

LC-TOF MS を用いた医薬品成分のスクリーニング

佐賀県衛生薬業センター 原口那津美 中園陽子 八ヶ代一郎 霧田清典

キーワード：LC-TOF MS 化粧品 スクリーニング データベース

【はじめに】

近年、医薬品成分が含有された健康食品・化粧品等による健康被害の事例が問題となっている。

これまで我々は LC-TOF MS を用いた様々な分析方法について検討してきた。ESI によって生じる付加イオンの精密質量は機種に依存せず、これを利用した農薬の精密質量及びカラム保持時間のデータベース化が原因物質の推定に有効であることを過去に報告しているが、医薬品成分についても同様にデータベース化を行い、現在この整備を進めているところである。今回、本データベースの概要と、これを用いた化粧品中における医薬品成分の検出事例について報告する。

【方法】

1 精密質量及び保持時間のデータベース化

医薬品の精密質量は、日本医薬品集 医療薬 2007 年版(株式会社じほう)に記載されている医薬品 990 物質を対象とし、同位体存在比の最も大きい同位体の質量を使用し、化学構造式を基に算出した。

図1 精密質量データベース(990 物質)

No.	compound name	molecular formula	M
1	abacavir	C14H18N6O	286.1542
2	acarbos	C25H43NO18	645.2480
3	acebutolol	C18H28N2O4	336.2049
4	aceglutamide	C7H12N2O4	188.0797
5	acemetacin	C21H18ClNO6	415.0823
6	acetaminophen	C8H9NO2	151.0633
7	acetazolamide	C4H6N4O3S2	221.9881
8	acetohexamide	C15H20N2O4S	324.1144
9	acetylcholine chloride	C7H16ClNO2	181.0870
10	acetylcysteine	C5H9NO3S	163.0303
11	acetylpheneturide	C13H16N2O3	248.1161
12	acetonium napadisillate	C30H46N2O14S2	722.2391
13	actaril	C10H11NO3	193.0739
14	actinomycin D(dactinomycin)	C62H86N12O16	1254.6285
15	adefovir	C9H12N5O4P	273.0627
16	adenine	C5H5N5	135.0545
17	adenosine	C10H13N5O4	267.0968
18	adenosine triphosphate	C10H16N5O13P3	506.9958
19	afloqualone	C16H14FN3O	283.1121

2 LC-TOF MS 装置及び分析条件

HPLC(Agilent1100series)	TOF MS(AgilentG1969A)
・カラム:ZORBAX Eclipse Plus C18, 2.1×100mm 3.5µm	・イオン化:ESI, Positive
・カラム温度:40℃	・乾燥ガス:N2, 350℃, 10L/min
・移動相:0.1%ギ酸+2.5mM酢酸アンモニウム/15% MeCN(A)	・ネブライザー:N2, 50psig
0.1%ギ酸+2.5mM酢酸アンモニウム/85% MeCN(B)	・キャピラリー電圧:4000V
・グラジェント条件:A:B (time)	・フラグメンター電圧:150V
100:0(0min)→0:100(15min)→0:100(30min)	・SCAN範囲:80~1,250(m/z)
	・リファレンスマス:121.0509及び922.0098

3 スクリーニング事例

(1) 経緯 県薬務課に2件の相談があった化粧品クリームについて、当センターで分析を行った。

(2) 分析方法 苦情品化粧品クリーム 0.5g をメタノールで超音波抽出し、メンブランフィルター(0.20 µm, PTFE)でろ過したものを試料溶液とした。試料溶液 2 µl について、(2)の条件で TOF MS を用いて測定し TIC クロマトグラム(図2)を得た。これについて、Agilent 社製 Mass Hunter の MFE(Find compounds by Molecular Feature)によるピーク抽出(条件: RT 0-30min, Mass 100-1000, イオン強度 10,000 以上)を行い、24 ピークを検出した。これらについて、精密質量データベース検索(条件: 検索イオン [M+H]⁺ + [M+NH₄]⁺, Mass Error ±10ppm, イオン強度 10,000 以上)を行い、RT 3.7 分付近にオフロキサシン(図3)、RT 12.4 分付近にケトコナゾール(図4)、RT 17.1 分付近にプロピオン酸クロベタゾール(図5)を検出した。

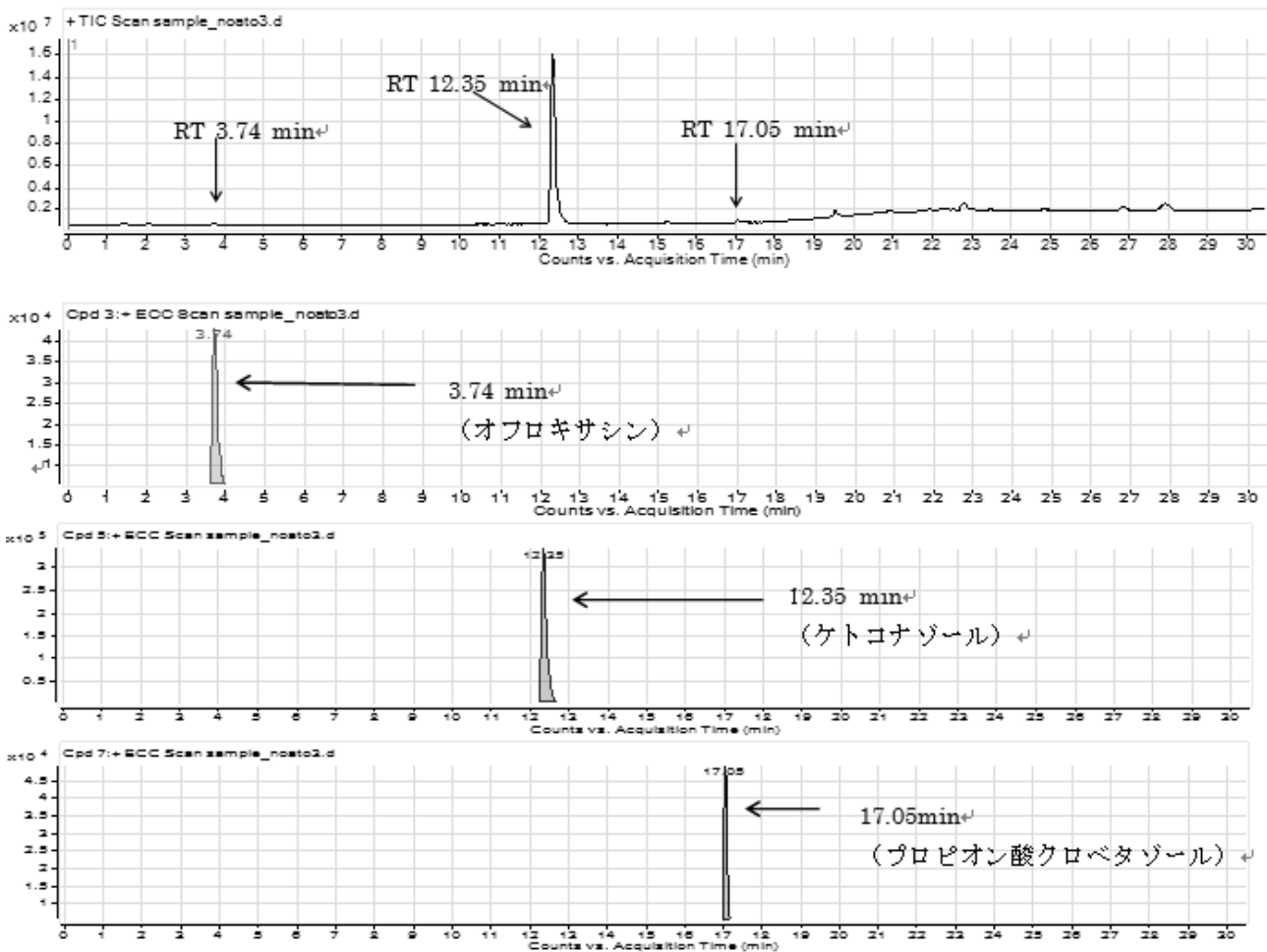


図2 化粧品クリームの TIC クロマトグラムと抽出ピーク

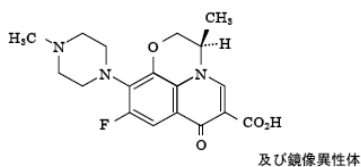


図3 オフロキサシン

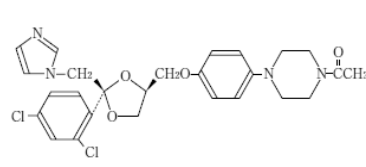


図4 ケトコナゾール

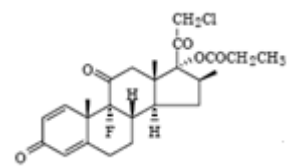


図5 プロピオン酸クロベタゾール

【結果と考察】

今回、990種類の医薬品について精密質量データベースを整備した。本システムを化粧品クリーム中に含有する医薬品成分のスクリーニングに利用した結果、ケトコナゾール（抗真菌剤）、プロピオン酸クロベタゾール（ステロイド剤）及びオフロキサシン（抗菌剤）がヒットした。HPLCによる確認及び定量を行ったところ、医薬品とほぼ同等の濃度が検出された。

本システムにより、検体中の医薬品成分の迅速な検索が可能となった。本法は、健康食品及び化粧品等に含有される医薬品成分の迅速かつ高感度なスクリーニング法として有用であると考えられ、現在、RT情報を追加しデータベースの整備を進めているところである。