

201235042A

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

違法ドラッグに関する分析情報の収集及び  
危害影響予測に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

(H24-医薬-一般-009)

研究代表者 花尻(木倉) 瑠理

平成25年3月

平成24年度 総括・分担研究報告書

違法ドラッグに関する分析情報の収集及び  
危害影響予測に関する研究

## 目次

### I. 総括研究報告

違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究

花尻(木倉)瑠理 ..... 1

### II. 分担研究報告

#### 1. 違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究

花尻(木倉)瑠理

合成カンナビノイド包括規制範囲の評価と包括範囲化合物の分析法について

花尻(木倉)瑠理 ..... 15

新規流通違法ドラッグの *in vitro* 活性評価について

花尻(木倉)瑠理 ..... 47

#### 2. 違法ドラッグの流通実態調査及び新規流通化合物の同定

内山 奈穂子

平成 24 年度前半買い上げ違法ドラッグ製品中の新規流通違法ドラッグ成分の同定

内山 奈穂子 ..... 65

平成 24 年度後半買い上げ違法ドラッグ製品中の新規流通違法ドラッグ成分の同定

内山 奈穂子 ..... 95

#### 3. 違法ドラッグの分析に関する研究

豊岡 利正

LC-TOF/MS を用いた指定薬物の代謝に関する研究

豊岡 利正 ..... 145

#### 4. 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 ..... 159

#### 5. 違法ドラッグの中枢神経シナプス作用に関する薬理的評価法

関野 祐子

マウス小脳スライス標本を用いた, 合成カンナビノイド系違法ドラッグの薬理作用評価

関野 祐子, 入江 智彦 ..... 163

#### 6. 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

カチノン系化合物  $\alpha$ -PVP 及び合成カンナビノイド MAM-2201 のラットの脳波に及ぼす作用に関する研究

内山 奈穂子 ..... 171

7. 違法ドラッグの中枢神経系に及ぼす影響評価	
和田 光弘	
違法ドラッグの中枢神経系に及ぼす影響評価	
和田 光弘	..... 181
8. 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	..... 201
植物系違法ドラッグ製品として今後使用が懸念される植物種調査について	
緒方 潤	..... 207
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	..... 213

## 違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究

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: 2007 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して, 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, 違法ドラッグ製品 483 製品を試買し, 合計 43 種類の新規流通違法ドラッグ成分(合成カンナビノイド及びその関連化合物 24, フェチルアミン系化合物 7, カチノン系 5, チオフェン系化合物 4, その他オピオイド受容体作動薬 AH-7921 及びピペラジン系化合物 MT-45, 合成ペプチド Noopept)を同定した。同定した 43 化合物のうち 18 化合物が平成 24 年度内及び平成 25 年 4 月に指定薬物に指定された(うち 2 化合物は包括指定)。平成 24 年度に導入された包括規制制度に対応し, 2009 年 9 月以降に試買した違法ドラッグ 1197 製品を対象として, 包括規制前後の合成カンナビノイド流通傾向について調査した。その結果, 少なくとも包括規制範囲のパブリックコメント募集が始まった平成 24 年 11 月以降, 包括範囲内の新規化合物は市場に登場しておらず, 常に流通の主流であったナフトイルインドール骨格を有する合成カンナビノイドの新たな出現はほぼ沈静化したと考えられた。しかし, 平成 24 年度以降, 従来流通していた化合物とは異なる構造を有する合成カンナビノイドの出現が顕著であり, また, 同一製品中から, 作用の異なる複数の化合物が検出される事例が増加した。なお, 規制する化合物の構造を個々には指定しない包括指定においては, 未知化合物が検出された場合, その化合物が包括指定範囲に相当するか否かを判断するためには, 実際に製品から化合物を精製してその構造を決定する必要が生じる。しかし, 未知化合物の構造決定を行うことが可能な分析機関は限られていることから, 規制範囲内の代表的な化合物について GC-MS 及び LC-MS の測定データを検討し, 規制範囲化合物である可能性を判断するためのスクリーニング手法を検討した。近年, 違法ドラッグが関与した健康被害が急増しているが, 次々と新規流通化合物が出現するため, 血液や尿試料から原因となる違法ドラッグ成分を特定することが困難となっている。そこで, 生体試料中薬物分析にも着目し, ヒト肝マイクロソーム画分を用いて, フェネチルアミン系 17 種類, カンナビノール系 3 種類, トリプタミン系 8 種類について代謝実験を行い, 得られた各代謝物について LC-TOF/MS による分析データを蓄積した。一方, 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。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を科学的に評価することを目的として, コンピューターを用いた化学計算による化合物のインシリコ評価法により, 3 種類の活性未知新規流通違法ドラッグ成分の活性予測を行った。さらに, 11 種類の活性未知新規流通カチノン系及びフェネチルアミン系化合物について, ラット脳より調製したシナプトソーム画分を用いて, モノアミン(ドーパミン, ノルエピネフリン, セロトニン)再取込に対する阻害作用を検討し, 構造類似麻薬化合物と同等の活性を有することを示した。また, 15 種類の活性未知合成カンナビノイドに対し

て、カンナビノイド受容体(CB1, CB2)に対する親和性を測定し、いずれも大麻活性成分  $\Delta^9$ -THC と同等以上の親和性を有することを示した。特に平成 24 年に死亡事例や多くの他害事故を引き起こした MAM-2201 では、急性毒性が報告されている構造類似化合物 JWH-122 の 9.5 倍の CB1 受容体親和性を示した。MAM-2201 については、さらに、マウス小脳スライス標本をモデルとし、パッチクランプ法を用いて、小脳の平行線維-プルキンエ細胞間のグルタミン酸作動性興奮性神経伝達の指標である EPSC に対する合成カンナビノイドの抑制作用についても検討した。その結果、MAM-2201 は陽性対照薬である WIN 55,212-2 と同等の非常に強い中枢作用性を持つことが明らかとなった。また、MAM-2201 及び平成 24 年度違法ドラッグ成分として多くの製品から検出されたカチノン系化合物  $\alpha$ -PVP を対象とし、MAM-2201,  $\alpha$ -PVP を単独、または両化合物を混合したものを、それぞれラットの腹腔内に投与し、脳波および自発運動量の変化について検討を行った。その結果、両化合物を混合投与した場合、先に  $\alpha$ -PVP の作用が発現し、その後遅れて MAM-2201 の作用が発現すると考えられた。さらに、単独使用及び併用時における薬物の危険性評価を目的として、代表的な乱用薬物である MDMA 及びメタンフェタミンを対象として、マイクロダイアリス法により、各投与時の脳内におけるドパミン及びセロトニン、また脳内薬物の濃度をモニタリングした。併用投与群においては、脳内ドパミン濃度が有意に上昇し、脳内薬物濃度及び滞留時間も単独投与群と比較して増加傾向を示した。このことから、これら薬物を併用すると健康被害が増悪する可能性が示唆された。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 48 製品について、DNA の塩基配列から植物種の同定を行い、製品毎に使用される植物の分類を行った。その結果、今年度分析した試料からは幻覚性植物と疑われる DNA 塩基配列は検出されず、植物片の多くは欧州や日本などでもハーブティーなどに利用される植物種(マシュマロウ、カモミールなど)であった。例年、多くの製品で検出されていたダミアナ (*Turnera diffusa*) は、今年度は 1 製品のみからの検出であった。

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。

分担研究者(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

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  
薬理部長

豊岡 利正 静岡県立大学薬学部 教授

花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部第 3 室 室長

和田 光弘 長崎大学大学院医歯薬学総合  
研究科 准教授

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

緒方 潤 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部 主任研究官

河村 麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部

## A. 目的

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に行うものである。

近年、合成カンナビノイド類(いわゆる“脱法ハーブ”)やカチン誘導体(いわゆる“バスソルト”, “アロマリキッド”)のように、医薬品開発途上でメデイ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群の流通、及びそれらが及ぼす健康被害の急増が大きな社会問題となっている。特に平成 24 年以降、違法ドラッグが関与したと考えられる救急搬送事例(死亡事例を含む)や自動車事故等の他害事件の報告が著しく増加している。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。厚生労働省は規制の「いちごっこ」的状況を打破すべく、①指定薬物指定の迅速化、②構造類似体を一括して取り締まりの対象に指定する包括指定の導入、等の方針を打ち出した。また、濫用実態や依存性等の中核毒性が確認された指定薬物については、より厳しい規制区分である麻薬への指定を積極的に行うとした。これをうけて平成 24 年度においては、違法ドラッグの規制化が急速に進み、指定薬物 61 化合物(うち 2 化合物はさらに麻薬として指定、27 化合物は平成 25 年 4 月 30 日省令公布)、麻薬 12 化合物(うち 2 化合物は平成 25 年 4 月 26 日政令公布)が新規に指定された。また合成カンナビノイドのうち、ナフトイルインドール骨格に特定の置換基を有する化合物群 759 化合物(個別指定化合物を除く)が包括的に指定薬物として新たに指定された。

海外においても、平成 24 年度において、着実にこれら違法ドラッグの規制化は進んでいる。米国においては米連邦議会で審議されていた S. 3187: Food and Drug Administration Safety and Innovation Act が平成 24 年 7 月 9 日に制定され、

合成カンナビノイド 5 タイプの基本骨格に属する合成カンナビノイドが暫定的 Schedule I(2 年間、1 年間延長可)として規制対象化合物に加えられた。具体的には、CP-47,497 カンナビシクロヘキサノール、JWH-018、JWH-073、JWH-019、JWH-200、JWH-250、JWH-081、JWH-122、JWH-398、AM2201、AM694、RCS-4、RCS-8\*、JWH-203 を含む化合物である。また、その他物質として、メフェドロン、MDPV、2C-E、2C-D\*、2C-C、2C-I、2C-T-2、2C-T-4、2C-H\*、2C-N\*、2C-P\*(\*)は日本で規制対象外)が規制された。さらに、平成 25 年 4 月 12 日には、UR-144、XLR11 及び APINACA が暫定的 Schedule I(2 年間、1 年間延長可)として規制対象化合物に加えられた。英国においても、平成 24 年に、Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) が、合成カンナビノイドの従来の Schedule I, Class B 規制下における包括規制範囲を広げ、またメトキセタミン及びその関連化合物について包括的な規制を導入する等の勧告を出している。

本研究は、違法ドラッグの迅速な規制化と実効性ある取締りを可能とするために、違法ドラッグ含有製品(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 24 年度は、前年度に引き続き、下記の研究を行った。まず、全国的な流通実態調査を行い、速やかに問題となる新規流通化合物を同定した。そして、規制後に各検査機関において必須とされる各種分析データの整備を行った。また、今年度初めて導入された包括指定に対応し、包括規制前の合成カンナビノイド流通傾向、包括規制前後に検出された包括規制範囲化合物の傾向について調査した。さらに、GC-MS、LC-MS 分析を用いた包括範囲内の化合物のスクリーニング分析手法について検討した。問題となる違法ドラッグについて、近年増加している救急搬送時における対応を鑑み、*in vitro* 実験による代謝物の

推定及び分析法の検討を行った。一方、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、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、薬物投与動物の行動変化、脳波変化及び脳内アミン量変化による薬理学的効果の判定、マウス脳スライス標本におけるシナプス伝達の反応性を指標とした薬効評価、カンナビノイド受容体との結合能、モノアミントランスポーターにおけるモノアミン再取り込み阻害活性測定等による網羅的活性評価を行い、これら化合物の危害影響予測手法を検討した。植物系違法ドラッグについては、市場に流通する植物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、今後問題となりうる植物については、文献調査を行った。

## B. 研究方法

### 1. 違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究

#### 1) 合成カンナビノイド包括規制範囲の評価と包括範囲化合物の分析法について

国立衛研においてインターネットを通じて 2009 年 9 月～平成 25 年 3 月までに試買した 1197 製品(乾燥植物細片, 粉末, 液体, シート状等)を対象として、平成 24 年度に初めて導入された包括規制制度に対応し、包括規制前の合成カンナビノイド流通傾向、また包括規制前後に検出された包括規制範囲化合物の傾向について調査した。また、包括規制範囲化合物の分析法については GC-EI-MS 及び LC-ESI-MS を用いて検討を行った。

#### 2) 新規流通違法ドラッグの *in vitro* 活性評価について

新規流通 9 化合物を含めた合成カンナビノイド 15 化合物について、カンナビノイド CB1 及び CB2 受容体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。また、新規流通カチノン系化合物を中心とした活性未知の合計 11 化合物と ethcathinone (活性既知, 平成 25 年 3 月 1 日より麻薬として規制) を対象とし、ラット脳(線条体, 視床下部及び橋延髄) から調製したシナプトソーム画分を用いて、dopamine, norepinephrine, serotonin の 3 測定系において、モノアミン再取込に対する各化合物の阻害作用 (IC<sub>50</sub> 値) について検討した。

### 2. 違法ドラッグの流通実態調査及び新規流通化合物の同定

#### 1) 平成 24 年度前半買い上げ違法ドラッグ製品中の新規流通違法ドラッグ成分の同定

平成 24 年度前半にインターネットを介して購入した違法ドラッグ 219 製品(乾燥植物細片または粉末, 液体)のメタノール抽出液について GC-MS 及び LC-MS 分析を行った。そのうち、未知の成分が検出された製品から各化合物を単離し、NMR 分析により同定を行った。また、標準品があるものについては直接比較し、同定した。

#### 2) 平成 24 年度後半買い上げ違法ドラッグ製品中の新規流通違法ドラッグ成分の同定

平成 24 年度後半にインターネットを介して購入した違法ドラッグ 264 製品(乾燥植物細片または粉末, 液体)について 2.1) と同様に検討を行った。

### 3. 違法ドラッグの分析に関する研究

#### LC-TOF/MS を用いた指定薬物の代謝に関する研究

ヒト肝マイクロソーム画分を用いてフェネチルアミン系 17 種類, カンナビノール系 3 種類, トリプタミン系 8 種類について代謝実験を行った。反応後 UPLC-TOF/MS で測定することにより、その分子量に相当する *m/z* 値から構造を予測した。さらに代謝物予測ソフトを用いて、その推定構造の妥当性を考察した。

#### 4. 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—

活性未知化合物の 4-エチルメカチノン及び 6-APB について、2D-QSAR(定量的活性相関)法及びファーマコフォアフィンガープリント法の 2 つの方法で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、(+)-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化合物 1~10 の実測活性値 (ED<sub>50</sub> 値)を採用した。

## 5. 違法ドラッグの中樞神経シナプス作用に関する薬理的評価法

—マウス小脳スライス標本を用いた、合成カンナビノイド系違法ドラッグの薬理作用評価—

マウス小脳スライス標本をモデルとして用いて神経伝達物質放出に対する抑制作用を検討するために、パッチクランプ法を用いて、平行線維-プルキンエ細胞間の興奮性シナプス後電流 (EPSC) に対する合成カンナビノイドの抑制作用の用量依存性について定量的に測定した。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。

## 6. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究

—カチノン系化合物  $\alpha$ -PVP 及び合成カンナビノイド MAM-2201 のラットの脳波に及ぼす作用に関する研究—

違法ドラッグ成分の中樞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的効果を判定する方法を検討した。平成 24 年度違法ドラッグ成分として多くの製品から検出されたカチノン系化合物  $\alpha$ -PVP(平成 25 年 3 月より麻薬指定)及び合成カンナビノイド MAM-2201(平成 25 年 5 月より麻薬予定)を対象とし、 $\alpha$ -PVP, MAM-2201 を単独、または両化合物を混合したものを、それぞれラットの腹腔内に投与し、脳波および自発運動量の変

化について検討を行った。動物実験は、大阪バイオサイエンス研究所の「動物実験に関する指針」を厳守し、動物福祉の観点に基づいて、適切な実験計画、実験手技のもとで実施した。

## 7. 違法ドラッグの中樞神経系に及ぼす影響評価

MDMA 及びメタンフェタミン(MP)併用時における薬物の危険性評価を目的として、拘束下のラットを MDMA 単独投与群(12, 25 mg/kg), MP 単独投与群(10 mg/kg), MDMA(12 mg/kg)及び MP(10 mg/kg)併用投与群の 4 群に分割し、脳内におけるドパミン(DA)及びセロトニン(5-HT)及び脳内薬物の濃度をモニタリングした。なお、本研究で行った動物実験は、長崎大学動物実験委員会の承認を得て行った。

## 8. 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「脱法ハーブ」製品 48 製品(植物体乾燥(刻み)品)を使用した。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。各植物片について DNA を抽出・精製し、葉緑体 DNA 上の 4 領域および核ゲノムの ITS 領域を、植物共通プライマーを用い増幅後、各増幅産物の塩基配列を決定し、国際塩基配列データベース (DDBJ/EMBL/GenBank) および BOLD systems に登録されている配列と比較した。

### 2) 植物系違法ドラッグ製品として今後使用が懸念される植物種調査について

違法ドラッグ市場において、今後、流通の可能性が示唆される植物種について、近年、研究および分析が行われた「幻覚性植物」、「アルカロイド」などの文献検索を、過去 10 年について SciFinder および PubMed を用いて行った。

## C. 結果及び考察

### 1. 違法ドラッグに関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究

#### 1) 合成カンナビノイド包括規制範囲の評価と包括範囲化合物の分析法について

少なくとも包括規制範囲のパブリックコメント募集が始まった平成 24 年 11 月以降、包括範囲内の新規化合物は市場に登場しておらず、常に流通の主流であったナフトイルインドール骨格を有する合成カンナビノイドの新たな出現はほぼ沈静化したと考えられた。ただし、平成 24 年度以降、従来の流通化合物には見られない様々な構造を有する違法ドラッグが次々と違法ドラッグ市場に登場しており、その対応が急務となっている。なお、naphthoylindole 構造を有する化合物は、GC-EI-MS 及び LC-ESI-MS 分析において、フラグメンテーションを起こす部位が決まっているため、例えば、JWH-018 を基準に考えると、どのフラグメントイオンの  $m/z$  がどのぐらい変化したかを検討すれば、アルキル側鎖、インドール構造、ナフチル構造にどのような置換基が導入されたかが推測できると考えられた。ただし、これら質量分析ではどの位置に置換基が導入されたかまでは推測不可能であるため、推測する構造に相当する分析用標品を用いて確認分析を行うことができない場合は、対応するピークを分取精製して、NMR 等で構造を決定する必要がある。

#### 2) 新規流通違法ドラッグの *in vitro* 活性評価について

モノアミン再取り込み阻害作用を検討した 12 化合物のうち、3 級アミンである 4-methoxy-*N,N*-dimethylcathinone 以外の化合物において、阻害作用が認められた。特に、欧州で複数の死亡事例を含む健康被害が問題となった 5-IT が極めて強い作用を示し、その dopamine 再取り込み阻害作用は、平成 24 年度に麻薬として規制された ethcathinone の約 30 倍の値を示した。また、 $\alpha$ -PBP 及び  $\alpha$ -PVT 等、pyrrolidinyl 基を有する化合物において強い dopamine 再取り込み阻害作

用が認められた。一方、15 種類の測定対象合成カンナビノイドすべてにおいて、カンナビノイド CB1 及び CB2 受容体結合能が認められた。この中で、平成 24 年に日本国内で広く流通し、その健康被害が問題となった違法ドラッグのひとつ、MAM-2201 において特に強い CB1 受容体結合能が認められ、急性毒性が報告されている構造類似化合物 JWH-122 の 9.5 倍の値を示した。その他、APICA *N*-(5-fluoropentyl) analog 等、MAM-2201 と同様にインドール構造の *N*-アルキル側鎖末端にハロゲン置換基を有する化合物に、比較的強い CB1 受容体結合能が認められた。

#### 2. 違法ドラッグの流通実態調査及び新規流通化合物の同定

##### 1) 平成 24 年度前半買い上げ違法ドラッグ製品中の新規流通違法ドラッグ成分の同定

製品中から新規流通違法ドラッグ成分として、15 化合物を同定した。合成カンナビノイド及びその関連化合物としては 10 化合物を検出した。その内訳としては、全く新しいタイプの化合物 URB-754 及びその反応生成物 (Reaction product of URB-754 with 4-Methylbuphedrone),

pyridinoylindole 型の

5-Fluoropentyl-3-pyridinoylindole,

cyclopropylindole 型の UR-144 及び 5FUR-144

(XLR-11), 従来の naphthoyl indole 型の

JWH-213 , (4-Ethyl-naphthyl)-AM-2201

(EAM-2201) 及び JWH-398 , さらに ,

indazole-diamide 型の *N*-(1-Amino-3-methyl-

1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxa-

midamide (AB-PINACA) 及び *N*-(1-Amino-

3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-

-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA) であ

った。このうち、AB-PINACA は新規化合物であ

った。また、その他の新規流通違法ドラッグ成分

としては、カチノン系化合物類として、

Pentedorone の異性体 Isopentendorone, フェネチル

アミン系化合物として 5-IAI, 25I-NBOMe,

2C-C-NBOMe, 25H-NBOMe の 4 化合物を検出

した。今回検出された 15 化合物のうち、8 化合物は平成 24 年度に指定薬物として規制され、2 化合物は平成 25 年度早々に指定薬物として指定された。また、最近の傾向として、合成カンナビノイドがカチノン系化合物やフェネチルアミン系化合物などと同一製品中から検出される例が増加していることから、作用の異なる化合物を同時に摂取することにより生じる健康被害も危惧される。

## 2) 平成 24 年度後半買い上げ違法ドラッグ製品中の新規流通違法ドラッグ成分の同定

製品中から新規流通違法ドラッグ成分として、28 化合物を同定した。合成カンナビノイド及びその関連化合物としては 14 化合物を検出した。その内訳としては、quinolinyl carboxylate 型の QUPIC, QUCHIC, QUPIC *N*-(5-fluoropentyl) analog 及びその合成成分である 8-Quinololinol, indazole-diamide 型の ADB-FUBINACA, ADBICA, adamantyl 型の APICA *N*-(5-fluoropentyl) analog, APINACA *N*-(5-fluoropentyl) analog, AB-001 *N*-(5-fluoropentyl) analog, cyclopropylindole 型の UR-144 *N*-(5-chloropentyl) analog, UR-144 *N*-(5-bromopentyl) analog 及び A-834735, 従来の naphthoylindole 型の JWH-122 *N*-(5-chloropentyl) analog, AM-2201 4-methoxynaphthyl analog (4-MeO-AM-2201) であった。フェネチルアミン系化合物として 25B-NBOMe, 2-Methoxyamphetamine, 4-Methylbuphedrine の 3 化合物、カチノン系化合物として 4-Methoxy- $\alpha$ -PVP, MPBP, MPHP, MDPPP の 4 化合物を検出した。さらに、チオフェン系化合物  $\alpha$ -Pyrrolidinovalerothiophenone ( $\alpha$ -PVT) 及び 3 種類のプロモチオフェン化合物、その他に、AH-7921, ピペラジン系化合物 MT-45 (I-C6), 合成ペプチド Noopept を検出した。今回検出された 28 化合物のうち、2 化合物は平成 24 年度に包括指定薬物として規制され、6 化合物は平成 25 年度早々に指定薬物として指定された。

また、合成カンナビノイドと共に、チオフェン系化合物や合成ペプチドなどが同一製品から検出されており、違法ドラッグ成分が多様化していることがうかがえる。

## 3. 違法ドラッグの分析に関する研究

### LC-TOF/MS を用いた指定薬物の代謝に関する研究

フェネチルアミン系 17 種類、カンナビノール系 3 種類、トリプタミン系 8 種類について代謝実験を行い、UPLC-TOF/MS で測定した。その結果、代謝物の多くは芳香環上のメキシル基の脱メチル体およびベンジル位の水酸化体であることが明らかとなり、代謝物検索ソフトを用いた予測とほぼ相違ないことを確認した。今後は、マイクロソーム量や酵素反応の条件等を精査し、代謝物の収率をあげること、それに伴って生成する新たな代謝物を確認することが必要と考えられる。本法は、微量で代謝物を予測することができるため、様々な指定薬物の代謝実験に応用できるものと思われる。

### 4. 違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究

#### ー違法ドラッグ成分の活性評価法の開発ー

エチルメトカチノン及び 6-APB 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、2D-QSAR(定量的活性相関)法及びファーマコフォアフィンガープリント法の 2 方法で評価した。4-エチルメトカチノン及び 6-APB は、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。

### 5. 違法ドラッグの中樞神経シナプス作用に関する薬理的評価法

#### ーマウス小脳スライス標本を用いた、合成カンナビノイド系違法ドラッグの薬理作用評価ー

陽性対照薬である WIN 55,212-2 mesylate の EPSC の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) は 0.66  $\mu$ M であった。次に最近、違法ドラッグ中から検出された MAM-2201 に対して同様の実験を行ったところ、

IC50 値は 0.53  $\mu\text{M}$  であった。この結果から MAM-2201 は興奮性シナプス伝達に対して陽性対照薬と同等かそれ以上の抑制作用を示すことがわかり、強い中枢作用性を持つことが判明した。この結果は MAM-2201 の中枢作用性を、脳スライス標本を用いた電気生理学的応答の測定実験で示した初めての報告である。MAM-2201 の中枢作用性の蓋然性の高さを、実際の脳の反応性の変化に基づいて示しており、法規制の対象とするための強い科学的根拠となる。

## 6. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究

—カチノン系化合物  $\alpha$ -PVP 及び合成カンナビノイド MAM-2201 のラットの脳波に及ぼす作用に関する研究—

$\alpha$ -PVP 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。従って、 $\alpha$ -PVP は興奮作用を有することが示された。一方、MAM-2201 はラットの自発運動量に有意差はほぼ見られなかったが、脳波に対しては有意な変化が認められた。次に、 $\alpha$ -PVP と MAM-2201 を混合投与した場合、投与初期に自発運動量を有意に増加させ、その後有意に減少させた。また、投与 2 時間後からラットの脳波に有意な変化を与え、その変化は MAM-2201 と類似のスペクトルパターンを示した。従って、両化合物を混合投与した場合、先に  $\alpha$ -PVP の作用が発現し、その後遅れて MAM-2201 の作用が発現すると考えられた。さらに、いずれの場合もラットの脳波に有意な変化が生じた。

## 7. 違法ドラッグの中枢神経系に及ぼす影響評価

MDMA 及び MP 併用投与群の DA 濃度 ( $\text{AUC}_{0-600}$ : 243.4  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ ) が、MDMA 単独投与群 (29.9  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  for 12 mg/kg; 123.4  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  for 25 mg/kg) と比較して有意に上昇した ( $P<0.05$ )。一方、5-HT は併用群では他群と比較して増加傾向を示したが、有意差は見られなかった。また、併用投与群の MDMA の  $\text{AUC}_{0-600}$  (689.8  $\mu\text{g}\cdot\text{min/L}$ ) は MDMA 12 mg/kg

単独投与群 (348.0  $\mu\text{g}\cdot\text{min/L}$ ) と比較して増加傾向を示し、併用群の MP 滞留時間 (210.3 min) は MP 単独投与群 (123.0 min) と比較して有意な延長が観察された ( $P<0.05$ )。これらの結果から、MDMA を MP と併用すると健康被害が増悪する可能性が示唆された。

## 8. 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

“合法ハーブ”と称する違法ドラッグ製品 48 製品の DNA 塩基配列を指標とした基原植物の同定を行った。その結果、48 製品中、最も検出された植物種は *Althaea officinalis* (マシュマロウ、ウスベニタチアオイ) で 28 製品から検出された。また、昨年まで最も検出されていた *Turnera diffusa* (ダミアナ) は、わずか 3 製品であった。今年度は大麻などの幻覚性植物は検出されなかった。

### 2) 植物系違法ドラッグ製品として今後使用が懸念される植物種調査について

調査した結果、文献数の多い植物種のほとんどは、すでに国内で法規制下にある植物、生薬・漢方薬・西洋ハーブとして使用実態のある植物、または過去に違法ドラッグ市場 (インターネットサイト) で販売していた植物であった。一方、“Shamanic Extracts”, “African dream herb (root)”として紹介されている「Ubulawu」は、Ayahuasca 同様、数種の植物を混ぜて経口摂取するものであるが、その化学的な成分の同定ではなく、今後の調査が必要と思われた。今回の調査結果は、今後、流通が懸念される植物系違法ドラッグ製品の基礎的資料となると考えられる。

## D. 結論

2007 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して、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、違法ドラッグ製品 483 製品を試買し、合計 43 種類の新規流通違法ドラッグ成分(合成カンナビノイド及びその関連化合物 24, フェチルアミン系化合物 7, カチノン系 5, チオフェン系化合物 4, その他オピオイド受容体作動薬 AH-7921 及びピペラジン系化合物 MT-45, 合成ペプチド Noopept)を同定した。同定した 43 化合物のうち 18 化合物が平成 24 年度内及び平成 25 年 4 月に指定薬物に指定された(うち 2 化合物は包括指定)。平成 24 年度に導入された包括指定制度に対応し、2009 年 9 月以降に試買した違法ドラッグ 1197 製品を対象として、包括規制前後の合成カンナビノイド流通傾向について調査した。その結果、少なくとも包括規制範囲のパブリックコメント募集が始まった平成 24 年 11 月以降、包括範囲内の新規化合物は市場に登場しておらず、常に流通の主流であったナフトイルインドール骨格を有する合成カンナビノイドの新たな出現はほぼ沈静化したと考えられた。しかし、平成 24 年度以降、従来流通していた化合物とは異なる構造を有する合成カンナビノイドの出現が顕著であり、また、同一製品中から、作用の異なる複数の化合物が検出される事例が増加した。包括規制制度においては、規制する化合物の構造を個々には指定ことから分析鑑定現場で混乱を生じる恐れがある。そこで、規制範囲内の代表的な化合物について GC-MS 及び LC-MS の測定データを検討し、規制範囲化合物である可能性を判断するためのスクリーニング手法を検討した。生体試料中薬物分析にも着目し、ヒト肝ミクロソーム画分を用いて、フェネチルアミン系 17 種類、カンナビノール系 3 種類、トリプタミン系 8 種類について代謝実験を行い、得られた各代謝物について LC-TOF/MS による分析データを蓄積した。一方、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を科学的に

評価することを目的として、コンピューターを用いた化学計算による化合物のインシリコ評価法により、3 種類の活性未知新規流通違法ドラッグ成分の活性予測を行った。さらに、11 種類の活性未知新規流通カチノン系及びフェネチルアミン系化合物について、ラット脳より調製したシナプトソーム画分を用いて、モノアミン(ドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン)再取込に対する阻害作用を検討し、構造類似麻薬化合物と同等の活性を有することを示した。また、15 種類の活性未知合成カンナビノイドに対して、カンナビノイド受容体(CB1, CB2)に対する親和性を測定し、いずれも大麻活性成分  $\Delta^9$ -THC と同等以上の親和性を有することを示した。特に平成 24 年度に死亡事例や多くの他害事故を引き起こした MAM-2201 では強い親和性が認められ、急性毒性が報告されている構造類似化合物 JWH-122 の 9.5 倍の CB1 受容体親和性を示した。MAM-2201 については、さらに、マウス小脳スライス標本をモデルとし、パッチクランプ法を用いて、小脳の平行線維-プルキンエ細胞間のグルタミン酸作動性興奮性神経伝達の指標である EPSC に対する合成カンナビノイドの抑制作用についても検討した。その結果、MAM-2201 は非常に強い中枢作用性を持つことが明らかとなった。また、MAM-2201 及び  $\alpha$ -PVP を対象とし、MAM-2201、 $\alpha$ -PVP を単独、または両化合物を混合したものを、それぞれラットの腹腔内に投与し、脳波および自発運動量の変化について検討を行った。その結果、両化合物を混合投与した場合、先に  $\alpha$ -PVP の作用が発現し、その後遅れて MAM-2201 の作用が発現すると考えられた。さらに、単独使用及び併用時における薬物の危険性評価を目的として、代表的な乱用薬物 MDMA 及びメタンフェタミンを対象として、マイクロダイアリス法により、各投与時の脳内におけるドパミン及びセロトニン、また脳内薬物の濃度をモニタリングした。併用投与群においては、脳内ドパミン濃度が有意に上昇し、脳内薬物濃度及び滞留時間も単独投与群と比較して増加傾

向が認められ、これら薬物を併用すると健康被害が増悪する可能性が示唆された。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 48 製品について、DNA の塩基配列から植物種の同定を行い、製品毎に使用される植物の分類を行った。その結果、今年度分析した試料からは幻覚性植物と疑われる DNA 塩基配列は検出されず、植物片の多くは欧州や日本などでもハーブティーなどに利用される植物種（マシュマロウ、カモミールなど）であった。

平成 24 年度は、合成カンナビノイドのナフトイルインドール骨格を有する化合物のうち、特定の範囲の化合物群について包括的に規制を行う、「包括指定」が指定薬物制度に初めて導入された。上述のように、包括指定導入と前後して、ナフトイルインドール骨格を有する合成カンナビノイドの新たな出現はほぼ沈静化したと考えられた。しかし、包括指定導入と前後して、様々な構造を有する合成カンナビノイドが次々と違法ドラッグ市場に登場しており、その対応が急務となっている。一方で、近年その流通が問題となっている合成カンナビノイドやカチノン誘導体の他に、25I-NBOMe や 2C-C-NBOMe のように極めて強いセロトニン 5HT<sub>2A</sub> 受容体活性を有するフェネチルアミン系化合物（両化合物とも、平成 24 年度内にすでに指定薬物として指定）、さらに MT-45 や AH-7921 のようにオピオイド受容体に強いアゴニスト活性を示し、依存性形成の恐れがある化合物が出現した。違法ドラッグをめぐる状況も新たな局面を迎えたと考えられる。引き続き、違法ドラッグ流通に対し、厳重な監視体制が必要であると思われる。

上記の研究結果の一部は、平成 24 年 4 月 18 日、8 月 30 日、10 月 16 日、11 月 28 日及び平成 25 年 2 月 15 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 24 年厚生労働省令第 90 号/平成 24 年 6 月 1 日公布、平成 24 年厚生労働省令第 146 号/平成 24 年 10 月 17 日公布、平成 24 年厚生労働省令第 159 号/平成 24 年 12 月 17 日公布、平成 25 年厚生労働省令第 19 号/平成 25 年 2 月 20 日公布、平成 25 年厚生労働省令第 64 号/平成 25 年 4 月 30 日公布）により新たに指定薬物として合計 61 化合物指定が新たに指定薬物として規制された。さらに、そのうち  $\alpha$ -PVP（平成 25 年 1 月 30 日政令第 20 号）及び MAM-2201（平成 25 年 4 月 26 日政令第 128 号）についてはすでに麻薬に指定された。また、上記新規指定薬物について、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 24 年 6 月 28 日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発 0628 第 1 号、平成 24 年 11 月 6 日薬食監麻発 1106 第 1 号、平成 25 年 1 月 7 日薬食監麻発 0107 第 1 号「指定薬物の測定結果等について」）。さらに、研究成果の一部については、平成 25 年 2 月 22 日に、厚生労働省の依頼により国立衛研で開催した「平成 24 年度指定薬物分析研修会議」（全国 46 都道府県の地方衛生研究所から 62 名が参加）において説明を行った。なお、平成 24 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 103 化合物を交付した。その他、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

MAM-2201 は、平成 24 年度に最も流通した違法ドラッグ成分のひとつであり、交通事故等を含む他害事故にも数多く係わっている可能性が指摘されている。今回の *in vitro* 評価において、カンナビノイド CB1 受容体に対する親和性が極めて強いことが示され、本化合物による健康被害が憂慮される(平成 25 年 4 月中に麻薬として指定が政令公布予定)。また、日本においては今のところ流通が認められていないが、欧州において死亡事例を含む健康被害が報告されている 5-IT については、極めて強いモノアミン再取り込み阻害作用(特に dopamine 及び norepinephrine)が認められ、本化合物についても日本での流通が認められた場合、健康被害が憂慮される(平成 25 年 1 月 16 日より指定薬物として規制)。

## F. 研究発表

### 1. 学会・講演発表

- 1) Kikura-Hanajiri, R., Kawamura, M., Uchiyama, N., Goda, Y.: Survey of the trend in the abuse of designer drugs in Japan from 2002 to 2011. The 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2012) (2012. 6, Hamamatsu).
- 2) Uchiyama, N., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri R., Goda Y.: Identification of two new adamantyl amide type synthetic cannabinoids, APICA and APINACA, and the detection of newly distributed designer drugs in illegal products sold in Japan. The 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2012) (2012. 6, Hamamatsu).
- 3) Ogata, J., Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: The botanical origins of blended herbal products (“Spice”-like products) containing synthetic cannabinoids, The 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2012) (2012. 6, Hamamatsu).
- 4) Sugimoto, Y., Wada, M., Ikeda, R., Crabtree, B.L., Evans, C., Montgomery, J.H., Kuroda, N., Nakashima, K.: Determination of methamphetamines in abusers’ hair: Usefulness of hair analysis in pre-registration for abusers, The 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2012) (2012. 6, Hamamatsu).
- 5) Kikura-Hanajiri, R., Uchiyama, N., Kawamura, M., Goda, Y.: Changes in the trends of the abuse of designer drugs and their legal status in Japan. 2012 NIDA International Forum -New and Emerging Psychoactive Substances: Second Interdisciplinary Forum- (June 2012, Palm Springs, California, USA).
- 6) 花尻(木倉)瑠理:「脱法ドラッグ」の流通実態と指定薬物制度について、平成 24 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 [シンポジウム 最新の薬物乱用問題:「脱法ハーブ」を含む「脱法ドラッグ」問題の最前線](2012.9, 札幌)。
- 7) 原宏士朗, 門間和音, 藤枝智美, 岡淳一郎, 渡邊俊樹, 白尾智明, 関野祐子: 光学的測定法により解析した扁桃体外側核における興奮/抑制バランスに対するカンナビノイドの作用, 第 35 回日本神経科学大会 (2012. 9, 名古屋)。
- 8) 柳沢朋美, 山口恭加, 小暮紀行, 北嶋満里子, 飯田修, 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 年会 (2012.9, 千葉)。
- 9) 花尻(木倉)瑠理: 指定薬物について, 第 49 回全国薬事指導協議会総会 (2012.11, 広島)。
- 10) 花尻(木倉)瑠理: 指定薬物制度と違法ドラッグ流通実態の変化について, 第 49 回全国衛生化学技術協議会 (2012.11, 高松)。

- 11) 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:  
平成 23 年度違法ドラッグ製品の全国買い上げ  
調査について, 第 49 回全国衛生化学技術協  
議会(2012.11, 高松).
- 12) 内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理,  
合田幸広:平成 24 年度新規流通違法ドラッグ  
成分の同定, 第 49 回全国衛生化学技術協議  
会年会(2012.11, 高松).
- 13) 高橋和長, 長谷川貴志, 西條雅明, 吹譯  
友秀, 元木裕二, 内山奈穂子, 花尻(木倉)  
瑠理, 合田幸広:千葉県における違法ドラッ  
グ検査結果について, 第 49 回全国衛生化学  
技術協議会(2012.11, 高松).
- 14) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグについてー  
いわゆる”脱法ハーブ”を中心にー, 違法薬  
物乱用防止講演会(2012.12, 北海道).
- 15) 葛島美季, 淵上由貴, 池田理恵, 和田光弘,  
黒田直敬, 中島憲一郎:MDMA 錠剤中に混  
在が確認されているメタンフェタミンとの相互作  
用リスクの評価, 第 29 回日本薬学会九州支部  
大会, (2012. 12, 熊本).
- 16) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグについてーい  
わゆる脱法ハーブを中心にー, 分析化学会 液  
体クロマトグラフィー研究懇談会(2013.3, 東  
京).
- 17) 原宏士朗, 藤枝智美, 入江智彦, 三輪秀樹,  
岡淳一郎, 白尾智明, 花尻-木倉瑠理, 合田幸  
広, 関野祐子:光学的測定法により解析した扁  
桃体における神経応答に対するカンナビノイド  
の作用, 第 90 回日本生理学会(2013.3, 東  
京).
- 18) 花尻(木倉)瑠理, 河村麻衣子, 菅野さな枝,  
永井智紀, 高田女里, 向井敏二, 合田幸広:い  
わゆる「脱法ハーブ」使用者生体試料からの薬  
物分析例, 日本薬学会第 133 年会(2013.3, 横  
浜).
- 19) 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:  
2012 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 133 年会(2013.3, 横浜).
- 20) 緒方潤, 花尻(木倉)瑠理, 吉松嘉代, 川原  
信夫, 阿久津守, 合田幸広:大麻種子 1 粒から  
の ISSR 法による系統識別, 日本薬学会第 133  
年会(2013.3, 横浜).
- 21) 栗原正明, 佐藤由紀子, 出水庸介: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 133 年会(2013.  
3, 横浜).
- 22) 正田卓司, 花尻(木倉)瑠理, 福原潔, 奥田  
晴宏, 合田幸広, 栗原正明:合成カンナビノイド  
代謝物の合成に関する研究, 日本薬学会第  
133 年会(2013. 3, 横浜).
- 23) 北島満里子, 岩井真澄, 小暮紀行, 花尻  
瑠理, 合田幸広, 高山廣光:キョウチクトウ科  
*Voacanga africana* 含有新規ビスインドール  
アルカロイドの構造解析, 日本薬学会第 133  
年会(2013. 3, 横浜).

## 2. 論文発表

- 1) Inagaki, S., Hirashima, H., Taniguchi, S.,  
Higashi, T., Min, J. Z., Kikura-Hanajiri, R.,  
Goda, Y., Toyooka, T. 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  
Testing and Analysis*, **4**(12), 1001-1008 (2012).
- 2) Wada, M., Yamahara, K., Ikeda, R., Kikura-  
Hanajiri, R., Kuroda, N., Nakashima K.:  
Simultaneous determination of *N*-benzyl  
piperazine and 1-(3-trifluoromethylphenyl)  
piperazine in rat plasma by HPLC- fluorescence  
detection and its application to monitoring of  
these drugs, *Biomed. Chromatogr.*, **26**, 21-25  
(2012).
- 3) Wada, M., Sugimoto, Y., Ikeda, R., Isono, K.,  
Kuroda, N., Nakashima, K.: Determination of



- methamphetamine in neonatal hair and meconium samples: estimation of fetal drug abuse during pregnancy, *Forensic Toxicol.*, **30**, 80-83 (2012).
- 4) Wada, M., Ochi, Y., Nogami, K., Ikeda, R., Kuroda, N., Nakashima K.: Evaluation of hair roots for detection of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse by use of an HPLC-chemiluminescence method, *Anal. Bioanal. Chem.*, **403**, 2569-2576 (2012).
- 5) Kikura-Hanajiri, R., Uchiyama, N., Kawamura, M., Goda, Y.: Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids and cathinone derivatives in Japan until early 2012. *Forensic Toxicol.* **31**, 44-53 (2013).
- 6) Kikura-Hanajiri, R., Uchiyama, N., Kawamura, M., Ogata, J., Goda, Y.: Prevalence of new designer drugs and their legal status in Japan, *Yakugaku Zasshi*, **133**, 31-40 (2013). [Review]
- 7) Uchiyama, N., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri R., Goda, Y.: URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Sci. Int.*, **227**, 21-32(2013).
- 8) Uchiyama, N., Matsuda, S., Wakana, D., Kikura-Hanajiri, R., Goda Y.: New cannabimimetic indazole derivatives, *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA), identified as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.*, **31**, 93-100 (2013).
- 9) 栗原正明, 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. *YAKUGAKU ZASSHI*, **133**, 13-16 (2013)
- 10) Ogata, J., Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs. *Forensic Sci. Int.*, **227**, 33-41 (2013).
- 11) Takahashi, K., Uchiyama, N., Fukiwake, T., Hasegawa, T., Saijou, M., Motoki, Y., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: Identification and quantitation of JWH-213, a cannabimimetic indole, as a designer drug in an herbal product. *Forensic Toxicol.* **31**, 145-150 (2013).
- 12) Kitajima, M., Iwai, M., Kogure, N., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Takayama, H.: *Aspidosperma*-*aspidosperma*-type bisindole alkaloids from *Voacanga Africana*. *Tetrahedron*, **69**, 796-801 (2013).
- 13) Uchiyama, N., Matsuda, S., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y.: Two new-type cannabimimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative  $\alpha$ -PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicol.* online available, DOI: 10.1007/s11419-013-0182-9 (2013).

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
特になし
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

—合成カンナビノイド包括規制範囲の評価と包括範囲化合物の分析法について—

研究要旨:合成カンナビノイド類については、もともとメディ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報告されていない化合物も存在し、次々と出現するこれら化合物について個々に規制を行うことに限界が生じていた。このような背景のもと、平成 24 年度に、合成カンナビノイドのうち、ナフトイルインドール骨格を有する化合物のうち、特定の範囲の化合物群について包括的に規制を行う、「包括規制」が初めて導入された。本研究では、本包括規制制度に対応し、包括規制前の合成カンナビノイド流通傾向、また包括規制前後に検出された包括規制範囲化合物の傾向について調査した。また、規制する化合物の構造を個々には指定しない包括指定においては、未知化合物が検出された場合、その化合物が包括指定範囲に相当するか否かを判断するためには、実際に製品から化合物を精製してその構造を決定する必要があるが生じる。しかし、未知化合物の構造決定を行うことが可能な分析機関は限られていることから、GC-MS, LC-MS 分析を用いた包括範囲内の化合物のスクリーニング分析手法について検討した。

研究協力者

河村 麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部

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

を標榜して販売されるいわゆる“脱法ハーブ”や、“バスソルト”“アロマリキッド”等として販売される興奮性アミン類(カチノン誘導体)含有製品による健康被害が急増して深刻な社会問題となっている。これらの化合物は、規制がかかると代わりに構造類似体が続々と出現するため、規制との「いちごっこ」的状況が続いている。特に平成 24 年以降、違法ドラッグが関与したと考えられる死亡事例や自動車事故等の他害事件が著しく増加しており(平成 24 年 4 月～10 月における他害事件は新聞報道だけでも 14 件)、国会や厚生科学審議会でもその対応が問われている。厚生労働省は、国、都道府県等が連携して監視・取締りを行えるような体制作りを進めるとともに、規制の「いちごっこ」的状況を打破すべく、①指定薬物指定の迅速化(薬事・食品衛生審議会指定薬物部会

#### 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、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一時期表面上減少した。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類を乾燥植物細片に混合した、大麻と類似の作用

開催頻度を現行の年 1,2 回から 4,5 回程度に増加, 海外での流通・規制実態を踏まえた指定の前倒し化), ②構造類似体を一括して取り締まりの対象に指定する包括指定の手法の検討を行う, 等の方針を打ち出した. また, 濫用実態や依存性等の中樞毒性が確認された指定薬物については, 依存性薬物検討会を随時開催し, より厳しい規制区分である麻薬への指定を積極的に行うとした. これをうけて, 平成 24 年度においては違法ドラッグの規制化が急速に進み, 5 回の指定薬物部会及び 3 回の依存性薬物検討会が開催され, 指定薬物 61 化合物(うち 27 化合物は平成 25 年 4 月 30 日省令公布), 麻薬 12 化合物(うち 2 化合物は平成 25 年 4 月 26 日政令公布)が新規に個別に規制された. また合成カンナビノイド(カンナビノイド受容体アゴニスト)のうち, ナフトイルインドール骨格に特定の置換基を有する化合物群 759 化合物(既に個別に指定されている化合物を除く)が新たに指定薬物として指定された.

本研究では, 平成 24 年度に初めて導入された包括指定について, 包括指定前の合成カンナビノイド流通傾向また包括指定前後に検出された包括範囲化合物の傾向について調査した. また, 規制する化合物の構造を個々には指定しない包括指定においては, 未知化合物が検出された場合, その化合物が包括指定範囲に相当するか否かを判断するためには, 実際に製品から化合物を精製してその構造を決定する必要がある. しかし, 未知化合物の構造決定を行うことが可能な分析機関は限られていることから, 通常行われている GC-MS, LC-MS 分析において, 包括範囲内の化合物のスクリーニング分析が可能か, その分析法について検討した.

## B. 研究方法

### 1. 試料

国立衛研においてインターネットを通じて 2009 年 9 月～2013 年 3 月までに試買した 1197 製品

(乾燥植物細片, 粉末, 液体, シート状等)を対象として, 含有化合物分析調査結果をもとに, 集計を行った.

### 2. 分析方法

「包括規制範囲化合物の分析法」(別紙 1 及び 2 を含む)において使用した GC-MS 及び LC-MS の測定条件は以下の通りである.

#### 【GC-MS】

##### 条件 1

カラム:HP-1MS(30 m × 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μm, Agilent 社製)

キャリアーガス:He, 0.7 mL/min

注入口温度:200°C, スプリットレス, 検出器温度:280°C, イオン化法:EI 法

カラム温度:80°C (1 min hold)-5°C/min-190°C (15 min hold)-10°C/min-310°C (10min hold)

##### 条件 2

カラム:HP-1MS(30 m × 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μm, Agilent 社製)

キャリアーガス:He, 1.1 mL/min

注入口温度:250°C, スプリットレス, 検出器温度:280°C, イオン化法:EI 法

カラム温度:200°C (1 min hold)-5°C/min-310°C (7 min hold)

#### 【HPLC-PDA-MS】

カラム:XBridge C18 (2.1 × 150 mm, 3.5 μm, Waters 社製)

移動相 A:0.1% ギ酸, 移動相 B:0.1% ギ酸 アセトニトリル/メタノール(60:40)

A:B 50:50 (0 min)-10:90 (30 min, 5 min hold)

流速:0.3 mL/min, カラム温度:40°C

注入量:1 μL

検出:ダイオードアレイ検出器(210-450 nm)及び質量検出器

質量分析条件

イオン化法:ESI 法, ポジティブモード, コーン電圧:30V, キャピラリー電圧:3000V

### C. 結果及び考察

1. 合成カンナビノイド包括指定前の流通実態に

ついて

Fig. 1 に、2012 年 7 月までに指定薬物として規制された合成カンナビノイドの構造を記載した。また、Fig. 2 及び Fig. 3 に、我々がインターネットを通じて違法ドラッグ製品の買い上げを行い、合成カンナビノイドの流通調査を始めた 2009 年の 9 月から、2012 年 7 月 1 日指定薬物規制まで、新たに指定薬物が規制された後どのように流通傾向が変化したかについて、合成カンナビノイドが検出された全 699 製品を対象として評価した結果を示した。

2009 年 11 月に最初に 3 化合物が指定薬物として規制される前に流通していた合成カンナビノイドは cyclohexylphenol と naphthoylindole 構造を有する化合物のみで、各 50% ずつであった。Cyclohexylphenol 構造を有する代表的な合成カンナビノイドであるカンナビシクロヘキサノール (CCH) や CP-47,497 が規制された後、cyclohexylphenol 構造を有する新たな化合物の出現は認められなかったが、その後、JWH-073 等の naphthoylindole 構造を有する化合物 (63%)、また JWH-250 などの phenylacetylindole 構造を有する化合物 (33%) の流通が広まった。2010 年 9 月 24 日に JWH-073 及び JWH-250 が指定薬物として規制された後は、JWH-081, JWH-122 等のカンナビノイド CB1 受容体に強い親和性を示す naphthoylindole 構造 (80%) が流通の主流となったが、JWH-251 などの phenylacetylindole 構造 (11.5%) や benzoylindole 構造 (8.5%) を有する化合物の流通も認められた。2011 年 5 月に上記化合物が指定薬物として規制された前後から、JWH-210 や AM-2201 などの naphthoylindole 構造 (58.5%) を有する化合物が極めて多数流通した。また、JWH-203 などの phenylacetylindole 構造 (24%) や極めて高いカンナビノイド CB1 受容体親和性を有し被害事例も出た AM-694 や RCS-4 などの benzoylindole 構造 (17.3%) の流通も問題となった。2011 年 10 月にこれらの化合物が規制を受けた後は、国内で多数の健康被害を

出した MAM-2201 及びその構造類似体 JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog, また AM-1220 などの naphthoylindole 構造 (41.9%) や AM-2233 などの benzoylindole 構造 (20.4%) の流通が認められた。その一方で、CB-13, APICA, APINACA, UR-144, XLR11 など、従来流通していた cyclohexylphenol, naphthoylindole, phenylacetylindole, benzoylindole 以外の構造 (36%) を有する化合物の流通が顕著となった。合成カンナビノイドが国内の違法ドラッグ市場に出現してから 2012 年 7 月までの結果をまとめると、検出された合成カンナビノイドの種類は 41 種類で、検出数の割合は cyclohexylphenols 2 種類 3%, naphthoylindoles 18 種類 58%, phenylacetylindoles 4 種類 12%, benzoylindoles 5 種類 14%, その他 12 種類 13% と、検出種類、数ともに naphthoylindoles が最も多い結果となった。なお、naphthoylindoles 18 種類のうち、JWH-200 及び AM-1220 の 2 種類を除きすべてが、インドール構造において *N*-アルキル直鎖を有する化合物であった。

Table 1-1. 1-2 に 2012 年前半までに報告されている主な naphthoylindoles 構造を有する合成カンナビノイドのカンナビノイド CB1 受容体への親和性一覧を示した。アルキル側鎖の長さや置換基の組み合わせにより一部の除外はあるが、Table に示された範囲の naphthoylindole 構造を有する化合物のカンナビノイド CB1 受容体に対する親和性 (報告値) は総じて高く、流通実態を鑑みてもこれら化合物を包括的に規制することは妥当であると考えられた。

## 2. 個別指定以外で検出された包括範囲化合物の検出及び包括指定前後の流通実態の変化

Naphthoylindole 構造の特定の範囲の化合物について包括指定が行われたのは、省令公布 2013 年 2 月 20 日で、施行 3 月 22 日であったが、実際に規制範囲が示されパブリックコメントが募集されたのは、2012 年 11 月 28 日であった。Fig.