

脱法ハーブの法規制

合成カンナビノイド

渡辺和人

Kazuhito WATANABE

北陸大学薬学部環境・衛生部会関連法規情報委員会委員

近年、ハーブ製品中に合成カンナビノイドが添加された「脱法ハーブ」による健康被害や事故が頻発し、社会問題化している。ハーブ製品に含有が確認された合成カンナビノイドは、次々と指定薬物として法規制の対象となっている。脱法ハーブの問題は、「健康」を主題とする衛生薬学の教育研究分野における喫緊の内容を含んでおり、その概要を紹介する。^{*}

「薬事法第2条第14項により指定薬物を指定する政令の一部改正について」

本誌43巻11号において、「違法ドラッグの新たな法規制」と題した指定薬物制度の概要を紹介した。¹⁾ 2007年の法施行後、最初に指定された薬物は、アダルトショップやインターネットのウェブサイトからほとんどなくなり、法規制の当初の目的は達成された。ところが、この規制に前後して、EU諸国を中心に「Spice(スパイス)」と商標されたハーブ製品が脱法ドラッグの市場に登場し、「お香」および「アロマ製品」という表示で天然ハーブと同様に販売された。その作用は大麻に類似していたが、内容物の表示中には向精神作用を示すような成分は含まれていなかった。大麻を含有せず合法らしいということで、EU諸国において乱用が一気に拡大した。

スパイス製品を使用した体験談からは、作用が大麻に類似しており、ハーブ製品中に何らかの向精神作用物質が添加されていることが推測された。その後、EU諸国の研究機関において成分分析が盛んに行われたが、活性成分の特定は容易ではなかった。2008年8月にドイツの放送局は、不安神経症や循環器系症状で各地の救急センターへ搬送される若者が急増し、患者はいずれもハーブ製品を吸煙または摂取しているというニュースを配信した。すべての症状は、マリファナの過量吸煙時に見られるものと極めて類似していた。しかし患者の体液からは、大麻の活性本体であるテトラヒドロカンナビノール(THC)およびその代謝物が全く検出されなかった。

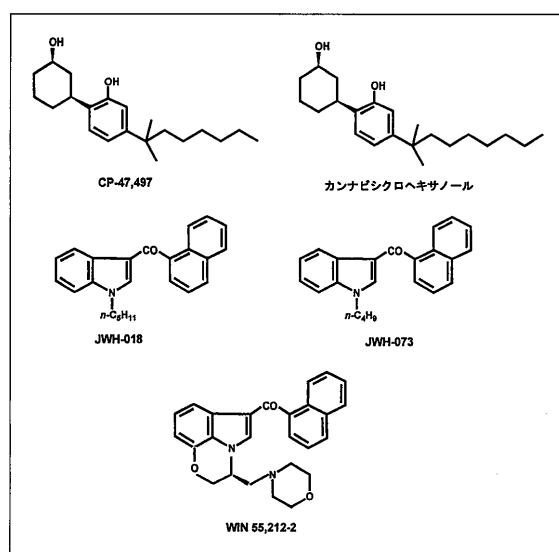


図1 合成カンナビノイドの構造

その後、2008年12月にフランクフルト市が分析機関に依頼して、スパイス製品中に合成カンナビノイドアゴニストのJWH-018(図1)が含まれていることをGC-MSにより突き止めた。²⁾ 分析機関のグループは、この他にも1種の未知物質の存在を確認していた。

この物質に関しては、Auwärterら³⁾が、合成カンナビノイドの1種であるCP-47,497であることを同定し、2009年1月の*J. Mass Spectrom.* 誌に報告した。さらに、上記の他にも各種スパイス製品からカンナビシクロールを見いだした。その後、Hudsonら⁴⁾によっても各種スパイス製品からJWH-018およびCP-47,497が検出され、EU諸国では、これら合成カンナビノイドが法規制の対象となった。⁵⁾

我が国でも、国立医薬品食品衛生試験所のグループがネットで流通していたハーブ製品を調査し、

^{*}本資料は、環境・衛生部会内に設置された関連法規情報委員会(姫野誠一郎委員長、徳島文理大学教授)が衛生薬学関連法規の改正等に関する情報を提供するものである。

資料

2009年6月までに買い上げた66製品のうち64品目からカンナビシクロール, CP-47,497, JWH-018 および JWH-073 などの合成カンナビノイドを検出した.^{6,7)} これらの結果を受けて, 我が国においても2009年10月にカンナビシクロール, CP-47,497 お

よび JWH-018 が, 2010年8月には JWH-073 が指定薬物として規制の対象となった. 法施行当初には, 全く指定の対象外であった合成カンナビノイドは, その後次々と指定対象となり, 現在20種を超える化合物が法規制を受けている⁸⁾(表1). このう

表1 薬事法第2条第14項により指定する指定薬物一覧

No.	指定薬物通称等	化学名等
1	亜硝酸イソブチル ^{a)}	isobutyl nitrite
2	亜硝酸 <i>n</i> -ブチル ^{a)}	<i>n</i> -butyl nitrite
3	亜硝酸 <i>t</i> -ブチル ^{a)}	<i>t</i> -butyl nitrite ^{a)}
4	亜硝酸イソアミル ^{a)}	isoamyl nitrite ^{a)}
5	亜硝酸イソプロピル ^{a)}	isopropyl nitrite
6	亜硝酸シクロヘキシル ^{a)}	cyclohexyl nitrite
7	サルビノリン A ^{a)}	salvinorin A
8	5-MeO-MIPT ^{a)}	<i>N</i> -isopropyl-1-(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)- <i>N</i> -methylethan-2-amine
9	5-MeO-DMT ^{a)}	5-methoxy- <i>N</i> , <i>N</i> -dimethyltryptamine
10	5-MeO-AMT ^{a)}	1-(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl) propan-2-amine
11	5-MeO-DALT ^{a)}	<i>N</i> , <i>N</i> -diallyl-5-methoxytryptamine
12	5-MeO-DPT ^{a)}	5-methoxy- <i>N</i> , <i>N</i> -dipropyltryptamine
13	5-MeO-DET ^{a)}	<i>N</i> , <i>N</i> -diethyl-5-methoxytryptamine
14	4-OH-DIPT ^{a)}	4-hydroxy- <i>N</i> , <i>N</i> -diisopropyltryptamine
15	4-AcO-DIPT ^{a)}	4-acetoxy- <i>N</i> , <i>N</i> -diisopropyltryptamine
16	DPT ^{a)}	<i>N</i> , <i>N</i> -dipropyltryptamine
17	DIPT ^{a)}	<i>N</i> , <i>N</i> -diisopropyltryptamine
18	MIPT ^{a)}	1-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)- <i>N</i> -isopropyl- <i>N</i> -methylethan-2-amine
19	4 MPP ^{a)}	1-(4-methoxyphenyl) piperazine
20	MBZP ^{a)}	1-benzyl-4-methylpiperazine
—	2 C-I ^{a, i)}	2-(4-iodo-2, 5-dimethoxyphenyl) ethanamine
21	2 C-C ^{a)}	2-(4-chloro-2, 5-dimethoxyphenyl) ethanamine
22	2 C-E ^{a)}	2-(4-ethyl-2, 5-dimethoxyphenyl) ethanamine
—	2 C-T-2 ^{a, i)}	2-(4-ethylthio-2, 5-dimethoxyphenyl) ethanamine
—	2 C-T-4 ^{a, i)}	2-(2, 5-dimethoxy-4-isopropylthiophenyl) ethanamine
23	PMMA ^{a)}	1-(4-methoxyphenyl)- <i>N</i> -methylpropan-2-amine
24	4 FMP ^{a)}	1-(4-fluorophenyl) propan-2-amine
25	TMA-6 ^{a)}	1-(2, 4, 6-trimethoxyphenyl) propan-2-amine
26	HMDMA ^{a)}	<i>N</i> -methyl-4-(3, 4-methylenedioxyphenyl) butan-2-amine
27	BDB ^{a)}	1-(3, 4-methylenedioxyphenyl) butan-2-amine
28	MMDA-2 ^{a)}	1-(2-methoxy-4, 5-methylenedioxyphenyl) propan-2-amine
29	2-Aminoindan ^{b)}	Indan-2-amine

30	bk-MDEA ^{b)}	2-ethylamino-1-(3, 4-methylenedioxyphenyl) propan-1-one
31	bk-MBDB ^{b)}	2-methylamino-1-(3, 4-methylenedioxyphenyl) propan-1-one
32	MDBP ^{b)}	1-(3, 4-methylenedioxybenzyl) piperazine
33	DOI ^{b)}	1-(4-iodo-2, 5-dimethoxyphenyl) propan-2-amine
—	MDPV ^{c, i)}	1-(3, 4-methylenedioxyphenyl)-2-(pyrrolidine-1-yl) pentan-1-one
34	<i>N</i> -メチル-4 FMP ^{c)}	1-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -methylpropan-2-amine
35	DOC ^{c)}	1-(4-chloro-2, 5-dimethoxyphenyl) propan-2-amine
36	ALEPH-2 ^{c)}	1-(4-ethylsulfanyl-2, 5-dimethoxyphenyl) propan-2-amine
37	5-MeO-EIPT ^{c)}	<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -isopropyl-5-methoxytryptamine
38	エトカチノン ^{c)}	2-ethylamino-1-phenylpropan-1-one
39	ジフェニルプロリノール ^{d)}	diphenyl (pyrrolidin-2-yl) methanol
—	JWH-018 ^{d, i)}	(naphthalen-1-yl) (1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) methanone
40	CP-47, 497 ^{d)}	(1 <i>RS</i> , 3 <i>SR</i>)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl) phenyl] cyclohexan-1-ol
—	カンナビシクロヘキサノール ^{d, i)}	(1 <i>RS</i> , 3 <i>SR</i>)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl) phenyl] cyclohexan-1-ol
41	4 FPP ^{d)}	1-(4-fluorophenyl) piperazine
—	4-メチルメトカチノン ^{d, i)}	2-(methylamino)-1-(4-methylphenyl) propan-1-one
42	DON ^{e)}	1-(2, 5-dimethoxy-4-nitrophenyl) propan-2-amine
43	2-C-C-3 ^{e)}	2-(2, 4, 5-trichloro-3, 6-dimethoxyphenyl) ethanamine
44	JWH-073 ^{e)}	(naphthalen-1-yl) (1-butyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) methanone
45	<i>N</i> -メチル-2-FMP ^{e)}	1-(2-fluorophenyl)- <i>N</i> -methylpropan-2-amine
46	JWH-250 ^{e)}	2-(2-methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) ethanone
47	ALEPH-4 ^{f)}	1-(4-isopropylsulfanyl-2, 5-dimethoxyphenyl) propan-2-amine
48	5-MeO-EPT ^{f)}	<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -[2-(5-methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl) ethyl] propan-1-amine
49	3-フルオロメトカチノン ^{f)}	1-(3-fluorophenyl)-2-(methylamino) propan-1-one
50	4-メトキシメトカチノン ^{f)}	1-(4-methoxyphenyl)-2-(methylamino) propan-1-one
51	JWH-015 ^{f)}	(2-methyl-1-propyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) (naphthalen-1-yl) methanone
52	JWH-122 ^{f)}	(4-methylnaphthalen-1-yl) (1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) methanone
53	JWH-251 ^{f)}	2-(2-methylphenyl)-1-(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) ethan-1-one
54	JWH-081 ^{f)}	1-(4-methoxynaphthalen-1-yl) (1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) methanone
55	JWH-200 ^{f)}	[1-(2-morpholinoethyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl] (naphthalen-1-yl) methanone
56	4-メチルエトカチノン ^{g)}	2-(ethylamino)-1-(4-methylphenyl) propan-1-one
57	JWH-210 ^{g)}	(4-ethylnaphthalen-1-yl) (1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) methanone
58	JWH-203 ^{g)}	2-(2-chlorophenyl)-1-(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) ethanone
59	ナフィロン ^{g)}	1-(naphthalen-2-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl) pentan-1-one
60	4-フルオロメトカチノン ^{g)}	1-(4-fluorophenyl)-2-(methylamino) propan-1-one
61	JWH-019 ^{g)}	(1-hexyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) (naphthalen-1-yl) methanone
62	AM-694 ^{g)}	[1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl] (2-iodophenyl) methanone
63	AM 2201 ^{g)}	[1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl] (naphthalen-1-yl) methanone
64	RCS-4 ^{g)}	(4-methoxyphenyl) (1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl) methanone
65	APINACA ^{h)}	<i>N</i> -(1-adamantyl)-1-pentyl-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamide

資料

66	APICA ^{b)}	<i>N</i> -(1-adamantyl)-1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-carboxamide
67	Methoxetamine ^{b)}	2-(ethylamino)-2-(3-methoxyphenyl) cyclohexanone
68	CB-13 ^{b)}	(naphthalen-1-yl) [4-(pentyloxy) naphthalen-1-yl] methanone
69	JWH-022 ^{b)}	(naphthalen-1-yl) [1-(pent-4-en-1-yl)-1 <i>H</i> -indol-3-yl] methanone
70	3,4-ジメチルメトカチノン ^{b)}	2-(methylamino)-1-(3,4-dimethylphenyl) propan-1-one
71	AM 1220 ^{b)}	[1-[(1-methylpiperidin-2-yl) methyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl] (naphthalen-1-yl) methanone
72	cannabipiperidiethanone ^{b)}	2-(2-methoxyphenyl)-1-[1-[(1-methylpiperidin-2-yl) methyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl] ethanone
73	AM 2233 ^{b)}	(2-iodophenyl) [1-[(1-methylpiperidin-2-yl) methyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl] methanone
74	1～73のいずれかを含有する物. ^{a)} ただし, <i>Salvia divinorum</i> (直ちに人の身体に使用可能な形状のものに限る) 以外の植物を除く.	

指定の対象には、上記の物質の塩類を含む。No.は省令番号(アイウエオ順)ではなく、指定年月日順に示す。

指定日；a)2007年2月28日，b)2007年12月12日，c)2008年12月17日，d)2009年10月17日，e)2010年8月25日，f)2011年4月14日，g)2011年9月20日，h)2012年6月1日。

麻薬指定による失効日；i)2008年1月18日，j)2012年7月4日。

ち、カンナビシクロールおよびJWH-018は2012年7月4日付けで麻薬指定された。

ハーブ製品から見いだされた合成カンナビノイドは、いずれもカンナビノイド受容体アゴニストである。1940年代以降、これまでにTHCの活性を上回る数多くの合成カンナビノイドの報告はあったが、それらは原料の調達や合成が容易ではなく、乱用薬物の市場に登場することはなかった。脱法ハーブ製品に添加される合成カンナビノイドの多くは、強力なカンナビノイド受容体アゴニストのWIN 55212-2をモデル化合物とした3位置換*N*-アルキルインドール誘導体である(図1)。これらは、合成者J. W. Huffman氏のイニシャルから、JWH化合物と総称されている。天然のカンナビノイドは窒素原子を含まないが、JWH化合物はインドール骨格に由来する窒素原子を含むのが特徴である。これら化合物は、原料の調達や合成が比較的容易であり、かつ数多くの誘導体が合成可能であるため市場に出回っているものと推察される。

脱法ハーブ中に確認されたJWH-018に代表される合成カンナビノイドは、ヒトに対する毒性が未解明であり、安全性は全く保証されていない。スパイス製品を第1世代とすると、既に第6～7世代の製品が出てきており、今後、更に多くの合成カンナビノイドが脱法ハーブとして出回ることが予想される。したがって、合成カンナビノイド全般についての詳細な毒性試験を行うことは、法規制とともに重

要な課題である。また「指定薬物制度」による合成カンナビノイドの法規制は、「1つの化合物が指定の対象になれば、次に新しい誘導体が出回る」というモグラ叩きの様相を呈しており、部分構造による包括的な法規制が検討されている。

合成カンナビノイドの脱法ハーブとしての濫用を考えると、今後更に強力なデザイナードラッグの出現が予想され、健康被害が危惧される。

なお、2012年8月30日に開催された薬事・食品衛生審議会指定薬物部会において、新たに17物質が指定薬物として追加されることになった(改正法は2012年10月上旬公布)。このうち10物質(JWH-398, UR-144, AM 2232, XLR-11, MAM-2201, JWH-182, JWH-122 *N*-(4-pentenyl) analog, JWH-007, RCS-4 オルト異性体, AM 679)が合成カンナビノイドである。

参考文献

- 1) 渡辺和人, ファルマシア, 43, 1126-1127(2007).
- 2) Piggee C., *Anal. Chem.*, 81, 3205-3207(2009).
- 3) Auwärter V. *et al.*, *J. Mass Spectrom.*, 44, 832-837(2009).
- 4) Hudson S. *et al.*, *J. Anal. Toxicol.*, 34, 252-260(2010).
- 5) European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction, Understanding the 'Spice' phenomenon, Lisbon, November 2009.
- 6) Uchiyama N. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 439-441(2009).
- 7) 花尻(木倉)瑠理, 日本法中毒学会第29年会講演要旨集, pp. 28-29(2010).
- 8) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/meisho.pdf>