

月時点で、1454 化合物+1 植物が指定された。しかし、依然として新たな化合物が危険ドラッグ成分として検出されることが危惧される。平成 26 年度今年度前半に検出された危険ドラッグ成分の同定については、本報告書で別途報告している [9,10]。

さらに本研究では、主に平成 26 年度今年度後半に入手した危険ドラッグ 488 製品について GC-MS, LC-MS, HR-MS および NMR 分析を行った。その結果、新規流通危険ドラッグ成分として同定した 27 化合物について報告する。

B. 研究方法

主に平成 26 年度後半に入手した危険ドラッグ 488 製品について GC-MS, LC-MS 分析を行った。この内、未知の成分が検出された製品から各化合物を単離し、同定を行った。また、標準品があるものについては直接比較し、同定した。

1. 試料及び試薬

主に平成 26 年度後半に入手した危険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。このうち、本報告書では、19 種類の製品(A-S)中の 27 化合物(compounds 1-27)のデータについて記載した。製品 A-E, G-J, M-O, R は乾燥植物片、製品 F, K, L はそれぞれ淡茶色粉末、白色粉末、白色粉末であり、製品 P, Q, S はそれぞれ黄色液体、透明液体、赤色液体であった。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。分析用標品としては、Cayman Chemicals (Ann Arbor, MI, USA) より購入した試薬を用いた。また、その他の化合物は、国立衛研において NMR 及び HR-MS 測定により同定したものをを用いた。各データの詳細は今回割愛する。

抽出溶液の膜ろ過には、Ultrafree-MC (0.45 μm 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 μL 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 μm , 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 μL , 注入口温度:220 $^{\circ}\text{C}$, カラム温度:80 $^{\circ}\text{C}$ (1 min hold) - 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ - 190 $^{\circ}\text{C}$ (15 min hold) - 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ - 310 $^{\circ}\text{C}$ (15 min hold), イオン化法:EI 法, トランスファーライン温度:280 $^{\circ}\text{C}$, 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:ACQUITY HSS T3 (2.1 mm i.d. x 100 mm, 1.8 μm , Waters), ガードカラム:Van Guard column (2.1 mm i.d. x 5 mm, 1.8 μm , 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, 10 min hold);測定波長:210-450 nm, 流速:0.3 mL/min, カラム温度:40 $^{\circ}\text{C}$, 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

*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_2 650 L/h, Desolvation gas temp.:350 $^{\circ}\text{C}$, Cone voltage:30 V, Capillary voltage:2500 V, scan range: m/z 120-650

5. 高分解能 MS 分析

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]⁺): 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: ¹H, ¹³C, 測定溶媒: chloroform-*d*₃ (99.96%), methanol-*d*₄ (99.96%), methanol-*d*₃ (99%), pyridine-*d*₅ (99.96%) and dimethyl sulfoxide (DMSO)-*d*₆ (99.96%) (ISOTEC 社製). 各種 NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, heteronuclear multiple quantum coherence (HMQC), heteronuclear multiple-bond correlation (HMBC), ¹⁵N-HMBC, HH correlation spectroscopy (HH-COSY), nuclear Overhauser effect (NOE) 測定を行った。

C. 研究結果・考察

分析を行った危険ドラッグ製品の内, 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 27 化合物 [6 種の合成カンナビノイド (1–6), 16 種のカチノン系化合物 (7–22), 3 種のフェネチ

ルアミン系化合物 (23–25), その他 2 種の化合物 (26, 27)] を同定した (Fig. 1). 各化合物については, 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, 危険ドラッグ製品 (A-S) の MeOH 抽出試料の GC-MS, LC-MS データを Fig. 2–20 に示した.

1. 未知危険ドラッグ成分の同定

1.1. 未知危険ドラッグ成分 (1, 7, 26) の同定

危険ドラッグ製品 A の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータはそれぞれ Fig. 2 に示した. 両分析の結果, 3 つの未知ピーク (1, 7, 26) が検出された. 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 PX-1 (1), カチノン系化合物 α-PNP (7), Methoxphenidine (2-Methoxy-diphenidine, 26) と同定した (Figs. 1, 2). 2-Methoxy-diphenidine (26) は, NMDA 受容体チャネルブロッカーであるジフェニジン (指定薬物) の誘導体であった.

1.2. 未知危険ドラッグ成分 (2) の同定

危険ドラッグ製品 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, 1 つの未知ピークが検出された. 未知ピーク 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, 合成カンナビノイド 5-Fluoro ADB-PINACA (2) と同定した (Figs. 1, 3)

1.3. 未知危険ドラッグ成分 (3, 4) の同定

危険ドラッグ製品 C の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 4 に示した. 両分析の結果, 2 つのピーク (3, 4) が検出された. 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 ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA, 3), 5-Fluoro-ADB (4) と同定した (Figs. 1, 4). ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA, 3) は, カンナビノイド受容体 (CB1-R) に対する強力な親和性 (K_i = 0.289 nM) を有

することが報告されている [11],

1.4. 未知違法ドラッグ成分(5)の同定

危険ドラッグ製品 D の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 5 に示した. 両分析の結果, 既知ピークとして, 4Fluoro- α -PHPP, 4-Methyl- α -ethylaminopentiophenone, QUPIC *N*-(5-fluoropentyl) analog [5Fluoro-QUPIC, 麻薬] が検出され, 1 つの未知ピークが検出された. 未知ピーク(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 SDB-006 (5) と同定した(Figs. 1, 5). 本化合物 (5) は, カンナビノイド受容体 (CB₁-R) に対する親和性 (EC₅₀ = 19 nM) を有することが報告されている [12],

1.5. 未知危険ドラッグ成分(6)の同定

危険ドラッグ製品 E の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 6 に示した. 両分析の結果, 合成カンナビノイド 5-Fluoro-ADB (4) とともに, 未知ピーク(6)が検出された. 未知ピーク(6)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 MA-CHMINACA (6) と同定した(Figs. 1, 6).

1.6. 未知危険ドラッグ成分(8, 9)の同定

危険ドラッグ製品 F の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 7 に示した. 両分析の結果, 2 つの未知ピーク(8, 9)が検出された. 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 4-Fluoro-NPP (8), MDPH (9) と同定した(Figs. 1, 7). 両者はいずれも包括指定外の化合物であった.

1.7. 未知危険ドラッグ成分(10, 11)の同定

危険ドラッグ製品 G の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-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, 既知ピークとして, 3,4-Dimethoxy- α -PHP, 4-Fluoro- α -PHPP, 前述の PX-1 (1) が検出されるとともに, 2 つの未知ピ

ークが検出された. この未知ピーク(10, 11)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:5-DBFPV (10), 4-Fluoro-POP (11) と同定した(Figs. 1, 8). 5-DBFPV (10) は, benzofuran 骨格を有する新たなカチノン系化合物であり, 4-Fluoro-POP (11)は包括指定外の化合物であった.

1.8. 未知危険ドラッグ成分(12, 13, 14)の同定

危険ドラッグ製品 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. 9 に示した. 両分析の結果, 3 つの未知ピークが検出された. この未知ピーク(12, 13, 14)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 4F- α -NEP (12), bk-IBP (13), bk-IVP (14) と同定した(Figs. 1, 9). 4F- α -NEP (12) は包括指定薬物, bk-IBP (13), bk-IVP (14) は, indane 骨格を有する新たなカチノン系化合物であった.

1.9. 未知危険ドラッグ成分(15)の同定

危険ドラッグ製品 I の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 10 に示した. 両分析の結果, 既知ピークとして, FUB-PB-22 が検出されるとともに, 1 つの未知ピーク(15)が検出された. 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 α -PHPP (15) と同定した(Figs. 1, 10). 本化合物は包括指定外の化合物であった.

1.10. 未知危険ドラッグ成分(16, 17)の同定

危険ドラッグ製品 J の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 11 に示した. 両分析の結果, 2 つの未知ピークが検出された. この未知ピーク(16, 17)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:5-PPDI (16), 4F-Octedrone (17) と同定した(Figs. 1, 11). 5-PPDI (16) は, bk-IBP (13),

bk-IVP (14) と同様に benzofuran 骨格を有する新たなカチノン系化合物であり, 4F-Octedrone (17) は包括指定外の化合物であった.

1.11. 未知危険ドラッグ成分 (18 – 22) の同定

危険ドラッグ製品 K–O の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 12-16 にそれぞれ示した. 両分析の結果, 各製品 (K–O) それぞれに 1 つずつ未知ピーク (18 – 22) が検出された. 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, すべてカチノン系化合物: 3,4-Dimethyl- α -ethylaminobutiophenone (3,4-Dimethyl- α -NEB, 18) (製品 K, Fig. 12), 3,4-Dimethylaminopentthiophenone (19) (製品 L, Fig. 13), MOPPP (20) (製品 M, Fig. 14), α -PHP indane analog (5-BPDI) (21) (製品 N, Fig. 15), 2-Methoxy-4,5-methylenedioxy methcathinone (22) (製品 O, Fig. 16) と同定した (Figs. 1). なお, MOPPP (20) は包括指定薬物であり, 3,4-Dimethyl- α -NEB (18), 3,4-Dimethylaminopentthiophenone (19), 2-Methoxy-4,5-methylenedioxy methcathinone (22) は包括指定外の化合物であった. また, α -PHP indane analog (5-BPDI) (21) は, 前述の bk-IBP (13), bk-IVP (14), 5-PPDI (16) と同様に benzofuran 骨格を有する新たなカチノン系化合物であった.

1.12. 未知危険ドラッグ成分 (23, 24) の同定

危険ドラッグ製品 P, Q の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 17, 18 にそれぞれ示した. 両分析の結果, 各製品 (P, Q) それぞれに 1 つずつ未知ピーク (23, 24) が検出された. 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, 両化合物は, フェネチルアミン系化合物 30C-NBOMe (23) (製品 P, Fig. 17), 25D-NBOMe (24) (製品 Q, Fig. 18) と同定した (Figs. 1). なお, 25D-NBOMe (24) は, 本化合物のアナログである指定薬物 25I-NBOMe など同様

に, セロトニン受容体 5HT2A-receptor に対する親和性を有することが報告されている [13].

1.13. 未知危険ドラッグ成分 (25, 27) の同定

危険ドラッグ製品 R, S の MeOH 抽出試料の LC-MS 及び GC-MS 分析のスペクトルデータは Fig. 19, 20 にそれぞれ示した. 両分析の結果, 各製品 (R, S) それぞれに 1 つずつ未知ピーク (25, 27) が検出された. 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, 各化合物は, フェネチルアミン系化合物 prolintane (25) (製品 R, Fig. 19) 及びトリプタミン系化合物 4-OH-MET (27) (製品 S, Fig. 20) と同定した (Figs. 1). なお, prolintane (25) は, カチノン系化合物かつ麻薬である α -PVP のデオキシ体であり, 興奮作用を有すると考えられ, 既に欧州において乱用が報告されている [14]. また, 4-OH-MET (27) については, 薬理作用の詳細な報告はないが, 本化合物のアナログである 4-OH-DMT や 4-OH-DET がそれぞれ幻覚剤 mescaline の 8 倍, 4 倍の作用を有することが報告されていることから, 4-OH-MET (27) も類似の作用を有する可能性が考えられる [15].

D. 結論

本研究では, 平成 26 年度後半に入手した危険ドラッグ 488 製品から 27 種類の新規流通化合物を同定した. 内訳としては, 6 種の合成カンナビノイド (1 – 6), 16 種のカチノン系化合物 (7 – 22), 3 種のフェネチルアミン系化合物 (23 – 25), その他 2 種の化合物 (26, 27) [その他に, ジフェニジンの誘導体 Methoxphenidine (2-Methoxy-diphenidine, 26) 及びトリプタミン系化合物 (27) を検出した. カチノン系化合物では, 新たな骨格として, benzofuran 型 (10) や indane 型 (13, 14, 16, 21) が検出された. また, フェネチルアミン系化合物では, カチノン系化合物かつ麻薬である α -PVP のデオキシ体である prolintane (25) を同定した. 以上の結果から, 今後も新しい骨格を有する危険ドラッグの流通が懸念される. 故に, 本研

究結果は、既知および新規危険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。また、今回検出された 27 化合物のうち、23 化合物(化合物 1-21, 25, 26)は、平成 26 年度に指定薬物として規制された。

なお、本報告書で記載した以外に検出された平成 26 年度新規流通危険ドラッグ成分の同定については、本報告書で別途報告している [9,10].

E. 参考文献

1. Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Goda Y (2013) Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids and cathinone derivatives in Japan until early 2012. *Forensic Toxicol* 31:44-53
2. Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Goda Y (2014) 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* 6:832-839
3. 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- α -PVP and a phenethylamine derivative 4-methylbuphedrine from illegal products. *Forensic Toxicol*. *Forensic Toxicol* 32:9-18
4. Uchiyama N, Shimokawa Y, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y (2014) Two new synthetic cannabinoids, AM-2201 benzimidazole analog (FUBIMINA) and (4-methylpiperazin-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (MEPIRAPIM), and three phenethylamine derivatives, 25H-NBOMe 3,4,5-trimethoxybenzyl analog, 25B-NBOMe, and 2C-N-NBOMe, identified in illegal products. *Forensic Toxicol* 32:105-117
5. Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Shimokawa Y, Kikura-Hanajiri R, Aritake K, Urade Y, Goda Y (2014) Characterization of four new designer drugs, 5-chloro-NNEI, NNEI indazole analog, α -PHPP and α -POP, with 11 newly distributed designer drugs in illegal products. *Forensic Sci Int* 243:1-13
6. 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
7. 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 α -PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicol* 31:223-240
8. Uchiyama N, Shimokawa Y, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Hakamatsuka T (2014) Chemical analysis of a benzofuran derivative, 2-(2-ethylaminopropyl)benzofuran (2-EAPB), eight synthetic cannabinoids, five cathinone derivatives and five other designer drugs newly detected in illegal products. *Forensic Toxicol* 32:266-281
9. 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政策研究事業)「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 26 年度研究分担報告「平成 26 年度入手危険ドラッグ製品中の新規流通危険ドラッグ成分の同定(1)」(内山奈穂子)

10.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政策研究事業)「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26年度研究分担報告「平成26年度入手危険違法ドラッグ製品中の新規流通危険ドラッグ成分の同定(2)」(内山奈穂子)

流通成分の同定 日本薬学会第135年会(2015.3, 神戸)発表予定

論文発表
特になし。

11. Buchler IP, et al., (2009) Patent:
WO/2009/106980.

12. Banister SD, et al., The synthesis and pharmacological evaluation of adamantane-derived indoles: cannabimimetic drugs of abuse. ACS Chem. Neurosci., (2013) 4(7), 1081–1092.

13. Hansen M. et al., Synthesis and Structure–Activity Relationships of N-Benzyl Phenethylamines as 5-HT_{2A/2C} Agonists. ACS Chem. Neurosci., 2014, 5 (3), pp 243–249.

14. Kyle, P. B.; Daley, W. P. (2007). Domestic abuse of the european rave drug prolintane. J. Anal. Toxicol. 31 (7): 415–418.

15. Hallucinogens: An Update NIDA Research Monograph, Number 146 [Printed in 1994].
<http://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/146.pdf>

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

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, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 袴塚高志 2014年度危険ドラッグ製品流通実態調査により検出された新規

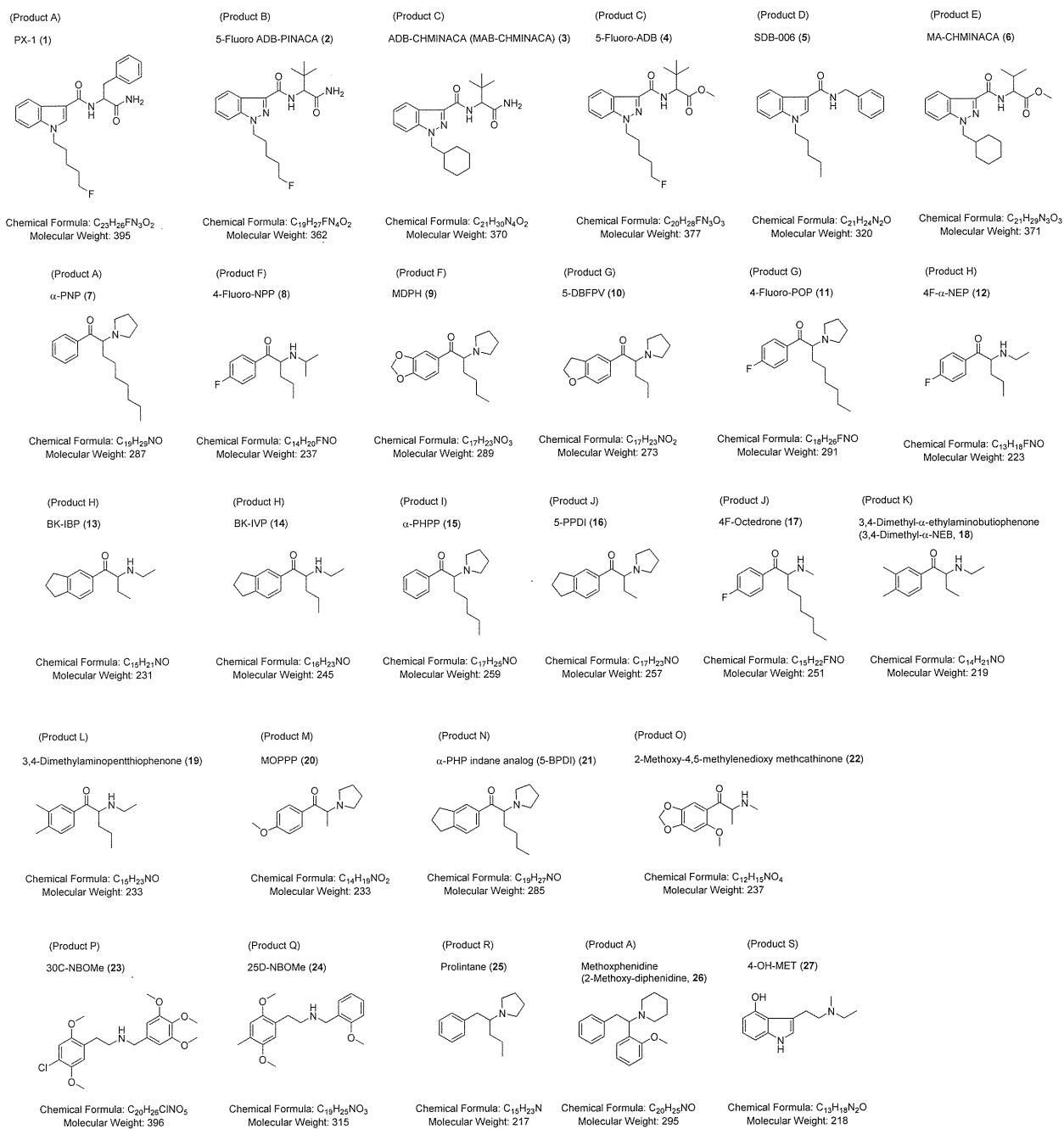


Fig. 1. Structures of the newly detected compounds (1-27)

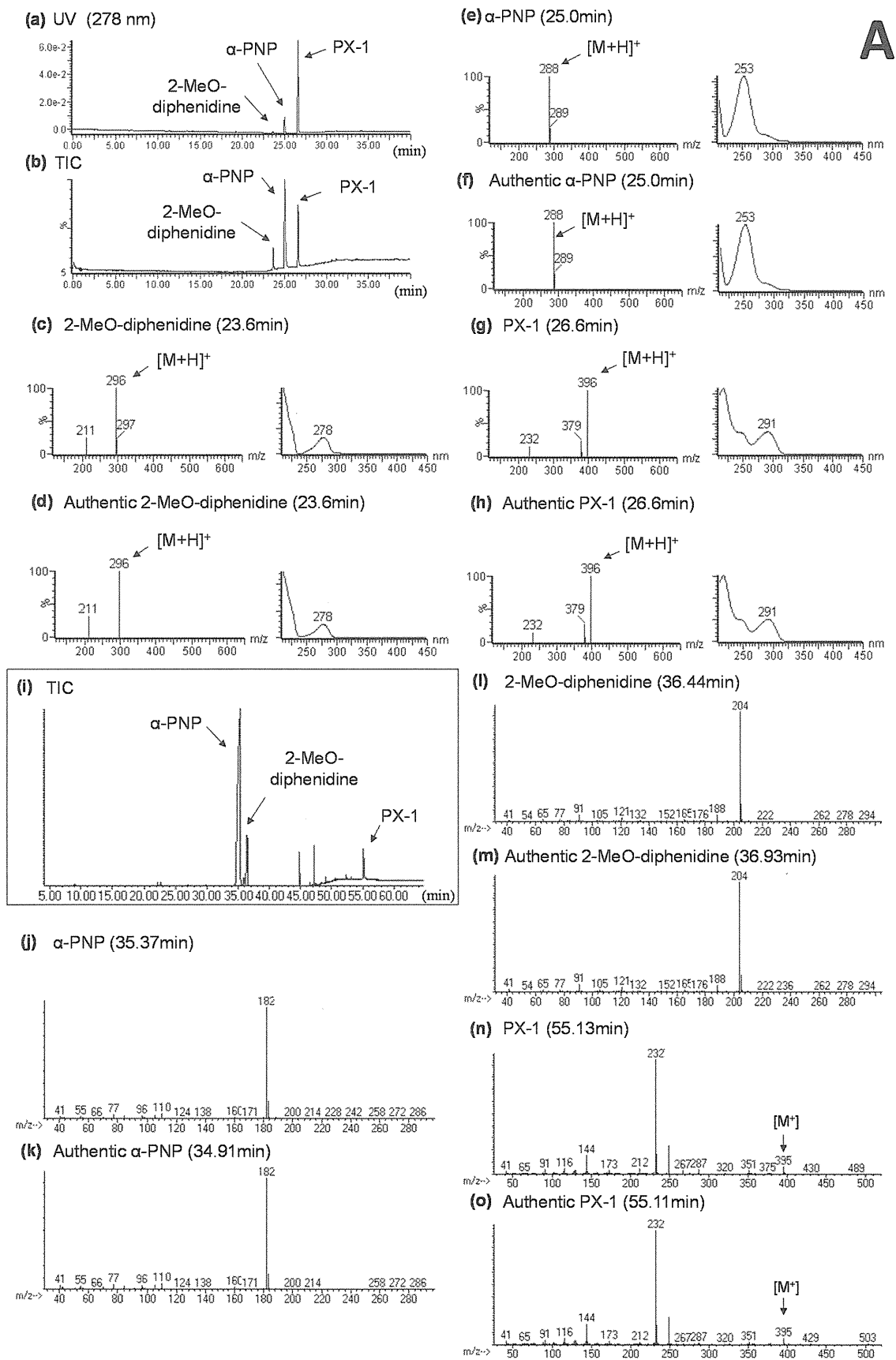


Fig. 2. LC-MS and GC-MS analyses of product A.

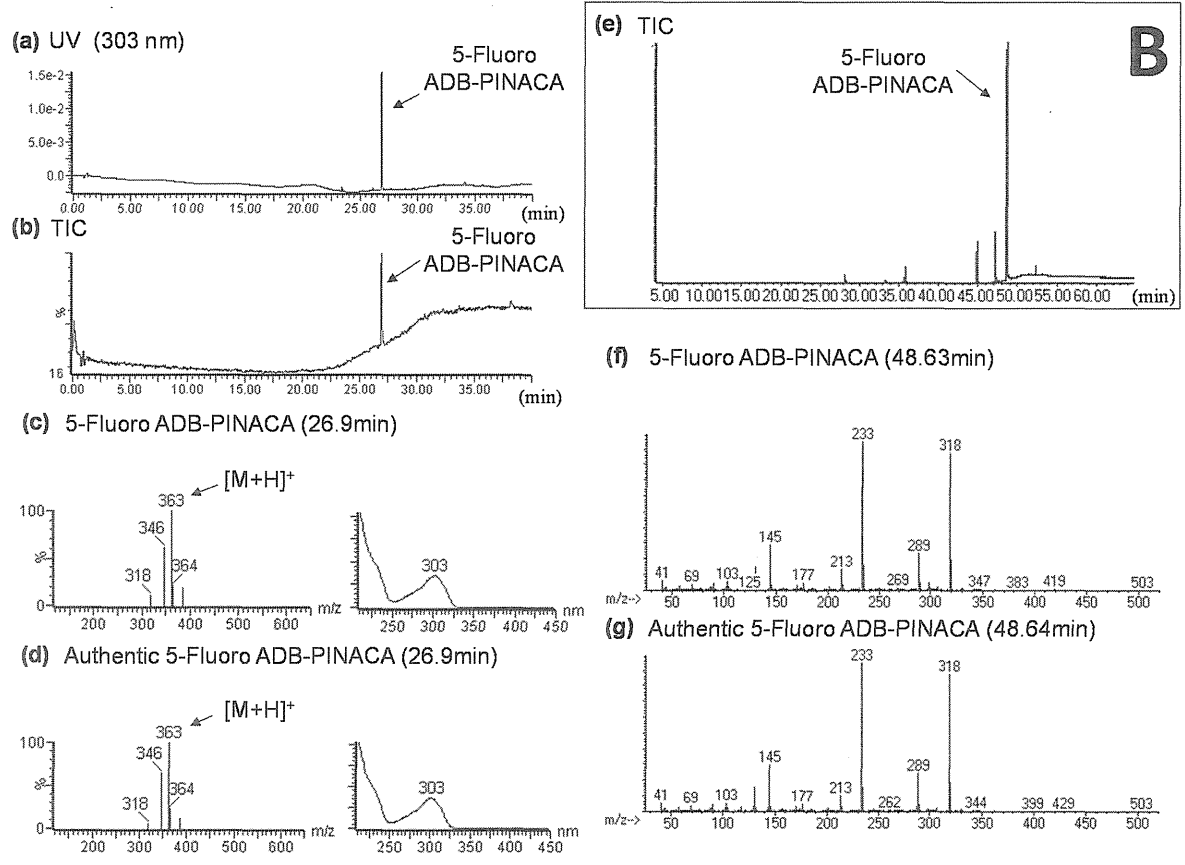


Fig. 3. LC-MS and GC-MS analyses of product B.

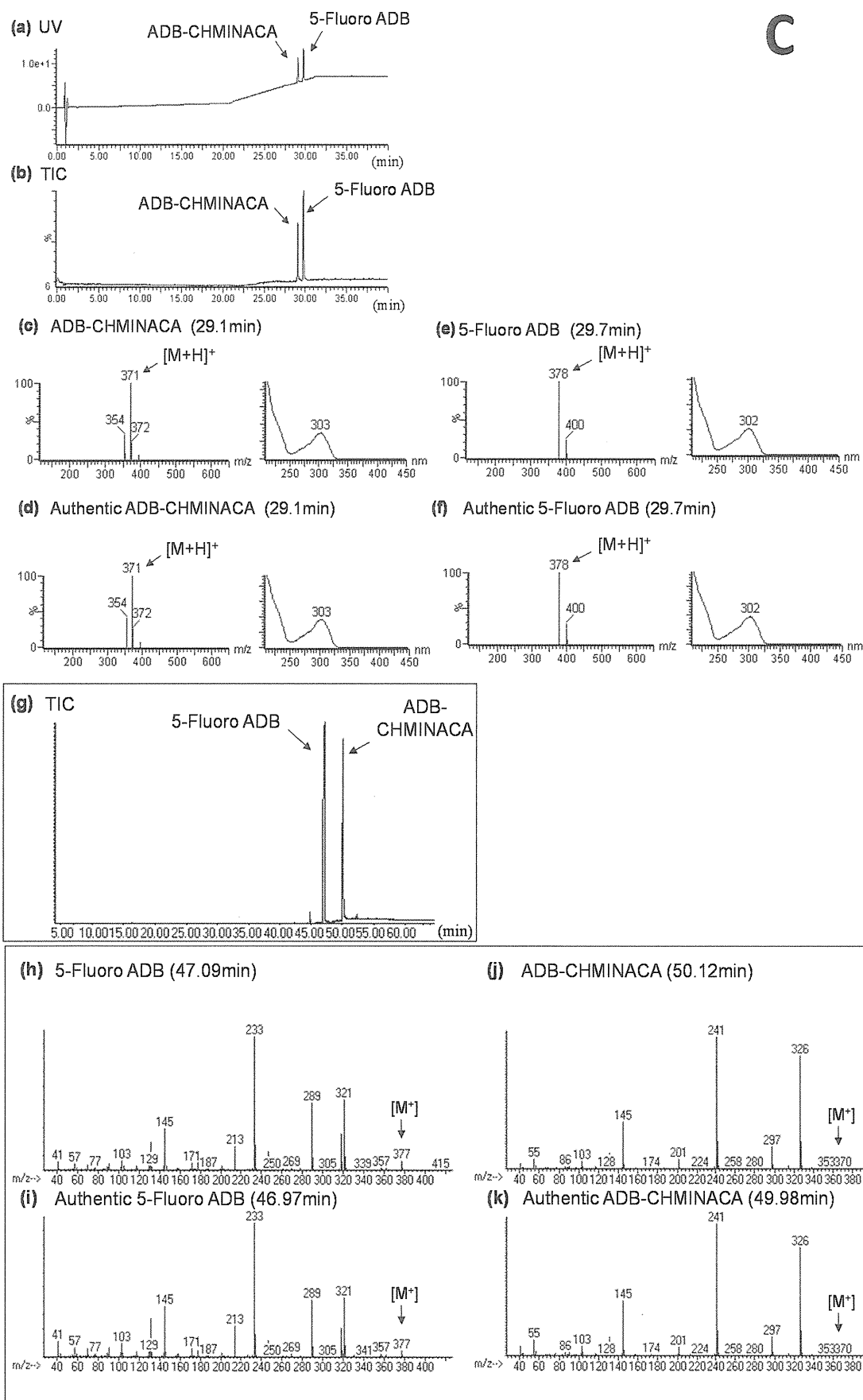


Fig. 4. LC-MS and GC-MS analyses of product C.

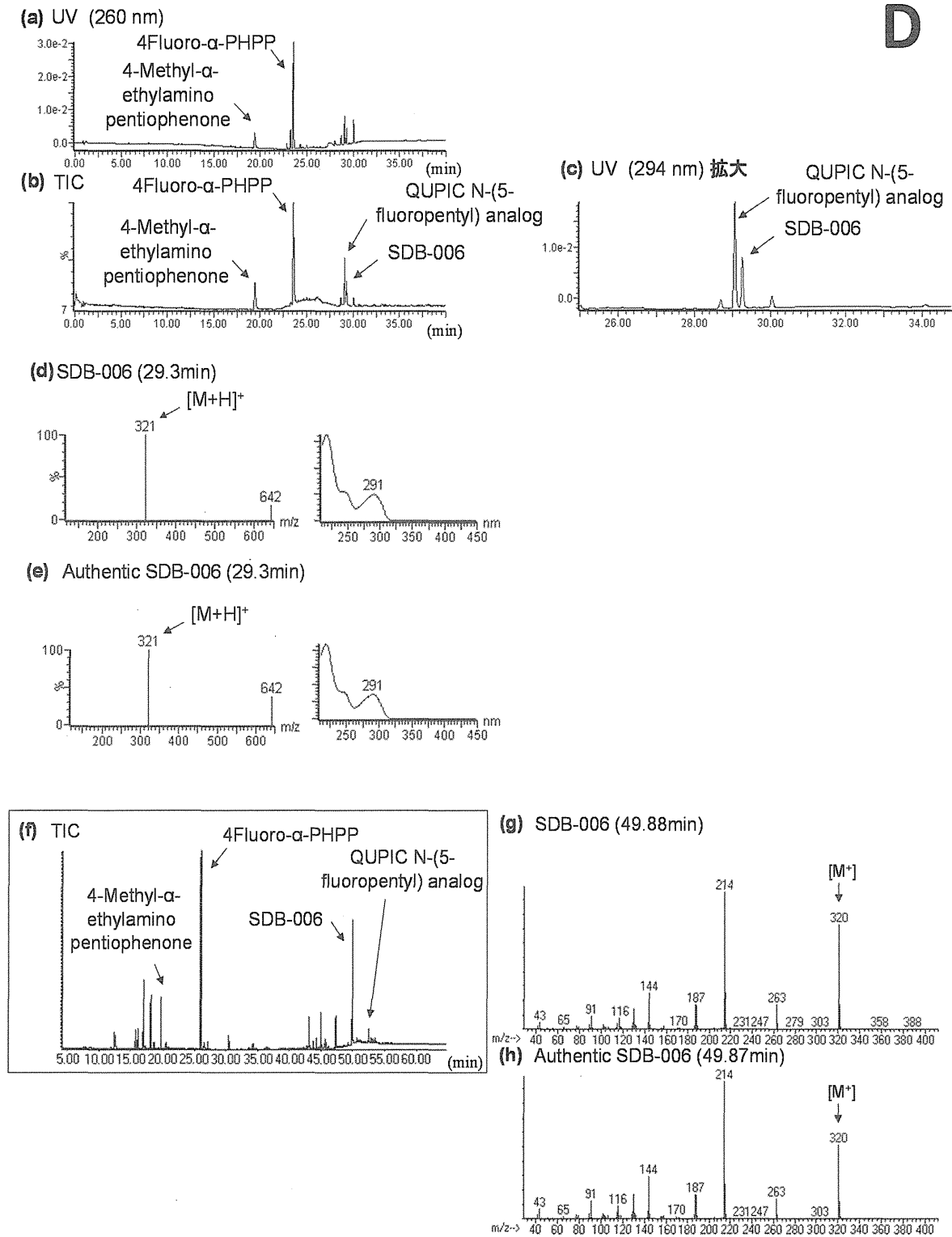
D

Fig. 5. LC-MS and GC-MS analyses of product D.

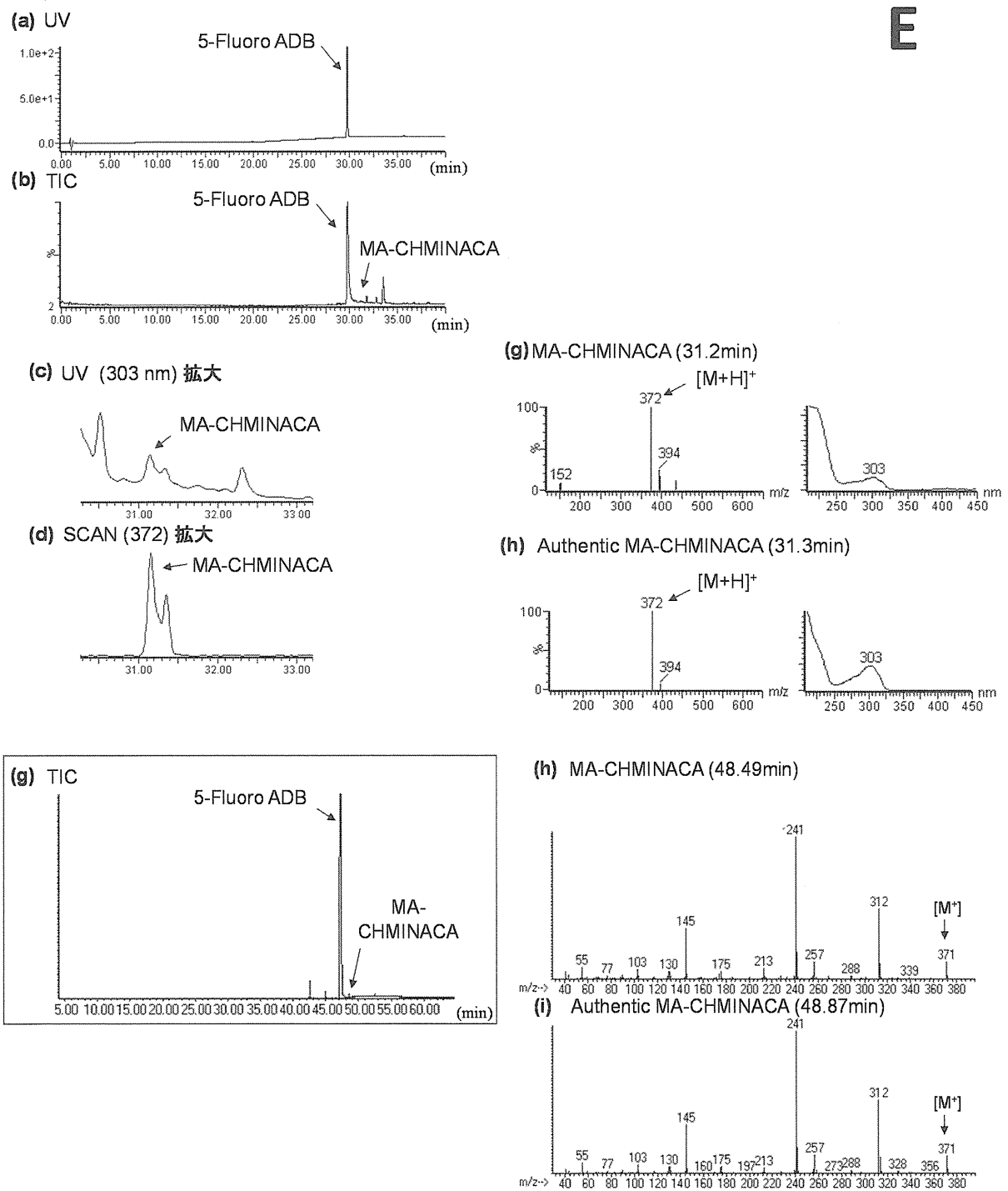
E

Fig. 6. LC-MS and GC-MS analyses of product E.

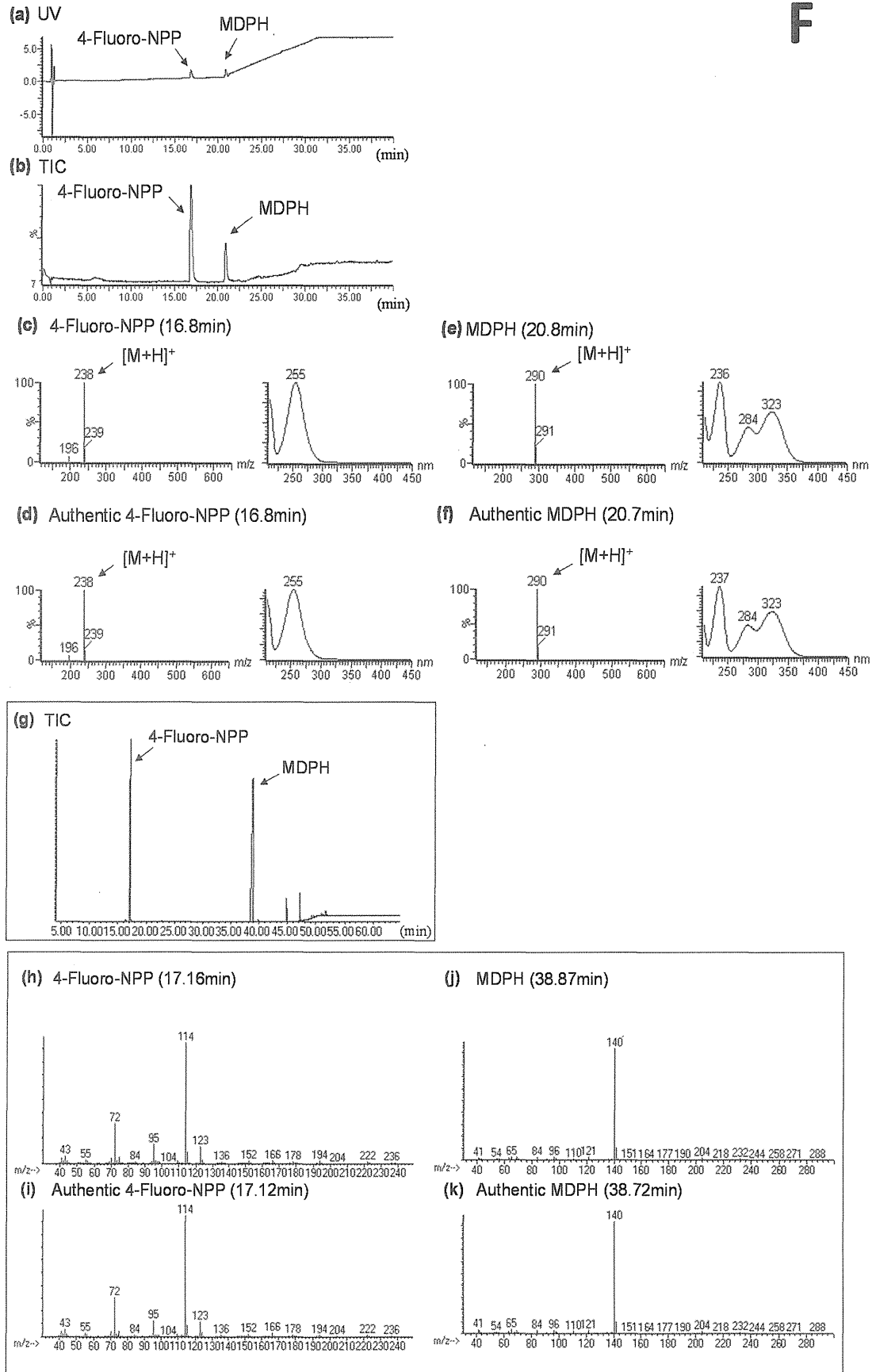
F

Fig. 7. LC-MS and GC-MS analyses of product F.

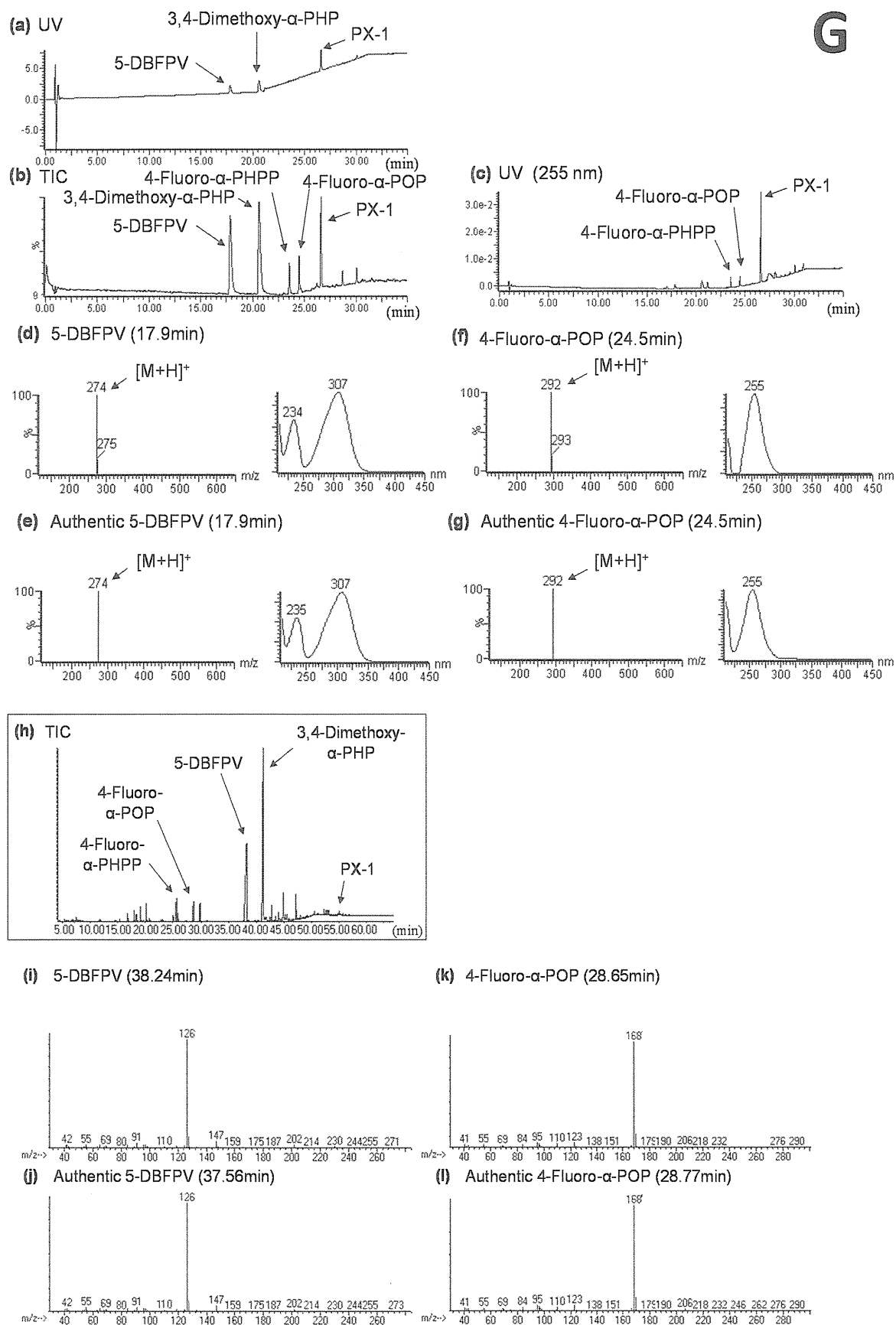


Fig. 8. LC-MS and GC-MS analyses of product G.

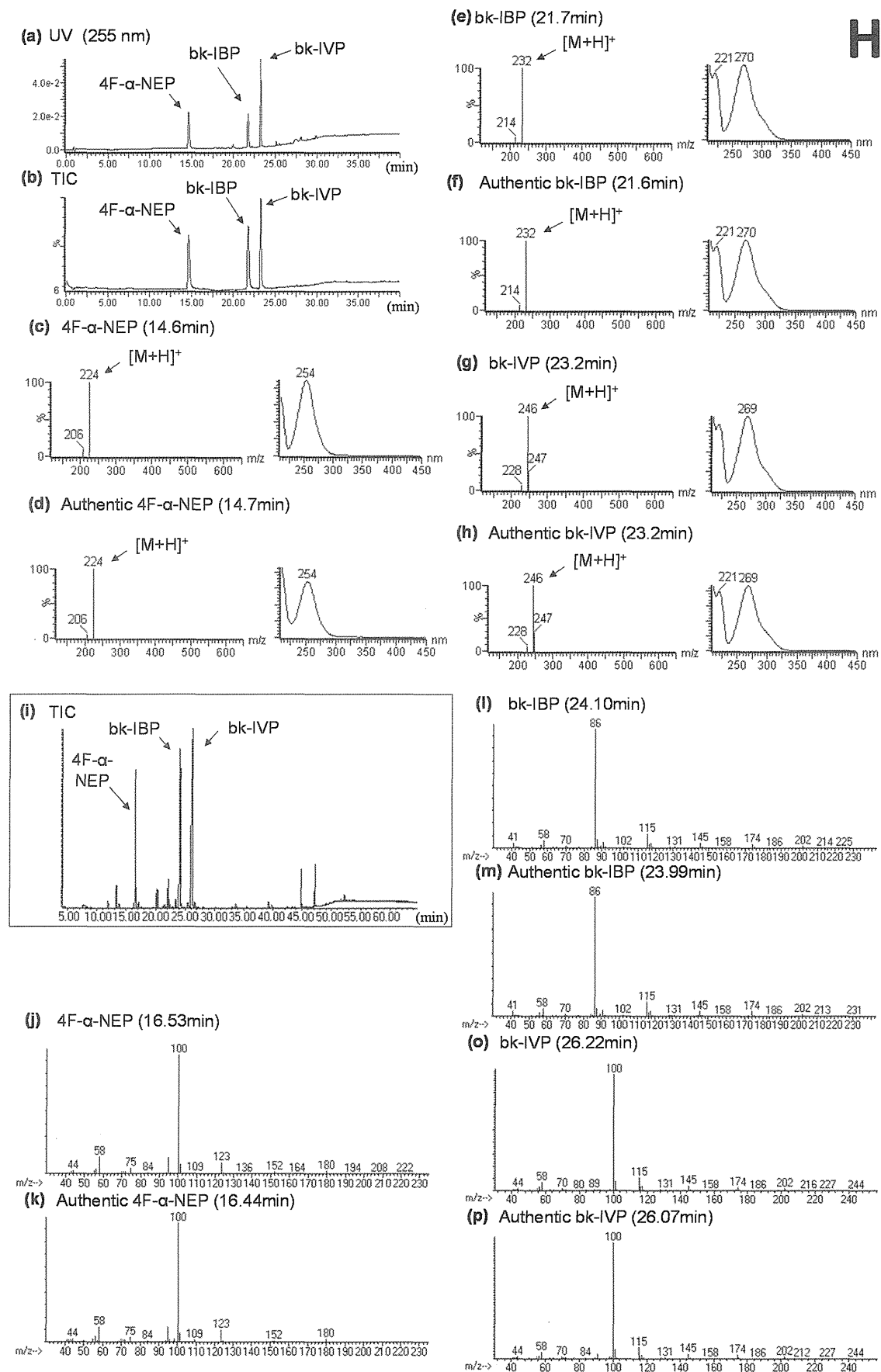


Fig. 9. LC-MS and GC-MS analyses of product H.

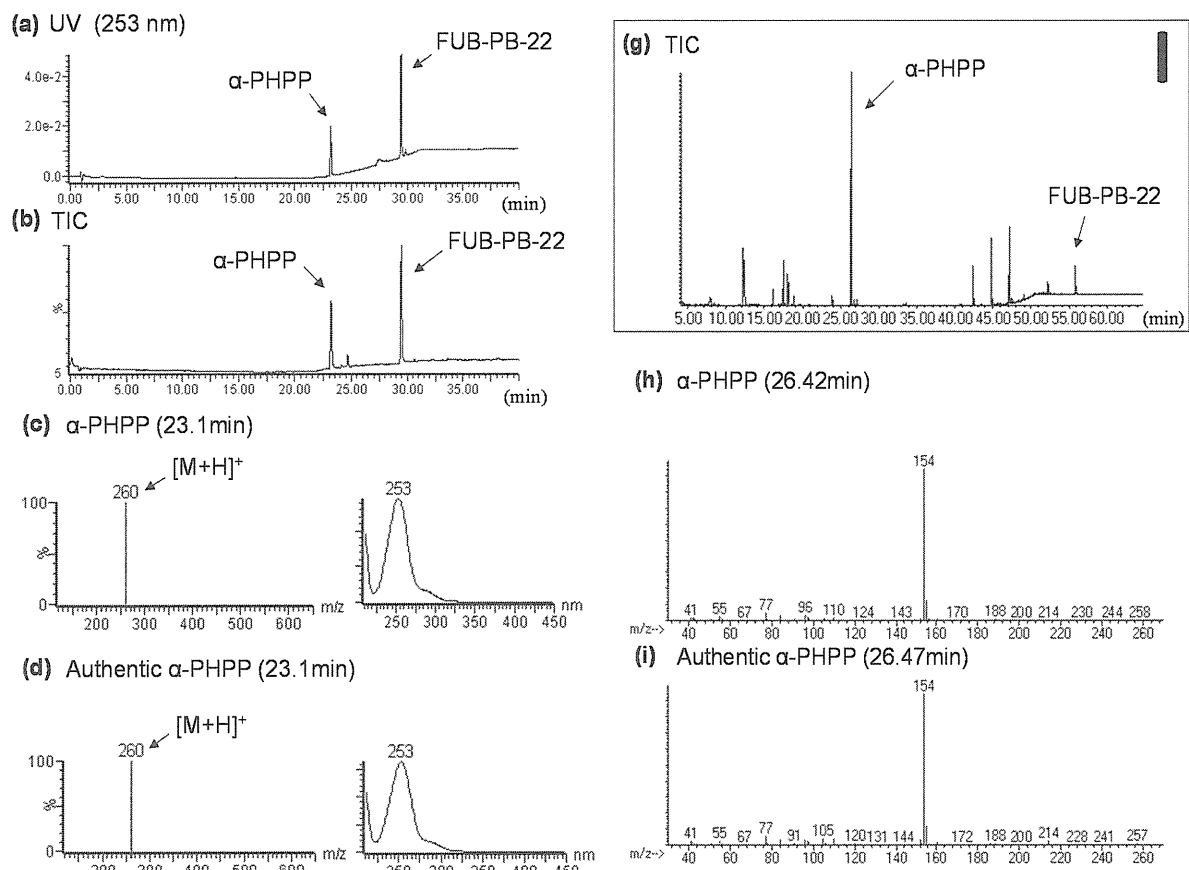


Fig. 10. LC-MS and GC-MS analyses of product I.

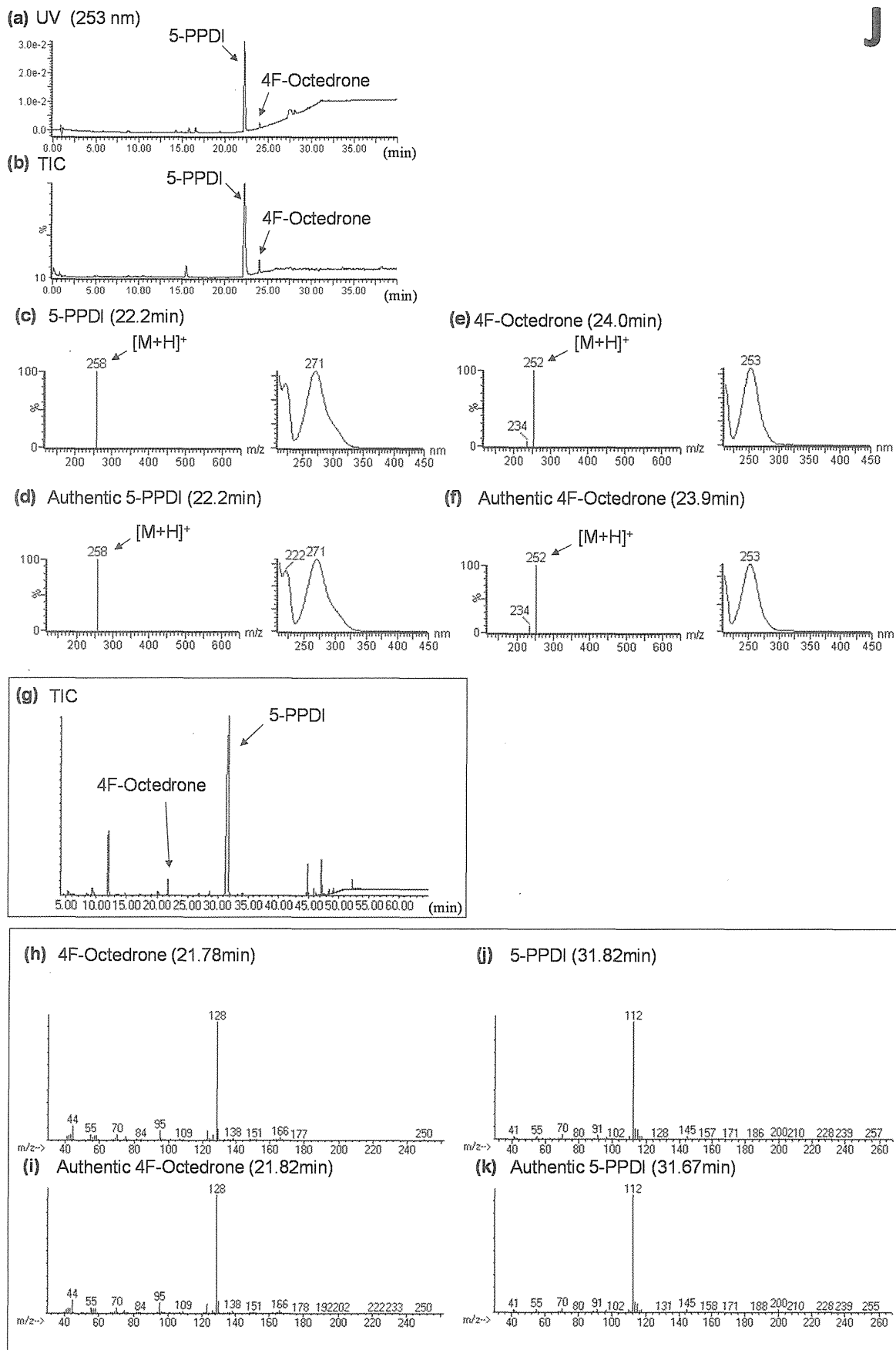


Fig. 11. LC-MS and GC-MS analyses of product J.

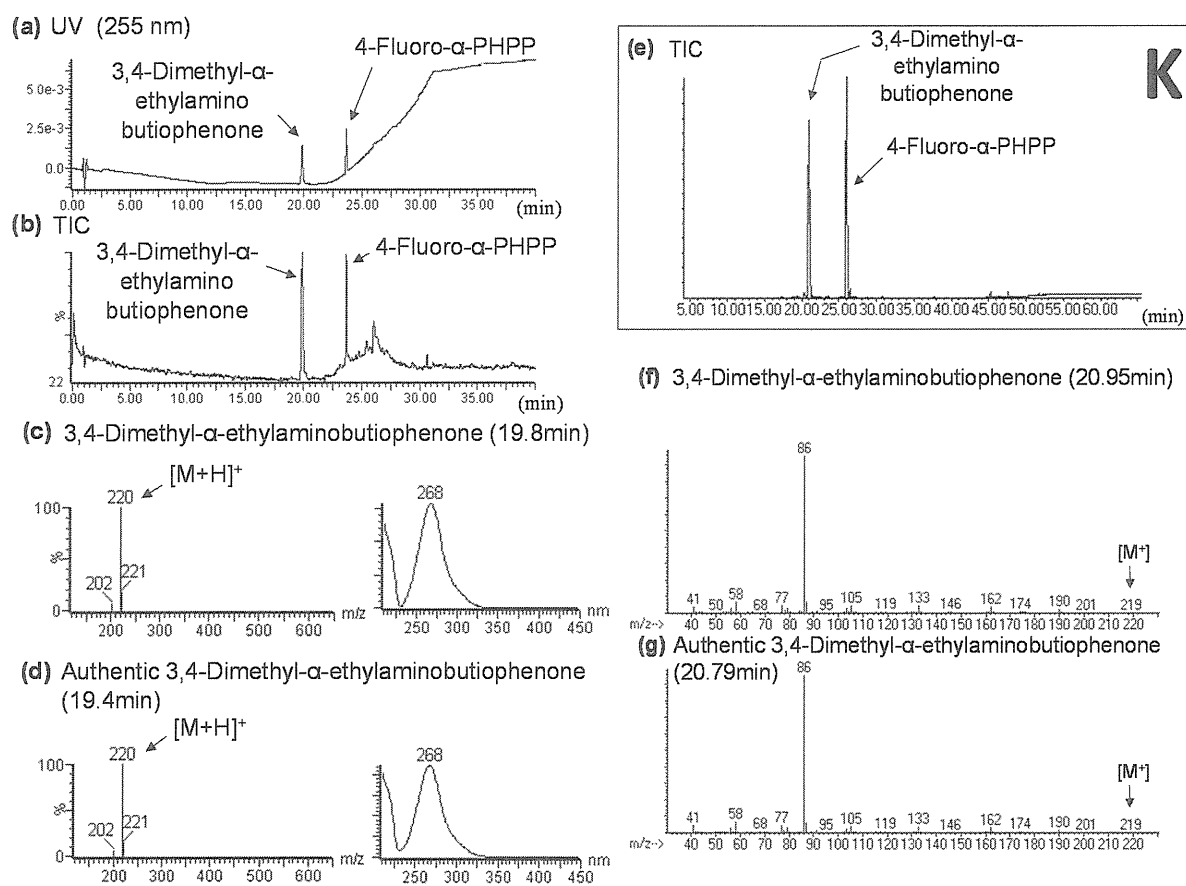


Fig. 12. LC-MS and GC-MS analyses of product K.

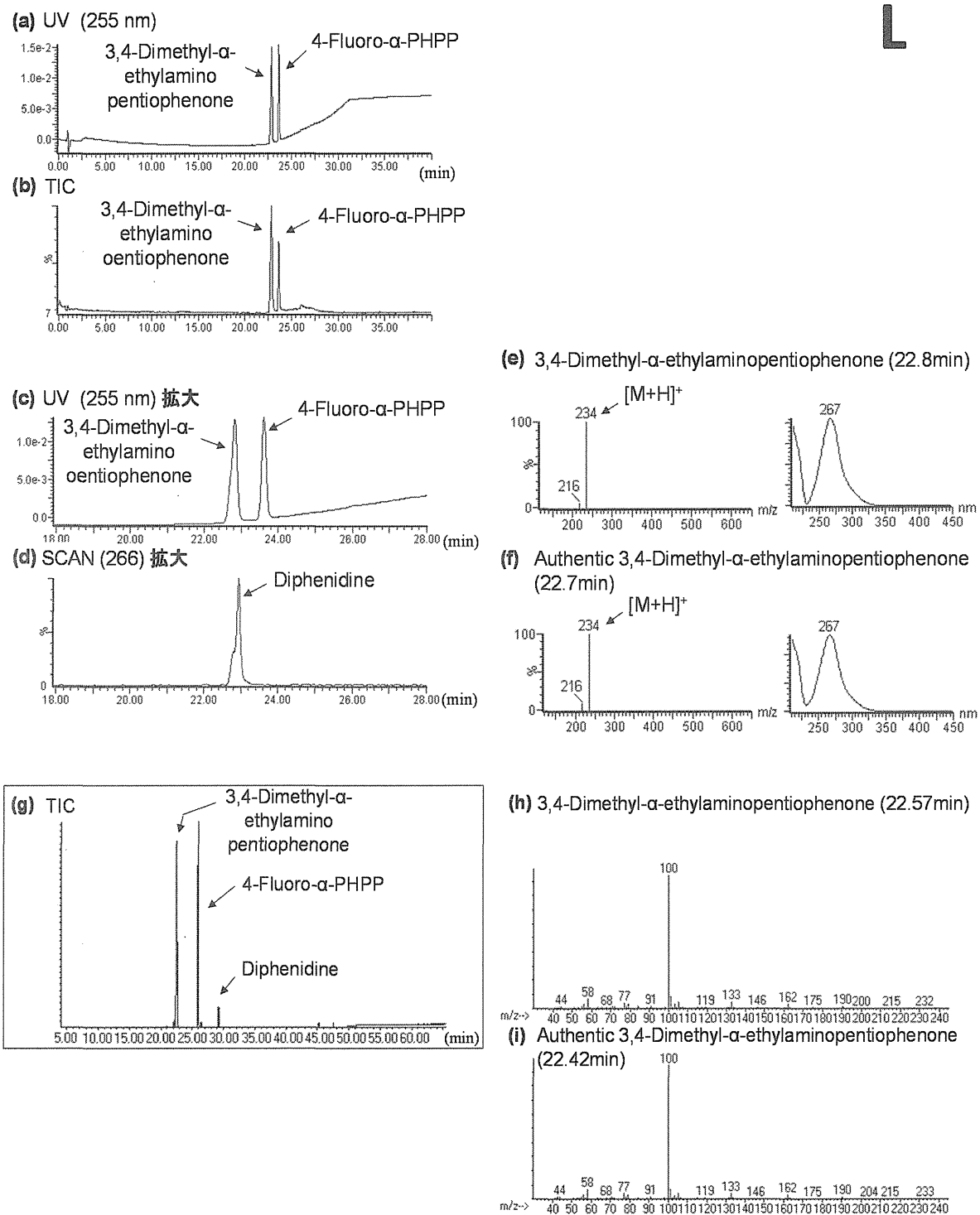


Fig. 13. LC-MS and GC-MS analyses of product L.

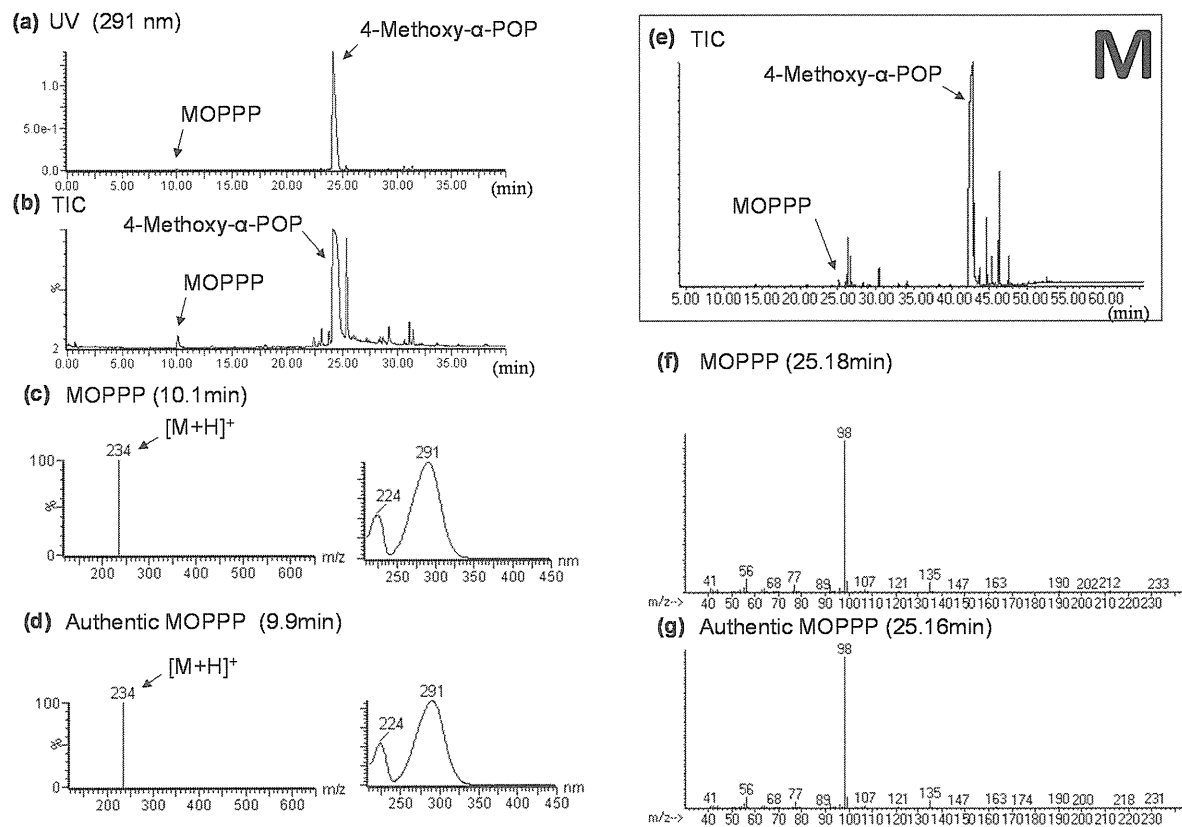


Fig. 14. LC-MS and GC-MS analyses of product M.