

HILIC-MS/MSを用いた血漿中のインフルエンザ治療薬ザナミビルの分析

Analysis of the anti-influenza drug Zanamivir in plasma by HILIC-MS/MS

ザナミビルは、オセルタミビル(商品名タミフル®)と同様のノイラミニダーゼ阻害性を有するインフルエンザ治療薬であり、商品名リレンザ®(GlaxoSmithKline)として知られています。その構造にグアニジン基を有し、経口吸収されにくいことから吸入剤として投与されます。ザナミビルの薬物動態として、健康成人へ 10 mg 投与した場合、約2時間で20~40 ng/mLの血漿中最大濃度を示した後、24時間に亘り徐々に減少することが報告されています。

血漿中のザナミビルの分析例として、HPLC を用いた方法が報告されています¹⁾²⁾。今回、分離カラムとして TSKgel Amide-80 3 μ m を使用し、HILIC-MS/MS による分析条件の検討を行った結果を紹介します。この分析条件において、0.5-200 ng/mL の濃度範囲で検量線の直線性が確認され、装置定量限界は、0.15 ng/mL でした。ザナミビル標準物質を添加した血漿に、メタノールを3容量加えた後、混合、遠心分離を行い、その上清にアセトニトリルを1容量加えたものをモデル試料としました。1.5~50 ng/mL の濃度範囲になるように添加した血漿試料の前処理を行い、HPLC 測定を行った結果、夾雑物質によるイオンサプレッションやイオンエンハンスメントの影響は認められず、良好な定量性が確認されました。この濃度範囲の添加血漿試料について、添加濃度とピーク面積の相関係数は $r=0.997$ 、回収率は、91~97%でした。また、この前処理条件を用いた場合の血漿中の定量下限濃度は、1.2 ng/mL となります。

1) N. Lindegardh et al, *Bioanalysis* 3(2) (2011) 157-165

2) T.M. Baughman et al, *J. Chromatogr. B* 852 (2007) 505-511

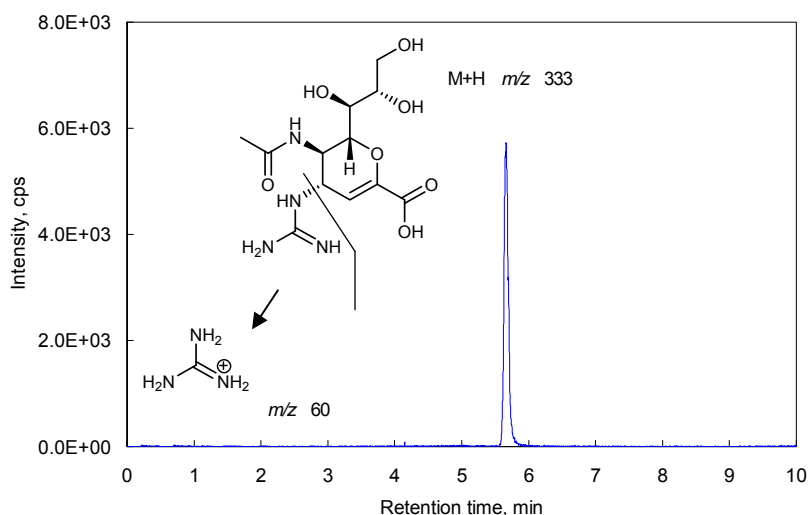


図1 ザナミビル標準試料(10 ng/mL)のMRMクロマトグラム

表1 分析条件

Column:	TSKgel Amide-80 3 μ m (2.0 mmI.D. x 15 cm)
Eluent:	A; 10 mmol/L ammonium formate (pH3.75) B; acetonitrile
Gradient:	0 min (B 80 %) \rightarrow 5 min (B 40 %) \rightarrow 6 min (B 40 %) \rightarrow 7 min (B 80 %)
Flow rate:	0.2 mL/min
Column temp.:	40 $^{\circ}$ C
Injection vol.:	2 μ L
Instrument:	Agilent 1200SL series QTRAP (AB SCIEX)
Ion source:	ESI (Positive)
Mode:	MRM
m/z :	333/60

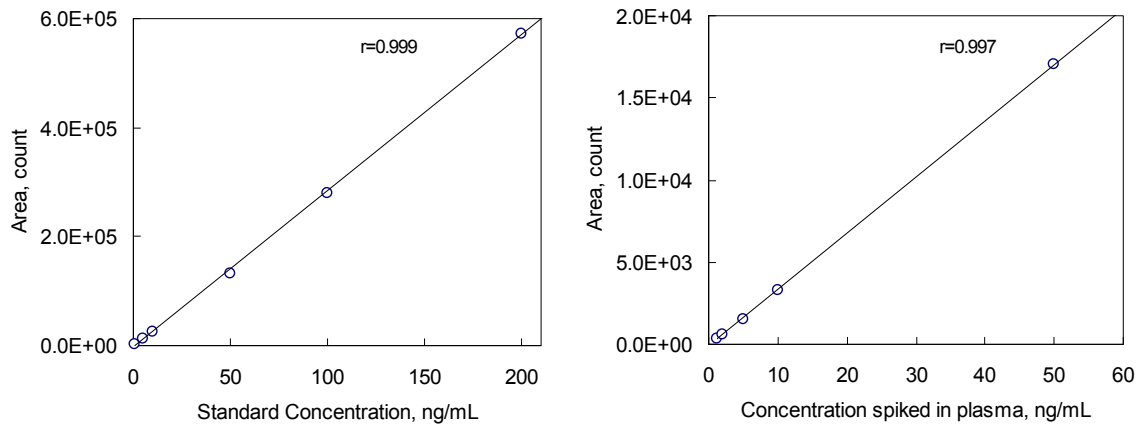


図2 標準物質、及び、標準添加血漿試料の検量線

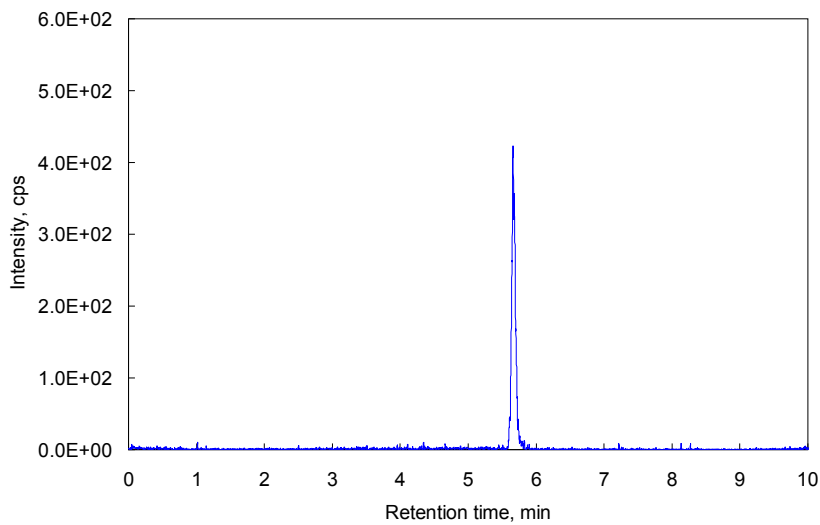


図3 血漿試料(標準物質 5ng/mL 添加)のMRM クロマトグラム