

総 説

危険ドラッグ・合成カンナビノイドの法規制

渡辺 和人

第一薬科大学 薬学教育支援センター

Law Regulation of Synthetic Cannabinoids as the Dangerous Drug

Kazuhiro Watanabe

*Center for Supporting Pharmaceutical Education, Daiichi University of Pharmacy
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan*

1. 諸 言

我が国では、大麻は「大麻取締法」により厳しい法規制を受けている。その理由は、主成分の1つのテトラヒドロカンナビノール (THC) が幻覚を主とする向精神作用を有し乱用されるためである。大麻中には THC を含めたカンナビノイド (cannabinoids) と総称される特異成分が、物理化学的変換物も含めると現在までに 100 種以上報告されている¹⁻³⁾。これらを、特にフィトカンナビノイド (phytocannabinoids) という (図 1)。一方、大麻草由来ではなく、化学的に合成された大麻成分類似構造を有するものは、合成カンナビノイドと総称される。この他、1990~1995 年にかけてカンナビノイド受容体 (CB₁ および CB₂ 受容体)、さらにこれらの内因性リガンドとして、アナンダミド (anandamide) および 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) が相次いで発見され⁴⁻⁸⁾、これら生体内物質は内因性カンナビノイド (endocannabinoids) と呼ばれる。当初、カンナビノイドという呼称は Mechoulam らにより提唱され (表 1)、THC と基本骨格が類似した一連の化学物質に用いられてきた。しかし、THC とは基本構造が異なる化合物中にも CB 受容体に結合し、THC 様作用を示すものが知られるようになった⁹⁻¹⁷⁾。

2005 年以降、我が国でもこれら CB 受容体アゴニストの一部をハーブ製品に添加した違法ドラッグが流通し、健康被害や摂取に起因した交通事故等が多発して大きな社会問題となり、法整備や取締強化の対策が施行された。また、これら THC とは基本構造が異なる CB 受容体アゴニストについても、合成カンナ

ビノイドという呼称が一般的に使用されるようになった。従って、カンナビノイドという呼称は、その化学構造には関係なく、CB 受容体に結合し、何らかの生物活性を発現する化学物質の総称として現在用いられている。表 1 にカンナビノイドに関連した用語の定義と説明を纏める。

本総説では、合成カンナビノイドの法規制と乱用の経緯について概説する。

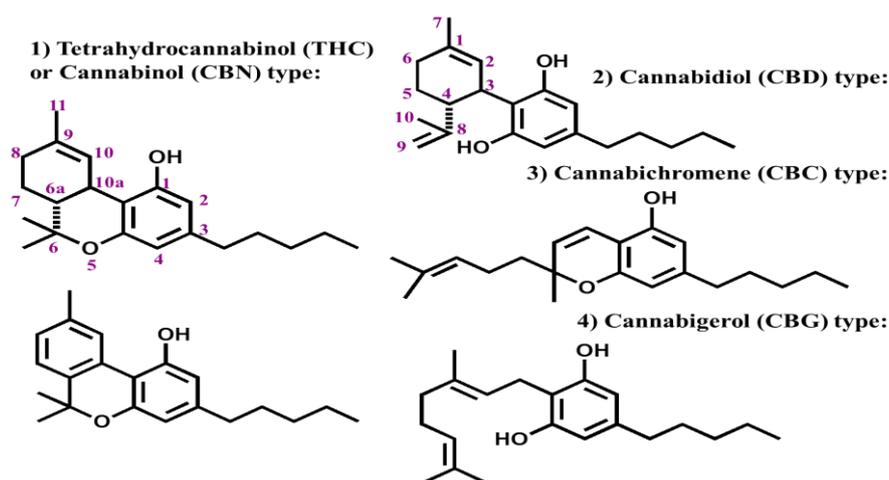


図 1 主要なフィトカンナビノイドの構造

表 1 カンナビノイドの定義と呼称

<p>カンナビノイド (cannabinoids): We propose “the term <i>cannabinoids</i> for their analogs of C₂₁-compounds typical of and present in <i>Cannabis sativa</i>, as well as for their analogs and transformed products.” Mechoulam R. and Gaoni Y., Recent advances in the chemistry of hashish, <i>Fortschr. Chem. Org. Naturst.</i>, 25, 175-213 (1967).</p>
<p>フィトカンナビノイド (phytocannabinoids): 大麻草に含まれる THC 類似構造を有する特異成分 ; THC、カンナビジオール、カンナビノール、カンナビクロメン、カンナビゲロールなど (図 1)</p>
<p>クラシカルカンナビノイド (classical cannabinoids): THC と類似の構造を有する化学的に合成された物質 ; ナビロン、レボナントラドール、HU-210 など (図 2A)</p>
<p>非クラシカルカンナビノイド (nonclassical cannabinoids): THC とは構造が類似しない化学的に合成された物質 ; CP-55,940、APINACA、WIN-55,212-2、など (図 2B)</p>
<p>合成カンナビノイド (synthetic cannabinoids): CB 受容体に結合し生物活性を発現する化学的に合成された物質 (クラシカルカンナビノイドおよび非クラシカルカンナビノイドが含まれる)</p>
<p>内因性カンナビノイド (endocannabinoids): CB 受容体に結合し生物活性を発現する生体成分 ; アナンドアミド、2-AG など (図 2C)</p>

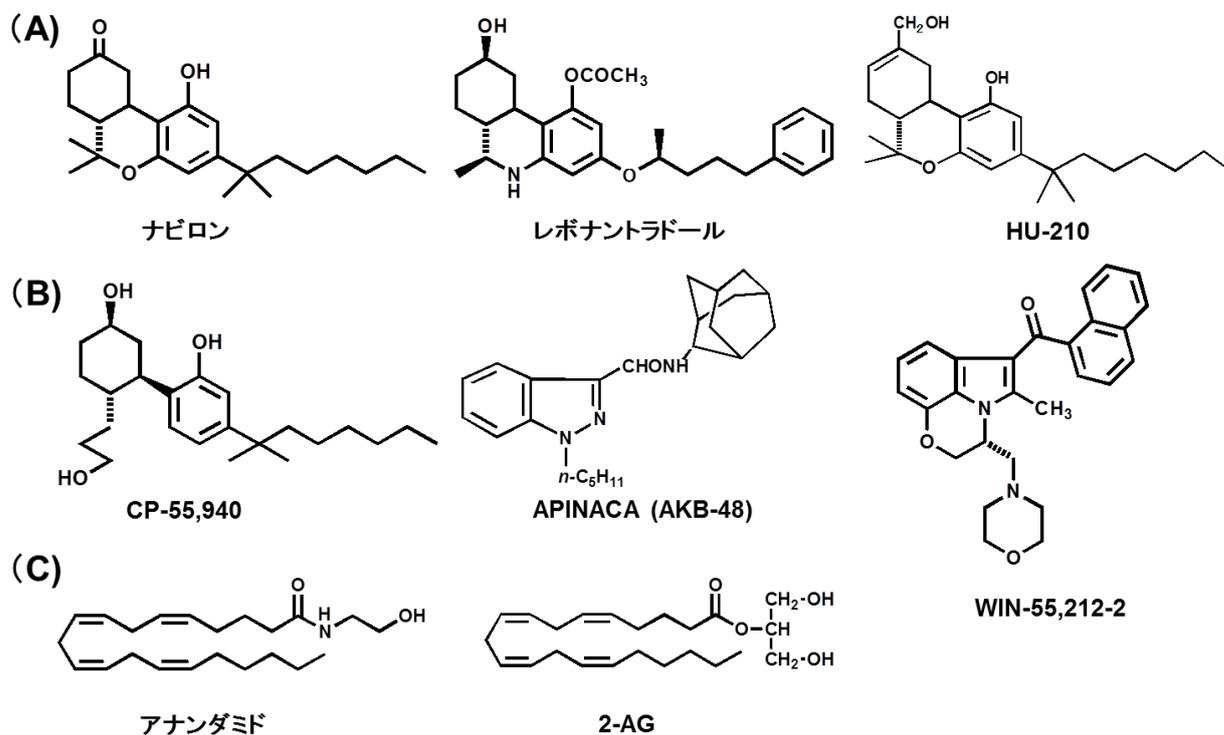


図 2 代表的なクラシカルカンナビノイド (A)、非クラシカルカンナビノイド (B)および内因性カンナビノイド (C)

2. 乱用薬物としての合成カンナビノイド

合成カンナビノイドに関する初期の化学的研究としては、1930~1940年代にかけて、米国の Adams らおよび英国の Todds らの両研究グループにより、数多くの THC 関連化合物が報告されている¹⁸⁻²⁵⁾。これらは THC の構造解明過程での中間体や構造活性相関の研究材料として合成されたものであり、いずれも THC 類似の基本骨格を有する誘導体である。1964年に Mechoulam ら²⁶⁾により THC の構造が明確となった以降にも、1970~1980年にかけて N 原子を含めたヘテロ原子を含む多数のクラシカルカンナビノイドが合成され、構造活性相関が検討された²⁷⁻³⁴⁾。これらの中には、THC よりも生物活性のより強いものも数多く含まれていた。また、THC よりも生物活性の強い二環性 (CP-55,940 など) および三環性 (レボナントラドールなど) の誘導体が合成され^{35,36)}、1980年代後半には、これら活性のより強い誘導体の放射性標識化合物をリガンドとして用いた

研究により、動物の体内にカンナビノイド受容体が存在することが明確となった³⁷⁻⁴⁰⁾。

その後、諸言にも記載したように、オーファン受容体の一つがカンナビノイド受容体であることが偶然にも見いだされ、アナンダミドや2-AGなどの内因性リガンドが相次いで発見された。さらに、受容体機能を解明するために多くのアゴニストやアンタゴニストが開発された⁴¹⁻⁴⁶⁾。このように、20世紀中に膨大な数の合成カンナビノイドが報告された。しかしながら、これら合成カンナビノイドが乱用されることは全くなかった。その要因としては、特に非クラシカルカンナビノイドは合成経路が多段階にわたり複雑であり、しかも特殊な化合物を出発原料とすることから、一部の化学合成の専門家にしか合成できないものが多かったためと考えられる。

21世紀に入り、ソーシャルネットワークサービス網が急速に拡大し、違法薬物や薬物乱用に関する情報が瞬時に世界中に拡散する時代を迎え、薬物乱用の事犯はより複雑多岐、かつ巧妙になった。2000年代初期には、EU諸国を中心としてスパイス (Spice) と商標されたハーブ製品が出現し、短期間で世界中に広まった^{47,48)}。スパイス製品を乱用した体験談から、作用は大麻に類似しており、ハーブ製品中にカンナビノイド類似の向精神作用物質が添加されているものと推察された。また、中毒患者の症状は、マリファナの過量吸煙時に見られるものと極似していたものの、患者の体液中からは、THCあるいはその代謝物は全く検出されなかった。EU諸国の研究機関において、乱用薬物の正体を突き止めるべく成分分析が精力的に行われたが、活性成分の特定は容易ではなく、難航を極めた。

その後、2009年になり、ドイツの研究機関がスパイス製品中に合成カンナビノイドの一つであるナフトイルインドール誘導体、JWH-018 および二環性誘導体、CP-47,497 (カンナビシクロヘキサノールの側鎖がジメチルヘプチル基のもの) が含まれることを突き止めた⁴⁹⁾。また、ほぼ同時期に我が国でも、国立医薬品食品衛生研究所のグループが、ネットで流通していたハーブ製品中から同じ成分を検出した⁵⁰⁾。JWH-018は、WIN-55,212-2の部分構造から導かれた化合物であり、クラシカルカンナビノイドに比較して原料調達や合成方法が極めて容易である。しかもJWH化合物は、同様な方法で数多くの誘導体が合成可能であることから、主にアジア圏を供給源として世界中に乱用が拡大した。

著者は、「Spice Silver」によるYahooでのウェブ検索において、2012年2月に最多の100,700,000件のサイトを確認している(2017年2月では32,000,000件)。

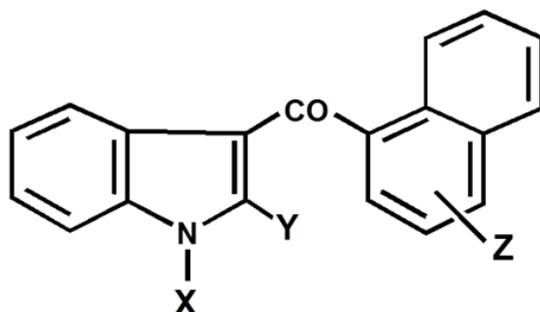
3. 大麻取締法

大麻取締法の第一条では、規制対象となるものの定義として、「大麻草（カンナビス・サティバ・エル）及びその製品をいう。ただし、大麻草の成熟した茎及びその製品（樹脂を除く）並びに大麻草の種子及びその製品を除く」と定めている。従って、大麻取締法の規制対象となる化学物質は、いわゆるフィトカンナビノイドである。従って、大麻草から抽出し、精製・単離した純品の Δ^9 -THCは、大麻取締法の規制対象である。一方、 Δ^9 -THCは化学的合成法が確立されており^{51~55}、化学合成で得られる Δ^9 -THC（合成カンナビノイド）は、大麻取締法ではなく、後述する「麻薬及び向精神薬取締法」規制対象の麻薬となり、法規制が異なる。

4. 指定薬物制度

2006年に旧薬事法（現 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、医薬品医療機器等法と略す）が大幅に改正され、2007年4月より、違法ドラッグの取締強化を目的とした「指定薬物制度」が施行された。これはインターネットやアダルトショップで販売されている違法ドラッグによる健康被害が頻発し、これらの乱用防止が喫緊の課題となったためである。違法薬物の中には、麻薬類似の作用を有する成分が含有されており、乱用による健康被害に加えて、覚せい剤や麻薬の乱用のゲートウェイとなることが危惧された。指定薬物制度は、我が国で流通が確認された違法薬物の中から、「中枢神経系の興奮もしくは抑制又は幻覚の作用を有する蓋然性、かつヒトの体に使用された場合に保健衛生上の危害が発生する恐れのある物」に該当するものを厚生労働大臣が法規制する制度である。法施行当初は、31物質が指定対象となったが^{56,57}、その中には合成カンナビノイドは全く含まれていなかった。2007年の法施行後、最初に指定された薬物の多くは、アダルトショップやネットのウェブサイトからはほとんどなくなり、法規制の当初の目的は達成された。ところが、その後、2.項で述べたように、合成カンナビノイドが添加されたハーブ製品の乱用が急速に拡大した⁵⁸。さらに、特定の化学物質が法規制されれば、構造の一部を修飾した新たな未規制化学物質が闇市場に流通する悪循環が続いた。合成カンナビノイドとしては、2009年に初めて3種（JWH-018、JWH-073およびカンナビシクロヘキサノール、現在は麻薬に指定）が指定薬物に指定された。それ以降、急速な乱用の拡大したことから、2013年にはナフトイルインド

ールを基本骨格とする 775 種の合成カンナビノイドが薬物の法規制では初めてとなる「包括指定」の対象となった(図 3)。これらの多くは、いずれも CB₁ 受容体のアゴニストであり、THC よりも受容体親和性がより強く、薬理・毒性も極めて強力な化合物である^{12,14,16,17}。



基本骨格：
 1*H*-インドール-3-イル-(ナフタレン-1-イル) メタノン
 (ナフトイルインドール)

X = 直鎖アルキル基およびハロゲン化アルキル基など (31種)
 Y = メチル基
 Z = 直鎖アルキル基およびハロゲン化アルキル基など (12種)

合計 775 物質 (うち、3 物質が麻薬指定)

図 3 包括指定された合成カンナビノイドの構造の概略

これまでの指定薬物の変遷を表 2 に示す。2016 年 12 月末において、指定薬物として指定された合成カンナビノイドは 884 種に上り、そのうち 8 種は麻薬に指定されている。

表 2 指定薬物の年度別指定状況と合成カンナビノイドの指定数

年 度	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	総計
個 別 指 定 薬 物	36	6	6	5	18	34	51	68	71	33	328
個別指定合成カンナビノイド	0	0	3	2	13	21	5	40	14	11	109
麻薬移行合成カンナビノイド	0	0	0	0	0	4	3	1	0	0	8 ^{***}
包 括 指 定							775 [*] 495 ^{**}			827 ^{**}	2097
年度末指定薬物総数	33	39	45	50	68	98	1362	1437	2327	2356	

*合成カンナビノイド (3 物質麻薬移行) **カチノン系薬物 ***合成カンナビノイド以外は 18 物質が麻薬移行 (警察庁刑事局組織犯罪対策部、薬物銃器対策課資料による)

5. 危険ドラッグ

ナフトイルインドール誘導体の包括指定後も、その他の合成カンナビノイドの乱用は拡大した。また、覚せい剤類似構造を有するカチノン系薬物が包括指定の対象となった（表 2）。2014 年には合成カンナビノイドを含めた違法薬物の使用が疑われる健康被害、特に交通事故などによる死亡事案が急増した（2014 年の死亡者は、112 名に上る、図 4）。これを受けて、2014 年 7 月に厚生労働省と警察庁は、違法ドラッグ、脱法ハーブ、合法ドラッグなど様々な名称で呼ばれ流通していたものの危険性を周知することを目的として、これらの呼称を「**危険ドラッグ**」に統一した。さらに、2014 年 8 月には、危険ドラッグ販売店対策として、医薬品医療機器法に基づく「検査命令および販売停止命令の実施」、同年 12 月には、ネット販売対策として、「議員立法による法改正を活用したインターネット対策の強化」、2015 年 2 月には、輸入水際対策として、危険ドラッグ輸入業者に対する「検査命令の発動および輸入差し止め」などの施策を次々と実施した。

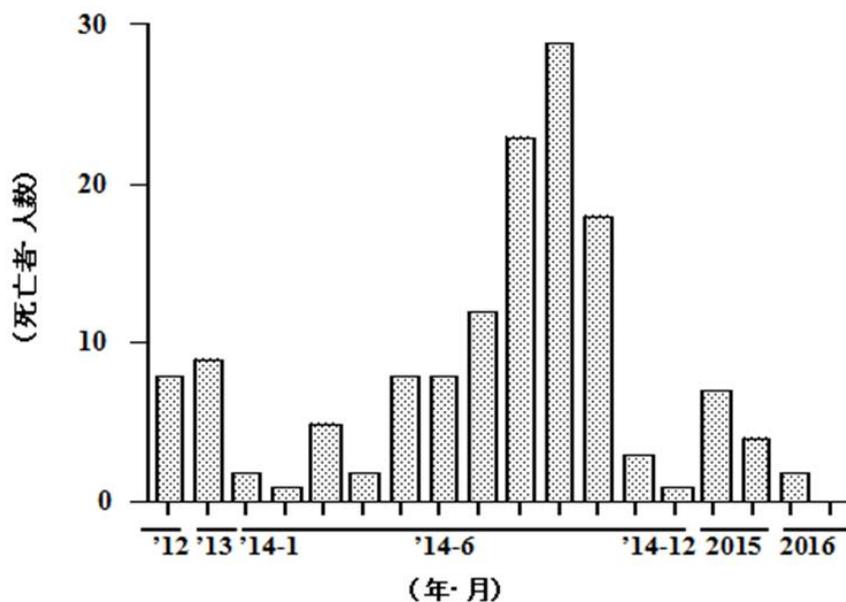


図 4 危険ドラッグの使用が原因と疑われる死亡者数の推移
2012 および 2013 年は年間、2014 年は月別、2015 および 2016 年は
上半期(1-6 月)および下半期 (7-12 月)にそれぞれ分けて記載。
(警察庁刑事局組織犯罪対策部、薬物銃器対策課資料による)

その結果、2014年3月には、全国で215店舗が確認されていた危険ドラッグ販売店舗数は、2015年7月には実質0までに減少した。また、危険薬物関連の死亡者数も激減し、2012年8人、2013年9人、2014年112人から、2015年上半期7人、下半期4人、2016年上半期2人となった（図4）。

表3には、危険ドラッグに関連した法令別の検挙者数の年度別状況を示す。2014~2015年の取締強化による検挙者数の急増が見て取れる。

表3 危険ドラッグに係る適用法令別検挙状況

年 度	2011	2012	2013	2014	2015	2016
指定薬物制度・医薬品医療機器等法	6	57	37	492	960	379
麻薬及び向精神薬取締法	0	26	89	98	148	74
交通関係法令違反	0	19	40	160	36	3
その他法令違反*	0	10	10	90	52	17
合 計 (人 数)	6	112	176	840	1196	473

（警察庁刑事局組織犯罪対策本部、薬物銃器対策課資料より）

*指定薬物以外の医薬品医療機器等法、関税法、麻薬特例法などの違反

6. 麻薬指定の合成カンナビノイド

現在、 Δ^9 -THCを含めた9種のクラシカルカンナビノイドが麻薬指定されている（図5）。この中で、 Δ^9 -THC、 Δ^8 -THCおよび $\Delta^9,11$ -THCについては、CB受容体結合能も含めて薬理毒性が精査されており、前2者は幻覚作用などの強力な向精神作用を有することが明らかとなっている。一方、 $\Delta^9,11$ -THCは受容体結合能も低く、一般には不活性なTHC異性体であると考えられている⁵⁹⁻⁶¹）。 $\Delta^{6a,10a}$ -THC、シンヘキシル（SynhexylまたはPyrahexyl）およびジメチルヘプチルピラン（DMHP）は、1940年代にすでに活性な化合物であることが知られている。当時、THCの構造が明確でない中、 $\Delta^{6a,10a}$ -THCはTHC様作用の標準化合物として用いられていた⁶²⁻⁶⁴）。また、 $\Delta^{6a,7}$ -THC、 Δ^7 -THCおよび $\Delta^{10,10a}$ -THCは、麻薬指定されているが、合成法や予備的な薬理活性の報告はあるものの⁶⁵⁻⁷⁰）、薬理・毒性の詳細は明確ではない。さらに、 $\Delta^{6a,10a}$ -THCを含めた4種のTHC異性体は、11位メチル基の立体配置を異にする立体異性体が存在し、異性体間での生物活性の相違が予測されることから、薬理・毒性の精査が必要であろう。

この他にも、麻薬指定されている合成カンナビノイドとしては、指定薬物に指定された後、依存性や強い毒性が明確となり、麻薬に格上げされた 8 種の非クラシカルカンナビノイドが知られている (図 6)。

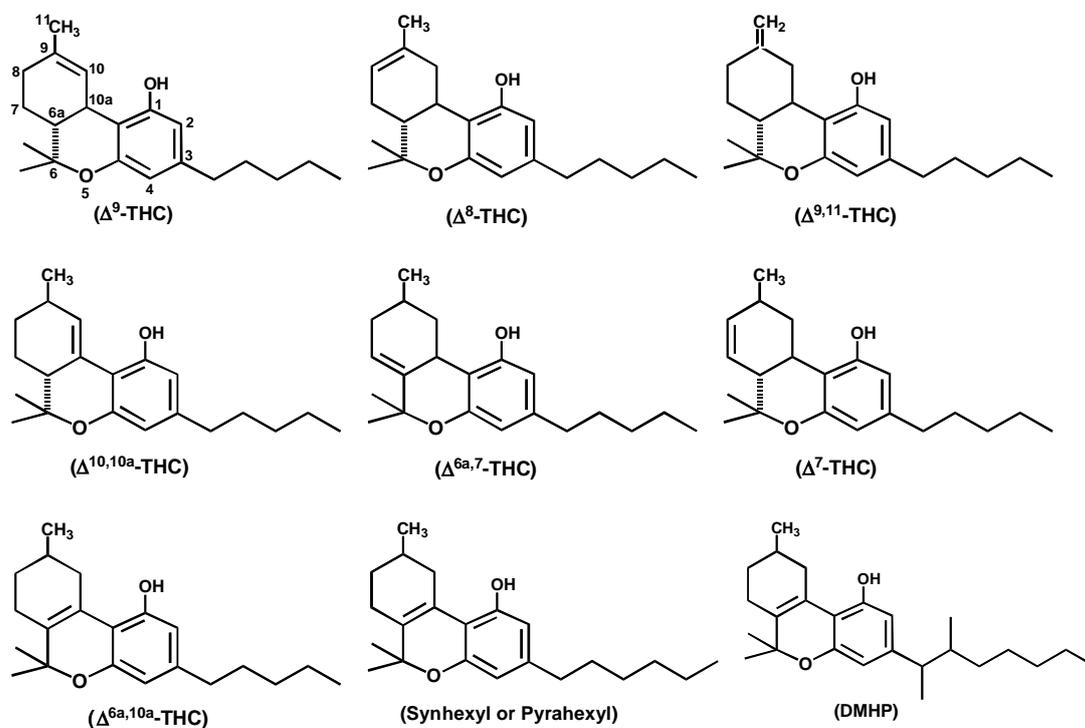


図 5 麻薬指定のクラシカルカンナビノイド

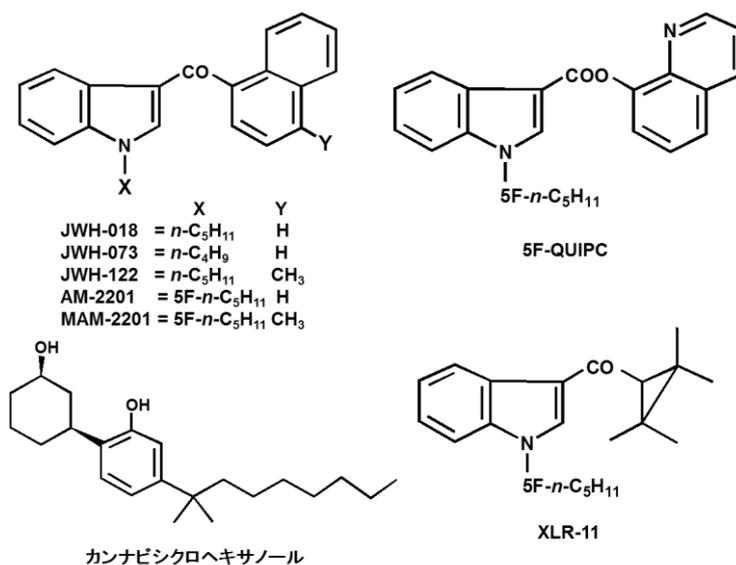


図 6 麻薬指定の非クラシカルカンナビノイド

7. 総括

危険ドラッグとしての合成カンナビノイドの法規制と近年の乱用状況を概説した。2007年以降の急速な乱用拡大を受けて、我が国では国を挙げての法規制や取締の強化が功を奏し、2015年を境に乱用は鎮静化した。その結果、合成カンナビノイドを含めた危険ドラッグの営業店舗はなくなったとされる。しかしながら、大麻を含めた薬物乱用のすそ野は拡大したままであり、薬物乱用防止の取り組みは継続すべき課題には変わらない。

世界中に違法薬物や危険ドラッグを販売する闇市場や闇ウェブサイトは、現在も数多く存在する。これらは、個人として容易にアクセスし違法ドラッグが入手できるようになっており、免責事項として利用者自身が法律の遵守に責任を負うことが求められている。危険ドラッグ以外にも、悪質なネット販売業者による医薬品の違法なネット販売も増加することが危惧されている。

薬剤師法には、「薬事衛生をつかさどり国民の健康な生活を確保する」という薬剤師としての任務が定められている。したがって、人々に違法薬物や危険ドラッグに関する適切な情報を提供し、薬物乱用防止についての啓蒙や指導をすることも薬剤師の重要な責務である。

参考文献

- 1 Ahmed S.A., Ross A.S., Slade D., Radwan M.M., Khan I.A. and ElSohly M.A., *Phytochemistry*, **117**, 194-199 (2015).
- 2 Radman M.M., ElSohly M.A., El-Alfy A.T., Ahmed S.A., Slade D., Husni A.S., Manly S.P., Wilson L., Seale S., Cutler S.J. and Ross S.A., *J. Nat. Prod.*, **78**, 1271-1276 (2015).
- 3 Andre C.M., Hausman J.-F. and Guerriero G., *Front. Plant Sci.*, **7**, doi:10.3389/fpls.2016.00019 (2016).
- 4 Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., Young A. and Bonner T.I., *Nature*, **346**, 561-564 (1990).
- 5 Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger G. and Mechoulam R., *Science*, **258**, 1946-1949 (1992).
- 6 Munro S., Thomas K.L. and Abu-Shaar M., *Nature*, **365**, 61-65 (1993).
- 7 Mechoulam R., Ben-Sabat S., Hanus L., Ligmsky M., Kaminski N.E., Shatz A.R.,

- Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R., Pertwe R.G., Griffin G., Bayewitch M., Bang J. and Vogel Z., *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 83-90 (1995).
- 8 Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Sakane S., Shinoda A., Itoh K., Yamashita A. and Waku K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **215**, 89-97 (1995).
 - 9 Haubrich D.R., Ward S.J., Baizman E., Bell M.R., Bradford J., Ferrari R., Miller M., Peronne M., Pierson A.K., Saelens J.K. and Luttinger D., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **255**, 511-522 (1990).
 - 10 Bell M.R., D'Ambra T.E., Kumar V., Eissenstat M.A., Herrmann J.L., Wetzel J.R., Rosi D., Phillion R.E., Daum S.J., Hlasta D.J., Kullnig R.K., Ackerman J.H., Haubrich D.R., Luttinger D.A., Baizman E.R., Miller M.S. and Ward S.J., *J. Med. Chem.*, **34**, 1099-1110 (1991).
 - 11 Compton D.R., Gold L.H., Ward S.J., Balster R.L. and Martin B.R., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **263**, 1118-1126 (1992).
 - 12 Huffman J.W. and Dai D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 563-566 (1994).
 - 13 Thomas B.F., Adams I.B., Mascarella S.W., Martin B.R. and Razdan R.K., *J. Med. Chem.*, **39**, 471-479 (1996).
 - 14 Wiley J.L., Compton D.R., Dai D., Lainton J.A.H., Phillips M., Huffman J.W. and Martin B.R., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **285**, 995-1004 (1998).
 - 15 Lan R., Liu Q., Fan P., Lin S., Fernando S.R., McCallion D., Pertwee R. and Makriyannis A., *J. Med. Chem.*, **42**, 769-776 (1999).
 - 16 Huffman J.W., Mabon R., Wu M.-J., Lu J., Hart R., Hurst D.P., Reggio P.H., Wiley J.L. and Martin B.R., *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 539-549 (2003).
 - 17 Huffman J.W., Zengin G., We M.-J., Lu J., Hynd G., Bushell K., Thompson A.L.S., Bushell S., Tartal C., Hurst D.P., Reggio P.H., Selley D.E., Cassidy M.P., Wiley J.L. and Martin B.R., *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 89-112 (2005).
 - 18 Work T.S., Bergel F. and Todd A.R., *Biochem. J.*, **33**, 123-127 (1939).
 - 19 Adams R. and Baker B.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2405-2408 (1940).
 - 20 Adams R., Loewe S., Jelinek C. and Wolff H., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2566-2567 (1940).
 - 21 Adams R., Pease D.C., Cain C.K. and Clark J.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2402-2405 (1940).
 - 22 Todd A.R., *Nature*, **146**, 829-830 (1940).
 - 23 Jacob A. and Todd A.R., *J. Chem. Soc.*, 649-653 (1941).
 - 24 Adams R., *Bull. N.Y. Acad. Med.*, **18**, 705-730 (1942).
 - 25 Todd A.R., *Sci. J. Roy. Coll. Sci.*, **12**, 37-45 (1942).
 - 26 Gaoni Y. and Mechoulam R., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1646-1647 (1964).

- 27 Edery H., Grunfeld Y., Porath G., Ben-Zvi Z., Shani H. and Mechoulam R., *Arzneim.-Forsch.*, **22**, 1995-2003 (1972).
- 28 Pars H.G., Granchelli F.E., Razdan R.K. and Keller J.K., *J. Med. Chem.*, **19**, 445-454 (1976).
- 29 Wilson R.S., May E.L., Martin B.R. and Dewey W.L., *J. Med. Chem.*, **19**, 1165-1167 (1976).
- 30 Matsumoto K., Stark P. and Meister R.G., *J. Med. Chem.*, **20**, 17-24 (1977).
- 31 Yoshimura H., Watanabe K., Oguri K., Fujiwara M. and Ueki S., *J. Med. Chem.*, **21**, 1079-1081 (1978).
- 32 Ganz V.A.J. and Wasor P.G., *Arzneim.-Forsch.*, **30**, 471-477 (1980).
- 33 Melvin L.S., Johnson M.R., Harbert C.A., Milne G.M. and Weissman A., *J. Med. Chem.*, **27**, 67-71 (1984).
- 34 Razdan R.K., *Pharm. Rev.*, **38**, 75-149 (1986).
- 35 Weissman A., Milne G.M. and Melvin L.S., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **223**, 516-523 (1982).
- 36 Melvin L.S., Johnson M.R., Harbert C.A., Milne G.M. and Weissman A., *J. Med. Chem.*, **27**, 67-71 (1984).
- 37 Devane W.A., Dysarz F.C., Johnson M.R., Melvin L.S. and Howlett A.C., *Mol. Pharmacol.*, **34**, 605-613 (1988).
- 38 Nye J.S., Snowman A.M., Voglmaier S. and Snyder S.H., *J. Neurochem.*, **52**, 1892-1897 (1989).
- 39 Herkenham M., Lynn A.B., Little M.D., Johnson M.R., Melvin L.S., DeCosta B.R. and Rice K.C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 1932-1936 (1990).
- 40 Gatley S.J., Lan R., Volkow N.D., Pappas N., King P., Wong C.T., Gifford A.N., Pyatt B., Dewey S.L. and Makriyannis A., *J. Neurochem.*, **70**, 417-423 (1998).
- 41 Rinaldi-Carmona M., Barth F., Heaulme M., Shire D., Calandra B., Congy C., Martinez S., Maruani J., Nelait G., Caput D., Ferrara P., Soubrie P., Breliere J.C. and Le Fur G., *FEBS Lett.*, **350**, 240-244 (1994).
- 42 Thomas B.F., Adams I.B., Mascarella S.W., Martin B.R. and Razdan R.K., *J. Med. Chem.*, **39**, 471-479 (1996).
- 43 Pertwee R.G., *Pharmacol. Ther.*, **74**, 129-180 (1997).
- 44 Rinaldi-Carmona M., Barth F., Millan J., Derocq J.-M., Casellas P., Congy C., Oustric D., Sarran M., Bouaboula M., Calandra B., Portier M., Shire D., Breliere J.-C. and Le Fur G., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **284**, 644-650 (1998).
- 45 Barth F., *Expert Opin. Ther. Pat.*, **8**, 301-313 (1998).
- 46 Tong W., Collantes E.R., Welsh W.J., Berglund B.A. and Howlett A.C., *J. Med.*

- Chem.*, **41**, 4207-4215 (1998).
- 47 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, *Understanding the 'Spice' Phenomenon*, EMCDDA Publication Series, (2009).
- 48 Piggee C., *Anal. Chem.*, **81**, 3205-3207 (2009).
- 49 Auwarter V., Dresen S., Weinmann W., Muller M., Putz M. and Ferreiros N., *J. Mass Spectrom.*, **44**, 832-837 (2009).
- 50 Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Haishima Y. and Goda Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 439-441 (2009).
- 51 Taylor E.C., Lenard K. and Shvo Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 367-369 (1966).
- 52 Fahrenheitz K.E., Lurie M. and Kierstead R.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5934-5941 (1967).
- 53 Mechoulam R., Braun D. and Gaoni Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4552-4554 (1967).
- 54 Petrzilka T. and Sikemeier C., *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1416-1419 (1967).
- 55 Mechoulam R., McCallum N.K. and Burstein S., *Chem. Rev.*, **76**, 75-112 (1976).
- 56 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/11/s1109-4.html>
- 57 Watanabe K., *Farumashia*, **43**, 1126-1127 (2007).
- 58 Watanabe K., *Farumashia*, **48**, 1101-1104 (2012).
- 59 Binder M. and Barlage U., *Helv. Chim. Acta*, **63**, 255-267 (1980).
- 60 Beardsley P.M., Scimeca J.A. and Martin B.R., *J. Pharm. Exp. Ther.*, **241**, 521-526 (1987).
- 61 Kriwacki R.W. and Makriyannis A., *Mol. Pharmacol.*, **35**, 495-503 (1989).
- 62 Adams R., Loewe S., Jelinek C. and Wolff H., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1971-1976 (1941).
- 63 Alles G.A., Icke R.N. and Feigen G.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2031-2035 (1942).
- 64 Hollister L.E., *Nature*, **227**, 968-969 (1970).
- 65 Mechoulam R., Ben-Zvi Z., Varconi H. and Samuelov Y., *Tetrahedron*, **29**, 1615-1619 (1973).
- 66 Mechoulam R. and Edery H., *In Marijuana, Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*, ed. By Mechoulam R., Academic Press New York, pp. 101-136 (1973).
- 67 Arnone A., Merlini L. and Servi S., *Tetrahedron*, **31**, 3093-3096 (1975).
- 68 Srebnik M., Lander N., Breuer A. and Mechoulam R., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2881-2886 (1984).
- 69 Jarbe T.U.C., Hiltunen A.J., Mechoulam R., Srebnik M. and Breuer A., *Eur. J. Pharmacol.*, **156**, 361-366 (1988).
- 70 Reggio P.H., Greer K.V. and Cox S.M., *J. Med. Chem.*, **32**, 1630-1635 (1989).