

201132022B

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21年度～23年度 総合研究報告書

(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21年度～23年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告	
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
別添 1	
指定薬物及び国内流通未規制違法ドラッグ成分の構造	21
別添 2	
指定薬物の GC-MS 及び LC-PDA-MS スペクトルデータ	27
別添 3	
薬用植物資源研究センター種子島研究部に導入された違法ドラッグ関連植物の概要	51
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	57
III. 研究成果の刊行物・別刷	61

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 本研究は、指定薬物制度に対応し、具体的な化合物や植物を指定薬物として指定する際に考えられる問題点を科学的に解決し、規制化に必要な評価手法及び科学的データを監視指導・麻薬行政に提供することを目的とする。特に、近年世界各国で問題となっている合成カンナビノイド類のように、高活性を有するが従来の違法ドラッグ成分とは構造的に類似しておらず、分析試験をくぐり抜けてしまうような新規流通化合物含有製品や、市場に広く流通しているが活性本体が不明な植物製品にも対応可能なような、より迅速にかつ的確に危害影響を予測しうる分析法及び活性評価手法の検討に主点をおいた。

化学合成系違法ドラッグ成分に関しては、分析用標品として3化合物を調製・確保した。LC-CD及びキラルカラムを用いたLC-MS分析により、フェニルシクロヘキサノール構造を有する合成カンナビノイド類の光学分離分析法を開発し、流通違法ドラッグ製品にラセミ体として混入されていることを明らかにした。合成カンナビノイド類15化合物について、TLC、GC-MS、LC-MSによる一斉分析法を開発した。違法ドラッグ製品流通実態調査において、新規化合物4化合物、新規流通違法ドラッグとして合成カンナビノイド23化合物、フェネチルアミン系4化合物、カチン誘導体12化合物、トリプタミン系2化合物、その他5化合物を同定した。平成23年度買上製品においては、麻薬、向精神薬、指定薬物等の規制薬物が検出される割合が増加し、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出現が顕著であった。麻薬成分 *N*-OH-MDMA について、低温条件下で ESR 測定を行い、アルカリ条件下における *N*-脱メチル化反応機構を明らかにした。指定薬物16種類について UPLC-ESI-TOF-MS 法による高感度迅速分析法を構築すると共に、キラル蛍光誘導体化試薬と UHPLC-FL 法を組み合わせたアミノ基含有光学活性指定薬物及びフェニルシクロヘキサノール構造を有する合成カンナビノイド類の高感度光学異性体分析法を構築し、ラット血漿試料や毛髪試料からの同薬物群の分析を可能とした。活性未知の違法ドラッグ成分について、中枢作用を有する蓋然性について科学的に評価することを目的として、①QSAR(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、②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、③Gタンパク質共役型受容体(GPCRs)とCa²⁺感受性発光蛋白エクオリンを安定に共発現する組換え細胞を用いた迅速活性評価法、④動物脳ホモジネート膜画分のモノアミントランスポーターをターゲットとした活性評価法、⑤カンナビノイド受容体に対する結合親和性の測定法及び⑥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について検討を行い、活性既知の麻薬・指定薬物と活性を比較した。

植物系違法ドラッグについては、違法ドラッグ市場に流通する乾燥植物細片混合物、いわゆる「脱法ハーブ」製品に含まれる植物種の同定を行った結果、ターネラ科ダミアナ(*Turnera diffusa*)が高頻度で用いられており、その他ゴマノハグサ科モウズイカ(*Verbascum sp.*)や西洋ハーブ、サプリメントとして一般に流通している植物が用いられていた。実際に大麻の混入された製品、幻覚成分マクロメリンを有するサボテンなど、活性成分を有する植物が混入された製品も存在したが、多くは中枢薬理活性が報告されていない植物であった。ほとんどの

製品でパッケージに表示されている植物とは異なる植物が混在し、また、合成カンナビノイド類の添加が認められていることから、植物自体は製品の基材として使用されていると考えられた。国内在来種でもあるイネ科クサヨシ属クサヨシ (*Phalaris arundinacea* L.) について幻覚成分のトリプタミン系アルカロイド DMT および 5-MeO-DMT 含有量の季節変動調査を行った結果、夏から秋にかけて高濃度に蓄積されることが明らかとなった。一方、ボアカンガ (*Voacanga africana*)、ロータス (*Nymphaea, Nelumbo*)、シニクイチ (*Heimia salicifolia*) を標榜して流通する植物製品及び栽培品、また乱用形態に基づいた発酵処理エキスについて成分検索を行い、既知アルカロイド及び新規アルカロイドを単離構造決定すると共に、中枢神経系に対する活性評価を検討した。その結果、ボアカンガ根皮よりカンナビノイド (CB1) 受容体阻害活性を有する新規化合物を同定した (特許出願)。シニクイチ発酵処理エキス中の数種の画分にドパミン D₂ 受容体阻害活性あるいは LPA 受容体に対するアゴニスト活性を有する可能性が示唆された。また、数種の既知アルカロイド成分に非特異的なカルシウム流入阻害活性が認められた他、新規アルカロイド類に 5HT_{2A} 受容体や CB1 受容体アンタゴニスト活性がある可能性が示唆された。さらに、違法ドラッグに関わる代表的な植物のうち、薬用植物資源研究センター種子島研究部において、61 種 141 点の導入及び 57 種 133 点の栽培育成を行い、標準となりうる植物資源の確保を行った。

本研究結果は、厚生労働省が開催した第 4~7 回指定薬物部会において、候補化合物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。本研究は、厚生労働省の監視指導行政に直接貢献する内容であり、国の違法ドラッグ対策に即したものと考えられる。

研究代表者	研究協力者 (アイウエオ順)
花尻 (木倉) 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部室長	飯田 満 大塚製薬株式会社診断事業部 室長 稲垣真輔 静岡県立大学薬学部 講師
研究分担者 (アイウエオ順)	内山奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部主任研究官
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	緒方 潤 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部主任研究官
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	香月 茂樹 独立行政法人医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター 種子島研究部 元研究リーダー
栗原 正明 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部室長	河村麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部
合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長	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
関野 祐子 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部長 (平成 23 年度より)	轟木 堅一郎 静岡県立大学薬学部 准教授
高山 廣光 千葉大学大学院 薬学研究院 教授	丸山 卓郎 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部室長
豊岡 利正 静岡県立大学薬学部 教授	関 俊哲 静岡県立大学 助教 藪下 尚智 大塚製薬株式会社診断事業部 研究員

A. 目的

深刻化する違法ドラッグ問題に対応するため、厚生労働省は平成 18 年に薬事法を改正し、興奮等の作用を有する蓋然性が高く、保健衛生上の危害が発生するおそれがある薬物や植物を厚生労働大臣が「指定薬物」として指定し、医療等の用途以外の製造、輸入、販売等を禁止することとなった。平成 19 年 4 月に 31 化合物 1 植物が最初に指定薬物として規制されて以来、平成 24 年 3 月時点で 68 化合物 1 植物が指定薬物として規制されている(トリプタミン類 13, フェネチルアミン類 27(うちカチン誘導体 10), ピペラジン類 4, 合成カンナビノイド 16, 亜硝酸エステル類 6, その他 2, 植物 1) (別添 1: 図 1, 図 2)。

制度制定前に流通していた違法ドラッグの主流は 5-MeO-DIPT(平成 17 年 4 月麻薬として規制)等のトリプタミン類, 2C-T-7(平成 18 年 4 月麻薬として規制)等のフェネチルアミン類及びピペラジン類等であった。また, RUSH 等の名で知られた亜硝酸エステル類も違法ドラッグとして広く流通した。これらの化合物が麻薬もしくは指定薬物として規制されるとその流通は激減したが, 規制された化合物に代わり, 構造類似化合物が市場に出現し, 規制とのイタチごっこが続いている。現在では, カチン誘導体や合成カンナビノイドが流通の主流となっているが, 特に, 平成 20 年度にその存在が明らかとなったカンナビノイド受容体に強い活性を示す一連の合成カンナビノイドが添加された植物製品の登場は, 従来の違法ドラッグの概念を大きく変えた。

合成カンナビノイドは, 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カンナビノイド受容体に対し高い活性を有する化合物群の総称である。もともとは医薬品開発が目的で誕生したものであるが, これら化合物を乾燥植物細片に混合した, いわゆる脱法ハーブ, もしくは合法ハーブと呼ばれる製品が, 大麻様の作用を標榜して違法ドラッグ市場に次から次へと登場している(別添 1: 図 3)。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。厚生労働省の発表によると, 平成 24 年 1 月時点で, 全国の違法ドラッグ販売業者数(店舗, 露店, インターネット販売を含む)は報告されているだけで 212 件(都道府県報告)にもなる。また, 平成 23 年には, 新聞報道だけで見ても少なくとも 114 件以上の健康被害事例が報告されており, 正式には報告されていない事例も含めると, 件数はさらに増えるものと考えられる。すでに違法ドラッグが関与すると考えられる死亡例も複数報告されており, 深刻な状況となっている。同様に, カチン誘導体やその他化合物についても, アロマリキッド等を標榜して, 溶液や粉末状態で, 様々な構造類似化合物が違法ドラッグ市場に続々と登場している(別添 1: 図 4, 図 5)。

本研究は, 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に行うものである。

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, そのための的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, ①QSAR(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, ②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, ③G タンパク質共役型受容体(GPCRs)と Ca^{2+} 感受性発光蛋白エクオリンを安定に共発現する組換え細胞を用いた迅速活性評価法, ④動物脳ホモジネート膜面分のモノアミントランスポーターをターゲットとした活性評価法, ⑤カンナビノイド受容体に対する結合親和性の測定法及び⑥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行い, これら化合物の危害影響予測手法を検討する。また, 植物系違法ドラッグ製品にも対象を広げ, 薬理学的評価を行う。

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指定薬物分析が必須となるが、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う。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、化学構造を同定すると共に、規制根拠となる各種科学的データを検討する。

一方、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。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（いわゆる「脱法ハーブ」とよばれる化学合成化合物が添加された乾燥植物片の混合品）の遺伝子解析による基原種の特定制及び成分分析を行う。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う。さらに、活性未知の植物製品について、活性成分の単離、構造決定を行い、それら含有成分の有害性を検討する。

B. 研究方法

1. 違法ドラッグ製品の分析法の開発，成分分析，分析標準品の調製（花尻）

1) 分析用標品の製造及び品質試験

厚生労働省指定薬物分析用標品として、新規指定薬物の調製を行い、NMR, GC-MS, LC-MS, 高分解能 MS 及び IR 分析により定性分析を行った。また、HPLC 及び TLC により品質（純度）試験を行った。

2) 違法ドラッグの分析法開発

違法ドラッグ成分について、LC-CD 及びキラルコラムを用いた LC-MS で光学異性体分析を行い、各成分の光学活性を検討した。また、合成カンナビノイド類 12 化合物と Δ^9 -THC を代表とする大麻活性成分 3 化合物について、複数の展開溶媒及び検出試薬を用いた TLC 法、GC-MS, LC-MS による一斉分析法を開発した。

3) 違法ドラッグ製品流通実態調査（新規流通成分の

同定）

国立衛研において、インターネットを通じて買い上げた違法ドラッグ製品（乾燥植物細片、粉末、液体、樹脂状固体等）について、GC-MS 及び LC-MS により含有成分調査を行った。また、未知ピークについては高分解能 MS 分析及び NMR 分析による分析を行い、含有成分を同定した。

4) 新規流通違法ドラッグ成分の中枢薬理活性評価

活性未知の新規流通違法ドラッグ成分について、以下の中枢薬理活性評価を行った。①ラット脳線条体及び大脳皮質から粗シナプトゾームを調製し、前シナプス側におけるモノアミン（ドパミン、セロトニン、ノルエピネフリン）の再取り込み阻害及び遊離促進活性を測定、②5HT_{2A} と Ca²⁺感受性発光蛋白 aequorin を安定に共発現する組換え細胞を用いた

aequorin/GPCRs cell-based Ca²⁺ functional assay により 5HT_{2A} を介したアゴニスト活性を評価、③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 (IC₅₀ 値) を算出。

5) 植物製品“ブルーロータス”に含まれる向精神活性を有する化合物の探索研究

幻覚作用等を標榜し流通する植物製品“ブルーロータス”について、メタノールで抽出し、溶媒分配及び各種クロマトグラフィーによる分画を繰り返し行い、向精神活性をもつ化学成分の探索を行った。

6) *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。

2. 違法ドラッグの分析に関する研究（豊岡）

フェネチルアミン系およびピペラジン系指定薬物に対する UPLC-ESI-TOF-MS 法による一斉分析法の開発及び光学活性な違法ドラッグ成分のキラル蛍光

誘導体化法を利用した迅速かつ簡便な光学異性体一斉分析法の開発を検討した。分析対象物として、フェネチルアミン系及びピペラジン系指定薬物 16 種類、ジフェニルエーテルプロリノール、カンナビニコヘキサノール (CCH), CP-47,497 の計 19 種類を用いた。蛍光試薬には、DBD-F, (R)-(-)-DBD-Py-NCS, (S)-(-)-DBD-Pro-COCl を分析対象物にあわせて使い分けた。分析装置には、UPLC-FL-ESI-TOF-MS, UHPLC-PDA-FL を使用した。カラムには市販の超高速 HPLC 対応カラムを使用した。動物実験は、静岡県立大学動物実験に関する指針に従い、動物福祉・愛護の精神に基づいて、適切な実験計画及び実験手技のもとで実施した。

3. 違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究(栗原)

ファーマコフォアフィンガープリント法及び 2D-QSAR 法の 2 つの方法を用いて、活性未知の新規流通違法ドラッグ成分について生物活性値の予測を行った。いずれも化学計算パッケージ MOE を使った。また、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以下のデータを用いた。4-メチルメトカチノン, N-Me-2FMP, 4-メキシメトカチノン, 4-フルオロメトカチノン, 4-メチルエトカチノンの場合は、(+)-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構造類似 10 化合物の実測活性値 (ED₅₀ 値) を採用した。5-MeO-EPT の場合はラット脳シナプトゾームにおけるセロトニンのモノアミン再取り込みに対する IC₅₀ 値を用いた。

(1) ファーマコフォアフィンガープリント法

化学構造の類似性のみによる評価法として、ファーマコフォアフィンガープリント法による評価を行った。2 点のファーマコファアのグラフ距離で分子の類似性を評価する TGD 法を用いた。活性の強い化合物をテンプレートとして構造の類似性を算定した。化学構造の類似性と活性値との相関から活性値を予測した。

(2) 2D-QSAR (定量的活性相関) 法

AutoQuaSAR 法を使って妥当な QSAR モデル式

を構築し、活性値を予測した。QSAR モデル式で用いた記述子は、MOE 上で動作する AutoQuaSAR プログラムによって、MOE に搭載されている 184 のすべての 2D 記述子から選択されたものである。QSAR 式は交差検定の R² (相関係数の 2 乗) が最も良いものを用いた。

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(関野)

6-17 週齢の雄マウス (C57BK6/J) を使用した。実験は国立医薬品食品衛生研究所動物実験の適正な実施に関する規程に従って行った。扁桃体を含む厚さ 400 μm の冠状断脳スライス標本をマイクロスライサーにて作製した。スライスを Krebs-Ringer 液インキュベートしながら膜電位感受性色素である Di-4-ANEPPS で染色して実験に使用した。

Krebs-Ringer 液で還流しながら扁桃体の外側部を走行する外包に対して電気刺激を行い、シナプス応答を誘発した。スライス内の神経細胞集団の応答は、落射式蛍光顕微鏡と CMOS センサーを搭載した光量差分増幅カメラシステムで撮影した。神経応答による膜電位変化は光量変化として捉えた。記録開始時の蛍光量を 100 % として、刺激等による蛍光量変化を単位 % で測定した。コントロールの薬物として、合成カンナビノイドである WIN55212-2 (WIN; 1 μM) を灌流し、30 分間スライス応答の変化を記録した。

5. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究(裏出)

違法ドラッグの中枢神経系の興奮若しくは抑制又は幻覚等の作用を検出する方法として、動物実験用脳波解析システムを用いて、動物の脳波の変化から薬物の薬理学的効果を判定する方法を検討した。

1) 合成カンナビノイド類のラット脳波への影響

平成 21 年度に指定薬物となった 3 種類の合成カンナビノイド、CCH, CP-47,497 および JWH-018 をラットの腹腔内 (2.5 mg/kg) に投与し、脳波および自発運動量の変化について検討を行った。また、CCH および JWH-018 については投与量を変え (1, 2.5, 5 mg/kg) 濃度依存性を検討した。大麻の主活性成分

かつ麻薬である Δ^9 -THC (2.5, 5 mg/kg) をポジティブコントロールとして同様に投与した。

2) メキセタミンのラット脳波への影響

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セタミン (NMDA 受容体アンタゴニスト及びドパミン再取り込み阻害作用) 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定等に関する研究 (合田)

1) 植物系違法ドラッグ製品の基原植物種の同定

植物系違法ドラッグ製品 (いわゆる「脱法ハーブ」) について DNA 塩基配列を指標とした基原植物の特定を行い、流通実態調査を行った。平成 21~23 年度に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た「脱法ハーブ」製品 68 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。各試料を粉碎し genomic DNA を抽出した。これを鋳型として葉緑体 DNA 上の *rbcL*, *matK* (平成 21 年度は *trnL-F* 領域) および核 rDNA 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。さらに、PCR 増幅断片についてサブクローニングを行い、各領域の塩基配列を決定した。

2) *Coryphantha* 属サボテンの DNA 塩基配列調査

フェネチルアミン系幻覚性成分マクロメリン (効力はメスカリンの 1/5 程度) は、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いる。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 (*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-メキソトリプタミン

(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、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 (高山)

1) 「ボアカンガ」の活性成分検索

違法ドラッグ市場で流通している植物 *Voacanga africana* の種子並びに根皮の含有アルカロイドの探索を行った結果、根皮に幻覚性物質のイボガインが存在することが確認され、幻覚様作用を示す可能性があることが推察された。そこで本植物種子並びに根皮のメタノール抽出物、種子及び根皮のメタノール抽出物、これらより単離した 28 種のインドールアルカロイドについて、Aequorin/GPCRs cell-based Ca^{2+} functional assay により、カンナビノイド受容体 (CB1R) を中心とした中枢性の G タンパク質共役受容体 (GPCRs) に対するアゴニスト及びアンタゴニスト作用を評価した。

2) 「シニクイチ」の活性成分検索

植物系違法ドラッグ「シニクイチ (*sinicuichi*)」の基原植物は、ミソハギ科 *Heimia salicifoli* である。活性本体の解明を目的とし、「シニクイチ」の市場品並びに栽培品の詳細なアルカロイド成分検索を行い、単離化合物 16 種について、中枢神経系に關与する GPCRs に対する活性を評価した。また、栽培品葉部を用いて、実際の乱用形態に準じて調製した発酵抽出エキスと未発酵の抽出エキスより得た各画分について HPLC 分析と活性評価を行い、比較を行った。

8. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培 (飯田)

外国の植物研究機関との種子交換などにより導入した種子を使用した。導入した全ての種子の中から緊急性の高い植物を選定し、開花、結実まで育成し

た。実際に開花、結実した植物については、種の同定を行うとともに形態タイプとの関係を検討した。発芽し、活着した個体については、草丈、株張り、主茎の分枝数、最大葉の長さ、幅、葉の乾燥重量と収量などを計測する特性調査を行った。

C. 結果・考察

1. 違法ドラッグ製品の分析法の開発、成分分析、分析標準品の調製(花尻)

1) 分析用標品の製造及び品質試験

平成21年度は、4-メチルメカチノン塩酸塩を、平成22年度はJWH-251およびJWH-081を調製し、構造確認及び品質(純度)試験を行い、厚生労働省の指定薬物分析用標品として確保した。

2) 違法ドラッグの分析法開発

平成21年度は、キラルカラムを用いたLC-CD及びLC-MS分析により、CCH及びそのトランス体、またCP-47,497の光学分離分析法を開発した。また、流通違法ドラッグ製品について本分析法を適用し、CCHおよびトランス体はラセミ体として製品中に混入されていることを明らかとした。平成22年度は、合成カンナビノイド類12化合物とdelta9-THCを代表とする大麻活性成分3化合物について、複数の展開溶媒及び検出試薬を用いたTLC法、GC-MS、LC-MSによる一斉分析法を開発した。別添2に指定薬物(亜硝酸エステル類を除く)のGC-MS及びLC-PDA-MSのスペクトルデータ一覧を記載した。

3) 違法ドラッグ製品流通実態調査(新規流通成分の同定)

平成21年度は、調査製品64製品中からCCH、JWH-018、JWH-073、CP-47,497等の合成カンナビノイド及び内因性カンナビノイドであるオレアミドを検出し、9製品中からJWH-073と共に、新規流通違法ドラッグ成分としてJWH-081、JWH-251およびJWH-250の3化合物を単離同定した。また、1植物製品から、幻覚性サボテンとして知られている*C. macromeris*の活性成分(R)-ノルマクロメリン、(R)-マクロメリン、麻薬性植物成分メスカリンなど7種の化合物を、さらに他

の1植物製品から、大麻由来成分(Δ^9 -THC、CBD、CBN)及びCCHなど9種の向精神活性を有する化合物を検出した。その他新規流通化合物として、フェネチルアミン系化合物*N*-Me-2-FMP、ALEPH-4、DON、カチノン誘導体4-メキシメトカチノン、トリプタミン系化合物5-MeO-EPTを単離同定した。

平成22年度は、2種類の新規化合物カンナビペリジエタノン及びRCS-4の*o*-isomerを単離同定した。さらに、新規流通合成カンナビノイドとして7化合物、JWH-122、JWH-203、AM-2201、JWH-210、RCS-4、AM-694、JWH-019を検出した。また、その他新規流通カチノン誘導体として、ブフェドロン、4-メチルエトカチノン、MPPPおよびナフィロンを同定し、フェネチルアミン誘導体として、MDAIを同定した。平成22年度に買い上げた254製品中、合成カンナビノイド含有製品は214製品、カチノン系化合物含有製品は40製品であった。また、同一製品中に混入された化合物は1-6種類であった。

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化合物を単離・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*-OH-JWH-122の10化合物を同定し、さらに、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。また、興奮性麻薬カチノン誘導体として、 α -PVP、 α -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、7化合物を同定した。さらに、2-DPMP、ジメトカイン、メキシセタミンを同定し、その他に、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。麻薬であるメチロン及びAMT、向精神薬ピロバレロン、指定薬物である5-MeO-DALT、PMMA、局所麻酔薬プロカインも他の違法ドラッグ成分と共に検出され、前年度以前と比較して、規制薬物が検出される割合が高い傾向が認められた。なお、平成23年度後半には、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

が認められるようになった。

4) 新規流通違法ドラッグ成分の中枢薬理活性評価

平成 21 年度は、4-メチルメトカチノンに前シナプス側でのドパミン、セロトニン、ノルエピネフリンの再取り込み阻害及び遊離促進活性があることを明らかにした。平成 22 年度は、5-MeO-EPT 及び ALEPH-4 の aequorin/GPCRs cell-based Ca^{2+} functional assay によるセロトニン(5HT_{2A})受容体アゴニスト活性評価を行い、それぞれ構造類似化合物である 5-MeO-EIPT(指定薬物)及び ALEPH-2(指定薬物)と同程度、またのポジティブコントロールであるセロトニンよりもやや強い 5HT_{2A}アゴニスト活性が認められた。平成 23 年度は、新規流通違法ドラッグ成分のカンナビノイド CB1 及び CB2 受容体に対する結合親和性評価を行い、APICA, APINACA, AB-001, カンナビペリジエタン, RCS-4 は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を明らかにした。

5) 植物製品“ブルーロータス”に含まれる向精神活性を有する化合物の探索研究

製品に含まれる活性成分の探索を行い、10 種の化合物を単離した。分画を行った複数の画分に中枢薬理活性が認められた。

6) 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($^{\bullet}N-O$)が生成したと考えられた。

2. 違法ドラッグの分析に関する研究(豊岡)

フェネチルアミン系およびピペラジン系指定薬物 16 種類について UPLC-ESI-TOF-MS 法による高感度かつ迅速な分析法を構築することができた。また、

キラル蛍光誘導体化試薬(R)-(-)-DBD-Py-NCS と UHPLC-FL 法を組み合わせたアミノ基含有光学活性指定薬物の高感度光学異性体分析法を構築し、ラット血漿試料や毛髪試料からの同薬物群の分析を可能とした。さらに、(S)-(-)-DBD-Pro-COCl と UHPLC-FL 法を組み合わせた、カンナビシクロヘキサノールおよび CP47,497 の高感度光学異性体分析法を構築することができた。

本研究において開発したフェネチルアミン系およびピペラジン系指定薬物 16 種類に対する UPLC-ESI-TOF-MS 分析法は、ヒト血液、尿、毛髪等の生体試料中の定性・定量分析に十分適用可能であると考えられ、薬物乱用者の使用歴証明に応用できると期待される。また、光学活性なアミン系指定薬物、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 UHPLC-FL 分析法は、違法ドラッグ成分や不純物成分の光学異性体比測定に十分適用可能であると考えられ、製造方法や製造元、入手経路解明のための有益な解析ツールになると期待される。

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)

4-メチルメトカチノン、N-Me-2FMP、5-MeO-EPT、4-メキシメトカチノン、4-フルオロメトカチノン、4-メチルエトカチノンの活性値の予測を行った結果、いずれも既知の構造類似規制薬物と高い類似性を示し、同様の薬理作用を有することが示唆された。その際、全く異なった方法論である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 方法で評価することで信頼性を担保できると考えられた。ただし、検討した 6 化合物のうち、4-フルオロメトカチノン、4-メチルエトカチノンの 2D-QSAR 法による結果は良好とは言えなかった。本評価法は、既知である類似化合物の活性データの有無がデータの信頼性に大きく係わることに留意する必要がある。

4. 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)

扁桃体に入力する外包を電気刺激すると、扁桃体

外側核で興奮性応答に続いて、外側核全体に 800 ミリ秒続く抑制性応答が観察された。この抑制性応答は GABA_B 受容体を介したものであり、再現性が高いという事が分かった。また、カンナビノイド受容体アゴニストのポジティブコントロール化合物として 1 μM WIN を投与したところ、抑制性応答の強さが、投与前 106.3 ± 9.03 % (mean ± SEM ; n=7) から投与後 45.7 ± 8.47% (n=7) に有意に減少した (P<0.0001)。興奮性応答の強さも 98.0 ± 3.22% (n=7) から投与後 84.3 ± 4.48% (n=7) に有意に減少した (P<0.0001) が、抑制性応答の減少に比べるとその程度は小さかった。

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)

1) 合成カンナビノイド類のラット脳波への影響

CCH, CP-47,497 及び JWH-018 ともにラットの脳波に有意な変化を与えるとともに、自発運動量についても有意に減少させることが明らかとなった。また、3 化合物投与後の自発運動量は、大麻の主活性成分かつ麻薬である Δ⁹-THC 投与後の場合と比較して、より長時間にわたり減少した。従って、これら合成カンナビノイドは Δ⁹-THC と比較して長時間作用する可能性が示唆された。また濃度を変えて投与した場合、CCH および JWH-018 は共に、いずれの濃度においてもラットの脳波に有意な変化を与えた。また、5 mg/kg 投与した場合、CCH, JWH-018 および Δ⁹-THC はいずれもラットの脳波のほぼ共通した特定の周波数に有意な変化を与え、そのスペクトルパターンに相関性がみられた。自発運動量については、CCH は濃度依存的に有意な減少が認められ、作用の持続時間も濃度に依存していた。一方、JWH-018 は、5 mg/kg 投与後の場合と比較して、2.5 mg/kg 投与後の自発運動量がより有意に減少した。また、3 化合物 2.5 mg/kg 投与後の自発運動量は、CCH > JWH-018 > Δ⁹-THC の順で減少作用が認められたが、5 mg/kg 投与後の自発運動量の減少作用は、CCH > Δ⁹-THC > JWH-018 の順であった。CCH は Δ⁹-THC と比較して約 2~3 倍の長時間にわたり自発運動量を

減少させた。一方 JWH-018 の場合、濃度依存的に減少作用は増強せず、濃度によっては Δ⁹-THC よりもその作用は弱かった。しかし、JWH-018 の脳波および自発運動量に対する作用は、CCH や Δ⁹-THC と比較してより早く発現した。

2) メキシセタミンのラット脳波への影響

メキシセ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、メキシセ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、メキシセタミンは、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。

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)

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結果、平成 21 年度では多くの製品で、マメ科スペインカンゾウ (*Glycyrrhiza glabra*)、ターネラ科ダミアナ (*Turnera diffusa*)、マメ科キバナオウギ (*Astragalus membranaceus*) およびゴマノハグサ科モウズイカ (*Verbascum sp.*) が用いられていた。一方で、実際に大麻の混入された製品、マクロメリンを有するサボテンが混入された製品が存在した。平成 22 年度は 1 製品に混入する植物種数が減り、その植物組織の粉碎も粗いものが多く見られた。また、前年度多くの製品で検出されていたカンゾウ (*Glycyrrhiza*) やキバナオウギ (*Astragalus*) が検出されなかったが、西洋ハーブ (ティー) やサプリメントとして一般に流通している植物は利用されており、またダミアナ (*Turnera diffusa*) は昨年同様、検出頻度の高い植物であった。平成 23 年度は、前年度までと同様にダミアナ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、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、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* を含む1つのカテゴリーに全検体が集約された。また、5 個体について季節による DMT および 5-MeO-DMT 含量変化を調査した結果、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(高山)

1) 「ボアカンガ」の活性成分検索

Voacanga africana の根皮に含有される Iboga type モノマーアルカロイドの 3,6-Oxidovoacangine と 5-Hydroxy-3,6-oxidovoacangine(新規化合物)、Iboga-Vobasine-type ビスインドールアルカロイドの Voacamine に特異的な CB1 受容体アンタゴニスト作用があることが明らかとなった(特許出願)。

2) 「シニクイチ」の活性成分検索

市場品「シニクイチ」並びに栽培品より quinolizidine アルカロイド 25 種(内 13 種が新規化合物)を単離した。数種のアルカロイドに 5HT_{2A} アンタゴニスト活性、CB1 アンタゴニスト活性などの可能性が示唆された。HPLC 分析の結果、発酵させて調製したエキスと未発酵のメタノールエキス、それぞれの Crude Base, *n*-BuOH 抽出画分において主なアルカ

ロイドの含有量に差が認められた。また、シニクイチ発酵処理エキス中の数種の画分にドパミン D₂ 受容体阻害活性あるいは LPA 受容体に対するアゴニスト活性を有する可能性が示唆された。

8. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培(飯田)

1) 違法性植物の収集・導入状況ならびに栽培育成状況

平成 21 年度～23 年度に導入した植物の概要(2012.2.8 現在)を別添 3 表 1 に示す。これまでに導入した違法性植物数は 61 種 141 点となっている。そのうち栽培育成した植物数は 57 種 133 点で、開花した植物数は 8 種 20 点、結実した植物数は 8 種 20 点であった。さらに、活着した 4 種 10 点の植物については、形態特性ならびに生育特性を把握するための特性調査を実施した。また、栽培育成した 22 種 39 点の植物は必要部位を採取し、除湿自然乾燥処理を加えた研究試料を作製し提供した。加えて、栽培育成した 8 種 26 点の植物の種子を研究試料として提供した。これまで導入した植物のうち 60 種 135 点の種子を冷蔵保存し、29 種 46 点の植物体を温室ならびに圃場にて保存している。

2) 違法性植物の外部形態に着目した特性分類

平成 21 年度～23 年度に栽培育成した植物の形態特性(8 属 31 種, 2012.2.8 現在)を別添 3 表 2 に示す。未開花個体における植物体の形態ならびに開花個体の花の形態を調査した結果、次の 4 つの種群が認められた。種群 A(アザミゲシ)は「花色が異なるタイプを有する種類」、種群 B(キンゴジカ属, キンゴジカモドキ属など)は「同種内の形態がほぼ安定している種類」、種群 C(コリファンタ属の高麗丸, ウニサボテン属の金盛丸など)は「同種内の未開花個体の形態がほぼ均一で安定している種群」、種群 D(コリファンタ属の帯角丸, ウニサボテン属の白盛丸など)は「同種内の形態がほぼ安定している種類栽培育成点数または成長途中段階のため形態タイプを判断できなかった種群」であることが明らかになった。

D. 結論

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

厚生労働省の指定薬物分析用標品として3化合物を調製・確保した。キラルカラムを用いた LC-CD および LC-MS 分析により, CCH 及びそのトランス体, また CP-47,497 の光学分離分析法を開発し, ラセミ体として流通違法ドラッグ製品に混入されていることを明らかにした。合成カンナビノイド類 12 化合物と大麻活性成分 3 化合物について, 複数の展開溶媒及び検出試薬を用いた TLC 法, GC-MS, LC-MS による一斉分析法を開発した。違法ドラッグ製品流通実態調査結果として, 平成 21 年度は新規流通違法ドラッグ成分として合成カンナビノイド 3 化合物, フェネチルアミン系 3 化合物, カチノン誘導体 1 化合物, トリプタミン系 1 化合物を単離同定した。平成 22 年度は, 新規化合物としてカンナビペリジエタノン及び RCS-4 *o*-isomer を単離同定すると共に, 新規流通合成カンナビノイド 7 化合物, カチノン誘導体 4 化合物, フェネチルアミン系 1 化合物を同定した。さらに平成 23 年度は, 新規化合物として APICA 及び APINACA の 2 化合物を単離・同定し, 新規流通合成カンナビノイド 13 化合物 (3 化合物は推定), カチノン誘導体 7 化合物, その他 6 化合物を同定した。平成 23 年度買上製品からは, 前年度以前と比較して, 麻薬, 向精神薬, 指定薬物等の規制薬物が検出される割合が増加した。また, 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認められるようになった。新規流通違法ドラッグ成分の中枢薬理活性について 3 種類の方法を用いて評価を行い, 8 化合物活性未知化合物について, 活性既知の規制薬物と同程度の中枢薬理作用を有する可能性を示唆した。さらに, 麻薬成分 *N*-OH-MDMA について, アルカリ条件下における *N*-脱メチル化反応機構を明らかにした。これらの成果は, 薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において, 指定薬物指定の判断根拠となる科学的データとして直接使用された。

2. 違法ドラッグの分析に関する研究(豊岡)

フェネチルアミン系およびピペラジン系指定薬物計 16 種類に対する高感度かつ迅速な分析法を構築することができた。また, 光学活性なアミン系指定薬物, カンナビシクロヘキサノール, CP47,497 に対する簡便かつ高感度なキラル分析法を開発した。開発した種々の分析法は, ヒト血液, 尿, 毛髪等の生体試料中の定性・定量分析に十分適用可能であると考えられたことから, 薬物乱用者の使用歴証明に応用できると期待される。また, 違法ドラッグ成分や不純物成分の光学異性体比測定にも適用可能であると考えられ, 製造方法や製造元, 入手経路解明のための有益な解析ツールになると期待される。

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)

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

4. 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)

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により, 合成カンナビノイドの中枢性作用を薬効評価できる事を示した。今後はこの評価系を, 違法ドラッグから検出された合成カンナビノイドの中枢性作用検討に用いる事で, 指定薬物として規制する為の科学的根拠を示し, 迅速に法規制に繋げる事に貢献できると考えられる。

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)

違法ドラッグ成分の中枢神経系の興奮若しくは抑制又は幻覚等の作用を検出する方法として, 動物実

験用脳波解析システムを用いて、動物の脳波の変化から薬物の薬理学的効果を判定する方法を検討した。その結果、合成カンナビノイド CCH は大麻活性成分 Δ^9 -THC と比較して長時間にわたり自発運動量を減少させが、JWH-018は、濃度依存的に減少作用は増強せず、濃度によっては Δ^9 -THC よりもその作用は弱かった。しかし、JWH-018 の脳波および自発運動量に対する作用は、CCH や Δ^9 -THC と比較してより早く発現した。メキシタミンについては、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が、構造類似麻薬成分ケタミンはラットの自発運動量に有意差が認められなかった。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。なお、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 CCH 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、脳波パターンの違いにより薬物の作用が分類できる可能性が示唆された。

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)

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結果、ターネラ科ダミアナ (*Turnera diffusa*) が頻度高く用いられており、その他ゴマノハグサ科モウズイカ (*Verbascum* sp.) や西洋ハーブ(ティー) やサプリメントとして一般に流通している植物が用いられていた。実際に大麻の混入された製品、マクロメリンを有するサボテンなど、活性成分を有する植物が混入された製品も存在したが、多くは中枢薬理活性が報告されていない植物であった。ほとんどの製品でパッケージに表示されている植物とは異なる植物が混在し、また、合成カンナビノイド類の添加が認められていることから、植物自体は製品の基材として使用されていると考えられた。

また、国内在来種でもあるイネ科クサヨシ属クサヨシ (*Phalaris arundinacea* L.) について幻覚成分のトリプタミン系アルカロイド DMT および 5-MeO-DMT 含有量の季節変動調査を行った。その結果、少なくとも検討した全ての個体から DMT, 5-MeO-DMT が検出された。また、その含有量は夏から秋にかけて高濃度に蓄積されることが明らかとなった。今後は、国内にも帰化が確認されている *P. aquatica* についても検討する必要があると思われる。

7. 植物系違法ドラッグの活性成分の探索(高山)

違法ドラッグ市場で流通している植物 *Voacanga africana* の根皮に含有される Iboga type モノマーアルカロイドの 3,6-Oxidovoacangine と 5-Hydroxy-3,6-oxidovoacangine (新規化合物), Iboga-Vobasine-type ビスインドールアルカロイドの Voacamine に特異的な CB1 受容体アンタゴニスト作用が認められた(特許出願)。CB1 受容体阻害剤はうつ症状発現の可能性が指摘されていることから、本植物の乱用により、精神疾患を誘発する危険性が憂慮される。また、市場品「シクイチ」並びに栽培品より quinolizidine アルカロイド 25 種(内 13 種が新規化合物)を単離した。数種のアルカロイドに 5HT_{2A} アンタゴニスト活性, CB1 アンタゴニスト活性などの可能性が示唆された。乱用形態に準じたシクイチ発酵処理エキスは未発酵エキスと比較して、主なアルカロイドの含有量に差が認められた。

8. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培(飯田)

違法性植物の生育特性ならびに形態特性を把握し、種を正確に同定するためには、種子から栽培して芽生え、幼植物、成植物、開花、結実の植物の全成長過程を調査し、これらの結果を総合的に検討する必要があることが明らかになった。

別添 3 表 3 の 2009~2011 年に導入した違法ドラッグ関連植物一覧に、植物の詳細(種子島導入番号、植物名、科名、導入先、導入形態、栽培育成状況、生存状況、開花、結実、特性調査、試料提供、種子提供、保存形態)についてまとめた。

厚生労働省は、平成24年1月24日に行われた医薬品等制度改正検討部会において、医薬品等監視の強化に係わる基本的考え方として、「指定薬物による健康被害の発生を防止するため、販売者に対する監視指導・取締りの強化に加え、より効果的な規制方法や効果的な情報提供等の方策について検討するべきである。」との取りまとめを行っている。また、より効果的な規制方法等については、1. 指定の包括的指定の導入に向けた検討、2. 指定薬物の指定の迅速化(指定薬物部会の開催頻度の増加等)について、今後、薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において検討が行われることが決まっている。国会においては、平成24年3月14日の衆議院厚生労働委員会において、「脱法ハーブ」についての質疑応答が行われるなど、違法ドラッグ問題に対する国民の関心は極めて高くなっている。欧米諸国においても、これら化合物の流通は大きな問題となっており、米国では、2011年3月1日からCCH, CP-47,497, JWH-018, JWH-073, JWH-200の5化合物を(2012年8月29日まで延長)、2011年10月21日からMDPV, メフェドロン(4-メチルメトカチノン), メチロンの3化合物を、それぞれTemporary Schedule I化合物として規制している。また、英国においては、2009年12月に合成カンナビノイド類、2010年4月にメフェドロンとその他カチノン誘導体、そして2010年7月にはナフィロン及びその関連化合物をSchedule I, Class B薬物として包括規制している。今後、日本においても、規制と新規流通化合物の出現とのイタチごっこを打破すべく、前述した通り、一定の構造を有する化合物について包括的に指定薬物として指定し、新規構造類似化合物の出現を防止する試みが検討される予定である。しかしながら、例えば合成カンナビノイドにおいては、英国で包括指定を行っている基本構造とは異なる様々な構造を有する化合物がすでに多数登場している(APICA, APINACA, JWB-307, JWH-030, その他)(別添1:図3)。また、化合物を指定せずに化合物群として規制を行うために、予め指定薬物に相当する化合物を提示し、分析用標品を準備

することは不可能である。従って、各分析鑑定機関において、検出した未知化合物が、実際に「包括指定」に相当する化合物か否かは、その化合物について分取精製を行い、NMR等を用いて構造決定を行ってはじめて判断が可能となるため、現場における混乱は免れない。包括指定の範囲をどのように設定するか、また、いかに実効性のある取締り(分析鑑定)が可能となるか、今後の課題と思われる。

本研究の成果は下記の厚生労働省の違法ドラッグ監視指導行政に関与した。

1. 平成21年8月薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、指定薬物指定の判断根拠となる科学的データを提示、指定薬物6化合物追加(平成21年10月21日公布,平成21年11月20日施行)。
2. 平成21年年11月16日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知 薬食監麻発1116第1号「指定薬物の分析について」
3. 平成22年6月30日薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、指定薬物指定の判断根拠となる科学的データを提示、指定薬物5物質追加(平成22年8月25日公布,平成22年9月24日施行)。
4. 平成22年年9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0914第5号「指定薬物の測定結果等について」
5. 平成23年2月22日薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、指定薬物指定の判断根拠となる科学的データを提示、指定薬物9物質追加(平成23年4月14日公布,平成23年5月14日施行)。
6. 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「指定薬物の測定結果等について」
7. 平成23年8月2日薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、指定薬物指定の判断根拠となる科学的データを提示、指定薬物9物質追加(平成23年9月20日公布,平成23年10月20日施行)。
8. 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」

9. 平成24年4月18日薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、9化合物指定薬物指定の判断根拠となる科学的データを提示予定。

その他、国立衛研では、平成22年1月26日(全国43都道府県の地方衛生研究所から55名が参加)、平成23年2月25日(全国44都道府県56名)及び平成24年1月27日(45都道府県55名)に、全国地方衛生研究所を対象とした指定薬物分析研修会議を担当した。また、研究代表者は、平成21年度には地方厚生局麻薬取締部鑑定官会議及び財務省関税中央分析所第46回税関分析研究発表会、平成22年度には日本薬学会関東支部市民講座及び日本法中毒学会特別講演、平成23年度には、EMCDDAが開催した First international multidisciplinary forum on new drugs (Lisbon, Portugal, May 2011)、における講演、同じく EMCDDA が主催した The first International Conference on Novel Psychoactive Compounds (Budapest, Hungary, March 2012)、日本薬学会第132年会シンポジウムにおいて、研究成果の一部として、違法ドラッグに関する講演を行った。平成21年度には、本研究を含む内容で、日本法中毒学会から吉村賞(学術奨励賞)を授与された。一方、地方衛生研究所及び科学捜査研究所等各検査機関へ、平成21年度は指定薬物分析標準品のべ96化合物を、平成22年度はのべ31化合物を、平成23年度はのべ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、平成23年度に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) 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) 中島憲一郎, 山原梢, 池田理恵, 和田光弘, 花尻瑠理, 黒田直敬:2種のピペリジン系デザイナードラッグの薬物動態学的相互作用に関する基礎的検討, 日本法中毒学会第28年会(2009.6)
- 3) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグ成分の分析法及び毛髪への移行性評価手法に関する研究, 日本法中毒学会大28年会(2009.6)(吉村賞受賞講演)
- 4) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグ研究に関する最近の話題, 日本法中毒学会第28年会シンポジウム(2009.6)
- 5) N. Uchiyama, J. Ogata, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Goda, Identification of cannabinoid analogs as new type of designer drugs in herbal products. TAIFT2009 (2009.8)
- 6) R. Kikura-Hanajiri, A. Miyajima-Tabata, M. Sunouchi, M. Kawamura, Y. Goda: Metabolic properties of *N*-OH-MDMA in rats and human, TIAFT2009 (2009.8)
- 7) 山下和秀, 関 俊哲, 豊岡利正, 稲垣真輔, 東達也, 花尻瑠理, 合田幸広:HPLC-電気化学検出法を用いたデザイナードラッグの簡便かつ高感度な分析法の開発, 日本分析化学会第58年会(2009.9)
- 8) 菊地博之, 内山奈穂子, 緒方 潤, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ製品の成分分析及び植物種の遺伝子解析, 日本生薬学会第56回年会(2009.9)
- 9) 十川千春, 十川紀夫, 大山和美, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 曾良一郎, 北山滋雄:メチロンのモノアミントランスポーター阻害効果と細胞毒性, 第116回日本薬理学会近畿部会(2009.11)
- 10) 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)
- 11) 緒方 潤, 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ製品に含まれる植物の基原種調査, 第46回全国衛生化学技術協議会(2009.11)
- 12) 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)
- 13) 花尻(木倉)瑠理:指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について, 平成21年度指定薬物分析研修会議講演(2010.1)
- 14) 内山奈穂子:合成カンナビノイド類含有製品の流通実態調査について, 平成21年度指定薬物分析研修会議講演(2010.1)
- 15) 緒方潤:植物系違法ドラッグ製品の基原植物調査について, 平成21年度指定薬物分析研修会議講演(2010.1)
- 16) 花尻(木倉)瑠理:指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について, 全国麻薬取締部鑑定官会議講演(2010.2)
- 17) 花尻(木倉)瑠理:指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について, 財務省関税中央分析所第46回税関分析研究発表会特別講演(2010.3)
- 18) 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)
- 19) 緒方 潤, 内山奈穂子, 菊地博之, 徳本廣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: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, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 20) 菊地博之, 内山奈穂子, 緒方 潤, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ“ブルーロータス”に含まれる向精神活性を有する化合物の探索研究, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 21) 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* 含有成分探索, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 22) 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:毛髪を中心としたラット生体試料中 dextromethorphan 及び levomethorphan の LC-MS/MS を用いた光学異性体分析について, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 23) 阿部圭輔, 池田理恵, 和田光弘, 花尻瑠理, 黒田直敬, 中島憲一郎:Methylphenidate 及びその代謝物 ritalinic acid の高感度 HPLC-過シウ酸エステル化学発光定量法の開発, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 24) 花尻瑠理, 身近に迫る薬物乱用～“ドラッグ”について正しい知識を！～日本薬学会関東支部市民講座・くすりと健康 2010 春季講演会(2010.5)
- 25) 平島晴生, 谷口さゆり, 稲垣真輔, 東 達也, 関俊哲, 豊岡利正, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:Diphenyl-2-pyrrolidinemethanol および methylphenidate の光学異性体分離, 第17回クロマトグラフィーシンポジウム, (2010.6)
- 26) 花尻(木倉)瑠理:カンナビノイド受容体が関与する違法ドラッグに関する最近の知見, 日本法中毒学会第29年会(2010.7)(特別招待講演)
- 27) 内山奈穂子, 河村麻衣子, 宮坂一善, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:違法ドラッグ製品から検出された新規流通合成カンナビノイド:アミノアルキルインドール化合物の同定, 日本法中毒学会第29年会(2010.7)
- 28) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Matsumoto, Z.L. Huang, Y. Urade, Y. Goda, Effects of synthetic cannabinoids on electroencephalogram power spectra in rats. TAIFT2010(2010.8)
- 29) 杉村康司, 飯田 修, 川原信夫, 緒方 潤, 丸山卓郎, 花尻瑠理, 合田幸広:違法ドラッグ関連植物クサヨシに見られる外部形態の変異と成分なら

- びに遺伝子情報との関係, 日本生薬学会第 57 回
年会 (2010. 9)
- 30) 栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子, 花尻瑠理,
合田幸広, 奥田晴宏; 定量的構造活性相関
(QSAR) 等による違法薬物の活性予測, 第 54 回
日本薬学会関東支部大会 (2010. 10)
- 31) 伊達英代, 寺内正裕, 新井清, 松尾健, 花尻
(木倉) 瑠理, 合田幸広: 「指定薬物」のスペクトル
データベース, 第 47 回全国衛生化学技術協議会
年会 (2010. 11)
- 32) 平島晴生, 谷口さゆり, 稲垣真輔, 東 達也, 関
俊哲, 豊岡利正, 花尻(木倉) 瑠理, 合田幸広:
HPLC-蛍光検出による光学異性体を含む指定薬
物の一斉分析法の開発, 第 20 回日本病院薬剤
師会東海ブロック学術大会・平成 22 年度日本薬
学会東海支部例会 (2010.11)
- 33) 花尻(木倉) 瑠理: 指定薬物の現状と違法ドラッ
グの分析法について, 平成 22 年度指定薬物分
析研修会議講演 (2011.2)
- 34) 内山奈穂子: 合成カンナビノイド類含有製品の
流通実態調査について, 平成 22 年度指定薬物
分析研修会議講演 (2011.2)
- 35) 緒方潤: 植物系違法ドラッグ製品の基原植物調
査について, 平成 22 年度指定薬物分析研修会
議講演 (2011.2)
- 36) 宮坂一善, 河村麻衣子, 内山奈穂子, 花尻(木
倉) 瑠理, 合田幸広: 違法ドラッグとして流通する
合成カンナビノイドの一斉分析法, 日本薬学会第
131 年会 (2011.3)
- 37) 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(合成カンナビノ
イド及びカチン誘導体)の同定 日本薬学会第
131 年会 (2011.3)
- 38) 稲垣真輔, 平島晴生, 谷口さゆり, 東 達也, 関
俊哲, 豊岡利正, 花尻(木倉) 瑠理, 合田幸広: フ
ェネチルアミン系違法ドラッグ成分のキラル誘導
体化法を利用した光学異性体分離, 日本薬学会
第 131 年会 (2011.3)
- 39) 栗原正明, 出水庸介, 佐藤由紀子, 花尻瑠理,
合田幸広, 奥田晴宏; 定量的構造活性相関
(QSAR) 等による活性予測の応用, 日本薬学会
第 131 年会 (2011. 3)
- 40) R. Kikura-Hanajiri: Drug Control in Japan
–Designated Substances–, First international
multidisciplinary forum on new drugs (Lisbon,
Portugal, May 2011)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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

- 素, 日本生薬学会第59回年会(2011.9, 千葉)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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)
- 50) 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)
- 51) 花尻(木倉)瑠理: 指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について, 平成 23 年度指定薬物分析研修会議講演(2012.2)
- 52) 内山奈穂子: 合成カンナビノイド類含有製品の流通実態調査について, 平成 23 年度指定薬物分析研修会議講演(2012.2)
- 53) 緒方潤: 植物系違法ドラッグ製品の基原植物調査について, 平成23年度指定薬物分析研修会議講演(2012.2)
- 54) 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)
- 55) 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).
- 56) 栗原 正明, 出水 庸介, 佐藤 由紀子: コンピュータ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)
- 57) 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)
- 58) 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)
- 59) 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)

2. 論文発表

- 1) M. Maruyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, H. Takayama, Y. Goda, The botanical origin of Kratom (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) available as abused drugs in the Japanese markets. *J. Nat. Med.*, 63(3), 340-4 (2009).
- 2) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Haijima, Y. Goda, Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product, *Chem. Pharm. Bull.*, 57(4), 439-441 (2009).
- 3) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Goda, Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product, *Forensic Toxicology*, 27(2), 61-66 (2009).
- 4) M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda, Simple and rapid screening for psychotropic natural products using Direct Analysis in Real Time (DART)-TOFMS, *Yakugaku Zasshi*, 129(6), 719-25 (2009).
- 5) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, T. Maruyama, M. Kitajima, H. Takayama and Y. Goda, Simultaneous Analysis of Opioid Agonists; Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine and Other Alkaloids in a Psychotropic Plant “Kratom”