

A. 研究目的

平成 24 年度以降, 指定薬物の規制化が強化され, 平成 24 年度及び 25 年度だけでも 7 回の指定薬物指定が行われ, 83 化合物が指定薬物として規制された。またその他, 平成 25 年 3 月には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 759 化合物(既規制化合物を除く)が, 平成 26 年 1 月にはカチノン系化合物 474 化合物(既規制化合物を除く)が, 新たに包括的に指定薬物として指定された。本研究では, 平成 24 年 2 月末から平成 26 年 3 月初旬までの 2 年間にインターネットを通じて入手した違法ドラッグ 887 製品について含有成分調査結果をまとめ, 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について論じた。

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 2012 年 2 月～2014 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, 集計を行った。

2. 分析方法

化合物の同定・確認については, 過去の報告に従った¹⁾。

C. 結果・考察

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, 含有成分を検討したところ, 合計 108 種類の違法ドラッグ成分が検出された。内訳は, 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 種類である。下記に, 各々の化合物について流通変化をまとめた。

1. 合成カンナビノイド類

2012 年 2 月 28 日から 2014 年 3 月 14 日までに買い上げられた 887 製品について, 合成カンナビノイドが検出された製品数の推移を Fig. 1 に示した。横軸の日付は指定薬物指定が新たに行われた日(規制日)を, 縦軸は検出合成カンナビノイドの種類を示している。図中, 薄灰色及び灰色の区間は指定薬物として指定されていることを示し(灰色は包括規制として規制), また濃灰色の区画は, 麻薬として規制されていることを示す。

調査対象の 2 年間で, 違法ドラッグ製品からの検出数が最も多い化合物は, MAM-2201 及び 5F-QUPIC であった(それぞれ 125 製品中から検出)。MAM-2201 は 2012 年前半に最も流通が認められたが, 2012 年 11 月 16 日より指定薬物として規制された後はインターネット買い上げ製品からはほとんど検出されなかった。2012 年前半には, MAM-2201 と共に, AM-2201, AM-2232, JWH-122 N-(4-pentyl) analog 等の naphthoyl indole タイプの合成カンナビノイドが多く検出されたが, これらの化合物も, 2012 年中に指定薬物として規制された後は, 製品からの検出は認められなくなった。

一方, 2012 年前半には APICA, APINACA などの adamantyl carboxamide タイプの化合物(2011 年末に出現)や, UR-144, XLR-11 などの tetramethylcyclopropyl タイプの化合物等, 従来流通していた cyclohexylphenol, benzoylindole, naphthoylindole, phenylacetylindole タイプとは異なる新しい骨格を有する化合物が出現した。

2012 年後半から 2013 年にかけては, quinolinyl carboxylester タイプの QUPIC が最も多く検出され, 規制化された MAM-2201 の代替として構造類似化合物 EAM-2201 も多く検出された。さらに, AB-PINACA, ADB-FUBINACA, ADBICA などの di-carboxamide タイプの化合物

も出現した。

2013 年前半は, quinolinyl carboxylester タイプの 5F-QUPIC が最も多く製品から検出され, 同タイプの QUCHIC も広く流通が認められた。また, naphthyl carboxamide の NNEI の出現も認められた。一方, naphthoylindole タイプの化合物は, 2013 年 3 月 22 日に包括規制が施行された後, インターネット買い上げ製品からは, 新たな出現が認められず, 包括規制の効果が認められた。

2013 年後半から 2014 年にかけては, FUB-PB-22 が製品から最も多く検出され, NNEI indazole analog (MN-18)や, AB-PINACA および NNEI indazole analog (MN-18)の *N*-(5-fluoropentyl)体が数多く検出された。

違法ドラッグの場合, 指定薬物指定後は, ほとんどの化合物において, 速やかに市場から消失しているが, AM-2201, JWH-022, MAM-2201, XLR-11, QUPIC, QUCHIC, 5F-QUPIC については, 指定薬物規制後も検出が認められた。特に AM-2201と XLR-11 については 10 製品以上から検出された。このうち, AM-2201, MAM-2201, XLR-11 は 2013 年及び 2014 年に麻薬として規制された。

Fig. 2 に, naphthoylindole タイプの化合物が包括規制された前後に出現した合成カンナビノイドの構造をまとめた。新しく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] - [tetramethylcyclopropyl, 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, これらの化合物は, 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。

なお, 調査期間の 2 年間で最も製品からの検出が多かった MAM-2201 及び 5F-QUPIC は我々の研究結果において, カンナビノイド CB₁ 受容体に対して極めて高い親和性を有し^{2),3)}, それぞれ麻薬 JWH-018 の 7.6 倍及び 241 倍を示した。また, 我々は, 両化合物が関与する死亡事例に

についても報告を行っている^{4),5)}。MAM-2201 や 5F-QUPIC などのフルオロ体は, もとの化合物 JWH-122 や QUPIC よりもカンナビノイド CB₁ 受容体親和性が高い傾向にある^{2),3)}。MAM-2201, 5F-QUPIC 共にすでに指定薬物として規制されており(MAM-2201 については, 2013 年 5 月 26 日より麻薬として規制), インターネット買い上げ製品からもほとんど検出されなくなっているが, 今後もその流通を注視すべき化合物であると考えられる。

2. カチノン系化合物

2012 年 2 月 28 日から 2014 年 3 月 14 日までに買い上げられた 887 製品について, カチノン系化合物が検出された製品数の推移を Fig. 3 に示した。図中の表記は, Fig. 1 に準じた。

調査対象の 2 年間で, 製品数からの検出数が最も多い化合物は α -PVP (81 製品), 次いで α -PBP であり, ともに Pyrrolidinyl 構造を有する化合物であった。

2012 年においては, 11 月 16 日に指定薬物として規制されるまで α -PVP が最も多く検出され, その他, α -PBP, pentedrone, 4-methylbuphedrone, α -ethylaminobutyrophenone (NEB) が多く検出された。2013 年には, MPHP, α -PHPP, α -PHP, α -POP など, カチノン構造の *N*-アルキル側鎖が C5 よりも長く, pyrrolidinyl 構造を有する化合物が主流となった。また, 2014 年は, さらにそれらの化合物のベンゼン環上にハロゲンやメキシ基, また置換基が複数導入された構造が主流となった。

カチノン系化合物は, 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。pyrovalerone (向精神薬, 13 製品), methylone (麻薬, 4 化合物), MDPV (2012 年 8 月 3 日麻薬, 9 製品), bk-MDEA (2008 年 11 月 11 日指定薬物, 18 製品), pentedrone (2013 年 5 月 30 日指定薬物, 9 製品)など, いく

つかの化合物で、規制後も、相当数が違法ドラッグ製品から検出された。ただし2014年1月に、特定の置換基を有するカチノン系化合物について包括規制が導入された後は、2014年3月時点では、包括規制内化合物の流通は大きく減少しており、包括規制の効果は認められた。

3. その他化合物

2012年2月28日から2014年3月14日までに買い上げられた887製品について、合成カンナビノイド、カチノン系化合物以外の化合物が検出された製品数の推移をFig. 4に示した。図中の表記は、Fig. 1に準じた。

調査対象の2年間で、製品数からの検出数が最も多い化合物はthiophen誘導体の α -PVT(84製品)で、その他2012年前半には25I-NBOMeや2C-C-NBOMeなど極めて強い幻覚作用(セロトニン5H₂A受容体アゴニスト作用)を有するフェネチルアミン系化合物が多く検出された。 α -PVTについては、構造類似化合物 α -PVP(カチノン系化合物)が規制された直後の2012年11月頃から出現しており、2013年5月30日に α -PVTが指定薬物として規制された後も10製品から検出が認められた。さらに、2013年前半には、強いオピオイド受容体アゴニスト作用を有するMT-45、AH-7921が出現した。

2012年以降、従来違法ドラッグ市場ではその流通が認められていなかったNMDA受容体アンタゴニスト(methoxetamine, diphenidine等)、オピオイド受容体アゴニスト(MT-45, AH-7921等)、NBOMeタイプの幻覚薬が続々と出現している(methoxetamine, MT-45, AH-7921, 25I-, 2C-C-, 25H-, 25B-NBOMeについてはすでに指定薬物に指定)。これら化合物については、すでに強い薬理作用を有することが報告されており、また、多くの構造類似化合物が存在することから、今後の出現化合物について注視する必要がある。

4. 過去5年間の合成カンナビノイド流通変化

いわゆる「脱法ハーブ」製品や「アロマリキッド」製品について、インターネット買い上げを始めた2009年1月から2014年3月までの5年間にわたる、各種合成カンナビノイド検出製品数の推移をFig. 5に記載した。なお、2012年2月以前の検出製品数は、過去の報告⁶⁾をもとに算定した。図中、棒グラフの色の違いは、製品買い上げの時期の違い(指定薬物規制の施行日と次の施行日の間)を示す。

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1433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(phenylacetylindole)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。上記化合物については、カンナビノイドCB₁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になっている^{2),3),7),8)}。CB₁受容体親和性が化合物のヒトにおける薬理作用を直接反映するわけではないが、流通実態はCB₁受容体親和性の強さを反映していると考えられた。一方で、5F-QUPIC等のquinolinyl carboxylesterタイプの化合物については、エステル部分が体内で加水分解をうけ、主代謝物のひとつとして検出されることが明らかとなっている⁵⁾。この分解物については、CB₁受容体親和性をほとんど有さず³⁾、JWH-018などが、主代謝物である水酸化体も強い活性を保持することを考慮すると⁹⁾、quinolinyl carboxylesterタイプの作用時間は、JWH-018などよりも短い可能性も考えられた。

D. 結論

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 α -PVP(81 製品), α -PBP(74 製品), その他の化合物では thiophen 誘導体の α -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] – [tetramethylcyclopropyl, adamantly, 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 CB₁ 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 CB₁ 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。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグ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」(H24-医薬一般-009)平成 24 年度研究分担報告「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)。
- 2) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグ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」(H24-医薬一般-009)平成 24 年度研究分担報告「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)。
- 3) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグ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」(H24-医薬一般-009)平成 25 年度研究分担報告「新規流通違法ドラッグの *in vitro* 活性(受容体結合親和性)評価について」(花尻(木倉)瑠理)。
- 4) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「法規制薬物の分析と識別に関する研究」(H22-医薬一般-016)平成 24 年度研究分担報

告「いわゆる「脱法ハーブ」使用者生体試料からの薬物分析」(花尻(木倉)瑠理).

- 5) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「乱用薬物の鑑別法に関する研究」(H25-医薬一般-019)平成 25 年度研究分担報告「“脱法ハーブ”喫煙ヒト生体試料中違法ドラッグ成分の定量分析」(花尻(木倉)瑠理).
- 6) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグ危害影響予測手法と分析に関する研究」(H21-医薬一般-030)平成 23 年度研究分担報告「平成 21 年度～平成 23 年度買い上げ違法ドラッグ製品の流通実態調査ー違法ドラッグの指定薬物指定と流通の変化ー」(花尻(木倉)瑠理).
- 7) J. W. Huffman *et al.*, Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl) indoles at the cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB₂ receptor agonists. *Bioorg Med Chem*, 13, 89-112 (2005).
- 8) WO patent 0128557, A. Makriyannis, H. Deng, "Cannabimimetic indole derivatives", granted 2001-06-0.
- 9) K. C. Chimalakonda, K. A. Seely, S. M. Bratton, L. K. Brents, C. L. Moran, G. W. Endres, L. P. James, P. F. Hollenberg, P. L. Prather, A. Radominska-Pandya, J. H. Moran, Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metab Dispos.*, 40(11), 2174-84 (2012).

F. 健康危険情報/知的財産権の出願・登録状況
特になし

G. 研究発表

学会発表, 講演等

- 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) R. Kikura-Hanajiri: The situation of new psychoactive substances in Japan, International expert consultation on new psychoactive substances (2013. 9, Vienna, Austria).
- 3) R. Kikura-Hanajiri, N. Uchiyama, M. Kawamura and Y. Goda: The emerging of new synthetic cannabinoids and their binding affinities at the cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors. SOFT 2013 SOFT 2013 Annual Meeting (2013. 10, Orlando, USA)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)

論文発表

- 1) 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).
- 2) 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.

Enforcement/Designated Substances	28-Feb-12~	1-Jul-12	16-Nov-12	16-Jan-13	22-Mar-13	30-May-13	28-Jul-13	20-Nov-13	12-Jan-14	28-Feb-12 ~14-Mar-14	
Number of products	123	196	64	128	128	68	72	27	81	Total 887	
JWH-018		1			Narcotic from 3 August 2012					1	
JWH-122	2				Narcotic from 1 March 2013					2	
AM-2201	20	25			Narcotic from 26 May 2013					45	
JWH-022		3								3	
MAM-2201	60	61	4		Narcotic from 26 May 2013					125	
AM-2232	17	16								33	
JWH-122 N-(4-pentenyl)analog	26	14								40	
JWH-398		1								1	
JWH-213	2									2	
JWH-122 N-(5-hydroxypentyl)analog	18	8								26	
EAM-2201	1	16	18	24						59	
4-Methoxy-AM2201		12	2							14	
JWH-122 N-(5-chloropentyl) analog	1	2								3	
AM-694	1									1	
AM-1220	22									22	
AM-2233	15									15	
UR-144	15	34								49	
XLR-11	8	38	6	1		4			Narcotics from 19 Jan 2014	57	
CB-13	1									1	
APICA	5									5	
APINACA	7									7	
AB-FUBINACA		7								7	
5-Fluoropentyl-3-pyridinoylindole	1									1	
AB-001	1									1	
AM-1248	1									1	
QUPIC		27	18	34	1	1				81	
APICA N-(5-fluoropentyl)analog			2	3						5	
APINACA N-(5-fluoropentyl)analog		4	8	11						23	
AB-PINACA		8	3	2						13	
ADB-FUBINACA		1	5	4						10	
ADBICA		1	5	6						12	
A-834,735				3	4					7	
QUCHIC			4	3	22	1	23	1		54	
QUPIC N-(5-fluoropentyl)analog	in progress to be controlled as Narcotic				22	62	14	22		5	125
NNEI					15	2	3			20	
NNEI N-(5-fluoropentyl)analog					2	3				8	
NNEI indazole analog	Designated Substance from 5 April 2014				3		10	2	13	28	
FUB-PB-22							2	11	34	47	
AB-PINACA N-(5-fluoropentyl)analog	required public comments								14	14	
MN-18 N-(5-fluoropentyl)analog	/Designated Substances								10	10	
XLR12									2	2	
URB-754	11	1								12	
UR-144 N-(5-chloropentyl) analog		1								1	
XLR-11 N-(4-pentenyl) analog		2	1							3	
AB-001 N-(5-fluoropentyl) analog				16						16	
Noopept				3	2	5				10	
LY-2183240							1	3		4	
LY-2183240 2'-isomer							1	3		4	
AM-2201 benzimidazole analog								2		2	
MEPIRAPIM								1		1	
THJ2201									3	3	
	Controlled as		Designated Substances		Designated Substances (generic scheduling)						
			Narcotics								

Fig. 1 Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids from February 2012 to March 2014

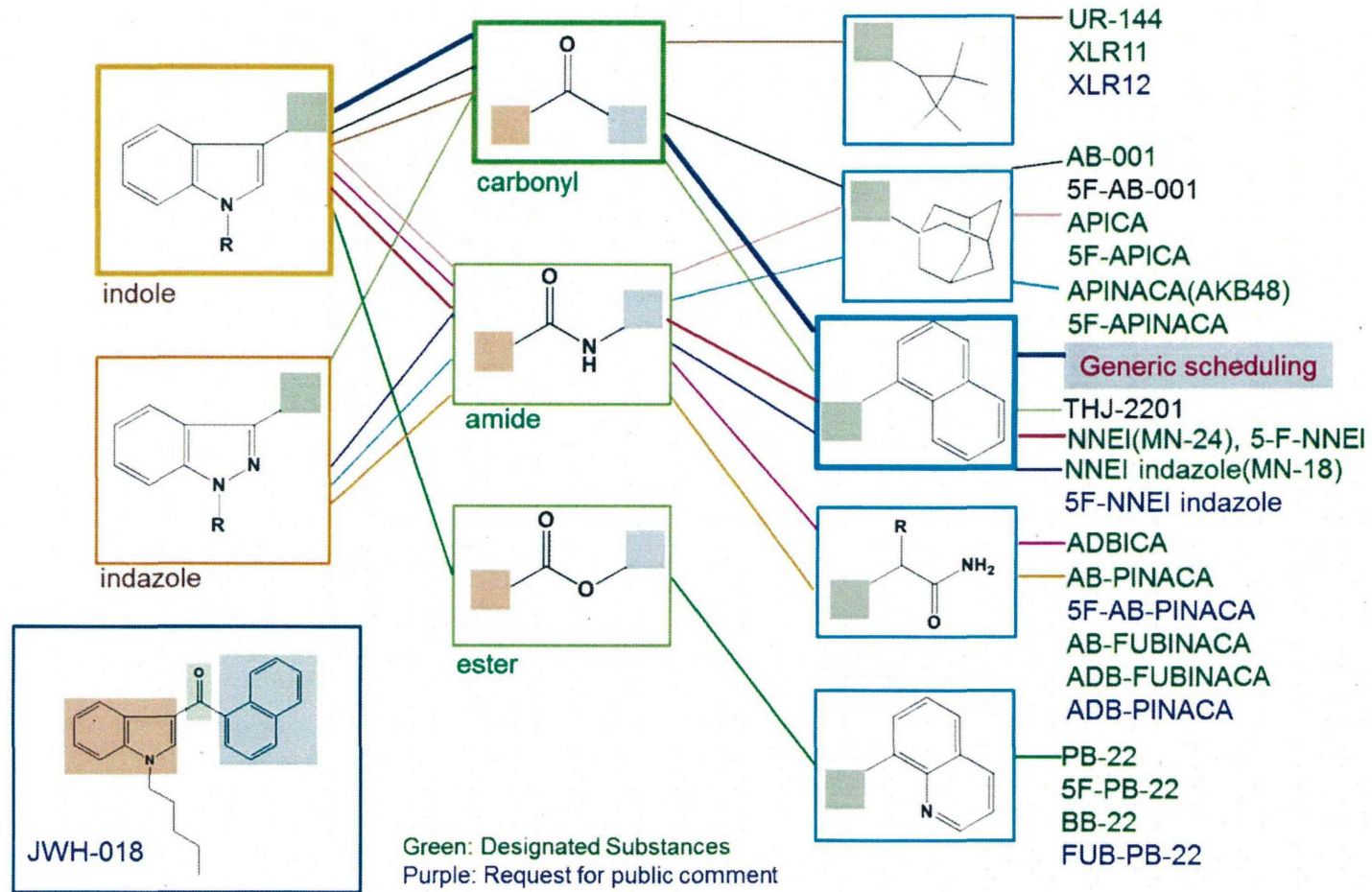


Fig. 2 The emergence of new types of synthetic cannabinoids before and after the generic scheduling for designating naphthoylindole-type synthetic cannabinoids

Enforcement/Designated Substances	28-Feb-12~	1-Jul-12	16-Nov-12	16-Jan-13	22-Mar-13	30-May-13	28-Jul-13	20-Nov-13	12-Jan-14	28-Feb-12 ~14-Mar-14
Number of products	123	196	64	128	128	68	72	27	81	Total 887
Pyrovalerone		3			10					Psychotropic 13
Methylone			2	2						Narcotic 4
MDPV	1	9								Narcotic from 3 August 2012 10
bk-MDEA		15	3							from 19 Jan 2014 Narcotic 18
α-PVP	25	50			1	5				Narcotic from 1 March 2013 81
4-MePPP				5	2					7
MDPBP							4			4
4-Ethylmethcathinone							2	3		5
Pentedrone	5	21	8	11	2	1	6	2		56
4-Methyl-buphedrone	9	13	9	6			4		1	42
α-Ethylaminobutyrophenone(NEB)	4	3	9	14			3	2		35
Pentylone	4	3	2							9
α-PBP	3	23	22	25	1					74
MDPPP				2						2
MPHP				2	43	12	8			65
α-PHPP					15	29	14			58
4-MeO-α-PVP				7	8		7	5		27
MPBP			1							1
4-Fluoro α-PVP						7	7			14
4-Methyl-α-ethylaminopentiophenone						5	8			13
α-Ethylaminopentiophenone						2	3			5
4-Methyl-α-ethylaminobutyrophenone							1	12		13
4-Methyl-buphedrine	1	1								2
Isopentedrone	3			1						4
3,4-Dimethylmethcathinone	6									6
3,4-Dimethoxy-α-PVP	Designated Substances from 5 April 2014					2	5	9		16
α-POP							3	10		6
α-PHP										5
4-Fluoro α-PHPP										7
4-Methoxy-α-PHPP										7
4-Methoxy-α-POP										1
DL-4662										5
Controlled as		Designated Substances		Designated Substances (generic scheduling)						
		Narcotics or Psychotropics								

Fig. 3 Changes in the prevalence of cathinone derivatives from February 2012 to March 2014

	Enforcement/Designated Substances	28-Feb-12~	1-Jul-12	16-Nov-12	16-Jan-13	22-Mar-13	30-May-13	28-Jul-13	20-Nov-13	12-Jan-14	28-Feb-12 ~14-Mar-14	
	Number of products	123	196	64	128	128	68	72	27	81	Total 887	
Tryptamines	AMT	Narcotic									2	
NMDA receptor antagonists	Methoxetamine	8									8	
	Diphenidine									1	1	
Phenethylamines	25I-NBOMe	1	14					1	1	1	18	
	2C-C-NBOMe	1	11								12	
	25H-NBOMe	1	1	Designated Substances from 5 April 2014								2
	25B-NBOMe	Designated Substance from 5 April 2014			3	2	1	1			1	8
	2CN-NBOMe							1			1	
	5-IAI		4	2							6	
	2-MeO-amphetamine			2							2	
	2-Fluoroamphetamine						1				1	
	5-APDB	Designated Substance from 5 April 2014						1	1	8	10	
Thiophene derivatives	Methiopropamine	1			2						3	
	α-PVT			18	45	11	2	7	1		84	
	5-Bromo-α-PVT			12	7						19	
	1-(5-Bromothiophen-3-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one			5	2						7	
Opioid receptor agonists	4,5-Dibromo-α-PVT				3						3	
	MT-45				6	1	1				8	
Local anesthetics with stimulant properties	AH-7921				2	1	2				5	
	Benzocaine	1									1	
Others (Stimulants)	Lidocaine	1									1	
	Dimethocaine	2									2	
	Nitracaine									1	1	
Others (Stimulants)	3,4-Dichloromethylphenidate	Designated Substance from 5 April 2014				2					2	
	Diclofensine									1	1	
	Controlled as		Designated Substances		Designated Substances (generic scheduling)							
			Narcotics									

Fig. 4 Changes in the prevalence of other compounds from February 2012 to March 2014

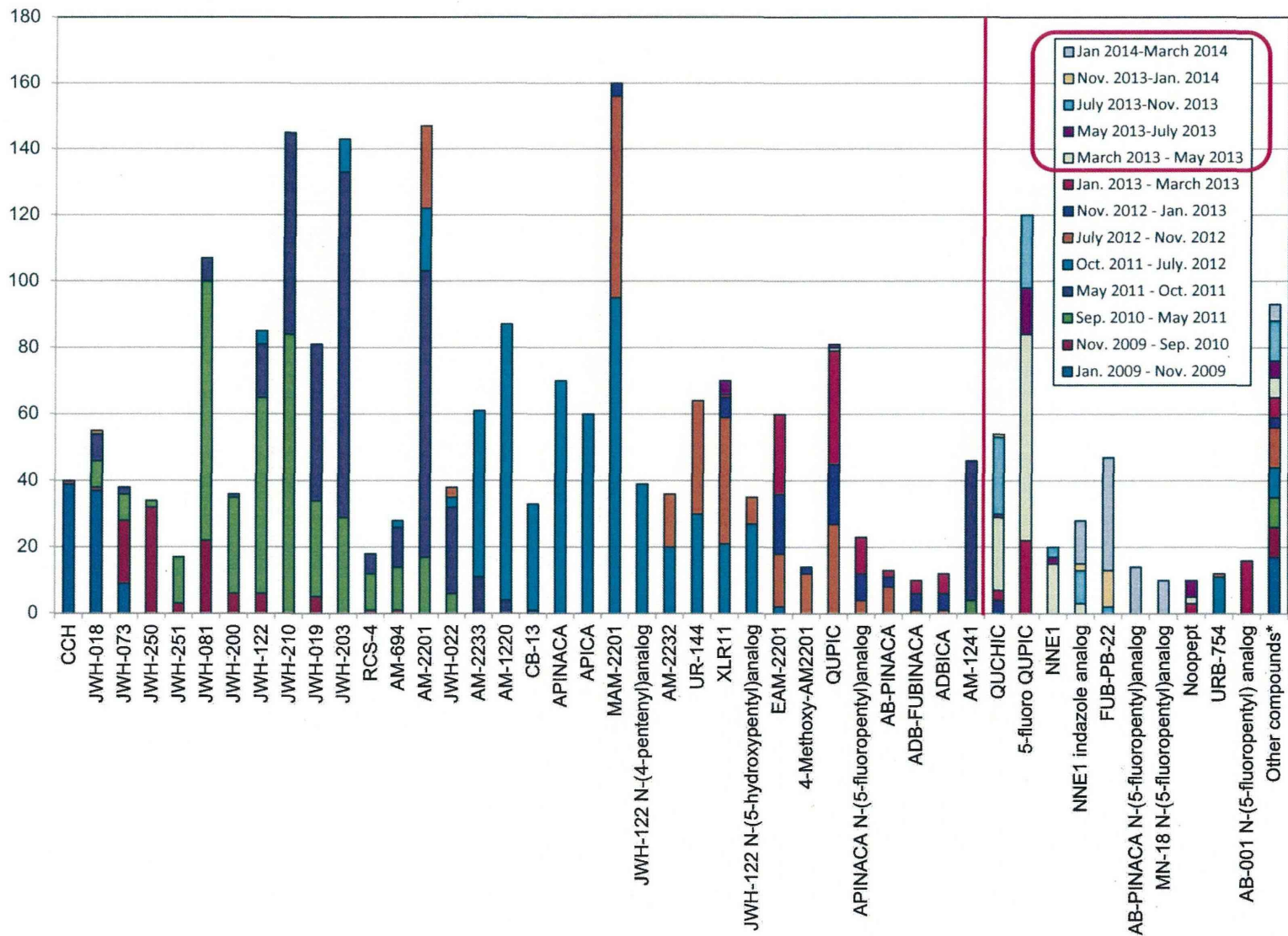


Fig. 5 Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids from January 2009 to March 2014

分担研究課題: 違法ドラッグ製品の分析法の開発, 成分分析, 分析標準品の調製

分担研究者: 花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

— 新規流通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 —

研究要旨: 新規に流通が認められた活性未知合成カンナビノイド 12 化合物について, 中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性について検討するために, カンナビノイド受容体 CB₁ 及び CB₂ に対する親和性を検討した. その結果, QUPIC の分解物である QUPIC carboxylic acid 及び MEPIRAPIM 以外の 10 化合物で, 強いカンナビノイド CB₁ 及び CB₂ 受容体結合能が認められた. 特に平成 24 年度後半から 25 年度前半に違法ドラッグ製品中から最も多く検出され健康被害も報告された 5F-QUPIC, また平成 25 年度後半に最も多くの製品から検出された FUB-PB-22 においては, ポジティブコントロールの R-(+)-WIN55212-2 よりも 15~45 倍強い CB₁ 受容体親和性が認められた. 化合物の CB₁ 受容体親和性の強さが, 必ずしもヒトに対する薬理活性の強さを直接反映するわけではないが, 中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性を示すものと考えられる. 過去に特許や論文等で報告されていない新しい化合物が次々と違法ドラッグ市場に出現しているが, 上述の通り, ヒトに対し強い薬理作用を有する恐れがある化合物も多く, 今後も継続して新規流通化合物調査を行っていく必要がある.

A. 研究目的

近年, 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て販売されるいわゆる「脱法ハーブ」や, 「リキッド・アロマ」「バスソルト」等として販売される興奮性アミン類(カチノン誘導体等)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. その対応策のひとつとして, 平成 24 年度及び平成 25 年度においては違法ドラッグの規制化が積極的に行われ, 平成 26 年 4 月時点で 1370 化合物が指定薬物として規制されている. 特に平成 25 年 3 月 22 日には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, 平成 26 年 1 月 12 日にはカチノン誘導体 474 化合物が包括的に新たに指定薬物として追加された(既規制薬物を除く). しかし, 規制化に伴い, 従来流通していた化合物にはない新しいタイプ

の構造を有する活性未知の違法ドラッグが次々と出現し, 分析鑑定現場を混乱させている. 本研究では, 近年, 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, カンナビノイド CB₁ 及び CB₂ 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, 過去に報告した値¹⁾も含め, 我々が検討した新規流通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 IC₅₀ 値, また流通実態との関係について論じた.

B. 研究方法

1. 試験物質

新規流通合成カンナビノイド 12 化合物を測定に使用した.

平成 24 年度報告書¹⁾にて測定結果を報告した化合物を含めた 25 化合物の構造を Fig. 1~7 に

示した。

2. 試験方法

1) 試験物質溶液の調製

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

被験物質(最終濃度):8 濃度

2) 陽性物質溶液の調製

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

陽性物質(最終濃度):8 濃度

3) 測定系

以下の試験条件に従い測定する。各濃度 2 例で 1 回測定する。

3)-1. Cannabinoid CB₁ (Human)

緩衝液:5 mmol/L MgCl₂, 2.5 mmol/L EDTA 及び 0.05% BSA を含む 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4)

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

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

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

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

反応条件:30°C, 90 min

3)-2. Cannabinoid CB₂ (Human)

緩衝液:5 mmol/L MgCl₂, 2.5 mmol/L EDTA 及び 0.05% BSA を含む 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4)

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

陽性物質:(R)-(+)-WIN55212-2 mesylate salt,

Sigma, Cat No. W-102

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

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

反応条件:30°C, 90 min

4) 阻害率の算出

阻害率は、「100 - 結合率」より算出する。

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

B:被験物質存在下での結合放射能(個別値)

B₀:被験物質非存在下での総結合放射能(平均値)

N: 非特異的結合放射能(平均値)

陽性物質に関しても被験物質と同様に阻害率を算出する。

5) Dose-response curve の作成 (IC₅₀ 値の算出)

Dose-response curve は、被験物質存在下での特異的結合放射能(B - N)と非存在下での総結合放射能(B₀ - N)との比 $((B - N) / (B_0 - N))$ を logit 変換した後、被験物質の最終濃度の常用対数値に対してプロットする logit-log モデルにあてはめ作成する。Dose-response curve の回帰は、次の回帰式を用いる。

$$Y = aX + b$$

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

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

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

$$(a, b = \text{定数})$$

得られた回帰式より、IC₅₀ 値を算出する。また、回帰の際、被験物質最終濃度の阻害率平均が 5% ~95%の範囲を超えたものについては採用せず、範囲内の測定値を用いて IC₅₀ 値を算出する。陽性物質に関しても被験物質と同様に IC₅₀ 値を算出する。

C. 結果

1. 新規流通化合物のカンナビノイド受容体親和性

12 種類の合成カンナビノイドについて、得られた測定結果を Table 1 及び Table 2 に示した。

今回測定した 12 化合物において、QUPIC の分解物である QUPIC carboxylic acid 及び MEPIRAPIM 以外の 10 化合物で、強いカンナビノイド CB₁ 及び CB₂ 受容体結合能が認められた。

QUPIC carboxylic acid については、新規流通化合物ではないが、quinolinyl carboxylester 構造を有する合成カンナビノイド QUPIC は、喫煙中や GC-MS による測定中等に一部が熱分解し、QUPIC carboxylic acid (もしくはそのアルキルエステル体) となることが知られている^{2),3)}。また、生体内で速やかに代謝を受け、QUPIC carboxylic acid が主代謝物のひとつとして検出される⁴⁾。そこで、本研究において、QUPIC と共に生体内で影響を及ぼす可能性がある本化合物についてもカンナビノイド受容体親和性を検討したが、CB₁、CB₂ 親和性をほとんど有さないことが明らかとなった。MEPIRAPIM についても、平成 25 年度に新たに流通が認められた化合物で、naphthoylindole 構造において、naphthalene の代わりに piperazine を有する化合物であるが、CB₁ 及び CB₂ 親和性は極めて低い結果となった。

検討した 12 化合物の中で、CB₁、CB₂ 受容体共に、5-Fluoro 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 IC₅₀ 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、CB₁ 受容体への親和性は、FUB-PB-22 が (R)-(+)-WIN55212-2 の IC₅₀ 値の 1/15、その他の化合物も QUPIC carboxylic acid 及び MEPIRAPIM 以外で、naphthoylindole タイプの代表的な合成カンナビノイドである JWH-018 と同等程度以上の強い親和性を示した。CB₂ 受容体に対しても、5-Fluoro AB-PINACA、FUB-PB-22 が、(R)-(+)-WIN55212-2 の IC₅₀ 値のそれぞれ 1/1.2、1/1.1 を示し、その他の化合物についても、QUPIC carboxylic acid 及び MEPIRAPIM 以外は、JWH-018 と同等程度以上

の強い親和性を示した。

以上の結果から、新規に流通が認められた合成カンナビノイドは、一部を除いて、いずれも JWH-018 と同程度以上の強いカンナビノイド受容体親和性を示すことが明らかとなった。5-Fluoro QUPIC は平成 24 年度後半から平成 25 年度前半に、最も違法ドラッグ製品中から検出された化合物であり⁵⁾、本化合物が関与した可能性がある死亡事例も報告されている⁶⁾。また、FUB-PB-22 に関しても平成 25 年末から平成 26 年前半にかけて製品中から最も多く検出された化合物である⁵⁾。各化合物の CB₁ 受容体親和性の強さが、必ずしもヒトに対する薬理活性の強さを直接反映するわけではないが、これら化合物による健康被害が憂慮された。

2. 合成カンナビノイド 25 化合物の構造とカンナビノイド受容体親和性について

平成 24 年度に報告した値¹⁾も含め、我々が検討した新規流通合成カンナビノイド 25 種類の CB₁ 受容体親和性について、(R)-(+)-WIN55212-2 の IC₅₀ 値を 1 としたときの各化合物の相対 IC₅₀ 値と各構造の関係を Fig. 1 ~ Fig. 7 に示した。また Fig. 8 及び Fig. 9 に、CB₁、CB₂ 受容体に対する 25 化合物の相対 IC₅₀ 値のまとめを示した。

同様に Indole 構造に *N*-pentyl 基を有する JWH-018 (naphthoyl), AB-001 (adamantoyl), NNEI (naphthyl carboxamide), APICA (adamantyl carboxamide), ADBICA (di-carboxamide), QUPIC (quinolinyl carboxylester) の CB₁ 受容体に対する親和性を比較すると、親和性の強さは、naphthyl carboxamide > naphthoyl, adamantyl carboxamide > quinolinyl carboxylester > di-carboxamide > adamantoyl であった。その他の構造を有する 5-Fluoropentyl-3-pyridinoylindole 及び MEPIRAPIM は、CB₁ 受容体に対する親和性は極めて弱かった。また、

APICA と APINACA, NNEI と NNEI indazole analog を比較すると, indazole 骨格を有する化合物より, indole 骨格を有する化合物の方が CB₁ 受容体に対する親和性が強い傾向にあった。これらの結果は, 各化合物をマウスに投与した際に見られた自発運動量に及ぼす影響の結果と必ずしも完全には一致しなかった⁷⁾。ヒトとマウスでは作用に違いがある可能性があること, また *in vivo* の薬理活性評価には薬物のバイオアベイラビリティ(血液脳関門の通りやすさ, 代謝の早さ, 代謝物の活性の強さ, 脂肪組織などへの移行性等)が関与しているためと考えられた。

一方, いずれの骨格においても, indole もしくは indazole 構造の *N*-alkyl 側鎖末端に fluoro 基が導入された化合物 (MAM-2201, 5-Fluoro APINACA, 5-Fluoro AB-PINACA, 5-Fluoro QUPIC, 5-Fluoro AB-001, 5-Fluoro NNEI, 5-Fluoro NNEI indazole analog) はいずれも CB₁ 受容体に対する親和性が極めて強くなった。また, 上述したとおり, FUB-PB-22 のように, indole 構造に, *N*-(4-fluorobenzyl)構造を有する FUB-PB-22 においても極めて強い CB₁ 受容体親和性が認められた。

なお, WIN55212-2 は過去の報告⁸⁾において, ヒト CB₁ 及び CB₂ 受容体に対し, Ki 値がそれぞれ 62.3 nM 及び 3.3 nM (同測定条件における (-)- Δ^9 -THC の Ki 値はそれぞれ 55.3 nM 及び 75.3 nM) であることが報告されている。本測定系において計算した陽性物質 (*R*)-(+)-WIN55212-2 の CB₁ 及び CB₂ 受容体に対する Ki 値は, それぞれ 5.4 nM 及び 5.5 nM であった¹⁾。これらのことを考慮すると, 今回検討した化合物は, QUPIC carboxylic acid 及び MEPIRAPIM 以外はいずれも, 大麻の活性成分 Δ^9 -THC と同等以上のカンナビノイド受容体親和性を有すると思われた。

D. 結論

新規に流通が認められた活性未知合成カンナビノイド 12 化合物について, 中枢神経系へ影響

を及ぼす蓋然性について検討するために, カンナビノイド受容体 CB₁ 及び CB₂ に対する親和性を検討した。今回検討した 12 化合物のうち, QUPIC の分解物である QUPIC carboxylic acid 及び MEPIRAPIM 以外の 10 化合物で, 強いカンナビノイド CB₁ 及び CB₂ 受容体結合能が認められた。特に平成 24 年度後半から 25 年度前半に違法ドラッグ製品中から最も多く検出され健康被害も報告された 5-Fluoro-QUPIC, また平成 25 年度後半に最も多くの製品から検出された FUB-PB-22 においては, ポジティブコントロールの *R*-(+)-WIN55212-2 よりも 15~45 倍強い CB₁ 受容体親和性が認められた。化合物の CB₁ 受容体親和性の強さが, 必ずしもヒトに対する薬理活性の強さを直接反映するわけではないが, 中枢神経系へ影響を及ぼす蓋然性を示すものであると考えられる。過去に特許や論文等で報告されていない新しい化合物が次々と違法ドラッグ市場に出現しているが, 上述の通り, ヒトに対し強い薬理作用を有する恐れがある化合物も多く, 今後も継続して新規流通化合物調査を行っていく必要がある。

本結果は, 平成 25 年 5 月, 8 月, 12 月及び平成 26 年 3 月に行われた指定薬物部会において, 各種流通違法ドラッグ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(それぞれ平成 25 年 7 月 28 日, 11 月 20 日, 平成 26 年 4 月 5 日より指定薬物として規制, また平成 26 年 3 月 27 日~4 月 25 日にパブリックコメント募集)。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグ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」(H24-医薬一般-009)平成 24 年度研究分担報告「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)。

- 2) 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 α -PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicol.* (2013) 31(2):223-240.
- 3) K. Tsujikawa, T. Yamamuro, K. Kuwayama, T. Kanamori, Y. T. Iwata, H. Inoue: Thermal degradation of a new synthetic cannabinoid QUPIC during analysis by gas chromatography–mass spectrometry. 10.1007/s11419-013-0221-6.
- 4) A. Wohlfarth, A. S. Gandhi, S. Pang, M. Zhu, K. B. Scheidweiler, M. A. Huestis: Metabolism of synthetic cannabinoids PB-22 and its 5-fluoro analog, 5F-PB-22, by human hepatocyte incubation and high-resolution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* (2014) 406:1763–1780.
- 5) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグ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」(H24-医薬—一般—009)平成 25 年度研究分担報告「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).
- 6) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「乱用薬物の鑑別法に関する研究」(H25-医薬—一般—019)平成 25 年度研究分担報告「“脱法ハーブ”喫煙ヒト生体試料中違法ドラッグ成分の定量分析」(花尻(木倉)瑠理).
- 7) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違

法ドラッグ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」(H24-医薬—一般—009)平成 25 年度研究分担報告「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」(裏出良博・内山奈穂子).

8) Felder, C. C. *et al.*, *Mol Pharmacol.* (1995) 48:443-450.

F. 健康危険情報

5F-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 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 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 CB₁ 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)。

G. 研究発表

学会発表

- 1) R. Kikura-Hanajiri, N. Uchiyama, M. Kawamura and Y. Goda: The emerging of new synthetic cannabinoids and their binding affinities at the cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors. SOFT 2013 SOFT 2013 Annual Meeting (2013. 10, Orlando, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

Table 1 Inhibitory effect and IC₅₀ values of test substances on radioligand binding to cannabinoid CB₁ (human) receptor

Substances	Substance concentration (mol/L)											IC ₅₀ (nM)	Relative IC ₅₀ (<i>(R)</i> -(+)-WIN55212-2 = 1)
	1×10 ⁻¹⁰	3×10 ⁻¹⁰	1×10 ⁻⁹	3×10 ⁻⁹	1×10 ⁻⁸	3×10 ⁻⁸	1×10 ⁻⁷	3×10 ⁻⁷	1×10 ⁻⁶	3×10 ⁻⁶	1×10 ⁻⁵		
	Inhibition (%)												
JWH-018*	-	-	-	1.51	22.06	35.45	45.84	50.73	63.09	78.66	88.43	169	5.3
(<i>R</i>)-(+) -WIN55212-2*	-	3.05	0	19.04	23.95	50.55	75.06	81.65	89.12	-	-	32	1
5-Fluoro QUPIC	18.66	43.34	64.82	89.73	95.73	100	100	100	-	-	-	0.42	0.022
5-Fluoro AB-001	-	-	-	10.66	17.08	35.58	43.25	72.08	97.5	95.11	100	95.1	4.98
NNEI	-	-	-	22.46	44.38	61.06	82.75	92.75	100	100	97.16	14.2	0.743
5-Fluoro NNEI	-	-	-	32.4	56.32	59.48	78.49	100	99	100	99.5	9.89	0.518
QUCHIC	8.22	14.69	32.11	55.57	72.43	86.04	97.97	100	-	-	-	2.59	0.316
QUPIC carboxylic acid	-	-	-	0	0.23	6.47	0	13.29	28.62	47.16	68.92	3480	182
(<i>R</i>)-(+) -WIN55212-2	-	0	7.16	15.54	28.44	57.24	87.64	100	100	-	-	19.1	1
NNEI indazole analog	-	-	-	13.79	37.6	58.7	71.42	91.45	99.58	100	100	22.5	1.92
AM-2201 benzimidazole analog	-	-	-	3.16	0	25.98	54.25	66.19	82.69	96.43	100	109	9.32
MEPIRAPIM	-	-	-	2.46	6.6	6.59	4.28	14.92	21.94	50.87	79.43	2680	229
(<i>R</i>)-(+) -WIN55212-2	-	5.06	14.78	33.96	49.16	70.45	77.81	100	93.35	-	-	11.7	1
FUB-PB-22	-	21.38	42.18	72.93	91.32	100	100	95.06	96.89	-	-	1.15	0.0657
5-Fluoro NNEI indazole analog	-	4.72	21.33	33.89	61.69	83.1	94.01	97.46	100	-	-	5.21	0.298
5-Fluoro-AB-PINACA	-	13.76	25.59	46.78	62.78	81.42	96.39	100	99.94	-	-	4.1	0.234
(<i>R</i>)-(+) -WIN55212-2	-	5.32	8.73	26.57	33.22	55.59	79.76	91.46	100	-	-	17.5	1

*JWH-018 については平成 23 年度報告書にて報告した測定結果を使用

Table 2 Inhibitory effect and IC₅₀ values of test substances on radioligand binding to cannabinoid CB₂ (human) receptor

Substrates	Substance concentration (mol/L)											IC ₅₀ (nM)	Relative IC ₅₀ ((R)-(+)-WIN55212-2 = 1)
	1×10 ⁻¹⁰	3×10 ⁻¹⁰	1×10 ⁻⁹	3×10 ⁻⁹	1×10 ⁻⁸	3×10 ⁻⁸	1×10 ⁻⁷	3×10 ⁻⁷	1×10 ⁻⁶	3×10 ⁻⁶	1×10 ⁻⁵		
	Inhibition (%)												
JWH-018*	0	0	0	0	0	13.19	21.56	34.77	60.66	71.43	89.41	593	62
(R)-(+)-WIN55212-2	-	0.86	10.98	34.55	61.87	72.64	81.07	91.61	100	-	-	9.51	1
5-Fluoro QUPIC	10.84	17.31	34.29	58.57	88.76	94.95	98.89	100	-	-	-	1.45	0.553
5-Fluoro AB-001	0	0	0	26.15	40.4	54.76	64.71	80.73	85.8	98.14	99.37	22.8	8.7
NNEI	0	0	0	0	7.73	19.92	35.64	61.91	84.51	86.05	100	192	73.28
5-Fluoro NNEI	0	0	0	8.37	23.9	47.82	62.55	80.1	92.48	99.94	100	48.2	18.4
QUCHIC	1.13	2.25	20.52	34.97	49.25	60.76	76.18	98.17	-	-	-	11.4	4.35
QUPIC carboxylic acid	0	0	0	0.07	4.33	2.69	2.84	0	14.19	21.98	47.55	>10,000	-
(R)-(+)-WIN55212-2	0	19	39.17	53.22	68.46	78.4	92.4	100	99.77	-	-	2.62	1
NNEI indazole analog	-	-	-	17.92	33	69.77	82.69	93.82	100	100	100	16.5	3.31
AM-2201 benzimidazole analog	-	-	-	0	5.54	17.74	35	50.12	69.33	81.68	93.49	282	56.5
MEPIRAPIM	-	-	-	0	0	0	5.58	8.46	30.42	46.49	75.11	3100	621
(R)-(+)-WIN55212-2	-	0	20.36	41.36	62.48	78.12	94.28	100	100	-	-	4.99	1
FUB-PB-22	-	7.68	23.76	46.53	76.42	84.47	91.02	97.1	100	-	-	4.16	0.927
5-Fluoro NNEI indazole analog	-	0	7.93	7.02	28.66	50.86	65.09	84.35	94.97	-	-	38.6	8.60
5-Fluoro-AB-PINACA	-	10.13	23.5	40.17	72.74	87.14	95.37	100	99.28	-	-	3.67	0.817
(R)-(+)-WIN55212-2	-	10.62	26.23	35.1	64.43	80.6	93.73	99.94	100	-	-	4.49	1

*JWH-018 については平成 23 年度報告書にて報告した測定結果を使用

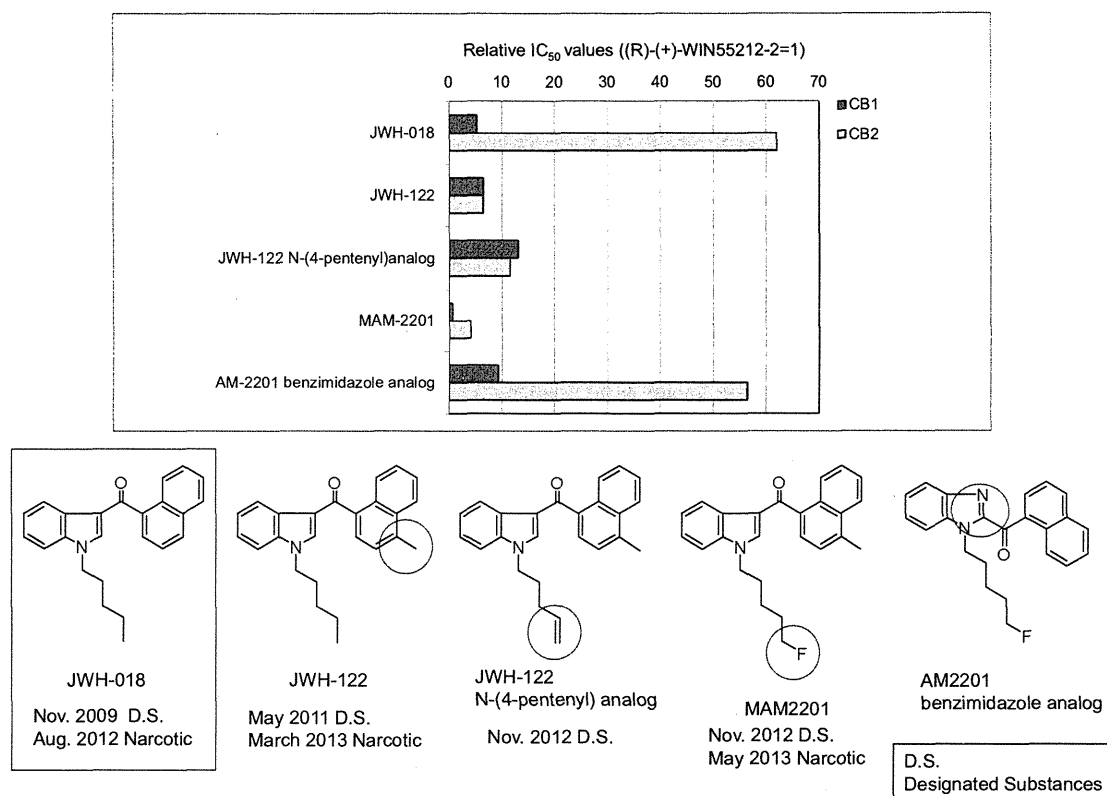


Fig. 1 Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors binding affinities* of naphthoylindole-type synthetic cannabinoids and their chemical structures

*The ratios of the IC₅₀ values of the test substances on a labeled ligand binding to the cannabinoid CB₁ or CB₂ receptor to that of a typical CB₁/CB₂ agonist; (R)-(+)-WIN55212-2 [(R)-(+)-WIN55212-2 = 1].

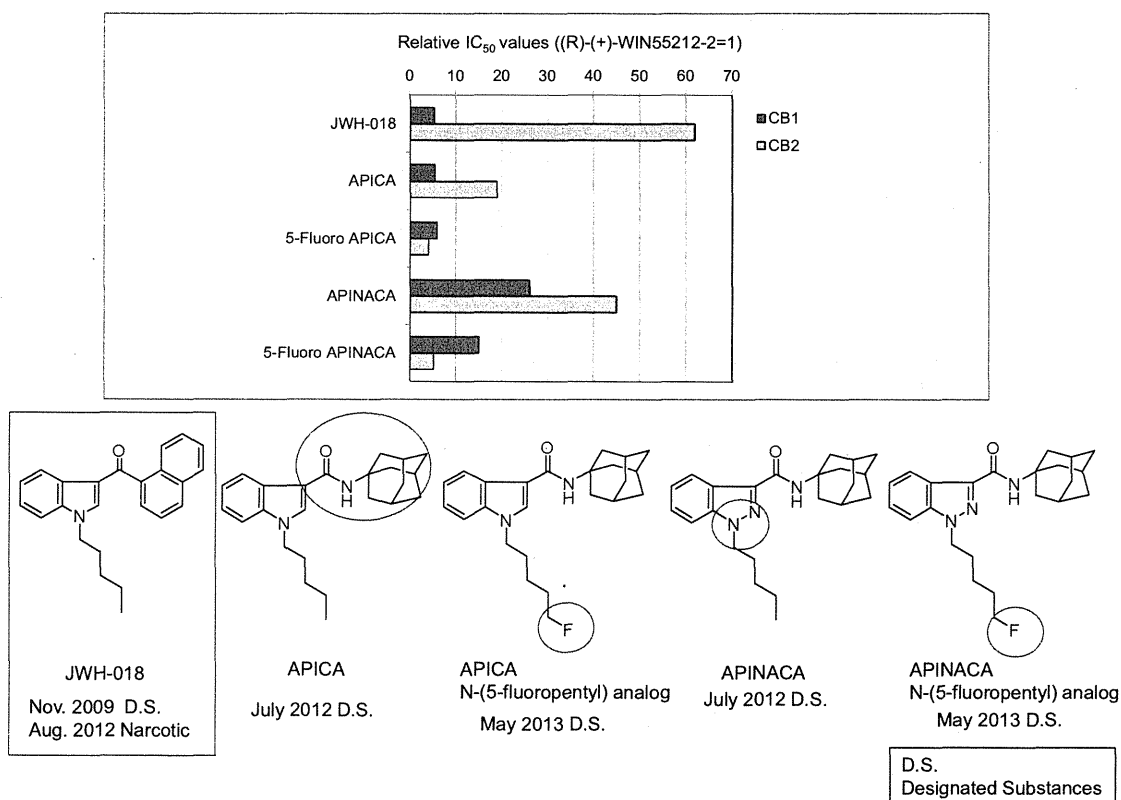


Fig. 2 Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors binding affinities of adamantyl carboxamide-type synthetic cannabinoids and their chemical structures

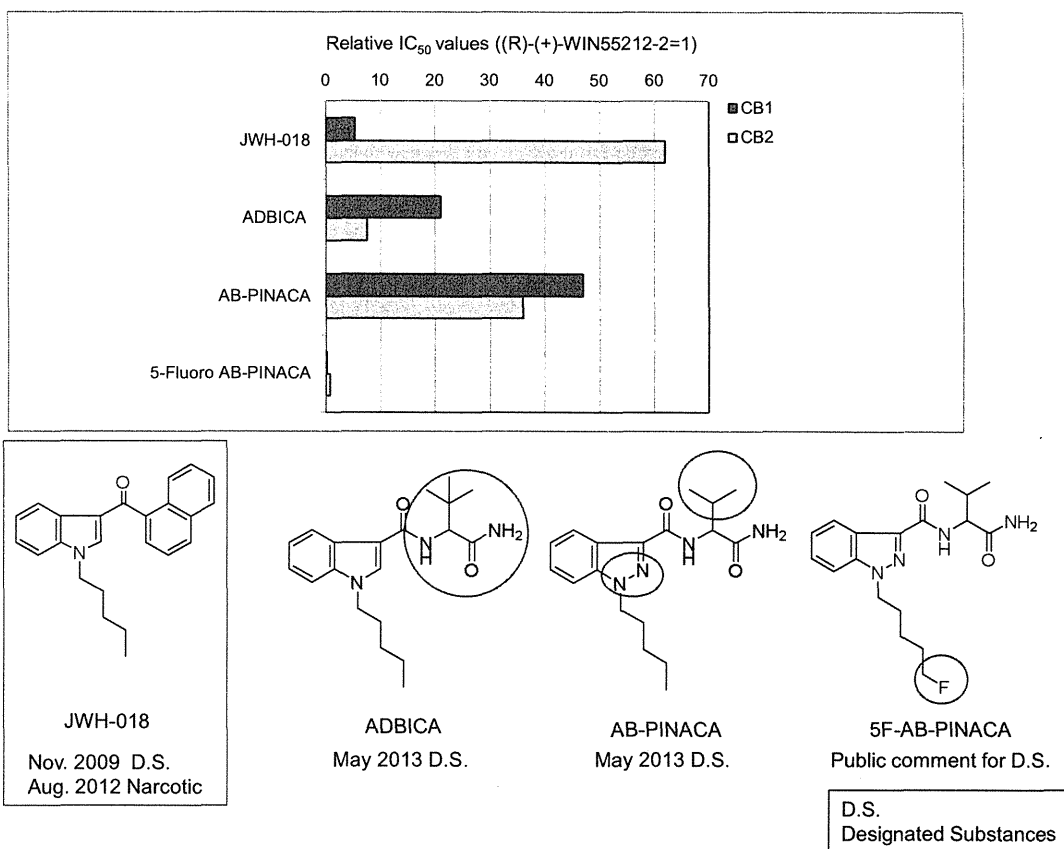


Fig. 3 Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors binding affinities of carboxamide-type synthetic cannabinoids and their chemical structures

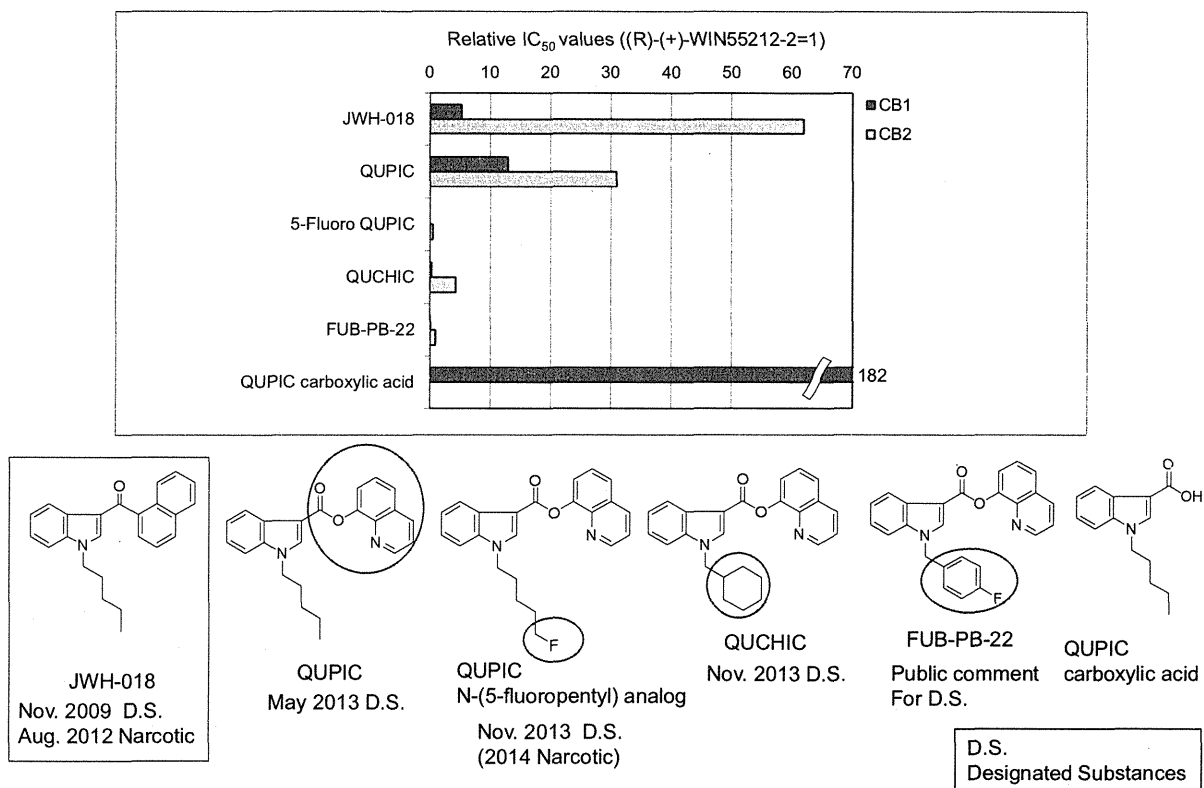
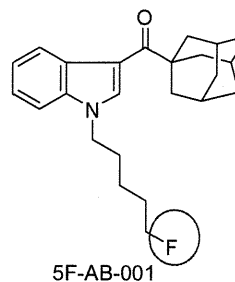
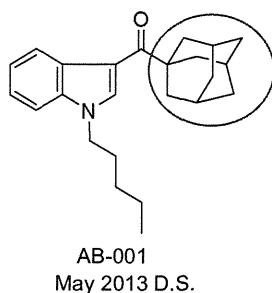
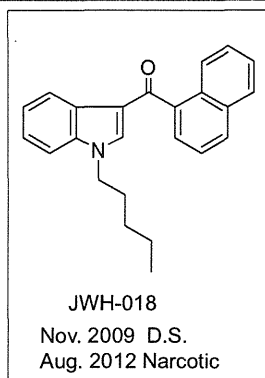
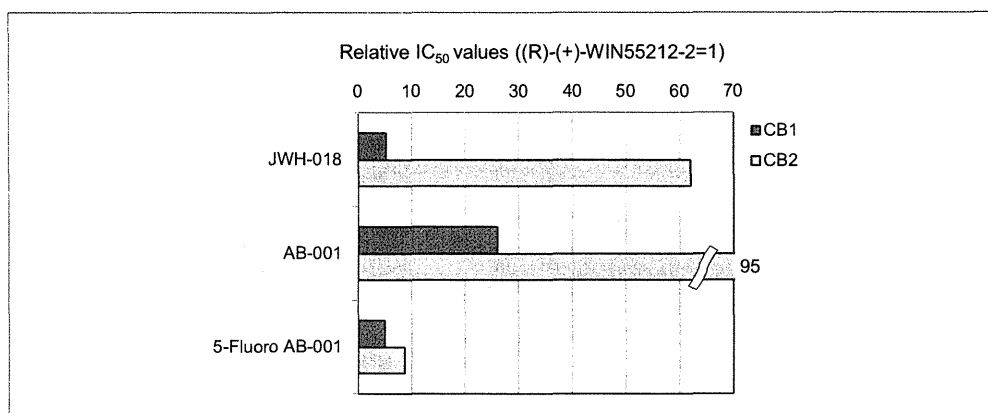
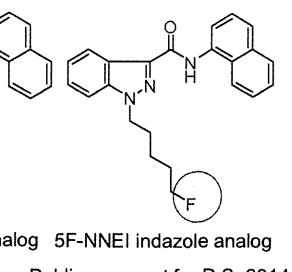
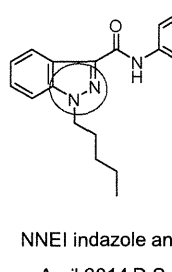
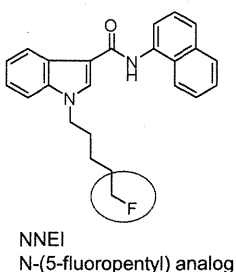
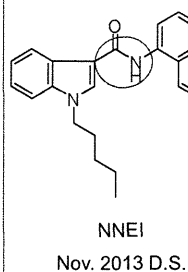
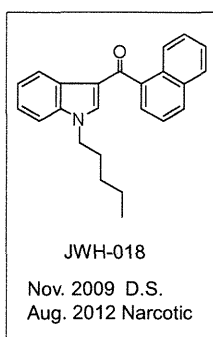
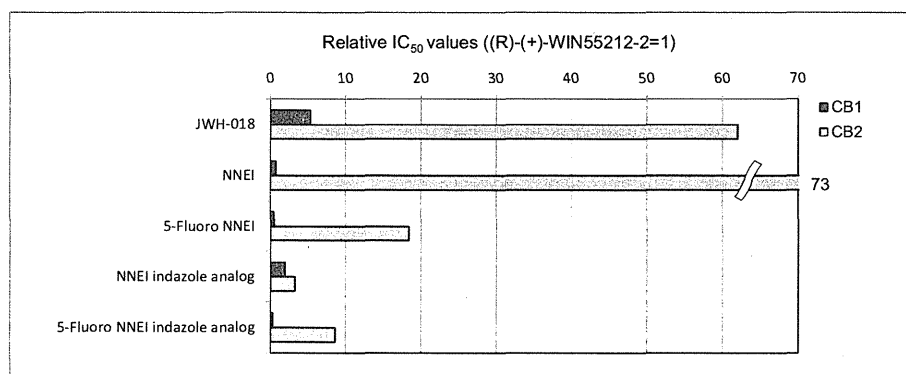


Fig. 4 Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors binding affinities of quinolinyl carboxyl ester-type synthetic cannabinoids and their chemical structures



D.S.
Designated Substances

Fig. 5 Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors binding affinities of adamantoylindole-type synthetic cannabinoids and their chemical structures



D.S.
Designated Substances

Fig. 6 Cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors binding affinities of naphthyl carboxamide-type synthetic cannabinoids and their chemical structures