

volume: 2  $\mu$ L

### 質量分析条件

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

#### 5. 回収率, 検出限界の検討及び検量線の作成

ヒトコントロール尿試料に各化合物標準溶液を添加し, 各化合物の回収率, 検出限界等を検討し, 検量線の作成を行った (n=3). 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抽出液について, 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, コントロール尿試料に, 内標準物質溶液 (1 ng/mL) 及び各化合物を Table 1 に示した濃度範囲で添加し, LC-MS/MS MRM モードで測定して作成した.

#### (倫理面の配慮)

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.

### C. 結果・考察

#### 1. スクリーニング分析

危険ドラッグ摂取が関与すると考えられている 4 死亡事例より得た尿試料について, LC-Q-TOFMS スクリーニング分析で含有化合物及び主な代謝物の検索を行った. さらに検索の結果, ヒットした化合物及びその化合物から予測される代謝物, また, ヒットした代謝物及びその代謝物から予測される親化合物を対象として, LC-MS/MS MRM モードで測定し, 標準溶液との保持時間, 精密質量値, MRM 強度比等の一致

を確認した結果, 27 化合物 (危険ドラッグ 8 化合物および代謝物 10 化合物, その他麻薬, 向精神薬等を含む 9 化合物) が確認された. Figure 1 に確認された化合物及び代謝物の構造を示した.

#### 2. 定量分析における分析法バリデーション

次に, 検出が確認された 27 化合物について, 各試料中の濃度を定量した. まず, コントロール尿試料に各定量対象化合物を添加し, 回収率, 検出限界, 定量範囲, 直線性, 真度, 精度について検討を行った. その結果, 化合物によって異なるが回収率は 65% 以上, 検出限界は 0.01~0.5 ng/mL となり, 検量線範囲内 (0.1-100 ng/mL) で良好な直線性を示した (Table 1). また, 代謝物の一部で真度, 精度 30% を超える値になったが, 他はおおむね良好な数値を示した. なお, 酵素処理時の定量試験においては未処理試料と同一の検量線を用いて分析を行い, 化合物が高濃度検出した試料については, 測定に使用する試料を減らすか, 適宜希釈して対応した.

#### 3. 尿試料中薬物の定量分析

各生体試料中薬物及び代謝物の定量分析の結果を Table 2 から Table 5 に示した. 表中には LC-QTOF によるスクリーニング結果を併記した, 表中において, ○は Q-TOF により各化合物の保持時間, 精密質量値, プロダクトイオン (フラグメントイオン) の一致, △はプロダクトイオン未検出 (保持時間, 精密質量値の一致) を示す. LC-QTOF によるスクリーニングにおいては, 化合物によって異なるが未変化体では約 1 ng/mL 以上の濃度で検出が可能であった.

##### 1) Case 1 (Table 2)

Case 1 においては得られた尿試料が少量であったため, 酵素処理は行わなかった. 未処理尿からはカチノン類の  $\alpha$ -PHP を 91.48 ng/mL, 合成カンナビノイド 5F-QUPIC の代謝物と推定される 5F-QUPIC carboxyindole を 1.96 ng/mL 検出したが, 未変化体の 5F-QUPIC は検出できなかった.

## 2) Case 2 (Table 3)

Case 2 では、親化合物として、NMDA 受容体アンタゴニストの Diphenidine を最も高濃度検出した (57.45 ng/mL). さらに危険ドラッグの  $\alpha$ -PHP, 5-APDB, 2-EAPB, Acetylfentanyl, 5F-AB-PINACA およびその 3 代謝物, AB-CHMINACA およびその 6 代謝物を検出した. 合成カンナビノイド 2 化合物の未変化体はごく微量であり, LC-QTOF によるスクリーニングでは検出が確認できなかった. その代謝物はいずれも酵素処理後に検出濃度の増大が確認された. 5F-AB-PINACA の代謝物ではカルボン酸体が最も高濃度となった (酵素処理時 1503 ng/mL). AB-CHMINACA の代謝物では指定薬物として規制されている CHMINACA-BA をはじめとする 6 種類の代謝物が確認できた.

## 3) Case 3 (Table 4)

Case 3 では、合成カンナビノイド AB-CHMINACA および 6 代謝物を検出した他, Carbamazepine および微量の Haloperidol を検出した. Case 2 と異なり, Case3 では、酵素処理を行っても尿中の化合物濃度に大きな変化は認められなかった.

## 4) Case 4 (Table 5)

Case 4 では、危険ドラッグ関連化合物としてカチノン類の 4F- $\alpha$ -PHPP のみを微量 (0.27 ng/mL) 検出した. その他に Fentanyl (麻薬) および代謝物の Norfentanyl, Diazepam (向精神薬), Oxazepam (向精神薬), Midazolam (向精神薬), Haloperidol, Pentazocin (向精神薬) 等様々な化合物を検出した. なお, Oxazepam は Diazepam の代謝物でもあるが, 本分析では, Oxazepam が親化合物として検出されたのか, Diazepam の代謝物として検出されたのかは判断できなかった.

我々は、別に、LC-Q-TOF-MS 分析と同時にイオンモビリティ分析 (Ion Mobility Separation: IMS 分析) が可能な装置を使用し、得られた各化合物の保持時間、プレカーサーイオンおよびプロダクトイオン精密質量情報に、衝突断面積

(Collision cross section: CCS) 値を加味したスクリーニング法を構築している<sup>4)</sup>. IMS は、イオンが通過するセル内にガスを通し、連続パルス電圧を印加することで、各化合物イオンの大きさや形状に基づく移動時間を測定し、CCS 値を得る分析法である. IMS を併用することにより生体試料由来の夾雑物による影響の軽減が可能で、より特異性の高いスクリーニングが可能であるとの結果も得ており<sup>4)</sup>, 今後、今回検討を行った試料にも適用する予定である. また、今回検討した 4 事例について、その他入手した生体試料 (全血, 毛髪等) の分析にも本分析方法を適用し、尿試料中の分析結果と比較していく予定である.

## D. 結論

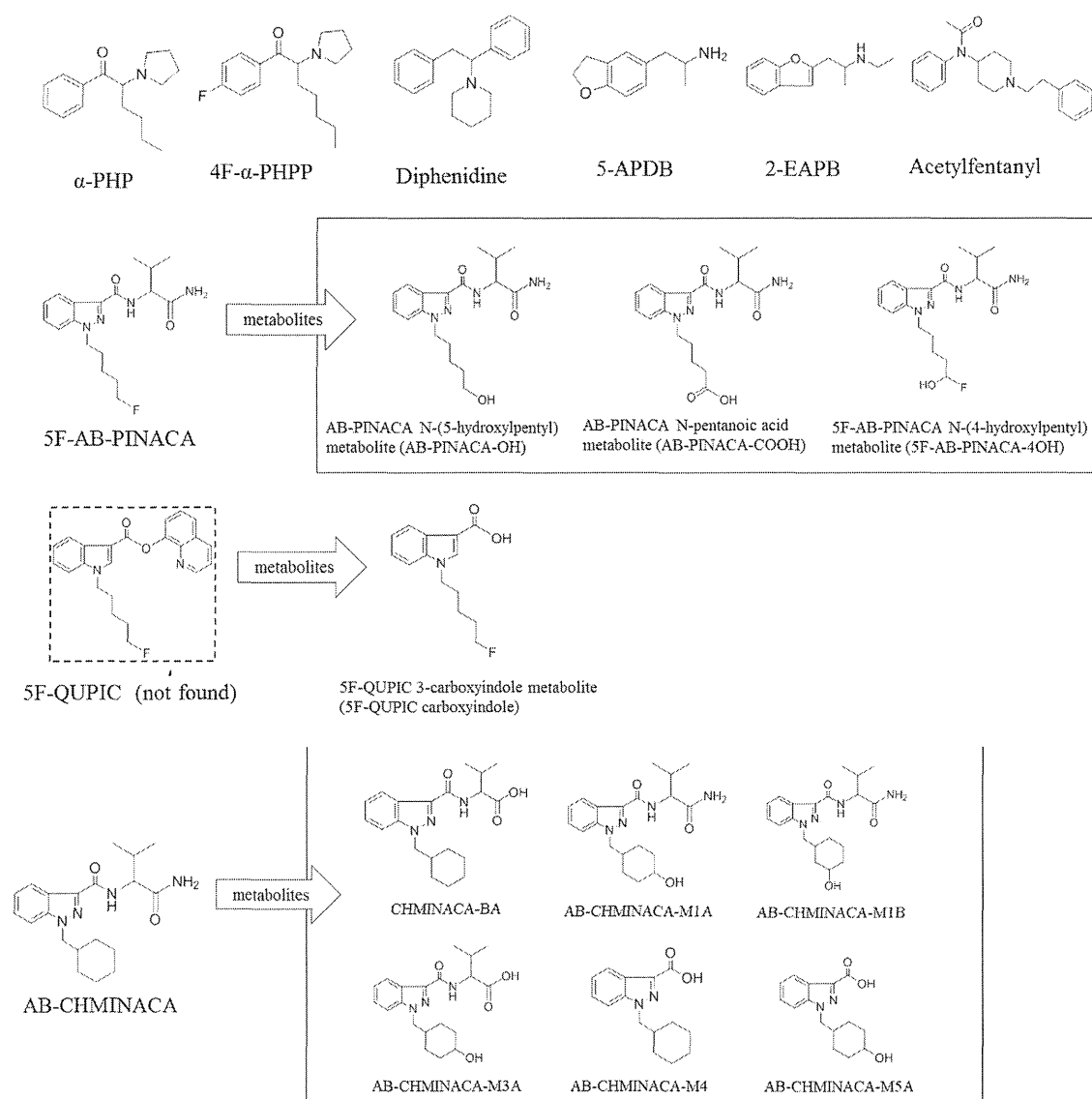
危険ドラッグの関与が疑われている 4 死亡事例の尿試料について、平成 26 年度に構築した LC-Q-TOF-MS を用いたスクリーニング法により含有化合物の検索を行い、さらに、LC-MS/MS を用いて検出した危険ドラッグ成分および代謝物等の定量分析を行った. LC-Q-TOF-MS を用いたスクリーニング分析の結果、いずれの試料からも、異なる薬理作用を有する複数の危険ドラッグ成分もしくは代謝物が検出され、麻薬成分や向精神薬が同時に検出された試料も存在した. グルクロニダーゼ酵素未処理及び処理試料について、予測される代謝物等も含め、LC-MS/MS MRM モードで定量分析を実施した結果、4 試料から計 27 化合物 (危険ドラッグ 8 化合物および代謝物 10 化合物, その他麻薬, 向精神薬等 9 化合物) が 0.1-1538 ng/mL (グルクロニダーゼ処理試料) 検出され、様々な危険ドラッグ製品や薬物を併用している乱用実態が明らかとなった.

## E. 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究補助金 (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」(H26-特別-指定-031) 平成 26 年度研究分担報告「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).
- 2) 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).
- 3) 厚生労働科学研究補助金(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 年度研究分担報告「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).
- 4) 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)「危険ドラッグ等に関する分析情報の収集及び危害影響予測に関する研究」平成 27 年度研究分担報告「イオンモビリティ質量分析による生体試料中の危険ドラッグ成分スクリーニング分析法の検討」(花尻(木倉)瑠理).
- F. 健康危険情報  
なし.
- G. 研究発表  
河村 麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 前橋 恭子, 岩楯 公晴, 袴塚 高志:LC-IMS-Q-TOF-MS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および定量分析 日本法中毒学会第 35 年会(2016.7 発表予定)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし.

(A)



(B)

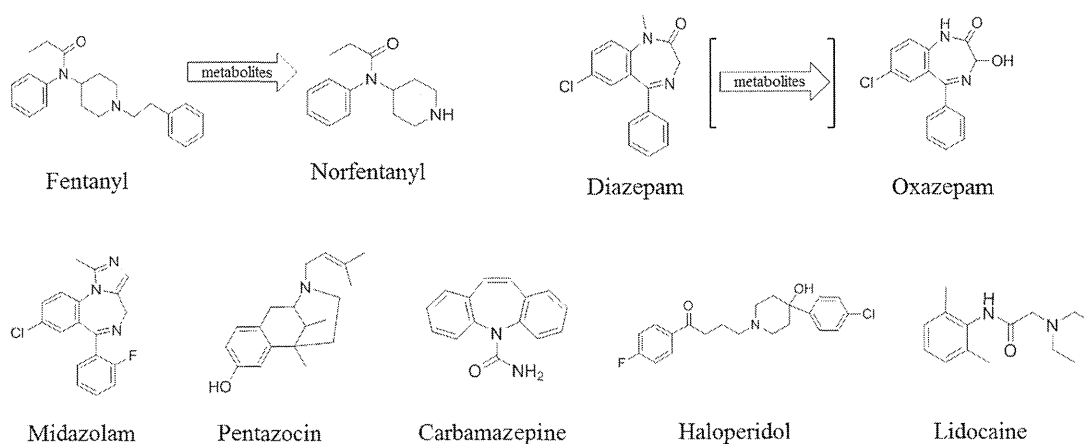


Fig. 1 Chemical structures of (A) illegal psychoactive substances and their metabolites and (B) therapeutic medicines detected in the urine samples from 4 fatal cases

Table 1 Validation of results of the LC-MS/MS analyses of targeted compounds in urine samples

Compounds	MRM	Retention time (min)	Detection limits (ng/mL)	Linear ranges		Matrix effect (%)	Recovery (%)	Precision (%; n=3)				Accuracy (%; n=3)			
				ng/mL	r <sup>2</sup>			0.1 ng/mL	1	10	100	0.1 ng/mL	1	10	100
α-PHP	246.1>91.0	7.38	0.05	0.1-100	0.995	98.7	87.0	13.8	15.8	4.2	6.3	-17.0	-19.0	7.3	-3.2
Diphenidine	266.1>181.1	8.32	0.01	0.1-100	0.998	83.5	78.6	21.7	21.0	3.8	7.5	-12.6	5.1	0.3	0.8
4F-α-PHPP	278.1>109.0	9.03	0.01	0.1-100	0.997	96.7	84.7	18.9	22.8	4.8	6.3	3.8	-8.8	12.2	-1.0
5-APDB	178.0>161.1	4.37	0.05	0.1-100	0.996	94.3	95.5	5.8	4.2	1.1	8.6	-28.5	1.4	9.2	6.1
2-EAPB	204.1>72.1	6.5	0.01	0.1-50	0.998	86.8	81.0	7.3	5.7	0.9	13.1	-6.6	-3.6	1.0	-3.2
Acetylfentanyl	323.0>72.1	7.16	0.01	0.1-50	0.994	97.7	87.9	13.3	6.7	2.9	-	-4.9	11.7	12.8	-
5F-AB-PINACA	349.0>233.0	12.04	0.05	0.1-100	0.987	81.1	87.4	8.7	18.4	11.5	17.6	-2.2	1.8	-11.0	4.3
AB-CHMINACA	357.1>241.1	15.1	0.05	0.1-100	0.981	110.3	104.3	9.2	15.9	13.7	14.9	25.9	14.2	18.1	6.7
5F-QUPIC carboxyindole	250.1>118.0	12.09	0.05	0.1-50	0.999	72.7	83.8	15.7	22.1	1.4	-	1.2	19.2	2.0	-
AB-PINACA-COOH	361.0>245.0	9.04	0.05	1-100	0.921	97.0	67.7	-	28.9	4.9	29.4	-	-5.6	7.0	12.3
AB-PINACA-OH	347.0>213.1	9.08	0.1	1-100	0.992	81.2	115.6	-	25.5	2.0	22.6	-	18.4	32.4	-9.2
5F-AB-PINACA 4-OH	365.0>249.1	8.97	0.1	0.1-100	0.996	106.1	94.0	17.7	25.9	2.1	11.3	-27.2	15.5	6.7	4.5
CHMINACA-BA	358.1>241.0	16.68	0.05	0.1-100	0.997	91.1	87.3	5.9	23.2	1.6	12.6	-3.3	26.4	7.0	14.2
AB-CHMINACA-M1A	373.1>257.1	9.4	0.1	0.1-100	0.982	93.3	85.8	12.0	38.1	2.0	12.8	7.3	4.6	19.2	-3.0
AB-CHMINACA-M1B	373.2>239.2	9.75	0.1	0.1-100	0.996	80.6	88.4	10.1	16.3	3.6	13.4	-22.7	25.5	-9.4	7.9
AB-CHMINACA-M3A	374.1>239.1	10.97	0.05	0.1-25	0.981	76.3	86.0	11.1	41.5	1.3	-	8.0	2.2	7.1	-
AB-CHMINACA-M4	259.0>145.0	14	0.05	0.1-100	0.992	76.6	78.9	3.6	8.8	7.9	14.2	-	18.3	13.6	10.1
AB-CHMINACA-M5A	275.1>145.0	8.17	0.1	1-100	0.939	55.0	85.0	-	39.3	2.9	15.5	-	8.8	2.6	8.5
Fentanyl	337.1>188.1	8.12	0.01	0.1-100	0.992	83.1	99.9	28.2	15.3	4.6	8.6	-2.8	11.2	1.3	7.1
Norfentanyl	233.1>84.1	5.22	0.01	0.1-100	0.999	47.2	105.3	3.4	6.6	1.9	11.0	-10.0	-4.3	6.6	12.1
Carbamazepine	237.0>194.1	9.7	0.05	0.1-100	0.98	148.9	202.4	8.6	10.3	2.1	8.7	-9.9	22.1	14.7	-2.1
Haloperidol	376.0>165.0	8.97	0.01	0.1-100	0.986	93.2	122.4	15.3	19.4	2.7	11.6	10.0	5.6	-8.4	8.2
Pentazocin	286.0>218.1	7.31	0.05	0.1-100	0.995	99.4	120.4	14.2	10.1	2.8	11.4	-0.9	22.1	20.6	-2.5
Diazepam	285.0>193.0	12.41	0.05	0.1-50	0.993	83.0	108.4	28.0	14.1	3.4	6.4	-18.5	-6.4	-1.0	-8.9
Oxazepam	286.9>241.0	10.3	0.5	1-100	0.99	120.9	114.7	-	22.1	2.3	15.6	-	-14.7	-21.8	14.9
Midazolam	326.0>291.1	8.15	0.01	0.1-100	0.987	84.7	92.4	23.6	21.9	3.1	9.5	8.3	-10.4	-11.1	-1.5
Lidocaine	235.0>86.0	4.95	0.01	0.1-10	0.974	81.8	105.2	9.8	7.4	0.9	-	3.6	22.0	-18.1	-

Table 2 Quantitative analyses of the psychoactive substances and their metabolites detected in the urine samples (Case 1)

Compounds	Urine (n=3)		LC-QTOF screening
	ng/mL	±SE	
α-PHP	91.48	± 1.27	○
5F-QUPIC carboxyindole	1.96	± 0.03	

\*5F-QUPIC は検出されなかった。

Table 3 Quantitative analyses of the psychoactive substances and their metabolites detected in the urine samples (Case 2)

Compounds	Urine (n=3)		Urine (glucuronidase, n=3)		LC-QTOF screening
	ng/mL	±SE	ng/mL	±SE	
α-PHP	2.14	± 0.03	2.30	± 0.04	○
Diphenidine	57.45	± 0.46	61.31	± 2.57	○
5-APDB	0.98	± 0.01	1.07	± 0.06	○
2-EAPB	0.45	± 0.02	0.60	± 0.03	
Acetylfentanyl	TR		0.10	± 0.01	
5F-AB-PINACA	0.37	± 0.02	0.63	± 0.08	
AB-PINACA-COOH	853.0	± 28.47	1503.7	± 128.61	○
AB-PINACA-OH	10.63	± 0.73	21.08	± 1.41	○
5F-AB-PINACA 4-OH	3.32	± 0.12	11.08	± 0.71	
AB-CHMINACA	TR		0.12	± 0.01	
CHMINACA-BA	6.07	± 0.18	9.50	± 0.81	○
AB-CHMINACA-M1A	19.27	± 0.68	29.45	± 2.64	○
AB-CHMINACA-M1B	1.47	± 0.13	5.02	± 1.21	○
AB-CHMINACA-M3A	1.74	± 0.04	2.42	± 0.13	△
AB-CHMINACA-M4	0.33	± 0.03	0.48	± 0.05	
AB-CHMINACA-M5A	3.73	± 0.15	7.23	± 2.53	

Table 4 Quantitative analyses of the psychoactive substances and their metabolites detected in the urine samples (Case 3)

Compounds	Urine (n=3)		Urine (glucuronidase, n=3)		LC-QTOF screening
	ng/mL	±SE	ng/mL	±SE	
AB-CHMINACA	0.31	± 0.01	0.42	± 0.02	
CHMINACA-BA	4.16	± 0.03	4.61	± 0.23	○
AB-CHMINACA-M1A	10.85	± 1.32	11.02	± 0.74	○
AB-CHMINACA-M1B	0.14	± 0.01	0.33	± 0.02	
AB-CHMINACA-M3A	0.56	± 0.03	0.56	± 0.06	
AB-CHMINACA-M4	3.85	± 0.52	5.03	± 0.78	○
AB-CHMINACA-M5A	15.16	± 0.18	11.88	± 0.66	○
Carbamazepine	670.5	± 46.75	588.5	± 23.83	○
Haloperidol	0.76	± 0.05	1.50	± 0.11	

Table 5 Quantitative analyses of the psychoactive substances and their metabolites detected in the urine samples (Case 4)

Compounds	Urine (n=3)		Urine (glucuronidase, n=3)		LC-QTOF screening
	ng/mL	±SE	ng/mL	±SE	
4F- $\alpha$ -PHPP	0.27	± 0.02	0.28	± 0.02	○
Fentanyl	4.28	± 0.69	3.88	± 0.39	○
Norfentanyl	22.30	± 0.06	18.50	± 1.61	○
Acetylfentanyl	TR		0.17	± 0.00	
Haloperidol	42.93	± 2.74	54.11	± 0.63	○
Diazepam	9.02	± 0.91	8.21	± 0.38	○
Oxazepam	16.13	± 1.78	314.1	± 7.32	○
Midazolam	3.31	± 0.56	3.11	± 0.16	○
Pentazocin	1094.1	± 92.65	1538.8	± 50.01	○
Lidocaine	1.84	± 0.16	1.68	± 0.03	○

分担研究報告書

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  
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  
研究協力者:阿久津 守 関東信越厚生局麻薬取締部 鑑定課長

—合成カンナビノイド分析における光イオン化 GC/MS の有用性—

研究要旨: 合成カンナビノイド化合物の同定において, GC/MS は, 一般的に行われている機器分析法の1つである. 通常, 分子イオン情報を得る必要がある場合, 化学イオン化法 (CI) を用いた GC/MS-CI を行っているが, GC/MS-CI は, 試薬ガスの選択や流量の調整など新たなパラメータの調整が必要となる. 簡便に分子イオン情報が得られる他のイオン化法が期待されていたところ, 近年, 分子イオン情報が容易に得られるイオン化法として, 光イオン化法 (Photoionization:PI) が開発されたことから, 本研究では合成カンナビノイド (62 化合物) の分析に PI を用いた GC/MS-PI を適用し GC/MS-PI の有用性について検討した. GC/MS-PI は, プロトン付加分子や脱離分子が検出されることはなく, 化合物の分子量と同じ質量で検出されるため真の分子量情報が得られたことから, GC/MS-PI は, 合成カンナビノイド分析において分子イオンを確認できる有用な方法であると考えられた.

研究協力者

杉江謙一 関東信越厚生局麻薬取締部  
厚生労働技官

A. 研究目的

近年, 危険ドラッグや NPS (New Psychoactive Substances) と呼ばれる薬物の健康被害が社会問題となっているが, 2014 年以降, 徹底した取締が功を奏し, 危険ドラッグの販売店舗等はほぼ閉店となった. しかしながら, 店舗等は無くなったものの, 依然インターネットなどの販売は続いており, 合成カンナビノイドは, 麻薬, 覚醒剤などと同様, 水面下で乱用されている状況にある. 合成カンナビノイドの乱用は, 2009 年以降急激に増加し, 日本国内でもこれまでに数十種類以上が検出されており<sup>1)</sup>, 未だ新たな骨格を有する合成カンナビノイドが押収されている.

現在, 日本において, 包括指定を含めると, 1,000 種類以上の合成カンナビノイドが規制され, 容易に同定できるものではなくなっている. これら

合成カンナビノイドの分析において, 電子衝撃イオン化法 (EI) を用いた GC/MS-EI は, 一般的に実施されている機器分析法の1つであり, 合成カンナビノイド各化合物の EI マススペクトルでは, 構造に特徴的なフラグメントイオンが観察されるため, 分子構造を推定する上で非常に有用な測定方法となっている<sup>2)</sup>.

また, GC/MS-CI においては, 分子量に関連した情報が得られ, 分子式を推定する上で貴重な情報となるため<sup>3)</sup>, 同法も汎用される機器分析法の1つである. このように, 合成カンナビノイド各化合物を同定するためには, 特徴的なフラグメントイオンが観察される GC/MS-EI と分子量に関連した情報が得られる GC/MS-CI を並行して実施することで同定の精度が増すが, EI と CI は, それぞれ別の専用イオン源で測定しなければならず, その交換作業は煩雑である. また, イオン源の温度, イオン化室圧力および試薬ガスの種類などのパラメータを最適化する条件検討が改めて必要となる<sup>4)</sup>. イオン源交換の手間等がなく手軽に分子イオ



ン情報が得られるイオン化法が期待されている中、近年、分子に過剰なエネルギーを与えることのないソフトなイオン化として期待される<sup>5)</sup>光イオン化法 (PI) が開発された。

PI はイオン化室内に真空紫外 (VUV) 光を照射し、8~10eV 程度の光エネルギーを試料分子に与えてイオン化する方法である。一般的な有機化合物のイオン化エネルギーが 8~11 eV であるため、PI によるイオン化では内部エネルギーが発生しにくく、フラグメントイオンの生成が抑制され、分子イオンが主に観測され易くなる<sup>6,7)</sup>。また EI, PI 共用のイオン源を装着することにより、ほぼ連続して EI, PI スペクトルを測定することが可能となる。そこで本研究では、合成カンナビノイド 62 化合物を GC/MS-PI により測定し、合成カンナビノイド分析における GC/MS-PI の有用性について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 分析対象化合物

合成カンナビノイド全 62 化合物 (Fig. 1) は、Cayman Chemical 社製 (Ann Arbor, Michigan, USA) のものを使用した。メタノールは試薬特級品を関東化学株式会社から購入した。各合成カンナビノイドはメタノールで溶解し、0.1 mg/mL に調製したものを標準溶液として用いた。

### 2. 測定方法

構造の異なる 13 種類の合成カンナビノイドのうち全 62 化合物 (Fig. 1) について GC/MS-PI を測定した。また、そのうち 20 化合物を選択し、GC/MS-EI および GC/MS-CI の測定を併せて実施した。

#### GC/MS

装置：日本電子社製 JMS-Q1050GC / Agilent 7890B (PI, EI)

装置：日本電子社製 JMS-Q1500GC / Agilent 7890B (CI)

#### GC/MS-PI 測定条件

カラム:DB-5MS (30 m×0.25 mm i.d, 膜厚

0.25 μm, Agilent 社製)

キャリアーガス:He, 1.0 mL/min

注入法:スプリットレス

注入量:2 μL

注入口温度:230°C

カラム温度:60°C (1 min hold)–10°C/min–150°C (3 min hold)–10°C/min–300°C (22 min hold)

イオン化法:PI

イオン源温度:150°C

#### GC/MS-EI 法測定条件

カラム:DB-5MS (30 m×0.25 mm i.d, 膜厚 0.25 μm, Agilent 社製)

キャリアーガス:He, 1.0 mL/min

注入法:スプリット (1:20)

注入量:1 μL

注入口温度:250°C

カラム温度:60°C (1 min hold)–10°C/min–150°C (3 min hold)–10°C/min–300°C (22 min hold)

イオン化法:EI (70 eV)

イオン源温度:200°C

#### GC/MS-CI 測定条件

カラム:DB-5MS (30 m×0.25 mm i.d, 膜厚 0.25 μm, Agilent 社製)

キャリアーガス:He, 1.0 mL/min

試薬ガス:イソブタン

注入法:スプリット (1:20)

注入量:1 μL

注入口温度:250°C

カラム温度:60°C (1 min hold)–10°C/min–150°C (3 min hold)–10°C/min–300°C (22 min hold)

イオン化法:CI (200 eV)

イオン源温度:200°C

## C. 結果・考察

### (1) GC/MS-PI 測定結果

GC/MS-PI により合成カンナビノイド 62 化合物

を測定した結果、トータルイオンカレントクロマトグラム (TICC) において未変化体のピークが確認できなかった 4 化合物を除いた 58 化合物から分子イオンを観測することができた。58 化合物のうち、「分子イオンピークのみ観測されたもの」は 35 化合物で、「分子イオンピークが基準ピークであるが、他にフラグメントイオンピークも観測されたもの」が 15 化合物、「分子イオンピークが観測されるがフラグメントイオンピークが基準ピークとなるもの」は 8 化合物であった。それぞれの化合物の一覧表を Fig. 2 に示す。

#### ① 分子イオンピークのみ観測

「分子イオンピークのみ観測されたもの」35 化合物の内訳はそれぞれ、Naphthoylindoles 19 化合物, Carboxamide derivatives 5 化合物, Bezoylindoles 5 化合物, Naphthoylindazoles 2 化合物, Naphthoylpyrroles 2 化合物, Naphthoylbenzimidazoles 1 化合物, Naphthoylnaphthalenes 1 化合物であり、これらはほぼ分子イオンのみ生成し、フラグメントイオンの生成は認められなかった。分子イオンピークのみ観測された化合物の例として、PI 及び EI で測定した SDB-006 の各マスペクトルを Fig. 3 に示す。

#### ② 分子イオンピークが基準ピークであるが他にフラグメントイオンピークも観測

「分子イオンピークが基準ピークであるが、他にフラグメントイオンピークも観測されたもの」15 化合物の内訳はそれぞれ、Carboxamide derivatives 5 化合物, Cyclopropyles 4 化合物, Phenylacetylindoles 2 化合物, Carboxyindoles 2 化合物, Naphthoylcarboxylates 1 化合物, Cyclohexylphenols 1 化合物であり、これらは分子イオンが生成し基準ピークとなったが、同時にフラグメントイオンも生成したものである。分子イオンピークが基準ピークであるが、他にフラグメントイオンピークも観測された化合物の例として、PI 及び EI で測定した XLR-12 の各マスペクトルを Fig. 4 に示す。

#### ③ 分子イオンピークが観測されるがフラグメントイ

#### オンピークが基準ピークとなるもの

「分子イオンピークが観測されるがフラグメントイオンピークが基準ピークとなるもの」8 化合物の内訳はそれぞれ、Carboxamide derivatives 3 化合物, Phenylacetylindoles 2 化合物, Naphthoylindoles 1 化合物, Bezoylindoles 1 化合物, Carboxyindoles 1 化合物であり、これらは分子イオンが生成されるが基準ピークとして観測されず、フラグメントイオンピークが基準ピークとして観測されたものである。

このうち AM1248, AM1220, AM2233, Cannabipiperidiethanone の 4 化合物については、メチルペリジニル基を有する化合物であり、環内にヘテロ原子 (窒素原子) を有することから  $\alpha$  位で開裂が起き、 $m/z$  98 の強いイオン強度をもつフラグメントイオンが生成されたものと推測される。なお、この 4 化合物については、EI スペクトルも同様に、 $m/z$  98 の強いイオン強度をもつフラグメントイオンが生成され、分子イオンピークを確認することはできなかった。メチルペリジニル基を有する化合物の例として、Fig. 5 に AM1220 の PI 及び EI で測定したマスペクトルを示す。

また、AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA の Carboxamide derivatives 3 化合物はカルボキサミド基を有する化合物であり、ヘテロ原子と不飽和結合を共に有することからカルボキサミド基で開裂を起こし易いと考えられる。EI (70eV) においても分子イオンは、ほぼ検出されず、AB-CHMINACA では、カルボキサミド基が開裂したフラグメントイオン ( $m/z$  312) が強く観測されている。Fig. 6 に AB-CHMINACA の PI 及び EI で測定したマスペクトルを示す。更に、Phenylacetylindoles のうち、JWH-203 については、フェニルアセチル基を持つ化合物であり、フェニルアセチル基では、カルボニルの  $\alpha$  位に開裂が起こりやすいため、インドール骨格側のフラグメントイオン ( $m/z$  214) が強く観察されたものと考えられる<sup>2)</sup>。なお、フェニルアセチル基を有する合成カンナビノイドの GC/MS-EI では、共通して分子イ

ンがほとんど観察されないとの報告がある<sup>2)</sup>。JWH-250, JWH-251 については、フラグメントイオンピークが基準ピークにはなっていないものの、基準ピークに近いものが観測されている。PI で測定した Phenylacetylindoles 3 化合物(JWH-203, JWH-250, JWH-251)の各マスペクトルを Fig. 7 に示す。

#### ④ TICC において未変化体のピークが検出されなかったもの

未変化体のピークが検出されなかったもの 4 化合物の内訳はそれぞれ, Quinolinyll carboxylates 3 化合物, Naphthoyl carboxylates 1 化合物であり, これらは, TICC において対象化合物の分解物と推定されるピークは検出されているが, 化合物の未変化体ピークは確認できなかった。これについては, Quinolinyll carboxylates はメタノール溶液で測定すると, 分解物であるエステル交換体や 8-Quinolinol が検出されることが知られており<sup>8)</sup>, 本測定濃度では, 未変化体のピークは検出されなかったものと推察されたため, Quinolinyll carboxylates のうち PB-22 について, 溶液の濃度を 0.5 mg/mL にして再度測定を行った。その結果, Fig. 8, 9 のとおり, GC/MS-PI の TICC でエステル交換体, 8-Quinolinol と比較し微弱ではあるが, PB-22 の未変化体ピークが検出され, 分子イオンピークが観測された。また PB-22 を GC/MS-EI で測定したところ, Fig. 10, 11 のとおり, 未変化体ピークは PI より大きく検出された。これは, PI, EI の違いではなく, Quinolinyll carboxylates はスプリットレス測定により, 多くがエステル交換体や 8-Quinolinol へ分解してしまうため<sup>8)</sup>, 未変化体が減少したものと考えられる。

#### (2) GC/MS-CI 測定との比較

前記化合物のうち 20 化合物を選択し, GC/MS-CI の測定を実施したところ, 全 20 化合物から分子量を推定できるプロトン化分子を観測することができた。PI と CI を比較すると, 各化合物のマスペクトルにおいて, 試薬ガス由来の反応イオンが付加したイオンが併せて観測された。当

付加イオンは, 分子イオンに 43 ( $C_3H_7$ ) が付加したもので, これは試薬ガスにイソブタンを使用したためであり, このように GC/MS-CI では, 付加イオンの  $m/z$  および強度は, 試薬ガスの種類, 分析条件によって異なってしまふ。Fig. 12 に, JWH-007 の PI 及び EI で測定したマスペクトルを, Fig. 13 に CI で測定したマスペクトルを示す。

#### D. 結論

本研究において, GC/MS-PI で測定を行った合成カンナビノイド全 62 化合物中 58 化合物から分子イオンを観測することができた。このうち, フラグメントイオンピークが基準ピークとなるものが 8 化合物あった。通常, 合成カンナビノイド類は, ヘテロ環, 芳香族環を内包した共役系の化合物であるため, PI のようなソフトなイオン化では, 開裂なく分子ピークが観測される。ただし, メチルペリジニル基のような共役系から孤立した官能基が結合している場合は, その部位が開裂したイオンが強く観測されることが予想される。また, カルボキサミド基を有する化合物では, 分子イオンおよび EI と同様のフラグメントイオン ( $m/z$  312) が観測され, その質量差が 44 Da であった。このことは, PI では, カルボキサミド基を有する化合物の定性に有効であることが示唆された。このように, PI では, 分子イオンの強度が低い場合でも, 解析が容易な単純開裂により生成されたフラグメントイオンが観測されるため, 構造を検証する上で有利と考える。

現在, GC/MS において, 分子量に関連した情報を得るためには, CI により測定が主に行われている。しかしながら, GC/MS-CI では, イソブタンといった試薬ガスが必要となるため, 試薬ガス由来の反応イオンが付加したイオンが併せて観測されることや, 試薬ガス自体のスペクトルが目的物のスペクトルの夾雑になってしまうことなど悪影響がある。また, イオン源の温度, イオン化室圧力および試薬ガスの種類など最適化する条件検討が改めて必要となることや, EI と CI では, それぞれ違う専用のイオン源で測定しなければならないため, そ

の交換などに手間がかかる。以上のように GC/MS-CI では EI と並行して実施することは容易ではない。

他方、PI では化合物の分子量と同じ質量で検出されるため真の分子量情報が得られ、GC/MS-CI のように、最適な試薬ガスの選択や流量の調整などは不要である。また EI と PI は共用イオン源の使用により、切り替え作業に真空停止が不要であるため、ほぼ連続的に、EI フラグメント情報と分子イオン情報を得ることができるなどの長所を有している。

本研究において、未変化体が観測できなかった 4 化合物については、PI の感度が EI、CI より悪いことためスプリットレスでの測定を行った結果、化合物が測定中に分解されたため検出できなかったこともあり、今後、別の注入法を検討する必要があると思われる。しかし前述のとおり、EI から PI へ連続的に切替えられることや CI に比較して条件検討の手間がないことなど長所も多いことから、GC/MS-CI 同様、GC/MS-PI は、合成カンナビノイド分析において分子イオンを確認できる有用な方法であると考えられた。

#### 謝辞

本研究の遂行に当たり、星薬科大学薬品分析化学教室 齊藤貢一教授より貴重なご助言を頂きました。深謝申し上げます。

#### E. 参考文献

1. Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Hakamatsuka, T., *YAKUGAKU ZASSHI*, **135** (3), 535-541(2015).
2. 財津桂, 片木宗弘, 中西啓子, 志摩典明, 鎌田寛恵, 鎌田徹, 西岡裕, 三木昭宏, 辰野道昭, 岩村樹憲, 佐藤貴子, 土橋均, 鈴木廣一, *日本法科学技術学会誌*, **16** (2), 73-90 (2011).
3. 佐藤仁, 角南洋介, 石川順一, 小曾根一欽, 熊沢勉, *関税中央分析所報*, **52**, 85-90 (2012).
4. 代島茂樹, 飯田芳男, *BUNSEKI KAGAKU*, **33**, 218-221 (1984).
5. Arii, T., *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **56** (4), 189-199 (2008).
6. Lossing, F., Tanaka I., *J. Chemical Physics* ., **25** (5), 1031-1034 (1956).
7. Tanaka, K., Koyano, I., *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **58** (1), 13-16 (2010).
8. Tsujikawa, K., Yamamuro, T., Kuwayama, K., Kanamori, T., Iwata, Y., Inoue, H., *J. Forensic Toxicol.*, **32** (2), 201-207 (2014).

#### F. 健康危険情報

特になし。

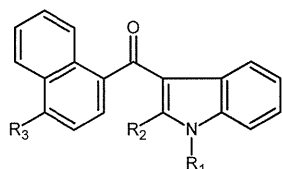
#### G. 研究発表

学会発表：阿久津守, 杉江謙一, 齊藤貢一: 合成カンナビノイド分析における光イオン化 (PI) GC/MS の有用性の検討, 日本法中毒学会第 34 年会, 福岡 (2015.6).

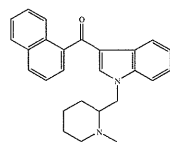
#### H. 知的所有権の取得状況

特になし

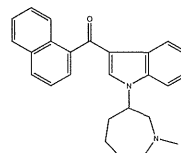
① Naphthoylindoles :



Generic Scheduling of Naphthoylindoles



AM1220



AM1220 azepan isomer

AM2232 :  $R_1=C_5H_8N$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$

EAM-2201 :  $R_1=C_5H_{10}F$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$

JWH-007 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=H$

JWH-015 :  $R_1=C_3H_7$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=H$

JWH-016 :  $R_1=C_4H_9$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=H$

JWH-019 :  $R_1=C_6H_{13}$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$

JWH-020 :  $R_1=C_7H_{17}$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$

JWH-022 :  $R_1=C_4H_8$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$

JWH-072 :  $R_1=C_3H_7$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=H$

JWH-080 :  $R_1=C_4H_9$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=OCH_3$

JWH-081 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=OCH_3$

JWH-098 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=OCH_3$

JWH-149 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=CH_3$

JWH-182 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=C_3H_7$

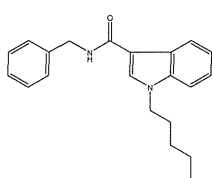
JWH-210 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=C_2H_5$

JWH-213 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $R_3=C_2H_5$

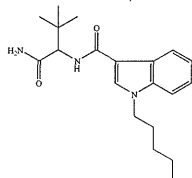
JWH-398 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=Cl$

JWH-412 :  $R_1=C_5H_{11}$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=F$

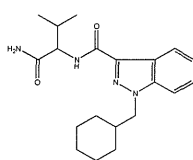
② Carboxamide derivatives :



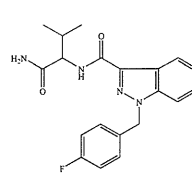
SDB-006



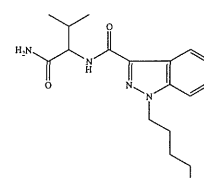
ADBICA



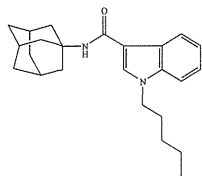
AB-CHMINACA



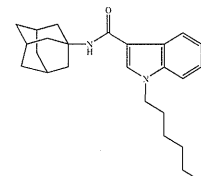
AB-FUBINACA



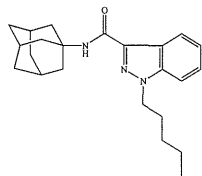
AB-PINACA



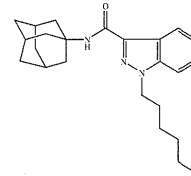
APICA



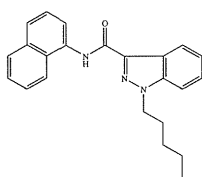
APICA  
N-(5-fluoropentyl)  
derivative



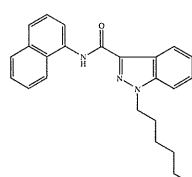
APINACA



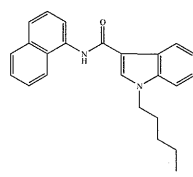
APINACA  
N-(5-fluoropentyl)  
derivative



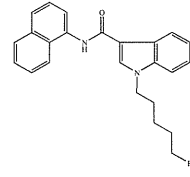
MN-18



5-Fluoro-MN-18

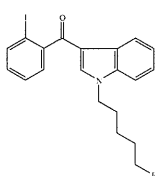


NNE1

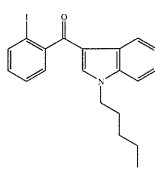


5-Fluoro-NNE1

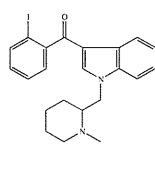
③ Bezoylindoles :



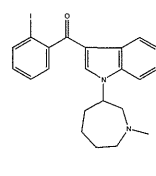
AM694



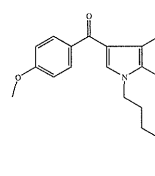
AM679



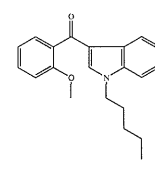
AM2233



AM2233  
azepan isomer

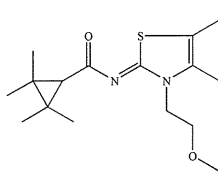


RCS-4

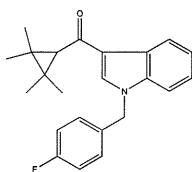


RCS-4  
ortho isomer

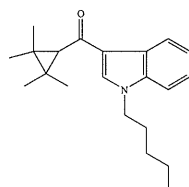
④Cyclopropyles :



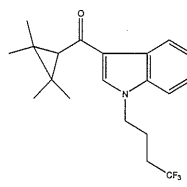
A-836339



FUB-144

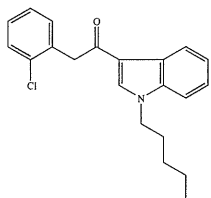


UR-144

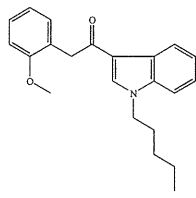


XLR-12

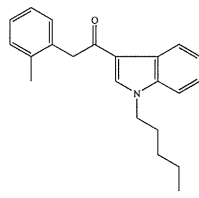
⑤Phenylacetylindoles :



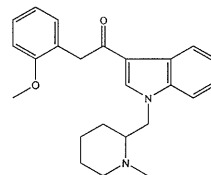
JWH-203



JWH-250

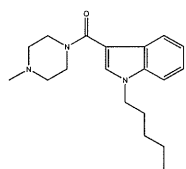


JWH-251

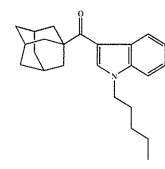


Cannabipiperidiethanone

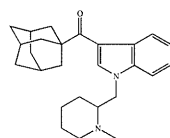
⑥Carboxyindoles :



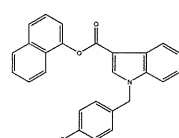
MEPIRAPIM



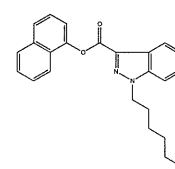
AB-001



AM1248

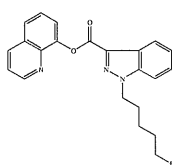


FDU-PB-22

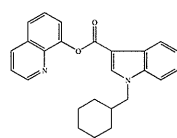


5-Fluoro-SDB-005

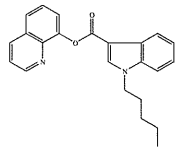
⑦Quinolinylnyl carboxylates :



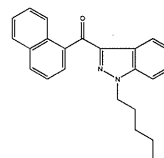
5-Fluoro-NPB-22



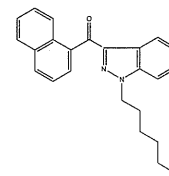
BB-22



PB-22

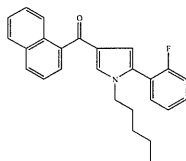


THJ-018

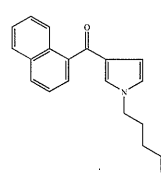


THJ-2201

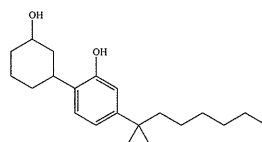
⑩Naphthoylpyrroles :



JWH-307

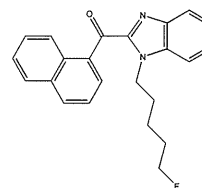


JWH-030



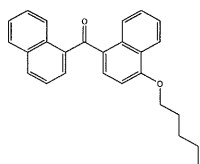
CP-47,497

⑪Cyclohexylphenols :



FUBIMINA

⑬Naphthoynaphthalenes :



CB-13

Fig.1 GC/MS-PI 測定を行った 13 種類の合成カンナビノイド(全 62 化合物)

**分子イオンピークのみ観測: 35 化合物**

---

**①Naphthoylindoles ( 19 compounds)**

AM2232, EAM-2201, JWH-007, JWH-015, JWH-016, JWH-019, JWH-020, JWH-022, JWH-072, JWH-080, JWH-081, JWH-098, JWH-149, JWH-182, JWH-210, JWH-213, JWH-398, JWH-412, AM1220 azepan isomer

**②Carboxamide derivatives ( 5 compounds)**

SDB-006, APICA, APICA N-(5-fluoropentyl) derivative, MN-18, 5-Fluoro-MN-18

**③Bezoylindoles ( 5 compounds)**

AM679, AM694, RCS-4, RCS-4 ortho isomer, AM2233 azepan isomer

**⑨Naphthoylindazoles ( 2 compounds)**

THJ-018, THJ-2201

**⑩Naphthoylpyrroles ( 2 compounds)**

JWH-307, JWH-030

**⑫Naphthoylbenzimidazoles ( 1 compounds)**

FUBIMINA

**⑬Naphthoylnaphthalenes ( 1 compounds)**

CB-13

---

**分子イオンピークが基準ピーク (フラグメントイオンピークも出現): 15 化合物**

---

**②Carboxamide derivatives ( 5 compounds)**

APINACA, APINACA N-(5-fluoropentyl) derivative, NNE1, 5-Fluoro-NNE1, ADBICA

**④Cyclopropyles ( 4 compounds)**

A-836339, FUB-144, UR-144, XLR-12

**⑤Phenylacetylindoles ( 2 compounds)**

JWH-250, JWH-251

**⑥Carboxyindoles ( 2 compounds)**

MEPIRAPIM, AB-001

**⑧Naphthoyl carboxylates ( 1 compounds)**

5-Fluoro-SDB-005

**⑩Cyclohexylphenols ( 1 compounds)**

CP-47,497

---

**分子イオンピークがメインではない (フラグメントイオンピークが基準ピーク): 8 化合物**

---

**②Carboxamide derivatives ( 3 compounds)**

AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA

**⑤Phenylacetylindoles ( 2 compounds)**

JWH-203, Cannabipiperidiethanone

**①Naphthoylindoles ( 1 compounds)**

AM1220

**③Bezoylindoles ( 1 compounds)**

AM2233

**⑥Carboxyindoles ( 1 compounds)**

AM1248

---

**未変化体ピーク不検出: 4 化合物**

---

**⑦Quinolinyl carboxylates ( 3 compounds)**

BB-22, PB-22, 5-Fluoro-NPB-22

**⑧Naphthoyl carboxylates ( 1 compounds)**

FDU-PB-22

---

Fig.2 合成カンナビノイド 62 化合物の GC/MS-PI による測定結果

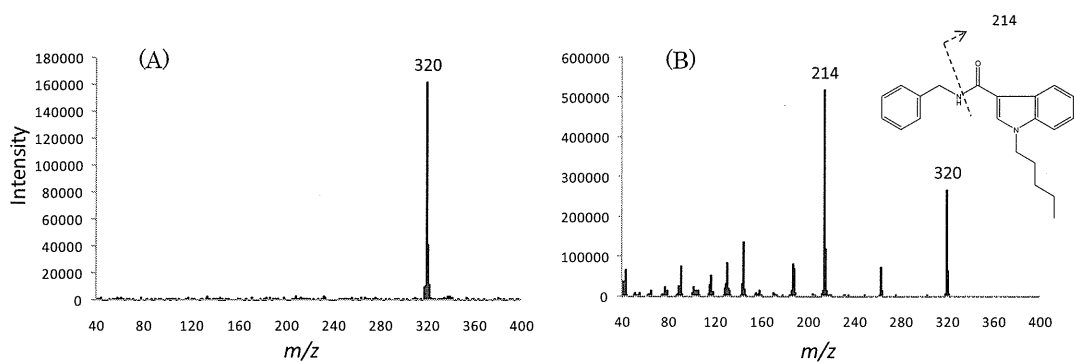


Fig.3 (A) PI および (B) EI で測定した SDB-006 のマススペクトル

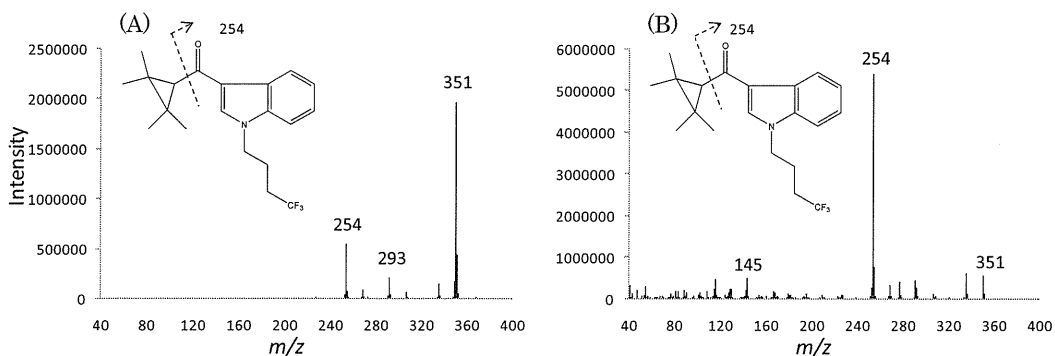


Fig. 4 (A) PI および (B) EI で測定した XLR-12 のマススペクトル

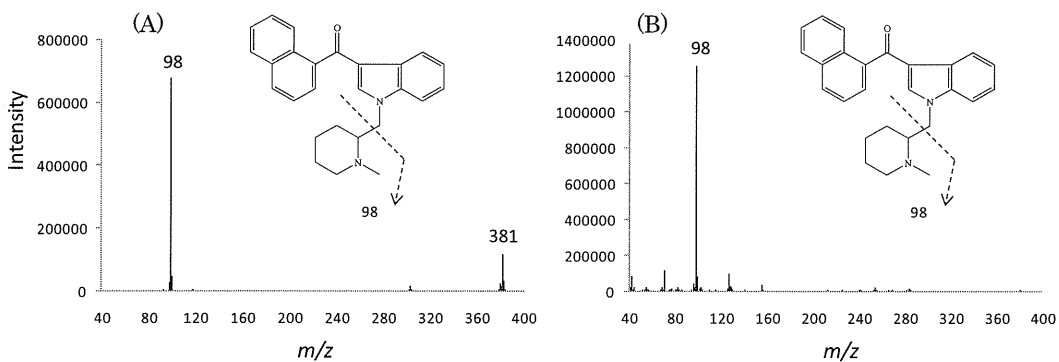


Fig.5(A) PI および (B) EI で測定した AM1220 のマススペクトル

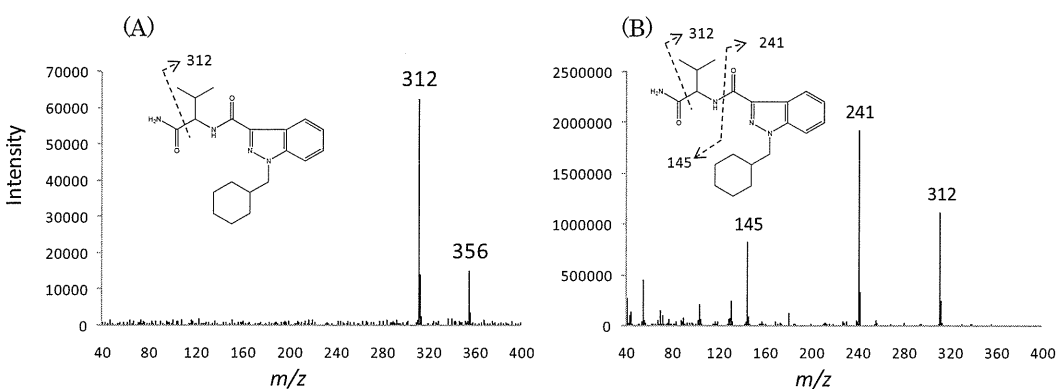


Fig.6(A) PI および (B) EI で測定した AB-CHMINACA のマススペクトル



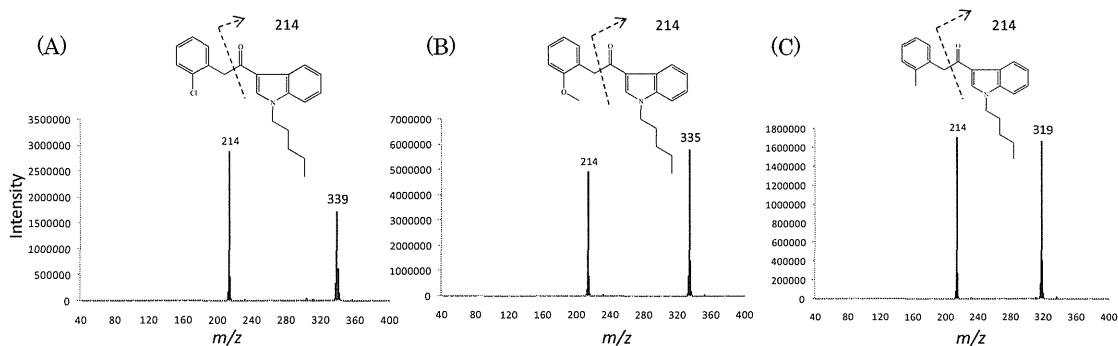


Fig.7PI で測定した(A)JWH-203, (B)JWH-250, (C)JWH-251 のマススペクトル

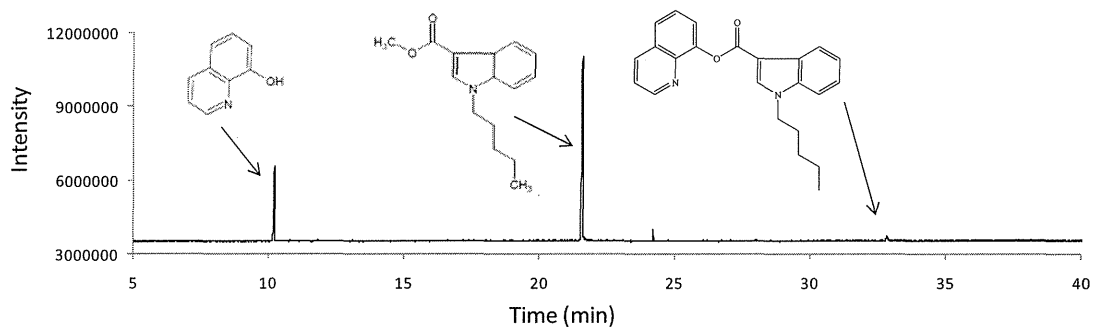


Fig.8 PI で測定した PB-22 の TICC

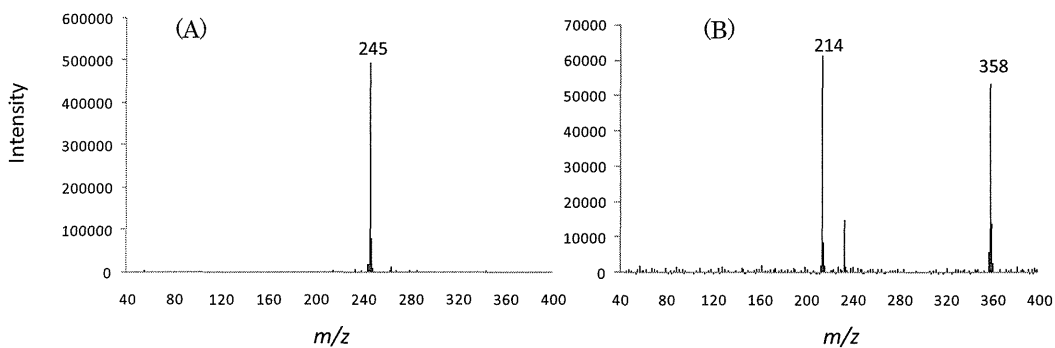


Fig.9 PI で測定した PB-22 の分解物であるエステル交換体(A)および PB-22 の未変化体(B)のマススペクトル

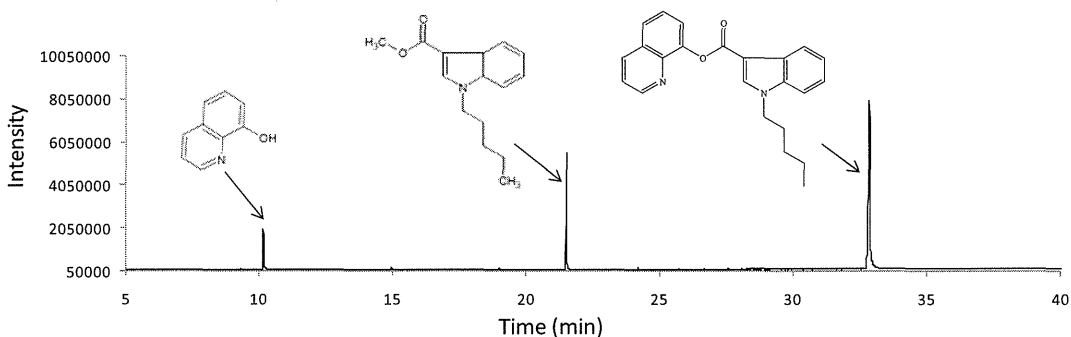


Fig.10 EI で測定した PB-22 の TICC

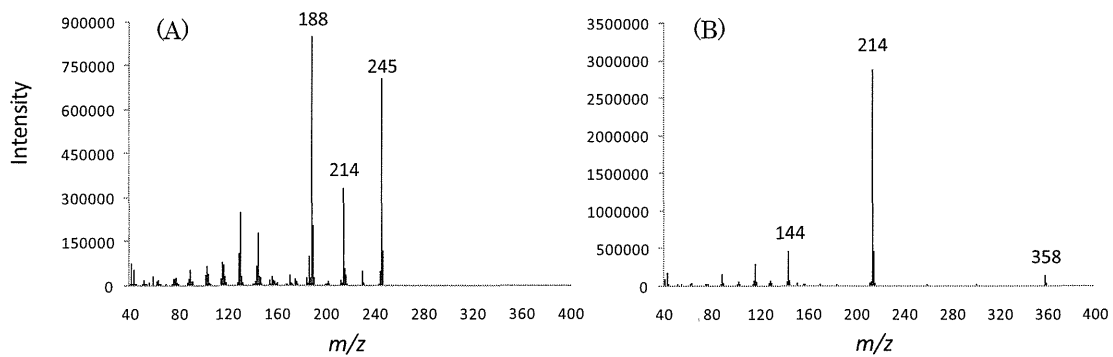


Fig.11 EIで測定したPB-22の分解物であるエステル交換体(A)PB-22 および未変化体(B)のマススペクトル

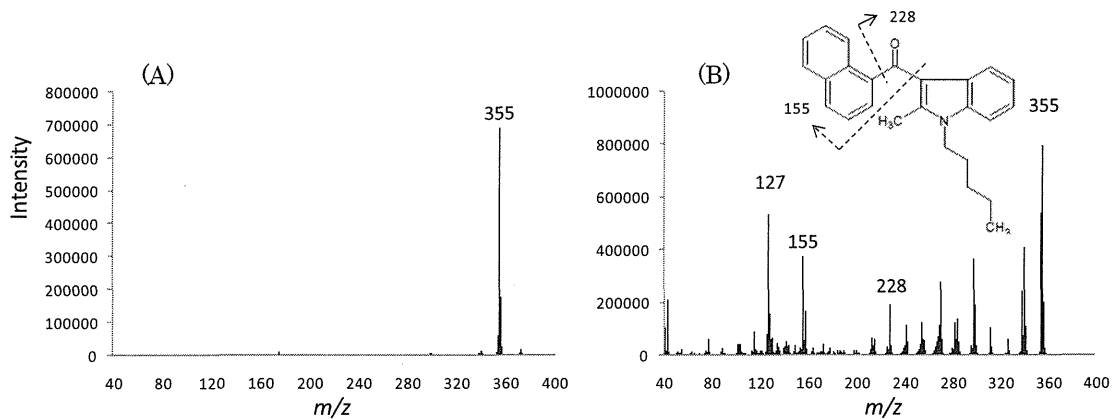


Fig.12(A) PI および (B) EI で測定した JWH-007 のマススペクトル

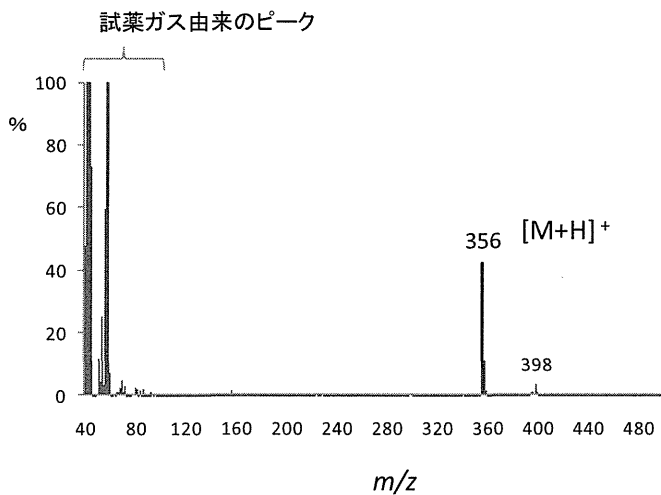


Fig.13 CIで測定したJWH-007のマススペクトル

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  
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  
研究協力者:家宇治 啓 四国厚生支局麻薬取締部鑑定官

—覚醒剤使用事犯の捜査における尿中簡易試験キットの有用性及び限界—

研究要旨: 覚醒剤事犯の捜査現場において使用する尿中覚醒剤簡易試験キットである AccuSign<sup>®</sup> One-step MET 及び AccuSign<sup>®</sup> One-step AMP キットと INSTANT-VIEW<sup>®</sup> MDMA&METH&AMP キットを用いて、キットの有用性の評価を行った。第2級アミン構造を有するメタンフェタミン及びMDMA類似薬物並びにヒト生体内代謝物と考えられる第1級アミン構造を有するN-脱アルキル体等の計24化合物を試験化合物として選定し、ドラッグフリー尿に各化合物を添加して、尿中薬物濃度0.3-100 µg/mLに調製した試料液を各キットで分析した。両キットのメタンフェタミン試験結果に加えて、代謝物と考えられるN-脱アルキル体のアンフェタミン試験結果及びMDMA試験も考慮したうえ、どちらのキットがより偽陽性を生じる化合物が少ないか検討した結果、AccuSign<sup>®</sup>のメタンフェタミン試験では17化合物に偽陽性を示した。これらのN-脱アルキル体12化合物(重複化合物を含む。)も試験濃度により、アンフェタミン試験に偽陽性を示すことが示され、覚醒剤尿との区別は困難であった。INSTANT-VIEW<sup>®</sup>のメタンフェタミン試験ではd-Amphetamineを除いた10化合物に偽陽性を示したが、そのうちの8化合物はMDMA試験で偽陽性を示したことから、尿中覚醒剤陽性と判定されず、覚醒剤尿との区別は可能であった。残りの2化合物のN-脱アルキル体については試験濃度により、アンフェタミン試験に偽陽性を示したことから、覚醒剤尿との区別は困難であった。両キットを用いて検証した結果、AccuSign<sup>®</sup>キットでは、24化合物中12化合物が尿中覚醒剤陽性と判定された。INSTANT-VIEW<sup>®</sup>キットでは、24化合物中2化合物が尿中覚醒剤陽性と判定された。

#### A. 研究目的

覚醒剤事犯の捜査現場において、被疑者の尿を資料として、市販の薬物簡易試験キットが使用され、同キットが陽性であれば、現場の状況にもよるが覚醒剤使用容疑にて緊急逮捕等が為されている。麻薬取締部においては、尿の薬物簡易試験キットとして、複数薬物同時検出キットであるTriage DOA 並びに、メタンフェタミン及びその生体内代謝物であるアンフェタミンを特異的に検出する2種類のAccuSign<sup>®</sup>キットを併用して、簡易試験を実施している。

しかしながら、危険ドラッグの登場により、覚醒剤に類似した構造を有する薬物が増えたことに伴

い、AccuSign<sup>®</sup>キット等の簡易試験キットで偽陽性を示す薬物が存在することが報告<sup>1)</sup>されている。本研究ではメタンフェタミン及びアンフェタミンを検出する2種類のAccuSign<sup>®</sup>キット及びメタンフェタミン、アンフェタミン、MDMAの3種類の薬物を同時に検出するINSTANT-VIEW<sup>®</sup>キットを用いて、第2級アミン構造を有するメタンフェタミン及びMDMA類似薬物並びに、それらの生体内代謝物と考えられるN-脱アルキル体(第1級アミン)等を加えた計24化合物をヒト尿に添加して試験を実施し、各キットの試験結果を考慮した総合判定において尿中覚醒剤陽性と判定される化合物について検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. 試料及び試薬

試験対象薬物は、法規制薬物及び未規制薬物の中から、第 2 級アミン構造を有する覚醒剤及び MDMA 類似薬物の 13 化合物(麻薬:4 化合物, 指定薬物:5 化合物, 未規制:4 化合物)並びにこれらのヒト生体内代謝物と考えられる *N*-脱アルキル化された第 1 級アミン構造を有するアンフェタミン及び MDA 類似薬物 10 化合物(麻薬:2 化合物, 指定薬物:7 化合物, 未規制 1 化合物)を選定し、メタンフェタミン及び MDMA を加えた計 25 化合物を試験した。各化合物の構造式を Fig. 1~4 に示した。

【アンフェタミン及び第 1 級アミン構造を有する覚醒剤類似薬物(麻薬 1 化合物, 指定薬物 2 化合物, 未規制 1 化合物)】

*d*-Amphetamine, *p*-Methoxyamphetamine (PMA),  
4-Fluoroamphetamine, 4-Chloroamphetamine, 2-Methoxyamphetamine

【メタンフェタミン及び第 2 級アミン構造を有する覚醒剤類似薬物(麻薬 1 化合物, 指定薬物 2 化合物, 未規制 2 化合物)】

*d*-Methamphetamine,  
*p*-Methoxymethamphetamine (PMMA),  
4-Fluoromethamphetamine (4-FMA),  
*N*-ethyl-4-Methoxyamphetamine (PMEA),  
4-Chloromethamphetamine,  
2-Methoxymethamphetamine

【MDA 及び第 1 級アミン構造を有する MDA 類似薬物(指定薬物 5 化合物)】

3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA),  
2-Amino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butane  
(BDB), 5-APB, 6-APB, 5-APDB, 6-APDB

【MDMA 及び第 2 級アミン構造を有する MDMA 類似薬物(麻薬 2 化合物, 指定薬物 3 化合物, 未規制 2 化合物)】

3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA),  
3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDEA),  
2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxy phenyl)-

butane (MBDB), 5-MAPB, 5-MAPDB, 5-EAPB,  
3,4-MDPA, 6-MAPB

各化合物は全て塩酸塩の結晶であり, Cayman Chemical 社製及び四国厚生支局保有の研究用麻薬等を用いた。

### 2. 試料溶液の調製法

各化合物の試料溶液は, ドラッグフリーの尿に蒸留水で溶解させた各化合物を添加して, 尿中薬物濃度 200 – 1000 µg/mL に調製した。調製した濃度は各化合物の塩酸塩としての濃度である。試験した化合物の最終薬物濃度は, 各キットの対象薬物の検出限界濃度(cutoff 値)及び覚醒剤使用者の尿中メタンフェタミン濃度として報告<sup>2)</sup>されている濃度を参考に 0.3-100 µg/mL (0.3, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50, 100 µg/mL) に調製したものをを用いた。

試験に用いた尿は, 国立医薬品食品衛生研究所における倫理委員会の承認を受けたボランティアの尿を用いた。

### 3. 薬物簡易試験キット

【尿中覚醒剤簡易試験キット】

尿中覚醒剤の簡易試験キットとして 2 種類のキットを用いて比較検討を行った。一つは, メタンフェタミン及びアンフェタミンに各々特異的なキットである AccuSign<sup>®</sup> One-step MET 及び AccuSign<sup>®</sup> One-step AMP (関東化学)を用いた。

もう一つは, メタンフェタミン, アンフェタミン, MDMA の 3 種類の薬物を同時に検出できる INSTANT-VIEW<sup>®</sup> MDMA&METH&AMP (バイオデザイン社)を用いた。

AccuSign<sup>®</sup> 及び INSTANT-VIEW<sup>®</sup> キットの原理は, 共にイムノクロマトグラフィーを利用したキットであり, 各キットに組み込まれた薬物誘導体と尿中に存在する分析対象薬物群との競合的な抗原抗体反応を利用したものである。

【簡易試験キットの操作及び各試験の判定方法】

AccuSign<sup>®</sup> One-step MET 及び AccuSign<sup>®</sup>