

ダウナー系脱法ドラッグの分析

高橋 美佐子*, 鈴木 仁*, 長嶋 真知子*, 瀬戸 隆子*, 安田 一郎*

Analysis of Anesthetics in Uncontrolled Drugs

Misako TAKAHASHI*, Jin SUZUKI*, Machiko NAGASHIMA*, Takako SETO*, and Ichiro YASUDA*

Anesthetics and their analogues are often used in uncontrolled drugs. We tried to analyze seven components of downer drugs simultaneously. The seven drug components were; 4-hydroxybutyric acid (GHB), 4-butyrolactone (GBL), 1,4-butanediol, 4-valerolactone, methylphenidate hydrochloride, ketamine hydrochloride, and dextromethorphan hydrobromide, and there were investigated by GC and GC/MS. The compounds were satisfactorily separated by GC; however, GHB converts to GBL in the heated injection ports of the GC conditions. Therefore, GHB was analyzed using HPLC. Each compound could be identified its by mass spectra. We established the analysis method of downer drugs by GC, GC/MS and HPLC. This analysis method was able to be applied to uncontrolled drug on the market.

Keywords : 麻酔薬 anesthetics, 脱法ドラッグ uncontrolled drugs, ダウナー系ドラッグ downer drugs, ガスクロマトグラフィー GC, ガスクロマトグラフィー/質量分析法 GC/MS, 液体クロマトグラフィー HPLC

はじめに

最近、脱法ドラッグの中毒例や摂取が一因と考えられる犯罪の報告がいくつかある。このように安全性に問題があるにもかかわらず、これらの多くは未規制薬物である。東京都では、平成8年度から乱用が懸念される薬物を含む脱法ドラッグの買い上げ調査を行っている。

脱法ドラッグにはその作用によって、アップパー系、サイケデリック系及びダウナー系などの種類がある。これらの薬物を規制し、都民に注意を喚起するためにも、迅速に分析し情報を提供する必要がある。脱法ドラッグの分析法や実態の報告例は少ないが、著者らは、これまでにアップパー系及びサイケデリック系薬物の分析法を報告¹⁻⁴⁾している。今回は、ダウナー系ドラッグあるいはリラクゼーションドラッグなどと称される脱法ドラッグに用いられる薬物7種について、一斉迅速分析法を検討した(Fig. 1)。これらはいずれも向精神薬、麻酔薬、麻薬及び麻薬類似薬物などで、内わけは向精神薬の塩酸メチルフェニデート(商品名リタリン、以下RITと略す)、麻酔薬の塩酸ケタミン(以下KETと略す)、ガンマーヒドロキシ酪酸ナトリウム(以下GHB-Naと略す、平成13年11月麻薬指定)、鎮静作用⁵⁾のあるガンマーブチロラクトン(以下GBLと略す)、1,4-ブタンジオール(以下1,4-BDと略す)、ガンマーバレロラクトン(以下GVLと略す)、鎮咳薬の臭化水素酸デキストロメトर्फアン(以下DXMと略す)である。また脱法ドラッグの確認試験は公定法がないので、通常2種類以上の方法で確認を行っている。そこでGC、GC/MS及びHPLCを用いて検

討した結果、有効な試験法を作製することができた。ただし、GHBは熱分解しやすいため、GCの適用は適当ではないので、逆相カラムを用いたHPLCで検討したところ精度良く分析することが出来た。これらの方法を用いて市販品を分析した結果をあわせて報告する。

実験方法

1. 試薬

標準品 : GBL(和光純薬(株)製)、1,4-BD(ナカライテスク(株)製)、GVL(アルドリッチ社製)、GHB-Na(アクロス社製)、RIT(向精神薬)、KET(日局品)及びDXM(日局品)をそれぞれ用いた。

標準溶液 : GBL、1,4-BD及びGVL標準品各々約20 mgを精秤し、アセトン20 mLに溶解し標準溶液とした。RIT、KET及びDXM標準品各々約20 mgを精秤し、メタノール20 mLに溶解し標準溶液とした。GHB-Naは約20 mgを精秤し、精製水20 mLに溶解し標準溶液とした。

その他 : 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. 試料

薬事監視課が試買した脱法ドラッグを試料とした。

3. 試料溶液の調製

1) 液剤の試料は0.5 mLを正確にとり、蒸発乾固した後アセトン1 mLを正確に加えて溶解し、メンブランフィル

* 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

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

ターでろ過した液を GC 用の試料溶液とした。同様に蒸発乾固した試料にメタノール 1 mL を加えて溶解し、メンブランフィルターでろ過した液を HPLC 用の試料溶液とした。

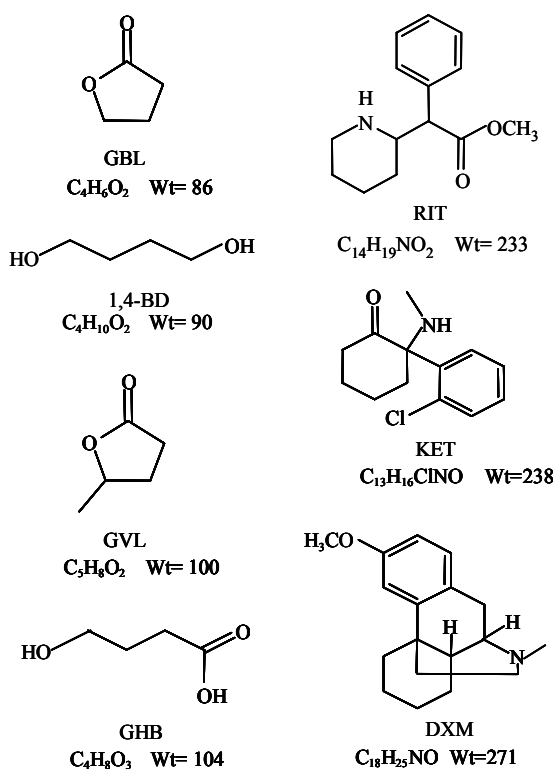


Fig. 1. Structure of Downer Drugs

2) 錠剤などの試料は粉末とした後、約 5.0 mg を精秤し、2 mol/L 塩酸 5 mL を加え、これにクロロホルム 10 mL を加えて抽出した。水相に再度クロロホルム 20 mL を加えて抽出した後、クロロホルム抽出液を集め、硫酸ナトリウムで脱水後エバポレーターで乾固した。以下液剤と同様に処理してそれぞれの試料溶液を調製した。

4. 装置及び測定条件

1) GC 装置：(株)島津製作所製、FID 検出器付 GC-17A, 測定条件：カラム；DB-5 (J & W SCIENTIFIC 社製, 0.25 mm i.d.×30 m, 0.25 μ m 膜厚), インジェクター温度；150 $^{\circ}$ C, カラム温度；80 $^{\circ}$ C(2 min.) -5 $^{\circ}$ C/ min.→90 $^{\circ}$ C(1 min.) -20 $^{\circ}$ C/min.→200 $^{\circ}$ C(1 min.) -10 $^{\circ}$ C/ min.→300 $^{\circ}$ C(5 min.), ディテクター温度；280 $^{\circ}$ C, スプリット(1:20)。

2) GC/MS 装置：Agilent 社製 6890N 型 GC, 5973N 型 MS, 測定条件：カラム；HP-5MS(J & W SCIENTIFIC 社製, 0.25 mm i.d.×30 m, 0.25 μ m 膜厚), 電子イオン化(EI)法, イオン化電圧；70 eV, SCAN モード, インジェクター温度；150 $^{\circ}$ C, カラム温度；80 $^{\circ}$ C(1 min.)-(5 $^{\circ}$ C/min.)→100 $^{\circ}$ C(5 min.) -20 $^{\circ}$ C/min.→290 $^{\circ}$ C(5 min.) -10 $^{\circ}$ C/ min.→300 $^{\circ}$ C(5 min.), スプリットレス

3) HPLC 装置：日本分光(株)製 GULLIVER (MD-1510/CO-960/AS-950/PU-980), 測定条件：カラム；

L-column ODS (化学物質評価研究機構(財)製, 4.6 mm i.d.×15 cm), カラム温度；40 $^{\circ}$ C, 測定波長；220 nm, 移動相；50 mmol/L リン酸二水素アンモニウム緩衝液(リン酸で pH2.5), 流量；1 mL/min.

分析方法は「日局」一般試験法に従った。

結果及び考察

1. GC

1) 分析条件の検討 分析カラムは、微極性の DB-5MS と強極性の HP-FFAP(HEWLETT PACKRD 社製, 0.25 mm i.d.×30 m, 0.25 μ m 膜厚) について検討した。カラムに HP-FFAP を用いたときは、RIT, KET 及び DXM の保持時間が 40 分以上と長く、一斉分析には適さなかった。DB-5MS を用いて、昇温による同時分析条件を検討した。カラムの初期温度を 80 $^{\circ}$ C にすると、GHB 以外の 6 成分は十分に分離するが、GHB はピークが複数現れた。そこで、初期温度を 40 $^{\circ}$ C から 100 $^{\circ}$ C まで 10 $^{\circ}$ C ずつ変化させて分析した結果、やはり複数のピークが現れたので GHB は HPLC により試験することとした。他の 6 成分の昇温条件は、Fig. 2 に示したように保持時間の長い DXM が 20 分以内で分析できる条件とした。

2) 定量 検量線は標準溶液を 50~500 ppm に段階的に希釈し、日局一般試験法「ガスクロマトグラフ法、絶対検量線法」に従って作製した。各成分の検量線は次のとおりである。

GBL($y=1.858x-0.0328$, $r=0.999$), 1,4-BD($y=0.4156x-0.048$, $r=0.998$), GVL($y=0.0202x-0.015$, $r=0.999$), DXM($y=0.0092x-0.42$, $r=0.999$), RIT($y=14.067x+36.5$, $r=0.999$), KET($y=52.241x-30$, $r=0.999$) いずれもほぼ原点を通る直線性を示した。再現性はいずれも CV 値(n=5)3%以内であった。定量限界は、いずれも 10 ppm(S/N=3)であった。

添加回収試験は各々 100 ppm の混合標準溶液 1 mL を試料に添加して、回収率を求めた。回収率は GBL(97.5%), 1,4BD(93.5%), GVL(95.6%), DMX(94.4%), RIT(94.7%), KET(98.1%)で、CV 値(n=5)はいずれも 3%以下と良好であった。

2. GC/MS

分析カラムは、GC で用いた DB-5 と類似の微極性カラム HP-5MS を用いて、昇温条件の検討を行った結果、GC 条件とほぼ同様の測定条件で分析できた。得られたマススペクトルを Fig.3 に示した。GBL, GVL, RIT, KET 及び DXM については分子イオンピーク (M^+) が検出されたが、1,4-BD 及び GHB は分子イオンピーク (M^+) が検出されなかった。1,4-BD と GHB の m/z 42 はフラグメントイオンの CH_2CHOH^+ から脱水素された CH_2CO^+ だと考えられる。いずれも得られたフラグメントイオンとその相対強度のパターンは、標準品及びライブラリー(NIST)とよく一致した。なお、GHB については本条件では複数のピークが現れるが 19 分にオリジナルのピークが出現するの

で、それをターゲットにマスペクトルを測定した。

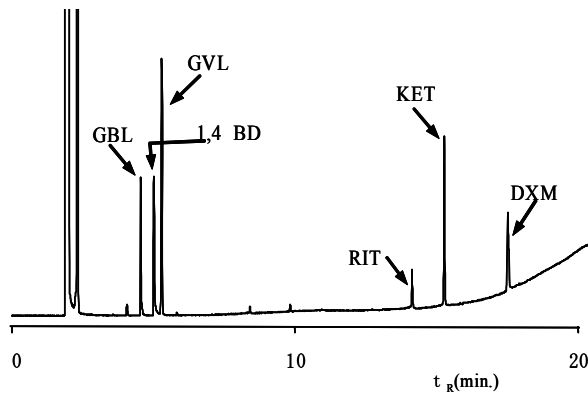


Fig. 2. Gas Chromatogram of Downer Drugs

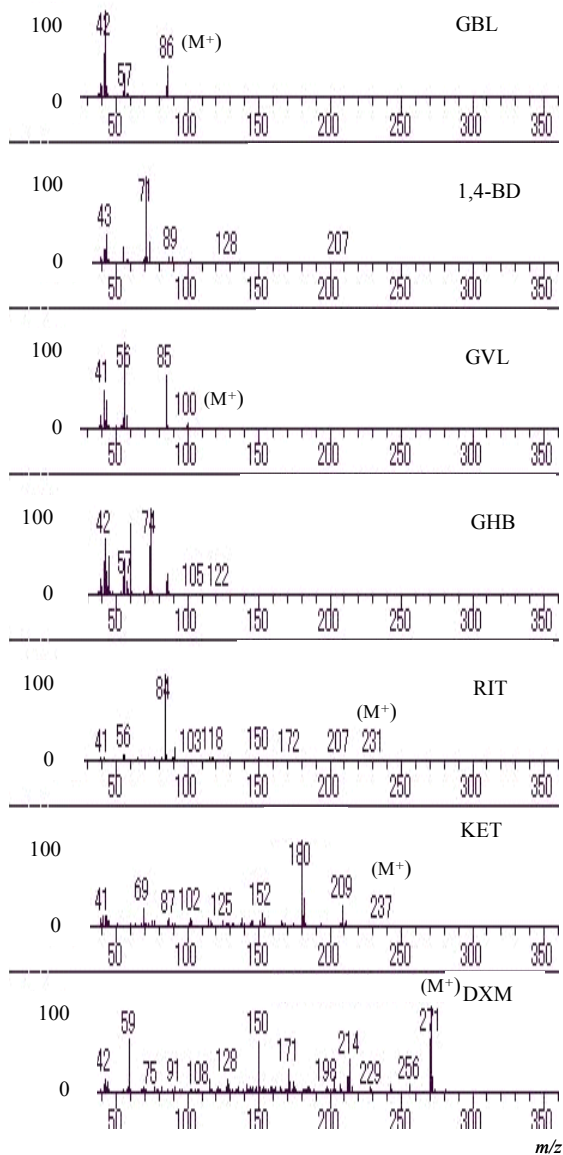


Fig. 3. Mass Spectra of Downer Drugs

3. HPLC

1) 分析条件の検討 GHB は、GC では熱分解し、GBL のピークを含め 2 本以上のピークが現れたので、分析機器として適当ではなかった。そこで HPLC 法を用いて条件を検討した。分析カラムは汎用性のある C₁₈ カラムを用いた。移動相はメタノールとリン酸二水素アンモニウム緩衝液の混合液(リン酸で pH2.5 に調整)によるイソクラティック分離法を検討した。移動相のメタノール濃度を 0, 5, 10, 15, 20% と変化させたところ、保持時間は 5% 以上のとき 2.8 分以内と短く、他の夾雑ピークとの分離が不十分であった。緩衝液のみの移動相のときは保持時間 4.5 分で、夾雑ピークとの分離も十分であった。そのクロマトグラムを Fig. 4 に示した。

2) 定量 検量線は標準溶液を 50~500 ppm に段階的に希釈し、日局一般試験法「液体クロマトグラフ法、絶対検量線法」に従い作製した。得られた検量線は $y=17.96x+0.0673$, $r=0.998$ で原点を通る直線性を示した。再現性は CV 値 (n=5) 3% 以内であった。検出限界は、10 ppm (S/N=3) であった。添加回収試験は 100 ppm の標準溶液 1 mL を試料に添加して、回収率を求めた。回収率は 96.8% で、CV 値 (n=5) は 3% と良好であった。

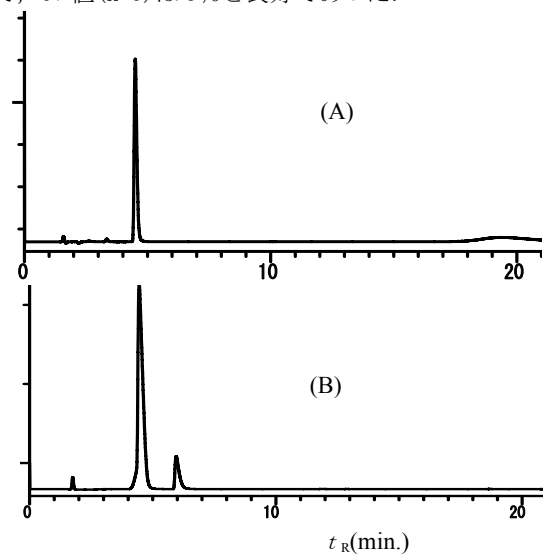


Fig. 4. HPLC Chromatograms of GHB-Na

(A) GHB-Na 標準溶液

(B) Na-GHB と表示された試料

5. 市販製品の分析

確認は GC-FID と GC/MS による保持時間とマスペクトルで行った。平成 11 年~16 年に試買した検体について試験した結果、1,4-BD を検出したものが 7 件 (75 mg-377 mg/mL)、GBL を検出したものが 6 件 (34 mg-75 mg/mL)、GHB を検出したもの 8 件 (6.7 mg-341 mg/mL、2 件は GHB-Na で 784 mg/g)、GVL を検出したもの 1 件 (7.0 mg/3.6 mL)、DXM を検出したもの 3 件 (6 mg/錠, 5 mg/錠, 5 mg/錠)、GHB と GBL の 2 成分を同時に検出したものが 1 件あった。RIT と KET は検出されなかった。GHB は麻薬指定 (平成 13 年 11 月) 以後、検出されていない。また平成 14 年以降の試買調

Table 1. Determination of Downer Drugs (H.11~H16)

年度	検体数	検出成分 (検出数)
11	50	GHB (4), GBL (4), 1,4-BD (1)
12	60	GHB (4), GBL (2), 1,4-BD (2), DXM (1)
13	60	
14	60	1,4-BD (1)
15	60	1,4-BD (2), DXM (1)
16	60	1,4-BD (1), GVL (1)

査は、脱法ドラッグの中でも若者に浸透し始めたアップパー系及びサイケデリック系を重点的に行ったため、この間のダウナー系薬物の試買は積極的に行っていない。しかし、試買調査の結果では検出例があり、現在も販売されていることが分かった(Table 1)。また、インターネットのサイトをみても相変わらず使用経験や販売などの情報が多くみられる。健康被害の注意を喚起するためにも、今後も試買調査は必要だと考える。

結 論

ダウナー系と称される脱法ドラッグによく用いられる薬物の GHB, GBL, 1,4-BD, GVL, DXM, RIT 及び KET の

7 種について、その確認のための試験法を検討した。その結果、GHB 以外の 6 種の薬物については GC 及び GC-MS を用いて確認及び同時定量分析法を作製できた。GC の分析カラムは汎用性のある DB-5MS カラムを用いた。また、平成 13 年 11 月に麻薬に指定された GHB は、熱により分解しやすいので HPLC で分析した。その HPLC 条件は C₁₈ カラムを用い、移動相はりん酸二水素アンモニウム緩衝液を用いた。今回、分析した薬物はいずれも「麻薬及び向精神薬取締法」あるいは「薬事法」で規制されているので、使用、所持あるいは販売などの取締りの行政措置を迅速に行うには、本法が有用だと考える。

文 献

- 1) 高橋美佐子, 三宅啓文, 長嶋真知子, 他: 東京健安研七
年報, **54**, 51-55, 2003
- 2) 長嶋真知子, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他: 東京健安研七
年報, **54**, 67-71, 2004
- 3) 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
- 4) 鈴木 仁, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他: 東京健安研七
年報, **56**, 69-74, 2005
- 5) Teter, C. J. and Guthrie, S. K. : *Pharmacotherapy*, **21**,
1486, 2001