

資料

## 広島県における違法ドラッグ買上げ検査 (平成 24 年度)

伊達 英代, 小田 新一郎, 中島 安基江, 新井 清, 寺内 正裕, 松尾 健\*

### Inspection of Illegal Drugs in Hiroshima (2012-2013)

HIDEYO DATE, SHINICHIROU ODA, AKIE NAKASHIMA, KIYOSHI ARAI,  
MASAHIRO TERAUCHI, and TAKESHI MATSUO\*

平成 24 年度, 本県薬務課が実施した, 違法ドラッグを対象とした買上げ調査において, 3 製品から指定薬物類似成分 (平成 24 年 10 月指定) を検出したので, その概要を報告する

Key words : 違法ドラッグ, LC-MS/MS, GC-MS, HPLC, MAM-2201, XLR-11

#### 緒 言

近年, 違法ドラッグと称される製品の流通が増加しており, これらの製品に起因する健康被害が問題となっている。違法ドラッグには, 指定薬物あるいは未指定であるが, 構造が類似しているため, 同様の作用が疑われる成分が添加されており, 特に, 合成カンナビノイド系化合物が添加されていた報告例が後を絶たない。[1][2][3]

平成 23 年度, 本県においても, 違法ドラッグによる健康被害事例が初めて発生した。この事例を受け, 平成 24 年度より, 広島県独自の違法ドラッグを対象とした買上げ検査を開始した。平成 24 年度は 3 製品を薬務課が購入し, その成分分析を当センターが実施したところ, 2 製品から MAM-2201, 1 製品から XLR-11 が検出された。その概要を報告する。

#### 方 法

##### 1 試 料

県内の店舗で買上げた 3 製品 (① BLACK POWER, ② JIN, ③ infinity) で, それぞれアルミパウチ袋に乾燥植物片が入っており, その内容物重量は, すべて約 3 g であった。

##### 2 試 薬

###### (1) 標準品

MAM-2201 及び XLR-11 は Cayman Chemical 製を使用した。

###### (2) その他試薬及び器材

メタノール及び蒸留水は SIGMA-ALDRICH Inc. 製 HPLC 用を, アセトニトリルは, 関東化学 (株) 製 HPLC 用を用いた。その他試薬は, 特級品を使用した。

試料の粉碎は, 手もみ式簡易粉碎容器 (フィンガーマッシャー 2.0 mL (株) アシスト製) を用いた。

##### 3 装 置

GC-MS は 6890 GC/5975 MSD (Agilent Technologies 製), HPLC は Agilent 1100 (Agilent Technologies 製), LC-MS は Agilent 1100/MSD (Agilent Technologies 製), LC-MS/MS は API 3000 (AB SCIEX 製) を用いた。

##### 4 標準溶液の調製

各標準品約 2 mg を精密に量り取り, それぞれメタノールで溶解して 1 mL とした。更に, この各溶液をメタノールで希釈して, 電子イオン化 (E I) スペクトル測定用標準溶液 (50  $\mu$ g/mL), プロダクトイオンスペクトル測定用標準溶液 (10  $\mu$ g/mL) 及び検量線用標準溶液 (10-50  $\mu$ g/mL) を調製した。

##### 5 試料溶液の調製

均等に混和した各試料をフィンガーマッシャーに入れ, 手もみ粉碎した。その粉碎試料約 20 mg を精密に量り取り, メタノール 2 mL を正確に加え, 15 分間超音波抽出を行った。さらに抽出液を遠心分離 (3000

\*現広島県感染症・疾病管理センター : Hiroshima Prefectural Center for Disease Control and Prevention

rpm, 10 min) し, 上澄み液を試料溶液とした。

## 6 分析条件

### (1) LC-MS 条件

カラムは, Xtera MS C18 (2.1 × 150 mm, 3.5 μm, Waters 製) を用いた。移動相は, 0.1 % ギ酸溶液 (A 液) 及び 0.1 % ギ酸メタノール/アセトニトリル (1 : 1) 溶液 (B 液) を用いてグラジエントにより分析を行った。グラジエント条件は, A 液 : B 液 (50 : 50) から 30 分で (10 : 90) とし, さらに 5 分間保持した。流量は 0.3 mL/min, 注入量は 1 μL, カラム温度は 40°C とした。イオン化はエレクトロスプレーイオン化 (ESI) のポジティブ (pos.) モード, スキャン範囲は  $m/z$  100-600, フラグメント電圧は 30 eV とした。

### (2) プロダクトイオンスペクトル測定条件

プロダクトイオンスペクトルの測定は, 豊田ら [4] の方法を用いた。まず, 標準溶液及び試料溶液について Q1 スキャンを行い, プロトン付加 ( $[M+H]^+$ ) イオンと推察されるイオンを確認した。次に, そのイオンをプリカーサーイオンとし, 表 1 に示した条件を用いて, プロダクトイオンスキャン測定を実施した。

### (3) GC-MS 条件

GC-MS 条件は, 内山らの方法を参考とした [5]。

カラムは HP- 5 MS (30 m × 0.25 mm i.d., 膜厚 0.25 μm, Agilent Technologies 製) を用いた。キャリアガス (He) 流量は, 1.0 mL/min とした。注入口温度は 200°C, 注入量は 1 μL, 注入方法はスプリットレスで実施した。カラムオープンの昇温条件は, 初期温度を 80°C とし, 1 分間保持した後, 5°C/min で 190°C まで昇温した後, 15 分間保持し, さらに, 10°C/min で 310°C まで昇温した後, 10 分間保持した。検出器温度は 230°C, スキャン範囲は  $m/z$  40-550 とした。

### (4) HPLC 条件

カラムは, YMC-Pack Pro C18 (1.5 × 150 mm, 5 μm, YMC 製) を用いた。0.1 % ギ酸溶液 (A 液) と 0.1 % ギ酸含有アセトニトリル (B 液) を用いてグラジエントにより分析を行った。グラジエント条件は, A 液 : B 液 (50 : 50) から 30 分で (5 : 95) とし, さらに 5 分間保持した。流量は 1.0 mL/min, 注入量は 20 μL, カラム温度は 40°C, 検出波長は 310 nm とした。

表 1 プロダクトイオン測定条件

HPLC Conditions	
Device	:Agilent 1100 (Agilent Technologies)
Column	:Phenomenex Mercury MS Luna® C18(2.0×10 mm, 3 μm)
Flow rate	:0.2 mL/min
Column Temp.	:40°C
Inj. Volume	:1 μL
Mobile phase	:Sol.A:H <sub>2</sub> O containing 5 mmol/L CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> :Sol.B.:CH <sub>3</sub> OH/CH <sub>3</sub> CN(1:1) containing 5 mmol/L CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub>
Gradient profile	:A:B (80:20)→5 min→A:B (5:95) (Hold 3 min)
MS/MS Conditions	
Device	:API 3000 (AB SCIEX)
Ionization mode	:ESI (Positive)
Scan type	:Product ion scan
Ion spray voltage	: 5500 eV
CE voltage	:+ 20 eV, + 35 eV, + 50 eV
Ion source temp.	:400°C
(The other conditions were values of each device.)	

## 結果及び考察

### 1 LC-MS 分析の結果

製品に添加された化合物の分子量を推定するため, LC-MS によるスキャン分析を実施したところ, 製品①及び②については, 保持時間 (RT) 18.3 分付近にピークが認められ, それぞれのピークから得られたスペクトルを確認したところ,  $[M+H]^+$  イオンと推察される  $m/z$

$z$  374 のイオンが認められた。このことから, 製品①及び②については, 分子量 373 の化合物が含まれていると示唆された。

製品③については, RT19.0 分付近にピークが認められ, スペクトルを確認したところ,  $[M+H]^+$  イオンと推察される  $m/z$  330 のイオンが認められた。このことから, 製品③については, 分子量 329 の化合物が含まれていると示唆された。

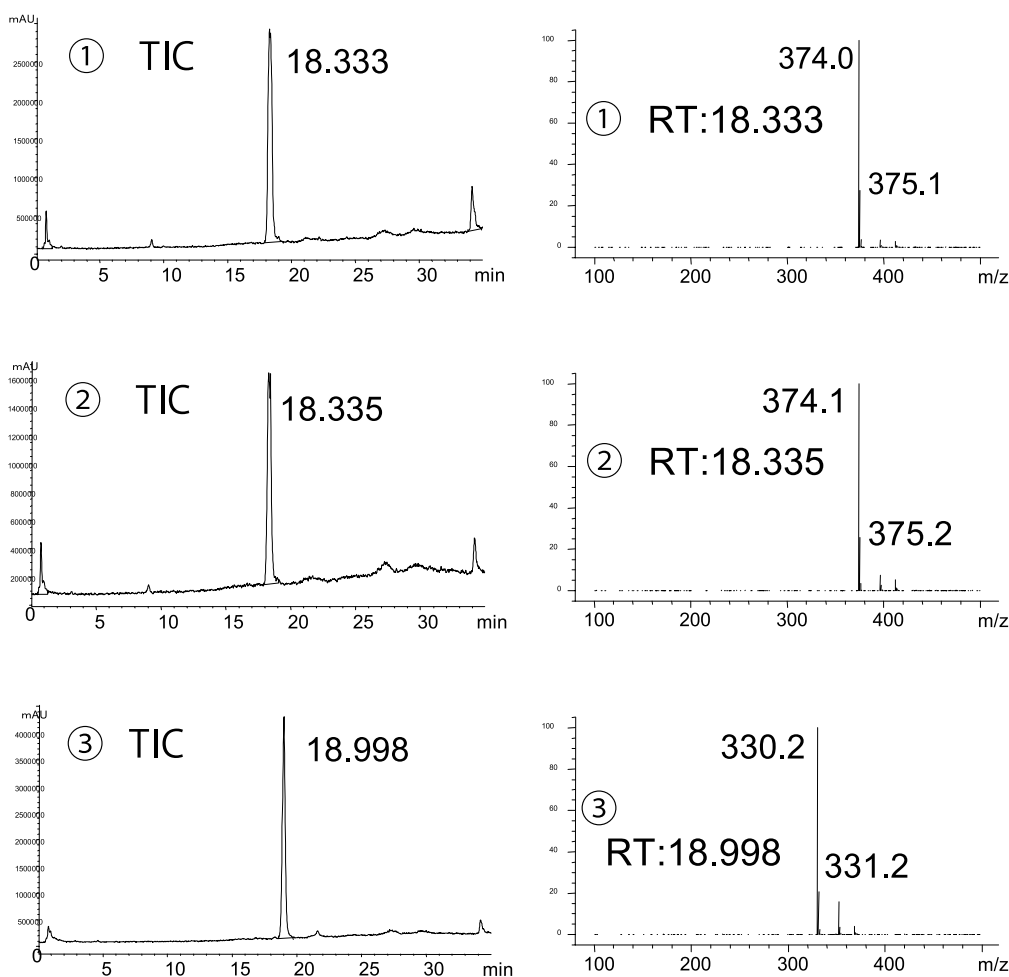


図1 試料溶液のLC-MS分析 ①: BLACK POWER, ②: JIN, ③: infinity

## 2 LC-MS/MS 分析の結果

LC-MSにより検出した、製品①及び②に含まれていると推察される分子量 373 の化合物及び製品③に含まれていると推察される分子量 329 の化合物について、さらに詳細に構造を推定するため、表1に示した条件を用いて、LC-MS/MSによるプロダクトイオンスキャンを実施した。

### (1) 製品①及び②の結果

製品①及び②の試料溶液を測定して得られたスペクトルを確認すると、いずれの試料溶液もコリジョンエネルギー (CE) 20 eV の強度で  $[M+H]^+$  イオンである  $m/z$  374 が強く観測された。また、CE の強度を 35 eV に上げると  $m/z$  169 及び  $m/z$  232 が強く観測され、50 eV では  $m/z$  141 及び  $m/z$  144 のイオンが確認できた (図2)。

そこで、これらのイオンについて、類似のイオンピークを示す既知成分 AM-2201 (図3) 及び JWH-122 (図4) を対照に、基本構造及び置換基に帰属させたデータを比較し、製品①及び②に含まれる成分の構造推定を試

みた。まず、製品①及び②いずれからも、CE 50 eV で検出される  $m/z$  144 は、図3及び図4から、合成カンナビノイド化合物の基本骨格であるインドール環の3位にケトン基のついた構造を示すイオンと推察される。次に、 $m/z$  232 のイオンは、図3に示す AM-2201 のデータから、フルオロベンチルインドールにケトン基がついた構造に由来すると推察された。また、 $m/z$  141 は、図4に示す JWH-122 のデータから、4-メチルナフタレン、 $m/z$  169 は4-メチルナフタレンにケトン基がついた構造に由来するイオンと推測される。

以上のことから、製品①及び②に含まれる化合物は、図5に示す、(1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl)(4-methyl-1-naphthalenyl)-methanone (MAM-2201, 分子量 373) であると推定した。なお、MAM-2201 のプロダクトイオンスペクトル測定用標準溶液を同様の条件で測定した結果、製品①及び②の試料溶液から検出された成分と得られた各イオンのスペクトルは一致した。

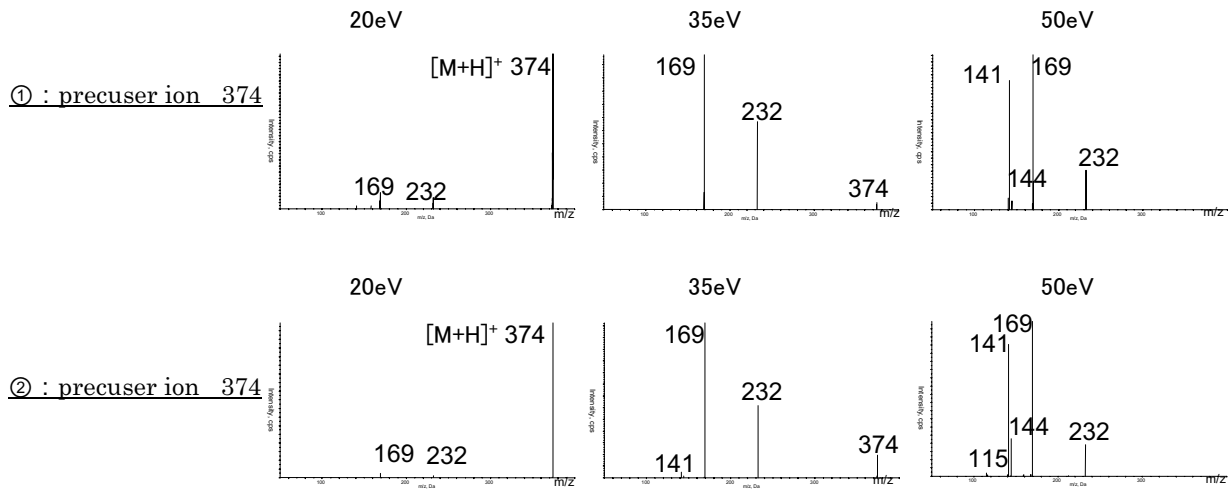


図2 試料溶液 (製品①及び②) のプロダクトイオンスペクトル ① : BLACK POWER, ② : JIN

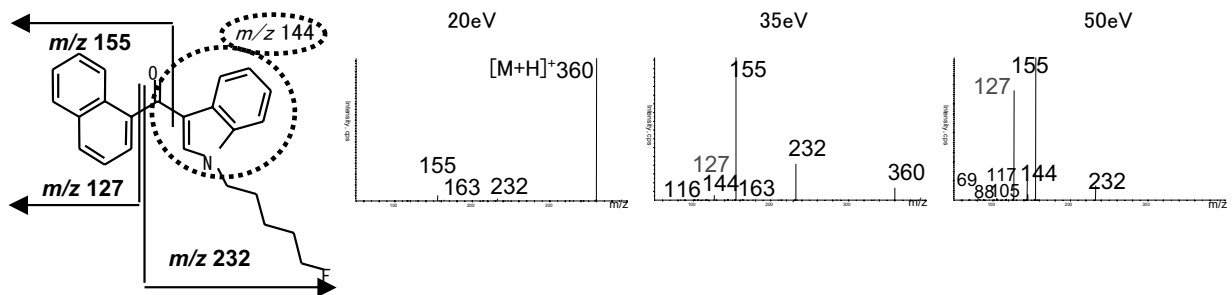


図3 標準溶液 (AM-2201, 分子量 359) のプロダクトイオンスペクトル

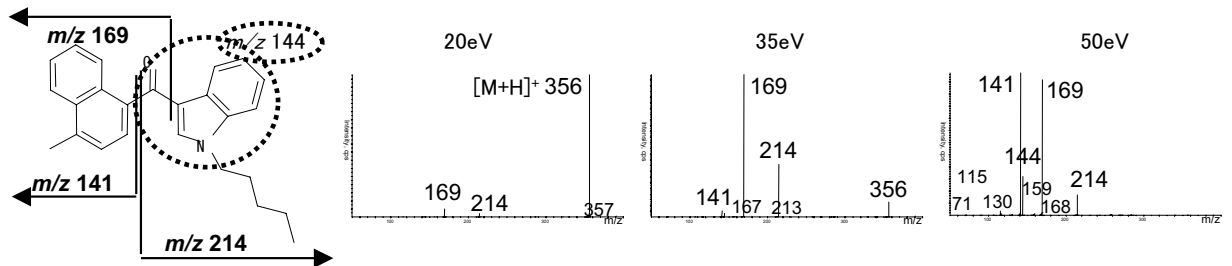


図4 標準溶液 (JWH-122, 分子量 355) のプロダクトイオンスペクトル

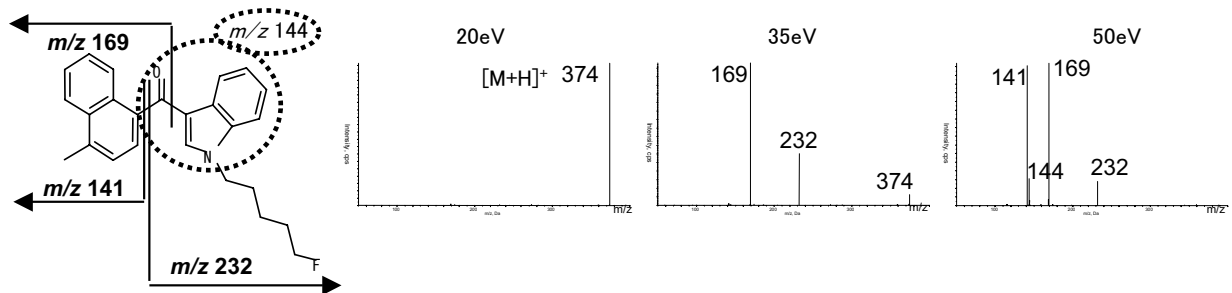


図5 標準溶液 (MAM-2201, 分子量 373) のプロダクトイオンスペクトル

(2) 製品③の結果

製品③の試料溶液を測定して得られたスペクトルを確認すると、CE 20 eV の強度で  $[M+H]^+$  イオンである  $m/z$  330 が強く観測された。また、CE の強度を 35 eV に上げると  $m/z$  125 及び  $m/z$  232 が強く観測され、CE 50 eV では  $m/z$  97 及び  $m/z$  144 のイオンが確認された。(図 6)

これらのイオンについて、製品①及び②と同様に、類似のイオンピークを示す既知成分 AM-2201 (図 3) 及び UR-144 (図 7) を対象に、構造推定を試みた。

まず、 $m/z$  144 のイオンは合成カンナビノイド化合物の基本骨格を示すイオンと推察される。また、 $m/z$  232 のイオンも、製品①及び②と同様に、図 3 に示す AM-

2201 データから、フルオロペンチルインドールにケトン基がついた構造に由来すると推測された。次に、 $m/z$  97 は、図 7 に示す UR-144 のデータから、テトラメチルシクロペンチル、 $m/z$  125 はテトラメチルシクロペンチルにケトン基がついた構造に由来すると推察される。

このことから、製品③に含まれる化合物は、図 8 に示す (1-(5-fluoropentyl)-1H-indol-3-yl) (2, 2, 3, 3-tetramethylcyclopropyl) methanone (XLR-11, 分子量 329) であると推定した。なお、XLR-11 のプロダクトイオンスペクトル測定用標準溶液を同様の条件で測定した結果、製品③の試料溶液から検出された成分と得られた各イオンのスペクトルは、一致した。

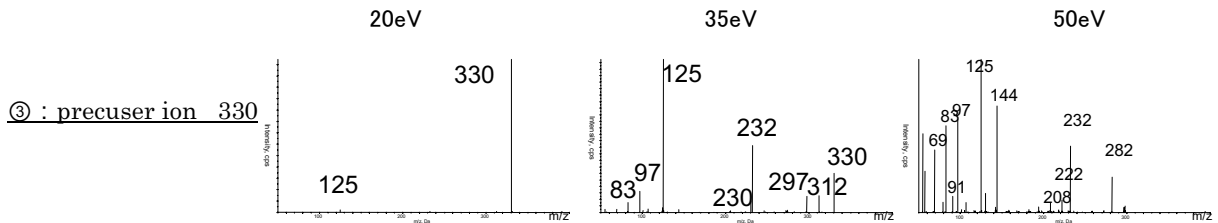


図 6 試料溶液 (製品③) のプロダクトイオンスペクトル ③ : infinity

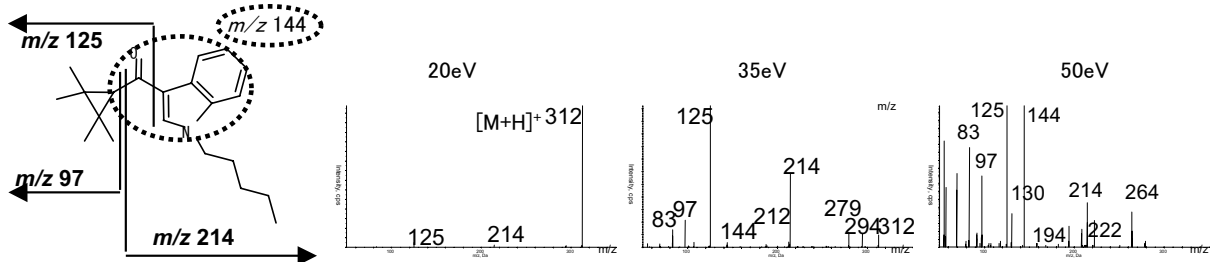


図 7 標準溶液 (UR-144, 分子量 311) のプロダクトイオンスペクトル

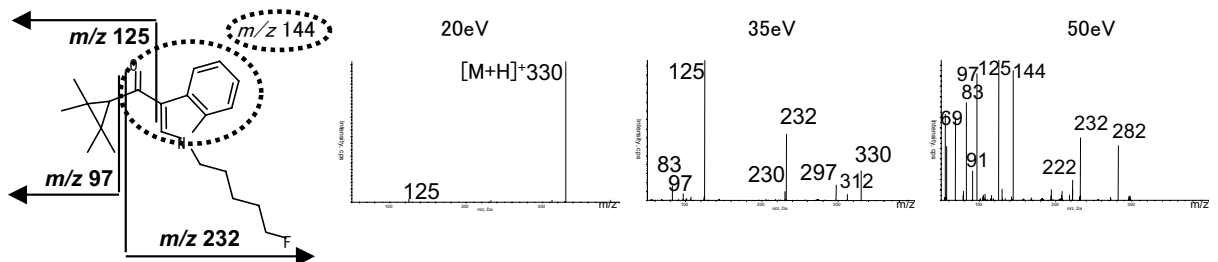


図 8 標準溶液 (XLR-11, 分子量 329) のプロダクトイオンスペクトル

### 3 GC-MS 分析の結果

LC-MS 分析及び LC-MS/MS 分析で得られた各試料に含まれると推察される成分について、GC-MS により、確認を行った。

MAM-2201 及び XLR-11 の EI スペクトル測定標準溶液及び試料溶液について、GC-MS を用いたスキャン分析を実施したところ、製品①、②及び MAM-2201 については、RT55 分付近にピークが認められ、3つのピークの EI スペクトルを比較したところ、図9に示すとおり、同等の結果が得られた。このことから、製品①及び②共に含まれる化合物は、MAM-2201 であると確認された。

製品③及び XLR-11 については、いずれも、RT 47.2 分付近に主ピークが、また、RT47.5 分付近に別ピークが認められた。RT47.2 分付近の主ピークについて、EI スペクトルを比較したところ、図10に示すとおり同様の結果が得られ、製品③に含まれる化合物は、XLR-11 であると確認された。

なお、RT47.5 分付近の別ピークについて、国立医薬品食品衛生研究所に問い合わせたところ、GC の注入口温度による熱分解物であると判明した。

### 4 HPLC による定量の結果

各試料溶液及び検量線作成用標準溶液を分析し、得られた HPLC クロマトグラム及び UV スペクトルを図11に示した。

まず、ピーク面積による絶対検量線法で検量線を作成したところ、MAM-2201 及び XLR-11 は、10-50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度範囲で  $r = 0.999$  以上の良好な直線性を示した。また、2成分の定量限界 (LOQ) [シグナル対ノイズ比 (S/N) = 10] は、MAM-2201 及び XLR-11 共に約 0.08  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

続いて、製品①、②及び③の試料溶液について分析したところ、各製品中の含有量は表2に示すとおりであった。

なお、3製品を買上げた平成24年8月当時は、

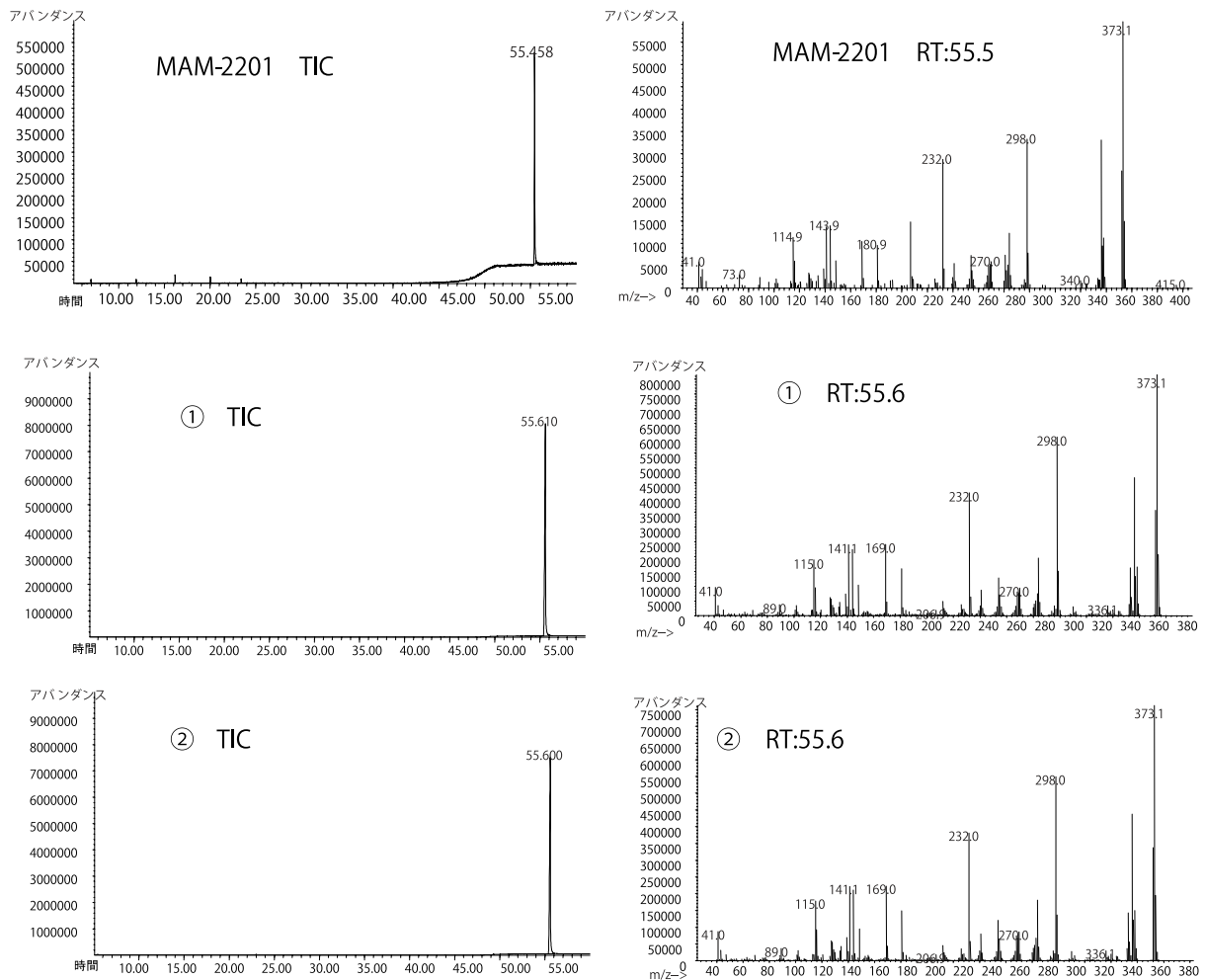


図9 標準溶液 (MAM-2201) 及び試料溶液 (製品①及び②) の EI スペクトル  
①: BLACK POWER, ②: JIN

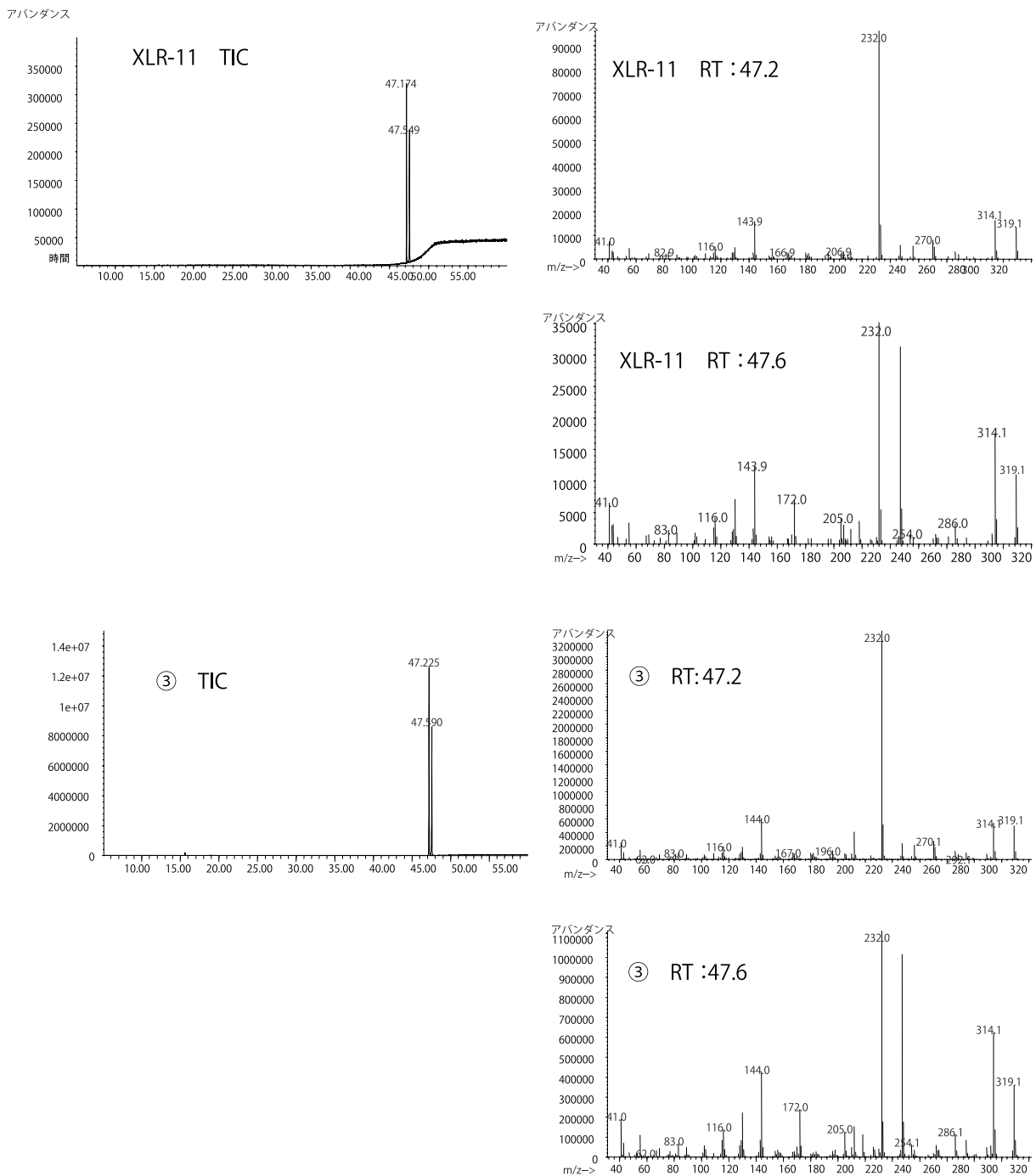


図10 標準溶液 (XLR-11) 及び試料溶液 (製品③) のEI スペクトル  
③ : infinity

MAM-2201 及び XLR-11 は未規制であったが, 同年10月, これら2成分は指定薬物に指定された.

### ま と め

平成24年度, 違法ドラッグを対象にした買上げ検査において, MAM-2201 及び XLR-11 が検出された.

買上げ調査当時, 当センターはこれらの標準品を所有していなかったことから, 標準溶液との比較による成分の確認が困難であった. しかし, 試料溶液を分析して得られたプロダクトイオンスペクトルについて, 類似のイオンピークを示す既知成分と比較する手法を用いて2成分の構造を推定し, その結果, 製品中の含有量を迅速に測定することができた.

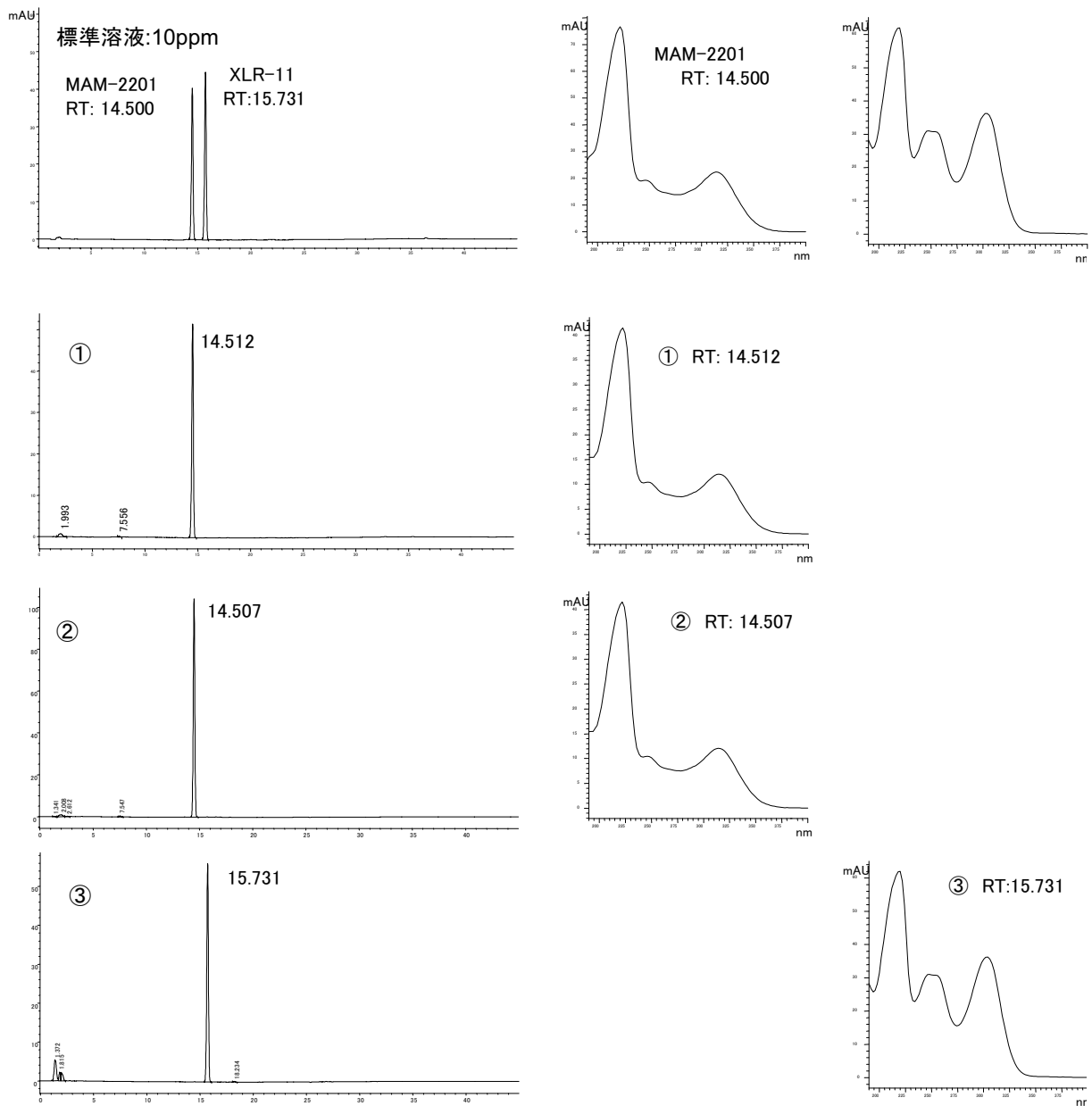


図11 標準溶液及び試料溶液のHPLCクロマトグラムとUVスペクトル  
 ①: BLACK POWER, ②: JIN, ③: infinity

表2 各製品の定量結果

製品名	検出化合物と定量結果
①. BLACK POWE	MAM-2201 : 55mg/g (1包装中 170mg)
②. JIN	MAM-2201 : 52mg/g (1包装中 160mg)
③. infinity	XLR-11 : 51mg/g (1包装中 160mg)

近年の薬物の規制状況は、平成25年2月、ナフチル-インドール骨格を有する合成カンナビノイド系化合物772成分が包括指定に、同年4月及び6月に32成分が個別指定薬物として追加される等、これまででない頻度で規制成分が増加し、さらに、規制を逃れるためと推察される、これら規制成分に構造が類似した成分の検出事

例は、継続的に発生している。しかし、これらの成分の標準品は入手困難な場合が多いことから、成分を迅速に分析・同定することが一層困難となっている。

今回報告した、既知成分の基本構造及び置換基に帰属させたプロダクトイオンスペクトルデータと比較し、構造を推定する手法は、このような違法ドラッグ検査における迅速な成分の同定及び薬務課等への速やかな情報提供を可能とし、それにより健康被害の未然防止、拡大防止に資すると思われる。



## 謝 辞

MAM-2201 及び XLR-11 の構造推定の際, ご助言いただいた国立医薬品衛生研究所 生薬部 花尻 (木倉) 瑠理先生に, 感謝申し上げます。

## 文 献

- [1] Naoko Uchiyama, Riri Kikura-Hanajiri, Jun Ogata, Yukihiro Goda. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Foresic Science International*.2010;198:31-38
- [2] 高橋市長, 長谷川貴志, 西條雅明, 永田知子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広. 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). 千葉県衛生研究所年報. 2009;58:51-54
- [3] 野澤真里菜, 鳥居南豊, 松本洋亘, 茶谷祐行, 内

山奈穂子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広. 違法ドラッグ試買検査の実施について (2011). 京都府保健環境研究所年報. 2012;57:56-63

- [4] 豊田安基江, 杉村光永, 松尾健, 寺内正裕, 伊達英代, 井原紗弥香, 森田晃祥, 山辺真一, 肥塚加奈江, 藤原美智子 他. 相互利用可能な LC/MS/MS スペクトルライブラリ作成のための研究 (第 1 報) —プロダクトイオンスキャンによる MS/MS スペクトル取得条件の検討—. 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告. 2008;16:1-4.
- [5] Naoko Uchiyama, Maiko Kawamura, Riri Kikura-Hanajiri, Yukihiro Goda. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200 and JWH-073 as designer drugs in illegal products. *Foresic Toxicol.* 2011;29:25-37.