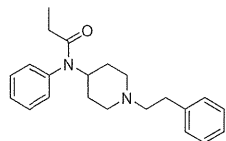
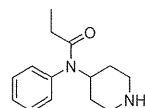


Table 2. フェンタニル類の呈色及び TLC 分析結果

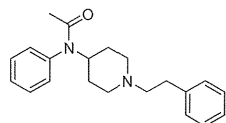
Fentanyl



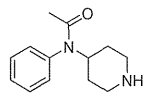
Norfentanyl



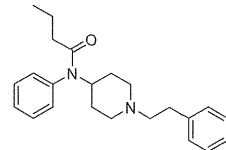
Acetylfentanyl



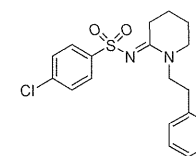
Acetyl norfentanyl



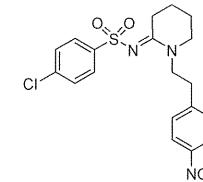
Butyryl fentanyl



W-15



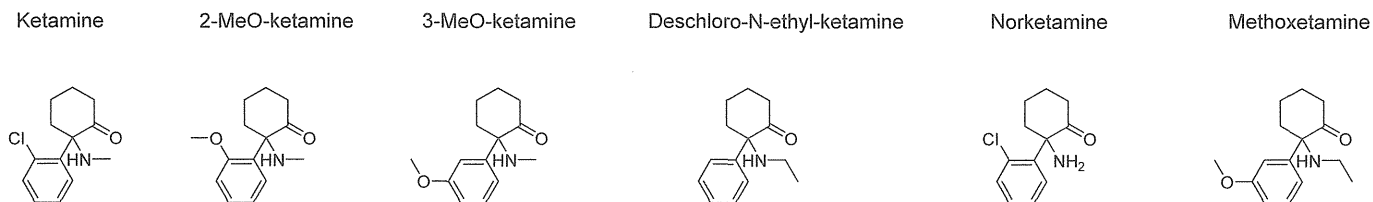
W-18



No.	Fentanyl類	規制区分	Rf値				UV254nm	呈色試験			
			溶媒1	相対Rf値(1)	溶媒2	相対Rf値(2)		ドラージェンドルフ-2	ヨウ化白金酸カリウム	マルキス	ニンヒドリン
指標	Methcathinone	麻薬	0.14	1.00	0.18	1.00	○	n.d.	白抜き	n.d.	赤紫色
1	Fentanyl	麻薬	0.34	2.43	0.51	2.83	△	橙色	紫色→退色	薄黄色	n.d.
2	Norfentanyl	未規制	0.02	0.14	0.01	0.06	○	n.d.	紫色	薄茶色	濃紫色
3	Acetylfentanyl	指定薬物	0.26	1.86	0.41	2.28	△	橙色	紫色→白抜き	薄茶色	n.d.
4	Acetyl norfentanyl	未規制	0.01	0.07	0.01	0.06	○	n.d.	紫色	n.d.	紫色
5	Butyryl fentanyl	未規制	0.35	2.50	0.56	3.11	△	橙色	紫色→白抜き	薄黄色	n.d.
6	W-15	未規制	0.23	1.64	0.32	1.78	○	橙色→退色	白抜き	薄茶色	n.d.
7	W-18	未規制	0.12	0.86	0.10	0.56	○	橙色→退色	白抜き	薄茶色	n.d.

n.d.: not detected

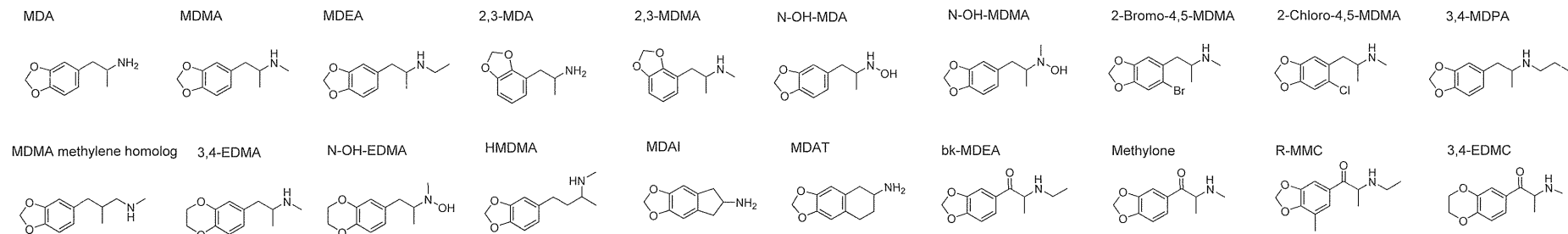
Table 3. ケタミン類の呈色及び TLC 分析結果



No.	Ketamine類	規制区分	Rf値				UV254nm	呈色試験				
			溶媒1	相対Rf値(1)	溶媒2	相対Rf値(2)		ドラーゲンドルフ-2	ヨウ化白金酸カリウム	マルキス	ニンヒドリン	
指標	Methcathinone	麻薬	0.14	1.00	0.18	1.00	○	n.d.	白抜き	n.d.	赤紫色	
1	Ketamine	麻薬	0.33	2.36	0.41	2.28	△	n.d.	紫色→直ちに退色	極薄茶色	n.d.	
2	2-MeO-ketamine	未規制	0.28	2.00	0.29	1.61	○	n.d.	紫色→直ちに退色	極薄茶色	n.d.	
3	3-MeO-ketamine	未規制	0.22	1.57	0.33	1.83	○	n.d.	紫色→直ちに退色	極薄茶色	n.d.	
4	Deschloro-N-ethyl-ketamine	未規制	0.37	2.64	0.53	2.94	○	n.d.	紫色→直ちに退色	極薄茶色	n.d.	
5	Norketamine	未規制	0.22	1.57	0.24	1.33	△	n.d.	紫色→直ちに退色	極薄茶色	n.d.	
6	Methoxetamine	指定薬物	0.33	2.36	0.51	2.83	○	n.d.	紫色→直ちに退色	極薄茶色	n.d.	

n.d.: not detected

Table 4. MDMA 類の呈色及び TLC 分析結果



No.	MDMA類	規制区分	Rf値				UV245nm	呈色試験			
			溶媒1	相対Rf値(1)	溶媒2	相対Rf値(2)		ドラーゲンドルフ-2	ヨウ化白金酸カリウム	マルキス	ニンヒドリン
指標	Methcathinone	麻薬	0.16	1.00	0.12	1.00	○	n.d.	白抜き	n.d.	赤紫色
1	MDA	麻薬	0.21	1.31	0.04	0.33	○	n.d.	紫色	濃紫色	黄色
2	MDMA (3,4-MDMA)	麻薬	0.06	0.38	0.06	0.50	○	n.d.	紫色→白抜き	濃紫色	黄色
3	MDEA (3,4-MDEA)	麻薬	0.19	1.19	0.19	1.58	○	n.d.	紫色→白抜き	濃紫色	薄桃色
4	2,3-MDA	未規制	0.23	1.44	0.04	0.33	△	n.d.	紫色→橙色	濃青色	黄色
5	2,3-MDMA	未規制	0.07	0.44	0.04	0.33	△	n.d.	紫色→橙色→白抜き	濃青色	黄色
6	N-OH-MDA	麻薬	0.02	0.13	0.13	1.08	○	n.d.	n.d.	赤紫色	極薄茶色
7	N-OH-MDMA	麻薬	0.17	1.06	0.18	1.50	○	n.d.	白抜き	赤紫色	薄紫色
8	2-Bromo-4,5-MDMA	未規制	0.10	0.63	0.10	0.83	○	n.d.	橙色→白抜き	茶色	橙色
9	2-Chloro-4,5-MDMA	未規制	0.10	0.63	0.10	0.83	○	n.d.	橙色→白抜き	茶色	橙色
10	3,4-MDPA	未規制	0.31	1.94	0.31	2.58	△	n.d.	白抜き	濃紫色	薄赤紫色
11	MDMA methylene homolog	未規制	0.06	0.38	0.06	0.50	○	n.d.	橙色→白抜き	濃紫色	紫色
12	3,4-EDMA	未規制	0.06	0.38	0.06	0.50	○	n.d.	橙色→白抜き	青紫色	橙色
13	N-OH-EDMA	未規制	0.15	0.94	0.17	1.42	△	n.d.	白抜き	濃紫色	薄赤紫色
14	HMDMA	指定薬物	0.05	0.31	0.05	0.42	○	n.d.	白抜き	濃紫色	薄橙色
15	MDAI (5,6-Methylenedioxy-2-aminoindane)	指定薬物	0.21	1.31	0.21	1.75	○	n.d.	橙色	茶色	灰褐色
16	MDAT (6,7-Methylenedioxy-2-aminotetralin)	未規制	0.15	0.94	0.15	1.25	○	n.d.	橙色	橙色	薄黄色
17	bk-MDEA	麻薬	0.22	1.38	0.22	1.83	○	n.d.	白抜き	黄色	濃赤紫色
18	Methylone (3,4-Methylenedioxy-N-methylcathinone)	麻薬	0.10	0.63	0.10	0.83	○	n.d.	白抜き	黄色	赤紫色
19	R-MMC (3,4-Methylenedioxy-5-methylethcathinone)	未規制	0.25	1.56	0.25	2.08	○	n.d.	白抜き	黄色	赤紫色
20	3,4-EDMC (3,4-Ethylenedioxymethcathinone)	未規制	0.10	0.63	0.10	0.83	○	n.d.	橙色→白抜き	黄色	赤紫色

n.d.: not detected

分担研究課題:法規制薬物(植物を含む)の分析と鑑別に関する研究  
分担研究者: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

—薬物簡易スクリーニングキットを用いた法規制薬物の識別法の検討—

研究要旨:昨今,危険ドラッグ製品に起因すると考えられる健康被害や交通事故等が問題となっている。これら製品中から,合成カンナビノイド,カチノン類,フェネチルアミン類などの他に,最近では,麻薬成分であるフェンタニル,ケタミン,フェンシクリジン(PCP)の構造類似体などが検出されている。一方,救急医療機関等では,簡易的に薬物を識別する際に,市販の薬物簡易スクリーニングキットが使用されている。既存のキットとして Triage DOA などがあるが,いずれもフェンタニル類,ケタミン類,合成カンナビノイド,カチノン類は対象となっていない。本研究では,5種類の法規制薬物(フェンタニル,ケタミン,PCP,メタンフェタミン,MDMA)それぞれを検出対象薬物とした市販の各簡易薬物スクリーニングキットを用いて,法規制薬物及び未規制薬物(麻薬 21 化合物,覚せい剤 2 化合物,向精神薬 3 化合物,指定薬物 22 化合物,未規制 30 化合物:計 78 化合物)を対象として検出法の評価を行った。その結果,複数薬物同時検出可能な 2 種のキットを含め,各検出キットにおいて,例外はあるものの,各対象薬物の一置換体(ハロゲンやメチル基など)が概ね陽性の結果となった。フェンタニル類は,7 化合物中 5 化合物が陽性であり [検出限界濃度 (LOD) 1~250 ng/mL],ケタミン類は,6 化合物中 3 化合物が陽性であった (LOD:1~250 µg/mL)。PCP 類は,10 化合物中 10 化合物全てが陽性であり (LOD:25 ng/mL~10 µg/mL),その他 6 化合物 (Diphenidine, 2-MeO-diphenidine, MT-45, AH-7921, Methylphenidate, Ethylphenidate) はいずれも陰性であった。メタンフェタミン類は,10 化合物中 8 化合物が陽性であった (LOD:0.5~10 µg/mL)。また,カチノン類は,メタンフェタミン検出キットを用いたところ,15 化合物中メカチノンを含む 3 化合物が陽性であった (LOD:5~10 µg/mL)。MDMA 類は,24 化合物中 6 化合物が陽性であった (LOD:0.5~10 µg/mL)。危険ドラッグ製品については,対象薬物含有製品のみが陽性であったことから,製品自体への応用も可能であると考えられた。今回検討を行ったキットでは,法規制薬物及び未規制薬物を区別することは困難であった。しかし,新たな流通が危惧されるフェンタニル,ケタミン,PCP 等の構造類似体の簡易検出法の一つとして有用であると考えられ,今後,救急医療機関などでの活用の可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年,いわゆる「脱法ハーブ」や「リキッドアロマ」などと呼ばれる危険ドラッグ製品の流通が増加しており,これら危険ドラッグに起因すると考えられる健康被害や交通事故等が問題となっている。これら危険ドラッグ製品の含有成分として,合成カンナビノイド,カチノン類,フェネチルアミン類が

多く検出されている。また最近では,麻薬成分であるフェンタニル,ケタミン,フェンシクリジン(PCP)の構造類似体などが検出されている。一方,救急医療機関等では,簡易的に薬物を識別する際に,市販の簡易薬物スクリーニングキットが使用されている。既存のキットとして Triage DOA (シスメックス社)や INSTANT-VIEW M-1 (TFB 社)など

があるが、いずれも合成カンナビノイド、カチノン類、フェンタニル類、ケタミン類は対象となっていない。我々は既に、合成カンナビノイドの簡易スクリーニングキット Drug check® K2/Spice Test を用いた検討結果を報告している<sup>1,2)</sup>。

さらに本研究では、5種類の法規制薬物(フェンタニル、ケタミン、PCP、メタンフェタミン、MDMA)それぞれを検出対象薬物とした市販の各簡易薬物スクリーニングキットを用いて、法規制薬物及び未規制薬物(麻薬 21 化合物、覚せい剤 2 化合物、向精神薬 3 化合物、指定薬物 22 化合物、未規制 30 化合物:計 78 化合物)を対象として検出法の評価を行った。さらに、危険ドラッグ製品についても、検討を行った。

本キットは、本来尿試料中の対象薬物の検出を目的として用いるが、本研究では、化合物本体および製品について、各キットでの検出法を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 試料及び試薬

分析対象薬物は、5種類の法規制薬物(フェンタニル、ケタミン、PCP、メタンフェタミン、MDMA)及び未規制薬物(麻薬 20 化合物、覚せい剤 2 化合物、向精神薬 3 化合物、指定薬物 23 化合物、未規制 30 化合物)、計 78 化合物を用いた。

【フェンタニル類:7 化合物(麻薬 1 化合物、指定薬物 1 化合物、未規制 5 化合物)】

Fentanyl, Norfentanyl, Acetylfentanyl, Acetylnorfentanyl, Butyryl fentanyl, W-15, W-18

【ケタミン類:6 化合物(麻薬 1 化合物、指定薬物 1 化合物、未規制 4 化合物)】

Ketamine, Norketamine, 2-MeO-ketamine, 3-MeO-ketamine, Deschloro-N-ethyl-Ketamine, Methoxetamine

【PCP 類:10 化合物(麻薬 4 化合物、指定薬物 2 化合物、未規制 4 化合物)】

PCP, Rolicyclidine (PCPy,PHT), Tenocyclidine (TCP), Eticyclidine (PCE), 3-MeO-PCP, 4-MeO-

PCP, Benocyclidine, PCPr, PCMPA, PCEEA

【その他 6 化合物(指定薬物 5 化合物、向精神薬 1 化合物)】

Diphenidine, 2-MeO-diphenidine, MT-45, AH7921, Methylphenidate, Ethylphenidate

【メタンフェタミン類:10 化合物(麻薬 1 化合物、覚せい剤 2 化合物、指定薬物 3 化合物、未規制 4 化合物)】

*d*-Methamphetamine, 4-Methylmethamphetamine,

4-MeO-methamphetamine (PMMA),

2-Fluoromethamphetamine (2-FMA),

3-Fluoromethamphetamine (3-FMA),

4-Fluoromethamphetamine (4-FMA),

3,4-Dihydroxymethamphetamine,

3,4-Dimethoxymethamphetamine,

*d*-Amphetamine, *N*-Propylamphetamine

【カチノン類:15 化合物(麻薬 6 化合物、向精神薬 2 化合物、指定薬物 7 化合物)】

Methcathinone, Cathinone,

4-Methylmethcathinone (Mephedrone),

4-Methoxymethcathinone (Methedrone),

3,4-Dimethylmethcathinone, Ethcathinone,

Buphedrone, 4-Fluoromethcathinone (4-FMC),

Amfepramone,  $\alpha$ -PVP, Pyrovarelone, MPHP,

$\alpha$ -PHPP, MDPV,  $\alpha$ -PVT

【MDMA 類:24 化合物(麻薬 8 化合物、指定薬物 3 化合物、未規制 13 化合物)】

MDA, MDMA (3,4-MDMA),

MDEA (3,4-MDEA), MBDB (*N*-methyl-1,3-benzodioxolylbutanamine), 3,4-MDPA,

2,3-MDA, 2,3-MDMA, *N*-OH-MDA, *N*-OH-

MDMA, 2-Bromo-4,5-MDMA, 2-Chloro-4,5-

MDMA, HMDMA, MDMA methylene homolog,

3,4-EDMA, *N*-OH-EDMA,

MDAI (5,6-Methylendioxy-2-aminoindane),

MDAT (6,7-Methylenedioxy-2-aminotetralin),

5-APDB, 6-APDB,

3,4-DMMA (3,4-Dimethoxymethamphetamine),

bk-MDEA, Methylone, R-MMC (3,4-

Methylenedioxy-5-methylethcathinone),

3,4-EDMC (3,4-Ethylenedioxy-methcathinone)

各化合物の構造式および規制区分は、Table 1-7 に示した。

化合物は、Cayman chemical 社製若しくは国立衛研にて調製したものを用いた。また、危険ドラッグ製品については、植物系 5 製品(危険ドラッグ成分含有 3 製品, 危険ドラッグ成分未検出 2 製品), 液体 2 製品(危険ドラッグ成分含有), 粉末 2 製品(危険ドラッグ成分含有 1 製品, 危険ドラッグ成分未検出 1 製品)を用いた。

## 2. 試料溶液の調製法

### 【化合物試料の調製】

各化合物及び製品の試料溶液は、水溶液または 0.001~1% MeOH 水溶液とした。試料溶液は、各キットの対象薬物の検出限界濃度を参考に適宜希釈した。最終薬物濃度は下記の通りである。

フェンタニル類: 0.1-10,000 ng/mL, ケタミン類: 0.1-1000 µg/mL, PCP 類: 10-10,000 ng/mL, メタンフェタミン類(カチノン類を含む): 0.1-10 µg/mL, MDMA 類: 0.25-10 µg/mL.

また、化合物無添加の水溶液または 0.001~1% MeOH 水溶液をブランクとして用い、各キットで陰性になることを確認した。なお、10%MeOH 水溶液では、薬物添加時において偽陰性となる場合もあったため、MeOH 濃度は 1%までとした。

### 【危険ドラッグ製品試料の調製】

○液体製品: 液体試料 10 µL に水 (990 µL) を加えて試料溶液とし、最終製品濃度を 10 µL/mL とした。

○粉末製品: 粉末 10 mg に MeOH (1 mL) を添加し、超音波下 10 分間抽出、濾過後、MeOH 抽出液 (1 µL または 10 µL) に水 (999 µL または 990 µL) を添加し試料溶液とした (0.1%MeOH 99.9%Water, 1%MeOH/99%Water (v/v))。最終製品濃度は 100, 10 µg/mL とした。

○植物製品: 植物細片 10 mg に MeOH (1 mL) を添加し、超音波下 10 分間抽出、濾過後、MeOH 抽出液 (10 µL) に水 (990 µL) を添加し試料溶液

とした (1%MeOH/99%Water (v/v))。最終製品濃度は 100 µg/mL とした。

## 3. 薬物簡易スクリーニングキット

### 【簡易スクリーニングキット】

薬物簡易スクリーニングキットは、フェンタニル、ケタミン、PCP、メタンフェタミン、MDMA それぞれに特化した検出キット 5 種類: Drug check® Fentanyl, Drug check® Ketamine (Express Diagnostics 社), AccuSign® One-step PCP, AccuSign® One-step MET500, Sure Step™ MDMA (関東化学) を用いた。さらに、複数薬物同時検出キット 2 種類: Status DS10 (10 化合物検出: Phencyclidine, Benzodiazepine, Cocaine, THC, Opiates, Tricyclic antidepressant, Barbiturate, Methadone, Methamphetamine, Amphetamine, 関東化学) 及び Triage DOA (8 化合物検出: Phencyclidine, Benzodiazepine, Cocaine, THC, Opiates, Tricyclic antidepressant, Barbiturate, Amphetamine/Methamphetamine, シスメックス社) を用いた。各キットは、各検出対象薬物に特異的なモノクローナル抗体を用いたイムノアッセイキットである。

### 【簡易スクリーニングキットの操作及び薬物判定】

#### ○Drug check® Fentanyl, Drug check® Ketamine

各試料溶液 (200~500 µL) に、蓋を外したキットの先端を浸し溶液を展開させる。再度蓋を装着し、3-5 分後に目視判定する。Control バンド(上)が現れ、test バンド(下)が現れない場合を陽性と判定し、両バンドが現れる場合は陰性と判定する。

#### ○AccuSign® One-step PCP, AccuSign® One-step MET500, Sure Step™ MDMA, Status DS10

各試料溶液 (110 µL, Status DS10 のみ: 220 µL) をサンプルウェルに滴下し、溶液を浸透させる。3-5 分後に目視判定する。Control バンド(上)が現れ、test バンド(下)が現れない場合を陽性と判定し、両バンドが現れる場合は陰性と判定する。いずれも、判定に要する時間は 3-7 分程度であった。なお、Triage DOA の操作法については、割愛する。

## C. 研究結果・考察

### 1. フェンタニル類の検出

フェンタニル類の検出キット：Drug check® Fentanyl を用いて、フェンタニル類 7 化合物およびその他関連 7 化合物について検討を行った。結果を Table 1 に示す。フェンタニル類 7 化合物中 5 化合物 (Fentanyl (麻薬), Acetylfentanyl (指定薬物), Norfentanyl, Acetyl norfentanyl および Butyryl fentanyl (未規制)) が陽性であった (1-250 ng/mL)。一方, W-15, W-18 およびその他関連 7 化合物 (PCP, Diphenidine, 2-MeO-diphenidine, MT-45, AH7921, Methylphenidate, Ethylphenidate) は全て陰性であった。

### 2. ケタミン類の検出

ケタミン類の検出キット：Drug check® Ketamine を用いて、ケタミン類 6 化合物およびその他関連 7 化合物について検討を行った。結果を Table 2 に示す。ケタミン類 6 化合物中 3 化合物 (Ketamine (麻薬), Norketamine, 2-MeO-ketamine (未規制)) が陽性であった (1-250 µg/mL)。一方, 3-MeO-ketamine, Deschloro-N-ethyl-Ketamine, Methoxetamine は陰性であった。従って、本キットでは、フェニル基のオルト位が置換された化合物は陽性を示した。また、その他関連 7 化合物 (PCP, Diphenidine, 2-MeO-diphenidine, MT-45, AH7921, Methylphenidate, Ethylphenidate) は全て陰性であった。

### 3. PCP 類の検出

PCP 類の検出キット：AccuSign® One-step PCP を用いて、PCP 類 10 化合物およびその他関連 1 化合物について検討を行った (Table 3)。PCP 類 10 化合物中全ての化合物 (PCP, Rolicyclidine (PCPy, PHT), Tenocyclidine (TCP), Eticyclidine (PCE) (以上麻薬), 3-MeO-PCP, 4-MeO-PCP (以上指定薬物), Benocyclidine, PCPr, PCMPA, PCEEA (以上未規制)) が陽性であった (検出限界濃度 25-10,000 ng/mL)。従って、PCP 類に関しては、検出限界濃度に差があるものの、法規制薬物、未規制薬物に関わらず陽性を示し、識別は困難であった。

を示し、識別は困難であった。なお、Methoxetamine は陰性であった。

### 4. メタンフェタミン類の検出

メタンフェタミン類の検出キット：AccuSign® One-step MET500 を用いて、メタンフェタミン類 10 化合物について検討を行った (Table 4, No. 1-10)。なお、本キットはメタンフェタミンの検出に特化したキット (データシート記載の検出限界濃度は、*d*-メタンフェタミン:0.5 µg/mL, *d*-アンフェタミン:100 µg/mL) であり、アンフェタミンとメタンフェタミンの検出が区別されていない Triage DOA (データシート記載の検出限界濃度は、*d*-メタンフェタミン:1 µg/mL, *d*-アンフェタミン:0.65 µg/mL) と異なる。メタンフェタミン類 10 化合物中 8 化合物 (Methamphetamine (覚せい剤), PMMA (麻薬), 2-FMA, 3-FMA, 4-FMA (以上指定薬物), 4-Methylmethamphetamine, 3,4-Dihydroxymethamphetamine, 3,4-Dimethoxymethamphetamine (以上未規制)) は陽性であり、検出限界濃度は 0.5-10 µg/mL であった。また、Amphetamine (覚せい剤), *N*-Propylamphetamine (未規制) は陰性であった。つまり、メタンフェタミン類に関しては、いわゆる”メタンフェタミン構造 (*N*-methyl-1-phenylpropan-2-amine)”を有する化合物の場合、フェニル基が 1 つ又は 2 つ置換されていても陽性を示すことが明らかとなった。従って、各化合物の検出限界濃度に差があるものの、法規制薬物、未規制薬物に関わらず陽性を示し、識別は困難であった。

### 5. カチノン類の検出

我々の知る限りでは、カチノン類の簡易検出キットは市販されていない。そこで、上記メタンフェタミン類の検出キット：AccuSign® One-step MET500 を用いて、カチノン類 15 化合物について検討を行った (Table 4, No. 11-24)。その結果、Methcathinone, 4-Methylmethcathinone (以上麻薬), 4-Methoxymethcathinone (指定薬物) の 3 化合物が陽性であった (検出限界濃度 5-10 µg/mL)。その他の 12 化合物 (Cathinone,

Ethcathinone,  $\alpha$ -PVP, MDPV, (以上麻薬), Amfepramone, Pyrovalone (以上向精神薬), 3,4-Dimethylmethcathinone, Buphedrone, 4-Fluoromethcathinone (4-FMC), MPHP,  $\alpha$ -PHPP,  $\alpha$ -PVT (以上指定薬物) は陰性であった。つまり、カチノン類に関しては、いわゆる”メトカチノン構造 (2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-one)” を有する化合物において、フェニル基がメチル基やメキシ基で置換されている場合は陽性を示すが、フルオロ基の場合は陰性を示した。また、ピロリジニル基を有する化合物は陰性であった。従って、本キットでは、メタンフェタミン類だけでなく、カチノン類の一部は陽性となることが示された。この結果は、覚せい剤であるメタンフェタミンと麻薬であるメトカチノンが陽性となるため、誤判定につながる点が予想される。しかし逆に、現在市販の簡易検出キットのないカチノン類の検出に有用であるとも考えられる。

#### 6. MDMA 類の検出

次に、MDMA 類の検出キット: Sure Step™ MDMA を用いて、MDMA 類および関連化合物 24 化合物について検討を行った (Table 5)。MDMA 類 24 化合物中 6 化合物 (MDA, MDMA, MDEA, MBDB (以上麻薬), 3,4-MDPA, MDMA methylene homolog (以上未規制)) が陽性であった (検出限界濃度 0.5-10  $\mu\text{g/mL}$ )。一方、異性体である 2,3-MDA, 2,3-MDMA (以上未規制), N-ヒドロキシ体である N-OH-MDA および N-OH-MDMA (以上麻薬), ハロゲン付加体である 2-Bromo-4,5-MDMA および 2-Chloro-4,5-MDMA (以上未規制), HMDMA (指定薬物), エチレンジオキシ体である 3,4-EDMA および N-OH-EDMA, さらに, MDAI (5,6-Methylenedioxy-2-aminoindane), MDAT (6,7-Methylenedioxy-2-aminotetralin), ベンゾフラン体である 5-APDB および 6-APDB, ジメトキシ体である 3,4-DMMA (3,4-Dimethoxymethamphetamine) は陰性であった。また, カルボニル基を有する bk-MDEA, Methylone (以上麻薬), R-MMC, 3,4-EDMC (以

上未規制) についても陰性であった。従って, 本キットでは, 一部例外もあるが, 麻薬である MDMA 類 (MDA, MDMA, MDEA, MBDB) は検出可能であった。

#### 7. 複数薬物同時検出キットの検討

次に, 複数薬物同時検出キット Status DS10 及び Triage DOA を用いて, 対象化合物について検討を行った (Table 6, 7)。なお, この両キットでは, 検出限界濃度を求めず, 各薬物濃度 1, 5, 10  $\mu\text{g/mL}$  における検出の有無を検討した。

Status DS10 では, PCP 類は, 濃度 1  $\mu\text{g/mL}$  で PCP (麻薬), 3-MeO-PCP, 4-MeO-PCP (以上指定薬物), PCPr (未規制) が陽性を示し, PCP 類の検出キット: AccuSign® One-step PCP の結果と矛盾がなかった (Table 3, 6)。また, その他関連 7 化合物 (Methylphenidate, Ethylphenidate, Methoxetamine, Diphenidine, 2-MeO-diphenidine, MT-45, AH7921) は全て陰性であった。また, 本キットは, メタンフェタミンとアンフェタミンそれぞれを別々に検出できる点 (データシート記載の検出限界濃度は, 【メタンフェタミン】*d*-メタンフェタミン: 1  $\mu\text{g/mL}$ , *d*-アンフェタミン: >100  $\mu\text{g/mL}$ , 【アンフェタミン】*d*-メタンフェタミン: >100  $\mu\text{g/mL}$ , *d*-アンフェタミン: 1  $\mu\text{g/mL}$ ) が Triage DOA と異なる。そこで, 本キットで確認したところ, 濃度 5  $\mu\text{g/mL}$  でメタンフェタミン, アンフェタミンがそれぞれの検出バンドのみで陽性を示し, 両化合物が同時に陽性になることはなかった (Table 6, No. 15, 16)。さらに, メトカチノンおよびカチノンについて検討したところ, メトカチノンは, 濃度 10  $\mu\text{g/mL}$  でメタンフェタミンの検出バンドのみ陽性を示した (Table 6, No. 17)。一方, カチノンは, 濃度 10  $\mu\text{g/mL}$  でアンフェタミン, メタンフェタミンともに陰性であった (Table 6, No. 18)。

次に, Triage DOA では, PCP 類は濃度 1  $\mu\text{g/mL}$  で PCP (麻薬), 3-MeO-PCP, 4-MeO-PCP (以上指定薬物), PCPr (未規制) が陽性を示し, PCP 類の検出キット: AccuSign® One-step PCP および Status DS10 の結果と矛盾がなかった



(Table 3, 6, 7). しかし, Benocyclidine は同濃度で陽性を示し, 他の2つのキットとは異なる結果となった (Table 3. No. 7, Table 6. No. 4. Table 7. No. 4). また, その他関連5化合物 (Methoxetamine, Diphenidine, 2-MeO-diphenidine, MT-45, AH7921) は全て陰性であった. 次に, メタンフェタミン, アンフェタミンは, 濃度 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で同じ検出バンド (AMP) で陽性を示した. また, メカチノンおよびカチノンについては, 濃度 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で両化合物とも陰性であった. 従って, Status DS10 はメタンフェタミン, アンフェタミンを区別するには適したキットであるが, メカチノンもメタンフェタミン陽性を示すため, 覚せい剤の偽陽性に関して注意が必要である. 一方, Triage DOA は, メタンフェタミンおよびアンフェタミンの区別はできないが, メカチノンおよびカチノンは検出されないことから, 覚せい剤の偽陽性の可能性は低いと考えられた.

#### 8. 危険ドラッグ製品試料溶液を用いた化合物検出の検討

次に, 植物系5製品 (危険ドラッグ成分含有3製品, 危険ドラッグ成分未検出2製品), 液体2製品 (危険ドラッグ成分含有), 粉末2製品 (危険ドラッグ成分含有1製品, 危険ドラッグ成分未検出1製品) について検出法の評価を行った (Table 8). なお, 各製品の含有成分は, GC-MS, LC-MS により同定しているが, 含量は不明である. 今回は, フェンタニル類および PCP 類の検出キットについて検討した. その結果, Acetylfentanyl を含有する製品 A (粉末), B および C (乾燥植物) の MeOH 水溶液は, いずれも陽性を示した (製品濃度 100 または 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). また, 3-MeO-PCP を含有する製品 D および F (液体), E (粉末), G (乾燥植物) の水溶液または MeOH 水溶液は, いずれも陽性を示した (製品濃度 100 または 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 10  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ). 一方, 危険ドラッグ成分未検出の製品 H-J は, 両検出キットでいずれも陰性であった (製品濃度 100 または 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). 従って, これらキットは, 危険ドラッグ製品自体への応用が

可能であると考えられた.

#### D. 結論

本研究では, 5種類の法規制薬物 (フェンタニル, ケタミン, PCP, メタンフェタミン, MDMA) それぞれを検出対象薬物とした市販の各簡易薬物スクリーニングキットを用いて, 法規制薬物及び未規制薬物 (麻薬 21 化合物, 覚せい剤 2 化合物, 向精神薬 3 化合物, 指定薬物 22 化合物, 未規制 30 化合物: 計 78 化合物) を対象として検出法の評価を行った. その結果, 複数薬物同時検出可能な2種のキットを含め, 各検出キットにおいて, 例外はあるものの, 各対象薬物の一置換体 (ハロゲンやメチル基など) が概ね陽性の結果となった. 特に, PCP 類は 10 化合物中 10 化合物全てが陽性であり (麻薬 4 化合物, 指定薬物 2 化合物, 未規制 4 化合物), 非常に高い割合で陽性となることが示された. また, フェンタニル類は, 7 化合物中 5 化合物が陽性であり, ケタミン類は, 6 化合物中 3 化合物が陽性であり, メタンフェタミン類は, 10 化合物中 8 化合物が陽性であった. また, カチノン類の検出キットは市販されていないため, メタンフェタミン検出キットを用いたところ, 15 化合物中メカチノンを含む 3 化合物が陽性であった. MDMA 類は, 24 化合物中 6 化合物が陽性であった. その他関連6化合物 (Methylphenidate, Diphenidine など) は全て陰性であった. 危険ドラッグ製品については, 対象薬物含有製品のみが陽性であったことから, 製品自体への応用も可能であると考えられた. 今回検討を行ったキットでは, 法規制薬物及び未規制薬物を区別することは困難であった. しかし, 新たな流通が危惧されるフェンタニル, ケタミン, PCP 等の構造類似体の簡易検出法の一つとして有用であると考えられ, 今後, 救急医療機関などでの活用の可能性が示唆された.

#### 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総合研究事業)  
「乱用薬物の鑑別法に関する研究」平成 25  
年度研究分担報告「簡易薬物スクリーニング  
キットを用いた法規制薬物(合成カンナビノイ  
ド)の識別法の検討」(内山奈穂子)

2. 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 袴塚高志:  
簡易薬物スクリーニングキットを用いた合成  
カンナビノイドの識別法の検討 第36回日本  
中毒学会(2014.7.)

#### F. 健康危険情報

特になし.

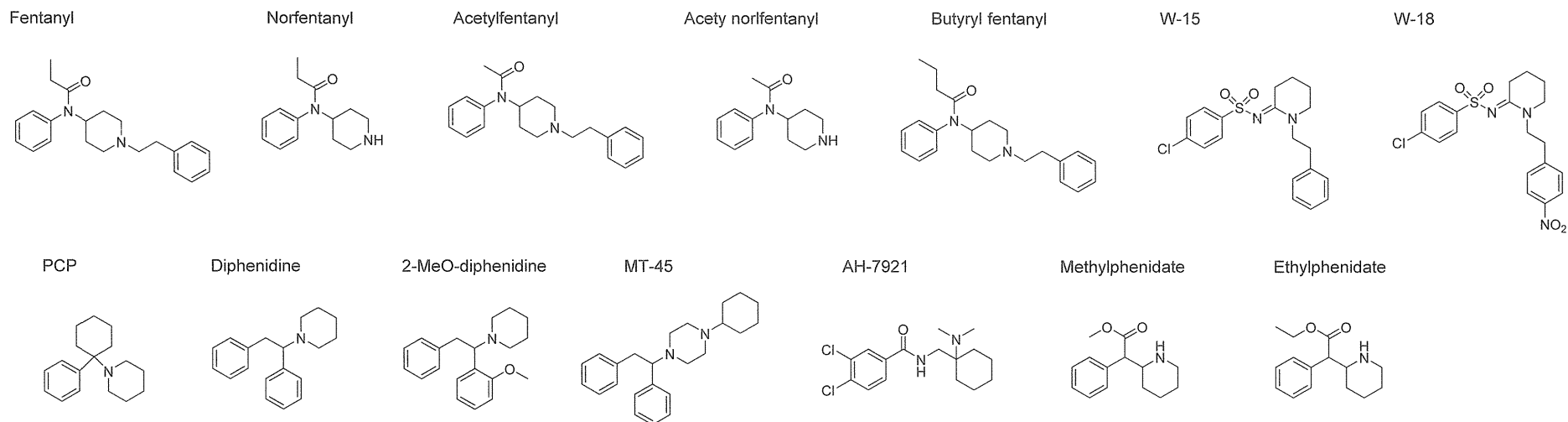
#### G. 研究発表

1. 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 袴塚高志:  
薬物簡易スクリーニングキットを用いた危険ド  
ラッグ成分である合成カンナビノイドの識別  
法の検討 (2015) 薬学雑誌 135(3): 535-541.
2. 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 袴塚高志:  
簡易薬物スクリーニングキットを用いた危険ド  
ラッグ成分の識別法の検討 日本法中毒学  
会第34年会(2015.6.発表予定)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし.

Table 1. フェンタニル類検出キットによる薬物スクリーニング

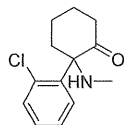


Kit	Category	No.	Compound	規制区分	判定	検出限界濃度
Drug check Fentanyl	Fentanyl	1	Fentanyl	麻薬	+	50 ng/mL
		2	Norfentanyl	未規制	+	1 ng/mL
		3	Acetylfentanyl	指定薬物	+	250 ng/mL
		4	Acetyl norfentanyl	未規制	+	25 ng/mL
		5	Butyryl fentanyl	未規制	+	25 ng/mL
		6	W-15	未規制	-	>10,000 ng/mL
		7	W-18	未規制	-	>10,000 ng/mL
	Others	8	PCP	麻薬	-	>10,000 ng/mL
		9	Diphenidine	指定薬物	-	>10,000 ng/mL
		10	2-MeO-diphenidine	指定薬物	-	>10,000 ng/mL
		11	MT-45	指定薬物	-	>10,000 ng/mL
		12	AH7921	指定薬物	-	>10,000 ng/mL
		13	Methylphenidate	向精神薬	-	>10,000 ng/mL
		14	Ethylphenidate	指定薬物	-	>10,000 ng/mL

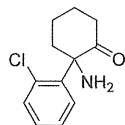
+: positive, -: negative

Table 2. ケタミン類検出キットによる薬物スクリーニング

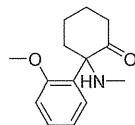
Ketamine



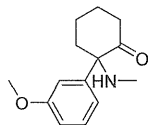
Norketamine



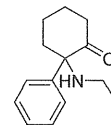
2-MeO-ketamine



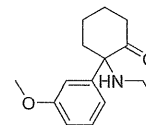
3-MeO-ketamine



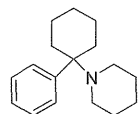
Deschloro-N-ethyl-ketamine



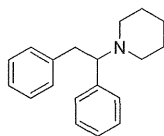
Methoxetamine



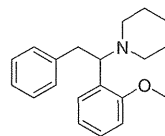
PCP



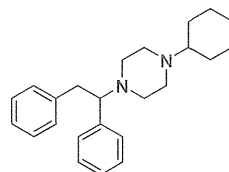
Diphenidine



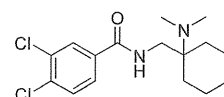
2-MeO-diphenidine



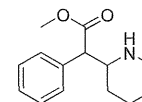
MT-45



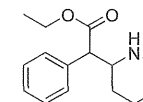
AH-7921



Methylphenidate



Ethylphenidate

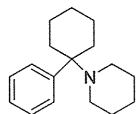


Kit	Category	No.	Compound	規制区分	判定	検出限界濃度
Drug check Ketamine	Ketamines	1	Ketamine	麻薬	+	1 $\mu$ g/mL
		2	Norketamine	未規制	+	50 $\mu$ g/mL
		3	2-MeO-ketamine	未規制	+	250 $\mu$ g/mL
		4	3-MeO-ketamine	未規制	-	>1,000 $\mu$ g/mL
		5	Deschloro-N-ethyl-Ketamine	未規制	-	>1,000 $\mu$ g/mL
		6	Methoxetamine	指定薬物	-	>1,000 $\mu$ g/mL
	Others	7	PCP	麻薬	-	>1,000 $\mu$ g/mL
		8	Diphenidine	指定薬物	-	>1,000 $\mu$ g/mL
		9	2-MeO-diphenidine	指定薬物	-	>1,000 $\mu$ g/mL
		10	MT-45	指定薬物	-	>1,000 $\mu$ g/mL
		11	AH7921	指定薬物	-	>1,000 $\mu$ g/mL
		12	Methylphenidate	向精神薬	-	>1,000 $\mu$ g/mL
		13	Ethylphenidate	指定薬物	-	>1,000 $\mu$ g/mL

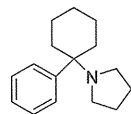
+: positive, -: negative

Table 3. PCP 類検出キットによる薬物スクリーニング

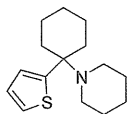
PCP



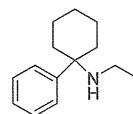
Rolicyclidine (PCPy)



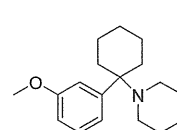
Tenocyclidine (TCP)



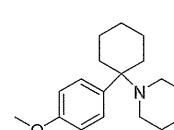
Eticyclidine (PCE)



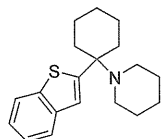
3-MeO-PCP



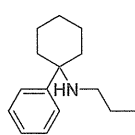
4-MeO-PCP



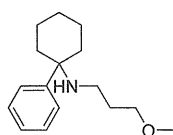
Benocyclidine



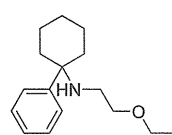
PCPr



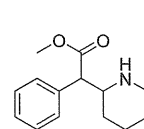
PCMPA



PCEEA



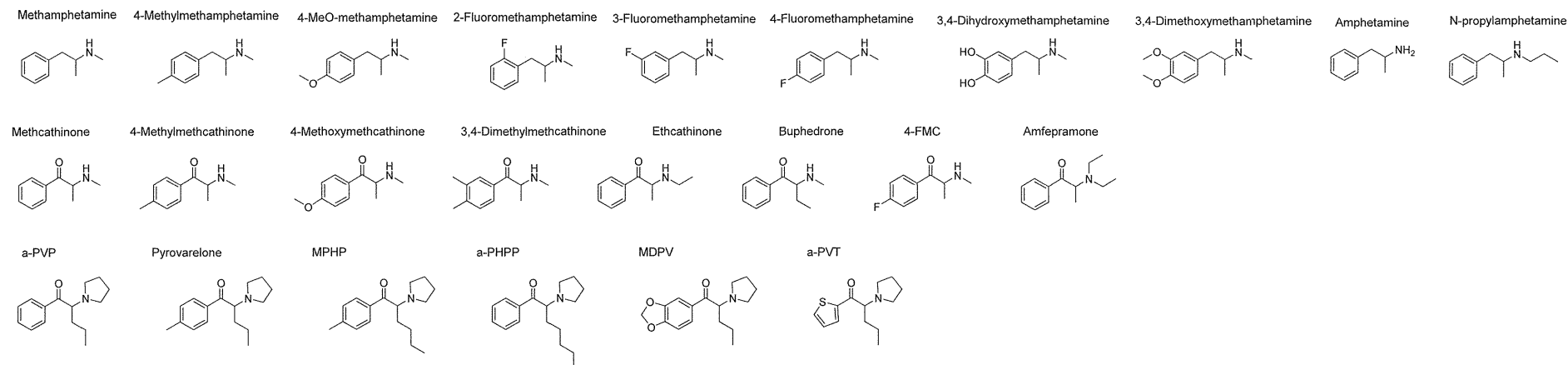
Methylphenidate



Kit	Category	No.	Compound	規制区分	判定	検出限界濃度
AccuSign PCP	PCPs	1	PCP	麻薬	+	25 ng/mL
		2	Rolicyclidine(PCPy,PHT)	麻薬	+	500 ng/mL
		3	Tenocyclidine(TCP)	麻薬	+	100 ng/mL
		4	Eticyclidine(PCE)	麻薬	+	2,500 ng/mL
		5	3-MeO-PCP	指定薬物	+	250 ng/mL
		6	4-MeO-PCP	指定薬物	+	250 ng/mL
		7	Benocyclidine	未規制	+	5,000 ng/mL
		8	PCPr	未規制	+	500 ng/mL
		9	PCMPA	未規制	+	5,000 ng/mL
		10	PCEEA	未規制	+	10,000 ng/mL
	Ketamines	11	Methoxetamine	指定薬物	-	>10,000 ng/mL

+: positive, -: negative

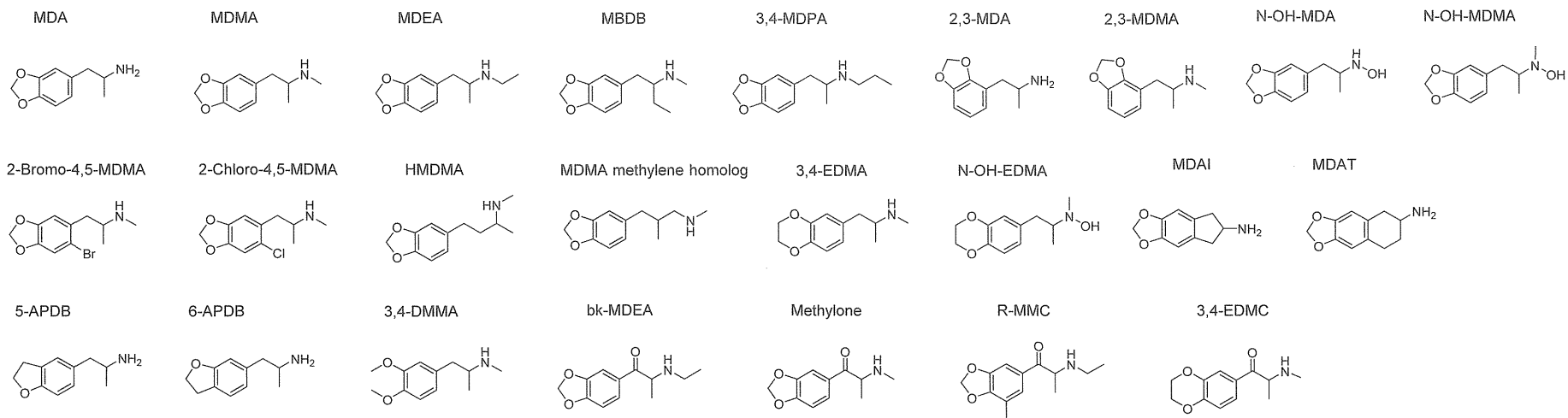
Table 4. メタンフェタミン類検出キットによる薬物スクリーニング



Kit	Category	No.	Compound	規制区分	判定	検出限界濃度
AccuSign MET500	(Meth)amphetamines	1	Methamphetamine	覚せい剤	+	0.5 $\mu$ g/mL
		2	4-Methylmethamphetamine	未規制	+	2.5 $\mu$ g/mL
		3	4-MeO-methamphetamine (PMMA)	麻薬	+	0.5 $\mu$ g/mL
		4	2-Fluoromethamphetamine (2-FMA)	指定薬物	+	5 $\mu$ g/mL
		5	3-Fluoromethamphetamine (3-FMA)	指定薬物	+	5 $\mu$ g/mL
		6	4-Fluoromethamphetamine (4-FMA)	指定薬物	+	2.5 $\mu$ g/mL
		7	3,4-Dihydroxymethamphetamine	未規制	+	10 $\mu$ g/mL
		8	3,4-Dimethoxymethamphetamine	未規制	+	10 $\mu$ g/mL
		9	Amphetamine	覚せい剤	-	>10 $\mu$ g/mL
		10	N-Propylamphetamine	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL
	Cathinones	11	Methcathinone	麻薬	+	5 $\mu$ g/mL
		12	4-Methylmethcathinone (Mephedrone)	麻薬	+	10 $\mu$ g/mL
		13	4-Methoxymethcathinone (Methedrone)	指定薬物	+	10 $\mu$ g/mL
		14	3,4-Dimethylmethcathinone	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL
		15	Ethcathinone	麻薬	-	>10 $\mu$ g/mL
		16	Buphedrone	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL
		17	4-Fluoromethcathinone (4-FMC)	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL
		18	Amfepramone	向精神薬	-	>10 $\mu$ g/mL
		19	$\alpha$ -PVP	麻薬	-	>10 $\mu$ g/mL
		20	Pyrovalone	向精神薬	-	>10 $\mu$ g/mL
		21	MPHP	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL
		22	$\alpha$ -PHPP	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL
		23	MDPV	麻薬	-	>10 $\mu$ g/mL
		24	$\alpha$ -PVT	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL

+: positive, -: negative

Table 5. MDMA 類検出キットによる薬物スクリーニング



Kit	Category	No.	Compound	規制区分	判定	検出限界濃度
SureStep MDMA	MD(M)As	1	MDA	麻薬	+	1 $\mu$ g/mL
		2	MDMA (3,4-MDMA)	麻薬	+	1 $\mu$ g/mL
		3	MDEA (3,4-MDEA)	麻薬	+	0.5 $\mu$ g/mL
		4	MBDB (N-methyl-1,3-benzodioxolylbutanamine)	麻薬	+	10 $\mu$ g/mL
		5	3,4-MDPA	未規制	+	0.5 $\mu$ g/mL
		6	2,3-MDA	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL
		7	2,3-MDMA	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL
		8	N-OH-MDA	麻薬	-	>10 $\mu$ g/mL
		9	N-OH-MDMA	麻薬	-	>10 $\mu$ g/mL
		10	2-Bromo-4,5-MDMA	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL
		11	2-Chloro-4,5-MDMA	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL
		12	HMDMA	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL
		13	MDMA methylene homolog	未規制	+	1 $\mu$ g/mL
		14	3,4-EDMA	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL
		15	N-OH-EDMA	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL
		16	MDAI (5,6-Methylenedioxy-2-aminoindane)	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL
		17	MDAT (6,7-Methylenedioxy-2-aminotetralin)	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL
	18	5-APDB	指定薬物	-	>10 $\mu$ g/mL	
	19	6-APDB	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL	
	20	3,4-DMMA (3,4-Dimethoxymethamphetamine)	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL	
	21	bk-MDEA	麻薬	-	>10 $\mu$ g/mL	
	22	Methylone (3,4-Methylenedioxy-N-methylcathinone)	麻薬	-	>10 $\mu$ g/mL	
	23	R-MMC (3,4-Methylenedioxy-5-methylethcathinone)	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL	
	24	3,4-EDMC (3,4-Ethylenedioxy-methylcathinone)	未規制	-	>10 $\mu$ g/mL	

+: positive, -: negative

Table 6. 複数薬物同時検出キット Status DS10 による薬物スクリーニング

Kit	Category	No.	Compound	規制区分	判定	検討濃度	陽性薬物
Status DS10 (10 compounds)	PCPs	1	PCP	麻薬	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		2	3-MeO-PCP	指定薬物	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		3	4-MeO-PCP	指定薬物	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		4	Benocyclidine	未規制	-	1 $\mu$ g/mL	
		5	PCPr	未規制	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		6	PCMPA	未規制	-	1 $\mu$ g/mL	
		7	PCEEA	未規制	-	1 $\mu$ g/mL	
	Others	8	Methylphenidate	向精神薬	-	10 $\mu$ g/mL	
		9	Ethylphenidate	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
		10	Methoxetamine	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
		11	Diphenidine	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
		12	2-MeO-diphenidine	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
		13	MT-45	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
	(Meth)amphetamines	14	AH7921	指定薬物	(-)	10 $\mu$ g/mL	
		15	Methamphetamine	覚せい剤	+	5 $\mu$ g/mL	MET/- (AMP)
	Cathinones	16	Amphetamine	覚せい剤	+	5 $\mu$ g/mL	AMP/- (MET)
		17	Methcathinone	麻薬	+	10 $\mu$ g/mL	MET/- (AMP)
		18	Cathinone	麻薬	-	10 $\mu$ g/mL	AMP/- (MET)

+: positive, -: negative



Table 7. 複数薬物同時検出キット Triage DOA による薬物スクリーニング

Kit	Category	No.	Compound	規制区分	判定	検討濃度	陽性薬物
Triage DOA (8 compounds)	PCPs	1	PCP	麻薬	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		2	3-MeO-PCP	指定薬物	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		3	4-MeO-PCP	指定薬物	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		4	Benocyclidine	未規制	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		5	PCPr	未規制	+	1 $\mu$ g/mL	PCP
		6	PCMPA	未規制	-	1 $\mu$ g/mL	
		7	PCEEA	未規制	-	1 $\mu$ g/mL	
	Others	8	Methoxetamine	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
		9	Diphenidine	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
		10	2-MeO-diphenidine	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
		11	MT-45	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
		12	AH7921	指定薬物	-	10 $\mu$ g/mL	
	(Meth)amphetamines	13	Methamphetamine	覚せい剤	+	5 $\mu$ g/mL	MET/AMP
		14	Amphetamine	覚せい剤	+	5 $\mu$ g/mL	MET/AMP
	Cathinones	15	Methcathinone	麻薬	-	10 $\mu$ g/mL	
		16	Cathinone	麻薬	-	10 $\mu$ g/mL	

+: positive, -: negative

Table 8. 危険ドラッグ製品を用いた薬物スクリーニング

Product	Form	Kit	判定	試料溶液濃度	含有化合物				
A	White powder	Drug check Fentanyl	+	100 $\mu$ g/mL	Acetyl fentanyl				
			+	10 $\mu$ g/mL	Acetyl fentanyl				
B	Dried leaf (cutting)	Drug check Fentanyl	+	100 $\mu$ g/mL	Acetyl fentanyl	$\alpha$ -PHP	Diphenidine		
C	Dried leaf (cutting)	Drug check Fentanyl	+	100 $\mu$ g/mL	Acetyl fentanyl	Diphenidine	4-Methoxy- $\alpha$ -PHPP	DL-4662	$\alpha$ -PHP
D	Pale red liquid	AccuSign PCP	+	10 $\mu$ L/mL	3-Methoxy-PCP	DL-4662			
E	White powder	AccuSign PCP	+	100 $\mu$ g/mL	3-Methoxy-PCP				
			+	10 $\mu$ g/mL	3-Methoxy-PCP				
F	Liquid	AccuSign PCP	+	10 $\mu$ L/mL	3-Methoxy-PCP				
G	Dried leaf (cutting)	AccuSign PCP	+	100 $\mu$ g/mL	3-Methoxy-PCP	5-Fluoro ABICA	JHW-018 indazole analog		
H	Dried leaf (cutting)	Drug check Fentanyl	-	100 $\mu$ g/mL	未検出				
		AccuSign PCP	-	100 $\mu$ g/mL	未検出				
I	Dried leaf (cutting)	Drug check Fentanyl	-	100 $\mu$ g/mL	未検出				
		AccuSign PCP	-	100 $\mu$ g/mL	未検出				
J	White powder	Drug check Fentanyl	-	100 $\mu$ g/mL	未検出				
			-	10 $\mu$ g/mL	未検出				
		AccuSign PCP	-	100 $\mu$ g/mL	未検出				
			-	10 $\mu$ g/mL	未検出				

+: positive, -: negative

分担研究課題:法規制薬物の代謝と分析及び鑑別に関する研究  
分担研究者:花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

—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—

研究要旨: 近年、危険ドラッグ製品摂取に起因する被害事例が急増し、大きな社会問題となっている。我々はこれまでに、危険ドラッグが関与すると考えられている 4 死亡事例より得た血清、尿試料について、我々が構築した LC-MS/MS MRM モードを用いたスクリーニング法により含有化合物の検索を行い、計 20 種類の危険ドラッグ成分(カチノン系化合物 15 種類, 合成カンナビノイド 2 種類, フェネチルアミン系化合物 1 種類, その他 2 種類)が検出されたことを報告している。本研究では、検出された 2 種類の合成カンナビノイドの代謝物 7 化合物を加え、合計 27 化合物を対象として、LC-MS/MS を用いて上記血清及び尿試料中各薬物の定量分析を実施した。分析の結果、4 事例のうち、1 事例においては 1 種類の合成カンナビノイド及びその代謝物 5 化合物が検出され(< 444 ng/mL), 残りの 3 事例からは、薬理作用が異なる複数の危険ドラッグ成分が同一試料から検出された。特に 2 事例からは、それぞれ 11 種類の化合物(及び代謝物)が検出され(< 1048 ng/mL), 乱用者の危険な使用実態が明らかになった。

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

化合物を加え、合計 27 化合物を対象として、LC-MS/MS を用いてこれら血清及び尿試料中各薬物の定量分析を実施したので報告する。  
(倫理面の配慮)

A. 研究目的

近年、危険ドラッグ製品摂取に起因する被害事例が急増し、大きな社会問題となっている。近年、危険ドラッグ製品摂取に起因する被害事例が急増し、大きな社会問題となっている。我々はこれまでに、危険ドラッグが関与すると考えられている 4 死亡事例より得た血清、尿試料について、我々が構築した LC-MS/MS MRM モードを用いたスクリーニング法により含有化合物の検索を行い、計 20 種類の危険ドラッグ成分(カチノン系化合物 15 種類, 合成カンナビノイド 2 種類, フェネチルアミン系化合物 1 種類, その他 2 種類)が検出されることを報告している<sup>1)</sup>。本研究では、検出された 2 種類の合成カンナビノイドの代謝物 7 化

本研究は、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、各委員会の定める規定に則り遵守すべき規準に従って実施した。

B. 研究方法

1. 生体試料

慈恵会医科大学より得た、危険ドラッグが関与したと考えられている死亡事例 4 件(2013~2014 年前半, Case 1~Case 4)の血清及び尿試料を使用した。ただし、尿試料は、Case 1, 2, 4 の 3 試料を使用した。

2. 試薬

使用した危険ドラッグ成分及び代謝物の分析用標品、内部標準物質は、国立医薬品食品衛生

研究所所有品を使用した。内部標準物質として、合成カンナビノイド測定用には QUPIC-d<sub>9</sub> を、カチノン系化合物及びその他化合物には、MDMA-d<sub>4</sub> を用いた。分析対象化合物の構造を Figure 1 に示した。

血清試料のタンパク質およびリン脂質除去のため、前処理に Captiva-ND<sup>Lipids</sup> 96 ウェルフィルタプレート (Agilent 社製) を使用した。β-グルクロニダーゼ (アロビ由来, Glucuronidase activity >100,000 unit/mL, Sulfatase activity <8000 unit/mL) は KURA BIOTEC 社製 (CA, USA) を使用し、膜ろ過用フィルターは Ultra Free-MC (0.45μm, Millipore 社製) を使用した。アセトニトリル及び0.1%ギ酸は HPLC 用を、その他抽出溶媒等は特級品を用いた。

### 3. 血清試料中薬物測定法

#### (1) 生体試料中薬物のスクリーニング法

生体試料中含有化合物の探索は、別途報告したスクリーニング法により実施した<sup>1)</sup>。

#### (2) LC-MS/MS 定量測定条件

##### UPLC 条件

カラム : Acquity BEH C18 (1.7 μm, 2.1 mm x 100 mm, Waters)

移動相 : A: 0.1%ギ酸水溶液, B: 0.1%ギ酸アセトニトリル

A/B 95/5 – 20:80 (30 min) – 5:95 (35 min, 5 min hold)

流速 : 0.3 mL/min, カラム温度 : 40°C

注入量 : 2 μL

##### 検出器条件

イオン化 : ESI, Positive mode

Capillary voltage : 3.0 kV, Source temp. : 150°C, Desolvation temp. 500°C, N<sub>2</sub> gas flow : 1000 L/hr, Collision gas flow : 0.15 mL/min, Ar.

Table 1 及び 2 に分析対象化合物の MRM 測定条件及び保持時間を示した。

#### (2) 血清試料前処理方法

1) Captiva-ND<sup>Lipids</sup> フィルタ上に 0.1%ギ酸アセトニトリル 500 μL 及び血清試料 100 μL, 内標

標準物質溶液 (1 ng/mL) を加え、ピペッティングにより混和する。

2) 減圧下でプレートを吸引して処理液を得た後、再度 0.1%ギ酸アセトニトリルを 500 μL 加え、同操作を 2 回行う。

3) 処理液をあわせて窒素気流下で乾固後、メタノール溶液 100 μL に溶解し、フィルターろ過後、LC-MS/MS 測定試料とした。

#### (3) 尿試料前処理方法

1) 尿試料 200 μL に内標準物質溶液 (1 ng/mL) 及び 0.1M 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH5.0) 500 μL を加え、倍量の *t*-butyl methyl ether により液液抽出を行った。

2) 2 回抽出操作を行った後、試料にアンモニア水を加え弱塩基性とし、*t*-butyl methyl ether で再度抽出を行った。

3) 抽出液をあわせ、ギ酸を少量添加後、窒素気流下で蒸発乾固した。

4) メタノール 100 μL に溶解し、フィルターろ過を行い、LC-MS/MS 測定試料とした。

#### (4) 尿試料の酵素処理条件

尿試料 200 μL に 0.1 M 酢酸緩衝液 (pH 5) 500 μL, グルクロニダーゼ溶液 50 μL (約 400 U) を加え、37°C で 2 時間振盪した。(3) の通り処理液について抽出操作を行い、測定試料とした。

(5) 回収率、検出限界の検討及び検量線の作成  
コントロールヒト血清及びヒト尿試料に各化合物溶液を添加し、常法に従い、各化合物の回収率、検出限界を検討し、検量線の作成を行った (n=4)。回収率は、コントロール試料に各化合物濃度 1 ng/mL となるように標準溶液を添加し、前処理を行い、抽出液を窒素気流下で乾固後、内標準物質溶液 (1 ng/mL) を添加したメタノールに溶解して評価した。検出限界は、各濃度の化合物溶液を添加したコントロール血清抽出液について、LC-MS 分析におけるマスクロマトグラムの S/N 比が 3 以上となる濃度とした。検量線は、コントロール血清及び尿試料に、内標準物質溶液 (1 ng/mL) 及び各化合物を Table 1 及び 2 に示した