

平成25年度薬物分析調査について

鈴木 仁^a, 牛山 慶子^a, 中嶋 順一^a, 吉田 正雄^a, 市川 瑶子^a,
高橋 美佐子^a, 植村 望美^a, 清水 聖子^a, 長嶋 真知子^a, 清水 雅子^a,
守安 貴子^a, 中江 大^b

平成25年度に行った流通製品中における向精神作用を有する薬物の調査結果を報告する。薬物の分析は、主に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), 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、必要に応じて高分解能質量分析法 (TOF/MS) 及び核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定法にて構造解析を行った。調査した119製品の全ての製品から総計で41種の薬物が検出され、そのうち新たに検出された薬物（新規未規制薬物）は27種、薬事法指定薬物は10種であった。

新規未規制薬物27種の内訳は、フェネチルアミン誘導体4種 (25I-NBOMe, 5-APDB, 5-MAPB, 2-MAPB), カチノン誘導体12種 (α -PPP, α -Ethylaminovalerophenone, α -PHP, α -PHPP, α -POP, 4-Methyl- α -ethylaminovarelophenone, 4-Fluoro- α -PVP, 4-Fluoro- α -PHPP, 4-MeO- α -PVP, 4-MeO- α -PHPP, 3,4-Dimethoxy- α -PVP, 3,4-Dimethoxy- α -ethylaminovarelophenone), 合成カンナビノイド9種 (XLR-12, THJ2201, FUBIMINA, BiPICANA, 5F-AB-PINACA, ADB-PINACA, MN-18, 5F-MN-18, FUB-PB-22), その他2種 (Diclofensine, Diphenidine) であった。

キーワード：危険ドラッグ, 指定薬物, 薬事法, LC/PDA, GC/EI-MS,

はじめに

東京都では平成17年4月から「東京都薬物の濫用防止に関する条例」により知事指定薬物を指定し、都内における危険（脱法）ドラッグの監視を強化した。国は平成19年4月に薬事法を改正して指定薬物を指定し、全国的に監視を強化した。これらの対策で一時的に取扱店は減少したもの、平成24年末には全国に危険ドラッグ取扱店が305軒あることが報告された。また、使用者の救急搬送・不審行動・死亡・交通事故例も報告されている¹⁾。

この危機的状況を受けて、平成25年10月薬事法改正により麻薬取締官・麻薬取締員に指定薬物の取り締まり権限が与えられた。次いで、平成26年4月の薬事法改正により指定薬物の所持・使用が禁止された。さらに7月に「東京都薬物の濫用防止に関する条例」を改正し、知事指定薬物の所持・使用を禁止した。その一方で、製品中から指定薬物を検出する事例が増加し、新規未規制薬物も次々と発見されている。また、東京・池袋で平成26年6月に発生した、危険ドラッグ使用者が引き起こした暴走事故のような悲惨な事故も次々と明らかになっている。こうした薬物乱用を防止するために、新たに発見された薬物を迅速に同定し、法律・条例等により監視強化を図っていく必要がある。

東京都健康安全研究センター医薬品研究科では、薬物乱用防止を目的として平成8年度より福祉保健局健康安全部と共に危険ドラッグの流通実態調査を行っている。当研究科では試験検査を担当するとともに、新規未規制薬物の分析法の開発に取り組んでいる。本報では、平成25年度に

行った危険ドラッグ119製品の試験結果及び新規未規制薬物27種について報告する。

実験方法

1. 試料

平成25年4月～平成26年3月に当センターに搬入された119製品を試料とした。なお、これらは都内の危険ドラッグ販売店、あるいはインターネットを通じ購入されたもので、それらの性状と製品数は、液体17製品、粉末30製品、紙片（防虫シートと称するもの）1製品、植物片（脱法ハーブと称するもの）71製品であった。

2. 標準品

市販標準品は主にCayman Chemical, Inc.製を使用し、和光純薬工業（株）製、（株）ワコーケミカル製、東京化成工業（株）製、Sigma-Aldrich, Inc.製、Alfa Aesar, Inc.製も合わせて使用した。その他入手が困難なものは、筆者らが製品から単離精製し構造決定したもの、または化学合成したものを使用した。

3. 試薬

クロロホルム-*d*₁, メタノール-*d*₄, ベンゼン-*d*₆, ジメチルスルホキシド-*d*₆はCambridge Isotope Laboratories, Inc.製及び和光純薬工業（株）製を使用した。

水は超純水製造装置Milli-Q gradient A-10（日本ミリポア（株）製）で製造した比抵抗値18 MΩ・cm以上の超純水

^a 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部医薬品研究科

169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

Table 1. List of Designated Drug-Compounds found in the Fiscal Year 2013 and the Number of Product which contained it

Common Name	IUPAC Name	The Number of Compound -Positive Samples
25I-NBOMe	2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine	1
α -Ethylbuphedrone	2-(Ethylamino)-1-phenylbutan-1-one	1
α -PHPP	1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	1
MDPB	1-(Benzod[1,3]dioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one	4
XLR-11	[1-(5-Fluoropentyl)-1H-indol-3-yl](2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone	1
AB-FUBINACA	N-(1-Amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	2
AB-PINACA	N-(1-Amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide	2
ADB-FUBINACA	N-(1-Amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide	2
PB-22	Quinolin-8-yl 1-pentyl-1H-indole-3-carboxylate	1
5F-PB-22	Quinolin-8-yl 1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylate	4

Table 2. List of newly Detected Illegal Drugs found in the Fiscal Year 2013

Category	Common Name*	The Number of Illegal Drug -Positive Samples
	25I-NBOMe (1)	1
Phenethylamine Derivatives	5-APDB (2)	3
	5-MAPB (3)	1
	2-MAPB (4)	2
	α -PPP (5)	1
	α -Ethylaminovalerophenone (6)	2
	α -PHP (7)	10
	α -PHPP (8)	5
	α -POP (9)	10
Cathinone Derivatives	4-Methyl- α -ethylaminovalerophenone (10)	15
	4-Fluoro- α -PVP (11)	7
	4-Fluoro- α -PHPP (12)	3
	4-MeO- α -PVP (13)	1
	4-MeO- α -PHPP (14)	5
	3,4-Dimethoxy- α -ethylaminovalerophenone (15)	1
	3,4-Dimethoxy- α -PVP (16)	5
XLR-12 (17)		3
THJ2201 (18)		1
FUBIMINA (19)		1
BiPICANA (20)		1
Synthetic Cannabinoids	5F-AB-PINACA (21)	21
	ADB-PINACA (22)	2
	MN-18 (23)	9
	5F-MN-18 (24)	4
	FUB-PB-22 (25)	21
Others	Diclofensine (26)	2
	Diphenidine (27)	1

*Figure in brackets indicates the serial number of detected illegal drug in this paper.

を使用した。

他の試薬はHPLC用及び特級を使用した。

4. 分析法及び分析条件

既報^{2,3)}にしたがい、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), 薄層クロマトグラフィー (TLC), 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), 高分解能飛行時間型質量分析法 (HR-TOF/MS), 核磁気共鳴スペクトル測定法 (NMR), 単結晶X線構造解析法等を適宜組み合わせて薬物を同定及び確認した。

結果及び考察

1. 平成25年度薬物分析調査結果

平成25年度に検査した119製品すべてから薬物を検出し, 41種の薬物を検出した。また, 56製品からは2種以上の薬物が検出された。

指定薬物の検出状況をTable 1に示した。16製品から指定薬物を10種類, 延べ19薬物を検出した。これらはすべて行政処分が行われ, 指定薬物含有の製品は市場から排除された^{4,6)}。

新規未規制薬物27種(薬物(1)~(27), カッコ内の数字はFig. 1~3で使用している通し番号である)の検出状況をTable 2に示した。内訳はフェネチルアミン誘導体4種, カチノン誘導体12種, 合成カンナビノイド9種, その他2種であった。フェネチルアミン誘導体は, 麻薬のN- α -メトキシ体及びフェニル基がベンゾフラン誘導体へと置換した薬物の流通が認められた。カチノン誘導体は, 平成26年1月に施行された包括規制により規制された薬物の置換基を変更し, 炭素鎖を延長した薬物及びフェニル基の置換基の数を増やした薬物の流通が認められた。また, 平成25年3月にいち早く包括規制が施行された合成カンナビノイドについても, カルボニル結合をアミド結合へと置換した薬物が多く流通していることが確認された。合わせてインドール骨格をインダゾール骨格やベンゾイミダゾール骨格へと置換した薬物, カルボニル結合をエステル結合へと置換した薬物, ナフタレン骨格をテトラメチルシクロヘキサン, キノリン, カルボキサミドへと置換した薬物, インドール骨格の1位の窒素に結合したn-アルキル基をフルオロアルキル基やフルオロベンジル基へと置換した薬物の流通が認められた。他の薬物として, セロトニン-ノルエピネフリン-ドバミン再取り込み阻害剤のDiclofensine及びNMDA型

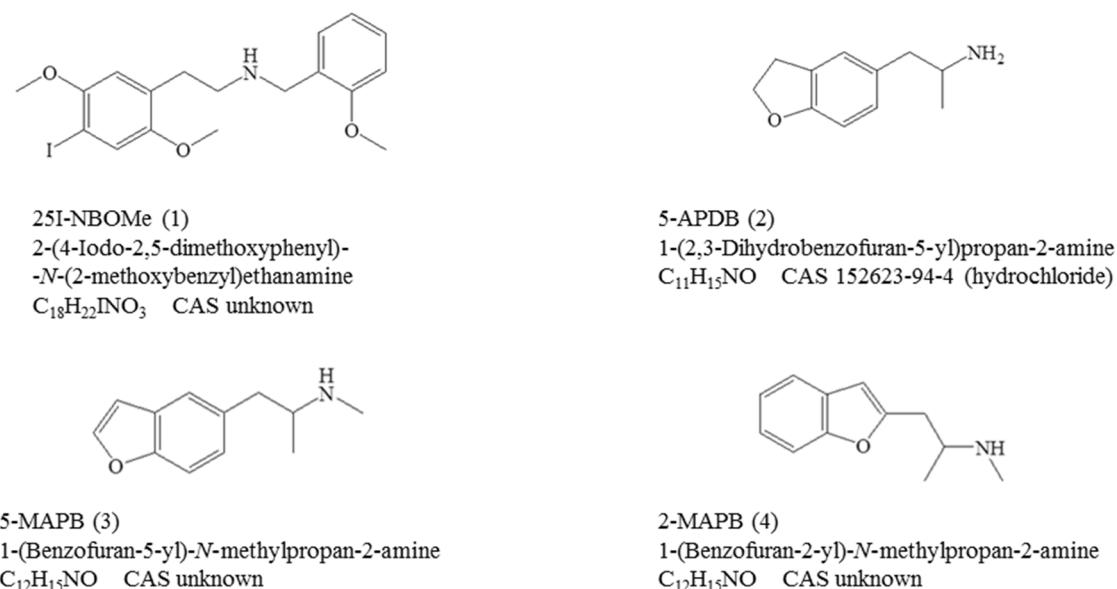


Fig. 1. Structural Formula of newly Detected Illegal Drugs of Phenethylamine Derivatives

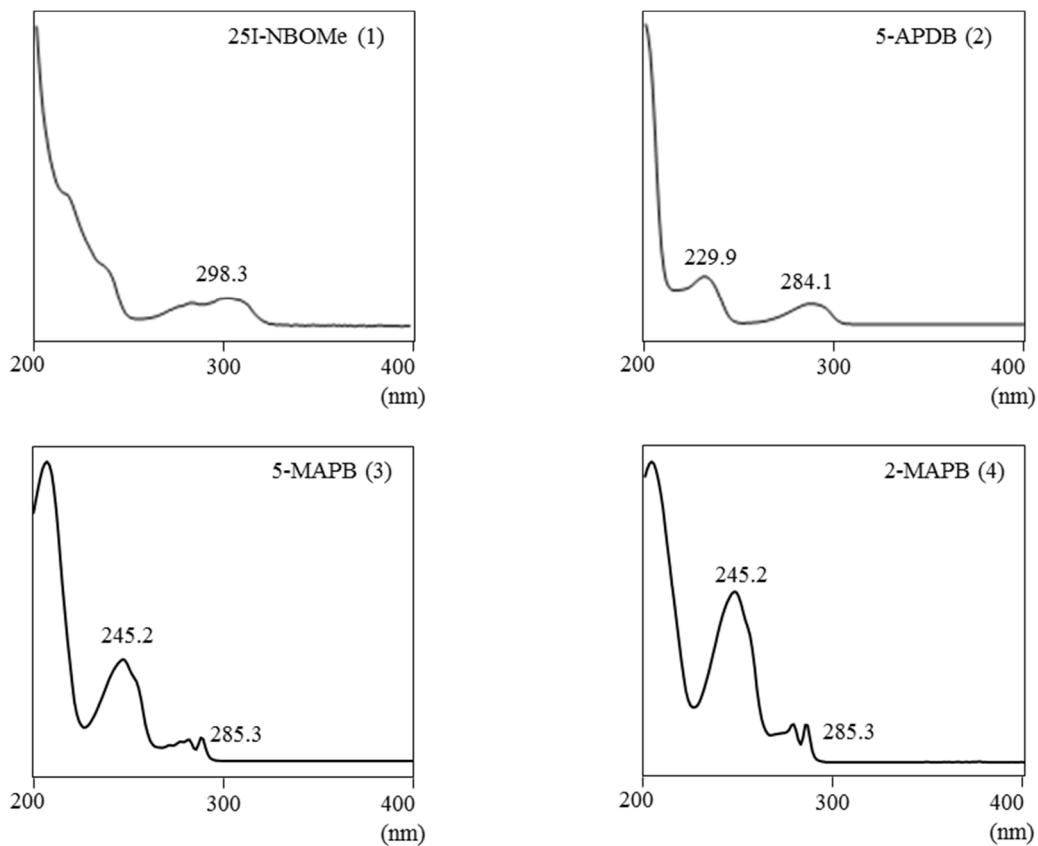


Fig. 2. PDA Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Phenethylamine Derivatives

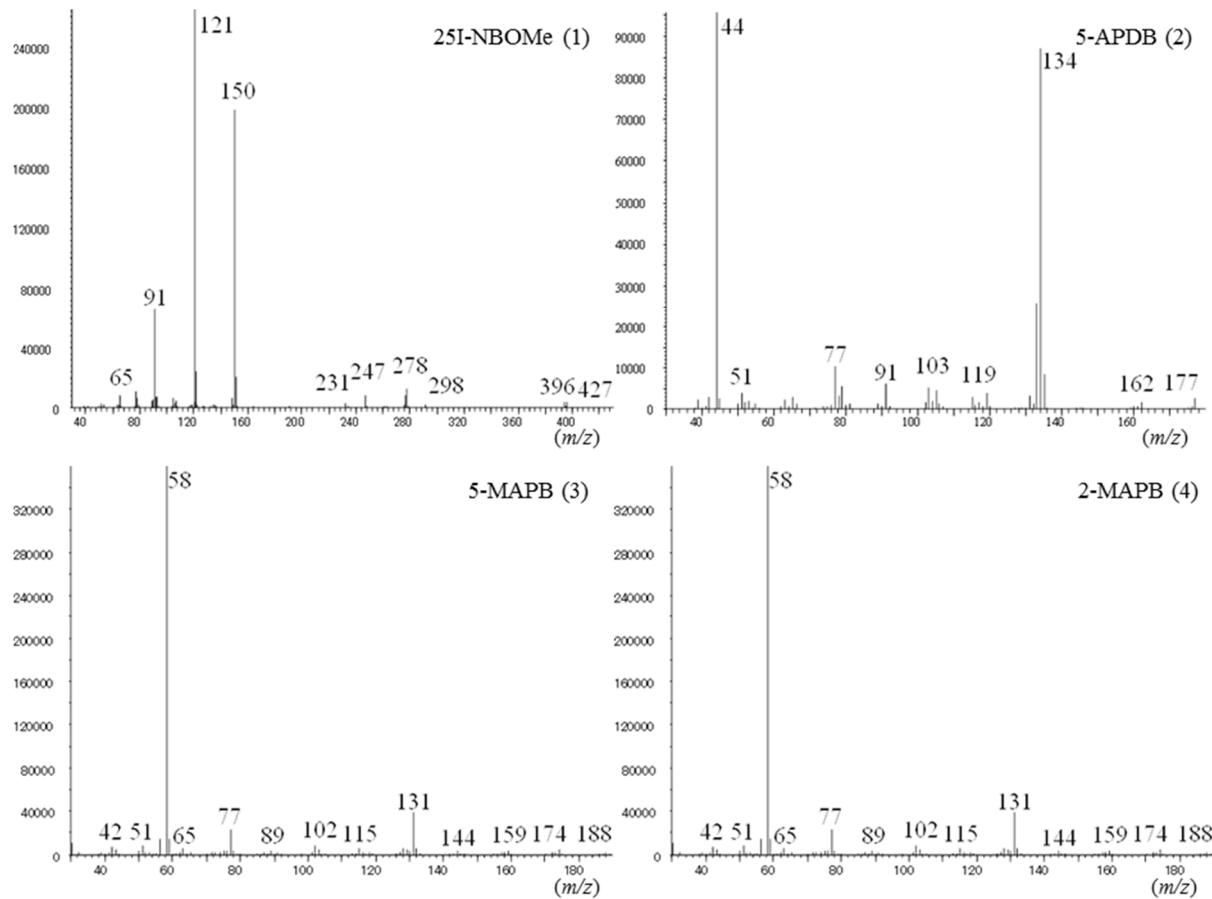


Fig. 3. EI-MS Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Phenethylamine Derivatives

グルタミン酸受容体阻害剤のDiphenidineの流通が認められた。

検出後これらすべての薬物は、東京都知事指定薬物や薬事法指定薬物に速やかに指定された。

2. フェネチルアミン誘導体のスペクトルの特徴

構造式をFig. 1, PDAスペクトルをFig. 2, EI-MSスペクトルをFig. 3に示した。

薬物(1)は、麻薬2C-IのN-*o*-メトキシベンジル誘導体である。薬物(1)のPDAスペクトルは、2C-Iのものと類似していることが明らかになった。またEI-MSスペクトルは、ベンジル開裂したm/z 121がベースピークであった。2C-Iのベースピークは、アミンの α -開裂したm/z 278であることから大きな違いが認められた⁷⁾。

薬物(2)～(4)は、フェネチルアミンのフェニル基がベンゾフラン誘導体に置換したものである。薬物(3), (4)のベンゾフラン誘導体は、薬物(2)のジヒドロキシベンゾフラン誘導体より共役二重結合が長いことにより、PDAスペクトルの極大波長が230 nmから245 nmへと長波長側にシフトしていた。また、EI-MSスペクトルにおいて、薬物(2)のベースピークはアミンの α -開裂により芳香環側も強く出現した。薬物(3)と薬物(4)はベンゾフラン環の置換位置が違っても、PDAスペクトル及びEI-MSスペクトルには影響

を及ぼさないことが示された。薬物(3)と薬物(4)の識別はスペクトルのみでは不可能であることから、クロマトグラフィーの保持時間による確認が重要である。

3. カチノン誘導体のスペクトルの特徴

構造式をFig. 4, PDAスペクトルをFig. 5, EI-MSスペクトルをFig. 6に示した。

PDAスペクトルは、ベンゼン環の結合する置換基により特徴的なスペクトルが得られた。無置換ベンゼン（薬物(5)～(9)）の極大吸収は251 nm付近、4-メチルベンゼン（薬物(10)）は263 nm付近、4-フルオロベンゼン（薬物(11), (12)）は255 nm付近、4-メトキシベンゼン（薬物(13), (14)）では225 nm付近及び290 nm付近、3,4-ジメトキシベンゼン（薬物(15), (16)）では234 nm付近、283 nm付近及び315 nm付近に極大吸収を持つスペクトルが得られた。一方EI-MSスペクトルは、アルキル側鎖及びアミンの置換様式により、カルボニル基の α -開裂による特徴的なスペクトルが得られた。 α -ピロリジノプロピオフェノン誘導体（薬物(5)）はm/z 98, α -エチルアミノバレロフェノン誘導体（薬物(6), (10), (15)）はm/z 100, α -ピロリジノバレロフェノン誘導体（薬物(11), (16)）はm/z 126, α -ピロリジノヘキサノフェノン誘導体（薬物(7)）はm/z 140, α -ピロリジノヘプタノフェノン誘導体（薬物(8), (12), (14)）は

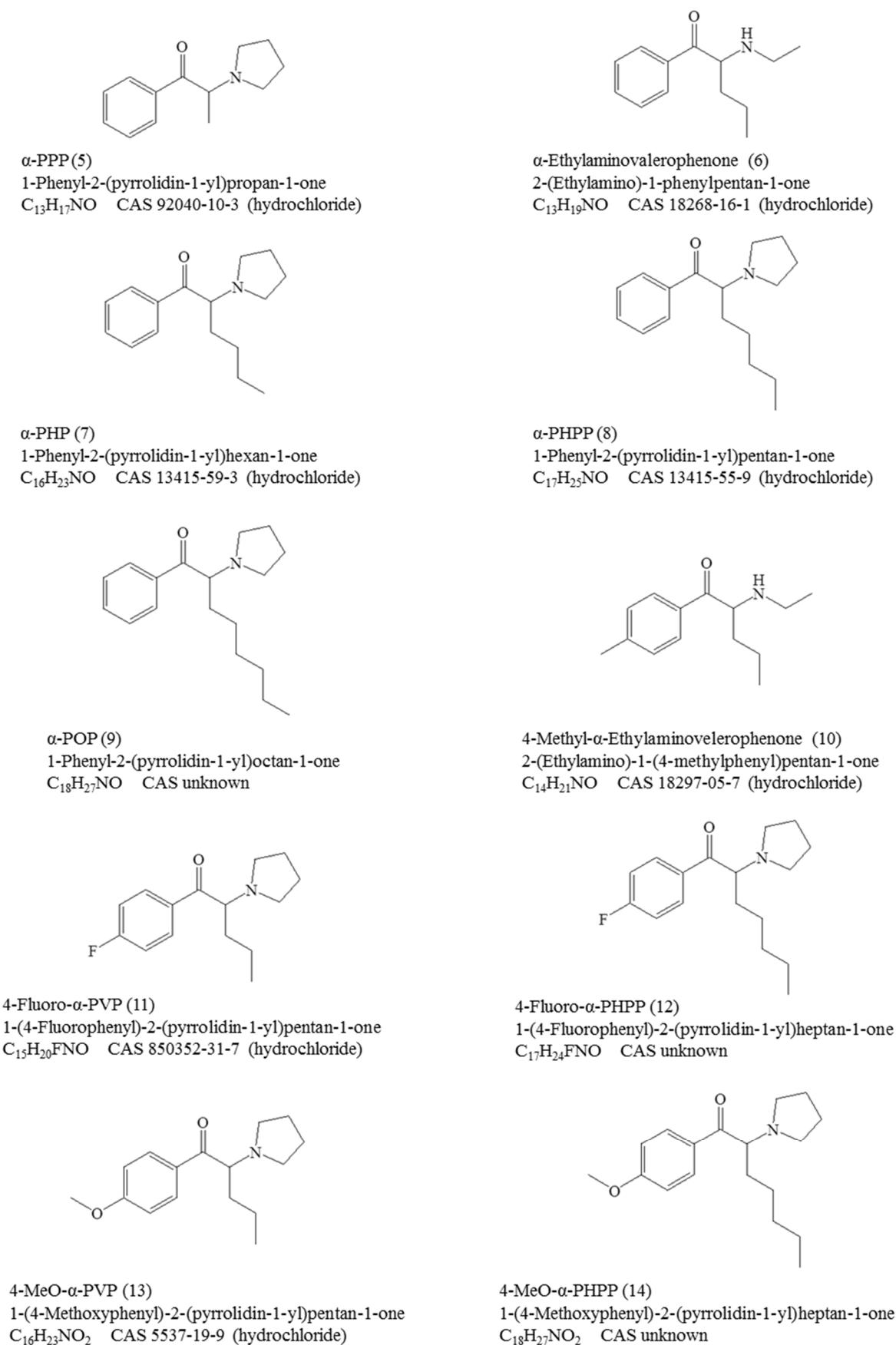
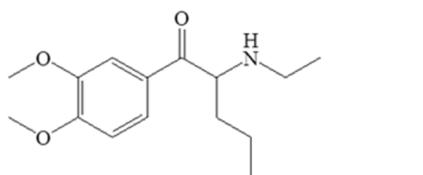
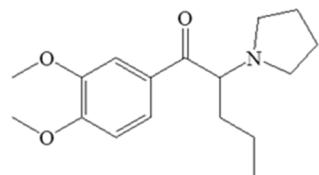


Fig. 4. Structural Formula of newly Detected Illegal Drugs of Cathinone Derivatives



3,4-Dimethoxy- α -ethylaminovalerophenone (15)
1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(ethylamino)pentan-1-one
 $C_{15}H_{23}NO_3$ CAS 854662-81-1 (hydrochloride)



3,4-Dimethoxy- α -PVP (16)
1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one
 $C_{17}H_{25}NO_3$ CAS 850351-99-4 (hydrochloride)

Fig. 4. Structural Formula of newly Detected Illegal Drugs of Cathinone Derivatives (Continued)

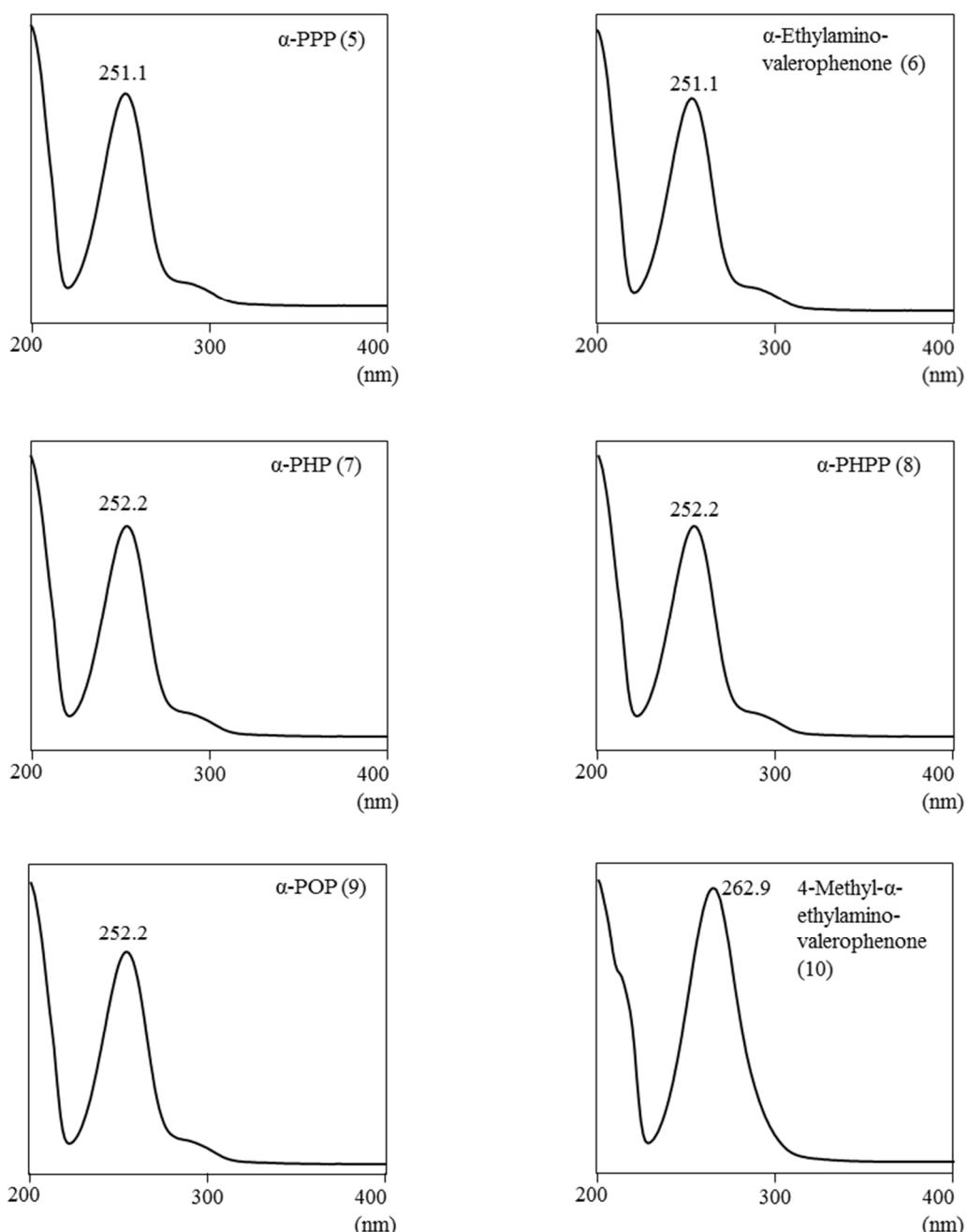


Fig. 5. PDA Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Cathinone Derivatives

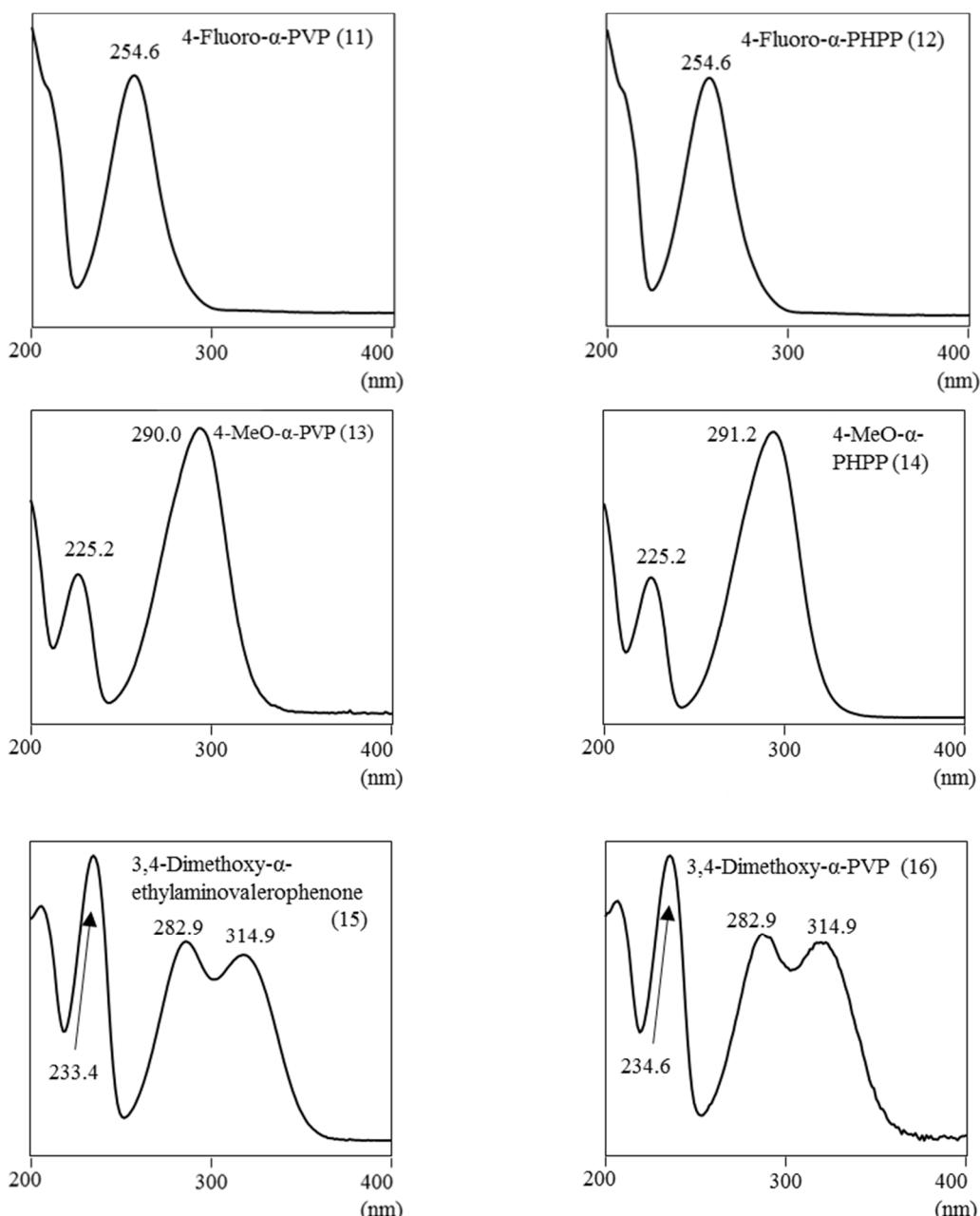


Fig. 5. PDA Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Cathinone Derivatives (Continued)

m/z 154, α -ピロリジノオクタノフェノン誘導体（薬物(9))は m/z 168にベースピークを持つスペクトルが得られた。

これらのカチノン誘導体に関しては、標準品がない場合でもPDA及びEI-MSスペクトルを解析することにより構造推定が可能である。

4. 合成カンナビノイドのスペクトルの特徴

構造式をFig. 7, PDAスペクトルをFig. 8, EI-MSスペクトルをFig. 9に示した。

PDAスペクトルは、薬物(17)が246 nmにシクロプロパン環に由来すると推定される特有の極大吸収が得られた。また包括規制された合成カンナビノイドのように、二種の芳香環がカルボニル基を介して共役している薬物(18), (19)

は321 nm付近に極大吸収があるのに対して、アミド結合を介した薬物(20)-(24)は300 nm付近、エステル結合を介した薬物(25)は292 nmにシフトしていることが認められた。EI-MSスペクトルではカルボニル基の α -開裂、 n -アルキル基の脱離、ベンジル開裂による特徴的なシグナルが認められた。ただし、薬物(20)は分解物であるNNE1のスペクトルのみが得られたことから、GC/EI-MSでは分析が不可能であった。

PDA及びEI-MSスペクトルを解析することにより、薬物(20)を除き、これらの合成カンナビノイドに関しては、標準品がない場合でも構造推定は可能である。なお、薬物(20)は単結晶X線構造解析法で決定した⁸⁾。

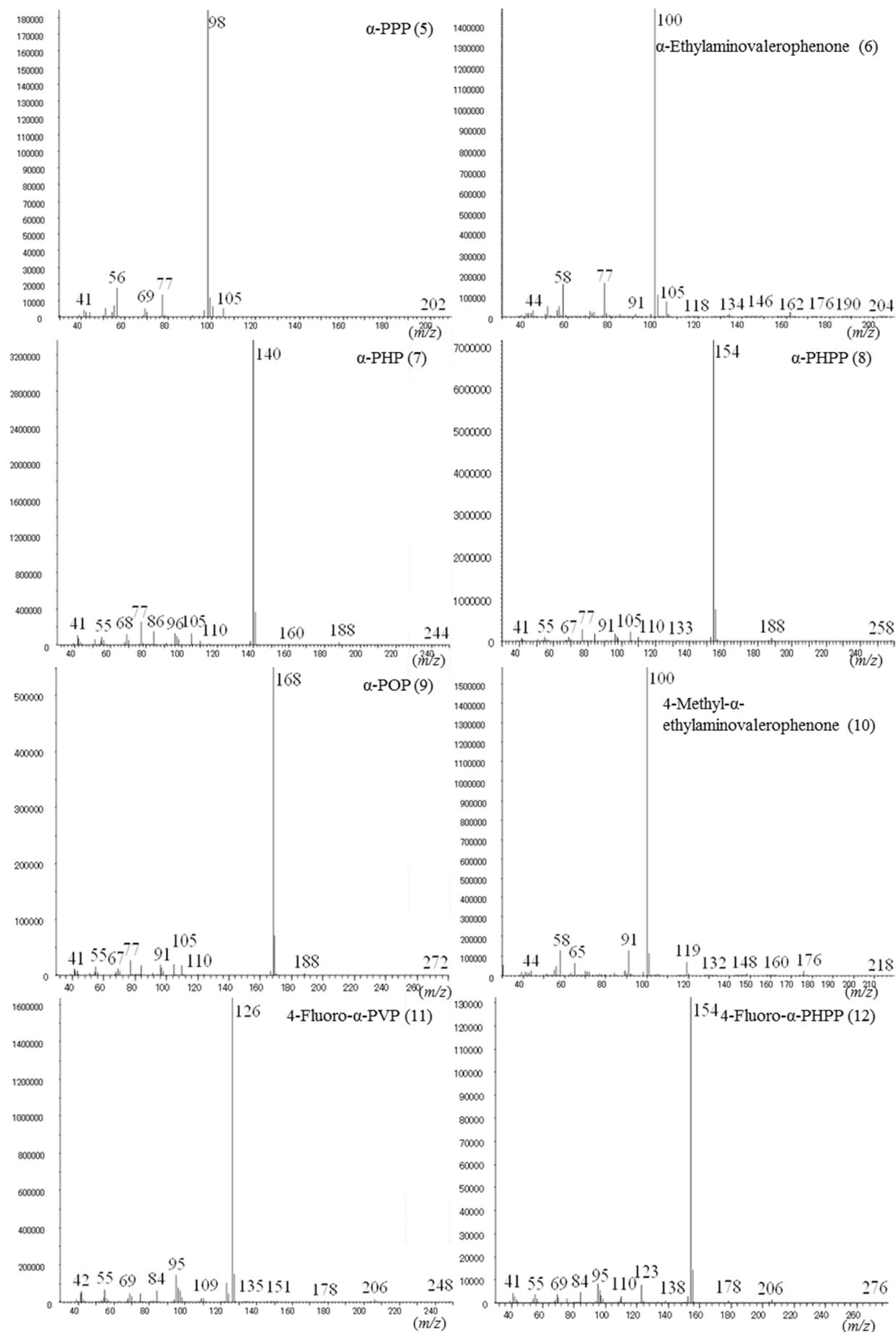


Fig. 6. EI-MS Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Cathinone Derivatives

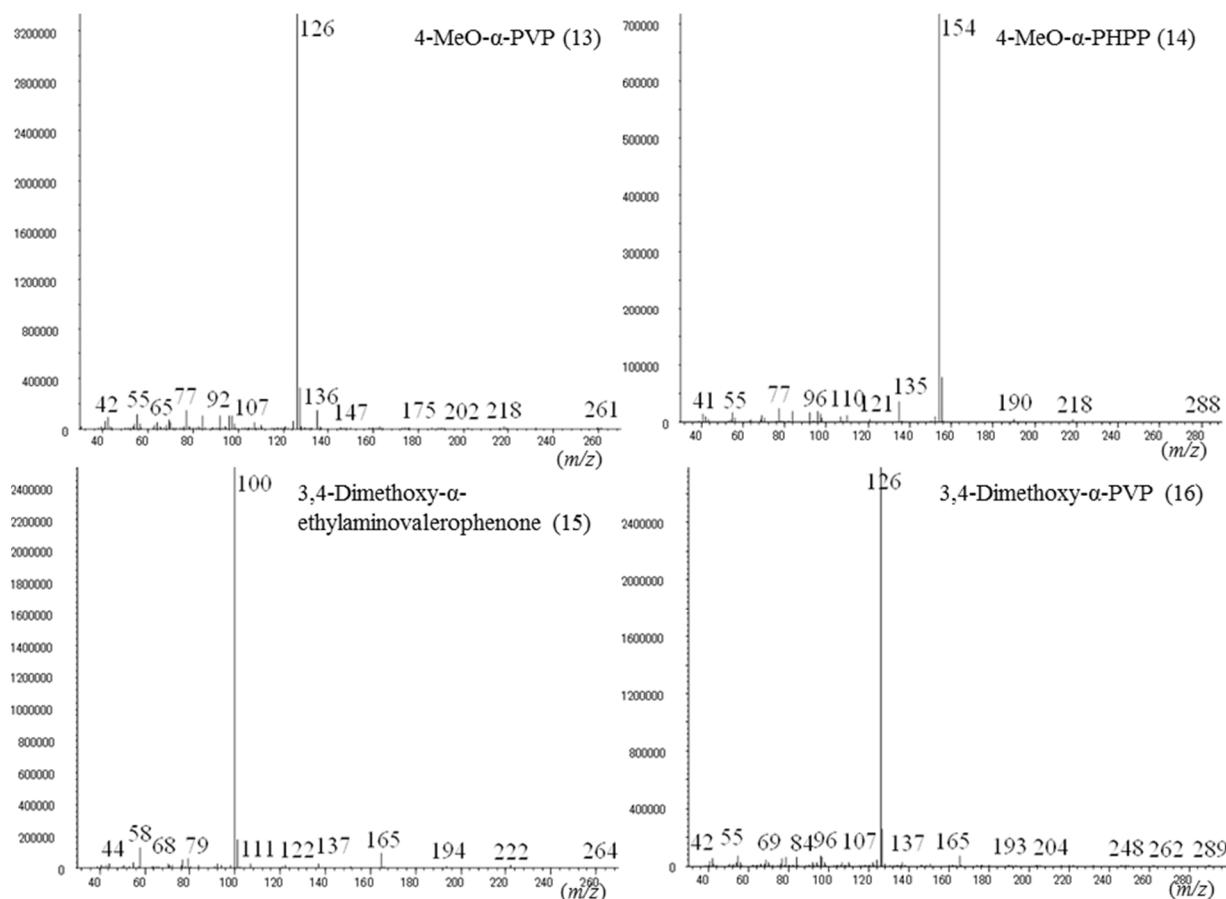


Fig. 6. EI-MS Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Cathinone Derivatives (Continued)

5. その他の薬物のスペクトルの特徴

構造式をFig. 10, PDAスペクトルをFig. 11, EI-MSスペクトルをFig. 12に示した。PDAスペクトルは、大きな特徴を示さなかった。薬物(26)のEI-MSは構造中に塩素2分子を含む特徴的なマススペクトルが得られたが、複雑な開裂を示した。薬物(27)のEI-MSはベンジル開裂によるスペクトルを認めた。こうした構造の分析はこれまで分析実績がなく構造推定は困難であったが、EI-MSによりある程度の部分構造の情報を得ることができた。最終的にこれらの薬物は単離精製後、HR-TOF/MS及びNMRにより構造決定に至った。

6. 今後の課題

これらの新規未規制薬物についてはLC/PDA及びGC/EI-MSのデータをすべて取得し、分析ライブラリーに登録した。このようにデータの蓄積を図ることは、新たに流通する薬物の構造を推定するために重要な役割を果たす。しかしその一方で新たな骨格を持つ薬物も流通しており、分析ライブラリーだけから薬物の構造を推定することは年々困難になりつつある。今後も引き続き分析データの蓄積を図るとともに、積極的に分析技術や分析データの解析力について研鑽を積み、新たな骨格の薬物にも対応できるようにしていくが肝要である。

まとめ

平成25年度に検査した119製品すべてから総計で41種の薬物が検出された。また、56製品からは2種以上の薬物が検出された。

指定薬物は16製品から計10種が検出された。

新規未規制薬物は27種であった。平成25年3月に合成カンabinoid、平成26年1月にカチノン誘導体の一部に包括規制が導入されたが、指定後には置換基の炭素鎖の延長やカルボニル結合をアミド結合やエステル結合に変化させたものなど、包括規制からはずれる新たな薬物の流通が認められた。

謝辞

本薬物調査に進めるにあたり、検査試料の購入・搬入に多大なるご協力をいただきました東京都福祉保健局健康安全部薬務課に感謝申し上げます。また、薬物の分析法についてご指導いただきました警視庁科学捜査研究所、東京薬科大学薬学部中央分析センター、名古屋大学大学院医学系研究科法医・生命倫理学（法医学）研究室の皆様に深謝申し上げます。

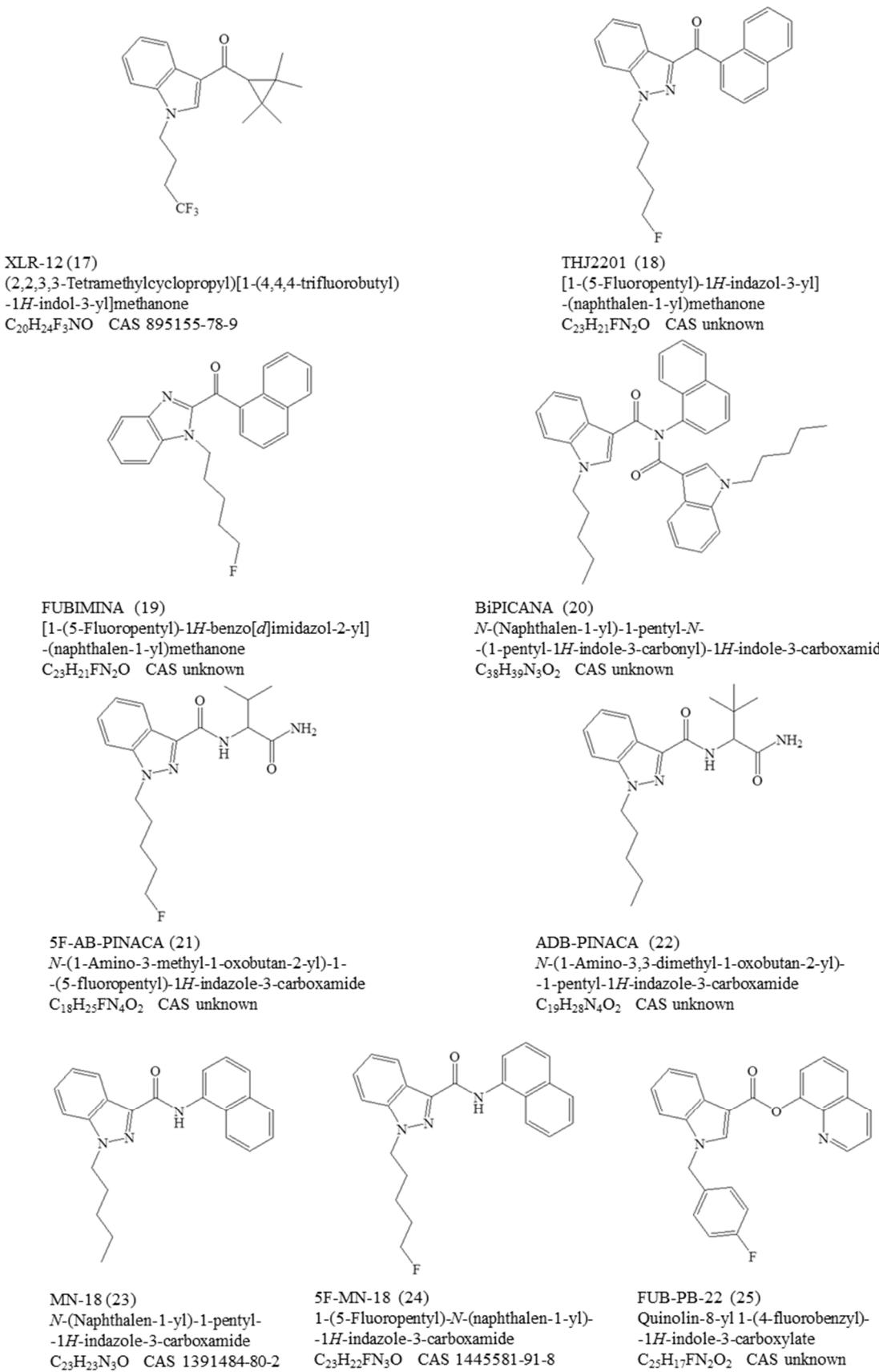


Fig. 7. Structural Formula of newly Detected Illegal Drugs of Synthetic Cannabinoids

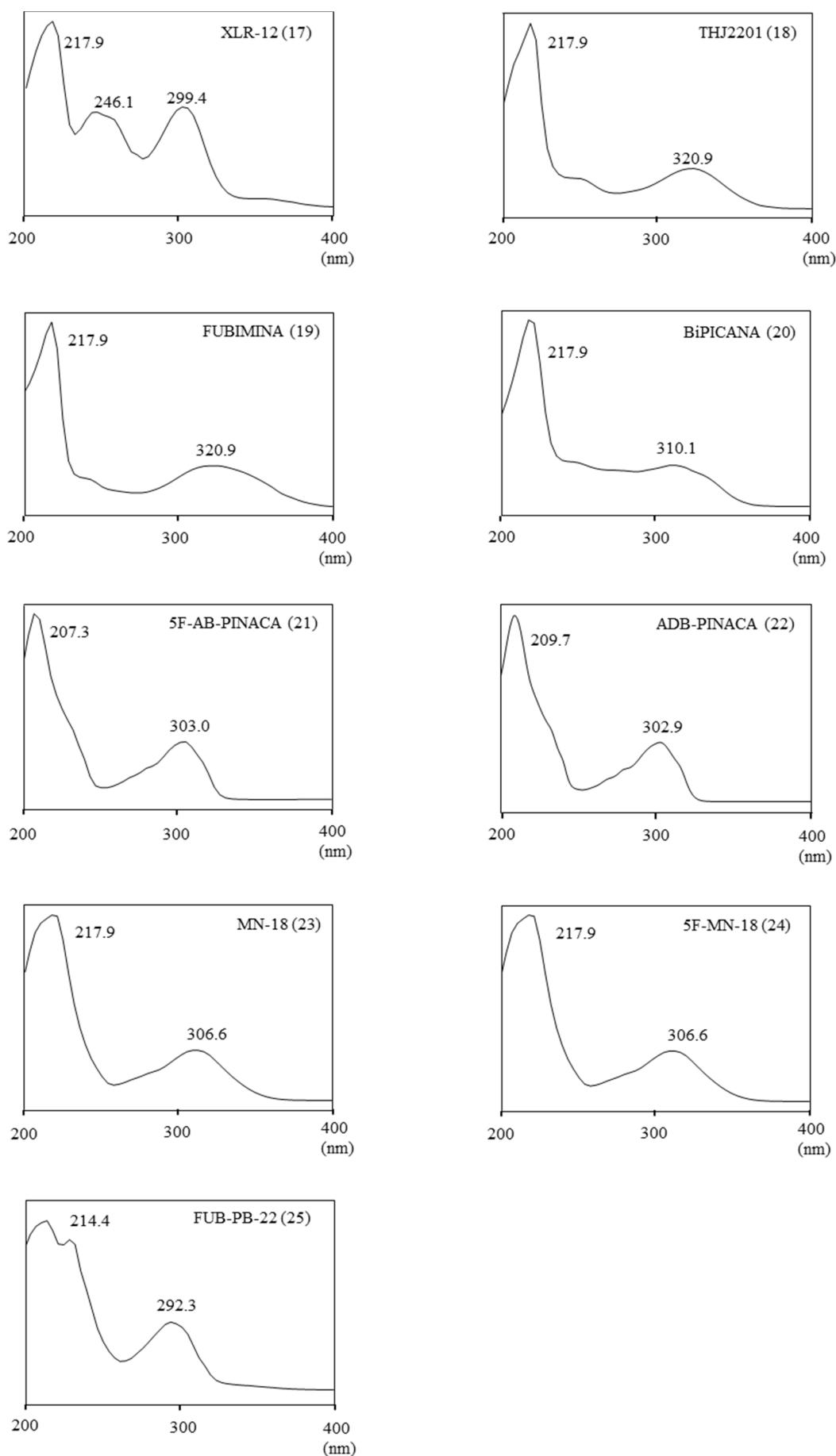


Fig. 8. PDA Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Synthetic Cannabinoids

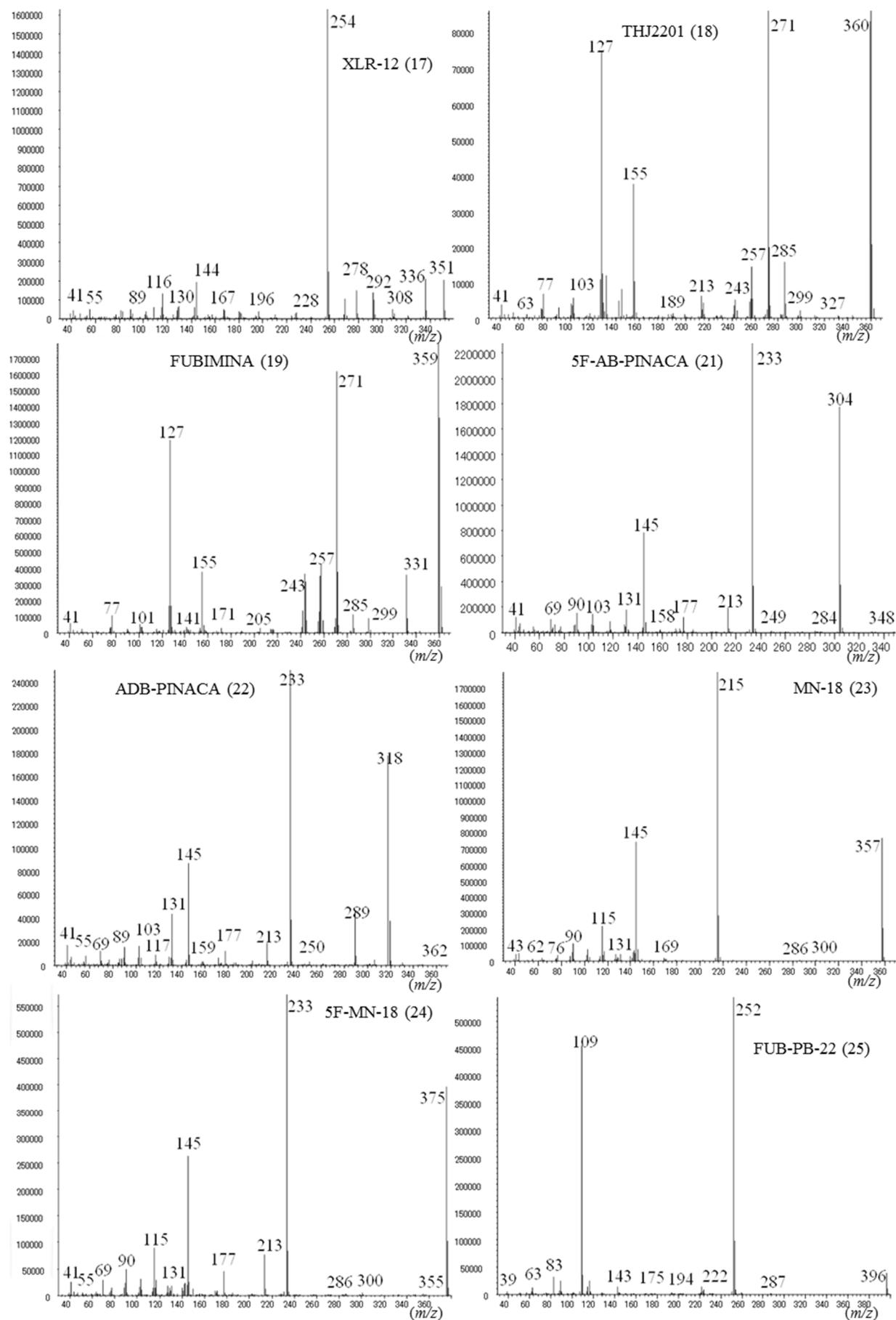


Fig. 9. EI-MS Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Synthetic Cannabinoids

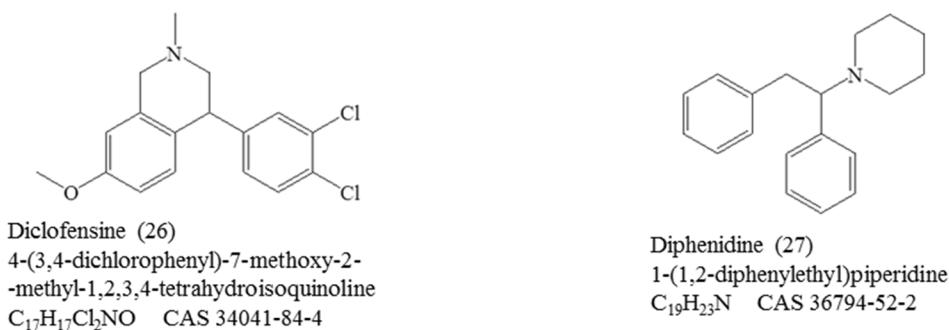


Fig. 10. Chemical Formula of newly Detected Illegal Drugs of Other Categories Drugs

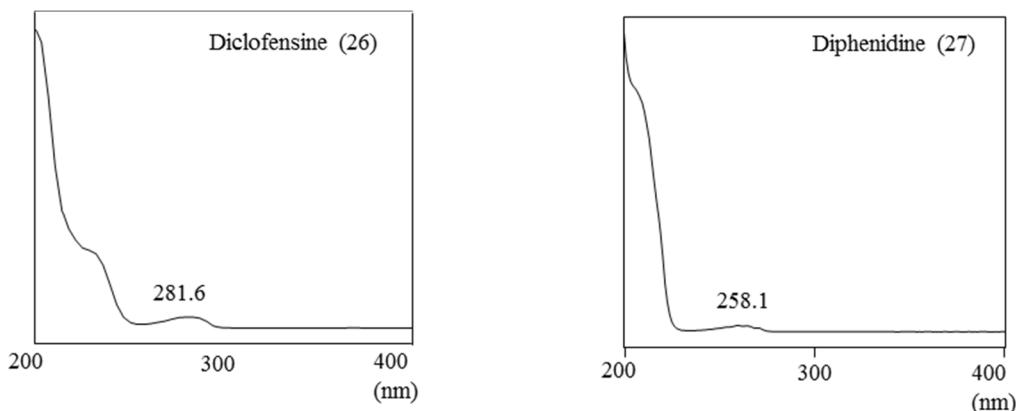


Fig. 11. PDA Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Other Categories Drugs

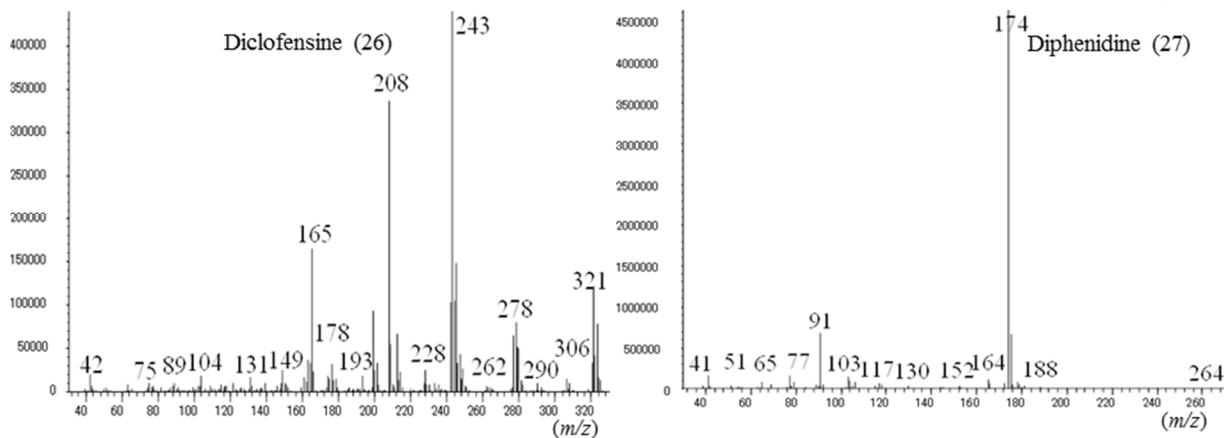


Fig. 12. EI-MS Spectra of newly Detected Illegal Drugs of Other Categories Drugs

文 献

- 1) 厚生労働省：配布資料“3月28日秋葉副大臣記者会見”
http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou_kouhou/kaiken_shiryou/2013/dl/130328-01.pdf?search=%E9%81%95%E6%B3%95%E3%83%89%E3%83%A9%E3%83%83%E3%82%B0+%EF%BC%93%EF%BC%90%EF%BC%95+%E5%8E%9A%E7%94%9F%E5%8A%B4%E5%83%8D%E7%9C%81' (2014年8月29日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

- 2) 鈴木 仁：東京健安研七年報, 64, 11-30, 2013.
- 3) 中嶋 順一, 鈴木 仁, 吉田 正雄, 他：東京健安研七年報, 64, 49-59, 2013.
- 4) 東京都福祉保健局：報道発表資料[2013年12月掲載]指定薬物を含有する違法ドラッグの発見について
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2013/12/20ncp400.htm> (2014年8月29日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 5) 東京都福祉保健局：報道発表資料 [2014年3月掲載]

- 指定薬物を含有する違法ドラッグの発見について
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2014/03/20o3r100.htm> (2014年8月29日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 6) 東京都福祉保健局:報道発表資料[2014年6月掲載]指定薬物を含有する違法ドラッグの発見について
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2014/06/20o6j400.htm> (2014年8月29日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性がある)

- 6j400.htm (2014年8月29日現在, なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 7) 中嶋 順一, 鈴木 仁, 吉田 正雄, 他:東京健安研セ年報, **56**, 59-64, 2005.
- 8) Nakajima J., Takahashi M., Uemura N., et. al., *Forensic Toxicol.*, accepted.

Analysis of Illegal Drugs in the Market in the Fiscal Year 2013

Jin SUZUKI^a, Keiko USHIYAMA^a, Jun'ichi NAKAJIMA^a, Masao YOSHIDA^a, Yoko ICHIKAWA^a, Misako TAKAHASHI^a, Nozomi UEMURA^a, Seiko SHIMIZU^a, Machiko NAGASHIMA^a, Masako SHIMIZU^a, Takako MORIYASU^a and Dai NAKAE^a

We analyzed the marketed drug products purchased in Tokyo in the fiscal year 2013. The chemical structure of drug-relating compounds contained in products were analyzed and identified mainly by liquid chromatography/photodiode array and gas chromatography/electron ionization-mass spectrometry; nuclear magnetic resonance and X-ray crystallographic analyses were also used, if need be. Of the 119 products examined, 41 drug-related compounds were identified. Twenty-seven in these compounds were the newly detected illegal drugs and 10 were labeled according to the Pharmaceutical Affairs Act of Japan. The newly detected 27 illegal drugs included: 4 phenethylamine derivatives (25I-NBOMe, 5-(2-aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran (5-APDB), 1-(benzofuran-5-yl)-N-methylpropan-2-amine (5-MAPB) and 1-(benzofuran-2-yl)-N-methylpropan-2-amine (2-MAPB)), 12 cathinone derivatives (α -pyrrolidinopropiophenone (α -PPP), α -ethylaminovalerophenone, α -pyrrolidinohexanophenone (α -PHP), α -pyrrolidinoheptanophenone (α -PHPP), α -pyrrolidinoctanophenone (α -POP), 4-methyl- α -ethylaminovarelophenone, 4-fluoro- α -pyrrolidinovalerophenone (4-fluoro- α -PVP), 4-fluoro- α -PHPP, 4-methoxy- α -PVP, 4-methoxy- α -PHPP, 3,4-dimethoxy- α -PVP and 3,4-dimethoxy- α -ethylaminovarelophenone), 9 synthetic cannabinoids (XLR-12, THJ2201, [1-(5-Fluoropentyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl]-(naphthalen-1-yl)methanone (FUBIMINA), BiPICANA, 5F-AB-PINACA, ADB-PINACA, MN-18, 5F-MN-18 and FUB-PB-22) and 2 others (diclofensine and diphenidine).

Keywords: illegal drug, designated substance, Pharmaceutical Affairs Law of Japan, LC/PDA, GC/EI-MS

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