度と重症度を追跡することは、研究者、医師、政府が医薬品と健康食品の安全性を向上させるために、推奨用量と投与量を調整し、潜在的なリスクについて警告を発するための不可欠なステップである。

しかし、セルフケア製品や非処方箋製品の副作用を報告させることは、より困難な場合がある。委員会は、副作用報告についての認識を高めることは、これらの製品にとって重要な検討事項であり、より多くの報告を促すことは、研究コミュニティのためのデータ収集も支援することになることに同意した。委員会は、実世界での安全性データの必要性和副作用報告書の作成負担のバランスを考慮し、さらなる報告システムへの投資を推奨した。委員会は、製品ラベルを、患者に副作用の報告を促すために活用できる重要なツールと位置づけた。

ウェブサイトへのリンク、クイックレスポンス(QR)コード、フリーダイヤルなど、一般の人々が副作用を報告するための革新的で使いやすい選択肢を増やすことで、処方薬以外の分野での報告を促進することができる。さらに、副作用報告のために設計された同じプラットフォームは、消費者に個々の製品に関する情報を提供し、より一般的にカンナビノイドと大麻に関する信頼できる情報を提供する効果的なツールとなり得るだろう。

勧告 F

委員会は次のことを勧告する。

- CBDを含む健康食品のラベルは、複数の使いやすい報告オプションを提供することによって、消費者がその製品を使用した結果生じた副作用を報告することを奨励すべきである。副作用を報告するためのすべてのプラットフォームとリソースは、より広いカナダのコミュニティにとって公平なアクセスを確保するように設計されるべきである。
- CBDを含む健康食品は箱入りにすべきである。そうすれば、販売するたびに、その製品に関する重要な詳細を記載した折り込みチラシを同封することができる。
- 他の薬を服用している場合は、薬剤師に相談することが奨励されるべきである。したがって、CBDを含む健康製品は薬局でのみ入手可能であるべきである。

委員は全員一致で、CBDを含む市販の健康食品を箱詰めし、製品の主要な詳細を記載した折り込みチラシを消費者に提供することを義務付けるべきであると提言した。現在の健康食品のラベルは、フォントサイズが小さいために読みにくく、製品に関連する必要な情報をすべて記載するための十分なスペースが必ずしも用意されているとは限らない。また、有害事象の報告や警告など、製品に関わる重要な情報をすべて消費者に提供することができる。

委員会は、CBDの安全性と有効性に関するエビデンスの不確実性とギャップについて多くの議論を行い、質の高い情報がないため、非処方薬としてのアクセスには慎重なアプローチが必要であることに合意した。その他の懸念としては、青少年が製品にアクセスすることのリスク、一般的に使用されている薬物との薬物相互作用の可能性、娯楽用大麻市場で入手可能な製品との混同の可能性などが挙げられた。CBDの推奨用量は200mg/日以下であり、健康な成人が医師や看護師の監視なしに使用することは安全であると考えられているが、委員会のメンバーは、患者の安全性と消費者の意思決定をサポートするために、他の薬を服用している場合は薬剤師に相談することを推奨することで一致している。薬剤師は、薬物相互作用の可能性を指摘し、用量について説明することができ、また、患者に製品の添付文書を読むよう勧め、副作用を報告することの重要性を強化することができるだろう」と述べた。CBDを使用した健康製品について薬剤師がアドバイスすることを推奨すると、薬局への販売が制限されるが、製品が入手可能な科学的・臨床的エビデンスに沿った方法で使用されることを保証するのに役立つ。

適切なエビデンス基準

既存のエビデンス要件は CBD に対して十分なのか？

カナダ保健省の食品医薬品法の下で維持されている健康食品に対するエビデンス要件は、潜在的な非処方箋のCBD製品にも適用することが可能である。委員会は、非処方箋のCBD健康製品のために開発された安全性、有効性、品質要件は、カナダ保健省の自然・非処方保健製品局で使用されているものをモデル化することができることに同意した。食品医薬品規則では、提供される科学的根拠が製品の安全性、有効性、品質をサポートし、認可されたヘルスクレームをサポートするためのエビデンス要件を維持することによって、非処方箋製品を認可するために必要な管理の概要が示されている。また、製造、包装、表示に関する要件も定められている。

天然健康製品のさまざまなクラスでは、安全性、有効性、堅牢な品質基準に関する臨床的なエビデンスも必要とされる。Natural Health Products Regulationsは、天然健康製品の臨床試験の実施方法に関する要件を概説しており、一貫したエビデンス基準を必要としながらも、これらのタイプの製品に柔軟性を持たせることができる。天然健康製品規則は、用量の設定や用途の概要に関する基準も、この委員会の任務の中で定義されたCBD製品に適用することができる。

品質要件に関するその他の検討事項

委員会は、カナダ人が一貫した品質のCBDを含む非処方薬にアクセスできるようにするために、一貫した品質基準と要件の必要性を勧告している。さらに、委員会は、CBDを含む健康製品の品質要件を設定する際に考慮すべき製品固有の要素として、以下のものを挙げた。

- 栽培種や品種、原産国を含む製品の出所。

- 製品に含まれる他のすべての植物性カンナビノイド及びテルペノイドとその濃度。
- CBDのカルボキシル化および脱炭酸化形態(これらの異なる形態は、身体に対して異なる効果を有する可能性がある)。
- 大麻からカンナビノイドを抽出するためにどの溶媒を使用したか、製品にどの程度残っているか、抽出の種類。これは特に重要で、ある種の溶剤はあるレベルでは有毒である可能性がある。
- アレルゲン(例:木の実アレルギーを持つ人の中には、分画したココナッツオイルに交差反応を示す人がいるかもしれない)。

第2部 – 動物使用に関する考察

動物用小委員会の設立

動物衛生分科会は、2021年1月に、動物衛生の専門家である3人のメンバーで発足し、全委員会の共同委員長の1人が主導した。小委員会には、フル委員会と同じ4つの目的が与えられ、獣医学的考察に適応された。大麻健康食品が動物にとって安全かつ効果的であるかどうかについて、どのようなエビデンスがあるかを検討することに加え、小委員会は、入手可能なエビデンスを種ごとに確立する必要があった。特に、大麻化合物が人間の食物連鎖に移行する可能性があることから、大麻化合物で動物を治療することが人間の健康にリスクをもたらす可能性があるかどうかについて、小委員会のメンバーは食品安全に関する潜在的な検討も行った。

小委員会は、利益相反ガイドラインに従い、全体委員会と同様のアプローチで会議を進め、まず作業計画を立て、重要な要素について議論し、合意に基づいて作業を進めた。また、小委員会は以下の情報提供を受けた。

- 動物用医薬品の要件と医薬品承認の枠組みに関するカナダ保健省の代表者。

- カナダ食品検査庁は、大麻、動物用医薬品、動物用飼料に関連する食品安全性に関すること

作業範囲

動物における大麻の使用に関する科学文献を外部コンサルタントが収集・要約した上で、分科会メンバーは、動物におけるCBDの安全性と有効性に関する科学文献も検討し、提出した。

これらのエビデンスに基づき、小委員会の作業範囲は、ヒトに関する作業については全体委員会が行ったように、CBDに焦点を絞った。特に、分科会では、最もエビデンスが豊富な経口投与用の油剤のCBD製剤を検討した^{xii}。

より広範な委員会と同様に、小委員会は、審議を支援し、一貫した方法でエビデンスに関する結論を出すために、独自のCBDの定義を作成し、CBDが総カンナビノイド含有量の98%以上を占め、THCが総カンナビノイド含有量の0.3%未満である場合に定義した。動物に対する入手可能な研究の中で製品がどのように定義されたかに基づき、0.3%未満というTHCの制限は、大麻法の下で使用されている産業用ヘンプの定義と一致することが確認された。この制限値は、農業用の大麻と食用の大麻を区別するものである。

安全性

CBD の動物使用に関する安全性について、私たちは何を知っているのか？

小委員会は、CBDを用いた健康食品の安全性のエビデンスを動物の種類別に調べた(大麻の研究対象になっている動物はほとんどいないことに留意)。馬へのCBDの非処方使用を検討するには十分なエビデンスがないという点で、全員一致の意見となった。メンバーはまた、残留物が人間の食物連鎖にどの程度影響を与えるかについてほとんど知られていないため、食物を生産する動物へのCBDの使用に関する懸念についても議論した。例えば、許容される最大残留基準値に関するガイドラインは存在しない。

(例えば、CBDや他の植物性カンナビノイドの動物における許容最大残留基準値(MRL)†に関するガイドラインはなく、これらは食物連鎖の中で終わるか、国際的に輸出される可能性がある。このような要因から、食用動物におけるCBDやカンナビスの使用は、小委員会の作業範囲では検討されなかった。万が一、食物連鎖の対象となる動物に大麻製品が不用意に投与された場合、小委員会はMRLを設定する必要性を示唆した。これはまた、食用動物を意図したそのような製品の開発の可能性を明確にするものである。

メンバーは、猫における CBD 使用の安全性に関していくつかのエビデンス^{xiii} があるが、入手可能なエビデンスは、信頼できる結論を出したり、特定の勧告を提供するには不十分であることに同意した。メンバーは、他の伴侶動物よりも犬で行われた研究がかなり多いことに同意した。入手可能な情報に基づき、メンバーは、CBD が 0.2~2mg/kg という非常に低い用量で 1 日 2 回経口投与された場合、犬にとって安全であると考えられることに同意した。

勧告 G

伴侶動物におけるCBDの使用について入手可能なエビデンスのうち、小委員会のメンバーは、犬におけるCBDの使用については十分な安全性のエビデンスのみが存在することに同意した。特に、0.2~2mg/kgの超低用量で1日2回経口投与した場合である。

有効性

どのような適応症の犬に対して CBD を使用することが有効なのか？

分科会のメンバーは、CBDの有効性について十分なエビデンスがある唯一の健康問題は、犬の変形性関節症に伴う痛みの治療であることに満場一致で同意した(ただし、犬の他の慢性的な痛みを和らげることができるエビデンスがいくつか存在する)。犬については、CBD が落ち着きを促進し、神経質、発疹を治療し、攻撃性を制限する働きをするかもしれないという、有望な初歩的なエビデンスがいくつかあるが、データは使用を推奨するほど強力ではなかった。

† 残留基準値とは、食用動物が体内の大麻残留物を除去し、人間が摂取しても安全なレベルまで除去するのに必要な時間のこと。

コントロールされていない消費者や獣医の観察報告では、CBDの投与は犬の発作頻度の抑制に役立つとされているが、この種の自己報告データには限界がある(偏りやデータの測定に一貫性がないなど)。観察に基づく獣医師や飼い主のコメント以外には、CBD投与が犬(あるいは猫)の不安を軽減し、恐怖症を軽減し、睡眠に役立つというエビデンスはないxiv。

猫へのCBDの使用に関する情報も、獣医師や動物の飼い主による観察に基づくものがほとんどである。猫に対するCBDの有効性については、変形性関節症に伴う痛み、慢性疼痛、軽度の不安、下部尿路の炎症、消化管の炎症、慢性歯肉口内炎(口と歯茎の感染症)の治療に関する研究など、いくつかのエビデンスがある。しかし、小委員会のメンバーは、現時点では推奨を行うには十分なエビデンスがないと結論付けた。

勧告 H

小委員会のメンバーは、犬の変形性関節症に伴う痛みの治療に対するCBDの有効性に関する十分なエビデンスがあることに同意したが、特定の用量を推奨するには情報が不十分であった。

適応症

CBD は獣医師の監督なしに犬に使用してよいのか？

小委員会のメンバーは、CBDは変形性関節症に関連した痛みを苦しむ犬にのみ使用することが適切であると考えられると結論付けた。しかし、そのためのCBD製品は、獣医師による変形性関節症の確定診断を伴うべきであることに同意した。

これは、特定の適応症に対する適切な投与量や他の薬物との相互作用の可能性など、安全性と有効性に関するデータがより完全に得られるまでは、犬へのCBDの使用には獣医師とのある程度のやり取りが必要であるという小委員会メンバーの懸念と結びついている。大麻やカンナビノイドを他の薬物と併用する場合は、使用前に必ず獣医師と相談する必要がある。

ペットの飼い主が獣医師に相談することを確実にするために、小委員会は、CBD製品を、獣医師の診断を受けた特定の症状のために、動物病院でのみ販売することを提案した。

動物におけるCBDのその他の使用条件

委員会は、製品を箱に入れて販売し、服用方法の詳細やその他の情報を記載した折り込みチラシを同封することを勧告した。ラベルには、獣医師が動物の状態を診断し、CBDの使用可能性(利点とリスクを含む)について飼い主と話し合った場合にのみ、製品を使用するよう記載すべきである。メンバーは、ラベルには相対的な禁忌を示すべきであり、いかなるCBD製品も肝機能障害や重度の心疾患を持つ犬には使用すべきではないこと、繁殖中、妊娠中、授乳中、未熟な犬には使用すべきではないことを指摘した。

勧告I

- 小委員会は、犬専用のCBD製品は、獣医師による変形性関節症の診断が確定していることが望ましいと勧告した。
- より多くの安全性と有効性の情報が得られるまで、飼い主はペットにCBDを投与する前に獣医師に相談すべきである。

第3部 - 研究・医療従事者に関する考察

ヒト使用に関する研究上の注意点

CBDの安全性と効果について知られていることのほとんどは、てんかんや重度の精神疾患など、開業医の監視が必要な重篤な状態に焦点を当てた研究から得られたものである。CBDがどのように睡眠を促進するか、あるいは神経過敏や軽い痛みに関連する症状を助けるかについて入手可能なデータは、本質的に二次的なものである傾向があり、研究が調査するためにデザインされたものではない。したがって、これらの結果は、重篤な状態が主な焦点である研究からの観察として特定される。そのため、健康な成人の集団にその結果がどのように適用されるかについて、それらから結論を導き出すことは困難である。

痛みの研究のほとんどは、CBDとTHCを組み合わせたり、重度の慢性疼痛に対するオピオイド治療にCBDを追加したりしており、CBDの効果を区別することが困難になっている。

勧告 J

委員会は、大麻、CBD、その他の植物性カンナビノイドの安全性と有効性に関する質の高い臨床研究が、政府や資金提供機関によってさらに支援されるべきであると勧告する。

また、研究では、品質や製品タイプが異なるCBD製品を使用し、試験した用量も様々であった。例えば、局所的に投与されるCBDクリームや軟膏など、異なる投与経路についてはさらなる情報が必要である。多くの場合、研究で調査された大麻製品が定義されていないため、委員会のCBDの定義に関する結論を導き出すことが難しく、研究間の比較も困難であった。無作為プラセボ対照試験は限られており、入手可能な情報の中で、多くの研究は少数の参加者で構成されていた。このように、一貫した質の高いデータがないため、明確な結論を出すには限界がある。

さらに、委員会のメンバーは、この種の研究を行うためにカナダで現在行われている障害についても議論し、より複雑でない規制の枠組みを導入し、研究を行うための質の高い製品へのアクセスを容易にすることが研究コミュニティを支援することになるという点で意見が一致した。

本報告書全体を通して述べたように、委員会の検討と議論によって、CBD と大麻一般に関する研究エビデンスには多くのギャップがあることが明らかになった。これらのギャップは、研究の優先事項とされるべきもので、以下のようなものがある。

- 大麻製品を長期にわたって使用する人々の研究を含む、長期的な安全性データ。
- 大麻健康食品と他の薬物（動物での使用を含む）との間の潜在的な相互作用。
- 経口投与以外の投与方法におけるバイオアベイラビリティと安全性のデータ。

- 高齢者、肝障害者、民族集団、先住民、妊娠中および授乳中の人、子供および若年成人(特に18~25歳)、LGBTQ2+または二卵性であると認識する人、特定の精神および精神疾患を持つ人など、独自のリスクを持つ人々や研究されていない集団に対する安全性および有効性データ。
- 適切な投与量
- 軽度の健康問題の効果的な治療に焦点を当てた研究。

動物使用に関する研究上の注意点

動物衛生小委員会は、犬、馬、猫などのコンパニオンアニマルにおける CBD 使用の特定の適応症について、より科学的なエビデンスが必要であることを指摘した。全体的に研究が進んでいないため、これらの動物種における CBD や大麻の使用による副作用の可能性についてはほとんど情報がなかった。入手可能な安全性と有効性の情報のほとんどは、科学的研究と飼い主と獣医師の調査から得られたもので、最もよく報告された副作用は鎮静であった。重篤な副作用は報告されていないが、さらなる科学的な情報が必要である。

食用動物に関しては、食用動物における大麻の最大残留基準値を設定するための、より多くの情報が必要である。この情報は、CBD を摂取した動物を摂取するヒトの潜在的なリスクにつながるだろう。

結論

科学諮問委員会によるこれらの勧告は、最新の科学的・医学的文献に基づいた厳格な方法論によって行われた。利益相反の可能性を排除するためにあらゆる努力が払われ、私たちの勧告は外部からの不当な影響を受けることなく行われたことに満足している。

また、健康食品の販売に関する州・準州の管轄権、カナダにおける医療用大麻の長い歴史、成人以上のすべての人が利用できる非医療目的の大麻の最近の合法化など、カナダ特有の要因も考慮しなければならない。

私たちは、消費者が安全性、有効性、品質について審査されていない市販の製品で自己治療やペットの治療をすることを防ぐと同時に、潜在的な非処方箋のCBD製品へのアクセスをサポートする勧告を提供したいと考えたため、この最後の要因が私たちの検討で特に重要な役割を果たした。

私たちは、これらの提言がすべての利害関係者のニーズに合致しないかもしれないことを認識しているが、私たちの提言は、安全性とアクセス性（これらは相互に排他的ではありません）のバランスをとるものであると感じている。我々の目標は、安全な製品への消費者のアクセスを支援することであるが、知識のギャップや公衆衛生上のリスクも考慮する必要がある。提供された勧告は、委員会が検討した時点で入手可能なエビデンスに基づいており、CBDに関する情報が発展し続けるにつれて進化していくでしょう。我々は、カナダ保健省が、健康に適応する大麻に関するさらなる質の高い研究が行われ、カナダおよび国際的に大麻を含む健康食品の使用経験が得られるにつれて、これらの勧告を定期的に見直すことを強くお勧めする。

参考文献

- ⁱ Huntsman RJ, Tang-Wai R, Acton B et al . Cannabis for the treatment of paediatric epilepsy? An update for Canadian paediatricians. *Paediatrics & Child Health*. 2018; 23(6):368-73.
- ⁱⁱ Greenwich Biosciences, I. Epidiolex-Highlights of Prescribing Information. 2018; Epidiolex Drug Monograph.
- ⁱⁱⁱ Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Jan; 43(1):142-154. doi: 10.1038/npp.2017.209. Epub 2017 Sep 6.
- ^{iv} Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2001 Sep; 14(2):101-14.
- ^v Lodzki M, Godin B, Rakou L, Mechoulam R, Gallily R, Touitou E. Cannabidiol-transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *J Control Release*. 2003 Dec 12; 93(3):377-87.
- ^{vi} World Health Organization. (2019). *WHO Expert Committee on Drug Dependence: Fortieth Report*. World Health Organization.
- ^{vii} Babalonis et al. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Elsevier*. 2017; 172:9-13.
- ^{viii} Niesink, R., van Laar, Margriet. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry*. 2013; 4: 130.
- ^{ix} Karimi-Haghighi S, Razavi Y, Iezzi D, Scheyer AF, Manzoni O, Haghparast A. Cannabidiol and substance use disorder: Dream or reality. *Neuropharmacology*. 2022; 207:108948.
- ^x Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y, et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ Open* 2021;11:e047717.
- ^{xi} Babson et al. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2017; (4):23.
- ^{xii} Morris et al. Feeding Cannabidiol (CBD)-Containing Treats Did Not Affect Canine Daily Voluntary Activity *Front Vet Sci*. 2021; 8:645667.
- ^{xiii} Kulpa JE, Paulionis LJ, Eglit GM, Vaughn DM. Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats. *J Feline Med Surg*. 2021; (12):1162-1175.
- ^{xiv} McDonnell, DVM, PhD, Dipl ACVAA, unpublished. Report on the Available Scientific Literature Related to the Use of Cannabis in Animals. Submitted to Health Canada December 30, 2020

Additional key references

As indicated in Part 1 of this report, the committee reviewed a compilation of a variety of resources. The following is a list of some of the key references and resources that the committee members discussed and considered while developing their advice and recommendations. This is a non-exhaustive list of all information that supported the committee's work.

List of key references for human use

- Arkell et al. 2020. Effects of Cannabidiol and 9-Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Research*. 324(21):2177-2186.
- Babalonis et al. 2017. Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers. *Elsevier*. 172:9-13.
- Babson et al. 2017. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep*. (4):23.
- Batalla et al. 2021. The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. Issue 11.
- Bebee et al. 2021. The CANBACK trial: a randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain. *Med. J. Aust*. 214(8):370-375.
- Bergamaschi et al. 2011. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 36(6):1219-1226.
- Berger et al. 2020 Treatment of social anxiety disorder and attenuated psychotic symptoms with cannabidiol. *BMJ Case Rep*. 13(10).
- Bhattacharyya et al. 2018. Effects of Cannabidiol on Medial Temporal, Midbrain and Striatal Dysfunction in People at Clinical High Risk of Psychosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Research*. 75(11):1107-1117.
- Boehnke et al. 2021. Cannabidiol Use for Fibromyalgia: Prevalence of Use and Perceptions of Effectiveness in a Large Online Survey. *J Pain*. 22(5):556-566.
- Boehnke et al. 2021. Cannabidiol Product Dosing and Decision-Making in a National Survey of Individuals with Fibromyalgia. *J Pain*. S1526-5900(21)00252-2.
- Boehnke et al. 2021. Substituting Cannabidiol for Opioids and Pain Medications Among Individuals With Fibromyalgia: A Large Online Survey. *J Pain*. S1526-5900(21)00220-0.
- Boggs et al. 2018. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 235(7):1923-1932.
- Capano et al. 2020. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgrad Med*. 132(1):56-61.
- Chagas et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *J Psychopharm*. 28(11):1088-1092.
- Chesney et al. 2020. Adverse effects of cannabidiol: a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 45:1799-1806.
- Consroe et al. 1986. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int Journ. Neurosci*. 30(4):277-282.
- Consroe et al. 1991. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 40(3):701-708.
- Crippa et al. 2011. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 25(1): 121-130.

-
- Crippa et al. 2021. Efficacy and Safety of Cannabidiol Plus Standard Care vs Standard Care Alone for the Treatment of Emotional Exhaustion and Burnout Among Frontline Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 4(8):e2120603.
 - De Almeida et al. 2021. Cannabidiol for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *MovDisord*. 36(7): 1711-1715.
 - de Faria et al. 2020. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J.Psychopharmacol*.
 - Dos Santos et al. 2020. Serious adverse effects of cannabidoil (CBD): a review of randomized controlled trials. *ISSN Journal*. 16(6):517-526.
 - Efron et al. 2020. A pilot randomised placebo-controlled trial of cannabidiol to reduce severe behavioural problems in children and adolescents with intellectual disability. *BJCP*. 87:436-446.
 - Farkas et al. 2021. Cannabis-Related Health Effects: An Updated Overview. *Health Technology Assessment Unit, University of Calgary*.
 - Freeman et al. 2021. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systemic review and meta-analysis. *SSA Addiction*. 116:1000-1010.
 - Geffrey et al. 2015. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 56(8):1246-51.
 - Good et al. 2019. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). *BMC Palliat Care*. 18(1):110.
 - Gusho et al. 2020. A Brief Review of Its Therapeutic and Pharmacologic Efficacy in the Management of Joint Disease. *Cureus*. 2020:12(3):73-75.
 - Hegazy et al. 2019. Cannabidiol (CBD) for Treatment of Neurofibromatosis-related Pain and Concomitant Mood Disorder: A Case Report. *Cureus*. 11(12):e6312.
 - Hundal et al. 2017. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *J Psychopharmacol*. 32(3):276-282.
 - Hunter et al. n.d. Knee Pain due to Osteoarthritis. *Royal North Shore Hosp. and Inst. of Bone and Joint Res., Pendlebury Res. and Zynerba Pharmaceuticals*.
 - Hurd et al. 2019. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *AmJ.Psychiatry*. 176(11):911-922.
 - Kopelli et al. 2020. The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment: a systemic review and meta-analysis. *Elsevier*. 291: 1-6.
 - Laczkovics et al. 2021. Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression. *Neuropsychiatrie*. 35(1):31-34.
 - Larsen et al. 2020. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *Journal of Clinical Medicine Research*. 12(3): 129–141.
 - Laux et al. 2019. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results. *Elsevier*. 154:13-20.
 - Leweke et al. 2021. Cannabidiol and Amisulpride Improve Cognition in Acute Schizophrenia in an Explorative, Double-Blind, Active-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 12.
 - McGuire et al. 2018. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Psychiatry*. 175:3(225-231).
 - Millar et al. 2019. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol*. 85(9):1888-1900.
 - Mongeau-Perusse et al. 2021. Cannabidiol as a treatment for craving and relapse in individuals with cocaine use disorder: a randomized placebo-controlled trial. *SSA Addiction*. 116:2431-2442.

-
- Naftali et al. 2017. Low-Dose Cannabidiol is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn’s Disease, a Randomized Controlled Trial. 62:1615-1620.
 - Ponton et al. 2020. A pediatric patient with autism spectrum disorder and epilepsy using cannabinoid extracts as complementary therapy: a case report. J Med Case Reports. 14(1):162.
 - Qian et al. 2019. Cannabinoid Inhibition of Carboxylesterase Drug Metabolism and Disposition. 47 (5) 465-472.
 - Rapin et al. 2021. Cannabidiol use and effectiveness: real-world evidence from a Canadian medical cannabis clinic. J.cannabis res. 3(1):19.
 - Shannon et al. 2019. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. Perm.j. 23:18-41.
 - Skelley et al. 2019. Use of cannabidiol in anxiety and anxiety-related disorders. J Am Pharm Assoc. 60(1):253-261.
 - Suraev et al. 2020. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A systematic review of preclinical and clinical studies. Sleep Med Rev. 53.
 - Taylor et al. 2018. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. CNS Drugs. 32:1053-1067.
 - Taylor et al. 2020. Abrupt withdrawal of cannabidiol: A randomized trial. Elsevier. 104:1-8.
 - Thomsen et al. 2014. In vitro drug metabolism by human carboxylesterase 1: focus on angiotensin-converting enzyme inhibitors. Drug Metabolism Disposition 42:126–133.
 - Urits et al. 2020. Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 34(3):463-477.
 - van Orten-Luiten et al. 2021. Effects of Cannabidiol Chewing Gum on Perceived Pain and Well-Being of Irritable Bowel Syndrome Patients: A Placebo-Controlled Crossover Exploratory Intervention Study with Symptom-Driven Dosing. Cannabis Cannabinoid Research X:X, 1–9.
 - Wade et al. 2003. A preliminary controlled study to determine whether whole plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clinical rehabilitation. 17:21-29.
 - Xu et al. 2020. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. Curr.Pharm.Biotechnol. 21(5):390-402.

List of key references for use in animals

- Bartner *et al.* (2018) Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 82:178–183
- Brioschi *et al.* (2020) Oral Transmucosal Cannabidiol Oil Formulation as Part of a Multimodal Analgesic Regimen: Effects on Pain Relief and Quality of Life Improvement in Dogs Affected by Spontaneous Osteoarthritis. *Animals*.
- Brown (2018) Center for drug and evaluation research. Application number: 210365Orig1s000 Department of Health & Human Services. Public Health Service, Food and Drug Administration. (Retrieved: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000PharmR.pdf)
- Brutlag *et al.* (2018) Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim*. 48; 1087–1102.
- Buranakarn (2020) Sarcoma Cancer Treatment using Extracted Cannabis Oil in Cats. *International Journal of Science and Innovative Technology*. 3(1):35-40
- Campora *et al.* (2012) Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res*. 73:988–995
- Chicoine *et al.* (2020) Composition of unapproved cannabinoid products directly marketed to Canadian pet owners. *Can Vet J*. 61(5):477-480. PMID: 32355346; PMCID: PMC7155876

-
- Chicoine *et al.* (2020) Pharmacokinetic and Safety Evaluation of Various Oral Doses of a Novel 1:20 THC:CBD Cannabis Herbal Extract in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. Vol 7 | Article 583404
 - Cital *et al.* 2021. Cannabis Therapy in Veterinary Medicine. *A Complete Guide Springer*
 - Corsetti *et al.* (2021). *Cannabis sativa* L. may reduce aggressive behaviour towards humans in shelter dogs. *Scientific Reports*. 11:2773
 - Deabold *et al.* (2019) Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats *Animals*. 9:832
 - ElleVet Sciences Announces Results of Atopic Dermatitis Study Using Its CBD+CBDA Oil On Dogs. (2020) *ElleVet Sciences*.
 - Fernández-Trapero *et al.* (2020) Pharmacokinetics of Sativex® in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders. *Biomolecules*. 10:279
 - Fischer *et al.* (2013) Effects of a topically applied 2% delta-9-tetrahydrocannabinol ophthalmic solution on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 74(2): 275-280.
 - Freundt-Revilla *et al.* (2017) Spatial distribution of cannabinoid receptor type 1 (CB1) in normal canine central and peripheral nervous system. *PLOS ONE*. 12(7):e0181064.
 - Gamble *et al.* (2018) Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 5:165
 - Galiazzo *et al.* (2018) Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPAR α in the canine gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*. 150: 187-205
 - Gesell *et al.* (2013) Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder. *BMC Veterinary Research*. 9:262
 - Graham and Li (1973). Cardiovascular and respiratory effects of cannabis in cat and rat. *Br. J. Pharmac.* 49:1-10
 - Hartsel *et al.* (2019) Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. 121-155
 - Jalimnson (2020). Cannabis Showing Promise For Treating Dermatitis in Dogs. *HEMP GAZETTE*
 - Janczyk *et al.* (2004) Two hundred and thirteen cases of marijuana toxicoses in dogs. *Vet Hum Toxicol*. 46(1):19-21.
 - Kleinhenz *et al.* 2022. Short term feeding of industrial hemp with a high cannabidiolic acid (CBDA) content increases lying behavior and reduces biomarkers of stress and inflammation in Holstein steers. *Scientific Reports*. 12:3683.
 - Kogan *et al.* (2016) Consumer's Perceptions of Hemp Products for Animals. *AHVMA Journal*. Volume 42 Spring: 40-48
 - Kogan *et al.* (2019) US Veterinarian's Knowledge, Experience, and Perception Regarding the Use of Cannabidiol for Canine Medical Conditions. *Frontiers in Veterinary Science*. 5:338
 - Kogan *et al.* (2019) Canadian dog owners' use and perceptions of cannabis products. *Can Vet J*. 60:749-755
 - Kogan *et al.* (2020) The Use of Cananbidiol-Rich Hemp Oil Extract to Treat Canine Osteoarthritis-Related Pain: A Pilot Study. *AHVMA Journal*. Volume 58 Spring: 35-45
 - Kulpa *et al.* (2021) Safety and tolerability of escalating cannabinoid doses in healthy cats *Journal of Feline Medicine and Surgery*.
 - Landa *et al.* (2016) The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. *Veterinarni Medicina*. 61, (3): 111–122.
 - McGrath *et al.* (2018) A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *J Am Holistic Vet Med Assoc*. 52:34–8
 - McGrath *et al.* (2019) Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy *JAVMA*. 254 (11)

-
- Mejia *et al.* (2021) Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs. *JAAHA*. 57:2
 - Meola *et al.* (2012) Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005-2010). *J Vet Emerg Crit Care*. 22(6):690-6.
 - Mercati *et al.* (2011) Identification of cannabinoid type 1 receptor in dog hair follicles. *Acta Histochem*. 114(1):68-71
 - Morris *et al.* (2020) The Impact of Feeding Cannabidiol (CBD) Containing Treats on Canine Response to a Noise-Induced Fear Response Test. *Frontiers in Veterinary Science*. 7:569565.
 - Morris *et al.* (2021) Feeding Cannabidiol (CBD)-Containing Treats Did Not Affect Canine Daily Voluntary Activity *Front Vet Sci*. 8:645667.
 - Pertwee (2001) Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*. 63: 569–611
 - Polidoro *et al.* (2020) Expression of cannabinoid and cannabinoid-related receptors in the oral mucosa of healthy cats and cats with chronic gingivostomatitis. *Journal Feline Medicine and Surgery*. <https://doi.org/10.1177/1098612X20970510>
 - Richardson (2000) Cannabinoids Modulate Pain by Multiple Mechanisms of Action. *The Journal of Pain*. 1(1): 2-14
 - Stanzani *et al.* (2020) Localization of cannabinoid and cannabinoid related receptors in the cat gastrointestinal tract. *Histochemistry and Cell Biology*. 153(5):339-356.
 - Stephens (2019) Species-specific susceptibility to cannabis induced convulsions. *British Journal of Pharmacology*. 176:1506–1523
 - Thompson *et al.* (1973) Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 25(3):363-372.
 - Valastro *et al.* (2017) Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: a pilot study. *BMC Veterinary Research*. 13(309):1- 5
 - Verricoa *et al.* (2020) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *International Association for the Study of Pain*. 161(9):2191-2202
 - Vaughn *et al.* (2020) Preliminary Investigation of the Safety of Escalating Cannabinoid Doses in Healthy Dogs *Frontiers in Veterinary Science*. Volume 7 | Article 51
 - Vaughn *et al.* (2021) Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs *Am J Vet Res*. 82(5):405-416.
 - Verrico *et al.* (2020) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain*. 161(9):2191-2202
 - Wakshlag *et al.* (2020) Pharmacokinetics of Cannabidiol, Cananbidiolic Acid, delta-9-Tetrahydrocannabinol, Tetrahydrocannabinolic Acid and Related Metabolites in Canine Serum After Dosing With Three Oral Forms of Hemp Extract. *Frontiers in Veterinary Science*. 7:505
 - Zadik-Weiss *et al.* (2020) Feline cognitive dysfunction as a model for Alzheimer’s disease in the research of CBD as a potential treatment—a narrative review. *Journal of Cannabis Research*. 2:43.