

## ラッシュ系ドラッグの薬物確認法

鈴木 仁\*, 高橋 美佐子\*, 瀬戸 隆子\*,  
長嶋 真知子\*, 奥本 千代美\*, 安田 一郎\*

### Qualitative Method of Nitrite Inhalants

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

A qualitative method of nitrite inhalants using NMR was established.

After nitrite inhalants had been diluted with the solvent, they were measured with NMR. The included nitrous acid ester was identified and confirmed from spectrum data. Moreover, a nitrous acid ester without commercial items was synthesized, and identified and confirmed from NMR and GC/MS data. *iso*-Propyl nitrite, *iso*-butyl nitrite, *n*-amyl nitrite, *iso*-amyl nitrite and 2-methylbutyl nitrite ester were identified from products on the market.

**Keywords** : ニトライト吸入剤 nitrite inhalant, 亜硝酸 *n*-アミル *n*-amyl nitrite, 亜硝酸 *iso*-アミル *iso*-amyl nitrite, 亜硝酸 *iso*-プロピル *iso*-propyl nitrite, 亜硝酸 *iso*-ブチル *iso*-butyl nitrite, 亜硝酸シクロヘキシル cyclohexyl nitrite, 核磁気共鳴スペクトル NMR, ガスクロマトグラフィー/質量分析 GC/MS

### はじめに

ラッシュ系ドラッグ製品は、無承認無許可医薬品である亜硝酸エステル類を含有する脱法ドラッグの一種である。表示成分としては、「isobutyl nitrite」, 「cyclohexyl nitrite」, 「nitrite de propile (フランス語)」等と記載されている。これらは小容量のガラス瓶に充填されて「室内芳香剤」, 「ビデオヘッドクリーナー」及び「レザークリーナー」と称して、アダルトショップ等やインターネットを通して販売されている。しかし、実際は性的快感を高める等の目的で吸入されているなど、標榜した目的と異なった使用方法で乱用されている実態がある。厚生労働省は平成 17 年 2 月 25 日付医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「いわゆる「脱法ドラッグ」に対する指導取締りの強化について」において、脱法ドラッグについては使用目的に関わる標榜がどのようなものであっても、事実上人体への摂取を目的として販売されている場合には、薬事法上の無承認無許可医薬品に該当し、取締りの対象になる旨を各都道府県等に通知している。これを受けて、平成 17 年 11 月に厚生労働省と東京都は、都内の販売業者に薬事法違反容疑で立ち入り検査を行い、22 種のラッシュ系薬物製品について廃棄を指導し、販売の中止及び自主回収を指導した。また、平成 18 年 1 月に厚生労働省は、ラッシュ系ドラッグ製品を大量に輸入し転売していた都内の化粧品販売会社に薬事法違反容疑で刑事告発した。

ラッシュ系ドラッグ製品に含まれる亜硝酸エステルの定性及び確認法は、従来ガスクロマトグラフ/質量分析(以

下 GC/MS) 法を用いて、標準品との保持時間及びマススペクトル (以下 MS) の比較により行われてきた<sup>1~5)</sup>。この方法では、確認できる薬物は標準品があるものに限定されること、また位置異性体を含む亜硝酸エステル各化合物の MS に大差がないことから、より正確な確認方法が必要であった。そこで著者らは、ラッシュ系ドラッグを溶媒と混和して核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR) を測定し、そのケミカルシフト値から亜硝酸エステルを同定確認する方法を開発した。また、表示成分にあつて市販標準品のないエステル (亜硝酸 *n*-プロピル, 亜硝酸 *iso*-プロピル及び亜硝酸シクロヘキシル) や、局方亜硝酸アミル (亜硝酸 *iso*-アミルを 90%以上含む) の少量含まれるとされている<sup>6)</sup> 亜硝酸 2-メチルブチルは合成するとともに、GC/MS 及び NMR より確認した。

一部の市販製品には残留固形物を含むものがある。亜硝酸エステルは水分を含むと分解されやすいことから、安定化剤として脱水剤が加えられると推定される。安全性を検証する上から、これらの材質についても検討した。

### 実験方法

#### 1. 試料

平成 15 年 4 月~18 年 7 月に東京都内で販売されていた製品 47 検体を試料とした。

#### 2. 試験溶液の調製

1) GC/MS 試験溶液 各試料をそのまま試験溶液とした。

\* 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

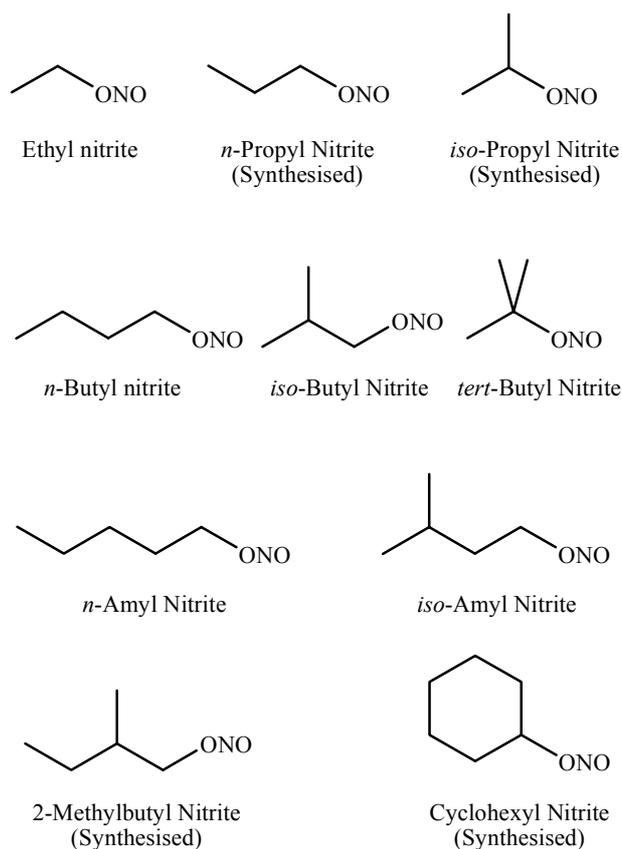


Fig. 1. Structures of Alkyl Nitrite

2) NMR 試験溶液 各試料約 50  $\mu$ L をベンゼン- $d_6$  約 0.8 mL に溶解し、試験溶液とした。

### 3. 残留固形物分析試料の調製

試料をメノウ乳鉢で粉碎後、圧力をかけて板状に整形したものを分析試料とした。

### 4. 試薬

市販標準品

亜硝酸エチル (Mw 75.07, 約 15% エタノール溶液), 亜硝酸 *n*-ブチル (Mw 103.12), 亜硝酸 *iso*-ブチル (Mw 103.12), 亜硝酸 *tert*-ブチル (Mw 103.12), 亜硝酸 *n*-アミル (Mw 117.15), 亜硝酸 *iso*-アミル (Mw 117.15): 以上東京化成工業 (株) 製

合成標準品

亜硝酸 *n*-プロピル (Mw 89.09), 亜硝酸 *iso*-プロピル (Mw 89.09), 亜硝酸 2-メチルブチル (Mw 103.12), 亜硝酸シクロヘキシル (Mw 130.16): Conboy らの方法に従って合成した<sup>7)</sup>。ただし、精製は飽和食塩水洗浄及び無水硫酸ナトリウム脱水により行った。

ベンゼン- $d_6$ : Cambridge Isotope Laboratories, Inc 製

水: 超純水製造装置 Milli-Q gradient A10 (日本ミリポア (株) 製) で製造した比抵抗値 18  $M\Omega \cdot cm$  の超純水  
その他の試薬は和光純薬工業 (株) 製特級を使用した。

Table 1. GC/MS Data of Alkyl Nitrite

	Retention Time (min)	Mass Fragmentation ( $m/z$ )					
<i>n</i> -Propyl Nitrite*	1.40	27 (57)	29 (89)	30 (79)	31 (33)	43 (59)	60 (100)
<i>iso</i> -Propyl Nitrite*	1.30	30 (67)	41 (27)	43 (100)	74 (35)		
<i>n</i> -Butyl Nitrite	1.94	27 (54)	30 (46)	41 (100)	43 (90)	57 (48)	60 (80)
<i>iso</i> -Butyl Nitrite	1.66	27 (53)	30 (40)	39 (22)	41 (88)	43 (100)	57 (48)
<i>tert</i> -Butyl Nitrite	1.57	30 (100)	41 (41)	43 (82)	57 (68)	88 (60)	
<i>n</i> -Amyl Nitrite	3.32	29 (72)	30 (30)	41 (100)	43 (35)	57 (54)	60 (58)
<i>iso</i> -Amyl Nitrite	2.69	29 (62)	30 (31)	41 (100)	43 (46)	57 (62)	60 (55)
2-Methylbutyl Nitrite*	2.73	30 (100)	41 (41)	43 (82)	57 (68)	88 (60)	
Cyclohexyl Nitrite*	5.67	29 (23)	41 (48)	43 (54)	55 (100)	81 (37)	83 (32)
1-Propanol	1.73	27 (26)	39 (19)	41 (82)	43 (60)	55 (28)	56 (100)
2-Propanol	1.35	27 (15)	41 (16)	43 (33)	45 (100)		
1-Butanol	2.48	27 (26)	39 (19)	41 (82)	43 (60)	55 (28)	56 (100)
2-Methyl-1-propanol	2.11	27 (31)	31 (44)	33 (55)	41 (85)	42 (79)	43 (100)
2-Methyl-2-propanol	1.94	31 (60)	33 (38)	39 (19)	41 (68)	42 (67)	43 (100)
1-Pentanol	4.35	29 (32)	31 (34)	41 (72)	42 (100)	55 (94)	70 (54)
3-Methyl-1-butanol	3.88	39 (24)	41 (64)	42 (71)	43 (56)	55 (100)	70 (62)
2-Methyl-1-butanol	3.77	29 (41)	41 (92)	55 (37)	56 (100)	57 (96)	70 (52)
Cyclohexanol	5.93	41 (21)	44 (24)	57 (100)	67 (29)	82 (48)	

\*: Synthesized

## 5. 分析法及び分析条件

1) GC/MS 装置：ガスクロマトグラフ FOCUS GC, 質量分析計 FOCUS DSQ, 以上サーモエレクトロン (株) 製, カラム：DB-5MS (0.25 mm i.d.×30 m, 膜厚 0.25 µm, Agilent Technologies, Inc.製), インジェクター温度：150°C, カラム温度：35°C (9分) →15°C/分→150°C (3分), デテクター温度 200°C, 注入量：1 µL (スプリット (スプリット比 50 : 1)), 印加電圧：70 eV,

2) NMR 装置：JNM-ECA500 (日本電子 (株) 製), 操作周波数：500MHz (<sup>1</sup>H), 125 MHz (<sup>13</sup>C), 積算回数：256回, 測定温度：25°C

3) 蛍光 X 線 装置：ZSX Primus II ( (株) リガク製)

## 結果及び考察

## 1. GC/MS 測定結果

標準品及び対応するアルコールの EI/MS の分析結果を Table 1 に示した.

ラッシュ系薬物に含まれる亜硝酸エステルは試料中ですでに一部が加水分解され, GC/MS の分析ではエステルとそれに対応するアルコールが検出されることが多い. ヘッドスペース法での分析では, 純度の高い市販の標準品でも, 分解したアルコールが多く検出された. そこで,

通常の注入法を用いた方法を若干変更して使用した. その結果, 亜硝酸エステル類はほとんど分解されずアルコールのピークはほとんど検出されなかった. しかし, 亜硝酸エチルは検出できなかった. 標準品のマススペクトルはいずれも分子イオンピークは弱かった. プロピルエステルのフラグメントイオンは  $m/z$  30 及び 43, ブチルエステルの  $m/z$  41, 43 及び 57, アミルエステルは  $m/z$  41, 43, 57 及び 60 の強度が強かった. 亜硝酸 2-メチルブチルは亜硝酸 *iso*-アミルと保持時間が近く, マススペクトルも大きな差がなかったが,  $m/z$ 60 の強度が弱かった. また対応するアルコールも同様の開裂を示した.

## 2. NMR 測定結果

標準品及び対応するアルコールの <sup>13</sup>C-NMR のケミカルシフト値を Table. 2 に示した.

亜硝酸エステルのケミカルシフト値は, 対応するアルコールと大きな差がないと考えられた. 希釈する溶媒は, 直鎖アルコールのケミカルシフト値の領域 (<sup>1</sup>H-NMR : 0.5~4ppm, <sup>13</sup>C-NMR : 5~70 ppm) に溶媒のケミカルシフト値がないことからベンゼン-*d*<sub>6</sub>を使用した.

市販されている標準品及び対応するアルコールを <sup>1</sup>H-NMR で測定したところ, 多くのケミカルシフトの範囲は

Table 2. <sup>13</sup>C-NMR Data of Alkyl Nitrite

	Chemical Shifts (ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-2-Me
Ethyl Nitrite	64.0	14.1				
<i>n</i> -Propyl Nitrite*	69.8	22.4	10.2			
<i>iso</i> -Propyl Nitrite*	72.9	21.9				
<i>n</i> -Butyl Nitrite	68.0	31.0	19.2	13.5		
<i>iso</i> -Butyl Nitrite	74.5	28.4	18.9			
<i>tert</i> -Butyl Nitrite	82.1	28.8				
<i>n</i> -Amyl Nitrite	68.3	28.8	28.2	22.5	14.0	
<i>iso</i> -Amyl Nitrite	66.7	37.6	25.0	22.2		
2-Methylbutyl Nitrite*	73.0	34.8	26.1	11.1		16.3
Cyclohexyl Nitrite*	78.1	32.4	23.9	25.4		
Ethanol	57.7	18.3				
1-Propanol	64.2	26.2	10.4			
2-Propanol	64.2	25.2				
1-Butanol	62.3	35.2	19.3	14.0		
2-Methyl-1-propanol	69.4	31.1	19.0			
2-Methyl-2-propanol	68.4	31.3				
1-Pentanol	62.6	32.8	28.3	22.8	14.2	
3-Methyl-1-butanol	60.9	42.0	24.9	22.7		
2-Methyl-1-butanol	67.7	37.7	26.1	11.5		16.3
Cyclohexanol	69.9	35.8	24.4	25.9		

\*: Synthesized

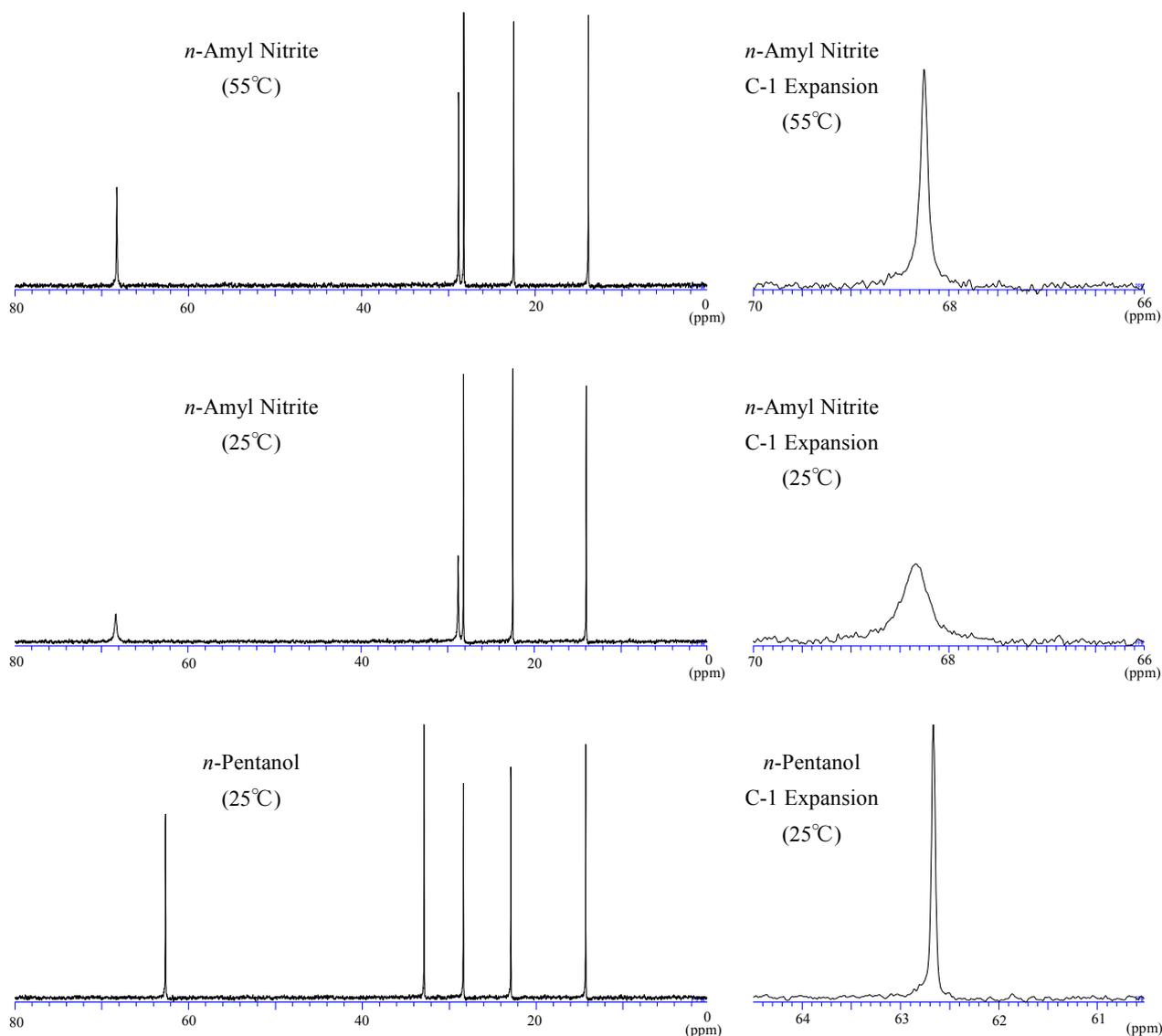
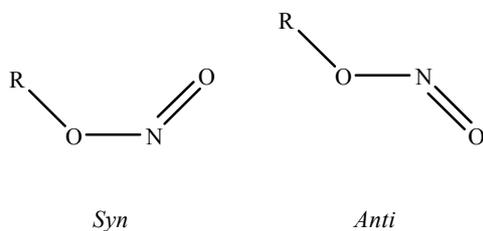
Fig. 2.  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectra of *n*-Amyl Nitrite and *n*-Pentanol

Fig. 3. Geometric Isomer of Alkyl Nitrite

0.5~2.0ppm に集中していた。

一方 $^{13}\text{C}$ -NMR で測定したところ、ケミカルシフト値は 10~85ppm に検出された。また GC/MS で分析できなかつ

た亜硝酸エチルの検出が可能であった。亜硝酸エステルのケミカルシフト値 (25°C) を対応するアルコールと比較すると、3~5 位の炭素は顕著にシフトしなかった。しかし、1 位の炭素は低磁場側に、2 位の炭素は高磁場側にシフトしていた。また、シフトした炭素シグナルはいずれも幅広くなっていた (Fig. 2)。亜硝酸エステル分子内のアルコキシル基 (-OR) とニトロシル基 (-N=O) を結合する O-N 結合は、対電子により *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 分子内の *N,N*-ジメチルアミノ基 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) とホルミル基 (-CHO) を結合する N-C 結合と同様に二重結合性を有する。すなわち、亜硝酸エステルはアルキル基とニトロシル基の酸素の方向の違いにより *syn* 体と *anti* 体の幾何異性体が存在する (Fig. 3)。文献では N-O 結合の回転エネルギーは約 10 kcal/mol であることが報告されている<sup>8)</sup>。測定温度 25°C では、DMF-*d*<sub>7</sub> の 2 つの *N*-メチル基のケミカルシ

Table 3. Contents of Alkyl Nitrites in Nitrite Inhalants

	Contents	Numbers
2003.4.	<i>iso</i> -Butyl Nitrite	11
-2004.3.	<i>iso</i> -Amyl Nitrite	1
	N.D.	1
2005.4.	<i>iso</i> -Propyl Nitrite	2
-2006.3.	<i>iso</i> -Butyl Nitrite	12
	<i>n</i> -Amyl Nitrite	1
2006.4.	<i>iso</i> -Propyl Nitrite	2
-2006.8.	<i>iso</i> -Butyl Nitrite	16
	<i>iso</i> -Butyl Nitrite + <i>n</i> -Amyl Nitrite + 2-Methylbutyl Nitrite	1



Fig. 3. Spherical Object Exists in Nitrite Inhalants



Fig. 4. Columnar Object Exists in Nitrite Inhalants

フト値 (30.1ppm 及び 35.2ppm) のように明確な差はなかったものの、幅広いシグナルは *syn* 体と *anti* 体の平均シグナルであると考えられた。亜硝酸 *n*-アミルを試料として昇温実験では、測定温度の上昇により幅広いシグナルはより鋭くなった。

実際の試料の測定は、亜硝酸エステル沸点も考慮し、昇温せずに室温に近い 25°C で測定した。模擬試料として亜硝酸 *iso*-ブチル、亜硝酸 *iso*-アミル、2-メチル-1-プロパノール及び 3-メチル-1-ブタノールの 4 種の薬品を混合したものを分析した結果、<sup>1</sup>H-NMR では各成分は相互に分離しなかった。一方 <sup>13</sup>C-NMR では、各薬品のケミカルシフト値が良好に分離した。以上のことから <sup>13</sup>C-NMR による方法は亜硝酸エステルの確認試験として有用であることが示された。

### 3. 市販製品の分析

平成 15 年 4 月から平成 18 年 8 月までに入手した市販製品の分析結果を Table 3 に示した。平成 14 年度まで東京都の分析結果<sup>4)</sup>と同様に、亜硝酸 *iso*-ブチルをもっとも多く検出した。亜硝酸 *iso*-アミルは検出事例が少なかった。

新たに検出された薬物は亜硝酸 *iso*-プロピル、亜硝酸 *n*-アミル及び亜硝酸 2-メチルブチルの 3 種であった。亜硝酸 2-メチルブチルを含む試料からは局方亜硝酸アミルのように亜硝酸 *iso*-アミルは検出されず、亜硝酸 *iso*-ブチルと亜硝酸 *n*-アミルを検出した。また、試料は対応するアルコールを含めると 6 種の薬物が混合していたことから、GC/MS 分析に加えて NMR 分析による確認が効果的であった。

### 4. 残留固形物の分析

残留固形物は一部の試料に含まれていたが、形態は 2 種に分類された。蛍光 X 線の分析結果を Table 4. に示した。

1) 球状物質 直径約 6.5mm の球状 (Fig. 3.) で、色は白色であった。1 瓶に 1 個ずつ含まれていた。蛍光 X 線分析による組成比の分析では、ほとんどがアルミニウム (約 92%) であった。球状物質は、主成分として酸化アルミニウムにより作られた脱水剤であることがわかった。

2) 円柱状物質 直径約 3mm、長さ最大約 7mm の円柱状 (Fig. 4.) で、色は白色～帯黄褐色であった。1 瓶に 1~3 個ずつ含まれ、同一ロット内でも含まれないものもあった。色調及び形状が、結晶性ゼオライトでありアルミノケイ酸塩質の結晶材料であるモレキュラーシーブに類似すると考

Table 4. Composition Ratio of Objects Exist in Nitrite Inhalants

Sample	Composition Ratio (%)							
Spherical Object	Al 92%	Si 6%						
Columnar Object	Si 35%	K 32%	Al 14%	Fe 9%	Ca 5%	P 1%		
Morecular Shieves (Reference)	Si 52%	Al 20%	Fe 10%	Ca 9%	K 2%	Na 2%	Mg 1%	P 1%

えられた。蛍光 X 線分析による円柱状物質の組成比の分析では、ケイ素約 35%、カリウム約 32%及びアルミニウム約 14%であった。一方モレキュラーシーブ（関東化学（株）製）の組成比は、ケイ素約 52%、アルミニウム約 20%であったが、カリウム値は約 2%とかなり低かった。すなわち、円柱状物質はモレキュラーシーブと含量は若干異なるものの、アルミノケイ酸塩でできた脱水剤であることが判明した。これらの残留固形物は、直接人体に影響を与えるものではないと考えられる。

### ま と め

ラッシュ系ドラッグを溶媒と混和して NMR を測定し、そのケミカルシフト値から亜硝酸エステルの同定及び確認する方法を開発した。溶媒にベンゼン- $d_6$ を使用し、 $^{13}\text{C}$ -NMR を測定した結果、模擬試料及び実試料の分析にも良好な結果を示した。 $^{13}\text{C}$ -NMR 分析は、GC/MS 分析と併用することにより、より正確な亜硝酸エステルの確認をする上で有用であることがわかった。

標準品が市販されていない数種の亜硝酸エステルは合成するとともに、GC/MS 及び NMR より確認した。

平成 15 年 4 月から平成 18 年 8 月までのデータの市販製品では、亜硝酸 *iso*-ブチルをもっとも多く検出した。亜硝酸 *iso*-アミルは検出事例が少なかった。新規に検出された薬物は亜硝酸 *iso*-プロピル、亜硝酸 *n*-アミル及び亜硝酸 2-

メチルブチルの 3 種であった。

試料中の安定化剤として加えられた残留物の材質について検討した。蛍光 X 線分析による成分分析の結果、主成分が酸化アルミニウムのものと、アルミノケイ酸塩のものが確認された。

### 文 献

- 1) 小島尚, 上村仁, 土井佳代, 他: 神奈川県衛生研究所研究報告, **27**, 48-50, 1997.
- 2) 高木敏之, 木本茂, 牧野由紀子, 他: 衛生化学, **43**, 197-201, 1997.
- 3) 宮澤法政, 小川政彦, 只木晋一, 他: 埼玉県衛生研究所報告, **33**, 70-73, 2001.
- 4) 奥本千代美, 塩田寛子, 瀬戸隆子, 他: 東京健安研七年報, **54**, 84-87, 2003.
- 5) 鈴木修, 屋敷幹雄編: 薬毒物分析実践ハンドブック, 134-139, じほう, 東京
- 6) 日本薬局方解説書編集委員会編: 第十五改正日本薬局方解説書, C-71-75, 2006, 廣川書店, 東京.
- 7) Conboy, C. B., Chauvel, Jr., J. P., Moreno, P. O., : *J. Phys. Chem.*, **90**, 4353-4358, 1986.
- 8) Atta-ur-Rahman 著: 最新 NMR, 115-121, 1988, シュプリンガー・フェアラーク東京, 東京.