

PA-2.**シクロスポリン MEPC (ネオーラル) の24時間血中濃度モニタリング — 朝夕服用における体内動態の違い —**

(八王子・薬剤部)

○竹内 裕紀, 明石 貴雄

(八王子・外科学第五)

今野 理, 城島 嘉麿, 中村 有紀,

岩本 整, 鳴海 康方, 内山 正美,

松野 直徒, 長尾 桓

(八王子・研究室)

窪田基予子, 櫻井 悦夫

(東京薬大臨床薬理)

平野 俊彦, 岡 希太郎

【目的】ネオーラルの新しい血中の濃度モニタリングである AUC_{0-4} , C_2 算出は, ほとんどが朝服用分の血中濃度モニタリングで評価されており, 夕服用分を含めた24時間における血中濃度モニタリングは行われていない。そこで, 腎移植後初期(3ヶ月以内)におけるネオーラルの24時間血中濃度推移を調べ, 朝夕服用における体内動態の比較を行なった。

【方法】腎移植後3ヶ月以内の患者6名で計7回(2回測定1名)の24時間血中濃度モニタリングを行なった。ネオーラルは8時と20時に同量を服用し, 採血は朝夕共に服用直前, 服用後1, 2, 3, 4, 6, 12時間の計13点で行なった。食事は朝夕共に服用前30分以内に終了するようにした。

【結果】朝服用においては, 1例も吸収低下, 吸収遅延は認められなかったが, 夕服用では1例を除いた患者全てに吸収低下, および吸収遅延が認められた。統計学的に AUC_{0-12} , AUC_{0-4} , C_2 , C_{max} , C_{max}/C_{min} は朝服用に比べ, 夕服用で有意に低下しており, 夕服用における吸収低下, および吸収遅延が認められた。反対に C_{min} は朝服用に比べ, 夕服用で有意に高い値を示した。また T_{max} は夕服用で有意に延長していた。

【考察】何らかの原因で, NEOは夕服用の吸収遅延, 吸収低下があることが認められた。また夕服用分の吸収低下にもかかわらず, 吸収遅延のため, 反対に C_{min} が高値となる現象が認められた。このように临床上, 逆転現象が潜在している場合があり, 朝夕で C_{min} を測定したり, 時には24時間血中濃度を測るなど, 朝夕におけるモニタリングが必要であると考えられた。ま

た, 朝夕で AUC_{0-4} や C_2 値に大きな違いが認められたことから, これらのモニタリング法を含め, 今後朝夕における体内動態の違いが臨床に, どの程度問題になるのか検討が必要である。

PA-3.**子宮内膜症(腺筋症)治療におけるダナゾール局所投与剤型の検討**

(薬剤部)

○添田 博, 畝崎 榮, 細田 順一

【目的】現在, 子宮内膜症における薬物療法は, 主にダナゾールの内服や酢酸ブセレリンの点鼻, 酢酸リュープロレリンの皮下注射などが行われている。しかしながら, これらの薬物療法では全身性の副作用がしばしば問題となる。こうした内膜症の薬物療法における問題点を克服するための一つの方法として, ダナゾールの局所投与による治療が報告されている。ダナゾールの局所投与では, 内膜症への有効性を示すことに加えて, 全身性の副作用がほとんど認められていない。そこで, 我々はダナゾールの局所投与を目的とした製剤の検討を行った。

【方法】腔錠の調製: 錠剤の総重量が0.17gとなるように, あらかじめ篩過しておいた主薬(ボンゾール錠[®]粉砕物)に, ポリエチレングリコール(PEG)6000, ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)およびステアリン酸マグネシウムを混合して, 直打法により圧縮圧約30MPaで打錠した。

吸水試験: 粉体接触角浸透速度計を用いて, 腔錠の吸水量および吸水速度の測定を行った。

薬物放出試験: 腔錠の薬物放出試験はEU局方の腔錠溶出試験法を改変して行った。試験液として0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液(37.0±0.5°C, 900mL)を用いた。経時的に試験液を2.5mL採取し, 試験液中のダナゾールを, 287nmにおける吸光度により定量した。

【結果】吸水試験の結果, HPCを添加することにより, 初期の吸水速度が上昇し, 吸水量の増加も認められた。また, 放出試験の結果から, HPC添加量を調整することにより薬物放出を制御できることが示唆された。HPCは吸水するとでゲル層を形成し, 薬物がこのゲル層を拡散しながら放出すると推測される。さら

に、HPC は粘膜付着性を有し、局所投与製剤において有用性が高い。以上の結果から、製剤の処方因子を調整することで局所投与製剤の最適化が図れることが示唆された。

※ PA-4.

高性能な糖分析用充填剤の開発

(化学)

○花田 尊子, 北原 恵一, 荒井 貞夫

【目的】糖は生命を支えるエネルギー源であるばかりでなく、細胞の分化や接着、また免疫機能における分子認識にかかわるなど、重要で多彩な機能を有している事実が明らかになってきている。このような生体内での糖の役割を解明するためには、糖鎖の分離・分析法の確立が必要である。しかし、糖の構造には、ヒドロキシ基の立体配置の違いで数多くの異性体が存在し、それらが幾つも結合した糖鎖の分離や構造決定は困難であり、高性能な分析手法が求められている。

そこで本研究では、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と電気化学検出器 (ED) を組み合わせた HPLC-ED 分析システム、中でも、糖類分離のカギを握るアニオン交換型 HPLC 充填剤の分子構造と分離性能との相関を検討し、ひいては高性能な糖分析用充填剤開発の指針を得ることを目的としている。

【実験】本研究では、クロロメチルスチレン-ジビニルベンゼン共重合体担体 (粒径 $5\mu\text{m}$) に分子構造の異なる様々な三級アミン類を結合させ、末端にジメチルアミノ基をもつ以下の2タイプの四級アンモニウム塩型糖分析用充填剤を調製した。

1. 長いメチレン鎖をもち、疎水性を増したジアミン型充填剤 D_n
 2. ジアミン型充填剤 D_n のメチレン鎖に酸素原子を導入して極性を高めたオキシエチレン型充填剤 O_n
- 以上の充填剤を PEEK 製カラム (4.6 mm I.D.×250 mm) に充填し、溶離液: 0.1 M NaOH, 流速: 1.0 mL/min の条件において、糖類の分析を行い、その溶出時間より capacity factor を算出し、以下のような結果を得た。

【結果および考察】新規に開発した HPLC 充填剤により、8種類の単糖類 (ソルビトール, フコース, グルコサミン, マンノース, ガラクトース, フルクトース,

アロース, アルトロース) および4種類の二糖類 (トレハロース, ラクトース, セロビオース, マルトース) を分離することが可能となった。また、充填剤の分子構造により、特異的な分離傾向が観察された。すなわち、ジアミン型充填剤 D_n では、鎖長 n の増加に伴い capacity factor も増加する。一方、オキシエチレン型 O_n の capacity factor は O_2 で最大値となり、 O_3 では減少した。これは、オキシエチレン鎖の三つの酸素原子と末端窒素原子が、 Na^+ イオンとキレート型相互作用するためと考えられる。

以上の結果から、充填剤の分子構造を反映して、分離能が大きく変化することが明らかとなった。

尚、本研究は平成13年度東京医科大学研究助成金を受けた。

PA-5.

当科における夫婦間臓器移植の経験

(八王子・外科学第五)

○今野 理, 松野 直徒, 城島 嘉麿,
中村 有紀, 岩本 整, 濱 耕一郎,
鳴海 康方, 内山 正美, 長尾 桓

近年、臓器移植の分野では世界的にドナー不足が深刻となっており、その解決方法としてはドナーの適応拡大の方向となっている。非血縁関係による生体間臓器移植 (特に夫婦間移植) もその解決方法の一つとされている。

当科では2002年4月までに310例の腎移植 (うち142例が生体腎移植) および4例の生体部分肝移植を行っているがそのうち非血縁である夫婦間移植は8例の生体腎移植および1例の生体肝移植である。今回我々は教室で経験した夫婦間での肝および腎移植について報告する。年齢は32歳~60歳、1例にABO血液型不適合腎移植が存在したがその他はABO血液型適合が4例、ABO血液型不一致が4例であった。非血縁間ということで術前に慎重なインフォームドコンセントを行っている。初期免疫抑制剤はシクロスポリンベースが6例、タクロリムスペースが1例であった。HLA-A, B, DR 抗原のマッチ数は1抗原が2例、2抗原が2例、3抗原が2例であった。合併症としては3例に急性拒絶反応を3例にサイトメガロウイルス感染を認めたがすべて軽快した。腎移植では1例に移植