

MetaboLynx XS (Waters Co.) was also used for the prediction of the metabolites (Tiller *et al.*, 2008). This software automatically lists the predicted metabolites. Initially, total ion chromatograms (TICs) and mass spectra were obtained from the parent solution and the metabolism

reaction solution. The data were then compared and only the metabolites in the metabolism reaction solution were listed. Based upon the listed results, the species and locations of the metabolism were determined by the combination of the TIC and MS/MS data.

Table 1. Yields of metabolites of illicit drugs by human liver microsomes

Drug	Metabolite	
	Time (min)	Yield (%) ^a
ADB-FUBINACA	6.32	32.4
AB-FUBINACA	6.09	37.2
AB-PINACA	5.22	33.9
	5.43	12.8
	6.51	12.5
QUPIC	7.36	47.4
5 F-QUPIC	6.51	89.8
α -PVT	3.25	14.9
	3.40	7.55
	3.61	28.5

^aYield = $\frac{\text{Intensity of each metabolite}}{\text{Intensities of parent drug + metabolites}} \times 100$

Metabolism by human liver microsomes

A 2 μ L aliquot of the 5 mM parent substrate (ADB-FUBINACA, AB-PINACA, AB-FUBINACA, QUPIC 5 F-QUPIC, or α -PVT) dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) was combined with freshly prepared solutions of the NADPH regeneration system solutions A (100 μ L) and B (20 μ L; BD Biosciences, Woburn, MA, USA), 0.5 M phosphate buffer (pH 7.4, 400 μ L) and water (1428 μ L). The solution was vigorously mixed and incubated at 37 °C for 5 min. A 50 μ L aliquot of the human liver microsomes (UltraPool™ HLM 150; BD Biosciences) was then added to the solution and the mixture was incubated at 37 °C for 60 min. Thereafter, acetonitrile (2 mL) was added and the solution was centrifuged at 26,000 g for 10 min. A 1.0 mL sample of the upper layer solution was suitably diluted by water-acetonitrile containing 0.1% FA. The solution was dried under reduced pressure using a Personal Evaporator (EZ-2, Genevac, Stone Ridge, NY, USA). The residues were redissolved in 100 μ L of the initial mobile phase and used as the metabolism sample.

The blank solutions, without addition of parent drugs or without addition of the microsomes, were also tested according to the procedure described for the metabolism reaction of illicit drugs.

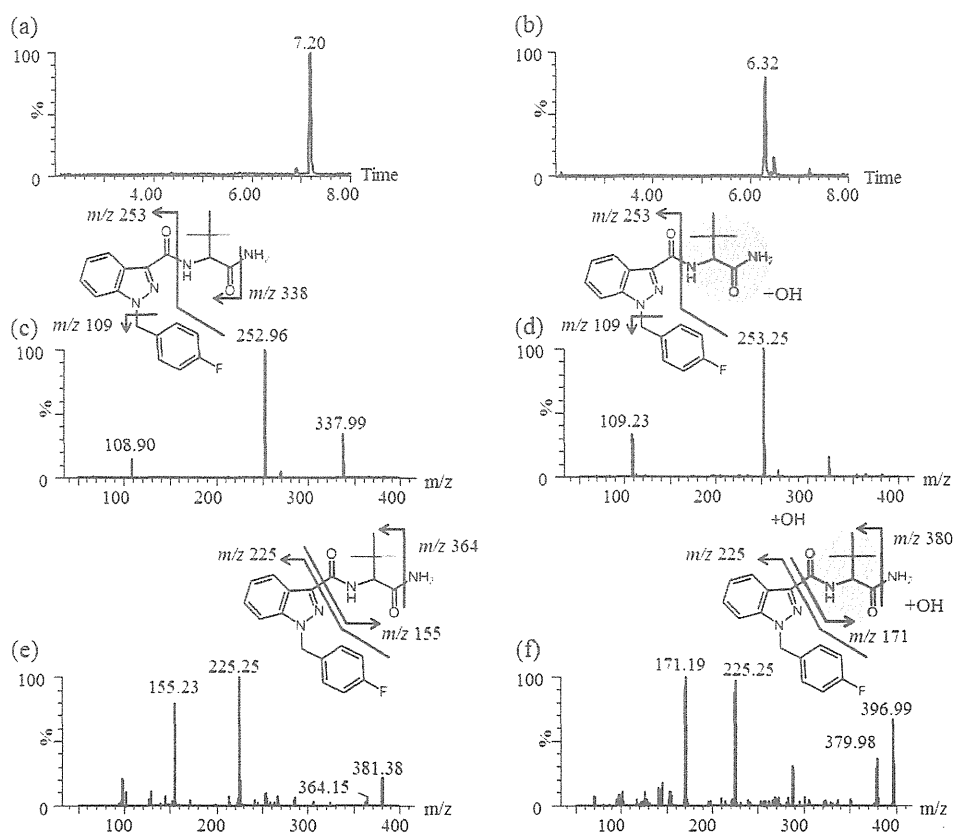


Figure 2. LC/MS analysis of ADB-FUBINACA, and its metabolites by liver microsomes. (a) Selected ion chromatogram (SIC) of the $[M + H]^+$ ion at m/z 383; (b) SIC of the $[M + O + H]^+$ ion at m/z 399; (c) MS/MS product ion spectrum of m/z 383 from the parent drug peak at 7.20 min (positive ion mode); (d) MS/MS product ion spectrum of m/z 399 from the metabolite peak at 6.32 min (positive ion mode); (e) MS/MS product ion spectrum of the $[M - H]^-$ precursor ion at m/z 381 from the peak at 7.20 min (negative ion mode); and (f) MS/MS product ion spectrum of the $[M + O - H]^-$ precursor ion at m/z 397 from the metabolite peak at 6.32 min (negative ion mode).

Identification of metabolites of indoleacetic acid esters (QUPIC and 5F-QUPIC)

The authentic indoleacetic acids, 1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid and 1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indole-3-carboxylic acid, dissolved in DMSO (5 mM), were diluted to 0.5 μ M with the mobile phase. Aliquots of 2 μ L of the solutions (corresponding to 1 pmol) were then analyzed by LC/ESI-MS/MS. The results (chromatographic retention times and MS/MS product ion spectra) were compared with those for the metabolites produced from the reactions of the microsomes.

Results and discussion

The identification of the metabolites derived from ADB-FUBINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA, QUPIC, 5F-QUPIC and α -PVT (Fig. 1) was carried out by comparison of the MS data, TICs, selected ion chromatograms (SICs) and MS/MS product ion spectra, before and after the metabolism reaction by the human liver microsomes.

Metabolites of the drugs without the addition of the microsomes were not identified in all the chromatograms of the tested drugs. Therefore, the newly appeared compounds were probably caused by the action of the CYP enzymes. The rough

yields of the metabolites, calculated from the ratios of intensity of each metabolite and total intensities of parent drug and the metabolites after the microsome treatment, are shown in Table 1.

Figure 2 shows the ESI-MS results obtained for ADB-FUBINACA. Based on the TICs of the parent drug solution, the metabolism reaction solution and the blank solution without parent drug, an oxidation reaction seemed to occur. Figure 2 (a and b) shows the SICs of m/z 383 ion corresponding to the $[M+H]^+$ ion of parent drug, and m/z 399 corresponding to the $[M+H]^+$ ion of the hydroxyl form. The SICs suggest that the peaks at 7.20 and 6.32 min are ADB-FUBINACA and the oxidation metabolite. To identify the hydroxylation position, the MS/MS product ion spectra of m/z 383 and m/z 399 from these peaks were acquired and the results are shown in Fig. 2 (c and d). Based on the product ion spectra obtained for the parent drug and the metabolites, the hydroxylation seems to occur on the *N*-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan) moiety, as predicted by the MetaboLynx software. The existence of a hydroxylated metabolite was also supported by the product ion spectrum of the $[M-H]^-$ precursor ion at m/z 397 in negative ion mode (Fig. 2f). A change of the product ions in

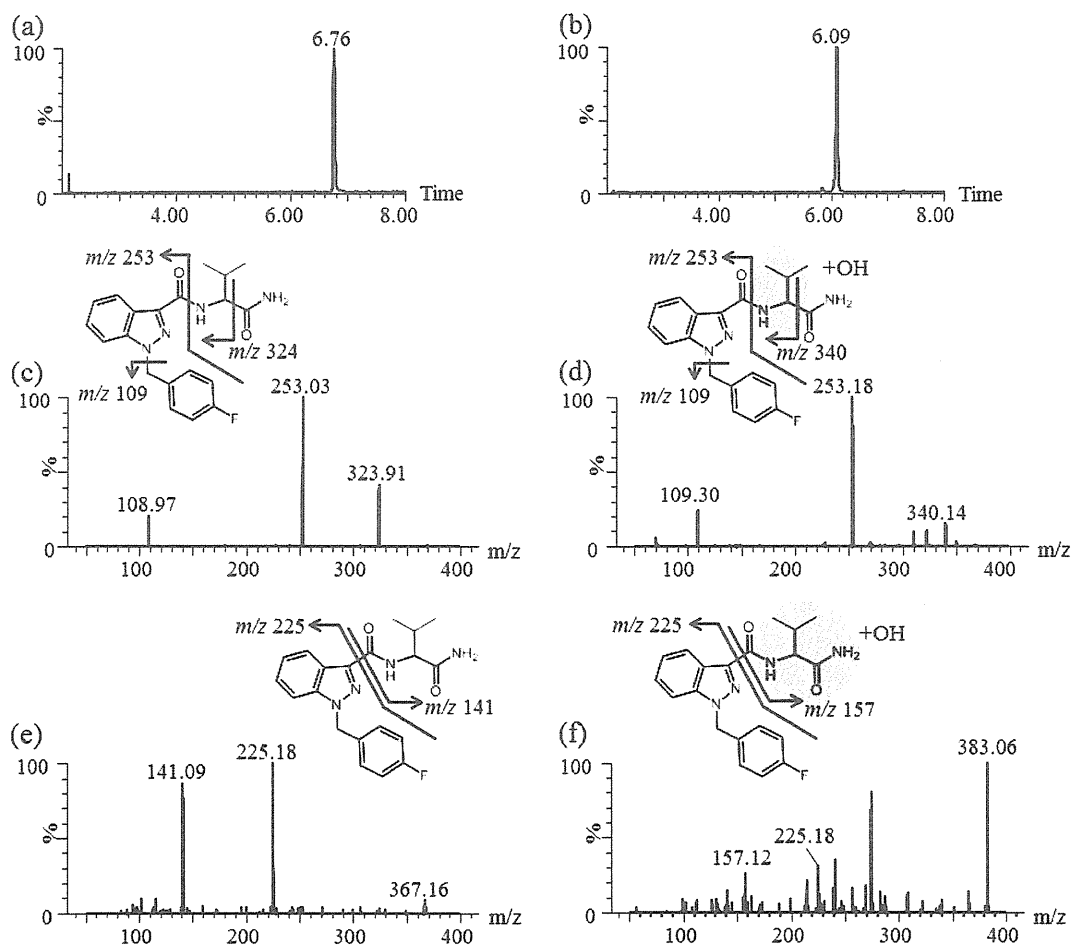


Figure 3. LC/MS analysis of AB-FUBINACA, and its metabolites by liver microsomes. (a) SIC of the $[M+H]^+$ ion at m/z 369; (b) SIC of the $[M+O+H]^+$ ion at m/z 385; (c) MS/MS product ion spectrum of m/z 369 from the parent drug peak at 6.76 min (positive ion mode); (d) MS/MS product ion spectrum of the $[M+O+H]^+$ ion at m/z 385 from the metabolite peak at 6.09 min (positive ion mode); (e) MS/MS product ion spectrum of the $[M-H]^-$ ion at m/z 367 from the parent drug peak at 6.76 min (negative ion mode); and (f) MS/MS product ion spectrum of the $[M+O-H]^-$ ion at m/z 383 from the metabolite peak at 6.09 min (negative ion mode).

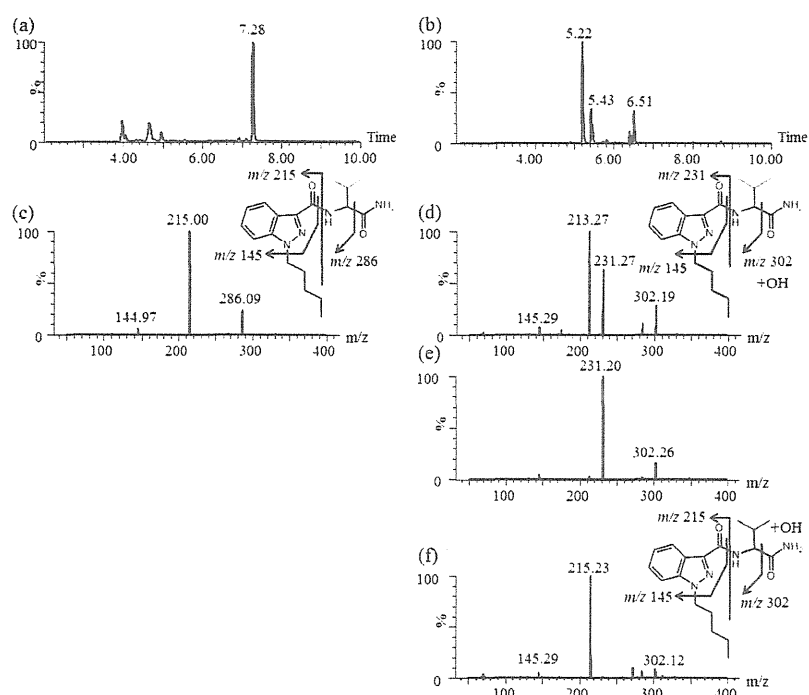


Figure 4. LC/MS analysis of AB-PINACA, and its metabolites by liver microsomes. (a) SIC of the $[M + H]^+$ ion at m/z 331; (b) SIC of the $[M + O + H]^+$ ion at m/z 347; (c) MS/MS product ion spectrum of m/z 331 from the parent drug peak at 7.28 min (positive ion mode); (d) MS/MS product ion spectrum of m/z 347 from the metabolite peak at 5.22 min (positive ion mode); (e) MS/MS product ion spectrum of the ion at m/z 347 from the metabolite peak at 5.43 min (positive ion mode); and (f) MS/MS product ion spectrum of the ion at m/z 347 from the metabolite peak at 6.51 min (positive ion mode).

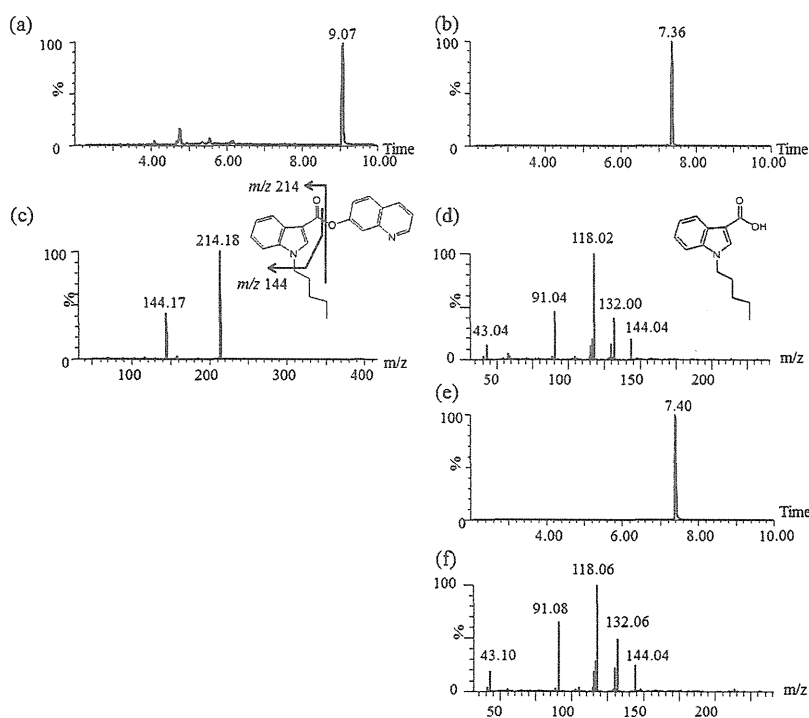


Figure 5. LC/MS analysis of QUPIIC, and its metabolites by liver microsomes. (a) SIC of the $[M + H]^+$ ion at m/z 359; (b) SIC of the $[M - C_9H_5N + H]^+$ ion at m/z 232; (c) MS/MS product ion spectrum of m/z 359 from the parent drug peak at 9.07 min (positive ion mode); (d) MS/MS product ion spectrum of m/z 232 from the metabolite peak at 7.36 min (positive ion mode); (e) SIC of m/z 232 of the authentic metabolite compound; and (f) MS/MS product ion spectrum of m/z 232 from the authentic metabolite compound at 7.40 min (positive ion mode).

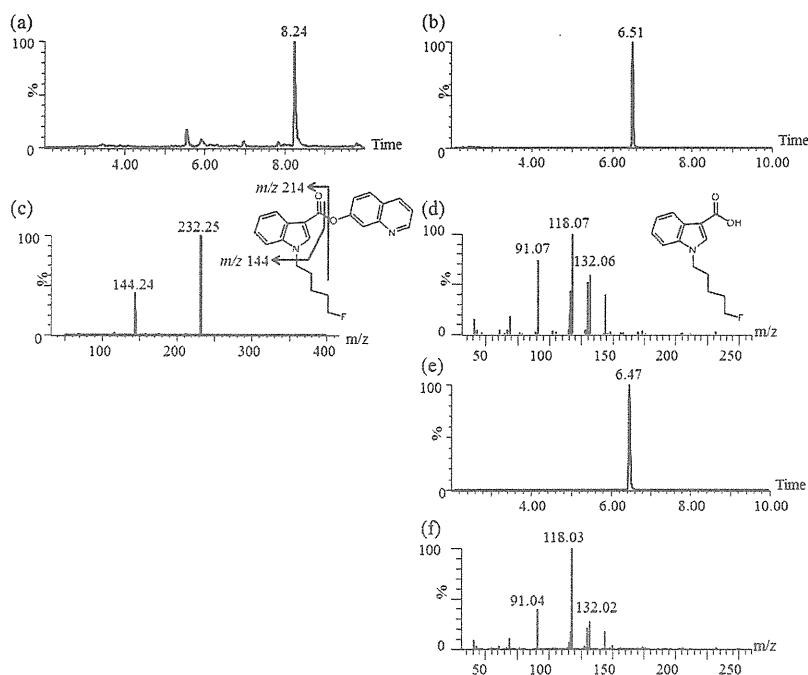


Figure 6. LC/MS analysis of 5 F-QUPIC, and its metabolites by liver microsomes. (a) SIC of the $[M + H]^+$ ion at m/z 377; (b) SIC of the $[M - C_9H_5N + H]^+$ ion at m/z 250; (c) MS/MS product ion spectrum of m/z 377 from the parent drug peak at 8.24 min (positive ion mode); (d) MS/MS product ion spectrum of m/z 250 from the metabolite peak at 6.51 min (positive ion mode); (e) SIC of m/z 250 from the authentic metabolite compound; and (f) MS/MS product ion spectrum of m/z 250 from the authentic metabolite compound at 6.47 min (positive ion mode).

negative ion mode from m/z 364 and m/z 155 in the parent drug (Fig. 2e) to m/z 380 and m/z 171 in the metabolite at 6.32 min (16 m/z units increase; Fig. 2f) was also found. Furthermore, the appearance of ions at m/z 253 (positive ion mode) and m/z 225 (negative ion mode) by the product ion spectra of the metabolite (Figs. 2d and f) suggests that the hydroxylation does not occur in the fluorobenzyl-indazole moiety but in *N*-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan) moiety. However, the exact hydroxylation position is not obvious because we do not have the authentic compound for comparison.

Similar results were obtained from the metabolism reaction of AB-FUBINACA. Figure 3(a and b) show the SICs corresponding to the parent drug and the hydroxyl metabolite, while Fig. 3(c and d) shows the product ion spectra (positive ion mode) of the $[M + H]^+$ ions at m/z 369 from the peak at 6.76 min (corresponding to the parent drug) and m/z 385 from the peak at 6.09 min (corresponding to the metabolite), respectively. These results show that the peak at 6.09 min is the hydroxyl metabolite. Furthermore, the MS/MS product ion spectra suggest that the hydroxylation occurred on the *N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan) moiety. The prediction was supported by the results of the product ion spectra of the $[M - H]^-$ ions in negative ion mode, as shown in Fig. 3(e and f). Based on the results obtained for ADB-FUBINACA and AB-FUBINACA, the oxidation reaction does not easily occur on the aromatic ring, but predominantly proceeds on the aliphatic carbon chain or the nitrogen atom.

AB-PINACA, which has a structure similar to those of ADB-FUBINACA and AB-FUBINACA, was also metabolized by the microsomes. As shown in Fig. 4, the main metabolite eluted at 5.22 min and minor metabolites at 5.43 and 6.51 min. Judging from the MS/MS product ion spectrum of the $[M + H]^+$ ion at m/z 347 shown in Fig. 4(f), the metabolite at 6.51 min seems to be similar to those produced from

ADB-FUBINACA and AB-FUBINACA, which are hydroxylated on the *N*-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan) moiety. In contrast, the product ion spectra of the other metabolites at 5.22 and 5.43 min suggest that these AB-PINACA metabolites have different hydroxylation positions from those of the ADB-FUBINACA and AB-FUBINACA metabolites. From the MS/MS product ion spectra of the $[M + H]^+$ ions at m/z 347 from the peaks at 5.22 and 5.43 min (Fig. 4d and e), the hydroxylation seems to occur on the 1-pentyl carbon chain of AB-PINACA, because a product ion at m/z 231 appears in the spectra (16 m/z units increase from m/z 215 in Fig. 4c and f). Similar hydroxylation on an alkyl carbon was reported for a series of aminoalkylindole synthetic cannabinoids (e.g. JWH-018), and various hydroxylated metabolites (e.g. pentyl ω -OH and ω -1-OH metabolites) were detected in urine samples (Wohlfarth et al., 2013; Moran et al., 2011; Chimalakonda et al., 2011).

The metabolism of QUPIC and 5 F-QUPIC, which have a quinolinol ester structure, was also tested. Figures 5 and 6 show the SICs of the parent drugs and the metabolites for QUPIC and 5 F-QUPIC, respectively. The compounds detected as the peaks at 7.36 min in Fig. 5(b) and 6.51 min in Fig. 6(b) seemed to be cleavage metabolites possessing an indoleacetic acid structure. Their structures were assigned by comparison of the SICs and the MS/MS product ion spectra with those of authentic compounds (Figs 5e, f and 6e, f). However, the opposite cleavage compound, 8-quinolinol, could not be identified on the chromatograms. Although the MetaboLynx software also suggested that a metabolite could be formed by replacement of the fluorine atom by a hydroxyl group, the corresponding peak did not appear in the chromatogram of the reaction solution of 5 F-QUPIC.

Finally, α -PVT, which has a unique structure, was metabolized by the liver microsomes. Figures 7(a and b) shows the SICs of the parent drug and the oxidation metabolites. Because the masses

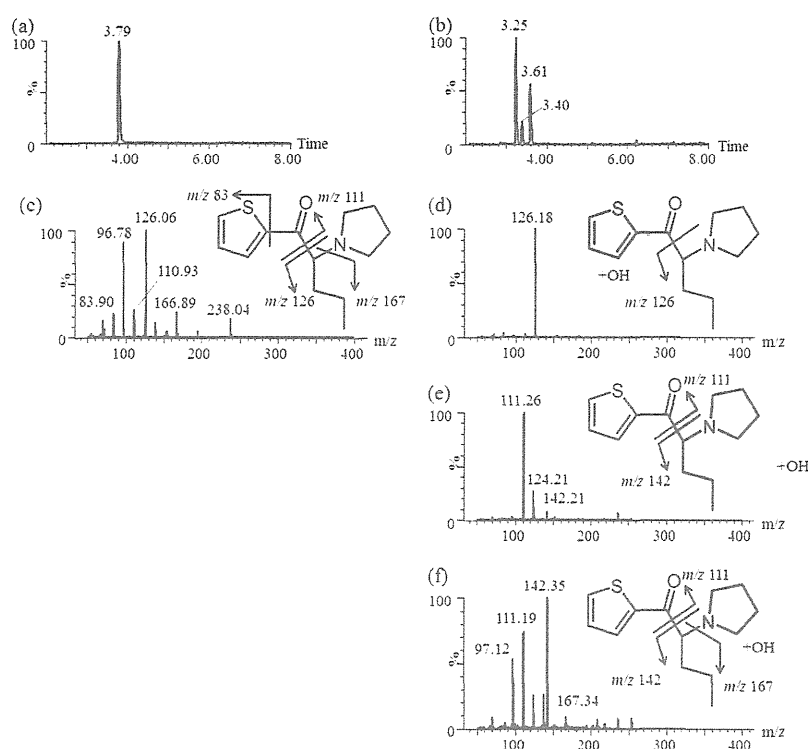


Figure 7. LC/MS analysis of α -PVT, and its metabolites by liver microsomes. (a) SIC of the $[M+H]^+$ ion at m/z 238; (b) SIC of the $[M+O+H]^+$ ion at m/z 254; (c) MS/MS product ion spectrum of m/z 238 from the parent drug peak at 3.79 min (positive ion mode); (d) MS/MS product ion spectrum of m/z 254 from the metabolite peak at 3.25 min (positive ion mode); (e) MS/MS product ion spectrum of m/z 254 from the metabolite peak at 3.40 min (positive ion mode); and (f) MS/MS product ion spectrum of m/z 254 from the metabolite peak at 3.61 min (positive ion mode).

of the $[M+H]^+$ ions of the metabolites increase by 16 m/z units from that of the parent drug (m/z 254 vs m/z 238), several hydroxyl metabolites seem to be produced by the treatment. To identify the hydroxylation position, MS/MS product ion spectra of the $[M+H]^+$ ions at m/z 238 of the parent drug that appeared at 3.79 min and at m/z 254 from the metabolite peaks at 3.25, 3.40 and 3.61 min were obtained. The MS/MS spectrum from the parent drug is shown in Fig. 7(c), and Fig. 7(d–f) shows the spectra of the hydroxylated metabolites. By inspection of the spectra shown in Fig. 7(c, e and f), it can be seen the product ions at m/z 142, 16 m/z units higher than the ion at m/z 126 obtained for the parent drug (Fig. 7c), appeared in the MS/MS spectra of the metabolites shown in Figs. 7(e and f). The product ion at m/z 167 was observed both in the spectrum from the metabolite peak at 3.61 min (Fig. 7f) and in that of the parent drug (Fig. 7c). Therefore, the peak at 3.61 min seemed to be the metabolite formed by oxidation of the pyrrolidine moiety. On the other hand, the ion m/z 167 was not found in the MS/MS spectrum of the $[M+H]^+$ ion at m/z 254 from the metabolite peak at 3.40 min, whereas the m/z 142 ion was observed (Fig. 7e). Therefore, the metabolite at 3.40 min seems to be hydroxylated on the pyrrolidinoalkyl moiety. The metabolite at 3.25 min was predicted to be formed by oxidation of the thiophene ring, because the m/z 142 ion was not present in the MS/MS spectrum of its $[M+H]^+$ ion at m/z 254 (Fig. 7d). The production of various metabolites has previously been identified in pyrrolidinophenone-type drugs, viz. methylenedioxy-pyvalerone, in rat and human urine (Markus *et al.*, 2010). Thus, many metabolites of α -PVT seem to appear in the urine of drug users, and the confirmation of the illicit drug use might be difficult.

Conclusion

The metabolism of the cannabimimetic ADB-FUBINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA, QUPIC and 5F-QUPIC, which have indole, indazole and quinolinol ester structures, were investigated using human liver microsomes and UPLC/ESI-MS/MS. The metabolism study of a stimulant thiophene analog, α -PVT, was also carried out by the proposed procedure. Since the present procedure is based upon the CYP superfamily enzymes in the microsomes, oxidation was the dominant process in ADB-FUBINACA, AB-FUBINACA and AB-PINACA. However, QUPIC and 5F-QUPIC, which have the quinolinol ester structure, predominantly underwent a cleavage reaction to produce indoleacetic acid type metabolites. In contrast, α -PVT underwent complicated metabolism reactions when exposed to the microsomal enzymes. Therefore, several metabolites of α -PVT were formed, where oxidation had occurred in various positions.

The predicted metabolites of the six illicit drugs were not in conflict with the results predicted by the MetaboLynx software. The MetaboLynx software predicted the structure of the metabolite by matching of the data obtained from the chromatogram and mass spectra of the metabolite(s) and the parent compound. The software seems to be useful for confirmation of whether the results obtained from the metabolism reaction are reliable. However, authentic compounds are required for the actual structural determination of the metabolites.

Because the present method using the human liver microsomal fraction is simple and easy, the determination of metabolites is possible using a small quantity of the various drugs. This technology using human liver microsome seems to provide a new approach

for the prediction of the metabolites of new illicit drugs in human users. Furthermore, confirmation of drug abuse seems to be possible, if the predicted metabolite(s) are really detected in biological specimens, such as plasma, urine and hair. Thus, a further metabolism study is underway in our laboratory.

Acknowledgments

This work was supported in part by a Health and Labour Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Conflict of interest

There are no financial or other relationships that could lead to a conflict of interest.

References

- Chimalakonda KC, Moran CL, Kennedy PD, Endres GW, Uzieblo A, Dobrowolski PJ, Fifer EK, Lapoint J, Nelson LS, Hoffman RS, James LP, Radomska-Pandya A and Moran JH. Solid-phase extraction and quantitative measurement of omega and omega-1 metabolites of JWH-018 and JWH-073 in human urine. *Analytical Chemistry* 2011; **83**: 6381–6388.
- Chiu YC, Chou SH, Liu JT and Lin CH. The bioactivity of 2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2) and its detection in rat urine by capillary electrophoresis combined with an on-line sample concentration technique. *Journal of Chromatography B* 2004; **811**: 127–133.
- Doi K, Miyazawa M, Fujii H and Kojima T. The analysis of the chemical drugs among structural isomer. *Yakugaku Zasshi* 2006; **126**: 815–823.
- Frison G, Tedeschi L, Favretto D, Reheman A and Ferrara SD. Gas chromatography/mass spectrometry determination of amphetamine-related drugs and ephedrines in plasma, urine and hair samples after derivatization with 2,2,2-trichloroethyl chloroformate. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005; **19**: 919–927.
- Inagaki S, Makino H, Fukushima T, Min JZ and Toyo'oka T. Rapid detection of ketamine and norketamine in rat hair using micropulverized extraction and ultra-performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. *Biomedical Chromatography* 2009; **23**: 1245–1250.
- Inagaki S, Hirashima H, Taniguchi S, Higashi T, Min JZ, Kikura-Hanajiri R, Goda Y and Toyo'oka T. Rapid enantiomeric separation and simultaneous determination of phenethylamines by ultra high performance liquid chromatography with fluorescence and mass spectrometric detection: application to the analysis of illicit drugs distributed in the Japanese market and biological samples. *Drug Testing and Analysis* 2012; **4**: 1001–1008.
- Kikura-Hanajiri R, Hayashi M, Saisho K and Goda Y. Simultaneous determination of nineteen hallucinogenic tryptamines/beta-calbolines and phenethylamines using gas chromatography–mass spectrometry and liquid chromatography–electrospray ionisation–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 2005; **825**: 29–37.
- Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M and Goda Y. Changes in the prevalence of synthetic cannabinoids and cathinone derivatives in Japan. *Forensic Toxicology* 2013a; **31**: 44–53.
- Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Ogata J and Goda Y. Prevalence of new designer drugs and their legal status in Japan. (In Japanese with English abstract). *Yakugaku Zasshi* 2013b; **133**: 31–40.
- Kneisel S, Bisel P, Brecht V, Broecker S, Müller M and Auwärter V. Identification of the cannabimimetic AM-1220 and its azepane isomer (*N*-methylazepan-3-yl)-3-(1-naphthoyl)indole in a research chemical and several herbal mixtures. *Forensic Toxicology* 2012; **30**: 126–134.
- Markus RM, Peng D, Schuster F and Maurer HH. Studies on the metabolism of the α -pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC–MS and LC–high-resolution MS and its detectability in urine by GC–MS. *Journal of Mass Spectrometry* 2010; **45**: 1426–1442.
- Markus RM, Vollmar C, Schwaninger AE, Wolf E and Maurer HH. New cathinone-derived designer drugs 3-bromomethcathinone and 3-fluoromethcathinone: studies on their metabolism in rat urine and human liver microsomes using GC–MS and LC–high resolution MS and their detectability in urine. *Journal of Mass Spectrometry* 2012; **47**: 253–262.
- Matsumoto T, Kikura-Hanajiri R, Kamakura H, Kuwahara N and Goda Y. Identification of *N*-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenyl) butan-2-amine, distributed as MBDB. *Journal of Health Science* 2005; **52**: 805–810.
- Min JZ, Shimizu Y, Toyo'oka T, Inagaki S, Kikura-Hanajiri R and Goda Y. Simultaneous determination of 11 designated hallucinogenic phenethylamines by ultra-fast liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B* 2008; **873**: 187–194.
- Min JZ, Yamashita K, Toyo'oka T, Inagaki S, Higashi T, Kikura-Hanajiri R and Goda Y. Simultaneous and group determination methods for designated substances by HPLC with multi-channel electrochemical detection and their application to real samples. *Biomedical Chromatography* 2010; **24**: 1287–1299.
- Moran CL, Le V, Chimalakonda KC, Smedley AL, Lackey FD, Owen SN, Kennedy PD, Endres GW, Ciske FL, Kramer JB, Kornilov AM, Bratton LD, Dobrowolski PJ, Wessinger WD, Fantegrossi WE, Prather PL, James LP, Radomska-Pandya A and Moran JH. Quantitative measurement of JWH-018 and JWH-073 metabolites excreted in human urine. *Analytical Chemistry* 2011; **83**: 4228–4236.
- Nakajima J, Takahashi M, Seto T, Yoshida M, Kanai C, Suzuki J and Hamano T. Identification and quantitation of two new naphthoylindole drugs-of-abuse, (1-(5-hydroxypentyl)-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone (AM-2202) and (1-(4-pentyl)-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone, with other synthetic cannabinoids in unregulated 'herbal' products circulated in the Tokyo area. *Forensic Toxicology* 2012; **30**: 33–44.
- Nakamura S, Wada M, Crabtree BL, Reeves PM, Montgomery JH, Byrd HJ, Harada S, Kuroda N and Nakashima K. A sensitive semi-micro column HPLC method with peroxyoxalate chemiluminescence detection and column switching for determination of MDMA-related compounds in hair. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2007; **387**: 1983–1990.
- Staack RF and Maurer HH. Metabolism of designer drugs of abuse. *Current Drug Metabolism* 2005; **6**: 259–274.
- Theobald DS, Staack RF, Puetz M and Maurer HH. New designer drug 2,5-dimethoxy-4-ethylthio-beta-phenethylamine (2C-T-2): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry* 2005; **40**: 1157–1172.
- Tiller PR, Yu S, Castro-Perez J, Fillgrove KL and Baillie TA. High-throughput, accurate mass liquid chromatography/tandem mass spectrometry on a quadrupole time-of-flight system as a 'first-line' approach for metabolite identification studies. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2008; **22**: 1053–1061.
- Tomita M, Nakashima MN, Wada M and Nakashima K. A simple and sensitive HPLC–fluorescence method for quantification of MDMA and MDA in blood with 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)benzoyl chloride (DIB-Cl) as a label. *Biomedical Chromatography* 2006; **20**: 1380–1385.
- Uchiyama N, Miyazawa N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R and Goda Y. Analysis of newly distributed designer drugs detected in the products purchased in fiscal year 2008. *Yakugaku Zasshi* 2010; **130**: 263–270.
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R and Goda Y. Identification and quantitation 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 Toxicology* 2011; **29**: 25–37.
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R and Goda Y. Identification of two new-type synthetic cannabinoids, *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA) and *N*-(1-adamantyl)-1-pentyl-1H-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 Toxicology* 2012a; **30**: 114–125.
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R and Goda Y. URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Science International* 2012b; **227**: 21–32.
- Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R and 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 α -PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicology* 2013; **31**: 223–240.
- Wohlfarth A, Scheidweiler KB, Chen X, Liu H and Huestis A. Qualitative confirmation of 9 synthetic cannabinoids and 20 metabolites in human urine using LC-MS/MS and library search. *Analytical Chemistry* 2013; **85**: 3730–3738.
- Zaitsu K, Katagi M, Tatsuno M, Sato T, Tsuchihashi H and Suzuki K. Recently abused β -keto derivatives of 3,4-methylenedioxyphenylalkylamines: a review of their metabolisms and toxicological analysis. *Forensic Toxicology* 2011; **29**: 73–84.

10 最後 に

この数年の取組で、脱法ドラッグ対策はかなり進みました。しかし、まだまだ課題が残されています。今は、重要課題に的を絞って対策を集中し、具体的な成果を上げていく段階を迎えていると思います。

「販売店がここまで削減された」「乱用者による事件や事故が減少した」「救急搬送数が減った」などといった具体的な成果の報告は、脱法ドラッグ市場の更なる縮小につながるはず

末端乱用者の摘発だけでは、
脱法ドラッグ問題は解決しない

この春から、薬事法の改正によって、指定薬物の乱用行為も取締りの対象になりました。これによって、取締り成果が大きく向上すると期待する向きもあるようですが、しかし、末端乱用者の摘発だけでは脱法ドラッグ問題は解決しません。総合的な取組が問われているのです。

脱法ドラッグ対策の現状

販売店削減 （指定薬物の販売店削減率）	消費者対策 （指定薬物の乱用者削減率）	規制緩和 （指定薬物の流通実態変化）
脱法ドラッグの取締り 指定薬物の取締り 指定薬物の取締り 指定薬物の取締り	広範囲による取締り 指定薬物の取締り 指定薬物の取締り 指定薬物の取締り	流通実態の把握 指定薬物の輸入 指定薬物の輸入 指定薬物の輸入
指定薬物の減少 2012年3月～2013年3月 2013年12月～2015年3月 2015年9月～2016年3月	乱用者増に歯止め 救急搬送の減少 若年使用者が減少か	規制緩和の迅速化 1900以上の成分を規制
販売する販売店 インターネット販売 電子処方箋 登録販売者、名刺変更	消費者教育への対応 指定薬物の取締り 指定薬物の取締り	薬物の取引手帳 指定薬物の取締り 指定薬物の取締り 指定薬物の取締り

— 211 —

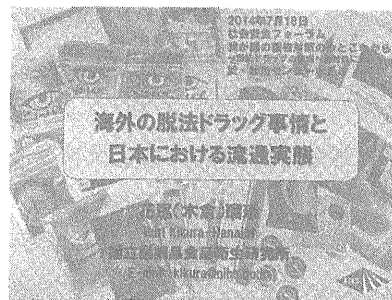
【基調講演③】

海外の脱法ドラッグ事情と日本における流通実態

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部第3室長
花尻 瑠理

はじめに

はじめに、本日お話しする機会を下さった警察政策研究センターの関係各位に感謝申し上げます。



本日の内容
1. 脱法ドラッグと指定薬物制度
2. 国立衛研における脱法ドラッグに対する取り組み—流通実態変化調査結果—
3. 海外の脱法ドラッグ規制状況
4. 情報の共有化—脱法ドラッグのデータベースについて—

本日は、薬物を取り扱う研究者の立場から、最初に脱法ドラッグと指定薬物制度について、次に国内における脱法ドラッグの流通実態変化の調査結果について、そして海外の脱法ドラッグの規制状況について、最後に情報の共有化として脱法ドラッグのデータベース—どのような形で情報を発信するべきか—について、それぞれ簡単にお話ししていきたいと思います。

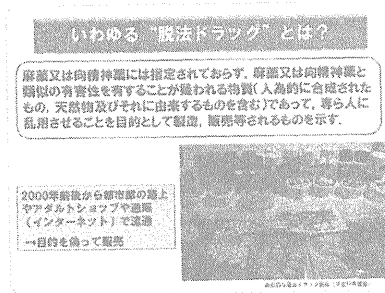
— 211 —

1 脱法ドラッグと指定薬物制度

最初に、脱法ドラッグと指定薬物制度ですが、小森先生が詳しくお話しくださったので、要点のみ絞ってお話ししていくこととします。

(1) いわゆる「脱法ドラッグ」とは？

いわゆる「脱法ドラッグ」「合法ドラッグ」と呼ばれていたものに関しては、1990年代後半くらいから、覚醒剤や麻薬に作用は似ているものの、実際には規制されていない薬物を含む様々な製品が、都市部の路上で——例えば、渋谷や新宿を歩

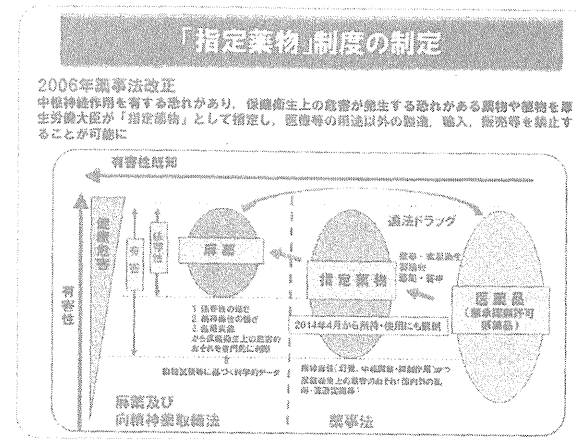


くと堂々と机が並べられていて——売られていた時代が続いていました。この写真はその当時の製品でして、今とは少し形状が異なっていますが、基本的には今と同じような形態で売られていました。

当時、どういう薬物が流行していたのかと言いますと、まずはフェネチルアミン系化合物、すなわち覚醒剤と基本構造が似ていて興奮性又は幻覚性を有する化合物群がありました。次に、いわゆるマジック・マッシュルームと呼ばれた幻覚性キノコの活性成分と基本構造が似ている——憶えている方もおられるかもしれませんが——「フォクシー」と呼ばれ流行が問題となった化合物などを含むグループがありました。さらに、ピペラジン類と呼ばれる興奮系の化合物群や、「RUSH」などと呼ばれる亜硝酸エステル類などがありました。

また、同時に、向精神活性成分を含む植物であるサルビア、クラートン、又はサボテンなどが、この時期に広く流通しています。先ほど小森先生がおっしゃったように、この時期には、高校生などが簡単にこれらの製品を買ってしまうという指摘や、この種の化合物が関連した殺人事件も起きてしまったことなども大きく報道されました。

(2) 「指定薬物」制度の制定

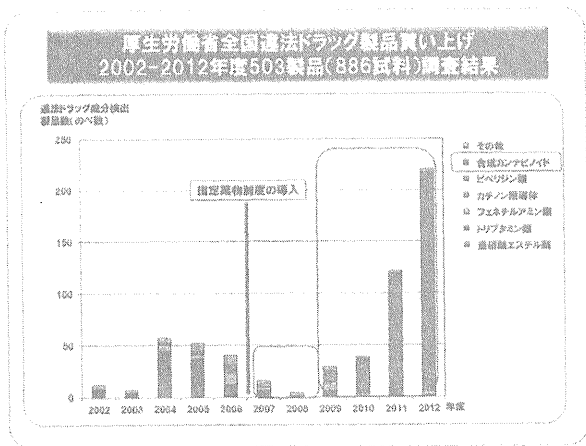


こうしたことから2006年に薬事法が改正され、指定薬物制度ができました。麻薬に指定するには科学的な実験データが必要ですが、それらのデータを取得するには時間がかかってしまうことから、まずは流通を止めることを目的として、薬事法の中に「指定薬物」というカテゴリーを設け、中枢神経系へ影響を及ぼすおそれが認められた段階で規制していくことになりました。なお、指定薬物に関しては、先ほどお話があったとおり、今年4月から所持・使用も罰則が加えられることになっています。

(3) 厚生労働省全国違法ドラッグ製品買い上げ2002-2012年度503製品(886試料)調査結果

この図(次頁)は、横軸に年度、縦軸に脱法ドラッグ成分が検出された製品数を示しています。2002年から2012年の間に厚生労働省が全国の都道府県に買い上げを依頼し、国立衛研(国立医薬品食品衛生研究所)においてそれら買い上げ製品中の含有成分を分析した結果が示されており、縦軸が大きい年ほど、多くの脱法ドラッグ成分が検出されていることを意味します。

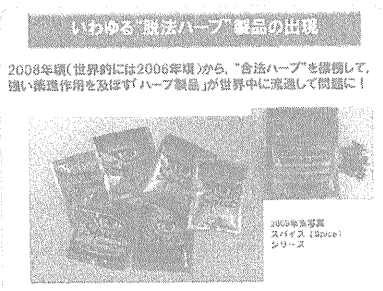
2007年4月に指定薬物制度が導入された直後には、実際に国立衛研に送られてくる製品も少なくなり、検出される化合物もかなり少なくなったことが分かります。私どもも、指定薬物制度の効果が出て、少しは楽になる



かと思っていたのですが、2009年頃から、グラフの中で、合成カンナビノイドを示す部分が急速に伸びてきました。合成カンナビノイドなどを添加したハーブ系の脱法ドラッグ製品の出現により、再び脱法ドラッグ問題が大きくなっていったことがお分かりいただけると思います。

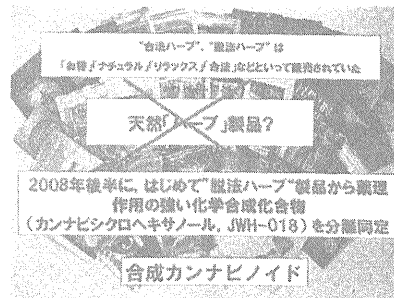
(4) いわゆる“脱法ハーブ”製品の出現

では、脱法ドラッグ製品とはどういうものか。ここにある写真は、いわゆる「脱法ハーブ」と呼ばれる製品の一番初期の頃のもので、「Spice」と呼ばれて世界的に流通し、問題となったものですが、世界的には2006年頃から、日本においては2008年頃から主に出回っていました。



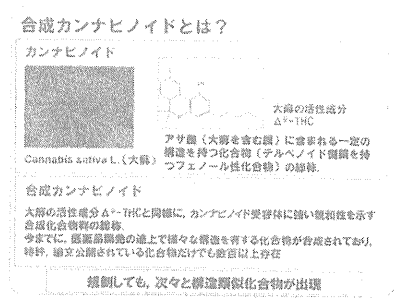
当時、こうした製品は、海外でも天然ハーブとして売られていました。私たちが分析はしたのですが、今までの乱用薬物で見られるような化合物が検出されなかったため、なぜこれが流通しているのか分かりませんでした。本当に、何らかの向精神活性を有するような成分を含有する植物の製品なのかと思っていました。

しかし、2008年頃、このSpiceと呼ばれる製品が大量に日本に入ってきました。流通するにはやはり何か理由があるのではないかとということで、この製品の成分を一つ一つ丁寧に薬理活性も含めて分析していったところ、初めて脱法ハーブ製品から薬理作用の非常に強い化学合成物質である2種類の合成カンナビノイドを分離同定したのです。これが、日本における合成カンナビノイド流通の——流通自体はそれ以前からしてはいましたが——幕開けかと思っています。



(5) 合成カンナビノイドとは？

先ほどから「合成カンナビノイド」と言っていますが、これはどういうものなのか示してみました。「カンナビノイド」というのは、元々、大麻(アサ属)に含まれる一定の構造を持つ化合物群の総称ですが、その中の一つ、大麻の活性成分である



Δ⁹-THCと呼ばれる化合物は、脳に主に存在するカンナビノイド受容体——より詳しく言えば、その中の一つのCBI受容体——に親和性を示します。

このΔ⁹-THCと同様にカンナビノイド受容体に作用を示す化合物は、基本的には鎮静作用や食欲増進作用などがあるために、大手の製薬会社は、医薬品開発の目的で、カンナビノイド受容体に作用するような化合物を次々と合成しました。これに関しては、特許や論文などで数百もの化合物が既に公開されています。これらの化合物の一部が、乱用薬物の市場に出現してしまったというのが、今の脱法ドラッグ問題の一因ではないかと考えられます。これらは候補が何百種類もあるために、規制しても次々と構造類似体が出てきてしまうような状況に陥ってしまっているのです。

(6) 合成カンナビノイド以外にも…

また、合成カンナビノイド以外にも、現在、カチノン誘導体（カチノン系化合物）と呼ばれる化合物群も脱法ドラッグとして国内外で広く流通しています。カチノンとは元々、東アフリカやアラビア半島などに自生するニシキギ科のカートと呼ばれる植物——この植物自体も世界的には乱用されているのですが——その中に含まれる覚醒剤様の興奮作用を示すアミン類の一つです。カチノンと似た構造の化合物は、ハーブ系の脱法ドラッグ製品に含有するのみならず、日本では「アロマリキッド」と呼ばれるような溶液又は粉末としても流通しています。

これらカチノン系化合物に関しても、類似の構造を有する化合物が次々と出現している状態となっています。

(7) 様々な“脱法ドラッグ”製品が登場



合成カンナビノイド以外にも…

カチノン誘導体（カチノン系化合物）

東アフリカやアラビア半島で産の代用嗜好品として利用されるニシキギ科植物 カート (Catha edulis) の活性成分 (覚せい剤様の興奮作用を示す)

カチノンと似た構造の化合物が“脱法ハーブ”に含まれるだけでなく、アロマリキッド（溶液）、粉末として流通（海外では“バスソルト”として流通）

↓

規制しても、次々と構造類似化合物が出現

これは、実際の脱法ドラッグの製品の写真です。乾燥植物細片や液体又は粉末などがあります。昨年は、切手状の1 cm ~ 2 cm角の紙に強い幻覚作用を持つような化合物を染み込ませているような製品の流通も確認しています。

(8) 2012年以降、“脱法ハーブ”による健康被害が続々と報告

2011年後半頃から脱法ハーブによる健康被害が次々と報告されるようになり、自動車の暴走による交通事故も多発しています。脱法ハーブの喫煙などによる健康被害を防ぐために、様々な規制が行われてきました。しか

し、規制を行っても、次々に構造類似化合物に変えて販売するために、いわゆる「流通と規制のイタチごっこ」と呼ばれる状態が続いています。

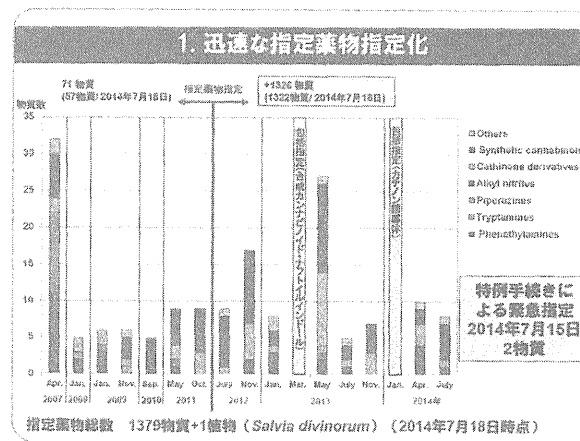
2012年以降、“脱法ハーブ”による健康被害が続々と報告

「お薬」等として販売、大麻取締法の効果を期待して喫煙等により服用、強い中枢興奮作用を示す化合物が多く、呼吸器障害や興奮行動等も出現、「脱法ハーブ」吸煙など違法ドラッグが原因と考えられる投薬過剰や死亡、事例・交通事故例が報告

製品含有化合物を規制しても、次々に構造類似化合物にかえて販売

(9) 迅速な指定薬物指定化

厚生労働省では、このような化合物をどのように規制するか苦心してきましたが、これまでのところ、規制に関して主に三つの方策を採っています。



一つ目は、迅速な指定薬物の指定化です。2007年に指定薬物制度ができてから、2011年までは、年に1回又は2回程度指定薬物部会が開かれ、5年間で71物質が指定薬物として指定されました。2012年度以降は、包括指定も含まれますが、1,326物質が指定薬物として指定されています。また、指定の回数という面でも、2013年（昨年）は5回の指定薬物指定の省令公布が出ています。

また、既に御存じのとおり、本年7月15日には、特例手続きによる緊急指定ということで2物質が指定薬物に加われました。その結果、現在では、1,379物質が指定薬物として規制されています。

成するのですが、構造類似の化合物がたくさん存在するので、それら構造類似化合物の情報も集めた上で分析を行っています。また、何か問題があったときに全国の分析機関に分析用標準品を配ることができるような体制を確立しておく必要がありますので、規制化する以前の段階でそれらの化合物について標準品を確保することも行っています。

得られた結果については、厚生労働省を通じ、指定薬物部会や依存性薬物検討会などの審議に役立つよう情報提供を行っています。また、標準品に関しては、地方衛研や麻取、警察、税関などに対し、依頼があれば交付する状況になっています。

(2) 指定薬物・麻薬指定に関わる監視指導行政への協力

次に、私どもの業務のうち、指定薬物・麻薬指定に関わる監視指導行政への協力に関し、少し宣伝させていただければと思います。

まず、薬物指定前は、先ほども申し上げたとおり、流通実態調査の結果を提出するとともに、各化合物の化学情報や薬理活性情報などの文献調査を行ったり、文献がない場合は自分たちで簡単な実験を行ったりして、それらの結果を提出しています。

そして、薬物の指定薬物指定後においては——ここで必ず問題となるのは、実際にどういう製品がそれら化合物を含有していたかという点です——我々が持っている情報、すなわち新規指定薬物を含有している製品名、他の含有成分、製品写真の一覧等を厚生労働省に提出しています。また、スライドには分析データの提出と書いていますが、これは新しく指定薬物になった化合物の機器分析で得られた測定データを提出し、それが厚生労働省の監麻課（監視指導・麻薬対策課）の課長通知として全国に発出されています。さらに、分析用標準品の調製及び保管を行い、正式に厚生労働省を通じて交付依頼があった場合は、全国の地方衛研や警察などに分与し

指定薬物・麻薬指定に関わる監視指導行政への協力

薬物指定前

- 違法薬物調査結果(流通が問題となっている化合物)の提出
- 対象化合物の化合物情報、薬理活性情報等の文献調査
(薬理活性情報がない場合は薬理試験(受容体結合性、マウスの自発運動薬変化の測定等)の実施) など

薬物指定後

- 含有成分情報(製造名、含有成分、写真)一覧の提出
→厚生労働省のwebで公開
- 分析データの提出
→厚生労働省監視指導麻薬対策課 課長通知として全国に発出
- 分析用標準品の調製及び保管
→厚生労働省を通じて依頼があった場合、全国の地方衛生研究所、警察等に正式に交付
- 全国都道府県衛生研究所を対象とした分析研修会等

ています。そのほか、年に1度、全国の地方衛生研究所を対象とした分析研修会議を開いているところです。

(3) 国立衛研における脱法ドラッグ製品流通実態調査(過去12年間)

脱法ドラッグ製品の流通実態調査について、これまでその結果等をお示ししましたが、次に、こうした実態調査を、国立衛研はどのようなかたちで実施しているのかについてお話しします。

まず一つ目として、厚生労働省が全国の都道府県の薬務課に脱法ドラッグ製品を試買するように依頼した製品について、国立衛研において、含有成分分析をしています。

また、それとは別に、二つ目として、国立衛研で独自にインターネットを通じて試買調査を行っております。この調査では、毎年300から500くらいの製品について、どういう化合物が入っているか、新規にどういう化合物が出現してきたかなどを調査しています。

そのほか、他の公的試験機関から、何らかの化合物が出たが同定し切れないというものに関してFAXや電話等での相談を受けるとともに、実際に製品を送っていただいて正式に分析結果を提出するというをしています。

脱法ドラッグ製品は、今までに大体2,800製品くらい——これは種類が異なる製品数であり、同じロットを必ず複数分析していますから、実際には5,000～6,000以上は分析していることにはなりますが——に関し、分析を行っています。

また、先ほども少しお話した指定薬物の分析用標品については、流通実態のない一部の包括規制範囲内化合物を除いて全て確保しており、2007年度から2013年度、つまり指定薬物制度ができてから、全国の警察や地方衛生研究所にのべ642化合物を正式に交付しています。また、指定薬物だ

国立衛研における脱法ドラッグ製品流通実態調査(過去12年間)

●厚生労働省全国脱法ドラッグ製品試買調査(厚労科調査)に係る分析
全国買上げ 2002年度～2013年度 846製品(867試料)
本省分析依頼等 2002年度～2013年度 144製品

●国立衛研脱法ドラッグインターネット試買調査(厚労科調査等)
～2006年度 89製品+補物149製品(含成分分析/含有を除く)
2009年度～2013年度 1517 製品

●他公的試験機関からの正式な分析依頼
毎年約20製品程度(その他メール、ファックス、電話等での問い合わせ)

脱法ドラッグ製品分析 2013年度までに計2790製品

●指定薬物分析用標品の他公的試験機関への交付
2007年度～2013年度 のべ642化合物

けではなく、未規制化合物ではあっても、事故・事件又は健康被害が報告されたものなどについて対応しています。

こうした調査から得られた我々の知見を少しお話ししますと、例えば合成カンナビノイドについては、最初の2009年から2011年は、ナフトイルインドール構造を有した化合物が主に検出されていました。特に2010年9月から2011年3月においては、検出された化合物の約80%がナフトイルインドールタイプでした。ところが、2012年前後から2013年にかけて、このナフトイルインドール構造に対し包括指定が導入されることがアナウンスされてからは、別の化合物群が新たに出現し始めました。そして、2013年3月に実際にナフトイルインドール構造に対して包括指定が導入されると、これらの化合物は市場から速やかに姿を消し、ナフトイルインドール構造を有する合成カンナビノイドに対しては包括規制が有効であったことが示されました。しかし、一方で、既に包括規制範囲外の化合物が次々と出現する事態が認められています。

(4) なぜ「脱法ドラッグ」は危険なのか？

今までの先生方もおっしゃっていましたが、なぜ「脱法ドラッグ」は危険なのかについて確認したいと思います。

一つ目は、何がどれだけ入っているか分からないということが挙げられます。

医薬品とは違って品質保証がまったくない、つまり脱法ドラッグという製品自体にどのような化合物が入っているか分からない、また同じ製品名でも実際に入っている薬物の種類や量が異なる場合もあります。同じ店で同時に同じ名前の製品を買っても含有成分が違うこともあります。その上、一つの製品の中にたくさんの種類の化合物が入っていることも多くあります。

なぜ「脱法ドラッグ」は危険なのか？

1. 何がどれだけ入っているかわからない(品質保証がない)、何が入っているかわからない。
同じ製品名でも含有薬物の量や種類が異なる場合もある。
薬理作用が異なる複数の薬物が混在。
2. 薬物の薬理作用がわかっていないものが多い。
次々と出現する類似体が思わぬ薬理作用を有する可能性。
不純物(合成副生成物、反応生成物等)の混在。
3. 既存の麻薬よりも活性が強い薬物も存在する。
流通する合成カンナビノイドの多くが、大麻の活性成分よりも強い活性をもつ。

作用の予測が難しい！

我々が分析した中で一番多かったのは、一つの製品中に10種類の化合物が入っていました。必ずしも同じ作用を持つ化合物だけではなく、例えば、興奮作用を持つもの、幻覚作用を持つもの、抑制作用を持つものなど、様々な作用を及ぼす複数の化合物が一つの製品の中に入っている場合もあります。海外の研究者と話をすると、海外では合成カンナビノイド含有製品は合成カンナビノイドだけしか入っておらず、2~3種類の合成カンナビノイドが含まれていることはあっても、それに例えば興奮性のカチノン系化合物と一緒に入るということはないということでした。様々な種類の化合物が複数入っているというのは、日本独特ではないかと考えています。

二つ目は、実際の薬理作用が分かっていないものが多いということが挙げられます。

次々と出現する構造類似化合物に関しては、当初は特許情報に記載されている化合物であることが多かったのですが、その後、少しずつ構造を修飾していくことによって、薬理作用が全く分からないものが出現しています。その上、医薬品とは違って不純物——果たしてそう呼ぶべきか分かりませんが——あるいは合成副生成物、例えば化合物とある化合物が製品調製中に熱を加えて乾燥することによって反応してしまったような、訳の分からないものが検出されることもあるのです。

和田先生のお話にもありましたが、こうしたことを踏まえれば、脱法ドラッグ製品は、実際に人が摂取してどういう作用を及ぼすのか想像できないという、非常に恐ろしいものであると言えます。特に不純物については、急性毒性だけではなく、発がん性などを有する可能性もあるかもしれないことを考えると、とても怖い製品ではないかと考えています。

さらに、三つ目は、既存の麻薬よりも活性が強い薬物も存在するということが挙げられます。

実際、流通している合成カンナビノイドには、実際の大麻の活性成分よりも強い活性、もしくは脳内のカンナビノイド受容体に高い親和性を持つ化合物が多くあります。

合成カンナビノイドは、カンナビノイド受容体、特に脳などに存在する

カンナビノイドCB1受容体という部位に結合することで中枢作用を及ぼすことが知られています。合成カンナビノイドが脱法ドラッグ市場に登場した初期の頃の化合物で現在では麻薬として規制されているJWH-018、我々の調査で2012年に最も検出されたMAM-2201、2013年に最も検出された5F-QUPIC、あるいは今年の1月から2月にかけて最も検出されたFUB-PB-22などを比べてみると、同じ合成カンナビノイドでも、この1、2年間のうちに、カンナビノイド受容体への親和性がより強い化合物が多くなっているような印象を受けています。なお、先日緊急指定された化合物についても、カンナビノイド受容体への親和性が極めて強いことが分かっています。

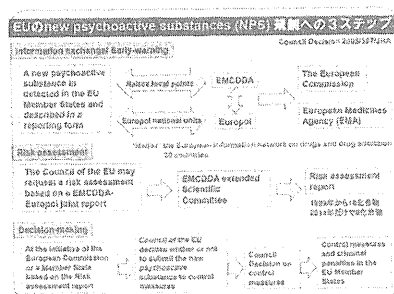
3 海外の脱法ドラッグ規制状況

次に、海外の脱法ドラッグの規制状況について簡単にお話ししたいと思います。

(1) EUにおけるnew psychoactive substances (NPS) 規制への3ステップ

海外の規制状況で最初に御紹介すべきものは、EUにおける規制だと思えます。ヨーロッパにおいては、“New Psychoactive Substances (NPS)”、日本で言うところの脱法ドラッグに相当しますが、これらに関して以前から積極的に情報収集及び規制化への取組を行っています。

具体的な規制手法としては3ステップになります。一つ目のステップとしては、“Early-warning”というシステムを構築しています。EUの加盟国と周辺諸国を合わせた30か国のどこかで何か新しい化合物が検出された



海外の脱法ドラッグ事情と日本における流通実態 143

場合、特定のフォーマットにデータが載せられ、EUの中にあるモニタリングセンターであるEMCDDA¹⁾とEuropolに送られます。また、その情報は、最終的にはEMA²⁾とEUのEuropean Commissionに送られることになっています。こうした情報は年に1回、EMCDDAとEuropolのジョイントレポートとしてまとめられており、この1年間どのような化合物がEUの中で出現したかが分かるようになっています。

二つ目のステップとしては、“Risk assessment”があります。出現した化合物の中で特に流通が激しいあるいは問題になりそうな化合物については、EMCDDAがRisk assessmentをリクエストして、Scientific Committeeでそれぞれの化合物についてRisk assessmentのレポートを発出することになっています。1999年から全部で18化合物がRisk assessmentを終えています。そのうち、2014年度だけで6化合物がまとめられており、このステップは、最近、特に加速化しているのではないかと思います。

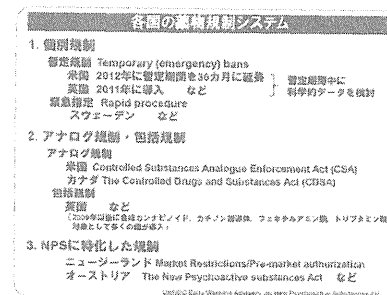
Risk assessmentが済んだ化合物については、最終的にはEUのEuropean Commissionにおいて規制すべきか否かが話し合われ、規制することが決定すると、EU諸国の中で、各国の法律ごとに規制の方法は異なるもの、おしなべて規制化が行われることになっています。

(2) 各国の薬物規制システム

EUの規制についてお話ししましたが、他の国ではどのような規制の方法があるかという点、「個別指定」、「アナログ規制・包括規制」、そして「特化した規制」と、大きく三つに分けられるかと思えます。

まず、個別指定ですが、これは、1個1個の化合物について規制していく方法です。これについては通常の規制の仕方のほかに、暫定規制と緊急指定が有名です。

暫定規制に関して有名なのは米国で、2012年までは18か月を目途に、



暫定的にその化合物を「スケジュールI」——日本で言うところの麻薬に相当——で規制し、その間に有害性に関する情報を集めて、その後も継続的に麻薬として規制すべきか否かを検討していました。しかし、2012年に一度に26化合物を暫定規制するに至り、もはや18か月の間に結論を出すのは無理だということになり、現在は暫定期間を36か月に延ばして運用されています。

また、英国においても2011年に暫定規制を導入しました。それ以前はACMD²⁾という委員会において、薬理活性及びその他データを個別に検討した上で規制をしていました。しかし、それでは間に合わないということで、データがない段階で暫定的に規制し、データは後から加えるという規制の仕方を取り入れています。

緊急指定に関しては、スウェーデンなどが有名です。通常の規制のほかに、危険化合物のカテゴリーを設け、問題がある化合物について直ちに規制を実施するという手法が行われています。

次に、アナログ規制・包括規制に移りますが、この二つは似て非なるものです。包括規制は日本においても取り入れられましたが、元々は英国などが有名で、今までも合成カンナビノイド、カチノン、フェネチルアミン、トリプタミンなどの構造を持つ多くの化合物について、包括的に規制を導入しています。

アナログ規制は、それとは別に、米国やカナダなどで行われているものです。これは、もう既にスケジュール化されている、つまり、既に規制されている化合物と構造及び薬理活性が似ている化合物に対して、規制対象とみなすというもので、その当否は裁判で争われることとなります。このため、例えば、骨格が似ていても類似の薬理活性が証明されていないものに関しては、裁判でアナログとは認められないという大きな問題が出ています。こうしたことから、アナログ規制自体にも賛否両論がありますが、データが揃ったものに関しては、裁判においてスケジュールIに相当するものとして認められた事例もいくつかあります。

そして三つ目は、NPSに特化した規制ということで、ニュージーランド、

オーストリアなどがあります。

(3) NPSに特化した規制

ここでは、ニュージーランドを例に、NPSに特化した規制について簡単にお話します。

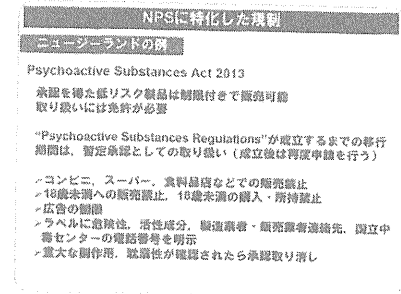
昨年、ニュージーランドでは、突然“Psychoactive substances”——日本で言うところの脱法ドラッグ——に関し、事前に承認を得た低リスクの製品を制限付きで販売可能としました。取扱いには免許を必要とし、その危険性などについてもきちんとして公示することにより、認めるというものです。

しかし、結果から先に申し上げますと、この取組は、低リスクであることを示すためにどのようなデータが必要とされるか等の踏み込んだ内容まで提示されることなく、暫定承認としての取扱いのまま終わりました。

スライドに示しているように、コンビニ、スーパーなどで売ってはいけない、18歳未満へ売ってはいけない、広告を制限する、ラベルに必ずその危険性などを書く、また、重大な副作用や耽溺性などが確認されたら承認を取り消すなどといった制限の下で行われていたのですが、それでも、暫定的とはいえ、当初は事前承認を受ければ販売可能でした。

我々もインターネット上で公開される“product approval”（承認された製品）のリストには注目していましたが、日本やアメリカでは麻薬となっている5F-QUPICという化合物について、50mg/gの製品が暫定承認されていたのを見て、この制度はいかなものかと思った記憶があります。

結局、今年の2014年5月に、当初の方針を変えるような、販売や所持が取締りの対象となる“Psychoactive Substances Amendment Act”が緊急承認されて、今までの暫定承認は全部取り消されました。さすがに無理があったのかと考えています。



(4) NPSに特化したその他の取組

もう一つ、NPSに特化したという意味で、英国のウェールズ地方における取組を御紹介します。

ウェールズ地方では、次から次へと様々な化合物が出現し、なかなか有効的な取締りができないため、薬物使用者から製品を集め、含有成分を分析して、実際の乱用実態を把握しようという取組を行っています。

実際には、自分が使っている製品に何が入っているのか知りたいと考える薬物使用者から製品を送付してもらい、ウェールズ地方の公的機関が委託した大学で分析を行います。そして、例えば、製品中に非常に強い中枢薬理活性を有する化合物が入っていることが判明した場合——これは良くも悪くもハーム・リダクションの考え方ではありますが——危険な化合物なので実際に使う場合には、「毎日使うことはやめよう」「使った後は自動車運転をしてはいけない」「身の安全のために、周りの人に対して使ったことを言うておくように」などというようなアドバイスが付加された形で製品の情報がインターネット上公示される仕組みとなっています。こうした取組については、賛否両論があり、様々なコメントが出ています。

4 情報の共有化 ——脱法ドラッグのデータベースについて——

最後に、情報の共有化についてお話しします。

脱法ドラッグの特性として、新しい化合物が次から次へと出てくるので、一つの機関では全ての化合物について把握することが困難となっています。そこで、各国の機関でデータを共有化することが重要となります。

(1) 海外公的機関における脱法ドラッグ情報発信例

例えば、国連のUNODC¹¹⁾では、“Early Warning Advisory”というシステムをウェブ上で公開しています¹²⁾。登録してアカウントをもらわないと奥のページには入れないのですが、ここでは、各国の規制状況や化合物データなどが取り揃えてあります。また、ヨーロッパのEMCDDAでも、

脱法ドラッグに関する様々な情報を公表しています¹³⁾。ここでは、特にヨーロッパにおける流通状況や取締り情報が詳しく載っています。

(2) 国立衛研「違法ドラッグデータ閲覧システム」

宣伝で申しわけありませんが、私も国立衛研では、「違法ドラッグデータ閲覧システム」を公開しています。これは2014年の3月に公開を始めたもので、指定薬物やその構造類似体、また今後流通が予想される未規制化合物について各分析データ

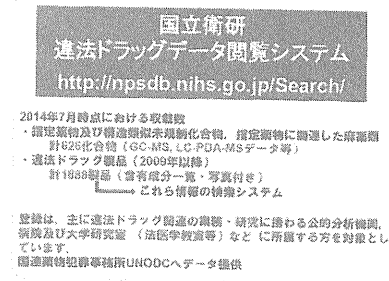
を収載するとともに、実際に流通していた脱法ドラッグ製品中にもどのような化合物が入っているのかが閲覧できるようにしています。

本年7月の時点で、化合物は626種類、脱法ドラッグ製品は1,888製品について情報を公開しています（製品については写真も収載）。登録は公的分析機関、司法機関、薬学や法医学の大学関係者、そして病院関係の方々に限らせていただいておりますが、このデータはUNODCなどにも提供しています。

5 最後 に

脱法ドラッグ問題に対し、私ども研究機関ができることとして、流通に先がけて情報を取得し、何か問題が起こったときに規制機関にその情報を提供し、なおかつ、問題が起こる前に対象化合物の分析用標品を確保しておき、何か問題が起こったときに鑑定作業が問題なく行えるように迅速に配布することなどが考えられますから、そのための体制を整えることが重要であると思います。

先ほど申し上げた国立衛研「違法ドラッグデータ閲覧システム」は、マンパワーの問題でシステムのバージョンアップやデータのアップデートが



遅れてしまうこともあります。また、UNODCにしてもEMCDDAにしても、公的なレポートが出るのは1年にせいぜい数回ですから、どうしても情報が遅れてしまいます。

諸外国の研究機関と連携し、それが非公式であっても——例えば、各国の規制機関に7月に緊急指定された2化合物に関する情報を提供した際、「実は我が国もその化合物については死亡者も出て問題になっている」「最近出現したこの化合物は少しずつ検出頻度が上がっているから今後絶対に広く流通する」というような情報をお互いに交換していたのですが——脱法ドラッグに関する情報を共有していくことが重要と考えており、それが研究者に求められていることだと考えています。

- 1) EMCDDA European Monitoring Centre for Drug and Drug Addictionの略称。
- 2) EMA European Medicines Agencyの略称。
- 3) ACMD Advisory Council on the Misuse of Drugsの略称。
- 4) UNODC United Nations Office on Drugs and Crimeの略称。
- 5) <http://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>を参照のこと。
- 6) <http://www.emcdda.europa.eu/>を参照のこと。

【パネルディスカッションの概要】

1 我が国の薬物使用の実態について

(1) 薬物の実態全般

- ・ 全国住民調査において、薬物の生涯経験率（一度でも薬物を使用したことがあるか）の推移を見ると、薬物全体について直近の数字は2.5%。その中で最も多いのは第二次覚醒剤乱用期の名残から有機溶剤だが、実質的に最も多いのは大麻（1.9%）であり、近年着実に増加。覚醒剤は微増か、ほぼ横ばい（0.5%）。一方、全国精神科病院調査（薬物関連の精神疾患患者の原因薬物調査）では、精神毒性の関係からか、大麻は少ない。覚醒剤が最も多く、睡眠剤・抗うつ剤が続く。ただし、原因薬物は別でも大麻を経験した者は本調査でも2000年以降急激に増加。【和田】
- ・ 脱法ドラッグの生涯経験率について、2013年に初めて調査項目に入れたが、突如0.4%となった。精神科病院調査では2012年に入れたが、これも睡眠剤・抗うつ剤を上回った。捕まる薬物から捕まらない薬物へのシフトが近年の傾向と言える。【和田】
- ・ 覚醒剤事犯の検挙人員について、乱用者の高齢化という問題はあるものの、若年層の絶対数は減少しており、大麻事犯の検挙人員も大幅に減少。ただ、弁護活動を通じた現場の感覚として、大麻の代わりに脱法ドラッグが使われている状況があるように感じる。【小森】



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

Nahoko Uchiyama · Yoshihiko Shimokawa ·
Maiko Kawamura · Ruri Kikura-Hanajiri ·
Takashi Hakamatsuka

Received: 10 June 2014 / Accepted: 27 June 2014 / Published online: 30 July 2014
© Japanese Association of Forensic Toxicology and Springer Japan 2014

Abstract From November 2013 to May 2014, 19 newly distributed designer drugs were identified in 104 products in our ongoing survey of illegal products in Japan. The identified compounds included 8 synthetic cannabinoids, 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 (6), AB-CHMINACA (7), and 5-fluoro-AMB (8); 5 cathinone derivatives, DL-4662 (9), α -PHP (10), 4-methoxy- α -POP (11), 4-methoxy- α -PHPP (12), and 4-fluoro- α -PHPP (13); and 6 other substances, namely, the benzofuran derivative 2-(2-ethylaminopropyl)benzofuran (2-EAPB, 14), nitracaine (15), diclofensine (16), diphenidine (17), 1-benzylpiperidine (18), and acetylfentanyl (19). To our knowledge, this is the first report on the chemical properties of compounds 9–11 and 14. A total of 33 designer drugs, including compounds 1–19, were detected in the 104 illegal products, in 60 different combination patterns. The numbers of detected compounds per product ranged from 1 to 7. In addition, several products contained three different types of compounds, such as synthetic cannabinoids, cathinone derivatives, and phenethylamine derivatives per product. It is apparent that the types of

compounds emerging as illegal products are becoming more diverse, as are their combinations.

Keywords 2-(2-Ethylaminopropyl)benzofuran (2-EAPB) · Synthetic cannabinoid · Cathinone derivative · Diclofensine · Diphenidine · Nitracaine

Introduction

Since 2009, the world has seen a dramatic emergence of synthetic cannabinoids, cathinone derivatives, and other new psychoactive substances (NPS) [1–6]. In fact, 384 NPS have been reported to the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) since 2009, with 97 NPS being reported in 2013 alone [7]. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) similarly reported that 81 NPS were identified by the EU Early Warning System in 2013 [8]. As a part of our ongoing survey of designer drugs in the illegal drug market in Japan, we reported the appearance of 26 newly distributed substances in Japan in 2013 [9–11]. The detected compounds were classified into three major types of designer drugs: 10 were synthetic cannabinoids, 8 were cathinone derivatives, and 5 were phenethylamines. In addition, 3 other substances were detected, including the opioid receptor agonist MT-45 and the methylphenidate analog 3,4-dichloromethylphenidate [9–11]. In this study, we describe the identification of 19 newly distributed designer drugs, of which 8 were synthetic cannabinoids (1–8), 5 were cathinone derivatives (9–13), and 6 were other substances (14–19) (Fig. 1). In addition, we investigated the combination patterns of detected designer drugs, including compounds 1–19, in 104 illegal products purchased between November 2013 and May 2014.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s11419-014-0238-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

N. Uchiyama (✉) · Y. Shimokawa · M. Kawamura ·
R. Kikura-Hanajiri · T. Hakamatsuka
Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga,
Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan
e-mail: nuchiyama@nihs.go.jp

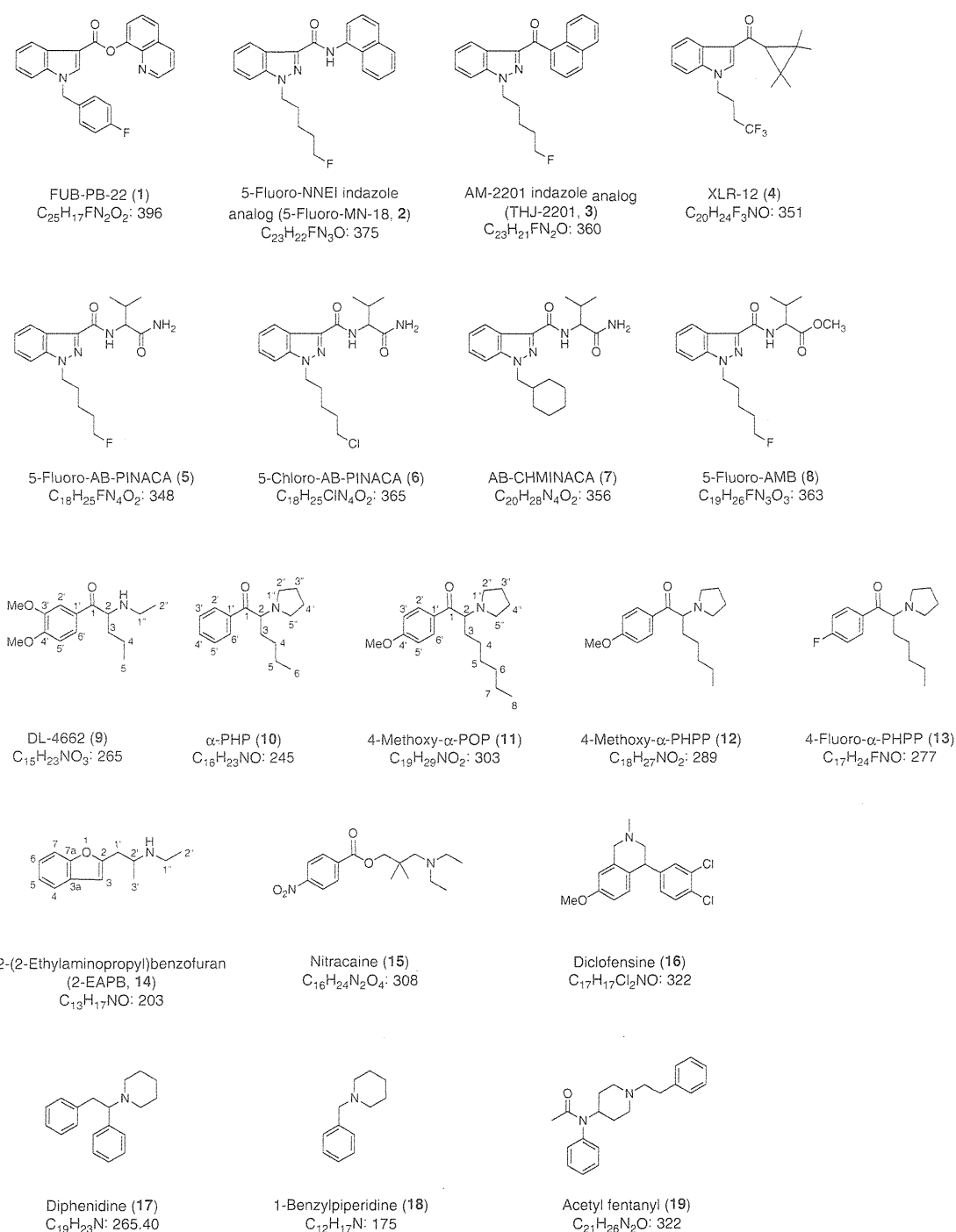


Fig. 1 Structures of the newly detected compounds (1–19)

Materials and methods

Samples for analyses

The analyzed samples were purchased via the Internet between November 2013 and May 2014 as 104 chemical-

type or herbal-type products being sold in Japan. Among them, we show the analytical data of 14 products (A–N) for describing the identification of compounds 1–19 in this article. Each of the herbal-type products (A–D) contained about 3 g of mixed dried plants. The 7 powder-type products called “fragrance powder” consisted of 400 mg of a

white powder (G, I–L), a mixture of a white solid and a pale brown solid (E), or a mixture of a white solid and a pale purple solid (N). The 3 liquid-type products called “liquid aroma” consisted of about 5 ml of brown liquid (F and M) or pale yellow liquid (H). Products M and N were analyzed by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. A 5-ml sample of liquid product M was evaporated to dryness, and then compound **10** (182 mg) was obtained from the dried sample as a brown oil. Compounds **9** and **14** were directly analyzed as white solids from products E and N, respectively, without isolation. Compound **11** from product G was directly analyzed without isolation.

Chemicals and reagents

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, AB-CHMINACA, 5-fluoro-AMB, 4-methoxy- α -PHPP, 4-fluoro- α -PHPP, nitracaine, and acetylfentanyl were purchased from Cayman Chemicals (Ann Arbor, MI, USA). Dicloufensine, diphenidine, and 1-benzylpiperidine were purchased from LGC (Teddington, UK), Tocris Bioscience (Bristol, UK), and Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Japan), respectively. All other common chemicals and solvents were of analytical reagent grade or HPLC grade. As solvents for NMR analysis, methanol- d_4 (99.96 %), pyridine- d_5 (99.96 %), and dimethyl sulfoxide (DMSO)- d_6 (99.96 %) were purchased from the ISOTEC division of Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA).

Preparation of sample solutions

For qualitative analyses, 10 mg of each herbal-type product was crushed into powder and extracted with 1 ml of methanol under ultrasonication for 10 min. A 2-mg portion of each powder-type product was extracted with 1 ml of methanol under ultrasonication for 10 min. A 20- μ l portion of each liquid-type product was mixed with 1 ml of methanol under ultrasonication for 10 min. After centrifugation (3,000 rpm, 5 min) of each extract, the supernatant solution was passed through a centrifugal filter (Ultrafree-MC, 0.45 μ m filter unit; Millipore, Bedford, MA, USA) to serve as the sample solution for the analyses. If necessary, the solution was diluted with methanol to a suitable concentration before the instrumental analyses.

Analytical conditions

Each sample solution was analyzed by ultra-performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry (UPLC–ESI-MS) and by gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) in the electron ionization (EI)

mode according to our previous report [12]. Three elution programs were used in the LC–MS analysis. Each analysis was carried out with a binary mobile phase consisting of solvent A (0.1 % formic acid in water) and solvent B (0.1 % formic acid in acetonitrile). Elution program (1) used for analysis of cannabinoids was as follows: 35 % B (4-min hold) and 65–75 % B (4–16 min), and up to 90 % B (16–17 min, 6-min hold) at a flow rate of 0.3 ml/min. Elution program (2) used for the analysis of cathinone derivatives and other compounds was as follows: 5–20 % B (0–20 min), and up to 80 % B (20–30 min, 5-min hold). Elution program (3) used for the analysis of compounds **5** and **6** was as follows: 45 % B (15-min hold) and up to 90 % B (15–16 min, 2-min hold), and down to 45 % B (18–19 min, 5-min hold). In this study, products A, B, and D were analyzed using program (1), products E–L were analyzed using program (2), and product C was analyzed using program (3). GC–EI-MS was performed on an Agilent 6890N GC with a 5975 mass selective detector (Agilent, Santa Clara, CA, USA) using a capillary column (HP-1MS capillary, 30 m \times 0.25 mm i.d., 0.25 μ m film thickness; Agilent) with helium gas as a carrier at 0.7 ml/min. The conditions were: electron energy, 70 eV; injector temperature, 220 $^{\circ}$ C; injection, splitless mode for 1.0 min; mass selective detector temperature, 280 $^{\circ}$ C; scan range, m/z 40–550. Two programs were used in the GC–MS analysis, as follows. The oven temperature program (1), 80 $^{\circ}$ C (1-min hold) and an increase at a rate of 5 $^{\circ}$ C/min to 190 $^{\circ}$ C (15-min hold) followed by an increase at 10 $^{\circ}$ C/min up to 310 $^{\circ}$ C (15-min hold), and the oven temperature program (2), 150 $^{\circ}$ C (1-min hold) and increase at a rate of 20 $^{\circ}$ C/min to 280 $^{\circ}$ C (10-min hold) followed by an increase at 5 $^{\circ}$ C/min up to 310 $^{\circ}$ C (15-min hold). Program (2) was used for the analysis of product C. Other products were analyzed using program (1).

The obtained GC mass spectra were compared to those of an EI-MS library (Mass Spectra of Designer Drugs 2013; Wiley-VCH, Weinheim, Germany). We also used our in-house EI-MS library of designer drugs obtained by our ongoing survey of illegal products and commercially available reagents for the structural elucidation.

We measured the accurate mass numbers of the target compounds by liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC–QTOF-MS) in the ESI mode according to our previous report [6].

NMR spectra were obtained on ECA-800 and 600 spectrometers (JEOL, Tokyo, Japan). Structural assignments were made based on interpretation of ^1H NMR, ^{13}C NMR, heteronuclear multiple quantum coherence (HMQC), heteronuclear multiple-bond correlation (HMBC), ^{15}N HMBC, and double quantum filtered correlation spectroscopy (DQF-COSY) spectra.