

カリソプロドール含有製剤から検出される向精神薬メプロバメート

石川 友洋*, 松島 紋子*, 小倉 郁史*, 渡邊 裕之*, 小澤 啓治*, 鈴木 稔*,
杉山 真士**, 大崎 伸明**, 渡瀬 順司**

Meprobamate detected from tablets that contain carisoprodol

Tomohiro ISHIKAWA*, Ayako MATSUSHIMA*, Takashi OGURA*, Hiroyuki WATANABE*,
Keiji OZAWA*, Minoru SUZUKI*, Masashi SUGIYAMA**, Nobuaki OSAKI** and Junji WATASE**

*Yokohama Customs Laboratory

2-1-10, Shin-urashima-chou, Kanagawa-ku, Yokohama, Kanagawa 221-0031 Japan

**Central Customs Laboratory, Ministry of Finance

6-3-5, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-0882 Japan

A very small amount of meprobamate, a psychotropic substance, was detected in imported tablets containing carisoprodol, which is an unapproved medicine under the Pharmaceutical Affairs Law in Japan and is known as a muscle relaxation drug. Therefore, we analyzed the imported tablets and isolated standard carisoprodol by using ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) in order to clarify whether or not meprobamate was originally included in these imported tablets. In addition, we determined the stability of carisoprodol. Consequently, meprobamate was detected in the tablets by UPLC-MS, and was not detected in the standard carisoprodol isolated by GC-MS. On the basis of these results, it was found that a very small amount of meprobamate was originally included in these imported tablets containing carisoprodol.

1. 緒 言

我が国の麻薬及び向精神薬取締法の規制対象外であり、また、薬事法では未承認薬であるが、筋弛緩剤として知られる輸入品の2-メチル-2-プロピル-1,3-プロパンジオールカルバミン酸イソプロピルカルバミン酸エステル（別名カリソプロドール）を含有する製剤について、ガスクロマトグラフィー質量分析法により分析を行ったところ、向精神薬として指定されている2-メチル-2-プロピル-1,3-プロパンジオールカルバミン酸エステル（別名メプロバメート）が微量検出された。カリソプロドールは、メプロバメートのN-イソプロピル誘導体であり、その化学構造（Fig.1）は非常に類似している。

そこで、本研究では、カリソプロドール含有製剤より検出されたメプロバメートがGC-MSによる分析の過程でカリソプロドールから副次的に生成されたものか、当初から製剤に含まれていたものかについて検討した。

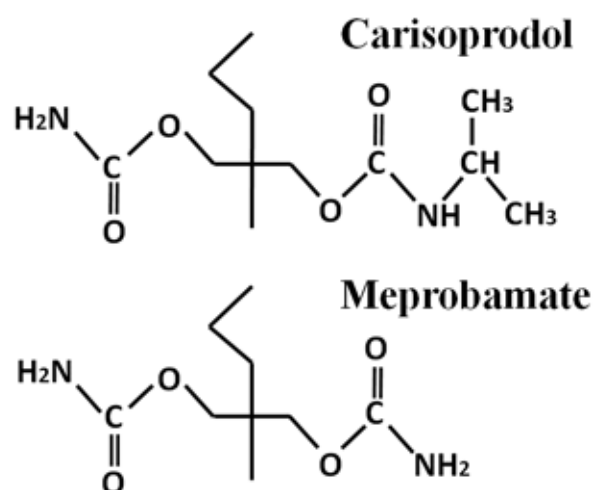


Fig.1 Chemical structures of carisoprodol and meprobamate

* 横浜税関業務部 〒221-0031 神奈川県横浜市神奈川区新浦島町 2-1-10

** 財務省関税中央分析所 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 6-3-5

2. 実 験

2.1 試料及び試薬

2.1.1 試 料

カリソプロドール含有製剤（錠剤）（輸入品）

2.1.2 試 薬

カリソプロドール試薬（Sigma-Aldrich）

メプロバメート試薬（Sigma-Aldrich）

2.2 分析装置及び条件

2.2.1 超高性能液体クロマトグラフ質量分析計

（以下、「UPLC-MS」という。）

装置：WATERS ACQUITY UPLC + SYNAPT G2 HDMS

カラム：ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 \times 50 mm

溶離液：10 mM 酢酸アンモニウム：メタノール=1：1

流量：0.2 ml/min

カラム温度：40

イオン化法：ESI ポジティブモード

2.2.2 ガスクロマトグラフ質量分析計（以下、「GC-MS」という。）

装置：GCMS-QP2010 PLUS（島津製作所）

カラム：HP-5MS (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μ m) (Agilent)

オープン温度：100 (3 min) (15 /min) 320 (10 min)

注入口温度：320

インターフェース温度：280

He 流量：1 ml/min

スプリット比：50：1

イオン化法：EI

2.3 実 験

2.3.1 UPLC-MS による測定

GC-MS は、インジェクション部で加熱することにより物質を揮発させ、分離した各成分を質量分析計で測定する装置である。したがって、カリソプロドールが熱で分解し、メプロバメートが生成した可能性があることから、熱を加えることなしに質量分析計で測定するため、カリソプロドール含有製剤のクロロホルム抽出物及びメプロバメート試薬を UPLC-MS の溶離液に溶解し、UPLC-MS により分析を行った。

2.3.2 GC-MS による測定

GC-MS による測定により、カリソプロドール試薬に不純物が確認されたことから、高速液体クロマトグラフによってカリソプロドールを分取し、不純物を取り除いたものを標準のカリソプロドール（以下、「標準カリソプロドール」という。）とした。

カリソプロドール含有製剤、標準カリソプロドール及びメプロバメート試薬をそれぞれクロロホルムに溶解し、GC-MS により分析を行うことで、カリソプロドール含有製剤から検出されたメプロバメートの由来を検討した。

2.3.3 カリソプロドールの安定性の確認

カリソプロドール含有製剤を湿気のある明るい室温の空气中に放置することでメプロバメートが生成した可能性を考え、標準

カリソプロドールを 15 ml バイアル瓶に入れ、その一部が浸かる程度の水を入れ（カリソプロドール及びメプロバメートは水に不溶）バイアル瓶のふたを閉じた状態で直射日光が当たらない明るい場所に 1 か月間放置したものをクロロホルムに溶解して GC-MS で測定し、メプロバメートが検出されるか否かを確認した。

3. 結果及び考察

3.1 UPLC-MS による測定

カリソプロドール含有製剤及びメプロバメート試薬を UPLC-MS で測定したクロマトグラムは Fig.2 及び Fig.3 に示しており、カリソプロドール含有製剤の UPLC クロマトグラムにおいて、保持時間 1.1 分にメプロバメートを検出した。

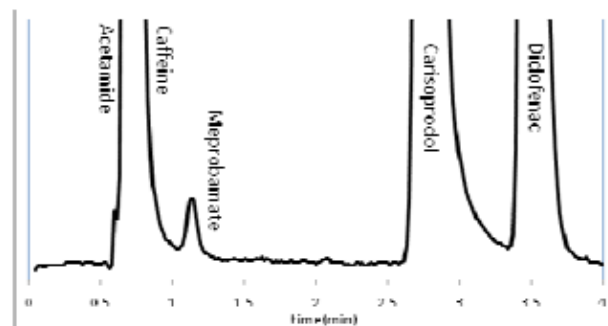


Fig.2 UPLC chromatogram - Sample tablet contained carisoprodol

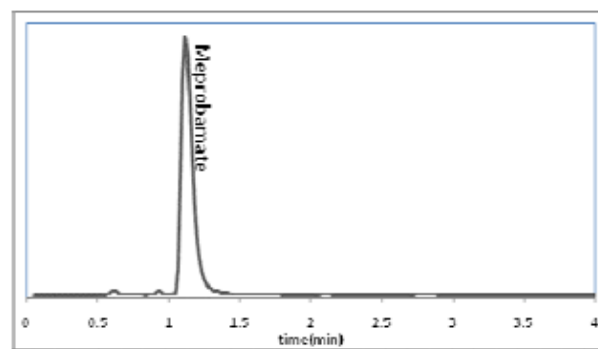


Fig.3 UPLC chromatogram - Meprobamate reagent

3.2 GC-MS による測定

カリソプロドール含有製剤を GC-MS で測定した TIC クロマトグラムの保持時間 4-15 分を拡大したものを Fig.4 に示す。

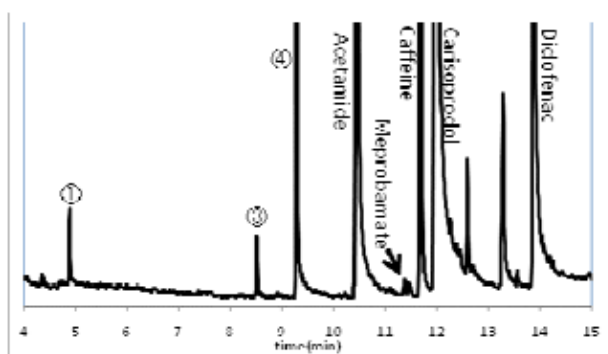


Fig.4 TIC chromatogram - Sample tablet contained carisoprodol

カリソプロドール含有製剤に含まれる各成分を検出し、保持時間 11.4 分にメプロバメート、保持時間 8.5 分にメプロバメートのマススペクトルとほぼ一致するピークを検出した。

標準カリソプロドール及びメプロバメート試薬を GC-MS で測定した TIC クロマトグラムから、保持時間 4~15 分を拡大したものを Fig.5 及び Fig.6 にそれぞれ示し、検出されたピークの一覧を Table 1 に示す。

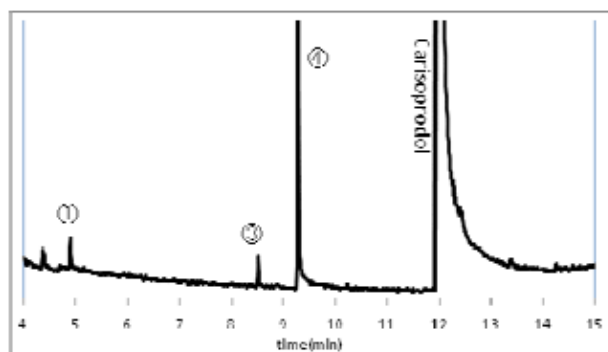


Fig.5 TIC chromatogram - Standard carisoprodol

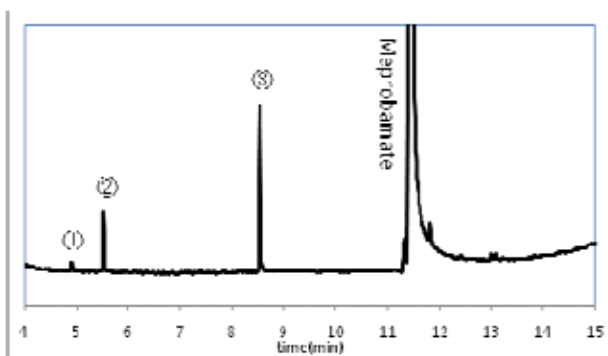


Fig.6 TIC chromatogram - Meprobamate reagent

Table 1 Peaks of carisoprodol and meprobamate

Time(min)	Standard Carisoprodol	Meprobamate reagent
4.9		
5.5		
8.5		
9.3		
11.4		Meprobamate
12.0	Carisoprodol	

保持時間 4.9 分のピークについては、カリソプロドール、メプロバメート共通の分解物と考えられる。保持時間 5.5 分のピークについては、メプロバメート試薬の分解物あるいは不純物であると考えられる。保持時間 8.5 分のピークについてはそのマススペクトルがメプロバメートのものとほぼ一致するが、メプロバメートの保持時間は 11.4 分であること、カリソプロドールからも検出されることから、カリソプロドール及びメプロバメート共通の分解物と考えられる。保持時間 9.3 分のピークについては、カリソプロドールの分解物であると考えられる。

以上の結果より、標準カリソプロドールからメプロバメートは検出されないことから、GC-MS による分析の過程でカリソプロドールからメプロバメートが生成されないことが確認できた。

3.3 カリソプロドールの安定性について

標準カリソプロドールを水及び光の存在下に 1 か月間放置した後、GC-MS で測定した結果を Fig.7 に示す。

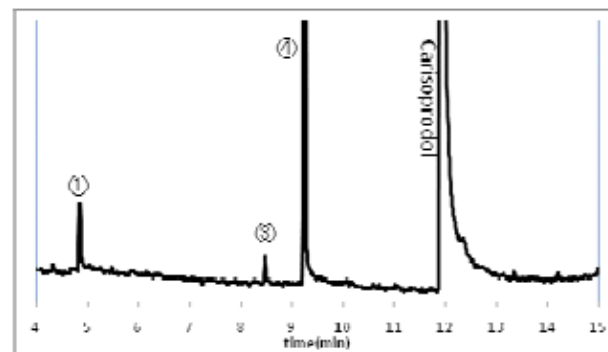


Fig.7 TIC chromatogram of carisoprodol left in laboratory environment for one month

Fig.7 の TIC クロマトグラムにおいて、メプロバメートは検出されなかった。したがって、少なくとも 1 か月間、カリソプロドール含有製剤を水及び光の存在下に放置してもメプロバメートが生成されないことが確認できた。

3.4 まとめ

3.1~3.3 の結果より、本研究で用いたカリソプロドール含有製剤から検出されたメプロバメートは当初から製剤中に含まれていたものと判明した。

4. 要 約

カリソプロドール含有製剤から GC-MS により検出された微量の向精神薬メプロバメートの由来を明らかにするため、UPLC-MS 及び GC-MS により分析を行った。UPLC-MS により、カリソプロドール含有製剤からメプロバメートが検出された。また、GC-MS

により、標準カリソプロドールからはメプロバメートが検出されなかった。さらに標準カリソプロドールを水及び光の存在下に 1 か月放置し、GC-MS で分析を行ったところ、メプロバメートは検出されなかった。以上の結果から、本研究で用いたカリソプロドール含有製剤には、当初から微量のメプロバメートが含有されていたことが判明した。