

平成 26 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・中西 淳治・豊田 正仁

Examination Results of Illegal Drugs in the Fiscal Year 2014

Kazuhiro ASAKAWA, Jyunji NAKANISHI and Masahito TOYOTA

Tokushima Prefectural Public Health, Pharmaceutical and Environmental Sciences Center

要 旨

平成 26 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、合計 12 製品を検査したところ、合成カンナビノイドの AB-PINACA、カチノン系物質の α -PHP 等、合計 5 物質の指定薬物を検出したほか、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。）も複数検出した。

また、液体試料から検出した 2-EAPB の GC/MS 分析において、試料溶液と標準溶液で保持時間が大きくずれるという現象が生じたが、分取薄層クロマトグラフィー（以下「PTLC」という。）による夾雑成分の除去を試みたところ、保持時間のずれの改善がみられた。

Key words：指定薬物 Designated Substances, 危険ドラッグ Illegal Drugs, 2-EAPB

I はじめに

平成26年6月に池袋で起こった自動車暴走運転事故等、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・事故は依然、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作用等を有し、人に健康被害を及ぼすものについては、「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」（以下「医薬品医療機器等法」という。）や麻薬及び向精神薬取締法等で規制されているほか、徳島県では、平成24年12月から「徳島県薬物の濫用の防止に関する条例」により規制されている。

平成26年度は、医薬品医療機器等法で規制される指定薬物の指定頻度が前年度の5回から10回と増加したほか、平成27年5月1日には、カチノン骨格の2回目の包括指定がされ、その指定数は平成27年8月29日の時点で2316物質1植物となっており、大幅な規制強化が実施された。また、徳島県でも平成27年3月16日に条例を改正し、危険ドラッグ全体を「危険薬物」として使用することを禁止したほか、危険薬物のうち、本来の用途に反して身体に使用されるおそれのあるものを「知事

監視製品」に指定し、その販売等について規定する等の規制強化が実施された。

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、危険ドラッグが大きな社会問題となった平成 24 年度以降、複数の製品から指定薬物や向精神薬を検出している^{1) 2)}。平成 26 年度は、インターネットで購入した 12 製品について、年 3 回に分けて検査を行ったので、その結果について報告する。

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。詳細は昨年度の年報を参考されたい²⁾。

製品に含まれる物質は、刻々と変化しているため、インターネット等による国内外の流通状況調査やGC/MSのスペクトルライブラリ（Cayman Chemical社、SWGDRUG、SAFS等）の定期的な更新が重要である。

情報収集 (日常的)	流行状況の把握 ・海外バルク業者等での販売物質調査等 ・国、都道府県の検出事例		
①スクリーニング 検査	検体搬入 ↓ 試料溶液調製 ↓ 機器分析・解析 ・GC/MS：マススペクトルから物質推定 ライブラリの利用，分解物等の挙動 ・LC/MS：[M+H]⁺等から分子量の推定 ・LC/PDA：吸収スペクトルから骨格の推定 ↓ 物質推定 指定薬物，麻薬，向精神薬， 覚せい剤(原料)，未規制物質 他 ↓ <td>②同定検査</td> <td> 標準品入手：(事前)購入，分与等 ↓ 機器分析 ・標準品との一致性確認 ・保持時間，スペクトル，分解物等挙動 ・標準品，試料溶液濃度の最適化 ・標準品/試料混合溶液の測定 ・LC/MS/MSの利用 ・その他分析条件の変更 ↓ 結果報告 </td>	②同定検査	標準品入手：(事前)購入，分与等 ↓ 機器分析 ・標準品との一致性確認 ・保持時間，スペクトル，分解物等挙動 ・標準品，試料溶液濃度の最適化 ・標準品/試料混合溶液の測定 ・LC/MS/MSの利用 ・その他分析条件の変更 ↓ 結果報告

図1 危険ドラッグ検査フロー

標準品の入手については，その大半が海外試薬メーカーから輸入するため，時間がかかる。そこで当センターでは，構造類似物質の海外流通状況や海外当局の規制状況を調査し，今後，国内に持ち込まれそうな物質を予測して，現に市販されている物質を優先的に購入するようにしている。

2 標準品・標準溶液等

各物質の同定に使用した標準品のうち，Cayman Chemical社(米国)から購入したものは，表1のとおりであり，AB-PINACAは国立医薬品食品衛生研究所より， α -PHP塩酸塩， α -PNP塩酸塩，3,4-Methylenedioxy-PHP塩酸塩及び5-DBFPV塩酸塩については東京都健康安全研究センターより， α -PHPP塩酸塩及び α -PBP塩酸塩は大阪府立公衆衛生研究所よりご供与いただいた。また，2-EAPB塩酸塩及び5-PPDI塩酸塩は，国立医薬品食品衛生研究所より研究用試薬としてご供与いただいた。

表1 Cayman Chemical社より購入した標準品

物質名	純度
5-fluoro-AB-PINACA	95%以上
Allylescaline塩酸塩，NM2201，PX-1， 4-EAPB塩酸塩，5-EAPB塩酸塩， 6-EAPB塩酸塩	98%以上

標準溶液の濃度は，まず，標準原液として50 μ 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。

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5製品，粉末6製品及び液体1製品を厚生労働省通知³⁾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秤取した。液体試料については，150 μ L採取し，窒素ガスにより溶媒を留去した。これらにメタノール6 mLを加え，5分間超音波下抽出し，0.45 μ 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行った。なお，同定検査時には，適当なピーク強度となるよう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

GC/MS，LC/MS及びLC/PDAを用いてスクリーニング検査を行うが，各装置の測定条件は，昨年度の年報を参考されたい²⁾。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。

III 結果及び考察

1 検体結果について

各検体における検出結果を表2に示す。表内には，各物質に対する検査当時の規制状況(その後，医薬品医療機器等法で指定薬物に指定された場合は括弧内に指定年月日を記載)，日常の情報収集状況(○：既知物質であった，×：未知物質であった)及び標準品の販売状況(○：市販有り，×：市販無し)も含める。また，各物質の構造式を図2に示す。

第1回検査では，平成25年度後半にも多かった合成カンナビノイドの5-fluoro-AB-PINACAやカチノン系物質の α -PHPが多く検出された。特に，H26-S2から合成カンナビノイドである指定薬物のAB-PINACAが検出された。なお，スクリーニング検査において，H26-S2から主含有物質として合成カンナビノイドのAB-CHMINACAが，H26-S3からDiphenidineが推定されたが，同定検査前に検体を他の機関に提供したため，同定にはいたらなかった。

第2回検査では， α -PNP等，カチノン系物質が多く検出された。また，NM2201やPX-1といった合成カンナビノイドも依然として検出された。特に，H26-S5からは，カチノン系物質である指定薬物の α -POP， α -PHPP及び α -PHPが検出された。また，H26-S6から同じくカチノン系物質である指定薬物

の α -PBP が検出された。

第3回検査では、指定薬物等の規制物質は検出されなかったが、当時未規制のカチノン系物質や合成カンナビノイドが検出された。AB-CHFUPICA と 4F-hexedrone は、スクリーニング結果から構造が推定できなかったため、国立医薬品食品衛生研究所に分析依頼をし、同定していただいた。特に AB-CHFUPICA については、ピラゾール骨格をもった新しい合成カンナビノイドであることが分かった⁴⁾。一方、規制物質や構造類似物質が検出されない検体も確認された。製品の包装や粉末は、これまでの危険ドラッグと同じ容姿であったが、不検出となるのは平成24年度以来、当センターの買上検査では初めてであったので、今後の動向に注目する必要がある。

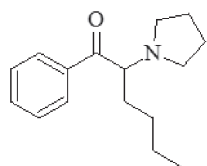
平成26年度では、のべ21物質を検出（推定も含む）したが、そのうちカチノン系物質が11物質であり、約半数を占め

た。また、情報収集により事前に存在を把握していた物質数はのべ13物質であった。推定後に再度インターネット探索すると確認できた物質もあり、今後は探索範囲を検討する必要がある。しかし、AB-CHFUPICA 等、推定後も確認できない物質もあった。指定頻度の増加に伴い、最新の物質が国内に持ち込まれた可能性が示唆される。さらに、標準品が市販されていない物質数はのべ9物質であり、そのうち7物質がカチノン系物質であった。カチノン系物質は多く検出される一方、標準品が市販されていないことも多い。当センターでは NMR や TOF-MS を所有していないため、同定には標準品が不可欠であるが、国立医薬品食品衛生研究所のほか、東京都や大阪府の衛生研究所のご協力により標準品を入手することができ、同定にいたったものもあった。他機関との連携を含めた標準品の入手方法を模索していく必要がある。

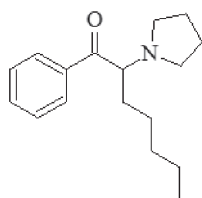
表2 平成26年度検査結果

買上 時期	検体 番号	形状	検出物質	系統	規制状況	情報収集 状況	標準品 販売状況
第1回 H26.5	H26-S1	植物細片	α -PHP	カチノン	未規制 (H26.8.15)	×	×
			5-fluoro-AB-PINACA	合成カンナビノイド*	未規制 (H26.6.11)	○	○
	H26-S2	植物細片	<u>AB-PINACA</u>	合成カンナビノイド*	<u>大臣指定薬物</u>	○	○
			5-fluoro-AB-PINACA	合成カンナビノイド*	未規制 (H26.6.11)	○	○
			<i>AB-CHMINACA</i>	合成カンナビノイド*	未規制 (H26.7.15)	○	○
第2回 H26.10	H26-S3	植物細片	<i>Diphenidine</i>	その他	未規制 (H26.8.15)	○	○
	H26-S4	黄褐色粉末	α -PHP	カチノン	未規制 (H26.8.15)	×	×
	H26-S5	黄褐色液体	α -PNP	カチノン	未規制 (H26.11.18)	×	×
			<u>α-POP</u>	カチノン	<u>大臣指定薬物</u>	○	○
			<u>α-PHPP</u>	カチノン	<u>大臣指定薬物</u>	○	○
			<u>α-PHP</u>	カチノン	<u>大臣指定薬物</u>	○	○
			2-EAPB	フェネチルアミン	未規制 (H27.1.30)	×	×
			Allylescaline	フェネチルアミン	未規制 (H27.3.25)	×	○
	H26-S6	褐色粉末	3,4-Methylenedioxy- α -PHP	カチノン	未規制 (H26.11.18)	×	×
			<u>α-PBP</u>	カチノン	<u>大臣指定薬物</u>	○	○
	H26-S7	植物細片	NM2201	合成カンナビノイド*	未規制 (H26.10.29)	○	○
			PX-1	合成カンナビノイド*	未規制 (H26.11.18)	○	○
	H26-S8	黄褐色粉末	5-DBFPV	カチノン	未規制 (H26.11.18)	○	×
第3回 H27.2	H26-S9	植物細片	AB-CHFUPICA	合成カンナビノイド*	未規制	×	×
	H26-S10	微黄色粉末	5-PPDI	カチノン	未規制 (H27.1.30)	○	×
	H26-S11	微黄色粉末	4F-hexedrone	カチノン	未規制 (H27.3.25)	×	×
	H26-S12	淡赤色粉末	不検出	—	—	—	—

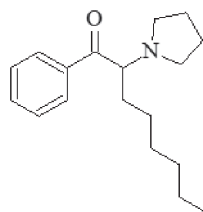
* 下線を引いた物質は検査当時に規制されていたもの、斜体字の物質は推定のみで同定していないものを示す。



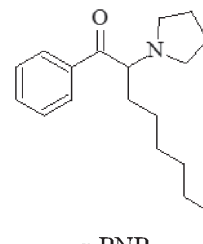
α-PHP



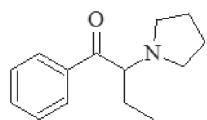
α-PHPP



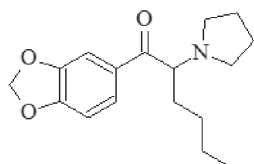
α-POP



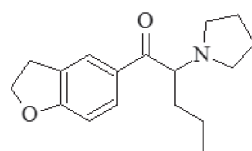
α-PNP



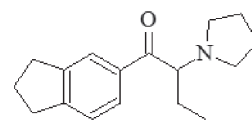
α-PBP



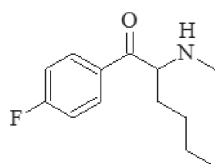
3,4-Methylenedioxy-α-PHP



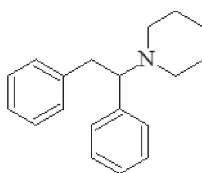
5-DBFPV



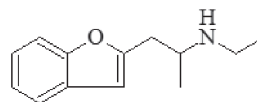
5-PPDI



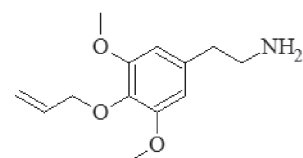
4F-hexedrone



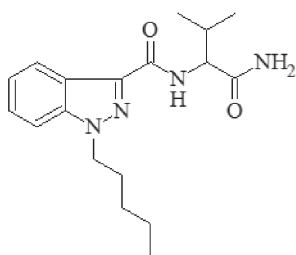
Diphenidine



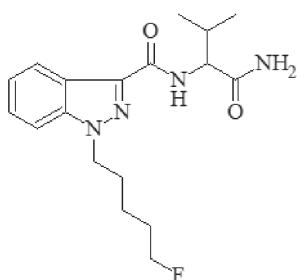
2-EAPB



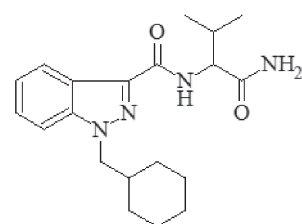
Allylescaline



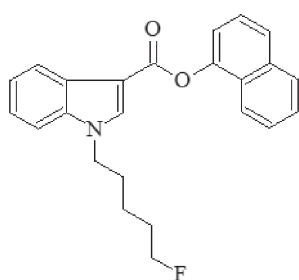
AB-PINACA



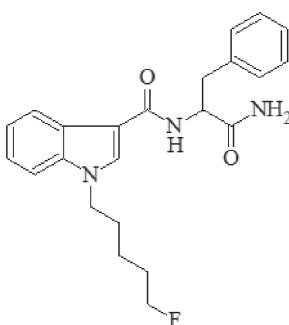
5-fluoro-AB-PINACA



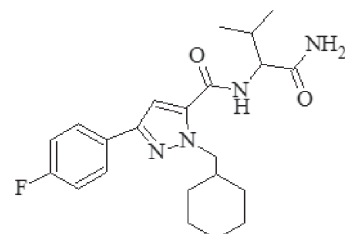
AB-CHMINACA



NM2201



PX-1



AB-CHFUPICA

図2 各物質の構造式

2 液体試料における 2-EAPB の同定について

液体試料（検体番号 H26-S5）では 6 物質と多くの物質が検出されている。その中で 2-EAPB を同定する際、GC/MS 測定において、試料溶液と標準溶液で保持時間が大きくずれる現象が生じたので報告する。

（１）試料溶液と各標準溶液の結果

試料溶液原液の GC/MS 分析結果を図 3 に示す。保持時間 33 分付近の巨大なピークは主含有物質の α -PNP であり、保持時間 18.88 分のピークが 2-EAPB と推定されるものであった。EAPB では、ベンゾフラン骨格におけるアミノ基の結合部の違いにより、6 つの構造異性体が存在するが、当時の国内外流通状況や標準品の市販状況から、2-EAPB、4-EAPB、5-EAPB 及び 6-EAPB のうちのどれかである可能性が濃厚であった。これら 4 つの標準溶液（濃度 50 $\mu\text{g/mL}$ ）マススペクトルは、図 4 に示すとおりでほとんど違いがなく、推定は困難であった。また、各測定液の保持時間は表 3 のとおりであり、試料溶液原液は各標準溶液より 2 分程度遅かった。なお、塩酸塩で測定すると、ピークトップが割れてしまうが、遊離塩基化すると単一ピークになることを確認している。

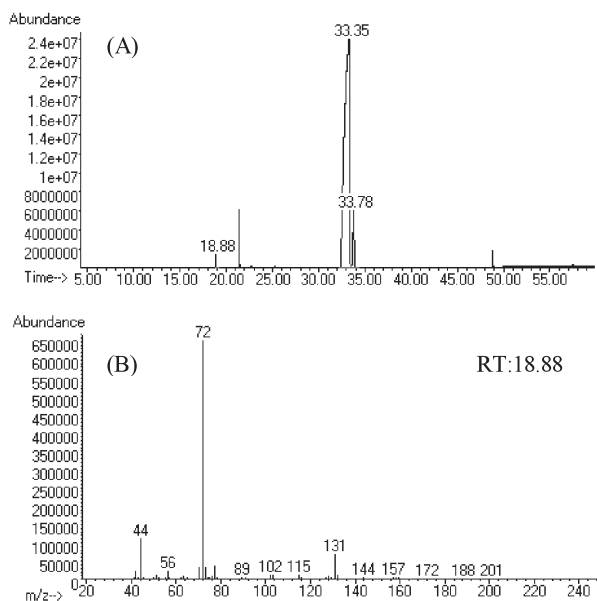


図 3 試料溶液原液の GC/MS 分析結果
(A) TIC, (B) マススペクトル (RT: 18.88)

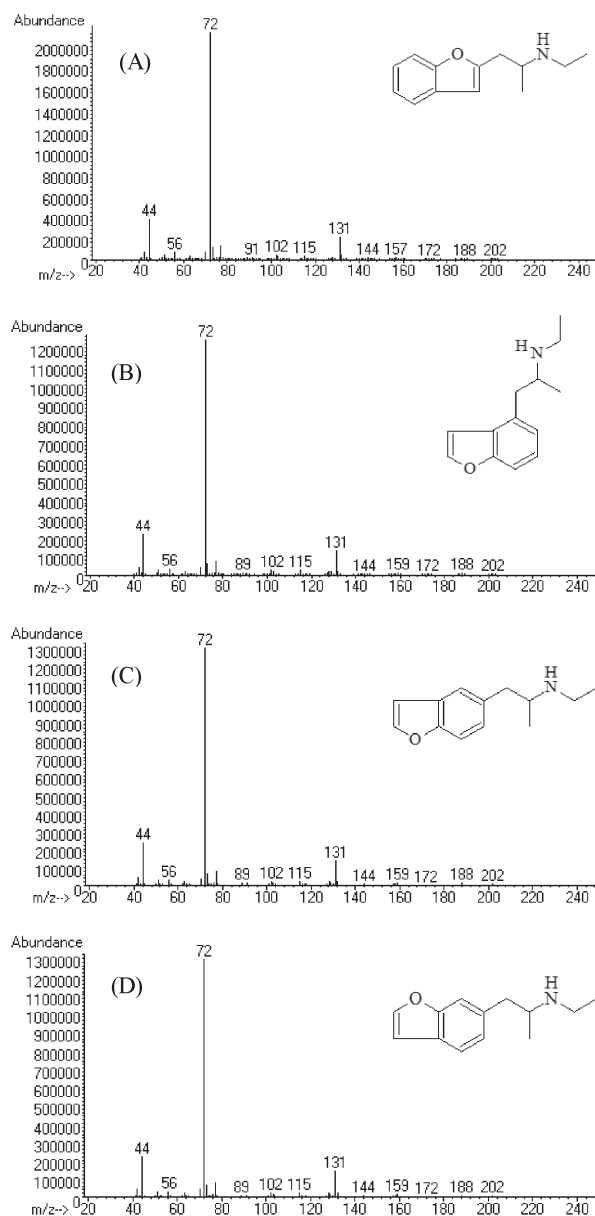


図 4 各標準溶液の GC/MS スペクトル
(A) 2-EAPB, (B) 4-EAPB, (C) 5-EAPB, (D) 6-EAPB

表 3 各測定液の保持時間比較 (GC/MS)

測定溶液	保持時間(分)
試料溶液原液	18.88
2-EAPB 標準溶液	17.12
4-EAPB 標準溶液	16.56
5-EAPB 標準溶液	17.12
6-EAPB 標準溶液	17.18

次に LC/MS 分析結果を図 5 に示す。2 つのコーン電圧における 4 つの標準溶液（濃度 50 $\mu\text{g/mL}$ ）のマススペクトルを比較すると、2-EAPB だけがその他の異性体と異なるパターンを示しており、試料溶液原液は、この 2-EAPB のスペクトルと一致した。

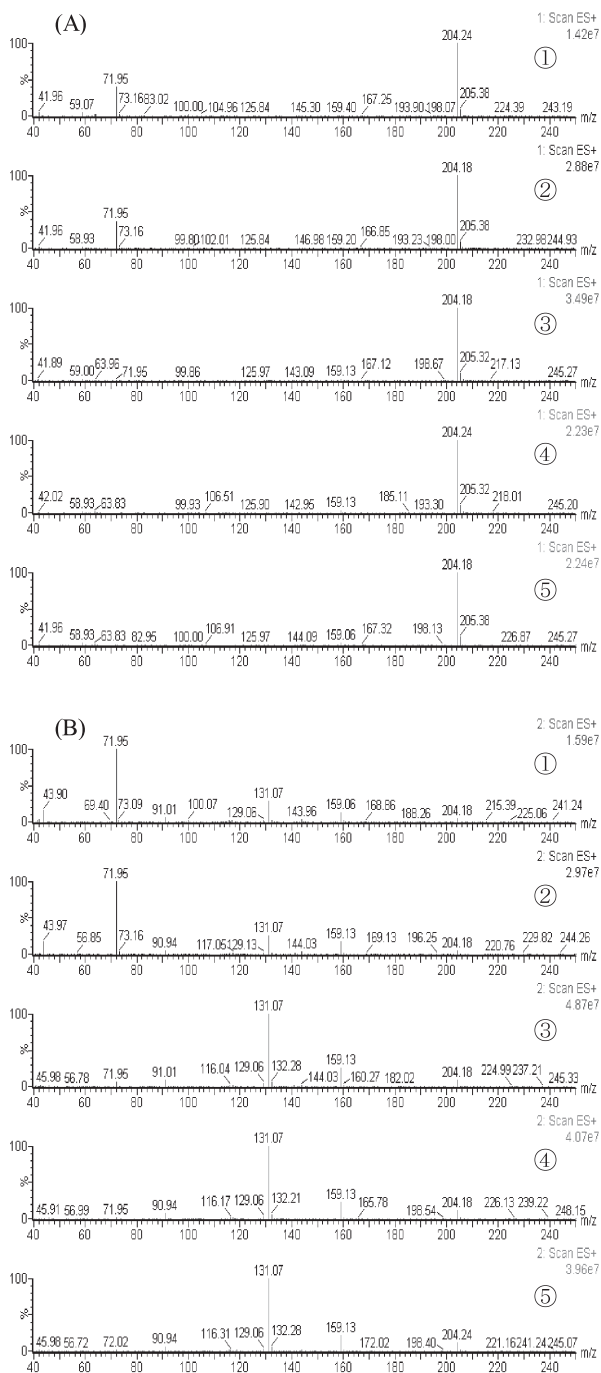


図5 各測定溶液のLC/MS スペクトル

(A)Cone 20V pos, (B)Cone 50V pos

上から①試料溶液原液, ②2-EAPB 標準溶液,
③4-EAPB 標準溶液, ④5-EAPB 標準溶液,
⑤6-EAPB 標準溶液

最後にLC/PDAの結果を図6に示す。4つの標準溶液(濃度 50 $\mu\text{g/mL}$)の吸収スペクトルはほぼ同じであったが、試料溶液原液は2-EAPBにより近い吸収スペクトルであった。

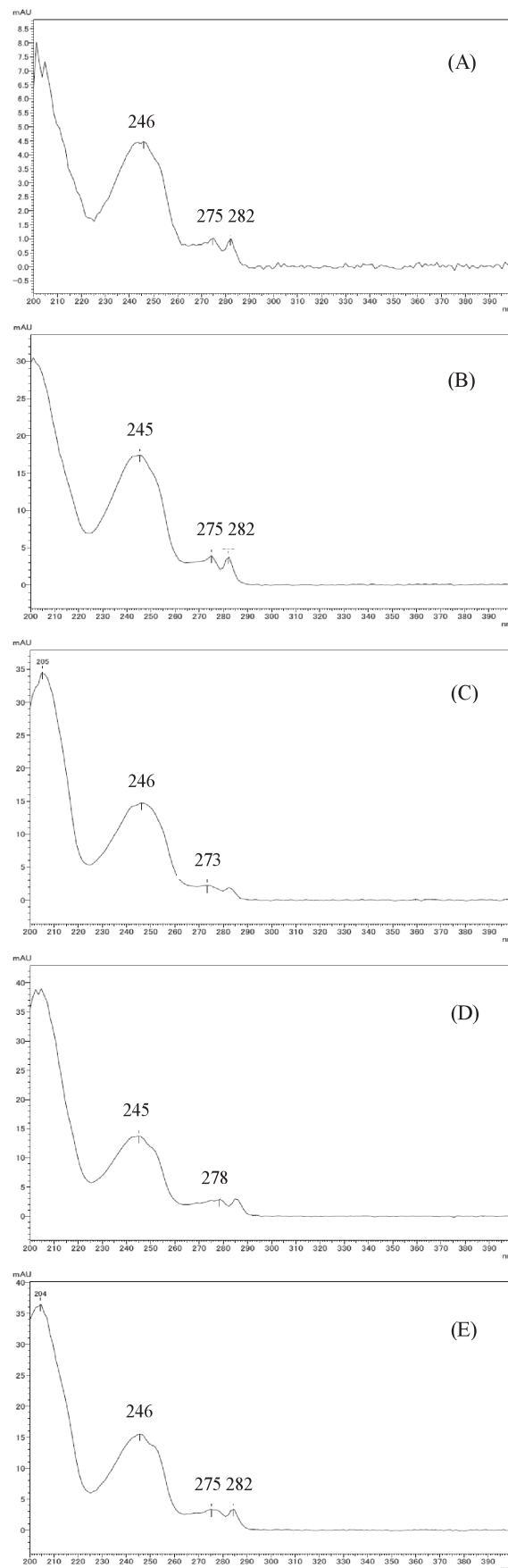


図6 各測定溶液のLC/PDA スペクトル

(A) 試料溶液原液, (B) 2-EAPB 標準溶液,
(C) 4-EAPB 標準溶液, (D) 5-EAPB 標準溶液,
(E) 6-EAPB 標準溶液

また、LC/MS 及び LC/PDA における各測定液の保持時間を表 4 に示す。2-EAPB と他の異性体とはよく分離しており、試料溶液原液の保持時間は 2-EAPB と一致した。

表 4 LC/MS 及び LC/PDA での保持時間比較

測定溶液	保持時間 (分)	
	LC/MS	LC/PDA
試料溶液原液	5.86	31.1
2-EAPB 標準溶液	5.86	31.3
4-EAPB 標準溶液	5.71	28.7
5-EAPB 標準溶液	5.63	26.4
6-EAPB 標準溶液	5.63	25.9

(2) 試料溶液と標準溶液の混合液の結果

試料溶液と各標準溶液の混合液を分析した結果を表 5 に示す。なお、LC/MS と LC/PDA では、試料溶液原液と 50 µg/mL 標準液を混合したものを測定し、GC/MS では、それを更に 4 倍希釈した溶液について測定した。また、LC/PDA では、2-EAPB 混合液以外は、ピークがより近接であろう 4-EAPB との混合液を選定し、残りを省略した。

LC/MS と LC/PDA では、2-EAPB 標準液との混合液においてのみ、単一のピークが得られ、その他の混合液では試料溶液中の EAPB と添加した EAPB がそれぞれ分離した 2 つのピークが観測された。しかし、GC/MS では、どの混合液でも同様のマススペクトルをもった 2 つのピークが観測された。また、同じ量の試料溶液を加えて混合液を作成しているにもかかわらず、分離した一方のピーク強度が一定にならなかった。

表 5 試料溶液と各標準溶液の混合液の分析結果

測定溶液	ピークの状況及び保持時間 (分)		
	GC/MS	LC/MS	LC/PDA
2-EAPB 混合液	分離 17.12/17.63	単一 5.85	単一 30.7
4-EAPB 混合液	分離 17.17/17.64	分離 5.71/5.85	分離 28.3/31.1
5-EAPB 混合液	分離 17.17/17.61	分離 5.64/5.84	省略
6-EAPB 混合液	分離 17.13/17.52	分離 5.61/5.85	省略

LC/MS 及び LC/PDA の結果では、2-EAPB とほぼ同定できるものの、GC/MS の結果からは 2-EAPB であると断定できなかった。再度、2-EAPB と思われるピークの保持時間を見てみると、試料溶液原液では 18.88 分であるが、混合液の 4 倍希釈溶液（つまり、試料溶液中の溶質濃度を 4 分の 1 に減少させた液）では、17.12 / 17.63 分と約 1 分早く溶出している。これは、試料溶液中の 2-EAPB 以外の成分（以下「マトリクス成分」という。）が、その溶出性に影響している可能性が考えられた。測定対象以外のマトリクス成分により保持時間がずれたり、ピーク強度が増減したりすることは、食品分野で報告されている⁹⁾。そこで、PTLC により、2-EAPB 以外の成分を除去した液について、GC/MS 分析を行うこととした。

(3) PTLC によるマトリクス除去

液体試料 (H26-S5) 1 mL にメタノールを加え 6 mL とし、0.45 µm メンブランフィルターでろ過した。ろ過液に約 40 mL のメタノールを加え、無水硫酸ナトリウム 2g を加えて脱水し、G2 ガラスろ過器でろ過した後、エバポレーターで約 1 mL まで濃縮した。濃縮液を PTLC (Silica Gel 60, 20 × 20 cm, 2 mm thick ; Merck 製) に添加して、ヘキサン/アセトン/トリエチルアミン (30 : 15 : 1 v/v) で展開した後、366 nm 紫外線ランプを用いて各分画に分け、それぞれメタノール 50 mL で抽出した。各抽出液を桐山ロート及び 5C ろ紙でろ過し、LC/MS で 2-EAPB の最も多い分画を確認した。その分画には、α-PNP がまだ多く残存していたため、再度同じ条件で PTLC を実施した。

最終的に採取した分画液（以下「PTLC 分画液」という。）の GC/MS 分析結果を図 7 に示す。試料溶液原液（図 3(A)）と比べると主含有物質である α-PNP のピーク強度が大幅に減少しており、2-EAPB の保持時間は 17.19 分と 2 分弱早くなった。このピーク強度と同等にするよう濃度を 5 µg/mL とした標準溶液の保持時間は、17.08 分であり、ほぼ一致した（図 8）。最後に、両者の混合液を測定したところ、単一ピークとなった（図 9）ので、LC/MS, LC/PDA の結果を踏まえて、総合的に 2-EAPB と同定した。

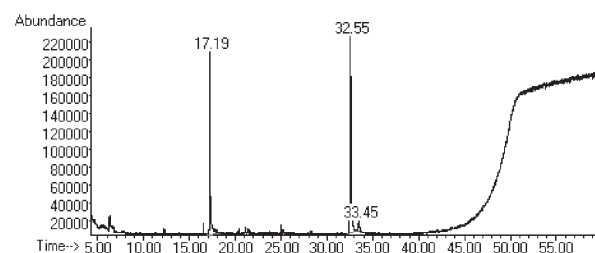


図 7 PTLC 分画液の GC/MS 分析結果(TIC)

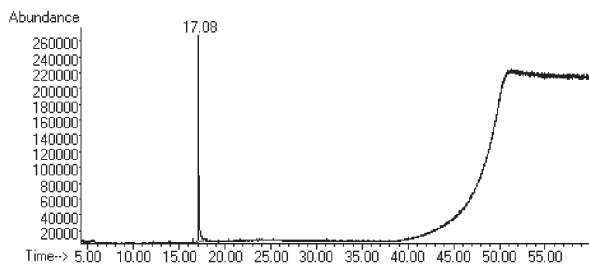


図8 2-EAPB(5 µg/mL)の GC/MS 分析結果(TIC)

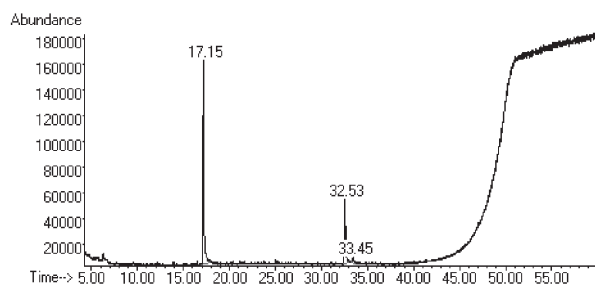


図9 PTLC 分画液と 2-EAPB 5ppm 標準溶液との混合液の GC/MS 分析結果(TIC)

当該液体試料は、黄褐色に着色していたほか、採取時には泡立ちもあり、指定薬物以外のマトリクス成分が多く含まれていると考えられる。また、 α -PNP が大量に含まれており、これらのマトリクス成分が GC/MS 測定時に、2-EPBA に対して、大きな保持時間のずれを生じさせたと考えられる。今後、液体試料を測定する際は、同様の現象がないか注意する必要がある。

IV まとめ

平成 26 年度の危険ドラッグ買上検査において、12 製品を検査した結果、一部の製品から AB-PINACA や α -PHP 等、合計 5 物質の指定薬物が検出された。また、昨年度と同様、未規制の構造類似物質が多く検出されたが、平成 27 年 8 月現在では、AB-CHFUPICA を除く全ての物質が、医薬品医療機器等法の指定薬物となっている。

これら構造類似物質の推定には他の衛生研究所の検出事例やインターネット検索による海外サイトでの流通状況の

確認等の情報収集が非常に有用であるが、最近では探索しても確認できない最新の物質が多くなっている。これに対しては、製品から単離等した対象物質を国立医薬品食品衛生研究所に分析依頼をすることで 2 物質を同定にいたった。また、標準品が市販されていない場合には他の衛生研究所から標準品をご供与いただき同定することができた。

さらに、液体試料から検出した 2-EAPB の GC/MS 分析において、試料溶液と標準溶液で保持時間が大きくずれるという現象が生じたが、PTLC により夾雑成分を除去することで保持時間のずれを改善することができた。

今後も、更なる情報収集や他機関との連携を図りつつ、危険ドラッグに含まれる物質を迅速に同定し、情報発信することで健康被害や事件・事故の発生防止に努めたい。

謝辞

本試験研究を行うにあたり、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を始め、東京都健康安全研究センター及び大阪府立公衆衛生研究所の皆様へ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, **3**, 29-31 (2013)
- 2) 浅川和宏 他：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年報, **4**, 29-41 (2014)
- 3) 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
- 4) Uchiyama N, *et al.* : A new pyrazole-carboxamide type synthetic cannabinoid AB-CHFUPYCA [*N*-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(syslohexylmethyl)-3-(4-fluorophenyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide] identified in illegal products, *Forensic Toxicol*, **33**, 367-373 (2015).
- 5) ガスクロマトグラフィーにおけるマトリクス効果：<http://www5e.biglobe.ne.jp/~ytsumura/mainindex.html> (2015年9月29日現在)