

令和元年6月13日現在

機関番号：84407

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08834

研究課題名（和文）全てのカンナビノイド系指定薬物に適用可能な高感度分析法の確立

研究課題名（英文）Development of sensitive analytical method to analyze all synthetic cannabinoids

研究代表者

田上 貴臣（Tagami, Takaomi）

地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所・衛生化学部・主幹研究員

研究者番号：00321943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：世界的に危険ドラッグ製品から新規精神作用物質（NPS）が検出、同定されている。我が国ではNPSは指定薬物として順次規制されてきた。流通している危険ドラッグ製品の分析のために、迅速、高感度かつ信頼性の高い分析法等が求められている。本研究では、位置異性体を識別する二つの分析法と危険ドラッグ中のNPSを迅速に分析する一つの分析法を確立した。これらの分析法は危険ドラッグ中のNPSの分析に有用と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、位置異性体を識別する二つの分析法と危険ドラッグ中のNPSを迅速に分析する一つの分析法を確立した。位置異性体を識別する分析法を確立することにより、位置異性体を確実に同定することが可能となり、誤同定の防止が可能になることに加え、迅速な結果の確定が可能となる。また、迅速な分析法の確立は、言うまでもなく迅速な分析が可能となる。これらの分析法により「危険ドラッグの迅速な分析による流通阻止」による「事件、健康被害等の未然防止」が可能になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：New psychoactive substances (NPS) have been found and identified in illicit drug products worldwide. Several NPS have been regulated as designated substances in Japan. Rapid, sensitive and reliable methods to analyze NPS in illicit drug products are needed. In this study, we developed two methods to distinguish positional isomers and a rapid analysis method for NPS in illicit drug products. These methods may be useful to analyze NPS in illicit drug products.

研究分野：分析化学

キーワード：危険ドラッグ 分析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

社会問題となっていた危険ドラッグの濫用に対応するために、1400種類以上の薬物が指定薬物とされ、規制が強化されていた。危険ドラッグ製品中の薬物量は様々であることから、微量の薬物を検出することが可能な高感度な分析法が求められていた。また、異性体を識別するための分析法等の開発も求められていた。

### 2. 研究の目的

高感度な分析法、迅速な分析法や異性体を識別できる分析法を確立することにより、事件や事故の原因究明や流通している危険ドラッグ製品の分析を容易とすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、高感度かつ特異性の高い分析が期待できるガスクロマトグラフィー/質量分析計 (GC/MS)、ガスクロマトグラフィー/タンデム型質量分析計 (GC/MS/MS) 及び液体クロマトグラフィー/飛行時間型質量分析計 (LC-Q-TOF/MS) を使用した。

### 4. 研究成果

本研究において以下の成果を得た。

(1) 1-アダマンチルアミンを原料とするカルボキサミド型合成カンナビノイドが知られている。これらの薬物には2-アダマンチルアミンを原料として合成される位置異性体が存在する。GC/MS およびGC/MS/MSを用い16種類の1-アダマンチルアミンを原料とするアダマンチル基含有カルボキサミド型合成カンナビノイド及びそれぞれの位置異性体(2-アダマンチルアミンを原料として合成される)を分析した結果、マススペクトル情報を用いることにより、検討したすべての薬物について、位置異性体の識別が可能であることを明らかにした。

(2) 4種類の合成カチノン(エチルメトカチノン、フルオロメトカチノン、エチルエトカチノン、フルオロエトカチノン)を対象に、LC/MSによる(オルト-,メタ-,パラ-)の分離分析法を検討した結果、ナフチルエチルカラムを用いることにより、それぞれの異性体を完全に分離することが可能であった。

(3) HPLCを用いた迅速な分析法について検討した。マルチモードカラムを用いることにより、従来、約2時間の分析時間を要していたスクリーニング法を、35分間に短縮することができた。

(4) 過去に危険ドラッグ製品から検出した微量のピロバレロン(向精神薬)は、分析結果や様々な情報から、危険ドラッグ製品中に共存した「4-メチル- $\alpha$ -エチルアミノペンチオフェノン」もしくは「MPHP」合成における「合成原料中の不純物」、「アミノ化における汚染」に由来する不純物であることを推定した。これにより危険ドラッグ中の不純物情報を充実させることができた。今回得られた知見は危険ドラッグ製品の分析における異同識別に寄与するものと考えられる。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

- (1) Tagami, T., Doi, T., Takeda, A., Asada, A., Kiyota, K., Sawabe, Y.: Detection of pyrovalerone as a possible synthetic by-product of 4'-methyl- $\alpha$ -pyrrolidinohexanophenone and 4-methyl- $\alpha$ -ethylaminopentiophenone in illicit drug products. *Forensic Toxicology* 36, 506-513(2018), 査読あり  
doi: 10.1007/s11419-018-0407-z

- (2) Doi T., Tagami T., Takeda A., Asada A., Sawabe Y.: Evaluation of carboxamide-type synthetic cannabinoids as CB1/CB2 receptor agonists: difference between the enantiomers. *Forensic Toxicology* 36, 51- 60(2018) , 査読あり  
doi: 10.1007/s11419-017-0378-5
- (3) Asada A., Doi T., Tagami T., Takeda A., Satsuki Y., Kawaguchi M., Nakamura A., Sawabe Y.: Cannabimimetic activities of cumyl carboxamide-type synthetic cannabinoids. *Forensic Toxicology* 36, 170- 177(2018) , 査読あり  
doi: 10.1007/s11419-017-0374-9
- (4) Takeda, A., Tagami, T., Asada, A., Doi, T., Kawaguchi, M., Satsuki, Y., Sawabe, Y.: Regioisomeric separation of ring-substituted cathinones by liquid chromatography-mass spectrometry with a naphthylethyl column. *Forensic Toxicology* 35, 399-407 (2017) , 査読あり  
doi: 10.1007/s11419-016-0351-8
- (5) Asada, A., Doi, T., Tagami, T., Takeda, A., Sawabe, Y.: Isomeric discrimination of synthetic cannabinoids by GC-EI-MS: 1-adamantyl and 2-adamantyl isomers of N-adamantyl carboxamides. *Drug Testing and Analysis* 9, 378-388 (2017) , 査読あり  
doi: 10.1002/dta.2124
- (6) Doi, T., Asada, A., Takeda, A., Tagami, T., Katagi, M., Kamata, H., Sawabe, Y.: Enantioseparation of the carboxamide-type synthetic cannabinoids N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamide and methyl [1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carbonyl]-valinate in illicit herbal products. *Journal of Chromatography A* 1473, 83-89 (2016) , 査読あり
- (7) Doi, T., Asada, A., Takeda, A., Tagami, T., Katagi, M., Matsuta, S., Kamata, H., Kawaguchi, M., Satsuki, Y., Sawabe, Y., Obana, H.: Identification and characterization of  $\alpha$ -PVT,  $\alpha$ -PBT, and their bromothienyl analogs found in illicit drug products. *Forensic Toxicol* 34, 76-93 (2016) , 査読あり  
doi: 10.1007/s11419-015-0288-3

〔学会発表〕(計 12 件)

- (1) 土井崇広、田上貴臣、武田章弘、浅田安紀子、沢辺善之: 光学活性をもつカルボキサミド型合成カンナビノイドの CB1/CB2 受容体活性化能について 日本法中毒学会第 36 年会 2017 年 7 月 6 日 ~ 7 日、東京
- (2) 武田章弘、田上貴臣、浅田安紀子、土井崇広、川口 正美、梶月 由香、沢辺善之: ナフチルエチルカラムを用いた液体クロマトグラフィー-質量分析計によるカチノン位置異性体の分離分析 日本法中毒学会第 36 年会 2017 年 7 月 6 日 ~ 7 日、東京
- (3) 浅田安紀子、土井崇広、田上貴臣、武田章弘、沢辺善之: GC-MS による N-アダマンチルカルボキサミド型合成カンナビノイドの位置異性体分析 日本法中毒学会第 36 年会 2017 年 7 月 6 日 ~ 7 日、東京
- (4) 浅田安紀子、土井崇広、田上貴臣、武田章弘、梶月由香、川口正美、中村暁彦、沢辺善之: 海外流通が確認されたアミド型合成カンナビノイド薬物の CB1/CB2 受容体に対する受容体機能評価 日本法中毒学会第 35 年会 2016 年 7 月 1 日 ~ 2 日、大阪
- (5) 土井崇広、浅田安紀子、武田章弘、田上貴臣、沢辺善之: ハーブ製品に含まれる合成カンナビノイド 5F-AB-PINACA および 5F-AMB の光学分離について 日本法中毒学会第 35 年会 2016 年 7 月 1 日 ~ 2 日、大阪

- (6) 浅田安紀子、土井崇広、田上貴臣、武田章弘、沢辺善之：アダマンチル基を有するカルボキサミド型合成カンナビノイドの異性体分析 第53回全国衛生化学技術協議会年会 2016年11月18日、青森
- (7) 土井崇広、浅田安紀子、武田章弘、田上貴臣、沢辺善之：危険ドラッグ製品に含まれるカルボキサミド型合成カンナビノイドの光学異性体識別法について 第53回全国衛生化学技術協議会年会 2016年11月18日、青森
- (8) 田上貴臣、武田章弘、浅田安紀子、土井崇広、沢辺善之：カルボキサミド型合成カンナビノイドの鏡像異性体合成とCB1/CB2受容体に対する活性 第53回全国衛生化学技術協議会年会 2016年11月18日、青森
- (9) 浅田安紀子、土井崇広、田上貴臣、武田章弘、梶月由香、川口正美、沢辺善之：大阪府における危険ドラッグ分析について 日本法中毒学会第34年会 2015年6月26日、福岡
- (10) 武田章弘、田上貴臣、浅田安紀子、土井崇広、梶月由香、川口正美、沢辺善之：マルチモードカラムを用いた簡便な危険ドラッグスクリーニング法の開発 第52回全国衛生化学技術協議会年会 2015年12月4日、静岡
- (11) 土井崇広、浅田安紀子、武田章弘、田上貴臣、沢辺善之：危険ドラッグ規制・分析における有機合成の有用性 第52回全国衛生化学技術協議会年会 2015年12月4日、静岡
- (12) 田上貴臣、武田章弘、浅田安紀子、土井崇広、梶月由香、川口正美、沢辺善之：誘導体化GC/MSを用いたNBOMeシリーズの高感度分析 第52回全国衛生化学技術協議会年会 2015年12月4日、静岡

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：土井崇広

ローマ字氏名：DOI TAKAHIRO

所属研究機関名：地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所

部局名：衛生化学部 医薬品課

職名：主任研究員

研究者番号(8桁)：90516767

研究分担者氏名：浅田安紀子

ローマ字氏名：ASADA AKIKO

所属研究機関名：地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所

部局名：衛生化学部 医薬品課

職名：研究員

研究者番号(8桁)：80622753

研究分担者氏名：武田章弘

ローマ字氏名：TAKEDA AKIHIRO

所属研究機関名：地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所

部局名：衛生化学部 医薬品課

職名：研究員

研究者番号(8桁)：00622755

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。