

表 1 ISSR-PCR に用いたプライマー

Primer name	Sequence 5'-3'
UBC-807	AGAGAGAGAGAGAGAGT
UBC-808	AGAGAGAGAGAGAGAGC
UBC-809	AGAGAGAGAGAGAGAGG
UBC-810	GAGAGAGAGAGAGAGAT
UBC-811	GAGAGAGAGAGAGAGAC
UBC-812	GAGAGAGAGAGAGAGAA
UBC-815	CTCTCTCTCTCTCTG
UBC-818	CACACACACACACACAG
UBC-834	AGAGAGAGAGAGAGAGYT
UBC-835	AGAGAGAGAGAGAGAGYC
UBC-836	AGAGAGAGAGAGAGAGYA
UBC-840	GAGAGAGAGAGAGAGAYT
UBC-841	GAGAGAGAGAGAGAGAYC
UBC-845	CTCTCTCTCTCTCTRG
UBC-848	CACACACACACACACARG
UBC-856	ACACACACACACACACYA
UBC-866	CTCCTCCTCCTCCTCCTC
UBC-867	GGCGGCGGCGGCGGCGGC
UBC-876	GATAGATAGACAGACA
UBC-881	GGGTGGGGTGGGGTG

Y=C or T, R=A or G

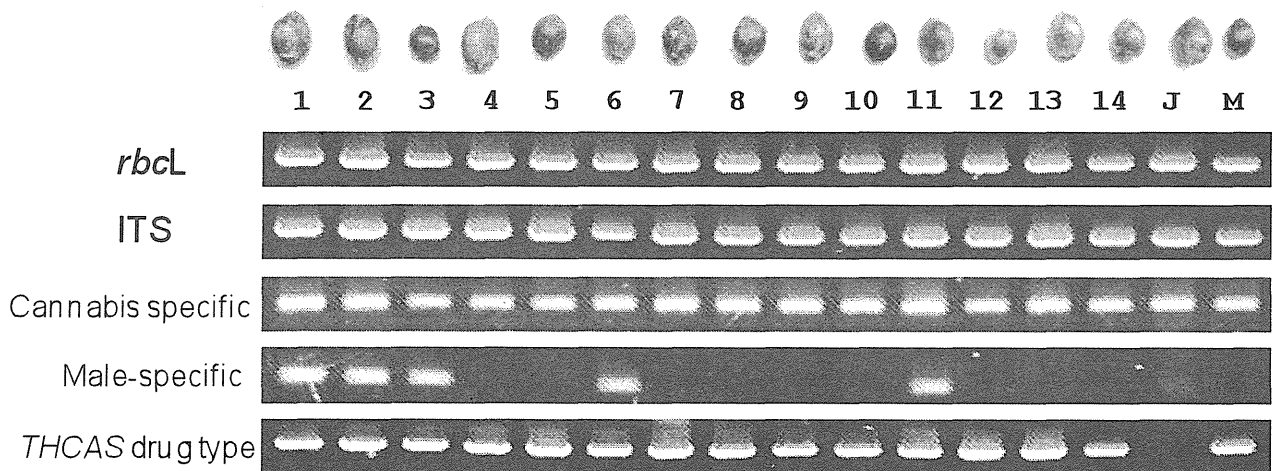


図 1 . 各種プライマーを用いた各大麻種子 1 粒の PCR 反応における電気泳動結果
1-14, J, M は用いた大麻種子を示す.

rbcL, ITS, Cannabis specific, Male-specific, THCAS drug type は用いた各プライマーを示す.

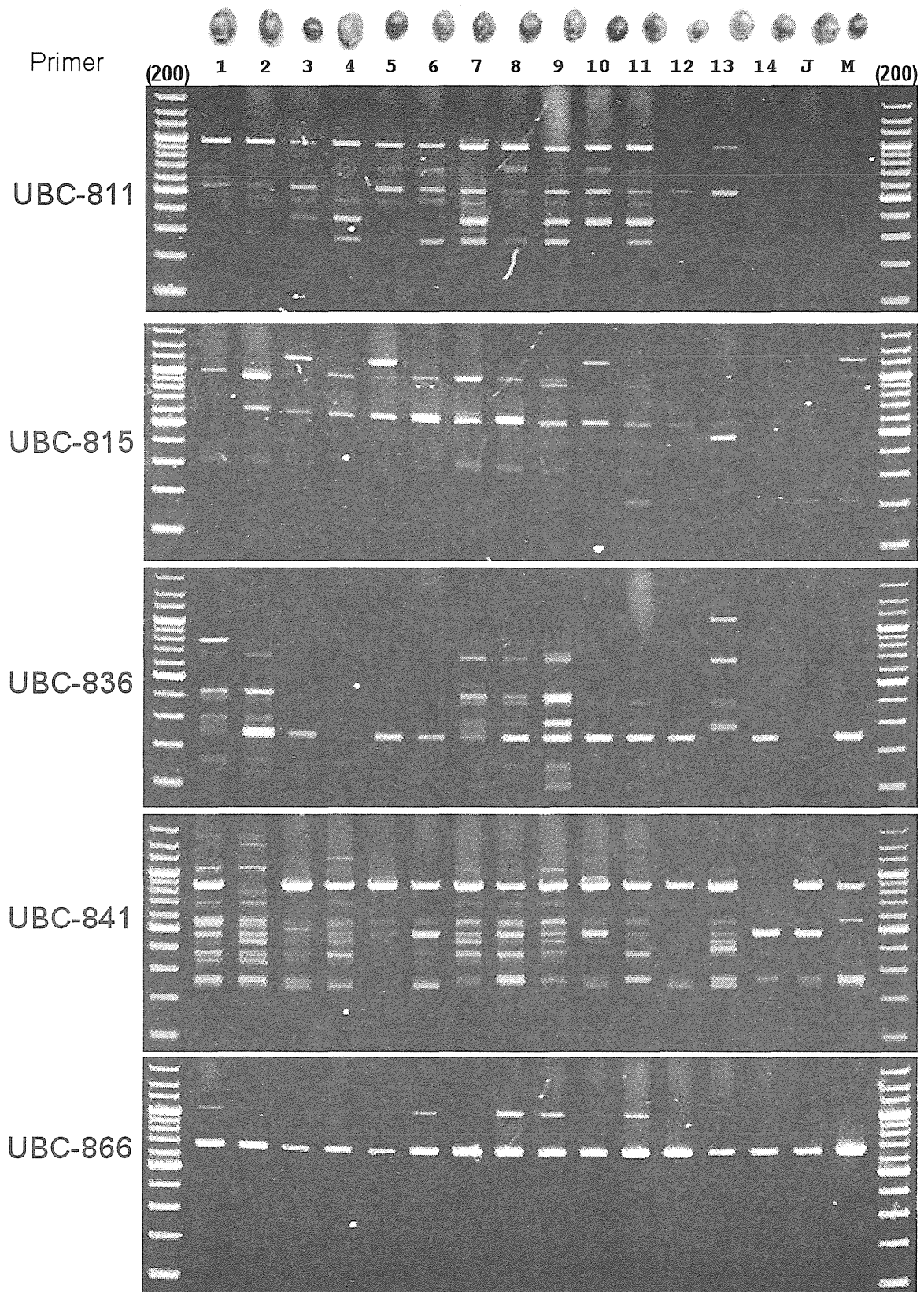
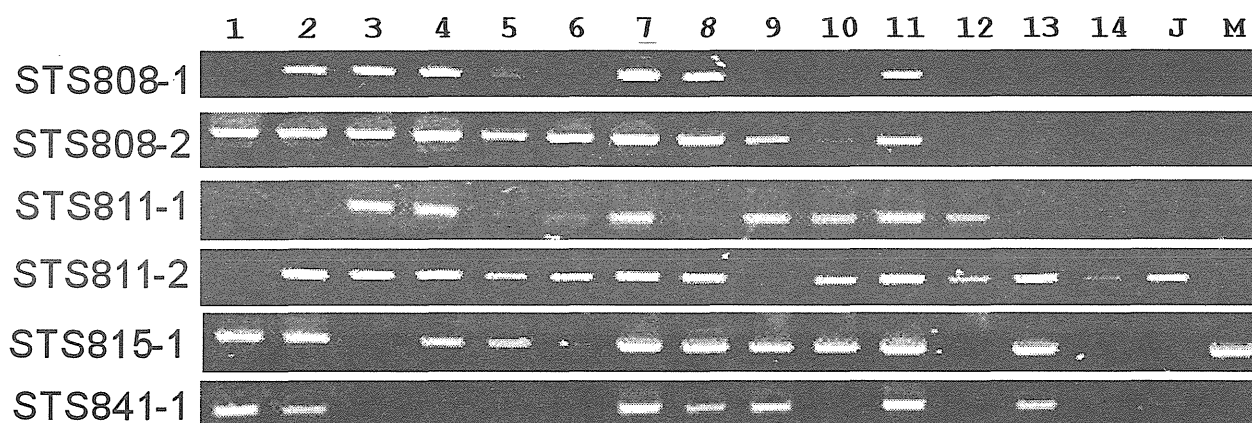


図 2. 5 種の UBC プライマーによる電気泳動結果
(200); 200bp ラダー



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	J	M
STS808-1		○	○	○			○	○			○					
STS808-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○					
STS811-1			○	○		○	○		○	○	○	○				
STS811-2		○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	
STS815-1	○	○		○	○		○	○	○	○	○		○			○
STS841-1	○	○					○	○	○		○		○			

図4. STS 化プライマー (6 種) による大麻種間識別
 下表は得られた各プライマーにおけるバンドを○で示した。

表2. 本実験で得られた STS 化プライマーの塩基配列

Primer name		Sequence (5'→ 3')
STS808-1	forward	TGAATGTCCATTGGAAGAGGCCCGG
	reverse	GAGACGAGTGAGACTGAGTGAGTC
STS808-2	forward	GCGAGGAAGCTCGATTACCCACATC
	reverse	CCAAAGAGGAAAGATAACACTAG
STS811-1	forward	GACATGGATGTTTGGTTTTTATTTG
	reverse	GAGAGAGAGGGATGATTGACTTACC
STS811-2	forward	GAGAGATTAAAACCCTGTTTGTTGG
	reverse	GAGAGATGAATGAGAGTTTTTTTAG
STS815-1	forward	GAGCCATCTTGGCAACATCATGAGC
	reverse	GAGTCTGAGAACTCTCGAAGGTTTCG
STS841-1	forward	CTTGTC AAGCTCATAGGGTTGTTTC
	reverse	GTTCTGAGCTTTTGGTGCTTGAGAC

分担研究報告書

分担研究課題 法規制薬物の分析と鑑別に関する研究

分担研究者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 部長

分担研究者 花尻瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

携行型ラマン分光光度計を用いる不正錠剤中薬物の識別

研究協力者 近藤 勝 関東信越厚生局麻薬取締部 鑑定官

研究要旨 薬物犯罪の捜索現場で発見された物件が違法薬物であるか否かを迅速に判定する方法として、携行型ラマン分光光度計の有効性を検討した。MDMA等を含有する錠剤を測定するための条件を検討したところ、レーザー光により試料が焦げる場合があることが判明したため、光を弱めた条件を設定した。標準試料を測定してライブラリを構築し、不正麻薬錠剤（日本国内で押収されたもの）100検体、違法ドラッグ3検体、医薬品13検体について測定及び判定を行った。その結果、MDMAのみを含有する錠剤51検体中、正しく「検出」と判定できたものは22検体であった。一方、MDMAを含まない52検体中2検体（いずれも違法ドラッグ含有）を誤って「検出」と判定した。メチロン及びTFMPPを含む錠剤については、比較的良好な結果が得られた。

研究協力者

津村ゆかり 近畿厚生局麻薬取締部神戸分室
鑑定官

片桐伸幸 関東信越厚生局麻薬取締部 厚生労働技官

A. 研究目的

乱用薬物の取締りにおいては、捜査官が捜索現場で発見した粉末・錠剤・植物片・樹脂等が違法な物質であるか否かを迅速に判定する必要がある。その目的のために、各種呈色試験が広く用いられている。呈色試験は携帯に便利な小容器に試薬を入れたものであり、操作は簡便で、化学の知識が無い者でも判定が可能である。

しかしながら呈色試験の多くは、類似した化学構造の物質に対して同一または類似の色調を示す可能性がある。現実には、捜査機関による誤認逮捕事例がたびたび報道されている^{1, 2)}。特に近年、いわゆる「脱法ドラッグ」と呼ばれる新規乱用薬

物（違法ドラッグ）が多数出回るようになり、これらが誤認逮捕を引き起こした事例も報道されている^{1, 2)}。このため、より正確に薬物を判定できる現場試験方法が求められている。

呈色試験より客観的・正確に薬物を判定できる現場用の機器として、質量分析計³⁾、赤外分光光度計⁴⁾、ラマン分光光度計⁵⁾、イオンモビリティ分析計⁶⁾等が知られている。これらは試料の前処理が不要または非常に簡便で、判定は自動化されており、呈色試験に代わり得るものである。中でもタンデム型質量分析計は多様な薬物の判定が可能であり、操作法も簡便であるため、普及が期待される。しかしながら現段階では装置が大型かつ高価であり、多数の捜査機関への配備と機動的な利用に至っていない⁷⁾。

一方、ラマン分光光度計は、①ポリ袋やガラス瓶に入れられた薬物を容器から出さずに非破壊で測定可能、②小型・軽量、③安価という特徴を持つ⁵⁾。得られる構造情報はタンデム型質量分析

計に劣るが、対象薬物や現場の状況によっては、呈色試験を補完する装置となる可能性がある。

ラマン分光光度計を用いる乱用薬物の分析に関しては、錠剤中の β -ケトフェネチルアミン類やMDMA⁸⁾、乳糖やカフェインが混入したヘロインやコカイン⁹⁾、ラム酒に溶解したコカイン¹⁰⁾、飲み物に混入したGHB及びGBL¹¹⁾、様々な増量剤を含むコカインやMDMA¹²⁾の分析に関する報告がある。しかし、現実に流通している薬物について、多数の検体を用いて識別の正確性を検討した報告は見当たらない。

そこで本研究においては、捜索現場での使用を想定して、実際に流通する薬物を携行型ラマン分光光度計でどの程度正しく判定できるか検討した。呈色試験による判定が難しいとされる錠剤型不正麻薬について、実際に我が国で押収された100種類の錠剤(MDMA、MDA、メチロン、TFMPP、ブチロン等含有)等を試料として測定条件検討及び判定実験を行った。また、覚せい剤・コカイン・GHB・大麻についても若干の検討を行った。

B. 研究方法

1. 標準品

1.1 麻薬・覚せい剤・大麻

1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン(略称TFMPP)塩酸塩：Avocado Research Chemicals

d-メタンフェタミン塩酸塩：大日本製薬(株)

コカイン塩酸塩：武田薬品工業(株)

大麻：裁判終了後に国庫に帰属され、研究用に交付を受けたもの

以下の各化合物は国立医薬品食品衛生研究所から提供されたものを用いた。光学異性体のあるものに関してはラセミ体である。

2-メチルアミノ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパン-1-オン(略称メチロン)塩酸塩

N, α -ジメチル-3,4-(メチレンジオキシ)フェネチルアミン(略称MDMA)塩酸塩

γ -ヒドロキシ酪酸ナトリウム塩(略称GHB)

1.2 その他の物質(いずれも試薬として購入)

糖類：乳糖、ショ糖、セルロース、マンニトール、マルトース、キシリトール、とうもろこしでんぷん、マンノース、キシロース、ガラクトース、ソルビトール

その他：チオ硫酸ナトリウム、カフェイン、2-フェネチルアミン塩酸塩、トリベンジルアミン

2. 試料

2.1 錠剤型不正麻薬：2009年から2010年に札幌、東京、横浜、名古屋、大阪、神戸、福岡の各地方検察庁から国庫帰属品として厚生労働大臣に引き継がれたものから研究用として交付を受けた100検体。これらについては本研究事業において含有薬物を定量し、別途報告書を提出している。本報告中に記した検体番号は、上記報告書のものと一致する。

2.2 違法ドラッグ：国立医薬品食品衛生研究所より、下記の3検体の貸与を受けた。

GTcoco(dimethocaine, 4-OH-DET含有)、GTmermaidPH(APICA, APINACA含有)、LOOP3(3,4-dimethylmethcathinone含有)

2.3 医薬品：市販薬・処方薬13銘柄

ビオスリー錠、カロナール200、セフゾン100、コンバントリンドライシロップ、クラビット錠、パブロンS錠、パモキサン錠、プルゼニド、レリフェン400、新ルルエース、トランコロン、ツムラ麻黄湯、うがい薬HD-512

2.4 覚せい剤、コカイン、GHB模擬試料

メタンフェタミン塩酸塩、コカイン塩酸塩、GHBナトリウム塩各10mgに、それぞれカフェイン10mgを混入して調製した。

3. 測定及び判定条件

装置本体：株式会社リガク Xantus-1 785nmレーザー搭載機(写真：図1)、W125×D233×H85mm、質量2.2kg

コンピュータ：Panasonic CF-Y9(Let's Note)、オペレーティングシステム Windows XP Professional Version 2002 ServicePack3

ソフトウェア：専用ソフト、BaySpec 社製
レーザー出力：400 mW（標準試料）、100 mW（錠剤等）

積分時間：1000 ms、ただしこの条件でスペクトルが飽和したものについては、500 ms、250 ms の条件で測定をやり直した。

ラマンシフトの測定波数範囲：180～2150 cm^{-1}
ライブラリ検索範囲：400～900 cm^{-1} （MDMA・メチロン用）、700～1500 cm^{-1} （TFMPP 用）、750～1050 cm^{-1} （メタンフェタミン用）、780～1100 cm^{-1} （コカイン用）、830～1500 cm^{-1} （GHB 用）

判定条件：MDMA 及び TFMPP については、装置付属のソフトウェアが算出する Hit Quality Index (HQI) 30 以上の場合に「検出」、同 30 未満の場合に「不検出」と判定した。メチロンについては、HQI 60 を判定基準とした。HQI はスペクトルどうしの一貫度が高いほど大きな値を与え、0～100 の値をとる。

4. 測定方法

試料（錠剤または粉末）はチャック付ポリ袋（ポリスチレン製、厚さ 0.04 mm）に入れ、木綿製白色手袋を着用した手で測定部（プローブチップの小窓）に押し付けて測定した。最初に麻薬・覚せい剤・糖類等のデータを取得してライブラリに登録した。次いで試料の測定を行い、ライブラリ検索を行った。

5. レーザー光出力の影響検討

MDMA のみを含有する白色錠剤 2 検体について、レーザー出力を 100 mW～400 mW の範囲で変化させて測定した。

6. 繰り返し測定の再現性検討

MDMA のみを含有する錠剤 3 検体について繰り返し測定の再現性を検討した。MDMA 用のメソッドを用いて、3 検体を 1 回ずつ測定する操作を 5 回繰り返した。

C. 研究結果及び考察

1. 測定条件検討

1.1 試料のセット方法

本研究に用いたラマン分光光度計は、図 1 に示した通り、プローブチップの小窓に試料を保持して測定する仕組みである。試料はそのまま、もしくは透明な容器に入れてセットする。

透明な容器としてチャック付ポリ袋とガラス瓶を検討した結果、ガラス瓶は厚みがあるため焦点の調整をする必要があった。搜索現場で遭遇する容器はポリ袋が多いこと、また、できる限り簡易な操作で測定できるのが望ましいことから、試料は基本的にチャック付ポリ袋に入れて測定することにした。また、搜索現場での状況に合わせるため、木綿製白色手袋を着用して試料を保持した。

1.2 薬物標準品の測定及びライブラリ構築

レーザー出力を 400 mW、積分時間を 1000 ms（いずれも本装置で通常用いられる値）に設定し、薬物及び糖類等の標準品のスペクトルを測定した。スペクトル例を図 2 に示した。

各薬物のスペクトルにおいて特徴的なピークが多い波数領域を選んで、それぞれライブラリ検索範囲とした。

なお、ブチロンについては十分な量の標準品を入手できなかったためスペクトル測定を行っていない。

1.3 レーザー出力の検討

装置のレーザー出力を 400 mW として不正麻薬錠剤試料の測定を開始したところ、たびたび試料が過熱状態になり、試料・ポリ袋・手袋が焦げる事態が起こった。また、スペクトルが正常に採取できない「飽和」状態が起こる場合があった。

そこでレーザー出力を小さくすることを検討した。錠剤 1-1（MDMA 40.7%含有）及び 3-3（MDMA 13.1%含有）を用いて 100～400 mW の測定を行った結果を表 1 に示した。また、錠剤 1-1 のスペクトルの変化を図 3 に示した。

錠剤 1-1 については、レーザー出力が大きいほどスペクトルの SN 比が高く HQI も大きいことが読み取れる。しかし、錠剤 3-3 については、レーザー出力 300 mW 以上では飽和が起こり、スペ

クトルが取得できなかった。この試料については、200 mW または 100 mW のレーザー出力でも HQI は 5 未満であり、MDMA 含有との判定はできなかった。

上述の通り、レーザー出力を下げると装置の判定能力が低くなる可能性が示唆されたが、試料の毀損及び操作上の危険を回避するために、やむをえず錠剤測定時のレーザー出力は 100 mW とした。また、このレーザー出力でも飽和が起こる試料があったが、その場合は積分時間を短縮して再測定した。

今回用いた麻薬の標準品では焦げ・飽和は起こらなかったことから、これらの現象の原因は錠剤に含まれる麻薬以外の成分と考えられる。

なお、スペクトル全体の強度は通常はレーザー出力が高いほど大きくなるが、図 3 では 300 mW のスペクトルの強度が 400 mW のスペクトルの強度を上回っている。この原因としては、測定時のレーザー焦点の位置、錠剤の向き、錠剤表面の凹凸、錠剤の成分の不均一さ等が考えられる。

1.4 繰り返し性

MDMA を含有する錠剤 3 検体を用いて各 5 回測定を行い、繰り返し性を検討した結果を表 2 に示した。HQI の値の変動係数は 11~42% であり、HQI が低い場合には変動係数が大きく、同じ検体でも判定の基準値を超える場合と越えない場合があり得ることが示された。

2. 錠剤試料の測定と判定

2.1 測定結果

表 3 に各試料の測定結果を示した。合計 116 検体の不正麻薬錠剤、違法ドラッグ、医薬品を測定した結果、レーザー光によって焦げたものが 1 検体あった。これは茶色の MDMA 錠剤(検体 10-1)であった。また、飽和が起こってスペクトルを取得できなかったものが 3 検体あった。合わせると 4 検体でデータの取得が不可能であり、その他の 112 検体は正常にデータを取得できた。

2.2 ライブラリ検索結果 (MDMA)

各検体のスペクトルをライブラリ検索して

HQI を算出し、それによって「検出」または「不検出」を判定した結果を表 4 に示した。MDMA のみを含有する錠剤でスペクトルが得られたものは 49 検体あったが、このうち「検出」と判定できたものは 22 検体であり、その比率は 45% であった。また、MDMA と共に別の薬物を含有する錠剤については、スペクトルが得られた 12 検体中 1 検体のみ「検出」と判定した。一方、MDMA を含有しないものでスペクトルが得られた 51 検体中、2 検体について「検出」と誤って判定した。この 2 検体はいずれも違法ドラッグであり、含有されていた薬物の組み合わせは、「dimethocaine, 4-OH-DET」及び「APICA, APINACA」であった。

また、MDMA のみ含有する 49 検体について、含有量と判定結果との関係を図 4 に示した。MDMA の含有量が 30% 以下の検体については、ほとんど「不検出」と判定したことがわかる。また、含有量が 40% 以上の検体についても、相当数「不検出」と判定した。

なお、含有量と HQI の相関も調べたが、相関は認められなかった。

2.3 ライブラリ検索結果 (メチロン)

メチロンについて MDMA と同じ条件でライブラリ検索を行った。ただし HQI の基準値は 60 とした。その結果を表 5 に示した。メチロンを含有する錠剤は 2 検体で、いずれも HQI 60 以上であり、「検出」と判定された。一方、メチロンを含まない 114 検体のうち、データが得られた 110 検体すべてについて「不検出」と判定された。

ただし、メチロンを含有する 2 検体の錠剤はいずれもブチロンをより大量に含有していた(メチロン 0.8 または 1.5% に対し、ブチロン 36 または 46%)。ブチロンはメチロンの α 位のメチル基がエチル基に置き換わった構造であり、メチロンに類似するラマンスペクトルを与えると推測される。従って、上記の良好な結果は、メチロンでなくむしろブチロンのスペクトルによって得られた可能性がある。

2.4 ライブラリ検索結果 (TFMPP)

TFMPP は MDMA とライブラリ検索条件が異なるため、TFMPP を含む 8 検体及び任意に選んだ 10 検体のみについて検討を行った。HQI の基準値は 30 とした。その結果を表 6 に示した。

TFMPP を含有する錠剤 (他の薬物が共存するものも含む) は 8 検体あり、そのうち 7 検体が「検出」と判定された。一方、TFMPP を含まない 10 検体はすべて「不検出」と判定された。

誤って「不検出」と判定された 1 検体 (8-2) は TFMPP を 30.4%含有し、他の違法な薬物は含まなかったが、カフェインを含んでいた。

2.5 ライブラリ検索結果 (薬物以外)

薬物以外の成分では、カフェイン及びセルロースが HQI 30 以上でヒットする場合があった。

3. 錠剤以外の試料の測定と判定

現場試験での誤判定が懸念される薬物または現場試験が存在しない薬物としては、錠剤以外に覚せい剤・コカイン・GHB 等も挙げられる。これらについては多数の押収検体を得ていないため、標準品とカフェインを等量混合した検体について測定と判定を試みた。その結果を表 7 に示した。メタンフェタミン (覚せい剤) 及びコカインは HQI 80 以上であり、カフェインとの混合物であっても良好な結果が得られた。一方、GHB については、カフェインが HQI 63、GHB が同 33 との結果になった。

なお、大麻の成分をメタノールまたはエタノールで抽出して測定したところ、溶媒由来のピークが大きいため、特徴的なスペクトルを取得することは困難であった。このような成分については、金ナノチップ上で抽出液を濃縮して表面ラマン増強を利用して測定する方法があるが、現場試験には向かないと考えられた。

4. 総合的な評価

4.1 操作性及びコスト

本装置の長所を挙げる。本装置は、本体重量 2.2 kg と軽量・小型であり、電源は充電式バッテリー内蔵 (外部電源も利用可) で携行性に優れてい

る。また、起動に要する時間は約 3 分、測定及び判定時間は約 1 分であり、試料を袋から出す必要もなく、非破壊で測定可能である。本体価格は現場試験機器の中では安価 (約 300 万円) であり、ランニングコストもほとんど要しない。

一方、本装置の短所としては、表示部が小さく、日本語に対応していないこと、また、対象薬物によってメソッドを切り替える必要があることなど、操作が若干煩雑な点が挙げられる。

4.2 性能

今回、実際に我が国で流通した錠剤型不正麻薬 100 検体を用いて検討したが、本装置は即座に搜索現場での実用化が可能とは結論づけられなかった。レーザー光によって試料が焦げる場合があるため光の強度を抑える必要があり、装置の性能を十全に引き出せなかったと考えられる。この問題を解決するためには、①搜索現場で徐々にレーザー出力を上げていく手順を構築する、②少量の試料を捜査官持参の袋に移し、焦げても支障のない条件で測定する、といった方策が考えられる。しかしながら、袋から取り出しての試験では、赤外分光光度計 (スペクトルデータの蓄積が極めて大きい) との比較で優位性が少なくなる。また、レーザー光の波長を 1064 nm とした機種もあり、これは過熱及び飽和の問題が少ない可能性があるが、高価・分解能が低いという別の短所がある。

さらに、繰り返し測定におけるばらつきが大きいことも問題である。通常の化学試験であれば、複数回の測定を総合して判断することも可能であるが、搜索現場での薬物試験は被疑者の納得を得るため 1 回で正確な結果を得る必要がある。

一方、メチロン及びブチロンを含む錠剤については特異的な判定が得られたことから、本装置が適する薬物もあると考えられる。

4.3 今後の課題

複数成分を含む物質においては、ライブラリ検索の範囲が結果を大きく左右する。今回この

点については詳細な検討を行っておらず、改良の余地があると考えられる。

また、本研究においては、当部が収集した不正麻薬錠剤及び国立医薬品食品衛生研究所から貸与を受けた違法ドラッグ検体を有効に利用することができた。不純物による現場試験の誤判定を防ぐためには、実際に市場に流通する薬物を用いて検証することが不可欠である。

今後、覚せい剤・コカイン・各種違法ドラッグについても、市場に流通する検体を収集する必要があると考えられる。そして、本装置に留まらず、捜索現場で使用する現場試験装置の候補について、有効性を検証するための条件を整える必要がある。

謝辞

ラマン分光光度計測定にご協力いただいた株式会社リガク携帯分析機器事業部 野上太郎氏ならびに違法ドラッグ試料を貸与していただいた国立医薬品食品衛生研究所 花尻瑠理先生に深謝致します。

参考文献

- 1) 産経新聞「脱法ドラッグをコカインと誤鑑定 神奈川県警が誤認逮捕、9分後に釈放」(2012年10月28日)
- 2) 朝日新聞「誤認逮捕の粉、実は脱法ドラッグ 覚醒剤簡易鑑定で陽性」(2012年1月25日)
- 3) Vircks, K., E., Mulligan, C. C., "Rapid screening of synthetic cathinones as trace residues and in authentic seizures using a portable mass spectrometer equipped with desorption electrospray ionization". *Rapid Commun Mass Spectrom.* **26**, 2665-2672 (2012).
- 4) Tsujikawa K., Kuwayama, K., Miyaguchi, H., Kanamori, T., Iwata, Y. T., Yoshida, T., Inoue, H., "Development of an on-site screening system for amphetamine-type stimulant tablets with a portable attenuated total reflection Fourier transform infrared spectrometer". *Anal Chim Acta*, **608**, 95-103 (2008).
- 5) West, M. J., Went, M. J., "Detection of drugs of abuse by Raman spectroscopy." *Drug Test Anal.* **3**, 532-538 (2011).
- 6) Verkouteren, J. R., Staymates, J. L., "Reliability of ion mobility spectrometry for qualitative analysis of complex, multicomponent illicit drug samples". *Forensic Sci Int.*, **206**, 190-196 (2011).
- 7) Shishika, T., Hashimoto, M., Yamada, M., "Comparison of barrier discharge ionization and atmospheric pressure chemical ionization for mass spectrometry to detect illicit drugs." *The 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists*, P-150 (2012 Jun, Hamamatsu).
- 8) Stewart, S. P., Bell, S. E., Fletcher, N. C., Bouazzaoui, S., Ho, Y. C., Speers, S. J., Peters, K. L., "Raman spectroscopy for forensic examination of β -ketophenethylamine "legal highs": reference and seized samples of cathinone derivatives." *Anal Chim Acta.* **20**, 1-6 (2012).
- 9) Weyermann, C., Mimoune, Y., Anglada, F., Massonnet, G., Esseiva, P., Buzzini, P., "Applications of a transportable Raman spectrometer for the in situ detection of controlled substances at border controls." *Forensic Sci Int.* **209** 21-28 (2011).
- 10) Burnett, A. D., Edwards, H. G., Hargreaves, M. D., Munshi, T., Page, K., "A forensic case study: the detection of contraband drugs in carrier solutions by Raman spectroscopy." *Drug Test Anal.* **3** 539-543 (2011).

- 11) Brewster, V. L., Edwards, H. G., Hargreaves, M. D., Munshi, T., "Identification of the date-rape drug GHB and its precursor GBL by Raman spectroscopy." *Drug Test Anal.* **1**, 25-31 (2009).
- 12) Ryder, A. G., "Classification of narcotics in solid mixtures using principal component analysis and Raman spectroscopy." *J Forensic Sci.* **47**, 275-284 (2002).

D. 健康危機情報

なし

E. 研究発表

なし

図1 本研究で用いた装置(測定の様子)

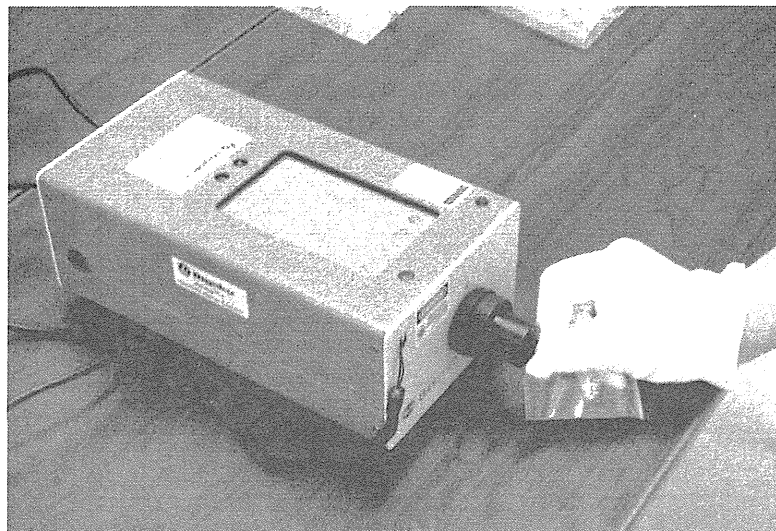
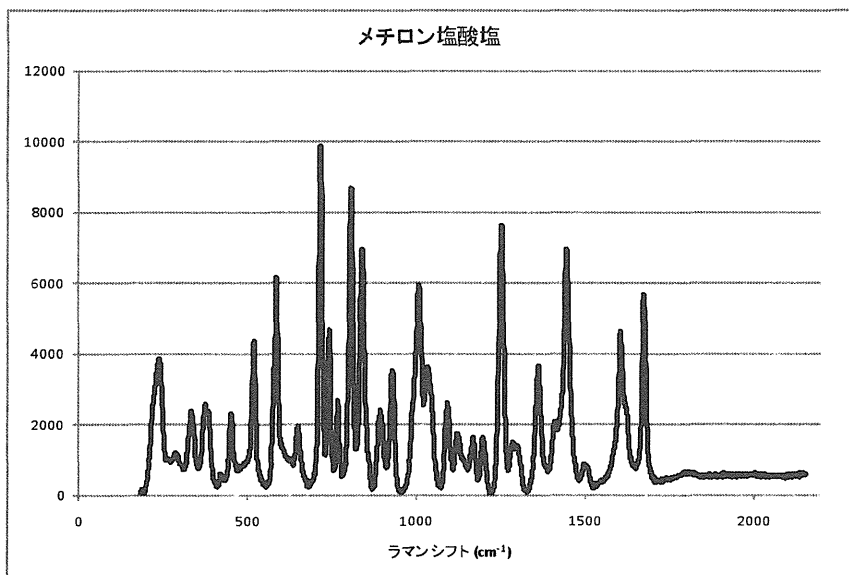
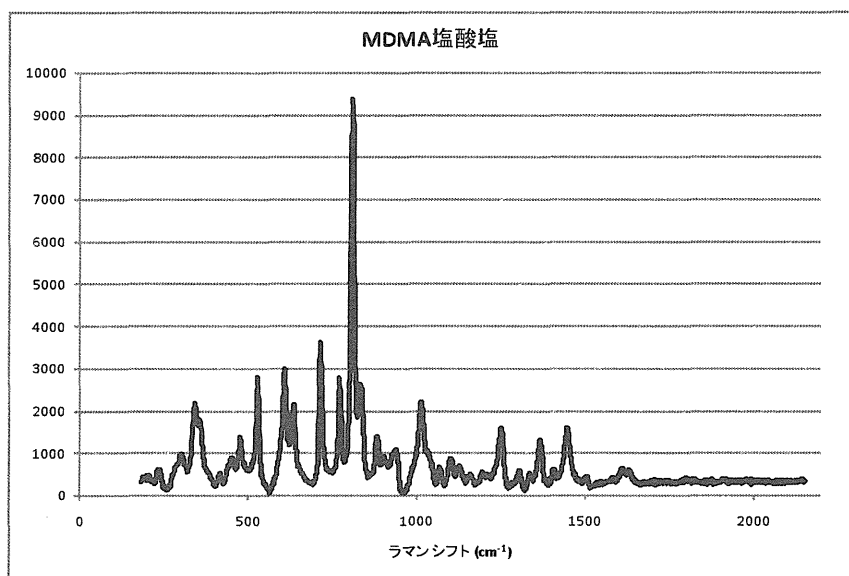


図2 主要な薬物のラマンスペクトル(縦軸は相対強度)



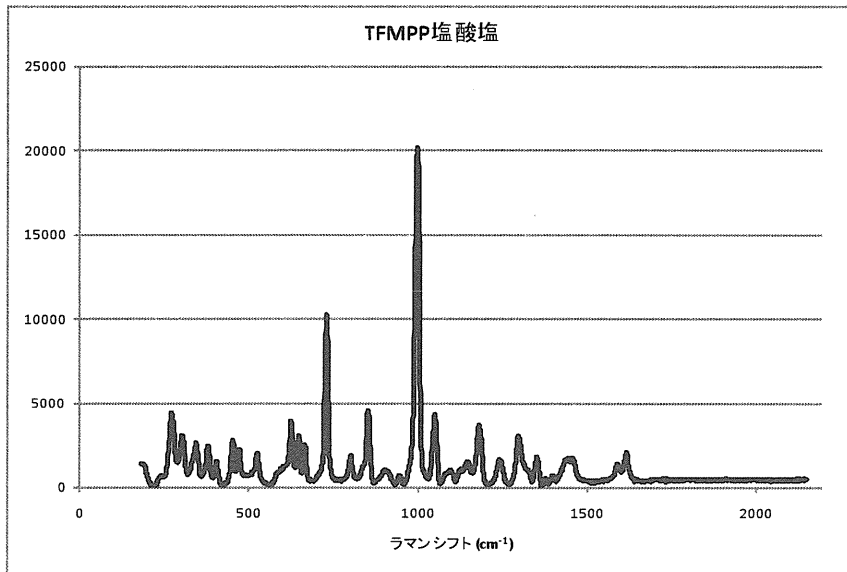


表1 各レーザー出力における白色錠剤の測定結果(HQI)

	レーザー強度 (mW)			
	100	200	300	400
錠剤 1-1	17.57	33.92	60.44	78.76
錠剤 3-3	4.52	2.33	飽和	飽和

図3 レーザー出力によるスペクトルの変化

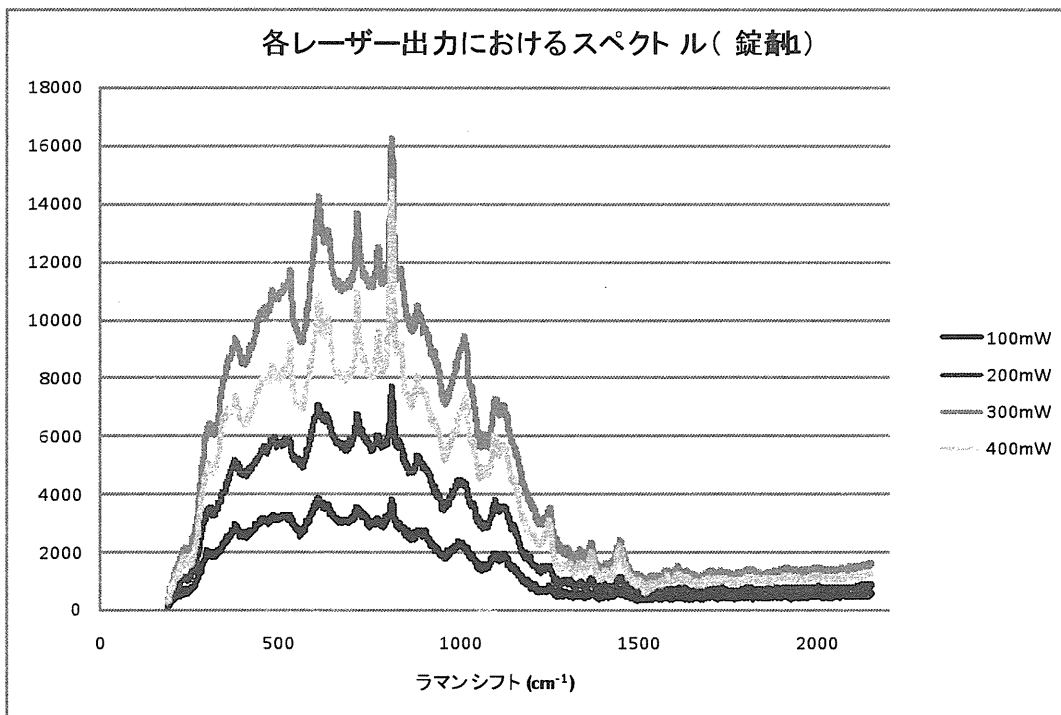


表 2 錠剤の繰り返し測定における MDMA スペクトルとの一致
HQI の値を示す

測定回	錠剤 1-1 (40.7%含有)	錠剤 1-4 (56.4%含有)	錠剤 9-8 (61.3%含有)
1	14.81	90.34	64.18
2	37.61	92.16	68.13
3	26.24	90.15	59.43
4	22.67	69.77	80.68
5	13.98	88.64	41.31
平均	23.1	86.2	62.7
SD	9.6	9.3	14.3
CV(%)	42	11	23

表 3 試料の測定結果ごとの検体数

	測定結果			合計
	正常	飽和	焦げる	
不正麻薬錠剤	97	2	1	100
指定薬物含有ドラッグ	3	0	0	3
医薬品	12	1	0	13

表 4 ライブラリ検索結果ごとの検体数 (MDMA)

		MDMA 含有状況		
		MDMA のみ含有	MDMA+他の薬物	MDMA 不含
測定結果	検出	<u>22</u>	<u>1</u>	2
	不検出	27	11	<u>49</u>
	測定不能	2	1	1
合計		51	13	52

HQI 30 以上を検出、30 未満を不検出と判定。下線は正しく判定した検体数を表す。

表 5 ライブラリ検索結果ごとの検体数 (メチロン)

		メチロン含有状況		
		メチロンのみ含有	メチロン+他の薬物	メチロン不含
測定結果	検出	<u>0</u>	<u>2</u>	0
	不検出	0	0	<u>110</u>
	測定不能	0	0	4
合計		2	0	114

HQI 60 以上を検出、60 未満を不検出と判定。下線は正しく判定した検体数を表す。

メチロンを含有する 2 検体は、いずれもブチロンを含有していた。

表 6 ライブラリ検索結果ごとの検体数 (TFMPP)

		TFMPP 含有状況		
		TFMPP のみ含有	TFMPP+他の薬物	TFMPP 不含
測定結果	検出	<u>1</u>	<u>6</u>	0
	不検出	1	0	<u>10</u>
	測定不能	0	0	0
合計		2	6	10

HQI 30 以上を検出、30 未満を不検出と判定。下線は正しく判定した検体数を表す。

図 4 錠剤中の MDMA 含有量 (%) とラマン分光光度計による判定結果との関係

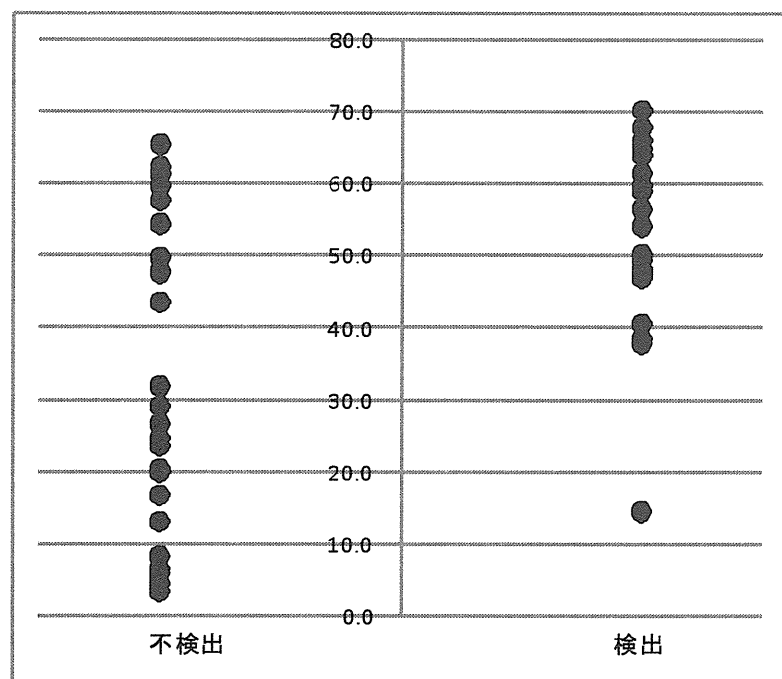


表 7 覚せい剤・コカイン・GHB とカフェインの混合物の判定結果

試料名	物質名	HQI
メタンフェタミン塩酸塩 + カフェイン	メタンフェタミン塩酸塩	97.53
コカイン塩酸塩 + カフェイン	コカイン塩酸塩	84.76
GHB ナトリウム塩 + カフェイン	カフェイン	63.27
	GHB ナトリウム塩	32.77

分担研究報告書

分担研究課題 法規制薬物の分析と鑑別に関する研究

分担研究者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 部長

分担研究者 花尻瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

日本国内で押収された錠剤型麻薬に含有される薬物の分析

研究協力者 津村ゆかり 近畿厚生局麻薬取締部神戸分室 鑑定官

研究要旨 日本国内で押収された不正麻薬錠剤 100 検体について、高速液体クロマトグラフィーによる成分定量を行った。検出された麻薬及び覚せい剤 12 化合物（BZP、メチロン、アンフェタミン、MDA、メタンフェタミン、MDMA、MDEA、ケタミン、3CPP、2C-B、2C-I、TFMPP）並びに指定薬物ブチロンについて含有量及び組み合わせを解析した。含有される検体数が最も多かった薬物は MDMA（64 検体）であり、含有量の範囲は 1.4～178 mg（塩酸塩として、以下同じ）、平均値は 96.1 mg、中央値は 104 mg であった。その他の成分についても同様に解析を行い、所期の目的である各薬物の含有量把握を達成することができた。錠剤中含有量の情報は、捜査官からの問い合わせが多い 1 回使用量の目安として有用である。また、各錠剤中の薬物の多様性と共に、含有量のばらつきが大きい実態が明らかとなった。これは意図しない過量摂取につながるものであり、本研究で得られた知見は不正麻薬錠剤による健康被害の防止に資すると考えられる。

研究協力者

近藤 勝 関東信越厚生局麻薬取締部 鑑定官
片桐伸幸 関東信越厚生局麻薬取締部 厚生労働技官

A. 研究目的

MDMA 等錠剤型合成麻薬は 2007 年に過去最高の押収量（約 128 万錠）を記録したが、その後は減少傾向にある¹⁾。しかし、いわゆるレイブへの来場者 300 人に対する最新の調査で 8.0%が「MDMA の使用経験がある」と回答するなど²⁾、依然として乱用は続いている。2011 年における錠剤型合成麻薬の押収量は約 2 万 7 千錠、検挙人員は 86 人であった¹⁾。しかも含有される薬物は多様化しており、2007 年以降新たにケタミン、メチロン、2C-I、2C-T-4、2C-T-2 等が麻薬に指

定されている。

日本国内で不正に流通する錠剤型麻薬の薬物含有実態に関しては、急増期にあった 2002～2004 年頃に調査方法や結果が相次いで報告されたが³⁻⁶⁾、その後は発表が見当たらない。そこで著者らは、我が国で流通する錠剤型不正麻薬に含有される薬物の種類及び含有量等を把握する目的で研究を行った。

調査対象としては、薬物事犯で押収されて当該裁判の判決が確定し国庫に帰属された錠剤 100 検体を用いた。昨年度までに形態観察及びガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)による定性を行い、また、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いる定量法を検討した。

今年度は、確立した方法を用いて上記錠剤中の麻薬・覚せい剤成分の定量を行い、結果を解析し

た。

B. 研究方法

1. 錠剤型不正麻薬

昨年度と同じ 100 検体 (2009 年から 2010 年に札幌、東京、横浜、名古屋、大阪、神戸、福岡の各地方検察庁から国庫帰属品として厚生労働大臣に引き継がれたもの) を用いた。各錠剤の画像及び刻印名を図 1 に示した。

2. 薬物標準品

ベンジルピペラジン二塩酸塩^{7, 8)} (略称 BZP) : 次の方法により合成した。

1-Boc-(4-benzyl)piperazine (シグマアルドリッチ) 502.6 mg をエタノール 1 mL に溶解し、塩酸ガス飽和エタノール 20 mL を加えた。攪拌しながら温度を上げて還流し、反応液から少量を採取して GC-MS で分析した。原料のピークが現れなくなった時点で加熱を中止し、0°C で 15 分間静置した。結晶をろ別してベンゼン 5 mL で 3 回洗浄した。105°C、1 時間の条件で、重量の減少が認められなくなるまで乾燥減量試験を行い、白色針状結晶 344.2 mg を得た。(融点^{7, 8)} 281~284°C、収率 76%)

1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン (略称 TFMPP) 塩酸塩 : Avocado Research Chemicals

d-メタンフェタミン塩酸塩 : 大日本製薬 (株)

ブチロン (bk-MBDB) : Cayman Chemical Co.

カフェイン (無水) : 和光純薬工業(株)

以下の各化合物は国立医薬品食品衛生研究所から提供されたものを用いた。光学異性体のあるものに関しては、特定されていない限りラセミ体である。

2-メチルアミノ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパン-1-オン (略称メチロン) 塩酸塩

d-アンフェタミン硫酸塩

α -メチル-3,4-(メチレンジオキシ)フェネチルアミン (略称 MDA) 塩酸塩

N, α -ジメチル-3,4-(メチレンジオキシ)フェネ

チルアミン (略称 MDMA) 塩酸塩

N-エチル- α -メチル-3,4-(メチレンジオキシ)フェネチルアミン (略称 MDEA) 塩酸塩

ケタミン塩酸塩

1-3(クロロフェニル)ピペラジン (略称 3CPP) 塩酸塩

4-ブromo-2,5-ジメトキシフェネチルアミン (略称 2C-B) 塩酸塩

2-(4-ヨード 2,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン (略称 2C-I) 二塩酸塩

3. 試薬・溶媒等

アセトニトリル、蒸留水 : HPLC 用

その他の溶媒及び無機試薬 : 特級

リン酸塩緩衝液(pH3)⁹⁾ : リン酸二水素ナトリウム二水和物 3.1g を水 1000mL に溶かし、薄めたリン酸 (1→10) を用いて pH を 3.0 に調整した (0.02 mol/L)。

メンブランフィルター : 孔径 0.45 μ m

4. HPLC 条件

装置 : 日本分光 X-LC 3185PU (ポンプユニット)、3159AS (オートサンプラ)、3067CO (カラムオープン)、3110MD (フォトダイオードアレイ検出器)

カラム : Waters ACQUITY UPLC HSS T3 (1.8 μ m, 2.1 x 100 mm)

移動相 : A 液 リン酸塩緩衝液(pH3) 0.02 mol/L、B 液 アセトニトリル

B 液比率 15 % または 10% (アイソクラティック)

流速 : 0.3 mL/min

注入量 : 1 μ L

検出器 : 波長範囲 200-650 nm、定量用モニター波長 210nm

カラム温度 : 40°C

5. 試料液の調製と定量

錠剤を乳鉢及び乳棒で粉碎した。この粉末 10mg を 10mL 容のメスフラスコに入れ、リン酸塩緩衝液(pH3)を加えて定容した。これを 100 回振とうした後、1 分間超音波処理し、さらに 10

回振とうして静置し、上澄を約 1.5mL 採取してろ過したものを HPLC に注入した。リン酸塩緩衝液(pH3)で希釈した各薬物標準溶液を用いて絶対検量線法で薬物濃度を求めた。

C. 研究結果及び考察

1. 錠剤成分の含有量

表 1 に各錠剤の重量、薬物含有量、薬物以外の成分の検出状況の一覧を示した。薬物の含有量は、標準品として用いた塩の重量として示している。また、各薬物成分の含有量の最大値・最小値・中央値・平均値を表 2 に示した。

最も多くの検体から検出された薬物は MDMA であり、64 検体から検出された。次いでケタミン 16 検体、メタンフェタミン 14 検体、2C-B 13 検体、TFMPP 8 検体の順であった。

麻薬・覚せい剤・ブチロン以外の成分で同定したものはカフェインのみであり、24 検体に含まれていた。GC-MS 及び HPLC のクロマトグラムにはその他の物質のピークも見られたが同定は行っていない。

2. 含有成分の組み合わせ

同一錠剤に含まれていた薬物成分の数を図 2 に示した。およそ 4 分の 3 の錠剤は 1 成分のみを含有していた。残りの 4 分の 1 の錠剤は 2~4 成分を含有していた。

3. 個別の成分の傾向

3.1 MDMA

MDMA が検出された 64 検体について、その 1 錠剤中含有量の平均値は 96.1 mg、中央値は 104 mg であった。図 3 に含有量の分布を示した。MDMA のみを含むものは 51 検体、他の薬物も含むものは 13 検体であり、グラフ内では濃淡で区別した。最も検体数が多かったのは含有量 120~140 mg の錠剤であった。上記の平均値、最頻値のレベルは既報³⁻⁵⁾と一致している。

ただし最頻値付近に分布が集中しているとは言えず、含有量 20 mg 以下から 180 mg まで 20 mg 刻みの階層のいずれにも複数検体が含まれて

いた。他の薬物が共存する場合だけでなく、MDMA 単独の錠剤であっても、含有量 20 mg 以下のものがあつた。最も含有量が高かつた検体 (11-4) は重量 254.2 mg と平均的なサイズであるが 70.1 %の濃度で MDMA を含有しており、1 錠中に 178 mg 含まれていた。

MDMA 錠剤の含有量のばらつきが大きいことについては既に報告¹⁰⁾がある。

3.2 メタンフェタミン

メタンフェタミンは 14 検体から検出された。うち 13 検体において含有量は 20 mg 未満であり、1 検体 (5-4) のみ 214 mg と極めて大量に含まれていた。「メタンフェタミンが医療用として使用される場合の標準量は約 3 mg、乱用される場合の 1 回使用量は 20~30 mg」との文献¹¹⁾があり、214 mg もの含有量の錠剤は、服用した場合の健康影響が懸念される。

3.3 ケタミン

ケタミンは 16 検体から検出された。うち 11 検体の含有量は 6 mg 未満であり、4 検体は 30~50 mg、1 検体は 103 mg の含有量であった。全身麻酔薬としてのケタミン塩酸塩の用量は「筋肉注射で初回 5~10 mg/kg 体重、静脈注射で初回 1~2 mg/kg 体重、必要に応じて追加」とされている¹²⁾。最大 103 mg の含有量は、この用量を大きく上回るものではないと考えられる。

3.4 TFMPP

TFMPP は 8 検体から検出され、今回調査した成分の中では最も含有量のばらつきが小さかつた (CV 34.1%)。その範囲は 36.9~105 mg、平均値は 72.1 mg であった。ただし BZP または 3CPP が共存しているものが 6 検体あり、TFMPP のみ含有のものは 2 検体であった。

3.5 メチロンとブチロン

検体 4-6 及び 6-14 には 110 または 133 mg のブチロンと少量のメチロンが含まれていた。これらは「Summer daze」及び「Doves」の商品名で、いわゆる脱法ドラッグとして出回つたものである。ブチロンは 2007 年 12 月 12 日に薬事法の指

定薬物に指定されている。

3.6 2C-B と 2C-I

2C-B は 1 錠中の含有量平均値が 7.3 mg であり、この薬物の 1 回使用量は他の薬物より少ないと考えられた。また、2C-I を含有する錠剤は 1 検体 (1-14) のみであったが、その含有量は 15.4 mg であり、これも他の薬物より小さかった。

4. 総括及び今後の課題

日本国内で押収された不正錠剤 100 検体の成分を定量した結果、薬物の種類・量共に広範囲にわたっており、中には極めて多量を含有するものも認められた。乱用が懸念される層に対してこのような実態を適切に周知することで、これら錠剤が違法であるだけでなく健康危害も予想されることを、科学的なデータに基づいて注意喚起できると考えられる。

なお、GC-MS 及び HPLC において未知の物質のピークが検出された検体があった。これらの中にはマススペクトルから脂肪酸またはそのエステルやアミド、滑剤と推定されるものもあったが、何らかの薬理作用を持つ物質である可能性が懸念されるものもあった。

麻薬取締部は今後薬事法の指定薬物の鑑定にも対応するため標準品及びスペクトルライブラリを整備しているところであり、それらを用いて未知ピークの同定を試みる予定である。

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課「麻薬・覚醒剤行政の概況 2012 年 10 月」(2012) p.86.
- 2) Shimane, T., Hidaka, Y., Wada, K., Funada, M.: Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) use among Japanese rave population. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **67**, 12-19 (2013).
- 3) Katagi, M., Tsutsumi, H., Miki, A., Nakajima, K., Tsuchihashi, H.: Analyses of clandestine tablets of amphetamines and their related designer drugs encountered in recent Japan. *Jpn. J. Forensic Toxicol.*, **20**, 303-319 (2002).
- 4) Katagi, M., Tsuchihashi, H.: Update on clandestine amphetamines and their analogues recently seen in Japan. *Jpn. J. Health Sci.*, **48**, 14-12 (2002).
- 5) Makino, Y., Tanaka, S., Kurobana, S., Nakauchi, M., Terasaki, T., Ohta, S.: Profiling of illegal amphetamine-type stimulant tablets in Japan. *J. Health Sci.*, **49**, 129-137 (2003).
- 6) 柘浩一郎、井上博之、岩田裕子、金森達之、東川佳晴、角田紀子「市販ソフトウェアを用いた Amphetamine-type Stimulants (ATS) データベースの構築」*鑑識科学*, **9**, 157-164 (2004).
- 7) Craig, J. C., Young, R. J.: 1-Benzylpiperazine. *Org. Syn. Coll.*, **5**, 88-90 (1973).
- 8) You, Z. Y., Chen, Y. J., Wang, Y. Y., Chen, C.: Synthesis of Deuterium Labeled Standards of 1-Benzylpiperazine, Fenetylline, Nicocodeine and Nicomorphine. *J Chinese Chemical Soc.*, **55**, 663-667 (2008).
- 9) 厚生労働省「第 16 改正日本薬局方」(2011) p.275.
- 10) Wood, D. M., Stribley, V., Dargan, P. I., Davies, S., Holt, D. W., Ramsey, J.: Variability in the 3,4-methylenedioxymethamphetamine content of 'ecstasy' tablets in the UK. *Emerg. Med. J.*, **28**, 764-765 (2011).
- 11) 松田昇、古川元晴、柳俊夫、本田守弘、関口新太郎「新版 覚せい剤犯罪の捜査実務 101 問[改訂]」立花書房(2007) p.12.
- 12) 日本医薬品集フォーラム「日本医薬品集 医

療薬 2012年版」じほう (2011) p.1015.

D. 健康危機情報

不正に流通する錠剤型麻薬・覚せい剤は、含有される薬物の種類及び量共に製品ごとに大きく異なっており、意図しない過量摂取の危険性がある。

E. 研究発表

なし