

Development of Novel High-Sensitivity Analytical Methods for Lansoprazole and Its Metabolite, and Metoprolol and Its Metabolites, Glibenclamide, and Warfarin in Human Plasma using LC-MS/MS

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45616

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2547 号 氏名 中村 剛

論文審査担当者 主査 西條 清史

副査 崔 吉道

和田 隆志



学位請求論文

Development of Novel High-Sensitivity Analytical Methods for Lansoprazole and Its Metabolite, and Metoprolol and Its Metabolites, Glibenclamide, and Warfarin in Human Plasma using LC-MS/MS

Journal of Physical Fitness, Nutrition and Immunology 2016 年掲載予定

近年の医薬品開発において、安全性や薬物代謝の観点から高感度での生体試料中の薬物濃度測定が求められている。また薬物又はその代謝物が薬物代謝酵素の影響を受けるかを確認する事は医薬品開発においてその重要性が高くなっている。Lansoprazole, glibenclamide, warfarin 及び metoprolol はそれぞれ CYP2C19, CYP2C9, CYP2C9 及び CYP2D6 により代謝を受ける事が知られている。これらを基質として新規開発薬物の薬物代謝の影響を確認する事が求められている。それぞれの化合物はすでに市販されており次の用途で使われている。ランソプラゾールは胃酸生成をコントロールするためのプロトンポンプ阻害剤の1つであり、その代謝物である5-ヒドロキシランソプラゾールはその活性代謝物質である。グリベンクラミドは抗糖尿病薬、ワルファリンは抗凝固薬として使われている。メトプロロールは、高血圧と不整脈のコントロールのために使われており、その代謝物である α -ヒドロキシ・メトプロロールは主要な代謝物質である。これらの薬剤はこの効果の他に薬物代謝酵素と相互作用する事で、開発薬剤のCYP酵素による代謝を妨げることができる化合物としても知られている。従ってこれらを正しく評価するために、Lansoprazole 及び代謝物、Metoprolol 及び代謝物、Glibenclamide、Walfarin の四重経型タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いた高感度分析法を開発した。

分析法確立に際して、各分析法における選択性、直線性、再現性、安定性に関して確認した。

その結果 Lansoprazole 及び代謝物に関しては血漿 100 μ L を使用して前処理としては除タンパク法にて、10~10000 pg/mL の定量範囲において良好な直線性及び再現性が確認された。Metoprolol 及び代謝物に関しては血漿 100 μ L を使用して前処理としては液液抽出法にて、0.1~50 pg/mL の定量範囲において良好な直線性及び再現性が確認された。Glibenclamide 及び Walfarin に関しては血漿 200 μ L を使用して前処理としては固相中抽出法にて、それぞれ 1~1000pg/mL 及び 50~50000pg/mL の定量範囲において良好な直線性及び再現性が確認された。

また開発した分析法を用いて、マイクロドージングカクテル投与試験で得られた血漿試料を測定したところ、濃度を検出・定量可能であり、また十分に薬物相互作用の解析を実施する事が出来た。

この結果より最新の薬物代謝を検証する高感度分析法の確立が十分可能であった。

以上のように、本研究は医薬品開発における高感度薬物濃度測定が十分に可能である事を検証したものであり、薬物動態学、臨床薬理学、予防医学に寄与するものと評価され、医学博士に値するものと認められた。