

201405033A

厚生労働科学研究費補助金

特別研究事業

いわゆる脱法ドラッグの迅速分析法に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

(H26-特別-指定-031)

研究代表者 花尻(木倉) 瑠理

平成27年3月

平成26年度 総括・分担研究報告書

いわゆる脱法ドラッグの迅速分析法に関する研究

目次

I. 総括研究報告

いわゆる脱法ドラッグの迅速分析法に関する研究

花尻(木倉)瑠理 1

II. 分担研究報告

1. 脱法ドラッグの迅速分析法に関する研究

花尻(木倉)瑠理

危険ドラッグの LC-QTOF を用いた迅速スクリーニング法の検討

花尻(木倉)瑠理 7

危険ドラッグの LC-MS/MS を用いた迅速スクリーニング法の検討

花尻(木倉)瑠理 25

危険ドラッグの DART-Orbitrap MS を用いた迅速スクリーニング法の検討

田中 理恵 35

2. 新規流通未知化合物の迅速な構造決定手法に関する研究

澁野 裕之

危険ドラッグの LC-NMR を用いた迅速分析法に関する研究

澁野 裕之 45

3. 新規流通脱法ドラッグの予測に関する研究

内山 奈穂子

危険ドラッグである合成カンナビノイドの新規流通予測に関する研究

内山 奈穂子 65

いわゆる危険ドラッグの迅速分析法に関する研究

研究代表者： 花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

研究要旨: LC-QTOF (362 化合物) , LC-MS/MS (174 化合物) 及び DART-Orbitrap MS (45 化合物)を用いた 3 種類の質量分析法による危険ドラッグの迅速スクリーニング法, LC-NMR による迅速な危険ドラッグ成分の構造確認法を検討した. また, これまで危険ドラッグ市場において流通が確認されている合成カンナビノイドの代表的な骨格を元に文献を検索し, 各化合物群のカンナビノイド受容体 CB₁ に対する親和性 (ki 値) などの作用等をまとめ, 今後新規流通が懸念される化合物を予測した. 検討の結果, DART-Orbitrap MS においては, 複雑な前処理を行うことなく, LC-MS や GC-MS に比べ非常に効率良く迅速に危険ドラッグ製品に含まれる薬物分析を行うことができ, さらに MS/MS スペクトルの併用が有効であることが示された. また, 多種多様な微量化合物が検出される可能性がある危険ドラッグ摂取者の生体試料中薬物分析には, ある程度網羅的なスクリーニング分析が可能な LC-QTOF 分析と, 微量成分のスクリーニング分析が可能な LC-MS/MS MRM 分析を組み合わせることにより, より威力を発揮すると考えられた. さらに, LC-SPE-NMR による危険ドラッグの分析は, 分離精製などの時間がかかる工程を省略でき, 危険ドラッグ製品中の化合物の構造を迅速に確認するには適している手法として考えられた. なお, 特許や論文情報で報告されている合成カンナビノイドの CB₁ 受容体に対する親和性 (ki 値等) 等を化合物群ごとにまとめて検討した結果, 1*H*-indazole-3-carboxamide 誘導体においては, 多数の化合物が強力な CB₁ 受容体に対する親和性を有しており, 特に平成 26 年以降多数検出されていることから, 今後も構造類似化合物が出現する可能性が憂慮された.

以上, 本研究は, 危険ドラッグの取締り機関 (分析鑑定機関), さらには厚生労働省の監視指導・麻薬行政に直接貢献する研究であり, 国の脱法ドラッグ対策に即した内容となっている.

研究分担者(アイウエオ順)

内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所

生薬部 主任研究官

花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所

生薬部 室長

瀧野 裕之 独立行政法人医薬基盤研究所

薬用植物資源研究センター 室長

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

田中 理恵 国立医薬品食品衛生研究所

生薬部 主任研究官

A. 研究目的

近年, 医薬品開発途上で大量に誕生した特定の受容体に対し高い活性を有する化合物が, 危険ドラッグ市場に次から次へと新たに登場して大きな問題となっている. 危険ドラッグが起因した交通事故も平成 24 年以後急増しており, 死亡者が出て大きく報道された本年 6 月の池袋における交通事故以後もすでに複数の事件・事故, また死

亡事例等が報告されている。これら危険ドラッグの実効的な取締りには、まずは事件・事故にかかわる危険ドラッグ成分を分析鑑定機関で迅速に同定することが必須となる。また、危険ドラッグ市場に出現した新規流通化合物を迅速に同定し、その情報を取締り機関に速やかに提供することが重要となる。しかし、指定薬物として規制されている化合物は平成27年2月末時点で1454化合物にもおよび、今後も継続的に追加されていくことが予想される。また新規化合物の出現頻度も速く、規制化とともに市場に流通する危険ドラッグの種類が入れ替わる。そのため、覚せい剤や麻薬に用いていた従来の呈色試薬やイムノアッセイキットによるスクリーニング分析では対応が不可能となっている。さらに各分析鑑定機関で予めこれら膨大な数の化合物の分析用標品を準備し機器分析データを取得しておくことは困難となっている。本研究では、危険ドラッグ製品中に含有される化合物を前処理なしに直接イオン化することが可能なDART (Direct Analysis in Real Time) に高性能なタンデム質量分析計を連結したDART-MS/MS (四重極/Orbitrap 型質量分析)、LC-QTOF MS (四重極/飛行時間型質量分析) 及び LC-MS/MS (四重極/四重極型質量分析) を用い、指定薬物及びその構造類似体、そして今後流通が予想される化合物を対象とした迅速なスクリーニング法を検討する。また、あらかじめ対象となる化合物を製品から分取・精製する必要がない LC-NMR (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: 核磁気共鳴スペクトル) を用いた迅速な危険ドラッグ成分の確認分析法を検討する。さらに、現在までに特許や論文等で報告されているカンナビノイド受容体に係わる化合物について、化合物群ごとに薬理活性等に関する情報を収集整理してリスト化し、今後危険ドラッグとして流通する可能性がある化合物の予測を行った。

B. 研究方法

1. 脱法ドラッグの迅速分析法に関する研究

1) 危険ドラッグの LC-QTOF を用いた迅速スクリーニング法の検討

指定薬物、構造類似麻薬、構造類似向精神薬、国内流通未規制化合物等 362 化合物 (うち、2 化合物については、ジアステレオマーとして存在) について、コアシェル型の ODS 系のカラム (粒子径 2.7 μm) を用いて、ギ酸/アセトニトリルを用いたグラジエント条件で LC-QTOF 分析を行った。各化合物の保持時間情報及びプロダクトイオン (フラグメントイオン) のモノアイソトピック質量情報を取得して、化合物ライブラリーを作成した。また、実際に危険ドラッグが起因して死亡した 4 事例の血清試料抽出物を用いて LC-QTOF 分析を行い、構築したライブラリーを用いて含有化合物の検索を行い、有用性を確認した。

2) 危険ドラッグの LC-MS/MS を用いた迅速スクリーニング法の検討

過去 3 年間に国立衛研危険ドラッグ流通実態調査において検出された指定薬物及びその構造類似麻薬や向精神薬、また流通が確認されている未規制危険ドラッグ成分合計 174 化合物を対象とし、まず LC-MS/MS の MRM (Multiple Reaction Monitoring) 測定条件を最適化した。また、各化合物について保持時間情報を取得するとともに、検出時期ごとに 4 グループに分け、それぞれのグループにおいて、MRM 分析条件を設定した。危険ドラッグ摂取が起因している死亡 4 事例から得た血清抽出物 4 試料について、本法を適用しスクリーニング分析を行い、LC-QTOF によるスクリーニング分析結果と比較した。

3) 危険ドラッグの DART-Orbitrap MS を用いた迅速スクリーニング法の検討

危険ドラッグ製品のうち、乾燥植物細片は MeOH に溶出してきたものをステンレス製のメッシュ上に塗布し風乾させた。液体はそのままステン

レスメッシュ上に塗布し風乾させた。標準試薬は MeOH 溶液をステンレスメッシュ上に塗布し風乾させた。ステンレスメッシュは連続分析用モジュール専用のものを用いた。

測定は Full MS と、指定したイオンの SIM と MS/MS を交互に SCAN する方法を用いた。今回分析対象とした危険ドラッグ製品に含有される 6 化合物を含む 45 化合物の組成式を測定メソッドに登録することで、それぞれの $[M+H]^+$ に相当する精密質量の SIM 測定を行い、閾値を超えたシングルナルを単離し MS/MS を測定する方法で分析を行なった。

2. 新規流通未知化合物の迅速な構造決定手法に関する研究

2 種類の危険ドラッグ製品(含有化合物既知)について、3 方法で抽出した溶液を試料として用いた。分析は、LC-SPE (Solid Phase Extraction)-NMR を用いて行った。目的成分を HPLC で分離後、UV 検出器でモニターした目的成分を HPLC に連結した固相抽出装置(SPE)でトラッピングし、窒素ガスで乾燥後、flow injection モードで重水素化溶媒により溶出して NMR プロブに送液した。また、あらかじめ、HPLC に Orbitrap 型質量分析計と荷電化粒子検出器(CAD)を並列に連結した装置で危険ドラッグ製品の分析を行い、目的成分の分離分析条件を検討した。

3. 新規流通脱法ドラッグの予測に関する研究

平成 26 年度に国立医薬品食品衛生研究所の流通実態調査において多数検出された合成カンナビノイドを中心に、これまで検出された合成カンナビノイドの代表的な骨格を元に文献を検索し、危険ドラッグ成分のアナログにあたる化合物を挙げ、カンナビノイド受容体 CB_1 に対する親和性(k_i 値等)などの作用等に注目してまとめた。さらにこれらデータから、今後新規流通が懸念される化合物を予測した。

C. 結果・考察

1. 危険ドラッグドラッグの迅速分析法に関する研究

1) 危険ドラッグの LC-QTOF を用いた迅速スクリーニング法の検討

危険ドラッグが起因して死亡した 4 事例の血清試料抽出物を用いて LC-QTOF 分析を行い、構築した 362 化合物のデータライブラリーを用いて含有化合物の検索を行った結果、おおむね 3~5 ng/mL 以上の血清中濃度を有する化合物について、含有化合物情報が正しく得られた。一方、3 ng/mL 以下の化合物の検出はいずれの化合物においても検出できず、LC-MS/MS MRM 分析で検出が可能であった 37 化合物のうち、検出が可能であったのは 16 化合物であった。さらに、麻薬及び向精神薬等を中心とした 782 化合物について、化合物名、組成式、プロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量値(理論値)が登録されたライブラリー(保持時間情報を含まず)を用いて検索を行った。その結果、別途 LC-MS/MS 分析ではターゲットとしていなかった Lidocaine や Sulpiride などについても検出が可能であった。

2) 危険ドラッグの LC-MS/MS を用いた迅速スクリーニング法の検討

構築した LC-MS/MS MRM 分析法を用いて、標準化合物を添加したコントロール血清試料抽出物を用いて、各化合物の検出限界を求めたところ、一部の化合物を除き、0.05~0.1 ng/mL の値が得られた。また、本法を危険ドラッグ摂取が起因している死亡 4 事例から得た血清試料抽出物のスクリーニング分析に適用した結果、ターゲットとした全ての危険ドラッグ成分及び代謝物(のべ 37 化合物, 0.10~0.587 ng/mL)が検出可能であった。

3) 危険ドラッグの DART-Orbitrap MS を用いた迅速スクリーニング法の検討

危険ドラッグ製品の DART-Orbitrap MS 測定結果では、今回測定した 6 製品すべてで含有される化合物の $[M+H]^+$ に相当するイオンピークが観測された。さらに MS/MS スペクトルが標準試薬のものと同じであった。特に微量に含まれる化合物で MS スペクトルでは $[M+H]^+$ のピークが小さいものでも MS/MS スペクトルで確認できることがわかった。

DART-Orbitrap MS による危険ドラッグ製品の測定法の検討で、連続分析用モジュール専用ステンレスメッシュに塗布して分析する方法だと測定に熟練を要せず、特に一度に多くの試料を測定する場合、効率よく測定できることがわかった。また、測定中に分析者がイオン源の近くにいる必要がないので手でサンプルをイオン源にかざす方法より、熱で揮発した化合物の蒸気を分析者が直接吸う危険性が低くなるという利点があった。

2. 新規流通未知化合物の迅速な構造決定手法に関する研究

本研究において検討した危険ドラッグ 2 製品（乾燥植物細片）のうち 1 製品（Diphenidine 及び 5-Fluoro AB-PINACA 含有）からは、目的とする 2 種類の化合物の NMR が観察された。一方、もう 1 製品（ α -PHP 及び DL-4662 含有）においては夾雑している別の化合物の含量が多く、目的とする化合物のピークに重なり NMR の測定が困難であった。今後、抽出法などの再検討が必要と思われる。

3. 新規流通危険ドラッグの予測に関する研究

指定薬物 AB-CHMINACA など 1*H*-Indazole-3-carboxamide 誘導体、*N*-benzyl 基を有する SDB-006 のアナログ、その他 carboxiamide 基を有する化合物のアナログ、その他の骨格として、2-((1-benzyl-1*H*-indol-3-yl)methylene)quinuclidin-3-one アナログ、Indazole sulfonamide 誘導体及びその CB₁ 受容体に対する親和性 (K_i, EC₅₀ など) をまとめた。その中で、1*H*-Indazole-3-

carboxamide 誘導体の多くの化合物が強力な CB₁ 受容体に対する親和性を有していることが明確に示された。

D. 結論

1. 脱法ドラッグドラッグの迅速分析法に関する研究

1) 危険ドラッグの LC-QTOF を用いた迅速スクリーニング法の検討

LC-QTOF スクリーニング分析では、標準品を所有しない場合でも、あらかじめ、構造から推測されるプレカーサーイオンあるいはプロダクトイオン（フラグメントイオン）の精密質量情報（理論値）を手がかりに、化合物のスクリーニングを行うことが可能である。また、実測値から得られた保持時間情報及びプロダクトイオン（フラグメントイオン）情報を手がかりにすることで、さらに精度がよいスクリーニング分析が可能となった。従って、広範囲の化合物を対象として、候補化合物を絞り込むことに有用であると思われる。

2) 危険ドラッグの LC-MS/MS を用いた迅速スクリーニング法の検討

LC-MS/MS MRM 分析においては、分析条件で設定したプレカーサーイオンプロダクトイオンを有する化合物しか検出することができない。従って、問題となる化合物については、あらかじめ標準品を用いて MRM 条件の最適化を行い、分析条件を設定しておく必要がある。一方で、検出感度は極めて高く、生体試料中に含まれる微量薬物のスクリーニング分析に有用であると思われる。

3) 危険ドラッグの DART-Orbitrap MS を用いた迅速スクリーニング法の検討

今回 DART-Orbitrap MS で検討を行った結果、多少の前処理を行っても、LC-MS や GC-MS に比べ非常に効率良く危険ドラッグ製品に含まれる指定薬物の分析を行うことができ、さらに MS/MS スペクトルの併用が有効であることがわかった。

MS/MS は組成式が同一の化合物も効果的に識別できると考えられるため、構造類似体や異性体の多い危険ドラッグの成分の分析において、威力を発揮すると期待される。

2. 新規流通未知化合物の迅速な構造決定手法に関する研究

LC-SPE-NMR による危険ドラッグの分析は、分離精製などの時間がかかる工程を省略でき、迅速に化合物の構造を確認するには適している手法と考えられた。

3. 新規流通脱法ドラッグの予測に関する研究

1*H*-indazole-3-carboxamide 誘導体においては、多数の化合物が強力な CB₁ 受容体親和性を有している。また、この化合物群に属する指定薬物として AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA, MDMB-CHMINACA, MA-CHMINACA, ADB-FUBINACA などが存在するが、いずれも平成 26 年度以降に指定薬物として指定された化合物である。今後もこの化合物群が、危険ドラッグ市場に出現する可能性が危惧される。

本研究において、LC-QTOF (362 化合物)、LC-MS/MS (174 化合物) 及び DART-Orbitrap MS (45 化合物) を用いた 3 種類の質量分析法による危険ドラッグの迅速スクリーニング法、LC-NMR による迅速な危険ドラッグ成分の構造確認法を検討した。また、これまで危険ドラッグ市場において流通が確認されている合成カンナビノイドの代表的な骨格を元に文献を検索し、各化合物群のカンナビノイド受容体 CB₁ に対する親和性 (k_i 値) などの作用等をまとめ、今後新規流通が懸念される化合物を予測した。検討の結果、DART-Orbitrap MS においては、複雑な前処理を行うことなく、LC-MS や GC-MS に比べ非常に効率良く迅速に危険ドラッグ製品に含まれる薬物分析を行うことができ、さらに MS/MS スペクトルの併用が有効であることが示された。また、多種多様

な微量化合物が検出される可能性がある危険ドラッグ摂取者の生体試料中薬物分析には、ある程度網羅的なスクリーニング分析が可能な LC-QTOF 分析と、微量成分のスクリーニング分析が可能な LC-MS/MS MRM 分析を組み合わせることにより、より威力を発揮すると考えられた。さらに、LC-SPE-NMR による危険ドラッグの分析は、分離精製などの時間がかかる工程を省略でき、危険ドラッグ製品中の化合物の構造を迅速に確認するには適している手法として考えられた。なお、特許や論文情報で報告されている合成カンナビノイドの CB₁ 受容体に対する親和性 (k_i 値等) 等を化合物群ごとにまとめて検討した結果、1*H*-indazole-3-carboxamide 誘導体においては、多数の化合物が強力な CB₁ 受容体に対する親和性を有しており、特に平成 26 年以降多数検出されていることから、今後も構造類似化合物が出現する可能性が憂慮された。

以上、本研究は、危険ドラッグの取締り機関 (分析鑑定機関)、さらには厚生労働省の監視指導・麻薬行政に直接貢献する研究であり、国の脱法ドラッグ対策に即した内容となっている。

なお、国立医薬品食品衛生研究所では、違法ドラッグデータ閲覧システムを構築し、危険ドラッグの分析データや測定結果をインターネット上で公的分析機関等に公開している。本データベースを使用して、現在、化合物名 (一般名、通称、IUPAC 名等)、CAS No., 分子式、分子量、モノアイトピック質量、GC-EI-MS の代表的なフラグメントイオン、LC-MS のプロトン付加分子イオン及び代表的なフラグメントイオン等から化合物情報が検索可能であり、含有製品検索も可能となっている。平成 27 年 2 月 28 日の時点で、国立衛研で実際に分析を行った 656 化合物 (PDE5 阻害剤を含む) 及び 1980 製品に関する情報を収載しており、平成 26 年 12 月末時点で、国内機関 260、国外機関 17 機関 (部署) が登録している。今後、本研究で得られた危険ドラッグの LC-QTOF MS

及びLC-MS/MS分析データについて、国立衛研
違法ドラッグデータ閲覧システムで公開していく
予定である。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, K. Maebashi, S. Matsumoto, K. Iwadate, T. Hakamatsuka, Screening and quantitative analyses of newly-emerged psychoactive substances in 4 fatal cases using UPLC-MS/MS. TIAFT2014 (2014. 11, Buenos Aires, Argentina).
2. 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 前橋恭子, 杉本紗里, 岩楯公晴, 袴塚高志, LC-MS/MS を用いたヒト生体試料中危険ドラッグ成分のスクリーニングおよび定量分析, 日本薬学会第年会(2015.3, 神戸).

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

分担研究課題:危険ドラッグの迅速分析法に関する研究

研究分担者:花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

－危険ドラッグの LC-QTOF を用いた迅速スクリーニング法の検討－

研究要旨: 生体試料中に存在する危険ドラッグ成分のスクリーニング分析手法を確立するために、LC-QTOF を用いて、指定薬物及びその代謝物を中心とした 362 化合物について、保持時間情報及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソピック質量情報を取得して、化合物ライブラリーを作成した。また、危険ドラッグが起因して死亡した 4 事例の血清試料抽出物を用いて LC-QTOF 分析を行い、構築した 362 化合物のデータライブラリーを用いて含有化合物の検索を行った結果、おおむね 3~5 ng/mL 以上の血清中濃度を有する化合物について、含有化合物情報が正しく得られた。今後、各化合物について、カットオフ値及び精度等を検証する必要があるが、今回提示したスクリーニング法は、生体試料中の危険ドラッグの候補化合物の絞り込みに有用であることが示唆された。

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

平成23年度以降、危険ドラッグが関与したと考えられる救急搬送事例(死亡事例を含む)や自動車事故等の他害事件の報告が増加している。厚生労働省は、流通と規制の「いたちごっこ」的状況を打破すべく、平成24年度及び25年度に2種類の構造を対象として医薬品医療機器等法(旧薬事法)下で初めて包括指定を導入した。また、麻薬取締官及び麻薬取締員に旧薬事法上の指定薬物に対する取締権限の付与等を内容とする改正法を平成25年10月1日より施行し、指定薬物の単純所持・使用等を罰則付きで禁止すること等を内容とする改正法を平成26年4月1日に施行した。さらに、平成26年7月には、6月末に起きた池袋の自動車暴走事件に関係したとみられる2物質について、指定薬物制度が誕生して初めて「指定手続きの特例」として定められて

いる緊急指定を行った。その後も12月末までに数回にわたり、「公益上、緊急に命令等を定める必要がある」場合に該当するとして、意見募集手続きを行わずに指定薬物指定の省令を公布し、また通例では30日となっていた周知期間も10日に短縮したスピード施行を行った。その結果、平成27年2月末時点で指定薬物総数は1454物質となった。一方、平成26年8月末より断続的に、指定薬物の販売の可能性がある店舗に対し検査命令を実施し、検査結果が出るまで該当商品の販売を禁止する措置をとっている。さらに平成26年12月からは、医薬品医療機器等法の改正により、「指定薬物と同等以上に有害な疑い」がある薬物も規制の対象となった。しかし、このような危険ドラッグ規制強化の一方で、新規に出現する危険ドラッグは多様化しており、分析現場はますます混迷している状況となっている。また、流通化合物の移り変わりが早いため、危険ドラッグによる健康被害に対し、病院側で原因化合物を特定することが困難であり、明確な治療法も存在していない。

液体クロマトグラフー四重極型/飛行時間型質量分析計(LC-QTOF MS)を用いた化合物の分析では、液体クロマトグラフと高分解能質量分析計と組み合わせることにより、目的成分の精密質量測定に基づく正確な、かつ迅速な元素組成推定が可能となる。本研究では、LC-QTOF MS を用いて、指定薬物及びその構造類似麻薬や向精神薬、また流通が確認されている未規制危険ドラッグ成分合計 342 化合物において、最適な分析条件を検討した。また、各化合物の LC 保持時間情報とともに、プレカーサーイオン、フラグメントイオンもしくはプロダクトイオンの精密質量情報を取得してライブラリーを作成することにより、これらデータを使用したスクリーニング法の確立を検討した。さらに、これらのスクリーニング法を実際の生体試料中危険ドラッグ成分分析に適用し、その有用性を評価した。

B. 研究方法

1) 試験試料

①標準溶液

国立医薬品食品衛生研究所が所有する指定薬物、構造類似麻薬、構造類似向精神薬、国内流通未規制化合物等 362 化合物(うち、2 化合物については、ジアステレオマーとして存在)について、LC-QTOFMS 分析を行い、各化合物の保持時間及びマススペクトル情報を取得した。362 化合物の内訳を、Table 1 及び Table 2 に示した。測定には各化合物の 1 ppm メタノール溶液(化合物によってはアセトニトリル溶液)を使用した。

②生体試料抽出溶液

危険ドラッグが起因したと考えられる 4 名の死亡事例における血清試料を使用した。測定試料は、別途、抽出及び薬物濃度を測定したものを使用した¹⁾。4 事例の血清試料からは、合計 20 化合物及び代謝物 7 化合物 [カチン系化合物 15 化合物(チオフェン構造を含む)、ジヒドロベンゾフラン系化合物 1、オピオイド受容体アゴニスト 1、NMDA 受容体アンタゴニスト 1、合成カンナビノイ

ド 2 及びその代謝物 7]が検出されている。(Fig. 1-1, 1-2)

本血清試料の取り扱いについては、別途、国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会の承認を経て、委員会の定める規定に則り、遵守すべき基準に従って実施した¹⁾。

2) 測定方法

測定条件

測定機器:Iclass/Synapt-G2-Si (Waters)

Column: CORETECS C18 column, 2.7 μ m, 2.1 mm \times 150 mm, CORETECS C18 Vanguard column, 2.7 μ m, 2.1 mm \times 5 mm

LC 条件: flow: 0.3 ml/min, column temp.: 40 $^{\circ}$ C

移動相 A: 0.1%ギ酸添加水, 移動相 B: 0.1%ギ酸添加アセトニトリル

グラジエント条件:(A/B) 98/2 - 2/98 (25 min, 3 min hold)

質量分析条件: ESI, positive mode, Capillary: 0.8 kV, Ion source: : 150 $^{\circ}$ C, Desolvation Gas Temperature, flow: 400 $^{\circ}$ C, 800 L/Hr, Cone Gas Flow: 20 L/Hr, Cone voltage: 25 V, Mass Lunge: m/z 50-600

MS 測定: MS^E モード

Function 1 (Precursor ion): collision energy off

Function 2 (Product ion): collision energy 10-40 V (gradient)

Lock mass: Leucine enkephaline ([M+H]⁺ m/z 508.20783)

解析ソフト: Chromalynx XS (waters)

C. 結果・考察

1) 化合物ライブラリーの構築

362 化合物について、コアシェル型の ODS 系のカラム(粒子径 2.7 μ m)を用いて、ギ酸/アセトニトリルを用いたグラジエント条件で LC-QTOF 分析を行った。質量分析は、MS^E モード(コリジョンセルにかけるエネルギーを自動的に切り替え、プレカーサーイオン情報とプロダクトイオン情報を同時に取得する手法)で行った。Function 1 では、

コリジョンエネルギーをオフにすることで、プレカーサーイオン情報を網羅的に取得し、Function 2 ではコリジョンエネルギーを 10-40 V の可変電圧条件とすることで、プロダクトイオン(フラグメントイオン)を網羅的に取得した。

測定により得られたプロダクトイオン(フラグメントイオン)の選択は、MassFragment[®](Waters 社製)を使用した。本ソフトは、既知の親化合物の構造情報から検出されたフラグメントイオンに対する構造の割り当てを行うソフトである。本ソフトを用いて、あらかじめ、対象化合物の構造からフラグメントイオン構造を推測し、その推測構造と比較することで、測定で得られた実際のプロダクトイオン(フラグメントイオン)について、構造上妥当なものをモノアイソトピック質量値(理論値)で強度順に最大 4 つまで選択した。各化合物について、保持時間情報及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)情報をエクセルファイルベースの化合物一覧(ライブラリー)に登録した。測定した 362 化合物のうち、44 化合物については、Function 1(コリジョンエネルギーオフ)において、 $[M+H]^+$ に対応するプレカーサーイオンの強度が低かったため、強度の高いフラグメントイオンあるいは Na 付加イオンから派生するプロダクトイオン(フラグメントイオン)情報をライブラリーに登録した。ジアステレオマーについては、トレオ体及びエリスロ体、両方のピーク情報をライブラリーに登録した。各化合物の登録情報を、Table 3-1~3-10 に示した。

②ライブラリー検索機能を用いた生体試料中薬物のスクリーニング分析

危険ドラッグ摂取が起因している死亡 4 事例から得た血清試料抽出物について、実験の部に示した測定条件で LC-QTOF で分析を行い、①で構築したライブラリーを用いて含有化合物の検索を行った。検索には、解析ソフト ChromaLynx[®](Waters 社製)を使用した。なお、本血清試料の抽出操作及び定量分析結果(LC-MS/MS MRM 測定)については別途報告している¹⁾。本研究で得られたライブラリー検索と結果別途報告した定

量分析結果を Table 4-1~4-4 に示した。また、各化合物の構造を Fig. 1-1 及び 1-2 に示した。

検討の結果、おおむね 3~5 ng/mL 以上の血清中濃度を有する化合物について、LC-QTOF によるスクリーニング分析により含有化合物情報が正しく得られた。一方、LC-MS/MS MRM 分析では検出可能であった 3 ng/mL 以下の化合物においては、いずれの化合物においても検出できなかった。また、5F-QUPIC の代謝物である 5F-QUPIC carboxyindole 体(グルクロニダーゼ処理済み)は 20 ng/mL 以上の濃度であるにもかかわらず、今回の条件では検出できなかった。本化合物については、血清中からの抽出効率が悪いことが要因のひとつと考えられる¹⁾。化合物により、イオン化の強度も異なるため、今後、それぞれの化合物により、スクリーニング分析におけるカットオフ値を検討する必要がある。

さらに、麻薬及び向精神薬等を中心とした 782 化合物について、化合物名、組成式、プロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量値(理論値)が登録されたライブラリー(保持時間情報を含まず)を機器メーカーから入手し、そのライブラリーもあわせて検索を行った。その結果、LC-MS/MS 分析ではターゲットとしていなかった Lidocaine や Sulpiride など、その他の薬物についても検出が可能であった。

LC-QTOF を用いたスクリーニング分析では、各プロダクトイオン(フラグメントイオン)の精密質量情報を加えることにより、通常の四重極タイプの LC-MS, LC-MS/MS を用いたスクリーニング分析と比較して、より精度の高い検索結果を得ることが可能となる。実際、LC-TOFMS を用いた生体試料中危険ドラッグ成分のスクリーニング分析についてはいくつか既報^{2), 3)}があるが、高い感度と精度が報告されている。また、危険ドラッグについては、次から次へと新規化合物が出現するため、すべての分析用標準品を準備することは困難であるが、標準品を所有しない場合でも、あらかじめ、構造から推測されるプレカーサーイオン

あるいはプロダクトイオン(フラグメントイオン)の精密質量情報(理論値)を手がかりに、化合物のスクリーニングを行うことが可能である。従って、広範囲の化合物を対象として、候補化合物を絞り込むことが可能となる。しかし、特に低濃度溶液や夾雑物の多い試料においては、保持時間が既知の化合物でないと、ライブラリー検索結果が多数提示されてしまい、候補化合物の選択が困難である。また、危険ドラッグには多くの異性体が存在し、プレカーサーイオンあるいはプロダクトイオン(フラグメントイオン)の精密質量情報が同一なものも多いため、保持時間情報は重要となる。スクリーニング分析により、化合物を同定することは困難であり、含有化合物の確認は、最終的には、分析用標準品との保持時間及びスペクトルデータの一致が必要であると考えられる。

D. 結論

生体試料中に存在する危険ドラッグ成分のスクリーニング分析手法を確立するために、LC-QTOF を用いて、指定薬物及びその代謝物を中心とした 362 化合物について、保持時間情報及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量情報を取得して、化合物ライブラリーを作成した。また、実際に危険ドラッグが起因して死亡した 4 事例の血清試料中薬物について、構築したライブラリーを用いて検索を行い、3~5 ng/mL 以上の薬物含有であれば概ね含有を推測することが可能であることを示した。今後、各化合物について、カットオフ値及び精度等を検証する必要があるが、今回提示したスクリーニング法は、生体試料中の危険ドラッグの候補化合物の絞り込みに有用であることが示唆された。

国立医薬品食品衛生研究所では、違法ドラッグデータ閲覧システムを構築し、危険ドラッグの分析データや測定結果をインターネット上で公的分析機関等に公開している。今後、本研究で得られた情報(化合物名、組成式、保持時間、プロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック

質量値(理論値)等)について、国立衛研違法ドラッグデータ閲覧システムで公開していく予定である。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)「乱用薬物の鑑別法に関する研究」平成 26 年度研究分担報告「LC-MS/MS を用いたヒト生体試料中危険ドラッグ成分の定量分析」(花尻(木倉)瑠理)
- 2) F. Guale, S. Shahreza, J. P. Walterscheid, H. Chen, C. Arndt, A. T. Kelly, A. Mozayani, *J. Anal. Toxicol.*, **37**, 17-24 (2013).
- 3) M. Sundström, A. Pelander, V. Angerer, M. Hutter, S. Kneisel, I. Ojanperä, *Anal. Bioanal. Chem.*, **405**, 8463-8474 (2013).

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 前橋恭子, 栢本紗里, 岩楯公晴, 袴塚高志, LC-MS/MS を用いたヒト生体試料中危険ドラッグ成分のスクリーニングおよび定量分析, 日本薬学会第年会(2015.3, 神戸).

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

Table 1 測定に用いた規制区分別化合物数

(指定薬物のうち、2 化合物 (3,4-Dichloromethylphenidate 及び Phthalimidopropiophenone) はジアステレオマーを分析し、それぞれ Peak 1 及び Peak 2 として情報を取得した。)

麻薬	42
覚せい剤	2
覚せい剤原料	2
向精神薬	5
指定薬物	278
未規制	26
代謝物	7
合計	362

Table 2 測定に用いた構造別化合物数

(その他のうち、2 化合物 (3,4-Dichloromethylphenidate 及び Phthalimidopropiophenone) はジアステレオマーを分析し、それぞれ Peak 1 及び Peak 2 として情報を取得した。)

合成カンナビノイド	124
カチノン類 ¹⁾	100
フェネチルアミン類 ²⁾	67
トリプタミン類	20
ピペラジン類	9
植物成分	5
代謝物	7
その他	28
合計	3624

1) カチノン類に、チオフエン(2 化合物)、ジヒドロベンゾフラン(1 化合物)タイプの化合物を含む。

2) フェネチルアミン類に、チオフエン(1 化合物)、インダン(4 化合物)、ベンゾフラン(6 化合物)、NBOMe(7 化合物)、NBF(2 化合物)タイプの化合物を含む。

Table 3-1 LC-QTOF MS による 362 化合物の組成式, 保持時間及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量 (1)

化合物名	組成式	RT (min)	Fragment1	Fragment2	Fragment3	Fragment4	区分	化合物分類
1 BZP	C11H16N2	2.04	f:91.0548	f:85.0766			麻薬	ピペラジン類
2 Psilocybin	C12H17N2O4P	2.05	f:240.0426	f:205.1341			麻薬	トリプタミン類
3 MDBP	C12H16N2O2	2.09	f:135.0446	f:77.0391	f:79.0548	f:105.0340	指定	ピペラジン類
4 MBZP	C12H18N2	2.54	f:91.0548	f:99.0922	f:58.0657		指定	ピペラジン類
5 Macromerine	C12H19NO3	2.78	f:208.1338	f:192.1025	f:178.0868			植物成分
Macromerine fragment	C12H17NO2	2.78	f:192.1025	f:178.0868				
6 1-(3-Methylbenzyl) piperazine	C12H18N2	2.87	f:105.0704	f:85.0766			指定	ピペラジン類
7 Cathinone	C9H11NO	3.01	f:132.0813	f:117.0578			麻薬	カチノン類
8 Sulpiride	C15H23N3O4S	3.11	f:214.0174	f:112.1126				その他
9 Indan-2-amine	C9H11N	3.19	f:117.0704	f:91.0548			指定	フェネチルアミン類(インダン)
Indan-2-amine fragment	C9H8	3.19	f:91.0548					
10 2-Fluoromethcathinone	C10H12FNO	3.26	f:164.0876	f:149.0641			指定	カチノン類
11 Procaine	C13H20N2O2	3.27	f:120.0449	f:164.0712	f:100.1126	f:148.0524		その他
12 Ephedrine	C10H15NO	3.28	f:148.1126	f:133.0891	f:117.0704		覚原	フェネチルアミン類
Ephedrine fragment	C10H13N	3.28	f:133.0891	f:117.0704				
13 Methcathinone	C10H13NO	3.31	f:146.0970	f:131.0735	f:105.0704		麻薬	カチノン類
14 Pseudoephedrine	C10H15NO	3.34	f:148.1126	f:133.0891	f:117.0704		覚原	フェネチルアミン類
Pseudoephedrine fragment	C10H13N	3.34	f:133.0891	f:117.0704				
15 MDAI	C10H11NO2	3.40	f:161.0603	f:131.0497	f:103.0548		指定	フェネチルアミン類(インダン)
16 Methiopropamine	C8H13NS	3.42	f:125.0425				指定	フェネチルアミン類(チオフェン)
17 4-OH-MET	C13H18N2O	3.49	f:160.0762	f:132.0813				トリプタミン類
18 N,N-Dimethylcathinone	C11H15NO	3.52	f:105.0340	f:133.0653	f:72.0813		指定	カチノン類
19 N-Methyl-2AI	C10H13N	3.55	f:117.0704				指定	フェネチルアミン類(インダン)
20 Methylone	C11H13NO3	3.61	f:160.0762	f:132.0813	f:190.0868	f:147.0446	麻薬	カチノン類
21 3-Fluoromethcathinone	C10H12FNO	3.64	f:149.0641	f:164.0876	f:148.0563	f:123.0610	指定	カチノン類
22 4-Fluoromethcathinone	C10H12FNO	3.72	f:149.0641	f:164.0876	f:123.0609		指定	カチノン類
23 2-Fluoroethcathinone	C11H14FNO	3.76	f:178.1032	f:150.0719	f:135.0484	f:123.0610	指定	カチノン類
24 Ethcathinone	C11H15NO	3.77	f:160.1126	f:132.0813	f:117.0578		麻薬	カチノン類
25 4MPP	C11H16N2O	3.79	f:150.0919	f:176.1075	f:119.0735	f:133.0528	指定	ピペラジン類
26 Amphetamine	C9H13N	3.81	f:91.0548	f:119.0861			覚せい剤	フェネチルアミン類
27 bk-MDDMA	C12H15NO3	3.84	f:147.0446	f:177.0552	f:91.0548	f:72.0813	指定	カチノン類
28 2,3-Methylenedioxyethcathinone	C11H13NO3	3.85	f:160.0762	f:132.0813	f:190.0868	f:132.0813	指定	カチノン類
29 Mescaline	C11H17NO3	3.85	f:195.1021	f:165.0552	f:180.0786	f:133.0290	麻薬	フェネチルアミン類
Mescaline fragment	C11H14O3	3.85	f:165.0552	f:180.0786	f:133.0290			
30 5-IT	C11H14N2	3.88	f:130.0657	f:158.0970	f:117.0578	f:143.0735	指定	その他
5-IT fragment	C11H11N	3.88	f:130.0657	f:117.0578	f:143.0735	f:103.0548		
31 N-Ethyl-N-methylcathinone	C12H17NO	3.98	f:146.0970	f:118.0657	f:86.0970		指定	カチノン類
32 α -Aminobutyrophenone	C10H13NO	3.98	f:146.0970	f:117.0578	f:91.0548	f:130.0657	指定	カチノン類
33 MDA	C10H13NO2	4.01	f:163.0759	f:135.0446			麻薬	フェネチルアミン類
MDA fragment	C10H10O2	4.01	f:135.0446					
34 2-Fluoroamphetamine	C9H12FN	4.03	f:109.0454	f:137.0767			指定	フェネチルアミン類
35 α -PBT	C12H17NOS	4.07	f:112.1126	f:125.0425	f:153.0374	f:97.0112	指定	カチノン類(チオフェン)

Table 3-2 LC-QTOF MS による 362 化合物の組成式, 保持時間及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量 (2)

化合物名	組成式	RT (min)	Fragment1	Fragment2	Fragment3	Fragment4	区分	化合物分類
36 4-OH DET	C14H20N2O	4.07	f:160.0762	f:86.0970	f:115.0548	f:132.0813	指定	トリプタミン類
37 bk-MDEA	C12H15NO3	4.08	f:174.0919	f:204.1025			麻薬	カチノン類
38 3-Fluoroethcathinone	C11H14FNO	4.11	f:150.0719	f:178.1032	f:105.0704	f:135.0484	指定	カチノン類
39 α -PPP	C13H17NO	4.11	f:105.0704	f:133.0653	f:98.0970		指定	カチノン類
40 Methamphetamine	C10H15N	4.13	f:91.0548	f:119.0861			覚せい剤	フェネチルアミン類
41 4-MeO-methcathinone	C11H15NO2	4.15	f:176.1075	f:161.0841	f:146.0970	f:118.0657	指定	カチノン類
42 4-Fluoroethcathinone	C11H14FNO	4.16	f:178.1032	f:148.0563	f:123.0610		指定	カチノン類
43 4FPP	C10H13FN2	4.21	f:138.0719				指定	ピペラジン類
44 2-Methoxymethcathinone	C11H15NO2	4.23	f:176.1075	f:161.0841	f:146.0606	f:118.0657	指定	カチノン類
45 DMT	C12H16N2	4.24	f:144.0813	f:115.0548			麻薬	トリプタミン類
46 3-Methoxymethcathinone	C11H15NO2	4.25	f:176.1075	f:161.0841	f:146.0606	f:118.0657	指定	カチノン類
47 4FMP	C9H12FN	4.26	f:109.0454	f:137.0767	f:83.0297	f:89.0391	指定	フェネチルアミン類
4FMP fragment	C7H5F	4.26	f:137.0767	f:83.0297	f:89.0391			
48 Buphedrone	C11H15NO	4.27	f:160.1126	f:131.0735	f:145.0891	f:117.0578	指定	カチノン類
49 MDMA	C11H15NO2	4.28	f:163.0759	f:135.0446	f:79.0548		麻薬	フェネチルアミン類
50 5-APDB	C11H15NO	4.31	f:161.0966	f:133.0653	f:105.0704	f:146.0732	指定	フェネチルアミン類(ベンゾフラン)
5-APDB fragment	C11H12O	4.31	f:133.0653	f:105.0704	f:146.0732	f:120.0575		
51 N-Methyl-2-FMP (2-FMP)	C10H14FN	4.37	f:109.0454	f:137.0767	f:83.0297		指定	フェネチルアミン類
52 4-Methoxy-N,N-dimethylcathinone	C12H17NO2	4.38	f:135.0810	f:163.0759	f:105.0704	f:72.0813	指定	カチノン類
53 4-Methylcathinone	C10H13NO	4.41	f:146.0970	f:131.0735	f:119.0861		指定	カチノン類
4-Methylcathinone fragment	C10H11N	4.41	f:131.0735	f:119.0861				
54 TMA	C12H19NO3	4.41	f:209.1178	f:181.0865	f:91.0548	f:194.0943	麻薬	フェネチルアミン類
TMA fragment	C12H16O3	4.41	f:181.0865	f:91.0548	f:194.0943			
55 5-MeO-DMT	C13H18N2O	4.45	f:174.0919	f:159.0684	f:130.0657	f:143.0735	指定	トリプタミン類
56 MDPPP	C14H17NO3	4.47	f:98.0970	f:177.0552			指定	カチノン類
57 2C-H	C10H15NO2	4.47	f:150.0681	f:165.0916	f:135.0446		指定	フェネチルアミン類
2C-H fragment	C10H12O2	4.47	f:150.0681	f:135.0446				
58 2-Methoxy-4,5-methylenedioxymethcathinone	C12H15NO4	4.48	f:190.0868	f:162.0919	f:175.0614	f:220.0974		カチノン類
59 bk-MBDB	C12H15NO3	4.51	f:174.0919	f:204.1025	f:146.0970	f:131.0735	指定	カチノン類
60 3-Fluoro- α -PPP	C13H16FNO	4.51	f:123.0610	f:151.0559	f:103.0548	f:98.0970	指定	カチノン類
61 4-Fluoro- α -PPP	C13H16FNO	4.51	f:123.0610	f:151.0559	f:103.0548	f:98.0970	指定	カチノン類
62 PMMA	C11H17NO	4.56	f:121.0653	f:149.0966	f:117.0578		麻薬	フェネチルアミン類
63 AMT	C11H14N2	4.58	f:158.0970	f:143.0735	f:130.0657	f:117.0578	麻薬	トリプタミン類
64 3-Fluoromethamphetamine	C10H14FN	4.59	f:109.0454	f:137.0767	f:83.0297		指定	フェネチルアミン類
65 2-Methylmethcathinone	C11H15NO	4.59	f:145.0891	f:160.1126			麻薬	カチノン類
66 4-Fluoromethamphetamine(N-Methyl-4-FMP)	C10H14FN	4.61	f:109.0454	f:137.0767	f:83.0297		指定	フェネチルアミン類
67 TMA-2	C12H19NO3	4.62	f:209.1178	f:181.0865	f:194.0943		麻薬	フェネチルアミン類
TMA-2 fragment	C12H16O3	4.62	f:181.0865	f:194.0943				
68 5-MeO-AMT	C12H16N2O	4.67	f:188.1075	f:147.0684	f:173.0841	f:132.0449	指定	トリプタミン類
5-MeO-AMT fragment	C12H13NO	4.67	f:147.0684	f:173.0841	f:132.0449			
69 NEB	C12H17NO	4.71	f:130.0657	f:146.0970	f:118.0657		指定	カチノン類
70 4-Fluorobuphedrone	C11H14FNO	4.71	f:178.1032	f:149.0641	f:133.0653	f:109.0454	指定	カチノン類
71 bk-DMBDB	C13H17NO3	4.71	f:161.0603	f:191.0708	f:133.0653	f:86.0970	指定	カチノン類
72 4-Methylmethcathinone	C11H15NO	4.74	f:160.1126	f:145.0891			麻薬	カチノン類

Table 3-3 LC-QTOF MS による 362 化合物の組成式, 保持時間及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量 (3)

化合物名	組成式	RT (min)	Fragment1	Fragment2	Fragment3	Fragment4	区分	化合物分類
73 2-MeO-amphetamine	C10H15NO	4.74	f:121.0653	f:91.0548	f:149.0966			フェネチルアミン類
2-MeO-amphetamine fragment	C10H12O	4.74	f:121.0653	f:91.0548				
74 3-Methylmethcathinone	C11H15NO	4.78	f:145.0891	f:160.1126	f:130.0657	f:119.0861	指定	カチノン類
75 MDEA	C12H17NO2	4.79	f:163.0759	f:135.0446	f:105.0340	f:79.0548	麻薬	フェネチルアミン類
76 N-OH MDA	C10H13NO3	4.80	f:163.0759	f:135.0446	f:105.0340	f:79.0548	麻薬	フェネチルアミン類
77 2C-N	C10H14N2O4	4.86	f:210.0766	f:151.0759	f:195.0532		指定	フェネチルアミン類
78 MMDA-2	C11H15NO3	4.90	f:193.0865	f:178.0630	f:165.0552	f:163.0395	指定	フェネチルアミン類
MMDA-2 fragment	C11H12O3	4.90	f:178.0630	f:165.0552	f:163.0395	f:135.0810		
79 Lidocaine	C14H22N2O	4.91	f:86.0970	f:120.0813				その他
80 α -PBP	C14H19NO	4.93	f:147.0810	f:112.1126	f:105.0340		指定	カチノン類
81 Eutylone	C13H17NO3	4.94	f:188.1075	f:218.1181	f:174.0555	f:135.0810	指定	カチノン類
82 4-Methoxy- α -PPP	C14H19NO2	4.96	f:234.1494	f:135.0810	f:163.0759	f:98.0970	指定	カチノン類
83 BDB	C11H15NO2	4.97	f:135.0446	f:177.0916	f:147.0810	f:77.0391	指定	フェネチルアミン類
BDB fragment	C8H6O2	4.97	f:177.0916	f:147.0810	f:77.0391			
84 2-Methylethcathinone	C12H17NO	5.05	f:174.1283	f:144.0813	f:131.0735	f:159.1048	指定	カチノン類
85 Ketamine	C13H16CINO	5.07	f:125.0158	f:220.0893	f:179.0628	f:207.0577	麻薬	その他
86 PMEAs	C12H19NO	5.07	f:121.0653	f:149.0966	f:91.0548		指定	フェネチルアミン類
87 6-APB	C11H13NO	5.11	f:131.0861	f:159.0810	f:91.0548	f:115.0548	指定	フェネチルアミン類(ベンゾフラン)
6-APB fragment	C11H10O	5.11	f:131.0861	f:91.0548	f:115.0548	f:103.0548		
88 MDPBP	C15H19NO3	5.19	f:161.0603	f:191.0708	f:112.1126	f:149.0239	指定	カチノン類
89 4-Meylethcathinone	C12H17NO	5.21	f:174.1283	f:144.0813	f:159.1048	f:131.0735	指定	カチノン類
90 MBDB	C12H17NO2	5.22	f:135.0446	f:77.0391	f:105.0340		麻薬	フェネチルアミン類
91 3-Methylethcathinone	C12H17NO	5.24	f:174.1283	f:144.0813	f:131.0735	f:159.1048	指定	カチノン類
92 4-Methylamphetamine	C10H15N	5.26	f:105.0704	f:133.1017	f:79.0548		指定	フェネチルアミン類
4-Methylamphetamine fragment	C10H12	5.26	f:133.1017	f:79.0548				
93 Dimethocaine	C16H26N2O2	5.28	f:120.0449	f:142.1596	f:160.1701	f:206.1181		その他
94 4-OH-DIPT	C16H24N2O	5.29	f:160.0762	f:114.1283	f:132.0813	f:72.0813	指定	トリプタミン類
95 3-Bromomethcathinone	C10H12BrNO	5.29	f:144.0813	f:131.0497			指定	カチノン類
96 N-OH MDMA	C11H15NO3	5.29	f:163.0759	f:133.0653	f:192.1025		麻薬	フェネチルアミン類
97 α -PVT	C13H19NOS	5.31	f:97.0112	f:167.0531	f:195.0718		指定	カチノン類(チオフェン)
98 4-Fluoro- α -PBP	C14H18FNO	5.34	f:109.0454	f:165.0716	f:137.0767	f:123.0246	指定	カチノン類
99 3-Methoxyketamine	C14H19NO2	5.39	f:203.1072	f:121.0653	f:175.1123	f:185.0970		その他
100 DON	C11H16N2O4	5.41	f:196.0610	f:224.0923	f:136.0524	f:150.0555	指定	フェネチルアミン類
101 2-Methyl- α -PPP	C14H19NO	5.41	f:119.0861	f:147.0810	f:98.0970		指定	カチノン類
102 HMDMA	C12H17NO2	5.42	f:135.0446	f:77.0391	f:147.0810	f:119.0861	指定	フェネチルアミン類
103 N-OH-3,4-EDMA	C12H17NO3	5.43	f:177.0916	f:149.0603				フェネチルアミン類
104 5-MeO-DET	C15H22N2O	5.45	f:174.0919	f:159.0684	f:131.0735	f:86.0970	指定	トリプタミン類
105 Pentedrone	C12H17NO	5.47	f:132.0813	f:144.0813	f:117.0578		指定	カチノン類
106 DET	C14H20N2	5.47	f:144.0813	f:86.0970	f:117.0704	f:115.0548	麻薬	トリプタミン類
107 α -PBP piperidine analog	C15H21NO	5.49	f:147.0810	f:126.1283	f:91.0548	f:84.0813	指定	カチノン類
108 5-MAPB	C12H15NO	5.49	f:131.0497	f:159.0810			指定	フェネチルアミン類(ベンゾフラン)

Table 3-4 LC-QTOF MS による 362 化合物の組成式, 保持時間及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量 (4)

化合物名	組成式	RT (min)	Fragment1	Fragment2	Fragment3	Fragment4	区分	化合物分類
109 4-Bromomethcathinone	C10H12BrNO	5.51	f:145.0891	f:132.0575	f:104.0626		指定	カチノン類
110 5-MeO-MIPT	C15H22N2O	5.52	f:174.0919	f:159.0684	f:86.0970		指定	トリプタミン類
111 3C-E	C13H21NO3	5.52	f:223.1334	f:195.1021	f:107.0497	f:167.0708		その他
112 MIPT	C14H20N2	5.54	f:144.0813	f:86.0970	f:117.0704	f:127.0548	指定	トリプタミン類
113 4-MePPP	C14H19NO	5.56	f:119.0861	f:147.0810	f:98.0970		指定	カチノン類
114 3-Methyl- α -PPP	C14H19NO	5.59	f:119.0861	f:147.0810	f:98.0970		指定	カチノン類
115 2-APB	C11H13NO	5.62	f:131.0497	f:159.0810	f:115.0548		指定	フェネチルアミン類(ベンゾフラン)
116 Allylescaline	C13H19NO3	5.65	f:221.1178	f:180.0786	f:165.0552	f:133.0290		フェネチルアミン類
Allylescaline fragment	C13H16O3	5.65	f:180.0786	f:165.0552	f:133.0290			
117 4CI-AMP	C9H12CIN	5.67	f:125.0158	f:89.0391			指定	フェネチルアミン類
4CI-AMP fragment	C7H5Cl	5.67	f:89.0391					
118 4-Methylbuphedrone	C12H17NO	5.69	f:174.1283	f:144.0813	f:105.0704	f:131.0735	指定	カチノン類
119 Pentylone	C13H17NO3	5.70	f:188.1075	f:174.1283	f:218.1181	f:131.0735	指定	カチノン類
120 4-Methoxy- α -PBP	C15H21NO2	5.71	f:177.0916	f:121.0653	f:149.0966	f:112.1126	指定	カチノン類
121 3-Methylbuphedrone	C12H17NO	5.71	f:174.1283	f:144.0813	f:105.0704	f:131.0735	指定	カチノン類
122 Methoxetamine	C15H21NO2	5.73	f:203.1072	f:121.0653	f:175.1123	f:91.0548	指定	その他
123 4-Methyl-N-methylbuphedrone	C13H19NO	5.80	f:105.0704	f:161.0966	f:91.0548	f:86.0970	指定	カチノン類
124 2,3-Methylenedioxypentadone	C13H17NO3	5.83	f:188.1075	f:175.0759	f:131.0735	f:160.1126	指定	カチノン類
125 3CPP	C10H13CIN2	5.83	f:154.0424	f:118.0657	f:119.0735		麻薬	ピペラジン類
126 α -Ethylaminopentiophenone	C13H19NO	5.86	f:188.1439	f:130.0657	f:146.0970	f:118.0657	指定	カチノン類
127 Methylphenidate	C14H19NO2	5.87	f:84.0813	f:129.0704			向精神薬	その他
128 Harmaline	C13H14N2O	5.89	f:200.0950	f:174.0919	f:159.0684	f:131.0735		植物成分
129 2-Ethylmethcathinone	C12H17NO	5.90	f:144.0813	f:174.1283	f:131.0735	f:159.1048	指定	カチノン類
130 2-MAPB	C12H15NO	5.93	f:131.0497	f:159.0810	f:115.0548	f:91.0548	指定	フェネチルアミン類(ベンゾフラン)
131 3,4-DMMC	C12H17NO	5.97	f:159.1048	f:174.1283	f:158.0970	f:144.0813	指定	カチノン類
132 Harmine	C13H12N2O	5.97	f:198.0793					植物成分
133 DL-4662	C15H23NO3	5.99	f:248.1651	f:188.1075	f:151.0759	f:217.1467	指定	カチノン類
134 2C-C	C10H14CINO2	5.99	f:199.0526	f:184.0291	f:169.0056	f:164.0837	指定	フェネチルアミン類
2C-C fragment	C10H11ClO2	5.99	f:184.0291	f:169.0056	f:164.0837	f:149.0603		
135 5-MeO-EIPT	C16H24N2O	6.01	f:174.0919	f:159.0684	f:100.1126	f:131.0735	指定	トリプタミン類
136 5-IAI	C9H10IN	6.07	f:242.9671				指定	フェネチルアミン類(インダン)
137 α -PVP	C15H21NO	6.12	f:126.1283	f:161.0966	f:189.1154		麻薬	カチノン類
138 TMA-6	C12H19NO3	6.12	f:209.1178	f:181.0865	f:121.0653	f:151.0759	指定	フェネチルアミン類
TMA-6 fragment	C12H16O3	6.12	f:181.0865	f:121.0653	f:151.0759	f:136.0524		
139 3-Ethylmethcathinone	C12H17NO	6.13	f:144.0813	f:174.1283	f:131.0735	f:159.1048	指定	カチノン類
140 4-Ethylmethcathinone	C12H17NO	6.17	f:174.1283	f:144.0813	f:131.0735	f:105.0704	指定	カチノン類
141 2-Methyl- α -PBP	C15H21NO	6.20	f:105.0704	f:112.1126	f:161.0966	f:119.0497	指定	カチノン類
142 3,4-dimethoxy- α -PVP	C17H25NO3	6.31	f:221.1178	f:126.1283	f:165.0552		指定	カチノン類
143 2C-B	C10H14BrNO2	6.31	f:243.0021	f:227.9786	f:212.9551	f:164.0837	麻薬	フェネチルアミン類
144 4-Ethyl-N,N-dimethylcathinone	C13H19NO	6.34	f:105.0704	f:161.0966	f:188.1439	f:144.0813	指定	カチノン類
145 MDPV	C16H21NO3	6.35	f:126.1283	f:175.0759	f:135.0446	f:205.0865	麻薬	カチノン類

Table 3-5 LC-QTOF MS による 362 化合物の組成式, 保持時間及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量 (5)

化合物名	組成式	RT (min)	Fragment1	Fragment2	Fragment3	Fragment4	区分	化合物分類
146 2-Ethylethcathinone	C13H19NO	6.35	f:161.0966	f:188.1439	f:144.0813	f:105.0704	指定	カチノン類
147 MPBP	C15H21NO	6.37	f:161.0966	f:112.1126	f:133.1017		指定	カチノン類
148 3-Methyl- α -PBP	C15H21NO	6.38	f:105.0704	f:161.0966	f:112.1126	f:133.1017	指定	カチノン類
149 5-MeO-EPT	C16H24N2O	6.40	f:174.0919	f:100.1126	f:159.0684	f:131.0735	指定	トリプタミン類
150 2,3-Methylenedioxypropyvalerone	C16H21NO3	6.45	f:135.0446	f:175.0759	f:126.1283	f:205.0865	指定	カチノン類
151 2-EAPB	C13H17NO	6.46	f:131.0497	f:159.0810	f:118.0657	f:72.0813	指定	フェネチルアミン類(ベンゾフラン)
152 Diphenylprolinol	C17H19NO	6.51	f:236.1439	f:130.0657	f:158.0970	f:178.0783	指定	その他
Diphenylprolinol fragment	C17H17N	6.51	f:130.0657	f:158.0970	f:178.0783	f:208.1126		
153 DOC	C11H16ClNO2	6.52	f:185.0369	f:213.0682	f:155.0264	f:198.0448	指定	フェネチルアミン類
154 5-MeO-DIPT	C17H26N2O	6.57	f:174.0919	f:159.0684	f:114.1283	f:131.0731	麻薬	トリプタミン類
155 4F- α -PVP	C15H20FNO	6.58	f:126.1283	f:179.0872	f:123.0246		指定	カチノン類
156 3-Ethylethcathinone	C13H19NO	6.59	f:188.1439	f:144.0813	f:159.1048	f:132.0813	指定	カチノン類
157 4-Ethylethcathinone	C13H19NO	6.60	f:188.1439	f:144.0813	f:159.1048	f:132.0813	指定	カチノン類
158 5-MeO-DALT	C17H22N2O	6.70	f:174.0919	f:110.0970	f:159.0684	f:131.0735	麻薬	トリプタミン類
159 DIPT	C16H24N2	6.73	f:144.0813	f:114.1283	f:72.0813		指定	トリプタミン類
160 4-AcO-DIPT	C18H26N2O2	6.75	f:160.0762	f:114.1283	f:202.0868	f:132.0813	指定	トリプタミン類
161 4-Fluoro-NPP	C14H20FNO	6.83	f:178.1032	f:136.0563	f:220.1502	f:109.0454	指定	カチノン類
162 5-DBFPV	C17H23NO2	6.84	f:133.0653	f:126.1283	f:203.1072	f:147.0446	指定	カチノン類(ジヒドロベンゾフラン)
163 4-MeO- α -PVP	C16H23NO2	6.86	f:191.1072	f:126.1283	f:135.0446		指定	カチノン類
164 BMDP (bk-MDBZ)	C17H17NO3	6.86	f:91.0548	f:266.1181	f:236.1075	f:146.0606	指定	カチノン類
165 Ethylphenidate	C15H21NO2	6.90	f:84.0813	f:174.1283	f:129.0704	f:91.0548	指定	その他
166 2C-I	C10H14INO2	6.96	f:290.9882	f:275.9647	f:260.9412	f:164.0837	麻薬	フェネチルアミン類
167 2C-T-2	C12H19NO2S	6.98	f:225.0949	f:164.0837	f:149.0603	f:134.0368	指定	フェネチルアミン類
2C-T-2 fragment	C12H16O2S	6.98	f:164.0837	f:149.0603	f:134.0368	f:210.0715		
168 3C-B-FLY	C13H16BrNO2	6.98	f:202.0994	f:281.0177	f:173.0603	f:252.9864		フェネチルアミン類
169 TFMPP	C11H13F3N2	6.99	f:188.0687	f:119.0735			麻薬	ピペラジン類
170 2,3-DCPP	C10H12Cl2N2	7.07	f:188.0034	f:153.0345	f:117.0578		指定	ピペラジン類
171 4F- α -PVP piperidine analog	C16H22FNO	7.12	f:109.0454	f:140.1439	f:179.0872	f:123.0246	指定	カチノン類
172 Acetylfentanyl	C21H26N2O	7.16	f:188.1439	f:105.0704			指定	その他
173 2C-E	C12H19NO2	7.21	f:193.1229	f:178.0994	f:163.1123	f:135.0810	指定	フェネチルアミン類
2C-E fragment	C12H16O2	7.21	f:178.0994	f:163.1123	f:135.0810	f:105.0704		
174 4-Methyl- α -ethylaminopentiophenone	C14H21NO	7.23	f:202.1596	f:144.0813	f:160.1126	f:132.0813	指定	カチノン類
175 3,4-Dimethyl- α -ethylaminobutiophenone	C14H21NO	7.26	f:202.1596	f:158.0970	f:173.1204	f:119.0861	指定	カチノン類
176 5-MeO-DPT	C17H26N2O	7.30	f:174.0919	f:114.1283	f:159.0684	f:131.0735	指定	トリプタミン類
177 Prolintane	C15H23N	7.35	f:91.0548	f:105.0704			指定	フェネチルアミン類
178 α -PHP	C16H23NO	7.36	f:140.1439	f:91.0548	f:175.1123	f:105.0340	指定	カチノン類
179 Pentazocin	C19H27NO	7.36	f:218.1528				向精神薬	その他
180 3,4-Dimethoxy- α -PHP	C18H27NO3	7.37	f:151.0759	f:235.1334	f:140.1439	f:165.0552	指定	カチノン類
181 DOI	C11H16INO2	7.45	f:305.0038	f:276.9725	f:289.9804	f:246.9620	指定	フェネチルアミン類
182 ALEPH-2	C13H21NO2S	7.47	f:239.1106	f:178.0994	f:224.0871	f:211.0793	指定	フェネチルアミン類

Table 3-6 LC-QTOF MS による 362 化合物の組成式, 保持時間及びプロダクトイオン(フラグメントイオン)のモノアイソトピック質量 (6)

化合物名	組成式	RT (min)	Fragment1	Fragment2	Fragment3	Fragment4	区分	化合物分類
183 Desoxy-D2PM (S)	C17H19N	7.49	f:117.0704	f:143.0861	f:167.0861	f:128.0626	指定	その他
184 Pyrovalerone	C16H23NO	7.49	f:105.0704	f:175.1123			向精神薬	カチノン類
185 DPT	C16H24N2	7.51	f:144.0813	f:114.1283	f:86.0970		指定	トリプタミン類
186 MDPHP	C17H23NO3	7.51	f:135.0446	f:140.1439	f:189.0916	f:219.1021	指定	カチノン類
187 PCP	C17H25N	7.60	f:91.0548	f:159.1174	f:86.0970	f:117.0704	麻薬	その他
188 bk-IBP	C15H21NO	7.77	f:214.1596	f:170.0970	f:185.1204	f:131.0861	指定	カチノン類
189 Nitracaine	C16H24N2O4	7.80	f:150.0191	f:142.1596	f:236.0923			その他
190 2C-T-4	C13H21NO2S	7.88	f:197.0636	f:239.1106	f:182.0402	f:167.0167	指定	フェネチルアミン類
2C-T-4 fragment	C13H18O2S	7.88	f:197.0636	f:182.0402	f:167.0167	f:164.0837		
191 3,4-Dichloromethylphenidate peak1	C14H17Cl2NO2	7.97	f:84.0813				指定	その他
192 2C-C-3	C10H12Cl3NO2	7.98	f:251.9512	f:236.9277	f:266.9746	f:208.9328	指定	フェネチルアミン類
193 α -PBP indane analog	C17H23NO	8.01	f:131.0861	f:187.1123	f:159.1174	f:145.0653	指定	カチノン類
194 3-MeO-PCP	C18H27NO	8.10	f:121.0653	f:189.1279			指定	その他
195 4-MeO-PCP	C18H27NO	8.10	f:121.0653	f:189.1279	f:91.0548	f:147.0810	指定	その他
4-MeO-PCP fragment	C13H16O	8.10	f:121.0653	f:91.0548	f:147.0810			
196 2C-T-7	C13H21NO2S	8.18	f:239.1106	f:197.0636	f:167.0531	f:182.0402	麻薬	フェネチルアミン類
197 BD-FLY	C13H12BrNO2	8.19	f:198.0681	f:276.9864	f:248.9554			フェネチルアミン類
198 3,4-Dimethyl- α -ethylaminopenthiophenone	C15H23NO	8.28	f:216.1752	f:158.0970	f:173.1204	f:146.0970	指定	カチノン類
199 Diphenidine	C19H23N	8.30	f:181.1017	f:166.0783	f:165.0704	f:103.0548	指定	その他
200 ALEPH-4	C14H23NO2S	8.35	f:253.1262	f:178.0994	f:211.0793	f:183.0480	指定	フェネチルアミン類
201 AH-7921	C16H22Cl2N2O	8.48	f:172.9561	f:144.9612	f:189.9826	f:189.9826	指定	その他
202 25H-NBOMe	C18H23NO3	8.56	f:121.0653	f:91.0548			指定	フェネチルアミン類(NBOMe)
203 3,4-Dimethyl- α -PVP	C17H25NO	8.57	f:119.0861	f:189.1279	f:126.1283	f:133.0653		カチノン類
204 Benzocaine	C9H11NO2	8.57						その他
205 MPHP	C17H25NO	8.64	f:189.1279	f:140.1439	f:119.0497		指定	カチノン類
206 QUPIC-NCOOH carboxyindole	C14H15NO4	8.64	f:244.0974	f:144.0449			代謝物	代謝物
QUPIC-NCOOH carboxyindole fragment	C14H13NO3	8.64	f:144.0449					
207 α -PHPP	C17H25NO	8.66	f:105.0340	f:91.0548	f:189.1279		指定	カチノン類
208 3,4-Dichloromethylphenidate peak2	C14H17Cl2NO2	8.67	f:84.0813				指定	その他
209 25N-NBOMe	C18H22N2O5	8.67	f:121.0653	f:91.0548				フェネチルアミン類(NBOMe)
210 QUPIC-5OH carboxyindole	C14H17NO3	8.74	f:230.1181	f:144.0449			代謝物	代謝物
QUPIC-5OH carboxyindole fragment	C14H15NO2	8.74	f:144.0449					
211 bk-IVP	C16H23NO	8.77	f:228.1752	f:170.0970	f:131.0861	f:186.1283	指定	カチノン類
212 AB-PINACA N-COOH	C18H24N4O4	8.97	f:316.1661	f:227.0821	f:298.1556	f:245.0926	代謝物	代謝物
AB-PINACA N-COOH fragment	C18H21N3O4	8.97	f:316.1661	f:227.0821	f:298.1556	f:245.0926		
213 MEPIRAPIM	C19H27N3O	8.99	f:214.1232	f:116.0500	f:144.0449		指定	合成カンナビノイド
214 Naphyrone	C19H23NO	9.01	f:141.0704	f:211.1123	f:155.0497	f:126.1283	指定	カチノン類
215 Methoxphenidine	C20H25NO	9.01	f:129.0704	f:211.1123	f:178.0783	f:141.0704	指定	その他
216 Mitragynine	C23H30N2O4	9.01	f:174.0919	f:238.1443	f:226.1443			植物成分
217 AB-PINACA N-OH	C18H26N4O3	9.02	f:213.1028	f:302.1869	f:231.1134	f:145.0402	代謝物	代謝物
AB-PINACA N-OH fragment	C18H23N3O3	9.02	f:213.1028	f:302.1869	f:231.1134	f:145.0402		
218 4F- α -PHPP	C17H24FNO	9.06	f:109.0454	f:123.0246	f:207.1185	f:95.0297	指定	カチノン類
219 Cannabipiperidiethanone(CPE)	C24H28N2O2	9.07	f:112.1126	f:229.1705	f:121.0653	f:280.1338	指定	合成カンナビノイド