

2,1,3-benzoxadiazole (DBD-F) and 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)benzoyl chloride (DIB-Cl) [31,32]. The aim of this study is to develop a rapid and simultaneous determination method for 11 hallucinogenic phenethylamines after the fluorescence labeling with DBD-F by ultra-fast liquid chromatography (UFLC). Several columns packed with small resins (1.7–2.3  $\mu\text{m}$ ) were tested for the rapid and high resolution of the derivatives by UFLC with fluorescence (FL) detection. Furthermore, some applications to phenethylamine products on the Japanese market are also described in this paper.

## 2. Experimental

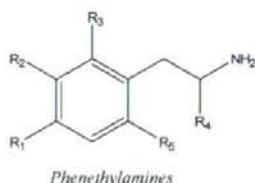
### 2.1. Materials and reagents

Eleven designated phenethylamine hydrochlorides, i.e., 4-iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-I), 4-chloro-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-C), 4-ethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-E), 4-ethylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-2), 4-isopropylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-4), 2,4,6-trimethoxyamphetamine (TMA-6), 4-fluoroamphetamine (4FMP), 4-methoxymethamphetamine (PMMA), *N*-methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl) butan-3-amine (HMDMA), 1-methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-2-amine (BDB) were obtained from the National Institutes of Health Sciences (NIHS, Tokyo, Japan) (Fig. 1). 4-(*N,N*-Dimethylaminosulfonyl)-7-fluoro-2,1,3-

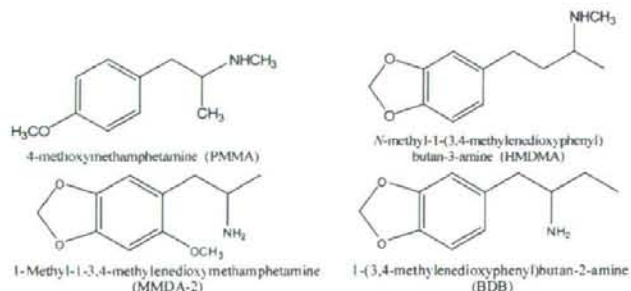
benzoxadiazole (DBD-F), 4-fluoro-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole (NBD-F), and dansylchloride (DNS-Cl) were purchased from Tokyo Kasei Co. (Tokyo, Japan), 1-Pyrenesulfonyl chloride (PSC, Molecular Probes), trifluoroacetic acid (TFA), sodium tetraborate ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ , Borax), methanol (MeOH), and acetonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) were of special reagent grade (Wako Pure Chemicals, Osaka, Japan). Three products, labeled BDB, JETS, and Honey Flash 2, which were sold as illegal drugs on the Japanese market, were used for the determination of the phenethylamine(s). All other chemicals were of analytical-reagent grade and were used without further purification. De-ionized and distilled water ( $\text{H}_2\text{O}$ ) was used throughout the study (Aquarius pwu-200 automatic water distillation apparatus; Advantec, Tokyo, Japan).

### 2.2. UFLC-FL

A Shimadzu (Kyoto, Japan) UFLC system consisting of two LC-20AD pumps, an auto-injector (SIL-20AC HT) and a degasser (DGU-20A<sub>3</sub>) was used. The analytical columns, chosen for the optimization of the reversed-phase chromatography, were a Shim-pack XR-ODS (100 mm  $\times$  2.0 mm, i.d., 2.2  $\mu\text{m}$ ), a TSK-GEL ODS-140HTP (100 mm  $\times$  2.1 mm, i.d., 2.3  $\mu\text{m}$ ) and an ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> (100 mm  $\times$  2.1 mm, i.d., 1.7  $\mu\text{m}$ ). The columns were maintained at 40 °C by a CTO-10A column oven (Shimadzu). The effluent was monitored by an RF-10A<sub>XL</sub> fluorescence detector equipped with a



Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
4-Iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine(2C-I)	I	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
4-Chloro-2,5-dimethoxyphenethylamine(2C-C)	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
4-Ethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine(2C-E)	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
4-Ethylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine(2C-T-2)	SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
4-Isopropylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine(2C-T-4)	SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>
2,4,6-Trimethoxyamphetamine(TMA-6)	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
4-Fluoroamphetamine(4FMP)	F	H	H	CH <sub>3</sub>	H



2  $\mu\text{L}$  flow cell (Shimadzu). The wavelengths of the fluorescence (FL) detector were set at 450 nm (excitation) and 550 nm (emission). The flow-rate of the mobile-phase was 0.2 mL/min. The peak areas obtained from the FL detector were calculated using LC Solution chromatography software (Shimadzu).

### 2.3. Optimization of FL labeling of phenethylamines with DBD-F

To 100  $\mu\text{L}$  of each phenethylamine in water (100  $\mu\text{M}$ ), 30  $\mu\text{L}$  of DBD-F in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mM) and 170  $\mu\text{L}$  of 100 mM Borax (pH 9.3) were added and vigorously mixed. Each solution was heated at 60  $^\circ\text{C}$  for 240 min. At a fixed time interval (30 min), the reaction solution was cooled on ice-water and then an aliquot (10  $\mu\text{L}$ ) was injected into the UFLC-FL system. The peak areas were plotted versus the sampling times. The excitation and emission spectra of each derivative were also determined by the FL detector.

### 2.4. Recommended procedure for the determination of phenethylamines

One hundred microliters of 2.5 mM DBD-F in  $\text{CH}_3\text{CN}$  and 170  $\mu\text{L}$  of 100 mM Borax (pH 9.3) were added to 30  $\mu\text{L}$  of the sample solution containing the phenethylamine(s). The mixed solution was heated at 60  $^\circ\text{C}$  for 2 h. The reaction solution was cooled on ice-water and then an aliquot (10  $\mu\text{L}$ ) was injected into the UFLC-FL system. The mobile-phases, (A) and (B), were 0.1% TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (95/5) and 0.1% TFA in  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$  (30/70), respectively. The derivatives were separated by an ACQUITY UPLC BEH  $\text{C}_{18}$  column (100 mm  $\times$  2.1 mm, i.d., 1.7  $\mu\text{m}$ ) by the isocratic elution of (A):(B) (44:56).

### 2.5. Validation of the method

#### 2.5.1. Calibration curves

A series of working solutions of the phenethylamines (4.0 nM–5.0  $\mu\text{M}$ ) were prepared with 0.1 M borax (pH 9.3). Each solution (30  $\mu\text{L}$ ) at 5 different concentrations ( $n=3$ ) was reacted at 60  $^\circ\text{C}$  for 2 h with 100  $\mu\text{L}$  of 2.5 mM DBD-F in  $\text{CH}_3\text{CN}$  and 170  $\mu\text{L}$  of 0.1 M borax (pH 9.3). A 10- $\mu\text{L}$  portion of each reaction mixture was subjected to UFLC and detected by fluorimetry, as described in

Section 2.4. The peak areas of the FL derivatives were plotted versus the concentration of the phenethylamines. The injected concentration range was 0.04–50 pmol. The CV (%) was calculated for each concentration ( $n=3$ ).

#### 2.5.2. Accuracy and precision by intra-day and inter-day assays

The accuracy (%) and precision (CV) by intra-day and inter-day assays were evaluated by the proposed method. They were evaluated using three different concentrations in the range of 0.1–50 nmol/mL for 11 phenethylamines. The determinations were repeated five times within a day and between days. Each 30  $\mu\text{L}$  solution was reacted with DBD-F and then subjected to UPLC-FL, as described in Section 2.4. The accuracy (%) at each concentration was calculated from the calibration curves obtained from Section 2.4. The precision (CV%) for each concentration was also calculated from the SD values for 5 replicated determinations.

#### 2.5.3. Limit of detection

The limit of detection (LOD) was defined as the calculated concentration at a signal-to-noise ratio of 3 ( $S/N=3$ ). The standard solutions of 11 phenethylamines were diluted to a series of concentrations (1.0 nM–2.5  $\mu\text{M}$ ). Each 30  $\mu\text{L}$  solution was reacted with DBD-F and then subjected to UPLC-FL, as described in Section 2.4. The limits of detection of each phenethylamine were calculated from a comparison of the noise level and the peak height on the suitable chromatogram which had detected the target phenethylamine.

### 2.6. Determination of phenethylamine in real samples

The products, labeled as BDB, JETS, and Honey Flash 2, which were sold as illegal drugs on the Japanese market, were used for the determination of the phenethylamine(s). The BDB sample (1 mg) was dissolved in 1 mL of 50% methanol solution, and then centrifuged at 2000 rpm for 10 min. After the centrifugation, the separated supernatant was filtered through a 0.45  $\mu\text{m}$  membrane. Thirty microliters of the filtrate was reacted with DBD-F using the recommended procedure. Similarly, 1 mg of JETS was treated as described above. Since Honey Flash 2 was a clear liq-

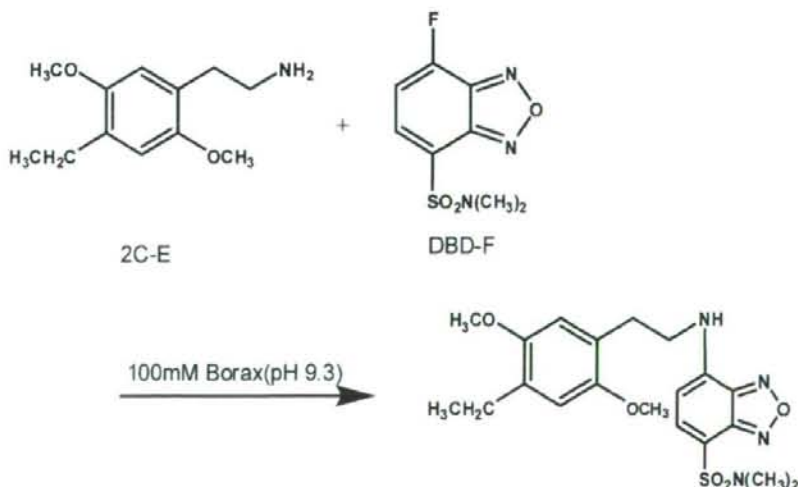


Fig. 2. Fluorescence labeling reaction of 2C-E with DBD-F.



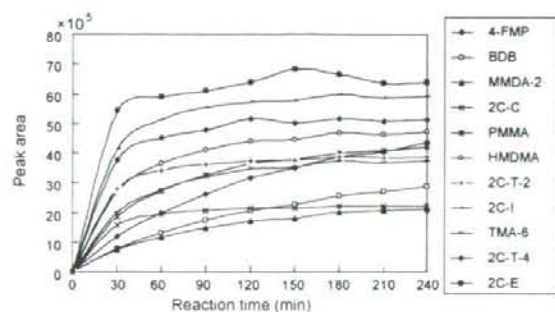


Fig. 3. Time courses of the reaction of phenethylamines with DBD-F at 60 °C.

uid sample, the solution was first diluted 10 times with water. The 30  $\mu$ L aliquot was also labeled with DBD-F, separated by UFLC and detected by fluorimetry, according to Section 2.4. The phenethylamine in the sample was qualitatively and quantitatively determined from the retention time and peak area on the chromatogram.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Optimization of fluorescence labeling reaction

Several fluorescence labeling reagents, i.e., DNS-Cl, PSC, NBD-F and DBD-F, which react with both primary and secondary amines, were first used for labeling the 11 phenethylamines. Although these reagents were essentially usable for the labeling, only DBD-F efficiently labeled all the tested phenethylamines. Therefore, DBD-F was selected for the labeling of the phenethylamines in the present study. The reaction scheme of DBD-F with 2C-E as a representative phenethylamine is shown in Fig. 2. The FL labeling effectively proceeds in basic medium due to the electrophilic substitution reaction of DBD-F for the amino group [33,34]. Higher temperatures are also important for the reaction to occur. Therefore, the reaction solution was heated at 60 °C in 0.1 M borax (pH 9.3). Fig. 3 shows the time courses of the labeling reaction of the 11 phenethylamines with DBD-F. Although the maximal peak areas were different for each phenethylamine, the reactions were almost totally completed within 2 h. Hence, the reaction condition of 60 °C for 2 h in 0.1 M borax (pH 9.3) was selected for the FL labeling of the tested phenethylamines. Table 1 shows the maximum excitation and emission wavelengths of the resulting derivatives. The excitation and emission wavelengths of the resulting derivatives. The excitation wavelengths in PMMA and HMDMA were slightly different from the other derivatives. However, the derivatives seem to possess the DBD moiety, judging from both the excitation and emission wavelengths. Thus, the excitation and

Table 1  
Maximum excitation and emission wavelengths of DBD-phenethylamines

Phenethylamines	Ex (nm)	Em (nm)
2C-E	423	528
2C-T-2	428	543
2C-T-4	427	545
2C-C	427	551
2C-I	434	552
4-FMP	435	555
MMDA-2	430	536
BDB	436	559
TMA-6	446	552
PMMA	466	561
HMDMA	470	562

emission wavelengths of the detector were set at 450 and 550 nm, respectively.

#### 3.2. Optimization of separation and detection conditions

The simultaneous separation of the fluorescent derivatives was first tested using three different semi-micro columns which were packed with small porous resins (1.7, 2.2 and 2.3  $\mu$ m). Fig. 4 shows the chromatograms of the 11 phenethylamine derivatives by UFLC separation and FL detection using an isocratic elution condition. As shown in Fig. 4A, all the derivatives were strongly retained on the 2.2  $\mu$ m Shim-pack column and thus the carbon contents seem to be higher than the other two columns. Furthermore, the separation of the 2C-C and PMMA derivatives was not performed under this elution condition. On the other hand, the retention of the derivatives in the 2.3  $\mu$ m TSK-Gel column was weak and the mutual separation of HMDMA and 2C-T-2 was difficult. In contrast, the 11 phenethylamine derivatives were successfully separated with a short run time (16 min) by the isocratic elution of H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN/MeOH (1/1) (40:60) containing 0.1% TFA using an ACQUITY BEH C<sub>18</sub> (100 mm  $\times$  2.1 mm, i.d., 1.7  $\mu$ m). Although the simultaneous separation of the phenethylamine derivatives seems to be possible by these three columns with a slight modification of the elution conditions, the BEH C<sub>18</sub> column was used for further investigations. As shown in Fig. 4E, the phenethylamine derivatives were eluted very fast with H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN containing 0.1% TFA as the mobile-phase. However, the total separation was impossible without the addition of MeOH. Therefore, the existence of MeOH in the mobile-phase was important for the simultaneous separation. The slight difference in the mobile-phase increased the run time from 16 to 26 min (Fig. 4D). Although the simultaneous separation of the 11 derivatives was possible under the elution conditions shown in Fig. 4C, the conditions in Fig. 4D, i.e., H<sub>2</sub>O/MeOH (95/5)-CH<sub>3</sub>CN/MeOH (30/70) (44:56) containing 0.1% TFA, were adopted for the real sample analyses to minimize the chance of misreading the phenethylamines.

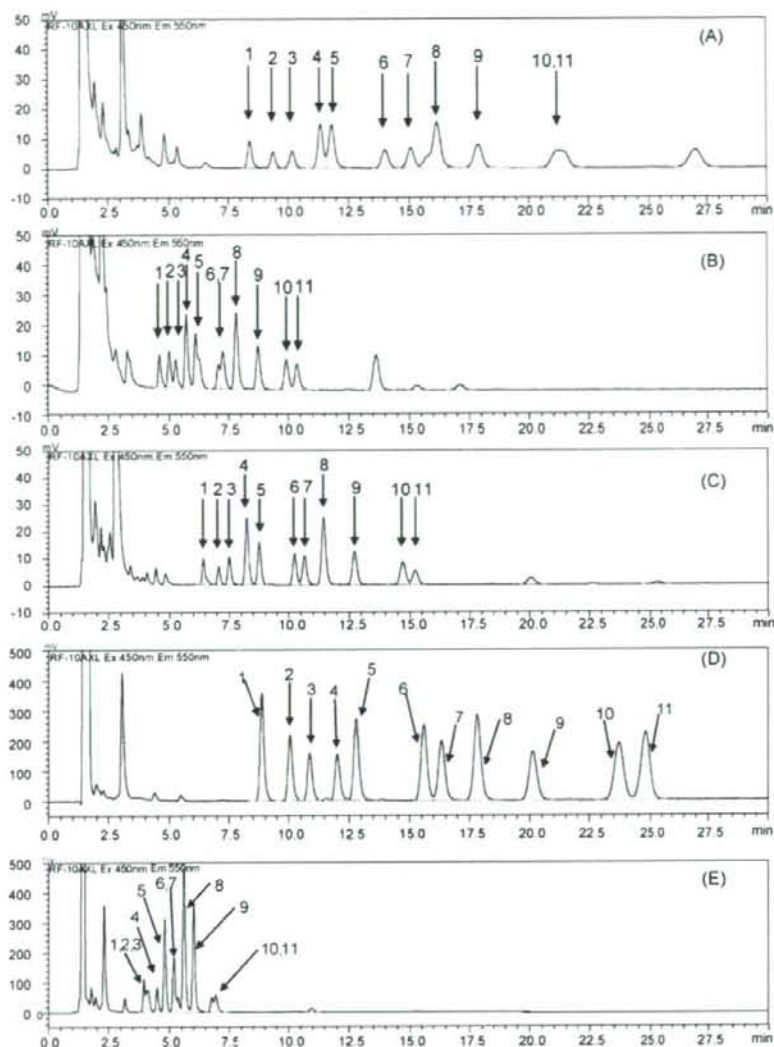
#### 3.3. Method validation

Table 2 shows the results of the calibration curves and the detection limits for the 11 phenethylamines by the proposed procedure. Although the concentration ranges of the calibration curves were varied for each phenethylamine, a good linearity was obtained for all the compounds. A wide variation in the detection limits from 10 fmol to 2.5 pmol was also observed. Although the exact reason for the variance is not obvious, judging from the time courses of the labeling reaction (Fig. 2), the difference seems to be due to the fluorescent quantum yields of each derivative.

The results of the accuracy (%) and precision (CV%) for three different concentrations by the intra-day and inter-day assays are shown in Table 3. Although the CV (%) for the intra-day and inter-day were different for each phenethylamine, the values were less than 10%. Good accuracy (%) was obtained from the three different concentrations for all the phenethylamines. These results suggested that the proposed method is applicable for the qualitative and quantitative determination of any unknown phenethylamine(s) in real samples.

#### 3.4. Application to phenethylamine products on Japanese market

The proposed method was applied to the determination of the phenethylamine products obtained from an adult shop and via the Internet. As show in Fig. 5, the characteristics of the products varied, i.e., pale yellow powder, colorless liquid, and dried mushroom



**Fig. 4.** Typical chromatograms of phenethylamines labeled with DBD-F by UFLC-FL. Peaks: 1, 4-FMP; 2, BDB; 3, MMDA-2; 4, 2C-C; 5, PMMA; 6, HMDMA; 7, 2C-T-2; 8, 2C-1; 9, TMA-6; 10, 2C-T-4; 11, 2C-E. Columns: A, Shim-pack XR-ODS (100 mm × 2.0 mm, i.d., 2.2 μm); B, TSK-GEL ODS-140HTP (100 mm × 2.1 mm, i.d., 2.3 μm); C, D and E, ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> (100 mm × 2.1 mm, i.d., 1.7 μm). Isocratic elution: A, B, and C, 0.1% TFA in H<sub>2</sub>O and 0.1% TFA in CH<sub>3</sub>CN/MeOH (1/1) (40:60); D, 0.1% TFA in H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>OH (95/5) and 0.1% TFA in CH<sub>3</sub>CN/MeOH (30/70) (44:56); E, 0.1% TFA in H<sub>2</sub>O and 0.1% TFA in CH<sub>3</sub>CN (40:60). The other UFLC-FL conditions are described in Section 2.

**Table 2**  
Detection limits and calibration curves for DBD-phenethylamines by the proposed method

Phenethylamines	Detection limit (pmol) (S/N = 3)	Calibration range (pmol)	Linear equation	Linearity (R <sup>2</sup> )	CV% (n = 3)
4-FMP	0.04	0.13–2.5	y = 95005x + 3603	0.9999	0.50–2.7
BDB	0.11	0.32–2.5	y = 43026x – 1354	0.9995	0.68–3.0
MMDA-2	2.5	5.0–50	y = 2748x – 3676	0.9997	2.2–5.3
2C-C	0.05	0.16–2.0	y = 195780x – 11588	0.9985	1.0–5.0
PMMA	0.01	0.04–2.0	y = 512632x – 1798	0.9998	1.5–3.3
HMDMA	0.03	0.08–2.0	y = 327325x + 186	0.9996	0.45–3.8
2C-T-2	0.83	2.5–25	y = 12127x – 4961	0.9986	1.4–3.3
2C-1	0.10	0.3–25	y = 114642x – 24310	0.9998	0.63–5.4
TMA-6	0.28	0.55–25	y = 60369x + 811	0.9999	0.56–4.1
2C-T-4	1.0	2.0–25	y = 17499x + 4097	0.9994	1.3–3.0
2C-E	1.0	2.0–25	y = 17450x – 3909	0.9988	1.4–7.8

**Table 3**  
Accuracy and precision of the proposed method by intra-day and inter-day assays

Phenethylamines	Amount (nmol/mL)	Intra-day assay			Inter-day assay		
		Mean $\pm$ SD	CV% (n=5)	Accuracy (%)	Mean $\pm$ SD	CV% (n=5)	Accuracy (%)
4-FMP	0.5	0.51 $\pm$ 0.01	1.72	102.0	0.54 $\pm$ 0.01	1.87	108.0
	1.5	1.54 $\pm$ 0.02	1.28	102.7	1.57 $\pm$ 0.03	1.91	104.7
	2.5	2.55 $\pm$ 0.04	1.62	102.0	2.73 $\pm$ 0.07	2.66	109.2
BDB	0.5	0.51 $\pm$ 0.03	6.41	102.0	0.54 $\pm$ 0.04	7.96	108.0
	1.5	1.48 $\pm$ 0.02	1.61	98.67	1.56 $\pm$ 0.03	2.15	104.0
	2.5	2.64 $\pm$ 0.05	1.98	105.6	2.72 $\pm$ 0.08	2.96	108.8
MMDA-2	10	10.52 $\pm$ 0.28	2.67	105.2	10.79 $\pm$ 0.36	3.39	107.9
	20	19.84 $\pm$ 1.03	5.19	99.20	20.80 $\pm$ 1.12	5.42	104.0
	50	51.49 $\pm$ 1.58	3.08	102.9	53.26 $\pm$ 2.55	4.79	106.5
2C-C	0.2	0.19 $\pm$ 0.01	5.28	95.00	0.21 $\pm$ 0.02	9.67	105.0
	1.0	1.00 $\pm$ 0.05	5.00	100.0	1.01 $\pm$ 0.07	6.64	101.0
	2.0	2.03 $\pm$ 0.03	1.56	101.5	2.11 $\pm$ 0.08	3.79	105.5
PMMA	0.1	0.098 $\pm$ 0.01	8.34	98.00	0.103 $\pm$ 0.01	9.70	103.0
	1.0	1.01 $\pm$ 0.02	1.98	101.0	1.04 $\pm$ 0.03	2.86	104.0
	2.0	1.99 $\pm$ 0.01	0.56	99.50	2.14 $\pm$ 0.07	3.29	107.0
HMDMA	0.2	0.197 $\pm$ 0.01	5.08	98.50	0.21 $\pm$ 0.02	8.71	105.0
	1.0	1.04 $\pm$ 0.03	3.19	104.0	1.07 $\pm$ 0.07	6.57	107.0
	2.0	2.03 $\pm$ 0.02	1.08	101.5	2.12 $\pm$ 0.10	4.36	106.0
2C-T-2	5.0	4.81 $\pm$ 0.18	3.68	96.20	5.02 $\pm$ 0.28	5.53	100.4
	15	14.85 $\pm$ 0.42	2.85	99.00	15.40 $\pm$ 0.65	4.25	102.7
	25	26.03 $\pm$ 0.47	1.76	104.1	27.05 $\pm$ 1.30	4.81	108.2
2C-I	1.0	1.03 $\pm$ 0.06	5.83	103.0	1.07 $\pm$ 0.08	7.56	107.0
	10	9.88 $\pm$ 0.24	2.44	98.80	10.37 $\pm$ 0.43	4.16	103.7
	25	25.08 $\pm$ 0.13	0.49	100.3	26.06 $\pm$ 1.64	6.29	104.2
TMA-6	1.0	1.03 $\pm$ 0.03	2.94	103.0	1.09 $\pm$ 0.06	5.63	109.0
	10	10.19 $\pm$ 0.18	1.79	101.9	10.66 $\pm$ 0.54	5.07	106.6
	25	24.89 $\pm$ 0.16	0.64	99.56	25.83 $\pm$ 1.26	4.82	103.3
2C-T-4	5.0	4.81 $\pm$ 0.26	5.44	96.20	4.93 $\pm$ 0.37	7.51	98.60
	15	14.25 $\pm$ 0.24	1.63	95.00	14.03 $\pm$ 0.49	3.46	93.53
	25	24.79 $\pm$ 0.42	1.69	99.16	26.12 $\pm$ 1.47	5.64	104.5
2C-E	5.0	5.16 $\pm$ 0.09	1.74	103.2	5.32 $\pm$ 0.20	3.81	106.4
	15	14.91 $\pm$ 0.43	2.97	99.40	15.57 $\pm$ 1.07	6.89	103.8
	25	25.27 $\pm$ 0.31	1.21	101.1	27.21 $\pm$ 2.05	7.52	108.8

SD: standard deviation; CV: coefficient of variation.

like. The typical chromatograms obtained from these three products are shown in Fig. 6. As a result of the UFLC–FL method described herein, BDB, MMDA-2 and 2C-I were identified from the pale yellow powders (labeled BDB), colorless liquid (labeled Honey Flash 2) and the mushroom-like substances (labeled JETS), respectively. Furthermore, the concentrations of each phenethylamine were 0.24 mg/mg (BDB), 0.016 mg/mg (2C-I) and 0.98 mg/mL (MMDA-2). Since the matrix of each product is unknown, the recovery test using blank samples could not be performed. When the standard

phenethylamines were spiked to the products, the corresponding phenethylamines were quantitatively recovered by the proposed method. Therefore, the present results seem to be suitable for each sample. Because the phenethylamines in real samples are easily extracted with MeOH or a H<sub>2</sub>O–MeOH mixture and labeled with DBD-F in alkaline medium, the proposed procedure seems to be applicable to various products. Furthermore, the highly sensitive determination in biological specimens, such as blood and urine, may be possible by this method.



**Fig. 5.** Features of tested phenethylamine products.



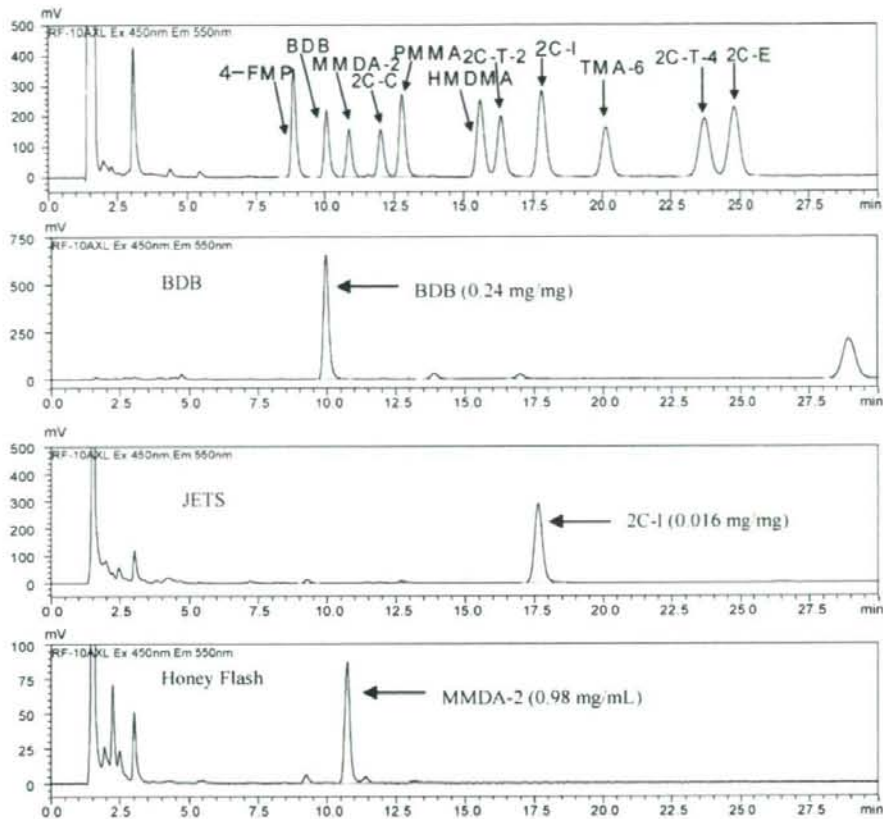


Fig. 6. Chromatograms obtained from phenethylamine products by UFLC–FL. The UFLC–FL conditions are described in Section 2.4.

#### 4. Conclusion

In this investigation, we developed a sensitive and selective simultaneous determination method for 11 hallucinogenic phenethylamines, which are contained in 32 drugs listed as psychotropic substances controlled as “designated substances” by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan as of April 2007. The proposed method is based upon the fluorescence labeling of primary and secondary amines in the phenethylamine structure with DBD-F. The resulting fluorophores were perfectly separated by a small resin (1.7  $\mu\text{m}$ ) column in a short run time and sensitively detected. The method was applied to determine the phenethylamine-containing products sold on the Japan market. Because the detection limits of the 11 phenethylamines on the chromatogram were 10 fmol–2.5 pmol, the method seems to be applicable not only for the products, but also for biological specimens, such as plasma and urine. We believe that the present method provides a useful means for the qualitative and quantitative analyses of various phenethylamines in biological specimens. Further study is currently in progress in our laboratory.

#### Acknowledgments

The present research was supported in part by a Health Sciences Research Grant from the Ministry of Health Labor and Welfare in

Japan, and Global COE program from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

#### References

- [1] D.E. Nicholas, *J. Pharm. Sci.* 70 (1981) 839.
- [2] R.A. Glennon, J.A. Rosecrans, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 6 (1982) 489.
- [3] D.J. McKenna, G.H.N. Towers, *J. Psychoactive Drugs* 16 (1984) 347.
- [4] D.G. Spoecker, A.H. Hall, *Emerg. Med. Clin. North Am.* 8 (1990) 579.
- [5] P. Jacob III, A.T. Shulgin, *NIDA Res. Monogr.* 146 (1994) 74.
- [6] G.J. Marek, G.K. Aghajanian, *Drug Alcohol Depend.* 51 (1998) 189.
- [7] S. Smolinske, R. Rastogi, R.S. Schenkel, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41 (2003) 641.
- [8] M. Balikova, *Forensic Sci. Int.* 153 (2005) 85.
- [9] K. Nakashima, *Chemistry* 61 (2006) 12.
- [10] K. Doi, M. Miyazawa, T. Kojima, H. Fujii, *Yakugaku Zasshi* 126 (2006) 815.
- [11] G. Frison, L. Tedeschi, D. Favretto, A. Reheman, S.D. Ferrara, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 19 (2005) 919.
- [12] R.F. Staack, H.H. Maurer, *Curr. Drug Metab.* 6 (2005) 259.
- [13] T. Matsumoto, R. Kikura-Hanajiri, H. Kamakura, N. Kuwahara, Y. Goda, *J. Health Sci.* 52 (2005) 805.
- [14] Y.-C. Chiu, C.-H. Lin, S.-H. Chou, J.-T. Liu, *J. Chromatogr. B* 811 (2004) 127.
- [15] D.S. Theobald, H.H. Maurer, *J. Chromatogr. B* 842 (2004) 76.
- [16] D.S. Theobald, R.F. Staack, M. Puetz, H.H. Maurer, *J. Mass Spectrom.* 40 (2005) 1157.
- [17] L.-C. Lin, C.-H. Lin, J.-T. Liu, S.-H. Chou, *J. Chromatogr. B* 798 (2003) 241.
- [18] R. Kikura-Hanajiri, M. Hayashi, K. Saisho, Y. Goda, *J. Chromatogr. B* 825 (2005) 29.
- [19] G.N.W. Leung, D.K.K. Leung, T.S.N. Wan, C.H.E. Wong, *J. Chromatogr. A* 1156 (2007) 271.
- [20] R. Gottardo, F. Bortolotti, G. De Paoli, J.P. Pascali, *J. Chromatogr. A* 1159 (2007) 185.
- [21] S. Elliott, P. Wowe, A. Symonds, *Forensic Sci. Int.* 139 (2004) 183.

- [22] K. Nakashima, *J. Health Sci.* 51 (2005) 272.
- [23] C. Macedo, P.S. Branco, L.M. Ferreira, A.M. Lobo, J.P. Capela, E. Fernandes, M. de L. Bastos, F. Carvalho, *J. Health Sci.* 53 (2007) 31.
- [24] M. Nishida, M. Yashiki, A. Namera, K. Kimura, *J. Chromatogr. B* 842 (2006) 106.
- [25] C. Jimenez, R. De la Torre, M. Ventura, J. Segura, R. Ventura, *J. Chromatogr. B* 843 (2006) 84.
- [26] M. Kumihashi, K. Ameno, T. Shibayama, K. Suga, H. Miyauchi, M. Jamal, W. Wang, I. Uekita, I. Ijiri, *J. Chromatogr. B* 845 (2007) 180.
- [27] V. Carrera, E. Sabater, E. Vilanova, M.A. Sogorb, *J. Chromatogr. B* 847 (2007) 88.
- [28] D. Trachsel, *Helv. Chim. Acta* 86 (2003) 2754.
- [29] L.G. Appollonio, I.R. Whittall, D.J. Pianca, J.M. Kyd, W.A. Maher, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 20 (2006) 2259.
- [30] L.G. Appollonio, D.J. Pianca, I.R. Whittall, W.A. Maher, J.M. Kyd, *J. Chromatogr. B* 836 (2006) 111.
- [31] S. Nakamura, M. Wada, B.L. Crabtree, P.M. Reeves, J.H. Montgomery, H.J. Byrd, S. Harada, N. Kuroda, K. Nakashima, *Anal. Bioanal. Chem.* 387 (2007) 1983.
- [32] M. Tomita, M.N. Nakashima, M. Wada, K. Nakashima, *Biomed. Chromatogr.* 20 (2006) 1380.
- [33] S. Mitsuhashi, T. Fukushima, M. Tomiya, T. Santa, K. Imai, T. Toyo'oka, *Anal. Chim. Acta* 584 (2007) 315.
- [34] T. Toyo'oka, A. Suzuki, T. Fukushima, M. Kato, *Anal. Biochem.* 333 (2004) 236.

## 2006年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出されたデザイナードラッグ成分の NMRを中心とした分析

内山奈穂子,\* 花尻(木倉)瑠理, 川原信夫, 合田幸広

### Analysis of Designer Drugs Detected in the Products Purchased in Fiscal Year 2006

Nahoko UCHIYAMA,\* Ruri KIKURA-HANAJIRI, Nobuo KAWAHARA, and Yukihiro GODA  
National Institute of Health Sciences (NIHS), 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received May 8, 2008; Accepted July 1, 2008; Published online July 3, 2008)

Many psychotropic substances are easily available in Japan via the Internet, thus the spread of drug abuse is becoming more serious problem. To avoid drug abuse, 32 substances have been controlled in Japan since April in 2007 by the Pharmaceutical Affairs Law as designated substances (Shitei-Yakubutsu, classified as 11 tryptamines, 11 phenethylamines, 2 piperazines, 6 alkyl nitrites, 1 diterpene and 1 plant). Although the distributions of these drugs have been decreased through this regulation, new designer drugs are still being found. In this study, we detected 7 designer drugs in 15 products, which purchased just before the amendment of the law, by NMR, GC-MS and LC-MS analyses. Three methylenedioxy derivatives (1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-1-pentanone: MDPV, 2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl) butan-1-one: bk-MBDB, 2-ethylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl) propan-1-one): bk-MDEA, a MDMA derivative (*N*-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane: *N*-OH MDMA), a methamphetamine derivative (*N*-methyl-1-(4-fluorophenyl) propan-2-amine: *N*-Me-4-FMP), a tryptamine derivative (5-methoxy-*N*-ethyl-*N*-isopropyltryptamine: 5-MeO-EIPT) and indan-2-amine were detected. 5-MeO-EIPT was newly identified in this study.

**Key words**— psychotropic substance; NMR; GC-MS; LC-MS; designer drug; drug abuse

## 緒 言

近年、益々深刻化する違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）問題に対応するべく、平成18年の薬事法改正により、幻覚・中枢興奮等の精神毒性かつ保健衛生上の危害の恐れがある薬物及び植物を指定薬物として規制することとなり、32物質（31化合物1植物）が指定され、平成19年4月1日より施行された。<sup>1-3)</sup> これにより指定薬物の流通は減少したが、新たな違法ドラッグが市場に流通し、その乱用が懸念されている。これら違法ドラッグは、法的規制を逃れるために一定の基本骨格を有する多様な構造類似化合物である場合が多い。そのため、今後も指定薬物は随時追加される予定である。

本資料では、指定薬物制度施行直前に買い上げられた違法ドラッグ製品についてNMR、GC-MS及びLC-MSによる分析を行い、指定薬物として規制を

行った化合物以外に、新たに市場での流通が確認された7化合物について分析結果を示す。なお、今回検出された3化合物を含む計5化合物が、平成20年1月11日より、指定薬物として新たに追加された。<sup>4)</sup> 指定薬物は取り締まり上緊急性があるために、これまでに規制された指定薬物（計36化合物1植物、このうち2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl) ethanamine: 2C-1, 2-(4-ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl) ethanamine: 2C-T-2, 2-(2,5-dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl) ethanamine: 2C-T-4の3化合物は、平成20年1月18日より麻薬及び向精神薬取締法の規制対象となったため、指定薬物から削除された。）についての呈色試験、TLC、LC-MS、GC-MSデータに関しては先に別途報告したが、<sup>2,3)</sup> 本資料では主にNMRによる分析結果について報告する。

## 実験方法

1. 分析試料及び試薬 平成19年2-3月に違法ドラッグ市場において購入した15製品〔液体5

国立医薬品食品衛生研究所

\*e-mail: nuchiyama@nihs.go.jp



種類、粉末9種類、乾燥植物(細片)1種類]を分析に供した。Indan-2-amine 塩酸塩は和光純薬工業社製を使用した。NMR測定溶媒は、 $CD_3OD$ はAcros organics社製、 $CD_3OH$ はAldrich社製、 $CDCl_3$ 、pyridine-*d*<sub>5</sub>、DMSO-*d*<sub>6</sub>、 $D_2O$ はISOTEC社製を使用した。LC-MSの移動相に用いたアセトニトリルはHPLCグレードを使用した。その他の試薬は市販特級品を使用した。

**2. NMR測定** 液状試料及び単品でないものは、必要に応じてアンモニアアルカリ性下で酢酸エチル抽出し、蒸発乾固したのち、測定を行った。NMR装置は、JEOL製ECA-600又はECA-800を用い、プローブはJEOL製ATH5FG probe又はVarian社製Varian C13 cold probeを用いた。測定核種は<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>Cであり、各種NMR(<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC)、Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC)、Double Quantum Filtered Correlation Spectroscopy (DQF-COSY)、and Nuclear Overhauser Effect (NOE))測定を行った。

**3. MS測定用試料の調製法** 粉末試料は1-2 mg、液体試料は25  $\mu$ L、植物細片は乳鉢で粉末化して50 mgを使用し、メタノール1 mlを加え、超音波下5分間抽出を行った。必要であれば、膜ろ過(Ultrafree-MC, 0.45  $\mu$ m filter unit, MILLIPORE社製)を行い、不溶物を取り除いて測定試料とした。

**4. GC-MS分析条件** 装置: Agilent社製6890N GC及び5975 MSD, カラム: HP-1MS (30 m $\times$ 0.25 mm i.d., 膜厚0.25  $\mu$ m, Agilent社製), キャリアーガス: He, 0.7 ml/min, 注入法: スプリットレス, 注入量: 1  $\mu$ L, 注入口温度: 200 $^{\circ}$ C, カラム温度: 80 $^{\circ}$ C (1 min hold)-5 $^{\circ}$ C/min-190 $^{\circ}$ C (15 min hold)-10 $^{\circ}$ C/min-310 $^{\circ}$ C (5 min hold), イオン化法: EI法, 検出器温度: 280 $^{\circ}$ C。

**5. LC-MS分析条件** 装置: Agilent社製1100シリーズLC/MSD, カラム: Atlantis T3 (2.1 $\times$ 150 mm, 5  $\mu$ m, Waters社製), 移動相A: 10 mM 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 3), 移動相B: アセトニトリル, グラジエント条件: 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 $^{\circ}$ C, 注入量: 1  $\mu$ L, 検出: ダイオードアレイ検出器 (モニタリング波長UV 254 nm) 及び質量分析計。

**6. 質量分析条件** イオン化: エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法, ポジティブモード, フラグメント電圧: 100 V, 乾燥ガス流量:  $N_2$  13.0 l/min, 乾燥ガス温度: 330 $^{\circ}$ C, イオン導入電圧: 3500 V。

## 結果及び考察

指定薬物制度施行直前に買い上げられた違法ドラッグ製品中から検出された各化合物について、NMR, GC-MS及びLC-MSにより分析を行った。その結果、10製品から、麻薬であるメチロン [2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl) propan-1-one] の誘導体として1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-1-pentanone: MDPV, 2-methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl) butan-1-one: bk-MBDB, 2-ethylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl) propan-1-one: bk-MDEA, 同じく麻薬であるMDMAの誘導体として*N*-hydroxy-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane: *N*-OH MDMA, 覚醒剤であるメタンフェタミンの誘導体として*N*-methyl-1-(4-fluorophenyl) propan-2-amine: *N*-Me-4-FMP, さらにトリプタミン誘導体である5-methoxy-*N*-ethyl-*N*-isopropyltryptamine: 5-MeO-EIPT, 及びindan-2-amineの計7化合物が違法ドラッグ成分として検出された (Fig. 1)。なお、5-MeO-EIPTは今回初めて同定されたものである。以下に各分析データを示す。

**1. NMR測定結果** 各化合物のNMRスペクトルをTables 1-3に示した。MDPV, bk-MBDB及びbk-MDEAは、メチレンジオキシ基のピーク [ $\delta_H$  6.07-6.13 ppm (each 2H),  $\delta_C$  102.8-104.1 ppm], カルボニル基のピーク ( $\delta_C$  194.5-196.6 ppm) がそれぞれ観測された。bk-MBDBに関しては、*N*-メチル基 [ $\delta_H$  2.70 ppm (3H),  $\delta_C$  32.5 ppm] 及びエチル基 [C-3 ( $\delta_H$  2.05 ppm (2H),  $\delta_C$  24.9 ppm), C-4 ( $\delta_H$  0.90 ppm (3H),  $\delta_C$  8.5 ppm) のピークが観測された。また、 $\delta_H$  5.04 ppm (1H) にトリプレットで観測されたプロトンは3級炭素 (C-2) に結合するプロトンと考えられた。さらにHMQC, HMBC, DQF-COSY, NOEを測定、解析した結果、Fig. 1に示した構造であることが明らかとなった (Table 1)。また、MSの結果もこの構造を支持した (Table 4)。bk-MDEAについては、*N*-エチル基のピーク

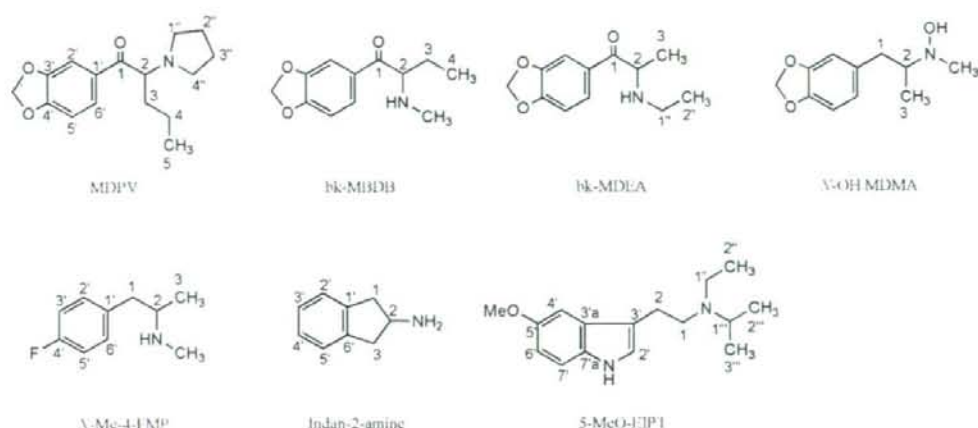


Fig. 1. Structures of Chemical Drugs

Table 1. NMR Data of Chemical Drugs<sup>a)</sup>

No.	MDPV in pyridine- <i>d</i> <sub>5</sub>			bk-MBDB in CD <sub>3</sub> OD			bk-MDEA in CD <sub>3</sub> OD		
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>
1	196.6	—	—	194.5	—	—	195.2	—	—
2	67.6	5.27, 1H, brs	—	65.1	5.04, 1H, t, <i>J</i> =5.2 Hz	1, 3, 4, <i>N</i> -Me	58.9	5.03, 1H, q, <i>J</i> =6.9 Hz	1, 3, 1'
3	32.7	2.06, 2H, m	1, 2, 4, 5	24.9	2.05, 2H, m	1, 2, 4	17.0	1.55, 3H, d, <i>J</i> =7.2 Hz	1, 2
4	19.4	1.34, 2H, m	2, 3, 5	8.5	0.90, 3H, t, <i>J</i> =7.6 Hz	2, 3	—	—	—
5	14.1	0.75, 3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz	3, 4	—	—	—	—	—	—
1'	131.2	—	—	129.7	—	—	128.8	—	—
2'	108.7	7.92, 1H, d, <i>J</i> =1.7 Hz	1, 3', 4', 6'	108.9	7.50, 1H, d, <i>J</i> =1.7 Hz	1, 3', 4', 6'	109.0	7.50, 1H, d, <i>J</i> =1.7 Hz	1, 3', 4', 6'
3'	148.9	—	—	150.4	—	—	150.4	—	—
4'	153.1	—	—	155.2	—	—	155.0	—	—
5'	108.6	6.99, 1H, d, <i>J</i> =8.2 Hz	1', 3', 4'	109.5	7.01, 1H, d, <i>J</i> =7.9 Hz	1', 3', 4'	109.5	7.01, 1H, d, <i>J</i> =8.2 Hz	1', 3', 4'
6'	126.3	8.13, 1H, dd, <i>J</i> =8.2, 1.7 Hz	1, 2', 4'	127.2	7.71, 1H, dd, <i>J</i> =7.9, 1.7 Hz	1, 2', 4'	127.1	7.71, 1H, dd, <i>J</i> =8.2, 1.7 Hz	1, 2', 4'
<i>N</i> -Me	—	—	—	32.5	2.70, 3H, s	2	—	—	—
1''	44.8	3.34, 2H, m, overlapped	2''	—	—	—	42.4	3.11, 1H, dq, <i>J</i> =14.1, 7.2 Hz	2, 2''
2''	24.6	1.75, 2H, m	1''	—	—	—	11.8	3.03, 1H, dq, <i>J</i> =14.1, 7.2 Hz	2, 2''
3''	23.8	1.82, 2H, m	4''	—	—	—	—	—	—
4''	51.8	3.22 <sup>c)</sup> , 1H, m	3''	—	—	—	—	—	—
		3.32 <sup>c)</sup> , 1H, m, overlapped	3''	—	—	—	—	—	—
-OCH <sub>3</sub> -	102.8	6.07, 2H, s	3', 4'	104.1	6.13, 1H, d, <i>J</i> =1.0 Hz	3', 4'	104.1	6.12, 2H, d, <i>J</i> =1.0 Hz	3', 4'
					6.12, 1H, d, <i>J</i> =1.0 Hz				

a) Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively data in  $\delta$  ppm (*J* in Hz). b) *J*=8 Hz. The proton signal correlated with the indicated carbons. c) NOE was observed when the H-3 signal at  $\delta$  2.06 was irradiated.

ク [C-1'' ( $\delta_{\text{H}}$  3.11, 3.03 ppm (each 1H),  $\delta_{\text{C}}$  42.4 ppm), C-2'' ( $\delta_{\text{H}}$  1.35 ppm, (3H),  $\delta_{\text{C}}$  11.8 ppm)] 及びメチル基のピーク [C-3 ( $\delta_{\text{H}}$  1.55 ppm (3H),  $\delta_{\text{C}}$  17.0 ppm)] がみられた。また,  $\delta_{\text{H}}$  5.03 ppm (1H) にカルテットで観測されたプロトンは 3 級炭素 (C-2) に結合するプロトンと考えられた。さらに HMQC, HMBC, DQF-COSY, NOE を測定, 解析し

た結果, Fig. 1 に示した構造であることが明らかとなった (Table 1)。また, MS の結果もこの構造を支持した (Table 4)。

一方, MDPV は, プロピル基 [C-3 ( $\delta_{\text{H}}$  2.06 ppm (2H),  $\delta_{\text{C}}$  32.7 ppm), C-4 ( $\delta_{\text{H}}$  1.34 ppm (2H),  $\delta_{\text{C}}$  19.4 ppm), C-5 ( $\delta_{\text{H}}$  0.75 ppm (3H),  $\delta_{\text{C}}$  14.1 ppm)] が観測された。その他に, 4 つのメチレンプロトンと思

Table 2. NMR Data of Chemical Drugs<sup>a)</sup>

No.	<i>N</i> -OH MDMA in CD <sub>3</sub> OD			<i>N</i> -Me-4-FMP in CDCl <sub>3</sub>		
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>
1	38.7	2.53, 1H, t, <i>J</i> =11.5 Hz 3.14, 1H, brd, <i>J</i> =11.5 Hz	2, 1', 2', 6'	38.5	3.43, 1H, dd, <i>J</i> =13.1, 3.1 Hz 2.80, 1H, t, <i>J</i> =13.1 Hz	2, 3, 2', 6' 2, 3, 2', 6'
2	67.3	3.25, 1H, brs	—	57.0	3.27, 1H, brs	—
3	13.6	1.10, 3H, d, <i>J</i> =6.5 Hz	1, 2	15.2	1.30, 3H, d, <i>J</i> =6.2 Hz	1, 2
1'	132.8	—	—	131.6	—	—
2'	110.6	6.74, 1H, d, <i>J</i> =1.7 Hz	1, 4', 6'	130.8	7.16 or 7.17, 1H, d like <sup>c)</sup> , <i>J</i> =8.3 Hz	1, 3', 4', 6'
3'	149.4	—	—	115.8	7.00, 1H, t like <sup>c)</sup> , <i>J</i> =8.3 Hz	1'/4', 5'
4'	147.9	—	—	162.0	—	—
5'	109.3	6.75, 1H, d, <i>J</i> =7.9 Hz	1', 3'	115.8	7.00, 1H, t like <sup>c)</sup> , <i>J</i> =8.3 Hz	1'/4', 3'
6'	123.5	6.68, 1H, dd, <i>J</i> =7.9, 1.7 Hz	1, 2', 4'	130.8	7.16 or 7.17, 1H, d like <sup>c)</sup> , <i>J</i> =8.3 Hz	1, 2', 4', 5'
<i>N</i> -Me	44.0	2.89, 3H, s	2	30.0	2.68, 3H, s	2
-O-CH <sub>2</sub> -O-	102.3	5.91, 2H, d, <i>J</i> =1.1 Hz	3', 4'	—	—	—
N-H	—	—	—	—	9.66, br s	—

a) Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively data in  $\delta$  ppm (*J* in Hz). b) *J*=8 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons. c) *J*=AA'BB' coupling.

Table 3. NMR Data of Chemical Drugs<sup>a)</sup>

No.	5-MeO-EIPT in CD <sub>3</sub> OD		
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	HMBC <sup>b)</sup>
1	51.5	2.79, 2H, m	2
2	25.0	2.89, 2H, dd, <i>J</i> =12.1, 4.4 Hz	1, 2', 3', 3'a
2'	123.9	7.03, 1H, s	3', 4', 7'a
3'	113.6	—	—
3'a	129.0	—	—
4'	101.1	7.00, 1H, d, <i>J</i> =2.4 Hz	5', 6', 7'a
5'	154.9	—	—
6'	112.5	6.75, 1H, dd, <i>J</i> =8.6, 2.4 Hz	4', 5', 7'a
7'	113.0	7.21, 1H, d, <i>J</i> =8.6 Hz	3'a, 5'
7'a	133.4	—	—
1''	45.2	2.73, 2H, m	2'', 1'''
2''	13.1	1.17, 3H, t, <i>J</i> =7.1 Hz	1''
1'''	51.9	3.17, 1H, brm	—
2'''/3'''	18.4	1.11, 6H, d, <i>J</i> =6.5 Hz	1'''
OMe	56.3	3.81, 3H, s	5'

a) Recorded at 600 MHz (<sup>1</sup>H) and 150 MHz (<sup>13</sup>C), respectively data in  $\delta$  ppm (*J* in Hz). b) *J*=8 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons.

われるピーク [ $\delta_{\text{H}}$  1.75, 1.82, 3.34 ppm (each 2H), 3.22, 3.32 ppm (each 1H),  $\delta_{\text{C}}$  23.8, 24.6, 44.8, 51.8 ppm] がみられたが、これはピロリジン由来のピークであると考えられた。さらに HMQC, HMBC, DQF-COSY を測定、解析した結果、Fig. 1 に示した構造であることが明らかとなった (Table 1)。ま

た NOE では、ピロリジン部分の 4''位と 3 位のプロトンに相関がみられたことから、本化合物は Fig. 2 に示した立体構造を取っていると考えられた。

MDPV は、CD<sub>3</sub>OD 中でピロリジン部分のピークがブロード、若しくはピークが観測されず、HMBC 相関はみられなかった [Fig. 3(A)]。また、CD<sub>3</sub>OH 中ではピロリジン部分の C-4'' と思われるピークが観測されたがブロードであったため HMBC 相関はみられなかった [Fig. 3(B)]。また、DMSO-*d*<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub> 中でもピロリジン部分と思われるピークがブロードであったため、HMBC 相関がみられなかった [Fig. 3(D), 3(E)]。DMSO-*d*<sub>6</sub> については高温測定を行ったが (20–50°C)、ピークの変化はほとんどみられなかった (data not shown)。また、DMSO-*d*<sub>6</sub> に D<sub>2</sub>O を添加したところ、一部のピークはシャープになったが、CD<sub>3</sub>OD 中のスペクトルに類似し、ピロリジン部分のピークがブロード、若しくは観測されなかったため、HMBC 相関がみられなかった。また、CDCl<sub>3</sub> については低温測定を行ったが (20–30°C)、温度依存的にピークはよりブロードになった (data not shown)。次に、pyridine-*d*<sub>5</sub> で測定したところ、ピロリジン部分のピークがシャープに観測された [Fig. 3(C)]。このように、溶媒によってピロリジン部分のスペクトルに違いが生じた原因として以下のことが考えられる。



Table 4. Analytical Data of 7 Compounds Obtained from GC-MS and LC-MS Analyses

Compounds	GC-MS		LC-MS	
	Retention time (min)	Fragmentations of GC-MS Mass spectra <sup>a)</sup>	Retention time (min)	[M+H] <sup>+</sup>
MDPV	33.49	126 (100), 127 (9), 149 (4), 55 (3), 65 (3), 96 (3), 97 (3) (275 [M <sup>+</sup> ] (<0.1))	28.0	276
bk-MBDB	22.23	72 (100), 57 (6), 149 (5), 73 (5), 65 (5), 121 (4), 70 (4), 63 (4), 42 (4), (219 [M <sup>+</sup> -2] (0.1))	10.8	222
bk-MDEA	21.96	72 (100), 44 (18), 70 (8), 42 (7), 149 (7), 65 (6), 73 (5), 63 (5), 121 (5), (219 [M <sup>+</sup> -2] (0.5))	8.1	222
N-OH MDMA	—	Degradation	18.1	210
N-Me-4-FMP	8.97	58 (100), 109 (13), 56 (5), 83 (5), 59 (4), 42 (3), 57 (3), 152 (3) (167 [M <sup>+</sup> ] (<0.1))	10.5	168
Indan-2-amine	9.42	133 [M <sup>+</sup> ] (100), 116 (57), 91 (53), 132 (38), 115 (33), 118 (27), 117 (23)	4.6	134
5-MeO-EIPT	37.21	100 (100), 58 (25), 101 (7), 160 (5), 174 (3), 145 (3), 117 (3), 260 [M <sup>+</sup> ] (2)	24.7	261

a) Each value in parenthesis shows the ratio of abundance of the fragment ion to that of the base peak ion (=100).

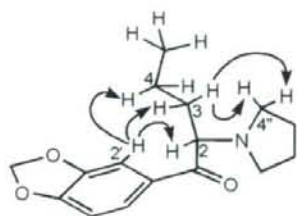


Fig. 2. Selected NOEs of MDPV in Pyridine-*d*<sub>5</sub>

1) プロテックな溶媒 (CD<sub>3</sub>OD) の場合、ピロリジン部分の窒素にプロトネーションすることによりカルボニル基と水素結合することが考えられる。その場合、立体がある程度固定されることで、このピロリジン部分の水平方向に対しての面の動きが減速された結果、シグナルがブロードとなったものと考えられる。CDCl<sub>3</sub> の場合においても、サンプル中の極微量のプロトンがピロリジン部分の窒素にプロトネーションし、同様にブロードになったのかもしれない。

2) これに対して pyridine-*d*<sub>5</sub> の場合、溶液はアルカリ性となり、つまりプロトンは溶媒であるピリジンの窒素にプロトネーションするため、MDPV のピロリジン部分にプロトネーションし難くカルボニル基との水素結合はし難いと考えられる。したがって、ピロリジン部分の水平方向に対する面の動きが

拘束されないため、ピークがシャープになった可能性が考えられる。

β-ケトン構造を持つメチロン誘導体 (MDPV, bk-MBDB, bk-MDEA) は、メチレンジオキシ基とカルボニル基のピークが共通して観測される。したがって、メチロン誘導体は、この2つのピークが NMR スペクトルにおける特徴的な指標の1つと考えられる (Table 1)。

N-OH MDMA については、メチレンジオキシ基のピーク [ $\delta_{\text{H}}$  5.91 ppm (2H),  $\delta_{\text{C}}$  102.3 ppm] は観測されたがカルボニル基のピークはみられなかった。また、N-メチル基 [ $\delta_{\text{H}}$  2.89 ppm (3H),  $\delta_{\text{C}}$  44.0 ppm] 及びメチル基のピーク [C-3 ( $\delta_{\text{H}}$  1.10 ppm (3H),  $\delta_{\text{C}}$  13.6 ppm)] が観測された。さらに HMQC, HMBC, DQF-COSY, NOE を測定、解析した結果、N-OH MDMA と確認された (Table 2)。

N-Me-4-FMP は、4つのアロマティックプロトン [ $\delta_{\text{H}}$  7.00, 7.16 ppm (each 2H)] 及び N-メチル基 [ $\delta_{\text{H}}$  2.68 ppm (3H),  $\delta_{\text{C}}$  30.0 ppm]。さらに  $\delta_{\text{H}}$  1.30 ppm (1H) にダブルレットのメチル基が観測された。また、 $\delta_{\text{C}}$  162.0, 130.8, 115.8 ppm に C-F カップリングと考えられるピークがみられた。さらに各種2次元 NMR を測定、解析した結果、N-Me-4-FMP と確認された (Table 2)。

Indan-2-amine は、標準品の NMR 及び MS スペクトルとの比較により、indan-2-amine と同定した

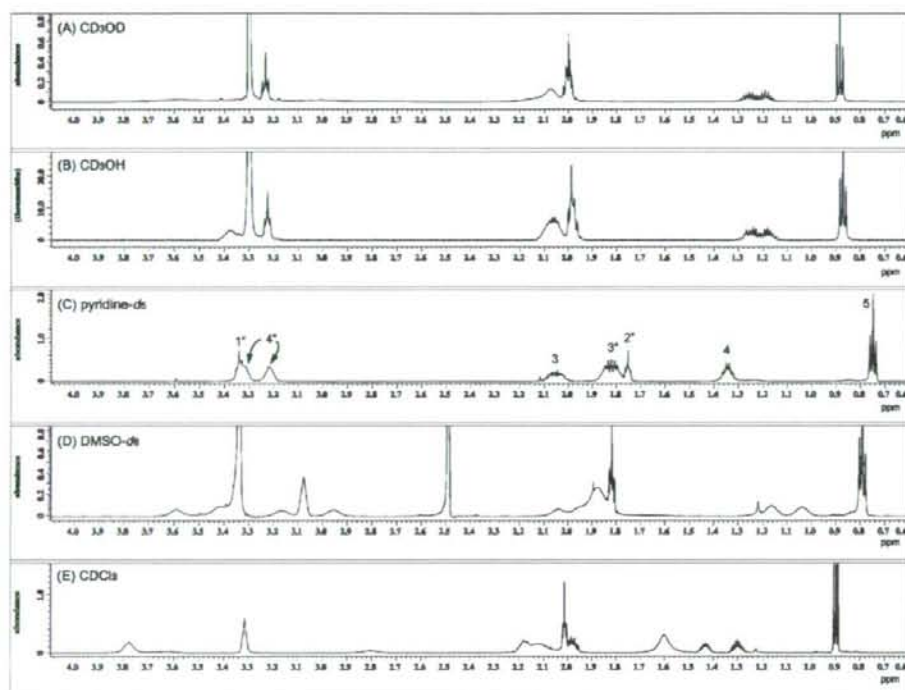


Fig. 3. Comparison of the NMR Spectra of MDPV in Various Solvents; (A)  $\text{CD}_3\text{OD}$ , (B)  $\text{CD}_3\text{OH}$ , (C)  $\text{pyridine-}d_5$ , (D)  $\text{DMSO-}d_6$  and (E)  $\text{CDCl}_3$

(Table 4).

トリプタミン系化合物である 5-MeO-EIPT は、イソプロピル基のピーク [C-1'' ( $\delta_{\text{H}}$  3.17 ppm (1H),  $\delta_{\text{C}}$  51.9 ppm), C-2''/C-3'' ( $\delta_{\text{H}}$  1.11 ppm (6H),  $\delta_{\text{C}}$  18.4 ppm)], 2つのメチレンのピーク [C-1 ( $\delta_{\text{H}}$  2.79 ppm (2H),  $\delta_{\text{C}}$  51.5 ppm), C-2 ( $\delta_{\text{H}}$  2.89 ppm (2H),  $\delta_{\text{C}}$  25.0 ppm)] 及びメトキシ基のピーク [C-1' ( $\delta_{\text{H}}$  3.81 ppm (3H),  $\delta_{\text{C}}$  56.3 ppm)] が観測された (Table 3). また、エチル基のピーク [C-1'' ( $\delta_{\text{H}}$  2.73 ppm (2H),  $\delta_{\text{C}}$  45.2 ppm), C-2'' ( $\delta_{\text{H}}$  1.17 ppm (3H),  $\delta_{\text{C}}$  13.1 ppm)] がみられた。さらに各種 2 次元 NMR を測定、解析した結果、本化合物は 5-MeO-EIPT と同定された (Table 3)。また、MS の結果もこの構造を支持した (Table 4)。

**2. GC-MS 及び LC-MS 測定結果** NMR 分析により構造の推定された 10 製品中の 7 化合物について、GC-MS 及び LC-MS を用いて分析を行った (Table 4)。<sup>2)</sup> なお、*N*-OH MDMA 含有製品のメタノール抽出溶液の GC-MS 測定において、MDMA 等麻薬成分が主に検出された。しかし、本製品を

LC-MS で測定すると、indan-2-amine とともに *N*-OH MDMA と推定されるピークが主に検出されたことから、*N*-OH MDMA は GC-MS 分析において加熱過程等で MDMA (麻薬成分) 等に変化し検出される可能性があるものと考えられた。

麻薬向精神薬等の法規制薬物である MDMA 及びカチノン (2-amono-1-phenyl-1-propanone) と類似の構造を有するメチロンは、乱用のおそれがあったが、平成 19 年日本において麻薬に指定された。<sup>5,6)</sup> しかし、今回買い上げられた製品中から、新たに  $\beta$ -ケトン構造を持つ 3 種のメチロン誘導体 (MDPV, bk-MBDB, bk-MDEA) を検出した (Fig. 1)。MDPV 及び bk-MBDB は、1960 年代に中枢神経興奮剤として Boehringer Ingelheim 社により合成された化合物であり、<sup>7-10)</sup> bk-MDEA はアメリカでは既に流通の報告がある。<sup>11)</sup> 現時点でこれら化合物の論文は数報しかないが、インターネット上で違法ドラッグとして流通しているため、今後の拡大が危惧される。また、5-MeO-EIPT は、指定薬物である 5-MeO-MIPT のメチル基がエチル基に置換された

類似化合物である。<sup>12,13)</sup>したがって、その構造の類似性から、同様の中枢作用を示す可能性が懸念される。なお、MDPV 及び *N*-OH MDMA については、高橋らも平成 18 年度の違法ドラッグ製品の流通実態調査において流通を認めている。<sup>14)</sup>

なお、平成 20 年 1 月 11 日より、今回検出された 3 化合物 (bk-MBDB, bk-MDEA, indan-2-amine) 及び 1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine: DOI, 1-(3,4-methylenedioxybenzyl)piperidine: MDBP の計 5 化合物が、指定薬物として新たに追加された。

### 結 論

平成 19 年に違法ドラッグ市場において買い上げられた製品中の 7 種の違法ドラッグ成分について、GC-MS, LC-MS 及び NMR により分析を行い、メチロン誘導体である MDPV, bk-MBDB, bk-MDEA, MDMA 誘導体である *N*-OH MDMA, メタンフェタミン誘導体である *N*-Me-4FMP, トリプタミン誘導体である 5-MeO-EIPT, 及び indan-2-amine を同定した。5-MeO-EIPT は今回初めて違法ドラッグとして検出されたものである。以上の結果はまた、既知及び新規違法薬物を判断する際の科学的データの 1 つとして有用であると考えられる。

**謝辞** 本研究は、厚生労働科学研究費補助金並びに厚生労働省医薬品審査等業務庁費で行われたものであり、関係各位に深謝致します。

### REFERENCES

- 1) (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/11/s1109-4.html>)
- 2) Kikura-Hanajiri R., Kawamura M., Uchiyama N., Ogata J., Kamakura H., Saisho K., Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 971-979 (2008).
- 3) Uchiyama N., Kawamura M., Kamakura H., Kikura-Hanajiri R., Goda Y., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 981-987 (2008).
- 4) (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/s0920-4.html>)
- 5) Kikura-Hanajiri R., Kawamura M., Saisho K., Kodama Y., Goda Y., *J. Chromatogr. B*, **855**, 121-126 (2007).
- 6) Nagai F., Nonaka R., Satoh H., Kamimura K., *Eur. J. Pharmacol.*, **559**, 132-137 (2007).
- 7) Koeppe H., Ludwig G., Zeile K., U.S. Patent 3478050 (1969).
- 8) Boehringer Ingelheim G.m.b.H., U.K. Patent 1149366 (1969).
- 9) Boehringer Ingelheim G.m.b.H., U.K. Patent 1085135 (1969).
- 10) Koeppe H., Ludwig G., Zeile K., Ger. Patent 1242241 (1967).
- 11) Dal Cason T. A., *Forensic Sci. Int.*, **87**, 9-53 (1997).
- 12) Brandt S. D., Freeman S., Fleet I. A., McGagh P., Alder J. F., *Analyst*, **130**, 330-344 (2005).
- 13) Brandt S. D., Freeman S., Fleet I. A., Alder J. F., *Analyst*, **130**, 1258-1262 (2005).
- 14) Takahashi M., Suzuki J., Nagashima M., Seto T., Yasuda I., *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H.*, **58**, 83-87 (2007).



## 日本における違法ドラッグ対策 指定薬物制度について

花尻(木倉)瑠理

Ruri KIKURA-HANAJIRI

国立医薬品食品衛生研究所生薬部第3室長

### 1 はじめに

蔓延する違法ドラッグに対応するため、2006年に薬事法改正が行われ、2007年4月より新たに指定薬物制度が施行された。本稿では、指定薬物制度制定の背景及び現在までに指定薬物に指定された違法ドラッグの種類について簡単に解説する。また、規制が厳しくなった化学合成化合物の代替品として流通が懸念されている植物由来の違法ドラッグ製品についても取り上げる。

### 2 指定薬物とは

近年、麻薬や覚せい剤などの代用として、違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)と呼ばれる様々な化学物質や植物が法律の規制枠を逃れて販売、乱用されている。違法ドラッグとは、一般に麻薬及び向精神薬取締法上の「麻薬」または「向精神薬」には指定されていないが、それらと類似の有害性を有することが疑われる物質(人為的に合成されたもの、天然物及びそれ由来するものを含む)であり、もっぱら人の乱用に供することを目的として製造、販売等されるものを示す。違法ドラッグ製品は比較的安価で、一時は繁華街の路上やアダルトショップ、インターネットなどで容易に入手が可能であったことから、特に青少年の間で蔓延し、健康被害や社会的弊害が大きな問題となった。

違法ドラッグ規制の方策として従来、薬事法による対応と麻薬及び向精神薬取締法による対応が行われている。薬事法では、対象となる違法ドラッグ製品について成分本質(原材料)、形状(剤形、容器、包装等)及び表示されている使用目的、効能効果、用法用量並びに販売方法等の観点から「医薬品」に該当すると判断されれば、製造・販売等の規制が可能となる。しかし、薬事法はもともと人が服用するものを対象としているため、芳香剤、ビデオクリーナー、研究用試薬等のように目的を偽装して販売されている製品に対しては、医薬品としての該当性を立証しにくい。また、個人輸入についての禁止措置がなく、インターネット等で海外から直接購入して郵送等で取り寄せる行為については規制できない等の難点があり、従来の薬事法では、これら製品の実効ある取締りが困難となっていた。

一方、違法ドラッグのうち麻薬または向精神薬と同種の有害作用があると判断され、かつ乱用の恐れがあるものは厚生労働省において麻薬及び向精神薬取締法上の「麻薬」に指定することが可能である。麻薬に指定されると無許可の製造、売買のみならず、輸出入、所持、使用が厳しく規制される。しかし、違反者に対して厳しい罰則が規定されていることから、麻薬への指定は精神毒性や依存性、麻薬との類似性等が科学的に実証されたものに限っており、指定までに時間を要し迅速な規制化は困難となっている。

これらの問題に対処すべく、2006年に薬事法が改正され、新しく指定薬物制度が導入された。指定薬物とは、中枢神経系の興奮もしくは抑制または幻覚的作用を有する蓋然性が高く、かつ人の体に使用された場合に保健衛生上の危害が発生する恐れがある薬物や植物であり、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものである。指定薬物に指定されると、①医療等の正規用途以外の製造、輸入、販売等の禁止、②広告の制限、③厚生労働大臣または都道府県知事による指定薬物の疑いがある物品に対する検査命令、④違反行為に対する罰則の強化等の処置が可能となる。指定薬物制度導入により、従来の薬事法では十分対応しきれなかった違法ドラッグに対し規制根拠が明確化され、用途の標榜等のいかにかわらず確実な規制ができるようになった。また、中枢神経系への作用を有する可能性が高く、危害発生の恐れがある段階での指定が可能であるため、科学的実証データが揃わないと指定ができない麻薬とは異なり、迅速に流通を規制することが可能となった。本薬事法改正をうけ、2007年4月より31化合物1植物が、また2008年1月には新たに5化合物が指定薬物として規制された。<sup>1,2)</sup>

### 3 指定薬物の種類

現在までに指定薬物に指定された違法ドラッグは、トリプタミン系化合物11種類、フェネチルアミン系化合物15種類、ピペラジン系化合物3種類、亜硝酸エステル類6種類、植物 *Salvia divinorum* 及びその活性成分であるサルビノリン A の36化合物1植物である。このうち3化合物は、2008年1月より、麻薬及び向精神薬取締法の麻薬として更に厳しく規制され、指定薬物からは削除されたため、2008年8月現在では33化合物1植物が指定薬物として規制されている。

トリプタミンを基本構造とする指定薬物には、図1に示す通り、側鎖のエチルアミンに様々なアルキル基が導入された化合物やインドール骨格の5位(R<sub>1</sub>)にメトキシ基が導入された化合物、また、4位(R<sub>2</sub>)に水酸基やアセトキシ基が導入された化合物が存在する。これらは、神経伝達物質の1つであるセロトニン(5-hydroxytryptamine)、また、既に麻薬として規制対象となっている幻覚成分DMTや幻覚きのこ(マジックマッシュルーム)の活性成分サイロシン等の構造類似化合物であり、主にセロトニン受容体に作用して幻覚作用を示す化合物である。<sup>3)</sup>

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	化合物名
指定薬物					
H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>N</i> -Isopropyl- <i>N</i> -methyltryptamine (MIPT) <sup>a)</sup>
H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>N,N</i> -Dipropyltryptamine (DPT) <sup>a)</sup>
H	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>N,N</i> -Diisopropyltryptamine (DIPT) <sup>a)</sup>
OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	1-(5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-2-amine (5-MeO-AMT) <sup>a)</sup>
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Methoxy- <i>N,N</i> -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) <sup>a)</sup>
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>N,N</i> -Diethyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-DET) <sup>a)</sup>
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>N</i> -Isopropyl-5-methoxy- <i>N</i> -methyltryptamine (5-MeO-MIPT) <sup>a)</sup>
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5-Methoxy- <i>N,N</i> -dipropyltryptamine (5-MeO-DPT) <sup>a)</sup>
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>N,N</i> -Diallyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-DALT) <sup>a)</sup>
H	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Hydroxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine (4-OH-DIPT) <sup>a)</sup>
H	OCOCH <sub>3</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-Acetoxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine (4-AcO-DIPT) <sup>a)</sup>
代表的な構造類似麻薬化合物					
H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>N,N</i> -Dimethyltryptamine (DMT)
H	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-Hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyltryptamine (サイロシン)
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>N,N</i> -Diisopropyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-DIPT)
H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3-(2-Aminopropyl)indole (AMT)

図1 トリプタミン系指定薬物及び代表的な構造類似麻薬化合物の構造

a) 2007年4月より指定薬物として規制。

W. Yasuda

「フォクシー(FOXY)」の名称で違法ドラッグ市場に広く流通し、死亡例を含む健康被害が報告され大きな社会的問題となった5-MeO-DIPTも同じグループに含まれるが、5-MeO-DIPTとAMTは2005年に既に麻薬に指定され、現在では厳しく規制されている(図1)。

フェネチルアミン系の指定薬物には、興奮作用を主に示す化合物として、覚せい剤アンフェタミン及びメタンフェタミンの構造の4位(R<sub>2</sub>)に置換基が導入された化合物(図2A)やインダン-2-アミンが存在する。また、主に幻覚作用を示す化合物として、2,5-ジメトキシフェネチルアミン(2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine)の4位(R<sub>1</sub>)に様々な置換基が導入された「2Cシリーズ」と呼ばれる化合物やDOIが存在する(図2B)。2Cシリーズのうち、2C-I、2C-T-2及び2C-T-4は、2008年1月に麻薬として規制されたため、指定薬物から削除された。そのほか、図3に示す通り、3,4-メチレンジオキシフェニルプロピル(プチル)アミン構造を有する合

R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	(A) 化合物名	
		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	1-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)propan-2-amine (TMA-6) <sup>a)</sup>
		H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1-(4-Methoxyphenyl)-N-methylpropan-2-amine (PMMA) <sup>a)</sup>
		H	F	H	H	1-(4-Fluorophenyl)propan-2-amine (4FMP) <sup>b)</sup>
		H	H	H	H	アンフェタミン
		H	H	H	CH <sub>3</sub>	メタンフェタミン
					指定薬物	Indan-2-amine (2-aminoindan) <sup>b)</sup>
R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>		(B) 化合物名		
				指定薬物		
		Cl	H	2-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-C) <sup>a)</sup>		
		I	H	2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-I) <sup>c)</sup>		
		I	CH <sub>3</sub>	1-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (DOI) <sup>b)</sup>		
		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2-(4-Ethyl-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-E) <sup>a)</sup>		
		SCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	2-(4-Ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-T-2) <sup>c)</sup>		
		SCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	2-(2,5-Dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl)ethanamine (2C-T-4) <sup>c)</sup>		
代表的な構造類似麻薬化合物						
		Br	H	2-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-B)		
		Br	CH <sub>3</sub>	1-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (DOB)		

図2 フェネチルアミン系指定薬物、覚せい剤及び代表的な構造類似麻薬化合物の構造(1)  
 a)2007年4月;b)2008年1月より指定薬物として規制。c)麻薬及び向精神薬取締法の規制対象となり指定薬物から削除。

R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	化合物名	
		OCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	1-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propan-2-amine (MMDA-2) <sup>a)</sup>
		H	H <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)butan-2-amine (BDB) <sup>a)</sup>
		H	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-1-one (bk-MBDB) <sup>b)</sup>
		H	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-Ethylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one (Ethylone, bk-MDEA) <sup>b)</sup>
代表的な構造類似麻薬化合物						
		H	H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3,4-Methylenedioxyamphetmaine (MDMA, エクスタシー)
		H	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one (メチロン)
					指定薬物	N-Methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-2-amine (HMDMA) <sup>a)</sup>

図3 フェネチルアミン系指定薬物及び代表的な構造類似麻薬化合物の構造(2)  
 a)2007年4月;b)2008年1月より指定薬物として規制。



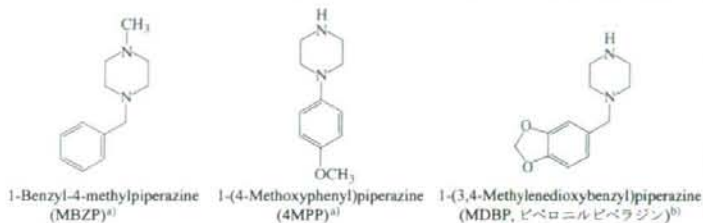


図4 ピペラジン系指定薬物の構造

a)2007年4月；b)2008年1月より指定薬物として規制。

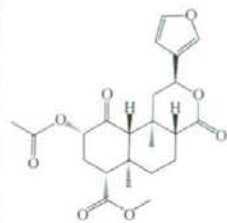


図5 指定薬物サルビノリンAの構造

成麻薬 MDMA の構造類似化合物，さらにこれらの構造の  $\alpha$  位( $R_2$ )にカルボニル基が導入された化合物が指定薬物として規制されている。

ピペラジン系化合物はアンフェタミン様の興奮作用を示す新たなデザイナードラッグとして，欧米を中心に近年乱用されはじめた化合物である。日本においても，BZP(1-benzylpiperazine)及びTFMPP(1-(3-trifluoromethylphenyl)piperazine)の流通が問題となり，2002年10月にピペラジン系化合物としては初めて麻薬として規制された。その後も違法ドラッグ市場に次々と構造類似化合物が出現し，2006年10月には3CPP(1-(3-chlorophenyl)piperazine)が麻薬として，2007年4月には4MPP及びMBZPが，2008年1月にはMDBPが指定薬物として規制された(図4)。

亜硝酸エステル類は，広く工業用等にも使用される化合物であるが，正規使用目的とは別に，「芳香剤」や「ビデオクリーナー」の名目で違法ドラッグ市場において販売され，「ラッシュ」等の製品名で流通した。これら化合物の薬理的及び毒性学的作用の主な特徴は，血圧低下と頻脈を引き起こす血管拡張であり，高用量ではメトヘモグロビンを生成する。<sup>3)</sup> いわゆるダウナー系の薬物として乱用が問題となり，亜硝酸イソプロピル，ブチル，イソブチル，*tert*-ブチル，イソペンチル，シクロヘキシルの計6化合物が2007年4月に指定薬物として規制された。

サルビノリンAは植物として唯一指定薬物に指定されている *Salvia divinorum*(メキシコ原産のシソ科多年草)に含まれる幻覚成分であり，構造中に窒素原子を含まない(図5)。 $\kappa$ -オピオイド受容体に対し強力なアゴニスト作用を有することが報告されており，<sup>4)</sup> 従来の幻覚剤とは異なるタイプの化合物である。もともとメキシコの原住民が伝統的に本植物の葉をチューイングしたり葉の液汁を飲用したりしていたが，1990年代になって幻覚性植物として市場に登場し，葉や濃縮物が違法ドラッグとして広く流通した。

これら違法ドラッグ成分を含有する製品は，様々な形態で販売されている。厚労省では，違法ドラッグ製品の監視指導の一環として毎年，各都道府県の協力を得て国内市場での買い上げを実施し，製品の成分分析調査を行っている。指定薬物制度施行前後の2005～2007年度にかけて行った調査では，調査品全176製品の形態は，錠剤等固形型31，粉末27，液体62，カプセル17，植物製品(粉末，乾燥細片，樹脂，種子等)30，その他9製品であり，そのうち60製品から，指定薬物に指定された化合物を含む違法ドラッグ成分が検出されている。<sup>5)</sup> なお，これら指定薬物の分析法並びに植物 *Salvia divinorum* の遺伝子分析による識別法については，別途，報告されている。<sup>7)</sup>

#### 4 植物由来違法ドラッグ製品の流通

指定薬物制度により規制が厳しくなった合成化合物の代替品として，違法ドラッグ市場にお

いて植物製品の流行が問題となっている。植物系違法ドラッグの多くは、もともとは伝統的な宗教儀式の際に幻覚などの効果をもたらす植物として用いられてきた。しかし、かつては限定された地域、集団内で使用されていたこれらの植物もインターネット等の発達により、日本国内でも容易に入手できるようになった。植物系違法ドラッグ製品は、薬事法上の規制を逃れるためにハーブ、健康食品、お香及び植物標本等に偽装して販売されている。「ナチュラル」「スピリチュアル」などの宣伝文句も、摂取の危険性や違法性への意識を軽減し手軽に購入、使用される要因となっている。また、植物由来を標榜して販売しているにもかかわらず、効果を増強するために麻薬と類似構造を持つ合成化合物が添加されている製品も多く報告されている。

違法ドラッグ市場において流通が認められている代表的な植物には、既に指定薬物として規制されている *Salvia divinorum* のほかに、DMT 含有植物、 $\beta$ -カルボリン化合物含有植物、メスカリン含有植物、リゼルグ酸アミド含有植物、ベニテングダケ (*Amanita muscaria*)、クラートン (*Mitragyna speciosa*)、シニクイチ (*Heimia salicifolia*)、ロータス(一部のスイレン科スイレン属植物)等が存在する。<sup>8)</sup> DMT やメスカリンそのものは日本において麻薬として規制されている幻覚剤であるが、含有植物に関する規制はない。DMT は *Phalaris* 属や *Psychotria viridis* など数多くの植物中に存在し、<sup>9)</sup> 中南米では古くから原住民の宗教儀式等でアヤワスカの醸造に使用されてきた。アヤワスカとは、南米アマゾン川流域地方で原住民に古くから宗教儀式で使用されている植物であり、そこから作られた飲料の名でもある。アヤワスカは DMT を含有する植物と、モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害活性を有する植物を同時摂取することで、通常速やかに行われる DMT の代謝を阻害し向精神活性を高めているとされる。<sup>9)</sup> MAO 阻害物質には主に  $\beta$ -カルボリン系化合物であるハルミン、ハルマリン等がある。これら化合物はハマビシ科に属する *Peganum harmala* の種子や、カービとして知られる *Banisteriopsis caapi* 等に含有されることが報告されている。<sup>9)</sup> 一方、メスカリンを主活性成分として含有する代表的な植物として、南米産のサンベドロ (*Trichocereus pachanoi*) やメキシコ産のペヨーテ (*Lophophora williamsii*) 等のサポテンが報告されている。<sup>9)</sup> リゼルグ酸アミドは合成幻覚剤 LSD と類似の構造を有しており、ヒルガオ科のハワイアンベビーウッドローズ (*Argyrea nervosa*) やモーニンググローリー (*Ipomea violacea*) 等の種子に含有される。<sup>9)</sup> クラートンは、アカネ科植物 *Mitragyna speciosa* の葉を乾燥させたものであり、元来タイ及びマレーシアにおいて疲労回復やアヘンの代用として用いられてきた民間薬でもある。オピオイド受容体のアゴニスト作用を有する主アルカロイド成分ミトラギニンや7-ヒドロキシミトラギニンを含有しており、<sup>10)</sup> タイやマレーシアで規制対象となっている。

このように数多くの植物由来違法ドラッグ製品が流通しているが、現在指定薬物に指定されている植物は *Salvia divinorum* のみである。これは、天然物の規制の困難さを反映したものである。植物由来の違法ドラッグの場合、違法ドラッグ市場において同一名で取り扱われていても、多くの異なった植物が流通していることが多々ある。また、同様の活性成分を含有する植物が1つとは限らず広範な植物群である場合もある。さらに、観賞用として一般に広く使用されている植物の近縁種である場合もある。このような問題に対応するために、まずは実際に流通している植物系ドラッグの遺伝子分析による基原種の特定制を行うとともに、活性成分を同定して含有量を調査していく必要があると思われる。

## 5 今後の課題

指定薬物制度実施後、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

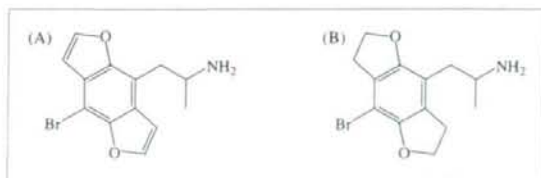


図6 新規流通違法ドラッグ成分プロモドラゴンフライ (A)及び3C-B-FLY(B)の構造

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既に多数認められており、年内にも新たな指定薬物の指定が行われる予定である。

近年、欧州において、プロモドラゴンフライ(1-(8-bromobenzo[1,2-*b*;4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropane; 3C-bromo-dragonfly; BDFLY)と呼ばれるベンゾジフラン型の化合物(図6A)の流通が報告されており、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。<sup>11)</sup> プロモドラゴンフライは、セロトニン受容体(5-HT<sub>2A</sub>)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。<sup>12)</sup> 日本においても、構造類似化合物である3C-B-FLY(1-(8-bromo-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*;4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropane; BFLY)(図6B)が検出されており、<sup>13)</sup> 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。

違法ドラッグ市場では、一定の基本骨格を持つ様々な構造類似化合物が流通している。特定の化合物について法規制化を行っても、また代わりの構造類似化合物が次から次へと新たに出現するのが現状である。違法ドラッグの基本構造は、医薬品や工業原料等としても極めて有用性の高いものであることから、単純に基本骨格で網羅的に規制することは困難である。そのため、今後も国や地方自治体の検査機関が中心となって新規違法ドラッグの流通を監視し、問題となる個々の化合物について、迅速に規制化していくことが必要である。

#### 参考文献

- 厚生労働省令第十四号。薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令。2007年2月28日。
- 厚生労働省令第四百六十六号。薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令。2007年12月12日。
- McKenna D. J. *et al.*, *J. Psychoact. Drugs*, **16**, 347-358(1984)。
- a) Bye C. *et al.*, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **6**, 163-169(1973); b) Campbell H. *et al.*, *ibid.*, **6**, 170-176(1973)。
- Roth B. L. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 11934-11939(2002)。
- 厚生労働省：健康被害情報・無承認無許可医薬品情報(<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyounin.html>)。
- a) 丸山卓郎ほか。薬学雑誌。128, 179-183(2008); b) 内山奈穂子ほか。 *ibid.*, **128**, 981-987(2008); c) 花尻(木曾)瑞理ほか。 *ibid.*, **128**, 971-979(2008)。
- a) Ott J., "Pharmacothoeon—Entheogenic Drugs, Their Plant Sources and History," 2nd ed., Natural Products Co., Kennewick, WA, 1996; b) Halpern J. H. *Pharmacol. Ther.*, **102**, 131-138(2004)。
- Callaway J. C. *et al.*, *J. Ethnopharmacol.*, **65**, 243-256(1999)。
- Takayama H., *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 916-928(2004)。
- Andreasen M. F. *et al.*, The International Association of Forensic Toxicologists 46th International Meeting, Martinique, France, June 2008, Abstracts of Papers, p. S 1-55。
- Parker M. A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **41**, 5148-5149(1998)。
- 沼田竜市ほか。日本薬学会第128年会。横浜。2008年3月。