

危険ドラッグから検出された薬物に関する理化学試験結果 (平成26年度)

中嶋 順一^a, 鈴木 仁^a, 牛山 慶子^a, 坂本 美穂^a, 吉田 正雄^b, 市川 瑠子^a, 高橋 美佐子^a, 鈴木 淳子^a, 齋藤 友里^a, 清水 聖子^a, 植村 望美^a, 小林 一絵^a, 内本 勝也^a, 長嶋 眞知子^a, 清水 雅子^a, 浦出 朋子^a, 守安 貴子^a, 栗田 雅行^c

平成 26 年度に行った市販危険ドラッグ製品中に検出した薬物の理化学試験結果を報告する。薬物の理化学試験は、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、必要に応じて核磁気共鳴スペクトル測定法 (NMR) 及び単結晶 X 線構造解析法にて構造解析を行った。試買及び事故苦情検体を含めた危険ドラッグ 257 検体のうち、検出された新規薬物は、総数 34 種で通称 25D-NBOMe, 25E-NBOMe, 25B-NBF, 25C-NBF, 25C-NBOH, 30C-NBOMe, α -PNP, 4F-IPV, 4-Fluoro- α -PVP piperidine analog, 4F-Octedrone, 4-Fluoro- α -POP, 4-MeO- α -PBP, 3,4-Dimethoxy- α -PHP, 5-PPDI, bk-IVP, 5-BPDI, 5-DBFPV, *N,N*-Dimethylpentyllone, 3,4-methylenedioxy- α -PHP, 2-Methoxy-4,5-methylenedioxymethcathinone, α -PBT, 2-MeO-Diphenidine, Acetyl fentanyl, THJ-2201, NM2201, FDU-PB-22, 5-Fluoro-SDB-005, 5-Fluoro-NPB-22, PX-1, 5-Fluoro-AMB, 5F-ADB, 5F-ADB-PINACA, AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA と称される薬物であった。

また規制物質は麻薬 2 種 (XLR-11, 5F-PB-22) 及び薬事法指定薬物 8 種 (NNE1 インダゾールアナログ, AB-CHMINACA, FUB-PB-22, 4-メトキシ- α -PHPP, 4-フルオロ- α -PHPP, 25I-NBOMe, 4-MeO- α -PBP, *N,N*-ジメチルペンチロン) が 24 検体より検出された。

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

はじめに

様々な化学構造を有する未規制の薬物が次々と流通する状況は、日本国内だけのことではなく世界的な問題となっている。例えば平成 27 年 6 月に、EU の薬物問題対応機関である European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) が発表した New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015) によれば、カチノン系薬物 31 種、合成カンナビノイド系薬物 30 種、その他類似薬物と分類される薬物 13 種及びフェネチルアミン系薬物 9 種等、年間 101 種類にも及ぶ新規薬物の検出が報告されている¹⁾。

東京都でも、薬物乱用による健康被害の未然防止を目指し、平成 8 年度から危険ドラッグの流通実態調査を行ってきた。一方で平成 26 年 6 月には東京・池袋で危険ドラッグ使用者が車を運転し、死傷事故を起こした衝撃的な事件が発生した。こうした社会の安定を揺るがしかねない薬物問題に適切に対応するためには、その正確な理化学試験の実施が極めて重要である。

当研究科では市販危険ドラッグ製品について、麻薬や指定薬物等の規制薬物に加え、新規の未規制薬物についても各種の理化学試験を用い、その化学構造を明らかにしている。

本報では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) を中心に、平成 26 年度に実施した危険ドラッグ製品の分析に於いて検出した新規薬物に関する理化学試験の結果を報告するものである。

実験方法

1. 試料

平成 26 年 4 月～平成 27 年 3 月に当センターに搬入された 257 検体を試料とした。これらはいずれも都内の危険ドラッグ販売店やインターネット等を通じ薬事監視員が入手したもので、それらの性状と製品数は、液体が 77 製品、粉末が 48 製品、植物片が 132 製品であった。

2. 標準品

フェネチルアミン系薬物 (Fig. 1 の 1-6), カチノン系薬物 (Fig. 2 の 7-21), その他類似薬物 (Fig. 3 の 22-23) 及び合成カンナビノイド系薬物 (Fig. 4 の 24-34) の化学構造を Fig. 1~4 に示し、またこれらの通称名, IUPAC 名等を Table 1 に記した。これらの化合物は、製品からの単離精製や合成、または Cayman Chemical 社から購入したものについて GC/EI-MS 及び核磁気共鳴スペクトル測定法 (NMR) 等のスペクトルを測定し、化学構造を確定した後標準品とした。

^{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生体影響研究科

^{c)} 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

Table 1. The Results of Newly Detected Illegal Drugs Found in the Fiscal Year 2014.

Category	Common Name	IUPAC Name	The Number of Samples Detected	The Total Number of Each categorized Compounds Detected
Phenethylamine Derivatives	25D-NBOMe (1)	2-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)- <i>N</i> -(2-methoxybenzyl)ethanamine	1	13
	25E-NBOMe (2)	2-(4-ethyl-2,5-dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(2-methoxybenzyl)ethanamine	2	
	25B-NBF (3)	2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(2-fluorobenzyl)ethanamine	1	
	25C-NBF (4)	2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(2-fluorobenzyl)ethanamine	1	
	25C-NBOH (5)	2-[(4-chloro-2,5-dimethoxyphenethylamino)methyl]phenol	2	
	30C-NBOMe (6)	2-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(3,4,5-trimethoxybenzyl)ethanamine	6	
Cathinone Derivatives	α -PNP (7)	1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)nonan-1-one	29	103
	4F-IPV (8)	1-(4-fluorophenyl)-2-(isopropylamino)pentan-1-one	3	
	4-Fluoro- α -PVP piperidine analog (9)	1-(4-fluorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)pentan-1-one	1	
	4F-Octedrone (10)	1-(4-fluorophenyl)-2-(methylamino)octan-1-one	4	
	4-Fluoro- α -POP (11)	1-(4-fluorophenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)octan-1-one	2	
	4-MeO- α -PBP (12)	1-(4-methoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one	1	
	3,4-Dimethoxy- α -PHP (13)	1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one	8	
	5-PPDI (14)	1-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one	14	
	bk-IVP (15)	1-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-yl)-2-(ethylamino)pentan-1-one	18	
	5-BPDI (16)	1-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one	5	
	5-DBFPV (17)	1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	3	
	<i>N,N</i> -Dimethylpentylone (18)	1-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl)-2-(dimethylamino)pentan-1-one	1	
	3,4-methylenedioxy- α -PHP (19)	1-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one	11	
2-Methoxy-4,5-methylenedioxy methcathinone (20)	1-(6-methoxybenzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl)-2-(methylamino)propan-1-one	1		
α -PBT (21)	2-(pyrrolidin-1-yl)-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one	2		
Other Categorized Drugs	2-MeO-Diphenidine (22)	1-[1-(2-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]piperidine	7	8
	Acetyl fentanyl (23)	<i>N</i> -(1-phenethylpiperidin-4-yl)- <i>N</i> -phenylacetamide	1	
Synthetic Cannabimimetics	THJ-2201 (24)	[1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazol-3-yl](naphthalen-1-yl)methanone	1	76
	NM2201 (25)	naphthalen-1-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	10	
	FDU-PB-22 (26)	naphthalen-1-yl 1-(4-fluorobenzyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	5	
	5-Fluoro-SDB-005 (27)	naphthalen-1-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	1	
	5-Fluoro-NPB-22 (28)	quinolin-8-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	1	
	PX-1 (29)	<i>N</i> -(1-amino-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxamide	4	
	5-Fluoro-AMB (30)	methyl 2-[1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamido]-3-methylbutanoate	11	
	5F-ADB (31)	methyl 2-[1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamido]-3,3-dimethylbutanoate	5	
	5F-ADB-PINACA (32)	<i>N</i> -(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamide	17	
	AB-CHMINACA (33)	<i>N</i> -(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(cyclohexylmethyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamide	18	
ADB-CHMINACA (34)	<i>N</i> -(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(cyclohexylmethyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamide	3		

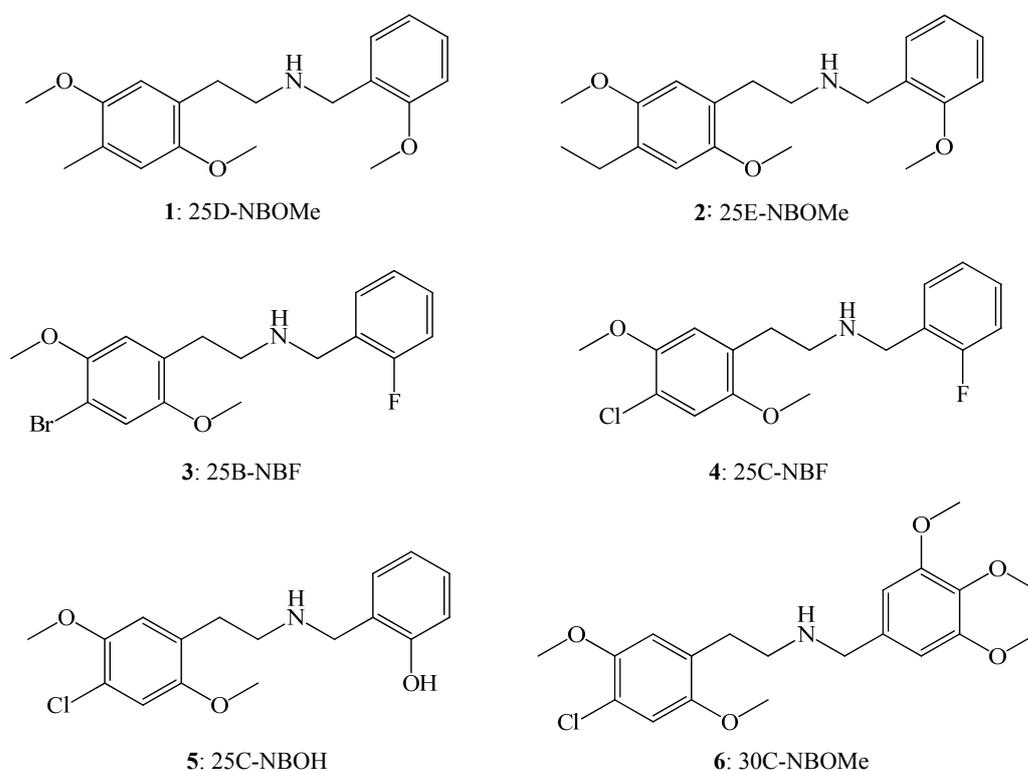


Fig. 1. Chemical Structures of Phenethylamine Derivatives (1-6)

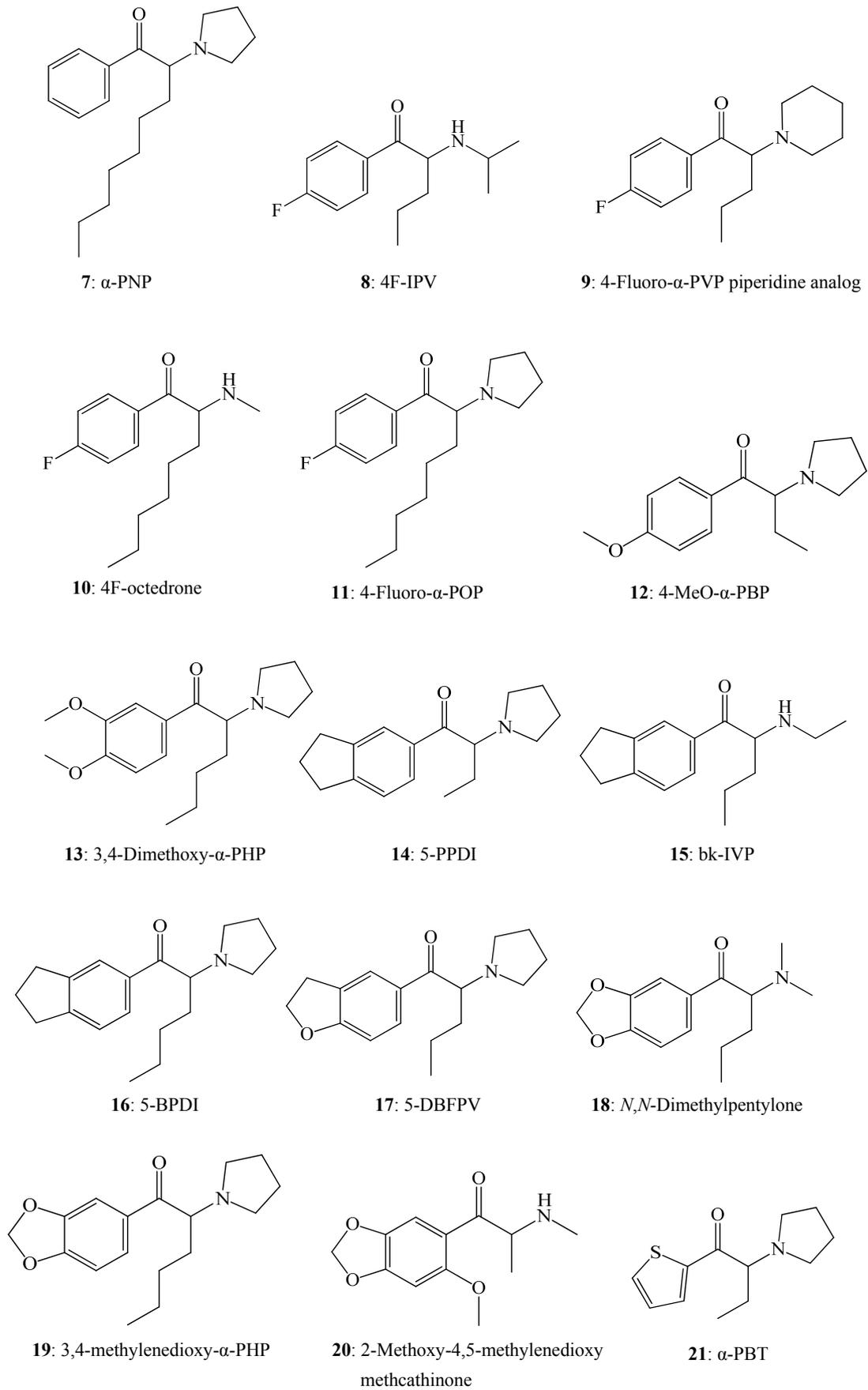
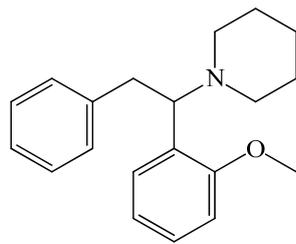
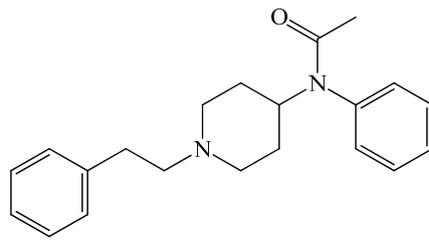
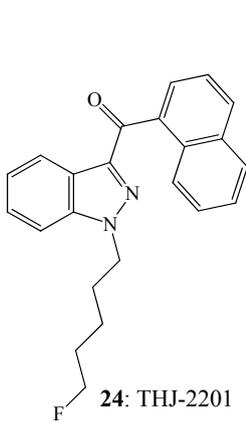
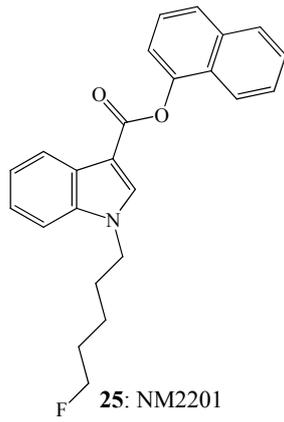
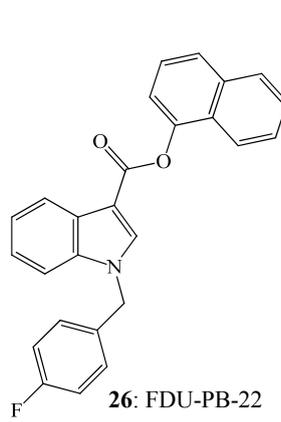
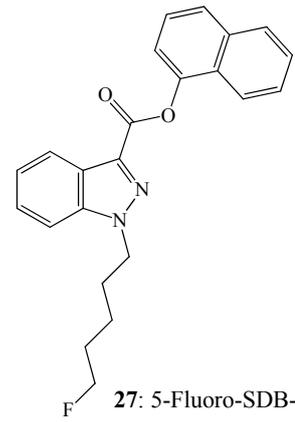
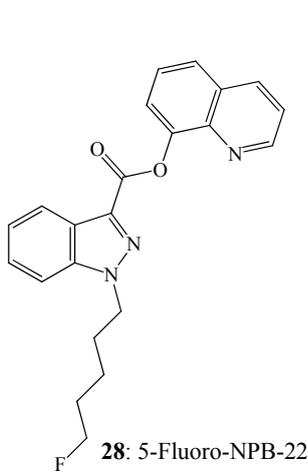
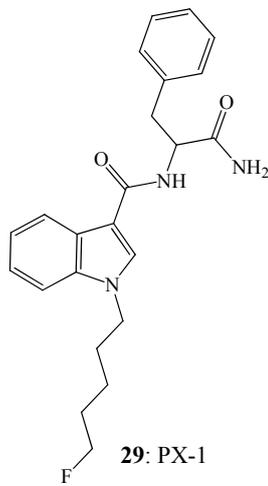
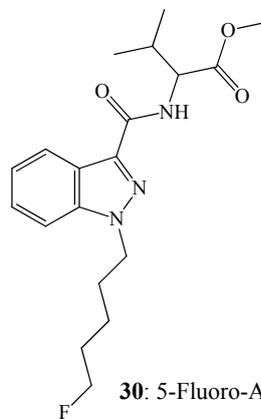
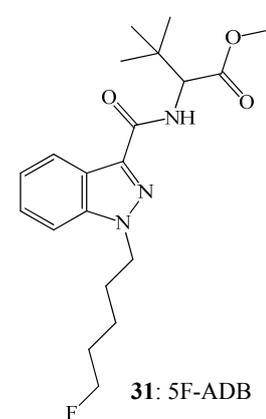
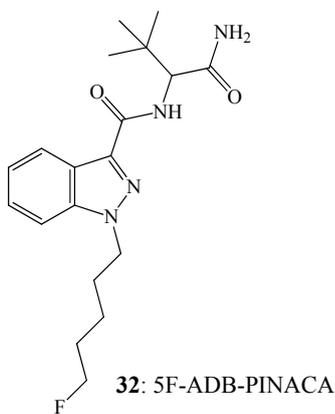
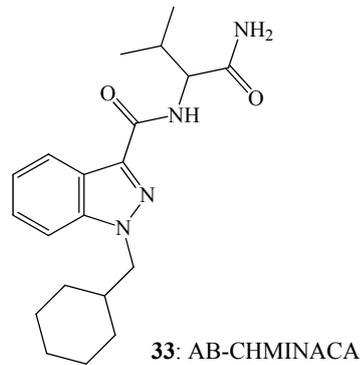
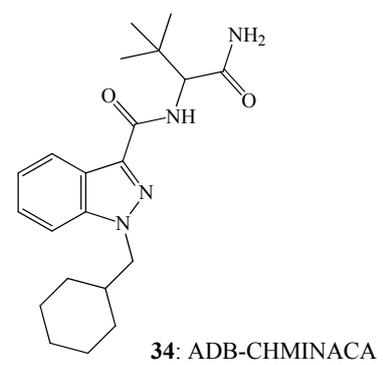


Fig. 2. Chemical Structures of Cathinone Derivatives (7-21)

**22: 2-MeO-Diphenidine****23: Acetyl fentanyl****Fig. 3. Chemical Structures of Other Categorized Drugs (22-23)****24: THJ-2201****25: NM2201****26: FDU-PB-22****27: 5-Fluoro-SDB-005****28: 5-Fluoro-NPB-22****29: PX-1****30: 5-Fluoro-AMB****31: 5F-ADB****32: 5F-ADB-PINACA****33: AB-CHMINACA****34: ADB-CHMINACA****Fig. 4. Chemical Structures of Synthetic Cannabimimetics (24-34)**

3. 試薬

NMR 溶媒として重水素化クロロホルム (和光純薬工業株式会社製) を用い, 0.1%ギ酸含有アセトニトリルは LC/MS 用, その他の試薬は HPLC 用または特級を用いた.

4. 試料溶液の調製

液体試料は, その 100 μ L に 50%メタノールまたはアセトニトリル 900 μ L 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, 0.1-0.3 mg を量り 50%メタノールまたはアセトニトリルを用いて抽出し, それぞれ LC/PDA または GC/EI-MS の試料溶液とした. 植物片試料は, 全量を取り出し, 四分法によってわけた 1/4 量 (約 0.75 g) を攪拌ボールミルチューブに採り, アセトニトリル 50 mL を正確に加え, 専用攪拌機で磨り潰し (毎分 2,000 回転, 3 分間), 遠心分離 (毎分 300 回転, 3 分間) させ, 上澄液を LC/PDA 及び GC/EI-MS 用試料溶液とした. 各試料溶液は 0.20 μ m のメンブランフィルターでろ過し, 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.

5. 分析方法

LC/PDA 及び GC/EI-MS は, いずれも既法²⁻³⁾に準じ実施した. すなわちカチノン系薬物及びその他類似薬物 (**1-23**) はリン酸酸性下ラウリル硫酸ナトリウム (SDS) を用いたイオンペア法による分析を実施した. 条件は以下のとおりである. 機器, Alliance PDA System (日本ウォーターズ株式会社製); カラム, L-column (150 mm \times 4.6 mm i.d., 粒径 5 μ m, 一般財団法人化学物質評価研究機構製); カラム温度, 40 $^{\circ}$ C; 溶離液 A, アセトニトリル/水/リン酸 (300:700:1) SDS 2.8 g/L; 溶離液 B, 同 (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 μ L; 測定波長, 200 - 400 nm; データ解析, Empower 2 (日本ウォーターズ株式会社製).

合成カンナビノイド系薬物 (**24-34**) はギ酸アンモニウム緩衝液-ギ酸含有アセトニトリルの移動相を用いて分析した. その条件は以下のとおりである. 機器, ACQUITY UPLC PDA system (日本ウォーターズ株式会社製); カラム, ACQUITY UPLC HSS T3 1.8 μ m (50 mm \times 2.1 mm i.d., (日本ウォーターズ株式会社製); カラム温度, 40 $^{\circ}$ C; 溶離液 A, 5 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.5) /アセトニトリル (95:5); 溶離液 B, 0.1% ギ酸含有アセトニトリル (LC/MS 用); グラジエント条件, 0 - 0.50 分, 溶離液 A/B = 99/1, 0.50 - 6.85 分, 同 99/1 \rightarrow 10/90, 6.85 - 8.85 分, 同 10/90 \rightarrow 0/100. ; 流量, 0.6 mL/分; 注入量, 1 μ L; 測定波長, 200 - 400 nm; データ解析, Empower 2 (同上).

GC/EI-MS は 7890A/5975C (アジレント・テクノロジー株式会社製) を用い分析した. その条件は以下のとおりである. カラム及びカラム温度, HP-5MS (30 m \times 0.25 mm

i.d., 膜厚 0.25 μ m, アジレント・テクノロジー株式会社製), 50 $^{\circ}$ C (1 分) \rightarrow 10 $^{\circ}$ C/分 \rightarrow 325 $^{\circ}$ 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) またはスプリットレス; 注入口温度, 250 $^{\circ}$ C; 注入量, 1 μ L; 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 $^{\circ}$ C; 四重極温度, 150 $^{\circ}$ C; イオン源温度, 250 $^{\circ}$ C; データ解析, ChemStation (アジレント・テクノロジー株式会社製).

薬物の構造決定は, NMR (JNM-ECA500 型, 日本電子株式会社製), 高分解能精密質量測定装置 (SYNAPT G2-Si, 日本ウォーターズ株式会社製) 及び単結晶 X-線構造解析装置 (SuperNova, リガク社製) を適宜使用し行った.

結果及び考察

1. 平成26年度薬物分析調査結果

Table 1 に平成 26 年度に検出された新規薬物の調査結果を記した. 257 検体を検査した結果, フェネチルアミン系薬物は 13 製品, カチノン系薬物は 103 製品, その他類似薬物は 8 製品, 合成カンナビノイド系薬物は 75 製品から検出された. このように様々なカテゴリーに属する薬物が市販製品から検出されるという傾向は, EMCDDA が報告している内容とほぼ一致するもので¹⁾, 欧州と同様に都内でもこれら新規薬物 (未規制薬物) の流行が続いていたと考えられる.

流通が確認された 6 種類のフェネチルアミン系薬物は, いわゆる NBOMe と称されるもので, メスカリンやエフェドリン等の古典的とされるフェネチルアミンに比べ, 催幻覚性が極めて強く, セロトニン受容体への親和性及びアゴニスト活性から, 一回あたりの使用量は μ g 単位とされ^{4,5)}, 乱用による健康被害が懸念される.

検出されたカチノン系薬物は 15 種にも及ぶことが確認され, 特に α -PNP (**7**) は 29 製品から検出された. **7** のアルキル鎖がひとつ少ない α -POP は単独使用による急性薬物中毒による死亡事例が報告されており⁶⁾, **7** も同様のヒトへの有害性が推定される.

その他類似薬物は 8 製品から検出された. これらは新たな流通の懸念があるとされる薬物群で, 特に Acetyl fentanyl (**23**) は医療用に使われる麻薬のフェンタニルのアナログであり, 過剰摂取による死亡事例も報告されている⁷⁾.

合成カンナビノイド系薬物も市販品から検出された. 特に平成 26 年 6 月に池袋で死傷事故を起こした被疑者は, 5-Fluoro-AMB (**30**) 及び AB-CHMINACA (**33**) を含有する危険ドラッグ製品を所持していたとされている⁸⁾.

なお, 現在では上記新規薬物 (**1-34**) は全て指定薬物として規制されている.

また検査した 24 検体のうち入手時に規制薬物であった麻薬 2 種 (XLR-11, 5F-PB-22) 及び指定薬物 8 種 (NNE1 インダゾールアナログ, AB-CHMINACA, FUB-PB-22, 4-メトキシ- α -PHPP, 4-フルオロ- α -PHPP, 25I-NBOMe, 4-MeO- α -PBP, *N,N*-ジメチルペンチロン) が検出された.

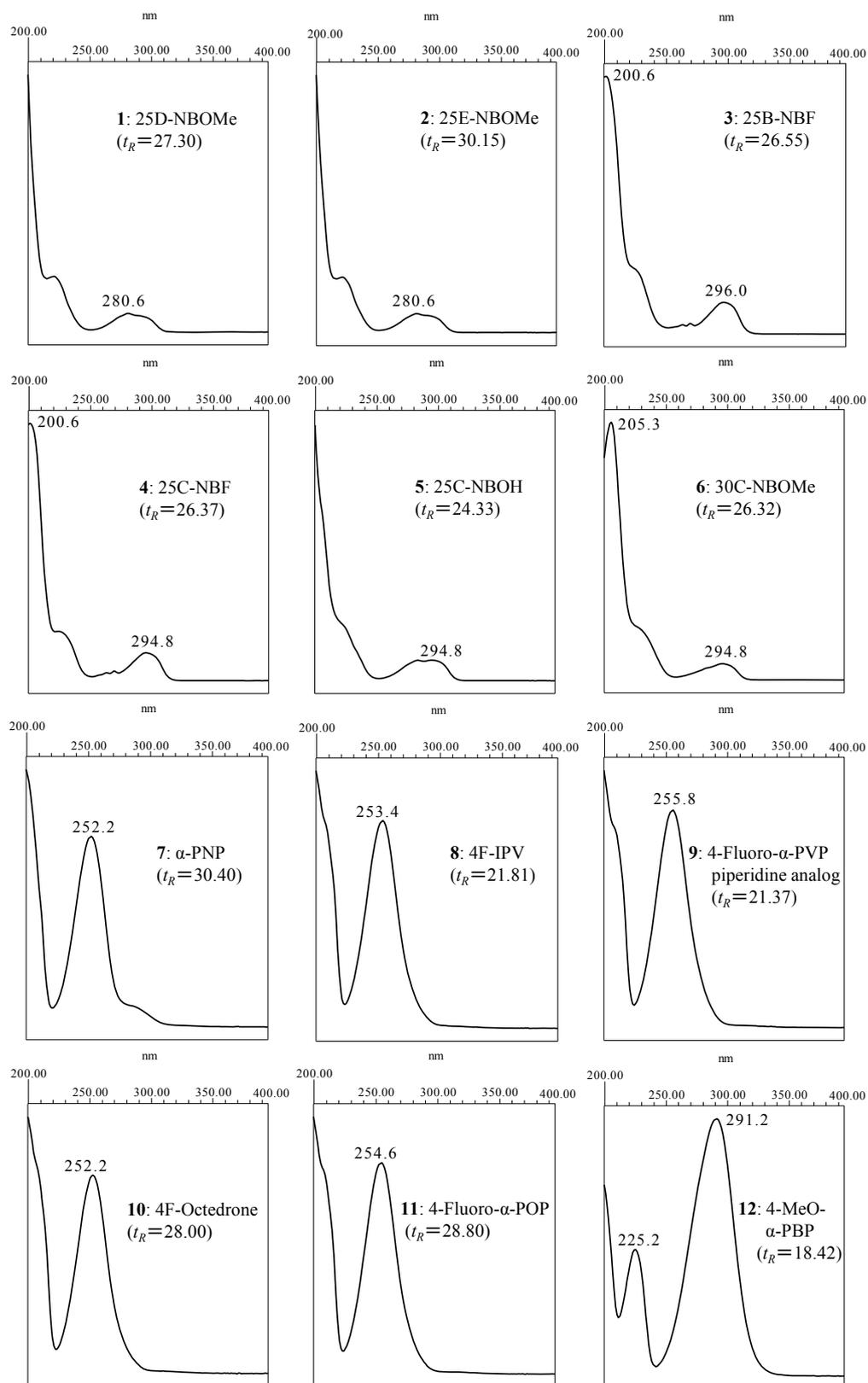


Fig. 5. Retention Times (t_R) and UV Spectra of Phenethylamine Derivatives (1-6) and Cathinone Derivatives (7-12) by LC/PDA

LC/PDA conditions: Column; *L*-column (150 mm×4.6 mm i.d. 5 μ m), Column temp.; 40 $^{\circ}$ C, Mobile phase; A [$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (300/700/1) added sodium dodecyl sulfate (SDS) 2.8 g/L], B [$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (700:300:1) added SDS 2.8 g/L], Gradient program; 0 - 10min. A/B (75/25), 10 - 30 min. A/B (10/90, linear gradient), Flow rate; 1 mL/min., Injection volume; 10 μ L, Detection; PDA detector (200 – 400 nm).

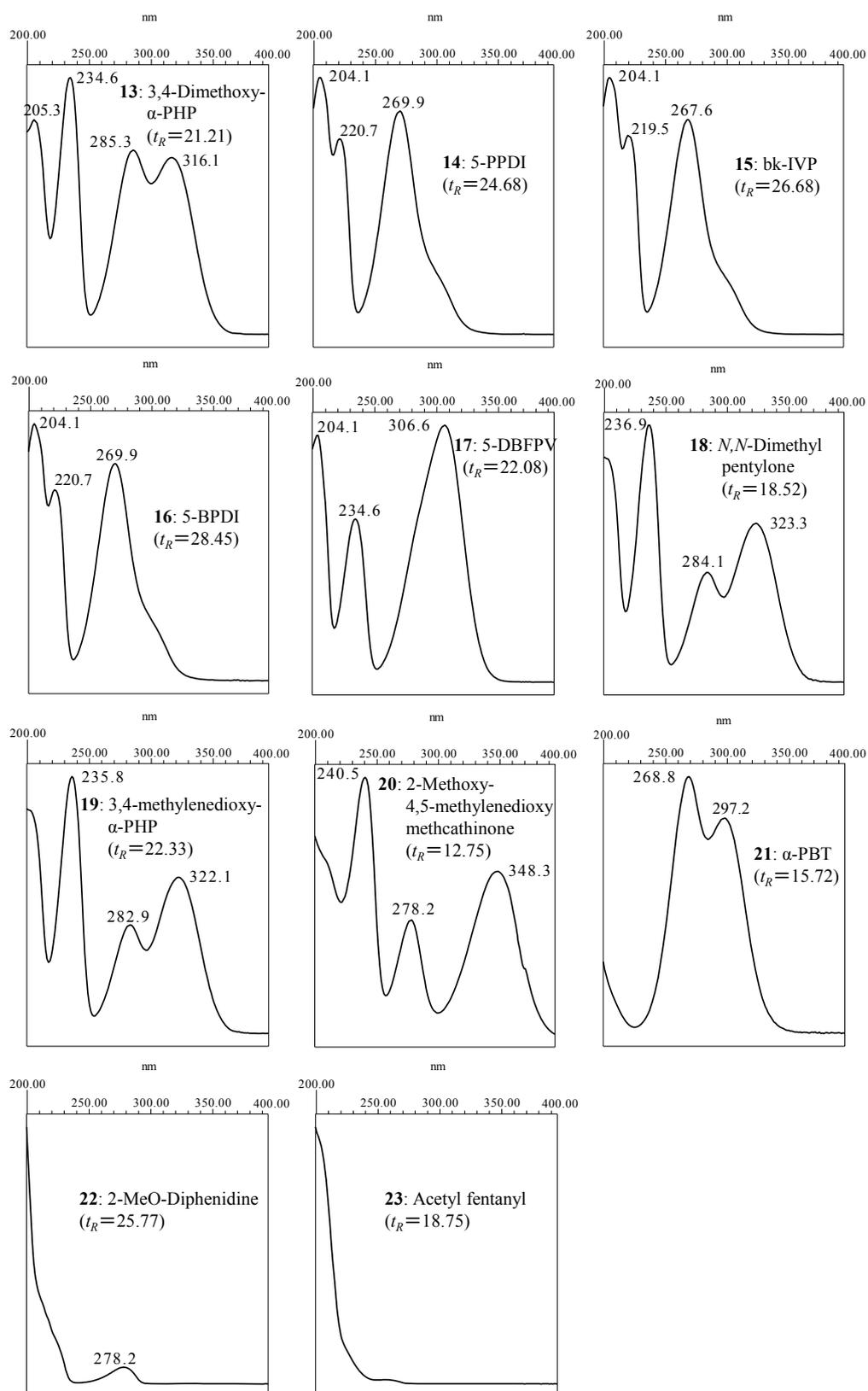


Fig. 6. Retention Times (t_R) and UV Spectra of Cathinone Derivatives (13-21) and Other Categorized Drugs (22-23) by LC/PDA

LC/PDA conditions: Column; *L*-column (150 mm×4.6 mm i.d. 5 μ m), Column temp.; 40 °C, Mobile phase; A [$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (300/700/1) added sodium dodecyl sulfate (SDS) 2.8 g/L], B [$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$ (700:300:1) added SDS 2.8 g/L], Gradient program; 0 - 10min. A/B (75/25), 10 - 30 min. A/B (10/90, linear gradient), Flow rate; 1 mL/min., Injection volume; 10 μ L, Detection; PDA detector (200 – 400 nm).

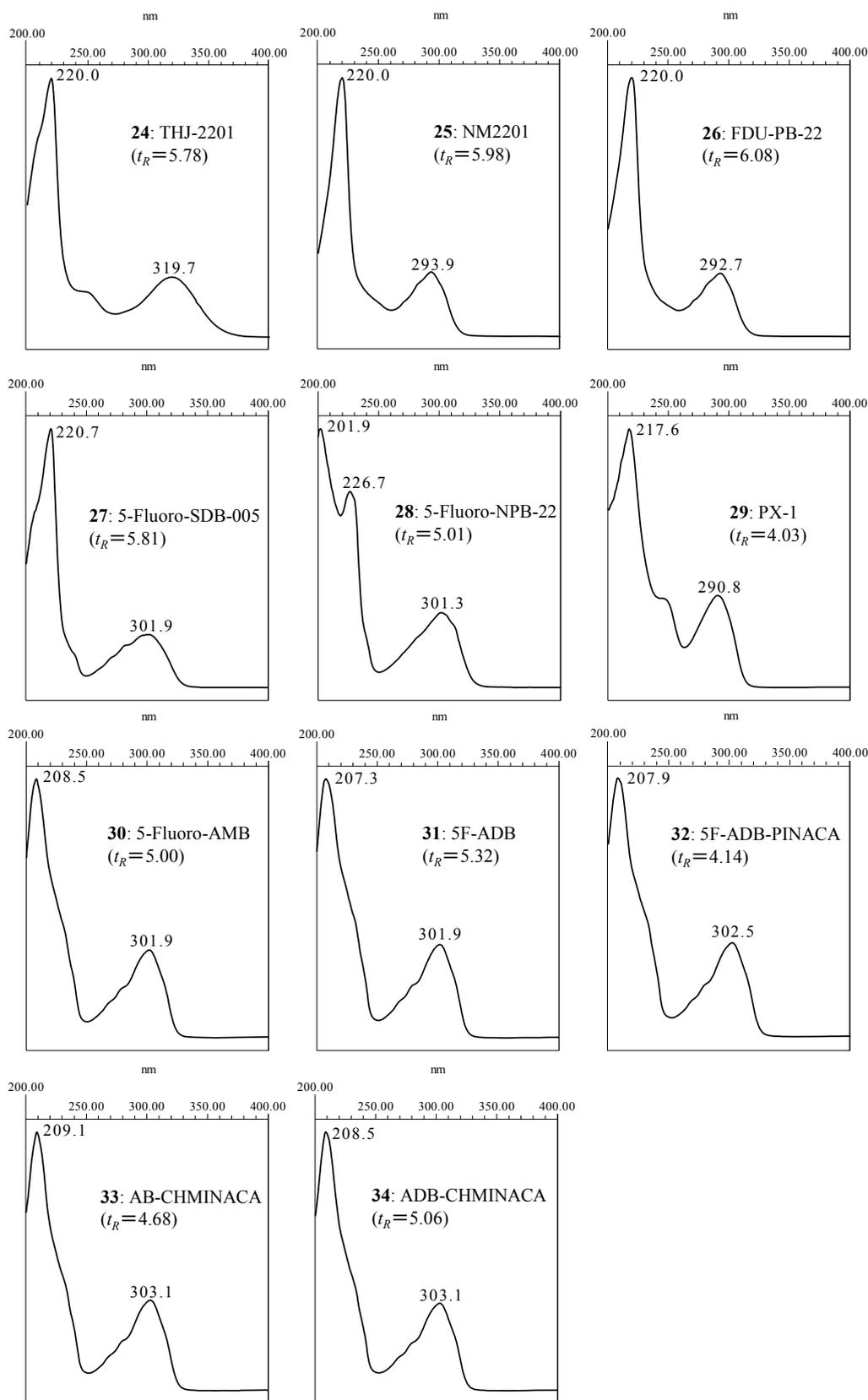


Fig. 7. Retention Times (t_R) and UV Spectra of Synthetic Cannabimimetics (24-34) by LC/PDA

LC/PDA conditions: Column; ACQUITY UPLC HSS T3 (50 mm×2.1 mm i.d., 1.8 μ m), Column temp.; 40 °C, Mobile phase; A [5 mM ammonium formate buffer (pH 3.5) in H₂O/CH₃CN (95/5)], B (0.1 % HCOOH in CH₃CN), Gradient program; 0 - 0.50 min., A/B(99/1), 0.50 - 6.85 min., A/B(10/90, linear gradient), 6.85- 8.85 min., A/B(0/100, linear gradient). Flow rate; 0.6 mL/min., Injection volume; 1 μ L, Detection; PDA detector (200 – 400 nm).

2. 平成26年度新規薬物の分析データ

(1) LC/PDA

Fig. 5 にフェネチルアミン系薬物 (1-6) とカチノン系薬物 (7-12), Fig. 6 にカチノン系薬物 (13-21) とその他類似薬物 (22-23) の保持時間と PDA スペクトルを示した。いずれの薬物もイオンペア法条件下において検出が可能であった。

PDA スペクトルを比較すると、フェネチルアミン系薬物 (1-6) は、280 nm から 296 nm 近辺に極大のスペクトルを示し、これらのパターンは酷似していた。3 及び 4 はハロゲン原子のみが異なる化合物であり、保持時間の差は 0.18 分かつ PDA スペクトルも酷似しており、LC/PDA のみでの判別は困難であった。

カチノン系薬物 (7-11) は 252 nm から 256 nm 近辺に極大のスペクトルを示すが、これに対しベンゼン環部位のメトキシ体やメチレンジオキシ体等のカチノン系薬物 (12-20) は各々特徴的なスペクトルパターンを示す。21 は、ベンゼン環の代わりにチオフェンを有するもので、その PDA スペクトルは 269 nm と 297 nm に極大を示し、他の

カチノン系薬物とはスペクトルパターンが大きく異なる特徴があった。

その他類似薬物 (22, 23) では、22 は 278 nm に極大のスペクトルを示したが、23 は特徴的な極大が確認できなかった。

Fig. 7 に合成カンナビノイド系薬物 (24-34) の保持時間と PDA スペクトルを示した。いずれの薬物も、ギ酸アンモニウム緩衝液-ギ酸含有アセトニトリルを移動相とした条件下で検出可能であった。ナフタレン骨格を有する薬物 (24-27) は、220 nm 及び 292 nm から 320 nm で極大を持つスペクトルパターンを示した。一方、28 はナフタレン骨格の代わりにキノリン骨格を有するもので 227 nm にも極大が確認された。

インドールまたはインダゾール骨格とアミド結合を有する薬物 (29-34) のうち、ベンゼン環を有する 29 は 218 nm と 291 nm に極大を示し、240 nm 付近に変曲点を有するスペクトルを示した。一方で、30-34 は 207 nm から 209 nm 及び 301 nm から 303 nm に極大を示し、これらは互いに類似するスペクトルパターンを示した。

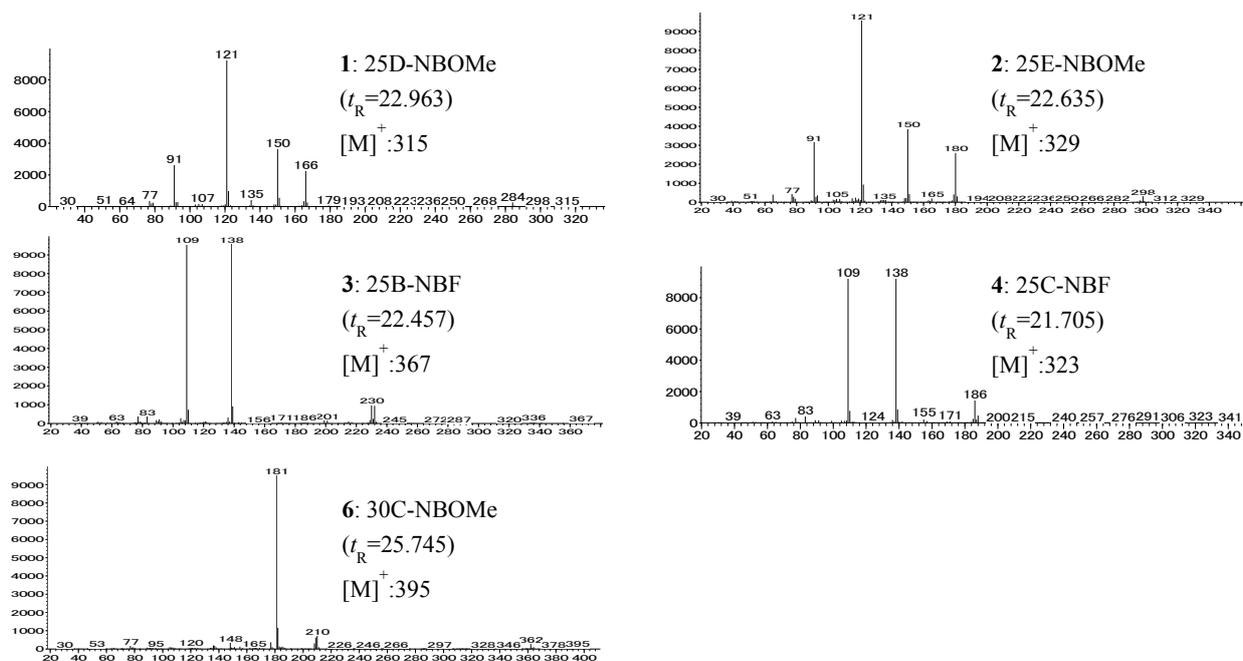


Fig. 8. Retention Times (t_R) and Electron Impact Mass Spectra of Phenethylamine Derivatives (1-4, and 6)

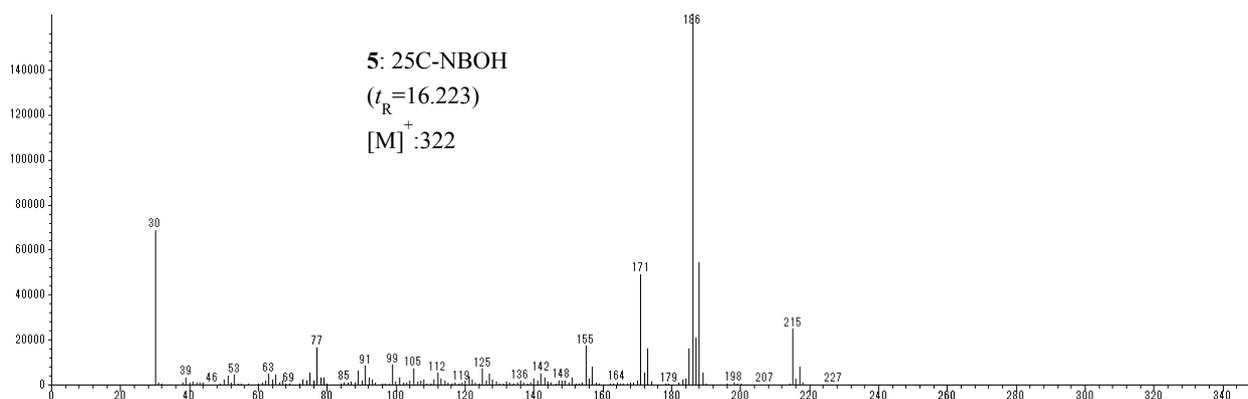
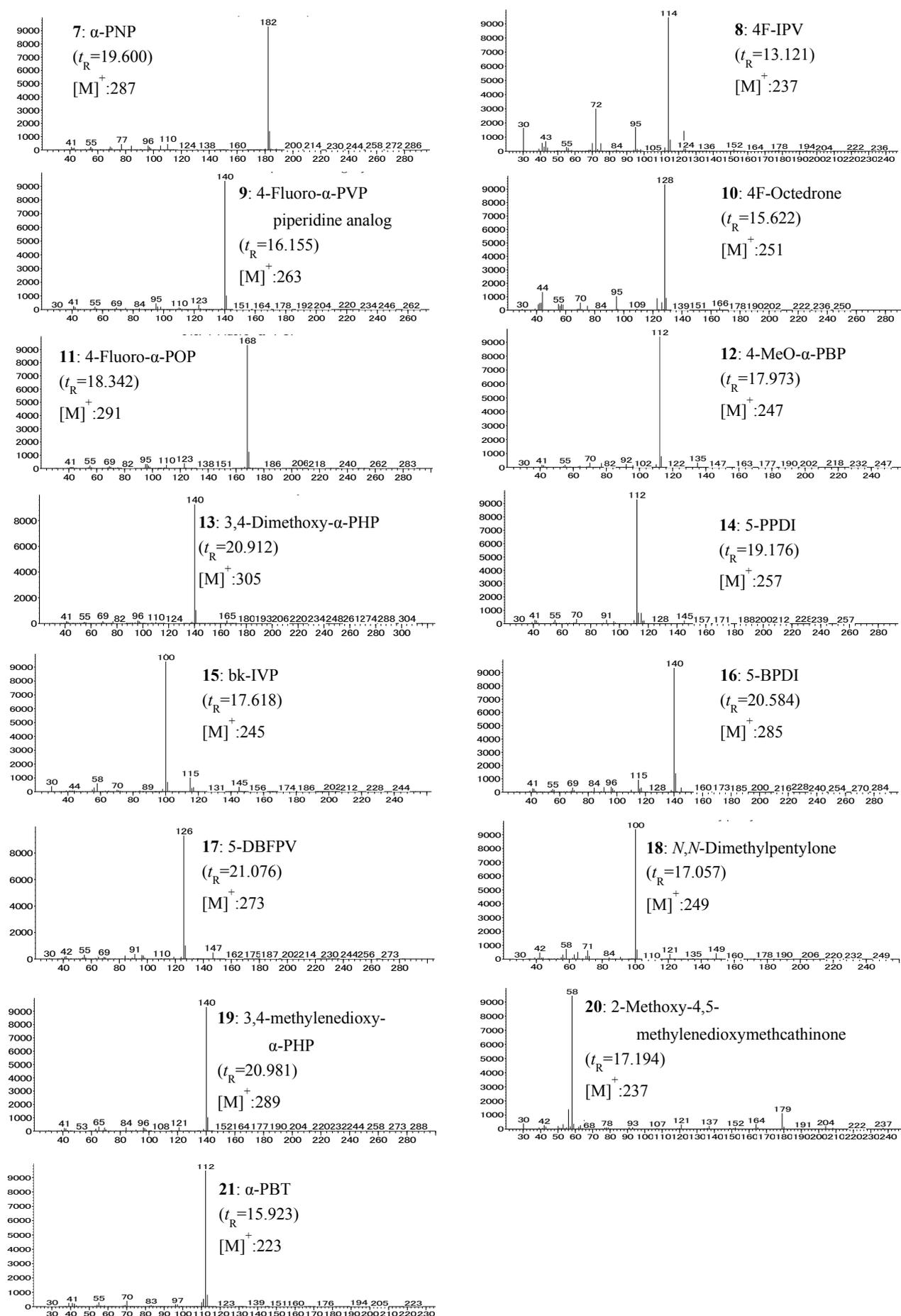


Fig. 9. Retention Time (t_R) and Electron Impact Mass Spectra of Phenethylamine Derivative 25C-NBOH (5)

Fig. 10. Retention Times (t_R) and Electron Impact Mass Spectra of Cathinone Derivatives (7-21)

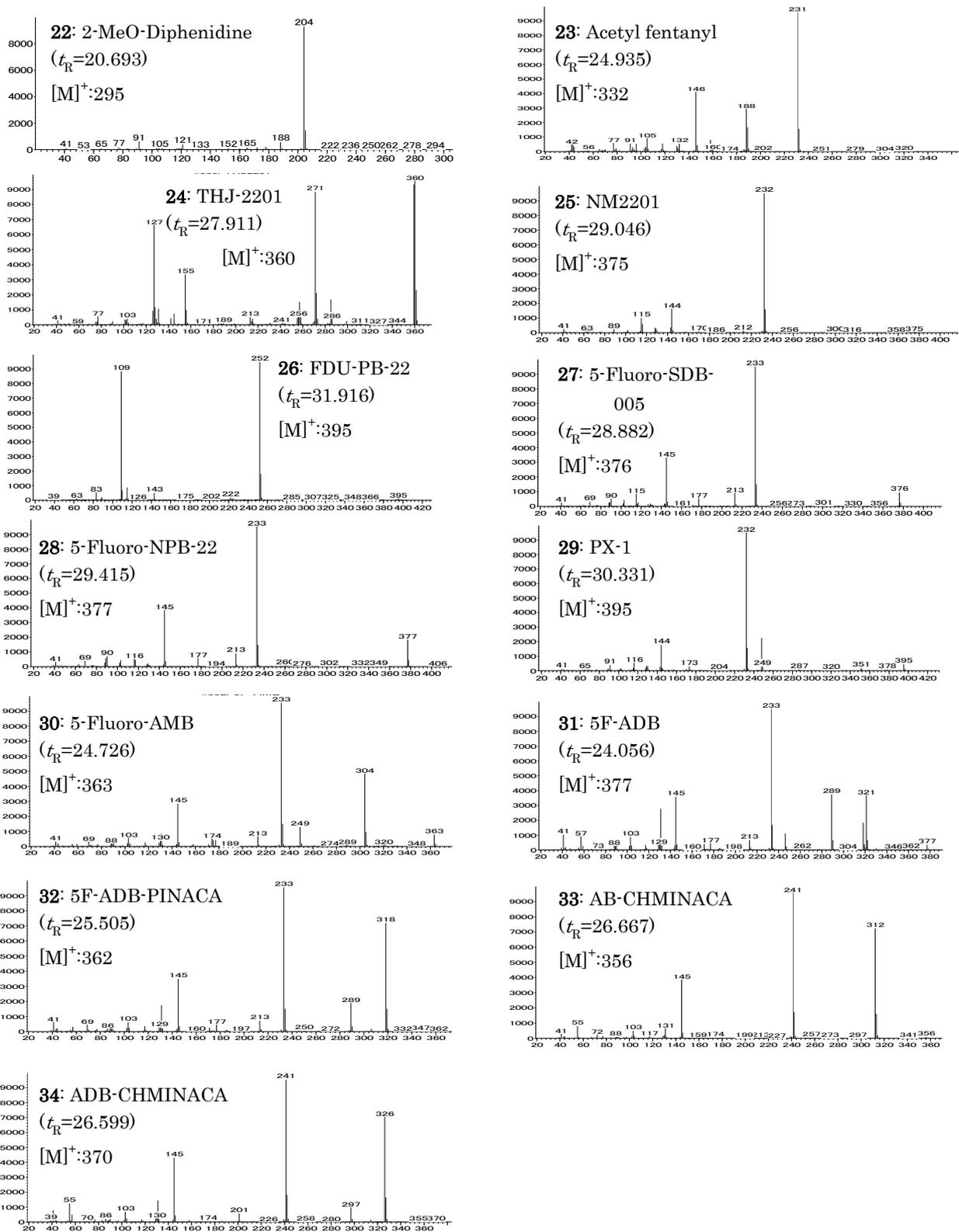


Fig. 11. Retention Times (t_R) and Electron Impact Mass Spectra of Other Categorized Drugs (22-23) and Synthetic Cannabimimetics (24-34)

(2) GC/EI-MS

新規検出薬物 (1-34) の保持時間とマススペクトルパターンを Fig. 8-11 に示した. 薬物 (1-34) はいずれも GC/EI-MS により分析可能であることが確認された. 注意すべき点として **5** は分子内に水酸基を有し, マスペク

トルは Fig. 9 に示すように既に規制薬物となっている 2C-C のそれと同一であった. このように GC/EI-MS の結果だけでは, **5** と 2C-C を誤認する懸念がある.

カチノン系薬物 (7-21) は Fig. 10 に示すように, *N*- α 位の開裂に由来する *m/z* が顕著に確認され, 合成カンナビ

ノイド系薬物 (24-34) も Fig. 11 に示すように良好に分析できることが確認された。

合成カンナビノイド系薬物 (24-34) については、EI 法ではインドールまたはインダゾール骨格とカルボニルとの結合部位で開裂が起こる。例えば m/z 232 は *n*-pentyl indole の一フッ素化体であり、 m/z 233 は *n*-pentyl indazole のフラグメントであることは、化学構造と矛盾しない。

以上の LC/PDA 及び GC/EI-MS による各薬物の分析結果は、機器に搭載したライブラリーソフトに登録し、迅速に検索照合できるシステムを構築している。これにより迅速な分析が可能な体制を整えている。

3. 単結晶X線構造解析装置による5-Fluoro-AMB (30) の構造確認

30 の単結晶 X 線構造解析装置による解析結果を Fig. 12 に示した。本化合物の分析例は既に報告されており⁹⁾、上記 LC/PDA 及び GC/EI-MS によりその存在は推定できる。しかし、規制薬物数の激増や化学構造が複雑化するに伴い、構造異性体を含め、化学構造を誤認することなく判別するためには、より慎重を期す必要が高まっている。こうした中であっては可能な限り製品から単離精製を実施し、複数の機器分析手法により構造を確認することが重要である。そこで 30 を含むとされる製品について、分取 LC により精製したところ、油状で濃緑色の分画を得た。これを遮光下、12℃にて静置すると固体となり、偏向フィルター付拡大鏡でその状態を確認したところ、固体は結晶が層状に重なった状態であることが判明した。そこで、単結晶 X 線構造解析装置に適用可能な微小結晶を選別し、分析したところ、空間群 $P2_12_12$, $Z = 4$ を与え、Fig. 12 に示すように 30 の化学構造であることが確認できた。近年の単結晶 X 線構造解析装置の技術向上は著しく、これに加え分取 LC による純度の高い薬物が効率良く精製でき、単結晶が取得できれば、未規制薬物の構造解析において飛躍的な発展が期待される。

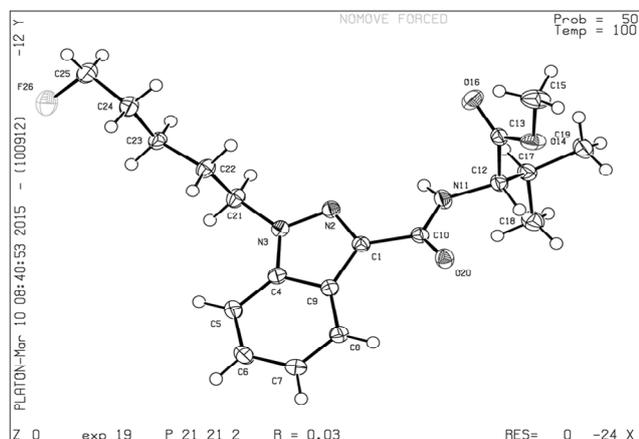


Fig. 12. Structure of 5-Fluoro-AMB (30) Confirmed by Xray Crystallographic Analysis

ま と め

1. 平成 26 年度に搬入された 257 検体のうち、検出された新規検出薬物は 34 種、規制薬物は麻薬 2 種及び指定薬物 8 種が 24 検体より検出された。
2. 新規薬物は理化学試験によりその化学構造を確認すると同時に、LC/PDA, GC/EI-MS を中心としたライブラリーに登録し、更なる充実を図った。
3. 分取 LC を駆使した単離精製に続き、単結晶が得られれば、単結晶 X 線構造解析装置により化学構造が導出できる。このことは、今後の試験検査において極めて有用な手法であることが検証された。

文 献

- 1) New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015) <http://www.emcdda.europa.eu/publications/2015/new-psychoactive-substances> (2015 年 8 月 30 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: 東京健安研七報, **64**, 11-30, 2013.
- 3) 中嶋順一, 鈴木 仁, 吉田正雄, 他: 東京健安研七報, **64**, 49-59, 2013.
- 4) 25I - NBOMe Critical Review Report Agenda item 4.19 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_19_review.pdf ((2015 年 8 月 17 日現在, なお本 URL は変更または抹消の可能性がある)
- 5) Martin Hansen, Karina Phonekeo, James S. Paine, *et al.*: *ACS Chem. Neurosci*, **5**, 243-249, 2014.
- 6) Hasegawa K, Wurita A, Minakata K., *et al.*: *Forensic Toxicol.*, **32**, 243-250, 2014.
- 7) Mercado-Crespo MC, Sumner SA, Spelke MB, *et al.*: *CDC. June*, **24**, 531, 2014.
- 8) 2014 年 7 月 31 日薬事・食品衛生審議会指定薬物部会議事録 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000060459.html> (2015 年 8 月 17 日現在, なお本 URL は変更または抹消の可能性がある)
- 9) Hasegawa K, Wurita A, Minakata K., *et al.*: *Forensic Toxicol.*, **33**, 45-53, 2015.

Analytical Results of Drug Compounds Found in Dangerous Drugs Purchased in Fiscal Year 2014

Jun'ichi NAKAJIMA^a, Jin SUZUKI^a, Keiko USHIYAMA^a, Miho SAKAMOTO^a, Masao YOSHIDA^b, Yoko ICHIKAWA^a,
Misako TAKAHASHI^a, Atsuko SUZUKI^a, Yuri SAITO^a, Seiko SHIMIZU^a, Nozomi UEMURA^a, Kazue KOBAYASHI^a,
Katsuya UCHIMOTO^a, Machiko NAGASHIMA^a, Masako SHIMIZU^a, Tomoko URADE^a,
Takako MORIYASU^a and Masayuki KURITA^a

We analyzed drug products obtained in the Tokyo area during fiscal year 2014. The chemical structure of each compound was identified by a combination of liquid chromatography/photodiode array, gas chromatography/electron ionization-mass spectrometry, nuclear magnetic resonance, and X-ray crystallographic analyses. In 257 dangerous drug products, 34 new compounds, eight substances designated as *shitei yakubutsu*, and two narcotic substances were detected. The 34 newly detected compounds were as follows: 25D-NBOMe, 25E-NBOMe, 25B-NBF, 25C-NBF, 25C-NBOH, 30C-NBOM, α -PNP, 4F-IPV, 4-Fluoro- α -PVP piperidine analog, 4F-Octedrone, 4-Fluoro- α -POP, 4-MeO- α -PBP, 3,4-Dimethoxy- α -PHP, 5-PPDI, bk-IVP, 5-BPDI, 5-DBFPV, *N, N*-Dimethylpentylone, 3,4-methylenedioxy- α -PHP, 2-Methoxy-4,5-methylenedioxy methcathinone, α -PBT, 2-MeO-Diphenidine, Acetyl fentanyl, THJ-2201, NM2201, FDU-PB-22, 5-Fluoro-SDB-005, 5-Fluoro-NPB-22, PX-1, 5-Fluoro-AMB, 5F-ADB, 5F-ADB-PINACA, AB-CHMINACA, and ADB-CHMINACA. The eight designated substances were: NNE1 indazole analog, AB-CHMINACA, FUB-PB-22, 4-Methoxy- α -PHPP, 4-Fluoro- α -PHPP, 25I-NBOMe, 4-MeO- α -PBP, and *N, N*-Dimethylpentylone, and the two narcotic substances were XLR-11 and 5F-PB-22.

To prevent abuse of the newly detected drug compounds, it is important to rapidly and precisely identify their chemical structure. The analytical results presented in this report may be useful in reinforcing regulations.

Keywords: Dangerous drug, designated substance by the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products including Pharmaceuticals and Medical Devices, LC/PDA, GC/EI-MS

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