

キャピラリー電気泳動による「脱法ドラッグ」中のエフェドリン類の光学異性体分離分析

宮武ノリエ,^{*,a} 三宅啓文,^b 長嶋真知子,^b 高橋美佐子,^b 安田和男,^a 安田一郎^b

Enantiomeric Determination of Ephedrine Derivatives in Unregulated Drugs Using Capillary Electrophoresis

Norie MIYATAKE,^{*,a} Hirofumi MIYAKE,^b Machiko NAGASHIMA,^b Misako TAKAHASHI,^b
Kazuo YASUDA,^a and Ichiro YASUDA^bTama Branch Institute, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,^a 3-16-25 Shibasaki-cho, Tachikawa,
Tokyo 190-0023, Japan, and Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,^b 3-24-1
Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

(Received December 25, 2003; Accepted March 29, 2004)

Capillary electrophoresis (CE) was applied to enantiomeric separation of chiral ephedrine derivatives (*d/l*-ephedrine, *d/l*-methylephedrine, *d/l*-pseudoephedrine, and *d/l*-norephedrine) in unregulated drug products. Unregulated drugs, referred to as dietary supplements in U.S.A., have been used legally as tonic agents, but illegal substances such as ephedrine were often detected. Baseline separation of all enantiomers of ephedrine derivatives was achieved using an electrophoretic solution containing heptakis (2,6-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (DM-CD) as a chiral selector. The optimal conditions were established to be: capillary column of fused silica (50 μ m i.d. \times 56 cm); running buffer of 20 mM DM-CD with 50 mM potassium dihydrogenphosphate background electrolyte, pH 2.6; capillary temperature of 20°C; applied voltage of 30 kV; on-column detection at 195 nm; and injection pressure of 50 mbar \times 3 s. Under these conditions, all four pairs of enantiomers were sufficiently resolved, and eight peaks were observed with resolution factors of greater than 1.5. The calibration curves of all enantiomers showed good linearity over the concentration range of 2.5–10 μ g/ml ($r = 0.999$). The present method was used in a survey of marketed products. The resultant chiral contents were reported and the analytical data were also compared with those from HPLC. This method is useful in the simple and rapid analysis of ephedrine derivatives in marketed products.

Key words—chiral separation; ephedrine derivatives; unregulated drugs; capillary electrophoresis; heptakis (2,6-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin

はじめに

「脱法ドラッグ」(別名:いわゆる「合法ドラッグ」)は麻薬や覚せい剤の代替品として欧米で流行し、日本でも繁華街やインターネット上で見られるようになったもので、多幸感や興奮作用あるいは鎮静作用を標榜して販売されている製品である。しかし、これらの中には、効果を増強する目的で医薬品が違法添加されているものもあり問題になっている。また食品として販売されているため、摂取量に対する注意や他薬剤との併用の危険性を考慮することなしに、一度に大量に食したり連用したりすることや、

さらには覚せい剤などへの依存性につながる恐れが懸念されている。

このような状況下、東京都は都内流通実態調査を目的に市販製品を購入し、当所で理化学試験を実施してきた。平成9年度から平成14年度までの6年間の経口系脱法ドラッグの検査数は268製品で、そのうち医薬品成分が検出されたものは、31% (82製品)に及んでおり、¹⁾その中で最も多く検出された成分はエフェドリン類 (25製品)であった。

エフェドリンは、マオウの主成分でその塩酸塩は医薬品であり、類縁化合物として、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノルエフェドリン (塩酸フェニルプロパノールアミン)、塩酸プソイドエフェドリンがあり、かぜ薬や喘息治療薬、気管支拡張剤あるいは抗炎症剤として、多用されている。その薬用量は l -

^{a)}東京都健康安全研究センター多摩支所, ^{b)}東京都健康安全研究センター

e-mail: Norie_Miyatake@member.metro.tokyo.jp

塩酸エフェドリンとして1回12.5—25 mgである。一方「脱法ドラッグ」の中には塩酸エフェドリンが1カプセル中80 mgの高濃度で含有しているものも見られた。これらの製品は、従来の医薬品としての治療効果とは全く異なる作用（ダイエット、筋肉増強、多幸福感）を得ることを目的としたものであり、食欲不振や血圧上昇、体温上昇など医薬品の副作用として考えられている症状を効果として、いわば逆転利用しようとするものである。²⁾ このように「脱法ドラッグ」中に薬用量をはるかに超えた多量のエフェドリン類が検出されたことから、生理活性物質としての定量分析法を検討し、市販品への適用を試みた。

エフェドリン類は化学構造上に不斉炭素があるため光学異性体が存在し、生理活性作用は*d*体又は*l*体の一方が有するか、若しくは強弱の差があることは既に知られている。³⁾ エフェドリン類の定量分析は従来のHPLC^{4,5)}で行うのが一般的であるが、この方法ではラセミ混合体としてしか定量することができない。

光学異性体分析法には、光学活性な固定相を持つカラムを用いるか、あるいは光学活性試薬を用いてジアステレオマーに誘導体化したのち通常のクロマトグラフィーにより光学分割する手法があり、GC⁶⁻⁸⁾又はHPLC⁹⁻¹¹⁾による分析法が報告されている。さらに最近では、キャピラリー電気泳動(CE)を用いた分析法が報告されてきている。CEは分離能が高く、高速分析が可能な分析法であり、試料量や溶媒量が少量ですむことや、前処理を必要とせず抽出液を直接分析することができるなど、製剤分析に有用と考えられている。さらにCEを用いた光学分割法は、泳動液にキラル分離試薬を添加するだけで分析が可能であり、他法と比べて安価で簡便に行える利点がある。そこで今回CEを用いてエフェドリン類の光学異性体分離定量法を検討し、市販製品に適用した。また従来のODSカラムを用いた日本薬局方収載法であるHPLC法^{4,5)}の定量結果と良い相関を得たので併せて報告する。

実験の部

1. 試料、標準品及び試薬

試料：平成11年12月から平成14年12月までに都内のアダルトショップや輸入雑貨店で購入した

「脱法ドラッグ」のうち、エフェドリン類（エフェドリン、プソイドエフェドリン、メチルエフェドリン及びノルエフェドリン）が検出された12製品を試料とした。これらは1包装当たり2個から4個と、小単位で販売されていることが多いという特性があった。Table 1に使用した試料を示した。

標準品：(1*R*,2*S*)-(−)-Ephedrine hydrochloride (*l*-EP), (1*S*,2*R*)-(+) -Ephedrine hydrochloride (*d*-EP), (1*S*,2*S*)-(+) -Pseudoephedrine hydrochloride (*d*-PE), (1*R*,2*R*)-(−)-Pseudoephedrine (*l*-PE), (1*R*,2*S*)-(−)-*N*-Methylephedrine (*l*-ME), (1*S*,2*R*)-(+) -*N*-Methylephedrine (*d*-ME), (1*R*,2*S*)-(−)-Norephedrine (*l*-NE), (1*S*,2*R*)-(+) -Norephedrine (*d*-NE), Ephedrine hydrochloride (*dl*-EP)

以上はいずれもアルドリッチ製、塩酸メチルエフェドリン(*dl*-ME)は日本薬局方適合品、塩酸フェニルプロパノールアミン(*dl*-NE)は東京化成(株)製特級を使用した。

試薬：heptakis(2,6-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (DM-CD)はアルドリッチ製、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸二水素カリウム及びトリスヒドロキシメチルアミノメタンは和光純薬工業(株)製試薬特級を用いた。抽出溶媒は(I)0.02 mol/l塩酸又は、(II)0.05 mol/l塩酸を用いた。水は超純水製造器(TORAY PURE LV-50, 東レ)を使って精製したものを使用した。その他の試薬はすべて市販特級品を使用した。

Table 1. The Background of Samples Studied

Product	Package unit and form	Weight or volume per piece	Indicated label
A	3 capsules	0.638 g	Ma Huang extract
B	4.7 ml, liquid	4.7 ml	—
C	2 capsules	0.783 g	—
D	40 tablets	0.859 g	Ma Huang
E	6 tablets	0.982 g	—
F	4 capsules	0.746 g	Ma-huang
G	3 capsules	0.712 g	—
H	4 capsules	0.447 g	Ma-huang
J	4 capsules	0.863 g	Ma Huang extract
K	4 tablets	1.041 g	Ma Huang
L	4 tablets	0.704 g	Ephedra Sinica
M	4 capsules	0.717 g	Ma Huang extract

—: no labeling

2. 装置及び器具 装置はアジレント社製キャピラリー電気泳動 HP3D システム, モデル G1600A を用い, ソフトは HP Chem Stations ver.A04.02 で行った. キャピラリーは内径 50 μm , 長さ 64.5 cm (有効長 56 cm) のフューズドシリカスタンダードキャピラリー (アジレント社) を使用した. メンブランフィルターは孔径 0.2 μm のもの (アジレント社) を用いた.

3. CE による光学異性体の分離定量

3-1. 試料溶液の調製 錠剤は 1 個をとり, 水 5 ml を加え超音波照射して崩壊させたのち, 抽出溶媒 (II) を 40 ml 加えて 20 分間超音波照射し, 抽出液が酸性であることを確かめたのち, 15 分間振とうし, 抽出溶媒 (I) を加えて正確に 50 ml とした. 遠心分離したのち, 上澄液をメンブランフィルターでろ過したものを試料溶液とした.

硬カプセル剤は 1 カプセルの内容物を注意して取り出し, 抽出溶媒 (II) を 40 ml 加え, 以下錠剤と同様に操作した.

液剤は, 1.0 ml を抽出溶媒 (I) で正確に 250 倍に希釈し, よく混和したのち遠心分離し, 上澄液をメンブランフィルターでろ過したものを試料溶液とした.

なお, 希釈が必要な場合は抽出溶媒 (I) を用いて適宜希釈し, CE に供した.

3-2. 標準溶液の調製 各 *d* 体及び *l* 体標準品について 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように抽出溶媒 (I) を用いて調製し, 標準原液とした. この液を必要に応じて抽出溶媒 (I) で希釈した.

混合標準溶液は各 *d* 体及び *l* 体それぞれの濃度 2.5–10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の標準溶液を調製した. 各標準溶液は *d* 体及び *l* 体それぞれの濃度 2–100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の標準溶液を調製した.

3-3. 市販製品の *d* 体及び *l* 体の定量 標準溶液及び試料溶液を CE に付し, ピーク面積を測定し, 標準溶液を用いて作成した検量線から, *d* 体及び *l* 体の量を求めた. 定量は絶対検量線法で行った.

分析条件: 泳動液は 50 mM リン酸二水素カリウム溶液にリン酸を加えて pH2.6 に調整した液に DM-CD を 20 mM となるよう加えて溶かし, 超音波照射したのちメンブランフィルター (孔径 0.2 μm) でろ過した液を用いた. 泳動電圧は 30 kV, キャピラリー温度は 20°C, 検出はフォトダイオー

ドアレ検出器を用い, オンカラム検出法により, 検出波長は 195 nm とした. 標準溶液及び試料溶液の注入は加圧法 (50 mbar) により行い, 導入時間は 3 秒間とした. 分析毎のプレコンデショニングは泳動液で 4 分間行った. なお新たなキャピラリー使用時は, あらかじめ泳動液で 20 分間フラッシングを行ったのち, 分析に供した.

4. HPLC による定量 第 14 改正日本薬局方「マオウ」の定量法⁴⁾及び局方技術情報⁵⁾に準じて行った. なお標準品は *dl*-EP, *dl*-ME, *dl*-NE 及び *d*-PE を使用し, 移動相を用いて希釈して調製したものを混合標準溶液とした. 試料溶液は CE 法で調製した抽出溶液を使用し, 最終希釈は移動相を用いて調製したものを使用した.

結果及び考察

1. 分析条件の検討

1-1. キラル分離試薬 CE による光学異性体分離は, 泳動液中にキラル分離試薬を添加し, エナンチオマーとの包接形成能の違いから生じる移動度の差を利用して分離分析を行うもので, 種々の分離試薬を使用した研究が報告されている. キラル分離試薬にはシクロデキストリン類がよく使用されており, 芳香環を 1 個有するキラル化合物の分離には β -シクロデキストリン (β -CD) が有効とされている.¹²⁾ 最近ではさらに光学選択性を改良するために, 側鎖の水酸基をメチル基に置換した β -CD 誘導体や,^{13–15)} スルホン酸基などイオン性置換基を導入したものを使用した試みもなされている.^{16–18)} それらの中で繁用性が高く, 市販試薬で入手が容易な heptakis (2,6-di-*O*-methyl) β -cyclodextrin (DM-CD) をキラル分離試薬に用いて分析条件の検討を行った. なお DM-CD の置換量の差による試薬純度が, 光学分離に大きく影響することが指摘されているが,¹⁹⁾ 今回使用した DM-CD の 3 ロット間の差は認められなかった.

1-2. 緩衝液の検討

(a) pH 緩衝液の pH がエフェドリン類の光学異性体分離に及ぼす影響について検討した. エフェドリン類のようなアミンを有する塩基性化合物は, 酸性域で完全にイオン化する. 一方フューズドシリカは酸性が強くなるほど浸透流が低下し, 吸着も抑制され, その下限値は pH2 である.²⁰⁾ これら

を考慮して、緩衝液の pH は 2.6 で行うこととした。

(b) 緩衝液の種類 緩衝液の塩の種類による影響を検討した。緩衝液はトリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸二水素カリウムを用いて比較した。pH はリン酸を加えて 2.5 に調整し、DM-CD の濃度は 20 mM、塩濃度は 50 mM の一定値で検討した。その結果隣接する異性体のうち *l*-NE と *d*-NE と *l*-PE 及び *d*-ME と *d*-PE の分離はいずれの緩衝液でも分離度は 1.5 以上を示し良好であった。しかし、*l*-PE と *l*-EP と *l*-ME と *d*-EP と *d*-ME の分離では、リン酸カリウム塩の緩衝液の場合が最も高い分離度を示し、すべてのベースライン分離が可能となった。他の緩衝液を使用した場合は、*l*-PE と *l*-EP あるいは *l*-ME と *d*-EP が完全分離しなかった。したがって、緩衝液はリン酸二水素カリウム緩衝液を用いることとした。

(c) 緩衝液の濃度 DM-CD 濃度を 20 mM、pH を 2.6 と一定にし、リン酸二水素カリウムの濃度を 15, 25, 50 及び 75 mM と変化させて分離に及ぼす影響について検討した。その結果、50 mM までは、塩濃度の増加に比例して分離度は増加した。しかし、75 mM では電流値が 150 μ A を超え、分離度及び再現性が低下した。これは、高濃度での連続分析がジュール熱の発生につながり、浸透流速に影響

を与え、分離効率の低下につながったと考えられた。²¹⁾したがって、塩濃度は 50 mM で行うこととした。なお、この時の電流値は 52 μ A であった。

1-3. DM-CD 濃度の検討 キラル分離試薬である DM-CD の濃度がエフェドリン類の光学異性体分離に及ぼす影響について検討した。50 mM リン酸二水素カリウム溶液 (pH 2.6) に DM-CD を 10, 15, 20, 25 mM 濃度となるよう添加した泳動液を用いて分離を比較した。その結果、20 mM までは、DM-CD の濃度の増加に比例して分離度は増大した。しかし 25 mM では、*l*-PE と *l*-EP の分離が逆に低下した。DM-CD の濃度を高くすることは泳動液の粘性を高め、その結果移動時間が長くなりすぎ、かえって分離効率の低下を招いたためと考えられた。したがって最適 DM-CD 濃度は 20 mM と判断した。

以上より、泳動液は 50 mM リン酸二水素カリウム (pH 2.6) に DM-CD を 20 mM となるよう添加し溶解したのち、0.2 μ m メンブランフィルターでろ過した溶液とした。

本条件でのエフェドリン類の泳動順は、*l*-NE, *d*-NE, *l*-PE, *l*-EP, *l*-ME, *d*-EP, *d*-ME, *d*-PE であった。混合標準溶液 (濃度各 10 μ g/ml) のフェログラムを Fig. 1 に示した。

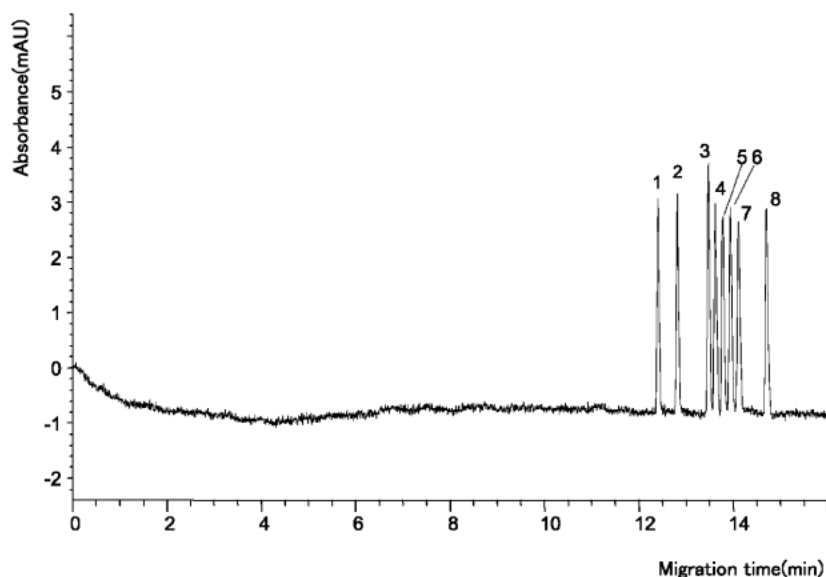


Fig. 1. Electropherogram of Standard Mixture

Concentrations: 10 μ g/ml each one. Conditions: capillary, 50 μ m i.d. \times 64.5 cm (effective length 56 cm); applied voltage, +30 kV; temperature, 20°C; detection wavelength, 195 nm; injection, vacuum, 50 mbar for 3s; running buffer, 50mM potassium dihydrogenphosphate (pH 2.6) containing 20 mM heptakis (2,6-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin. Peaks: 1; *l*-norephedrine (*l*-NE), 2; *d*-norephedrine (*d*-NE), 3; *l*-pseudoephedrine (*l*-PE), 4; *l*-ephedrine (*l*-EP), 5; *l*-methylephedrine (*l*-ME), 6; *d*-ephedrine (*d*-EP), 7; *d*-methylephedrine (*d*-ME), 8; *d*-pseudoephedrine (*d*-PE).

2. 検量線及び測定の再現性

検量線：NE, EP, PE 及び ME それぞれの *d* 体及び *l* 体の濃度範囲 2.5—10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の混合標準溶液を調製し検量線を作成したところ、相関係数 0.998 以上の直線性が得られた。また、隣接する各成分のピーク間の分離度はいずれも 1.5 以上が得られた。

なお、濃度範囲を 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に増加すると、*l*-ME と *d*-EP に限っては分離度及び相関係数がいずれも低下した。そこで本法の分離条件におけるエナンチオマー濃度の上限値を求めるために、EP, NE, ME, PE それぞれ単独での検量線を個別に作成したところ、*d* 体、*l* 体それぞれ 2—100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度範囲で検量線は良好な直線性を示し ($r > 0.999$)、エナンチオマー間の分離度はいずれも 2 以上であった。この結果から、個々のラセミ体は 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度まで定量分析が可能であることが確認された。

再現性：各 *d* 体及び *l* 体がそれぞれ 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の混合標準溶液を用いて連続分析 ($n=6$) における再現性を見た結果、ピーク面積はいずれも 1.8% 以下、泳動時間 (Mt) はいずれも 0.04% 以下の相対標準偏差が得られ良好であった。

本法の定量限界濃度は 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、エフェドリン類の薬効量から考えると十分な感度であった。また、標準品 *dl*-EP, *dl*-ME 及び *dl*-NE を定量したところ、その異性体比は、EP は $d:l=1:0.992$, ME は $d:l=1:0.994$, NE は $d:l=1:1.005$ であった。

3. 市販製品の分析 試料の代表的なフェログラムを Fig. 2 に示した。出現したピークの Mt は混合標準溶液から得られたフェログラムのピークの Mt とよく対応していた。製品 D のフェログラムは調製した試料溶液をさらに 20 倍希釈し、CE に供

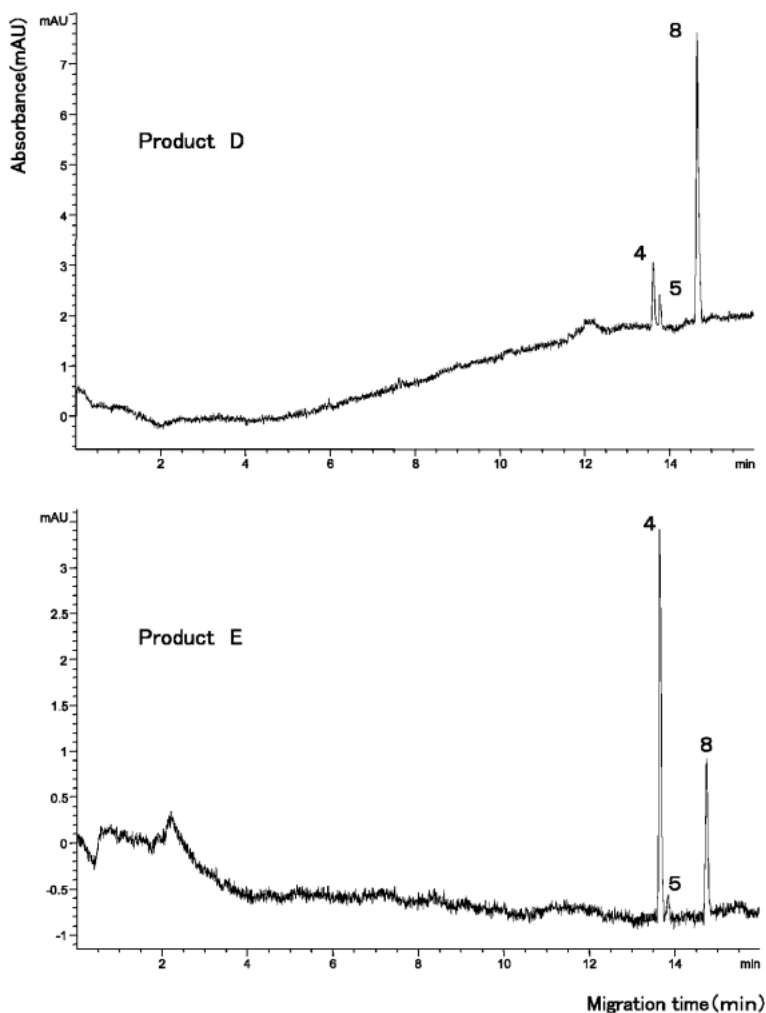


Fig. 2. Electropherograms of Products
Conditions and peak identities are the same as in Fig. 1.

したものを示した。製品 E のフェログラムは調製した試料溶液をさらに 25 倍希釈し、CE に供したものを示した。なお、*l*-NE は *l*-EP と濃度差が大きかったため、試料溶液を希釈せずにそのまま使用して別途定量を行う必要があり、そのためこのフェログラム上にはピークは出現していない。

Table 2 にエフェドリン類の光学異性体分離定量分析した結果を示した。含量値は塩酸塩として表示した。また HPLC での定量値を併せて示した。本法で得られた *d* 体と *l* 体の合計値は HPLC 法での定量値とよく一致した結果が得られた。NE が検出された製品 B は、*d* 体と *l* 体が検出され、その異性体比は 1 : 1 であることから、化学合成品を添加したものであることが分かった。その他の 11 製品はすべてキラル体であり、*l*-EP 又は *d*-PE が主成分で、*l*-ME 及び *l*-NE がわずかに含有するものであった。これら 11 製品中 8 製品は Table 1 に記載するように生薬マオウ (Ma Huang, *Ephedra Sinica*) の表示があるが、この成分組成からもマオウの粉末かエキスが配合されていることが明らかとなった。また、表示のない 3 製品 (C, E, G) も *l*-EP を主成分とするマオウを含有するものであり、合成品の添加はないと考察することができる。製品 F は、HPLC 分析で EP が高含有量を示した製品である

が、本法による分析結果は、*l*-EP 80.7 mg, *d*-PE 6.3 mg, *l*-ME 1.7 mg, *l*-NE 0.4 mg であり、すべてキラル体で含有していることが分かった。この製品は、硬カプセル剤に黒褐色の粉末を充填したもので、4 カプセル単位で販売されていた。このうち任意の 3 カプセルの内容質量は 0.7463 ± 0.0147 g であり、3 カプセル間のばらつきはなかった。*l*-EP と *d*-PE の定量値の合計をエフェドリン量に換算すると、1 カプセル中 71.3 mg であり、9.6% に相当した。今回は覚せい剤取締法の規制値 (10%) を下回っていたが、法に抵触する製品が販売されていることは十分考えられた。

D 及び L の 2 製品は、*d*-PE の含量が *l*-EP より 3 倍以上高い結果であった。今回試験した 12 製品は、製品に添付されているラベルなどから推定してすべて輸入品で、主に米国からと考えられた。米国市場に流通しているダイエタリーサプリメント中のエフェドリンアルカロイドの含有量を測定した報告²²⁾では、*d*-PE の含量が *l*-EP より多い製品は試験した 45 製品中 2 製品と少なかった。マオウの主成分の *l*-EP と *d*-PE の含有量の差異は、基原種の違いや生産地により生じると言われているが、これらに関しては、引き続き調査を行うつもりである。

Table 2. Analytical Results of Ephedrine Derivatives in Unregulated Drugs

Product	Found ^{a)}								
	HPLC method ^{b)}				Proposed method				
	EP	PE	ME	NE	<i>l</i> -EP	<i>d</i> -PE	<i>l</i> -ME	<i>l</i> -NE	<i>d</i> -NE
A	52.4	5.4	2.0	0.5	50.7	5.2	2.1	0.9	—
B	— ^{c)}	—	—	3.6	—	—	—	1.9	1.8
C	1.6	0.1	—	—	1.7	0.1	—	—	—
D	2.5	13.3	1.6	—	2.8	13.3	1.7	—	—
E	14.7	5.6	0.8	0.2	15.0	5.0	0.7	0.2	—
F	78.3	6.6	2.2	0.4	80.7	6.3	1.7	0.4	—
G	55.0	16.1	0.2	0.2	58.5	15.8	0.4	0.2	—
H	30.4	2.8	1.2	0.2	28.9	2.5	1.1	0.3	—
J	43.3	14.7	0.8	—	43.9	14.1	0.7	—	—
K	48.6	2.2	—	—	50.8	2.1	—	—	—
L	4.6	15.6	0.5	—	4.7	15.1	0.4	—	—
M	62.1	2.1	0.6	—	59.9	2.2	0.5	—	—

a) Each value is mg/cap. or tab. or 1 ml and given as the means of two measurements. Contents of ephedrine derivatives were calculated with each hydrochloride salt type. b) Conditions: column, L-column ODS (4.6 i.d. × 150 mm); mobile phase, a mixture of sodium dodecyl sulfate (1 → 128), acetonitrile and phosphoric acid (620 : 380 : 1); flow rate, 1.0 ml/min.; temperature, 40°C; detection, 210 nm. c) —: Not detected. The practical detection limit was 1.5 ppm.

ま と め

キャピラリー電気泳動を用いて「脱法ドラッグ」中のエフェドリン類の光学異性体分析法を検討した。その結果、泳動液として 50 mM リン酸二水素カリウム (pH 2.6) にキラル分離試薬 DM-CD を 20 mM となるよう加えた液を用いることにより良好な分離度及び再現性が得られた。本法を「脱法ドラッグ」中のエフェドリン類の光学異性体分離に適用したところ、妨害もなく精度よく分析することができた。また *d* 体及び *l* 体の総計は HPLC での定量結果とよく一致した。従来の HPLC 法はラセミ体として定量する方法であるのに対し、本法はキラル分離定量が可能であり、分析時間も短縮することができることなど、有用な試験法であることが分かった。本法はまた医薬品生薬製剤中のエフェドリン類の光学異性体分析や光学純度測定にも有効であると考えられる。

試験した製品のうち、試料 B を除いた 11 製品は、活性体が含有することが明らかになった。特にエフェドリン含有量の最も高い製品 (F) においても光学活性体として含有しており、この含有量の高さは驚愕する結果であった。覚せい剤取締法に抵触しなかったものの、この含有量から推測すれば違法な製品が市販流通している可能性は十分あり、今後とも引き続き監視していく必要がある。また、「合法」であるから安心であり、食品であるから安全であるという誤った認識を是正するため、摂取することによる危険性についての周知の必要性が改めて確認された。

REFERENCES

- 1) Tokyo Metropolitan Government: <http://www.kenkou.metro.tokyo.jp/yakuji/kansi/datudora/top.html>, PSJ Web, 03 October, 2003.
- 2) Akagi-kohgen Hospital Website: <http://www2.gunmanet.or.jp/Akagi-kohgen-HP/>, PSJ Web, 11 November, 2002.
- 3) “The Japanese Pharmacopoeia Thirteen Edition,” 1996, C-863.
- 4) “The Japanese Pharmacopoeia Fourteen Edition,” 2001, D-1090-1094.
- 5) “The Japanese Pharmacopoeia Technical Information,” ed. by Jiho-sha., Tokyo, 2001, pp. 1101–1102.
- 6) Betz J. M., Gay M. L., Mossoba M. M., Adams S., Portz B. S., *J. AOAC Int.*, **80**, 303–315 (1997).
- 7) LeBelle M. J., Savard C., Dawson B. A., Black D. B., Katyal L. K., Zrcek F., By A. W., *Forensic. Sci. Int.*, **71**, 215–223 (1995).
- 8) Wang X. H., Jia C. R., Wan H., *J. Chromatogr. B*, **653**, 98–101 (1994).
- 9) Pumera M., Jelinek I., Jindrich J., Benada O., *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **25**, 2473–2484 (2002).
- 10) Zhang X. H., Ouyang J., Yang Y. P., *Anal. Lett.*, **34**, 1851–1864 (2001).
- 11) Iwanicki R. M., Maier K., Zlotnick J. A., Liu R. H., Kuo Y. L., Tagliaro F., *J. Forensic. Sci.*, **44**, 470–474 (1999).
- 12) Dette C., Ebel S., Terabe S., *Electrophoresis*, **15**, 799–803 (1994).
- 13) Chinaka S., Tanaka S., Takayama N., Komai K., Ohshima T., Ueda K., *J. Chromatogr. B*, **749**, 111–118 (2000).
- 14) Hong S. C., Lee C. S., *Electrophoresis*, **16**, 2132–2136 (1995).
- 15) Nielen M. W. F., *Anal. Chem.*, **65**, 885–893 (1993).
- 16) Iwata Y. T., Garcia A., Kanamori T., Inoue H., Kishi T., Lurie I. S., *Electrophoresis*, **23**, 1328–1334 (2002).
- 17) Wedig M., Laug S., Christians S., Thunhorst M., Holzgrabe U., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **27**, 534–540 (2002).
- 18) Wedig M., Holzgrabe U., *Electrophoresis*, **20**, 2698–2704 (1999).
- 19) Kuwahara Y., Nishi H., *Yakugaku Zasshi*, **119**, 288–298 (1999).
- 20) “Kyapirari-denkieidou Nyumon,” ed. by David N. Heiger, Yokogawa Analytical Systems, Tokyo, 1994, pp. 14, 30.
- 21) Honda S., Terabe S., “Kyapirari-denkieidou,” Kodansha-Scientific., Tokyo, 1995, pp. 12, 246.
- 22) Mezine I., Zhang H., Macku C., Lijana R., *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 5630–5638 (2003).