

# 論文内容の要旨

## 合成麻薬 MDMA 類の高感度 HPLC 分析法の開発とその応用に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 富田 守

### [目的]

近年、合成麻薬 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) の乱用が増加しており、特に若年層における薬物乱用が大きな社会問題となっている。MDMA 類は主に錠剤として流通しており、注射器等の特別な道具が不要であることや、錠剤のデザイン性等から安易に摂取し、中毒を引き起こす可能性が高いものと考えられる。また、MDMA を含有する錠剤中には、MDMA 類以外にもカフェイン (CA) やケタミン (KT) 等を含有するものもあり、他の薬物類と同時或いは同時期に摂取し、薬物相互作用による副作用の増強も懸念されている。

本研究では、蛍光誘導体化試薬 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)benzoyl chloride (DIB-Cl) を用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC)-蛍光定量法を、生体試料中の MDMA 及び 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) 分析に適用して MDMA 類の高感度分析法を構築し、さらに本法を MDMA 摂取後のモニタリングや薬物動態学的相互作用研究に応用することにより、法科学分野における MDMA 類分析の超高感度化を図り、微量定量法としての一分析法を確立すること、並びに MDMA 類の危険性を警鐘し、薬物乱用からヒトの健康を守るための基礎的な検討を行うことを目的としている。

### [結果及び考察]

#### 1 ヒト及びラット血液中における MDMA 及び MDA の HPLC-蛍光定量

ヒト血液を用いた検量線は、2~500 ng/mL (MDMA) 及び 1~250 ng/mL (MDA) の範囲で良好な直線性を示し ( $r=0.999$ )、ヒト血液中における MDMA 及び MDA の検出下限 ( $S/N=3$ ) は、0.75 ng/mL 及び 0.50 ng/mL、on column で 39 fmol 及び 28 fmol と高感度であった。また、日内及び日間の繰り返し測定における精度は、RSD で 1.2~16.6% であり、回収率は 90~102% であった。

また、ヒト血漿に MDMA 及び MDA を添加した試料について、本法とガスクロマトグラフィー-質量分析 (GC-MS) 法でそれぞれ分析した結果、各定量値にはいずれも良好な相関が得られた ( $r \geq 0.987$ )。したがって、本法は血液試料中の MDMA 類の分析に十分適用可能であると思われた。そこで、ラットに MDMA を腹腔内 (*i.p.*) に 2.2 mg/kg 単回投与後の血中モニタリングを行い (Fig. 1)、MDMA 及び MDA の薬物動態学的パラメータを算出することができた (Table 1)。

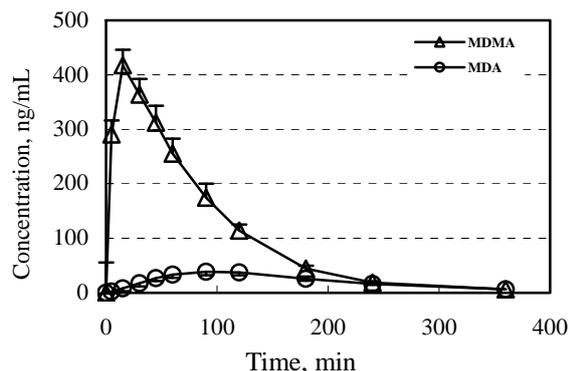


Table 1. Pharmacokinetic parameters of MDMA and MDA in rat blood after a single *i.p.* administration of MDMA

Pharmacokinetic parameters	MDMA (Mean $\pm$ SEM)	MDA (Mean $\pm$ SEM)
$C_{max}$ , ng/mL	427 $\pm$ 23	39 $\pm$ 6
$T_{max}$ , min	20 $\pm$ 5	100 $\pm$ 10
$T_{1/2}$ , min	57 $\pm$ 4	90 $\pm$ 12
AUC <sub>0-360</sub> , $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$	38 $\pm$ 4	7.8 $\pm$ 1.5
MRT <sub>0-360</sub> , min	75 $\pm$ 8	146 $\pm$ 7
CL, mL/min/kg	58 $\pm$ 7	

Fig. 1. Concentration-time profiles of MDMA and MDA in rat blood after a single administration of MDMA  
Dose, 2.2 mg/kg; Data are expressed as mean  $\pm$  SEM ( $n=3$ ).

## 2 ラット血液及び脳透析液中におけるMDMA及びMDAのHPLC-蛍光定量

ラット血液及び脳透析液を用いた検量線は、それぞれ 5.0~1000 ng/mL (MDMA) 及び 2.5~500 ng/mL (MDA) の範囲で良好な直線性を示し ( $r=0.999$ )、MDMA 及び MDA の検出下限 ( $S/N=3$ ) は、血液透析液中において 4.2 ng/mL 及び 1.2 ng/mL であり、脳透析液中において 4.8 ng/mL 及び 1.3 ng/mL と高感度であった。また、日内及び日間の繰り返し測定における精度は、RSD でそれぞれ 2.8% 及び 5.6% 以内、正確さは 92~108% であった。このようにラット血液及び脳透析液への適用が可能と考えられたため、次にラットに MDMA を 5.0 mg/kg (*i.p.*) 単回投与後、血液 (頸静脈) 及び脳組織 (線条体) から経時的にサンプリングした各透析液中における、遊離型 MDMA 及び MDA を定量した (Fig. 2)。さらに、各マイクロダイアリシスプローブの回収率を算出し、回収率補正後の血液及び脳内 MDMA 及び MDA の薬物動態学的パラメータを算出することができた。

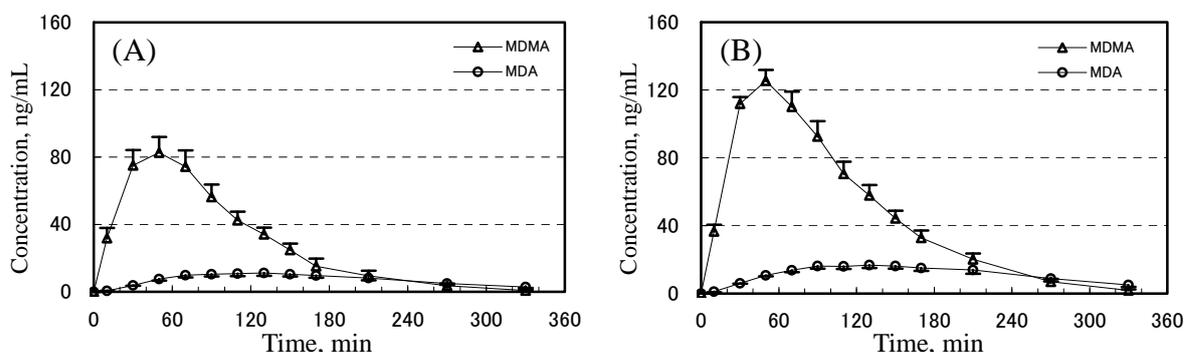


Fig. 2. Concentration-time profiles of MDMA and MDA in rat (A) blood and (B) brain microdialysates after a single administration of MDMA  
Dose, 5.0 mg/kg of MDMA; Data are expressed as mean  $\pm$  SEM ( $n=5$ ).

## 3 薬物動態学的相互作用の検討

### (1) MDMA と CA の相互作用

5.0 mg/kg MDMA (*i.p.*) 単独投与群と、20 mg/kg CA を *i.p.* 投与後直ちに MDMA を投与した併用群について、血液及び脳透析液中における、遊離型 MDMA 及び MDA のモニタリングを行い (Fig. 3 及び 4)、薬物動態学的パラメータを算出した。CA の併用により脳内における MDMA 及び MDA の  $C_{max}$  が有意に減少した。また、脳内における MDMA 及び MDA の  $T_{max}$  及び MRT<sub>0-300</sub> には延長傾向が認めら

れた。

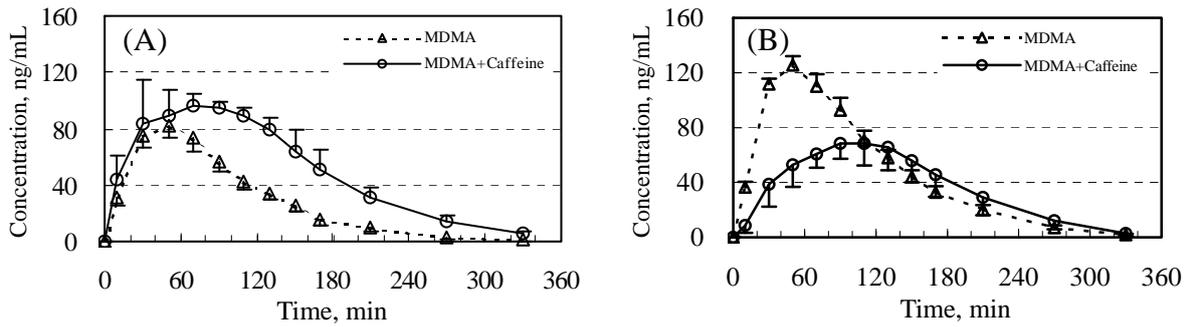


Fig. 3. Concentration-time profiles of MDMA in rat (A) blood and (B) brain microdialysates after a single administration of MDMA (5.0 mg/kg) with or without caffeine (20 mg/kg)  
Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

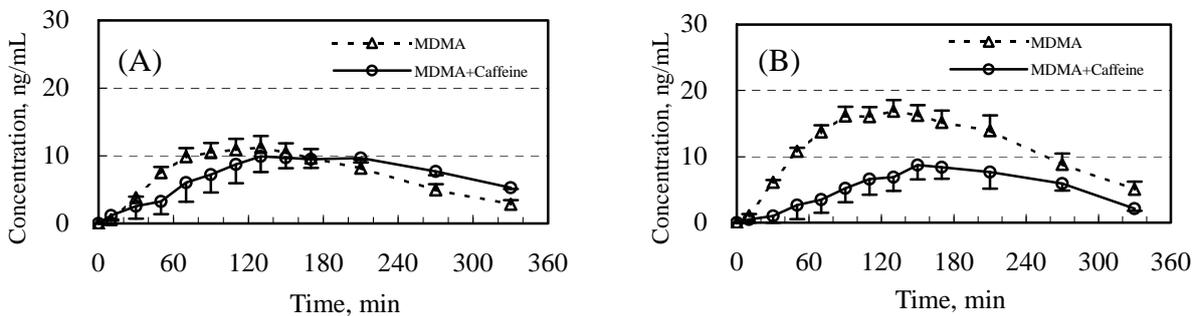


Fig. 4. Concentration-time profiles of MDA in rat (A) blood and (B) brain microdialysates after a single administration of MDMA (5.0 mg/kg) with or without caffeine (20 mg/kg)  
Data are expressed as mean  $\pm$  SEM.

## (2) MDMA と KT の相互作用

CA と同様に、40 mg/kg KT を併用した結果、血中及び脳内における MDMA 及び MDA の  $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  が増大し、 $MRT_{0-360}$  が有意に増加した。

以上、MDMA との薬物相互作用の検討に今回開発した方法が十分適用可能であると考える。

### [結論]

本研究では蛍光誘導体化試薬 DIB-Cl を用いる、生体試料中の MDMA 及び MDA の高感度分析法を構築し、血液試料の MDMA 類分析では、全血や血漿から簡単な液-液抽出法と HPLC-蛍光定量を組み合わせ、簡単・迅速・高感度に定量でき、法科学分野における血液試料中の超高感度 MDMA 類分析の一手法になり得るものとする。

また、今回開発した高感度 HPLC 分析法とマイクロダイアリス法を組み合わせることで、血液及び脳透析液中の遊離型 MDMA 及び MDA 分析に適用することができ、本法は MDMA 類の脳組織への移行性の研究や他の薬物との薬物動態学的相互作用研究等に有用であると考える。

さらに、MDMA を CA や KT と併用すると、MDMA 及びその代謝物 MDA の動態に影響を与え、遊離型 MDMA 及び MDA の脳組織内残存時間が長くなる傾向が認められた。これは、CA や KT により MDMA の薬効が長時間持続し、危険性が增大する可能性を示唆することができた初めての例である。