

21J-pm01

ヒト血漿中イトラコナゾールおよび代謝物濃度の同時測定法とその臨床適用

○井元 優美¹, 見野 靖晃¹, 内藤 隆文¹, 小野 孝明², 川上 純一¹ (¹浜松医大病院薬,
²浜松医大医)

【目的】アゾール系抗真菌薬のイトラコナゾール (ITZ) は真菌感染症の治療および予防に使用される。ITZ はシトクロム P450 (CYP) 3A4 によって水酸化 ITZ (OH-ITZ) へ変換され、さらにケト ITZ (KT-ITZ)、N-脱アルキル ITZ (ND-ITZ) へと代謝される。本研究ではヒト血漿中 ITZ および各代謝物濃度の同時測定法を確立し、患者検体への適用性を評価した。

【方法】血漿検体 100 μ L を用い、アセトニトリルによる除タンパク法を用いた。測定は ODS カラムを用いたアイソクラティック溶出法により分離を行った後に LC-MS/MS 法を用いて正イオン ESI 測定を行った。カラム温度は 40°C、移動相はアセトニトリルと酢酸アンモニウム (pH6.0) を用いた。本測定法について米国 FDA の生体試料中薬物濃度分析のガイダンスに従ってバリデーションを行い、ITZ 服用患者への臨床適用性の確認を行った。

【結果】本測定法による血漿 ITZ と各代謝物濃度の分析時間は 10 分であった。ITZ、OH-ITZ は 15–1500 ng/mL、KT-ITZ、ND-ITZ は 1–100 ng/mL の濃度範囲において良好な直線性が確認された。前処理回収率は 90.2–101.0%、マトリックスファクターは 99.5–102.7% であった。ITZ 非内服患者ではピークは検出されず、選択性は良好であった。血漿 ITZ および各代謝物濃度範囲内の測定内・測定間における真度および精度は、94.1–106.7%、0.3–4.4% であった。ITZ 服用患者 10 名における服用 12 時間後の血漿 ITZ、OH-ITZ、KT-ITZ、ND-ITZ の代謝物濃度は 32.5–1127、19.0–1167、1.10–5.43、3.48–28.3 ng/mL であり、検量線の範囲内での定量が可能であった。

【結論】本測定法は簡便な前処理法を有し、短時間での測定が可能であった。本測定法はガイダンスの基準を満たした。また血漿中濃度測定に十分な感度を有し、臨床適用性も確認された。