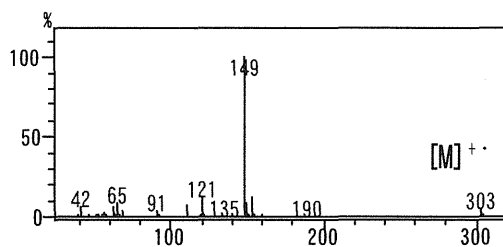
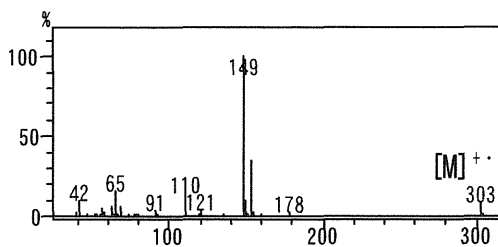


図2 カチノン類のTFA誘導体のマススペクトル(続き)

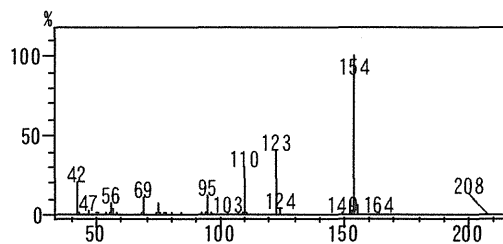
02k メチロン



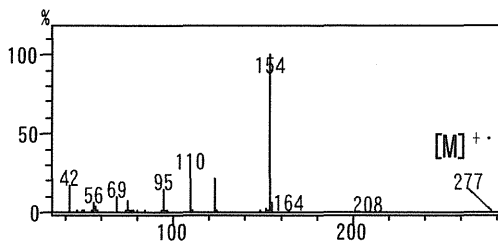
02l 2,3-MDMC



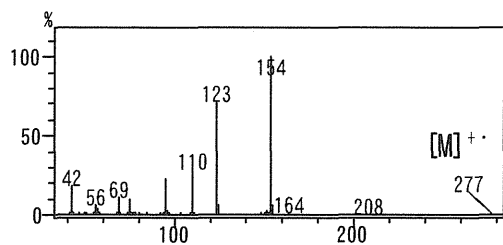
02m 2-フルオロメトカチノン



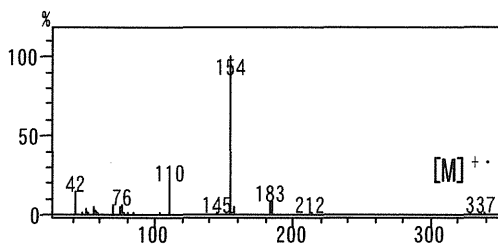
02n 3-フルオロメトカチノン



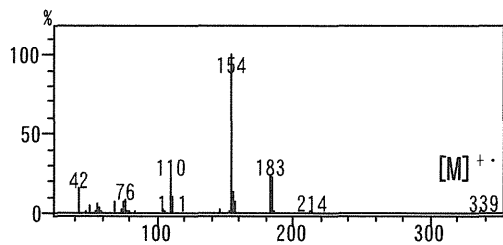
02o 4-フルオロメトカチノン



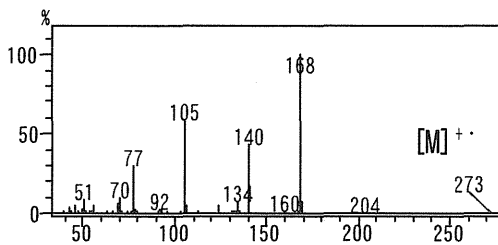
02t 3-ブロモメトカチノン



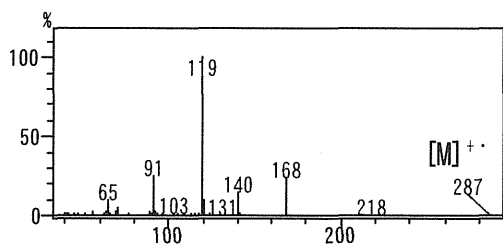
02u 4-ブロモメトカチノン



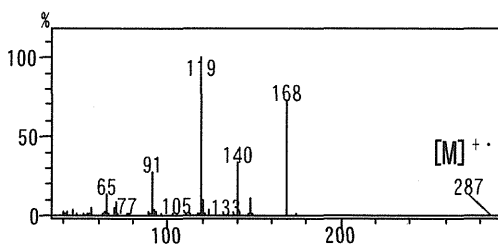
03a エトカチノン



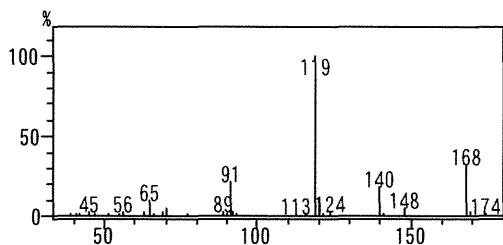
03b 2-メチルエトカチノン



03c 3-メチルエトカチノン



03d 4-メチルエトカチノン



03e 2-エチルエトカチノン

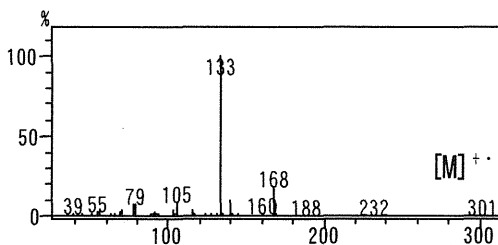
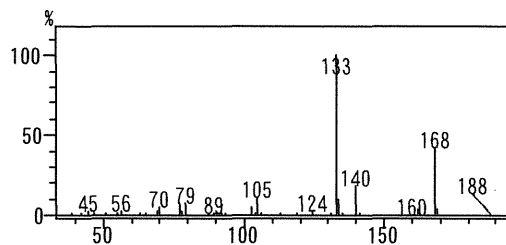
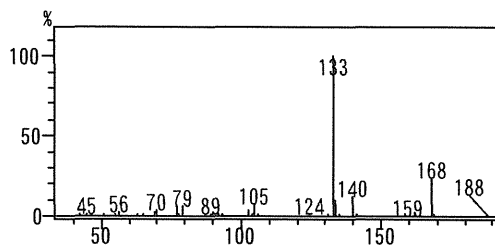


図2 カチノン類の TFA 誘導体のマスペクトル(続き)

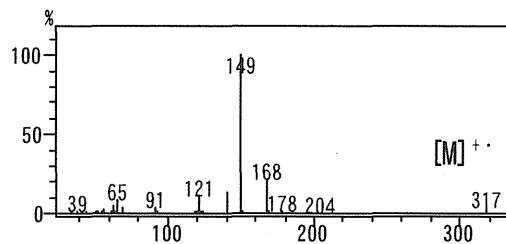
03f 3-エチルエトカチノン



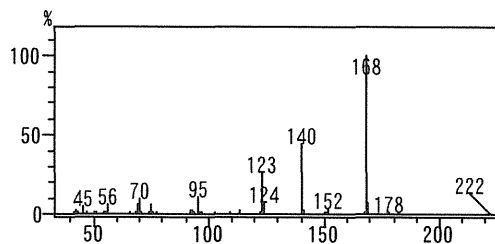
03g 4-エチルエトカチノン



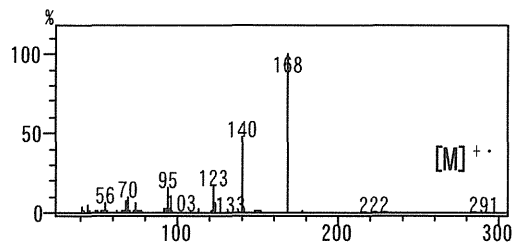
03k bk-MDEA



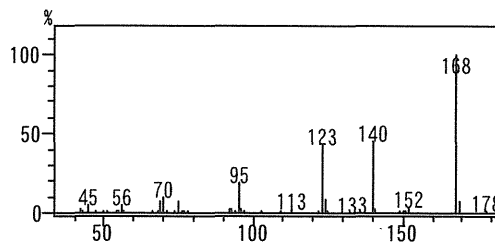
03m 2-フルオロエトカチノン



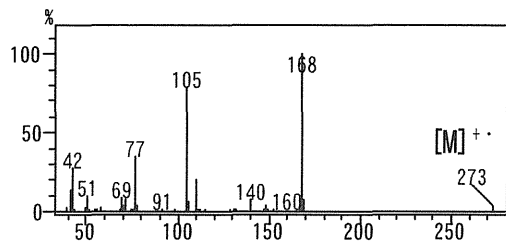
03n 3-フルオロエトカチノン



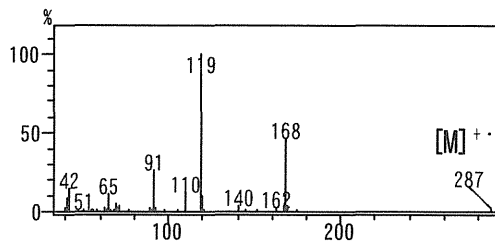
03o 4-フルオロエトカチノン



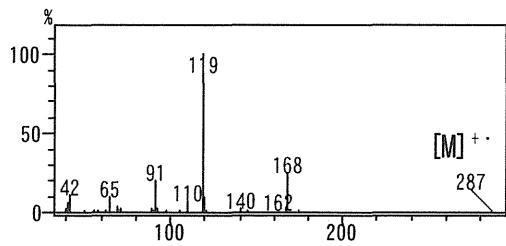
09a ブフェドロン



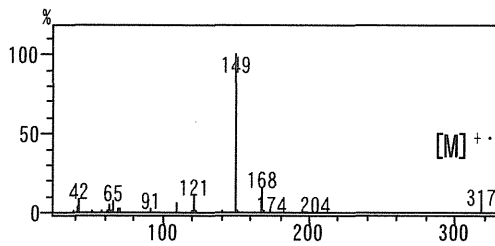
09c 3-メチルブフェドロン



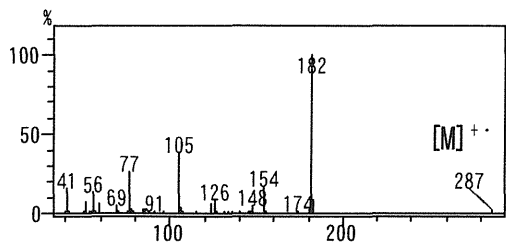
09d 4-メチルブフェドロン



09k bk-MBDB



10a N-エチルブフェドロン



10d 4-メチル-N-エチルブフェドロン

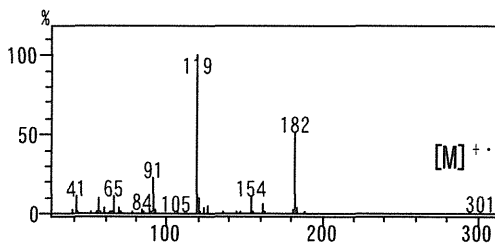
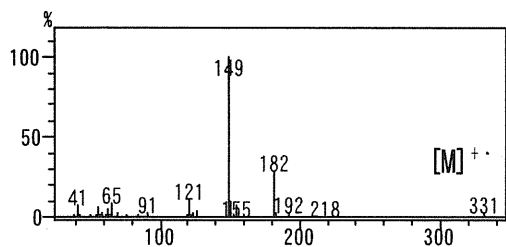
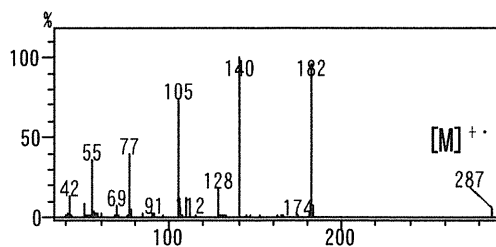


図2 カチノン類の TFA 誘導体のマススペクトル(続き)

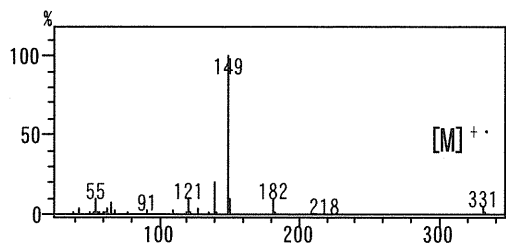
10k ユーチロン



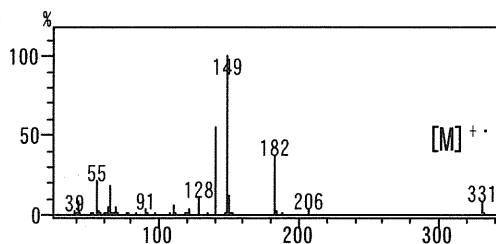
16a ペンテドロン



16k ペンチロン



16l ペンチロン 2,3-異性体



17a αエチルアミノバレロフェノン

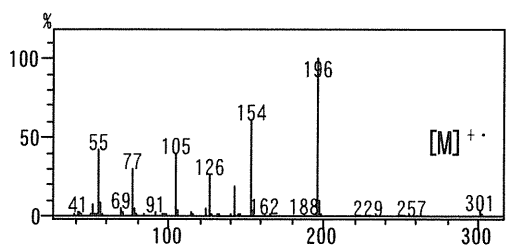


表7 カチノン類の保持時間(HPLC)

記号	名称	分類	条件1 保持時間 (min)	条件2 保持時間 (min)	(参考) 課長通知* 保持時間 (min)
01a	カチノン	麻薬	2.07	5.08	3.5
02m	2-フルオロメカチノン	新規	2.34	6.40	4.0
02a	メカチノン	麻薬	2.44	6.51	4.1
04a	N,N-ジメチルカチノン	新規	2.80	7.92	4.7
02k	メチロン	麻薬	3.01	9.18	5.0
02n	3-フルオロメカチノン	既存	3.07	8.20	5.1
02o	4-フルオロメカチノン	既存	3.19	8.62	5.3
03m	2-フルオロエトカチノン	新規	3.23	10.22	5.3
03a	エトカチノン	麻薬	3.29	9.81	5.3
02l	2,3-MDMC	新規	3.45	11.24	5.7
04k	bk-MDDMA	既存	3.51	11.39	5.7
05a	N-エチル-N-メチルカチノン	新規	3.84	12.02	6.1
08a	$\alpha$ -アミノプチロフェノン	新規			6.1
07a	$\alpha$ -PPP	新規	4.12	13.69	6.6
03n	3-フルオロエトカチノン	新規	4.17	12.33	6.5
03k	bk-MDEA, エチロン	麻薬	4.17	14.31	6.5
03o	4-フルオロエトカチノン	新規	4.21	12.92	6.7
02j	4-メキシメカチノン	既存	4.24	14.47	6.7
02h	2-メキシメカチノン	新規	4.51	15.86	7.1
09a	4-ブロモメカチノン	既存	4.57	15.07	7.2
02i	3-メキシメカチノン	新規	4.57	15.35	7.1
01d	4-メチルカチノン	新規	4.93	16.05	7.7
04j	4-メキシ-N,N-ジメチルカチノン	既存	5.07		7.7
06a	アンフェプラモン	向精神薬	5.08		7.8
07n	3F- $\alpha$ -PPP	新規	5.39		8.3
07o	4F- $\alpha$ -PPP	新規	5.47		8.3
07k	MDPPP	既存	5.51		8.2
02b	2-メチルメカチノン	新規	5.74		8.7
09k	bk-MBDB	既存	5.78		8.5
10a	N-エチルプフェドロン	既存	6.02		9.2
02d	4-メチルメカチノン	麻薬	6.20		9.3
02c	3-メチルメカチノン	新規	6.26		9.6
11k	bk-DMBDB	新規	6.54		9.6
14a	$\alpha$ -PBP	既存	7.12		10.4
10k	ユーチロン	新規	7.56		11.0
07j	MOPPP	新規	7.67		11.0
03b	2-メチルエトカチノン	新規	7.73		11.3
03d	4-メチルエトカチノン	既存	8.07		12.2
03c	3-メチルエトカチノン	新規	8.34		12.5
02t	3-ブロモメカチノン	新規	8.46		12.7
14k	MDPBP	既存	8.70		12.6
02u	ブレフェドロン	既存	9.29		14.1
07b	2-Me- $\alpha$ -PPP	新規	9.42		13.9
16a	ペンテドロン	既存	9.54		14.3
07d	デスエチルピロバレロン	既存	9.75		14.7
07c	3-Me- $\alpha$ -PPP	新規	10.04		15.1
09d	4-メチルプフェドロン	既存	10.51		16.0
09c	3-メチルプフェドロン	新規	10.75		16.3
16k	ペンチロン	既存	11.11		16.7

表7 カチノン類の保持時間(HPLC)(続き)

記号	名称	分類	条件1 保持時間 (min)	条件2 保持時間 (min)	(参考) 課長通知* 保持時間 (min)
17a	$\alpha$ -エチルアミノバレロフェノン	新規	11.30		17.2
11d	4-メチル-N-メチルプフェドロン	既存	11.33		16.8
02e	2-エチルメトカチノン	新規	11.44		17.9
16l	ペンチロン 2,3-異性体	新規	11.79		18.3
21a	$\alpha$ -PVP	麻薬	12.56		19.4
02g	4-エチルメトカチノン	既存	12.61		19.9
02f	3-エチルメトカチノン	新規	12.64		20.0
10d	4-メチル-N-エチルプフェドロン	新規	12.68		19.9
14b	2-Me- $\alpha$ -PBP	新規	13.23		20.8
04g	4-エチル-N,N-ジメチルカチノン	新規	13.54		21.8
14d	4-Me- $\alpha$ -PBP	新規	13.72		21.9
03e	2-エチルエトカチノン	新規	13.94		22.4
14c	3-Me- $\alpha$ -PBP	新規	14.05		22.4
21k	MDPV	麻薬	14.29		22.4
21l	2,3-MDPV	新規	14.78		23.7
21o	4-Fluoro- $\alpha$ -PVP	新規			23.7
03f	3-エチルエトカチノン	新規	14.92		24.8
03g	4-エチルエトカチノン	新規	15.04		24.8
21j	4-MeO- $\alpha$ -PVP	既存	16.68		28.6
17d	4-メチル- $\alpha$ -エチルアミノバレロフェノン	新規			32.8
21d	ピロバレロン	向精神薬			35.8

\*厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知(平成26年1月27日)の分析条件

カラム: Atlantis T3 (2.1 150 mm, 5  $\mu$ m, Waters 社製)

移動相 A: 10 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.0), 移動相 B: アセトニトリル

A:B 90:10 (0 min) - 80:20 (50 min) - 30:70 (60 min, 15 min hold)

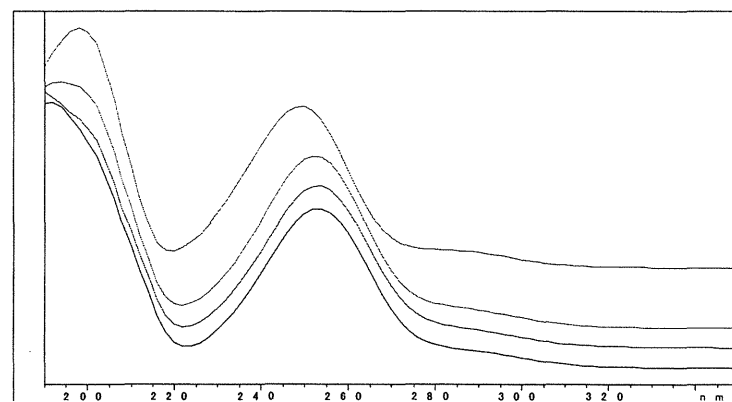
流速: 0.3 mL/min, カラム温度: 40°C, 注入量: 1  $\mu$ L

検出: ダイオードアレイ検出器 (210 - 450 nm) 及び質量検出器

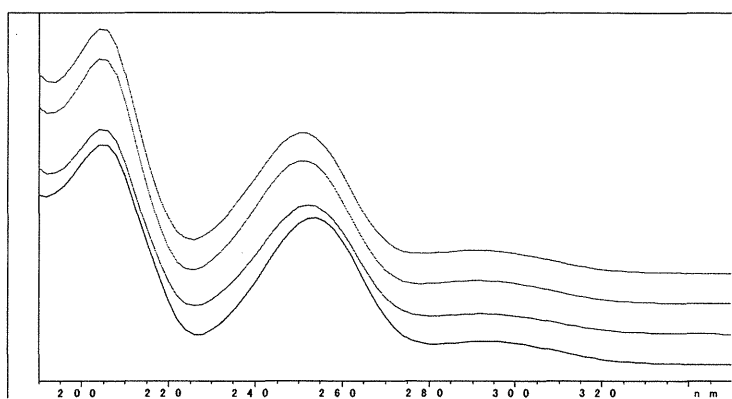
質量分析条件

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

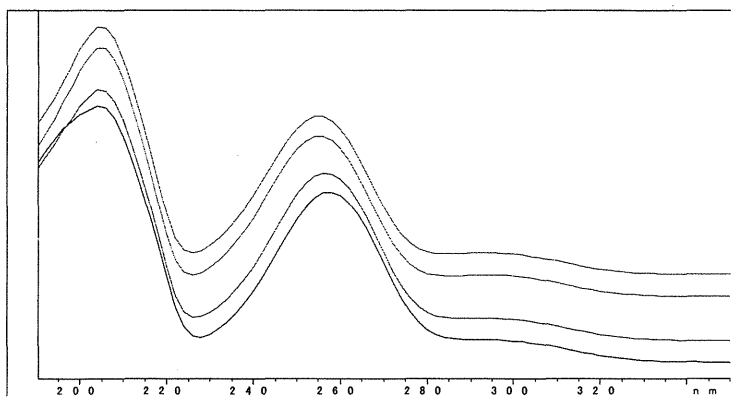
図3 カチノン類の紫外部吸収スペクトル(カッコ内は極大吸収波長, 単位 nm)



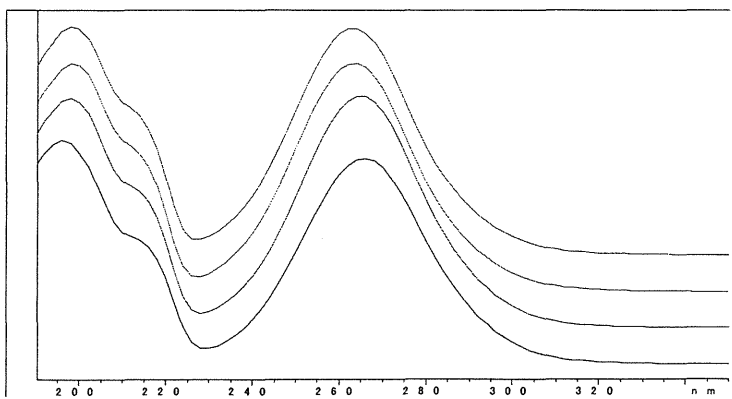
- 01a カチノン (198, 250)
- 07a  $\alpha$ -PPP (194, 252)
- 14a  $\alpha$ -PBP (254)
- 21a  $\alpha$ -PVP (254)



- 02b 2-メチルメトカチノン (204,250)
- 03b 2-メチルエトカチノン (204, 252)
- 07b 2-メチル- $\alpha$ -PPP (204, 252)
- 14b 2-メチル- $\alpha$ -PBP (204, 254)

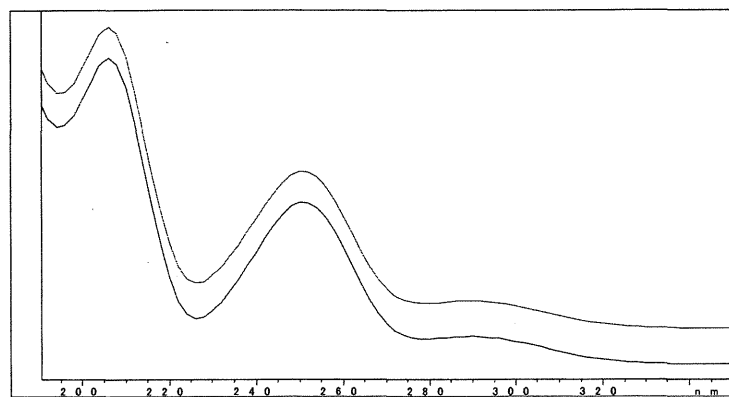


- 02c 3-メチルメトカチノン (204, 254)
- 03c 3-メチルエトカチノン (204, 256)
- 07c 3-メチル- $\alpha$ -PPP (204, 256)
- 14c 3-メチル- $\alpha$ -PBP (204, 258)



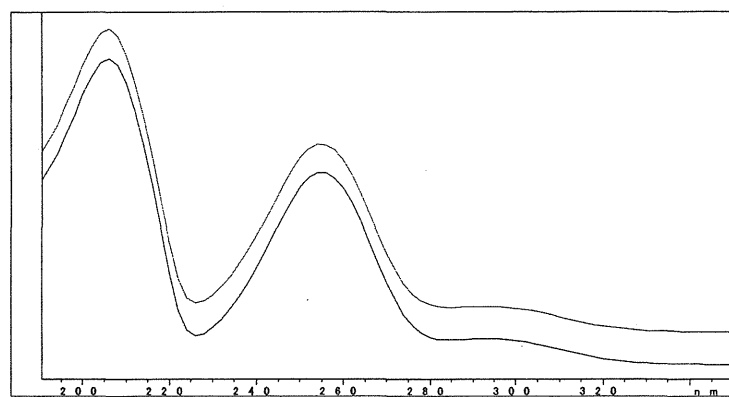
- 02d 4-メチルメトカチノン (198, 264)
- 03d 4-メチルエトカチノン (198, 264)
- 07d デスエチルピロバレロン(198, 264)
- 14d 4-メチル- $\alpha$ -PBP (196, 266)

図3 カチノン類の紫外部吸収スペクトル(続き)



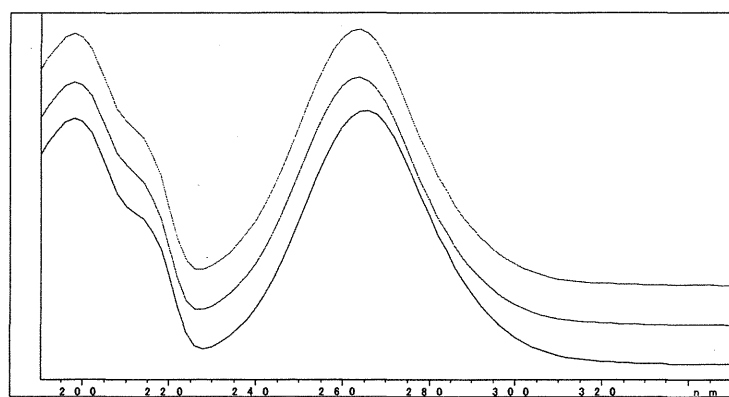
02e 2-エチルメトカチノン (206, 250)

03e 2-エチルエトカチノン (206, 250)



02f 3-エチルメトカチノン (206, 254)

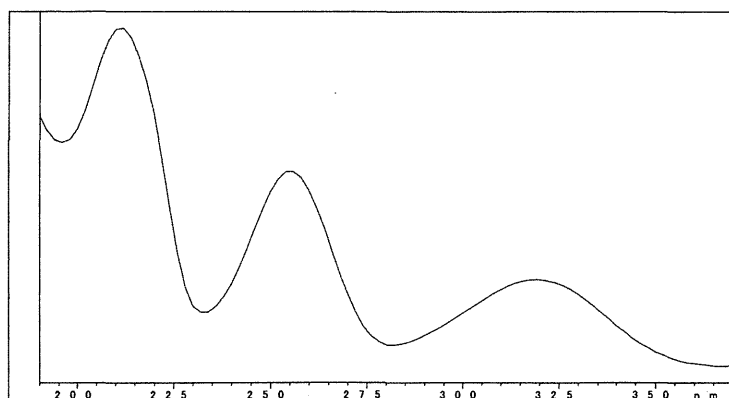
03f 3-エチルエトカチノン (206, 254)



02g 4-エチルメトカチノン (198, 264)

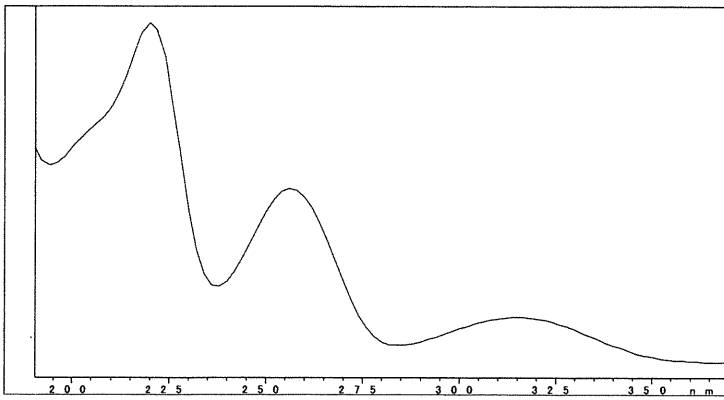
03g 4-エチルエトカチノン (198, 264)

04g 4-エチル-N,N-ジメチルカチノン  
(198, 266)

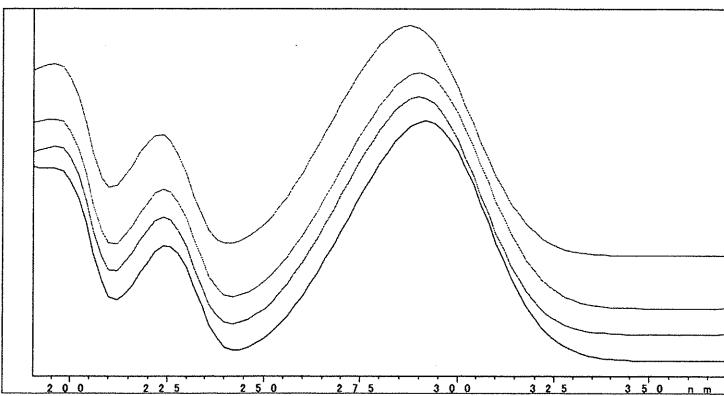


02h 2-メキシメトカチノン  
(212, 256, 320)

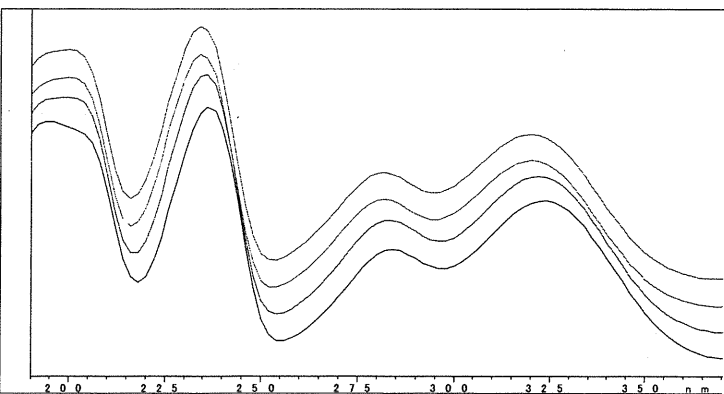
図3 カチノン類の紫外外部吸収スペクトル(続き)



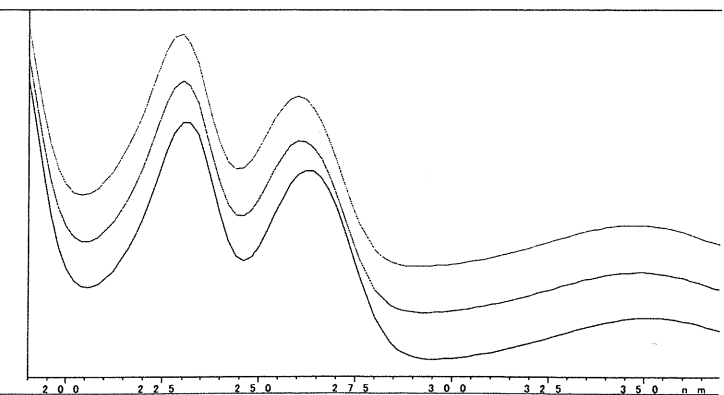
02i 3-メキシメカチノン  
(220, 256, 316)



02j 4-メキシメカチノン(196, 224, 288)  
04j 4-メキシ-N,N-ジメチルカチノン  
(196, 224, 290)  
07j MOPPP (196, 224, 290)  
21j 4-メキシ- $\alpha$ -PVP (224, 292)



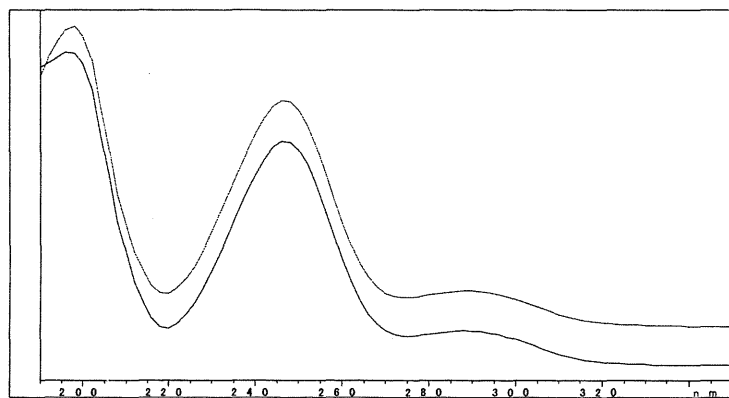
02k メチロン(200, 234, 282, 320)  
03k bk-MDEA (200, 234, 282, 320)  
07k MDPPP (200, 236, 284, 322)  
21k MDPV (194, 236, 284, 324)



02l 2,3-MDMC (230, 260, 348)  
16l ペンチロン 2,3-異性体  
(230, 260, 348)  
21l 2,3-MDPV (230, 262, 350)

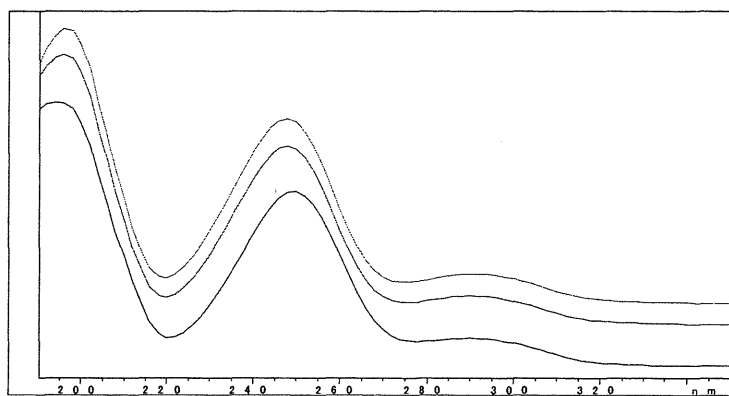


図3 カチノン類の紫外外部吸収スペクトル(続き)



02m 2-フルオロメトカチノン  
(198, 246, 288)

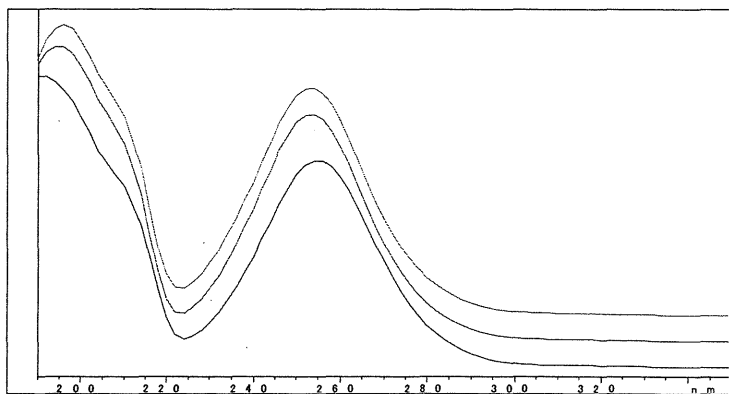
03m 2-フルオロエトカチノン  
(196, 246, 288)



02n 3-フルオロメトカチノン  
(196, 248, 290)

03n 3-フルオロエトカチノン  
(196, 248, 290)

07n 3-フルオロ- $\alpha$ -PPP  
(194, 250, 290)

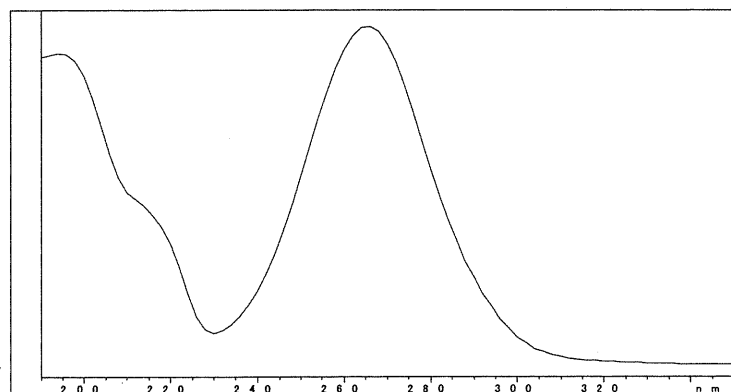
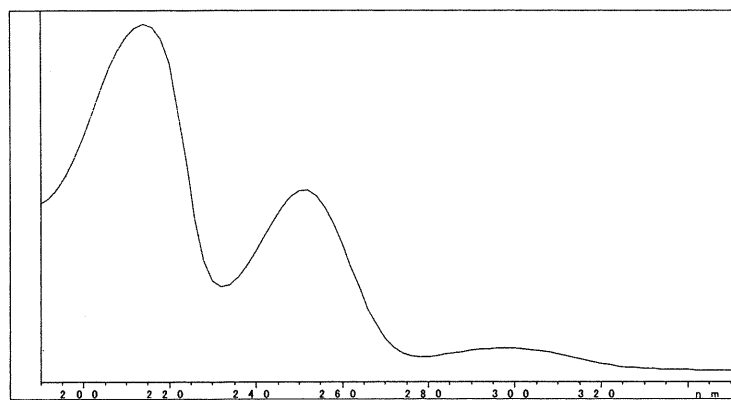


02o 4-フルオロメトカチノン (196, 254)

03o 4-フルオロエトカチノン (194, 254)

07o 4-フルオロ- $\alpha$ -PPP (254)

図3 カチノン類の紫外部吸収スペクトル(続き)



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: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

—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—

研究要旨:昨今,いわゆる「脱法ハーブ」や「リキッドアロマ」などと呼ばれる違法ドラッグ製品の流通が増加しており,これら違法ドラッグに起因すると考えられる健康被害や交通事故等が問題となっている.我々は,違法ドラッグ製品の流通実態調査を継続的に行っており,これまでに数十種類の化合物を違法ドラッグ成分として単離,同定している.

本研究では,平成 25 年度前半に買い上げられた違法ドラッグ 243 製品について GC-MS, LC-MS および NMR 分析を行った.その結果,製品中から新規流通違法ドラッグ成分として,20 化合物(1-20)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 8 化合物を検出した.その内訳としては,carboxyamide 型として,NNEI (MN-24, 1), 5-Fluoro-NNEI (5-Fluoro-MN-24, 2), 5-Chloro-NNEI (3), NNEI indazole analog (MN-18, 4), benzimidazole 型の FUBIMINA (16), piperazinyndole 型の MEPIRAPIM (17), また,合成カンナビノイド関連化合物として,LY-2183240 (12) 及び LY-2183240 2'-isomer (13) 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 (5),  $\alpha$ -PHPP (6),  $\alpha$ -POP (7), 3,4-Dimethoxy- $\alpha$ -PVP (8), 4-Fluoro- $\alpha$ -PVP (9),  $\alpha$ -Ethylaminopentiophenone (10), 4-Methyl- $\alpha$ -ethylaminopentiophenone (11) 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 (15), 25B-NBOMe (18), 2C-N-NBOMe (19), 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog (20) の 4 化合物を検出した.その他,3,4-Dichloromethylphenidate (14) を検出した.このうち,5-Chloro-NNEI (3), FUBIMINA (16), MEPIRAPIM (17),  $\alpha$ -POP (7) は新規化合物であった.

今回検出された 20 化合物のうち,13 化合物(1, 2, 4-11, 14, 15, 18)は,平成 25 年度~26 年度 4 月に指定薬物として規制された.これまでに,指定薬物の包括指定が 2 回施行されたが,合成カンナビノイドの naphthoylindole の包括指定後(平成 25 年 3 月施行),carboxyamide 型(1-4)などの包括指定外の化合物が多く検出された.また,カチノン系化合物の包括指定後(平成 26 年 1 月施行),アルキル側鎖が延長された化合物 5-7 などの包括指定外の化合物が新たに検出された.従って,今後も新規違法ドラッグ成分が流通することが懸念されるため,継続的な実態調査を行い,違法ドラッグ製品の分析及び同定が必要と考えられる.

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

下川 良彦

河村 麻衣子

A. 研究目的

2009 年頃から,いわゆる「脱法ハーブ」や「リキッドアロマ」などと呼ばれる違法ドラッグ製品の流通が増加している.また,これら違法ドラッグに起因すると考えられる健康被害や交通事故等が問

題となっている。我々は、違法ドラッグ製品の流通実態調査を継続的に行っており、これまでに数十種類の化合物を違法ドラッグ成分として単離、同定している [1-11]。厚生労働省では、これら流通の認められた化合物について、随時指定薬物として指定しており、平成 24 年度に施行された合成カンナビノイドの包括指定 (759 化合物) に引き続き、平成 25 年 11 月からカチノン系化合物についても包括指定 (474 化合物) が施行され、平成 26 年 4 月時点で、1370 化合物+1 植物が指定された。さらに平成 26 年 4 月現在、8 化合物がパブリックコメント募集中であり、指定薬物として規制される予定である。しかし、以前として新たな化合物が違法ドラッグ成分として検出されることが危惧される。

本研究では、平成 25 年度前半に買い上げられた違法ドラッグ 243 製品について GC-MS, LC-MS および NMR 分析を行った。その結果、新規流通違法ドラッグ成分として同定した 20 化合物について報告する。

## B. 研究方法

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。平成 25 年度後半に購入した違法ドラッグ製品の分析、及び製品の流通実態調査については別途報告しているが [8, 9], 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。

### 1. 試料及び試薬

平成 25 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品乾燥植物細片、粉末、液体またはシート状等を分析に供した。LC-MS の移動相に用いたアセトニトリルは HPLC グレードを使用した。その他の試薬は市販特級品を使用した。NNEI, 5-fluoro-NNEI, MPHP, 3,4-dimethoxy- $\alpha$ -PVP,  $\alpha$ -ethylaminopentiophenone,  $\alpha$ -PVP,

LY-2183240, LY-2183240 2'-isomer, 5-APDB and 5-fluoro-QUPIC (5-fluoro-PB-22) は Cayman chemical より購入した。8-Quinolol は東京化成より購入した。抽出溶液の膜ろ過には、Ultrafree-MC (0.45  $\mu$ m filter unit, Merck MILLIPORE 社製) を用いた。

### 2. MS 測定用試料の調製法

植物細片はマッシャーで粉末化して 10 mg, 粉末製品は 1 mg, 液体試料は 20  $\mu$ L を使用した。MeOH 1 mL を加えて超音波下 10 分間抽出を行った後、さらに膜ろ過を行い、不溶物を取り除いて測定試料とした。また、試料は適宜希釈して用いた。

### 3. GC-MS 分析条件

装置: Agilent 社製 6890N GC 及び 5975 MSD, カラム: HP-1MS (30 m x 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25  $\mu$ m, Agilent 社製), キャリアーガス: He, 0.7 mL/min, 注入法: スプリットレス, 注入量: 1  $\mu$ L, 注入口温度: 220°C, カラム温度: 80°C (1 min hold) - 5°C/min - 190°C (15 min hold) - 10°C/min - 310°C (15 min hold), イオン化法: EI 法, トランスファーライン温度: 280°C, scan range:  $m/z$  40-550

### 4. LC-MS 分析条件

装置: [UPLC] Waters ACQUITY UPLC / [MS] Waters Single Quadrupole Detector (SQD), カラム: Atlantis HSS T3 (2.1 mm i.d. x 100 mm, 1.8  $\mu$ m, Waters), ガードカラム: Van Guard column (2.1 mm i.d. x 5 mm, 1.8  $\mu$ m, Waters), 移動相 A: 0.1% ギ酸水溶液, 移動相 B: 0.1% ギ酸アセトニトリル, グラジエント条件: (1) A/B 65/35 (4-min hold)-35/65 to 25/75 (4-16 min)-10/90 (16-17 min, 6 min hold), (2) A/B 95/5-80/20 (20 min)-20/80 (30 min, 5 min hold); 測定波長: 210-450 nm, 流速: 0.3 mL/min, カラム温度: 40°C, 注入量: 1  $\mu$ L, 検出: フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) および質量検出器

\*合成カンナビノイドは条件(1), その他は条件(2)で測定を行った。

## 質量分析条件

イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法, Positive and negative mode, Desolvation gas flow: N<sub>2</sub> 650 L/h, Desolvation gas temp.: 350°C, Cone voltage: 30 V, Capillary voltage: 3000 V, scan range: *m/z* 120-650

### 5. 高分解能 MS 分析

#### (1) DART-TOFMS

装置: 【イオン源】Direct Analysis in Real Time (DART) / 【質量分析計】AccuTOF JMS-T100 (JEOL 製)

DART 条件: Positive mode, gas flow: He 2.0 l/min, gas temp.: 250°C, needle voltage: 3200 V, electrode 1: 100 V, electrode 2: 250 V

TOF-MS 条件: Positive mode, ion guide: 500 V, reflectron voltage: 950 V, orifice 1 voltage: 15 V, orifice 2 voltage: 5 V, ring lens voltage: 5 V, orifice 1 temp.: 80°C, mass range: *m/z* 100-1000  
質量校正: PEG600,

内部標準物質: diphenhydramine (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO), verapamil (C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

#### (2) LC-Q-TOF-MS

装置: Acquity UPLC and Xevo QTOFMS (Waters, Milford, MA, USA), カラム: ACQUITY UPLC HSS C18 column (150 mm × 2.1 mm i.d., particle size 1.8 μm; Waters), 移動相 A: 5 mM ギ酸アンモニウム水溶液, pH 3.0), 移動相 B: 0.1 % ギ酸アセトニトリル, グラジエント条件: 87% A/13% B (0.5-min hold) to 50% A/50% B (0.5-10 min), and up to 10% A/90% B (10-15 min, 5 min hold). 測定波長: 210-400 nm, 流速: 0.4 mL/min, カラム温度: 50°C, 注入量: 1 μL, 検出: フォトダイオードアレイ検出器 (PDA) および質量検出器

## 質量分析条件

イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法, Positive and negative mode; Ion source temperature, 120°C; desolvation gas, nitrogen at a flow rate of 800 L/h at 400°C; capillary and cone voltages, 3000 and 30 V, respectively; collision

energy, 27 V; mass spectral range, *m/z* 50-1000. Leucine enkephalin (*m/z* 278.1141 and 508.20783 ([M+H]<sup>+</sup>)): a substance for lock mass ions during the measurements.

### 6. NMR 測定

NMR 装置: JEOL 製 ECA-600 または ECA800  
測定核種: <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 測定溶媒: CDCl<sub>3</sub> (99.96%), pyridine-*d*<sub>5</sub> (99.96%), dimethyl sulfoxide (DMSO)-*d*<sub>6</sub> (99.96%), benzene-*d*<sub>6</sub> (99.96%) (ISOTEC 社製).

各種 NMR (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, H Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC), Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC), Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy (DQF-COSY), and Rotating frame nuclear Overhauser Effect (ROE)) 測定を行った。

### 7. Recycle HPLC 分析条件

装置: リサイクル分取 HPLC 日本分析工業製 LC-9201, 検出: UV 検出器および RI 検出器, カラム 1: JALGEL-GS310, 移動相: 0.5% triethylamine (TEA) in MeOH, 流速: 5 mL/min  
カラム 2: JALGEL-1H, 移動相: 0.5% TEA in CHCl<sub>3</sub>, 流速: 3.5 mL/min

## C. 研究結果・考察

分析を行った違法ドラッグ製品の内, 未知の成分が検出された製品から新規流通化合物として 20 化合物を同定した (Fig. 1a, 1b). このうち, 6 化合物 (**3**, **4**, **9**, **16**, **19**, **20**) を単離し, NMR 及び HR-MS により同定した. また, 4 化合物 (**6**, **7**, **11**, **14**, **17**) は, 製品そのものを直接 NMR 及び HR-MS 測定に用い, 同定した. その他に検出した 10 化合物については, 分析用標準品との直接比較により同定した. 今回同定した化合物の構造は Fig. 1a, 1b に示し, 違法ドラッグ製品 (A-M) の MeOH 抽出試料の GC-MS, LC-MS データ及び各化合物の 2 次元 NMR データを Fig. 2-16 に示し, 各化合物の NMR スペクトルデータを Table

1-7に示した。

## 1. 未知違法ドラッグ成分(3, 4, 9, 16, 19, 20)の単離

### 1.1. 化合物3の単離

植物片試料(3 g)にCHCl<sub>3</sub>(250 ml)を加え、30分間室温で超音波抽出を行った。抽出操作を3回行った後、抽出液を濃縮、乾固し、得られた抽出エキスを ODS カラム (Bond Elute Mega Be-C-18, 60 cm<sup>3</sup>, 10g; Agilent Technologies)に付し、展開溶媒 MeOH-water (80:20-100:0)で分離を行った。さらに、得られた抽出エキスを 0.5% TEA CHCl<sub>3</sub> に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 2: JALGEL-1H, 移動相: 0.5% TEA in CHCl<sub>3</sub>)に付し、白色固体として化合物 3 (14 mg)を得た。

### 1.2. 化合物4の単離

植物片試料(3 g)にCHCl<sub>3</sub>(250 ml)を加え、30分間室温で超音波抽出を行った。抽出操作を3回行った後、抽出液を濃縮、乾固し、得られた抽出エキスを Silica gel カラム (Bond Elute Mega SI, 60 cm<sup>3</sup>, 10g; Agilent Technologies)に付し、展開溶媒 hexane-acetone (stepwise)で分離を行った。さらに、得られた抽出エキスを 0.5% TEA CHCl<sub>3</sub> に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 2: JALGEL-1H, 移動相: 0.5% TEA in CHCl<sub>3</sub>)に付し、黄色固体として化合物 4 (274 mg)を得た。

### 1.3. 化合物9の単離

試料(液体, 約 5 mL)を濃縮し、0.5% TEA MeOH に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 1: JALGEL-GS310, 0.5% TEA in MeOH)に付し、淡黄色油状化合物として化合物 9 (114 mg)を得た。

1.4. 化合物 6, 7, 11, 14, 17 について: 単離操作をせず、直接分析に用いた。

### 1.5. 化合物16の単離

植物片試料(3 g)にCHCl<sub>3</sub>(250 ml)を加え、30分間室温で超音波抽出を行った。抽出操作を3回行った後、抽出液を濃縮、乾固し、得られた抽

出エキスを Preparative TLC (Silics Gel 60, 20 cm x 20 cm, 2 mm; Merck)に付し、展開溶媒 Hexane-AcOEt (3/1)で分離を行った。TLC プレーートの UV 254 nm で検出された部分を掻き取り、CHCl<sub>3</sub> で抽出し、Fraction 1 を得た。さらに、Fraction 1 を ODS カラム (Bond Elute Mega Be-C-18, 60 cm<sup>3</sup>, 10g; Agilent Technologies)に付し、展開溶媒 MeOH-water (60:20-100:0)で分離を行い、黄色固体として化合物 16 (204 mg)を得た。

### 1.6. 化合物19の単離

試料(液体, 約 5 mL)を濃縮し、0.5% TEA MeOH に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 2: JALGEL-1H, 移動相: 0.5% TEA in CHCl<sub>3</sub>)に付し、黄色オイルとして化合物 19 (2 mg)を得た。

### 1.7. 化合物20の単離

試料(液体, 約 5 mL)を濃縮し、0.5% TEA MeOH に溶解させ、フィルター濾過後、Recycle HPLC (カラム 2: JALGEL-1H, 移動相: 0.5% TEA in CHCl<sub>3</sub>)に付し、黄色オイルとして化合物 20 (15 mg)を得た。

## 2. 未知違法ドラッグ成分の同定

### 2.1. 未知違法ドラッグ成分(1)の同定

違法ドラッグ製品 A の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 2に示した。両分析の結果、既知ピークとして、5-Fluoro-QUPIC が検出され、さらに未知ピーク 1 が検出された (Fig. 2a,b,e-g,j,k)。ピーク 1 は、GC-MS および LC-MS スペクトルデータから構造を推定し、分析用標品との直接比較により、carboxamide 型の NNEI と同定した (Fig. 2c,h, 2d,i)。NNEI はカンナビノイド受容体アゴニストとして報告されており [12]、また、2012 年にロシアと欧州において違法ドラッグ製品から検出されている [13]。

### 2.2. 未知違法ドラッグ成分(2, 3)の同定

違法ドラッグ製品 B の MeOH 抽出試料の

GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 3 に示した. 両分析の結果, 2 つの未知ピーク(2, 3)が検出された(Fig. 3a, 3b). ピーク 2 は, GC-MS および LC-MS スペクトルデータから構造を推定し, 分析用標品との直接比較により, carboxamide型の 5-fluoro-NNEIと同一した(Fig. Fig. 3c,h, 3d,i). 5-fluoro-NNEI は, NNEIと同様に, 2012 年にロシアにおいて違法ドラッグ製品から検出されている [13].

未知ピーク 3 は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果, それぞれ,  $m/z$  390, 392 ( $[M]^+$ ) 及び  $m/z$  391, 393 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された(Fig. 3g,j, 3e). LC-Q-TOF-MS による化合物 3 の HR-MS 分析では,  $m/z$  391.1573 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{24}H_{24}ClN_2O$  (calcd. 391.1577)であった.

次に, NMR 分析により化合物 3 の構造解析を行った.  $^{13}C$ -NMR スペクトルは, NNEI(1)と Cl 置換部分(C-5<sup>o</sup>)を除いて類似していた(Table 1). さらに, 2次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から, 化合物 3 は 5-chloro-NNEI (IUPAC: 1-(5-chloropentyl)-*N*-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide) (Fig. 1). と同一した. (Table 1, Fig. 3e,j, 4a). なお, NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 研究発表 [1] に記載している. また, 本化合物は新規化合物であった.

### 2.3. 未知違法ドラッグ成分(4, 6, 12, 13)の同定

違法ドラッグ製品(C)の GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果, 4 つの未知違法ドラッグ成分(4, 6, 12, 13)が検出された (Fig. 5a-o) . LC-Q-TOF-MS による化合物 4, 6の HR-MS 分析では, それぞれ  $m/z$  358.1905 及び 260.2020 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{23}H_{24}N_3O$  (calcd. 358.1919) 及び  $C_{17}H_{26}NO$  (calcd. 260.2014)であった. 次に, NMR 分析により化合物 4, 6の構造解析を行った. 1次元, 2次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から, 化合物 4 は, NNEI indazole analog

[IUPAC:

*N*-(naphthalen-1-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide] (MN-18),

化合物 6 は,  $\alpha$ -Pyrrolidinoheptanophenone ( $\alpha$ -PHPP)と同一した. (Fig. 1, 4b, 4c, Table 1-3). なお, NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 研究発表 [1] に記載している.

次に, ピーク 12, 13 の GC-MS および LC-MS スペクトルデータから構造を推定し, 分析用標品との直接比較により, それぞれ, 化合物 12 : LY-2183240 (Figs. 5e,l, 5f,m), 化合物 13 : LY-2183240 2'-isomer (Figs. 5g,n, 5h,o) と同一した (Fig. 1). 化合物 12, 13 とともに, 内因性カンナビノイド (アナンダミド) の取り込み阻害作用が報告されている [14, 15].

### 2.4. 未知違法ドラッグ成分(5, 8)の同定

違法ドラッグ製品(D)の GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果, 既知ピーク 6( $\alpha$ -PHPP) と共に, 2つの未知ピーク(5, 8)が検出された(Figs. 6a,b,g). GC-MS および LC-MS スペクトルデータから構造を推定し, 分析用標品との直接比較により, それぞれ, カチノン系化合物として, 化合物 5 : MPHP (Figs. 6c,h; 6d,i), 化合物 8 : 3,4-dimethoxyl- $\alpha$ -PVP (Figs. 6e,j; 6f,k)と同一した(Fig. 1). なお, MPHP(5)は 2007 年にドイツで違法ドラッグ成分として検出されている [16].

### 2.5. 未知違法ドラッグ成分(7)の同定

違法ドラッグ製品(E)の GC-MS および LC-MS 分析の結果, 未知ピーク(7)が検出された(Figs. 7a-e). LC-Q-TOF-MS による化合物 7 の HR-MS 分析では,  $m/z$  274.2168 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{18}H_{28}NO$  (calcd. 274.2171)であった. 次に, NMR 分析により化合物 7 の構造解析を行った. 1次元, 2次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から, 化合物 7 は,  $\alpha$ -Pyrrolidino-octanophenone ( $\alpha$ -POP) と同一した. (Fig. 1, 7c, 7e, Table 2, 3). なお, NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 研究発表 [1] に記載している. また, 本

化合物は新規化合物であった。

## 2.6. 未知違法ドラッグ成分(9, 10)の同定

違法ドラッグ製品 F の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 8 に示した。両分析の結果、2 つの未知ピーク(9, 10)が検出された(Fig. 8a,b,f)。ピーク 10 は、GC-MS および LC-MS スペクトルデータから構造を推定し、分析用標品との直接比較により、 $\alpha$ -ethylaminopentiophenone ( $\alpha$ -EAPP)と同定した(Figs. 1, 8d,h; 8e,i)。

未知ピーク 9 は、LC-MS 分析の結果、 $m/z$  250 ( $[M+H]^+$ )にイオンピークが観測された(Fig. 8c)。LC-Q-TOF-MS による化合物 9 の HR-MS 分析では、 $m/z$  250.1604 に $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{15}H_{21}FNO$  (calcd. 250.1607)であった。次に、NMR 分析により化合物 9 の構造解析を行った。 $^{13}C$ -NMR スペクトルは、phenyl 基(1' to 6')を除いて  $\alpha$ -PVP と類似していた(Table 2)。さらに、2 次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から、化合物 9 は 4-fluoro- $\alpha$ -Pyrrolidinovalerophenone (4-fluoro- $\alpha$ -PVP) と同定した。(Table 2, 3, Fig. 8g)。なお、NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが、研究発表 [1] に記載している。また、モノアミン取り込み阻害作用が報告されている [17]。

## 2.7. 未知違法ドラッグ成分(11)の同定

違法ドラッグ製品(G)の GC-MS および LC-MS 分析の結果、未知ピーク(11)が検出された(Figs. 9a,b,d)。LC-Q-TOF-MS による化合物 11 の HR-MS 分析では、 $m/z$  220.1680 に $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{14}H_{22}NO$  (calcd. 220.1701)であった。次に、NMR 分析により化合物 11 の構造解析を行った。 $^{13}C$ -NMR スペクトルは、phenyl 基-4'位を除いて化合物 10 と類似していた(Table 2)。さらに、2 次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から、化合物 11 は 4-methyl- $\alpha$ -ethylaminopentiophenone [IUPAC: 2-(ethylamino)-1-(*p*-tolyl)pentan-1-one] と同定した。(Table 2, 3, Fig. 1, Fig. 9c, 9e)。なお、NMR

解析等の詳細は本報告書では割愛するが、研究発表 [1] に記載している。

## 2.8. 未知違法ドラッグ成分(14)の同定

違法ドラッグ製品(H)の GC-MS および LC-MS 分析の結果、未知ピーク(14)が検出された(Figs. 10a,b,d,e) LC-MS 分析の結果、 $m/z$  302  $[M+H]^+$ 、 $m/z$  304  $[M+2+H]^+$ 及び 306  $[M+4+H]^+$ に 2 つの Cl 由来のイオンピークが観測された(Fig. 3g,j, 3e)。LC-Q-TOF-MS による化合物 14 の HR-MS 分析では、 $m/z$  302.0719 に $[M+H]^+$  のピークが観測され、推定組成式は  $C_{14}H_{18}Cl_2NO_2$  (calcd. 302.0715)であった。次に、NMR 分析により化合物 14 の構造解析を行った。1 次元、2 次元 NMR データ及び各種 MS データを含めた解析から、化合物 14 は 3,4-dichloromethylphenidate [IUPAC: methyl 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-(piperidin-2-yl)acetate] と同定した。(Table 4, Figs. 1, 4d, 10c, 10e)。なお、NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが、研究発表 [1] に記載している。また、化合物 14 は、methylphenidate(ADHD 治療薬:麻薬リタリン)のアナログであり、より強力なモノアミン取り込み阻害作用を有することが報告されている [18]。

## 2.9. 未知違法ドラッグ成分(15)の同定

違法ドラッグ製品 I の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析の結果、未知ピーク 15 が検出された(Fig. 11a,b,e)。ピーク 15 は、GC-MS および LC-MS スペクトルデータから構造を推定し、分析用標品との直接比較により、5-APDB と同定した(Figs. 11c,f; 11d,g)。5-APDB は(15)モノアミン取り込み阻害作用が報告されている [19]。

## 2.10. 未知違法ドラッグ成分(16)の同定

違法ドラッグ製品 J の MeOH 抽出試料の GC-MS 及び LC-MS 分析のスペクトルデータを Fig. 12 に示した。両分析の結果、既知 QUChIC のピークと未知ピーク(16)が検出された(Fig. 12a,b,d,e,g)。未知ピーク 16 は、LC-MS 分析の結果、 $m/z$  361 ( $[M+H]^+$ )にイオンピークが観測され



た(Fig. 12c). LC-Q-TOF-MSによる化合物**16**のHR-MS分析では,  $m/z$  361.1705に $[M+H]^+$ のピークが観測され, 推定組成式は $C_{23}H_{22}FN_2O$ (calcd. 361.1716)であった.

次に, NMR分析により化合物**16**の構造解析を行った. 1次元, 2次元NMRデータ及び各種MSデータを含めた解析から, 化合物**16**はAM-2201 benzimidazole analog 又は AM-2201 indazole analog のどちらかであると推測された(Table 5, Fig. 12c,f, 13a,b)(Fig. 1). 化合物**16**と, それぞれ対応するヘテロ環の $^{13}C$ -NMRを比較したところ, JWH-018 indazole analogのそれとは異なっていたが, 2-acetyl-1-methyl-1*H*-benzimidazoleのそれとは類似していた(Fig. 1, Table 5). 従って, 化合物**16**は, AM-2201 benzimidazole analog [IUPAC: (1-(5-fluoropentyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)(naphthalen-1-yl)methanone]と同一した. 本化合物は新規化合物であったため, FUBIMINAと命名した. なお, NMR解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 研究発表[2]に記載している.

#### 2.11. 未知違法ドラッグ成分(**17**)の同定

違法ドラッグ製品KのMeOH抽出試料のGC-MS及びLC-MS分析の結果, 未知ピーク(**17**)が検出された(Fig. 14a,b,d). また, LC-MS分析の結果,  $m/z$  314( $[M+H]^+$ )にイオンピークが観測された(Fig. 14c). LC-Q-TOF-MSによる化合物**17**のHR-MS分析では,  $m/z$  314.2226に $[M+H]^+$ のピークが観測され, 推定組成式は $C_{19}H_{28}N_3O$ (calcd. 314.2232)であった.

次に, NMR分析により化合物**17**の構造解析を行った. 1次元, 2次元NMRデータ及び各種MSデータを含めた解析から, 化合物**17**は(4-methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanoneと同一した(Table 6, Fig. 1, Fig. 13c,d). 本化合物は新規化合物であったため, MEPIRAPIMと命名した.(Fig. 1). なお, NMR解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 研究発表[2]に記載している.

#### 2.12. 未知違法ドラッグ成分(**18, 19**)の同定

違法ドラッグ製品LのMeOH抽出試料のGC-MS及びLC-MS分析の結果, 2つの未知ピーク(**18, 19**)が検出された(Fig. 15a,b,f). ピーク**18**は, GC-MSおよびLC-MSスペクトルデータから構造を推定し, 分析用標品との直接比較により, 25B-NBOMeと同一した(Fig. 1, Fig. 15d,e,h,i).

未知ピーク**19**は, LC-MS分析の結果,  $m/z$  347( $[M+H]^+$ )にイオンピークが観測された(Fig. 15c). LC-Q-TOF-MSによる化合物**19**のHR-MS分析では,  $m/z$  347.1591に $[M+H]^+$ のピークが観測され, 推定組成式は $C_{18}H_{23}N_2O_5$ (calcd.: 347.1607)であった. 次に, NMR分析により化合物**19**の構造解析を行った.  $^{13}C$ -NMRスペクトルの一部は, 既知化合物2C-N(2-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)ethanamine)と類似していた(Table 7). さらに, 2次元NMRデータ及び各種MSデータを含めた解析から, 化合物**19**は2C-N-NBOMe [IUPAC: 2-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)-*N*-(2-methoxybenzyl)ethanamine]と同一した(Table 7, Fig. 13e, 15c,g). なお, NMR解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 研究発表[2]に記載している. また, 25B-NBOMe(**18**)はセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体に対する親和性を有することが報告されている[20].

#### 2.13. 未知違法ドラッグ成分(**20**)の同定

違法ドラッグ製品MのMeOH抽出試料のGC-MS及びLC-MS分析の結果, 未知ピーク(**20**)が検出された(Fig. 16a,b,d). 未知ピーク**20**は, LC-MS分析の結果,  $m/z$  362( $[M+H]^+$ )にイオンピークが観測された(Fig. 16c). LC-Q-TOF-MSによる化合物**20**のHR-MS分析では,  $m/z$  362.1948に $[M+H]^+$ のピークが観測され, 推定組成式は $C_{20}H_{28}NO_5$ (calcd. 362.1967)であった. 次に, NMR分析により化合物**20**の構造解析を行った.  $^{13}C$ -NMRスペクトルの一部は, 25B-NBOMe(**18**)と類似していた(Table 7). さらに, 2次元NMRデータ及び各種MSデータを含めた解析から, 化合物**20**は25H-NBOMe

3,4,5-trimethoxybenzyl analog [IUPAC: 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(3,4,5-trimethoxybenzyl)ethanamine] と同定した (Table 7, Fig. 16c,e). なお, NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 研究発表 [2] に記載している.

#### D. 結論

本研究では, 平成 25 年度前半に買い上げられた違法ドラッグ 243 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. 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 (1), 5-Fluoro-NNEI (2), 5-Chloro-NNEI (3), NNEI indazole analog (4), benzimidazole 型の FUBIMINA (16), piperazinyndole 型の MEPIRAPIM (17), また, 合成カンナビノイド関連化合物として, LY-2183240 (12) 及び LY-2183240 2'-isomer (13) であった. また, その他に, カチノン系化合物類として, MPHP (5),  $\alpha$ -PHPP (6),  $\alpha$ -POP (7), 3,4-Dimethoxy- $\alpha$ -PVP (8), 4-Fluoro- $\alpha$ -PVP (9),  $\alpha$ -Ethylaminopentiophenone (10), 4-Methyl- $\alpha$ -ethylaminopentiophenone (11) 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 (15), 25B-NBOMe (18), 2C-N-NBOMe (19), 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog (20) の 4 化合物を検出した. その他, 3,4-Dichloromethylphenidate (14) を検出した. このうち, 化合物 3, 7, 16, 17 は新規化合物であった.

今回検出された 20 化合物のうち, 13 化合物 (1, 2, 4 - 11, 14, 15, 18) は, 平成 25 年度~26 年度 4 月に指定薬物として規制された. これまでに, 指定薬物の包括指定が 2 回施行されたが, 合成カンナビノイドの naphthoylindole の包括指定後 (平成 25 年 3 月施行), carboxamide 型 (1-4) などの包括指定外の化合物が多く検出された. また, カチノン系化合物の包括指定後 (平成 26 年 1 月施行), アルキル側鎖が延長された化合物 5-7

などの包括指定外の化合物が新たに検出された. 従って, 今後も新しい骨格を有する違法ドラッグの流通が懸念される. 故に, 本研究結果は, 既知および新規違法ドラッグを判断する際の有用な科学的データであると考えられる.

なお, 平成 25 年度後半に買い上げられた違法ドラッグ製品から検出された成分の同定及び平成 25 年度買い上げ違法ドラッグ製品の流通実態調査については, 本報告書で別途報告している [21,22].

#### E. 参考文献

1. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Haishima Y., Goda, Y. (2009) Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chem. Pharm. Bull.* 57, 439-441.
2. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda, Y. (2009) Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product. *Forensic Toxicol.* 27, 61-66.
3. Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Ogata J., Goda, Y. (2010) Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci. Int.*, 198, 31-38.
4. Uchiyama N., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. (2011) Identification and quantitative analyses of two cannabimimetic phenylacetylindoles, JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles, JWH-081, JWH-015, JWH-200 and JWH-073, as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.* 29, 25-37.
5. Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Goda Y (2011) Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan. *Legal Med* 13:109-115.
6. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2011) Identification of a novel cannabi

- mimetic phenylacetylindole, cannabipiperidi-  
ethanone, as a designer drug in a herbal  
product and its affinity for cannabinoid CB<sub>1</sub>  
and CB<sub>2</sub> receptors. *Chem Pharm Bull*  
59(9):1203-1205.
7. Uchiyama, N., Kawamura, M., Kikura-  
Hanajiri, R., Goda, Y. (2012) Identification of  
two new-type synthetic cannabinoids,  
*N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carbox-  
amide (APICA) and *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-  
1*H*-indazole-3-carboxamide (APINACA), and  
detection of five synthetic cannabinoids,  
AM-1220, AM-2233, AM-1241 CB-13  
(CRA-13) and AM-1248, as designer drugs in  
illegal products. *Forensic Toxicol.* 30, 114-125.
  8. Uchiyama, N., Kawamura, M., Kikura-  
Hanajiri, R., Goda, Y. (2013) URB-754: a new  
class of designer drug and 12 synthetic  
cannabinoids detected in illegal products.  
*Forensic Sci. Int.*, 227, 21-32.
  9. Uchiyama, N., Matsuda, S., Wakana, D.,  
Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y. (2013) New  
cannabimimetic indazole derivatives,  
*N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pent-  
yl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA)  
and *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-  
1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamid-  
e (AB-FUBINACA), identified as designer  
drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.*, 31,  
93-100.
  10. Uchiyama, N., Matsuda, S., Kawamura, M.,  
Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y. (2013) 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.* 31, 223–240.
  11. Uchiyama, N., Matsuda, S., Kawamura, M.,  
Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y. (2014)  
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 phenethyl  
amine derivative 4-methylbuphedrine from  
illegal products. *Forensic Toxicol.* 32, 9–18.
  12. A.R. Blaazer, J.H. Lange, M.A. van der Neut,  
A. Mulder, F.S. den Boon, T.R. Werkman, C.G.  
Kruse, W.J. Wadman (2011) Novel indole and  
azaindole (pyrrolopyridine) cannabinoid (CB)  
receptor agonists: design, synthesis, structure  
-activity relationships, physicochemical proper,  
*Eur. J. Med. Chem.* 46, 5086–5098.
  13. V. Shevyrin, V. Melkozherov, A. Nevero, O.  
Eltsov, Y. Morzherin, Y. Shafran (2013)  
Analytical characterization of some synthetic  
cannabinoids, derivatives of indole-3-  
carboxylic acid, *Forensic Sci. Int.* 232, 1–10.
  14. S.A. Moore, G.G. Nomikos, A.K.  
Dickason-Chesterfield, D.A. Schober, J.M.  
Schaus, B.P. Ying, Y.C. Xu, L. Phebus, R.M.  
Simmons, D. Li, S. Iyengar, C.C. Felder,  
(2005) Identification of a high-affinity binding  
site involved in the transport of  
endocannabinoids, *Proc Natl Acad Sci.* 102,  
17852-17857.
  15. G. Ortar, M.G. Cascio, A.S. Moriello, M.  
Camalli, E. Morera, M. Nalli, V. Di Marzo,  
(2008) Carbamoyl tetrazoles as inhibitors of  
endocannabinoid inactivation: a critical  
revisitation, *Eur. J. Med. Chem.* 43, 62-72.
  16. F. Westphal, T. Junge, P. Rösner, G. Fritschi, B.  
Klein, U. Girreser, (2007) Mass spectral and  
NMR spectral data of two new designer drugs  
with an  $\alpha$ -aminophenone structure:

4'-Methyl- $\alpha$ -pyrrolidinohexanophenone and  
4'-methyl- $\alpha$ -pyrrolidinobutyrophenone,  
*Forensic Sci. Int.* 169, 32-42.

17. P.C. Meltzer, D. Butler, J.R. Deschamps, B.K. Madras, (2006) 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (Pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors, *J. Med. Chem.* 49, 1420-1432.
18. M.M. Schweri, H.M. Deutsch, A.T. Massey, S.G. Holtzman, (2002) Biochemical and behavioral characterization of novel methylphenidate analogs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301, 527-535.
19. A.P. Monte, D. Marona-Lewicka, N.V. Cozzi, D.E. Nichols, (1993) Synthesis and pharmacological examination of benzofuran, indan, and tetralin analogues of 3,4-(methylenedioxy)amphetamine. *J Med Chem* 36, 3700-3706.
20. Silva ME, Heim R, Strasser A, Elz S, Dove S (2011) Theoretical studies on the interaction of partial agonists with the 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *J Comput Aided Mol Des* 25:51-66.
21. 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」平成 25 年度研究分担報告「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)
22. 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」平成 25 年度研究分担報告「平成 25 年度買い上げ違法ドラッグ製品の流通実態調査」(花尻瑠理)

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表 学会発表

1. 内山奈穂子, 松田諭, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: 2012 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).
2. Uchiyama N., Matsuda S., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R., Goda Y.: Two new designer drugs, MT-45 (I-C6) and Noopept (GVS-111), detected with a synthetic cannabinoid A-834735 in illegal products. TIAFT2013 (2013.9, Funchal, Portugal)
3. 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)

#### 論文発表

1. Uchiyama N., Matsuda S., Kawamura M., Kikura-Hanajiri R., Goda Y. 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.* (2014) 32, 9-18.
2. 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 Toxicology*, (2013) 31, 223-240.