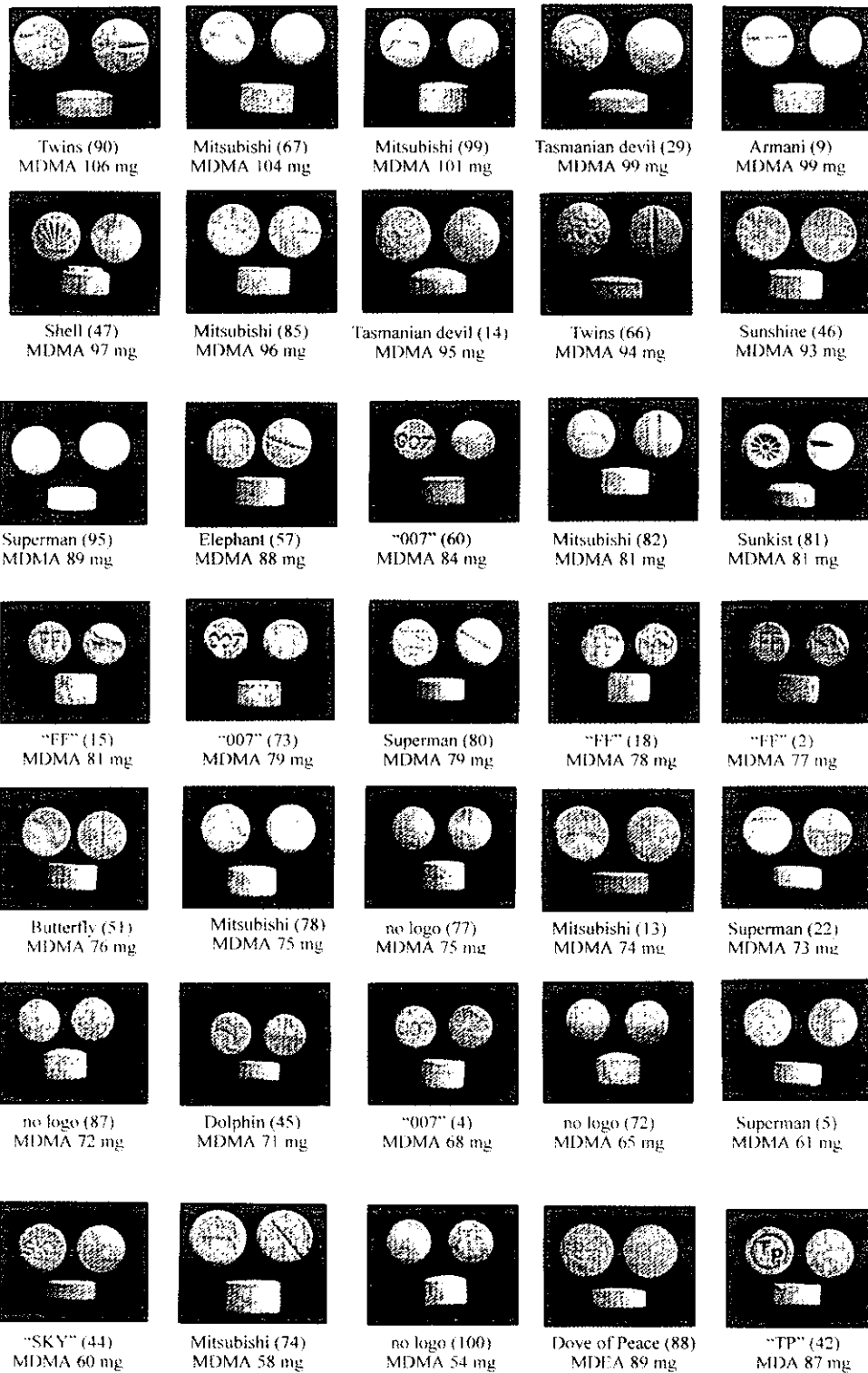


Fig. 1. Continued

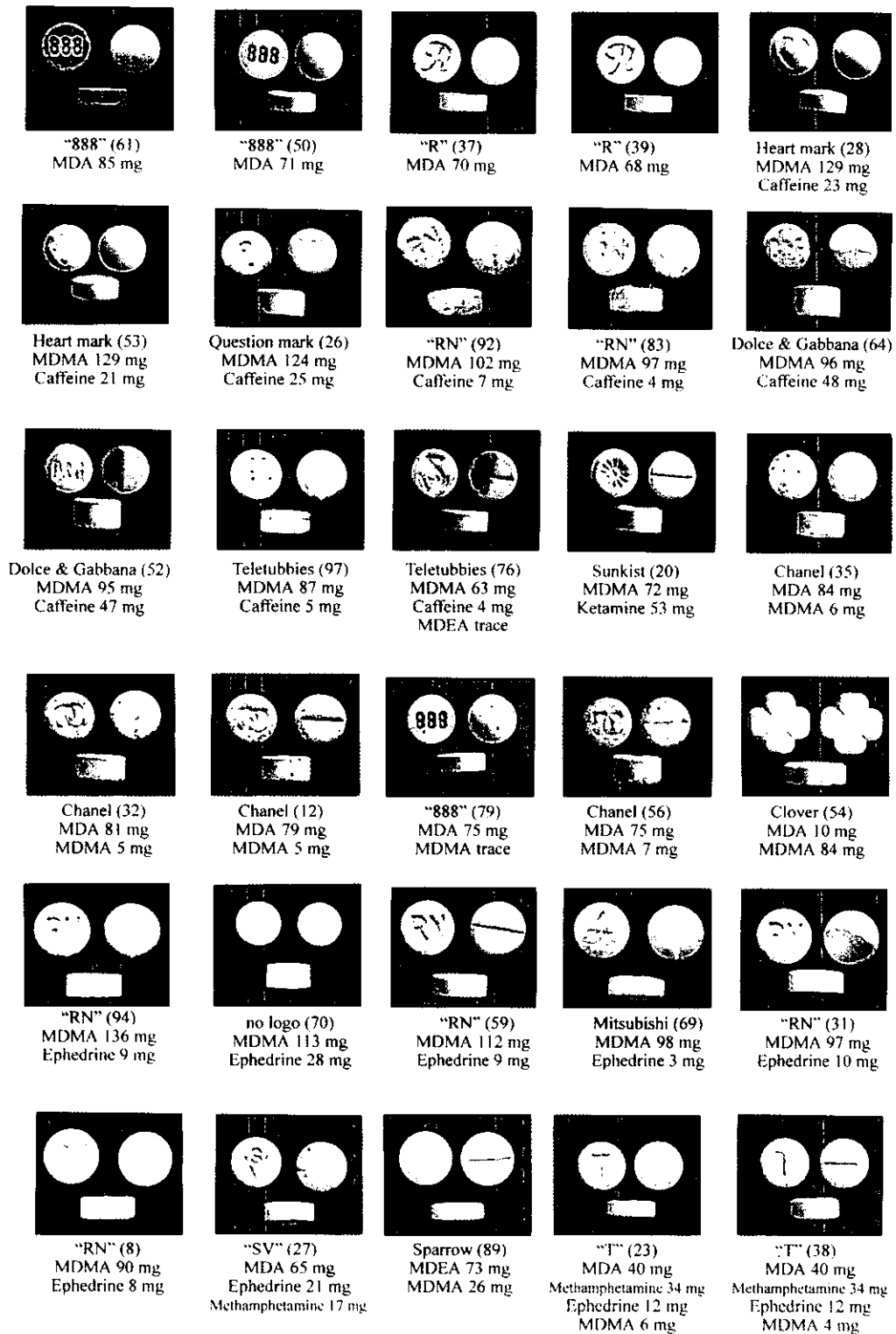


E. 結論

これまで関東地域で押収された多数の
エクスタシー錠から 100 件を無作為に

選んで、写真撮影及び外観特徴の調査を
おこなったところ、様々なエクスタシー
錠剤が密輸入されていることが確認され

Fig. 1. Continued



た。同時に、含有成分の含有量や含有成分の実態も明らかにすることが出来た。得られた結果を一覧できるようポスター

形式にまとめた(Fig. 3)。

今後の課題としては、諸外国の関係機関に本研究で作成したデータベースを提

Fig.2 アクセスを利用したデータベースの画面の一例

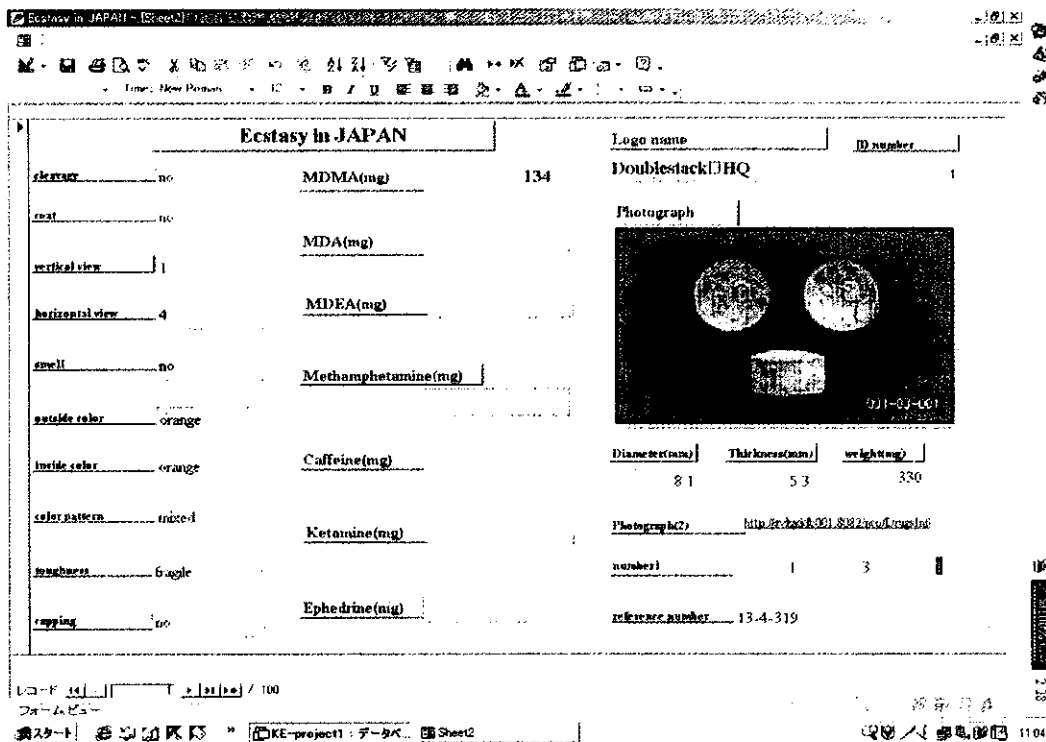
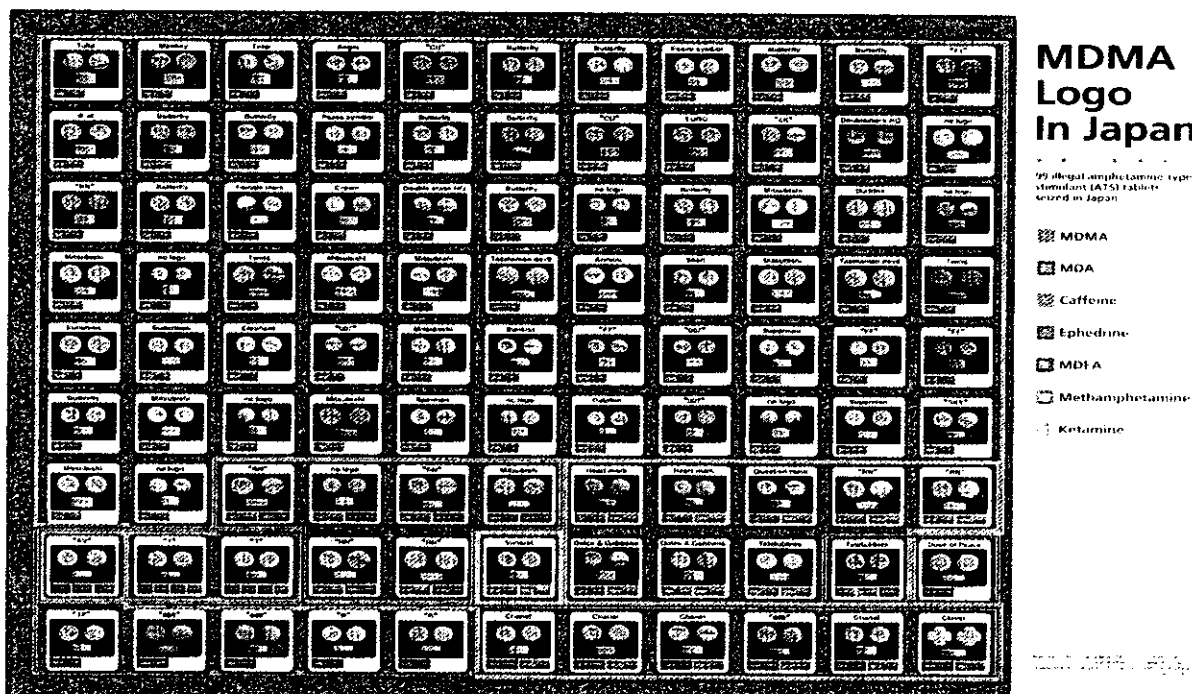


Fig.3. 作成した MDMA のポスター



供し、情報交換可能なものに改良していく必要がある。同時に、日本での"エクスタシー"についてのデータベースを関係機関と協議しながら作成し、捜査情報を

可能な限り収集しリンクさせていかなければならない。捜査情報の収集には、相当の困難が予想されるが、関係機関の協力が得られれば可能になるものとする。

F. 論文発表

1. Y.Makino, S.Tanaka, S.Kurobane, M.Nakauchi, T.Terasaki, and S.Ohta: Profiling of Illegal Amphetamine- type Stimulant Tablets in Japan, *J.Health Sci.*, **49** 129-137 (2003)

研究協力報告書

体毛中の薬物分析に関する研究

研究協力者 花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

研究要旨 近年、裁判化学の分野において、血液や尿など他の生体試料中から完全に薬物が消失した後でも、場合によっては数年間にわたる薬物モニタリングが可能である頭髪試料が薬物分析に利用されるようになってきた。しかし、薬物検査を逃れるため、頭髪を完全に剃りあげる薬物乱用者も散見されている。このような場合、頭髪に代わる体毛試料、例えば腋毛、陰毛を用いた薬物分析が望まれるが、頭髪以外の体毛中覚せい剤分析は現在までに報告例が少ない。そこで本研究では、薬物分析における体毛の有用性について、実際の覚せい剤乱用者の試料を用いて基礎的検討を行うことを目的とした。今年度は、法規制薬物の中毒患者から体毛試料の提供を受けるにあたり生じる可能性のある倫理問題及びその対処法について、医療・科学・法律の専門家の意見をもとに検討を行い、本研究における試料採取のプロトコールを作成した。

A. 研究目的

現在、覚せい剤の使用証明は、主に被疑者の尿中からの覚せい剤及び代謝物の検出により行われている。しかし、尿中からでは薬物使用后1週間程度の期間でしか検出されず、乱用者の長期にわたる薬物情報を得ることはできない。そこで、近年、長期の薬物乱用情報を得る手段として毛髪試料が注目されるようになってきた。薬物を摂取した際、血液中の薬物が毛根部分から毛髪中へ取り込まれ、細胞の角化に従ってその部位に固定され、毛髪の成長とともに毛根側から先端に移動していくことが知られている。一度毛髪に取り込まれた薬物は比較的安定なため、毛髪試料を用いた薬物分析では、血液や尿など他の生体試料中から完全に薬物が消失した後でも、場合によっては数年間にわたる薬物使用のモニタリングが

可能である。最近では裁判化学の分野でも、データの蓄積が多い頭髪が薬物使用歴推定のための生体試料として使用されている。

しかし、頭髪を用いた薬物分析が普及してきた一方で、薬物検査を逃れるため、逮捕直前に頭髪を完全に剃りあげる被疑者が散見されるようになってきた。このような場合、頭髪に代わる体毛試料、例えば腋毛、陰毛を用いた薬物分析が望まれるが、頭髪以外の体毛中覚せい剤分析は現在までに報告例が少なく、モルヒネ系薬物、コカイン、向精神薬を摂取した患者における腋毛・陰毛への薬物の分布を検討した研究が数例報告されているのみである¹⁻⁵⁾。そのため、覚せい剤について、今後、どのような部位の体毛が鑑定試料として使用可能か、試料をどのように採取し分析すればいいのか、頭髪以外

の体毛への覚せい剤の移行はどの程度あるのか、覚せい剤使用後どの程度の期間にわたり薬物が検出されるのか等、基礎的検討を行うことは緊急の課題である。

以上の状況をふまえ、本研究では、覚せい剤乱用歴推定における頭髪以外の体毛試料の有用性を明らかにすることを目的とし、実際の覚せい剤乱用患者について頭髪及びそれ以外の部位の体毛を採取して体毛中薬物の分析法を確立していくとともに、ヒト各部位の体毛への覚せい剤の分布を検討していく予定である。今年度は、法規制薬物の中毒患者から体毛試料の提供を受けるにあたり生じる倫理問題及びその対処法について、医療・科学・法律の専門家の意見をもとに検討を行い、本研究における試料採取のプロトコルを作成した。また、検討結果について、国立医薬品食品衛生研究所(国立衛研)研究倫理審査委員会の審議を受け、その妥当性について確認した。

B. 研究方法

1. 研究に使用する体毛試料について

1) 提供試料

覚せい剤乱用患者の頭髪及び体毛(腋毛、陰毛、胸毛、臍毛、ヒゲ)と患者の薬物使用情報。

2) 試料提供対象者

覚せい剤中毒の治療のために、専門病院(麻薬中毒者に対する病床を有する神経精神科病院)に入院している患者。

3) 試料採取依頼機関(予定)

久米田病院(大阪)、垂水病院(兵庫)、下総療養所(千葉)、瀬野川病院(広島)

4) 試料採取機関の状況

病院医師からの試料採取協力の了解はすでに得ているが、各病院には倫理委員会が設置されていないため、研究班長名による病院長宛への協力依頼文書、患者への説明文書及び同意書を研究班において作成してほしい旨連絡を受けている。

2. 倫理問題の検討方法

本研究の倫理問題検討は、国立衛研研究倫理審査委員の増井徹博士(国立衛研主任研究官)との検討会議を随時開催した他、医療、科学、法律の面から以下の諸先生方(敬称略)と検討会議及び書簡の交換を行った。なお、本研究における体毛試料採取は、最終的に国立衛研研究倫理審査委員会^{注)}において倫理問題について審査を受け、妥当と判断された後に行う。

検討会議：

2002.7.出席者：増井徹・牧野由紀子
(関東信越厚生局麻薬取締部)、
場所：国立衛研

2002.12.4 出席者：小沼杏坪(Konuma
記念広島薬物依存研究所所
長)・牧野由紀子、場所：Konuma
記念広島薬物依存研究所

2003.3.4 国立衛研研究倫理審査委員会
書簡の交換：

岸田修一(前・近畿厚生局麻薬取締部
部長)、辰井聡子(桃山学院大学法学部)
注) 国立衛研研究倫理審査委員会につ
いて

本委員会は「提供されたヒト試料を用
いる」及び「人を対象とする」研究につ
いて、「ヘルシンキ宣言」(2000年エデ
インバラ改訂)の主旨に沿い、科学・倫

理の両面から審査を行い、評価することを目的とする。国立衛研副所長を委員長とし、所員6名(うち研究職員以外の者1名)及び職員以外の外部委員7名以上から構成される。平成10年に設立され、現在までに計15回の委員会(処理申請数87件)を開催している。

C. 研究結果

現在日本において、覚せい剤乱用は深刻な問題であり、さらなる乱用薬物対策のための基礎的研究が必要とされている。しかし、乱用薬物研究の場合、薬物の性質上、日本においては、通常の医薬品で行われているようなボランティアによる検討が不可能であるため、実際のヒト生体中における薬物挙動の検討は薬物中毒患者等に試料提供をお願いする以外の方法がない。現在までに、国立衛研では、動物実験による覚せい剤の毛髪への移行に関する研究、*in vitro* 実験による覚せい剤の物性と毛髪への移行性との相関、ヒト頭髪への覚せい剤の移行についての検討等を報告してきたが、頭髪以外の体毛への覚せい剤の移行についてはまだ報告例が少なく、実際のヒト試料を用いた系統的な検討が必要であると考えられる。

近年、ヒトゲノムプロジェクトなどの進展に伴って、ヒト組織・細胞は医学生物学の重要な研究資源として位置づけられ、その需要が急増している。それと同時に、ヒト由来の試料の取り扱いに関して倫理問題が発生することが意識されるようになってきた。このような背景のもとに、多くのヒト試料取り扱いに関する倫理指針が策定されるようになってきて

いる⁶⁻⁸⁾。本研究も、薬物中毒患者から生体試料の提供をうけることを前提としているため、倫理的側面を考慮した試料採取に関するプロトコルを作成する必要がある。そこで、まず本研究における試料提供者の人権擁護を考慮した試料採取の基本方針の検討を行った。また、法規制薬物乱用による中毒患者を試料提供対象者としていることにより生じる、いわば本研究に特殊な倫理問題、についても検討を加えた。

- 1) 乱用薬物中毒により通常の状態にはない可能性がある患者に対するインフォームド・コンセント(IC)はどのように行えばよいのか、
- 2) 試料とともに添付された薬物使用情報による個人特定の可能性、
- 3) 法規制薬物を乱用している患者試料の取り扱い

以下にこれらの検討結果を示す。

1. 試料提供者の人権擁護の基本方針

- 1) 提供者の人権擁護に関しては、患者本人による IC と患者情報の保護により担保する。試料提供者からの承諾は、各依頼病院において、医師が「説明文書」をもって説明し、患者本人の自由意志に基づいて「同意書」に承諾のサインをすることにより行う。なお、説明書には、
 - (1) 試料提供の諾否により診療行為に影響がないことの説明、
 - (2) 研究内容の説明、
 - (3) 提供をお願いする試料について、
 - (4) プライバシーの保護について、
 - (5) 同意の撤回の自由、
 - (6) 解析結果の開示及び公表法の内容

についてわかりやすい文章で記載し、病院及び患者に一部ずつ配布する。

2) 研究は治療行為と分離されており、試料提供者の受ける医療行為に研究が影響を及ぼすことはない。

3) プライバシー保護のため、体毛試料及び薬物使用情報は連結可能匿名化された検体番号で取り扱う。

4) 提供された試料は薬物分析にのみ用いられるものであり、その他のいかなる化学的、生化学的試験を行うことはない。

5) 一度試料提供の同意を得ても、理由のいかんにかかわらず、患者の自由意志によりいつでも撤回が可能である。また、申し出があれば、その時点で、提供された試料についての研究は中止し、提供された試料とそれに関する研究成果を破棄する。

2. 倫理的に問題となる可能性がある事項及び対処法

1) 乱用薬物中毒により通常の下にはない可能性がある患者からの試料提供について

本研究の試料提供対象者は、覚せい剤中毒の治療のために、専門病院（麻薬中毒者に対する病床を有する神経精神科病院）に入院している患者である。入院患者には、

(1) 自ら薬物中毒治療を望み入院した患者、

(2) 家族等からの治療依頼により入院した患者、

(3) 司法機関からの医療措置により入院した患者

がいる。通常、患者は入院当初、覚せい剤の依存下であり日常生活を送ることが

困難な状況にあるが、(1)及び(2)の患者において、本研究班が作成した説明書及び同意書を理解し、同意するか否かの判断を下せる状態(意志決定能力が備わっている状態)まで快復したと担当医師が判断した患者について試料提供のお願いを行う。提供者からの承諾は、医師が患者に試料提供のお願いに関する説明文書と同意書を用いて説明した後、本人の自由意思に基づいて行う。なお、薬物中毒治療を受けている患者の家族の意思が必ずしも患者本人の意思を反映しているとは考えられない場合も想定されることから、患者の代理として家族(保護者)の承諾(代諾)を得て試料採取を行うことはしない。試料採取の前に、「ICのプロセスが適切であるか」、「試料の採取方法が適切か」について各病院において検討を行う必要があるが、各病院に倫理審査委員会もしくはそれに代わる組織が存在しない場合は、医療責任者の承諾書を得る。

2) 試料とともに添付された薬物使用情報による個人特定の可能性

研究の性質上、体毛試料と共に患者の薬物使用情報が添付される必要があるが、試料提供数が限られており、添付される情報の内容から個人が特定できる可能性が考えられる。この対応策として、体毛試料及び薬物使用情報を連結可能な匿名化された検体番号で取り扱うとともに、薬物使用情報は国立衛研正職員のみが扱い、金庫に保管する等十分な配慮を行う。

3) 法規制薬物を乱用している患者試料の取り扱い

患者の生体試料から予想されていた薬物以外の法規制薬物が検出されたときの

対応について、法律専門家の意見を集約し検討を行った。その結果、研究目的の試料中から法律で使用が禁止されている薬物が検出された場合でも、その内容を司法捜査機関に伝える義務は生じないことで意見の一致があった。以下にその根拠となった法的解釈例を示す。

(1) 研究目的で提供を受けた検体を分析したところ、覚せい剤が検出された場合に、刑事訴訟法第239条第2項に基づく告発が義務づけられているか否かについて：同項は、「官吏又は公吏は、その職務を行うことにより犯罪があると思料するときは、告発しなければならない。」と規定されている。「官吏又は公吏」とは、国家公務員及び地方公務員をさす。「告発」は捜査機関に犯罪事実を申告してその犯人の訴追を求める意思表示である。本研究は、「研究目的にのみ使用し、結果は本人の捜査に利用されることはない。」との前提に基づくものであることから、研究者は、仮に犯罪があると思料しても、犯人の訴追(すなわち処罰)を求める意思がないものとして、告発の義務は生じない。更に、「犯罪があると思料するとき」とは、特定の犯罪の嫌疑があると認められるときであるが、体毛に覚せい剤が検出された場合であっても、既に起訴猶予や不起訴の処分、あるいは執行猶予の判決がなされている場合もありうることや、治療上覚せい剤の施用を受けた場合や覚せい剤が代謝産物となる医薬品もあることから、検出の一事をもって特定の犯罪の嫌疑があるとは認められないものと考えられる。(岸田氏意見)(参考：注釈刑事訴訟法、青林書院新社発行)

(2) 一般論として、刑訴法239条2項は訓示規定と理解されている。法解釈としては、おそらく、同条項は「正当な理由がない場合には」告発しなければならない、という趣旨であり、研究目的による解析であり、資料提供者との関係で守秘義務が生じるような場合には、「正当な理由あり」ということで告発義務は生じないということだろうと思われる。その場合、むしろ告発することの方が異例で、告発しようという場合には、医師等としての守秘義務に反しないかを検討する必要がある。(辰井氏意見)

D. 考察

日本におけるヒト試料を用いた研究倫理指針は以下の3つの柱⁷⁾を持つ。

1. 提供者への研究計画の説明に基づいた自発的承諾(IC)
2. 第三者倫理委員会による研究計画の事前審査と事後評価
3. 個人情報保護

倫理問題は、ゲノム解析研究、再生医療、生殖工学、組織工学等の研究分野において、組織細胞、生殖細胞、ヒト胚、遺伝物質の研究資源としての利用について議論されるようになってきたものである。しかし、これらの研究分野(研究資源)とは異なる場合でも、人体の一部を提供していただき、研究に利用する以上、上記の基本概念は遵守されるべきである。本研究におけるヒト試料には、「法規制薬物使用」「薬物中毒患者」という要素を含むため、従来のヒト試料利用研究とは異なる側面も検討する必要があるが、このような側面を考慮した倫理問題の検討

例は現在までのところ極めて少ない。今後、ヒト試料を用いた乱用薬物の基礎的研究をさらに進めていくためには、この分野での倫理問題に対する意識を高め、より適切な対応が可能となるようにしていく必要があると思われる。

E. 結論

法規制薬物の中毒患者から体毛試料の提供を受けるにあたり生じる可能性のある倫理問題及びその対処法について検討を行い、本研究における試料採取のプロトコールを作成した。国立衛研研究倫理委員会に提出した資料のうちの一部「患者の皆様への毛髪試料提供のお願いに関する説明文書及び同意書(患者の皆様へ)(案)を添付する。

来年度は、乱用薬物中毒治療を行っている各病院に、今年度作成したプロトコールに基づいた体毛試料採取の依頼を行い、実際の覚せい剤患者体毛試料を用いて、どのような部位の体毛が鑑定試料として使用可能か、試料をどのように採取し分析すればいいのか、頭髮以外の体毛への覚せい剤の移行はどの程度あるのか、覚せい剤使用後どの程度の期間にわたり薬物が検出されるのか等について検討していく予定である。

F. 参考論文

- 1) S. Balabanova et al., *Z. Rechtsmed.*, **102** (1989) 293-296.
- 2) F. Moriyama et al., *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison*, **27** (1992) 152-158.
- 3) P. Mangin et al., *Forensic Sci. Int.* **63** (1993) 77-83.

- 4) C. Offidani et al., *Forensic Sci. Int.* **63** (1993) 105-108.
- 5) P. Kintz et al., *J. Forensic Sci.*, **38** (1993) 657-662.
- 6) 増井徹、*医学のあゆみ*, **197** (2001) 1061-1067.
- 7) 増井徹、*ファルマシア*, **38** (2002) 39-43.
- 8) 増井徹、*臨床評価*, **30** (2002) 71-82.

厚生科学研究 医薬安全総合研究
— 体毛中薬物の分析に関する研究 —

患者の皆様への毛髪試料提供のお願いに関する
説明文書及び同意書（患者の皆様用）
（案）

この文章は、乱用薬物の不正流通を防止することを目的として行われている厚生労働省の研究に必要な毛髪試料提供への御協力をお願いするために、その内容を説明するためのものです。あなたがこの説明をよく理解し、この研究に協力しても良いと考えた場合は、最後のページの毛髪試料提供への協力の同意書にご署名をお願い致します。なお、研究目的の毛髪試料提供を承諾あるいは拒否されたどちらの場合でも、患者の皆様に対する診療行為について変更はなく、不利益を受けることはありません。

1. 背景と目的

薬物を飲んだり注射したりした後、薬物の一部は毛髪中に移行することが知られています。一度毛髪に入った薬物は比較的安定なため、血液や尿など他の部位から完全に薬物がなくなった後でも、長期間毛髪から薬物を検出することが可能です。つまり、毛髪を分析すると、どれだけ体内に薬物が入ったのかを評価することができます。

本研究班では、薬物依存・中毒患者の頭髪とそれ以外の毛髪（ヒゲ、陰毛、腋毛、すね毛など）を分析して、過去の薬物使用を的確に判断し、乱用薬物の不正流通を防止すると共に、より適切な治療へと導くための方法を開発する研究を行っています。つきましては、みなさまに、頭髪と頭髪以外の毛髪（ヒゲ、陰毛、腋毛、すね毛など）の提供にご協力いただきたく、お願い申し上げます。

2. 研究に必要なもの

研究に必要なものは、毛髪試料（頭髪、陰毛、腋毛、すね毛、ヒゲ等）です。これらの試料において、覚せい剤及びその他の薬物について分析を行います。

3. プライバシーの保護について

ご提供いただいた毛髪試料の分析は病院では行わず、他分析機関に運ばれ、保管・分析されます。試料は、病院から搬出するときにはコード化され、氏名、生年月日、住所等の個人のプライバシーに係わる情報が分析機関に伝えられることはありません。提供に係わる承諾書に患者の皆様サインをいただきますが、この書類は病院内で慎重に保管され、分析機関の担当者が見ることはありません。

また、今回ご提供いただいた毛髪試料を用いて、乱用薬物分析以外の検査を行うことはありません。

4. 同意の撤回

毛髪試料提供について、一度同意をいただいても、理由のいかんにかかわらず、あなたの自由意志によっていつでも撤回できます。申し出があれば、その時点で、あなたが提供した試料についての研究は中止し、あなたから提供された試料とその研究成果を破棄します。

5. 解析結果の開示及び公表

本研究は、多くの方々の参加により得られた結果をまとめて、薬物乱用対策のための基礎をつくることが目的です。試料提供者御本人への個々の結果の開示はありません。本研究で得られた結果は、個人が識別しにくいように匿名化を行い、厚生労働省に結果報告書として提出され公表されます。また、学会発表あるいは論文として公表される場合もあります。

なお、今回の研究によって、万一、提供された毛髪中から他の法規制薬物が検出された場合でも、その情報が司法捜査に使用されることはありません。

6. 協力事項に関する問い合わせ先

もしご不明な点がございましたら、御気軽に担当医にお問い合わせ下さい。

毛髪試料提供協力同意書

私は、平成15年度厚生労働科学研究費補助金医薬安全総合研究事業に関する研究班「体毛中の薬物分析に関する研究」（主任研究者 平井俊樹（(財)薬剤師研修センター専務理事））が実施する試験研究の趣旨について理解し、この研究に協力するため毛髪試料を提供することに同意します。

平成 年 月 日

氏名(提供者): _____ 印(サイン) _____

_____ 病院

病院長（医療担当責任者） _____

担当医師 _____

受付番号: _____

本研究で得られた結果は、個人が識別しにくいように匿名化を行い、厚生労働省に結果報告書として提出され公表されます。また、学会発表あるいは論文として公表される場合もあります。なお、今回の研究によって、万一、提供された毛髪中から法規制薬物が検出された場合でも、その情報が司法捜査に使用されることはありません。

研究協力報告書

代謝モデル反応を用いた乱用薬物の検出法のための予備的検討

研究協力者 福原 潔 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 室長

研究要旨 本研究では、乱用薬物の分解生成物に焦点を絞った生体試料からの乱用薬物検出法の確立、および、不正流通ルート of 解明に資する保存及び流通過程で生成する酸化分解物についての化学情報を得ることを目的として、有機化学的手法による psilocin の代謝モデル反応を行った。その結果、psilocin は活性酸素種に対して速やかに反応し、また、活性酸素の種類によって異なる分解物を生成することがわかった。さらに、psilocin は有機酸素ラジカルに対して非常に反応性が高いことから、生体内では酵素的な酸化以外に細胞内で恒常的に発生する様々なラジカル種によっても容易に酸化的分解反応が進行することが予測された。

A. 研究目的

乱用薬物摂取被疑者からの乱用薬物成分の簡便な高感度検出法の開発は急務の課題である。分析の為の生体試料としては尿、血液、毛髪等が用いられており、また、分析法としては、LC/MS や GC/MS 等の機器分析法や免疫化学的方法が検討されている。しかしながら、これらの分析法は殆どが乱用薬物そのものについての分析であり、今後は生体での吸収、代謝、排泄を踏まえた高感度検出法の開発が望まれる。本研究では有機化学的手法を利用して、近年、問題視されている乱用薬物の酸化代謝モデル反応を行う。有機化学的な代謝モデル反応の特徴としては、肝臓のミクロゾーム等の細胞成分を用いた代謝研究と比べて、様々な反応条件を設定することができ、また、不安定な反応中間体の捕捉や微量代謝生成物の単離が可能である。本研究は乱用薬物の検出法開発に資する研究であり、本方法で合成した予測代謝物は、細胞成分を用いた代謝物検出の為の標品として利用

可能である。また本研究で合成した化合物の生体への影響を明らかにすることによって、乱用薬物の毒性発現機構の詳細な解析研究も可能となる。さらに、酸化反応生成物の研究は、乱用薬物が分解して生成する不純物の解析にも有効であり、本研究の成果は Profiling Analysis の為の化学情報提供の一助となることも期待される。

B. 研究方法

1. 酸化的モデル代謝反応

生体内での生成が予測される活性酸素種としてヒドロキシルラジカル、過酸化水素、分子状酸素を、酸化代謝のモデル反応として有機過酸(メタクロル過安息香酸)を用いた。更に、アルカリ条件下における酸素との反応についても検討をした。反応は psilocin のアセトニトリル溶液に各酸化剤を添加して行い、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で反応の経過を確認し、高速液体クロマトグラフィー質量分析(LC/UV/MS)で生成物を

解析した。なお、ヒドロキシルラジカルとの反応は psilocin 溶液に FeCl_3 と H_2O_2 を加えて(Fenton 反応)行った。また、アルカリ条件下における酸素との反応はカリウム *t*-ブトキシド(*t*-BuOK)存在下で行った。

装置: Waters 社製 LC/MS(ZQ) system
Column: Senshu Pak NH_2 4,6 $\phi \times 150\text{mm}$
移動相: $\text{CH}_3\text{CN} - \text{CH}_3\text{OH}$ (0 min; 0%
→ 50 min; 50%)

流速: 1 mL/min

検出: UV 254nm (photo diode array)

: MS total ion chromatography (ESI +)

2. Galvinoxyl Radical との反応

Psilocin の有機酸素ラジカルに対する反応性を Galvinoxyl Radical ($\text{G}\cdot$)を用いて解析する。石英セル(光路長 1cm)に $\text{G}\cdot$ 溶液($2.6 \times 10^{-6}\text{M}$)のアセトニトリル溶液 3 mL を入れ、アルゴンバブルすることにより酸素を除去した。一方、psilocin のアセトニトリル溶液を別途調整し、同様にアルゴンバブルにより酸素を除去した。分光光度計として Hewlett-Packard 8453 フォトダイオードアレーを用い、kinetic モードで $\text{G}\cdot$ 溶液を均一に攪拌させながら、10 倍濃度以上の psilocin 溶液をマイクロシリンジを用いて加えた。擬一次反応速度定数(k_{obs})は Apple 社の Macintosh パーソナルコンピュータ上で Kaleida Graph を用いて最小 2 乗法により行った。 $\ln(A_{\infty} \cdot A)$ vs t の擬一次プロットは $\rho > 0.999$ の係数で 3 半減期以上、直線フィットできた。 Mg^{2+} による反応速度への影響は、 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ と psilocin のアセトニトリル混合溶液をアルゴンバブルした後、 $\text{G}\cdot$ 溶液との反応を行って速度定数を求めた。

C. 研究結果

1. 酸化モデル反応による psilocin の酸化分解物の解析

様々な酸化条件下における psilocin の反応性を調べた結果、飽和酸素溶液下では psilocin は安定に存在する一方、活性酸素種に対しては速やかに反応して様々な分解物が生成することがわかった (Fig. 1)。反応生成物の構造を UV 及び Mass スペクトルから解析した結果、過酸化水素との反応で 8.89min に検出されるピークは、分子イオンピークが psilocin の $[\text{M}+\text{H}]^+$ よりも 16 大きく酸素 1 原子が導入されていること、また、psilocin と同様の UV スペクトルを示しインドール骨格が変化していないことから、*N,N*-ジメチルアミノ側鎖の *N*-オキシド体由来することがわかった。また、 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}^{3+}$ を利用したヒドロキシルラジカルによる酸化反応では 13.31min のピークは、分子イオンピークが psilocin の $[\text{M}+\text{H}]^+$ よりも 14 大きいこと、また、UV スペクトルが psilocin と比べて長波長シフトしていることから、インドール骨格がキノン誘導体へと変化していることが予測された。

反応生成物を 254nm における吸収と Mass によるトータルイオンで検出した結果、254nm に吸収をもたないピークが Mass で多数検出された。このことから、psilocin は活性酸素種には比較的容易に反応することにより、indole 骨格のベンゼン環の酸化が進行して UV 吸収が減少していることが予測された。

2. 有機酸素ラジカルに対する psilocin の反応性

有機酸素ラジカルとして Galvinoxyl Radical($\text{G}\cdot$)を用いて psilocin との反応について速度論的解析を行った。嫌気性条件下、 $\text{G}\cdot$ のアセトニトリル溶液に psilocin

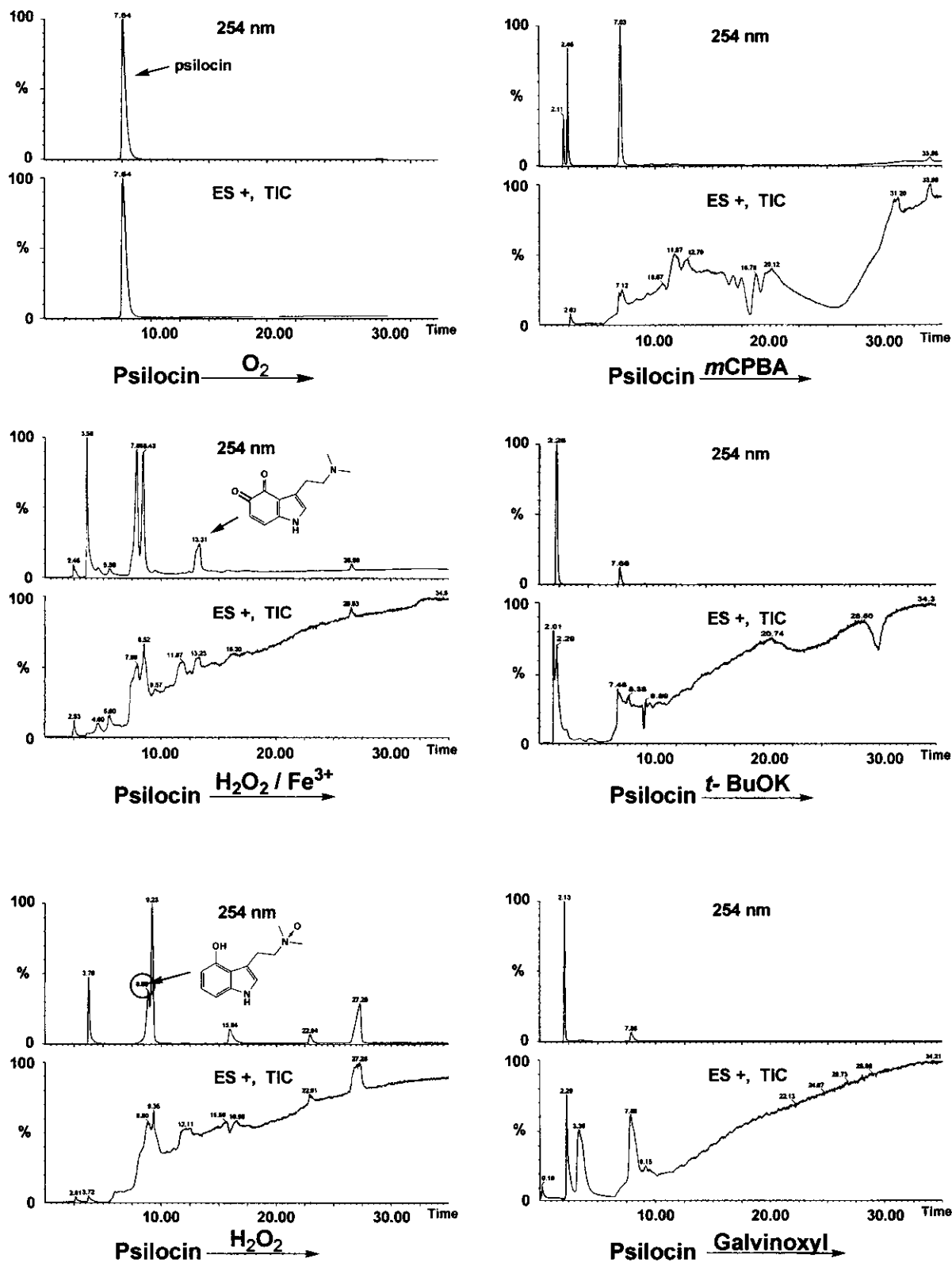


Fig. 1 Chromatograms of UV and TIC by reaction of psilocin with various oxygen species.

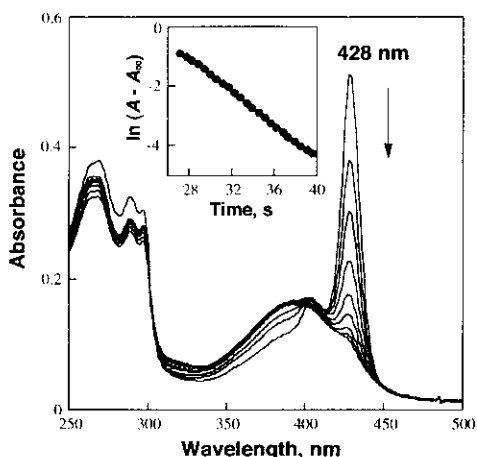


Fig.2. Spectral change in the reaction of psilocin (5.28×10^{-5} M) with $G\cdot$ (5.08×10^{-6}) in deaerated acetonitril at 298 K. Inset: first-order plot based on the absorption change at 428 nm.

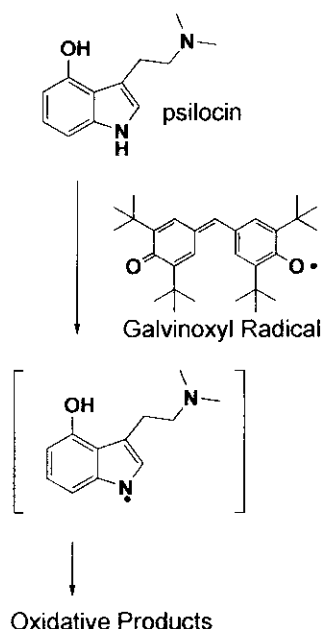


Fig.3 Reaction of psilocin with galvinoxyl radical.

を加えると $G\cdot$ に由来する 428nm の吸収が減少した(Fig. 2)。この反応を psilocin の濃度を $G\cdot$ の 10 倍以上で行うと 428nm の減少は擬一次反応で減少することがわかった(Fig. 2; Inset)。そこで、psilocin の濃度を変えて求めた k_{obs} から、psilocin か

ら $G\cdot$ への水素移動速度定数(k_{HT})を $5.58 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ と決定した。同様の反応をラジカル消去剤として代表的な catechin と quercetin について測定して k_{HT} をそれぞれ、catechin: $2.34 \times 10^2 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 、quercetin: $1.08 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ と決定した。この結果より、psilocin は、catechin や quercetin などの天然抗酸化剤よりも $G\cdot$ に対しては非常に速い反応速度で水素移動が進行し、psilocin 自らはラジカルとなって酸化体へと変化することが予測された(Fig. 3)。

D. 考察

psilocin のように indole 骨格を有する化学物質は酸化反応を受け易く、生体内でも様々な酸化体へと代謝されることが予測される。その為、マジックマッシュルーム摂取被疑者からの psilocin 及び psilocybin の検出精度をより高める為に代謝物からの同定法についても検討することが要求される。また、不安定な乱用薬物は保存状態によって様々な分解物の生成が予測される。従って、不正流通ルートの解明の為には、製造工程における不純物の Profiling Analysis とともに、分解物の化学情報を基にした Profiling Analysis についても検討することが必要である。そこで本研究では様々な酸化条件下における psilocin の分解反応について解析を行った。今回、psilocin は分子状酸素以外で速やかに反応したことは、psilocin が生体内で発生する活性酸素種による分解反応や酵素的な酸化反応を非常に受けやすく、マジックマッシュルーム摂取被疑者からの成分検出には酸化分解物の解析が有効であることが示された。また、psilocin は酸化活性種によって、全く異なる分解物を生成したことは不安定

乱用薬物の不正流通ルートの解明に分解物の Profiling Analysis が大変有効な手段であることが明らかとなった。さらに、今回の分解生成物の中には UV で検出できず、MS 検出器によるトータルイオンクロマトによってのみ検出された化合物も多くみられたことから、Profiling Analysis には LC/MS による解析が有効であることがわかった。トリプトファンなどの indole 骨格を有する化合物は生体内ではジオキシゲナーゼによる酸素酸化反応によって indole 骨格が開裂して *N*-ホルミルキヌレニンを生成することが報告されている。しかしながら今回の酸化生成物中には同様の酸化体の生成は確認されなかった。今後はポルフィリンを用いた酸化や光酸化など、さらに多くの酸化反応について Profiling Analysis を行うとともに、質量スペクトルのみでは構造決定が困難な化合物については、様々な手法を用いることにより構造の詳細な解析が必要である。

今回はさらに psilocin の有機酸素ラジカルに対する反応性についても検討を行った。有機酸素ラジカルは脂質の自動酸化等によって絶えず発生するラジカル種であり、このようなラジカル種に対する psilocin の安定性を明らかにすることは、Profiling Analysis のみならず、生体内での分解と排泄や生体への影響を検討する上でも非常に重要である。本研究では、有機酸素ラジカルとして、通常は安定ラジカルとして存在する Galvinoxyl Radical ($G\cdot$)を用いて psilocin との反応を解析した。その結果、psilocin は $G\cdot$ に対しては非常に反応性が高く、 $G\cdot$ への水素移動速度は天然抗酸化剤として効率よくラジカルを消去するカテキンやケルセチンよりも速

いことがわかった。この結果は、脂質の自動酸化等によって有機ラジカルが発生すると、psilocin の分解は非常に加速して分解物が大きく異なること、また生体内では酵素的な酸化以外に細胞内で恒常的に発生するラジカル種に非常に不安定であることが考えられた。

E. 結論

Psilocin の代謝モデル反応として様々な酸化反応を行った。その結果、psilocin は活性酸素種に対しては非常に速やかに反応し、また、活性酸素種によって全く異なる分解物を生成することがわかった。本研究結果は、マジックマッシュルーム摂取被疑者からの psilocin の検出に酸化代謝物からの解析が可能であることと、保存及び流通過程で生成する酸化分解物に焦点を絞った Profiling Analysis が不正流通ルートの解明に有効であることが考えられた。

分担研究報告書

覚せい剤の Profiling Analysis に関する UNDCP との共同研究

分担研究者 長野 哲雄 東京大学大学院薬学系研究科 教授

研究要旨 本分担研究は UNDCP を中心とした諸外国の薬物試験機関と協力し、覚せい剤の Profiling Analysis に必要な不純物標準品の合成、Profiling Analysis の手法の確立、データの収集と解析のネットワーク化を目指している。本年度は、詳細な Profiling を可能とする新たな方法として、押収 Methamphetamine 中に含まれる炭素、窒素原子の同位体比を測定する方法を検討し、その有用性を明らかにした。また、押収起源の異なる 100 種類のフェネチルアミン系乱用薬物錠剤を用いて化学成分の定性分析と定量分析を行い、代表的な成分の分布を明らかにした。データ解析法としては、メタアンフェタミンの Impurity Analysis において利用する不純物ピークを絞り、要因解析法は、PCA(主成分分析法)、クラスター分析法(Ward 法)、Kohonen 自己組織化ニューラルネットワーク(SOM)法を適用し、未知情報を分類した。SOM 法で合成法の分類を裏付ける結果が得られた。更に、平成 11 年末より鑑定囑託された覚せい剤結晶についての profiling の結果を集計し検討したところ、覚せい剤の代表的な 4 合成法(Nagai method、Emde method、Reductive amination、Leuckart method)で密造されたと推定できるものが実際に流通していることが確認された。光学純度も様々であった。

研究協力者

太田 茂 広島大学医学部総合薬学科
教授
高木 達也 大阪大学大学院薬学研究科
教授
浦野 泰照 東京大学大学院薬学系研究科
助手
牧野由紀子 厚生労働省 関東信越厚生局
麻薬取締部 鑑定官

A. 研究目的

覚せい剤 Methamphetamine(MA)及び原料物質の Profiling Analysis による化学的情報を不正取引の取締対策に役立てるため、本研究は国連薬物統制計画(UNDCP)や諸外国の研究機関と協議しながら、覚せい剤の不純物分析法の確立を推進することを目的としている。

B. 研究方法

密造された覚せい剤の合成ルートや原料化合物の特定には、多面的な化学情報の利用が必要である。本年度は、原料化合物エフェドリンに関する有用な情報を与える方法として、押収 MA 中の炭素、窒素原子の同位体比に着目した研究を行った。不純物標準品については、UNDCP より依頼されているなかから、*N*-methyl-1-phenyl-1-propanamine の合成法について検討した。また、日本で押収された Amphetamine-Type Stimulant (ATS) 錠剤に焦点を絞り、化学成分の定性分析と定量分析を GC/MS、HPLC を用いて行った。データ解析法については、日本で押収された MA 結晶 30 試料の GC/MS による分析データから Impurity Analysis 用

ピークを絞り、PCA (主成分分析法)、クラスター分析法 (Ward 法)、Kohonen 自己組織化ニューラルネットワーク法で要因解析を行った。更に、覚せい剤結晶の鑑定分析時に不純物分析及び光学異性体分析を実施できた試料のデータ結果を集計し検討した。また、平成9年に税関で摘発した北朝鮮の港から送られてきた覚せい剤1試料について Profiling を行った。

C. 研究結果

合成 Ephedrine と麻黄由来の天然 Ephedrine の炭素・窒素安定同位体比の測定の結果、 $\delta^{13}\text{C}$ (‰)の値に差はなかったが、合成品の $\delta^{15}\text{N}$ (‰)値は-10.5 で天然品は+3.8~+12.0 で有意差があった。実験室で合成した MA 中の炭素、窒素同位体存在比と各原料 Ephedrine の $\delta^{13}\text{C}$ (‰)及び $\delta^{15}\text{N}$ (‰)値は一致していた。ATS 錠剤100錠中の活性成分分析の結果、MDMA、MDA、MDEA、エフェドリン、カフェイン、ケタミン及びメタンフェタミンが検出された。各成分の含有量は HPLC で定量したところ、MDMA 含有量は塩酸塩として 54~189 mg/錠(68錠)であり、MDA 錠剤(5 検体)の一錠あたりの含有量は塩酸塩として 68~87mg であった。同一事犯で押収された同じロゴ同じ色の錠剤はほぼ含有率が同一であった。しかしながら同じロゴ同じ色の錠剤であっても異なる事犯における MDMA 量は様々であった。データ解析法としては、Ward 法によるクラスター分析及び自己組織化マップ (SOM)法で類似の分類が行いうる事が明らかとなった。また、近年の押収覚せい剤には、Nagai method、Emde method、Reductive amination、及び Leuckart method で密造されたと推定できるものが実際に

流通していることを確認した。光学純度も様々で、右旋性のメタンフェタミンが63%、左旋性のメタンフェタミンが6%、右旋性と左旋性のメタンフェタミンが混在しているものが31%であった

D. 考察

Nagai 法及び Emde 法で密造される覚せい剤の原料は Ephedrine であるが、同じ Ephedrine であっても天然物由来のものと化学合成品では含まれる窒素の同位体比が異なり、天然品はプラスの値に、合成品ではマイナスの値であることが明らかとなった。また、出発原料 Ephedrine の窒素原子の同位体比は、合成された MA に保持されていた。この結果は、窒素の同位体比分析法は、原料 Ephedrine の出自を知る非常に強力な方法であることを示しており、今後の Profiling において重要な役目を果たすことが期待される結果である。

ATS 錠剤の Profiling においては、同じロゴ同じ色の錠剤であっても異なる事犯での錠剤中の成分含有量は異なっており、ロゴのみで流通経路を推定することは危険であると考えられる。また、日本で乱用されている"Ecstasy"には、高濃度のものがあることが明らかとなった。2成分以上を含む複合錠剤が26検体あり、ケタミンやカフェイン等が添加された複合成分による作用の特異性については今後の課題であるが、ヨーロッパでは"Ecstasy"による死者も出ており、我が国でもその危険性があり、注意が必要である。

データ解析法においては、SOM 法は WARD 法によるクラスター分析の結果とほぼ類似の結果を示しただけでなく、合成手法からの Profiling の結果を裏付け