

インターネットで MPHP の情報収集したところ、幻覚、交感神経興奮毒性を有し、肝障害や横紋筋融解症のような重篤な合併症を引き起こす可能性を報告する文献も確認できた⁸⁾。

また、GC/MS において、MPHP のピークより少し遅い、保持時間 28.38 分にピークが観測された。これは、標準品を測定した時においても同様に出現しているが、LC/MS や LC/PDA では観測されなかったことから、GC/MS で分析する過程で生成した MPHP の副生成物（分解物かどうかは不明であるため「副生成物」とする。以下同じ。）と考えられる。そのマスペクトルを見ると、 m/z 119, 91（メチルベンジル基側）は MPHP と共通であったが、MPHP のベースピークであった m/z 140 はほとんど観測されず、2 減った m/z 138 が強く観測された。また、 m/z 257（MPHP の分子イオンから 2 減ったイオン）が観測されたことから、ピロリジン環を有する炭素鎖側のどこかの部分で m/z が 2 減る現象、例えば、脱水素等が起こっている可能性がある。副生成物のベースピークは m/z 228 であり、 m/z 257 から脱エチルしたものと考えられる。この副生成物は 4-フルオロメトカチノンでははっきりとは観測できなかったが、後述する 4F-PV8 では MPHP 同様に顕著に観測された（図 8-2）。また、今回データは掲載しないが、ピロバレロンや 4-fluoro- α -PVP の標準品でも観測されていることから、ピロリジン環を有するカチノン系物質を GC/MS 分析した際に観測されるのではないかと推測された。

（2）NNE1（別称：NNEI 等）（ $C_{24}H_{24}N_2O$ ：356）

NNE1 は、検体 H25-S2 の他、合計 4 つの植物細片より検出された。また、いずれも 5F-QUPIC との組み合わせで検出されている。5F-QUPIC の解析については、昨年度の年報にて報告済みであるため省略する¹⁾。

検体 H25-S2 の試料溶液の GC/MS 分析結果を図 7-1 に示す。保持時間 55.29 分にピーク（主な m/z ：356, 214, 144）が観測された。その保持時間及びマスペクトルのパターンから QUPIC に構造が類似する物質と思われたが、メタノールとの反応分解物ピーク¹⁾は 5F-QUPIC のものしか確認できなかった。同液の LC/PDA 分析結果を図 7-2 に示す。保持時間 74.41 分にピークが観測され、その吸収スペクトルは 220 nm 及び 298 nm の 2 つの吸収極大を持つものであり、やはり QUPIC の吸収スペクトルとは異なるものであった。同液の LC/MS 分析結果を図 7-3 に示す。保持時間 8.96 分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 357 のフラグメントイオンが強く、また m/z 395 のフラグメントイオンが弱く観測されたことから、

それぞれ $[M+H]^+$ 、 $[M+K]^+$ であり、分子量が 356 であると推測した。後日、GC/MS に Cayman Chemical 社のライブラリをインストールし、検索した結果、NNE1 がヒットしたため NNE1 であると推定した。

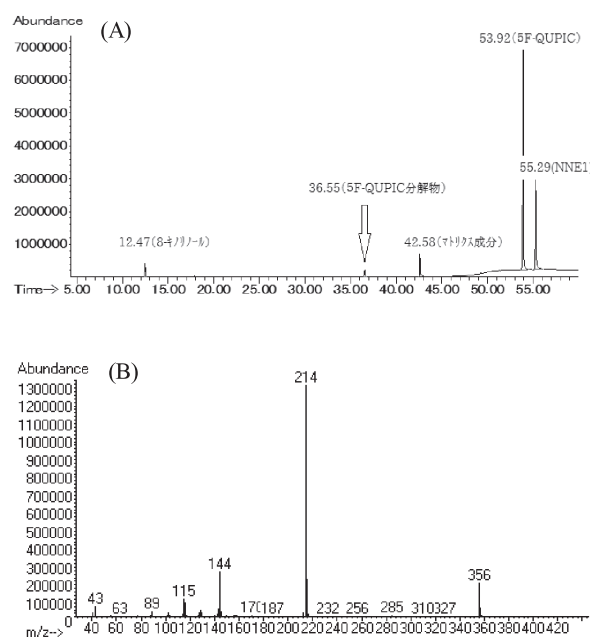


図 7-1 試料溶液（検体 H25-S2）の GC/MS 分析結果
(A) TIC, (B) マスペクトル(RT 55.29)

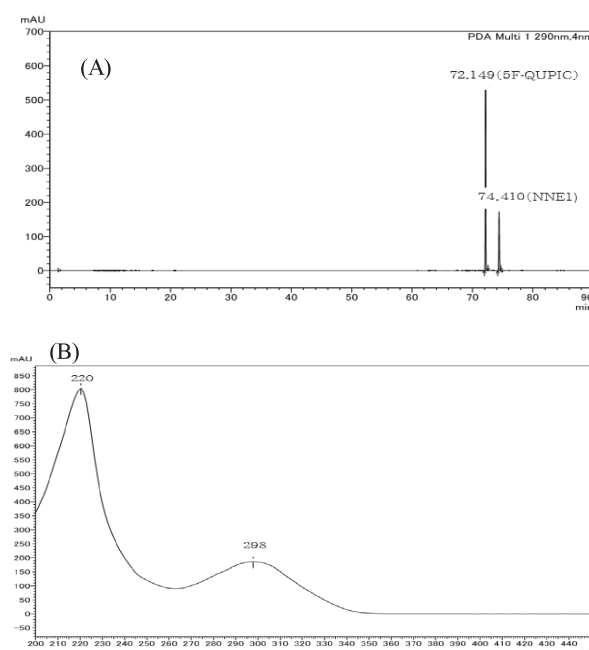


図 7-2 試料溶液（検体 H25-S2）の LC/PDA 分析結果
(A)クロマトグラム(290 nm),
(B)吸収スペクトル(RT 74.41)

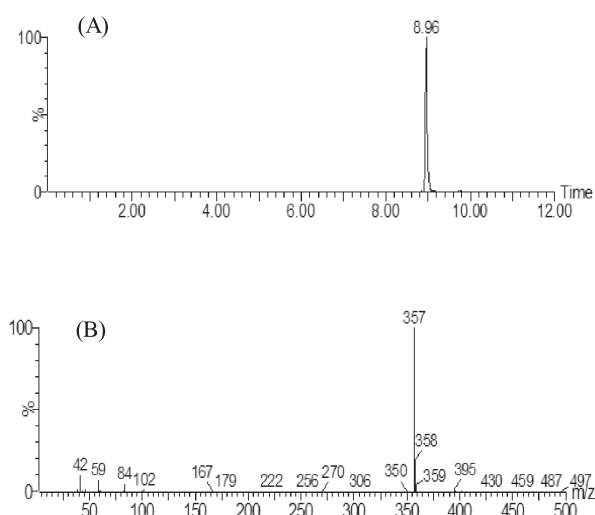


図 7-3 試料溶液（検体 H25-S2）の LC/MS 分析結果
(A) マスクロマトグラム(m/z 357),
(B) マススペクトル(RT 8.96, Cone: 20 V, pos)

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。さらに LC/MS/MS の MRM 測定 (m/z 357 > 214, 144) 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 NNE1 と同定した。

また、インターネットで NNE1 の情報収集したところ、ニュージーランドで 2012 年 11 月に「Temporary Class Drug」に分類されていることが確認できた⁹⁾。

(3) 4F-PV8（別称：4F- α -PHP 等）($C_{17}H_{24}FNO$: 277)

検体 H25-S9 の試料溶液の LC/PDA 分析結果を図 8-1 に示す。保持時間 64.99 分に強いピークが観測され、その吸収スペクトルは 253 nm に 1 つの吸収極大を持つことからカチノン系であると推測された。試料溶液の 100 倍希釈液の GC/MS 分析結果を図 8-2 に示す。保持時間 25.38 分にピーク（主な m/z : 154, 123, 95）が観測され、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。ライブラリ検索をしたところ、Cayman Chemical 社のライブラリから PV8（指定薬物 α -PHPP の別称、平成 25 年 10 月 21 日指定。）がヒットした。両者のマススペクトルを比較すると、 m/z 154 は一致したが、試料溶液で観測された m/z 123, 95 は、PV8 の m/z 105, 77 とそれぞれ一致しなかった。そこで、PV8 のベンゼン環がフルオロベンゼン環であると仮定するとこれらは一致することから、PV8 のフルオロベンゼンアナログであると推定した。試料溶液の LC/MS 分析結果を図 8-3 に示す。保持時間 6.73 分に 1 本の強いピークが

観測され、コーン電圧 20V の positive モードにおいて m/z 278 のフラグメントイオンが観測されたことから、これを $[M+H]^+$ と推測した。ベンゼン環のフッ素の位置による構造異性体の存在することが考えられたが、インターネットで情報収集したところ、4 位（パラ位）にフッ素の付いた 4F-PV8 の海外流通が確認されたことから、これらを総括して、4F-PV8 と推定した。

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。さらに LC/MS/MS の MRM 測定 (m/z 278 > 154, 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ため、スクリーニング検査の結果と合わせて、この物質を 4F-PV8 と同定した。

また、MPHP と同様、副生成物のピークが 4F-PV8 より少し遅い、保持時間 25.93 分に観測された。そのマススペクトルを見ると、MPHP の解析と同様、 m/z 95, 123（フルオロベンジル基側）は 4F-PV8 と共通であり、4F-PV8 のベースピークから 2 減った m/z 152 と分子イオンから 2 減った m/z 275 が観測された。

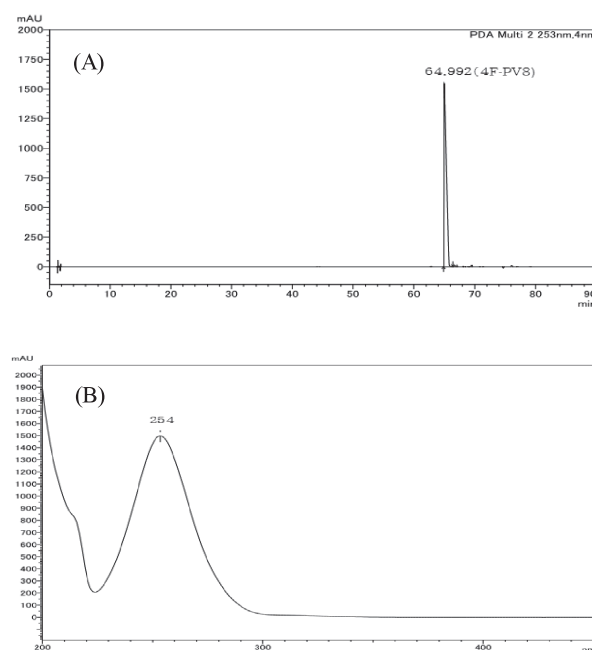


図 8-1 試料溶液（検体 H25-S9）の LC/PDA 分析結果
(A) クロマトグラム(253 nm),
(B) 吸収スペクトル(RT 64.99)

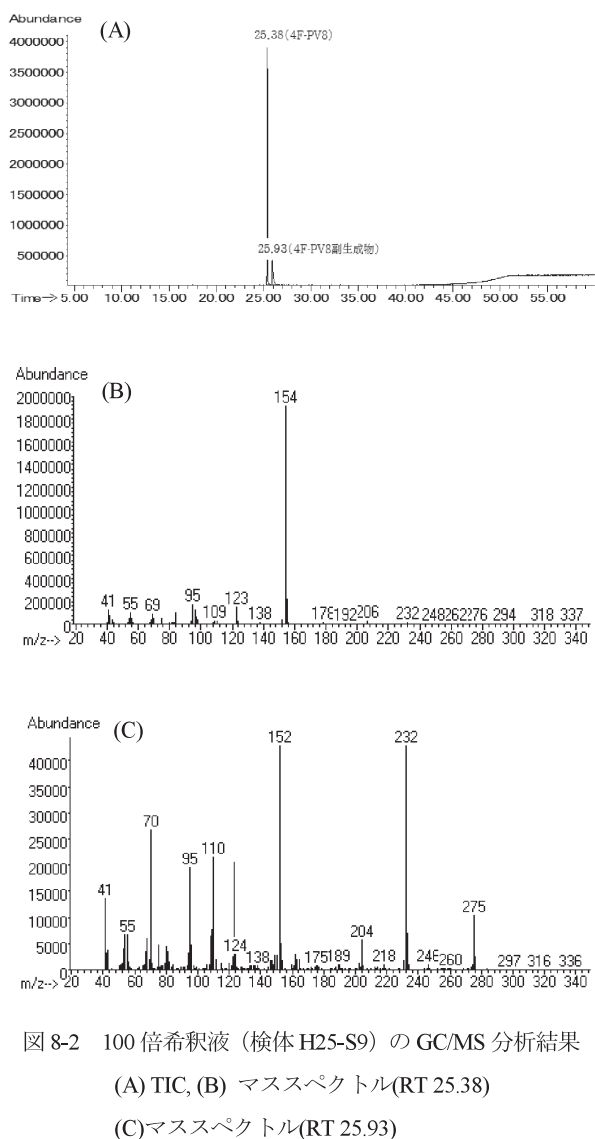


図 8-2 100 倍希釈液 (検体 H25-S9) の GC/MS 分析結果
(A) TIC, (B) マススペクトル(RT 25.38)
(C)マススペクトル(RT 25.93)

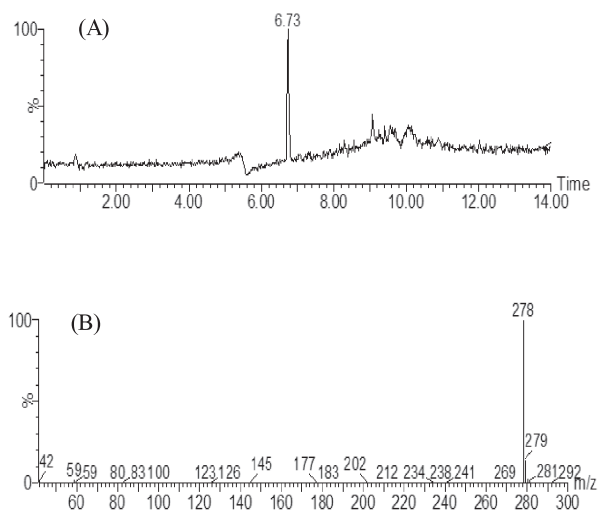


図 8-3 試料溶液 (検体 H25-S9) の LC/MS 分析結果
(A) TIC, (B)マススペクトル(RT 6.73, Cone: 20 V, pos)

(4) 5-APDB ($C_{11}H_{15}NO$: 177)

検体 H25-S10 では 5-APDB と 5-fluoro-AB-PINACA が検出された。以下、5-APDB の解析について記載する。

試料溶液の LC/PDA 分析結果を図 9-1 に示す。保持時間 15.48 分にブロードのピークが観測され、その吸収スペクトルは 228 nm 及び 283 nm に 2 つの吸収極大を持つ未知のものであった。試料溶液の 10 倍希釈液の LC/MS 分析結果を図 9-2 に示す。保持時間 3.54 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 178 と 161 の 2 本のフラグメントイオンが観測されことから、 m/z 178 を $[M+H]^+$ と推測した。同液の GC/MS 分析結果を図 9-3 に示す。保持時間 16.9 から 17.1 分にかけて割れたピーク (主な m/z : 177, 134, 103, 77, 44) 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検査当時、パブリックコメントが終了したばかりの 5-APDB と推定した。ピークが割れたことについては当該物質がフェネチルアミン系であり塩酸塩の状態であったことに起因するものと思われる。なお、このピーク割れについては、アルカリ条件下で遊離塩基にすると単一ピークになることを別途、確認している。また、5-APDB のピークの直前の保持時間 16.71 分にもピーク (主な m/z : 189, 133, 103, 77, 56) が観測され、フラグメントイオンから 5-APDB の類似物質と推測された。しかし、LC/MS ではそのようなピークがみえないことやアセトニトリル抽出や遊離塩基化して GC/MS 測定を行うとピークが消失することから、5-APDB

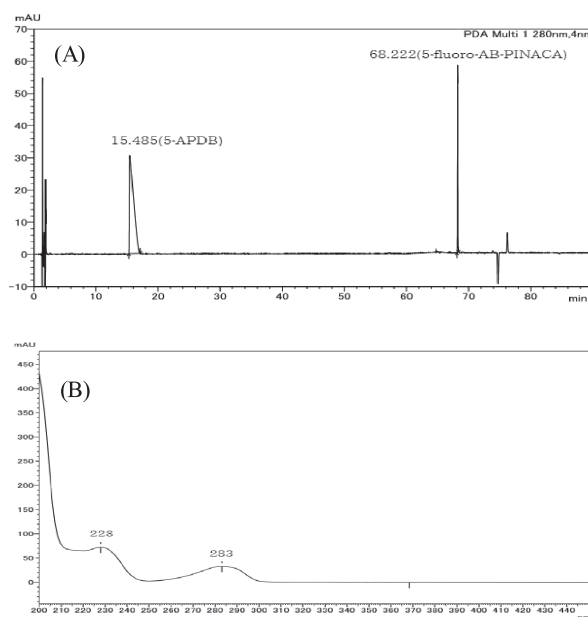


図 9-1 試料溶液 (検体 H25-S10) の LC/PDA 分析結果
(A)クロマトグラム(280 nm),
(B)吸収スペクトル(RT 15.48)

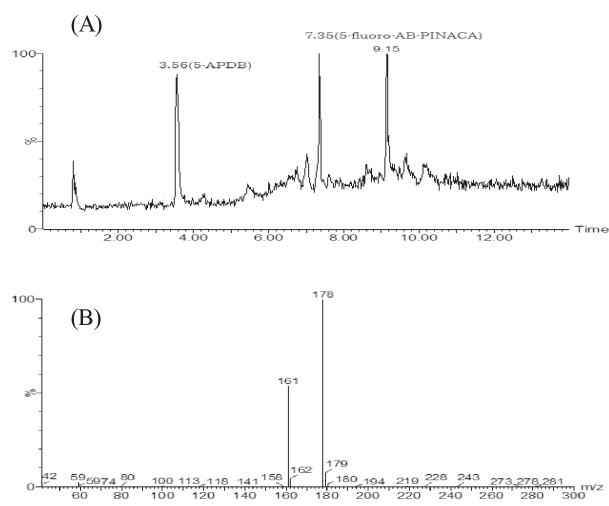


図 9-2 試料溶液（検体 H25-S10）の LC/MS 分析結果
(A) TIC,
(B) マススペクトル(RT 3.56, コーン電圧: 20 V, pos)

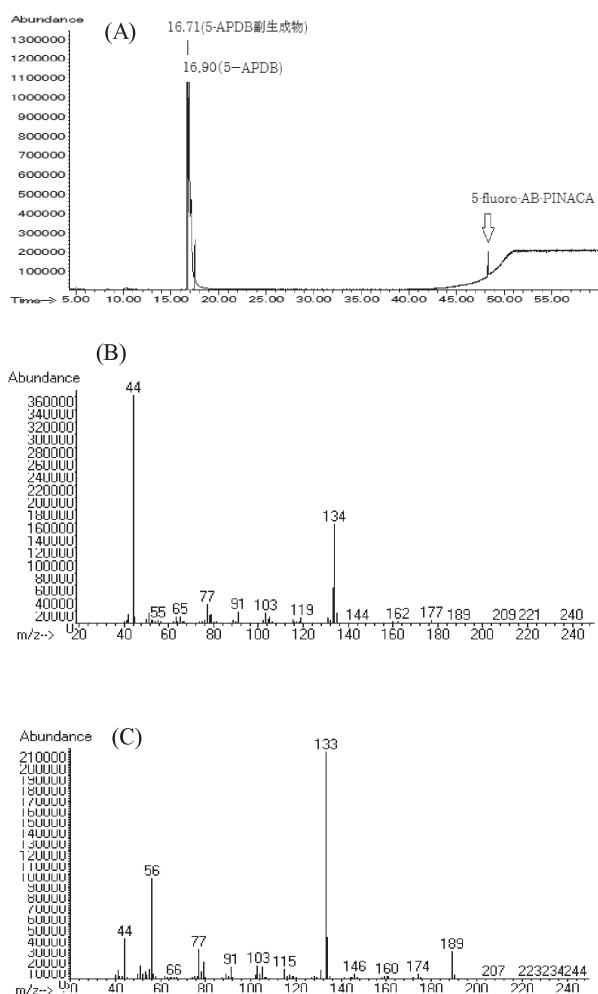


図 9-3 10 倍希釈液（検体 H25-S10）の GC/MS 分析結果
(A) TIC, (B) マススペクトル(RT 16.90)
(C) マススペクトル(RT 16.71)

塩酸塩のメタノール溶液を GC/MS 測定すると生じる副生成物と推定された。

同定検査では GC/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。さらに LC/MS/MS の MRM 測定 (m/z 178 > 161, 133, 119, 105) 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 5-APDB と同定した。

また、インターネットで 5-APDB の情報収集したところ、Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD: イギリスの薬物乱用諮問委員会) の報告書に記載されていることが確認できた¹⁰⁾。さらに 5-APDB は、セロトニン、ドーパミン及びノルエピネフリンの再取込を阻害するという薬理作用に関する文献も確認できた¹¹⁾。

(5) 5-fluoro-AB-PINACA ($C_{18}H_{25}FN_4O_2$: 348)

5-fluoro-AB-PINACA は、検体 H25-S10 の他、合計 3 つの植物細片より検出された。

検体 H25-S12 の試料溶液の LC/PDA 分析結果を図 10-1 に示す。保持時間 68.31 分にピークが観測され、その吸収スペクトルは 206 nm 及び 302 nm の 2 つの吸収極大を持つものであり、指定薬物 AB-PINACA の吸収スペクトルとほぼ一致していた。同液の GC/MS 分析結果を図 10-2 に示す。保持時間 48.36 分にピーク（主な m/z : 304, 233, 213, 145）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 AB-PINACA の類似物質である 5-fluoro-AB-PINACA であると推測した。試料溶液の 10 倍希釈液 LC/MS 分析結果を図 10-3 に示す。保持時間 7.35 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 349 のフラグメントイオン強く、また m/z 387 が弱く観測されたことから、 m/z 349 が $[M+H]^+$ 、 m/z 387 が $[M+K]^+$ であり、分子量が 348 であると推測した。また、インターネットで情報収集したところ、海外流通が確認できたことから、これらを総括して 5-fluoro-AB-PINACA であると推定した。

同定検査では GC/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。さらに LC/MS/MS の MRM 測定 (m/z 349 > 304, 251, 163) 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 5-fluoro-AB-PINACA と同定した。

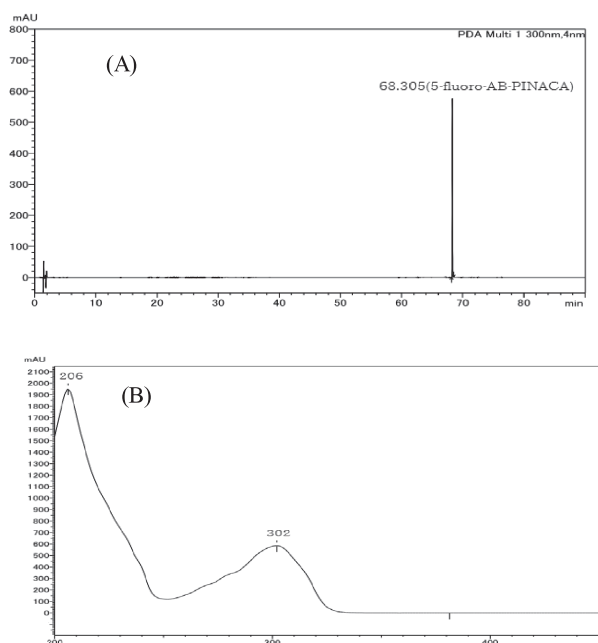


図 10-1 試料溶液（検体 H25-S12）の LC/PDA 分析結果
(A)クロマトグラム(300 nm),
(B)吸収スペクトル(RT 68.3)

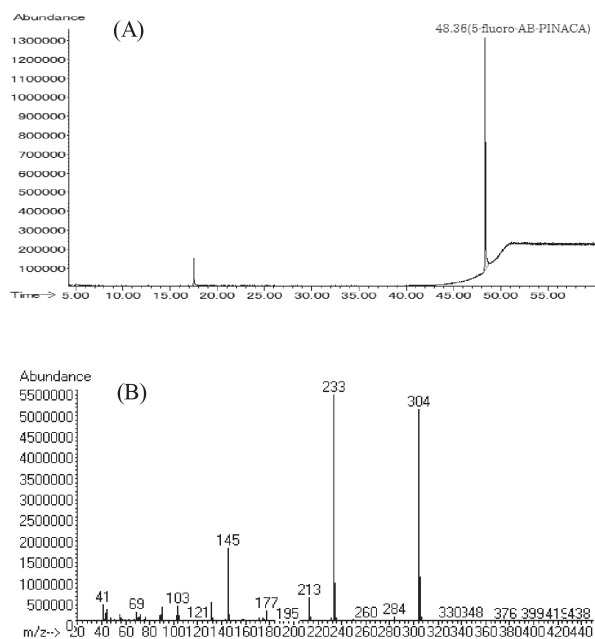


図 10-2 試料溶液（検体 H25-S12）の GC/MS 分析結果
(A) TIC, (B) マススペクトル(RT 48.36)

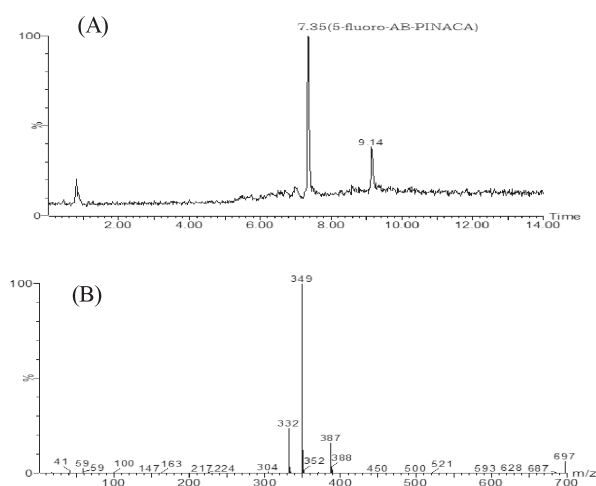


図 10-3 10 倍希釈液（検体 H25-S12）の LC/MS 分析結果
(A) TIC, (B)マススペクトル(RT 7.35, Cone: 20 V, pos)

Ⅳ まとめ

平成 25 年度に危険ドラッグ買上検査を実施した結果、一部の製品から向精神薬のピロバレロンや指定薬物の 4-フルオロメトカチノン、4-fluoro- α -PVP が検出されたが、その主成分の多くは未規制の構造類似物質であることが分かった。これらの構造類似物質は、買上時は未規制であったが、指定薬物と構造がほとんど変わらないため、不適正使用時には健康被害が発生する可能性が十分考えられる。実際、平成 26 年 6 月現在では 4F-PV8 を除く全ての物質が、薬事法の指定薬物となっている。これらの未規制の構造類似物質の推定には多くの時間と労力、データ解析技能等が必要であるが、試薬メーカーの無料ライブラリを活用することが有用であった。また、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」を活用することは特に有用であった。さらに、インターネット検索により海外サイトでの流通が確認できることが多いことから、インターネットを活用した情報収集も推定の一助となる。

前回報告した QUPIC や今回の 5-APDB, MPHP 等のピロリジン環を有するカチノン系物質の GC/MS 測定において、分解物や副生成物（以下「分解物等」という。）が出現することが分かった。これらの分解物等の情報を把握することで、①分解物等のピークを未知物質と誤認しないことや、②分解物等ピークの出現パターンから未知物質を推定すること等、有益な情報が得られる可能性が示唆されたことから、さらなるデータの収集に努める。

一方、当センターでは NMR や TOF-MS を所有していないため、全く未知の物質が出現した際には、他の機関等との情報交換を含めた連携が必要である。

今後も指定薬物やその他の規制物質を分析対象とするだけでなく、これらの未規制構造類似物質を迅速に同定し、情報発信することで危険ドラッグによる健康被害や事件・事故の発生防止に努める。

謝辞 本検査を行うにあたり、標準品のご供与及び有益なご助言をいただきました国立医薬品食品衛生研究所の花尻瑠理先生に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 豊成美香 他：平成24年度指定薬物検査結果について、徳島県立保健製薬環境センター年報第3号，29-31 (2013).
- 2) 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.
- 3) 花尻（木倉）瑠理ら：指定薬物の分析Part I：GC-MS及びLC-MS，薬学雑誌，128(6)，971-979 (2008).
- 4) 厚生労働省通知：指定薬物の測定結果等について，薬食監麻発第0510第5号，平成23年5月10日.
- 5) 厚生労働省通知：指定薬物の測定結果等について，薬食監麻発第1014第3号，平成23年10月14日.
- 6) 厚生労働省通知：指定薬物の測定結果等について，薬食監麻発第0127第14号，平成26年1月27日.
- 7) 長南洋介ら：カチノン系薬物の鑑別方法の検討，関税中央分析所報第53号，75-84.
- 8) Sauer, C., Hoffmann, K., Schimmel, U., *et al.* : Acute poisoning involving the pyrrolidinophenone-type designer drug 4'-methyl-alpha-pyrrolidinohexanophenone (MPHP), *Forensic Science International*, **208**, e20–e25 (2011).
- 9) New Zealand Government Gazette : Temporary Class Drug Notice, Notice Number 7051, 1 November 2012.
- 10) Report of Advisory Council on the Misuse of Drugs : Temporary class drug order report on 5-6APB and NBOMe compounds, 29 May 2013.
- 11) Monte, A. P., Marona-Lewicka, D., Cozzi, N. V., *et al.* : Synthesis and pharmacological examination of benzofuran, indan, and tetralin analogues of 3,4-(methylenedioxy)amphetamine, *Journal of Medicinal Chemistry* **36** (23), 3700–3706, (1993).