

CANNABIDIOL(CBD)

预审报告

议程项目 5.2

药物依赖专家委员会

第三十九次会议

日内瓦，2017年11月6日至10日

世界卫生组织

目录

致谢.....	4
摘要.....	5
1. 物质鉴定.....	6
A. 国际非专利药品名称 (INN)	6
B. 化学文摘服务 (CAS) 注册号.....	6
C. 其他化学名称.....	6
D. 商品名称.....	6
E. 俗称.....	6
F. 物理外观.....	6
G. 世界卫生组织审查历史.....	6
2. 化学.....	7
A. 化学名称.....	7
B. 化学结构.....	7
C. 立体异构体.....	7
D. 非法制造的方法和简易性.....	7
E. 化学性质.....	9
F. 鉴定和分析.....	9
3. 易于兑换成受控物质.....	10
4. 普通药理学.....	11
A. 给药途径和剂量.....	11
B. 药代动力学.....	11
C. 药效动力学.....	12
5. 毒理学.....	13
6. 人体中的不良反应.....	14
7. 依赖性潜力.....	14
A. 动物实验.....	14
B. 人体实验.....	14
8. 滥用潜力.....	14
A. 动物实验.....	14
B. 人体试验.....	15
9. 医疗用途和医疗用途范围以及流行病学的医疗用途.....	16
表 1. CBD 可能具有治疗效益的疾病概述.....	18
10. 列入世界卫生组织基本药物示范清单.....	18
11. 营销授权 (作为药品)	19
12. 工业应用.....	19
13. 非医疗使用、滥用和依赖.....	19
14. 与滥用和依赖有关的公共卫生问题的性质和幅度.....	20
15. 合法生产, 消费和国际贸易.....	20
16. 非法制造和运输及相关信息.....	20
17. 当前的国际管制及其影响.....	20
18. 现在和过去的国家控制.....	21
19. 其他医学和科学事项与物质排放建议有关的事宜.....	21
参考文献.....	22

致谢

本报告由世界卫生组织秘书处，基本药物和保健品司，创新团队，访问和使用以及政策，管理和知识小组负责起草。本报告由世界卫生组织秘书处，基本药物和保健品司，创新团队，访问和使用以及政策，管理和知识小组负责起草。世界卫生组织秘书处要感谢下列人士为编写本审查报告所做的贡献：Professor Jason White, Adelaide, Australia (文献检索、审查和起草), Ms. Dilkushi Poovendran, Geneva, Switzerland (问卷分析和起草报告) and Dr. Stephanie Kershaw, Adelaide, Australia (审查报告编辑，问卷分析和起草报告)。

摘要

大麻二酚（CBD）是在大麻植物中发现的天然存在的大麻素之一。它是从大麻二酚酸前体脱羧后形成的 21-碳萜烯酚化合物，尽管它也可以合成制备。

CBD 可以在实验条件下转化为四氢大麻酚（THC）；然而，这对于接受 CBD 治疗的患者来说似乎没有任何显著的效果。

在滥用倾向的实验模型中，CBD 似乎对条件性位置偏好或颅内自我刺激影响不大。在一个动物药物歧视模型中 CBD 没有取代 THC。在人类中，CBD 没有表现出任何滥用或依赖潜力的迹象。

在一些临床试验中，CBD 已被证明是一种有效的癫痫治疗方法，其中一种纯 CBD 产品（Epidiolex®）目前正处于 III 期试验。也有初步的证据表明，鉴于一些其他的医疗条件，CBD 可能是有用的治疗方法。

在未经批准的用于医疗的 CBD 基础产品中，可以在线获得用于治疗许多疾病的油，补充剂，树胶和高浓度提取物。

CBD 通常具有良好的安全性。所报告的不良反应可能是 CBD 和患者体内现有药物之间药物相互作用的结果。

一些国家已经修改了国家管制，把 CBD 作为一种药品。

迄今为止，没有证据表明娱乐性使用 CBD 或任何与公共卫生相关问题与使用纯 CBD 有关。

1. 物质鉴定

A. 国际非专利药品名称 (INN)

Cannabidiol

B. 化学文摘服务 (CAS) 注册号

13956-29-1^[1]

C. 其他化学名称

CBD;

2- [1R-3-甲基-6R- (1-甲基乙烯基) -2-环己烯-1-基] -5-戊基-1,3-苯二醇;^[2]

D. 商品名称

Epidiolex® (研发中)

Arvisol® (研发中)

E. 俗称

无可用数据

F. 物理外观

结晶固体^[2]

G. 世界卫生组织审查历史

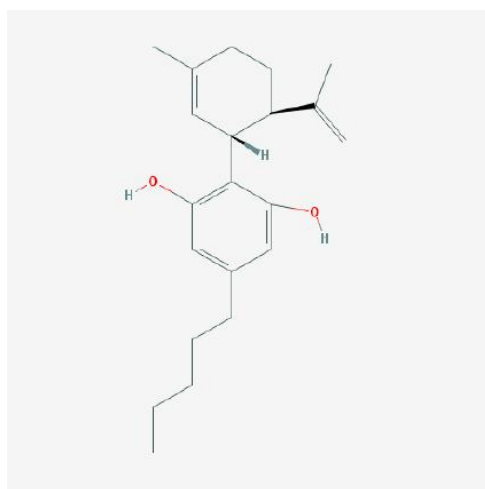
大麻二酚没有被世界卫生组织药物依赖专家委员会 (ECDD) 预先审查或批判性地审查过。目前的审查是根据第三十八届 ECDD 的建议, 在随后的委员会会议上准备和评估包括大麻二酚的有关大麻相关物质的预审文件^[3]。

2. 化学

A. 化学名称

IUPAC 命名：2-[(6R) -3-甲基-6-丙-1-烯-2-ylcyclohex-2-烯-1-基]-5-戊基苯-1,3-二醇

B. 化学结构



分子式：C₂₁H₃₀O₂

分子量：314.469 g/mol

C. 立体异构体

大麻二酚 (CBD) 通常被认为有天然存在的 (-) -对映异构体。 (+) CBD 已被合成^[4]，但很少受到关注。

(+) CBD 与 (-) CBD ((+) -CBD 在 CB1 的 $K_i = 0.84\mu\text{M}$) 不同， (+) CBD 对 CB1 和 CB2 受体具有适度的亲和力，而两种化合物抑制花生四烯酸乙醇胺水解，并且拮抗对辣椒素起作用的类香草素 1 (VR1) 受体。^[5] (+) -CBD 异构体比 (-) -CBD 异构体在鼠癫痫发作模型中作为抗惊厥剂更具活性。然而，迄今为止，还没有关于 (+) -CBD 是否可能导致类 THC 精神作用的实质性证据。

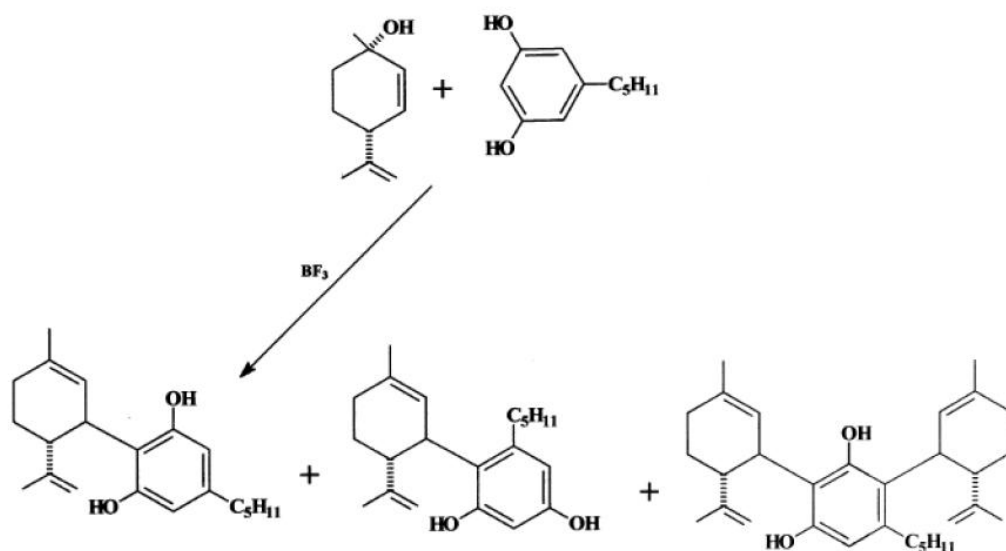
D. 非法制造的方法和简易性

体外 CBD 的合成：

生产 CBD 的合成路线是可用的，但是一些公开的方法仅产生少量的 CBD。两条最有效的路线：

1) (+)-薄荷烯-二烯-1-基与橄榄醇在弱酸（草酸，苦味酸或马来酸）存在下的缩合。在该反应中获得的异构体可以用 BF_3 -醚合物通过逆弗里德尔-克来福特反应转化为 CBD，接着进行重组。然而，用这种试剂反应进一步引起 CBD 环化成 Δ -1-THC 和异-THC [7]。

2) 用于 CBD 合成的一步反应是在 (+)-薄荷酮-二烯-1-醇与橄榄油醇以 0.8mmol 规模反应中（参见图 1），利用氧化铝上的三氟化硼（ BF_3 ）-醚化物作为缩合试剂。最终的主要产物为 CBD，其中有 55% 的色谱纯的油状物或 41% 的结晶物质。在 100mmol 规模下，油状物的产率为 46%，结晶物质的产率为 37%。[8]



CBD (major product)

图 1：使用取自 Mechoulam et al 2002 的三氟化硼（ BF_3 ）-醚化物的 CBD 的合成
植物体内 CBD 的合成：

大麻品种的范围从种植生产为以休闲为目的大麻到的那些为了使用来自植物茎的大麻纤维的大麻。在用于娱乐目的的栽培品种中，在用于吸烟和口服的干燥雌性花序中，THC 的含量超过 CBD。实质上大麻品种产生的较少 THC 和较高水平的 CBD。[10]未经批准生产的 CBD 含量高的大麻品种确实出于医疗目的而不是娱乐性用途（请参阅第 13 节）。

在植物中，THC 和 CBD 来源于它们的酸性前体 Δ 9-四氢大麻酚酸（THCA）和大麻二酚酸（CBDA）（参见图 2）。THCA 和 CBDA 均来源于大麻酚酸（CBGA）。最后一步不同，THCA 合成酶和 CBDA 合成酶分别从 CBGA 产生 THCA 或 CBDA。随后通过光照，加热或老化使 THCA 和 CBDA 脱羧生成 THC 或 CBD。[10-12]

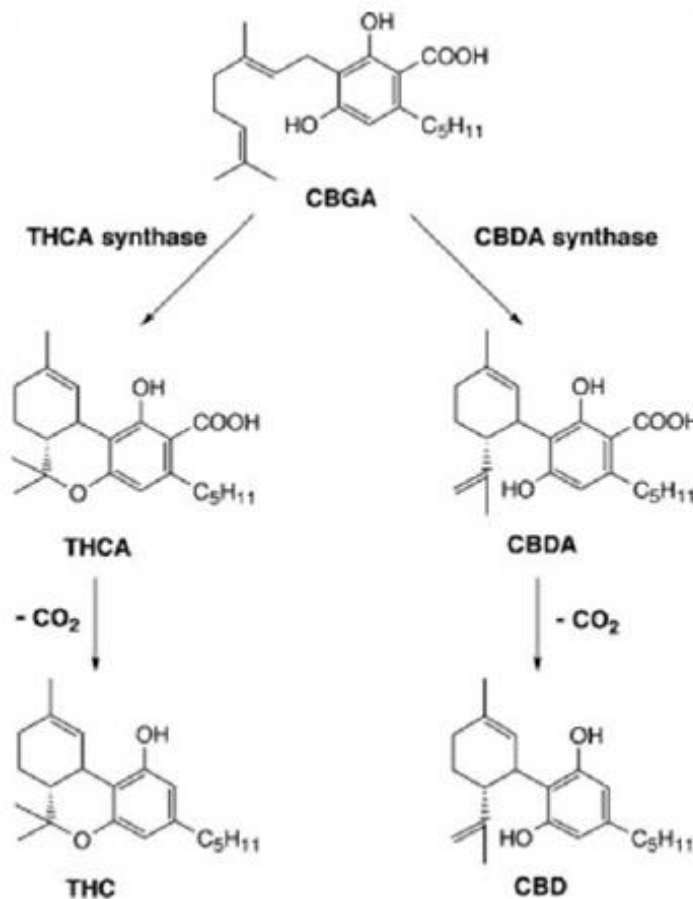


图 2：源自 Taura et al. 的 THC 和 CBD 的生物合成（2007）

THCA 合成酶和 CBDA 合成酶分别催化 CBGA 单萜部分的氧化环化形成 THCA 和 CBDA。THC 和 CBD 由 THCA 和 CBDA 通过非酶促脱羧而产生。^[11]

除了遗传特性外，栽培植物在生命周期中受环境条件和生产技术的影响。一项评估环境温度和湿度、土壤温度和降水对工业大麻 THC 和 CBD 含量影响的研究指出，这些农业气候条件对 THC 和 CBD 有不同的影响。例如，CBD 含量受土壤温度和环境温度的正面影响，但受降水的负面影响。

E. 化学性质

熔点：62-63°C

溶解度：在 DMSO 和乙醇中大约为 23.6 mg/mL^[14]

F. 鉴定和分析

已有多种已发表的方法用于各种生物样品中 CBD 的分析检测。例如：

- 分光光度测定^[15];
- 液相色谱串联质谱法 (LC-MS/MS) 检测全血样品中 CBD^[16, 17];
- 高效液相质谱法检测头发^[18]、尿液^[19]、血浆^[20]样品中的 CBD;
- 气质联用色谱法 (GC-MS) 检测头发^[21, 22]、口腔^[23]、血浆^[24]样品中的 CBD;
- 二维 GC-MS 法检测唾液^[25]、血浆^[26]和死后血液样本^[27]中的 CBD。

3. 易于兑换成受控物质

有证据表明, CBD 可转化为四氢大麻酚 (THC), 即“1971 年联合国精神药物公约”下的附表 1 物质。已经报道了两种主要的方法, 并且已经对这种转化是否在体内自发进行做了一些研究。

实验室转化

在实验条件下, 已经证明在一些酸溶液中加热 CBD 催化 CBD 分子内的环化生成 Δ -9-THC^[28]。Gaoni 和 Mechoulam 已经发表了几篇关于将 CBD 转化成包括 THC 的其他大麻素的方法的论文, 但是收率变化和纯度不清楚。[9]

这个方法的一个版本已经在吸毒用户论坛上报道过了。建议将 CBD 溶于硫酸/乙酸中, 放置 3 小时至 3 天, 以获得 Δ -9-THC 和 Δ -8-THC。放置 3 小时后, 作者指出 CBD 已经转化为 52% 的 Δ -9-THC 和 2% 的 Δ -8-THC。

关于将 CBD 转化成 Δ -9-THC 的专利 (US 2004/0143126 A1) 详细描述了一种方法, 该方法涉及在氮气环境下将 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (50 μL) 加入到干燥的二氯甲烷 (15mL) 中的冰冷却的 CBD (300mg) 中。将该溶液在 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时, 然后加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (2mL) 直至红色消失。将有机层去除, 用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并蒸发。所得油 (通过 HPLC 测定) 的组成为: 反式- Δ -8-异 THC 27%, Δ -9-THC 66.7%。然后将油状物在硅胶柱 (20g) 上进行色谱分离, 用石油醚梯度洗脱混合物, 洗脱至洗脱液中石油醚为 2%。洗脱的第一部分是 Δ -8-异 THC (30mg, 9.5%), 然后是 Δ -8-异 THC 和 Δ -9-THC (100mg) 的混合物。最后洗脱的化合物是 Δ -9-THC (172mg, 57%)。 Δ -9-THC (通过 HPLC 测定) 的纯度是 98.7%。[29]

自动转化

已经提出, 在酸性条件下, CBD 向 Δ -9-THC 的转化可能发生在人类肠道中。如果口服 CBD, 这种转换会很重要。两项体外研究使用模拟胃液证明了这种转化潜力。第一次报道了当 CBD 在 37 $^\circ\text{C}$ 暴露于不含酶的人工胃液时分析证实了 Δ -9-THC 和 Δ -8-THC 的形成。作者的结论是, 正

常胃肠道途径中的酸性环境可能会使口服 CBD 治疗的患者体内的 THC 和其他精神活性大麻素水平超过生理反应的阈值。^[30]第二个体外研究还报道了在没有胃蛋白酶的人工胃液中形成 Δ -9-THC 以及其他大麻素产物。CBD 到 THC 的转化率仅为 2.9%。^[31]

由于人工胃液不能完全复制胃中的生理条件，因此人们口服 CBD 的这些体外研究的预测价值受到质疑。^[32]此外，在接受 CBD 治疗的人类中尚未证实 CBD 自发转化为 Δ -9-THC。例如，在亨廷顿氏病患者每天给予 CBD 700 mg 的六周临床研究中，CBD 平均血浆浓度范围为 5.9-11.2 ng/mL，未检测到 Δ -9-THC。^[33]

在人类中，THC 效应的特征在于精神活动和认知表现受损，以及包括心率增加和口干的一系列物理效应。一般来说，临床研究报道，即使口服高剂量的 CBD 也不会引起 THC 和富含 THC 的大麻特有的那些作用。^[34]例如，在对健康志愿者口服 200 mg CBD 的研究中，CBD 不会产生任何运动或精神运动功能障碍。^[35]Grotenhermen 等人最近总结了一些涉及高剂量 CBD 的其他研究^[34]；他们得出的结论是口服高剂量的 CBD 总是表现不出显著的效果或表现出与 THC 相反的效果。

虽然有人建议需要进一步的大规模人体研究来探讨口服 CBD 给药后的胃转化和潜在的 THC 样副作用^[36]，但口服 CBD 不太可能导致 THC 的浓度足以诱导有意义的效果。

4. 普通药理学

A. 给药途径和剂量

目前有两种没有经过批准的市售纯 CBD 药品，虽然这两种纯 CBD 药品正在研发中（参考第 11 节）。

在临床试验和研究中，CBD 通常以胶囊形式口服给药，或溶解于油溶液（比如橄榄油或芝麻油）中，它也可以通过舌下或鼻内途径给药。文献中报道了大量的口服剂量，其中大部分为 100-800 mg /天。^[37]

B. 药代动力学

对人体口服递送 CBD 的油基胶囊制剂进行评估了。可能由于 CBD 的水溶性差，CBD 从胃肠道的吸收不稳定，并且所得的药代动力学曲线是可变的。由于显著的首过代谢，口服给药的生物利用度估计为 6%。^[38]在健康男性志愿者中，在口服 600 mg CBD 1, 2 和 3

小时后，CBD 全血浓度的平均±SD 分别为 0.36 (0.64) ng/mL，1.62 (2.98) ng/mL 和 3.4 (6.42) ng/mL。^[39]据报道，雾化的 CBD 在 5-10 分钟内快速的产生了血药浓度峰值，并且其生物利用度比口服给药更高。

CBD 以高达 32 L/kg 的分布容积迅速分布到组织中。与 THC 一样，由于 CBD 的高亲脂性，CBD 可能优先在脂肪组织中积累。^[37,40]

CBD 在肝脏被广泛代谢。主要途径是羟基化成 7-OH-CBD，然后进一步代谢，产生大量排泄在粪便和尿液中的代谢物。^[38]对人肝微粒体 (HLMs) 的研究表明，CBD 被合并的 HLM 代谢为 8 种单羟基化的代谢物 (6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH-, 1''-OH-, 2''-OH-, 3''-OH-, 4''-OH- 和 5''-OH-CBDs)。在这些代谢物中，主要是 6 α -OH-, 6 β -OH-, 7-OH- 和 4''-OH-CBDs。经过鉴定，七种重组的人 CYP 酶能够代谢 CBD: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 和 CYP3A5。涉及的两种主要亚型是 CYP3A4 和 CYP2C19。^[41]

在许多研究中，CBD 已显示在体外抑制 CYP 同工酶，但不清楚这是否发生在用临床剂量达到的浓度下。

C. 药效动力学

有两种主要的大麻素 (CB) 受体，CB1 主要位于中枢神经系统，在外周组织中有一些表达，CB2 受体存在于外周的有免疫功能的细胞中，在胃肠道和低中枢神经系统中的密度较低。

CBD 似乎不直接作用于 CB1 受体，许多研究报道在结合测定中没有可测量的反应。在对 CB1 受体的潜在激动剂作用的研究中，发现大多数没有效果，而一个都在高浓度的弱激动剂和弱拮抗剂的报告显示有效果 (> 10 μ M)。CBD 还显示对 CB2 受体的低亲和力。^[42]

在人类和动物的一系列实验中，CBD 已经显示出与 THC 截然不同的效果。在小鼠中，CBD 不能产生与 CB1 活化有关的行为特征 (例如抑制运动活性，体温过低，镇痛作用)，而 THC 产生 CB1 被激活时发生的所有效应。^[43,44]人类和动物的神经影像学研究表明，CBD 具有与 THC 相反的作用。^[45]与 THC 相反，在正常情况下 CBD 对心率或血压没有影响，但是在应激的动物模型中，它降低了心率和血压。^[46]THC 和 CBD 之间的其他差异将在下面讨论。

一些研究表明 CBD 可能会减少或拮抗 THC 的一些作用。其机制尚不清楚，有些人认为它可能是一种弱 CB1 拮抗剂。最近的研究表明，它可能是 CB1 受体的负变构调节剂，从而作为 THC 和其他 CB1 激动剂作用的非竞争性拮抗剂。^[42, 47]

CBD 还可以通过间接机制与内源性大麻素系统相互作用，例如内源性大麻素配体 anandamide 的增强作用。这是由于阻断了 anandamide 重摄取和抑制其酶促降解所导致的结果。[5, 9, 41]

已有研究显示 CBD 可以调节几种非内源性大麻素信号系统。目前尚不清楚这些机制中哪一个（如果有的话）对 CBD 的任何潜在临床或其他影响负责。其中一些机制包括^[48]：

- 抑制腺苷摄取，可能间接导致腺苷受体的激动剂激活。
- 增强 5-HT_{1a} 受体活性
- 增强甘氨酸受体亚型的活性
- 阻断单独的 G 蛋白偶联受体 GPR55

5. 毒理学

最近更新的文献已广泛回顾了 CBD 的潜在毒性作用^[49]。^[50]一般来说，CBD 被发现的毒性相对较低，但并不是所有的潜在影响都被探索过。以下是来自体外实验和动物研究的一些相关发现：

- CBD 影响肿瘤细胞系的生长，但对大多数非肿瘤细胞没有影响。然而，在淋巴细胞中已经观察到促凋亡效应。
- 它对胚胎发育没有影响（有限的研究）。
- 关于潜在激素变化的证据是混合的，一些可能的影响和其他研究的证据表明没有效果，取决于所用的方法和特定的激素。
- 它对广泛的生理和生化指标或对动物行为的显著影响没有作用，除非施用极高剂量（例如每天静脉注射超过 150 mg/kg 作为急性剂量或猴子每日口服超过 30 mg/kg，持续 90 天）。
- 对免疫系统的影响尚不清楚；有证据显示在较高浓度下有免疫抑制的作用，但免疫刺激可能在较低浓度下发生。
- 通过抑制一些细胞色素 P450 酶 CBD 可能与药物相互作用相关，但是这些效应是否在生理浓度下发生尚不清楚。

6. 人体中的不良反应

如上所述，CBD 不会产生类似 THC 等大麻素通常所见的作用。它也不能在下面讨论的人类滥用潜力研究中产生显著的作用。^[39]在 CBD 的潜在治疗效果的大量对照和开放标签试验中，它通常具有良好的耐受性和良好的安全性。^[37,50]涉及使用 CBD 治疗癫痫症的临床试验将在第 9 节的治疗应用中讨论。

7. 依赖性潜力

A. 动物实验

每天给雄性小鼠腹腔注射 CBD (0.1, 1 或 3 mg/kg) 或 Δ -9-THC (1, 3 或 10 mg/kg) 一次，连续注射 14 天。结果 观察到对 THC 影响的耐受性，但是在任何剂量下没有观察到对 CBD 的耐受性。^[51]在动物研究中没有发现 CBD 的身体依赖性潜力。

B. 人体实验

没有报道是关于 CBD 的潜在物理依赖效应（例如戒断和耐受）的受控人类研究。

8. 滥用潜力

A. 动物实验

在雄性 SD 大鼠中，口服低剂量 (5 mg/kg) CBD 不改变颅内自刺激 (ICSS) 所需的阈值频率。然而，高剂量 (10 mg/kg 和 20 mg/kg) 的 CBD 导致阈值升高，提示削弱了活跃度的增强。这种作用与可卡因、甲基安非他命和阿片类药物等滥用药物的作用相反，降低了门槛。^[52]

中脑边缘腹侧被盖区 - 伏隔核通路细胞内多巴胺的释放增加几乎是所有滥用药物的共同特征。虽然 THC 已被证明可以提高这些细胞的放电速率，但 CBD 没有效果。^[53]

似乎单独给予 CBD 对条件位置偏好 (CPP) 的影响不大。例如，用 10 mg/kg CBD 处理的 Long-Evans 大鼠既不显示 CPP 也不显示 CPA。^[54]然而，用增加剂量的 CBD 和 THC

(1,3 和 10 mg/kg) 处理的大鼠显示出 CPP 趋势，而在单独给予 THC 的那些大鼠中没有看到这种趋势。^[55]作者将其归因于药代动力学相互作用导致更高的 THC 浓度，而不是受体作用的变化。

CBD 似乎不显示类似 THC 的区别性刺激效应。例如，在训练从载体中区分 THC 的大鼠中，在任何测试剂量下，CBD 都不能代替 THC^[54]。CBD 也没有在训练有素的鸽子中替代 THC。^[56]

B. 人体试验

虽然研究的数量有限，但是良好控制的人体实验研究的证据表明 CBD 与滥用潜力无关。

已经在健康志愿者中使用各种滥用潜力测试以及随机双盲安慰剂对照试验中的生理学效应评估了口服单剂量 CBD。^[39]在成瘾研究中心量表、16 项视觉模拟情绪量表和主观中毒水平或精神病症状的量表中，口服 600 mg 剂量的 CBD 的与安慰剂无差异。相反，口服 THC (10 mg) 与主观中毒和兴奋以及反映镇静和致幻性活性的 ARCI 量表的改变相关。THC 也增加了精神病症状和焦虑。当 THC 增加心率时，CBD 没有生理效应。

一项随机，双盲，受试者内实验室研究评估了 CBD (口服 0, 200, 400, 800 mg) 预处理对抽非活性 (0.01% THC) 和活性 (5.30-5.80% THC) 大麻的影响。吸食大麻的健康人 (n = 31) 在吸食大麻前 90 分钟完成了 8 次口服 CBD 的门诊治疗。在以 CBD 为安慰剂的情况下，活性大麻是由更多的参与者自行给药，并且相对于没有活性的大麻，主观评分和心率产生了显著的时间依赖性增加。单独的 CBD 不产生显著的精神活性，心血管或其他影响。相对于安慰剂胶囊，自行吸食大麻，主观效应和大麻评级没有随 CBD 剂量的变化而变化。这些发现表明，口服 CBD 不会降低吸食大麻的强化，生理或积极的主观效应。^[57]

此项研究的作者随后对这一数据进行了第二次分析，以比较口服 CBD 与口服安慰剂和主动吸食大麻的滥用可能性。这一分析结果表明，与产生滥用相关的主观效应以及一系列其他效果的活性大麻相比，CBD 在所有测试 (包括视觉模拟量表，心理活动表现如数字符号替代任务，心率和血压) 方面都具有安慰剂样作用。^[58]

9. 医疗用途和医疗用途范围以及流行病学的医疗用途

癫痫

CBD 的临床应用在癫痫治疗中是最前卫的。在临床试验中，至少对于一些形式的癫痫，CBD 已被证明是一种有效的治疗方法，一个纯 CBD 产品（Epidiolex®）目前正在 III 期临床试验中。

CBD 的使用是基于二十世纪七十年代对动物的许多研究。^[59]这些研究证明了 CBD 在许多动物模型中的抗癫痫活性。根据这项研究，CBD 已经在癫痫患者中进行了试验。

在一项非常早期的小规模双盲安慰剂对照试验中，除了惯常的药物治疗外，患者每天接受 200 mg CBD（4 名患者）或安慰剂（5 名患者）3 个月。在 CBD 组中，有两名患者在整整三个月内没有癫痫发作，一名部分改善，第四名没有改善。在安慰剂组中没有观察到改善，并且两组都没有报告有毒性作用。这项研究存在一些局限性，包括样本量小，盲法设计不清晰，部分改善缺乏定义等。^[60]

在另一项研究中，将 15 名具有时间焦点的次全身性癫痫的患者随机分成两组。在双盲程序中，每位患者每天接受 200-300 mg 的 CBD 或安慰剂，持续四个半月，与现有的指定的抗癫痫药物（不再有效控制其症状）联合使用。所有患者均耐受 CBD，无任何毒副作用或严重副作用。CBD 治疗组的 8 名参与者中，有 4 人在整个试验期间几乎没有癫痫发作，而另外 3 人表现出部分临床改善。CBD 对一名患者无效。相比之下，除了一名患者表现出改善，其他七名安慰剂患者的临床状况保持不变。^[61]

CBD 的有效性也有一些负面报道。在 1986 年的一项试验报告中，每天 200-300 mg 剂量的 CBD 持续给药一个月，结果治疗组和安慰剂组之间无显著差异。^[62]类似地，在一项持续 6 个月的双盲研究中，每天 3 次口服 100 mg CBD，没有导致癫痫发作频率的任何改变以及认知或行为的改善。^[63]

已经报道了两项试验的结果，这些试验研究了 CBD 在重症，顽固性，儿童期发作，治疗性癫痫患者中的作用。第一项是 214 名（1-30 岁）患者在进入研究前接受稳定剂量的抗癫痫药物的公开标签研究。给患者口服 CBD，起始剂量为每天 2-5 mg/kg，然后根据研究部位滴定至不耐受或最大剂量为每天 25 mg/kg 或 50 mg/kg。主要测定的是癫痫发作频率的百分比变化。在 CBD 组中，在 12 周的治疗期间，运动性癫痫每月发作次数的平均频率从基线处 30.0 下降到的 15.8。该试验也是为了评估安全性，但缺乏对照组意味着该结果不能用于评估 CBD 产生特殊效果的可能性。超过 10% 的患者报告有不良反应，包括嗜睡，食欲下降，腹泻，疲劳和惊厥。五名（3%）患者由于不良反应而中断治疗。严重不良反应报告有 48 例（30%），其中 20 例（12%）发生

的严重不良反应可能与 CBD 的使用有关，其中最常见的是癫痫持续状态（n = 9 [6%]）。^[64]

同一研究小组最近报告了 CBD 治疗 Dravet 综合征的对照试验的结果。Dravet 综合征是儿童严重肌阵挛癫痫，一种复杂的儿童癫痫症，与耐药性癫痫发作有关，死亡率高。在一项双盲安慰剂对照的试验中，患有 Dravet 综合征的 120 名儿童和青年除了给予标准的抗癫痫治疗（药物中位值为 3.0）外，随机给予 CBD 口服液（每天 20 mg/kg）或安慰剂。作者报告，CBD 使惊厥性癫痫平均发作频率从 12.4 降至 5.9，而安慰剂组为 14.9 降至 14.1。CBD 组中有一小部分（5%）患者无癫痫发作，而安慰剂组无癫痫发作的患者为零。CBD 组不良反应的发生率要高于安慰剂组，不良反应主要有腹泻（31%：10%），食欲不振（28%：5%）和嗜睡（36%：10%）。其他不良反应包括呕吐，疲劳，发热和肝功能检查结果异常。与安慰剂组相比，不良反应导致 CBD 组的 8 名患者停药。^[65]

有人提出，在临床研究中观察到的 CBD 的一些不良反应可能与其他抗癫痫药物的相互作用有关。例如，最近的一项研究对 13 名难治性癫痫患者同时服用氧异安定和 CBD 进行了评估。13 名受试者中有 9 名的癫痫发作减少了 50% 以上，对应的反应率为 70%。在 13 名受试者中有 10 名（77%）报告有副作用，但是减少了氧异安定剂量。所有受试者对 CBD 的耐受性良好。^[66]

因为在 Dravet 综合征治疗中取得了成功的结果，有人建议 CBD（如 Epidiolex）可能在 2017 年提交给 GW 制药公司进行癫痫治疗的注册审批。

其它适应症

还有证据表明，因为一些其他的医疗条件 CBD 可能是有用的治疗方法。然而，这项研究比治疗癫痫的进展要晚得多。对于大多数适应症，只有临床前的证据，然而还有一些是临床前和有限的临床证据的组合。已经评估的 CBD 的条件范围是多样的，与其神经保护，抗癫痫，缺氧缺血，抗焦虑，抗精神病，止痛，抗炎，抗哮喘和抗肿瘤性质一致。^[37, 50, 67]Pisanti 等人（2017）最近综述了 CBD 各种治疗应用的证据，参见表 1。

已经研究的另一种可能的治疗应用是使用 CBD 来治疗药物成瘾。最近的一篇系统性综述得出结论认为，证明 CBD 可能对阿片、可卡因和精神兴奋剂成瘾具有治疗作用临床前研究数量有限，并且一些初步数据表明它可能对人类的大麻和烟草成瘾有益。然而，要评估 CBD 作为潜在的治疗手段需要更多的研究。^[68]

表 1. CBD 可能具有治疗效益的疾病概述

疾病	作用
阿尔茨海默氏病	在 Aβ 诱发的神经炎症和神经退行性反应的体外和体内模型中抗炎，抗氧化，抗凋亡。
帕金森病	体内多巴胺能损伤的减轻；神经保护；提高精神病评分，减少患者的焦虑，噩梦和侵略性行为。
多发性硬化症	小鼠中 EAE 的改善迹象，抗炎和免疫调节性质。
亨廷顿氏病	在转基因小鼠模型中的神经保护作用 and 抗氧化作用；患者中没有显著的临床差异。
缺氧缺血性损伤	短期神经保护作用；在体外和啮齿动物模型中抑制兴奋性中毒，氧化应激和炎症。
疼痛	抵触其他治疗的神经性疼痛患者的镇痛作用。
精神病	精神分裂症动物模型中行为和胶质变化的减弱；对氯胺酮诱导的症状的抗精神病特性
焦虑	减轻肌肉紧张，不安，疲劳，注意力不集中的问题，改善焦虑和压力的啮齿动物模型中的社会交往；降低了患者的社交焦虑。
抑郁症	在遗传的抑郁症的老鼠模型中的抗抑郁作用
癌症	在大范围的癌症类型中的抗增殖和抗侵袭作用；诱导自噬介导的癌细胞死亡；化学预防作用。
恶心	抑制大鼠恶心和气短
炎症性疾病	在几种体外和体内模型中的抗炎特性；抑制炎性细胞因子和通路。
类风湿关节炎	在动物模型中抑制 TNF-α
感染病	抵抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的活性
炎症性肠和克罗恩氏病	在体内和离体抑制巨噬细胞募集和 TNF-α 分泌；克罗恩病患者的疾病活动指数降低。
心血管疾病	通过体外和体内的抗氧化剂和抗炎性降低梗塞面积。
糖尿病并发症	减少纤维化和心肌功能障碍

10. 列入世界卫生组织基本药物示范清单

CBD 并没有列入世卫组织基本药物清单（第 20 号清单）或世卫组织儿童基本药物清单（第 6 清单）中。^[70]

11. 营销授权（作为药品）

CBD 存在于由 GW 制药公司在许多国家销售的 nabiximols(Sativex®)中。^[71]由于 nabiximols 也含有等量的 THC，因此将在一个单独的 ECDD 评估中予以说明。

目前没有授权的纯 CBD 产品。但是，有几个正在开发的产品，包括 Epidiolex®和 Arvisol®。

Epidiolex®是纯植物提取的 CBD 的液体配方。它由 GW 制药公司生产，并且在 Dravet 和 Lennox-Gastaut 综合征的第三阶段试验中显示阳性结果，这两个综合征都是治疗性癫痫发作。在第 9 部分治疗应用中介绍了与该治疗应用有关的已公布的结果。^[72- 73]

Arvisol®是含有纯 CBD 的口含片。它由荷兰 Echo 制药公司开发，旨在注册治疗精神分裂症和癫痫等疾病。Arvisol®仍在进行 I 期临床试验，目前尚未作为医药产品使用。^[74]

2015 年，美国食品药品监督管理局（FDA）授予 GW 制药公司指定 CBD 静脉注射治疗新生儿缺氧缺血性脑病（NHIE）的快速通道。^[75]欧盟委员会还授予 CBD 孤儿药名称（EU/3/15/1520）用于治疗周产期窒息。^[76]NHIE 和周产期窒息是由于在出生过程中引起的窒息以及由于出生时缺氧而引起的急性或亚急性脑损伤的形成的。目前还没有其他治疗方法可用于这些情况，但有证据表明 CBD 在动物模型中的有效性。^[77]

12. 工业应用

纯 CBD 没有合法的工业用途。

13. 非医疗使用、滥用和依赖

目前，还没有关于使用纯 CBD 的滥用或依赖的案例报告。目前也没有关于纯 CBD 非医疗用途的统计数据。

基于 CBD 的产品有未经批准的医疗用途。这些产品由富含 CBD 的植物产生，并以各种形式分布，包括油和胶囊。这些产品在网上售卖，未经批准治疗各种各样的疾病，包括癫痫，癌症，艾滋病，焦虑，关节炎，疼痛和创伤后应激障碍（PTSD）。此外，CBD 正在用于皮肤和美容产品，如洗发水和护肤霜。^[78- 79]另见附件 1：关于精神活性物质审查的世卫组织调查问卷报告。

14. 与滥用和依赖有关的公共卫生问题的性质和幅度

目前，没有任何公共卫生问题（例如在毒品案例、合并症的影响下驾驶）与使用纯 CBD 有关。

另请参阅附件 1：关于精神活性物质审查的世卫组织调查问卷报告。

15. 合法生产，消费和国际贸易

第 11 节介绍了 CBD 用于医疗目的的合法生产情况。另请参阅附件 1：关于精神活性物质审查的世卫组织调查问卷报告。

16. 非法制造和运输及相关信息

目前没有公布的可用的统计数据（例如关于缉获非法 CBD 的国家数据）。请参阅附件 1：关于精神活性物质审查的世卫组织调查问卷报告。

17. 当前的国际管制及其影响

CBD 未列入 1961 年，1971 年或 1988 年联合国国际药物管制公约的目录中。^[80]

然而，CBD 是由 GW 制药公司作为大麻提取物用于制药目的生产的。作为大麻提取物生产的 CBD，目前被列入了“1961 年公约”附表一。

18. 现在和过去的国家控制

英国：药品和保健品管理局（MHRA）于 2016 年发布了一项声明，将含有 CBD 的用于医疗目的的产品视为符合标准许可要求的药物。^[81]

美国：CBD 是大麻中存在的众多大麻素之一，因此收录在“受控物质法”附表一。然而在 2015 年 12 月，FDA 放宽了监管要求，允许研究人员进行 CBD 试验。缉毒局（DEA）表示，这

些修改旨在简化关于 CBD 的可能药用价值的研究过程，并有助于促进正在进行的科学研究。^[82]

加拿大：在“大麻及其制剂和衍生物”中 CBD 被列入“管控药物和物质法案”附表二所列的受管制物质。然而，2016 年加拿大“医疗用途大麻条例”已经生效。这些规定改善了用于医药用途的大麻的获取，包括 CBD。^[83]

澳大利亚：2015 年，在大麻中发现的含量为 2% 的预备用于治疗 CBD 或含量更少的其他大麻素被列入“处方药或动物处方药”的附表 4 中。在此之前，它被列入附表 9 的违禁物质。^[84]

新西兰：CBD 是一种受管控的药物，但是，目前法规所规定的许多限制将会在 2017 年底之前被取消。这些变化将意味着其他天然存在大麻素的含量低于 2% 的 CBD 产品将更容易获得医疗应用。^[85]

瑞士：CBD 不受“麻醉品法”管辖，因为它不会产生精神作用。它仍然服从标准的瑞士立法。^[86]

另请参阅附件 1：关于精神活性物质审查的世卫组织调查问卷报告。

19. 其他医学和科学事项与物质排放建议有关的事宜

无

参考文献

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 VRI 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. Schwöpe, D.M., K.B. Scheidweiler, and M.A. Huestis, *Direct quantification of cannabinoids and cannabinoid glucuronides in whole blood by liquid chromatography–tandem mass spectrometry*. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2011. **401**(4): p. 1273.
17. Sorensen, L.K. and J.B. Hasselstrom, *Sensitive Determination of Cannabinoids in Whole Blood by LC-MS-MS After Rapid Removal of Phospholipids by Filtration*. J Anal Toxicol,

2017. **41**(5): p. 382-391.
18. Salomone, A., et al., *Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples.* J Mass Spectrom, 2012. **47**(5): p. 604-10.
19. Wei, B., L. Wang, and B.C. Blount, *Analysis of Cannabinoids and Their Metabolites in Human Urine.* Anal Chem, 2015. **87**(20): p. 10183-7.
20. Aizpurua-Olaizola, O., et al., *Simultaneous quantification of major cannabinoids and metabolites in human urine and plasma by HPLC-MS/MS and enzyme-alkaline hydrolysis.* Drug Test Anal, 2017. **9**(4): p. 626-633.
21. Cirimele, V., et al., *Testing human hair for Cannabis. III. rapid screening procedure for the simultaneous identification of delta 9-tetrahydrocannabinol, cannabinol, and cannabidiol.* J Anal Toxicol, 1996. **20**(1): p. 13-6.
22. Kim, J.Y., et al., *Simultaneous determination of cannabidiol, cannabinol, and delta9-tetrahydrocannabinol in human hair by gas chromatography-mass spectrometry.* Arch Pharm Res, 2005. **28**(9): p. 1086-91.
23. Moore, C., S. Rana, and C. Coulter, *Simultaneous identification of 2-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 Expectored 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.
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 d9-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-tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. British Journal of Pharmacology, 2015. **172**(3): p. 737-753.
43. Pertwee, R., The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9 - tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9 - tetrahydrocannabivarin. British journal of pharmacology, 2008. **153**(2): p. 199-215.
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 CB1 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-HT_{1A} 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.
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>

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>.