

産業用大麻の薬物としての可能性を見直す

Reassessing the Drug Potential of Industrial Hemp

著者 Franjo Grotenhermen, M.D.,

nova-Institut, Hürth, Germany Gero Leson, D.Env., Leson Environmental Consulting, Berkeley, CA

原文 PDF https://www.votehemp.com/PDF/Reassessing_the_Drug_Potential_of_Industrial_Hemp-2002.pdf

2002年4月

目次

要旨	1
1.はじめに	4
1.1 背景説明	4
1.2 目的・取り組み	6
2. 産業用大麻：植物学と THC 含有量の違い	7
2.1 大麻草の植物学と品種区分	7
2.2 THC 含有量のばらつき	9
2.2.1 植物内変異	10
2.2.2 植物の発生過程における変化	10
2.2.3 環境要因	14
2.2.4 植物間の変容性	15
3. 産業用大麻の薬物使用に関する実践的な体験談	18
4. 薬物動態	20
4.1 吸収量	20
4.2 代謝	21
4.3 THC および代謝物の血漿濃度の推移	21
4.4 THC の効果発現のタイミング	21
5. 向精神作用の閾値	23
5.1 経口投与	23
5.2 吸入	24
6. 大麻の乱用可能性に影響を与える要因	26
6.1 大麻の効能による影響	26
6.2 THC 含有量の歴史的推移	28
6.3 同化率による影響	30
6.4 喫煙パターンによる影響	31
6.5 カンナビジオール含有量による影響	31
6.6 CBD から THC への異性化	36
7. 結論と推奨事項	37
7.1 結論	37
7.2 推奨事項	40
8. 参考文献	41
付録 I：欧州委員会規則（EC） No 2860/2000 付属書 XIII からの抜粋（2000 年 12 月 27 日発表）	47

【図表リスト】

図 1：大麻（上）とシンセミラ（下）の主要カンナビノイド（THC、CBD、CBG、CBN）の濃度中央値・・・9

図 2：1992 年、1993 年、1995 年におけるヘンプの雌株（品種：Felina34）の葉（細線）と苞葉（太線）の THC と CBD 濃度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12

図 3：1996 年～1998 年にかけての数種のヘンプの雌株の葉と苞の混合試料中の THC 含有量の中央値について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・13

図 4：1994 年～1996 年にかけて Felina 34 の個体の葉と花に含まれる THC 含有量。サンプルの約 50%は果実の成熟期と繊維の成熟期に採取されたものである・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16

図 5：ある一定量の THC を吸うために必要なパフ数を、大麻タバコの THC 濃度の関数として表したもの・・28

図 6：30mg の THC を単独あるいは様々な用量の CBD と一緒に経口摂取した後の心理的な「高揚感」の強さ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・34

図 7：25 μg/kg の THC、150 μg/kg の CBD、または両者の組み合わせを吸った後の心理的な「高揚感」の強さと持続時間をプラセボと比較したもの・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35

【表リスト】

表 1：大麻のケモタイプ（化学型）・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8

表 2：THC 喫煙による向精神性閾値の各種比較・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25

表 3：一定量の THC を吸入するのに必要なパフ数（カンナビス中の THC 含有量の関数として）・・・・・・27

要旨

現在、世界 30 カ国以上で繊維や種子を目的に産業用大麻が栽培されている。産業用大麻は、大麻草 (*Cannabis sativa* L.) と同じ種類で、大麻草の主要な精神活性成分である δ -9-テトラヒドロカンナビノール (THC) を少量生産する植物である。このため、医療用や娯楽用の薬物として無秩序に使用される可能性があり、懸念されている。欧米の主要なヘンプ生産国 (EU、カナダ) は、THC 含有量が 0.2% (EU)、0.3% (カナダ) 以下の低 THC 品種を農家が独占的に使用すること、ライセンスと報告の義務付け、THC のフィールドサンプリングと分析により、THC への曝露を制限することに成功している。

米国では、産業用大麻の薬物に対する潜在的な可能性が商業作物としての再合法化を阻む要因の一つとなっており、現在までのところ、この可能性を評価するために、産業用大麻品種を用いた対照研究の結果はほとんどない。今回の机上調査は、産業用大麻の薬物使用の可能性を再評価することを目的とし、また、産業用大麻の薬物使用の可能性を実験的に検証する研究の推奨および、米国で栽培された場合、産業用大麻の薬物乱用の可能性をさらに低減する可能性のある対策を提案することである。産業用大麻のドラッグ (薬物) 使用の可能性について、品種、THC と主なカンナビノイド化合物 (CBD) 含有量、消費形態の関数としての実験研究は、事実上発表されていない。従って、薬物の可能性を評価する場合、現在のところ、逸話的証拠と、THC 含有量が非常に低く、一般に産業用大麻の品種の特徴である CBD 含有量が高くない大麻を用いた臨床研究結果に頼らざるを得ない。

現在、アサ属は一般に、形態的・化学的に幅広い特徴をもち、遺伝的可塑性の高い単一種 (*Cannabis sativa* L.) と考えられている。後者には、具体的には THC などのカンナビノイドの相対的な存在量などが含まれる。大麻やハシシの生産に使用される薬用タイプは、THC 含有量が 1~20%、THC/CBD 比が 2 以上 (>2)、繊維や種子、低品質ドラッグに使用される中間タイプは、THC 含有量が 0.5%、THC/CBD 比が 2 以上とされている。本研究の対象となる産業用大麻品種は、THC 含有量が 0.2~0.3% 未満、CBD/THC 比が 2~17 と高く、繊維と種子の特性が最適になるように育種されている。

産業用大麻の化学型内の THC 濃度はかなり異なる可能性がある。すべての品種において、薬物使用の可能性が最も高い THC 濃度は、種子の成熟が始まった後の雌花の苞と雌株の上部の葉に見いだされる。最大 THC 含有量は、親品種の地理的起源によって栽培品種間でかなり異なり、THC 含有量に強い遺伝的影響があることを示している。EU やカナダで栽培されている多くの品種の平均 THC 値は 0.15~0.3% である。

ウクライナのいくつかの品種は、一貫して 0.1%をはるかに下回る含有率である。環境要因（気温、降水量、土壌・栄養状態、緯度、環境ストレス）も、ある品種の THC 濃度に影響を与える。例えば、ある品種を低緯度またはストレス条件下で栽培すると、THC 濃度が上昇するようである。最後に、ハイブリッド化された品種の遺伝的不安定性は、THC 含有量のばらつきを引き起こすことが知られており、特に高い THC 含有量を持つ「異常値植物」を生み出す可能性がある。しかし、THC 含有量の高いヘンプが見つかる可能性は低いと思われる。

EU の産業用大麻を喫煙しようとした個人からのほとんどの逸話的報告は、これらの品種が喫煙による娯楽的薬物使用には適していないことを支持している。主観的な高揚感を経験できたとしても、希望するよりもずっと弱く、プラセボ効果に起因する可能性がある。頭痛などの好ましくない副作用の発生が報告されているが、一貫性はない。

ほとんどの研究では、最小限の向精神作用を経験するためにも、体重 70kg の人が 2~3mg の THC を吸わなければならないということ意見が一致している。最大 0.3%の THC を含む繊維タイプのヘンプの場合、これは少なくとも 20 パフの吸引を必要とし、望ましい「ハイ」を生み出すには 100 パフまで必要な場合がある。いくつかの研究によると、THC 含有量 0.5~0.9%の大麻を吸ったときの効果は、プラセボを吸ったときと区別がつかなくなるとのことである。1970 年代前半に行われたある反対研究では、はるかに低い THC 量（0.44mg-THC0.1%の大麻草に相当）を吸うと、弱い高揚感が生じる可能性があることがわかった。この研究は他のすべての所見と矛盾しているため、これらの結果は THC 含有量を定量する際の分析上の問題によって引き起こされた可能性があり、更なる独立した検証が必要である。

THC 含有量の少ない産業用大麻の効力は、カンナビジオール（CBD）の拮抗作用によりさらに低下する。産業用大麻では、CBD が優勢なカンナビノイドであり、しばしば CBD/THC 比が 8：1 以上で存在する。いくつかの研究によると、喫煙や摂取した大麻の CBD/THC 比が 2：1 であっても、同量の純粋な THC の主観的な高揚感をかなり軽減し、すでに低い精神活性をもつ産業用大麻の効力をさらに損なわせることが分かっている。

このような条件と、大量に喫煙することによる悪影響から、産業用大麻の喫煙は現実的に望ましい高揚感をもたらさないこと、高級大麻の喫煙と容易に区別できること、強化されないことが強く示唆されている。

軽度の向精神作用をもたらすには、約 10-20 mg の THC を経口摂取する必要がある。これは、0.3%を含む産業用大麻の乾物を 3.5~7g 食べることに相当する。この場合も、CBD の精神作用抑制効果により、さらに多量を食べる必要がある。バターやオイルで調理して THC を抽出することは考えられる。その結果得られるバターが弱い高揚感をもたらす、薬物使用者に受け入れられる方法で摂取できるかどうかは疑わしいが、更なる研究が必要である。また CBD が多く含まれているため、その効果も損なわれるであろう。

産業用大麻に含まれる CBD を THC に化学異性化することは、比較的簡単なプロセスで可能となる。しかし、得られた液体を合理的に定義された品質の食用または喫煙可能な製品に変換するためには、さらに下流の処理が必要である。従って、家庭で使用するには魅力的とは言えない。CBD の異性化もまた、THC を含む薬物の違法生産において、高級大麻の栽培と比較して、何の利点ももたらさないようである。

全体として、米国で栽培された産業用大麻が、不快な副作用を許容する個人を除いて、弱い娯楽用または医薬品としてさえ使用される現実的なシナリオはないように思われる。産業用大麻を米国の低緯度で栽培した場合の THC 濃度への影響は、認証前に評価されなければならないだろう。限られた研究努力の中で、産業用大麻の薬物の可能性は、代表的な栽培品種の葉や花を喫煙または摂取する対照研究によって、より確実に決定されるべきである。

1.はじめに

1.1 背景説明

1990年代初頭から、世界のいくつかの国で、ヘンプ (*Cannabis sativa* L.) が多用途で再生可能な原料であり、商業作物として成り立つ可能性があることが再認識された。欧米の多くの国では、ヘンプは遺伝的に大麻草に近い(後述)ため、1930年代以降、ヘンプの栽培が禁止または厳しく制限され、市場がないため経済的に無用の長物と化していた。しかし、フランス、中国、旧東欧諸国など、ヘンプの栽培が途絶えたことのない国もある。1990年代に入り、ヘンプ栽培に対する法的障壁が取り除かれたことで、フランス、スペイン、イギリス、ドイツを中心とする欧州連合(EU)のほとんどの国、カナダ、東欧諸国、中国など東アジア諸国、オーストラリアなど約30カ国で商業的にヘンプの栽培が行われている。

ヨーロッパでは当初、ヘンプ繊維の加工・販売活動は、自動車用途の内装パネルを中心とした多数の新規技術用途に重点を置いて行われてきた。この開発は、EUによるヘンプと亜麻の農業補助金や、さまざまな国の研究開発プログラムによって支援されてきた。さらに最近では、植物学的には小さな種子である麻の実(ヘンプシード)の魅力的な脂肪酸組成から、食品や化粧品への利用も注目されている。現在、欧米やカナダ、オーストラリアでは、麻の実を使った食品や化粧品が数多く販売されている。ヘンプオイル、ヘンプパンやベストリー、ヘンプチップス、ヘンプグラノーラバー、ヘンプチョコレート、ヘンプアイスクリーム、ヘンプスープ、クリーム、ローションなど、その数は数え切れないほどである。

1990年代半ばに欧米数カ国でヘンプの再合法化が検討された際、ヘンプと大麻の植物学的な近接性から、ヘンプが娯楽用大麻として乱用されるのではないかと懸念が浮上した。大麻草が他の植物と異なるのは、60種類以上の関連する有機化合物、いわゆるカンナビノイドを含む樹脂を生成することである。その精神活性の可能性から、 δ 9-テトラヒドロカンナビノール(Δ 9-THC または THC)は、これらの化合物の中で最も関連性の高いものである。他のカンナビノイド、例えば産業用大麻の品種に多く含まれる非向精神性のカンナビジオール(CBD)は、現在他の薬理効果や潜在的な治療用途について研究されている。「マリファナ」という用語は、葉や花の中に、娯楽用または薬用として使用できるように、乾燥重量で通常2%以上と十分に高い濃度のTHCを含む大麻の品種を総称している。一方、「産業用大麻」または「繊維用大麻」の品種は、繊維(場合によっては種子)の収量と特性を最適化し、THCの生成量を最小限に抑えるよう育種されている。しかし、そのような品種でも少量のTHCが存在し、通常、植物の最も強力な部分でも1%よりはるかに少ない。大麻草は遺伝的可塑性が高く、THCやその他のカンナビノイドの含有量もそれに応じて変化するため、これらの国の当局は、遺伝的および環境要因の変動が、容易に入手できる畑作物に薬物原料が含まれないことを確実にする必要があった。

現在までに、EU とカナダにおけるヘンプの管理された商業栽培の数年にわたる経験から、ヘンプ品種の遺伝的可塑性と THC 含有量のばらつき、およびヘンプの薬物としての乱用の可能性を抑制するための政府規制の有効性に関する結論が得られている。EU とカナダでは、農家が植えることができるのは、認証された低 THC 品種のみである。2001 年以前は、EU の認証ヘンプ品種は、ヘンプの雌株の上 3 分の 1（葉と花の苞）の乾物中に 0.3% 以上の THC を含むことが許されていなかった。2002 年からはこの制限が 0.2% に引き下げられ（欧州委員会規則 2000）、特定の環境条件下で 0.3% の制限を超えることが判明したいくつかの品種の使用が排除された。同様に、THC の最大値が 0.3% のままであるカナダでは、20 以上の許可品種のリストに 0.2% の濃度をほとんど超えない品種が含まれるようになった。ウクライナの 3 品種は、常に THC 濃度 0.05% 未満を維持している。フランスの 2 品種は、日常的に 0.3% 濃度を超えていたが、その後、登録が抹消された。また、特定の条件下で 0.3% を超えることが判明した 4 品種は、現在、登録抹消の可能性を含めて観察中である（Health Canada 2002）。

ヘンプ栽培の伝統がある国では、大麻草の品種を薬用と繊維や種子用の農業用とに一般的に区別しており、大麻を高い毒性と懸念を持つ麻薬と考える科学者にも受け入れられている（例えば、Nahas & Lautour 1992）。大麻の娯楽的使用を非犯罪化することを検討している有名な批判者である Nahas は、「...人はやはり、*Cannabis sativa* 品種の二つの主要な大きなグループ、薬物タイプと繊維タイプを区別すべきである」（Nahas 1984）と述べている。しかし、米国と同等の社会・農業条件を持つすべてのヘンプ生産国（カナダ、EU、オーストラリア）では、産業用大麻植物に低濃度の THC が存在することが懸念され、国の保健、薬物管理、農業機関によって対処されてきた。例外なく、これらの国々は、認証品種における THC 含有量の最大許容値の制限、認証栽培種子の使用の義務付け、農家に対するライセンスおよび報告要件の採用、圃場検査、サンプリングおよび THC 分析の義務付け、ヘンプ食品における THC 含有量の許容値の採用などの措置を通じて、行政的および技術的にこの問題に対処している。

全体として、ヘンプ生産国の政府はこのアプローチにより、一般市民が意図的または非意図的に産業用大麻による酩酊から守られることに満足しているようである。産業用大麻を薬物として使用しようとしたり、あるいは薬物取引に転用しようとした事例が数件報告されているだけで、いずれもほとんど成功していない。EU における THC 規制値の最近の引き下げは、保守的なアプローチがとられ、必要と判断されれば規制要件が強化されることも示している。

一方、米国では、低 THC のヘンプであっても商業栽培は事実上禁止されている。麻薬取締局（DEA）や国家麻薬統制政策局（ONDCP）に代表される連邦政府が繰り返し表明している懸念のひとつに、産業用大麻が娯楽用や医療用として使用される可能性がある。他国が選択した管理戦略は、ヘンプ中の THC 濃度が効果的に制限されていれば、その国の保健機関はこの懸念を共有していないことを示している。しかし、米国でヘンプ栽培を再合法化する場合、この懸念は再評価される必要がある。残念ながら、EU とカナダで栽培されている産業用大麻品種の薬物使用の可能性や米国でのヘンプの商業栽培の可能性に関する決定的で最新の情報は科学文献から得られない。従って、米国で栽培される可能性のある産業用大麻の薬物としての可能性を再評価する場合、低 THC の大麻の影響に関する研究結果を参考にすることが必要である。

1.2 目的・取り組み

今回の机上調査は、産業用大麻の葉や花が娯楽用大麻として使用される可能性があるかという問題を再検討することを目的としたものである。具体的には、次のような研究である。

- 産業用大麻に含まれる THC 濃度が、喫煙や摂取によって精神活動を引き起こす可能性があるかどうかを、文献から確認する。
- 要求される消費パターンが現実的であるかどうかを評価する。
- 産業用大麻において、非精神作用のカンナビノイドである CBD がどのように優勢であるかを評価する。薬物効果を変化させる可能性がある。
- カンナビノイド抽出または CBD から THC への異性化により、産業用大麻の葉や花の効能を高める可能性を評価すること。
- 産業用大麻の薬物の可能性を実験的に検証する研究を提案し、米国で栽培された場合の産業用大麻の薬物乱用の可能性をさらに低減する可能性のある方策を提案する。

以下のセクションでは、まず一般的な産業用大麻の品種における THC のばらつきについて概説する。次に、THC の取り込みと代謝に関する関連する知見をまとめた。低用量で摂取および喫煙した THC の有効性に関する研究結果、および CBD による潜在的な干渉についてレビューする。そして、産業用大麻の薬物乱用に関連するその他の側面について議論した。最後に、さらなる研究への提言と、産業用大麻における THC 管理のための対策についての考察を行う。

2. 産業用大麻：植物学と THC 含有量の違い

2.1 大麻草の植物学と品種区分

植物学的には、産業用大麻（ヘンプ）と大麻（*Cannabis sativa* L.）は、ホップ（*Humulus lupulus* および関連する野生種）とともに、アサ科に属する（Frohne 1992）。過去にアサ属の多くの種が記載され、その中には *C. sativa* Linnaeus, *C. chinensis* Delile, *C. indica* Lam, *C. lupulus* Scop., *C. americana* Pharm. ex Wehmer, *C. generalis* Krause, *C. ruderalis* Janischevskij 等がある（Schultes et al.1974）。

現在では、アサ属は遺伝的可塑性の高い 1 種、すなわち *Cannabis sativa* L.のみからなり、それに応じて化学的・形態的特性も多様であることが一般に受け入れられている。ただし、例外として、形態的・化学的に異なるいくつかの品種があり、これらは専ら薬物目的で栽培されており、*C. afghanica* または *C. indica* として別の分類に値する可能性がある（Clarke & Watson 2002）。このように、すべての薬用・産業用大麻品種を単一の種として包括する考え方は、種の分類に用いられる特性の変動が大きいことや、属内での交雑が無制限であることから、正当化されていると考えられる（interfertility）。他の分類学者は、カンナビノイドの存在量や組成、いわゆる「ケモタイプ」、あるいは外観、いわゆる「フェノタイプ」によって、*Cannabis sativa* L.を亜種とそのそれぞれの品種に分けることが多い。繊維や種子の生産に用いられる品種は一般に「サティバ」（*Cannabis sativa* L. *var. sativa*）と呼ばれ、薬物の生産に適した品種は「インディカ」と名付けられる（Hänsel 1992）。

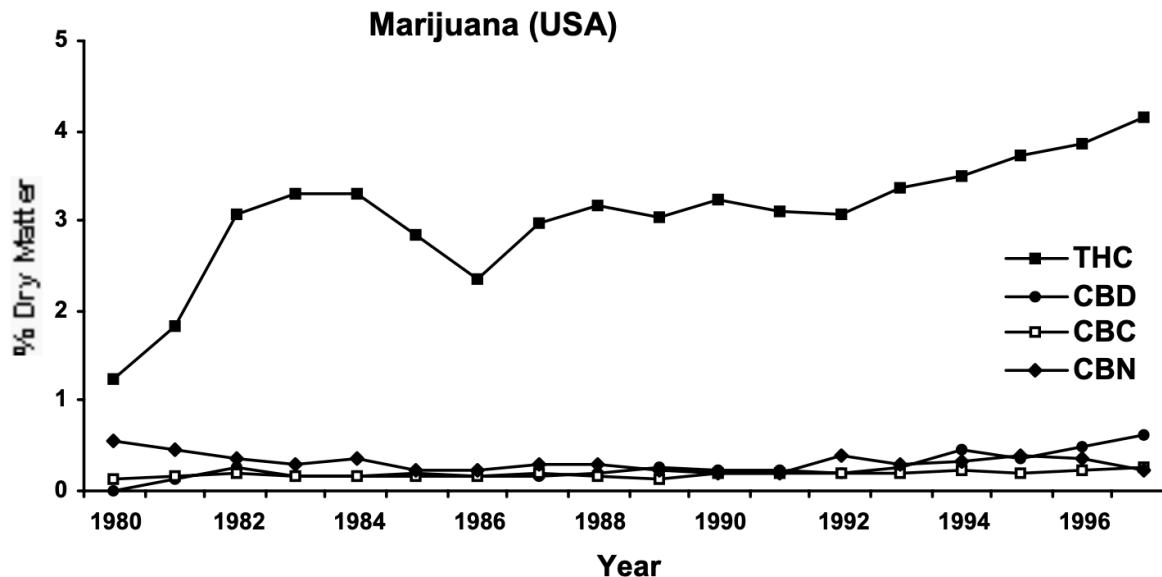
一般的に使用されているシステムは、「化学型」による品種の分類で、最も関連性の高い向精神性カンナビノイド、すなわち THC の含有量と、主要な非向精神性カンナビノイド、カンナビジオール（CBD）の相対的存在量に従っている。Brenneisen and Kessler (1987)によって提案されたこのシステムは、薬物タイプ、中間タイプ、繊維（または産業用大麻）タイプの 3つのカテゴリーから構成されている。この 3つのカテゴリーのいずれかに品種を割り当てるための基準を表 1 に示す。

表 1：大麻のケモタイプ（化学型）（Brenneisen and Kessler 1987, de Meijer et al.1992 に基づく修正版）

Chemotype	Designation – products	Predominant cannabinoids	THC content THC/CBD ratio	Psychoactivity
Drug type	marijuana, hashish – medical and recreational use	THC	>1–20% 2–12	yes
Intermediate type	Industrial hemp – fiber, oil, low-grade drug use conceivable	THC, CBD	0.3–1.0% 0.5–2	potentially
Fiber type	industrial hemp – fiber, oil	CBD	< 0.3% (EU: <0.2%) 0.06–0.5	no

THC = Δ9-テトラヒドロカンナビノール、CBD = カンナビジオール

米国では、1997年に押収された大麻の THC 濃度の中央値は 4.2% (ElSohly et al.2000) で、1980年の 1.5%未満から上昇した（図 1 上参照）。シンセミラ 1、すなわち種無し花穂の THC 濃度は、この調査期間中に 6.33%から 11.53%に上昇した（図 1 下参照）。この傾向は、欧米の大麻生産者による選択的な育種・交配によるものが大きいと言われている。



1 「シンセミラ」大麻は、開花前の畑から雄株を排除し、受粉していない雌株のみを残して成熟させることで生産される。雌株は種子を作る代わりに、樹脂腺に覆われた花を咲かせ続けるため、カンナビノイドの生成が促進される。

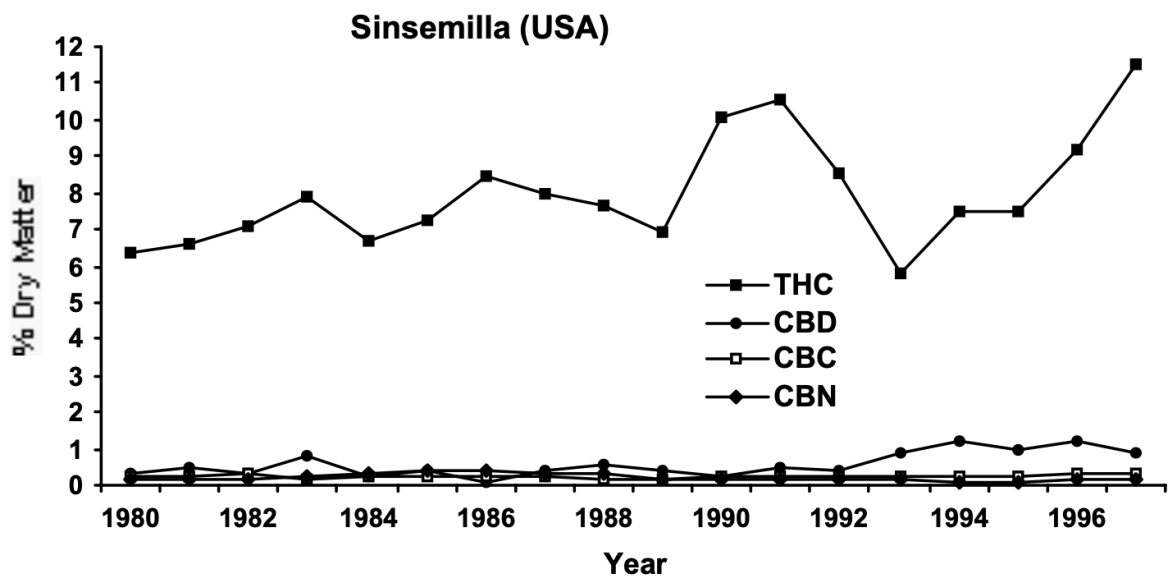


図1：マリファナ（上）とシンセミラ（下）中の主要カンナビノイド（THC、CBD、CBG、CBN）濃度の中央値（1980-1997年に米国で押収された大麻製品 35,312 サンプル中、大麻草サンプル、すなわち THC 含量 1%未満は含まず（EISOHLY et al. (2000) の後図））。

1980年から1997年にかけて米国で押収された35,312件のサンプルを分析した結果、THC含有量が1%未満でCBD含有量がTHCよりも高い（CBD/THC比>1）大麻製品は、マリファナではなく「ditchweed」（EISOHLY et al 2000）として分類されている。Ditchweedとはferal hempのことで、かつてアメリカ中西部で繊維用に栽培されていた産業用大麻の子孫で、野生に生育し雑草化しているものである。1980年から1997年にかけて、押収されたディッチウィードのTHC含有量の中央値は、0.26%から0.48%の間であった。これらのサンプルは上記のグラフには含まれていない。全サンプルのうち、ditchweedのサンプルは1997年に2.78%、1991年に11.11%を占めた。

2.2 THC含有量のばらつき

1990年代にヨーロッパとカナダで、ヘンプのTHC濃度とその遺伝的、他の植物的、環境的要因による変化に関する広範な研究が行われた。その結果、ヘンプの花や葉に含まれるTHC濃度は、主に遺伝的要因、すなわち品種によって決定されることが明らかになった。この特性により、THC含量の低い品種の開発を目指した大麻草の選択的な育種や交配が可能になった。このような低THC品種を育成する努力は、たとえば1970年代から、最近までEUにおけるヘンプ栽培種子の主要供給国であったフランスや、ウクライナで行われている（Bócsa 1999）。

主要なヘンプ生産国の規制機関は、ヘンプのTHC濃度を管理するアプローチにおいて、ある品種の認証種子は、植物のTHC収量の多い部分でも規定のTHC制限値（乾燥重量で0.2%など）を超えない植物が優勢になるという概念に依拠している。

圃場での強制的な試験により、ある品種がこの制限値を頻繁に超えていることが判明した場合、その品種は販売停止になる可能性がある。近年、EU とカナダでフランスとルーマニアの品種が販売停止になった。

しかし、ヘンプの THC 含有量の最大値について考えるとき、植物のカンナビノイド含有量は、遺伝的要因に加え、採取した植物の部位、植物の成長段階、環境要因に大きく依存することを考慮しなければならない。後者には、土壌の種類や栄養供給、緯度、高度、天候、特に生育期の水分の有無などが含まれる。

前述のヨーロッパとカナダの研究では、温室と畑の両方で行われ、以下のような一般的な傾向を示している。

2.2.1 植物内変異

カンナビノイドは、大麻草の地上部の大部分を覆う表皮腺で産生される。カンナビノイドの濃度が最も高いのは雌株の花の苞（単性花 2 品種では雌花）であり、最も低いのは根と種子である（Fetterman et al.1971）。雄株はトライコーム（腺毛）が少なく、それに応じてカンナビノイド濃度も低い。葉中の濃度が最も高いのは雌株の上部の葉である。

フランス品種 Felina34 の苞葉と葉の THC 含量の違いを図 2（上・下）に示している。この図によると、植物が成熟するにつれて、苞葉（太線）の THC 濃度は、葉（細線）のそれよりもかなり高くなり、通常は 2 倍である（Höppner & Greif 2000）。

繊維ヘンプの THC 含量測定には、THC 含量が最も高く、薬物使用の可能性が最も高いため、植物の上葉と雌花の苞を使用する。欧州連合における THC 含有量の測定に用いられるサンプリングおよび分析方法は、2000 年 12 月 27 日の欧州委員会規則（EC）No.2860/2000（欧州委員会規則 2000）に記載されている。関連する抜粋は、付録 I でみることができる。カナダ保健省が管理する対応するカナダの規制は、<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/hemp.html> でみることができる。

2.2.2 植物の発生過程における変化

また、大麻草中のカンナビノイド含量は、植物の発達の過程で変化する。通常、果実の成熟が始まる前に、強い増加が観察される。ミシシッピ大学のターナーら（1982）による 1974 年から 76 年のメキシコ産マリファナ品種の栽培実験では、発芽から 14 週間後に THC 濃度が最大となり、その後減少することが判明した。

1992年から98年にかけて、ブラウンシュヴァイクにあるドイツ連邦農業研究所（Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft）の Höppner と Gref（2000）によって、植物発生中の様々なヘンプ品種の THC と CBD 濃度に関する大規模調査が実施された。

代表的な例として、図 2（上、中、下）は、フランスの品種 Felina34 について、1992 年、1993 年、1995 年の栽培シーズンにおける植物の成長過程の THC と CBD 濃度の推移を示したものである。1992 年と 1993 年は苞葉と葉から別々の試料を採取し、1995 年は苞葉と葉の混合試料のみを分析した。図から、葉と苞の両方における THC 濃度は、果実の成熟が始まる前（発芽後 16～18 週）に強く増加し、その後、有意に減少することがわかった。1995 年のデータでは、種子成熟まで圃場に放置された植物から、THC 濃度が生育サイクルの後半に再び増加したことが示唆されている。図 2（上・中）でも、苞葉の CBD 濃度は THC 濃度とほぼ平行に上昇・下降し、葉の CBD 濃度は THC 濃度が最初の下降を示す種子成熟開始後も上昇を続けることが示されている。この品種では、発育後期の CBD/THC 比は通常 8～12：1 であった。

これらの研究から、少なくとも試験した品種と栽培条件では、苞葉の THC 濃度が最大になるのは、種子の成熟の始まりで、種子用に栽培された作物では、おそらく種子成熟の前後であることが示唆された。EU の規制では、THC 濃度を最大濃度時に測定することが求められているため（Commission Regulation 2000）、これらの知見は THC 分析のためのサンプリングの適切なタイミングに関するガイダンスを提供する。

2 ヘンプは本来、雌雄異株であり、雄株と雌株が明確に分かれており、雌雄異株の場合、雄花と雌花が同じ株につく。

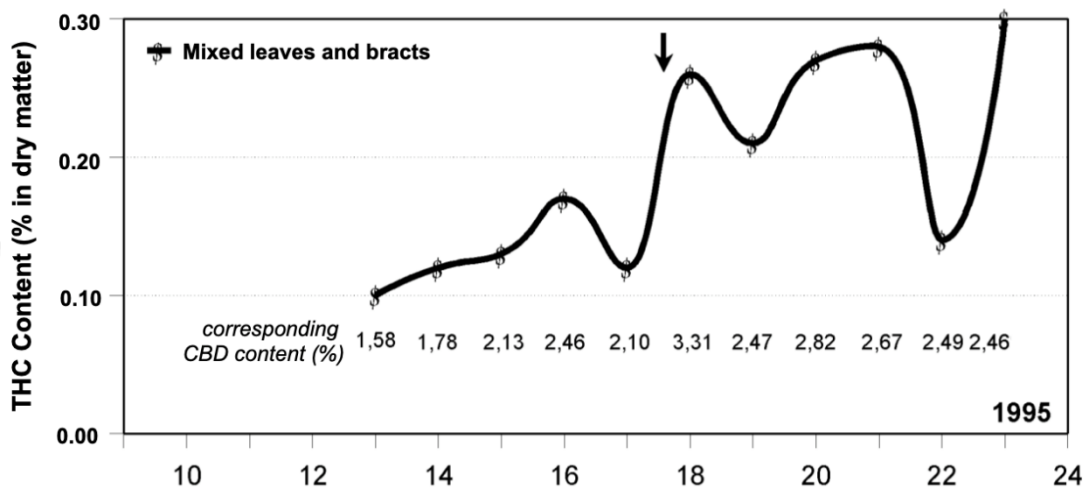
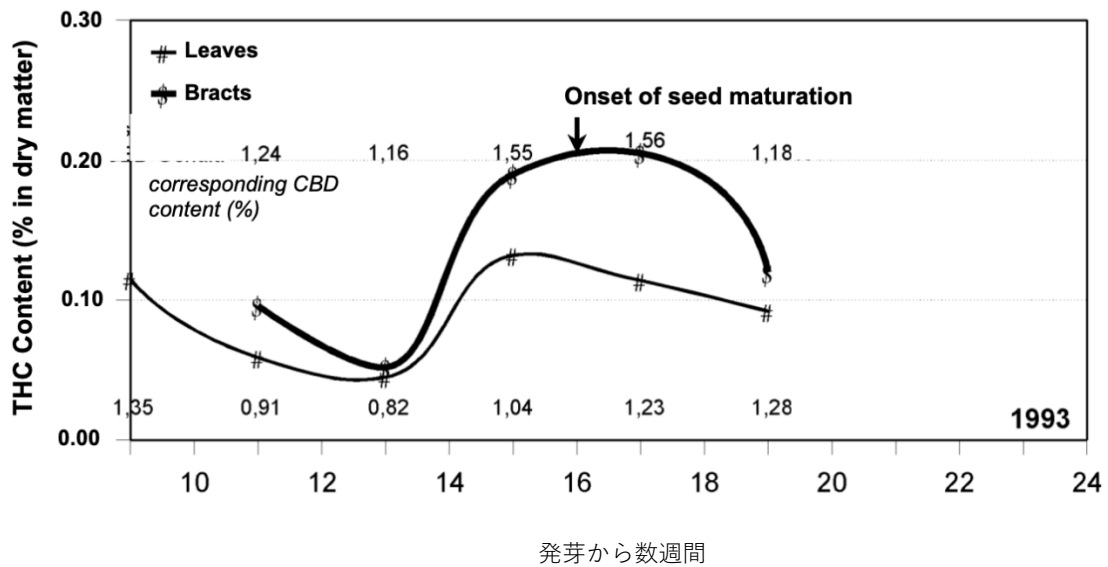
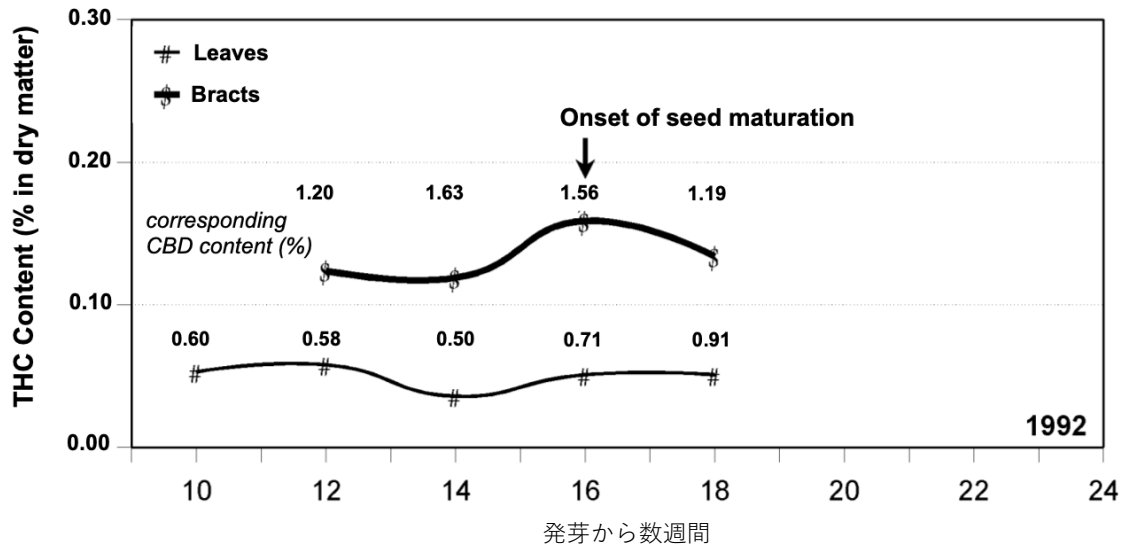


図 2：1992 年、1993 年、1995 年の植物発生時の雌性大麻（品種：Felina 34）の葉（細線）と苞葉（太線）における THC と CBD 濃度（Höppner & Greif 2000、図 1 より）。矢印は種子成熟の開始を示す。

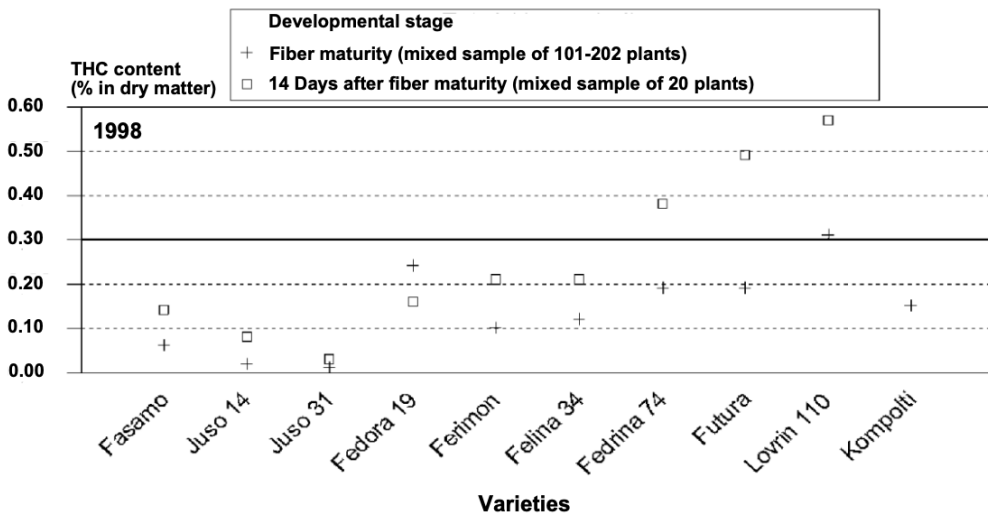
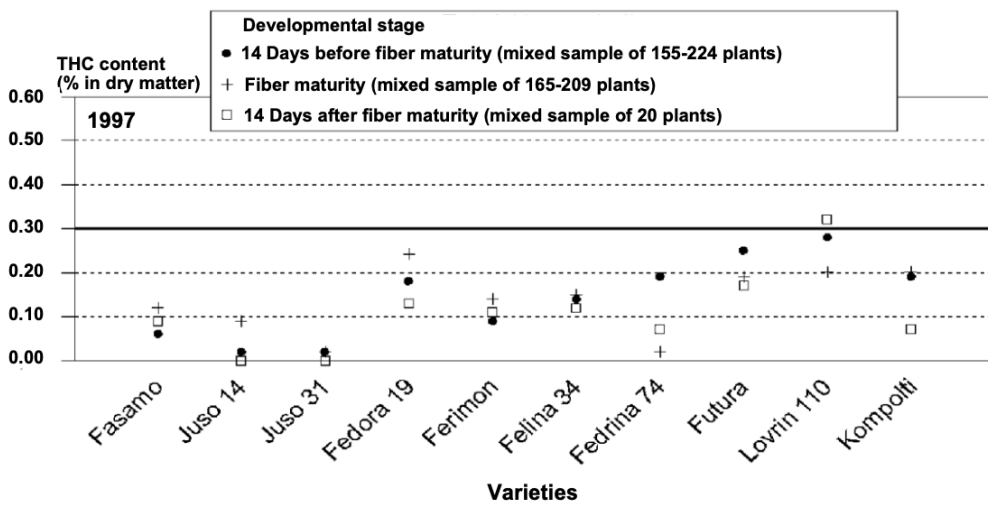
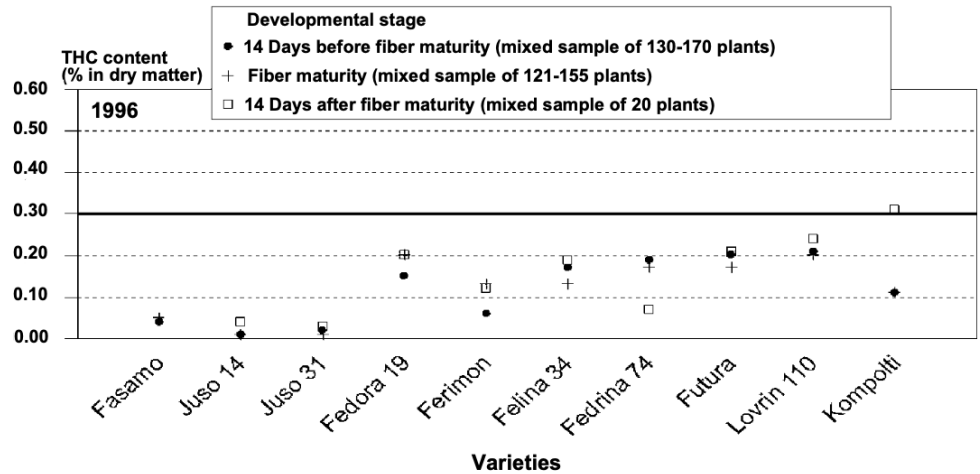


図3：1996年から1998年の数種のヘンプの雌株の葉と苞の混合試料中のTHC含有量の中央値を植物の発達の関数として示したもの：繊維成熟の14日前（●）、繊維成熟時（+）、繊維成熟の14日後（□）
Höppner & Greef (2000)の図4から採用。

2.2.3 環境要因

ある大麻草の品種について、THC 含量およびカンナビノイド組成は、土壌の種類および栄養供給、緯度、高度、気象条件およびその他の外部要因によってかなり異なる場合がある（Fairbairn & Liebman 1974, Brenneisen & Kessler 1987, Turner et al.1984, Pitts et al.1992, Höppner & Greef 2000, Scheifele et al.1999）。

Brenneisen らは、1980 年代にスイスで薬用タイプの大麻草で大規模な栽培実験を行った（Brenneisen & Kessler 1987）。大麻草のカンナビノイド含量は比較的一定で、暑い夏に THC 濃度の上昇がみられた。品種「ポリビア」の葉と花は、1981 年から 1985 年の間に中央値で 5.7%の THC を含み、1984 年には最小で 4.0%、1983 年には最大で 7.1%であった。Fairbairn と Liebman は、ある品種の THC 含有量が 2.4~4.4%の間で、光の有無によって変化することを見出した。1993 年から 1995 年にかけて、Mediavilla と Brenneisen (1996) は、フランスの産業用大麻品種 Fedora 19 の 48 サンプルについて、THC 含量に対する高度の影響を調査することを目的とした分析を実施した。その結果、標高による有意な影響は検出されなかった。Höppner と Greef (2000) の研究でも、成長期の十分な水分が THC 濃度に好影響を与えることが示唆されている。Scheifele ら (1999) は、同じ品種の植物でも地理的緯度が高い場所で栽培された場合、THC 含有量が低くなる傾向があることを発見している。カナダ保健省 (2002) は、2001 年の THC 分析結果の発表において、明らかに Höppner と Greef の報告とは矛盾する、観測された高い THC 濃度の一部は、干ばつやその他の環境ストレス要因に起因すると示唆している。

原則として、環境要因による THC 含量の変動は、平均値の 50%以内と思われる。Scheifele (1999) の研究でも、環境要因による THC 含量の変化を受けやすい品種があることが示されている。

図 3 (上、中、下) は、植物の遺伝 (品種)、発育段階、天候の影響を示したものである。1996 年から 98 年にかけて、ドイツの同じ場所で行われた試験で栽培された、いくつかの商業的な関連品種の苞葉と葉の混合試料で検出された THC 濃度を比較している。サンプルは、植物の発達の 2 つか 3 つの異なる段階で採取された。特にウクライナの品種 Juso (Uso) は 0.1%未満という一貫して低い THC 濃度を示している。フランスのほとんどの品種 (グラフの中央) は「典型的な」THC 含有量であり、収穫時期や年によって多少ばらつきがある。生育条件が良好だった 1998 年にはすべての品種で THC 濃度が上昇し、一部の品種では当時適用されていた規制値 0.3%を日常的に超えていた。遺伝的に THC 含有量の低い品種 (Fasamo、Uso 14、Uso 31) は、外部要因の影響を受けにくいようである。

2.2.4 植物間の変容性

環境要因が個体群全体に及ぼす影響に加え、同一条件で栽培された同一品種の植物でも THC 含有量にばらつきがあるようだ。このバラツキを Felina 34 という品種について図 4（上、中、下）に示した。これらは、1994 年、95 年、96 年の繊維と種子の成熟期における、品種 Felina 34 の個々の植物の葉と花からの混合サンプルの THC 含有量を示している。すべての植物の THC 含有量は 0.11% から 0.19% の間で変動している。THC 濃度は一般的に繊維の成熟後に増加した。最も重要なことは、外れ値（すなわち、THC 含有量が 0.3% を超える植物）の割合が、95 年の 2.2% から 96 年の 12.2% まで 3 作年間で強く変動したことである。また 342 本のうち 4 本が THC を 1% 以上含有していた。ヨーロッパの専門家は、1998 年の産業用 Felina 34 の作物でその後観察された THC の高い変動と THC を超える数の多さは、播種用種子の増殖中の品質管理の問題によって引き起こされたと示唆している（Frank 1999）。このことは、ここで示された 1996 年の作物における高い変動性を説明するものでもあろう。実際、フランス産や他のある種のヘンプの品種は単子葉であるため、他の形質も不安定になりやすく、種子増殖時の品質管理には注意が必要である。

全体として、THC 濃度が過剰な産業用大麻が発見される可能性は低いと思われる。このことは、カナダ保健省が 2001 年の産業用大麻を監視した結果、0.3% の濃度を超えたのは一部の品種のサンプルにすぎず、大半のサンプルは 0.2% の濃度ををはるかに下回ることが多かった（カナダ保健省 2002 年）。

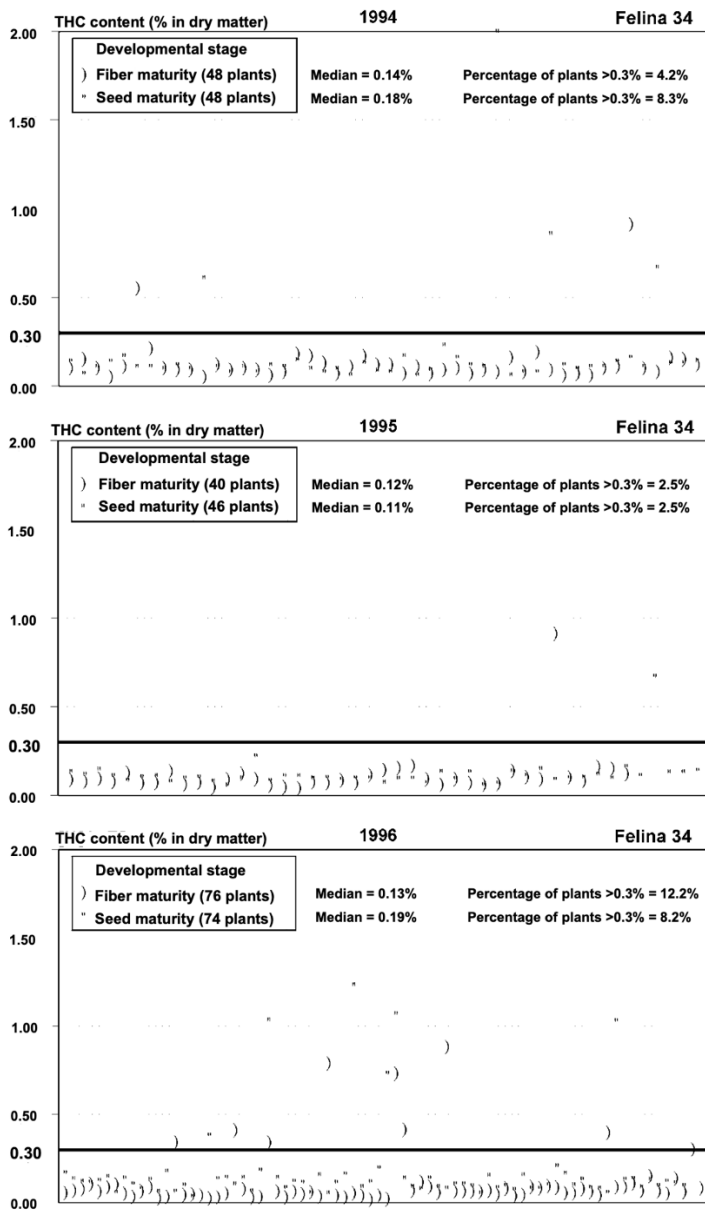


図 4 : 1994-96 年の Felina 34 の個体の葉と花における THC 含有量。果実の成熟期と繊維の成熟期に約 50%の試料を採取した。Höppner & Greif (2000)の図 3 に従って作図。

要約すると、産業用大麻の栽培、畑作物の THC に関する試験、対照研究により、過去 10 年間で、最も強力な植物部分の THC 濃度が一貫して 0.2%未満、一部の品種では 0.1%未満であるヘンプ品種を育成し維持することが可能であることが実証された。選抜と交配によって多数の栽培品種の THC 濃度を低下させたこうした過去の実績は、特定の気候に適応し、低 THC 含有量と繊維や種子の収量・品質に関する望ましい形質の両方を備えた品種の追加開発の可能性を示している。THC 含有量が 0.1%の「典型的な」品種については、かなりの割合の異常値による規制値超過を避けるために、慎重な種子増殖が重要であると思われる。米国でヘンプを栽培する場合、EU やカナダで使用されている栽培品種に特徴的な THC 濃度に対する一般的に低い緯度の影響を、ライセンスや栽培の前に綿密に評価する必要があるであろう。

3. 産業用大麻のドラッグ使用に関する実践的な体験談

私たちの知る限り、産業用または繊維用大麻品種の葉や花を薬物目的に使用する可能性について、徹底的な臨床評価は行われていない。しかし、個人による体験の逸話的証拠がある。国際医療用大麻協会（IACM）への報告によると、近年、EU で栽培された繊維用大麻を摂取または喫煙することにより、薬用および娯楽目的で薬理作用をもたらそうとした人が何人もいる（IACM 2001）。しかし、これらの人々は、薬物タイプのカンナビスの摂取や医師によって処方されたドロナビノール（THC）から引き起こされる鎮痙、鎮痛、または他のカンナビノイド効果のいずれも経験しなかった。スイスで販売されているヘンプの葉を詰めた枕の使用による抗喘息効果が報告されているが、これはヘンプの花にも含まれるテルペノイドによるものか、プラセボ効果によるものである可能性がある。

特定品種でないヘンプの花を摂取して向精神作用を発揮させようとした、失望した大麻栽培者の次の報告が典型的である。「鳥の餌を買ってきて、その中から大麻の種を選んで植えました。丁寧に栽培して収穫したのに、食べても効果がなかった」。しかし、THC が1%以上含まれていたスイス産の大麻を喫煙すると、軽度の精神作用が生じる可能性があるという限られた逸話がある（著者への個人報告、2001年）。

これまでの研究で、低品質の大麻から向精神作用を生み出すには、予期が重要であることが示されている（Jones 1971）。このことは、繊維麻あるいはプラセボを摂取した後、個々の利用者が主観的な「ハイ」を経験する可能性を示唆している。これらの効果は実際の薬物効果とは区別されなければならない。報告された症状は軽度であり、ヘンプ以外の植物からの原料を喫煙した場合にも生じることから、このプラセボ効果はヘンプ栽培の禁止を正当化するものではない。

プラセボと低用量の THC による効果の類似性は、Caldwell ら(1969a)の研究で証明された。20 人の経験豊かな喫煙者が大麻を吸う前と後の聴覚と視覚の閾値に関する研究で、彼らは米国国立精神衛生研究所（NIMH）から提供された THC1.3%とされる大麻 300mg（約 3.9mg THC）を使用しました。コントロールセッションでは、アルファルファタバコを吸った。被験者の多くは、使用された大麻が「質が悪いが効能が低い」ことを訴え、「アルファルファタバコが何であるかを知らされていなければ、アルファルファタバコを吸って『ハイ』になることができた」（p. 758）と述べている。

ボランティアからの苦情により、研究者はサンプルを 2 つの独立した研究所に提出し、再分析を行った結果、使用した大麻草の THC 濃度は 1.3%と想定されていたのが 0.5%と 0.2%と判明した（Caldwell et al.1969b）。従って、被験者が実際に吸った量は、想定されている 3.9mg の THC ではなく、1.5mg、あるいは 0.6mg に過ぎなかったことになる。

上記の引用文にある体験は、THC を 0.2%含むヨーロッパ産繊維用大麻を吸った被験者の体験と似ている。彼らはアルファルファを同様に吸ったかもしれない。このように、低 THC のタバコやプラセボを吸うと、一部のユーザーには軽い精神活性反応が出るかもしれないが、その結果は明らかに期待外れで、消費を強化するものではない。

4. 薬物動態

カンナビノイド、特に THC の薬物動態については、広範囲に渡ってレビューされている (Agurell et al 1986, Harvey 1991, Grotenhermen 2002)。CBD の薬物動態は、THC の薬物動態とほぼ同じである。医療または娯楽目的のために、大麻製品は通常、タバコやパイプを使って喫煙され、吸入される。あまり一般的ではないが、お茶、焼き菓子、その他の食品として経口摂取されることもある。最近では、大麻樹脂を蒸発させ、その蒸気を吸引する装置も販売されている。以下では、大麻の吸入と摂取を、産業用大麻の消費方法として考えられる 2 つの関連性を検討する。

4.1 吸収量

THC は、大麻草のタバコの最初の一吹き of 吸入後わずか数秒で血漿中に検出され (Huestis et al.1992)、ピーク血漿濃度は喫煙開始後 3~10 分で観察される (Hollister et al.1981、Lindgren et al.1981、Ohlsson et al.1980、Chiang & Barnett et al.1984、Perez-Reyes et al.1982、Huestis et al.1992)。

喫煙した THC の全身バイオアベイラビリティは、一般にタバコに含まれる量の約 10~35% の範囲である。常用户はより高い効率を達成する (Lindgren et al.1981)。全身バイオアベイラビリティは $23 \pm 16\%$ (Lindgren et al.1981)、ヘビーユーザーでは $27 \pm 10\%$ (Ohlsson et al.1982) であるのに対し、たまにしか使わない人では $10 \pm 7\%$ と $14 \pm 1\%$ と報告されている。バイオアベイラビリティは吸引の深さ、パフ時間、息止めによって変化する。タバコに含まれる THC の推定 30% は、熱分解によって破壊される。追加の THC は、タバコの吸殻、副流煙、肺での不完全な吸収によって失われる。副流煙をほとんど出さないパイプを吸うと、実験したある喫煙者では主流煙を経由して THC の 45% が移行し、効果が高まる可能性もある (Agurell and Leander 1971)。

大麻の経口使用では、THC の吸収ははるかに遅く、不安定であるため、最大血漿濃度は通常 60~120 分後に生じる (Ohlsson et al.1980、Wall et al.1983、Timpone et al.1997)。いくつかの研究では、最高血漿濃度は、摂取後 4 時間 (Law et al.1984)、あるいは 6 時間 (Ohlsson et al.1980、Frytak et al.1984) でも観察された。

Δ^9 -THC の最初の分解は、胃と腸の消化酸によって引き起こされる (Garrett & Hunt 1974)。すなわち、THC の多くは作用部位に到達する前に肝臓で速やかに代謝される。チョコレートクッキーに含まれる 20mg の THC を摂取した場合、全身バイオアベイラビリティは $6 \pm 3\%$ (範囲: 4~12%) となった (Ohlsson et al.1980)。ゴマ油に含まれる THC の経口投与は、 $7 \pm 3\%$ (範囲: 2~14%) と同様のバイオアベイラビリティをもたらした (Sporkert et al.2001)。

このように経口摂取される THC の生物学的利用能の低さ、作用の遅延、産業用大麻の効力の低さから、潜在的な消費者は産業用大麻から採取した植物体を摂取するよりも、むしろ喫煙することが示唆されている。

4.2 代謝

THC の代謝は、主に肝臓でマイクロソームの水酸化と酸化により行われる。主な初期代謝物はモノヒドロキシル化合物である。水酸化により 11-ヒドロキシ-THC (11-OH-THC) が生成され、THC と質的・量的に類似した薬理作用を示す。この化合物はさらに酸化され、11-nor- 9-carboxy-THC (THC-COOH) となる。この THC の代謝物が、大麻の薬物検査で分析される主要な化合物である。THC-COOH 自体は向精神作用を示さず、さらにグルクロン酸に分解されて 11-ノル-9-カルボキシ-THC β -グルクロニドになる (Agurell et al.1986, Grotenhermen 2002)。

4.3 THC および代謝物の血漿濃度の推移

吸入後の血漿 THC 濃度の経過は、静脈内 (i.v.) 投与後の経過に似ている (Perez-Reyes et al.1982、Huestis et al.1992)。それぞれ 16mg と 34mg の THC を含むカンナビス単煙草を吸引すると、低用量では 84.3ng/ml (範囲：50.0-129.0ng/ml)、高用量では 162.2ng/ml (範囲：76.0-267.0ng/ml) という平均血漿ピーク濃度が発生した。その後、濃度は 3-4 時間以内に通常 1-4ng/ml まで急速に減少した (Huestis et al. 1992)。大麻タバコ (3.55%THC) を吸った後の最大 THC 血漿濃度は、最大 THC-COOH を 3 倍、11-OH-THC を 20 倍上回る事が報告されている (Huestis et al.1992)。

経口投与後の THC 血漿濃度は、20 mg の THC 摂取で 4.4~11 ng/ml (Ohlsson et al. 1980)、15 mg THC 摂取で 2.7~6.3 ng/ml (Frytak et al. 1984) の範囲でピークがあり、フラットなプロファイルを示している。肝臓での初回通過効果により、吸入または静脈内投与に比べ、はるかに高濃度の 11-OH-THC が形成される (Wall et al. 1983, Frytak et al. 1984, Brenneisen et al, 1996)。

4.4 THC の効果発現のタイミング

静脈内および吸入による主観的高揚感は 20-30 分後にピークに達し、3 時間後には低濃度に、4 時間後にはベースラインまで減少した (Hollister et al.1981, Lindgren et al.1981, Chiang & Barnett 1984)。心拍数の最大増加は 1-5 分以内に認められ、3 時間後にベースラインまで減少した (Lindgren et al.1981)。

結膜注入（結膜の赤み）は数分以内に認められ、一部の被験者では3時間まで続いた（Ohlsson et al.1980）。

吸入後、最大の向精神作用が得られる前に、THC 血漿濃度は通常すでに著しく低下している（Chiang & Barnett 1984, Ohlsson et al.1980）。最初の1時間は分布段階であり（Sticht & Käferstein 1998）、1時間後には血液系を含む中枢区画が効果区画、すなわち脳組織およびカンナビノイド受容体と平衡に達したと提案されています（Chiang & Barnett 1984）。従って、通常、喫煙後1~4時間後に、血漿濃度と効果との間に良好な相関がある（Chiang & Barnett 1984, Cocchetto et al.1981）。

クッキーに入った20mgのTHCを経口摂取すると、30~60分以内に結膜の発赤が起こり、60~180分で最大濃度に達し、その後は徐々に減少した（Ohlsson et al.1980）。参加者が「ハイ」と感じている間でも、脈拍はしばしばベースライン以下に戻った（Ohlsson et al. 1980）。経口摂取による向精神作用は30~90分後に発現し（Wall et al. 1983, Hollister et al. 1981）最大限の向精神作用は、通常、摂取後1~3時間で血漿THC濃度が低下し始めるまで発現しなかった（Hollister et al.1981）。THCを空腹時に摂取し、植物油のような親油性のものとともに摂取した場合、より強く、より迅速な効果が得られるなど、特定の経口THC用量によって生じる効果のタイミングと強さは非常に多様であるように見える。

5. 向精神作用の閾値

以上のことから、同量の THC を喫煙した場合と比較して、摂取した場合は THC の利用率が低く、向精神作用の発現が非常に遅くなることがわかる。従って、同等の効果の強さを得るためには、摂取により高い用量が必要となる。この観察は、日常的な薬物における静脈内投与と経口投与の薬物動態の違いに匹敵し、注射の方がより速く、より強く作用する。

産業用大麻の吸入あるいは摂取による薬物使用の可能性を評価するためには、これらの経路で精神作用を得るために必要な THC の最小量を設定する必要がある。以下の段落では、THC の吸入と摂取の両方において、THC が薬理効果を発揮すると思われる閾値濃度に関する科学的証拠を検討する。

5.1 経口投与

Lucas と Laszlo (1980) は、化学療法を受けている 9 人の癌患者のうち 3 人に約 25mg の THC を単回経口投与した後、不安や視覚障害などの著しい心理的反応を認めた。7.5~10mg の THC の投与では、軽度の反応しか起こらなかった。別の研究では、制吐剤として 15mg の THC を単回経口投与された 6 人の患者のうち、気分の変化を示した者はいなかった (Frytak et al.1984)。Brenneisen ら (1996) は、2 人の患者に 10mg または 15mg の THC を単回経口投与した。生理的な変化 (心拍数) や心理的なパラメーター (集中力、気分) は認められなかった。健康なボランティアを対象とした研究において、Chesher ら (1990) は、5mg の THC の経口投与とプラセボの間で、測定されたすべての薬理的パラメータに差がないことを見いだした。10~15mg の単回投与では、プラセボとの間にわずかな差が生じ、20mg では主観的な経験に知覚可能な差が生じた。

向精神作用の閾値は、親油性基剤の単回経口投与で体重 1kg あたり 0.2-0.3mg の THC と思われ、成人では 10-15mg の THC に相当する。大麻使用者が望む効果を得るためには、より高用量が必要である。従って、5mg の THC の単回経口投与は、プラセボ投与と考えることができる。いくつかの臨床研究において、5mg あるいは 2.5mg の THC 用量が、通常は軽度の向精神作用を引き起こすことが判明している (例えば、Beal et al.1995)。しかし、同じ大麻的な高揚感はプラセボのカプセルでも引き起こされた (例えば、Petro & Ellenberger 1981)。

5.2 吸入

喫煙した THC は全身バイオアベイラビリティが高く、同化も早いため、喫煙後の急性薬理作用の閾値は経口投与よりも低くなっている。様々な研究において、大麻使用者は所望の効果をj得るために約 10~16mg の THC を吸引した (Ohlsson et al.1980、Perez-Reyes 1982)。大麻のj運転への影響を調査する研究では、健康な大麻使用者に、望ましい効果が得られるまで大麻を吸ってもらった (Robbe 1994)。ボランティアによって吸われた中用量は 200-300 μ g/kg THC であり、体重 70kg の人の場合、14-21mg THC に相当する。

Perez-Reyes ら (1982) は、NIDA (National Institute of Drug Abuse) の標準化された大麻たばこ 1 本 (約 800mg) を吸うのに、約 24 パフが必要だと指摘している (Azorlosa ら、1995)。これは、1 パフあたり 33mg の大麻を吸った量に相当する。また、1 パフあたり 64mg のカンナビス消費量を推定した人もいる (Liguori et al.1998)。従って、1 パフあたり 50 mg の大麻の量は、特徴的な値であるといえる。

これらの研究および他の研究は、ほとんどの人が最小限の向精神作用を得るためには、2~3mg の THC を吸わなければならないという点で概ね一致している (表 2 参照)。これは、一服あたり 50mg の大麻を吸うと仮定すると、THC4% の大麻を含むタバコを約 1-2 回吸うことに相当する。

THC の向精神性の閾値についてはいくつかの研究が一致しているようだが、Kiplinger ら (1971) による研究では、参加被験者 15 人のうち 12 人が、約 0.4~0.5mg の THC (約 0.1% の THC 濃度に相当) だけを含む 0.5g の大麻タバコとプラセボとを識別することができたという結果があり矛盾している。他の研究では、被験者はプラセボと、それよりはるかに高い THC 濃度を含むカンナビス・タバコを区別するのが困難であったので、この発見は注目に値する (Chait et al.1988、Lukas et al.1995、Weil et al.1968)。これらの研究では、低用量のカンナビス・タバコ (THC 0.1~0.3%) の「ハイ」評価は、プラセボタバコがもたらす「ハイ」評価と変わらなかった (Jones 1971)。

Kiplinger ら(1971)の結果と Dalton ら(1976)の結果を比較すると、示唆に富んでいる。両研究とも、コーネル・メディカル・インデックス (CMI) を用いて、酩酊性の主観的影響を測定している。Kiplinger ら (1971) は、6.25 μ g/kg の THC (j燻製大麻の THC 含有量は約 0.1%) を吸入した被験者から、25 μ g/kg (約 0.35% THC) というはるかに高い THC 吸入量の Dalton ら (1976) と同様の CMI 値を得ている。Kiplinger ら (1971) の研究における 25 μ g/kg の THC の吸入も、Dalton ら (1976) の研究よりかなり高い CMI を引き起こした。Dalton らと比較して Kiplinger らによって観察されたはるかに強い効果に関する決定的な説明はない。しかし、その期間に行われた他の研究は、試料の正確な THC 含有量を決定することの難しさに言及している (例えば、Caldwell et al.1969a、1969b)。Kiplinger ら (1971) による研究でも同様の問題が発生し、報告された THC 濃度が実際の THC 濃度を控えめにしていたことが考えられる。

表 2：様々な研究による喫煙 THC の向精神性閾値の比較（括弧内は体重 70kg の個人での投与量）。

Concentration/Dose	Effects	Study
Responses at low smoked THC doses		
50 µg/kg THC (3.5 mg)	“marijuana effects”	Isbell et al. (1967)
2 mg THC	“acceptable social high”	Jones (1971)
50 µg/kg THC (3.5 mg)	“social high”	Domino et al. (1976)
250 µg/kg THC (17.5 mg)	“hallucinogenic”	Domino et al. (1976)
12 mg THC	amount smoked in discrimination study between marijuana and placebo	Chait et al. (1988)
200–300 µg/kg THC (14–21 mg)	“desired” effects	Robbe (1994)
Discrimination of smoked Cannabis and placebo		
Cannabis (1.26% THC)	4/6 reported marijuana-like effects 3/6 reported euphoria	Lukas et al. (1995)
Cannabis (0.9% THC)	primarily placebo-appropriate response, high rating of 17	Chait et al. (1988)
Cannabis (1.4% THC)	drug appropriate response, high rating of 43	Chait et al. (1988)
4.5 mg THC in 2 cigarettes of 1 g each	3/9 reported to smoke placebo	Weil et al. (1968)
Placebo	3/12 guessed marijuana	Kiplinger et al. (1971)
6.25 µg/kg THC (0.44 mg), corresponding to about 0.1% THC content	12/15 guessed marijuana	Kiplinger et al. (1971)
Cannabis with 0.9% THC	high rating of 67 (infrequent users) high rating of 52 (frequent users)	Jones (1971)
Placebo	high rating of 22 (infrequent users) high rating of 48 (frequent users)	Jones (1971)

6. 大麻の乱用可能性に影響を与える要因

産業用大麻の THC 含有量は、精神作用を引き起こす最小限の閾値と比較して、他のいくつかの要因が、産業用大麻が薬物目的に使用される可能性に影響を及ぼしている。一般的に、大麻使用者は現在、中程度の THC 含有量（1%以上）の大麻を使用しており、0.3%未満の産業用品種の消費よりもそちらを好むとされている。後者を吸うと、吸引回数が増えるため、THC の吸収が遅くなる。このため、ある量によって得られる効果の強さが損なわれ、また、煙を繰り返して深く吸い込むことによる不快な副作用が生じ、さらに、産業用／繊維用大麻の主成分であるカンナビジオール（CBD）は、CB1 受容体で THC に拮抗し、THC の向精神作用を阻害することが分かっている。

6.1 大麻の効能による影響

上記の研究により、低用量の THC で大麻に似た効果が得られる可能性が示された。しかし、THC 含有量の低い大麻を吸った場合、実際の薬理効果よりも使用者の期待が主観的な高揚感に対してより重要な役割を果たす可能性がある。THC 含有量のごくわずかな大麻を含むプラセボタバコこの典型的な大麻の味でさえ、期待される向精神作用の一部を生み出す可能性がある（Jones & Stone 1970）。上記の言及された研究で示されるように、プラセボと THC1%以下を含む大麻のタバコを区別することは困難である。逆に、プラセボタバコは、今日では低級から中級に分類されるであろう THC を 2.7%含む大麻タバコと容易に区別できるように見える（Chait ら、1988 年）。

薬物の娯楽的使用者は、THC 含有量の高いカンナビスを好むことが実証されている。Chait and Burke (1994)の研究では、12 人の大麻常用者が 2 つの独立した同一の選択試験に参加し、別々のセッションで、まず 2 種類の効力（0.63%と 1.95%の THC）の大麻を試食した。2 回目のセッションでは、どちらの大麻をどれだけ吸うかを選択させた。その結果、被験者は低濃度の大麻よりも高濃度の大麻を選ぶことが多かった（24 人中 21 人）。

前述のように、ほとんどの人にとって、大麻とプラセボタバコを区別するための閾値濃度は、0.5-1.0%のようである。Chait ら(1988)の研究では、経験豊富な大麻使用者が THC2.7%の大麻タバコとプラセボを識別する訓練を受けた。0.9%の THC を含む大麻は主にプラセボと同様の反応を示し、1.4%の THC を含む大麻は実際の薬物使用と同様の反応を示した。使用者は一般に、吸入後すぐにプラセボと大麻を識別することができた。Chait ら(1988)は、90 秒間の吸入で THC2.7%の大麻とプラセボの薬物弁別を観察した。

従って、質の悪い大麻は、許容時間内に期待される向精神作用を引き起こさないため、すぐに判明できてしまう。効力は、一定量の THC を吸引するのに必要なパフの数に影響する。中程度の品質（THC 4-5%）の大麻は、最初の一服で軽度の向精神作用（THC 2 mg）を引き起こす。5.2 章の仮定を使用した場合、通常、10 mg の THC を吸った後に、5 パフを必要とし、望ましい高揚感が得られる（表 3 および図 5 を参照）。これに対し、THC 含有量 0.3% の大麻を吸う場合、2mg の THC を吸うには約 13 パフ、10mg を吸うには 67 パフが必要となる。ここでも、多くのパフを必要とすることによる時間の遅れと、頻繁に深く煙を吸い込むことによる不快な副作用が、このモードの大麻摂取のさらなる障害となっている。

表 3：大麻の THC 含有量の関数として、一定量の THC を吸入するのに必要なパフ数。
1 パフで 50mg のカンナビスを吸引することを想定している。

THC content in Cannabis (%)	Number of puffs necessary to smoke		
	2 mg	10 mg	20 mg
10	—	2	4
5	0.8	4	8
2	2	10	20
0.5	8	40	80
0.3	13	67	133
0.2	20	100	200

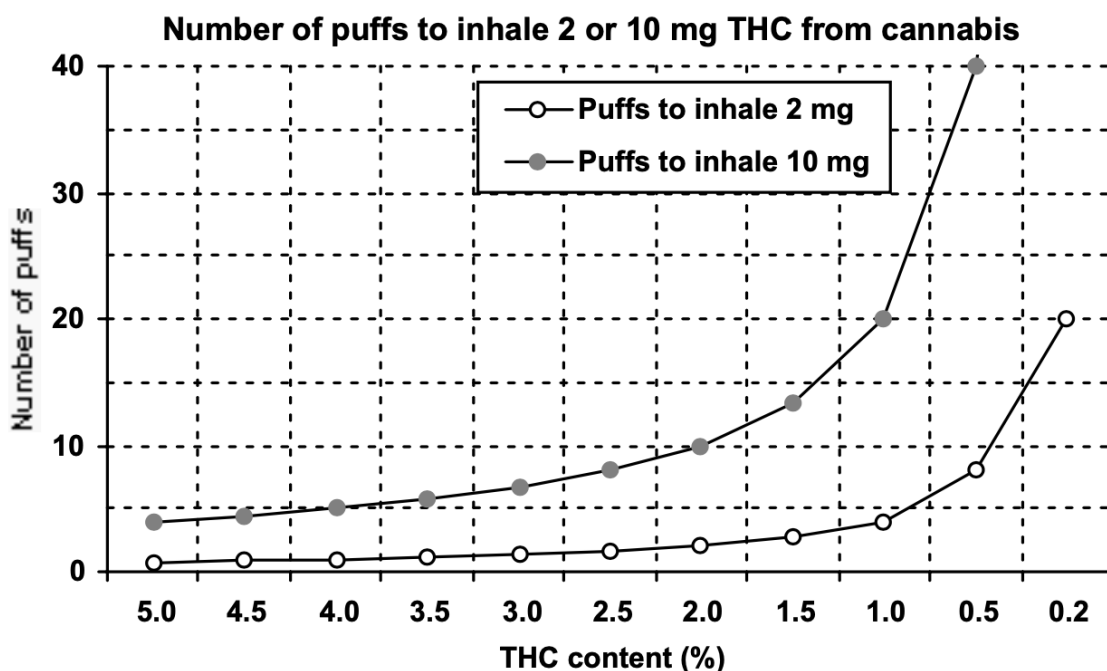


図 5：一定量の THC を吸うために必要なパフ数を大麻タバコ中の THC 濃度の関数として表したものの。

6.2 THC 含有量の歴史的推移

産業用大麻の薬物目的への適性を判断する際には、大麻の THC 含有量の歴史的な上昇傾向も考慮する必要がある。1960 年代後半から 1970 年代前半にかけて、研究者は通常、THC 約 1% の大麻を中程度の品質の大麻とみなしていた (Jones 1971、Weil et al.1968)。Jones (1971)はこう述べている。「我々の経験では、サンフランシスコで吸われる大麻には THC が 1%以上含まれていることはほとんどない。分析のため被験者から渡された "良い草" の標本には 1.5~3% の THC が含まれていたが、より典型的な分析値は 0.5%未満であった。米国で一般に市販されている大麻の THC は平均して 1.0%程度であると推測される。経験豊富な喫煙者は、この効能範囲の原料を平均的な品質と判断した」(p.360)。

また、1970 年代にはより高い効力の大麻が入手可能であったことを示す個別報告もある。Bowman と Phil (1973) は、大麻の常用者を対象に認知能力に関する研究を実施した。彼らの被験者から提供されたサンプルには 4-5% の THC が含まれており、研究者は「高活性大麻」と表示した。1970 年代初頭、カリフォルニア州パロアルトの PharmChem 研究所は、匿名で提出された数百の大麻サンプルの THC 含有量を検査し、報告した。1969 年から 1975 年までのストリートドラッグの分析傾向を振り返ってみると、かなり強力な大麻が米国の違法市場で入手可能であったことがわかる。「初期の定量分析では、平均的な大麻の THC は 1.0-2.5 パーセントの範囲であった。(中略) 5.0~10.0 パーセントの範囲のサンプルも珍しくはなかった」(Perry 1977)。

これは Tennant (1986) が 1970 年代の大麻の THC 含有量を 1~3%程度としたこととよく一致し、THC 含有量 5~10% の高級なシンセミラがすでに入手可能であったことを念頭に置いている。今日、EISohly ら (2000) などによれば、中程度の品質の大麻は THC を 3~7%程度含み、10~20% の高い効能が利用できるかもしれない。この傾向は、過去 30 年間にマリファナやシンセミヤの THC 含有量が 2 倍から 3 倍になったことを反映している。

このような街角の大麻の THC 濃度の上昇は、実験研究に使われた材料でも観察され、実験室の外で起こっている変化を再現しているが、常に少し遅れている。1970 年代初頭、Jones (1971) は、大麻による向精神作用に対する期待、経験、設定の影響に関する研究のため、THC0.9% の大麻を使用した。Weil ら(1968)も、0.9%THC の大麻を使用している。1980 年代には、ある研究 (Chait et al.1988) で THC0.9%が低品質、1.4%が中品質、2.7%が高品質とされ、別の研究 (Herning et al.1986) では 1.2%が低品質、3.9%が高品質とされた。1990 年代前半までは、THC1.0%の大麻が研究に用いられることもあった (Perez-Reyes et al.1991)。1986 年、Cohen は「1984 年に押収されたストリートサンプルの THC 量は平均 4.1%であった」と記している。(中略) これまでのすべての大麻研究は、THC1~2%の原料で行われており、現在の喫煙習慣を過小評価している可能性がある」(Cohen 1986)。

1990年代には、研究に使われる大麻の THC 濃度がさらに上昇した。Azorlosa ら(1995)の研究では、NIDA から提供された低用量の大麻タバコには 1.75%、高用量の大麻タバコには 3.55%の THC が含まれていることが判明した。しかし、3.75%の THC は、ElSohly ら (2000) が示したように、1990 年代半ばの米国ではすでに中程度の品質の大麻に相当するものであった。

このような大麻の命名法の傾向の例外として、1990 年代に行われた用量反応関係のシミュレーション研究がある。この研究では、THC を 0.9%含む大麻を高品質、0.3%を中品質、0.1%を低品質大麻と定義した(Harder and Rietbrock 1997)。以上から判断すると、「『専門的に』培養された大麻には最大 1%の THC が含まれ(中略)、最適でない条件で培養された大麻(自家用に自家培養されたもの)には最大 0.3%の THC が含まれる場合がある」と述べているこれらの研究者は、彼らの研究室の外の現実を認識していなかったようである。(p. 156)。

また、Harder と Rietbrock (1997) は、DEA (2001) の最近の文書で暗示されているように、実際の被験者と血漿中の THC 濃度の測定を含む研究を行わなかったことに注意すべきである。むしろ、Cocchetto ら(1981)のデータに基づく濃度反応関係をコンピューターモデルでシミュレートしたものである。従って、「...これらのデータから明らかにわかるように、1%、0.3%、さらには 0.1%の THC を含む低用量の大麻でさえ、通常『非活性』と呼ばれるが、『ハイ』であるという主観的報告および生理的指標を生み出すことができる」(p. 20055) という DEA 文書の主張は、ハーダー／リーチブロック研究で適用した方法についての根本的誤解を基にしているのである。上記の知見に照らせば、THC 含有量 0.3%または 0.1%の大麻を実際に吸った被験者が、プラセボ効果とは区別される向精神作用を経験したかどうかは疑わしいと思われる。

実際、ハーダーとリーチブロックが 0.3%と 0.1%の THC 大麻で行ったシミュレーションで得られた理論上の「ハイ」は、たとえばジョーンズ (1971) の研究で、プラセボタバコを使って行った研究で説明された「ハイ」の強さに似ている。さらに、Harder と Rietbrock が THC1%の大麻 (Cocchetto et al.1981) で生じた向精神性の強さと THC 血漿濃度の相関関係を THC0.3%と 0.1%の低品質大麻に外挿することの妥当性には疑問をもたざるをえない。

今日、THC 含有量 1%の大麻は質が悪いとされ、Azorlosa ら (1995) の研究で NIDA が研究者に提供した低用量の大麻タバコの約半分の THC しか含まれていない。1960 年代と 1970 年代に低品質の大麻とみなされたこともある THC0.5%の大麻は、今日の精神作用の可能性が低い中間タイプの大麻 (Brenneisen & Kessler 1987) の定義に当てはまるだろう (表 1 参照)。これは一般に、今日の利用者には大麻として受け入れられないだろう。THC 含有量が一般に 0.2%未満の今日の産業用大麻品種は、結果として、酩酊にはさらに適さないことになる。

6.3 同化率による影響

経口と吸入の経路を比較した結果、同化速度、すなわち THC の取り込みが効果の強さに重要な要因であることがわかった。摂取経路ではバイオアベイラビリティが低いため、同じ有効量を投与するには、吸入に比べ、経口投与では約 2~4 倍の THC が必要となる。投与量とバイオアベイラビリティに加えて、同化率は THC 摂取後の薬理作用の強さを決定する第 3 の要因である。

高 THC 大麻のように THC の全量を数分以内に吸入した場合、用量反応プロファイルは静脈内注射後のものと似ており、吸入後ほぼすぐに血漿濃度の特徴的なピークが見られる (Agurell et al.1986)。所望の効果を得るためには、比較的少量の THC が必要である。一方、THC の全量を長時間かけて吸入した場合 (低 THC 大麻の場合は不可避)、最大血漿中ピークはかなり低くなり、経口投与後のものより類似するため、同じ効果を得るためには全体的に高い用量が必要となる。

大麻の THC 濃度が高いため、短時間で同化し、数分以内に最高血漿濃度が高くなり、それに応じて強い作用が生じる。「従って、吸った THC の量だけでなく、吸った時間も重要である」 (Agurell et al.1986)。

Harder and Rietbrock (1997)は、1.0%、0.3%、0.1%の THC の大麻タバコを吸う間隔を短くした場合の影響をシミュレートした。彼らのモデルによると、1%THC (9 mg THC) の大麻タバコ 2 本の間に 60 分の投与間隔があれば、連続的な高揚感が得られるという。THC0.3%の大麻タバコの場合、効果のプラトーが長く続くには 30 分の投与間隔が必要である。また、彼らのコンピューターモデルは、3 時間以内に 6 本の大麻タバコを吸った場合、THC0.1%の大麻で「短期的な中程度の反応」を計測した。

THC の同化に要する時間は、精神作用の強さに重要な役割を果たす。このことは、アルコールなどの他の薬物でもよく知られている。0.1~0.5%のアルコールを含む「ノンアルコール」ビールを飲んだ場合、同じ量のアルコールを含む「アルコール飲料」を飲んだ場合と比べて、酔いははるかに弱くなる。その結果、軽度の精神作用を達成し維持するためには、THC が 0.3%以下の大麻を繰り返し広範囲に吸引する必要があり、娯楽目的の大麻消費者には好ましくない消費形態といえる。

6.4 喫煙パターンによる影響

大麻タバコは通常 10～20 分以内に吸引されるが、個人の喫煙習慣により個人差が大きくなる。ある程度、喫煙パターンの強化によって、比較的低い THC 含有量を補うことは可能である。Herning ら (1986) は、10 人の経験豊富な大麻使用者の喫煙行動を、THC 含有量のばらつきに対応して研究した。THC が 1.2% または 3.9% の大麻タバコを異なる日に吸引した。効力の弱いタバコは、より長いパフ、短いパフ間隔、より少ない量の希釈空気の吸入で吸引された。

一方、Perez-Reyes ら (1982) による研究では、喫煙者による適応はほとんどみられないことが判明した。6 人の被験者に、1.32%、1.97%、2.54% の THC を含む大麻タバコを 1 週間の間隔で「ハイ」になるまで吸ってもらう二重盲検クロスオーバー方式を行った。喫煙習慣が非常に似ているため、大麻タバコの効力、同化した THC の量、最大血漿濃度、そして達成された「ハイ」の間には正の相関があった。この結果から、大麻の効能に関係なく、喫煙のパターンはほぼ同じであることが判明した。主観的な高揚感の程度、心拍数の加速、THC と THC-カルボン酸の血漿濃度は、大麻の効能に比例しており、研究者らはこの用量反応は、1.32% と 2.54% の THC タバコの間で特に顕著であったと述べている。

大麻タバコの THC 濃度と得られる効果との間には、他の著者によっても同様の関係が報告されている (Cappell et al. 1973, Chait 1989, Chait & Burke 1994)。THC 含有量に対する喫煙パターンの適応はあるが、非常に低い効力に対する十分な補償はないようである。

大麻の強化効果、そしておそらくその乱用責任は、THC 含有量と正の相関があることが、さまざまな大麻の効能を用いた研究によって証明されている (Chait & Burke 1994)。この観察は、THC 含有量が減少するにつれて、大麻物質中の THC-濃度が最終的に臨界閾値に達し、それ以下では消費が強化されない、つまり、繰り返し消費したいという欲求が生じないことを意味している。

6.5 カンナビジオール含有量による影響

上記の研究は、薬物タイプの大麻に含まれる THC を吸入または経口投与することによって引き起こされる効果に焦点を当てたものである。多くの研究では、他のカンナビノイドの存在を明確にテストしていないが、使用された大麻は、THC が他のカンナビノイドを大きく支配する「薬物」の化学型であったと推測される。

多くの研究では、THC を含まない植物原料のタバコを使用し、定められた量の THC が添加され、他のカンナビノイドが存在しない。「産業用大麻」または「繊維用大麻」の品種から採取した大麻を吸おうとすると、状況は異なってくる。97 の大麻集団の分析を取り入れた表 1 (de Meijer 1992) によると、これらの品種ではカンナビジオール (CBD) が優勢で、CBD/THC 比が 10 であることも珍しくないことを示している (セクション 2.2.2 参照)。

従って、産業用大麻の向精神性の可能性を評価する際には、CBD の存在が THC 単独による作用を増強または阻害する可能性があるかどうかを検討する必要がある。

最近の研究では、カンナビジオール (CBD) は、CB1 カンナビノイド受容体において弱いアンタゴニストとして働き (Petitet ら、1998)、この受容体における THC の作用に拮抗することが示された (図 6 を参照)。アンタゴニストはある受容体における作用をブロックし、一方、脳 (CB1) カンナビノイド受容体における THC などのアゴニストは、受容体を活性化する。CBD のこの拮抗作用により、中間型や繊維型の大麻に含まれる少量の THC による向精神作用が軽減されるのである。

カンナビジオールの作用機序は複雑であり、完全には解明されていない。これまでにいくつかのメカニズムが確認されている。

●CBD は中枢の CB1 受容体においてアンタゴニストとして作用することが証明されている。Petitet ら (1998) による研究では、CBD は強力な古典的 CB1 受容体アゴニスト CP55940 による受容体の活性化をかなり減少させた。カンナビノイド受容体は、GTP アナログである [35S]GTP- γ -S の結合を刺激する。CP55940 は、[35S]GTP- γ -S の結合を約 80% 刺激し、EC50 は 53 nM (nanomol) であった。カンナビジオールは濃度反応曲線を右へシフトさせることができた。10 μ M の CBD 存在下での CP55940 の C50 は約 500nM であった。

●CBD は、EC50 が 3.2-3.5 μ M の vanilloid receptor type 1 を刺激し、最大効果はカプサイシンと同様であった (Bisogno et al.2001)。

●CBD は、エンドカンナビノイドであるアナンダミドの加水分解を弱く阻害し、その濃度を増加させた (Bisogno et al. 2001)。

●CBD は、チトクローム P-450 酸化系の不活性化を通じて肝ミクロソーム THC 代謝を阻害することにより、血漿 THC 濃度を増加させる (Bornheim et al.1995) (Bornheim et al.1998、Jaeger et al.1996)。マウスに CBD (120 mg/kg) で投与された THC の代謝に変化がみられた。12 mg/kg、THC の血中濃度が適度に上昇し、THC の曲線下面積 (AUC) が 50% 増加した。脳内 THC 濃度は 3 倍近く上昇した (Bornheim et al.1995)。CBD の人での THC の血漿濃度に対する効果はないか、または最小であった (Agurell et al.1981、Hunt et al.1981)。THC 及び THC 代謝物 (Bornheim et al.1994、Watanabe et al.1986)、他のカンナビノイド受容体作動薬 (Costa et al.1996)、さらに CBD (Bornheim et al.1994) の反復投与は、酵素誘導によりチトクローム P450 の活性を増加させた。

明らかに、CBD と THC の間の相互作用は複雑で、同時に発生するいくつかのプロセスを含んでいる。THC が引き起こす効果は、中枢神経系 (CNS) における抑圧作用と刺激作用の独特な混合によって特徴付けられるのに対し (Dewey 1986)、CBD は専ら抑圧作用を引き起こし、THC の刺激作用に拮抗するのである。

3 : EC50 は受容体における競合する結合状況において、特異的結合の半分を競合する競合品の有効濃度である。

しかし、その複雑さゆえに、THC と CBD が個々に引き起こす効果を理解しても、特に両化合物が存在する場合の用量反応関係を確実に予測することはできない。むしろ、これには対照的な臨床研究が必要である。

CBD 自体は向精神作用を発揮しないが、その他に臨床的に関連するいくつかの作用が認められており、その中には、てんかん患者における抗けいれん作用 (Cunha et al.1980)、運動障害における抗不安作用 (Consroe et al.1986) などがある。この調査の文脈で興味深いのは、精神に対する CBD の作用であり、睡眠誘発作用 (Carlini & Cunha 1981)、抗不安作用、抗精神病作用が挙げられる。THC の高用量は、不安、パニック反応、機能的な精神病状態を誘発することがある。Zuardi ら (1997) は、300mg の CBD を投与すると、スピーチシミュレーションモデルにおいて、10mg の鎮静剤ジアゼパムによるものと同程度の有意な不安の軽減が起こることを発見した。また同じ研究グループが、攻撃的行動、自傷行為、支離滅裂な思考、幻覚のために入院した若い統合失調症患者を治療した。患者らは4週間にわたり、毎日 CBD を 1,500mg まで投与され (Zuardi et al.2002)、結果、すべての症状が見事に改善された。

ヒトでは、40mg の CBD 経口投与により、20mg の THC 経口投与の作用が遅延し、わずかに強化された (Hollister & Gillespie 1975)。おそらく代謝的相互作用に起因する。逆に、CBD 及び THC の同時適用は、いくつかの THC 効果、中でも不安、THC に起因する他の主観的変化 (Zuardi et al.1982)、頻脈 (心拍の加速) (Karnior et al.1974) の著しいブロッキングを引き起こした。このブロッキングは、CBD と THC が 1:1 以上の比率で与えられることを必要とし、おそらく CB1 受容体における拮抗的相互作用に起因すると考えられる。

ブラジルのグループは、人間を対象とした最初の研究で、THC 単独および CBD との組み合わせで摂取した後の感情や感覚についてボランティアにインタビューした (Karniol et al.1974 年)。30mg の THC は強い精神活動を引き起こし、5 人の被験者のうち 4 人が 0 から 4 のスケールで 4 (最高) と評価した。CBD を THC と同時に投与すると、向精神作用の強さがかなり減少した。例えば、30mg の THC と 60mg の CBD を一緒に投与すると、2 人の被験者が「1」に、他の 3 人の被験者が「2」に評価を下げた (図 6)。CBD/THC の比率を段階的に増加させると、明らかに、経験を「4」と評価する被験者の数がゼロに減少した。このように、顕著な高揚感をもたらすことができる THC の経口投与量に 2 倍の量の CBD を加えることで、THC の効果がかなり低減されるようである。研究者らは、「CBD による $\Delta 9$ -THC の作用への干渉は、心理的反応の強さを定量的に変化させるだけにとどまらなかった」と述べている。CBD は症状も変化させ、混合物を投与された被験者は不安やパニックが少なくなったが、より快楽的な効果を報告するようになった (176 ページ)。「本研究の主要な発見は、CBD と $\Delta 9$ -THC の間で観察された明確な相互作用である。15~60mg の CBD は、脈拍加速、時間生産障害、心理的障害など、 $\Delta 9$ -THC のいくつかの効果を減衰させることができた」 (p. 176) と述べた。

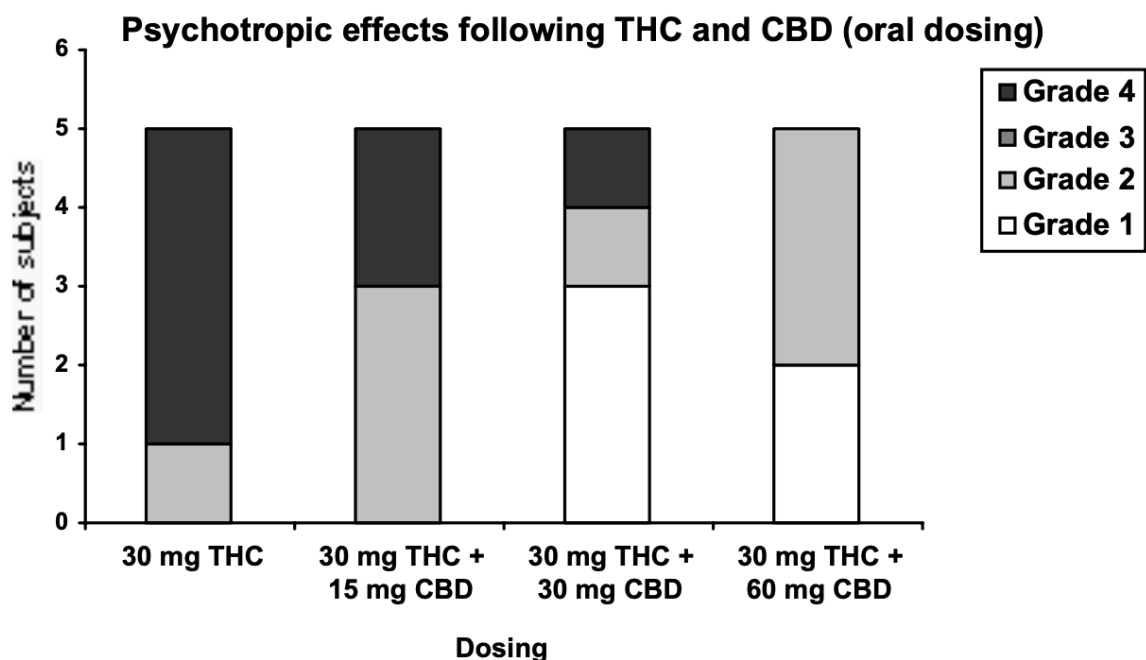


図 6：30mg の THC 単独または様々な用量の CBD とともに経口摂取した後の心理的「高揚」の強さ。
Karniol ら(1974)のデータに従って描画。

上記引用の DEA 文書 (DEA 2001) において、同機関はこの研究結果を誤って提示し、誤解を与えている。"Karniol と同僚 (1973、1974) は、カンナビジオール (CBD) が THC によって誘発される効果の一部をブロックすることを明確に証明した。より重要なことは、CBD は THC の心理的作用の一部を遮断したが、心理的反應の量的[sic]または強度を変化させることはなかった点である。CBD は THC の回避的效果をよりよくブロックすることができるようである。CBD は THC 投与によって生じる不安成分が実際に減少するように、被験者が報告する症状を変化させた (p.20057)。このように DEA の文書は、CBD が「THC の陶酔作用と強化作用を増強する」 (p.20065) 作用をもつと結論づけたのである。

実際、Karniol ら (1974) の研究では、CBD が THC によって引き起こされる心理的反應の強さを試験したすべての用量で減少させることが実証された。DEA が言及した「より快い効果」は、高用量の THC によって引き起こされる明らかに不快なほど強い「高揚感」の強度が低下したことに起因している可能性が高い。特に繊維麻に含まれる THC の量が少ないという状況において、これを CBD によって THC の効果が強化されたと解釈するのは間違いである。

2 つ目のより詳細な研究では、ブラジルのグループが、0.5mg/kg の THC (70kg の人で 35mg) を単回摂取した場合と、0.5mg/kg の THC と 1mg/kg の CBD を組み合わせた場合の効果を比較した (Zuardi et al.1982)。

ここでも CBD の添加により、マリファナ型の向精神作用だけでなく、不安も有意に減少した。不安は Spielberger の State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、マリファナ常習効果は Addiction Research Center Inventory for Marijuana Effects (ARCI-Ma) で測定された。

カンナビジオールはまた、THCのいくつかの身体的効果をブロックし、中でも頻脈がある (Karniolら1974年)。30mg の THC を経口投与すると、50 分後に脈拍が最大 135 拍/分まで増加したのに対し、プラセボでは 98 拍/分であった。一方、30mg の THC と 60mg の CBD を同時に摂取した場合、最大脈拍数は 106 回/分となった (Karniol et al.1974)。時間生産課題では、被験者は 60 秒間の期間を推定するよう求められた。プラセボ、30mg の THC、30mg の THC と 60mg の CBD を同時に摂取した場合の平均推定時間は 58 秒、34 秒、50 秒であり (Karniol et al.1974)、CBD の摂取は THC のみによる効果を著しく減少させることが再び示された。

今回の調査に最も関連するのは、喫煙による THC と CBD の相互作用を調査した唯一の研究 (Dalton et al.1976) の結果である。この研究でも、非常に低用量の THC (25 μ g/kg THC) と、THC が 0.3%未満の繊維麻の典型的な値である CBD/THC 比 7 を使用している。平均体重を 70kg と仮定し、15 人のボランティアは、500mg のプラセボタバコ、1.75mg の THC (0.35%の THC) を含むタバコ、10.5mg の CBD を含むタバコ、またはその組み合わせで喫煙した (図 7 を参照)。CBD は、効果が最大となる時間帯において、THC による心理的な「高揚感」を有意に ($p < 0.05$) 減少させた。

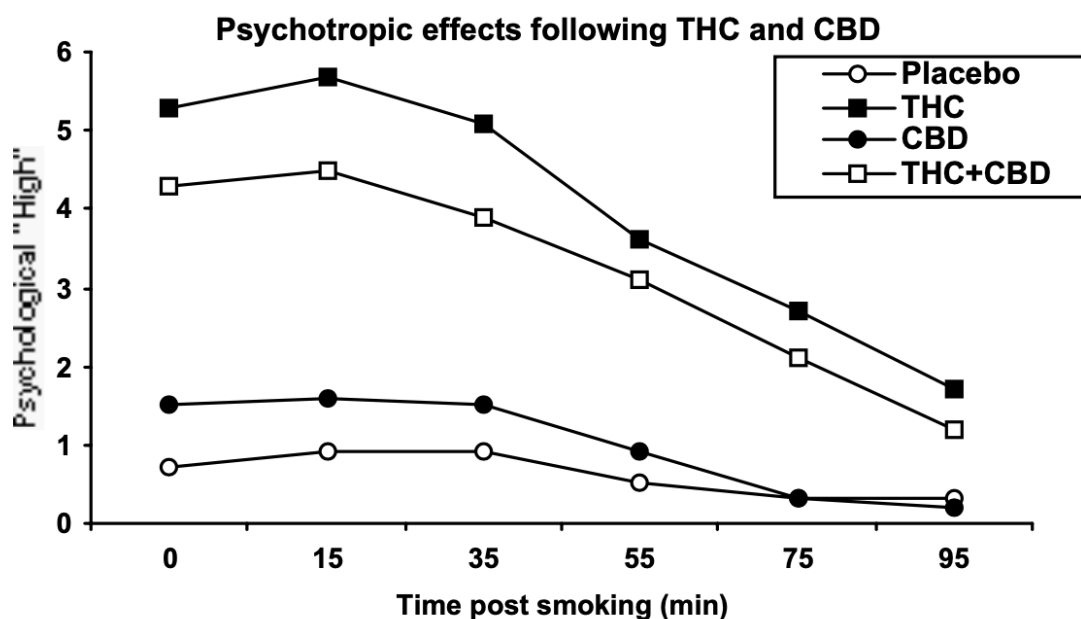


図7：プラセボと比較した25 μ g/kg THC、150 μ g/kg CBDまたは両者の組み合わせの喫煙後の心理的「ハイ」の強さと持続時間。Daltonら(1976)に従い描画。

6.6 CBD から THC への異性化

以上のことから、産業用大麻品種の主成分であるカンナビノイドである CBD は、それ自体では向精神作用を引き起こさないことが明らかとなった。しかし、CBD は化学的に THC に変換されることがよく知られている (Mechoulam 1973)。このため理論的には、産業用大麻は THC の強力な供給源となる。実際、CBD の異性化反応は、少なくともヨーロッパのある企業によって、薬用 THC の製造に利用されている。CBD の異性化により医療用ドラゴニノール (THC) を生産しているドイツ企業 THC Pharm の Steup 博士との個人的なコミュニケーションによると、異性化には以下のプロセスステップが含まれるそうである：繊維用大麻からアルコール抽出物を調製し、この抽出物を硫酸、塩酸、その他の酸で処理し、洗浄段階で酸の残留物を除去する (Steup 2001)

この一連の作業により、経口摂取用の THC 含有液体が生成される。繊維用大麻の CBD 含有量は約 0.5~1.5% で、中程度の品質の大麻の THC 含有量よりまだかなり低いことに注意する。従って、CBD から THC (おそらく、より安定で向精神性の低い Δ^8 -THC-異性体がほとんど) への異性化が完了しても、THC リキッドの品質はせいぜい低~中程度にとどまることになる。

従って、異性化を利用して「無害と思われる雑草を強力な煙製品に変える」という DEA のコンセプトを実現することは可能である (p.20058, DEA 2001)。しかし、この場合、異性化に加え、THC の含有量や純度が不明な液体を喫煙可能あるいは食用に適した材料に変換するためのさらなる処理が必要となる。このため、異性化処理は国内目的では非実用的である。異性化による THC の商業的な違法生産には、さらなる障害もある。それは、すでに違法な活動、すなわち規制薬物の生産と流通、大麻類似物質の窃盗と輸送を追加することによる限られた利益である。その結果生じるリスクは、一般的に収穫後のさらなる加工をほとんど必要としない高濃度の大麻作物を育てる必要がないという利点を上回ると思われる。

7. 結論と推奨事項

7.1 結論

本調査で提示された証拠と考察により、産業用大麻の薬物使用の可能性に関する以下の主要な結論が導き出された。

●低 THC 品種の「産業用大麻」の葉や花から少量とはいえ THC が生成されることから、この作物が薬物や娯楽用大麻として無秩序に使用される可能性が懸念されている。

●欧米の主要な麻生産国（EU、カナダ）は、農家による低 THC 認証品種の独占使用、ライセンスと報告の義務付け、THC のフィールドサンプリングと分析の義務付けにより、THC への公衆の暴露を制限することに成功している。EU では、認証された産業用大麻の品種は、植物の最も強力な部分に乾燥重量で 0.2%を超える THC を含んではならないことになっている。カナダでは、0.3%という制限が未だ適用されている。

●産業用大麻の薬物としての可能性について、品種、THC と CBD の含有量、消費形態の機能として、実験的な研究は事実上発表されていない。従って、この薬物ポテンシャルの評価は、現在のところ、逸話的証拠と、THC 含有量が非常に低く、一般に産業用大麻の品種の特徴である CBD 含有量が高くない大麻を用いた臨床研究の結果に頼らざるを得ない。

●EU やカナダで産業用大麻の喫煙を試みた個人からのほとんどの逸話的報告は、これらの品種が喫煙による娯楽的薬物使用には適さないという結論を支持している。主観的な高揚感は、経験できたとしても、希望するよりもはるかに弱く、プラセボ効果に起因する可能性がある。頭痛などの好ましくない副作用の発生が報告されているが、一貫性はない。

●軽い向精神作用でも、体重 70kg の人が 2~3mg の THC を吸わなければならない。最大 0.3%の THC を含む繊維麻大麻の場合、少なくとも 13 回吸引する必要がある。

●いくつかの研究によると、THC 含有量 0.5~0.9%の大麻を吸うと、プラセボを吸ったときと区別がつかなくなるそうである。70 年代前半に行われたある反対研究では、はるかに低い THC 量（0.44mg-THC0.1%の大麻に相当）を吸うと、弱い高揚感が生じる可能性があるとされている。この研究は、他のすべての知見と矛盾しているため、これらの結果は THC 含有量を定量化する際の分析上の問題によって引き起こされた可能性があり、独立した検証が必要となる。

●産業用大麻では、CBD が優勢な大麻草であり、CBD と THC の比率が 8 : 1 以上であることがよくある。いくつかの研究によると、喫煙や摂取した大麻草の CBD/THC 比が 2 : 1 であっても、同量の純粋な THC の主観的な高揚感をかなり軽減させ、産業用大麻のただでさえ低い精神活性をさらに低下させることがわかっている。

●軽度の向精神作用をもたらすには、約 10-20 mg の THC の経口摂取が必要である。これは、THC を 0.3%含む産業用大麻の乾燥物を 3.5~7g 食べることに相当する。ここでも、産業用大麻に含まれる CBD の向精神作用抑制効果により、さらに多量の摂取が必要である。

●産業用大麻に含まれる CBD を THC に化学異性化することは、比較的基本的なプロセスで可能である。しかし、得られた液体を合理的に定義された品質の食用または喫煙可能な製品に変換するためには、さらに下流の処理が必要である。

以上のことから、THC 含有量が 0.3%以下、平均 0.1%の産業用大麻が向精神作用を発揮する経路として、3つの可能性が考えられるとした。

1. 多量の繊維タイプの大麻の吸引

平均 THC 含有量を 0.1%と仮定すると、最小限の精神作用をもたらすためには、少なくとも 2 グラムの産業用大麻を吸引しなければならない。効果の強さは吸収率に依存するため、弱い効果を短時間で得るには短時間で吸わなければならない。実際の効果は、CBD の拮抗作用により、さらに弱くなる。広範囲かつ深い吸入が必要なため、不快な咳が出ることが多く、喫煙の継続に支障をきたす。繊維タイプの大麻の喫煙でハイになろうとした人からの逸話的な報告は成功しなかったという点で一致しており、このことから、産業用大麻の喫煙は、理論的な関連性しかないことがさらに示唆される。

2. 繊維タイプの大麻の多量経口摂取について

向精神性の閾値を超えるためには最低 10mg の THC が必要であり、快感的な高揚感を得るためには 20~30mg が必要であると仮定すると、THC0.1%の繊維タイプの大麻からそれぞれ 10g および 20~30g の乾燥物が必要である。存在する CBD が向精神性 THC 効果を 50%減少させると仮定すると、それぞれの効果を得るために 20 グラムおよび 40~60 グラムの乾燥物を消費する必要がある。このような量は相当なものであり、1-2 時間の期間にわたって消費できる可能性は低い。あるいはヘンプの葉や花をバターや植物油で調理して、親油性の THC を抽出することも可能である。このような製品の効力、品質、一貫性、味が、大麻ユーザーに受け入れられるかどうかは不明である。

3. CBD の THC への異性化

素人でも原理的には可能なようである。生産された品質不明の液体を摂取することができる。CBD 含有量を 1%と仮定すると、10g の乾燥物から 100mg の THC (主に Δ^8 -THC) を得ることが可能である。筆者らの知る限り、米国で見られるディッチウィード、カナダや EU で栽培されている産業用大麻でこのような試みは報告されていない。

中等度から高濃度の大麻の消費とは異なり、これらのシナリオの可能性はすべて、好ましくない消費パターンおよびまたは副作用によって制限されている。後者には、痛みを伴う咳、大量の繊維タイプの大麻の喫煙や摂取による頭痛の可能性、THC を含む脂肪抽出物や異性化生成物を摂取した際の制御不能な投与量や効果などがある。特に後者の品質管理の問題は、最初の液体をさらに精製、抽出、乾燥することで解決されるようだ。しかしこのような努力は、異性化を国内目的では不可能なものにしているようである。異性化による THC の商業的な違法生産には、さらなる障害もある。それは、すでに違法な活動、すなわち規制薬物の生産と流通、大麻類似物質の窃盗と輸送を追加することによる利益が限定的であることだ。その結果生じるリスクは、一般的に収穫後のさらなる加工をほとんど必要としない高濃度の大麻作物を育てる必要がないという利点を上回ると思われる。

以上のことから、THC 含有量が 0.3%未満の産業用大麻は、個人消費用の粗製大麻の代替品として使用される可能性はほとんどなく、商業的に違法に高力価の薬物に転換されることもないという考え方が強く支持される。限られた入手可能な情報に基づくと、個人が産業用大麻を急速かつ広範囲に喫煙することによって、あるいは大麻の植物材料または油性の抽出物を大量に摂取することによって、高揚感を得ようとする可能性を完全に否定することはできない。しかし、報告された残念な結果は、それ自体、国内および商業的使用に対する十分強い阻害要因となっているようである。これらの結果は、カナダと EU の政府が、産業用大麻プログラムがそのような使用から十分に保護しているという立場と一致している。

7.2 推奨事項

EU とカナダが示した例は、ヘンプ農業を許可する政治的意思を持つ政府が、乱用の可能性を最小限に抑えるよう管理できることを示している。産業用大麻の薬物としての可能性について米国政府が表明している懸念は、以下のような措置によってさらに緩和される可能性がある。

1. 産業用大麻品種の THC 含有量の許容上限を 0.3% に制限すべきである。南緯などの環境要因が THC 含量に与える影響についての懸念は、EU における中南米で栽培された品種の経験や、米国での比較研究圃場での評価を通じて対処されるべきである。

2. 対照研究は、以下の 2 つの疑問について、現在不十分なエビデンスを解決する必要がある。

- 十分な量の THC を供給するために必要な量の産業用大麻を、現実的に 1 回で吸引または摂取することができるかどうか。

- 潜在的に生じる高揚感が望ましいものか、不快な副作用を伴うものか。

そのような研究では、THC と CBD の含有量が知られている関連する産業用大麻の品種の葉や花を現実的な量で喫煙・摂取することが必要である。

8. 参考文献

- Agurell S, Carlsson S, Lindgren JE, Ohlsson A, Gillespie H, Hollister L. Interactions of delta 1-tetrahydrocannabinol with cannabiniol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabiniol and cannabidiol by mass fragmentography. *Experientia* 1981;37(10):1090-1092.
- Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, Ohlsson A, Widman M, Gillespie H, Hollister L. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmacol Rev* 1986; 38(1): 21-43.
- Agurell S, Leander K. Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of Cannabis (hashish) during smoking. *Acta Pharm Suec* 1971;8(4):391-402.
- Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML. Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272(2):560-569.
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(2):89-97.
- Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, Di Marzo V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001;134(4):845-852.
- Bocsa, I. Genetic improvement: conventional approaches. In: Ranalli, P. ed. *Advances in Hemp Research*. Binghamton NY: Haworth Press, 1999.
- Bornheim LM, Everhart ET, Li J, Correia MA. Induction and genetic regulation of mouse hepatic cytochrome P450 by cannabidiol. *Biochem Pharmacol* (1994 Jul 5) 48(1):161-71.
- Bornheim LM, Grillo MP. Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol: possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. *Chem Res Toxicol* 1998;11(10):1209-1216.
- Bornheim LM, Kim KY, Li J, Perotti BY, Benet LZ. Effect of cannabidiol pretreatment on the kinetics of tetrahydrocannabinol metabolites in mouse brain. *Drug Metab Dispos* 1995; 23(8): 825-31.
- Bowman M, Phil RO. Cannabis: psychological effects of chronic heavy use. A controlled study of intellectual functioning in chronic users of high potency Cannabis. *Psychopharmacologia* 1973;29(2):159-170.
- Brady KT, Balster RL. The effects of delta 9-tetrahydrocannabinol alone and in combination with cannabidiol on fixed-interval performance in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;72(1):21-26.
- Brenneisen R, Kessler T. *Psychotrope Drogen. V. Die Variabilität der Cannabinoidführung von Cannabispflanzen aus Schweizer Kulturen in Abhängigkeit von genetischen und ökologischen Faktoren [Psychotropic drugs. V. Variability of cannabinoid liberation from Cannabis plants grown in Switzerland in relation to genetic and ecologic factors]*. *Pharm. Acta Helv* 1987;62(5-6): 134-139.
- Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta 9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(10):446-452.
- Caldwell DF, Myers SA, Domino EF, & Merriam PE. Auditory and visual threshold effects of marihuana in man. *Percept Motor Skills* 1969a; 29:755-759.

- Caldwell DF, Myers SA, Domino EF, Merriam PE. Auditory and visual threshold effects of marihuana in man: Addendum. *Percept Motor Skills* 1969b;29:922.
- Cappell H, Kuchar E, Webster CD. Some correlates of marihuana self-administration in man: a study of titration of intake as a function of drug potency. *Psychopharmacologia* 1973;29(3):177-184.
- Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):417S-427S.
- Chait LD, Burke KA. Preference for high- versus low-potency marijuana. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49(3):643-647.
- Chait LD, Evans SM, Grant KA, Kamien JB, Johanson CE, Schuster CR. Discriminative stimulus and subjective effects of smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94(2):206-212.
- Chait LD. Delta-9-tetrahydrocannabinol content and human marijuana self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;98 (1): 51-55.
- Chesher GB, Bird KD, Jackson DM, Perrignon A, Starmer GA. The effects of orally administered delta 9-tetrahydrocannabinol in man on mood and performance measures: a dose-response study. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;35(4):861-864.
- Chiang CW, Barnett G. Marijuana effect and delta-9-tetrahydrocannabinol plasma level. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36(2):234-8
- Clarke RC, Watson DP. Botany of natural Cannabis medicines. In: Grotenhermen F, Russo E, eds. *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Binghamton NY: Haworth Press, in press (2002).
- Cocchetto DM, Owens SM, Perez-Reyes M, DiGuseppi S, Miller LL. Relationship between plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentration and pharmacologic effects in man. *Psychopharmacology* 1981;75(2):158-164.
- Cohen S. Marijuana research: Selected recent findings. *Drug Abuse and Alcoholism Newsletter* 1986;15(1):1-3.
- Commission Regulation (European Commission) No 2860/2000 of 27 December 2000. *Official Journal of the European Communities* L 332, 28/12/2000 P. 0063 – 0075. Retrived November 15, 2001 from the World Wide Web: <http://europa.eu.int/eur-lex/>.
- Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci* 1986; 30(4): 277-82.
- Costa B, Parolaro D, Colleoni M. Chronic cannabinoid, CP-55,940, administration alters biotransformation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996;313(1-2):17-24.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21(3):175-185.
- Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE, Forney RB. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19(3):300-309.
- De Meijer EPM, van der Kamp H, van Eeuwijk FA. Characterisation of Cannabis accessions with regard to cannabinoid content in relation to other plant characters. *Euphytica* 1992;62:187-200.
- Dewey WL. Cannabinoid Pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986;38:151-178.
- Domino EF, Rennick P, Pearl JH. Short-term neuropsychopharmacological effects of marihuana smoking in experienced male users. In: Braude MC, Szara S, editors. *The pharmacology of*

- marihuana. A Monograph of the National Institute of Drug Abuse. New York: Raven, 1976;393-412.
- Drug Enforcement Administration. Denial of Petition. Federal Register, Vol. 66(75), April 18, 2001, p. 20038-20076.
- ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B, Banahan BF. Potency trends of Δ 9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J Forensic Sci* 2000;45(1):24-30.
- Fairbairn JW, Liebmann JA. The cannabinoid content of *Cannabis sativa* L grown in England. *J Pharm Pharmacol*;1974;26(6):413-419.
- Fetterman PS, Keith ES, Waller CW, Guerrero O, Doorenbos NJ, Quimby MW. Mississippi-grown *Cannabis sativa* L: preliminary observation on chemical definition of phenotype and variations in tetrahydrocannabinol content versus age, sex, and plant part. *J Pharm Sci* 1971; 60(8): 1246-1249.
- Frank B. Managing Director, Badische Naturfaseraufbereitung, Malsch. Personal communication, 1999.
- Frohne D. Systematik des Pflanzenreichs [Systematics of the Plants]. Fischer: Stuttgart, 1992.
- Frytak S, Moertel CG, Rubin J. Metabolic studies of delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer patients. *Cancer Treat Rep* 1984; 68(12): 1427-1431.
- Garrett ER, Hunt CA. Physicochemical properties, solubility, and protein binding of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci* 1974;63(7):1056-64.
- Gill EW, Jones G. Brain levels of, Δ 1-tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice --correlation with behaviour, and the effect of the metabolic inhibitors SKF 525A and piperonyl butoxide. *Biochem Pharmacol* 1972; 21(16): 2237-48.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 2002, in press.
- Hänsel R, ed. Cannabis. In: Bruchhausen, F. von, ed. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis [Hager's Handbook of the Pharmaceutical Practice]. Vol. 4 (Drogen [Drugs]). Berlin: Springer, 1992.
- Harder S, Rietbrock S. Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35(4):155-159.
- Harvey DJ. Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids. In: Watson RR, editor. *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse. Volume III*. Boca Raton, Florida: 1991; 279-365.
- Health Canada. Schedule 1089: Industrial Hemp Regulations and Amendment to Schedule II of the Controlled Drugs and Substances Act and Amendment to the Schedule to the Narcotic Control Regulations. April 1, 1998 (<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/hemp.html>)
- Health Canada. List of Approved Cultivars for the 2002 Growing Season. January 23, 2002. <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/hemp.html>
- Herning RI, Hooker WD, Jones RT. Tetrahydrocannabinol content and differences in marijuana smoking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;90(2):160-162.
- Hollister LE, Gillespie H. Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol. II. Cannabinol and cannabidiol. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18(1): 80-83.

- Hollister LE, Gillespie HK, Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S. Do plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):171S-177S.
- Höppner F, Greef JM. Kurzdarstellung der Ergebnisse zu Tetrahydrocannabinol (THC)-Untersuchungen bei Hanf (1992-1999). Institut für Pflanzenbau und Grünlandwirtschaft der Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft: Braunschweig, 2000.
- Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992;16(5):276-282.
- Hunt CA, Jones RT, Herning RI, Bachman J. Evidence that cannabidiol does not significantly alter the pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981 9(3):245-60.
- IACM 1997-2001. Personal communications from several members of the German ACM and the IACM to the author who was Chairman of the ACM and now is Chairman of the IACM.
- Isbell H, Gorodetzky CW, Jasinski D, Claussen U, VonSpulak F, & Korte F. Effects of 9-tetrahydrocannabinol in man. *Psychopharmacologia* 1967;11:184-188.
- Jaeger W, Benet LZ, Bornheim LM. Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica* 1996;26(3):275-84.
- Jones RT, Stone GC. Psychological studies of marijuana and alcohol in man. *Psychopharmacologia* 1970;18(1): 108-117.
- Jones RT. Marijuana-induced "high": influence of expectation, setting and previous drug experience. *Pharmacol Rev* 1971;23:359-369.
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman N, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta -9- tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* 1974; 28(1): 172-177.
- Kiplinger GF, Manno JE, Rodda BE, Fornery RB, Haine SE, East R, Richards AB. Dose-response analysis of the effects of tetrahydrocannabinol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:650-657.
- Law B, Mason PA, Moffat AC, Gleadle RI, King LJ. Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of Cannabis resin. *J Pharm Pharmacol* 1984;36(5):289-94.
- Liguori A, Gatto CP, Robinson JH. Effects of marijuana on equilibrium, psychomotor performance, and simulated driving. *Behav Pharmacol* 1998;9:590-609.
- Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H. Clinical effects and plasma levels of delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC) in heavy and light users of Cannabis. *Psychopharmacology (Berl)* 1981;74(3): 208-212.
- Lucas VS, Laszlo Jr, Laszlo J. Delta 9-Tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. *JAMA* 1980;243(12): 1241-1243.
- Lukas SE, Mendelson JH, Benedikt R. Electroencephalographic correlates of marijuana-induced euphoria. *Drug Alcohol Depend* 1995;37(2):131-140.
- Mclsaac W, Fritchie G, Idanpaan-Heikkila J, Ho B, Englert L. Distribution of marijuana in monkey brain and concomitant behavioural effects. *Nature* 1971;230(5296):593-4.
- Mechoulam R. Marijuana: Chemistry, pharmacology, metabolism, and clinical effects. NY: Academic Press, 1973.
- Mediavilla V, Brenneisen R. THC-Gehalt von Industriehanf-Sorten [THC content of industrial hemp varieties. *Mitt Ges Pflanzenbauwiss* 1996;9:243-244.

- Nahas G, Latour C. The human toxicity of marijuana. *Med J Aust* 1992;156(7):495-7.
- Nahas GG, editor. *Marihuana in Science and Medicine*. Raven Press: New York, 1984, p. 31.
- Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28(3): 409-416.
- Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Single dose kinetics of deuterium labelled Δ^1 -tetrahydrocannabinol in heavy and light Cannabis users. *Biomed Mass Spectrom* 1982;9(1):6-10.
- Perez-Reyes M, Di Guiseppi S, Davis KH, Schindler VH, Cook CE. Comparison of effects of marihuana cigarettes to three different potencies. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31(5):617-24.
- Perez-Reyes M, White WR, McDonald SA, Hicks RE, Jeffcoat AR, Cook CE. The pharmacologic effects of daily marijuana smoking in humans. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40(3):691-694.
- Perry DC. Street drug analysis and drug use trends 1969-1975. Part II. *PharmChem Newsletter* 1977;6(4): 1-3.
- Petitot F, Jeantaud B, Reibaud M, Imperato A, Dubroeuq MC. Complex pharmacology of natural cannabinoids: evidence for partial agonist activity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. *Life Sci* 1998;63(1):PL1-6.
- Petro DJ, Ellenberger C Jr. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):413S-416S.
- Pitts JE, Neal JD, Gough TA. Some features of Cannabis plants grown in the United Kingdom from seeds of known origin. *J Pharm Pharmacol* 1992;44(12): 947-951.
- Robbe HWJ. Influence of marijuana on driving. Maastricht, Institut for Human Psychopharmacology, Universität Limburg 1994.
- Scheifele, G, Hinz H, Davies, K, Bliss Calder, K-J, Bowman, M. Kemptville College/University of Guelph, Thunder Bay, ON, Canada. 1998 Ontario studies in determining the genetic stability, environment and latitude effect on the levels of delta-9-THC for industrial hemp varieties, 1999.
- Schultes RE, Klein WM, Plowman T, Lockwood TE. Cannabis: an example of taxonomic neglect. *Harvard Bot Mus Leaflets* 1974;23: 337-367.
- Sporkert F, Pragst F, Ploner CJ, Tschirch A, Stadelmann AM. Pharmacokinetic investigation of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites after single administration of 10 mg Marinol in attendance of a psychiatric study with 17 volunteers. Poster at the 39th Annual International Meeting, The International Association of Forensic Toxicologists, Prague, Czech Republic, August 26 - 30, 2001: 62.
- Steup Ch. Personal communication, November 2001.
- Sticht G, Kaferstein H. Grundbegriffe, Toxikokinetik und Toxikodynamik. In: Berghaus G, Krüger HP, editors. *Cannabis im Straenverkehr*. Stuttgart: Gustav Fischer, 1998.
- Tennant FS Jr. The clinical syndrome of marijuana dependence. *Psychiatric Annals* 1986;16(4):225-234.
- Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, Galetto G, and the DATRI 004 Study Group. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1997;13(4):305-15.

- Turner CE, ElSohly HN, Lewis GS, Lopez-Santibanez I, Carranza J. Constituents of *Cannabis sativa* L., XX: the cannabinoid content of Mexican variants grown in Mexico and in Mississippi, United States of America. *Bull Narc* 1982;34(1):45-59.
- Turner JC, Mahlberg PG, Lanyon V, Pleszcynska J. A temporal study of cannabinoid composition in continual clones of *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae). *Bot Gaz* 1984;146: 32-38.
- Wall ME, Sadler BM, Brine D, Taylor H, Perez-Reyes M. Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol, in men and women. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(3):352-363.
- Watanabe K, Arai M, Narimatsu S, Yamamoto I, Yoshimura H. Effect of repeated administration of 11-hydroxy-delta 8-tetrahydrocannabinol, an active metabolite of delta 8-tetrahydrocannabinol, on the hepatic microsomal drug-metabolizing enzyme system of mice. *Biochem Pharmacol* 1986;35(11):1861-1865.
- Weil AT, Zinberg NE, Nelsen JM. Clinical and psychological effects of marijuana in man. *Science* 1968;162:1231-1242.
- Zuardi AW, Guimarães FS. Cannabidiol as an anxiolytic and antipsychotic. In: Mathre ML, editor. *Cannabis in medical practice: a legal, historical and pharmacological overview of the therapeutic use of marijuana*. Jefferson, NC: McFarland & Co. 1997:133-141.
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta-9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;76(3): 245-250.
- Zuardi AW, Guimarães FS, Guimarães VMC, Del Bel EA. Cannabidiol: Possible therapeutic application. In: Grotenhermen F, Russo E, editors. *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Binghamton (NY): Haworth Press, 2002, in press.

付録 I

付属書 XIII からの抜粋。

欧州委員会規則 (EC) No 2860/2000. 2000 年 12 月 27 日付は、特定の農作物の生産者に対する支援制度を確立する理事会規則 (EC) No 1251/1999 の適用に関する詳細規則を定めた規則 (EC) No 2316/1999 を修正し、繊維のために栽培するフラックス (亜麻) およびヘンプを含め、設定領域に関する規則を定め、ギリシャおよびポルトガルに関する基準領域を修正するものです Official Journal L 332, 28/12/2000 P. 0063 - 0075
(中略)

ヘンプの品種における Δ 9-THC (テトラヒドロカンナビノール) 含有量の定量的測定のための共同体方法について

1. 適用範囲と領域

本法は、ヘンプ (*Cannabis sativa* L.) の品種中の Δ 9 テトラヒドロカンナビノール (THC) 含量を測定することを目的とする。本方法は、適宜、本明細書に記載された手順 A または B を適用することを含む。

本法は、適切な溶媒で抽出した後、ガスクロマトグラフィー (GC) により Δ 9-THC を定量するものである。

1.1. 手順 A

手順 A は、規則 (EC) No 1251/1999 の第 5a 条(2)に規定される製造上の確認に使用される。

1.2. 手順 B

手続き B は、本規則第 7 条 b (1) の第 3 号に言及された場合、および、規則 (EC) No 1251/1999 の第 5a (1) の第 2 号に定められた条件が、2001/02 販売年から援助対象ヘンプの品種リストに含めることを目的として満たされていることを確認するために使用されます。

2. サンプリング

2.1. サンプル

- 手順 A : 所定のヘンプの品種の立毛作物において、選択した各株の少なくとも 1 つの雌花序を含む 30cm の部分を採取する。サンプリングは、開花開始後 20 日から開花終了後 10 日までの期間に、日中、圃場を代表するサンプルとなるように系統的なパターンに従って行うが、作物の端は除くものとする。

加盟国は、開花開始後 20 日から開花終了後 10 日の間に、栽培品種ごとに、上記の規則に従って他の代表サンプルを採取することを条件に、開花開始後 20 日の間にサンプリングを実施することを許可することができる。

- 手順 B : 所定の品種のヘンプの立毛作物において、選択した各株の上部 3 分の 1 を採取する。サンプリングは開花終了後 10 日間、日中に、サンプルが圃場を代表するように系統的なパターンに従って行うが、作物の端は除くこと。雌雄異株の品種の場合は、雌株のみを採取しなければならない。

2.2. 2.2 サンプルサイズ

- 手順 A : サンプルは、圃場あたり 50 株の一部から構成されるものとする。

- 手順 B : サンプルは、1 圃場あたり 200 株の一部からなる。

各サンプルは、布または紙袋に入れ、潰さずに実験室に送り、分析に供する。

加盟国は、必要な場合、反対分析のために採取される第二の試料について規定することができる。
生産者または分析に責任を負う機関のいずれかが保管する。

2.3. 試料の乾燥および保管

(...)

3. THC 含有量の測定

3.1. 試験サンプルの調製

(...)

3.2. 試薬および抽出液

(...)

3.3. Δ^9 -THC の抽出

3.4. ガスクロマトグラフィー

(...)

4. 測定結果

分析結果は、定重乾燥した分析試料 100g 当たりの Δ^9 -THC のグラム数で小数点以下 2 位まで表示する。

分析試料を一定重量に乾燥させたもの 100g 当たりの Δ^9 -THC のグラム数で表示する。100g あたり 0.03g の許容範囲を適用する。

- 手順 A : 1 つの試験試料につき 1 回の測定。

ただし、得られた結果が Regulation (EEC) No 1251/1999 の Article 5a(1) の第 2 サブパラグラフに規定される限界値を超えている場合、分析試料ごとに 2 回目の測定を実施しなければならず、2 回の測定の平均値を結果とする。

- 手順 B: 結果は、試験サンプルごとに 2 回の測定の平均値に相当する。