

平成20年度薬物分析調査について

長嶋 真知子, 高橋 美佐子, 鈴木 仁, 瀬戸 隆子, 森 謙一郎, 荻野 周三

Analyses of Uncontrolled Drugs Purchased Apr. 2008 - Mar. 2009

Machiko NAGASHIMA, Misako TAKAHASHI, Jin SUZUKI, Takako SETO,
Ken'ichiro MORI and Shuzo OGINO

平成20年度薬物分析調査について

長嶋真知子*, 高橋美佐子*, 鈴木 仁*, 瀬戸 隆子*, 森 謙一郎*, 荻野 周三**

平成20年度に行った薬物分析調査の結果を報告する。調査したケミカル系ドラッグ製品54検体のうち、違法ドラッグは40検体から16種類検出されたが、2種以上の薬物を含有する製品も14検体あった。検出薬物の内訳は、麻薬が1種、薬事法指定薬物が2種、新規薬物が2種、既知薬物が11種であった。検出された新規薬物は1-(4-fluorophenyl)piperazine (4FPP) 及び亜硝酸化合物である。LC/PDA, EI/MS, HR-TOF/MS及びNMR等により構造決定し、種々のデータを得たので報告する。検出後、麻薬に指定されたものが1種、薬事法指定薬物となったものが5種あった。

キーワード：違法ドラッグ, 1-(4-fluorophenyl)piperazine, 4FPP, 亜硝酸化合物

はじめに

東京都では平成8年に違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の流通実態調査を開始した。平成17年4月1日には、全国に先駆けて乱用薬物を排除するための「東京都薬物の濫用防止に関する条例」を制定して規制を開始した。一方、国は薬事法の改正を行い、平成19年4月より違法ドラッグのうち危害発生の恐れがあるものを薬事法指定薬物に指定して取り締まりを開始した。東京都の条例によって指定されていた知事指定薬物は、すべて麻薬や薬事法指定薬物に指定されたため、現在のところ存在しない。このような規制強化の結果、ドラッグ取扱店やインターネット販売サイトの減少をもたらしたものの、新手の薬物の出現と流通は続いている。健康被害を予防するためには、新たに市場に流通しはじめた薬物をいち早く検出し、乱用される前に取り締まる必要がある。このため東京都は引き続き違法ドラッグの流通実態調査を行っている。平成20年度に試買した、植物系ドラッグを除くケミカル系ドラッグ製品54検体の試験結果と新規に検出された2種の薬物について報告する。

実験方法

1. 試薬及び試液

薬物の略称並びに通称名をTable 1に示した。標準品としてエトカチノン、エフェドリン (Sigma-Aldrich, USA), 4FPP (ワコーケミカル), 亜硝酸化合物, ジフェニルプロピロール (東京化成工業), 1,4-BD (ナカライテスク), PEA, GBL (和光純薬工業) を用いた。市販試薬がない場合は既報¹⁾に従って薬物を検出した製品から薬物成分を単離精製して用いた。亜硝酸イソプロピルは既報²⁾に従って合成したものをを用いた。他の試薬は特級、試液は日局一般試験法及び日局通則により調製したものをを用いた。

2. 平成20年度試買検体

薬事監視員が都内の違法ドラッグ販売店、露店あるいは

インターネットで試買したケミカル系ドラッグ54検体について分析を行った。

3. 分析方法

既報²⁻⁴⁾にしたがってフォトダイオードアレイ検出器付液体クロマトグラフ(以下LC/PDAと略す), TLC, 電子イオン化質量分析法(以下EI/MSと略す), 高分解能飛行時間型質量分析法(以下HR-TOF/MSと略す), 質量分析計付ガスクロマトグラフ(以下GC/EI-MSと略す)及びNMRを適宜組み合わせ薬物の確認, 同定を行った。

結果及び考察

1. 平成20年度薬物分析調査結果

ケミカル系ドラッグ54検体のうち40検体から16種の薬物が検出された。2種以上の薬物を含有するものは、14検体あった。検出された既知薬物11種のうちFLEAは平成21年1月16日に麻薬に指定された。また5-MeO-EIPT, ALEPH-2, N-Me-4FMP, DOC及びethcathinoneの5種は、平成21年1月16日に薬事法指定薬物に指定された。東京都で新たに検出された薬物は、4FPP (Fig. 1) 及び亜硝酸化合物の2種であった。これ以外に医薬品成分である抱水クロラール, エテンザミド及びアセトアミノフェンが検出されたものもあった。

2. 平成20年度新規検出薬物のデータ

2種類の新規検出薬物を測定し、LC/PDAの結果をFig. 2, EI/MSの結果をTable 2, HR-TOF/MSの結果をTable 3, NMRの結果をTable 4に示す。

1) 4FPP

無色澄明の液体でクリーム用の容器に入れられ、無臭であった。TLCによりスポットはニンヒドリン試薬及びドラージェンドルフ試薬に陽性であった。LC/PDAにおいて237 nm及び286 nm付近に極大吸収を有しFig. 2に示す4FPPのスペクトルデータと一致した。HR-TOF/MSで[M+H]⁺がm/z 181.1140に認められ、分子量180, 組成式 C₁₀H₁₃FN₂と推定

* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

** 東京都健康安全研究センター医薬品部

された。GC/EI-MSにより分子イオンピーク m/z 180及び基準ピーク m/z 138が認められた。このほか m/z 122, m/z 95, m/z 56, m/z 42が検出され、ペペラジン系薬物と同様のフラグメントパターンが認められた。 ^{13}C -NMRでは炭素シグナル6本(うち4本が炭素2個分)が検出された。芳香環領域にある炭素シグナル3本(うち2本が炭素2個分)がフッ素原子とのカップリングによる二重線であると考えられた。各種二次元スペクトルの結果を合わせて検討した結果、Table 4 Aに示したように帰属された。以上の分析結果は市販の試薬と一致したことから4FPPと決定した。

2) 亜硝酸化合物

亜硝酸類に特有の臭気があり、褐色びんに入った液剤であった。TLC及びLC/PDAでは検出されなかった。EI/MSで n -ヘキサノールのピークとともに検出されたピークは、基準ピーク m/z 43のほか m/z 85, m/z 71, m/z 60, m/z 55及び m/z 29を有し、亜硝酸エステルに特有のフラグメントを示した(Table 2)。 ^{13}C -NMRにより検出されたシグナルから n -ヘキサノール由来のシグナルを除いた6本のシグナルが検出され、そのうち68.3 ppmのシグナルはブロードであった(Table 4 B)。以上の分析結果は、市販試薬と一致したことから、本物質を亜硝酸化合物と決定した。

まとめ

1. 平成20年度に試買した、ケミカル系ドラッグ54製品の

分析を行った。その結果、40製品から16種類の薬物を検出した。このうち麻薬はMethyloneの1種で、薬事法指定薬物は、bk-MBDB及び亜硝酸イソプロピルの2種であった。検出した既知薬物のうち5-MeO-EIPT, ALEPH-2, *N*-Me-4FMP, DOC及びethcathinoneは、平成21年1月16日に薬事法指定薬物に指定され、FLEAは平成21年1月16日に麻薬に指定された。また、平成20年度に東京都が新規に検出した薬物は、4FPP及び亜硝酸化合物の2種であった。

2. 新規に検出された2種の薬物について、HR-TOF/MS, GC/EI-MS, NMR等で構造決定を行った結果、4FPP及び亜硝酸化合物と同定した。またTLC, LC/PDA等の測定を行い、データを集積した。

3. 試買調査を行うことによって都内での薬物の流通実態を把握できた。また新規薬物を検出し、得られたデー

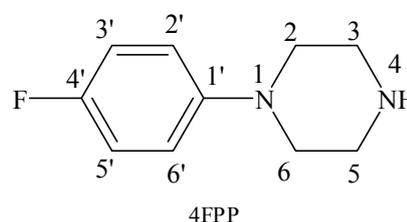


Fig. 1. Structures of Newly Found Uncontrolled Drug

Table 1. The 16 Kinds of Drugs Found from 43 Products between Apr. 2008 and Mar. 2009

Abbreviated name	Chemical name	Numbers	Note
Methylone	2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one	2	Narcotic
bk-MBDB	2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-1-one	5	Designated substances
isopropyl nitrite	2-propylnitrite	1	
4FPP	1-(4-fluorophenyl)piperazine	2	Newly detected
nitrite compound	nitrite compound	2	uncontrolled drugs
FLEA ¹⁾	<i>N</i> -hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine	2	Repeatedly detected uncontrolled drugs
5-MeO-EIPT ²⁾	<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -isopropyl-5-methoxytryptamine	7	
ALEPH-2 ²⁾	1-(4-ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine	6	
<i>N</i> -Me-4FMP ²⁾	1-(4-fluorophenyl)- <i>N</i> -methylpropan-2-amine	7	
DOC ²⁾	1-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine	1	
ethcathinone ²⁾	2-ethylamino-1-phenylpropan-1-one	6	
ephedrine	ephedrine	1	
diphenylpyrrolinol	<i>R</i> (+)- α,α -diphenyl(pyrrolidin-2-yl)methanol	3	
1,4-BD	1,4-butanediol	1	
PEA	2-phenylethyl	6	
GBL	4-butyrolactone	2	
kinds of drugs 16			

1) Narcotic and Psychotropic Drug Control Law of Japan at 2009.1.16

2) Pharmaceutical Affairs Law of Japan as designated substances at 2009.1.16

Table 2. EI/MS Fragment Ions of Newly Detected Uncontrolled Drugs

Name	MS(<i>m/z</i> , %)
4FPP	180(29), 138(100), 122(20), 95(15), 56(8), 42(3)
nitrite compound	85(5), 71(4), 60(21), 55(19), 43(100), 29(23)

Table 3. Formula and HR-TOF/MS Data of Newly Detected Uncontrolled Drugs

Name	Formula (Molecular Weight)	[M+H] ⁺ ion(Calcd.) (<i>m/z</i>)
4FPP	C ₁₀ H ₁₃ FN ₂ (180)	181.1140 (181.1136)

Table 4. ¹H-NMR and ¹³C-NMR of Newly Detected Uncontrolled Drugs

(A) 4FPP in CDCl ₃ (δ)		
	¹³ C	¹ H
1 (N)		
2, 6	51.3	3.04 (4H, m)
3, 5	46.0	3.02 (4H, m)
4 (N)		2.18 (s)
1'	148.4	
2', 6'	117.9 (d, <i>J</i> _{C-F} =7.2)	6.85 (2H, m, dd like, <i>J</i> =9.2, 4.6)
3', 5'	115.5 (d, <i>J</i> =21.6)	6.93 (2H, m, t like, <i>J</i> =9.2)
4'	157.2 (d, <i>J</i> =238.6)	F

(B) Nitrite compound in C₆D₆(δ)

	¹³ C	¹ H
1	68.3	4.24 (2H, br.s)
2	31.6 ^{a)}	1.33 (2H, quintet, <i>J</i> =7.4)
3	25.7	1.05 (2H, quintet, <i>J</i> =7.4)
4	31.9 ^{a)}	1.03 (2H, quintet, <i>J</i> =7.4)
5	22.7	1.13 (2H, sextet, <i>J</i> =7.4)
6	14.1	0.80 (3H, t, <i>J</i> =7.4)

a) Overlapped signals

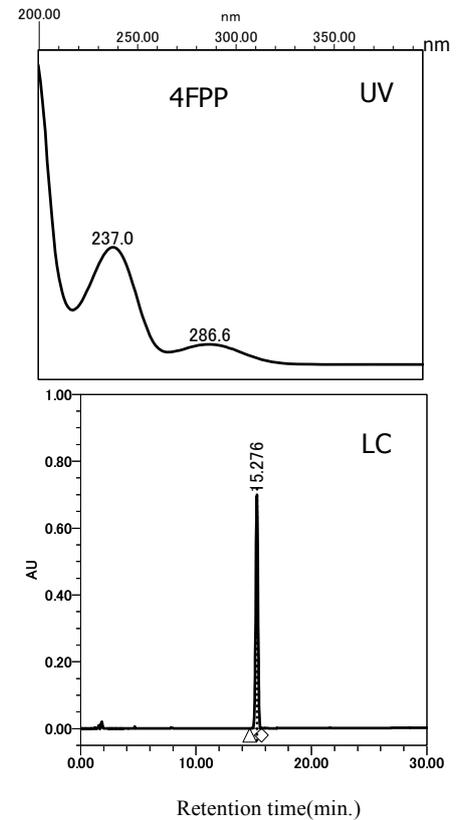


Fig.2. LC/ PDA Spectrum of 4FPP

タを集積，活用することで，今後の違法ドラッグの取り締まりに利用する。

文 献

- 高橋美佐子，鈴木 仁，長嶋真知子，他：東京健安研 七 年 報， **58**, 83-87, 2007.
- 鈴木 仁，高橋美佐子，瀬戸隆子，他：東京健安研 七 年 報， **57**, 115-120, 2006.
- 長嶋真知子，瀬戸隆子，高橋美佐子，他：東京健安研 七 年 報， **55**, 67-71, 2004.
- 長嶋真知子，瀬戸隆子，高橋美佐子，他：東京健安研 七 年 報， **56**, 59-64, 2005.

Analyses of Uncontrolled Drugs Purchased Apr. 2008 - Mar. 2009

Machiko NAGASHIMA*, Misako TAKAHASHI*, Jin SUZUKI*, Takako SETO*,
Ken'ichiro MORI* and Shuzo OGINO**

An analysis of 54 products purchased in Tokyo between April 2008 and March 2009 detected 40 uncontrolled drugs. The detected drugs consisted of 1 narcotic, 2 designated substances, 2 newly detected uncontrolled drugs and 11 repeatedly detected uncontrolled drugs. The newly detected uncontrolled drugs were as follows: 1-(4-fluorophenyl)piperazine(4FPP), nitrite compound. The structure of each compound was identified by a combination of LC/MS, EI/MS, HR-TOF/MS and NMR analyses.

Keywords: Uncontrolled Drug, 4FPP, 1-(4-fluorophenyl)piperazine, nitrite compound

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Department of Pharmaceutical Sciences, Division of Drugs
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

** Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Department of Pharmaceutical Sciences