

## 平成 25 年度危険ドラッグ検査結果について

徳島県立保健製薬環境センター

浅川 和宏・豊成 美香\*・佐々木 智理・堤 泰造

Examination Results of Illegal Drugs in the Fiscal Year 2013

Kazuhiro ASAKAWA, Mika TOYONARI, Tomori SASAKI and Taizo TSUTSUMI

Tokushima Prefectural Public Health, Pharmaceutical and Environmental Sciences Center

### 要 旨

平成 25 年度に徳島県で実施した危険ドラッグ買上検査において、指定薬物の 4-フルオロメトカチノン及び 4-fluoro- $\alpha$ -PVP、第 3 種向精神薬のピロバレロンが検出された。また、検査当時未規制であった指定薬物等の規制物質に構造が類似する物質（以下「構造類似物質」という。）が 6 物質（H26.6.11 時点で指定薬物に指定された物質を含む）検出された。

Key words : 指定薬物 Designated Substances, 危険ドラッグ Illegal Drugs

### I はじめに

近年、危険ドラッグの使用による健康被害や無関係の一般人を巻き込む事件・事故が相次ぎ、大きな社会問題となっている。これらの製品に含まれる物質で中枢神経系の興奮等を有し、人に健康被害を及ぼすものについては、薬事法や麻薬及び向精神薬取締法等で規制されているが、その規制を逃れた構造類似物質が次々と出現している。

薬事法で規制される指定薬物は、平成23年度以降、指定回数増加と同一の基本骨格を有する物質群を包括して指定する「包括指定」の導入により物質数が急激に増加している。平成25年2月にナフトイルインドール骨格が、平成25年12月にはカチノン骨格が包括指定された。また、平成26年6月に池袋で起こった危険ドラッグを使用した直後の暴走運転事故を機に、当該製品に含まれていた2物質を緊急指定し、指定薬物数は平成26年6月11日の時点で1378物質1植物となっている。さらに徳島県では、平成24年12月に「徳島県薬物の濫用の防止に関する条例」を制定し、県独自に「知事指定薬物」を指定し、危険ドラッグ規制強化を図っているところである。

当センターでは、これらの危険ドラッグによる健康被害や事件・事故を未然に防止することを目的として、平成 20 年度から買上検査を実施しており、平成 24 年度には、 $\alpha$ -PVT、QUPIC 及び 5F-QUPIC を検出している<sup>1)</sup>。平成 25 年度は、植物細片を中心にインターネットで購入した 12 製品を年 3 回に分けて検査を行った。

### II 方法

#### 1 検査フロー

当センターにおける危険ドラッグ検査の流れを図1に示す。検体搬入後、試料溶液調製を行い、スクリーニング検査を実施し、製品に含有される物質の推定を行う。指定薬物数の増加によりその物質の推定には、多くの時間と労力、データ解析の技能が必要とされる。指定薬物については、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」のデータ（以下「指定薬物通知データ」という。）により推定できるが、近年、多数の製品から検出される構造類似物質については、その推定が難しい。これに対して、当センターでは、検査に際し、海外試薬メーカー等がインターネットで無料提供するGC/MSのスペクトルライブラリ（Cayman Chemical社、

\*現 東部保健福祉局

SWGDRUG, SAFS等)を利用するとともに、国内外の構造類似物質の流行状況に関する情報をインターネットから逐次収集し、構造類似物質推定の一助としている。なお、現在では、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」を活用することが非常に有効である。

推定後は、該当する物質の標準品を入手し、あるいは既に入手済みの標準品を利用して同定検査を行う。同定検査では、各分析機器より得られたスペクトルの同一性や保持時間の一致度等を比較する。また、物質の各機器における感度等を考慮しながら、両者から得られるピーク強度が同程度になるよう、試料溶液あるいは標準溶液濃度を最適化している。さらに、必要に応じて、試料溶液にほぼ同濃度の標準溶液を添加した混合溶液を測定し、ピークトップが割れないことの確認やLC/MS/MSの使用、各分析条件の変更も含め、同定検査の精度・正確度を高める工夫を行っている。

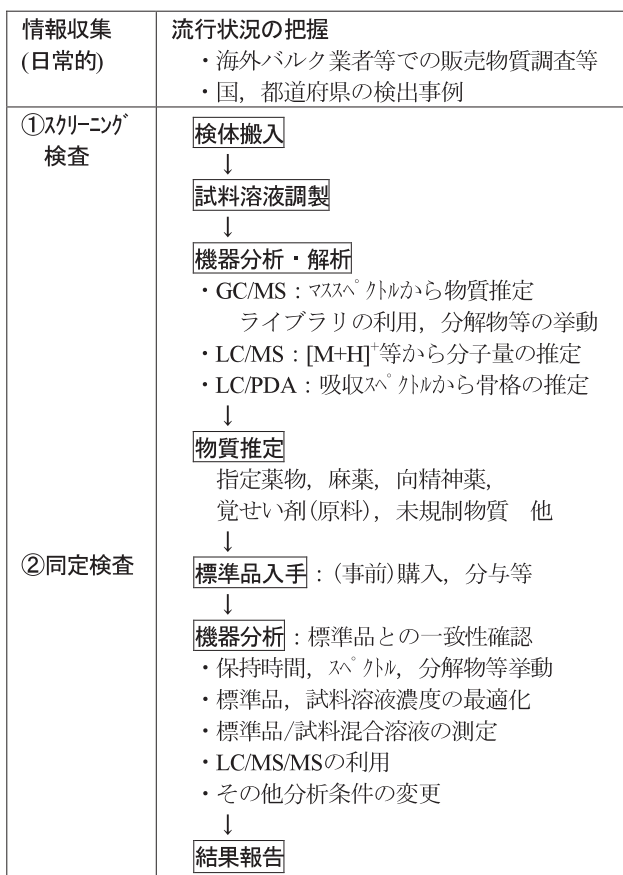


図1 危険ドラッグ検査フロー

## 2 標準品・試薬・標準溶液

各物質の同定に使用した標準品は表1のとおりである。

なお、4-fluoro- $\alpha$ -PVPについては、国立医薬品食品衛生研究所より1 mg/mLメタノール溶液をご供与いただいた。

標準溶液の濃度は、まず、標準原液として100  $\mu$ g/mLのメタノール溶液を調製し、各検体から得られたピーク強度に合わ

せ適宜メタノールで希釈した。

メタノール等、その他の試薬は市販HPLCあるいはLC/MSグレードを使用した。水については、SIMPLICITY UV SYSTEM (MILLIPORE社製)で製造した超純水を使用した。

表1 標準品情報

物質名	入手先	純度
ピロバロン塩酸塩	Sigma-Aldrich	98%以上
MPHP塩酸塩	Cayman Chemical	98%以上
5F-QUPIC	Cayman Chemical	98%以上
NNE1	Cayman Chemical	98%以上
4-フルオロオチルン塩酸塩	Cayman Chemical	98%以上
5-APDB塩酸塩	Cayman Chemical	98%以上
5-fluoro-AB-PINACA	Cayman Chemical	98%以上
4F-PV8塩酸塩	Cayman Chemical	98%以上

## 3 試料・試料溶液の調製

インターネットで購入した植物細片11製品及び白色粉末1製品を厚生労働省通知<sup>2)</sup>に基づき次のとおり調製した。

粉末試料についてはそのまま、植物細片についてはフィンガーマッシャーで粉碎したものを30 mg秤取し、これにメタノール6 mLを加え5分間超音波下抽出し、0.45  $\mu$ mメンブランフィルターでろ過したものを試料溶液とし、スクリーニング検査をおこなった。なお、同定検査時には適宜メタノールで希釈した。

## 4 装置及びスクリーニング検査の測定条件

各装置のスクリーニング検査の測定条件は、次のとおりである。なお、同定検査時には、必要に応じて下記の条件を変更したり、LC/MS/MSを使用するが、これらの条件の記載については省略する。

### (1) GC/MS

装置: 6890N及び5973N (Agilent社製)

カラム: DB-1MS (30 m  $\times$  0.2 mm i.d., 膜厚0.25  $\mu$ m, J&W Scientific社製)

カラム温度: 80  $^{\circ}$ C (1 min hold)  $\rightarrow$  5  $^{\circ}$ C/min  $\rightarrow$  190  $^{\circ}$ C (15 min hold)  $\rightarrow$  10  $^{\circ}$ C/min  $\rightarrow$  310  $^{\circ}$ C (10 min hold)

キャリアーガス: He, 0.7 mL/min

注入口温度: 200  $^{\circ}$ C, スプリットレス 注入量: 2  $\mu$ L

インターフェイス温度: 280  $^{\circ}$ C

イオン化法: EI法 (SCAN: m/z 40-700)

イオン源温度: 230  $^{\circ}$ C 四重極温度: 150  $^{\circ}$ C

## (2) UPLC/MS

装置：ACQUITY UPLC及びQuattro micro API (Waters社製)

カラム：ACQUITY HSS T3 (2.1×100 mm, 1.8 μm, Waters社製)

移動相：A液 10 mMギ酸アンモニウム緩衝液 (pH3)

B液 アセトニトリル

A:B 90:10 (0 min) -80:20 (4 min) -10:90 (8-12 min)

流速：0.3 mL/min カラム温度：40 °C 注入量：2 μL

イオン化：ESI 法 positive/negative (SCAN :  $m/z$  40-700)

キャピラリー電圧：3.5 kV

脱溶媒ガス：N<sub>2</sub> 600 L/hr (350 °C)

イオン源温度：120 °C コーン電圧：20 V及び50 V

## (3) LC/PDA

装置：Nexera (島津製作所社製)

カラム：Atlantis T3 (2.1×150 mm, 5 μm, Waters社製)

移動相：A液 10 mMギ酸アンモニウム緩衝液 (pH3)

B液 アセトニトリル

A:B 90:10 (0 min) -80:20 (50 min) -30:70 (60-90 min)

流速：0.3 mL/min カラム温度：40 °C 注入量：2 μL

検出器：PDA (200-450 nm)

## III 結果及び考察

各検体における検出結果を表2に、各物質の構造式を図2に示す。第1回検査では、植物細片(検体番号H25-S1)から当時未規制のMPHPと第3種向精神薬のピロバレロンが検出された。第2回検査では、植物細片(検体番号H25-S8)から指定薬物の4-フルオロメトカチノンと当時未規制の5F-QUPICが検出された。第3回検査では、粉末試料(検体番号H25-S9)から未規制の4F-PV8と指定薬物の4-fluoro- $\alpha$ -PVPが検出された。

平成25年度の前半は、合成カンナビノイドである5F-QUPIC及びNNE1の検出が多かったが、平成25年10月21日に薬事法指定薬物に指定されるとそれ以降の買上検体からは検出されなかった。後半は、合成カンナビノイドの5-fluoro-AB-PINACAが多く検出された。最近では合成カンナビノイドやカチノン系の検出が多い傾向であったが、麻薬であるMDA(3,4-メチレンジオキシアンフェタミン)類似の5-APDBが1製品から検出された。以下、各検出物質の解析状況について述べる。

なお、各物質のスクリーニング検査においては、カラムへの過負荷によってピーク形状が不良なものもあるが、同定検査時には、良好なピークが得られるよう標準溶液あるいは試料溶液濃度を最適化している。また、GC/MS分析結果の保持時間については、カラムカットの影響で若干のズレが生じている。

表2 平成25年度検査結果

買上時期	検体番号	形状	検出物質
第1回 H25.5	H25-S1	植物細片	<u>ピロバレロン</u> MPHP
	H25-S2	植物細片	5F-QUPIC NNE1
	H25-S3	植物細片	5F-QUPIC
	H25-S4	植物細片	5F-QUPIC
第2回 H25.10	H25-S5	植物細片	5F-QUPIC NNE1
	H25-S6	植物細片	5F-QUPIC NNE1
	H25-S7	植物細片	5F-QUPIC NNE1
	H25-S8	植物細片	<u>4-フルオロメトカチノン</u> 5F-QUPIC
第3回 H26.2	H25-S9	白色粉末	<u>4-fluoro-<math>\alpha</math>-PVP</u> 4F-PV8
	H25-S10	植物細片	5-APDB 5-fluoro-AB-PINACA
	H25-S11	植物細片	5-fluoro-AB-PINACA
	H25-S12	植物細片	5-fluoro-AB-PINACA

\* 下線を引いた物質は買上時に規制されていたもの

### 1 向精神薬

#### (1) ピロバレロン (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO : 245)

検体H25-S1ではMPHP(主含有物質)とピロバレロンが検出された。両者はカチノン系であり、ケトンを構成する炭素鎖の炭素数が1つ違うのみである。以下、ピロバレロンの解析について記載する。

試料溶液のGC/MS分析結果を図3-1に示す。保持時間26~28分にかけてMPHPの巨大なピークが観測された(後述)が、それよりも約2分早い保持時間24.78分に小さなピーク(主な $m/z$ : 126, 119, 91)が観測され、ライブラリ検索の結果、Cayman Chemical社のライブラリデータからピロバレロンであることが推測された。同様のLC/MS分析結果を図3-2に示す。コーン電圧20Vのpositiveモードにおいて、ピロバレロンの[M+H]<sup>+</sup>である $m/z$  246のマスクロマトグラムを描かせたところ、保持時間6.27分にピークが確認された。なお、含有量が低いためLC/PDAでは観測されなかった。

同定検査ではGC/MS及びLC/MSにおいて、標準溶液の保持時間及びマススペクトルが一致した。また、LC/MS/MSの

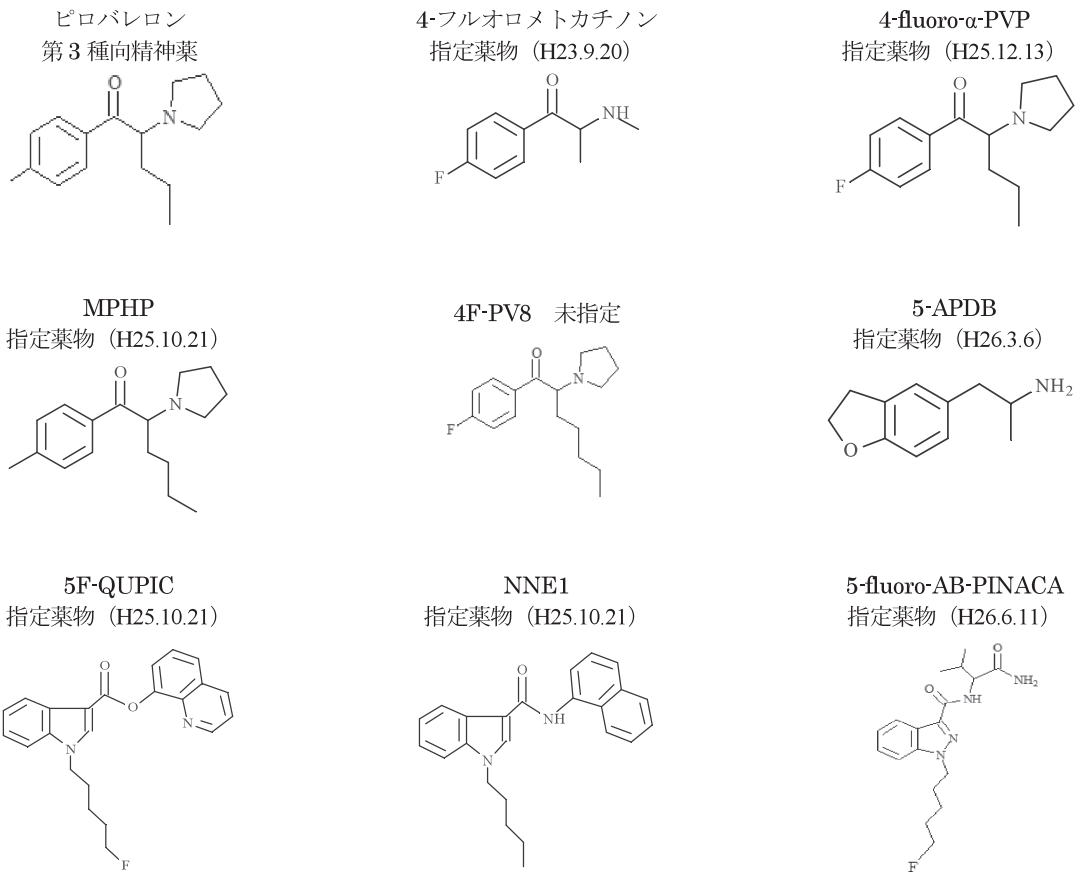


図2 各物質の構造式 ( ) 内は指定年月日

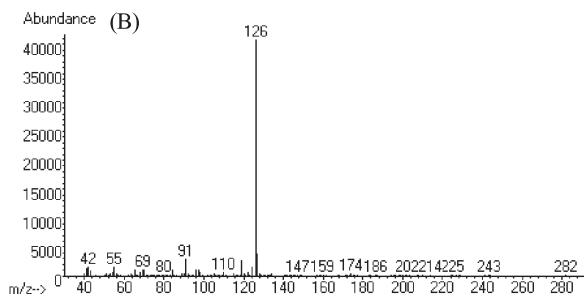
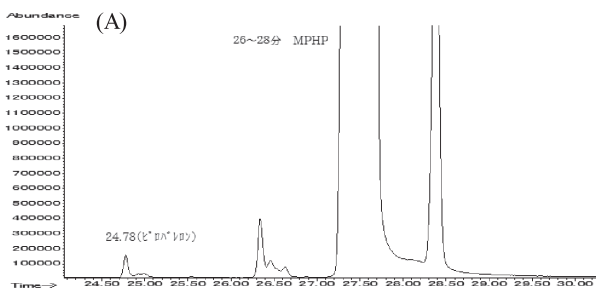


図3-1 試料溶液 (検体 H25-S1) の GC/MS 分析結果  
(A) TIC, (B) マススペクトル (RT 24.78)\*  
\*RT:保持時間 (分)

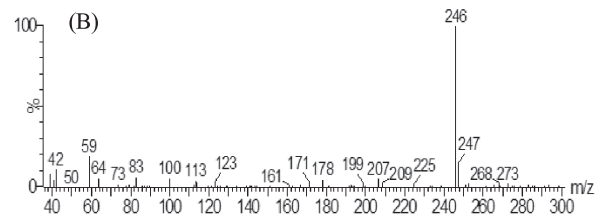
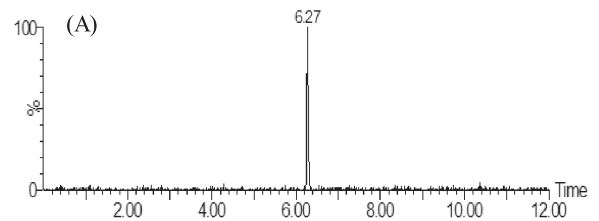


図3-2 試料溶液 (検体 H25-S1) の LC/MS 分析結果  
(A) マスククロマトグラム ( $m/z$  246),  
(B) マススペクトル (RT 6.27, Cone: 20 V, pos)

MRM 測定 ( $m/z$  246 > 175, 126, 119, 105\* (\*プリカーサーイオン > 各プロダクトイオンを意味する。)) において、標準溶液の保持時間及び複数のプロダクトイオンのピーク面積比が一致したため、スクリーニング検査の結果と合わせて、この物質をピロバレロンと同定した。

## 2 指定薬物 (薬事法)

### (1) 4-フルオロメトカチノン ( $C_{10}H_{12}FNO$ : 181)

検体 H25-S8 ではカチノン系の 4-フルオロメトカチノンと合成カンナビノイドの 5F-QUPIC が検出された。以下、4-フルオロメトカチノンの解析について記載する。検査当時はカチノン系が包括指定される前であり、2-フルオロメトカチノンは未規制物質であったため、その解析には慎重を要した。

試料溶液の GC/MS 分析結果を図 4-1 に示す。保持時間 11.5~12.3 分にかけて割れたピーク (主な  $m/z$  : 123, 95, 58) が観測され、指定薬物通知データ及びライブラリ検索の結果からフルオロメトカチノンと推測されたがそのマススペクトルからは、フッ素の位置が 2 位 (メタ位) か、3 位 (オルト位) か、4 位 (パラ位) か、決定できなかった。なお、フェネチルアミン系化合物は、塩酸塩のまま GC/MS 分析を行うと、ピーク割れの出現が多いことが、報告されている<sup>2,3)</sup> ため注意を要する。同液の LC/MS 分析結果を図 4-2 に示す。保持時間 2.97 分の早い時間にピークが観測され、コーン電圧 20V の positive モードにおいて  $m/z$  182 のフラグメントイオンが観測されたことから、これをフルオロメトカチノンの  $[M+H]^+$  と推定した。同液の LC/PDA 分析結果を図 4-3 に示す。保持時間 6.26 分の早い時間にピークが観測され、その吸収スペクトルは 253 nm に 1 つの吸収極大を持つものであった。

指定薬物通知データ及び Cayman Chemical 社の Product Information からフルオロメトカチノンの各異性体の吸収極大は表 3 のとおりであり、253 nm 付近に 1 つの吸収極大を持つものは 4-フルオロメトカチノンであると推測された。

当時は、3-フルオロメトカチノンと 4-フルオロメトカチノンの標準品を所有しており、両者が本分析条件で分離できることを確認したが、2-フルオロメトカチノンの標準品は所有していなかったため、国立医薬品食品衛生研究所に照会し、「3-フルオロメトカチノンよりも早い時間で溶出する」との情報を提供していただいたことから、本分析条件で 3 種のフルオロメトカチノンは分離可能と判断した。

なお、カチノン系化合物包括指定の際に発出された通知では、これら 3 種が分離することが示されている<sup>6)</sup>。後日、当センターでも残りの標準品を購入し、GC/MS 測定により

これら 3 種が分離することを確認した。

同定検査では GC/MS 及び LC/MS において、標準溶液の保持時間及びマススペクトルが一致した。LC/PDA においても標準溶液の保持時間及び吸収スペクトルが一致した。また、LC/MS/MS の MRM 測定 ( $m/z$  182 > 164, 149, 123, 103) において、標準溶液の保持時間及び複数のプロダクトイオンのピーク面積比が一致した。さらに標準品と試料溶液の混合溶液を LC/MS/MS 及び LC/PDA で測定してもピークトップは割れず、各スペクトルは 4-フルオロメトカチノンと同一であったことから、スクリーニング検査の結果と合わせて、この物質を 4-フルオロメトカチノンと同定した。

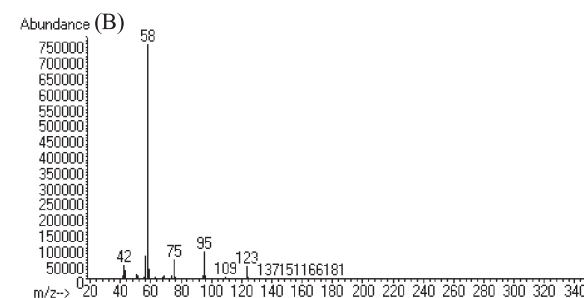
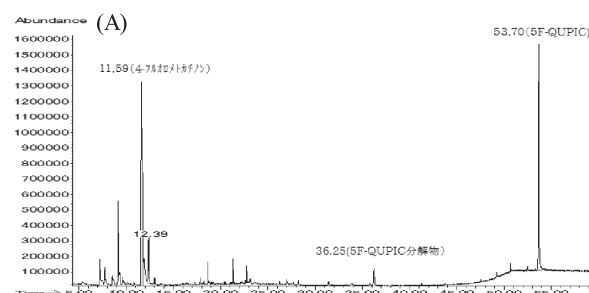


図 4-1 試料溶液 (検体 H25-S8) の GC/MS 分析結果  
(A) TIC, (B) マススペクトル (RT 11.59)

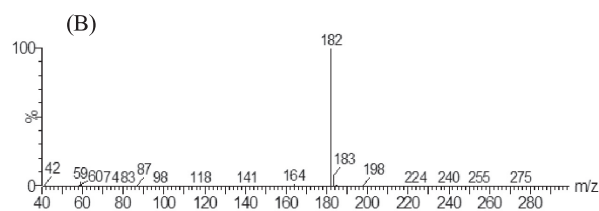
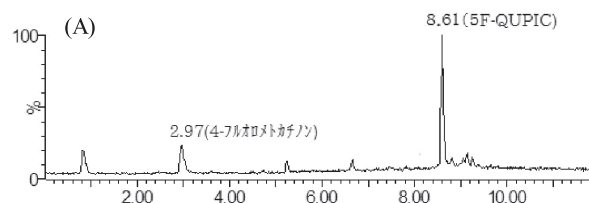


図 4-2 試料溶液 (検体 H25-S8) の LC/MS 分析結果  
(A) TIC, (B) マススペクトル (RT 2.97, Cone: 20 V, pos)



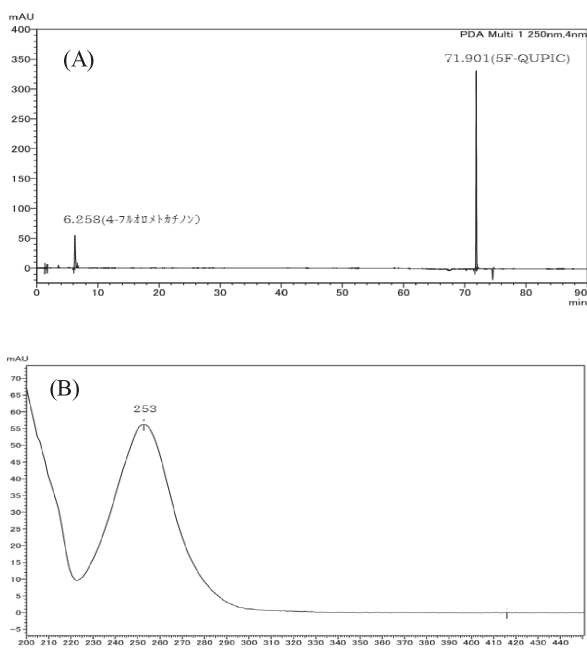


図 4-3 試料溶液 (検体 H25-S8) の LC/PDA 分析結果  
(A)クロマトグラム(250 nm),  
(B)吸収スペクトル(RT 6.26)

表 3 各フルオロメトカチノンの吸収極大

物質名	吸収極大(nm)	出典
2-フルオロメトカチン	245, 289	Cayman
3-フルオロメトカチン	247, 291	通知 <sup>4)</sup>
4-フルオロメトカチン	253	通知 <sup>5)</sup>

## (2) 4-fluoro- $\alpha$ -PVP (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FNO : 249)

検体 H25-S9 では 4F-PV8 (主含有物質) と 4-fluoro- $\alpha$ -PVP が検出された。両者はカチノン系であり、ケトンを構成する炭素鎖の炭素数が 2 つ違うのみである。以下、4-fluoro- $\alpha$ -PVP の解析について記載する。

試料溶液の GC/MS 分析結果を図 5-1 に示す。保持時間 25~27 分にかけて 4F-PV8 の巨大なピークが観測された(後述)が、それよりも早い保持時間 21.26 分に小さなピーク(主な  $m/z$  126, 123, 95)が観測され、指定薬物通知データと比較した結果、4-fluoro- $\alpha$ -PVP であることが推測された。試料溶液の 100 倍希釈液の LC/MS 分析結果を図 5-2 に示す。4-fluoro- $\alpha$ -PVP の  $[M+H]^+$  である  $m/z$  250 のマスクロマトグラムを描かせたところ、保持時間 5.95 分にピークが確認されたため、4-fluoro- $\alpha$ -PVP の可能性が高まった。なお、含有量が低いため LC/PDA では明瞭に観測されなかった。

同定検査では GC/MS 及び LC/MS において、標準溶液の

保持時間及びマススペクトルが一致し、LC/MS/MS の MRM 測定 ( $m/z$  250 > 126, 123, 109) において、標準溶液の保持時間及び複数のプロダクトイオンのピーク面積比が一致した。

これらの結果とスクリーニング検査の結果と合わせて、この物質を 4-fluoro- $\alpha$ -PVP と同定した。

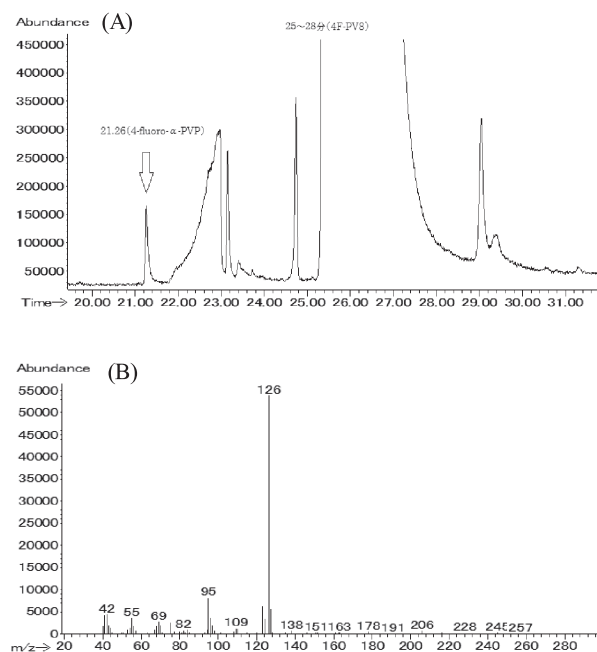


図 5-1 試料溶液 (検体 H25-S9) の GC/MS 分析結果  
(A) TIC, (B) マススペクトル(RT 21.26)

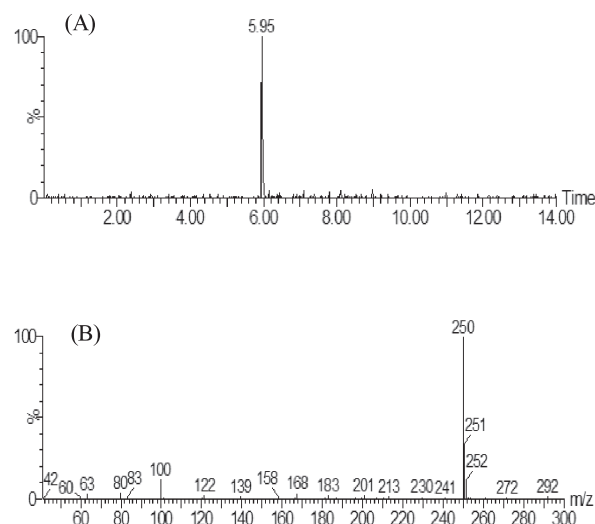


図 5-2 100 倍希釈液 (検体 H25-S9) の LC/MS 分析結果  
(A)マスクロマトグラム( $m/z$  250),  
(B)マススペクトル(RT 5.95, Cone: 20 V, pos)

### 3 構造類似物質（現在、指定薬物を含む）

#### (1) MPHP（別称：4'-MePHP等）（ $C_{17}H_{25}NO$ ：259）

検体 H25-S1 の試料溶液の LC/PDA 分析結果を図 6-1 に示す。保持時間 63.13 分に強いピークが観測され、その吸収スペクトルは 265 nm に 1 つの吸収極大を持つことからカチノン系であると推測された。同液の GC/MS 分析結果を図 6-2 に示す。保持時間 26~28 分にかけて巨大なピーク（主な  $m/z$ ：140, 119, 91）が観測されたが、ライブラリ等にはヒットしない未知物質であり、そのマススペクトルからやはりカチノン系であることが推測された。カチノン系物質は、 $\alpha$ -開裂を起こしやすく特徴的パターンを示すことが報告されている<sup>7)</sup>。 $m/z$  119 及び 91 からメチルベンジル基をもち、 $m/z$  140 からピロリジン環を有する炭素鎖が 5 つのカチノン系物質と推測された。同液の LC/MS 分析結果を図 6-3 に示す。保持時間 6.63 分に強いピークが観測され、コーン電圧 20V の positive モードにおいて  $m/z$  260 のフラグメントイオンが強く観測されたことから、これを  $[M+H]^+$  と推測し、これらの結果から MPHP と推定した。

同定検査では GC/MS, LC/MS において、標準溶液の保持時間及びマススペクトルとも一致し、LC/MS/MS の MRM 測定 ( $m/z$  260 > 140, 119, 105, 84) において、標準溶液の保持時間及び複数のプロダクトイオンのピーク面積比が一致したため、スクリーニング検査の結果と合わせて、この物質を MPHP と同定した。

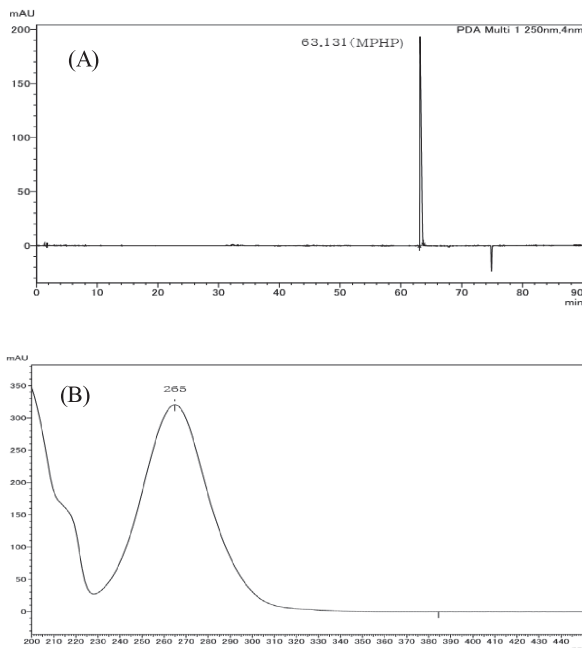


図 6-1 試料溶液（検体 H25-S1）の LC/PDA 分析結果  
(A)クロマトグラム(250 nm),  
(B)吸収スペクトル(RT 63.13)

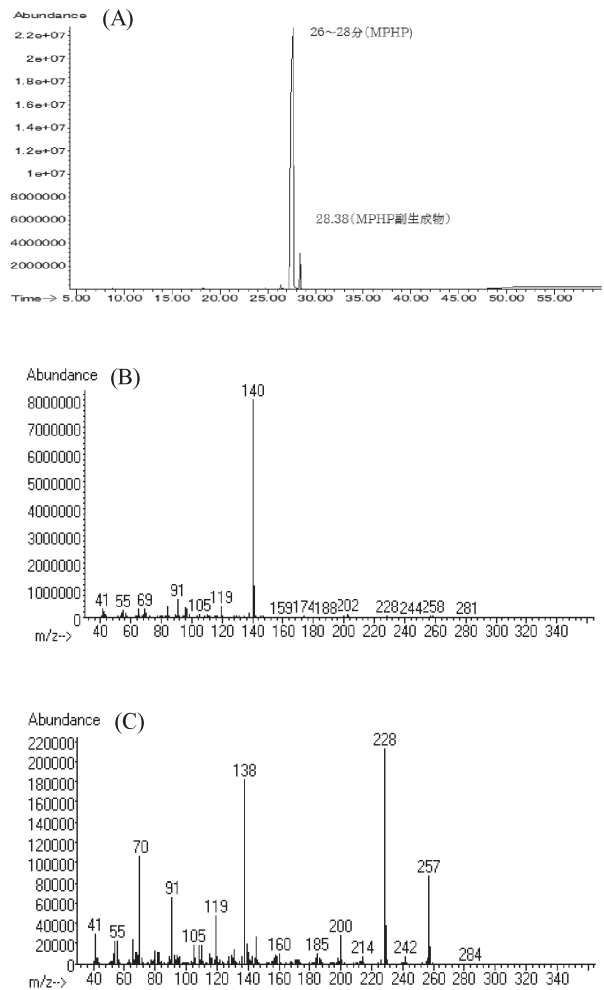


図 6-2 試料溶液（検体 H25-S1）の GC/MS 分析結果  
(A) TIC, (B) マススペクトル(RT 27.5~27.7)  
(C)マススペクトル(RT 28.38)

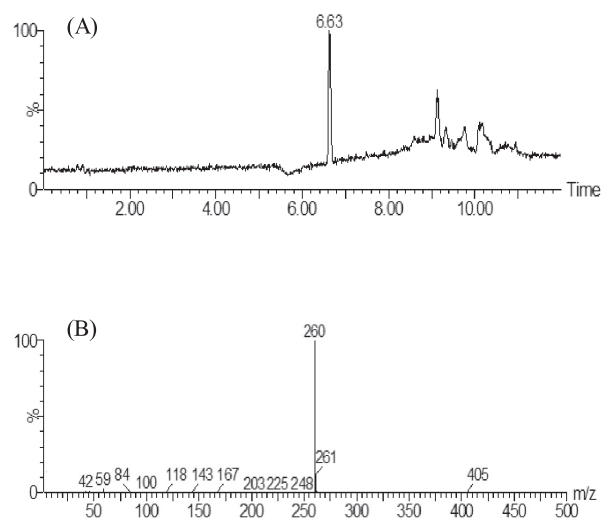


図 6-3 試料溶液（検体 H25-S1）の LC/MS 分析結果  
(A)TIC, (B)マススペクトル(RT 6.63, Cone: 20 V,  
pos)