

GC/Q-TOFが支える安全・安心な生活 「危険ドラッグの定性を通じて」

2014年12月12日

アジレント・テクノロジー(株)

小笠原 亮

The Measure of Confidence

危険ドラッグは 買わない 使わない かわらない

危険ドラッグは「合法ドラッグ」
「合法ハーブ」などと称して売られ、大変危険です!

危険!
有害!



使用すると、呼吸困難を起こしたり、死亡することもあります。また、異常行動を起こして他者に危害を加えてしまうこともあります。「危険ドラッグ」は、たとえ「合法」などと称していても、麻薬や覚醒剤と同じかそれ以上の恐ろしさを持つ物質であることを知ってください。

平成26年11月28日より、新たに7物質が指定薬物に指定されました。
これにより、以下の行為が禁じられ、罰せられることになります。

新規に7物質を
指定薬物に指定
薬名「PX-1」「G-08FPV」等

所持、使用、購入
販売、授与等を禁止

平成26年4月1日より、指定薬物については、所持、使用、購入等も禁止されています。
違反した場合、3年以下の懲役、もしくは300万円以下の罰金、又はどちらも科されます。



公式 Facebook 「STOP the 薬物! ~断る勇気が未来を作る~」
<https://www.facebook.com/stopthedrug>



公式 Twitter 「STOP the 薬物!」
<https://twitter.com/StopTheDrug>

危険ドラッグに関する情報提供は、「あやしいヤクブツ連絡ネット」03-5542-1865まで

<http://www.yakubutsu.com/>

「厚生労働省ホームページより」

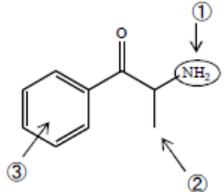


指定薬物

- 個別指定165物質
- カンナビノイド系包括指定770物質
- カチノン系包括指定495物質
- 合計1430物質

「平成26年11月18日現在」

カチノン系包括指定

省令番号	対象物質群の基本骨格	基本骨格の構造式	①に結合する置換基	②に結合する置換基	③に結合する置換基	指定対象から除外される物質	医療等の用途区分	指定年月日
168	2-アミノ-1-フェニルプロパン-1-オン* ²		1 -NHCH ₃ 2 -NHC ₂ H ₅ 3 -N(CH ₃) ₂ 4 -N(CH ₃)(C ₂ H ₅) 5 -N(C ₂ H ₅) ₂ 6 1-pyrrolidinyl	1 -CH ₃ 2 -C ₂ H ₅	1 -CH ₃ 2 -C ₂ H ₅ 3 -OCH ₃ 4 Methyleneedioxy 5 -F 6 -Cl 7 -Br 8 -I		①、②a(一部)	平成25年12月13日
*各箇所が置換されない構造の組合せも対象範囲								

「厚生労働省ホームページより」

危険ドラッグの定性分析

- 標準品が入手できる物質は一握りであり、合成するにも数が多い
- マススペクトルがライブラリ登録されている物質も限られる
- 標準品がなくても物質を同定できる(同定できないまでも、指定薬物である可能性の有無を判定でき、構造を推定して候補を絞り込める)手法が求められる

Agilent 7200B GC/Q-TOFの概要

● 主な特徴

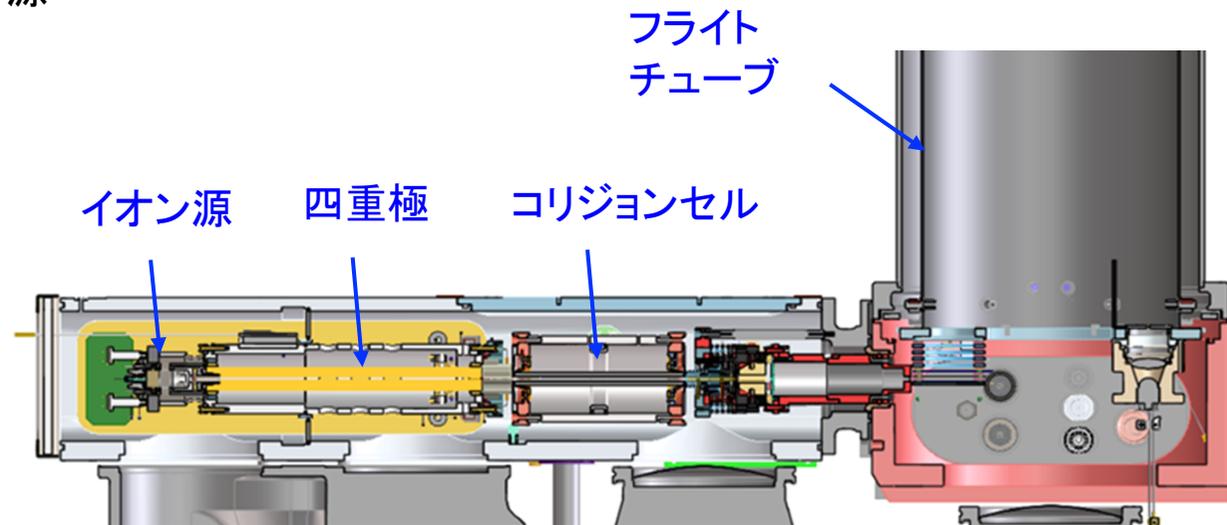
- ・ 世界初のキャピラリGC専用Q-TOF
- ・ > 13,000の高分解能 (HR (4G) モード)
- ・ < 3ppmの高質量精度
- ・ 実測4桁のダイナミックレンジ (DG (2G) モード)
- ・ EI、CIリムーバブルイオン源

● 測定モード

- ・ TOFモード: 四重極、コリジョンセルは素通り
- ・ Q-TOFモード: 四重極はイオン選択のみ



Agilent 7200B GC/Q-TOF



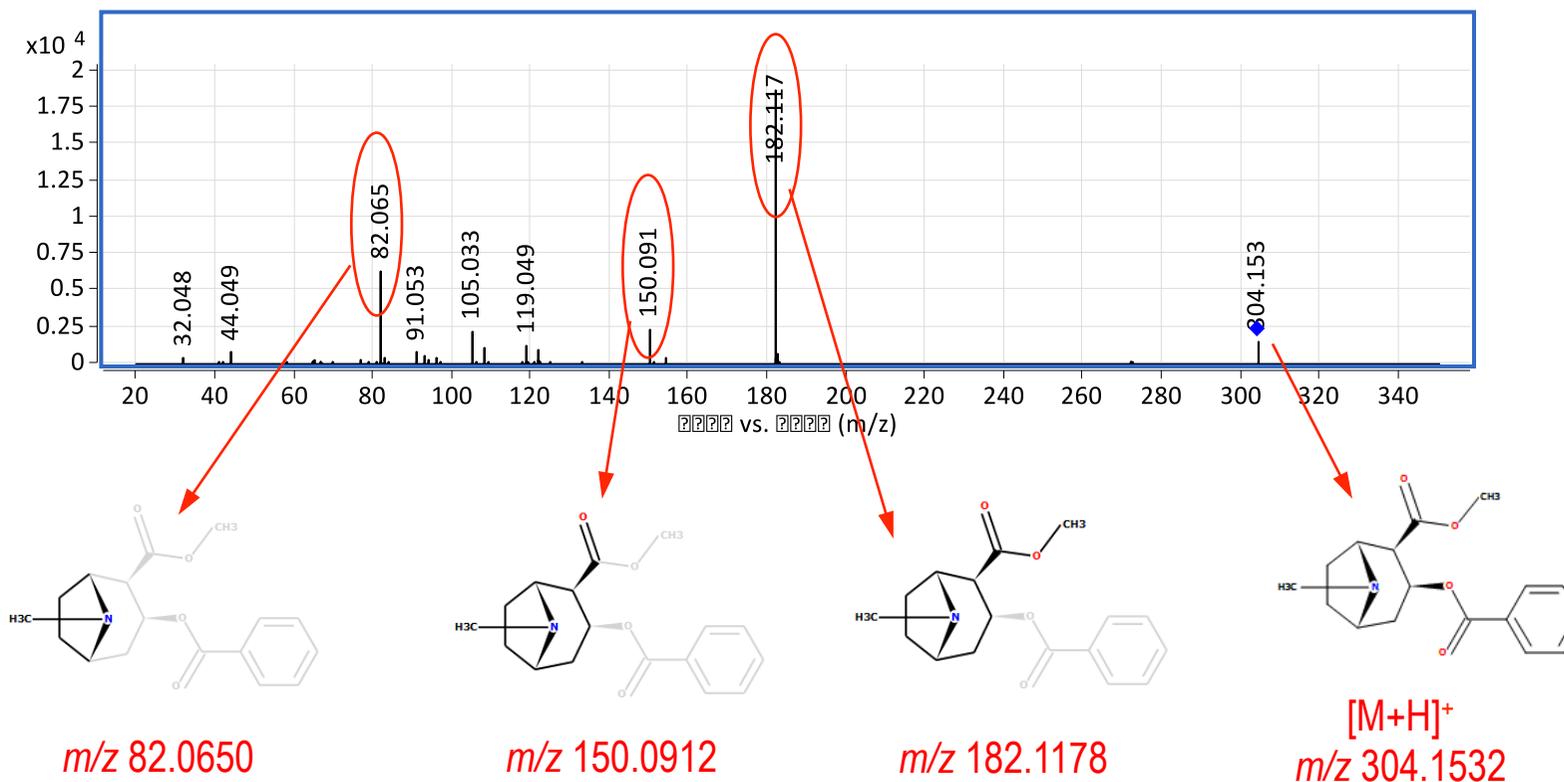
7200B GC/Q-TOF 概略

EPIC (Elucidation of Product Ion Connectivity)

理論を用いた分子構造推定

- ある分子の精密質量プロダクトイオンスペクトルのフラグメントと構造式 (MOLファイル) の部分構造とを関連付け、相関をスコアで評価する (m/z の一致度、結合の開裂のし易さ・数が考慮される)
- 各フラグメントのスコアに重み付けがなされ、トータルの (化合物) のスコアが付けられる
- 構造式があれば、標準品やスペクトル登録が無くても評価できる

「Hill et al. 2005」



MSC (Molecular Structure Correlator) ソフトウェア

- EPIC理論に基づき、プロダクトイオンスペクトルと構造の相関を評価するソフトウェア
- ChemSpider、PCD (Personal Compound Database)に登録された化合物および個別のMOLファイルの読み込み・評価が可能
- ユーザーはすべての指定薬物を含む1765物質を登録した、精密質量のPCD(危険ドラッグPCD(仮称))が利用できる

Agilent MassHunter Molecular Structure Correlator B.05.00 -- PCI_MSMS_12_60_10ppm--M+H; ce=20

File Settings Help

Compound f
化合物の組成
M = 303.1401; 3 formula candidates from MFC

ID	Formula	Isomers	Taut. Gros	dM(p)
1	C17H21NO4	1889	1304	
2	C18H25N3OS2	3	2	
3	C18H17N5	365	290	

Fragment formulas for C17H21NO4

m/z	intensity	norm. intens.	formula
182.1177	11882.68	100.00	C10H16N2
82.0650	3783.83	31.84	C5H8
105.0335	1552.84	13.07	C7H8
150.0912	1498.48	12.61	C9H12N
150.0912	1498.48	12.61	C6H14
108.0805	815.12	6.86	C7H10
119.0491	785.33	6.61	C8H12
122.0966	575.65	4.84	C8H12
91.0542	505.99	4.26	C7H8
44.0494	456.47	3.84	C2H6
93.0337	274.22	2.31	C6H8

Structure Search
Parameters: 5/5
Compatibles/Total: 5/5
ForensicsTox_AM_PCDL
Go
Sort by: Score
Sort

Compound formula: C17H21NO4

Fragments of structure #1 -- elucidated: 100.0% ions, 100.0%

Mass	Intensity	Weight(%)	No. of candid.	Best score
182.1177	11882.68	94.3	4	98.5
82.0650	3783.83	0.3	5	83.3
105.0335	1552.84	0.5	2	98.5
150.0912	1498.48	3.7	4	94.2
108.0805	815.12	0.3	5	92.5
119.0491	785.33	0.5	1	78.8
122.0966	575.65	0.4	3	92.6
91.0542	505.99	0.1	1	96.7
44.0494	456.47	0.0	2	89.4
93.0337	274.22	0.0	6	45.7

Cocaine
Standard InChIKey: ZPUCINDJVBTVLJSPDSOSA-N
Score: 98.10
MSC Save
ChemSpider: 1019
PubChem: 50-30

98.1

Noncocaethylene
Standard InChIKey: MABVIZVTLRQPFPSRBDOWSA-
Score: 97.61
MSC Save
ChemSpider: 1122
PubChem: 1372

Fenoterol
Standard InChIKey: LSLYOANBFKQIUHFFFAOYSA-
Score: 97.26

Penalty=2.0 dM=-0.8ppm Score=98.5
C10H17NO2-H

Penalty=5.0 dM=-0.8ppm Score=91.1
C10H19NO2-3H

Penalty=10.5 dM=-0.8ppm Score=66.3
C10H17NO2-H

Penalty=10.5 dM=-0.8ppm Score=66.3
C10H17NO2-H

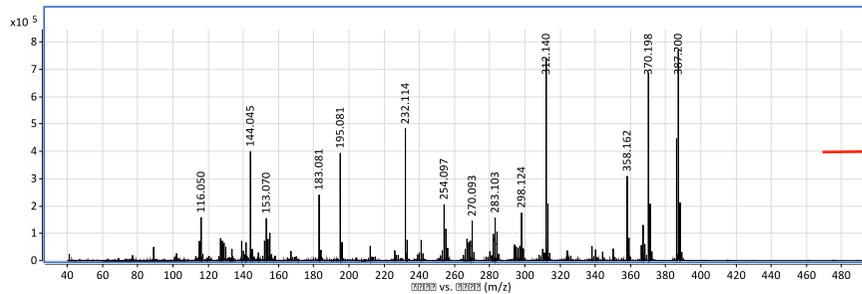
フラグメントの組成

最高スコアを得た構造

フラグメントの推定構造とスコア

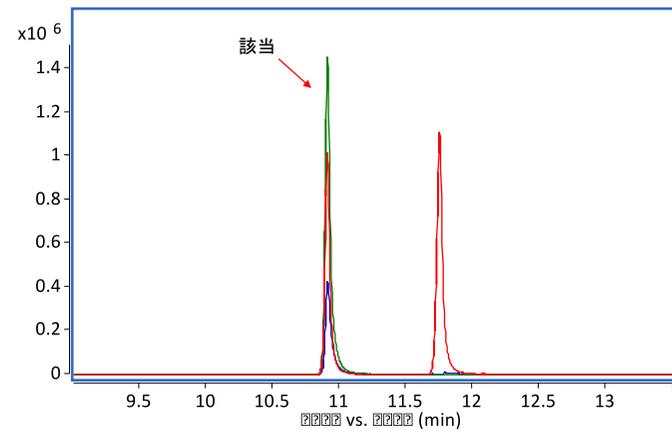
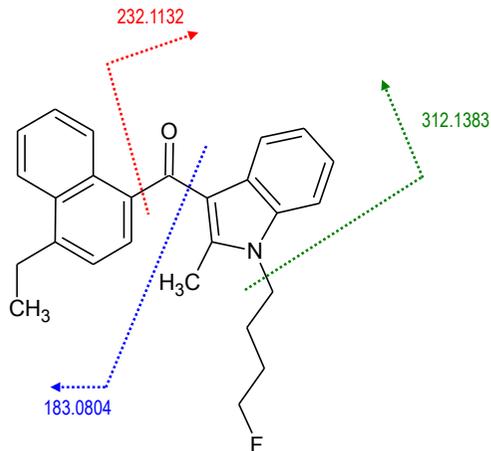
GC/Q-TOFによる指定薬物分析

1. EI TOFモードで測定
2. ライブラリサーチ

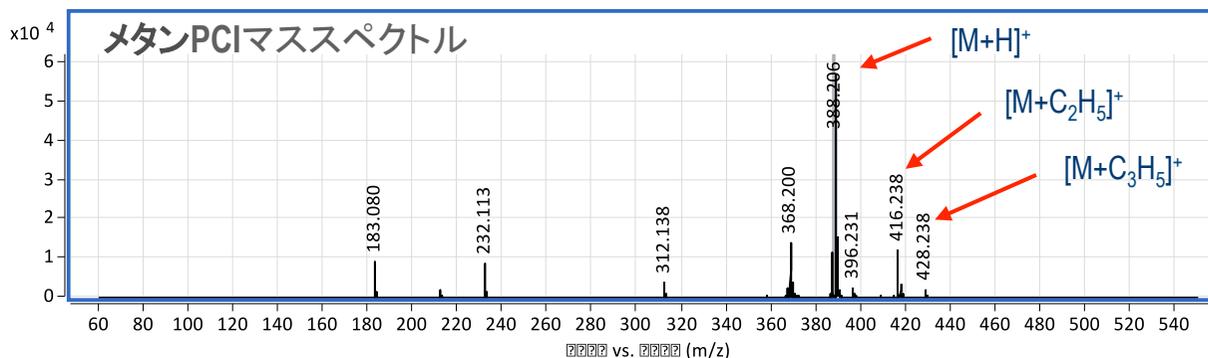


ライブラリサーチ

3. 各指定薬物の予測されるフラグメントイオン(3-4つ程度)で精密質量マスクロマトグラムを描かせることで、存在の可能性についても情報が得られる



- PCI TOFモードで測定
- PCIマススペクトルからXの分子組成を決定



C26H26FNO
MW: 387.1998



ベスト	式	スコア	質量 (MFG)	DBE
●	<chem>C26H26FNO</chem>	99.5	387.1998	14

m/z	イオン式	イオン種	スコア (MS)	スコア (質量)	スコア (同位体, 質量差)	スコア (同位体, アブundance)
388.2068	<chem>C26H27FNO</chem>	(M+H)+	99.5	99.55	99.97	98.97

m/z	m/z (Calc)	高さ%	高さ% (計算値)	Diff (mDa)	Diff (ppm)
388.2068	388.2071	100	100	0.3	0.81
389.2102	389.2104	27.5	28.8	0.2	0.62
390.2134	390.2136	3.9	4.2	0.2	0.51
391.2216	391.2167	0.4	0.4	-4.9	-12.44

ベスト	式	スコア	質量 (MFG)	DBE
○	<chem>C23H27F2NO2</chem>	95.64	387.201	10
○	<chem>C29H25N</chem>	95.08	387.1987	18
○	<chem>C20H28F3NO3</chem>	84.41	387.2021	6
○	<chem>C21H26FN3O3</chem>	78.81	387.1958	10

←1番目の候補 C26H26FNO

←2番目の候補 C23H27F2NO2

←3番目の候補

←4番目の候補

6. PCI QTOFモードで[M+H]⁺のプロダクトイオンスペクトルを取得

7. MSCにより、指定薬物を登録したPCDから分子組成が一致し、かつプロダクトイオンスペクトルと構造式の相関性の高い化合物を検索

Agilent MassHunter Molecular Structure Correlator B.05.00 -- 130209_PCI_MSMS_01--M+H; ce=30

File Settings Help

M = 387.1998; 8 formula candidates from MFC

ID	Formula	Isomers	Taut. Grps	dl
1	C26H26FNO	37	29	
2	C23H27F2NO2	20	18	
3	C15H28F3N3O5	1	1	
4	C20H28F3NO3	20	15	
5	C18H27F2N3O4	12	12	

Fragment formulas for C26H26FNO

m/z	intensity	norm. intens.	formula
183.0803	6724.134	100.00	C13H11
232.1130	22667.50	33.71	C14H15FN
232.1130	22667.50	33.71	C17H14
155.0852	11793.83	17.54	C12H
155.0852	11793.83	17.54	C9H12F
144.0441	7383.77	10.98	C9H6N
153.0699	3262.06	4.85	C12H
153.0699	3262.06	4.85	C9H10F
154.0771	1467.45	2.18	C12H
154.0771	1467.45	2.18	C9H11F

Structure Search

Parameters: Drug_2013July
Compatibles/Total: 8/8
Go

Add Structure
Sort by: Score
Sort

C25-R1(C5+F)R2(H)R3(C2H5)

Standard InChIKey: NSCXPDWLZO-UHFFFAOYSA-
Score: 97.55
MSC Save
PubChem: 1364!

C49-R1(C4+F)R2(CH3)R3(C2H5)

Standard InChIKey: NRDSPGZDJQ-UHFFFAOYSA-
Score: 97.54
MSC Save

E11-R1(C3+F)R2(H)R3(C4H9)

Standard InChIKey: FGEHKIVQIQLA-UHFFFAOYSA-
Score: 93.46
MSC Save

Fragments of structure #1 -- elucidated: 100.0% ions, 100.0

Mass	Intensity	Weight(%)	No. of candid.	Best score
183.0803	6724.134	39.8	3	97.6
232.1130	22667.50	55.7	3	97.6
155.0852	11793.83	2.6	4	97.3
144.0441	7383.77	1.0	2	97.4
153.0699	3262.06	0.7	3	92.7
154.0771	1467.45	0.3	3	94.4

Penalty=2.5 dM=0.8ppm Score=97.6 1 Of 1
C13H12O-H

Penalty=5.5 dM=0.8ppm Score=89.3
C13H10O+H

Penalty=7.0 dM=0.8ppm Score=83.3 1 Of 1
C13H12O-H

EPIC理論を用いた異性体の識別

Agilent MassHunter Molecular Structure Correlator B.05.00 -- drug09-r005--M+H; ce=0

File Settings Help

Compound formula: Add

M = 221.1027; 3 formula candidates from MFG

ID	Formula	Isomers	Taut. Grps	dM(ppm)	IdM
1	C8H11N7O	27	22	-1.0	
2	C12H15NO3	2611	1915	11.2	
3	C7H15N3O5	26	13	-7.0	

Fragment formulas for C12H15NO3

#	m/z	intensity	norm. intens.	formula	dM(ppm)
1	204.1016	594862.80	100.00	C12H14NO2	
2	174.0910	477126.80	80.21	C11H12NO	
3	191.0702	155730.90	26.18	C11H11O3	
4	72.0804	116938.80	19.66	C4H10N	
5	161.0596	54054.30	9.09	C10H9O2	

Structure Search Parameters: hamamatsu1410, 2/2, Go

Sort by: Score, Sort

Compound formula: C12H15NO3

Fragments of structure #1 -- elucidated: 100.0% ions, 100.0% Weight

	Mass	Intensity	Weight(%)	No. of candid.	Best score
1	204.1016	594862.80	66.3	2	90.9
2	174.0910	477126.80	20.5	4	90.8
3	191.0702	155730.90	11.7	1	98.5
4	72.0804	116938.80	0.0	3	97.1
5	161.0596	54054.30	1.5	4	91.1

Butylone

Standard InChIKey: 1
CGKQZIJLZFXRRJ-UHFFFAOYSA-N
Score: 91.75
MSC Save Delete
ChemSpider: 37

Ethylone

Standard InChIKey: 2
MJEMIDXNCCZFK-UHFFFAOYSA-N
Score: 80.23
MSC Save Delete
ChemSpider: 76

Penalty=2.0 dM=0.4ppm Score=98.5
C11H12O3H

ペナルティー:2.0
相対質量誤差:0.4ppm
H差:1
スコア:91.7

JP 2:01 AM 11/17/2014



まとめ

- GC/Q-TOFを用いた指定薬物の定性手法を示した
- MSCおよびPCDと組み合わせることにより、標準品が無くてもかなり確度の高い定性が可能である
- 異性体については判別できるケースとできないケースがある

Agilent 7200B シリーズ GC/Q-TOF

高い分離能、質量精度、検出選択性

Agilent 7200B は、キャピラリガスクロマトグラフ (GC) 専用に設計された世界初の四重極飛行時間型質量分析装置 (Q-TOF) です。

精密質量のPCDLライブラリ (Personal Compounds Database and Library) との組み合わせで、GC分離された未知ピークの化合物同定・推定に、さらなる「確信」をもたらします。



7200B GC/Q-TOFの詳細は以下のウェブサイトへ

<http://www.chem-agilent.com/contents.php?id=1002226>