

2008J8013B

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

違法ドラッグの依存性等に基づいた  
乱用防止対策に関する研究

平成18年度～20年度 総合研究報告書

(H18-医薬-一般-017)

研究代表者 花尻(木倉) 瑠理

平成21年3月

平成18年度～20年度 総合研究報告書

違法ドラッグの依存性等に基づいた  
乱用防止対策に関する研究

## 目 次

I. 総合研究報告	
違法ドラッグの依存性等に基づいた乱用防止対策に関する研究 花尻（木倉）瑠理	..... 1
II. 薬用植物資源研究センター種子島研究部に導入された違法ドラッグ関連植物の概要	..... 19
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	..... 31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	..... 33

違法ドラッグの依存性等に基づいた乱用防止対策に関する研究

研究代表者：花尻（木倉）瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

研究要旨 厚生労働省では、深刻化する違法ドラッグ問題に対応するため、平成 18 年に薬事法を改正し、平成 19 年度より、興奮等の作用を有する蓋然性が高く、保健衛生上の危害が発生するおそれがある薬物や植物を厚生労働大臣が「指定薬物」として指定し、医療等の用途以外の製造、輸入、販売等を禁止することになった。本研究は、この「指定薬物」制度に対応し、具体的な化合物(群)や植物(群)を指定する際考えられる問題点を科学的に解決し、どのような化合物(植物)を指定し、どのように規制するかを検討するための実効的な資料を提供するために行うものである。

化学合成系違法ドラッグ成分に関しては、分析標準品として指定薬物 2C-E, MIPT, 4-Me-FMP を大量合成すると共に、指定薬物及びその他違法ドラッグについて、GC-MS, LC-MS 等による一斉分析法を開発し、各種データを提示した。また、UFLC-FL 法及び HPLC-CAD 法による指定薬物の簡便かつ高感度一斉分析法を確立した。新規流通化合物については、構造・物性・代謝情報等を明らかにした。さらに、活性未知の違法ドラッグ成分について、中枢作用を有する蓋然性について科学的に評価することを目的として、コンピューターモデリングを用いた活性評価法、動物の脳波変化から薬物の薬理学的効果を判定する手法、G タンパク質共役型受容体と  $Ca^{2+}$  感受性発光蛋白 Aequorin を安定に共発現する組換え細胞を用いたアッセイによる違法ドラッグの受容体活性を簡便に評価する手法の検討を行い、活性既知の麻薬・覚せい剤成分と活性を比較した。植物系違法ドラッグについては、LC-MS を用いた全国的な流通実態調査を行ったところ、4 割の製品から麻薬成分を含む植物由来の幻覚成分が検出され、薬理作用を発現するのに十分な量の活性成分を含有する製品も存在していることを示した。また、違法植物製品について、前処理を行うことなく、直接、植物含有活性成分の精密質量測定を行うことが可能である DART (Direct Analysis in Real Time)-TOF/MS による新しい迅速簡易成分スクリーニング法を提示した。一方、サルビア(*Salvia divinorum*)、クラートン(*Mitragyna speciosa*)、ボアカンガ(*Voacanga africana*)、ロータス(*Nymphaea, Nelumbo*)、シニクイチ(*Heimia salicifolia*)、ファラリス(*Phalaris* 属)を標榜して流通する植物系違法ドラッグ製品に着目し、遺伝子分析による基原種調査を行った。*M. speciosa* 及び *V. africana* に関しては、成分分析法を確立し、流通製品の実態調査を行うと共に、アルカロイド成分検索を行い、既知アルカロイド及び新規アルカロイドを単離構造決定した。平成 19 年 4 月より唯一植物として指定薬物に指定された *S. divinorum* に関しては、園芸市場に流通する *Salvia* 属植物は、*S. divinorum* の主活性成分 salvinorin A を含有しないことを確認した。また、amplification refractory mutation system (ARMS) 法による基原種鑑別法マニュアルを作成し標準植物試料を確保した。さらに、違法ドラッグに関わる代表的な植物のうち、39 種 378 点の導入及び 28 種 99 点の栽培育成を行い、標準となりうる植物資源の確保を行った。

本研究結果は、厚生労働省が開催した第 1～3 回指定薬物部会において、候補化合物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。本研究は、厚生労働省の監視指導行政に直接貢献する内容であり、国の違法ドラッグ対策に即したものと考えられる。



研究分担者（アイウエオ順）

平成 18 年度～平成 20 年度

栗原 正明 国立医薬品食品衛生研究所  
有機化学部長

合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部長

高山 廣光 千葉大学大学院 薬学研究院  
教授

平成 19 年度～平成 20 年度

飯田 修 独立行政法人医薬基盤研究所  
薬用植物資源研究センター  
種子島研究部 研究リーダー

裏出 良博 財団法人大阪バイオサイエンス  
研究所 分子行動生物学部門  
研究部長

豊岡 利正 静岡県立大学薬学部 教授

研究協力者（アイウエオ順）

内山奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部研究員

緒方 潤 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部研究員

香月 茂樹 独立行政法人医薬基盤研究所  
薬用植物資源研究センター  
種子島研究部 元研究リーダー

河村麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部

杉村 康司 独立行政法人医薬基盤研究所  
薬用植物資源研究センター  
種子島研究部研究員

簾内 桃子 国立医薬品食品衛生研究所  
薬理部主任研究員

丸山 卓郎 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部主任研究員

宮島 敦子 国立医薬品食品衛生研究所  
薬理部主任研究員

関 俊哲 静岡県立大学薬学部 助教

A. 目的

本研究は、新しく薬事法下に制定された指定薬物制度に対応し、具体的な化合物や植物を指定する際考えられる問題点を科学的に解決し、どのような化合物（植物）をどのように規制するか検討するための実効的な資料を提供するために行うものである。

平成 18 年の薬事法改正をうけ、平成 19 年 4 月より指定薬物制度が施行され、31 化合物 1 植物が指定薬物として規制された。また、その後平成 20 年 1 月には新たに 5 化合物が、平成 21 年 1 月にはさらに 6 化合物が指定薬物に加わった。それに伴い、地方衛生研究所を中心とした各地域の分析機関において指定薬物分析が必須となっているが、本研究では、この様な分析が迅速に行われるように分析標準品を整備するとともに、これら薬物の簡易分析法の開発を行った。さらに、新しく市場に登場した化合物について、構造を含めた化合物情報を検討すると共に規制の根拠となる科学的データを収集した。なお、現在指定薬物に指定されている植物は *Salvia divinorum* のみである。これは、天然物の規制の困難さを反映したものであるが、他方、数多くの化学化合物が指定薬物化されたため、違法ドラッグ市場では、植物系にシフトした製品が流通している。本研究では、このような問題に対応するため、市場に流通する植物系違法ドラッグ製品の遺伝子解析による基原種の特定を行うと共に、分析法を開発し成分分析を行った。同時に一般に流通する近縁種についても同様の検討を行い、どのような範囲で植物を違法ドラッグとして指定するか検討を行った。また、対応植物について、基原植物の収集・栽培及び同定を行い、標準となりうる植物資源の確保を行った。さらに、化合物の単離、構造決定を行うとともに、主活性成分について大量精製を実施し、違法ドラッグ指定後に必要とされる分析用標準品の準備をはかった。

また、指定薬物指定には中枢作用を有する蓋然性が高いことが必要とされているが、そのための確かなスクリーニング法は少なく、規制化の隘路になっている。そこで、様々な新規構造類似物質について、コンピューターモデリングを用いた活性評価法の検討を行った。なお、動物の脳波変化から薬物（植物を含む）の薬理学的効果を判定する手法の検討、Gタンパク質共役型受容体とCa<sup>2+</sup>感受性発光蛋白エクオリンを安定に共発現する組換え細胞を用いたアッセイを行い、違法ドラッグの受容体活性を簡便に評価する手法の検討を行った。さらに、生体内で代謝を受け、麻薬成分が生成する可能性が指摘されている違法ドラッグ成分 *N*-OH MDMA について、物性を明らかにすると共に、ラット及びヒト肝における代謝を検討し、規制化の判断根拠となりうる科学的データを収集した。

## B. 研究方法

### 1. 違法ドラッグ製品の分析法の開発、成分分析、分析標準品の調製（花尻）

化学合成系違法ドラッグ成分に関しては、分析標準品として指定薬物 2C-E, MIPT, 4-Me-FMP を大量合成すると共に、指定薬物及びその他違法ドラッグについて、GC-MS, LC-MS 等による一斉分析法を開発し、保持時間、UV, MS スペクトル等の各種データを提示した。新規流通化合物については、NMR 分析 (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HMBC, HMQC, NOE) 等により構造を明らかにした。また、生体内で代謝を受け、麻薬成分 MDMA 及び MDA が生成する可能性が指摘されている違法ドラッグ成分 *N*-OH MDMA について、化学的な分解メカニズムを明らかにすると共に、ラット及びヒト肝における代謝を検討し、規制化の判断根拠となりうる科学的データを収集した。さらに、Gタンパク質共役型受容体とCa<sup>2+</sup>感受性発光蛋白 Aequorin を安定に共発現する組換え細胞を用いたアッセイを行い、違法ド

ラッグの受容体活性に関する簡便な評価法を検討した。

植物系違法ドラッグについては、LC-MS を用いた全国的な流通実態調査を行うと共に、DART (Direct Analysis in Real Time)-TOF/MS による新しい迅速簡易成分スクリーニング法を提示した。*Mitragyna speciosa* 及び *Voacanga africana* に関しては、活性成分分析法を確立し、流通製品の実態調査を行った。

### 2. 違法ドラッグ製品の簡易スクリーニング法の開発（豊岡）

分析対象化合物として、指定薬物であるトリプタミン系 12 種類、フェネチルアミン系 15 種類、ピペラジン系 2 種類、計 33 種類を用いた。蛍光試薬として 4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole を使用し、実試料としては 3 種類の違法ドラッグ製品を用いた。蛍光分析には UFLC-FL を用いた。電気化学検出には HPLC 及びクーロアレイ検出器 ESA 5600A(CAD, MCMEDICAL)を使用した。カラムには TSK-gel ODS-100V (4.6 × 250 mm, 3 μm) を用いた。

### 3. 違法ドラッグ成分の活性評価法の開発（栗原）

活性が未知の薬物の活性値を予測するために、活性既知の化合物との構造の類似性に基づいたファーマコファフィンガープリント法及び 2D-QSAR (定量的活性相関) モデルによる活性予測を用いた。いずれも化学計算パッケージ MOE を使った。

### 4. 違法ドラッグ成分の脳波による作用評価（裏手）

代表的な興奮薬として覚醒剤 *d*-amphetamine (*d*-AP), *d*-methamphetamine (*d*-MAP) を選定し、また、興奮作用を持つと考えられる違法ドラッグとして、2種類のフッ素置換アンフェタミン誘導体 4-FMP, *N*-Me-4-FMP を検討対象化合物とした。SD ラットに脳波・筋電位測定用の電極の処理



手術を実施し、回復、順応させた後、1日目はコントロールとして生理食塩水のみを投与し、2日目に各薬物を腹腔内投与した。薬物投与後24時間にわたる脳波データを解析し、1時間毎の覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠の時間を算出した。また、脳波のパワースペクトルのFFT (Fast Fourier Transform) 解析を行い、各段階における周波数 (0.5 - 35 Hz) の強度について、コントロールを100%とした相対強度を算出し、各薬物を比較した。自発運動量の測定は、脳波・筋電位の測定と同時にを行い、赤外線センサーによりラットの動きをカウントした。投与後24時間にわたるデータを解析し、1時間毎の自発運動量を算出した。さらに、SDラットに1, 2.5, 5 mg/kg ずつ各薬物を腹腔内投与し、一定時間毎の血漿中薬物濃度をUPLC-MSを用いて測定した。

#### 5. 植物系違法ドラッグ製品の基原種の特定(合田)

##### 1) Magic mint

違法ドラッグ市場に流通する magic mint (*Salvia divinorum*) 製品及び園芸市場に流通する同属植物を買い集め、LC/PDA 分析により、幻覚性物質 salvinorin A の含有を調べた。また、5S rDNA non transcribed spacer (NTS) 領域の塩基配列の違いを利用した amplification refractory mutation system (ARMS) 法による *S. divinorum* の鑑定法を、同じ試料に適用し、その精度及び有用性を検証した。

##### 2) Kratom

違法ドラッグ市場に流通する kratom (*Mitragyna speciosa*) 製品を買い集め、核 rDNA internal transcribed spacer (ITS) 領域の塩基配列解析により、基原植物の推定を行った。また、PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法による *M. speciosa* の鑑定法を、同じ試料に適用し、その精度及び有用性を検証した。

##### 3) Lotus

違法ドラッグ市場に流通する Lotus (*Nymphaea, Nelumbo*) 製品及び園芸市場に流通する同属植物を買い集め、核 rDNA 上の ITS 領域および葉緑体 DNA 上の *trnL-trnF* 領域の塩基配列を調査し、その流通実態を調査した。

##### 4) Sinicuichi

違法ドラッグ市場に流通する Sinicuichi (*Heimia salicifolia*) 製品の、核 rDNA の ITS 領域および葉緑体 DNA 上の *trnL-trnF* 領域の塩基配列を調査し、基原植物の推定を行った。

##### 5) Phalaris

違法ドラッグ市場に流通する Phalaris 製品の、葉緑体 DNA 上の *trnL-trnF* 領域の塩基配列を調査し、基原植物の推定を行った。

#### 6. 植物系違法ドラッグの主活性成分の検索及び分析標準品の調製(高山)

アカネ科植物 *Mitragyna speciosa* Korth. の葉部 (2種: Big leaves と Small leaves) およびキョウチクトウ科植物 *Voacanga africana* の根皮と種子をそれぞれメタノールにて抽出し、得られたエキスをカラムクロマトグラフィーで精製することにより含有アルカロイドを精査した。単離した化合物については各種スペクトルデータの測定により構造を決定した。

#### 7. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培(飯田)

外国の植物研究機関との種子交換などにより導入した種子ならびに多肉植物専門業者などから導入した植物体を使用した。導入した全ての種子ならびに植物体の中から緊急性の高い植物を選定し、開花、結実まで育成した。実際に開花、結実した植物については、種の同定を行うとともに形態タイプとの関係を検討した。発芽し、活着した個体については、草姿、草高、最大葉の幅などを計測する生育調査を行った。

## C. 結果・考察

### 1. 違法ドラッグ製品の分析法の開発, 成分分析, 分析標準品の調製 (花尻)

#### 1) 分析標準品の合成

分析標準品として指定薬物 2C-E, MIPT, 4-Me-FMP を大量合成し, これらの化合物について, 各都道府県の衛生研究所等, 全国の指定薬物分析機関に配布する体制が整った。

#### 2) 新規流通違法ドラッグ成分の同定

新規流通違法ドラッグ成分について, 必要に応じて製品中から分離精製し, 精密質量分析及び NMR 分析により構造を同定した。特に平成 20 年度には, 新しいタイプの違法ドラッグ成分カンナビノイドアナログ: (1RS,3SR)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl]cyclohexan-1-ol 及び 1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole (別名: JWH-018), さらに Oleamide を検出した。これらは, 過去にカンナビノイド受容体に作用する化合物検索の結果合成された化合物の一種であり, 薬理作用に関しても, 強力なカンナビノイド受容体結合活性をもつことが報告されていることから, 乱用が懸念された。

#### 3) 化学化合物及び植物由来違法ドラッグの分析法

指定薬物候補化合物を含む 66 化合物について, GC-MS, LC-MS による一斉分析法を開発し, 保持時間, UV, MS スペクトル等の情報を示した。また, 違法植物製品について, 前処理を行うことなく, 直接, 植物含有活性成分の精密質量測定を行うことが可能である DART (Direct Analysis in Real Time)-TOF/MS による新しい迅速簡易成分スクリーニング法を提示した。

#### 4) 新規流通違法ドラッグ成分の物性及び代謝実験

*N*-OH-MDMA は, アルカリ条件下で, ラジカルが関与する酸化及び *N*-脱メチル化が起こり, MDA のニトロソ体を経て, 最終的に MDA のオキシム体が生成すると考えられた。一方,

*N*-OH-MDA は, ラジカルが関与しないアルカリ酸化が起こり, MDA のオキシム体が生成すると考えられた。

ラットを用いた代謝実験では, *N*-OH MDMA 投与ラットにおいて, ほとんどが *N*-脱水酸化体 MDMA 及び MDA として尿中に排泄された。一方, 薬物投与ラット毛髪中から MDMA 及び MDA が高濃度検出されると共に, 未変化体 *N*-OH MDMA 及び *N*-OH MDA も少量ながら検出が可能であった。一度毛髪に取り込まれた薬物は比較的安定であることを考慮すると, 毛髪分析により, *N*-OH MDMA と MDMA の摂取識別が可能となると考えられた。

凍結ヒト肝細胞では, 反応時間に伴って *N*-OH MDMA の脱水酸化体である MDMA および脱水酸化・脱メチル化体である MDA の生成が認められた。また, *N*-OH MDMA はヒト肝ミクロソーム画分の酵素により *N*-OH MDA, MDMA および MDA に代謝されることが明らかとなり, *N*-脱メチル化反応には CYP 分子種が関与していることが示唆された。また, *N*-脱水酸化反応はヒト CYP 分子種および P450 reductase 以外のミクロソーム画分中の還元 (脱水酸化) 酵素によるものと推察された。

#### 5) 植物系違法ドラッグの流通実態調査

LC-MS を用いた全国的な植物系違法ドラッグの流通実態調査を行った結果, 過去 3 年に入手した 127 製品中, 4 割の製品から麻薬成分を含む植物由来の幻覚成分が検出され, 製品によっては, 薬理作用を発現するのに十分な量の活性成分を含有するものも存在し, 健康危害が懸念された。植物系違法ドラッグの基原植物 *M. speciosa* に関し, 市場流通実態調査を行うとともに, モルヒネ様作用を発現する miragynine や 7-hydroxymiragynine 等の成分分析法の提示, 分析標準品の調製, また近縁植物にこれら活性成分が含有されないことを示した。 *V. africana* の市場流通品製品の活性成分分析結果も, 根皮には幻覚成



分 Ibogaine を含有することから、今後の植物系指定薬物の指定のための重要な基礎資料となると思われた。

#### 6) 違法ドラッグ成分の Aequorin/GPCRs cell-based $Ca^{2+}$ functional assay による GPCRs 活性評価法の検討

様々な違法ドラッグ成分を対象として、Aequorin/GPCRs cell-based  $Ca^{2+}$  functional assay を行い、各 GPCRs 活性の特性を検討した。その結果、本アッセイ法は、トランスポーター等が関与すると考えられる興奮作用を有するフェネチルアミン系化合物等については適用できないが、トリプタミン系化合物等 GPCRs が関与する化合物に関しては、極めて迅速かつ簡便に活性を測定することが可能であり、違法ドラッグ成分の活性を網羅的に評価する方法として有用であると考えられた。

#### 2. 違法ドラッグ製品の簡易スクリーニング法の開発 (豊岡)

指定薬物 33 化合物の簡易迅速、かつ高感度なスクリーニング法の開発を行い、フェネチルアミン系指定薬物 11 種類の UFLC-FL 法及び HPLC-CAD 法による指定薬物の簡便かつ高感度一斉分析法を確立することができた。UFLC-FL 法では、DBD-F により蛍光標識したフェネチルアミン系薬物はカラム ACQUITY UPLC BEH  $C_{18}$  (2.1×100 mm 1.7  $\mu$ m)、移動相には 0.1% TFA のアセトニトリル、メタノール (1:1) 混合液を使用することで 11 種のフェネチルアミン系化合物を 8 分から 25 分以内に感度良く分離することができた。個々の化合物の検量線は良好な直線性を示し、検出限界は 40 fmol~5 pmol 以下であった。HPLC-CAD 法では、31 種類の指定薬物を 300 分以内で良好に分離することができた。また、32 種類の指定薬物をトリプタミン系、フェネチルアミン系、ピペラジン系及びその他の 3 種類に分類し、系統別による一斉分析を行った。トリプタミン系では 55

分以内に 11 種類、フェネチルアミン系では 40 分以内に 15 種類、ピペラジン系及びその他の系では 22 分以内に 6 種類の指定薬物を良好に分離検出することができた。更に、両分析法を 3 種類の違法ドラッグ実試料に適用し、分析法の有用性を検証した。

#### 3. 違法ドラッグ成分の活性評価法の開発 (栗原)

9 つの化合物 (TMA-2, 2C-E, 2C-I, BDB, 4-AcO-DIPT, 5-MeO-DALT, bk-MBDB, bk-MDEA, 5-MeO-EIPT) について活性値の予測を行い、すべて活性があることが予測された。9 つの化合物のうち、TMA-2, 2C-E, 2C-I については、活性を考慮しない、化学構造の類似性による評価をおこなった。評価した化合物はいずれも既知の薬物と高い類似性を示し、同様の薬理作用を有することが示唆された。その他の化合物 (BDB, 4-AcO-DIPT, 5-MeO-DALT, bk-MBDB, bk-MDEA, 5-MeO-EIPT) については活性が既知の類似化合物があったため、構造と活性の相関により活性の予測を行った。本評価法は、既知である類似化合物の活性データの有無がデータの信頼性に大きく係わることに留意する必要がある。

#### 4. 違法ドラッグ成分の脳波による作用評価 (裏出)

フッ素置換アンフェタミン誘導体 4-FMP, *N*-Me-4-FMP は、ラットの覚醒量および自発運動量を投与量依存的に有意に増加させることが明らかとなった。また、ラットの脳波にも有意な変化を与え、その変化は覚醒時において、代表的興奮薬である *d*-AP, *d*-MAP と類似の挙動を示した。両薬物投与後のラット血漿中薬物濃度変化についても検討を行ったところ、血漿中薬物濃度は投与量に依存して増加し、また、その薬物濃度の経時変化は、覚醒量および自発運動量の経時変化と相関がみられた。また、4-FMP, *N*-Me-4-FMP および *d*-AP, *d*-MAP 1

mg/kg 投与 6 時間後において、*d*-AP、*d*-MAP は血漿中から消失していたが、4-FMP および *N*-Me-4-FMP の代謝物である 4-FMP は血漿中に存在していた。また、4-FMP、*N*-Me-4-FMP は、覚醒剤 (*d*-AP、*d*-MAP) と比べて、長時間血中に存在することが明らかとなった。

## 5. 植物系違法ドラッグ製品の基原種の特定(合田)

### 1) Magic mint

LC/PDA 分析において、違法ドラッグ市場に流通する magic mint 製品からは、salvinorin A の明瞭なピークが検出されたが、園芸市場に流通するアメリカ大陸原産の 16 種類の *Salvia* 属植物からは、当該ピークは、認められなかった。ARMS 法による *S. divinorum* の鑑別では、非常に精度よく、*S. divinorum* 標準植物試料及び magic mint 製品のみで、PCR 産物を得た。園芸市場に流通する *Salvia* 属植物には、salvinorin A を含有する物は無いことから、指定薬物制度における規制対象を、*S. divinorum* のみとしたことは妥当であると考えられた。ただし、salvinorin A を含有する植物全般を規制対象とした場合においても、園芸植物などが規制対象になることは無く、産業界に混乱を招くことは無いものと思われる。

ARMS 法による *S. divinorum* の鑑別法は、非常に精度が高く、また簡便であることから、*S. divinorum* が指定薬物となった現在、本植物の有用な鑑定法であると思われる。

### 2) Kratom

ITS 塩基配列解析の結果、違法ドラッグ市場に流通する kratom 製品の大部分は、*M. speciosa* を基原としていと推定されたが、同じアカネ科の別属植物を原料としていと推定されるものも少数確認された。PCR-RFLP 法による *M. speciosa* の鑑別では、非常に精度よく、*M. speciosa* を原料とした kratom 製品のみで、制限酵素断片を得た。Kratom の市場調査では、*M.*

*speciosa* と同じアカネ科に属する別属植物が少数流通していることが明らかになった。

*Mitragyna* 属の近縁種には、生薬・阿仙薬や釣藤鈎の原植物である *Uncaria* 属植物等、薬理活性アルカロイドを含有するものが多くあり、mitragynine 類に起因する幻覚性とは別の健康被害の発生の恐れが懸念される。PCR-RFLP 法による *M. speciosa* の鑑別法は、非常に精度が高く、将来的に本植物が規制対象となった場合に、有用な鑑定法となるとと思われる。

### 3) Lotus

違法ドラッグ市場に流通する Lotus 製品は、そのほとんどが熱帯性スイレン属 (*Nymphaea*) であり、交雑種であることが両 DNA 塩基配列の解析から明らかとなった。また、一部の製品ではハス (*Nelumbo nucifera*) が原料として使用されていることが明らかとなった。

### 4) Sinicuichi

ITS、*trnL-trnF* 両塩基配列解析の結果、違法ドラッグ市場に流通する Sinicuichi 製品は、*Heimia salicifolia* を基原としていと推定された。

### 5) Phalaris

*trnL-trnF* 塩基配列解析の結果、栽培用種子は *Phalaris* 属ではあるが、日本に広く分布自生しているクサヨシ (*P. arundinacea*) ではない可能性が示唆された。

## 6. 植物系違法ドラッグの主活性成分の検索及び分析標準品の調製(高山)

*Mitragyna speciosa* のいわゆる Big Leaves からは、9 位にメトキシ基を有する四環性コリネンテ型インドールアルカロイドの Mitragynine が主塩基として得られ、さらにモルヒネ様作用を持つアルカロイドの 7-Hydroxymitragynine も微量塩基として単離された。一方、同植物で Small Leaves とよばれる試料のアルカロイド成分は前者のものとは異なっており、活性本体である 7-Hydroxymitragynine の存在は認められな



った。一方、「イボガ」関連植物である *Voacanga africana* の根皮のアルカロイド成分の検索を行った結果、既知アルカロイド 15 種、新規アルカロイド 11 種を単離構造決定した。主な塩基はビスインドールの Voacamine (粗塩基の 9.3%) とモノマータイプの Voacangine (6.1%) であった。また、違法ドラッグ「イボガ」(*Tabernanthe iboga*) の幻覚性物質である Ibogaine の存在を確認し、その含有率は粗塩基の 0.07% であった。一方、*Voacanga africana* の種子からは主塩基のインドールアルカロイド Tabersonine とともに、既知アルカロイド 7 種、新規アルカロイド 4 種を単離構造決定したが幻覚性物質の Ibogaine の存在は認められなかった。

## 7. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培 (飯田)

平成 19 年度～20 年度に導入した違法性植物数は 39 種 378 点となっている。そのうち栽培育成した植物数は 28 種 99 点で、開花した植物数は 14 種 27 点、結実した植物数は 8 種 12 点であった。さらに、活着した 13 種 29 点の植物については、形態の特性を把握するための調査を実施した。また、栽培育成した 18 種 52 点の植物は必要部位を採取し、除湿自然乾燥処理を加えた研究試料を作製し提供した。加えて、外国の植物研究機関などから種子交換により導入した 4 種 15 点の植物の種子を研究試料として提供した。これまで導入した植物は、2009 年 2 月 2 日現在、36 種 349 点の種子を冷蔵保存し、15 種 35 点の植物体を温室ならびに圃場にて保存している。未開花個体における植物体の形態ならびに開花個体の花の形態を調査した結果、次の 6 つの種群が認められた。種群 A (イヌハッカ属) は「種の同定が混乱しているため、別種が含まれていた種類」、種群 B (セイヨウカノコソウ、ケジシャ、ニガヨモギ) は「成長初期段階において異なる複数の形態タイプを有する種類」、種群 C (クサヨシ) は「同種内の形態

の変異の幅が広い種類」、種群 D (シニクイチ、トケイソウ類) は「同種内の形態がほぼ安定している種類」、種群 E (ウバタマサボテン類) は「今後、詳細な検討が必要な種類 (栽培育成継続)」、種群 D (ギンバアサガオ、アフリカスイレン、カナリークサヨシ) は「栽培育成点数あるは開花数が少ないため形態タイプを判断できなかった種類 (栽培育成継続)」であることが明らかになった。

未開花個体の植物体の形態と開花個体の花の形態の両方に着目して特性調査を行った結果、未開花個体と開花個体の形態がともに安定していたのは、シニクイチとトケイソウ類に限られていた。その他の多くの種は、それぞれ特有の形態タイプを有していることが明らかになった。クサヨシは、他の違法性植物に比べて、葉の形態ならびに形質にかなり幅広い変異があるため、形態特性と成分ならびに遺伝子情報との関係を明らかにする必要があると考えられる。

## D. 結論

### 1. 違法ドラッグ製品の分析法の開発、成分分析、分析標準品の調製 (花尻)

分析標準品として指定薬物 2C-E, MIPT, 4-Me-FMP を大量合成し、これらの化合物について、各都道府県の衛生研究所等、全国の指定薬物分析機関に配布する体制が整った。構造を同定した新規流通化合物のうち、カンナビノイド受容体に強い活性を示す新しいタイプの違法ドラッグ成分は、すでに様々な含有製品が日本国内においても流通しており、乱用が強く懸念された。様々な骨格を有する違法ドラッグ成分や違法植物製品について、GC-MS, LC-MS, UFLC-FL, HPLC-CAD, DART-TOF/MS 等の迅速・高感度分析法を開発し、実際の製品分析に応用した。新規流通成分 *N*-OH-MDMA は、アルカリ条件下で分解して脱 *N*-メチル体が生成し、ま



た、生体内で脱 *N*-水酸化体及び脱 *N*-メチル化体が主に生成する。本研究では NMR 及び ESR で化学的脱 *N*-メチル化反応のメカニズムを明らかにした。また、ラット及びヒト肝における代謝を検討し、*N*-OH MDMA 摂取により主に麻薬成分 MDMA、MDA に主に代謝されることから、薬理活性的な面からも、分析鑑定的な面からも、本化合物は麻薬としての規制が妥当であることを示した。本結果は、平成 20 年 8 月に開催された依存性薬物検討会において、*N*-OH MDMA の麻薬指定の判断根拠となる科学的データとして使用された。

全国的な植物系違法ドラッグの流通実態調査を行った結果、製品によっては、薬理作用を発現するのに十分な量の活性成分を含有するものも存在し、健康危害が懸念された。植物系違法ドラッグの基原植物 *M. speciosa* に関し、強いモルヒネ様作用を有する 7-hydroxymitragynine や主アルカロイド成分 miragynine 等の分析法を提示し、これら化合物の流通製品中含有量調査結果を示した。本植物はタイやマレーシアでは規制対象となっているが、日本において広く製品流通が認められており、乱用が懸念された。*V. africana* の市場流通品製品の活性成分分析結果も、根皮には幻覚成分 Ibogaine を含有することから、今後も含有製品の流通を監視する必要があると思われる。

## 2. 違法ドラッグ製品の簡易スクリーニング法の開発（豊岡）

本研究において開発した UFLC-FL 法及び HPLC-CAD 法による分析法は、フェネチルアミン系指定薬物 11 種類を高感度に分離検出することが可能であるのみならず、ダイレクトで、簡便に 31 種類の指定薬物を一斉に分離検出できた。また、32 種類の指定薬物を系統別に一斉分離検出が可能であるため、社会に蔓延している指定薬物の検出や薬物乱用者の使用履歴の証明に応用できるものと期待される。

## 3. 違法ドラッグ成分の活性評価法の開発（栗原）

科学的文献報告がほとんどなく、薬理活性については、インターネット上の乱用者の経験談等の情報しかない新規流通違法ドラッグ成分について、動物実験やレセプターアッセイ等を行う前に緊急に活性を評価する手法として、活性既知の化合物との構造の類似性に基づいたファーマコファフィンガープリント法及び 2D-QSAR 法による評価法は有用であると考えられる。本研究結果は、薬理学的情報が全く報告されていない違法ドラッグ成分について、指定薬物指定の判断根拠となる科学的データとして使用された。

## 4. 違法ドラッグ成分の脳波による作用評価（裏出）

4-FMP、*N*-Me-4-FMP は *d*-AP、*d*-MP と類似の挙動を示す興奮性の化合物であることが明らかとなった。本研究で検討した脳波測定方法は違法ドラッグの中樞作用判定法として応用できる可能性が示された。なお、これまでに薬理学的作用の報告がなかった *N*-Me-4-FMP を指定薬物として規制するにあたり、本研究の結果が参考された。

## 5. 植物系違法ドラッグ製品の基原種の特定（合田）

文献既報の遺伝子情報を基にした植物鑑別法は、違法ドラッグ市場に流通する magic mint 及び kratom の鑑定に充分利用可能であり、その精度及び簡便性から、実用性に優れた方法であることが、確認出来た。

## 6. 植物系違法ドラッグの主活性成分の検索及び分析標準品の調製（高山）

タイ産 *Mitragyna speciosa* の Big Leaves 並びに Small Leaves において含有アルカロイドの種類と比率に顕著な差が認められた。とくに Big Leaves では、インドールアルカロイド Mitragynine の含有率が非常に高く、強いオピ

オイド作用を有する誘導體

7-Hydroxymitragynine の存在が認められた。一方、Small Leaves 種には Mitragynine の含有率は低く、7-Hydroxymitragynine の存在は認められなかった。これにより「クラートン」として流通しているドラッグ製品にも含有成分のばらつきが予想された。

インターネット上、違法ドラッグ市場で流通している *Voacanga africana* の根皮のアルカロイド成分の検索を行った。*V. africana* の根皮からは主塩基のビスインドールアルカロイド Voacamine とともに、既知アルカロイド 15 種、新規アルカロイド 11 種を単離構造決定し、違法ドラッグ「イボガ」(*Tabernanthe iboga*)の主成分で幻覚性作用を持つ Ibogaine の存在を確認した。従って、*V. africana* の根皮は *T. iboga* のような幻覚様作用を発現する可能性が示唆された。一方、*V. africana* の種子は Ibogaine を含んでいないことから、化学成分の観点から判断して *T. iboga* のような幻覚様作用を示さないものと推察される。

## 7. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培（飯田）

植物系違法ドラッグにおける規制範囲を植物の形態特性から具体的に提示するためには、未開花個体の形態に加えて、開花個体の形態を十分に精査し、これらの結果を総合的に検討する必要があることが明らかになった。

別紙の表 1 にこれまでに導入した植物の概要（2009.2.2 現在）を示す。また、平成 19 年度～20 年度に栽培育成した植物の形態特性（9 属 18 種、2009.2.2 現在）を表 2 に示す。さらに、各植物の詳細（種子島導入番号、植物名、導入先、導入形態、栽培育成状況、生存の有無、開花、結実、特性調査、試料の提供、種子の提供、保存形態）については、別紙付表 1 の 2007～2008 年に導入した植物系違法性ドラッグ植物一覧にまとめた。

指定薬物制度の導入により、インターネット等における違法ドラッグ販売数は表面上激減し、少なくとも従来までのように容易に入手するのは困難な状況となった。一方、植物由来製品については、唯一指定薬物となった *Salvia divinorum* が違法ドラッグ市場より姿を消したものの、規制が厳しくなった化学化合物の代替品として、逆に流通拡大が懸念される。また、近年、医薬品開発途上でメディシナルケミストリーによって大量に誕生した、特定の受容体に対し極めて高い活性を有する化合物が、違法ドラッグ市場に登場している。これら化合物の中には、カンナビノイド受容体 (CB<sub>1</sub>) に強い活性を示す合成カンナビノイドアナログや内因性カンナビノイドのように、既存の違法ドラッグと構造が全く異なるものもあり、検出が困難となっている。今後、このような化合物についても対応可能な迅速スクリーニング法を検討して行く予定である。また、乱用薬物に主に関与している代表的な受容体やモノアミントランスポーターをターゲットとした迅速かつ簡易的な活性評価手法について検討し、問題となる違法ドラッグ製品のうち、活性成分が未知なもの、例えば植物由来製品について、有害性を評価していく必要がある。一方、メディシナルケミストリーにより誕生した化合物は、非常に活性の強いものが多いことから、乱用による健康被害が懸念される。このような化合物については、救急医療の分野でも司法の分野でも生体試料中薬物分析法の確立が必須となる。しかし、特に乱用薬物の場合、薬物によっては症例数が少なく、あらかじめ分析法検討のためのヒト生体試料を入手することは困難である。特に、新規に流通する違法ドラッグのように、薬物動態について科学的情報もほとんどないような化合物については、まずは動物実験により基礎的検討を行う必要があると思われる。



なお、本研究の成果は下記の厚生労働省の違法ドラッグ監視指導行政に関与した。

1. 平成 18 年 11 月 8 日薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、指定薬物指定の判断根拠となる科学的データを提示

平成 19 年 4 月 1 日薬事法指定薬物制度施行(省令が平成 19 年 2 月 28 日に官報掲載) 31 物質 1 植物が指定薬物として規制。

2. 平成 19 年 5 月 21 日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発第 0521002 号「指定薬物の分析法について」

3. 平成 19 年 9 月 20 日薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、指定薬物指定の判断根拠となる科学的データを提示、指定薬物 5 物質追加(平成 19 年 12 月官報掲載, 平成 20 年 1 月施行)。

4. 平成 20 年 2 月 18 日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発第 0218003 号「指定薬物の分析について」

5. 平成 20 年 8 月 29 日薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、指定薬物指定の判断根拠となる科学的データを提示、指定薬物 6 物質追加(平成 20 年 12 月 17 日官報掲載 予定平成 21 年 1 月 16 日施行)。

6. 平成 21 年 1 月 26 日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発第 0126001 号「指定薬物の分析法について」

その他、平成 19 年 11 月 5~9 日及び平成 21 年 1 月 26 日、全国地方衛生研究所を対象とした指定薬物分析法研修会を担当した。また、地方衛生研究所及び科学捜査研究所等各検査機関へ、平成 19 年度は指定薬物分析標準品のべ 183 化合物を、平成 20 年度はのべ 25 化合物を交付した。さらに、平成 20 年度より、各地方衛生研究所において、GC-MS 及び LC-MS(/MS)のマススペクトルライブラリーを作成し、同機種の機器を所有している施設で共有することが可能な体制を整えるために、指定薬物分析用標品を

地方衛生研究所に配付し、ライブラリー作成を促進した。

以上、本研究結果は、厚生労働省の監視指導行政に直接貢献する研究であり、国の違法ドラッグ対策に即したものと考えられる。

#### E. 健康危機情報

1. 違法ドラッグ市場において、アヘン様鎮静作用を標榜して流通している *Mitragyna speciosa* (クラートン) 含有製品には、実際に強いオピオイドアゴニスト作用(麻薬様作用)を有する化合物(7-hydroxymitragynine 等)が含有されており、注意が必要であると思われる。(平成 18 年度)

2. メディシナルケミストリーによって誕生した bromo-dragonfly や 3C-B-FLY, また今回存在を明らかにした(1*RS*,3*SR*)-3-[4-(1,1-dimethyloctyl)-2-hydroxyphenyl]cyclohexan-1-ol 及び 1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole (別名: JWH-018)のような違法ドラッグ成分は、非常に活性が強いことから、乱用による健康被害が懸念される。(平成 20 年度)

#### F. 研究発表

##### 1. 学会・講演発表

1) 花尻(木倉)瑠理, 最所和宏, 合田幸広: 違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)製品中の成分分析について, 日本法中毒学会第 25 年会(東京, 2006.6.2-3)

2) R. Kikura-Hanajiri, Kazuhiro Saisho, Yukio Kodama and Yukihiko Goda: The Disposition into Hair of a New Designer Drug, Methylone and Its Related Compounds, The International Association for Forensic Toxicologists 2006 (Ljubljana, Slovenia, 2006.8.27-9.1).

3) R. Kikura-Hanajiri: Studies on Mechanism of Drug Incorporation into Hair, The Symposiums on Hair as Specimen for Monitoring Drugs of Abuse and the Role of Laboratory in Substitution Therapy (Taipei, Taiwan, 2006.9.26-27)



- 4) R. Kikura-Hanajiri: Hair Analysis for Drugs of Abuse, The Symposiums on Hair as Specimen for Monitoring Drugs of Abuse and the Role of Laboratory in Substitution Therapy (Taipei, Taiwan, 2006.9.26-27)
- 5) R. Kikura-Hanajiri: Drug Control in Japan (Invited lecturer), National Bureau of Controlled Drugs, Department of Health, Taiwan (Taipei, Taiwan 2006. 9. 25)
- 6) 花尻(木倉)瑠理, 内田 洋子, 最所 和宏, 合田 幸広:平成17年度無承認無許可医薬品の買い上げ調査について—いわゆる脱法ドラッグを中心に—, 第43回全国衛生化学技術協議会(米子, 2006.11.1-2).
- 7) R. Kikura-Hanajiri: Countermeasures against Drug of Abuse –Designated Psychotropic Substances–, Regulatory Science Conference on Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials (Tokyo, 2006.11.29).
- 8) 河村麻衣子, 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ製品のLC-MSプロファイル分析による流通実態調査について, 日本薬学会第127年会(富山, 2007.3.28-30).
- 9) 宮下聡徳, 丸山卓郎, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ *Voacanga africana* 製品の成分分析及びDNA解析に関する研究, 日本薬学会第127年会(富山, 2007.3.28-30).
- 10) 早川秀幸, 仁平信, 林田真喜子, 花尻瑠理, 大野曜吉:違法(脱法)ドラッグ Methylone が検出された1剖検例, 第91回日本法医学会(秋田, 2007. 5. 16-18).
- 11) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグ分析と流通実態, 日本法中毒学会第26年会(シンポジウム)(延岡, 2007.6.7-9).
- 12) 船田正彦, 青尾直也, 浅沼幹人, 宮崎育子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 和田清:違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の精神依存性および神経毒性・フェネチルアミン誘導体の評価, 第19回日本アルコール精神医学会総会(シンポジウム)(大津, 2007.9.28-29)
- 13) 清水芳羽, 関俊哲, 豊岡利正, 花尻瑠理, 合田幸広, 福島健, 稲垣真輔:フェネチルアミン系指定薬物のUFLC-蛍光法による高感度分離検出法の開発, 第18回クロマトグラフィー科学会議(函館, 2007.11.7-9).
- 14) 丸山卓郎, 鎌倉浩之, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:指定薬物 *Salvia divinorum* の鑑別法に関する研究, 第44回全国衛生化学技術協議会(津, 2007.11.15-16).
- 15) 内山奈穂子, 花尻瑠理, 河村麻衣子, 川原信夫, 合田幸広:指定薬物の定性反応とNMRにおける挙動について, 第44回全国衛生化学技術協議会(津, 2007.11.15-16).
- 16) 花尻(木倉)瑠理, 河村麻衣子, 内山奈穂子, 最所和宏, 川原信夫, 合田幸広:平成18年度違法ドラッグ製品の買い上げ調査について, 第44回全国衛生化学技術協議会(津, 2007.11.15-16).
- 17) 中山輝美, 松本健次郎, 北島満里子, 堀江俊治, 高山廣光:オピオイド性鎮痛アルカロイド, mitragynine を基盤とした構造活性相関研究, 日本薬学会第128年会(横浜, 2008.3.26-28).
- 18) 岩井真澄, 北島満里子, 小暮紀行, 花尻瑠理, 丸山卓郎, 合田幸広, 高山廣光:植物系違法ドラッグ *Voacanga africana* の含有成分, 日本薬学会第128年会(横浜, 2008.3.26-28).
- 19) 栗原正明, 佐藤由紀子, 奥田晴宏, 花尻瑠理, 合田幸広:コンピュータシミュレーションによる違法薬物の活性予測, 日本薬学会第128年会(横浜, 2008.3.26-28).
- 20) 丸山卓郎, 河村麻衣子, 花尻瑠理, 高山廣光, 合田幸広:違法ドラッグ市場に流通する *Kratom (Mitragyna speciosa)* の基原種鑑別について, 日本薬学会第128年会(横浜, 2008.3.26-28).
- 21) 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広,

- 和田雅史, 裏出良博: 違法ドラッグ成分の動物脳波に及ぼす作用 (1), 日本薬学会第 128 年会 (横浜, 2008.3.26-28).
- 22) 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: 植物系違法ドラッグ製品及び法規制植物の DART-TOF/MS を用いた迅速スクリーニング法の検討, 日本薬学会第 128 年会 (横浜, 2008.3.26-28).
- 23) 花尻 (木倉) 瑠理, 内山奈穂子, 合田幸広, 藪下尚智, 飯田満: 植物系違法ドラッグ製品の Aequorin/GPCRs cell-based Ca<sup>2+</sup> functional assay による GPCRs 活性評価法の検討, 日本薬学会第 128 年会 (横浜, 2008.3.26-28).
- 24) 関俊哲, 清水芳羽, 豊岡利正, 稲垣真輔, 花尻瑠理, 合田幸広: UFLC-蛍光法によるフェネチルアミン系指定薬物の高感度一斉分離検出法の開発, 第 15 回クロマトグラフィーシンポジウム (静岡 2008.5.31).
- 25) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura and Y. Goda: Simple and rapid screening for psychotropic natural products using DART (Direct Analysis in Real Time)-TOF/MS, The international association of forensic toxicologists 46<sup>th</sup> international meeting (Martinique, France, 2008.6.2-8).
- 26) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, M. Wada and Y. Urade: Effects of new fluoro-substituted amphetamine analogs on electroencephalogram power spectra in rats, XXVI CINP Congress (Munich, 2008.7.13-17).
- 27) 花尻 (木倉) 瑠理: 様々な製品に含有される無承認無許可医薬品成分の分析について—違法ドラッグを中心に—, 日本分析化学会第 57 年会 (シンポジウム) (福岡, 2008.9.10-12).
- 28) 花尻 (木倉) 瑠理, 河村麻衣子, 内山奈穂子, 最所和宏, 合田幸広: 平成 19 年度違法ドラッグ製品の全国買い上げ調査について, 第 45 回全国衛生化学技術協議会 (佐賀 2008.11.13-14).
- 29) 宮澤法政, 大村厚子, 生嶋昌子, 只木晋一, 野坂富雄, 花尻 (木倉) 瑠理, 内山奈穂子, 合田幸広: 未規制の亜硝酸エステルが確認された違法ドラッグの分析について, 第 45 回全国衛生化学技術協議会 (佐賀 2008.11.13-14).
- 30) 高橋美津子, 桜井克巳, 渡部健二郎, 日高利夫, 花尻瑠理, 合田幸広: LC/MS スペクトルライブラリーを用いた違法ドラッグ中の医薬品及び指定薬物の検索, 第 45 回全国衛生化学技術協議会 (佐賀 2008.11.13-14).
- 31) 関俊哲, 畠中俊, 豊岡利正, 稲垣真輔, 花尻瑠理, 合田幸広: UPLC-ESI-TOF-MS による蛍光標識化指定薬物の高感度迅速一斉分析法の開発, 第 19 回クロマトグラフィー科学会議 (京都, 2008.12.1-2)
- 32) J. Z. Min, S. Hatanaka, T. Toyo'oka, S. Inagaki, R. Kikura-Hanajiri, and Y. Goda: Rapid, sensitive and simultaneous determination of fluorescence-labeled designated drugs by ultra-performance liquid chromatography coupled with electrospray-ionization time-of-flight mass spectrometry, HPLC 2008 Kyoto (Kyoto, 2008.12.2-5)
- 33) 花尻 (木倉) 瑠理: 指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について, 平成 20 年度指定薬物分析・鑑定に関する研修 (厚生労働省, 2009.1.26)
- 34) 内山奈穂子: 違法ドラッグ成分の NMR 等を用いた同定法について, 平成 20 年度指定薬物分析・鑑定に関する研修 (厚生労働省, 2009.1.26)
- 35) 緒方潤: 植物系違法ドラッグの遺伝子分析について, 平成 20 年度指定薬物分析・鑑定に関する研修 (厚生労働省, 2009.1.26)
- 36) A. Miyajima-Tabata, M. Sunouchi, K. Nakazawa, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda: Reductive metabolism of *N*- (1-(3,4-methylenedioxyphenyl) propan-2-yl)-*N*- methylhydroxylamine in human hepatocytes, The 48th Annual Meeting of the



- Society of Toxicology, (USA, Baltimore, 2009.3.15-19)
- 37) 花尻 (木倉) 瑠理, 河村麻衣子, 内山奈穂子, 最所和宏, 宮島敦子, 簾内桃子: 合田幸広 *N*-OH MDMA 投与ラットにおける生体試料中薬物の UPLC-MS/MS を用いた分析法について, 日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009.3.26-28).
- 38) 内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 福原 潔, 合田幸広: *N*-OH-MDMA 及び *N*-OH-MDA のアルカリ溶液中における分解メカニズムについて, 日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009.3.26-28).
- 39) 宮島敦子, 簾内桃子, 中澤憲一, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: *N*-OH-MDMA のヒト肝における *N*-脱水酸化および *N*-脱メチル化反応について, 日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009.3.26-28).
- 40) 緒方潤, 内山奈穂子, 丸山卓郎, 杉村康司, 飯田修, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: 違法ドラッグ市場に流通する Lotus (ロータス) 製品の DNA 解析について, 日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009.3.26-28).
- 41) 岩井真澄, 小暮紀行, 北島満里子, 花尻瑠理, 合田幸広, 高山廣光: キョウチクトウ科植物 *Voacanga africana* 含有新規アルカロイドの探索研究, 日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009.3.26-28).
- 42) 熊坂謙一, 宮澤真紀, 内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広, 小島尚: いわゆるケミカルドラッグ成分に関する検討(その 5) - 違法ドラッグ成分を含有する製品の分析結果 - 日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009.3.26-28).
- 43) 高橋美津子, 桜井克巳, 渡部健二郎, 日高利夫, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広: 無承認無許可医薬品及び指定薬物のスクリーニング分析を指向した LC/MS ライブラリーの構築, 日本薬学会第 129 年会 (京都, 2009.3.26-28).
- 44) 山下和秀, 関俊哲, 豊岡利正, 稲垣真輔, 花尻瑠理, 合田幸広: HPLC-クローアレイ検出器(CAD)による指定薬物の高感度一斉分析法の開発, 日本薬学会第129年会(京都, 2009.3.26-28).
- 45) 畠中俊, 関俊哲, 豊岡利正, 稲垣真輔, 花尻瑠理, 合田幸広: 蛍光標識化指定薬物の UPLC-ESI-TOF-MSによる迅速高感度一斉分析法の開発, 日本薬学会第129年会(京都, 2009.3.26-28).
- 46) 山原梢, 池田理恵, 和田光弘, 花尻瑠理, 中島憲一郎: ラット血漿中2種のピペラジン系デザイナードラッグの HPLC-蛍光定量, 日本薬学会第129年会(京都, 2009.3.26-28).
2. 論文発表
- 1) M. Kitajima, K. Misawa, N. Kogure, I. M. Said, S. Horie, Y. Hatori, T. Murayama and H. Takayama, A new indole alkaloid, 7-hydroxyspeciociliatine, from the fruits of *Malaysian Mitragyna speciosa* and its opioid agonistic activity. *J. Nat. Med.*, **60** (1), 28-35 (2006).
- 2) H. Takayama, K. Misawa, N. Okada, H. Ishikawa, M. Kitajima, Y. Hatori, T. Murayama, S. Wongseripipatana, K. Tashima, K. Matsumoto and S. Horie, New Procedure to Mask the 2,3-p Bond of the Indole Nucleus and Its Application to the Preparation of Potent Opioid Receptor Agonists with a Corynanthe Skeleton. *Org. Lett.*, **8** (25), 5705-5708 (2006).
- 3) K. Matsumoto, Y. Hatori, T. Murayama, K. Tashima, S. Wongseripipatana, K. Misawa, M. Kitajima, H. Takayama and S. Horie, Involvement of  $\mu$ -opioid receptors in antinociception and inhibition of gastrointestinal transit induced by 7-hydroxymitragynine, isolated from Thai herbal medicine *Mitragyna speciosa*. *Eur. J. Pharmacol.*, **549** (1-3), 63-70 (2006).
- 4) M. Kitajima, T. Nakayama, N. Kogure, S. Wongseripipatana and H. Takayama, New Heteroyohimbine-type Oxindole Alkaloid from



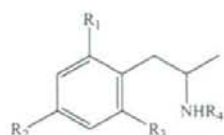
- Leaves of Thai *Mitragyna hirsuta*. *J. Nat. Med.*, **61** (2), 192-195 (2007).
- 5) T. Maruyama, H. Kamakura, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda, Authentication and ultra performance liquid chromatography (UPLC)/MS analysis of magic mint, *Salvia divinorum* and its related plants, *Yakugaku Zasshi.*, 128(1), 179-83 (2008).
- 6) N. A. Saidin, T. Randall, H. Takayama, E. Holmes and N. J. Gooderham, Malaysian Kratom, a phyto-pharmaceutical of abuse: Studies on the mechanism of its cytotoxicity. *Toxicology*, **253** (1-3), 19-20 (2008).
- 7) K. Matsumoto, H. Takayama, M. Narita, A. Nakamura, M. Suzuki, T. Suzuki, T. Murayama, S. Wongseripipatana, K. Misawa, M. Kitajima, K. Tashima, and S. Horie, MGM-9, a Derivative of the Indole Alkaloid Mitragynine: A Novel Dual-acting  $\mu$ - and  $\kappa$ -Opioid Agonist with Potent Antinociceptive and Weak Rewarding Effects in Mice. *Neuropharmacology*, **55** (2), 154-165 (2008).
- 8) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, N. Uchiyama, J. Ogata, H. Kamakura, K. Saisho and Y. Goda, Analytical data of designated substances (Shitei-Yakubutsu) controlled by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan, part I: GC-MS and LC-MS, *Yakugaku Zasshi*, 128(6), 971-979 (2008).
- 9) N. Uchiyama, M. Kawamura, H. Kamakura, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda, Analytical data of designated substances (Shitei-Yakubutsu) controlled by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan, part II: Color test and TLC, *Yakugaku Zasshi*, 128(6), 981-987 (2008).
- 10) M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda, Survey of current trends in the abuse of psychotropic plants using LC-MS. *Jpn. J. Food Chemistry*, **15**, 73-78 (2008).
- 11) J. Z. Min, Y. Shimizu, T. Toyooka, S. Inagaki, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda, Simultaneous determination of 11 designated hallucinogenic phenethylamines by ultra-fast liquid chromatography with fluorescence detection., *J Chromatogr. B.* 873(2), 187-94 (2008).
- 12) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara and Y. Goda, Analysis of designer drugs detected in the products purchased in fiscal year 2006, *Yakugaku Zasshi*, 128(10), 1499-1505 (2008).
- 13) 花尻 (木倉) 瑠理, 日本における違法ドラッグ対策—指定薬物制度について—, *ファルマシア*, **44**(12), 1177-1182 (2008).
- 14) M. Maruyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, H. Takayama and Y. Goda, The botanical origin of Kratom (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) available as abused drugs in the Japanese markets. *J. Nat. Med.*, (2009) in press.
- 15) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Haijima and Y. Goda, Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product, *Chem. Pharm. Bull.*, (2009) in press
- 16) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara and Y. Goda, Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product, *Forensic Toxicology*, (2009) in press
- 17) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, T. Maruyama, M. Kitajima, H. Takayama and Y. Goda, Simultaneous Analysis of Opioid Agonists; Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine and Other Alkaloids in a Psychotropic Plant "Kratom" (*Mitragyna speciosa*) by LC-ESI-MS, *Forensic Toxicology*, (2009) in press.
- 18) R. Kikura-Hanajiri, T. Maruyama, A. Miyashita and Y. Goda, Chemical and DNA analyses for the products of a psychoactive plant, *Voacanga africana*. *Yakugaku Zasshi*, accepted.

## 平成 21 年度までに指定された指定薬物の構造

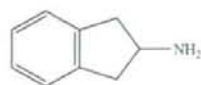
無印：平成 19 年 4 月 1 日，\*：平成 20 年 1 月 11 日，\*\*：平成 21 年 1 月 16 日より施行

2C-I, 2C-T-2, 2C-T-4 は平成 20 年 1 月 18 日より麻薬として規制

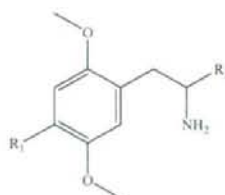
### フェネチルアミン系化合物



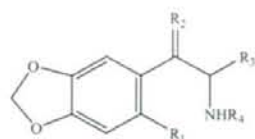
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	化合物名
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)propan-2-amine (TMA-6)
H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1-(4-Methoxyphenyl)-N-methylpropan-2-amine (PMMA)
H	F	H	H	1-(4-Fluorophenyl)propan-2-amine (4FMP)
H	F	H	CH <sub>3</sub>	N-Methyl-1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine (N-Me-4FMP)**



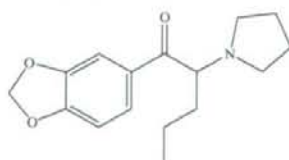
Indan-2-amine (2-Aminoindan)\*



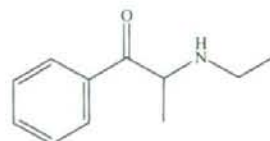
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	化合物名
Cl	H	2-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-C)
Cl	CH <sub>3</sub>	1-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (DOC)**
I	H	2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-I) 麻薬指定
I	CH <sub>3</sub>	1-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (DOI)*
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2-(4-Ethyl-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-E)
SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2-(4-Ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-T-2) 麻薬指定
SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1-(4-Ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (AILEPH-2)**
SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	2-(2,5-Dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl)ethanamine (2C-T-4) 麻薬指定



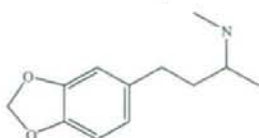
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	化合物名
OCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propan-2-amine (MMDA-2)
H	H <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	1-(3,4-Methylene dioxyphenyl)butan-2-amine (BDB)
H	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-1-one (bk-MBDB)*
H	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-Ethylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one (Ethylone, bk-MDEA)*



1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (MDPV)\*\*



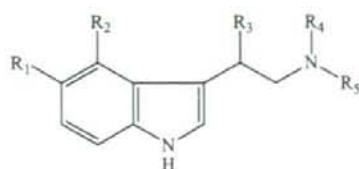
2-Ethylamino-1-phenylpropan-1-one (Ethcathinone)\*\*



N-Methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-2-amine (HMDMA)

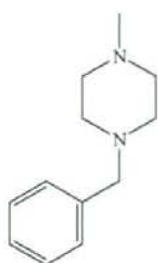


## トリプタミン系化合物

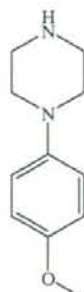


R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物名
H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>N</i> -Isopropyl- <i>N</i> -methyltryptamine (MIPT)
H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>N,N</i> -Dipropyltryptamine (DPT)
H	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>N,N</i> -Diisopropyltryptamine (DIPT)
OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	1-(5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-2-amine (5-MeO-AMT)
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Methoxy- <i>N,N</i> -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT)
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>N,N</i> -Diethyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-DET)
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>N</i> -Isopropyl-5-methoxy- <i>N</i> -methyltryptamine (5-MeO-MIPT)
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>N</i> -Ethyl- <i>N</i> -isopropyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-EIPT)**
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-Methoxy- <i>N,N</i> -dipropyltryptamine (5-MeO-DPT)
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>N,N</i> -Diallyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-DALT)
H	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Hydroxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine (4-OH-DIPT)
H	OCOCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Acetoxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine (4-AcO-DIPT)

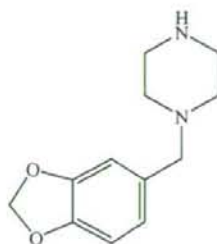
## ピペラジン系化合物



1-Benzyl-4-methylpiperazine (MBZP)

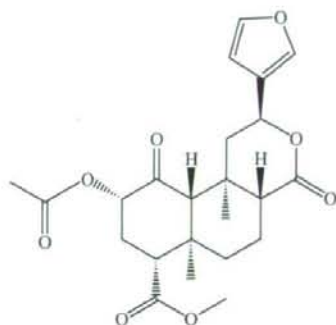


1-(4-Methoxyphenyl)piperazine (4MPP)



1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)piperazine (MDBP)\*

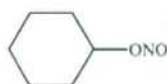
## その他



Salvinorin A及び植物 *Salvia divinorum*

### その他亜硝酸エステル類

(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHONO	Isopropyl nitrite
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ONO	Butyl nitrite
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ONO	Isobutyl nitrite
CH <sub>3</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ONO	<i>tert</i> -Butyl nitrite
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONO	Isopentyl nitrite



Cyclohexyl nitrite