

26P-pm263

高速 radio-HPLC 及び LC/MS/MS を用いた高感度代謝物分析法の開発とマイクロドーズ臨床試験への応用

○北島 昭人^{1,2}, 陳 忠正¹, 関 俊哲², 田沢 周作¹, 玄蕃 恵理¹, 澤野 海太¹, 初芝 清徳¹, 南澤 孝夫¹, 豊岡 利正², 松田 りえ子³, 林 謙³(¹富士フイルム RIファーマ, ²静岡県大葉, ³国立衛研)

【目的】近年、マイクロドーズ臨床試験(MD 試験)への関心が高まり、その薬物濃度測定法が注目されるようになった。この試験では ¹⁴C 標識薬剤を使用した AMS による測定が基本であるが、PET 標識体とその非標識体の混合薬剤を使用した MD 試験が実施できれば、高速 radio-HPLC と LC/MS/MS を組み合わせたシステムによる短時間かつ高感度の薬物定量と代謝物の構造解析が可能と考えられる。そこで本研究では、ラジオアイソトープ検出器の感度を向上させ、混合薬剤を投与したラットの血液等を試料とした分析から、本システムの有用性について検討する。

【方法】MIBG 5mg/mL 及び ¹²⁵I-MIBG 18.5MBq/mL(T_{1/2}: 59.4d)の混合薬剤 1mL をラット(Wistar, 10 週齢, 雄)に投与し、血液(投与 2、5、10、30、60min)、尿(投与 6hr)、胆汁(0-3、3-6hr)をそれぞれ採取した。HPLC 装置は、島津製作所社製 Prominence UFLC、検出器は RAYTEST 社製 NaI(Tl)検出器(GABI)、移動相は 0.1%ギ酸/アセトニトリル混液、カラムは ZORBAX SB-C18 2.1×50mm とした。MS 装置には Agilent 社製 6510(Q-TOF LC/MS)を用い、イオン化は Dual-ESI により行った。

【結果及び考察】高速 radio-HPLC により各生体試料中の未変化体及び代謝物は良好に分離、定量できた。各測定値の精度は、くり返し測定を必要としない FUMI 理論により推定した。高速 Radio-HPLC の検出限界は 0.8Bq であった。また、Q-TOF LC/MS により主代謝物の構造が解析できた。以上のことから、高速 radio-HPLC と Q-TOF LC/MS を組み合わせたシステムにより、高感度で未変化体及び代謝物の定量が可能であり、また同時に未知代謝物の構造解析も行えることが実戦的に証明できた。よって、本システムは、MD 試験への応用が期待できる。