

未知医薬品類似成分のスクリーニング法の開発

佐賀県衛生薬業センター 原口那津美、中野里美、古川義朗、轟田清典

キーワード：健康食品 スクリーニング QTOFMS

【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。

特に、強壯系健康食品中には、シルденаフィル（バイアグラ[®]）、バルденаフィル（レビトラ[®]）タダラフィル（シアリス[®]）等の現在承認されている ED 治療薬が検出されるだけでなく、これらの構造を模倣した類似成分の検出が報告されている。これら類似物質は未承認の医薬品成分であり、どのような副作用を引き起こすか全く不明であるため、今後の検査においては、シルденаフィルをはじめとする ED 治療薬及び含有報告例のある既知類似物質をターゲットにするのはもちろん、複数成分の存在及び未知物質についても考慮する必要がある。

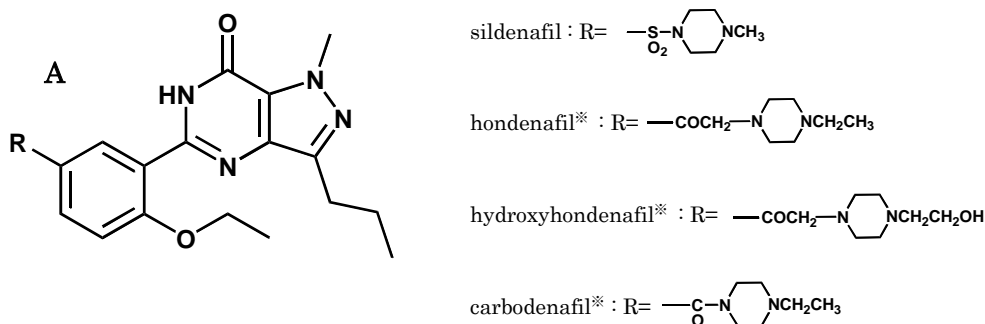
通常、共通の骨格を有している化合物であれば MSMS 測定において骨格に由来する共通のフラグメントイオンが生じる傾向が見られる。そこで、当センターに昨年度末導入された QTOFMS による精密質量測定を行ったところ、共通の骨格を有する類似物質間において、生成するフラグメントイオンにいくつかの共通点が得られた。得られた知見をもとに、フラグメントイオンの精密質量を指標にした類似成分の検索を行った事例についても報告する。

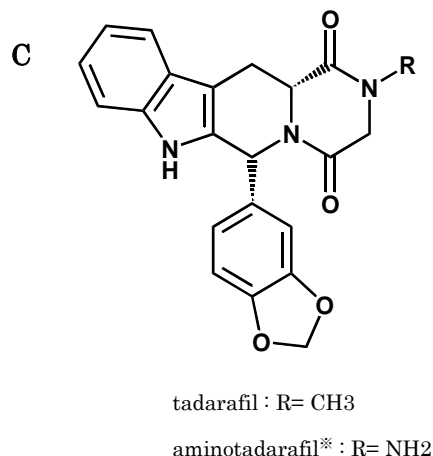
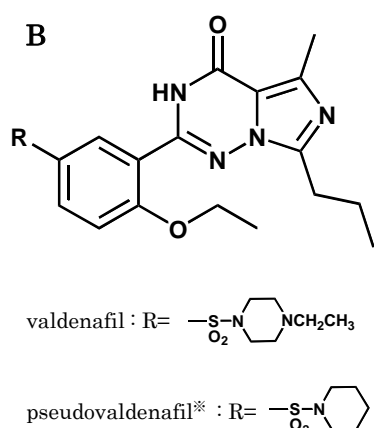
【方法】

(1) 標準品におけるフラグメントイオンの精密質量測定

当所で標準品を所有する ED 治療薬（未承認類似成分*含む）10 種類を、骨格ごとにグループ A、B、C に分類した（図 1）。これらについて、QTOFMS により、生成するフラグメントイオンの精密質量の測定を行った。装置及び分析条件は以下のとおりである。

(図 1)



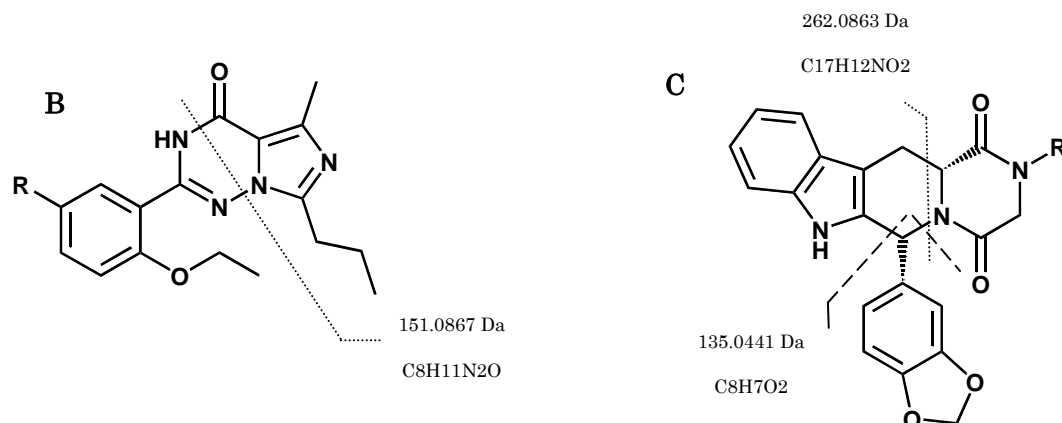


(装置及び分析条件)

- ① LC部 HPLC : Agilent1200series
 カラム : ZORBAX Eclipse Plus C18 Rapid Resolution HD 2.1×100mm 1.8μm
 移動相 : (A)0.1%ギ酸+2.5mM 酢酸アンモニウム/15% MeCN
 (B)0.1%ギ酸+2.5mM 酢酸アンモニウム/85% MeCN
 グラジエント条件 : A:B(time)=100:0(0min)→0:100(15min)→0:100(30min)
 カラム温度 : 40℃付近の一定温度 流速 : 0.2mL/min 注入量 : 5 μL
- ② MS部 QTOFMS : Agilent 6540 イオン化法 : Dual ESI, Positive mode
 乾燥ガス : N₂, 350℃, 10.0L/min ネブライザー : N₂, 50psig
 コリジョンガス : N₂ コリジョンエネルギー : 10~40V
 キャピラリー電圧 : 3500V フラグメンター電圧 : 120V
 スキャン範囲 : 100~1300 (m/z) リファレンスマス : 121.0509 及び 922.0098

図 2 のとおり、グループ B と C において、共通のフラグメントイオンが検出された。グループ A においては、すべてに共通するフラグメントの生成は確認されなかったが、個々の化合物のフラグメントイオン情報を得た。

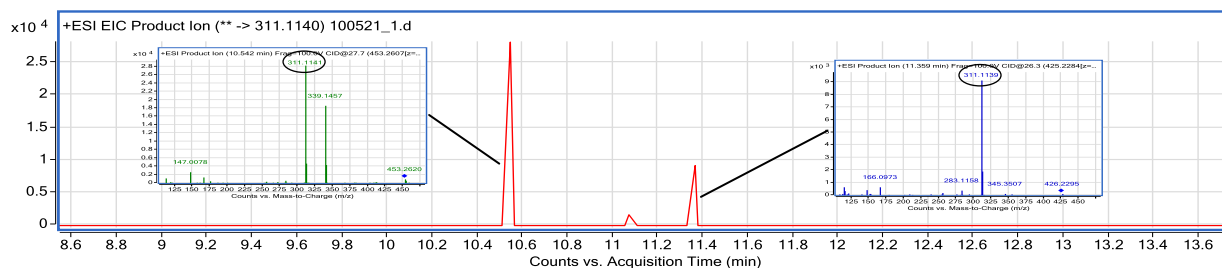
(図 2)



(2) 検体におけるスクリーニング事例

以前当所で検査した検体のうち、複数の医薬品成分の存在が予想された強壮ドリンク剤について、QTOFMSを用いた未知医薬品類似成分の再スクリーニングを行った。この結果、carbodenafil ($[M+H]^+ = 453.2609$)と同様のフラグメントイオン311.114を生じる未知化合物 ($[M+H]^+ = 425.2$)を検出した(図3)。

(図3) 検体の EIC クロマトグラム (MSMS モード)



【結果と考察】

今回、ED治療薬(未承認類似成分含む)10種類についてQTOFによるフラグメントイオンの精密質量測定を行い、基本骨格に由来するフラグメントイオンをいくつか見出した。また、スクリーニング事例として、いわゆる健康食品中の既知成分(carbodenafil)のフラグメントイオンの精密質量をもとに、未知物質の検索を行ったところ、同検体中から同様の骨格を保有すると予想される未知化合物ピークを検出した。その構造の詳細については現在検討中である。

以上の結果から、フラグメントイオンの精密質量情報は、いわゆる健康食品に含有する未知の医薬品類似成分を効果的に検索する上で有用な情報であると考えられる。今後はLCMSMS等の測定も合わせスクリーニング法の検討を行う予定である。