

# 無承認無許可医薬品及び指定薬物の一斉分析法の検討

徳島県立保健製薬環境センター (旧製薬指導所)

豊成 美香・三宅 崇仁

Studies on Simultaneous Analysis for Unapproved/Unpermitted Drugs and Designated Substances (Shitei-Yakubutsu)

Mika TOYONARI, Takahito MIYAKE

Tokushima Prefectural Public Health, Pharmaceutical and Environmental Sciences Center

## 要 旨

無承認無許可医薬品として販売されるおそれがある医薬品13成分と指定薬物10成分について、LC/MSを用いた一斉分析条件の検討を行った結果、分析時間10分で計23成分の分離が可能となった。

また、抽出溶媒についても検討した結果、メタノール/水 (7/3) を用いた場合にすべての成分を効率よく抽出することができた。

**Key words:** 無承認無許可医薬品 Unapproved/Unpermitted Drugs, 健康食品 Health foods  
指定薬物 Designated Substances (Shitei-Yakubutsu), LC/MS

## I はじめに

近年、痩身効果や強壮効果を標榜した製品 (いわゆる健康食品) を摂取したことによる健康被害が報告されている。

一方、かつて脱法ドラッグとして販売されていた中枢神経系へ幻覚等の作用を有する可能性が高い成分については、指定薬物として平成19年4月から薬事法で規制されている。

いずれの製品に対しても、国や都道府県が買上調査等により流通実態の把握と取締りを行っているところである。しかし、規制対象となる成分が年々増加しており、成分毎に異なる分析法を用いると非常に時間がかかるため、迅速な分析法の確立が必要である。

そこで、いわゆる健康食品に含有される可能性がある医薬品成分と指定薬物について、LC/MSを用いた一斉分析法を検討したので報告する。

## II 試験方法

### 1 対象とした医薬品成分及び指定薬物

<医薬品成分>グリベンクラミド, シプトラミン, センノシドA, センノシドB, ビサコジル, フェノールフタレイン, フェンフルラミン, N-ニトロソフェンフルラミン, フロセ

ミド, マジンドール, 3, 4, 3'-トリヨード-L-チロニン (以下T3), L-チロキシニン (以下T4), シルデナフィル

<指定薬物>2-アミノインダン, エトカチノン, ジフェニルプロリノール, JWH-018, 4FPP, BDB, MDBP, 5-MeO-DMT, 4MPP, DOI

### 2 標準品及び調製

シルデナフィルは、守安らの方法<sup>1)</sup>により市販のバイアグラ錠から抽出した。その他の標準品は、和光純薬工業(株), 東京化成工業(株)及びSIGMA社の製品を用いた。

T3及びT4については、アンモニア水 (25%) を2%含有するメタノール溶液に溶かして10 $\mu$ g/mL及び100 $\mu$ g/mLとした。その他の成分については、メタノールに溶解して各成分を10 $\mu$ g/mL及び100 $\mu$ g/mL含有する混合標準溶液とした。

### 3 試験溶液の調製

乳鉢で粉碎した3種の市販の健康食品A, B, C各50mgに混合標準溶液100 $\mu$ g/mLを100 $\mu$ L添加し、メタノール2mLを加えて5分間超音波抽出し、0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過したものを試験溶液とした。

### 4 LC/MS装置及び分析条件検討

LC装置: Acquity Ultra Performance LC (Waters社製),

カラム：ACQUITY HSS T3 (2.1×100mm, 1.8μm), 移動相：A液 10mM ぎ酸アンモニウム (pH3), B液 アセトニトリル, カラム温度：40℃, 注入量：2μL

質量分析装置：Quattro micro (Waters社製), イオン化法：ESI, キャピラリー電圧：3.5kV, 脱溶媒ガス：600L/hr (350℃), イオン源温度：120℃

### Ⅲ 結果及び考察

#### 1 LCの移動相グラジエント条件及び流速の検討

LCのカラム及び移動相組成については、指定薬物の分析条件として国が通知で示したものの<sup>2)</sup>とし、移動相のグラジエント条件及び流速について検討した。その結果、流速0.3mL/min,

A/B=90/10 (0 min)–80/20 (4 min)–10/90 (8–10min)のグラジエント条件で、対象とした23成分を10分以内に分析することが可能となった(表1)。

#### 2 抽出溶媒の検討

各成分の分析法をもとに、抽出溶媒について検討を行った。メタノール抽出ではセンノシドの抽出率が低く、メタノール/水(5/5)ではJWH-018の抽出率がメタノール抽出の約50%まで低下した。アセトニトリル/1%ギ酸(8/2)を用いた場合には、保持時間約5分までのピーク形状が悪く、測定不能であった。検討の結果、メタノール/水(7/3)を抽出溶媒としたとき、センノシド及びJWH-018のいずれの抽出率も高く、効率よく抽出できることがわかった。

表1 分析対象成分

成分	イオン化	プリカーサーイオン (m/z)	コーン電圧 (V)	保持時間 (min)
MDBP	Positive	221	20	1.51
2-アミノインダン	Positive	134	20	2.37
4 MPP	Positive	193	28	2.92
エトカチノン	Positive	178	22	2.95
4 FPP	Positive	181	28	3.53
5-MeO-DMT	Positive	219	18	3.79
BDB	Positive	194	16	4.45
センノシド B	Negative	861	50	5.00
センノシド A	Negative	861	50	5.55
ジフェニルプロリノール	Positive	254	22	5.88
マジンドール	Positive	285	32	6.09
DOI	Positive	322	18	6.18
フェンフルラミン	Positive	232	26	6.24
シルデナフィル	Positive	475	42	6.42
T3	Positive	652	35	6.43
フロセミド	Negative	329	26	6.66
フェノールフタレイン	Positive	320	24	6.67
T4	Positive	778	35	6.72
シブトラミン	Positive	280	22	7.22
ピサコジル	Positive	362	32	7.71
グリベンクラミド	Positive	494	20	7.97
N-ニトロソフェンフルラミン	Positive	261	20	8.16
JWH-018	Positive	342	38	9.42

表2 抽出溶媒の検討結果：メタノールによる回収率を1.00として表示

成分	メタノール	メタノール/水 (7/3)	メタノール/水 (5/5)	メタノール/1%ギ酸 (8/2)	アセトニトリル/1%ギ酸 (8/2)
エトカチノン	1.00	1.15	1.16	1.09	測定不能
JWH-018	1.00	0.96	0.51	1.10	1.03
センノシド A	1.00	1.88	2.07	1.74	1.26
フロセミド	1.00	1.40	1.10	1.26	1.12
グリベンクラミド	1.00	1.25	0.82	0.94	0.98
シルデナフィル	1.00	1.06	0.99	1.04	1.08

なお、T3及びT4については、甲状腺末中にタンパク質と結合した形で存在するため、超音波抽出のみの簡便な方法で直接分析することはできない。前処理として蓑輪らの方法<sup>3)</sup>による酵素加水分解を行うことで、同一のLC/MS分析条件を用いることが可能であった。

#### IV まとめ

いわゆる健康食品及び指定薬物の検査については、成分毎に様々な分析法が示されており、すべての成分を検査するには非常に時間がかかっているのが現状である。

そこで今回、迅速な分析を行うためLC/MSを用いた一斉分析法を検討した。本法により、医薬品13成分と指定薬物10

成分について10分以内で一斉分析を行うことが可能となった。今後新たに検査対象となる成分についても、本法が適用できると考えている。

#### V 文献

- 1) 守安貴子, 重岡捨身, 岸本清子, 他: 薬学雑誌, **121**, 765-769, 2001
- 2) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長: 薬食監麻発第0521002号, 平成19年5月21日
- 3) 蓑輪佳子, 守安貴子, 中嶋順一, 他: 東京健安研七年報, **54**, 74-77, 2003