

指定薬物の分析 Part I : GC-MS 及び LC-MS

花尻(木倉)瑠理,* 河村麻衣子, 内山奈穂子, 緒方 潤,
鎌倉浩之, 最所和宏, 合田幸広

Analytical Data of Designated Substances (Shitei-Yakubutsu) Controlled by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan, Part I: GC-MS and LC-MS

Ruri KIKURA-HANAJIRI,* Maiko KAWAMURA, Nahoko UCHIYAMA, Jun OGATA,
Hiroyuki KAMAKURA, Kazuhiro SAISHO, and Yukihiro GODA
National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received January 11, 2008; Accepted March 11, 2008)

In the last 10 years, many analogs of narcotic substances have been widely distributed in Japan as easily available psychotropic substances and this has become a serious problem. They have been sold as video cleaners, incense and reagents *via* the Internet or in video shops. They are not controlled under the Narcotics and Psychotropics Control Law because their pharmacological effects have not yet been proved scientifically. As a countermeasure to prevent the abuse of these substances, the Ministry of Health, Labor and Welfare amended the Pharmaceutical Affairs Law in 2006 so that 31 non-controlled psychotropic substances (11 tryptamines, 11 phenethylamines, 6 alkyl nitrites, 2 piperazines and salvinorin A) and 1 plant (*Salvia divinorum*) are now controlled as “Designated Substances (Shitei-Yakubutsu)” as of April 2007. Five other compounds (4 phenethylamines and 1 piperazine) were also added to this category in January 2008. In this study, we developed simultaneous analytical methods for these designated substances using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) and present retention times, UV spectra, electron ionization (EI), GC-MS, and electrospray ionization (ESI) LC-MS data.

Key words—psychotropic substances; GC-MS; LC-MS; designated substances; shitei-yakubutsu; drug abuse

緒 言

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、乱用されており、健康被害や社会的弊害が問題となっている。¹⁻⁶⁾ 違法ドラッグとは、一般に、麻薬又は向精神薬には指定されておらず、麻薬又は向精神薬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、天然物及びそれに由来するものを含む）であって、もっぱら人に乱用させることを目的として製造、販売等がされるものを示す。違法ドラッグ市場で取り扱われる化合物は、法的な規制を逃れるため多様化し、一定の基本骨格を持つ様々な新規構造類似化合物が流通している。また、含有成分がある程度判明した違法ドラッグ製品でも、摘

発をされると容易に販売名や包装形態等を変えて販売が行われるなど実態把握が困難である製品が多く、さらに、もっぱら乱用に供する目的で流通しているが、目的を偽装（芳香剤、ビデオクリーナー、研究用試薬等）して販売されている製品もあり、従来の薬事法では取締りの実効性に支障が生じていた。これらの問題に対処すべく、平成18年に薬事法が改正され、興奮等の作用を有する蓋然性が高く、保健衛生上の危害が発生する恐れがある薬物や植物を厚生労働大臣が「指定薬物」として指定し、医療等の用途以外の製造、輸入、販売等を禁止することになった。本薬事法改正を受け、平成19年4月より、31化合物1植物 (*Salvia divinorum*) が指定薬物として規制されることになった。また、平成20年1月11日には新たに5化合物が指定薬物に加わった。

本研究では、現在までに指定薬物に指定された計36化合物について、ガスクロマトグラフィー・質

国立医薬品食品衛生研究所

*e-mail: kikura@nihs.go.jp

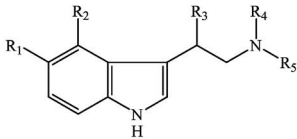
量分析 (GC-MS) 及び液体クロマトグラフィー・質量分析 (LC-MS) による一斉分析法を検討したので報告する。

実験方法

1. 分析対象化合物及び試薬 分析対象とした指定薬物 36 化合物 (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 種類及びサ

ルビノリン A) の名称, 略称及び構造を Fig. 1-1 から 1-3 に示した. PMMP 塩酸塩及び BDB 塩酸塩 (1 mg/ml メタノール溶液) は Cereliant 社製, 4MPP 二塩酸塩, インダン-2-アミン (2-アミノインダン) 塩酸塩, イソプロピルアルコール, *tert*-ブチルアルコール, イソブチルアルコール, ブチルアルコール, イソペンチルアルコール, シクロヘキシルアルコールは和光純薬社製, 5-MeO-DMT, 亜硝酸ブチル (95%), 亜硝酸イソブチル (95%), 亜

I. Tryptamines

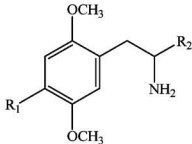


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Compounds
H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	<i>N</i> -Isopropyl- <i>N</i> -methyltryptamine (MIPT)
H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	<i>N,N</i> -Dipropyltryptamine (DPT)
H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	<i>N,N</i> -Diisopropyltryptamine (DIPT)
OCH ₃	H	CH ₃	H	H	1-(5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)propan-2-amine (5-MeO-AMT)
OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	5-Methoxy- <i>N,N</i> -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT)
OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	<i>N,N</i> -Diethyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-DET)
OCH ₃	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	<i>N</i> -Isopropyl-5-methoxy- <i>N</i> -methyltryptamine (5-MeO-MIPT)
OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-Methoxy- <i>N,N</i> -dipropyltryptamine (5-MeO-DPT)
OCH ₃	H	H	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	<i>N,N</i> -Diallyl-5-methoxytryptamine (5-MeO-DALT)
H	OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	4-Hydroxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine (4-OH-DIPT)
H	OCOCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	4-Acetoxy- <i>N,N</i> -diisopropyltryptamine (4-AcO-DIPT)

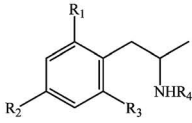
Fig. 1-1. Structures of “Designated Substances (Shitei-Yakubutsu)” (tryptamines)

No marked compounds have been controlled as designated substances since April in 2007 and asterisk-marked compounds from January 2008.

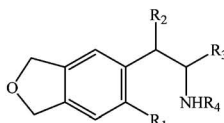
II. Phenethylamines



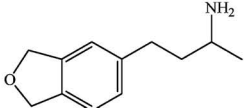
R ₁	R ₂	Compounds	
Cl	H	2-(4-Chloro-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-C)	
I	H	2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-I)	
I	CH ₃	1-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine (DOI)*	
CH ₂ CH ₃	H	2-(4-Ethyl-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-E)	
SCH ₂ CH ₃	H	2-(4-Ethylsulfanyl-2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine (2C-T-2)	
SCH(CH ₃) ₂	H	2-(2,5-Dimethoxy-4-isopropylsulfanylphenyl)ethanamine (2C-T-4)	



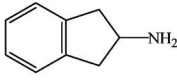
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Compounds
OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	1-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)propan-2-amine (TMA-6)
H	OCH ₃	H	CH ₃	1-(4-Methoxyphenyl)- <i>N</i> -methylpropan-2-amine (PMMA)
H	F	H	H	1-(4-Fluorophenyl)propan-2-amine (4FMP)



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Compounds
OCH ₃	H	CH ₃	H	1-(2-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)propan-2-amine (MMDA-2)
H	H	CH ₂ CH ₂	H	1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)butan-2-amine (BDB)
H	=O	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-1-one (bk-MBDB)*
H	=O	CH ₃	CH ₂ CH ₃	2-Ethylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)propan-1-one (Ethylone, bk-MDEA)*



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



Indan-2-amine (2-aminoindan)*

Fig. 1-2. Structures of “Designated Substances (Shitei-Yakubutsu)” (phenethylamines)

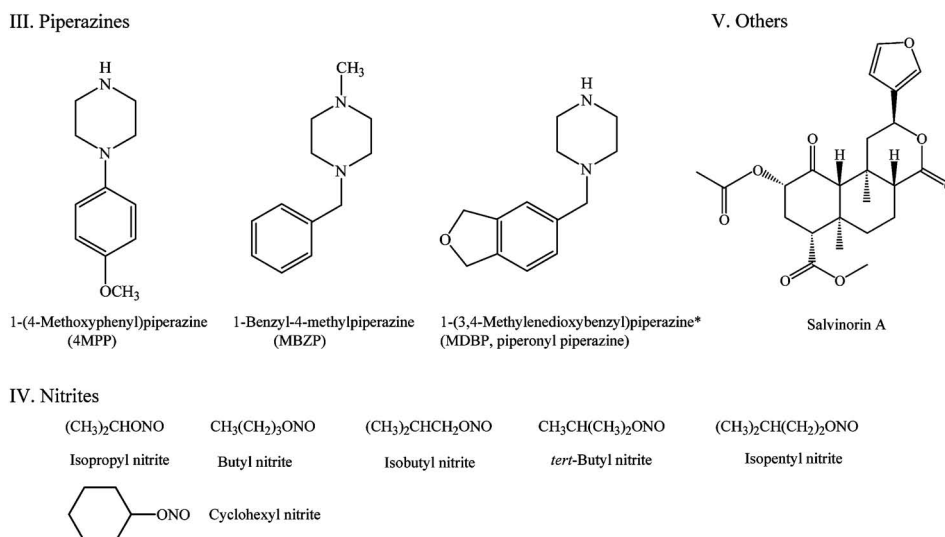


Fig. 1-3. Structures of “Designated Substances (Shitei-Yakubutsu)” (piperazines, alkyl nitrites and salvinorin A)

硝酸 *tert*-ブチル (90%), 亜硝酸イソペンチル (96%) は Aldrich 社製, MDBP は東京化成工業製を使用した。また, サルビノリン A は徳島文理大学香川薬学部の代田修先生よりご供与頂いた。その他の化合物は, 国立医薬品食品衛生研究所において指定薬物分析標品として調製し, NMR 及び質量分析により構造を確認するとともに, HPLC 及び TLC により純度を確認したものを使用した。⁷⁾ LC-MS の移動相に使用したアセトニトリルは HPLC グレードを使用した。その他試薬は市販特級品を使用した。

2. 試料調製法

2.1. 亜硝酸エステル類以外 試料をメタノールに溶解し, 0.1 mg/ml の試験溶液を作成した。bk-MDEA 及び bk-MBDB 以外のフェネチルアミン系化合物の塩酸塩を GC-MS で分析する場合は, 塩基として測定をした。すなわち, GC-MS 測定用の試験溶液 1 ml を窒素気流下で蒸発乾固させたのち, 蒸留水 1 ml で再溶解し, アンモニアアルカリ性として酢酸エチル 1 ml で抽出した溶液を測定溶液とした。

2.2. 亜硝酸エステル類 瀬戸らの方法^{8,9)} を一部修飾して分析を行った。試料 100 μl にアセトンを加え正確に 10 ml として試験溶液とした。ガラスバイアル瓶に試験溶液 0.05 ml, 1M リン酸緩衝液 (pH 7) 0.5 ml, 蒸留水 0.45 ml を加え, タフボンドディスク(シリコンセプタム)で蓋をして密閉し, ヘッドスペース注入測定溶液とした。

3. GC-MS 分析条件

3-1. 亜硝酸エステル類以外 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 μm , 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 μl , 注入口温度: 200 $^{\circ}\text{C}$, カラム温度: 80 $^{\circ}\text{C}$ (1 min hold)–5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ –190 $^{\circ}\text{C}$ (15 min hold)–10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ –310 $^{\circ}\text{C}$ (5 min hold), イオン化法: EI 法, 検出器温度: 280 $^{\circ}\text{C}$

3-2. 亜硝酸エステル 装置: Agilent 社製 6890N GC, 5975 MSD 及びヘッドスペース注入装置 G1888, カラム: AQUATIC-2 (60 m \times 0.25 mm i.d., 膜厚 1.40 μm , GL sciences 社製), キャリアーガス: He, 1.0 ml/min, 注入口温度: 200 $^{\circ}\text{C}$, スプリット比: 15 : 1, 検出器温度: 220 $^{\circ}\text{C}$, イオン化法: EI 法, カラム温度: 40 $^{\circ}\text{C}$ (3 min hold)–15 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ –115 $^{\circ}\text{C}$ (7 min)–20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ –240 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (3 min)

3-3. ヘッドスペース注入条件 平衡化温度: 45 $^{\circ}\text{C}$, ループ温度: 60 $^{\circ}\text{C}$, トランスファーライン温度: 80 $^{\circ}\text{C}$, 平衡化時間: 10 分, 注入: 1 ml.

4. 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 μm , Waters 社製), 移動相 A: 10 mM ギ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 $^{\circ}\text{C}$, 注入量: 1 μl , 検

出：ダイオードアレイ検出器（PDA，モニタリング波長 UV 210 nm）及び質量検出器。

4-1. 質量分析条件 イオン化：エレクトロスプレーイオン化（EI）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：N₂ 13.0 l/min，乾燥ガス温度：330°C，イオン導入電圧：3500 V。

5. 亜硝酸エステル類の安定性の検討

5-1. ヘッドスペース注入測定溶液の化合物の安定性 各ヘッドスペース注入測定溶液（1M リン酸緩衝液（pH 7）0.5 ml，蒸留水 0.45 ml，亜硝酸エステルアセトン溶液 0.05 ml）を調製し，調製後，室温下における 0，4，24 時間後の亜硝酸エステルのピーク面積及び分解生成物に対応するアルコールのピーク面積を求めた。

5-2. 試験溶液（アセトン溶液）における安定性 各亜硝酸エステル類の試験溶液（アセトン溶液）について，調製後 0，3，7 日後（4°C 保存）にヘッドスペース GC-MS 用試料を作成して分析を行い，各亜硝酸エステルのピーク面積及び対応するアルコールのピーク面積を求めた。

結果及び考察

1. GC-MS 分析結果 亜硝酸エステル類を除く指定薬物 30 化合物について，GC-MS のカラムの種類，昇温条件等を検討した結果，実験方法の部で示した条件において，最も良好な分離分析が可能であった。Table 1 に上記分析方法で分析した際の指定薬物 30 化合物の GC-MS 保持時間，5-MeO-DMT を 1 としたときの相対保持時間，さらにこれら化合物のマススペクトルのフラグメントイオンをそれぞれ示した。

なお，上記化合物のうち，5-MeO-DPT（指定薬物）と既に麻薬に指定されている *N,N*-ジイソプロピル-5-メトキシトリプタミン（5-MeO-DIPT）は異性体であり，それぞれ *N,N*-ジプロピル基，*N,N*-ジイソプロピル基を有するが，土井ら¹⁰も報告しているように，GC-MS 分析において，保持時間も近く，また極めて類似のフラグメントパターンを示した。そのため，これら薬物の識別には，TLC，HPLC，LC-MS などのその他の分析法も併せて行うことが重要であると考えられる。また，4-AcO-DIPT は，メタノール溶液中若しくは分析中に一部

が分解し，クロマトグラム上には少量ながら 4-OH-DIPT のピークが認められたので，4-OH-DIPT が検出される際は注意が必要であると考えられる。一方，フェネチルアミン系化合物を塩酸塩のまま GC-MS 分析を行ったところ，多くの化合物で割れたピークやブロードなピークが観察された。塩基性水溶液にして酢酸エチル等の有機溶媒で抽出した溶液については良好なピークが得られることから，これら化合物について GC-MS 測定を行う場合は，塩基として分析を行う必要があると思われる。ただし，bk-MDEA や bk-MBDB 等の β -カルボニル基を有するフェネチルアミン系化合物は，強塩基性条件下で一部分解が認められたため，注意が必要であると思われる。

現在までに唯一指定薬物に指定されている植物 *Salvia divinorum*（シソ科）の活性成分サルビノリン A の分析用標品のメタノール溶液について，実験方法に示した条件下で GC-MS 分析を行うと，同じ分子イオンを有するが configuration が異なる化合物と推測されるピーク（保持時間 50.4 分）が目的ピークの 10% 程度検出された。なお，本分析用標品をジクロロメタンに溶解して GC-MS 分析を行うとほぼ目的ピークのみが検出され，また，重クロロホルム中で ¹N NMR 測定を行っても，configuration の異なる化合物の存在は認められなかった（Data not shown）。このことから，サルビノリン A は，分析中，メタノールや水等の極性溶媒及び加熱により，configuration の異なる化合物に変化している可能性が示唆された。

一方，ヘッドスペース GC-MS 分析について，6 種類の亜硝酸エステルについて分析条件（注入口温度，使用カラム，カラムオープン温度）を検討したところ，実験方法の部に示した条件において，各化合物は良好に分離し，17 分以内に定性分析が可能であった。亜硝酸エステル類は光や熱などにより容易に分解することが報告されているが，^{8,9,12} 本分析条件においても，分解生成物に対応するアルコールがピーク面積にして 2-10% 程度，各化合物のあとに同時に検出された。Table 2 に亜硝酸エステル類及びそれぞれの分解生成物に対応するアルコールの GC-MS 保持時間を，Fig. 2 に各亜硝酸エステルのマススペクトルを示す。

2. LC-MS 分析結果 GC-MS 分析と同様に，

Table 1. Analytical Data of 30 Designated Substances (Tryptamines, Phenethylamines, Piperazines and Salvinorin A) Obtained from GC-MS and LC-MS Analyses

Compounds	Mol wt	GC-MS		HPLC		Fragment ions of GC-MS mass spectra
		Rt. (min)	RRt.	Rt. (min)	RRt.	
4FMP	153	7.82	0.279	8.9	0.86	44(100), 109(17), 43(9), 83(8), 42(5), 45(4), (153 [M ⁺] (0.1))
Indan-2-amine	133	9.42	0.336	4.6	0.45	133 [M ⁺] (100), 116(57), 91(53), 132(38), 115(33), 118(27), 117(23)
PMMA	179	14.76	0.526	10.6	1.03	58(100), 121(7), 78(4), 56(4), 59(4), 77(3), 91(3), 122(2), 42(2), (179[M ⁺] (0.2))
MBZP	190	15.79	0.563	4.5	0.44	91(100), 190 [M ⁺] (55), 119(44), 99(31), 56(28), 118(24), 43(23), 42(22), 44(21)
BDB	193	18.07	0.644	14.4	1.39	58(100), 136(25), 135(13), 77(9), 81(8), 41(7), 51(5), 164(4), (193 [M ⁺] (2))
HMDMA	207	19.70	0.702	18.1	1.77	58(100), 135(31), 207 [M ⁺] (14), 77(9), 176(8), 131(7), 136(6), 51(5)
MMDA-2	209	19.94	0.710	14.0	1.36	166(100), 44(72), 151(28), 165(14), 167(10), 77(8), 135(7), (209 [M ⁺] (3))
2C-E	209	20.07	0.715	41.2	3.99	180(100), 165(52), 179(19), 209[M ⁺] (19), 91(15), 181(12), 149(8)
2C-C	215	21.15	0.753	24.3	2.35	186(100), 188(33), 171(30), 215 [M ⁺] (14), 187(12), 77(12), 155(11)
4MPP	192	21.59	0.769	6.7	0.65	150(100), 192 [M ⁺] (38), 120(15), 135(15), 151(10), 56(6), 136(6), 193(5)
bk-MDEA	221	21.96	0.782	8.1	0.79	72(100), 44(18), 70(8), 42(7), 149(7), 65(6), 73(5), 63(5), 121(5), (219 [M ⁺ -2] (0.5))
TMA-6	225	22.01	0.784	28.0	2.72	182(100), 44(32), 181(30), 121(13), 136(11), 183(11), 151(8), (225 [M ⁺] (0.1))
bk-MBDB	221	22.23	0.792	10.8	1.05	72(100), 57(6), 149(5), 73(5), 65(5), 121(4), 70(4), 63(4), 42(4), (219 [M ⁺ -2] (0.1))
MDBP	220	23.85	0.850	2.7	0.26	135(100), 220 [M ⁺] (21), 56(18), 85(17), 77(13), 178(12), 136(11), 164(9)
2C-I	307	25.13	0.895	38.0	3.69	278(100), 263(19), 307 [M ⁺] (15), 77(10), 279(9), 91(8), 247(7)
DOI	321	25.36	0.903	45.5	4.42	44(100), 278(36), 77(6), 91(4), 263(4), 279(3), 121(3), (321 [M ⁺] (1))
2C-T-2	241	25.97	0.925	38.4	3.72	212(100), 211(51), 183(38), 241 [M ⁺] (33), 197(19), 153(17), 213(15), 181(13)
MIPT	216	26.01	0.927	18.4	1.80	86(100), 44(28), 130(8), 87(6), 144(6), 77(4), 143(3), 115(3), 43(3), 216 [M ⁺] (2)
2C-T-4	255	26.17	0.932	52.8	5.11	183(100), 226(73), 184(37), 255 [M ⁺] (34), 225(28), 153(24), 169(21), 227(11)
5-MeO-AMT	204	26.93	0.959	12.1	1.17	161(100), 44(50), 160(45), 146(21), 145(15), 117(13), 162(12), (204 [M ⁺] (4))
5-MeO-DMT	218	28.07	1.000	10.3	1.00	58(100), 218 [M ⁺] (11), 160(6), 117(4), 59(4), 145(3), 42(3)
DIPT	244	30.02	1.069	33.0	3.20	114(100), 72(19), 130(11), 115(11), 144(6), 43(4), 56(3), (244 [M ⁺] (0.3))
DPT	244	31.10	1.108	43.6	4.22	114(100), 115(10), 130(9), 144(7), 72(5), 86(5), 43(4), 143(3), (244 [M ⁺] (0.7))
5-MeO-DET	246	34.02	1.212	18.6	1.82	86(100), 87(6), 58(5), 160(4), 246 [M ⁺] (3), 117(3), 145(3)
5-MeO-MIPT	246	34.71	1.237	18.9	1.85	86(100), 44(25), 87(6), 160(5), 246 [M ⁺] (4), 117(4), 145(4), 174(4)
4-OH-DIPT	260	40.99	1.460	17.5	1.70	114(100), 72(21), 260[M ⁺] (11), 146(10), 115(9), 43(4), 160(4)
5-MeO-DALT	270	41.17	1.467	33.8	3.28	110(100), 41(11), 160(8), 111(8), 241(8), 145(5), 117(4), (270 [M ⁺] (3))
5-MeO-DPT	274	41.36	1.473	42.3	4.10	114(100), 115(9), 160(7), 86(5), 72(5), 174(4), 43(3), (274[M ⁺] (2))
4-AcO-DIPT	302	43.43	1.547	36.7	3.55	114(100), 72(17), 115(9), 43(6), 146(5), 160(4), 56(3), (302 [M ⁺] (0.3))
Salvinorin A	432	51.30	1.828	61.5	5.96	94(100), 43(45), 95(20), 273(20), 121(18), 107(15), 166(14), (432[M ⁺] (7))

Rt.: Retention time, RRt.: Relative retention time (5-MeO-DMT=1), Each value in parenthesis shows the ratio of abundance of the fragment ion to that of the base peak ion (=100).

亜硝酸エステル類を除く指定薬物 30 化合物について、LC-MS のカラムの種類、移動相の種類、グラジエント条件等を検討した結果、実験方法の部で示した条件において、最も良好な分離分析が可能であった。Table 1 に上記分析方法で分析した際の指定薬物 30 化合物の LC-MS 保持時間、また 5-MeO-DMT を 1 としたときの相対保持時間を、Fig. 3-1 及び 3-2 に、LC-PDA-MS の UV スペクトルをそれ

ぞれ示した。

実験方法の部で示した条件下で LC-MS 分析を行うと、各化合物においてプロトン化分子イオン $[M+H]^+$ が主に検出されたが、サルビノリン A については、 m/z 373 ($[M-59]^+$) が主に検出された。また、LC のクロマトグラム上に、脱アセチル体であるサルビノリン B のプロトン化分子イオンと推測される m/z 391 のピークが 10% 程度検出された。GC-MS 分析及び重クロロホルム溶液における 1N NMR 測定 (Data not shown) ではサルビノリン B は検出されなかったことから、HPLC の酸性移動相中で加水分解が生じ、サルビノリン B が生成したものと考えられた。

3. 亜硝酸エステル類の安定性 違法ドラッグ市場に流通する亜硝酸エステル類の分析に関しては、鈴木ら¹¹⁾が、直接試料を GC-MS に導入する分析法及び NMR 分析による同定法を報告している。今回、われわれは亜硝酸エステルが他の溶液に混在

Table 2. Retention Times of Alkyl Nitrites and Their Related Alcohols Obtained from Headspace GC-MS Analyses

Compounds	Nitrite Rt. (min)	Alcohol Rt. (min)
Isopropyl nitrite	6.54	6.86
<i>tert</i> -Butyl nitrite	7.78	7.27
Isobutyl nitrite	8.14	9.19
Butyl nitrite	8.96	10.03
Isopentyl nitrite	10.26	11.72
Cyclohexyl nitrite	16.63	17.64

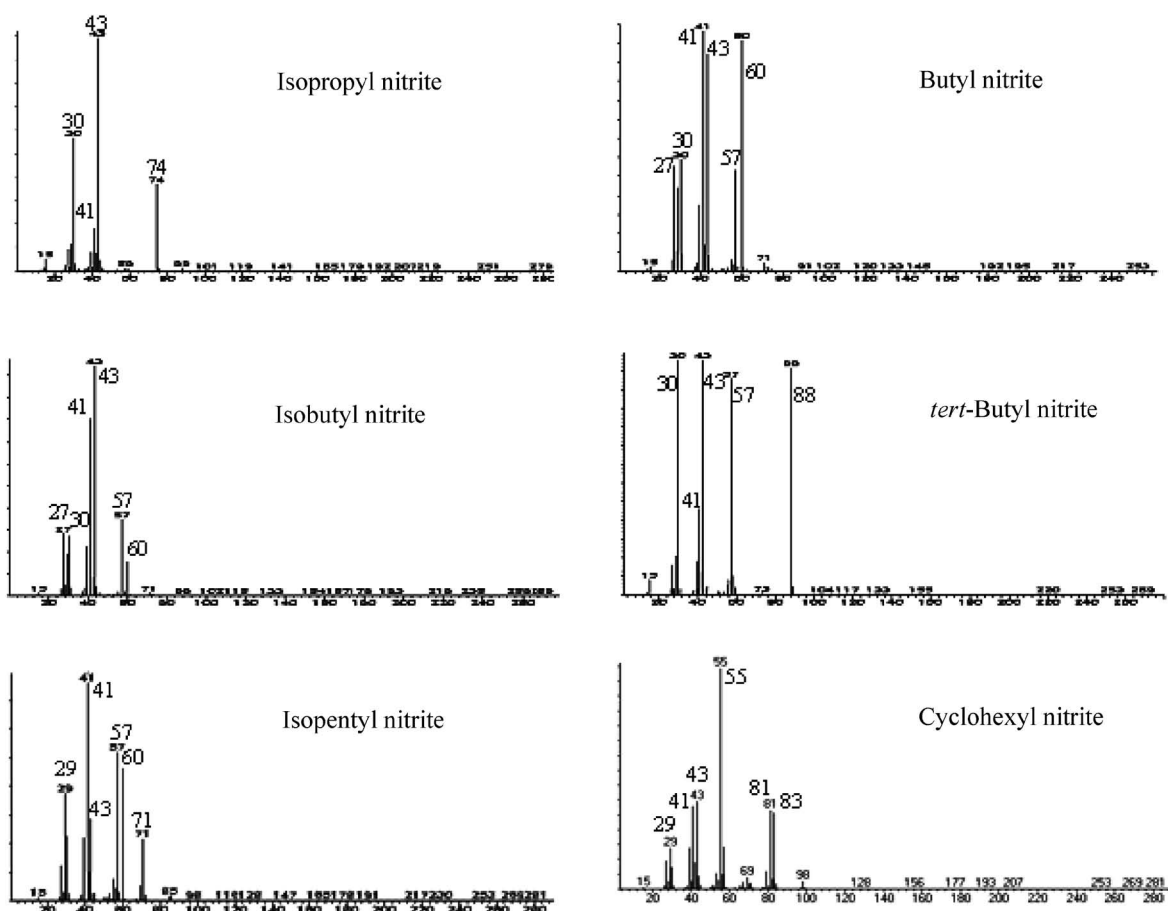


Fig. 2. EI Mass Spectra of 5 Alkyl Nitrites Obtained from the Headspace GC-MS Analyses

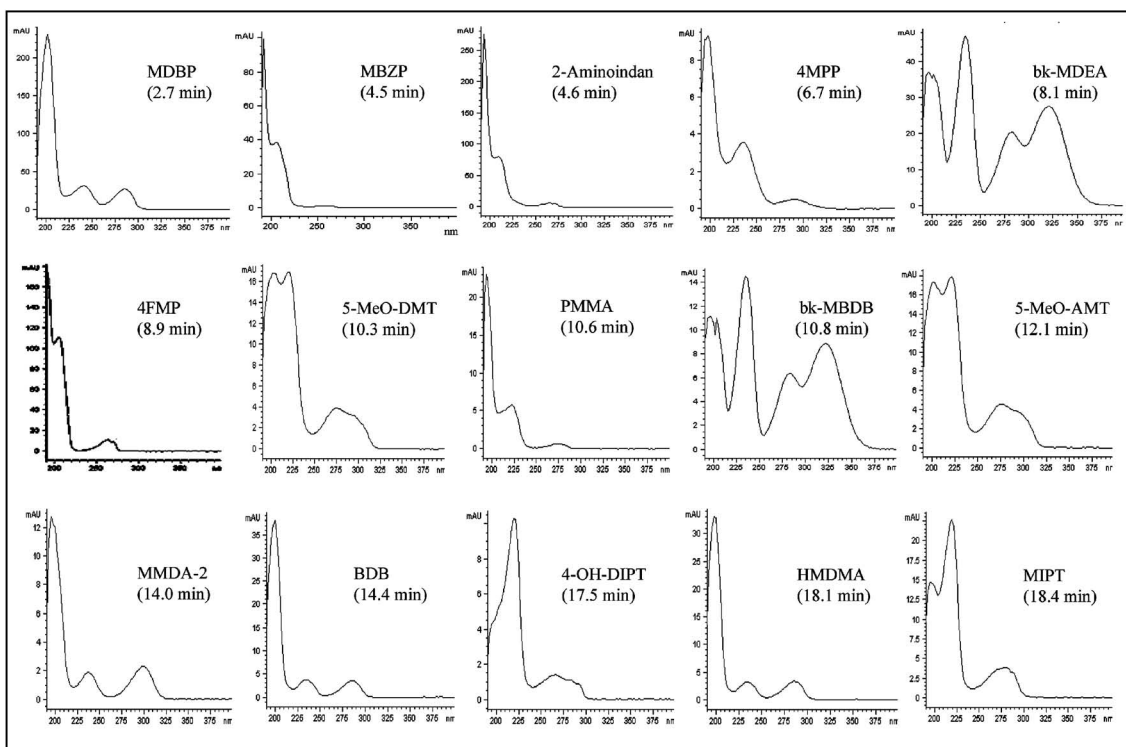


Fig. 3-1. UV Spectra of 30 Compounds (11 Tryptamines, 11 Phenethylamines, 6 Alkyl Nitrites, 2 Piperazines and Salvinorin A) Obtained from the Analyses of LC-MS Coupled with a Photodiode Array Detector

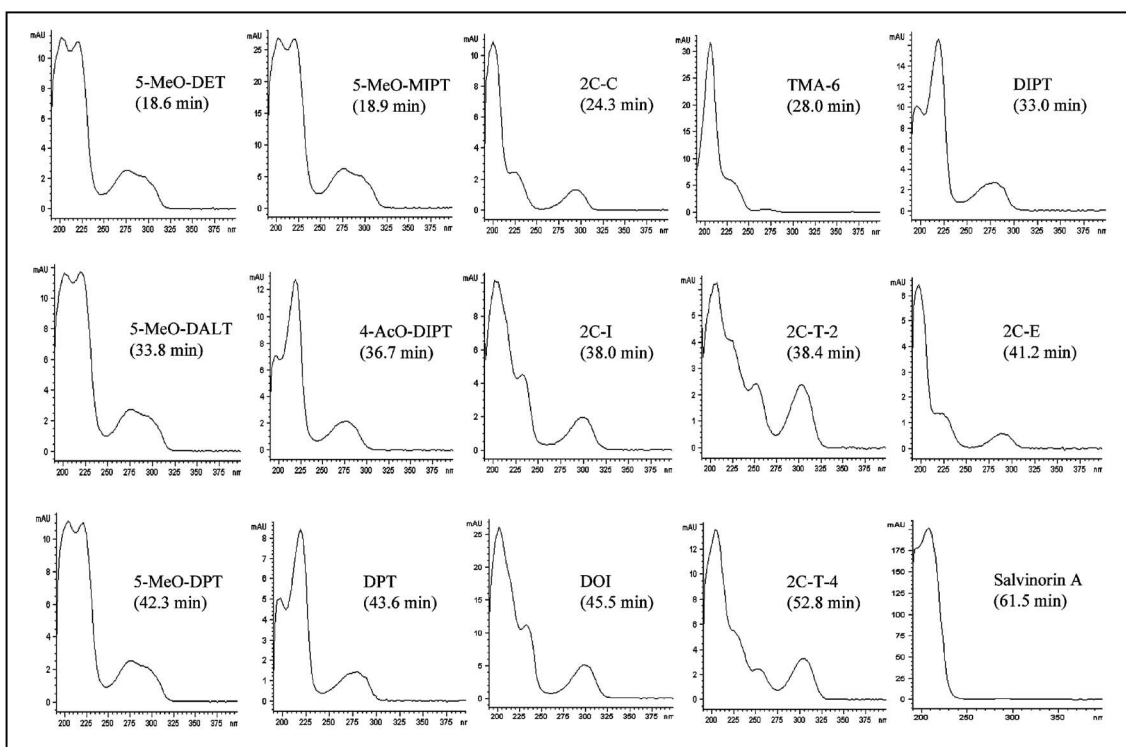


Fig. 3-2. UV Spectra of 30 Compounds, Continued

している可能性も考慮し、ヘッドスペース注入法による GC-MS 測定を行った。

亜硝酸エステル類は光や熱などにより容易に分解する。^{8,9,12)} アセトンのような極性有機溶媒中でも一部分解は進行するが、特に水溶液中では容易に加水分解し、アルコールと亜硝酸を生じる。^{8,9)} また、ヘッドスペース GC-MS 分析中にも熱等によりその分解は進む。^{8,9)} 酸性溶液条件下では加水分解と逆の亜硝酸のエステル化反応も進行し、加水分解とエステル化の平衡状態になるが、⁸⁾ 本ヘッドスペース GC-MS 分析条件は、亜硝酸イソブチルの分解を最小限に、また逆反応のエステル化反応を完全に抑える条件であることが報告されている。^{8,9)}

本条件により、各化合物を分析した結果、ピーク面積にして 2-10% 程度のアルコールが同時に検出された。亜硝酸エステルとアルコールでは沸点が異なるため、¹²⁾ ヘッドスペース GC-MS で現れるピークの高さはかならずしも両化合物の量比を反映したものではないが、市販品の亜硝酸エステルの純度は表示量で 90-95% 程度であり、少量ながら分解物のアルコールも含有することを考慮すると、試料調製直後の分析では、新たな分解はほとんど抑えられていると考えられる。

一方、試料調製から時間を経ると各化合物の含有量がどう変化するかを確認するために、各亜硝酸エステルのヘッドスペース注入測定溶液中における安定性及び希釈溶媒に用いた試験溶液(アセトン溶液)中における安定性を検討した。Figure 4 に、ヘッドスペース注入測定溶液調製後 0 時間の亜硝酸エステルのピーク面積を 100% としたときの 4, 24 時間後のピーク面積の割合及びそれぞれの時間における亜硝酸エステル及び対応するアルコールの面積比の変化を示した。また、Fig. 5 に各化合物の試験溶液(アセトン溶液)調製当日のヘッドスペース GC-MS のピーク面積を 100% としたときの 3, 7 日後のピーク面積の割合を示した。その結果、亜硝酸 *tert*-ブチル及び亜硝酸シクロヘキシルは安定性が悪く、ヘッドスペース注入測定溶液調製後 4 時間ではピーク面積にしてそれぞれ 78% 及び 47%、24 時間では 34% 及び 1% と著しく分解が進んだ。また、試験溶液(アセトン溶液)中においても、調製 3 日後にはそれぞれ 52% 及び 82%、7 日後には 30% 及び 51% まで減少した。一方、他の化合物では、ヘ

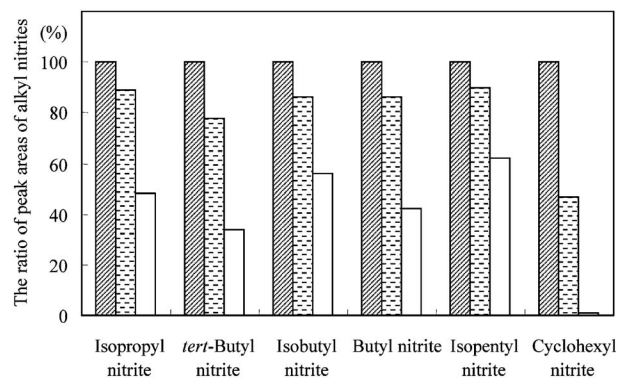


Fig. 4 Degradation of Alkyl Nitrite in Sample Solution for the Headspace GC-MS

The ratio of peak areas of alkyl nitrites 4 hours (▨) and 24 hours (▤) after sample preparation to 0 hour-alkyl nitrite (□) was shown. The peak areas of 0 hour-alkyl nitrites are represented as 100.

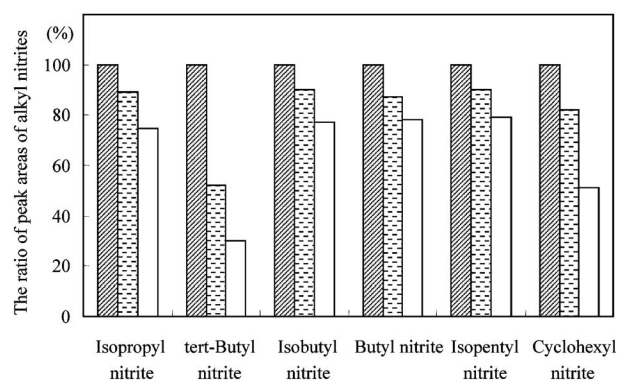


Fig. 5. Degradation of Alkyl Nitrite in Acetone Solution

The ratio of peak areas of alkyl nitrites on the 3rd day (▨) and the 7th day (▤) after preparation to the 1st day-alkyl nitrite (□) was shown. The peak areas of the 1st day-alkyl nitrites are represented as 100.

ッドスペース注入測定溶液調製後 4 時間では 85-90%、24 時間後では 42-62%、試験溶液(アセトン溶液)中では、調製 3 日後には 87-90%、7 日後でも 75-80% であった。これらの結果から、本分析法を用いた亜硝酸エステル類の定性分析においては、試験溶液(アセトン溶液)では 1 週間程度の保存が可能であるが、ヘッドスペース注入測定溶液調製後は当日に分析することが望ましく、特に亜硝酸 *tert*-ブチル及び亜硝酸シクロヘキシルは用時調製が望ましいと考えられた。

結 論

亜硝酸エステル類を除く指定薬物 30 化合物について、GC-MS 及び LC-MS による分析条件の検討を行い、GC-MS 及び LC-MS において 45 分以内

(サルビノリン A を除く, サルビノリン A はそれぞれ 51.3 分及び 61.5 分) に分離分析が可能な条件を提示し, 各化合物の GC-MS の EI マススペクトル, LC-PDA-MS の UV スペクトル及び ESI マススペクトルを示した。また, 亜硝酸エステル類 6 化合物について, ヘッドスペース注入法を用いた GC-MS による分析条件の検討を行い, 17 分以内に分離分析が可能な条件を提示し, 各化合物の EI マススペクトルを示した。ただし, 亜硝酸エステル類の場合, 分解生成物に対応するアルコールが同時に検出されることがあり, アルコール分解物についても分析を行う必要があると考えられた。以上, 本報告で示した分析法は, 指定薬物を分析する上で, 有用な参考資料になると考えられる。

なお, 指定薬物のうち, 2C-I, 2C-T-2, 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。

謝辞 本研究を行うにあたり, サルビノリン A をご供与いただきました徳島文理大学香川薬学部の代田修先生に感謝申し上げます。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) Kuroki Y., *Jpn. J. Toxicol.*, **17**, 241-243 (2004).
- 2) Yamamoto J., *Jpn. J. Toxicol.*, **17**, 245-250 (2004).
- 3) Tabe M., Itoh E., Kawano Y., *Jpn. J. Toxicol.*, **17**, 251-258 (2004).
- 4) Kikura-Hanajiri R., Hayashi M., Saisho K., Goda Y., *J. Chromatogr. B*, **825**(1), 29-37 (2005).
- 5) (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyo unin.html>), Ministry of Health, Labour and Welfare, 25 December, 2007.
- 6) Tanaka E., Kamata T., Katagi M., Tsuchihashi H., Honda K., *Forensic Sci. Int.*, **163**(1-2), 152-154 (2006).
- 7) Uchiyama N., Kikura-Hanajiri R., Kawahara N., Goda Y., *Chem. Pharm. Bull. (in preparation)*.
- 8) Seto Y., Kataoka M., Tsuge K., Takaesu H., *Anal. Chem.*, **72**, 5187-5192 (2000).
- 9) Seto Y., "Handbook of Practical Analysis of Drugs and Poisons in Human Specimens - Chromatographic Methods-", eds. by Suzuki O., Yashiki M., Jiho, Tokyo, 2002.
- 10) Doi K., Miyazaki M., Fujii H., Kojima T., *Yakugaku Zasshi*, **126**, 815-823 (2006).
- 11) Suzuki J., Takahashi M., Seta, T., Nagashima M., Okumoto C., Yasuda I. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P. H.*, **57**, 115-120 (2006).
- 12) "Patty's Industrial Hygiene and Toxicology 4th edition," eds. by Clayton G. D., Clayton F. E., John Wiley & Sons Inc, Hoboken, 1999.