

201328018A

**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25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26年3月**

平成25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

指定薬物包括規制前後における違法ドラッグの流通変化について

花尻(木倉)瑠理 ..... 17

新規流通合成カンナビノイドの *in vitro* 活性(受容体結合親和性)評価について

花尻(木倉)瑠理 ..... 29

指定薬物及び構造類似関連化合物の TLC による識別法について

花尻(木倉)瑠理 ..... 43

カチノン系化合物異性体の GC-MS 及び LC-PDA-MS による識別法について

花尻(木倉)瑠理 ..... 55

包括指定により指定薬物として規制されるカチノン類の分析

津村ゆかり ..... 69

### 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 25 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 ..... 93

平成 25 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 ..... 125

卓上型 NMR を用いた <sup>1</sup>H-NMR スペクトルによる異性体識別法の検討

内山 奈穂子 ..... 149

大麻主活性成分  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) の神経活動マーカー遺伝子

(*c-fos* m-RNA) 発現への影響

内山 奈穂子, 小早川 令子 ..... 163

### 3. 違法ドラッグの分析に関する研究

豊岡 利正

ヒト肝ミクロソームを用いた違法ドラッグの代謝物予測に関する研究

豊岡 利正 ..... 169

### 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 ..... 181

5. 違法ドラッグの中樞神経シナプス作用に関する薬理学的評価法	
関野 祐子	
マウス小脳新鮮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	..... 185
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	
新規流通合成カンナビノイド QUPIC, 5-Fluoro-QUPIC 及び NNEI indazole analog のラットの	
脳波に及ぼす作用に関する研究	
内山 奈穂子	..... 195
新規流通合成カンナビノイドの自発運動量に及ぼす作用に関する研究	
内山 奈穂子	..... 203
7. 違法ドラッグの中樞神経系に及ぼす影響評価	
和田 光弘	
カチン誘導体の中樞神経系に及ぼす影響評価	
和田 光弘	..... 213
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	..... 225
指定薬物である <i>Salvia divinorum</i> の LAMP 法を用いた簡易検出法の検討	
緒方 潤	..... 231
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	..... 239

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: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,違法ドラッグについて以下の研究を行った。

違法ドラッグ製品 384 製品を試買し, 38 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 15, フェチルアミン系化合物 4, カチノン系 12, その他化合物 7)を同定した。同定した 38 化合物のうち, 4 化合物が新規化合物であり, 平成 25 年度内に 18 化合物が指定薬物に指定された(平成 26 年 4 月時点でパブリックコメント募集中を含む)。合成カンナビノイド(平成 25 年 3 月 22 日施行)及びカチノン系化合物(平成 26 年 1 月 12 日施行)に対する包括規制前後の違法ドラッグ流通変化を検討するために, 平成 24 年から平成 26 年までの 2 年間に試買した違法ドラッグ 887 製品を対象に, 含有成分を調査した。その結果, 調査対象期間内に合成カンナビノイド 51, カチノン系化合物 32, その他 25, 合計 108 種類の違法ドラッグ成分が検出された。過去 2 年間で最も検出数が多かったのは, 合成カンナビノイド MAM-2201 及び 5F-QUPIC で, カチノン系化合物ではピロリジニル構造を有する  $\alpha$ -PVP,  $\alpha$ -PBP, その他化合物ではチオフェン誘導体の  $\alpha$ -PVT, また 25I-NBOMe や 2C-C-NBOMe など幻覚作用を有するフェネチルアミン系化合物も多く検出された。合成カンナビノイドに関しては, 包括規制導入後は規制範囲内の構造を有する化合物の新たな出現は認められず, 包括規制の効果が認められた。カチノン系化合物に関しては, 指定薬物や麻薬としての規制後も, 市場から完全には消失せず, 一部が残留して流通する傾向が見られた。しかし, 包括規制導入後, 範囲内化合物の流通は大きく減少しており, 一定の効果が認められた。ただし, 両化合物群共に, 包括規制後, 直ちに新たな包括範囲外化合物の出現が認められた。カチノン系化合物の包括規制に対応するために, 包括範囲内カチノン系 66 化合物について, GC-EI-MS 及び LC-PDA による分析法を検討した。また, 位置異性体を複数有するカチノン系 61 化合物についても機器分析データを取りまとめ, 各異性体の識別法を検討した。違法ドラッグの簡易識別法を検討することを目的とし, 指定薬物等, 合計 152 化合物を対象とし, TLC 分析及び呈色試薬による識別法を検討した。さらに, 構造異性体である指定薬物と未規制化合物, 計 7 化合物について, 卓上型 NMR (45 MHz, 60 MHz, 80 MHz)を用いた簡易識別法を検討し, その有用性を論じた。生体試料中薬物分析にも着目し, 新規流通合成カンナビノイド 6 化合物について, ヒト肝ミクロソーム画分を用いた代謝実験を行い, LC-MS/MS 分析により代謝物構造を予測した。

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, 活性未知の包括規制範囲外新規流通カチノン系 8 化合物について活性予測を行い, ピロリジニル基を有する化合物で特に強い活性が予測されることを示した。また, 12 種類の活性未知新規流通合成カンナビノイドに対して, カンナビノイド受容体(CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>)に対する親和性を測定し, 2 化合物を除き, いずれも麻薬 JWH-018 と同等以上の

親和性を有することを示した。特に、平成 24 年終わりから平成 25 年度前半にかけて違法ドラッグ製品から最も検出され、複数の死亡事例や交通事故を引き起こした可能性が指摘されている 5F-QUPIC や、平成 26 年前半に最も検出された FUB-PB-22 に強い親和性が認められた。さらに、JWH-018 を含む 22 種類の新規流通合成カンナビノイドについて、マウスの自発運動量に及ぼす作用を調べた結果、19 化合物において自発運動量が有意に減少した。QUPIC, 5F-QUPIC, NNEI indazole analog 及び JWH-018 を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、3 化合物はいずれもラットの自発運動量を有意に減少させ (QUPIC, 5F-QUPIC の抑制作用は JWH-018 より強力)、ラットの脳波に JWH-018 と類似したパターンの変化を与えた。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に対する抑制作用の用量依存性について検討した結果、合成カンナビノイド MAM-2201 はヒトの小脳の運動機能ならびに運動学習機能に影響を及ぼす可能性が示され、その中枢神経作用は麻薬 JWH-018 よりも強いことが示唆された。今年度から新たに、マウスの全脳を用いて、大脳における神経活動マーカー遺伝子 (*c-fos* m-RNA) の発現に及ぼす作用の検討を開始した。今年度は、大脳の主活性成分  $\Delta^9$ -THC (麻薬) の *c-fos* 発現への影響を検討した結果、 $\Delta^9$ -THC 投与マウスでは、扁桃核や分界条床核における神経活動マーカー遺伝子の発現が上昇するのに対して、大脳では発現が低下する傾向が認められ、 $\Delta^9$ -THC は情動が突き動かす行動を制御する脳領域の活動を強力に上昇させる一方で、思考や判断に基づいた行動を制御する脳領域の神経活動を低下させている可能性が考えられた。また、カチノン誘導体の危険性を評価するために、マウスにエトカチノン及びペンチロンを投与し、マイクロダイアリス法により、脳透析液中のドーパミン及びセロトニン量の変化を検討した。その結果、エトカチノン及びペンチロンは側坐核においてドーパミン及びセロトニンを上昇させ、依存性を有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 21 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、幻覚性植物と疑われる DNA 塩基配列は検出されず、ウスベニタチアオイ (*Althaea officinalis*) が最も検出され、ダミアナ (*Turnera diffusa*) は合成カンナビノイド含有製品からは 1 製品も検出されなかった。また、*Salvia divinorum* の簡易識別法を開発することを目的とし、LAMP 法により、目視での判定が可能な Hydroxynaphthol Blue (HNB) を用いた比色検出法を用いて検討を行い、その有用性を検証した。

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。

分担研究者(アイウエオ順)	合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所
内山 奈穂子	国立医薬品食品衛生研究所	生薬部長・薬品部長
生薬部 主任研究官	関野 祐子	国立医薬品食品衛生研究所
裏出 良博	財団法人大阪バイオサイエンス	薬理部長
研究所 分子行動生物学部門	豊岡 利正	静岡県立大学薬学研究院
研究部長・筑波大学 国際統合睡眠	生体機能分子分析学教室	教授
眠医科学研究機構 分子睡眠生物学研究室	教授	花尻(木倉)瑠理
国立医薬品食品衛生研究所	国立医薬品食品衛生研究所	生薬部第3室 室長
有機化学部長	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 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

河村 麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所  
生薬部

## A. 目的

近年、医薬品開発途上で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大きな問題となっている。厚生労働省は規制強化のために、平成 24 年度及び 25 年度に「包括指定」を導入し、1200 以上もの化合物を包括的に指定薬物として追加指定した。その結果、平成 26 年 4 月時点で、指定薬物は 1370 物質となっている。また、平成 25 年度には麻薬取締部による指定薬物取り締まりが可能となり、さらには指定薬物の所持や使用を禁止する改正薬事法が成立し、平成 26 年度以降は指定薬物使用にも罰則が加えられる予定である。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、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。

今年度は、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、包括指定に対応し、包括規制前後の違法ドラッグ流通変化について調査した。さらに、カチノン系化合物について、GC-MS、LC-PDA 分析を用いたにおける包括範囲内化合物の分析手法を検討すると共に、異性体識別法においても検討を加えた。指定薬物、構造類似麻薬及びその他未規制化合物の

簡易分析法を検討するために、TLC と呈色反応による機器類を必要としない分析法を検討すると共に、卓上型 NMR (45 MHz, 60 MHz, 80 MHz) を用いた特異性の高い簡易識別法を検討した。また、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、活性未知の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、薬物投与動物における運動量変化及び脳波変化、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親和性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。また、今年度から新たにマウスの全脳を用いて、薬物の大脳における神経活動マーカー遺伝子 (*c-fos* m-RNA) の発現に及ぼす作用評価を行った。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、*Salvia divinorum* の簡易識別法を開発することを目的とし、LAMP 法により、目視での判定が可能な Hydroxynaphthol Blue (HNB) を用いた比色検出法を用いて検討を行った。

## 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) 指定薬物包括規制前後における違法ドラッグの流通変化について

国立衛研においてインターネットを通じて平成 24 年 2 月～平成 26 年 3 月までに試買した 887 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、

各規制前後でどのような薬物流通変化が認められたのか、指定薬物規制後も流通が認められた薬物はどのようなものがあるのか、現在最も流通している化合物群は何か、今後どのような化合物が出現する可能性があるのか等、検討を行った。

## 2) 新規流通合成カンナビノイドの *in vitro* 活性 (受容体結合親和性) 評価について

違法ドラッグ市場に新規に登場した活性未報告の合成カンナビノイド 12 化合物について、常法に従い、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 及び CB<sub>2</sub> 受容体への結合能を測定し、中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性について検討した。また、過去に我々が報告した値も含め、合成カンナビノイド 25 種類のカンナビノイド受容体親和性について、構造と IC<sub>50</sub> 値、また流通実態との関係について論じた。

## 3) 指定薬物及び構造類似関連化合物の TLC による識別法について

指定薬物、指定薬物から麻薬に規制強化された化合物及び構造類似未規制化合物を中心に、合成カンナビノイド類 55 種類、カチノン系 36 化合物、フェネチルアミン系化合物 34 種類、トリプタミン系化合物 14 種類、その他 13 種類、合計 152 化合物を対象とし、簡易スクリーニング法検討のために、2 種の展開溶媒を用いて TLC 分析を行い、各 R<sub>f</sub> 値を確認した。また 4 種類の検出試薬 (呈色試薬) による発色を確認し、色調の差異を検討した。

## 4) カチノン系化合物異性体の GC-MS 及び LC-PDA-MS による識別法について

位置異性体を複数有するカチノン系化合物 61 化合物について、HP-1MS タイプのキャピラリーカラムを用いた GC-MS 及び ODS カラムを用いたグラジエント条件による LC-PDA-MS における保持時間、UV スペクトル、EI マススペクトル、ESI マススペクトルデータを取りまとめ、各異性体の識別法について検討を行った。

## 5) 包括指定により指定薬物として規制されるカチノン類の分析

包括指定の構造に該当するカチノン類 66 化合物の標準品を入手し、合成カンナビノイドも対象とする条件を用いて GC-MS (EI) 及び LC-PDA による分析法を検討した。GC-MS (EI) においては、1 級アミン及び 2 級アミンであるカチノン類 41 物質のトリフルオロアセチル (TFA) 誘導体のデータも取得した。また、これらの測定で得られたマススペクトル及び紫外吸収スペクトルを解析して各々の化学構造との関連性を吟味し、標準品を入手できない物質のデータを推定する方法を検討した。

## 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 25 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 25 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 243 製品について GC-MS、LC-MS 分析を行った。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。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 25 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 25 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 141 製品及びその他に入手した違法ドラッグ製品について、平成 25 年度前半と同様に、含有化合物の同定を行った。

### 3) 卓上型 NMR を用いた <sup>1</sup>H-NMR スペクトルによる異性体識別法の検討

構造異性体である指定薬物と未規制化合物について、卓上型 NMR (45 MHz, 60 MHz, 80 MHz) を用いた識別の有無を検討することとした。位置異性体として、ピペラジン系化合物 1-(3-methylbenzyl)piperadine: 指定薬物 予定化合物 (パブリックコメント募集中, 平成 26 年 4 月時点), 及び未規制化合物: 1-(2-methylbenzyl)piperadine, 1-(4-methylbenzyl)piperadine, また、構造異性体関係にある指定薬物として、カチノン



系化合物 4-Methyl-ethcathinone 及び 4-Methyl-buphedrone, トリプタミン系化合物 5-MeO-MIPT 及び 5-MeO-DET について検討を行った。

#### 4) 大麻主活性成分 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) の神経活動マーカー遺伝子 (*c-fos* mRNA) 発現への影響

違法ドラッグの中枢神経系に及ぼす作用を評価する方法として、マウスの全脳を用いて、大脳における神経活動マーカー遺伝子 (*c-fos* mRNA) の発現に及ぼす作用を検討した。今年度は、まず、大麻の主活性成分である代表的カンナビノイド:  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC, 麻薬) の *c-fos* 発現への影響を検討した。

### 3. 違法ドラッグの分析に関する研究

ーヒト肝マイクロソームを用いた違法ドラッグの代謝物予測に関する研究ー

指定薬物の代謝に着目し、ヒト肝マイクロソーム画分を用いてインダゾールアミド系違法ドラッグ 3 種類、インドール酢酸エステル系違法ドラッグ 2 種類、チオフェン系違法ドラッグ 1 種類について代謝実験を行った。反応後 LC-MS/MS で測定することにより、その分子量に相当する *m/z* 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

ー違法ドラッグ成分の活性評価法の開発ー

カチノン系化合物に対する包括規制導入前後に新たに出現した活性未知の包括規制範囲外カチノン系化合物 8 種類について、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モノアミントランスポーターにおけるドパミン取り込み阻害活性が既知のカチノン系化合物 28 種類の活性値 ( $IC_{50}$  値,  $\mu M$ ) を採用した。

### 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

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

昨年度に確立した実験系を用い、平行線維-プルキンエ細胞間の興奮性シナプス伝達に対する WIN, JWH-018, MAM-2201 の用量依存的な作用を定量評価した。さらには、抑制性シナプス伝達への作用も検討すると同時に、登上線維-プルキンエ細胞間の興奮性シナプス伝達が減弱した結果引き起こされるシナプス後細胞の活動電位発生様式の変化を検討した。

### 6. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究

1) 新規流通合成カンナビノイド QUPIC, 5-Fluoro-QUPIC 及び NNEI indazole analog 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的効果を判定する方法を検討した。平成 24~平成 25 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合成カンナビノイド: QUPIC, 5F-QUPIC, NNEI indazole analog (MN-18) (全て指定薬物) 及び陽性対照 JWH-018 (麻薬) を、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。

2) 新規流通合成カンナビノイドの自発運動量に及ぼす作用に関する研究

平成 24~平成 25 年度にかけて国内(外)で流通した違法ドラッグ製品から新たに検出された合成カンナビノイドについて、マウスの自発運動量に及ぼす作用を調べた。化合物の内訳としては、指定薬物(予定含む)14 化合物、未規制化合物

7 化合物の計 21 化合物を用い、陽性対照として麻薬(JWH-018)を用いた。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ーカチノン誘導体の中樞神経系に及ぼす影響評価ー

カチノン誘導体の危険性を評価するために、マウスに投与するエトカチノン及びペンチロンの用量を変化させた場合の、これらの薬物が脳内アミンに及ぼす影響を検討した。マウスに薬物を投与した後、マイクロダイアリシス法を用いて脳透析液を採取し、HPLC-電気化学検出法により脳透析液中のドパミン(DA)及びセロトニン(5-HT)の同時定量を行った。なお、本研究は、長崎大学動物実験委員会の承認の下で、長崎大学における動物実験の指針に基づいて行った。

## 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 21 製品(植物体乾燥(刻み)品)を使用した。そのうち 7 製品は脱法ハーブとして販売していたが、合成カンナビノイド等合成化合物が検出されなかった製品を使用した。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、植物の鑑別・同定に使われる葉緑体 DNA 上の 3 領域および核ゲノムの ITS 領域について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)に登録されている配列と比較した。

### 2) 指定薬物である *Salvia divinorum* の LAMP 法を用いた簡易検出法の検討

植物種特異的プライマーを用いた DNA による植物種同定法は、DNA の「抽出」、標的 DNA の「増幅」、その「検出」、の大きく 3 つに分類される。一般的な手法として、「増幅」には PCR 法、「検出」には電気泳動法があるが、いずれも装置そのものの準備や設置場所の確保、試験全体の工程の多さ、煩雑さ、というものがある。本研究ではプライマー 4 種(PCR 法は通常 2 種)を設計し、等温(PCR 法は温度変化が必要)での標的 DNA の「増幅」が可能である Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)法を用い、「検出」は目視での判定が可能となるように、反応溶液中の Hydroxynaphthol Blue (HNB)を用いた比色検出法を採用し、指定薬物である *Salvia divinorum* の簡易検出法を検討した。

## 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) 指定薬物包括規制前後における違法ドラッグの流通変化について

平成 24 年から平成 26 年までの 2 年間にインターネットを通じて買い上げられた 887 製品について、含有成分を調査した。その結果、合成カンナビノイド 51 種類、カチノン系化合物 32 種類、その他(トリプタミン類、NMDA 受容体アンタゴニスト、フェネチルアミン類、チオフェン類、オピオイド受容体アゴニスト、局所麻酔薬、その他) 25 種類、合計 108 種類の違法ドラッグ成分が検出された。過去 2 年間で最も検出数が多かったのは、合成カンナビノイドの MAM-2201 及び 5F-QUPIC であり、カチノン系化合物では pyrrolidiny 構造を有する  $\alpha$ -PVP、 $\alpha$ -PBP、その他の化合物では thiophene 誘導体の  $\alpha$ -PVT、また 25I-NBOMe や 2C-C-NBOMe など幻覚作用を有するフェネチルアミン系化合物も多く検出された。包括規制導入により、合成カンナビノイドに関しては、包括規制

範囲内の構造を有する化合物の新たな出現は認められず、包括規制の効果が認められた。カチノン系化合物に関しては、合成カンナビノイドと異なり、麻薬や指定薬物として規制された後も、完全には市場からは消失せず、一部が残って流通する傾向が見られた。ただし、包括規制後は、包括規制内化合物の流通は大きく減少しており、包括規制の一定の効果は認められた。両化合物群共に、包括規制後は、新たな包括範囲外化合物の出現が直ちに認められた。

## 2) 新規流通合成カンナビノイドの *in vitro* 活性 (受容体結合親和性) 評価について

今回測定した 12 化合物の中で、5F-QUPIC が最も強い結合性を示し、ポジティブコントロールとして測定した(R)-(+)-WIN55212-2 の IC<sub>50</sub> 値のそれぞれ 1/45, 1/1.8 倍の値となった(親和性の強さはそれぞれ 45 倍, 1.8 倍)。また、CB<sub>1</sub> 受容体への親和性は、FUB-PB-22 が(R)-(+)-WIN55212-2 の IC<sub>50</sub> 値の 1/15, その他の化合物も QUPIC carboxylic acid 及び MEPIRAPIM 以外で、代表的な合成カンナビノイドである JWH-018(麻薬)と同等程度以上の強い親和性を示した。

## 3) 指定薬物及び構造類似関連化合物の TLC による識別法について

今回提示した 2 種類の展開溶媒では十分分離できない化合物も存在したが、GC-MS や LC-MS などの測定データと共に、これら違法ドラッグの TLC 分析データを整備・蓄積することは、指定薬物やその他関連化合物の識別法を検討する上で有用であると考えられる。

## 4) カチノン系化合物異性体の GC-MS 及び LC-PDA-MS による識別法について

今回用いた分析条件で、検討した 61 化合物すべてにおいて、GC, LC の保持時間及び GC-EI マスペクトル, UV スペクトルを組み合わせることにより、各異性体を識別することが可能であった。特に、カチノン系化合物のベンゼン環上のメチル基, エチル基, メキシ基, ハロゲン, メチレンジオキシ基などの置換基の位置異性体は、

それぞれ EI マスペクトルはほぼ同等であったが、UV については、4 位と 2 位もしくは 3 位の置換基の違いで異なるスペクトルを示し、UV スペクトルがこれら異性体識別には有用であることが示された。

## 5) 包括指定により指定薬物として規制されるカチノン類の分析

合成カンナビノイド等の保持時間の長い物質も同時にスクリーニングできる GC-MS 条件で、検討した全ての位置異性体どうしの分離が可能であった。また、文献値を入手した 18 物質も併せて、質量分析における開裂パターンから予測されるフラグメントイオンの出現状況を確認した結果、2-メキシメカチノン以外は全て当該イオンが確認できた。カチノン類の TFA 誘導体については、データを採取した 41 物質すべてについて、予測通りのフラグメントイオンが確認できた。LC-PDA においては、ベンゼン環上の置換基が同じ場合に紫外外部吸収スペクトルが類似する傾向が認められた。この性質は位置異性体の識別に有用であることが示された。

## 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 25 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、20 化合物を同定した。そのうち、合成カンナビノイド及びその関連化合物としては 8 化合物を検出した。その内訳としては、carboxamide 型として、NNEI (MN-24), 5-Fluoro-NNEI (5-Fluoro-MN-24), 5-Chloro-NNEI, NNEI indazole analog (MN-18), benzimidazole 型の FUBIMINA, piperaziny lindole 型の MEPIRAPIM, また、合成カンナビノイド関連化合物として、LY-2183240 及び LY-2183240 2'-isomer 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、MPHP,  $\alpha$ -PHPP,  $\alpha$ -POP, 3,4-Dimethoxy- $\alpha$ -PVP, 4-Fluoro- $\alpha$ -PVP,

$\alpha$ -Ethylaminepentiofenone , 4-Methyl- $\alpha$ -ethylaminopentiofenone の 7 化合物を検出した。さらに、フェネチルアミン系化合物として、5-APDB , 25B-NBOMe , 2C-N-NBOMe , 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog の 4 化合物を検出した。その他、3,4-Dichloromethylphenidate を検出した。これらのうち、5-Chloro-NNEI , FUBIMINA , MEPIRAPIM ,  $\alpha$ -POP は新規化合物であった。

## 2) 平成 25 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、16 化合物を同定した。また、その他に入手した違法ドラッグ製品から 2 化合物 (5-Fluoro-AMB 及び Acetylfentanyl) を同定した。化合物の内訳としては、合成カンナビノイド 7 化合物: FUB-PB-22, 5-Fluoro-NNEI indazole analog ( 5-Fluoro-MN-18), AM-2201 indazole analog (THJ-2201), XLR-12 , 5-Fluoro-AB-PINACA , 5-Chloro-AB-PINACA, 及び前述の 5-Fluoro-AMB を検出し、また、カチノン系 5 化合物: DL-4662,  $\alpha$ -PHP, 4-Methoxy- $\alpha$ -POP , 4-Methoxy- $\alpha$ -PHPP , 4-Fluoro- $\alpha$ -PHPP を検出した。その他の成分として、1-(Benzofuran-2-yl)-N-ethylpropan-2-amine, Nitracaine, Diclofensine, Diphenidine, 1-Benzyl piperidine, 及び前述の Acetylfentanyl を検出した。

## 3) 卓上型 NMR を用いた $^1\text{H-NMR}$ スペクトルによる異性体識別法の検討

ピペラジン系化合物の位置異性体 (ベンゼン環上のオルト, メタ, パラ-フェニル基) は、80 MHz で測定した場合のみ、パラ-フェニル基の位置異性体の識別が可能であった。また、45 MHz, 60 MHz 及び 80 MHz 全てにおいて、アルキル鎖の異なる構造異性体の識別が可能であった (カチノン系化合物及びトリプタミン系化合物)。従って、化合物の種類によるものの、卓上 NMR による異性体識別が可能であることが示された。

## 4) 大麻主活性成分 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol

## ( $\Delta^9$ -THC) の神経活動マーカー遺伝子 (*c-fos* mRNA) 発現への影響

$\Delta^9$ -THC を投与したマウスでは投与しなかったマウスと比較して、扁桃体や分界条床核における神経活動マーカー遺伝子の発現が上昇するのに対して、大脳における神経活動マーカー遺伝子の発現が低下する傾向が認められた。扁桃体や分界条床核は情動が誘発する行動を制御すると考えられているのに対して、大脳は思考や判断に基づいた行動の制御に関与すると考えられている。 $\Delta^9$ -THC 投与が誘発する神経活動マーカーの変動と、脳の機能から推測すると、 $\Delta^9$ -THC は情動が突き動かす行動を制御する脳領域の活動を強力に上昇させる一方で、思考や判断に基づいた行動を制御する脳領域の神経活動を低下させている可能性がある。もし、この可能性が正しいのであれば、 $\Delta^9$ -THC の投与は理性的な判断を失わせ、衝動的な行動を誘発する可能性があると考えられた。

## 3. 違法ドラッグの分析に関する研究

### ーヒト肝ミクロソームを用いた違法ドラッグの代謝物予測に関する研究ー

今回行った肝ミクロソームを使った微量薬物の代謝実験により、インダゾールアミド系薬物類は、1-アミノ-3,3-ジメチル-1-オキシブタンでの水酸化を受けた化合物が推測された。また、インドール酢酸エステル系薬物類では加水分解による代謝物が観測された。チオフェン系薬物では、水酸化物の異性体である化合物が複数観測された。しかし、これらの構造は、あくまで推定構造式であり、標品等を別途合成し構造を確認する必要がある。ここに得られた結果を基に、代謝物が確定できれば、違法ドラッグの使用証明の一助となるものと期待される。

## 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

カチノン系化合物に対する包括規制導入前後に新たに出現した活性未知の包括規制範囲外カチノン系 8 化合物はいずれも強い活性があることが予測された。特にピロリジニル基を有する化合物で強い活性が予測された。

## 5. 違法ドラッグの中枢神経シナプス作用に関する薬理学的評価法

—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—

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に対する抑制作用の用量依存性について、合成カンナビノイドの WIN, JWH-018, MAM-2201 の 3 つの化合物の違いを比較した結果、MAM-2201 は、JWH-018 と比較すると、 $IC_{50}$  値が 1/3 であり、同濃度でより強い抑制作用を示すことが分かった。また、MAM-2201 はプルキンエ細胞に入力する抑制性シナプス伝達に対しても濃度依存的に阻害作用を示した。更に、プルキンエ細胞に入力する登上線維シナプスに対しても阻害作用を示し、登上線維シナプス入力で生じる活動電位の発火様式にも影響を与えた。これらの結果は、MAM-2201 がヒトの小脳の運動機能ならびに運動学習機能に影響を及ぼす可能性を示しており、その中枢神経作用は他の麻薬よりも強いことを示唆している。

## 6. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究

1) 新規流通合成カンナビノイド QUPIC, 5-Fluoro-QUPIC 及び NNEI indazole analog のラットの脳波に及ぼす作用に関する研究

今回検討した 3 化合物はいずれもラットの自発運動量を有意に減少させ、特に QUPIC, 5F-QUPIC の抑制作用は JWH-018 より強力であった。さらに、3 化合物はいずれもラットの脳波に有意な変化を与え、その脳波パターンは JWH-018 と類似していた。また、QUPIC,

5F-QUPIC 及び JWH-018 については、自発運動量の抑制作用と脳波の周波数変化の発現時間に相関がみられたが、NNEI indazole analog については、両作用の発現時間に相関がみられなかった。今回検討した QUPIC, 5F-QUPIC など新規流通合成カンナビノイドの自発運動量抑制作用などの薬理作用が、既存の合成カンナビノイドである JWH-018 と比較して、より強力になっている傾向が示唆された。また、既報及び本研究から、合成カンナビノイドは、ある程度共通した脳波パターンの変化を起こすと考えられた。

2) 新規流通合成カンナビノイドの自発運動量に及ぼす作用に関する研究

今回検討した 22 化合物 (JWH-018 含む) のうち、NNEI, AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA), MEPIRAPIM を除く 19 化合物はいずれもマウスの自発運動量を有意に減少させ、特に、JWH-018 indazole analog (THJ-018), QUPIC (PB-22), 5-Fluoro-NNEI indazole analog (5-Fluoro-MN-18), 5-Fluoro-AMB は、陽性対照である JWH-018 と同程度の行動量抑制作用を示した。また、化合物の構造分類から、おおよそ下記の順で自発運動量を減少させる傾向がみられた [カルボニル類, アミドエステル類  $\geq$  エステル類  $\geq$  ジアミド類  $\geq$  アミド類, また、インダゾール骨格 > インドール骨格 (アミド類及びジアミド類の場合)]。

7. 違法ドラッグの中枢神経系に及ぼす影響評価 —カチノン誘導体の中枢神経系に及ぼす影響評価—

エトカチノン ( $\geq 5$  mg/kg) 及びペンチロン ( $\geq 17.5$  mg/kg) 投与により、DA 及び 5-HT 濃度は有意に上昇した ( $P < 0.05$ )。また、 $AUC_{0-110}$  はコントロール群と比較して有意な増加がみられ、その増加率はエトカチノン投与群において最大 6.5 倍 (DA) 及び 11.8 倍 (5-HT) であり、ペンチロンは最大 13.4 倍 (DA) 及び 6.3 倍 (5-HT) であった。エトカチノン及びペンチロンは

側坐核において DA 及び 5-HT を上昇させたことから、依存性を有する可能性が示され、乱用の危険性を示唆すると考えられた。

## 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

違法ドラッグ市場に流通する脱法ハーブ 21 製品中の植物片の基原種同定を行った。近年の傾向としてはダミアナ (*Turnera diffusa*) の混入が顕著であったが、昨年からは、ウスベニタチアオイ (*Althaea officinalis*) が最も検出される植物種となり (48 製品中 28 製品)、その傾向は今年度も同様で 21 製品中 10 製品と最多であった。また、これまで多数の製品で検出されていたダミアナは今年度 1 製品からも検出されなかった (合成化合物を含む脱法ハーブ製品中)。一方で、今年度、合成カンナビノイド等化合物の添加されていない製品一群が検出され、その一群の製品すべてからダミアナが検出された。これら一群の製品のダミアナの添加は故意によるものであることが示唆され、依然として違法ドラッグ市場にダミアナの流通が認められた。

### 2) 指定薬物である *Salvia divinorum* の LAMP 法を用いた簡易検出法の検討

今回行った LAMP による一連の実験系は、DNA の抽出に 1 時間、調整、酵素反応に 2 時間と、全工程 3 時間程度で検出が可能であり、誤判定もないことから、大量生産される“脱法ハーブ”製品中の *Salvia divinorum* 植物体の混入の有無の簡易スクリーニング法として有効な手法であることが示唆された。

## 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。

違法ドラッグ製品 384 製品を試買し、38 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 15、フェチルアミン系化合物 4、カチノン系 12、その他化合物 7) を同定した。同定した 38 化合物のうち、4 化合物は新規化合物であり、平成 25 年度内に 18 化合物が指定薬物に指定された (平成 26 年 4 月時点でパブリックコメント募集中を含む)。合成カンナビノイド (平成 25 年 3 月 22 日施行) 及びカチノン系化合物 (平成 26 年 1 月 12 日施行) に対する包括規制前後の違法ドラッグ流通変化を検討するために、平成 24 年から平成 26 年までの 2 年間に試買した違法ドラッグ 887 製品を対象に、含有成分を調査した。その結果、調査対象期間内に合成カンナビノイド 51、カチノン系化合物 32、その他 25、合計 108 種類の違法ドラッグ成分が検出された。過去 2 年間で最も検出数が多かったのは、合成カンナビノイド MAM-2201 及び 5F-QUPIC で、カチノン系化合物ではピロリジニル構造を有する  $\alpha$ -PVP、 $\alpha$ -PBP、その他化合物ではチオフェン誘導体の  $\alpha$ -PVT、また 25I-NBOMe や 2C-C-NBOMe など幻覚作用を有するフェネチルアミン系化合物が多く検出された。合成カンナビノイドに関しては、包括規制導入後は規制範囲内の構造を有する化合物の新たな出現は認められず、包括規制の効果が認められた。カチノン系化合物に関しては、指定薬物や麻薬としての規制後も、市場から完全には消失せず、一部が残留して流通する傾向が見られた。しかし、包括規制導入後、範囲内化合物の流通は大きく減少しており、一定の効果は認められた。ただし、両化合物群共に、包括規制後、直ちに新たな包括範囲外化合物の出現が認められた。カチノン系化合物の包括規制に対応するために、包括範囲内カチノン系 66 化合物について、GC-EI-MS 及び LC-PDA による分析法を検討した。また、位置

異性体を複数有するカチノン系 61 化合物についても機器分析データを取りまとめ、各異性体の識別法を検討した。違法ドラッグの簡易識別法を検討することを目的とし、指定薬物等、合計 152 化合物を対象とし、TLC 分析及び呈色試薬による識別法を検討した。さらに、構造異性体である指定薬物と未規制化合物、計 7 化合物について、卓上型 NMR (45 MHz, 60 MHz, 80 MHz) を用いた簡易識別法を検討し、その有用性を論じた。生体試料中薬物分析にも着目し、新規流通合成カンナビノイド 6 化合物について、ヒト肝ミクロソーム画分を用いた代謝実験を行い、LC-MS/MS 分析により代謝物構造を予測した。

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、活性未知の包括規制範囲外新規流通カチノン系 8 化合物について活性予測を行い、特にピロリジニル基を有する化合物で強い活性が予測されることを示した。また、12 種類の活性未知新規流通合成カンナビノイドに対して、カンナビノイド受容体 (CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>) に対する親和性を測定し、2 化合物を除き、いずれも麻薬 JWH-018 と同等以上の親和性を有することを示した。特に、平成 24 年終わりから平成 25 年度前半にかけて違法ドラッグ製品から最も検出され、複数の死亡事例や交通事故を引き起こした可能性が指摘されている 5F-QUPIC や、平成 26 年前半に最も検出された FUB-PB-22 に強い親和性が認められた。さらに、JWH-018 を含む 22 種類の新規流通合成カンナビノイドについて、マウスの自発運動量に及ぼす作用を調べた結果、19 化合物においてマウスの自発運動量が有意に減した。QUPIC, 5F-QUPIC, NNEI indazole analog 及び JWH-018 を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、3 化合物はいずれもラットの自発運動量を有意に減少させ (QUPIC, 5F-QUPIC の抑制作用は JWH-018 より

強力)、ラットの脳波に JWH-018 と類似したパターンの変化を与えた。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に対する抑制作用の用量依存性について検討した結果、合成カンナビノイド MAM-2201 はヒトの小脳の運動機能ならびに運動学習機能に影響を及ぼす可能性が示され、その中枢神経作用は麻薬 JWH-018 よりも強いことが示唆された。今年度から新たに、マウスの全脳を用いて、薬物の大脳における神経活動マーカー遺伝子 (*c-fos* mRNA) の発現に及ぼす作用の検討を開始した。今年度は、大麻の主活性成分  $\Delta^9$ -THC (麻薬) の *c-fos* 発現への影響を検討した結果、 $\Delta^9$ -THC 投与マウスでは、扁桃体や分界条床核における神経活動マーカー遺伝子の発現が上昇するのに対して、大脳における神経活動マーカー遺伝子の発現が低下する傾向が認められ、 $\Delta^9$ -THC は情動が突き動かす行動を制御する脳領域の活動を強力に上昇させる一方で、思考や判断に基づいた行動を制御する脳領域の神経活動を低下させている可能性が考えられた。また、カチノン誘導体の危険性を評価するために、マウスにエトカチノン及びペンチロンを投与し、マイクロダイアリス法により、脳透析液中のドパミン及びセロトニン量の変化を検討した。その結果、エトカチノン及びペンチロンは側坐核においてドパミン及びセロトニンを上昇させており、依存性を有する可能性が示唆された。

2013 年度は、合成カンナビノイドに引き続き、カチノン系化合物について「包括指定」が指定薬物制度に導入された。上述のように、包括指定導入と前後して、指定範囲内化合物の新たな出現はほぼ沈静化したと考えられる。しかし、包括指定導入と前後して、指定範囲外の化合物が直ちに出現し、またその他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。また、これらの化合物は、*in vitro* 及び *in vivo* における薬理活性評価の結果、すでに麻薬として規制されている化合

物よりも活性が高いものも多く、健康被害の拡大が懸念された。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 25 年 5 月 14 日、8 月 19 日、9 月 17 日、12 月 17 日及び平成 26 年 3 月 25 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 25 年厚生労働省令第 19 号/平成 25 年 4 月 30 日公布/27 物質、平成 25 年厚生労働省令第 86 号/平成 25 年 6 月 28 日公布/5 物質、平成 25 年厚生労働省令第 120 号/平成 25 年 10 月 21 日公布/7 物質、平成 25 年厚生労働省令第 128 号/平成 25 年 12 月 13 日公布/2-アミノ-1-フェニル-プロパン-1-オン(通称カチノン)を基本骨格とする物質群 495 物質(新規 474 物質)、平成 26 年厚生労働省令第 18 号/平成 26 年 3 月 6 日公布/10 物質]により新たに指定薬物として合計 523 物質指定が新たに指定薬物として追加された。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 25 年 5 月 15 日厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知薬食監麻発 0515 第 2 号、平成 25 年 5 月 28 日薬食監麻発 0528 第 1 号、平成 25 年 7 月 26 日薬食監麻発 0726 第 1 号、平成 25 年 11 月 18 日薬食監麻発 1118 第 2 号、平成 26 年 1 月 27 日薬食監麻発 0127 第 14 号、平成 26 年 3 月 6 日薬食監麻発 0306 第 10 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 25 年度指定薬物分析研修会議」(全国 44 都道府県の地方衛生研究所から

58 名が参加)において説明を行った。また、厚生労働省を通じて、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。さらに、平成 25 年度は、本研究をもとに測定した GC-MS、LC-PDA-MS の分析データを使用して、違法ドラッグデータ閲覧システムを構築し、公的分析機関に公開した。本データベースを使用して、化合物名(一般名、通称、IUPAC 名等)、CAS No.、分子式、分子量、モノアイトピック質量、GC-EI-MS の代表的なフラグメントイオン、LC-ESI-MS のプロトン付加分子イオン及び代表的なフラグメントイオン等から化合物情報が検索可能であり、含有製品検索も可能となっている。平成 26 年 1 月 15 日の時点で、国立衛研で分析を行った 536 化合物(PDE5 阻害剤を含む)及び 1482 製品に関する情報を収載しており、平成 26 年 4 月時点で、国内機関 200、国外機関 8 機関が登録している。

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

SF-QUPIC は、平成 24 年度後半から平成 25 年度全般に最も流通した違法ドラッグ成分であり、死亡事例や交通事故等を含む他害事故にも数多く関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 CB<sub>1</sub> 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 26 年内に麻薬として指定される予定)。また、平成 25 年度後半に最も流通が認められた FUB-PB-22 についても極めて強い CB<sub>1</sub> 受容体親和性が認められ、健康被害が憂慮される(平成 26 年 3 月 27 日から 4 月 25 日まで指定薬物指定のためのパブリックコメント募集中)。



## F. 研究発表

### 1. 学会・講演発表

- 1) R. Kikura-Hanajiri: An update on the situation of new drugs in Japan. Third international multidisciplinary forum on new drugs (2013. 6, Lisbon, Portugal).
- 2) K. Hara, T. Fujieda, T. Irie, H. Miwa, J. Oka, T. Shirao, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, M. Kurihara, Y. Sekino: Effects of cannabinoids on the neuronal responses in the mouse amygdala analyzed by voltage-sensitive dye imaging, Neuro2013. (2013. 6, Kyoto).
- 3) 内山奈穂子, 松田諭, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:平成 24 年度に実施した違法ドラッグ製品の流通実態調査結果について(シンポジウム)日本法中毒学会第 32 年会(2013.7, 千葉).
- 4) 鈴木麻友, 高山卓大, 轟木堅一郎, 井之上浩一, 関俊哲, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 豊岡利正:ヒト肝ミクロソームを用いた UPLC-TQS-MS/MS による違法ドラッグの代謝物探索研究, 第 11 回フィジカルファーマフォーラム 2013 (2013. 8, 静岡).
- 5) R. Kikura-Hanajiri: The situation of new psychoactive substances in Japan, International expert consultation on new psychoactive substances (2013. 9, Vienna, Austria).
- 6) N. Uchiyama, S. Matsuda, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda: Two new designer drugs, MT-45 (I-C6) and Noopept (GVS-111), detected with a synthetic cannabinoid A-834735 in illegal products. TIAFT 2013 Annual Meeting (2013.9, Funchal, Portugal).
- 7) R. Kikura-Hanajiri, N. Uchiyama, M. Kawamura, Y. Goda: The emerging of new synthetic cannabinoids and their binding affinities at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. SOFT 2013 Annual Meeting (2013. 10, Orlando, USA).
- 8) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, K. Aritake, Y. Goda, Y. Urade: Effects of MAM-2201 and  $\alpha$ -PVP on electroencephalogram power spectra and locomotor activity in rats. SOFT 2013 Annual Meeting (2013. 10, Orlando, USA).
- 9) 河村麻衣子, 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:平成 24 年度違法ドラッグ製品の全国買い上げ調査について, 第 50 回全国衛生化学技術協議会年会(2013.11, 富山)
- 10) 花尻(木倉)瑠理:“脱法ドラッグ(脱法ハーブ)”による健康被害を防ぐために, 日本法科学技術学会 第 19 回学術集会 特別講演(2013.11, 東京).
- 11) Y. Fuchigami, R. Ikeda, N. Kamaya, T. Ikeda, S. Kawakami, N. Kuroda, M. Wada, K. Nakashima: Dose-dependent increase of dopamine and serotonin concentration of nucleus accumbens after ethcathinone administration in mice. 第 7 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム(2013. 11, 宮城).
- 12) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグ流通の現状と指定薬物制度, 日本薬学会第 134 年会シンポジウム(2014.3, 熊本).
- 13) 津村ゆかり:麻薬取締官・麻薬取締員による指定薬物取締り, 日本薬学会第 134 年会シンポジウム(2014. 3, 熊本).
- 14) 内山奈穂子:国立衛研における違法ドラッグ製品の流通実態調査, 日本薬学会第 134 年会シンポジウム(2014.3, 熊本).
- 15) 鈴木麻友, 高山卓大, 轟木堅一郎, 井之上浩一, 関俊哲, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 豊岡利正:in vitro 試験における LC/MS/MS を用いた違法ドラッグの代謝物構造予測, 日本薬学会第 134 年会(2014. 3, 熊本).
- 16) 内山奈穂子, 有竹浩介, 花尻(木倉)瑠理, 裏出良博, 合田幸広, 袴塚高志:新規流通

- 違法ドラッグ成分である合成カンナビノイドの  
マウス自発運動量に及ぼす作用, 日本薬学  
会第 134 年会 (2014.3, 熊本).
- 17) 釜谷 奈未, 池田理恵, 瀧上由貴, 池田朝美,  
花尻瑠理, 川上茂, 和田光弘, 中島憲一郎:  
エトカチノンおよびペンチロン単回投与時の  
マウス脳内アミン濃度に及ぼす影響評価, 日  
本薬学会第 134 年会 (2014.3, 熊本).
- 18) 緒方 潤, 内山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理,  
合田幸広, 袴塚高志, 法規制植物の LAMP  
を用いた簡易検出法の検討, 日本薬学会第  
134 年会 (2014.3, 熊本).
2. 論文発表
- 1) R. Kikura-Hanajiri, N. Uchiyama, M.  
Kawamura, Y. Goda: Changes in the  
prevalence of new psychoactive substances  
before and after the introduction of the  
generic scheduling of synthetic cannabinoids  
in Japan. *Drug Test. Anal.*, in press, DOI  
10.1002/dta.1584.
- 2) T. Takayama, M. Suzuki, K. Inoue, K.  
Todoroki, J. Z. Min, R. Kikura-Hanajiri, Y.  
Goda, T. Toyooka: UPLC-ESI-MS/MS based  
determination of metabolism of several new  
designated substances, ADB-FUBINACA,  
AB-FUBINACA, AB-PINACA, QUPIC,  
5F-QUPIC and  $\alpha$ -PVT, by human liver  
microsome. *Biomed. Chromatogr.*, in press.
- 3) N. Uchiyama, S. Matsuda, M. Kawamura, Y.  
Shimokawa, R. Kikura-Hanajiri, K. Aritake, Y.  
Urade, Y. Goda: Characterization of four new  
designer drugs, 5-chloro-NNEI, NNEI  
indazole analog,  $\alpha$ -PHPP and  $\alpha$ -POP, with 11  
newly distributed designer drugs in illegal  
products. *Forensic Sci. Int.*, 243, 1-13 (2014).
- 4) N. Uchiyama, Y. Shimokawa, S. Matsuda, M.  
Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda:  
Two new synthetic cannabinoids, AM-2201  
benzimidazole analog (FUBIMINA) and  
(4-methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3  
-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three  
phenethylamine derivatives, 25H-NBOMe  
3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25B-NBOMe,  
and 2C-N-NBOMe, identified in illegal  
products, *Forensic Toxicol.*, 32(1), 105-115  
(2014).
- 5) N. Uchiyama, S. Matsuda, M. Kawamura, R.  
Kikura-Hanajiri, Y. Goda: Identification of  
two new-type designer drugs, a piperazine  
derivative MT-45 (I-C6) and a synthetic  
peptide Noopept (GVS-111), with a synthetic  
cannabinoid A-834735, a cathinone derivative  
4-methoxy- $\alpha$ -PVP and a phenethylamine  
derivative 4-methylbuphedrine from illegal  
products. *Forensic Toxicol.* 32(1), 9-18  
(2014).
- 6) Y. Fuchigami, R. Ikeda, M. Kuzushima, M.  
Wada, N. Kuroda, K. Nakashima: Warning  
against co-administration of  
3,4-methylenedioxy methamphetamine  
(MDMA) with methamphetamine from the  
perspective of pharmacokinetic and  
pharmacodynamic evaluations in rat brain.  
*Eur. J. Pharm. Sci.*, 49, 57-64 (2013).
- 7) N. Uchiyama, S. Matsuda, M. Kawamura, R.  
Kikura-Hanajiri, Y. Goda: 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, in illegal products.  
*Forensic Toxicol.*, 31, 223-240 (2013).
- 8) 花尻 (木倉) 瑠理: いわゆる“脱法ドラッグ (脱  
法ハーブ)”による健康被害を防ぐために, 和  
漢薬, 721, 4-7 (2013).
- 9) 内山奈穂子: 違法ドラッグ (脱法ドラッグ) の

正体は？和漢薬, 723, 10-11 (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

—指定薬物包括規制前後における違法ドラッグの流通変化について—

研究要旨: 2012年2月28日から2014年3月14日までの2年間にインターネットを通じて買い上げられた887製品について,含有成分を調査した。その結果,合成カンナビノイド51種類,カチノン系化合物32種類,その他(トリプタミン類, NMDA受容体アンタゴニスト, フェネチルアミン類, チオフェン類, オピオイド受容体アゴニスト, 局所麻酔薬, その他)25種類, 合計108種類の違法ドラッグ成分が検出された。過去2年間で最も検出数が多かったのは, 合成カンナビノイドのMAM-2201及び5F-QUPIC(各125製品中から検出)であり, カチノン系化合物では pyrrolidinyl 構造を有する  $\alpha$ -PVP(81製品),  $\alpha$ -PBP(74製品), その他の化合物では thiophen 誘導体の  $\alpha$ -PVT(84製品), また 25I-NBOMe や 2C-C-NBOMe など幻覚作用を有するフェネチルアミン系化合物も多く検出された。合成カンナビノイドに関しては, naphthoylindole 構造を有する化合物が2013年3月に包括規制された後, この構造を有する化合物の新たな出現は認められず, 包括規制の効果が認められた。包括規制前後に新たに出現した合成カンナビノイドのほとんどが, 3つの部分構造 [indole, indazole]—[carboxyl, amide, ester]—[tetramethyl cyclopropyl, adamantyl, naphthyl, amide, quinolinyl] の組み合わせにより構成されている化合物であった。また, これらの化合物が規制されると, そのフルオロ体が規制と前後して出現する傾向があった。2009年から合成カンナビノイドの包括規制が施行された2013年3月までに買い上げられた製品中, 最も多く検出された合成カンナビノイドは, MAM-2201, AM-2201, JWH-210, JWH-203, JWH-081であった。そのうち, JWH-203以外はすべて naphthoylindole 構造を有する化合物であった。一方, 包括規制後に最も多く検出された化合物は 5F-QUPIC, QUChIC, FUB-PB-22であり, いずれも quinolinyl carboxylesterタイプの化合物であった。これら化合物については, カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体親和性がいずれも麻薬JWH-018と比較して強いことが明らかとなっており, 流通実態はCB<sub>1</sub>受容体親和性の強さを反映していると考えられた。カチノン系化合物に関しては, 合成カンナビノイドと異なり, 麻薬や指定薬物として規制された後も, 完全には市場からは消失せず, 一部が残って流通する傾向が見られた。ただし, 包括規制後は, 包括規制内化合物の流通は大きく減少しており, 包括規制の効果が認められた。合成カンナビノイドやカチノン系化合物以外にも, 2012年以降, NMDA受容体アンタゴニスト, オピオイド受容体アゴニスト, NBOMeタイプの幻覚薬等が新たに出現しており, 今後も新規出現化合物について継続的に監視していく必要があると思われる。

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