

分担研究課題: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

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 室長

—分析用標品の定性及び品質試験

“1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) 塩酸塩”—

研究協力者:内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

研究要旨:分析用標品として使用する目的で,平成21年11月から指定薬物として規制された1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) 塩酸塩の準備を行い,その構造確認および品質試験を行った。

研究協力者:河村 麻衣子

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

A. 研究目的

分析用標品として使用する目的で,指定薬物の一つである1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) 塩酸塩の準備を行い,その構造確認および品質(純度)試験を行う。

B. 研究方法

1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) 塩酸塩の構造確認は,NMR, GC-MS, LC-MS, 高分解能 MS および IR 分析により行った。品質(純度)試験は,HPLC および TLC により行った。

C. 研究結果・考察

1. NMR 分析

$^1\text{H}$ , および  $^{13}\text{C}$  NMR を測定し,既知データとの比較により構造の確認を行った<sup>1)</sup>。各スペクトルを Fig. 1A および 1B に示し, NMR データを Table

1 に示した。

【NMR 装置】 JEOL 製 ECA-600

【測定核種】  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$

【測定溶媒】  $\text{CD}_3\text{OD}$

2. GC-MS 分析

カラム:HP-1MS 0.25 mm i.d. x 30 m, 0.25  $\mu\text{m}$ , Agilent), 注入口温度:200 $^\circ\text{C}$ , カラム温度:80 $^\circ\text{C}$ (1 min hold)-5 $^\circ\text{C}/\text{min}$ -190 $^\circ\text{C}$ (15 min hold)-10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ -310 $^\circ\text{C}$ (5 min hold), 検出器温度:280 $^\circ\text{C}$ , キャリアーガス:ヘリウム (0.7 mL/min), イオン化:EI, 注入量:1  $\mu\text{l}$

【装置】 [GC] Agilent 6890/[MS] Agilent 5975

上記の条件で測定を行い,以下のマススペクトルが得られた(Fig. 2A, 2B)。

4-methyl-methcathinone:  $m/z$  177 [M]<sup>+</sup>, 91, 58

3. LC-MS 分析

装置:[UPLC] Waters ACQUITY UPLC/[MS] Waters Single Quadrupole Detector (SQD), カラム:Atlantis HSST3 (2.1 mm i.d. x 100 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ , Waters), ガードカラム:Van Guard column (2.1 mm i.d. x 5 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ , Waters), 移動相:0.1%ギ酸水溶液/0.1%ギ酸アセトニトリル (95/5), 測定波

長:210 nm, 流速:0.3 mL/min, カラム温度:40°C, 注入量: 5 µl, 検出:フォトダイオードアレイ検出器(PDA, モニタリング波長 210 nm)および質量検出器, イオン化:ESI, Positive モード, Desolvation ガス流量:N<sub>2</sub> 650 l/h, Desolvation ガス温度:350°C, Cone 電圧:30 V, Capillary 電圧:3000 V, mass range:m/z 100–500

上記の条件で測定を行い, 以下のマスペクトルが得られた(Fig. 3C).

4-methyl-methcathinone: m/z 178 [M+H]<sup>+</sup>,

4. 【UV】 [HPLC]島津分光光度計 UV-2450, 測定波長:190-500 nm, 濃度:5 µg/ml MeOH

λ max:258 nm, λ min:225 nm(Fig. 3B)

5. 【IR】本品について, KCl 錠剤法により IR スペクトルを測定した (Fig. 4).

6. 【純度測定用 HPLC】分析条件は LC-MS と同一(Fig. 3A).

4-methyl-methcathinone の保持時間の約3倍の分析時間を面積測定範囲として面積百分率法により純度を求めたところ, 100.0 %であった.

7. 【TLC】TLC プレート:TLC plates Silica gel 60F<sub>254</sub> (20×20 cm, 層厚 0.2 mm Merck 製)  
展開溶媒 A:n-ヘキサン/アセトン/トリエチルアミン =10/10/1

展開溶媒 B:メタノール/25%アンモニア水=200/3  
検出方法:紫外線照射(波長 254 nm), およびヨウ化白金酸カリウム試液噴霧による呈色.

本品のメタノール溶液を用いて TLC を行った. この条件下, 4-methyl-methcathinone は単一のスポットを示し, R<sub>f</sub> 値:0.33(展開溶媒 A), 0.56(展開溶媒 B)

呈色:赤紫色(展開溶媒 A), 紫色(展開溶媒 B)

#### D. 結論

指定薬物である 1-(4-methylphenyl)-2-methyl-aminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) 塩酸塩の準備を行い, その構造確認および品質(純度)試験を行った. その結果, 液体クロマトグラフィ

(測定波長:190-500 nm)による純度が 100%の分析用標品を得た. なお, 本化合物 5 g を厚生労働省の指定薬物分析用標品として, 国立衛生薬部で確保した.

#### E. 参考文献

1) 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に基ついた乱用防止対策に関する研究」平成 20 年度研究分担報告「新規流通違法ドラッグ成分“1-(4-methylphenyl)-2-methyl-aminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone)”の GC-MS, LC-MS 及び NMR による同定」(内山奈穂子)

#### F. 健康危険情報

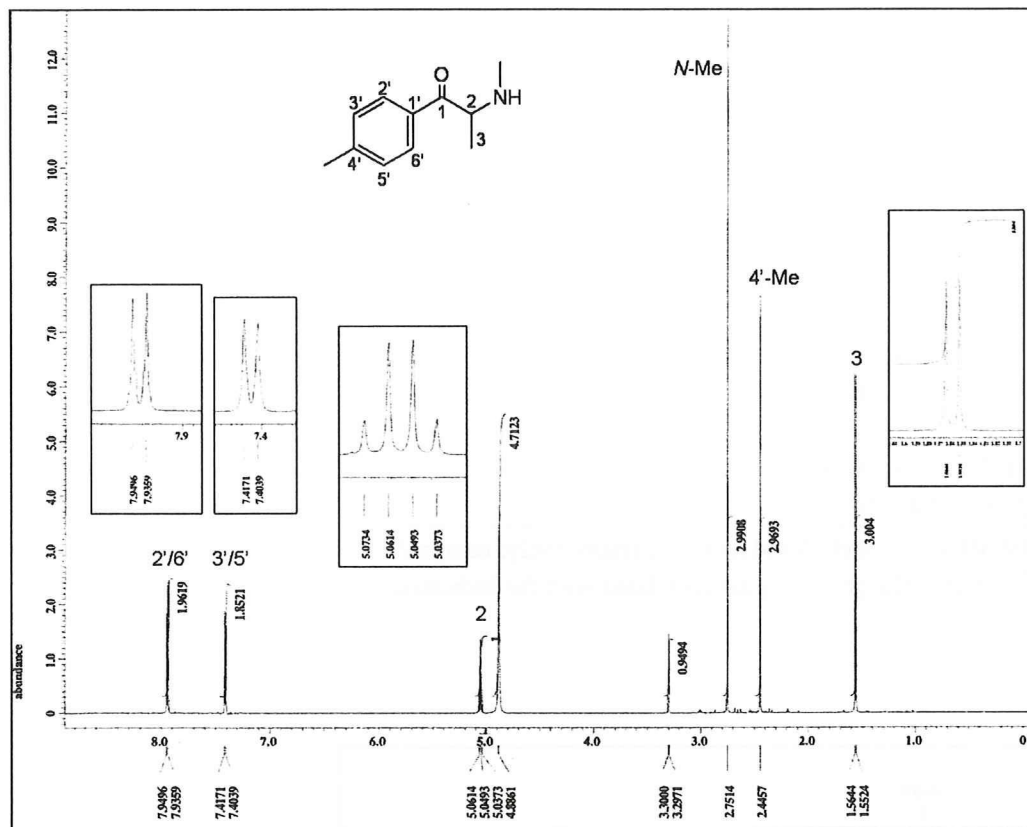
特になし

#### G. 研究発表

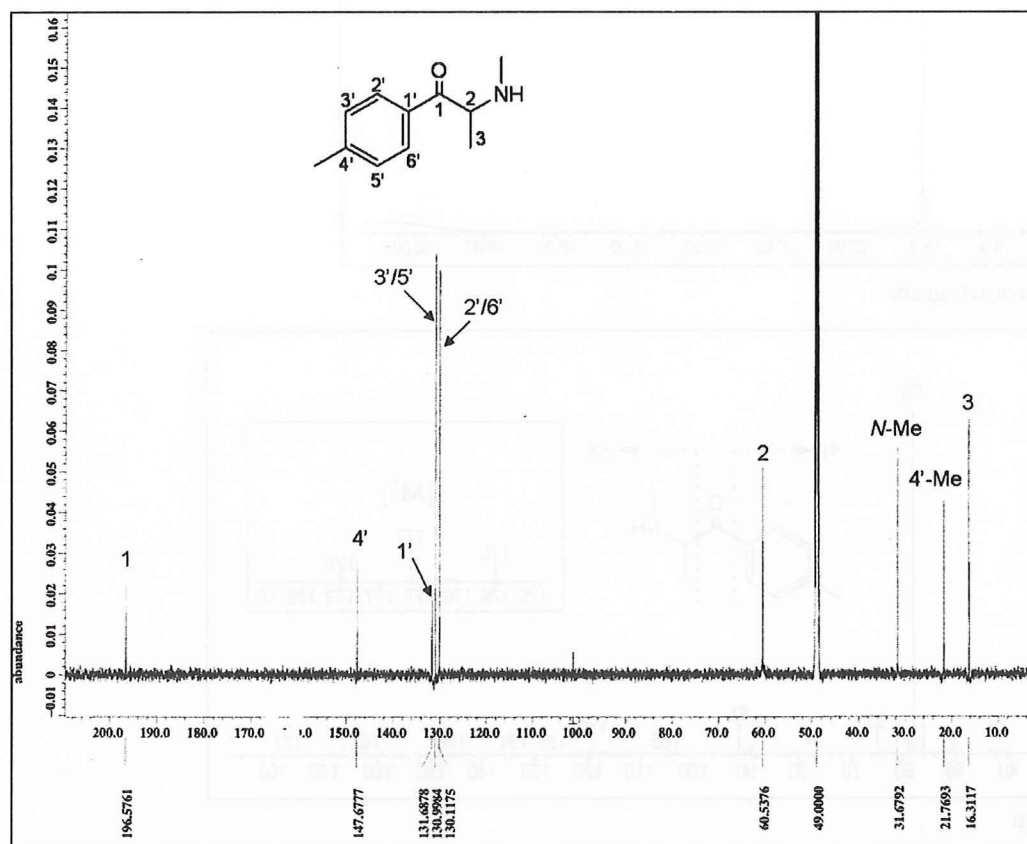
特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



(A) <sup>1</sup>H NMR spectrum



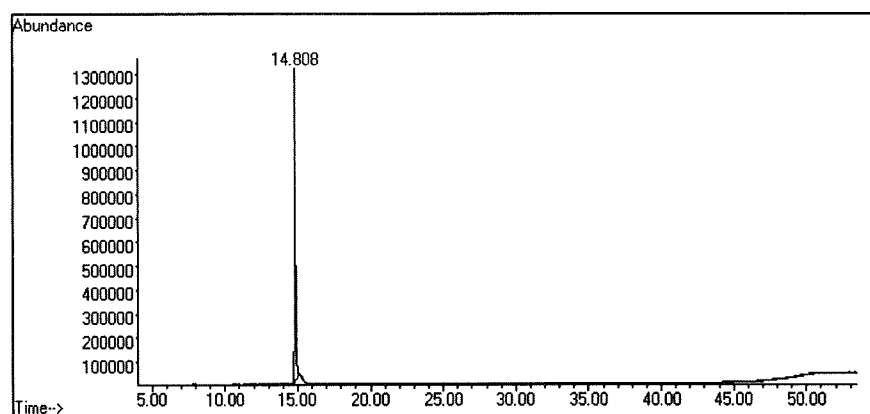
(B) <sup>13</sup>C NMR spectrum

Fig. 1 NMR spectra of 4-methyl-methcathinone HCl.

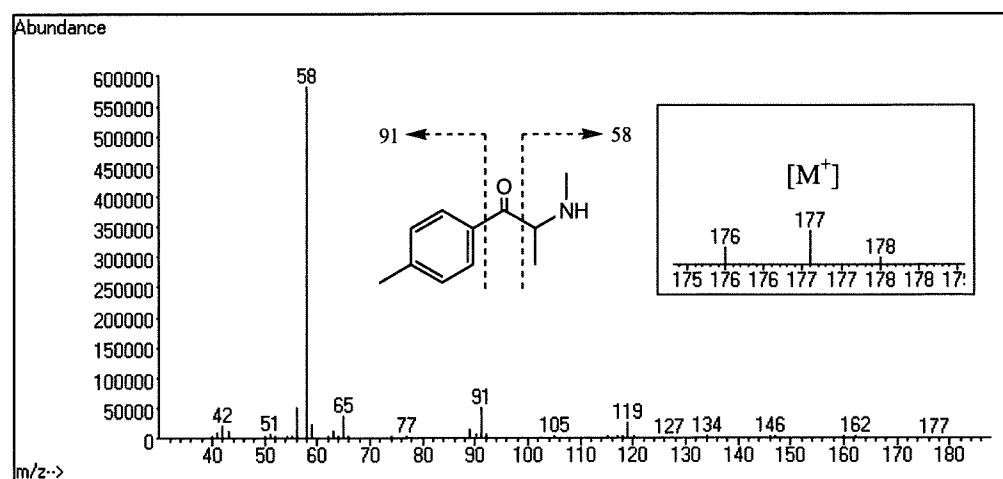
Table 1. NMR Data of Chemical Drugs <sup>a</sup>

No.	4-methyl-methcathinone in CD <sub>3</sub> OD	
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	196.6	–
2	60.5	5.06, 1H, q, <i>J</i> =7.2 Hz
3	16.3	1.56, 3H, d, <i>J</i> =7.2 Hz
1'	131.7	–
2'/6'	130.1	7.94, 2H, d, <i>J</i> =8.1 Hz
3'/5'	131.0	7.41, 2H, d, <i>J</i> =8.1 Hz
4'	147.7	–
<i>N</i> -Me	31.7	2.75, 3H, s
4'-Me	21.8	2.45, 3H, s

<sup>a</sup> Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). <sup>b</sup> *J*=8 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons.

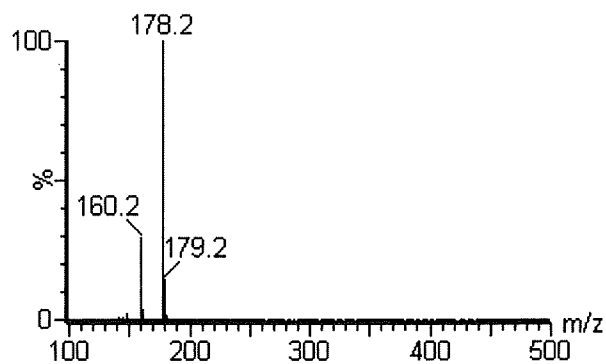
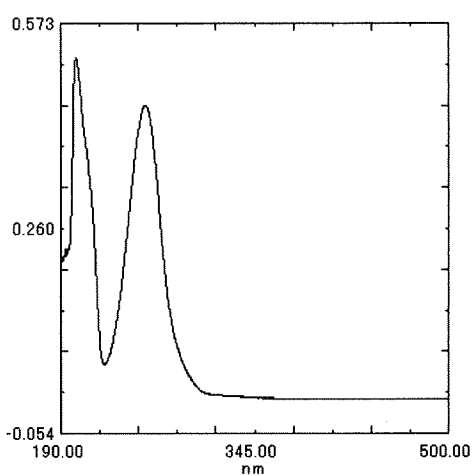
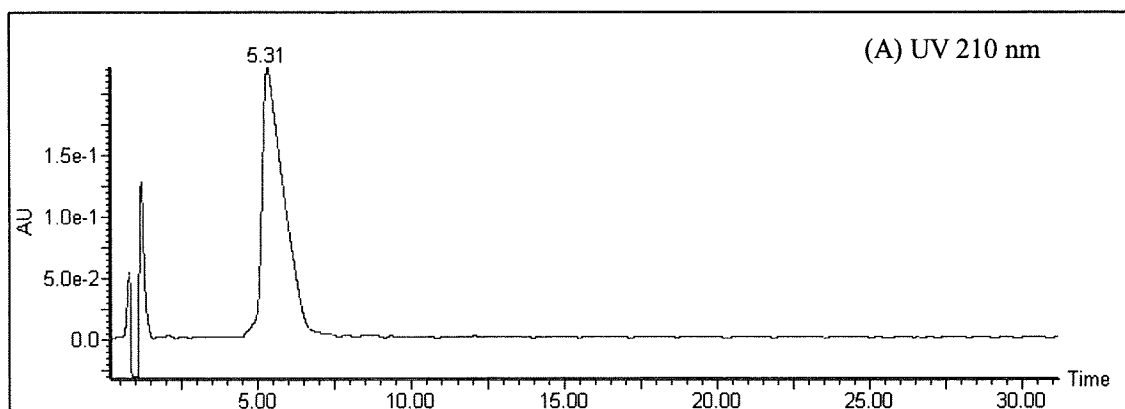


(A) Total ion chromatogram



(B) MS spectrum

Fig. 2 GC-MS spectrum of 4-methyl-methcathinone HCl.



(B) UV Spectrum

(C) Mass Spectrum

Fig. 3 LC, UV and MS spectrum of 4-methyl-methcathinone HCl.

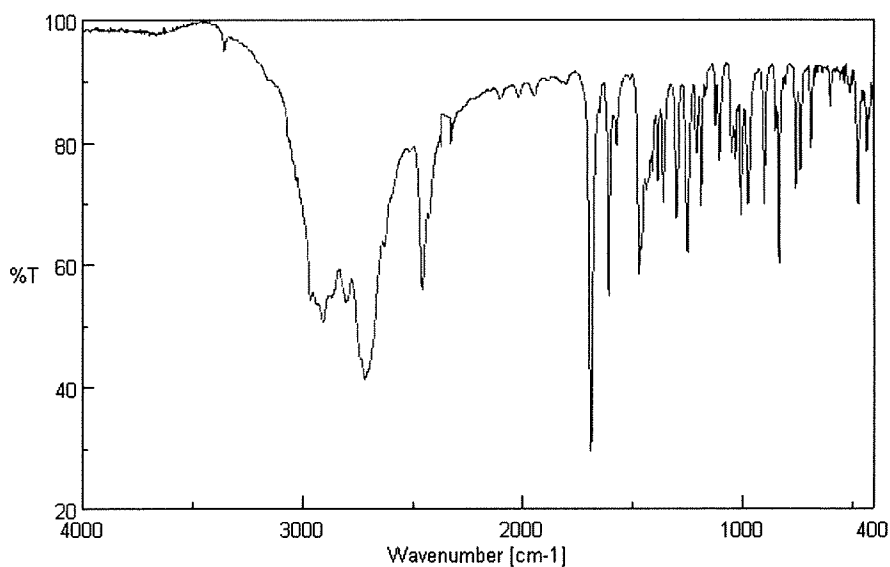


Fig. 4 IR spectrum of 4-methyl-methcathinone HCl.

分担研究課題：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

研究分担者：花尻 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

—2008年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出された新規流通デザイナードラッグの同一—

研究協力者：内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

研究要旨：本研究では，違法ドラッグ製品の流通実態調査を目的として平成20年10月～平成21年2月に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち，未知のピークが検出された製品について，NMR，GC-MS及びLC-MSによる分析を行った。その結果，新規流通違法ドラッグ成分として，フェネチルアミン系化合物である1-(2-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-2-FMP)，1-(2,5-dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl)propan-2-amine (ALEPH-4)，1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)propan-2-amine (DON)，及びトリプタミン系化合物である *N*-ethyl-5-methoxy-*N*-propyltryptamine (5-MeO-EPT)の4化合物を同定した。なお，今回検出された4化合物のうち，3化合物は，平成21年1月16日より指定薬物として新たに追加された1-(4-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-4-FMP)，1-(4-ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (ALEPH-2) および *N*-ethyl-*N*-isopropyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-EIPT) の構造類似体であった。

研究協力者

宮澤法政 埼玉県衛生研究所

河村麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

#### A. 研究目的

近年，違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)とよばれる化合物や植物が乱用されている。これらは麻薬や覚醒剤の代用として使用されており，その乱用拡大が深刻な問題になっている。このような問題に対応するべく，平成18年の薬事法改正により，幻覚・中枢興奮等の精神毒性かつ保健衛生上の危害のおそれがある薬物及び植物を指定薬物として規制することとなり，平成19年4月1日より32物質(31化合物1植物)が規制された。<sup>1-3)</sup> これにより指定薬物の流通は減少したが，一方で新たな構造類似化合物が多数違法ドラッグ市場に出現しており，平成20年1月に5化合物，平成

21年1月には6化合物が新たに指定薬物として規制された。これまでに，平成20年1月に麻薬に指定された3化合物を除き，40物質(39化合物1植物)が指定されている(平成21年7月現在)。

<sup>4-5)</sup> なお，このような状況をふまえ，今後も指定薬物は随時追加される予定である。

本研究では，違法ドラッグ製品の流通実態調査を目的として平成20年10月～平成21年2月に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち，未知のピークが検出された製品について，NMR，GC-MS及びLC-MSによる分析を行い，新たに市場での流通が確認された4化合物について分析および同定結果を示す。なお，今回検出された4化合物のうち，3化合物は，平成21年1月16日より指定薬物として新たに追加された1-(4-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-4-FMP)，1-(4-ethylsulfanyl-2,5-dimethoxy-

phenyl)propan-2-amine (ALEPH-2) および *N*-ethyl-*N*-isopropyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-EIPT) の構造類似体であった。

## B. 研究方法

1. 分析試料及び試薬 平成 20 年 10 月～平成 21 年 2 月に違法ドラッグ市場において購入した 2 製品(液体 1 種類, 粉末 1 種類)を分析に供した。NMR 測定溶媒は, methanol- $d_4$  は Merck 社製 (Darmstadt, Germany), methanol- $^{12}\text{C}$ - $d_4$ , DMSO- $d_6$  は SIGMA-ALDRICH:ISOTEC 社製 (St. Louis, MO) を使用した。LC-MS の移動相に用いたアセトニトリルは HPLC グレードを使用した。その他の試薬は市販特級品を使用した。

2. NMR 測定 液状試料は, 蒸発乾固した後, 測定を行い, 粉末試料は, 必要に応じて分離操作を行った後, 測定を行った。NMR 装置は, JEOL 製 (Tokyo, Japan) ECA-600 を用いた。測定核種は  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  であり, 各種 NMR ( $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC), Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC), Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy (DQF-COSY), and Nuclear Overhauser Effect (NOE)) 測定を行った。

3. MS 測定用試料の調製法 粉末試料は 2 mg にメタノールを 1 ml 加え, 超音波下 10 分間抽出を行った。また, 液体試料は 50  $\mu\text{l}$  を使用し, メタノールを 2 ml 加えて溶解した。さらに, 膜ろ過 (Ultrafree-MC, 0.45  $\mu\text{m}$  filter unit, MILLIPORE 社製, Bedford, MA) を行い, 不溶物を取り除いて測定試料とした。なお, 試料は適宜希釈して分析に用いた。

4. GC-MS 分析条件 装置:[GC] 6890N/[MS] 5975 MSD (Agilent 製), カラム:HP-1MS (30 m  $\times$  0.25 mm i.d., 膜厚 0.25  $\mu\text{m}$ , Agilent 社製, Santa Clara, CA), キャリアーガス:He, 0.7 ml/min, 注入法:スプリットレス, 注入量:1  $\mu\text{l}$ , 注入口温度:200 $^\circ\text{C}$ , カラム温度:80 $^\circ\text{C}$  (1 min hold) - 5 $^\circ$

C/min - 190 $^\circ\text{C}$  (15 min hold) - 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$  - 310 $^\circ\text{C}$  (5min hold), イオン化法:EI 法, 検出器温度:280 $^\circ\text{C}$ 。なお, この条件は, 過去に報告した指定薬物の一斉分析と同一である。<sup>2)</sup>

5. LC-MS 分析条件 装置:[UPLC] Waters ACQUITY UPLC/[MS] Waters Single Quadrupole Detector (SQD), カラム:Atlantis HSST3 (2.1 mm i.d.  $\times$  100 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ , Waters, Milford, MA), ガードカラム:Van Guard column (2.1 mm i.d.  $\times$  5 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ , Waters), 移動相 A:0.1% ギ酸水溶液, 移動相 B:0.1% ギ酸アセトニトリル溶液, グラジエント条件:A/B 95/5-20/80 (0-60 min, 5 min hold), 測定波長:190-500 nm, 流速:0.3 ml/min, カラム温度:40 $^\circ\text{C}$ , 注入量:1  $\mu\text{l}$ , 検出:フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) および質量分析計。

【質量分析条件】イオン化:エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法, ポジティブモード, 脱溶媒ガス流量 (Desolvation gas flow): $\text{N}_2$  650 l/h, 脱溶媒温度 (Desolvation temp.):350 $^\circ\text{C}$ , コーン電圧:30 V, キャピラリー電圧:3000 V, 測定範囲:m/z 50-500。

6. 高分解能 MS 分析 装置:[イオン源] Direct Analysis in Real Time (DART)/[質量分析計] AccuTOF JMS-T100 (JEOL 製)

【DART 条件】ポジティブモード, ガス流量:He 2.0 l/min, ガス温度:250 $^\circ\text{C}$ , ニードル電圧:3200 V, 電極 1:100 V, 電極 2:250 V。

【TOF-MS 条件】ポジティブモード, イオンガイド:500 V, リフレクトロン電圧:950 V, オリフィス 1 電圧:15 V, オリフィス 2 電圧:5 V, リングレンズ電圧:5 V, オリフィス 1 温度:80 $^\circ\text{C}$ , 測定範囲:m/z 100-500。質量校正:PEG600, 内部標準物質:diphenhydramine ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ )。

## C. 研究結果

平成 20 年度に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち, 未知のピークが検出された製品について, GC-MS, LC-MS 及び NMR により分析を行った。

その結果, 3種のフェネチルアミン系化合物 (Compound 1~3) 及び1種のトリプタミン系化合物 (Compound 4) の計4化合物が新規流通違法ドラッグ成分として検出された (Fig. 1). 以下にこれら化合物の構造決定に関する分析データを示す.

### 1. Compound 1 の同定

指定薬物の GC-MS 分析と同一条件で分析を行った結果,<sup>2)</sup> 保持時間 8.79 分に Compound 1 のピークが検出され (Fig. 2a), そのマススペクトルは Fig. 2c に示す通りであった. 一方, LC-MS 分析では, 6.3 分に  $m/z$  168  $[M+H]^+$  のピークが観測され (Fig. 3a), UV スペクトルは Fig. 3e に示す通りであった. さらに, DART-TOFMS による精密質量分析では,  $m/z$  168.11806 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 組成式は,  $C_{10}H_{15}FN$  (理論値 168.11885, -0.79 mmu) と推定された. これら結果は, 指定薬物である *N*-Me-4-FMP のスペクトルデータに酷似していた.<sup>5)</sup> 次に, NMR 測定を行ったところ, メチル基 [ $\delta_H$  1.24 ppm (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $\delta_C$  15.7 ppm] 及び *N*-メチル基 [ $\delta_H$  2.74 ppm (3H, s),  $\delta_C$  31.0 ppm] が観測された. また,  $\delta_C$  116.7, 123.9, 125.9, 130.8, 132.9, 162.6 ppm に C-F カップリングと考えられるピークがみられた (Table 1). 一方,  $\delta_H$  7.14, 7.18, 7.32, 7.34 ppm (each 1H) に観測された4つのアロマティックプロトンは, 1, 2 置換ベンゼンと推定されるカップリングを示したことから, AA'BB'型のカップリングを示す *N*-Me-4-FMP とは異なる化合物と考えられた (Fig. 1, Table 1).<sup>5)</sup> さらに HMQC, HMBC, DQF-COSY, NOE を測定, 解析した結果 (Fig. 4), Compound 1 は, *N*-Me-4-FMP の位置異性体である 1-(2-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-2-FMP) と同定した (Fig. 1, Table 1).

### 2. Compound 2 の同定

GC-MS 分析の結果, 保持時間 26.30 分に Compound 2 のピークが検出され,  $m/z$  269 に  $[M]^+$  の分子イオンピークが観測された (Fig. 2a, 2d). 一方, LC-MS 分析では, 18.2 分に  $m/z$  270

$[M+H]^+$  のピークが観測され (Fig. 3b), UV スペクトルは Fig. 3f に示す通りであった. さらに, DART-TOFMS による精密質量分析では,  $m/z$  270.15351 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 組成式は,  $C_{14}H_{24}NO_2S$  (理論値 270.15277, +0.74 mmu) と推定された. 次に, NMR 測定を行ったところ, メチル基 [ $\delta_H$  1.17 ppm (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $\delta_C$  20.5 ppm], 2つのメキシ基 [ $\delta_H$  3.79, 3.81 ppm (each 3H, s),  $\delta_C$  56.4, 56.9 ppm] 及びイソプロピル基 [ $\delta_H$  1.22 (6H, d,  $J=6.5$  Hz), 3.49 (1H, m)] と考えられるピークが観測された (Table 1). また, 2つのシングレットアロマティックプロトン [ $\delta_H$  6.82, 6.96 ppm (each 1H, s)] のピークが観測されたことから, 2 は 1, 2, 4, 5 置換ベンゼン構造を有すると推定された. さらに, 1次元 NOE を測定した結果,  $\delta_H$  6.96 ppm のアロマティックプロトン (H-3') は, 2' 位のメキシ基及びイソプロピル基 (H-1'') と相関がみられ, 一方,  $\delta_H$  6.82 ppm のアロマティックプロトン (H-6') は, 5' 位のメキシ基, メチレン (H-1) 及びメチン (H-2) と相関がみられた (Fig. 4). さらに, 各種 2次元 NMR を測定, 解析した結果 (Fig. 4), Compound 2 は,

1-(2,5-dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl)propan-2-amine (ALEPH-4) と同定した (Fig. 1, Table 1).

### 3. Compound 3 の同定

GC-MS 分析を行った結果, 保持時間 26.61 分に Compound 3 のピークが検出され (Fig. 2b), そのマススペクトルは Fig. 2e に示す通りであり,  $m/z$  240 に  $[M]^+$  の分子イオンピークが検出された. LC-MS 分析では, 9.6 分に  $m/z$  241  $[M+H]^+$  のピークが観測され (Fig. 3c), UV スペクトルは Fig. 3g に示す通りであった. さらに, DART-TOFMS による精密質量分析では,  $m/z$  241.11955 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 組成式は,  $C_{11}H_{17}N_2O_4$  (理論値 241.11883, +0.72 mmu) と推定された. 次に, NMR 測定を行ったところ, メチル基 [ $\delta_H$  1.14 ppm (3H, d,  $J=6.7$  Hz),  $\delta_C$  18.4 ppm] 及び2つのメキシ基 [ $\delta_H$  3.81, 3.88 ppm (each 3H, s),  $\delta_C$  56.5,



57.2 ppm] のピークが観測された (Table 1). また, 2 つのシングレットアロマティックプロトン [ $\delta_{\text{H}}$  7.28, 7.51 ppm (each 1H, s)] のピークが観測されたことから, 3 は 1, 2, 4, 5 置換ベンゼン構造を有すると推定された. さらに, 1 次元 NOE を測定した結果,  $\delta_{\text{H}}$  7.51 ppm のアロマティックプロトン (H-3') は, 2' 位のメキシ基と相関がみられ. 一方,  $\delta_{\text{H}}$  7.28 ppm のアロマティックプロトン (H-6') は, 5' 位のメキシ基及びメチレン (H-1) と相関がみられた (Fig. 4). さらに, 各種 2 次元 NMR を測定, 解析した結果 (Fig. 4), Compound 3 は,

1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)propan-2-amine (DON) と同定した (Fig. 1, Table 1).

#### 4. Compound 4 の同定

Compound 4 については, 前述同様に GC-MS 分析を行ったところ, 保持時間 38.74 分にピークが検出され (Fig. 2a), そのマススペクトルは Fig. 2f に示す通りであった. LC-MS 分析では, 12.4 分に  $m/z$  261  $[M+H]^+$  のピークが観測され (Fig. 3d), UV スペクトルは Fig. 3h に示す通りであった. さらに, DART-TOFMS による精密質量分析では,  $m/z$  261.19677 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 組成式は,  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$  (理論値 261.19669, +0.08 mmu) と推定された. 次に, NMR 測定を行ったところ, 2 つのメチレンのピーク [ $\text{C}-1'$  ( $\delta_{\text{H}}$  3.24 ppm (2H, dd,  $J=16.2, 7.6$  Hz),  $\delta_{\text{C}}$  54.0 ppm),  $\text{C}-2'$  ( $\delta_{\text{H}}$  3.09 ppm (2H, m),  $\delta_{\text{C}}$  21.8 ppm)] 及びメキシ基のピーク [ $\delta_{\text{H}}$  3.82 ppm (3H, s),  $\delta_{\text{C}}$  56.3 ppm] が観測された (Table 2). また,  $\delta_{\text{H}}$  6.78 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.24 ppm (1H, d,  $J=9.0$  Hz) に 1, 2, 4 置換ベンゼンと推定されるカップリングを示す 3 つのアロマティックプロトンが観測されるとともに,  $\delta_{\text{H}}$  7.13 ppm (1H) にシングレットのアロマティックプロトンが観測された (Table 2). さらに, エチル基 [ $\text{C}-1''$  ( $\delta_{\text{H}}$  3.14 ppm (2H, q,  $J=7.4$  Hz),  $\delta_{\text{C}}$  48.9 ppm),  $\text{C}-2''$  ( $\delta_{\text{H}}$  1.27 ppm (3H, t,  $J=7.4$  Hz),  $\delta_{\text{C}}$  9.8 ppm)] と考えられるピークが観測された. これら結果は, 指定薬物である 5-MeO-EIPT のスペクトルデータに酷似して

いた.<sup>5)</sup> しかし, 5-MeO-EIPT のイソプロピル基に由来するピークは観測されず,<sup>5)</sup> 代わりにプロピル基 [ $\text{C}-1'''$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.98 ppm (2H, m),  $\delta_{\text{C}}$  55.5 ppm),  $\text{C}-2'''$  ( $\delta_{\text{H}}$  1.69 ppm (2H, m),  $\delta_{\text{C}}$  19.0 ppm),  $\text{C}-3'''$  ( $\delta_{\text{H}}$  0.98 ppm (3H, t,  $J=7.4$  Hz),  $\delta_{\text{C}}$  11.5 ppm)] と考えられるピークが観測された (Table 2). さらに各種 2 次元 NMR を測定, 解析した結果 (Fig. 4), Compound 4 は,

*N*-ethyl-5-methoxy-*N*-propyltryptamine

(5-MeO-EPT) と同定した (Fig. 1, Table 2).

*N*-Me-2-FMP, ALEPH-4, 5-MeO-EPT は, それぞれ, 平成 21 年 1 月より規制された指定薬物である *N*-Me-4-FMP, ALEPH-2, 5-MeO-EIPT の構造類似体であった (Fig. 1). また, DON は, セロトニン受容体 (5-HT<sub>2</sub>) のアンタゴニストである 2-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)ethanamine (2C-N)<sup>6)</sup> の誘導体であった (Fig. 1). なお, *N*-Me-2-FMP, 5-MeO-EPT は今回初めて同定されたものであり, ALEPH-4, DON については国内で初めて流通が認められたものである. DON は液体試料から検出され, 他の 3 化合物は, いずれも同一粉末製品中から検出された.

#### D. 考察

*N*-Me-2-FMP は, 今回初めて同定された化合物であった. 一方, *N*-脱メチル化体である 1-(2-fluorophenyl)propan-2-amine (2-FMP) は, ドイツ及び日本での流通が報告されているが,<sup>7,8)</sup> 薬理作用に関しては不明である. しかし, 2-FMP の異性体である 1-(3-fluorophenyl)propan-2-amine (3-FMP) や, 指定薬物である 1-(4-fluorophenyl)propan-2-amine (4-FMP) は, モノアミン取り込み阻害作用やモノアミン遊離作用などの中枢興奮効果を示すことが報告されている.<sup>9-12)</sup> また, 我々の行った実験でも, 4-FMP 及び *N*-Me-4-FMP 投与後のラットに自発運動量及び覚醒量の有意な増加がみられた.<sup>13)</sup> 従って, その構造類似性から, *N*-Me-2-FMP にも同様の中枢作用を示す可能性が懸念される. ALEPH-4 に

関しては、これまでに薬理作用の報告はないが、幻覚性物質 mescaline を指標とした Quantitative structure-activity relationships (QSAR, 定量的活性相関)などの化学計算を用いた幾つかの評価法では、本化合物の強い幻覚活性が示唆されている。<sup>14-16)</sup> DON の薬理作用に関しては、5HT<sub>2</sub>に対する親和性を持つことや、弁別試験により依存性を有することが既に報告されている。<sup>6,17,18)</sup> また、5-MeO-EPT は今回初めて同定された化合物であるが、指定薬物である 5-MeO-EIPT のイソプロピル基がプロピル基に置換された化合物である。<sup>5)</sup> 従って、その構造類似性から、同様の中枢作用を示すことが予想される。

今回検出された4化合物のうち、3化合物が、平成21年1月に規制された指定薬物の構造類似体であったことから、今後も、多くの新たな構造類似化合物が違法ドラッグ成分として流通する可能性が危惧される。また、製品中に単一の違法ドラッグ成分を混入させるだけでなく、同一製品中に数種類の違法ドラッグ成分を混入させるケースが今後増加することも予想される。

#### E. 結論

平成20年度に違法ドラッグ市場において買い上げられた製品について、GC-MS, LC-MS 及び NMR により分析を行い、新規流通違法ドラッグ成分として、フェネチルアミン系化合物である *N*-Me-2-FMP, ALEPH-4, DON, 及びトリプタミン系化合物である 5-MeO-EPT の4化合物を同定した。なお、*N*-Me-2-FMP, 5-MeO-EPT は今回初めて同定された化合物であり、ALEPH-4, DON については国内で初めて流通が認められた化合物である。本研究結果は、今後も流通が予想される新規違法ドラッグ成分や、既知の法的規制薬物を判断する際の有用な科学的資料の一つであると考えられる。

#### F. 参考文献

1) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/11/s1109->

4.html

- 2) Kikura-Hanajiri R., Kawamura M., Uchiyama N., Ogata J., Kamakura H., Saisho K., Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 971-979 (2008).
- 3) Uchiyama N., Kawamura M., Kamakura H., Kikura-Hanajiri R., Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 981-987 (2008).
- 4) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/s0920-4.html>
- 5) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara, N., Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 1499-1505 (2008).
- 6) Acuña-Castillo C., Villalobos C., Moya P.R., Sáez P., Cassels B.K., Huidobro-Toro J.P., *Br. J. Pharmacol.*, **136**, 510-519 (2002).
- 7) Rösner P., Quednow B., Girreser U., Junge T., *Forensic Sci. Int.*, **148**, 143-56 (2005).
- 8) Nonaka R., Nagai F., Ogata A., Satoh K., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 2328-33 (2007).
- 9) Marona-Lewicka D., Rhee G.S., Sprague J.E., Nichols D.E., *Eur. J. Pharmacol.*, **287**, 105-113 (1995).
- 10) Wee S., Anderson K.G., Baumann M.H., Rothman R.B., Blough B.E., Woolverton W.L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **313**, 848-854 (2005).
- 11) Negus S.S., Mello N.K., Blough B.E., Baumann M.H., Rothman R.B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **320**, 627-636 (2007).
- 12) Nagai F., Nonaka R., Satoh K., Kamimura H., *Eur. J. Pharmacol.*, **559**, 132-137 (2007).
- 13) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Goda Y., Wada M., Urade Y., Abstracts of papers, the XXVI Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), Munich, Germany, July 2008, p.235.
- 14) Clare B.W., *J. Med. Chem.*, **33**, 687-702 (1990).
- 15) Altun A., Golcuk K., Kumru M., Jalbout A.F.,

- Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 3861-3868 (2003).
- 16) Thakur M., Thakur A., Khadikar P.V., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 825-831 (2004).
- 17) Glennon R.A., Young R., Benington F., Morin R.D., *J. Med. Chem.*, **25**, 1163-1168 (1982).
- Glennon R.A., Titeler M., McKenney J.D., *Life Sci.* **35**, 2505-2511 (1984).

G. 健康危険情報

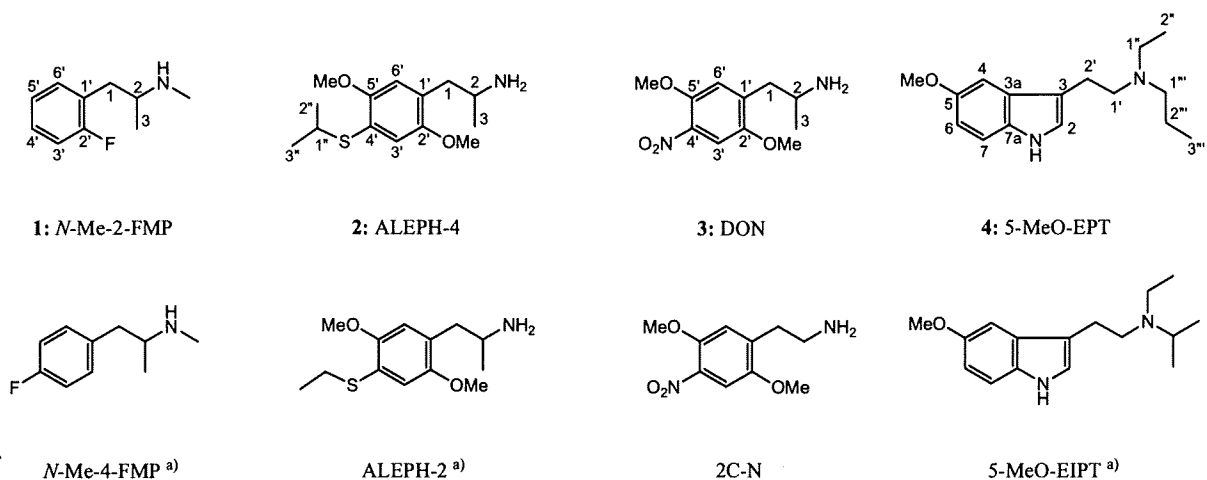
特になし

H. 研究発表

- 1) 宮澤法政、大村厚子、生嶋昌子、只木晋一、花尻(木倉)瑠理、内山奈穂子、合田幸広: 指定薬物の構造類似化学物質の含有が推定されるいわゆる違法ドラッグの分析について 第46回全国衛生化学技術協議会年会 (2009.11)
- 2) Uchiyama, N.; Miyazawa, N.; Kawamura, M.; Kikura-Hanajiri, R.; Goda, Y. Analysis of newly distributed designer drugs detected in the products purchased in fiscal year 2008. *Yakugaku Zasshi*, **2010**, 130(2), 263-270.

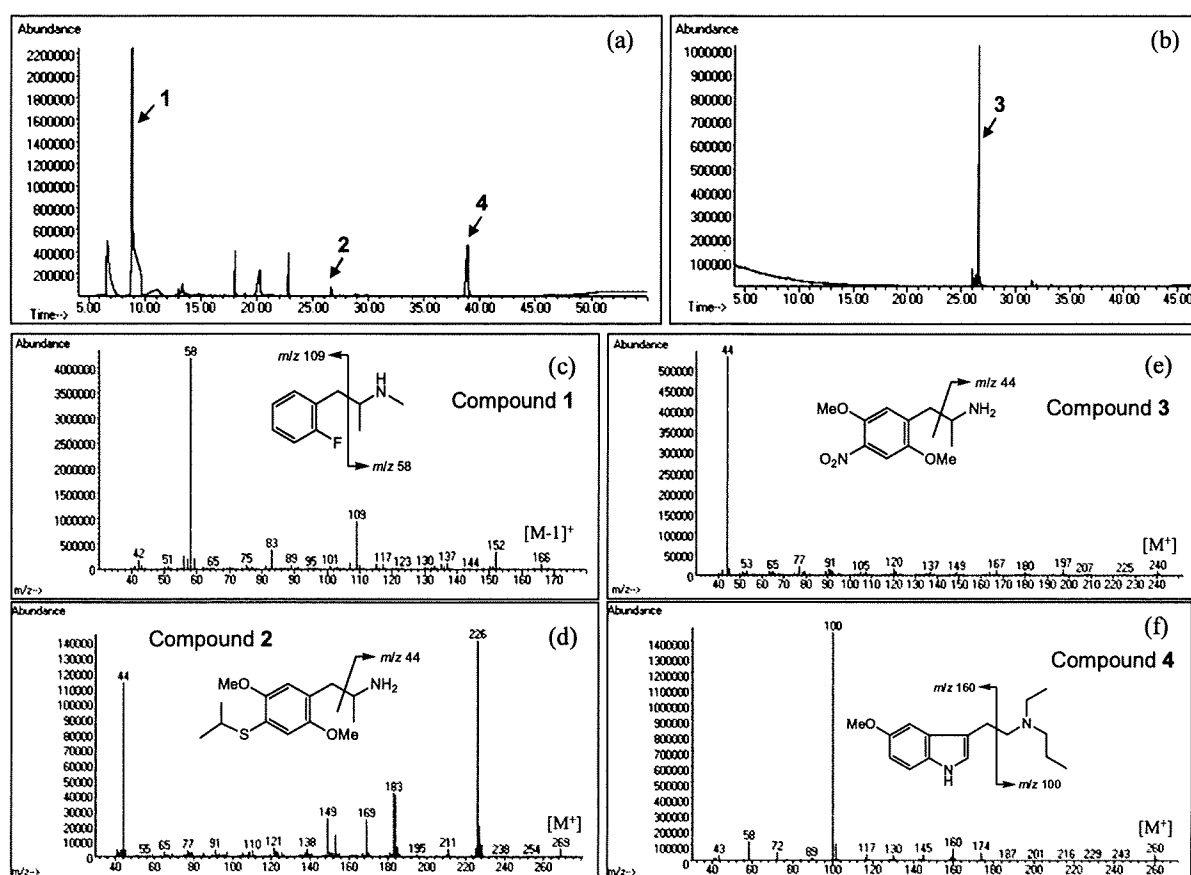
I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

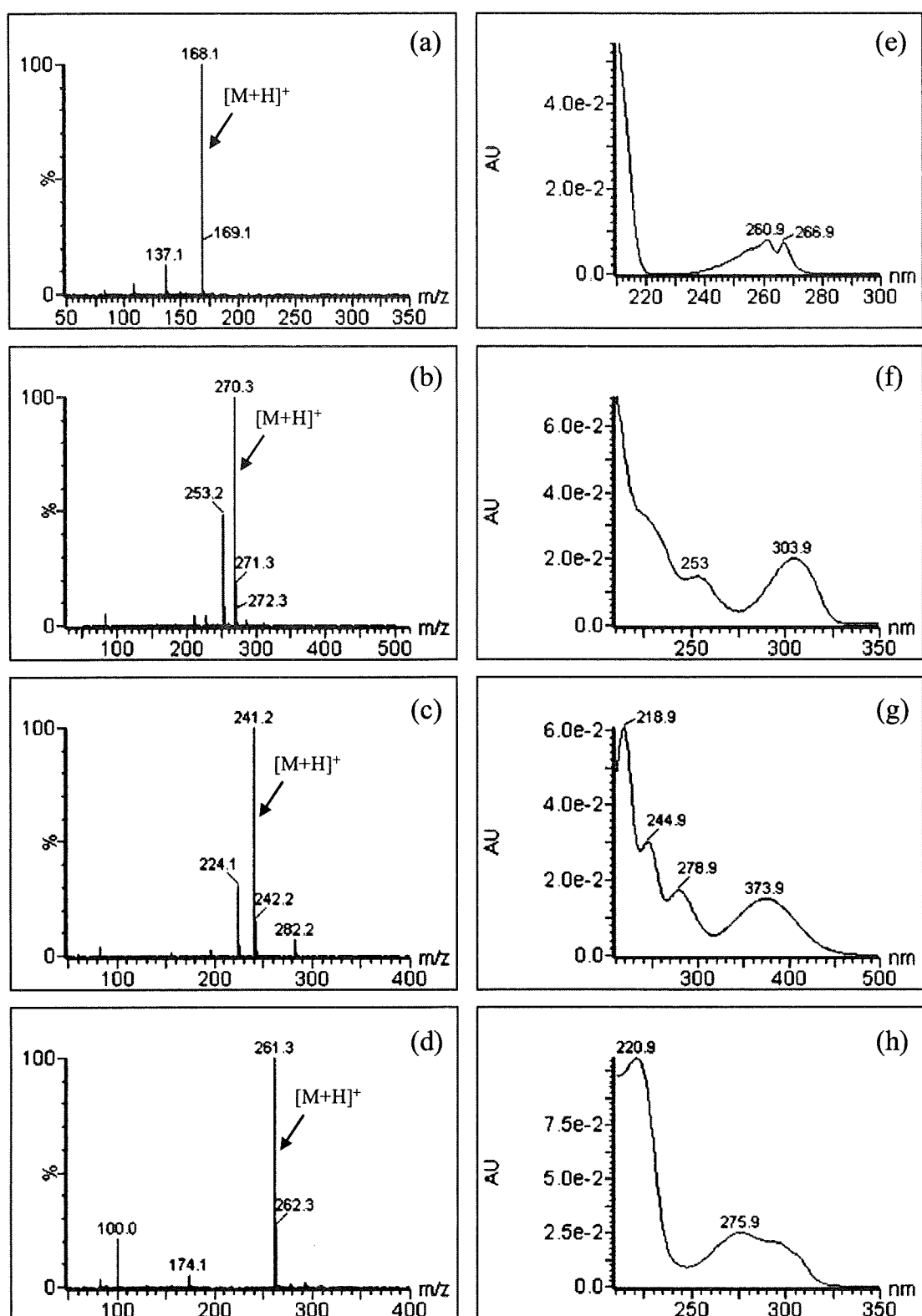


**Fig. 1.** Structures of chemical drugs

a) Designated substances.



**Fig. 2.** GC-MS chromatograms of the extract of two products (a and b). GC-EI mass spectra of the detected peaks at 8.79 min (1: *N*-Me-2-FMP, c), 26.30 min (2: ALEPH-4, d), 26.61 min (3: DON, e) and 38.74 min (4: 5-MeO-EPT, f).



**Fig. 3.** HPLC-ESI mass and UV spectra of the detected peaks at 6.3 min (1: *N*-Me-2-FMP, a and e), 18.2 min (2: ALEPH-4, b and f), 9.6 min (3: DON, c and g) and 12.4 min (4: 5-MeO-EPT, d and h).

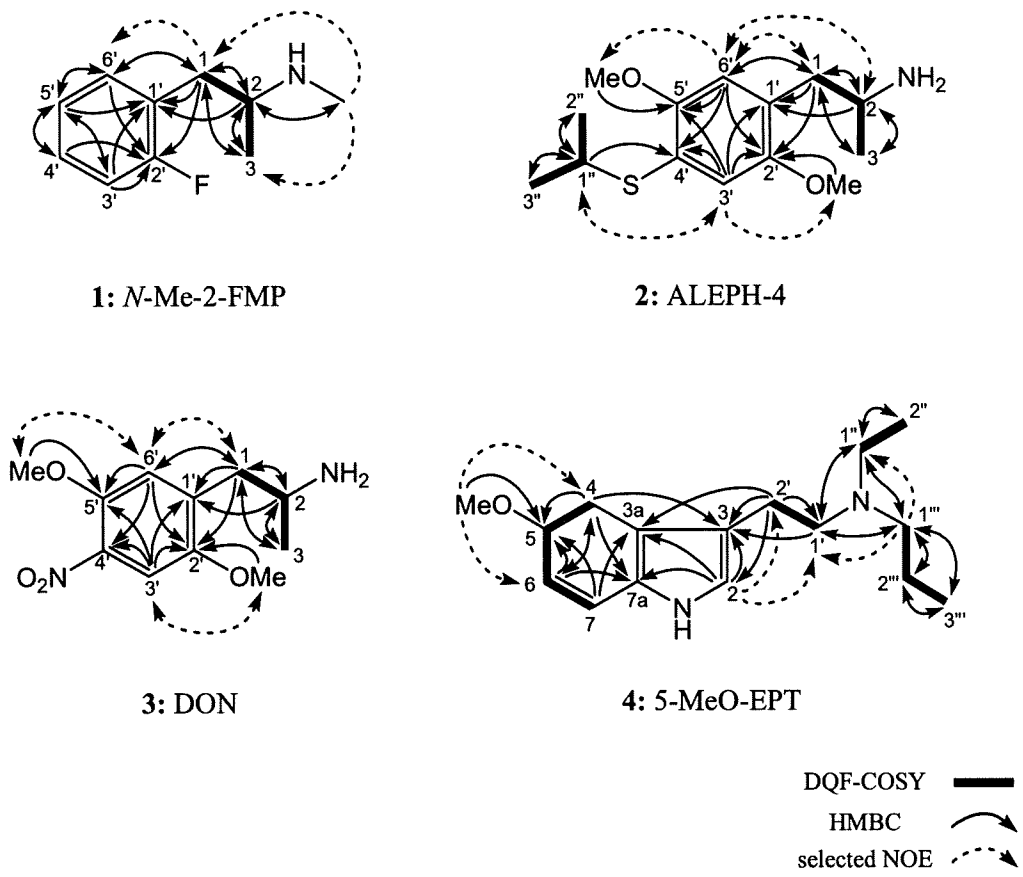


Fig. 4. HMBC, DQF-COSY and NOE correlations of compounds 1 - 4.

**Table 1.** NMR Data of Chemical Drugs <sup>a)</sup>

No.	N-Me-2-FMP in methanol- <i>d</i> <sub>4</sub>			ALEPH-4 in methanol- <i>d</i> <sub>4</sub>			DON in DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>		
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>
1	33.5	3.17, 1H, dd, <i>J</i> =13.6, 4.8 Hz	2, 3, 1', 2', 6'	38.7	2.78, 2H, m	2, 3, 1', 2', 6'	35.0	2.95, 1H, dd, <i>J</i> =13.0, 6.7 Hz	2, 3, 1', 2', 6'
		2.86, 1H, dd, <i>J</i> =13.6, 9.3 Hz	2, 3, 1', 2', 6'					2.83, 1H, dd, <i>J</i> =13.0, 6.7 Hz	2, 3, 1', 2', 6'
2	56.8	3.48, 1H, m	1, 3, 1', N-Me	48.8 <sup>d)</sup>	3.36, 1H, m	1, 3, 1'	46.6	3.46, 1H, q, <i>J</i> =6.7 Hz	1, 3, 1'
3	15.7	1.24, 3H, d, <i>J</i> =6.5 Hz	1, 2	20.5	1.17, 3H, d, <i>J</i> =6.5 Hz	1, 2	18.4	1.14, 3H, d, <i>J</i> =6.7 Hz	1, 2
1'	123.9, d, <i>J</i> =14.4 Hz <sup>e)</sup>	-	-	127.0	-	-	132.2	-	-
2'	162.6, d, <i>J</i> =244.2 Hz <sup>e)</sup>	-	-	152.9	-	-	150.8	-	-
3'	130.8, d, <i>J</i> =7.2 Hz <sup>e)</sup>	7.34, 1H, m, overlapped	1', 2', 5'	117.2	6.96, 1H, s	1', 2', 4', 5'	107.6	7.51, 1H, s	1', 2', 4', 5'
4'	116.7, d, <i>J</i> =23.1 Hz <sup>e)</sup>	7.14, 1H, ddd, <i>J</i> =10.3, 7.9, 1.0 Hz	2', 5'	123.9	-	-	137.9	-	-
5'	125.9, d, <i>J</i> =2.9 Hz <sup>e)</sup>	7.18, 1H, td, <i>J</i> =7.9, 1.0 Hz	1', 3', 4', 6'	154.3	-	-	146.3	-	-
6'	132.9, d, <i>J</i> =4.3 Hz <sup>e)</sup>	7.32, 1H, m, overlapped	1, 2', 5'	115.9	6.82, 1H, s	1, 2', 4', 5'	117.6	7.28, 1H, s	1, 2', 4', 5'
1''	-	-	-	37.5	3.49, 1H, m	4', 2''/3''	-	-	-
2''/3''	-	-	-	23.4	1.22, 6H, d, <i>J</i> =6.5 Hz	1''	-	-	-
2'-OMe	-	-	-	56.4	3.79, 3H, s	2'	56.5	3.81, 3H, s	2'
5'-OMe	-	-	-	56.9	3.81, 3H, s	5'	57.2	3.88, 3H, s	5'
NH <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	8.00, 2H, brs	-
N-Me	31.0	2.74, 3H, s	2	-	-	-	-	-	-

<sup>a)</sup> Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). <sup>b)</sup> *J*=8 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons. <sup>c)</sup> Observed as doublet signals by coupling with fluorine. <sup>d)</sup> Recorded in methanol-<sup>12</sup>C-*d*<sub>4</sub>.

**Table 2.** NMR Data of 5-MeO-EPT <sup>a</sup>

No.	5-MeO-EPT in methanol- <i>d</i> <sub>4</sub>		HMBC <sup>b</sup>
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	
2	124.6	7.13, 1H, s	3', 3'a, 7'a
3	110.7	—	—
3a	128.5	—	—
4	100.9	7.04, 1H, d, <i>J</i> =2.4 Hz	3', 5', 6', 7'a
5	155.2	—	—
6	112.8	6.78, 1H, dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz	4', 5', 7'a
7	113.2	7.24, 1H, d, <i>J</i> =9.0 Hz	5', 3'a
7a	133.5	—	—
1'	54.0	3.24, 2H, dd, <i>J</i> =16.2, 7.6 Hz	3', 1'', 1'''
2'	21.8	3.09, 2H, m, overlapped	1, 2', 3', 3'a
1''	48.9	3.14, 2H, q, <i>J</i> =7.4 Hz, overlapped	1, 2'', 1'''
2''	9.8	1.27, 3H, t, <i>J</i> =7.4 Hz	1''
1'''	55.5	2.98, 2H, m	1, 1'', 2''', 3'''
2'''	19.0	1.69, 2H, m	1''', 3'''
3'''	11.5	0.98, 3H, t, <i>J</i> =7.4 Hz	1''', 2'''
OMe	56.3	3.82, 3H, s	5'

<sup>a</sup> Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). <sup>b</sup> *J*=8 Hz. The proton signal correlated with the indicated carbons.



分担研究課題: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

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 室長  
研究協力者:内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

—合成カンナビノイド含有違法ドラッグ製品の流通実態調査—

研究要旨:最近の違法ドラッグ市場において,いわゆるハーブやお香と称する植物系違法ドラッグ製品が広く販売されるようになった. その中でも特に,カンナビノイド様の作用を標榜する植物系製品の流通が増加している. これまでの研究において,製品中から合成カンナビノイドである *cannabicyclohexanol* およびその *trans* 体,さらに JWH-018 を同定した. 本研究では,さらに,平成 21 年度に買い上げられた植物系違法ドラッグ 66 製品について GC-MS, LC-MS および NMR 分析を行った. その結果,64 製品中から合成カンナビノイドが検出された. また,新規違法ドラッグ成分として合成カンナビノイドである CP-47,497 ((1*RS*,3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol) および JWH-073 (1-naphthalenyl(1-butyl-1*H*-indol-3-yl)methanone) を同定し,同時に内因性カンナビノイドである *oleamide* (*cis*-9,10-octadecenoamide) も複数の製品から検出された. 各化合物の製品 1g あたりの含有量は, *cannabicyclohexanol* が 1.09~16.93 mg, JWH-018 は 2.03~60.04 mg, *oleamide* は 7.64~210.90 mg, JWH-073 は 10.56~139.11 mg であった. 従って,製品中の各化合物の含有量は,製品毎に大きく異なることが判明し,また,製品中には,単体または 2~3 種類の合成カンナビノイドが混入されていることが判明した. このような流通実態を鑑みると,今後も様々な合成カンナビノイドが新たな違法ドラッグ成分として流通する可能性が危惧される. なお, *cannabicyclohexanol*, CP-47,497, JWH-018 は,平成 21 年 11 月に指定薬物として規制された.

研究協力者:河村 麻衣子  
国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

A. 研究目的

近年,麻薬や覚醒剤などの代用として,違法ドラッグと呼ばれる化合物や植物が乱用されている. 最近では,これら違法ドラッグ市場において,これまで主流であった化学系違法ドラッグ製品だけでなく,植物系違法ドラッグ製品が,いわゆるハーブやお香と称して広く販売されるようになった. その中でも特に,カンナビノイド様の作用を標榜する植物系製品の流通が増加している. またこれら製

品の一部は,日本のみならず,ヨーロッパやアメリカなどでも共通して流通が認められている. 我々はこれまでに,これら植物系違法ドラッグ製品の成分分析を行い,製品中から 2 種類の合成カンナビノイド(**1**, **3**)を単離・同定した(Fig. 1)<sup>1,2)</sup>. 化合物 **1** は,  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) の誘導体:  
(1*RS*,3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol  
(別名:*cannabicyclohexanol*)であり,さらに,**1** の *trans*-diastereomer である化合物 **2** も同時に検出した. 化合物 **3** はインドール誘導体:

1-naphthalenyl(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (別名:JWH-018)であり、両者ともにカンナビノイド様の薬理作用を有するアナログとして合成された化合物であった。本研究では、さらに、インターネット上でカンナビノイド様の作用を標榜して販売されていた植物系違法ドラッグ 66 製品について GC-MS, LC-MS による成分分析を行い、日本国内における流通実態を調査した。さらに新たに同定した合成カンナビノイドについても合わせて報告する。また、製品中の天然および合成カンナビノイドの TLC 分析についても報告する。なお、製品中の植物種の同定については、緒方らの報告書に示した<sup>3)</sup>。

## B. 研究方法

平成 21 年度にインターネットを介して購入したカンナビノイド様作用を標榜した植物系違法ドラッグ 66 製品について、GC-MS, LC-MS, NMR および TLC による定性分析、並びに定量分析を行った。

### 1. 分析試料及び試薬

平成 21 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品(乾燥植物細片 57 製品(1~3 g)、タバコ状 7 製品(0.6~1 g)、固形状 2 製品)を分析に供した。Cannabicyclohexanol, JWH-018 は製品から単離したものを用いた<sup>1,2)</sup>。Oleamide および定量分析において内部標準化合物として用いた吉草酸ベタメタゾンは東京化成工業, CP-47,497 および JWH-073 は Cayman chemical より購入した。CP-55,940, HU-210, cannabinol, cannabidiol は、Sigma 社製、 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol は Cerilliant 社製を用いた。JWH-015 は和光純薬工業より購入した。LC-MS の移動相に用いたアセトニトリルは HPLC グレードを使用した。その他の試薬は市販特級品を使用した。抽出溶液の膜ろ過には、Ultrafree-MC (0.45  $\mu$ m filter unit, MILLIPORE 社製)を用いた。

### 2. MS 測定用試料の調製法

植物細片は乳鉢で粉末化して 10 mg を使用し、

MeOH 1 mL を加え、超音波下 10 分間抽出を行った。さらに膜ろ過を行い、不溶物を取り除いて測定試料とした。

### 3. GC-MS 分析条件

装置:Agilent 社製 6890N GC 及び 5975 MSD, カラム:HP-1MS (30 m  $\times$  0.25 mm i.d., 膜厚 0.25  $\mu$ m, Agilent 社製), キャリアーガス:He, 0.7 mL/min, 注入法:スプリットレス, 注入量:1  $\mu$ L, 注入口温度:200 $^{\circ}$ C, カラム温度:80 $^{\circ}$ C (1 min hold) - 5 $^{\circ}$ C/min - 190 $^{\circ}$ C (15 min hold) - 10 $^{\circ}$ C/min - 310 $^{\circ}$ C (5min hold), イオン化法:EI法, 検出器温度:280 $^{\circ}$ C, scan range: *m/z* 40-550

### 4. LC-MS 分析条件

装置:[UPLC] Waters ACQUITY UPLC/[MS] Waters Single Quadrupole Detector(SQD), カラム:Atlantis HSST3 (2.1 mm i.d.  $\times$  100 mm, 1.8  $\mu$ m, Waters), ガードカラム:Van Guard column (2.1 mm i.d.  $\times$  5 mm, 1.8  $\mu$ m, Waters), 移動相 A:0.1% ギ酸水溶液, 移動相 B:0.1 % ギ酸アセトニトリル, グラジエント条件:A/B 50/50 (0-3 min) - 20/80 (5 min, 5 min hold), 測定波長:190-500 nm, 流速:0.3 mL/min, カラム温度:40 $^{\circ}$ C, 注入量:1  $\mu$ L, 検出:フォトダイオードアレイ検出器(PDA)および質量検出器

#### 質量分析条件

イオン化:エレクトロスプレーイオン化(ESI)法, Positive, negative mode, Desolvation gas flow: N<sub>2</sub> 650 L/h, Desolvation gas temp.:350 $^{\circ}$ C, Cone voltage:30 V, Capillary voltage:3000 V, scan range: *m/z* 150-700

### 5. 定量分析

粉末化した試料(10 mg)に、内部標準化合物である吉草酸ベタメタゾン MeOH 溶液(100  $\mu$ g/mL)を 1 mL 加え、超音波下 10 分間抽出を行った。さらに膜ろ過を行い、不溶物を取り除いて測定試料とした。定量分析は、LC-PDA において、各化合物ごとに特定波長をモニタリングすることにより行った。Cannabicyclohexanol は 275 nm でモニタリングし、内部標準化合物も同波長

で行った。JWH-018 および JWH-073 は 314 nm でモニタリングし、内部標準化合物は 240 nm で行った。Cannabicyclohexanol, JWH-018 および JWH-073 の検量線は、それぞれ 10, 25, 50, 100, 250, 500  $\mu\text{g/mL}$  の濃度に調製した標準溶液における各化合物の内部標準化合物 (100  $\mu\text{g/mL}$ ) に対するピーク面積比から作成した。真度および精度 (相対標準偏差) は、10, 50, 500  $\mu\text{g/mL}$  の 3 濃度について分析操作を各濃度 3 回ずつ繰り返して測定した結果から評価した。尚、真度は各測定値と添加した各化合物量の差として算出した。各製品中の含有量 (mg/g) は、最終試料溶液の各濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) と分析に使用した試料量から算出した。また、Oleamide は LC-MS 分析においてピークが検出しにくかったため、GC-MS により定量を行った。各製品中の oleamide 含有量は、標準品の MeOH 溶液 (1 mg/mL) に対する分子イオンピーク ( $[\text{M}^+]$   $m/z$  281) の面積比から作成した。

## 6. TLC 分析

試料の調製: 植物細片粉末化 (10 mg) に MeOH 200  $\mu\text{L}$  を加え、超音波下 10 分間抽出を行った。さらに膜ろ過を行い、不溶物を取り除いて測定試料とした。

薄層板: Merck 製の HPTLC plates Silica gel 60F<sub>254</sub> (20  $\times$  10 cm, 層厚 0.2 mm) を用いた。

展開溶媒: (A) ヘキサン/ジエチルエーテル (1:2), (B) ヘキサン/酢酸エチル (1:1) を用いた。

検出: 紫外線照射 (波長 254 nm, 365 nm), 10% 硫酸及びマルキス試薬 (関東化学) を用いた。また、大麻成分検出用として Fast Blue RR 塩 (Sigma) を用いた。1 mg/mL Fast Blue RR 水溶液を噴霧後、0.1M NaOH を噴霧し呈色を行った。

## C. 研究結果・考察

### 1. GC-MS および LC-MS による定性分析

粉碎した各製品のメタノール抽出液について、GC-MS および LC-MS 分析を行った。また、今回検出された化合物の構造を Fig. 1 に示した。

分析の結果、多くの製品中からメイン成分として

化合物 1 (cannabicyclohexanol) および 3 (JWH-018) が検出された (Table 1, Fig. 2a-2p)。例として、製品 No. 44 の分析結果を Fig. 2 に示す。GC-MS 分析の結果、4 つメインピークが検出された (Fig. 2a)。ピーク 1 および 2 は主に 4 つのフラグメントイオンピーク [ $m/z$  332, 314, 233, and 215] が観測され (Fig. 2b, 2c)、ピーク 3 は、主に 5 つのフラグメントイオンピーク [ $m/z$  341, 324, 284, 214, and 127] が観測された (Fig. 2d)。一方 LC-MS 分析を行った結果、ピーク 1, 2 は、いずれも UV 275 nm に吸収極大がみられ、また  $m/z$  333 に  $[\text{M}+\text{H}]^+$  の分子イオンピークがみられた (Fig. 2f, 2h, 2k, 2l, 2n, 2o)。また、ピーク 3 は、UV 314 nm に吸収極大がみられ、また  $m/z$  342 に  $[\text{M}+\text{H}]^+$  の分子イオンピークがみられた (Fig. 2g, 2i, 2m, 2p)。既知データと比較した結果、1 は cannabicyclohexanol, 2 は 1 の *trans*-diastereomer, 3 は JWH-018 と同定された。また、GC-MS 分析において 42.96 分 (ピーク 4) に内因性カンナビノイドである oleamide が検出され、 $m/z$  281 に分子イオンピークが観測された (Fig. 2e)。一方、oleamide は LC-MS 分析ではクリアなピークとして検出されなかった。また、 $\alpha$ -tocopherol が GC-MS 分析において多くの製品から検出された (Fig. 2a, Table 1)。尚、各製品の GC-MS, LC-MS 分析の結果検出された代表的な各ピークについては、化合物 1-4 および  $\alpha$ -tocopherol の標準品と保持時間およびマススペクトルをそれぞれ比較することにより同定した。

### 2. 製品中の未知ピークの同定

製品 No. 1 の GC-MS 分析を行った結果、メイン成分として cannabicyclohexanol (1) および *trans* である 2 が検出されたが、マイナー成分としてピーク 5 および 7 が検出された (Fig. 3a)。ピーク 5, 7 は、 $m/z$  318 に  $[\text{M}^+]$  の分子イオンピークが検出され、分子量は 1 より 14 小さいものの、1 と同様に、 $m/z$  233, 215 にフラグメントイオンピークが観測された (Fig. 3b, 3c)。そこで、1 の

demethyl 体である CP-47,497 の標準品と比較したところ、化合物 5 と保持時間およびマススペクトルが一致した (Fig. 3d). また、化合物 7 は、CP-47,497 の diastereomer と推定された. 次に同製品の LC-MS 分析の結果、メイン成分としては、1, および 2 が検出されたが、マイナー成分として、ピーク 5 が検出された (Fig. 3e). ピーク 5 は UV 275 nm に吸収極大がみられ、また  $m/z$  319 に  $[M+H]^+$  の分子イオンピークがみられた (3f, 3g, 3i). こちらも CP-47,497 の標準品と比較したところ、化合物 5 と保持時間およびマススペクトルが一致した (Fig. 3h, 3j). 従って、化合物 5 は CP-47,497 と同定した. また、その他のピーク 8-10 は、UV, MS スペクトルともにピーク 5 と類似していたが、各ピークの同定には至らなかった. なお、CP-47,497 は、化合物 1 (cannabicyclohexanol) と同様にカンナビノイド様の薬理作用を有する化合物として合成されたものであった.

次に、製品 No.49 の GC-MS 分析を行った結果、メイン成分として、ピーク 6 が検出された (Fig. 4a). ピーク 6 は、 $m/z$  327 に  $[M]^+$  の分子イオンピークが検出され、分子量は 3 より 14 小さいものの、3 と同様に、 $m/z$  284, 127 にフラグメントイオンピークが観測された (Fig. 4b). そこで、3 の demethyl 体である JWH-073 の標準品と比較したところ、化合物 6 と保持時間およびマススペクトルが一致した (Fig. 4c). また、LC-MS 分析の結果、ピーク 6 は UV 314 nm に吸収極大がみられ、また  $m/z$  328 に  $[M+H]^+$  の分子イオンピークがみられた (Fig. 4d, 4e, 4f, 4h). こちらも JWH-073 の標準品と比較したところ、化合物 6 と保持時間およびマススペクトルが一致した (Fig. 4g, 4i). 以上の結果から、化合物 6 は JWH-073 と同定した. なお、JWH-073 も、化合物 3 (JWH-018) と同様にカンナビノイド様の薬理作用を有する化合物として合成されたものであった.

### 3. 定量分析

製品中の各合成カンナビノイドの含有量を Table 1 に示した. また、前述の通り、化合物 1 の

*trans* 体 (2) が多くの製品で 1 と共に検出されていたことから、*cis* 体としての 1 の比率についても同時に記載した. それぞれ、+++: >90%, ++: <90% ~ 80%, +: <80% ~ 65% を示す. 各化合物の製品 1g あたりの含有量は、cannabicyclohexanol (1) が 1.09 ~ 16.93 mg, JWH-018 (3) は、2.03 ~ 60.04 mg, oleamide (4) は、7.64 ~ 210.90 mg, JWH-073 (6) は、10.56 ~ 139.11 mg であった. 従って、製品中の各化合物の含有量は、製品毎に大きく異なることが判明した. また、*cis* 体としての 1 の比率も、製品毎にばらつきがあることも明らかとなった. さらに、各製品中には各化合物が単体で混入されているものや、2~3 化合物が混入されているものがあつた.

Table 2 に、cannabicyclohexanol (1), JWH-018 (3), JWH-073 (6) の定量分析法における検量線と精度、真度を示した. 各化合物について、10-500  $\mu\text{g/mL}$  の濃度範囲で良好な直線性が得られた. 化合物 1 では 3 濃度において相対標準偏差  $\leq 5.3\%$ , 真度  $\leq 6.9\%$ , 化合物 3 では相対標準偏差  $\leq 11.9\%$ , 真度  $\leq 4.4\%$ , 化合物 6 では相対標準偏差  $\leq 1.5\%$ , 真度  $\leq 2.3\%$  と良好な値であつた.

さらにこれまでに報告されている薬理データとして、今回検出した合成カンナビノイド 1-6 および大麻の主活性成分  $\Delta^9$ -THC のカンナビノイド受容体に対する親和性を Table 3 に示した.  $\Delta^9$ -THC の  $K_i$  (40.7 nM) と比較して、化合物 1, 3, 5, 6 は、約 4-9 倍高い親和性を有することがわかる. また化合物 4 (oleamide) は、 $\Delta^9$ -THC と比較すると大分弱い親和性を有している. また、化合物 2 以外の化合物は、*in vivo* でのカンナビノイド様の薬理作用をもつことが報告されている (Data not shown). 従って、製品中に混入されていた合成カンナビノイドは、oleamide を除いて、天然物であるカンナビノイドと比較して少なくとも *in vitro* では強い活性をもつ化合物である可能性が示唆される. なお、化合物 1 の *trans* 体 (2)