

簡素化された迅速なミックスモード固相抽出（SPE）と UPLC-MS/MS を活用した、法中毒学のための疼痛管理薬および乱用薬物の包括的な分析法

Jonathan P. Danaceau, Scott Freeto, Lisa J. Calton

Waters Corporation

法中毒学目的のみに使用してください。

要約

このアプリケーションノートでは、法中毒学のための疼痛管理薬および乱用薬物の固相抽出および UPLC-MS/MS 分析用の完全な分析法、およびそれがもたらす多くの利点を紹介します。

簡素化された手順で手作業によるステップの数を減らし、すべての分析種を効率的に抽出できるように、サンプル前処理を最適化しました。水湿潤性の吸着剤により、ウェル内でのサンプル前処理と、コンディショニングや平衡化なしの直接ロードが可能になり、サンプルの移送や転記ミスの可能性が排除されます。効率的で再現性の高い抽出により、高回収率、一貫したマトリックス効果、正確で精密な定量データが得られます。

ACQUITY UPLC BEH C₁₈ カラムの使用により、正確な定量に必要なベースライン分離をすべて維持しながら、大規模なパネルの分析が迅速化されます。

StepWave テクノロジーや XDR 検出器などの機能を搭載した Waters Xevo TQ-S micro では、広いダイナミックレンジにわたって、あらゆる化合物の非常に迅速かつ正確な定量が保証されます。これにより、2 ng/mL の 6-MAM と 2500 ng/mL のメタンフェタミンの同時定量が可能になります。

サンプル前処理、UPLC 分離、MS/MS 検出の組み合わせにより、ワークフローが最適化され、迅速で正確かつ精密な分析法が得られます。

アプリケーションのメリット

- 包括的な薬物パネルのより迅速で簡素化されたサンプル前処理
- すべての分析種に対して、効率的で一貫性のある回収率
- 一貫性のあるマトリックス効果
- サンプルのすべての前処理および抽出がウェル内で実行され、移送ステップが不要に
- 4 分間で 80 種の化合物の LC-MS/MS 分析を実現
- すべての化合物について正確かつ高精度の定量データを取得

はじめに

法中毒学の分析に使用される分析種のパネルには通常、違法薬物や一般的な乱用薬物が含まれています。複数の薬物クラスを総合的に把握するために、多くの場合、複数の法中毒学分析法が使用されます。これらの分析法には、免疫測定法、GC-MS、LC-MS/MS、またはこれらの分析法の組み合わせが含まれます。ウォーターズでは、法中毒学における明確な同定に適した分析感度、選択性、正確性を達成するために、包括的な薬物のパネルを定量できる分析法を開発しました。

この分析法では、Oasis MCX μ Elution プレートを使用した簡単なサンプル抽出手順と、ACQUITY UPLC BEH C₁₈ カラムを使用した迅速で再現性のあるクロマトグラフィー分析法を組み合わせることにより、干渉する可能性のある分析種のクリティカルペアすべてについてベースライン分離が実現されています。拡張ダイナミックレンジ (XDR) を搭載した Waters Xevo TQ-S micro により、この多様な化合物群に必要とされる分析感度とダイナミックレンジ機能が得られました。

実験方法

すべての標準試料は、Cerilliant (テキサス州ラウンドロック) および Cayman Chemical (ミシガン州アナーバー) から入手しました。分析種に応じて、メタノールで濃度 2、10、25 μ g/mL のストック混合液を調製しました。内部標準ストック溶液は、メタノールで 1 μ g/mL の濃度に調製しました。ナルトレキソン、メテドロン、デヒドロノルケタミン、m-OH-ベンゾイルエクゴニン、 α -ピロリジノバレロフェノン (α -PVP) 代謝物 1、メプロバメート、フルラゼパム

、ノルプロキシフェン、クロナゼパムを除くすべての化合物には、安定同位体標識した内部標準試料を使用しました。上述の分析種については、内部標準試料により他の分析種（ナルトレキソンおよびクロナゼパム）のいずれかの定量が妨害されるか、容易に入手できる安定標識 IS がありませんでした。ストック溶液をプールしたブランク尿中に希釈することで、サンプルを調製しました。外部品質管理材料は UTAK Laboratories（カリフォルニア州バレンシア）から入手しました。すべての分析種ならびに保持時間およびキャリブレーション範囲が、表 1 に記載されています。

名前	RT	濃度範囲 (ng/mL)	名前	RT	濃度範囲 (ng/mL)
モルヒネ	0.86	25–2500	タベンタドール	1.71	10–1000
オキシモルフォン	0.91	25–2500	α-PVP	1.77	10–1000
ヒドロモルフォン	0.98	25–2500	7-アミノフルニトラゼパム	1.89	10–1000
ジヒドロコデイン	1.15	10–1000	コカイン	1.81	10–1000
ナロキソン	1.15	10–1000	ノルメペリジン	1.82	10–1000
コデイン	1.17	25–2500	メペリジン	1.83	10–1000
プレガバリン	1.20	10–1000	ゾルピデム	1.85	10–1000
ガバペンチン	1.20	10–1000	α-PVP 代謝物 1	1.88	10–1000
メチロン	1.21	10–1000	ノルプレノルフィン	1.90	2–200
ノキシコドン	1.25	10–1000	クロルジアゼボキシド	1.93	10–1000
6-β ナルトレキソル	1.26	10–1000	トラゾドン	1.99	10–1000
ナルトレキソン	1.26	10–1000	コカエチレン	2.01	10–1000
アンフェタミン	1.28	25–2500	フェンフルラミン	2.03	10–1000
オキシコドン	1.28	25–2500	PCP	2.09	10–1000
6-MAM	1.28	2–200	メプロバメート	1.96	10–1000
MDA	1.30	25–2500	フェンタニル	2.15	2–200
ノルヒドロコドン	1.31	10–1000	α-OH ミダゾラム	2.13	10–1000
エチロン	1.32	10–1000	ミダゾラム	2.17	10–1000
O-デスメチルトラマドール	1.32	10–1000	フルラゼパム	2.23	10–1000
メテドロン	1.33	10–1000	ブプレノルフィン	2.27	2–200
ヒドロコドン	1.34	25–2500	EDDP	2.29	10–1000
デヒドロノルケタミン	1.33	10–1000	ノルプロキシフェン	2.51	25–2500
メタンフェタミン	1.36	25–2500	ペラバミル	2.52	10–1000
MDMA	1.37	25–2500	プロボキシフェン	2.56	10–1000
m-OH BZE	1.34	10–1000	メサドン	2.60	10–1000
ブチロン	1.41	10–1000	α-OH アルプラゾラム	2.51	10–1000
フェンテルミン	1.43	25–2500	α-OH トリアゾラム	2.51	10–1000
メフェドロン	1.47	10–1000	ニトラゼパム	2.52	10–1000
ノルケタミン	1.47	10–1000	オキサゼパム	2.59	10–1000
MDEA	1.48	25–2500	クロナゼパム	2.65	10–1000
リタリン酸	1.48	25–2500	ロラゼパム	2.66	10–1000
ケタミン	1.52	10–1000	カリソプロドル	2.67	10–1000
ノルフェンタニル	1.54	2–200	アルプラゾラム	2.68	10–1000
BZE	1.52	10–1000	2-OH エチルフルラゼパム	2.68	10–1000
7-アミノクロナゼパム	1.51	10–1000	ノルジアゼパム	2.68	10–1000
N-デスメチルゾピクロン	1.58	10–1000	トリアゾラム	2.73	10–1000
ゾピクロン	1.61	10–1000	デスアルキルフルラゼパム	2.78	10–1000
トラマドール	1.68	10–1000	フルニトラゼパム	2.77	10–1000
N-デスメチルトラマドール	1.69	10–1000	テマゼパム	2.87	10–1000
メチルフェニデート	1.70	25–2500	ジアゼパム	3.05	10–1000

表 1. すべての化合物の保持時間およびキャリブレーション範囲

LC 条件

簡素化された迅速なミックスモード固相抽出 (SPE) と UPLC-MS/MS を活用した、法中毒学のための疼痛管理薬および
 4
 乱用薬物の包括的な分析法

LC システム:	ACQUITY UPLC I-Class (FTN)
カラム:	ACQUITY UPLC BEH C ₁₈ 、1.7 μm、2.1 × 100 mm
カラム温度:	40 °C
サンプル温度:	10 °C
注入量:	5 μL
流速:	0.6 mL/分。
移動相 A (MPA) :	0.1% ギ酸水溶液 (MilliQ 水)
移動相 B (MPB) :	0.1% ギ酸アセトニトリル溶液 (ACN)
パージ溶媒:	50:50 MeOH: H ₂ O
洗浄溶媒:	25: 25: 25: 25 MeOH: H ₂ O: IPA: ACN

UPLC グラジエントプログラム:

時間 (分)	流速 (mL/分)	移動相 A%	移動相 B%
0	0.6	98	2
3.33	0.6	33	67
3.5	0.6	10	90
3.6	0.6	98	2
4	0.6	98	2

MS 条件

MS システム:	Xevo TQ-S micro
イオン化モード:	ESI+
脱溶媒温度:	500 °C
脱溶媒ガス流量:	1,000 L/時間
コーンガス流量:	150 L/時間
取り込み範囲:	化合物ごとに最適化された MRM トランジション
キャピラリー電圧:	1.0 kV
コリジョンエネルギー:	化合物ごとに最適化 (付録 1 参照)
コーン電圧:	化合物ごとに最適化 (付録 1 参照)
データ管理:	MS ソフトウェア: MassLynx 定量ソフトウェア: TargetLynx XS

分析種の回収率とマトリックス効果は、前述のとおり計算しました¹。内部標準で補正したマトリックス効果は、分析種のレスポンス係数を使用して計算しました。

固相抽出 (SPE)

100 µL の尿を Oasis MCX µElution プレートの個々のウェルに添加し、続いて加水分解バッファー、10 µg/mL の β-グルクロニダーゼ酵素、100 ng/mL の内部標準試料を含む 100 µL の溶液を添加して、数回吸引して混合しました。インキュベーション後、200 µL の 4% H₃PO₄ を添加し、数回吸引して混合しました。すべてのサンプルは真空によって吸着剤ベッドに直接吸引され、続いて 200 µL の 80:20 H₂O: MeOH で洗浄されました。プレートを高真空 (約 15 インチ Hg) 下で 1 分間乾燥させ、洗浄溶液をできるだけ除去しました。サンプルは、2 × 25 µL の 5% 強アンモニア溶液 (Fisher、28 ~ 30%) 含有 50:50 ACN: MeOH を用いて溶出させました。LC-MS/MS 分析の前に、すべてのサンプルを 150 µL のサンプル希釈液 (2% ACN: 1% ギ酸含有の MilliQ 水) で希釈しました。抽出手順のグラフィカルワークフローを図 1 に示します。

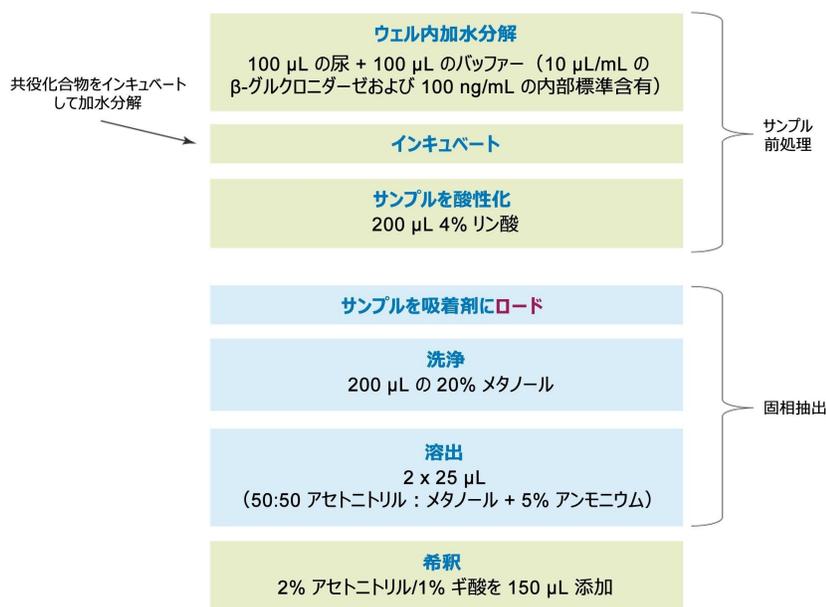


図 1. Oasis MCX μ Elution プレートを用いた包括的な薬物パネル分析用の抽出メソッドの詳細。酵素による加水分解およびサンプルの前処理が抽出プレートのウェルで行われるため、移送ステップは最小限に抑えられます。コンディショニングおよび平衡化ステップが排除され、2 回ではなく 1 回の洗浄ステップが使用されるため、手順が大幅に簡素化されます。

結果および考察

クロマトグラフィー

すべての試験化合物および保持時間、キャリブレーション範囲が表 1 に記載されています。図 2 は、パネルに含まれているすべての化合物の ACQUITY UPLC BEH C_{18} カラムでのクロマトグラフィーを示しています。メプロバメートとノルプロボキシフェンもパネルに含まれていましたが、ここでのサンプル前処理手順に完全に適合しないため、定性的モニタリングのみを実施しました。他のマルチ分析種のパネルと同様に、化合物と内部標準が相互に干渉しないように注意する必要があります。図 3A および 3B は、相互に干渉する可能性がある分析種の複数グループのクロマトグラフィーを示しています。いずれのケースも、ベースライン分離が達成されている（ナロキソンと 6-MAM の比較、図 3B を参照）か、MRM が相互干渉しない（デヒドロノルケタミンとエチロン、図 3A を参照）かのいずれかになりました。場合によっては、特定の内部標準を使用しませんでした。

例えば、クロナゼパム-D4 はロラゼパムの定量が干渉されるため、使用しませんでした。UPLC カラムは効率が高いため、このような多数の分析種が含まれるパネルの場合でも、分離度を損なうことなく、すべての化合物を3分強で溶出することができ、合計分析時間は4分でした。

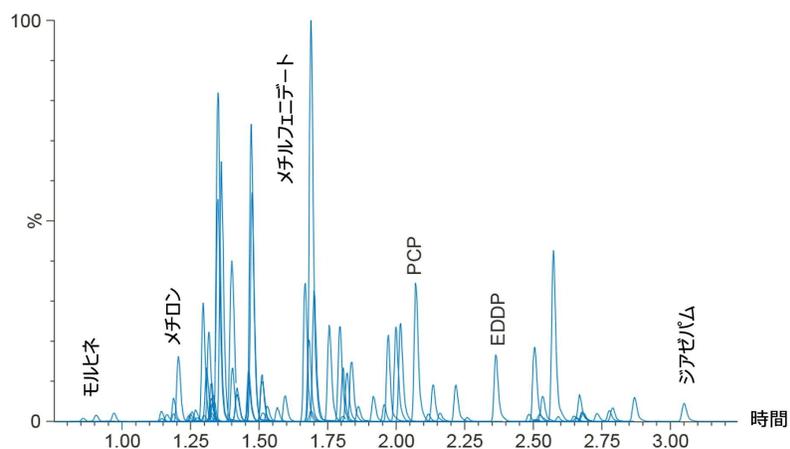
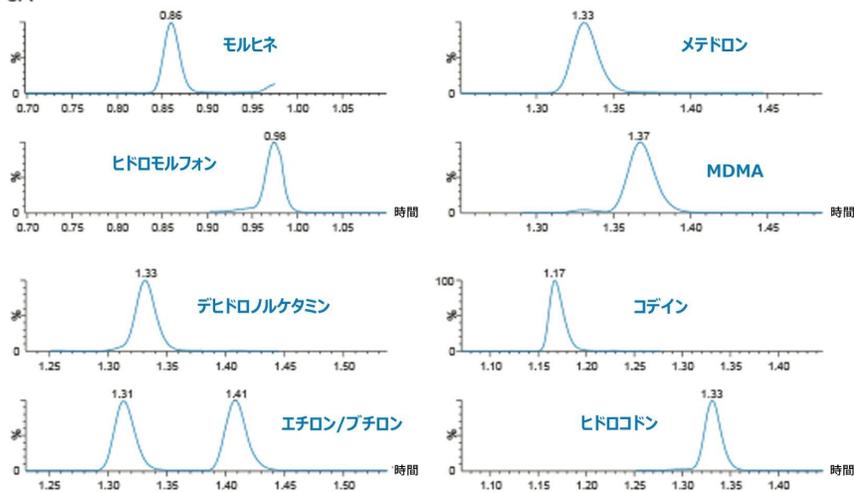


図 2. ACQUITY UPLC BEH C_{18} カラムでのすべての化合物のクロマトグラフィー。最も早く溶出する化合物は 0.86 分のモルヒネで、最後に溶出する化合物は 3.05 分のジアゼパムです。

3A



3B

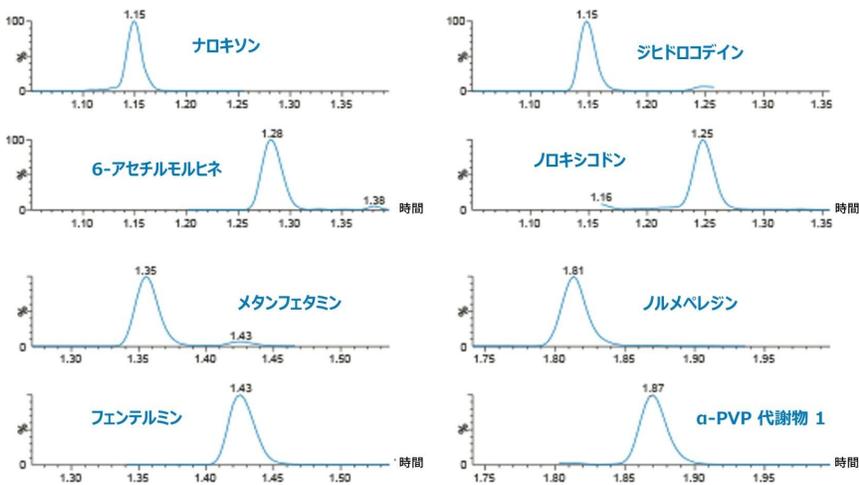
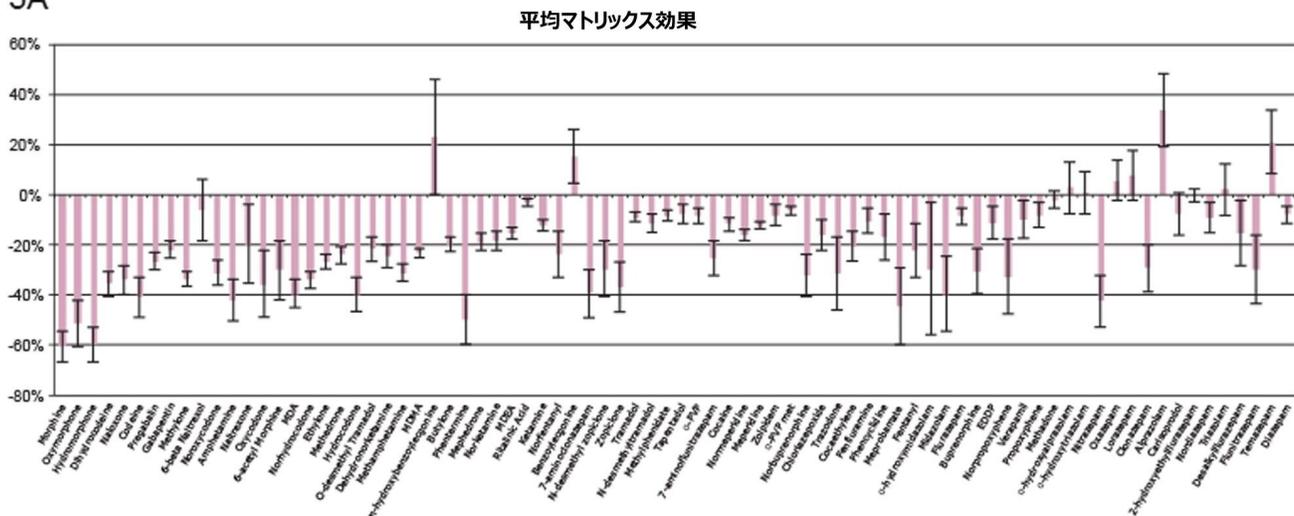


図 3A および 3B. 相互に干渉する可能性がある化合物の一部のクロマトグラム。いずれのケースも、化合物はベースライン分離されているか、干渉の原因となるプロダクトイオンが含まれていないかのいずれかになります。カラム: ACQUITY UPLC BEH C_{18} 、1.7 μm 、2.1 \times 100 mm。

回収率およびマトリックス効果

抽出手法の目標は、すべての分析種について効率的で再現性のある回収率を達成することです。以前の試験と同様に、ベンゾジアゼピンに対応するために、洗浄プロトコルは従来の MCX メソッドから変更されています²。図 4 には、6 つの異なるロットの尿からの化合物のパネル全体の平均抽出回収率を示しています。メプロバメートとノルプロポキシフェンを除くすべての化合物 (MDMA および EDDP) で、70% を超える回収率が見られました。抽出効率も一貫してい

5A



5B

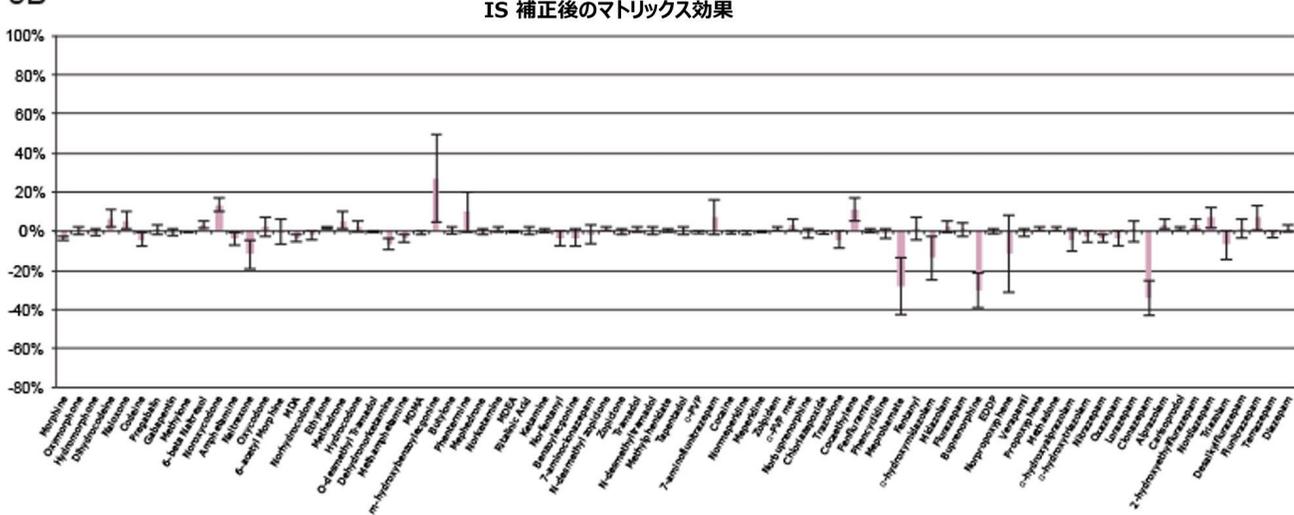


図 5A. 6つのロットの尿に由来するすべての化合物からのマトリックス効果の平均。バーはマトリックス効果の平均を示し、誤差は標準偏差を示します。

図 5B. 内部標準により、6つのロットの尿からのマトリックス効果を補正しました。このグラフでは、図 5A のマトリックス効果が、内部標準試料を使用して補正されています。評価したすべての化合物のうち、標準偏差が 20% を超えたのは 2 つのみでした。また、定量評価した化合物で補正マトリックス効果が 20% を超えていたのは 3 つのみでした。

定量分析

表 1 に示す濃度範囲にわたって、7 点検量線を抽出しました。キャリブレーション範囲を調整して、さまざまな化合物の予想濃度が反映されるようにしました。品質管理サンプルは、キャリブレーション試薬の範囲にまたがる 4 つの濃度

で調製しました。最低試料では最低キャリブレーション試薬の 1.5 倍、最高試料では最高キャリブレーション試薬の 75% になるように調製しました。ほとんどの化合物での QC レベルは 15、75、250、および 750 ng/mL でした。低濃度の化合物での QC レベルは 3、15、50、150 ng/mL で、高濃度範囲の分析種の QC レベルは 37.5、187.5、625、1875 ng/mL でした。定量メソッドのバリデーションでは、5 日間にわたって完全な検量線および QC サンプルの抽出を行いました。検量線を 2 回、QC サンプルを 6 回抽出し、調製を毎日行いました。個々のキャリブレーション試薬と QC サンプルのコントロール限界は、ターゲット値の $\pm 15\%$ でした。ただし、最低点についてのみ、20% 以内であることが要求されました。QC サンプルの精度限界は、最低 QC ポイントについては 20%、その他のポイントについては 15% でした。メプロバメートとノルプロポキシフェンは定性的評価のみを行い、これらのコントロールの対象にはしませんでした。5 回の独立した抽出および分析のサマリーでは、これらの基準がすべて満たされていました（付録 2 参照）。大部分の化合物がターゲット値の 10% 以内であり、%CV は 10% 未満でした。バッチ内結果では、すべての化合物が正確性基準を満たしており、15% を超える精度結果が得られた唯一の化合物は、アンフェタミンの高 QC（18%）でした。

すべての検量線は FDA のバイオアナリシス分析法のバリデーション要件に準拠しています³。この要件では、すべてのキャリブレーション試薬は、ターゲット値の 15% 以内に収まることが求められます（ただし、最低点はターゲット値の 20% 以内）。キャリブレーション試薬の 75% でこの基準が満たされています。すべての化合物がこれらの基準に適合しており、すべての曲線の R^2 値は 0.99 以上を示していました。

定量限界は、シグナルが抽出マトリックスブランクの 5 倍であり、シグナル対ノイズ比が 10 を超え、バイアスと %CV が両方も 20% 未満であるポイントとして定義されました。この点を評価するために、いずれかのバリデーションバッチで最低のキャリブレーション試薬を 6 回繰り返し抽出しました。すべての化合物がこれらの基準に適合していました。

装置での安定性も評価しました。単一バッチの抽出と分析は、8 日間にわたって 5 回行われました。4 日間にわたって、すべての化合物が上記の定量バリデーション基準に適合していました。

正確性を評価するために、UTAK Laboratories からの外部品質管理サンプルを評価しました。これらの結果を表 2A ~ 2D にまとめています。外部品質管理サンプルを使用して評価した分析種には、オピオイド、ベンゾジアゼピン、覚せい剤、合成カチノンが含まれていました。これらの結果からは、91/98（93%）の結果がターゲット値の 20% 以内であることを示しています。フェンタニル、ノルフェンタニル、ブプレノルフィンなどの化合物は、低容量（20 μ L のストック溶液）を使用してスパイクされているため、これらの分析種での大きな偏差は、マスターストック混合液の調製におけるわずかなミスの結果である可能性があります。さらに、7-アミノクロナゼパムには、尿マトリックス中での安定性の問題が生じる可能性があります。これが低バイアスの原因となる可能性があります。すべての結果において %RSD 値は 10% 未満でした。

名前	平均 (ng/mL)	正確性	%RSD	平均 (ng/mL)	正確性	%RSD
モルヒネ	55.0	110.0%	2.4%	404.5	101.1%	0.4%
オキシモルフォン	50.0	100.0%	1.9%	405.1	101.3%	1.2%
ヒドロモルフォン	49.8	99.6%	3.6%	405.1	101.3%	1.2%
コデイン	52.0	104.1%	9.8%	411.5	102.9%	3.4%
オキシコドン	48.5	97.0%	8.3%	419.9	105.0%	6.8%
6-AM	5.4	109.0%	7.7%	43.5	108.7%	2.5%
ノルヒドロコドン	52.0	104.1%	4.6%	384.6	96.1%	4.9%
ヒドロコドン	44.0	88.0%	2.9%	336.7	84.2%	3.1%
O-デスマチル-tram	49.1	98.1%	2.0%	375.5	93.9%	2.3%
ノルフェンタニル	6.1	121.4%	4.1%	45.8	114.4%	2.5%
トラマドール	53.8	107.5%	2.7%	396.1	99.0%	1.3%
タベンタドール	49.3	98.6%	2.7%	388.8	97.2%	1.4%
ノルメペリジン	53.4	106.8%	2.6%	385.0	96.3%	1.3%
メペリジン	48.7	97.4%	2.8%	372.7	93.2%	1.5%
ノルプレナルフィン	55.1	110.2%	5.2%	392.4	98.1%	3.0%
フェンタニル	6.6	131.5%	2.2%	49.4	123.4%	1.0%
プレナルフィン	71.4	142.8%	1.9%	389.5	97.4%	3.0%
EDDP	50.6	101.3%	2.6%	391.5	97.9%	1.1%
メサドン	54.6	109.2%	1.5%	399.3	99.8%	2.0%

表 2A. オピオイドは、外部品質管理材料に由来します。各サンプルを 4 回繰り返し分析しました。強調表示されているセルは、20% 超のバイアス値を表します。

名前	平均 (ng/mL)	正確性	%RSD	平均 (ng/mL)	正確性	%RSD
アンフェタミン	321.7	91.9%	3.3%	678.9	97.0%	0.8%
MDA	319.7	91.3%	1.5%	664.9	95.0%	3.8%
メタンフェタミン	331.1	94.6%	1.4%	656.4	93.8%	3.7%
MDMA	313.2	89.5%	0.6%	667.5	95.4%	2.3%
フェンテルミン	300.7	85.9%	2.0%	638.8	91.3%	5.1%
MDEA	309.4	88.4%	1.8%	593.2	84.7%	3.0%

表 2B. 外部品質管理サンプルの覚醒アミンの分析結果。各サンプルを 4 回繰り返し分析しました。

名前	平均 (ng/mL)	正確性	%RSD
メチロン	16.9	112.5%	2.8%
エチロン	15.6	103.9%	2.7%
メテドロン	16.7	111.2%	2.2%
ブチロン	16.2	107.9%	1.5%
メフェドロン	17.7	117.9%	2.4%
α-PVP	16.2	107.7%	2.7%

表 2D. 外部品質管理サンプルの合成カチノンの分析結果。各サンプルを 4 回繰り返し分析しました。

結論

このアプリケーションノートでは、法中毒学における違法薬物および乱用薬物の固相抽出および UPLC-MS/MS 分析用の完全な分析法について説明します。多くの利点を紹介しました。

- 簡素化された手順で手作業によるステップの数を減らし、すべての分析種を効率的に抽出できるように、サンプル前処理を最適化しました。水湿潤性の吸着剤により、ウェル内でのサンプル前処理と、コンディショニングや平衡化なしの直接ロードが可能になり、サンプルの移送や転記ミスの可能性が排除されます。効率的で再現性の高い抽出により、高回収率、一貫したマトリックス効果、正確で精密な定量データが得られます。
- ACQUITY UPLC BEH C₁₈ カラムの使用により、正確な定量に必要なベースライン分離をすべて維持しながら、大規模なパネルの分析が迅速化されます。
- StepWave テクノロジーや XDR 検出器などの機能を搭載した Waters Xevo TQ-S micro では、広いダイナミックレンジにわたって、あらゆる化合物の非常に迅速かつ正確な定量が保証されます。これにより、2 ng/mL の 6-MAM と 2500 ng/mL のメタンフェタミンの同時定量が可能になります。

サンプル前処理、UPLC 分離、MS/MS 検出の組み合わせにより、ワークフローが最適化され、迅速で正確かつ精密な分析法が得られます。

参考文献

1. Zhang, X., J.P. Danaceau, E. Chambers: Quantitative analysis of THC and its metabolites in whole blood using LC-MS/MS for Toxicology and Forensic Laboratories. *Waters Application Note* [720005769](#), 1–7 (2016).
2. Danaceau, J.P., E. Chambers: LC-MS/MS analysis of urinary benzodiazepines and Z-drugs via a simplified, mixed-mode sample preparation strategy. *Waters Application Note* [720005973](#), 1–9 (2017).
3. Bansal, S., A. DeStefano: Key elements of bioanalytical method validation for small molecules. *The AAPS Journal* 9(1), E109–E114 (2007).

名前	RT	M+H+	MRM プロダクトイオン	コーン電圧	コリジョンエネルギー
BZE	1.52	290.1	168.1 105	36 36	18 32
7-アミノクロナゼパム	1.51	286.1	121.1 222.1	25 25	30 26
N-デスメチルソビクロン	1.58	375.1	245.0 331.0	8 8	12 8
ソビクロン	1.61	389.1	245.0 112.0	6 6	14 58
トラマドール	1.68	264.2	58.1	25	15
N-デスメチルトラマドール	1.69	250.2	44.0 232.2	25 25	10 7
メチルフェニデート	1.70	234.2	84.1 91.1	25 25	15 40
タベンタドール	1.71	222.2	121.1 107.1	25 25	20 25
α-PVP	1.77	232.2	91.1 126.1	25 25	20 25
7-アミノフルニトラゼパム	1.69	284.1	135.1 227.1	34 34	26 22
コカイン	1.81	304.2	182.2 82.1	25 25	34 20
ノルメペリジン	1.82	234.1	160.1 131	25 25	15 28
メペリジン	1.83	248.2	174.1 220.2	25 25	20 20
ソルビデム	1.85	308.2	235.1 92.1	34 34	32 52
α-PVP 代謝物 1	1.88	234.2	117.1 173.1	25 25	25 20
ノルプレナルフィン	1.90	414.3	101.3 83.3	20 20	48 48
クロルジアゼポキシド	1.93	300.1	227.0 283.1	34 34	20 12
トラゾドン	1.99	372.2	176.1 148.1	25 25	20 35
コカエチレン	2.01	318.2	196.1 105.1	42 42	20 38
フェンフルラミン	2.03	232.1	159.0 109.0	25 25	20 40
PCP	2.09	244.2	86.1 159.1	25 25	12 12
メプロバメート	1.96	219.1	158.1 96.9	25 25	5 10
フェンタニル	2.15	337.2	188.1 105.1	25 25	22 35
α-OH ミダゾラム	2.13	342.1	168.1 203.1	20 20	40 24
ミダゾラム	2.17	326.1	291.1 223.1	16 16	24 36
フルラゼパム	2.23	388.2	315.1 100.1	25 25	26 28
プレナルフィン	2.27	468.3	55.1 101.3	25 25	50 40
EDDP	2.29	278.2	234.1 249.2	25 25	30 25
ノルプロキシフェン	2.51	326.2	252.2 118.0	10 10	5 5
ペラバミル	2.52	455.3	165.1 303.2	25 25	25 25
プロボキシフェン	2.56	340.2	266.2 143.1	25 25	7 25
メサドン	2.60	310.2	265.2 105.0	25 25	15 25
α-OH アルプラゾラム	2.51	325.1	297.1 243.1	25 25	25 30
α-OH トリアゾラム	2.51	359.1	176.1 141.0	28 28	24 38
ニトラゼパム	2.52	282.1	236.1 180.1	25 25	20 36

すべての分析種の MS パラメーター。*クロナゼパムおよびロラゼパムのプリカーサーイオンには塩素同位体を使用し

ました。

名前	RT	M+H+	MRM プロダクトイオン	コーン電圧	コリジョンエネルギー
オキサゼパム	2.59	289.1*	243.1 104.1	25 25	20 30
クロナゼパム	2.65	316.0	270.1 241.1	25 25	25 35
ロラゼパム	2.66	323.0*	277 229.1	25 25	20 30
カリソプロドール	2.67	261.2	176.1 158.1	25 25	8 8
アルプラゾラム	2.68	309.1	205.1 281.1	25 25	40 26
2-OH エチルフルラゼパム	2.68	333.1	109.0 194.0	25 25	25 20
ノルジアゼパム	2.68	271.1	140.0 165.0	30 30	30 28
トリアゾラム	2.73	343.1	308.1 239.1	28 28	24 38
デスアルキルフルラゼパム	2.78	289.1	140.0 226.1	25 25	30 25
フルニトラゼパム	2.77	314.1	268.1 239.1	25 25	25 30
テマゼパム	2.87	301.1	255.1 177.1	25 25	20 46
ジアゼパム	3.05	285.1	154.0 193.1	25 25	26 30

すべての分析種の MS パラメーター。*クロナゼパムおよびロラゼパムのプリカーサーイオンには塩素同位体を使用しました。

化合物	QC 15			QC 75			QC 250			QC 750		
	平均値	%偏差	%CV	平均値	%偏差	%CV	平均値	%偏差	%CV	平均値	%偏差	%CV
α-OH-ミダゾラム	102.1%	2.1%	5.5%	105.2%	5.2%	2.0%	101.8%	1.8%	2.4%	100.5%	0.5%	2.9%
ミダゾラム	99.6%	-0.4%	7.1%	103.1%	3.1%	4.6%	102.1%	2.1%	4.3%	103.6%	3.6%	3.1%
フルゼパム	97.6%	-2.4%	4.5%	103.6%	3.6%	4.2%	100.6%	0.6%	4.6%	96.9%	-3.1%	2.5%
ブレンロフィン	99.1%	-0.9%	10.3%	105.6%	5.6%	8.0%	103.3%	3.3%	11.3%	105.8%	5.8%	6.2%
EDDP	99.5%	-0.5%	4.4%	99.0%	-1.0%	2.4%	98.6%	-1.4%	3.6%	102.2%	2.2%	3.1%
ナルプロキシフェン	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ペラバミル	109.6%	9.6%	12.7%	109.2%	9.2%	7.0%	107.6%	7.6%	6.6%	106.2%	6.2%	4.7%
プロボキシフェン	103.8%	3.8%	8.2%	101.9%	1.9%	5.2%	103.0%	3.0%	4.5%	104.8%	4.8%	2.4%
メサドン	106.0%	6.0%	11.0%	104.1%	4.1%	6.5%	104.1%	4.1%	6.3%	105.3%	5.3%	2.7%
α-OH アルプラゾラム	98.6%	-1.4%	8.7%	101.9%	1.9%	2.7%	99.8%	-0.2%	3.1%	98.3%	-1.7%	1.7%
α-OH-トリアゾラム	95.5%	-4.5%	4.6%	101.1%	1.1%	3.8%	100.3%	0.3%	3.4%	100.1%	0.1%	2.8%
ニトラゼパム	94.3%	-5.7%	4.2%	100.5%	0.5%	2.9%	99.0%	-1.0%	2.7%	99.4%	-0.6%	2.2%
オキサゼパム	100.0%	0.0%	5.6%	100.5%	0.5%	3.8%	99.8%	-0.2%	1.8%	101.5%	1.5%	2.6%
ロラゼパム	94.3%	-5.7%	3.6%	100.2%	0.2%	3.8%	101.0%	1.0%	3.2%	101.4%	1.4%	2.9%
クロナゼパム	95.5%	-4.5%	3.4%	102.9%	2.9%	3.1%	103.5%	3.5%	3.5%	101.8%	1.8%	3.1%
アルプラゾラム	96.7%	-3.3%	3.4%	102.3%	2.3%	2.7%	98.6%	-1.4%	4.5%	100.5%	0.5%	5.5%
カリソプロドール	95.2%	-4.8%	6.3%	100.8%	0.8%	2.6%	99.7%	-0.3%	3.0%	100.6%	0.6%	2.1%
2-OH エチルフルゼパム	96.4%	-3.6%	2.4%	103.9%	3.9%	1.9%	99.9%	-0.1%	4.0%	100.3%	0.3%	3.1%
ルジアゼパム	99.8%	-0.2%	4.3%	111.7%	11.7%	3.5%	101.5%	1.5%	1.3%	101.1%	1.1%	1.9%
トリアゾラム	97.8%	-2.2%	6.1%	103.0%	3.0%	4.5%	99.6%	-0.4%	3.5%	100.1%	0.1%	1.2%
デスアルキルフルゼパム	97.3%	-2.7%	4.9%	104.7%	4.7%	1.7%	100.3%	0.3%	3.0%	102.6%	2.6%	2.3%
フルニトラゼパム	96.3%	-3.7%	4.6%	101.6%	1.6%	1.8%	100.6%	0.6%	2.2%	99.6%	-0.4%	2.5%
テマゼパム	96.0%	-4.0%	3.9%	103.1%	3.1%	2.4%	99.7%	-0.3%	3.3%	100.0%	0.0%	1.8%
ジアゼパム	97.2%	-2.8%	3.7%	108.2%	8.2%	1.3%	99.8%	-0.2%	2.7%	100.5%	0.5%	2.9%

分析間定量のサマリー (N = 5 日)

ソリューション提供製品

Xevo TQ-S micro 質量分析計 <<https://www.waters.com/134798856>>

ACQUITY UPLC I-Class システム (FTN) <<https://www.waters.com/134613317>>

MassLynx ソフトウェア <<https://www.waters.com/513164>>

TargetLynx アプリケーションマネージャー <<https://www.waters.com/513791>>

720006187JA、2023 年 3 月 改訂



©2019 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[利用規約](#) [プライバシーポリシー](#) [商標](#) [キャリア](#) [法的通知およびプライバシー通知](#) [Cookies](#)
[Cookie 環境設定](#)