

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29年度）

佐伯 祐樹^a, 坂本 美穂^a, 中嶋 順一^a, 鈴木 淳子^a, 齋藤 友里^a, 鈴木 郁雄^a,
清水 聖子^a, 寺岡 大輔^a, 田中 一絵^a, 茂木 友里^a, 長嶋 眞知子^a, 高橋 美佐子^a, 浦出 朋子^a,
鈴木 仁^a, 猪又 明子^b, 守安 貴子^b

平成29年度に行った市販危険ドラッグ製品中に検出した薬物及び医薬品成分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、必要に応じて高分解能精密質量測定法（HR-MS）、核磁気共鳴スペクトル測定法（NMR）及び単結晶X線構造解析法により構造解析を行った。危険ドラッグ133製品のうち、29製品から薬物及び医薬品成分を検出した。新たに検出した薬物は2種であり、構造解析の結果、25I-NBOH及び4-Methoxy- α -POPであった。また、規制薬物では指定薬物を18種、医薬品成分を5種検出した。新たに検出した医薬品成分はプロピオンであった。

キーワード：危険ドラッグ、指定薬物、LC/PDA、GC/EI-MS、25I-NBOH、4-Methoxy- α -POP、プロピオン

はじめに

東京都健康安全研究センターでは、薬物乱用による健康被害の未然防止を目的として、平成8年度から福祉保健局健康安全部薬務課と共同で危険ドラッグの流通実態調査を行っている。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」を施行し、「知事指定薬物」を指定することで危険ドラッグの取締りを行ってきた。また、厚生労働省は平成19年4月に「薬事法（現医薬品医療機器等法）」を改正し、「大臣指定薬物」の指定により全国的な取締りを進めてきた。

平成26年に危険ドラッグ使用者が凄惨な自動車事故を起こした事件を契機に、危険ドラッグの取締りが全国的に強化され、平成27年7月には全国の危険ドラッグ販売店舗数はゼロとなったり。その一方で、インターネットを介した危険ドラッグの流通は依然として続いており、近年では、向精神薬類似構造を有する薬物の検出が問題となっている^{2,3)}。

本報では、平成29年度に行った危険ドラッグ133製品の薬物分析調査結果と新規検出薬物及び新規検出医薬品成分の理化学試験結果について報告する。特に、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）及び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）の分析データを中心にまとめた。

実験方法

1. 試料

平成29年4月から平成30年3月に当センターに搬入された133製品を試料とした。これらは薬事監視員がインターネットを通じて入手した。

検体の内訳は液体99製品、粉末15製品、紙片2製品、植物片17製品であった。

2. 標準品

市販品は主にCayman Chemical社製を使用し、和光純薬工業株式会社（現：富士フィルム和光純薬株式会社）製、Tronto Research Chemicals社製、Tocris Bioscience社製、ナカライテスク株式会社製も合わせて使用した。入手が困難なものは製品から単離精製を行った後、核磁気共鳴スペクトル測定法（NMR）や単結晶X線構造解析法等により構造決定したものを用いた。

3. 試薬

NMR溶媒はCambridge Isotope Laboratories, Inc.製クロロホルム-*d*₁、ジメチルスルホキシド-*d*₆またはメタノール-*d*₄を用いた。0.1%ギ酸含有アセトニトリルはLC/MS用、メタノール及びアセトニトリルはHPLC用、その他の試薬は特級を用いた。

4. 試料溶液の調製

液体試料は、100 μ Lを取り50%メタノール900 μ Lを加え、LC/PDA用試料溶液とした。また、試料50 μ Lを取りアセトニトリル950 μ Lを加え、GC/EI-MS用試料溶液とした。

粉末試料は、約1 mgを量り50%メタノールを加え抽出し、LC/PDA用試料溶液とした。また、試料約1 mgを量りアセトニトリルを加え抽出し、GC/EI-MS用試料溶液とした。

紙片試料は、製品の1片分を切り取り、アセトニトリル1 mLを加え抽出し、LC/PDA及びGC/EI-MS用試料溶液とした。

^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

Table 1. The Results of Detected Psychoactive Substances and Pharmaceutical Substances Found in April 2017 - March 2018.

Category	Common Name	IUPAC Name	The Number of Sample Detected
Phenethylamine Derivatives	25I-NBOH ¹⁾	2-[(4-iodo-2,5-dimethoxyphenethylamino)methyl]phenol	2
Cathinone Derivatives	4-Fluoro- α -PVP	1-(4-fluorophenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	3
	α -PHPP	1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-one	4
	4-Methoxy- α -POP ¹⁾	1-(4-methoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)octan-1-one	1
	4-Methyl- α -ethylaminopentiofenone	2-(ethylamino)-1-(4-methylphenyl)pentan-1-one	2
Synthetic Cannabimimetics	5F-ADB-PINACA	<i>N</i> -(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamide	3
	5-Fluoro-AB-PINACA	<i>N</i> -(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamide	3
	FUB-PB-22	quinolin-8-yl 1-(4-fluorobenzyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	4
	FDU-PB-22	naphthalen-1-yl 1-(4-fluorobenzyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	6
	AB-CHMINACA	<i>N</i> -(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(cyclohexylmethyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamide	1
	NM2201	naphthalen-1-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	1
Other Categorized Drugs	5-Fluoro-NPB-22	quinolin-8-yl 1-(5-fluoropentyl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylate	1
	5-Fluoro-MN-18	1-(5-fluoropentyl)- <i>N</i> -(naphthalen-1-yl)-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxamide	1
	2-FPM	2-(2-fluorophenyl)-3-methylmorpholine	3
	3-FPM	2-(3-fluorophenyl)-3-methylmorpholine	4
	4-FPM	2-(4-fluorophenyl)-3-methylmorpholine	2
Pharmaceutical Substances	2-Fluorodeschloroketamine	2-(2-fluorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone	1
	Modafinil	2-[[bis(4-fluorophenyl)methyl]sulfonyl]- <i>N</i> -methylacetamide	1
	Diphenidine	1-(1,2-diphenylethyl)piperidine	2
Pharmaceutical Substances	1,4-BD	1,4-butanediol	3
	GBL	dihydro-2(3 <i>H</i>)-furanone	4
	Nicotine	(<i>S</i>)-3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)pyridine	2
	Sibutramine	1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]- <i>N,N</i> ,3-trimethylbutan-1-amine	1
	Bupropion ²⁾	2-(<i>tert</i> -butylamino)-1-(3-chlorophenyl)propan-1-one	2

1) Newly detected psychoactive substances found in April 2017 - March 2018.

2) Newly detected pharmaceutical substance found in April 2017 - March 2018.

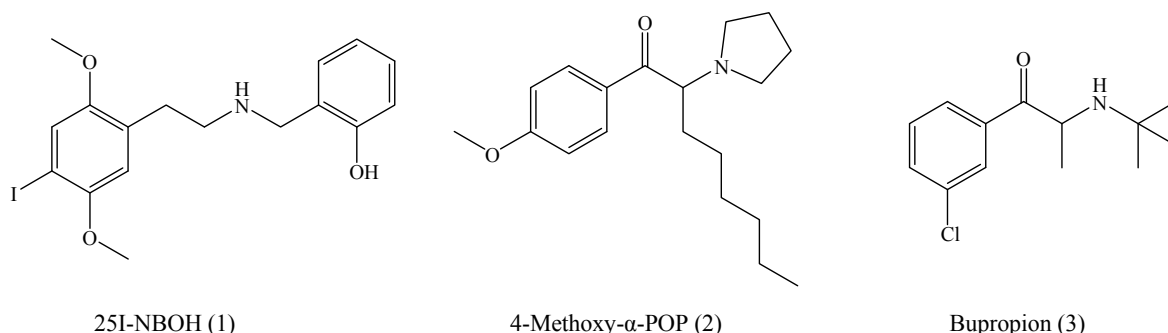


Fig. 1. Chemical Structures of 25I-NBOH (1), 4-Methoxy- α -POP (2), and Bupropion (3)

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量を攪拌ボールミルチューブにとり、アセトニトリル50 mLを正確に加え、専用攪拌機（チューブドライブVT-1、アズワン株式会社製）で3分間すり潰し、遠心分離（毎分300回転、3分間）し、上澄液をLC/PDA及びGC/EI-MS用試料溶液とした。

各試料溶液は使用する分析機器の感度に合わせて適宜希釈し、メンブランフィルターでろ過して使用した。

5. 分析方法

薬物のスクリーニング分析は既報³⁾に従い、LC/PDA及びGC/EI-MSにより行った。

医薬品成分であるGBLの分析は既報⁴⁾に準じLC/PDAにより行った。

新規検出薬物の構造解析は、高分解能精密質量測定法

(HR-MS)、NMR及び単結晶X線構造解析法を適宜行い、分析装置はそれぞれ、SYNAPT G2-Si（ウォータース株式会社製）、AVANCE III HD 600 MHz（ブルカー・バイオスピン株式会社製）及びSuper Nova（株式会社リガク製）を使用した。

結果及び考察

1. 平成29年度薬物分析調査結果

ケミカル系及び植物系危険ドラッグ133製品を分析した結果、29製品から薬物及び医薬品成分を検出した。新規検出薬物2種を3製品から検出したほか、医薬品医療機器等法指定薬物18種を23製品、医薬品成分5種を8製品から検出した。複数の薬物及び医薬品成分を検出した製品もあった。

Table 1に平成29年度に検出した薬物及び医薬品成分の調査結果を示した。また、Fig. 1に新規検出薬物及び新規

検出医薬品成分の構造式を示した。

新規検出薬物はフェネチルアミン系薬物の25I-NBOH

(1) 及びカチノン系薬物の4-Methoxy- α -POP (2) であった。25I-NBOHは平成30年6月に指定薬物として新たに規制された。4-Methoxy- α -POPは平成26年9月に指定薬物に個別指定された後、平成27年5月に包括指定薬物となった薬物であるが、当センターでは今回初めて製品から検出された。

規制薬物は、指定薬物18種 (4-Fluoro- α -PVP, α -PHPP, 4-Methoxy- α -POP, 4-Methyl- α -ethylaminopentiphenone, 5F-ADB-PINACA, 5-Fluoro-AB-PINACA, FUB-PB-22, FDU-PB-22, AB-CHMINACA, NM2201, 5-Fluoro-NPB-22, 5-Fluoro-MN-18, 2-FPM, 3-FPM, 4-FPM, 2-Fluorodeschloroketamine, Modafinidz, Diphenidine) が検出され、カチノン系薬物が4種、合成カンナビノイドが8種、その他の薬物が6種であった。検出当時指定薬物であったAB-CHMINACAは、平成30年7月に麻薬に指定された。

平成29年度に検出されたカチノン系薬物及び合成カンナビノイドは、4-Methoxy- α -POPを除き、すべて平成26年度以前に当センターで検出された薬物であった。これらの薬物は指定薬物に指定された後、製品からほとんど検出されなくなったが、4-Methyl- α -ethylaminopentiphenone, 4-Fluoro- α -PVP, FUB-PB-22は平成28年度から再び検出されるようになった。カチノン系薬物及び合成カンナビノイドは、過去に流通した薬物が近年再び検出される傾向にあり、今後もその動向を注視する必要がある。

その他の薬物は、麻薬に指定されているケタミン及びフェンシクリジンの構造類似体や、向精神薬のフェンメトラジン及びモダフィニルの構造類似体などが確認された。特に、平成27年度に新規に検出されたフェンメトラジン構造類似体である2-FPM, 3-FPM及び4-FPMは、計6製品から検出され、依然としてその流通が確認された。FPMについては、3種の位置異性体全てが検出された製品や、4-FPMとModafinidzが検出された製品など、複数の指定薬物を検出した製品もあった。その他の薬物については、いずれも平成27年度以降に当センターで検出された成分であり、指定薬物に指定された後も引き続いて検出される傾向にあるため、今後も注意が必要である。

医薬品成分は、平成28年度に引き続いて1,4-BD及びGBLを計7製品から検出したほか、ニコチンを2製品、シブトラミンを1製品、またブプロピオン (3) を2製品から検出した。カチノン構造を有するブプロピオンは今回新規に検出された医薬品成分である。

2. 平成29年度新規検出薬物の分析データ

Fig. 2に新規検出薬物及び新規検出医薬品成分のLC/PDAの保持時間及びUVスペクトル, Fig. 3にGC/EI-MSの保持

時間及びEI-MSスペクトルを示した。

1) 25I-NBOH

25I-NBOH (1) は、フェネチルアミン系薬物であり、麻薬に指定されている2C-Iの*N*-*o*-ヒドロキシベンジル誘導体である。催幻覚作用を有し、その一部が指定薬物として規制されている、いわゆるNBOMe系と称される薬物 (NBOMe系薬物) に類似した構造を有している。

25I-NBOHは紙片2製品から検出された。当センターに搬入された製品は切り取り線で切り離し可能な数枚つづりになっているもので、1枚の寸法は約6 mm四方であった。photo. 1に示すように、カラフルな色調を有する製品のほか、薬物の構造式や文字が印字されている製品も確認されている。NBOMe系薬物は催幻覚作用が強く、1回あたりの使用量が μ g単位とされており、これまでに紙片製品の流通が報告されている⁵⁾。今回当センターに搬入された紙片製品からは1枚当たり約80 μ gの25I-NBOHが検出され、製品の形状及び薬物含有量についてNBOMe系薬物と同様の傾向を示した。

25I-NBOHのUVスペクトルは、平成26年度に検出されたNBOMe系薬物に類似するスペクトルパターンを示した⁶⁾。極大吸収波長は299 nm近辺であり、25I-NBOHのヨウ素原子が塩素原子に置き換わった25C-NBOHのスペクトルパターンとも類似していたが、295 nm近辺に極大吸収を示す25C-NBOHに比べて長波長側にシフトしていた⁶⁾。一方、25I-NBOHのフェノール性水酸基がメトキシ基に置き換わった25I-NBOMeのUVスペクトルと比較すると、25I-NBOMeでは極大吸収が298 nm近辺であり、スペクトルパターンが酷似していた⁷⁾。

GC/EI-MSにおけるマススペクトルは、2C-Iのマススペクトルと一致する結果となった⁸⁾。フェネチルアミン系薬物の*N*-*o*-ヒドロキシベンジル誘導体は、GC/EI-MSにおいて注入口で分解され、その母体となるフェネチルアミン系薬物が検出されることが知られている⁹⁾。GC/EI-MSの結果のみでは25I-NBOHと2C-Iを誤認する懸念があるため、注意が必要である。

2) 4-Methoxy- α -POP

4-Methoxy- α -POP (2) は、包括指定薬物として規制されているカチノン系薬物であり、植物片1製品から検出された。同製品からは4-Methoxy- α -POPのほか、指定薬物として規制されている合成カンナビノイドの5-Fluoro-AB-PINACA及びFUB-PB-22が検出された。また、8-キノリノールや*p*-メトキシ安息香酸といった、上記に示した薬物の部分構造を有する成分がGC/EI-MSスペクトルライブラリーでヒットした。これまでも、FUB-PB-22を含む製品において8-キノリノールが検出された事例が報告されている¹⁰⁾。

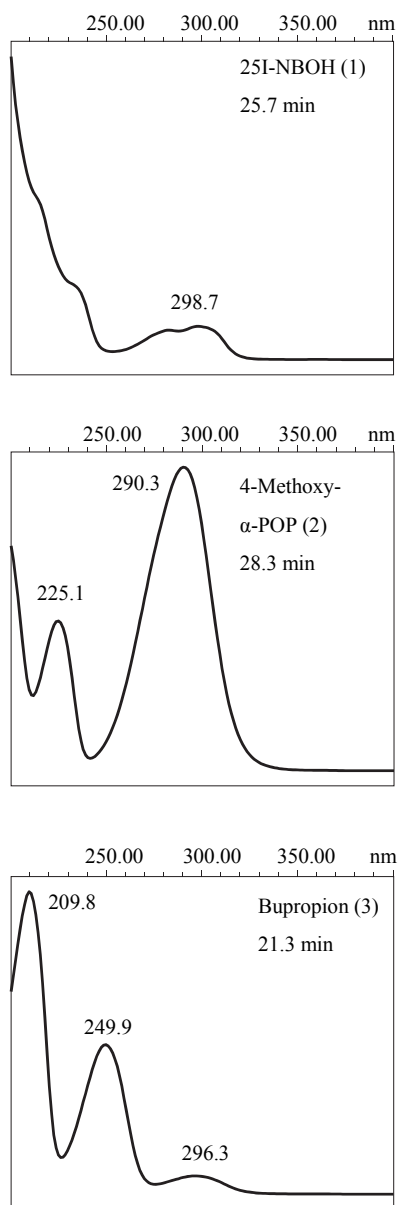


Fig. 2. Retention Times and UV Spectra of 25I-NBOH (1), 4-Methoxy- α -POP (2), and Bupropion (3)

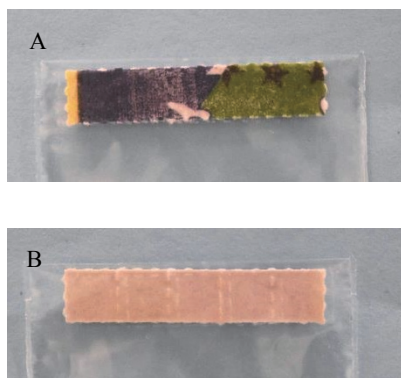


Photo. 1. Blotter Paper Containing 25I-NBOH (1)

A : colorful side B : white side

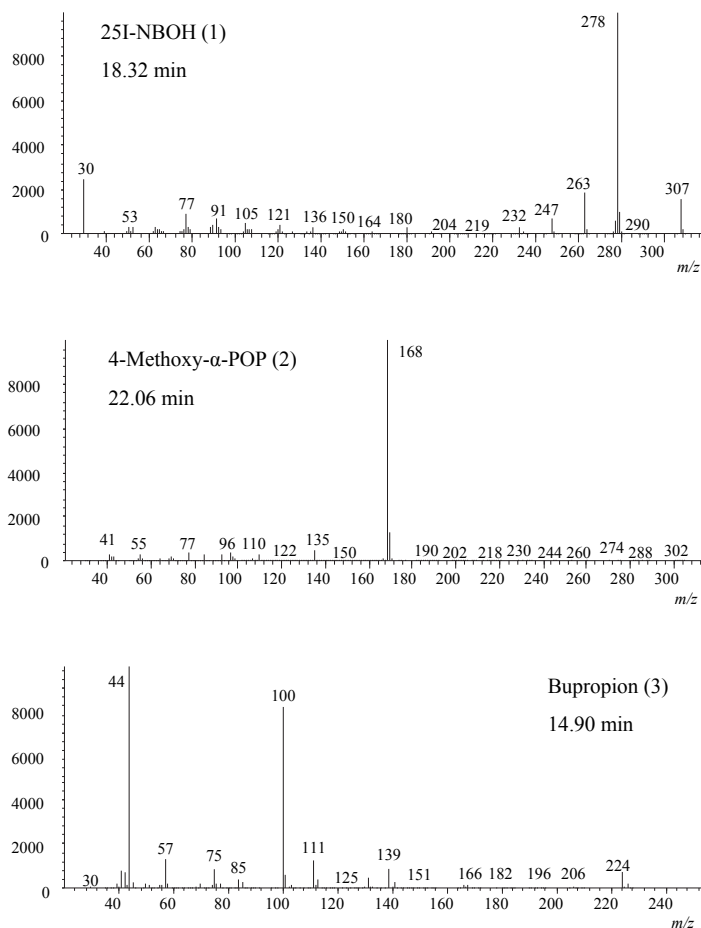


Fig. 3. Retention Times and EI-MS Spectra of 25I-NBOH (1), 4-Methoxy- α -POP (2), and Bupropion (3)

4-Methoxy- α -POPは、UVスペクトルにおいて、225 nm近辺及び290 nm近辺に極大のスペクトルを示した。カチノン系薬物のUVスペクトルは、ベンゼン環に結合する置換基によって特徴的なスペクトルパターンを示すことが知られており、無置換ベンゼンでは251 nm近辺に極大のスペクトルを有する。ベンゼン環の4位にメトキシ基を有するカチノン系薬物のうち、過去に検出事例のあった4-Methoxy- α -PVP及び4-Methoxy- α -PHPPはいずれも225 nm近辺及び290 nm近辺に極大のスペクトルを有する⁷⁾。4-Methoxy- α -POPのスペクトルは、これらのカチノン系薬物のスペクトルパターンと類似する結果であった。

GC/EI-MSにおけるマススペクトルは、 m/z 168にベースピークが確認され、カチノン系薬物に特徴的なカルボニル基の α 開裂によるスペクトルが得られた。平成25年度に検出された指定薬物の α -POPも m/z 168にベースピークを有しており、同様の開裂パターンが確認された。

3) ブプロピオン

ブプロピオン (3) は、カチノン構造を有する医薬品成分で、ノルアドレナリン、ドパミンの再取り込みを阻害することで薬効を発揮する。海外では主に抗うつ薬、禁煙補助薬として承認されており、食欲抑制作用を有することも

報告されている¹¹⁾。ブプロピオンは液体2製品から検出され、そのうち1製品からは、シブトラミンが検出された。シブトラミンは痩せ薬として海外で承認されている医薬品成分であり、モノアミン再取り込み阻害作用を介して食欲抑制効果を有する¹²⁾。

今回分析した製品のうち、1製品からはブプロピオンが約170 mg検出され、もう1製品からはブプロピオンが約10 mg、シブトラミンが約75 mg検出された。医薬品としての標準的な1日薬用量は、ブプロピオンが150~450 mg^{13,14)}、シブトラミンが5~15 mg¹⁵⁾であることから、製品中にいずれかの医薬品成分が1日薬用量以上含有されていることが分かった。薬効発現に十分な量の医薬品成分が含有されているため、乱用による健康被害が懸念される。

ブプロピオンのUVスペクトルは、210 nm近辺、250 nm近辺及び296 nm近辺に3つの極大を有する特徴的なスペクトルを示した。ベンゼン環の4位に塩素原子が置換したカチノン系薬物はこれまでに検出事例が多くあるが²⁾、それらのUVスペクトルとは顕著に異なる結果となった。ブプロピオンはベンゼン環の3位に塩素原子が置換した構造を有しているため、置換基の位置の違いがスペクトルパターンの変化に寄与したと推測される。

GC/EI-MSにおけるマススペクトルは、 m/z 100にカルボニル基の α 開裂によるピークが得られた。さらにそこから末端の*tert*-ブチル基が脱離したと考えられる m/z 44にベースピークが確認された。

ま と め

1. 危険ドラッグ133製品について分析調査を行った結果、29製品から薬物及び医薬品成分を検出し、新規検出薬物は2種、新規検出医薬品成分は1種であった。また、規制薬物では指定薬物を18種、医薬品成分を5種検出した。

2. 新規検出薬物及び新規検出医薬品成分について、LC/PDA, GC/EI-MS, HR-MS, NMR及び単結晶X線構造解析法による構造解析を適宜行い、新規検出薬物は25I-NBOH及び4-Methoxy- α -POP、新規検出医薬品成分はブプロピオンであることを確定した。検出当時未規制であった25I-NBOHは、平成30年6月に指定薬物として新たに規制された。

謝 辞

本調査を進めるにあたり、危険ドラッグ試買調査を行った福祉保健局健康安全部薬務課に感謝申し上げます。

文 献

- 厚生労働省：危険ドラッグ販売店舗数の推移、
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/yakubuturanyou/oshirase/20150819-1-03.html
(2018年8月1日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 小林一絵, 坂本美穂, 中嶋順一, 他：東京健安研七
年報, **68**, 79-84, 2017.
- 清水聖子, 坂本美穂, 中嶋順一, 他：東京健安研七
年報, **67**, 81-90, 2016.
- 高橋美佐子, 鈴木 仁, 長嶋眞知子, 他：東京健安研
七 年報, **56**, 65-68, 2005.
- World Health Organization : 25I-NBOMe Critical Review
Report Agenda item 4.19,
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_19_review.pdf
(2018年8月1日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- 中嶋順一, 鈴木 仁, 牛山慶子, 他：東京健安研七
年報, **66**, 103-115, 2015.
- 鈴木 仁, 牛山慶子, 中嶋順一, 他：東京健安研七
年報, **65**, 61-75, 2014.
- 長嶋眞知子, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他：東京健安研
七 年報, **56**, 59-64, 2005.
- Neto, L.C., Andrate, A.F.B., Lordeiro, R.A., *et al.*: *Forensic Toxicol.*, **35**, 415-420, 2017.
- Uchiyama, N., Shimokawa, Y., Kikura-Hanajiri, R., *et al.*:
Forensic Toxicol., **33**, 244-259, 2015.
- Apovian, M.C., Aronne, J.L., Bessen, H.D., *et al.*: *J Clin Endocrinol Metab.*, **100**, 342-362, 2015.
- 羽田裕亮, 山内敏正, 門脇 孝, 他：日内会誌, **104**,
735-741, 2015.
- U.S. Food and Drug Administration : Medication Guides
(WELLBUTRIN),
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018644s052lbl.pdf#page=31
(2018年8月1日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- U.S. Food and Drug Administration : Medication Guides
(WELLBUTRIN SR),
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020358s059lbl.pdf#page=34
(2018年8月1日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性はある)
- U.S. Food and Drug Administration : MERIDIA,
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/20632s019,020lbl.pdf
(2018年8月1日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性はある)

Analytical Results of Drug Compounds Found in Illegal Drugs Purchased Over the Internet in April 2017 - March 2018

Yuki SAEKI^a, Miho SAKAMOTO^a, Jun'ichi NAKAJIMA^a, Atsuko SUZUKI^a, Yuri SAITO^a,
Ikuo SUZUKI^a, Seiko SHIMIZU^a, Daisuke TERAOKA^a, Kazue TANAKA^a, Yuri MOTEKI^a,
Machiko NAGASHIMA^a, Misako TAKAHASHI^a, Tomoko URADE^a,
Jin SUZUKI^a, Akiko INOMATA^a, and Takako MORIYASU^a

In this study, we analyzed illegal drugs that had been purchased over the internet during the 2017 fiscal year. The chemical structure of each compound was analyzed and identified by using various techniques, including liquid chromatography/photodiode array (LC/PDA), and gas chromatography/electron ionization-mass spectrometry (GC/EI-MS). Additionally, high-resolution mass spectrometry (HR-MS), nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, and X-ray crystallography were performed where required. Of the 133 illegal drug samples analyzed, drugs were detected in 29 samples. The identified drugs comprised two newly detected psychoactive substances, 18 designated substances (*Shitei- Yakubutsu*), and five pharmaceutical substances. The newly detected psychoactive substances were 25I-NBOH and 4-methoxy- α -POP. Among the pharmaceutical substances, bupropion was newly detected.

Keywords: illegal drug, designated substance by the Law on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices, LC/PDA, GC/EI-MS, 25I-NBOH, 4-Methoxy- α -POP, bupropion

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