

氏名（本籍）	末次 耕一（岐阜県）
学位の種類	博士（工学）
学位授与番号	甲第 316 号
学位授与日付	平成 19 年 3 月 25 日
専攻	物質工学専攻
学位論文題目	Studies on simultaneous determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs by liquid chromatography-massspectrometry (液体クロマトグラフィー質量分析による非ステロイド性解熱鎮痛薬の一斉分析に関する研究)
学位論文審査委員	(主査) 教授 竹内 豊 英 (副査) 教授 杉 義 弘 教授 松居 正 樹 教授 紘 村 知 之

論文内容の要旨

非ステロイド性解熱鎮痛薬(NSAID)は、消炎、解熱、鎮痛の作用を示す薬物で、これらの薬物はモルヒネ等の麻薬性の鎮痛薬や、ステロイド性の抗炎症薬に比べ効果は劣るが、比較的安全性が高いため、医療用医薬品としてだけではなく大衆薬としても販売され非常に幅広く用いられている。NSAID は、同様の薬理作用を示すが、サリチル酸系、プロピオン酸系、フェナム酸系、ピラゾロン系など、様々な誘導体があり、数多くの製品が市販されている。しかしながら、NSAID の大量服用では、多くの場合、消化管出血をはじめとする消化管症状や、耳鳴り、せん妄、幻覚などの中枢神経症状が起こり、重篤な肝障害を起こすものもあり、服用量によっては、致命的となることがある。また、アスピリン喘息などによる致命的な事例なども発生している。医薬品を自殺目的で、大量に服用する場合に選択される主な薬剤は、催眠鎮静剤、解熱鎮痛消炎薬、精神神経用剤の順であるという報告がある。また、近年、NSAID を用いたと疑われる犯罪も発生している。そのため、法科学、医療の分野では、迅速かつ正確に NSAID の種類、濃度を特定する一斉分析法が必要となる。

現在、報告されている NSAID の一斉分析法は、ガスクロマトグラフィーや液体クロマトグラフィーによる方法などがある。ガスクロマトグラフィーによる方法では、NSAID の多くが酸性化合物であり極性が高いため、そのままでは分析が困難であることから、誘導体化が必要となる。液体クロマトグラフィーUV 検出による方法では、ガスクロマトグラフィーに比べ誘導体化は必要ないが、感度が十分でないなどの問題点がある。また、いずれの方法も分析時間が長いという問題点もある。法科学の分野では、分析結果に正確さが求められ、質量分析法は、薬毒物分析において、最も信頼度の高い同定法の一つであることから、本研究では、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)を使用し、よく用いられる 16 種類の NSAID の迅速かつ簡便な一斉分析法の開発を目的としている。

本研究では LC-MS と固相抽出を用いた迅速かつ高感度な一斉分析法について検討を行い、疎水性多孔性ポリマーを充填したカートリッジを用いた固相抽出によって前処理に要する時間を短縮することに成功している。また、分析カラムに平均粒子径が小さい(3 μ m)充填剤を用い、短い(100 mm)カラムを用いることにより、分離能力を維持したまま高速な分離を行うことに成功し、誘導体化等の操作なしに迅速かつ高感度な分析を可能としている。

続いて試料前処理の簡易化について検討を行い、前処理カラムと分析カラムの2つのカラムと六方バルブを用いてカラムスイッチングを行うことにより、試料溶液にリン酸を添加し希釈することのみにより、血漿を直接システムに注入することができ試料前処理を大幅に簡易化することに成功している。

本研究では、さらにシステムのダウンサイジングについて検討し、少量の試料で正確な分析を行うことが可能なシステムを開発している。カラム内径を小さくすることにより移動相流量が減少し、有機溶媒使用量の削減、質量感度の増加、エレクトロスプレーインターフェースでの帯電液滴の生成効率の向上を達成し、より高感度な分析が可能であることを見いだしている。

本研究により、16種類のNSAIDを中毒域だけでなく、治療域の血中濃度でも十分検出可能な感度で検出、定量を行うことに成功している。

論文審査結果の要旨

非ステロイド性解熱鎮痛薬(NSAID)は、消炎、解熱、鎮痛の作用を示す薬物で、これらの薬物はモルヒネ等の麻薬性の鎮痛薬や、ステロイド性の抗炎症薬に比べ効果は劣るが、比較的安全性が高いため、医療用医薬品としてだけでなく大衆薬としても販売され非常に幅広く用いられている。NSAIDは、同様の薬理作用を示すが、サリチル酸系、プロピオン酸系、フェナム酸系、ピラゾロン系など、様々な誘導体があり、数多くの製品が市販されている。しかしながら、NSAIDの大量服用では、多くの場合、消化管出血をはじめとする消化管症状や、耳鳴り、せん妄、幻覚などの中枢神経症状が起り、重篤な肝障害を起こすものもあり、服用量によっては、致命的となることがある。また、アスピリン喘息などによる致命的な事例なども発生している。医薬品を自殺目的で、大量に服用する場合に選択される主な薬剤は、催眠鎮静剤、解熱鎮痛消炎薬、精神神経用剤の順であるという報告がある。また、近年、NSAIDを用いたと疑われる犯罪も発生している。そのため、法科学、医療の分野では、迅速かつ正確にNSAIDの種類、濃度を特定する一斉分析法が必要となる。

現在、報告されているNSAIDの一斉分析法は、ガスクロマトグラフィーや液体クロマトグラフィーによる方法などがある。ガスクロマトグラフィーによる方法では、NSAIDの多くが酸性化合物であり極性が高いため、そのままでは分析が困難であることから、誘導体化が必要となる。液体クロマトグラフィーUV検出による方法では、ガスクロマトグラフィーに比べ誘導体化は必要ないが、感度が十分でないなどの問題点がある。また、い

ずれの方法も分析時間が長いという問題点もある。法科学の分野では、分析結果に正確さが求められ、質量分析法は、薬毒物分析において、最も信頼度の高い同定法の一つであることから、本研究では、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)を使用し、よく用いられる 16 種類の NSAID の迅速かつ簡便な一斉分析法の開発を目的としている。

本研究では LC-MS と固相抽出を用いた迅速かつ高感度な一斉分析法について検討を行い、疎水性多孔性ポリマーを充填したカートリッジを用いた固相抽出によって前処理に要する時間を短縮することに成功している。また、分析カラムに平均粒子径が小さい(3 μ m)充填剤を用い、短い(100 mm)カラムを用いることにより、分離能力を維持したまま高速な分離を行うことに成功し、誘導体化等の操作なしに迅速かつ高感度な分析を可能としている。

続いて試料前処理の簡易化について検討を行い、前処理カラムと分析カラムの 2 つのカラムと六方バルブを用いてカラムスイッチングを行うことにより、試料溶液にリン酸を添加し希釈することのみにより、血漿を直接システムに注入することができ試料前処理を大幅に簡易化することに成功している。

本研究では、さらにシステムのダウンサイジングについて検討し、少量の試料で正確な分析を行うことが可能なシステムを開発している。カラム内径を小さくすることにより移動相流量が減少し、有機溶媒使用量の削減、質量感度の増加、エレクトロスプレーインターフェースでの帯電液滴の生成効率の向上を達成し、より高感度な分析が可能であることを見いだしている。

本研究により、16 種類の NSAID を中毒域だけでなく、治療域の血中濃度でも十分検出可能な感度で検出、定量を行うことに成功している。

最終試験結果の要旨

4 名で構成する審査委員会は、本論文および論文別刷り等を慎重に検討した結果、提出された論文別刷り 3 編はすべて国外の英文誌に投稿されており、3 編とも申請者が各論文の主要な部分に携わっている。また、本論文は学位論文として十分に完成された内容を有していることを確認した上で、最終試験（公聴会）を開催し審査した結果、合格と判定した。

なお、審査委員会は、各既発表論文を申請者の学位論文の主論文とすることについて、各論文共著者の承諾書があることも併せて確認している。