

第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日～4日 日本都市センター

新規キノロン系抗菌剤 temafloxacin の毛髪内濃度分析法と毛髪内濃度を規定する因子の解析

近藤 一直*¹ 植松 俊彦*¹ 中野 真子*¹中島 光好*¹ 山口 東太郎*²

目的：薬物の毛髪への移行には、薬物とメラニンとの親和性が大きく関与している。一般にキノロン系抗菌薬はメラニンとの親和性が高いことが知られており、既に我々は同系薬のオフロキサシン (OFLX) が常用量を一日服用しただけで毛髪一本より検出できることを報告している。今回は、新たに開発中のテマフロキサシン (TMFX) の毛髪内濃度測定法を確立し、その第I相試験において血漿中濃度と毛髪内濃度との関係を検討したので報告する。

方法：健康成人男子12名（年齢25～42歳、体重54～77kg）を対象とし、600mg単回経口投与時及び連続経口投与時（450mg 1日2回、6日間 計5850mg）の血漿中薬物濃度及び服薬終了後1, 2, 3ヶ月後に採取した毛髪内薬物濃度を測定した。いずれも蛍光検出器を備えたHPLC法（励起波長280nm、蛍光460nm）により測定し、検出限界は0.5 ng/ml以下であった。毛髪は10本をまとめて毛根側から1cmづつに切り分け、対応する毛髪片セグメントをまとめてNaOH溶液で溶かしクロロホルムで抽出してから酢酸アンモニウム・アセトニトリル・クエン酸の混合液を移動相として測定した。結果：単回・連続投与試験いずれの被験者からもすべて毛髪中に薬剤が検出できた。（Fig.）明らかに休止期毛を採取したと思われる各試験1名づ

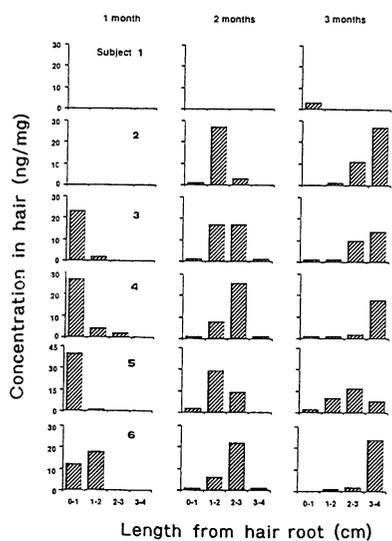
つ（Subject 1及び9）を除き、残る10名の被験者では薬剤の検出される毛髪セグメントが毛根側から先端側へ移動する様子が観察され、そのスピードは1ヶ月に約1～1.3cmであった。また、時間経過による毛髪内での大きな拡散は認められなかった。各被験者の毛髪内薬物濃度の最大測定値は単回群 31.7 ± 15.0 ng/mg, 連投群 226.3 ± 99.4 ng/mgでその比は（連投群）/（単回群）=7.1であったのに対して、用量比は9.8, AUC比は10.7, C_{max}比は1.3であった。

考察：TMFXはヒトの毛髪中に排泄され、その用量に応じて検出することが出来た。さらに本法においてはただ1回の投薬においても検出可能であることが解った。薬物の分布は成長期毛を用いる限り毛髪成長速度に一致して毛根側から先端側へ移動し、少なくとも3ヶ月の間は時間経過によって毛髪内で拡散する傾向はない。このことより、投薬から毛髪採取までの時間が解れば薬物分布の様子からその毛髪が成長期にあったか休止期にあったか、さらにはその成長速度を推察することも可能と考えられる。また、TMFXの毛髪内濃度は用量ないしAUCと相関する傾向が認められる一方、C_{max}との関連は少ないものと思われた。但し、OFLXやhaloperidolといった他の薬物を用いて行われた実験では必ずしもこの様な傾向は認められず、薬物の毛髪内濃度を左右する指標を特定するにはさらに検討が必要と考えられる。

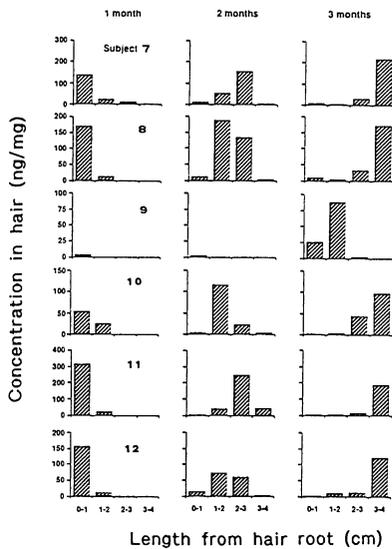
結論：TMFXを毛髪分析のタイムマーカーとして活用し得る可能性が示唆された。

*¹ 浜松医科大学薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 田辺製薬株式会社生物研究所



(A)



(B)

Fig. 単回投与群(A), 連投群(B)の毛髪内TMFX濃度分布