

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 4 月 18 日現在

機関番号：84407

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860475

研究課題名(和文) 違法ドラッグ及びその代謝物の一斉構造決定を可能にする新システムの開発

研究課題名(英文) Development of the simultaneous analysis system of compounds contained in herbal blend products and these metabolites or decompositions

研究代表者

浅田 安紀子 (Asada, Akiko)

大阪府立公衆衛生研究所・衛生化学部・研究員

研究者番号：80622753

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、薬物成分を配合した違法ドラッグは大きな社会問題となっている。本研究では、違法ドラッグ成分の正確かつ迅速な分析システムの開発、および分解物・代謝物の簡便な探索・同定方法の検討を行った。350種類以上の指定薬物アナログについてGC-MS、LC-PDAおよびLC-QTOF/MSで測定可能な分析条件を設定した。実際のドラッグ製品を当該条件で分析したところ、分解物や合成副生成物と考えられる化合物が検出されたため、その構造同定を行い、生成機構を推察した。

研究成果の概要(英文)：Designer drug is a serious social problem in recent years. This study aimed to develop the system for analysis of chemical compounds contained in herbal blend products and to identify the metabolites or decompositions arising from these compounds. As a result, we analyzed more than 350 of drug components by GC-MS, LC-PDA, and LC-QTOF/MS. In addition, we clarified the structures of decomposition or by-product in herbal blend products by instrumental analysis and proposed the mechanism of their production.

研究分野：分析化学

キーワード：違法ドラッグ 危険ドラッグ

### 1. 研究開始当初の背景

違法ドラッグ(危険ドラッグ)とは、一般に麻薬、覚せい剤または向精神薬には指定されていないが、それらと類似の作用を示す可能性が高い物質であり、人に乱用させる目的での製造、販売がなされるものを指す。研究開始当初これら違法ドラッグの使用による重篤な健康被害や事故例が全国で相次いでおり、重大な社会問題として注目を集めていた。違法ドラッグの成分は指定薬物として定義され、積極的に法規制が行われるようになったが、それら指定薬物の化学構造をわずかに改変させた化合物(以下、指定薬物アナログと表記)が規制後間をおかず流通するため、いたちごっこの状態となっていた。

国及び地方自治体が違法ドラッグの規制に注力する中、法律もしくは条例等による規制の対象となる指定薬物アナログの数が飛躍的に増大していくことが予想された。しかし流通・乱用の恐れがある指定薬物アナログは化学構造が類似しているのみならず、質量が同一の化合物が多数存在するため、標準品が入手不可能な場合には従来の分析法では化合物特定の確実性が担保できないと予想された。その後、類似構造の化合物を一度に規制する包括規制が行われるようになり、より厳密な分析検査が必要となった。そこで申請者は違法ドラッグ成分の分離と核磁気共鳴分光法(NMR)測定を連続して行う液体クロマトグラフ 核磁気共鳴装置(LC-NMR)を利用した新しい分析手法の開発に取り組むこととした。

### 2. 研究の目的

重大な社会問題である違法ドラッグの乱用に歯止めをかけるために、本研究では指定薬物アナログおよびその代謝物あるいは分解物等の精製・同定を簡便かつ迅速に行えるシステム構築を行い、得られたデータをデータベース化することを目的とした。

本研究は、科学的見地から指定薬物アナログに対する法規制をより実効的なものとして、違法ドラッグがもたらす社会への悪影響の抑制を目指すものである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 指定薬物アナログ分析法の確立

類似構造の指定薬物アナログ、特に同一質量の薬物を対象として、LC-PDA、GC-MS、LC-QTOF/MS等の分析機器を用いた分析法を確立した。また、LC-QTOF/MSでは一斉分析法の構築を行い、同条件でLC-NMRでの分析が可能であるか検討した。この際、市販されていない指定薬物アナログに関しては化学合成により配備した。違法ドラッグ成分はその構造によってカチノン系、合成カンナビノイド系、フェネチルアミン系、その他薬物に分類可能である。本研究ではカチノン系および合成カンナビノイド系を中心に合成検討を行った。

#### (2) 指定薬物アナログ代謝物の分析

前項で述べたLC-QTOF/MSの分析システムを応用し、指定薬物アナログの代謝物を簡便に同定する方法を検討した。すなわち、指定薬物アナログとヒト薬物代謝酵素との反応を*in vitro*で行い、生じた複数の代謝物をLC-NMR分析システムを用いて一斉に分離・同定するシステムの構築を検討した。

#### (3) 指定薬物アナログ分解物・合成不純物の同定

実際に流通している違法ドラッグ製品には指定薬物アナログの合成不純物・分解物と考えられる成分を検出する場合がある。化学合成・NMR分析・X線結晶構造解析などを利用してこれらの化合物の構造決定を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 指定薬物アナログ分析法の確立

350種類以上の指定薬物もしくは指定薬物アナログについて、LC-PDA、GC-MSおよびLC-QTOF/MSの分析条件を設定した。さらに市販されていない指定薬物アナログの化学合成を行い、約25種類の新規化合物を合成した。これらの合成化合物に対しても各分析機器の分析条件を設定した。

化学合成は、カチノン系薬物の場合、既報<sup>1,2,3)</sup>を参考に、原料であるニトリル体もしくはケトン体を用いて行った。また反応が進行しなかった場合は、金属触媒を用いた異なる経路を検討することでその合成を達成した。これにより、カチノン系薬物の合成手法を確立した。合成カンナビノイド系薬物については、既報<sup>4,5)</sup>を参考に原料のカルボン酸もしくはカルボン酸誘導体より合成した。いずれについてもNMRにより構造確認を行った。

また、実際に府下で流通している違法ドラッグ製品を用いて、溶媒の種類や抽出時間、抽出方法の違いによる成分抽出効率の検討を行い、効率化を図った。

違法ドラッグ成分であるカチノン系薬物のうち、同一分子量を有する14種類の化合物について、一斉分析法の開発を試みた。構造が非常に類似した化合物においては、LC-QTOF/MSでは分離不十分な化合物も存在したが、GC-MSとLC-PDAを併用することで、区別可能であることを確認した。

実際の違法ドラッグ製品を用いて含有成分の分析条件検討を行い、LC-PDAおよびLC-QTOF/MSでの、酸や界面活性剤を含まない系での分離条件を設定した。またこの分析条件を用いてLC-NMRによる分析を行い、違法ドラッグ製品に含まれる成分の構造決定を達成した。しかし試料の量が当初の想定よりも多く必要であったため、成分の同定方法については他の機器を用いた再検討が必要であると考えられた。

## (2) 指定薬物アナログ代謝物の分析

指定薬物あるいは指定薬物アナログについて肝ミクロソームを用いた *in vitro* の系で代謝実験を行った。具体的には、化合物にヒト薬物代謝酵素を含む画分を加えてインキュベートし代謝物の生成の有無を調査した。酵素との反応時間を最長 120 分までに設定し、反応開始より 0 分、5 分、10 分、20 分、30 分、60 分、120 分の時点での代謝物の生成を LC-QTOF/MS を用いて確認した。特に類似した構造を持つ合成カンナビノイド系薬物 6 種類の代謝について検討したところ、構造にインドール骨格を有する薬物とインダゾール骨格を有する薬物とでは代謝されやすさに違いのあることが示唆された。今後、対象とする薬物数を増やし、詳細な検討を行っていく予定としている。

肝ミクロソームを用いた *in vitro* の系での代謝物生成は確認できたものの前述の通り LC-NMR への適用は難しいと考えられたため、生じた複数の代謝物の構造決定には至らなかった。ただし、LC-QTOF/MS による精密質量分析の結果、酸素が一つ付加したものが多く見られたため、代謝生成物のほとんどが酸化物と予想された。課題解決のため、今後代謝反応の効率化や固相抽出カラムを用いた濃縮などに取り組むことを予定している。

## (3) 指定薬物アナログ分解物・合成不純物の同定<sup>6)</sup>

ドラッグ製品中の薬物の分解とその条件について  
違法ドラッグ製品より合成カンナビノイド類似体に分類される LY2183240 および LY2183240 2'-isomer が検出された。それと同時に、当該製品より LY2183240 もしくは LY2183240 2'-isomer の類似体が 2 種類検出された。化学合成、もしくは単離精製した対象成分を NMR 測定と X 線結晶構造解析に供することで、これらの類似体の同定を行った。また、それらの類似体が生成する条件についても検討を行った結果、LY2183240 と LY2183240 2'-isomer に共通する分解物と LY2183240 2'-isomer のみから生成される分解物が存在することを明らかにした。本結果は当該化合物の分析を行う上で重要な知見であり、また、危険ドラッグ製品中の化合物の一部が構造変化しているという一例を示したものである。

## 合成不純物の構造決定と混入経路について<sup>7)</sup>

チオフェン環を有するカチノン系化合物である -PVT もしくは -PBT を含有する製品中に、合成時の副生成物と考えられるモノプロモ体およびジプロモ体が混入していることを明らかにした。モノプロモ体には 3 種類の位置異性体が存在するが、一般的な分析機器で区別することは困難であったため、すべ

ての異性体を別途化学合成することにより構造決定を行った。この際、反応条件の違いによって不純物の生成する割合が異なることを明らかにした。本研究で得られた知見は、新たなチオフェン環を有するカチノン系化合物の検出時に、有益な情報となることが期待される。

## <引用文献>

- 1) Meltzer, P. C. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2006, 46, 1420.
- 2) Archer, R. P. *et al.*, *Forensic Sci. Int.* 2009, 185, 10.
- 3) Lancelot, J. C. *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 1992, 27, 297.
- 4) Buchler, I. P. *et al.*, Patent WO 2009/106982. 2009.
- 5) Banister, S. D. *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.* 2013, 4, 1081.
- 6) Asada, A. *et al.*, *Forensic Toxicol.* 2015, 33, 311.
- 7) Doi, T. *et al.*, *Forensic Toxicol.* 2016, 34, 76.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

### [雑誌論文](計3件)

A. Asada, T. Doi, A. Takeda, T. Tagami, M. Kawaguchi, Y. Satsuki, Y. Sawabe  
Identification of analogs of LY2183240 and the LY2183240 2'-isomer in herbal products. *Forensic Toxicology*, 2015, 33(2), 311-320. (査読有)  
DOI:10.1007/s11419-015-0278-5

T. Doi, A. Asada, A. Takeda, T. Tagami, M. Katagi, S. Matsuta, H. Kamata, M. Kawaguchi, Y. Satsuki, Y. Sawabe, H. Obana  
Identification and characterization of  $\alpha$ -PVT,  $\alpha$ -PBT, and their bromothieryl analogs found in illicit drug products. *Forensic Toxicology*, 2016, 34, 76-93. (査読有)  
DOI: 10.1007/s11419-015-0288-3

武田 章弘、浅田 安紀子、田上 貴臣、土井 崇広、川口 正美、沢辺 善之

平成 23・24 年度の違法ドラッグ買上調査について、大阪府立公衆衛生研究所研究報告、2013,51, 23-27. (査読有)  
[www.iph.pref.osaka.jp/report/syoho/H25/05k.pdf](http://www.iph.pref.osaka.jp/report/syoho/H25/05k.pdf)

### [学会発表](計6件)

浅田 安紀子 他、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 (福岡、2015)

浅田 安紀子 他、大阪府における違法ドラッグ製品分析結果について、第 51 回全国衛生化学技術協議会年会 (大分、2014)

土井 崇広、淺田 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（静岡、2015）

武田 章弘、田上 貴臣、淺田 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（静岡、2015）

田上 貴臣、武田 章弘、淺田 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（静岡、2015）

土井 崇広、淺田 安紀子、武田 章弘、田上 貴臣、片木 宗弘、松田 駿太郎、鎌田 寛恵、川口 正美、沢辺 善之、尾花 裕孝、大阪府における違法ドラッグの分析、第 6 2 回質量分析総合討論会（大阪、2014）

〔その他〕

ホームページ等

大阪府立公衆衛生研究所メールマガジン 第 151 号、大阪府における危険ドラッグ対策の現況（2016 年 3 月 31 日発行）

<http://www.iph.pref.osaka.jp/merumaga/back/151-2.html>

大阪府立公衆衛生研究所メールマガジン 第 133 号、近寄らないで！危険ドラッグ（2014 年 9 月 30 日発行）

<http://www.iph.pref.osaka.jp/merumaga/back/133-2.html>

公衛研ニュース第 52 号(2)、違法ドラッグ分析の現場から（2014 年 3 月 20 日発行）

[http://www.iph.pref.osaka.jp/news/vol52/news52\\_2.html](http://www.iph.pref.osaka.jp/news/vol52/news52_2.html)

## 6．研究組織

### (1) 研究代表者

淺田 安紀子（ASADA, Akiko）

大阪府立公衆衛生研究所・衛生化学部・研究員

研究者番号：80622753