

# 第 15 回法医中毒研究会セミナー

## ブラインドテスト

### (7) イブプロフェンとクエチアピン

令和 8 年 3 月 13 日 (金曜日)  
午後 1 時～4 時 30 分



世話人 菅野さな枝  
名古屋市立大学医学研究科 法医学分野

会場：名古屋市立大学病院 病院・中央診療棟 3階大ホール

## 目 次

第 15 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 . . . . .	4

### 抄録

ブラインドテスト結果報告 . . . . .	5
------------------------	---

矢島 大介 (国際医療福祉大学)

複数 NSAIDs 事例 (イブプロフェン含む) . . . . .	16
------------------------------------	----

奈女良 昭 (広島大学)

クエチアピンの分析—中毒事例と分析 . . . . .	21
-----------------------------	----

山口 晃志 (国際医療福祉大学)

## 第 15 回法医中毒研究会セミナー開催にあたって

令和 8 年 3 月 13 日

法医中毒研究会会長 奈女良 昭

法医中毒研究会セミナー（以下、セミナー）も第 15 回を迎え、名古屋市立大学大学院医学研究科法医学分野の菅野さな枝先生のお計らいにより、対面に加えてオンラインでのハイブリッド開催の運びとなりました。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。

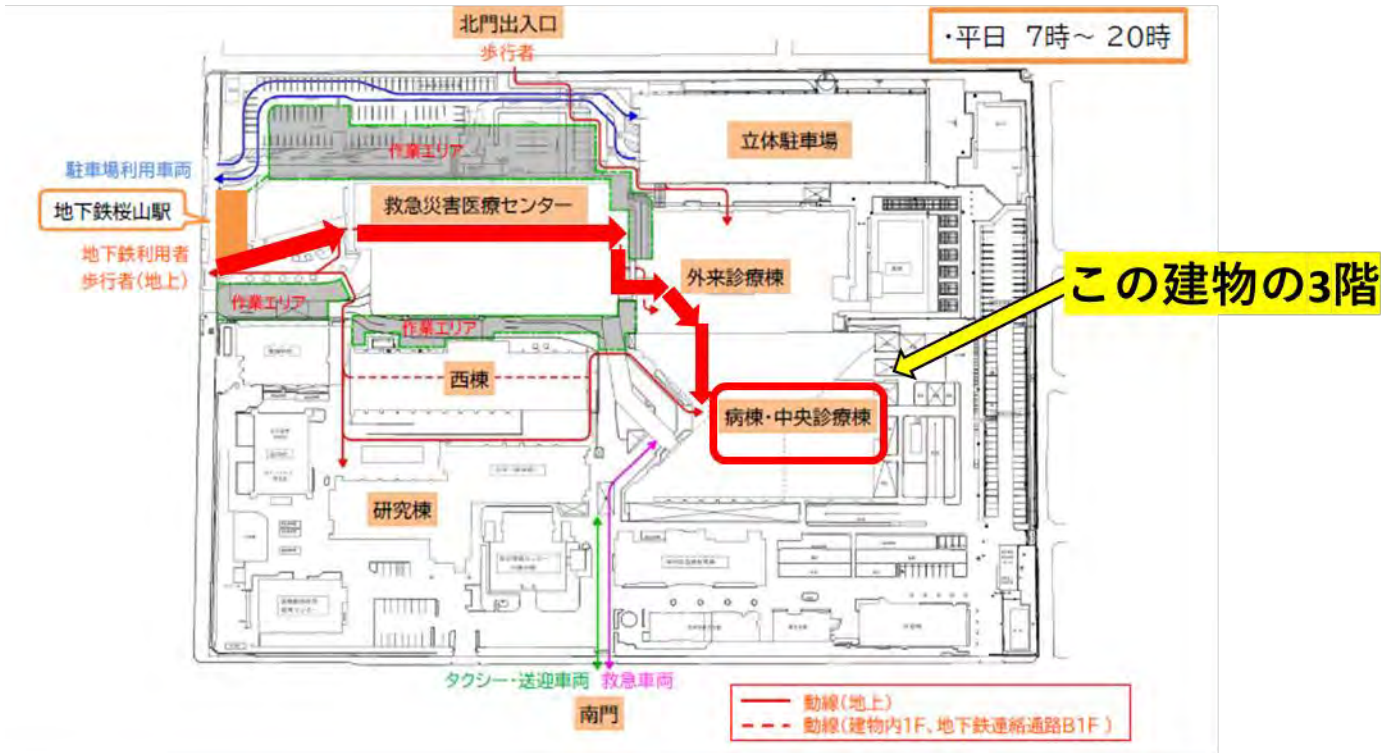
今回のセミナーでは、昨年 10 月～11 月に実施した第 7 回ブラインドテストの結果を共有し、今後の薬物分析の精度の向上に繋がりたいと考えており「ブラインドテスト：(7) イブプロフェンとクエチアピン」というテーマで、ブラインドテストの結果の報告、対象薬物の分析事例とともに、血中濃度の解釈や類似薬物の分析についても扱います。

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。

# 会場案内

名古屋市立大学病院 病院・中央診療棟 3階大ホール  
〒467-8602 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地

**桜山駅改札口を出て、正面エスカレーターに進んでください。**  
救急災害医療センターの開棟準備に伴い、敷地内動線に制限があります。  
場内の案内版に沿ってお越してください。



## 病院内のマスク着用について

マスクの着用は個人の判断となりますが、咳・くしゃみ・鼻水などがある場合は咳エチケットに準じマスクの着用をお願いします。

## 新幹線・JR・近鉄・名鉄でお越しの方

名古屋駅で地下鉄桜通線に乗り換え

3番ホーム 今池・新瑞橋・徳重方面行き (約17分) 桜山駅 (市立大学病院) 下車  
「名市大病院」の案内版に従って進んでください。

## 飛行機でお越しの方

中部国際空港 (名古屋鉄道利用)

→ 名鉄名古屋駅下車、地下鉄桜通線に乗り換え → 桜山駅 (市立大学病院) 下車

## 情報交換会 (17:00 ~ 19:00)

イタリアン創作料理レストラン『サクラサイドテラス』

名古屋市立大学桜山 (川澄) キャンパス内 会費 5,000円

<https://tabelog.com/aichi/A2301/A230108/23036961/>

# プログラム

13:00-13:05	開会の挨拶	会長 奈女良昭
第7回ブラインドテストについて		
13:05-13:45	ブラインドテスト結果報告	矢島大介 (国福大)
13:45-14:05	ブラインドテストでの質問やご意見 (質疑応答を含む)	
14:05-14:20	休憩	
ブラインドテスト対象薬物の分析事例について		座長：小林寛也 (信州大)
14:20-15:20	複数 NSAIDs 事例 (イブプロフェン含む)	奈女良昭 (広大)
15:20-15:30	休憩	
15:30-16:30	クエチアピナー中毒事例と分析	山口晃志 (国福大)
16:30	閉会の挨拶	世話人 菅野さな枝

※セミナー後半の講演時間はいずれも質疑応答 15 分を含みます。

# 第7回ブラインドテスト結果報告

(2026年3月13日)

## 第15回法医中毒研究会セミナー

報告事項	
1. 参加機関	p. 5
2. アルコール検査結果	p. 6
3. 薬物スクリーニング検査結果	p. 9
4. 薬物定量検査結果	p.10
5. その他(コメントやご意見・ご要望など)	p.12
6. 再分析報告	p.14
	p.15

### 1. 参加機関

参加機関数	50 機関
回答機関数	47 機関

◆参加 50 機関のうち 47 機関から回答あり。

(アルコール検査のみ、スクリーニング検査のみ参加の機関を含む)

◆前回(第6回)は 52 機関で参加機関は 2 機関の減。

検査	参加機関 50 機関中の回答機関数
アルコール検査	46
薬物定性検査	42
薬物定量検査	30

## 2. アルコール検査

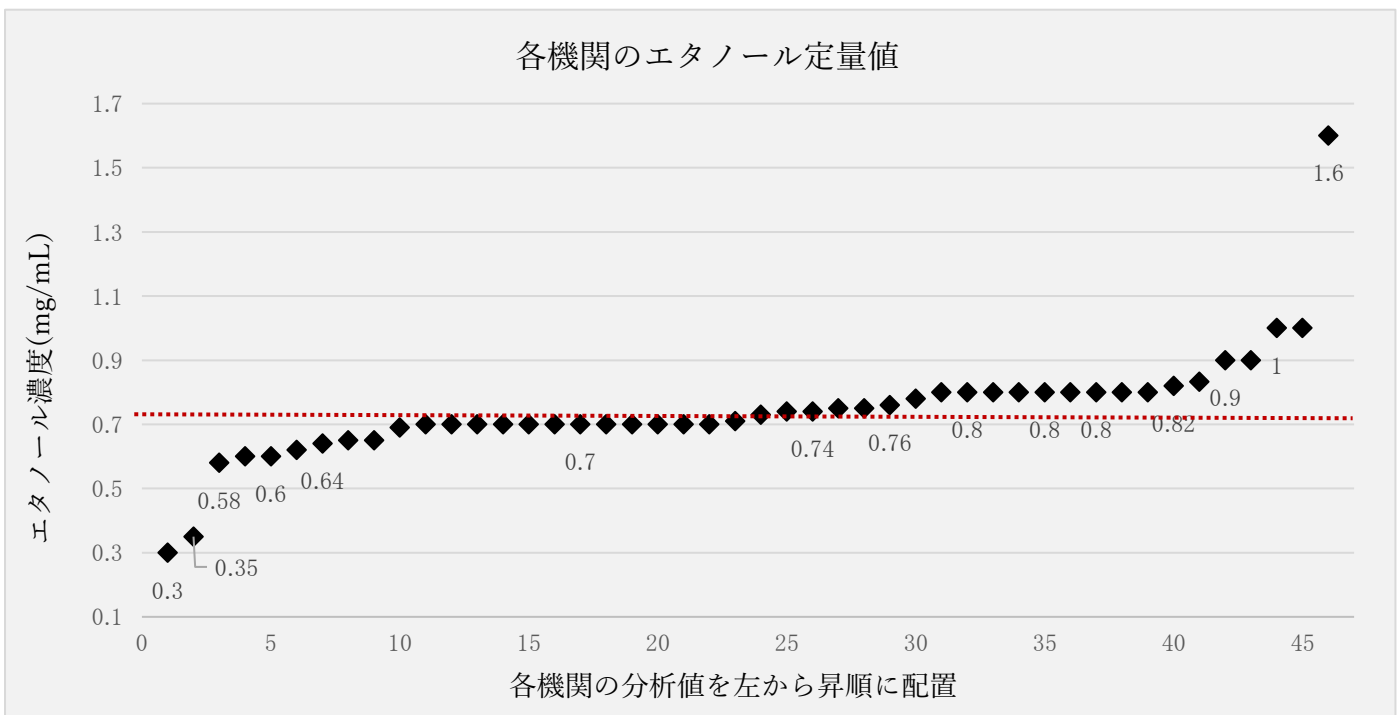
【参加機関】 46 機関

### 【調製濃度と定量値の処理】

添加化合物	調整目安濃度(mg/mL)	調製機関分析濃度(mg/mL)
エタノール	1.0	0.87

- ◆エタノール濃度は一般の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。

### 【各機関のエタノール定量値の分布】



最大値： 1.6 mg/mL

最小値： 0.3 mg/mL

最頻値： 0.70 mg/mL

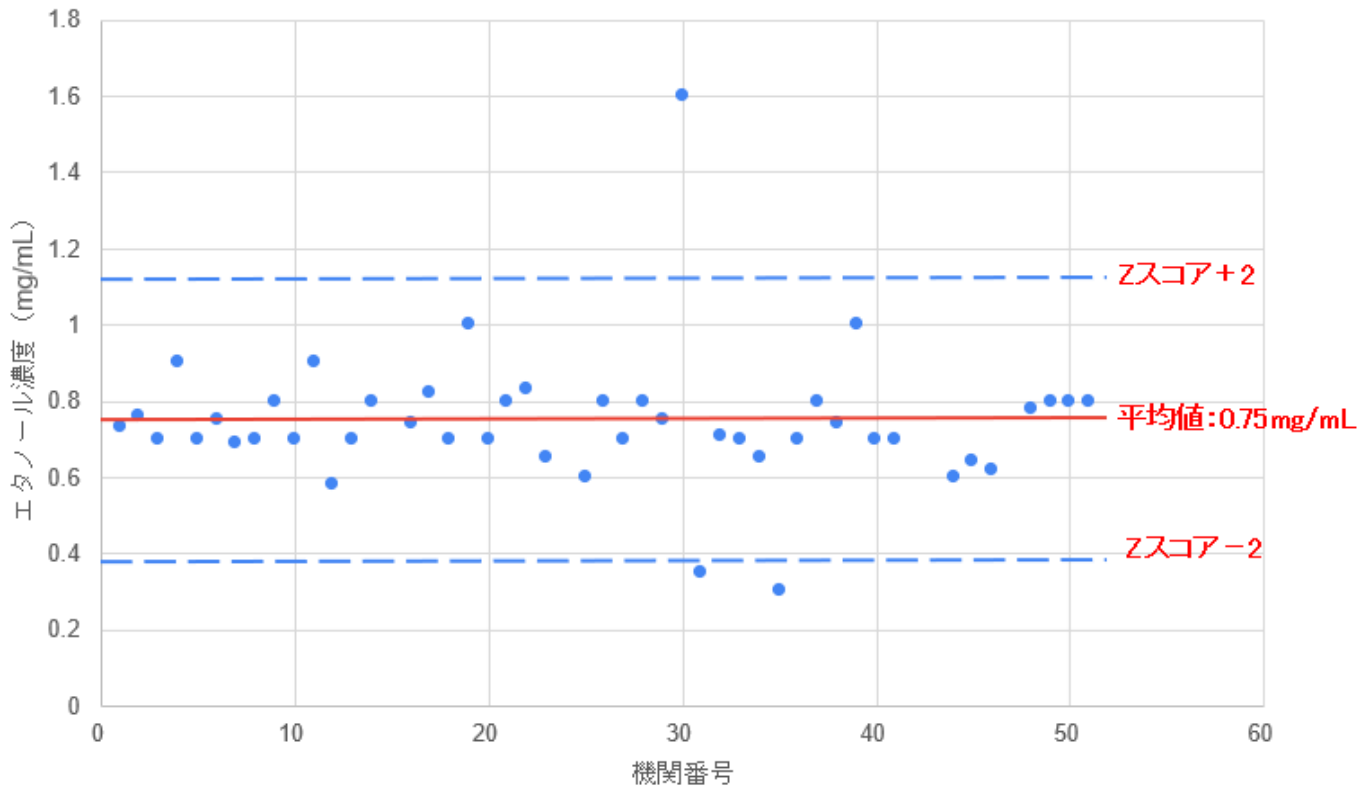
中央値： 0.72 mg/mL

平均値： 0.75 mg/mL

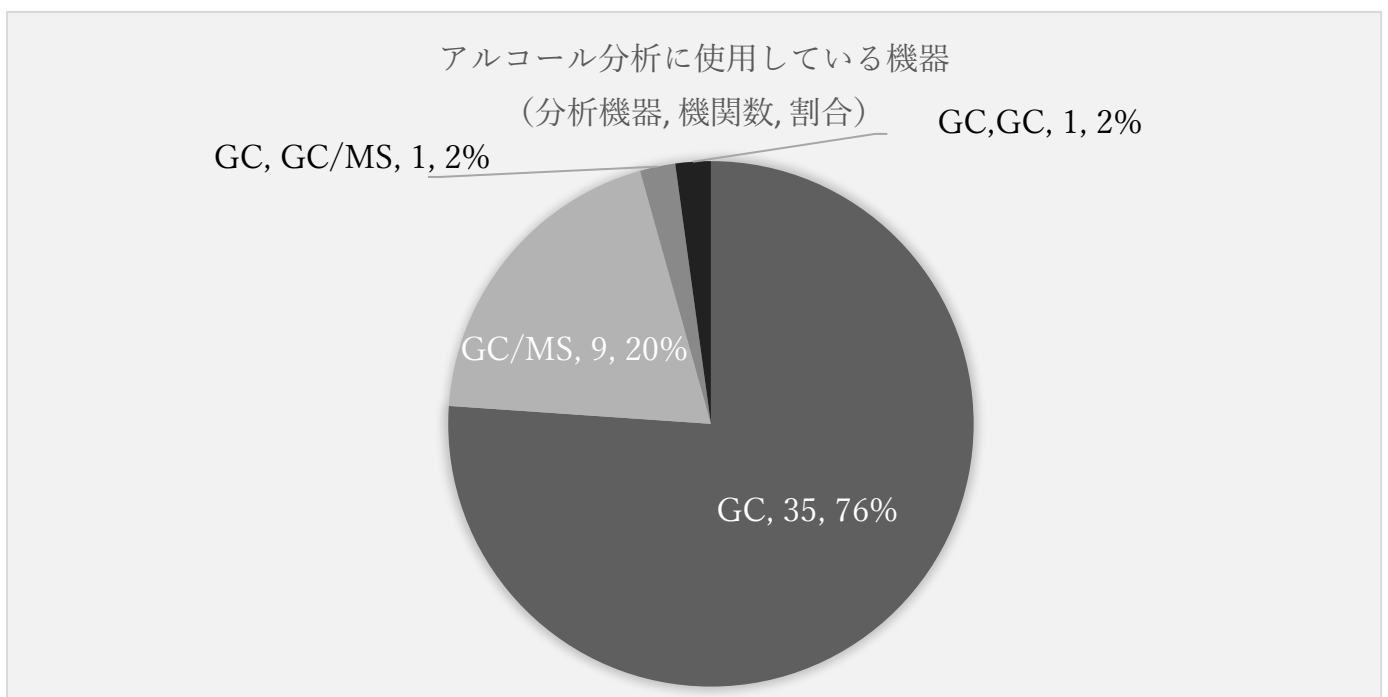
### 【Zスコアを用いた各機関のエタノール定量値の分布】

Zスコアは全参加者の結果に対して、各参加者の結果がそれぞれの位置にあるかを示したものであり、技能試験の国際規格ではZスコアの絶対値が2以下であれば「満足」、2を超えて3以下の場合は「疑わしい」、3を超える場合には「不満足」という評価がされます。

血液中エタノールの定量結果



### 【分析機器及び分析方法】



◆46 機関中 35 機関(76 %)が GC(ガスクロマトグラフ)、9 機関(20 %)が GC/MS(ガスクロマトグラフ質量分析計)、1 機関が GC, GC/MS を併用、1 機関がカラムの異なる GC を併用していた。

◆分析方法は 46 機関中、45 機関がヘッドスペース法、1 機関が未回答であった。

#### 【エタノール以外の検出物質】

物質	検出(報告)機関数	濃度	分析方法
シアン化物	2	4.3 µg/mL	GC/MS
シアン化水素	2	0.8 µg/mL	GC,GC/MS
シアン	2	9.5 µg/mL, 0.5µg/mL	GC (アルコールとは異なるカラム)、GC
アセトアルデヒド	3		GC
アセトン	1		GC
メタノール	1	0.1 mg/mL	GC

◆シアン関連物質が検出されたとの報告があったのでピリジン・ピラズロン法で確認したところ、テストサンプルは陽性となりました。なお、ブランク血液は陰性でした。原因は究明中です。

#### 【コメント・質問など】

##### 他物質検出に関すること

- シアン化物は酸性にすることによりシアン化水素として検出された。
- アルコール分析では HS-GCMS を使用しており、リン酸を添加することでシアンも同時に分析しています。今回、シアンが検出されたのですが、メールでの情報提供では「添加した薬毒物は 2 種類」なので、困惑しています。

##### その他、分析法に関することなど

- 解凍したら一部凝血がありました。凝血塊を吸わないようにしたつもりですが、複数回測定すると値がばらつきました。

### 3. 薬物定性検査

【参加機関】 42 機関

#### 【添加化合物】

◆今回は以下の2種とした。

添加化合物	採用理由
① クエチアピン	基本的な非定型抗精神病薬（統合失調症薬）であるため。
② イブプロフェン	感度が悪く普通の容量だと見逃すため、複数の会員から要望あった。ただし、死因となる可能性は低く見逃すことの不利益は明確ではない。

#### 【各機関の検出結果】

対象3化合物の検出状況	機関数
クエチアピン、イブプロフェンの2物質を検出	32
クエチアピンのみを検出	6
イブプロフェンのみを検出	2
クエチアピンとその他薬物を検出	1
何も検出せず	1

◆42機関中32機関(76%)で対象2化合物を検出した。

#### その他の検出薬物とその濃度 (µg/mL)

プラゾシン

#### 【分析機器】

分析機器	機関数
LC/MS/MS, GC/MS	14
LC/MS/MS	11
GC/MS	5
LC/MS	2
LC/MS/MS, GC/MS/MS	2
GC/MS/MS	1
GC/MS/MS, LC-QTOF/MS	1
GC/MS/MS, PESI-MS/MS	1
LC, LC/MS/MS, GC/MS	1
LC/MS, GC/MS, GC-NPD	1
LC/MS, LC/MS/MS	1
LC/MS/MS, GC/MS, LC-QTOF/MS	1
LC/MS/MS, ピリジン・ピラゾロン法	1

◆「GC-MS・LC/MS/MS併用」が最も多く14機関、「LC/MS/MSのみ」が11機関であった。

## 4. 薬物定量検査

【参加機関】 30 機関

【添加濃度】

添加化合物	調製目安濃度(μg/mL)	調製機関分析濃度(μg/mL)
クエチアピン	1.0 μg/mL	1.7 μg/mL
イブプロフェン	150 μg/mL	100 μg/mL

化合物	治療域(μg/mL)	中毒域(μg/mL)	致死域(μg/mL)
クエチアピン	0.1-0.5	1, 1.8	0.95, 1.4, 1.9, 9, 12.7
イブプロフェン	15-50	200	185, 260, 352, 1233

- 1) M. Schulz, et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1,100 drugs and other xenobiotics. Critical Care 2020.

【分析機器】 30 機関

分析機器	機関数
LC/MS/MS	15
LC/MS/MS, GC/MS	5
LC-QTOF/MS	2
GC/MS	1
GC/MS/MS	1
LC	1
LC/MS	1
LC/MS, GC-NPD	1
LC/MS, LC/MS/MS	1
LC/MS/MS, GC/MS/MS	1
LC/MS/MS, ピリジン・ピラゾロン法	1

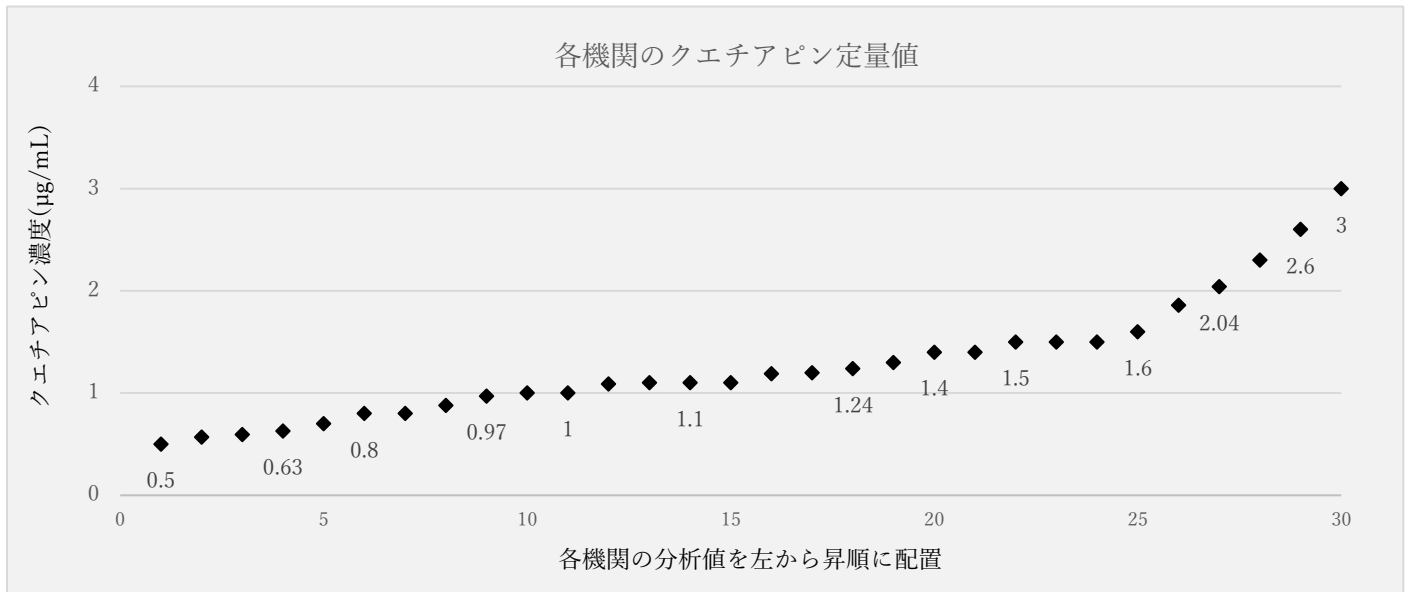
◆ 定量検査で使用した分析機器は LC/MS/MS が最多であった。

【各機関の定量値】

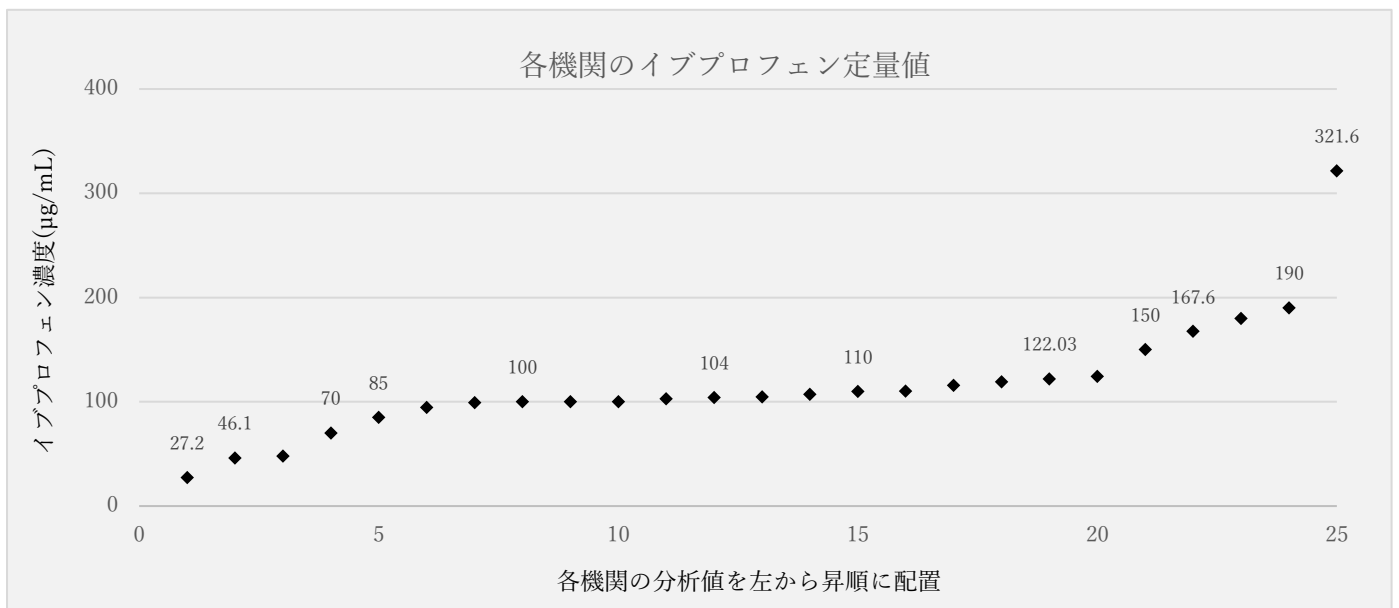
	クエチアピン	イブプロフェン
定量回答機関	30 機関	25 機関
平均値	1.3 μg/mL	116 μg/mL
中央値	1.1 μg/mL	105 μg/mL
最頻値	1.1 μg/mL	100 μg/mL
最大	3.0 μg/mL	322 μg/mL
最小	0.50 μg/mL	27 μg/mL

### 【各機関の定量値グラフ】

[クエチアピン] 30 機関で定量値を算出。



[イブプロフェン] 25 機関で定量値を算出。



## 【薬物分析検査に関するコメント】

### 定性検査に関して

- ライブラリー検索の補完性を確保するため LC/MS/MS, GC/MS を使用している。
- 原理の異なる 2 種類以上の分析機器で定性を行うことが原則となっているため、LC/MS, GC/MS, GC-NPD を併用している。
- 定性の信頼性を高めるため、異なる原理を有する分析機器 (LC-MS/MS および GC-MS) を併用している。
- LC/MS/MS で MRM 分析を行い、GC/MS で scan 分析を行うことで、薬毒物の見落としがないようにしている。
- 定性検査は、LC-MS/MS のターゲット分析及び LC-QTOF/MS のノンターゲット分析両方を実施しています。
- 定性検査について、クエチアピンに LC/MS と GC/MS、シアンに GC-NPD と GC/MS を用いました。
- LC-TOFMS によるスクリーニングで陽性となった場合は、LC-MS/MS を用いてスキャン測定と MRM による半定量を行い、同定の確認と定量が必要かどうかの判断に利用しています。また、LC-MS では検出が難しそうな薬物が関与している可能性がある場合には、GC-MS を追加することもあります。
- 分析機器は LC/MS/MS をメインに使用しているが、GC/MS のほうが検出しやすい化合物もあるので、見逃し防止のためスクリーニングは両方で測定している。
- LC-QTOF-MS のデータ依存分析をベースに薬物定性をしていますが、negative の感度が低いこと、データベースが不十分であることなどから補完を目的として LC-MSMS、GC-MS のパッケージによるスクリーニングを行っています。
- バルビツール酸系薬物のスクリーニング検査は、LC で分析をしている。
- 極性の大きく異なる物質を分析するため複数の分析機器を使用しています。特に揮発性の物質については、LC-MS/MS の検体前処理時に濃縮操作があるため、濃縮処理を行わずに GC-MS での分析を行っています。

### 定量検査に関して

- 薬毒物との相性で LC/MS/MS か GC/MS か、または両方で定量を行っている。
- ルーチンでイブプロフェン定量は、GC/MS で分析をしている。

### 今回の添加成分に関して

- イブプロフェンは、 $[M+18]^+$  のイオンを用いて定性・定量を行った。
- クエチアピンはジアゼパム-d5 を用いた簡易定量値、イブプロフェンは d 体が入手できなかったため 9-アントラセンカルボン酸を内標として検量線を作成してみました。
- イブプロフェンは、LC/MS/MS でプリカーサーイオンがネガティブモードで感度が良かったのですが (カルボキシル基を持つため) プロダクトイオンの最適化がうまくできず、ポジティブモードで MRM 最適化を行い定性・定量を行いました。
- イブプロフェンは negative 測定で、イオン化効率も悪く、高濃度での測定になってしまい難しかったです。
- イブプロフェンは定量分析で測定値が安定せず、定性のみとしました。  
⇒どのように安定しなかったのでしょうか。お教えくださると参考になるかもしれません。  
PESI-MS は解剖時の定性検査に日常的に使用しているため、実施しました。

- LCにおきましては、イブプロフェンに関して、導入以来検出できた事はありません。  
⇒今回も検出できなかったのでしょうか。情報を得た後では検出可能だったのでしょうか。
- 抽出したサンプルがサチレーションを起こしており、内標が消失しないよう細心の注意を払って希釈操作を行う必要があったため、対応が難しかったです。

#### その他

- 分析を主とする LC-MS/MS が故障し、定性しか分析できなかったのが残念です。
- 修理直前の LC/MS/MS で測定したので、結果が不安です。

### 【薬物分析検査に関する質問】

#### 質問

- 定量値は何桁までの有効数字が望ましいのでしょうか。ぜひご教示いただけますと幸いです。
- ✓ 望ましい有効桁数は一概には言えません。
- ✓ 有効数字とはどの数字（桁）まで信頼できるかということですので、機器の性能や手技によります。
- ✓ 定量値では定量下限値を参考に有効数字を決めるのが一般的だと思います。一方で実務的に必要な値とする場合もあると思います。仮にある薬物の定量下限値が 0.001 であり、正確に 1.234 と定量しても、薬理作用を判断する値が文献的に「1.0-2.0 治療域、3.0 以上で中毒域」であれば、前述の例は「1.2（有効数字 2 桁）で充分とも考えられます。
- ✓ 実務的には有効数字 2-3 桁、あるいは、小数第 2 位までなどと決めているところが多いかと思います。
- 血液からへび（マムシなど）にかまれたかどうかわかる方法がありますか？  
LC や GC じゃなくてもいいです？
- ✓ へび咬傷の鑑別は実務的には咬まれた事実と咬傷部位の所見から判断します。
- ✓ 血液のみから咬傷を証明することは極めて困難です。
- ✓ 一般にへび毒はタンパク質や酵素を主体とした複雑な混合物であり、法医薬毒物分析で一般に用いられている方法（低分子量でイオン化が比較的容易な物質の分析）では分析できません。  
原理としては LC で分離して MS で分子量を測定して同定を行いますが、分子量 1000-10000 程度のペプチドをターゲットとして、プロテオミクス解析という手法を用いて行います。さらに、標準品の入手も極めて困難です。

## 5. その他(コメントやご意見、ご要望など)

### 【試料受け取りの凍結/解凍状況】

- ◆ 47 機関のうち 44 機関で到着時「凍結」状態、2 機関で「解凍」、「一部解凍」があった。  
※ 1 機関で「試料が入っていない」という発送ミスがあった。

### 【試料受け取り時の状態についてのコメント】

- 移転後医学部全体のセキュリティが強化され、郵便物は管理棟での受け取りになりました。受け取った総務が冷凍品であると気付かず常温で保管し、配達から 6 時間ほど経過した完全解凍状態で講座に届きました。再発防止で次回は事前に総務に冷凍品が届く旨を伝えようというのと、到着をオンラインで確認できるので発送時に追跡番号を教えてください。  
⇒約 50 機関へ送付するので、なかなか対応が難しいと思われまます。発送側の負担もありますので、検討させていただきます。

### 【試料状態のコメント】

- 試料は十分に攪拌して使用しましたが、粘度が高くドロドロしていたため、均一になっているか不安があります。
- 凝血などはありませんでした。
- 解凍時、やや凝血あり。
- 凝血もなくサンプリングし易かったです。
- 今回、GC/MS 分析で腐敗アミン ( $\beta$ -Phenethylamine) を検出しました。受け取り時の試料は凍結されており問題ないように思いましたが、試料の状態は少し良くなかったのかもしれない。  
⇒凝血形成や腐敗変化には十分に配慮して調整しておりますが、試料によっては凝血があったとのこと、今後改善できましたらと思ひます。試料の調整にもある程度の時間を要しますので、微量の  $\beta$ -Phenethylamine の発生についてはご容赦願えましたらと思ひます。

### 【ブラインドテストに関する感想・質問・要望】

#### 要望

- 何が添加されているか全くわからない状態で検査することはあまりないため、ご遺体の情報（例えば咽頭に火傷がある、毒物を飲んだ形跡がある等）やトライエージなどの簡易キットのスクリーニング結果などが示されているとありがたいです。  
⇒このようなご意見は頻繁に頂き、検討を重ねておりますが、全く情報がない事例もございますので、そのような事例と考えて分析を進めていただけましたらと思ひます。もちろん実践的なものも必要とは思ひますが、矛盾の無いように事例を準備するのは現体制では負担が大きく難しい状況であると思ひ理解ください。引き続き検討させていただきます。
- 毎回多少ずれているので皆さんが使用しているカラムなど測定に影響がありそうな箇所について知りたいと思ひました。  
⇒「ずれ」を具体的にお教えくだされば、助言できるかもしれません。

- テスト用サンプルを2つ送っていただくのは非常に有難いのですが、2つのサンプルで定量値が微妙に異なる場合、サンプル自体の問題なのか、分析時の問題なのか、解釈に困ることがあります。私自身はサンプルは1つでも構わないのですが、2本送ってもらった方が良いと考えている機関の先生がどの程度いらっしゃるのか知りたいです。  
⇒過去に試料量が足りないのご指摘があり2本送っています。1本のみでの測定でよいと思います。セミナーでご意見を再確認したいと思います。
- アルコール分析は行ったのですが、確認のために別日に再凍結したサンプルを分析しなおしたところ定量値の低下を認め、同様に再凍結、解凍をする度に定量値が低下したことから今回は報告を控えさせていただきます。保管は-30℃、溶解は室温で行い分析後にチューブの上部にパラフィルムを巻き-30℃に放り込みました。ご意見があれば賜りたく存じます。  
⇒どの程度の低下であったのか、そして解凍のためにどのくらいの時間静置したのかなど、詳細をお伺いしないと助言が難しいように思います。
- 検体受取りから結果報告締切日まで、もう少し余裕があると助かります。  
⇒改善をして早めましたが、具体的にはいつ頃の発送、結果締切がよろしいでしょうか。

#### その他

- いつも大変勉強になっています。今回は、今まで経験したことのない不思議な現象を確認することができました。  
⇒具体的な内容をシェアしていただけるとありがたいです。
- Ibuprofen の定量結果に迷いました。  
⇒どのように迷われたのかお教えくだされば、助言できるかもしれません。
- ブラインドテストへの参加は、日々の業務を見つめ直す良い機会になっております。
- 毎年、自身の薬物分析の鑑定値を担保する目的で参加させていただいております。自分の手法、結果が正しいかどうかを判定する方法も機会も、このブラインドテスト以外にはありませんので、本当に勉強になりますし助かっています。
- 今回は業務に追われて時間が無かったため、定量分析が少し雑になってしまいました。
- ブラインドテストに参加する事で、改めて分析や定量について、データベースにない薬物についてなど色々考える機会が得られます。
- ブラインドテストを通じて、日常業務では得られない視点や気づきを得ることができ、大変勉強になりました。

## 6. 再分析報告

### 【再分析報告】2 機関からの再分析報告

機関	再分析理由・結果
1	現在、LCMSMS 故障中（3 月中に修理完了予定）のため、再分析できておりません。
2	未回答

ご参加いただき、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っております。

今後も、忌憚のないご意見、ご感想を頂けましたらと思っております。

## NSAIDsの中毒事例 (イブプロフェン含む)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15回法医学中毒研究会セミナー(2020.3.13)

1

## NSAIDsとは

非ステロイド性抗炎症薬:

(**Nonsteroidal anti-inflammatory drugs**)の略称で、**プロスタグランジン**の産生を抑えることにより、痛みを和らげたり、炎症を抑えたりする化合物の総称である。

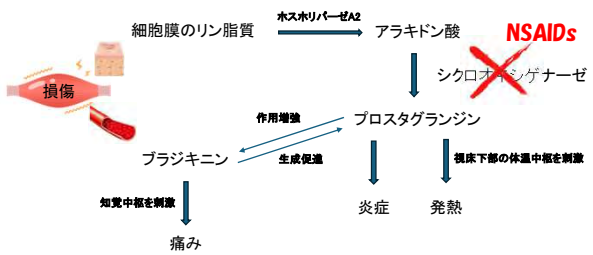
NSAIDsは、ステロイド系抗炎症薬の副作用(ムーンフェイス、副腎機能不全、糖新生更新による糖尿病など)が問題視された後に登場したステロイドではない抗炎症薬である。

しかし、NSAIDsでも、NSAID潰瘍のような、死亡につながる可能性のある副作用が報告されている。

【胃粘膜保護作用を持つ薬剤との併用で改善】

2

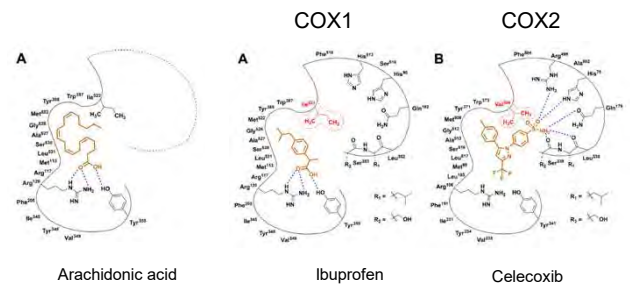
## NSAIDsの作用機序



- シクロオキシゲナーゼ(Cyclooxygenase, COX):
- 正式名は、Prostaglandin-endoperoxide synthaseで、アラキドン酸からプロスタグランジンを作る酵素
  - アインザイムとしてCOX1とCOX2が存在

3

## Interactions of ibuprofen and celecoxib with the COX1 and COX2 catalytic pocket



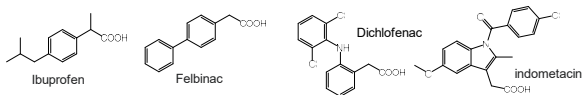
J. Chem. Educ. 94, 380-387, 2017  
(DOI: 10.1021/acs.jchemed.6b00288)

4

## 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の分類

化学構造による分類:

プロピオン酸系	イブプロフェン ロキソプロフェン	エトドラク ザルトプロフェン	ケトプロフェン ナプロキセン
アリール酢酸系	インドメタシン フェルビナク	エトドラク ジクロフェナク	スリンダク トルメテン
フェナム系	メフェナム酸		
サリチル酸系	アスピリン	エテンザミド	ジフルニサル
オキシカム系	アンピロキシカム ロルノキシカム	ピロキシカム メロキシカム	テノキシカム ドロキシカム
コキシブ系	セレコキシブ	ロフェコキシブ	



5

## 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の分類

作用機序による分類:

薬剤	酵素阻害 (薬理活性)	主代謝	Cl (L/h)	Vd (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	蛋白結合
Ibuprofen	COX-1 = COX-2 (ほぼ非選択的)	CYP2C9 (±2C8)	3-5	0.1-0.2	1.5-2.5	~99%
Diclofenac	COX-2 > COX-1 (やや非選択的)	CYP2C9 (±3A4)	10-15	0.1-0.2	1-2	>99%
Mefenamic acid	COX-1 = COX-2 (非選択的)	CYP2C9	2-4	-0.2	2-4	>99%
Indomethacin	COX-1 > COX-2 (COX-1優位)	CYP2C9	1-2	0.3-0.5	4-6	90-99%
Naproxen	COX-1 = COX-2 (ほぼ非選択的)	主に抱合 (CYP依存小)	0.5-1	0.1-0.2	12-17	>99%
Celecoxib	COX-2 > COX-1 (選択的COX-2阻害)	CYP2C9	20-30	6-7	~11	~97%
Piroxicam	COX-1 = COX-2 (非選択的)	CYP2C9	0.2-0.3	0.1-0.2	45-50	99%
Meloxicam	COX-2 > COX-1 (ややCOX-2優位)	CYP2C9 (±3A4)	0.4-0.6	0.1-0.2	15-20	99%
Loxoprofen	COX-1 = COX-2 (非選択的)	還元で活性化 (CYP依存小)	3-6	-0.2	1-2	高い
Aspirin	COX-1 > COX-2 (COX-1優位)	エステラーゼ-抱合	用量依存	0.1-0.2	2-3*	80-90%

6

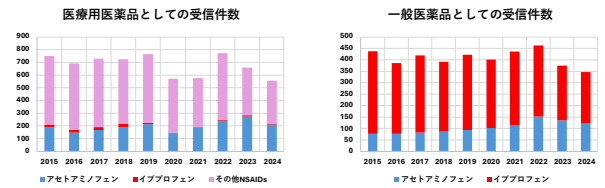
## 同一シリーズでの解熱鎮痛剤でも異なる成分



		イブプロフェンの配合	その他の薬物
バファリン	ルナ	○	
バファリン	プレミアム	○	
バファリン	EX	×	ロキソプロフェン
バファリン	(小児用)	×	アスピリン

7

## NSAIDsに関する中毒受信件数の推移



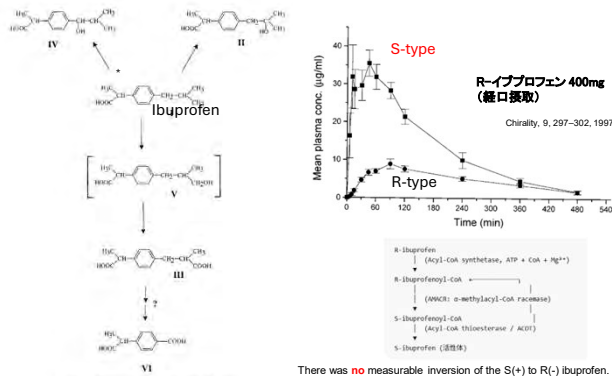
「中毒研究」中毒情報センターの受信報告より

NSAID製剤の過剰摂取で救急外来を受診することはよくあるが、半減期が短い薬物が多く、大多数の患者は無症状または軽微な自然軽快症状のみで済む。少数の患者は腎不全、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡に至る尿氮などの重篤な臨床的後遺症を呈することがある。

珍しい中毒でもないためか報告例は少ない？

8

## Metabolic pathway and pharmacokinetics of ibuprofen



Xenobiotica, 32, 683 – 697, 2002

Br J Clin Pharmacol. 1985 May;19(5):669–674.

9

## Pharmacokinetic parameters of ibuprofen

Table 1. Pharmacokinetic parameters of the enantiomers of ibuprofen following the oral administration of the racemic drug (400 mg) in healthy volunteers.

Parameter (units)	R		S	
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range
$C_{max}$ (µg ml <sup>-1</sup> )	16.3 ± 3.8	11.3–21.6	17.7 ± 4.3	12.6–26.2
$t_{max}$ (h)	2.4 ± 1.3	1.0–6.0	2.6 ± 1.4	1.0–6.0
$AUC_{0-8h}$	1.4 ± 0.3	1.1–2.1	2.1 ± 0.5*	1.5–3.6
$AUC_{0-24h}$ (µg h ml <sup>-1</sup> )	60.6 ± 12.0	42.9–80.7	79.3 ± 19.7*	55.6–120.0
$CL_{app}$ (ml min <sup>-1</sup> )	92.1 ± 17.2	41.3–177.7	74.5 ± 14.7	45.0–120.0
$t_{1/2}$ (h)	7.0 ± 1.6	5.0–9.5	15.0 ± 4.2*	8.5–22.9
$CL_{app}/F$	0.23 ± 0.04	0.16–0.32	0.47 ± 0.11*	0.31–0.69
$CL_{app}/F$ (ml min <sup>-1</sup> )	0.68 ± 0.03	0.62–0.74	–	–
$CL_{app}/F$	78.9 ± 9.0	25.6–151	–	–
$CL_{app}/F$ (ml min <sup>-1</sup> )	18.3 ± 3.4	13.7–24.9	–	–

$C_{max}$ , maximum observed concentration;  $t_{max}$ , time to  $C_{max}$ ;  $t_{1/2}$ , terminal elimination half-life;  $AUC_{0-8h}$ , area under the curve;  $CL_{app}$ , oral clearance;  $V_d/F$ , volume of distribution;  $F$ , fraction absorbed;  $CL_{app}/F$ , fraction absorbed;  $CL_{app}/F$ , clearance via absorption;  $CL_{app}/F$ , clearance via other metabolic routes.

\* Significant differences between enantiomers, ( $p < 0.05$ ;  $n = 12$ ).

Table 2. Urinary recovery of ibuprofen, 2-hydroxyibuprofen and carboxyibuprofen stereoisomers, both free and conjugated, following oral administration of the racemic drug (400 mg) to healthy volunteers.

Analyte	Stereochemistry	Free		Conjugated		Total	
		Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range
Ibuprofen	R	0.06 ± 0.06	0.01–0.21	1.0 ± 0.3	0.8–1.7	1.1 ± 0.3	0.9–1.8
	S	0.70 ± 0.50	0.18–1.90	9.2 ± 2.8	4.7–13.5	9.9 ± 3.0	5.0–14.0
2-Hydroxyibuprofen	R	2.2 ± 0.6	1.4–3.5	1.0 ± 0.5	0.2–1.7	3.1 ± 0.5	2.4–3.8
	S	6.4 ± 2.4	3.4–11.5	13.3 ± 3.6	6.9–18.4	19.5 ± 2.9	15.7–24.4
Carboxyibuprofen	S,S,2R	2.0 ± 0.4	1.4–2.8	0.9 ± 0.6	0.2–1.8	2.9 ± 0.5	2.1–3.7
	S,R,2S	3.0 ± 0.6	1.5–3.9	1.7 ± 1.0	0.02–3.0	4.7 ± 0.8	3.8–6.2
Total recovery	R,R,2S	9.7 ± 2.8	5.6–15.6	5.1 ± 2.9	0.5–9.8	14.8 ± 3.2	11.3–21.7
	S,S,2S	11.3 ± 3.3	6.2–18.1	6.5 ± 3.0	1.0–10.7	17.8 ± 3.1	14.2–23.3
		35.4 ± 9.6	21.5–60.3	38.6 ± 11.1	21.0–55.6	74.0 ± 9.6	66.4–91.3

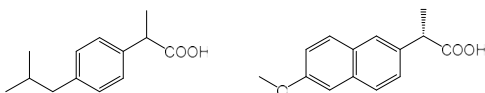
Data are the percentage of the dose administered. ( $n = 12$ ).

Xenobiotica, 32, 683 – 697, 2002

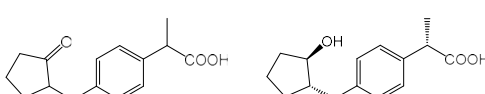
10

## NSAIDs分析で対象とする化合物は？

イブプロフェンなどのプロピオン酸系はS体？



ロキソプロフェンはロキソプロフェン？ OH体？



trans-OH体

11

## Metabolic pathway and pharmacokinetics of loxoprofen

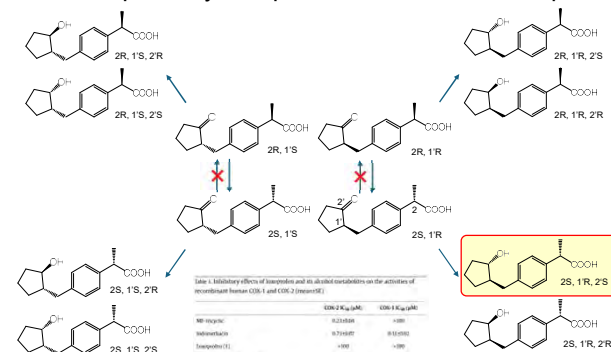
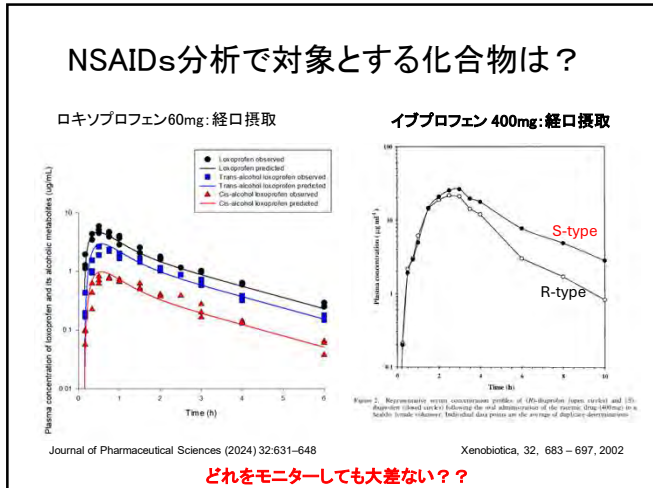


Table 1. Inhibitory effects of ibuprofen and its enantiomers on the activities of recombinant human COX-1 and COX-2 (n = 3).

Inhibitor	COX-1 $IC_{50}$ (µM)		COX-2 $IC_{50}$ (µM)	
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range
NSAIDs	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(S)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(R)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(S,S)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(R,R)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(S,R)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(R,S)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(S,S)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(R,R)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(S,R)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100
(R,S)-Ibuprofen	0.010 ± 0.002	0.005–0.020	>100	>100

Bioorg Med Chem Lett, 14, 1201–1203, 2004

12



13

### NSAIDsによる中毒事例

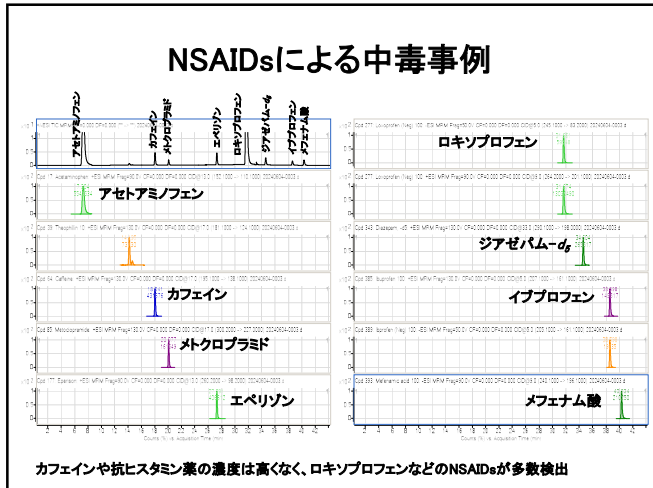
- 20歳代の女性
- 数分間続く痙攣を主訴に救急搬送
- 母親の内服薬を過量内服した(その時点では詳細な内服量は不明)

当初、鎮痛薬という情報であったので、基本的にはNSAIDsとアセトアミノフェンを想定

しかし、NSAIDsで痙攣するのは、相当量内服しないと起きないので、抗ヒスタミン薬やカフェインの可能性を想定

臨床的に違和感があり(この程度の内服量でNSAIDsで痙攣するのか?), 血中濃度の測定を依頼

14



15

### 今回、イブプロフェンを取り上げた理由

- 検出感が悪い
- 見逃しが懸念される
- 中毒事例が少ない
- 毒性も低い

一度、試してみましょう

法研中毒研究会 委員会

16

### NSAIDsの血中濃度

添加濃度の設定 → 濃すぎると機器を汚す  
検出できないと意味がない

	治療域	中毒域	致死域
Ibuprofen	15-30(-50)	200	260, 352, 1233
Naproxen	(20-)50-100	200-400	840, 1040, 1320
Diclofenac	0.5-3	50-60	?
Indomethacin	0.3-1(-3)	4-5	?
Piroxicam	2-6	14	?
Celecoxib	0.36-0.8	?	?

単位: µg/mL

NSAIDsの致死域については、明確な情報が少ない  
睡眠導入剤などに比べて、血中濃度が高い。  
⇒ 検出し易いのでは?

期待しています!

17

### 配布前に実施した分析法と定量値(参考)

	A	B	C
前処理	アセトニトリルによる除タンパク +Biotage PLD+ に通液	アセトニトリルによる除タンパク	アセトニトリルによる除タンパク +Captiva EMRIに通液
移動相	A 10 mM HCOONH4 + 0.1% HCOOH in H2O	10 mM HCOONH4 + 0.1% HCOOH in H2O	10 mM HCOONH4 + 0.1% HCOOH in H2O
	B 10 mM HCOONH4 + 0.1% HCOOH in Methanol	Acetonitrile	Methanol
検出モード	ESI (-)	ESI (-)	ESI (+)
定量値(µg/mL)	109	99.0	105

18

## イブプロフェンの分析法(文献情報)

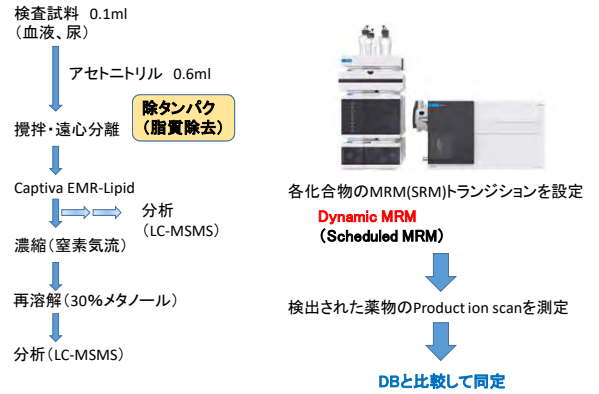
Sample pretreatment	Analytical column	Mobile phase	ESI mode	Monitoring ion	ref
De-protein by Acetonitrile	Poroshell 120 EC-C18 (50*2.1 mm, 2.7 μm)	5mM CH3COONH4(0.05%CH3COOH) Methanol, gradient, 0.4 mL/min, 40°C	Negative	205.0 → 161.1	1
LLE (AcOEL HCl)	Pursuit C18 (100*3 mm, 3 μm)	15mM CH3COONH4 (pH 8.5) Acetonitrile (2:3), isocratic, 0.1 mL/min	Negative	205.0 → 161.1	2
LLE (AcOE) SPE (Strata-X)	Lux Cellulose 3 (250*4.6 mm, 5 μm)	0.1% CH3COOH Methanol (1:9), 0.6 mL/min, 25°C	Negative	205.0 → 161.3	3
De-protein by Acetonitrile	Synergi Polar-RP (150*2.0 mm, 4 μm)	0.1% CH3COOH Methanol, 0.4 mL/min, 30°C	Negative	205 → 161	4
De-protein by CH3COONH4	GF-310 4B (50*4.6 mm, 6 μm)	10mM CH3COONH4(pH 6.78) Acetonitrile, gradient, 0.3 mL/min, 30°C	Negative	205 → 161	5
LLE	Chiralpak AS-H (150*4.6 mm, 5 μm)	hexane-isopropanol-TFA (95:5:0.1, v/v), 1.2 mL/min	Positive	224 → 161	6
LLE (CH3Cl)	Accucore AQ (150*2.1 mm, 2.6 μm)	0.1% CH3COOH Acetonitrile (0.1% HCOOH), gradient, 0.2 mL/min, 30°C	Negative (Positive)	?	7
De-protein by Methanol	Unison UK-C8 (75*2 mm, 3 μm)	1mM CH3COONH4(0.1% CH3COOH) Methanol, gradient, 0.3 mL/min, 45°C	Positive	?	8

#7は下記のモードで検出  
Ibuprofen, Naproxen: Negative  
Ketoprofen, Etodolac, Mefenamic acid: Positive

- 1) Biomed Chromatogr, 36, e5287, 2022
- 2) J Anal Toxicol, 34, 367-373, 2010
- 3) J Chromatogr, 952, 67-75, 2015
- 4) Forensic Sci Int, 206, 115-126, 2011
- 5) Forensic Toxicol, 28, 96-104, 2010
- 6) Anal Bioanal Chem, 399, 915-925, 2011
- 7) Drug Test Anal, 15, 97-103, 2023
- 8) Drug Design, Development and Therapy, 11, 135-141, 2017

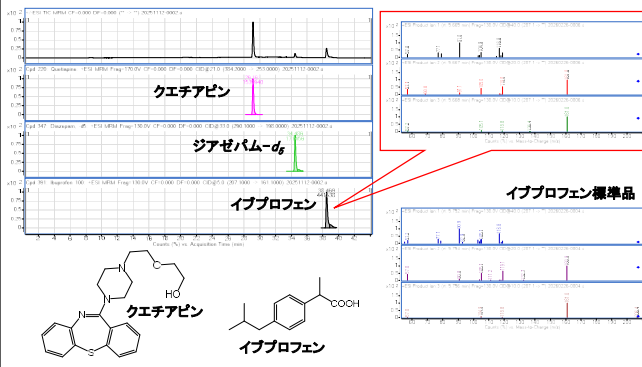
19

## 今回配布した血液を分析した結果(LC-MS/MS)



20

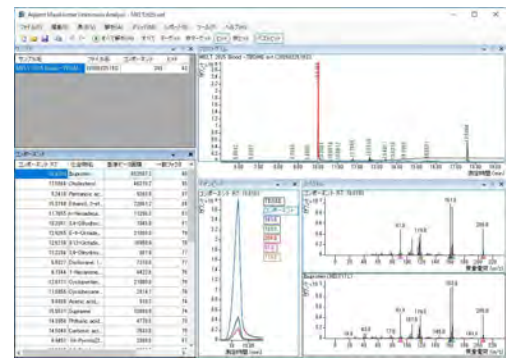
## 今回配布した血液を分析した結果(LC-MS/MS)



21

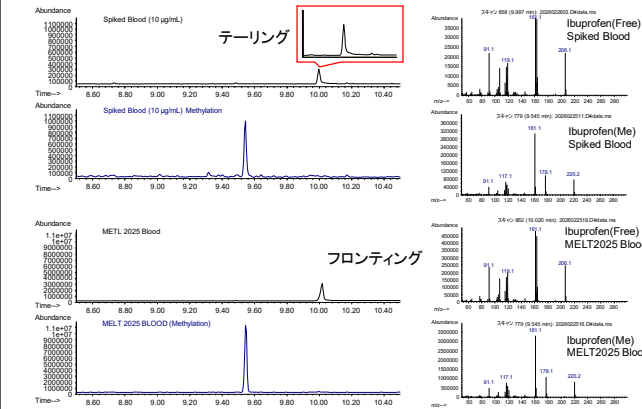
## 今回配布した血液を分析した結果(GC-MS)

### GC-MS分析し、Unknown解析した結果



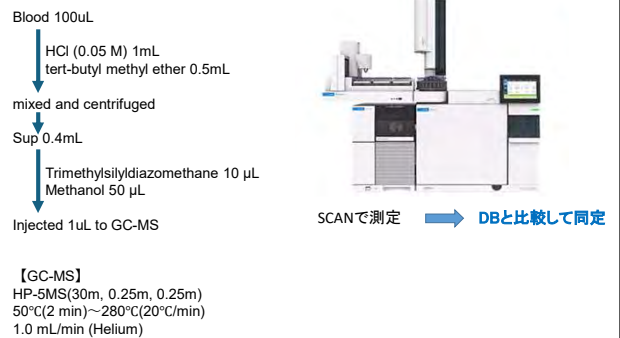
22

## 今回配布した血液を分析した結果(GC-MS)



23

## 今回配布した血液を分析した結果(GC-MS)



24

## 今回配布した血液中イブプロフェンの定量

Blood 50uL

IS (Ibuprofen-d<sub>3</sub>, 0.2 mg/mL) 10uL

H<sub>2</sub>O 50uL

CH<sub>3</sub>CN 0.5mL

mixed and centrifuged

Sup 0.2mL

H<sub>2</sub>O 0.8mL

Injected 5uL to LCMS

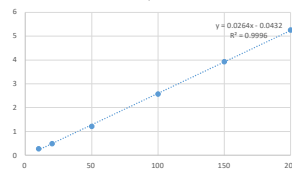
【LC-MS/MS】

Eclipse Plus (10mm, 2.1mm, 3um)

70% MeOH-30% HCOONH<sub>4</sub>(10mM, 0.1% HCOOH)

0.2mL/min, 40C

試料中の濃度 (μg/mL)	200	150	100	50	20	10
添加液濃度 (mg/mL)	2.0	1.5	1.0	0.5	0.2	0.1
添加量 (μL)	5	5	5	5	5	5



25

## 薬物定量時の注意点

検量線の範囲内で定量(原則)

高濃度側に離れた場合 → 希釈 or 試料量を減らす  
低濃度側に離れた場合 → 濃縮 or 試料量を増やす

いずれも定量したい検体のみを調整・変更するのではなく、検量線作成用の試料も同じ操作(前処理)を行うことが原則

実検体の濃度を求めるような低濃度の薬物添加血液を調製し、実検体と同様の試料量を使って検量線を作成する。その後、実検体も同容量で使用する前処理を行い、定量する。

ばらつきが大きくなる要因

高濃度側に離れた場合:  
検量線作成時には血液を0.1mLしたが、実検体は検量線の上限を上回ったので、前処理後の試料溶液を10倍に希釈する。あるいは、血液を0.1mLに変更する。

低濃度側に離れた場合:  
検量線作成時には血液を0.1mLしたが、実検体は検量線の下限を下回ったので、前処理後の試料溶液を5倍に濃縮する。あるいは、血液0.5mLを使用する。

26

## カルボン酸などの酸性薬物の分析

ネガティブモードでの検出

カルボン酸はpKaが3~5のことが多く、中性=弱酸性で脱プロトン化を起こしやすい

移動相の調整

メタノールよりもアセトニトリルが望ましい(一般的にピークがシャープになる)

添加物は、酢酸で0.01~0.1%、酢酸アンモニウムあるいはギ酸アンモニウムで1~10mM程度  
pHは、pKaよりも2単位以上高くする(溶出は早くなる)

イオン化に左右される

イオン源の構造、キャピラリー電圧、乾燥ガス温度などの影響を受けるため、標準品を用いてどのようなイオンが生成し易いかを確認する。

27

# 第15回法医中毒研究会セミナー

## クエチアピン –中毒事例と分析–

2026.3.13

国際医療福祉大学法医学 山口晃志

1/32

1

### はじめに.....

- 今回は、クエチアピンの中毒事例と分析について、まとめてみました。
- 残念ながらこれまで、私はクエチアピンの分析で特に困ったことがないです。
- 3つの中毒事例のうち2つは、私が着任する前の事例で、私は分析していません。

....なので、「困難を克服した」ような感動秘話はありません。

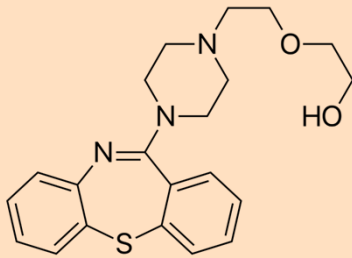
2/32

2

## Quetiapine

統合失調症（セロクエル・クエチアピン）  
双極性障害におけるうつ症状の改善  
（ビプレッソ徐放錠）

統合失調症150–750 mg/日  
双極性障害300–800 mg/日



ジベンゾチアゼピン系  
非定型抗精神病薬

ドーパミンD2受容体とセロトニン5-HT2受容体の遮断  
セロトニン5-HT2受容体拮抗作用が強い。

ドーパミン D2受容体拮抗作用とセロトニン 5-HT2受容体拮抗作用  
陽性症状（幻覚や妄想など）及び  
陰性症状（感情鈍麻や社会的引きこもりなど）  
両症状を改善する。

1997年 イギリス、アメリカで承認

2000年12月 25mg錠及び100mg錠が国内で承認

2009年7月 200mg錠が国内で承認

2012年12月 後発医薬品が発売

文献1

3/32

3

## 処方数

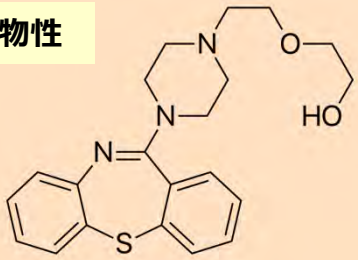
精神神経用剤の処方薬ランキング（2023年、文献2）

順位	商品名	処方数	薬価	売上	後発	一般名
1	デパス錠0.5mg	285,964,316	9.2	26.3億		エチゾラム
2	エチゾラム錠0.5mg「SW」	128,670,094	6.4	8.2億	○	エチゾラム
3	スルピリド錠50mg「アメル」	112,612,430	6.4	7.2億	○	スルピリド
4	エチゾラム錠0.5mg「トーワ」	110,492,033	6.4	7.1億	○	エチゾラム
5	スルピリド錠50mg「サワイ」	92,568,163	6.4	5.9億	○	スルピリド
6	エチゾラム錠0.5mg「アメル」	76,254,238	6.4	4.9億	○	エチゾラム
7	<b>クエチアピン錠25mg「アメル」</b>	<b>56,308,815</b>	<b>10.1</b>	<b>5.7億</b>	○	<b>クエチアピンマル酸塩</b>
8	ドグマチール錠50mg	56,072,877	10.1	5.7億		スルピリド
9	テグレート錠100mg	55,597,296	5.9	3.3億		カルバマゼピン
10	カルバマゼピン錠200mg「アメル」	52,096,365	8.4	4.4億	○	カルバマゼピン
11	<b>クエチアピン錠25mg「明治」</b>	<b>47,426,944</b>	<b>10.1</b>	<b>4.8億</b>	○	<b>クエチアピンマル酸塩</b>
12	デパス錠1mg	47,287,839	10.1	4.8億		エチゾラム
13	レボミン錠5mg	44,285,065	5.7	2.5億		レボメプロマジンマレイン酸塩
14	ヒルナミン錠（5mg）	44,168,055	5.7	2.5億		レボメプロマジンマレイン酸塩
15	カルバマゼピン錠100mg「アメル」	42,716,774	5.7	2.4億	○	カルバマゼピン
16	アリピプラゾール錠1mg「サワイ」	40,728,189	5.9	2.4億	○	アリピプラゾール
17	<b>クエチアピン錠12.5mg「アメル」</b>	<b>39,579,383</b>	<b>10.1</b>	<b>4.0億</b>	○	<b>クエチアピンマル酸塩</b>
18	ラゾダ錠20mg	37,684,239	167.5	63.1億		ルラシドン塩酸塩
19	テグレート錠200mg	37,520,275	8.4	3.2億		カルバマゼピン
20	エビリファイ錠1mg	37,041,934	20.2	7.5億		アリピプラゾール

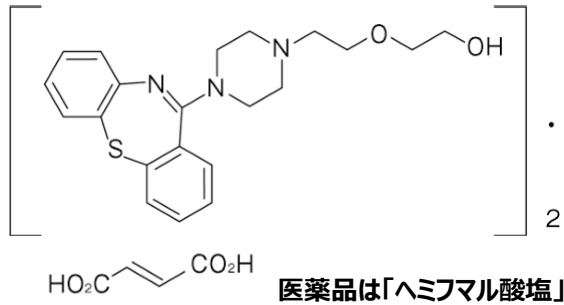
4/32

4

**物性**



Molecular formula: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
 Monoisotopic mass: 383.166748



クエチアピンフマル酸塩の各種溶媒に対する溶解性 (20±5°C)

溶媒名	クエチアピンフマル酸塩 1g を溶解するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解性の表現
メタノール	84~89	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	320~330	溶けにくい
水	282~309	溶けにくい

1-オクタノール/水系

pH	pH1	pH3	pH5	pH7	pH9	pH11
分配係数	分配せず	0.35	30.85	389.70	621.46	932.70

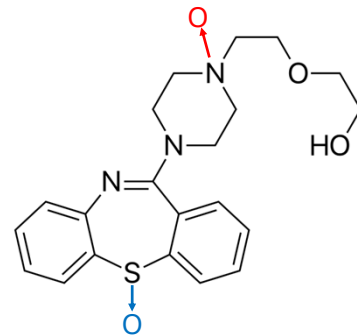
5/32

5

**安定性**

Stress condition	Sample treatment	Temperature	% Impurity						% Degradation	Mass balance (%)
			N-oxide	Sulfoxide	QUE-IV	Des-ethanol	Dimer	MUIs		
Acid hydrolysis	0.1 N HCl, 4 days	RT	0.03	0.05	0.01	0.03	ND	0.01	0.13	99.1
		50°C	0.04	0.41	0.01	0.02	ND	0.25	0.75	99.0
		60°C	0.05	1.43	0.02	0.03	ND	1.40	2.99	100.0
	0.5 N HCl, 4 days	RT	0.04	0.07	0.01	0.02	ND	0.03	0.18	100.3
		50°C	0.06	1.17	0.01	0.03	ND	0.49	1.81	96.7
		60°C	0.04	4.48	0.04	0.03	ND	1.89	6.81	99.3
	1 N HCl, 4 days	RT	0.06	0.08	0.02	0.02	ND	0.03	0.22	98.4
		50°C	0.05	1.07	0.02	0.03	ND	0.45	1.68	99.2
		60°C	0.05	4.79	0.05	0.03	ND	2.03	7.48	99.3
	3 N HCl, 4 days	RT	0.05	0.06	0.01	0.02	ND	0.03	0.18	99.0
		50°C	0.05	0.83	0.01	0.02	ND	0.36	1.36	98.0
		60°C	0.08	3.35	0.02	0.03	ND	1.30	5.40	100.1
Base hydrolysis	0.1 N NaOH, 4 days	RT	0.09	2.93	0.01	0.03	ND	0.39	3.64	98.8
		50°C	1.31	10.21	0.03	0.02	ND	2.59	15.17	99.2
		60°C	2.46	12.32	0.03	0.02	ND	3.94	19.68	99.9
	0.5 N NaOH, 4 days	RT	0.18	6.37	0.05	0.06	ND	0.78	8.24	102.2
		50°C	0.33	5.07	0.04	0.04	ND	0.48	6.21	99.8
		60°C	0.33	5.59	0.07	0.05	ND	0.54	7.20	100.6
	1 N NaOH, 4 days	RT	0.19	4.71	0.06	0.09	ND	0.59	6.26	100.4
		50°C	0.21	3.76	0.05	0.08	ND	0.42	4.71	96.9
		60°C	0.28	4.78	0.07	0.05	ND	0.43	6.09	101.8
	3 N NaOH, 4 days	RT	0.09	1.45	0.03	0.05	ND	0.20	1.99	96.4
		50°C	0.09	1.46	0.05	0.09	ND	0.25	2.19	99.0
		60°C	0.32	5.73	0.08	0.08	ND	0.49	7.45	100.9

Sulfide、3級アミンは酸化してOxideになりやすい傾向があるが、分析に支障が出るほどではない。しかし、どこがOxideになったかはMS/MSではなかなか判別しない。



濃度580 µg/mL

文献3

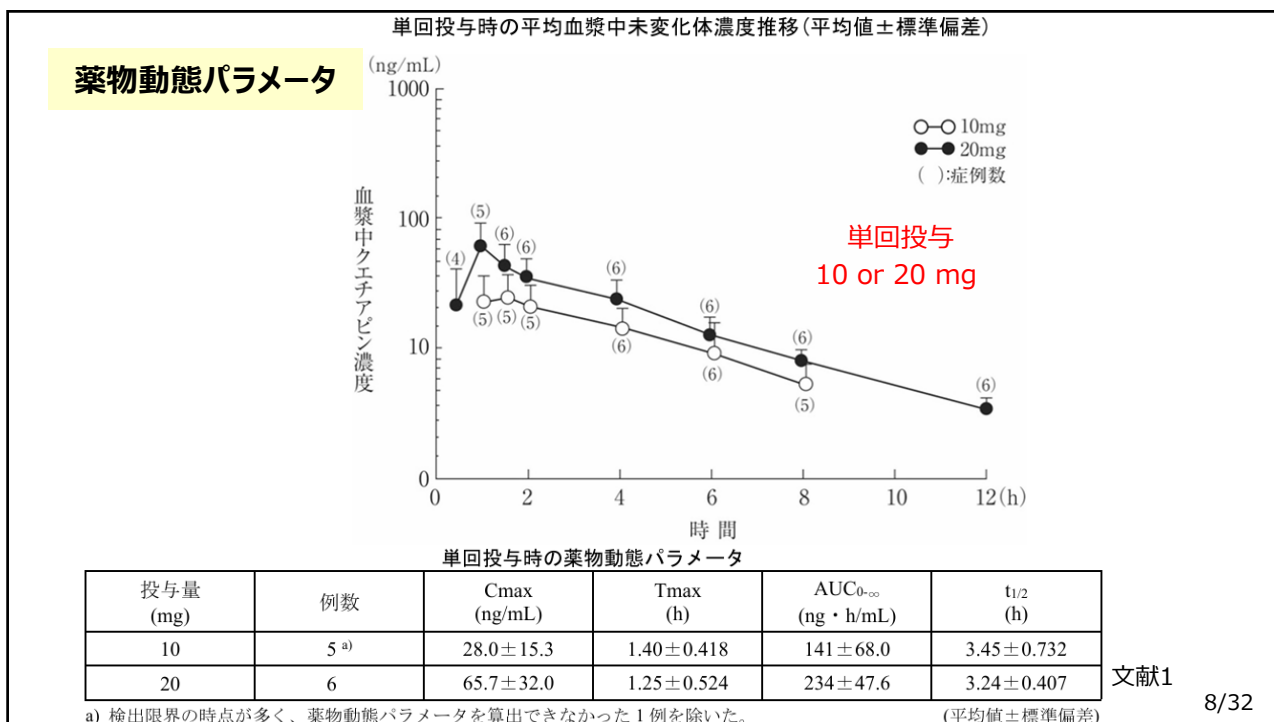
6/32

6

Stress condition	Sample treatment	Temperature	% Impurity						% Degradation	Mass balance (%)
			N-oxide	Sulfoxide	QUE-IV	Des-ethanol	Dimer	MUIs		
Oxidation	3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30 min	RT	7.42	0.72	0.01	0.03	ND	0.51	8.82	96.6
	6% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30 min	RT	12.78	1.31	0.02	0.02	ND	0.92	15.57	97.4
Thermal	Dry heat, 7 days	70°C	0.04	0.04	0.01	0.03	ND	0.02	0.14	100.0
	Dry heat, 7 days	105°C	0.10	0.02	0.05	0.04	ND	0.03	0.31	99.9
Hydrolytic	Water, 7 days	RT	0.03	0.01	0.01	0.03	ND	0.01	0.09	100.2
	Water, 7 days	60°C	0.19	0.10	0.01	0.03	ND	0.02	0.35	99.8
Photolytic	1.2 million lux hours visible light and 200 wh/m <sup>2</sup> UV light	25°C	0.03	0.01	0.01	0.03	ND	0.01	0.09	100.1

7/32

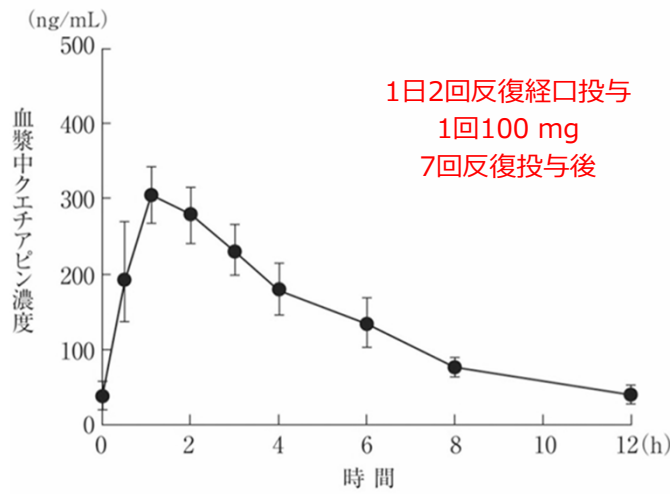
7



8/32

8

反復投与時の平均血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準誤差)



反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-12h</sub> (μg · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (L/h)
100	12	397±57	2.6±0.7	1.69±0.19	3.5±0.2	67.1±7.1

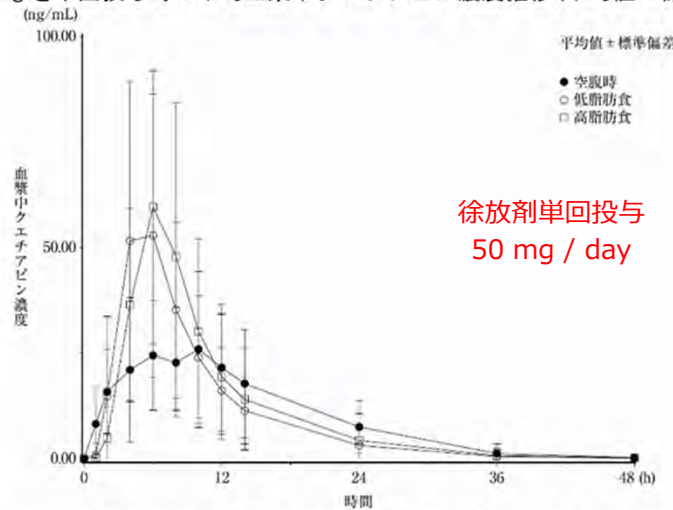
(平均値±標準誤差)

文献1

9/32

9

本剤 50mg を単回投与時の平均血漿中クエチアピン濃度推移(平均値±標準偏差)



本剤 50mg を単回投与したときのクエチアピンの薬物動態パラメータ(健康成人男性)

投与量 (mg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>last</sub> (μg · h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
50	24 <sup>a)</sup>	33.0±17.7	7.0 (1.0-24.0)	0.424±0.283	6.8±1.7

a)t<sub>1/2</sub>は n=22 b)中央値(範囲)

(平均値±標準偏差)

文献4

10/32

10

## 死亡血の血中濃度

単位は $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、カッコ内の数字は検体数

Therapeutic: 0.1-0.5      Toxic: 1, 1.8      Comatose-Fatal: 0.95, 1.4, 1.9, 9, 12.7

文献 5

Not Drug Related Death: 心臓血(7) 0.30-0.62  
末梢血(8) 0.21-0.51

Drug-related death: 心臓血(11) 1.31-17.95  
末梢血(12) 2.4-11.71      95%信頼区間      文献 6

Other cause of death(16)      Multi-drug(8)      Quetiapine Only(9)  
0.10-0.65      0.97-41.6      0.70-22.0  
90%信頼区間      文献 7

**概ね1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で中毒域**

11/32

11

## 死因に関与しそうな副作用

文献 1

- 代謝異常（頻度不明）  
著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合がある。
- 悪性症候群（0.2%）

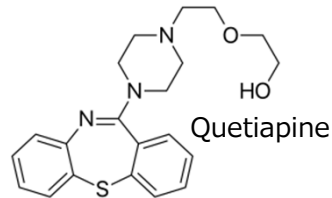
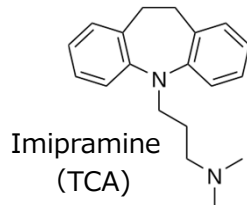
血中濃度と解剖所見を合わせて死因の判断が必要。

12/32

12

## 簡易検査キットでTCA擬陽性を与える件

TCA（三環形抗うつ薬）で擬陽性を与える可能性がある。多分構造が似ているため。



**Triage** Negative in solutions up to 1000 µg/mL  
Negative in both the therapeutic and overdose urine samples 文献8

## DS10, Driven Flow, SIGNIFY

交差反応あり。代謝物が反応している可能性もある。 文献9, 10

国福大データより (DS10)

**TCA陽性** 尿中Quetiapine 0.42 µg/mL (他にPaliperidone 0.38 µg/mL)

**TCA陰性** 尿中Quetiapine 0.35 µg/mL

代謝物も反応に  
寄与すると考えられるので、  
未変化体濃度と  
どこまで相関するかは不明。

13/32

13

## 分析法

国福大では、

アセトニトリルによる除タンパク → LC-MS/MS (MRM, Product Ion Scan)

特に困難な点はありません。

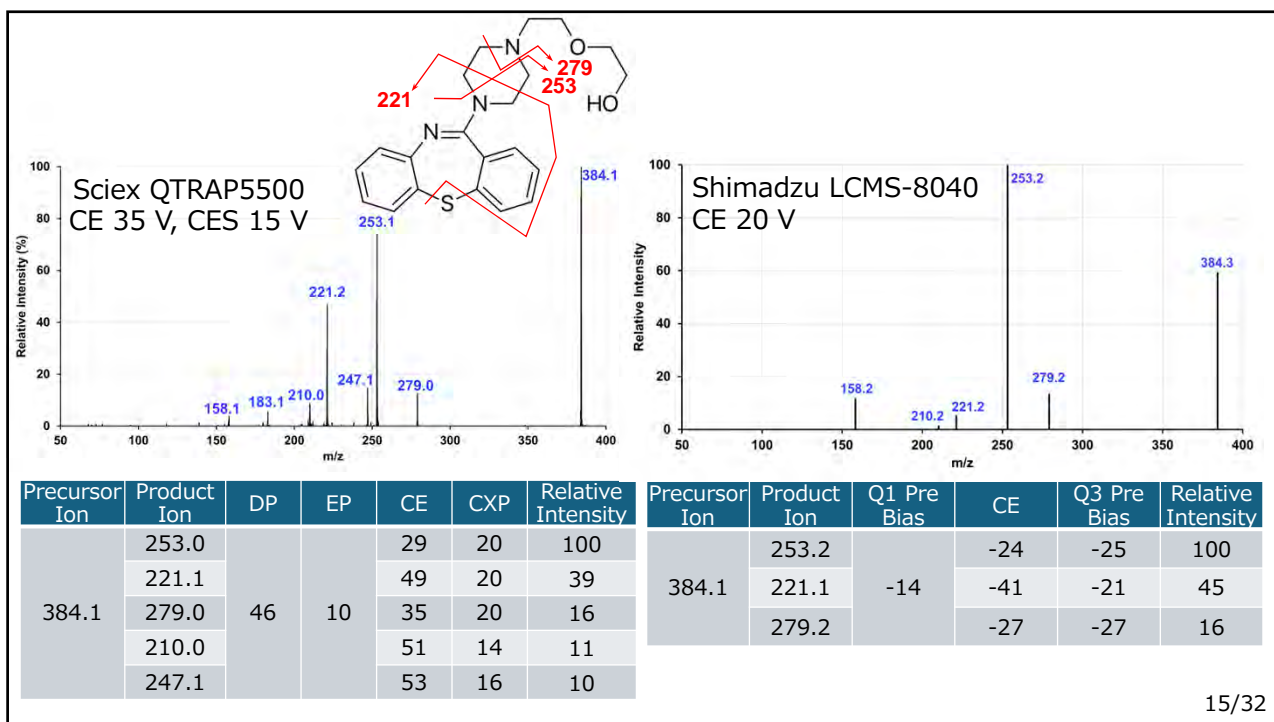
しかし、

処方量の幅が広く、治療域～致死域の濃度も幅が広いので、  
定量範囲に試料濃度が入らなくて分析をやり直すことがあります。

(後で実際の分析が出てきますが、希釈で苦労しました。)

14/32

14

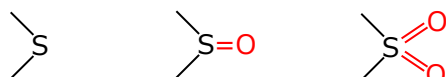


15/32

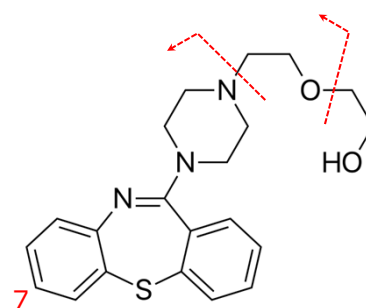
15

## 代謝経路

主な代謝経路



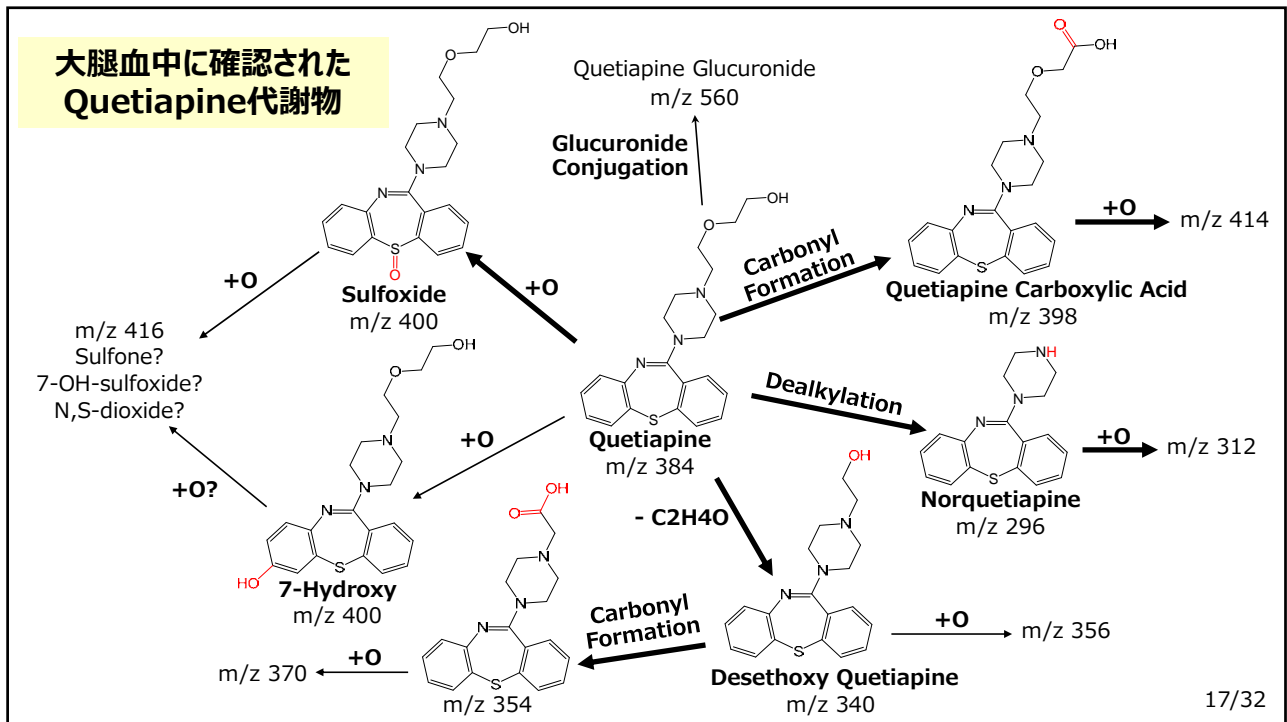
- Sの酸化 (スルフィド → スルフォキシド → スルホン)
- ベンゼン環の水酸化 (7位)
- N-脱アルキル、O-脱アルキル
- オキシ化 (カルボン酸生成、CH<sub>2</sub>OH → COOH)
- 抱合体生成



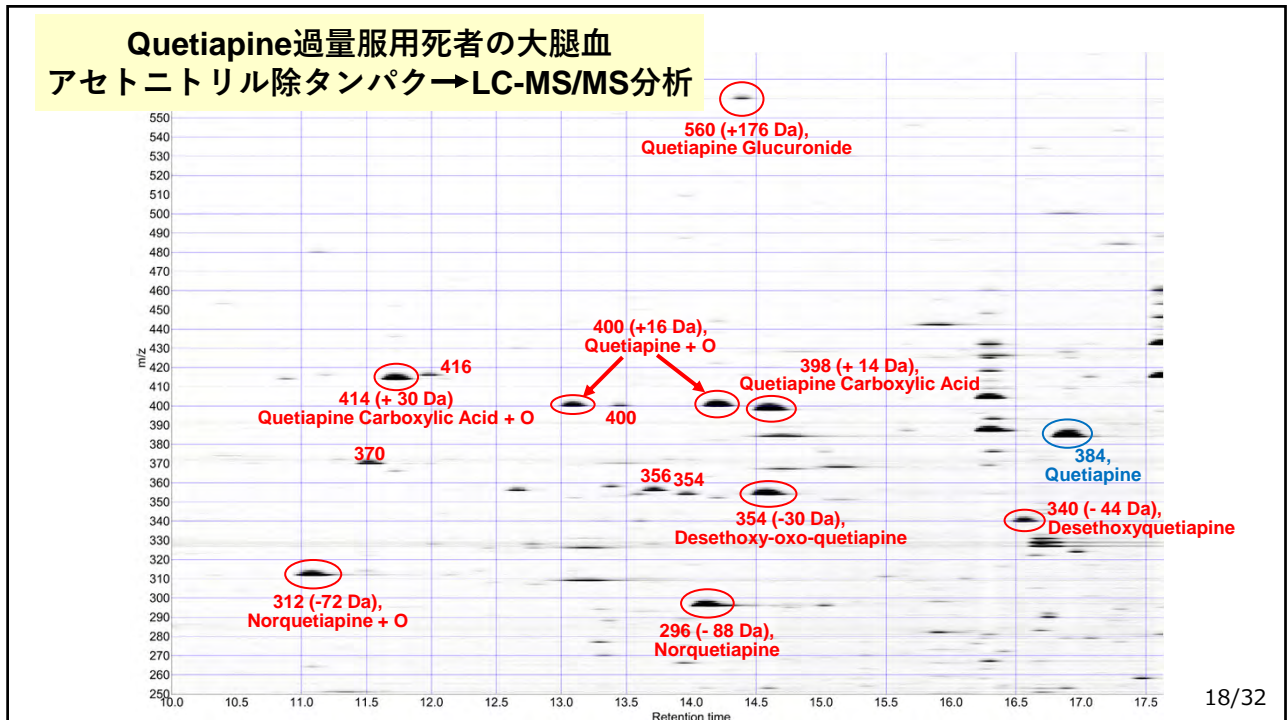
- 分析結果を見てみると、N-オキシドも生じているようだが、これは死後変化かもしれない。

16/32

16



17



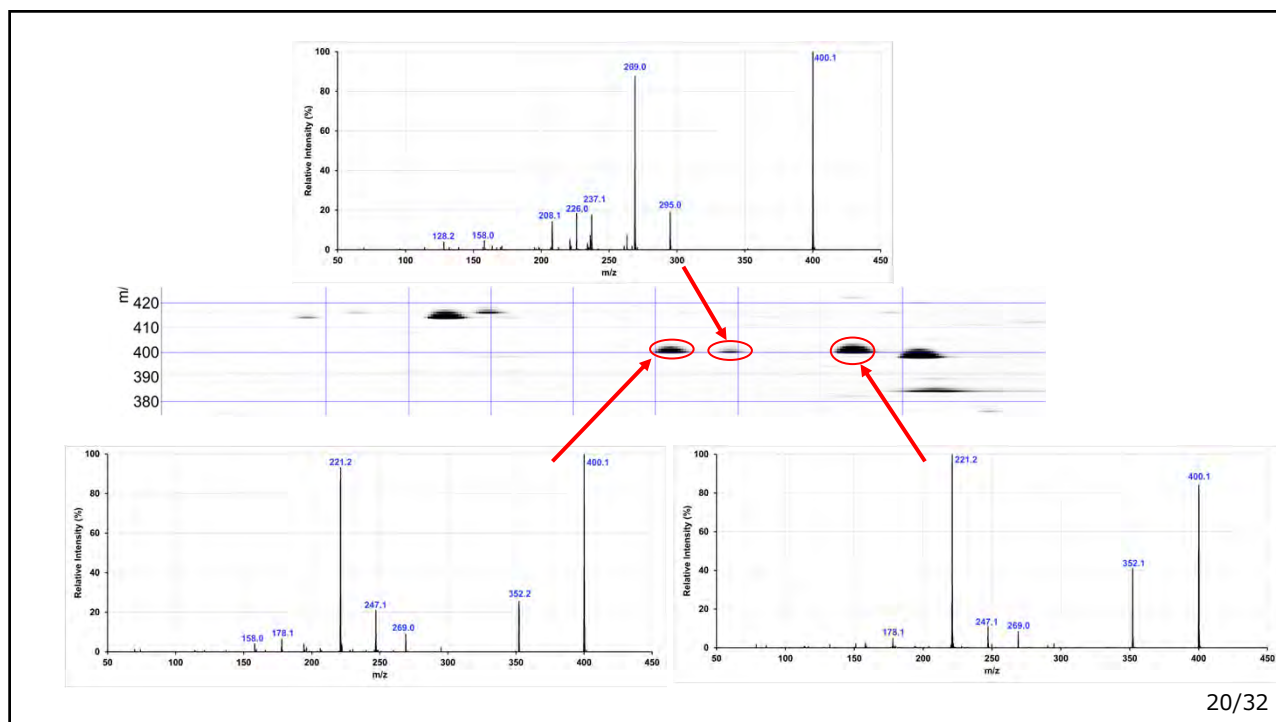
18

## Quetiapine代謝物に関して

- Norquetiapineは生理活性があり、受容体との親和性が未変化体と異なる。
- 代謝物が簡易検査キットに反応している可能性がある。
- Quetiapine Glucuronideがあるので、グルクロニダーゼ処理するとQuetiapine濃度が高くなるかも。
- m/z 400 (未変化体+O) はMS/MSだけでは帰属できない。  
少なくとも3つある (Sulfoxide, N-Oxide, 7-OH?) 。  
最も少ないと予想される7-OH体には生理活性がある。

19/32

19



20/32

20

## 分布、死後再分配

Central Blood / Femoral Blood:	1.4	文献6
	1.2 (0.34~14)	文献11
	6.0 (1.0~27.7)	文献12
	3.8 (0.54~16)	文献13

文献12の数値は高くみえるが、高度腐敗の事例と交通事故の事例（組織などからのコンタミ疑い）を除くと $1.4 \pm 0.5$ になる。

Liver / Femoral Blood:	3.1 $\pm$ 2.4
Kidney / Femoral Blood:	3.0 $\pm$ 2.3
Lung / Femoral Blood:	3.6 $\pm$ 3.3 文献12

臓器にQuetiapineが残っており、心臓血の濃度上昇の原因になるメカニズムと考えられる。しかし、通常は大きな濃度上昇は起こらないと考えられる。

21/32

21

## Quetiapine過量服用の事例 1

40歳台 女性

前日 午後8時頃 夫が仕事から帰宅。死者はこたつで寝ていたが、こたつ上にQuetiapineを含む約70錠の空パケがあった。

当日 午前8時頃 夫がこたつで寝ている(呼吸、寝返りあり)死者を目撃(最終生存)。

午前10時頃 こたつに入った状態で左横臥位で倒れている状態で発見。失禁あり。嘔吐なし。救急隊到着時心肺停止状態。病院搬送。

午後0時07分 死亡確認。

予試験: BZO+, TCA+ (尿)

22/32

22

	大腿血	心臓血	尿	治療域
Quetiapine	12.9	20.6	62.4	～ 1
Paroxetine	0.077	0.21	0.12	～ 0.12
Estazolam	0.048	0.064	0.021	～ 0.20

諸臓器は鬱血状、肺は高度に水腫状。窒息を含む何らかの原因で比較的急速に死亡したと推定される。

血中Quetiapine濃度は致死濃度とされる。

Quetiapine過量摂取による中毒症状として昏睡、呼吸抑制、頻脈、高血糖、悪性症候群等を来し致命的となりうる。死亡確認から1時間半程度経過した時点で高体温（37℃）を認めたことから、薬物による悪性症候群の可能性が考えられたが、著明な腎機能障害、ミオグロビン尿や腎臓へのミオグロビン沈着は見られなかった。その他、明らかな死因となりうる損傷や疾病は認められなかった。

本屍の死因はQuetiapineによる急性薬物中毒の可能性が推定される。

23/32

23

## Quetiapine過量服用の事例 2

50歳台 女性

堤防に寄りかかった状態で発見された。処方薬セロクエルの空パケ7袋(3錠残)。

予試験: TCA+ (心嚢内液、尿は採取できず)

主な所見 ① 左右肺重量増加 (左410 g、右490 g)

② 胃内の白色調粘稠内容物

③ 左心血の酸素化ヘモグロビン飽和度上昇

その他明らかな損傷や病変は指摘できなかった。

24/32

24

## LC-MS/MS分析条件

装置	Nexera X2 (Shimadzu), QTRAP 5500 (SCIEX)	
カラム	L-column2 ODS, 5 $\mu$ m, 1.5 $\times$ 150 mm (CERI)	
カラム温度	40°C	
移動相	10 mM $\text{HCOONH}_4$ -5%MeOH (A) 10 mM $\text{MMHCOONH}_4$ -95%MeOH (B)	
グラジエント	35-100% B (5 min), 100% B (7 min), 35% B (3 min)	
流速	0.2 mL/min	
イオン化法	エレクトロスプレーイオン化、ポジティブ	
分析モード	多重反応モニタリング (MRM)、エンハンスドプロダクトイオンスキャン (EPI)	
	MRM条件	
	Quetiapine	m/z 384.1 $\rightarrow$ 253.0, 221.1
	Sertraline	m/z 306.0 $\rightarrow$ 275.0, 158.9
	Zolpidem	m/z 308.1 $\rightarrow$ 235.1, 236.1

25/32

25

## 定性分析 (& 1点定量)

ブランク血液はウシ血液を使用。

試料	マトリクス	添加溶液
Positive Cont.	ブランク血液 40 $\mu$ L	標準品 4 $\mu$ g/mL混合液 10 $\mu$ L
Negative Cont.	ブランク血液 40 $\mu$ L	
心臓血	試料 40 $\mu$ L	50% MeOHaq 10 $\mu$ L
大腿血		
心臓血 1/10	試料 40 $\mu$ L	50% MeOHaq 10 $\mu$ L
大腿血 1/10		

前処理: アセトニトリル (450  $\mu$ L) による除タンパク

推定濃度	大腿血	心臓血
Quetiapine	15	46
Zolpidem	1.5	2.7
Sertraline	0.3	0.9

26/32

26

定量分析      Calibratorの調製 (Solvent: 50%MeOHaq)

No	C1	C2	C3	C4
Quetiapine	10	20	40	80
Zolpidem	0.5	1	2	4
Sertraline	0.2	0.4	0.8	1.6

心臓血は予めウシ血液で2倍希釈

試料	マトリクス	添加溶液	本数
Calibrator (各濃度 n = 2)	ブランク血液 40 µL	Calibrator 20 µL	8
Negative Cont.	ブランク血液 40 µL		1
心臓血 (n = 4)	試料 40 µL	50% MeOHaq 20 µL	4
大腿血 (n = 4)			4

1. アセトニトリル (440 µL) による除タンパク
2. 25倍希釈 → Zolpidem, Sertraline定量 ( $R^2 = 0.9999$ )
3. さらに10倍希釈 → Quetiapine定量 ( $R^2 = 0.9992$ )

27/32

27

	大腿血	心臓血	治療域
Quetiapine	20.6	40.8	~ 1
Zolpidem	2.3	3.2	~ 0.2
Sertraline	0.6	1.15	~ 0.25

解剖所見から、肺炎や肺水腫、薬物中毒、低体温症の可能性が示唆される。このうち、各種検査の結果、本屍の死因となりうるものは薬物中毒と低体温症であった。薬物中毒については、Quetiapine、Sertraline、Zolpidemの血中濃度が中毒域を超えており、その他の死因がない場合はこれが本屍の死因と推定される。

低体温症については、最終的にはこれにより死亡に至った（直接死因）と推定されるが、低温環境からの逃避を困難にした原因を死因（原死因）とすべきである。本屍の場合、前述の薬物による作用が推定される。

肺炎と肺水腫については、組織検査にて肺炎の所見は指摘できず、肺水腫を引き起こす病変も指摘できなかった。肺水腫については、死亡に至る過程で形成された可能性もある。

以上より、本屍の死因は薬物中毒と推定される。

28/32

28

### Quetiapine過量服用の事例 3

20歳台 男性

自宅リビングで発見された。  
室内に空パケ20錠、服用時間は不明。  
オーバードーズの既往あり。

心臓血には多量の凝血を認めた。  
気管・気管支内には食物残渣を含む粘稠液を多量に認め、吐物を吸引した可能性が示唆された。

予試験: TCA+ (尿)  
HbA1c: 5.1% (4.6-6.2)

29/32

29

	大腿血	心臓血	尿	治療域
Quetiapine (µg/mL)	4.28	6.76	59.0	~ 1
Lorazepam (µg/mL)	0.066	0.079	0.020	~ 0.25
Etizolam (µg/mL)	0.013	0.011	0.005	~ 0.02
Ethanol (mg/mL)	0.52	—	0.66	

クエチアピンによる中毒は高血糖、意識障害、呼吸抑制、悪性症候群等を生じ致命的となり得る病態である。

本屍において死後血であるが血糖は398 mg/dL、尿糖は1572 mg/dLと上昇していたことから高血糖の存在はうかがわれる。

また、吐物誤嚥もクエチアピンの作用により生じた可能性がある。

血清クレアチニンは2.86 mg/dLと上昇していたが、尿素窒素、尿中ミオグロビンは有意な高値を示さず、悪性症候群を示唆する所見は乏しかった。

アルコールについては、致死的高濃度とは言い難かった。

以上のことから、本屍の死因はクエチアピンによる中毒と推定される。

30/32

30

## Quetiapineまとめ

- 売れ筋の非定型抗精神病薬。処方量の幅が広い。  
検出する頻度が高く、血中濃度も範囲が広い。
- 薬物検査キットで検査する場合には、高濃度でTCAが陽性になることがある。
- 分析は除タンパク→LC-MS/MS分析
- 比較的安定な物質と考えられるが、酸化が起こる可能性がある。
- 死亡血濃度およそ1 µg/mLで死因への寄与があると考えられる。
- 死後変化は大きいわけではないが、組織から血液への拡散が示唆される。
- 心筋などの組織には3倍程度の濃度が含まれている。
- 副作用の死因への可能性も考慮する必要がある。

31/32

31

## 参考文献

1. セロクエル™インタビューフォーム
2. 統計リアル [https://statja.com/ndb/sum\\_117\\_nai](https://statja.com/ndb/sum_117_nai)
3. Kumar, N., et al. "A validated stability-indicating RP-LC method for the estimation of process-related impurities and degradation products of quetiapine fumarate in solid oral dosage form." *Acta Chromatographica* 25.2 (2013): 393-409.
4. ビプレック™インタビューフォーム
5. M. Schulz, et al., Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*, 24, 195, 2020.
6. Parker, D.R., and McIntyre, M. (2005). Case Studies of Postmortem Quetiapine: Therapeutic or Toxic Concentrations? *J. Anal. Toxcol*, 29, 407-412.
7. C. Söderberg, et al., Antipsychotics - Postmortem fatal and non-fatal reference concentrations. *Forensic Sci Int.* 266, 91-101, 2016.
8. Hendrickson, R. G., & Morocco, A. P. (2003). Quetiapine Cross-Reactivity Among Three Tricyclic Antidepressant Immunoassays: ARTICLE. *J. Toxicol.: Clin. Toxicol.*, 41(2), 105-108
9. 齊藤ら, 乱用薬物スクリーニングキットStatus DS10及びDRIVEN-FLOWの性能, 関東化学, [https://www.kanto.co.jp/dcms\\_media/other/CT\\_257\\_04.pdf](https://www.kanto.co.jp/dcms_media/other/CT_257_04.pdf), 2026年2月26日閲覧
10. 齊藤ら, 薬物中毒検出用キットSIGNIFY™ ERの基礎的評価, *Symex Journal Web* 21 (3), 2020.
11. Mikkelsen, Christian R., et al. "Distribution of eight QT-prolonging drugs and their main metabolites between postmortem cardiac tissue and blood reveals potential pitfalls in toxicological interpretation." *Journal of Analytical Toxicology* 42.6 (2018): 375-383.
12. Vignali, Claudia, et al. "Distribution of quetiapine and metabolites in biological fluids and tissues." *Forensic Sci. Int.*, 307 (2020): 110108.
13. Breivik, Håvard, et al. "Post mortem tissue distribution of quetiapine in forensic autopsies." *Forensic Science International* 315 (2020): 110413.

32/32

32