

平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金  
(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)  
総括研究報告書 (H27-医薬 A-一般-002)  
危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

分担研究報告書 [3 年間のまとめ]

## 危険ドラッグの代謝物同定による代謝プロファイルの解析と 新規な危険ドラッグ解析技術の確立

分担研究者： 北市清幸 (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  
研究協力者： 伊藤哲朗 (岐阜県保健環境研究所 生活科学部)  
研究協力者： 古川諒一 (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  
研究協力者： 川島英頌 (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  
研究協力者： 首村菜月 (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  
研究協力者： 曾田 翠 (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  
研究協力者： 筑本貴郎 (岐阜県保健環境研究所 生活科学部)  
研究協力者： 神山恵理奈 (岐阜県保健環境研究所 生活科学部)  
研究協力者： 永井宏幸 (岐阜県保健環境研究所 生活科学部)

---

### 【研究概要】

大きな社会問題となっている危険ドラッグの蔓延を抑制するには、的確な測定技術の確立とその危険性の予測が重要である。そこで、本研究では、危険ドラッグの一つである合成カンナビノイド (SCs) の代謝プロファイルの解析と異性体を含む SCs の解析法の確立に関する研究を行った。代謝プロファイルの解析では、ヒト肝ミクロソーム (HLMs) を用いて種々の SCs の代謝物を生成し、その代謝物の構造の決定と生成の経時的推移を LC-MS-IT-TOF を用いて解析した。その結果、5F-CUMYL-PINACA を含む SCs における第一相代謝反応物および第二相代謝反応物を見出すと共に、その構造と経時的生成推移からそれぞれの SCs の母化合物の消失速度および代謝物の生成速度を明らかにした。この結果とそれらの化学構造より、SCs の部分構造の違いが第一相代謝に影響を及ぼすことが示唆された。特に、フッ素官能基あるいは環状構造を持つ置換基の導入が代謝抵抗性の増大、すなわち、SCs としての生体作用の持続に関与していることが示唆された。また、カチノン誘導体と合成カンナビノイドの位置異性体の識別法を確立するために、それぞれの位置異性体を GC-MS および LC-MS に付し、保持時間及び質量スペクトルにおけるフラグメント特性を検討した。その結果、測定機器と設定 (分離カラム、プリカーサイオン、コリジョンエネルギーの選択等) の適切な選択により、規制薬物と位置異性体の識別が可能となり、市中製品からの検出も可能であることが明らかになった。

今回確立した危険ドラッグおよびその代謝物、位置異性体の検出技術は、今後の危険ドラッグの法的規制の迅速化や摂取者における摂取物の識別にも極めて重要であり、今後はこれら技術を危険ドラッグの構造活性相関研究、尿中排泄挙動の把握にも応用していきたいと考えている。

---

## 【緒言】

数多くの危険ドラッグが法規制の網の目をすり抜けて製造・販売され、使用者による死亡事故や中毒者の出現により、危険ドラッグ問題は対処すべき喫緊の課題へと発展した。これまでに合成カンナビノイド、合成カチノン類を中心に数多くの依存性薬物が出現してきた。危険ドラッグに関する研究報告は、現在も増加の一途を辿っているものの、多様性に富む化学構造を持つ新規出現化合物の正確な分析、および臨床における中毒者への適切な対応の基礎情報となりうる生化学的な知見は不足する。従って、継続的な情報集約、検査体制の整備、および新規出現物質の解析法の開発が求められている。そこで、我々は危険ドラッグおよびその代謝物、位置異性体を高感度に測定する技術の確立およびその技術を応用した危険ドラッグの代謝プロファイルの解明、市中製品からの成分同定法の開発を試みた。

## 【研究成果】

### [1] 合成カンナビノイド(SCs)の代謝物同定による代謝プロファイルの解析

1) 危険ドラッグ成分合成カンナビノイドに関する *in vitro* 代謝物評価系の確立および、代謝物の CB1 受容体に対するアゴニスト活性評価。(1年目)

本研究では、代謝を受けやすく、未変化体を生体内から検出することが難しいことが知られている SCs に関して、HLMs を用いた *in vitro* 代謝物評価系と LCMS-IT-TOF を用いた代謝物測定法を確立した。また、AB-CHMINACA とその 4 種の代謝物に関して CB1 受容体に対するアゴニスト活性評価を行い、代謝物にはアゴニスト活性がほとんどなく、母化合物の作用および、代謝半減期が極めて重要であることが明らかになった。

2) HLMs を使用した *in vitro* 代謝物評価系を用

いた SCs 代謝プロファイル解析(2年目)

本研究では、8 種類の SCs に関して *in vitro* 代謝経路解明を試みた。AB-CHMINACA 以外の化合物に関しても応用が可能であることが明らかとなり、それぞれの主代謝物、代謝経路が推定された。AMB、5F-AMB といった末端にメチルエステル構造を持つ化合物に関して、エステルの加水分解反応が早期に起こることによって、代謝半減期が他の部分構造を持つ SCs と比較して短くなる傾向が示唆された。また、ペンチル鎖における 5 位 ( $\omega$ 位) へのフッ素の導入が代謝抵抗性の増大に寄与している可能性も示唆された。

3) HLMs を使用した *in vitro* 代謝物評価系を用いた SCs 代謝プロファイル解析(3年目)

本研究では、引き続き 3 種類の SCs に関して *in vitro* 代謝経路解明を試みた。末端にカルボキサミド構造を持つ APP-CHMINACA において、アミド加水分解反応が早期に生じることで、代謝半減期が短くなる傾向が示唆された。また、アダマンチル基を持つ ATHPINACA においてアダマンチル基への水酸化が他の部位と比較して優先して早期に起こることが確認され、このことから代謝半減期が短くなる傾向およびアダマンチル基をもつ化合物特有の代謝挙動が示唆された。CUMYL-PINACA(ペンチル鎖)、5F-CUMYL-PINACA(5F-ペンチル鎖)、CUMYL-THPINACA(テトラヒドロピラン鎖)の代謝半減期の関係性より、ペンチル鎖 5 位 ( $\omega$ 位) へのフッ素の導入、テトラヒドロピラン鎖であることがより代謝抵抗性を増大させることが考えられた。

### [2] 指定薬物異性体の構造識別

1) 危険ドラッグに含まれるカチノン系薬物の識別方法の検討(1年目)

本研究では、近年流通する危険ドラッグから高頻度で検出されるカチノン系薬物について、

GC-MS/MS および LC-PDA を活用した識別方法を検討した。GC-MS において識別が困難とされた異性体化合物である Pentedrone、N-Ethylbuphedrone、4-Methyl-N-methylbuphedrone、N-Ethylmethcathinone は、GC-MS/MS によるプロダクトイオンスキャンが与えた質量スペクトルに明確な違いが認められたこと、さらにコリジョンエネルギーのスキャン (5V-35V) から得られた多様なフラグメントイオン情報から、明確に構造識別された。化合物の芳香環部の位置異性体については、LC-PDA のデータから構造識別を達成した。

## 2) SCs の異性体構造識別 5F-PB-22 について (2年目)

岐阜県における危険ドラッグの買上げ調査において検出した麻薬成分 5F-PB-22 には多くの異性体が存在したため、同定確度を検証する必要があった。研究では 10 種類の異性体を用いて、種々の分析機器および HPLC カラムによる異性体識別を検討した。その結果、LC においては C18 カラムをはじめとした逆相系担体を用いる事で良好な分離結果が得られること、5F-PB-22 に代表されるインドール環 3 位にエステル結合を持つ合成 CB の異性体識別においては、LC-MS/MS から得られるプロダクトイオンスペクトルの挙動精査が誤同定の防止に有効であることが示された。

## 3) SCs FUB-JWH-018 およびその異性体の識別 (3年目)

フルオロベンジル基を持つ SCs である FUB-JWH-018 (指定薬物) の位置異性体は法規制対象外であるため、異性体を識別する測定系の開発が必要とされた。本研究では FUB-JWH-018 のフッ素官能基およびナフチル基の結合位置が異なる異性体を有機化学的に合成し識別を試みた。GC-EI-MS/MS を用いて 3 種のプリカーサーイオンを設定し種々のコリジョンエネルギーにおいてプロダクトイオン

スペクトルを取得したところ、プロダクトイオンの相対強度に違いが認められ、FUB-JWH-018 と 5 種の異性体を識別することができた。インドール環を持つ SCs のフッ素位置異性体識別の初例となった。

## 【総括】

本研究では SCs の *in vitro* 代謝物評価系の確立および、代謝プロファイルの解明を行った。その結果、複数の SCs に関して、それぞれの構造に特異的な代謝挙動や、予測代謝経路、代謝半減期を明らかにした。また、SCs の異性体識別技術を開発、規制薬物を同定する方法を確立した。今後は、HLMs を用いた評価系によって、さらに様々な SCs の代謝様式を明らかにし、新規な SCs の活性やマーカー化合物となりうる代謝物を予測し、素早い危険ドラッグの法的規制や使用者の摘発に資するための研究等を進める予定である。

なお、我々は、本研究の開始とほぼ同じくして、2015.11 に危険ドラッグの蔓延防止に向けた岐阜県における取り組みとして、研究協力者が属する地方衛生研究所 (岐阜県保健環境研究所)、岐阜県科学捜査研究所、岐阜県薬務水道課と連携し、官学連携の「岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会」を設立、研究成果の共有と成果の社会発信 (5 回の協議会開催) にも取り組んできた (伊藤ら、日本アルコール薬物医学会誌 52 205, 2017)。このような成果発信とそれに関わる新聞報道等も本研究の助成による成果であるのでこれを本稿に付け加えておく。

## 【研究業績】3年間のまとめ

### 1. 論文発表

- 1) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Horiuchi T, Ito T. Differentiation of the isomers of N-alkylated cathinones by GC-EI-MS-MS coupled with LC-DAD. Anal Sci., submitted.
- 2) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Ito T. Analytical differentiation of quinolinyl- and isoquinolinyl-substituted 1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylates: 5F-PB-22 and its ten isomers. Forensic Toxicol **35** 56-65, 2017.
- 3) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Horiuchi T, Ito T. Differentiation of the Isomers of N-Alkylated Cathinones by GC-EI-MS-MS and LC-PDA. Anal Sci **32** 831-837, 2016.
- 4) Kohyama E, Chikumoto T, Furukawa R, Suenami K, Kawashima H, Tada H, Nagai H, Soda M, Kitaichi K, Ito T. Regioisomeric Differentiation of Synthetic Cannabinoids with an N-fluorobenzyl Indole Core by Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. Forensic Chem **6** 28-35, 2018.
- 5) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 川島英頌, 曾田 翠, 多田裕之, 永井宏幸, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み: 官学連携による依存性薬物の代謝物分析と異性体の構造識別. 日本アルコール薬物医学会誌 **52** 205-214 2017.

### 2. 学会発表

- 1) 北市清幸, 高橋ひかり, 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲朗. 危険ドラッグおよびその代謝物解析技術の確立 - 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における試み -. 第 19 回活性アミンに関する

ワークショップ いわき 2015 年 8 月 20-21 日.

- 2) 古川諒一, 高橋ひかり, 神山恵理奈, 多田裕之, 曾田 翠, 筑本貴郎, 北市清幸, 船田正彦, 伊藤哲朗. 地衛研、大学、ナショナルセンターの連携による合成カンナビノイド代謝物の同定と活性の解析. 平成 27 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 岐阜, 2016 年 2 月 4 日.
- 3) 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 伊藤哲朗. 危険ドラッグからの麻薬 5-fluoro PB-22 の検出とその異性体分析. 平成 27 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 岐阜, 2016 年 2 月 4 日.
- 4) 古川諒一, 高橋ひかり, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲郎, 曾田 翠, 北市清幸. LCMS-IT-TOF を用いた危険ドラッグ成分 AMB における代謝物の同定. 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日.
- 5) 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 北市清幸, 堀内 正, 伊藤哲郎. 危険ドラッグに含まれるカチノン系化合物の識別. 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日.
- 6) 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲郎, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ成分 AB-CHMINACA における代謝物活性の評価. 日本法中毒学会第 35 年会, 大阪, 2016 年 7 月 1-2 日..
- 7) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲郎. 合成カンナビノイド 5F-PB-22 及びその異性体の分析. 第 62 回日本薬学会東海支部 総会・大会, 名古屋, 2016 年 7 月 9 日..
- 8) 伊藤哲郎, 古川諒一, 神山恵理奈, 川島英頌, 曾田 翠, 筑本貴郎, 多田裕之, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み: 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 第 51 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 東京, 2016 年 10 月 7-8 日.
- 9) 古川諒一, 川島英頌, 曾田 翠, 神山恵理

- 奈,筑本貴郎,伊藤哲朗,北市清幸. ヒト肝ミクロソームにおける合成カンナビノイド 5F-CUMYL-PINACA の代謝経路に関する研究. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2016,岐阜, 2016年10月30日.
- 10) 筑本貴郎, 神山恵理奈, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲朗. GC-MS 及び LC-MS を用いた危険ドラッグの異性体分析 インドール環 3 位にエステル結合を持つ合成カンナビノイドについて. 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会, 青森, 2016 年 11 月 17-18 日.
  - 11) 筑本貴郎, 神山恵理奈, 多田裕之, 松永俊之, 北市清幸, 原英彰, 伊藤哲朗. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会の取り組みについて. 第 49 回東海薬剤師学術大会, 岐阜, 2016 年 11 月 27 日.
  - 12) 川島英頌, 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 伊藤哲朗, 北市清幸. 合成カンナビノイド 5F-CUMYL-PINACA の代謝物の同定と代謝経路に関する研究. 平成 28 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 三重, 2017 年 2 月 2-3 日.
  - 13) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 古川諒一, 川島英頌, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲朗. 合成カンナビノイドの異性体識別 5F-PB-22 について. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24-27 日.
  - 14) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 古川諒一, 末次耕一, 川島英頌, 多田裕之, 永井宏幸, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. GC-MS/MS による合成カンナビノイド FUB-JWH-018 及びその異性体の識別. 第 63 回日本薬学会東海支部 総会・大会, 岐阜, 2017 年 7 月 8 日.
  - 15) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 末次耕一, 川島英頌, 曾田 翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 多田裕之, 船田正彦, 北市清幸. 官学連携による危険ドラッグ蔓延防止への取り組み: 質量分析を用いた合成カンナビノイドの異性体識別と代謝物解析. 第 44 回 BMS コンファレンス, 長浜, 2017 年 7 月 10-12 日.
  - 16) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 川島英頌, 首村菜月, 曾田 翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 多田裕之, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(2): 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 第 52 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 横浜, 2017 年 9 月 8-9 日.
  - 17) 神山恵理奈, 古川諒一, 川島英頌, 首村菜月, 曾田 翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 北市清幸, 伊藤哲朗. 質量分析によるハープ形態製品中の規制薬物の検出と構造識別法の開発. 日本生薬学会第 64 回年会, 船橋, 2017 年 9 月 9-10 日.
  - 18) Kawashima H, Furukawa R, Soda M, Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Ito T, Kitaichi K. *In vitro* human metabolism of the synthetic cannabinoid 5F-PY-PINACA. Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology 15th, Kyoto, Sep. 24-27th, 2017.
  - 19) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 古川諒一, 末次耕一, 川島英頌, 多田裕之, 永井宏幸, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. GC-MS/MS によるフルオロベンジル基を有する合成カンナビノイドの位置異性体識別. 第 54 回全国衛生化学技術協議会年会, 奈良, 2017 年 11 月 21-22 日.
  - 20) 古川諒一, 川島英頌, 首村菜月, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 多田裕之, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. インドール環 1 位にフルオロベンジル基を持つ合成カンナビノイドの異性体識別. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2017, 鈴鹿, 2017 年 11 月 26 日.
  - 21) 伊藤哲朗, 神山恵理奈, 古川諒一, 川島英頌, 首村菜月, 曾田 翠, 永井宏幸, 松永俊之, 原英彰, 北市清幸. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会の取り組みについて(第二報). 第 50 回東海薬剤師学術会, 名古屋, 2017 年 12 月 3 日.

- 22) 伊藤哲朗, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 古川諒一, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 北市清幸. 指定薬物異性体の構造識別について. 平成 29 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 金沢, 2018 年 2 月 1-2 日.
- 23) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 古川諒一, 川島英頌, 首村菜月, 多田裕之, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. 合成カンナビノイドの位置異性体識別 FUBJWH-018 について. 日本薬学会第 138 年会, 金沢, 2018 年 3 月 26-28 日.

### 3. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：特になし

実用新案登録：特になし

その他：

新聞報道(2016.3.16)「危険ドラッグの分析の現状を学ぶ」中日新聞, 「危険ドラッグ撲滅へ研究事例などを紹介」岐阜新聞

新聞報道(2016.5.31)「つなごう医療 医人伝」中日新聞(危険ドラッグ研究で分担研究者 北市清幸が紹介される)

新聞報道(2017.3.3)「危険ドラッグの根絶へ」岐阜新聞

新聞報道(2017.10.2)「保健福祉 4 名に助成金」岐阜新聞(研究協力者 伊藤哲朗に対する危険ドラッグ研究への助成)