

(様式6)

学籍番号 : 1531D02

氏名 : 高田 誠

論文題名 : 関節リウマチ治療薬の分析と薬物相互作用に関する研究

区分 : 甲

## 論文内容の要旨

### ●目的

本研究では、関節リウマチ (RA) の治療に併用して用いられる薬剤の薬物相互作用解明に利用可能な迅速かつ簡便な HPLC 定量法を開発することを目的とした。第1章では、RA 治療薬として代表的なメトトレキサート (MTX) と関節炎に伴う疼痛、腫脹などの症状を軽減することを目的として併用される非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を測定対象物として、HPLC 同時定量法の開発を行った。第2章では、本邦で開発された生物学的製剤 (bDMARDs) であるトシリズマブ (TCZ) の迅速かつ簡便な血中濃度測定法として、血清中 TCZ の HPLC 自然蛍光検出法の開発を行った。

### ●第1章 MTX と NSAIDs の HPLC 同時定量法の開発

測定対象の NSAIDs として、RA に適応があり、なおかつ選択的 COX-2 阻害剤あるいは COX-2 選択性が比較的高いセレコキシブ、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、ロルノキシカム、メロキシカムを選択した。これらはいずれも平面構造を有していることから、固定相にフェニルヘキシルを採用し安定性を向上させ、また、 $\pi$ - $\pi$  相互作用により選択性を向上させている Gemini C6-Phenyl カラムを用いて HPLC 分離を行った。また、検出は測定対象物に最適な吸収波長に設定することで高感度化を目指した。その結果、25 分以内に分離・検出可能で、直線性、精度及び検出限界が良好な結果が得られた。ヒト血清へ適用したところ、回収率及び精度ともに良好な結果が得られた。

### ●第2章 HPLC 自然蛍光検出法による TCZ 定量法の開発

まず、TCZ 標準品の HPLC 自然蛍光検出を試みた。ノンポーラスカラムである Presto FF-C18 カラムを用いて高温逆相分離 (HT-RPLC) を行ったところ、11 分以内にシャープな単一のピークが得られた。続いて、TCZ とサブクラスである IgG1 の分離検討を行ったところ、簡便な前処理によって TCZ と IgG1 を分離可能であることが示された。最後に、市販のヒト血清を用いて血中 TCZ 濃度の定量法の開発を行ったところ、トリプロピルアミンを用いた前処理を行うことで、血中 IgG1 由来の夾雑物を良好に除去することができ、血清中の TCZ 濃度を定量することができた。

### ●まとめ

今回開発した MTX と NSAIDs の同時定量法及び HPLC 自然蛍光検出法による TCZ の定量法は、TCZ の重篤な有害事象の防止や治療効果の確認のみならず、RA 治療患者の NSAIDs や DMARDs との併用時における相互作用を解明する上でも有用であると考えられる。