

大麻文化科学考¹⁻²⁴⁾ (その21)

渡辺和人*, 山折大*, 山本郁男**

A Study on the Culture and Sciences of
the Cannabis and Marihuana XXI¹⁻²⁴⁾

Kazuhito Watanabe *, Satoshi Yamaori *, Ikuo Yamamoto **

Received October 29, 2010

Abstract

This review summarizes the present status of laws and regulation of synthetic cannabinoids in Japan. In general, the cannabinoids derived from *Cannabis sativa L.* are controlled by the Cannabis Control Laws. On the other hand, nine synthetic tetrahydrocannabinol (THC) derivatives are regulated by the Narcotics and Psychotropics Control Laws. Furthermore, recently, five cannabimimetics (cannabicyclohexanol, CP-47,497, JWH-018, JWH-073 and JWH-250) have been regulated by new drug control laws, the Pharmaceutical Affairs as Designated Substances (Shitei-Yakubutsu) .

The present status of the laws and future trends of the synthetic cannabinoids are discussed.

第21章 合成カンナビノイドの法規制

第1節 はじめに

第3章の「大麻と法律」³⁾で記載したように、我が国においては大麻由来のカンナビノイドは主に「大麻取締法」により規制されている。一方、合成カンナビノイドは「麻薬及び向精神薬取締法」の規制対象となる。

近年、大麻の乱用は一向に衰えを見せないが、これに加えて、インターネット等で販売され

* 薬学部
Faculty of Pharmaceutical Sciences

** 九州保健福祉大学薬学部
School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare

ている違法ドラッグ（脱法ドラッグ）や健康食品、ハーブ製品に添加された薬物による健康被害が頻発している。特に大麻や違法ドラッグの使用は、覚せい剤、麻薬等の乱用へのゲートウェイとなることが懸念されている。これらを規制するために、平成19年4月より「薬事法の一部を改正する法律について（指定薬物制度）」が施行され、当初31物質および1植物が規制の対象となった²⁵⁾。その結果、平成19年の法改正の施行後、指定薬物となった違法ドラッグはインターネットのサイトからほとんど消失している。ところがこれに替わって、ブレンドハーブ製品が合法ハーブとしてネット市場に出回るようになった。最近、これら成分の中には、「合成カンナビノイド」が含まれることが明らかになり、我が国でも「指定薬物」として取締りの対象になった²⁶⁾。本章では、我が国における合成カンナビノイドの法規制の現状と今後の問題点について考察する。

第2節 麻薬及び向精神薬取締法による規制

「麻薬及び向精神薬取締法」は、「麻薬及び向精神薬の輸入、輸出、製造、製剤、譲渡し等について必要な取締りを行うとともに、麻薬中毒患者について必要な医療を行う等の措置を講ずること等により、麻薬及び向精神薬の濫用による保健衛生上の危害を防止し、もつて公共の福祉の増進を図ること」を目的とし、平成2年に施行された法律である。主にモルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬、バルビツール酸系およびベンゾジアゼピン系の鎮静、催眠薬、その他の向精神薬等が取締りの対象となる。現在、この法律により9種の合成テトラヒドロカンナビノール（THC）誘導体が指定されている（Fig. 1）。従って、 Δ^9 -THCおよび Δ^8 -THCは、大麻草

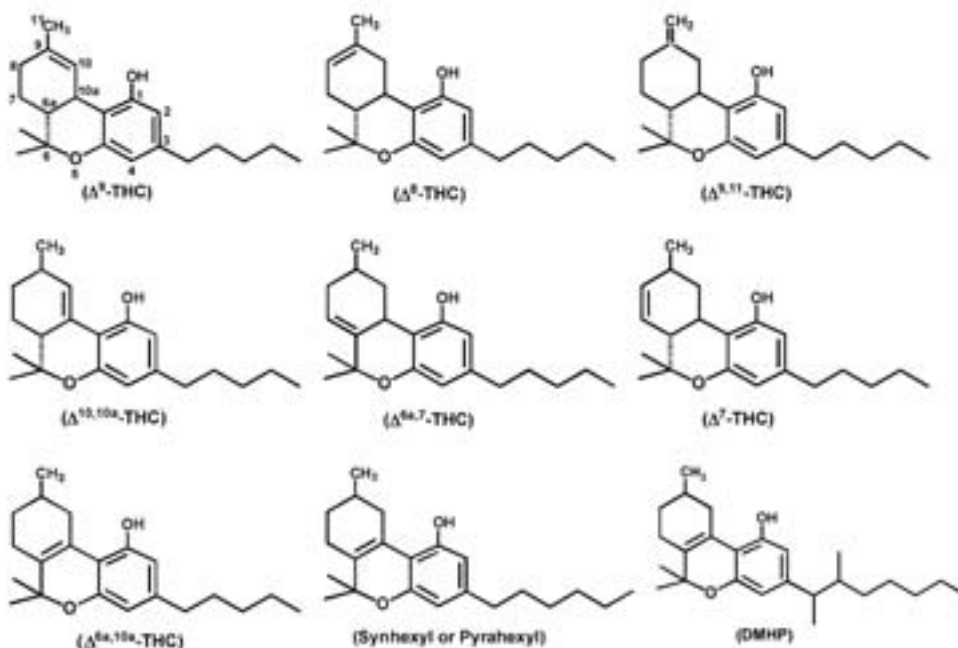


Fig. 1 麻薬及び向精神薬取締法により規制対象の合成THC誘導体

由来のものは「大麻取締法」の対象であるが、純粹に化学合成されたものは「麻薬及び向精神薬取締法」により規制される。

本法規に指定されている合成カンナビノイドの中で、 Δ^9 -および Δ^8 -THCはいずれも幻覚を含めた強い向精神作用を示す²⁷⁻²⁹⁾。また、DMHP, Synhexylおよび $\Delta^{6a, 10a}$ -THCはカンナビノイド研究の初期のころから強い薬理作用を示すことが明らかにされている合成THC誘導体である³⁰⁻³²⁾。この他、 Δ^7 -THC³³⁾ および $\Delta^9, 11$ -THC³⁴⁾ は Δ^9 -THCよりも薬理作用が極めて弱いものの、化学変換により作用の強いTHC誘導体に変換可能な化合物であり、 $\Delta^{10, 10a}$ -THC³⁵⁾ はTHC様作用を有することが報告されている。これら実験結果を総合すると、THCの二重結合の位置異性体の薬理作用は、大略、 Δ^9 -THC > Δ^8 -THC > $\Delta^{6a, 10a}$ -THC > $\Delta^{10, 10a}$ -THC >>> Δ^7 -THC, $\Delta^9, 11$ -THCとなる³⁶⁾。一方、 $\Delta^{6a, 7}$ -THC³⁷⁾ は合成の報告はあるものの、薬理作用については明らかでない。

第3節 指定薬物制度による規制

指定薬物とは、「中枢神経系の興奮若しくは抑制または幻覚の作用（当該作用の維持または強化の作用を含む。）を有する蓋然性^{がいぜんせい}、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おそれのある物」として、厚生労働大臣が指定する物質である。平成19年4月1日より施行されており、平成22年8月25日の時点で50化合物と1植物が指定されている（Table 1）。本法は、近年アダルトショップやインターネット等で販売されている乱用により健康被害および麻薬等の乱用のゲートウェイドラッグとなることが危惧される「違法ドラッグ」を取り締まることを目的として施行された。その概要および主旨を Fig. 2に示す。また、我が国における違法ドラッグの法規制の現在の概要をFig. 3に示す。

我が国における違法ドラッグの法規制としては、薬事法に対応する医薬品であれば無承認無許可医薬品として取り締まるか、第1節の合成カンナビノイドのように麻薬（または麻薬原料）に指定し「麻薬及び向精神薬取締法」による規制が行われてきた。無許可医薬品については、近年、偽装工作が巧妙となり薬事法違反により取り締まるのが困難な場合が増えている。また、麻薬に指定するためには、動物実験による依存性の証明等が必要であり迅速な対応が困難であった。「指定薬物制度」は、このような法規制の不備を補うことを目的として制定された。

Table 1 薬事法第2条第14項で規定された指定薬物（平成22年8月25日現在）

No	指定薬物通称等	化学名等	指定日
1	亜硝酸イソブチル	isobutyl nitrite	平成19年2月28日
2	亜硝酸 <i>n</i> -ブチル	<i>n</i> -butyl nitrite	平成19年2月28日
3	亜硝酸 <i>t</i> -ブチル	<i>t</i> -butyl nitrite	平成19年2月28日
4	亜硝酸イソアミル	isoamyl nitrite	平成19年2月28日
5	亜硝酸イソプロピル	isopropyl nitrite	平成19年2月28日
6	亜硝酸シクロヘキシル	cyclohexyl nitrite	平成19年2月28日
7	サルビノリンA	salvinorin A	平成19年2月28日
8	5-MeO-MIPT	N-isopropyl-1-(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)- <i>N</i> -methylethan-2-amine	平成19年2月28日

9	5-MeO-DMT	5-methoxy- <i>N,N</i> -dimethyltryptamine	平成19年 2月28日
10	5-MeO-AMT	1-(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-2-amine	平成19年 2月28日
11	5-MeO-DALT	<i>N,N</i> -diallyl-5-methoxytryptamine	平成19年 2月28日
12	5-MeO-DPT	5-methoxy- <i>N,N</i> -dipropyltryptamine	平成19年 2月28日
13	5-MeO-DET	<i>N,N</i> -diethyl-5-methoxytryptamine	平成19年 2月28日
14	4-OH-DIPT	4-hydroxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine	平成19年 2月28日
15	4-AcO-DIPT	4-acetoxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine	平成19年 2月28日
16	DPT	<i>N,N</i> -dipropyltryptamine	平成19年 2月28日
17	DIPT	<i>N,N</i> -diisopropyltryptamine	平成19年 2月28日
18	MIPT	1-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)- <i>N</i> -isopropyl- <i>N</i> -methylethan-2-amine	平成19年 2月28日
19	4MPP	1-(4-methoxyphenyl)piperazine	平成19年 2月28日
20	MBZP	1-benzyl-4-methylpiperazine	平成19年 2月28日
	2C-I	2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (平成20年1月18日麻薬指定で失効)	平成19年 2月28日
21	2C-C	2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine	平成19年 2月28日
22	2C-E	2-(4-ethyl-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine	平成19年 2月28日
	2C-T-2	2-(4-ethylthio-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (平成20年 1月18日麻薬指定で失効)	平成19年 2月28日
	2C-T-4	2-(2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenyl)ethanamine (平成20年 1月18日麻薬指定で失効)	平成19年 2月28日
23	PMMA	1-(4-methoxyphenyl)- <i>N</i> -methylpropan-2-amine	平成19年 2月28日
24	4FMP	1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine	平成19年 2月28日
25	TMA-6	1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)propan-2-amine	平成19年 2月28日
26	HMDMA	<i>N</i> -methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-2-amine	平成19年 2月28日
27	BDB	1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-2-amine	平成19年 2月28日
28	MMDA-2	1-(2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propan-2-amine	平成19年 2月28日
29	2-Aminoindan	Indan-2-amine	平成19年12月12日
30	bk-MDEA	2-ethylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one	平成19年12月12日
31	bk-MBDB	2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one	平成19年12月12日
32	MDBP	1-(3,4-methylenedioxybenzyl)piperazine	平成19年12月12日
33	DOI	1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine	平成19年12月12日
34	MDPV	1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-(pyrrolidine-1-yl)pentan-1-one	平成20年12月17日
35	<i>N</i> -メチル-4FMP	1-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -methylpropan-2-amine	平成20年12月17日
36	DOC	1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine	平成20年12月17日
37	ALEPH-2	1-(4-ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine	平成20年12月17日
38	5-MeO-EIPT	<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -isopropyl-5-methoxytryptamine	平成20年12月17日

39	エトカチノン	2-ethylamino-1-phenylpropan-1-one	平成20年12月17日
40	ジフェニルピロリノール	Diphenyl(pyrrolidine-2-yl)methanol	平成21年10月21日
41	JWH-018	1-naphthalenyl(1-pentyl-1H-indole-3-yl)methanone	平成21年10月21日
42	CP-47,497	(1RS,3SR)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctane-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol	平成21年10月21日
43	カンナビシクロヘキサノール	(1RS,3SR)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonane-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol	平成21年10月21日
44	4FPP	1-(4-fluorophenyl)piperazine	平成21年10月21日
45	4メチルメトカチノン	2-(methylamino)-1-(4-methylphenyl)propan-1-one	平成21年10月21日
46	DON	1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)propan-2-amine	平成22年 8月25日
47	2-C-C-3	2-(2,4,5-trichloro-3,6-dimethoxyphenyl)ethanamine	平成22年 8月25日
48	JWH-073	1-naphthalenyl(1-butyl-1H-indole-3-yl)methanone	平成22年 8月25日
49	N-メチル-2-FMP	1-(2-fluorophenyl)-N-methylpropan-2-amine	平成22年 8月25日
50	JWH-250	2-(2-methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-1H-indole-3-yl)ethanone	平成22年 8月25日
51	1～50のいずれかを含有する物。ただし、 <i>Salvia divinorum</i> （直ちに人の身体に使用可能な形状のものに限る。）以外の植物を除く。		平成19年 2月28日

指定の対象には、上記の物質の塩類を含む。

違法ドラッグとは { ○麻薬類の有害性が疑われる物質で、アダルトショップ、インターネット等で販売されている
○乱用による健康被害、麻薬等の乱用へのゲートウエードラッグ(入門薬)となるおそれ

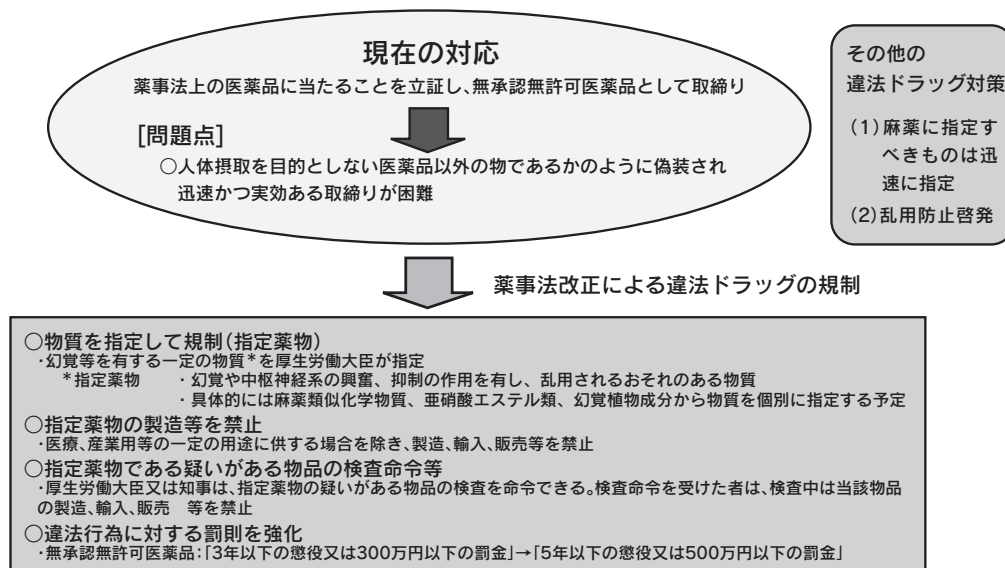


Fig. 2 違法ドラッグ対策の概要・指定薬物制度 (厚生労働省資料)

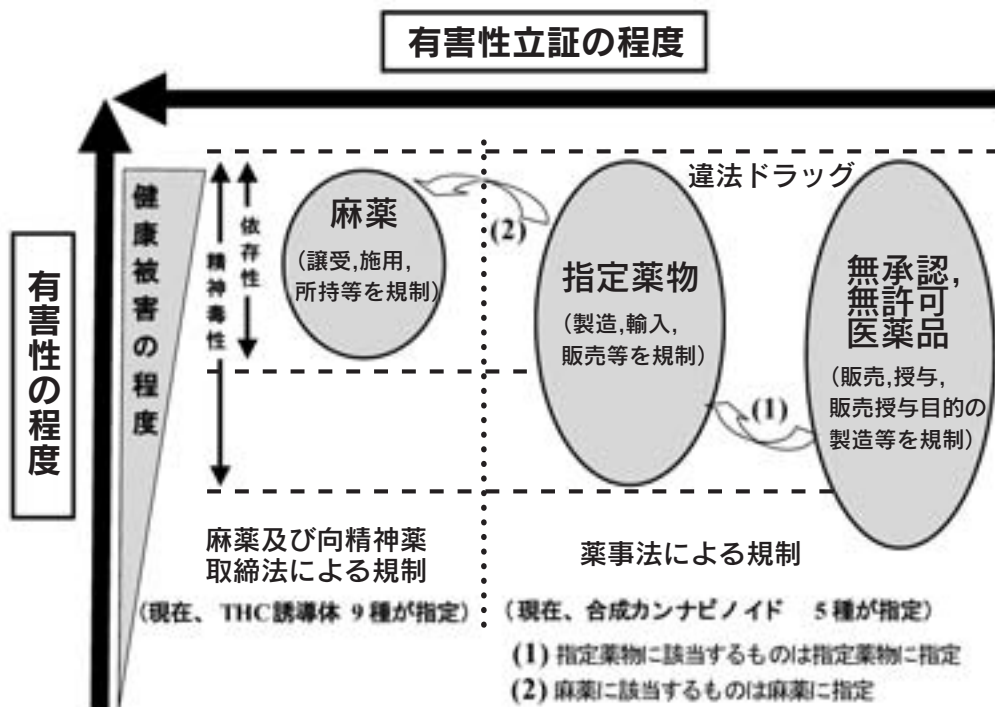


Fig. 3 我が国における違法ドラッグの法規制の概要²⁶⁾

平成19年の法施行後、最初に指定された薬物はアダルトショップやインターネットのウェブサイトからほとんどなくなっており、法規制の当初の目的は達成されている。ところが、この規制に前後してEU諸国を中心に「Spice (スパイス)」と商標されたハーブ製品が乱用薬物(違法ドラッグ)の市場に登場し、「お香」および「アロマ製品」という表示で合成ハーブと同様に販売された (Fig. 4)。その作用は大麻に類似していたが、内容物の表示の中には向精神作用を示すような成分は含まれていなかった。大麻を含有せず、合法らしいということでEU諸国で乱用が一気に拡大した。

スパイス製品を使用した体験談から作用が大麻に類似しており、ハーブ製品の中に何か新規な向精神作用物質が添加されていることが推測された。その後、EU諸国の研究機関において成分分析が盛んに行われたが、活性成分は解明が容易ではなかった。2008年8月にドイツの放送局が、不安神経症や循環器系症状で各地の救急センターへ搬送される若者が急増し、患者はいずれもハーブ製品を吸煙または摂取しているというニュースを配信した。全ての症状はマリファナの過量吸煙時に極めて類似しているものの、患者の体液からはTHCおよびその代謝物は全く検出されなかった。その後、2008年12月にドイツ、フランクフルト市がTHC Pharm研究所に依頼して、Spice製品の中に合成カンナビノイドのJWH-018が含まれていることをGC-MSにより突き止めた³⁸⁾。研究所のグループは、この他に未知物質の存在を確認していたが、ハーブの1成分と考えられていた。

この物質に関しては、Auwärterら³⁹⁾が、その他の合成カンナビノイド (CP およびHU シリ

ーズ；これらはそれぞれファイザーおよびヘブライ大学のグループが合成した化合物で代表的なものは、第15章¹⁷⁾に取り上げたCP-55, 940およびHU-211がある)のデータと照合することにより、CP-47, 497であることを確認し、2009年1月のJ. Mass Spectrom.誌に報告した。Auwärterらは各種スパイス製品から3種の合成カンナビノイド(カンナビシクロヘキサノール、CP-47, 497およびJWH-018)を見出し、明らかにした。彼らは、合成カンナビノイド以外にも内因性睡眠物質の1つであるオレアミド⁴⁰⁾もスパイス製品から検出している。さらに、研究グループの2人がスパイス製品(0.3 g/cigarette)を自己摂取し、その体液試料も分析した。その際に、摂取後10分に結膜の発赤、心拍数の増加、口腔内乾燥および認知機能に変化が認められ、約6時間も作用が持続した。これらの知見はスパイス製品を使用したネット情報と良く一致していた。採取した体液をGC-MS、LC-MS-MS及び免疫的スクリーニング法により分析を試みたが、大麻成分を含む既知の違法薬物は検出されなかった。GC-MSのマスキロマトグラム上には、主成分としてトコフェロール誘導体とともにこれら合成カンナビノイドが未知ピーク(m/z 332およびm/z 341の分子イオン)として検出された。MS-MS解析やTMS誘導体のフラグメント解析から、m/z 332のピークがCP-47, 497およびm/z 341のピークがJWH-018と同定された。その後、Hudsonら⁴¹⁾によっても各種スパイス製品からJWH-018およびCP-47, 497を含む合成カンナビノイドが検出され、EU諸国でこれらが法規制されることになった⁴²⁾。



Fig. 4 ネットに掲載されたスパイス製品

我が国でも、国立医薬品食品衛生試験所のグループが、ネットに流通していた植物系違法ドラッグを調査し、平成21年6月までに買い上げた66製品のうち64品目からカンナビシクロヘキサノール、CP-47, 497、JWH-018およびJWH-073などの合成カンナビノイドを検出した^{26, 43)}。これらの結果を受けて、我が国においても平成21年10月に、カンナビシクロヘキサノール、CP-47, 497およびJWH-018が、さらに平成22年8月にはJWH-073およびJWH-250が指定薬物として規制の対象となった(Table 1およびFig. 5)。平成22年10月の時点で、「Spice Gold」でYahooをネット検索すると、66,600,000件ものサイトがヒットすることからも、スパイス製品

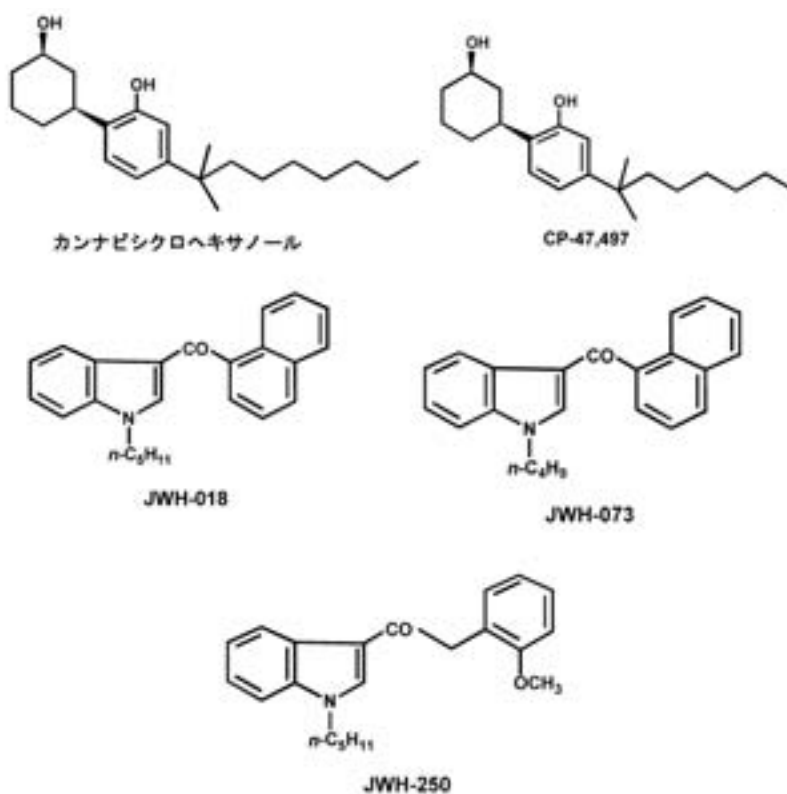


Fig. 5 指定薬物として法規制を受けている合成カンナビノイド
(平成22年8月25日～)

の急速な乱用拡大が認められている。

ハーブ製品から検出された合成カンナビノイドは、いずれも強力なカンナビノイド受容体アゴニストである。CP-47, 497はマウスでの薬理試験でTHCの5～10倍の強い鎮痛作用が報告されている⁴⁴⁾。また、Comptonら⁴⁵⁾は、カンナビシクロヘキサノールおよびCP-47, 497はTHCと同様な作用をより低用量で示すことを明らかにしている。Weissmanら⁴⁶⁾は、CP-47, 497が各種動物実験において、THCと比較して最大28倍の薬理作用を示すことも報告している。この他、JWH-018のカンナビノイド受容体への親和性は、 Δ^9 -THCよりも4 (CB1)～10 (CB2)倍高いことが確認されている⁴⁷⁾。一方、これら合成カンナビノイドの毒性については不明な点が多い。JWH-シリーズの化合物のみでも、これまでに多数の化合物の合成が報告されているが⁴⁷⁻⁴⁹⁾、それらの毒性については現時点で明らかでない。乱用および健康被害防止の観点から、JWHを含めた合成カンナビノイドの毒性に関するデータの蓄積が緊急の課題と考えられる。

第4節 おわりに

本章では、合成カンナビノイドの我が国における法規制の概要をまとめた。大麻草由来のカンナビノイドは「大麻取締法」の規制対象であるが、合成カンナビノイドについては、「麻薬

及び向精神薬取締法」および「指定薬物制度」により規制されている。これまでに多数の合成カンナビノイド誘導体が学術誌に報告されている。それらの中には、THCを凌ぐ薬理作用を有するものも少なくない。近年、デザイナードラッグとして乱用薬物の市場に登場したJWH-018に代表される合成カンナビノイドはヒトに対する毒性が未解明であり、安全性は全く保証されていない。JWH-018関連化合物は含窒素複素環化合物であり、変異原性や発がん性も否定できない。このような「指定薬物制度」による法規制は、反面ではモグラ叩きの様相を来すことになる。今後、多くの合成カンナビノイドが次々とデザイナードラッグとして登場することが予想されることから、JWH-シリーズの化合物はもとより、合成カンナビノイド全般についての詳細な毒性試験を行う必要に迫られている。このような合成カンナビノイドの乱用薬物市場への登場により、今後さらなる強力な向精神作用を有するデザイナードラッグの出現による健康被害が危惧される。

謝 辞

本研究は吉村英敏九州大学名誉教授、成松鎮雄現岡山大学薬学部教授、松永民秀現名古屋市立大学大学院教授の他、教室大学院修士生などの協力のもとに遂行され、現在も続行中のものである。ここに深謝します。また、資料の一部は国立医薬品食品衛生研究所、花尻（木倉）瑠理博士によるところが大きい。ここに厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その1)」 大麻の文化, 北陸大学紀要, 14, 1-15 (1990) .
- 2) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その2)」 続大麻の文化, 北陸大学紀要, 15, 1-20 (1991) .
- 3) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その3)」 大麻と法律, 北陸大学紀要, 16, 1-20 (1992) .
- 4) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その4)」 漢方薬として的大麻, 北陸大学紀要, 17, 1-15 (1993) .
- 5) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その5)」 日本薬局方と大麻, 北陸大学紀要, 18, 1-13 (1994) .
- 6) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その6)」 大麻の植物学, 北陸大学紀要, 19, 1-11 (1995) .
- 7) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その7)」 大麻の栽培, 育種, 北陸大学紀要, 20, 9-25 (1996) .
- 8) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その8)」 大麻の成分, 北陸大学紀要, 21, 1-20 (1997) .
- 9) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その9)」 大麻の鑑定と分析, 北陸大学紀要, 22, 1-16 (1998) .
- 10) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その10)」 カンナビノイドの立体化学と合成, 北陸大学紀要, 23, 1-12 (1999) .
- 11) 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その11)」 大麻主成分の毒性及び薬理作用, 北陸大学紀要, 24, 1-23 (2000) .
- 12) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その12)」 大麻 (マリファナ) の作用とカンナビノイド受容体, 北陸大学紀要, 25, 15-26 (2001) .
- 13) 山本郁男, 大麻の文化と科学, 廣川書店 (2001) .
- 14) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 宇佐見則行, 松永民秀, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その13)」 大麻主成分カンナビジオールの毒性発現機構, 北陸大学紀要, 26, 7-15 (2002) .
- 15) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その14)」 大麻主成分THCの活性代謝物, 北陸大学紀要, 27, 1-11 (2003) .
- 16) 山本郁男, 井本真澄, 岩井勝正, 「大麻文化科学考 (補遺)」 日向の大麻, 九州保健福祉大学紀要, 5, 241-245 (2004) .
- 17) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その15)」 大麻からの創薬 - 治療薬への応用, 北陸大学紀要, 28, 17-32 (2004) .

- 18) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その16)」大麻と事件-最近の動向-, 北陸大学紀要, 29, 13-21 (2005) .
- 19) 渡辺和人, 木村敏行, 舟橋達也, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その17)」乱用薬物防止教育, 北陸大学紀要, 30, 13-22 (2006) .
- 20) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 竹田修三, 宇佐見則行, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その18)」ヒトにおける大麻主成分カンナビノイドの代謝, 北陸大学紀要, 31, 1-11 (2007) .
- 21) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 竹田修三, 宇佐見則行, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その19)」, カンナビノイド生合成経路-再考, 北陸大学紀要, 32, 1-11 (2008) .
- 22) 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その20)」, 大麻に関する諸外国の法規制, 北陸大学紀要, 33, 1-9 (2009) .
- 23) 山本郁男, マリファナは怖い~乱用薬物~, 日本薬学会編, 薬事日報社 (2009) .
- 24) 山本郁男, 宇佐見則行, 井本真澄, 渡辺和人, 大麻はなぜ怖い?, 化学, 64, 18-25 (2009) .
- 25) 渡辺和人, フェルマシア, 43, 1126-1127 (2007) .
- 26) 花尻 (木倉) 瑠理, 日本法中毒学会第29年会講演要旨集, pp. 28-29 (2010) .
- 27) H. Isbell, C.W. Gorodetsky, D. Jasinski, U. Claussen, F.V. Spulak and F. Korte, *Psychopharmacologia*, 11, 184-187 (1967) .
- 28) L.E. Hollister and H.K. Gillespie, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14, 353-357 (1973) .
- 29) K. Watanabe, T. Kijima, S. Narimatsu, J. Nishigami, I. Yamamoto and H. Yoshimuta, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 2317-2319 (1990) .
- 30) L.E. Hollister, R.K. Richards and H.K. Gillespie, *Clin. Pharm. Ther.*, 9, 783-791 (1968) .
- 31) L.E. Hollister, *Nature*, 227, 968-969 (1970) .
- 32) L. Lemberger, R. McMahon, R. Archer, K. Matsumoto and H. Rowe, *Clin. Pharm. Ther.*, 15, 380-386 (1974) .
- 33) R. Mechoulam and H. Edery, In *Marihuana, Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*, ed. by R. Mechoulam, Academic Press, New York, pp. 101-136 (1973) .
- 34) M. Binder and U. Barlage, *Helv. Chim. Acta*, 63, 255-267 (1980) .
- 35) T.U.C. Jarbe, A.J. Hiltunen, R. Mechoulam, M. Srebnik and A. Breuer, *Eur. J. Pharmacol.*, 156, 361-366 (1988) .
- 36) R. Mechoulam, W.A. Devane and R. Glaser, In *Marihuana and Medicine*, ed. By G.G. Nahas, K.M. Bsutin, D.J. Harvey and S. Agurell, Humana Press, Totowa, pp. 65-90 (1999) .
- 37) A. Arone, L. Merlini and S. Servi, *Tetrahedron*, 31, 3093-3096 (1975) .
- 38) C. Piggee, *Anal. Chem.*, 81, 3205-3207 (2009) .
- 39) V. Auwärter, S. Dresen, W. Weinmann, M. Müller, M.Pütz and N. Ferreirós, *J. Mass Spectrom.*, 44, 832-837 (2009) .
- 40) B. Cravatt, O. Prospero-Garcia, G. Siuzdak, N.B. Gilula, S.J. Henriksen, D.L. Boger and R.A. Lerner, *Science*, 268, 1506-1509 (1995) .
- 41) S. Hudson, J. Ramsey, L. King, S. Timbers, S. Maynard, P.I. Dargan and D.M. Wood, *J. Anal. Toxicol.*, 34, 252-260 (2010) .
- 42) European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction, *Understanding the Spice Phenomenon* (2009) .
- 43) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Haishima and Y. Gohda, *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 439-441 (2009) .
- 44) B.K. Koe, G.M. Milne, A. Weissman, M.R. Johnson and L.S. Melvin, *Eur. J. Pharmacol.*, 109, 201-212 (1985) .
- 45) D.R. Compton, M.R. Johnson, L.S. Melvin and B.R. Martin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 201-209 (1992) .
- 46) A. Weissman, G.M. Milne and L.S. Melvin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 223, 516-523 (1985) .
- 47) J.W. Huffman, G. Zengin, M-J. Wu, J. Lu, G. Hynd, K. Bushell, A.L.S. Thompson, S. Bushell, C. Tartal, D.P. Hurst, P.H. Reggio, D.E. Selley, M.P. Cassidy, J.L. Wiley and B.R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 89-112 (2005) .
- 48) J.W. Huffman, J. Lu, D. Dai, A. Kitaygorodskiy, J.L. Wiley and B.R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 439-447 (2000) .
- 49) J.W. Huffman, P.V. Szlenk, A. Almond, K. Bushell, D.E. Selley, H. He, M.P. Cassidy, J.L. Wiley and B.R. Martin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 4110-4113 (2005) .