

Direct Analysis in Real Time (DART)-TOF-MS による危険ドラッグの迅速な
定性・定量分析における最適な試料導入法の確立

Construction of the optimal injection for rapid qualification and quantification of
new psychoactive substances by direct analysis in real time (DART)-TOF-MS

杉江 謙一 (Sugie, Kenichi)

論文内容の要旨

危険ドラッグとは、覚せい剤や麻薬などの規制薬物と類似の構造や有害性を有することが疑われる物質であり、もっぱら人の乱用に供することを目的として製造、販売されるものを示す。従来、いわゆる「脱法ドラッグ」と呼ばれていたが、2014年7月に危険性が高いことが理解できるような用語を国が公募した結果、「危険ドラッグ」が選定された。その流通は、1990年代後半から顕在化し、固体、粉末、液体など様々な形態で販売され、これらの製品はいわゆる無承認無許可医薬品に該当するものとして、2006年に旧薬事法の改正がなされ、2007年に麻薬や覚せい剤とは異なる新たなカテゴリーの指定薬物として規制されるようになった。その後、危険ドラッグの乱用による中毒事故や交通事故などが多発して大きな社会問題となり、法改正や販売店舗への徹底した取締りが行われた。その結果、2015年以降、危険ドラッグの販売店舗数はゼロとなり、危険ドラッグの新規出現数や健康被害の発生は減少した。しかしながら、インターネットなどによる販売は続いており、依然として麻薬や覚せい剤と同様に水面下で乱用されている状況にある。現在、指定薬物は2385種類(2020年6月現在)が規制されており、その分類も合成カンナビノイド類、合成カチノン類、フェネチルアミン類および植物由来物質など多岐にわたり、指定薬物の分析は複雑化している。従来、指定薬物の分析にはマスペクトルライブラリーが充実しているガスクロマトグラフィー質量分析法(GC/MS)が汎用されているが、全ての指定薬物をGC/MSで分析するには測定に長時間を必要とする。しかしながら、危険ドラッグには指定薬物を含有しないものや未規制のカフェインなどが含有されている製品もあり、迅速かつ高精度に規制物質を識別し、鑑定時間を短縮する分析法が望まれている。

近年、Codyらによって開発された Direct Analysis in Real Time (DART) イオン源は

大気圧下で試料を直接イオン化して質量分析部へ導入できることから、迅速な質量分析を可能とした。更に、質量分析部に Time of flight mass spectrometer (TOF-MS) を接続した DART-TOF-MS では高分解能なマススペクトルが得られ、精密質量から化学式を推定することも可能である。そのため、DART-TOF-MS は食品中の残留化学物質や違法薬物のスクリーニングなど様々な分野で利用されている。例えば、危険ドラッグでは液体や粉末、植物片などの製品について分析が報告されている。従来、DART の試料導入法としては、ガラス棒に危険ドラッグの試料液を付着させ、DART イオン源にかざす方法が汎用されている。これは簡易かつ迅速な方法であり、DART-TOF-MS 測定の利点であると考えられる。しかしながら、この試料導入法および DART-TOF-MS 測定には以下の問題点が挙げられる。①ガラス棒の先端が DART イオン源のヘリウムガス流路を妨害し、感度を低下させること、②高揮発性物質（例えば、亜硝酸エステル）はガラス棒に付着させた途端に揮発し、試料導入が困難であること、③DART イオン源における試料導入位置の再現性が悪く、定量分析に向かないこと。

そこで本研究では、多くの指定薬物を対象とし鑑定時間を大幅に短縮するため、これらの欠点を改善した DART-TOF-MS による危険ドラッグの迅速な定性・定量分析に最適な試料導入法を検討した。

第 I 章では、新規試料導入法として、液体試料を想定したマイクロシリンジ試料導入法と気体試料（揮発性物質）を想定したガスタイトシリンジ-HS 法について検討した。ヘリウムガス流路の妨害による検出感度低下を抑制するには、シリンジのような先端が細いデバイスが有利であると考えられた。そのため、液体試料導入には、採取した試料液を液滴として先端に保持し、DART イオン源にかざすことが可能なマイクロシリンジを新規デバイスとして選択し、ガラス棒による試料導入と比較した。その際、液体危険ドラッグのモデル化合物として、世界的に被害事例が多く、我が国において 2012 年に指定薬物に指定され、後の 2013 年に麻薬に格上げ指定された α -PVP を用い、DART-TOF-MS で測定した。その結果、ガラス棒よりもマイクロシリンジを用いた方が DART-TOF-MS 測定における α -PVP の検出感度が向上した。このことから、マイクロシリンジ試料導入法は DART-TOF-MS へのスムーズな試料導入を可能とし、DART-TOF-MS 測定に適していることが確認された。

他方、指定薬物である亜硝酸エステルには、*iso*-propyl nitrite, *n*-butyl nitrite, *iso*-butyl nitrite, *tert*-butyl nitrite, *iso*-pentyl nitrite および cyclohexyl nitrite の 6 種類があり、その内の *n*-butyl nitrite をモデル化合物として選択し、亜硝酸エステルの DART-TOF-MS 測定に適した新たな試料導入法について検討した。亜硝酸エステルは高揮発性の液体であることから、DART-TOF-MS 測定での試料形態として液体と気体が

想定された。そのため、試料導入デバイスにはマイクロシリンジおよび気体採取に適したガスタイトシリンジを用いた。ガスタイトシリンジを用いる際には Head Space 法 (HS 法) を採用し、亜硝酸エステル測定における最適なシリンジおよび試料形態 (液滴または気体) を検討した。その結果、HS 法では気体を採取するため、亜硝酸エステル製品中に乾燥目的で混入される難揮発物質の影響を受けずに試料導入できることから、亜硝酸エステルの DART-TOF-MS 測定ではガスタイトシリンジ-HS 法を用いて気体を測定するのが最適であることが示唆された。

第 II 章では、第 I 章で構築した 2 種類の試料導入法を用いて、それぞれ覚せい剤メタンフェタミン (MP) に *tert*-Butoxycarbonyl (*t*-Boc) 基が付加した *t*-Boc-MP および亜硝酸エステルの DART-TOF-MS による分析法を確立し、危険ドラッグ分析における DART-TOF-MS の汎用性向上を試みた。

t-Boc-MP は液体の化合物であることから、メタノールで希釈したものを試料液とし、マイクロシリンジ試料導入法により DART-TOF-MS 測定を実施した。その結果、*t*-Boc-MP のプロトン付加分子とイオン化の際に生じるマクラファティ転移によるフラグメントイオンが検出され、特徴的なマススペクトルが得られた。そのため、DART-TOF-MS 測定では *t*-Boc-MP の精密質量による組成推定とフラグメントイオンを用いた構造解析により、*t*-Boc-MP をより正確に同定できることが示唆された。

亜硝酸エステルの測定ではガスタイトシリンジ-HS 法を用いた。その結果、全ての亜硝酸エステルでプロトン付加分子の検出は困難であった。しかし、多数のフラグメントイオンが検出され、各亜硝酸エステルのマススペクトルパターンと特徴的なフラグメントイオンに着目することで、6 種類の亜硝酸エステルを識別することが可能であった。また、*n*-、*iso*-、*tert*-butyl nitrite および *iso*-pentyl nitrite には、未規制の構造異性体も存在し、これら全ての構造異性体についても識別可能であった。更に指定薬物の亜硝酸エステルについて閾値を設定したところ、捜査現場で押収される亜硝酸エステル製品に対して、本分析法で十分に対応可能と推察された。

第 III 章では液体危険ドラッグ中 α -PVP について DART-TOF-MS による定量分析法の構築を試みた。 α -PVP などのカチノン系薬物は合成カンナビノイドと共に世界的に乱用されており、健康被害を未然に防ぐためにも製品中濃度を定量分析し、実態調査をする必要がある。そこで本研究では、カチノン系薬物である α -PVP をモデル化合物とし、マイクロシリンジ試料導入法を用いた DART-TOF-MS による定量分析法を検討した。

DART-TOF-MS が定量分析に適していない要因として、試料導入位置の変動に基づく試料導入量の誤差があげられる。そこで、この誤差を補正するため、 α -PVP の類似化合物である α -PBP を内部標準物質として用い、希釈溶媒としてメタノール、DART イオン

源温度を 200°C に設定し、液体危険ドラッグ中 α -PVP の定量分析法を構築した。その結果、 α -PVP の検出限界は 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、定量下限値は 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、検量線は 0.1~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲で相関係数 0.999 の良好な直線性が得られた。また、定量性の指標とした真度は $\pm 4\%$ 以内、併行精度および室内精度は共に 9%未満となった。構築した分析法と従来法の GC/MS による液体危険ドラッグ中 α -PVP の定量分析値を比較したところ、両者は同程度の値を示した。更に実試料および検量線用標準液を測定し、定量値を得るまでに要した分析時間は GC/MS では約 10 時間であったのに対して、DART-TOF-MS では約 14 分であり、より迅速に定量値を算出することができた。以上の結果から、本法を用いることで危険ドラッグ中 α -PVP の迅速かつ高精度な定量分析が可能であり、本法は他のカチノン系薬物を含有する液体危険ドラッグの迅速定量分析にも応用可能であると考えられた。

以上、本研究では、DART-TOF-MS への試料導入効率が良好なマイクロシリンジ試料導入法、および高揮発性の亜硝酸エステルの最適な試料導入法としてガスタイトシリンジ-HS 法を考案した。これにより、*t*-Boc-MP および亜硝酸エステルの分析法を確立し、危険ドラッグ分析における DART-TOF-MS の汎用性を向上させた。更に、内部標準物質を用いたマイクロシリンジ試料導入法により試料導入の再現性を改善し、DART-TOF-MS を用いた液体危険ドラッグ中 α -PVP の定量分析法を構築した。

本研究で考案した試料導入法は DART-TOF-MS を用いた日常の分析業務に取り入れやすく、且つ定性・定量分析において大幅な分析時間の短縮に貢献できると考えられた。本研究は危険ドラッグ鑑定における DART-TOF-MS の新たな有用性を導き出す、有意義な分析方法を提示できたものとする。