

抗インフルエンザウイルス薬及びその代謝物の分離

Separation of Anti-influenza drugs and their Metabolites

近年、人為的環境汚染の原因物質の1つとして、医薬品・生活関連物質(Pharmaceuticals and Personal Care Products:PPCPs)が指摘されています。日常生活で使用される医薬品や化粧品、香粧品等に由来し、内分泌攪乱物質様の効果を有する化合物も含まれることから、環境中におけるモニタリングが重要となっています。

PPCPsのうち、冬季から春季にかけて水質中の濃度が増加する物質の1つとして、抗インフルエンザウイルス薬が知られています。患者に投与された薬物は、大部分が体内において代謝を受けた後、尿中に排出されます。排出された薬物及び代謝物は、生物処理法とオゾン処理法を併用した下水処理でも完全除去が困難とされており、環境中におけるウイルスの耐性化を助長することが懸念されています。本報では、HILICモードを用いた薬物及びその代謝物の分離例を紹介します。

タミフル®(OP:Osetamivir phosphate)及びその代謝物(OC:Osetamivir carboxylate)、イナビル®(LO:Laninamivir octanoate)及びその代謝物(LR:Laninamivir)、リレンザ®(ZAN:Zanamivir)の5種を分析種としました。

分析条件を表1に示します。既報(T/I No.152、158)において、逆相モードを用いたOCの分析例、及びHILICモードを用いたZANの分析例をそれぞれ紹介しましたが、今回、一斉分離を目的としてHILICモードを使用しています。分析カラムには、TSKgel Amide-80 3µmを使用し、ギ酸アンモニウム水溶液とアセトニトリルのグラジエント溶離により分離しました。

図1に、標準試料のクロマトグラムを示します。この分析条件において、0.2~100 µg/Lの濃度範囲で検量線の直線性が確認されました。装置検出限界(IDL)は、分析種により異なり、24~55 ng/Lでした。なお、環境水中の抗インフルエンザ薬の分析では、陽イオン交換或いは逆相-陽イオン交換ミックスモードの固相抽出による濃縮(100~1000倍)が行われており¹⁾²⁾、本法が環境モニタリングに適用可能であることが確認出来ました。

表1 分析条件

Column :	TSKgel Amide-80 3µm (2.0 mmI.D. × 150 mm, 3 µm)
Eluent :	A ; 10 mmol/L HCOONH ₄ (pH 3.75) B ; CH ₃ CN
Gradient :	B conc. (0 min) 90 % → (10-11 min) 40 % → (11.1-16 min) 90 %
Flow rate :	0.4 mL/min
Column temp. :	40 °C
Injection volume :	2 µL
Instrument :	TripleTOF 5600* (SCIEX)
Ionization :	ESI
Polarity :	Positive
<i>m/z</i> :	Osetamivir phosphate (OP) 313/225
	Osetamivir carboxylate (OC) 285/197
	Laninamivir octanoate (LO) 473/60
	Laninamivir (LR) 347/605
	Zanamivir (ZAN) 333/60

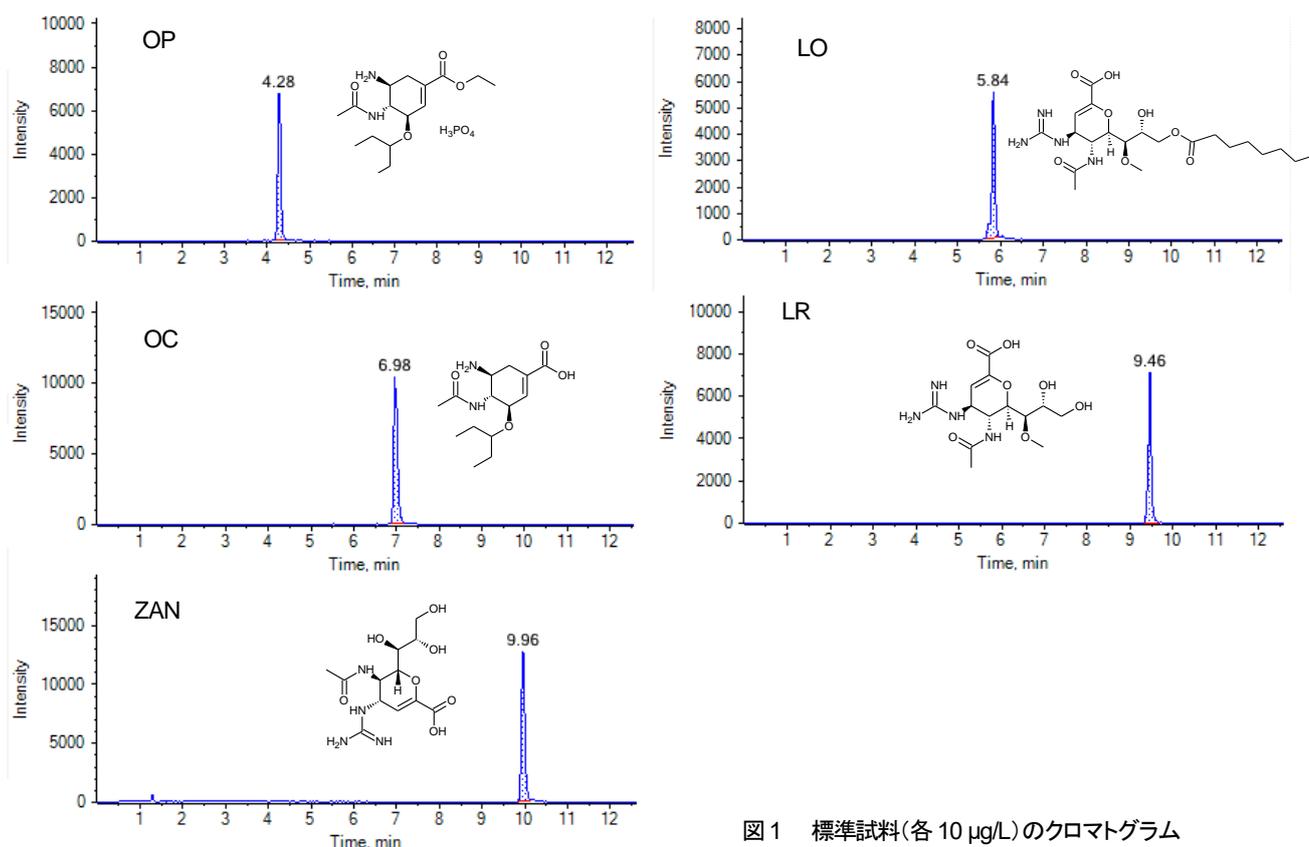


図1 標準試料(各 10 µg/L)のクロマトグラム

表2 検量線の濃度範囲、再現性及び装置検出限界

Analytes	Calibration curve		0.5 µg/L RSD (n=6)	IDL (ng/L)
	Range (µg/L)	r ²		
Osetamivir phosphate	0.2-100	0.999	1.8	38
Osetamivir carboxylate	0.2-100	0.998	1.6	32
Laninamivir octanoate	0.2-100	0.995	1.9	24
Laninamivir	0.2-100	0.998	2.5	55
Zanamivir	0.2-100	0.997	2.1	43

参考文献：

- 1) 上村 仁, 仲野富美, 近内美乃里, 三宅裕子, 長谷川一夫：タミフルの相模川水系河川水中における分布, 環境化学, 20(3), 269-272 (2010).
- 2) Azuma, T., Nakada, N., Yamashita, N. and Tanaka, H. : Development of multiresidue analytical method for anti-influenza drugs by LC-MS/MS. *Environmental & Sanitary Engineering Research*, 24(3), 82-89 (2010).

品番	品名	粒子径	カラムサイズ
0021865	TSKgel Amide-80 3µm	3 µm	2.0 mm I.D. × 150 mm



※ "TSKgel"は、日本における東ソー株式会社の登録商標です。 ※ "タミフル"は、F. ホフマン・ラ・ロシュ株式会社の登録商標です。
 ※ "イナビル"は、第一三共株式会社の登録商標です。 ※ "リレンザ"は、グラクソ グループ リミテッドの登録商標です。
 ※ 掲載のデータ等は、その数値を保証するものではありません。お客様の使用環境・条件・判断基準に合わせてご確認ください。