

の薬理作用は報告されていないが、CP-47,497 (5)の *trans* 体にカンナビノイド様の薬理作用があることが報告されていることから、*trans* 体(2)にも同様の薬理作用を有する可能性が考えられる。

4. TLC 分析

次に、天然および合成カンナビノイドと違法ドラッグ製品の TLC 分析を行った。使用した化合物の構造を Fig. 5 に示した。各合成カンナビノイドはカンナビノイド受容体に対する親和性を有する化合物である。また、天然のカンナビノイドとして、 Δ^9 -THC, cannabinal (CBN), cannabidiol (CBD) を使用した。

【標準品の TLC 分析結果】

標準品の分析結果を Fig. 6 および Table 4 に示した。Fast Blue RR の場合、cannabicyclohexanol (CCH), CP-47,497, CP-55,940 は、白抜きに黄色に呈色した。また、HU-210, Δ^9 -THC, CBN, CBD はいずれも赤色に呈色した。一方、JWH-018, JWH-073, JWH-015 はいずれも検出されなかった。一方、10%硫酸の場合、JWH-018, JWH-073, JWH-015 は黄色に呈色した。その他の化合物は、紫から茶色に呈色した。また、マルキス試薬では、いずれの合成カンナビノイドも呈色した。UV は 254 nm で天然、合成カンナビノイドのすべてが検出された。また Rf 値は、どちらの展開条件でも、天然のカンナビノイドに比べて合成カンナビノイドの方が低い値を示した。

【製品の TLC 分析結果】

次に、製品についての分析結果を Fig. 7 に示した。Fast Blue RR で呈色した場合、製品 No.1, No.3, 大麻含有製品に cannabicyclohexanol (CCH)が確認された。また、大麻含有製品では、 Δ^9 -THC も赤色に呈色し存在が確認された。10%硫酸の場合、製品 No.1, No.3,大麻含有製品に CCH が確認されると共に、製品 No.42 では、JWH-018が、製品 No.49ではJWH-073が黄色に呈色し存在が確認された。以上のように、TLC によって、ある程度の簡易分析を行うことが可能であると考えられた。

D. 結論

違法ドラッグ市場に流通する植物系違法ドラッグ 66 製品中 64 製品から、6 種類の合成カンナビノイドを検出、同定した。これら化合物は、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。なおこれら化合物は、ほぼ同時期に、ドイツなどヨーロッパ諸国より、植物系製品中から検出されている⁴⁶⁾。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おり、また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、ごく最近では、植物に混入させる製品だけでなく、合成カンナビノイドそのものの粉末が製品として販売されているケースもあった (Data not shown)。

1990 年代にカンナビノイド受容体及び内因性カンナビノイドが発見されて以降、様々な疾病に対する薬理作用を期待して、現在までに多くのカンナビノイドアナログが合成されている。この様な状況を考えると、今後、化合物 1 - 6 を含め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、かつ多様な形態の製品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。

E. 参考文献

- 1) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Haishima Y., Goda Y. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57, 439-441.
- 2) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda Y. Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product. *Forensic Toxicol.* 2009, 27, 61-66.
- 3) 厚生労働科学研究補助金(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)「違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究」平成 21 年度研究分担報告「植物系違法ドラッグ製品いわゆる“ブレンドハーブ”の基原植物について」(緒方潤)

- 4) Auwärter V., et al., 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J. Mass. Spectrom.* 44, 2009, 832-837.
- 5) Lindigkeit R., et al., Spice: A never ending story? *Forensic Sci. Int.* 191, 2009, 58-63.
- 6) EMCDDA 2009 Thematic paper — Understanding the 'Spice' phenomenon (2009).
<http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_80086_EN_Spice%20Thematic%20paper%20%E2%80%94%20final%20version.pdf>

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Ogata J., Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci. Int.*, 2010, in press.
doi:10.1016/j.forsciint.2010.01.004.

【学会発表】

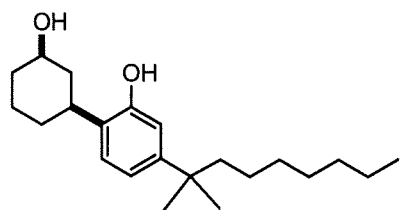
- 1) 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 川原信夫, 合田幸広:植物系違法ドラッグ製品中から検出された新規カンナビノイドアナログの同定 日本食品化学学会・第 15 回総会・学術大会 (2009.5).
- 2) Uchiyama N., Ogata J., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda Y. Identification of cannabinoid analogs as new type of designer drugs in herbal products. TAIFT2009 (2009.8).
- 3) 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 緒方潤, 合田幸広: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 第46回全国衛生化

学技術協議会年会(2009.11)

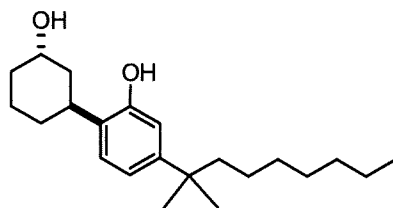
- 4) 内山奈穂子, 河村麻衣子, 正田卓司, 福原潔, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:合成カンナビノイドの異性体分析について 日本薬学会第 130 年会 発表予定(2010.3)

H. 知的財産権の出願・登録状況

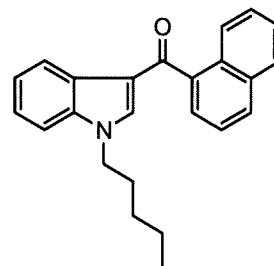
特になし



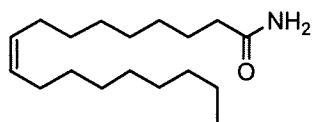
1: Cannabicyclohexanol



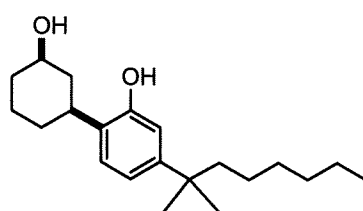
2: *trans*-diastereomer of 1



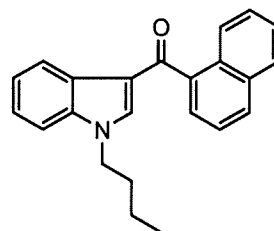
3: JWH-018



4: Oleamide



5: CP-47,497



6: JWH-073

Fig. 1. Structures of detected cannabimimetic compounds.

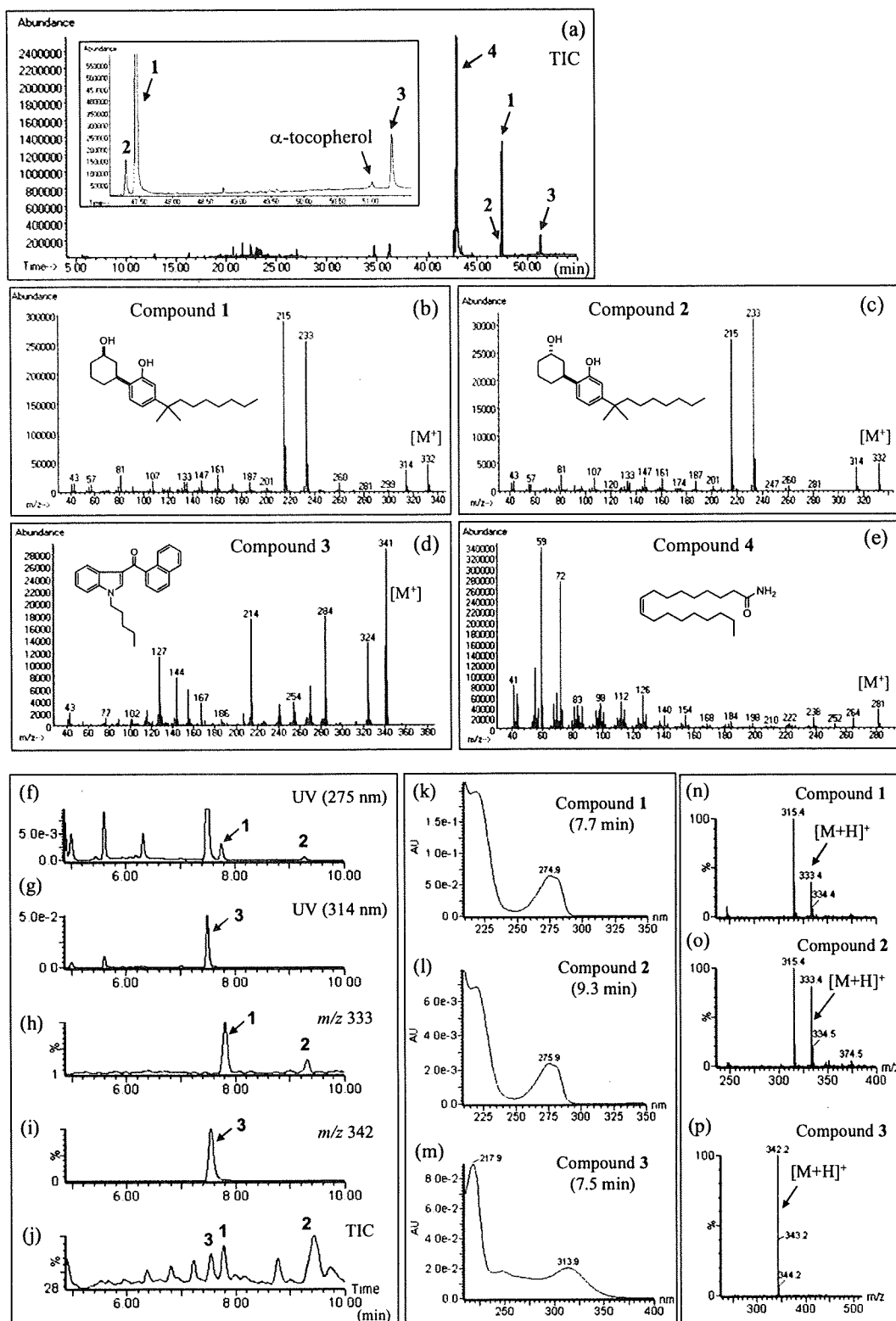


Fig. 2. GC-MS chromatogram of the extract of the product No. 44 (a), and EI mass spectra of the detected peaks at 47.45 min (b, 1), 47.30 min (c, 2), 51.31 min (d, 3) and 42.96 min (e, 4: oleamide). UPLC-UV (f and g) and MS chromatograms of the extract of the product No. 44. Mass chromatograms of m/z 333 (1 and 2) (h), m/z 342 (3) (i) and total ion chromatogram (j). UV spectra (k-m) and ESI mass spectra (n-p) of each peak are shown.

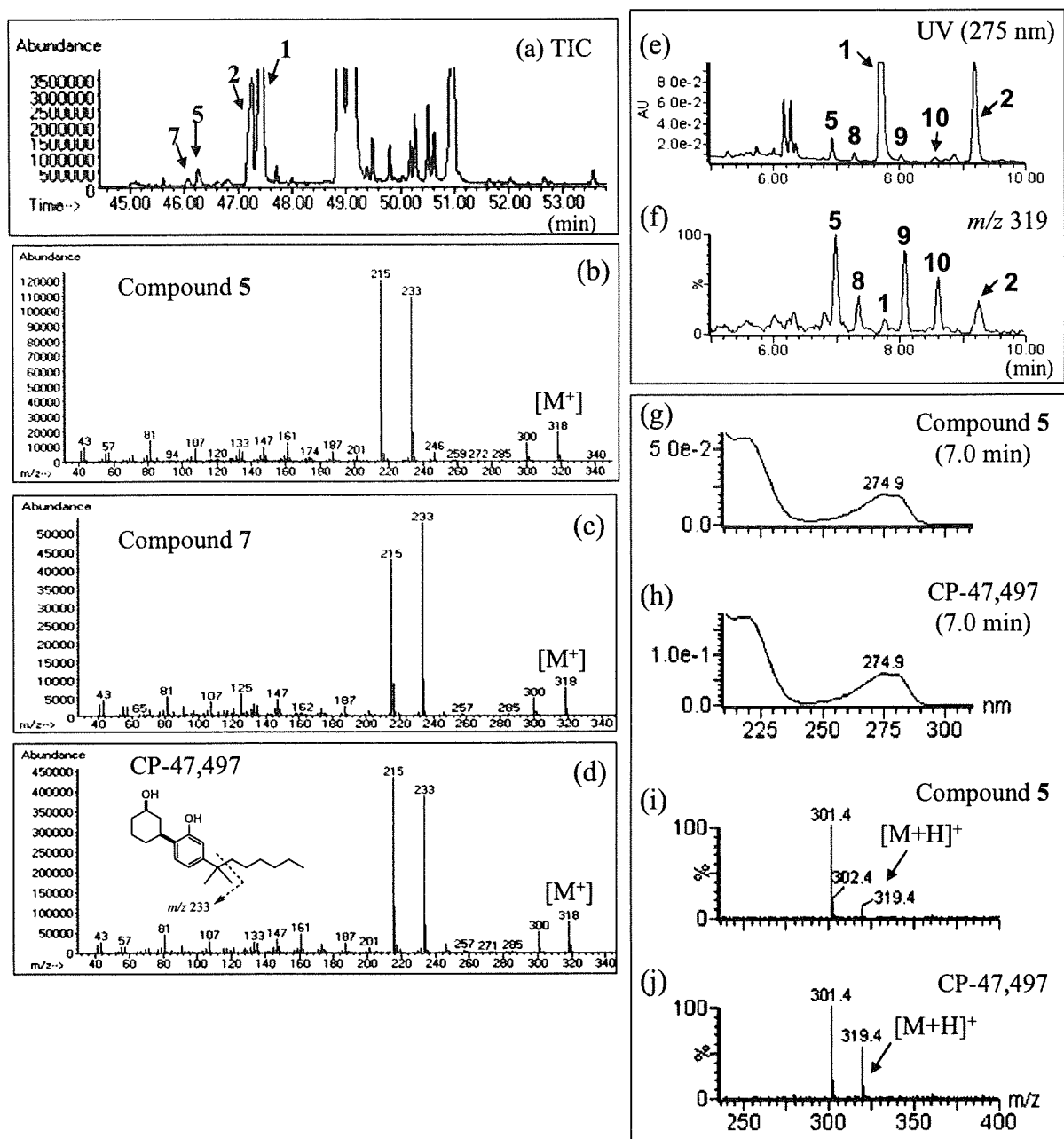


Fig. 3. GC-MS chromatograms of the extract of the product No. 1 (a). EI mass spectra of the detected peaks at 46.26 min (b, 5), 46.07 min (c, 7: putative diastereomer of 5) and the standard of CP-47,497 (RT: 46.25 min, d). UPLC-UV (e) and mass chromatogram of m/z 319 (f) of the extract of the product No. 1. UV and ESI mass spectra of the detected peak at 7.0 min of the product No. 1 (5) (g and i) and the standard of CP-47,497 (h and j).

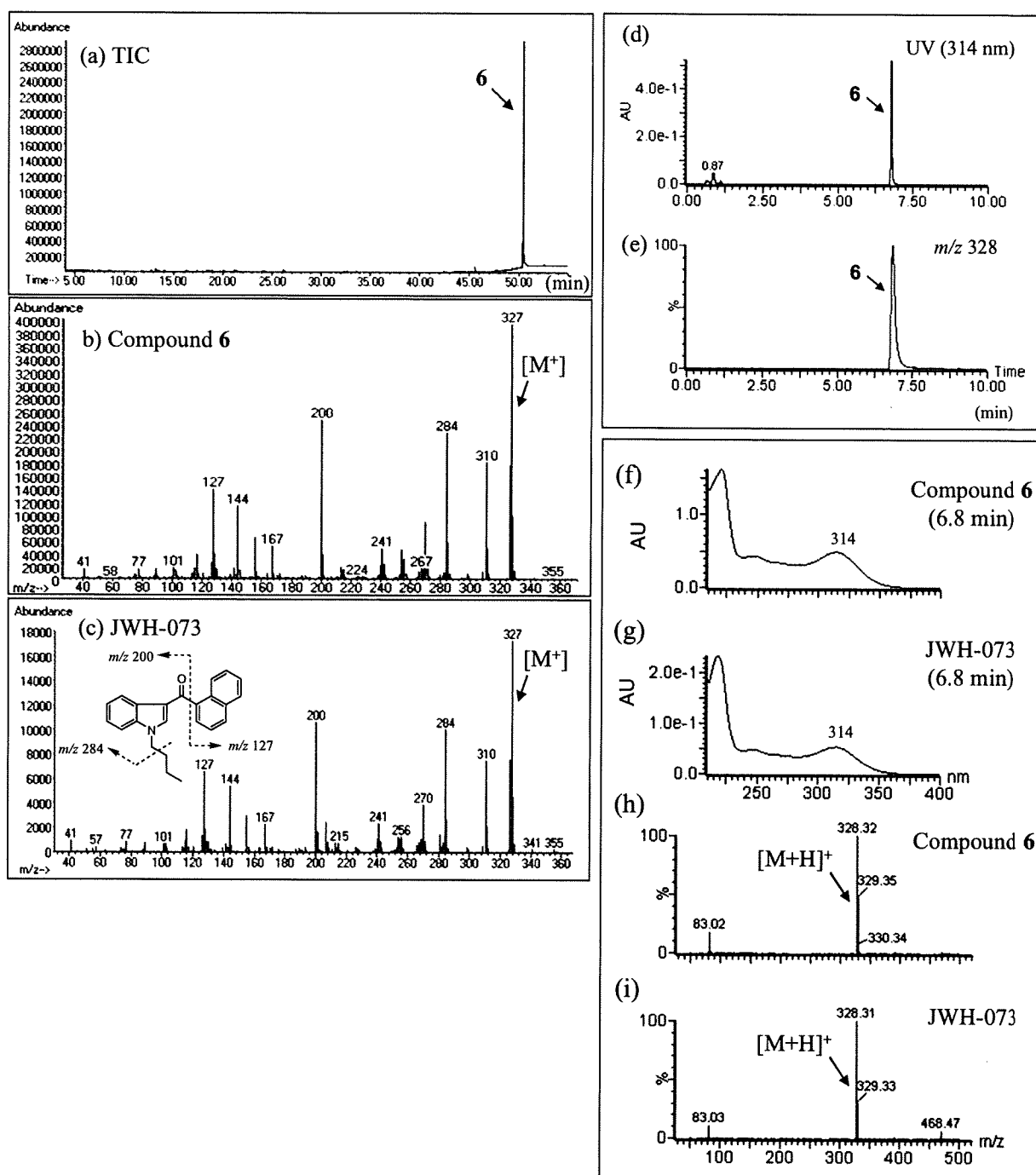


Fig. 4. GC-MS chromatogram of the extract of the product No. 49 (a), EI mass spectrum of the detected peak at 50.43 min (b, **6**) and the standard of JWH-073 (RT: 50.45 min, c). UPLC-UV (d) and mass chromatogram of m/z 328 (e) of the extract of the product No. 49. UV and ESI mass spectra of the detected peak at 6.8 min of the product No. 49 (**6**) (f and h) and the standard of JWH-073 (g and i).

Table 1 List of detected compounds in the herbal products ^{a)}

No.	Form	CCH ^{b)} (mg/g)	Ratio of the cis-form CCH ^{c)}	JWH-018 (mg/g)	Oleamide ^{d)} (mg/g)	JWH-073 (mg/g)	Other compounds
1	Dried leaf (cutting)	3.86 ± 0.72	++	n.d. ^{e)}	n.d.	n.d.	CP-47,497, α-tocopherol
2	Dried leaf (cutting)	15.17 ± 1.96	++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
3	Dried leaf (cutting)	16.93 ± 0.23	+++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
4	Dried leaf (cigarette of No.2)	15.17 ± 1.96	++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
5	Dried leaf (cigarette of No.3)	12.49 ± 1.26	+	<1.00	n.d.	n.d.	α-tocopherol
6	Dried leaf (cutting)	10.89 ± 0.22	++	<1.00	n.d.	n.d.	α-tocopherol
7	Dried leaf (cutting)	8.55 ± 0.89	++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
8	Dried leaf (cutting)	4.11 ± 0.12	++	16.37 ± 0.75	n.d.	n.d.	α-tocopherol
9	Dried leaf (cutting)	3.92 ± 0.07	++	12.23 ± 0.04	n.d.	n.d.	α-tocopherol
10	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	16.85 ± 1.37	n.d.	n.d.	α-tocopherol
11	Dried leaf (cutting)	5.96 ± 1.00	++	15.96 ± 1.82	n.d.	n.d.	α-tocopherol
12	Dried leaf (cutting)	4.23 ± 0.42	+++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
13	Dried leaf (cigarette of No.12)	3.85 ± 0.92	++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
14	Dried leaf (cutting)	9.77 ± 0.15	+++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
15	Dried leaf (cutting)	7.95 ± 1.38	+	n.d.	n.d.	n.d.	
16	Dried leaf (cutting)	6.46 ± 0.40	+	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
17	Dried leaf (cutting)	6.59 ± 0.70	++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
18	Dried leaf (cigarette of No.17)	6.87 ± 0.64	++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
19	Dried leaf (cigarette)	3.33 ± 0.51	++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
20	Dried leaf (cutting)	5.14 ± 0.93	++	<1.00	n.d.	n.d.	α-tocopherol
21	Dried leaf (cutting)	11.42 ± 0.30	+++	<1.00	n.d.	n.d.	α-tocopherol
22	Dried leaf (cigarette)	10.27 ± 0.30	++	<1.00	n.d.	n.d.	α-tocopherol
23	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	11.92 ± 0.89	188.56	n.d.	α-tocopherol
24	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	13.54 ± 0.50	141.58	n.d.	α-tocopherol
25	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	10.22 ± 0.84	75.33	n.d.	α-tocopherol
26	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	10.08 ± 0.56	n.d.	n.d.	α-tocopherol
27	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	12.77 ± 0.91	n.d.	n.d.	α-tocopherol
28	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	27.91 ± 1.09	210.90	n.d.	
29	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	14.63 ± 0.79	203.98	n.d.	
30	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
31	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
32	Dried leaf (cutting)	3.03 ± 0.42	+	n.d.	n.d.	n.d.	
33	Dried leaf (cutting)	3.78 ± 0.85	+	n.d.	n.d.	n.d.	
34	Dried leaf (cutting)	6.71 ± 0.28	+++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
35	Dried leaf (cutting)	7.70 ± 0.40	+++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
36	Dried leaf (cutting)	6.65 ± 0.84	+++	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
37	Dried leaf (cutting)	7.50 ± 0.27	+++	<1.00	n.d.	n.d.	α-tocopherol
38	Dried leaf (cutting)	8.09 ± 0.12	+	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
39	Dried leaf (cutting)	5.13 ± 0.16	+	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
40	Dried leaf (cutting)	6.64 ± 0.40	+	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol

^{a)} Data given as mean ± standard deviation, $n = 3$, ^{b)} CCH: Cannabicyclohexanol, ^{c)} The number of '+' indicates a ratio of the cannabicyclohexanol (cis-form) as estimated from signal intensities in the corresponding GC-MS chromatograms. +++: >90%, ++: <90% ~ 80%, +: <80% ~ 65%. ^{d)} Relative content of oleamide in product. ^{e)} Not detected.

Table 1 List of detected compounds in the herbal products ^{a)} (Continued)

No.	Form	CCH ^{b)} (mg/g)	Ratio of the cis-form CCH ^{c)}	JWH-018 (mg/g)	Oleamide ^{d)} (mg/g)	JWH-073 (mg/g)	Other compounds
41	Dried leaf (cutting)	n.d. ^{e)}	n.d.	11.81 ± 1.55	157.86	n.d.	
42	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	35.90 ± 1.05	n.d.	n.d.	
43	Dried leaf (cutting)	7.65 ± 0.51	+	n.d.	n.d.	n.d.	α-tocopherol
44	Dried leaf (cutting)	1.09 ± 0.24	+++	2.03 ± 0.62	7.64	n.d.	α-tocopherol
45	Dried leaf (cutting)	5.60 ± 0.85	+	n.d.	n.d.	<1.00	α-tocopherol
46	Dried leaf (cigarette of No.27+45)	2.98 ± 0.60	+	7.59 ± 1.26	n.d.	<1.00	α-tocopherol
47	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10.56 ± 0.56	α-tocopherol
48	Dried leaf (cutting)	7.98 ± 0.71	+	n.d.	n.d.	n.d.	
49	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	25.29 ± 2.23	
50	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	37.53 ± 1.55	200.7	n.d.	α-tocopherol
51	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	51.12 ± 9.53	n.d.	n.d.	α-tocopherol
52	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	29.27 ± 5.56	n.d.	<1.00	α-tocopherol
53	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	26.17 ± 3.87	n.d.	<1.00	α-tocopherol
54	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	28.44 ± 2.22	n.d.	n.d.	α-tocopherol
55	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	23.77 ± 1.76	n.d.	n.d.	α-tocopherol
56	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	30.04 ± 3.03	n.d.	n.d.	α-tocopherol
57	Dried leaf (cutting)	7.11 ± 0.22	+	n.d.	n.d.	n.d.	
58	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	60.04 ± 5.24	n.d.	n.d.	
59	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	139.11 ± 7.43	
60	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	72.52 ± 7.52	
61	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
62	Dried leaf (cutting)	5.01 ± 0.04	+	n.d.	n.d.	n.d.	
63	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	37.31 ± 3.25	
64	Solid	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	91.54 ± 10.86	
65	Solid	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	106.60 ± 5.33	
66	Dried leaf (cutting)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	79.80 ± 3.98	

^{a)} Data given as mean ± standard deviation, $n = 3$, ^{b)} CCH: Cannabicyclohexanol, ^{c)} The number of '+' indicates a ratio of the cannabicyclohexanol (cis-form) as estimated from signal intensities in the corresponding GC-MS chromatograms. +++: >90%, ++: <90% ~ 80%, +: <80% ~ 65%. ^{d)} Relative content of oleamide in product. ^{e)} Not detected.

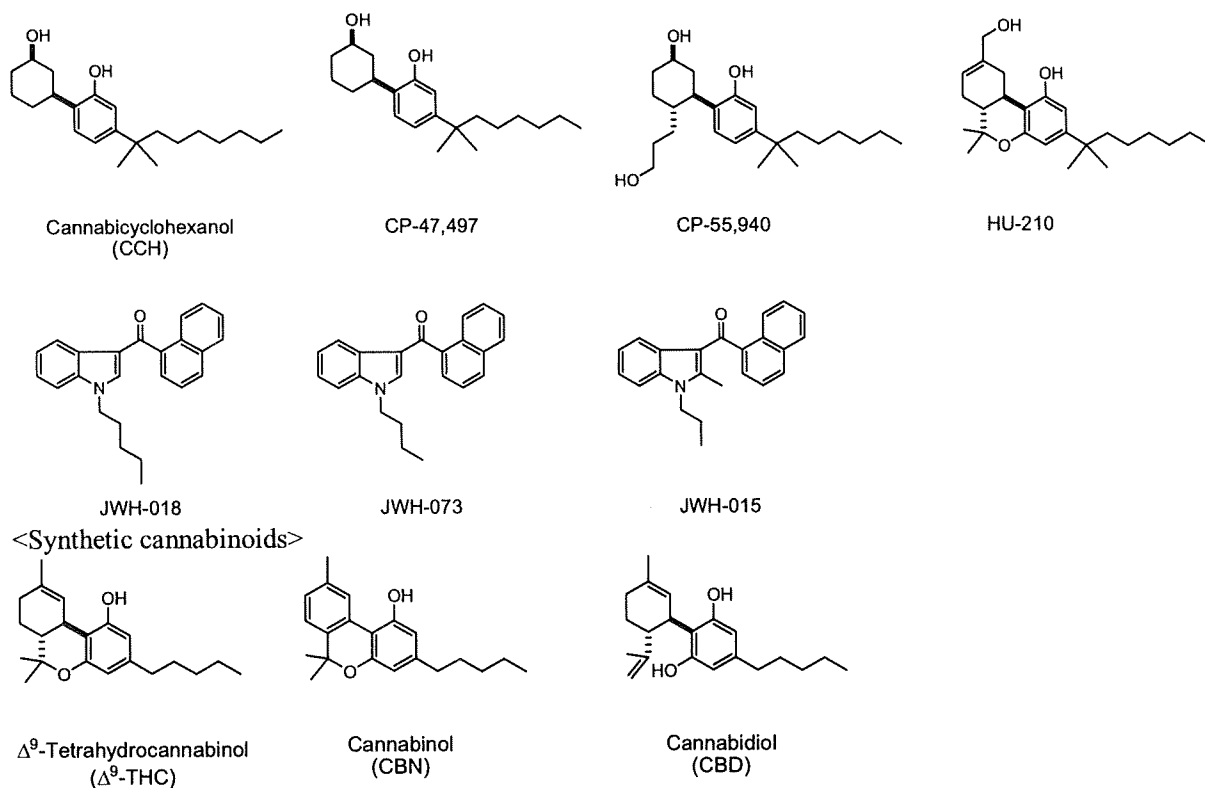
Table 2 Precision and accuracy of the LC-UV analysis of cannabicyclohexanol (1), JWH-018 (3) and JWH-081 (6)

Compounds	Linear range ($\mu\text{g/ml}$)	Linearity	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Precision (%)	Accuracy (%)
Cannabicyclohexanol (1)	10–500	$y = 0.0122x + 0.0522$ $r^2 = 0.9994$	10	5.3	–5.9
			50	4.4	3.7
			500	2.3	–6.9
JWH-018 (3)	10–500	$y = 0.0133x + 0.0414$, $r^2 = 0.9970$	10	7.6	4.4
			50	11.9	–1.2
			500	2.5	0.4
JWH-073 (6)	10–500	$y = 0.0149x + 0.094$, $r^2 = 0.9931$	10	1.5	–2.3
			50	0.5	–0.4
			500	0.2	1.7

Table 3 K_i values of the synthetic cannabinoids (1-6) and Δ^9 -THC to cannabinoid receptor

Compounds	K_i (nM)
Cannabicyclohexanol (1)	4.7 ^{a)}
<i>trans</i> -Diastereomer of 1 (2)	–
JWH-018 (3)	9.0 ^{b)}
Oleamide (4)	1100.0 ^{c)}
CP-47,497 (5)	9.5 ^{a)}
JWH-073 (6)	8.9 ^{b)}
Δ^9 -THC	40.7 ^{a)}

^{a)} Compton D.R., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993, 265, 218-226. ^{b)} Aung MM, et al., *Drug Alcohol Depend.* 2000, 60, 133-40. ^{c)} Thakur G.A., et al., *Mini Rev. Med. Chem.* 2005, 5, 631-640.



<Natural cannabinoids>

Fig. 5. Structures of synthetic and natural cannabinoids used for TLC analysis

Table 4. TLC analysis of synthetic and natural cannabinoids

化合物	呈色			UV (nm)		Rf 値	
	Fast blue RR	10%硫酸	マルキス試薬	254	365	ヘキサン:ジエチルエーテル (1:2)	ヘキサン:酢酸エチル (1:1)
cannabicyclohexanol	白抜き→薄黄	薄紫	茶	△	n.d.	0.27	0.39
JWH-018	n.d. ^{a)}	黄	黄褐色	○	○	0.67	0.61
CP-47,497	白抜き→薄黄	薄紫	茶	△	n.d.	0.27	0.37
CP-55,940	白抜き→薄黄	薄紫	薄茶	△	n.d.	0.03	0.08
HU-210	薄赤	茶	薄黄褐色	△	n.d.	0.31	0.39
JWH-073	n.d.	黄	薄茶	○	n.d.	0.63	0.63
JWH-015	n.d.	黄	茶	○	△	0.53	0.57
Δ ⁹ -THC	赤	茶	n.t. ^{b)}	△	n.d.	0.80	0.75
CBN	橙	茶	n.t.	△	n.d.	0.82	0.76
CBD	赤紫	薄紫	n.t.	○	n.d.	0.71	0.74

^{a)} Not detected, ^{b)} Not tested.

標準化合物 ヘキサン:エーテル= 1:2
Fast Blue RR



標準化合物 ヘキサン:エーテル= 1:2
10% 硫酸

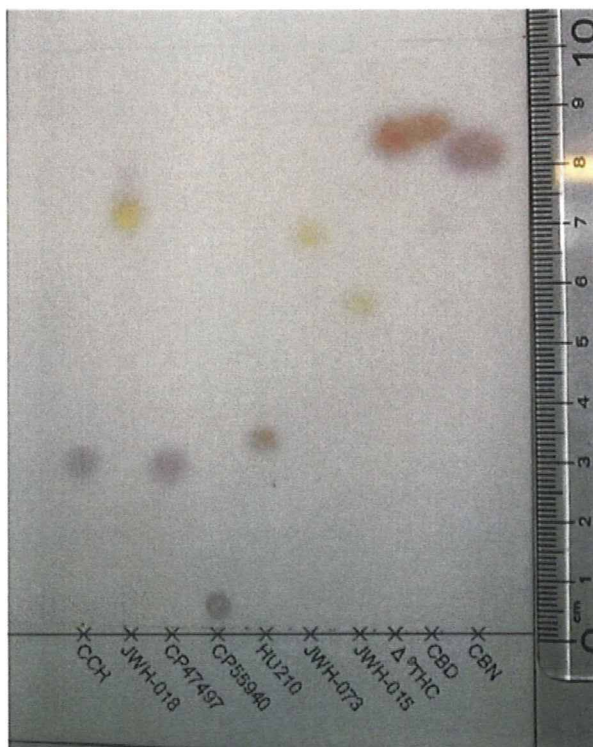
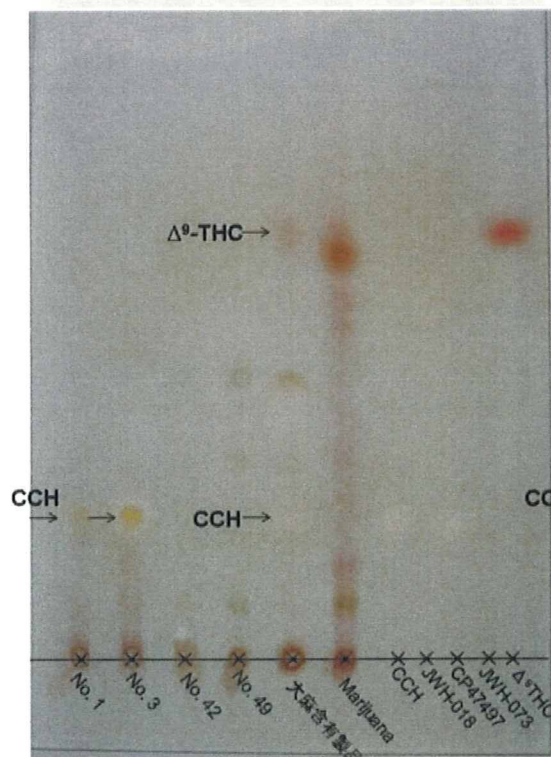


Fig. 6. TLC analysis of standard of synthetic and natural cannabinoids

製品及び標準化合物
ヘキサン:エーテル= 1:2 Fast Blue RR



製品及び標準化合物
ヘキサン:エーテル= 1:2 10% 硫酸

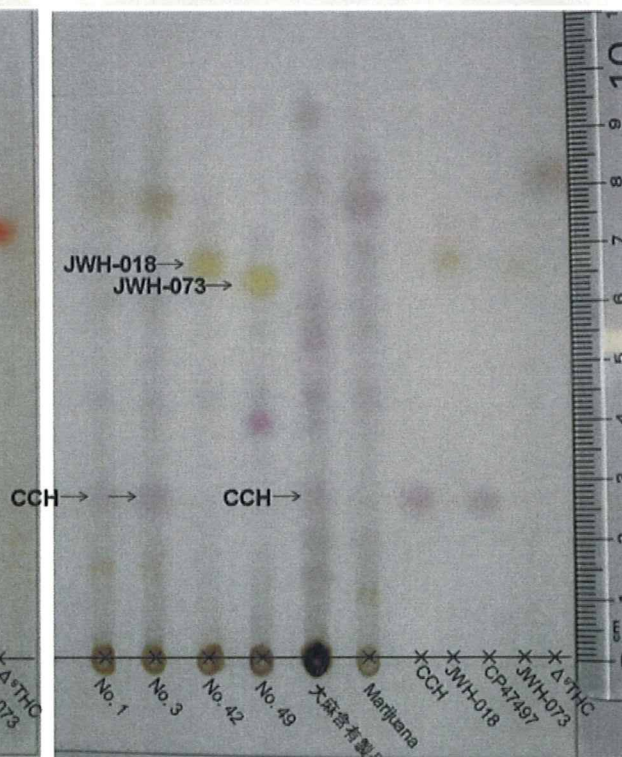


Fig. 7. TLC analysis of synthetic and natural cannabinoids, and herbal products

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

—合成カンナビノイドの異性体分析について—

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: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して,大麻様の作用を標榜する植物系製品の流通が増加している.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,製品中から数種類の合成カンナビノイドを単離・同定している.そのうち,大麻の主活性成分 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)の誘導体である cannabicyclohexanol (CCH)および CP-47,497 は,平成21年11月に指定薬物として規制された.CCH および CP-47,497 は,1,3位に不斉炭素を有する化合物であるが,CCHのtrans体が多くの製品からCCHと共に検出されている.一方,(-)-CP-47,497は,(+)-CP-47,497よりも若干強いカンナビノイド活性が報告されているが,製品中に含有されるこれら化合物の立体異性体分析は報告されていない.そこで本研究では,LC-CD および LC-MS 分析を用いて,CCH,trans体および CP-47,497 について光学分割を行った.その結果,各 enantiomer はそれぞれ良好に分離した.さらに,違法ドラッグ37製品について分析を行った結果,全製品において,含まれていたCCH および trans体は enantiomer として完全分離した.従って,CCH および trans体はラセミ体として製品中に混入されていることが明らかとなった.

研究協力者:正田卓司,福原 潔
国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部

A. 研究目的

最近の違法ドラッグ市場において,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.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,製品中から数種類の合成カンナビノイドを単離・同定しているが¹⁻⁵⁾,これら化合物はすべて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.そのうち,大麻の主活性成分

Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)の誘導体である cannabicyclohexanol (CCH), (1*RS*,3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol), CP-47,497 ((1*RS*,3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol)は,平成21年11月に指定薬物として規制された(Fig. 1). CCH および CP-47,497 は,それぞれ1,3位に不斉炭素を有する化合物であるが,CCHのtrans体がCCHと共に多くの製品から検出されている³⁾.一方,(-)-CP-47,497 (5)は,(+)-CP-47,497 (6)よりも若干強いカンナビノイド活性が報告されているが^{6,7)},製品中に含有されるこれら化合物の立体異性体分析は報告されていない.また,現在日本

での検出事例は無いが、アメリカで麻薬に指定されている合成カンナビノイド HU-210 は強力なカンナビノイド受容体アゴニストであり、その enantiomer である HU-211 に向精神活性はないことが知られている。従って、薬理的観点から、これら合成カンナビノイドの光学異性体分析を行う必要があると考えられる。そこで本研究では、HPLC-CD を用いて、CCH, trans 体および CP-47,497 の光学分割を行った。さらに、違法ドラッグ製品については LC-MS 分析を行い、各化合物の enantiomer の相対比を検討した。

B. 研究方法

1. 分析試料及び試薬

平成 20~21 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製品中で、予め GC-MS および LC-MS 分析により、CCH および trans 体、CP-47,497 のいずれかが検出された 37 製品を分析に用いた。

CCH および trans 体は合成したものをを用いた。CAY-10596, (±)-CP-47,497, (-)-CP-47,497 および (+)-CP-47,497 は Cayman chemical より購入した。HPLC, 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 μm filter unit, MILLIPORE 社製)を用いた。

2. 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. LC-CD 分析条件

装置:[HPLC] JASCO Gulliver Series, カラム: Chiralpak-IA3 (2.1 mm i.d. × 150 mm, 3 μm, Daicel) または Chiralpak-IA (4.6 mm i.d. × 250 mm, 5 μm, Daicel), 移動相:0.1% ギ酸水溶液/0.1% ギ酸アセトニトリル (30/70), 測定波長:275 nm, 流速:0.2 mL/min または 1 mL/min, カラム温

度:30°C, 注入量:1 μL, 検出:UV 検出器 (UV-970) および円二色性 (CD) 検出器 (CD-2095)

4. LC-MS キラル分析条件

装置:[LC] Waters ACQUITY UPLC/[MS] Waters Single Quadrupole Detector(SQD), カラム:Chiralpak-IA3 (2.1 mm i.d. × 150 mm, 3 μm, Daicel), 移動相:0.1% ギ酸水溶液/0.1% ギ酸アセトニトリル (35/65), 測定波長:190-500 nm, 流速:0.2 mL/min, カラム温度:30°C, 注入量:1-3 μL, 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: N₂ 650 L/h, Desolvation gas temp.:350°C, Cone voltage:30 V, Capillary voltage:3000 V, scan range:m/z 50-500

各化合物の検出は、LC-MS のネガティブモードにおける各製品中の CCH (1, 2) (Mw 332), trans 体 (3, 4) (Mw 332) の脱プロトン化分子イオン ([M-H]⁻ m/z 331) および CP-47,497 (5, 6) (Mw 318) の脱プロトン化分子イオン ([M-H]⁻ m/z 317) をモニタリングすることにより行った。また、製品中の各化合物の enantiomer の相対比は、脱プロトン化分子イオンピークの面積比から算出した。

C. 研究結果・考察

1. 合成カンナビノイドの LC-CD および LC-MS による光学異性体分析

LC-CD 分析の結果、合成品である CCH (1, 2), trans 体 (3, 4) および市販品 (±)-CP-47,497 (5, 6) の enantiomer はそれぞれ良好に分離した (Fig. 2A-2C)。また、違法ドラッグ製品中から単離した CCH も合成品と同様に enantiomer として完全に分離した (Data not shown)。また、市販品の (-)-CP-47,497 (5) および (+)-CP-47,497 (6) はそれぞれ 1 ピークとして検出され、CD におい

でもそれぞれ正と負に検出された (Fig. 2D, 2E). さらに, LC 分析中に stop-flow mode として, CCH (1, 2) および (±)-CP-47,497 (5, 6) それぞれの CD スペクトルを測定したところ, 両化合物のスペクトルは酷似していた (Fig. 2F, 2G). CCH と CP-47,497 の立体構造が類似していることから, 各 enantiomer の絶対構造には相関があると考えられるため, (-)-CCH を化合物 1, (+)-CCH を化合物 2 と同定した.

さらに, LC-MS により標準品および違法ドラッグ製品の MeOH 抽出物について分析を行った (Fig. 3, 4). 標準品の結果は先述と同様であるが, Cayman chemical 社において, (1*S*,3*R*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol (2) として販売されていた CAY-10596 についても分析したところ, ラセミ体 (1, 2) であることが明らかとなった (Fig. 4D). また, 製品 No. 6 を分析した結果, CCH (1, 2) および trans 体 (3, 4) の enantiomer は良好に分離した (Fig. 4E).

2. 違法ドラッグ製品中の各合成カンナビノイド enantiomer の相対比

違法ドラッグ 37 製品について光学異性体分析を行った結果, 全製品において, 含まれていた CCH および trans 体は enantiomer として完全分離した. CCH の enantiomer のピーク面積比 (1/2) は 42.4/57.6 (%) ~ 52.8/47.2 (%) であり, trans 体のピーク面積比 (3/4) は 33.1/66.9 (%) ~ 52.4/47.6 (%) であった (Table 1). 従って, CCH および trans 体はラセミ体として製品中に混入されていることが明らかとなった.

D. 結論

本研究では, LC-CD および LC-MS を用いて, 指定薬物である cannabicyclohexanol (CCH), CP-47,497, および CCH の trans 体の光学分割を行ったところ, 各 enantiomer はそれぞれ良好に分離した. さらに, 違法ドラッグ 37 製品について分析を行った結果, 全製品において, 含まれてい

た CCH および trans 体は enantiomer として完全分離した. 従って, CCH および trans 体はラセミ体として製品中に混入されていることが明らかとなった.

E. 参考文献

- 1) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Haishima Y., Goda Y. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57, 439-441.
- 2) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda Y. Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product. *Forensic Toxicol.* 2009, 27, 61-66.
- 3) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Ogata J., Goda, Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci. Int.*, 2010, in press. doi:10.1016/j.forsciint.2010.01.004.
- 4) 厚生労働科学研究補助金 (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) 「違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究」平成 21 年度研究分担報告「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」(内山奈穂子)
- 5) 厚生労働科学研究補助金 (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) 「違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究」平成 21 年度研究分担報告「違法ドラッグ製品から検出された新規合成カンナビノイド: アミノアルキルインドール化合物 (JWH-251, JWH-250 および JWH-081) の同定」(内山奈穂子)
- 6) Howlett A.C., Johnson M.R., Melvin L.S., Milne G.M. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylyl cyclase: development of a cannabinoid receptor

model. *Mol Pharmacol.*, 1988, 33, 297-302.

- 7) Melvin L.S., Milne G.M., Johnson M.R., Wilken G.H., Howlett A.C. Structure-activity relationships defining the ACD-tricyclic cannabinoids: cannabinoid receptor binding and analgesic activity. *Drug Des. Discov.* 1995, 13(2), 155-66.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

【論文発表】

なし

【学会発表】

- 1) 内山奈穂子, 河村麻衣子, 正田卓司, 福原潔, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 合成カンナビノイドの異性体分析について 日本薬学会第130年会(2010.3)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

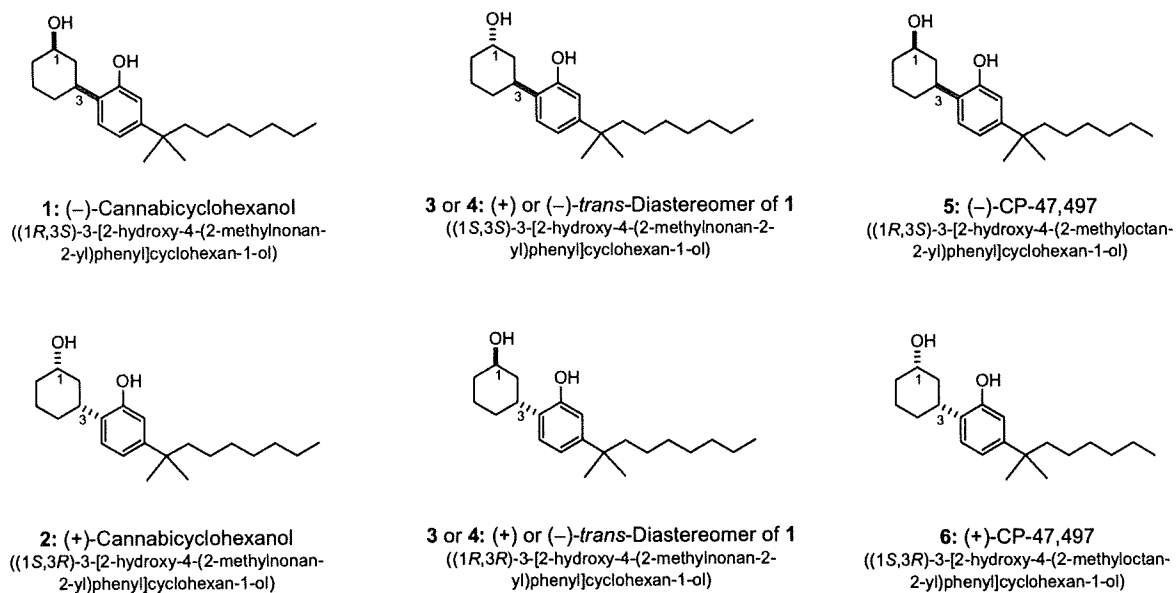


Fig. 1. Structures of synthetic cannabinoid enantiomers

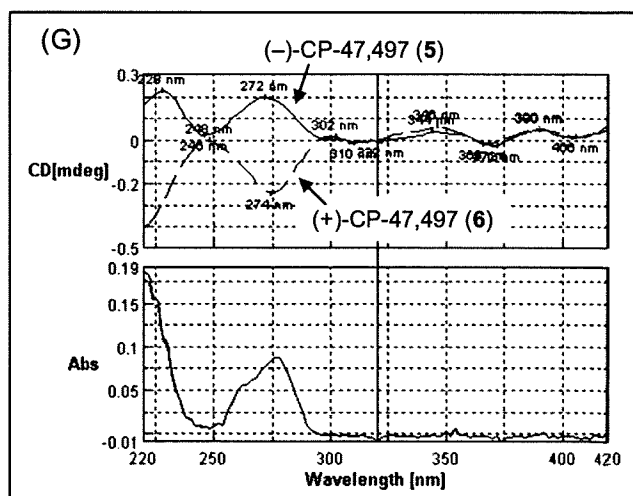
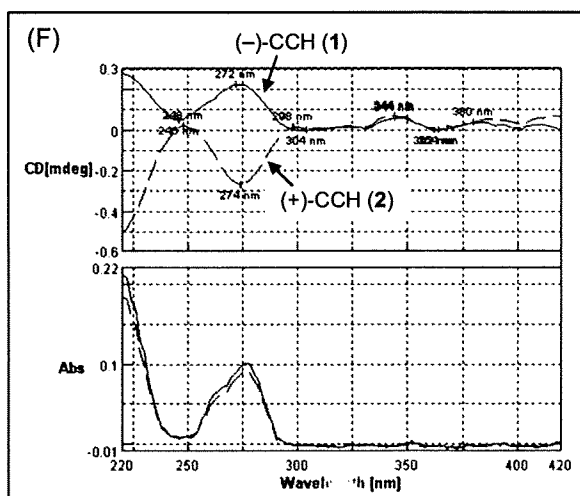
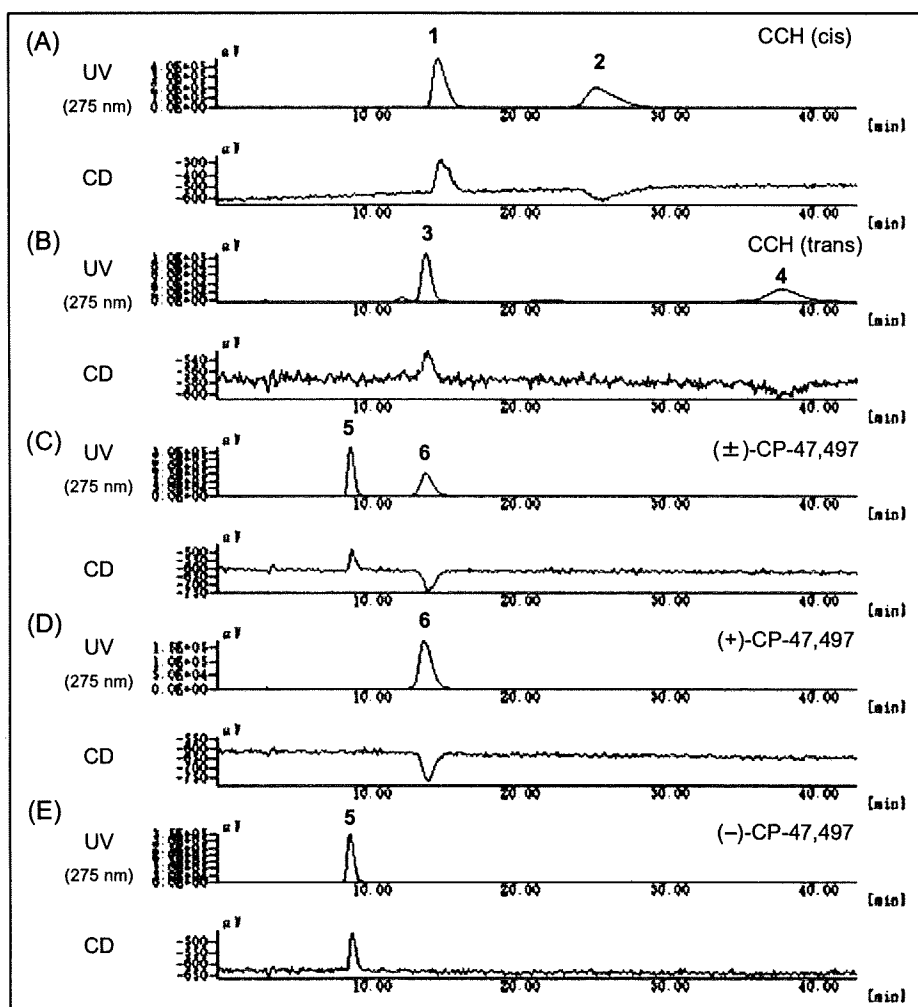


Fig. 2. LC-UV and CD chromatograms of the standard of synthetic cannabinoid enantiomers. The compounds (±)-CCH (A), (±)-CCH-trans (B), (±)-CP-47,497 (C), (+)-CP-47,497 (D) and (-)-CP-47,497 (E) were analyzed. CD and UV spectra of the each peak of (±)-CCH (F) and (±)-CP-47,497 (G) at the stopped-flow mode.

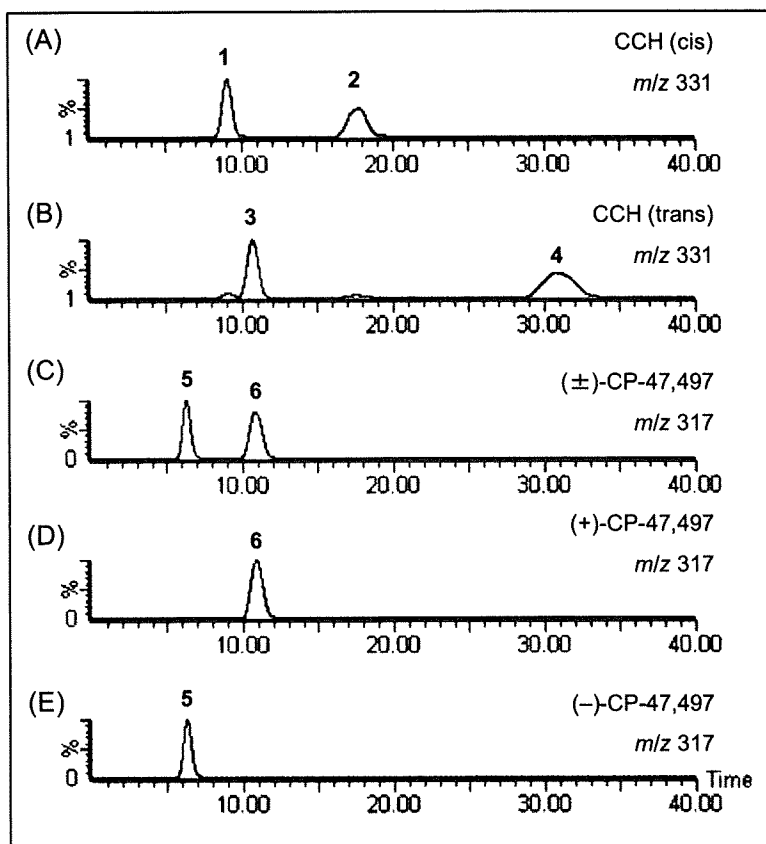


Fig. 3. LC-MS chromatograms of the standard of synthetic cannabinoid enantiomers at m/z 331 (A, B) and m/z 317 (C-E).

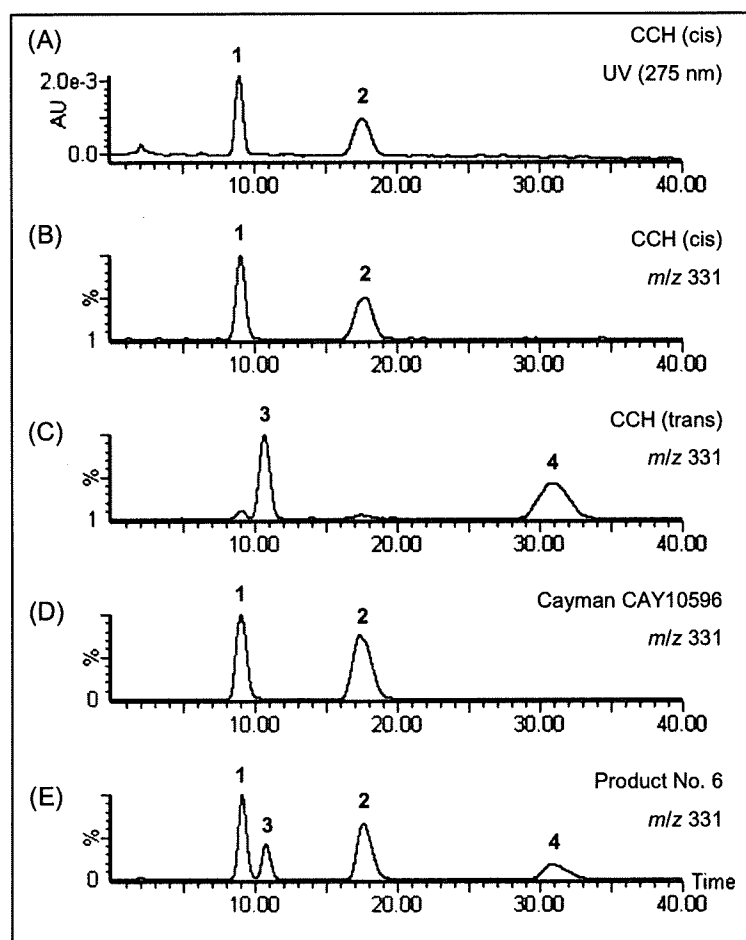


Fig. 4. LC-UV (A) and m/z 331 MS chromatograms (B-E) of the standard of synthetic cannabinoid enantiomers and the product No. 6.

Table 1 Relative ratios (peak areas of MS chromatograms) of synthetic cannabinoid enantiomers (1-6) in the herbal products

No.	Product form	CCH		CCH-trans		CP47,497		Ratio of cis-form to trans-form (1+2/1+2+3+4) ^{a)}
		1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)	
	Cannabicyclohexanol (CCH)	51.6	48.4	–	–	–	–	–
	Cayman CAY10596	42.6	57.4	–	–	–	–	–
	CCH-trans	–	–	46.1	53.9	–	–	–
	(±)-CP-47,497	–	–	–	–	43.9	56.1	–
1	Dried leaf (cutting)	48.1	51.9	46.5	53.5	n.d. ^{b)}	n.d.	++
2	Dried leaf (cutting)	42.4	57.6	37.8	62.2	–	–	++
3	Dried leaf (cutting)	44.5	55.5	43.6	56.4	–	–	+++
4	Dried leaf (cigarette type of No.2)	44.7	55.3	47.7	52.3	–	–	++
5	Dried leaf (cigarette type of No.3)	44.8	55.2	44.1	55.9	–	–	+
6	Dried leaf (cutting)	45.7	54.3	49.0	51.0	–	–	++
7	Dried leaf (cutting)	45.1	54.9	47.5	52.5	–	–	++
8	Dried leaf (cutting)	49.3	50.7	51.9	48.1	–	–	++
9	Dried leaf (cutting)	46.3	53.7	47.5	52.5	–	–	++
10	Dried leaf (cutting)	46.7	53.3	49.4	50.6	–	–	++
11	Dried leaf (cutting)	46.6	53.4	47.9	52.1	–	–	+++
12	Dried leaf (cigarette type of No.11)	47.3	52.7	48.2	51.8	–	–	++
13	Dried leaf (cutting)	47.4	52.6	51.2	48.8	–	–	+++
14	Dried leaf (cutting)	51.3	48.7	46.9	53.1	–	–	+
15	Dried leaf (cutting)	49.6	50.4	44.4	55.6	–	–	+
16	Dried leaf (cutting)	46.4	53.6	33.1	66.9	–	–	++
17	Dried leaf (cigarette type of No.16)	43.9	56.1	38.5	61.5	–	–	++
18	Dried leaf (cigarette type)	50.5	49.5	49.5	50.5	–	–	++
19	Dried leaf (cutting)	47.3	52.7	50.3	49.7	–	–	++
20	Dried leaf (cutting)	44.9	55.1	44.6	55.4	–	–	+++
21	Dried leaf (cigarette type)	44.7	55.3	49.4	50.6	–	–	++
22	Dried leaf (cutting)	47.1	52.9	46.7	53.3	–	–	+
23	Dried leaf (cutting)	47.3	52.7	46.0	54.0	–	–	+
24	Dried leaf (cutting)	45.1	54.9	43.9	56.1	–	–	+++
25	Dried leaf (cutting)	45.5	54.5	n.d.	n.d.	–	–	+++
26	Dried leaf (cutting)	47.4	52.6	41.9	58.1	–	–	+++
27	Dried leaf (cutting)	48.1	51.9	42.7	57.3	–	–	+++
28	Dried leaf (cutting)	42.7	57.3	43.0	57.0	–	–	+
29	Dried leaf (cutting)	46.7	53.3	45.3	54.7	–	–	+
30	Dried leaf (cutting)	45.0	55.0	41.6	58.4	–	–	+
31	Dried leaf (cutting)	43.3	56.7	42.0	58.0	–	–	+
32	Dried leaf (cutting)	52.8	47.2	52.4	47.6	–	–	+++
33	Dried leaf (cutting)	48.8	51.2	43.9	56.1	–	–	+
34	Dried leaf (cigarette type)	49.9	50.1	47.9	52.1	–	–	+
35	Dried leaf (cutting)	49.1	50.9	45.5	54.5	–	–	+
36	Dried leaf (cutting)	43.8	56.2	46.9	53.1	–	–	+
37	Dried leaf (cutting)	46.7	53.3	45.4	54.6	–	–	+

^{a)} +++: >90%, ++: <90% ~ 80%, +: <80% ~ 65%³⁾. ^{b)} Not determined.

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

分担研究者: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

—違法ドラッグ製品から検出された新規合成カンナビノイド:

アミノアルキルインドール化合物(JWH-251, JWH-250 および JWH-081)の同定—

研究要旨:昨今の違法ドラッグ市場において,これまでの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の流通拡大が認められ,特に,カンナビノイド様の薬理作用を標榜した製品の流通が増加している.本研究では,平成21年度に買い上げられたカンナビノイド様作用を標榜した違法ドラッグ9製品についてGC-MS, LC-MS およびNMR分析を行った.その結果,製品中からナフトイルインドール誘導体であるJWH-073と共に,新規違法ドラッグ成分として3化合物を同定した.一つは,指定薬物JWH-018のメトキシ体であるナフトイルインドール誘導体:JWH-081(1-(4-methoxynaphthalenyl(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone)であった.他の2化合物は,フェニルアセチルインドール誘導体であるJWH-251(2-(2-methylphenyl(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)ethanone)およびJWH-250(2-(2-methoxyphenyl(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)ethanone)であった.なお,JWH-251およびJWH-250は,違法ドラッグ成分として新規骨格の化合物であった.これら3化合物は,いずれも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.また,各化合物の製品1gあたりの含有量は,JWH-251:3.65~18.89 mg, JWH-250:16.90~339.68 mg, JWH-081:32.09~83.60 mg, JWH-073:29.61 mgであった.

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

昨今の日本における大麻(*Cannabis sativa* L.; 別名:カンナビス,ヘンプ,マリファナ)の乱用が問題となっているが,同時に植物系違法ドラッグ製品の流通拡大も認められている.また,その製品には,大麻様の作用を標榜した製品が存在する.我々はこれまでに,平成20年度に買い上げられた植物系違法ドラッグ製品中から,大麻様の薬理作用を有する新規違法ドラッグ成分として,3種類

の合成カンナビノイド

(1*RS*,3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol (別名:cannabicyclohexanol), (1*RS*,3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol (別名:CP-47,497), およびインドール誘導体:1-naphthalenyl(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (別名:JWH-018)を同定した^{1,4)}.これら3化合物は,平成21年11月に指定薬物として規制された.また,他の製品から,JWH-018のアナログである1-naphthalenyl(1-butyl-1*H*-indol-3-yl)-methanone (別名:JWH-073)を同定し,別に報告している^{3,4)}.さら