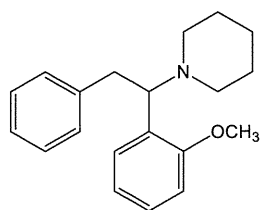
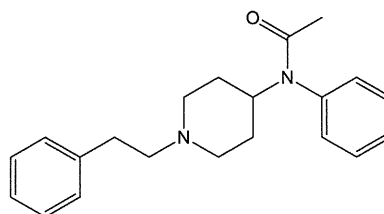


図 4. 平成 26 年度新規検出薬物（合成カンナビノイド）



2-MeO-Diphenidine



Acetylfentanyl

図 5. 平成 26 年度新規検出薬物（その他）

北海道内の危険ドラッグ機器分析

担当責任者：佐藤正幸（北海道立衛生研究所 理化学部）

研究協力者：武内伸治（北海道立衛生研究所 理化学部）

【研究要旨】

麻薬や覚醒剤と類似の作用を有する危険ドラッグの乱用が大きな社会問題となっている。危険ドラッグ急性中毒による救急搬送が多発していることから、医療現場においても危険ドラッグの検出が求められており、迅速かつ簡便な検出手法の開発が急務である。本研究では、中枢神経系に作用する物質の迅速検出法開発の検証用データとして用いるため、北海道内の店舗又はインターネットから買い上げた危険ドラッグ製品に配合されている指定薬物や指定薬物類似体をガスクロマトグラフ-質量分析計（GC-MS）、フォトダイオードアレイ検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-PDA）及び液体クロマトグラフ-質量分析計（LC-MS）により分析した。更に、業務主任者よりご供与いただいた製品についても分析した。その結果、北海道内で入手した 7 検体については全てから合成カンナビノイド、東京都内で入手した 10 検体については、3 検体から合成カンナビノイド、別の 3 検体からカチノン系化合物、1 検体からフェネチルアミン系化合物、4 検体からその他の化合物が検出された。

A. 研究目的

近年、危険ドラッグの使用による健康被害や自動車事故が急増し、大きな社会問題となっている。危険ドラッグによる保健衛生上の危害の発生の防止を図るため、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（現薬事法）の一部が改正（平成 26 年法律第 122 号、平成 26 年 12 月 17 日施行）され、検査命令、販売等停止命令の対象に、「指定薬物である疑いがある物品」に加え、「指定薬物と同等以上に精神毒性を有する蓋然性が高い物である疑いがある物品」が追加された。厚生局麻薬取締部などによる危険ドラッグ販売店への立ち入り検査に伴い、休業又は廃業する店舗が増加したが、依然として闇ルートを通じて危険ドラッグが販売されている。医療機関では危険ドラッグ急性中毒により救急搬送された患者を適切に治療するため、危険ドラッグの検出が求められており、

迅速かつ簡便な検出手法の開発が急務である。

本研究では、中枢神経系に作用する物質の迅速検出法開発の検証用データとして用いるため、北海道内の店舗又はインターネットから買い上げた危険ドラッグ製品に配合されている指定薬物及び指定薬物類似体をガスクロマトグラフ-質量分析計（GC-MS）、フォトダイオードアレイ検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-PDA）及び液体クロマトグラフ-質量分析計（LC-MS）により分析した。更に、業務主任者よりご供与いただいた製品についても分析した。

B. 研究方法

1. 試料

2012 年 2 月～2013 年 3 月に北海道内の店舗又はインターネットから買い上げた危険ドラッグ製品 7 検体（植物片、札幌 6、旭川 1）及び 2014 年 7 月～12 月に東京都内で入手し

た危険ドラッグ製品 10 検体 (植物片 5、原末 5)。

2. 試薬

AB-CHMINACA、AM1220、AM2233、APINACA、Diphenidine、EAM2201、FDU-PB-22、5-Fluoro AMB は Cayman Chemical 社製標準品を用いた。アセトニトリル (LC/MS 用)、メタノール (特級)、ギ酸 (LC/MS 用) 及びギ酸アンモニウム (特級) は和光純薬工業(株)製を用いた。水は超純水を用いた。

3. 試験溶液の調製

通知法¹⁾に準じ次のとおり調製した。

粉末試料についてはそのまま、植物片についてはハイテック社製フィンガーマッシャーで粉碎し、その約 10 mg を精密に量り、アセトニトリル又はメタノール 1.0 mL を加えて超音波下 10 分間抽出を行った。遠心分離後、上清を 0.45 μ m メンブランフィルターでろ過し試料溶液とし、更にメタノールで適宜希釈し試験溶液とした。

4. 測定条件

1) LC-PDA-MS の条件

装置：(株)島津製作所製 HPLC Prominence 20A シリーズ及び LCMS-2020、カラム：Waters 社製 Atlantis T3 (2.1 $\times$ 150 mm+2.1 $\times$ 10 mm, 5 μ m)、カラム温度：40 $^{\circ}$ C、移動相 A 液：10 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3.0)、移動相 B 液：アセトニトリル、グラジエント条件：B 液；10% $\rightarrow$ 20% (50 min) $\rightarrow$ 70% (10 min、40 min 保持) $\rightarrow$ 10% (0.01 min、15 min 保持)、流速：0.3 mL/min、注入量：1 μ L、測定波長：210-450 nm、イオン化：ESI ポジティブモード

2) GC-MS

装置：(株)島津製作所製 GC-2010 及び GCMS-QP2010、カラム：Agilent 社製 HP-1 MS (30 m $\times$ 0.25 mm i.d.、膜厚 0.25 μ m)、カラム温度：80 $^{\circ}$ C (5 min 保持) $\rightarrow$ 5 $^{\circ}$ C/min

$\rightarrow$ 190 $^{\circ}$ C (15 min 保持) $\rightarrow$ 10 $^{\circ}$ C/min $\rightarrow$ 310 $^{\circ}$ C (46 min 保持)、キャリアーガス：He 0.7 mL/min、注入口温度：200 $^{\circ}$ C、注入量：1 μ L (スプリットレス)、検出器温度：280 $^{\circ}$ C、イオン化法：EI 法

C. 研究結果

指定薬物を推定する際には、厚生労働省から発出される通知「指定薬物の測定結果等について」を活用することが可能であるが、市販や無料のライブラリ、データベース等を使用することが有効である。中でも国立医薬品食品衛生研究所の「違法ドラッグデータ閲覧システム」はスペクトルデータを入力することにより化合物の推定、化合物が検出された製品を表示させることができ極めて有効である。今回、国立医薬品食品衛生研究所の「違法ドラッグデータ閲覧システム」及び Jhon Wiley の質量分析データベース (Mass Spectra of Designer Drugs 2014) 等を活用し、各種スペクトルデータとの照合を行った。標準品のデータとも照合し、保持時間及びスペクトルパターンが全て一致した場合にはその化合物と同定した。また、含量が低いため PDA においては不検出であるが、標準品の保持時間、LC-MS 及び GC-MS のスペクトルパターンが一致した場合にはその化合物と推定した。標準品を入手できなかったものについては、データベースにより化合物を推定した。

HPLC-PDA、LC-MS 及び GC-MS による危険ドラッグの分析結果を表 1 に、各検体の代表的なスペクトルデータを図 1~17 に、化合物の構造式を図 18 に示した。危険ドラッグ製品 17 検体からは 12 種類の指定薬物が検出された。

北海道内で入手した 7 検体については全てから合成カンナビノイド (指定薬物) が検出された。標準品を当所で所有しているものについて、GC-MS による定量を行った結果、AM1220 が 0.05~100 mg/g (試料 1、2、4)、APINACA が 1.8 及び 60 mg/g (試料 3、2)、

AM2233 が 98 mg/g (試料 3)、EAM2201 が 15 mg/g (試料 5) 検出された。

東京都内で入手した 10 検体については、3 検体から合成カンナビノイド (指定薬物)、別の 3 検体からカチノン系化合物、1 検体からフェネチルアミン系化合物、4 検体からその他の化合物 (2 検体については指定薬物) が検出された。GC-MS により定量した結果、AB-CHMINACA が 2.8 及び 35 mg/g (試料 9、8)、5-Fluoro AMB が 93 mg/g (試料 8)、FDU-PB-22 が 30 mg/g (試料 11)、Diphenidine が 26 及び 103 mg/g (試料 9、10) 検出された。

なお、危険ドラッグの性質上、薬物の含量にはバラツキがあることが推定されること、入手した検体量は少量であったこと等から、今回の定量値は参考値とした。

D. 考察

1. 検出化合物の分類

HPLC-PDA の分析結果より、検出化合物を A～D (A : 合成カンナビノイド、B : カチノン系化合物、C : フェネチルアミン系化合物、D : その他の化合物) に分類した (表 1)。試料 2 (APINACA)、6 (AB-PINACA)、7 (5F-APINACA)、8 (5-Fluoro AMB) 及び 9 (AB-CHMINACA) についてはカンナビノイド系化合物のインダゾール骨格に特徴的な 301～302 nm にかけての極大吸収²⁾が観察された (図 2、6～9)。試料 4 (AM1220) 及び 5 (EAM2201) については 218～221 nm 及び 309～313 nm にかけて極大吸収、240～250 nm 付近に変曲点が観察され、カンナビノイド系化合物のナフトイルインドール系と同様のスペクトルパターン²⁾を示した (図 4、5)。試料 15～17 については 267～269 nm にかけて 1 つの極大吸収が観察されたことから、カチノン系であることが推測された。試料 12 についてはカチノン系と同様に 269 nm に極大吸収が観察されたが、220 nm にも極大吸収、290 nm 付近に変曲点が観察 (図 12) されたことから、

その他の化合物と推定された。試料 14 についても 278 nm に 1 つの極大吸収が観察されたことから、その他の化合物と推定された。

2. 特定に至らなかった成分

試料 12 については、LC-MS において m/z 246 及び 287 が検出されたことから (図 12)、それぞれ $[M+H]^+$ 及び $[M+H+CH_3CN]^+$ と判断し、GC-MS におけるシミラリティ検索をしたが、分子量 245 のものはヒットしなかった。

試料 14 については、LC-MS において m/z 234 及び 275 が検出されたことから (図 14)、前項と同様にそれぞれ $[M+H]^+$ 及び $[M+H+CH_3CN]^+$ と判断し、GC-MS におけるシミラリティ検索を行った。その結果、分子量 233 の 2-Methoxy-ketamine がヒットしたが、分析データと比較し m/z 148 の強度が周辺よりも高く出現していたことから、類似体の可能性も考えられた。

試料 15 及び 16 についても前項と同様に LC-MS により推定した分子量を基に GC-MS におけるシミラリティ検索をした結果、それぞれ 3,4-DMMC ET 又は 4-EMC ET 及び N-Methyl,N-propyl-3',4'-dimethylcathinone 又は N-Methyl,N-propyl-4-ethylcathinone がヒットした。何れも 3',4'-dimethyl 化合物又は 4-ethyl 化合物であることから、LC-MS 及び GC-MS による識別は困難であると考えられた。なお、試料 15 については GC-MS においてピーク割れが生じたが (図 15)、ピークの前半と後半で類似のスペクトルパターンを示した。

試料 17 についても同様に LC-MS により推定した分子量を基に GC-MS におけるシミラリティ検索をした結果、3,4-DMPVP がヒットした。この化合物は 3',4'-dimethyl 化合物であることから、前項と同様に 4-ethyl 化合物である場合、識別は困難であると考えられた。

3. 検出薬物の種類

2012 年 2 月～2013 年 3 月に北海道内で入手した製品 7 検体からは全て合成カンナビノイドが検出された。2014 年 7 月～12 月に東京

都内で入手した製品からは合成カンナビノイド及びカチノン系化合物が共に3検体、フェネチルアミン系化合物が1検体から検出された。合成カンナビノイドについては2008年以降流行が続いていることが報告³⁾されている。

今回、複数の薬物が検出されたものが7検体(試料1～3、8～11)あった。薬物の組み合わせを見ると、2種類の合成カンナビノイドが5検体、合成カンナビノイド及びその他の化合物が1検体、2種類のその他の化合物が1検体であった。

4. 今後の課題

近年、危険ドラッグからは新規化合物を含む多数の薬物が検出されている。同定するには標準品が必要となるが、標準品の大部分は輸入品であるため、入手までに長時間を要する。検査を効率的に行うため、検査機関への国からの標準品の配付やデータベースの拡充、化合物を同定する際に誤認しやすい物質や類似物質の識別方法、化合物の安定性や薬物の検出状況等についての情報の共有化が強く求められる。また、新規薬物の化学構造は複雑化しており、従来の手法では同定が困難なものも出現している。LC-QTOF/MSやNMRの測定、X線結晶構造解析等が有用であるが、単一機関で全ての機器を整備することは困難であるため、他機関との連携・協力体制構築が必要と思われる。

E. 結論

中枢神経系に作用する物質の迅速検出法開発の検証用データとして用いるため、北海道内で入手した危険ドラッグ製品7検体及び東京都内で入手した危険ドラッグ製品10検体について、指定薬物及び指定薬物類似体をガスクロマトグラフ-質量分析計(GC-MS)、フオートダイオードアレイ検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-PDA)及び液体クロマトグラフ-質量分析計(LC-MS)により分析した。

危険ドラッグ製品17検体から12種類の指定薬物が検出された。北海道内で入手した検体については全てから合成カンナビノイド(指定薬物)が検出された。東京都内で入手した検体については3検体から合成カンナビノイド(指定薬物)、別の3検体からカチノン系化合物、1検体からフェネチルアミン系化合物、4検体からその他の化合物(2検体については指定薬物)が検出された。

F. 参考文献

- 1) 厚生労働省通知：指定薬物の分析法について、薬食監麻発第0521002号、平成19年5月21日
- 2) 中嶋順一、鈴木 仁、吉田正雄、長嶋真知子、清水雅子、牛山慶子、高橋美佐子、植村望美、金井千恵子、阿部朋弘、荒金眞佐子、深谷晴彦、濱野朋子、守安貴子、中江 大：向精神作用を有する薬物の分析調査について(平成24年度)、東京健安研セ年報、64、49-59(2013)
- 3) 鈴木 仁：東京都における違法ドラッグの分析、東京健安研セ年報、64、11-30(2013)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

表 1 危険ドラッグの分析結果

試料番号	入手年月	入手場所	形態	PDA	LC-MS	GC-MS	検出薬物	検出濃度 (mg/g)	分類
1	2012. 2	札幌	植物片	○	○	○	APICA		A
				—	○	○	AM1220*	0.76	A
2	2012. 2	札幌	植物片	○	○	○	APINACA*	60	A
				—	○	○	AM1220*	0.05	A
3	2012. 2	札幌	植物片	—	○	○	APINACA*	1.8	A
				○	○	○	AM2233*	98	A
4	2012. 3	札幌	植物片	○	○	○	AM1220*	100	A
5	2012. 7	旭川	植物片	○	○	○	EAM2201*	15	A
6	2012.12	札幌	植物片	○	○	○	AB-PINACA		A
7	2013. 3	札幌	植物片	○	○	○	5F-APINACA		A
8	2014. 7	東京	植物片	○	○	○	AB-CHMINACA*	35	A
				○	○	○	5-Fluoro AMB*	93	A
9	2014. 7	東京	植物片	○	○	○	AB-CHMINACA*	2.8	A
				—	○	○	Diphenidine*	26	D
10	2014. 7	東京	植物片	—	○	○	1-Benzylpiperidine		D
				○	○	○	Diphenidine*	103	D
11	2014. 7	東京	植物片	○	○	○	NM2201		A
				○	○	○	FDU-PB-22*	30	A
12	2014.12	東京	植物片	?	?	?	不明		D
13	2014.11	東京	原末	○	○	○	25D-NBOMe		C
14	2014.11	東京	原末	?	?	?	不明		D
15	2014.11	東京	原末	?	△	○	3,4-DMMC ET 又は 4-EMC ET		B
16	2014.11	東京	原末	?	△	○	N-Methyl,N-propyl-3',4'- dimethylcathinone 又は N-Methyl,N-propyl-4- ethylcathinone		B
17	2014.11	東京	原末	?	△	○	3,4-DMPVP		B

○：データベース又は標準品のデータと照合、△：GC-MSのデータベースより[M+H]⁺を推定し照合、?：データベースとの照合困難、—：不検出、*：標準品のデータと照合、A：合成カンナビノイド、B：カチノン系化合物、C：フェネチルアミン系化合物、D：その他の化合物

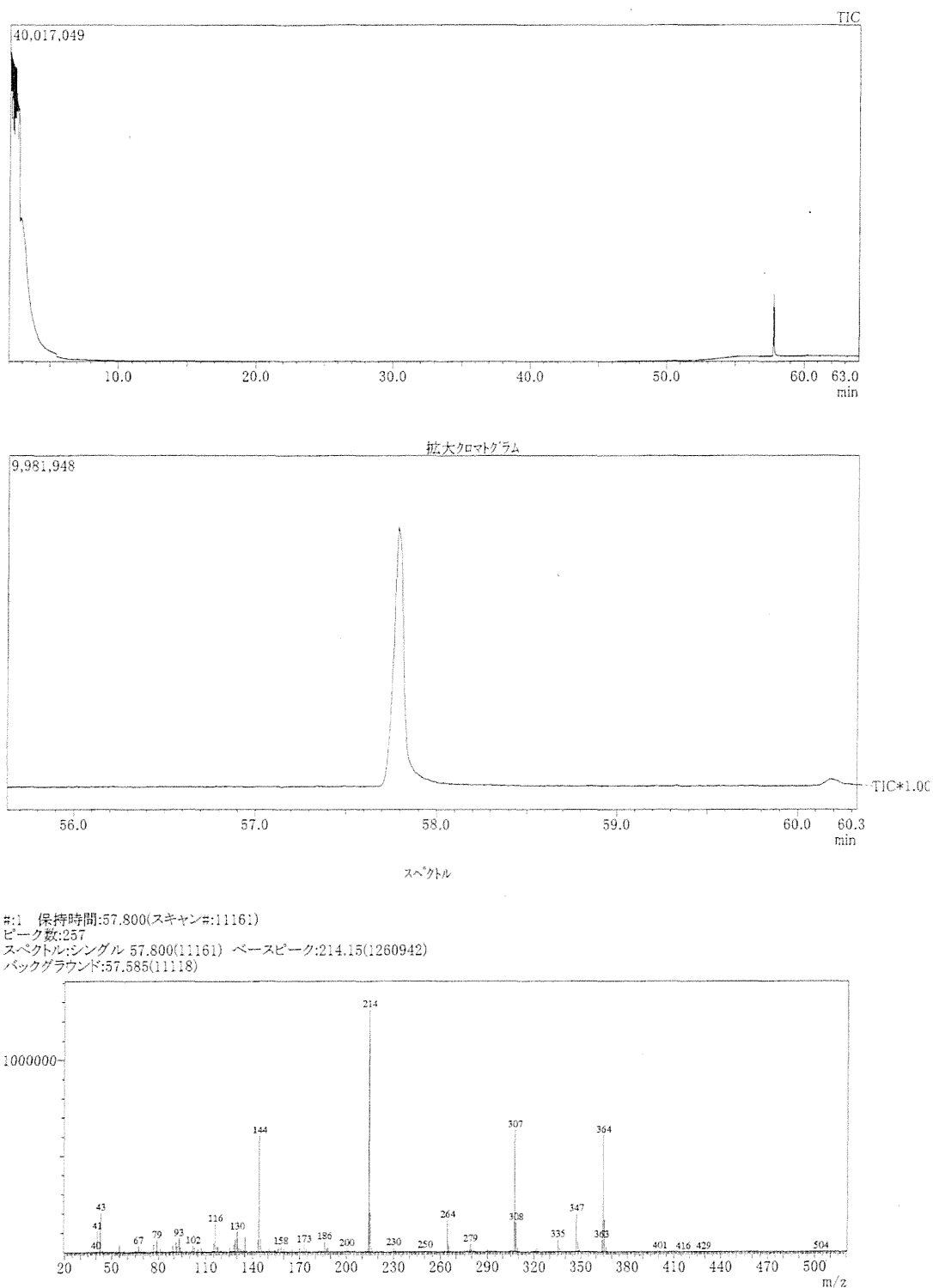
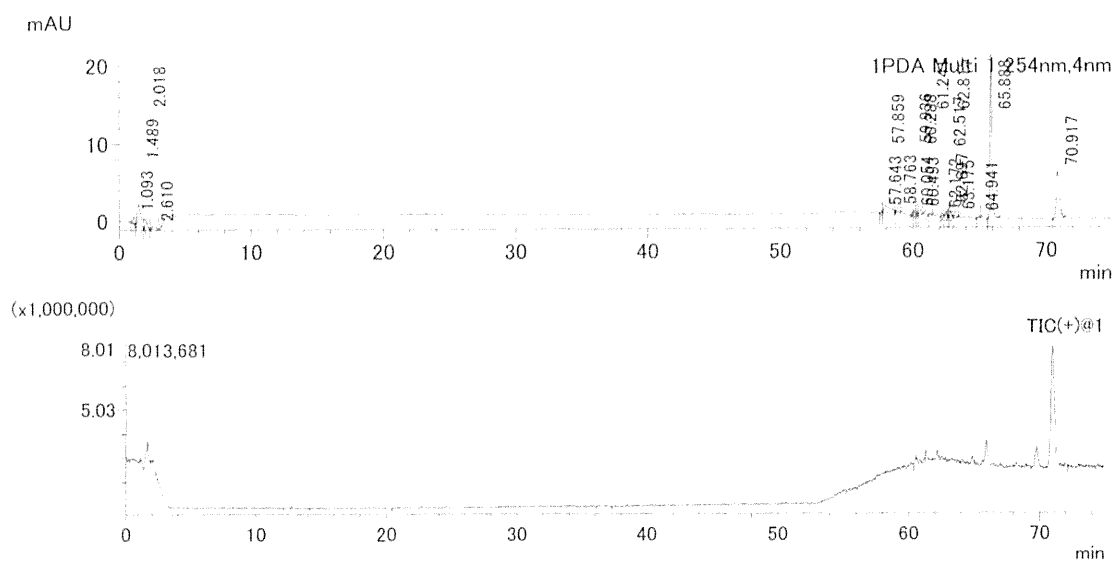


図 1 - 1 試料 1 の GC-MS 測定結果 (APICA)

<クロマトグラム>



<スペクトル>

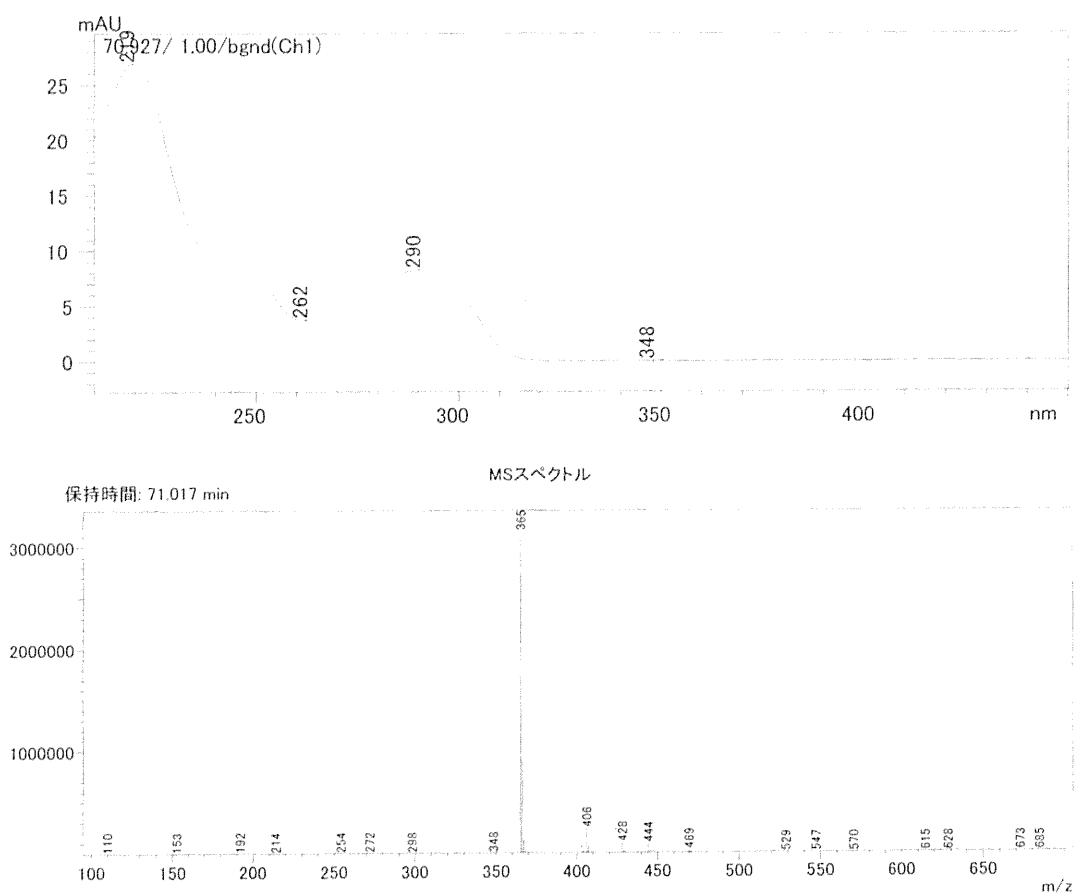
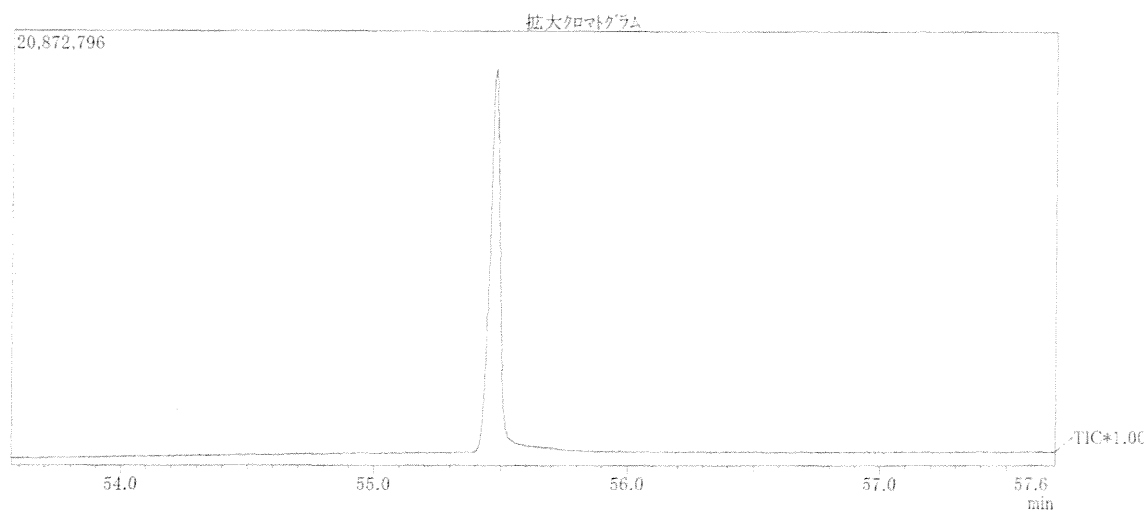
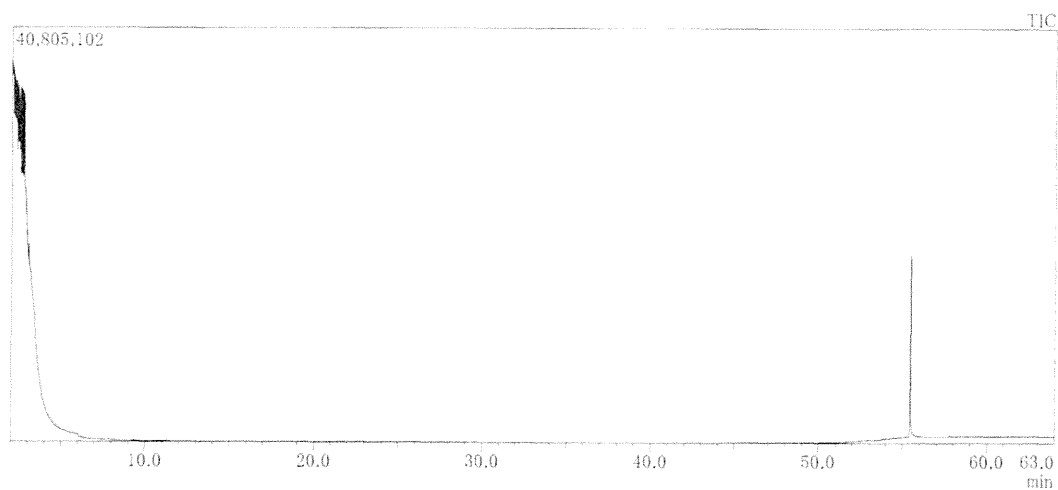


図 1 - 2 試料 1 の LC-PDA-MS 測定結果 (APICA)



スペクトル

#1 保持時間:55.480(スキャン#:10697)
 ピーク数:275
 スペクトル:シングル 55.480(10697) ベースピーク:215.15(2242631)
 バックグラウンド:55.375(10676)

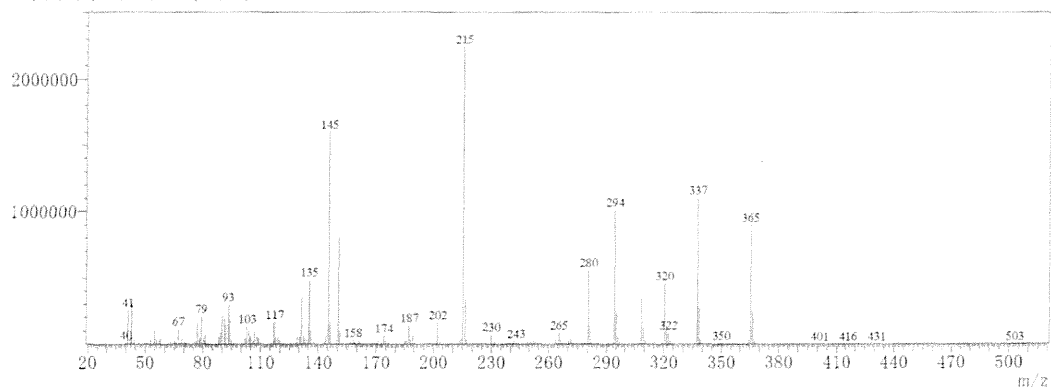
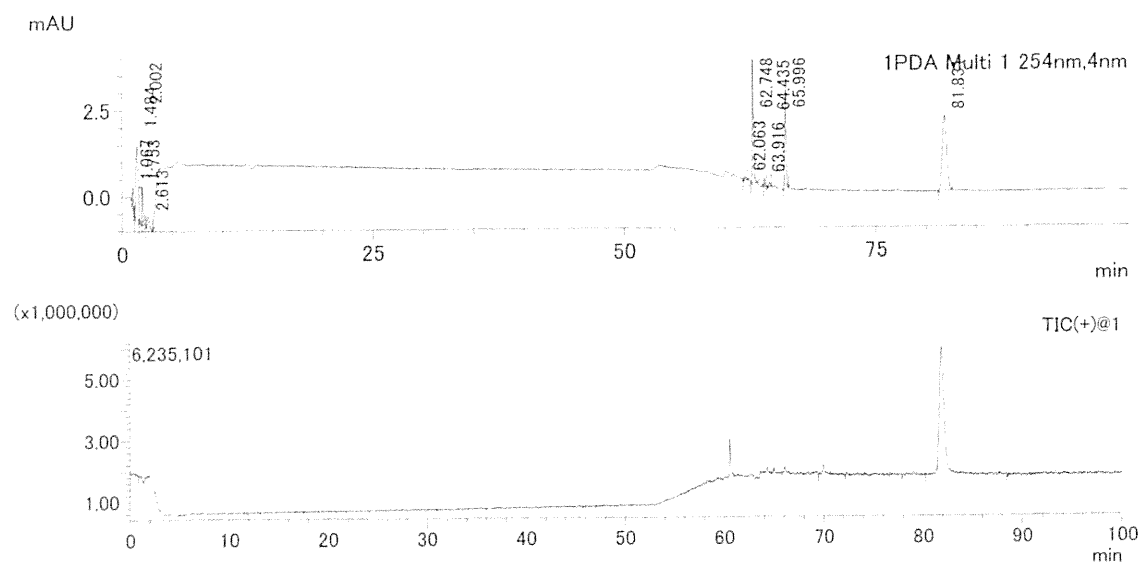


図 2 - 1 試料 2 の GC-MS 測定結果 (APINACA)

<クロマトグラム>



<スペクトル>

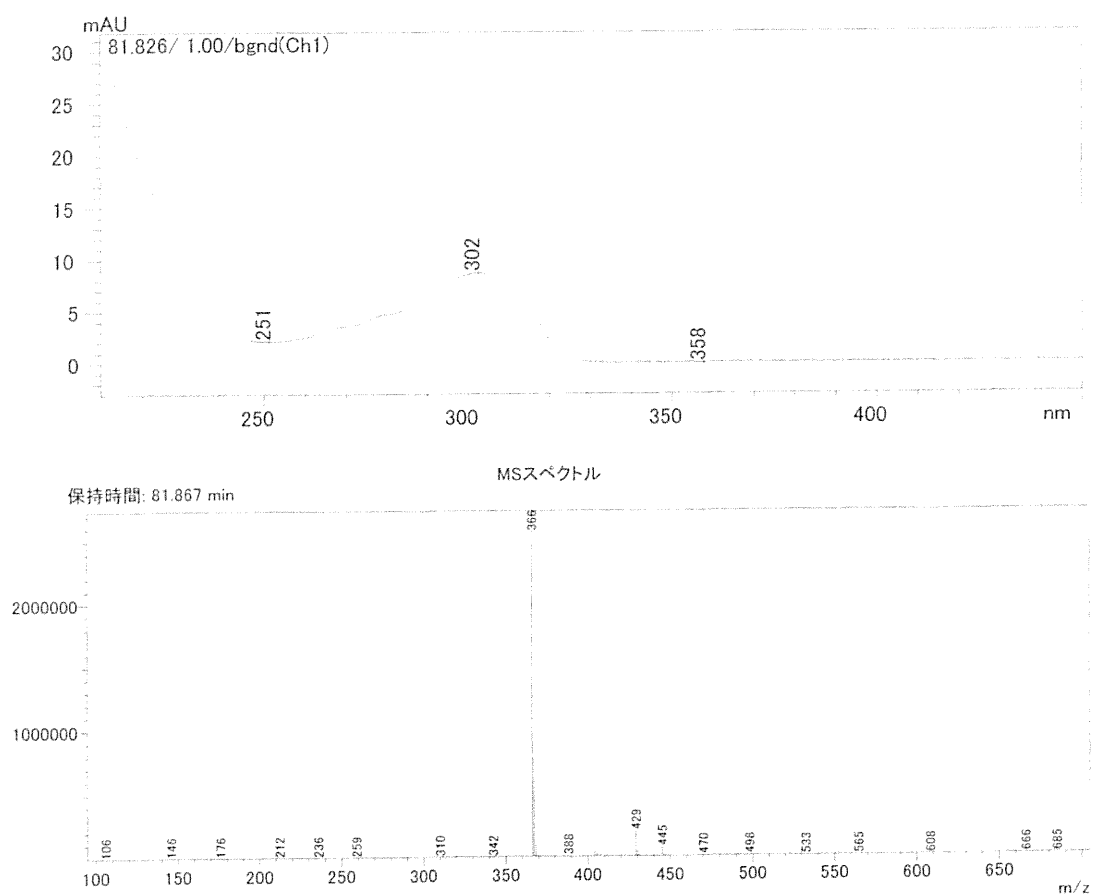
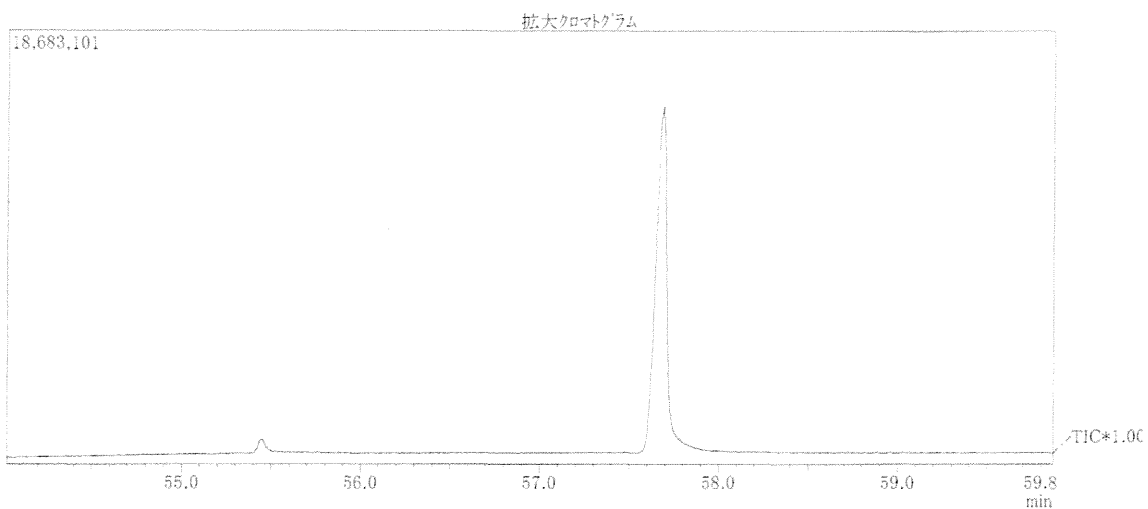
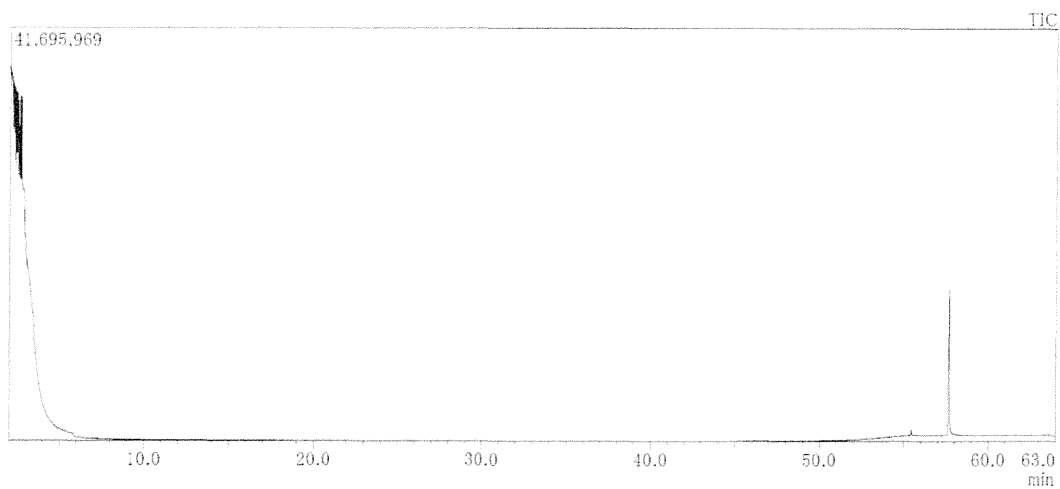


図 2 - 2 試料 2 の LC-PDA-MS 測定結果 (APINACA)



スペクトル

#1 保持時間:57.685(スキャン#:11138)
 ピーク数:254
 スペクトル:シングル 57.685(11138) ベースピーク:98.10(8256734)
 バックグラウンド:57.405(11082)

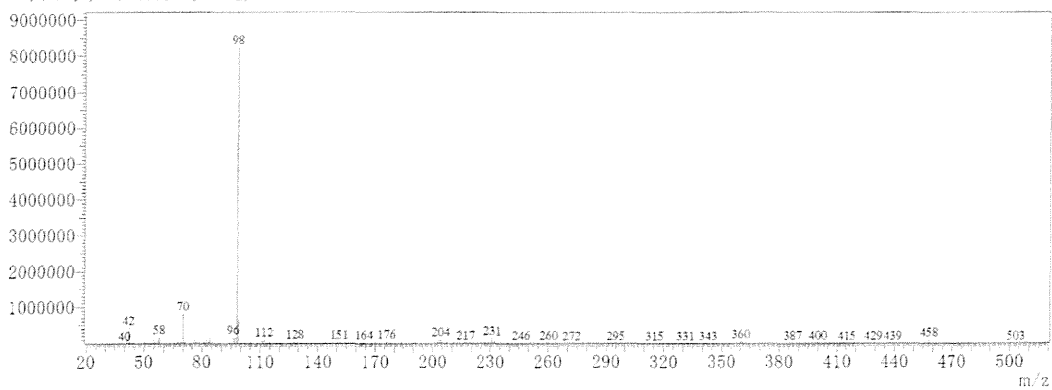
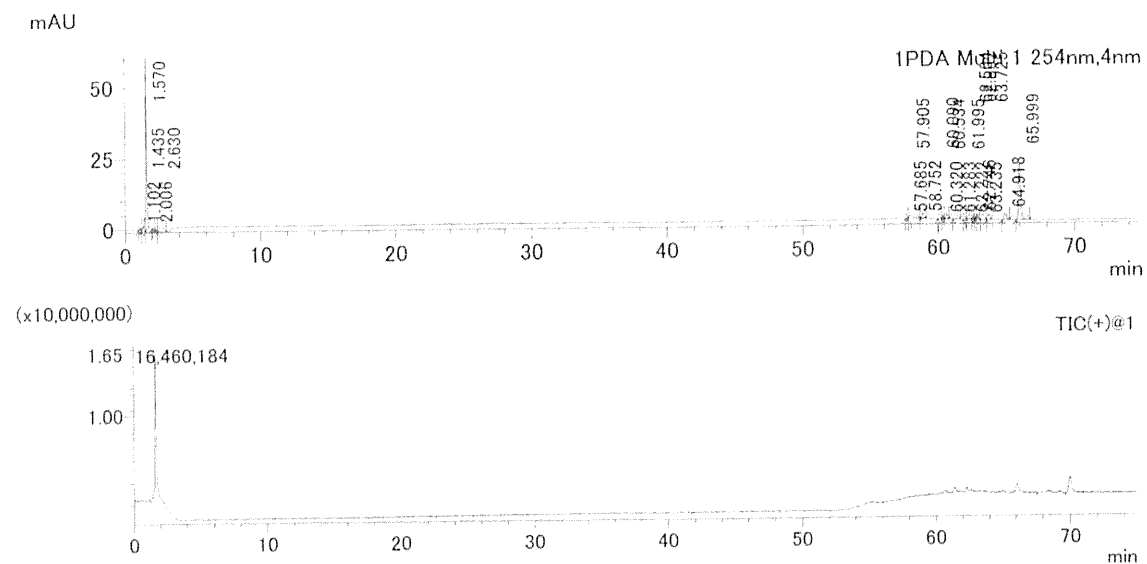


図 3 - 1 試料 3 の GC-MS 測定結果 (AM2233)

<クロマトグラム>



<スペクトル>

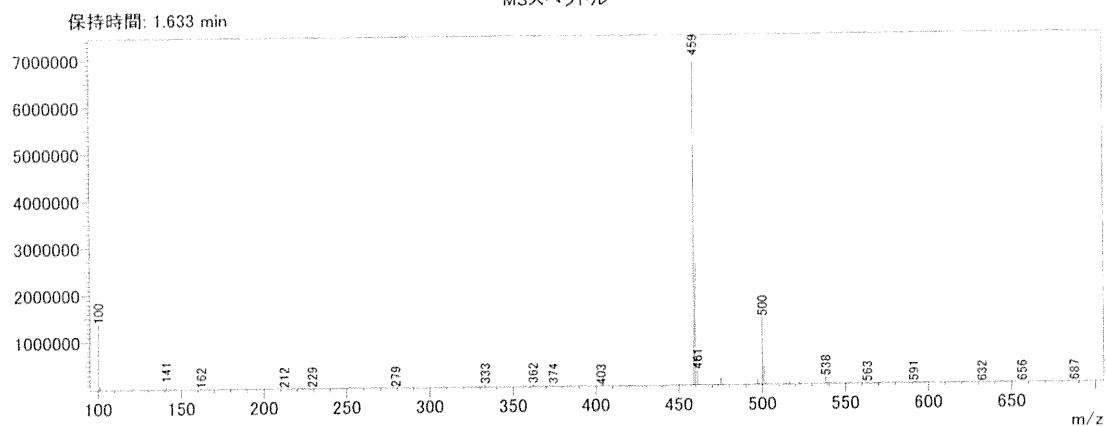
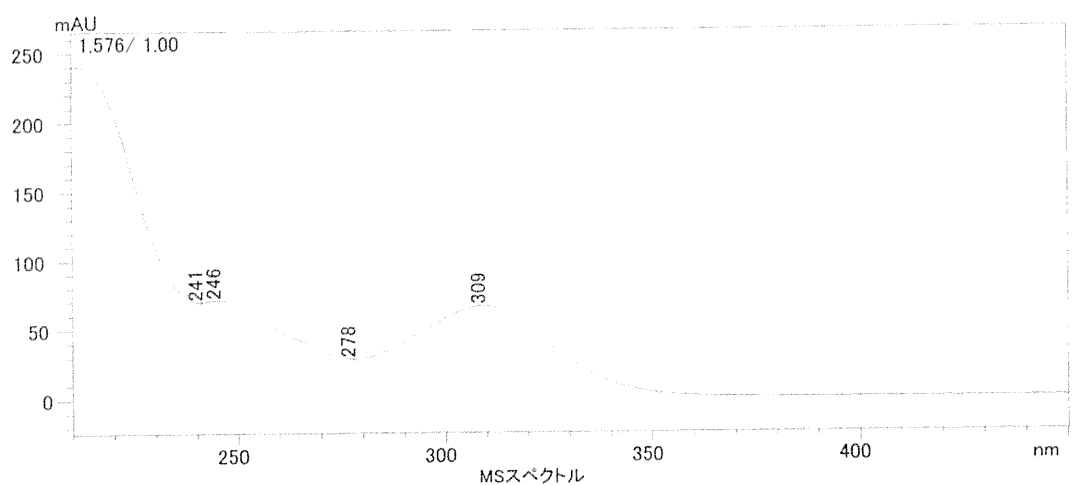
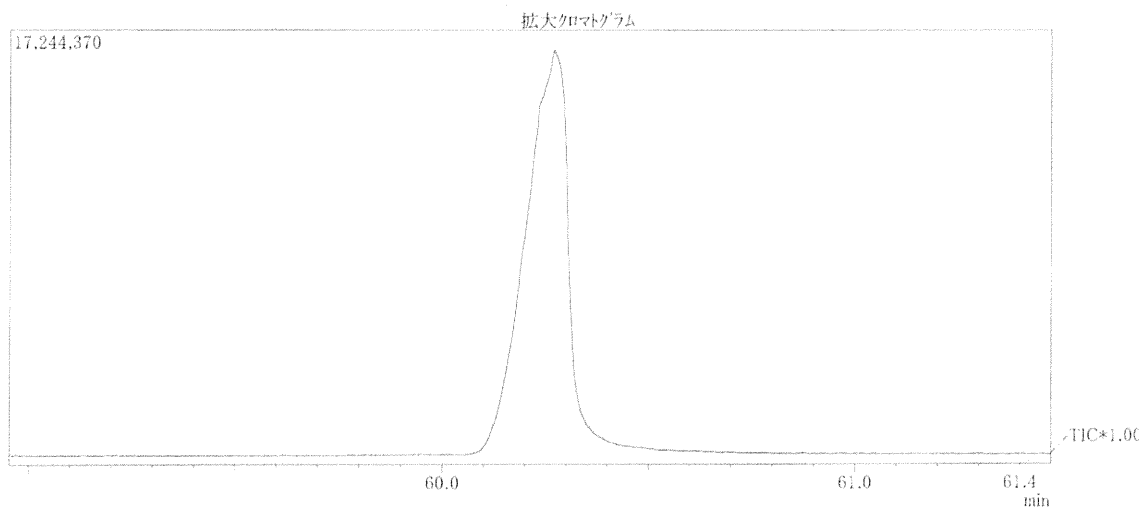
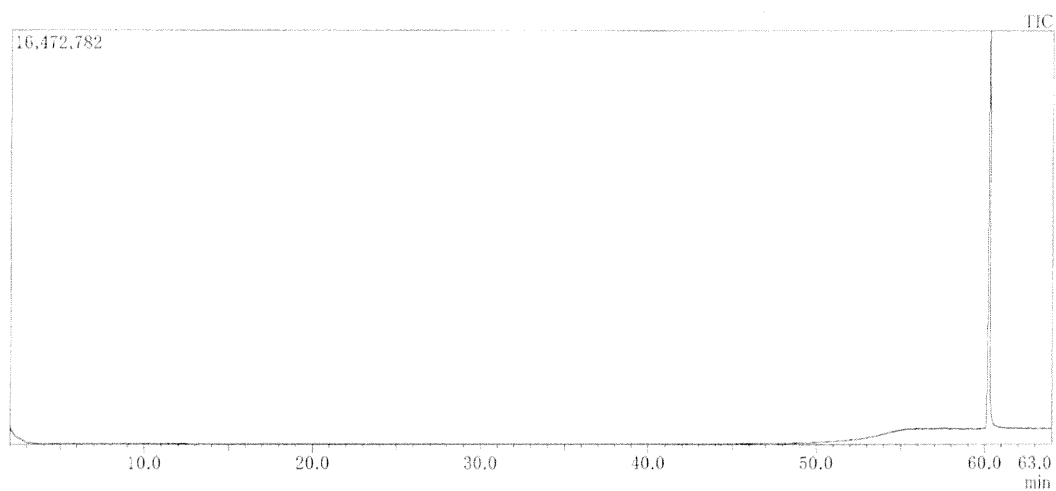


図 3 - 2 試料 3 の LC-PDA-MS 測定結果 (AM2233)



スペクトル

#1 保持時間:60.280(スキャン#:11657)
 ピーク数:248
 スペクトル:シングル 60.280(11657) ベースピーク:98.10(8386646)
 バックグラウンド:60.030(11607)

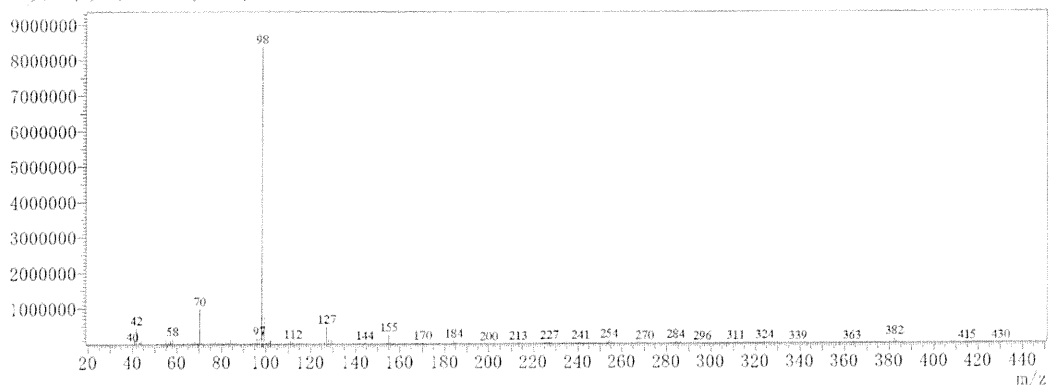
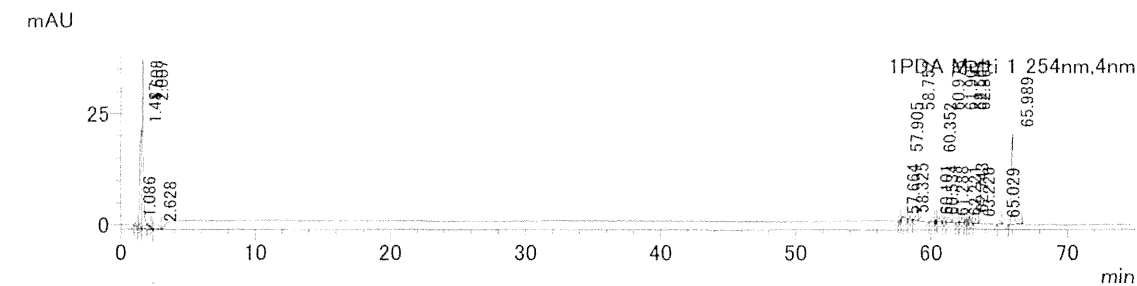
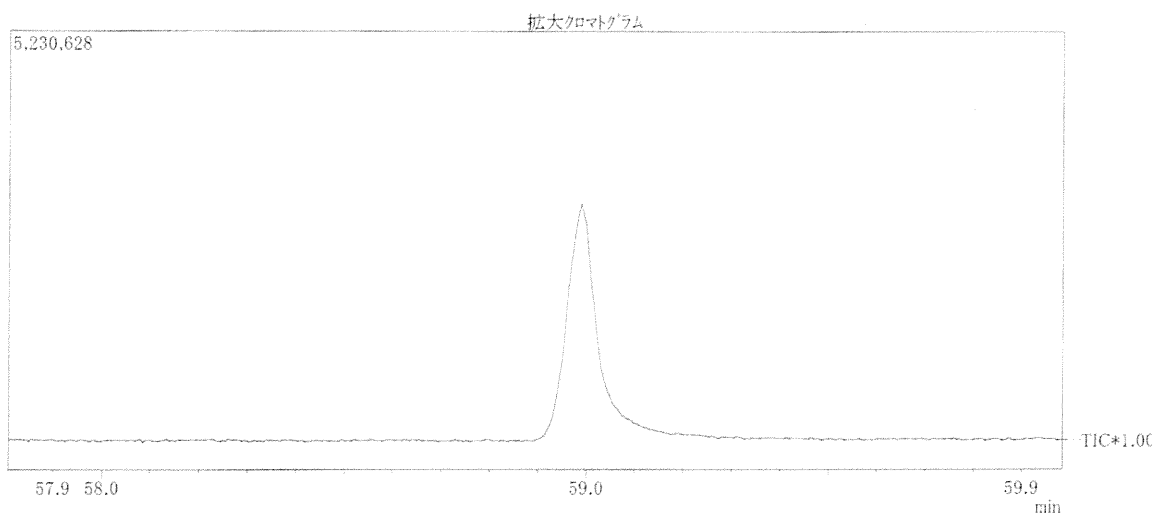
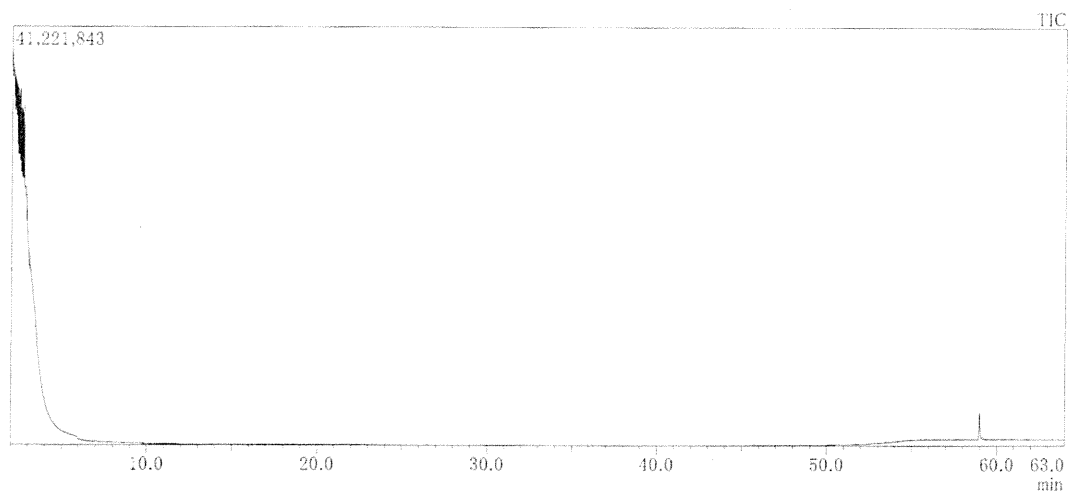


図 4 - 1 試料 4 の GC-MS 測定結果 (AM1220)

<クロマトグラム>





スペクトル

#1 保持時間:58.990(スキャン#:11399)
 ピーク数:234
 スペクトル:シングル 58.990(11399) ベースピーク:387.25(230387)
 バックグラウンド:58.875(11376)

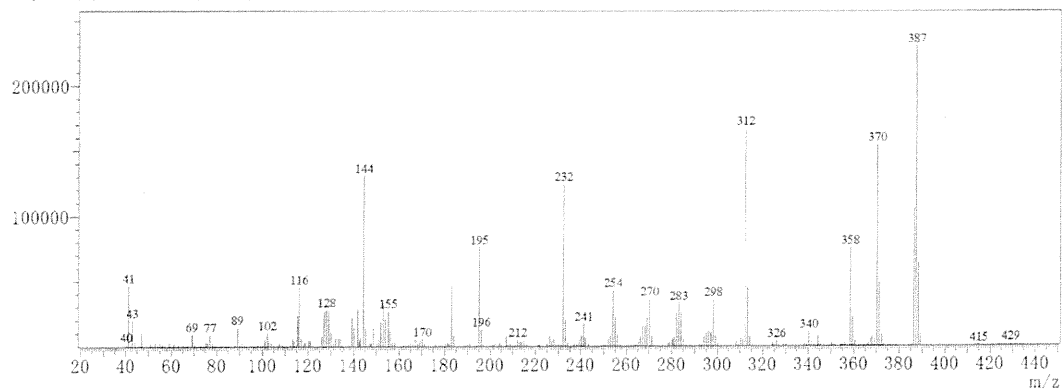
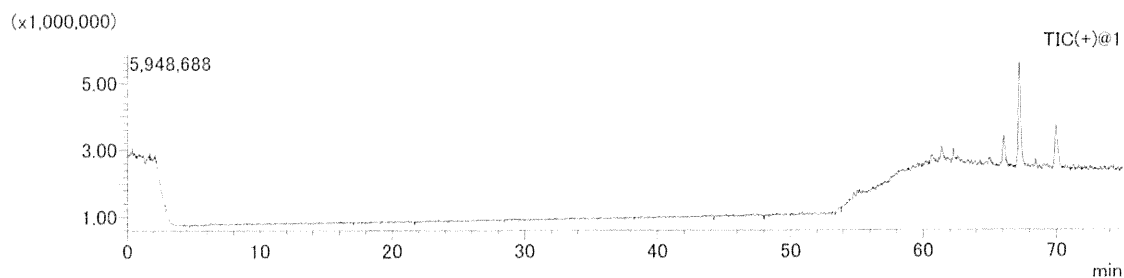
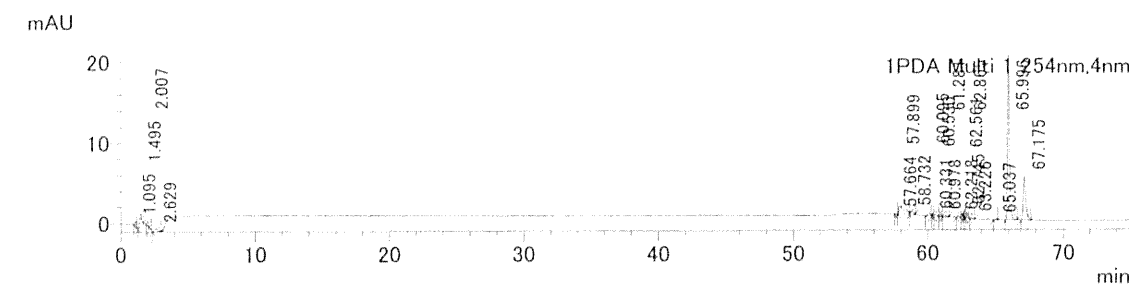


図5-1 試料5のGC-MS測定結果 (EAM2201)

<クロマトグラム>



<スペクトル>

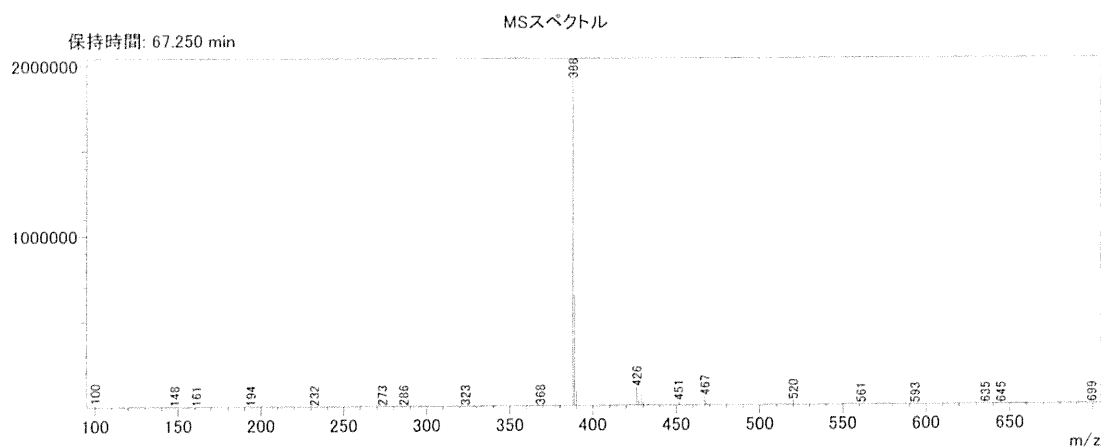
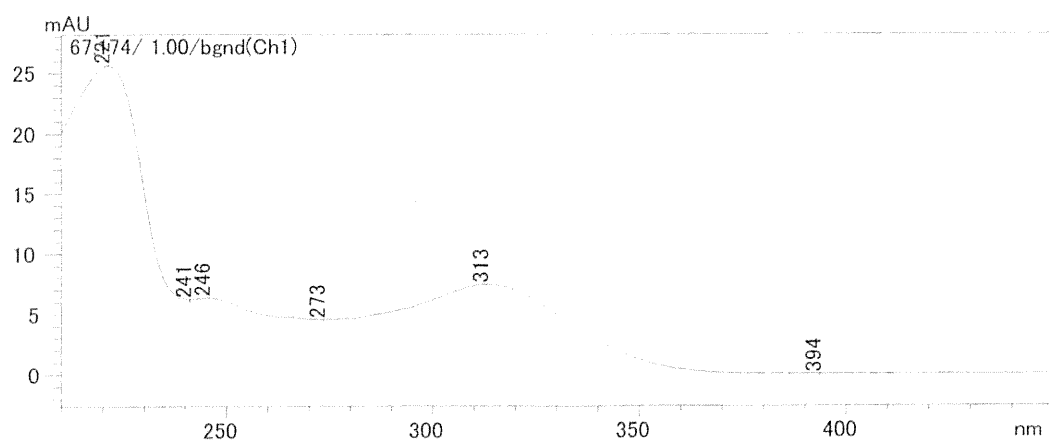


図 5 - 2 試料 5 の LC-PDA-MS 測定結果 (EAM2201)

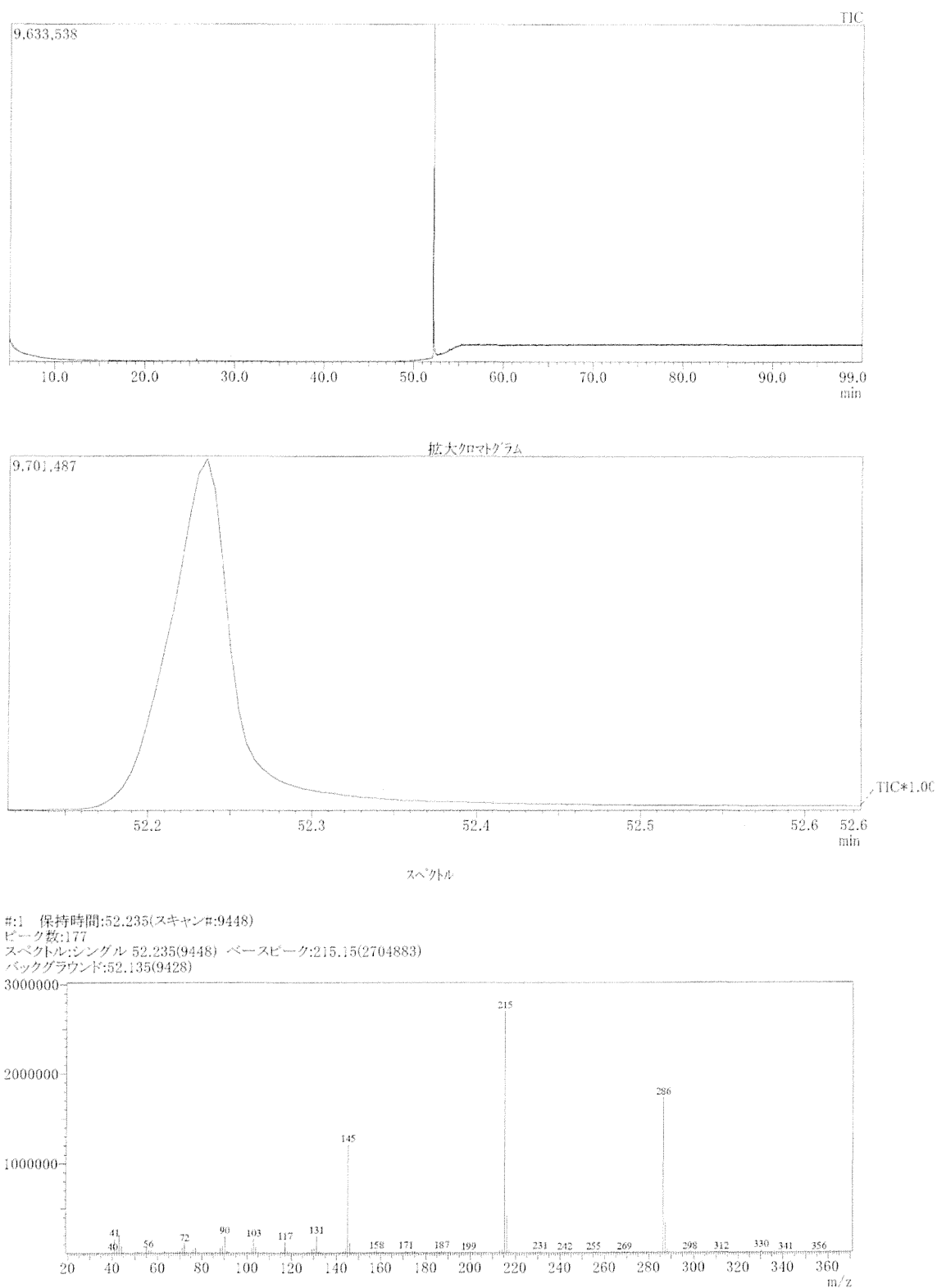
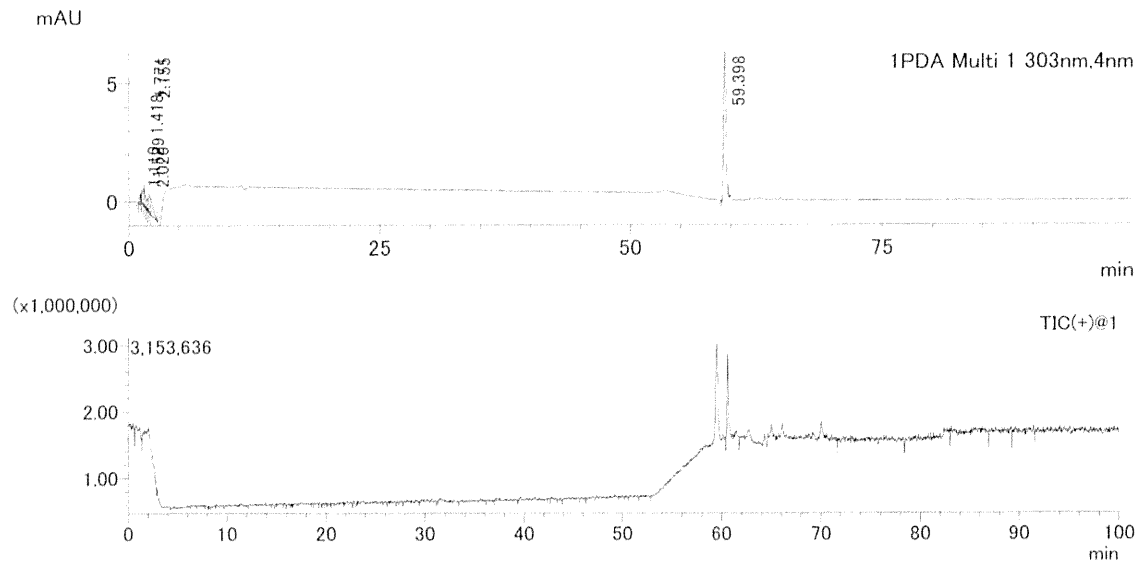


図6-1 試料6のGC-MS測定結果 (AB-PINACA)

<クロマトグラム>



<スペクトル>

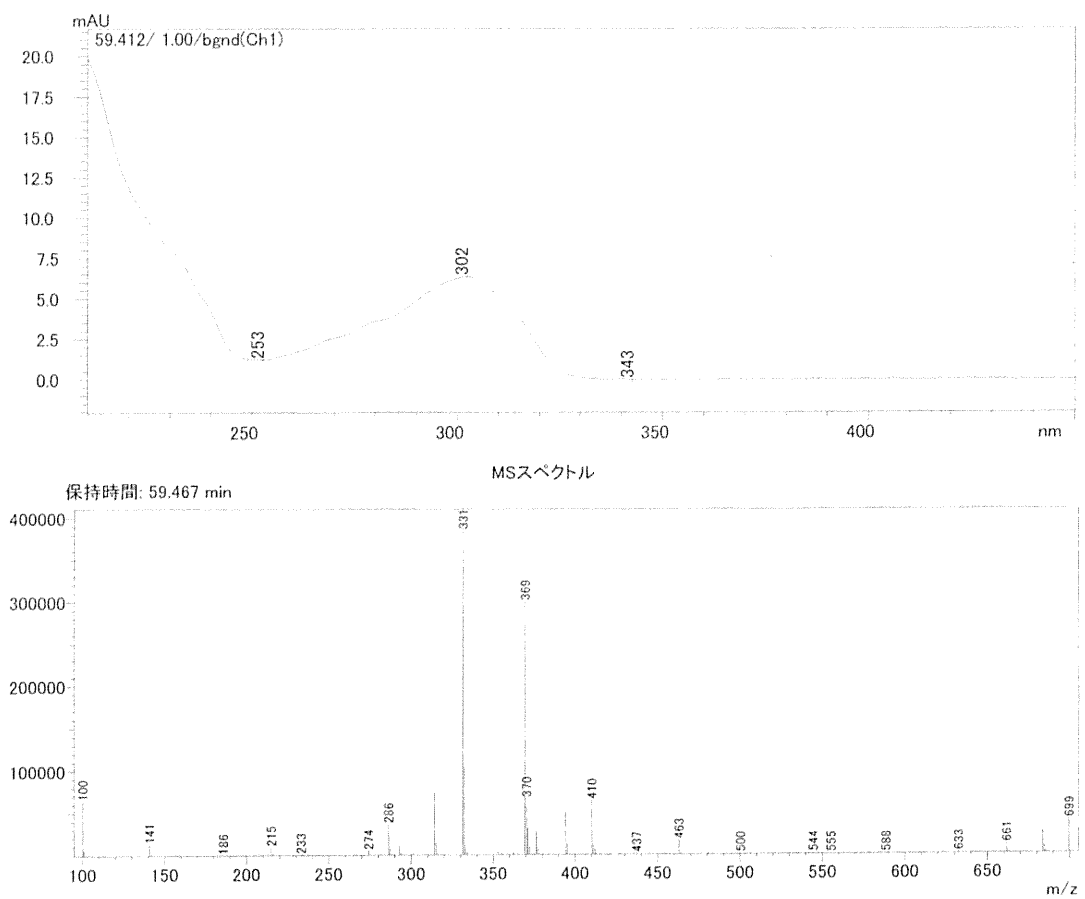


図 6 - 2 試料 6 の LC-PDA-MS 測定結果 (AB-PINACA)

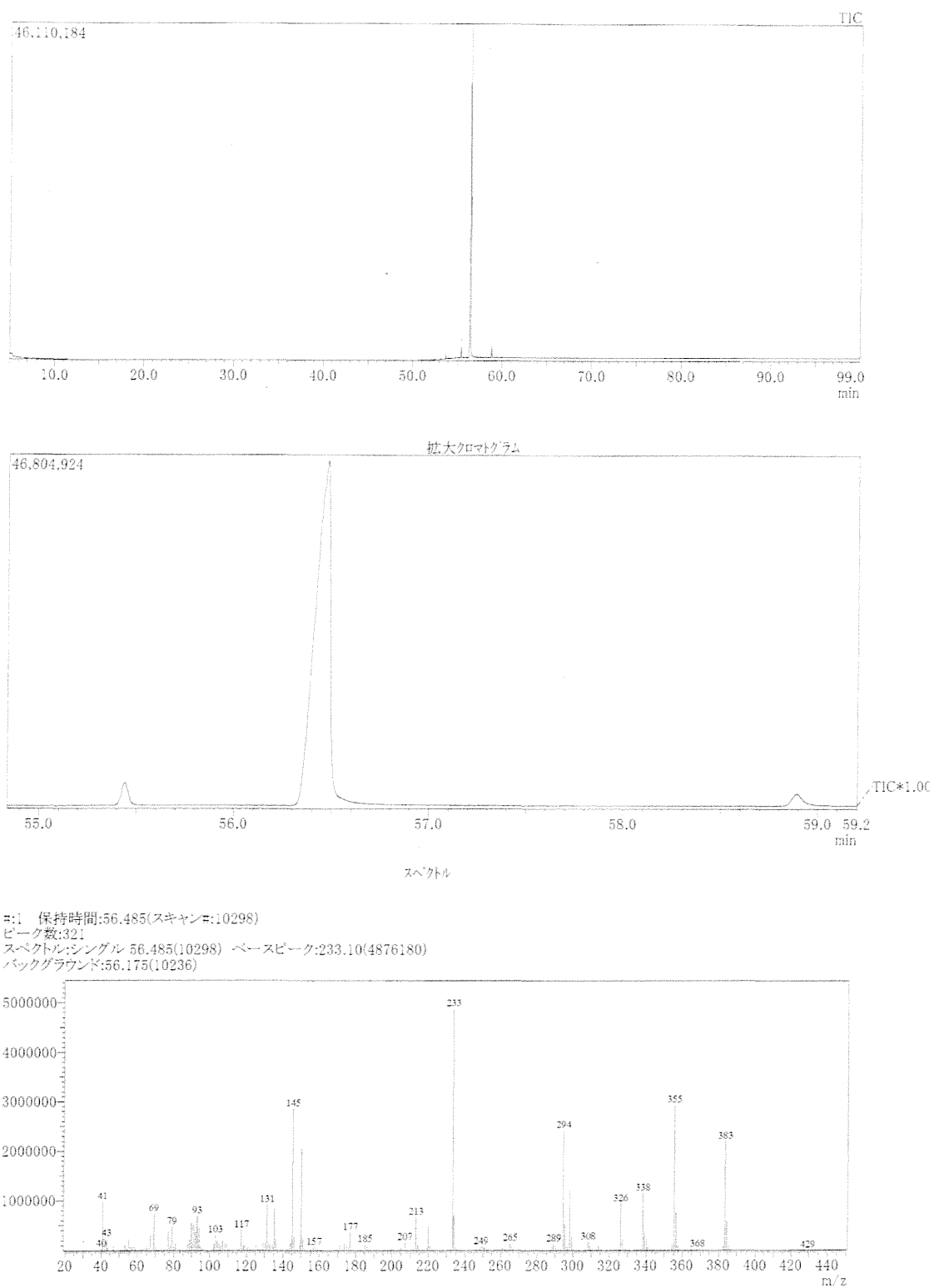


図 7 - 1 試料 7 の GC-MS 測定結果 (5F-APINACA)