

201132022A

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

違法ドラッグの危害影響予測手法と  
分析に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

(H21-医薬-一般-030)

研究代表者 花尻(木倉) 瑠理

平成24年3月

平成23年度 総括・分担研究報告書

違法ドラッグの危害影響予測手法と  
分析に関する研究

# 目次

## I. 総括研究報告

違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究

花尻(木倉)瑠理 ..... 1

## II. 分担研究報告

### 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(木倉)瑠理

平成 23 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(1)－APICA, APINACA を含む新規流通  
合成カンナビノイドの同定－

内山 奈穂子 ..... 15

平成 23 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(2)－カチン誘導体及びその他含有化合物  
の同定－

内山 奈穂子 ..... 37

平成 21 年度～平成 23 年度買い上げ違法ドラッグ製品の流通実態調査－違法ドラッグの指  
定薬物指定と流通の変化－

花尻(木倉)瑠理, 内山 奈穂子 ..... 57

*N*-OH-MDMA 及び *N*-OH-MDA のアルカリ溶液中における分解反応機構について

内山 奈穂子 ..... 69

新規流通違法ドラッグ成分の CB1 及び CB2 レセプターに対する結合親和性評価に関する  
研究

花尻(木倉)瑠理 ..... 75

### 2. 違法ドラッグの分析に関する研究

豊岡 利正

超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)を用いた違法ドラッグ成分の光学異性体分離法  
および迅速な分析法の開発

轟木 堅一郎 ..... 83

### 3. 違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究

栗原 正明

違法ドラッグ成分の活性評価法の開発

栗原 正明 ..... 93

### 4. マウス脳スライス標本を用いた違法ドラッグの薬理作用評価

関野 祐子

マウス脳スライス標本を用いた違法ドラッグの薬理作用評価

関野 祐子 ..... 97

5. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究		
裏出 良博		
麻薬成分ケタミン誘導体:メキセタミンのラット脳波に及ぼす作用に関する研究		
内山 奈穂子	.....	107
6. 植物系違法ドラッグの基原種の特等に関する研究		
合田 幸広		
植物系違法ドラッグ製品の基原植物種の同定		
緒方 潤	.....	115
<i>Coryphantha</i> 属サボテンの DNA 塩基配列調査		
緒方 潤	.....	121
クサヨシ ( <i>Phalaris arundinacea</i> L.) 含有アルカロイド成分の季節変動調査		
緒方 潤	.....	129
7. 植物系違法ドラッグの活性成分の探索		
高山 廣光		
植物系違法ドラッグ「シニクイチ」栽培品 <i>Heimia salicifolia</i> 中に含有されているアルカロイドの調査		
高山 廣光	.....	135
植物系違法ドラッグ「ホワイトロータス」を標榜する製品の含有成分探索		
高山 廣光	.....	139
8. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培		
飯田 修		
基原植物の収集と形態特性による識別分類に関する研究		
杉村 康司	.....	143
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	.....	149



## 違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究

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:平成 19 年度より施行された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,合成系及び植物系違法ドラッグについて以下の研究を行った。

合成系違法ドラッグについては,次々と市場に現れる合成カンナビノイド類やカチノン系化合物など新規違法ドラッグ成分について,インターネットにおける国際的な違法ドラッグ製品流通情報や,EU・米国等の薬物統轄機関が発信する海外薬物情報も広く収集し,問題となりうる製品については買い上げを行い,新規流通化合物の構造決定,迅速分析法の開発及び分析用標品の製造等を行った。平成 23 年度は新規合成カンナビノイドとして,APICA 及び APINACA の 2 化合物を同定した。また,新規流通合成カンナビノイドとして,AM-1248, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13, JWH-022, JWH-307, JWH-030, AB-001, *N*-(5-ヒドロキシペンチル)-JWH-122 の 10 化合物を同定し, MAM-2201, (4-メチルナフチル)-JWH-022 及び AM2232 と推定される 3 化合物を検出した。平成 23 年度の特徴として,アダマンチル基及びアミド基を有する APICA や APINACA, インドール基が別の官能基に置換された JWH-307, JWH-030, CB-13 などのように,従来の合成カンナビノイドの構造とは異なる新しい骨格を有する化合物が出現した。カチノン誘導体としては,  $\alpha$ -PVP,  $\alpha$ -PBP, NEB, 3,4-DMMC, *N*-メチルメテドロン, 4-メチル-*N*-メチルプフェドロン, 4-メチルプフェドロン の 7 化合物を, その他化合物として 2-DPMP, ジメトカイン, メトキセタミン, メチオプロパミン, 1,4-ジベンジルピペラジン, 4-OH-DET の 6 化合物を同定した。また, カンナビシクロヘキサノールや CP-47,497 などシクロヘキシルフェノール構造を有する合成カンナビノイド類について,キラル蛍光誘導体化を行い,超高速 LC-PDA-蛍光分析システムによる光学異性体分析法を開発した。一方,薬理活性未知化合物 4-メチルエトカチノンについて, QSAR 等によるコンピューター活性予測手法を検討した。新規流通化合物メトキセタミン(麻薬ケタミンの誘導体, NMDA 受容体アンタゴニスト)の動物の行動及び脳波に及ぼす影響を検討するとともに,新規流通合成カンナビノイド(カンナビピペリジエタン, RCS-4, APICA, APINACA 及び AB-001)とカンナビノイド受容体(CB1 及び CB2)の結合性評価を行った。さらに,マウス大脳辺縁系スライス標本を用いた違法ドラッグによる膜電位変化の光学測定において,作用機序が明らかな中枢神経作用薬 WIN55212-2(合成カンナビノイド)によるパターン変化解析を検討した。

植物系違法ドラッグについては,種子島研究部で栽培した「シニクイチ」(*Heimia salicifolia*)及び植物系違法ドラッグ市場品「ホワイトロータス」中の含有アルカロイド成分の検索を行い,シニクイチから2種類の新規化合物を見いだした。また,違法ドラッグ市場に流通する合成カンナビノイド含有植物製品について遺伝子分析による基原種調査を行った。さらに,国内に広く自生している麻薬成分ジメチルトリプタミン含有ファラリス属植物を中心に,アルカロイド含有量の季節変動を検討すると共に,コリファンタ属サボテン類(*Coryphantha*)について含有されるフェネチルアミン系幻覚成分であるマクロメリンの含有量調査を行い,種同定のための塩基配列の調査を行った。また,医薬基盤研究所薬用植物資源センターにおいては,前年度に引き続き,代表的な植物系違法ドラッグの種子導入・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。

分担研究者(アイウエオ順)

- 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
- 栗原 正明 国立医薬品食品衛生研究所  
有機化学部室長
- 合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部長
- 関野 祐子 国立医薬品食品衛生研究所  
薬理部 部長
- 高山 廣光 千葉大学大学院 薬学研究院  
教授
- 豊岡 利正 静岡県立大学薬学部 教授
- 協力研究者(アイウエオ順)
- 入江 智彦 国立医薬品食品衛生研究所  
薬理部 研究員
- 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
- 緒方 潤 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部 主任研究官
- 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 客員研究員
- 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
- 轟木 堅一郎 静岡県立大学薬学部 准教授

#### A. 目的

本研究は、平成 19 年度より薬事法下に制定された指定薬物制度に対応し、どのような化合物(植物)を、どのような根拠で規制化するか検討するための実効的な資料を、監視指導・麻薬行政

に提供するために行うものである。

指定薬物制度制定後、平成 24 年 3 月現在 68 化合物 1 植物が指定薬物として規制されており、従来の形態の違法ドラッグ販売数は一時期減少した。しかし、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高い活性を有する化合物が、違法ドラッグ市場に新たに登場している。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や活性が全く異なるものも存在し、現場に混乱を来している。これら化合物群は、各国においても大きな問題となっており、米国では、2011 年 3 月 1 日からカンナビシクロヘキサノール、CP-47,497, JWH-018, JWH-073, JWH-200 の 5 種類の合成カンナビノイドを(2012 年 8 月 29 日まで延長)、また 2011 年 10 月 21 日から MDPV, 4-メチルメカチノン, メチロンの 3 種類のカチノン誘導体を **Temporary Schedule I** 化合物として規制している。また、英国においては、2010 年 4 月に 4-メチルメカチノンとその他カチノン誘導体が **Schedule I, Class B** として規制したのに続き、7 月にナフィロン及びその関連化合物も **Class B** 薬物として規制している。

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、本研究では、新規違法ドラッグ成分について、QSAR(定量的活性相関)を中心としたコンピューターモデリングを用いた活性予測手法、薬物投与動物の脳波変化から薬理学的効果を判定する手法、標的中枢受容体との結合性の評価、および昨年度より着手したマウス大脳辺縁系スライス標本を用いた違法ドラッグ成分による膜電位変化の光学的可視化による薬効評価研究等の検討を行い、これら化合物の危害影響予測手法を検討した。なお、指定薬物指定後は、地方衛生研究所等の分析機関において検査

業務が必須となるが、本研究では、このような分析が迅速に行われるように分析標品を整備し、これら薬物の迅速分析法の開発を行った。さらに、インターネット等で販売される違法ドラッグの製品情報や海外の新規薬物流通情報を収集し、新しく市場に登場した化合物について、規制根拠となる各種科学的データを検討した。

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、多数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、このような問題にも対応するため、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及び成分分析を行った。また、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、活性成分の単離、構造決定を行った。

## 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

#### 1) 平成 23 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(1) – APICA, APINACA を含む新規流通合成カンナビノイドの同定 –

平成 23 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(乾燥植物細片または粉末)について、GC-MS 及び LC-MS を用いて分析を行い、分析用標品を所有している化合物については、各分析における保持時間及びスペクトルの一致をもって含有成分の確認を行い、分析用標品を所有しない化合物については、分取精製を行い、精密質量分析及び NMR 分析により構造を決定した。

#### 2) 平成 23 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(2) – カチノン誘導体及びその他含有化合物の同定 –

平成 23 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ 89 製品(液体, 粉末または植物細

片)について、(1)と同様の方法で含有成分調査を行った。

#### 3) 平成 21 年度～平成 23 年度買い上げ違法ドラッグ製品の流通実態調査 – 違法ドラッグの指定薬物指定と流通の変化 –

現在流通の主流となっている合成カンナビノイド類及びカチノン誘導体に焦点をあて、主に平成 21 年(一部平成 20 年購入品も含む)から平成 23 年 2 月末までに国立衛研において、インターネットを通じて試買した、違法ドラッグ製品 688 製品について、GC-MS 及び LC-MS を用いて分析を行い、指定薬物規制と含有成分の変化を検討した。

#### 4) *N*-OH-MDMA 及び *N*-OH-MDA のアルカリ溶液中における分解反応機構について

*N*-OH-MDMA 及び *N*-OH-MDA の反応中間体ラジカル種を同定するために、低温条件下で ESR 測定を行い、詳細な反応機構の検討を行った。また GC-FID 測定により、反応副生成物である methane 及び MeOH の検出を試みた。

#### 5) 新規流通違法ドラッグ成分の CB1 及び CB2 レセプターに対する結合親和性評価に関する研究

5 種類の新規流通合成カンナビノイド、カンナビペリジエタン、RCS-4, APICA, APINACA 及び AB-001 について、カンナビノイド受容体に対する結合親和性を明らかにするために、レセプターに対する各化合物の dose-response curve を作成し、トレーサーとレセプターの結合を 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を算出した。

### 2. 違法ドラッグの分析に関する研究

#### – 超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)を用いた違法ドラッグ成分の光学異性体分離法および迅速な分析法の開発 –

(S)-(-)-DBD-Pro-COCl を用いて、カンナビシクロヘキサノールおよび CP47,497 のキラル蛍光誘導体化を行い、超高速 LC-PDA-蛍光分析システム(UHPLC-PDA-FL)による光学異性体分析法の開発を検討した。また、超高速 LC-蛍光分析-ESI-TOF-MS 分析システム(UPLC-FL-ESI-

TOF-MS)を用いてカンナビシクロヘキサノール誘導体および CP47,497 誘導体の構造確認を行った。

### 3. 違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究

#### —違法ドラッグ成分の活性評価法の開発—

新規流通化合物 4-メチルエトカチノンの活性を予測する目的で、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インガープリント法及び 2D-QSAR 法による評価法の検討を行った。モデル構築のために活性既知類似化学物の活性値としては、(+)-アンフェタミン(1 mg/kg)で弁別したラットを用いて般化試験を行った際の 10 種類の構造類似化合物の実測活性値 (ED<sub>50</sub> 値)を採用した。

### 4. マウス脳スライス標本を用いた違法ドラッグの薬理作用評価

#### —マウス脳スライス標本を用いた違法ドラッグの薬理作用評価—

マウス脳スライス標本を用いたシナプス応答変化を指標とした違法ドラッグの中枢神経系への作用評価系の構築を目的とし、昨年度確立した、カンナビノイド受容体 (CB1) が高密度に発現することが知られている扁桃体神経回路の光学測定法を用いて、マウス脳スライス標本を用いて、生理学実験で汎用される合成カンナビノイド WIN 55212-2 Mesylate の中枢神経系への作用を評価した。

### 5. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究

#### —麻薬成分ケタミン誘導体:メキシタミンのラット脳波に及ぼす作用に関する研究—

麻薬成分ケタミンの誘導体で新規流通違法ドラッグであるメキシタミンについて、ケタミンをポジティブコントロールとし、それぞれをラットの腹腔内に投与 (10 mg/kg) し、脳波および自発運動量の変化について検討を行った。

### 6. 植物系違法ドラッグの基原種の特等に関する研究

### 1) 植物系違法ドラッグ製品の基原植物種の同定

違法ドラッグ市場品としてインターネット上で販売されている「ブレンドハーブ系」製品 15 製品 (植物体乾燥 (刻み) 品) について、製品に混入されている植物片を目視により、同一器官、組織に外観の形状から分類可能なものについては分離した。各試料を液体窒素で凍結させた後、粉碎し、各試料より DNeasy Plant Mini Kit (Qiagen) を用いて genomic DNA を抽出した。これを鋳型として葉緑体 DNA 上の *rbcL*, *matK* および核リボゾーム DNA 上の ITS 領域を、各領域で保存性の高い配列を基にしたプライマーを用い、PCR によって各領域の増幅した。ポリエチレングリコール沈殿後、pMD20-T ベクターに PCR 増幅断片をライゲーションし、サブクローニングを行った。挿入 PCR 断片の有無をコロニー PCR で確認し、塩基配列を決定した。

### 2) *Coryphantha* 属サボテンの DNA 塩基配列調査

マクロメリンはメスカリン (麻薬成分) と同様、フェネチルアミン系の幻覚性化合物であり、その効力はメスカリンの 1/5 とされている。本成分はメスカリンと同様、一部のサボテン (*Coryphantha macromeris*) に含有されていることが報告されており、違法ドラッグ市場には和名; 大分丸としてサボテンそのものが販売されてもいる。本研究ではマクロメリンを含有すると推定されるサボテンの同定と、その近縁種と考えられる *Coryphantha* 属サボテンの DNA 塩基配列調査と成分分析を行った。

### 3) クサヨシ (*Phalaris arundinacea* L.) 含有アルカロイド成分の季節変動調査

イネ科クサヨシ属クサヨシ (リードカナリーグラス) Reed canary grass (*Phalaris arundinacea* L.) はイネ科クサヨシ属植物の中では国内唯一の在来種で、湿地の植物としてほぼ全国に分布し、トリプタミン系アルカロイドである *N,N*-ジメチルトリプタミン (DMT) および *N,N*-ジメチル-5-メキシトリプタミン



(5-MeO-DMT)含有植物であると報告されている。医薬基盤研・薬植セ・種子島研究部に導入された *P. arundinacea* 3系統6個体について、DNA分析を行うとともに、2010年から2011年の2年間、種子島研究部の圃場にて栽培し、偶数月に葉を採集し、乾燥させたものについて、GC-MSを用いて、DMTおよび5-MeO-DMTの含有量の季節変動調査を行った。

## 7. 植物系違法ドラッグの活性成分の探索

### 1) 植物系違法ドラッグ「シニクイチ」栽培品 *Heimia salicifolia* 中に含有されているアルカロイドの調査

植物系違法ドラッグ「シニクイチ」の基原植物 *Heimia salicifolia* は、中南米に自生し、抗梅毒薬、解熱、止血などの民間療法薬として用いられているミソハギ科の植物であり、発酵させ服用することで快い眠気や全身筋肉の弛緩などの向精神作用がもたらされるとされる。本研究では、*Heimia salicifolia* と正式に鑑別され、薬用植物資源研究センター種子島研究部にて栽培された試料の葉部について、アルカロイド成分の分離を行った。

### 2) 植物系違法ドラッグ「ホワイトロータス」を標榜する製品の含有成分探索

「ロータス」という名称でスイレン (*Nymphaea*) やハス (*Nelumbo*) の乾燥花卉や抽出エキスなどが違法ドラッグ市場で流通しており、「ホワイトロータス」、「ブルーロータス」、「ピンクロータス」など、花卉の色により商品が分類されている。「ロータス」をお香として焚いたり、アルコールに浸したりして使用することで、多幸感や快感を高めるなどと称して販売されている。本研究では、インターネット上で流通している植物系違法ドラッグ市場品「ホワイトロータス」(基原植物 *Nymphaea caerulea* を含む亜属の交雑種)について、メタノール抽出物からアルカロイド成分の分離を試みた。

## 8. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培

— 基原植物の収集と形態特性による識別分類

## に関する研究一

外国の植物研究機関との種子交換により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、結実まで栽培育成し、同一系統内ならびに別系統間における形態の違いを観察し記録した。これらの植物のうち、開花、結実した植物については、種の同定を行い形態タイプとの関係を検討した。

キバナミソハギについては、草丈、最大葉の長さ、株張り(長径、短径)、主茎分枝数、1株当たりの葉の乾燥重量を計測する特性調査と秋季における落葉状況の観察を行った。さらに、1a 当たりの葉の収量を換算した。これらの結果を同属他種であるシニクイチの形質と詳細に比較した。

## C. 結果及び考察

### 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

#### 1) 平成23年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(1) — APICA, APINACA を含む新規流通合成カンナビノイドの同定 —

新規合成カンナビノイドとして、*N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide (APICA)及び *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (APINACA) の2化合物を同定した。また、新規流通合成カンナビノイドとして、AM-1248, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), JWH-022, JWH-307, JWH-030, AB-001, *N*-(5-hydroxypentyl)-JWH-122 (*N*-OH-JWH-122) の10化合物を同定し、さらに、(4-methylnaphtyl)-AM-2201 (MAM-2201), (4-methylnaphtyl)-JWH-022 及び AM2232 と推定される3化合物を検出した。今年度の特徴として、adamantyl基及びアミド基を有する APICA や APINACA, インドール基が別の官能基に置換された JWH-307, JWH-030, CB-13 などのように、新しい骨格を有する化合物が検出された。

## 2) 平成 23 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(2)ーカチノン誘導体及びその他含有化合物の同定ー

新規流通違法ドラッグ成分として 13 化合物を同定した。興奮性麻薬カチノン誘導体として、 $\alpha$ -PVP,  $\alpha$ -PBP, NEB, 3,4-DMMC, *N*-methylnmethedrone, 4-methyl-*N*-methylbuphedrone, 4-methylbuphedrone の 7 化合物を同定した。さらに、興奮作用を有する指定薬物 diphenylprolinol の脱水酸化体である 2-diphenylmethylpyrrolidine (2-DPMP), 局所麻酔薬 procaine の誘導体 dimethocaine, 麻薬ケタミンの誘導体 methoxetamine を同定し、その他に、methiopropamine, 1,4-dibenzylpiperazine, 4-OH-DET の 6 化合物を同定した。さらに、今回分析した製品中より、麻薬である methylone 及び AMT, 向精神薬 pyrovalerone, 指定薬物である 5-MeO-DALT, PMMA, 局所麻酔薬 procaine が他の違法ドラッグ成分と共に検出された。

## 3) 平成 21 年度～平成 23 年度買い上げ違法ドラッグ製品の流通実態調査ー違法ドラッグの指定薬物指定と流通の変化ー

合成カンナビノイドについては、平成 23 年 10 月に 6 種類の合成カンナビノイドが指定薬物として規制された前後から、それ以前には全く検出が認められていなかった従来の合成カンナビノイドとは異なる骨格を有する化合物の流通が主に認められるようになった。すでに指定薬物に指定されている合成カンナビノイド類 16 化合物のうち 10 化合物が規制直後にも検出されており、JWH-018, JWH-073, JWH-122 は、規制直後のみならず、複数回にわたり新たに指定薬物が追加された後も検出されていることから、継続的な流通が懸念された。一方カチノン系化合物については、流通は認められるが、まだ規制に至っていない化合物が数多く存在するが、世界的に多くの関連死亡事例が報告されている 4-メチルメカチノン(メフェドロン)が指定薬物指定後も検出が認められた。その他、局所麻酔作用を有する中枢興奮薬ジメ

カインやピロバレロン・AMT・メチロン等の向精神薬・麻薬化合物の検出も、平成 23 年度後半から増加した。さらに、平成 23 年度から新たに流通が認められた 4-ヒドロキシジエチルトリプタミン、麻薬ケタミン誘導体のメキセタミン(NMDA 受容体アンタゴニスト)や覚せい剤構造類似化合物メチオプロパミン等、異なる作用を有する様々な化合物を含有する製品も複数認められた。

## 4) *N*-OH-MDMA 及び *N*-OH-MDA のアルカリ溶液中における分解反応機構について

アルカリ条件下 ESR の低温測定により、*N*-OH-MDMA のニトロシルラジカル( $:N-O^{\cdot}$ )及びスーパーオキシドアニオンラジカルが観測された。また GC-FID 測定により、反応副生成物である methane 及び MeOH が検出され、メチルラジカルの生成が確認された。一方、*N*-OH-MDA の場合、ニトロシルラジカルとして、( $:N-O^{\cdot}$ )ではなく( $^{\cdot}N-O$ )のラジカルが観測された。以上の結果から、アルカリ条件下において、*N*-OH-MDMA は酸素存在下一電子酸化され、ニトロシルラジカル( $:N-O^{\cdot}$ )が生成された後、*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 では、*N*-OH-MDMA と同様にニトロシルラジカル( $:N-O^{\cdot}$ )が生成された後、N の側鎖が水素であるために  $N-O$  の分極がより大きくなり、別のラジカル種( $^{\cdot}N-O$ )が生成したと考えられた。さらに、このラジカル種は MDA のニトロソ体を経て MDA のオキシム体へと非常に速やかに変換されるため昨年度の常温測定ではラジカルが観測されなかったと考えられた。

## 5) 新規流通違法ドラッグ成分の CB1 及び CB2 レセプターに対する結合親和性評価に関する研究

カンナビノイド CB1 レセプターに対し、カンナビペリジエタンは指定薬物 JWH-250 の 1/2.3 倍程度、RCS-4 は 1.3 倍程度の結合親和性を有することが示された。また、APICA は指定薬物 JWH-018 と同程度、APINACA は 1/5 倍程度、

AB-001 は 1/5.5 倍程度の結合親和性を有することが示された。さらに、カンナビノイド CB2 レセプターに対しては、カンナビペリジエタノンは JWH-250 の 1/9.4 倍程度、RCS-4 は 1/1.6 倍程度の結合親和性を、APICA は JWH-018 の 3.4 倍程度、APINACA は 1.4 倍程度、AB-001 は 1/1.5 倍程度の結合親和性を有することが示された。以上の結果から、本研究において検討した新規流通合成カンナビノイド 5 化合物は、いずれも、カンナビノイド受容体(特に中枢活性に関与する CB1) に対し、構造類似の指定薬物 JWH-250 もしくは JWH-018 と同程度～1/6 程度の結合親和性を有することが示された。従って、これら指定薬物と類似の中枢神経への影響を及ぼす可能性が示唆された。

## 2. 違法ドラッグの分析に関する研究

—超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)を用いた違法ドラッグ成分の光学異性体分離法および迅速な分析法の開発—

カンナビシクロヘキサノールおよび CP47,497 について、キラル蛍光誘導体化試薬である (S)-(-)-DBD-Pro-COCl による誘導体を施すことにより、超高速 LC 分析法により、各エナンチオマーを完全分離しつつ両薬物を高感度検出することができた。また、生成した誘導体の構造確認も行った。今回確立した誘導体化反応条件では、2 種類の誘導体が生成していたため、誘導体を 1 種類に収束させるべく最適化を試みたが、誘導体を 1 種類に収束させることはできなかった。今後、2 種類の誘導体のうちいずれかの成分を用いてバリデーション(定量性、分析再現性、定量・検出限界)を実施することで、実試料分析にも十分適用可能であると考えられた。

## 3. 違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究

—違法ドラッグ成分の活性評価法の開発—

4-メチルエトカチノンについて、麻薬、覚せい剤、指定薬物を含む構造類似化合物 10 化合物の活性(既知)と比較するために、ファーマコフォアフィ

ンガープリント法及び 2D-QSAR(定量的活性相関)法の 2 方法で評価した結果、どちらの方法でもこれら規制化合物群と同程度の活性があることが予測された。

## 4. マウス脳スライス標本を用いた違法ドラッグの薬理作用評価

—マウス脳スライス標本を用いた違法ドラッグの薬理作用評価—

昨年度構築したマウス脳切片と光学的測定法を組み合わせた膜電位応答記録法を用いて、合成カンナビノイド WIN55212-2 のマウス扁桃体における抑制性応答に対する作用を評価し結果、約 40 %の応答減少が観察された。本手法は違法ドラッグに含まれる合成カンナビノイドの中枢神経系への作用検討に有用な評価系となりうる可能性が示唆された。

## 5. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究

—麻薬成分ケタミン誘導体:メキシタミンのラット脳波に及ぼす作用に関する研究—

ケタミンの誘導体であるメキシタミンはラットの自発運動量を有意に増加させるとともに、ラットの脳波に有意な変化を与えた。一方、麻薬成分ケタミンはラットの自発運動量に有意差は見られなかったが、脳波に対しては有意な変化が認められた。従って、メキシタミンは興奮作用を示す化合物である可能性が示された。また、メキシタミンは、自発運動量に対する作用と脳波に対する作用の発現時間にはある程度の相関が認められたが、ケタミンには相関が認められなかった。さらに、今回測定した麻酔薬ケタミン及びメキシタミン、主に鎮静性指定薬物である合成カンナビノイド:カンナビシクロヘキサノール及び JWH-018、興奮性指定薬物:4-フルオロアンフェタミンの脳波パターンを比較した結果、薬物の種類によって脳波のパターンにある程度共通した傾向がみられた。

## 6. 植物系違法ドラッグの基原種の特定等に関する研究

## 1) 植物系違法ドラッグ製品の基原植物種の同定

違法ドラッグ市場に流通する数種の植物細片を混合した、いわゆるブレンドハーブ製品に含まれる植物種の同定を行った。その結果、近年の傾向として、ダミアナ (*Turnera diffusa*) の混入が顕著であった。一方で、種を同定できない配列もいくつか検出された。種は明確にできなかったが、いくつかの配列で木本植物などと類似の配列が得られた。これまでのキバナオウギやモウズイカ (*Verbascum*)、シソ科ハーブ (*Lamiaceae*) などの草本類、海外ではサプリメントハーブとして利用されていた種とは異なり、木本植物については、部分的に植物材料の「かさ増し」に利用されている可能性も考えられた。

## 2) *Coryphantha* 属サボテンの DNA 塩基配列調査

幻覚成分マクロメリンは園芸種の *Coryphantha* 属サボテンからは検出されなかった。また、マクロメリンが検出されたサボテン (大分丸) は *Coryphantha* 属サボテンと DNA 塩基配列に大きな違いがあり、*Coryphantha* 属にも、*Mammillaria* 属にも属さない結果となった。

## 3) クサヨシ (*Phalaris arundinacea* L.) 含有アルカロイド成分の季節変動調査

研究に供した *P. arundinacea* 3 系統 6 個体について、nrDNA 上の ITS 領域の DNA 分析を行った結果、国内自生種を含めいくつかの塩基置換がみられたが、データベース上の塩基配列データとの系統樹解析では *P. arundinacea* (Acc. No. FJ766174) を含む 1 つのカテゴリーに全検体が集約された。また、5 個体の偶数月 (2 月, 4 月, 6 月, 8 月, 10 月, 12 月) の DMT および 5-MeO-DMT 含量を調査した結果、含有量に個体差はあるもの夏から秋にかけて、両成分は高濃度となり、平均で DMT 22.5  $\mu\text{g/g}$  dry weight, 5-MeO-DMT 204.7  $\mu\text{g/g}$  dry weight であり、その差は最も含有量の低い月の 3.3 倍, 10.7 倍であった。

## 7. 植物系違法ドラッグの活性成分の探索

## 1) 植物系違法ドラッグ「シニクイチ」栽培品 *Heimia salicifolia* 中に含有されているアルカロイドの調査

「シニクイチ」(*Heimia salicifolia*) の栽培品のアルカロイド成分の検索を行った。その結果、biphenyl quinolizidine lactone アルカロイド 12 種, biphenyl ether quinolizidine lactone アルカロイド 2 種を単離・構造決定した。このうち、2 種類の化合物を今回の調査で新たに新規化合物として見出した。栽培品の成分検索はまだ中途段階であり、今後さらなる化合物の発見が期待できる。また市場品との成分の比較に関しては、栽培品から新たに見出された化合物もあるが、ミソハギ科に特徴的な biphenyl quinolizidine lactone アルカロイドが主な成分であり、現段階では市場品と栽培品との間に含有化合物の差があるとは言えなかった。

## 2) 植物系違法ドラッグ「ホワイトロータス」を標榜する製品の含有成分探索

植物系違法ドラッグ市場品「ホワイトロータス」(745 g) より、粗塩基分画 ( $\text{CHCl}_3$  抽出分画) を 7.33 g (原料の 0.98%) を得た。各分画フラクションについて TLC 分析を行い、Schlittler 発色試薬によりアルカロイドの存在を確認した。しかし化合物の極性が非常に高く、分離が困難であり、現在アルカロイドの単離を検討中である。

## 8. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培

### — 基原植物の収集と形態特性による識別分類に関する研究 —

外国の植物研究機関との種子交換により 4 属 23 種 34 系統の違法性植物の種子を導入した。2011 年に導入した種子に加えてこれまでに導入した種子の中から緊急性の高い 4 属 21 種 2 変種 29 系統の違法性植物を選定し、栽培育成をおこなった。また、2 年生のキバナミソハギとシニクイチの特性ならびに葉の収量の比較を行った結果、キバナミソハギとシニクイチは、葉や花の形質が非常に良く似ているが、最大葉の長さの違いが両種の良い区別点となると考えられた。

#### D. 結論

平成 20 年度に、我々の研究班(国立衛研)及びドイツのグループが、植物系違法ドラッグ製品に合成カンナビノイドが添加されていることを世界に先駆けて報告したが、それ以後も次々と新規の合成カンナビノイドが違法ドラッグ市場に出現し、世界的な問題となっている。さらに、英国を中心とした欧州諸国においては、興奮作用を有する様々な構造のカチノン系化合物の流通が問題となっており、死亡事例を含めた健康危害も報告されている。日本においても、この数年、このような化合物を含有する製品の流通が認められており、本研究班においても、平成 22 年度には、日本の市場に流通していた違法ドラッグ製品から新規流通合成カンナビノイド 5 化合物、カチノン系 4 化合物及びその他フェネチルアミン系 1 化合物を新たに検出・同定している。現在までに、メディシナルケミストリーをもとにして、高い薬理活性を有する多種多様なカンナビノイド受容体作動薬やカチノン系興奮薬が合成されていることを鑑みると、今後も新たな化合物が続々と違法ドラッグ市場に出現する可能性が危惧される。本研究では、これら化合物含有製品(植物)に着目した流通実態調査(含有化合物・基原植物調査)、薬効評価、分析用標品の整備及び分析法の開発を重点的に行っている。平成 23 年度は、前年度に引き続き、下記の研究を行った。

次々と市場に現れる合成カンナビノイド類やカチノン系化合物など新規違法ドラッグ成分について、インターネットにおける国際的な違法ドラッグ製品流通情報や、EU・米国等の薬物統轄機関が発信する海外薬物情報も広く収集し、問題となりうる製品については買い上げを行い、新規流通化合物の構造決定、迅速分析法の開発及び分析用標品の製造等を行った(花尻)。その結果、新規合成カンナビノイドとして、APICA 及び APINACA の 2 化合物を同定した。また、新規流通合成カンナビノイドとして、AM-1248,

AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13, JWH-022, JWH-307, JWH-030, AB-001, *N*-(5-hydroxypentyl)-JWH-122 (*N*-OH-JWH-122) の 10 化合物を同定し、さらに、(4-methylnaphtyl)-AM-2201 (MAM-2201), (4-methylnaphtyl)-JWH-022 及び AM2232 と推定される 3 化合物を検出した。特に今年度の特徴として、adamantyl 基及びアミド基を有する APICA や APINACA, インドール基が別の官能基に置換された JWH-307, JWH-030, CB-13 などのように、従来の合成カンナビノイドの構造とは異なる新しい骨格を有する化合物が続々と検出された。さらに、カチノン誘導体として、 $\alpha$ -PVP,  $\alpha$ -PBP, NEB, 3,4-DMMC, *N*-メチルメテドロン, 4-メチル-*N*-メチルブフェドロン, 4-メチルブフェドロンの 7 化合物を、その他化合物として 2-DPMP, ジメトカイン, メトキセタミン, メチオプロパミン, 1,4-ジベンジルピペラジン, 4-OH-DET の 6 化合物を同定した。また、薬理活性未知化合物 4-メチルエトカチノンについて、QSAR 等によるコンピュータ活性予測手法を検討した(栗原)。さらに、カンナビシクロヘキサノールや CP-47,497 など cyclohexylphenol 構造を有する合成カンナビノイド類について、キラル蛍光誘導体化を行い、超高速 LC-PDA-蛍光分析システム(UHPLC-PDA-FL)による光学異性体分析法を開発した(豊岡)。一方、平成 22 年度に引き続き、新規流通化合物メトキセタミン(麻薬ケタミンの誘導体, NMDA 受容体アンタゴニスト)の動物脳波、行動に及ぼす影響を検討するとともに(裏出)、カンナビノイド受容体(CB1 及び CB2)と新規流通合成カンナビノイド(カンナビペリジエタン, RCS-4, APICA, APINACA 及び AB-001)の結合性評価を行った(花尻)。さらに、平成 22 年度より着手したマウス大脳辺縁系スライス標本を用いた違法ドラッグ成分による膜電位変化の光学測定において、まずは作用機序が明らかな中枢神経作用薬 WIN55212-2(合成カンナビノイド)による



パターン変化解析を検討した(関野).

植物系違法ドラッグについては、平成 22 年度に引き続き、種子島研究部で栽培した「シニクイチ」(*Heimia salicifolia*)及び植物系違法ドラッグ市場品「ホワイトロータス」中の含有アルカロイド成分の検索を行い、シニクイチ中から新たな 2 種類の新規化合物を見いだした(高山). さらに、違法ドラッグ市場に流通する植物製品について流通実態調査及び遺伝子分析による基原種調査を行った. さらに、昨年度に続き、国内に広く自生している麻薬成分ジメチルトリプタミン含有 *Phalaris* 属植物を中心に、平成 21 年度に季節毎にサンプリングを行った試料について、アルカロイド含有量の季節変動を検討すると共に、コリファンタ属サボテン類(*Coryphantha*)について含有されるフェネチルアミン系幻覚成分であるマクロメリンの含有量調査を行い、種同定のための塩基配列の調査を行った(合田). また、医薬基盤研究所薬用植物資源センターにおいては、前年度に引き続き、代表的な植物系違法ドラッグの種子導入・育成を行い、標準となりうる植物資源の確保を行った(飯田).

上記の研究結果の一部は、平成 23 年 2 月 22 日及び平成 23 年 8 月 2 日に厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会の指定薬物部会において、問題となる薬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. また、その審議結果をうけ、薬事法第 2 条第 14 項に規定する指定薬物及び同法第 76 条の 4 に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令(平成 23 年厚生労働省令第 96 号/平成 23 年 4 月 14 日公布、平成 23 年厚生労働省令第 96 号/平成 23 年 9 月 20 日公布)により新たに指定薬物としてそれぞれ 9 化合物ずつ、合計 18 化合物指定が新たに指定薬物として規制された. 平成 23 年度新規指定薬物 18 化合物は以下の通りである.

平成 23 年 4 月 14 日公布

1. 2-Methyl-1-propyl-1*H*-indol-3-yl)-

(naphthalene-1-yl)methanone (JWH-015)

2. 1-(4-Methoxynaphthalen-1-yl)-

(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (JWH-081)

3. (4-Methylnaphthalen-1-yl)-

(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone (JWH-122)

4. (1-(2-Morpholinoethyl)-1*H*-indol-3-yl)-

(naphthalen-1-yl)methanone (JWH-200)

5. 2-(2-Methylphenyl)-1-

(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)ethan-1-one (JWH-251)

6. 1-(4-Methoxyphenyl)-2-

(methylamino)propan-1-one (methedrone)

7. 1-(2,5-Dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl)

propan-2-amine (ALEPH-4)

8. 1-(3-Fluorophenyl)-2-

(methylamino)propan-1-one

(3-Fluoromethcathinone)

9. *N*-Ethyl-*N*-(2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)

propan-1-amine (5-MeO-EPT)

平成 23 年 9 月 20 日公布

10. (1-Hexyl-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)-

methanone (JWH-019)

11. (4-Ethyl-naphthalen-1-yl)(1-pentyl-1*H*-

indol-3-yl)methanone (JWH-210)

12. [1-(5-Fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl]-

(naphthalen-1-yl)methanone (AM-2201)

13. 2-(2-Chlorophenyl)-1-(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)-

ethanone (JWH-203)

14. [1-(5-Fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl]-

(2-iodophenyl)methanone (AM-694)

15. (4-Methoxyphenyl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)

methanone (RCS-4)

16. 1-(4-Fluorophenyl)-2-(methylamino)propan-1-

one (4-Fluoromethcathinone)

17. 2-(Ethylamino)-1-(4-methylphenyl)propan-1-

one (4-Methylmethcathinone)

18. 1-(Naphthalen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)penten-

1-one (Naphyrone)

これら 18 化合物について、本研究において検討した分析データを参考とし、標準分析法を国立

衛研が取りまとめ、厚生労働省より全国に通知した。(平成23年5月10日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発0510第5号及び平成23年10月14日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発1014第3号「指定薬物の測定結果等について」)。

また、平成24年4月18日には、さらに指定薬物部会が開催され、合成カンナビノイド7化合物(AM-1220, AM-2233, CB-13, JWH-022, カンナビペリジェタン, APICA, APINACA), カチノン誘導体1化合物(3,4-ジメチルメトカチノン)及びケタミン誘導体1化合物(メキセタミン)を含む9化合物について指定薬物指定が妥当であるとの判断がなされたが、本部会においても、本研究班の研究成果が、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。指定薬物に指定された(指定される予定)化合物以外にも、すでに複数の新規流通合成カンナビノイド類やカチノン誘導体が検出されており、引き続き厳重な監視体制が必要であると考えられる。

なお、平成23年度新規指定薬物に関する研究成果の一部については、平成24年1月27日に、厚生労働省の依頼により国立衛研で開催した「平成23年度指定薬物分析研修会議」(全国45都道府県の地方衛生研究所から55名が参加)において説明を行った。また、平成23年度は、地方衛生研究所及び科学捜査研究所等各検査機関へ分析用標品としてのべ91化合物を交付した。さらに、厚生労働省を通して正式な依頼を受け、地方衛生研究所等の公的分析機関から送付された違法ドラッグ製品について、14件42製品の含有成分分析を実施した。

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

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 学会・講演発表

- 1) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグを取り巻く国内外における現状を規制について, 日本薬学会第132年会シンポジウム(2012.3, 札幌).
- 2) 内山奈穂子, 大久保敬, 花尻(木倉)瑠理, 福原潔, 福住俊一, 合田幸広: N-OH-MDMAのアルカリ溶液中における分解反応機構について, 日本薬学会第132年会(2012.3, 札幌).
- 3) 内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 2011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成分の同定, 日本薬学会第132年会(2012.3, 札幌).
- 4) 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 内山奈穂子, 合田幸広: GC-MS及びLC-MSを用いた合成カンナビノイドの各種異性体の識別, 日本薬学会第132年会(2012.3, 札幌).
- 5) 栗原 正明, 出水 庸介, 佐藤 由紀子: コンピューターシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測, 日本薬学会第132年会シンポジウム(2012.03, 札幌).
- 6) R. Kikura-Hanajiri, N. Uchiyama, M. Kawamura, Y. Goda: The trends of the abuse of designer drugs and their legal status in Japan. The first International Conference on Novel Psychoactive Compounds (Budapest, Hungary, March 2012).
- 7) 内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 違法ドラッグ買い上げ製品の流通実態調査-合成カンナビノイドを中心に-, 第48回全国衛生化学技術協議会年会(2011.11, 長野).
- 8) 熊坂謙一, 渡邊裕子, 羽田千香子, 宮澤真紀, 小島尚, 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 最近の違法ドラッグの検査状況について, 第48回全国衛生化学技術協議会年会(2011.11, 長野).
- 9) 栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子, 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  
違法性薬物のレギュレーション, 第55回日本  
薬学会関東支部大会(2011.10, 習志野).
- 10) 柳沢朋美, 山口恭加, 小暮紀行, 北島満里  
子, 花尻瑠理, 緒方潤, 合田幸広, 高山廣光:  
ミソハギ科 *Heimia salicifolia* 含有新規アルカ  
ロイドの探索, 日本生薬学会第59回年会  
(2011.9, 千葉).
- 11) 谷口さゆり, 平島晴生, 稲垣真輔, 関 俊哲,  
轟木堅一郎, 豊岡利正, 花尻瑠理, 合田幸  
広: フェネチルアミン系乱用薬物の光学異性  
体分離分析, 日本分析化学会第60年会, 名  
古屋 (2011. 9).
- 12) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, T. Shoda,  
K. Fukuhara, H. Okuda, Y. Goda,  
Determination of a synthetic cannabinoid,  
JWH-018 and its metabolites in rat urine and  
hair samples using UPLC-MS/MS.  
SOFT-TIAFT 2011 (San Francisco, USA, Sep.  
2011).
- 13) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, M.  
Kawamura, Y. Goda, Identification of newly  
distributed designer drugs, synthetic  
cannabinoids and cathinone derivatives, in  
Japan. SOFT-TIAFT 2011 (San Francisco,  
USA, Sep. 2011).
- 14) 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田 幸広:  
2010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成分の同  
定 (2), 日本法中毒学会(2011.6, 長崎).
- 15) R. Kikura-Hanajiri: Drug Control in Japan  
–Designated Substances–, First international  
multidisciplinary forum on new drugs (Lisbon,  
Portugal, May 2011).
- 16) R. Kikura-Hanajiri: Survey of current trends in  
the abuse of psychotropic substances and plants  
in Japan, First international multidisciplinary  
forum on new drugs (Lisbon, Portugal, May  
2011).
- 17) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, K. Saisho,  
Y. Goda: Rapid Extraction Methods for  
Methylphenidate and Its Ethanol  
Transesterification Metabolite, Ethylphenidate  
in Hair Samples by Ultrasound-Assisted  
Enzymatic Hydrolysis. IUPAC International  
Congress on Analytical Science 2011 (Kyoto,  
Japan, May 2011).
2. 論文発表
- 1) N. Uchiyama, M. Kawamura, R.  
Kikura-Hanajiri and Y. Goda (2012)  
Identification of two new-type synthetic  
cannabinoids,  
N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxa  
mide (APICA) and  
N-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carbo  
xamide (APINACA), and detection of five  
synthetic cannabinoids, AM-1220, AM-2233,  
AM-1241 CB-13 (CRA-13) and AM-1248, as  
designer drugs in illegal products. *Forensic  
Toxicol.* in press. DOI  
10.1007/s11419-012-0136-7.
- 2) S. Inagaki, H. Hirashima, S. Taniguchi, T.  
Higashi, J. Z. Min, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda  
and T. Toyooka: Rapid enantiomeric  
separation and simultaneous determination of  
phenethylamines by ultra high performance  
liquid chromatography with fluorescence and  
mass spectrometric detection: application to the  
analysis of illicit drugs distributed in the  
Japanese market and biological samples. *Drug  
Test Anal.* 2012 Mar 8. doi: 10.1002/dta.1327.  
[Epub ahead of print]
- 3) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda:  
Identification of a novel cannabimimetic  
phenylacetylindole, cannabipiperidiethanone,  
as a designer drug in a herbal product and its  
affinity for cannabinoid CB1 and CB2

receptors, *Chem. Pharm. Bull.* 59(9), 1203-5 (2011).

- 4) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Matsumoto, Z. Huang, Y. Goda, Y. Urade : Effects of synthetic cannabinoids on electroencephalogram power spectra in rats, *Forensic Sci Int.*, 215(1-3), 179-83 (2012).
- 5) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, T. Shoda, K. Fukuhara and Y. Goda : Isomeric analysis of synthetic cannabinoids detected as designer drugs. *Yakugaku Zasshi*, 131(7), 1141-1147 (2011).
- 6) M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda : Simple and rapid screening for methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and their metabolites in urine using DART (Direct Analysis in Real Time)-TOFMS, *Yakugaku Zasshi*, 131(5) 827-833 (2011).

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

- 1) 合田幸広, 花尻瑠理, 高山廣光, 飯田満, 藪下尚智, ボアカンガアフリカーナより得られるカンナビノイド受容体薬およびその利用, 特許公開 2011-121895.

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

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

—平成23年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(1)

新規合成カンナビノイド:APICA, APINACA を含む新規流通合成カンナビノイドの同定—

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:薬物乱用の拡大が深刻化する昨今において,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23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322製品についてGC-MS, LC-MS および NMR 分析を行った.その結果,製品中から新規合成カンナビノイドとして, *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide (APICA, 1) 及び *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (APINACA, 2) の2化合物を同定した.また,新規流通合成カンナビノイドとして, AM-1248, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), JWH-022, JWH-307, JWH-030, AB-001, *N*-(5-hydroxypentyl)-JWH-122 (*N*-OH-JWH-122) の10化合物を同定した.さらに,製品のGC-MS及びLC-MSスペクトルから, (4-methylnaphthyl)-AM-2201 (MAM-2201), (4-methylnaphthyl)-JWH-022及びAM-2232と推定される3化合物が検出された.新規化合物APICA及びAPINACAはいずれもadamantyl基を有するアミド化合物であり,さらにAPINACAについては,これまでの多く検出されてきた合成カンナビノイドが有するインドール基ではなく,インダゾール基を有する化合物であった.また,インドール基が別の官能基に置換されている他の合成カンナビノイドとして, JWH-307及びJWH-030はピロール基を有する化合物であり, CB-13はナフチル基を有する化合物であった.従って,今後も新しい骨格を有する合成カンナビノイドの流通が懸念される. AM-1248, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), JWH-022, JWH-307, JWH-030, AM-2232の9種の合成カンナビノイドは,カンナビノイド受容体CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>-Rに対する強力な親和性を有する化合物として報告されている.また, APICA及びAPINACAがCB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>-Rに対する親和性を有することを,本報告書において別途報告している(花尻ほか,「新規流通違法ドラッグ成分のCB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>レセプターに対する結合親和性評価に関する研究」).

研究協力者 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部 河村麻衣子

#### A. 研究目的

日本を含めた全世界的に,この数年で乱用薬物として植物系違法ドラッグ製品,いわゆるスパイス

製品の流通拡大が認められている.これら製品の多くは,大麻様の作用を標榜した製品として存在する.我々はこれまでに,平成20年度から毎年植物系を含む違法ドラッグ製品の買い上げ調査を行っており,その製品中から,大麻様の



薬理作用を有する 18 種の合成カンナビノイド cannabicyclohexanol (CCH), CP-47,497, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-015, JWH-019, JWH-200, JWH-250, JWH-251, JWH-122, JWH-203, JWH-210, AM-2201, AM-694, Cannabipiperidiethanone (CPE), RCS-4, RCS-4 *o*-isomer を同定した<sup>1-6)</sup>。これら化合物のうち、CPE 及び RCS-4 *o*-isomer 以外の 16 化合物は、平成 23 年 10 月までに指定薬物として規制された、しかし、以前として新たな化合物が違法ドラッグ成分として検出されることが危惧されるため、継続した違法ドラッグ製品の流通実態調査が必要である。本研究では、平成 23 年度に買い上げられた、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違法ドラッグ 322 製品について GC-MS, LC-MS および NMR 分析を行い、この内、未知の成分が検出された製品から各化合物を単離し、同定を行った。

## B. 研究方法

平成 23 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ 322 製品について GC-MS, LC-MS 分析を行った。その流通実態調査については別途報告しているが<sup>7)</sup>、この内、未知の成分が検出された製品から各化合物を単離し、同定を行った。

### 1. 試料及び試薬

平成 23 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(乾燥植物細片または粉末)を分析に供した。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。AM-1248, AM-1220, AM-2233, CB-13 (CRA-13), JWH-022, JWH-307, JWH-030, AB-001, *N*-(5-hydroxypentyl)-JWH-122 (*N*-OH-JWH-122) は Cayman chemical より購入し、AM-1241 は Sigma-Aldrich より購入した。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

植物細片はマッシャーで粉末化して 10 mg を使用し、粉末製品は 2mg を使用した。MeOH 1 mL を加えて超音波下 10 分間抽出を行った後、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 x 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 (15 min 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. x 100 mm, 1.8  $\mu$ m, Waters), ガードカラム:Van Guard column (2.1 mm i.d. x 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:(1) A/B 70/30 (0-3 min)-30/70 (5 min, 7 min hold), (2) A/B 70/30 (0-3 min)-25/75 (5 min, 7 min hold), (3) A/B 65/35 (4-min hold)-35/65 to 25/75 (4-16 min)-10/90 (16-17 min, 5 min hold)A/B 65/35 (0-3 min)-25/75 (5 min, 7 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 and negative mode, Desolvation gas flow: $N_2$  650 L/h, Desolvation gas temp.:350 $^{\circ}$ C, Cone voltage:30 V, Capillary voltage:3000 V, scan range:*m/z* 150-650

### 5. 高分解能 MS 分析

#### DART-TOFMS

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: Positive mode, gas flow: He 2.0 l/min, gas temp.: 250°C, needle voltage: 3200 V, electrode 1: 100 V, electrode 2: 250 V

TOF-MS 条件: Positive mode, ion guide: 500 V, reflectron voltage: 950 V, orifice 1 voltage: 15 V, orifice 2 voltage: 5 V, ring lens voltage: 5 V, orifice 1 temp.: 80°C, mass range:  $m/z$ 100–500

質量校正: PEG600, 内部標準物質: diphenhydramine (  $C_{17}H_{21}NO$  ), verapamil (  $C_{27}H_{38}N_2O_4$  )

## 6. NMR 測定

NMR 装置: JEOL 製 ECA-600

測定核種:  $^1H$ ,  $^{13}C$ , 測定溶媒: Pyridine- $d_5$ , benzene- $d_6$ ,  $CD_3OD$  (全て 99.96%, ISOTEC 社製),  $CD_3OH$  (99.8%, ISOTEC 社製).

各種 NMR ( $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR, Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC), Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC), Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy (DQF-COSY), and Rotating framenuclear Overhauser Effect (ROE)) 測定を行った.

## C. 研究結果・考察

分析を行った違法ドラッグ製品の内, 未知の成分が検出された製品から 2 化合物を単離し, 同定を行った. 新規化合物は, APICA (1) 及び APINACA (2) であり, 新規流通合成カンナビノイドは, AM-1248, AM-1220, AM-2233, AM-1241, CB-13 (CRA-13), JWH-022, JWH-307, JWH-030, AB-001, *N*-(5-hydroxypentyl)-JWH-122 (*N*-OH-JWH-122) の 10 化合物であり, これらは分析用標品との比較により同定した.

### 1. 違法ドラッグ成分の単離

#### APICA (1) 及び APINACA (2) の単離

粉末試料 (400mg) に MeOH (20 ml) を加え, 10

分間室温で超音波抽出を行った. 抽出操作を 3 回行った後, 抽出液を濃縮, 乾固し, 得られた抽出エキスを Preparative TLC に付し, 展開溶媒 Hexane–AcOEt (3/1) で分離を行った. TLC プレートの UV254 nm で検出された部分を掻き取り,  $CHCl_3$  で抽出し, Fraction 1 から白色固体として化合物 1 (APICA, 55 mg) を, Fraction 2 から黄色オイルとして化合物 2 (APINACA, 26 mg) を得た.

### 2. 違法ドラッグ成分の同定

今回同定した化合物の構造については Fig. 1 に示し, 違法ドラッグ製品 (A-I) の MeOH 抽出試料の GC-MS および LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 2, 3, 6-21 に示した. APICA (1) 及び APINACA (2) の NMR データは Table 1, Fig. 4, 5 に示した.

#### APICA (1) 及び APINACA (2) の同定

違法ドラッグ製品 A の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 2 及び 3 に示した. LC-MS 分析の結果, 2 つのメインピークが検出され (Fig. 3a, 3b), ピーク 1 及び 2 は, それぞれ  $m/z$  365 及び 366 に  $[M+H]^+$  のイオンピークが観測された (Fig. 3c, 3d). DART-TOFMS による化合物 1 及び 2 の HR-MS 分析では, それぞれ  $m/z$  365.2590 及び 366.2553 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式はそれぞれ  $C_{24}H_{33}N_2O_1$  (calcd. 365.2593) 及び  $C_{23}H_{32}N_3O_1$  (calcd. 366.2545) であった.

次に, APICA (1) の  $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトルから, 水素数が 32 個, 炭素数が 24 個であると考えられた (Table 1). この NMR スペクトルは, 4 級炭素のシグナル ( $\delta_c$  165.2 (C-1)) 及びブロードのプロトンシグナル ( $\delta_H$  7.20 (1H, brs)) を除いて, 1-adamantyl-1-pentyl-1*H*-indol-3-yl ketone (AB-001; molecular formula:  $C_{24}H_{31}N_1O_1$ ) のデータと類似していた (Fig. 1)<sup>8)</sup>. AB-001 と化合物 1 の組成式の違いは  $N_1H_1$  で, HMQC データから, ブロードのプロトンシグナル