

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

乱用薬物の分析・同定に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

(H19-医薬-一般-024)

研究代表者 合田 幸広

平成21(2009)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

乱用薬物の分析・同定に関する研究

合田 幸広 1

II. 分担研究報告書

1. 薬物の分析と同定に関する研究

花尻 瑠理

平成 20 年度新規麻薬指定化合物 N-OH MDMA の分析法について

花尻 瑠理 11

DART-TOF/MS を用いた生体試料中の薬物スクリーニング法の検討

花尻 瑠理 21

クエン酸フェンタニル及びその代謝物であるノルフェンタニルの UPLC-MS/MS を用いたラット毛髪中の分析法

最所 和宏 29

近赤外分光光度計を用いる乱用薬物分析法の検討

木本 茂 39

GC-MS における質量スペクトルの機種間再現性の検討

津村 ゆかり 49

液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計を用いる尿中薬物鑑定法の検討

高木 敏之 59

2. 薬物の分析と同定に関する研究

合田 幸広

大麻種子の発芽能力鑑定法の確立

緒方 潤 69

幻覚性サボテンの基原種と mescaline の有無について

丸山 卓郎 75

麻薬である MMDA、MDA 及び TMA の前駆体 myristicin、safrole 及び elemicin を含有するニクズク科 (Myristicaceae) 植物の調査研究

内山 奈穂子 83

3. 代謝物の合成に関する研究

福原 潔

..... 87

4. 植物系薬物の調査と分析及び代謝物の合成に関する研究

代田 修

..... 99

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 109

乱用薬物の分析・同定に関する研究

主任研究者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

平成 18 年、薬事法改正により指定薬物制度が出来、日本における乱用薬物規制は、麻薬・向精神薬取締法(及びあへん法など関連 4 法)による規制、薬事法上の指定薬物による規制、薬事法の「専ら医薬品」による規制の三層構造を持つことになった。平成 19 年 4 月より 31 品目の化合物と 1 品目の植物が指定薬物となったが(平成 21 年 3 月現在 39 化合物 1 植物)、これらのうち、有害性(精神毒性・依存性・乱用のおそれ等)の強さが示されたものは、順次麻薬・向精神薬指定される(平成 19 年以降 3 化合物が指定薬物より移行)。麻薬に指定された場合、単純所持・施用まで法律違反となる。他方、向精神薬や指定薬物の場合には、製造、輸入、販売等の流通は規制されるが、単純所持や使用は禁止されていない。

分析的な面で考えると、麻薬の場合、向精神薬や指定薬物とは異なり使用罪が問われるため、生体による代謝物を事前に明らかにして、これらの化合物についての的確に分析できることが重要となる。また、麻薬の場合、罪が重いため、複数の原理による分析法での同定が必須とされる。さらに、植物として規制される場合には、その規制する種の範囲を厳密に規定するとともに、遺伝子情報を利用した分析法が必要となる。このような状況を背景として、本研究は、①既に麻薬・向精神薬取締法(及びあへん法など関連 4 法)で規制されている化合物や植物(菌類を含む)について、薬物の乱用に的確に対応するため、代謝物を検討するとともに合成し、毛髪や尿からの代謝物まで含めた分析と同定方法等について確立する；②新たに麻薬・向精神薬指定される蓋然性の高い薬物(植物を含む)について、指定後の迅速な取締り等に出来るよう、規制範囲の検討や分析法の確立等を行う；③また、麻薬・向精神薬成分を含有する可能性の高い植物について、今後の規制の範囲を検討するため、調査・分析を行うと共に鑑定法の確立を行う；④さらに、乱用薬物の取締りの現場での諸問題に対応が行えるよう、既存の麻薬・覚せい剤・大麻等について分析法の検討を行う等を目的として行われている。

本年度は、①として、麻薬であるシロシンの尿中代謝物と考えられるグルクロン酸包合体、硫酸包合体をそれぞれ、Arcolor1254 誘導ラット肝ミクロゾームを用いた酵素合成法、Pyridine sulfur trioxide complex を用いた化学合成法により合成することに成功した。また、麻薬であるクエン酸フェンタニル及びその代謝物であるノルフェンタニルの

UPLC-MS/MS を用いたラット毛髪中の分析法を確立した。さらに、液体クロマトグラフ-リニアイオントラップ型タンデム質量分析計(LC-MS/MS)を用いて尿中薬物の鑑定を迅速化・省力化するための検討を行った。さらに、また、DART-TOFMS を利用して、複雑な抽出操作なしに尿試料から、覚せい剤や MDMA 等を検出する手法を示した。②については、緊急に麻薬指定(平成 21 年 1 月 16 日)となったの *N*-hydroxy-MDMA について、各種条件下での挙動を明らかにし、分析法を確立した。③については、幻覚性サボテンである *Lophophora* 属植物について、葉緑体 DNA, *trnL-F* 領域の塩基配列解析を行い、基原種を検討するとともに、LC-MS 分析により mescaline の含有の有無との関係を調べた。また、エフェドリン類について網羅的合成を行い、揮発性イオンペア試薬を用いた一斉分析条件を確立した。さらに、麻薬である MDMA 等の前駆体 myristicin, safrole 及び elemicin を含有するニクズク科(Myristicaceae)植物の調査研究を行った。④では、大麻種子について、発芽試験に代わる簡便で迅速な発芽能力鑑別法としてテトラゾリウム塩(2,3,5-Triphenyl-2H-tetrazolium chloride: TTC)を用いた呈色反応による判別法を確立した。さらに、近赤外分光光度計を用いる乱用薬物の識別法について検討するとともに、異なる分析機関間でガスクロマトグラフ質量分析計(GC-MS)の質量スペクトルデータを相互利用するための基礎的検討を行った。

分担研究者

花尻瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

代田 修 徳島文理大学香川薬学部準教授

福原 潔 国立医薬品食品衛生研究所有機化学部室長

A. 研究目的

現在、麻薬・向精神薬取締法、あへん法、覚せい剤取締法等で厳しく規制されている薬物はすでに 250 種類以上もある。乱用薬物の世界では、その段階で法規制されていない新規に合成された類縁体や植物類(菌類を含む)などが順次出回ることが続いている。このような乱用薬物の多様化に伴い、年度毎に麻薬指定される化合物の数が増加しており、平成 14 年度からの平成 18 年度までの 4 年間で、13 化合物が新規に麻薬指定され、別にモダンフィルが第一種

向精神薬、サイロシン、サイロシピンを含むきのこ類が麻薬原料植物に指定され、さらに、平成 19 年度では、新たに 4 化合物が麻薬指定、平成 20 年度は、*N*-OH-MDMA が麻薬指定された。これらの薬物を麻薬指定するためには、事前に、分析法の開発、国内の流通実態調査、諸外国の法規制状況並びに実態の調査、鑑識用麻薬標準品の準備等が行われている。他方、国民の健康被害や社会的弊害をなくす観点から、新規薬物については精神毒性・依存性・乱用のおそれ等の有害性が明らかになった段階で緊急性に基づき続き麻薬指定されることになる。従って、生体での代謝や代謝物について明確でない段階で指定される場合が多く、必然的に、生体試料についての分析・同定法は確立されていない場合がほとんどである。また、また、植物には様々な形で麻薬・向精神薬成分を含むものが知られているが、植物系薬物の場合、法規制する

際には、規制の範囲をどのように設定し、どのような分析法で法規制と対応するかが非常に重要な問題となる。事実平成 18 年に出来た指定薬物制度では、様々な植物系乱用薬物中サルビア・ディビノラムの 1 品目のみが指定されたが、これは天然物を法指定する困難さを端的に反映したものと見える。今後、随時、植物系の薬物が指定薬物に指定され、さらに精神毒性・依存性・乱用のおそれ等の有害性が明らかになった段階で、麻薬・向精神薬に再指定されることが予想されるため、規制の範囲と、規制範囲に対応した分析法の事前検討が課題となっている。

本研究では、このような背景の下、①既に麻薬・向精神薬取締法（及びあへん法など関連 4 法）で規制されている化合物や植物（菌類を含む）について、薬物の乱用に的確に対応するため、代謝物を検討するとともに合成し、毛髪や尿からの代謝物まで含めた分析と同定方法等について確立する；②新たに麻薬・向精神薬指定される蓋然性の高い薬物（植物を含む）について、指定後の迅速な取締り等に出来るよう、規制範囲の検討や分析法の確立等を行う；③また、麻薬・向精神薬成分を含有する可能性の高い植物について、今後の規制の範囲を検討するため、調査・分析を行うと共に鑑定法の確立を行う；④さらに、乱用薬物の取締りの現場での諸問題に対応が行えるよう、既存の麻薬・覚せい剤・大麻等について分析法の検討を行う等を目的として行われている。本研究は、日本における監視指導・麻薬行政と密接な連携を経ながら遂行される。従って、日本の乱用薬物実態に即した研究が行われるところに、本研究の特色がある。

B. 研究方法

本研究では、生体試料中の麻薬・向精神薬由来成分について、分析・同定法を検討するが、違法ドラッグに指定された植物系薬物が麻薬指定される等、あらたに麻薬指定される薬物がある場合には、それらを効果的に規制するための検討も行う。本年度は、生体内で代謝され麻薬である MDMA 及び、MDA に変換されるため、早急に麻薬指定が望まれていた *N*-OH MDMA（平成 21 年 1 月 16 日麻薬指定）について、麻薬指定に対応するため、基礎的な各種分析データを取得した。また、他の代表的なあへんアルカロイド化合物との識別法について検討した。また、本化合物の各 pH の溶液における安定性並びに抽出条件についても調べた。

一方、代謝物の合成と、生体試料からの分析法として、麻薬であるシロシンの尿中代謝物と考えられるグルクロン酸包合体、硫酸包合体について、それぞれ Arcolor1254 誘導ラット肝ミクロゾームを用いた酵素合成、Pyridine sulfur trioxide complex を用いた化学合成を検討した。また、麻薬であるクエン酸フェンタニル及びその代謝物であるノルフェンタニルについて、UPLC-MS/MS を用いたラット毛髪中の分析法の開発を行った。さらに、液体クロマトグラフ-リニアイオントラップ型タンデム質量分析計(LC-MS/MS)を用いて尿中薬物の鑑定を迅速化・省力化するための検討を行った。また、DART-TOFMS を利用して、複雑な抽出操作なしに尿試料から、覚せい剤や MDMA 等を検出する手法を示した。

さらに植物系麻薬等の分析と規制範囲の検討及び鑑定法の開発として、幻覚性サボテンである *Lophophora* 属植物について、葉緑体 DNA, *trnL-F* 領域の塩基配列解析を行い、基原種を検討するとともに、LC-MS 分析により mescaline の含有の有無との関係を調べた。ま

た、エフェドリン類について網羅的合成を行い、揮発性イオンペア試薬を用いた一斉分析条件を確立した。さらに、麻薬である MDMA 等の前駆体 myristicin, safrole 及び elemicin を含有するニクズク科 (Myristicaceae) 植物の調査研究を行った。

さらに、監視指導麻薬対策からの依頼に対応し、発芽可能な大麻種子の迅速な取締りが行えるよう、発芽試験に代わる簡便で迅速な発芽能力鑑別法としてテトラゾリウム塩 (2,3,5-Triphenyl-2H-tetrazolium chloride: TTC) を用いた呈色反応による判別法について検討した。また、乱用薬物取締りの現場で容易に利用可能な近赤外分光光度計を用いる乱用薬物の識別法について検討するとともに、異なる分析機関間でガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) の質量スペクトルデータを相互利用するための基礎的検討を行った。

<倫理面への配慮> 麻薬・覚醒剤・向精神薬等の依存性薬物の中毒患者試料からの分析に関しては、試料の採取及び取り扱いについて十分に討議し、説明文及び同意書等を作成し、国立衛研の研究倫理審査委員会の審査を受け、承認を受けたところである。また、動物実験を行う際には、実験動物に対して各所属機関の動物実験倫理委員会の定める規定に則り、動物愛護上の配慮を行う。

C. 結果と考察

C.1 *N*-OH MDMA の分析法について

平成 20 年度に新しく麻薬に指定された化合物 *N*-OH MDMA について、呈色反応、TLC、IR、HPLC (LC-MS) 及び GC-MS の分析データを示し、構造類似麻薬である MDMA, MDA, *N*-OH MDA との識別法を示した。MDMA 及び MDA の *N*-水酸化体は、GC-MS 分析において、熱等により分解し、

脱 *N*-水酸化体、脱 *N*-メチル体である MDMA や MDA が主に検出されるので注意が必要である。また、中性から塩基性の緩衝溶液中では極めて安定性が悪く、試験溶液を塩基性にして有機溶媒で液-液抽出する方法では効率よく抽出することが困難であると考えられた。また、弱塩基性である尿中におけるこれら化合物の安定性も悪いことが予想され、尿試料保管には酸性下低温条件が必要と考えられた。さらに、MDMA 及び MDA の *N*-水酸化体は、生体内では速やかに代謝されて主に脱 *N*-水酸化体として検出されるため、MDMA や MDA 摂取と混同されやすく、分析鑑定には注意が必要だと思われた。

C.2 シロシン (psilocin) およびシロシビン (psilocybin) 代謝物の合成

シロシビン、シロシンはマジックマッシュルームなどのキノコ類に含まれる幻覚成分である。体内に取り込まれることでシロシビンはリン酸基部分が加水分解されてシロシンへと代謝される。さらに、シロシンは 4 位の OH 基が第 II 相代謝酵素により抱合化され、第 II 相代謝物として体外に排泄される。現在、これら幻覚成分を含むキノコ類の摂取の有無を鑑定する方法としては、加水分解処理した尿サンプル中からのサイロシンの分析が行われている。もし、尿サンプル尿を直接分析して第 II 相代謝物を検出できれば、感度の向上、分析時間の大幅な短縮が可能となる。そこで、本研究では、標品として用いるためのシロシンの第 II 相代謝物としてシロシングルクロン酸抱合体とシロシン硫酸抱合体の合成を行った。昨年度の MDMA のグルクロン酸抱合体の合成経験から、本化合物の合成も Aroclor 1254 誘導ラット肝ミクロゾームを用いた酵素合成法が有効であるものと考え、本法を適用した。その結果、シロシンを pH 7.5, MgCl₂, alamethicin, UDPGA を

含む溶液中で、Aroclor 1254 誘導ラット肝マイクロゾームを酵素原として添加し、10 mM/10 ml のシロシンを 37°C、20 時間のインキュベートすることによって、収率 19% でグルクロン酸抱合体を合成することができた。さらに収率を改善する方法を見出すため、反応系に添加するマイクロゾームの検討を行った。入手可能な薬剤誘導マイクロゾームを添加してグルクロン酸抱合体の生成を検討した結果、b-ナフトフラボン誘導ラット肝マイクロゾームを用いると Aroclor 1254 誘導ラット肝マイクロゾームと比べて 1.3 倍の収率向上が見込めることがわかった。一方、他の誘導剤で処理したマイクロゾーム (Clo, Dex, Phe, Iso) を用いた場合は収率が低下することが判った。シロシピン、シロシンの第 II 相代謝物としてはシロシンのグルクロン酸抱合体が同定されているが、硫酸抱合体など、他の抱合体に関する報告はこれまでのところない。これは加水分解等の後処理により、シロシン硫酸抱合体が分解し、検出されていないという可能性が考えられる。従って、もし尿成分を直接解析して第 II 相代謝物の情報を得ることができれば、グルクロン酸抱合体以外の抱合体からも幻覚キノコ摂取の有無について証明可能となる。そこで、今年度は、シロシンの硫酸抱合体の合成についても検討を行った。その結果、シロシンに Pyridine sulfur trioxide complex を反応させたところ、収率 43% で硫酸抱合体を得ることに成功した。

C.3 フェンタニルおよびノルフェンタニルのラット毛髪中の分析

近年、医療従事者による違法な摂取が報道された麻薬クエン酸フェンタニル及びその代謝物であるノルフェンタニルの UPLC-MS/MS を用いたラット毛髪中の分析法を検討した。UPLC カラムを用いることにより、迅速な分析 (フェ

ンタニルの保持時間 3.0 分及びノルフェンタニルの保持時間 1.6 分) が可能となった。メタノール/5M 塩酸 (20/1) 溶液による抽出後、固相抽出により精製する方法で、毛髪中のフェンタニル及びノルフェンタニルともに精度良く分析することができた。また、酵素消化法による抽出でも同様に精度良く分析することができた。薬物投与 DA ラット (1mg/kg を 10 日間連続して腹腔内投与したもの) の毛髪中より、フェンタニル 50.9 - 67.1 ng/mg hair 及びノルフェンタニル 1.81 - 4.12 ng/mg hair 検出された。また、短時間に抽出可能な超音波抽出下酵素消化法は、定性分析に適していると考えられた。クエン酸フェンタニルを摂取したヒトでの試料は入手できなかったため、ヒト試料には本分析法を適応できなかったが、ラット試料の結果から、ヒトでのクエン酸フェンタニル使用歴を推定するための手段として、本分析法が適応可能であるものと考えられた。

C.4 LC-MS/MS を用いた尿中薬物鑑定の迅速省力化

タンデム質量分析計による検出方法としては何通りかの方法があるが、一回の測定で感度高く特異的なスペクトルデータの得られる MRM の EPI モードを採用した。LC-MS/MS は感度が高い反面、覚せい剤メタンフェタミンを高濃度に含む試料を測定すると汚染が問題になることが明らかとなった。そこで、日常の鑑定で汚染を避けて LC-MS/MS を使用するため、たとえ嘱託事項が大麻代謝物であってもかならず簡易試験で覚せい剤の含有の可能性を調べ、含有が疑われる尿は必ず 1000 倍に希釈し覚せい剤を確認するとともに、大麻関連成分の場合には THCCOOH 用試料液を調製し、LC-MS/MS 装置に注入するスキームとした。

C.5 DART-TOF/MS を用いた生体試料中の薬物

スクリーニング法

DART™ (Direct Analysis in Real Time)-TOF/MSにより薬物添加尿試料を直接測定したところ、尿中尿素による目的化合物のイオン化抑制が認められ、検出感度が大幅に低下した。そこで、尿素除去のための簡易前処理法を検討した結果、溶出液にジクロロメタン/イソプロパノール混液を用いたマイクロ固相抽出用ピペットチップで0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、ヘキサン/ジクロロメタン混液を用いた液-液抽出法では、0.5 $\mu\text{g/mL}$ までの尿中薬物測定がDART-TOFMSにより可能であった。なお、これら抽出法における各薬物の抽出効率をGC-MS分析により確認した結果、両抽出法とも尿中薬物の回収率が70%以上となり、0.5-5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で直線性 $R^2 > 0.990$ であった。通常、簡易検査キットで使用されている尿中MA及びMDMAのスクリーニング分析のカットオフ値が0.5 $\mu\text{g/mL}$ であることを考慮すると、本法は、これら化合物のスクリーニング法の一手段となる可能性が考えられた。

C.6 幻覚性サボテンの基原種と mescaline の有無について

園芸市場に流通する *Lophophora* 属植物について、葉緑体 DNA, *trnL-F* 領域の塩基配列解析を行い、基原種を検討した。その結果、主に4つの遺伝子型に大別され、それぞれが、microsatellite 領域の繰り返し塩基数の違いに基づき、さらに細分類された。さらにLC-MS分析により、mescalineの含有の有無について調べたところ、*L. diffusa*及び*L. williamsii* var. *decipiens*型の遺伝子型を持つものは、mescalineを含有しないことが判明した。一方で、*L. williamsii*型の遺伝子型を持つものでも、一部の個体には、mescalineを検出出来ないものが認められた。これまで、形態学的に

*L. williamsii*と考えられていた植物(鳥羽玉)は、mescalineを含有すると信じられていた。しかしながら、同領域の特徴で*L. williamsii*型と判断される植物では、遺伝子型と幻覚性成分の成分型に、必ずしも相関関係がある結論づけることは出来なかった。よって、今後、他の遺伝子領域を調べる等し、幻覚性成分を含有する種の範囲を慎重に検討する必要があるものと考えられた。

C.7 エフェドリン類の網羅的合成と揮発性イオンペア試薬を用いた一斉分析条件の確立

昨年度確立した網羅的合成法により得たエフェドリン類について、検出器としてLC/MSよりも安価な荷電化粒子検出器(CAD)を用いたHPLC分析の条件を検討することとした。CADは、分析成分を球状微粒子とし、コロナ電極により荷電化されたプラスの窒素イオンと衝突させることで分析成分粒子をプラスに帯電させ、この電荷量を電流値として測定することを原理としている。そのため、その化学構造や性質に関わらず揮発性成分の検出が可能となる。分析には、揮発性イオンペア試薬として、トリフルオロ酢酸(TFA)、ペンタフルオロプロピオン酸(PFPA)、およびヘプタフルオロ酪酸(HFBA)を用いた。移動相は、揮発性イオンペア試薬をそれぞれ5, 10, 20 mMに調製した水性溶離液とアセトニトリルとの混合溶液を用いた。また、一般的なODSカラムにて分離を行った。その結果、フルオロカーボン側鎖が一番長いHFBAを用いたときエフェドラアルカロイドの保持が一番強く、イオンペア試薬としてTFAを用いた場合に、6本のピークとして検出できることが判明した。また、水性溶離液の割合が大きいほど、検出感度が下がる傾向が見られた。15 mM TFAを用いた場合に分離が最適となった。また、簡易な分析条件として、0.1% TFAを用いた場

合、エフェドラアルカロイド検出限界は 16.7 pmol (2.5-3 ng) であった。さらに、簡易条件によりマオウ抽出物を分析したところ、エフェドラアルカロイド以外の成分が重なる部分もあるが、概ね分析が可能であった。

C.8 麻葉の前駆体である myristicin, safrole 及び elemicin を含む ニクズク科 (Myristicaceae) 植物の調査研究

向精神作用を期待しての乱用が問題となっているナツメグ (*Myristica fragrans* Houtt.) の主成分である芳香族化合物の safrole, myristicin, elemicin について、これら成分を含有するニクズク科 (Myristicaceae) 植物について文献調査を行った。その結果、safrole は 4 種の植物 (*M. fragrans*, *M. succedanea*, *M. argentea*, *M. muelleri*) に、myristicin は *M. muelleri* 以外に、elemicin は *M. argentea*, *M. muelleri* 以外に含まれていることが判ったがこれらの成分を含有することが明らかとなった。

C.9 大麻種子の発芽能力鑑定法の確立

近年、大麻事犯は増加の一途をたどり、特に大麻栽培による検挙者の増加も顕著である。そこで発芽試験に代わる簡便で迅速な発芽能力鑑別法として TTC を用いた呈色反応による判別法の確立を試みた。種子の発芽能力を検討する方法としては、その種子が最低限、生きているかどうかを確認することが必要となる。そこで細胞中に存在する呼吸系還元酵素の活性の有無を指標とした。細胞の生死判別を指示薬による呈色反応で検査する方法は多数存在しているが、簡便性と正確性においてテトラゾリウム塩類が優れていると考えられる。本反応は生きた細胞や組織が有する酵素による還元力を利用 (二次反応) したものである。そこで、この酵素反応の至適条件を検討するために、反応

温度、時間および pH について検討した。その結果、温度は 40~50℃の間で最大活性が得られることがわかった。また、pH 8~9 付近で活性は最大となり、pH 9.0, 45℃の条件では、20 分で種子の発芽能力が十分に確認できる事が明らかとなった。試験研究機関以外の場所での、目視による迅速簡易鑑別という点では、反応指示液そのものが無色透明であること、その反応 (判定) 産物が水に不溶であること、陽性、陰性の差が色の違いではなく有無であること、誤判定を回避するために、反応産物の色が植物本来の組織の色と異なること等があげられる。これらの点を踏まえると、今回用いた TTC は大麻種子判定試験において最も有効な試薬の一つであると考えられた。また、これまでに、栽培用大麻種子以外の大麻種子の追試及び確認試験として、「生薬「マシニン」および商業用輸入大麻種子においても同様の実験を行ったが、明確な判定結果を得られている。なお、近年の大麻所持犯の検挙の増加から、本研究成果は、TV 等のマスコミの注目を浴び、何件かの取材を受け付けている。また、麻葉取締り部の鑑定官研修等で具体的な手法について説明を行っている。

C.10 GC-MS における質量スペクトルの機種間再現性の検討

異なる分析機関間で GC-MS の質量スペクトルデータを相互利用するための基礎的検討を行った。代表的な 3 社の四重極型質量分析計 8 台を使用して同一試料の質量スペクトルを測定し、同一機種内及び異なる機種間でのスペクトルパターンと個々のイオン強度比の比較を行った。さらに、特異的なデータを示した例に対し、イオン源の洗浄 (装置のメンテナンス) の影響についても調べた。その結果、装置のメンテナンス状態が機種間の差以上にスペクトル

に影響を与えることが明らかとなった。また、ライブラリ検索との関係を調べたところ、ライブラリサーチにおいては相対的に小さな多数のピークが結果に影響しやすいことが判明した。従って、未知化合物のライブラリ検索においては、できる限りベースラインの影響を受けない高めの濃度でのデータを使用しなければ検索結果が不正確になるものと考えられた。

D. 結論

本研究は、厚生労働省の乱用薬物行政と乱用薬物取締りに直接貢献することを目的に遂行される。麻薬指定される化合物は、本研究で事前に分析法が確立されることで、指定後の迅速な取締りが行われることになる。また、代謝物の合成と生体試料からの分析が遂行されることで、使用罪に対し始めて対応することが可能となる。さらに、今後対応が必要とされる植物系乱用薬物について、本研究で事前にその規制の範囲が検討され、分析、鑑定法が確立されることで、適切な規制を行うことが出来る。また、大麻や麻薬含有植物では、栽培事犯が増加しているが、本研究の結果、簡便正確な鑑定法が確立することで、迅速な取締りが行われることになり、国民の危機リスクを低減させることになる。本研究により、既に大麻種子の生死の迅速判別法の確立が行われ、発芽させなくても発芽能力を確認することが可能となっており、本法が利用されることで、種子の段階で破棄させることが可能となり、ネット環境下で現在年々増加している大麻栽培事犯を未然に押さえこめることになる。

なお、本研究班では、確立した分析手法を利用して麻薬・覚醒剤・向精神薬等の依存性薬物の中毒患者試料からの分析を行うことを計画しているが、本件に関しては、説明文及び同意

書等を作成し、国立衛研の研究倫理審査委員会の審査を受け、平成20年6月30日に研究計画について承認（同年8月21日に加筆訂正した改訂版の承認）を得ている。現在、下総総合病院との連携で具体的な分析について準備中である。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Shoda, T., Fukuhara, K., Goda, Y., Okuda, H, Enzyme-assisted Synthesis of Peilocin Glucuronide, Chem. Pharm. Bull., in preparation.
- 2) Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., Simple and rapid screening for psychotropic natural products using Direct Analysis in Real Time (DART)-TOFMS. Yakugaku Zasshi, **129**, accepted (2009).
- 3) Shoda, T., Fukuhara, K., Goda, Y., Okuda, H, 4-Hydroxy-3-Methoxymethamphetamine Glucuronide as a Phase II Metabolite of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine: Enzyme-Assisted Synthesis and Involvement of Human Hepatic UGT2B15 in the Glucuronidation. Chem. Pharm. Bull., **57** (5), in press (released on line: 2009/2/12).
- 4) 花尻瑠理, 毛髪を中心とした代替生体試料中薬物分析, ぶんせき, **2**, 76-81 (2009).
- 5) Ogata J., Kikura-Hanajiri R., Yoshimatsu K., Kiuchi F., Goda Y. Detection method for the ability of hemp (*Cannabis sativa*

L.) seed germination by the use of 2,3,5-Triphenyl-2H-tetrazolium chloride (TTC) *Yakugaku Zasshi* **128**, 1707-1711 (2008).

8) 正田卓司, 福原潔, 合田幸広, 奥田晴宏, シロシン代謝物の合成に関する検討, 日本薬学会第 129 年会 (2009 年 3 月, 京都)

学会発表

- 1) 正田卓司, 福原潔, 合田幸広, 奥田晴宏, 肝ミクロゾームによる MDMA 代謝物の合成とヒト UGT の同定, 日本分析化学会第 57 年会 (2008 年 9 月, 福岡)
- 2) 緒方潤, 花尻瑠理, 吉松嘉代, 木内文之, 合田幸広, 大麻種子の迅速発芽能力鑑別法, 日本生薬学会第 55 回年会 (長崎, 2008 年 9 月)
- 3) 代田 修, 安藤広和, 関田節子. 荷電化粒子検出器を用いたエフェドラアルカロイド一斉分析の検討, 日本生薬学会第 55 回年会, (2008 年 9 月, 長崎)
- 4) 代田 修, 永松久実, 関田節子. シロシングルクロン酸抱合体の合成. 日本生薬学会第 55 回年会, (2008 年 9 月, 長崎)
- 5) Shirota, O., Research On The Terpenoid Constituents of Some Medicinal Plants. 2008' Shanghai International Symposium for Pharmaceutical Sciences, Dec 19-20, 2008, Shanghai, China
- 6) 花尻 (木倉) 瑠理, 河村麻衣子, 内山奈穂子, 最所和宏, 宮島敦子, 藤内桃子, 合田幸広, N-OH-MDMA 投与ラットにおける生体試料中薬物の UPLC-MS/MS を用いた分析法について, 日本薬学会第 129 年会 (2009 年 3 月, 京都)
- 7) 河村麻衣子, 花尻 (木倉) 瑠理, 合田幸広, DART-TOF/MS を用いた尿中覚せい剤及び MDMA の迅速スクリーニング法の検討, 日本薬学会第 129 年会 (2009 年 3 月, 京都).

分担研究報告書

分担研究課題 薬物の分析と同定に関する研究

分担研究者 花尻 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

平成 20 年度新規麻薬指定化合物 *N*-OH MDMA の分析法について

研究要旨 平成 20 年度に新規に麻薬に指定された化合物 *N*-OH MDMA について、呈色反応、TLC、IR、HPLC (LC-MS) 及び GC-MS の分析データを示し、構造類似麻薬である MDMA、MDA、*N*-OH MDA との識別法を示した。また、本化合物の各 pH の溶液における安定性並びに固相抽出カラムを用いた効率の良い抽出法を示し、分析を行う上で注意すべき点について考察を加えた。さらに、実際の *N*-OH MDMA 含有市場流通製品の分析結果を示した。

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

A. 研究目的

N-(1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-2-yl)-*N*-methylhydroxylamine (*N*-OH MDMA) は、すでに麻薬として規制されている

3,4-methylenedioxy methamphetamine (MDMA), 3,4-methylenedioxy amphetamine (MDA) 及び *N*-hydroxy-1-(3,4-

methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane (*N*-OH MDA) の構造類似化合物である (図 1)。*N*-OH MDMA に関する学術的報告はほとんどないが、1996 年に Noggle らが FLEA の名称でストリートドラッグとして流通していることを報告している¹⁾。厚生労働省が行っている違法ドラッグ製品の全国買い上げ調査においても、平成 18 年度、19 年度に日本の違法ドラッグ市場での流通が認められている。本化合物については、国立精神・神経センター精神保健研究所が実施した動物実験により、細胞毒性及び依存性が指摘され、平成 20 年 12 月 17 日に麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令の一部を改正する政令（政令第 385 号）

が公布され、平成 21 年 1 月 16 日より麻薬として規制された。本研究では、新規麻薬指定化合物 *N*-OH MDMA について、各種分析データを示し、構造類似麻薬である MDMA、MDA、*N*-OH MDA との識別法を検討した。また、安定性並びに固相抽出カラムを用いた効率の良い抽出法を検討した。さらに、実際に市場に流通していた *N*-OH MDMA 含有製品の分析を行った。

B. 研究方法

N-OH MDMA シュウ酸塩及び構造類似麻薬成分 MDMA 塩酸塩、MDA 塩酸塩及び *N*-OH MDA 塩酸塩について下記の試験を行った。

1. 呈色反応

ミクロスパーテルで少量の試料を呈色プレートに取り、それぞれ下記試薬を滴下し、静かに混和して呈色を観察する。

- ①マルキス試薬：市販品（関東化学社製）
- ②シモン試薬：市販品（関東化学社製）
- ③マンデリン試薬：バナジン酸アンモニウム 0.05 g を濃硫酸 10 mL に溶解する。
- ④リーベルマン試薬：亜硝酸ナトリウム 1 g を濃硫酸 10 mL に溶解する。

2. 薄層クロマトグラフィー (TLC)

日本薬局方第 15 改正一般試験法に従い、各化合物のメタノール溶液 (1 mg/mL) について、下記の通り試験を行った。

条件 1

薄層板 HPTLC Silica gel 60 F₂₅₄ (20 x 10 cm, MERCK 社製)

展開溶媒 メタノール : 25%アンモニア水 (100 : 1.5 v/v)

条件 2

薄層板 RP-18 F_{254S} (20 x 20 cm, MERCK 社製)

展開溶媒 0.05%ギ酸/イソプロパノール

発色試薬

塩化白金酸・ヨウ化カリウム試薬

10%塩化白金酸水溶液 1 mL に 4%ヨウ化カリウム水溶液 25 mL を加え、さらに水 24 mL を加えよく混合する。

3. 赤外吸収スペクトル (IR)

N-OH MDMA シュウ酸塩について、KBr 錠剤法により、日本薬局方第 15 改正一般試験法に従い測定した。

4. ガスクロマトグラフィー・質量分析 (GC-MS)

試験溶液

各化合物のメタノール溶液 (0.1 mg/mL)

分析条件 (指定薬物分析法¹⁾ に準ずる)

Column: HP-1MS (0.25 mm I.D. x 30 m, 0.25 μm film thickness, Agilent)

Column temp.: 80°C (1 min hold) - 5°C/min - 190°C (15 min hold) - 10°C/min - 310°C (5 min hold)

Injection temp.: 200°C, split less

Transfer line temp.: 280°C, Ionization: EI, 70 eV

Carrier gas: He, 0.7 mL/min, Injection vol.: 1 μL

誘導体化

N-OH MDMA 0.1 mg/mL メタノール溶液を 100 μL 取り、窒素気流下で蒸発乾固したものに、*N,O*-bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide+10%

trimethylchlorosilane (BSTFA-10%TMCS, PIERCE 社製) 100 μL を加え密栓し、90°C 20 分間反応させ、GC-MS 測定試料とする。

5. 液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS)

試験溶液

各化合物のメタノール溶液 (0.1 mg/mL)

分析条件 (指定薬物分析法¹⁾ に準ずる)

[LC condition]

Column: Atlantis dC₁₈ (2.1 x 150 mm, 5 μm, Waters)

Mobile phase: A 10 mM ammonium formate buffer (pH 3), B CH₃CN

Gradient condition:

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

Flow rate: 0.3 mL/min, Column temp.: 40°C

Injection vol.: 5 μL

Detection: UV 280 nm

[MS condition]

Ionization: ESI, positive, Fragmentor: 100 V

Gas temp.: 330 °C, Drying gas: N₂ 13.0 L/min

Vcap: 3500 V, Scan range: m/z 100-300

6. 各 pH 条件下による *N*-OH MDMA 及び *N*-OH MDA の安定性

リン酸水素二カリウム及びリン酸二水素カリウムを用いて、リン酸もしくは水酸化カリウム水溶液により pH を調整して、pH 3 から 10 の 0.1 M リン酸カリウム緩衝液を調製した。*N*-OH-MDMA の 1 mg/mL 水溶液 100 μL を各緩衝液 900 μL に加え、内標準物質として、MA-d4 の 1 mg/mL 水溶液を 50 μL 加えた。0, 1, 3, 5, 7, 24 hr 後ごとに 50 μL をとり、LC の初期移動相で 10 倍希釈し、LC-MS の測定試料とした。LC-MS 分析において、内標準物質の [M+H]⁺ のピークに対する *N*-OH MDMA の [M+H]⁺ のピークの比を求め、0 時間における比の値を 100% とした時の経時変化を求めた。

7. 固相抽出条件

固相抽出カラム Bond Elut Plexa (30 mg/l mL, Varian) をメタノール 0.5 mL 及び水 0.5 mL で活性化した後、4 倍量の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 3) を加えた試料を吸着させる。その後、水 0.5 mL でカラムを洗浄し、2%ギ酸/メタノール溶液 0.5 mL で溶出して、直接 LC-MS の分析試料とした。

なお、必要に応じて、溶出液を窒素気流下で蒸発乾固して、少量の LC-MS の移動相に溶解して濃縮試料とした。

8. 実際の市場流通製品の分析例

試料:平成 19 年度に買い上げられた製品 (白色粉末)。

分析方法:製品 2 mg をとり、メタノール 2 mL で溶解した後、膜ろ過 (Ultrafree-MC, 0.45 μ m filter unit, MILLIPORE 社製) を行い不溶物を取り除き、GC-MS 及び LC-MS の試料とした。

C. 研究結果及び考察

1. 呈色反応及び TLC 試験結果

表 1 に、*N*-OH MDMA 及び構造類似麻薬成分 MDMA, MDA, *N*-OH MDA の呈色反応試験結果を示した。また、表 2 に HPTLC (高性能薄層クロマトグラフィー) 及び RP-18 TLC (逆相薄層クロマトグラフィー) の 2 種類の薄層板及び展開溶媒における TLC の Rf 値を示した。

マルキス試薬、シモン試薬、マンデリン試薬、リーベルマン試薬を用いて呈色を観察した結果、2 級アミンに呈色するシモン試薬に MDMA は青藍色を示したが、その他の化合物は反応が認められなかった。また、マルキス、マンデリン、リーベルマン試薬においては 4 化合物共に類似の色を示したが、マンデリン試薬で *N*-OH MDA にわずかに差異が認められた。

TLC において、まず、通常のシリカゲルプレートを使用して、各種展開溶媒により 4 化合物の展開を行ったが分離は困難であった。そこで、シリカゲ

ルの HPTLC (高性能薄層クロマトグラフィー) を使用したが、特に *N*-OH MDMA と *N*-OH MDA において、良好な分離が困難であった。なお、*N*-OH MDMA 及び *N*-OH MDA は後述するように、塩基性条件下では分解しやすいため、中性もしくは酸性条件下で分析を行うことが望ましい。実際、トリエチルアミンを用いた展開溶媒では、*N*-OH MDMA はスポットが確認できなかった。一方、各化合物のシュウ酸塩や塩酸塩のメタノール溶液を中性もしくは酸性条件下でシリカゲルプレートを使用して展開を行うと、スポットがテーリングを起こし、正しい Rf 値が求められなかった。そこで、逆相薄層クロマトグラフィーを使用して、酸 (塩酸、ギ酸、酢酸) 及び有機溶媒 (メタノール、エタノール、イソプロパノール) の種類及び濃度を変えて検討を行った。その結果、0.05%ギ酸/イソプロパノールで、最も良好な分離を示した (表 2)。

2. IR スペクトル測定結果

図 2 に、*N*-OH MDMA シュウ酸塩の KBr 錠剤法による IR スペクトルを示した。

3. GC-MS 測定結果

実験方法に示した GC-MS 条件において分析を行った結果、*N*-OH MDMA のピークは検出されず、分解物と思われるいくつかのピークが検出された。そのうち、17.7 分のピークは MDMA と、16.0 分のピークは MDA と、保持時間及びマススペクトルが一致した。また、*N*-OH-MDA メタノール標準溶液を GC-MS で測定すると、同様に分解し、脱水酸化体である MDA 及び他分解物と思われるピークが検出された (data is not shown)。過去の論文においても、*N*-OH MDMA は GC-MS 分析時に熱により分解し、MDMA 及び MDA 等が検出されることが報告されており²⁾、MDMA 及び MDA の *N*-水酸化体は、そのままでは GC-MS 分析には不適であると考えられた。そこで、本化合物について、BSTFA-10%TMCS を用いて誘導体化を行った。

その結果、いくつかの他ピークが現れ、反応効率が良いとは言いがたいが、シリル化を行うことにより、*N*-OH MDMA の誘導体の確認が可能であった。図 3 に、トリメチルシリル化体の GC-MS マススペクトルを示す。

4. LC-MS 測定結果

実験方法に示した HPLC 測定条件において、*N*-OH MDMA (11.0 分) 及び構造類似麻薬成分 MDMA (8.0 分)、MDA (9.5 分)、*N*-OH MDA (13.6 分) は良好に分離した。これらの保持時間は、過去に報告した同分析条件による指定薬物 30 化合物 (そのうち、5 化合物は平成 20 年 1 月に麻薬に指定) の保持時間¹⁾とも分離可能であった。また、実験方法で示した LC-MS の測定条件において、4 化合物共に、プロトン付加分子イオンピーク $[M+H]^+$ が主に検出され、その他、 m/z 163 のイオンが観察された。

5. 各 pH 条件下による *N*-OH MDMA の安定性

各 pH の緩衝液中における *N*-OH MDMA の安定性を図 4 に示す。本化合物は、pH 5 以下では安定であるものの、pH 6 の緩衝液中では 24 時間後の残存率は 60% 程度、pH 7 では 10% 程度であった。特に pH 8 以上の緩衝液中では、24 時間後にはほとんど未変化体は検出されず、*N*-OH MDA のオキシム体と思われるピークが主に検出された。以上の結果より、MDMA の *N*-水酸化体は、中性から塩基性の緩衝溶液中では極めて安定性が悪いことが示された。従って、通常、覚せい剤や MDMA 等のアルカロイドを試験試料から抽出する時に行う方法、すなわち、試験溶液を塩基性にして有機溶媒で抽出する方法では、*N*-OH MDMA は分解してしまい、効率よく抽出することが困難であると考えられた。また、弱塩基性である尿中における安定性も悪いことが予想され、尿試料の保管は酸性条件下低温で行うことが必要であると考えられた。

なお、Clark らは、本化合物の脱 *N*-メチル体である麻薬成分 *N*-OH MDA について、同様に塩基性条件下で速やかに分解し、オキシム体になることを報告している³⁾。さらに、*N*-OH MDA 投与ラット肝切片、血漿、尿中において、速やかに脱水酸化体である MDA に代謝され、親化合物や特徴的な代謝物が検出されないことも報告している⁴⁾。一方、我々は、別の報告で、ラット及びヒト肝において、*N*-OH MDMA は速やかに代謝され、MDMA 及び MDA が主代謝物であることを明らかにしている⁵⁾。このように、MDMA 及び MDA の *N*-水酸化体は、熱や塩基性条件下で容易に分解して脱 *N*-水酸化体や脱 *N*-メチル体が生成し、また、生体内では速やかに代謝されて脱 *N*-水酸化体として検出されるため、MDMA や MDA 摂取と混同されやすく、分析鑑定には注意が必要だと思われる。

6. 固相抽出の最適条件の検討

上述した通り、*N*-OH MDMA は塩基性条件下で容易に分解する。そのため、製品や生体試料中からの化合物の抽出は、液性を塩基性にして適当な有機溶媒により液-液抽出を行うことが困難である。そこで、通常 MDMA の抽出に使用される市販されている固相抽出カラム Bond Elue Certify (Varian)、Bond Elut Plexa、Bond Elut Plexa PCX (Verian)、Oasis HLB (Waters) を用いて、塩基性条件を用いない最適な抽出法を検討した。検討の結果、Bond Elut Plexa を用いて、実験方法に記載されている方法で抽出を行った際に、*N*-OH MDMA、*N*-OH MDA、MDMA、MDA 及び HMMA (4-hydroxy-3-methoxy methamphetamine, MDMA の主代謝物のひとつ) の 5 化合物について共に回収率が 85% 以上を示し、良好な結果が得られた。(図 5)

7. 実際の市場流通製品の分析例

市場流通製品 (白色粉末) のメタノール抽出溶液について GC-MS 測定を行った結果、

Phenethylamine と共に MDMA, MDA 等が検出された。しかし, LC-MS で測定すると Phenethylamine と共に *N*-OH-MDMA のピークが主に検出された。また, 痕跡量の *N*-OH-MDA 及び MDMA に相当するピークも検出され, これらピークは, *N*-OH-MDA 及び MDMA の分析用標準化合物と保持時間及び ESI マススペクトルが一致した。以上の結果より, 今回測定した製品の主成分は *N*-OH-MDMA 及び Phenethylamine であるが, 本測定で用いた GC-MS 分析条件においては, *N*-OH-MDMA は加熱等で分解して検出されなかったと考えられる。また, LC-MS の測定結果より, 痕跡量の *N*-OH-MDA 及び MDMA も製品中に混在していると考えられた。図 6 に製品及び *N*-OH-MDA, MDMA の GC-MS, LC-MS 測定結果を示した。

D. 結論

平成 20 年度に新しく麻薬に指定された化合物 *N*-OH MDMA について, 基礎的な各種分析データを示した。また, 他の代表的なアヘンアルカロイド化合物との識別法を示した。MDMA 及び MDA の *N*-水酸化体は, GC-MS 分析において, 熱等により分解し, 脱 *N*-水酸化体, 脱 *N*-メチル体である MDMA や MDA が主に検出されるので注意が必要である。また, 中性から塩基性の緩衝溶液中では極めて安定性が悪く, 試験溶液を塩基性にして有機溶媒で液-液抽出する方法では効率よく抽出することが困難であると考えられた。また, 弱塩基性である尿中におけるこれら化合物の安定性も悪いことが予

想され, 尿試料保管には酸性下低温条件が必要と考えられた。さらに, MDMA 及び MDA の *N*-水酸化体は, 生体内では速やかに代謝されて主に脱 *N*-水酸化体として検出されるため, MDMA や MDA 摂取と混同されやすく, 分析鑑定には注意が必要だと思われた。

E. 文献

- 1) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, N. Uchiyama, J. Ogata, H. Kamakura, K. Saisho and Y. Goda, *Yakugaku Zasshi*, 128(6), 971-979 (2008).
- 2) F. T. Noggle, C. R. Clark, J. DeRuiter and P. Cain, *MICROGRAM*, Vol. XXIX, No. 1, 10-21 (1996).
- 3) A. K. Valaer, W. R. Ravis and C. R. Clark, *J. Chromatogr. Sci.* 28, 482-486 (1990).
- 4) W. R. Ravis, A. K. Valaer, D. Brzozowski and C. R. Clark, *Life Sciences*, 54(26), 519-524 (1994).
- 5) 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)。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表等

花尻瑠理, 毛髪を中心とした代替生体試料中薬物分析, ぶんせき 2009, 76-81.

表1 N-OH MDMA 及び構造類似麻薬3化合物の呈色反応試験結果

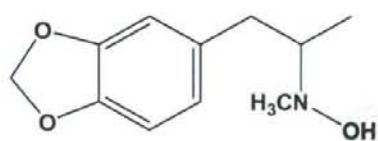
薬物名	シモン	マルキス	マンデリン	リ-ベルマン
N-OH-MDA	-	黒紫色	黒褐色	黒褐色
N-OH-MDMA	-	黒紫色	黒青色	黒褐色
MDA*	-	黒紫色*	こげ茶色*	茶色*
MDMA*	青藍色*	黒紫色*	こげ茶色*	黒褐色*

*:「薬毒物試験法と注解 2006」(東京化学同人)より抜粋

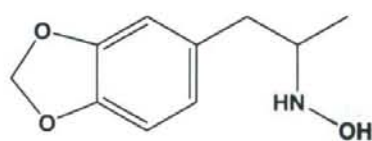
-:反応せず

表2 N-OH MDMA 及び構造類似麻薬3化合物の TLC Rf 値

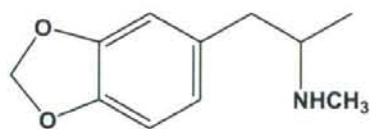
薬物名	HPTLC シリカゲル 60F ₂₅₄		逆相 TLC RP-18	
	メタノール:25%アンモニア水 (100:1.5)		イソプロパノール+0.05%ギ酸	
	Rf 値	呈色	Rf 値	呈色
N-OH-MDA	0.72	薄黄茶色	0.70	赤茶色
N-OH-MDMA	0.72	薄黄茶色	0.57	赤茶色
MDA	0.38	薄黄茶色	0.62	赤茶色
MDMA	0.29	薄黄茶色	0.37	赤茶色



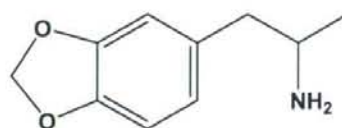
N-OH MDMA
(FLEA)



N-OH MDA



MDMA



MDA

図1 N-OH MDMA 及び構造類似麻薬3化合物の構造

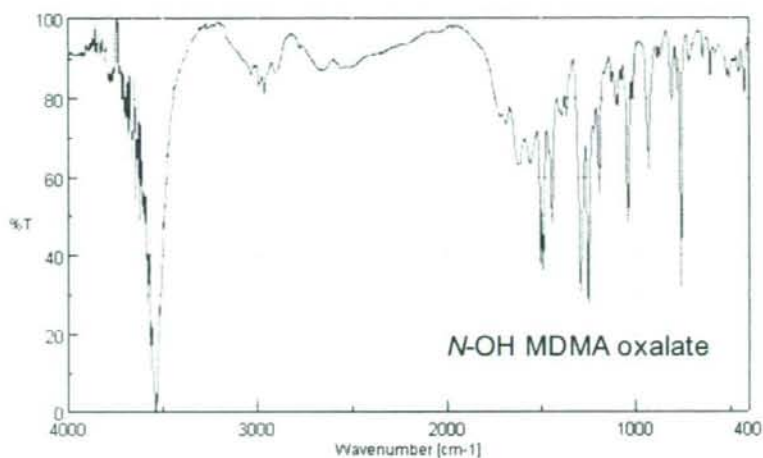


図2 N-OH MDMA KBr 錠の IR スペクトル

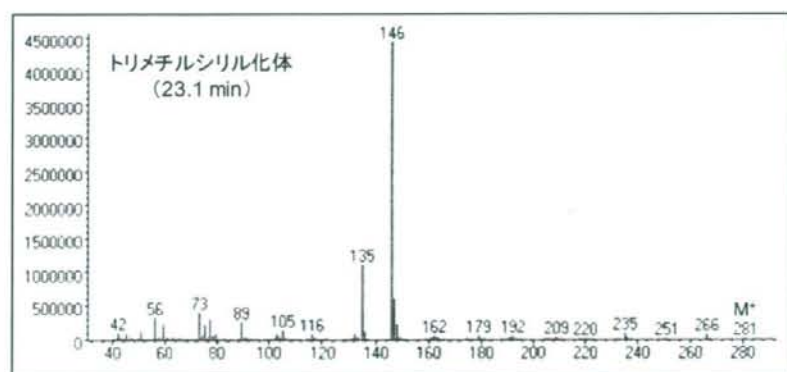


図3 N-OH MDMA トリメチルシリル化体の GC-MS マススペクトル

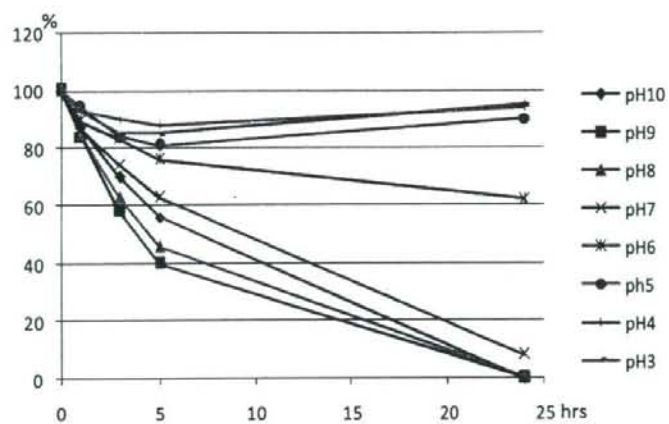


図4 各 pH の緩衝液中の *N*-OH MDMA の安定性 (残存率)

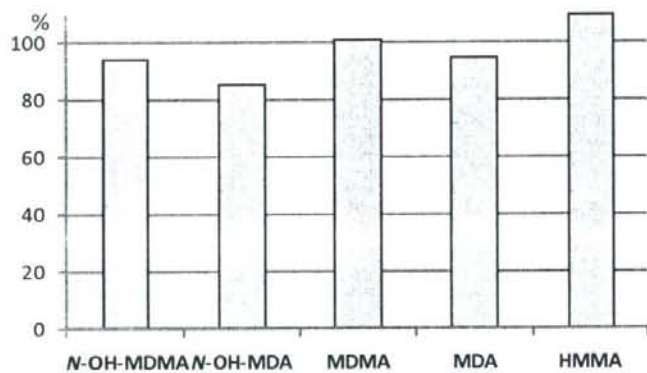


図5 *N*-OH MDMA 及び関連化合物の固相カラム Bond Elut Plexa を用いた抽出における回収率