

8. 紙片状危険ドラッグに含有される薬物の迅速検査法の開発及びその応用

○坂本 美穂、田中 一絵、市川 瑤子（東京都健康安全研究センター）
佐伯 祐樹（旧所属 東京都健康安全研究センター）
高橋 秀依（東京理科大学 薬学部）

【研究目的】

近年、国内で流通している紙片状危険ドラッグから規制化合物の構造の一部を変えた薬物が次々と検出され、問題となっている。このような紙片状危険ドラッグに含有される薬物は少量であるため、高感度に薬物を検出可能で、かつ、その構造を推定できる検査法が必要である。そこで、本研究では、LC-MS/MS を用いた薬物の迅速検査法を開発し、流通している紙片状危険ドラッグへの適用を試みる。

【研究の必要性】

東京都では、薬物乱用による健康被害の未然防止を目的として、平成 8 年度から危険ドラッグの流通実態調査を行っている。また、平成 17 年 4 月から「東京都薬物の濫用防止に関する条例」を施行し、知事指定薬物を指定



写真 紙片状危険ドラッグ

することで危険ドラッグの取締りを行っている。しかし、危険ドラッグから検出された化合物を指定薬物として規制すると、規制化合物の構造を一部変えた別の化合物が新たに出現するというイタチごっこが続いている。近年、国内では一片 8mm 四方程度の紙片に薬物を浸み込ませた紙片状危険ドラッグが流通しているが（写真）¹⁻⁴⁾、薬物含有量が μg レベルと少ないため、GC-MS を用いた既存の薬物スクリーニング分析法では、薬物を検出できないことがある。また、新たな構造の薬物が検出された場合、mg レベルで薬物が含有されている粉末や液体の危険ドラッグでは、NMR を用いて構造決定しているが、薬物含有量が少ない紙片状危険ドラッグでは、それが困難である。そこで、紙片状危険ドラッグに含有されている薬物を高感度に検出することが可能で、かつ、新たな構造の薬物が検出された際に構造推定できる検査法が必要である。

【研究計画】

①試料溶液調製方法の検討 試料から薬物を効率良く抽出可能な溶媒及び抽出方法等について検討する。

②薬物標準品の合成 紙片状危険ドラッグから検出されている LSD 系薬物で、市販されていない標準品を合成する。

③LC-MS/MS 条件の検討 薬物の部分構造を反映した MS/MS スペクトルを 1 回の測定でより多く取得できるように、MS パラメーターを調整する。データから得られた部分構造の情報を元に、検出された薬物の構造を推定する手法を確立する。

④薬物ライブラリーの作成 紙片状危険ドラッグからの検出実績がある LSD 系薬物のスペクトルライブラリーを作成する。

⑤紙片状危険ドラッグへの適用 開発した迅速検査法を流通している紙片状危険ドラッグ 10 検体に適用し、検査法の薬物検出能及び構造推定能について検証する。

【実施内容・結果】

<実施内容>

1. 試料 2018 年 4 月から 2022 年 3 月に当センターに搬入された紙片状危険ドラッグ 10 検体を試料とした。

2. 標準品 標準品として東京理科大学で合成した LSD、ALD-52、1cP-LSD 及び 1V-LSD、国立医薬品食品衛生研究所から供与された AL-LAD 及び ETH-LAD、Tronto Research Chemicals 社製 Nor Acid Diethylamide 及び 1B-LSD を用いた。各薬物の構造式は、図 1 に示した。

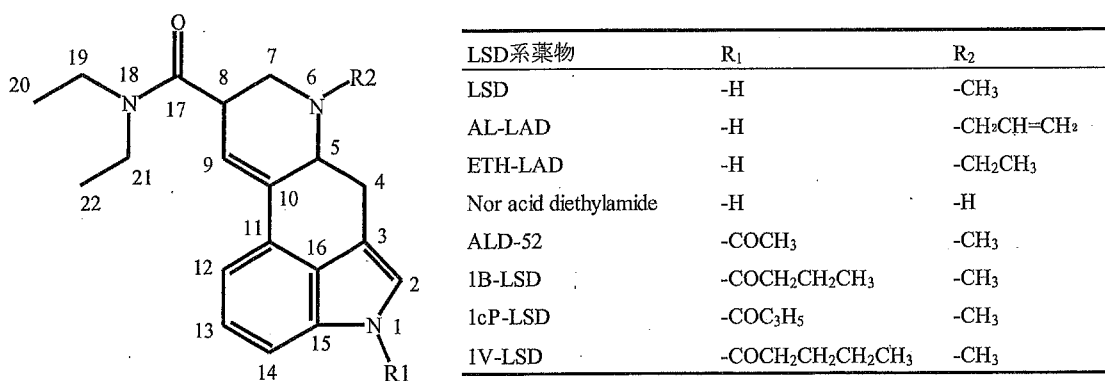


図1 LSD系薬物の構造式

3. 試料溶液の調製 紙片状危険ドラッグの1片分を切り取り、アセトニトリルを加え抽出し、試料原液とした。この試料原液を適宜、50%メタノールで希釈し、試料溶液とした。

4. 装置及び測定条件 液体クロマトグラフ装置には UltiMate 3000 (Thermo Fisher Scientific 社)、質量分析計は Orbitrap Fusion (Thermo Fisher Scientific 社)、分析カラムには ACQUITY HSS T3 (内径 2.1×長さ 100mm、粒子径 1.8 μm、Waters 社) を使用した。移動相は A ラインに 0.1%ギ酸水溶液、B ラインに 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液をグラジエント条件 (0–15 min, 15–30% B; 15–18 min, 30–85% B; 18–22 min, 85% B) で使用した。流速 0.3 mL/min、カラム温度 40°C、注入量 2–10 μL とした。イオン化にはエレクトロスプ

レイオン化法のポジティブモードを選択した。測定質量範囲はMS スキャン時 m/z 150～500、MS/MS 及び MS^3 スキャン時はデータに依存して自動的に範囲を設定した。

<結果>

試料溶液の調製には、抽出溶媒としてメタノールがクロロホルム、アセトニトリルと比較して良好であり、抽出回数は3回で充分であることが国立医薬品食品衛生研究所の田中らにより報告されている⁹⁾。しかし、LSDのN1位にアシル基が置換した薬物では、メタノール溶液中でアシル基が外れ、徐々にLSDに分解することが報告されている⁹⁾。アセトニトリルは試料からの薬物の抽出効率は悪いものの、LSDのN1位にアシル基が置換した薬物でLSDへの分解が認められなかった。また、測定時に薬物を十分検出できたことから、試料の抽出溶媒としてアセトニトリルを用いることにした。試料抽出溶液の希釈溶媒には、有機溶媒だけではピーク形状が悪かったため、50%メタノール溶液を用いた。

LC-MS/MS条件の検討では、薬物の部分構造を反映したスペクトルを取得できるように、フラグメンテーション条件を検討した。その結果、collision-induced dissociation (CID)を用いて、コリジョンエネルギー (CE) 35 eVでプロダクトイオンスペクトルを取得した場合、LSDのN6位に結合したメチル基がエチル基やアリル基に置換されたETH-LADやAL-LADで、置換基が脱離したと考えられるプロダクトイオンが検出された (図2)。これに対して、LSDのN1位にアシル基が置換した薬物では、CIDでCEを35 eVに設定してMS/MSスキャンを実施した際に得られる*N*-methylmethanimineが脱離したと考えられるプロダクトイオンを、同条件でさらにフラグメンテーションさせることで、置換基が脱離したと考えられる二次プロダクトイオンを検出することができた (図3)。

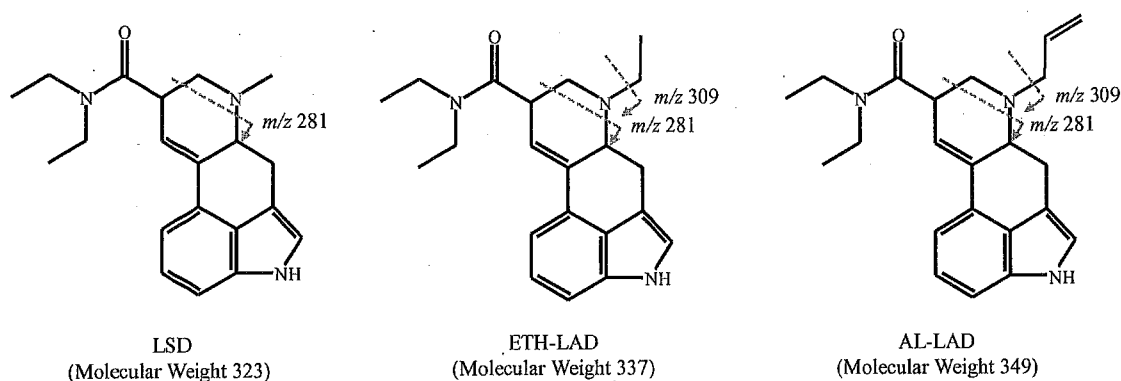


図2 LSD, ETH-LAD及びAL-LADの特徴的なプロダクトイオンの帰属

薬物ライブラリーの作成では、CIDでCEを35 eVに設定した際に取得した各薬物のプロダクトイオンスペクトルをライブラリー登録した。続いて、過去にLSD系薬物を検出した紙片状危険ドラッグ10製品を用いて、今回、開発した検査法の薬物検出能及び構造推定能を検証した。紙片状危険ドラッグ10製品から調製した試料溶液を本検査法で測定したところ、

各試料溶液からピークが1本ずつ検出された。得られたピークに関して、CIDでCEを35 eVに設定した際に得られたプロダクトイオンスペクトルを作成したライブラリーで検索したところ、試料1及び2ではLSDが、試料3及び4ではAL-LADが、試料5及び6ではETH-LADが、試料7及び8ではALD-52が、試料9では1cP-LSDが、試料10では1V-LSDがヒットした。本結果は、研究室で実施しているLC-PDAを用いたスクリーニング分析の結果と一致しており、本検査法が紙片状危険ドラッグの分析に有用であることが示された。

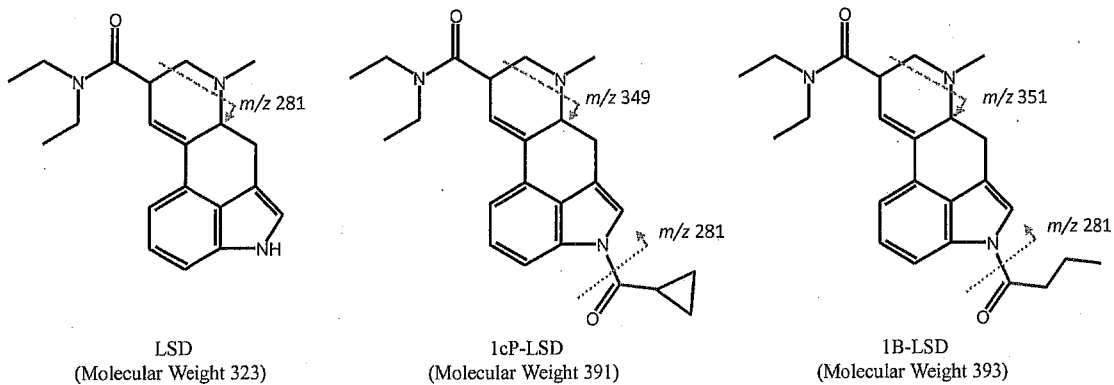


図3 LSD, 1cP-LSD及び1B-LSDの特徴的な一次及び二次プロダクトイオンの帰属
一次プロダクトイオンの帰属は----->、二次プロダクトイオンの帰属は.....>で示した

【考察と今後の課題】

本研究で開発した検査法により、紙片状危険ドラッグに含有されるLSD系薬物を高感度に検出することが可能になった。また、新たな構造のLSD系薬物が検出された場合は、構造推定が可能になった。これにより、規制対象のLSD系薬物が検出された場合は、速やかに該当する危険ドラッグを市場から排除することが可能になり、新たな構造のLSD系薬物が検出された場合は、速やかな規制に繋げることができると考えられる。

今後の課題としては、LC-MS/MSによる分析法では、新規に検出されたLSD系薬物の構造推定は可能であるが、構造を確定することはできない。新規検出薬物の規制のためには、構造を確定することが必要であるため、今後、紙片状危険ドラッグに含有される微量の薬物を構造確定できる手法の確立が必要である。

【参考文献】

- 1) Tanaka, R., Kawamura, M., Hakamatsuka, T., Kikura-Hanajiri R. : Identification and analysis of LSD derivatives in illegal products as paper sheet. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140, 739-750, 2020.
- 2) Tanaka, R., Kawamura, M., Hakamatsuka, T., Kikura-Hanajiri, R. : Identification of LSD derivatives, 1cP-LSD, MIPLA and 1B-LSD in illegal products as paper sheet. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140, 1405-1413, 2020.

- 3) 田中ら, 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会 (Web 開催) 講演集, 248-249, 2021.
- 4) 田中ら, 第 59 回全国衛生化学技術協議会年会 (川崎) 講演集, 270-271, 2022.
- 5) 田中ら, 日本薬学会第 141 年会 (広島) 要旨, 28P02-209, 2021.
- 6) Tanaka, R., Kawamura, M., Mizutani, S., Kikura-Hanajiri, R. : Characterization of the lysergic acid diethylamide analog, 1-(thiophene-2-carbonyl)-N,N-diethyllysergamide (1T-LSD) from a blotter product. *Drug Test Anal.*, 16(5), 482-488, 2024.

【経費使途明細】

使 途	金 額
○消耗品費	
試薬購入費	141,000 円
ガラス器具購入費	104,400 円
ニトリル手袋購入費	26,928 円
○消費税	27,232 円
○振込手数料	440 円
合 計	300,000 円
大同生命厚生事業団助成金	300,000 円