

標榜製品、乾燥植物細片、粉末等)から検出された各化合物数の変化を示した。

日本において初めて合成カンナビノイドが違法ドラッグ製品中から検出・同定されたのは、平成 20 年末であるが、それ以後、平成 21 年 11 月にカンナビシクロヘキサノール(CCH), JWH-018, CP-47,497 が指定薬物として規制されるまでに流通が認められた化合物は、上記 3 化合物が主で、その他、オレアミドと JWH-073 であった(図 1 青)。CCH, JWH-018, CP-47,497 が指定薬物として規制されると、これら化合物は速やかに違法ドラッグ市場から消え、代わりに JWH-073, JWH-250, また JWH-081 等が主流となった(図 1 赤)。さらに平成 22 年 9 月に、JWH-073 及び JWH-250 が指定薬物として規制されると、これら化合物の流通はおさまり、JWH-081, JWH-122, JWH-210 等を中心とした構造類似化合物が主に流通した(図 1 紫)。平成 23 年度には 2 回の指定薬物規制化が行われ、合計 11 種類の合成カンナビノイド類が指定薬物として指定されたが、規制までに、JWH-203 や AM-2201, AM-694 等のハロゲン置換基を有する化合物の流通が広く認められるようになった(図 1 黄緑)。平成 23 年に指定薬物規制化が行われた化合物には、JWH-122 ( $ki = 0.69$  nM), JWH-210 ( $ki = 0.46$  nM) 及び AM-694 ( $ki = 0.08$  nM) のように、特にカンナビノイド CB1 受容体に対する親和性が高い化合物も存在し、これら化合物による健康被害が懸念された。

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直後から、それ以前には全く検出が認められていなかった APICA, APINACA をはじめとして、AM-1220, AM-2233, CB-13 等の流通が広く認められるようになった(図 1 水色)。これら化合物のうち、APICA 及び APINACA は今まで流通していた化合物には認められていない adamantyl carboxamide 構造を有し、特に APINACA は indole 構造のかわりに indazole 構造を有している(図 2)。Adamantyl 構造に関しては、ほぼ同時期に流通が確認された

AM-001, 平成 23 年 5 月の指定薬物規制が行われた前後から流通が認められた AM-1248 においても同様の構造が認められる。また、AM-1220, AM-2233 は、平成 23 年 5 月の指定薬物規制が行われた前後から流通が認められた AM-1241 やカンナビピペリジエタン(CPE)と同様に、1-methylpiperidine 構造を有する化合物である。その他、CB-13, JWH-307, JWH-030 のように、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認められている(図 3)。これらの化合物は、英国が 2009 年に合成カンナビノイドについて包括規制を行った際に示した主な基本骨格(cyclohexylphenols, naphthoylindoles, phenylacetylindoles, benzoylindoles 等)からは完全に逸脱した構造であり、英国包括規制を逃れることを目的として登場したものであると考えられた。さらに、これらの化合物と共に、AM-2201, JWH-022 などの naphthyl 構造の 4 位にメチル基が導入された化合物、JWH-122 の *N*-pentyl 基に水酸基が導入された化合物など、規制化合物の構造に置換基が導入された化合物についても、平成 23 年 10 月以降に新たに流通が認められている。

合成カンナビノイドを主に含有する乾燥植物細片もしくは粉末製品の中には、合成カンナビノイドと同時に、カチン誘導體(規制化合物及び未規制化合物)、5-MeO-DALT(指定薬物)、4-OH DET(4-ヒドロキシジエチルトリプタミン)等のトリプタミン系化合物、2-ジフェニルメチルピロリジンや、プロカイン、リドカイン、ジメトカイン等の局所麻酔作用を有する中枢興奮薬、また平成 23 年に新たに流通が認められた麻薬ケタミン誘導體のメトキセタミン(NMDA 受容体アンタゴニスト)等、異なる作用を有する化合物を含有する製品も複数認められている。また、10 種類もの化合物が添加された製品も存在し、各化合物自体の含有量及び薬理作用は大きくなくても、合計の化合物含有量を考慮すると、健康被害が懸念された。

なお、平成 24 年 4 月 18 日に行われた薬事・

食品衛生審議会の指定薬物部会では、APICA, APINACA, AM-1220, AM-2233, CB-13, JWH-022, カンナビペリジエタノンの7種類の合成カンナビノイドが指定薬物として規制されることが妥当だと判断されており、今後規制化の諸手続きが厚生労働省にて行われる予定である。

## ②指定薬物規制前後の検出数の推移

表1に合成カンナビノイドを主に含有する製品(合法ハーブ、脱法ハーブ等標榜製品、乾燥植物細片、粉末等)における指定薬物指定前後の各化合物検出数の推移を示した。時期により買上数に大きなばらつきがあるため、単純には比較できないが、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のうち、指定薬物規制前に検出された製品数が最も多いのは、JWH-210, JWH-203, AM-2201 及び JWH-081 であった。また、指定薬物指定前に販売されていた製品が規制直後にはまだ流通している例もあり、16化合物のうち10化合物が規制直後にも検出されていた。その中で、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る。

## 2. カチノン誘導体及びその他化合物

日本においては「アロマリキッド」等を標榜して広く流通しているカチノン誘導体についても、構造類似化合物が次々と市場に登場している。基本構造となるカチノンはもともとニシキギ科植物カート(*Catha edulis*)の主活性成分であり、興奮性のアミンとして、メカチノン(カチノンのN-メチル体)、また平成19年に新たに規制されたメチロンと共に麻薬に指定されている化合物である。また、過去に海外において医薬品使用実態等があったアンフェプラモン及びピロバレロンは向精神薬としての規制を受けている(図4)。

図5にカチノン系化合物を主に含有する製品(アロマリキッド等標榜製品、溶液、粉末等)から検出された各化合物数の推移を示す。

現在までに10種類のカチノン誘導体が指定薬物に指定されている(図4)。そのうち6種類が本研究の調査対象時期に規制化が行われた化合物である。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)は平成21年11月に指定薬物に指定される以前に最も検出数が多かったカチノン誘導体である。本化合物規制後は、カチノン誘導体流通の主流は、構造類似化合物である4-メキシメカチノン(メテドロン)や、3-フルオロメカチノン、4-フルオロメカチノン、ナフィロンとなった(図5赤)。これらの化合物は、平成22年後半から流通の主流となったメフェドロンの構造類似化合物4-メチルエトカチノンとともに、平成23年に2回にわたり指定薬物に指定された。カチノン誘導体においては、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。合成カンナビノイド類はすでに開発時にカンナビノイド受容体に対する親和性等のデータが公開されているものが多いのと比較し、カチノン誘導体は、中枢へ危害を及ぼす蓋然性を示す科学的データが乏しいものが多く、規制化が追いつかない現状があると考えられる。なお、カチノン誘導体の他に、溶液、粉末製品からは、ジメタカインも数多く検出された。ジメタカインは局所麻酔作用を有する中枢興奮薬であり、医薬品としての使用実態はない。その作用の類似性から、欧州では、「合成コカイン」として分類されることもあり、流通が懸念される化合物のひとつである。

カチノン系化合物を主に含有する製品(アロマリキッド等標榜製品、溶液、粉末等)の中には、カチノン誘導体と共に、ピロバレロン・AMT・メチロン等の向精神薬・麻薬化合物、5-MeO-DALT(指定薬物)・4-OH DET(4-ヒドロキシジエチルトリプタミン)等のトリプタミン系化合物、ジフェニルプロリノール(指定薬物)・2-ジフェニルメチルピロリジンや、プロカイン・リドカイン・ベンゾカイン・ジメタカイン等の局所麻酔作用を有する中枢興奮薬、1,4-ベンジルピペラジン、MDAI・PMMA

(指定薬物)・4-FMA(指定薬物)等のフェネチルアミン系化合物,平成23年度から新たに流通が認められた麻薬ケタミン誘導体のメキセタミン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.合成カンナビノイドについては,溶液製品からは1例も検出されなかった.これは脂溶性が高いため,水系の溶媒には溶解不可であることが起因していると考えられる.

## ②指定薬物規制前後の検出数の推移

表2に,カチノン系化合物を主に含有する製品(アロマリキッド等標榜製品,溶液,粉末等)における指定薬物指定前後の各化合物検出数の推移を示した.平成21年度以後に指定薬物に指定された化合物の中で,規制前に検出された製品数が最も多いのは4-メチルエトカチノンであった.この中で,4-メチルメトカチノンを除くその他の化合物は,規制後には検出されなかった.一方,平成21年度以前に指定薬物に指定されたカチノン誘導体であるエトカチノン及びMDPV,向精神薬として規制をうけるピロバレロン,平成19年に麻薬に指定されたメチロンが,規制後時間を経ても複数の製品から検出されていた.また,カチノン誘導体以外では,麻薬として規制をうけるAMTや平成19年指定薬物の5-MeO-DALT,フェネチルアミン系化合物PMMAや4FMPが複数の製品から検出された.これは,海外の流通実態を反映した結果と考えられた.つまり,5-MeO-DALTは英国のトリプタミン系化合物の包括規制から逸脱する構造として欧米で流通が広がった化合物である.また,平成21年に指定薬物として規制をうけた4-メチルメトカチノン(メフェドロン),MDPV,メチロンは,欧米で「バスソルト」として広く流通したカチノン誘導体である.なお,これら3種類のカチノン誘導体は,米国において,2011年11月よりtemporary schedule Iとしての規制を受けている.また,メフェドロンは,EUにおいて2010年より正式に規制化が行われている.

## D. 結論

指定薬物制度の導入により,一時は路上や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減少した.しかし,近年,いわゆる脱法ハーブと呼ばれる合成カンナビノイド類が添加された植物製品や,アロマリキッドと呼ばれるカチノン誘導体等を添加した溶液製品,粉末製品の流通が広がっている.これら製品は,本研究結果においても示した通り,規制を逃れるため,含有成分が指定薬物に指定されると,速やかに構造類似化合物に置換して販売されるため,規制とのイタチごっこが続いている.指定薬物や麻薬と構造が類似している成分が含まれていても規制できていないこれら「脱法ドラッグ」に対し,平成24年4月18日に開催された厚生労働省薬事・食品衛生審議会の指定薬物部会では,違法薬物の指定手続きの迅速化(部会開催頻度の増加)や,海外で流通実態がある薬物を国内流通前に違法薬物に指定し,規制を可能にするなどといった対策強化を行うことが決まっている.また,成分構造が似ていけば一括して規制や摘発をすることができる「包括指定」の導入について,年内に具体的な検討に入ることが決まっている.包括指定の範囲をどのように設定するか,また,包括指定が行われた場合,予め指定薬物に相当する化合物を提示されない状態で,いかに実効性のある取締り(鑑定分析)が可能となるか,今後の課題になると思われる.

本研究で示した流通実態推移の結果は,平成23年8月に行われた指定薬物部会において,9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(平成23年10月20日より指定薬物として規制).また,平成24年4月に開催された指定薬物部会に,9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,さらに同日開催された依存性薬物検討会において,指定薬物4化合物が麻薬に指定されるための判断根拠となる科学的データの一部として提示された.

## E. 参考文献

1. 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「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定」「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」「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)
2. 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 22 年度研究分担報告「平成 22 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(1)」「平成 22 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(2)」「違法ドラッグ製品の流通実態調査ー合成カンナビノイド及びカチノン系化合物を中心にー」(内山奈穂子)
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 23 年度研究分担報告「平成 23 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(1)」及び「平成 23 年度新規流通違法ドラッグ成分の同定(2)」(内山奈穂子)

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

学会発表及び講演

1. R. Kikura-Hanajiri: Drug Control in Japan –Designated Substances–, First international multidisciplinary forum on new drugs (Lisbon, Portugal, May 2011)
2. 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)

3. 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)
4. 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)論文発表

1. R. Kikura-Hanajiri, N. Uchiyama and Y. Goda : Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan, *Legal Medicine*, 13(3):109-115 (2011) [Review]

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

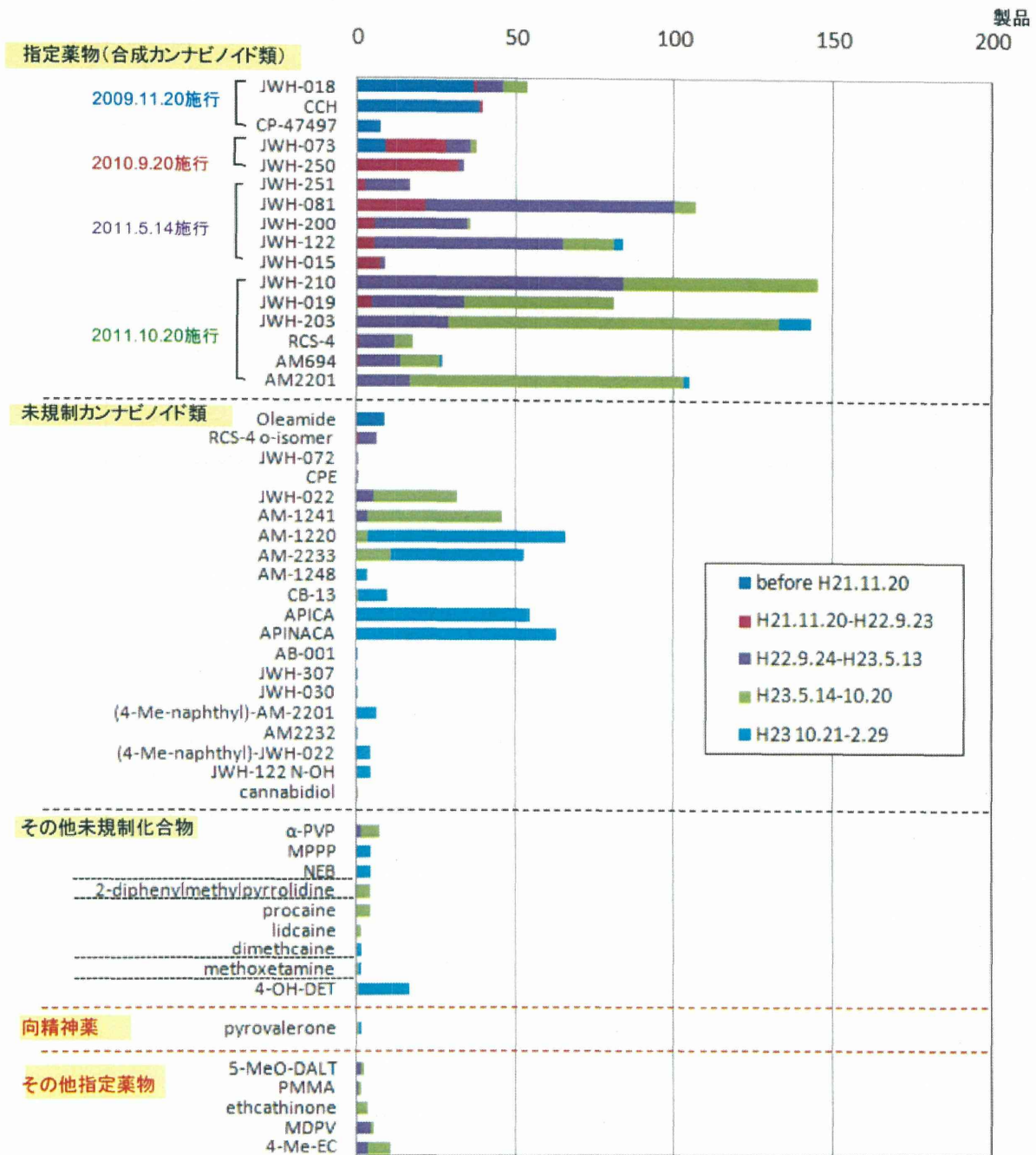


図1 国立衛研違法ドラッグ試買調査結果(H20年度後半～H23.2)

合成カンナビノイドを主に含有する製品(合法ハーブ、脱法ハーブ等標榜製品、乾燥植物細片、粉末等)から検出された各化合物数の推移

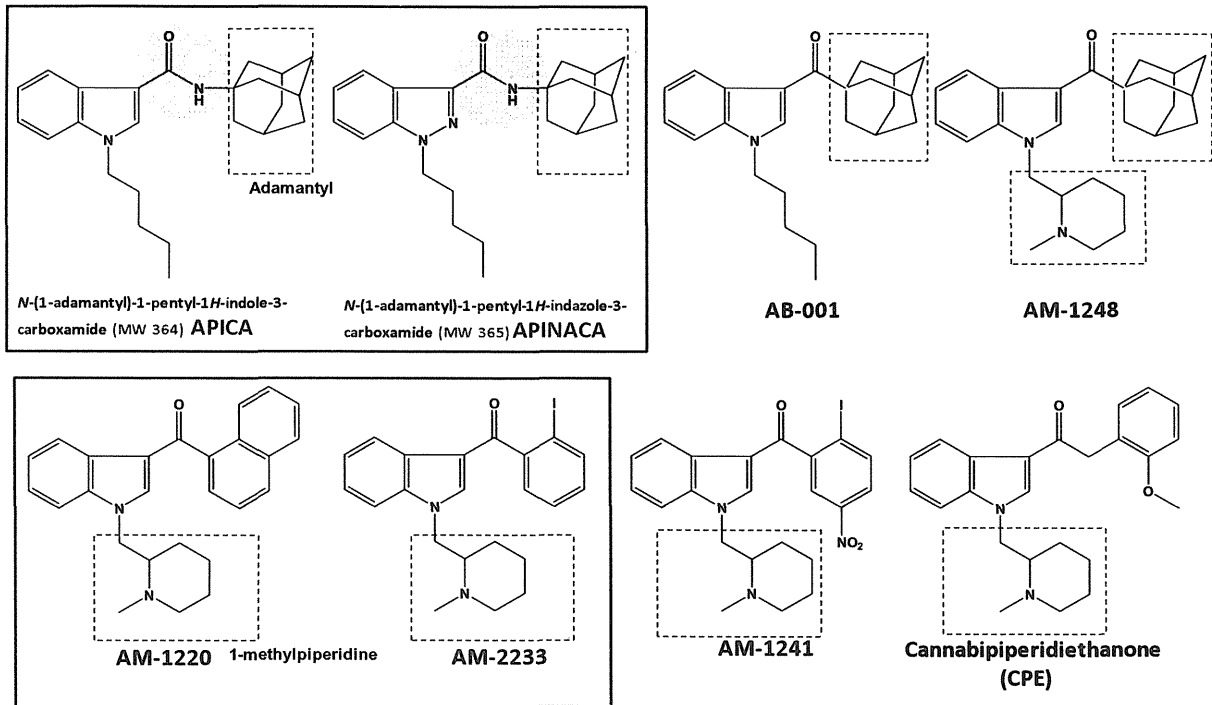


図2 平成23年10月の指定薬物指定後に主に流通が認められた合成カンナビノイド類の構造

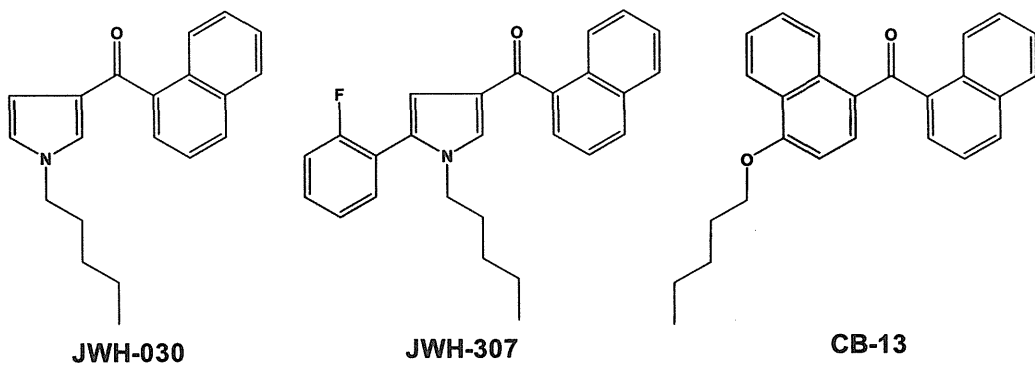
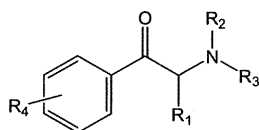


図3 未規制新規流通合成カンナビノイド類の構造



Common name	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Regulation category in Japan (as of March, 2012)
[Cathinone]	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Narcotic
[Methcathinone (Ephedrone)]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	Narcotic
3,4-Dimethylmethcathinone	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,4-dimethyl	
Ethcathinone	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	Designated substance
[Amfepramone (Diethylpropion)]	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Psychotropic
4-Methylmethcathinone (Mephedrone)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	Designated substance
4-Methylethcathinone	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	Designated substance
4-Fluoromethcathinone (Flephedrone)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-F	Designated substance
3-Fluoromethcathinone	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3-F	Designated substance
4-Methoxymethcathinone (Methedrone)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub>	Designated substance
4-Methoxy- <i>N,N</i> -dimethylcathinone	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	
Buphedrone	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	
4-Methylbuphedrone	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-CH <sub>3</sub>	
4-Methyl- <i>N</i> -methylbuphedrone	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	
<i>N</i> -Ethylbuphedrone (NEB)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	
Pentredone	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	
Methylone (bk-MDMA)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,4-methylenedioxy	Narcotic
Ethylone (bk-MDEA)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	3,4-methylenedioxy	Designated substance
bk-MDBZ	CH <sub>3</sub>	benzyl	H	3,4-methylenedioxy	
Butylone (bk-MBDB)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,4-methylenedioxy	Designated substance
Pentylone	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3,4-methylenedioxy	
alpha-PBP	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	pyrrolidinyl		H	
alpha-PVP	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	pyrrolidinyl		H	
MPPP	CH <sub>3</sub>	pyrrolidinyl		4-CH <sub>3</sub>	
Pyrovalerone	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	pyrrolidinyl		4-CH <sub>3</sub>	Psychotropic
MDPBP	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	pyrrolidinyl		3,4-methylenedioxy	
MDPV (3,4-Methylenedioxypropylone)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	pyrrolidinyl		3,4-methylenedioxy	Designated substance
Naphyrone (Naphthylpyrovalerone)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	pyrrolidinyl		(naphthyl structure)	Designated substance

図4 主なカチノン誘導体の構造

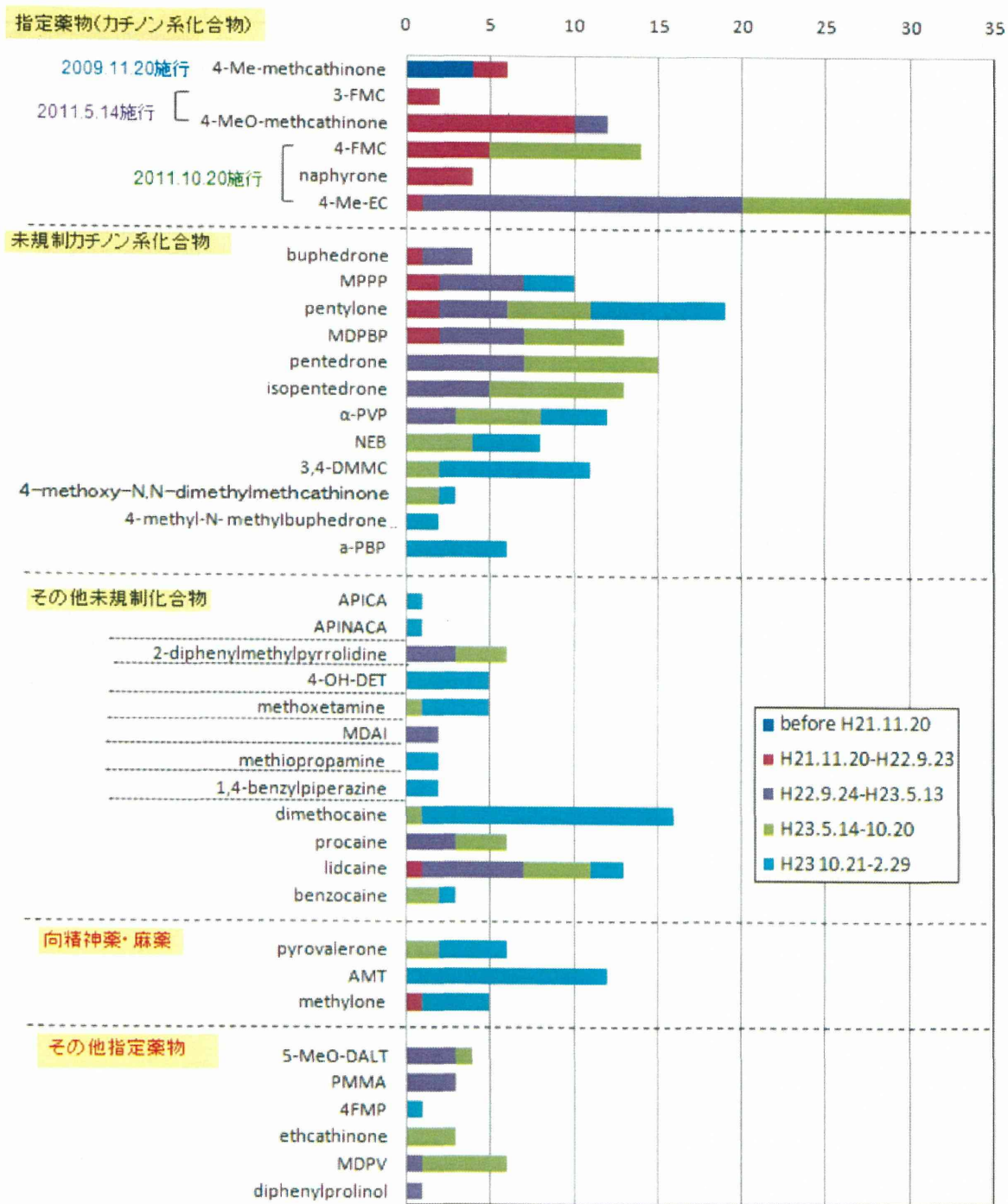


図5 国立衛研違法ドラッグ試買調査結果(H21.9～H23.2までの集計)

カチノン系化合物を主に含有する製品(アロマリキッド等標榜製品, 溶液, 粉末等)から検出された各化合物数の推移



表 1 国立衛研違法ドラッグ試買調査結果(H20 年度～H23.2 までの集計)

合成カンナビノイドを主に含有する製品(合法ハーブ、脱法ハーブ等標榜製品、乾燥植物細片、粉末等)における指定薬物指定前後の各化合物検出数の推移

規制施行日	化合物名	製品試買日					規制前検出数	規制後検出数
		H21.11.20以前	H21.11.20-H22.9.23	H22.9.24-H23.5.13	H23.5.14-10.20	H23 10.21-2.29		
指定薬物 規制済み 合成カン ナビノイド	H21.11.20 JWH-018	37	1	8	8	0	37	17
	CCH	39	1	0	0	0	39	1
	CP-47497	8	0	0	0	0	8	0
	H22.9.24 JWH-073	9	19	8	2	0	28	10
	JWH-250	0	32	2	0	0	32	2
	H23.5.14 JWH-251	0	3	14	0	0	17	0
	JWH-081	0	22	78	7	0	100	7
	JWH-200	0	6	29	1	0	35	1
	JWH-122	0	6	59	16	3	65	19
	JWH-015	0	8	1	0	0	9	0
	H23.10.20 JWH-210	0	0	84	61	0	145	0
	JWH-019	0	5	29	47	0	81	0
	JWH-203	0	0	29	104	10	133	10
	RCS-4	0	1	11	6	0	18	0
	AM694	0	1	13	12	1	26	1
	AM2201	0	0	17	86	2	103	2
	指定薬物 規制済み 合成カン ナビノイド 以外	H19.4.1 5-MeO-DALT	0	0	2	1	0	-
PMMA	0	0	1	1	0	-	2	
H21.1.16 Ethcathinone	0	0	0	4	0	-	4	
MDPV	0	0	5	1	0	-	6	
H23.10.20 4-Me-EC	0	0	4	7	0	11	0	
合成カンナビノイド含有製品 分析製品総数		61	53	147	167	134	合計	562
規制後検出								

\*上記製品はカチノン系化合物を主に含有する製品(アロマリキッド、液体等)とは重ならない別製品

表 2 国立衛研違法ドラッグ試買調査結果(H21.9～H23.2 までの集計)

カチノン系化合物を主に含有する製品(アロマリキッド等標榜製品、溶液、粉末等)における指定薬物指定前後の各化合物検出数の推移

規制施行日	化合物名	製品試買日					規制前検出	規制後検出
		H21.11.20以前	H21.11.20-H22.9.23	H22.9.24-H23.5.13	H23.5.14-10.20	H23 10.21-2.29		
指定薬物 規制済み カチン 系化合物 等	H19.4.1 5-MeO-DALT	0	0	3	1	0	-	4
	PMMA	0	0	3	0	0	-	3
	4FMP	0	0	0	0	1	-	1
	H21.1.16 ethcathinone	0	0	0	3	0	-	3
	MDPV	0	0	1	5	0	-	6
	diphenylprolinol	0	0	1	0	0	-	1
	H21.11.20 4-Me-methcathinone	4	2	0	0	0	4	2
	H23.5.14 3-FMC	0	2	0	0	0	2	0
	4-MeO-methcathinone	0	10	2	0	0	12	0
	H23.10.20 4-FMC	0	5	0	9	0	14	0
naphyrone	0	4	0	0	0	4	0	
4-Me-EC	0	1	19	10	0	30	0	
向精神薬	pyrovalerone	0	0	0	2	4	-	6
麻薬	AMT	0	0	0	0	12	-	12
Methylone	0	1	0	0	4	-	5	
カチノン系化合物含有製品 分析製品総数		4	17	24	26	55	合計	126
規制後検出								

\*上記製品は合成カンナビノイドを主に含有する製品(合法ハーブ、脱法ハーブ等標榜製品、乾燥植物細片、粉末等)とは重ならない別製品

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

—*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—

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:麻薬成分 *N*-OH-MDMA 及び *N*-OH-MDA は, アルカリ性条件下において速やかに分解することが判明している. 我々はこれまでに, NMR 及び活性酸素のスピントラップ剤を用いた電子スピン共鳴分光法(Electron Spin Resonance: ESR)の常温測定を行い, *N*-OH-MDMA では, 酸素存在下, ラジカル関与の酸化及び *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の分解反応機構を推定した. 一方, *N*-OH-MDA ではラジカル種は観測されなかった【内山ほか, 日本薬学会第 129 年会要旨集 3, p251(2009.3)】. 本研究ではさらに, *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. 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( $:N-O^{\bullet}$ )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, ( $:N-O^{\bullet}$ )ではなく( $^+N-O^{\bullet}$ )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( $:N-O^{\bullet}$ )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( $:N-O^{\bullet}$ )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( $^+N-O^{\bullet}$ )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前回の常温測定ではラジカルが観測されなかったと考ええると, 説明可能となる.

研究協力者

大久保 敬 大阪大学大学院工学研究科  
生命先端工学専攻 特任准教授  
福原 潔 国立医薬品食品衛生研究所  
有機化学部 室長

A. 研究目的

一般的に, 違法ドラッグ製品中の塩基性化合物を分析する際の前処理として, 溶液をアルカリ

性として抽出を行う場合が多いが, 麻薬成分 *N*-OH-MDMA 及び *N*-OH-MDA (Fig. 1)は, アルカリ性条件下において速やかに分解することが判明している. 我々はこれまでに, NMR 及び活性酸素のスピントラップ剤を用いた ESR の常温測定を行い, *N*-OH-MDMA では, 酸素存在下, ラジカル関与の酸化及び *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の分解反応機構を推定した. 一方,

*N*-OH-MDA ではラジカル種は観測されなかった【内山ほか, 日本薬学会第 129 年会要旨集 3, p251 (2009.3)】. 本研究ではさらに, *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.

## B. 研究方法

### 1. ESR 分析方法

【ESR 装置】 JEOL X-band spectrometer (JES-FA100)

【調製方法】 酸素条件下, 各化合物の水溶液 (*N*-OH-MDMA・シュウ酸塩または *N*-OH-MDA・塩酸塩; 11 mM) 100  $\mu$ l に, 8%NaOH (pH 9~10) を 5  $\mu$ l 加えて試料とし, 温度 100K (-173°C) で ESR 測定を行った.

【分子軌道計算】 Gaussian DFT (B3LYP/6-31G(d)) 法を用いた.

### 2. ヘッドスペース(HS)-GC-FID 分析方法

【調製方法】 *N*-OH-MDMA・シュウ酸塩または *N*-OH-MDA・塩酸塩水溶液(各 11 mM)を試料溶液とした. ガラスバイアル瓶に試料溶液(1 ml)および 8%NaOH(50  $\mu$ l)を加え, タフボンドディスク(シリコンセプトラム)で蓋をして密閉し, ヘッドスペース注入測定溶液とした.

【分析条件】装置: Agilent 6890N GC および FID (Flame Ionization Detector, 水素炎イオン化型検出器), ヘッドスペース注入装置: Agilent 7694 Headspace sampler (G1290A), カラム: AQUATIC-2 (60 m  $\times$  0.25 mm i.d., 膜厚 1.40  $\mu$ m, GL science 社製), キャリアーガス: He 1.2 ml/min, 注入温度: 200°C, スプリット比: 20/1, 検出器温度: 250°C, カラム温度: 50°C (15 min hold)

【ヘッドスペース注入条件】平衡化温度: 60°C, 平衡化時間: 10 min, キャリアーガス圧: 0.15 min, ループ温度: 110°C, トランスファーライン温度: 130°C.

標準化合物として, 校正用 1%メタンガス(高千穂化学工業株式会社製)および HPLC grade の

MeOH を用いた.

Positive control: MeOH およびメタンガス

## C. 研究結果・考察

【*N*-OH-MDMA】 NaOHアルカリ条件下, ESRの低温測定を行った (Fig. 2). その結果, *N*-OH-MDMA のニトロシルラジカル (:N-O $\cdot$ ) のシグナルが観測された (Fig. 2A). 超微細結合定数 (hyperfine coupling constant: *hfc*) は, それぞれ  $a(N) = 14.3$  G,  $a(3H) = 13.4$  G であった. また同時に, スーパーオキシドアニオンラジカル (O $_2^{\cdot-}$ ) のシグナルが観測された (Fig. 2B). さらに, HS-GC-FID 測定を行ったところ, 反応副生成物である methane 及び MeOH が検出されたことから, メチルラジカル (CH $_3^{\cdot}$ ) の生成が確認された (Fig. 3). 【*N*-OH-MDA】 *N*-OH-MDA についても同様に, アルカリ条件下で ESR 測定を行った. その結果, ニトロシルラジカルとして, (:N-O $\cdot$ ) ではなく ( $^+N-O^-$ ) のラジカルが観測され, この窒素の *hfc* は,  $A_{zz}(N) = 58$  G と非常に大きな値であった (Fig. 4). この理由として, *N*-OH-MDMA はメチル体であるため, N-O の分極が小さくなっているのに対し, *N*-OH-MDA では水素体であるため, 分極が大きくなっていると考えられる. そのため, ラジカル種が (:N-O $\cdot$ ) から ( $^+N-O^-$ ) となり, 窒素上のスピン密度が増大すると考えられる. また, DFT 計算の電子密度を見ると, *N*-OH-MDMA の電荷は, O = -0.414155, N = 0.003361 であるのに対して (Fig. 2), *N*-OH-MDA の電荷は O = -0.367695, N = 0.154957 であり (Fig. 4), より大きく分極していることがわかる. DFT 計算は真空中であるので, 今回測定した水中では溶媒効果もあり, 分極がより顕著になったと考えられる.

以上の結果から, *N*-OH-MDMA および *N*-OH-MDA の分解反応経路を Fig. 5 に示した. アルカリ条件下において, *N*-OH-MDMA は, 脱プロトン化された後, 酸素存在下において一電子酸化され, ニトロシルラジカル (:N-O $\cdot$ ) が生成される. その後, *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 (Fig. 5 上). 一方, *N*-OH-MDA では, *N*-OH-MDMA と同様にニトロシルラジカル ( $:N-O^{\bullet}$ ) 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 ( $^{\bullet}N-O$ ) 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前回の常温測定ではラジカルが観測されなかったと考えると, 説明可能となる.

#### D. 結論

本研究では, 麻薬成分 *N*-OH-MDMA および *N*-OH-MDA のアルカリ条件下での分解メカニズムの解明を目的として, 両化合物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 測定を行った. その結果, *N*-OH-MDMA および *N*-OH-MDA は, ともに一電子酸化されてニトロシルラジカルが生成した後, *N*-OH-MDMA のみ *N*-脱メチル化が起こり, その後両化合物ともに 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. しかし, 観測された *N*-OH-MDMA のニトロシルラジカル ( $:N-O^{\bullet}$ ) とは異なり, *N*-OH-MDA のニトロシルラジカル ( $^{\bullet}N-O$ ) は, より分極した構造を持つラジカル種であった. 従って, *N*-OH 基を持つ両化合物の側鎖がメチル体と水素体であることにより, 異なる反応中間体ラジカル種が生成されることが明らかとなり, この結果は有機化学的観点からも非常に興味深い知見である.

#### E. 参考文献

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づ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「*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」(内山奈穂子)

#### F. 健康危険情報

特になし.

#### G. 研究発表

- 1) 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 年会要旨集 3, p251 (2009.3)
- 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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし.

#### I. 謝辞

本研究に関しまして, GC-FID 測定にご協力いただきました国立医薬品食品衛生研究所食品添加部佐藤 恭子室長, 六鹿 元雄室長, 古庄 紀子氏, また, ESR 測定にご協力いただきました大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 福住 俊一教授に感謝致します.

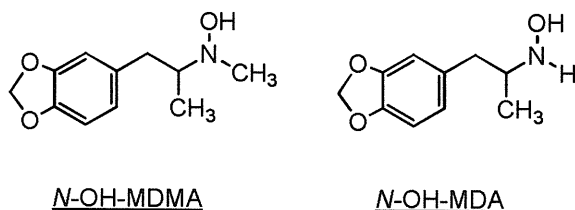


Fig. 1 Structures of *N*-OH-MDMA and *N*-OH-MDA

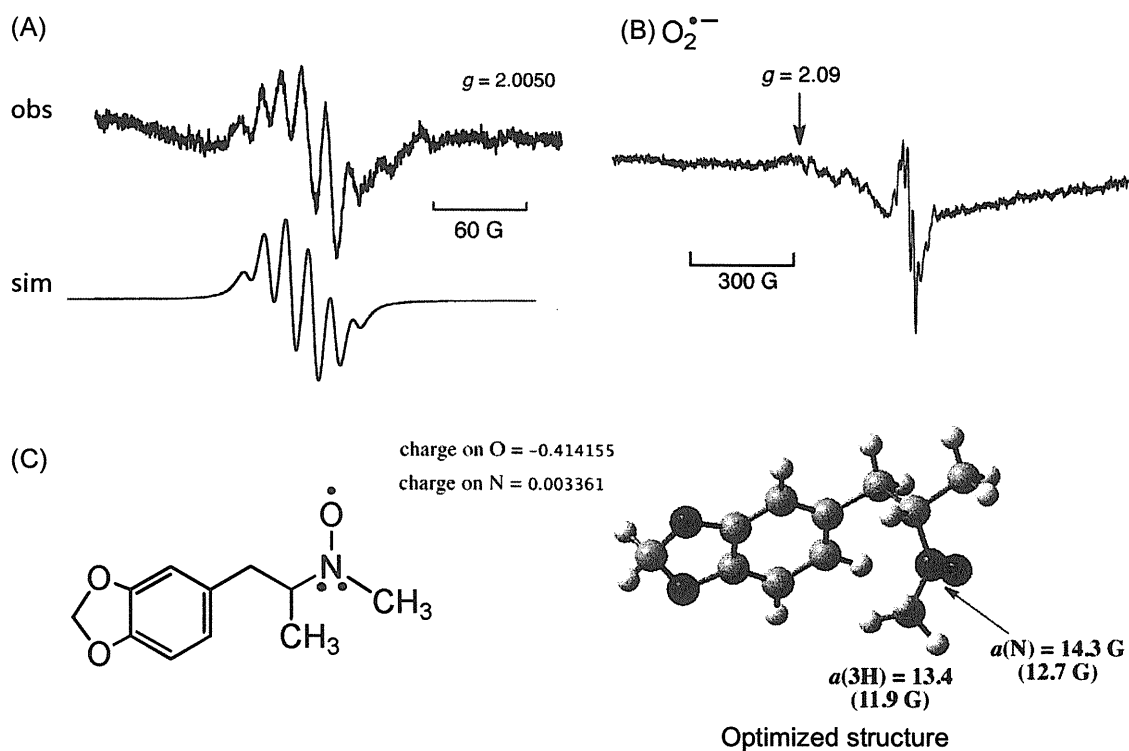


Fig. 2 ESR spectra of nitrosyl radical (A) and superoxide anion radical  $O_2^{\bullet-}$  (B) generated by the reaction of *N*-OH-MDMA with NaOHaq. under aerobic condition at  $-173^\circ\text{C}$ . DFT optimized structure of nitrosyl radical of *N*-OH-MDMA and hyperfine coupling constant (*hfc*) estimated by the spectral simulation (C). The values in parentheses are *hfc* calculated by DFT at the UB3LYP/6-31G(d) basis level theory.

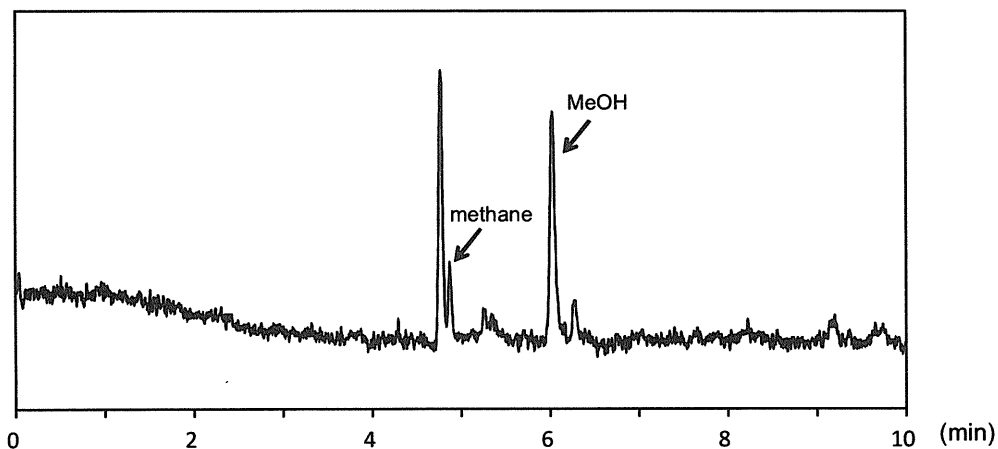


Fig. 3 HS-GC-FID chromatogram of the reaction mixture of *N*-OH-MDMA with NaOHaq. under aerobic condition.

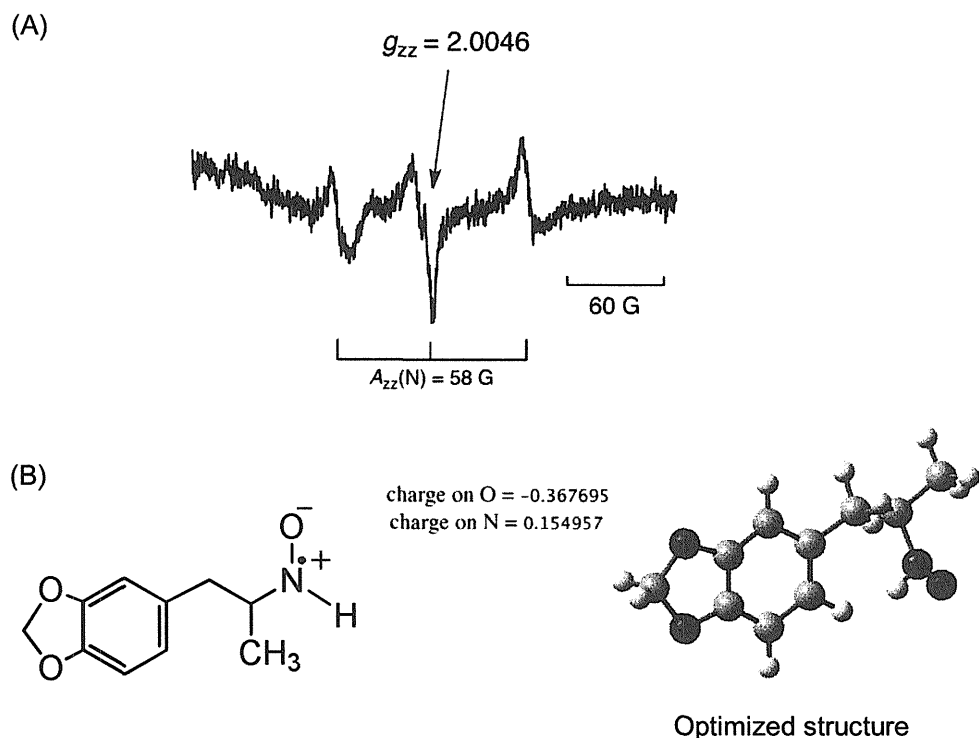


Fig. 4 ESR spectrum of nitrosyl radical (A) generated by the reaction of *N*-OH-MDA with NaOHaq. under aerobic condition at  $-173^\circ\text{C}$ . DFT optimized structure of nitrosyl radical of *N*-OH-MDA calculated at the B3LYP/6-31G(d) level theory (B).

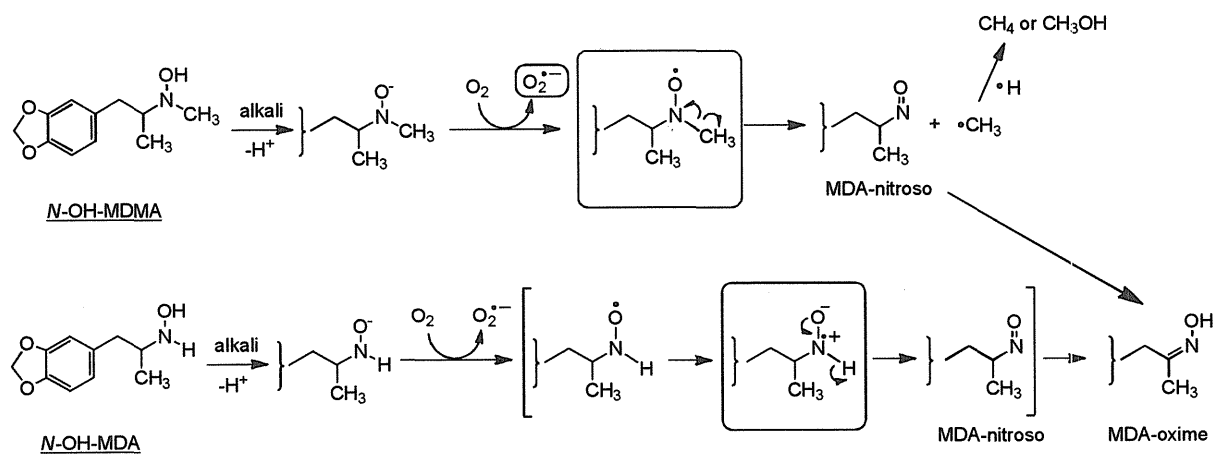


Fig. 5 Decomposition mechanism of *N*-OH-MDMA and *N*-OH-MDA with NaOHaq. under aerobic condition.

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

—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—

研究要旨:新規流通違法ドラッグ成分として, 5 種類の合成カンナビノイド **cannabipiperidiethanone**, **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 ( $IC_{50}$  値) を算出した. その結果, カンナビノイド CB1 レセプターに対し, **cannabipiperidiethanone** 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, **Cannabipiperidiethanone** 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.

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

A. 研究目的

平成 19 年に薬事法下に指定薬物制度が施行され, 一時は路上や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次から次へと新たに登場している. 特に, 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を乾燥植物細片に混合した, いわゆる“脱法ハーブ”による健康被害が大きな社会問題となっている. この 1, 2 年の間にインターネ

ット販売のみならず, 都市部において店内で違法ドラッグ製品の吸引が可能な店舗型販売店が著しく増加している. また, 平成 23 年には京都府内だけで“脱法ハーブ”を吸引し男女 19 人が病院で診察を受けるなど, この 1 年間で全国的に救急搬送事例が急増している. すでに違法ドラッグが間接的に関与すると考えられる死亡例も複数報告されている.

日本においては, 平成 21 年 11 月にカンナビシクロヘキサノール (CCH), **CP-47,497** 及び **JWH-018** の 3 化合物が合成カンナビノイド類として初めて指定薬物として薬事法下で規制されて以来, 平成 24 年 3 月現在で, 合計 16 種類の合成カンナビノイドが指定薬物として規制されている. しかし, これら合成カンナビノイド類について

は、もともとメデイシナルケミストリーによって大量に誕生したものであるため、規制を受けるとすぐに替わりとなる構造類似化合物が市場に登場する。標的となるカンナビノイド受容体に対する結合親和性等の科学的データがすでに報告されている化合物も多いが、中には、薬理活性等に関してまったく科学的データが報告されていない化合物も存在し、迅速な規制化の妨げとなっている。

本研究では、平成 23 年に新たに市場に登場した活性未知の合成カンナビノイド 5 化合物に着目し、カンナビノイド受容体に対する化合物の dose-response curve を作成し、トレーサーと受容体の結合を 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を算出して、これら化合物のカンナビノイド受容体に対する結合親和性を明らかにした。

## B. 研究方法

### 1. 試験物質

- ①Cannabipiperidiethanone
  - ②RCS-4
  - ③JWH-250 (①, ②の対照化合物)
  - ④APICA (*N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide)
  - ⑤APINACA (*N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide)
  - ⑥AB-001
  - ⑦JWH-018 (④, ⑤, ⑥の対照化合物)
- 各化合物の構造を Fig.1 に示した。

### 2. 試験方法

#### 1) 試験物質溶液の調製

被験物質を秤量し、DMSO で溶解し、DMSO で段階希釈することにより、最終濃度の 100 倍濃度の溶液を調製する。更に、調製した各濃度の溶液を、Milli-Q 水で 10 倍希釈することにより被験物質溶液を調製する(用時調製)。

被験物質(最終濃度): 8 濃度

#### 2) 陽性物質溶液の調製

陽性物質を秤量し、DMSO で溶解し、DMSO

で段階希釈することにより、最終濃度の 100 倍濃度の溶液を調製する。更に、調製した各濃度の溶液を、Milli-Q 水で 10 倍希釈することにより陽性物質溶液を調製する(用時調製)。

陽性物質(最終濃度): 8 濃度

#### 3) 測定系

以下の試験条件に従い測定する。各濃度 2 例で 1 回測定する。

##### 3)-1. Cannabinoid CB1 (Human)

緩衝液: 5 mmol/L MgCl<sub>2</sub>, 2.5 mmol/L EDTA 及び 0.05% BSA を含む 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4)

置換物質: *R*-(+)-WIN55212-2 mesylate salt, Sigma, Cat No. W-102

陽性物質: *R*-(+)-WIN55212-2 mesylate salt, Sigma, Cat No. W-102

トレーサー: CP-55,940, [side chain-2,3,4(*N*)-<sup>3</sup>H]-, PKI, Cat No. NET1051

レセプター: Human recombinant, PKI, Cat No. ES-110-M

反応条件: 30°C, 90 min

##### 3)-2. Cannabinoid CB2 (Human)

緩衝液: 5 mmol/L MgCl<sub>2</sub>, 2.5 mmol/L EDTA 及び 0.05% BSA を含む 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4)

置換物質: *R*-(+)-WIN55212-2 mesylate salt, Sigma, Cat No. W-102

陽性物質: *R*-(+)-WIN55212-2 mesylate salt, Sigma, Cat No. W-102

トレーサー: CP-55,940, [side chain-2,3,4(*N*)-<sup>3</sup>H]-, PKI, Cat No. NET1051

レセプター: Human recombinant, PKI, Cat No. ES-111-M

反応条件: 30°C, 90 min

#### 4) 阻害率の算出

阻害率は、「100 - 結合率」より算出する。

結合率:  $[(B - N) / (B_0 - N)] \times 100 (\%)$

B: 被験物質存在下での結合放射能(個別値)



$B_0$ : 被験物質非存在下での総結合放射能  
(平均値)

$N$ : 非特異的結合放射能(平均値)

陽性物質に関しても被験物質と同様に阻害  
率を算出する。

#### 5) Dose-response curve の作成 ( $IC_{50}$ 値の算出)

Dose-response curve は、被験物質存在下での特異的結合放射能 ( $B - N$ ) と非存在下での総結合放射能 ( $B_0 - N$ ) との比 ( $(B - N) / (B_0 - N)$ ) を logit 変換した後、被験物質の最終濃度の常用対数値に対してプロットする logit-log モデルにあてはめ作成する。Dose-response curve の回帰は、次の回帰式を用いる。

$$Y = aX + b$$

$$(Y = \text{logit } y = \ln(y / (1 - y))),$$

$$y = (B - N) / (B_0 - N)$$

$$(X = \log x, x \text{ は被験物質の最終濃度})$$

$$(a, b = \text{定数})$$

得られた回帰式より、 $IC_{50}$  値を算出する。また、回帰の際、被験物質最終濃度の阻害率平均が 5%~95% の範囲を超えたものについては採用せず、範囲内の測定値を用いて  $IC_{50}$  値を算出する。陽性物質に関しても被験物質と同様に  $IC_{50}$  値を算出する。

#### C. 結果

Table 1 に cannabipiperidiethanone, RCS-4 及び構造類似指定薬物 JWH-250 の、また Table 2 に APICA, APINACA, AB-001 及び構造類似指定薬物 JWH-018 の、CB1, CB2 における 2,3,4(N) -<sup>3</sup>H-CP-55,940 結合に対する  $IC_{50}$  値を示した。

測定の結果、カンナビノイド CB1 レセプターに対し、Cannabipiperidiethanone は指定薬物 JWH-250 の 1/2.3 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 程度、AB-001 は 1/5.5 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、

Cannabipiperidiethanone は JWH-250 の 1/9.4 程度、RCS-4 は 1/1.6 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 程度の結合親和性を有することが示された。

#### D. 結論

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、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。

本結果は、平成 23 年 8 月に行われた指定薬物部会において、RCS-4 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(平成 23 年 10 月 20 日より指定薬物として規制)。また、cannabipiperidiethanone, APICA 及び APINACA の測定結果は、平成 24 年 4 月に開催予定の指定薬物部会に、これら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る予定である。

#### E. 健康危険情報

なし。

#### F. 研究発表

学会発表

なし。

論文発表

1) 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).

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし.

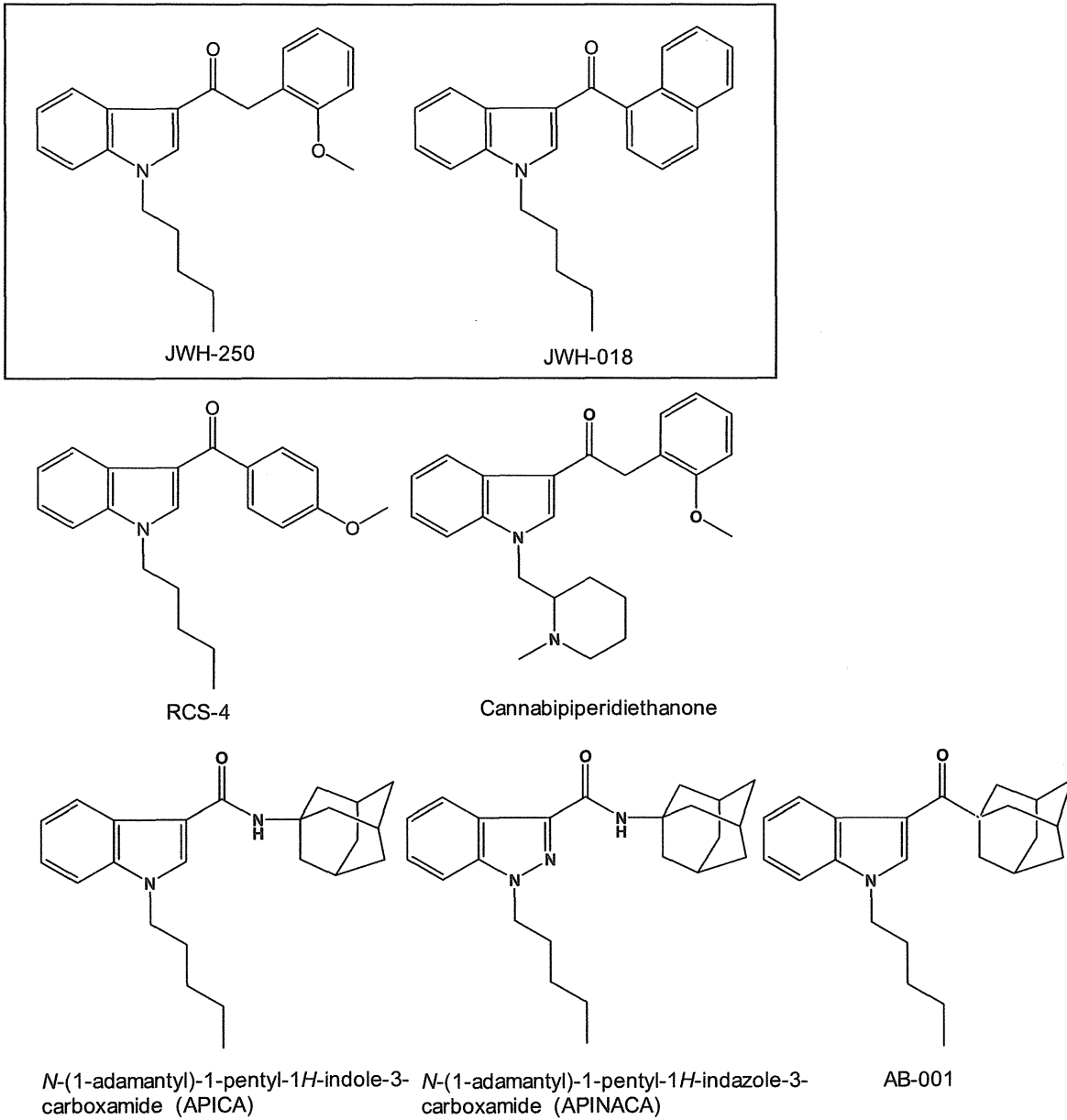


Fig. 1 指定薬物 JWH-250, JWH-018 及び新規流通合成カンナビノイド 5 化合物の構造

Table 1 Inhibitory Effect and IC<sub>50</sub> Values of cannabipiperidiethanone and RCS-4 on Radioligand Binding to Cannabinoid Receptors

Assay name	Substance	Substance concentration (mol/L)										IC <sub>50</sub> (mol/L)
		3×10 <sup>-10</sup>	1×10 <sup>-9</sup>	3×10 <sup>-9</sup>	1×10 <sup>-8</sup>	3×10 <sup>-8</sup>	1×10 <sup>-7</sup>	3×10 <sup>-7</sup>	1×10 <sup>-6</sup>	3×10 <sup>-6</sup>	1×10 <sup>-5</sup>	
		Inhibition (%)										
Cannabinoid CB1 (Human)	Cannabipiperidiethanone	-	-	4.13	0.00	9.48	24.50	39.61	61.50	76.52	86.42	5.91×10 <sup>-7</sup>
	RCS-4	-	-	0.00	14.28	25.79	46.53	51.59	74.99	78.56	91.59	1.94×10 <sup>-7</sup>
	JWH-250	-	-	0.00	0.00	22.67	34.61	52.55	66.19	81.44	92.21	2.60×10 <sup>-7</sup>
	(R)-(+)-WIN55212-2	0.00	1.17	16.00	31.17	39.32	60.35	77.81	86.64	-	-	4.56×10 <sup>-8</sup>
Cannabinoid CB2 (Human)	Cannabipiperidiethanone	-	-	2.54	9.97	16.02	27.03	34.24	50.52	65.19	74.86	9.68×10 <sup>-7</sup>
	RCS-4	-	-	2.09	22.24	29.10	38.39	58.42	75.55	81.60	85.99	1.64×10 <sup>-7</sup>
	JWH-250	-	-	7.73	16.05	38.36	51.61	70.17	83.86	91.39	100.00	1.03×10 <sup>-7</sup>
	(R)-(+)-WIN55212-2	10.52	24.20	36.06	53.90	63.27	71.06	75.90	95.42	-	-	1.38×10 <sup>-8</sup>

- : Not assayed

Data are expressed as the mean values of duplicate samples.