

平成22年度指定薬物検出事例

吉田 正雄, 鈴木 仁, 高橋 美佐子, 守安 貴子, 中嶋 順一, 金井 千恵子,
長嶋 真知子, 瀬戸 隆子, 清水 雅子, 濱野 朋子, 中江 大

Investigations of Designated Substances Detected from April 2010 to March 2011

Masao YOSHIDA, Jin SUZUKI, Misako TAKAHASHI, Takako MORIYASU,
Jun'ichi NAKAJIMA, Chieko KANAI, Machiko NAGASHIMA, Takako SETO,
Masako SHIMIZU, Tomoko HAMANO and Dai NAKAE

平成22年度指定薬物検出事例

吉田 正雄^a, 鈴木 仁^a, 高橋 美佐子^a, 守安 貴子^a, 中嶋 順一^a, 金井 千恵子^a,
長嶋 真知子^a, 瀬戸 隆子^a, 清水 雅子^a, 濱野 朋子^a, 中江 大^a

東京都では、違法ドラッグによる健康被害の発生を未然に防ぐために、流通販売されている製品の流通実態調査を行っている。平成22年度の流通実態調査においては、120製品中3製品から指定薬物が3種検出された。指定薬物の同定に当たっては、正確さが重要であり、複数の方法を組み合わせて行う必要がある。当研究科では、分析法とし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ィー (LC/PDA) や電子イオン化質量分析計付ガスクロマトグラフィー (GC/EI-MS) を用い、検出成分によってさらにトリフルオロ酢酸 (TFA) 化及びトリメチルシリル (TMS) 化による誘導体のGC/EI-MSや分離特性の異なるカラムによる分析を行っている。本報では、平成22年度に検出された指定薬物である4-methylmethcathinone (4-MMC), diphenylprolinol (D2PM), JWH-018の同定について詳細を報告する。

キーワード：違法ドラッグ，指定薬物，4-methylmethcathinone，diphenylprolinol，JWH-018

はじめに

薬事法の指定薬物とは、中枢神経系の興奮、抑制又は幻覚の作用を有する蓋然性が高く、人の身体に使用された場合に保健衛生上の危害が発生するおそれがあるものとして厚生労働大臣が指定したものであり、平成19年4月に31種類の薬物が最初に指定された。その後毎年追加され、平成23年6月末現在は、59種類の薬物と1種類の植物が指定薬物となっている。指定薬物を含有する製品は指定直後に市場から激減し、都の流通実態調査において検出されることはほとんどない。しかし、指定後に販売されている事例も見受けられ、平成21年度には1製品、平成22年度には3製品から検出されていることから、指定薬物に関する試験検査の重要性が増大している。

平成22年度の流通実態調査においては指定薬物である4-methylmethcathinone [2-(methylamino)-1-(4-methylphenyl)propan-1-one, 以下 4-MMC], diphenylprolinol [diphenyl(pyrrolidine-2-yl)methanol, 以下 D2PM], JWH-018 [1-naphhtanyl(1-pentyl-1*H*-indole-3-yl)methanone]を検出した (表1及び図1)。本報では、これらの同定について詳細を報告する。

実験方法

1. 試料

平成22年4月～平成23年3月に東京都薬事監視員が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120製品の中、指定薬物を検出した3製品 (試料A～C) を試料とし、その詳細を表1に示した。2製品は液体であり、1製品は粉末であった。

2. 標準品

4-MMCは化学合成品¹⁾、D2PMは東京化成製、JWH-018は単離精製したもの、その他は合成したもの^{1,2)}を、それ

ぞれ標準品として使用した。

表1. 平成22年度に指定薬物を検出した製品

	試料 A	試料 B	試料 C
性状	液体	液体	粉末
内容量	2.5 mL/本	5.3 mL/本	2.0 g/袋
購入方法	インター ネット	インター ネット	店頭
指定薬物	4-MMC	D2PM	JWH-018

3. 試薬及び試液

無水トリフルオロ酢酸(無水TFA) (和光純薬製)、1% トリメチルクロロシラン含有N,O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(1% TMCS含有BSTFA) (ピアス社製)、0.1%ギ酸含有アセトニトリル (和光純薬製) を用い、その他の試薬はHPLC用及び特級を用いた。

4. 分析法及び分析条件

1) フォトダイオードアレイ検出器付液体クロマトグラフィー (LC/PDA) ³⁾

(1) 試料A及びB

装置, Alliance PDA System (2690セパレーションモジュール, 2996PDA検出器, Waters社製); カラム, L-column (150 mm×4.6 mm i.d., 粒径5 µm, 化学物質評価研究機構製); カラム温度, 40°C; 溶離液A, アセトニトリル/水/リン酸 (300:700:1) ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) 2.8 g/L; 溶離液B, アセトニトリル/水/リン酸 (700:300:1) SDS 2.8 g/L; グラジエント条件, 0 – 10分 溶離液A 75%, 10 – 30分 溶離液A 75 – 10%; 流量, 1 mL/分; 注入量, 10 µL; 測定波長, 200 – 400 nm; データ解析, Empower 2.

(2) 試料C

^a 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

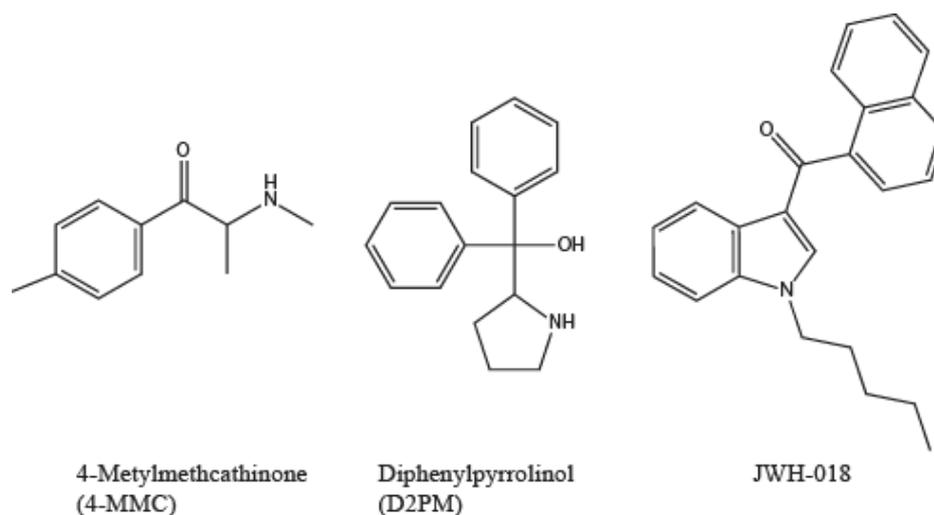


図1. 平成22年度に検出された指定薬物の化学構造

装置, ACQUITY UPLC system (Waters社製); カラム, HSS T3 (100 mm×2.1 mm i.d., 粒径1.8 μm, Waters社製); カラム温度, 40°C; 溶離液A, 5 mMギ酸アンモニウム緩衝液/アセトニトリル (19:1); 溶離液B, 0.1%ギ酸含有アセトニトリル; グラジエント条件, 0 – 2分 溶離液A 70%, 2 – 6分 溶離液A 70 – 50%, 6 – 12分 溶離液A 50%, 12 – 20分 溶離液A 50 – 20%, 20 – 25分 溶離液A 20 – 0%; 流量, 0.6 mL/分; 注入量, 1 μL; 測定波長, 200 – 400 nm; データ解析, Empower 2.

2) 電子イオン化質量分析計付ガスクロマトグラフィー (GC/EI-MS)

装置, 6869N/5973N (Agilent社製); カラム及びカラム温度, 条件① HP-5MS (30 m×0.25 mm i.d., 膜厚0.25 μm, Agilent社製), 50°C (1分) →10°C/分→315°C (5分), 条件② CYCLOSIL-B (30 m×0.25 mm i.d., 膜厚0.25 μm, Agilent社製), 50°C (1分) →10°C/分→250°C (10分); キャリアーガス, He; ガス流量, 1 mL/分; 注入法, スプリット (スプリット比10:1); 注入口温度, 250°C; 注入量, 1 μL; イオン化法, EI法; イオン化電圧, 70 eV; トランスファーライン温度, 250°C; 四重極温度, 150°C; イオン源温度, 250°C; データ解析, ChemStation.

なお, TFA誘導体及びTMS誘導体の分析の際には, スプリットレスモードで1 μLを注入した。

5. 試料溶液及び標準溶液の調製

液体試料は, 100 μLに50%メタノールまたはアセトニトリル900 μLを加えて, それぞれLC/PDAまたはGC/EI-MSの試料溶液とした。粉末試料は, 全量を取り出し, 四分法によってわけた1/4量を乳鉢に採り, メタノール中乳棒で磨り潰して懸濁させ, 全量を同液で50 mLにし, ろ過したろ液をLC/PDA及びGC/EI-MS用試料溶液とした。各試料溶液は, 使用する分析機器の分析感度に合わせて適宜希釈して

使用した。

6. 誘導体化

1) トリフルオロ酢酸 (TFA) 誘導体

液体試料100 μLにエタノールを加えて減圧乾燥した。残留物を酢酸エチル200 μLで溶解後無水TFA 200 μLを加えて50°Cで15分反応させた。反応液をアルゴンガスで乾固後, 残留物を酢酸エチル1.0 mLに溶かしてGC/EI-MS用試料溶液とした。

2) トリメチルシリル (TMS) 誘導体

液体試料100 μLにエタノールを加えて減圧乾燥した。アセトニトリル200 μLに溶解後1% TMCS含有BSTFA 200 μLを加えて80°Cで30分反応させた。反応後, アセトニトリル600 μLを加えてGC/EI-MS用試料溶液とした。

結果及び考察

1. LC/PDAによる検出薬物の確認

図2に, 試料A~CのLC/PDAクロマトグラムと検出した指定薬物のUVスペクトルを示した。LC/PDAを用いてスクリーニングを行い, 検出されたピークの保持時間とUVスペクトルをもとに標準品のライブラリーと照合することによって薬物を推定した³⁾。その結果, 試料A, B及びCは, それぞれ少なくとも2種, 4種, 1種の成分を含むことがわかった。すなわち, 試料Aには4-fluoromethcathinone (Iのピークa), 4-MMC (Iのピークb), 試料Bにはbuphedrone (IIのピークc), 4-methylethcathinone (IIのピークd), D2PM (IIのピークe), 3',4'-methylenedioxy-N-benzylcathinone (IIのピークf), 試料CにはJWH-018 (IIIのピークg) の存在が示唆された。

試料Aから検出されたピークbは, 保持時間が15.3分, UVスペクトルの極大波長が262 nmで4-MMCと一致した。また, 試料AのLC/PDA用試料溶液に4-MMC標準溶液を添

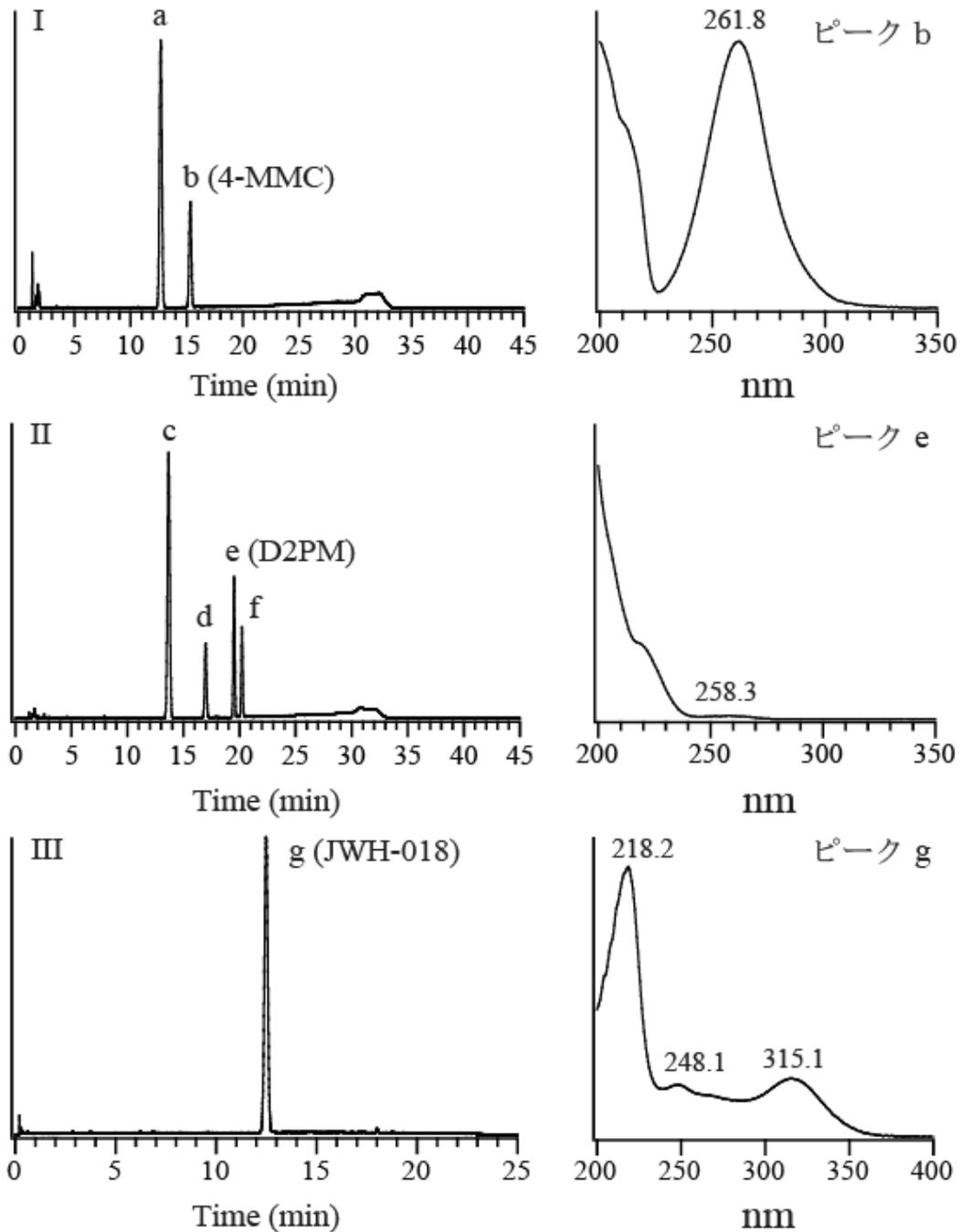


図2. LC/PDAのクロマトグラムと指定薬物のUVスペクトル

I: 試料A, II: 試料B, III: 試料C

加したところピークが一致した。同様に、試料Bから検出されたピークeは、D2PMと同一の保持時間（19.5分）及び吸収極大（258 nm）を示し、D2PM標準溶液を添加したところピークが一致した。試料Cから検出されたピークgは、JWH-018と同一の保持時間及び吸収極大（218, 248及び315 nm）を示した。

2. GC/EI-MSによる検出薬物の確認

1) 試料A

図3に条件①で得られたGC/EI-MSクロマトグラムとマススペクトルを示した。試料AをGC/EI-MSの条件①及び②によって分析したところ、LC/PDAの結果と同様に主に2成分が含有されることがわかった（条件②の結果は示さなかった）。標準品のマススペクトルを登録したライブラリー検索の結果、Iのピークa1は4-fluoromethcathinone、ピークb1は4-MMCと推察された。ピークb1のマススペクトルには4-MMCに特徴的である m/z 58, 4-メチルベンズイルカチオンに由来する m/z 119, メチルフェニルカチオンに由来

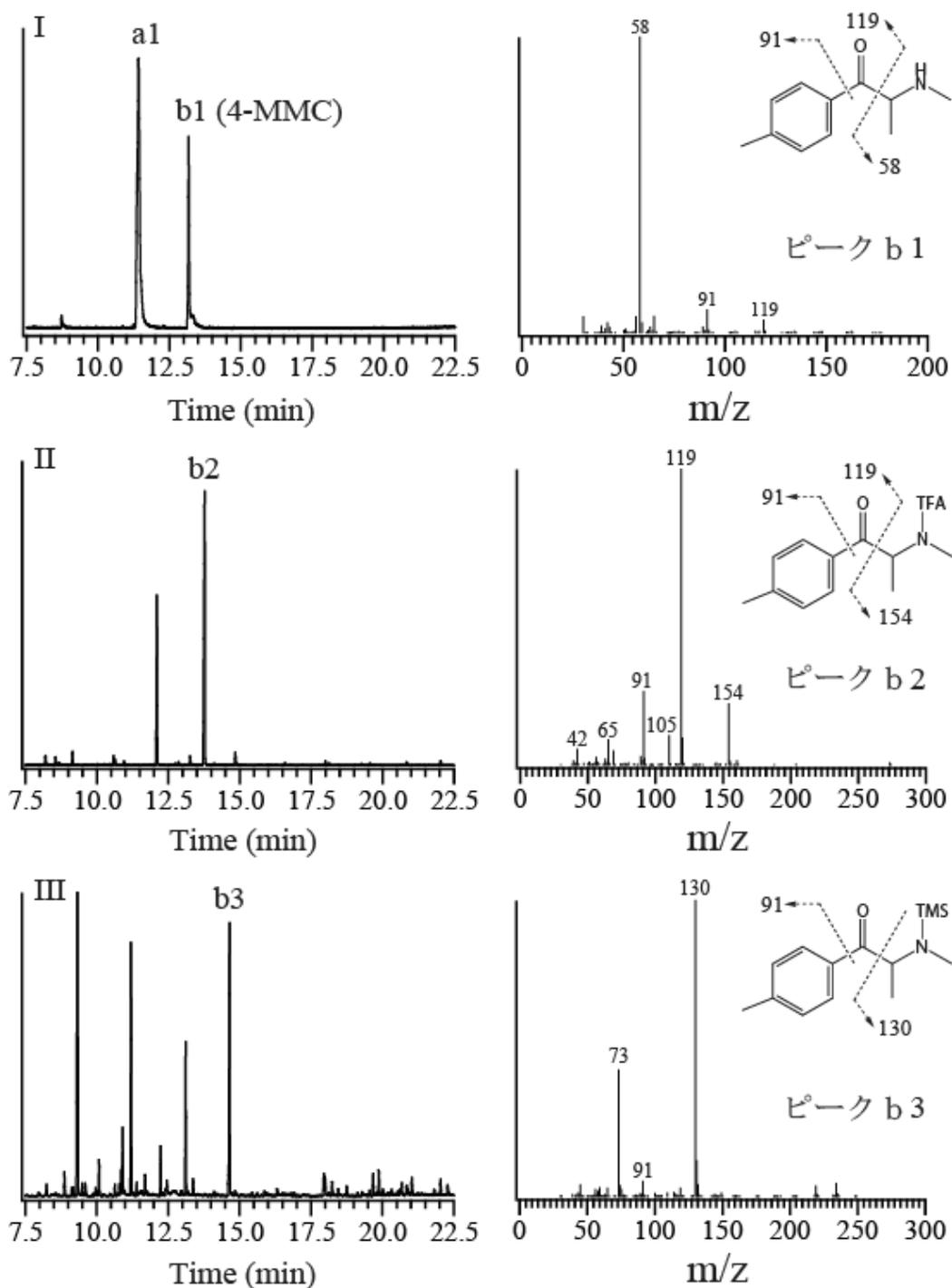


図3. 試料AのGC/EI-MSのクロマトグラムとマススペクトル

I : 試料A, II : TFA化した試料A, III : TMS化した試料A

する m/z 91が認められた⁴⁾。さらにTFA化及びTMS化によって誘導体化された4-MMC由来のピークが認められ、それらのマススペクトルに m/z 154及び m/z 130のピークを生じたことから、ピークb1がイミノ基を有することが示唆された。

GC/EI-MSのクロマトグラムにおけるピークb1~3の保持時間及びマススペクトルを標準品及びその誘導体と比較したところ、いずれも一致し、さらに、標準溶液の添加によ

り、ピークが完全に一致することを確認した。

2) 試料B

図4に条件①で得られたGC/EI-MSクロマトグラムとマススペクトルを示した。試料BをGC/EI-MSの条件①及び②によって分析したところ、LC/PDAの結果と同様に主に4成分を含有することがわかり（条件②の結果は示さなかった）、ライブラリー検索の結果、それらは、buphedrone (Iのピークc1)、4-methylethcathinone (Iのピークd1)、D2PM

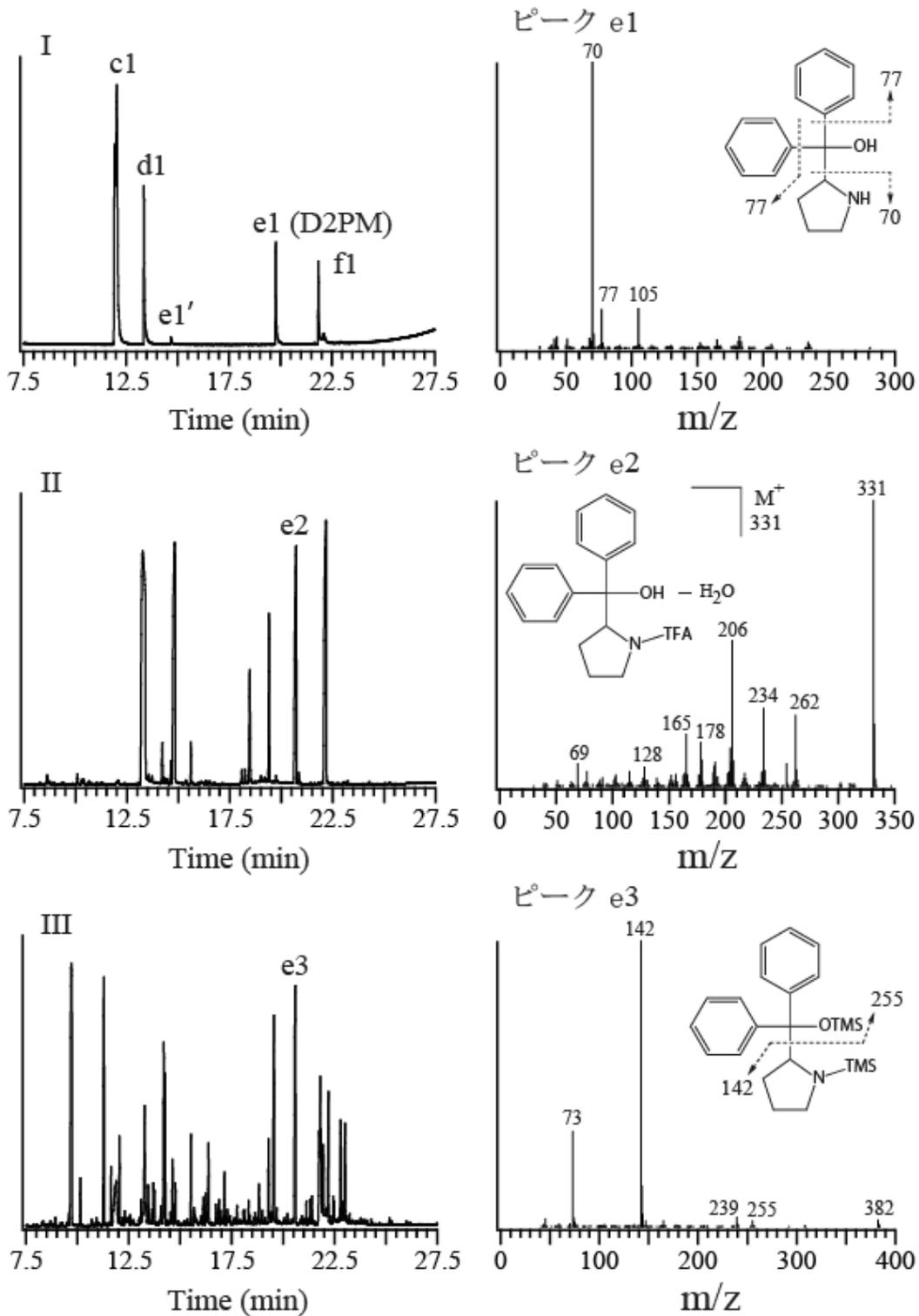


図4. 試料BのGC/EL-MSのクロマトグラムとマスペクトル

I : 試料B, II : TFA化した試料B, III : TMS化した試料B

(Iのピークe1), 3',4'-methylenedioxy-N-benzylcathinone (Iのピークf1) と推察された. D2PMはGC/EL-MSにおいて保持時間14.6分に分解生成物と考えられるbenzophenoneのピークが検出されたが⁵⁾, 試料からも同様のピーク (Iのピークe1') が認められ, マスペクトルからbenzophenoneで

あることを確認した. さらにTFA化を行ったところ, D2PMの誘導体と思われるピークe2のマスペクトルにm/z 331のピークが認められた. D2PMのTFA化によって脱水反応が生じることが知られており⁵⁾, 本結果はこのことと矛盾のないものであった. また, D2PMをTMS化すると

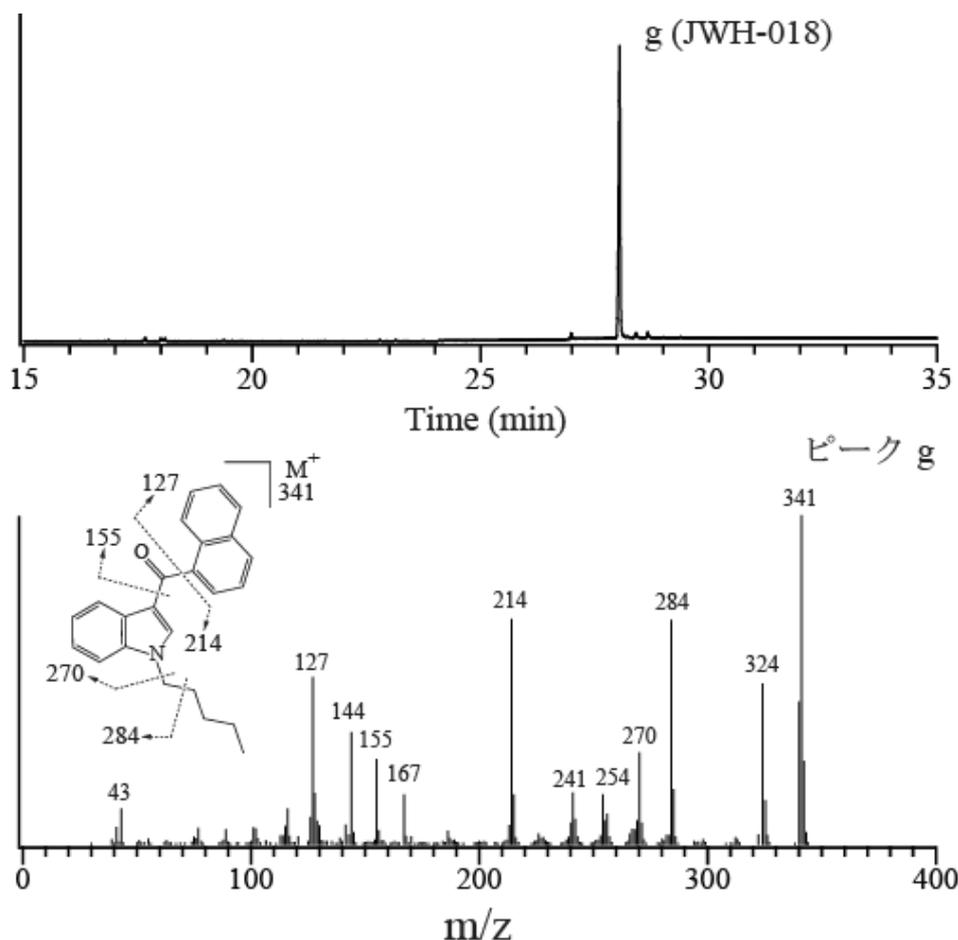


図5. 試料CのGC/EI-MSのクロマトグラムとマススペクトル

水酸基とイミノ基がTMS化されるが⁵⁾, 試料BをTMS化したところ, ピークe3のマススペクトルにこれを裏付ける m/z 142及び m/z 255を確認した.

3) 試料C

図5に条件①で得られたGC/EI-MSクロマトグラムとマススペクトルを示した. 試料CをGC/EI-MSの条件①によって分析したところ, LC/PDAの結果と同様に主に1成分を含有することがわかり, ライブラリー検索の結果から, ピークgは, JWH-018と推察された. そのマススペクトルのベースピークは, m/z 341であり, JWH-018の分子関連イオンと一致した. また, 生成したフラグメントイオンも, 以前に報告された結果⁶⁾及び標準品を用いた結果と一致することを確認した.

3. 指定薬物の含有量

LC/PDAで各指定薬物の定量分析を行ったところ, 試料Aには1本当たり4-MMCを13 mg, 試料Bには1本当たりD2PMを40 mg, 試料Cには1袋当たりJWH-018を43 mg含有することがわかった. JWH-018に関する情報はほとんどないが, 4-MMC及びD2PMの作用発現量はそれぞれ5~15 mg及び2~5 mgであることから⁷⁾, これらの製品は, 薬物の大量摂取あるいは複数回の利用を目的に販売されたものと

考えられた.

ま と め

1) 平成22年度の流通実態調査においては, 120製品中3製品から指定薬物である4-MMC, D2PM, JWH-018が検出された.

2) 分析法としてはLC/PDA及びGC/EI-MSを用い, 4-MMC及びD2PMについてはさらにTFA化及びTMS化による誘導体のGC/EI-MS分析及び分離特性の異なるカラムによる分析を行い, それらを同定した.

3) 4-MMC, D2PM及びJWH-018はそれぞれ平成20年3月にフィンランド, 平成19年5月にイギリス, 平成20年12月にオーストリアで検出事例が報告され, 日本ではすべて平成21年11月に薬事法指定薬物として指定されている. これまで指定後に指定薬物が検出されることは稀であったが, 今回検出された指定薬物はいずれも前年に指定された薬物である. このことは販売業者等の変化を反映している可能性もあり, 今後の流通実態調査がさらに重要になると考えられる.

文 献

1) 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 長嶋真知子, 他: 東京健安研

- 七年報, 56, 75-80, 2005.
- 2) 長嶋真知子, 鈴木仁, 守安貴子, 他: 東京健安研七年報, 62, 99-105, 2011.
 - 3) 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.
 - 4) Camilleri, A., Johnston, M.R., Brennan, M., *et al.*: *Forensic Sci. Int.*, 197, 59-66, 2010.
 - 5) 鈴木仁, 高橋美佐子, 長嶋真知子, 他: 日本薬学会第128年会要旨集3, 186, 2008.
 - 6) Auwarter, V., Dresen, S., Weinmann, W., *et al.*: *J. Mass Spectrom.*, 44, 832-837, 2009.
 - 7) Valter, K. and Arrizabalaga, P.: *Designer Drugs Directory*, Elsevier Science, 143, 1998, New York.

Investigations of Designated Substances Detected from April 2010 to March 2011

Masao YOSHIDA^a, Jin SUZUKI^a, Misako TAKAHASHI^a, Takako MORIYASU^a, Jun'ichi NAKAJIMA^a, Chieko KANAI^a,
Machiko NAGASHIMA^a, Takako SETO^a, Masako SHIMIZU^a, Tomoko HAMANO^a and Dai NAKAE^a

In Tokyo, distributed products are purchased and investigated to prevent health hazards due to the addition of illegal drugs. Designated substances (shitei yakubutsu) were detected in 3/120 products purchased in the fiscal year 2010. It is usually necessary to utilize a combination of methods to identify designated drugs with accuracy. In our laboratory, liquid chromatography/photodiode array (LC/PDA) and gas chromatography/electron ionization-mass spectrometry (GC/EI-MS) are performed. In addition, trifluoroacetylated and trimethylsilylated derivatives of the drugs are analyzed with GC/EI-MS. Analyses were performed using chromatography columns with different separation characteristics. This report describes how 4-methylmethcathinone (4-MMC), diphenylprolinol (D2PM), and JWH-018 were detected in the fiscal year 2010.

Keywords: illicit drug, designated substance, 4-methylmethcathinone, diphenylprolinol, JWH-018

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan