



**HERBAL CANNABIS
FOR MEDICAL USE:
A SPECTRUM OF
REGULATORY APPROACHES**



**医療用ハーブ大麻：
様々な規制アプローチ**

医療用ハーブ大麻:さまざまな規制アプローチ

ここ数十年で、いくつかの政治的、立法的、司法的プロセスが、大麻植物とその派生製品を医療目的で使用できるようにするための取り組みを進めてきた。現在薬用に使用されている大麻製品には、さまざまな形がある。これらは、販売承認を受けた医薬品から大麻植物抽出物や調合製剤にまで及ぶ¹。医薬品製剤は通常、医薬品を管理する既存の枠組みによって規制されているが、大麻植物抽出物や調合製剤、その他の大麻由来の製品については最近規制され始めている。医療用大麻を規制するアプローチは国によって大きく異なり、入手可能な製品、患者の入手可能性、供給メカニズムなどの点で大きな違いがあり、大麻の非医療市場への影響は異なる。

大麻由来製品

「大麻由来製品」という用語は、幅広い製品を指し、次のいずれかが含まれる。

■ ハーブ大麻、すなわち、最高濃度のカンナビノイド、THC、CBD、CBG(カンナビゲロール)などを含む、収穫および乾燥した雌の開花先端。

■ ハーブ大麻は、ナビキシモルスなど、販売承認のある医薬品ではない大麻製品を示すために使用される一般的な用語でもある。

■ 大麻植物抽出物とは、大麻植物の樹脂状の花と小さな葉から作られた抽出物を指す。

■ 医療グレードの大麻製品は、さまざまなテストと基準を通じて生体適合性が認定され、適正農業および収集基準(GAP)、適正製造基準(GMP)、および医薬品有効成分(API)の基準を満たしている薬用大麻である。

医療グレードの大麻製品の異なるバッチは、主要なカンナビノイドの同じ組成と比率を持つ。ただし、医療グレードの大麻製品には販売承認がない場合がある。

本章では、「大麻由来製品」という用語を、上記のいずれかの医学的使用を説明するために使用している。

さらに、「製造販売承認のある医薬品」は、安全性と有効性に関する臨床試験を経ており、製造に関する品質ガイドライン(適正製造基準など)に準拠しており、医薬品規制当局によって発行された販売承認を取得しているものである。

この章では、いくつかの国の例に基づいて、大麻由来の製品に対して実施されている異なった規制アプローチの概要を説明する。この目的は、さまざまな供給メカニズム(「方法」)を通じて特定の製品(「何」)への患者(「誰が」)のアクセスを調べることにより、ハーブ大麻製品の医薬品市場におけるさまざまな規制アプローチを定義するいくつかの重要な要素を読者に提供することにある。これにより、非医療市場への波及を増長する可能性のある条件を見出すことができる。大麻由来の製品を規制するためのさまざまなアプローチの理論的根拠は、大麻由来の製品へのアクセスの全体的な許容性と、それらの生産、内容、品質に対する管理のレベルを形作る、擁護団体や業界を含むさまざまな「プッシュ(圧力)」および「プル(抑制)」要因を明らかにすることによって示すことができる。この章で紹介するのは、医療用大麻由来の製品に対する規制アプローチの網羅的または包括的なレビューではない。これは、採用されたアプローチの範囲を説明するために、限られた数の国からの情報に基づくものである。

大麻ベースの製品の医療使用を規制する際の課題の1つは、他の医療製品と同様に、承認された製品の管理下での使用を認められた状態で保証することと、そのような製品の合理的な使用を促進し、それらの転用や非医療的使用を防ぐこととの間の適切なバランスを確保することである²。そして、特定の状態の治療における安全性と有効性、および品質管理対策を順守し、必要な保護手段が講じられて、必要とする患者が手頃な価格でアクセスできるようにする規制メカニズムを確保する必要がある^{3, 4}。

1972年議定書によって改正された1961年の麻薬に関する単一条約における医療目的の大麻の規制

- 国の大麻機関の設立(改正された1961年条約の第28条および第23条に準拠)。このような機関の任務には、特に、栽培が許可される特定の地域と土地の区画の指定、および大麻由来製品の栽培と生産のためのライセンスシステムの確立が含まれる。
- 機関が大麻作物を購入して物理的に所有し、大麻製品の輸入、輸出、卸売取引、在庫を維持する独占的権利を有することを保証する(第23条)。
- 医療目的での大麻の予想される消費量を推定し、そのような目的のための大麻の消費、在庫、生産に関する統計報告書とともに、毎年その見積もりを理事会に提出する(第19条および第20条)。
- 医療用大麻の処方 that 適格な医学的知識と監督の下で行われることを保証する。
- 医療目的の大麻が販売される製品のラベルに、重量またはパーセンテージで正確な内容が示されていることを確認する(記事30)。
- 医療用大麻の提供とその実践が、入手可能な科学的証拠と潜在的な副作用の考慮に基づいていることを確認する。

Source: Single Convention on Narcotics Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol, United Nations, 1975.

薬用？ それとも医療用？

「医療 medical」という用語は、医療の実践、医薬品、製品およびデバイス、ならびにより広い医学分野を指す。例えば、「大麻の医療的使用」という用語は、医療目的での大麻の使用を許可する慣行、または医療目的での大麻ベースの製品の使用を指す。

「薬用 medicinal」という用語は、主に薬またはハーブの有益な効果を説明するために使用される。病気を治したり痛みを和らげたりするために使用される物質（薬物）の場合、この用語は、その薬効成分または薬用目的での使用に関連して使用される場合がある。その一例は、てんかんに対する大麻の薬としての使用である。

本章では、「医療」および「薬用」という用語は、上記の意味で使用している。

病状を治療するための大麻の有用性の証拠

大麻と大麻抽出物による治療の可能性に対する新たな関心は、1980年代半ばにエンドカンナビノイドシステム（体内カンナビノイドシステム）が発見され、その後1990年代を通じてそのシステムについての理解が深まったことによってもたらされた^{a, b}。それにもかかわらず、特定の状態の治療におけるカンナビノイドの有効性の証拠は依然として限られており、カンナビノイドは通常、患者がそれらの状態に対する従来の治療では反応しなかった後、あるいは補助療法として使用することが推奨されている^{c, d}。大麻とカンナビノイドはその成人の慢性疼痛の治療、化学療法に伴う吐き気と嘔吐の治療、および多発性硬化症における自覚的な痙縮症状とてんかんの緩和などに対する有効性に関して、結論が出された、あるいはそうでなくとも、少なくとも確かなエビデンスが示されている^{e, f}。しかし、他の状態の治療における大麻の有効性の証拠は、中程度か、不十分、あるいは決定的なものではない。

科学文献において、大麻に「アントラージュ効果（他の化学物質との相互作用・複合作用）」あることを仮定する研究者がおり、大麻植物全体に含まれる植物性カンナビノイド、テルペン、その他の成分の組み合わせが、医薬品に含まれる単離されたカンナビノイド抽出物よりも大きな薬効があるとしている^g。このような効果により、一部の国や州では患者は、特定のカンナビノイドや大麻抽出物ではなく、ハーブ大麻を好んでいる^d。

a Roger G Pertwee, 'Cannabinoid Pharmacology: The First 66 Years: Cannabinoid Pharmacology', *British Journal of Pharmacology* 147, no. S1 (January 2006): S163–71.

b Vincenzo Di Marzo and Stefania Petrosino, 'Endocannabinoids and the Regulation of Their Levels in Health and Disease': *Current Opinion in Lipidology* 18, no. 2 (April 2007): 129–40.

c Adjunctive treatment or therapy means that certain medications are added to other medical treatments rather than used on their own.



d European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., *Medical Use of Cannabis and*

Cannabinoids: Questions and Answers for Policymaking (Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018).

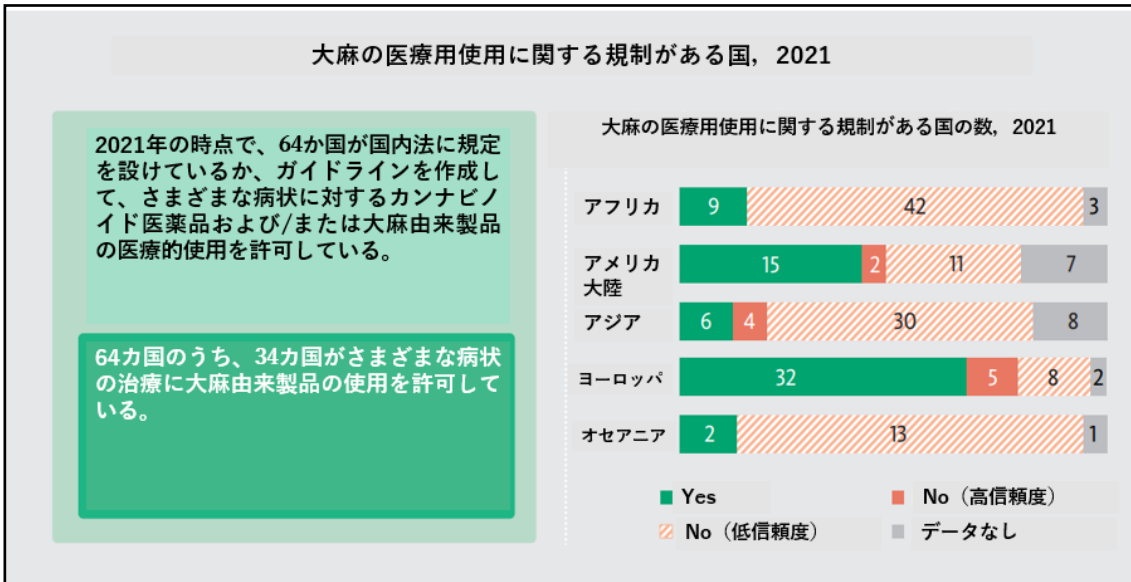
e National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine and Board on Population Health and Public Health Practice, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*, The National Academies Collection: Reports Funded by National Institutes of Health (Washington D.C.: National Academies Press (US), 2017).

f Anne Katrin Schlag, 'An Evaluation of Regulatory Regimes of Medical Cannabis: What Lessons Can Be Learned for the UK?', *Medical Cannabis and Cannabinoids* 3, no. 1 (15 January 2020): 76–83.

g Sari Goldstein Ferber et al., 'The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders', *Current Neuropharmacology* 18, no. 2 (23 January 2020): 87–96.

THC、CBD医薬品および大麻由来製品					
 市販承認された 医薬品	THC、CBD医薬品				多くの国では、カンナビノイド医薬品の医療的使用を他の医薬品と同様に規制および許可しており、明確に決定された使用条件（適応）と使用量に関する推奨事項の明示のもとに販売承認している。
	ナビロン Nabilone: THC類似合成 カンナビノイド を含む経口カプセル	ドロナビ ノール Dronabinol: 合成THCを 含む経口カプセル、液剤	ナビキシモル Nabiximols: THCとCBDの 混合剤	エピディオ レックス Epidiolex: (Cannabidiol) 植物由来の CBD経口服液剤	
 大麻由来製品	標準化された大麻由来医療用製剤	調合製剤	成分不明の大麻由来製剤	粗大麻	大麻由来製品の医療目的使用に対する規制は国によって異なり、多様である。
	多様なTHC/CBD構成成分				

Source: Adapted from EMCDDA "Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking" (Luxembourg, 2018); and UNODC, responses to the annual report questionnaire.



Source: UNODC, responses to the annual report questionnaire (reproduced from UNODC, *World Drug Report 2022*).

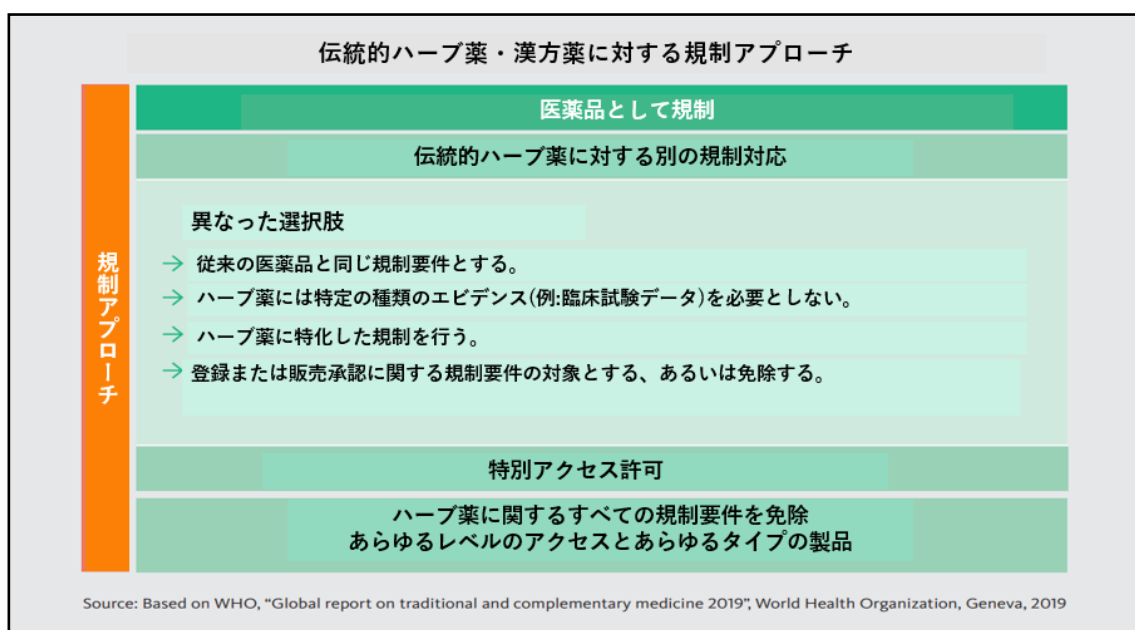
医療用大麻由来製品の規制は、従来の伝統的ハーブ薬・漢方薬の規制と類似するか？

大麻由来の製品の医療的使用を許可している国は、伝統的なハーブ薬・漢方薬や製品の規制に影響を与える可能性のある選択や課題と同様、大麻由来製品の規制に関しても、様々な選択肢と課題に直面している。

大麻の医療的使用を規制するためのアプローチは、医薬品の規制に使用されるものから、ハーブ薬・漢方薬の規制に使用されるものまで多岐にわたる。ハーブ薬・漢方薬の規制オプションの内できえ、各国が様々な程度で選択し、適用している多様なオプションがある。

規制管理が免除されているハーブ製品を除いて、医療用ハーブ製品のほとんどは、医薬品の規制とそれほど変わらない方法で規制されている。ただ、ハーブ製品の規制管理は国によって異なる場合があり、従来のハーブ薬・漢方薬の規制要件のすべてが特定のハーブ製品に適用されるわけではない。

伝統的に、各国は、ハーブ薬・漢方薬が製品としてどのように定義されるかに基づいて、医療用ハーブ製品を規制するために異なるアプローチをとってきた。伝統的なハーブ薬・漢方薬の中には、他の医薬品と同様に、処方箋を通じてのみアクセスを許可するなど、厳格な監視と管理を必要とするものもある一方、サプリメントなどは店頭で入手できる⁵。植物(または植物由来のハーブ由来の製品)には1つ以上の有効成分が含まれている場合があり、同じ植物またはハーブの異なるバッチによって有効成分の含有量が異なる場合がある。さらに、栽培環境(土壌、水、日光、湿度、農薬、真菌、その他の汚染物質など)の変化は、あらゆるハーブ薬・漢方薬の品質に影響を与える可能性がある⁶。これらの理由により、消費者の健康保護の目的から、植物由来の医薬品製剤に推奨される「医薬品は有効性があり、安全で、高い品質を持つものであることを保証されねばならない」とする医薬品の品質管理の慣行は、医療用の大麻由来の製品にも適用できる⁷。



ハーブ製品と医薬品のガイドラインの比較		
	ハーブ製品	医薬品および医療用品質製品
行政機関	伝統薬に関する国内法、政策、規制	各国の医薬品規制機関
薬局方および単行書	薬局方の説明および適格条件および投与量を定義する単行書	薬局方の説明および適格条件および投与量を定義する単行書
有効性と安全性に関するエビデンス	確立された伝統的な漢方医療行為に基づく治療効果と利点に関するエビデンス。 ハーブ製品の品質の評価、安全性と有効性。 栄養補助食品については、クレームの受付	医薬品の品質、安全性、有効性の評価および医薬品有効成分の特定を伴う、実験室のおよびヒトを対象としたエビデンスに基づく臨床試験
指定	次のいずれか: • 処方ハーブ薬 • 市販ハーブ薬 • 栄養補助食品 (サプリメント) • 健康食品	次のいずれか: • 処方薬 • 市販薬 • 栄養補助食品 (サプリメント)
製造	品質保証: • 適正製造基準(GMP)の適用 • 適正検査基準 • 有効成分(API) • 適正農業および収集基準(GAPまたはGACP)	品質保証(国立研究所): • 適正製造基準(GMP)の適用 • 医薬品有効成分(API)
マーケティング	販売承認 製造販売承認	販売承認 製造販売承認
ファーマコビジランス (医薬品安全性監視)	ハーブ薬の副作用に関する市販後調査	副作用の報告に基づくファーマコビジランス (医薬品安全性監視)
必須医薬品リスト	伝統薬に関する各国の法律、政策、規制	各国の必須医薬品リスト 互換性(生物学的同等性)を確立するための登録要件

Source: Based on WHO, "Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019." Geneva: World Health Organization, 2019; and WHO, "Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – Forty-Eighth Report" Technical Report Series, No. 986. Geneva: World Health Organization, 2014.

医療用の大麻由来製品への患者のアクセスへのアプローチ:

いくつかの所定の条件下のみに許可される制限されたアクセスから、不特定の条件に対する限定的な監視まで

様々な規制の下でのアプローチにより、患者は医療用の大麻由来製品にアクセスできる。一方の端にあるのは規制アプローチであり、極めて特定の状態の患者のみが医療大麻製品にアクセスできる。例えば、英国では、医療用大麻は、化学療法による吐き気や嘔吐、多発性硬化症に伴う痙縮、治療抵抗性てんかんなどの特定の症状について、病院に拠点を置く専門家のみが処方することができる^{8,9}。一方、ドイツでは、すべての医師が薬用大麻製品を処方することができる。医師は、医療用大麻製品のすべての処方箋に対して責任を負う。ただし、最初に処方する時は、医師は患者の健康保険会社の承認を得る必要がある¹⁰。オランダでは、一般開業医が医療用の大麻由来製品を処方することができるが、その処方、従来の治療(認可された薬を使用)が失敗した場合、または副作用を引き起こした場合にのみ許

可される^{11、12、13}。イスラエルでは、大麻ガイドラインにより、医療用の大麻由来製品を処方できる条件を定めている。主治医は、適切な製品タイプを決定し、それらのガイドラインに従って効力、投与経路、月量、毎日の投与量および消費量を調整する必要がある¹⁴。

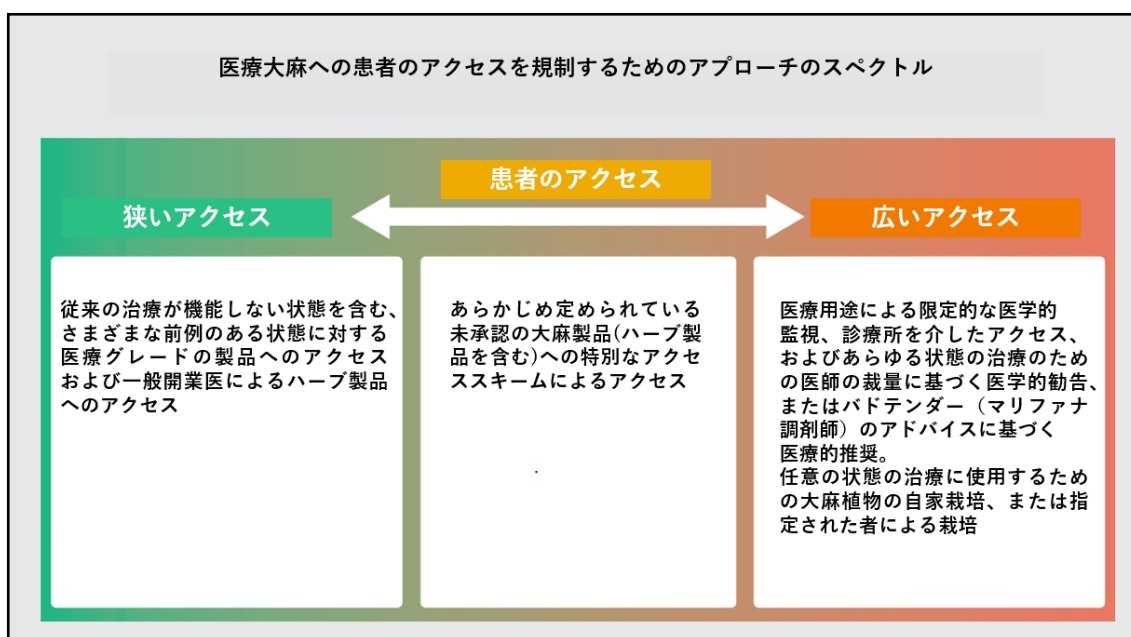
植物由来の医薬品の推奨される品質管理方法		
品質管理の実践	説明	結果または目的
GAP – 適正農業規範 または GACP – 適正農業および収集慣行	標準化された製品を得るための医療用植物に適用されるハーブ製剤の濃度の均一性を確保する品質保証メカニズム (例: 大麻由来の生産の場合はカンナビノイド濃度)	バッチ間のばらつき制御 (例: 大麻由来製品の場合のカンナビノイドプロファイル); ハーブ材料の微生物学および化学的汚染 (農薬、重金属など) の制限; 植物材料に微生物学的汚染 (細菌や真菌など) がいないことの保証
GMP – 適正製造基準	ハーブ製品の工業規模生産のための品質保証 (大麻由来製品では、カンナビノイドの含有量と組成を含む生産における品質管理措置の保証)	生産現場の基本的な品質パラメータの評価認証 (薬局方で確立された基準の充足を含む)
API – 医薬品有効成分	各ハーブ薬の品質保証 (大麻由来製品では、大麻抽出物を含む)	化学組成と含有量の均質性 (大麻由来製品では、カンナビノイドの均質性の確保)

Sources: Souza, Máira Ribeiro de, Amélia Teresinha Henriques, and Renata Pereira Limberger. "Medical Cannabis Regulation: An Overview of Models around the World with Emphasis on the Brazilian Scenario." *Journal of Cannabis Research* 4, no. 1 (June 16, 2022): 33; WHO. "Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Fifty-Fifth Report." Technical Report Series, No. 1033. Geneva: World Health Organization, 2021; WHO. "Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants." Geneva: World Health Organization, 2003. WHO. "Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues." World Health Organization, 2007.

オーストラリアやブラジルなどのいくつかの国では、既存の治療上の特別なアクセススキームを通じて、特定の状態に限られた患者が大麻由来製品を利用できるようにしている¹⁵。オーストラリアの場合、「特別アクセススキーム」では、その患者の治療において、未承認の薬用大麻製品の処方が臨床的に適切と考える特定の開業医およびナースプラクティショナー・看護実践者へのみ合法的なアクセスを許可している。これらのスキームを通じて未承認の薬用大麻製品を使用することが承認される条件として、処方する医療従事者は、患者のために未承認の薬用大麻製品へのアクセスを申請し、未承認の薬に関連する有害事象や欠陥を治療用品管理局に報告する前に、臨床的に適切なすべての治療オプションを検討している必要がある^{16、17}。ブラジルの場合、大麻由来製品は管理された条件下での、制限された利用が可能である。大麻由来製品へのアクセスは、患者に関する臨床評価に基づいて大麻由来製品の適応と適切な投与量を決める責任を負う有資格医療専門家による処方によって行われる¹⁸。米国の一部の州などでは、人道的使用プログラムにより、限られた病状を持つ患者に低用量の THC 大麻由来製品の使用が許可されている¹⁹。

一方、カナダや米国のいくつかの州にみられる規制アプローチでは、「慢性的な痛み」、「不安」、「筋肉のけいれん」などの病状を持つ患者は、資格のある医療従事者から大麻使用を勧められることがある^{20、21、22}。同様に、南アフリカでも、医師が、医療用大麻由来製品が、その健康状態の治療に役立つ可能性があるかと判断し、登録した患者に対して医療従事者は、医療用大麻由来製品をあらゆる健康状態に対して処方できる^{23、24}。

オーストラリア、カナダ、英国、イスラエル、オランダ、および米国の一部の州を含む多くの国で、大麻由来製品の医療的使用を周知するためのガイダンスまたはガイドラインができています²⁵。例えば、イスラエル医療大麻庁には、医療グレードの大麻「Cannacopoeia カンナコポエシア」(優れた臨床実践ガイドラインとして医師を処方するためのマニュアル)および、すべてのサプライチェーンセグメント(供給者)に対する高品質実践(良い実践)のためのガイドラインがある。注意しておかなければならないのは、大麻由来製品の使用における適格な条件と、それらの条件に対する特定の処方に関する臨床ガイダンスは、国によって、あるいは国内でさえ異なる場合があることである²⁶。



市場に出回っている医療用大麻由来製品:

標準化された製品から不特定の組成の大麻製剤まで

大麻ベースの製品の医療使用を規制する際の課題の1つは、どの製品を利用可能にするか、植物のみを許可するか、植物由来の誘導体または抽出物を許可するか、およびどの製造プロセスを許可するかを定義することである。

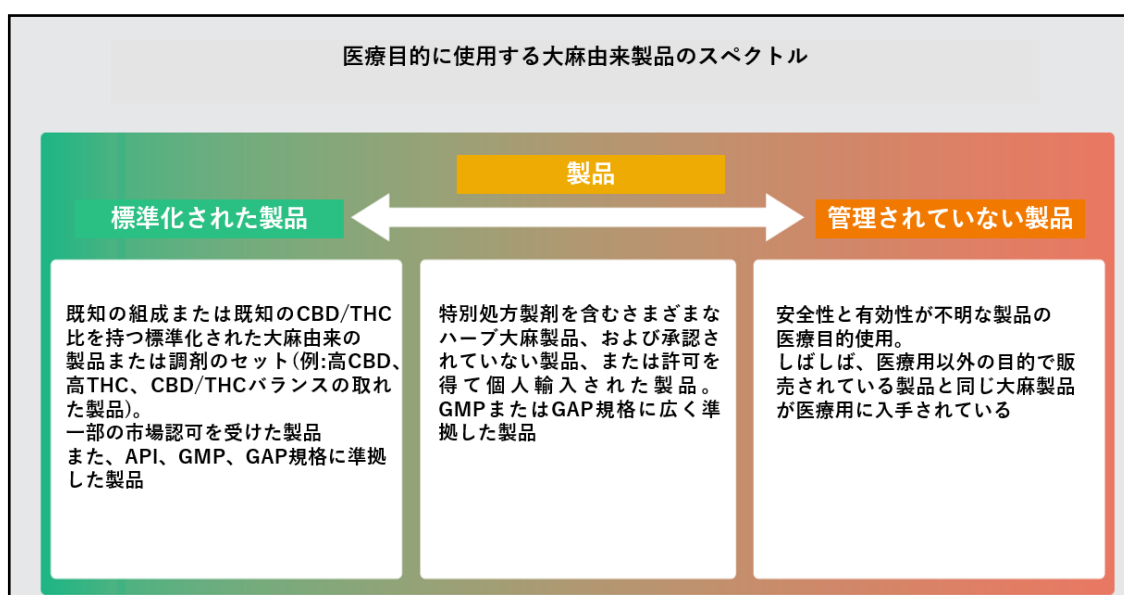
大麻の花と大麻抽出物をベースにした様々な大麻由来の製品は、一部の国ではハーブ薬・漢方薬製剤として販売されているが、多くの場合、定常的に販売許可されることはない。これらは、含有量と濃度が明らかにされ、厳密に承認を受けた標準化製品から、組成が不特定の大麻製剤にまで及ぶ。例えば、欧州連合の多くの国では、薬局は医師の処方箋に基づいて患者ごとに個別の製品(特別処方製剤)を調剤することができる^{27, 28}。一方、米国とカナダの一部の州では、発がん性物質、タール、その他の健康への有害な影響(呼吸器疾患など)が知られている物質を含む喫煙可能な大麻製品を含む、THC含有量の高い製品^{29, 30}、大麻の

葉、花序および抽出物は、ハーブ薬として入手可能である^{31, 32, 33}。ただ、これらの製品は連邦食品医薬品局 FDA によって承認されておらず、それらの市販および使用は、米国全体の連邦法の下では違法である。

イスラエルやオランダなどの一部の国では、大麻由来製品の生産者に対し、製品の品質と一貫性のエビデンスを中央規制当局に提出し、患者が汚染物質や不純物を含まない標準化された用量の大麻由来の製品を確実に受けられるようにすることを要求している³⁴。オランダでは、薬用大麻研究局は、例えば、その使用が適格であると考えられる特定の状態（症状）に用いるために、異なるカンナビノイド組成と含有量を持つ 5 種類の医療用大麻由来の製品の利用を認めている。各製品のハーブ大麻の品質は、適正農業規範と適正製造基準への準拠を確保するための継続的な監督と、認定された研究所によるバッチ間の品質管理分析によって保証されている³⁵。

オランダにおける医療用大麻製品			
カテゴリー	製品	THC	CBD
高THC & 低CBD	<u>Bedrocan</u> [®]	≈ 22	<1
	<u>Bedica</u> [®]	≈ 14	<1
	<u>Bedrobinol</u> [®]	≈ 13.5	<1
THC & CBD バランス	<u>Bediol</u> [®]	6.3	8
低THC & 高CBD	<u>Bedrolite</u> [®]	<1	9

Source: Brunetti, Pietro, Simona Pichini, Roberta Pacifici, Francesco Paolo Busardò, and Alessandro Del Rio. "Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 56, no. 5 (May 15, 2020): 237.



ドイツでは、十数カ国以上から輸入された数百の医薬品グレードの大麻ハーブ製品が市場に出回っている³⁶。特定されている大麻医療製品の濃度は、THC が 1%未満から 30%、CBD が 1%未満から 17%の範囲である³⁷。オランダと同様に、高 THC と低 CBD を含む製剤(例:ティルレイ THC 25 には 25[®]%の THC と 1%未満の CBD が含まれている)、THC と CBD のバランス製剤(例:ティルレイ THC 10 には THC と CBD の両方の 10[®]%が含まれている)、高 CBD と低 THC 製剤(ベドロライト[®]など、THC は 1%未満、CBD は 8.1%未満)³⁸などがある。

イスラエル医療大麻庁は、花序および油で希釈した大麻抽出物の 2 つの形態の医療用大麻由来の製品を利用できるようにしている。これらは、3 つの製品グループ、すなわち 20%以上の CBD と 1%以下の THC を含む高 CBD 製品、10~20%の THC と 2~4%の CBD を含む高 THC 製品、および 2 つのカンナビノイド(5%の THC と CBD、または 10%の CBD と THC)をほぼ同量含む CBD-THC バランス製品である³⁹。医療マーケティングが承認され、医療用途に適した品質の医療用大麻由来の各製品は、「IMC-Medical Grade」のマークさが付けられている⁴⁰。ただ、オランダとは異なり、イスラエルでは、サプライチェーンのすべての時点で標準化されているが、医療用大麻由来の製品の生産または製造は一元化されていない。

他の国・州では、医療用に利用できる大麻由来の製品は、制限も厳しく規制もされていない可能性がある。オーストラリア政府は、特別なアクセス方式を通じて大麻由来の製品を医療用に利用できるようにしている。ただ、患者が使用する特定の製品はすべて、連邦医薬品規制当局である治療用品局によって承認されていないが、政府は医療用大麻由来の製品を製造または栽培する企業または個人に医薬品の適正製造基準に従うことを求めている⁴¹。2022 年には 40 社以上が登録された。さらにこれに加えて、数十の輸入製品が承認され、オーストラリアでは、患者に、CBD のみまたは CBD 優勢製品、CBD-THC バランス製品、THC のみまたは THC 優勢製品など、様々なカンナビノイド組成を持つ幅広い医療大麻由来の製品オプションが提供されている⁴²。カナダおよび米国の一部の州では、医療市場で、はるかに幅広く生産者と大麻由来の製品が許可されている。米国の場合、これらは連邦食品医薬品局 FDA によって承認されていない製品を含むため、全国の連邦法の下では違法である⁴³。カナダでは、認可された大麻生産者に登録した者は、医療目的で大麻由来の製品にアクセスでき、カナダ保健局に登録することによって自らの医療目的での限られた量の生産、あるいは他者をそのための大麻生産者に指定することができる⁴⁴。医療目的で(同様に非医療目的でも)利用できる大麻由来の製品には、植物や種子から乾燥した新鮮な大麻植物、抽出物、食用、局所軟膏に至るまでの多様な製品が含まれる⁴⁵。

薬用大麻の自家栽培や家庭栽培にはリスクがある。大麻植物からの抽出物には、農薬や除草剤、その他の汚染物質が含まれている場合もある。THC の効力は植物によって異なる場合があり、大麻を摂取する正確な投与量を決定することは困難である。このため、そのよう

な使用は治療上の利点よりむしろ、実際には人に害を及ぼす可能性が高い。さらに、大麻由来の製品が住居に安全に保管されていない場合、それらの転用（乱用）につながる可能性さえある⁴⁶。米国の州の医療大麻薬局が行った入手可能な大麻由来製品についてレビューした様々な研究は、利用可能な様々な大麻製品を報告している。いくつかの研究では、これらの大麻製品は非医療用に提供されている大麻由来の製品に類似していることも指摘されている^{47, 48, 49}。米国の医療用大麻市場の研究で指摘されている別の問題は、大麻由来製品の内容がラベルに表示されているものと必ずしも一致しないことである。例えば、ある研究では、一部の大麻製品にはごくわずかな量の CBD が含まれており、他の製品にはラベルに示されているよりも大幅に多くの THC が含まれていた。テストされた製品の THC と CBD の比率の中央値は 36:1 であり、患者は副作用のリスクがあった⁵⁰。別の研究では、テストされたサンプルで観察された THC 含有量は、特に子供に中毒または障害を引き起こすのに十分高いと考えられ、そのために臨床試験が取りやめられた⁵¹。THC と CBD のレベルとそれらの比率は、大麻製品の治療効果における重要な要素である。例えば、ある研究では、慢性疼痛の患者を高濃度の THC、つまり 10~15% を超える THC にさらすと、疼痛緩和という有益な効果なしに副作用や有害事象を引き起こすリスクがあることが示された⁵²。THC-CBD バランスのとれた製品は、疼痛管理に適していると考えられる。他方、THC と CBD の比率が適切でない大麻由来製品や、THC 含有量が 15% を超える大麻由来の製品は、望ましい治療効果が得られない可能性がある⁵³。

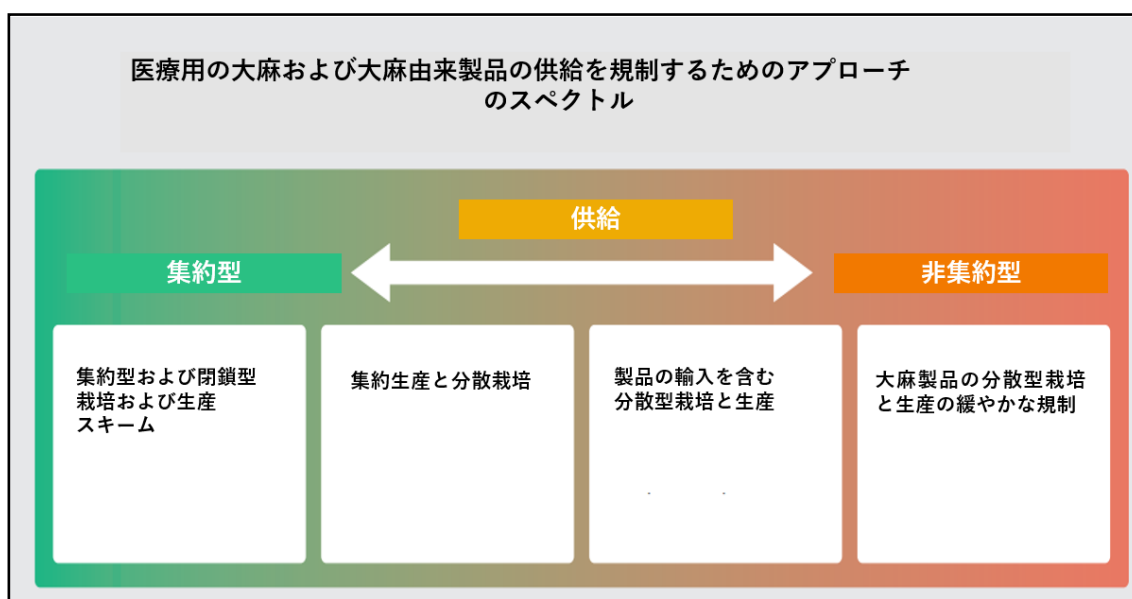
医療用大麻ベースの製品の供給:

集中型システムから無許可または規制されていない供給まで

医療用大麻の供給に対する規制管理は様々であり、医療用大麻製品を供給する生産者、流通業者、小売業者の数に制限を課し、実際に許可される製品を制限している。規制は、大麻由来の医療製品の栽培と生産の慣行にも関連する場合があります。供給者は適切な農業慣行、優れた製造慣行に従うか、医薬品有効成分の一貫性を確保する必要がある。さらに、多様な規制アプローチには、集中型および閉鎖型の栽培および生産システムを求めるものから分散型アプローチ、そして最も緩和な医療用大麻由来製品の生産または品質に対する限定的な監視、あるいはまったく監視しないアプローチまでである。適正農業規範と適正製造基準の基準は、これらのアプローチのいずれかの中で適用することができるが、これらの基準の適用についての監視は、より集中化された閉鎖的なシステムで行いやすい。

医療用大麻製品の供給のための集中システムは、オランダ、イタリア、イスラエル、ドイツなどの国々で実施されている。オランダでは、薬用大麻局が認可されたすべての生産者から大麻を購入し、薬局や一般開業医への医療用大麻由来製品の供給を独占して行っている⁵⁴。ドイツの薬用大麻の栽培者とその流通を委託した企業は、ヨーロッパ全体の入札プロセスで選ばれている⁵⁵。集中生産の別の例はイタリアであり、医薬品グレードの 2 つの標準化された大麻由来製品(5~8%の THC と 7~12%の CBD を含む FM2 と、13~20%の THC

と 1%未満の CBD を含む FM1)のみがフローレンス軍事製薬化学工場を通じて利用可能である^{56, 57}。イスラエル医療大麻庁はまた、欧州連合で適用される適正製造基準のガイドラインと同等の標準化された医療用大麻由来製品の生産に関するガイドラインを持っており、中央集権的なシステムを通じてサプライチェーン全体を管理している⁵⁸。南アフリカの健康製品規制当局は、患者が個別に承認申請することにより、未登録の大麻由来の製品にアクセスできるようにしている⁵⁹。このようなライセンスは、適正農業基準と適正製造基準に関するより広範な規制の対象となっており、大麻由来製品の転用を防ぐためのセキュリティ確保の目的から厳格な管理の対象となっている。ブラジルでは、医療大麻プログラムを担当する国家機関(Agência Nacional de Vigilância Sanitária)が、ブラジルで一定期間販売される大麻由来製品に対して、個別の輸入許可および、より広範な許可を行っている⁶⁰。しかし、輸入品の多くは原産国において医薬品として規制当局の承認を受けていないものであるため、認可を求める申請者は製品の安全性と有効性の証明を提示する義務が免除されている（医薬品ではないため）⁶¹。



規制の少ない、あるいは最小限に抑えられているサプライチェーンの他の例は、米国の一部の州である。そこでは、患者またはその介護者は、正式なライセンスを必要とせず、または生産される植物およびその他の医療用大麻製品の適正農業慣行または適正製造基準に従う必要なしに、医療目的で自身の大麻を栽培することが許可されている。これらには、製品のばらつきや農薬や重金属などの汚染という固有のリスクがある。医療用大麻販売所もこれらの州の多くで運営されているが、販売が許可されている製品と内容物、それらの製品の製造を許可された企業、および従う必要のある慣行に関する法的要件は州によって異なる^{62, 63}。

医療目的の大麻由来製品規制に関するその他の問題と考慮すべき事項

上記で検討した医療用大麻規制の主要分野に加えて、医療大麻由来製品に対する規制アプローチに影響を与える可能性のある他の問題がある。医療用大麻由来製品が有効であり得る条件に関するエビデンスは絶えず進化しており、また大麻由来製品の効果的な使用方法も進化する可能性がある。医療用大麻由来製品に対する規制アプローチに影響を与える可能性のあるその他の要因としては、非医療用大麻使用のリスクと害についての認識の変化、および商業的利益が主導する製品の革新と多様化が含まれ、これらは大麻の娯乐的または非医療的使用の市場を開く可能性がある。

大麻由来製品の投与量

治療用の大麻由来製品に関する研究は限られている。大麻の非医療使用を合法化するような開発環境においては、特に大麻などの植物由来またはハーブ製品の新しい医療製品については、その開発に伴うコストと時間を考えると、製薬会社が、正確な濃度と投与量に基づいて医療グレードの大麻由来製品の有効性と適応を決める無作為化臨床試験と言う「ゴールドスタンダード」を使用してエビデンスを積み上げる臨床試験に資金を提供する意欲は低くなる。そのため、製薬業界はナビキシモール、ナビロン、ドロナビノールなどの大麻系医薬品などとは異なる他の大麻系医薬品のさらなる開発を行っていない。その結果、大麻由来製品の場合、有効性が証明される効果的な投与量、類型、および適応症状についての基準は、医薬品ほど確立されていない。医療用大麻由来製品について、医薬品開発の「ゴールドスタンダード」を追求する代わりに、様々な大麻由来製品を医療目的で使用する患者の有害事象に関するファーマコビジランスデータ（実社会における副作用情報）を使用して、大麻に関する実社会の状況または生きた経験に頼ればよいと喧伝する者もいる（注：社会実験）⁶⁴。これらは近年新たに浮上してきた問題であり、伝統的なハーブ・漢方薬の規制にも影響を与える可能性がある⁶⁵。

健康と安全に対する誤った認識

大麻由来製品で治療できる特定の病状や処方可能なカンナビノイドの投与に関する臨床ガイドラインがない場合、医療従事者はこれらの製品について患者に話すことを快く思わないことが多いと長く指摘されてきた。このため、患者は医療目的での大麻の投与量と自己投与について、友人や家族、ソーシャルメディア、大麻販売所、大麻擁護団体に相談することを選ぶようになった⁶⁶。

大麻擁護団体や業界が後押しする次のような認識や信念；ハーブ大麻と大麻由来製品は自然療法であり、人々は「安全上の懸念」を持たずに、「天然起源」である大麻植物を受け入れれば良いという認識または信念は、大麻の非医療的使用の拡大に加えて、幅広い健康に対する大麻の害についての認識を減らした⁶⁷。CBD ベースの製品が健康とウェルネス製品

として販売されており、これらはしばしば大麻とラベル付けされ、大麻の危険を軽視する認識を増幅した。大麻由来薬による治療効果を科学的に裏付ける報告^{68,69}がある一方、高 CBD 製品⁷⁰、高 THC 製品、および治療下で使用される他の薬物との薬物相互作用などに関して、多くの有害事象エビデンスが報告されている^{71, 72, 73, 74}。

さらに、米国の州など、極めて規制が限られた状況にあり、一方競合する商業的利益にさらされている医療用大麻市場が存在するところでは、人々は大麻由来製品(医療用だけでなく)の使用全般にある程度の信頼を示す傾向があることが研究で示されている。この傾向は世論の変化につながり、いくつかの州で大麻の非医療使用の合法化のための有権者の意向を後押しした^{75, 76, 77}。その結果、成人による大麻の非医療的使用が増加した^{78, 79}だけでなく、大麻使用(乱用)後の大麻充血症候群などの副作用に関連する緊急治療室への搬入と入院が増加した^{80, 81}。

商業的利益

最後に、商業的利益が競合する国や州では、業界主導の製品の多様化があり、その一部には、製品が宣伝されている使用条件において、安全ではない可能性のあるレベルの特定のカンナビノイドまたは THC または CBD のいずれか、あるいは両方の組み合わせを含むものがあることが明らかになった^{82, 83}。それ以来、大麻業界は医療用製品でなく非医療ユーザーにアピールする製品を生産するようになり、治療に必要とする患者が、望ましい比率の THC と CBD を含む医療用大麻製品を見つけることができないという状況があると米国から報告されている^{84, 85, 86}。

結論:

**安全ではない使用を制限しながら、医療用大麻への安全なアクセスを提供できる
アプローチは何か**

上記の規制アプローチの例は、大麻由来製品の医療市場を定義する際に規制当局が考慮する必要がある選択肢の範囲を強調するものである。これらの選択は、市場の浸透性を決定する。正当な医療ニーズに対応し、科学的エビデンスが明確な条件で医療製品を利用できるようにする、安全性と有効性が証明された限定した製品の入手可能性を保証するためのいくつかの重要な要素がある。このような要素はまた、非医療または娯楽用途市場への潜在的な波及を制限することができる。

医療用大麻由来製品の市場規制が最小限またはまったくない国や州では、製品の品質保証、病状にあまり適さない成分を含む新製品の普及、および大麻の非医療使用などの有害性についての認識が変化していくことが懸念されている。医療用大麻の供給を一元化する規制アプローチは、大麻使用の受容性を高めて大麻を健康の観点からの選択肢とすることを提唱する商業的利益を持つ民間部門の影響を制限することもできる。

医療大麻プログラムの規制には、医療大麻の適格条件に関する必要な証拠基盤を得るための臨床研究の拡大、医療大麻の潜在的な利益とリスクを概説する供給と規制の枠組みと臨床ガイドラインの開発への利害関係者の関与、および必要な品質基準を満たす医療大麻製品への安全で公平なアクセスを促進するためのより広範な戦略も必要である⁸⁷。

注と参考文献

- 1 A magistral preparation is prepared by or under the supervision of a pharmacist, specifically according to a detailed medical prescription for the medicinal substances that it contains, applying the technical and scientific standards of the pharmacies.
- 2 Vendula Belackova et al., 'Mapping Regulatory Models for Medicinal Cannabis: A Matrix of Options', *Australian Health Review* 42, no. 4 (30 May 2017): 403–11.
- 3 WHO, 'Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Fifty-Fifth Report', *Technical Report Series, No. 1033* (Geneva: World Health Organization, 2021).
- 4 WHO, 'Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Forty-Eighth Report', *Technical Report Series, No 986* (Geneva: World Health Organization, 2014).
- 5 WHO, 'Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019' (Geneva: World Health Organization, 2019).
- 6 WHO, 'Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants' (Geneva: World Health Organization, 2003).
- 7 Ibid.
- 8 Schlag, 'An Evaluation of Regulatory Regimes of Medical Cannabis'.
- 9 Angela Dowden, 'An Update on Medical Cannabis Prescribing in the UK', *Prescriber* 32, no. 3 (March 2021): 24–27.
- 10 German Narcotic Drugs Act Article 31 paragraph 6 and German Volume V of the German Social Insurance Code (SGB V).
- 11 Mario Wurglics and Christian Ude, 'Cannabis und Cannabinoide als Arzneimittel', *Arzneimitteltherapie*, no. 38 (2020): 137–45.
- 12 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., *Medical Use of Cannabis and Cannabinoids*, 2018.
- 13 Maíra Ribeiro de Souza, Amélia Teresinha Henriques, and Renata Pereira Limberger, 'Medical Cannabis Regulation: An Overview of Models around the World with Emphasis on the Brazilian Scenario', *Journal of Cannabis Research* 4, no. 1 (16 June 2022): 33.
- 14 'U.S. FDA's Questions for the Israel Medical Cannabis Agency (IMCA)' (Israeli Medical Cannabis Agency, August 2021).
- 15 Martin, J. H., Hall, W., Fitzcharles, M. A., Borgelt, L., & Crippa, J. (2020). Ensuring access

- to safe, effective, and affordable cannabis-based medicines. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(4), 630.
- 16 Jan Borysowski, Hans-Jörg Ehni, and Andrzej Górski, 'Ethics Review in Compassionate Use', *BMC Medicine* 15, no. 1 (December 2017): 136.
 - 17 Jan Borysowski and Andrzej Górski, 'Compassionate Use of Unauthorized Drugs: Legal Regulations and Ethical Challenges', *European Journal of Internal Medicine* 65 (July 2019): 12–16.
 - 18 de Souza, Henriques, and Limberger, 'Medical Cannabis Regulation'.
 - 19 Texas Department of Public Safety, 'Compassionate Use Program', n.d., accessed 12 May 2023.
 - 20 Belackova et al., 'Mapping Regulatory Models for Medicinal Cannabis'.
 - 21 Medical Marijuana Canada, 'Who Is Eligible', n.d., accessed 18 April 2023.
 - 22 Patrick M. Azcarate et al., 'Medical Reasons for Marijuana Use, Forms of Use, and Patient Perception of Physician Attitudes Among the US Population', *Journal of General Internal Medicine* 35, no. 7 (July 2020): 1979–86.
 - 23 'Guidance for Cultivation of Cannabids and Manufacture of Cannabis-Related Pharmaceutical Products for Medicinal and Research Purposes' (South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA), May 2020).
 - 24 'Medicinal Cannabis Information SA - CannhealthMD', 24 November 2021, <https://cannhealthmd.com/info/>.
 - 25 Graham M et al. 2023. Medicinal cannabis guidance and resources for health professionals to inform clinical decision making. *Clinical Therapeutics*. In Press.
 - 26 Belackova et al., 'Mapping Regulatory Models for Medicinal Cannabis'.
 - 27 Pietro Brunetti et al., 'Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors', *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 56, no. 5 (15 May 2020): 237.
 - 28 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., *Medical Use of Cannabis and Cannabinoids*, 2018.
 - 29 Alison Mack and Janet Joy, 'How Harmful Is Marijuana?', in *Marijuana as Medicine? The Science Beyond the Controversy* (National Academies Press, United States, 2000).
 - 30 Mary P Martinasek, Jamie B McGrogan, and Alisha Maysonet, 'A Systematic Review of the Respiratory Effects of Inhalational Marijuana', *Respiratory Care* 61, no. 11 (November 2016): 1543–51.
 - 31 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine and Board on Population Health and Public Health Practice, *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*.
 - 32 Jennifer H. Martin et al., 'Ensuring Access to Safe, Effective, and Affordable Cannabis-based Medicines', *British Journal of Clinical Pharmacology* 86, no. 4 (April 2020): 630–

- 34.
- 33 Wayne Hall et al., 'Public Health Implications of Legalising the Production and Sale of Cannabis for Medicinal and Recreational Use', *The Lancet* 394, no. 10208 (October 2019): 1580–90.
- 34 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., *Medical Use of Cannabis and Cannabinoids*, 2018.
- 35 Brunetti et al., 'Herbal Preparations of Medical Cannabis'.
- 36 Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Federal Opium Agency
- 37 Wurglics and Ude, 'Cannabis und Cannabinoide als Arzneimittel'.
- 38 Ibid.
- 39 Flora Koch Davidovich, 'Medicinal Cannabis—An Update' (The Knesset Research and Information Centre, May 2020).
- 40 'U.S. FDA's Questions for the Israel Medical Cannabis Agency (IMCA)' (Israeli Medical Cannabis Agency, August 2021).
- 41 Australian Government, Department of Health and Aged Care, Therapeutic Goods Administration (TGA), 'Medicinal Cannabis: Information for Sponsors and Manufacturers', Therapeutic Goods Administration (TGA) (Therapeutic Goods Administration (TGA), 21 June 2022). Therapeutic Goods Administration (TGA)
- 42 Therapeutic Goods Administration (TGA), 'Medicinal Cannabis Products by Active Ingredients', text, Therapeutic Goods Administration (TGA) (Therapeutic Goods Administration (TGA), 21 June 2022), <https://www.tga.gov.au/medicinal-cannabis-products-active-ingredients>. HERBAL CANNABIS FOR MEDICAL USE: A SPECTRUM OF REGULATORY APPROACHES 55
- 43 Hall et al., 'Public Health Implications of Legalising the Production and Sale of Cannabis for Medicinal and Recreational Use'.
- 44 F. Baratta et al., 'Cannabis for Medical Use: Analysis of Recent Clinical Trials in View of Current Legislation', *Frontiers in Pharmacology* 13 (25 May 2022): 888903.
- 45 Martin et al., 'Ensuring Access to Safe, Effective, and Affordable Cannabis-based Medicines'.
- 46 INCB, 'Report of the International Narcotics Control Board for 2022 (E/INCB/2022/1)', 2023.
- 47 Sarah D. Pennypacker et al., 'Potency and Therapeutic THC and CBD Ratios: U.S. Cannabis Markets Overshoot', *Frontiers in Pharmacology* 13 (6 June 2022): 921493.
- 48 Mary Catherine Cash et al., 'Mapping Cannabis Potency in Medical and Recreational Programs in the United States', ed. Tally Largent-Milnes, *PLOS ONE* 15, no. 3 (26 March 2020): e0230167.

- 49 Alexandra F. Kritikos and Rosalie Liccardo Pacula, 'Characterization of Cannabis Products Purchased for Medical Use in New York State', *JAMA Network Open* 5, no. 8 (19 August 2022): e2227735.
- 50 Ryan Vandrey et al., 'Cannabinoid Dose and Label Accuracy in Edible Medical Cannabis Products', *JAMA* 313, no. 24 (23 June 2015): 2491–93.
- 51 Marcel O. Bonn-Miller et al., 'Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online', *JAMA* 318, no. 17 (7 November 2017): 1708–9.
- 52 E. Alfonso Romero-Sandoval et al., 'Cannabis for Chronic Pain: Challenges and Considerations', *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 38, no. 6 (June 2018): 651–62.
- 53 Brunetti et al., 'Herbal Preparations of Medical Cannabis'.
- 54 Ibid.
- 55 'BfArM - Cannabis Agency - Cannabis Agency', n.d., accessed 25 April 2023.
- 56 de Souza, Henriques, and Limberger, 'Medical Cannabis Regulation'.
- 57 Brunetti et al., 'Herbal Preparations of Medical Cannabis'.
- 58 'U.S. FDA's Questions for the Israel Medical Cannabis Agency (IMCA)', August 2021.
- 59 'Guidance for Cultivation of Cannabis and Manufacture of Cannabis-Related Pharmaceutical Products for Medicinal and Research Purposes'.
- 60 de Souza, Henriques, and Limberger, 'Medical Cannabis Regulation'.
- 61 Ibid.
- 62 Sarah B. Klieger et al., 'Mapping Medical Marijuana: State Laws Regulating Patients, Product Safety, Supply Chains and Dispensaries, 2017: State Medical Marijuana Laws', *Addiction* 112, no. 12 (December 2017): 2206–16.
- 63 Emma L. Richard et al., 'How Medical Are States' Medical Cannabis Policies?: Proposing a Standardized Scale', *International Journal of Drug Policy* 94 (August 2021): 103202.
- 64 Anne Katrin Schlag et al., 'The Value of Real World Evidence: The Case of Medical Cannabis', *Frontiers in Psychiatry* 13 (3 November 2022): 1027159.
- 65 For instance with regard to exceptions made in the provisions for herbal medicinal products with a long tradition of safe use in the EU, the European Medicines Agency requires that "Herbal medicinal products that have been used for more than 30 years (including at least 15 years in the EU), and that are intended to be used without the supervision of a medical practitioner and that are not administered by injection, can be authorised in accordance with the requirements laid down in the Traditional Herbal Medicinal Products Directive (Directive 2004/24/EC), that amends Directive 2001/83/EC (Article 16a)". Source: European Medicines Agency, EMA/ HMPC/176770/2022 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 25 January 2023

- 66 Jennie E. Ryan, Sean Esteban McCabe, and Carol J. Boyd, 'Medicinal Cannabis: Policy, Patients, and Providers', *Policy, Politics, & Nursing Practice* 22, no. 2 (May 2021): 126–33.no. 2 (May 2021)
- 67 See for instance 'Medical Use of Cannabis and Cannabinoids: Questions and Answers for Policymaking' (Lisbon: Publications Office of the European Union, 2018).
- 68 WHO, 'Expert Committee on Drug Dependence, Forty-First Report', Technical Report Series ,1018 (Geneva: World Health Organization, 2019).
- 69 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine et al., *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*, The National Academies Collection: Reports Funded by National Institutes of Health (Washington D.C.: National Academies Press (US), 2017), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK423845/>.
- 70 Some of the commonly reported adverse effects of CBD include somnolence, diarrhoea and decreased appetite. Other less frequent adverse effects include vomiting, fatigue, weight loss, pyrexia, and upper respiratory tract infections. (Anciones and Gil-Nigel, 'Adverse Effects of Cannabinoids')
- 71 Carla Anciones and Antonio Gil-Nigel, 'Adverse Effects of Cannabinoids', *Epileptic Disorders* 22, no. S1 (January 2020): S29–32.
- 72 Giada Crescioli et al., 'Adverse Events Following Cannabis for Medical Use in Tuscany: An Analysis of the Italian Phytovigilance Database', *British Journal of Clinical Pharmacology* 86, no. 1 (January 2020): 106–20.
- 73 José Diogo R. Souza et al., 'Adverse Effects of Oral Cannabidiol: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials (2020–2022)', *Pharmaceutics* 14, no. 12 (25 November 2022): 2598.
- 74 Myfanwy Graham et al., 'Cannabidiol Drug Interaction Considerations for Prescribers and Pharmacists', *Expert Review of Clinical Pharmacology* 15, no. 12 (2 December 2022): 1383–97.
- 75 Beau Kilmer and Robert J. MacCoun, 'How Medical Marijuana Smoothed the Transition to Marijuana Legalization in the United States', *Annual Review of Law and Social Science* 13, no. 1 (13 October 2017): 181–202.
- 76 Jacob Felson, Amy Adamczyk, and Christopher Thomas, 'How and Why Have Attitudes about Cannabis Legalization Changed so Much?', *Social Science Research* 78 (February 2019): 12–27.
- 77 Hall et al., 'Public Health Implications of Legalising the Production and Sale of Cannabis for Medicinal and Recreational Use'.
- 78 Magdalena Cerdá et al., 'Association Between Recreational Marijuana Legalization in the

- United States and Changes in Marijuana Use and Cannabis Use Disorder From 2008 to 2016', *JAMA Psychiatry* 77, no. 2 (1 February 2020): 165. 56 WORLD DRUG REPORT 2023
- 79 Nicole V. Tolan et al., 'Impact of Marijuana Legalization on Cannabis-Related Visits to the Emergency Department', *Clinical Toxicology* 60, no. 5 (4 May 2022): 585–95.
- 80 Daniel Thomas Myran et al., 'Changes in Emergency Department Visits for Cannabis Hyperemesis Syndrome Following Recreational Cannabis Legalization and Subsequent Commercialization in Ontario, Canada', *JAMA Network Open* 5, no. 9 (16 September 2022): e2231937. but it is unclear how cannabis commercialization (ie, greater retail store access as well as increased variety and potency of cannabis products
- 81 Douglas R. Roehler et al., 'Trends and Characteristics of Cannabis-Associated Emergency Department Visits in the United States, 2006–2018', *Drug and Alcohol Dependence* 232 (March 2022): 109288.
- 82 David G. Evans, 'Medical Fraud, Mislabeling, Contamination: All Common in CBD Products', *Missouri Medicine* 117, no. 5 (2020): 394–99.
- 83 Pennypacker et al., 'Potency and Therapeutic THC and CBD Ratios'.
- 84 Natalie Fertig, 'Dodgy Science, Poor Access and High Prices: The Parallel Medical World of Medicinal Marijuana in America', *POLITICO*, 27 February 2023.
- 85 Pennypacker et al., 'Potency and Therapeutic THC and CBD Ratios'.
- 86 Kritikos and Pacula, 'Characterization of Cannabis Products Purchased for Medical Use in New York State'.
- 87 Mohammad Ali Ruheel et al., 'Facilitators and Barriers to the Regulation of Medical Cannabis: A Scoping Review of the Peer-Reviewed Literature', *Harm Reduction Journal* 18, no. 1 (December 2021): 106. *Harm Reduction Journal* 18, no. 1 (December 202)