

微小透析法を用いたノルフロキサシンとロメフロキサシンの 家兎前房内薬物動態の解析

佐藤 宏¹⁾, 福田 紹平¹⁾, 稲富 誠¹⁾, 小出 良平¹⁾
内田 信隆²⁾, 上田 結子²⁾, 木内 祐二²⁾, 小口 勝司²⁾

¹⁾昭和大学医学部眼科学教室, ²⁾昭和大学医学部第一薬理学教室

要 約

有色家兎前房内に微小透析プローブを留置した後, norfloxacin (NFLX), または lomefloxacin (LFLX) の 0.3% 溶液 20 μ l を 1 回点眼, または 20 mg/kg を経口投与し, 経時的に前房透析液中薬物濃度の測定を行い, 前房内薬物動態を解析した。経口投与時は血漿中薬物濃度測定も併せて行った。点眼後, 前房透析液中の NFLX, LFLX 濃度はいずれも 90 分に最大となり, 前房内最高薬物濃度はそれぞれ 0.80, 1.20 μ g/ml と推定された。また, 前房透析液中の NFLX, LFLX の消失半減期は 130 分および 96 分であった。一方, 経口投与後には NFLX, LFLX の血漿中最高薬物濃度はそれぞれ 2.06, 1.89 μ g/ml, 前房内最高薬物濃度はそれぞれ 0.16, 0.62 μ g/ml と推定された。前房透析液中および血漿中薬物濃度の消失

半減期は, NFLX でそれぞれ 225 分, 295 分, LFLX で 188 分, 175 分と両部位で有意差を認めなかった。なお, 経口投与 2 時間後の NFLX, LFLX の前房水/血漿薬物濃度比は 7.8% および 35% と推定された。以上から, 点眼時には LFLX は NFLX に比べ前房内移行が良いとともに前房からの消失も比較的速やかで, 一方, 経口投与時には NFLX は LFLX に比較し血液から房水中への移行が悪いことが示唆された。(日眼会誌 100: 513-519, 1996)

キーワード: ノルフロキサシン, ロメフロキサシン, 前房内微小透析, 前房水, 薬物動態

Pharmacokinetics of Norfloxacin and Lomefloxacin in Aqueous Humour Analysed by Microdialysis

Hiroshi Sato¹⁾, Shohei Fukuda¹⁾, Makoto Inatomi¹⁾,
Ryohei Koide¹⁾, Nobutaka Uchida²⁾, Yuko Kanda²⁾,
Yuji Kiuchi²⁾ and Katsuji Oguchi²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Showa University School of Medicine

²⁾1st Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

Abstract

The pharmacokinetics of norfloxacin (NFLX) and lomefloxacin (LFLX) in rabbit aqueous humour after instillation of 0.3% solution (20 μ l) and oral administration (20 mg/kg) were investigated by microdialysis. We also measured plasma concentration of fluoroquinolones after oral administration. After instillation, the maximum concentration (C_{max}) of NFLX and LFLX in the aqueous humour was 0.80 and 1.20 μ g/ml, and elimination half time (t_{1/2}) was 130 and 96 min, respectively. After oral administration, the C_{max} in plasma of NFLX and LFLX was 2.06 and 1.89 μ g/ml, and the C_{max} in aqueous humour was 0.16 and 0.62 μ g/ml, respectively. t_{1/2} of NFLX in aqueous humour and plasma was 225 and

295 min, and t_{1/2} of LFLX was 188 and 175 min, respectively. The ratio of aqueous humour/serum concentration of NFLX and LFLX was 7.8 and 35.3% 4 hrs after oral administration. These results suggest that, after instillation, LFLX penetrated better into the aqueous humour, and was eliminated faster, than NFLX, and that after oral administration, NFLX could not penetrate well into the aqueous humour from the blood. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 513-519, 1996)

Key words: Norfloxacin, Lomefloxacin, Microdialysis, Aqueous humour, Pharmacokinetics

別刷請求先: 142 東京都品川区旗の台 1-5-8 昭和大学医学部眼科学教室 佐藤 宏
(平成7年9月19日受付, 平成8年3月12日改訂受理)

Reprint requests to: Hiroshi Sato, M.D. Department of Ophthalmology, Showa University School of Medicine,
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

(Received September 19, 1995 and accepted in revised form March 12, 1996)

I 緒 言

近年、眼感染症の局所治療としてフルオロキノロン系抗菌点眼薬の使用頻度は増加しており、その有効性も確立されている。現在、我が国では3種類のフルオロキノロン系抗菌剤(0.3% ofloxacin: OFLX, 0.3% norfloxacin: NFLX, 0.3% lomefloxacin: LFLX)が点眼薬として広く用いられており、それぞれ実験動物で前房穿刺法を用いた前房内薬物動態の解析がなされている^{1)~4)}。しかし、前房穿刺法で薬物動態を検討する場合、動物間の個体差が大きく、1眼から一試料しか得られないため、多数の実験動物を必要とすることなどが経時的な薬物動態解析を困難にしている。そのため、現在までのところ、3薬物の前房内薬物動態の詳細な比較検討はなされていない。我々は半透膜を装着した透析用微小プローブを前房内に挿入固定し、プローブ内を微量灌流して得られた透析液中の薬物濃度を測定する前房内微小透析法を開発し、OFLXの家兎前房内薬物濃度の経時的な測定と、薬物動態の精度の高い解析が可能であることを報告⁵⁾した。そこで今回は、この前房内微小透析法をNFLX, LFLXの点眼または経口投与後の前房内薬物動態の解析にも応用し、OFLXの結果と併せて3薬物の薬物動態の比較検討を行った。

II 実験方法

1. 微小透析用プローブ

前房内微小透析には、以前報告した貫通型微小透析用プローブ(EICOM社製)、すなわち、再生セルロース製血液透析用半透膜(長さ5mm, 外径0.2mm, cut-off分子量50,000)の両端にポリエチレンチューブ(長さ50mm, 外径0.61mm)を接続し、さらに刺入側に23G注射針を接続したものをを用いた。

2. 相対回収率

In vivo 実験に先立ち、透析用プローブの相対回収率を *in vitro* で検討した。0.5および1.0 $\mu\text{g/ml}$ のNFLXまたはLFLXを含む37°Cのリンゲル液(147mM NaCl, 4mM KCl, 2.3mM CaCl_2 , 1mM sodium phosphate, pH 7.2)に透析用プローブを浸し、マイクロインジェクションポンプを用いて一端からプローブ内をリンゲル液で灌流(2 $\mu\text{l/min}$)した。その後、他端から得られる透析液を20分毎に2時間回収し、相対回収率(回収液中薬物濃度/プローブ外液中薬物濃度)の経時変化を求めた。

3. 手術

実験には有色家兎(体重1.5~3.0kg)を用いた。手術はハロタン麻酔下で、片眼の瞬膜を縫合固定し、透析用プローブの一端に装着した23G針で角膜の耳側から前房内に刺入し鼻側から刺出した。透析膜が前房中央部に留置されるように針穴を速乾性エポキシ樹脂で接着固定し、さらに、ポリエチレンチューブをテープで家兎の顔面

上に固定してプローブの移動を防いだ。また、前房内へのフィブリン析出を予防する目的で、手術前にヘパリンナトリウム(100単位/kg)を静脈内投与し、4時間後に同量のヘパリンナトリウムを追加した。

4. 試料回収

透析用プローブとマイクロインジェクションポンプを塩化ビニールチューブで接続し、100単位/mlのヘパリンナトリウムを添加したリンゲル液でプローブ内の灌流(2 $\mu\text{l/min}$)を行った。灌流開始から約2時間後に0.3% NFLX(バクシダール[®], 杏林製薬), LFLX(ロメフロン[®], 千寿製薬)20 μl を1回、下結膜嚢内に点眼した。経口投与(20mg/kg)はNFLX原末(杏林製薬から提供)を0.5%カルボキシメチルセルロースで懸濁液とし⁶⁾、LFLX原末(千寿製薬から提供)は生理的食塩水で溶解し²⁾⁷⁾、カテーテルを用いて直接胃内投与した。薬物投与後4時間までは15分毎に、以降点眼では6時間まで、経口投与では8時間まで20分毎に透析液を回収し、直接測定用の試料とした。

また、経口投与は2時間までは30分毎に、その後8時間までは60分毎に動脈血を採取し、血漿を分離、抽出操作を加えた。NFLXの抽出はNangiaら⁸⁾の方法に従い、遠心分離した血漿90 μl に内部標準物質としてKK-123(3 $\mu\text{g/ml}$, 千寿製薬から提供)を10 μl , 30%過塩素酸10 μl を加え混和し、10,000rpmで10分間遠心分離した後、その上部層を試料とした。LFLXの抽出は福田ら²⁾、大石ら³⁾の方法に従い、血漿100 μl に内部標準物質としてKK-123(0.2 $\mu\text{g/ml}$)を100 μl , 0.2Mリン酸緩衝液(pH 7.0)700 μl , クロロホルム5mlを加え3分間振盪後、4°C 2,000rpmで30分間遠心分離し、その下部層4mlを取り出し窒素留去した。これに移動層100 μl を加え溶解し試料とした。

5. 試料測定

回収した試料は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分離し蛍光検出器で測定した。カラムはTSKgel ODS-80 TM(Tosoh社製)を用い、移動層はテトラヒドロフラン:50mMリン酸二水素ナトリウム:1M酢酸アンモニウムを7.5:92.5:1の割合で混合した溶液を使用した⁹⁾、NFLX経口投与後の透析液および血漿抽出液の分離にのみアセトニトリル:10mMリン酸一水素ナトリウム(10mM SDS, 5mM テトラブチルアンモニウムプロマイドを含む)を25:75の割合で混合した溶液を使用した⁸⁾。試料は各20 μl をHPLCに注入し、NFLXの測定には励起波長280nm, 蛍光波長418nm⁸⁾を、LFLXの測定にはそれぞれ280nm, 455nmを用いた²⁾³⁾⁷⁾。

III 結 果

1. 相対回収率

NFLX, LFLXの相対回収率の経時変化を図1に示

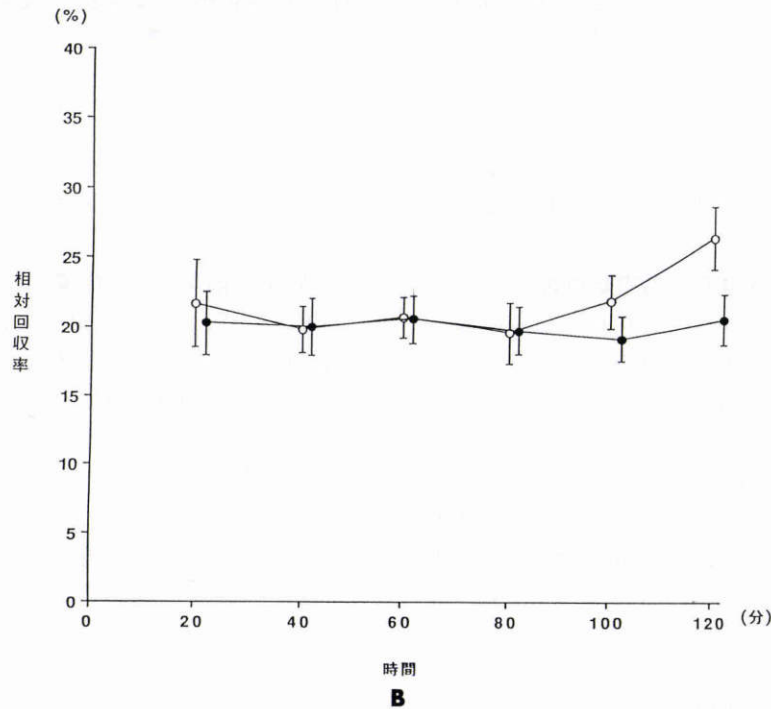
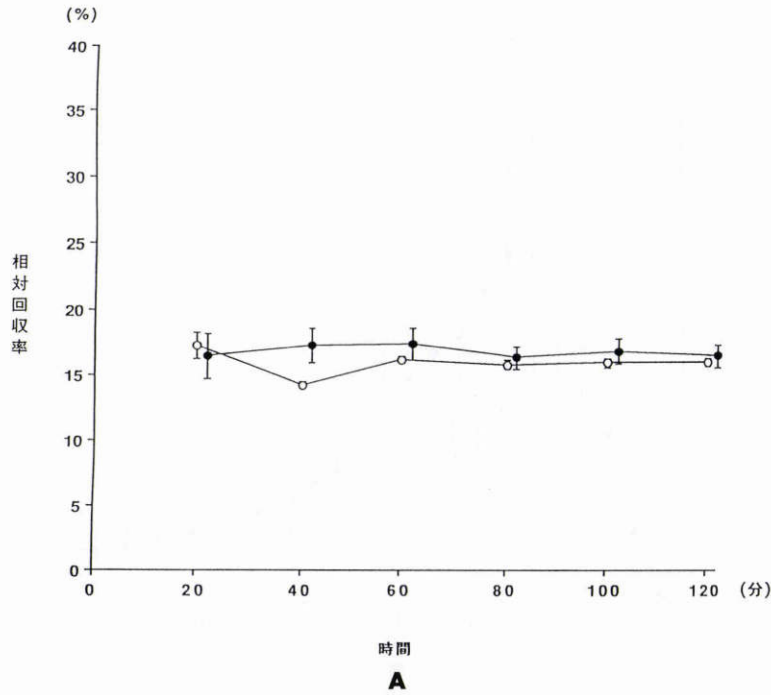


図 1 微小透析用プローブの *in vitro* での(A)ノルフロキサシンおよび(B)ロメフロキサシンに対する相対回収率.

相対回収率=(透析液中薬物濃度/プローブ外液中薬物濃度)×100. ○:0.5 μg/ml, ●:1.0 μg/ml 溶液中における相対回収率. 平均値±標準誤差(n=5).

す.

両薬物の相対回収率は 2 時間の実験期間中, 安定しており, プローブ外液中の濃度 (0.5, 1.0 μg/ml) には影響されなかった. NFLX の相対回収率は平均 16.3%, LFLX は平均 20.8% であった.

2. 点眼後の前房内薬物動態

0.3% NFLX および LFLX 点眼後の前房透析液中薬物濃度の経時的变化を図 2 に示す. 両薬物とも点眼 15 分

後の透析液から検出され, 以降濃度は急速に増加し, 両薬物とも 90 分後の透析液で最高値となった. 点眼 90 分後の透析液中濃度は NFLX 0.13 μg/ml, LFLX 0.25 μg/ml で, この値と相対回収率を用いて推定した前房内最高濃度 (以下, Cmax) はそれぞれ 0.80 μg/ml, 1.20 μg/ml となり, LFLX の方が高い傾向が認められた. その後, 両薬物の透析液中濃度は経時的に減少し, その消失過程は一次速度式に近似することができ, 消失半減期 (以下,

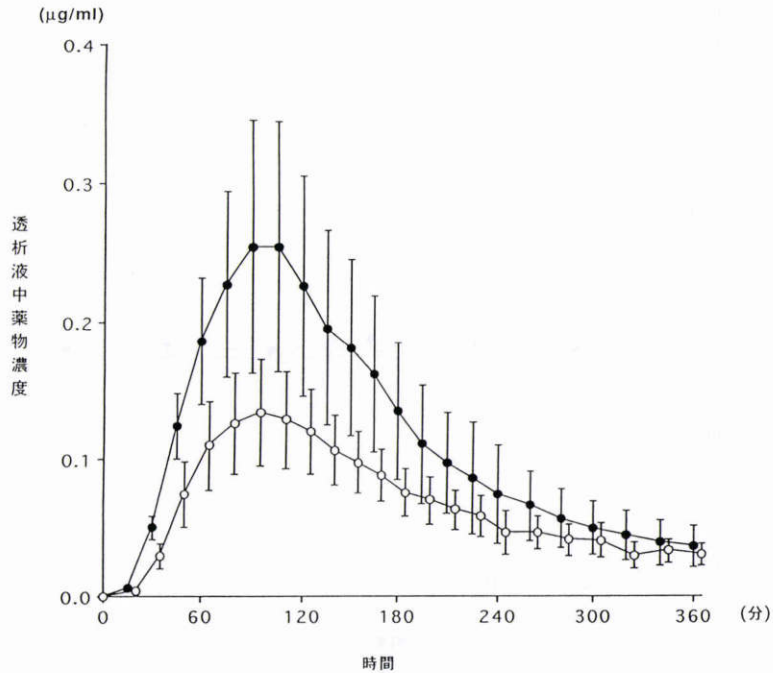


図2 ノルフロキサシンおよびロメフロキサシン点眼後の前房透析液中薬物濃度の経時変化。0.3% 溶液 20 μ l の 1 回点眼後の推移を示す。○：ノルフロキサシン(n=6), ●：ロメフロキサシン(n=6), 平均値 \pm 標準誤差。

$t_{1/2}$)はNFLX 130分,LFLX 96分であった。また,相対回収率を用いて推定した6時間後の前房内濃度は,いずれも0.30 μ g/mlであった。

3. 経口投与後の血漿中および前房内薬物動態

NFLX および LFLX 20 mg/kg 経口投与後の血漿中および前房透析液中薬物濃度の経時変化を図3に示す。両薬物とも血漿中濃度は経口投与後急速に増加し,NFLX は30分後に,LFLX は60分後に最高値となった。Cmax はNFLX 2.06 μ g/ml,LFLX 1.89 μ g/mlで,その後,一次速度式に従って濃度は減少し, $t_{1/2}$ はNFLX 225分,LFLX 188分であった。なおCmax, $t_{1/2}$ とも両薬物間に有意差は認めなかった。一方,前房透析液中薬物濃度は両薬物とも血漿中薬物濃度よりやや遅延して増加し,60分後の透析液で最高となった。60分後の透析液中濃度はNFLX 0.03 μ g/ml,LFLX 0.13 μ g/mlであり,この値と相対回収率を用いて推定したCmax はNFLX 0.16 μ g/ml,LFLX 0.62 μ g/mlで,LFLX はNFLX の3.9倍であった。また, $t_{1/2}$ はNFLX 294分,LFLX 211分と両薬物とも血漿中濃度の $t_{1/2}$ と比べてやや延長していた。

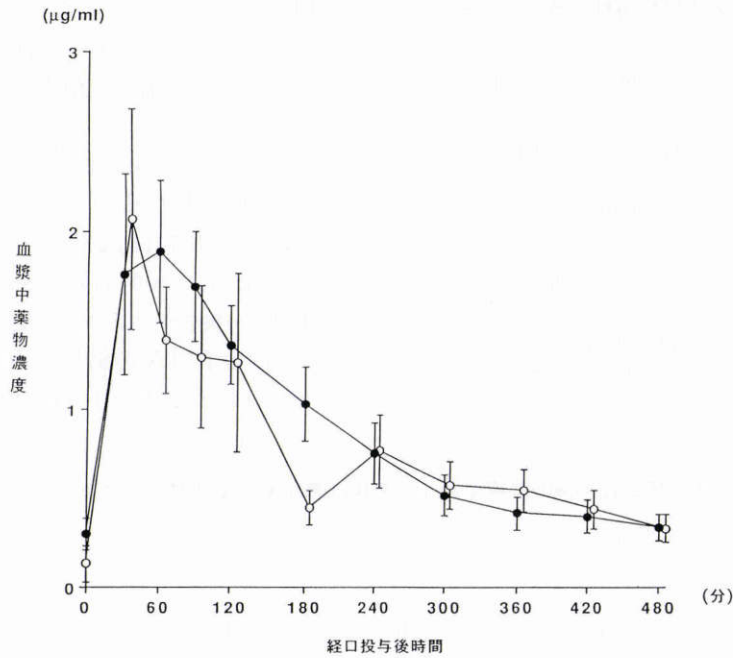
IV 考 按

今回我々は,前房内微小透析法を用いて,NFLX,LFLX 点眼および経口投与後の家兎前房内薬物濃度の経時変化を観察し,薬物動態の解析を行った。以前と同様の方法を用いて行ったOFLX(0.3% 溶液点眼,または20 mg/kg 経口投与)の結果⁵⁾と併せ,現在我が国で点眼

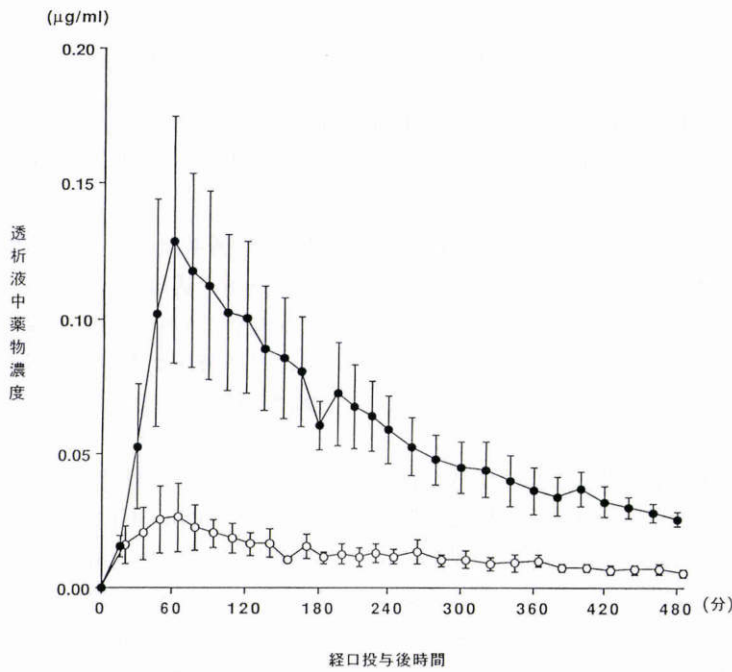
薬として用いられているこれら3種のフルオロキノロン系抗菌薬について,得られた薬物動態パラメーターを表1および表2に示す。

点眼後の前房透析液中薬物濃度のtmax はOFLX が45分,NFLX,LFLX が90分と,OFLX が最も早くピークに達したが,相対回収率から推定した前房内薬物濃度のCmax はLFLX が最も高い傾向を示し,NFLX,OFLX の約1.5倍の値を示した。また,前房透析液中からの消失過程は3薬物とも一次速度式に近似することができ, $t_{1/2}$ はNFLX(130分)が最も長く,最も短いLFLX(96分)との間に有意差を認めた。この結果から,点眼時の前房内薬物移行はOFLX が最も速やかであるが,その程度はLFLX が最も高く,逆にNFLX は前房内移行および前房からの消失がともに他剤より遅延することが明らかになった。点眼された薬物の前房内移行は薬物の溶解度,解離度,脂溶性など多くの要因によって規定されると考えられる。また,フルオロキノロン系抗菌薬に関しては,中性の涙液により点眼後に薬物の溶解度や解離度が変化し,前房内移行が影響されることも知られている¹⁰⁾。すなわち,NFLX はpH 5.2付近での溶解度が高いが,中性付近では他の2剤に比較し溶解度が低い。そのため,NFLX はpH 7.4の結膜囊内で沈殿を生じやすいと考えられ,他剤に比べ前房内移行が低下している可能性も考えられる¹¹⁾¹²⁾。

一方,経口投与後の血漿中薬物濃度は30~60分,前房透析液中薬物濃度は60~120分の試料でtmax を示した。血漿中に比べ透析液中tmax の遅延が生じたことは,



A



B

図3 ノルフロキサシンおよびロメフロキサシン経口投与後の(A)血漿中および(B)前房透析液中薬物濃度の経時的变化。

20 mg/kg 経口投与後の推移を示す。○：ノルフロキサシン(n=4)，●：ロメフロキサシン(n=6)，平均値±標準誤差。

血漿から前房内への薬物の移行過程を律速するバリアー(血液房水柵など)が存在することを示していると思われる。また、血漿中濃度の Cmax は、OFLX が他剤の約 2 倍であるのに対し、前房透析液中濃度の Cmax は、OFLX が LFLX の 2.2 倍、NFLX の 8.4 倍であり、NFLX の血漿から房水への移行が他剤より低い可能性を示している。このことは、投与 2 時間後の前房水/血漿薬物濃度比

が OFLX, LFLX が 35~37% であるのに対し、NFLX が 8% であることに対応している。桶崎ら¹³⁾はマウス、ラットで、NFLX が LFLX, OFLX に比べて組織移行性が低いと報告しているが、血漿から房水への移行に関しても同様のことが示唆されたものと思われる。薬物の組織移行性は血漿蛋白結合率や、油/水分配係数に影響されることが知られている。しかし、3 薬物の血漿蛋白結合率

表1 点眼後の前房透析液中薬物動態パラメーター

	(n)	tmax (min)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$ humor)#	t _{1/2} (min)
透析液				
LFLX	(6)	90	1.20 \pm 0.43	96.0 \pm 5.6*
NFLX	(6)	90	0.80 \pm 0.24	130.0 \pm 3.1
OFLX	(5)	45	0.85 \pm 0.20	113.7 \pm 17.3

いずれの薬物も0.3%溶液20 μl を1回点眼した。OFLXは福田ら⁵⁾の報告を参照,tmax:最高濃度到達時間,Cmax:最高濃度(#:相対回収率から計算した前房内濃度の推定値),t_{1/2}:消失半減期,LFLX:lomefloxacin,NFLX:norfloxacin,OFLX:ofloxacin,平均値 \pm 標準誤差.*:p<0.01 vs NFLX

表2 経口投与後の血漿中および前房内透析液中薬物動態パラメーター

	(n)	tmax (min)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$ plasma)	t _{1/2} (min)	
血漿					
LFLX	(6)	60	1.89 \pm 0.40	188.0 \pm 19.1	
NFLX	(4)	30	2.06 \pm 0.79	225.2 \pm 48.9	
OFLX	(5)	60	4.14 \pm 0.38	188.4 \pm 5.1	
透析液			($\mu\text{g/ml}$ humor)#		H/P ratio(2時間)
LFLX	(6)	60	0.62 \pm 0.22**	211.5 \pm 24.9	0.353
NFLX	(4)	60	0.16 \pm 0.48*	294.8 \pm 53.6*	0.079
OFLX	(5)	120	1.35 \pm 0.40	174.8 \pm 15.0	0.370

いずれの薬物も20 mg/kgを経口投与した。OFLXは福田ら⁵⁾の報告を参照,H/P ratio:投与2時間後の前房水/血漿中薬物濃度比,平均値 \pm 標準誤差.*:p<0.05 vs OFLX,**:p<0.01 vs OFLX

はOFLX,LFLX,NFLXの順に20%,21.4%,2.2~6.4%,油/水分係数は0.33,0.15,0.43であり^{14)~16)},これらが組織移行性に大きく関与するとは考えられず,NFLXの房水への移行性が低い理由は,現在のところ明らかではない。一方,3薬物のt_{1/2}は血漿中で188~225分,透析液中では175~295分と有意差がなく,また,3薬物ともに点眼の方が経口投与より前房透析液中薬物のt_{1/2}が有意に短いことも示された。これは点眼後,結膜嚢内薬物濃度が急速に減少するのに伴い,前房へ移行する薬物量も減少するのに対し,経口投与後は血漿から前房へ持続的に薬物が移行するため,前房からの薬物の消失は経口投与後の方が緩徐になったものと思われる。いい換えれば,経口投与後の房水中の薬物の消失過程は血漿薬物濃度に律速されていると考えられる。

以前,我々⁵⁾は前房内微小透析法を用いて得られたOFLX点眼後の薬物動態パラメーターが,従来の前房穿刺法を用いたものとはほぼ一致したことも報告している。NFLX,LFLXに関しては,今回用いた点眼量(0.3%溶液20 μl を1回)での報告はないが,白色家兎に0.3%LFLX 50 μl を1回点眼した場合,tmax 60分,Cmax 1.36 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁾,5分毎に50 μl を5回点眼した場合,tmax 60分,Cmax 7.17 $\mu\text{g/ml}$ ³⁾,また,NFLXを5分毎に2滴ずつ5回点眼した場合,tmax 120分,Cmax 0.68 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁾と報告されている。有色家兎では白色家兎に比較し

LFLXの房水中濃度が高くなることも報告¹⁷⁾されているため単純に比較することはできないが,今回の結果は,これらの結果と著しく相違するものではないと考えられる。

また,経口投与後での検討では,白色家兎にLFLX 20 mg/kg経口投与後の血漿中濃度はtmax 15~120分,Cmax 2.54~7.14 $\mu\text{g/ml}$,前房内濃度はtmax 90~120分,Cmax 0.33~0.55 $\mu\text{g/ml}$,前房水/血漿濃度比は13~15%と報告²⁾⁷⁾されている。これらの報告と比較すると,今回のLFLXの結果は血漿濃度のCmaxが低いにもかかわらず,房水中のCmaxが高い傾向にあり,前房

水/血漿濃度比も高くなっている。OFLX経口投与後の前房内微小透析においても前房水/血漿濃度比が高い傾向が報告⁵⁾されており,これは前房内へのプローブ留置により血液房水柵が一部破綻し,血漿中から前房内への薬物の移行が増加しているためと考えられる。我々は予備的検討としてレーザーフレアメーターを用いて前房内のフレア値を測定したが,前房内へのプローブ留置15分後から300~400フォトンカウント/msecを示し,3時間後までほぼ一定値を示した。これは,透析プローブ留置直後から血液房水柵の破綻が生じていることを示す所見と思われる¹⁸⁾¹⁹⁾。

今回用いた前房内微小透析法は,一個体から経時的に薬物濃度の測定ができるため,個体差の影響が減じ実験動物を多数必要とせずに薬物動態の解析が可能となる方法として開発された⁵⁾。前回,我々は微小透析法を用いてOFLXの前房内濃度測定を行い,その有用性について報告⁵⁾したが,同様の方法でNFLX,LFLXの前房内薬物動態の検討を行った結果,点眼時の前房内薬物動態解析には有用な方法となり得ることが確認された。

文 献

- 1) 鮫島昭悟,小河貴裕,内田幸男:NY-198(Lomefloxacin)の房水中での有効濃度維持のための点眼方法の検討。あたらしい眼科 8: 285~289, 1991.

- 2) 福田正道, 周 静聖, 佐々木一之: ピリドンカルボン酸系抗菌剤(NY-198)の眼組織内移行動態の検討. 眼紀 40: 72-76, 1989.
- 3) 大石正夫, 大桃明子, 坂上富士男, 田沢 博, 宮尾益也, 栗山 裕, 他: NY-198 (Lomefloxacin)点眼液の眼内動態に関する研究. 日眼会誌 92: 1825-1832, 1988.
- 4) Ooishi M, Miyao M, Sakaue F, Tazawa H, Oomomo A: Intraocular penetration of norfloxacin eye drops. *Acta Medica et Biologica* 39: 67-73, 1991.
- 5) 福田紹平, 三木谷美和, 植田俊彦, 稲富 誠, 小出良平, 倉田知光, 他: 微小透析法の家兎前房内薬物動態解析への応用. 日眼会誌 99: 400-405, 1995.
- 6) 村山 哲, 平井敬二, 伊藤 明, 阿部泰夫, 入倉 勉: 各種動物における AM-715 の Bioassay による体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 29 (Suppl 4): 98-104, 1981.
- 7) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢 博, 本山まり子: NY-198 の眼科的応用のための基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36 (Suppl 2): 1341-1348, 1988.
- 8) Nangia A, Lam F, Hung CT: Reversed-phase ion-pair high-performance liquid chromatographic determination of fluoroquinolones in human plasma. *J Pharmaceu Sci* 79: 988-991, 1990.
- 9) Okazaki O, Aoki H, Hakusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. *J Chromatogr* 563: 313-322, 1991.
- 10) 福田正道: 薬の涙液移行. 丸尾敏夫, 他(編): 眼科診療プラクティス11, 眼科治療薬ガイド. 文光堂, 東京, 413-415, 1994.
- 11) Donnenfeld ED, Schrier A, Perry HD, Aulicino T, Gombert ME, Snyder R: Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin into the aqueous humour. *Ophthalmology* 101: 902-905, 1994.
- 12) 福田正道, 村野秀和, 佐々木一之: キノロン系抗菌剤の涙液内移行—同一薬剤の家兎およびヒト涙液内移行の比較—. 日眼会誌 98: 721-726, 1994.
- 13) 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一, 寺崎哲也, 他: NY-198 と Norfloxacin および Ofloxacin の Bioassay 法による体内動態比較. *Chemotherapy* 36 (Suppl 2): 188-194, 1988.
- 14) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 馨, 平林哲郎, 佐藤康信: フルオロキノロン剤. 診断と治療 76: 1358-1364, 1988.
- 15) 嶋田甚五郎: 薬物動態からみたニューキノロン系抗菌剤の特性—ノルフロキサシンを中心に—. *Prog Med* 8: 2235-2246, 1988.
- 16) 重野芳輝: キノロン系薬. 総合臨牀 37: 2235-2241, 1988.
- 17) 福田正道, 佐々木一之: 化学療法剤の眼内移行動態におけるメラニンの関与. 日眼会誌 92: 1839-1943, 1988.
- 18) 高橋 貞, 稲用和也: 動物実験—薬物効果の測定およびぶどう膜炎への応用—. 三島濟一, 他(編): 眼科 Mook, 42, レーザーフレア・セル測定. 金原出版, 東京, 195-209, 1990.
- 19) 小河貴裕, 大原國俊, 清水昊幸: 家兎前房水総蛋白濃度とフォトンカウントの相関. 日眼会誌 94: 1001-1006, 1990.