

TOF MS の精密質量データベースを利用した 医薬品成分のスクリーニング

衛生薬業センター 医薬品課
原口那津美 中山秀幸 志岐寿子
吉富淑玲 古川義朗

キーワード：TOF MS (飛行時間型質量分析計) / 精密質量 / スクリーニング
健康食品 / 化粧品

1 はじめに

近年、医薬品成分が含有されたいわゆる健康食品・化粧品等による健康被害の事例が問題となっている。佐賀県衛生薬業センターではH15年からLC-TOF MSを導入し、いわゆる健康食品からの医薬品成分の検出について検討してきた。

今回、TOF MSの精密質量データベースを用いた医薬品成分のスクリーニング法により、化粧品中に含有する医薬品成分のスクリーニング検査を行い、良好な結果が得られたので報告する。

2 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。また、同様に $[M+H]^+$ 、 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 、 $[2M+H]^+$ 等の付加イオンの精密質量を求めた。なお、標準品を所有している医薬品については(2)に示す測定条件で保持時間を計測しデータベース(図1)に追加した。

No.	成分名	組成式	精密質量	No.	成分名	組成式	精密質量
1	abacavir	C14H18N6O	286.1542	249	cyclopentolate	C17H25NO3	291.1834
2	acarbose	C25H43NO18	645.2480	250	cyclophosphamide	C7H15Cl2N2O2P	260.0248
3	acebutolol	C18H28N2O4	336.2049	251	cyloserine	C3H6N2O2	102.0429
4	aceglutamide	C7H12N2O4	188.0797	252	cyproheptamide	C21H21N	287.1674
5	acemetacin	C21H18ClNO6	415.0823	253	cysteine	C3H7NO2S	121.0198
6	acetaminophen	C8H9NO2	151.0633	254	cytarabine	C9H13N3O5	243.0855
7	acetazolamide	C4H6N4O3S2	221.9881	255	dacarbazine	C6H10N6O	182.0916
8	acetohehexamide	C15H20N2O4S	324.1144	256	dalfopristin	C34H50N4O9S	690.3299
9	acetylcholine chloride	C7H16ClNO2	181.0870	257	danazol	C22H27NO2	337.2042
10	acetylcysteine	C5H9NO3S	163.0303	258	dantrolene	C14H10N4O5	314.0651
11	acetylpheneturide	C13H16N2O3	248.1161	259	daunorubicin	C27H29NO10	527.1791
12	aclatonium napadisilate	C30H46N2O14S2	722.2391	260	deferoxamine	C25H48N6O8	448.3890
13	actarit	C10H11NO3	193.0739	261	delapril	C26H32N2O5	452.2311
14	actinomycin D(dactinomycin)	C62H86N12O16	1254.6285	262	delavirdine	C22H28N6O3S	456.1944
15	adefovir	C8H12N5O4P	273.0627	263	denopamine	C18H23NO4	317.1627
16	adenine	C5H5N5	135.0545	264	dequalinium chloride	C30H40Cl2N4	526.2630
17	adenosine	C10H13N5O4	267.0968	265	deslanoside	C47H74O19	942.4824
18	adenosine triphosphate	C10H16N5O13P3	506.9958	266	desmopressin	C46H64N14O12S2	1068.4270
19	afloqualone	C16H14FN3O	283.1121	267	desogestrel	C22H30O	310.2297
20	ajmaline	C20H26N2O2	326.1994	268	dexamethasone	C22H29F05	392.1999
21	alacepril	C20H26N2O5S	406.1562	269	dexamethasone 21-acetate	C24H31F06	434.2105
22	albendazole	C12H15N3O2S	265.0885	270	dexamethasone 21-palmitate	C38H59F06	630.4296
23	alclometasone	C22H29ClO5	408.1704	271	dexmedetomidine	C13H16N2	200.1313
24	aldioxa	C4H7AlN4O5	218.0232	272	diazepam	C16H13ClN2O	284.0716
25	alendronic acid	C4H13NO7P2	249.0167	273	dibekacin	C18H37N5O8	451.2642
26	allantoin	C4H6N4O3	158.0440	274	dibucaine	C20H29N3O2	343.2260
27	allopurinol	C5H4N4O	136.0385	275	diclofenac	C14H11Cl2NO2	295.0167
28	allylestrenol	C21H32O	300.2453	276	dicloxacillin	C19H17Cl2N3O5S	469.0266
29	alminoprofen	C13H17NO2	219.1259	277	dicyclomine	C19H35NO2	309.2668
30	alprazolam	C17H13ClN4	308.0829	278	didanosine	C10H12N4O3	236.0909
31	alprenolol	C15H23NO2	249.1729	279	diethylcarbazine	C10H21N3O	199.1685
32				280	diflorasone	C22H28F2O5	410.1905

…990種類

図1 精密質量データベース

(2) LC-TOF MS 装置及び分析条件
(LC 条件)

装置： HPLC (Agilent 1100 シリーズ)

カラム： ZORBAX Eclipse Plus C18 2.1×100mm, 粒径 3.5 μm(Agilent 製)

移動相： A; 0.1% ギ酸+2.5mM 酢酸アンモニウム /15%アセトリル

B; 0.1% ギ酸+2.5mM 酢酸アンモニウム /85%アセトリル

グラジェント条件： A : B(time)=100:0 (0min) →0 : 100 (15min) →0:100 (30min)

カラム温度： 40 °C付近の一定温度 流速： 0.2 mL/min 注入量： 1 μL

(TOF MS 条件)

装置： TOF MS (Agilent G1969A)

イオン化法： ESI, Positive mode 乾燥ガス： N₂ ガス, 350 °C, 10 L/min

ネブライザー： N₂ ガス 50 psig キャピラリー電圧： 4000V フラグメンター電圧：150 V

スキャン範囲： 100~1000 (m/z) リファレンスマス： 121.0509 及び 922.0098

3 精密質量データベースを利用したスクリーニング事例

(1) 経緯

平成 20 年 7 月初旬、県民 2 名から「購入した化粧品クリームの効果について不安がある。」旨の相談が県業務課にあり、当センターに分析の依頼があった。

(2) スクリーニング方法

化粧品クリーム (苦情品) 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、上記分析条件で測定し TIC クロマトグラムを得た。これについて、精密質量データベースを利用した医薬品成分のスクリーニングを行った。

TIC クロマトグラム上で目視可能なピークについては、当センター開発のソフトウェア Mass-Finder にてデータベース解析を行い、12.3 分に抗真菌剤ケトコナゾールがヒットした (図 2)。

また、TIC クロマトグラム上で目視できないピークについては Agilent 社製ソフト Mass Hunter によりピーク検出を行い、検出した各ピークに対しデータベース検索を行った。結果、3.7 分付近に抗菌剤オフロキサシン、12.4 分付近に抗真菌剤ケトコナゾール、17.1 分付近にステロイド剤プロピオン酸クロベタゾールがそれぞれヒットした (図 3)。検出した 3 成分の構造式を図 4 に示す。

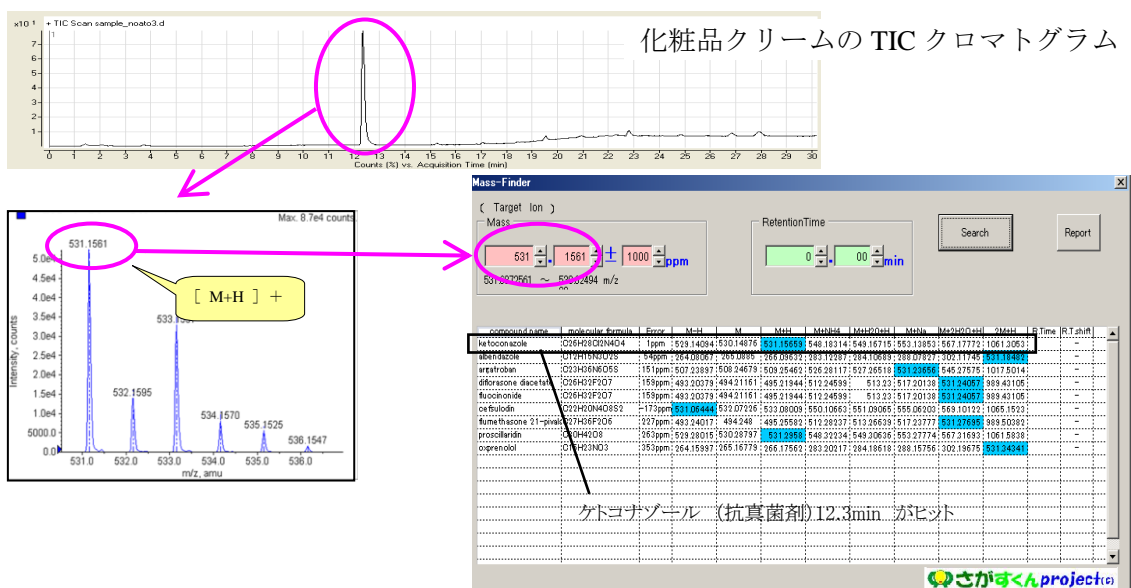
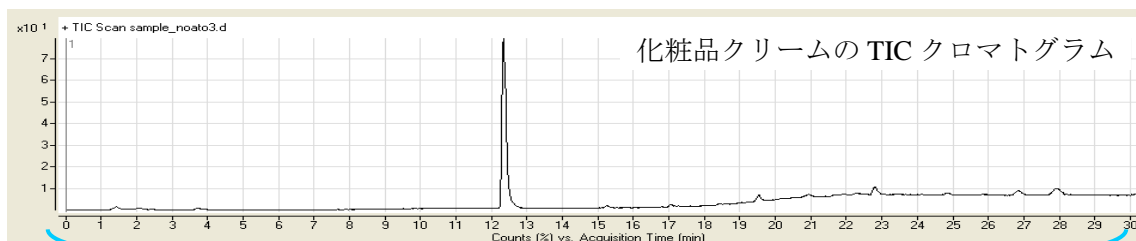


図 2 Mass-Finder による解析



ピーク抽出(MFE : Find compounds by Molecular Feature)
(条件) RT : 0-30min, Mass : 100-500, イオン強度 : 5,000

24 ピーク

データベース解析
(条件)検索イオン : $[M+H]^+$, $[M+NH_4]^+$
Mass Error : $\pm 10ppm$

3 ピーク

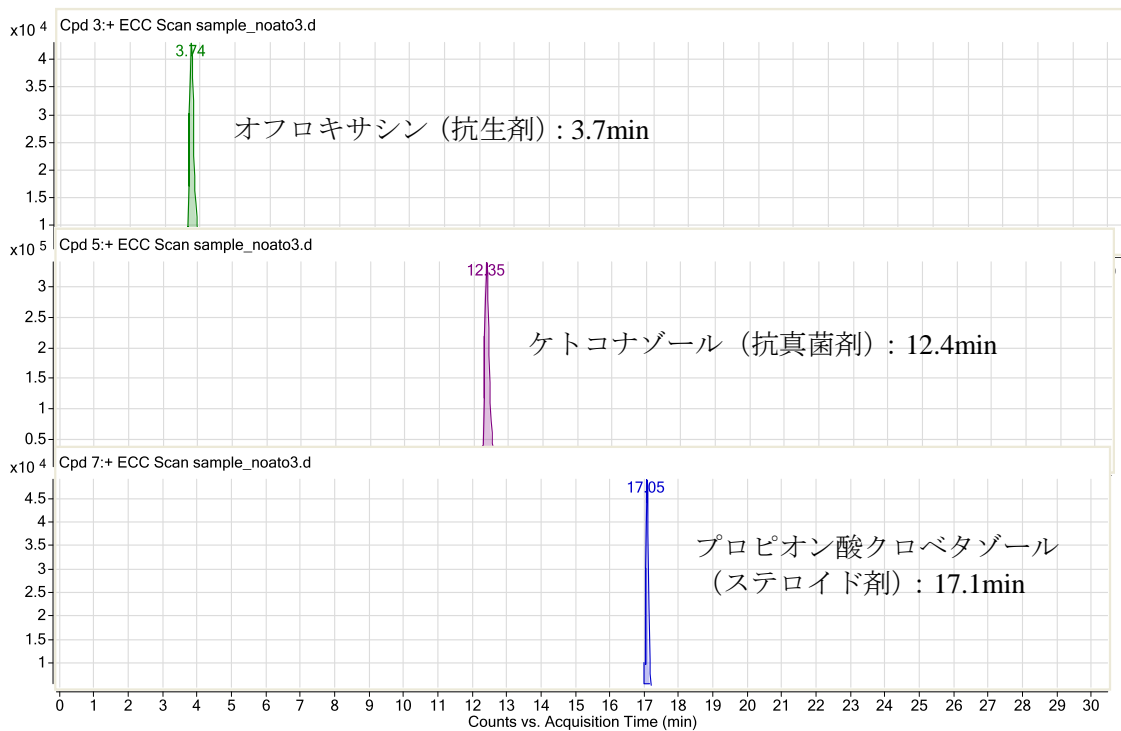
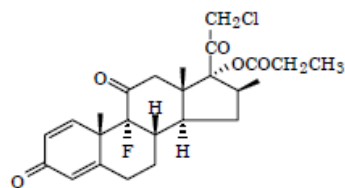
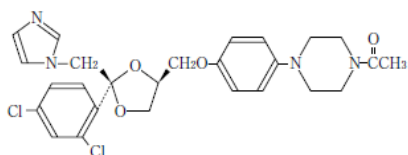


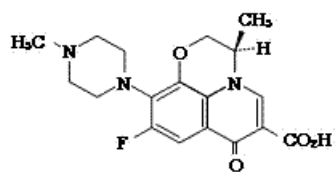
図3 Agilent社製ソフト Mass Hunter による解析



プロピオン酸クロベタゾール (ステロイド剤)



ケトコナゾール (抗真菌剤)



及び鏡像異性体

オフロキサシン (抗生剤)

図4 検出した3成分

4 まとめ

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。

本システムを苦情品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ところ、ステロイド剤プロピオン酸クロベタゾール、抗真菌剤ケトコナゾール、抗生剤オフロキサシンがヒットした。LC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。

本システムは、健康食品及び化粧品等に含有される医薬品成分(既知)の迅速かつ高感度なスクリーニング方法として有用であると考えられる。