

第 12 回法医中毒研究会セミナー

ブラインドテスト

(4) カフェインと 7-アミノフルニトラゼパム

令和 5 年 3 月 17 日 (金)
午後 1 時～午後 4 時 30 分



世話人 前橋 恭子
東京慈恵会医科大学 法医学講座
(会場 : 東京慈恵会医科大学 南講堂)

目 次

第 12 回法医中毒研究会セミナー開催にあたって ······ ······ ······ ······ ······	2
会場案内 ······ ······ ······ ······ ······ ······ ······ ······ ······	3
プログラム ······ ······ ······ ······ ······ ······ ······ ······ ······	5
抄録	
1. 第 4 回ブラインドテスト結果報告 ······ ······ ······ ······ ······	6
矢島 大介 (国際医療福祉大学)	
2. 第 4 回ブラインドテスト対象薬物の分析事例について	
1) カフェイン中毒の事例について ······ ······ ······ ······ ······	15
Brian Waters (福岡大学)	
2) フルニトラゼパムを含む多剤服用による薬物中毒死の 2 事例 ·····	20
笹尾 亜子 (熊本大学)	
3) 代謝物濃度の評価方法、分解・代謝について ······ ······ ······	23
奈女良 昭 (広島大学)	
3. 中毒トピックス(参考資料)	
死因究明拠点整備モデル事業実施要綱 ······ ······ ······ ······	27
死因究明拠点整備モデル事業公募要領 ······ ······ ······ ······	30
死亡時画像診断システム等整備事業実施要綱 ······ ······ ······	36
死亡時画像診断システム等整備事業 ······ ······ ······ ······	37
久保 真一 (福岡大学)	

第 12 回法医中毒研究会セミナー開催にあたって

法医中毒研究会会長 久保 真一

第 12 回法医中毒研究会セミナー（以下、セミナー）は、3 年ぶりに対面による開催となります。会員の皆さまが直接に意見交換できることを楽しみに致しております。

さて、法医中毒研究会セミナーでは、法医鑑定における薬毒物分析を、薬毒物分析マニュアルに即して、薬毒物分析業務全般から各物質の分析方法に至るまでより実践的、専門的に学ぶことを目的としております。

今回のセミナーでは、昨年 12 月に実施した第 4 回ブラインドテストの結果を共有し、今後の薬物分析の精度の向上に繋げたいと考えており「ブラインドテスト：(4) カフェインと 7-アミノフルニトラゼパム」というテーマで、ブラインドテストの結果の報告、対象薬物の分析事例とともに、代謝物の分析の意義や解釈についても扱います。

また、死因究明等推進基本法が施行され、死因究明等推進計画に基づき、死因究明拠点整備モデル事業、死亡時画像診断システム等整備事業も始まり、薬毒物分析の充実が図られようとしています。これらの情報につきましても紹介したいと思います。

本セミナーにおいて薬毒物定量法について理解を深め、業務の発展、改善等に役立てていただければと思います。

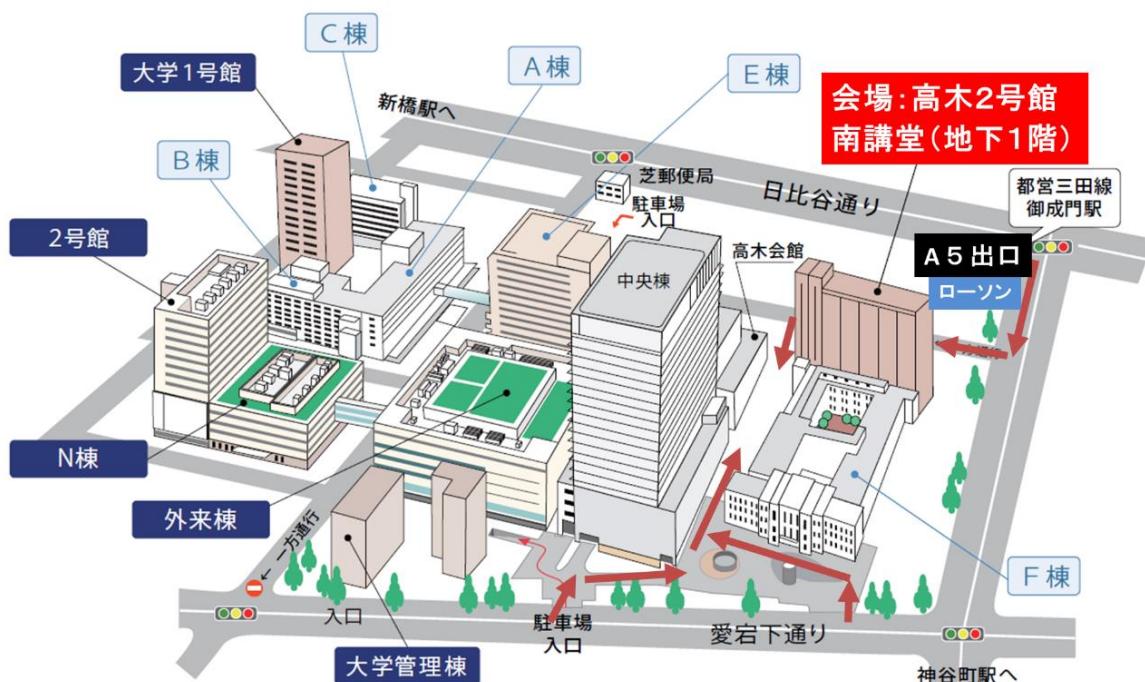
第12回法医中毒研究会セミナー

日 時：令和5年3月17日（金） 午後1時～午後4時30分

会 場：東京慈恵会医科大学 南講堂（高木2号館 地下1階）
東京都港区西新橋 3-25-8

世話人：東京慈恵会医科大学法医学講座 前橋恭子
〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
TEL：03-3433-1111 内線 2281
E-mail：maebashi@jikei.ac.jp

【会場案内図】



赤い矢印（→）からお入りいただくと分かりやすいです。

【会場までのアクセス】



■地下鉄

都営三田線
日比谷線

銀座線
銀座線・都営浅草線
都営浅草線・都営大江戸線

御成門駅	A5 出口 約 3 分
神谷町駅	3 出口 約 7 分
虎ノ門ヒルズ駅	A1 出口 約 9 分
虎ノ門駅	1 出口 約 10 分
新橋駅	8 出口 約 12 分
大門駅	A2 出口 約 13 分

■JR

新橋駅 徒歩 12 分
浜松町駅 徒歩 15 分

■バス

東京駅丸の内南口（目黒駅経由） ⇄ 等々力…慈恵会医大前下車
目黒駅 ⇄ 新橋駅…御成門下車

第 12 回法医中毒研究会セミナープログラム

ブラインドテスト：(4) カフェインと7-アミノフルニトラゼパム

日 時：令和 5 年 3 月 17 日（金）13:00～16:30

13:00-13:10	開会の挨拶	会長 久保 真一 (福岡大学)
13:10～	第 4 回ブラインドテストについて	座長：前橋 恭子 (東京慈恵会医科大学)
13:10-13:30	①ブラインドテスト結果報告	矢島 大介 (国際医療福祉大学)
13:30-14:10	②第 4 回ブラインドテストでの質問やご意見 (質疑応答を含む)	
14:10-14:25	休憩	
14:25～	ブラインドテスト対象薬物の分析事例について	座長：奥田 勝博 (旭川医科大学)
14:25-14:55	①カフェイン中毒の事例について	Brian Waters (福岡大学)
14:55-15:25	②フルニトラゼパムを含む多剤服用による 薬物中毒死の 2 事例	笹尾 亜子 (熊本大学)
15:25-15:55	③代謝物濃度の評価方法、分解・代謝について	奈女良 昭 (広島大学)
15:55-16:10	質疑応答及び総括	
16:10-16:30	中毒トピックス 死因究明モデル事業・死後 CT 検査等支援事業 の紹介	会長 久保 真一 (福岡大学)
16:30	閉会の挨拶	司会 前橋 恭子 (東京慈恵会医科大学)

※セミナー後半の分析事例の講演時間にはいずれも質疑応答 10 分を含みます。

第4回ブラインドテスト結果報告

(2023年3月17日)

第12回法医中毒研究会セミナー

報告事項

1. 参加機関
2. エタノール検査結果
3. 薬物スクリーニング検査結果
4. 薬物定量検査結果
5. その他(ご意見・ご要望など)
6. 再分析報告

1. 参加機関

参加機関数	42 機関
回答機関数	42 機関

◆参加42機関全てから回答あり。(エタノール検査のみ、スクリーニング検査のみ参加の機関を含む)

◆前回(第3回)は38機関で4機関の増。

検査	参加機関 42 機関中の回答機関数
エタノール検査	39
薬物スクリーニング検査	38
薬物定量検査	34

2. エタノール検査

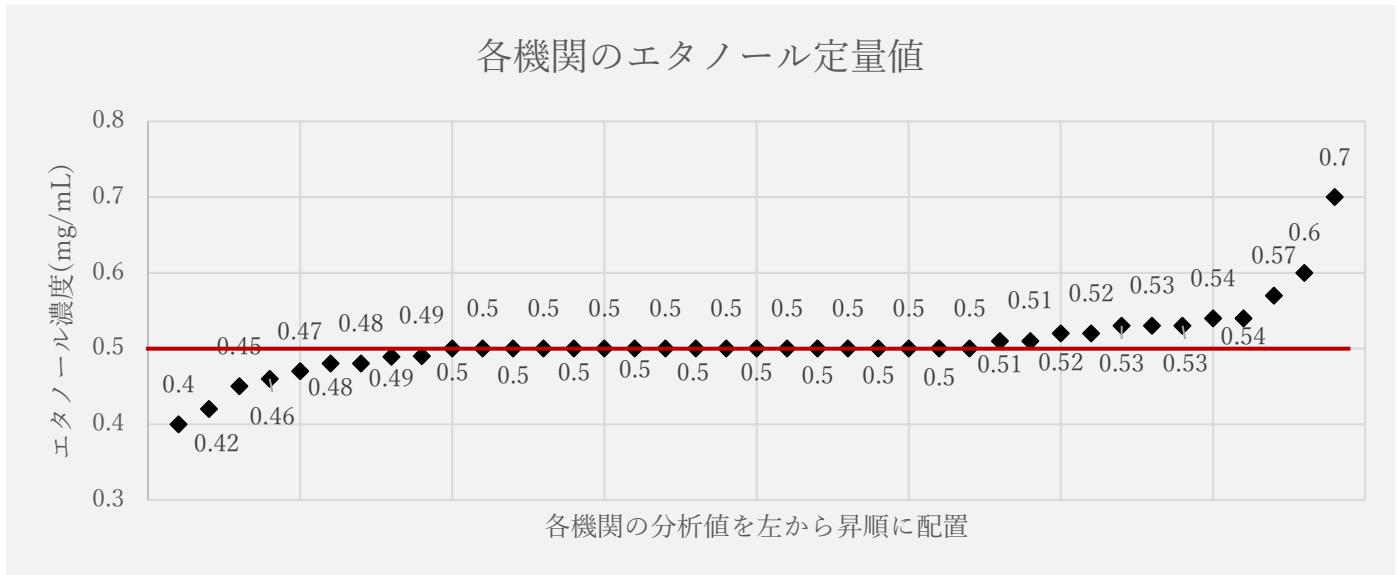
【参加機関】 39 機関

【調製濃度と定量値の処理】

調製濃度	0.5 mg/ml
調製機関分析濃度	0.53 mg/ml

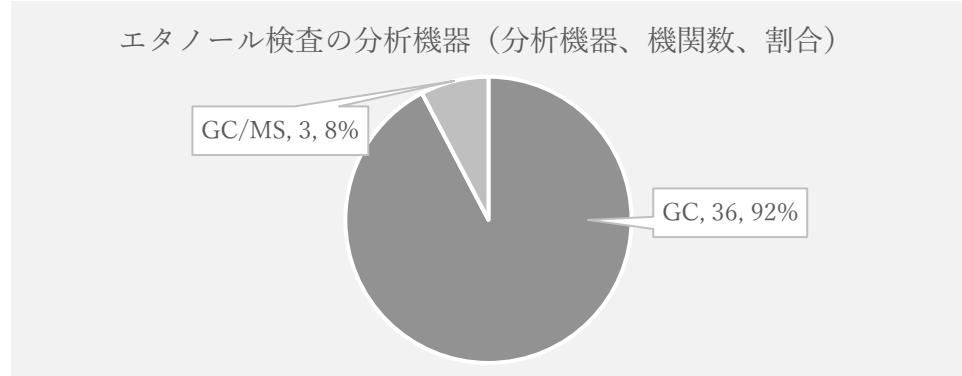
- ◆ エタノール濃度は一般的な成書や文献では小数点第1位までの数値で症状などを提示している。
 - ◆ それ以下の細かい数値での症状の違いは明記されていない。
 - ◆ 提出された結果を小数点第2位となるように四捨五入して解析した。

【各機関の定量値の分布】



- ◆ 39 機関中、34 機関(87%)が調整値(0.5 mg/mL)±10%(0.45-0.55 mg/mL)の範囲であった。(注意:10%以内が妥当ということではありません)

【分析機器及び分析方法】



- ◆39 機関中 36 機関(92%)が GC(ガスクロマトグラフ)、3 機関(8%)が GC-MS(ガスクロマトグラフ質量分析計)を使用していた。
 - ◆39 機関すべてでヘッドスペース法であった。

【コメント・質問など】

- 2つの測定試料を調製して、平均値を算出しました。
 - 2回試料を調整して測定し、平均値を出しました。
 - 定量分析は、3点検量線(0.1, 1.0, 4.0 mg/mL)を用いた。定量値は n=3 の平均である。
 - 少量のアセトンも出ていました。

3. 薬物スクリーニング検査

【参加機関】 38 機関

【添加化合物】

◆ 今回は以下の 2 種とした。

添加化合物	①7-アミノフルニトラゼパム ②カフェイン
-------	--------------------------

- ✓ ベンゾジアゼピン系薬物は代謝が早く未変化体が検出できない場合がある。その場合、代謝物の検出がその摂取を推測する一つの手段となることから、代表的な薬物であるフルニトラゼパムの主要代謝物を分析薬物として選択した。
- ✓ カフェインはコーヒーやお茶に含まれることから検出頻度は高いが、市販のエナジードリンクや睡眠防止薬に含まれ、過剰摂取も散見されることから選択した。

【各機関の検出結果】

対象 2 化合物の検出状況	機関数
7-アミノフルニトラゼパム、カフェインの両物質を検出	32
7-アミノフルニトラゼパムは検出したが、カフェインは不検出	2
カフェインは検出したが、7-アミノフルニトラゼパムは不検出	4

- ◆ 38 機関中 32 機関(84%)で対象 2 化合物を検出した。
- ◆ 1 物質のみの検出が 6 機関あった。
- ◆ カフェインは嗜好品にも含まれ検出されやすいので、通常業務では検出と判断しない場合もある。
- ◆ ベンゾジアゼピン代謝物は標品の入手が困難な場合もあり、スクリーニング対象物質に含めていないこともある。

その他の検出薬物

プロポフォール、エトスクシミド、トリアゾラム、P-クレゾール、馬尿酸

【分析機器】

分析機器	機関数
LC/MS/MS	16
LC/MS/MS, GC/MS	12
GC/MS	3
GC/MS/MS	2
GC/MS,LC-QTOF	1
LC,LC/MS/MS,GC/MS,分光光度計	1
LC/MS	1
LC/MS, LC/MS/MS, LC/TOF-MS	1
LC/MS/MS, GC/MS/MS	1

- ◆ 「LC-MS/MS のみ」が 16 機関、「GC-MS・LC-MS/MS 併用」が 12 機関であった。

4. 薬物定量検査

【参加機関】 34 機関

【添加濃度】

添加化合物	調製濃度(µg/mL)	調製機関分析濃度(µg/mL)
7-アミノフルニトラゼパム	0.1 µg/mL	0.092 µg/mL
カフェイン	50 µg/mL	56 µg/mL

- ✓ 今回、7-アミノフルニトラゼパムは実務で検出される程度の濃度を、カフェインは中毒域（装置の汚染も考慮）に設定した（下表参照）。

化合物	治療域(µg/mL)	中毒域(µg/mL)	致死域(µg/mL)
7-アミノフルニトラゼパム ¹⁾	-	-	0.4
カフェイン ²⁾	2-10	15-20	80-180

- 1) Femoral blood concentrations of 7-aminoflunitrazepam in 28 adults who died due to overdosage with only flunitrazepam(jones et al., 2011)
- 2) Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1,100 drugs and other xenobiotics Martin Schulz, Achim Schmoldt, Hilke Andresen-Streichert and Stefanie Iwersen-Bergmann; Critical Care 2020

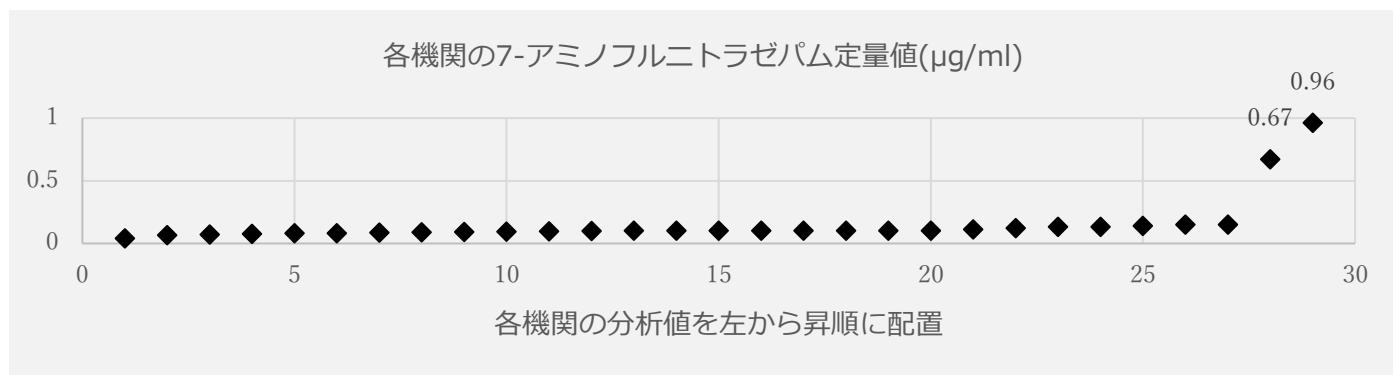
【分析機器】 34 機関

分析機器	機関数
LC/MS/MS	25
LC/MS/MS と GC-MS 併用	2
GC/MS/MS	2
LC-GTOF	2
LC,LC/MS/MS,GC/MS,分光光度計	1
LC/MS	1
GC/MS	1

◆ 定量分析では LC-MS/MS が最多であった。

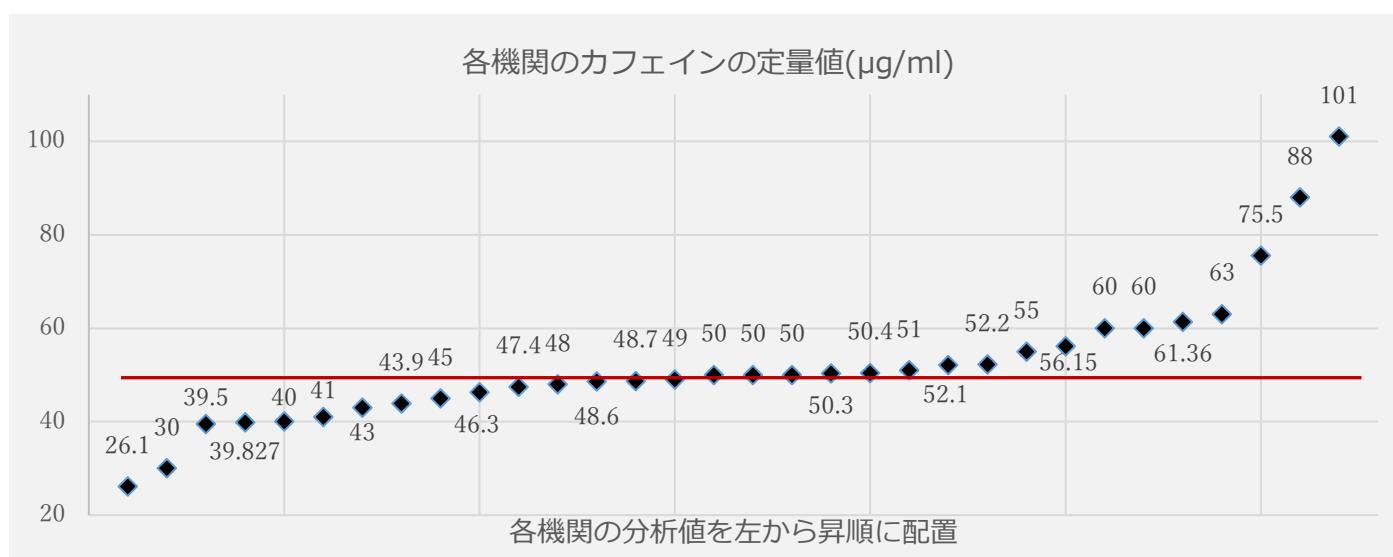
【各機関の定量値】

[7-アミノフルニトラゼパム] 34 機関中、29 機関で定量値を算出。定量値の記載の無い 5 機関のうち、検出薬物として記載が無かった機関が 3 機関、標品がなく定量できなかった機関が 1 機関、検出はしているが定量値の記載がなくその理由も記載が無かった機関が 1 機関であった。



- ✓ 高値であった 2 機関以外の定量値。

[カフェイン] 34 機関中、32 機関で定量値を算出。残り 2 機関はカフェインの代わりに他物質を検出。



5. その他(コメントやご意見、ご要望など)

【試料配送時の凍結/解凍状況】

状況	機関数
凍結	37
解凍	2
不在などで受け取り後すぐに冷凍し不明	3

【試料受け取り時の状態についてのコメント】

- 特に問題ありませんでした。(4機関より)
- 血液に細かな軟凝血が混ざっていた。
- だいたい解剖中で分析者が受け取れることは少ないので、状態の確認は難しいです。

【分析機器の併用理由】

- 検出された薬毒物量により検量線濃度域が違うため。
- GCMSのみ・LCMSのみで検出する薬物の見逃し防止。
- 双方で検出する薬物のダブルチェック。
- 揮発性と難揮発性の薬毒物を定性するため。
- スクリーニングに LC/MS/MS と GC/MS の 2 機種を使う理由として、①LC/MS/MS はターゲット分析、GC/MS でスキャン分析（ノンターゲット分析）として。②フェノバルビタールやプロポフォールなどの薬物が LC/MS/MS で検出できない為。③向精神薬の多くが LC/MS/MS の方が検出感度が良い為。定量分析の LC/MS/MS と GC/MS の 2 機種を使う理由として、①再現性や検出感度で機種を選んでいるから。
- LC/MS/MS で検査対象外の化合物を補うため、定性は GC/MS も施行した。
- 各々機器にあるライブラリが異なるという事もあり、取り逃しの無いように 2 種の機器で分析(スクリーニング)しています。
- 各装置によって薬物検出の得意・不得意があるので、スクリーニングには両者を併用する。

【薬物分析についてのコメント】

- カフェインが定量の対象なのかどうか迷いました。
- GC/MS(NAGINATA)の定性分析では Caffeine のみ検出。
- 今回の薬毒物定量検査について、7-Aminoflunitrazepam の定量に関しましては、装置の調子が悪い期間が長く 締切日までに測定出来る時間が少なかったためと、標準試薬を持ちあわせていなかったため、測定できませんでした。
- 検量線は内部標準法で実施。7-アミノフルニトラゼパムは原液、カフェインは 10 倍希釈試料で元濃度を算出しています。
- 各薬物の検量線は、ヒト全血を用いて作成した。カフェインの定量分析ではブランク試料の入手が couldn't be doneため、作成した検量線のスロープのみを用いて濃度を計算した。
- 各定量値は n = 6 の平均である。

【ブラインドテストについてのコメント】

- ・ 大変貴重な機会を設けていただき、ありがとうございました。分析値にどれくらい誤差があるか確認できる良い経験だと思います。
- ・ 毎回、ドキドキしながらトライしています。今後ともよろしくお願ひいたします。
- ・ 初めて参加させていただきました。貴重な機会をいただけたことに感謝いたします。
- ・ 今回はエタノールの定量のみでしたが、今後分析機器の導入が可能であれば薬物の定性定量にも参加したいと思います。
- ・ 鑑定とは違った緊張感で分析できる事ができ、大変貴重な体験になりました。普段の薬物分析の結果が正しいのか不安になりながら分析しているので、このような機会があれば、精度チェックが出来るので嬉しいです。是非これからも参加させて頂きたいです。
- ・ 今回、先生のご指導の下、初めて薬物の定量分析まで任せさせていただきました。このような機会をいただきまして、誠にありがとうございました。今後とも何卒よろしくお願ひ申し上げます。
- ・ 試料調製等、お世話になりました。
- ・ 今回はアルコールおよび薬物の濃度が微妙に低めなのが良かったと思います。
- ・ 回答が遅くなりましたことをお詫び申し上げます。
- ・ お取り纏め本当にありがとうございます。大変ありがたい機会だと感じております。
- ・ Google フォームでの回答は名案だと思います。

【質問】

ご質問	回答
・ カフェインが濃かったので希釈して定量分析したのですが、皆さんは普段どのくらいのオーダーに調整して分析していらっしゃるのでしょうか（機械にも寄るとは思いますが）	検量線が直線性を有するオーダーに希釈すれば良いと思います。カフェインの場合はスクリーニングで $100 \mu\text{g/mL}$ を超える様な場合は 10 倍くらいに希釈して定量しています。
・ 薬物の濃度に応じて希釈し抽出・分析する必要がありますが、何倍希釈程度までであれば信頼性が保てると判断されていますか？	一般には、検量線が直線性を有している範囲まで希釈しないと定量値は算出できませんので、その範囲まで必要に応じて希釈するしかありません。あとは希釈倍率とは関係なく、希釈の方法や手技が正確で再現性があるか否かだと思います。
・ 当機関で、GC/MS におけるフルニトラゼパム代謝物の検出に関して、free での前処理の方が回収率が上がるという認識から free で行いましたが、free では検出に至りませんでした。	フルニトラゼパム代謝物の標準品をお持ちであれば、どのくらいまで検出できるか確認しておくと良いかと思います。
・ 試料はいつもの全血液よりうすかったです。試料は添加する前に希釈しましたか？	希釈しておりません。ウシ血液を使用したからかもしれません。
・ 他機関での対応と結果をお聞きしたいです。	セミナーで報告いたします。出席されている先生方にご質問くださいましたらと思います。
・ カフェインの定量だったため、検量線用血液はウシ血を用いました。	通常の生活でも血液などに高頻度に含まれる物質を定量する場合、ブランク検体には注意が必要です。標準添加法で行うか、標準溶液で作成した検量線で評価するしかないでしょう。後者を通常の方法したい場合は、一度は標準添加法と標準液検量線で定量値に差がないことを確認しておくのが良いでしょう。
・ カフェインの定量分析ではブランク試料の入手ができなかったため、作成した検量線のスロープのみを用いて濃度を計算した。	標準化は必要だとは思いますが、現状では難しい状況です。現時点ではご自身の分析方法等のご確認やご研鑽、他の先生方との情報共有の場として活用いただけましたらと思います。
・ 分析の標準化ってところでしょうか（解答に自信があるわけではないのですが、上から目線ですみません）。	機関によって様々だと思います。セミナーでご質問ください。
・ 前処理をどのように行っているかを詳しく聞きたいです。例えばアセニト抽出だけではなく、希釈はどれくらいで、その後の工程(冷蔵庫に数分置いてから分離している等)を詳しく知りたいです。	

6. 再分析報告

【再分析報告】2機関から再分析の報告を頂いた。

機関	初回定量値	再分析結果	改善点など
1	Caffeine 47.4 µg/mL	47.41 µg/mL	<ul style="list-style-type: none">初回、再分析共に内部標準法で定量解析を行った。薬物について LC-MS/MS による再分析を実施した。注入量を増やした (3~5 uL)。technical replicate をとった (duplicate)。
2	7-Aminoflunitrazepam 0.065 µg/mL	0.083 µg/mL	<ul style="list-style-type: none">QuEChERS 法で前処理を行いました。一度目の定量値です。分析機器の故障により、一度きりしかできませんでした。前処理をどのように行っているかを詳しく聞きたいです。例えばアセニト抽出だけではなく、希釀はどれくらいで、その後の工程(冷蔵庫に数分置いてから分離している等)を詳しく知りたいです。
2	Caffeine 59.6µg/mL	-	

✓ 1機関は機器の不具合にて分析できなかった初回分析を再分析フォームで報告くださいました。

ご協力頂きましてありがとうございました。

皆様のご意見を伺いつつ、より良い制度へ発展できますように検討を重ねていきたいと思います。

忌憚のないご意見、ご感想を頂けましたらと思います。



カフェイン中毒の事例について



Brian Waters

福岡大学医学部法医学教室

第12回法医中毒研究会セミナー
令和5年3月17日福岡大学
FUKUOKA UNIVERSITY

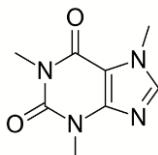
はじめに

- カフェインは、コーヒーや紅茶などの一般的な飲料に含まれる広く使用される刺激剤です。
- 最近、カフェイン中毒のケースやカフェイン濃度が高い死亡事例が増加しています。
- 特にアルコールや他の薬物と併用した場合、過剰なカフェイン摂取の有害な側面について一般の人々が認識することが重要です。
- カフェインおよびその代謝物の分析は、いくつかの方法で実現できます。
- 私たちは、カフェインの濃度が高く、致命的な場合があるという経験をしています。

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をつくり、時代を拓く
福岡大學

カフェイン



化学名：1,3,7-Trimethylxanthine
 化学式：C8H10N4O2
 分子量：194.19
 モルワイトピック質量：194.0803

薬物情報インデックス

Baselt (12th ed.)
 t_{1/2}: 2-12 h
 Vd: 0.4-0.6 L/kg
 Fb: 0.26-0.35
 pKa: 0.8 (base), 14.2 (acid)
 b/p: 1.0-1.1

t_{1/2}: 3-6 h
 Vd: 0.6 L/kg
 pKa: 14.0
 治療域: 2~10 µg/mL
 中毒域: 15~20 µg/mL
 致死域: 80~180 µg/mL¹⁾; 79~567 µg/mL²⁾
¹⁾Schulz et al. Crit Care. 2012; 16(4):R136.
²⁾Baselt. 9th ed. 2011.

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

福岡大学

人をつくり、時代を拓く
福岡大學

カフェインの一般的な源泉



Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をつくり、時代を拓く
福岡大學

分類	商品名または名前	カフェイン含有量	1回量	1日量(推奨量)
飲食物				
中成薬	日本製粉「無糖カカオエ熠」 日本製粉「カファイン」 ¹⁾	100~300mg	2~3回	
総合栄養	日本製粉「安納普ナミネク」 カナヘンシナミ	100~600mg	2~3回	
総合栄養	PE配合粉	60mg	4回	
総合栄養	SG配合粉	50~100mg	3~4回	
総合栄養	ペーラックス配合粉	30mg	3~4回	
豆乳飲料	ヒダリームドー・フロウ豆乳	200mg (12箱) 単品販売		
緑茶	クリアソル配合茶(0.5~5)	50~100mg	2~3回	
緑茶	キヨリソル配合茶(0.5~5)	10mg	3~4回	
OTC薬				
精神作用薬	カナヘンシナミ	16.7mg/4粒	3回 (1粒)	
精神作用薬	カーフラット錠	93mg/1錠	5回まで	
精神作用薬	パブリック・セラム	60mg/2錠	3回まで	
精神作用薬	セラムキヤ	60mg/2錠	3回まで	
精神作用薬	プロカルス	50mg/2錠	3回まで	
精神作用薬	パブロース錠	25mg/3錠	3回	
精神作用薬	ベガプロカル錠	25mg/2錠	3回	
精神作用薬	質カルゴルードX	20mg/3錠	3回	
精神作用薬	プロカルセト錠	15mg/1錠	6回まで	
精神作用薬	質プロカルス	10.3mg/1錠	6回まで	
精神作用薬	パブロース錠5	50mg/2錠	3回	
精神作用薬	コレカルボ酸内脂カルセト	50mg/2cap	2回	
精神作用薬	トライカルシ内脂カルセト	30mg /本 (20錠)	3回まで	
精神作用薬	カルセトカプセル	20mg/1cap	1回	
その他				
※参考文献 1) 藤井伸也ほか「飲料中のカフェイン濃度とその安全性」、Jpn J Forensic Med 2016; 34(1): 1-10. doi: 10.1101/2016.04.22.109353. This version posted April 22, 2016. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY-NC-ND 4.0 International license.				

Source: <https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/soudan/201604/546401.html>

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

福岡大学

人をつくり、時代を拓く
福岡大學

増加している問題ですか？

Review	Review of Caffeine-Related Fatalities along with Postmortem Blood Concentrations in 51 Poisoning Deaths	2017
SHORT REPORT		
Suicide by ingestion of caffeine 2017		
Frédéric Aknouche ¹ , Emille Guibert ¹ , Alison Tessier ¹ , Aude Eibel ² and Pascal Kintz ^{2,3*}		
nutrients		
Review		
Caffeine-Related Deaths: Manner of Deaths and Categories at Risk 2018		
Suicides by ingestion of pure caffeine powder. New challenge for public health? 2019		

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をつくり、時代を拓く
福岡大學

福岡大学とカフェイン

2015年に、当教室ではカフェイン中毒による死亡事例が発生しました。
これは稀な出来事であったため、全国的なニュースとなりました。



福岡大学法医学教室の久保真一教授は、過剰なカフェイン摂取の危険性について警告しています。

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまく時代を拓く
福岡大學

ルーチンスクリーニングの一部

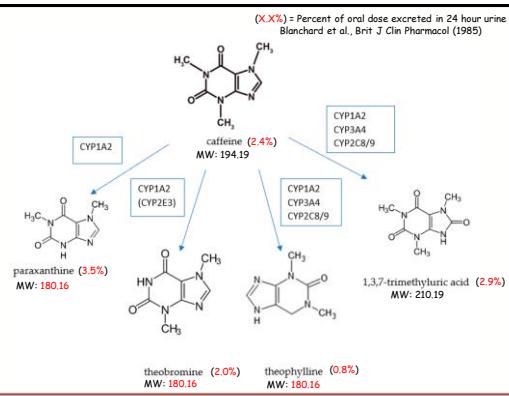
- カフェインは、全ての剖検のルーチンスクリーニングの一部です
- カフェイン-d3は、内部標準(IS)のルーチンミックスの一部です
- ISピーク面積との比較により、カフェインの濃度を見積もることができます
- カフェインの濃度が高い場合(>5 µg/mL)、適切な定量が行われます
- カフェイン-d3は日本で購入可能です
コスマ・バイオ、2.5 mg, ¥14,000, P/N: C801021

IS Mix	20.3.26
化学名	250
acetaminophen-d3	100
benzocaine-d5	10
caffeine-d3 (theophylline由来)	10
cliazepam-d9	1
diphenhydramine-d3	5
ibuprofen-d3	250
lidocaine-d10	50
L-methamphetamine-d6	100
nicotinamide-d4	100
N-methyl-d3-ephedrine	1/10
phenobarbital-d5	50
zolpidem-d6	5

人をくまく時代を拓く
福岡大學

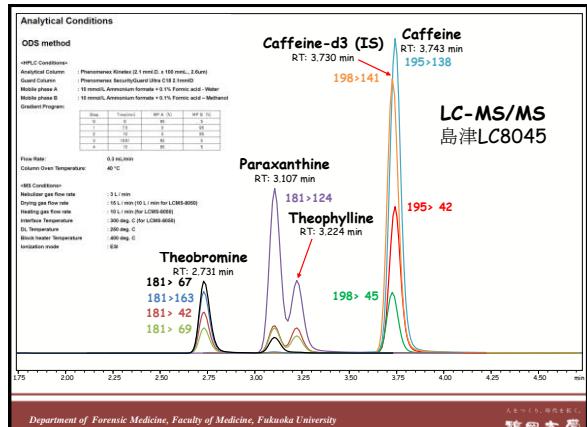
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまく時代を拓く
福岡大學



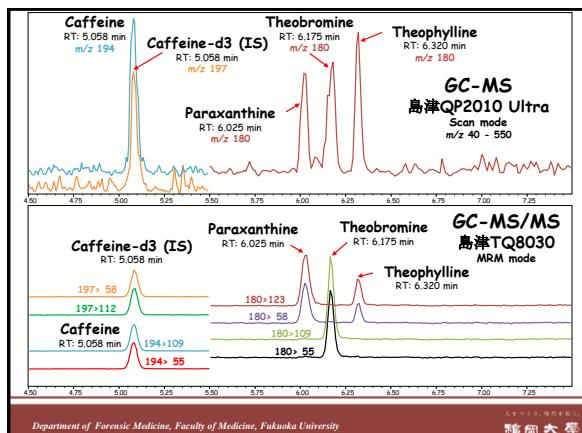
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまく時代を拓く
福岡大學



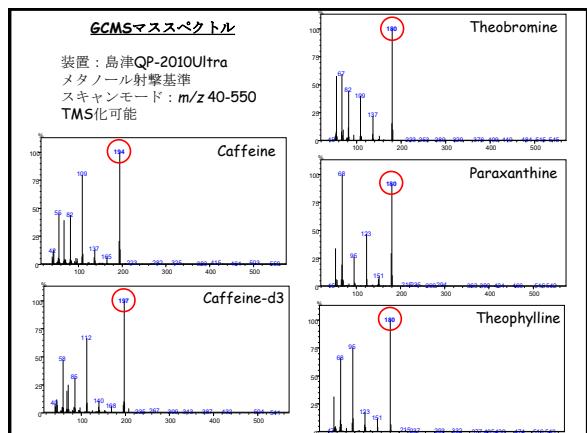
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまく時代を拓く
福岡大學

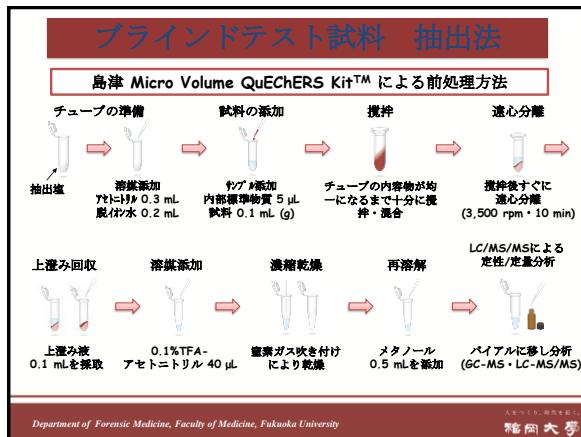


Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまく時代を拓く
福岡大學

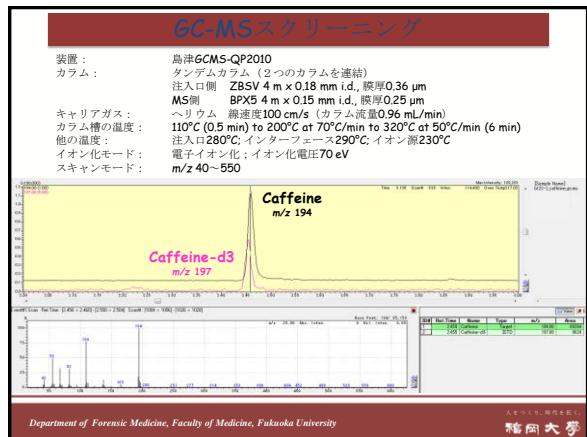


人をくまく時代を拓く
福岡大學



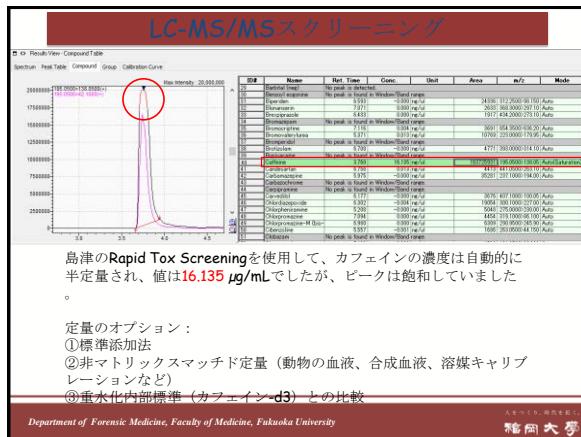
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまし時代を拓く
福岡大学



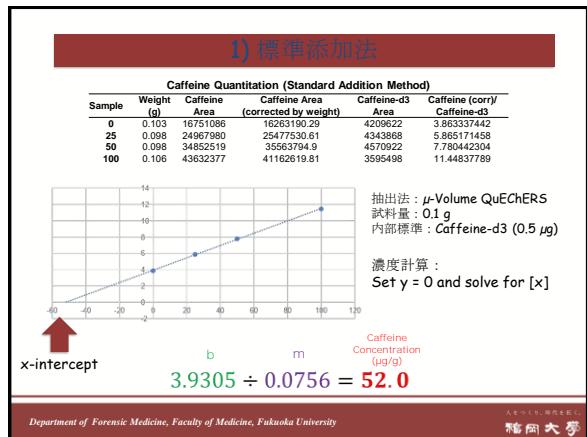
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまし時代を拓く
福岡大学



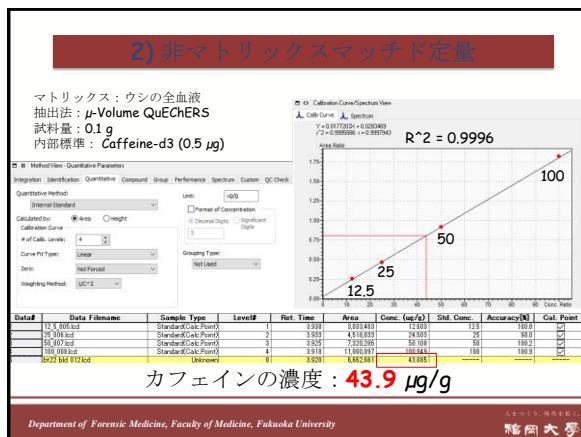
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまし時代を拓く
福岡大学



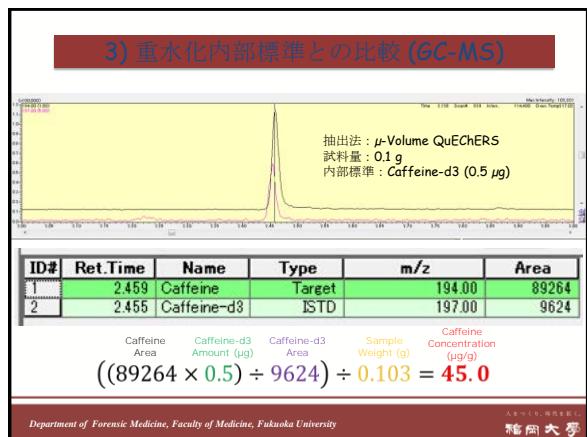
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまし時代を拓く
福岡大学



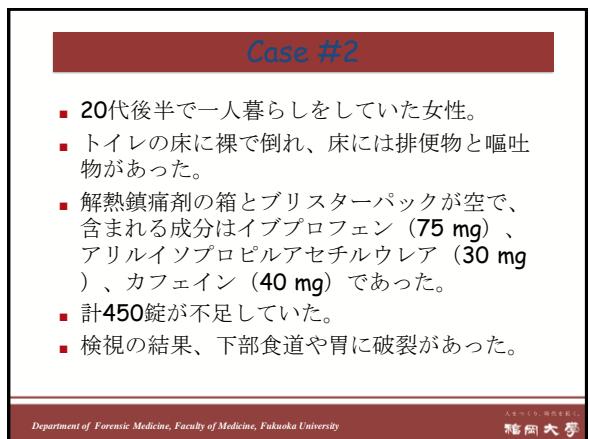
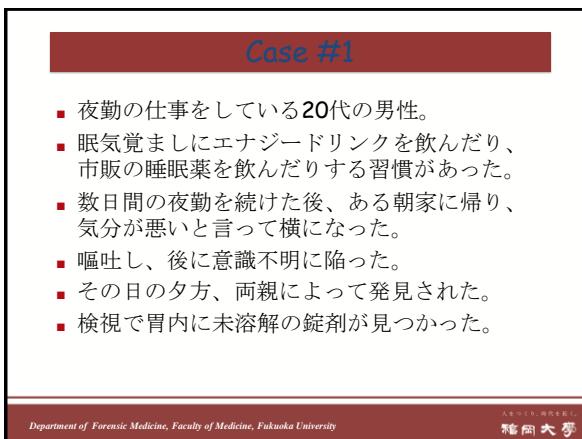
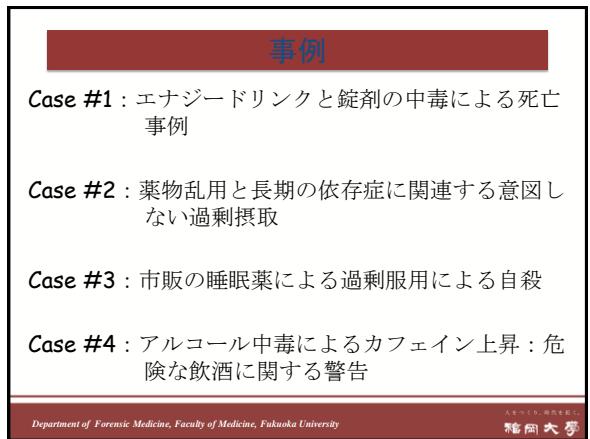
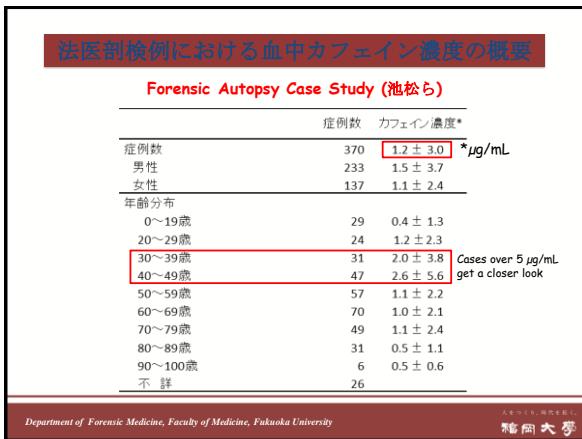
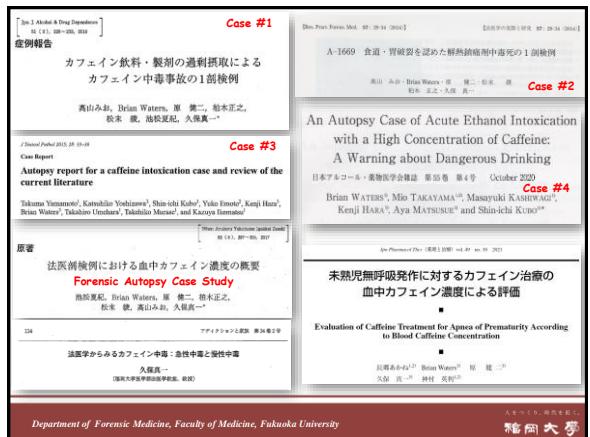
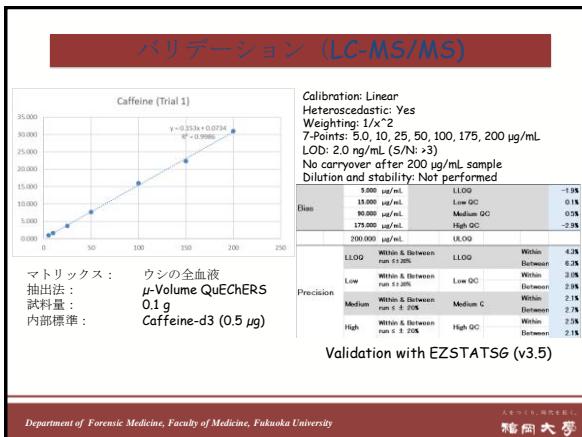
Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまし時代を拓く
福岡大学



Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくまし時代を拓く
福岡大学



Case #3

- 10代後半の女性。
- 自宅でベッドで死亡していた。
- うつ病に苦しんでいた。
- 口や周囲に嘔吐物があった。
- 彼女の部屋で、200mgのカフェインを含む市販の睡眠抑制剤の空のプリスター・パック 258 個が見つかった。
- 食道や上部腸管には灰白色の薬剤の粒子が見つかり、胃内容物にはこの灰白色の粒子が大量に含まれていた。

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくらし時代を拓く
福岡大学

Case #4

- 20代前半の女性。
- 夜遅くにレストランバーで働いていた。
- 客からの罰ゲームでアルコール飲料を一気飲みするように勧められた。
- 飲み物は焼酎と緑茶の混合物であった。
- 彼女は気絶し、回復するためにソファに寝かされた。
- 心停止で発見され、病院に搬送された。

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくらし時代を拓く
福岡大学

Cases # 1 - 4

Case #	Blood	Urine	Gastric	Brain	Lung	Liver	Kidney	Spleen	Muscle	Fat
1	182	71	10,700		426	284	269	503	183	25
2	88									
3	290	149	22,276	276	357	588	1,063		237	
4	5.3	5.2								

Other Fatalities From Literature										
Case #	Blood	Urine	Gastric	Brain	Lung	Liver	Kidney	Spleen	Muscle	Fat
5	170	79	10,204	564	811	556	1,755	824		
6	240	53	3,100	188		296	212			
7	159	114	8,600			214	145	All concentrations in $\mu\text{g/mL(g)}$		
8	147	43	4,096	95		200	172			
9	344	21	4,610			670	352			

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくらし時代を拓く
福岡大学

まとめ

- カフェインは、ほとんどの死後検査サンプルに含まれる一般的な化合物です。
- 最近、カフェイン濃度が高く、致命的な場合が増加しています。
- カフェインの分析は、GC-MS, HPLC、またはLC-MS/MS法によって容易に実現できます。
- IS混合物にデューテリウム標識カフェイン（カフェイン-d3またはC13-カフェイン）を添加することは、カフェイン濃度が高いケースのスクリーニングに簡単な方法です。

Department of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

人をくらし時代を拓く
福岡大学

フルニトラゼパムを含む多剤服用による薬物中毒死の2事例

笹尾亜子¹⁾、福家千昭²⁾、堤博志¹⁾、
古川翔太¹⁾、大津由紀¹⁾、西谷陽子¹⁾

1)熊本大学大学院生命科学研究部法医学講座
2)横浜市立大学大学院医学研究科法医学講座

【はじめに】

フルニトラゼパムは、死後の体内において細菌により速やかに7-アミノフルニトラゼパムに変換されると報告されている。そのため、死体血中のフルニトラゼパム濃度を死亡時の濃度として評価する事はできない。本発表では、フルニトラゼパムが関与した薬物中毒死事例2例を紹介してその薬物濃度の評価について話題提供を行いたい。

【事例1】

60代女性。姉に希死念慮を訴える伝言を残し、自宅で死亡しているのを発見された。既往症に統合失調症と甲状腺機能低下症があった。検視時、口腔内に緑色粘液を認め、簡易薬物検査でオピエート、ベンゾジアゼピン類、三環系抗うつ薬が陽性であった。死因究明のため、5日後に司法解剖が実施された。

＜解剖所見＞

脳はうつ血状、肺臓はうつ血水腫状。胃内に青緑色錠剤片を含む胃内容物60mLを認める。アルコール検査は陰性。大腿静脈血を用いたLC-MS/MSによる薬毒物スクリーニング検査ではアセトアミノフェン、メチルフェニデート、セルトラリン、クエチアピン、フルニトラゼパム、7-アミノフルニトラゼパム、7-アミノクロナゼパムが検出された。クエチアピン、フルニトラゼパム、7-アミノフルニトラゼパム、7-アミノクロナゼパムについて定量分析を実施した。

＜分析方法＞

定量分析は標準添加法で行った。予試験として、各薬物の標準溶液(0.1 μg/mL)と試料中薬物のピーク面積比較を行って概算濃度を算出した。定量分析では、「試料」および「標準物質を添加した試料」のそれぞれに内部標準物質(ジアゼパム-d5)を加え、アセトニトリル抽出を行い、その上清5 μLをLC-MS/MSに注入した。

＜結果・考察＞

本事例の各試料中薬物濃度は表1の通り。大腿静脈血中から、クエチアピンは中毒域～致死域。フルニトラゼパムは治療域以下、7-アミノフルニトラゼパムはフルニトラゼパムとして考慮すると中毒域～致死域であった。7-アミノクロナゼパムは、クロナゼパムとして中毒域であった。胃内容物においてクエチアピンとフルニトラゼパムが高濃度に検出されており、これら二剤を多量に服用したものと推察された。本結果から、クエチアピンとフルニトラゼパムを多量に服用した急性中毒死と判断した。

【事例2】

50代男性。独居にて平日デイサービスを受けていた。体調不良でデイサービスを休んだ後に連絡が取れなくなり、自宅で死亡しているのを訪問看護師に発見された。既往症に統合失調症、中毒性精神障害、C型肝炎、鬱病があった。検視時において、黒色粘液様の吐物と、口腔内に一部緑色の変色を認め、簡易薬物検査でベンゾジアゼピン類が陽性であった。死因究明のため、3日後に司法解剖が実施された。

＜解剖所見＞

脳は高度に浮腫状、肺臓はうつ血水腫状。胃内に白色顆粒を含む青緑色液状胃内容物 500 mL を認める。小腸下部においても、同色の粘液少量を含む。アルコール検査は陰性。大腿静脈血を用いた LC-MS/MS による薬毒物スクリーニング検査でリスペリドン、9-ヒドロキシリスペリドン、アセトアミノフェン、トリアゾラム、プロマゼパム、バルプロ酸、レボメプロマジン、フルニトラゼパム、7-アミノフルニトラゼパムが検出された。レボメプロマジン、フルニトラゼパム、7-アミノフルニトラゼパムについて定量分析を実施した(方法は事例1と同様)。

＜結果・考察＞

本事例の各試料中薬物濃度は表2の通り。大腿静脈血より致死濃度に相当するレボメプロマジンとフルニトラゼパムに換算すると致死濃度に相当すると考えられる 7-アミノフルニトラゼパムを検出した。胃内容物にレボメプロマジンとフルニトラゼパムが高濃度に検出されていることから、これら二剤を多量に服用し中毒死したと判断した。

LC-MS/MS分析条件

【分析条件】

装置：島津LCMS8040 システム
カラム：Kinetex XB-C₁₈ (100 mm x 2.1 mm, 2.6 μm, Phenomenex)
移動相：グラジエント；メタノール：水 (10 mM HCOONH₄, 0.1 % HCOOH) = 5 : 95 → (7.5 min) → 95 : 5 (2.5 min) → 5 : 95 (5.0 min)
流速：0.3 ml/min
カラム温度：40 °C
検出器：質量分析計（島津LCMS8040）
イオン源：ESI (+)
検出法：MRM（マルチプルリアクションモニタリング）

MRM分析条件

<事例1>

	RT(min.)	Precursor Ion	Product Ion
7-アミノクロナゼパム	4.3	286.10	121.05
7-アミノフルニトラゼパム	4.7	284.10	135.10
クエチアピン	5.7	384.15	253.10
フルニトラゼパム	6.1	314.05	268.15
ジアゼパム-d5	6.9	290.15	154.05

<事例2>

	RT(min.)	Precursor Ion	Product Ion
7-アミノフルニトラゼパム	4.7	284.10	135.10
フルニトラゼパム	6.1	314.05	268.15
レボメプロマジン	6.3	329.15	100.20
ジアゼパム-d5	6.9	290.15	154.05

表1 事例1の試料中薬物濃度

薬物	濃度 (μg/mL)		
	心臓血	大腿静脈血	胃内容物
クエチアピン	22.3	3.1	692
フルニトラゼパム	0.003	0.005	37.3
7-アミノフルニトラゼパム	0.150	0.092	1.7
7-アミノクロナゼパム	0.125	0.115	0.5

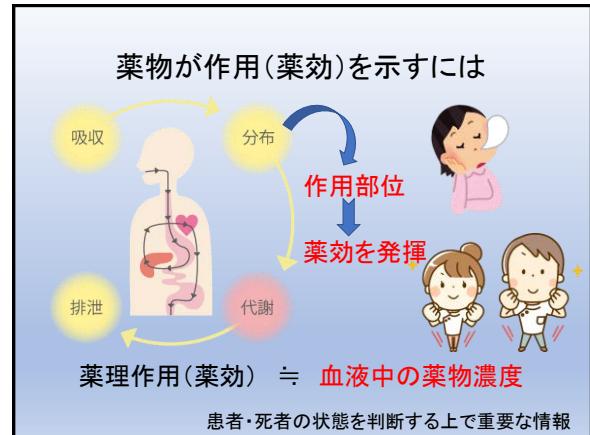
表2 事例2の試料中薬物濃度

薬物	濃度 (μg/mL)			
	心臓血	大腿静脈血	尿	胃内容物
レボメプロマジン	6.35	1.85	2.79	149
フルニトラゼパム	0.012	0.007	0.008	66.2
7-アミノフルニトラゼパム	0.50	0.53	0.28	1.0

代謝物濃度の評価方法、分解・代謝について

広島大学大学院医系科学研究科法医学
奈女良 昭

第12回法医中毒研究会セミナー、2023.3.17



血液中の薬物濃度を評価する際の参考資料

REVIEW Open Access

Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics

Schulz et al. *Critical Care* (2020) 24:195
https://doi.org/10.1186/s13054-020-02915-5

DRUG LEVELS: THERAPEUTIC AND TOXIC SERUM / PLASMA CONCENTRATIONS OF COMMON DRUGS

Ralf Regenthal, MD,¹ Mario Krueger, MD,¹ Claus Koeppl, MD,² and Rainer Preiss, MD¹

Regenthal R, Krueger M, Koeppl C, Preiss R. Drug levels: Therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J Clin Monit* 1999; 15: 529-544.

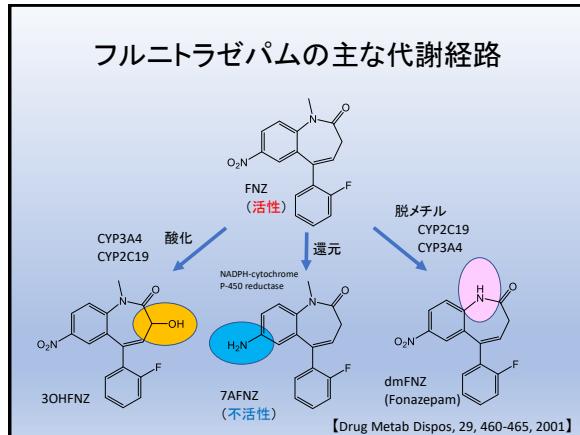
Forensic Science International
Volume 122, Issues 2–3, 1 November 2001, Pages 107-123

Drug and chemical blood-level data 2001

血液中の薬物濃度を評価する際の参考資料

Therapeutic ("normal"), toxic, and comatose-fatal blood-plasma concentrations (mg/L) in man

Substance	Blood-plasma concentration (mg/L) therapeutic ("normal")	toxic (from)	comatose-fatal (from)	t _{1/2} (h)	References
Fluconazole	app. 2.6 (±15)	20, 90*		22-34 ¹⁰	[1], [91], [365-366], [1166]
Flucytosine	(20)-25-50 (±70)	100		3-5 [8], [58]	
Flumazenil ¹²	(0.01)-0.02-0.1	0.5		1-2 [831-934]	
Flunitiazine	0.025-0.2	0.3		days [42]	
Fluoracetam ¹³	0.005-0.015	0.05	0.3 (0.1)-0.74 ¹⁴	10-20 (-30) [86], [59], [569], [1012], [1034]	
Fluoride	0.095-0.19 (-0.285) ¹⁵	0.5-2	3	2-9 [10], [47], [58], [130], [360-362]	
5-Fluoro ADB (Methyl [2-(5-fluoropropyl)-1H-indazolo[3,2-e]indole-3-yl]methylcarbamoyl)methanesulfonate = 5-fluoro MOB-M-PINACA	-		0.11-0.92 ng/mL		[1035], [1036]
5-F-AMB (5'-AMBP-PINACA)	see AMB				
4-Fluoromephedrine	-	0.06-0.43 ¹⁶	0.32 ^{16a}		[47]
Fluorofentanyl	-		2.4 ng/mL ¹⁷ , 30 ng/mL		[1038], [1017], [1072]
2-Fluoromethamphetamine (2-FMA)	-		6.9 ng/mL ¹⁸ , ¹⁹		[1041]
4-Fluoromethyphenidate	-		0.032 ^{14,17}		[840]
Fluorouracil	0.05-0.3	0.4-6		< 0.5 [3], [11], [98]	
Fluoxetine	0.12-0.5 ¹⁹		2.2; 3.8 ¹⁹ , 6 ¹	2-6 days ¹⁹ [4], [47], [75], [202], [263, 264], [363, 364], [1084]	



ロヒプノールの販売中止

報道関係者各位 2017年1月16日

エーザイ株式会社 東京都、代表取締役 CEO 内藤耕祐、以下 エーザイ)、中外製薬株式会社(本社: 東京都、代表取締役会長 CEO: 田中和也)、以下 外製薬)は、このたび、エーザイ・ラブリック・サイレース(エーザイ)、セリソル・シグマ(以下 ロジン社)が保有する不眠症治療薬・催眠薬「フルニトラゼパム」(日本名「ロヒプノール」)の日本向け医薬品登録、ならびに中外製薬が日本で販売中のロヒプノールの原形医薬品を、エーザイが 2 社より移譲・承継することに附随してこれらを合併し、契約内容を変更したことをお知らせします。

本稿に基づいて、日本において、フルニトラゼパムの原形医薬品に関する権利および知的財産権が中外製薬ロジン社からエーザイへ承継されます。その対価として、中外製薬ロジン社は、エーザイから割約一時金を受け取ります。なお、中外製薬の「ロヒプノール」に関する製造販売承認部の承認のみの承認移管は、2014年1月に行われます予定です。

フルニトラゼパムは、ロヒプノール開発したペルシアゼビ系化合物で、既口剤は不眠症や催眠効果として、就寝前の全身筋肉の痛みや局部痙攣の緩和に使用されています。日本においては、ロヒプノール開発されたフルニトラゼパムを用い、エーザイと中外製薬(ロジン社)がロヒプノール、「ロジン」、ならびに「ロヒプノール」のブランドを販売を行ってきました。このたびの承継により、日本国内における先発医薬品としてのフルニトラゼパムの製造販売は、エーザイ単独で行うことになります。

エーザイと中外製薬は、円滑なフルニトラゼパムの原形医薬品の移管ならびにロヒプノールの製造販売承認の承継に向け協調してまいります。

以上

サイレースなどの剤型																	
サイレース錠 1mg	<table border="1"> <thead> <tr> <th>変更前</th><th>変更後</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><実寸大></td><td><実寸大></td></tr> <tr> <td>外観(平面)</td><td>白色</td></tr> <tr> <td>外観(分割時断面)</td><td>白色(割線入り)</td></tr> <tr> <td>色形</td><td>SL001</td></tr> <tr> <td>画別コード</td><td>1E201</td></tr> <tr> <td>平均重量</td><td>100mg</td></tr> <tr> <td>サイズ</td><td>直径7.1mm 厚52.0mm</td></tr> </tbody> </table>	変更前	変更後	<実寸大>	<実寸大>	外観(平面)	白色	外観(分割時断面)	白色(割線入り)	色形	SL001	画別コード	1E201	平均重量	100mg	サイズ	直径7.1mm 厚52.0mm
変更前	変更後																
<実寸大>	<実寸大>																
外観(平面)	白色																
外観(分割時断面)	白色(割線入り)																
色形	SL001																
画別コード	1E201																
平均重量	100mg																
サイズ	直径7.1mm 厚52.0mm																
サイレース錠 2mg	<table border="1"> <thead> <tr> <th>変更前</th><th>変更後</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><実寸大></td><td><実寸大></td></tr> <tr> <td>外観(平面)</td><td>白色</td></tr> <tr> <td>外観(分割時断面)</td><td>白色(割線入り)</td></tr> <tr> <td>色形</td><td>SL002</td></tr> <tr> <td>画別コード</td><td>1E202</td></tr> <tr> <td>平均重量</td><td>200mg</td></tr> <tr> <td>サイズ</td><td>直径9.1mm 厚52.5mm</td></tr> </tbody> </table>	変更前	変更後	<実寸大>	<実寸大>	外観(平面)	白色	外観(分割時断面)	白色(割線入り)	色形	SL002	画別コード	1E202	平均重量	200mg	サイズ	直径9.1mm 厚52.5mm
変更前	変更後																
<実寸大>	<実寸大>																
外観(平面)	白色																
外観(分割時断面)	白色(割線入り)																
色形	SL002																
画別コード	1E202																
平均重量	200mg																
サイズ	直径9.1mm 厚52.5mm																
名称	新製品 旧製品																
オーダ名	フルニトラゼパム錠 1mg 「アエル」																
成分名、規格	フルニトラゼパム 1mg/錠																
外観	<table border="1"> <tr> <td>新製品</td><td>旧製品</td></tr> <tr> <td>分割面</td><td></td></tr> </table>	新製品	旧製品	分割面													
新製品	旧製品																
分割面																	

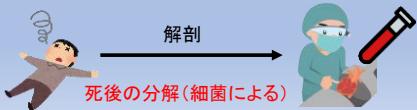
フルニトラゼパムの安定性

These data suggest that either degradation or metabolism of flunitrazepam may occur after death, resulting in reduction of the nitro group of flunitrazepam to 7-minoflunitrazepam. . . . the measurement of the 7-amino metabolite can therefore be regarded as critical to the evaluation of potential toxicity from the use of nitrobenzodiazepins such as flunitrazepam.

【Am J Forensic Med Pathol, 14, 238-243, 1993】

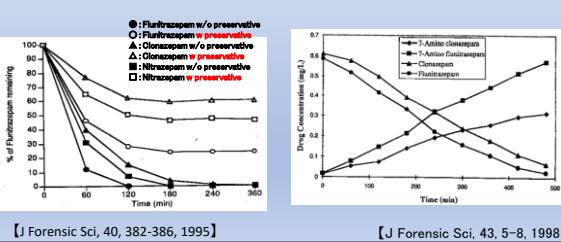
The nitrobenzodiazepines (nitrazepam, flunitrazepam and clonazepam) are unstable in blood, especially in postmortem blood contaminated with bacteria. Even after an overdose, little if any of the parent drug is present after death.

【Forensic Sci Int, 184, 74-79, 2009】



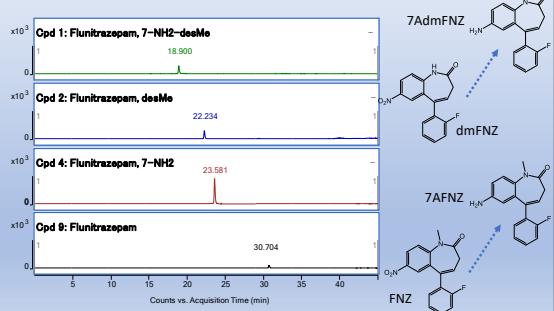
フルニトラゼパムの安定性

The rate of conversion was reduced to 87% by a combination of 0.7% (w/v) sodium fluoride and potassium oxalate, and almost completely inhibited (96%) by 1% (w/v) sodium fluoride. pH had variable effects on the rate of metabolic bioconversion of nitrobenzodiazepines, while increasing temperatures were found to generally increase the rate of nitrobenzodiazepine bioconversion. These data support the proposal that bacteria may mediate postmortem bioconversion of the nitrobenzodiazepines.



フルニトラゼパムの安定性

検出された7-アミノフルニトラゼパムの由来は?



フルニトラゼパムの薬効評価

We detected 7-aminoflunitrazepam, but not flunitrazepam in any sample. This may have been due to postmortem bioconversion of flunitrazepam to 7-aminoflunitrazepam. In addition, the presence of 7-aminoflunitrazepam is an important marker of flunitrazepam usage. Because a portion of flunitrazepam is converted to 7-aminoflunitrazepam, its effect can generally be estimated from the sum total of the flunitrazepam and 7-aminoflunitrazepam concentrations in the femoral blood. [Soud Lek 2015; 60 (2): 25-27]

In this case, flunitrazepam and 7-aminoflunitrazepam were also detected. Flunitrazepam is one of the most common drugs noted during fatal intoxications. In postmortem samples, flunitrazepam is exclusively converted to 7-aminoflunitrazepam. However, the sum of the concentrations of flunitrazepam and 7-aminoflunitrazepam in the femoral blood was not considered fatal. [J Forensic Sci, 64, 930-933, 2019]

The relationship between morphine, alcohol, diazepam and flunitrazepam was investigated in the 35 cases with morphine and one or more of the three other substances present and no other drugs detected. In the calculations, "morphine" is the sum of the concentrations of morphine and MAN, "diazepam" is the sum of diazepam and desmethyl diazepam and "flunitrazepam" is the sum of flunitrazepam and desmethyl flunitrazepam.

【Int J Legal, 108, 248-251, 1996】

ニトロベンゾジアゼピンの薬効評価

The cause of death was in 61 cases judged to be poisoning with one or more drugs. Most cases involved opioids, primarily methadone, and in 6 of the 61 cases the sum of clonazepam and 7-aminoclonazepam or nitrazepam and 7-aminonitrazepam was judged to contribute considerably to the cause of death; all concentrations are shown in Table 1, Table 2, Table 3 with literature values for comparison in Table 4. [Forensic Sci Int, 268, 39-45, 2016]

This illustrates why it is essential to determine the sum of the concentrations of clonazepam and 7-aminoclonazepam when performing a toxicological evaluation. It is not always clear, especially in older studies, whether the reported clonazepam concentrations are only clonazepam or are the sum of clonazepam + 7-aminoclonazepam. The literature regarding the toxicology of clonazepam is relatively scarce, and many of the older studies use less specific and sensitive analytical methods than are currently available.

【Forensic Sci Int, 184, 74-79, 2009】

フルニトラゼパムの薬効評価

Concentrations of drugs determined in femoral blood in single-drug fatalities compared with deaths caused by intake of multiple drugs. The criterion for being counted as a single-drug fatality was at least ten occurrences of the drug in question.

Substance/drug	Drugs in fatality	N	Mean (median) conc., ng/L	Upper percentiles, ng/L		
			90%	95%	97.5%	
Flunitrazepam + 7-amino flunitrazepam ^a	Single	70	0.37 (0.30)	0.71	0.96	1.16
	Multiple	1195	0.14 (0.07)	0.30	0.40	0.60

【Forensic Sci Int, 267, 96–103, 2016】

Substance	Blood-plasma concentration (mg/L) therapeutic ("normal")	Blood-plasma concentration (mg/L) toxic (from comatose-fatal)	t _{1/2} (h)	References
Flunitrazepam ^b	0.005–0.015	0.05	0.3 (0.11–0.74) ²⁰⁰	10–20 (30) [86], [89], [389], [1012], [1034]

502: mg/kg sum of flunitrazepam and 7-amino flunitrazepam in 175 persons dying solely from flunitrazepam overdose

もともと代謝物としての7-aminoflunitrazepamも存在するが、細菌によって還元されたflunitrazepamと区別できない。

両者の濃度を加算して評価している

フルニトラゼパムの薬効評価

Femoral blood concentrations of drugs in postmortem cases and blood concentrations in DUI cases and TDM cases (μg/g).

Substance	Group	N	10th percentile ^c	Median	90th percentile ^c	p-Value
Flunitrazepam ^{d,e}	A	125	0.11	0.30	0.74	vs. B <0.23
	B	418	0.07	0.15	0.41	vs. C <0.01
	C	192	0.01	0.03	0.14	vs. D <0.01
	D	935	0.02	0.03	0.06	
	T	28	0.02	0.04	0.07	

Group A: Certified death by intoxication with one single drug. The influence of alcohol (ethanol < 0.10) or other substances, as well as other contributory factors could clearly be ruled out.

Group B: Certified death by intoxication with more than one drug and/or with drug/s in combination with a significant concentration of ethanol.

Group C: Certified other cause of death, in which the circumstances excluded the possibility of incapacitation.

Group D: Individuals driving under the influence.

Group T: Therapeutic Drug Monitoring data.

【Forensic Sci Int, 236, 138–145, 2014】

エタノールの相加相乗作用がある
⇒ エタノールの定量も必要

フルニトラゼパムと代謝物の薬効評価

フルニトラゼパムと7-アミノフルニトラゼパムの加算のみ？

Table I. Pharmacokinetic Characteristics of Nonopiod CNS Depressants

Drug	Absorption	Distribution	Metabolism	Excretion
Flunitrazepam ^{27,133}	PD: 0.8–0.9 (F)	V _d : 3.3 L	Cytochrome P450 (2C19; 3A4) Metabolites: N-desmethylflunitrazepam (fonazepam; active) 7-amino-metabolite (inactive) 3-hydroxy-desmethylflunitrazepam (nifoxipam; active)	Elimination half-life: 20–35 h (15–66 h; 3-compartment model) N-desmethylflunitrazepam 7-amino-metabolite: 10–16 h

【J. Clin. Pharmacol. 2021, 61(S2) S114–S128】

フルニトラゼパムの代謝経路

各対象薬物・代謝物の安定性

フルニトラゼパムの安定性(保存温度)

3種類のニトロベンゾジアゼピン系薬剤は、

- 室温保存：1年間でほぼ消失(高濃度でも70%減少)
- 4°C保存：低濃度で90~100%消失、高濃度で50~80%消失
- 20°C保存：10~20%消失
- 80°C保存：低濃度で5~12%消失、
(高濃度では目立った消失はない)

(A) 6か月 (B) 12か月

【J Pharm Biomed Anal, 23, 1057–1063, 2000】

フルニトラゼパムの安定性(保存温度)

3種類のニトロベンゾジアゼピン系薬剤は、
-20°Cで24ヶ月、4°Cで10ヶ月まで保存した血液中に安定
【J Pharm Biomed Anal, 23, 1057-1063, 2000でも同様の結果】

それぞれの7-アミノ代謝物は、比較的不安定

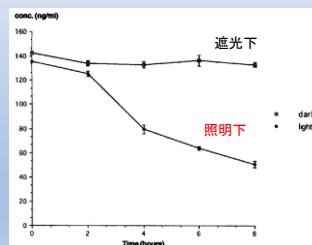
-20°C保存: 2ヶ月後には29%減少
4°C保存: 1ヶ月後には21%減少

凍結・解凍はニトロベンゾジアゼピンおよび7-アミノ代謝物の濃度に影響を与えたかった。
【J Forensic Sci, 43, 5-8, 1998】

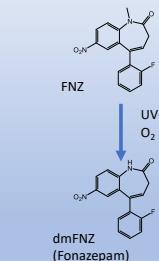
フッ化ナトリウムを添加して-20°Cで保存
可能な限り早急(1週間以内)に分析する

フルニトラゼパムの安定性(光)

フルニトラゼパムの光による分解
(前処理中に影響?)



【J Pharm Biomed Anal, 12, 931-936, 1994】



【Int J Pharm, 36, 113-120, 1987】

フルニトラゼパム濃度を評価する上の注意点

1) 死亡後の分解

細菌による分解(フルニトラゼパム → 7-アミノフルニトラゼパム)

2) 保存中の分解

フルニトラゼパム: 冷凍保存で比較的安定
7-アミノフルニトラゼパム: 冷凍保存でも分解

3) 前処理中の分解

光による分解(フルニトラゼパム)

4) 評価の対象となる化合物

フルニトラゼパム+7-アミノフルニトラゼパム
他の活性代謝物

5) エタノール濃度

エタノールの共存で作用が増強

代謝物にも薬理活性のある薬物(薬剤)

親化合物	代謝物
エナラブリール	エナラブリラート
オセルタミビル	オセルタミビルカルボキシレート
コデイン	モルヒネ
サイロビン	サイロシン
バラシクロビル	アシクロビル
ブリミドン	フェノバルビタール
ヘロイン	モルヒネ
リスデキサンフェタミン	メアンフェタミン
リスペリドン	バリペリドン
リルマザホン	代謝物M-1、M-2、M-A、M-3
ロキソプロフェン	trans-ロキソプロフェンアルコール
ロフラゼフ酸エチル	脱カルボニルエチル体

薬効評価には代謝物分析が重要であるが、評価基準が無いものが多い

ご清聴ありがとうございました。



皆様の鑑定や研究の参考になれば幸いです

(案)

死因究明拠点整備モデル事業実施要綱

1. 目的

死因究明等の実施に係る体制の充実強化は喫緊の課題となっており、死因究明等推進計画（令和3年6月1日閣議決定）において、各地域において必要な死因究明等が円滑に実施され、その結果が公衆衛生の向上・増進等に活用される体制が構築されるよう必要な協力をを行うこととされている。そのため、各地域において、公衆衛生の向上を目的とした解剖・検査等が適切に実施されるよう、死因究明等の体制整備の先導的なモデルとして、検案・解剖拠点モデル、薬毒物検査拠点モデルを形成することを目的とする。

2. 事業の実施主体

本事業の実施主体は以下のとおりとする。なお、事業目的の達成に必要があるときは事業を委託することができる。

- (1) 検案・解剖拠点モデル事業・・・都道府県又は大学
- (2) 薬毒物検査拠点モデル事業・・・大学

3. 事業内容

(1) 検案・解剖拠点モデル事業

地域における公衆衛生の向上を目的とした解剖・検査等を推進するための取組であって、厚生労働省が適当と認めた事業について採択を行い、当該事業の実施に必要な費用を補助する。なお、具体的には以下のような取組を想定しているが、詳細は地域の状況に応じ実施するものとする。

(取組の具体イメージ)

- ・都道府県警察、法医学教室、地元医師会等の地域における死因究明に取り組む関係者と連携・協力の上、都道府県知事部局等に死因究明拠点を設置する。
- ・上記関係者の協力を得ながら、検案医をリスト化するとともに、事業実施に必要な人材（解剖医等）や遺体搬送等の手段を予め確保の上、事業に協力可能な警察署単位で公衆衛生の向上を目的とした解剖・検査等を実施する。
- ・遺族と検案医に対しアンケート調査を実施する。
- ・大学医学部と連携し、法医解剖に係る解剖見学を実施するなど、可能な範囲で医学教育との連携を図る。
- ・実施した解剖等の結果については、厚生労働省が整備している解剖・死亡時画像診断全国データベースシステムへ登録し、データの蓄積を行う。（都道府県の個人情報保護条例等により登録が難しい場合は免除）
- ・実施した取組を全国的に展開できるよう、事業の成果を報告書として作成し国に提出する。

(2) 薬毒物検査拠点モデル事業

薬毒物検査の充実・加速化を図るための取組であって、厚生労働省が適當と認めた事業について採択を行い、当該事業の実施に必要な費用を補助する。なお、具体的には以下のような取組を想定しているが、詳細は地域の状況に応じ実施するものとする。

(取組の具体イメージ)

- ・都道府県警察、検案医等の地域における薬毒物検査に取り組む関係者と連携・協力の上、大学法医学教室内に薬毒物検査拠点を設置し、事業に協力可能な検案医からの検査依頼を対象に薬毒物検査を実施する。
- ・検査実施にあたり、検案医は遺族に対し、本事業への協力や検査の同意を取得した上で、検体の採取や拠点へ検査依頼を行う（これらを警察が行わないこと。また、関係者との連携により同意の取得等を別の者が実施することも可能）。
- ・可能な範囲で、近隣県の検案医からの検査依頼にも対応するなど、広域的な薬毒物検査を実施する。
- ・特定の薬物・化合物については、可能な範囲で全国的な検査依頼の受け入れを行う。
- ・実施した取組を全国的に展開できるよう、事業の成果を報告書として作成し国に提出する。

4. 実施要件

(1) 検案・解剖拠点モデル事業

拠点に求められる要件

- ・関係者（都道府県知事部局、都道府県警察、法医学教室、地元医師会等）間における緊密な連携・協力関係が存在していること。
 - ・リスト化を行う検案医については、公衆衛生等の観点から適切に必要な検査を行うことができ、解剖が必要な場合にはその必要性を遺族や法医学教室に説明できるとともに、法医学教室等と十分な連携が可能な者であること（ただし、関係者との連携により一部の検査等を別の者が実施することも可能）。更に、厚生労働省が日本医師会に委託の上実施している、死体検案講習会及び死亡時画像診断読影技術等向上研修を修了している者であることが望ましい。また、検案医のリスト化を行うにあたっては、地域の検案医との連携・協力関係を構築していること（地域の検案医との連携・協力に加えて、法医学教室等の検案医と連携・協力することも可能。）。
 - ・継続的な体制構築ができるよう、本事業の補助期間終了後の財源確保の方法等について関係者間において検討がなされている、若しくは本事業期間中に検討する予定があること。

(2) 薬毒物検査拠点モデル事業

拠点に求められる要件

- ・関係者（法医学教室、都道府県警察、検案医等）間における緊密な連携・

協力関係が存在していること。

- ・薬毒物検査にかかる専門知識を有する教員が在籍していること。
- ・基本的な薬毒物分析装置・データベースが整備されていること。
- ・薬毒物検査の検査実績を有していること。

5 事業の採択及び実施状況報告について

(1) 事業を実施する者は、別に定める公募要領により応募すること。提案された事業について、厚生労働省による事前の審査を経て採否を決定するものとする。

(2) 事業の実施にあたっては、厚生労働省との緊密かつ協調的な連携体制の下で行うことが必要であることから、事業を採択された者は、事業の実施体制、実施状況を厚生労働省へ逐次報告すること。

6. 個人情報の保護

事業に携わる者は、事業により知り得た個人情報等を漏らしてはならないものとする。また、事業終了後及びその職を退いた後も同様とする。なお、本事業を実施する都道府県等が、事業の全部又は一部を委託する場合は、個人情報の保護を十分に遵守させるように指導しなければならない。

7. 費用

本事業に要する費用について、国は別に定めるところにより補助するものとする。

8. 留意事項

(1) 本事業の対象となるご遺体は、警察等が取り扱った死体のうち「刑事訴訟法（昭和 23 年法律第 131 号）」、「警察等が取り扱う死体の死因又は身元の調査等に関する法律（平成 24 年法律第 34 号）」に基づくものとして解剖が行われなかつた死体であること。

(2) 死体解剖保存法（昭和 24 年法律第 204 号）第 8 条第 1 項に基づき監察医を置く地域については、本事業の対象外とする。

(3) 本事業は、遺族等の感情に十分配慮した上で実施すること。

(4) 検体を郵送する際には梱包方法や必要な手続きなど事前に配送業者に確認の上、適切に取り扱うこと。

死因究明拠点整備モデル事業公募要領

1. 総 則

本要領は、死因究明拠点整備モデル事業実施要綱（以下「実施要綱」という。）により行う、死因究明拠点整備モデル事業（以下「本事業」という。）を実施する者を公募により選定するための手続き等を定めたものである。

なお、当公募は事業実施期間を十分確保するため、令和5年度予算案に基づき、予算成立前に公募を行うものである。採択・執行に当たっては、国会での令和5年度予算成立が前提となるため、今後、事業内容や実施時期等に変更があり得るものである。

2. 事業目的

死因究明等の実施に係る体制の充実強化は喫緊の課題となっており、死因究明等推進計画（令和3年6月1日閣議決定）において、各地域において必要な死因究明等が円滑に実施され、その結果が公衆衛生の向上・増進等に活用される体制が構築されるよう必要な協力をを行うこととされている。そのため、各地域において、公衆衛生の向上を目的とした解剖・検査等が適切に実施されるよう、死因究明等の体制整備の先導的なモデルとして、検案・解剖拠点モデル、薬毒物検査拠点モデルを形成することを目的とする。

3. 事業内容

（1）検案・解剖拠点モデル事業

地域における公衆衛生の向上を目的とした解剖・検査等を推進するための取組であつて、厚生労働省が適当と認めた事業について採択を行い、当該事業の実施に必要な費用を補助する。なお、具体的には以下のようないくつかの取組を想定しているが、詳細は地域の状況に応じ実施するものとする。

（取組の具体イメージ）

- ・都道府県警察、法医学教室、地元医師会等の地域における死因究明に取り組む関係者と連携・協力の上、都道府県知事部局等に死因究明拠点を設置する。
- ・上記関係者の協力を得ながら、検案医をリスト化するとともに、事業実施に必要となる人材（解剖医等）や遺体搬送等の手段を予め確保の上、事業に協力可能な警察署単位で公衆衛生の向上を目的とした解剖・検査等を実施する。
- ・遺族と検案医に対しアンケート調査を実施する。
- ・大学医学部と連携し、法医解剖に係る解剖見学を実施するなど、可能な範囲で医学教育との連携を図る。
- ・実施した解剖等の結果については、厚生労働省が整備している解剖・死亡時画像診断全国データベースシステムへ登録し、データの蓄積を行う。（都道府県の個人情報保護

条例等により登録が難しい場合は免除)

- ・実施した取組を全国的に展開できるよう、事業の成果を報告書として作成し国に提出する。
- ・詳細フローは検案・解剖拠点モデル事業具体スキーム（別紙1）を参照されたい。

（2）薬毒物検査拠点モデル事業

薬毒物検査の充実・加速化を図るための取組であって、厚生労働省が適当と認めた事業について採択を行い、当該事業の実施に必要な費用を補助する。なお、具体的には以下のようないくつかの取組を想定しているが、詳細は地域の状況に応じ実施するものとする。

（取組の具体イメージ）

- ・都道府県警察、検案医等の地域における薬毒物検査に取り組む関係者と連携・協力の上、大学法医学教室内に薬毒物検査拠点を設置し、事業に協力可能な検案医からの検査依頼を対象に薬毒物検査を実施する。
- ・検査実施にあたり、検案医は遺族に対し、本事業への協力や検査の同意を取得した上で、検体の採取や拠点へ検査依頼を行う（これらを警察が行わないこと。また、関係者との連携により同意の取得等を別の者が実施することも可能）。
- ・可能な範囲で、近隣県の検案医からの検査依頼にも対応するなど、広域的な薬毒物検査を実施する。
- ・特定の薬物・化合物については、可能な範囲で全国的な検査依頼の受け入れを行う。
- ・実施した取組を全国的に展開できるよう、事業の成果を報告書として作成し国に提出する。
- ・詳細フローは薬毒物検査拠点モデル事業具体スキーム（別紙2）を参照されたい。

4. 事業の実施主体

本事業の実施主体は以下のとおりとする。なお、事業目的の達成に必要があるときは事業を委託することができる。

- （1）検案・解剖拠点モデル事業・・・都道府県又は大学
- （2）薬毒物検査拠点モデル事業・・・大学

5. 事業の期間

厚生労働省において事業の採択を決定した日から令和6年3月31日まで

6. 補助額等

- （1）補助対象事業
「3. 事業内容」に記載の補助事業

(2) 補助対象経費

本事業に係る補助金の交付については、予算の範囲内において交付するものとし、補助金等に係る予算の執行の適正化に関する法律（昭和 30 年法律第 179 号）、補助金等に係る予算の執行の適正化に関する法律<sup>厚生省
労働省</sup>（昭和 30 年政令第 255 号）及び厚生労働省所管補助金等交付規則（平成 12 年 令第 6 号）の規定によるほか、別に定める「医療施設運営費等補助金及び中毒情報基盤整備事業費補助金交付要綱」により行い、対象とする経費は本事業の実施に必要な経費（職員基本給、職員諸手当、非常勤職員手当、旅費、諸謝金、消耗品費、雑役務費、印刷製本費、通信運搬費、借料及び損料、社会保険料、委託費（これら費用に関するもの））に限る。

(3) 補助額

(1) に要する経費の 10/10。1 件あたりの上限額は以下の通り。

①検案・解剖拠点モデル事業

12,657 千円

②薬毒物検査拠点モデル事業

9,536 千円

7 採択件数（予定）

(1) 検案・解剖拠点モデル事業

3 件

(2) 薬毒物検査拠点モデル事業

1 件

8. 応募方法等

(1) 企画書の作成及び提出

「死因究明拠点整備モデル事業申込書」（様式 1）とともに、企画書記載項目①～⑦について具体的に記載した「死因究明拠点整備モデル事業企画書（以下「企画書」という。）」（様式 2）を作成し、以下の提出期間内に提出すること。

【企画書記載事項】

※ ⑥の記載にあたっては、公費以外を用いる場合には、別紙 3 の例を参考にできる限り具体的なスキームを検討すること。

①具体的な事業内容及びそのスケジュール

②事業スキーム図（事業内容を 1 枚のパワーポイント等で図や絵を交えながらまとめたもの）

③事業実施者の組織体制

④本事業の実施体制

- ⑤事業実施に係る会計処理等の事務処理の実施体制
- ⑥本事業の補助期間終了後の財源確保の方法等の見込みと、実現に向けた事業後5年間程度の計画表（本事業期間中に検討予定の場合はその旨を記載し、計画表の記載は不要。ただし、事業終了後に国に提出する報告書には計画表を記載すること）
- ⑦事業予定経費の積算

(2) 応募方法

提出期間及び提出先等は以下のとおり。

① 提出期間

令和5年3月1日（水）～令和5年3月17日（金）

② 提出方法及び問い合わせ先

提出方法：③提出書類一式を下記メールアドレス宛に提出すること。提出後、1営業日以内に同メールアドレスより受領連絡がない場合は、死因究明等企画調査室調整係まで電話にて連絡すること。

（メールアドレス：shiinkyuumei@mhlw.go.jp）

問い合わせ先：厚生労働省医政局医事課死因究明等企画調査室調整係
TEL：03-5253-1111（内線4417）

FAX：03-3591-9072

※ 問い合わせは、平日の午前9時30分から午後17時30分（正午～午後1時を除く）とする。

③ 提出書類及び部数

ア 死因究明拠点整備モデル事業応募申込書（様式1）

イ 死因究明拠点整備モデル事業企画書（様式2）

(3) 応募条件

本事業の応募者は、次の条件を全て満たす団体であることとする。

- ①実施要綱の「4. 実施要件」を満たしていること。
- ②本事業に関する会計処理等の事務処理を適切に実施できる能力を有する団体であること。
- ③本事業を実施する上で必要な経営基盤を有し、資金等に管理能力を有すること。
- ④日本に拠点を有していること。
- ⑤厚生労働省から補助金交付等停止、又は指名競争入札における指名停止を受けている期間中でないこと。
- ⑥予算決算及び会計令（昭和22年4月30日勅令第165号）第70条及び第71条の規定に該当しない者であること。

9. 応募者の評価

(1) 評価の方法

事業実施者の採択については、厚生労働省医政局医事課死因究明等企画調査室において、応募者が応募条件に該当しているか及び申請書等において、形式的な不備等がないかを確認し、問題がないと認められたものについては、医政局に設置する「死因究明拠点整備モデル事業に係る企画書評価委員会」において、提出された企画書等の評価（非公開）を行い、その結果に基づき、事業を担えると認められる応募者を事業実施者として選定する。

(2) 評価の手順

評価は以下の手順により実施する。

①形式評価

応募者について、応募条件への適合性について評価する。なお、応募の条件を満たしていないものについては、②以降の評価の対象から除外する。

②書面評価

提出企画書等の内容を中心に書面評価を実施する。

③ヒアリング

必要に応じて応募者に対して電話等にてヒアリングを実施する。

④最終評価

書面評価及びヒアリングにおける評価を踏まえ、最終的に事業実施者を選定する。

(3) 評価の観点

- ①企画書の内容が「2. 事業目的」に合致しており、かつ、「3. 事業内容」の取組の具体イメージを踏まえた内容となっているか。
- ②事業を遂行するために必要な体制（人員、経験、設備、資金）が示されているか。
- ③事業を的確に遂行するために十分な管理能力があるか。
- ④事業開始後も安定的かつ効果的に運用できるか（経験・能力・体制等）。
- ⑤実現可能な事業内容となっているか。
- ⑥事業目的達成のために、創意工夫のある内容となっているか。
- ⑦事業の実施スケジュールが明確となっているか。
- ⑧事業実施に当たって必要な関係者との協力関係が築かれていることが明確となっているか。
- ⑨本事業の補助期間終了後の財源確保の方法等について具体的、計画的なものになっているか（本事業期間中に検討予定として記載が無い場合は対象外）。
- ⑩「3. 事業内容」において、「可能な範囲で」と記載されている取組が盛り込まれた内容となっているか。

(4) 評価結果の通知

評価の結果については、最終評価後速やかに応募者に対して通知する。なお、補助金については、事業実施者選定の通知後に必要な手続きを経て、正式に交付決定されることになる。

(別紙)

死亡時画像診断システム等整備事業実施要綱

1. 目的

都道府県知事が必要であると認めているものの、解剖体制が整っていないことにより解剖が極めて低い実施率にとどまっている現状にかんがみ、死因究明のための死体解剖の実施に必要な設備及び死亡時画像診断システムを導入する医療機関等へ財政的支援を実施することにより、死亡時の病態把握や死因究明体制の推進を図ることを目的とする。

2. 事業の実施主体

本事業の実施主体は、都道府県、市町村等及びその他厚生労働大臣が認める者とする。

3. 事業内容

死因究明のための解剖の実施に必要な設備及び死亡時画像診断システムの整備

4. 設置基準

本事業の対象となる施設については、以下の要件をすべて満たすものとする。

- (1) 異状死死因究明のための取組を行っている都道府県にある施設で、死因究明の中核的な役割を果たしていること。
- (2) 都道府県、医療関係団体、大学医学部法医学教室、警察との協力体制が整っていること。
- (3) 死亡時画像診断システムを整備する場合は、死亡時画像診断にかかる画像の撮影、診断、管理及び教育研修の体制整備が計画されていること。

5. 対象経費

(1) 施設整備

死因究明のための解剖の実施に必要な施設及び死亡時画像診断の実施に必要な施設の新築、増改築及び改修に要する工事費又は工事請負費（解剖室、薬物検査室、C T室、MR I室）

(2) 設備整備

死因究明のための解剖の実施に必要な設備及び死亡時画像診断又は死体解剖の実施に必要な医療機器購入費（解剖台、薬物検査機器、C T、MR I等）

6. 稼働実績の報告

本事業により整備を行った死亡時画像診断システムの稼働実績について、別に定めるところにより、関係書類を添えて厚生労働大臣に提出するものとする。

死亡時画像診断システム等整備事業

事業概要

死亡時画像診断および死体解剖の実施に必要な医療機器整備及び施設整備について財政支援を行います。

実施要綱

[死亡時画像診断システム等整備事業 実施要綱](#)

補助メニュー

申請は都道府県を通じて受け付けています。
補助率は50%です。

施設整備

死因究明のための解剖の実施に必要な施設及び死亡時画像診断の実施に必要な施設について

- ・新築
- ・増築
- ・改築
- ・改修

に要する工事費又は工事請負費を補助します。

※補助上限

- ・死亡時画像診断室整備の場合：約1,830万円
- ・解剖室整備の場合：4,543万円



設備整備

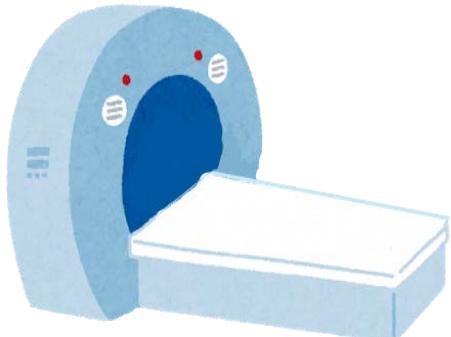
死因究明のための解剖の実施に必要な設備及び死亡時画像診断又は死体解剖の実施に必要な医療機器

- ・解剖台
- ・薬物検査機器
- ・C T
- ・M R I

等の購入費について、補助します。

※補助上限

- ・死亡時画像診断装置整備の場合：1,859万円
- ・解剖設備整備の場合：2,685万円



お問い合わせ先

医政局医事課死因究明等企画調査室

TEL:03-5253-1111（内線 4417, 4418）



- ▶ [PDFファイルを見るためには、Adobe Readerというソフトが必要です。Adobe Readerは無料で配布されていますので、こちらからダウンロードしてください。](#)