

氏名	高田 渉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第2913号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	製造工程由来の製剤中の高感作性極微量ペニシリン系とセファロスポリン系化合物の分析法の開発とその応用に関する研究
論文審査委員	教授 齋藤 寛 教授 木村聰城郎 教授 原山 尚

#### 学位論文内容の要旨

製造工程由来の汚染物質の混入を避け、安全な医薬品を供給するために、医薬品中の汚染物質の検出・定量法が必須である。そこで、抗真菌製剤中の微量ペニシリン系化合物およびセファロスポリン系化合物の分析法の開発を試み、以下に示す知見を得た。

- 1) 微量成分の高感度検出条件を見出すことを目的に、検出限界を指標に検討を行った。その結果、本検討で最も高いピーク高さが検出された分析カラムを用い、LC-MS/MS法により以降の検討を行うこととした。
- 2) 微量成分の検出に及ぼす試料注入量の影響について検討した結果、グラジエント溶出にて分析対象物の拡散を抑えることにより、試料を大量注入した場合においても、検討した微量成分の全てを感度よく検出できることを明らかにした。
- 3) 上記知見をもとに、抗真菌剤中のペニシリン系化合物分析法の開発を試み、オンラインカラムスイッチング法を用いた試料前処理法と、グラジエント溶出を行なう LC-MS/MS法を組み合わせることにより、目的とする分析法を開発できた。
- 4) 次に、抗真菌剤中のセファロスポリン系化合物の微量分析法の開発を試み、適切な試料溶解溶媒を選択することにより、主薬のみならず製剤成分とも相互作用するセファロスポリン系化合物を高感度に検出する分析法を開発できた。
- 5) 開発した分析法のこれら微量成分の検出限界は、最も厳しい米国 FDA の要求基準を満たしていた。
- 6) 開発した分析法を用い、抗真菌剤中のペニシリン系ならびにセファロスポリン系化合物を定量した結果、両者ともに検出限界未満であった。開発した分析法は、高感作性物質であるペニシリン系ならびにセファロスポリン系化合物に汚染されていない医薬品の供給に寄与できるものと考えられる。

以上述べたように、本研究で開発した分析法は、安全な医薬品の供給に、品質管理の面から寄与できるものと考えられる。

## 論文審査結果の要旨

安全な医薬品を供給するためには、製造工程由来の医薬品中の汚染物質の検出・定量法が必須である。本研究では、抗真菌剤中の微量ペニシリン系化合物およびセファロsporin系化合物の分析法の開発を試み、以下に示す知見を得ている。

- 1) 微量成分の高感度検出条件を見出すことを目的に、検出限界を指標に検討を行っている。その結果、LC-MS/MS法が最も優れていることを見出している。
- 2) 微量成分の検出に及ぼす試料注入量の影響について検討し、グラジエント溶出にて分析対象物の拡散を抑えることにより、試料を大量注入した場合においても、検討した微量成分の全てを感度よく検出できることを明らかにしている。
- 3) 上記知見をもとに、抗真菌剤中のペニシリン系化合物分析法の開発を試み、オンラインカラムスイッチング法を用いた試料前処理法と、グラジエント溶出を行なう LC-MS/MS法を組み合わせることにより、目的とする分析法を開発している。
- 4) 次に、抗真菌剤中のセファロsporin系化合物の微量分析法の開発を試み、適切な試料溶解溶媒を選択することにより、主薬のみならず製剤成分とも相互作用するセファロsporin系化合物を高感度に検出する分析法を開発している。
- 5) 開発した分析法のこれら微量成分の検出限界は、最も厳しい米国 FDA の要求基準を満たしていた。
- 6) 開発した分析法を用い、抗真菌剤中のペニシリン系ならびにセファロsporin系化合物を定量し汚染のないことを明らかにしている。したがって、開発した分析法は、高感作性物質であるペニシリン系ならびにセファロsporin系化合物に汚染されていない医薬品の供給に寄与できるものと考えられる。

以上述べたように、本研究内容は、安全な医薬品の供給に、品質管理の面から寄与できるものと考えられるので、博士（薬学）の学位に値する。