

MDMA および MDA, *N*-OH MDA から MDA が生成されることが示されたので、ヒト肝組織画分 Ms および Cs を用いて、*N*-OH MDMA または *N*-OH MDA の代謝について検討を進めた。Fig. 3 に *N*-OH MDMA を Ms 画分または Cs 画分と 60 分間インキュベートした反応上清における、UPLC-MS/MS scan mode 解析の結果を示した。Ms 画分では、*N*-OH MDMA, MDMA, MDA のピークが観察されたが、Cs 画分では、これらのピークがほとんど観察されなかった。Ms 画分では、ヒト凍結肝細胞の場合と同様に、反応時間に伴って MDMA および MDA の生成が認められた。Fig. 5 に *N*-OH MDMA を Ms 画分または Cs 画分とインキュベートし、反応上清中の各時間における *N*-OH MDA, MDMA, MDA の濃度を測定した結果を示した。Fig. 6 に *N*-OH MDA を Ms 画分または Cs 画分とインキュベートし、反応上清中の *N*-OH MDA, MDA の濃度を測定した結果を示した。*N*-OH MDMA を Ms 画分とインキュベートした場合には、反応時間に伴って 60 分まで MDMA, MDA の生成が認められた。*N*-OH MDA は、30 分までは経時的に生成が観察されたが、60 分目では 30 分目と同程度であった。Cs 画分においては、*N*-OH MDA の生成が僅かに観察された。*N*-OH MDA を、Ms 画分とインキュベートした場合、60 分まで反応時間に伴って MDA の生成が認められた。

3. Baculo virus ヒト CYP 発現系を用いた、*N*-OH MDMA の代謝の検討

ヒト肝組織画分を用いて検討した結果、Ms 画分により *N*-OH MDMA から MDMA および MDA が生成されることが示されたので、ヒト CYP 発現系を用いて、*N*-OH MDMA の代謝について検討を進めた。また、*N*-OH MDMA から MDMA への変換が還元反応であることから、P450 Reductase についても検討した。Fig. 7 に

P450 reductase, CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6 について検討した結果を、Fig. 8 に CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 について検討した結果を示した。*N*-OH MDMA をこれらの発現蛋白 SUPERSOME と 60 分までインキュベートした結果、いずれの場合も MDMA, MDA の生成はほとんど観察されず、数種類の発現系 CYP では、*N*-OH MDA の生成が観察され、CYP による *N*-脱メチル化反応の活性は、*N*-脱水酸化活性に比べると 100 倍程度高かった。

また、発現系 P450 reductase では、*N*-OH MDMA, MDMA, MDA いずれの濃度もほとんど変化がなかった。Fig. 9 に Ms 画分, Cs 画分, P450 reductase, control SUPERSOME, 各種 CYP による *N*-OH MDMA *N*-脱水酸化反応および *N*-OH MDMA *N*-メチル化反応の酵素活性についてまとめた。その結果、Ms 画分においては、*N*-OH MDMA *N*-脱水酸化反応、*N*-メチル化反応の両方が観察され、*N*-脱水酸化活性の方が 8 倍程度高かった。発現系 CYP による *N*-OH MDMA *N*-脱水酸化反応および *N*-OH MDMA *N*-メチル化反応については、*N*-OH MDMA *N*-脱水酸化反応はほとんど観察されず、CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 おいて *N*-OH MDMA *N*-メチル化活性が観察され、今回測定した発現系 CYP では、その活性は、CYP2D6 > 2B6 >> 2E1 > 3A4 > 1A2 > 1A1 > 2C8 > 2C19 の順であった。今回実験に使用した pooled human liver Ms は、CYP content が 250 pmol/mg であったことから、Ms 画分における CYP 量あたりに換算すると、1.26 (pmol/min/pmol CYP)であった。

4. Ms 画分による *N*-OH MDMA および *N*-OH MDA の *N*-脱水酸化に対する解析

Human liver Ms 画分による *N*-OH MDMA および *N*-OH MDA の *N*-脱水酸化反応について、酵素反応速度論的な解析を行った結果を Fig.

10 に示した。解析は、反応生成量に直線性がある、反応 0-15 分の結果をもとに算出した。Ms 画分における *N*-OH MDMA の *N*-脱水酸化活性の K_m 値は 29.1 (μM)、 V_{max} 値は 714.3 (pmol /mg protein /min)であり、*N*-OH MDA の *N*-脱水酸化活性の K_m 値は 9.5 (μM)、 V_{max} 値は 1666.7 (pmol /mg protein /min)であった。次に、human liver Ms 画分による *N*-OH MDMA および *N*-OH MDA の *N*-脱水酸化反応における、NADH および NADPH 要求性について検討した (Fig. 11)。反応は、反応系の NADPH generating system の代わりにグラフに示した濃度の NADH もしくは NADPH (200 または 1000 μM) を共存させ、反応時間は 15 分で行った。その結果、*N*-OH MDMA および *N*-OH MDA の *N*-脱水酸化反応ではともに、NADH/NADPH を含む電子伝達系が関与していることが示され、その要求性は NADH の方が高かった。

D. 考察

以上より、human liver Ms 画分の酵素により *N*-OH MDMA は *N*-OH MDA、MDMA および MDA に、*N*-OH MDA は MDA に代謝されることが示唆された。さらに、*N*-OH MDMA の *N*-脱メチル化反応には CYP 分子種が関与していることが示唆された。また、*N*-脱水酸化反応はヒト CYP 分子種および P450 reductase 以外の Ms 画分中の還元酵素によるものと考えられた。ヒト肝における *N*-OH MDMA の代謝経路は Fig. 12 のように推察された。

また、human liver Ms 画分における、*N*-OH MDMA および *N*-OH MDA の *N*-脱水酸化反応においては、NADH/NADPH を含む電子伝達系が関与していることが示され、その要求性は NADH の方が高かった。

Ms 画分においては、CYP による代謝反応の電子伝達系に關与する酵素として P450 reductase

と cytochrome b_5 reductase が知られている。今回、発現系 P450 reductase を用いて *N*-OH MDMA の *N*-脱水酸化反応に關与しないことが示されたが、 b_5 reductase については、発現系酵素や抗体などの入手が困難で、 b_5 reductase の關与についての検討は今後の課題となる。また、Ms 画分には数多くの還元酵素が含まれていることから、阻害剤や市販の酵素を用いた *N*-OH MDMA の *N*-脱水酸化反応に關与する酵素の同定が期待される。

E. 結論

本研究により以下の点が明らかとなった。ヒト肝における *N*-OH MDMA の代謝に関して、1. 凍結ヒト肝細胞では、反応時間に伴って *N*-OH MDMA の脱水酸化体である MDMA および脱水酸化・脱メチル化体である MDA の生成が認められ、その生成量は反応 2 時間でそれぞれ約 10% および 3% であった。2. Human liver Ms 画分および Cs 画分を用いて *N*-OH MDMA の代謝プロファイルを検討したところ、Cs 画分では代謝産物はほとんど観察されなかったのに対し、Ms 画分では主要生成物として MDMA、MDA、*N*-OH MDA が観察された。3. さらにヒト CYP 発現系を用いて検討した結果、ヒト CYP 分子種および P450 reductase は、*N*-OH MDMA からの MDMA の生成に關与していないことが示された。一方、CYP2D6、2B6、2E1、3A4 および 1A2 発現系により *N*-OH MDA の生成が認められた。CYP による脱メチル化反応の活性は、脱水酸化活性に比べると 100 倍程度高かった。

以上より、*N*-OH MDMA はヒト肝 Ms 画分の酵素により *N*-OH MDA、MDMA および MDA に代謝されることが示唆された。なお、*N*-OH

MDMA は、2009 年 1 月 16 日に麻薬として規制された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. A Miyajima-Tabata, M Sunouchi, K Nakazawa, R Kikura-Hanajiri, Y Goda:

Reductive metabolism of *N*-(1-(3,4-methylene dioxypheⁿyl)propa^N-2-yl)-*N*-methylhydroxylamine in human hepatocytes. 48th Annual Meeting of Society of Toxicology (Baltimore, USA, 2009. 3).

2. 宮島敦子, 簾内桃子, 中澤憲一, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広: *N*-OH-MDMA のヒト肝における *N*-脱水酸化および *N*-脱メチル化反応について 第129年会 日本薬学会 2009. 3.

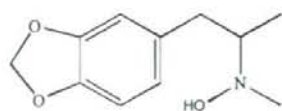
G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

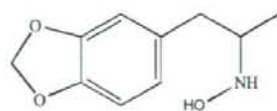
なし

2. 実用新案登録

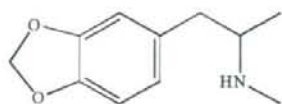
なし



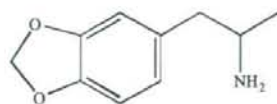
N-(1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-2-yl)-*N*-methylhydroxylamine
(*N*-OH MDMA)



N-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane
(*N*-OH MDA)



3,4-methylenedioxy methamphetamine
(MDMA)



3,4-methylenedioxy amphetamine
(MDA)

Fig. 1 Chemical structures of *N*-OH MDMA and relevant stimulants

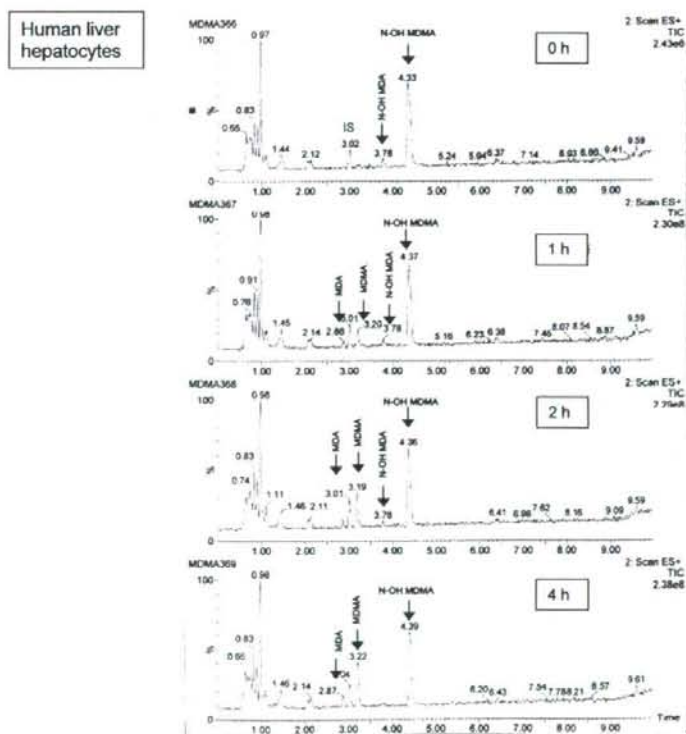


Fig. 2 UPLC-MS/MS scan profile of *N*-OH MDMA and its metabolites

Table 1 Metabolism of *N*-OH MDMA in human liver hepatocytes

Hepatocyte time (hr)	Concentration (µM)			
	N-OH MDMA	N-OH MDA	MDMA	MDA
0	207.2	13.7	ND	1.2
1	195.1	12.4	10.8	3.4
2	192.0	9.0	21.1	5.6
4	176.5	4.9	30.4	8.9

*ND: not detected

Medium time (hr)	Concentration (µM)			
	N-OH MDMA	N-OH MDA	MDMA	MDA
0	196.7	17.4	ND	1.1
1	195.7	18.3	ND	1.0
2	200.8	16.2	ND	1.2
4	200.5	17.2	ND	1.0

*ND: not detected

Table 2 Metabolism of *N*-OH MDA in human liver hepatocytes

Hepatocyte time (hr)	Concentration (µM)			
	N-OH MDMA	N-OH MDA	MDMA	MDA
0	ND	225.3	ND	ND
1	ND	190.2	ND	21.9
2	ND	160.0	ND	41.0
4	ND	118.3	ND	61.7

*ND: not detected

Medium time (hr)	Concentration (µM)			
	N-OH MDMA	N-OH MDA	MDMA	MDA
0	ND	149.0	ND	0.6
1	ND	144.9	ND	0.6
2	ND	149.6	ND	0.6
4	ND	156.6	ND	0.6

*ND: not detected

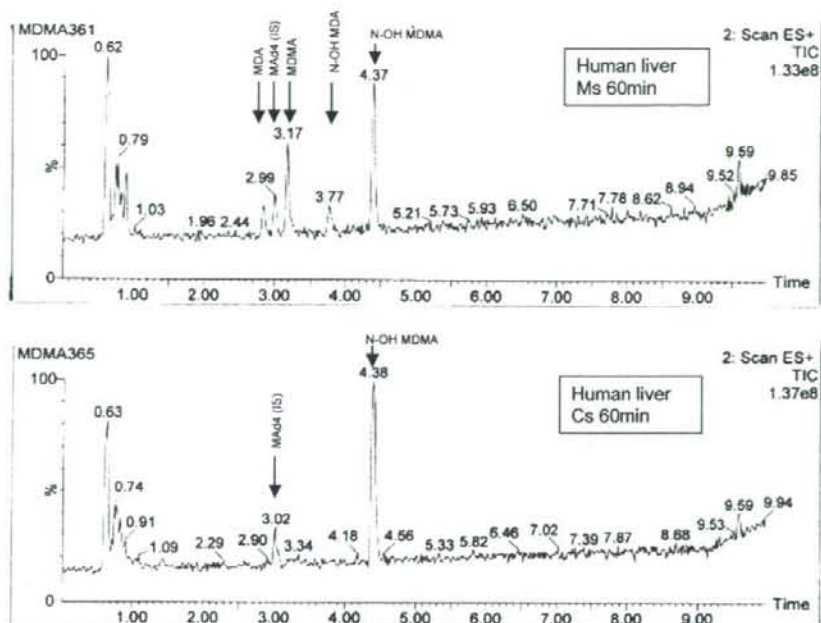


Fig. 3 UPLC-MS/MS scan profile of *N*-OH MDMA and its metabolites

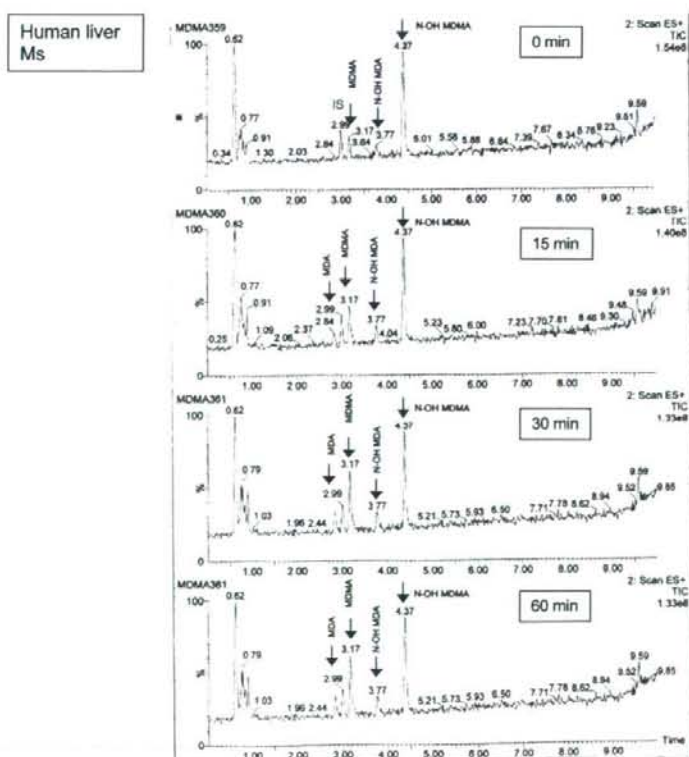


Fig. 4 UPLC-MS/MS scan profile of *N*-OH MDMA and its metabolites

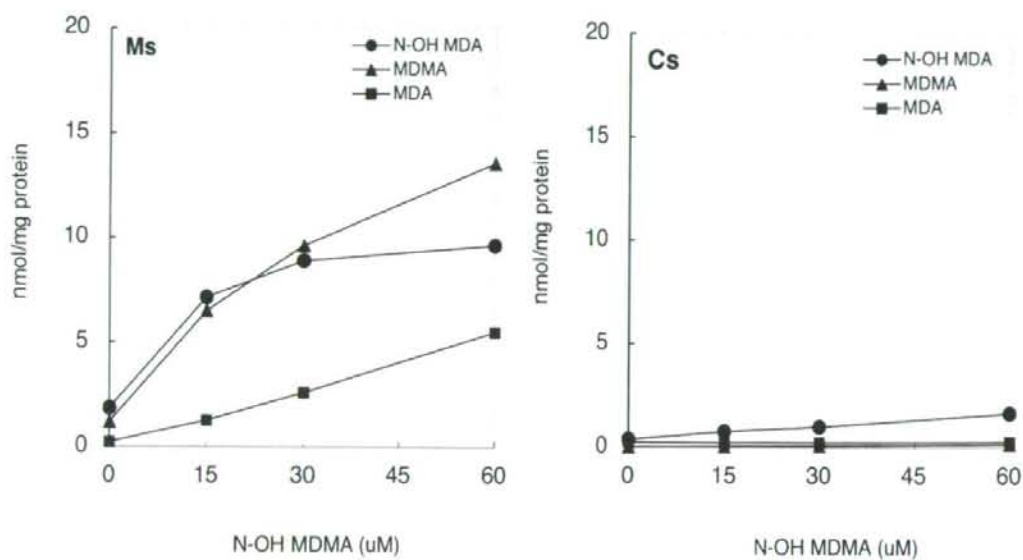


Fig. 5 Metabolism of *N*-OH MDMA in human liver microsomes and cytosol

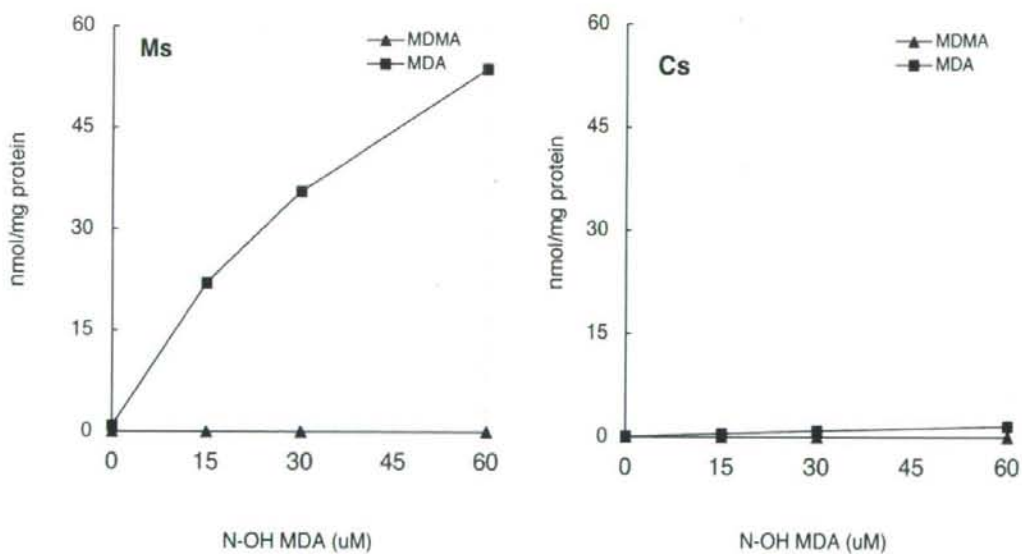


Fig. 6 Metabolism of *N*-OH MDA in human liver microsomes and cytosol

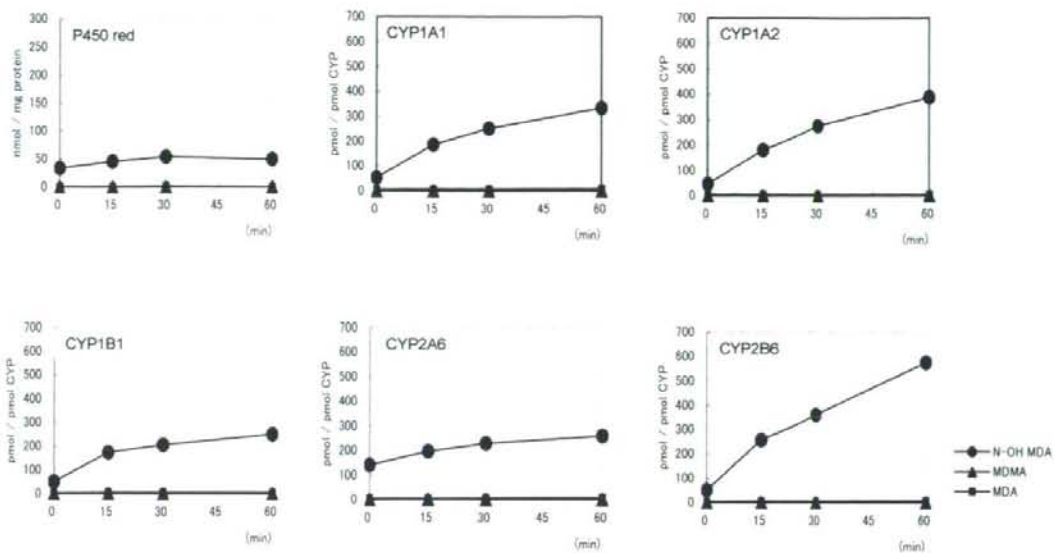


Fig. 7 Metabolism of *N*-OH MDMA in human recombinant CYP enzymes

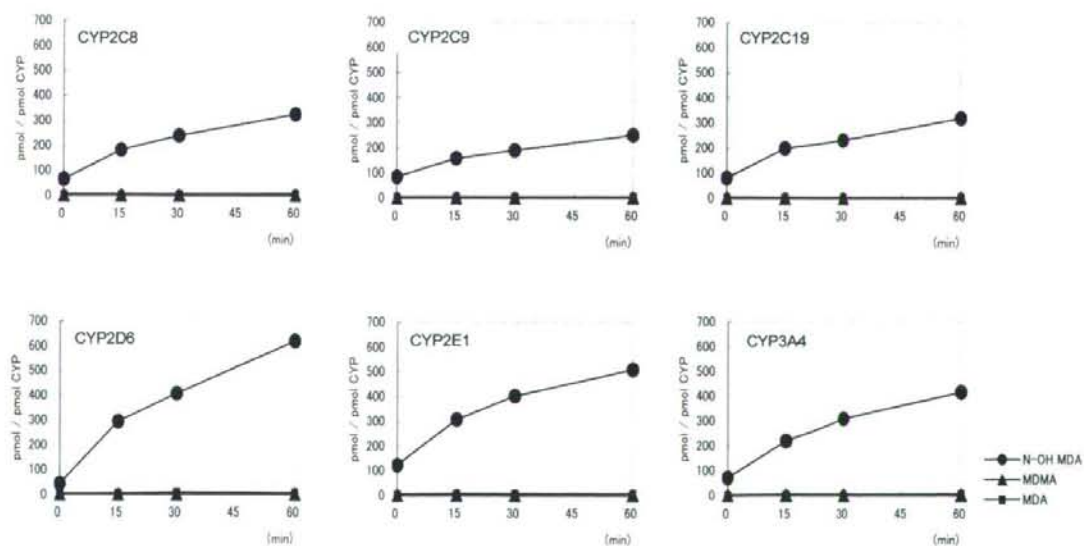


Fig. 8 Metabolism of *N*-OH MDMA in human recombinant CYP enzymes

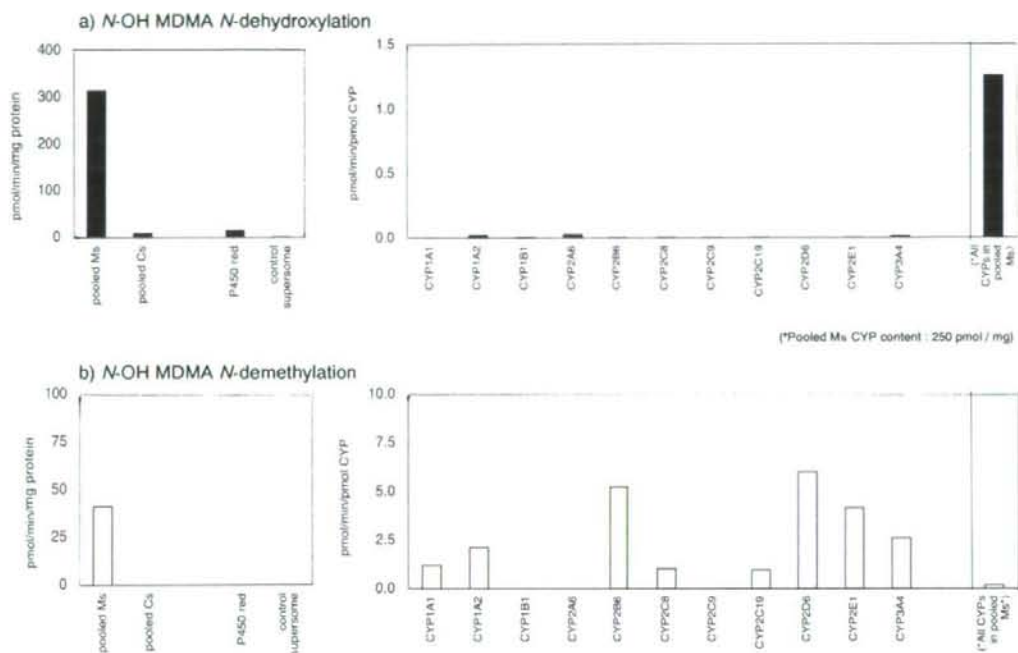


Fig. 9 *N*-dehydroxylation and *N*-demethylation of *N*-OH MDMA in recombinant CYP enzymes

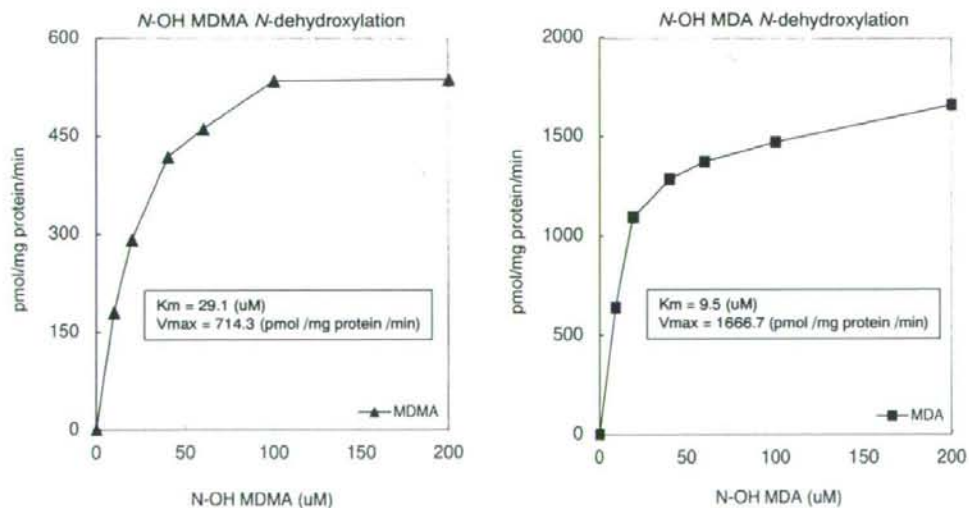


Fig. 10 Kinetic studies for *N*-dehydroxylation of *N*-OH MDMA and *N*-OH MDA in human liver microsomes

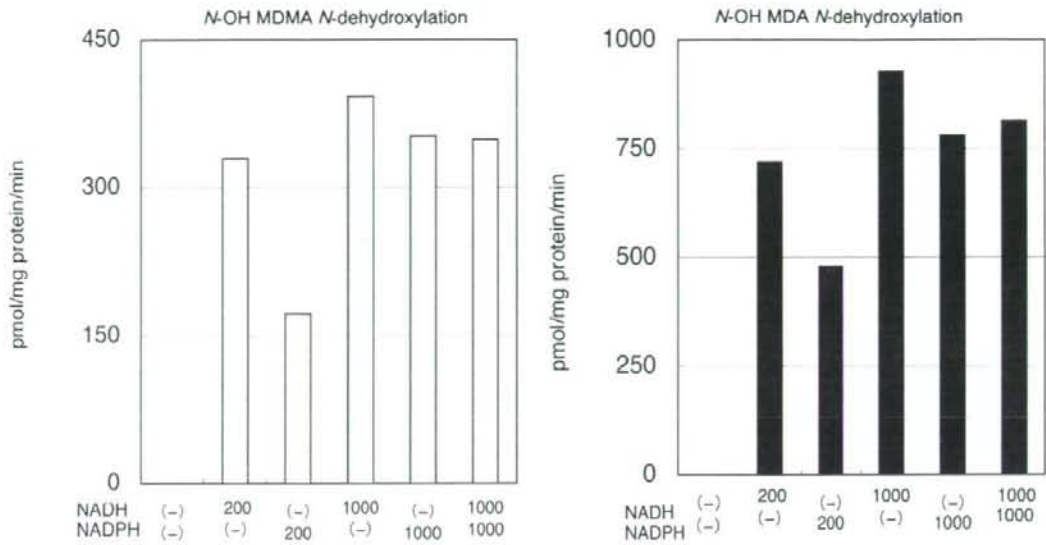


Fig. 11 NADH/NADPH dependency on *N*-dehydroxylation of *N*-OH MDMA and *N*-OH MDA in human liver microsomes

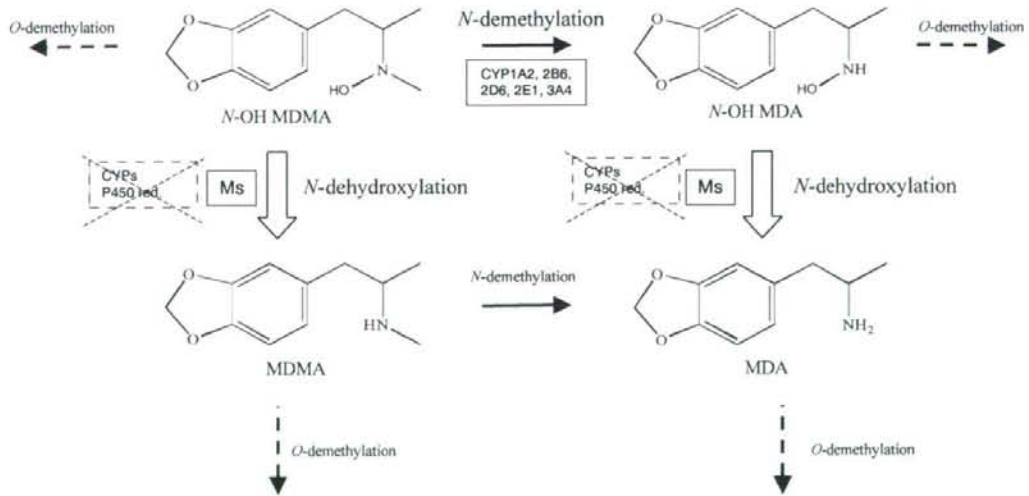


Fig. 12 Proposed metabolic pathway of *N*-OH MDMA in human liver

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：違法ドラッグ製品の分析法の開発，成分分析，分析標準品の調製
研究分担者：花尻（木倉）瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

－新規指定薬物の分析法及び違法ドラッグ買い上げ製品の成分調査－

研究協力者：河村麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部

研究要旨 平成 20 年度に新規に指定薬物に指定された 6 化合物（平成 21 年 1 月 16 日より規制）について，呈色反応，TLC，LC-MS 及び GC-MS の分析データを示し，すでに指定薬物に指定されている他化合物との識別法を検討した。また，インターネット上の記載や文献報告から日本においても流通の恐れのある違法ドラッグ成分もしくは研究班の調査研究の一環として定期的に行っている違法ドラッグ製品買い上げ調査において実際に流通が認められた新規流通違法ドラッグ成分 5 化合物（フェネチルアミン系，及びピペラジン系）について，GC-MS の分析データを示した。さらに，買い上げ製品の中から，指定薬物及び麻薬成分が検出された事例について検討を加えた。

A. 研究目的

平成 19 年 4 月に指定薬物制度が実施されて後（31 化合物 1 植物が指定），アダルトショップやインターネット上での違法ドラッグ製品の販売が大きく減少し，一般に入手可能な製品も減少した。しかし，麻薬や指定薬物に指定された後も，それら化合物を含む製品が廃棄されずに販売されている例も散見される。また，新規構造類似化合物の出現も多数認められており，平成 20 年 1 月（5 化合物）及び平成 21 年 1 月（6 化合物）には新たな指定薬物の指定が行われた。現在，平成 20 年 1 月に麻薬に指定された 3 化合物をのぞき，39 化合物 1 植物が指定薬物として規制されている。本研究では，平成 21 年 1 月 16 日より指定薬物として新規に規制された 6 化合物について，呈色反応，TLC，LC-MS 及び GC-MS の分析データを示し，すでに指定

薬物に指定されている他化合物との識別法を検討した。また，インターネット上の記載や文献報告から日本においても流通の恐れのある違法ドラッグ成分，もしくは買い上げ調査等において実際に流通が認められた違法ドラッグ成分等，注目すべき 5 化合物（フェネチルアミン系，及びピペラジン系）について，GC-MS 分析データを示した。さらに，研究班の調査研究の一環として定期的に行っている違法ドラッグ製品買い上げ調査において，製品の中から，指定薬物及び麻薬成分が検出された事例について検討を加えた。

B. 研究方法

1. 測定対象化合物

本研究で検討を行った新規指定薬物 6 化合物及び新規流通違法ドラッグ成分の名称，呼称及

び構造を図1及び図2に記載した。また、インタオーネット上で、錠剤やカプセル型の製品にもかかわらず、「肥料」と標榜して販売していた5製品を買い上げ含有成分調査を行った。調査製品一覧を表1に示す。

2. 分析方法

製品の前処理法及びGC-MS, LC-MS測定条件は、平成19年5月21日付け薬食監麻発第0521002号監視指導・麻薬対策課長通知に準じて行った。

1) 呈色反応

マルキス試薬、シモン試薬は市販品(関東化学)を用いた。エールリッヒ試薬は、

p-dimethylaminobenzaldehyde 0.5 g をエタノール：濃硫酸または濃塩酸(3:2)混液 50 mL に溶解し調製した。マンデリン試薬は、バナジウム酸アンモニウム 0.05 g を濃硫酸 10 mL に溶解したものを用いた。リーベルマン試薬は、亜硝酸ナトリウム 1 g を濃硫酸 10 mL に溶解し調製した。呈色方法は、試料を白色液板上にとり各試薬を数滴滴下し観察を行った。

2) TLC

薄層板は Merck 製の HPTLC plates Silica gel 60F₂₅₄ (20×10 cm, 層厚 0.2 mm) を用いた。試料はすべてメタノールに溶解して用いた。展開溶媒は、(A) ヘキサン/アセトン/トリエチルアミン (10:10:1)、(B) メタノール/25% アンモニア水 (200:3) を用いた。検出は紫外線照射(波長 254 nm)、及びヨウ化白金酸カリウム溶液噴霧による呈色を行った。ヨウ化白金酸カリウム溶液は、10% 塩化白金酸 1 mL に4% ヨウ化カリウム 25 mL を加え、さらに水 24 mL を加えて調製した。

3) GC-MS 測定条件

装置：Agilent 5890N GC-5975 MSD

カラム：HP-1MS (0.25 mm i.d. x 30 m、膜厚 0.25 μm、Agilent 社)

注入温度：200℃ (スプリットレスモード)
カラムオープン温度：80℃ (1 min) - 5℃/min-
190℃ (15 min) - 10℃/min- 310℃ (10 min)
トランスファーライン温度：280℃

ヘリウム流量：0.7 mL/min

イオン化法：EI 法、Scan mode

4) LC-MS 測定条件

装置：Agilent LC/MSD 1100

カラム：Atlantis T3

(2.1 x 150 mm, 5 μm, Waters 社製)

移動相：A 10 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)、B アセトニトリル

A : B 90:10 (0 min) - 80:20 (50 min) - 30:70 (60 min, 10 min hold)

流速：0.3 mL/min、カラム温度：40℃

注入量：1 μL

検出：ダイオードアレイ検出器 (モニタリング
波長 UV 254 nm) 及び質量検出器

質量分析条件

イオン化：ESI 法、ポジティブモード

Fragmentor : 100 V、Gas temp. : 330℃

Drying gas : N₂ 13.0 L/min、Vcap : 3500 V

5) UPLC-MS 測定条件

装置：Waters UPLC-SQD

カラム：Atlantis HSS T3

(2.1×100 mm, 1.8 μm, Waters 社製)

移動相：A 10 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 3)、B アセトニトリル

A : B 95:5-80:20 (30 min) - 50:50 (40 min, 5 min hold)

流速：0.3 mL/min、カラム温度：40℃

注入量：5 μL

検出：ダイオードアレイ検出器 (モニタリング
波長 UV 254 nm) 及び質量検出器

質量分析条件

イオン化：ESI 法、ポジティブモード

Capillary : 3 kV、Cone voltage : 20 V、Source temp. : 120℃、Desolvation Temp. : 400℃、Cone Gas

Flow : 50 L/hr, Desolvation Gas Flow : 800 L/hr,
Scan mode mass range : m/z 50-400,

5) 買い上げ製品の前処理

錠剤は乳鉢ですり潰して粉末化したものを、カプセルは中身を取り出して、それぞれ 50 mg ずつ量り取り、メタノール 2 mL に混和して、超音波下 5 分間抽出を行った。抽出液を 3000 rpm で 5 分間遠心分離を行った後、上層について膜ろ過を行い (Ultrafree-MC, 0.45 mm filter unit, MILLIPORE 社製)、GC-MS 及び LC-MS の試料とした。濃度に応じて適宜メタノールで希釈して用いた。

C. 研究結果

1. 新規指定薬物の分析結果

平成 20 年度に新規に指定薬物に指定された 6 化合物 (平成 21 年 1 月 16 日より規制) について各種分析データを示した。表 2 及び表 3 に呈色反応試験結果を、表 4 に TLC 分析結果を、表 5 及び図 3 に LC-MS の測定結果を、そして表 6 及び図 4 に GC-MS の測定結果を示した。呈色反応については、他の指定薬物との比較を明確にするため、構造別に色の変化をまとめた。また、より迅速かつ分離能の良い分析法として、ultra performance LC (UPLC) による指定薬物 (亜硝酸エステル類を除く 36 化合物の一斉分析法を検討した。各種条件を検討した結果、カラムに Atlantis HSS T3 を用いて、移動相にギ酸とアセトニトリルの系を用いた条件で、42 分以内に 36 化合物は分離可能であった。各化合物の保持時間と、5-MeO-DMT の保持時間を 1 とした時の相対保持時間を表 7 に示した。

2. 新規流通化合物の GC-MS 測定結果

日本において流通の恐れのあるもしくは実際に流通が認められた違法ドラッグ成分 5 化合物 (図 2) について、GC-MS の分析データを図 4 に示した。

近年、欧州において、bromo-dragonfly と呼ばれる benzodifuran 型の化合物の流通が報告されており¹⁾、デンマークでは本化合物摂取による死亡例も報告されている²⁾。Bromo-dragonfly は、セロトニン受容体 (5-HT_{2A}) に対し極めて強い親和性を有し、合成麻薬 LSD 以上の活性を示すと報告されているが、もともとは 1990 年代にセロトニン受容体活性を有する化合物探索研究の結果誕生した化合物である³⁾。日本においても、構造類似化合物である 3C-B-FLY が検出されており⁴⁾、今後、このようにメディスナルケミストリーで誕生した非常に活性の高い新規化合物の流通も懸念される。Bromo-dragonfly 及び 3C-B-FLY のメタノール溶液について GC-MS 測定を行うと、それぞれ 2 本の同程度の強度を有するピークが検出された。保持時間が早いピークについては、各化合物の $[M+12]^+$ のイオンピークを有していた。過去の報告において、特にアンフェタミン系化合物では、メタノール溶液を GC-MS 分析すると、注入口温度が高温の場合、化合物によっては formyl 体 ($[M+12]^+$) のピークが観測されることが報告されている⁵⁾。実際、Andreasen らの報告²⁾においても、bromo-dragonfly のメタノール溶液を GC-MS で分析する際、bromo-dragonfly の保持時間の少し前に、同程度のピーク面積を有する $[M+12]^+$ (Formyl 体) のピークが検出されている。このことから、今回、検出された 2 本のピークは、化合物そのものと Formyl 体のピークであると考えられた。これら化合物については薬理作用が極めて強いことから、流通には注意していく必要があると思われる。

その他、1-(4-Fluorophenyl)piperazine に関しては、東京都の違法ドラッグ買い上げ調査等で検出されている化合物であるが、ピペラジン系麻薬、指定薬物の構造類似体であり、同様の興奮作用が予想される。Diphenylprolinol の日本における流通については、平成 19 年に北海道厚生局麻

薬取締部及び国立衛研でガラス容器入りの白色粉末として検出している (data is not shown). 本化合物は向精神薬ピプラドロールに構造が類似しており、英国において「Head Candy」の名称で販売されていた製品を「recreational use」の目的で摂取して、救急搬送された報告もある⁶⁾。Phthalimidopropiophenone は、日本における流通実態の報告はまだないが、体内で代謝されて、フタル酸と麻薬成分 cathinone が生成するため、cathinone の中枢興奮作用を期待して、いくつかの製品に含有されているとの記載がインターネット上で見られる。科学的な文献報告がないことから、本化合物の代謝と薬理活性については、今後検討を行う必要があると思われる。以上、これら化合物については、今後さらなる流通の恐れがあるため、流通実態を監視していく必要があると思われる。

3. 買い上げ製品分析結果

インターネット上で、錠剤やカプセル型の製品にもかかわらず、「肥料」と標榜して販売していた5製品について、我々が過去に報告した分析方法(平成19年5月21日付け薬食監麻発第0521002号監視指導・麻薬対策課長通知)により、LC-MS及びGC-MSで含有成分を調査した。その結果、3製品から麻薬成分が、2製品から指定薬物が、1製品からエフェドリン及びメチルエフェドリンが検出された(表1、図6-1及び6-2)。麻薬成分はいずれもピペラジン系であり、製品2及び3からは、平成15年10月に麻薬に指定された1-benzylpiperazine (BZP)及び1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine(TFMPP)の2化合物が、製品2からは、BZP及び指定薬物1-(4-Methoxyphenyl) piperazine (4MPP)が検出された。また、製品1からは指定薬物2-methylamino-1-(3,4- methylene dioxyphenyl) butane-1-one (bk-MBDB)が検出された。一方、製品5からは、エフェドリン及びメチルエフェ

ドリンが検出されたが、含量は覚せい剤原料となる10%には達していなかった。製品5の記載事項には、いくつかの植物名が記載されていたが、そのひとつ *Sida cordifolia* L. (アオイ科) はエフェドリン等アルカロイドを含有することが知られている⁷⁾。エフェドリン含有植物については、日本ではマオウ (*Ephedra sinica* Stapf. 等、マオウ科) が食薬区分において専ら医薬品として使用される成分本質と判断されている。しかし、*S. cordifolia* に関しては規制がなく、本植物含有サプリメントがダイエット効果を期待して海外から流入している。また、違法ドラッグ製品においても、中枢興奮作用を期待して、*S. cordifolia* 含有を標榜する製品が認められている。米国では、過去にエフェドリン含有サプリメントによる健康被害が生じ、現在は販売が禁止されていることを考慮すると、*S. cordifolia* 含有製品についても、今後エフェドリン類の含有調査を行い、その危険性について検討する必要があると思われる。また、エフェドリンを検出するだけでは、合成化合物として添加されているのか、*E. sinica* を含有しているのか、*S. cordifolia* を含有しているのか判断できないので、遺伝子分析による基原種調査を行う必要もあると思われる。

なお、麻薬が検出された製品については、厚生労働省医薬食品局監視指導麻薬対策課及び関東信越麻薬取締部に分析データと共に詳細を報告した。

D. 結論

平成21年1月16日より指定薬物として新規に規制された6化合物について、呈色反応、TLC、LC-MS及びGC-MSの分析データを示し、すでに指定薬物に指定されている他化合物との識別法を検討した。また、インターネット上の記載や文献報告から日本においても流通の恐れのある違法ドラッグ成分、もしくは買い上げ調

査等において実際に流通が認められた違法ドラッグ成分等、注目すべき5化合物（フェネチルアミン系、及びピペラジン系）について、GC-MS分析データを示した。さらに、研究班の調査研究の一環として定期的に行っている違法ドラッグ製品買い上げ調査において、製品の中から、指定薬物及び麻薬成分が検出された事例について検討を加えた。

指定薬物制度の導入により、インターネット等における違法ドラッグ販売数は表面上激減し、少なくとも従来までのように容易に入手するのは困難な状況となった。一方、近年、bromo-dragonfly や 3C-B-FLY のように、医薬品開発途上でメディスナルケミストリーによって大量に誕生した、特定の受容体に対し極めて高い活性を有する化合物が、違法ドラッグ市場に登場している。これら化合物の中には、カンナビノイド受容体 (CB₁) に強い活性を示す合成カンナビノイドアナログや内因性カンナビノイドのように、既存の違法ドラッグと構造が全く異なるものもあり⁸⁾、検出が困難となっているものもある。また、Phthalimidopropiophenone のように、体内で麻薬成分となるプロドラッグ的な化合物の存在も示唆されている。今後、このような化合物についても監視を強化していく必要があると思われる。

E. 参考文献

- 1) E. C. Reed et al., *Microgram Journal*, Volume 5, No. 1-4 (2007).
- 2) M. F. Andreasen et al., *Forensic Sci. Int.*, 183, 91-96 (2009).
- 3) M. A. Parker et al., *J. Med. Chem.*, 41, 5148-5149 (1998).
- 4) 沼田竜市ほか, 日本薬学会第 128 年会, 横浜, 2008 年 3 月.
- 5) *J. Chromatogr.*, 563, 73-81 (1991).
- 6) S. Lidder et al., *J Med Toxicol.* 4(3), 167-169 (2008).
- 7) E. Marchei et al., *J Pharm Biomed Anal.*, 41(5), 1633-1641 (2006).
- 8) 厚生労働科学研究費補助金, 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「違法ドラッグの依存性等に基づいた乱用防止対策に関する研究」平成 20 年度分担研究報告 (花尻瑠理, 内山奈穂子).

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表1 買い上げ製品及び検出薬物一覧

(記載事項は製品記載表記のまま記載)

製品	形状	内容量	記載事項	主な検出薬物
1	錠剤 白色	2錠	肥料用、含有物:ketones 他	bk-MBDB(指定薬物)
2	錠剤 桃色	2錠	1錠あたり200mg MeO含有	BZP(麻薬), 4MPP(指定薬物)
3	楕円錠剤 桃色	4錠	Ingredients: Calcium Pntothenate, Pyridoxine,Kola nut Ext, L-carnitine, Guarana ext(400mg), amino acid blend,	BZP(麻薬), TFMPP(麻薬)
4	楕円錠剤 薄茶色	4錠	Thiamin 肥料用	BZP(麻薬), TFMPP(麻薬)
5	カプセル	4カプセル 800mg	Ingredients: Sida cordifolia, L-Arginine, Serenoa rapens,	ephedrine及びmethylephedrine

表2 新規指定薬物の呈色反応

化合物	呈色試薬				
	エールリッヒ	マルキス	シモン	マンデリン	リーベルマン
5-MeO-EIPT***	茶緑色	茶	-	緑茶色	濃茶色
5-MeO-MIPT*	灰緑色	濃茶	-	緑茶色	濃茶色
5-MeO-DMT*	灰緑色	濃茶	-	濃い緑茶色	濃茶色
MIPT*	赤紫色	緑茶	-	緑茶色	茶色
N-Me-FMP***	-	-	濃青色	淡黄緑色	橙色
FMP*	-	-	-	淡青色	橙色
MDPV***	-	黄色	-	茶	緑茶色
bk-MDBD**	-	黄色	濃青色	茶	緑茶色
bk-MDEA**	-	黄色	濃青色	茶	緑茶色
Ethcathinone***	(淡緑色)	-	淡灰青色	-	淡黄色
ALEPH-2***	-	淡橙色	-	紫色	紫色
2C-T-2****	-	淡橙色	-	紫色	紫色
2C-T-4****	-	淡橙色	-	紫色	紫色
DOC***	-	黄緑色	-	濃黄緑色	濃緑茶色
2C-C*	-	濃黄緑色	-	淡黄緑色	淡黄緑色
2C-I*	-	濃緑色	-	淡茶色	茶色

*:H19.4指定薬物, **:H20.1指定薬物, ***:H21.1指定薬物, ****:H20.1麻薬指定

表3 新規指定薬物の呈色反応(マルキス及び試薬とフェネチルアミン系化合物の反応)

置換基	化合物	色
	2C-B	濃青緑色
	2C-I****	濃緑色
	DOC***	濃黄緑色
	DOB	濃青緑色
	DOI**	濃緑色
4-アルキルスルファニル基	2C-T-2****	淡橙色
	2C-T-4****	淡橙色
	2C-T-7	淡橙色
	ALEPH-2***	淡橙色
4-アルキル基	2C-E*	淡茶色
	DMA	緑茶色
	DOM	淡黄色
	DOET	淡茶色
β-メチレンジオキシ	BDB*	濃紫青色
	HMDMA****	濃紫青色
	MMDA-2*	緑茶色
β-カルボニル基	bk-MBDB**	黄色
	bk-MDEA**	黄色
	Methylone	黄色
	MDPV***	黄色

*:H19.4指定薬物, **:H20.1指定薬物, ***:H21.1指定薬物, ____:麻薬, ****:H20.1麻薬指定

* HMDMA: N-Methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-2-amine

表4 新規指定薬物 TLC 分析結果

化合物	①ヘキサン：アセトン：トリエチルアミン (10:10:1)		②メタノール：25%アンモニア水 (100:1.5)	
	RF値	呈色*	RF値	呈色*
5-MeO-EIPT	0.55	白抜き (赤茶色)	0.43	茶色
N-Me-FMP	0.13	白抜き (赤茶色)	0.28	淡紫色
MDPV	0.71	白抜き (黄色)	0.72	茶色
Ethcathinone	0.51	淡茶色	0.66	淡紫色
ALEPH-2	0.31	赤紫色	0.32	茶色
DOC	0.32	赤紫色	0.31	薄茶色
5-MeO-DMT	0.17	紫色	0.37	紫色

*発色試薬：ヨウ化白金酸カリウム試薬

薄層板：HPTLC plates Silica gel 60F₂₅₄ (20 x 10 cm, 層厚 0.2 mm) Merck社製

表5 新規指定薬物 LC-MS 測定結果

化合物	[M+H] ⁺	保持時間	相対保持時間
		(min)	(5-MeO-DMT=1)
Ethcathinone	178	6.0	0.61
N-Me-4FMP	168	10.2	1.05
5-MeO-EIPT	261	25.1	2.59
MDPV	276	28.5	2.94
DOC	230	32.3	3.33
ALEPH-2	256	46.4	4.78
5-MeO-DMT	219	9.7	1

表6 新規指定薬物 GC-MS 測定結果

化合物	保持時間	相対保持時間
	(min)	(5-MeO-DMT=1)
N-Me-4FMP	9.13	0.325
Ethcathinone	13.96	0.497
DOC	21.79	0.775
ALEPH-2	26.36	0.938
MDPV	33.18	1.180
5-MeO-EIPT	36.77	1.308
5-MeO-DMT	28.11	1

表 7 指定薬物の UPLC-PDA-MS による一斉分析

化合物	[M+H] ⁺ (m/z)	保持時間 (min)	相対保持時間 5-MeO-DMT=1	化合物	[M+H] ⁺ (m/z)	保持時間 (min)	相対保持時間 5-MeO-DMT=1
MDBP**	221	3.9	0.31	5-MeO-MIPT*	247	19.3	1.52
MBZP*	191	5.3	0.42	2C-C*	216	22.2	1.75
2-Aminoindan**	134	6.1	0.48	5-MeO-EIPT***	261	22.6	1.79
Ethcathinone***	178	8.6	0.68	TMA-6*	226	24.1	1.90
4MPP*	193	8.7	0.69	MDPV***	276	24.4	1.93
4FMP*	154	10.6	0.84	DOC***	230	26.0	2.05
bk-MDEA**	222	10.5	0.83	DIPT*	245	27.3	2.16
N-Me-4FMP***	168	12.4	0.98	5-MeO-DALT*	271	27.6	2.18
5-MeO-DMT*	219	12.7	1	4-Aco-DIPT*	303	28.7	2.27
PMMA*	180	12.8	1.01	2C-I****	308	29.3	2.31
bk-MBDB**	222	13.0	1.03	2C-T-2*****	242	29.4	2.32
5-MeO-AMT*	205	14.3	1.13	2C-E*	210	30.7	2.42
MMDA-2*	210	15.7	1.24	5-MeO-DPT*	275	31.9	2.52
BDB*	194	15.9	1.26	DPT*	245	32.4	2.56
HMDMA*	208	18.5	1.46	DOI**	322	32.7	2.58
4-OH-DIPT*	261	18.5	1.46	ALEPH-2***	256	32.8	2.59
MIPT*	217	19.0	1.50	2C-T-4*****	256	34.0	2.69
5-MeO-DET*	247	19.1	1.51	Salvinorin A*	373, 433	42.0	3.31

青字: H19.4指定薬物, 緑字: H20.1指定薬物, 赤字: H21.1指定薬物, *H20.1麻薬指定

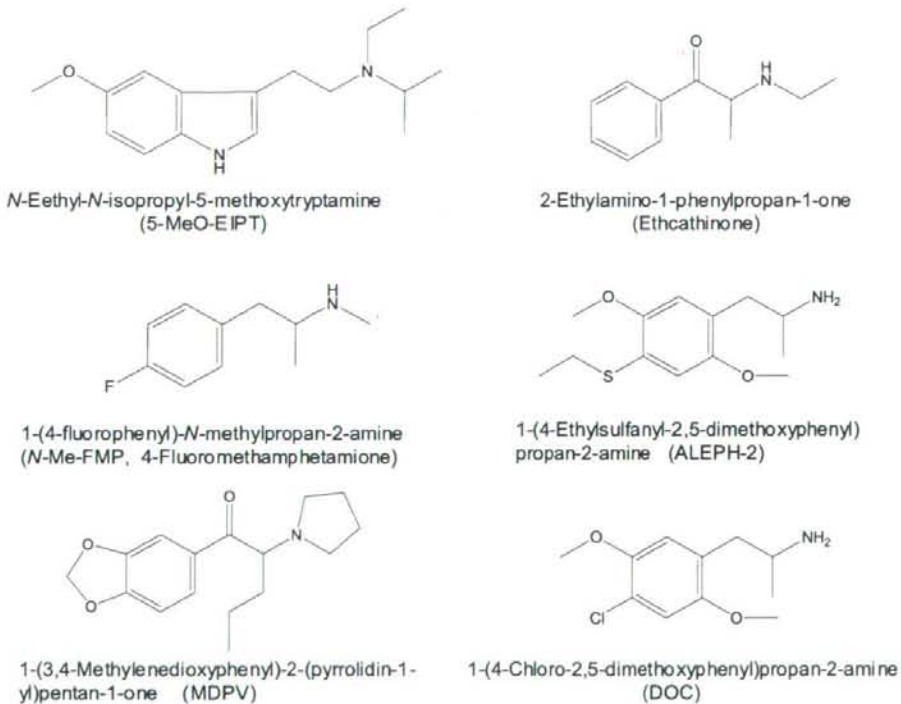


図 1 新規指定薬物の構造

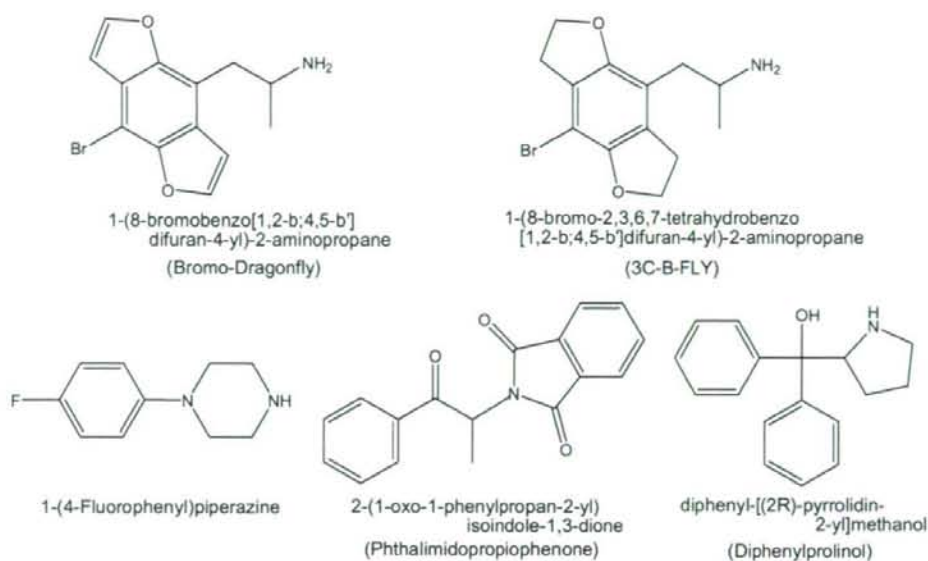


図2 主な新規流通違法ドラッグ成分の構造

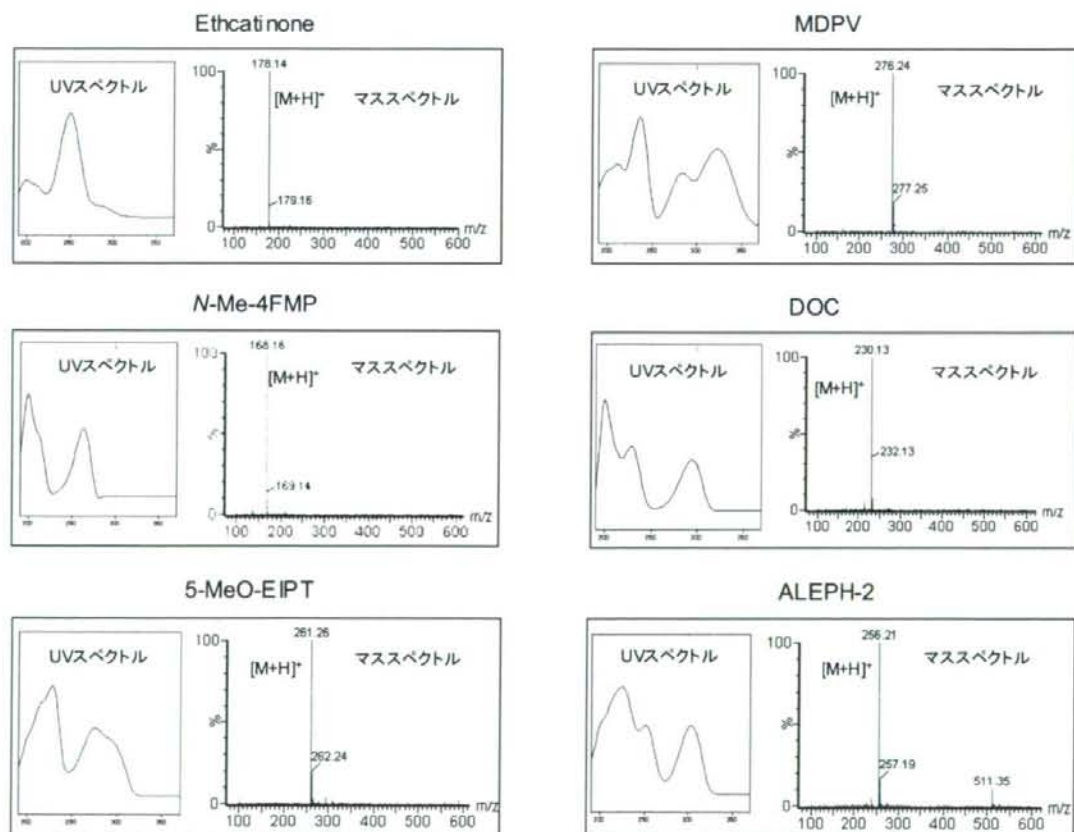


図3 新規指定薬物 LC-PDA-MS 測定における UV 及びマススペクトル

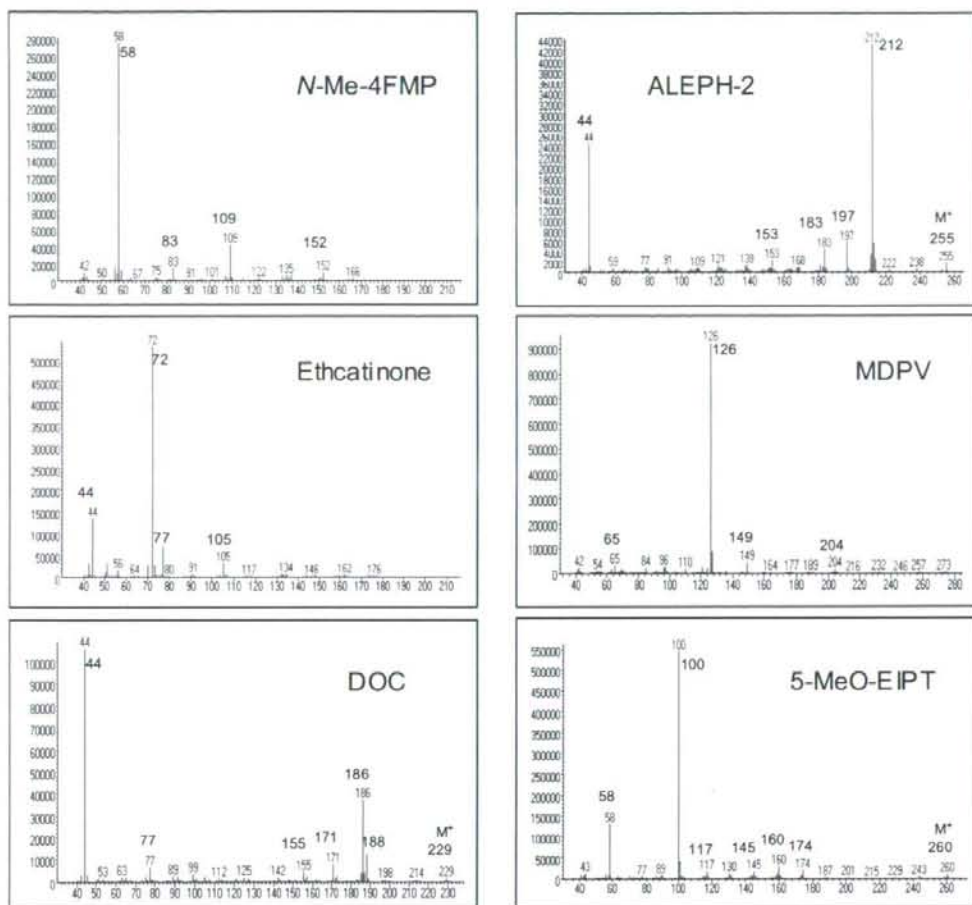


図4 新規指定薬物のGC-MS測定におけるマススペクトル