

合成カンナビノイドの異性体識別に関する研究

筑本 貴郎

目 次

緒 論	1
第 1 章 岐阜県における危険ドラッグ製品の成分検査	4
第 1 節 緒言	4
第 2 節 実験材料および実験方法	4
第 1 項 試料、標準品および試薬	4
第 2 項 試料溶液および標準溶液の調製	5
第 3 節 測定装置および条件	5
第 1 項 GC-MS の測定条件	5
第 2 項 LC-MS の測定条件	6
第 3 項 LC-PDA の測定条件	6
第 4 項 LC-MS/MS の測定条件	6
第 4 節 結果および考察	7
第 1 項 麻薬および指定薬物の検出状況	7
第 2 項 α -PVP の同定	10
第 3 項 5F-PB-22 の同定	11
第 5 節 小括	12
第 2 章 5F-PB-22 およびその異性体識別	14
第 1 節 緒言	14
第 2 節 実験材料および実験方法	16
第 1 項 試料、標準品および試薬	16
第 2 項 試料溶液および標準溶液の調製	16
第 3 節 測定装置および条件	16
第 1 項 GC-MS の測定条件	16
第 2 項 GC-MS/MS の測定条件	17
第 3 項 LC-MS の測定条件	17
第 4 項 LC-PDA の測定条件	17
第 5 項 LC-MS/MS の測定条件	17
第 4 節 結果および考察	17
第 1 項 GC-MS および GC-MS/MS による 5F-PB-22 異性体の識別	17
第 2 項 LC-MS および LC-PDA による 5F-PB-22 異性体の識別	21
第 3 項 LC-MS/MS による 5F-PB-22 異性体の識別	23
第 5 節 小括	26
第 3 章 FUB-JWH-018 およびその異性体識別	28
第 1 節 緒言	28
第 2 節 実験材料および実験方法	29
第 1 項 試料、標準品および試薬	29

第 2 項	標準品の合成条件	29
第 3 項	標準品 (中間体) の合成 (インドールのフルオロベンジル化反応)	30
第 4 項	標準品の合成 (フルオロベンジルインドールのナフトイル化反応)	31
第 5 項	試料溶液および標準溶液の調製	33
第 3 節	測定装置および条件	34
第 1 項	GC-MS の測定条件	34
第 2 項	GC-MS/MS の測定条件	34
第 3 項	LC-MS の測定条件	34
第 4 項	LC-MS/MS の測定条件	35
第 5 項	LC-IT-TOF の測定条件	35
第 4 節	結果および考察	35
第 1 項	GC-MS による FUB-JWH-018 異性体の識別	35
第 2 項	GC-MS/MS による FUB-JWH-018 異性体の識別	37
第 3 項	GC-MS/MS による FUB-JWH-018 異性体の推定フラグメンテーション経路	41
第 4 項	GC-MS/MS による危険ドラッグ製品からの FUB-JWH-018 異性体の同定	44
第 5 項	LC-MS による FUB-JWH-018 異性体の識別	44
第 6 項	LC-MS/MS による FUB-JWH-018 異性体の識別	46
第 7 項	LC-IT-TOF による FUB-JWH-018 異性体の識別	49
第 8 項	LC-IT-TOF 法による危険ドラッグ製品からの FUB-JWH-018 異性体の同定	52
第 5 節	小括	53
総括および結論		55
謝辞		58
参考文献		59
略号表		64

緒 論

危険ドラッグは、法令上に明確に規定されていないが、麻薬や覚せい剤等の規制薬物に似た化合物が含まれており、多様な骨格、官能基、置換様式から生ずる構造多様性と中枢作用に特徴づけられる^{1,2)}。これまでに合成カンナビノイド (synthetic cannabinoids, SCs)、カチノン系化合物を中心に数多くの依存性薬物が次々と出現してきたが³⁻⁸⁾、近年は規制当局の努力により、その流通は一気に鎮静化へと向かった。その一方、危険ドラッグに関する分析法は発展途上であり、生化学的な知見は今後さらに蓄積されると推察される。したがって、今後も情報集約、検査体制の整備および新規出現物質の解析法の開発は、継続的に行われなければならない。

市中に出回る危険ドラッグの変遷は目まぐるしく、厚生労働省から対象化合物の測定方法に関わる通知等が都道府県へ通達される。その検査対象化合物は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(医薬品医療機器等法)に規定される指定薬物であり、取扱機関と用途が規定されることから、標準品の整備と分析法の開発および学術的な基礎研究は国の機関、地方公共団体およびその機関、大学等の公的機関においてのみ実施可能である。著者らが所属する岐阜県保健環境研究所においても、このような背景から危険ドラッグの分析方法の開発、作用解明等の研究を進めると共に、関連行政機関と地域における危険ドラッグ対策を検討してきた。

指定薬物は平成 19 年に 31 物質が指定されて以降、追加指定が繰り返し行われ、現在 2,384 物質である (令和 2 年 12 月末)。平成 20 年頃から、危険ドラッグに含有される成分が指定薬物に指定されると、規制を逃れるため、構造の一部が修飾された新たな薬物が販売され、流通と規制の「いたちごっこ」が続いた^{4,5)}。この状況に対応するため、SCs (平成 25 年) およびカチノン系化合物 (平成 26 年、27 年) を対象として旧薬事法の下で、特定の構造を有する化合物群を網羅的に規制することができる包括指定が導

入された。SCs は Core 部、Tail 部、Linker 部、Ring 部の組み合わせがあり、構造多様性を持っている (Fig. 1)。ナフトイルインドール骨格に特定の置換基を持つ SCs が包括指定されたため、平成 25 年以降、構造の多様化がさらに進み、インダゾール、カルボキサミド、キノリニルカルボキシレート等の骨格に置換基を持つ SCs が次々と流通した⁴⁾。

危険ドラッグ検査では、gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)、liquid chromatography (LC)-MS および LC-photodiode array (PDA) による分析結果を総合的に解析して成分を同定し、指定薬物や麻薬 (規制薬物) が含まれていないかを確認する。極めて多数かつ似た構造式を有する規制薬物に加えて、新たに出現する未規制の中樞作用を有する化合物の分析に対応し続ける必要がある。成分同定を行う際の課題として、規制薬物の構造異性体が誤同定の要因となることが挙げられる。そのため、多様な規制薬物の識別に対応する分析法の開発が必要とされてきた。これまでに一部のカチノン誘導体や⁹⁻¹¹⁾、インドール環 3 位にカルボニル基を持つ SCs の位置異性体¹²⁻²¹⁾について、保持時間および質量スペクトルにおけるフラグメント特性の差異に基づく識別法が明らかにされてきた。しかし、構造多様性を持つ SCs のスペクトル特性は多様であり、さらに異性体間では高い類似性を示すため、構造識別への対応は未だに十分とは言い難い。加えて、規制の対象外である指定薬物の異性体は、市販されている標準品がごく一部に限られているのが現状であった。

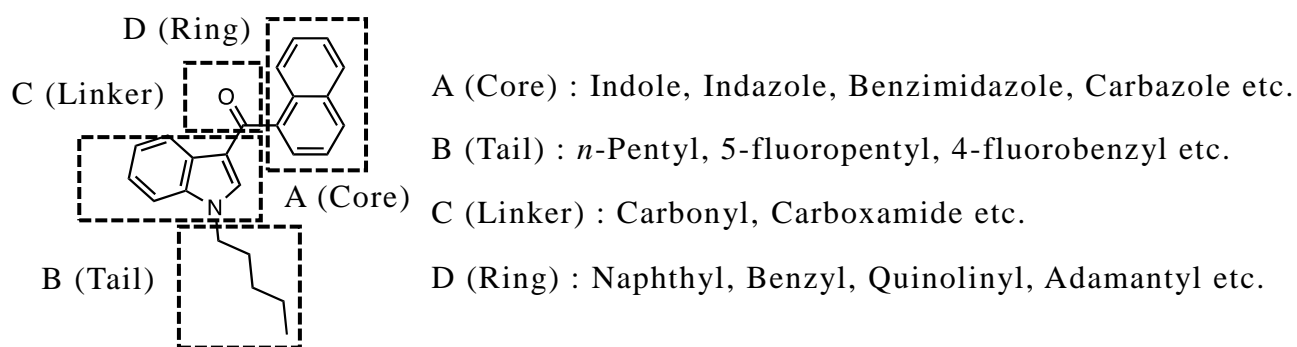


Fig.1 Chemical structures of typical synthetic cannabinoids

本研究では、危険ドラッグ成分の誤同定防止を目的として、規制薬物とその異性体との構造識別の開発に取り組んだ。

第1章では、岐阜県内の危険ドラッグの販売が疑われる店舗等に対して、買上げ調査を含む監視指導を実施するために行った指定薬物および麻薬の分析結果から、危険ドラッグ製品の現状を調査した。第2章では、植物片形態製品から検出された麻薬成分である 5F-PB-22 に焦点を当てて、購入した10種類の位置異性体の標準品を用いた異性体識別について、第3章では、誤同定が懸念されてきたフッ素原子の位置異性体をモデル化合物として合成した異性体識別について、それぞれ検討した。

第1章 岐阜県における危険ドラッグ製品の成分検査

第1節 緒言

平成23年頃から、危険ドラッグが原因と疑われる健康被害や交通事故等が、都市圏を中心に急増し、大きな社会問題となった²²⁾。岐阜県においても、平成23年から平成26年にかけて危険ドラッグの使用が疑われる緊急搬送事例が相次いだ²³⁾。このような状況から、国は医薬品医療機器等法により、指定薬物の迅速指定、SCs およびカチノン系化合物の包括指定を行う等、規制を強化した。岐阜県では、平成26年10月に「岐阜県薬物の濫用の防止に関する条例」を制定し、医薬品医療機器等法で未指定の薬物を知事指定薬物として指定し、製造、販売、所持を禁止する等、さらなる規制の強化を図ってきた。また、岐阜県保健環境研究所では、岐阜県における危険ドラッグ対策の一環として、分析機器の整備を進めるとともに、流通する危険ドラッグ製品を検査し、成分の同定を行ってきた。本章では、平成24年から平成27年に実施した危険ドラッグ製品の成分検査の結果を概説するとともに、その現状について調査した²⁴⁾。

第2節 実験材料および実験方法

第1項 試料、標準品および試薬

平成24年5月から平成27年3月に岐阜県健康福祉部薬務水道課（県薬務水道課）が岐阜県内の販売店もしくはインターネットで入手した56製品を試料とした。このうち、52製品は植物片、3製品は粉末、1製品は液体であった。

標準品は、Cayman Chemical (Ann Arbor, MI, USA) から購入したものをを用いた。アセトニトリル、メタノールおよびギ酸は、FUJIFILM Wako Pure Chemical (Osaka, Japan) のLC/MS用を用いた。

第2項 試料溶液および標準溶液の調製

植物片試料は乳鉢またはフィンガーマッシャーで粉碎後 50 mg を量り取ったものを、液体試料は 50 μ L を減圧下で蒸発乾固したものを、粉末試料は 5 mg を量り取ったものを、それぞれ 5 mL のメタノールまたはアセトニトリルを加えて超音波下抽出した。遠心分離後、上澄液を 0.45 μ m 孔径のメンブレンフィルター (Merck Millipore, Darmstadt, Germany) でろ過を行い、ろ液を適宜希釈して、試料溶液とした。標準溶液は標準品をメタノールまたはアセトニトリルに溶解し、適宜濃度調整して用いた。

第3節 測定装置および条件

第1項 GC-MS の測定条件

試料溶液および標準溶液の GC-MS の測定には、平成 24 年から平成 26 年においては GC-2010 および GCMS-QP2010 (Shimadzu, Kyoto, Japan)、平成 27 年においては TRACE™ 1310 GC および ISQ™ LT (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) を用い、キャピラリーカラムには DB-5MS (30 m \times 0.25 mm inner diameter (i.d.), 0.25 μ m film thickness, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) を使用し、測定条件については厚生労働省通知を準用した²⁵⁾。すなわち、注入口温度は 250 $^{\circ}$ C とし、注入量は 1 μ L としてスプリットレスモードで測定した。キャリアガスは He ガスを用い、流速 1.0 mL/min とした。カラム温度はプログラム 1 50 $^{\circ}$ C (1 min hold) $-$ 10 $^{\circ}$ C/min $-$ 310 $^{\circ}$ C (12 min hold) とし、プログラム 2 80 $^{\circ}$ C (1 min hold) $-$ 5 $^{\circ}$ C/min $-$ 190 $^{\circ}$ C (15 min hold) $-$ 10 $^{\circ}$ C/min $-$ 310 $^{\circ}$ C (10 min hold) に設定した。また、MS インターフェイス温度は 280 $^{\circ}$ C とし、イオン源温度は 250 $^{\circ}$ C で使用した。イオン化法は電子イオン化法 (EI) を用い、イオン化電圧は 70 eV とし、スキャン範囲は m/z 50 $-$ 650 として測定を行った。なお、スペクトルライブラリは Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG) が提供する Searchable Mass Spectral Library を使用した²⁶⁾。

第 2 項 LC-MS の測定条件

LC-MS の測定には、1100 Series LC/MSD (Agilent Technologies) を用い、LC カラムには Atlantis T3 (150×2.1 mm i.d., 5 μm, Waters™, Milford, MA, USA) を使用した。移動相には 0.1 % ギ酸 (A 液) および 0.1 % ギ酸含有アセトニトリル (B 液) を用い、グラジエント条件は B 液 5 % (0 min) – 90 % (45 min, 15 min hold) に設定した。カラム温度は 40 °C とし、流速は 0.2 mL/min に設定し、注入量は 2 μL とし、測定を行った。また、イオン化法はエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) を用い、ポジティブモードで測定を行った。キャピラリー電圧は 3000 V とし、フラグメンター電圧は 100 V に設定し、スキャン範囲は m/z 120–650 とし、測定を行った。

第 3 項 LC-PDA の測定条件

LC-PDA の測定には、1100 Series (Agilent Technologies) を用い、LC カラムには逆相 C₁₈ カラムである Atlantis T3 (150×2.1 mm i.d., 5 μm, Waters™) を使用した。流速は 1.0 mL/min とし、注入量は 10 μL に設定し、測定波長は 200–450 nm とし、測定を行った。その他の測定条件は LC-MS の測定条件に準じた。

第 4 項 LC-MS/MS の測定条件

LC-MS/MS は同定結果の確認のために使用した。LC-MS/MS の測定には、Agilent 1200 (Agilent Technologies) および 4000 QTRAP[®] (Sciex, Framingham, MA, USA) を用い、LC カラムには Atlantis T3 (150×2.1 mm i.d., 5 μm, Waters™) を使用した。CE は 20、35 および 50 V とし、測定を行った。その他の測定条件は LC-MS の測定条件に準じたが、測定対象物質に応じて適宜変更した。

第4節 結果および考察

第1項 麻薬および指定薬物の検出状況

製品の入手時期別の麻薬および指定薬物の検出状況を Table 1 に示した。検出された薬物は、20 種類、のべ 135 物質であった。内訳は、SCs 15 種類、カチノン 5 種類であった。AM2201、AM1220、AM2233、MAM-2201、AM2232、UR-114、XLR-11、5F-PB-22 および α -PVP は標準品を用いて同定し、AM694、JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog および AB-FUBINACA は厚生労働省から示される測定結果²⁷⁻²⁹⁾との比較、APICA、APINACA、APINACA *N*-(5-fluoropentyl) analog、NNE1、4-Methylbuphedrone、 α -PBP、MPHP および α -PHPP はライブラリ検索によりそれぞれ同定した。

Table 1 Inspection results of psychoactive substances in commercially available materials

Type	Detected Compounds ^{a)}	Number of products ^{b)}					
		2012 May (5)	Jul. (13)	Sep. (5)	Nov. (6)	2013 May (12)	2015 Mar. (15)
SCs ^{c)}	AM694	3					
	AM2201	4					
	APICA	2					
	APINACA	2					
	AM1220	1	5				
	AM2233	5	7				
	JWH-122 <i>N</i> -(4-pentenyl) analog	2	11	1			
	MAM-2201	2	11	2	6		
	AM2232		5	2	5		
	UR-144		1	2	4		
	XLR-11			3	6		
	AB-FUBINACA				4		
	APINACA <i>N</i> -(5-fluoropentyl) analog				1		
	NNE1					3	
	5F-PB-22					10	2
Cathinones	4-Methylbuphedrone		6				
	α -PVP		1	1	5	1	
	α -PBP			1	6		
	MPHP					1	
	α -PHPP					1	

a) Structure of all compounds are shown in Fig. 2

b) The total number of psychoactive substances are shown in the parenthesis

c) SCs: synthetic cannabinoids

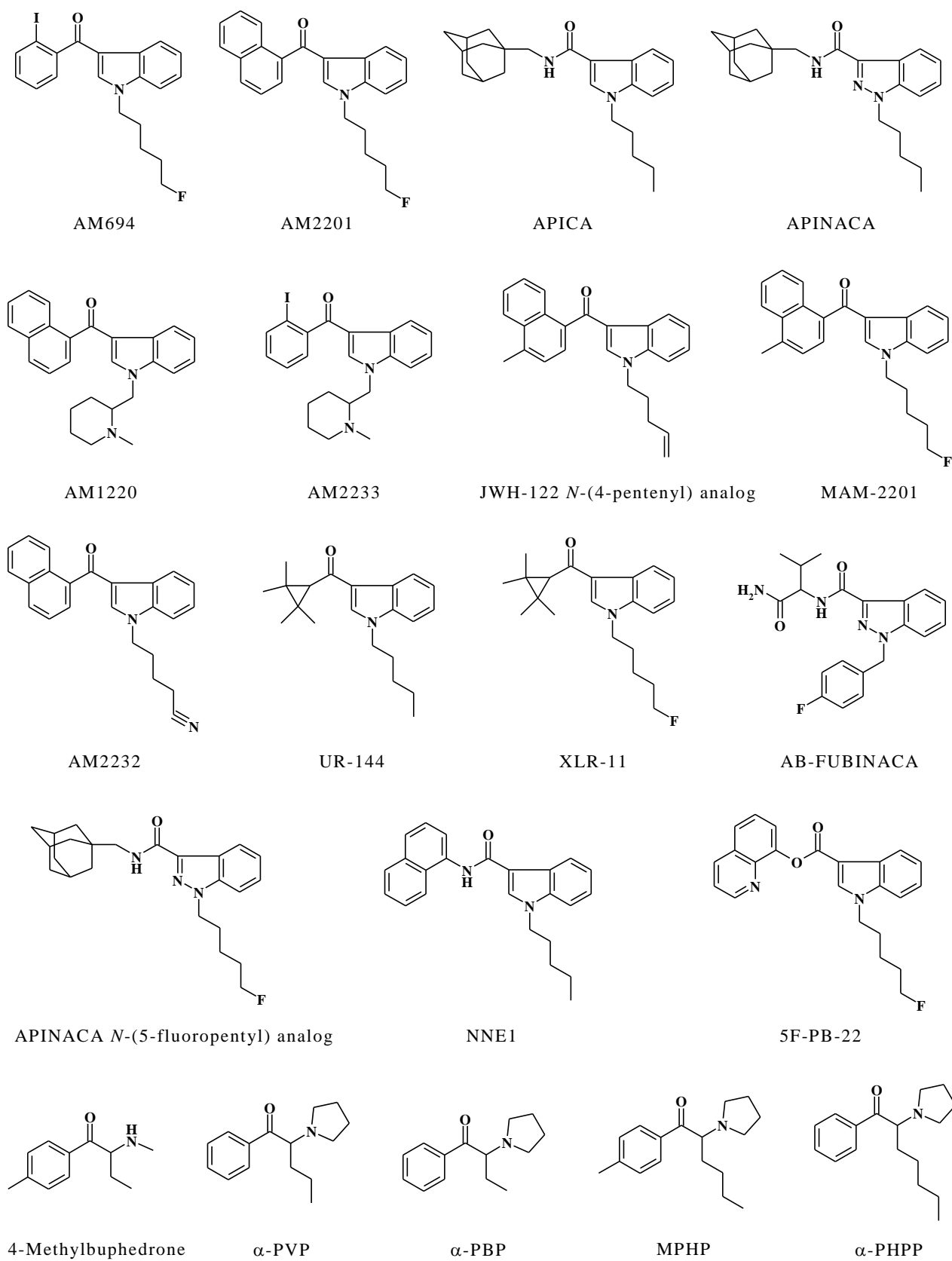


Fig. 2 Chemicals identified from psychoactive substances

平成 24 年 (2012 年) に入手した 29 製品および平成 25 年 (2013 年) に入手した 12 製品は、すべての製品から薬物が検出された。平成 27 年 (2015 年) に入手した 15 製品は、2 製品から薬物が検出された。

1 つの製品から検出される薬物数は、平成 24 年に入手した製品では、7 製品が 1~2 物質、15 製品が 3~5 物質、7 製品が 6~8 物質と多種類の薬物を含有する製品が多かった。一方、平成 25 年に入手した製品では、いずれも 1~2 物質、平成 27 年に入手した製品では、未検出が 13 製品、1 物質が 2 製品と平成 25 年以降の製品から検出される薬物数は少なかった。

平成 25 年に入手した 1 製品から検出された 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (α -PVP) と平成 27 年に入手した 2 製品から検出された 1-(5-fluoropentyl)-8-quinolinyl ester-1*H*-indole-3-carboxylic acid (5F-PB-22, 別名: 5F-QUPIC) は、製品流通時にすでに麻薬として規制されている薬物であった。これらの製品は、平成 25 年に岐阜県警察本部あるいは平成 27 年に厚生労働省厚生局麻薬取締部により市場から排除された。一方、その他の薬物は、当該製品の流通時には未規制であり、後に指定薬物または麻薬に指定されたものであった。平成 27 年に入手した 15 製品中 7 製品からは、カフェインが主成分として検出された。

危険ドラッグ製品の成分検査において検出された薬物の構造式を Fig. 2 に示す。検出された SCs のうち、インドール骨格を持つものは 12 種類、インダゾール骨格を持つものが 3 種類であり、これらは、包括指定および個別指定される規制対象物質であった。前者としては、ナフトイルインドール骨格を有する AM2201、AM1220、JWH-122 *N*-(4-pentyl) analog、MAM-2201 および AM2232 が同定され、後者としては、ベンゾイル基を有する AM694 および AM2233、アダマンチル基を有する APICA、APINACA および APINACA *N*-(5-fluoropentyl) analog、シクロプロピル基を有する UR-144 および XLR-11、3-メチルブタンアミド基を有する AB-FUBINACA、キノリニル基を有する 5F-PB-22 等が同定された。一方、カチノンは 5 種類中 4 種類がピロリジニル基を有するものであった。

第 2 項 α -PVP の同定

平成 25 年に岐阜県内の店舗で入手した植物片形態の 1 製品から麻薬である α -PVP が検出された。試料溶液の GC-MS による分析結果を Fig. 3 に示した。分析結果をライブラリ検索したところ、本検体からは、 α -PVP とともに α -PHPP が検出された (Fig. 3(B) および (C))。 α -PHPP は、 α -PVP のプロピル基がペンチル基に置換されたアナログであり、検出時において未規制であった。 α -PVP (Fig. 3(A), Peak I) のピーク強度は、 α -PHPP (Fig. 3(A), Peak II) のピーク強度に対し、低値を示した。LC-MS の測定においても同様のピーク強度で両ピークが検出された。また、LC-MS/MS において、 α -PVP のプロトン付加分子 ($[M+H]^+$ m/z 232.2) をプリカーサーイオンとして、プロダクトイオンスペクトルを取得したところ、20、35 および 50 V のいずれの CE においても、試料溶液から α -PVP 標準品と一致したスペクトルが得られた。以上の結果により、当該製品から検出された化合物を α -PVP と同定した (Fig. 4)。

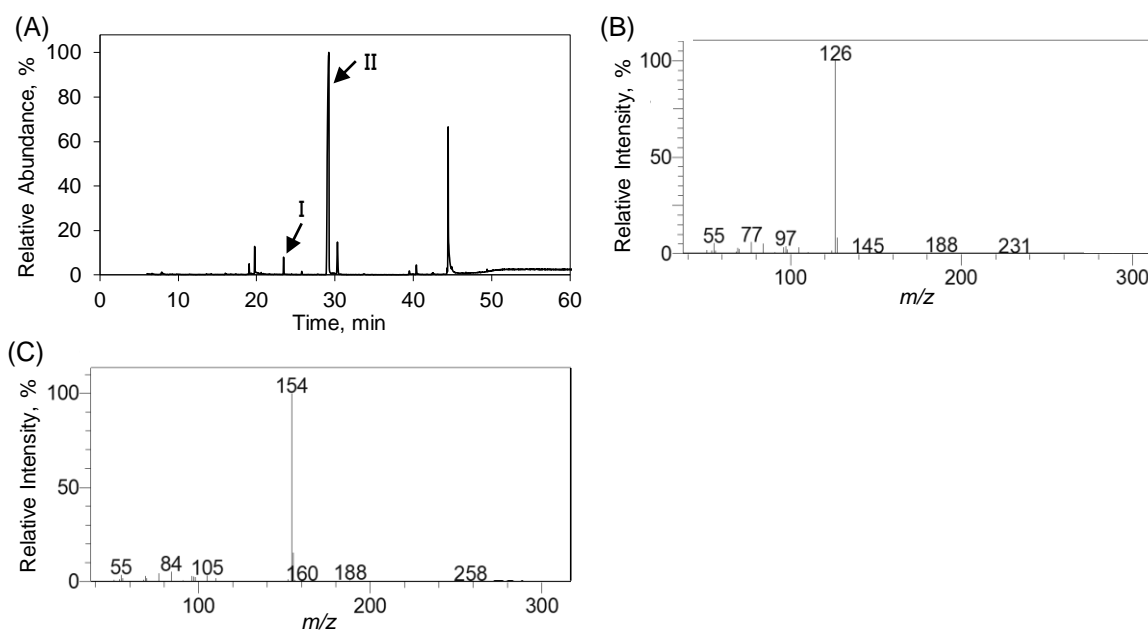


Fig. 3 (A) Total ion chromatogram of methanol extract from herbal-type product analyzed by GC-MS; (B–C) EI mass spectra of peaks I and II, respectively

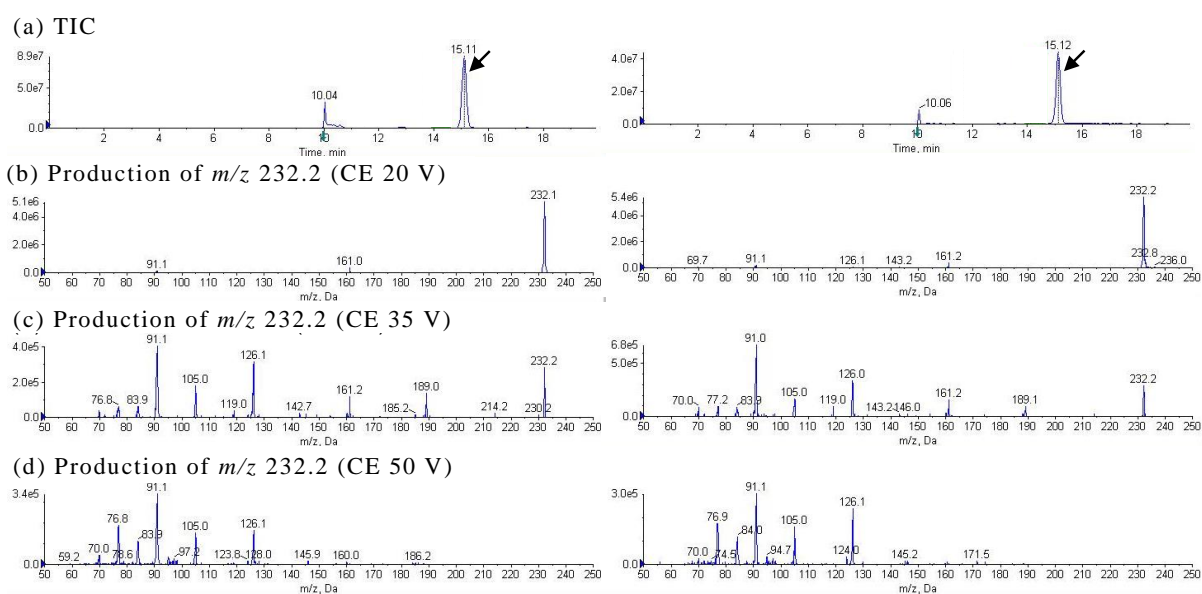


Fig. 4 (a) Total ion chromatogram and product ion spectra of precursor ion at m/z 232.2; from herbal-type product (left) and standard solution of α -PVP (right) on LC-MS/MS. Each compound dissolved in acetonitrile (MeCN) was analyzed on LC-MS/MS (column: Atlantis T3 (150 \times 2.1 mm i.d., 5 μ m, WatersTM)) eluted with 0.2 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (gradient: 5–90 % of B) for 45 min at 40 $^{\circ}$ C. (b) CE 20 V, (c) CE 35 V, (d) CE 50 V

第3項 5F-PB-22 の同定

平成27年にインターネットを通じて購入した植物片形態の2製品から、麻薬である5F-PB-22が検出された。試料溶液のGC-MSによる分析結果をFig. 5に示した。インドールあるいはインダゾールとキノリンがエステル結合した構造を有するSCsは、メタノールに溶解してGC-MSで分析すると、分解物を生じることが報告されている^{30,31)}。5F-PB-22はインドールとキノリンがエステル結合した構造を有するSCsであるため、我々が行った分析においても、当該製品のメタノール溶液から、保持時間11.5分のピークはそのマススペクトル (Fig.5(C)) より8-ヒドロキシキノリンと同定された。また、保持時間20.9分のピークはそのマススペクトル (Fig.5(D))

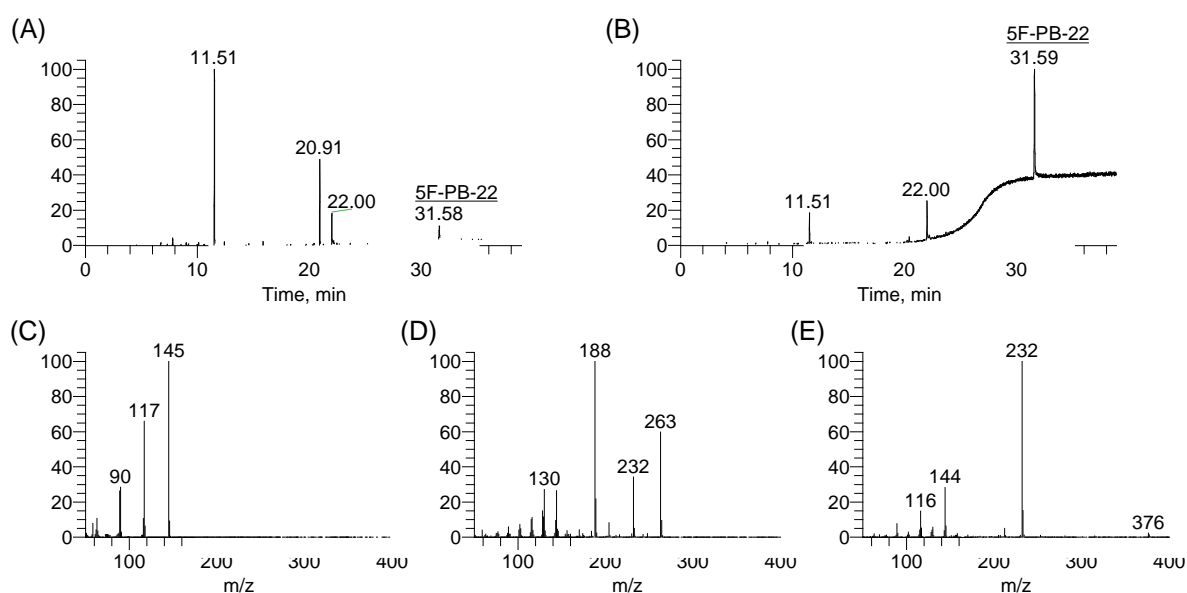


Fig. 5 Total ion chromatogram of (A) methanol extract and (B) acetonitrile extract from herbal-type product analyzed by GC-MS. (C–E) EI mass spectra of peaks at 11.51 min, 20.91 min, and 31.58 min, respectively.

より 5F-PB-22 メチルエステル化体と同定された。一方、当該製品のアセトニトリル溶液から未変化体（保持時間 31.6 分）のプロトン付加分子由来ピークが検出された (Fig. 5(B))。本ピークのマススペクトル (Fig. 5(E)) をライブラリ検索したところ、5F-PB-22 とともにその位置異性体が同等の高い一致率を示した。LC-MS および GC-MS において、保持時間が 5F-PB-22 標準品と一致し、試料溶液と標準溶液の混合液の測定においても単一ピークとして検出されたため、当該製品から検出された化合物を 5F-PB-22 と同定した。

第 5 節 小括

平成 24 年から平成 27 年に流通していた 56 製品のうち 43 製品から、20 種類、のべ 135 物質の薬物を検出した。1 製品から検出された薬物数は最大で 8 物質であったが、規制の強化とともに成分数が減少する傾向が見られた。製品流通時に規制薬物が検出されたのは、 α -PVP が検出された 1 製品と 5F-PB-22 が検出された 2 製品であった。

国内における危険ドラッグの流通は減少傾向にあるが、新たな薬物の出現も認められており、海外での流通は収束していない。今後も国内外における薬物乱用の動向に注視し、新たに出現する薬物の分析に対して、迅速に対応できるよう情報収集、検査体制の整備、検査技術の向上が必要であるとされる。

第2章 5F-PB-22 およびその異性体識別

第1節 緒言

SCs は、カンナビノイド受容体に作用する合成化合物の名称であり、大麻草の活性成分である Δ^9 -tetrahydrocannabinol の構造類似化合物の他、現在までに様々な構造が報告されている^{3,4)}。流通する代表的な SCs としてインドール-3-カルボン酸のエステル化体が知られている。本邦においては、インドール骨格に様々な官能基（ペンチル基、5-フルオロペンチル基等）が置換する 8-キノリニルエステル化体（PB-22、5F-PB-22 (1)（別名：5F-QUPIC）、BB-22 および FUB-PB-22）等が指定薬物として指定されてきた（Fig. 6）。5F-PB-22 は平成 25 年に指定薬物として指定された後³²⁾、平成 26 年には麻薬及び向精神薬取締法において麻薬として指定されている³³⁾。しかしながら、同法による規制に反し、国内行政検査機関において、植物片形態製品から同化合物の検出事例が報告された。

岐阜県においても、平成 27 年 3 月にインターネットで購入した 15 製品のうち 2 製品から 5F-PB-22 (Fig. 6 (1)) を検出した。危険ドラッグの成分分析では、GC-MS、LC-MS および LC-PDA による分析結果を総合的に解析し、同定を行っているが、同化合物には多くの位置異性体が存在した。それらは、インドール環 3 位カルボキシ基にエステル結合したキノリノールの位置異性体（Fig. 7, Q-isomers: 2-6）および同イソキノリノールの位置異

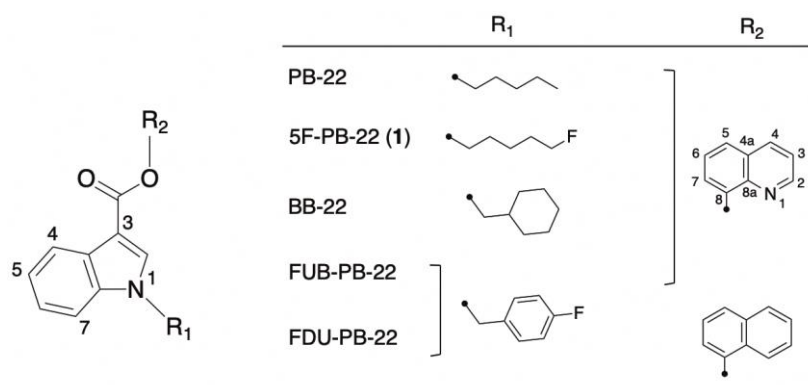


Fig. 6 Chemical structures of SCs having an indole core with 3-carboxylic acid ester

性体 (Fig. 7, IQ-isomers: **7–11**) であり、いずれも規制対象外である。得られた結果をライブラリと照合する従来の同定法では、これら異性体間の識別を行っておらず、誤同定の可能性を否定できない (第1章第4節第3項)。また、これまでに報告された SCs の異性体識別に関する論文を概観すると、インドール環 3 位にアシル基が結合した化合物が報告されているが^{13–16}、**1** のようにエステル結合を持つ化合物に関する報告はない。そこで本研究では、市販されていた 10 種類の位置異性体 (**2–11**) を用いて、GC-MS/MS、LC-MS/MS を含めた種々の分析機器による異性体識別を行った。

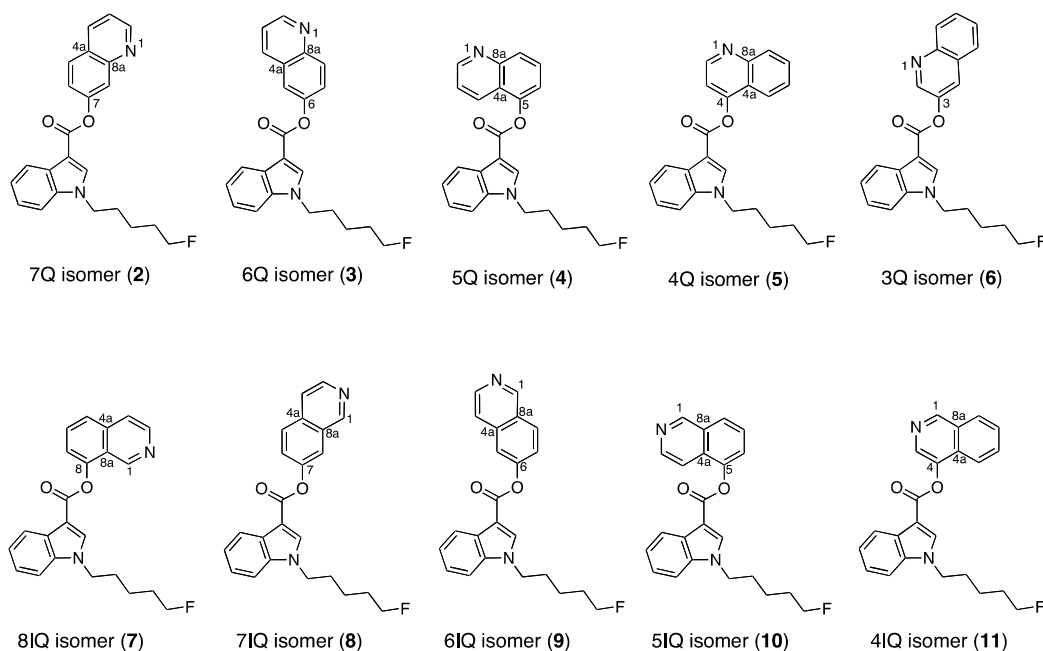


Fig. 7 Chemical structures of ten isomers of 5F-PB-22 (**1**). **2**, 5F-PB-22 7-hydroxyquinoline isomer (7Q isomer); **3**, 5F-PB-22 6-hydroxyquinoline isomer (6Q isomer); **4**, 5F-PB-22 5-hydroxyquinoline isomer (5Q isomer); **5**, 5F-PB-22 4-hydroxyquinoline isomer (4Q isomer); **6**, 5F-PB-22 3-hydroxyquinoline isomer (3Q isomer); **7**, 5F-PB-22 8-hydroxyisoquinoline isomer (8IQ isomer); **8**, 5F-PB-22 7-hydroxyisoquinoline isomer (7IQ isomer); **9**, 5F-PB-22 6-hydroxyisoquinoline isomer (6IQ isomer); **10**, 5F-PB-22 5-hydroxyisoquinoline isomer (5IQ isomer); and **11**, 5F-PB-22 4-hydroxyisoquinoline isomer (4IQ isomer).

第 2 節 実験材料および実験方法

第 1 項 試料、標準品および試薬

試料には、平成 27 年 3 月に県薬務水道課がインターネットで入手した 15 製品のうち、植物片形態の 2 製品を用いた。標準品 (1-11) は、Cayman Chemical より購入した(1-(5-fluoropentyl)-8-quinolinyl ester-1*H*-indole-3-Carboxylic acid (5F-PB-22: **1**) , キノリノールの位置異性体 (5F-PB-22 7-hydroxyquinoline isomer (7Q isomer, **2**), 5F-PB-22 6-hydroxyquinoline isomer (6Q isomer, **3**), 5F-PB-22 5-hydroxyquinoline isomer (5Q isomer, **4**), 5F-PB-22 4-hydroxyquinoline isomer (4Q isomer, **5**), 5F-PB-22 3-hydroxyquinoline isomer (3Q isomer, **6**)) および イソキノリノールの位置異性体 (5F-PB-22 8-hydroxyisoquinoline isomer (8IQ isomer, **7**), 5F-PB-22 7-hydroxyquinoline isomer (7IQ isomer, **8**), 5F-PB-22 6-hydroxyquinoline isomer (6IQ isomer, **9**), 5F-PB-22 5-hydroxyquinoline isomer (5IQ isomer, **10**), 5F-PB-22 4-hydroxyquinoline isomer (4IQ isomer, **11**))。アセトニトリル、メタノールおよびギ酸は、FUJIFILM Wako Pure Chemical の LC/MS 用を用いた。

第 2 項 試料溶液および標準溶液の調製

植物細片をフィンガーマッシャーで粉碎した後、30 mg を量り取り、アセトニトリル 3 mL を加えて超音波下 5 分間抽出した。この溶液をフィルターろ過後、アセトニトリルで適宜希釈し、試料溶液とした。また、購入した 5F-PB-22 およびその異性体の標準品をアセトニトリルに溶解して 0.5 mg/mL の標準原液を調製し、これをアセトニトリルで適宜希釈し標準溶液とした。

第 3 節 測定装置および条件

第 1 項 GC-MS の測定条件

試料溶液および標準溶液の GC-MS の測定には、TRACE™ 1310 GC および ISQ™ LT (Thermo Fisher Scientific) を使用した。測定条件は第 1 章第 3

節第 1 項に準じて行った。なお、カラム温度はプログラム 1 に設定した。

第 2 項 GC-MS/MS の測定条件

GC-MS/MS の測定には、Agilent 7890A および 7000 GC/MS Triple Quad (Agilent Technologies) を用い、キャピラリーカラムには DB-5MS+DG (30 m × 0.25 mm i.d., 0.25 μm film thickness with 10 m DuraGuard, Agilent Technologies) を使用した。コリジョンガスは N₂ ガスを用い、流速 1.5 mL/min とし、CE は 5–35 V として 10 V ごとに測定を行った。その他の測定条件は GC-MS 条件に準じた。

第 3 項 LC-MS の測定条件

LC-MS の測定条件は第 1 章第 3 節第 2 項に準じた。

第 4 項 LC-PDA の測定条件

LC-PDA の測定条件は第 1 章第 3 節第 3 項に準じた。

第 5 項 LC-MS/MS の測定条件

LC-MS/MS の測定条件は第 1 章第 3 節第 4 項に準じた。スプレー電圧は 5500V とし、脱溶媒温度は 600 °C に設定した。CE は 10、20、30 および 35 V とした。

第 4 節 結果および考察

第 1 項 GC-MS および GC-MS/MS による 5F-PB-22 異性体の識別

GC の保持時間を Fig. 8 に示す。測定条件においては **4**、**1**、および **5** は保持特性が近接し、**1** および **4** の等量混合溶液の測定において、**1** 単独とほぼ同じピーク形状の単一ピークとなった (Fig. 9a よび b)。また、**1** および **5** の同測定においては、ピークトップが割れたが、両者の分離は得られなかった (Fig. 9c)。

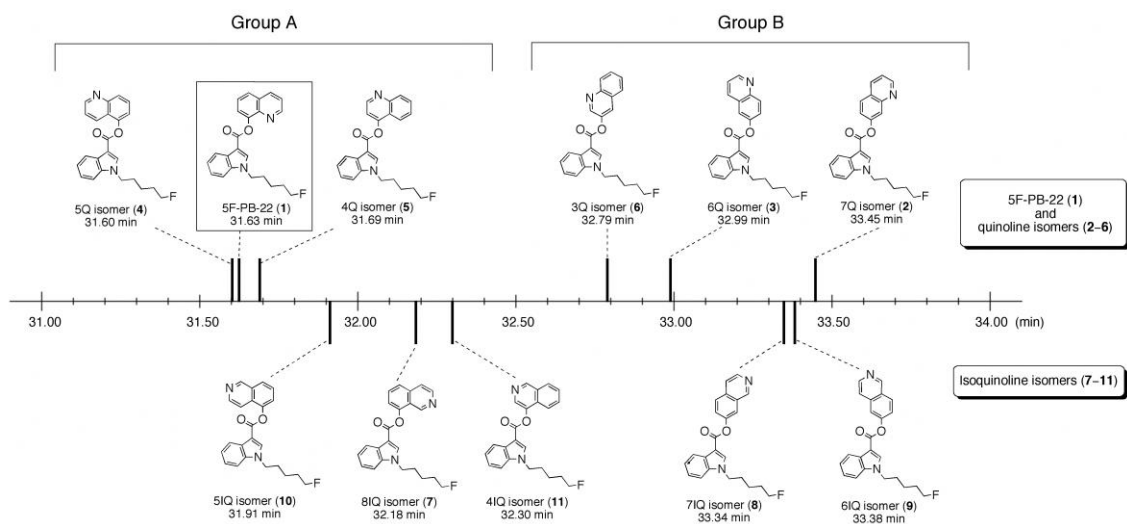


Fig. 8 Gas chromatographic retention times for 5F-PB-22 (**1**) and its isomers

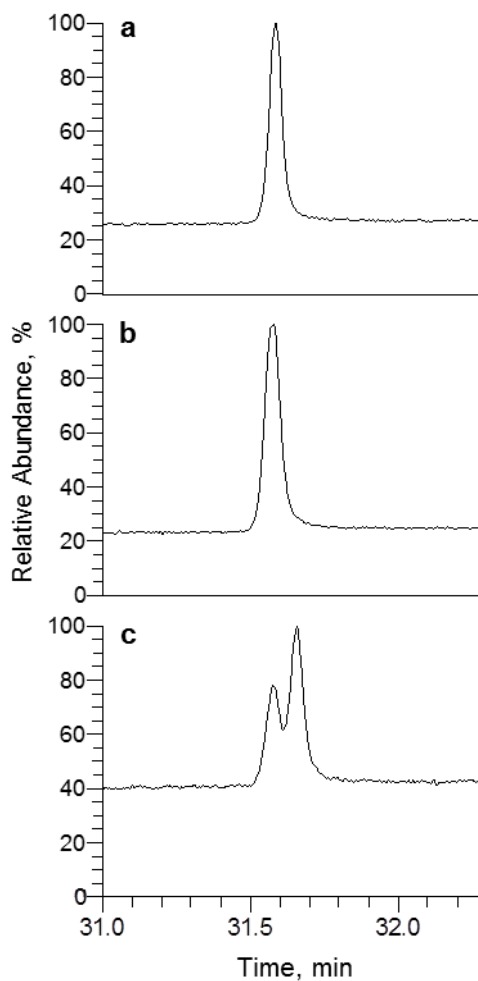


Fig. 9 Chromatographic peak of mixture of 5F-PB-22 (**1**) and its isomers on GC analysis. (a) 5F-PB-22 (**1**) only, (b) mixture of 5F-PB-22 (**1**) and 5Q isomer (**4**), and (c) mixture of 5F-PB-22 (**1**) and 4Q isomer (**5**).

保持特性からキノリノールの位置異性体 (**1-6**) は、GC カラムへの保持特性から group A (**4**、**1** および **5**) および group B (**6**、**3** および **2**) に分類された (Fig. 8)。前者は GC カラムへの保持が弱く、より短い保持時間を示し、後者はより長い保持時間を示した。

GC-MS より得られた EI マススペクトルを Fig. 10 に示した。すべての化合物 (**1-11**) において、ベースピーク (m/z 232: $C_{14}H_{15}FNO^+$) および微弱的な分子イオンピーク (m/z 376) が観察された。前者はカルボニル基の α -開裂によるフラグメントイオンであり、分子イオンからのヒドロキシキノリンラジカルの脱離により生じた *N*-1-(5-フルオロペンチル)-インドリル-アシリウムイオンであると推定された (Fig. 11)。観察されたイオン種とそれらの相対強度には顕著な差異が認められなかったため、EI マススペクトルによる異性体識別には至らなかった。

そこで、GC-MS/MS により m/z 376 および m/z 144 をプリカーサーイオンとして、衝突誘起解離 (CID) から得られるプロダクトイオンスペクトルによる異性体識別を試みた。しかしながら、すべての化合物 (**1-11**) について、 m/z 376 は相対強度が不十分であったため、良好な測定感度が得られず、加えて m/z 144 のプロダクトイオンスペクトルは、異性体を識別できる差異が認められなかった。したがって、GC-MS/MS を用いたプロダクトイオンスペクトルは **1-11** を識別できないことが判明した。

プロダクトイオンスペクトルによる異性体識別には、同イオンが異性体構造を持ち、相対強度が異なるプロダクトイオンを生じることにより可能となる。EI における分子イオンの開裂様式およびプロダクトイオンを Fig. 11 のように推定した。すなわち、プリカーサーイオンである分子イオンからキノリノキシラジカルが脱離することにより *N*-1-(5-フルオロペンチル)-インドリル-アシリウムイオン ($[M-144]^+$, m/z 232, $C_{14}H_{15}FNO^+$) を生じ、続く 5-フルオロ-1-ペンテン (88 Da) が脱離し、 m/z 144 のプロダクトイオン ($C_9H_6NO^+$) を生成したと考えられる。

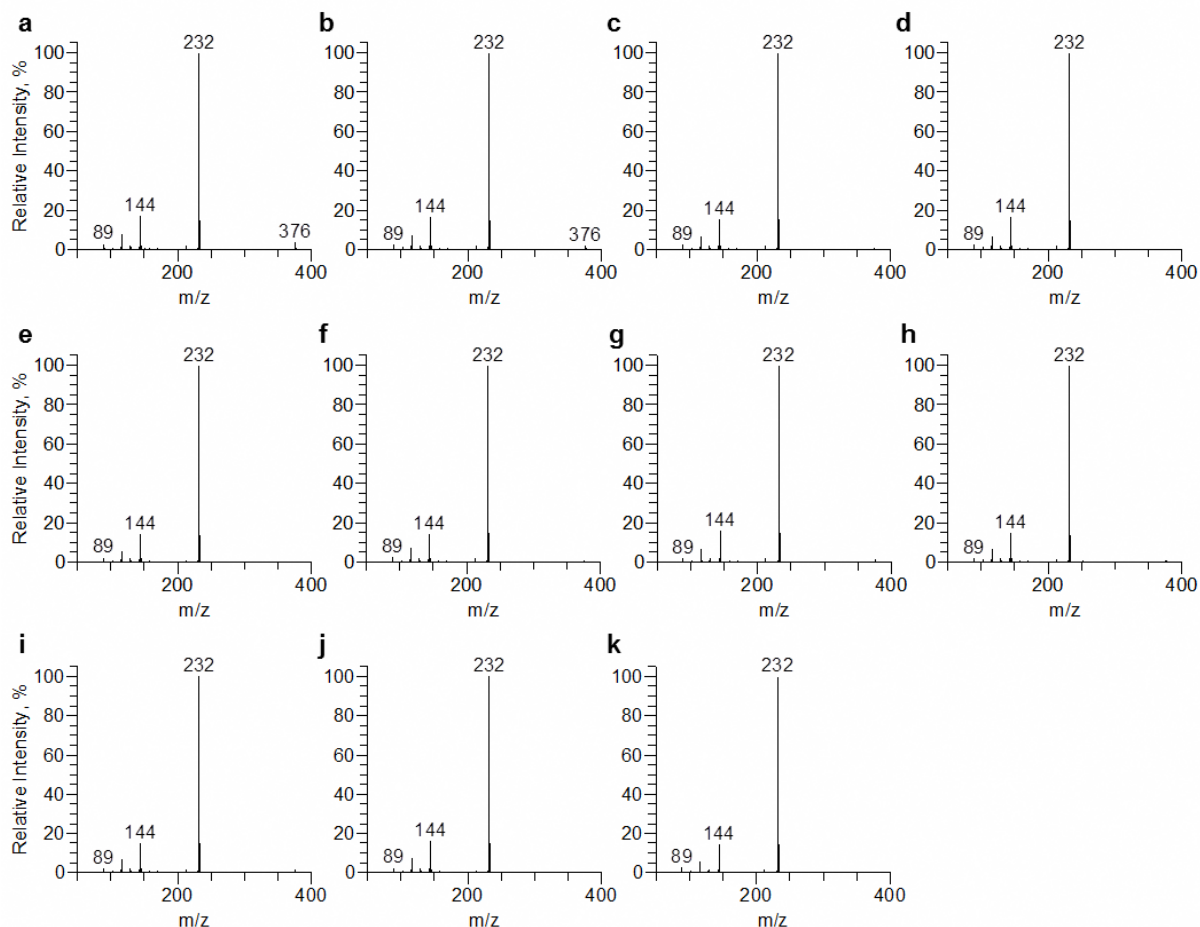


Fig. 10 EI mass spectra of authentic standards of 5F-PB-22 (**1**) and its ten isomers. (a)–(k) correspond to **1**–**11**.

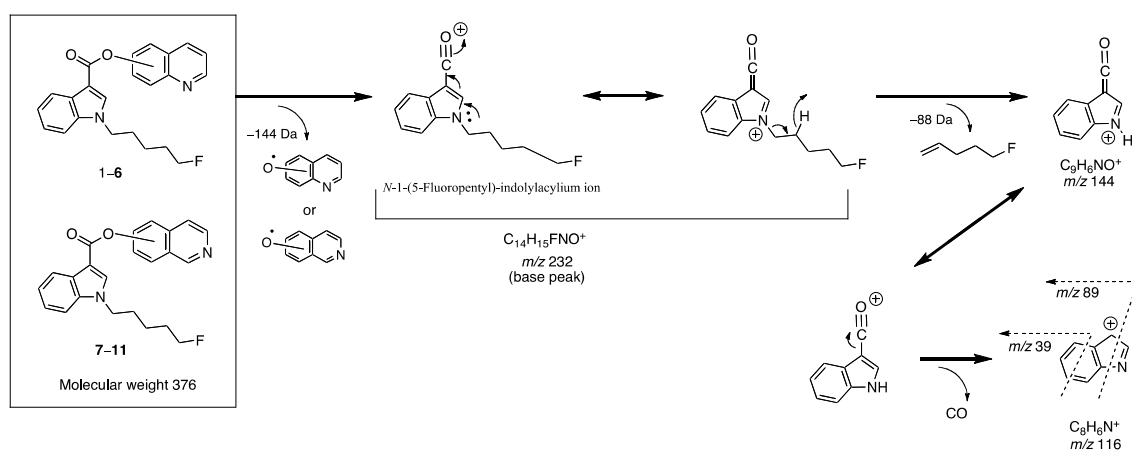


Fig. 11 Putative fragmentation scheme for 5F-PB-22 (**1**) and its isomers following electron ionization

したがって、インドリルアシリウムイオン (m/z 144) は、位置異性体を含まないため、構造識別に必要なプリカーサーイオンの条件を満たさない。

近年、1-アルキル-3-アシルインドールを持つ SCs について、財津ら^{13,14)} やクラークら^{15,16,18-21)} が異性体識別の報告を行っている。これらの SCs は、Linker 部にカルボニル基を持つため、EI による α 開裂によってアシルカチオンを生じる。そのため、GC-EI-MS 測定において異性体構造を含むプロダクトイオンの違いによる構造識別が可能となる。一方、著者らの論文公表の後に、タンらにより 5F-PB-22 の Tail 部におけるフッ素原子の位置異性体の構造識別が行われた³⁴⁾。プリカーサーイオンに異性体構造が含まれるため、当該化合物群は GC-EI-MS 測定による構造識別が可能であった。

Fig. 11 に示す EI 挙動は、Linker 部にカルボキシエステル基を持つ SCs の特性である。したがって、GC-EI-MS 測定の検査結果をデータベースと照合する従来法では、PB-22、BB-22 および FUB-PB-22 のキノリニル基またはイソキノリニル基にエステル結合を持つ SCs だけでなく、5F-NPB-22、NPB-22 および FUB-NPB-22 のようにインダゾール環を持つ SCs の行政検査においても、誤同定が起こることが懸念される。

第 2 項 LC-MS および LC-PDA による 5F-PB-22 異性体の識別

5F-PB-22 (**1**) およびその異性体 10 種類 (**2-11**) について、LC-MS および LC-PDA による識別を検討した。LC においては、**1-11** に対応するピークの保持時間は 29.11–40.49 分の間であった (Fig. 12)。GC において、保持時間の重複と近接が観察された **1**、**4** および **5** は、LC では良好な分離を示した (**1**: Rt 39.96 分、**4**: Rt 36.36 分、**5**: Rt 34.43 分)。**1-11** の紫外可視吸収スペクトルは、200–350 nm において酷似し、これらを識別することは困難であった (Fig. 13)。LC-MS より得られたマススペクトルは、すべての化合物 (**1-11**) から、プロトン付加分子 ($[M+H]^+$ m/z 377) およびプロダクトイオン (m/z 232) が観測されたが、同一の相対強度を示し、それら

の相対強度に差は認められなかった。

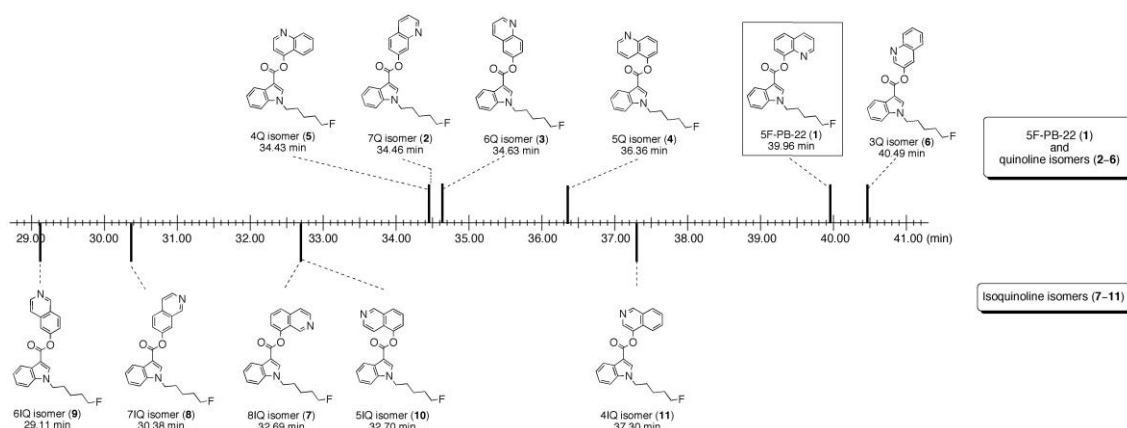


Fig. 12 Liquid chromatographic retention times for 5F-PB-22 (**1**) and its isomers. Each compound dissolved in MeCN was analyzed on LC-MS (column: Atlantis T3 (150 × 2.1 mm i.d., 5 μm, Waters™)) eluted with 0.2 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (gradient: 5 – 90 % of B) for 45 min at 40 °C.

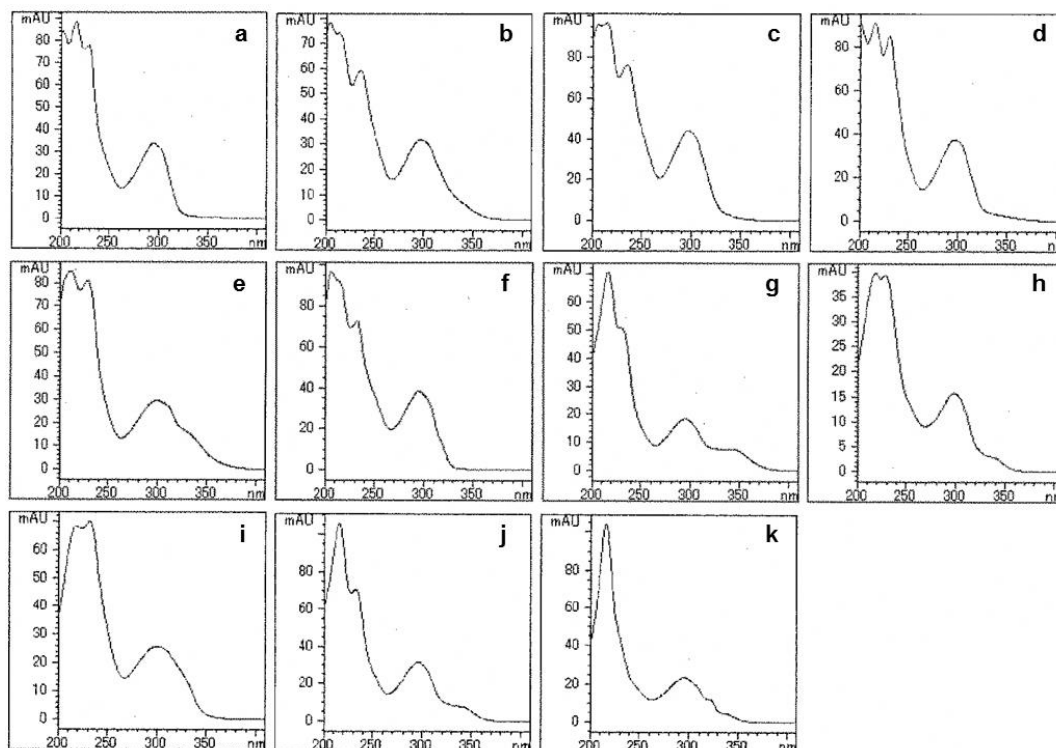


Fig. 13 UV spectra of 5F-PB-22 (**1**) and its ten isomers by LC-PDA. (a)–(k) correspond to 5F-PB-22 **1**–**11**. Each compound dissolved in MeCN was analyzed on LC-PDA (column: Atlantis T3 (150×2.1 mm i.d., 5 μm, Waters™)) eluted with 1.0 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (gradient: 5–90 % of B) for 45 min at 40 °C.

第 3 項 LC-MS/MS による 5F-PB-22 異性体の識別

5F-PB-22 (**1**) およびその異性体 10 種類 (**2**–**11**) について、プロトン付加分子 $[M+H]^+$ (m/z 377) をプリカーサーイオンとした LC-MS/MS による識別を検討した。CE を 10、20、30 および 35 V として測定を行い、プロダクトイオンスペクトルの一部を Fig. 14 に示す。その結果では、プリカーサーイオン m/z 377 及びプロダクトイオン m/z 232 が観察され、他のプロダクトイオンの相対強度は微弱であった。一方、異性体間で m/z 377 および 232 の相対強度に差が認められた (Table 2)。以下に具体例を挙げて説明する。CE 10 V において、**5** は m/z 232 をベースピークとし、他の化合物 (**1**

−4、6−11) は m/z 377 をベースピークとした。後者は m/z 232 の相対強度に差があり、**1** では 57 %、他の 9 種の異性体 (**2−4**、**6−11**) では 10 % 以下であった。CE 20 V において、**1** は m/z 232 がベースピークであり、 m/z 377 の相対強度が 11 % となり、CE 30 および 35 V において、 m/z 377 が検出されなかった。両イオンの相対強度比は、それぞれの CE において異性体間で異なっていた。その理由は、プロダクトイオンを生成する際に起こるキノリノールの脱離に必要なエネルギーの差によると推察された。したがって、**1** および 5 種の Q isomer については、脱離に必要なエネルギーは 6Q isomer (**3**) > 3Q isomer (**6**) > 5Q isomer (**4**) > 7Q isomer (**2**) > 5F-PB-22 (**1**) > 4Q isomer (**5**) であると推定された。本研究から、ESI により得られるプロトン付加分子 (m/z 377) をプリカーサーイオンとして、複数の CE でプロダクトイオンスペクトルを取得することによって、5F-PB-22 のキノリノールおよびイソキノリノールの位置異性体の識別が可能であることが明らかとなった。

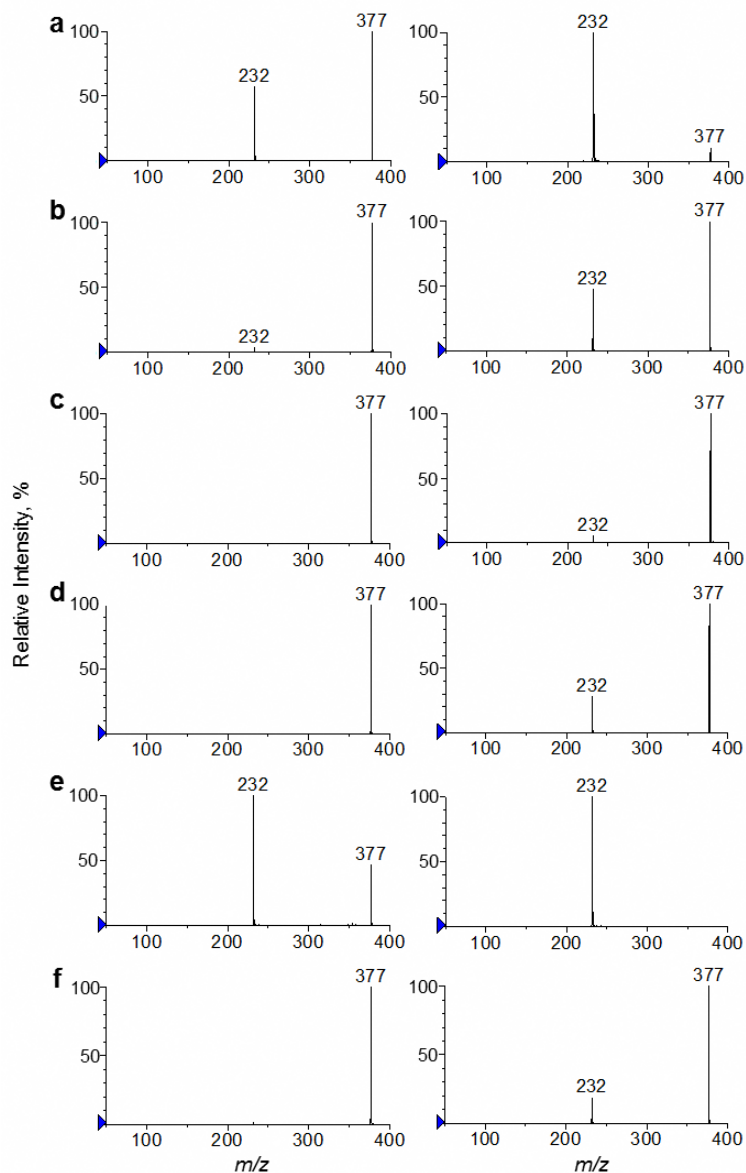


Fig. 14 Product ion spectra of precursor ion at m/z 377 for 5F-PB-22 (**1**) and five Q isomers at CEs of 10 V (left) and 20 V (right) on LC-MS/MS. (**a**) 5F-PB-22 (**1**), (**b**) 7Q isomer (**2**), (**c**) 6Q isomer (**3**), (**d**) 5Q isomer (**4**), (**e**) 4Q isomer (**5**), and (**f**) 3Q isomer (**6**). Each compound dissolved in MeCN was analyzed on LC-MS/MS (column: Atlantis T3 (150 \times 2.1 mm i.d., 5 μ m, Waters TM)) eluted with 0.2 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (gradient: 5 – 90 % of B) for 45 min at 40 $^{\circ}$ C.

Table 2 Relative intensities of the product ions from 5F-PB-22 (**1**) and its isomers observed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Compound	CE 10 V		CE 20 V		CE 30 V		CE 35 V	
	<i>m/z</i> 232	<i>m/z</i> 377	<i>m/z</i> 232	<i>m/z</i> 377	<i>m/z</i> 232	<i>m/z</i> 377	<i>m/z</i> 232	<i>m/z</i> 377
5F-PB-22 (1)	57.2	100	100	11.0	100	-	100	-
7Q isomer (2)	3.8	100	47.7	100	100	4.5	100	-
6Q isomer (3)	-	100	4.9	100	87.9	100	100	24.4
5Q isomer (4)	2.8	100	28.7	100	100	10.6	100	-
4Q isomer (5)	100	45.9	100	-	100	-	100	-
3Q isomer (6)	-	100	19.0	100	100	35.5	100	-
8IQ isomer (7)	-	100	32.1	100	100	-	100	-
7IQ isomer (8)	-	100	2.0	100	79.6	100	100	38.1
6IQ isomer (9)	-	100	35.1	100	100	3.4	100	-
5IQ isomer (10)	-	100	-	100	100	95.0	100	26.6
4IQ isomer (11)	4.1	100	63.2	100	100	2.6	100	-

-: Not observed.

CE: collision energy, Q: hydroxyquinoline, IQ: hydroxyisoquinoline.

Each compound dissolved in MeCN was analyzed on LC-MS/MS (column: Atlantis T3 (150 × 2.1 mm i.d., 5 μm, Waters™)) eluted with 0.2 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (gradient: 5 – 90 % of B) for 45 min at 40 °C.

第 5 節 小括

本章では、5F-PB-22 (**1**)の位置異性体 (**2**–**6**) およびイソキノリニル基置換体の位置異性体 (**7**–**11**) の識別を検討した。GC-EI-MS および GC-EI-MS/MS から得られた結果からはマススペクトルの明確な差を見出せず、位置異性体を識別することは困難であった。インドール環の 3 位にカルボキシエステル基を持つ SCs は EI-MS および EI-MS/MS において、キノリニル基およびイソキノリニル基を部分構造とするプロダクトイオンを生じない。このことが同様の構造を持つ異性体の識別を困難にしていると

考えられる。LC-PDA 測定から得られた紫外可視吸収スペクトルおよび LC-ESI-MS 測定から得られたマススペクトルは、異性体間で明確な差がなかった。一方、GC および LC のカラム分離の結果を組み合わせることで、5F-PB-22 (1) はすべての位置異性体と識別可能となった。さらに LC-ESI-MS/MS 測定において、CE を変化させて測定することで、位置異性体の識別が可能であることが示された。

本研究によって Linker 部にカルボキシエステル基を持つ SCs の異性体識別が初めて達成された。しかしながら、規制に伴って多様化した SCs の同定とそれらの異性体の構造識別に関する基礎研究は不足している。今後、危険ドラッグの行政検査で使用する LC-PDA、LC-MS および GC-MS の保持時間の比較、スペクトル解析に加えて、様々なイオン化法と質量分析装置を組み合わせ、より多様な化合物に対応できる検査体制の整備が必要であると考えられる。

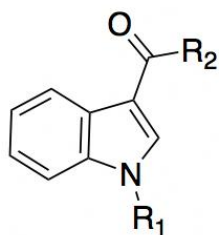
第 3 章 FUB-JWH-018 およびその異性体識別

第 1 節 緒言

SCs は、令和 2 年 12 月末時点で指定薬物として規制される全 2,384 化合物の約 3 割を占める。しかしながら、指定薬物として規制される SCs の異性体は規制対象外であることが多く、通常の危険ドラッグ検査で使用する LC-PDA、LC-MS および GC-MS のみでは異性体間の識別が困難な場合がある。また、規制の対象外である指定薬物の異性体は、市販されている標準品がごく一部であるため、これまで異性体識別の検討が困難であった。近年、SCs の骨格を形成するインドール環やインダゾール環の窒素にフルオロベンジル基が結合した化合物 (EMB-FUBINACA、MDMB-FUBICA、FDU-NNE1 等) が指定薬物に指定されている。これらのほとんどは 4-フルオロベンジル基を持つものであるが、AB-FUBINACA 2-fluorobenzyl isomer のように 2-フルオロベンジル基を持つものもある。一方、3-フルオロベンジル基を有するものが指定薬物になった例はない。

芳香環にフッ素原子が置換した化合物については、位置異性体の物性が互いに類似するため、一般に各種クロマトグラフおよび質量分析において識別できる差異を見いだすことが困難とされている。これまでの研究においてはカチノン系化合物およびフェネチルアミン類のフッ素位置異性体の構造識別が行われてきたが^{9, 35, 36)}、本研究開始時において、SCs のフッ素位置異性体の識別に関する研究はなく、誤同定が懸念されていた。さらに同系化合物の位置異性体の標準品は大部分が市販されておらず、構造識別の研究を遅延させていた。

そこで本研究では、インドール環の 1 位に 4-フルオロベンジル基を有するナフトイルインドール型の SCs である FUB-JWH-018 (**14**) を対象として、フッ素原子の位置異性体を合成し、それらの異性体識別を検討した (Fig. 15)。



	R ₁	R ₂
12	2-fluorobenzyl	
13	3-fluorobenzyl	1-naphthyl
14	4-fluorobenzyl	
15	2-fluorobenzyl	
16	3-fluorobenzyl	2-naphthyl
17	4-fluorobenzyl	

Fig. 15 Structures of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers used in this study

第2節 実験材料および実験方法

第1項 試料、標準品および試薬

FUB-JWH-018 およびその位置異性体 (**12**–**17**) は、岐阜県保健環境研究所にて合成し、GC-MS、LC-IT-TOF および NMR スペクトルより化学構造の確認を行った((1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone (**12**), (1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone (**13**), (1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone (FUB-JWH-018: **14**), (1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanone (**15**), (1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanone (**16**) および (1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanone (**17**))。一方、試料には、平成 27 年に静岡県薬事課により、インターネット経由で購入された 2 種の植物片形態製品を用いた。アセトニトリル、メタノールおよびギ酸は、FUJIFILM Wako Pure Chemical の LC/MS 用を用いた。

第2項 標準品の合成条件

実験は反応系内を減圧後、窒素置換して行った。後処理は空気中で行った。攪拌は、テフロン攪拌子をおよびマグネティックスターラーを用いた。溶媒は市販の脱水溶媒を用いた。薄層クロマトグラフィーは市販のシリカゲルプレートを用いた。

核磁気共鳴スペクトル測定は、JEOL AL-400 (400 MHz, JOEL, Tokyo, Japan) を用いた。測定溶媒は CDCl_3 を用いて、室温下で行った。化学シフトはすべて δ 値 (ppm) で表記し、内部標準物質であるテトラメチルシランのシグナル ($^1\text{H NMR}$: 0 ppm) を基準とした。カップリングパターンは次のように表記した (*s*, singlet; *d*, doublet; *t*, triplet; *m*, multiplet)。結合定数 (*J* 値) は Hz で示した。標準品の GC-MS の測定には、TRACE™ 1310 GC および ISQ™ LT (Thermo Fisher Scientific) を使用し、LC- ion trap time-of-flight (IT-TOF) の測定には、Prominence UFLC system/IT-TOF (Shimadzu) を使用した。

第3項 標準品 (中間体) の合成 (インドールのフルオロベンジル化反応)

室温下、1*H*-インドール (1.0 g, 8.5 mmol) を脱水 DMF (40 mL) に溶かし、水素化ナトリウム (60% ミネラルオイル懸濁, 400 mg, 16 mmol) を加え 30 分間攪拌した。その後、2-フルオロベンジルブロミド (1.9 g, 9.9 mmol) を加えてさらに 2 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、*n*-ヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1) 混液 (3 × 10 mL) で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水 (2 × 10 mL) で洗浄し、飽和食塩水 (10 mL)、硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物 (2.0 g) を、薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 20 : 1) により精製することで、無色固体として [1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール (2-FBI [cas: 676443-59-7], 1.9 g, 8.4 mmol, 収率 99%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (*s*, 2H), 6.58 (*d*, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.83 (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (*t*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04-7.24 (*m*, 4H), 7.14 (*d*, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (*d*, *J* = 8.0 Hz,

1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS m/z (rel. int.): 225 (M^+ , 52), 109 (100), 83 (14).

[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール (3-FBI [cas: 676442-98-1]) の分析データ : 99 % 無色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.27 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.75-7.25 (m, 8H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS m/z (rel. int.): 225 (M^+ , 72), 109 (100), 83 (15).

[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール (4-FBI [cas: 204205-77-6]) の分析データ : 99 % 無色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.24 (s, 2H), 6.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.93-7.25 (m, 8H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS m/z (rel. int.): 225 (M^+ , 79), 109 (100), 83 (13).

第 4 項 標準品の合成(フルオロベンジルインドールのナフトイル化反応)

氷浴上ジクロロメタン (7 mL) に 1-(2-フルオロベンジル)-1*H*-インドール (112 mg, 0.50 mmol) を加えて、30 分間攪拌した。反応溶液を冷やしながら、注射器を介して 1.0 M 塩化ジメチルアルミニウムヘプタン溶液 (600 μL) を加えた後、塩化 1-ナフトイル (130 mg, 0.68 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を 2 分間にわたって反応溶液に加え、低温室 (約 7°C) において、24 時間攪拌した。1 N 塩酸 (10 mL) を加えて反応を終了させ、ジクロロメタン (3 \times 10 mL) で分液抽出した。得られた有機層を集め、蒸留水 (2 \times 10 mL) で洗浄し、飽和食塩水 (10 mL)、硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を濃縮して得られた粗生成物 (160 mg) を薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / クロロホルム / 酢酸エチル = 10 : 1 : 1) により精製し、[1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール-3-イル]-1-ナフトレニル-メタノン (2-FBI-3-NP-1yl (**12**) [cas : 2507859-68-7], 143 mg, 0.38 mmol,

収率 76 %) を得た。; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.42 (s, 2H), 6.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.63 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS : Fig. 17(a). IT-TOF, ESI (positive) : $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{FNO}$, Calculated 380.1445, Observed (m/z) : 380.1453 (2.1 ppm)

1-塩化ナフトイルと 3-FBI および 4-FBI のアシル化により、また、2-塩化ナフトイルと 2-FBI、3-FBI および 4-FBI のアシル化により、目的の化合物を得た。合成した 4-FBI-3-NP-1yl (**14**) は購入した標準品と比較して、FUB-JWH-018 と同定した。

[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール-3-イル] -1-ナフトレニル-メタノン (3-FBI-3-NP-1yl (**13**)) [cas : 2507859-69-8], 125 mg, 0.33 mmol, 収率 68 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31 (s, 2H), 6.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.94 (dt, $J = 8.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 8.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (dt, $J = 8.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 8.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.90 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS : Fig. 17(b). IT-TOF (m/z) : 380.1454 (2.4 ppm)

[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール-3-イル] -1-ナフトレニル-メタノン (4-FBI-3-NP-1yl (**14**)) [cas : 2365471-45-8], 118 mg, 0.31 mmol, 収率 66 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.25 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (dt, $J = 8.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J = 8.0$, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H),

7.59 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS : Fig. 17(c). IT-TOF (m/z) : 380.1447 (0.5 ppm)

[1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール-3-イル] -2-ナフトレニル-メタノン (2-FBI-3-NP-2yl (**15**) [cas : 2507859-70-1], 51 mg, 0.13 mmol, 収率 57 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (s, 2H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.22-7.38 (m, 4H), 7.54 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS : Fig. 17(d). IT-TOF (m/z) : 380.1441 (1.1 ppm)

[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール-3-イル] -2-ナフトレニル-メタノン (3-FBI-3-NP-2yl (**16**) [cas : 2507859-71-2], 46 mg, 0.12 mmol, 収率 53 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (s, 2H), 6.79-6.97 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.86-7.93 (m, 4H), 8.27 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS : Fig. 17(e). IT-TOF (m/z) : 380.1440 (1.3 ppm)

[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-1*H*-インドール-3-イル] -2-ナフトレニル-メタノン (4-FBI-3-NP-2yl (**17**) [cas : 2507859-72-3], 28 mg, 0.074 mmol, 収率 32 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.29-7.56 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.89-7.92 (m, 4H), 8.28 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).; EI-MS : Fig. 17(f). IT-TOF (m/z) : 380.1440 (1.3 ppm)

第 5 項 試料溶液および標準溶液の調製

フィンガーマッシャーで粉碎した植物片試料 20 mg を量り取り、4 mL のメタノールを用いて超音波下抽出した。遠心分離後、上澄液を 0.45 μ m 孔径のメンブレンフィルター (Merck Millipore) でろ過し、ろ液を 10 倍希釈

して、試料溶液とした。標準品 6 種は、メタノールに溶解し、100 ppm 標準原液を調製し-20℃にて保管した。これらを使用時にメタノールを用いて 5 ppm に希釈し、標準溶液とした。

第 3 節 測定装置および条件

第 1 項 GC-MS の測定条件

試料溶液および標準溶液の GC-MS の測定には、TRACE™ 1310 GC および ISQ™ LT (Thermo Fisher Scientific) を使用した。測定条件は第 2 章第 3 節第 1 項に準じて行った。

第 2 項 GC-MS/MS の測定条件

GC-MS/MS の測定には、Agilent 7890A および 7000 GC/MS Triple Quad (Agilent Technologies) を使用した。測定条件は第 2 章第 3 節第 2 項に準じて行った。

第 3 項 LC-MS の測定条件

LC-MS の測定には、1100 Series LC/MSD (Agilent Technologies) を使用した。LC カラムによる分離を検討するため、ZORBAX Eclipse Plus C₈ (C₈ カラム) および C₁₈ (150×2.1 mm i.d., 3.5 μm, Agilent Technologies) , COSMOSIL® 5C₁₈-MS-II, Choreser, 5CN-MS および πNAP (150×2.0 mm i.d., 5 μm, Nacalai Tesque, Kyoto, Japan), Sunniest RP-AQUA (100×2.1 mm i.d., 2.6 μm, Chromanik Technologies, Osaka, Japan), Supelco® Discovery® HS F5 (PFP カラム、150×2.1 mm i.d., 3 μm, Supelco®, Bellefonte, PA, USA) の 8 種類のカラムを用いた。

カラム温度は 40 °C とし、流速は 0.18 mL/min に設定した。標準溶液 (5 ppm) および試料溶液の注入量は 5 μL とした。移動相には 0.1 % ギ酸 (A 液) および 0.1 % ギ酸含有アセトニトリル (B 液) を用い、グラジエント条件は B 液 50 % (0 min, 2 min hold) - 90 % (30 min) に設定した。単一組

成条件は PFP カラムを用いて A 液および B 液の組成比並びに流速 (0.18–0.40 mL/min) を変えて検討した。異性体識別では B 液の割合を 42 % に設定し、流速を 0.40 mL/min とし、測定を行った。また、イオン化法は ESI を用い、ポジティブモードで測定を行った。スキャン範囲は m/z 50–450 とし、測定を行った。

第 4 項 LC-MS/MS の測定条件

LC-MS/MS の測定には、1200 Series LC/6460 Triple Quadrupole MS (Agilent Technologies) を用い、LC カラムには C_8 カラムを使用した。移動相には 0.1 % ギ酸 (A 液) および 0.1 % ギ酸含有アセトニトリル (B 液) を用い、B 液 80 % に設定した。カラム温度は 40 °C とし、流速は 0.18 mL/min とし、測定を行った。また、CE は 10–80 V とし、10 V ごとに測定を行った。その他の測定条件は LC-MS 条件に準じた。

第 5 項 LC-IT-TOF の測定条件

LC-IT-TOF の測定には、Prominence UFLC system/IT-TOF (Shimadzu) を使用した。測定条件について、 C_8 カラムを使用する場合は LC-MS/MS 条件に準じ、PFP カラムを使用する場合は LC-MS 条件に準じて行った。また、 m/z 380 ($[M+H]^+$) および 252 をプリカーサーイオンとして CID-MS² および MS³ 測定を行った。

第 4 節 結果および考察

第 1 項 GC-MS による FUB-JWH-018 異性体の識別

FUB-JWH-018 および位置異性体 (**12–17**) の標準溶液から得られた総イオンクロマトグラムを Fig. 16 に示す。1-ナフチル基を持つ **12–14** は 2-ナフチル基を持つ **15–17** より短い保持時間であった。フルオロベンジル基のパラ異性体 (**14**、**17**) は単独のピークとして観察されたが、オルト異性体およびメタ異性体 (**12** および **13**、**15** および **16**) は保持時間が重なった

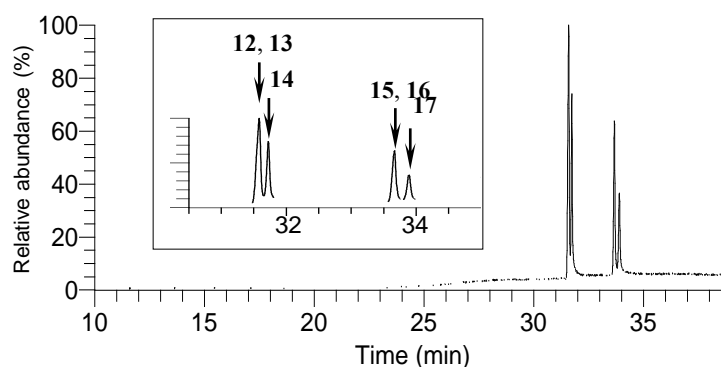


Fig. 16 Total ion current chromatogram obtained by gas chromatography-mass spectrometry of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15**–**17**)

め、GCの保持時間による位置異性体の識別は困難であった。

FUB-JWH-018 および位置異性体 (**12**–**17**) の EI マススペクトルを比較したところ、次の知見を得た (Fig. 17)。すなわち、**12**–**14** について、分子イオン M^+ (m/z 379) 並びにフラグメントイオン (m/z 378, 362, 270, 252, 241, 240, 127, 109 および 83) が同様の相対強度で観測された。**15**–**17** について、 m/z 379, 362 および 270 の相対強度が小さかったことを除き、**12**–**14** のスペクトルに類似していた。特に、オルト異性体およびメタ異性体 (**12** および **13**, **15** および **16**) は、類似したイオンの相対強度を示した。これらの結果は、**12**–**17** の構造識別において、EI マススペクトルがナフトイル基の位置異性体識別 (**12** vs **15**, **13** vs **16** および **14** vs **17**) に適するが、1*H*-インドール環の窒素原子にフルオロベンジル基を持つ化合物の同定および識別 (**12** vs **13** vs **14** および **15** vs **16** vs **17**) に適さないことを示す。過去に行われた行政検査において、FUB-JWH-018 の同定は GC-MS が使用されているため、検査結果の再確認が必要であると考えられた。

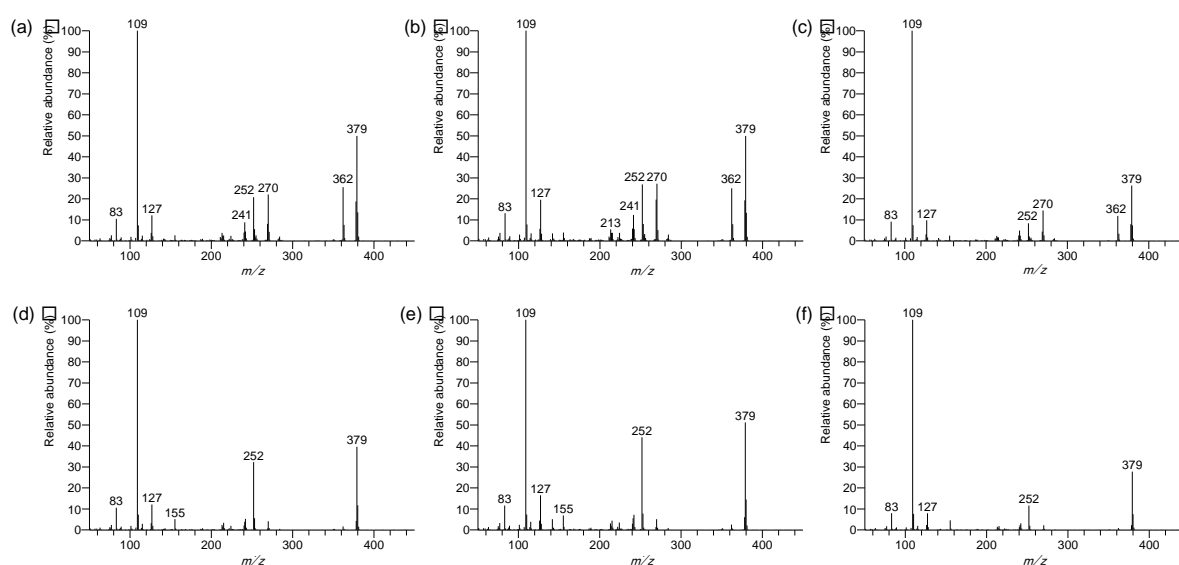


Fig. 17 Electron ionization mass spectra of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15**–**17**) (a) **12**; (b) **13**; (c) **14**; (d) **15**; (e) **16**; and (f) **17**

第 2 項 GC-MS/MS による FUB-JWH-018 異性体の識別

GC-MS/MS を用いた異性体識別を行うためには、プリカーサーイオンの検討が必要である。FUB-JWH-018 異性体から、EI により生じるイオンの化学構造およびそれらの生成経路を推定して Fig. 18 に示した。分子イオン M^+ (m/z 379, $[C_{26}H_{18}FNO]^+$) の化学構造は複数存在し、異なる生成経路 (path A および B) から $[M^+]_{\text{pathA}}$ および $[M^+]_{\text{pathB}}$ を生じると推定された。FUB-JWH-018 **12**–**17** において、 $[M^+]_{\text{pathA}}$ は水素ラジカルの脱離により $[M-H]^+$ (m/z 378, $C_{26}H_{17}FNO^+$) を生じるとともに、分子イオンからナフチルラジカル ($C_{10}H_7$, 127 Da) の脱離によりフラグメントイオン (m/z 252, $C_{16}H_{11}FNO^+$) を生成したと考えられる。一方、**12**–**14** の EI マスペクトルにおいて、 $[M^+]_{\text{pathB}}$ は協奏的環化反応による 7,7*a*,12,12*a*-テトラヒドロナフト [1,8-*ab*] カルバゾール環を経て、分子イオンから 17 Da を消失した脱ヒドロキシル化イオン $[M-OH]^+$ (m/z 362, $C_{26}H_{17}FN^+$) を生成したと考えられる。 m/z 362 は 1*H*-インドールに結合したフルオロベンジル基を持つフラグメントイオンの中で最も高い相対強度を示した (Fig. 17a–c)。

サクストンらは、JWH-018 について、ナフチル基からカルボニル基の酸素原子への水素ラジカルシフトを経て、分子イオンからヒドロキシルラジカルが脱離し、脱ヒドロキシル化イオン $[M-OH]^+$ ($C_{26}H_{17}N^+$) を生じると報告している²¹⁾。 m/z 362 の高い相対強度は、超共役によるイオンの安定化の結果であると考えられる (Fig. 18)。なお、EI マススペクトルにおいて、2-ナフチル異性体 (15–17) の脱ヒドロキシル化イオンは微弱であったため、プリカーサーイオンとした結果は得られなかった。このことは、水素ラジカルシフト、ヒドロキシルラジカル脱離および超共役による安定化が起こらないことを示している。以上の考察より、識別構造 (1-フルオロベンジル-1*H*-インドール) を持つ 4 種のフラグメントイオン (m/z 379, 378, 362 および 252) について、GC-MS/MS におけるプリカーサーイオンに設定した。

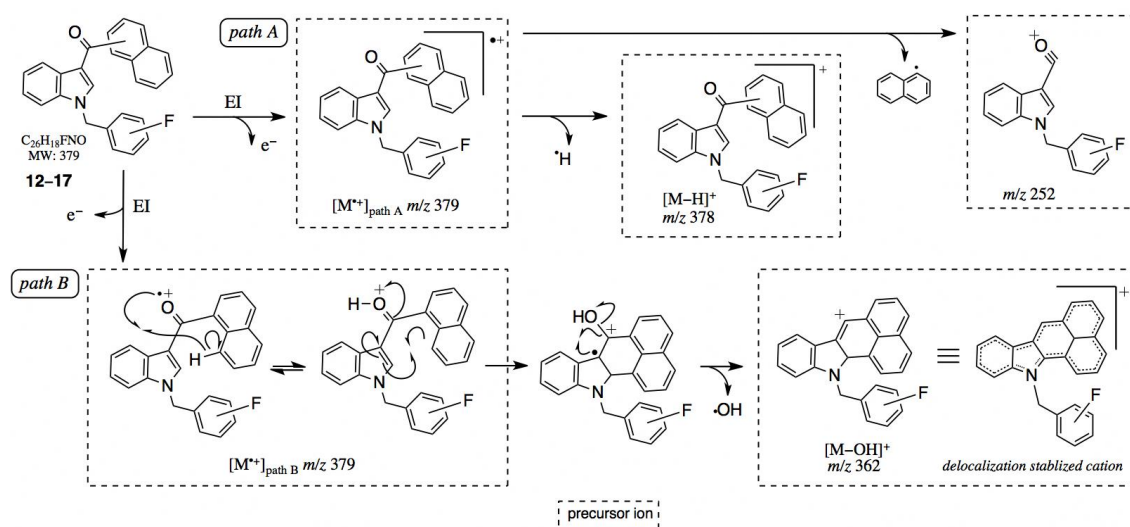


Fig. 18 Mechanisms for the formation of precursor ions for FUB-JWH-018 (14) and its isomers (12, 13, 15–17). Precursor ions are depicted in dotted squares. Path A: Formation of dehydrogenated ion (m/z 378) and denaphylylated ion (m/z 252) via the major molecular ion species $[M^+]_{\text{path A}}$; Path B: Yielding the $[M-OH]^+$ ion (m/z 362), followed by the transfer of hydrogen radical from the naphthalene ring and cyclization to eliminate the hydroxyl radical.

GC-MS/MS 測定は、CE を 5–35 V の範囲において、10 V ごとに変化させて実施した。顕著な差があったプロダクトイオンスペクトルを Fig. 19 に示す。

FUB-JWH-018 異性体 **12–17** について、分子イオン (m/z 379) をプリカーサーイオンとして得られたプロダクトイオンスペクトルにおいて、 m/z 378, 362, 270, 269, 252 および 109 が共通のプロダクトイオンとして観察された (Fig. 19A)。1-ナフチル異性体 (**12–14**) と 2-ナフチル異性体

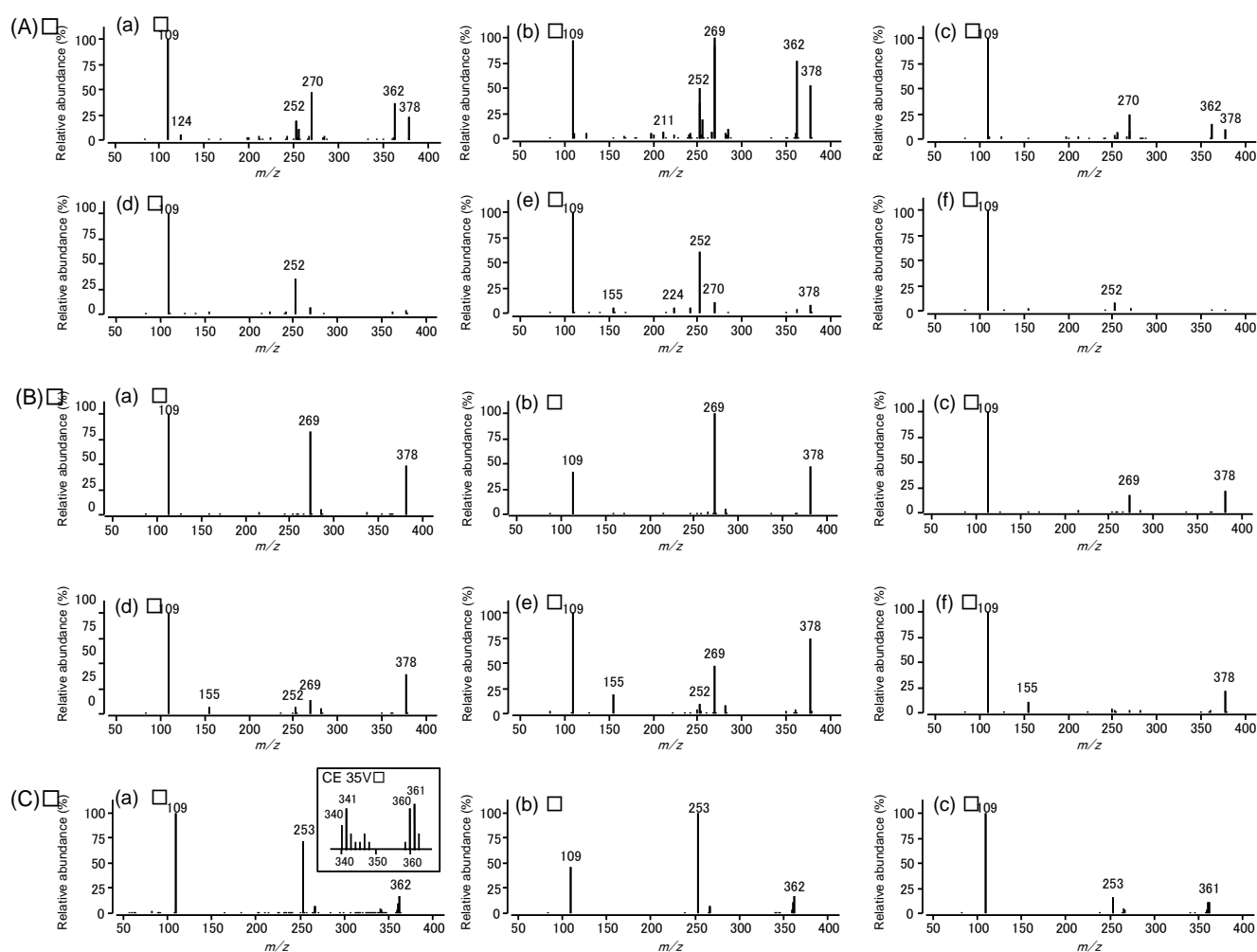


Fig. 19 Selected product ion spectra obtained from CID of precursor ions at m/z 379 (A: CE 25V), 378 (B: CE 15V), and 362 (C: CE 25V), for FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15–17**): (a) **12**; (b) **13**; (c) **14**; (d) **15**; (e) **16**; and (f) **17**

(15-17) から得られたプロダクトイオンを比較すると、共通して観察された m/z 378, 362, 270 および 269 において、前者が高い相対強度であった。このことから、ナフチル異性体の識別 (12 vs 15, 13 vs 16 および 14 vs 17) が明確に可能であった。また、同識別は、2-ナフチル異性体 (15-17) における m/z 252 あるいは 155 の相対強度からも可能と考えられた。また、1-ナフチル基を持つ位置異性体 (12-14) から得られたプロダクトイオンスペクトルを比較すると、3-フルオロベンジル基部分を持つ 13 は、 m/z 378, 362, 269 および 252 について、12 および 14 と比較してより高い相対強度であった (Fig. 19Ab)。

脱ヒドリド分子 ($[M-H]^+$ m/z 378, $C_{26}H_{17}FNO^+$) から得られたプロダクトイオンスペクトルにおいて、プリカーサーイオンとともに、共通のプロダクトイオン (m/z 269 および 109) が観察された (Fig. 19B)。構造異性体間および位置異性体間の両方において、各イオンの相対強度に明確な違いがあった。相対強度が高いプロダクトイオンの差に加えて、相対強度が低いプロダクトイオン (12-14 における m/z 241、15-17 における m/z 252 および 155) の強度差の比較から、構造異性体間および位置異性体を明確に識別可能であった。

分子イオンからの脱ヒドロキシル化イオン ($[M-OH]^+$ m/z 362, $C_{26}H_{17}FN^+$) から得られたプロダクトイオンスペクトルにおいて、プリカーサーイオンとともに、 m/z 253 および 109 に相対強度がより高いプロダクトイオンが観察された (Fig. 19C)。両プロダクトイオンの異性体間のイオン強度比 (ratio m/z 109 / 253) は 13 (0.47) < 12 (1.43) < 14 (6.67) と顕著な差があり、これらの差から明確な位置異性体識別が可能であった (Table 3)。

なお、 m/z 252 のプロダクトイオンスペクトルにおいて、異性体が識別できる差は観察されなかった。

Table 3 Mean relative intensity and % CV (in parentheses) values of the main ions observed in the product ion spectra from precursor ion m/z 362 of **12**, **13**, and **14**.

CE	Fragment ions	12	13	14
15 V	m/z 109	100 (0)	38 (2.3)	100 (0)
	m/z 253	77 (3.6)	100 (0)	15 (4.6)
25 V	m/z 109	100 (0)	47 (1.7)	100 (0)
	m/z 253	70 (2.1)	100 (0)	15 (3.7)
35 V	m/z 109	100 (0)	53 (4.3)	100 (0)
	m/z 253	67 (2.0)	100 (0)	15 (3.4)

第 3 項 GC-MS/MS による FUB-JWH-018 異性体の推定フラグメンテーション経路

FUB-JWH-018 異性体 **12–17** について、プロダクトイオンスペクトルの結果に共通して観察された推定フラグメンテーション経路を Fig. 20 に示す。すなわち、FUB-JWH-018 異性体において、 m/z 379, 378 および 252 (A) もしくは m/z 362 (B) をプリカーサーイオンとして、生成するフラグメントイオンの推定構造および生成機構を示したものである。得られた知見は次のとおりである。

すべてのプリカーサーイオンから生じる m/z 109 ($C_7H_6F^+$) は、フルオロベンジルカチオン由来であり、インドール環の窒素原子とフルオロベンジル基のメチレン炭素間における炭素-窒素結合の開裂から生成すると推定される。また、トロピリウムカチオンの形成がイオンを安定化し、高い相対強度が観察されたと考えられる。

m/z 270 ($C_{19}H_{12}NO^+$) および m/z 269 ($C_{19}H_{11}NO^+$) のイオンは、それぞれ m/z 379 および 378 をプリカーサーイオンとし、フルオロベンジル基の脱離により生じるイオンであると推定される。 m/z 252 から、CO の脱離

により生成する m/z 224 のフラグメントイオンは反応性が乏しいため、相対強度は小さくなったことが考えられる (Fig. 20A)。

一方、**12-14** における m/z 362 のプリカーサーイオン ($[M-OH]^+$) は、前述したフラグメントと異なる特有の反応系を生じていることが考えられた (Fig. 20B)。共役芳香族カチオンは安定であるため、1,3-ヒドリドシフトを経た電子の非局在化により安定な共役芳香族カチオンを形成することが推定される。すなわち、芳香族カチオン (a) およびシッフ塩基 (b) の生成を経るものであり、それぞれは $[M-OH]_{\text{path (a)}}^+$ および $[M-OH]_{\text{path (b)}}^+$ に示すイオン種である。一方、1,3-ヒドリドシフトを経ない場合、**12-14** は共通した主要フラグメントイオンである m/z 253 および m/z 109 を生じていることが考えられた。

$[M-OH]_{\text{path (a)}}^+$ においては、フッ素化水素を脱離することで生じる微弱なプロダクトイオン (m/z 341, $C_{26}H_{15}N^+$) を与え、4級アンモニウムカチオン (51,15*b*-ジヒドロベンゾ [3,4] アゼト [1,2-*a*] インドロ [3,2,1-*hi*] ナフト [2,1,8-*cde*] インドール-5-イウムカチオン) を生成することにより、同イオンを安定化することが考えられた。また、 m/z 341 の相対強度は高 CE で増強され、異性体間で強度差が認められた。このことは、フッ素化水素の脱離挙動が異性体間で異なることを示唆しており、フッ素原子の置換位置がフッ素化水素の脱離挙動に影響を与えるものと推定された。

m/z 362 のプロダクトイオンスペクトルにおいて観察される他の微弱なフラグメントイオンは $[M-OH]_{\text{path (b)}}^+$ の下流イオン種と考えられ、2つの最終生成物である m/z 266 ($C_{20}H_{12}N^+$) および m/z 359 ($C_{26}H_{14}FN^+$) となると考えられた。前者の生成は、水素原子が連続的に脱離 (d) し、フルオロベンゼンの脱離により生ずる m/z 267 ($C_{20}H_{13}N^+$) (e) を経て、続いて起こる水素原子の脱離 (f, g) によって説明できると考えられる。一方、後者の生成は、フルオロベンゼンの脱離は起こっておらず、窒素原子の α 位からの水素原子の脱離 (h) に続く、水素原子の連続的な脱離 (i, j) によって説明できると思われる。

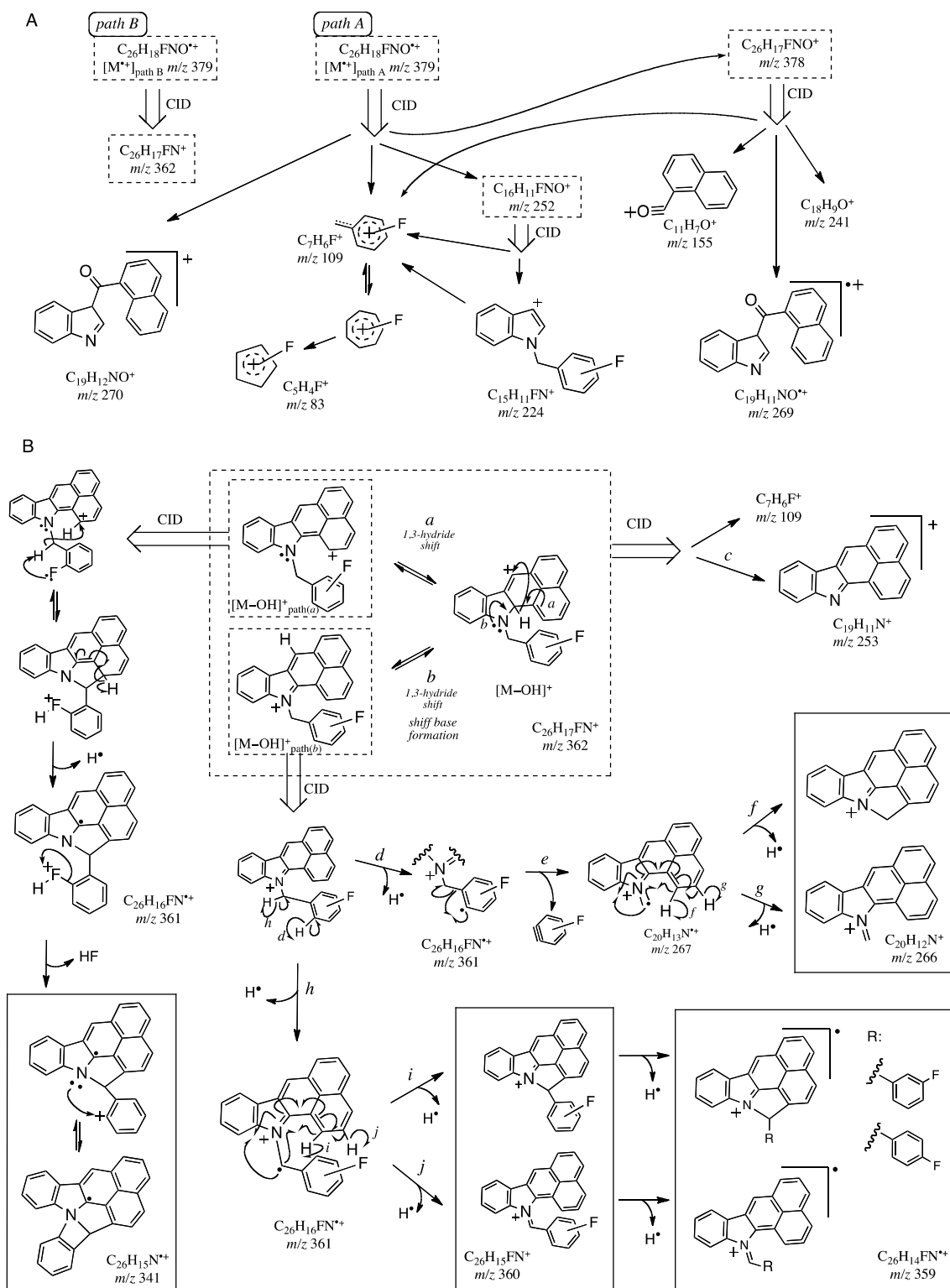


Fig. 20 Proposed CID fragmentation pathways of the precursor ions of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15**–**17**) at m/z 379, 378, and 252 (A) and m/z 362 (B)

第4項 GC-MS/MSによる危険ドラッグ製品からのFUB-JWH-018異性体の同定

FUB-JWH-018は、2種の植物片形態製品から静岡県により最初に同定され³⁷⁾、2015年12月に医薬品医療機器等法において指定薬物に指定された。本手法の実用性を確認するために、静岡県から供与された同製品 (RUSH trip および LEMON HAZE) を試料として、GC-EI-MS/MSによる構造識別法を検証した。その結果、両製品に含有する化合物は、異性体 (12, 13, 15-17) と明確に識別され、FUB-JWH-018 (14) であることが確認された (Fig. 21)。

第5項 LC-MSによるFUB-JWH-018異性体の識別

プロトン付加分子 $[M+H]^+$ (m/z 380) の選択イオン検出 (SIM) モードを用いた LC-MS 測定において、種々の条件においてナフタレン-1-イルメタノン (12-14) はナフタレン-2-イルメタノン (15-17) と良好に分離され

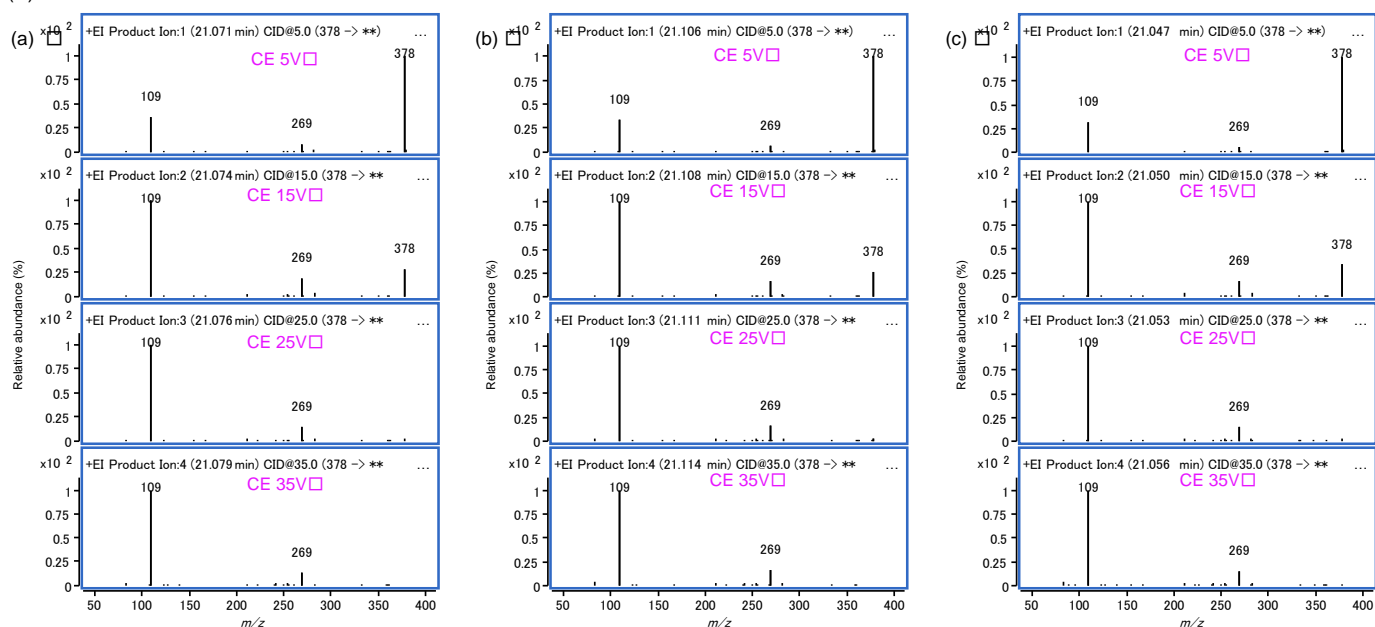


Fig. 21 Product ion spectra obtained from CID of precursor ions at m/z 378 at variable CEs (CE: 5V, 15V, 25V, and 35V) for the two herbal-type products (a) RUSH trip and (b) LEMON HAZE provided by Shizuoka Prefectural Government and (c) authentic standard of FUB-JWH-018

た。すなわち、第3章第3節第3項に記載した種々のカラムおよび移動相を用いて、分析条件のスクリーニングを行った結果、同じフルオロベンジル基を持つ構造異性体 (**12 vs 15**, **13 vs 16** および **14 vs 17**) は良好に分離された。一方、オルトおよびメタ位置異性体 (**12 vs 13** および **15 vs 16**) について、分離は容易に得られず、パラ位置異性体 (**14** および **17**) はそれぞれのオルトおよびメタ位置異性体と十分に分離されなかった。すべての異性体が良好に分離された条件は、ペンタフルオロフェニルプロピル基を固定相とした PFP カラムを用いた条件であった (Fig. 22)。

近年、村上らは LC-ESI-linear ion trap (LIT)-MS および LC-ESI-MS/MS を用いて、AB-FUBINACA およびその位置異性体の識別を報告している¹⁷⁾。同研究では C₁₈ カラムおよび酢酸アンモニウム移動相を用いた分離条件を設定しているが、AB-FUBINACA および 3-フルオロベンジル異性体の分離には至っていない。我々の研究は、フルオロベンジル基を持つ SCs の位置異性体の LC による分離を示した最初の報告である。今後、同部分構造を持つ同系誘導体の位置異性体識別への PFP カラムの適用が期待される。

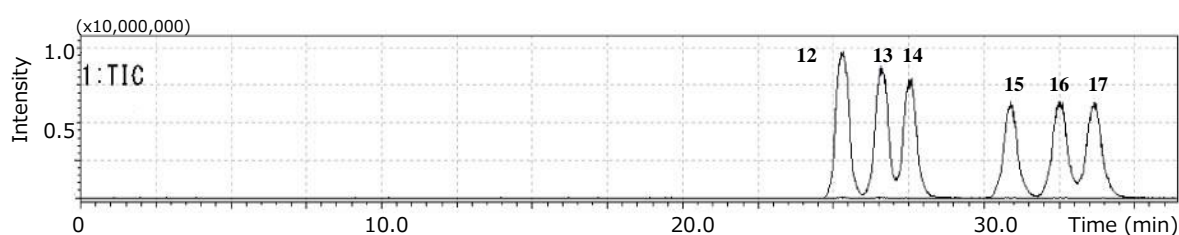


Fig. 22 Total ion current chromatogram obtained by liquid chromatography-mass spectrometry of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15–17**). These compounds dissolved in MeOH were analyzed on LC-MS (column: Supelco[®] Discovery[®] HS F5 (PFP column, 150×2.1 mm i.d., 3 μm, Supelco[®])) eluted with 0.4 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (42 % of B) at 40 °C.

第 6 項 LC-MS/MS による FUB-JWH-018 異性体の識別

プロトン付加分子 $[M+H]^+$ (m/z 380) をプリカーサーイオンとした LC-MS/MS による識別を検討した。まずはプロダクトイオンの比較に適切な CE を設定するために、**12** について 10–80 V の範囲で CE を 10 V ごとに変化させて予備検討を行った (Fig. 23)。その結果、より低い CE においてはカルボニル基の α 開裂が有利に起こり、ナフタレニルオキシメチリウムイオン (m/z 155, $[M-224]^+$: $C_{11}H_7O^+$) および(1-フルオロベンジル-1*H*-インドール-3-イル)-オキシメチリウムイオン (m/z 252, $[M-127]^+$: $C_{16}H_{11}FNO^+$) が観察された (Fig. 24)。

一方、より高い CE では窒素原子の炭素–窒素結合の開裂により、さらに開裂が進行したイオンが観察された。それらの生成は、オキシメチリウムイオン (m/z 155) およびプリカーサーイオン (m/z 380) から、ナフタレンカチオン (m/z 127) を経て m/z 77 のフラグメントイオンを与える経路と、 m/z 252 および m/z 380 から、フルオロベンジルカチオン (m/z 109) を経て m/z 83 のフラグメントイオンを与える経路に大別された。

CE 20 V における **12** のプロダクトイオンスペクトルは、カルボニル基の α 開裂によるフラグメントを特徴とするスペクトルが観察され、70 V では、さらにイオンの開裂が進行したプロダクトイオンからなるスペクトルが示されたことから、これらの条件を異性体識別に用いた。CE 20 V においては、すべての異性体 (**12–17**) は、ナフタレニルオキシメチリウムイオン (m/z 155) をベースピークとして、共通したフラグメントイオン (m/z 252, 155, 127 および 109) 並びにプリカーサーイオン (m/z 380) からなるスペクトルを示した。

1*H*-インドール環に Linker 部として 3-カルボキシエステルまたは 3-カルバミドを持つ SCs (PB-22 および 5F-PB-22³⁸⁾、CUMYL-PICA および 5F-CUMYL-PICA³⁹⁾)、および 1*H*-インダゾール環に Linker 部として 3-カルバミドを持つ SCs (AB-FUBINACA¹⁷⁾) の場合は、ベースピークのイオン種が異なると報告されている。すなわち、これらの化合物は positive

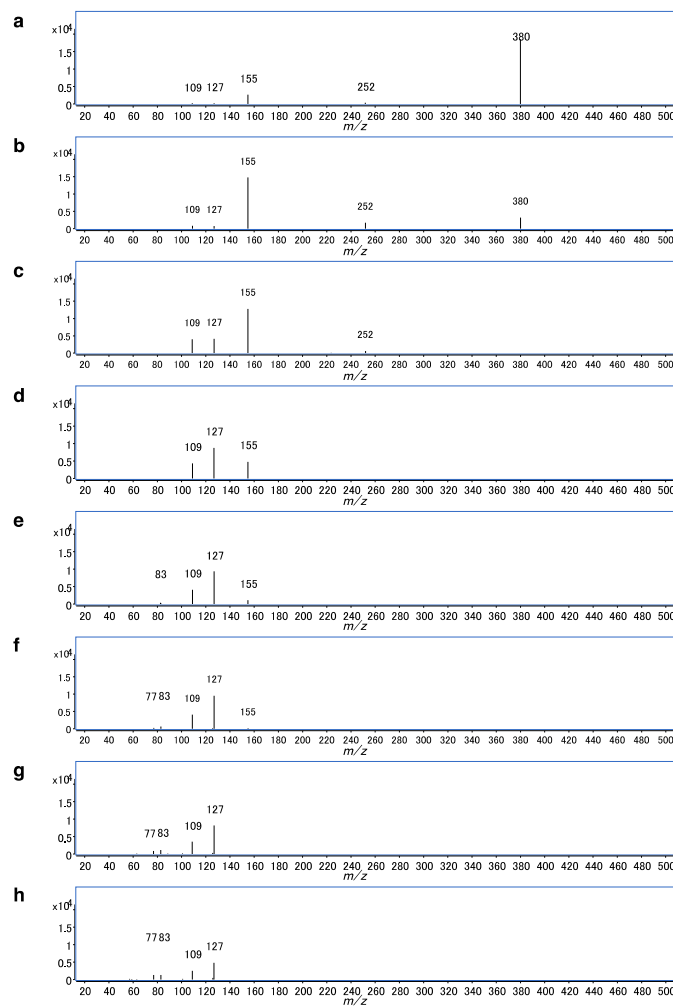


Fig. 23 Mass spectra obtained by electrospray ionization tandem quadrupole mass spectrometry of **12** at various collision energies (precursor ion: $[M+H]^+$ m/z 380), **a** CID 10 V; **b** CID 20 V; **c** CID 30 V; **d** CID 40 V; **e** CID 50 V; **f** CID 60 V; **g** CID 70 V; and **h** CID 80 V. The compound **12** dissolved in MeOH was analyzed on LC-MS/MS (column: ZORBAX Eclipse Plus C₈ (150 × 2.1 mm i.d., 3.5 μm, Agilent Technologies)) eluted with 0.18 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (80 % of B) at 40 °C.

ESI-MS/MS において、インドール環またはインダゾール環の窒素原子にオキシメチリウムイオンが結合したイオンをベースピークとして与える。このことは、Linker 部にカルボニル基を持つ SCs のマススペクトルを解釈する上で重要な情報となる。

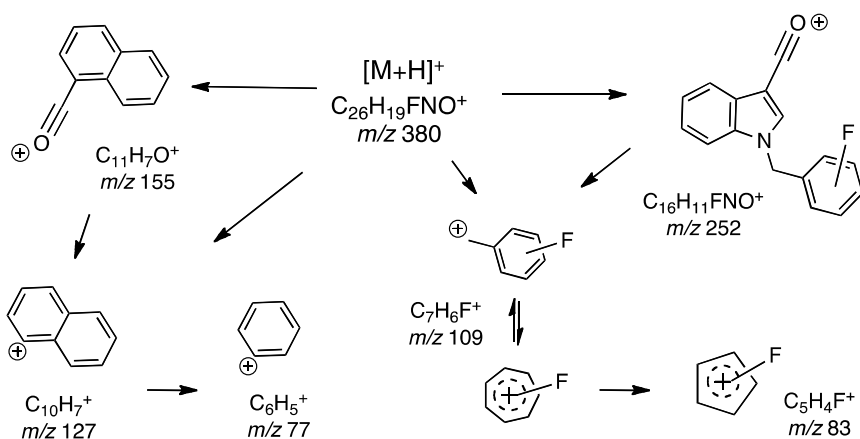


Fig. 24 Proposed fragmentation pathways of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15**–**17**) by electrospray ionization (positive mode) and collision-induced dissociation (CE: 10-80 V)

村上らの位置異性体の識別は AB-FUBINACA のフッ素原子の位置異性体 が用いられた¹⁷⁾。村上らは、ベースピークである(1-フルオロベンジル-1*H*-インダゾール-3-イル)-オキシメチリウムイオン ($C_{15}H_{10}FN_2O^+$, m/z 253) とフルオロベンジルカチオン (m/z 109) に関する相対強度比の対数値を指標とする位置異性体識別法を報告している (以下「村上法」という)。村上法では、インダゾール環部分とフルオロベンジル基との解離反応の反応性 (メタ < オルト < パラ) が、 m/z 109/253 の相対強度比に反映されると説明されている。一方、本研究で用いた FUB-JWH-018 の場合、CE 20 V において、AB-FUBINACA 由来 m/z 253 に対応する (1-フルオロベンジル-1*H*-インドール-3-イル)-オキシメチリウムイオン (m/z 252) が、**12**–**17** から検出された。その相対強度は AB-FUBINACA 由来 m/z 253 と比して低く観察されたが、同じナフトイル基を持つフルオロベンジル異性体間において、 m/z 109/252 の相対強度比にそれぞれ明確な差異 (**12** = 0.49 vs **13** = 0.28 vs **14** = 2.11 および **15** = 0.47 vs **16** = 0.28 vs **17** = 1.90) が観察された。それらの相対強度比は AB-FUBINACA と同じく、メタ < オルト < パラであったことから、村上法は FUB-JWH-018 の位置異性体識別においても適用可能であった。一方、CE 70 V においては、**14** を除く異性体 5 化合物とも、 m/z 127 のナフトレンカチオンをベースピークとして、共通した開裂がより進

行したフラグメントイオン (m/z 109, 83 および 77) を与えた (Fig. 25B)。しかしながら、より高い CE を用いた本測定では、オキシメチリウムイオン (m/z 252) が生じないため、村上法は適用できなかったと考えられる。

第 7 項 LC-IT-TOF による FUB-JWH-018 異性体の識別

FUB-JWH-018 異性体 **12–17** について、LC-IT-TOF を用いてプロトン付加分子 $[M+H]^+$ (m/z 380) をプリカーサーイオンとした CID-MS² 測定を、CID energy を変化させて行った (0, 50 および 100 %)。その結果、各々の

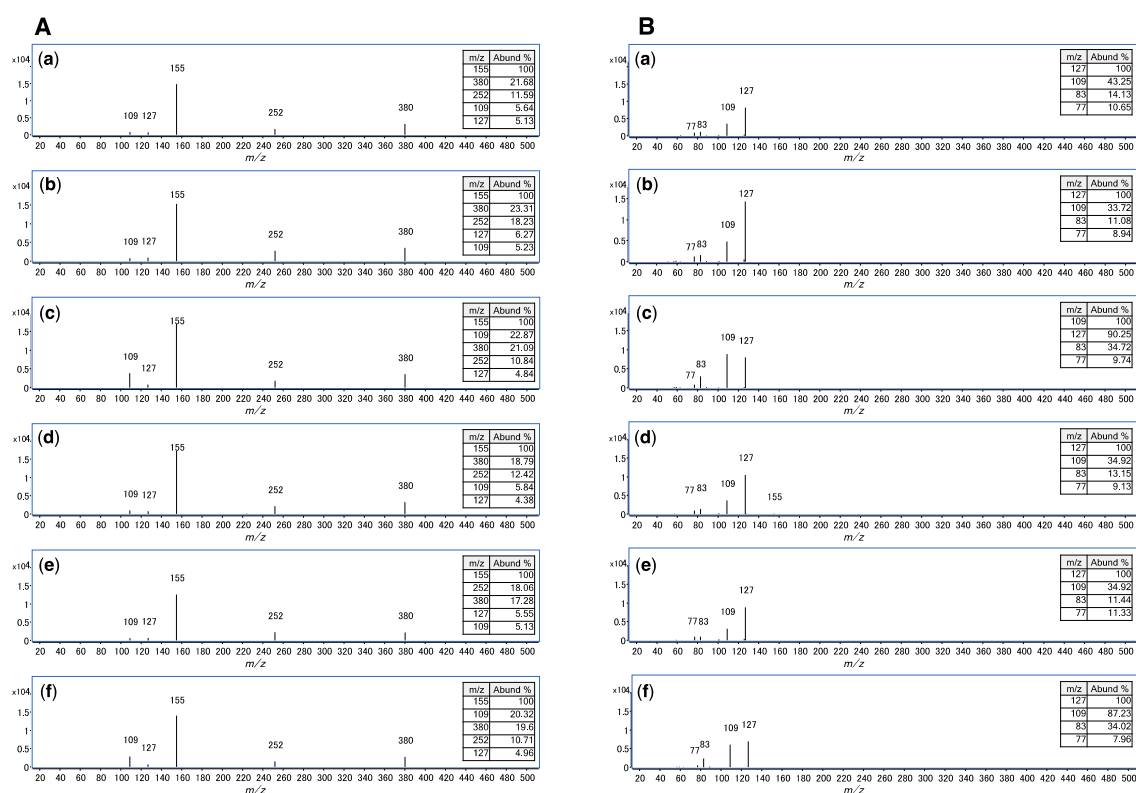


Fig. 25 Mass spectra obtained by electrospray ionization tandem quadrupole mass spectrometry (collision energy: 20 V (A) and 70 V (B), Precursor ion: $[M+H]^+$ m/z 380) of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15–17**) (a) **12**; (b) **13**; (c) **14**; (d) **15**; (e) **16**; and (f) **17**. Each compound dissolved in MeOH was analyzed on LC-MS/MS (column: ZORBAX Eclipse Plus C₈ (150 × 2.1 mm i.d., 3.5 μm, Agilent Technologies)) eluted with 0.18 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (80 % of B) at 40 °C.

化合物は LC-MS/MS (CE 20 V) と同様の開裂が観察された。**14** の結果を Fig. 26 に示す。すなわち、本スペクトルにおいて、 α 開裂による 2 つのオキシメチリウムイオン ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FNO}^+$ (calcd. 252.0825) および $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}^+$ (calcd. 155.0497)) 並びにナフタレンカチオン (accurate ion for $\text{C}_{10}\text{H}_7^+$ (calcd. 127.0542)) を由来とするプロダクトイオンが観察された。

CID energy 100 % の測定においては、すべての異性体がオキシメチリウムイオンである m/z 155 をベースピークとした。そして、もう 1 つのオキシメチリウムイオンである m/z 252 のイオン強度には明確な強度差が認められた (Fig. 27)。そのイオン強度はメタ、オルトおよびパラ異性体の順であった (**13** > **12** > **14** および **16** > **15** > **17**)。

6 つの異性体 (**12**–**17**) の CID-MS² 測定における m/z 252 のイオン強度は、良好な再現性と有意差を示した ($P < 0.001$)。多重比較検定 (Games-Howell test) の結果、14 種の異性体間 (**12** vs **13**、**12** vs **14**、**12** vs **15**、**12** vs **16**、**12** vs **17**、**13** vs **14**、**13** vs **15**、**13** vs **16**、**13** vs **17**、**14** vs **16**、**14** vs **17**、**15** vs **16**、**15** vs **17** 及び **16** vs **17**) で有意な差があり、それらの識別が可能であった (Fig. 28)。したがって、同じナフチル基を持つフルオロベンジル異性体 (**12** vs **13** vs **14** および **15** vs **16** vs **17**) および同じフルオロベ

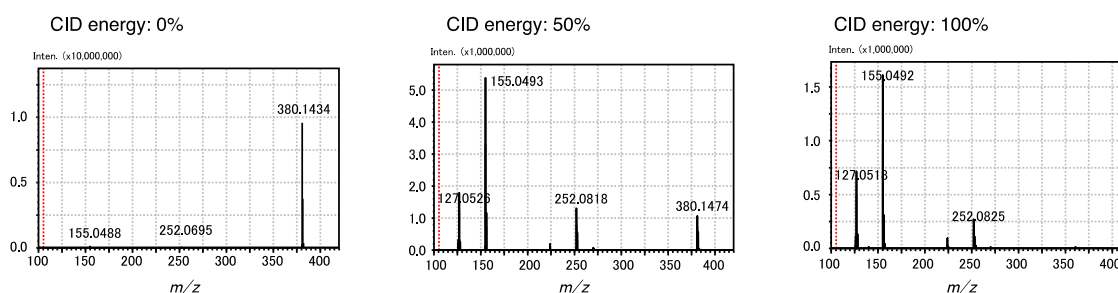


Fig. 26 Mass spectra of FUB-JWH-018 (**14**) obtained by electrospray ionization ion trap time-of-flight mass spectrometry at valuable CID energy (Precursor ion: $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 380). The compound **14** dissolved in MeOH was analyzed on LC-IT-TOF (column: ZORBAX Eclipse Plus C₈ (150×2.1 mm i.d., 3.5 μm , Agilent Technologies)) eluted with 0.18 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (80 % of B) at 40 °C.

ンジル基を持つナフチル異性体 (**12** vs **15**、**13** vs **16** および **14** vs **17**) は、LC-IT-TOF を用いることで識別可能であった。一方、この手法では 1 種の異性体間 (**14** vs **15**) の識別に至らなかったが、LC-MS/MS (CE 70 V) において、フルオロベンジルカチオン (m/z 109) のイオン強度に明確な差異があったことから、識別が可能であった (Fig. 25B(c) および B(d))。

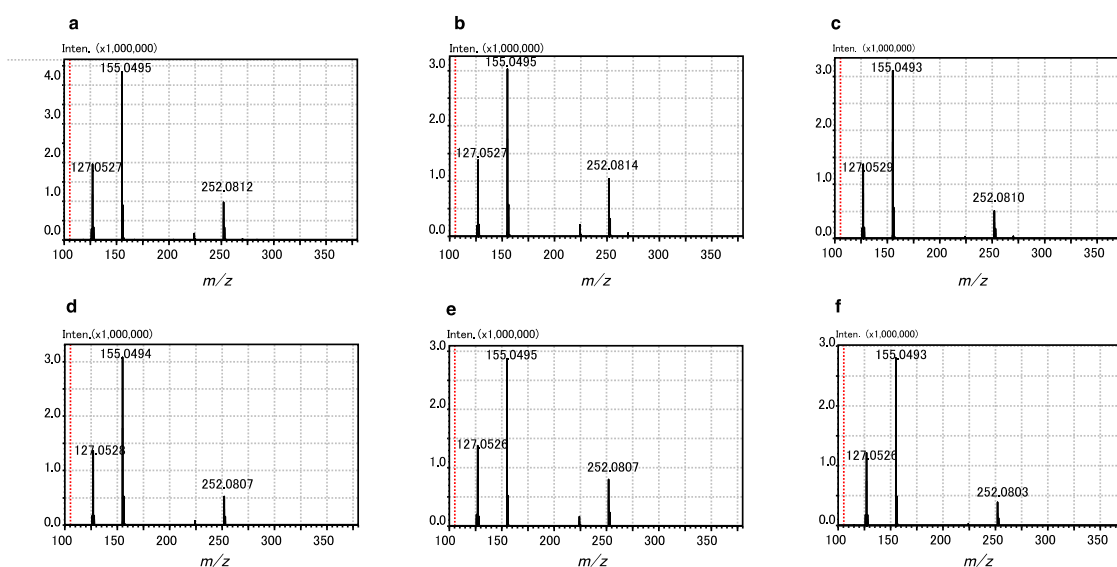


Fig. 27 Mass spectra (MS^2) obtained by electrospray ionization ion trap time-of-flight mass spectrometry (precursor ion: $[M+H]^+$ m/z 380, CID energy: 100%) of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15**–**17**), (a) **12**; (b) **13**; (c) **14**; (d) **15**; (e) **16**; and (f) **17**. Each compound dissolved in MeOH was analyzed on LC-IT-TOF (column: ZORBAX Eclipse Plus C_8 (150 \times 2.1 mm i.d., 3.5 μ m, Agilent Technologies)) eluted with 0.18 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (80 % of B) at 40 °C.

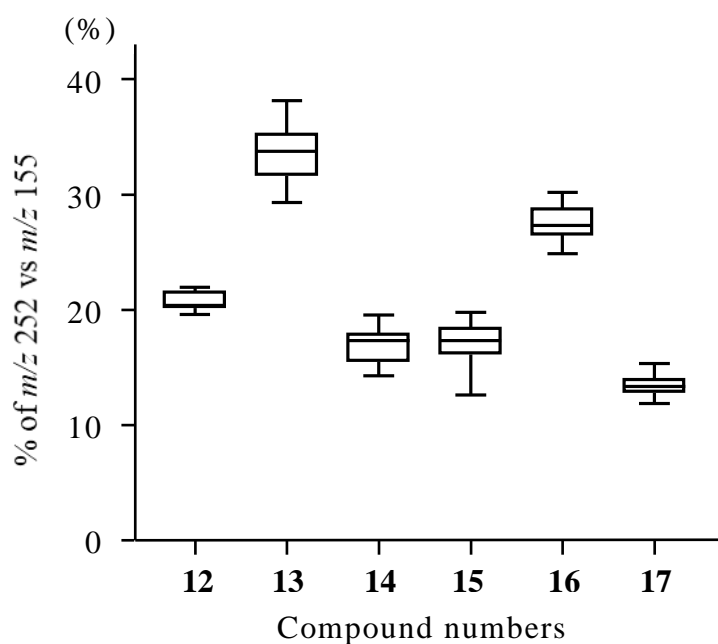


Fig. 28 Box plot of the ion abundance at m/z 252 showing the statistical difference among the six regioisomers (FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15**–**17**), $n = 15$ each). In box plots, the band inside the box represents the median. The bottom and top of the box represent the first and third quartiles. The whiskers reflect the minimum and maximum values. Each compound dissolved in MeOH was analyzed on LC-IT-TOF (column: ZORBAX Eclipse Plus C₈ (150×2.1 mm i.d., 3.5 μm, Agilent Technologies)) eluted with 0.18 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (80 % of B) at 40 °C.

第8項 LC-IT-TOF法による危険ドラッグ製品からのFUB-JWH-018異性体の同定

FUB-JWH-018は2種の植物片形態製品から同定後、2015年12月に医薬品医療機器等法により指定薬物として規制された。静岡県から供与された「LEMON HAZE」と称する植物片形態製品について、PFPカラムを用いたLC-IT-TOF分析を行った。製品に含まれていた成分は、異性体 (**12**、**13**、**15**–**17**) と明確に識別され、静岡県での解析結果³⁷⁾と同様に**14**であることが確認された (Fig. 29)。

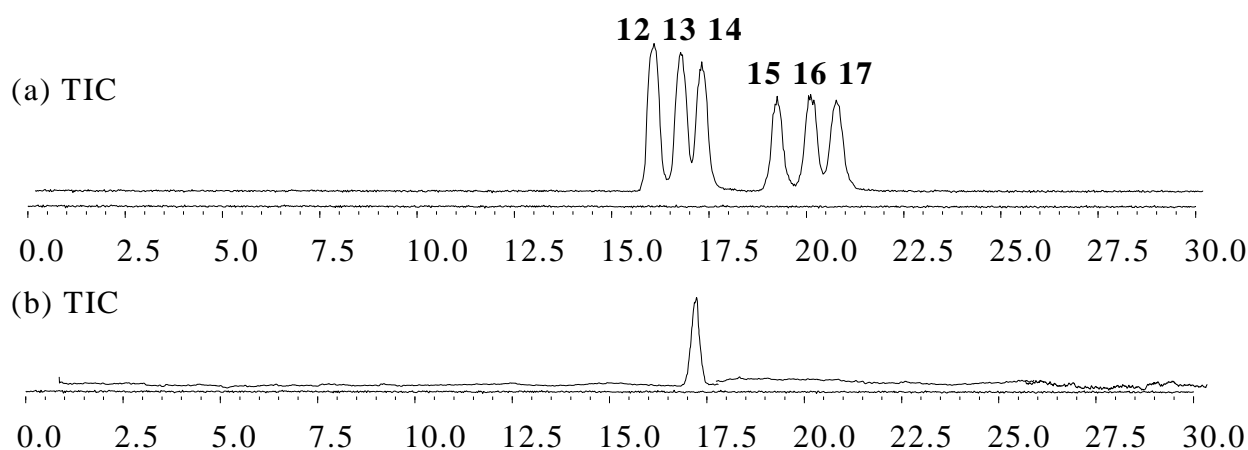


Fig. 29 Total ion current chromatogram of (a) standard solution of FUB-JWH-018 (**14**) and its isomers (**12**, **13**, **15–17**) and (b) extract from herbal-type product analyzed by LC-IT-TOF. These compounds dissolved in MeOH were analyzed on LC-IT-TOF (column: Supelco[®] Discovery[®] HS F5 (PFP column, 150×2.1 mm i.d., 3 μm, Supelco[®])) eluted with 0.4 mL/min of (A) 0.1 % HCOOH in water / (B) 0.1 % HCOOH in MeCN (42 % of B) at 40 °C.

第5節 小括

一般にフッ素原子が芳香環に置換する化合物の位置異性体は、近接した保持時間と類似したマススペクトルを与える傾向にあり、同定には注意を要する。FUB-JWH-018 および AB-FUBINACA のように 1*H*-インドールまたは 1*H*-インダゾールの *N*-1 位に 4-フルオロベンジル基を持つ化合物は、植物片形態製品中から検出されているが、2-または 3-フルオロベンジル基を持つ化合物が危険ドラッグ市場に流通した場合、指定薬物として誤同定される可能性がある。したがって、市場に流通する様々な位置異性体を識別するために、GC および LC の両方を用いた測定手法が求められてきた。

そこで、本章では、FUB-JWH-018 および位置異性体 (**12–17**) を用いて測定条件の検討を行った。その結果、**12–14** および **15–17** は GC-MS において類似の挙動を示し、本法による識別は困難であったが、GC-EI-MS/MS を用いたプロダクトイオンスペクトルの差異を指標とした識別が有効である

ことが示された。また、LC では PFP カラムを用いて、6 つの異性体の分離に成功し、LC-IT-TOF および LC-MS/MS を用いることで、フルオロベンジル基を持つ SCs の異性体識別を行うことができた。NMR 法は有機化合物の同定に優れた方法であるが、微量成分への対応が困難であり、汎用装置とは言い難い。今回見出した手法は有用な識別方法であるが、本法の適用を拡大するため、さらなるデータの蓄積が必要であると考えられる。

総括および結論

第 1 章では、岐阜県内の危険ドラッグの販売が疑われる店舗等に対して、買上げ調査を含む監視指導を実施するために行った指定薬物および麻薬成分の分析結果から、危険ドラッグ製品の現状について調査した。すなわち、平成 24 年以降、実際に入手した 56 製品について、GC-MS、LC-MS、LC-PDA 等の分析機器を用いて、化合物の標準品との保持時間およびスペクトルの一致により、薬物の同定を行い、買上げ製品のうち、平成 25 年に店舗で販売されていた 1 製品から麻薬である α -PVP、平成 27 年にインターネットで流通していた 2 製品から麻薬である 5F-PB-22 を検出した。危険ドラッグについては、製品入手時には規制対象外の成分が、多くの製品から検出された。類似の測定結果を示す化合物があるため、より確実な同定を行うには、標準品の整備、スペクトルデータベースの充実化に加えて、各種の分析機器を用いた多面的な解析が必要である。本県では、岐阜県警察本部、厚生労働省麻薬取締部と連携し、店舗への立入調査を実施し、確認されていた店舗はゼロとなった。しかし、インターネット等では危険ドラッグと思われる製品が流通しており、県民への注意喚起や通報窓口等による情報収集が引き続き必要である。国内における危険ドラッグの流通は減少傾向にあるが、新たな薬物の出現も散見され、海外での流通は収束していない。今後も国内外における薬物乱用の動向に注視し、新規流通薬物に対応できるよう本県でも情報収集、検査体制の整備を継続する必要がある。

第 2 章では、植物片形態製品から検出された麻薬成分である 5F-PB-22 に焦点を当てて、入手可能な 10 種類の異性体との構造識別について検討した。その結果、GC-MS および LC-MS によるマススペクトル、GC-MS/MS によるプロダクトイオンスペクトルは、異性体間で極めて酷似しており、識別は困難であった。Linker 部にカルボキシエステル基を持つ同系誘導体は、EI による Ring 部の脱離がより有利に起こり、Ring 部由来のフラグメントイオンが観察されないため、異性体識別に適切なプリカーサーイオン

を MS/MS 測定において設定することができない。このことが、Ring 部に異性体構造を含む SCs の構造識別を妨げていると結論づけた。一方、LC-MS/MS により $[M+H]^+$ である m/z 377 をプリカーサーイオンとして種々の CE に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、5F-PB-22 とその異性体を識別することができた。このことから、異性体の標準品がない場合でも、LC-MS/MS 測定を行うことで同定の確度を高めることができ、これら異性体間の誤同定を防止する上で有用であることが判明した。Linker 部にカルボニル基を持つ SCs は、個別指定に加えて包括指定により、規制される SCs の大部分を占め、これまでに構造識別研究の題材とされてきた。一方、Linker 部にエステル結合を持つ SCs は、指定数も少なく構造識別は皆無であったが、著者らにより初めて達成された。

第 3 章では、インドール環にフルオロベンジル基を持つ SCs である FUB-JWH-018 に焦点を当てて、5 種類の位置異性体との構造識別について検討した。GC-MS による EI マススペクトルは、フッ素原子の結合位置が異なる異性体間で酷似しており識別不能であったが、GC-EI-MS/MS を用いて分子イオンから水素ラジカルの脱離により生じた m/z 378 ($[M-H]^+$) をプリカーサーイオンとして、プロダクトイオンスペクトルを取得することで、FUB-JWH-018 と 5 種の異性体を識別することができた。さらに、分子イオンからヒドロキシルラジカルが脱離した m/z 362 をプリカーサーイオンとするプロダクトイオンスペクトルからは、FUB-JWH-018 とのフッ素原子の位置異性体をより明確に識別することができた。また、LC においては PFP カラムを用いてすべての異性体のピーク分離を達成した。加えて、LC-MS/MS および LC-IT-TOF のプロダクトイオンの違いおよびイオン強度を比較することで、すべての位置異性体の識別が可能であった。実際に FUB-JWH-018 を含有する植物片形態の危険ドラッグ製品について、分析結果を検証したところ、当該製品に異性体は含まれていないことが確認された。

SCs は中枢作用を持つ含窒素複素環化合物であり、カチノン系化合物とともに危険ドラッグの主要成分である。本邦では置換基の多様性を持つ SCs に対して、指定薬物制度の包括指定により網羅的な薬物規制が行われてきたが、含窒素複素環の変更、フッ素原子の導入等により、今なお法規制の網の目をすり抜けて市場で流通する SCs が見られる。既存の規制薬物との識別方法が未確立の化合物は数多く、とりわけ芳香族フッ素化合物の異性体識別は困難とされることから、分析機関においては誤同定のリスクと常に向き合わなければならない状況が続いている。今回我々は、実際に植物片形態製品から検出された SCs およびそれらの異性体に焦点を当てて、カラムによる分離と質量分析による識別法の開発を行い、植物片形態製品への適用を達成した。

本邦における危険ドラッグ問題は鎮静化したと言われているが、今後も規制を逃れながら新たな依存性薬物が国内に流入する可能性は高いため、近い将来に起こり得る新たな流行を予測して解析技術を開発することが不可欠である。今後さらに迅速な情報集約、薬物乱用を防止する解析技術の開発を継続し、地域保健へ貢献していきたいと考えている。

謝辞

本稿を終わるに臨み、本研究に終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授 北市 清幸博士並びに前岐阜県保健環境研究所生活科学部部長（現岐阜医療科学大学生薬学分野教授）伊藤 哲朗博士に深甚なる謝意を表します。

本研究を遂行するにあたり、研究計画の立案、分析条件の設定、データの考察等において、多岐にわたる御指導および御助言を賜りました岐阜県保健環境研究所生活科学部 神山 恵理奈博士に深く感謝致します。

また、論文執筆において御指導および御助言を賜りました岐阜県保健環境研究所生活科学部部長 田中 宏幸博士、共同研究を御快諾いただき、有益なる御指導および御助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室講師 曾田 翠博士並びに岐阜県警察本部刑事部科学捜査研究所 末次 耕一博士に深謝致します。

最後に様々な面で惜しめない御協力を頂きました岐阜薬科大学薬物動態学研究室および岐阜県保健環境研究所の諸氏に心より感謝致します。

参考文献

- 1) 船田正彦, 危険ドラッグの基礎知識, 講談社, (2016)
- 2) 花尻 (木倉) 瑠璃, 危険ドラッグの法規制と流通実態変化, 日本薬理学会誌, **150**, 129–134 (2017)
- 3) Underwood, E., A new drug war, *Science*, **347**, 469–473 (2015)
- 4) Kikura-Hanajiri, R., New Designer Drugs in Japan. In: Victor RP (ed), *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, vol 2. Academic Press, pp 1055–1065 (2016)
- 5) Kikura-Hanajiri, R., Uchiyama, N., Kawamura, M., Ogata, J., Goda, Y., Prevalence of new designer drugs and their legal status in Japan, *Yakugaku zasshi*, **133**, 31–40 (2013)
- 6) EMCDDA-Europol (2012) Annual report on the implementation of council decision. 2005/387/JHA. doi: 10.2810/99367 (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_212366_EN_EM_CDDA-Europol%202012%20Annual%20Report_final.pdf)
- 7) United Nations Office on Drugs and Crime (2015) Fifteen novel synthetic cannabinoids reported to UNODC EWA since the beginning of the year. <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/d05ee4c0-c835-4055-b042-df0a15f16f49> Accessed Jan. 2021.
- 8) Namera, A., Kawamura, M., Nakamoto, A., Saito, T., Magao, M., Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones, *Forensic Toxicol.*, **33**, 175–194 (2015)
- 9) Westphal, F., Junge, T., Ring positional differentiation of isomeric N-alkylated fluorocathinones by gas chromatography/tandem mass spectrometry, *Forensic Sci. Int.*, **223**, 97–105 (2012)
- 10) 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)
- 11) Zuba, D., Identification of cathinones and other active components of legal highs by mass spectrometric methods, *Trends Anal. Chem.*, **32**, 15–30 (2012)
 - 12) Murakami, T., Iwamuro, Y., Ishimaru, R., Chinaka, S., Sugimura, N., Takayama, N., Differentiation of AB-FUBINACA positional isomers by the abundance of product ions using electron ionization-triple quadrupole mass spectrometry, *J. Mass Spectrom.*, **51**, 1016–1022 (2016)
 - 13) Kusano, M., Zaitso, K., Nakayama, H., Nakajima, J., Hisatsune, K., Moriyasu, T., et al., Positional isomer differentiation of synthetic cannabinoid JWH-081 by GC-MS/MS, *J. Mass Spectrom.*, **50**, 586–591 (2015)
 - 14) Kusano, M., Yamanaka, M., Zaitso, K., Nakayama, H., Nakajima, J., Moriyasu, T., et al., Regioisomeric differentiation of the alkyl-substituted synthetic cannabinoids JWH-122 and JWH-210 by GC-EI-MS/MS, *Forensic Toxicol.*, **34**, 304–315 (2016)
 - 15) DeRuiter, J., Smith, F.T., Abdel-Hay, K., Clark, C.R., Analytical Differentiation of 1-Alkyl-3-acylindoles and 1-Acyl-3-alkylindoles: Isomeric Synthetic Cannabinoids, *Anal. Chem.*, **86**, 3801–3808 (2014)
 - 16) Abdel-Hay, K.M., De Ruiter, J., Smith, F., Alsegiani, A.S., Thaxton-Weissenfluh, A., Clark, C.R., GC-MS differentiation of the six regioisomeric dimethoxybenzoyl-1-pentylindoles: Isomeric cannabinoid substances, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **125**, 360–368 (2016)
 - 17) Murakami, T., Iwamuro, Y., Ishimaru, R., Chinaka, S., Takayama, N., Hasegawa, H., Differentiation of AB-FUBINACA and its five positional isomers using liquid chromatography–electrospray ionization–linear ion trap mass spectrometry and triple quadrupole mass spectrometry, *Forensic Toxicol.*, **36**, 351–358 (2018)

- 18) Abdel-Hay, K.M., DeRuiter, J., Smith, F., Belal, T.S., Clark, C.R., GC–MS analysis of the regioisomeric methoxy- and methyl-benzoyl-1-pentylindoles: Isomeric synthetic cannabinoids, *Sci. Justice*, **55**, 291–298 (2015)
- 19) Smith, F.T., DeRuiter, J., Abdel-Hay, K., Randall Clark, C., GC–MS and FTIR evaluation of the six benzoyl-substituted-1-pentylindoles: Isomeric synthetic cannabinoids, *Talanta*, **129**, 171–182 (2014)
- 20) Thaxton, A., Belal, T.S., Smith, F., DeRuiter, J., Abdel-Hay, K.M., Clark, C.R., Mass spectral studies on 1-n-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018), three deuterium-labeled analogues and the inverse isomer 1-naphthoyl-3-n-pentylindole, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **29**, 871–877 (2015)
- 21) Thaxton, A., Belal, T.S., Smith, F., DeRuiter, J., Abdel-Hay, K.M., Clark, C.R., GC–MS studies on the six naphthoyl-substituted 1-n-pentyl-indoles: JWH-018 and five regioisomeric equivalents, *Forensic Sci. Int.*, **252**, 107–113 (2015)
- 22) 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課資料「薬物乱用の現状と対策（平成 27 年 11 月）」
https://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/pamphlet_04.pdf Accessed Jan. 2021.
- 23) 岐阜県健康福祉部薬務水道課資料「危険ドラッグが疑われる救急搬送情報調査結果(平成 23 年から 26 年 (年間) のとりまとめ)」
<https://www.pref.gifu.lg.jp/uploaded/attachment/40733.pdf> Accessed Jan. 2021.
- 24) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 多田裕之, 伊藤哲朗, 岐阜県における危険ドラッグ製品の成分検査, 岐阜県保健環境研究所報, **24**, 8–13 (2016)
- 25) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「指定薬物の分析法について」平成 19 年 5 月 21 日, 薬食監麻発第 0521002 号 (2007)

- 26) Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs ,
<http://www.swgdrug.org/> Accessed Jan. 2021.
- 27) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「指定薬物の測定結果等について」平成 23 年 10 月 14 日, 薬食監麻発第 1014 第 3 号 (2011)
- 28) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「指定薬物の測定結果等について」平成 24 年 11 月 6 日, 薬食監麻発第 1106 第 2 号 (2012)
- 29) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「指定薬物の測定結果等について」平成 25 年 1 月 7 日, 薬食監麻発第 0107 第 1 号 (2013)
- 30) Tsujikawa, K., Yamamuro, T., Kuwayama, K., Kanamori, T., Iwata, Y.T., and Inoue, H., Thermal degradation of a new synthetic cannabinoid QUPIC during analysis by gas chromatography-mass spectrometry, *Forensic Toxicol.*, **32**, 201–207 (2014)
- 31) 浅川和宏, 中西淳治, 豊田正仁, カルボキシレート系合成カンナビノイドの GC/MS 分析における分解挙動について, 徳島県立保健製薬環境センター年報, **5**, 24–33 (2015)
- 32) 「薬事法第 2 条第 14 項に規定する指定薬物及び同法第 76 条の 4 に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令」平成 25 年 10 月 21 日, 薬食発 1021 第 1 号 (2013)
- 33) 「麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令の一部を改正する政令」平成 26 年 7 月 2 日, 平成 26 年政令第 248 号 (2014)
- 34) Tang, A.S.Y., Loh, S.W.X., Koh, H.B., Tan, S., Yap, A.T.W., Zhang, S.-H., Differentiation and identification of 5F-PB-22 and its isomers, *Forensic Sci. Int.*, **29**, 53–59 (2017)
- 35) Westphal, F., Rosner, P., Junge, T., Differentiation of regioisomeric ring-substituted fluorophenethylamines with product ion spectrometry, *Forensic Sci. Int.*, **194**, 53–59 (2010)

- 36) Negishi, S., Nakazono, Y., Iwata, Y.T., Kanamori, T., Tsujikawa, K., Kuwayama, K., et al., Differentiation of regioisomeric chloroamphetamine analogs using gas chromatography–chemical ionization-tandem mass spectrometry, *Forensic Toxicol.*, **33**, 338–347 (2015)
- 37) 岩切靖卓, 大場舞, 瀧野瑠衣, 金子亜由美, 渡辺陽子, 安藤隆幸, et al., 指定薬物の分析法に関する研究, 静岡県環境衛生科学研究所報告, **58**, 55–60 (2015)
- 38) Wohlfarth, A., Gandhi, A.S., Pang, S., Zhu, M., Scheidweiler, K.B., Huestis, M.A., Metabolism of synthetic cannabinoids PB-22 and its 5-fluoro analog, 5F-PB-22, by human hepatocyte incubation and high-resolution mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.*, **406**, 1763–1780 (2014)
- 39) Kevin, R.C., Lefever, T.W., Snyder, R.W., Patel, P.R., Fennell, T.R., Wiley, J.L., et al., In vitro and in vivo pharmacokinetics and metabolism of synthetic cannabinoids CUMYL-PICA and 5F-CUMYL-PICA, *Forensic Toxicol.*, **35**, 333–347 (2017)

略号表

4-Methylbuphedrone

2-(methylamino)-1-(4-methylphenyl)-1-butanone

5F-CUMYL-PICA

1-(5-fluoropentyl)-*N*-(1-methyl-1-phenylethyl)-1*H*-indole-3
-carboxamide

5F-PB-22

1-(5-fluoropentyl)-8-quinolinyl ester-1*H*-indole-3-carboxylic acid

AB-FUBINACA

N-[(1*S*)-1-(aminocarbonyl)-2-methylpropyl]-1-[(4-fluorophenyl)methyl]
-1*H*-indazole-3-carboxamide

AB-FUBINACA 2-fluorobenzyl isomer

N-[(1*S*)-1-(aminocarbonyl)-2-methylpropyl]-1-[(2-fluorophenyl)methyl]
-1*H*-indazole-3-carboxamide

AM1220

[1-[(1-methyl-2-piperidinyl)methyl]-1*H*-indol-3-yl]-1-naphthalenyl
-methanone

AM2201

[1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl]-1-naphthalenyl-methanone

AM2232

3-(1-naphthalenylcarbonyl)-1*H*-Indole-1-pentanenitrile

AM2233

(2-iodophenyl)[1-[(1-methyl-2-piperidinyl)methyl]-1*H*-indol-3
-yl]-methanone

AM694

[1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl](2-iodophenyl)-methanone

APICA

1-pentyl-*N*-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-1*H*-indole-3-carboxamide

APINACA

1-pentyl-*N*-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide

APINACA *N*-(5-fluoropentyl) analog

N-((3*s*,5*s*,7*s*)-adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

BB-22

1-(cyclohexylmethyl)-8-quinolinyl ester-1*H*-indole-3-carboxylic acid

CE Collision Energy

CID Collision-induced dissociation

CUMYL-PICA

N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide

EI Electron Ionization

EMB-FUBINACA

ethyl (1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carbonyl)-*L*-valinate

ESI Electrospray Ionization

FDU-NNE1

1-(4-fluorobenzyl)-*N*-(naphthalen-1-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide

FDU-PB-22

1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1*H*-indole-3-carboxylic acid, 1-naphthalenyl ester

FUB-JWH-018

(1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone

FUB-PB-22

1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1*H*-indole-3-carboxylic acid, 8-quinolinyl ester

GC Gas Chromatography

i.d. Inner Diameter

JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog
 (4-methylnaphthalen-1-yl)(1-(pent-4-en-1-yl)-1*H*-indol-3-yl)methanone

LC Liquid Chromatography

MAM-2201
 [1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl](4-methyl-1-naphthalenyl)-methanone

MDMB-FUBICA
 N-[[1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1*H*-indol-3-yl]carbonyl]-3-methyl-L
 -valine, methyl ester

MPHP
 2-(pyrrolidin-1-yl)-1-(*p*-tolyl)hexan-1-one

MS Mass Spectrometry

NE1 N-1-naphthalenyl-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide

PB-22 1-pentyl-8-quinolinyl ester-1*H*-indole-3-carboxylic acid

α -PBP 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-butanone

PDA Photodiode array

α -PHPP 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-heptanone

α -PVP 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone

SCs Synthetic cannabinoids

TOF Time of Flight

UR-144
 (1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)-methanone

XLR-11
 (1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl)(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)
 methanone