

論文内容要旨

Determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in human tear and plasma samples using ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry

(イブプロフェンとロキソプロフェンナトリウムの経口投与後の健康成人における涙液中および血中薬物動態の比較)

病理系 薬理学 (臨床薬理学分野) 専攻 廣澤 槇子

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は臨床において広く用いられている一方、霧視等の視覚障害などの副作用も報告されている。本研究では NSAIDs の血液から涙液への移行ならびに涙液中濃度の測定を行い眼障害への影響の検討を行うため、高速液体クロマトグラフィー (UFLC)-タンデム MS (MS/MS) によるヒト涙液および血漿中非ステロイド系抗炎症薬の迅速かつ高感度な分析条件を設定したので報告する。また日本人健康成人 6 名に対し、臨床試験を実施したので、その結果もあわせて報告する。本分析システムには、Prominence UFLC 装置 (島津製作所) 及び API 4000 QTrap MS/MS 装置 (PE SCIEX) を用いた。

NSAIDs はイブプロフェンおよびロキソプロフェンを分析対象とした。カラムには Imtakt 社製 UK-C18HT カラム (長さ 100 mm、内径 3 mm、粒径 2 μm) を用い、移動相はアセトニトリルをベースにした 10 mM 酢酸アンモニウム溶液のリニアグラジエント法を使用した。涙液の回収率は 96.0-117.0%、血漿中の回収率は 99.0-105.7% であった。検量線は涙液が 0.02~1.0 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿が 0.1~5.0 $\mu\text{g/mL}$ の範囲内で何れの薬物も良好な直線性が得られた。検出限界

(LOD) は涙液が 0.02 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿が 0.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。また被験者として日本人健康成人 6 名に対し、イブプロフェン 200mg およびロキソプロフェンナトリウム 60mg を、休薬期間を 1 週間としてクロスオーバーデザインにて経口単回投与を行う臨床試験を実施した。内服後 4 時間後まで経時的に涙液および血液を採取し、UFLC-MS/MS により測定し、薬物動態学的パラメータを算出した。イブプロフェンの最高涙液中薬物濃度は投与後 3 時間後で

0.12 \pm 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中濃度は 14.01 \pm 4.47 $\mu\text{g/mL}$ 、涙液と血漿中薬物濃度の比 (涙液/血漿比) は 0.0088 倍だった。ロキソプロフェンの最高涙液中濃度は投与後 30 分で 0.31 \pm 0.21 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿中濃度は 5.51 \pm 1.82 $\mu\text{g/mL}$ 、涙液/血

漿比は0.0562倍だった。イブプロフェンの $AUC_{0 \rightarrow 4}$ は涙液中では $21.1 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、血漿中では $2768 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、涙血比は0.0076倍だった。ロキソプロフェンの $AUC_{0 \rightarrow 4}$ は涙液中では $23.8 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、血漿中では $479 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、涙血比は0.05倍だった。本実験では、 $10 \mu\text{L}$ 涙液または $20 \mu\text{L}$ 血漿という微量の試料からイブプロフェンおよびロキソプロフェンの高感度な定量解析を行うことができた。この方法を用いて実際のヒト涙液および血漿を分析することにより、NSAIDs は血漿中から涙液中へ移行することが確認された。