

**Table 6.** NMR data for compound **17**<sup>a</sup>

No.	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	167.0	–
2'	132.0	7.53, 1H, brs,
3'	108.4	–
3'a	125.6	–
4'	120.4	7.63, 1H, d, <i>J</i> =7.9 Hz
5'	121.6	7.22, 1H, td, <i>J</i> =7.9, 1.0 Hz
6'	122.8	7.27, 1H, td, <i>J</i> =7.2, 1.0 Hz
7'	110.3	7.37, 1H, d, <i>J</i> =8.3 Hz
7'a	136.0	–
1''	46.9	4.11, 2H, t, <i>J</i> =7.2 Hz
2''	29.6	1.85, 2H, q, <i>J</i> =7.6 Hz
3''	29.0	1.30, 2H, m, overlapped
4''	22.2	1.35, 2H, m, overlapped
5''	13.9	0.88, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz
1'''	–	–
2'''/6'''	42.2	4.50, 2H, brd, <i>J</i> =14.1 Hz 3.97, 2H, brt, <i>J</i> =13.1 Hz
3'''/5'''	53.6	3.42, 2H, m 2.82, 2H, m, overlapped
4'''	–	–
4'''-Me	43.6	2.79, 3H, s, overlapped

<sup>a</sup> Recorded in CDCl<sub>3</sub> at 600MHz (<sup>1</sup>H) and 150MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz)

**Table 7.** NMR data for compound **19**, compound **20** and 2C-N

No.	2C-N <sup>a</sup>		Compound <b>19</b> <sup>b</sup>		Compound <b>20</b> <sup>b</sup>	
	<sup>13</sup> C	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	No.	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
1	38.2	47.9	2.82, 2H, brs	1	49.6	2.95, 2H, s, overlapped
2	28.0	30.7	2.82, 2H, brs	2	31.6	2.95, 2H, s, overlapped
1'	132.4	135.5	–	1'	130.2	–
2'	150.4	150.8	–	2'	152.3	–
3'	107.3	107.4	7.06, 1H, s	3'	111.4	6.51, 1H, d, <i>J</i> =8.9 Hz
4'	137.8	138.4	–	4'	111.6	6.65, 1H, dd, <i>J</i> =8.9, 3.1 Hz
5'	146.1	147.4	–	5'	154.2	–
6'	116.8	116.7	6.61, 1H, brs	6'	117.2	6.91, 1H, d, <i>J</i> =3.1 Hz
1''	–	126.6	–	1''	136.5	–
2''	–	157.9	–	2''/6''	105.8	6.59, 2H, s
3''	–	110.4	6.46, 1H, d, <i>J</i> =7.9 Hz	3''/5''	154.1	–
4''	–	129.1	7.03, 1H, t, <i>J</i> =7.9 Hz	4''	138.3	–
5''	–	120.6	6.82, 1H, t, <i>J</i> =7.6 Hz	5''	–	–
6''	–	130.4	7.30, 1H, d, <i>J</i> =6.9 Hz	6''	–	–
<i>N</i> -CH <sub>2</sub>	–	48.3	3.87, 2H, s	<i>N</i> -CH <sub>2</sub>	54.2	3.64, 2H, s
2'-OMe	57.0	55.2	2.99, 3H, s	2'-OMe	55.4	3.34, 3H, s
5'-OMe	56.3	56.5	3.23, 3H, s	5'-OMe	55.1	3.37, 3H, s
2''-OMe	–	54.8	3.27, 3H, s	2''-OMe	–	–
–	–	–	–	3''/5''-OMe	55.8	3.44, 6H, s
–	–	–	–	4''-OMe	60.5	3.85, 3H, s

<sup>a</sup> [Ref] Zuba D., et al., Forensic Sci. Int. (2012) 222:298–305., recorded in DMSO-*d*<sub>6</sub> at 150 MHz (<sup>13</sup>C)

<sup>b</sup> Recorded in benzene-*d*<sub>6</sub> at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz)

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

ー平成 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ー

研究要旨:我々は、日本国内で流通している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。平成 25 年度前半に買い上げた違法ドラッグ製品の分析については、本報告書において別途報告している。

本研究ではさらに、平成 25 年度後半に買い上げられた違法ドラッグ 141 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、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 (8)及び Acetylfentanyl(19))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 (1), 5-Fluoro-NNEI indazole analog(5-Fluoro-MN-18, 2), AM-2201 indazole analog(THJ-2201, 3), XLR-12(4), 5-Fluoro-AB-PINACA(5), 5-Chloro-AB-PINACA(7), 及び前述の 5-Fluoro-AMB (8)を検出し、また、カチノン系 5 化合物:DL-4662(9),  $\alpha$ -PHP(10), 4-Methoxy- $\alpha$ -POP(11), 4-Methoxy- $\alpha$ -PHPP(12), 4-Fluoro- $\alpha$ -PHPP(13)を検出した。その他の成分として、1-(Benzofuran-2-yl)-*N*-ethylpropan-2-amine(14), Nitracaine(15), Diclofensine(16), Diphenidine(17), 1-Benzylpiperidine(18), 及び前述の Acetylfentanyl(19)を検出した。

今回検出された 18 化合物のうち、5 化合物(1, 2, 4, 5, 19)は、平成 26 年 4 月現在、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。また、別途報告した平成 25 年度前半に検出された合成カンナビノイド 5-Fluoro-NNEI(5-Fluoro-MN-24)のインダゾールアナログ(2)や、包括指定外のカチノン系化合物( $\alpha$ -POP や  $\alpha$ -PHPP)のアナログ(11-13)などが早くも検出され、流通化合物の移り変わりの早さがうかがえた。また、合成カンナビノイドやカチノン系化合物以外の違法ドラッグ成分の検出が若干増加傾向にあると考えられた。従って、今後も継続的な実態調査を行い、新規違法ドラッグ成分の迅速な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  
生薬部 河村麻衣子

#### A. 研究目的

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の増加に伴い、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 年度後半に買い上げられた違法ドラッグ 141 製品について GC-MS, LC-MS および NMR 分析を行った結果, 新規流通違法ドラッグ成分として同定した 16 化合物について報告する。また, その他に入手した違法ドラッグ製品から同定した 2 化合物についても合わせて報告する。

## B. 研究方法

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 GC-MS, LC-MS 分析を行った。平成 25 年度前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 [12, 13], 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, 又はその他に入手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。

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, 5-Fluoro- AMB, 4-Methoxy-  $\alpha$ -PHPP, 4-Fluoro- $\alpha$ -PHP, Nitracaine, Acetylfentanyl は Cayman chemical 社より購入した。Diclofensine は LGC 社, Diphenidine は TOCRIS 社, 1-Benzylpiperidine は和光純薬より

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 $^{\circ}$ C, カラム温度:80 $^{\circ}$ C (1 min hold) - 5 $^{\circ}$ C/min - 190 $^{\circ}$ C (15 min hold) - 10 $^{\circ}$ C /min - 310 $^{\circ}$ C (15 min hold), イオン化法:EI 法, トランスファーライン温度:280 $^{\circ}$ 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), (3) A/B 55/45 (15-min hold) -90/10 (15-16 min, 2 min hold) -55/45 (18-19 min, 5 min hold); 測定波長:210-450 nm, 流速:0.3 mL/min, カラム温度:40 $^{\circ}$ 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。また, 製品 D については, 条件(3)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: CD<sub>3</sub>OD (99.96%), pyridine-*d*<sub>5</sub> (99.96%), dimethyl sulfoxide (DMSO)-*d*<sub>6</sub> (99.96%), CDCl<sub>3</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 (HMB<sup>̄</sup>C), Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy (DQF-COSY), and Rotating frame nuclear Overhauser Effect (ROE)) 測定を行った.

### 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 18 化合物を同定した (Fig. 1). 化合物 **9**, **10** は, 後述で示す各製品 F, G とは別に単一化合物のみ含有製品を NMR 測定等に用いた. 化合物 **9** は製品 F' (白色固体) を直接 NMR 及び HR-MS 測定に用い, 同定した. 化合物 **10** は, 製品 G' (褐色液体) を濃縮, 乾固させたものを測定に用い, 同定した. 化合物 **11** は製品 H (白色固体), 化合物 **14** は製品 I (白色固体) 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 14 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. 1 に示し, 違法ドラッグ製品 (A-M) の MeOH 抽出試料の GC-MS, LC-MS データを Fig. 2-25 に示し, 各化合物の NMR スペクトルデータを Table 1-4 に示した. また, 各化合物の 2 次元 NMR データは, 該当する Table 上に記載した.

#### 1. 未知違法ドラッグ成分の同定

##### 1.1. 未知違法ドラッグ成分 (**1**, **3**, **5**) 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, 3 に示した。両分析の結果, 3 つの未知ピーク(1, 3, 5)が検出された(Fig. 2, 3)。ピーク 1, 3, 5 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, それぞれ合成カンナビノイドである FUB-PB-22 (1), AM-2201 indazole analog (THJ-2201, 3), 5-Fluoro-AB-PINACA(5)と同定した(Fig. 2, 3)。なお, 化合物 1, 3, 5 についての薬理作用等の報告はないが, 本報告書で, マウス自発運動量に及ぼす作用について別途報告している [14]。また, 化合物 1, 5 は, 平成 26 年 4 月現在, 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。

#### 1.2. 未知違法ドラッグ成分(2, 4)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. 4, 5 に示した。両分析の結果, 5-Fluoro-AB-PINACA(5)とともに, 2 つの未知ピーク(2, 4)が検出された(Fig. 4, 5)。ピーク 2, 4 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, それぞれ合成カンナビノイドである 5-Fluoro-NNEI indazole analog(5-Fluoro-MN-18, 2), XLR-12(4)と同定した(Fig. 4, 5)。なお, 化合物 2 についての薬理作用等の報告はないが, 化合物 4 については, カンナビノイド受容体に対する親和性を有することが報告されている[13]。また, 化合物 2, 4 のマウス自発運動量に及ぼす作用については, 本報告書で別途報告している [14]。また, 化合物 2, 4 は, 平成 26 年 4 月現在, 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。

#### 1.3. 未知違法ドラッグ成分(7)の同定

違法ドラッグ製品 D 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. 6, 7 に示した。両分析の結果, 5-Fluoro-AB-PINACA(5)とともに, 1 つの未知ピーク(7)が検出された(Fig. 6, 7)。ピーク 5 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, 合成カンナビノイドである 5-Chloro-AB-PINACA (7)と同定した(Fig. 6, 7)。

#### 1.4. 未知違法ドラッグ成分(8)の同定

違法ドラッグ製品 E 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, 9 に示した。両分析の結果, FUB-PB-22 (1)とともに, 1 つの未知ピーク(8)が検出された(Fig. 8, 9)。ピーク 8 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, 合成カンナビノイドである 5-Fluoro-AMB(8)と同定した(Fig. 8, 9)。なお, 化合物 8 についての薬理作用等の報告はないが, 本化合物のマウス自発運動量に及ぼす作用については, 本報告書で別途報告している [14]。

#### 1.5. 未知違法ドラッグ成分(9, 12)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. 10, 11 に示した。両分析の結果, 2 つの未知ピーク(9, 12)が検出された(Fig. 10, 11)。ピーク 12 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, カチノン系化合物である 4-Methoxy- $\alpha$ -PHPP(12)と同定した(Fig. 10, 11)。未知ピーク 9 は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果,  $m/z$  266 ( $[M+H]^+$ )にイオンピークが観測された(Fig. 10c)。LC-Q-TOF-MS による化合物 9 の HR-MS 分析では,  $m/z$  266.1746 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{15}H_{24}NO_3$  (calc: 266.1756)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。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 9 は, カチノン系化合物 DL-4662 と同定した。(Fig. 1, 10, 11, Table 1)。なお, NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 本化合物は, ジメトキシフェニル構造を有する包括指定外のカチノン系化合物であった。

#### 1.6. 未知違法ドラッグ成分(10, 13)の同定

違法ドラッグ製品 G 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. 12, 13 に示した。両分析の結果, 25B-NBOMe とともに, 2 つの未知ピーク(10, 13)が検出された (Fig. 12, 13)。ピーク 13 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, 4-Fluoro- $\alpha$ -PHPP(13)と同定した。未知ピーク 10 は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果,  $m/z$  246 ( $[M+H]^+$ ) 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 10 の HR-MS 分析では,  $m/z$  246.1840 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{16}H_{24}NO$  (calc: 246.1858)であった。

次に, NMR 分析により化合物 10 の構造解析を行った。 $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトルは, 本報告書で別途報告している  $\alpha$ -POP とアルキル鎖の部分(5 位, 6 位)を除いて類似していた (Table 2, 3)[12]。さらに, 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 10 は, カチノン系化合物  $\alpha$ -PHP と同定した。(Fig. 1, 10, 11, Table 2, 3)。なお, NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 本化合物は, 指定薬物 MPHP の脱メチル体であり, 包括指定外のカチノン系化合物であった。

#### 1.7. 未知違法ドラッグ成分(11)の同定

違法ドラッグ製品 H 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. 14, 15 に示した。両分析の結果, 1 つの未知ピーク(11)が検出された (Fig. 14, 15)。未知ピーク 11 は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果,  $m/z$  304 ( $[M+H]^+$ ) にイオンピークが観測された (Fig. 14)。LC-Q-TOF-MS による化合物 11 の HR-MS 分析では,  $m/z$  304.2269 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{19}H_{30}NO_2$  (calc: 304.2269)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。 $^1H$ -NMR 及び  $^{13}C$ -NMR スペクトルは, 本

報告書で別途報告している  $\alpha$ -POP とフェニル基の部分(1'位~6'位)を除いて類似していた (Table 2, 3)[12]。さらに, 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 11 は, カチノン系化合物 4-Methoxy- $\alpha$ -POP と同定した。(Fig. 1, 14, 15, Table 2, 3)。なお, NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 本化合物は, 本報告書で別途報告した  $\alpha$ -POP のメキシ体であり [12], 包括指定外のカチノン系化合物であった。

#### 1.8. 未知違法ドラッグ成分(14)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 分析のスペクトルデータは Fig. 16, 17 に示した。両分析の結果, 1 つの未知ピーク(14)が検出された (Fig. 16, 17)。未知ピーク 14 は, GC-MS 分析および LC-MS 分析の結果,  $m/z$  204 ( $[M+H]^+$ ) 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 14 の HR-MS 分析では,  $m/z$  204.1377 に  $[M+H]^+$  のピークが観測され, 推定組成式は  $C_{13}H_{18}NO$  (calc: 204.1388)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, 1-(Benzofuran-2-yl)-*N*-ethylpropan-2-amine と同定した。(Fig. 1, 16, 17, Table 4)。なお, NMR 解析等の詳細は本報告書では割愛するが, 本化合物は, これまで検出された違法ドラッグ成分と異なる骨格を有する化合物であり, 薬理作用に関する報告はなかった。

#### 1.9. 未知違法ドラッグ成分(15 - 19)の同定

違法ドラッグ製品 (J-M) から検出された未知違法ドラッグ成分(15 - 19)については, 各ピークの 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 15: Nitracaine (Fig. 18, 19), 化合物 16: Diclofensine (Fig. 20, 21), 化合物 17: Diphenidine 及び化合物 18: 1-Benzylpiperidine (Fig. 22, 23), 化合物 19: Acetylfentanyl (Fig. 24,

25)と同定した(Fig. 1). モノアミン取り込み阻害作用を有する化合物 Nitracaine(15)は, 2013年からインターネット上で流通がみとめられている[16]. Diclofensine(16)は, モノアミン取り込み阻害作用を有し[17], Diphenidine(17)は, NMDA受容体ブロッカーとして報告されている[18]. オピオイド受容体作動薬である Acetylfentanyl(19)は, 平成26年4月現在, 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.

#### D. 結論

本研究では, 平成25年度後半に買い上げられた違法ドラッグ141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(8)及びAcetylfentanyl(19))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(1-8), カチノン系5化合物(9-13)を検出した. その他の成分として, 6化合物(14-19)を検出した.

今回検出された18化合物のうち, 5化合物(1, 2, 4, 5, 19)は, 平成26年4月現在, 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. また, 別途報告した平成25年度前半に検出された合成カンナビノイド5-Fluoro-NNEI(5-Fluoro-MN-24)のインダゾールアナログ(2)や, 包括指定外のカチノン系化合物( $\alpha$ -POPや $\alpha$ -PHPP)のアナログ(11-13)などが早くも検出され, 流通化合物の移り変わりの早さがうかがえた. また, 合成カンナビノイドやカチノン系化合物以外の違法ドラッグ成分の検出が若干増加傾向にあると考えられた. 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年度前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[12, 13]. また, これら新規流通合成カンナビノイドのうち, 化合物1-5, 8のマウス自発運動量に及ぼす作用については本報告書で別途報告している[14].

#### 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 cannabimimetic phenylacetylindole, cannabipiperidiethanone, 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-carboxamide (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-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA), identified as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.*, 31, 93-100.
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 phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine from illegal products. *Forensic Toxicol.* 32, 9-18.
12. 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)
13. 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)
14. 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「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)
15. Frost JM, Dart MJ, Tietje KR, Garrison TR, Grayson GK, Daza AV, El-Kouhen OF, Yao BB, Hsieh GC, Pai M, Zhu CZ, Chandran P, Meyer MD. Indol-3-ylcycloalkyl ketones: effects of N1 substituted indole side chain variations on CB(2) cannabinoid receptor activity. *J. Med. Chem.*, (2010) 53 (1), 295-315.
16. Power JD1, Scott KR, Gardner EA, Curran McAteer BM, O'Brien JE, Brehon M, Talbot

variations on CB(2) cannabinoid receptor activity. *J. Med. Chem.*, (2010) 53 (1), 295–315.

16. Power JD1, Scott KR, Gardner EA, Curran McAteer BM, O'Brien JE, Brehon M, Talbot B, Kavanagh PV. The syntheses, characterization and in vitro metabolism of nitracaine, methoxypiperamide and mephtetramine. *Drug Test Anal.* (2014) doi: 10.1002/dta.1616.
17. Keller HH, Schaffner R, Carruba MO, Burkard WP, Pieri M, Bonetti EP, Scherschlicht R, Da Prada M, Haefely WE. Diclofensine (Ro 8-4650)--a potent inhibitor of monoamine uptake: biochemical and behavioural effects in comparison with nomifensine. *Adv Biochem Psychopharmacol.* (1982) 31:249-63.
18. Berger, M. L.; Schweifer, A.; Rebernik, P.; Hammerschmidt, F. NMDA receptor affinities of 1,2-diphenylethylamine and 1-(1,2-diphenylethyl)piperidine enantiomers and of related compounds. (2009) *Bioorg. Med. Chem.* 17 (9): 3456-3462.

#### F. 健康危険情報

特になし。

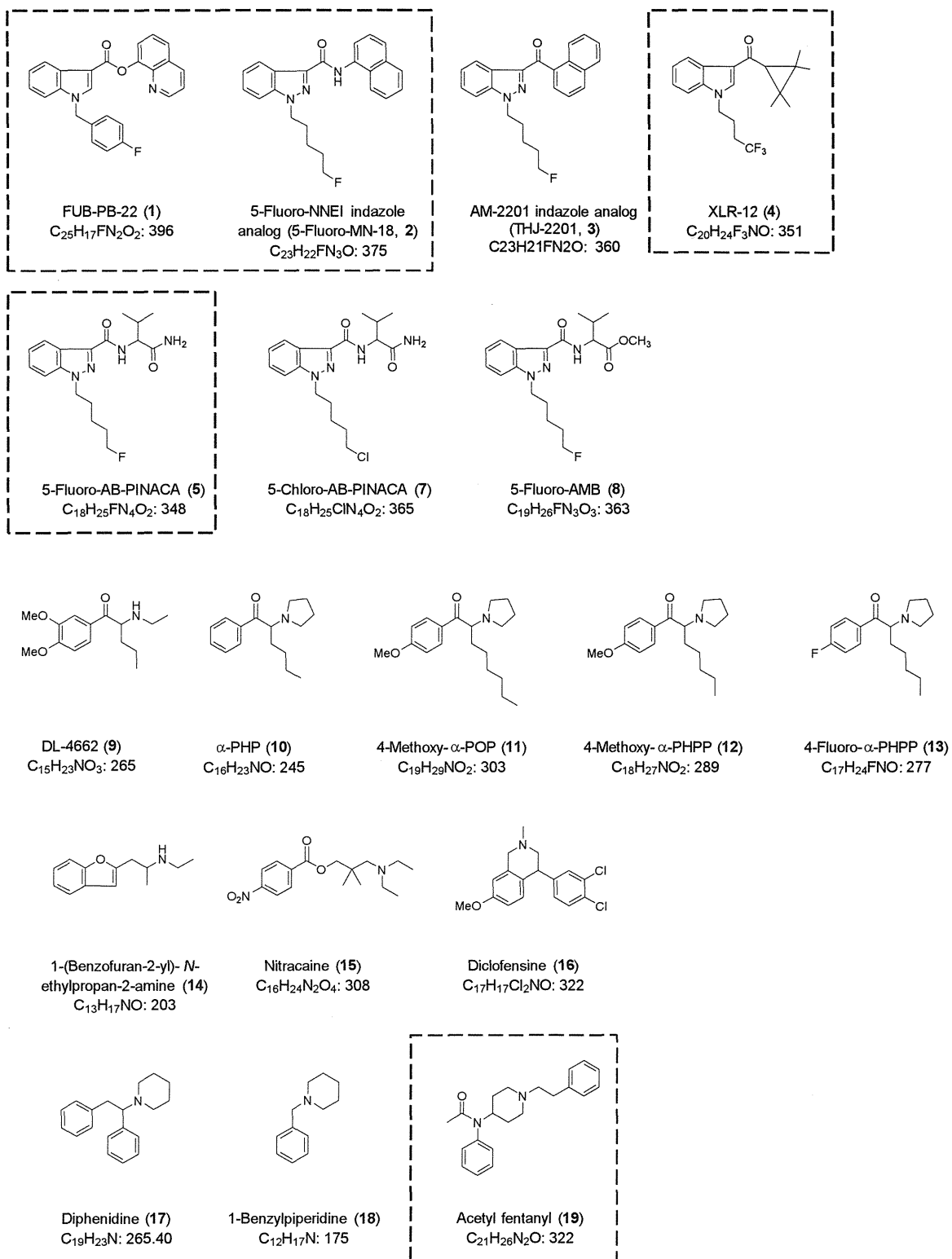
#### G. 研究発表

学会発表

1. 内山奈穂子: 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)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。



□□□ 指定薬物予定(パブリックコメント募集中, 2014.4.時点)

Fig. 1. 平成 25 年度後半買い上げ違法ドラッグ製品より検出された新規流通化合物

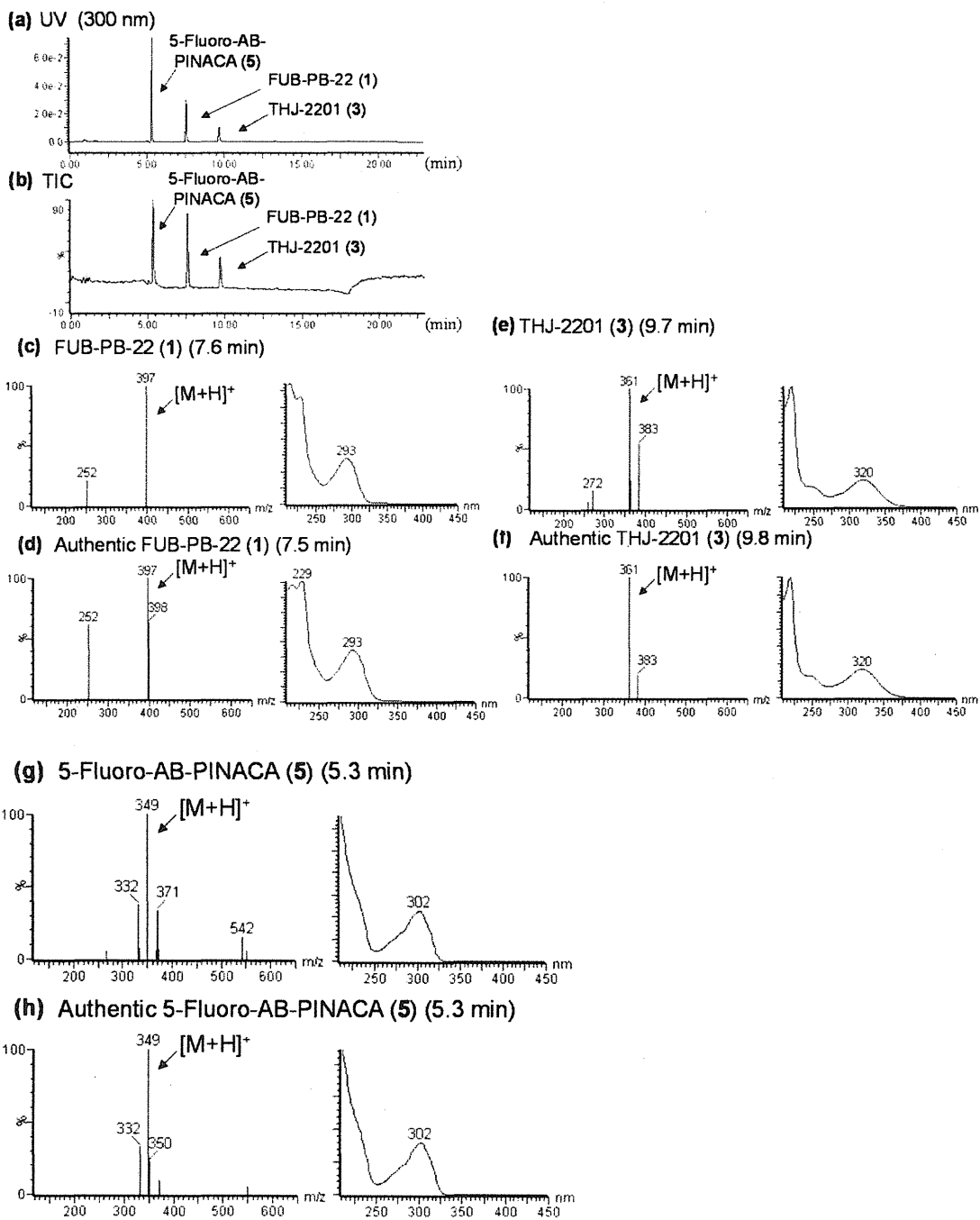
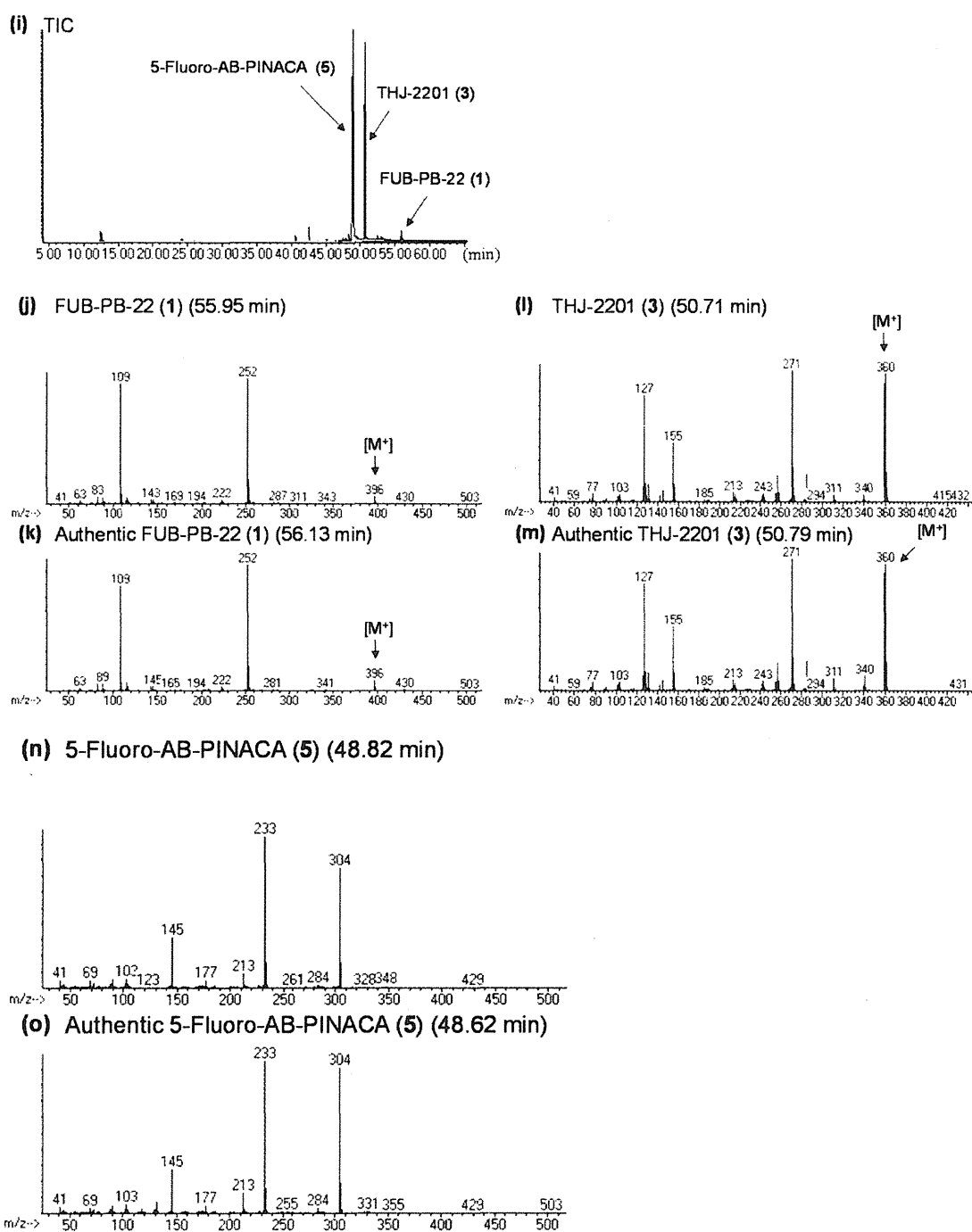


Fig. 2. LC-MS analysis of product A.



**Fig. 3.** GC-MS analysis of product A.

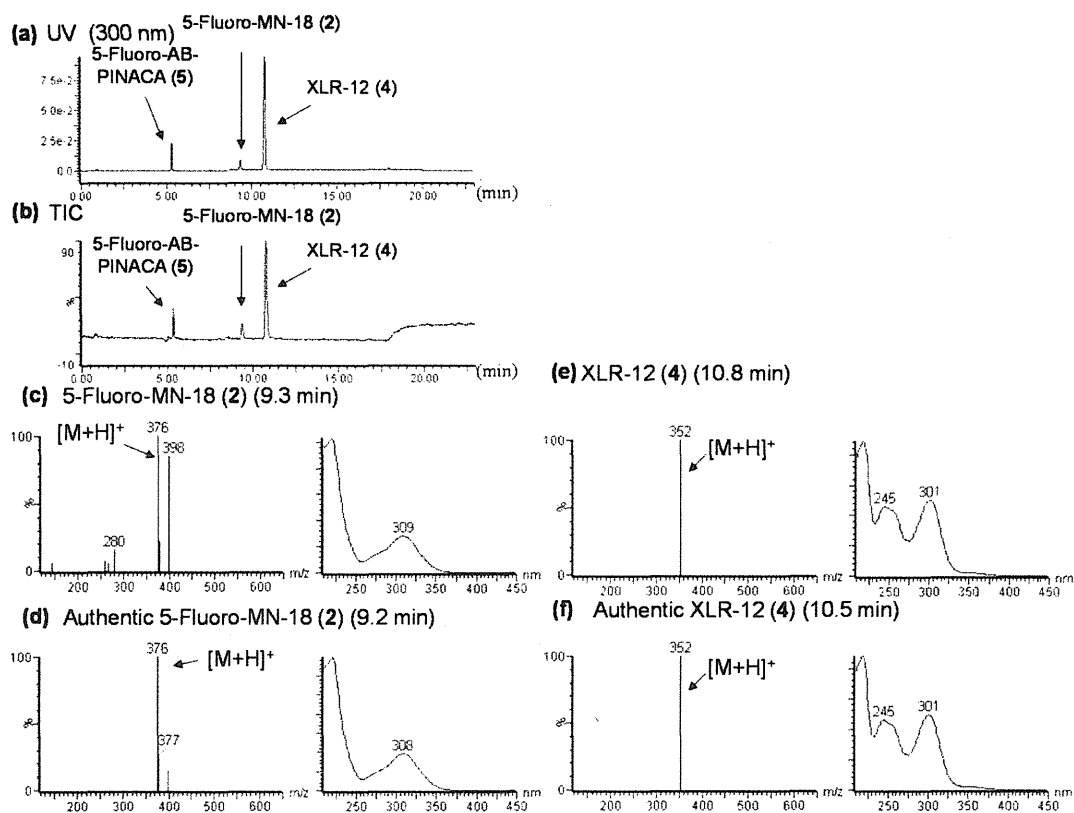


Fig. 4. LC-MS analysis of product B.

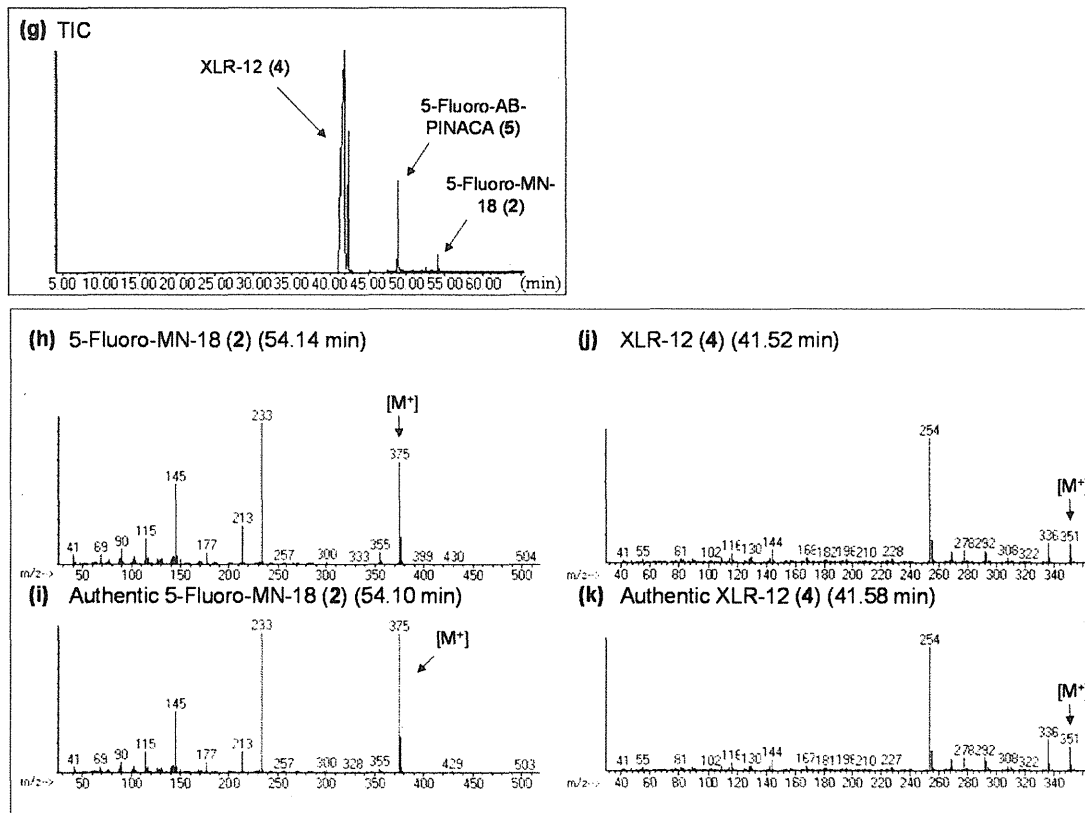


Fig. 5. GC-MS analysis of product B.

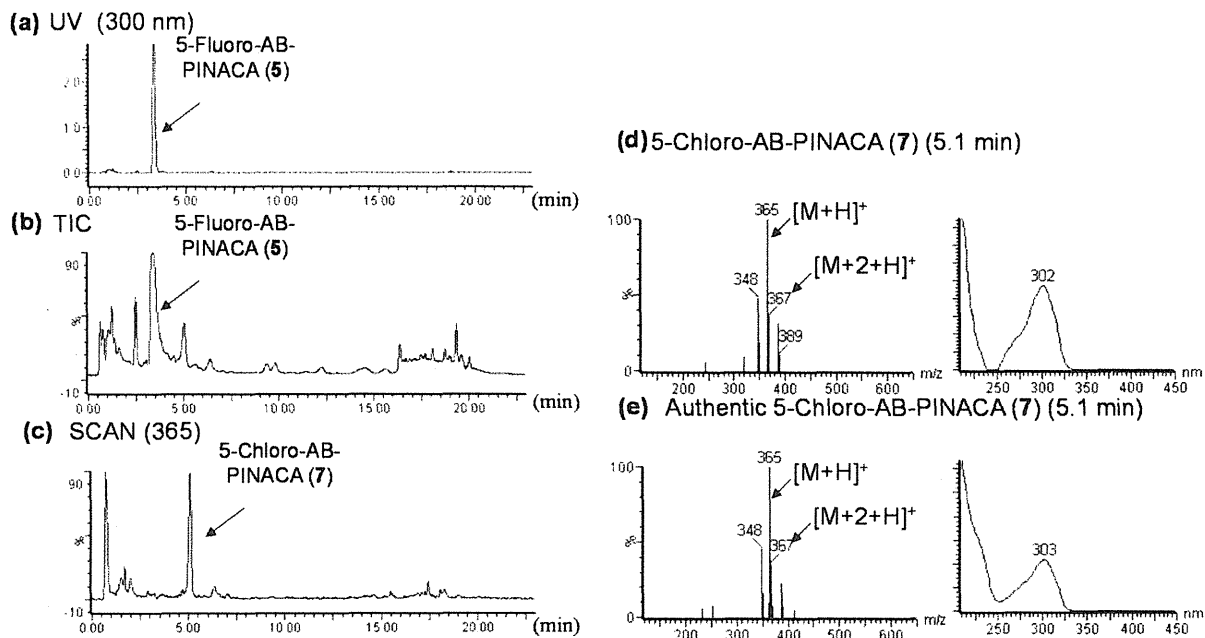


Fig. 6. LC-MS analysis of product D.

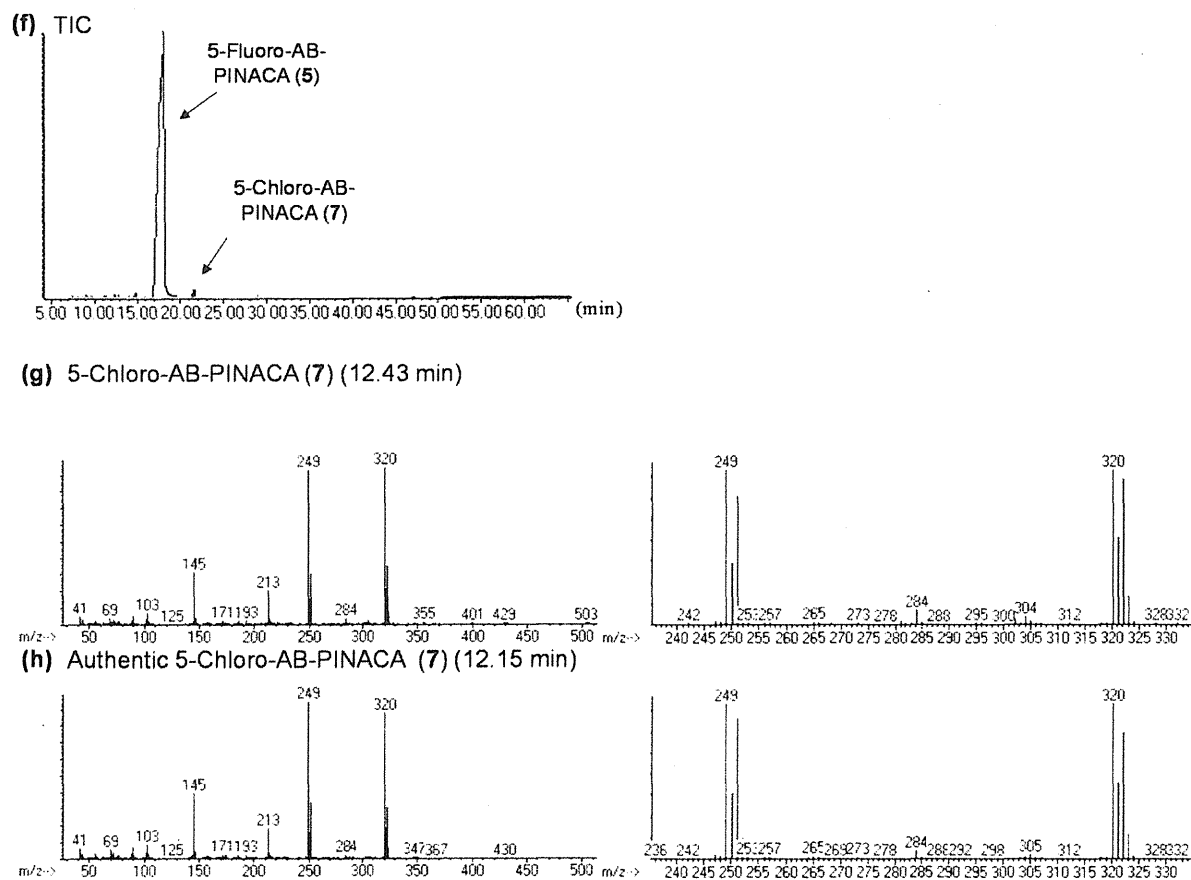
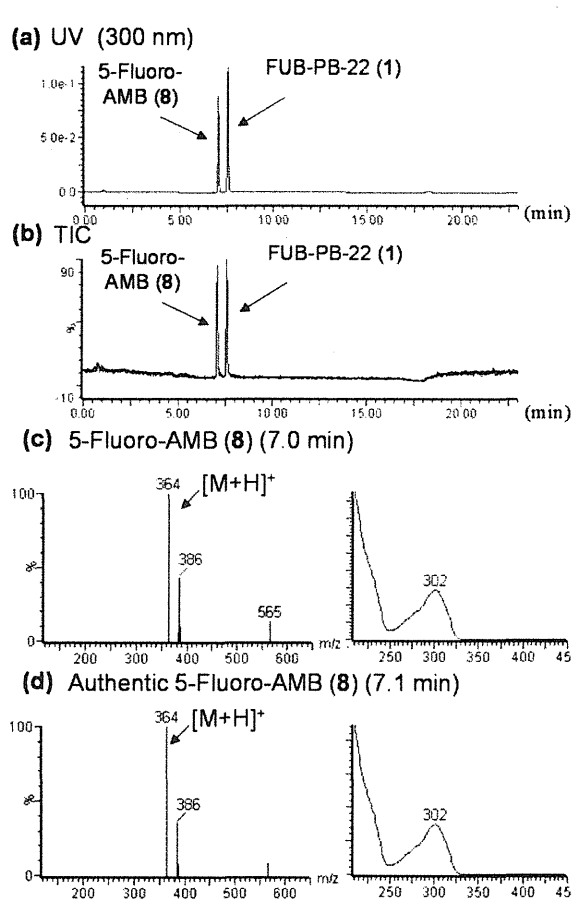
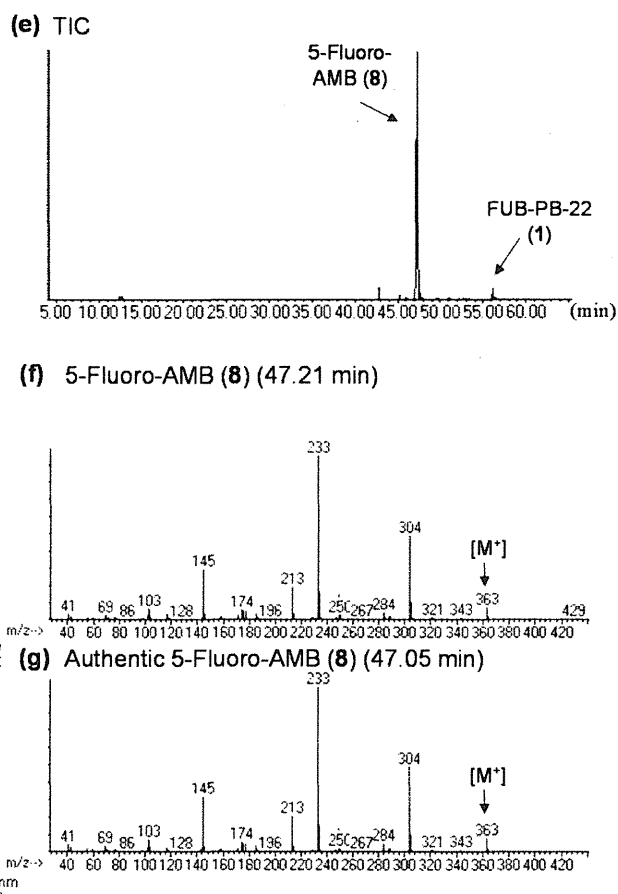


Fig. 7. GC-MS analysis of product D.

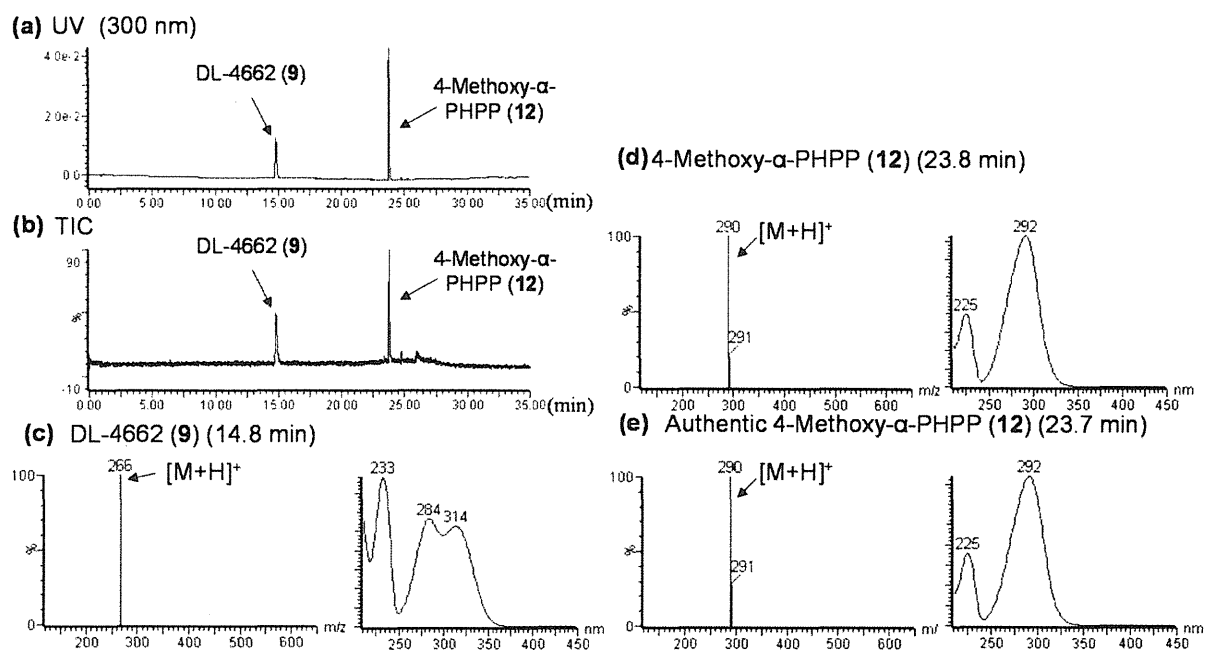


**Fig. 8.** LC-MS analysis of product E.

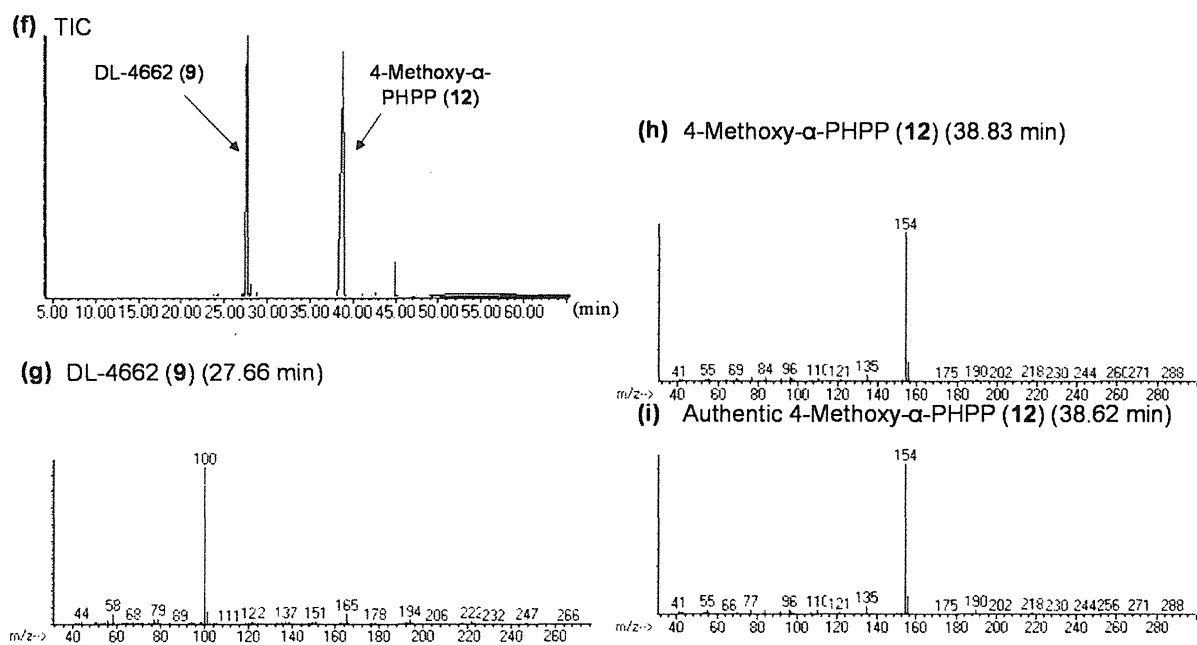


**Fig. 9.** GC-MS analysis of product E.





**Fig. 10.** LC-MS analysis of product F.



**Fig. 11.** GC-MS analysis of product F.

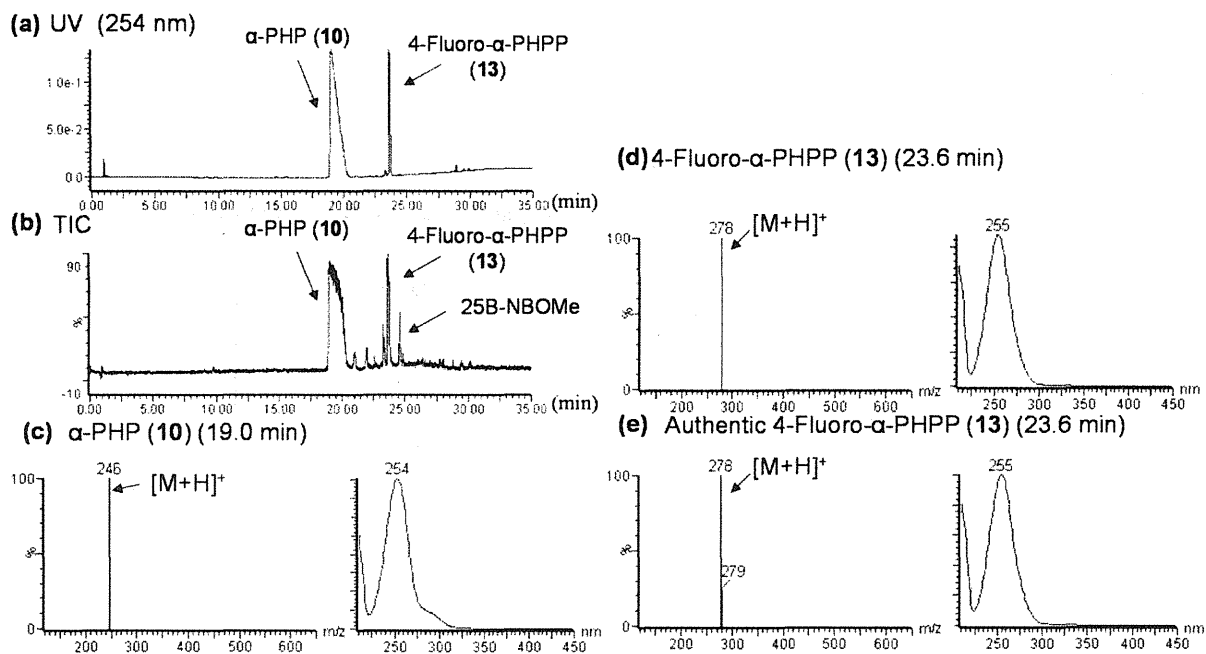


Fig. 12. LC-MS analysis of product G.

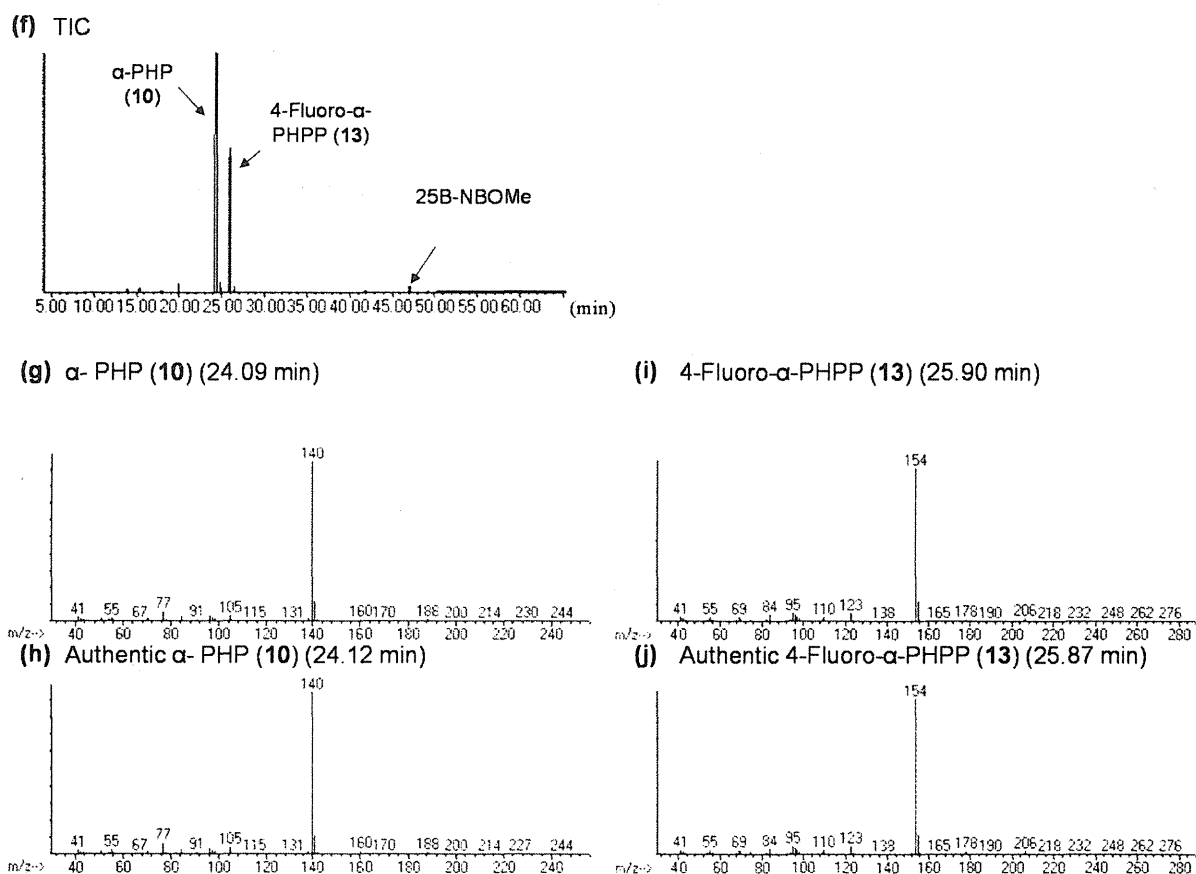


Fig. 13. GC-MS analysis of product G.

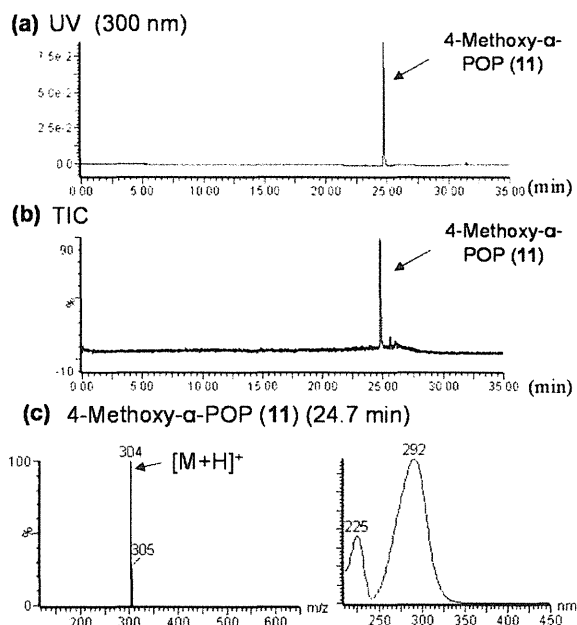


Fig. 14. LC-MS analysis of product H.

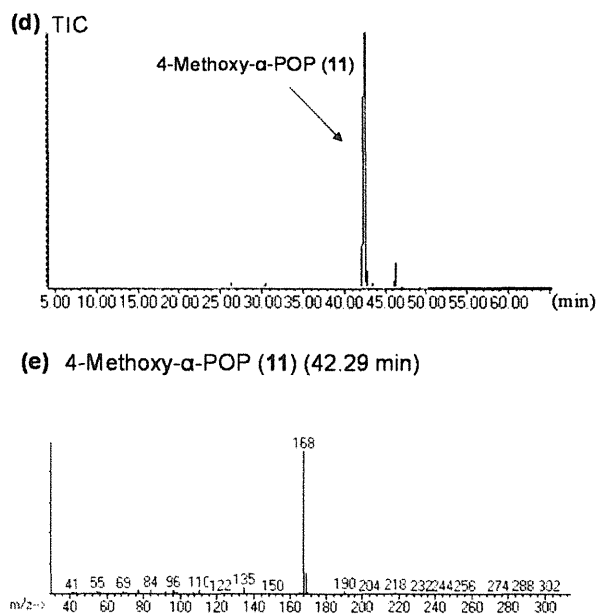


Fig. 15. GC-MS analysis of product H.

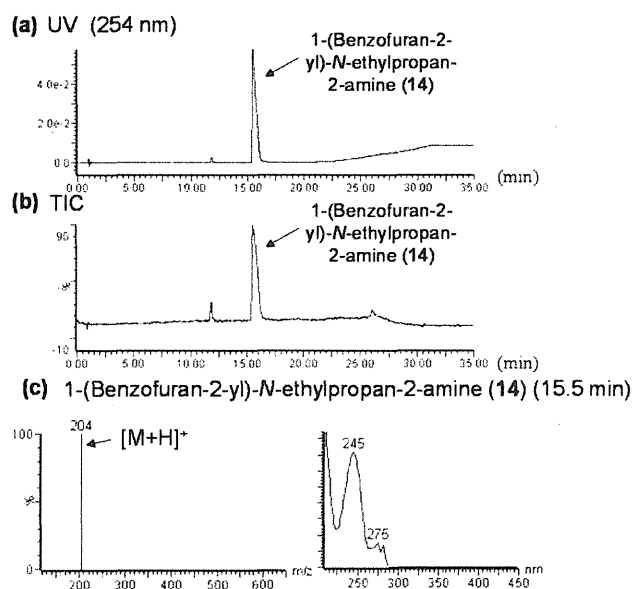


Fig. 16. LC-MS analysis of product I.

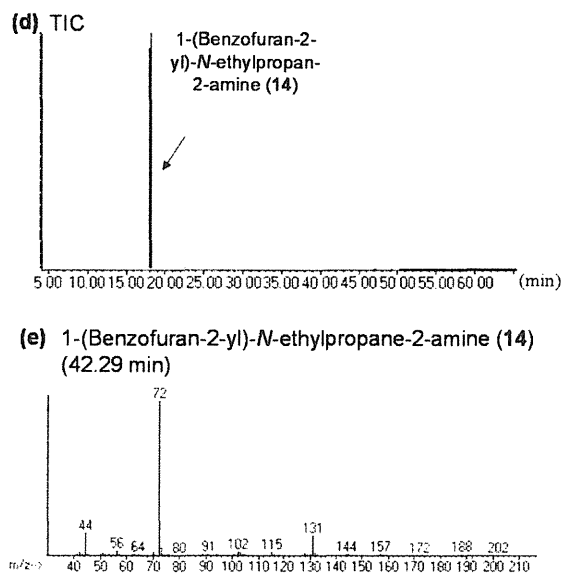
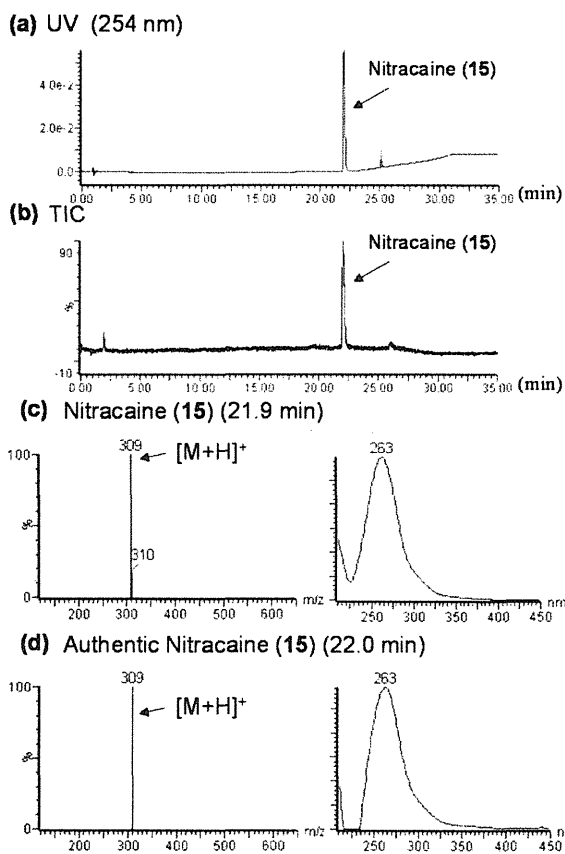
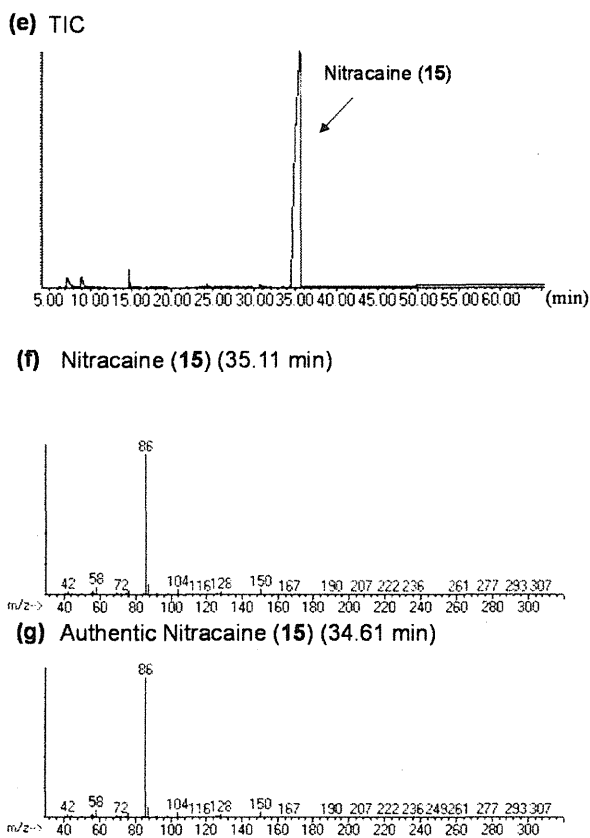


Fig. 17. GC-MS analysis of product I.



**Fig. 18.** LC-MS analysis of product J.



**Fig. 19.** GC-MS analysis of product J.