

分担研究報告書

大麻の実態調査，海外の規制情報の把握

1. 大麻の主なカンナビノイド成分の製造法に関する調査（文献調査）

研究分担者：花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）
研究協力者：田中 理恵（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

研究要旨

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分について文献調査を行なった。情報検索ツールとして SciFinder を主に用い、PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった。SciFinder による検索の結果、(-)-*trans*- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) の CAS 登録番号「1972-08-3」で検索したところ 9561 件がヒットした。このうち「preparation」で and 検索をかけた結果 896 件がヒットした。その結果をもとに大麻草由来のカンナビノイドの合成法について文献調査を行なった。その結果、カンナビノイドは古くから合成が試みられており、近年でも新規の合成法が報告されていること。カンナビノイドのうち活性物質である Δ^9 -THC についての合成研究が多いこと。 Δ^9 -THC は二つの不斉中心を持ち、また 9,10 二重結合は熱力学的により安定な 8,9 二重結合に異性化するため、合成方法によっては位置および立体異性体の副生を伴うこと、最近では立体選択的かつ効率の良い合成法が報告されていること、などの知見が得られた。また、近年でも新規の合成手法を用いたカンナビノイドの合成法が報告されているため、今後も引き続き調査していく必要があると考えられる。

A. 研究目的

大麻は大麻草 (*Cannabis sativa* L.) 及びその製品のことをいう。大麻草はアサ科 (*Cannabaceae*) の雌雄異株の一年生草本であり、西アジア～エジプト原産と言われている。紀元前より人類に利用されており、大麻草の茎よりとれる繊維は衣服などに、種子は麻の実、ヘンプシードオイルとして食用に、また生薬の麻子仁としても利用される。また大麻草は繁殖力が非常に強いという特徴もある[1-8]。

大麻草にはカンナビノイドと総称される炭素、水素、酸素のみからなる固有の化合物群が含まれている (Fig.1)。カンナビノイドは炭素 21 個からなるテルペノフェノリック骨格を持ち、酢酸—マロン酸経路由来のオリベトール酸 *olivetolic acid* とメバロン酸経路由来のゲラニルニリン酸 *geranyl pyrophosphate* から生合成される。Turner らは 1980 年に大麻草に 423 種の化合物が含まれ、そのうち 61 種がカンナビノイドであると報告している [9]。Elsohly らは 2005 年に 493 種の化合物、うち 70 種がカンナビノイドであると報告し、さらに 2016 年に Elsohly らは 565 種の化合物、うち 120 種がカンナビノイドと報告している [10-11]。大麻草に含まれる

カンナビノイドについて様々な研究がされており、最近でも新規化合物が単離・構造決定されている [12-14]。

カンナビノイドの中には幻覚作用などの中枢作用を持つ化合物があり、このうち Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) が最も中枢作用が強く大麻草の活性本体である。 Δ^9 -THC は生の植物体中ではフェノールカルボン酸体である Tetrahydrocannabinolic acid (THCA) の状態で存在する。THCA 自体は活性を持たないが、収穫後や保存中の乾燥や、光や熱にさらされることによって脱炭酸がおこり活性体である Δ^9 -THC へと変化する (Fig.1) [1]。

大麻草についてはカンナビノイドを中心に、1900 年代ごろから現在まで様々な研究がされている [1-7]。合成研究についても Δ^9 -THC を中心にこれまで多くの合成の報告がある。今回我々は、カンナビノイドの合成について文献調査を行なったので以下に報告する。

B. 研究方法

大麻草 (*Cannabis sativa* L.) の成分について文献

調査を行なった。情報検索ツールとして SciFinder を主に用い、PubMed および Google Scholar も併用して検索を行なった。検索語として、Cannabis sativa, cannabinoid, tetrahydrocannabinol, THC, synthesis, preparation 等を用いた。また必要に応じ化合物検索も行った。

C. 研究結果及び考察

SciFinder による文献検索の結果、(-)-*trans*- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)の CAS 登録番号「1972-08-3」で検索したところ 9561 件がヒットした。このうち「preparation」で and 検索をかけた結果 896 件がヒットした (2020 年 9 月時点)。これらの検索結果をもとに文献調査を行ない、主に Δ^9 -THC の合成法について以下にまとめた。文献情報については Table1 に示した。

1. 初期の Δ^9 -THC の合成

大麻草由来のカンナビノイドのうち、特に Δ^9 -THC はその特異な構造と生理活性のため、古くから合成研究が試みられており、近年でも新規の合成法が報告されている。 Δ^9 -THC は ABC-三環系カンナビノイドであり、芳香族部分と脂環式部分で構成されている。これらの化合物の立体選択的合成の効果的なアプローチのひとつは、*3*-dihydroxybenzenen 誘導体とキラルなモノテルペン誘導体の酸触媒によるカップリング反応を利用したものである。

1896 年に、Wood らは、大麻草よりカンナビノイドである cannabinol (CBN)[15-16]を単離した。1930 年代初めには Cahn[17-19]と Bergel[20]によってその部分構造が解明された。1940 年に Adams らと Todd らは、CBN の合成と CBD の単離を報告した[21-25]。このうち Adams らは一連の研究において、CBD を酸で処理すると異性化し、生理活性の高い粘稠な油状物質になることを見いだした[26-28]。この物質の構造解明も試みられたが、tetrahydrocannabinol の二重結合の位置と 6a, 10a 位の立体配置が不明であった (Fig. 2)。

1964 年に Gaoni と Mechoulam によってこの Adams らによる研究が再検討された結果、大麻の主要な精神活性成分である Δ^9 -THC の正しい絶対構造、*trans*-(6a*R*, 10a*R*)が決定された[29-30]。この研究において Δ^9 -THC と (-)-*trans*- Δ^8 -tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) が、それぞれラセミ体として合成された。Olivetol dimethyl ether の ortho 位を Li 化し、これに geranial を反応させたのち、そのままピリジン中 *p*-TsCl と反応させて、CBD dimethyl ether を全収率 7%で得た。これを脱メチル化すると、(±)-CBD が生

成し、続いて酸性条件下で反応させた結果、(±)-*trans*- Δ^9 -THC が最大収率 70%で得られた[31-32]。これは Δ^9 -THC の生合成を模倣した初の合成法である (Fig. 3)。

1967 年に Mechoulam らは初の (-)- Δ^8 -および (-)- Δ^9 -THC の立体特異的合成を報告した[33-34]。Olivetol をジクロロメタン中で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の存在下、室温で (-)-*cis/trans*-verbenol と反応させると、(-)- Δ^8 -THC が 35%の収率で得られ、これをトルエン中、 -15°C で HCl, ZnCl_2 により塩化水素化し、THF 中 NaH 存在下で還流して (-)- Δ^9 -THC に変換した。また、olivetol を *p*-TsOH 存在下、(-)-*cis/trans*-verbenol と反応させると 45%の収率で 4-*trans*-(2-olivetyl)pinene が生成し、これを室温で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と反応させると 85%の収率で (-)- Δ^8 -THC が得られた (Fig. 4)。

1967 年に Petrzilka らは、olivetol と (+)-*cis/trans p*-mentha-2,8-dien-1-ol の異性体混合物を $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}(\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$ とジクロロメタン中 20°C で 63 時間反応させると、olivetol の C_4 でのアルキル化で生じる異性体と一緒に CBD がメジャーな生成物として合成できることを報告した[35] (Fig. 5)。

1969 年に Petrzilka らは、(+)-*cis/trans p*-mentha-2,8-dien-1-ol と olivetol の強酸存在下での反応を報告した[36]。これはアセタールの代わりに *p*-TsOH, HCl, TFA などの強酸存在下で (+)-*cis/trans p*-mentha-2,8-dien-1-ol と olivetol をベンゼン中で 80°C で 2 時間加熱すると、Friedel-Crafts のアルキル化、ジベンゾピラン閉環、および Δ^9 -から Δ^8 -の二重結合の異性化が起こり、CBD は生成せずに (-)- Δ^8 -THC が 53%の収率で得られた。この反応では、異常な Δ^8 -THC (*abn*- Δ^8 -THC; Fig. 6)が 13.3%, 2対1のメンタジエノール-olivetol 付加物とその異性体が 5.5%得られ、未反応の olivetol が 20%回収された。(-)- Δ^8 -THC から (-)- Δ^9 -THC への変換は 2 工程で行われた。すなわち (-)- Δ^8 -THC を ZnCl_2 と HCl で反応させると C_9 塩化物体のジアステレオマー混合物が生成され、K *tert*-amylate による脱塩化水素化で (-)- Δ^9 -THC が生成し、これらの反応は等量的に進行した[35-36]。 (Fig. 5)

1974 年に Razdan らは、1mol%の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と MgSO_4 存在下、 0°C で (+)-*cis/trans*-olivetol を *p*-mentha-2,8-dien-1-ol と反応させると (-)- Δ^9 -THC を 50%の収率で生成できることを報告した[37]。また、この穏やかな条件下では、(-)- Δ^9 -THC から (-)- Δ^8 -THC への二重結合の異性化は起こらないこと

がわかった (Fig. 5).

2. その他のキラルなモノテルペンの縮合を用いた Δ^9 -THC の合成

カンナビノイドの合成の最も一般的な方法は、olivetol とキラルなモノテルペンの縮合であり、 Δ^9 -THC の合成中間体への初期のアプローチで適用されている。その他に同様な方法で、(+)-*p*-menth-2-ene-1,8-diol, (+)-*cis/trans* *p*-mentha-2-ene-1,8-diene-3-ol, (+)-*trans*-2-carene-epoxide, (+)-*cis*-chrysanthenol 等のキラルなモノテルペンを用いた(-)- Δ^8 -THC または(-)- Δ^9 -THC および誘導体の合成が報告されている [38-50] (Fig. 7).

1970 年に Razdan らは、olivetol と (+)-*trans*-2-carene epoxide を開始物質とするキラルな(-)-*trans*- Δ^9 -THC のワンステップ合成法を報告した [45]。BF₃ または *p*-TsOH が (+)-*trans*-2-carene epoxide の活性化に効果的だったが、立体異性体の (-)-*cis*- Δ^9 -THC も副生し、*p*-mentha-2,8-dien-1-ol の場合と比較して収率が低く、より多くの副生成物ができた。さらに、(+)-*trans*-3-carene epoxide は *p*-TsOH と反応し、(-)-*trans*- Δ^8 -THC を 10% と低収率でしか得ず、多くの副生成物が生成した (Fig. 8).

1975 年に Razdan らは、別のキラルなテルペノイドを開始物質とした Δ^9 -THC のダイレクトな合成を報告した [47]。この経路では BF₃ で *cis*-chrysanthenol が活性化され olivetol の Friedel-Crafts のアルキル化のためのカルボカチオンが形成される。次にアルケンの活性化により、開環と環化が起こり (-)-*trans*- Δ^9 -THC が形成されたが、収率は同様の反応条件下で (-)-*verbenol* を用いた場合よりもかなり低かった (Fig. 9).

2001 年に Kobayashi らは、aryl cuprate を用いた環状エノンへの共役 1,4-付加反応を用いた (-)-*trans*-CBD, (-)-*trans*- Δ^9 -THC の合成を報告した [49-50]。α-iodocyclohexenone を調製した後、脱ハロゲン化エノールグリニャールに変換した。その後、反応性エノールグリニャ中間体は、対応するエノールホスフェートに変換した。Ni(acac)₂ 存在下での MeMgBr によるメチル化、NaSEt によるメチルエーテル脱保護、および ZnBr₂ による環化により、(-)-*trans*- Δ^9 -THC が収率 28% で得られた (Fig. 10).

3. エナンチオ選択的な反応を用いた Δ^9 -THC の合成

Δ^9 -THC の合成中間体への初期のアプローチで用いられている olivetol とキラルなモノテルペンの縮合では、しばしば副生成物の生成を伴い、エナンチ

オピュアな生成物の収率は中程度から低収率であった。その後、不斉触媒を使用したより複雑な合成経路が採用され、高レベルのエナンチオ選択性と、非天然型の THC エナンチオマーへの合成も可能になった。例えば、Diels-Alder 反応 [51-53]、金属触媒によるアルキル化反応 [54-55]、塩基触媒による環化 [61-62] エノンへの銅酸アリーの共役付加 [49-50] ルテニウム触媒による不斉水素化および S_NAr 環化に基づく不斉合成 [59] 等、THC および誘導体の不斉合成に適用されている。

1997 年に Evans らは、光学活性な中間体の不飽和 6 員環の合成はエナンチオ選択的分子間 Diels-Alder [4+2] 環化付加反応で形成する方法で、アキラルな開始物質から (+)- Δ^9 -*trans*-THC の最初の不斉合成を報告した [51-52]。キラルな Cu (II) -ビスオキサゾリン触媒を用いると、ジエンとイミドの環状付加物が 57% の収率で生成した。エステル交換の後ベンジルエステルになり、求核メチル化とエステル加水分解により、*p*-menth-1-ene-3,8-diol が得られた。Olivetol の存在下で *p*-TsOH で活性化すると、CBD 類似体を得られ、ZnBr₂ で環化して、(+)-*trans*- Δ^9 -THC が得られた (Fig. 11)。この他に Diels-Alder を用いた方法が Minuti らによって報告されている [55]。

2007 年に Trost らは、(-)-*trans*- Δ^9 -THC のシクロヘキセン環の構築を閉環メタセシス反応で行なう合成法を報告した [54]。この方法では、二重結合を熱力学的により安定な Δ^8 へ異性化させずに目的とする Δ^9 にできる (Fig. 12)。Olivetol dimethyl ether のホルミル化の後、Horner-Wadsworth-Emmonds 反応、DIBAL 還元でアリルカーボネートを合成した。あるいは、*n*-BuLi および CO₂ により分岐アリルアルコールを合成し、パラジウム触媒で異性化して、直鎖アリルアルコールにしたのちアリルカーボネート体を合成した。[Mo (CO)₃C₇H₈] およびキラルな (*S,S*) リガンド存在下で、アリルカーボネート体と dimethyl malonate の反応により、分岐生成物が高収率で高エナンチオ選択性 (95% 収率, 94% ee) で得られた。脱炭酸ののち得られたエノラート中間体をヨウ化物でアルキル化され、付加体が (*anti*: *syn* 2.4 : 1) 混合物として 84% の収率で得られた。各異性体に対応するメチルエステルに変換し、閉環メタセシス反応を行ない、シンシクロヘキセン体を得た (*anti*: 収率 94%, *syn*: 収率 81%)。これを高温で過剰のナトリウムメトキシドで熱力学的により安定なトランス体に平衡化し、メチルリチウムを添加すると、3 級アルコール体を得られた。モノ脱メチル化ののち、Evans らによる既報の条件でのピラン環形成および脱保護により (-)- Δ^9 -*trans*-THC が得られ

た(Fig. 12).

2013年にCarreiraらは、それぞれがカンナビノイドの2つの不斉炭素の立体を制御する2つのキラル触媒を用いた Δ^9 -THCの合成方法を報告した[55-58]。この方法により Δ^9 -THCの4つの立体異性体すべてを作り分けることができた。すなわち[$\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}_2$], (*S*)-または(*R*)-ホスホルアミダイトリガンドと, (*S*)-または(*R*)-アミンの2種の触媒を使用し $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 存在下, olivetolのアリルアルコール誘導体とアルデヒドを反応させるとそれぞれの付加体の立体異性体が優れた収率と立体選択性で得られた。Grubbs触媒の存在下で閉環メタセシスを行った後, アルデヒドを酸化し, メチルエステル体へ変換した。減圧下で0~160°C過剰な MeMgI を追加すると, 3級アルコールが形成され, その後加熱すると両方のメトキシエーテルが脱メチル化され, Δ^9 -THCの4つの立体異性体が41-65%の収率で得られた(Fig. 13)。

2013年にChengらは, ルテニウム触媒による不斉水素化および分子内 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応を用いた, Δ^9 -および Δ^8 -THCのエナンチオ選択的合成を報告した[59-60]。この方法では α -iodocyclohexenoneとolivetolのボロン酸誘導体のSuzuki-Miyauraクロスカップリングを行い, Pd/Cでの水素化により, ラセミ体を得た。これにルテニウム触媒(-)(*Sa*, *R*, *R*)による高圧不斉ケトン還元を行い, (-)-*cis*配置のアルコール体としたのち, 続いてアルカリ加水分解, Wittig反応および塩基性オレフィン化を行い, (-)-*trans*- Δ^9 -THCを43%の収率で得た(Fig. 14)。

2017年にWestphalらはazo-THC誘導体の合成を報告した[63]。この方法ではIr触媒によるアリル化を行い, Grubbs触媒の存在下で閉環メタセシスを行った後, ヨウ素による酸化的エステル化, グリニヤ反応によって3級アルコール体得られKHMDsによる分子内 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応で90%の収率で環が形成され, 続いて脱メチル化により3-Br-THCが得られた。ここからSuzuki-Miyauraクロスカップリングを行い, azo-THC-3を70%の収率で得た。この方法で用いられている反応工程の後期段階での(-)-*trans*- Δ^9 -THCの基質の誘導体を行う方法はカンナビノイド誘導体を効率的に合成するのに効果的なアプローチであり, Hoffmannらによる Δ^8 -THCの合成にも応用されている[64-66](Fig. 15)。

2018年にLeahyらは, Ireland-Claisen転位と酵素反応を用いた(-)-*trans*- Δ^9 -THCの合成を行なった[67]。Olivetolをメチル化したのちホルミル化し, アセトンアルドール縮合反応で, エノン置換生成物が得られた。 NaBH_4 還元, Savinase 12Tの存在下で

の酪酸ビニルのアシル化, およびアルカリ加水分解で2級アルコール体を得た。DCCにより5-methylhex-5-enoic acidとカップリングすることによりエステル体得られた。Chair-formの中間体を経てIreland-Claisen転位により, (*R*, *R*)配置の中間体が生成しこれを常法により(-)-*trans*- Δ^9 -THCに変換した(Fig. 16)。

2019年にLuptonらは, NHC (*N*-heterocyclic carbene)触媒による(4+2)環化反応を用いた(-)-*trans*- Δ^9 -THCのエナンチオ選択的合成を報告した[68-69]。Olivetolのフッ化アシル誘導体, シクロブタン誘導体をNHC触媒と反応させると, 優れたエナンチオ選択性(er 98:2)でラクトン体が合成できた。これをKCNでアルカリ加水分解し, IBXで酸化したのち脱炭酸すると異性化して(-)-*trans*- Δ^9 -THCの基質を得た。ここから既知の方法により, (-)-*trans*- Δ^8 -THCおよび(-)-*trans*- Δ^9 -THCを合成できた(Fig. 17)。

4. CBDから Δ^9 -THCの合成

CBDから Δ^9 -THCへの変換は昔からの全合成の検討の中でも行われてきた。それらは主にルイス酸やブレンステッド酸を用いて厳しい条件下で反応を行なうものである[70-71]。その後ゼオライト(アルミノケイ酸塩), スルホン酸シリカゲル, Ambersylt-15などのイオン交換樹脂を用いる方法が報告されている[72]。

D. 結論

以上, 大麻草由来のカンナビノイドについて文献調査を行なった。その結果, カンナビノイドは古くから合成が試みられており, 近年でも新規の合成法が報告されていること。カンナビノイドのうち活性物質である Δ^9 -THCについての合成研究が多いこと。 Δ^9 -THCは二つの不斉中心を持ち, また9,10二重結合は熱力学的により安定な8,9二重結合に異性化するため, 合成方法によっては位置および立体異性体の副生を伴うこと, 最近では立体選択的かつ効率の良い合成法が報告されていること, などの知見が得られた。またここ数年においても, 新規の合成手法を用いたカンナビノイドの合成法が報告されているため, 今後も引き続き調査していく必要があると考えられる。

E. 参考文献

- 1) 山本郁男, 大麻の文化と科学 —この乱用薬物を考える—, 廣川書店, 東京(2001)
- 2) 厚生省 依存性薬物情報研究班編, 依存性薬物情

- 報シリーズ No.1 大麻, (1987)
- 3) 厚生労働省, 「大麻取扱者免許申請に関するパンフレット」, 東京 (2016)
- 4) Handbook of Cannabis, Pertwee, R. ed., Oxford (2014)
- 5) 厚生労働省, 大麻・けしの見分け方, 東京 (2016)
- 6) 船山信次, ファルマシア, 52 (9), 827 - 831 (2016)
- 7) 森元聡, ファルマシア, 52 (9), 832 - 836 (2016)
- 8) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. (2009)
- 9) Turner, C. E., ElSohly, M. A., Boeren, E. G., J. Nat. Prod, 43, 169-234 (1980)
- 10) ElSohly, M. A., Slade D., Life Sciences, 78, 539-548 (2005)
- 11) ElSohly, M., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., Galal A., Progress in the chemistry of organic natural products Series, Phytocannabinoids. pp.1-36 (2017)
- 12) Ahmed, S. A., Phytochemistry, 117, 194-199 (2015)
- 13) Radwan, M. M. et al. J. Nat. Prod, 78, 1271-1276 (2015)
- 14) Citti, C., Linciano, P., Russo, F. et al., Scientific Reports volume 9, 20335 (2019)
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

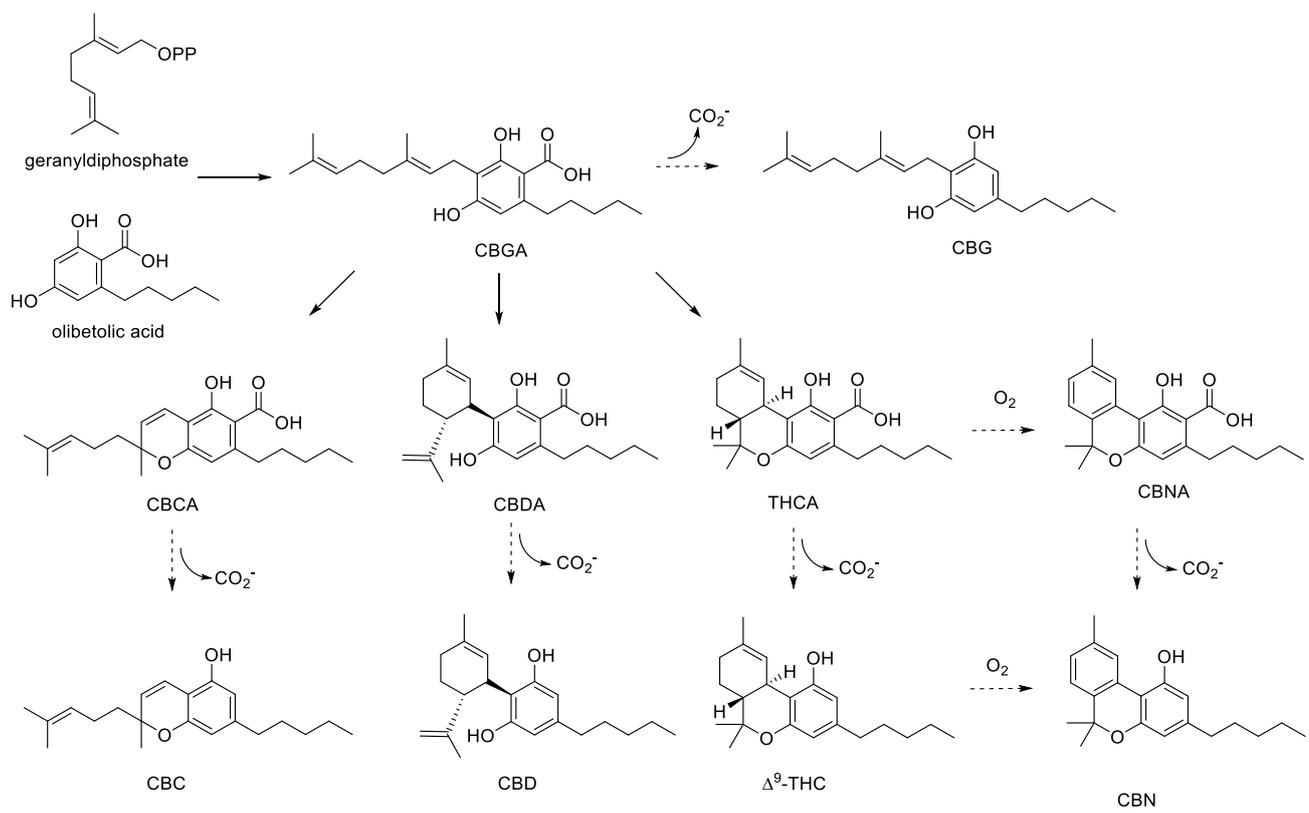


Fig. 1 Biosynthesis of cannabinoids

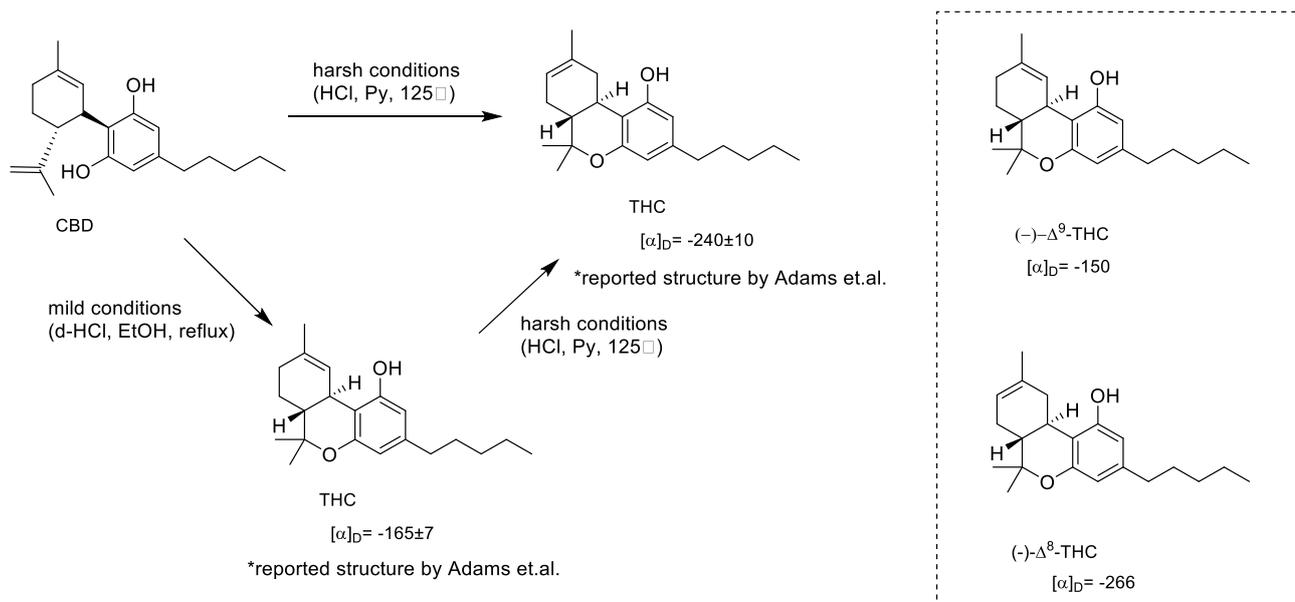


Fig. 2 Conversion of CBD under mild and harsh conditions to “THC” by Adams *et al.*

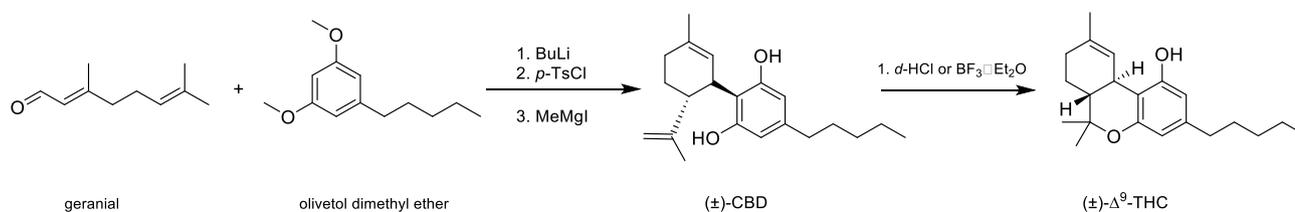


Fig. 3 First synthesis of (±)-*trans*- Δ^9 -THC by Mechoulam *et al.*

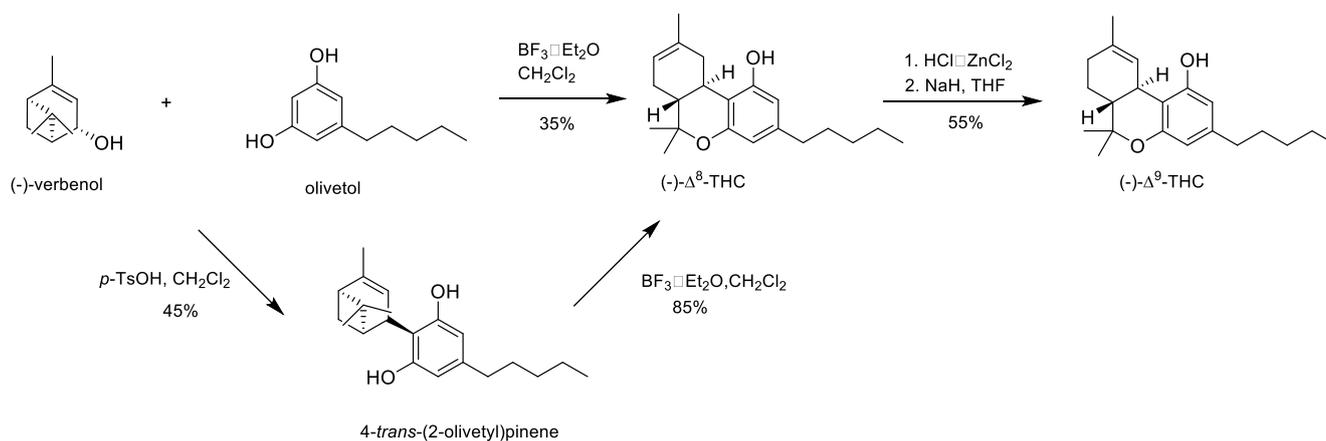


Fig. 4 Synthesis of (-)- Δ^8 -THC and (-)- Δ^9 -THC by Mechoulam *et al.*

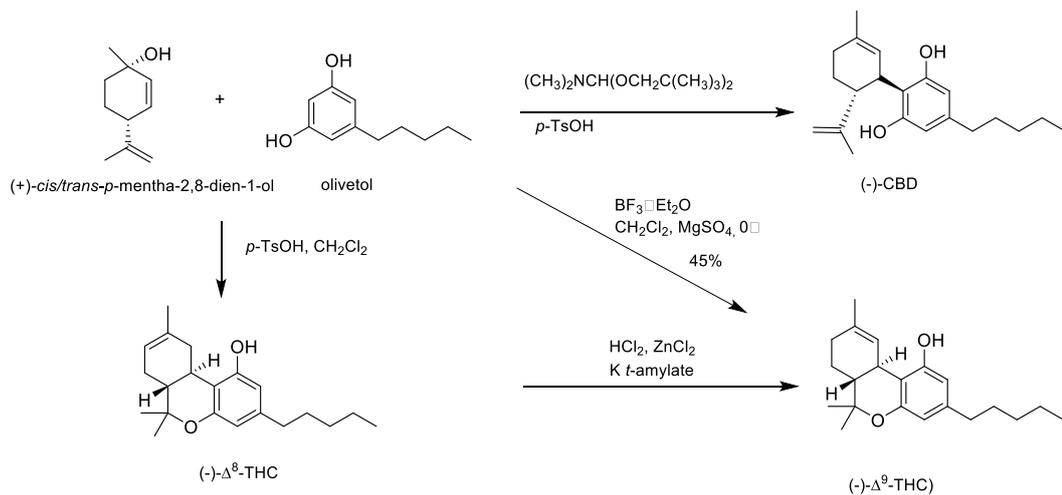


Fig. 5 Synthesis of (-)-CBD, (-)- Δ^8 -THC and (-)- Δ^9 -THC from (+)-*cis/trans* *p*-mentha-2,8-dien-1-ol

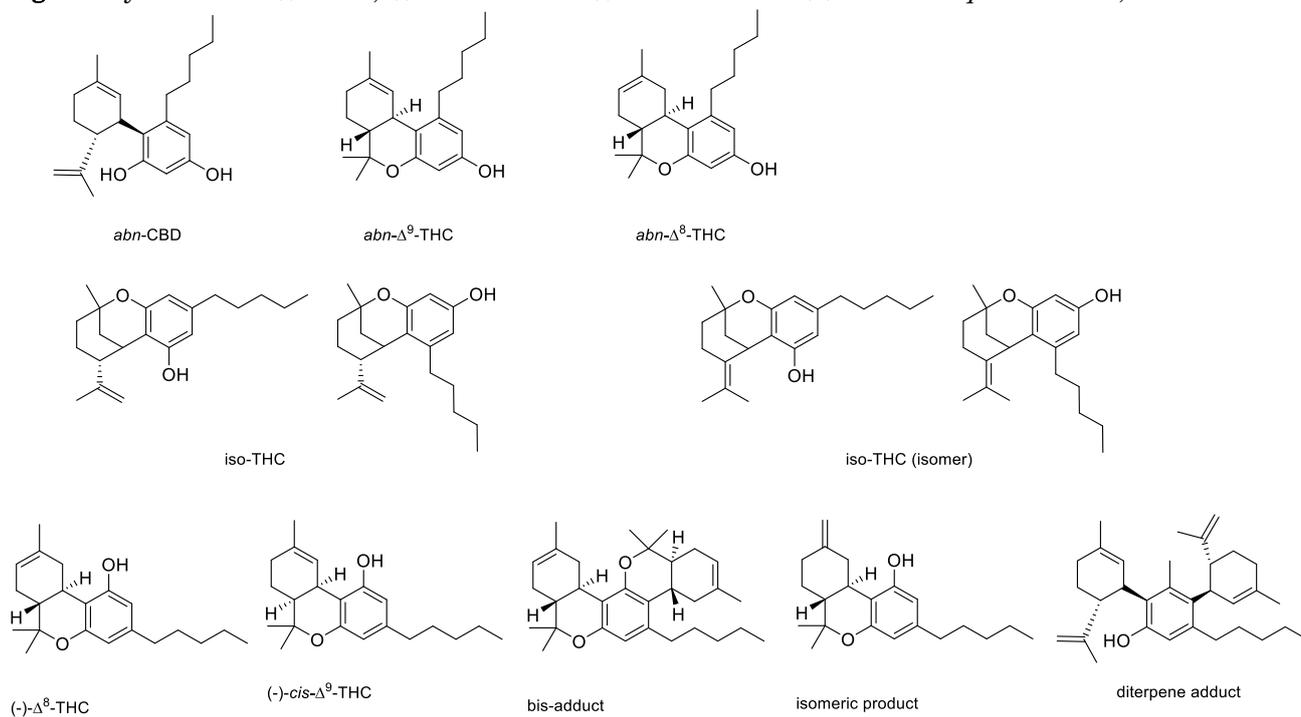


Fig. 6 By-products detected in the condensation of olivetol with monoterpenes

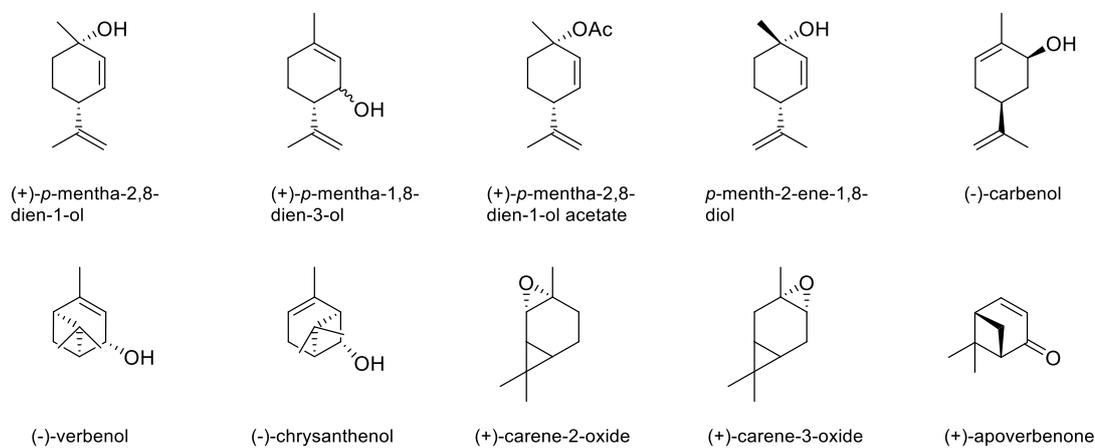


Fig. 7 Structures of optically active monoterpenes commonly used in cannabinoid synthesis

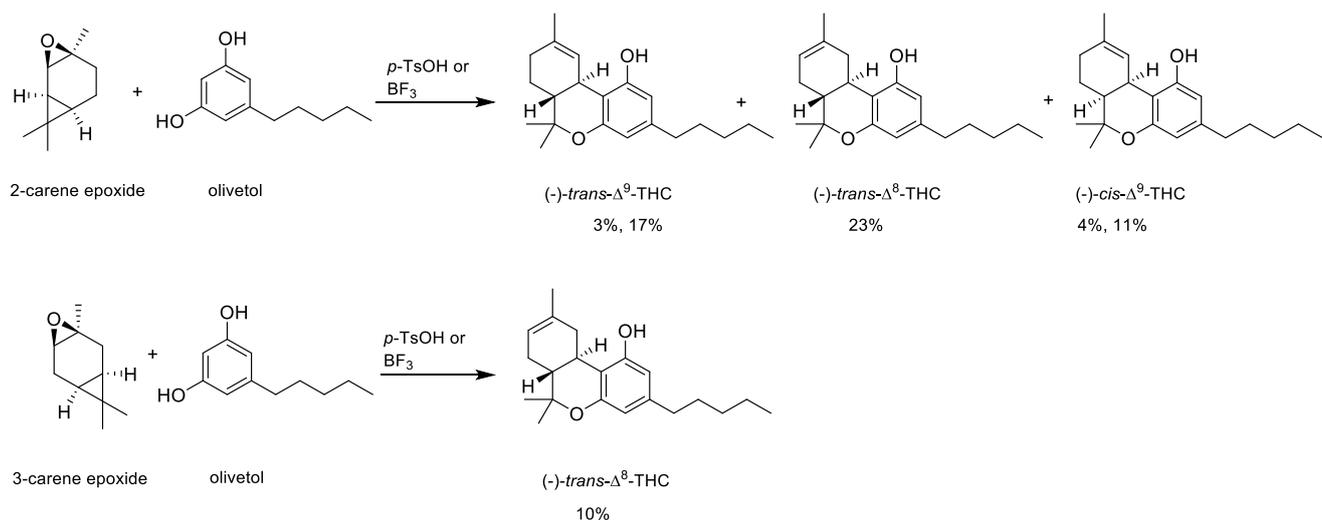


Fig. 8 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Razdan *et al.*

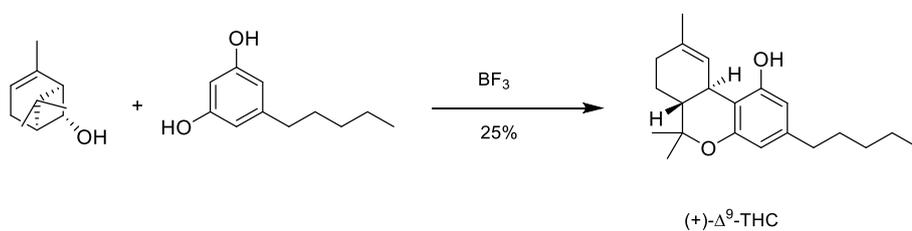


Fig. 9 Synthesis of (+)- Δ^9 -THC by Razdan *et al.*

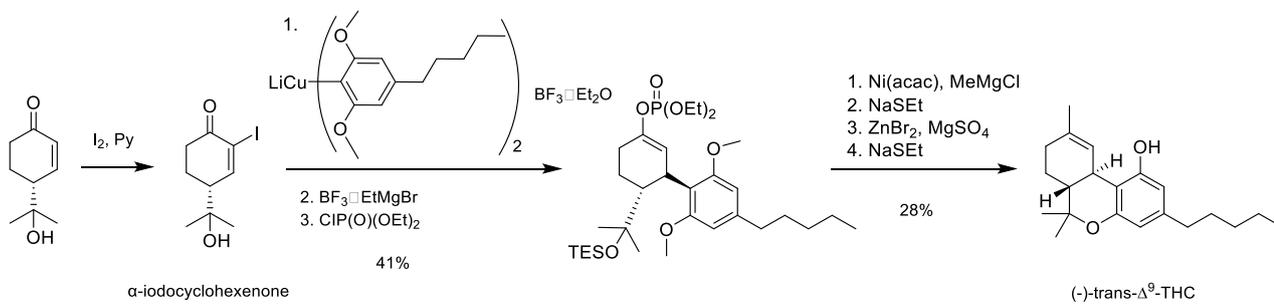


Fig. 10 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Kobayashi *et al.*

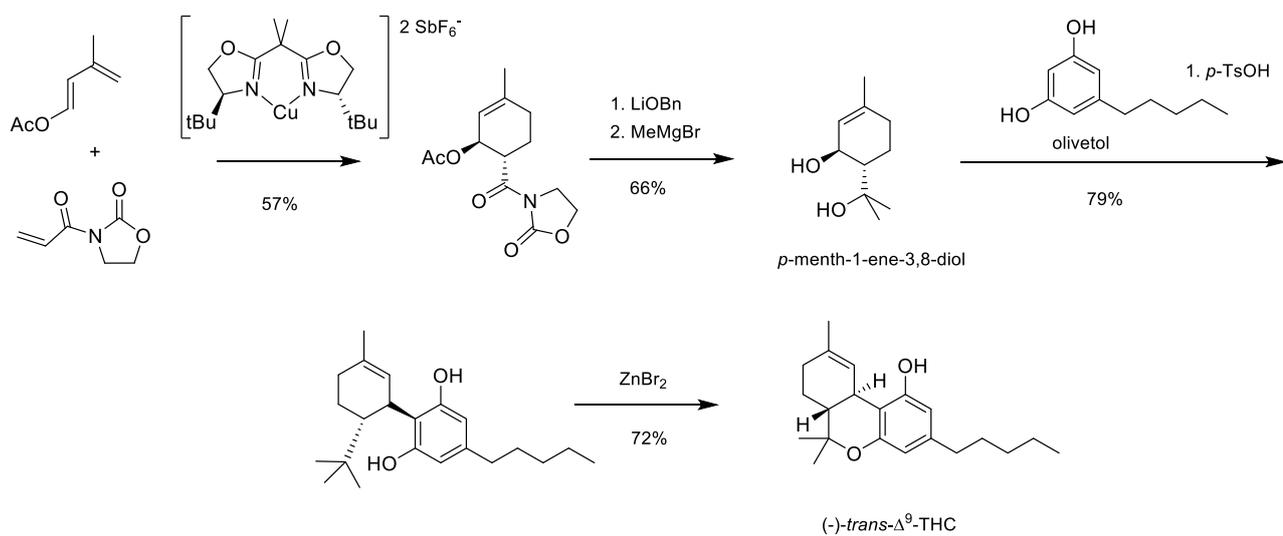


Fig. 11 Synthesis of (+)-*trans*- Δ^9 -THC by Evans *et al.*

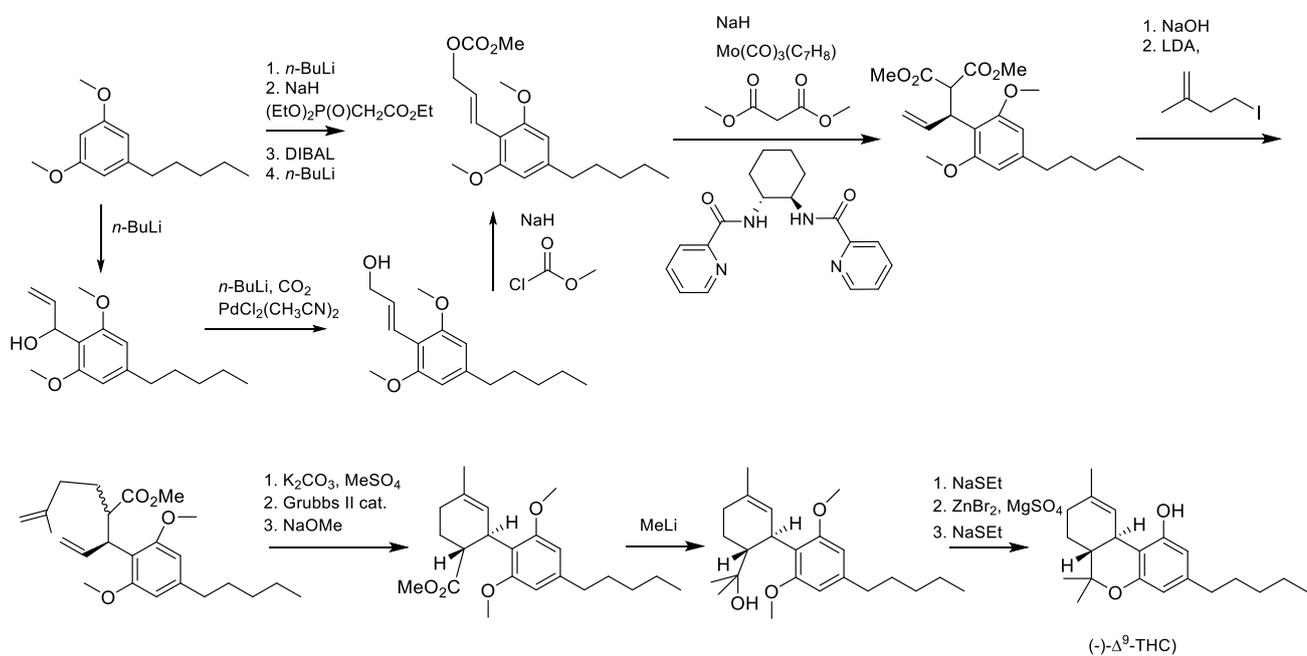


Fig. 12 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Trost *et al.*

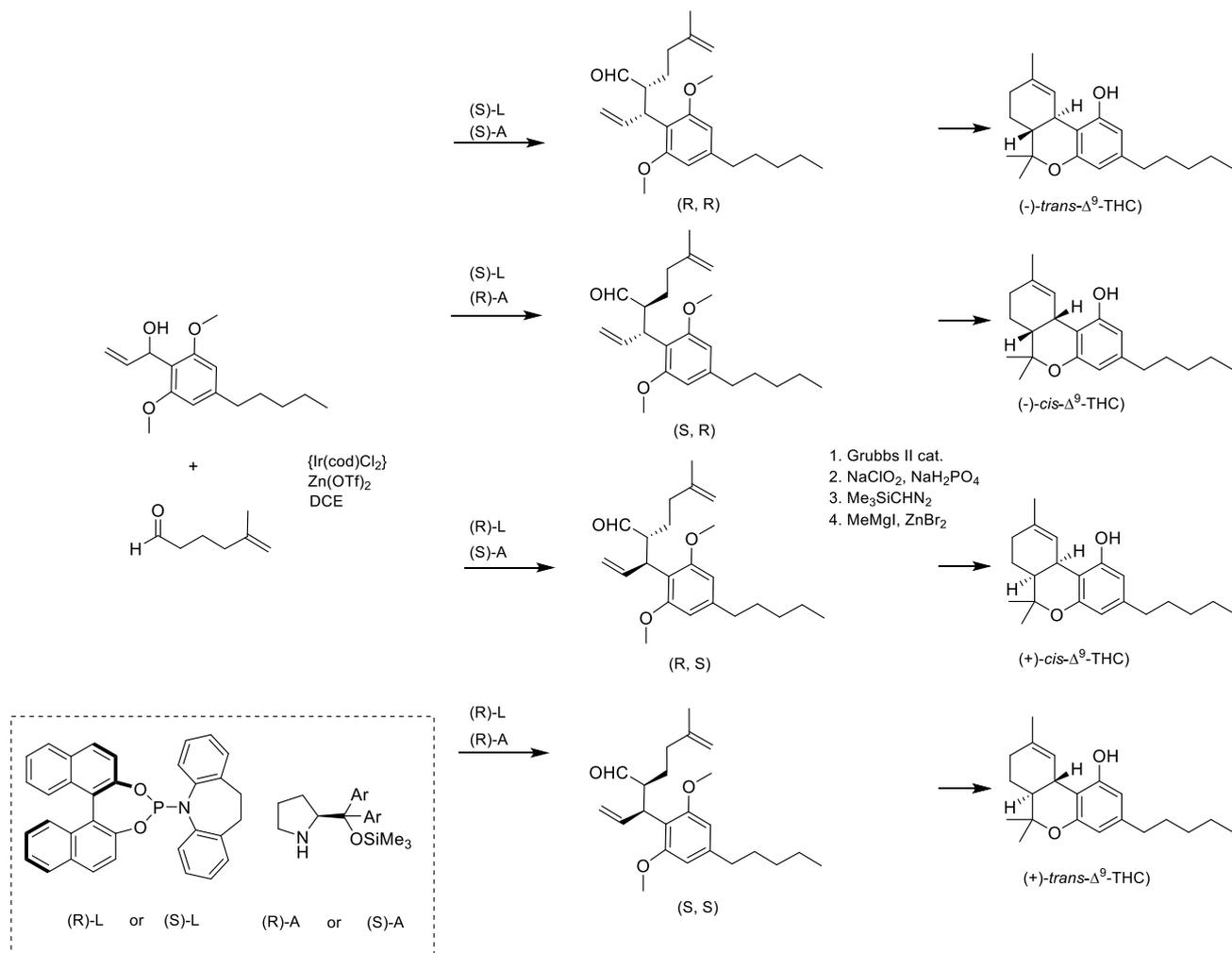


Fig. 13 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Carreira *et al.*

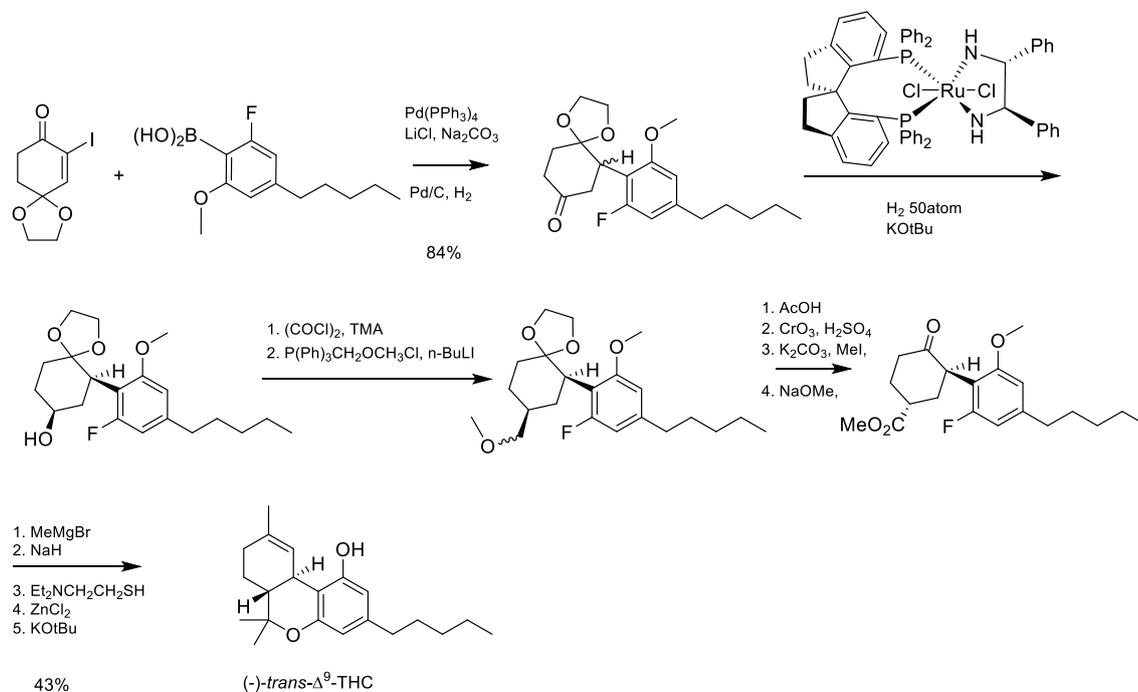


Fig. 14 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Cheng *et al.*

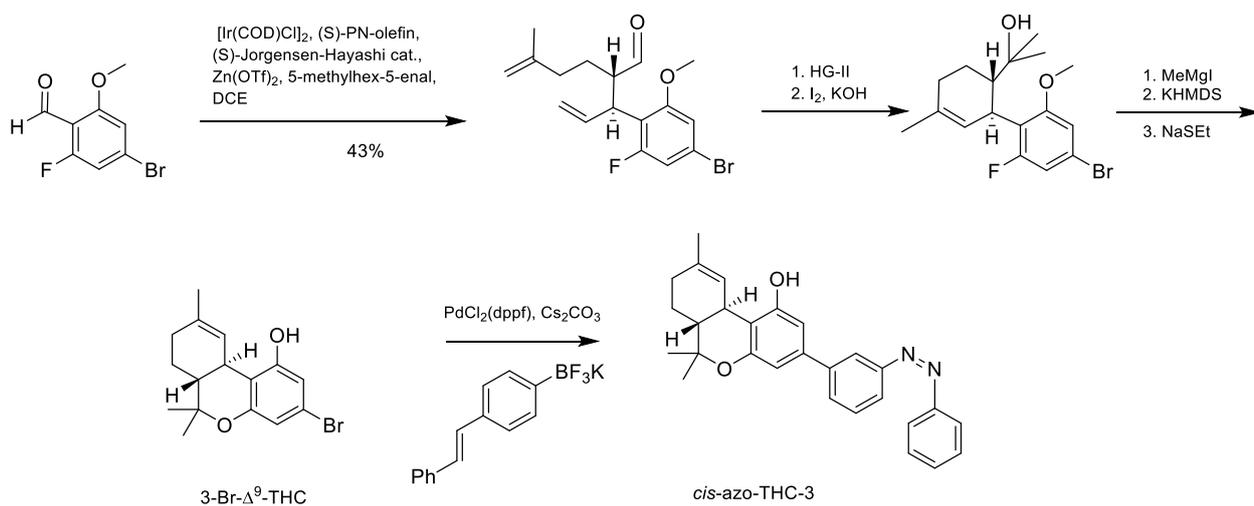


Fig. 15 Synthesis of azo-THC by Westphal *et al.*

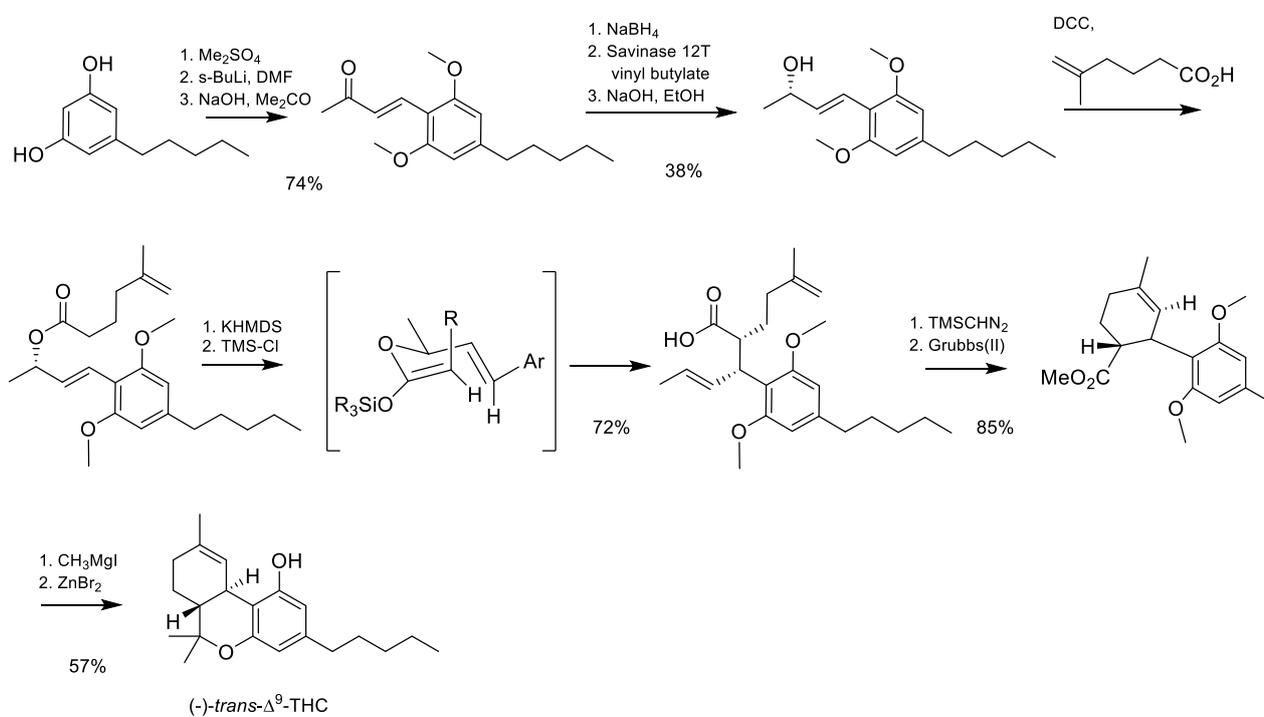


Fig. 16 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Leahy *et al.*

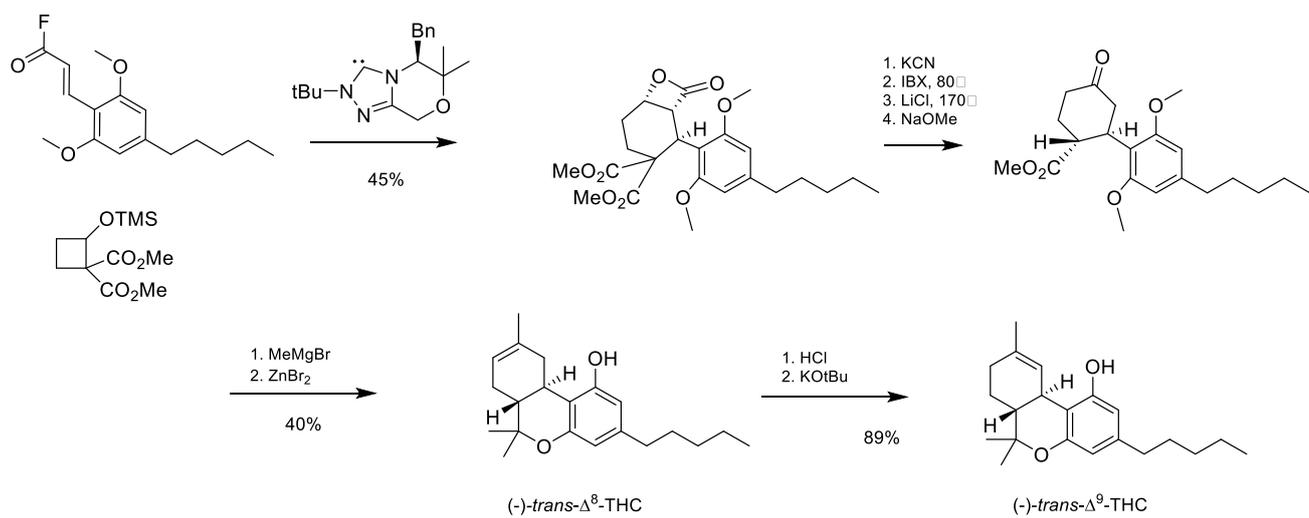


Fig. 17 Synthesis of (-)- Δ^9 -THC by Lupton *et al.*

Table 1-1 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について—

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
15	Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH	1896	XL.—Charas. The resin of Indian hemp.	J. Chem. Soc. Trans	69, 539
16	Wood TB, Spivey WTN, Easterfield TH	1899	III.—Cannabinol. Part I.	J. Chem. Soc. Trans.	75, 20
17	Cahn RS	1932	Cannabis indica resin. Part III. The constitution of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1342
18	Cahn RS	1931	LXXXVI.—Cannabis Indica resin. Part II.	J. Chem. Soc.	630
19	Cahn RS	1933	Cannabis indica resin. Part IV. The synthesis of some 2 : 2-dimethyldibenzopyrans, and confirmation of the structure of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1400
20	Bergel F, Liebig J	1930	Einige Beiträge zur Konstitution des Cannabinols, des wirksamen Prinzips im Haschisch. I.	Ann. Chem.	482, 55
21	Jacob A, Todd AR	1940	Cannabis indica. Part II. Isolation of cannabidiol from Egyptian hashish. Observations on the structure of cannabinol.	J. Chem. Soc.	649
22	Ghosh R, Todd AR, Wilkinson S	1940	Cannabis indica. Part V. The synthesis of cannabinol.	J. Chem. Soc.	1393
23	Adams R, Baker BR, Wearn RB	1940	Structure of Cannabinol. III. Synthesis of Cannabinol, 1-Hydroxy-3-n-amy-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2204
24	Adams R, Baker BR	1940	Structure of Cannabidiol. VI. Isomerization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinol, a Physiologically Active Product. Conversion of Cannabidiol to Cannabinol.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2401
25	Adams R	1942	Marihuana.	Bull NY Acad Med	18, 705
26	Adams R, Pease DC, Cain CK, Clark JH	1940	Structure of cannabidiol. VI.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2402
27	Adams R, Baker BR	1940	Structure of cannabidiol. VII.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2405
28	Adams R, Loewe S, Pease DC, Cain CK, Wearn RB, Baker RB, Wolff H	1940	Structure of cannabidiol. VIII.	J. Am. Chem. Soc.	62, 2566
29	Gaoni Y, Mechoulam R	1964	Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish.	J. Am. Chem. Soc.	86, 1646
30	Gaoni Y, Mechoulam R	1966	Hashish-VII: the isomerization of cannabidiol to tetrahydrocannabinols.	Tetrahedron	22, 1481
31	Mechoulam R, Gaoni Y	1967	The absolute configuration of δ^1 -tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish.	Tetrahedron Lett.	8, 1109
32	Mechoulam R, Braun P, Gaoni Y	1967	Stereospecific synthesis of (-)-DELTA.1- and (-)-DELTA.1(6)-tetrahydrocannabinols.	J. Am. Chem. Soc.	89, 4552
33	Mechoulam R, Gaoni Y	1965	A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish.	J. Am. Chem. Soc.	87, 3273

Table 1-2 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について— (続き)

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
34	Mechoulam R, Braun P, Gaoni Y	1972	Syntheses of .DELTA.1-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids.	J. Am. Chem. Soc.	94, 6159
35	Petrzilka T, Haefliger W, Sikemeier C, Ohloff G, Eschenmoser A	1967	Synthese und Chiralität des (-)-Cannabidiols Vorläufige Mitteilung.	Helv. Chim. Acta	50, 719
36	Petrzilka T, Haefliger W, Sikemeier C	1969	Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen. 4. Mitteilung.	Helv. Chim. Acta	52, 1102
37	Razdan R.K., Dalzell H.C., Handrick G.R	1974	Hashish. A simple one-step synthesis of (-)-delta1-tetrahydrocannabinol (THC) from p-mentha-2,8-dien-1-ol and olivetol	J. Am. Chem. Soc.	96, 5860
38	Mechoulam R	1973	Cannabinoid chemistry. In: Mechoulam R (ed) Marijuana: chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects.	Academic Press, New York	p 2
39	Mechoulam R, McCallum NK, Burstein S	1976	Recent advances in the chemistry and biochemistry of cannabis.	Chem. Rev.	76, 75
40	Razdan RK	1981	The total synthesis of cannabinoids.	ApSimon J (ed) The total synthesis of natural products. Wiley, New York	p 185
41	Tius MA	1997	Stereospecific cannabinoid synthesis: the application of new techniques to a classical problem. In: Atta-ur-Rahman (ed) Studies in natural product chemistry.	Atta-ur-Rahman (ed) Studies in natural product chemistry. Elsevier, Amsterdam	p 185
42	Handrick GR, Uliss DB, Dalzell HC, Razdan RK	1979	Hashish: Synthesis of (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and its biologically potent metabolite 3'-hydroxy- Δ^9 -THC.	Tetrahedron Lett.	20, 681
43	Stoss P, Merrath P	1991	A Useful Approach Towards Δ^9 -Tetrahydrocannabinol.	Synlett.	8, 553
44	Dethe DH, Erande RD, Mahapatra S, Das S, Kumar VB	2015	Protecting group free enantiospecific total syntheses of structurally diverse natural products of the tetrahydrocannabinoid family.	Chem. Commun.	51, 2871
45	Razdan RK, Handrick GR	1970	Hashish. V. A stereospecific synthesis of (-)-.DELTA.1-and (-).DELTA.1(6)-tetrahydrocannabinols.	J. Am. Chem. Soc.	92, 6061
46	Crombie L, Crombie WML, Jamieson SV, Palmer CJ	1988	Acid-catalysed terpenylations of olivetol in the synthesis of cannabinoids.	J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,	1243
47	Razdan RK, Handrick GR, Dalzell HC	1975	A one-step synthesis of (-)- Δ^1 -tetrahydrocannabinol from chrysanthenol.	Experientia	31, 16
48	Fahrenholtz KE, Lurie M, Kierstead RW	1967	Total synthesis of (-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol and four of its isomers	J. Am. Chem. Soc.	89, 5934
49	William AD, Kobayashi Y	2001	A method to accomplish a 1,4-addition reaction of bulky nucleophiles to enones and subsequent formation of reactive enolates.	Org. Lett.	3, 2017
50	William AD, Kobayashi Y	2002	Synthesis of tetrahydrocannabinols based on an indirect 1,4-addition strategy.	J. Org. Chem.	67, 8771
51	Evans DA, Shaughnessy EA, Barnes DM	1997	Cationic bis(oxazoline)Cu(II) Lewis acid catalysts. Application to the asymmetric synthesis of ent- Δ^1 -tetrahydrocannabinol.	Tetrahedron Lett	38, 3193
52	Evans DA, Barnes DM, Johnson JS, Lectka T, von Matt P, Miller SJ, Murry JA, Norcross RD, Shaughnessy EA, Campos KR	1999	Bis(oxazoline) and bis(oxazoliny)pyridine copper complexes as enantioselective Diels Alder catalysts: reaction scope and synthetic applications.	J. Am. Chem. Soc.	12, 7582

Table 1-3 論文リスト —主なカンナビノイド成分の合成について— (続き)

No.	著者	発行年	論文タイトル	掲載誌名	巻号 ページ
53	Minuti L, Ballerini E	2011	High-Pressure Access to the Δ^9 -cis- and Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinols Family.	J. Org. Chem.	76, 5392
54	Trost BM, Dogra K	2007	Synthesis of (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol: stereocontrol via Mo-catalyzed asymmetric allylic alkylation reaction.	Org. Lett.	9, 861
55	Schafroth MA, Zuccarello G, Krautwald S, Sarlah D, Carreira EM	2014	Stereodivergent total synthesis of Δ^9 -tetrahydrocannabinols.	Angew Chem Int Ed	53, 13898
56	Krautwald S, Sarlah D, Schafroth MA, Carreira EM	2013	Enantio- and diastereodivergent dual catalysis: α -allylation of branched aldehydes.	Science	340, 1065
57	Krautwald S, Schafroth MA, Sarlah D, Carreira EM	2014	Stereodivergent α -allylation of linear aldehydes with dual iridium and amine catalysis.	J. Am. Chem. Soc.	136, 3020
58	Chicca A, Schafroth MA, Reynoso-Moreno I, Erni R, Petrucci V, Carreira EM, Gertsch J	2018	Uncovering the psychoactivity of a cannabinoid from liverworts associated with a legal high.	Sci. Adv.	4, eaat2166
59	Cheng LJ, Xie JH, Chen Y, Wang LX, Zhou QL	2013	Enantioselective total synthesis of (-)- Δ^8 -THC and (-)- Δ^9 -THC via catalytic asymmetric hydrogenation and SNAr cyclization.	Org. Lett.	15, 764
60	Xie JH, Zhou ZT, Kong WL, Zhou QL	2007	Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of racemic aldehydes via dynamic kinetic resolution: efficient synthesis of optically active primary alcohols.	J. Am. Chem. Soc.	129, 1868
61	Lee YR, Xia L	2008	Efficient one-pot synthetic approaches for cannabinoid analogues and their application to biologically interesting (-)-hexahydrocannabinol and (+)-hexahydrocannabinol.	Tetrahedron Lett.	49, 3283
62	Murphy WS, Culhane A, Duffy B, Tuladhar SM	1992	Base-catalysed reaction of citronellal with phenols.	J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,	3397
63	Westphal MV, Schafroth MA, Sarott RC, Imhof MA, Bold CP, Leippe P, Dhopeswarkar A, Grandner JM, Katritch V, Mackie K, Trauner D, Carreira EM, Frank JA	2017	Synthesis of Photoswitchable Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Derivatives Enables Optical Control of Cannabinoid Receptor 1 Signaling.	J. Am. Chem. Soc.	139, 18206
64	Bloemendal VRLJ, Sondag D, Elferink H, Boltje TJ, van Hest JCM, Rutjes FPJT	2019	A Revised Modular Approach to (-)-trans- Δ^8 -THC and Derivatives Through Late-Stage Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions.	Eur. J. Org. Chem	2289
65	Hoffmann G, Daniliuc CG, Studer A	2019	Synthesis of Para (-)- Δ^8 -THC Triflate as a Building Block for the Preparation of THC Derivatives Bearing Different Side Chains.	Org. Lett.	21, 563
66	Soethoudt M, Alachouzos G, van Rooden EJ, Moya-Garzón MD, van den Berg RJ, Heitman LH, van der Stelt M.	2018	Development of a Cannabinoid-Based Photoaffinity Probe to Determine the $\Delta^8/9$ -Tetrahydrocannabinol Protein Interaction Landscape in Neuroblastoma Cells.	Cannabis Cannabinoid Res	3, 136
67	Shultz ZP, Lawrence GA, Jacobson JM, Cruz EJ, Leahy JW	2018	Enantioselective Total Synthesis of Cannabinoids—A Route for Analogue Development.	Org. Lett.	20, 381
68	Levens A, Ametovski A, Lupton DW	2016	Enantioselective (4+2) Annulation of Donor–Acceptor Cyclobutanes by N-Heterocyclic Carbene Catalysis.	Angew. Chem.	128, 16370
69	Ametovski A, Lupton DW	2019	Enantioselective Total Synthesis of (-)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol via N-Heterocyclic Carbene Catalysis.	Org. Lett.	21, 1212
70	Golombek P, Müller M, Barthlott I, Sproll C, Lachenmeier DW	2020	Conversion of Cannabidiol (CBD) into Psychotropic Cannabinoids Including Tetrahydrocannabinol (THC): A Controversy in the Scientific Literature.	Toxics	8, 41
71	Webster GB, Sarna LP, Mechoulam R	2008	Conversion of CBD to Δ^8 -THC and Δ^9 -THC.	Google Patents	US20040143126A1
72	Nivorozhkin A	2020	Novel methods and related tools for cbd conversion to thc.	Google Patents	US Patent App. 16/741,741, 2020

分担研究報告書

大麻の実態調査，海外の規制情報の把握

2. 欧州におけるCBD含有大麻製品の実態調査（文献調査）

研究分担者：花尻（木倉）瑠理（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

研究協力者：緒方 潤（国立医薬品食品衛生研究所生薬部）

研究要旨

欧州における CBD の規制を含めた市場動向について調査を行った。欧州の多くの国では CBD に対する規制はなく、CBD 製品の許容含有 THC 濃度（0～1%未満）に差がみられた。一方で、CBD を医薬品として扱う国、違法とする国も存在した。また、EU では、CBD はその供給源が何であれ、新規食品規則（EU 2015/2283）の規定において「新規食品」と見なされ、CBD 含有食品及びサプリメントを販売するためには、許可申請を行って承認をうける必要があるが、これら規制は現在も流動的であった。

A. 研究目的

大麻に関する国際的な最新の状況を明確にするために、嗜好用、産業用（食品として流通する製品を含む）、並びに医療用途の大麻（医療用製剤を含む）について、欧州を中心に、各国における法的取り扱い及び多様な大麻製品の市場動向の変化を調査することを主目的とした。今年度は欧州における産業用大麻製品、特に CBD 製品について現状を調査した。

B. 研究方法

欧州における CBD 製品の市場動向について調査を行った。インターネットによる調査として、検索語に、EU, Europe, cannabis product, CBD product(s), regulation, Cannabidiol, 等を用いた。また、EU（European Union；欧州連合）や、EMCDDA（European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction；欧州薬物・薬物依存監視センター）等の公的機関のホームページや文献も調査した。

C. 研究結果

大麻は欧州連合（EU）で広く使用されている違法薬物であり、15-64 歳までの成人 2,470 万

人（7.4%）が 2018 年に大麻を使用したと推定されている。また、2017 年の EU 内での大麻の摘発は 44 万件で、押収違法薬物の 40%を占めている¹⁾。

大麻（アサ）は、カンナビノイドと呼ばれる独特な化合物を合成する。大麻によって生成されるカンナビノイドの主成分は、 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) や Cannabidiol (CBD) のカルボン酸体である。THC は、精神活性作用があり、大麻を使用する人がドラッグに求める効果を生み出す。また、記憶障害、不安、パノイアなどを引き起こすこともある。CBD は、てんかん、精神疾患、不安障害を含むいくつかの治療薬として有望であり、陶酔作用はないとされる。また、記憶障害やパノイアのような THC の影響のいくつかを相殺するとされる^{1, 2)}。THC や CBD を含むカンナビノイドは、大麻の腺毛（状突起）で合成され、腺毛上部の球体の空洞（分泌小胞塊）に蓄積する。腺毛が破裂すると、THC や CBD を含むその内容物が植物体表面に樹脂性、粘着性のコーティングを施す。これらは、植物学上、植物体の防御、乾燥耐性、UV-B からの保護に有益と考えられている。また、腺毛にはテルペンも含まれており、大麻に独特の香りを与

える³⁾。

近年、大麻と大麻の医学的価値に対する関心の高まりなどから、世界的に多くの大麻関連製品が販売、提供されている。EIHA (European Industrial Hemp Association; 欧州産業用大麻協会) によれば、2018年に欧州内で50,081 haが産業用大麻の栽培に使用され(2017年と比較して+3.3%、5年間の平均と比較して+70%、1993年と比較して+614%の伸びを示している)、欧州で取引されている大麻の花や葉の58%がフードサプリメント(CBD抽出物を含む)に、20%がエッセンシャルオイルに、6%がお茶に加工されたとしている⁴⁾。

欧州内において多くの国では0.2%未満のTHC含有CBD製品は規制されない(0.2%の薬理的な根拠はなく、欧州における産業用栽培可能大麻品種がTHC 0.2%を超えないものとされていることなどが根拠となっている。)が、例えば、ルーマニアでは、大麻を原料とする製品はすべて刑法で規制されている。フィンランドでは、CBDは医薬品(処方薬)とみなされている。スロバキアやリトアニアではCBDは違法である。スイスではTHC含有量が1%未満までのCBD製品は規制外である。オーストリアやルクセンブルクは0.3%までのTHC含有量の製品は規制外である。CBD isolatesはフランス、スウェーデン、ノルウェー、英国などでは規制対象外であるが、THCを含む製品は許可されていない。さらに、フランスはEUの規制よりも厳しい国内規制がある、など大麻製品やCBD(製品)の規制に国ごとの違いがあった^{2,5-7)}。

特に、CBD製品はその精製度、加工度によっていくつかの呼び名が存在する。

1) Full spectrum CBD: 出発物質(精製前抽出物)に最も近い組成。カンナビノイド、フラボノイド、テルペンなどが含まれる。THCが出発物質に存在する場合、それは製品にも存在する。

2) Broad spectrum CBD: CBD以外のいくつかのカンナビノイド等を含む組成。THCを除去した部分精製品もこの呼び名で呼ばれることがあ

る。

3) CBD isolate (s): 最も純粋な形で分離、精製されたCBD。粉末または結晶形。

などがある⁸⁾。

欧州各国の規制以外にEUにおいても、大麻製品やCBD(製品)に適用される規制が、食品、食品サプリメント、化粧品、医薬品などの製品に対して示されている。これらは、自動的にEU加盟国に適用されるものもあれば、国内法に転換する必要があるものもある。さらに、個々の製品に適用される規制は複雑なプロセスであり、ケースバイケースで実施される。また、欧州委員会の関係部局に説明を求めることができる²⁾。EUではCBDを含むカンナビノイドを新規食品規則(Novel foods: Regulation)(EU 2015/2283)の規定において「新規食品」(「*Cannabis sativa L.*の抽出物およびカンナビノイドを含む製品は、消費の履歴が実証されていないため、新規食品と見なされる。これは、抽出物自体と、それらが成分として添加されるすべての製品(ヘンプシードオイルなど)の両方に適用される。これは、カンナビノイドを含む他の植物の抽出物にも当てはまる。合成的に得られたカンナビノイドも新規と見なされる。」)と見なし、CBD含有食品及びサプリメントを販売するためには、許可申請を行って承認をうける必要がある(「本製品は1997年5月15日まで食品または食品成分として使用されていない。したがって、食品または食品成分としてEU内で市場に出される前に、新規食品規制の下で安全性評価が必要である。」)⁹⁾。

2019年にAddiction Switzerlandが1,500人以上のCBDユーザーを対象に調査を実施した。約3分の1が、月20日以上CBD製品を使用していると報告し、半数以上が違法な大麻を使用しているとも報告している²⁾。同年のオーストリアの市場調査では、16-69歳のインターネットユーザー(約1,000人)に、CBD含有製品の認識と使用について調査した。14%がCBD含有製品を使用した経験があると回答し、そのうちの10人中8人が今後もCBDを使う可能性があるという回答して

いる²⁾。

なお、2020年11月、欧州司法裁判所は、「大麻草から抽出されたCBDでも1961年の単一条約下での薬物とみなされるべきではない。EU加盟国の規制下で合法的に製造されたものであれば、他のEU加盟国での流通を禁止することはできない。」との判決を下している¹⁰⁾。

D. 考察

産業用用途、低THC大麻製品、特にCBD製品に関して、欧州での市場動向を調査した。欧州におけるCBD製品をはじめとする大麻関連CBDに対する欧州各国の対応の違いが明らかとなった。各国の規制は流動的であり、上述の通りケースバイケースで対応していることから、今後も欧州でのCBD製品に対する動向を注視していく必要があると考えられた。

CBD製品は健康食品として扱われることが多いが、CBDは、まれで重篤な小児てんかん症候群（ドラベおよびレノックス・ガストー症候群）の治療薬としての適用がある中枢系へ作用する医薬品の主成分でもある。近年、日本国内においても、高純度のCBD粉末がインターネット等を通じて流通しているが、本品の安易な過剰摂取には注意が必要である。さらに、我々の別の報告書でも示しているとおり¹¹⁾、CBDは、一定の条件下で、容易に麻薬成分である Δ^9 -THCや Δ^8 -THCに変換する。取り扱いを間違えると、思わぬ健康被害を及ぼす可能性が憂慮される。CBDの身体への効果や証拠（エビデンス）は限られており、今後も研究がさらに必要である。また、長期的な使用のリスクに関しても注視していく必要がある。

今回調査したCBD製品（食品、サプリメント）の多くは大麻抽出物由来であった。化学合成や生物工学的合成でもCBDは生産可能であり、CBD isolateやTHC 0%を流通可とする国は多いため、今後の合成CBDの市場動向は大変興味深い。欧州におけるCBD製品をはじめとする大麻産業は今後も拡大すると考えられた。一方で、スイスで

行われた調査において、CBDユーザーの約3分の1が、月に20日以上CBD製品を使用しており、半数以上が違法な大麻を使用しているとの結果が報告されていることから、違法な大麻使用とCBD製品使用との関連性にも注視していく必要があると考えられた。

E. 結論

欧州におけるCBDの規制を含めた市場動向について調査を行った。各国におけるCBD製品の許容含有THC濃度に差がみられ、CBDに対する各国の規制にも違いがみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

- 1) Developments in the European cannabis market, EMCDDA PAPERS 2019 doi:10.2810/769499
- 2) Low-THC cannabis products in Europe, EMCDDA 2020 doi:10.2810/69625
- 3) Gülck, T., Møller, BL, Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis., *Trends in Plant Science* 2020, **25**, 985-1004
- 4) European Industrial Hemp Association, Hemp cultivation & production in Europe in 2018, Available at: <https://eiha.org/> (cited 26 Feb. 2021)
- 5) Visual Capitalist, Mapped: The European CBD Landscape in 2020, Available at: <https://www.visualcapitalist.com/european-cbd-landscape-in-2020/> (cited 26 Feb. 2021)
- 6) Elements of Green, CBD Legal Landscape, Available at: <https://elementsofgreen.com/> (cited 26 Feb. 2021)
- 7) Daily CBD, Guide to Buying CBD in Europe -Updated For 2021, Available at: <https://dailycbd.com/en/europe/> (cited 26

Feb. 2021)

- 8) Medical Cannabis Network, The future of CBD wellness products, Available at: <https://www.healtheuropa.eu/medical-cannabis-network/> (cited 26 Feb. 2021)
- 9) European Commission, Novel food catalogue, Available at: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue_en (cited 26 Feb. 2021)
- 10) EMCDDA, Cannabidiol (CBD) is not considered a ‘narcotic drug’ under European law, Available at: https://www.emcdda.europa.eu/news/2020/cannabidiol-cbd-is-not-considered-a-narcotic-drug-under-european-law_en (cited 26 Feb. 2021)
- 11) 厚生労働行政推進調査事業補助金「若年者を対象としたより効果的な薬物乱用予防啓発活動の実施等に関する研究」令和2年度分担研究報告書「大麻の実態調査, 海外の規制情報の把握—大麻における主なカンナビノイド成分の製造法に関する調査」

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし