

● マイクロドーズ対応微量定量 (LC-MS/MS)

TN277

High-sensitive Quantitative Analysis of Candidate Compound for Micro-dose Study by LC-MS/MS

[概要]

LC-MS/MS を用いた生体試料中の薬物濃度微量定量法は、分析技術と機器の発達に伴い、対象化合物の注入量が 1pg 以下でも十分な感度が得られるようになったことから、数 pg/mL オーダーで実施が可能となっています。当社におきましても高感度タンデム型質量分析装置 API5000 と、分離能が良くシャープなピークが得られる Ultra Performance LC (UPLC) とを組み合わせ、さまざまな化合物の超微量定量を実施しています。

投与量が薬効用量の 100 分の 1 または 100 μ g を最大とするマイクロドーズ試験では、モニターする薬物濃度は微量であることが予想されますが、特に標識化合物を用いることなく未変化体ならびに代謝物の定量が可能です。

[事例]

例えば Atorvastatin の薬効用量 5mg の場合、マイクロドーズでは最大 50 μ g まで投薬可能ですが、5mg 投薬のときの C_{max} (最高血中濃度) 2.6ng/mL から推定して、最大 26pg/mL の C_{max} だとすると、その 10 分の 1 である 2.6pg/mL を定量下限濃度 (LLOQ) と設定することで、十分に PK 評価が可能になります。Fig. 1 に示すように、濃縮操作は伴いますが、Atorvastatin は上記のシステムで 2.6pg/mL 血漿 (17.5pg 注入) まで測定可能です。また、代謝物 M2 は同レベルで、M1 はやや感度が落ちますが、両代謝物ともに同時定量ができます。

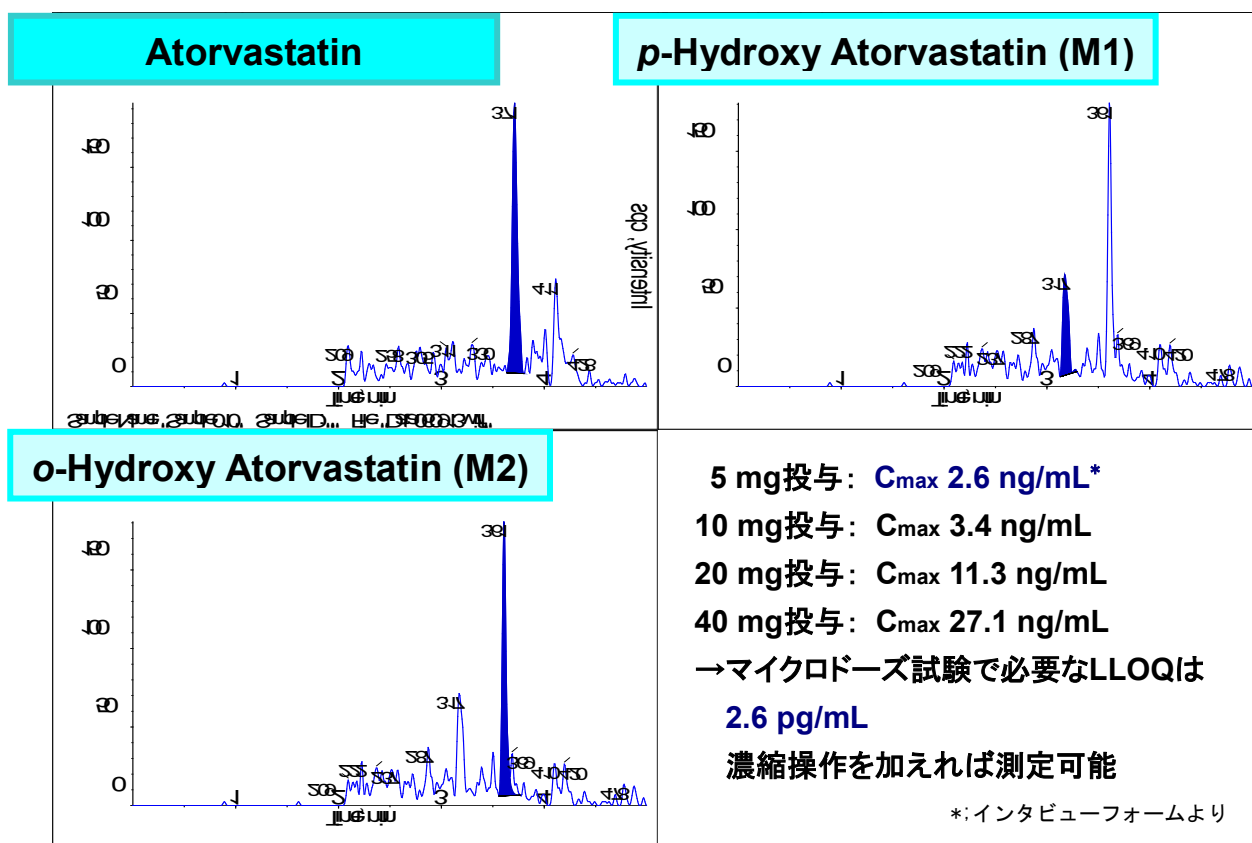


Fig.1 Atorvastatin と 代謝物 (M1, M2) を 17.5pg 注入した時のクロマトグラム

ご承知のように化合物によりイオン化強度が異なりますので、定量可能な範囲も化合物により異なります。Fig. 2 に代表的な薬物 3 例について 5pg/mL 血漿相当 (1.75pg 注入) のクロマトグラムを示します。十分な強度のピークもあれば、そうでもないものもあります。各化合物の定量下限と、マイクロドーズ試験での予想濃度とを照らし合わせ、測定可能であれば、コールド化合物でのマイクロドーズ試験の実施も選択肢の一つであることをご提案いたします。

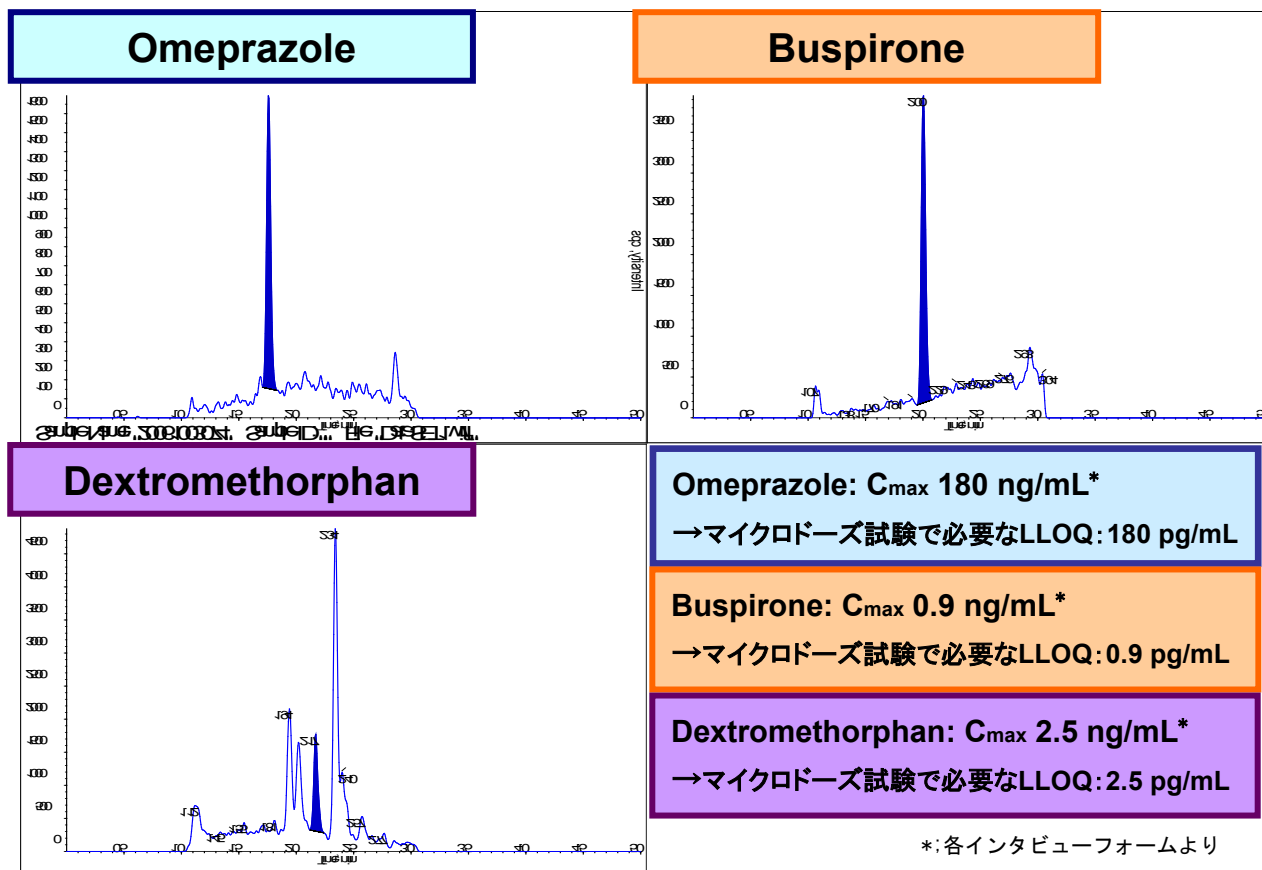


Fig. 2 Omeprazole、Buspirone、Dextromethorphan を 1.75pg 注入した時のクロマトグラム