

Pranoprofen の眼内薬物動態と抗炎症作用への 併用散瞳剤の影響 (第3報)

—透過性因子の検索—

小河 貴裕, 大原 國俊, 清水 昊幸

自治医科大学眼科学教室

要 約

散瞳剤 (ミドリン P[®], MP) 併用による非ステロイド性抗炎症剤 pranoprofen (PPF) 点眼後の眼内濃度上昇機序について, MP 成分溶液を用いて透過性因子を検索した. MP 成分中の保存剤である benzalkonium chloride, chlorobutanol や tropicamide の併用点眼の影響はないが, phenylephrine (PHE) の併用で PPF 眼内濃度は 2~3 倍に増加した. 前房水 PHE 濃度は PPF の併用点眼で 3 倍有意に増加し, PPF の分配係数は PHE との混合溶液中で有意に増加した. MP 併用による PPF 眼内濃度の上昇は, 酸性化合物である PPF と塩基性化合物である PHE とのイオン対輸送によると考えられた. (日眼会誌 96:1379-1386, 1992)

キーワード: Pranoprofen, Phenylephrine, イオン対輸送, 眼内濃度, 家兔眼

Effects of Pre-instilled Mydriatics on the Intraocular Concentration and Anti-inflammatory Action of Topical 0.1% Pranoprofen (3)

—Study on Permeability Factor—

Takahiro Ogawa, Kunitoshi Ohara and Hiroyuki Shimizu

Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

Abstract

The authors studied a mechanism of an increase in intraocular concentration of topical 0.1% pranoprofen (PPF) induced by pre-instilled mydriatics (0.5% tropicamide and 0.5% phenylephrine) in rabbit eyes. Ingredient solutions of mydriatics were instilled 60 minutes prior to instillation of PPF. The PPF concentrations in the cornea, aqueous humor and iris-ciliary body did not increase with pre-instilled benzalkonium chloride, chlorobutanol and tropicamide. The PPF concentrations were increased by pre-instilled phenylephrine (PHE), and the concentrations were 2 to 3 times higher than those without mydriatics. The PHE concentration in the aqueous humor was increased about 3 times in the presence of PPF. The octanol/water partition coefficient of PPF was increased in the presence of PHE. These data indicate that the increase of intraocular PPF concentration by the pre-instilled mydriatics was caused by PHE, and the enhancement of transcorneal permeability to PPF may have resulted from the formation of ion-pair complexes between PPF, an anionic drug, and PHE, a cationic drug. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96:1379-1386, 1992)

Key words: Pranoprofen, Phenylephrine, Ion-pair complex, Intraocular drug concentrations, Rabbit eyes

別刷請求先: 329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1 自治医科大学眼科学教室 小河 貴裕

(平成4年1月31日受付, 平成4年5月20日改訂受理)

Reprint requests to: Takahiro Ogawa, Department of Ophthalmology, Jichi Medical School.

3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan

(Received January 31, 1992 and accepted in revised form May 20, 1992)

I 緒 言

抗炎症剤はしばしば散瞳剤と併用されるが、散瞳剤が抗炎症剤の薬理効果に及ぼす影響はよく知られていない。著者ら¹⁾は、非ステロイド性抗炎症剤 prano-
profen (PPF と略)の眼内濃度が散瞳剤ミドリン P[®]
(MP と略、参天製薬)前投与により有意に上昇するこ
とを報告した。また、MP 併用で PPF の 5 分間隔頻回
点眼を行うと、前房水 PPF 濃度は 3 回点眼で最高と
なり、その濃度は PPF 単独 1 回点眼の約 12 倍に増加
する²⁾。これらの結果は、ocular pharmacokinetics や
臨床的な見地から、両薬剤の点眼方法の工夫によっ
てより強い抗炎症効果が期待できることを示唆して
いる。

MP 併用による PPF 眼内濃度の上昇機構として、
MP 含有薬物による角膜透過性の亢進、房水循環の変
化、散瞳効果による虹彩からの薬物排出の低下などが
考えられる。本実験では、MP 前投与の PPF 角膜透過
性因子の検索を目的として、散瞳剤成分のうちいずれ
の成分によって PPF の眼内移行が高まるかを検討し
た。

II 材料および方法

1. 実験動物

体重約 2 kg の雄白色家兎 52 匹 (日本ラビット協会
供給)を室温 24±4℃、湿度 55±15%の環境下で 1 週
間馴化を行った後、眼に異常のないことを確認し使用
した。飼料は固形飼料 (ラボ RG-RO、日本農産工業)
を 1 日 80 g 与え、水は水道水を自由に摂取させた。

2. 使用薬物

非ステロイド性抗炎症剤の 0.1% PPF (ニフラン[®]
点眼液、千寿製薬)を用いた。散瞳剤は MP を用いた。
MP には主薬である 0.5% tropicamide (TRP と略)、
0.5% phenylephrine (PHE と略)の他に、防腐剤とし
て 0.01% benzalkonium chloride (BZK と略)、0.15%
chlorobutanol (CB と略)、緩衝剤として 0.28% ε-
aminocaproic acid および等張化剤として 0.83%
boric acid が含まれる。

MP 中の各成分を組み合わせる 4 つの成分溶液を調
製し実験に用いた。成分溶液は MP から BZK および
CB を除いた溶液 (MP-BZK-CB と略)、BZK と CB
を組み合わせた溶液 (BZK+CB と略)、TRP 単独溶液
および PHE 単独溶液の 4 種類とした。各成分溶液は
蒸留水に溶解し溶解後の pH は、MP-BZK-CB と

BZK+CB では 5.6、TRP では 7.3、PHE では 5.4 で、
それぞれ NaCl で等張にした。成分溶液中の各薬剤の
濃度は MP 中と同一濃度である。

3. 試験方法

実験 I: PPF 眼内濃度に対する MP 各成分溶液併用
の影響

実験群はいずれも PPF を点眼する前に、MP 成分溶
液を併用した。併用薬は各々 MP (MP 群、8 眼)、MP-
BZK-CB (MP-BZK-CB 群、8 眼)、BZK+CB
(BZK+CB 群、8 眼)、TRP (TRP 群、8 眼)、PHE
(PHE 群、8 眼)と MP 各成分の代わりに生理食塩液
(生食群、8 眼)で計 6 群を設けた。

1) 点眼

MP の各成分溶液は組織採取の 150 分前にマイクロ
ピペットで 50 μl 点眼し、PPF は組織採取の 90 分前
に 50 μl 点眼した。保存剤溶液の検討には、MP 群、
MP-BZK-CB 群、BZK+CB 群、生食群で行い、そ
れぞれの動物の左右眼には違う溶液を組み合わせた。主
薬散瞳剤の検討には TRP 群、PHE 群および生食群で
行い、片眼に TRP あるいは PHE を点眼し、反対眼に
は生食を点眼した。

2) 組織採取と PPF 濃度測定

PPF 点眼 90 分後に眼球を摘出し、前房水、角膜、虹
彩毛様体を採取し、各組織の PPF 濃度を測定した。前
房水と組織の採取法、PPF の抽出と測定は既報¹⁾と同
様の方法によった。PPF の定量には YMC AM-302 カ
ラム (5 μm、4.6 mm×150 mm)、UV 検出器 (655 A、
日立製作所)の波長 275 nm を用いた。

3) 瞳孔径測定

瞳孔径の測定は TRP 群、PHE 群のみ行った。既報¹⁾
と同様に、室内灯下 (約 900 ルクス)で電子デジタル
ノギス (MAX-15、日本測定工具)を用い、TRP、PHE
の点眼前および組織採取前に測定した。

実験 II: 併用 TRP、PHE の前房水移行に対する
PPF の影響

実験は PPF を点眼せずに MP のみを点眼した群
(MP 群、8 眼)、MP 点眼後に PPF を点眼した群
(MP+PPF 群、8 眼)の 2 群を設けた。

1) 点眼

MP+PPF 群は前房水採取の 150 分前に MP をマ
イクロピペットで 50 μl 点眼し、PPF を前房水採取の
90 分前に 50 μl 点眼した。MP 群では MP+PPF 群と
同様に MP を点眼し、PPF の代わりに生食を点眼し
た。

2) 前房水採取と PPF, TRP, PHE 濃度測定

PPF, 生食点眼 90 分後に前房水を採取し, 抽出操作をせずに各薬物濃度を測定した. PPF, TRP の定量には既報¹⁾と同様の展開溶媒を用い, YMC AM-302 カラム, UV 検出器の波長 256 nm を用いた. PHE の定量は同じカラムを用い, 温度 35°C で展開溶媒 (20 mM SDS を含む NaOH を適量加えて pH 7 とした 50 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 : \text{CH}_3\text{CN} = 7 : 3$) を速度 0.6 ml/min でながし定量した. カラム溶出液は UV 検出器の波長 273 nm で検出した.

実験 III: MP 点眼後の結膜嚢内 PHE 量

1) 点眼

家兎 10 匹を用い片眼に MP をマイクロピペットで 50 μl 点眼した.

2) 結膜嚢内洗浄採取と PHE 濃度測定

MP 点眼 60 分後に生食 50 μl で結膜嚢内を洗浄し, 洗浄液をマイクロピペットで可能な限り回収した. 洗浄液中の PHE の定量は実験 II と同様に行った.

実験 IV: PPF の分配係数に対する TRP, PHE の影響

PPF は octanol に 0.1% 濃度 (3.9 mM) 溶解し, TRP および PHE も PPF と等モルとなるようにそれぞれ 0.11%, 0.08% 濃度を用い PPF と混合して試験を行った. Octanol と 10 mM NaH_2PO_4 (pH 7.5) を 3 ml ずつ混合し室温で 2 時間振とうした. 両相の分離を確認後, 水相のみを取り出し PPF 濃度を測定した. PPF 濃度の測定は実験 I と同様に行った. 油相の濃度は総量から水相の濃度を差し引くことにより求め, 分配係数(油相の薬物濃度/水相の薬物濃度)を計算した.

実験 V: MP 点眼による角膜上皮への影響

1) 点眼

MP を 1 回 50 μl ずつ 5 分間隔で 5 回点眼した. 陽性対照として 0.1% BZK を用い 1 回点眼した.

2) 走査型電顕標本作製と観察

最終点眼 60 分後に眼球を摘出し, 2.5% glutaraldehyde (GA と略) 液に 1 時間浸漬した後, GA 液で前房水を置換し再び眼球を 1 時間固定した. 角膜を切り出してさらに GA 液で 30 分間固定した後, 1% osmic acid で 1 時間後固定し, 常法に従って alcohol 系列で脱水した. その後 isoamyl acetate に置換し, 液化炭酸ガスによる臨界点乾燥を行い, 金パラジウムを蒸着した後, 日立 S-510 型走査型電顕にて加速電圧 25 KV で角膜上皮の観察および写真撮影を行った.

4. 統計処理

有意差検定は Student's t-test により行った.

III 結果

実験 I: PPF 眼内濃度に対する MP 各成分溶液併用の影響

1. 保存剤の影響

MP 各成分溶液併用時の角膜 PPF 濃度を図 1 に示した. 生食群の PPF 濃度に対し MP, MP-BZK-CB 群では, 有意な濃度増加を示し ($p < 0.01$), 濃度比はそれぞれ 1.8 および 2.0 倍であった. BZK+CB 群の PPF 濃度は, 生食群と同等で増加はなかった.

前房水 PPF 濃度を図 2 に示した. 生食群の PPF 濃度に対し MP, MP-BZK-CB 群では, 有意な濃度増加を示し(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$), 濃度比はそれぞれ 2.6 および 2.9 倍であった. BZK+CB 群の PPF 濃度は, 生食群の 0.9 倍で有意な濃度変化はなかった.

虹彩毛様体 PPF 濃度を図 3 に示した. 生食群の PPF 濃度に対し MP, MP-BZK-CB 群では, 有意な濃度増加を示し(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$), 濃度比はそれぞれ 1.7 および 2.0 倍であった. BZK+CB 群

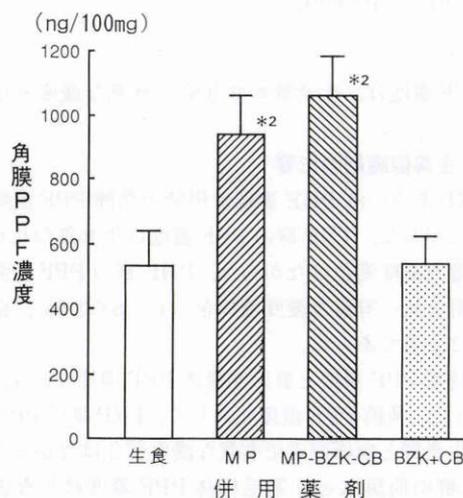


図 1 0.1% pranoprofen 点眼 90 分後の角膜薬物濃度に対するミドリン P[®] の保存剤溶液併用による影響.

MP: ミドリン P[®], MP-BZK-CB: ミドリン P[®] から benzalkonium chloride と chlorobutanol を除いた溶液, BZK+CB: benzalkonium chloride と chlorobutanol 混合溶液. 値は平均値 ± 標準誤差 (n=8) を示す. 生食群に対する有意差: *2; $p < 0.01$.

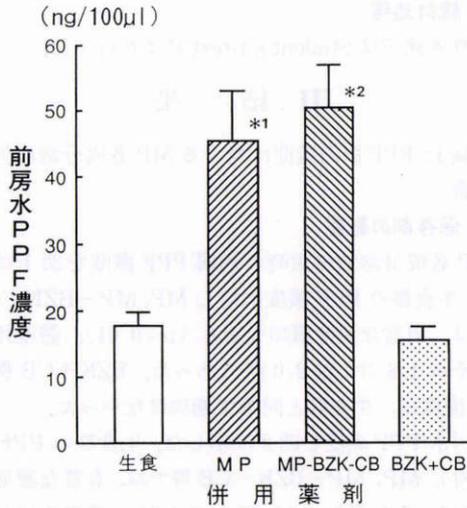


図2 0.1% pranoprofen 点眼90分後の前房水薬物濃度に対するミドリンP®の保存剤溶液併用による影響。

MP：ミドリンP®。MP-BZK-CB：ミドリンP®から benzalkonium chloride と chlorobutanol を除いた溶液。BZK+CB：benzalkonium chloride と chlorobutanol 混合溶液。値は平均値±標準誤差 (n=8) を示す。生食群に対する有意差：*1；p<0.05, *2；p<0.01。

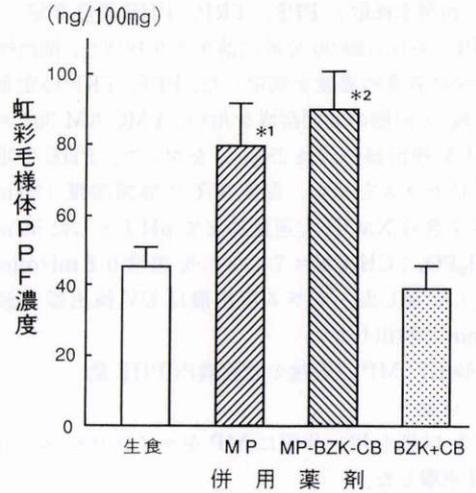


図3 0.1% pranoprofen 点眼90分後の虹彩毛様体薬物濃度に対するミドリンP®保存剤溶液併用による影響。

MP：ミドリンP®, MP-BZK-CB：ミドリンP®から benzalkonium chloride と chlorobutanol を除いた溶液。BZK+CB：benzalkonium chloride と chlorobutanol 混合溶液。値は平均値±標準誤差 (n=8) を示す。生食群に対する有意差：*1；p<0.05, *2；p<0.01。

の PPF 濃度は、生食群の 0.9 倍で有意な濃度変化はなかった。

2. 主薬散瞳剤の影響

TRP あるいは PHE 溶液併用時の角膜 PPF 濃度を図4に示した。TRP 群の PPF 濃度は生食群の 0.9 倍で有意な濃度変化はなかった。PHE 群の PPF 濃度は生食群と比べ有意な濃度増加を示し (p<0.05)、濃度比は 2.0 倍であった。

前房水 PPF 濃度と虹彩毛様体 PPF 濃度を図5, 6に示した。角膜 PPF 濃度と同じく、TRP 群の PPF 濃度は生食群とほぼ同等で有意な濃度変化はなかった。PHE 群の前房水と虹彩毛様体 PPF 濃度は生食併用時と比べ有意な濃度増加を示し (それぞれ p<0.05, p<0.01)、濃度比はそれぞれ 2.6 および 2.3 倍であった。

TRP, PHE 群の点眼前の瞳孔径(mm, 平均値±標準誤差)がそれぞれ 6.4±0.4, 6.1±0.3 に対し、組織採取前には 8.8±0.2, 8.1±0.4 となった。これら両群の散瞳径に差はなかった。

実験 II：併用 TRP, PHE の前房水移行に対する

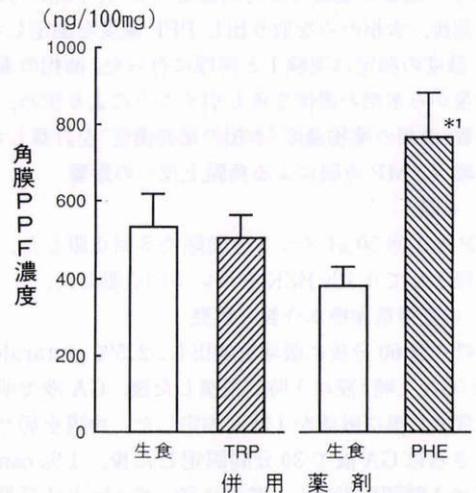


図4 0.1% pranoprofen 点眼90分後の角膜薬物濃度に対する tropicamide と phenylephrine 併用による影響。

TRP：0.5% tropicamide。PHE：0.5% phenylephrine。値は平均値±標準誤差 (n=8) を示す。生食群に対する有意差：*1；p<0.05。

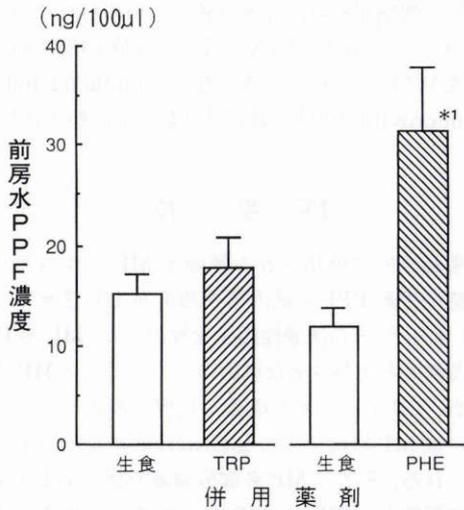


図5 0.1% pranoProfen 点眼90分後の前房水薬物濃度に対する tropicamide と phenylephrine 併用による影響。
TRP: 0.5% tropicamide. PHE: 0.5% phenylephrine. 値は平均値±標準誤差 (n=8) を示す。生食群に対する有意差: *1; p<0.05.

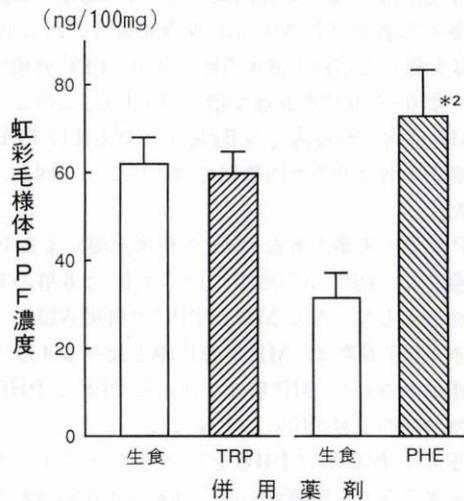


図6 0.1% pranoProfen 点眼90分後の虹彩毛様体薬物濃度に対する tropicamide と phenylephrine 併用による影響。
TRP: 0.5% tropicamide. PHE: 0.5% phenylephrine. 値は平均値±標準誤差 (n=8) を示す。生食群に対する有意差: *2; p<0.01.

PPF の影響

前房水 PPF, TRP および PHE 濃度を表 1 に示した。MP+PPF 群の PPF 濃度は、実験 I の MP 群の

PPF 濃度とほぼ同等であった。両群の TRP 濃度に有意な変化はなかったが、MP+PPF 群の PHE 濃度は、MP 群と比べ有意な濃度増加を示し (p<0.01)、濃度比は 3.4 倍であった。

実験 III: MP 点眼後の結膜嚢内 PHE 量

結膜嚢内洗浄液中の PHE 量 (ng/50 μl, 平均値±標準誤差) は 536.7±70.2 であった。

実験 IV: PPF の分配係数に対する TRP, PHE の影響

PPF 単独および TRP あるいは PHE 混合溶液での分配係数を表 2 に示した。PPF 単独での分配係数は 0.76 であった。PPF と TRP 混合溶液での分配係数は 0.78 で PPF 単独とほぼ同等であったが、PPF と PHE 混合溶液では 1.00 と有意に増加した (p<0.01)。

実験 V: MP 点眼による角膜上皮への影響

BZK を 0.01% 含む MP の 5 回頻回点眼および陽性対照である 0.1%BZK の 1 回点眼による角膜上皮走査電顕像を図 7 に示した。MP 点眼では弱拡大で light, moderate, dark の 3 種の細胞が明瞭に区別でき配列も規則的で、細胞境界も明瞭で epithelial hole が散在して認められた (図 7 a)。強拡大でも microvilli

表 1 ミドリン P® 点眼 150 分後の前房水 tropicamide, phenylephrine 濃度に対する pranoProfen 併用による影響

群	前房水薬物濃度 (ng/100 μl)		
	Tropicamide	Phenylephrine	PranoProfen
MP	167.7±34.9	8.6±3.6	—
MP+PPF	155.6±19.7	29.1±5.3*2	45.1±10.3

MP: ミドリン P® 単独点眼。MP+PPF: ミドリン P® と 0.1% pranoProfen の併用点眼。値は平均値±標準誤差 (n=8) を示す。MP 群に対する有意差: *2; p<0.01

表 2 PranoProfen のオクタノール/水間分配係数に対する tropicamide と phenylephrine の影響

群	分配係数
PPF	0.76±0.01
PPF+TRP	0.78±0.01
PPF+PHE	1.00±0.00*2

PPF: pranoProfen 単独。PPF+TRP: pranoProfen と tropicamide の混合溶液。PPF+PHE: pranoProfen と phenylephrine の混合溶液。値は平均値±標準誤差 (n=4) を示す。PPF 群に対する有意差: *2; p<0.01

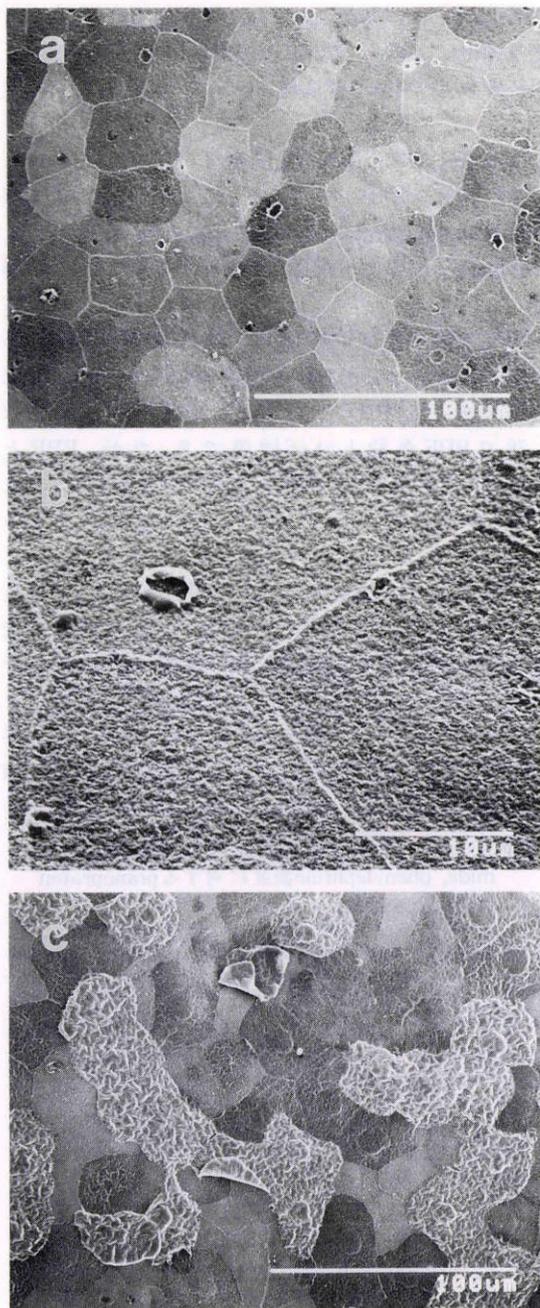


図7 ミドリンP®5回点眼および0.1% benzalkonium chloride 1回点眼60分後の家兎角膜上皮の走査電顕像。

a: ミドリンP®5回点眼(×500), b: ミドリンP®5回点眼(×3,000), c: benzalkonium chloride 1回点眼(×500)。

の変形, 細胞間隙の拡大等の異常は認められなかった(図7b)。一方, 0.1% BZK点眼では剥離脱落寸前の細胞が散在的にみられ, 表層細胞では epithelial hole および microvilli の消失, 細胞間の離開が観察された(図7c)。

IV 考 按

日常臨床的に使用される散瞳剤MPが非ステロイド性抗炎症剤PPFの眼内薬物濃度を上昇させることを見だし¹⁾, その透過性因子を検討した。MPがPPFの眼内濃度を上昇させた原因の1つとして, MP成分のBZK³⁾あるいは他の成分が角膜に障害を与えたかあるいはMPの成分とのinteractionによる可能性が考えられる。そこでMP各成分溶液を保存剤と主薬にわけて調製し, PPFとMP成分溶液との併用によるPPF眼内濃度への影響を検討した。本実験の条件は既報¹⁾の試験成績に基づきMPおよびMP成分溶液は組織採取の150分前に1回点眼, PPFはMP併用時の眼内薬物濃度が最も高くなる組織採取の90分前に点眼した。

PPF眼内濃度は, 保存剤成分であるBZKとCB併用点眼では増加せず, MPから保存剤成分であるBZKとCBを除いた溶液の併用点眼により, PPF単独点眼に比べ2.0~2.9倍の有意な増加を示した。このことより, MPに含まれる濃度のBZKおよびCBはPPF眼内濃度を上昇させる原因物質ではないことが明らかとなった。

MP成分の主薬であるPHEの併用点眼によるPPF眼内濃度は, PPF単独点眼に比べ2.0~2.6倍の有意な増加を示した。またMPとPPFの併用点眼による前房水PHE濃度は, MP単独点眼と比べ3.4倍の有意な増加がみられ, MP前投与によるPPFとPHEの両薬物濃度の上昇が明らかとなった。

PPFの分配係数はPHEを加えることによって有意に大きくなり, 脂溶性が高くなることが示された。点眼薬物の角膜透過性を支配する因子としては薬物の脂溶性や解離定数等が考えられる⁵⁾⁶⁾。分配係数と角膜の透過性は相関関係にあり⁷⁾⁹⁾, PPFもPHEにより脂溶性が高くなり角膜透過性が亢進したと考えられる。

MP前投与によるPPF眼内濃度上昇の原因の一つとして, PHEが透過性因子であると考えられる。PPFは酸性化合物で, 水溶液中でマイナスに荷電するカルボキシル基がある。PHEは塩基性化合物で水溶液中で

プラスに荷電する4級アンモニウム窒素があり、両化合物がイオン対を形成する可能性がある¹⁰⁾¹¹⁾。PPFとPHEがイオン対を形成するのであれば1分子同士で行うと考えられ、MP前投与による前房水PPF濃度はほぼ同じである実験Iと実験IIより計算を行い理論的根拠を求めた。実験IでのPPF単独の前房水PPF濃度は17.7 ng/100 μ lで、MP併用点眼では45.4 ng/100 μ lと増加し、増加濃度27.7 ng/100 μ lのモル濃度(PPFの分子量255.6)は1.1 μ Mである。実験IIでのMP単独の前房水PHE濃度は8.6 ng/100 μ lで、PPF併用点眼では29.1 ng/100 μ lと増加し、増加濃度20.5 ng/100 μ lのモル濃度(PHEの分子量167.2)は1.2 μ Mである。このように前房水中での両薬物の増加濃度はほぼ等モルであった。また、MP点眼60分後の結膜嚢内洗浄液中のPHE量は536.7 ngで、洗浄による結膜、角膜からのdiffusionの可能性も考えられるが点眼量の約0.2%が結膜嚢内に残留あるいは外眼部組織の表層に存在していた。このPHE量(64.2 μ M)は、PPF点眼時の結膜嚢内でPPFとイオン対を形成するのに十分であると考えられ、前房水PPFとPHE濃度を1.1、1.2 μ M増加させた。

これらのことより、両薬物がおそらく涙液中でイオン対複合体を形成して角膜を通過し前房水内に移行したと考えられる。

以上の結果をもとにMP前投与でのPPFの角膜透過機序の模式図を図8に示す。PPF単独の角膜透過、前房水移行に併せて、PPFはPHEとイオン対を形成して脂溶性が高まり角膜透過性が亢進しPHEとともに前房水に移行したと考えられる。

MP併用のPPF眼内濃度の上昇機序の1つとしてはイオン対輸送が示唆されたが、その他の可能性とし

ては、散瞳効果による房水循環の変化や虹彩からの薬物排出の低下、MP含有成分の角膜上皮障害による透過性亢進などが考えられる。TRPはムスカリン受容体遮断薬で散瞳、平滑筋弛緩作用をもち¹²⁾、PHEはアドレナリン α_1 受容体作動薬で散瞳、血管収縮作用がある¹³⁾。実験IでのTRP点眼眼とPHE点眼眼の瞳孔径がそれぞれ8.8、8.1 mmとほぼ同じであったにもかかわらず、PPF眼内濃度の上昇はPHE点眼にのみ認められたことから、散瞳効果はMP併用でのPPF眼内濃度の上昇機序ではない可能性が高い。また、同じ濃度でのPHEがtimololの眼内移行に影響を与えないことより¹⁴⁾、PHEが虹彩からの明らかな薬物排出の低下を起こす可能性は低い。

BZKが角膜上皮障害により薬物の角膜透過性を亢進させる報告²⁾³⁾はあるが、BZK 0.01%を含有するMPを頻回点眼しても角膜上皮に何ら障害は認められなかった。BZKとCBの併用点眼によりPPF眼内濃度が増加しなかったことから、MP成分中のBZK 0.01%は角膜上皮を障害せず、PPF眼内濃度を上昇させる原因物質ではないと考えられる。

眼内薬物濃度を高める方法としては、イオントフォoresisを用いたり¹⁵⁾、界面活性剤¹⁶⁾や直鎖脂肪酸¹⁷⁾¹⁸⁾とイオン対を形成する薬物相互作用によるものがあるが、現状では眼毒性が懸念され臨床に応用するには問題がある。MP併用でのPPFの眼内薬物濃度上昇機序もイオン対を形成する薬物相互作用であるが、PPFは臨床MPと併用することが多く眼毒性は問題ない。このような薬剤の併用点眼により眼内薬物濃度を上昇させることは臨床的にも有用な方法であると考えられる。

本論文の一部は第7回国際眼研究会議日本部会で発表した。

文 献

- 1) 小河貴裕, 大原國俊, 大平光彦: 併用散瞳剤のpranoprofen眼内薬物動態と抗炎症作用への影響。日眼会誌 92: 1510-1519, 1988.
- 2) 小河貴裕, 大原國俊, 清水吳幸: Pranoprofenの眼内薬物動態と抗炎症作用への併用散瞳剤の影響(第2報)。一頻回点眼による検討—日眼会誌 96: 1079-1084, 1992.
- 3) Green K, Tonjum A: Influence of various agents on corneal permeability. Am J Ophthalmol 72: 897-905, 1971.
- 4) Gasset AR, Ishii Y, Kaufman HE, et al: Cytotoxicity of ophthalmic preservatives. Am J Ophthalmol 78: 98-105, 1974.

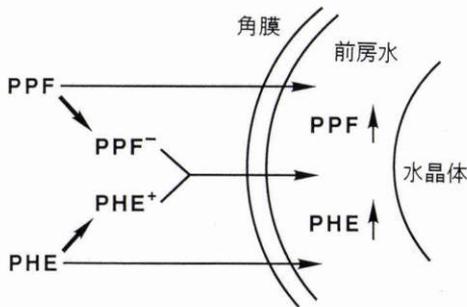


図8 ミドリンP®併用によるpranoprofenの角膜透過機序。

PPF: pranoprofen, PHE: phenylephrine.

