

# 薬物中毒検出用キット SIGNIFY™ ER の基礎的評価

斉藤 剛, 守田 誠司, 中川 儀英

東海大学 医学部 総合診療学系救命救急医学：神奈川県伊勢原市下糟屋 143 (〒259-1143)

薬物中毒検出用キット SIGNIFY™ ER\* (アボット ダイアグノスティクス メディカル株式会社：以下、SIGNIFY ER) の性能を、従来品トライエージ DOA (アリーア メディカル株式会社：以下、トライエージ) と比較した。東海大学医学部附属病院高度救命救急センターへ搬送され薬物スクリーニング検査を実施した 71 例の尿について、トライエージと SIGNIFY ER を使用して交差反応性を調べた。尿試料の分析は、すべて液体クロマトグラフ質量分析計およびガスクロマトグラフ質量分析計を用いて行われた。SIGNIFY ER におけるカットオフ濃度はすべての化合物に対して明らかではないが、感度、特異度は概ね満足できる結果が得られた。しかし SIGNIFY ER では以下の特徴が認められた。トライエージと SIGNIFY ER は、ベンゾジアゼピン類 (BZO) の構造によって反応性が異なる。クエチアピンとその代謝物は三環系抗うつ剤 (TCA) に対して偽陽性を示す。アンフェタミン類 (AMP) に対して偽陽性を示すことは原因不明であるが、エフェドリン類の影響による陽性とも考えられる。SIGNIFY ER は 1 回の操作で約 5 分後に結果が得られるが、使用する際には上記の特性を理解する必要がある。

## キーワード

SIGNIFY ER, トライエージ DOA, 尿中乱用薬物検査キット, 性能比較

## はじめに

薬物中毒検出用キット トライエージ DOA (アリーア メディカル株式会社：以下、トライエージ) は長年に渡り我が国の尿中乱用薬物検査キットとして利用されてきたが、2020 年末に販売が終了する。それに先立ち新製品である SIGNIFY™ ER (アボット ダイアグノスティクス メディカル株式会社：以下、SIGNIFY ER) が 2020 年 9 月に認定検査試薬として販売開始された。

トライエージは 8 項目の乱用薬物：アンフェタミン類 (以下、AMP), バルビツール酸類 (BAR), ベンゾジアゼピン類 (BZO), コカイン系麻薬 (COC), 大麻 (THC), モルヒネ系麻薬 (以下、OPI), フェンシクリジン類 (PCP), 三環系抗うつ薬剤 (TCA) を検出対象としたが、SIGNIFY ER では 3 項目追加され合計 11 項目がスクリーニング可能となる。追加

された 3 項目はメチレンジオキシメタンフェタミン類 (以下、MDMA), オキシコドン類 (OXY), プロポキシフェン類 (PPX) である。表 1 にトライエージと SIGNIFY ER の検出対象化合物と最小検出感度を比較した。

SIGNIFY ER で新たに追加された 3 項目について簡単に解説する。

### メチレンジオキシメタンフェタミン類 (MDMA)

覚醒剤のメタンフェタミンのベンゼン環にメチレンジオキシ基が 1 個付いた化合物である。化学構造的にはメタンフェタミンに類似した構造を有する。トライエージで AMP の薬物検出ゾーンにて 2,000 ng/mL 以上で陽性を示す。「麻薬及び向精神薬取締法」で規制されている。

表 1. SIGNIFY ER とトライエージの検出対象化合物と最小検出感度

| 検出対象薬物                   | 最小検出感度 (ng/mL) |           |
|--------------------------|----------------|-----------|
|                          | SIGNIFY ER     | トライエージ    |
| アンフェタミン類 (AMP)           | 1,000*         | 1,000*    |
| バルビツール酸類 (BAR)           | 300            | 300       |
| ベンゾジアゼピン類 (BZO)          | 300            | 300       |
| コカイン系麻薬 (COC)            | 300            | 300       |
| 大麻 (THC)                 | 50             | 50        |
| メチレンジオキシメタンフェタミン類 (MDMA) | 500            | 2,000**   |
| モルヒネ系麻薬 (OPI)            | 300            | 300       |
| オキシコドン類 (OXY)            | 100            | 20,000*** |
| フェンシクリジン類 (PCP)          | 25             | 25        |
| プロポキシフェン類 (PPX)          | 300            | —         |
| 三環系抗うつ剤 (TCA)            | 1,000          | 1,000     |

赤字は SIGNIFY ER で新たに追加された項目である。

\* d-アンフェタミン濃度。

\*\* AMP の項目で反応する。

\*\*\* OPI の項目で反応する。

### オキシコドン類 (OXY)

商品名オキシコンチンなどに含まれるオピオイド系の鎮痛薬である。化学構造的にはモルヒネやコデインに類似した構造を有する。トライエージで OPI の薬物検出ゾーンにて 20,000 ng/mL 以上で陽性を示す。「麻薬及び向精神薬取締法」で規制されている。

### プロポキシフェン類 (PPX)

鎮痛薬、オピオイド受容体作動薬であり、メサドンなどの構造類似化合物が存在する。欧米における乱用事例が報告されているが、本邦では今のところない。

## SIGNIFY ER の操作方法と判定方法

図 1 に SIGNIFY ER の外観を示す。

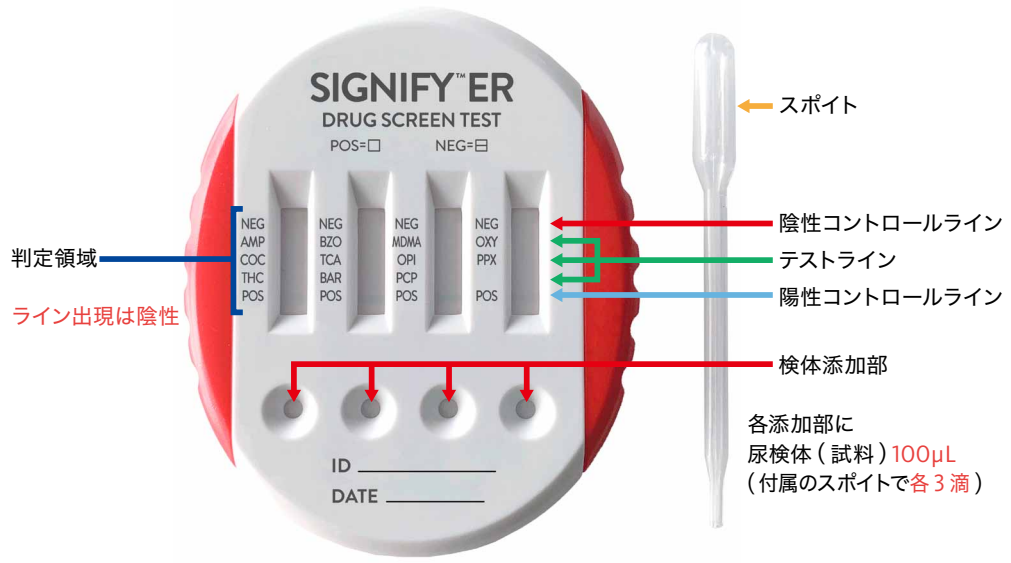
### 1. 操作方法

- ① 4ヶ所の検体添加部に尿検体を各 100  $\mu$ L (付属のスポイトを使用する場合は各 3 滴) 滴下する。
- ② 滴下 5 分後に判定領域に出現するラインの有無で判定する。

※トライエージではラインの出現=陽性判定であったが、SIGNIFY ER ではラインが出現しないこと=陽性判定とする(表 2-A)。

### 2. 判定方法

陽性コントロール(以下、POS)および陰性コントロール(以下、NEG)のラインの有無を観察し、結果反応の有効性を確認する。判定方法は表 2-A、B のとおりである。



判定は検体添加の 5 分後

図 1. SIGNIFY ER の外観

表 2-A. SIGNIFY ER の判定方法 (有効例)

|    | 判定ライン |     | 測定結果の例       |         |
|----|-------|-----|--------------|---------|
|    | NEG   | POS | 対象測定項目がすべて陰性 | COC が陽性 |
| 有効 | 有     | 無   |              |         |

AMP, COC, THC の判定表示例である。

表 2-B. SIGNIFY ER の判定方法 (無効例)

|    | 判定ライン |     | 測定結果の例 | 無効の理由                        |
|----|-------|-----|--------|------------------------------|
|    | NEG   | POS | 判定不可   |                              |
| 無効 | 無     | 有   |        | NEG ラインの表示なし<br>POS ラインの表示あり |
|    | 有     | 有   |        | POS ラインの表示あり                 |
|    | 無     | 無   |        | NEG ラインの表示なし                 |

AMP, COC, THC の判定表示例である。

## 臨床性能評価

SIGNIFY ER\*の性能を調べる目的で、東海大学附属病院高度救命救急センターに搬送された症例の中でトライエージを使用した患者尿の残余検体をSIGNIFY ERに適應した。その後、尿試料中の化合物の確認と定量分析を液体クロマトグラフ質量分析計およびガスクロマトグラフ質量分析計で行った。実施にあたり東海大学医学部臨床研究審査委員会の承認(19R-125)を受けた。症例は2019年9月17日から2020年3月31日までの71例を対象とした。

### 1. トライエージと SIGNIFY ER の比較方法

トライエージにて乱用薬物検出検査を実施した71例の内訳は、1項目以上で陽性の52例と陰性19例である。すべての臨床検体についてSIGNIFY ERのほか、液体クロマトグラフ質量分析計およびガスクロマトグラフ質量分析計で含有する化合物の定量分析を行い、結果をまとめた(表3~6)。なお、SIGNIFY ERの使用説明書に記載のない化合物および代謝物の最小検出感度は不明であるため、機器分析で検出された化合物の濃度については考慮しなかった。

表3. トライエージと SIGNIFY ER の BZO のスクリーニング結果

|            |   | トライエージ |    | 機器分析 |    | 計  |
|------------|---|--------|----|------|----|----|
|            |   | +      | -  | +    | -  |    |
| SIGNIFY ER | + | 27     | 5* | 31   | 1  | 32 |
|            | - | 7*     | 32 | 15** | 24 | 39 |
|            | 計 | 34     | 37 | 46   | 25 | 71 |

\* プロマゼパム, ニトラゼパム, ロラゼパムの検出率が高い。

\*\* エチゾラムの検出率が高い。

表4. トライエージと SIGNIFY ER の TCA のスクリーニング結果

|            |   | トライエージ |    | 機器分析 |    | 計  |
|------------|---|--------|----|------|----|----|
|            |   | +      | -  | +    | -  |    |
| SIGNIFY ER | + | 3      | 5  | 3    | 5* | 8  |
|            | - | 2      | 61 | 2    | 61 | 63 |
|            | 計 | 5      | 66 | 5    | 66 | 71 |

\* クエチアピンとその代謝物の検出率が高い。

表5. トライエージと SIGNIFY ER の OPI のスクリーニング結果

|            |   | トライエージ |    | 機器分析 |    | 計  |
|------------|---|--------|----|------|----|----|
|            |   | +      | -  | +    | -  |    |
| SIGNIFY ER | + | 8      | 4  | 10   | 2* | 12 |
|            | - | 1      | 58 | 0    | 59 | 59 |
|            | 計 | 9      | 62 | 10   | 61 | 71 |

\* 偽陽性：コデインやジヒドロコデインなど交差反応性を示す化合物を検出しない。

表6. トライエージと SIGNIFY ER の BAR のスクリーニング結果

|            |   | トライエージ |    | 機器分析 |    | 計  |
|------------|---|--------|----|------|----|----|
|            |   | +      | -  | +    | -  |    |
| SIGNIFY ER | + | 3      | 0  | 3    | 0  | 3  |
|            | - | 0      | 68 | 0    | 68 | 68 |
|            | 計 | 3      | 68 | 3    | 68 | 71 |

## 2. 結果と考察

### ①アンフェタミン類 (AMP)

覚醒剤であり、本邦では主に *d*-メタンフェタミンが乱用されている。尿中では *d*-メタンフェタミンの他に代謝物である *d*-アンフェタミンも検出されるが、*d*-メタンフェタミンに比べると濃度はかなり低い。SIGNIFY ER の使用説明書によると *d*-アンフェタミンの最小検出感度は 1,000 ng/mL であるが、*d*-メタンフェタミンに関する記載はない。一方、トライエージの *d*-アンフェタミンと *d*-メタンフェタミンの最小検出感度はそれぞれ 1,000 ng/mL と 650 ng/mL である。SIGNIFY ER が *d*-アンフェタミンだけに交差反応性を示すとすると、トライエージと同様の結果は得られないかもしれない。

今回、SIGNIFY ER で AMP が陽性を示した 5 例は、トライエージではすべて AMP 陰性であった。さらにこれら 5 例について機器分析を実施したが、AMP が陽性を示した原因物質は検出されなかった。覚醒剤が検出された実際例がなかったため、SIGNIFY ER および機器分析の結果から算出する感度や特異度は省略した。

一方、SIGNIFY ER はエフェドリン類に対して単独では交差反応性を示さないと使用説明書に記載されているが、機器分析における AMP 陽性検体からエフェドリン類が検出されたことなどから、複数のエフェドリン類の存在によって AMP が陽性示す可能性も考慮する必要がある。

仲村らは<sup>1)</sup> 救急医の立場から、尿中簡易薬物スクリーニング検査で覚醒剤が陽性となった際の警察への通報に関して、キットの特異度が 100.0% に満たない場合、他のキットの併用により精度を上げることが可能と論じている。SIGNIFY ER で AMP が陽性を示す場合も、他のキットの併用あるいは機器分析によって *d*-メタンフェタミンと *d*-アンフェタミンの確認が必要であると思われる。

また、検体分析の実施時に覚醒剤の陽性症例がなかったため、POS として保存している尿を SIGNIFY ER に適応したところ *d*-メタンフェタミン、*d*-アンフェタミンの他に MDMA も陽性を示した。高濃度の覚醒剤が含まれる尿は MDMA も陽性を示すことが明らかとなった。

### ②ベンゾジアゼピン類 (BZO)

トライエージおよび SIGNIFY ER ともに陽性を示した試料は 79.4% (27/34) であった (表 3)。一方、トライエージでは陽性を示しながら SIGNIFY ER が陰性は 7 例であった (表 3)。各キットの最小検出感度は同じであるが各化合物に対する反応性の違いにより一致しないものと考えられる。交差反応性の結果が一致しない化合物としてプロマゼパム、ニトラゼパム、ロラゼパムが多く認められた。SIGNIFY ER ではニトロ系化合物の感度が高く、トライエージではトリアゾロ系化合物の感度が高いなどそれぞれ異なる特徴があるためと考えられた。

また、奈女良らは<sup>2)</sup> トライエージではエチゾラム (デパス) に対して交差反応性を示さないと報告している。今回、SIGNIFY ER では陰性を示しながら機器分析が陽性の 15 例では、エチゾラムが多く検出された。これは、両キットともにエチゾラムに対して交差反応性を示さないことを裏付ける結果である。

SIGNIFY ER および機器分析の結果から感度や特異度を算出した (表 7)。なお、機器分析で検出された化合物については濃度に関係なく検出されたものとして扱った。

### ③三環系抗うつ剤 (TCA)

トライエージおよび SIGNIFY ER ともに陽性を示した試料は 60.0% (3/5) であった (表 4)。SIGNIFY ER で陰性となった 40.0% (2/5) については、機器分析の結果トライエージの偽陽性によって生じたものと考えられた。一方、SIGNIFY ER では陽性を示しながら機器分析が陰性となった 5 例からは、非定型抗精神病薬のクエチアピンやその代謝物が多く検出された。結果的に偽陽性を示すことから陽性的中率が低くなった (表 7)。Sloan<sup>3)</sup> や Caravati<sup>4)</sup> らもイムノアッセイにおいてクエチアピンが TCA に対して偽陽性を示すことを報告している。Caravati<sup>4)</sup> らはクエチアピン 160 ng/mL で偽陽性を示したと報告しているが、SIGNIFY ER で偽陽性を示した試料中のクエチアピン最低濃度は約 40 ng/mL あった。代謝物も交差反応すると考えられるため、未変化体単独で偽陽性が生ずる濃度について明らかにできなかった。

表7. 性能評価のまとめ

|           | BZO  | TCA  | OPI   | BAR   |
|-----------|------|------|-------|-------|
| 感度 (%)    | 67.4 | 60.0 | 100.0 | 100.0 |
| 特異度 (%)   | 96.0 | 92.4 | 96.7  | 100.0 |
| 陽性的中率 (%) | 96.9 | 37.5 | 83.3  | 100.0 |
| 陰性的中率 (%) | 61.5 | 96.8 | 100.0 | 100.0 |
| 偽陽性率 (%)  | 4.0  | 7.6  | 3.3   | 0.0   |
| 偽陰性率 (%)  | 32.6 | 40.0 | 0.0   | 0.0   |
| 正確度 (%)   | 77.5 | 90.1 | 97.2  | 100.0 |

#### ④モルヒネ系麻薬 (OPI)

トライエージおよび SIGNIFY ER とともに陽性を示した試料は 88.9% (8/9) であった (表5)。一方、SIGNIFY ER では陽性を示しながらトライエージが陰性は 4 例であった。そのうち 2 例は機器分析で対象化合物が検出されなかった。これらは交差反応性を示した原因が不明なため、偽陽性と考えられる。

また、ジヒドロコデインが高濃度に存在すると OXY も陽性となる傾向が示された。

#### ⑤バルビツール酸類 (BAR)

トライエージおよび SIGNIFY ER とともに陽性を示した試料は 100.0% (3/3) であった (表6)。機器分析ではフェノバルビタールが検出された。結果的に感度、特異度は 100.0% (3/3)、偽陽性率、偽陰性率はともに 0.0% となった (表7)。

#### ⑥その他

COC, THC, PCP の陽性検体はなかった。

### おわりに

トライエージおよび SIGNIFY ER を同じ検体を用いて比較したところ、各々のキットで各化合物に対する交差反応性が異なることが明らかとなった。このような交差反応性の違いなどを理解すれば、トライエージから SIGNIFY ER への移行も問題ないものと思われる。また、SIGNIFY ER はスクリーニング用キットであることを念頭に、トライエージと同様、可能な範囲で機器分析や他方による確認が必要であると思われた。

薬物中毒検出キット トライエージ DOA (製造販売元：アリアーメディカル株式会社)：体外診断用医薬品 承認番号 21300AMY00288000

SIGNIFY™ ER (輸入元：アボット ダイアグノスティクス メディカル株式会社)：認定検査試薬 確認番号 RUC-AI-00006

\* 今回評価に用いたのは Signify ER (海外販売品) であり、SIGNIFY™ ER と同等品である。

\*\* 第 42 回日本中毒学会総会・学術集会にて発表済である。

#### 参考文献

- 1) 仲村佳彦, 中野 実, 阿久沢尚士. 覚せい剤検出時の法的対応 救急医の立場から. 中毒研究. 2011 ; **24** : 198-199.
- 2) 奈女良 昭, 牧田亨介, 長尾正崇, 他. バンゾジアゼピン系薬物と代謝物の検出における 4 種類の薬物検査デバイスの比較—主としてチエノジアゼピン系薬物エチゾラムの検出について—. 中毒研究. 2011 ; **24** : 27-34.
- 3) Sloan KL, Haver VM, Saxon AJ. Quetiapine and false-positive urine drug testing for tricyclic antidepressants. Am J Psychiatry. 2000 ; **157** (1) : 148-149.
- 4) Caravati EM, Juenke JM, Crouch BI, Anderson KT. Quetiapine cross-reactivity with plasma tricyclic antidepressant immunoassays. Ann Pharmacother. 2005 ; **39** (9) : 1446-1449.

# The Specification and Evaluation of a Urine Drug Screening Kit of SIGNIFY™ ER

Takeshi SAITO, Seiji MORITA and Yoshihide NAKAGAWA

*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1143, Japan*

---

**Background:** SIGNIFY™ ER (Abbott Diagnostics Medical Co., Ltd.) Drug Screen Test is a new urine drug screening kit that has a single pipetting step and is time-effective compared with the existing Triage DOA (Alere Medical Co., Ltd.).

**Methods:** We compared two urine drug screening kits, Triage DOA and SIGNIFY ER, using 71 urine samples submitted for routine drugs testing at the Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokai University School of Medicine. These results were compared with cross-reactivity. Moreover, all urine samples were analyzed using liquid chromatography–tandem mass spectrometry and gas chromatography–mass spectrometry as a confirmatory result.

**Results:** The sensitivity and specificity for each drug class were evaluated. Although cutoff concentrations of many compounds in SIGNIFY ER were unclear, sensitivity and specificity were almost satisfied. There was a difference in reactivity using chemical structure of benzodiazepines in SIGNIFY ER and Triage DOA. Then, quetiapine and metabolites presented false-positives for tricyclic antidepressants in SIGNIFY ER. Also, some false-positives for amphetamine occurred, caused by ephedrine and metabolites.

**Conclusion:** The results of SIGNIFY ER were completed within 5 min after sample application. It is necessary to understand the aforementioned characteristics using SIGNIFY ER.

**Key Words** SIGNIFY ER, Triage DOA, Urine Drug Screening Kit, Performance Comparison

---