



カンナビジオール (CBD) の 薬理学と臨床応用 [Part II]

銀座みやこクリニック

濱元誠栄

VIII. CBD の臨床応用

西洋薬が、基本的に単一成分からなり、特定の受容体に対して薬理作用する一対一対応であるのに対し、天然由来の大麻は多成分の複合体であり、多様な薬効を示す。CBD は単一成分ではあるが、様々な受容体に作用することで多様な薬効を示す。また、西洋薬が一方向性の作用であるのに対し、状況に応じて正にも負にも働く。それゆえ CBD の疾患に作用するメカニズムは複雑で、解明されづらい。この項では、CBD の有効性が期待されている疾患とそのメカニズム、現在の研究段階について述べる。

1. てんかん

CBD の薬効について最もエビデンスが強く、エピディオレックス®がすでに製品化されている¹³⁾。

大麻の抗てんかん薬としての可能性は、19世紀後半の Reynolds¹²²⁾ や Gowers¹²³⁾ によってセンセショナルに報告されたが、その後しばらく報告がなかった。1970年代に入って、抗てんかん薬としての大麻の研究が進み、THC がてんかん様発作を起こすという報告がみられ¹²⁴⁾、CBD はいくつかの臨床試験で有効性が報告された¹²⁵⁾。ただ、それらは不十分な研究であり、否定的な報告もみられた¹²⁶⁾。

2017年に難治性のてんかんである Dravet 症候群¹²⁷⁾ で、2018年に Lennox-Gastaut 症候群¹²⁸⁾¹²⁹⁾ で CBD の有効性が示され、FDA に承認されるきっかけとなった。有効性に関して、高用量の CBD が CYP2C19 を阻害することにより、併用薬であるクロバザムの血中濃度が上昇する影響が議論された

が、最終的には CBD 単独でも効果が認められると結論付けられている¹³⁰⁾。ちなみにクロバザム併用群で、副作用が多く認められている¹³⁰⁾。

CBD が抗けいれん作用を示すメカニズムは完全には解明されていないが、最新の知見によると、少なくとも3つの受容体が関わっている。GPR55 受容体の拮抗作用と TRPV1 受容体の脱感作による細胞内カルシウム濃度の低下、アデノシンの取り込み阻害作用による細胞外アデノシン量の増加が興奮性のシナプス抑制につながり、抗てんかん作用を發揮していると考えられている¹³¹⁾。

2. 不安障害

CBD は不安障害や脅迫障害において、有効性が支持されている。パニック障害 (PD)¹³²⁾、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)¹³³⁾、社交不安障害 (SAD)¹³⁴⁾、脅迫性障害 (OCD)¹³⁵⁾ などで、弱いエビデンスがある。

CBD が抗不安作用を示すメカニズムは、抗不安薬の標的である 5-HT_{1A} 受容体の活性化と考えられている。加えて、FAAH の阻害作用によるアナンダミドの増加やそれを介した CB1 受容体の活性化、TRPV1 の活性化によるアナンダミドの不活化も抗不安作用を示す可能性がある¹³⁶⁾。

3. 統合失調症

統合失調症に対する CBD の有効性をみる多施設ランダム化試験では、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) と臨床的総合印象尺度 - 改善度 (CGI-I) で有意に改善が認められたが、認知機能尺度 (BACS) や全体的評定 (GAF) 尺度では有意ではないが改善が認められた¹³⁷⁾。一方で、陽性・陰性

症状評価尺度 (PANSS) が改善しなかったという報告もある¹³⁸⁾。

多くの非定型抗精神病薬がドパミン D2 受容体の部分作用薬であるのと同様に, CBD もドパミン D2 受容体部分アゴニストとして, 抗精神病作用をきたすと考えられている¹³⁹⁾ が, 完全には解明されていない。

4. うつ病

うつ病に対しては, CBD 単体では臨床研究が少なく, エビデンスが弱い。THC を含む大麻での研究は多いが, これも弱いエビデンスしか存在しない。

前臨床試験では, CBD が 5-HT_{1A} 受容体を活性化することで抗うつ薬のような作用をすることがわかっている¹⁴⁰⁾。

5. 双極性障害

双極性障害のうつ症状に対しては前述のように CBD が有効である可能性があるが, 躁症状に対しては予備的研究で効果が否定されている¹⁴¹⁾。

6. 自閉症スペクトラム障害 (ASD)

ASD に対する CBD の臨床研究が近年急速に進んでいる。自傷行為, 怒りの爆発, 多動性症状, 睡眠障害などの症状が改善する可能性がある¹⁴²⁾。

CBD の投与が, コントロールと比べ ASD 患者において, 脳の画像変化をきたす¹⁴³⁾, 脳の一部において GABA とグルタミン酸レベルを変化させる¹⁴⁴⁾ といった報告があるが, 分子学的メカニズムはまだ解明されていない。

7. パーキンソン病

CBD がパーキンソン病において神経保護作用を示し, ジスキネジア, 運動機能, 認知機能, 精神症状, レム睡眠行動障害を改善するという弱いエビデンスがある¹⁴⁵⁾。

パーキンソン病患者において, CBD が CB1/CB2 受容体や TRPV1 受容体と関連し, 神経保護作用を発揮すると考えられている¹⁴⁶⁾。

8. アルツハイマー病

アルツハイマー病 (AD) に関しては, CBD 単体よりも, THC を併用した方が効果的だと考えられており¹⁴⁷⁾, ヒトでの CBD 単体での研究は限定的である。マウスでは, 社会的認知や物体認知の改善¹⁴⁸⁾, 記憶障害の進行予防¹⁴⁹⁾ がみられている。

CBD は誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) とイ

ンターロイキン 1 β (IL-1 β) の発現を抑制することにより, アミロイド β (A β) 神経炎の進行を遅らせる可能性がある¹⁵⁰⁾。これには内因性カンナビノイドや PPAR γ , その他の受容体が関与していると考えられている。また, PPAR γ の活性化は, 海馬における神経発生を促す可能性がある¹⁵¹⁾。

9. 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

THC/CBD スプレーである Sativex[®] が, 主に CB2 受容体を活性化し, ALS 患者の痙性症状を改善するという報告がある¹⁵²⁾。現在, オーストラリアでは ALS に対して CBD オイル (低 THC) の有効性を調べるランダム化二重盲検比較試験が進行中である¹⁵³⁾。

10. 脱髄性疾患

多発性硬化症 (MS) では THC/CBD スプレーである Sativex[®] が医薬品として認可されており, CBD 単独での研究はほとんどない。また, ギランバレー症候群 (GBS), クロウ・深瀬症候群 (POEMS), 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIPD) など他の脱髄性疾患も, CBD の神経保護作用や神経新生が有用である可能性が示されており¹⁵⁴⁾, 今後の CBD 単独での研究が待たれる。

11. 悪性腫瘍

悪性腫瘍のカンナビノイドとの関係は注目されており, 特にここ数年で多数の論文が発表されている。

最近, CB1 受容体と CB2 受容体が多く種類のがんで発現していることがわかった。しかも, 両受容体とも腫瘍性形質転換前には検出できない¹⁵⁵⁾。CB1 受容体は肝細胞がんおよびホジキンリンパ腫でアップレギュレートされ¹⁵⁶⁾¹⁵⁷⁾, 上皮性卵巣がんの重症度と CB1 受容体の発現量が相関していた¹⁵⁸⁾。また, HER2 陽性乳がんや神経膠腫において CB2 受容体が過剰発現していた¹⁵⁹⁾¹⁶⁰⁾。CB1 受容体および CB2 受容体の過剰発現が IV 期の結腸直腸がんにおいて, 予後不良と相関していた¹⁶¹⁾¹⁶²⁾。

CBD が抗腫瘍効果を発揮するメカニズムは, カンナビノイド受容体以外の受容体や内因性カンナビノイドも複雑に関連しており, かつ腫瘍の種類によって異なっている。各悪性腫瘍の臨床研究と作用機序について以下に述べる。

1) 膠芽腫

CBD は膠芽腫 (GBM) に対して, CB1, CB2 と

は無関係に抗腫瘍効果を示す¹⁶³⁾。CBDがGBM細胞内の活性酸素種(ROS)を増加させて、抗がん剤のようにも働く¹⁶⁴⁾。

GBMに対しては、標準治療との併用でより効果を発揮する。CBDはTRPV2を活性化することでデモゾロミド(TMZ)などの細胞毒性を持つ薬剤の細胞内取り込みを増大する¹⁶⁵⁾。また、CBDがGBM細胞の γ 線照射の感受性を高める¹⁶⁶⁾¹⁶⁷⁾。これらの影響は、正常なGBM細胞ではみられない。

ヒトでのGBMに対するCBDの有用性の臨床研究は、THCとの併用剤で第2相試験まで進んでいるが、CBD単体ではまだ症例報告のみである¹⁶⁸⁾。

2) 乳がん

CBDは乳がんにおいて、ROSの増加やAKT/mTOR阻害を通じて抗腫瘍効果を示す¹⁶⁹⁾。特にホルモン受容体(ER)陽性乳がんとトリプルネガティブ(TN)乳がんにおいて、PPAR γ 、mTORおよびサイクリンD1間の相互作用を誘発する可能性がある¹⁷⁰⁾。また、TN乳がんに関しては、EGF/EGFRシグナル伝達を阻害し、腫瘍微小環境(TME)を調整することで抗腫瘍効果を示すこともわかってきた¹⁷¹⁾。ただ、Her2陽性乳がんに関しては、まだ十分な抗腫瘍効果が報告されていない(THCが有効であるとする報告はある)。

CBDは乳がん治療において、タモキシフェンの効果¹⁷²⁾やシスプラチンの効果を増強する¹⁷³⁾。また、CBDは5-HT_{1A}受容体を介してパクリタキセル(PTX)誘発性神経毒性を抑制する¹⁷⁴⁾など、化学療法の補助療法として活用できる可能性がある。化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)に対して、CBDの有効性を調べる第2相試験が進められている¹⁷⁵⁾。

3) 肺がん

CBDはCox2およびPPAR γ を活性化することで、肺がん細胞のアポトーシスを促進する¹⁷⁶⁾。また、CB1/CB2受容体およびTRPV1のアゴニストとして、p38MAPKおよびp42/44MAPKの活性化を通じて肺がん細胞に対して転移の抑制と抗浸潤作用を示す¹⁷⁷⁾。

ヒトでの臨床試験の報告はなく、高齢の男性患者で、CBDオイルの使用で肺がんが縮小したという症例報告がある¹⁷⁸⁾。

4) 結腸直腸がん

結腸直腸がん(CRC)に対してCBDは、容量依存的にROSの産生を通じて抗腫瘍効果を発揮する¹⁷⁹⁾。また、PPAR γ の活性化を通じて、CRC細胞のアポトーシスを誘導したり¹⁸⁰⁾、内因性カンナビノイドである2-AGレベルを高めることで、CRC細胞の成長を抑制したり¹⁸¹⁾する可能性がある。

CBDのCRCに対する抗腫瘍作用に期待が持たれながらも、臨床研究はまだ存在しない。最近CBDがCRC細胞においてオキサリプラチンの耐性を克服するという報告があり¹⁸²⁾、化学療法の補助となる可能性がある。

5) 白血病/リンパ腫

CBDは白血病において、免疫細胞に存在するCB2受容体を介したアポトーシスを誘導する¹⁸³⁾。また、T細胞系急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)においては、CB2とは無関係にミトコンドリアのCa²⁺カルシウム透過性を変更しアポトーシスに導く¹⁸⁴⁾。他にも、ROSの増加、細胞周期の停滞、細胞形態変化などのメカニズムで抗腫瘍効果を示す¹⁸³⁾¹⁸⁵⁾。

CBDは急性骨髄性白血病(AML)において放射線の治療効果を増強するという報告がある¹⁸⁶⁾。抗腫瘍効果に対するヒトでの臨床試験はまだ存在しないが、白血病または骨髄異形成症候群患者において、CBDの強力な抗炎症作用と免疫抑制作用EMV用が、同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病(GVHD)を減らす可能性があり、現在第2相試験まで進んでいる¹⁸⁷⁾。

6) 前立腺がん

CBDはアンドロゲン受容体陽性細胞において、TRPM8受容体の拮抗作用により、アンドロゲン受容体の発現抑制、p53の活性、ROSの上昇などを通じて抗腫瘍効果を示す¹⁸⁸⁾。また、前立腺特異的抗原(PSA)や、血管内非増殖因子(VEGF)、炎症性サイトカインなどの発現を抑制し、細胞周期停止をもたらす¹⁸⁹⁾。

再発前立腺がんに対するエピディオレックス®(CBD)の抗腫瘍効果を調べる第1相試験が始まった¹⁹⁰⁾。

7) 膵臓がん

GPR55受容体を阻害することで、膵臓がんの増殖を妨げるという報告があり¹⁹¹⁾、GPR55受容体の

アントゴニストである CBD が注目されている。

CBD はゲムシタピン (GEM) の細胞毒性を増加させることで膵臓がんにおいて生存率を伸ばし、また、GEM の耐性を遅らせる可能性が示されている¹⁹²⁾。

8) 胃がん

CBD は胃がん細胞において、小胞体ストレスを刺激し、XIAP を阻害することによってアポトーシスを引き起こす¹⁹³⁾。また、細胞周期の停止や、ROS の産生を介したアポトーシスも引き起こす¹⁹⁴⁾。

2019 年に上記の研究報告がなされ、胃がんに対する CBD の有用性が注目されている。

9) 肝細胞がん

CBD は肝細胞がん細胞において、用量依存的にエクソソームおよびマイクロベシクルの放出抑制や STAT3 の発現を減少させることで、細胞生存率を低下させる¹⁷⁴⁾。また、CBD が TRPV2 受容体を活性化することで、ドキシソルピシンの肝細胞がん細胞内への取り込みが容易になり、低用量でも効果を発揮するため、ドキシソルピシンの副作用を低減できる可能性がある¹⁹⁵⁾。

10) その他のがん

子宮頸がん細胞に対して、時間・用量依存的に細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導するという報告¹⁹⁶⁾や、甲状腺がん細胞¹⁹⁷⁾、悪性黒色腫細胞¹⁹⁸⁾にも抗腫瘍効果を示すという報告がある。

11) 緩和医療

がん性疼痛や嘔気など緩和医療において、CB1 受容体を介した THC の有効性は古くから確立されているが、CBD 単体での確立されたエビデンスはない。しかし、高用量であれば、CBD 単体でも緩和ケアにおいて向精神作用なしに、疼痛や嘔気、不安、不眠、うつ症状などの改善する可能性があるとして、2019 年より多施設共同二重盲検試験が行われている¹⁹⁹⁾。

12. 関節リウマチ (RA)

CBD の抗炎症作用が関節炎に有効ではないかと以前から考えられおり、最近 TRPA1 を活性化することで、炎症条件下での関節リウマチ滑膜線維芽細胞の IL-6/IL-8/MMP-3 の産生を低下させる²⁰⁰⁾という報告があった。現在、関節リウマチまたは強直性脊椎炎患者の慢性疼痛の有効性と安全性をみる、他施設共同二重盲検試験が進められようとしてい

る²⁰¹⁾。

13. 慢性疼痛

CBD は低用量で、cAMP 経路の阻害を通じて TRPV1 チャンネルを脱感作させ、急性および慢性疼痛を軽減させる²⁰²⁾。また、CBD は $\alpha 3$ グリシン受容体を活性化することで、脊髄レベルでの疼痛を軽減する²⁰³⁾。パーキンソン病の前臨床モデルにおいて、CBD は 6-ヒドロキシドパミン誘発性の疼痛を軽減させ、FAAH 阻害による内因性カンナビノイドの増加や TRPV1 受容体の脱感作などを通じて侵害受容体閾値を増加させた²⁰⁴⁾。化学療法で惹起される神経因性の疼痛は、5-HT_{1A} を介して抑制する¹⁷⁴⁾。

慢性疼痛と CBD に関しては、これまで THC の鎮痛作用抜きには語られてこなかったが、2018 年以降 CBD 単体での有効性を示す論文がみられるようになった。神経線維腫²⁰⁵⁾や腎移植患者²⁰⁶⁾、下肢の末梢神経障害²⁰⁷⁾において、CBD が慢性疼痛を軽減した (末梢神経障害においては局所への塗布)。また、ペインクリニックに通う慢性疼痛患者の調査では、CBD が痛みを軽減し、オピオイドを含む鎮痛薬を減らしたと回答した²⁰⁸⁾。ニュージーランドでの 400 人を対象とした調査では、医師が処方した CBD オイルで、痛みや生活の質が改善した²⁰⁹⁾。

14. 炎症性腸疾患 (IBD)

海外では、潰瘍性大腸炎 (UC) やクローン病 (CD) の症状緩和目的に、約半数の患者が吸入大麻の使用経験があり²¹⁰⁾、生活の質や疾患活動性を改善する可能性がある²¹¹⁾。そうした中で、向精神作用がなく強力な抗炎症作用のある CBD が注目されている。

CBD は iNOS および IL-1 β 、IL-10、Cox2 を軽減することで大腸炎を予防し²¹²⁾、PPAR γ の活性化による神経免疫軸のコントロールを通じて腸の炎症を軽減する²¹³⁾。

しかし、中等度のクローン病に対する CBD 投与は、ランダム化試験で有効性はみいだせなかった²¹⁴⁾。CBD が低用量であったこと、患者数が少なかったこと、他のカンナビノイド (特に THC) の欠如が、有意差を生まなかった原因であった可能性がある結論付けられている。ちなみに、潰瘍性大腸炎に対する CBD に加えて他のカンナビノイドも投与した研究では、活動性を表すメイヨースコアの

改善がみられている²¹⁵⁾。

15. 糖尿病

CBDは動物実験において、IL-12やINF- γ 、TNF- α といった炎症性サイトカインレベルを低下させることで、1型糖尿病における初期の炎症を軽減し²¹⁶⁾、 β 細胞のアポトーシスを抑制することで発症率を低下させた²¹⁷⁾。2型糖尿病においては、レジスチンを低下させインクレチンを増加させるが、低用量では糖尿病自体の改善はみられなかった²¹⁸⁾。

CBDは糖尿病性合併症に有効な可能性がある。糖尿病性心筋症においては、心機能障害や線維化、炎症、アポトーシスを軽減させた²¹⁹⁾。また、認知機能の低下防止²²⁰⁾、抗不安・抗うつ作用²²¹⁾、網膜症における神経保護²²²⁾、血管内皮細胞機能の改善²²³⁾、末梢神経障害性疼痛の改善²²⁷⁾などが報告されている。

16. 肥満症

CBDはPPAR γ およびPI3Kの活性化を介して、白色脂肪細胞の褐色化や、脂肪分解および体熱産生の増強、脂質形成の減少を起こす²²⁴⁾。

肥満症の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) において、脂肪分解とミトコンドリア活性化による脂肪酸の酸化を介して細胞内脂質含有量を低下させ、肝炎を抑制する²²⁵⁾。

17. 皮膚疾患

CBDはアレルギー性接触性皮膚炎において、炎症性サイトカインの放出抑制や、AEAの増加を介したTRPV1受容体およびCB2受容体の活性化によって抗炎症効果を発揮する²²⁶⁾。また、CBDは生体内で、ケラチノサイト (角化細胞) の増殖を調整する²²⁷⁾。このような作用から、アトピー性皮膚炎 (AD) にも効果があると考えられてきたが、ヒトでの有効性を示す研究が存在しなかった。しかし、2020年以降に発表された2つの研究では²²⁸⁾²²⁹⁾、CBDの局所投与で重症度スコアや手湿疹問診票 (QOLHEQ) における生活の質、かゆみのスコアの改善がみられた。CBDの鎮痒作用は、FAAH阻害によるCB2受容体のインバースアゴニスト、またはTRPV1アゴニストとしての働きが考えられているが、確実な証拠は存在しない²³⁰⁾。

表皮水疱症においては、症例報告ではあるがCBDの局所投与で、創傷治癒の促進や水疱の減少、痛みの改善がみられた²³¹⁾。

CBDはヒトの皮脂細胞において、TRPV4の活性化を介して皮脂細胞の増殖を抑制し皮脂の生成を抑制する。また、A2a受容体のアンタゴニストとして、およびNF- κ Bシグナル伝達の阻害によって抗炎症作用を発揮する²³²⁾。また、CBDが表皮ブドウ球菌と黄色ブドウ球菌に対して殺菌活性を持っている²³³⁾ことから、尋常性ざ瘡において有効と考えられている。尋常性ざ瘡に対するCBD塗布の安全性を調べる第1b相試験が行われ、安全性が確認され²³⁴⁾、有効性を確認する第2相試験が行われている。限定した研究ではあるが、同じく皮脂の異常である脂漏性湿疹でも有効との報告がある²³⁵⁾。

乾癬患者において、CBDはROSの産生抑制を通じて、好中球細胞外トラップ (NETs) 形成を軽減することで改善が期待される²³⁶⁾。一方で、CBDが (特にUV照射後に) 酸化や炎症反応を増悪させる²³⁷⁾という報告もある。ヒトでの研究では、症例数は少ないが、CBDの局所投与で尋常性乾癬が改善したという報告²³⁸⁾や、CBDシャンプーで頭皮乾癬が改善したという報告²³⁵⁾がある。

CBDは低用量では毛髪の成長に良い影響を与え、高用量ではTRPV4の活性化などを介して毛髪の成長を抑制する²³⁹⁾。

18. 歯科領域

顎関節症におけるランダム化二重盲検試験で、CBDの塗布が咀嚼筋の筋弛緩効果と疼痛の軽減がみられた²⁴⁰⁾。筋弛緩作用のメカニズムは完全には解明されていない。

最近では、歯垢中の細菌に対して、CBD含有のマウスウォッシュや歯磨き粉が菌の増殖を抑制するという報告がある²⁴¹⁾²⁴²⁾。

19. COVID-19

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) による感染症 (COVID-19) に対して、CBDが様々な有効性を示すという論文が散見される。

CBDはACE2 (アンギオテンシン変換酵素2) タンパク質レベルを低下させ、またTMPRSS2をダウンレギュレートすることで、SARS-CoV-2の宿主への侵入を阻害する²⁴³⁾。感染後は、PPAR γ アゴニストとしてウイルス複製を直接阻害し、また線維芽細胞の活性化を調整することで、肺線維症の発症を抑制する可能性がある²⁴⁴⁾。

ウイルス感染症による急性呼吸窮迫症候群

(ARDS) モデルにおいて, CBD は炎症性サイトカインのダウンレギュレーションや, アペリンの発現の増加を介して症状を改善した²⁴⁵⁾²⁴⁶⁾。COVID-19 における ARDS の治療の補助として役立つ可能性がある。

20. 指定薬物の依存症 / 乱用

日本では, 大麻や覚醒剤といった指定薬物の治療に CBD が用いられることはないが, 海外では依存症や離脱症状の改善目的に研究がされている。

1) 大 麻

大麻における耐性や離脱症状は, THC による CB1 受容体の脱感作の結果であると考えられている²⁴⁷⁾。離脱症状の治療に CBD が有効であるという報告がある²⁴⁸⁾。また, CBD オイルを使用することで, 大麻の常習性を減らすという報告もある²⁴⁹⁾。大麻使用障害における CBD の有用性を調べる第 2a 相ランダム化比較試験も, 現在行われている²⁵⁰⁾。

2) コカイン

コカインの乱用に対して CBD 治療を行うと, 用量が減り, 海馬における神経細胞の増殖が起きる²⁵¹⁾。また, CB2 や 5-HT_{1A}, TRPV1 受容体を介して, コカインの急性報酬効果を弱める²⁵²⁾。コカイン使用障害からの回復を促進する可能性も示唆されている²⁵³⁾。

3) 覚せい剤

CBD はメタンフェタミンやアンフェタミン依存症を改善させ²⁵⁴⁾²⁵⁵⁾, 認知機能など神経保護効果がある²⁵⁶⁾。

ちなみに, CBD の離脱症状を調べるランダム化試験では, 4 週間の投与では離脱症状はみられなかった²⁵⁷⁾。

最 後 に

向精神作用をきたす THC に対するネガティブなイメージから, ここ近年で安全性の高い CBD に関する研究が急増しており, CBD が有効性を示す疾患が明らかになってきた。CBD が有効な疾患は今後も増えていくと思われる。ただ, CBD の問題として, 単体よりも少量の THC や CBG などの他のカンナビノイドを同時に接種する方が, 有効性が高いことが多い²⁵⁸⁾。これはカンナビノイドの特性である, 相互に作用しあって相乗効果を生む, アンタゴニズム効果と呼ばれるものである²⁵⁹⁾。

CBD 製剤には, 純粋な CBD のみを抽出した “アイソレート”, すべてのカンナビノイドを含む, つまり精製作業を行っていない “フルスペクトラム”, フルススペクトラムから THC だけを除いた “ブロードスペクトラム” の 3 種類がある。フルスペクトラムは THC を含むので, 日本では違法な製品であるが, ブロードスペクトラムに違法性はない。では, ブロードスペクトラムの方がアイソレート (CBD) より高い効果が期待でき, 前者を選択した方が有利と考えられるが, 現在, 海外から輸入されている “ブロードスペクトラム” の CBD 製品から相次いで THC が検出され問題となっている²⁶⁰⁾²⁶¹⁾。これは, 「THC のみ」を除去する作業が困難であることが要因と考える。したがって本邦においては, 疾患によっては効果が落ちる可能性があるものの, アイソレートの CBD 製品を使用するのが安全かつ安心である。それゆえ本稿では, あえて純粋な CBD のみの治療効果に絞って解説した。本論文が, 本邦における医療者が CBD を使用する際の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) Ujváry I, Hanuš L: Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016 1; 1(1): 90-101.
- 2) Zuardi AW: History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry.* 2006; 28(2): 153-157.
- 3) Pain S: A potted history. *Nature.* 2015; 525(7570):S10-11.
- 4) Koshizumi T: Historical Research of the Zensoku-tabako (Asthma Cigarettes) Sold during the Meiji Era. *Jap J his Pharm.* 2020; 55(2): 194-202.
- 5) Single Convention Narcotic Drugs, 1961.
- 6) Gaoni Y, Mechoulam R, Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc.* 1964; 86(8): 1646-1647.
- 7) Convention on Psychotropic Substances, 1971
- 8) Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ.* 2001; 323(7303): 16-21.
- 9) Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, et al: Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* 2009; 5(3): 153-168.
- 10) Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al; Sativex Spasticity Study Group: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2011; 18(9): 1122-1131.
- 11) GW and Otsuka Announce Major Long Term Strategic Cannabinoid Alliance. (https://www.otsuka.co.jp/en/company/newsreleases/2007/20070214_01.html)
- 12) WHO: CANNABIDIOL(CBD) Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting, Geneva, 4-7 June 2018. (<https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CannabidiolCriticalReview.pdf>)
- 13) FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy. FDA news release. June 25, 2018.
- 14) 40th meeting of the Expert Committee on Drug Dependence (ECCD-WHO), 4-6 June 2018, Geneva, Switzerland.
- 15) UN commission reclassifies cannabis, yet still considered harmful. (<https://news.un.org/en/story/2020/12/1079132>)
- 16) Kaibara E: Japanese Materia Medica. 1709.

- 17) The Japanese Pharmacopoeia 1st edition, 1886.
- 18) Cannabis Control Act, No.124, 1948.
- 19) The Japanese Pharmacopoeia 6th edition, 1951.
- 20) 日本でんかん協会, 他: エピディオレックス® (CBD: カンナビジオール医薬品) 承認に関する要望書, 2019.
- 21) 第1回大麻等の薬物対策のあり方検討会, 2021.
- 22) Adams R, Hunt M, Clark JH: Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *J Am Chem Soc.* 1940; **62**: 196-200.
- 23) Mechoulam R, Shvo Y: Hashish. 1. Structure of Cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963; **19**: 2073-2078.
- 24) Jones PG, Falvello LR, Kennard O, et al: Cannabidiol. *Acta Crystallogr.* 1977; **B33**(10): 3211-3214.
- 25) Shah VJ: Synthesis of cannabidiol stereoisomers and analogs as potential anticonvulsant agents. *The Univ Arizona*, 1988.
- 26) Petrzilka T, Haefliger W, Sikemeier C: Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung. *Helvetica Chimica Acta.* 1969; **52**(4): 1102-1134.
- 27) Baek SH, Srebnik M, Mechoulam R: Boron trifluoride etherate on alimina -a modified Lewis acid reagent. *Tetrahedron Letters.* 1985; **26**(8): 1083-1086.
- 28) Tocris Bioscience. (https://www.tocris.com/products/minuscannabidiol_1570#productdetails)
- 29) Jones PG, Falvello LR, Kennard O, et al: Cannabidiol. *Acta Crystallogr.* 1977; **B33**(10): 3211-3214.
- 30) <https://www.lookchem.com/Cannabidiol/>
- 31) McPartland JM, Russo EB: Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts? June 2001; *J Cannabis Therapeutics.* 2008; **1**(3): 103-132.
- 32) Grotenhermen F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003; **42**(4): 327-360.
- 33) Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, et al: Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom.* 1986; **13**(2): 77-83.
- 34) Hawksworth G, McArdle K: Metabolism and pharmacokinetics of cannabinoids. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids.* Pharmaceutical Press, London, 2004: 205-228.
- 35) Mechoulam R, Parker LA, Gallily R: Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.* 2002; **42**(S1): 11S-19S.
- 36) Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, et al: Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology.* 2016; **41**(8): 1974-1982.
- 37) Stott CG, White L, Wright S, et al: A phase I study to assess the effect of food on the single dose bioavailability of the THC/CBD oromucosal spray. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; **69**(4): 825-834.
- 38) Guy GW, Flint ME: A Single Centre, Placebo-Controlled, Four Period, Crossover, Tolerability Study Assessing, Pharmacodynamic Effects, Pharmacokinetic Characteristics and Cognitive Profiles of a Single Dose of Three Formulations of Cannabis Based Medicine Extracts (CBMEs) (GWPD9901), Plus a Two Period Tolerability Study Comparing Pharmacodynamic Effects and Pharmacokinetic Characteristics of a Single Dose of a Cannabis Based Medicine Extract Given via Two Administration Routes (GWPD9901 EXT). *J Cannabis Ther.* 2004; **3**(3):35-77.
- 39) Guy GW, Robson PJ: A Phase I, Double Blind, Three-Way Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered Sublingually in Variant Cannabinoid Ratios in Normal Healthy Male Volunteers (GWPK0215). *J Cannabis Ther.* 2004; **3**(4):121-152.
- 40) Karschner EL, Darwin WD, Goodwin RS, et al: Plasma cannabinoid pharmacokinetics following controlled oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol and oromucosal cannabis extract administration. *Clin Chem.* 2011; **57**(1): 66-75.
- 41) Atsmon J, Heffetz D, Deutsch L, et al: Single-Dose Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol Following Administration of PTL101: A New Formulation Based on Gelatin Matrix Pellets Technology. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018; **7**(7): 751-758.
- 42) Itin C, Domb AJ, Hoffman A: A meta-opinion: cannabinoids delivered to oral mucosa by a spray for systemic absorption are rather ingested into gastro-intestinal tract: the influences of fed / fasting states. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019; **16**(10):1031-1035.
- 43) Stinchcomb AL, Valiveti S, Hammell DC, et al: Human skin permeation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *J Pharm Pharmacol.* 2004; **56**(3): 291-297.
- 44) Paudel KS, Hammell DC, Agu RU, et al: Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010; **36**(9): 1088-1097.
- 45) Harvey DJ, Mechoulam R: Metabolites of cannabidiol identified in human urine. *Xenobiotica.* 1990; **20**(3): 303-320.
- 46) Harvey DJ. Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids. In: *Biochemistry and physiology of substance abuse* (Watson RR, ed.). CRC Press: Boca Raton, 1991: 279-365.
- 47) Jiang R, Yamaori S, Takeda S, et al: Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 2011; **89**(5-6): 165-170.
- 48) Brown JD, Winterstein AG: Potential Adverse Drug Events and Drug-Drug Interactions with Medical and Consumer Cannabidiol (CBD) Use. *J Clin Med.* 2019; **8**(7): 989.
- 49) Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, et al: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988; **34**(5): 605-613.
- 50) Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990; **346**(6284): 561-564.
- 51) Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993; **365**(6441): 61-65.
- 52) Howlett AC: Cannabinoid receptor signaling. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; **168**:53-79.
- 53) Pertwee RG: The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes (Lond).* 2006; **30**(Suppl 1): S13-18.
- 54) Pagotto U, Marsicano G, Cota D et al: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews.* 2006; **27**(1): 73-100.
- 55) Sim-Selley LJ: Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol.* 2003; **15**(2):91-119.
- 56) Pagotto U, Marsicano G, Cota D, et al: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews.* 2006; **27**(1): 73-100.
- 57) Sim-Selley LJ: Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol.* 2003; **15**(2):91-119.
- 58) Piomelli D: The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2003; **4**(11): 873-884.
- 59) Galiege S, Mary S, Marchand J, et al: Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *Eur J of Biochemistry.* 1995; **22**(1): 54-61.
- 60) Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, et al: Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the type 1 cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 2015; **172**(20): 4790-4805.
- 61) McPartland JM, Duncan M, Marzo VD, et al: Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.* 2015; **172**(3): 737-753.
- 62) Hayakawa K, Mishima K, Hazekawa M, et al: Cannabidiol potentiates pharmacological effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol via CB1 receptor-dependent mechanism. *Brain Res.* 2008; **1188**: 157-164.
- 63) Kishimoto S, Muramatsu M, Gokoh M, et al: Endogenous Cannabinoid Receptor Ligand Induces the Migration of Human Natural Killer Cells. *J Biochemistry.* 2005; **137**(2): 217-223.
- 64) Gokoh M, Kishimoto S, Oka S, et al: 2-Arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand, enhances the adhesion of HL-60 cells differentiated into macrophage-like cells and human peripheral blood monocytes. *FEBS letter.* 2005; **579**(28): 6473-6478.
- 65) Basu S, Ray A, Dittel BN: Cannabinoid receptor 2 is critical for the homing and retention of marginal zone B lineage cells and for efficient T-independent immune responses. *J Immunol.* 2011; **187**(11): 5720-5732.
- 66) Oka S, Wakui J, Gokoh Moto S, et al: Suppression by WIN55212-2, a cannabinoid receptor agonist, of inflammatory reactions in mouse ear: Interference with the actions of an endogenous ligand, 2-arachidonoylglycerol. *Eur J Phamacol.* 2006; **538**(1-3): 154-162.
- 67) Brusco A, Tagliaferro P, Saez T, et al: Postsynaptic localization of CB2 cannabinoid receptors in the rat hippocampus. *Synapse.* 2008; **62**(12): 944-949.
- 68) Fernández-Ruiz J, Pazos MR, García-Arencibia M, et al: Role of CB2 receptors in neuroprotective effects of cannabinoids. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; **286**(1-2 Suppl 1): S91-96.
- 69) Galaj E, Xi ZX: Possible Receptor Mechanisms Underlying Cannabidiol Effects on Addictive-like Behaviors in Experimental Animals. *Int J Mol Sci.* 2020; **22**(1): 134.
- 70) Martínez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, et al: Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB2 Receptors. *Front Pharmacol.* 2017; **8**: 744.
- 71) Bisgno T, Hanus L, Petricelli LD, 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. *Br J Pharmacol.* 2001; **134**(4): 845-852.
- 72) Staton PC, Hatcher JP, Walker DJ, et al: The putative cannabinoid receptor GPR55 plays a role in mechanical hyperalgesia associated with inflammatory and neuropathic pain. *Pain.* 2008; **139**(1): 225-236.
- 73) Rudolf S, Martin S: Apotential role for GPR55 in gastrointestinal function. *Current Opinion in Pharmacol.* 2012; **12**(6): 653-658.
- 74) Whyte LS, Ryberg E, Sims NA, et al: The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; **106**(38):16511-16516.
- 75) Hu G, Ren G, Shi Y: The putative cannabinoid receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation. *Oncogene.* 2011; **30**(2):139-141.
- 76) Oka S, Nakajima K, Yamashita A, et al: Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; **362**(4): 928-934.
- 77) Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, et al: The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 2007; **152**(7): 1092-1101.
- 78) Vriens J, Nilius B, Voets T: Peripheral thermosensation in mammals. *Nat Rev Neurosci.* 2014; **15**(9): 573-589.
- 79) Lowin T, Straub RH: Cannabinoid-based drugs targeting CB₁ and TRPV₁, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015; **17**(1): 226.
- 80) Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, 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. *Br J Pharmacol.* 2001; **134**(4): 845-852.
- 81) Qin N, Neeper MP, Liu Y, et al: TRPV₂ is activated by cannabidiol and mediates CGRP release in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci.* 2008; **28**(24): 6231-6238.
- 82) De Petrocellis L, Vellani V, Schiano-Moriello A, et al: Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; **325**(3): 1007-1015.
- 83) O'Sullivan SE: An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2016; **173**(12): 1899-1910.
- 84) Sun Y, Alexander SP, Garle MJ, et al: Cannabinoid activation of PPAR alpha; a novel neuroprotective mechanism. *Br J Pharmacol.* 2007; **152**(5): 734-743.
- 85) García-Bueno B, Pérez-Nievas BG, Leza JC: Is there a role for the nuclear receptor PPAR γ in neuropsychiatric diseases? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; **13**(10): 1411-1429.
- 86) O'Sullivan SE, Sun Y, Bennett AJ, et al: Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol.* 2009; **612**(1-3): 61-68.
- 87) O'Sullivan SE: Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol.* 2007; **152**(5): 576-582.
- 88) Russo EB, Burnett A, Hall B, et al: Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1A} receptors. *Neurochem Res.* 2005; **30**(8): 1037-1043.
- 89) Martínez-Aguirre C, Carmona-Cruz F, Velasco AL, et al: Cannabidiol Acts at 5-HT_{1A} Receptors in the Human Brain: Relevance for Treating Temporal Lobe Epilepsy. *Front Behav Neurosci.* 2020; **14**: 611278.
- 90) Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, et al: Cannabidiol--recent advances. *Chem Biodivers.* 2007; **4**(8):1678-1692.
- 91) Lu HC, Mackie K: An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry.* 2016; **79**(7): 516-525.
- 92) Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, et al: International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev.* 2001; **53**(4): 527-552.
- 93) James S, Xuereb JH, Askalan R, et al: Adenosine receptors in post-mortem human brain. *Br J Pharmacol.* 1992; **105**(1): 238-244.
- 94) Pierce KD, Furlong TJ, Selbie LA, et al: Molecular cloning and expression of an adenosine A2b receptor from human brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; **187**(1): 86-93.
- 95) Marala RB, Mustafa SJ: Immunological characterization of adenosine A2A receptors in human and porcine cardiovascular tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; **286**(2): 1051-1057.
- 96) Carrier EJ, Auchampach JA, Hillard CJ: Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol: a mechanism of cannabinoid immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; **103**(20): 7895-7900.
- 97) Terenius L: Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1973; **33**(5): 377-384.
- 98) Martin WR, Eades CG, Thompson JA, et al: The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976; **197**(3): 517-532.
- 99) Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, et al: ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett.* 1994; **341**(1): 33-38.
- 100) Kathmann M, Flau K, Redmer A, et al: Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2006; **372**(5): 354-361.
- 101) Nicola SM, Surmeier J, Malenka RC: Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci.* 2000; **23**: 185-215.
- 102) Beaulieu JM, Gainetdinov RR: The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011; **63**(1): 182-217.
- 103) Seeman P: Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl Psychiatry.* 2016; **6**(10): e920.
- 104) Lynch JW: Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel. *Physiol Rev.* 2004; **84**(4): 1051-1095.
- 105) Rajendra S, Lynch JW, Schofield PR: The glycine receptor. *Pharmacol Ther.* 1997; **73**(2): 121-146.
- 106) Duan L, Yang J, Slaughter MM: Caffeine inhibition of ionotropic glycine receptors. *J Physiol.* 2009; **587**(Pt 16): 4063-4075.
- 107) Ahrens J, Demir R, Leuwer M, et al: The Nonpsychotropic Cannabinoid Cannabidiol Modulates and Directly Activates Alpha-1 and Alpha-1-Beta Glycine Receptor Function. *Pharmacology.* 2009; **83**(4): 217-222.
- 108) Santos RM, Crippa JA, Batalla A, et al: Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des.* 2012; **18**(32): 4966-4979.
- 109) McGuire P, Robson P, Cubala WJ, et al: Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2018; **175**(3): 225-231.
- 110) Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ: Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1981; **58**(1): 118-131.
- 111) Devinsky O, Cross JH, Lauz L, et al: Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *NEJM.* 2017; **376**: 2011-2020.
- 112) Lewekw FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al: Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2012; **2**(3): e94.
- 113) Naftali T, Mecchulam R, Mari A, et al: Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci.* 2017; **62**(2): 1615-1620.
- 114) Larsen C, Shahinas J: Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J Clin Med Res.* 2020; **12**(3): 129-141.
- 115) Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, et al: Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *PeerJ.* 2013; **1**: e153.
- 116) Alves P, Amaral C, Teixeira N, et al: Cannabidiol disrupts apoptosis, autophagy and invasion processes of placental trophoblasts. *Arch Toxicol.* 2021, doi: 10.1007/s00204-021-03122-z (Online ahead of print).
- 117) Houlihan DD, Denny MC, Morrison JJ: Effects of abnormal cannabidiol on oxytocin-induced myometrial contractility. *Reproduction.* 2010; **139**(4): 783-788.
- 118) Das SK, Paria BC, Chakraborty I, et al: Cannabinoid ligand/receptor signaling in the mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci.* 2006; **92**(10): 4332-4336.
- 119) Dalterio SL, DeRooij DG: Maternal cannabinoid exposure effects on spermatogenesis in male offspring. *Int J Androl.* 1986; **9**(4): 250-258.
- 120) What you should know about using cannabis, including cbd, when pregnant or breastfeeding. FDA.
- 121) Hayakawa K, Mishima K, Nozako M, et al: Repeated treatment with cannabidiol but not Δ^9 -tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. *Neuropharmacol.* 2007; **52**(4): 1079-1087.
- 122) Reynolds JR: Epilepsy: its symptoms, treatment, and relation to other chronic, convulsive diseases. *Br Foreign Med Chir Rev.* 1862; **30**(60): 309-312.
- 123) Gowers WR: Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms, and treatment. Wood's library of standard medical authors. 1885; **13**: 223-224.
- 124) Martin P, Consroe P: Cannabinoid induced behavioral convulsions in rabbits. *Science.* 1976; **194**(4268): 965-967.
- 125) Gloss D, Vickrey B: Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; **2014**(3): CD009270.
- 126) Devinsky O, March E, Freidman D, et al: Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016; **15**(3): 270-278.
- 127) Devinsky O, JH Cross, L Laux, et al: Trial of Cannabidiol for Drug-

- Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017; **376**: 2011-2020.
- 128) Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al: Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med.* 2018; **378**: 1888-1897.
- 129) Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al: Cannabidiol in patients with seizures associated with LennoxGastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; **391**(10125): 1085-1096.
- 130) Morano A, Fanella M, Albini M, et al: Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020; **16**: 381-396.
- 131) Gray RA, Whalley BJ: The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord.* 2020; **22**(S1): 10-15.
- 132) Soares VP, Campos AC: Evidences for the Anti-panic Actions of Cannabidiol. *Curr Neuropharmacol.* 2017; **15**(2): 291-299.
- 133) Elms L, Shannon S, Hughes S, et al: Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med.* 2019; **25**(4): 392-397.
- 134) Bergamaschi MM, Costa Queiroz RH, Nishihara Chagas MH, et al: Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patient. *Neuropsychopharmacol.* 2011; **36**(6): 1219-1226.
- 135) Kayser RR, Haney M, Raskin M, et al: Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. *Randomized Controlled Trial.* 2020; **37**(8): 801-811.
- 136) Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, et al: Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurother.* 2015; **12**(4): 825-836.
- 137) McGuire P, Robson P, Cubala WJ, et al: Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2018; **175**(3): 225-231.
- 138) Boggs DL, Surti T, Gupta A, et al: The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacol.* 2018; **235**(7): 1923-1932.
- 139) Seeman P: Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Transl Psychiatry.* 2016; **6**(10): e920.
- 140) Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, et al: Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacol.* 2016; **103**: 16-26.
- 141) Zuardi A, Crippa J, Dursun S, et al: Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol.* 2010; **24**(1): 135-137.
- 142) Barchel D, Stolar O, De-Haan T, et al: Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front Pharmacol.* 2019; **9**: 1521.
- 143) Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, et al: The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol.* 2019; **33**(9): 1141-1148.
- 144) Pretzsch CM, Freberg J, Voinescu B, et al: Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacol.* 2019; **44**(8): 1398-1405.
- 145) Ferreira N, Campos AC, Guimarães FS, et al: Biological bases for a possible effect of cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz J Psychiatry.* 2020; **42**(2): 218-224.
- 146) Gugliandolo A, Pollastro F, Bramanti P, et al: Cannabidiol exerts protective effects in an in vitro model of Parkinson's disease activating AKT/mTOR pathway. *Fitoterapia.* 2020; **143**: 104553.
- 147) Kim SH, Yang JW, Kim KH, et al: A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease - Focusing on CBD, THC. *J Pharmacopuncture.* 2019; **22**(4): 225-230.
- 148) Cheng D, Low JK, Logge W, et al: Chronic cannabidiol treatment improves social and object recognition in double transgenic APP^{swe}/PS1^{ΔE9} mice. *Psychopharmacol(Berl).* 2014; **231**(15): 3009-3017.
- 149) Cheng D, Spiro AS, Jenner AM, et al: Long-Term Cannabidiol Treatment Prevents the Development of Social Recognition Memory Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis.* 2014; **42**(4): 1383-1396.
- 150) Esposito G, Scuderi C, Savani C, et al: Cannabidiol in vivo blunts beta-amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1beta and iNOS expression. *Br J Pharmacol.* 2007; **151**(8): 1272-1279.
- 151) Esposito G, Scuderi C, Valenza M, et al: Cannabidiol reduces Aβ-induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPARγ involvement. *PLoS One.* 2011; **6**(12): e28668.
- 152) Riva N, Mora G, Sorarù G, et al; CANALS Study Group: Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2019; **18**(2):155-164.
- 153) Urbi B, Broadley S, Bedlack R, et al: Study protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating the Efficacy of cannabis-based Medicine Extract in slowing the disease pRogression of Amyotrophic Lateral sclerosis or motor neurone Disease: the EMERALD trial. *BMJ Open.* 2019; **9**(11): e029449.
- 154) Navarrete C, García-Martín A, Rolland A, et al: Cannabidiol and Other Cannabinoids in Demyelinating Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; **22**(6): 2992.
- 155) Sarfaraz S, Adhami VM, Syed D, et al: Cannabinoids for Cancer Treatment: Progress and Promise. *Cancer Research.* 2008; **68**(2): 339-342.
- 156) Mukhopadhyay B, Schuebel K, Mukhopadhyay P, et al: Cannabinoid receptor 1 promotes hepatocellular carcinoma initiation and progression through multiple mechanisms. *Hepatology.* 2015; **61**(5): 1615-1626.
- 157) Benz AH, Renné C, Maronde E, et al: Expression and Functional Relevance of Cannabinoid Receptor 1 in Hodgkin Lymphoma. *PLoS One.* 2013; **8**: e81675.
- 158) Messalli EM, Grauso F, Luise R, et al: Cannabinoid receptor type 1 immunoreactivity and disease severity in human epithelial ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; **211**(3): 234.e1-e6.
- 159) Pérez-Gómez E, Andradas C, Blasco-Benito S, et al: Role of Cannabinoid Receptor CB2 in HER2 Pro-oncogenic Signaling in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015; **107**(6): djv077.
- 160) Dumitru CA, Sandalcioğlu IE, Karsak M: Cannabinoids in Glioblastoma Therapy: New Applications for Old Drugs. *Front Mol Neurosci.* 2018; **11**: 159.
- 161) Jung CK, Kang WK, Park JM, et al: Expression of the cannabinoid type I receptor and prognosis following surgery in colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2012; **5**(3): 870-876.
- 162) Martínez-Martínez E, Gómez I, Martín P, et al: Cannabinoids receptor type 2, CB2, expression correlates with human colon cancer progression and predicts patient survival. *Oncoscience.* 2015; **2**(2): 131-141.
- 163) Massi P, Vaccani A, Ceruti S, et al: Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; **308**(3): 838-845.
- 164) Nabissi M, Morelli MB, Santoni M, et al: Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. *Carcinogenesis.* 2013; **34**(1): 48-57.
- 165) Ivanov VN, Wu J, Hei TK: Regulation of human glioblastoma cell death by combined treatment of cannabidiol, γ-radiation and small molecule inhibitors of cell signaling pathways. *Oncotarget.* 2017; **8**(43): 74068-74095.
- 166) Ivanov VN, Wu J, Wang TJ, et al: Inhibition of ATM kinase upregulates levels of cell death induced by cannabidiol and γ-irradiation in human glioblastoma cells. *Oncotarget* 2019; **10**(8): 825-846.
- 167) Singer E, Jundkins J, Salomonis N, et al: Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell Death Dis.* 2015; **6**(1): e1601.
- 168) Dall'Stella PB, Docema MFL, Maldaun MVC, et al: Case Report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients With Secondary High-Grade Glioma Treated With Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. *Front Oncol.* 2019; **8**: 643.
- 169) Shrivastava A, Kuzontkoski P, Groopman JE, et al: Cannabidiol Induces Programmed Cell Death in Breast Cancer Cells by Coordinating the Cross-talk between Apoptosis and Autophagy. *Mol Cancer Ther.* 2011; **10**(7): 1161-1172.
- 170) Sultan AS, Marie MA, Sheweita SA: Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines. *Breast.* 2018; **41**: 34-41.
- 171) Elbaz M, Nasser MW, Ravi J, et al: Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer. *Mol Oncol.* 2015; **9**(4): 906-919.
- 172) Dobovišek L, Novak M, Krstanović F, et al: Abstract P3-05-11: Cannabidiol increases potency of tamoxifen in inhibiting breast cancer cell viability. 2019 SABCS.
- 173) Kosgodage US, Mould R, Henley AB, et al: Cannabidiol (CBD) Is a Novel Inhibitor for Exosome and Microvesicle (EMV) Release in Cancer. *Front Pharmacol.* 2018; **9**: 889.
- 174) Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, et al: Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT_{1A} receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol.* 2014; **171**: 636-645.

- 175) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04398446>
- 176) Ramer R, Heinemann K, Merckord J, et al: COX-2 and PPAR- γ confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2013; **12**(1): 69-82.
- 177) Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, et al: Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J*. 2012; **26**(4): 1535-1548.
- 178) Sulé-Suso J, Watson NA, van Pittius DG, et al: Striking lung cancer response to self-administration of cannabidiol: A case report and literature review. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019; **7**: 2050313X19832160.
- 179) Jeong S, Yun HK, Jeong YA, et al: Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells. *Cancer Lett*. 2019; **447**: 12-23.
- 180) Kim CS, Park WH, Park JY, et al: Capsaicin, a spicy component of hot pepper, induces apoptosis by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma in HT-29 human colon cancer cells. *J Med Food*. 2004; **7**(3): 267-273.
- 181) Ligresti A, Bisogno T, Matias I, et al: Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology*. 2003; **125**(3): 677-687.
- 182) Jeong S, Kim BG, Kim DY, et al: Cannabidiol Overcomes Oxaliplatin Resistance by Enhancing NOS3- and SOD2-Induced Autophagy in Human Colorectal Cancer Cells. *Cancer (Basel)*. 2019; **11**(6): 781.
- 183) McKallip RJ, Jia W, Schlomer J, et al: Cannabidiol-Induced Apoptosis in Human Leukemia Cells: A Novel Role of Cannabidiol in the Regulation of p22phox and Nox4 Expression. *Mol Pharmacol*. 2006; **70**(3): 897-908.
- 184) Olivas-Aguirre M, Torres-López L, Valle-Reyes JS, et al: Cannabidiol directly targets mitochondria and disturbs calcium homeostasis in acute lymphoblastic leukemia. *Cell Death Dis*. 2019; **10**(10): 1-19.
- 185) Kalenderoglou N, MacPherson T, Wright KL: Cannabidiol Reduces Leukemic Cell Size - But Is It Important? *Front Pharmacol*. 2017; **8**: 144.
- 186) Gallily R, Even-Chena T, Katzavian G, et al: Gamma-irradiation enhances apoptosis induced by cannabidiol, a non-psychotropic cannabinoid, in cultured HL-60 myeloblastic leukemia cells. *Leuk Lymphoma*. 2003; **44**(10): 1767-1773.
- 187) Yeshurun M, Shpilberg O, Herscovici C, 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): 1770-1775.
- 188) De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, et al: Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: Pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2013; **168**(1): 79-102.
- 189) Sharma M, Hudson JB, Adomat H, et al: In Vitro Anticancer Activity of Plant-Derived Cannabidiol on Prostate Cancer Cell Lines. *Pharmacol Pharm*. 2014; **5**(8): 806-820.
- 190) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04428203>
- 191) Singh NS, Bernier M, Wainer IW: Selective GPR55 antagonism reduces chemoresistance in cancer cells. *Pharmacol Res*. 2016; **111**: 757-766.
- 192) Ferro R, Adamska A, Lattanzio R, et al: GPR55 signalling promotes proliferation of pancreatic cancer cells and tumour growth in mice, and its inhibition increases effects of gemcitabine. *Oncogene*. 2018; **37**: 6368-6382.
- 193) Jeong S, Jo MJ, Yun HK, et al: Cannabidiol promotes apoptosis via regulation of XIAP/Smac in gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2019; **10**(846): 1-13.
- 194) Zhang X, Qin Y, Pan Z, et al: Cannabidiol Induces Cell Cycle Arrest and Cell Apoptosis in Human Gastric Cancer SGC-7901 Cells. *Biomolecules*. 2019; **9**(8): 302.
- 195) Neumann-Raizel H, Shilo A, Lev S, et al: 2-APB and CBD-mediated targeting of charged cytotoxic compounds into tumor-like cells suggests the involvement of TRPV2 channels. *Frontiers Pharmacol*. 2019; **10**: 1198.
- 196) Lukhele ST, Motadi LR: Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement Altern Med*. 2016; **16**(1): 335.
- 197) Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, et al: Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; **318**(3): 1375-1387.
- 198) Simmerman E, Qin X, Yu JC, et al: Cannabinoids as a Potential New and Novel Treatment for Melanoma: A Pilot Study in a Murine Model. *J Surg Res*. 2019; **235**: 210-215.
- 199) Good P, Haywood A, Gogna G, et al: 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*. 2019; **18**(1): 110.
- 200) Lowin T, Tingting R, Zurmahr J, et al: Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death Dis*. 2020; **11**(8): 714.
- 201) Hendricks O, Anderson TE, Christiansen AA, et al: Efficacy and safety of cannabidiol followed by an open label add-on of tetrahydrocannabinol for the treatment of chronic pain in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis: protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open*. 2019; **9**(6): e028197.
- 202) Anand U, Jones B, Korchev Y, et al: CBD Effects on TRPV1 Signaling Pathways in Cultured DRG Neurons. *J Pain Res*. 2020; **13**: 2269-2278.
- 203) Xiong W, Cui T, Cheng K et al: Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *J Exp Med*. 2012; **209**(6): 1121-1134.
- 204) do Nascimento GC, Ferrari DP, Guimares FS, et al: Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. *Neuropharmacol*. 2020; **163**: 107808.
- 205) Hegazy O, Platnick H: Cannabidiol (CBD) for Treatment of Neurofibromatosis-related Pain and Concomitant Mood Disorder: A Case Report. *Cureus*. 2019; **11**(12): e6312.
- 206) Cuñetti L, Manzo L, Peyraube R, et al: Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplant Proc*. 2018; **50**(2): 461-464.
- 207) Dixon HX, Benjamin DC, Tang M, et al: The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020; **21**(5): 390-402.
- 208) Schilling JM, Hughes CG, Wallace MS, et al: Cannabidiol as a Treatment for Chronic Pain: A Survey of Patients' Perspectives and Attitudes. *J Pain Res*. 2021; **14**: 1241-1250.
- 209) Gulbransen G, Xu W, Arroll B: Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open*. 2020; **4**(1): bjgpopen20X101010.
- 210) Lai S, Prasad N, Ryan M, et al: Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; **23**(10): 891-896.
- 211) Lahat A, Lang A, Ben-Horin S: Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study. *Digestion*. 2012; **85**(1): 1-8.
- 212) Borrelli F, Aviello G, Romano B, et al: Cannabidiol, a safe and non-psychotropic ingredient of the marijuana plant Cannabis sativa, is protective in a murine model of colitis. *J Mol Med (Berl)*. 2009; **87**(11): 1111-1121.
- 213) De Filippis D, Esposito G, Cirillo C et al: Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. *PLoS One*. 2011; **6**(12): e28159.
- 214) Naftali T, Mechulam R, Marii A, et al: Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. 2017; **62**(6): 1615-1620.
- 215) Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, 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): 714-724.
- 216) Lehmann C, Fisher NB, Tugwell B, et al: Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016; **64**(4): 655-662.
- 217) Weiss L, Zeira M, Reich S, et al: Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*. 2006; **39**(2): 143-151.
- 218) Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, et al: Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care*. 2016; **39**(10): 1777-1786.
- 219) Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bákaí S, et al: Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**(25): 2115-2125.
- 220) Brook E, Mamo J, Wong R et al: Blood-brain barrier disturbances in diabetes-associated dementia: Therapeutic potential for cannabinoids. *Pharmacol Res*. 2019; **141**: 291-297.
- 221) Chaves YC, Genaro K, Crippa JA, et al: Cannabidiol induces antidepressant and anxiolytic-like effects in experimental type-1 diabetic animals by multiple sites of action. *Metab Brain Dis*. 2021; **36**(4): 639-652.
- 222) El-Remessy AB, Al-Shabrawey M, Khalifa Y, et al: Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in

- experimental diabetes. *Am J Pathol.* 2006; **168**(1): 235-244.
- 223) Stanley CP, Wheal AJ, Randall MD, et al: Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2013; **720**(1-3): 376-378.
- 224) Parray HA, Yun JW: Cannabidiol promotes browning in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem.* 2016; **416**: 131-139.
- 225) Silvestri C, Paris D, Martella A, et al: Two non-psychoactive cannabinoids reduce intracellular lipid levels and inhibit hepatosteatosis. *J Hepatol.* 2015; **62**(6): 1382-1390.
- 226) Petrosino S, Verde R, Vaia M, et al: Anti-inflammatory Properties of Cannabidiol, a Nonpsychotropic Cannabinoid, in Experimental Allergic Contact Dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018; **365**(3): 652-663.
- 227) Casares L, García V, Garrido-Rodríguez M, et al: Cannabidiol induces antioxidant pathways in keratinocytes by targeting BACH1. *Redox Biol.* 2020; **28**: 101321.
- 228) Maghfour J, Rietchck HR, Rundle CW, et al: An Observational Study of the Application of a Topical Cannabinoid Gel on Sensitive Dry Skin. *J Drugs Dermatol.* 2020; **19**(12): 1204-1208.
- 229) Maghfour J, Rundle CW, Rietchenck HR, et al: Assessing the effects of topical cannabidiol in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Online.* 2021; **27**(2): 13030.
- 230) Baswan S, Klosner A, Glynn K, et al: Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020; **13**: 927-942.
- 231) Chelliah MP, Zinn Z, Khuu P, et al: Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol.* 2018; **35**(4): e224-e227.
- 232) Balázs AO, Borbíró I, Sugawara K, et al: Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest.* 2014; **124**(9): 3713-3724.
- 233) Martinenghi LD, Jönsson R, Lund T, et al: Isolation, Purification, and Antimicrobial Characterization of Cannabidiolic Acid and Cannabidiol from Cannabis sativa L. *Biomolecules.* 2020; **10**(6): 900.
- 234) Spleman L, Sinclair RD, Freeman M, et al: 1061 The safety of topical cannabidiol (CBD) for the treatment of acne. *JU Invest Dermatol.* 2018; **138**(5): S180.
- 235) Vincenzi C, Tosti A: Efficacy and Tolerability of a Shampoo Containing Broad-Spectrum Cannabidiol in the Treatment of Scalp Inflammation in Patients with Mild to Moderate Scalp Psoriasis or Seborrheic Dermatitis. *Skin Appendage Disord.* 2020; **6**(6): 355-361.
- 236) Wójcik P, Garley M, Wroński A, et al: Cannabidiol Modifies the Formation of NETs in Neutrophils of Psoriatic Patients. *Int J Mol Sci.* 2020; **21**(18): 6795.
- 237) Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Wroński A, et al: Cannabidiol Effects on Phospholipid Metabolism in Keratinocytes from Patients with Psoriasis Vulgaris. *Biomolecules.* 2020; **10**(3): 367.
- 238) Palmieri B, Laurino C, Vadalà M: A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. *Clin Ter.* 2019; **170**(2): e93-e99.
- 239) Szabó IL, Lisztes E, Szegedi A: Transient Receptor Potential Vanilloid 4 is Expressed in Human Hair Follicles and Inhibits Hair Growth in Vitro. *J Invest Dermatol.* 2018; **139**(6): 1385-1388.
- 240) Nitecka-Buchta A, Nowak-Wachol A, Wachol K, et al: Myorelaxant Effect of Transdermal Cannabidiol Application in Patients with TMD: A Randomized, Double-Blind Trial. *J Clin Med.* 2019; **8**(11): 1886.
- 241) Vasudevan K, Stahl V: Cannabinoids infused mouthwash products are as effective as chlorhexidine on inhibition of total-culturable bacterial content in dental plaque samples. *J Cannabis Res.* 2020; **2**(1): 20.
- 242) Vasudevan K, Stahl V: CBD-supplemented Polishing Powder Enhances Tooth Polishing by Inhibiting Dental Plaque Bacteria. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2020; **10**(6): 766-770.
- 243) Wang B, Kovalchuk A, Li D, et al: In search of preventive strategies: novel high-CBD Cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Aging (Albany NY).* 2020; **12**(22): 22425-22444.
- 244) Brown JD: Cannabidiol as prophylaxis for SARS-CoV-2 and COVID-19? Unfounded claims versus potential risks of medications during the pandemic. *Res Social Adm Pharm.* 2021; **17**(1): 2053.
- 245) Khodadadi H, Salles ÉL, Jarrahi A, et al: Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020; **5**(3): 197-201.
- 246) Salles ÉL, Khodadadi H, Jarrahi A, et al: Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome. *J Cell Mol Med.* 2020; **24**(21): 12869-12872.
- 247) Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, et al: Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry.* 2012; **17**(6): 642-649.
- 248) Crippa JAS, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, et al: Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther.* 2013; **38**(2): 162-164.
- 249) Shannon S, Opila-Lehman J: Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report. *Integr Med.* 2015; **14**(6): 31-35.
- 250) Freeman TP, Hindocha C, Baio G, et al: Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry.* 2020; **7**(10): 865-874.
- 251) Luján MÁ, Castro-Zavala A, Alegre-Zurano L, et al: Repeated Cannabidiol treatment reduces cocaine intake and modulates neural proliferation and CB1R expression in the mouse hippocampus. *Neuropharmacol.* 2018; **143**: 163-175.
- 252) Galaj E, Bi GH, Yang HJ, et al: Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT 1A and TRPV1 receptor mechanisms. *Neuropharmacol.* 2020; **167**: 107740.
- 253) Calpe-López C, García-Pardo MP, Aguilar MA: Cannabidiol Treatment Might Promote Resilience to Cocaine and Methamphetamine Use Disorders: A Review of Possible Mechanisms. *Molecules.* 2019; **24**(14): 2583.
- 254) Hay GL, Baracz SJ, Everett NA, et al: Cannabidiol treatment reduces the motivation to self-administer methamphetamine and methamphetamine-primed relapse in rats. *J Psychopharmacol.* 2018; **32**(12): 1369-1378.
- 255) Metz VG, da Rosa JLO, Rossato DR, et al: Cannabidiol prevents amphetamine relapse and modulates D1- and D2-receptor levels in mesocorticolimbic brain areas of rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021; **50**: 23-33.
- 256) Razavi Y, Shabini R, Mehdizadeh M, et al: Neuroprotective effect of chronic administration of cannabidiol during the abstinence period on methamphetamine-induced impairment of recognition memory in the rats. *Behav Pharmacol.* 2020; **31**(4): 385-396.
- 257) Taylor L, Crockett J, Tayo B, et al: Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial. *Epilepsy Behav.* 2020; **104**(Pt A): 106938.
- 258) Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC: Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis. *Front Neurol.* 2018; **9**: 759.
- 259) Blasco-Benito S, Seijo-Vila M, Caro-Villalobos M, et al: Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochem Pharmacol.* 2018; **157**: 285-293.
- 260) 厚生労働省：大麻成分 THC を含有する製品について。 (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/yakubuturanyou/other/torishimari_00004.html)
- 261) 厚生労働省：大麻成分 THC を含有する製品について。 (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/yakubuturanyou/other/torishimari_00001.html)

The Pharmacology and Therapeutic Potential of Cannabidiol

Seiei HAMAMOTO

Ginza Miyako Clinic

Abstract

Cannabis plants and resins have been used for therapeutic purposes since ancient times, but those pharmacological actions have long been unknown. However, the discovery of endocannabinoids and those receptors has been gradually elucidated since the 1990s.

The cannabis sativa containing more than 120 cannabinoids has pharmacological actions, the main of which are Δ -9 tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). THC is regulated for its psychotropic effects in almost all countries, but CBD does not have psychotropic effects and no risk of abuse in recent research. So, the safety and therapeutic potential of CBD have been attracting attention. The CBD products are used as medicines for refractory epilepsy in other countries, still there are a few chances for medical use in Japan because the awareness of CBD among physicians is very low.

This review will focus the history of cannabis for medical use, the pharmacology and therapeutic potential of CBD.

Key words: Cannabidiol (CBD), Δ -9 tetrahydrocannabinol (THC), Marijuana, Medical Cannabis
