

카나비디올 CANNABIDIOL (CBD) 예비보고서 의제 5.2

약물 의존성 전문가 위원회
(Expert Committee on Drug Dependence, ECDD)
39차 회의
제네바 2017년 11월 6-10일



한국의료대마운동본부

목차

감사의 말	4
개요	5
1. 성분확인.....	6
A. 국제 명칭 (INN)	
B. 화학물질색인 정보등록번호(CAS)	
C. 이외의 화학명칭	
D. 제품명	
E. 속어	
F. 물리적 형태	
G. 과거 WHO의 검토기록	
2. 화학.....	6
A. 화학명	
B. 화학구조	
C. 입체이성체(Stereoisomers)	
D. 불법 제조 방법 및 편의성	
E. 화학적 성질	
F. 식별 및 분석	
3. 통제된 성분으로 전환의 용이성.....	9
4. 일반 약리학.....	11
A. 투여방법과 복용량	
B. 약물 동력학	
C. 약물역학(藥物力學)	
5. 독성.....	13
6. 인간에게 일으키는 부작용.....	13
7. 중독(의존성) 가능성.....	13
A. 동물 연구	
B. 인간 연구	
8. 남용 가능성.....	14
A. 동물 연구	
B. 인간 연구	

한국의료대마운동본부

9. 치료 적용과 의료 사용 범위 및 의학적 사용의 역학	15
10. WHO 필수 의약품 모델 목록에 기재여부.....	18
11. (의약 제품으로) 마케팅 허가.....	18
12. 산업용 사용	18
13. 비의학적 사용, 남용, 의존성	18
14. 오용, 남용, 의존과 관련한 공중 보건 문제의 성질 및 정도	19
15. 합법적 생산, 소비, 및 국제 거래	19
16. 불법 제조 및 거래, 관련 정보	19
17. 현행의 국제적 규제와 그 영향.....	19
18. 국가적 규제의 과거와 현재.....	19
19. 약물 등급 목록에 대한 권고와 관련된 기타 의학 및 과학적 사항	20
참고문헌.....	21

감사의 말

이 보고서는 WHO의 사무국, 필수 의약품 및 건강 제품 부서, 혁신, 접근성, 사용, 정책, 관리와 정보팀의 책임 하에 작성된 것입니다. Jason White 교수님과 호주의 Adelaide씨는 설문 분석 및 보고서 작성에 도움을 주셨고, 스위스 제네바의 Ms. Dilkushi Poovendran씨는 보고서 편집, 설문지 분석 및 보고서 초안 작성에 도움을 주셨으며, Adelaide와 Stephanie Kershaw 박사님은 보고서 검토와 편집, 설문지 분석 및 보고서 작성에 도움을 주셨습니다. WHO 사무국은 보고서 작성에 공헌해 주신 위의 분들께 감사함을 전합니다.

한국의료대마운동본부

개요

카나비디올(CBD)은 자연 발생하는 카나비노이드(Cannabinoids) 성분 중 하나이고, 대마류 식물에서 발견된다. 카나비디올릭산 (cannabidiolic acid) 전구체에서 탈카복실화반응 (decarboxylation, 유기 화합물에서 이산화탄소가 이탈되는 반응)이 일어난 뒤 생성되는 21-carbon terpenophenolic 화합물이며, 합성할 수도 있다.

CBD는 실험 조건 하에서 테트라 하이드로 카나비놀 (THC)로 전환 될 수 있으나 이는 CBD 치료를 받는 환자에게 발생하여 유의미한 효과를 보이지 않는다.

남용 가능성 실험에서 CBD는 조건부 선호도나 뇌 내부에서 일어나는 자기-자극 (self-stimulation)에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 동물 의약품 식별 시험 모델에서 CBD는 THC를 대체하지 못했다. 인간에게 CBD는 남용이나 의존 가능성을 일으키는 효과를 보이지 않는다.

CBD는 현재 여러 임상 시험에서 뇌전증의 효과적인 치료제임이 입증되었으며, 현재 CBD 제품 (Epidiolex®)이 3단계 임상 시험 중이다. CBD가 다른 수많은 질병에 유용한 치료제일 수 있다는 것을 보여주는 증거가 있다.

온라인으로 유통되는 CBD기반의 오일, 보충제, 껌, 고농축 추출물을 함유 한 제품이 정부의 승인을 얻지 못한 채 여러 질병의 치료를 위해 의료용으로 사용되고 있다.

CBD는 전반적으로 안전한 약물이다. 보고된 부작용은 CBD 자체의 부작용이 아닌, CBD와 환자가 기존에 섭취하던 약물 사이에 일어난 상호작용으로 인한 부작용일 것이다.

몇몇 국가에서는 CBD를 의약품으로 수용하기 위해 국가 정책을 수정했다.

지금까지 CBD를 기호용으로 사용한다거나 순수 CBD를 사용하는 것과 관련한 공중 보건 문제의 증거와 사례가 없다.

한국의료대마운동본부

1. 성분 확인

A. 국제 명칭(INN) - 카나비디올 (Cannabidiol)

B. 화학물질색인 정보등록번호(CAS) 13956-29-1 [1]

C. 이외의 화학명칭 CBD,
2-[1R-3-methyl-6R-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzenediol:
[2]

D. 제품 명

Epidiolex® (개발 중)

Arvisol® (개발 중)

E. 위의 명칭 외에 사람들이 부르는 말

연관된 자료 없음.

F. 물리적 형태

결정체와 같은 고형물 [2]

G. 과거 WHO의 검토 기록

지금까지는 WHO의 의약품 의존성 전문가 위원회(ECDD)가 카나비디올(Cannabidiol)에 대해 사전검토, 비판적인 검토를 한 적이 없었다. 현재 검토는 후속 위원회 회의에서 카나비디올(CBD)을 포함하여 대마와 관련된 성분의 사전 검토 문서를 준비하고 평가하려는 38번째 ECDD의 권고에 기반하고 있다.[3]

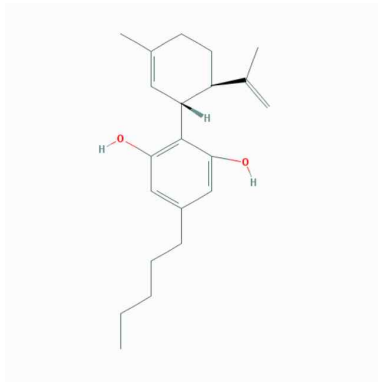
2. 화학

A. 화학명

IUPAC(국제 순수 및 응용화학 연맹) 명칭:

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

B. 화학구조



분자식: C₂₁H₃₀O₂

분자량: 314.469 g/mol

C. 입체이성체(Stereoisomers)

카나비디올(CBD)은 일반적으로 자연발생하는 (-)-거울상 이성질체를 나타내는 것으로 간주된다. (+) CBD가 합성되었지만 [4] 거의 주목을 받지 못했다.

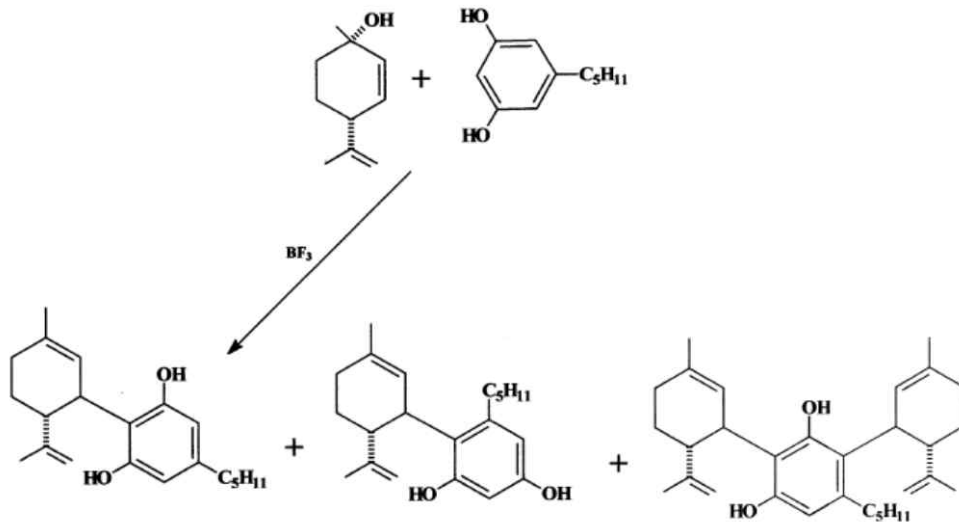
(+) CBD는 (-) CBD (CBD에서 + - CBD Ki = 0.84 μM)와는 달리 CB1 및 CB2 수용체에 적당한 친화성을 나타낸 반면 두 화합물 모두 아난다마이드 가수 분해를 억제하고 캡사이신이 결합하는 바닐로이드 유형 1 수용체에 작용한다. [5] (+) - CBD 이성질체는 쥐 발작 실험에서 항 경련제로서 (-) - CBD- 이성질체보다 더 활동적이었다. [6] 그러나 현재까지 CBD가 THC와 유사한 정신 자극 효과를 일으킬 가능성이 있는지에 대한 실질적인 증거는 없다.

D. 불법 제조 방법 및 편의성

시험 관내 CBD의 합성 : 합성을 통해 CBD를 생산할 수 있지만 출판된 몇몇 방법으로는 오직 소량의 CBD만이 생산 가능하다. 가장 효율적인 방법은 다음과 같다.

1) 약(weak)산 (옥살산(oxalic), 피크르산(picric) 또는 말레산(maleic acid))의 존재 하에서 (+) - e-mentha-diene-01-01을 olivetol과 응축합니다. 이 반응에서 얻은 이성질체는 BF₃-etherate로 retro-FriedelCrafts 반응을 일으켜 CBD로 전환한 다음 재조합 할 수 있다. 그러나 이 시약으로 일어나는 반응이 더 진행되면 CBD가 delta-1-THC와 iso-THC로의 고리화(cyclisation)를 유발한다. [7]

2) CBD 합성에서 첫 단계 반응을 일으키기 위해 응축 시약으로 삼플루오르화붕소에 티에테르 착화합물(BF₃) 산화알루미늄에 0.8mmol 규모로 사용한다. (그림 1 참조) 그 주요 생산물으로써 55%는 색체가 투명한 오일로, 41%는 결정화된 고형 CBD가 생겨난다. 100mmol 규모에서, 46%는 오일로, 37%는 결정화된 물질을 생성해낸다. [8]



CBD (주요 생산성분)

사진1. 삼플루오르화붕소에틸에테르 착화합물(BF₃)을 사용한 CBD의 합성. 2002년. Mechoulam 외 [9]

식물에서의 CBD 합성

대마의 종은 식물 줄기에서 추출한 대마 섬유를 사용하기 위해 생산하는 것에서부터 기호용 목적의 대마초를 재배하기 위해 기르는 대마초까지 다양하다. 기호용으로 활용되는 품종의 경우, 흡연 및 구강 투여에 사용되는 말린 여성 꽃을 사용하는데 THC의 양은 CBD의 양을 초과합니다. 반면 산업용 헴프 품종은 THC가 적고 CBD 함유량이 높다. [10] 허가받지 않은 CBD 함유량이 더 높은 대마 품종은 기호용이 아닌 의학적 목적으로 재배한다. (13장을 참고)

식물에서 THC와 CBD는 테트라하이드로카나비디올 산(THCA)과 카나비디올 산(CBDA) (사진2를 참조) 산성전구체로부터 생성된다. THCA와 CBDA는 모두 카나비제롤산 (CBGA)에서 생성된다. 마지막 단계 CBGA에서 THCA와 CBDA 합성하고 생성하는 효소는 서로 다르다. 빛 노출, 가열, 또는 노화를 통해 일어나는 탈카복실화가 CBGA에서 THC를 만드느냐, CBD를 만드느냐를 결정한다.

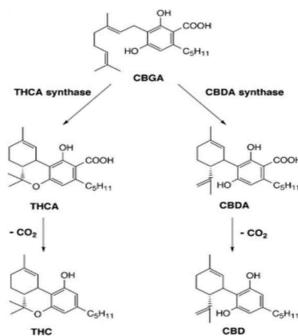


사진2 : THC와 CBD의 생물발생학. 2007년 Taura 의 논문에서 인용(2007)

한국의료대마운동본부

THCA 합성 효소 및 CBDA 합성 효소는 CBGA의 모노 테르펜 잔기의 산화적 고리화를 촉진하여 각각 THCA 및 CBDA를 형성한다. THC 및 CBD는 비효소 탈카복실 화에 의해 THCA와 CBDA에서 생성된다. [11]

재배식물은 유전적 특성 외에도 자라는 동안 환경 조건 및 생산 기술의 영향을 받는다. 산업 대마에서 THC 및 CBD의 함유량에 대한 주위 온도 및 습도, 토양 온도 및 강수의 영향을 평가하는 연구에서는 농경 조건이 THC 및 CBD에 다른 영향을 미친다는 점을 지적했다. 예를 들어, CBD 함량은 토양 온도와 주변 온도와 비례하여 높아지지만 강수량이 많으면 반비례하여 줄어든다. [13]

E. 화학적 성질

융점 : 62-63°C

용해도 : DSMO와 에탄올에서 약 23.6 mg / mL [14]

F. 식별 및 분석

다양한 생물학적 샘플을 통해 CBD를 분석 검출하는 방법이 출판되어 있다. 예를 들어,

- 분광 광도계 측정 [15];
- 전혈(全血)에서 액체 크로마토그래피를 이용한 탠덤 질량 분석 (LC-MS / MS)으로 CBD 검출 [16,17]

- 머리카락, [18], 소변 [19] 및 혈장 [20] 샘플에서 CBD 검출을 위한 고성능 (HP) LC-MS/MS 방법
- 모발 [21, 22], 구강 [23] 및 혈장 [24] 샘플 안에서 가스 크로마토그래피 (chromatography) 질량 분석법 (GC-MS)
- 2차원 GC-MS법으로 구강액[25], 혈장 [26], 사후 혈액 샘플 [27]에서 검출

3. 통제된 성분으로 전환의 용이성

CBD가 향성신성 성분에 대한 UN협약(1971년)에 따라 1급 지정 성분인 테트라 하이드로 카나비놀(THC)로 전환될 수 있다는 증거가 있다. 두 가지 주요 방법이 보고되었고 전환이 생체 내에서 저절로 일어나는지에 대한 조사도 있었다.

실험실에서의 전환

실험 조건 하에서, 일부 산의 용액에서 CBD를 가열하면 CBD 분자 내에서 고리화가 촉진되어 델타 -9-THC가 생성된다는 것이 증명되었다 [28]. Gaoni와 Mechoulam은 CBD를 THC를 포함한 다른 카나비노이드(cannabinoids)로 전환하는 방법에 관한 여러 논문을 출간하였다. 그러나 수확량은 매번 다르고, 순도도 불분명하다. [9]

한국의료대마운동본부

이 방법은 마약 사용자 포럼에서 보고된 변환법이다. 글쓴이는 델타-9-THC와 델타-8-THC를 얻으려면 CBD를 황산/아세트산에 용해시키고 3시간에서 3일 정도 놔두면 된다고 말한다. 3시간이 지난 후 CBD는 52%의 델타-9-THC와 2%의 델타-8-THC로 변환되었다고 말했다. [31]

CBD를 델타 -9-THC로 전환시키는 특허 (US 2004/0143126 A1)는 질소대기에서 CBD (300 mg)의 건조한 빙냉 용액에 BF₃Et₂O (50 μl)를 첨가하는 방법을 상세하게 기술한다. 메틸렌 클로라이드 (15 ml)를 첨가한다. 0°C에서 용액을 1시간 동안 휘저은 후, 적색이 사라질 때까지 NaHCO₃의 포화 수용액 (2ml)을 첨가 한다. 유기층을 제거하고, 물로 세척한 뒤, MgSO₄로 건조시키고 증발시킨다. 얻은 오일의 구성은 (HPLC로 측정) 트랜스-delta8-isoTHC 27 %, 델타-9-THC 66.7%이다. 그 다음 오일은 실리카 겔 컬럼 (20g)으로 착색되고 석유 에테르로 추출한 후 등급이 매겨진 혼합물, 석유 에테르로 2:98까지 추출한다. 처음 나오는 소량의 추출물은 delta8-isoTHC (30mg, 9.5 %) delta-9-THC (100mg)의 혼합물이고, 마지막으로 추출된 화합물은 delta-9-THC (172mg, 57 %)이다. delta-9-THC (HPLC로 측정)의 순도는 98.7 %이다.[29]

자연발생적 변환

산의 존재 하에서 CBD가 델타-9-THC로 전환되는 것이 인간의 위장에서 일어날 수 있다는 제안이 있어왔다. CBD를 구강투여하는 경우 이러한 전환이 중요한 질문이 될 수 있다. 2가지 시험관내 연구에서 위장 액을 사용해 이러한 전환 가능성을 입증했다. 첫 번째 연구에서는 CBD가 37°C에서 효소가 없는 모의 위액에 노출되었을 때 delta-9-THC와 delta-8-THC가 형성되었음이 분석적으로 확인되었음을 보고 했다. 저자들은 정상적인 위장관 이동 중에 산성 환경이 CBD로 치료받은 환자에게 생리 반응에 대한 임계값을 초과 할 수 있는 다른 정신 자극성 THC나 카나비노이드(Cannabinoid)의 수준으로 노출 될 수 있다고 결론 지었다. 이 때 CBD와 THC의 전환율은 2.9 %에 불과했다. [31]

그러나 이러한 시험관 연구의 예측 가치는 모의 위액이 위장의 생리 조건을 정확히 복제하지 못하기 때문에 카나비디올(cannabidiol,CBD)을 투여하는 인간에게도 똑같이 적용될 수 있는지 의문으로 남아있었다. 또한 CBD 치료를 받는 사람에게서 CBD가 delta-9-THC로 자발적 전환이 된다는 점은 입증되지 않았다. 예를 들어 하루에 CBD 700 mg를 투여한 헌팅턴 병 환자의 6 주 임상 연구에서 CBD 평균 혈장 농도 범위는 5.9-11.2ng/mL였고, delta-9-THC가 검출되지 않았다. [33]

사람의 경우 THC의 영향은 정신-운동기능, 인지 능력의 손상, 심박수 증가 및 구강 건조증을 비롯해 다양한 신체적 영향을 미치는 것이 특징이다. 일반적인 임상 연구에 따르면 고용량의 CBD를 구강으로 투여해도 THC와 THC가 풍부한 대마초 복용의 특징이 유발되지 않는다고 보고되었다. 예를 들어, 건강한 실험 지원자가 200mg의 CBD를 구강으로 투여한 연구에서 CBD는 움직임 또는 정신-운동 수행에 어떠한 손상도 일으키지 않았다. 최근 Grotenhermen 외 여러 연구자들이 고용량의 CBD 섭취/투여를 포함한 수 많은 연구들을 요약했다. [34] 그

한국의료대마운동본부

들은 계속해서 고용량의 CBD 섭취가 THC와 비슷하거나, 유의미한 효과를 내지 못한다고 결론 지었다.

CBD 구강 투여 후 위에서 일어나는 전환과 잠재적 유사 THC의 부작용을 연구하기 위해서는 사람을 대상으로 한 더 큰 규모의 연구가 필요하다고 제안되어 왔다. 그러나 구강으로 투여한 CBD가 실험상 유의미한 효과를 일으키는 양의 THC로 나타날 가능성은 거의 없다.

4. 일반 약리학

A. 투여방법과 복용량

2개의 제품 개발이 진행 중이긴 하지만 (11장 참조) 현재 승인된 시판 CBD 의약품은 없다. 임상 시험 및 연구 연구에서 일반적으로 CBD는 캡슐 또는 오일 용액 (예 : 올리브유 또는 참기름)에 용해하여 경구 투여된다. 또한 설하 또는 비내(鼻內)경로를 통해 투여 될 수 있다. 문헌에서 광범위한 범위의 경구 투여량이 보고되었으며, 대부분은 하루에 100-800mg이다. [37]

B. 약물 동역학

사람에게 CBD 오일 기반 캡슐을 경구 투여 방식을 평가했다. CBD가 물에 잘 녹지 않기에 아마도 위장관에서 CBD의 흡수는 불규칙적이고 그 결과 약물 동태 프로파일이 가변적일 것이다. 경구 투여를 통한 생체이용률(Bioavailability)은 뚜렷한 1차 통과 대사 영향으로 인해 6% 정도로 측정되었다. 건강한 남성 지원자에게 600mg CBD를 구강으로 투여한지 1시간, 2시간 3시간에 CBD의 평균 \pm SD 혈중 농도는 각각 0.36 (0.64) ng/mL, 1.62 (2.98) ng/mL 및 3.4 (6.42)ng/mL로 보고되었다. 에어로졸 형태로 투여하는 CBD는 구강 투여보다 5 ~ 10 분 빠른 피크 혈장 농도와 높은 생체 이용률을 산출하는 것으로 보고되었다.

CBD는 ~32L/kg의 높은 체적을 가진 조직으로 빠르게 분포된다. THC와 마찬가지로 CBD는 높은 친유성(親油性)으로 인해 지방 조직에 먼저 축적될 수 있다. [37, 40]

CBD는 간에서 광범위하게 대사된다. 7-OH-CBD로의 수산화(hydroxylation, 유기화합물에 수산기(-OH)를 도입하는 화학적 반응 -역사주-)가 주요 경로이며, 대사과정에서 다량의 대사물을 발생시켜 대변과 소변으로 배설된다.[38] 인간의 간(肝) 마이크로솜(microsomes) (HLMs)에 대한 연구는 CBD가 가득 채워진 HLMs에서 대사될 때 8개의 모노하이드록실화 (monohydroxylated)된 대사산물 (6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH-, 1"-OH-, 2"-OH-, 3"-OH-, 4"-OH- 및 5"-OH-CBD)로 대사된다는 점을 보여주었다. 이 대사산물 중에서 주요 대사산물은 6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH- 그리고 4"-OH-CBD였다. 인간 CYP 효소 CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5의 7가지 재조합이 CBD를 대사할 수 있는 것으로 확인되었다. 관련된 두 가지 주요 생물학적 형태(isoforms)는 CYP3A4와 CYP2C19이다. [41]

여러 연구에서 CBD가 CYP 동종 효소를 시험 관내에서 억제하는 것으로 나타났으나 임상에서 같은 양과 농도로 사람에게 투여했을 때에도 이와 같은 일이 일어나는지는 분명하지 않다.

한국의료대마운동본부

C. 약물역학(藥物力學)

인체에는 주요한 두 가지 카나비노이드 (CB) 수용체가 존재한다. CB1은 주로 중추신경계와 말초조직에 위치하고 있고, CB2는 세포 바깥쪽에서 발견되며 면역기능을 담당하고, 위장관과 중추신경계에도 저밀도로 분포되어 있다.

많은 연구자들은 CBD가 CB1 수용체에 직접 작용하는 것으로 보이지 않으며, 결합 분석에서 측정 가능한 반응이 없다고 보고했다. CB1 수용체의 잠재적인 활성화 효과(Agonist)를 조사한 연구에서 대부분은 아무런 효과도 발견하지 못했는데, 한 연구에서는 각각 고농도 (> 10uM)에서 약한 활성화와 약한 불활성화(Antagonist) 효과가 보고되었습니다. 또한 CBD는 CB2 수용체에서 낮은 친화성을 보인다. [42]

인간과 동물을 대상으로한 일련의 측정실험에서 CBD는 THC와 매우 다른 효과를 나타내는 것으로 나타났다. 쥐 실험에서 CBD는 CB1 활성화와 관련된 행동 특성(예 : 운동성 활동 억제, 저체온, 진통)을 생성하지 못했지만, THC는 CB1 수용체가 활성화될 때 일어나는 모든 효과를 발생시켰다. [43, 44] 인간과 동물을 대상으로 진행된 신경 촬영법 연구에 따르면 CBD에는 일반적으로 THC와는 반대되는 효과가 있음이 밝혀졌다.[45] THC와 달리 CBD는 정상적인 상태에서 심박수나 혈압에 영향을 주지 않지만 동물에게서는 심박수와 혈압을 감소시켰다. 이 외 THC와 CBD의 차이점은 아래에서 설명할 것이다.

일부 연구에서는 CBD가 THC의 효과를 감소시키거나 억제할 수 있다는 사실을 밝혔다. 이 매커니즘은 아직 불분명하며 일부 연구에서는 CBD가 약한 CB1 억제제(antagonist) 일 수 있다고 말한다. 최근 연구 발견에서는 CB1 수용체의 음성 알로스테릭(allosteric) 조절체가 THC 및 다른 CB1 활성화제의 비경쟁적 활성화제 역할을 할 수 있다고 제안한다. [42, 47]

CBD는 또한 내인성 카나비노이드 리간드인 아난다마이드(anandamide)의 작용을 향상시키는 것과 같이 엔도카나비노이드 시스템(Endocannabinoid system)과 간접적인 매커니즘으로 상호작용할 수도 있다. 이러한 결과는 아난다마이드의 재흡수 차단과 효소 분해 억제에 기인한다. [5, 9, 41]

CBD는 여러 비(非)-엔도카나비노이드 신호 시스템을 조절하는 것으로 나타났다. 어떤 매커니즘이 CBD의 이러한 잠재적 임상, 또는 기타 효능을 일으키는지는 명확하지 않다. 이 매커니즘 중 일부는 다음을 포함한다. [48]

- 아데노신 흡수의 억제는 간접적인 아데노신 수용체에서 활성화제 활동을 낼 수도 있다.
- 5-HT1a 수용체 활동의 향상.
- 글리신 수용체 아형의 활동 활성화
- 고아 G 단백질 결합 수용체 GPR55 차단

한국의료대마운동본부

5. 독성

CBD의 잠재적인 독성에 대해서는 최근 업데이트된 문헌을 포함해 광범위하게 검토되었다 [49] [50] 모든 잠재적 영향을 조사한 것은 아니지만 전반적으로 CBD는 상대적으로 낮은 독성을 갖고 있는 것으로 밝혀졌다. 다음은 시험관 및 동물 연구에서 발견한 현재까지의 연구 결과 중 일부입니다 :

- CBD는 종양 세포 성장에 영향을 미치지만 대부분의 비종양 세포에는 영향을 미치지 않는다. 그러나 항세포자멸사 효과가 림프구에서 관찰되었다.
- 배아 발달에 영향을 미치지 않는다. (제한된 연구)
- 호르몬의 변화 가능성에 대한 연구는 현재 혼재되어 있다. 호르몬의 변화효과에 대한 몇 가지 증거를 제시하는 연구도 있고, 어떤 연구에서는 사용 방법에 따라 특정한 호르몬에 별다른 영향을 미치지 않는다고 말한다.
- 매우 높은 용량을 투여하는 것이 아니라면 (예를 들어, 90일간 매일 원숭이에게 IV의 초과 복용량인 150 mg/kg, 또는 30 mg/kg 초과 복용량을 경구 투여) 동물의 행동이나 생리학적, 생화학적 요인에 별다른 영향을 미치지 않는다.
- 면역 체계에 미치는 영향은 불분명하다. 고농축 투여시 면역 억제 반응이 일어날 수 있지만, 저농도에서는 면역기능을 활성화할 수 있다는 증거가 있다.
- CBD가 일부 시토크롬 P450 효소의 억제를 통해 약물 상호 작용과 관계될 수 있는 잠재력이 있지만 이 효과가 생리학적 농도에서도 발생하는지는 불분명하다.

6. 인간에게 일으키는 부작용

위에서 언급했듯 CBD는 THC와 같은 카나비노이드에서 일반적으로 나타나는 효과를 내지 않는다. 또한 아래에 논의된 남용가능성에 대한 인간 연구에서도 유의미한 효과를 발생시키지 못했다. [39] CBD의 잠재적인 치료 효과에 대한 다수의 통제된 공개 시험에서 CBD는 전반적으로 내약성과 안전성이 뛰어납니다. [37, 50] 뇌전증 치료를 위한 CBD 사용과 관련한 임상 시험에 대해서는 9장 '치료에 적용하기'에서 논의할 것이다.

7. 중독(의존성) 가능성

A. 동물 연구

수컷 쥐에게 하루에 한 번 14일간 CBD(0.1, 1, 또는 3mg/kg)나 delta-9-THC (1, 3, 또는 10mg/kg)을 주입했다. THC의 효과에 대한 내성을 관찰할 수 있었지만, 복용량과 관계없이 CBD에 대한 내성은 발견되지 않았다. [51] 동물에서 CBD의 신체적 의존 가능성에 대한 연구는 아직 확인되지 않았다.

B. 인간 연구

CBD의 잠재적 신체적 의존성 효과(예: 금단과 내성)에 대한 통제된 인간 연구는 보고된 바가 없다.

8. 남용 가능성

A. 동물 연구

수컷 스프라그 돌리 쥐들에게 저용량(5 mg/kg) CBD를 투여했으나 두개골내 자기자극(ICSS)에 필요한 역치를 변화시키지 않았다. 그러나 고농도(10mg/kg, 20mg/kg)를 투여할 때는 CBD의 보상 활동의 감소를 암시하는 역치의 상승이 일어났다. 이 효과는 약물남용을 일으키는 코카인, 매스암페타민 및 유사 아편제와 같이 문턱을 낮추는 것과는 반대 작용이다.[52]

중변연계 복측피개부 영역 핵측면 경로의 세포에서 증가된 도파민 방출은 모든 약물 남용의 일반적 특징이다. THC는 이러한 세포의 발화 속도를 증가시키는 것으로 나타났지만 CBD는 이러한 효과를 보이지 않았다. [53]

CBD는 조건부 선호도 (CPP)에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 보인다. 예를 들어, 10 mg/kg CBD로 치료한 Long-Evans 쥐는 CPP와 CPA를 나타내지 않았다. 그러나 CBD의 용량을 증가시켜 THC(1, 3, and 10 mg/kg)와 투여한 쥐들은 THC 단독 투여군과는 달리 CPP 경향이 나타나지 않았다. [55] 저자들은 이를 수용체 활동에서의 변화보다는 오히려 더 높은 THC로 이어지는 약물동력학적 상호 작용에 기인한 것으로 결론지었다.

THC와 같은 차별적인 자극효과를 나타내지 않는 것으로 보인다. 예를 들어 차량에서 THC를 식별하기 위해 훈련된 쥐 실험에서 CBD는 어떤 용량에서도 THC를 대체하지 못했다. 또한 차량에서 차량에서 THC를 식별하기 위해 훈련된 비둘기 실험에서도 CBD는 THC를 대체하지 못했다. [56]

B. 인간 연구

연구의 수는 제한되어 있지만, 잘 조절된 인간 실험 연구에서 CBD는 남용 가능성과는 관련이 없음을 나타낸다는 증거가 있다.

건강한 지원자들을 대상으로 카나비디올(CBD) 만을 단일투여하여 남용가능성에 대한 다양한 테스트와 무작위 이중 맹검 위약 대조 시험에서 생리학적 영향을 평가했다. [39] 중독 연구 센터의 16 항목 비주얼 아날로그 정서 측정표로 측정했을 때 CBD 600mg 경구투여와 플라시보약 사이에는 차이가 없었다. 반대로 THC (10mg 경구) 투여시 주관적 도취감과 행복감, ARCI배율의 변화를 반영하는 진정과 환각 활동 활성화와 관련이 있었다. THC는 또한 정신병적증상과 불안을 증가시켰다. THC가 심박수를 증가시키는 반면, CBD는 생리학적 영향이 없었다.

무작위, 이중 맹검, 피험자내 실험 연구에서 CBD(0, 200, 400, 800mg, p.o.)와 대마초 흡연의 비활성화(0.01% THC)와 활성화 (5.30-5.80% THC)의 전처리 영향을 평가하기 위한 실험을 착수했다. 건강한 대마초 흡연자(n=31)들은 대마초를 투여하기 이전에 CBD를 투여하고 8개의 외래 평가 세션을 마쳤다. 위약 CBD를 투여하는 조건에서 더 많은 참가자들이 활성 대마초를 자가 투여하였으며 비활성화된 대마초와 비교해서 주관적인 평가 시간의 길이와 심박

한국의료대마운동본부

수의 증가를 보고했다. CBD 단독으로는 정신과 심혈관계에 대한 유의미한 효과가 발생하지 않았다. CBD 위약 캡슐과 CBD의 기능은 대마초 자가 투여, 주관적 효과, 대마초 등급이라는 측면에서 별다른 차이가 없었다. 이러한 발견은 CBD 구강 투여가 강화, 신체적 또는 대마초 흡연의 주관적인 긍정적 영향을 감소시키지 않는다는 점을 보여준다. [57]

연구의 저자는 두 번째로 경구용 위약 및 활성 대마초 흡연과 비교해서 구강 카나비디올의 남용 경향을 분석하기 시작했다. 이 분석 결과 남용과 관련된 주관적인 효과를 낳는 대마초와 비교해서 모든 측정 결과 (숫자와 상징 교체 작업, 심박수, 혈압, 시각 유사물 찾기, 정신 운동 수행 등을 포함) CBD는 위약과 같다는 점이 증명되었다. [58]

9. 치료 적용과 의료 사용 범위 및 의학적 사용의 역학

뇌전증

임상에서 CBD를 사용하는 것은 뇌전증 치료에서 가장 진보된 치료법이다. 임상 시험에서 CBD는 최소한 몇몇 종류의 뇌전증에 효과적인 치료법임이 증명되었으며, 순수 CBD 제품 (Epidiolex®)은 현재 3단계 임상 시험 중이다.

뇌전증 치료를 위한 CBD의 사용은 1970년대부터 진행된 동물에 대한 많은 연구를 기반으로 한다. [59] 이 연구들은 여러 동물 모델에서 CBD의 항 경련 작용을 입증했다. 이 연구에 기반해 뇌전증 환자에게 CBD가 시용되어왔다.

아주 초기의 소규모 이중 맹검 위약 대조 시험에서 환자들은 보통의 약물 이외의 매일 3개월 동안 CBD 200mg(4명) 또는 위약 (5명)을 투여받았다. CBD 그룹에서는 2명의 환자가 3개월 동안 발작을 일으키지 않았으며 부분 발작이 부분적으로 개선되었고 4번째 환자의 발작은 개선되지 않았다. 반면 위약군에서는 개선이 관찰되지 않았고 어느 그룹에서도 독성 영향은 보고되지 않았다. 그러나 이 연구는 표본 크기가 작고, 환자의 눈을 가리는 것이 불분명하며, 부분적인 향상의 정의가 결여되어 있는 등 여러 한계가 있다. [60]

또 다른 연구에서는 “일시적 집중력을 지닌 부차적인 일반적 뇌전증” 환자 15명을 두 그룹으로 무작위로 나누었다. 이중맹검법에서 각 환자는 처방된 항 경련제(증상 조절에 효과가 없었던)와 병용하여 CBD 또는 위약을 하루에 200-300mg 까지 투여 받았다. CBD는 독성이나 심각한 부작용의 징후가 없었으며 모든 환자에게 별 문제가 없었다. CBD 치료군의 8명 중 4명은 시험기간 동안 거의 발작이 없었고 3명은 부분적인 임상적 개선을 보였으며 한 명의 환자에게는 효과가 없었다. 이와 대조하여, 7명의 위약 환자의 임상 상태는 1명의 환자를 제외하고는 개선을 보이지 않았다.[61]

또한 CBD의 효능에 관한 몇 가지 부정적인 보고가 있었다. 1986년에 보고된 임상 시험에서 한 달 동안 하루 200-300mg CBD 용량을 투여했으나 치료군과 위약군간에 유의미한 차이는 나타나지 않았다. 이와 비슷하게 CBD 100mg을 매일 3회 투여한 6개월간의 이중 맹검 연구에서도 발작 빈도의 변화나 인지 또는 행동의 개선을 가져오지 못했다. [63]

한국의료대마운동본부

중증도, 난치성, 소아기 발병형, 치료 저항성 뇌전증 환자에서 CBD의 효과를 조사한 두 가지 임상 시험 연구결과가 보고되었다. 첫 번째는 연구등록 전에 항경련제를 안정적으로 투여받은 214 명의 환자 (1-30 세)에 대한 공개 연구였다. 환자들은 초기에 하루 2-5mg/kg 용량의 CBD를 경구 투여 한 후, 시험자에 따라 하루 최대 용량 25 mg/kg 또는 50mg/kg까지 복용량을 늘렸다. 주요 측정 기준은 발작 빈도의 변화율이었다. CBD 그룹에서, 평균 월간 발작 빈도는 12주 치료 기간 동안 30.0회에서 15.8회로 감소했다. 또한 이 시험은 안전성을 평가하기 위해 고안되었지만 대조군이 없다는 것은 CBD가 특정 영향을 미칠 가능성을 평가하는 데 결과를 사용할 수 없다는 것을 의미한다. 10%이상의 환자들에게서 보고된 반응은 졸림, 식욕 감소, 설사, 피로감 및 경련이었다. 부작용으로 5명 (3%)의 환자가 치료를 중단했다. 심각한 부작용은 48명 (30%)의 환자에게서 보고 되었으며, 이중 20명 (12 %)이 CBD 사용과 관련이 있을수 있는 중증의 이상 반응을 경험했는데, 가장 흔한 것은 뇌전증 (n = 9 [6 %])이었다. [64]

같은 연구 그룹은 최근 약물 중독성 경련, 높은 사망률과 결부된 복합성 소아 뇌전증 장애, 드라벳 증후군에 대한 통제된 CBD 치료 결과를 보고했다. 이중 맹검, 위약 대조 시험에서, 120 명의 어린이와 드라벳 증후군을 가진 젊은 성인을 무작위로 선정해 표준 항 뇌전증 치료제(a median of 3.0 drugs)와 더불어 CBD 구강투여(하루 20 mg/kg) 또는 위약을 투약하는 실험을 진행했다. 저자들은 카나비디올(CBD)이 경련 발작의 중간 빈도를 12.4에서 5.9로 줄였으며 위약으로는 14.9에서 14.1 밖에 감소하지 않았다고 보고했다. CBD 그룹의 일부 환자 (5%)는 발작이 아예 일어나지 않았지만 위약 그룹에서 이러한 사례는 없었다. 부작용은 설사 (31% VS 10%), 식욕감소 (28% VS 5%) 졸림 (36% VS 10%)을 포함하여 위약군보다 CBD를 투약한 군에서 더 많이 일어났다. 다른 부작용으로는 구토, 피로, 열병 및 간 기능검사 결과가 비정상적이었다. 부작용으로 인해 카나비디올 그룹에서 8명, 위약군에서 1명의 환자의 시험을 중단시켰다.

임상 시험에서 관찰된 CBD의 부작용 중 일부는 다른 항 경련제와의 상호작용과 관련 있을 수 있다고 제안되어왔다. 예를 들어, 최근의 한 연구에서는 clobazam과 CBD를 동시에 복용하는 난치성 뇌전증 환자 13 명을 대상으로 평가했다. 13 명의 피험자 중 9명은 발작이 50 % 이상 감소하여 70%의 반응률을 보였다. 13명 중 10명 (77%)에게서 부작용이 보고되었지만 clobazam 용량 감소로 완화되었다. 이 때 모든 실험 대상자에게 CBD가 별 이상을 일으키지 않았다. [66]

(Epidiolex와 같은) 카나비디올이 드라벳 증후군의 치료에서 보고된 성공적인 시험결과와 함께 2017년에는 GW 제약회사에서 뇌전증 치료를 위해 규제 승인을 위한 보고서가 제출될 것으로 보인다.

기타 징후

CBD가 다른 질병에도 유용한 치료제로 사용될 수 있다는 증거가 있다. 그러나 이 연구는 뇌전증 치료에 비해 아직 진전이 더딘 상태다. 반면 전임상과 제한된 임상적 증거가 조합된 연

한국의료대마운동본부

구결과가 조금은 있지만 대부분의 질병에 전임상(pre-clinical) 증거가 있을 뿐이다. CBD가 평가된 질병의 범위는 꽤 넓고 다양하다. 신경보호, 항 뇌전증제, 저산소-허혈, 항불안제, 항정신병제, 진통제, 항염증제, 항천식, 항종양제 등이다. [37, 50, 67] 최근 Pisanti 외 저자들이 CBD의 다양한 치료적 적용에 대한 증거를 검토했다. 표1을 참고.

약물 중독을 치료하는데 CBD를 사용하는 것이 다른 가능한 치료적 적용으로 연구되었다. 최근 체계적인 검토 결과 CBD가 아편, 코카인, 정신자극제(psychostimulant) 중독 및 일부 예비 자료에 의하면 인간의 대마초와 담배 중독에도 치유적 효과가 있을 수 있다는 점을 암시하는 전임상 연구 자료가 있다. 그러나 CBD의 잠재적 치료효과를 평가하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다. [68]

표 1. CBD가 치료 효과를 낼 수 있는 질병 개요 (Pisanti 외 저자의 연구에서 인용, 2017) [69]

질병	효과
알츠하이머병	시험관, 체내에서 Aβ에 의해 발생한 신경 염증과 신경 퇴행 반응에 대한 항염증, 항산화, 항세포사멸(antiapoptotic) 효능
파킨슨병	체내 도파민 활성화 손상의 감소, 신경보호, 정신병적 등급의 향상 및 환자의 악몽, 공격적 행동의 감소
다발성 경화증	쥐의 EAE 징후 개선, 항염증제 및 면역 조절성 효능
헌팅턴병	쥐 형질전환 모델에서 신경보호 및 항산화, 임상적으로 중요한 차이가 없다.
저산소-허혈 부상	단기간의 신경 보호 효과, 시험관과 설치류 모델에서 흥분독성, 산화 스트레스 및 염증의 억제효과.
통증	다른 치료에 저항력이 있는 신경병증성 통증 환자에게 진통 효과.
정신병	정신 분열증 동물 모델에서 행동 및 신경 교종 변화의 감소, 케타민에 의해 유발된 증상에 대한 정신병 치료 효과.
불안	근육 긴장, 불안, 피로, 집중 문제, 설치류 모델에서 사회적 상호 작용 개선, 환자의 사회적 불안 감소.
우울	유전학적 설치류 우울증 모델에서 항 우울작용
암	광범위한 종류의 암 유형에서 암세포 증식 방지 및 항침윤성 작용, 자가소화작용 매개 암 세포 사멸 유도, 화학적 예방 효과
메스꺼움	쥐의 메스꺼움 억제
염증성 질환	시험관과 생체 모델에서 항염증 작용, 염증성 사이토킨과 경로 억제
류마티스 관절염	동물 모델에서 TNF-α 억제
감염	메티실린 내성 황색 포도상 구균에 저항하는 활동
염증성장질환 및 크론병	생체 내/외에서 대식세포 보충 및 TNF-α 분비의 억제, 크론 병 환자의 질병 활성 지수 감소.
심혈관계 질환	시험 관내 및 생체 내 항산화 및 항염증 작용을 통한 경색의 규모 감소
당뇨 합병증	섬유증 및 심근기능 장애의 감소

한국의료대마운동본부

10. WHO 필수 의약품 모델 목록에 기재여부

카나비디올(CBD)은 WHO의 필수 의약품 목록이나 (20번째) 유아를 위한 필수 의약품 (6번째) 목록에 등재되어 있지 않다. [70]

11. (의약 제품으로) 마케팅 허가

CBD는 현재 GW 제약회사가 여러 국가에서 판매하는 nabiximols (Sativex®)에 들어있다. [71] nabiximols에는 동일한 양의 THC가 포함되어 있으므로 별도의 ECDD 검토에서 다루어질 것이다.

현재 승인된 순수 CBD 제품은 없지만 Epidiolex® 및 Arvisol®을 포함하여 몇 가지 개발 중인 제품은 있다.

Epidiolex®는 순수 식물에서 추출한 CBD의 액상이다. GW 제약회사가 생산하며 치료 저항성 발작장애인 드라벳(Dravet), 레녹스 가스토(Lennox-Gastaut) 증후군에 대한 세 번째 단계의 임상시험에서도 긍정적인 결과를 보였다. 이 치료적 적용과 관련해서 발표된 결과는 9장 치료적 적용에서 다룰 것이다. [72], [73]

Arvisol®은 순수 CBD가 함유된 경구 정제이다. 네덜란드의 제약회사 Echo가 개발했으며 정신 분열병 및 뇌전증과 같은 질환의 치료용 약으로 등록하고자 한다. Arvisol®은 여전히 1단 게임상 시험을 진행 중이며 아직은 의약품으로 구입할 수 없다. [74]

2015년에 미국 식품의 약국 (FDA)은 정맥 내 CBD 주사로 신생아 저산소성 뇌증 (NHIE)을 치료하기 위해 GW 제약회사의 빠른 승인 허가를 냈다.[75] 또한 유럽위원회는 주산기 질식 치료에 카나비디올을 사용하기위해 고아지정 (EU/3/15/1520)을 승인했다.[76] NHIE와 주산기 질식은 출산 과정에서 야기되는 산소 결핍 (hypoxia)으로 인한 급성 질식 또는 하위-급성 뇌 손상의 형태다. 현재 이러한 상태에 대한 다른 치료법은 없지만 동물 모델에서 CBD의 효과에 대한 증거가 있다. [77]

12. 산업용 사용

순수 CBD는 산업용으로 쓸모가 없다.

13. 비의학적 사용, 남용, 의존성

현재 순수 CBD의 사용과 관련해 남용이나 의존에 대한 사례 보고가 없다. 순수 CBD의 비의학적 사용에 대한 통계도 발표되지 않았다.

CBD 기반 제품을 인증받지 않은 의료적 용도로 사용하는 경우가 있다. 이들은 CBD 함량이 높은 식물에서 생산되며 오일과 캡슐을 포함한 다양한 형태로 판매된다. 이 제품들은 뇌전증, 암, 에이즈/인간 면역 결핍 바이러스, 불안, 관절염, 통증 및 외상 후 스트레스 장애 (PTSD) 를 포함한 다양한 장애에 대한 승인되지 않은 치료법으로 온라인에서 판매된다. 더하여 CBD

한국의료대마운동본부

는 샴푸 및 스킨 크림과 같은 피부 및 미용 제품에도 사용되고 있다. [78, 79] 또한 부록 1, 항정신성 물질을 검토하기 위한 WHO의 설문지 검토 내용 참조.

14. 오용, 남용, 의존과 관련한 공중 보건 문제의 성질 및 정도

현재 공중 보건 문제는 (예, 약물의 영향 하에 운전하기, 합병증) 순수 CBD의 사용과는 아무런 관련이 없다. 또한 부록 1, 항정신성 물질을 검토하기 위한 WHO의 설문지 검토 내용 참조.

15. 합법적 생산, 소비 및 국제 거래

의학적 목적의 합법적 CBD 생산은 11장에 기술되어 있다. 또한 부록 1, 항정신성 물질을 검토하기 위한 WHO의 설문지 검토 내용 참조.

16. 불법 제조 및 거래, 관련 정보

현재 사용할 수 있는 통계자료가 없다. (예 : 불법 CBD 적발에 대한 국가 데이터)
부록 1, 항정신성 물질을 검토하기 위한 WHO의 설문지 검토 내용 참조.

17. 현행의 국제적 규제와 그 영향

카나비디올 (Cannabidiol, CBD)은 1961 년, 1971 년 또는 1988 년 유엔 국제 약물 통제 협약 등급 목록에 포함되지 않았다. 그러나 GW 제약회사가 대마 추출물을 제약 목적으로 쓰기 위해 CBD를 생산했다. 대마 추출물로 생산된 CBD는 현재 1961년 협약의 1급 관리 약물 목록에 포함되어 있다.

18. 국가적 규제의 과거와 현재.

영국: 의약품과 건강제품 규제 당국 (MHRA)은 2016년에 의료적 목적의 CBD 함유 제품이 표준 라이선스 요구사항에 따라 의약품으로 볼 수 있다고 선언했다. [81]

미국: CBD는 대마초에 존재하는 많은 카나비노이드 중 하나이며 통제물질법 (Controlled Substances Act)의 1급 관리 물질로 지정되어 있다. 하지만 2015년 12월 FDA는 연구자들이 CBD 시험을 진행할 수 있도록 규제 요건을 완화했다. 마약단속국 (DEA)은 CBD의 잠재적인 약용가치에 관한 연구를 합리화하고 진행중인 과학 연구를 돕고자 이러한 수정이 계획되어 있다고 밝혔다. [82]

캐나다 : CBD는 마약과 약물 관리법 2급에 명시된 규제물질인 '대마, 조제와 파생물'에 구체적으로 수록되어 있다. 하지만 2016년 캐나다는 의료 목적의 대마 접근 사용규정이 발효했다. 그러나 2016 년 캐나다의 의료 목적의 대마초 사용 규정이 발효되었습니다. 이 규정은 CBD를 포함해 대마를 의약 목적의 사용에 대한 접근성을 향상시킨다. [83]

호주: 2015년 대마초에서 발견되는 다른 카나비노이드를 2% 이하로 함유한 치료용 약제의

한국의료대마운동본부

CBD는 4급 ‘처방용 의약품 또는 동물 처방 치료제’로 분류했다. 이전에는 9급 금지 약물로 등록되어 있었다.

뉴질랜드 : CBD는 통제 약물이지만, 현행 규제에 의해 부과된 많은 제약이 2017년 말에 없어질 것이다. 이를 통해 자연적으로 발생하는 카나비노이드의 함유량이 2% 미만인 CBD 제품에 의료적으로 더 쉽게 접근할 수 있게 될 것이다. [85]

스위스:

CBD는 항정신성효과를 내지 않으므로 마약 관련법의 대상이 아니다. CBD는 여전히 표준 스위스 법의 적용을 받는다. [86] 또한 또한 부록 1, 항정신성 물질을 검토하기 위한 WHO의 설문지 검토 내용 참조.

19. 약물 등급 목록에 대한 권고와 관련된 기타 의학 및 과학적 사항 없음.

참고문헌

1. NCBI. PubChem Compound Database; CID=26346 August 1 2017]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26346>
2. Cayman Chemical. *Cannabidiol (DEA Schedule I Regulated Compound)*. Safety Data Sheet 2015; Available from: <https://www.caymanchem.com/msdss/90080m.pdf>.
3. WHO Expert Committee on Drug Dependence : *thirty-eighth report*. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series ; no. 1005). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Shah, V.J., *Synthesis of cannabidiol stereoisomers and analogs as potential anticonvulsant agents*. The University of Arizona.
5. Bisogno, T., et al., *Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide*. British Journal of Pharmacology, 2001. **134**(4): p. 845-852.
6. Leite, J., et al., *Anticonvulsant Effects of the (-) and (+)Isomers of Cannabidiol and Their Dimethylheptyl Homologs*. Vol. 24. 1982. 141-6.
7. Petrzilka, T., W. 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 Δ (9)-tetrahydrocannabinol biosynthesis in Cannabis sativa*. Journal of Experimental Botany, 2009. **60**(13): p. 3715-3726.
11. Taura, F., et al., *Cannabidiolic-acid synthase, the chemotype-determining enzyme in the fiber-type Cannabis sativa*. FEBS Letters, 2007. **581**(16): p. 2929-2934.
12. Russo, E.B., *Cannabidiol Claims and Misconceptions*. Trends in pharmacological sciences, 2017. **38**(3): p. 198-201.
13. Sikora, V., et al., *Influence of agroclimatic conditions on content of main cannabinoids in industrial hemp (Cannabis sativa L.)*. Vol. 43. 2011.
- 14.; Available from:

https://www.tocris.com/products/minus-cannabidiol_1570#product-details.

15. Aman, T., A. Rashid, and I. Khokhar, *Spectrophotometric Determination of Cannabidiol*. Analytical Letters, 1993. **26**(10): p. 2113-2125.
16. Schwoppe, D.M., K.B. Scheidweiler, and M.A. Huestis, *Direct quantification of cannabinoids and cannabinoid glucuronides in whole blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2011. **401**(4): p. 1273.
17. Sorensen, L.K. and J.B. Hasselstrom, *Sensitive Determination of Cannabinoids in Whole Blood by LC-MS-MS After Rapid Removal of Phospholipids by Filtration*. J Anal Toxicol, 2017. **41**(5): p. 382-391.
18. Salomone, A., et al., *Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples*. J Mass Spectrom, 2012. **47**(5): p. 604-10.
19. Wei, B., L. Wang, and B.C. Blount, *Analysis of Cannabinoids and Their Metabolites in Human Urine*. Anal Chem, 2015. **87**(20): p. 10183-7. 39th ECDD (2017) Agenda item 5.2 Cannabidiol (CBD)
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-carboxy-tetrahydrocannabinol, 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. 277-288.
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. Merrick, J., et al., *Identification of psychoactive degradants of cannabidiol in simulated gastric and physiological fluid*. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2016. **1**(1): p. 102-112.
31. Watanabe, K., et al., *Conversion of cannabidiol to Δ 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in artificial gastric juice, and their pharmacological effects in mice*. *Forensic Toxicology*, 2007. **25**(1): p. 16-21.
32. Nahler, G., et al., *A Conversion of Oral Cannabidiol to Delta9-Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans*. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. **2**(1): p. 81-86.
33. Consroe, P., et al., *Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1991. **40**(3): p. 701-708.
34. Grotenhermen, F., E. Russo, and A.W. Zuardi, *Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al*. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1(1):102–112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2017. **2**(1): p. 1-4.
35. Consroe, P., et al., *Interaction of cannabidiol and alcohol in humans*. *Psychopharmacology*, 1979. **66**(1): p. 45-50.
36. Bonn-Miller, M.O., S.L. Banks, and T. 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. 39th ECDD (2017) Agenda item 5.2 Cannabidiol (CBD)
37. Fasinu, P.S., et al., *Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents*. *Pharmacotherapy*, 2016. **36**(7): p. 781-96.
38. Hawksworth, G. and K. McArdle, *Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids*. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. Pharmaceutical Press, London, 2004: p. 205-228.
39. Martin-Santos, R., et al., *Acute effects of a single, oral dose of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers*. *Curr Pharm Des*, 2012. **18**(32): p. 4966-79.
40. Ohlsson, A., et al., *Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration*. *Biological Mass Spectrometry*, 1986. **13**(2): p. 77-83.
41. Jiang, R., et al., *Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes*. *Life Sci*, 2011. **89**(5-6): p. 165-70.
42. McPartland, J.M., et al., *Are cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review*. *British Journal of Pharmacology*, 2015. **172**(3): p. 737-753.
43. Pertwee, R., *The diverse CBI and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9 - tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9 - tetrahydrocannabinol*. *British journal of pharmacology*, 2008. **153**(2): p. 199-215.
44. 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.
45. Batalla, A., et al., *Neuroimaging studies of acute effects of THC and CBD in humans and animals: a systematic review*. *Current pharmaceutical design*, 2014. **20**(13): p. 2168-2185.
46. Sultan, S.R., et al., *A systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of Cannabidiol*. *Frontiers in pharmacology*, 2017. **8**.
47. Laprairie, R., et al., *Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CBI receptor*. *British journal of pharmacology*, 2015. **172**(20): p. 4790-4805.
48. Bih, C.I., et al., *Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders*.

- Neurotherapeutics, 2015. **12**(4): p. 699-730.
49. Machado Bergamaschi, M., et al., *Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent*. Current drug safety, 2011. **6**(4): p. 237-249.
50. Iffland, K. and F. Grotenhermen, *An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies*. Cannabis and Cannabinoid Research, 2017. **2**(1): p. 139-154.
51. Hayakawa, K., et al., *Repeated treatment with cannabidiol but not Δ 9-tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance*. Neuropharmacology, 2007. **52**(4): p. 1079-1087.
52. Katsidoni, V., I. Anagnostou, and G. Panagis, *Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: Involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus*. Addiction Biology, 2013. **18**(2): p. 286-296.
53. French, E.D., K. Dillon, and X. Wu, *Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra*. Neuroreport, 1997. **8**(3): p. 649-652.
54. Vann, R.E., et al., *Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol*. Drug and Alcohol Dependence, 2008. **94**(1-3): p. 191-198.
55. Klein, C., et al., *Cannabidiol potentiates Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats*. Psychopharmacology, 2011. **218**(2): p. 443-457. 39th ECDD (2017) Agenda item 5.2 Cannabidiol (CBD)
56. Jarbe, T.U.C., B.G. Henriksson, and G.C. Ohlin, *Δ 9-THC as a discriminative cue in pigeons: effects of Δ 8-THC, CBD, and CBN*. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 1977. **228**(1): p. 68-72.
57. Haney, M., et al., *Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis*. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2016. **41**(8): p. 1974-1982.
58. Babalonis, S., et al., *Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers*. Drug and alcohol dependence, 2017. **172**: p. 9-13.
59. Do Val-da Silva, R.A., et al., *Protective effects of cannabidiol against seizures and neuronal death in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy*. Frontiers in Pharmacology, 2017. **8**.
60. Mechoulam, R. and E. Carlini, *Toward drugs derived from cannabis*. Naturwissenschaften, 1978. **65**(4): p. 174-179.
61. Cunha, J.M., et al., *Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients*. Pharmacology, 1980. **21**(3): p. 175-185.
62. Ames, F. and S. Cridland, *Anticonvulsant effect of cannabidiol*. South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde, 1986. **69**(1): p. 14-14.
63. Trumbly, B. *Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant*. in Presented at Marijuana'90 Int. Conf. on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari (Crete). 1990.
64. Devinsky, O., et al., *Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial*. The Lancet Neurology, 2016. **15**(3): p. 270-278.
65. Devinsky, O., et al., *Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(21): p. 2011-2020.
66. Geffrey, A.L., et al., *Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy*. Epilepsia, 2015. **56**(8): p. 1246-1251.
67. Devinsky, O., et al., *Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders*. Epilepsia, 2014. **55**(6): p. 791-802.
68. Prud'homme, M., R. Cata, and D. Jutras-Aswad, *Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: a systematic review of the evidence*. Substance abuse: research and treatment, 2015. **9**: p. 33.
69. Pisanti, S., et al., *Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications*. Pharmacol Ther, 2017. **175**: p. 133-150.
70. World Health Organisation. *WHO Model Lists of Essential Medicines*. March

2017 21 August 2017]; Available from:

<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.

71. GW pharmaceuticals. *Sativex*. 2016 10 August 2017]; Available from:

<https://www.gwpharm.com/products-pipeline/sativex>

72. GW pharmaceuticals. *GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Study Results for Epidiolex (cannabidiol)*. March 14 2016 10 August 2017];

Available from:

<https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epidiolex>.

73. GW pharmaceuticals. *GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome*. September 26 2016 10 August 2017]; Available from:

<https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex>.

74. Echo Pharmaceuticals B.V. *Improved uptake of cannabinoid based medicine*.

Available from:

<http://www.echo-pharma.com/en/about-us/news/improved-uptake-of-cannabinoid-based-medicine> 39th ECDD (2017) Agenda item 5.2 Cannabidiol (CBD)

75. GW pharmaceuticals. *GW Pharmaceuticals Receives FDA Fast Track and EMA Orphan Designations for Intravenous Cannabidiol in the Treatment of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy (NHIE)*. 6 August 2015 11 August 2017];

Available from:

<https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-receives-fda-fast-track-and-ema-orphan-designations-intravenous>.

76. European Medicines Agency. *EU/3/15/1520 orphan designation for cannabidiol for the treatment of perinatal asphyxia*. 28 July 2015 10 August 2017]; Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/08/human_orphan_001612.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.

77. Mohammed, N., et al., *Neuroprotective Effects of Cannabidiol in Hypoxic Ischemic Insult. The Therapeutic Window in Newborn Mice*. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets- CNS & Neurological Disorders*, 2017. **16**(1): p. 102-108.

78. Medical Marijuana Inc. *What is cannabidiol?* 11 October 2016 20 August 2018]; Available from: <http://www.medicalmarijuanainc.com/what-is-cannabidiol/>.

79. Canabidol™ The Best Selling CBD Supplement in Europe. *CBD cannabis oil*.

20 August 2017]; Available from: <https://canabidol.com/>.

80. United Nations Office on Drugs and Crime. *International Drug Control Conventions*. [cited 21 August 2017]; Available from:

<https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/CND/conventions.html>.

81. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 1 August 2017];

Available from:

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-statement-on-products-containing-cannabidiol-cbd>

82. United States Department of Justice Drug Enforcement Administration. 1 August 2017]; Available from: <https://www.dea.gov/divisions/hq/2015/hq122315.shtml>.

83. Government of Canada Justice Laws Website. 1 August 2017]; Available from:

<http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/FullText.html>.

84. Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. 1 August 2017]; Available from:

<https://www.tga.gov.au/book/part-final-decisions-matters-referred-expert-advisory-committee-2>.

85. New Zealand Government Ministry of Health. 1 August 2017]; Available from:

<http://www.health.govt.nz/our-work/regulation-health-and-disability-system/medicines-control/cannabidiol>.

86. Swiss Agency for Therapeutic Products. 1 August 2017]; Available from:

<https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03778/index.html?lang=en>.