

千葉県における違法ドラッグ試験検査について（平成 21 年度）

高橋市長、長谷川貴志、西條雅明、永田知子、花尻（木倉）瑠理¹⁾、合田幸広¹⁾

Inspection of Illegal Drug in Chiba (Apr. 2009-Mar. 2010)

Kazunaga TAKAHASHI, Takashi HASEGAWA, Masaaki SAIJO, Tomkoko NAGATA,
Ruri KIKURA-HANAJIRI¹⁾ and Yukihiro GODA¹⁾

要旨

平成 21 年度に試買した 84 製品について試験検査したところ、2 製品から指定薬物である bk-MBDB が検出され、32 製品から試買後に追加指定された JWH-018、カンナビシクロヘキサノール、4-メチルメトカチノン、JWH-073 及び JWH-250 を検出した。また、10 製品から指定薬物の構造類似体である 4-フルオロメトカチノン、4-メトキシメトカチノン及び JWH-200 を検出した。

キーワード：違法ドラッグ、指定薬物、液体クロマトグラフ-質量分析、ガスクロマトグラフ-質量分析、
超高速液体クロマトグラフ-フォトダイオードアレイ

Keywords : illegal drug, shitei-yakubutsu, LC-MS, GC-MS, UPLC-PDA

はじめに

「違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）対策のあり方について」（提言¹⁾）によれば、違法ドラッグとは「麻薬又は向精神薬には指定されておらず、それらと類似の有害性を有することが疑われる物質であって、専ら人に乱用させることを目的として製造、販売等がされるもの」と定義されている。違法ドラッグは、従来、アダルトショップやインターネットなどで容易に入手することができ、その乱用が問題となっていたが、平成 18 年の薬事法改正により、指定薬物制度が新設され、指定された物質について製造、輸入、授与、販売、販売授与目的の貯蔵、陳列が原則禁止されることになり、平成 19 年 4 月より、31 物質 1 植物が指定薬物として規制されることになった²⁾。その後、指定薬物は追加と削除が行われ³⁻⁷⁾、平成 22 年 10 月 31 日現在では 50 物質 1 植物が規制されている。

千葉県では、「違法ドラッグ対策事業及び無承認無許可医薬品取締事業」に基づき、違法ドラッグの試買検査を行っており、指定薬物の分析法（以下「通知法」と称す）の通知⁸⁾に準じて、試験検査を行っている⁹⁾。平成 21 年度に試買した製品を試験検査した結果、指定薬物の bk-MBDB を検出したほか、試買後追加指定された JWH-018 等も検出した。また、その他に 3 成分の指定薬物構造類似体を検出したので報告する。

材料と方法

1. 試料

平成 21 年度、インターネットで試買した 84 製品を試料とした。

2. 試薬

標準品として JWH-018、JWH-073、JWH-200 及び JWH-250 は Cayman Chemical 社製を用いた。bk-MBDB、4-メチルメトカチノン (4-MMC) 及びカンナビシクロヘキサノールは国立医薬品食品衛生研究所からの分与品を、4-メトキシメトカチノン (4-MeO-MC) 及び 4-フルオロメトカチノン (4-FMC) は東京都健康安全研究センターからの分与品を用いた。アセトニトリルは和光純薬工業社製の HPLC 用及び LC-MS 用を、その他の試薬は全て和光純薬工業社製の特級品を用いた。

3. 標準溶液の調製

各標準品はメタノールに溶解させ、定性分析用に 100 µg/mL、定量分析用に 10、100 µg/mL の濃度に調製した。

4. 試験溶液の調製

通知法に準じ、次の通り調製した。

1) 分析試料

- (1) 錠剤：フードミキサーで粉碎及び均一化した試料 50 mg
- (2) カプセル剤：内容物 50 mg
- (3) 粉末：10 mg
- (4) 植物細片：フードミキサーで粉末化した 100 mg
- (5) 液体：50 µL を試験管にとり減圧下蒸発乾固したものを使用

2) 調製方法

分析試料を試験管に量り取り、メタノール 2 mL を加え 5 分間超音波抽出後、メンブランフィルター（日本ミリポア社製）でろ過したろ液をメタノールで 10 倍に希釈し、試験溶液とした。

1) 国立医薬品食品衛生研究所

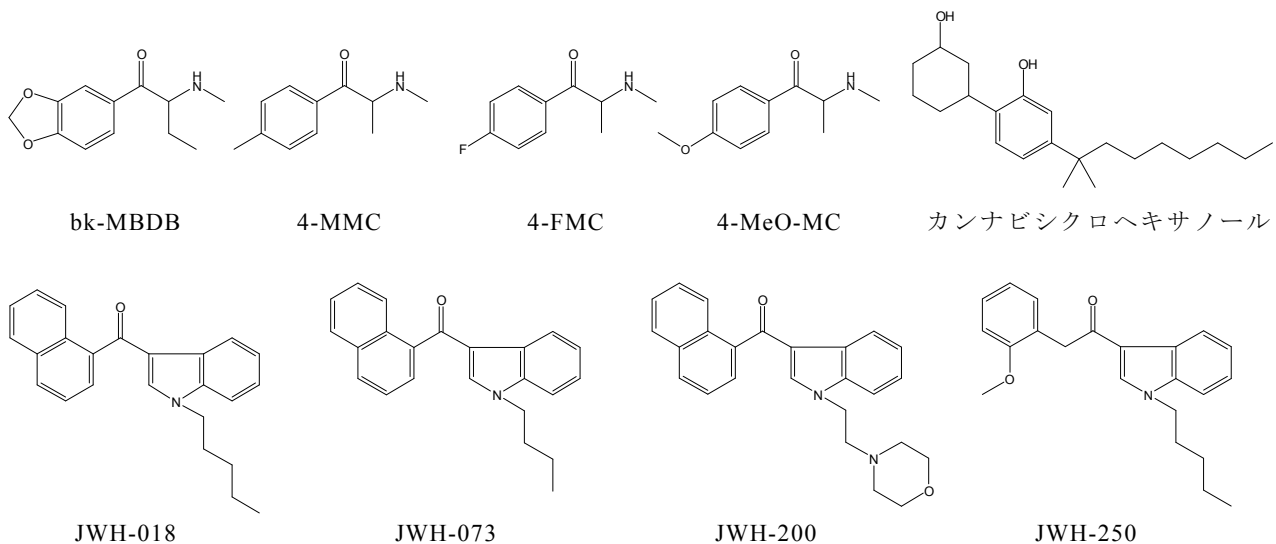


図-1 平成 21 年度検出指定薬物及び指定薬物構造類似体構造式

メンブランフィルターは LC-MS 及び GC-MS 用試験溶液調製時には 0.45 μm 、超高速液体クロマトグラフ (UPLC) -フォトダイオードアレイ (PDA) 用試験溶液調製時には 0.20 μm の孔径のものを使用した。

5. LC-MS 定性分析

通知法に従い、次の通り行った。

装置として Waters 社製 2695 型セパレーションモジュール及び同 ZQ4000 型質量分析計を用いた。

カラム：Atlantis T3 (2.1 mm i.d. \times 150 mm、5 μm 、Waters 社製)、カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$ 、移動相 A 液：0.01 mol/L ギ酸アンモニウム (pH3.0)、移動相 B 液：アセトニトリル、グラジエント条件：0 分 (A : B=90 : 10) \rightarrow 50 分 (A : B = 80 : 20) \rightarrow 60-70 分 (A : B=30 : 70)、流速：0.3 mL/min、注入量：1 μL 、イオン化法：エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法 ポジティブモード、脱溶媒ガス流量：N₂ 800 L/hr、脱溶媒温度：350 $^{\circ}\text{C}$ 、コーン電圧：30 V、測定質量範囲： m/z 100-800

6. GC-MS 定性分析

1) JWH-200 以外の違法ドラッグ成分の分析は通知法に従い、次の通り行った。

装置として Agilent 社製 6890 型ガスクロマトグラフ及び同 5975 型質量分析計を用いた。

カラム：HP-1MS (0.25 mm i.d. \times 30 m、0.25 μm 、Agilent 社製) カラム温度：80 $^{\circ}\text{C}$ (1 min hold) $-5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ -190°C (15 min hold) $-10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ -310°C (5 min hold)、キャリアーガス：He、流量：0.7 mL/min、注入口温度：200 $^{\circ}\text{C}$ 、スプリットレス、検出器温度：280 $^{\circ}\text{C}$ 、注入量：1 μL 、イオン化法：電子衝撃イオン化 (EI) 法、測定質量範囲： m/z 40-500

2) JWH-200 の分析はカラム最終温度 310 $^{\circ}\text{C}$ の保持時間を 5 分間から 10 分間に変更し、その他は同様の条件で行った。

7. UPLC-PDA 定量分析

装置として Waters 社製 AQUITY UPLC シリーズを用い定量を行った (n = 3)。測定条件は次の通り行った。

1) 4-FMC、4-MeO-MC 以外の成分

カラム：ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm i.d. \times 50 mm、1.7 μm)、カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$ 、移動相 A：0.1%リン酸水、移動相 B：アセトニトリル、流速：0.5 mL/min、注入量：1 μL 、測定波長：210-400 nm

成分ごとに次のアイソクラティック条件と検出波長で測定を行った。

(1) bk-MBDB、4-MMC

アイソクラティック条件：A : B = 80 : 20、検出波長：263 nm (4-MMC)、321 nm (bk-MBDB)

(2) JWH-018、カンナビシクロヘキサノール

アイソクラティック条件：A : B = 30 : 70、検出波長：218 nm (JWH-018)、275 nm (カンナビシクロヘキサノール)

(3) JWH-073、JWH-200、JWH-250

アイソクラティック条件：A : B = 35 : 65、検出波長：220 nm (JWH-073、JWH-200)、300 nm (JWH-250)

2) 4-FMC、4-MeO-MC

次の条件以外は bk-MBDB 等と同様に行った。

移動相 A：10 mmol/L 重炭酸アンモニウム緩衝液 (pH10.0)、移動相 B：アセトニトリル、アイソクラティック条件：A : B = 75 : 25、検出波長：250 nm (4-FMC)、280 nm (4-MeO-MC)

結果と考察

LC-MS 及び GC-MS 分析において標準品と比較することで、84 製品中 32 製品から指定薬物 (購入時指定薬物でないものも含む) を同定することができ、10 製品から指定薬物の構造類似体を同定することができた。このうち、2 種類以上の成分を含有する製品が 12 製品あった。検出された指定薬物とその構造

類似体の構造式を図-1に示し、各成分の検出数及び含有量を表に示した。

指定薬物であるbk-MBDBは2製品から検出され、1製品からはJWH-018及びJWH-073も検出された。JWH-018は14製品、カンナビシクロヘキサノールは6製品、4-MMCは1製品から検出された。当該3成分は平成21年11月20日から指定薬物として流通が禁止された物質であり、施行日以降に試買した製品からはいずれも検出されなかった。JWH-073は7製品、JWH-250は11製品から検出された。この2物質は平成22年9月24日に指定薬物として施行された物質で、JWH-018と同様にカンナビノイド受容体へ高い親和性を示すことが報告されている¹⁰⁻¹²⁾。4-FMCは4-MMCの4位のメチル基がフルオロ基に変わった物質であり、4製品から検出された。4-MeO-MCは、4-MMCの4位のメチル基がメトキシ基に変わった4-MMCの構造類似体であり、8製品から検出された。

JWH-200の標準品を通知法に従い分析したところ、LC-MS分析では標準品のピークを検出できたが、GC-MS分析ではピークを検出することができなかった。そこで、カラム最終温度310℃の保持時間を5分間から10分間に変更し、他は同様の条件で分析を行ったところ、保持時間55.8分にJWH-200のピークを検出することができた(図-2)。この方法によるGC-MS分析と通知法によるLC-MS分析を行ったところ、1製品からJWH-250とともにJWH-200が検出された。JWH-200はJWH-018の構造類似体であり、JWH-018、JWH-073及びJWH-250と同様にカンナビノイド受容体への親和性を有し¹³⁾、カンナビノイド様の作用を示すことが報告されている¹⁴⁾。

各製品の指定薬物及びその構造類似体の含有量をUPLC-PDAで検査した。bk-MBDBの含有量はチュー

ブに白色粉末が入っていた製品では340 mg/g(1本中74 mg)、チャック付きポリ袋に植物細片が入っていた製品では8.4 mg/g(1袋中2.1 mg)と2製品の含有量は大きく異なっていた。また、JWH-018、JWH-073及びJWH-250が検出された製品の形状は、アルミ袋等に植物細片が入ったものという類似した形状を示していたが、その含有量は製品ごとに違いが観られた(表)。そのため、類似した形状の製品だからといって使用量を以前使用していた製品と同量にした場合、重篤な状態に陥ってしまう危険性が考えられた。

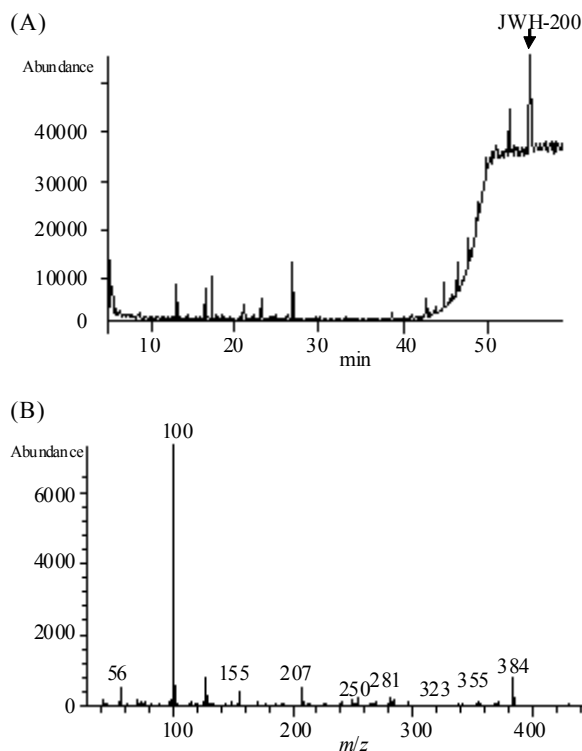


図-2 JWH-200のGC-MS測定結果
(A) TIC (Total Ion Chromatogram)
(B) JWH-200のマススペクトル

表 平成21年度検出指定薬物及び指定薬物構造類似体検出数及び含有量

略称	化学名	検出数	含有量 ^{a)} (mg/g, mg/mL) ^{b)}	分類
bk-MBDB	2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-1-one	2	8.4-340	平成20年1月11日 指定薬物
JWH-018	1-naphthalenyl (1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)methanone	14	7.1-29	平成21年11月20日 指定薬物
カンナビシクロヘキサノール	(1 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i>)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol	6	3.7-12	
4-MMC	2-methylamino-1-(4-methylphenyl)propan-1-one	1	12	
JWH-073	(1-butyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone	7	0.0016-80	平成22年9月24日 指定薬物
JWH-250	2-(2-methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethanone	11	1.7-540	
4-FMC	1-(4-fluorophenyl)-2-methylaminopropan-1-one	4	21-160	指定薬物 構造類似体
4-MeO-MC	1-(4-methoxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-one	8	1.0-110	
JWH-200	[1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl]-1-naphthalenyl-methanone	1	76	

a) 製品中含有量の最低値から最大値までの範囲

b) 4-MMC、4-FMC及び4-MeO-MCはmg/mL、その他はmg/gで示した。

平成 21 年 10 月 21 日に JWH-018、4-MMC 及びカンナビシクロヘキサノールが指定薬物として指定された以降に試買した製品から、それら指定薬物は検出されなくなったが、その代わりに、平成 22 年 8 月 25 日に指定薬物に追加指定された JWH-073 及び JWH-250 といった物質や JWH-200、4-FMC といった新たな物質が検出されるようになった。このように、指定薬物に指定された物質は市場での流通がほぼなくなる一方で、代わりに指定薬物の構造類似体などの新たな物質が市場に広く流通する状況が明らかとなった。これら新規物質が人体へどのような影響を与えるか明らかとなっていない場合が多い。県民の健康被害を未然に防止するためには、今後も継続して試買検査を行い、流通実態を把握していくことが重要と思われた。

謝辞

試験検査を行うにあたり、4-MeO-MC 及び 4-FMC を分与いただいた東京都健康安全研究センターに深謝いたします。

文献

- 1) 違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ) 対策のあり方について提言：要旨), 厚生労働省医薬食品局 監 査 指 導 ・ 麻 薬 対 策 課 (URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/11/s1125-21.html>)
- 2) 薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令, 厚生労働省令第 14 号, 平成 19 年 2 月 28 日
- 3) 薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令, 厚生労働省令第 146 号, 平成 19 年 12 月 12 日
- 4) 麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令の一部を改正する政令, 政令第 380 号, 平成 19 年 12 月 19 日
- 5) 薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令, 厚生労働省令第 172 号, 平成 20 年 12 月 17 日
- 6) 薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令, 厚生労働省令第 149 号, 平成 21 年 10 月 21 日
- 7) 薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令, 厚生労働省令第 96 号, 平成 22 年 8 月 25 日
- 8) 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
- 9) 長谷川貴志, 石井俊靖, 西條雅明, 高橋市長, 永田知子: 千葉県における違法ドラッグ試験検査について (平成 19 年度), 千葉県衛生研究所年報, 56, 52-54 (2008)
- 10) Wiley, J.L., Compton, D.R., Dai, D., Lainton, J. A., Phillips, M., Huffman, J.W. et al.: Structure- activity relationships of indole- and pyrrole- derived cannabinoids., *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 285, 995-1004 (1998).
- 11) Aung, M.M., Griffin, G., Huffman, J.W., Wu, M., Keel, C., Yang, B. et al.: Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB(1) and CB(2) receptor binding., *Drug.Alcohol.Depend.*, 60, 133-140 (2000).
- 12) Huffman, J.W., Szklennik, P.V., Almond, A., Bushell, K., Selley, D.E., He, H., et al.: 1-Pentyl-3- phenylacetyl-indoles, a new class of cannabimimetic indoles., *Bioorg.Med.Chem. Lett.*, 15, 4110-4113 (2005).
- 13) Huffman, J.W., Mabon, R., Wu, M.J., Lu, J., Hart, R., Hurst, D.P. et al.: 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB(1) cannabinoid receptor., *Bioorg. Med Chem.*, 11, 539-549 (2003).
- 14) Compton, D.R., Gold, L.H., Ward, S.J., Balster, R.L., Martin, B.R.: Aminoalkylindole analogs: cannabimimetic activity of a class of compounds structurally distinct from delta 9-tetrahydrocannabinol., *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 263, 1118-1126 (1992).