

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—

福田 正道, 村野 秀和, 佐々木一之

金沢医科大学眼科学教室

要 約

局所投与および全身投与されたフルオロキノロン剤の涙液内動態を、ヒト眼（男性）と家兎眼で比較した。局所投与群では、点眼されたオフロキサシンのヒト涙液中残留濃度は家兎の涙液での値に近似し、ともに点眼後30分まで急減した。ノフロキサシンではヒト涙液中薬剤濃度は、点眼後6時間では $0.98 \pm 0.53 \mu\text{g/ml}$ 、24時間では $0.53 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ となった。家兎涙液中の薬剤濃度は6時間後 $0.67 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$ 、24時間後には $0.19 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。ノフロキサシンの涙液中残留濃度はオフロキサシンに比べて高く、また、長時間残留する傾向があった。一方、経口投与群では、フルオロキノロン剤の涙液内動態は血中濃度に依存しており、テマフロキサシンのヒト涙/血比の最高値は投与後2時間の0.80であ

り、家兎では24時間後の2.0であった。また、レボフロキサシンではヒト涙/血比は30分後の0.63、家兎では8時間後の1.5であった。また、T-3761ではヒト涙/血比は2時間後の0.37、家兎では30分後の0.59であった。ヒトと家兎で比べると家兎での移行性が優れていた。ヒトおよび家兎涙液内薬物動態の相関性を知ることは、ヒト眼組織内薬物動態を推測する上で有用な情報を提供するもので、眼科臨床での化学療法を行う際の有用な指標になるものと考えられる。（日眼会誌 98:721-726, 1994）

キーワード：オフロキサシン, ノフロキサシン, 涙液内動態, ヒト, 家兎

Dynamics of Fluoroquinolone Agents in Tear Fluid

—A Comparison of the Dynamic in the Tears of Human and Rabbit Eyes—

Masamichi Fukuda, Hidekazu Murano and Kazuyuki Sasaki

Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

Abstract

We compared the dynamics of fluoroquinolones administered either systemically or locally, in the tears of human and rabbit eyes. The concentrations of locally administered ofloxacin (OFLX) in the human and rabbit tear fluid were similar. However, there was a difference between the norfloxacin (NFLX) concentrations in human and rabbit tear fluid measured after instillation. The NFLX concentrations in the tear fluid were significantly higher than the OFLX concentrations and they were retained longer with oral administration. On the other hand, the drug dynamics depended on the

concentrations of the drug in the serum, and were better in the rabbit eyes than in the human eyes. Knowing the correlation of drug dynamics in rabbit and human eyes may supply useful information about drug dynamics in human eyes, and may be a useful index for clinical treatment. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 721-726, 1994)

Key words: Ofloxacin, Norfloxacin, Intraocular dynamics, Tear fluid, Human/rabbit eyes

別冊請求先：920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学眼科学教室 福田 正道
(平成5年9月24日受付, 平成6年3月29日改訂受理)

Reprint requests to: Masamichi Fukuda. Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University. 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa-ken 920-02, Japan

(Received September 24, 1993 and accepted in revised form March 29, 1994)

I 緒 言

化学療法薬剤の眼科領域での臨床応用に当たっては、前臨床検討時に行われる薬剤の眼組織内移行動態の成績が参考となっている。この種の検討に際しては、人眼から直接試料を採取することに制限があるため、その多くは動物眼、特に家兎眼で行われている。しかし、動物眼での薬剤眼内動態は必ずしも人眼と同等でないため、ここで得られる有用な情報をそのまま実際臨床に活用することはできないことがある。この意味では動物眼、人眼での薬剤動態を比較することは、きわめて重要である。生体レベルで無侵襲に採取できる唯一の試料、涙液中への化学療法薬剤濃度を人眼、家兎眼について測定し、両者間での違いを検討した。

II 実験材料および方法

1. 検討対象

予め検討の目的を説明し、検討参加への了解を得た24~40歳の健康男性39名をヒト涙液中薬剤濃度測定の対象とした。また、家兎眼での検討には日本在来の有色家兎(雄、2.0~3.0 kg)18匹を対象とした。

供試薬剤

- 0.3% ofloxacin (OFLX) (タリビット®点眼液)
- 0.3% norfloxacin (NFLX) (バクシダール®点眼液)
- Temafloxacin (TMFX)
- Levofloxacin (LVFX)
- T-3761 (化学名(S)-(-)-10-(1-Aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7 H-pyrido [1,2,3-de] [1,4] benzoxazine-6-carboxylic acid)

2. 実験方法

1) 薬剤局所投与方法および試料採取法

0.3% OFLX および 0.3% NFLX 点眼液のそれぞれ40 μ lを家兎眼結膜嚢内およびヒト眼結膜嚢内にマイクロピペットで正確に1回投与し、5分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、12時間、24時間後に涙液を毛細管法^{1)~4)}により採取した。また、涙液採取時点で採血も行った。涙液採取は無麻酔下に行い、1眼につき1回(同一眼から1回のみ採取)ないしは複数回(同一眼で数回採取)採取した。

2) 薬剤経口投与方法および試料採取法

TMFX 300 mg(150 mg錠, 2錠), LVFX 100 mg(100 mg錠, 1錠), T-3761 200 mg(100 mg錠, 2錠)のそれぞれをヒト健康対象者(体重48.0 kg~82.0 kg, 平均62.5 kg)に、また、家兎にはTMFX 5 mg/kg, LVFX 20 mg/kg, T-3761 20 mg/kgを経口投与し、投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間、24時間後に涙液を毛細管法により採取した。涙液採取は無麻酔下で行い、1眼1回とした。また、涙液採取時点で採血も行った。

3) 涙液中および血清中薬剤濃度測定法

対象3薬剤の濃度測定は、いずれも高速液体クロマトグラフィー(以下、HPLC)(島津LC-5A)によった。各薬剤濃度測定の方法は、以下の通りである。

TMLX:採取した涙液は測定まで-20°Cのフリーザー中に保存した後、涙液と直接試料として5~10 μ lをHPLCに注入した。血清中薬剤濃度測定には血液(3 ml)を遠心分離(1,500 rpm, 10分)した後、血清(100 μ l)を取り出し、アセトニトリル(250 μ l)を加えて振盪した後、その上清10 μ lをHPLCに注入した。分析用カラムはShim-pack CLC-CDS(長さ15 cm×内径6 mm)を用いた。移動相はアセトニトリル:水(0.08 Mリン酸, 0.02 Mりん酸ナトリウム, 0.4%1-ラウリル硫酸ナトリウム, 0.01 Mアセトヒドロキサム含有)=45:55を使用した。流速は1.0 ml/minで、検出器には島津RF-530を用い、励起波長280 nm, 蛍光波長460 nmで行った。濃度換算は流入量の10 μ lで絶対検量線(0.078~1.25 μ g/mlの範囲)で行った。本定量の検出限界濃度は涙液、血清ともに0.1 μ g/mlであった⁵⁾。

LVFX:採取した涙液中10 μ l(少ない場合は蒸留水で全量を10 μ lに調製)をHPLCに注入した。濃度測定は絶対検量線(0.10~1.56 μ g/mlの範囲)で行った。最小測定可能濃度は0.1 μ g/mlであった。血清の前処理にはBond Elut C₈(3 ml)カラムを用い、これに血清(500 μ l)とDL-8493(2 μ g/ml)を内部標準物質として50 μ lを加え、さらに50 mM KH₂PO₄(1 K)を加えて希釈した後、カラムを50 mM KH₂PO₄(1 K)6 mlで洗浄、さらにTHF/H₂O(20/80)3 mlで洗浄、これをTHF/0.15% H₃PO₄(20/80)2 mlで抽出した後、減圧乾固し、THF/H₂O(8/92)0.2 mlを加えて溶解し、その50 μ lをHPLCに注入した。

分析用カラムはShim-pack CLC-ODSを用いた。移動相は0.2 M tetraethylammonium phosphate buffer (pH 1.85)/acetonitril=8:2を使用した。流速は0.8~1.0 ml/minで、検出器には島津RF-530を用い、励起波長298 nm, 蛍光波長504 nmで行った。血清中濃度換算は内部標準法で行い、検出限界濃度は0.06 μ g/mlであった⁶⁾⁷⁾。

T-3761:涙液の濃度測定は上記の薬剤とほぼ同様に処理した後HPLCに注入した。濃度測定は絶対検量線(0.05~1.56 μ g/mlの範囲)で行った。最少測定可能濃度は0.03 μ g/mlであった。血清中濃度には血液(3 ml)を遠心分離(1,500 rpm, 10分)した後、血清(100 μ l)を取り出し、アセトニトリル(300 μ l)を加えて振盪した後、その上清10 μ lをHPLCに注入した。分析用カラムはShim-pack CLC-ODSを用いた。カラム温度は40°Cとし、移動相はアセトニトリル:0.04 M H₃PO₄=15:85を使用した。流速は0.8 ml/minで、検出器には島津RF-530を用い、励起波長330 nm, 蛍光波長394 nmで行っ

た。濃度換算は注入量 10 μl で絶対検量線 (0.078~1.25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲) で行った。検出限界濃度は血清で 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった⁸⁾。OFLX, および NFLX の濃度測定法は従来の方法に準じて行った¹⁾。

III 結 果

1. 薬剤局所投与後のヒトおよび家兎涙液中薬剤濃度

OFLX 点眼液: ヒト涙液中の OFLX 濃度は、点眼 5 分後で $89.38 \pm 89.35 \mu\text{g/ml}$ (残存率: 2.98%, 平均値 \pm 標準偏差), 30 分後で $4.78 \pm 2.76 \mu\text{g/ml}$ (0.16%) に急減し, その後, 徐々に減少し, 点眼 24 時間には $0.05 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ (0.002%) になった。家兎涙液中の薬剤濃度は点眼 5 分後に $131.84 \pm 91.89 \mu\text{g/ml}$ (4.39%) を示し, その後 30 分で $12.10 \pm 15.90 \mu\text{g/ml}$ (0.40%) に減少し, その後, 緩慢に減少しながら 24 時間後では $0.23 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ (0.008%) となった (図 1)。

NFLX 点眼液: ヒト涙液中 NFLX 濃度は、点眼 5 分後で $74.97 \pm 19.98 \mu\text{g/ml}$ (2.50%), 30 分後では $10.21 \pm 8.59 \mu\text{g/ml}$ (0.34%) となり, その後, 徐々に減少傾向がみられ, 4 時間後には $0.55 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$ (0.02%) となったが, 6 時間後には $0.98 \pm 0.53 \mu\text{g/ml}$ (0.03%), 24 時間後 $0.53 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ (0.02%) となった。家兎涙液

中の NFLX 濃度は点眼 5 分後で $376.11 \pm 142.79 \mu\text{g/ml}$ (12.54%), 30 分後で $23.86 \pm 18.26 \mu\text{g/ml}$ (0.80%), 2 時間後で $1.54 \pm 0.84 \mu\text{g/ml}$ (0.05%) となったが, 4 時間後, 6 時間後, 24 時間後には $1.80 \pm 0.50 \mu\text{g/ml}$ (0.06%), $0.67 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$ (0.02%), $0.19 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ (0.01%) となった (図 2)。

2. 薬剤経口投与後のヒトおよび家兎涙液中薬剤濃度

TMFX: ヒトへの TMFX 血清内移行は投与後 30 分で $0.82 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後に最高値 $2.40 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ を示し, その後, 徐々に減少し, 投与 24 時間後は $0.29 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ であった。涙液中薬剤濃度は投与 30 分後で $0.30 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$, 投与 2 時間後には最高値 $1.02 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ を示した。涙/血比の最高値は投与後 2 時間 0.80 であった。家兎血清内 TMFX 濃度は 1 時間後に最高値 $0.39 \mu\text{g/ml}$ を示し, その後, 徐々に減少し, 24 時間で $0.10 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ の値を示した。涙液中濃度は投与 1 時間後に最高値 $0.48 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ を示した。涙/血比の最高値は 24 時間後の 2.0 であったが, 各時点とも 1.0 以上を示した (図 3 a, b)。

LVFX: ヒトでの LVFX 血清内濃度は、投与 2 時間後に $1.04 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$ の最高値を示し, その後, 徐々に減少し, 8 時間後には $0.75 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ を示した。涙液中濃度は投与 2 時間に $0.61 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ の最高値を示

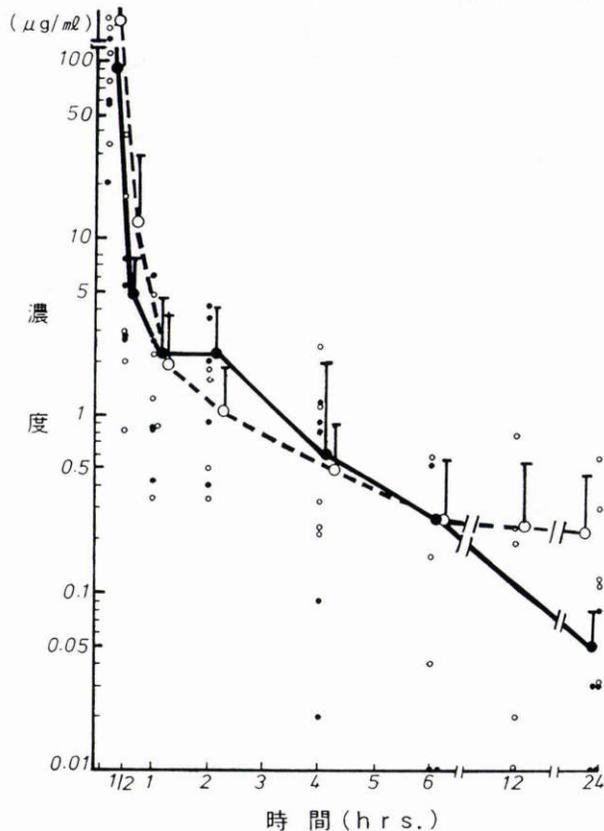


図1 オフロキサシン点眼後のヒト, および家兎涙液中残留濃度。
平均値 \pm 標準偏差, $n=3\sim5$, 黒丸: ヒト, 白丸: 家兎

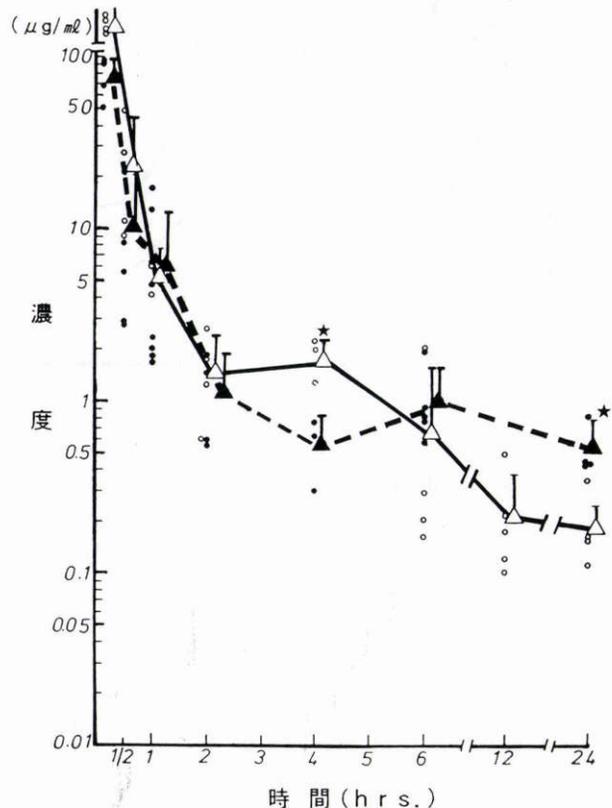
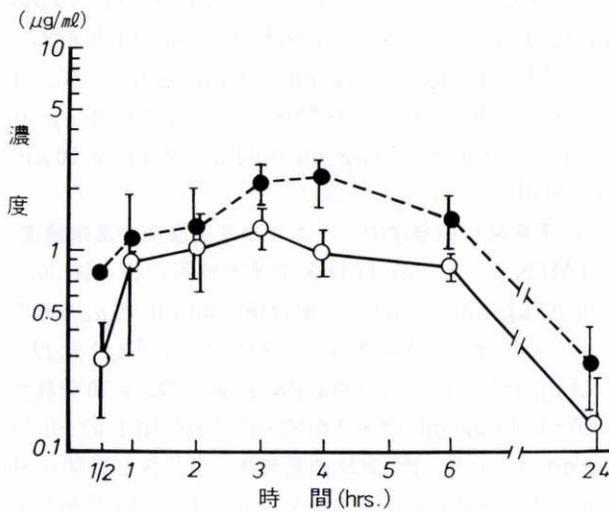
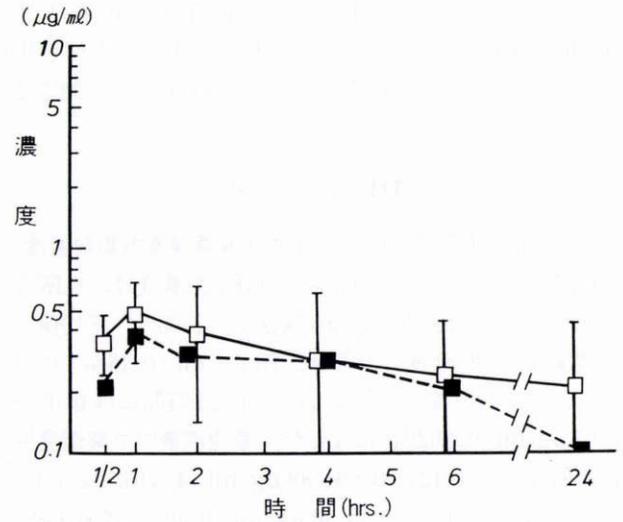


図2 ノフロキサシン点眼後のヒト, および家兎涙液中残留濃度。
平均値 \pm 標準偏差, $n=3\sim7$, 黒三角: ヒト, 白三角: 家兎, 星印: $p < 0.05$



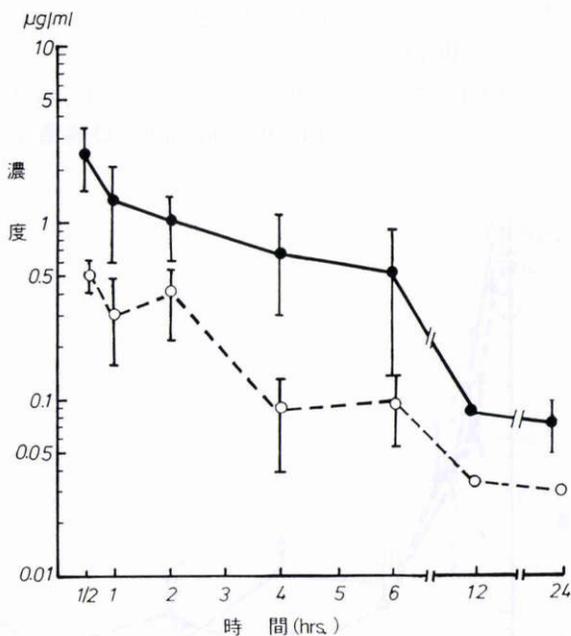
a



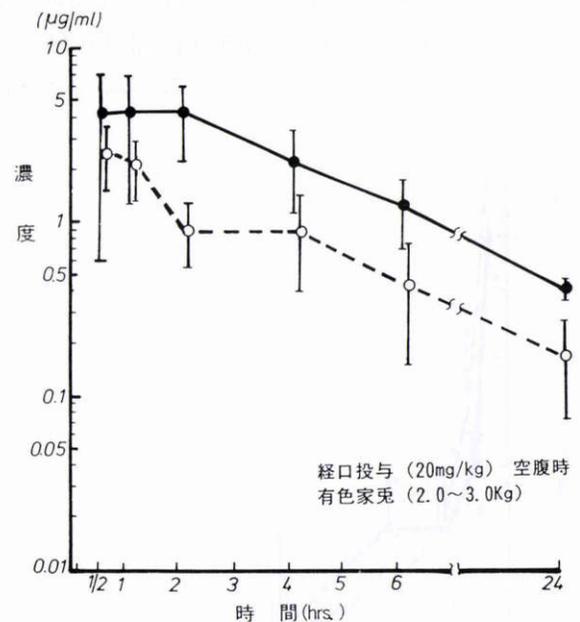
b

図3 a, b テマフロキサシン経口投与後のヒト (a) 経口投与 (300 mg) 空腹時, 黒丸: 血清, 健康成人 (男性) 10名, 白丸: 涙液, および家兎 (b) 涙液, 血清中移行濃度.

平均値±標準偏差, n=3~7, 経口投与 (5 mg/kg) 空腹時, 黒四角: 血清, 有色家兎 (2.0~3.0 kg), 白四角: 涙液



c



d

図4 c, d T-3761 経口投与後のヒト (c) 経口投与 (200 mg) 空腹時, 黒丸: 血清, 健康成人 (男性) 10名, 白丸: 涙液, および家兎 (d) 涙液, 血清中移行濃度.

平均値±標準偏差, n=3~5, 経口投与 (20 mg/kg) 空腹時, 黒丸: 血清, 有色家兎 (2.0~3.0 kg), 白丸: 涙液

し, その後, 8時間で $0.14 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ を示した. 涙/血比の最高値は投与30分後の 0.63 であった⁵⁾. 家兎血清中LVFX濃度は, 薬剤投与30分後に最高値 $1.23 \mu\text{g/ml}$ を示し, その後, 徐々に減少, 8時間後に $0.06 \mu\text{g/ml}$ を示した. 涙/血比は8時間後の 1.5 が最高であった.

T-3761: ヒトへのT-3761の血清内移行は, 投与30分後に最高値 $2.46 \pm 0.94 \mu\text{g/ml}$ を示し, その後, 時間の経

過とともに減少し, 24時間後には $0.07 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ となった. また, 涙液中濃度は投与30分後には $0.61 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ の最高値を示し, その後, 徐々に減少し6時間では $0.10 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$, 24時間では測定不能であった. 涙/血比の最高値は2時間後の 0.37 であった. 家兎血清中濃度の最高値は, 投与1時間後の $5.11 \pm 2.48 \mu\text{g/ml}$ で, その後, 徐々に減少し, 6時間値, 24時間値は, そ

それぞれ $1.23 \pm 0.50 \mu\text{g/ml}$, $0.41 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ となった。涙液中濃度は投与30分後に最高値 $2.46 \pm 1.13 \mu\text{g/ml}$ を示し、その後、徐々に減少した。涙/血比の最高は投与30分後の0.59であった(図4c, d)。

IV 考 按

眼科領域においても薬剤が臨床応用されるに当たっては、さまざまな基礎的検討が動物眼で行われるのが常である。桐沢⁹⁾の指摘にもあるように、動物眼でのデータが必ずしもヒト眼での成績に相当するとは限らない。両者間の差として考えられているものに、体重、臓器の重さ、生体構成臓器の相違などの解剖学的な要因、臓器、組織内の血清速度の違いなどの生理的要因、さらには血漿蛋白結合、組織構成成分である脂肪、膜蛋白などへの結合、薬物代謝酵素活性の差などの生化学的要因などが指摘されている¹⁰⁾。生体眼から無侵襲に採取できる唯一の試料、涙液中の薬剤濃度を薬剤の眼内動態の指標とする際に、ヒト涙液と家兎涙液でどれほどの差があるのかを知ることは、臨床薬理上も有用なことと考え、今回同一薬剤のヒト涙液、家兎涙液中への移行状態、あるいは、残留状態の比較検討を試みた。

ヒト涙液中薬剤の濃度測定の対象として、今回、成人男性に限定したが、これは成人女性に比べて、種々の制約が少ないという一般的な理由からである。涙液はこれまでも薬剤の移行動態を知るための有用な試料として用いられてきたが、涙液そのものが微量なため、その採取法に経験を要すること、採取した微量の試料中からの薬剤濃度検出に煩雑な処理が求められることなどから、ルーチンに検討の材料となっていないことも事実であ

る。今回検討の対象となったキノロン系抗菌剤についても、眼組織内動態に関する検討^{11)~13)}に比べると、涙液中の薬剤濃度の変動に関する検討は少ない¹²⁾。涙液中の薬剤濃度測定法としては、bioassay法、高速液体クロマトグラフィー法などがあるが、著者ら¹⁾は涙液採取に毛細管法を用い、HPLCにより薬剤を定量する方法を確立し、実験手技として種々の検討に応用している。これまで著者らの検討においては、1眼から1回の涙液採取を原則としてきたが、本検討ではOFLX, NFLX点眼群で家兎、ヒト対象例ともに1眼から時間を置いて複数回涙液を採取したものである。本実験前の予備実験においてOFLX, NFLXを点眼した後の家兎涙液、ヒト涙液をそれぞれ1眼から1回のみ採取した場合と30分、あるいは1時間前に数回採取した後の材料のそれぞれの薬剤濃度を測定し、両群の比較を試みた。結果は図5(a, b)に示すように、時間間隔で涙液を採取するに限り、1眼1回採取の結果と有意に異なることはなかった。この成績を基に、本検討では両薬剤の検討に限り、1眼から複数回採取した涙液も用いた。試料の採取に制限がある本法では、今後試みられてもよい実験手段であると考え。

点眼されたOFLXとNFLXのヒト涙液と家兎涙液中の薬剤濃度比較では、両薬剤は同じ傾向を示さなかった。OFLXは涙液中の薬剤濃度の変動はヒト、家兎とも同様の傾向を示したが、NFLXでは時間が経過した4時間以降でその残留濃度の変動に両者間で相違がみられた。結膜嚢内に点眼された薬剤が涙液のpHによって、薬剤の解離現象に変動が生じることが知られている。ピロカルピンは通常pH 5.0~5.3の緩衝液に溶かされているが、pH 7.4の涙液中でピロカルピンは大部分が分子型

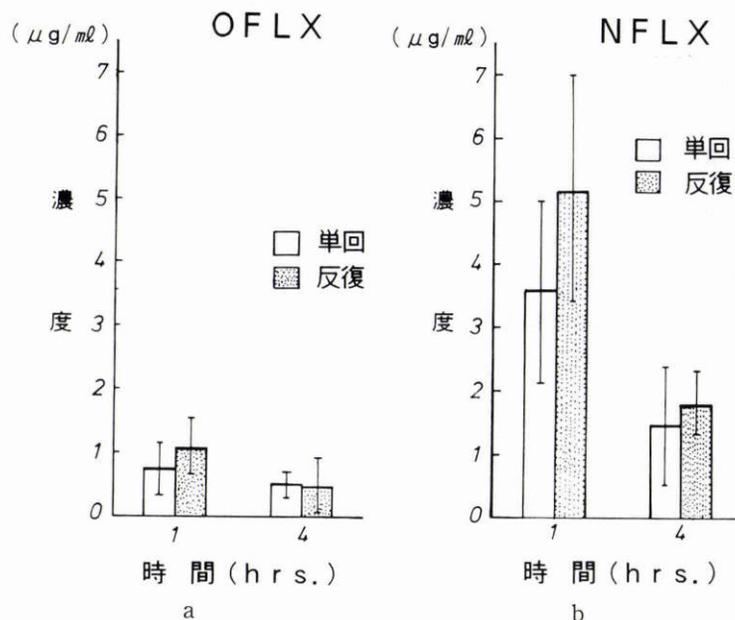


図5 a, b 家兎涙液の反復採取と単回採取による薬剤残留濃度の比較(a: オフロキサシン, b: ノフロキサシン)。

平均値±標準偏差, n=3~5

となり、イオン型に比して疎水性が強くなることが知られているが、今回検討した両キノロン剤は両イオン性弱電解物質であり、ピロカルピンと同様の現象が涙液中で生じ、しかも NFLX の方が OFLX に比べて水に対する溶解性が低い¹⁴⁾¹⁵⁾、溶液中の残留傾向が強く生じたものとする。

両薬剤の涙液中の残留傾向は少なくとも初期4時間まではヒト、家兎とも同じ傾向を示すものとする、家兎涙液内の薬剤の動態はヒト眼での動態を推測する上で有用な情報になり得るものである。点眼剤として局所投与された2種のキノロン剤は、長時間十分な有効濃度で結膜嚢内に存在していることが、今回の検討により証明されたものとする。

経口投与された3種のキノロン剤の涙液内濃度も、臨床的には有用な情報であった。経口投与後の涙液内濃度値は点眼投与時と比べ、ヒトと家兎では血清中、および涙液中への薬剤の移行動態が異なる点があった。家兎の涙/血比はヒトに比べて大きく、 T_{max} もヒトより短い傾向がみられた。ヒト眼での薬剤の動態を考える時に考慮すべきことと考える。動物眼では涙液のみならず、房水をはじめとする眼内諸組織内の薬剤移行濃度も検討することができる。家兎眼での涙液/房水比などは、ヒト眼への薬剤眼内移行を推定する有用な指標になるものとする。

今回の検討はキノロン系薬剤に限定したものであったが、広く眼科領域で使われる薬剤の眼内移行の検討にも通じるものがある。結膜嚢内にある涙液にどのような経路で薬剤が浸透するかは明白ではない。全身投与された薬物の前房水、水晶体、硝子体および網膜への移行は血液-房水柵、血液-硝子体柵および血液-網膜柵を透過しなければならない。多くの薬剤ではこれらのバリアーの透過性は一般に悪い¹⁶⁾¹⁷⁾。本実験におけるキノロン剤の経口投与の薬剤の血清中濃度と涙液中濃度を比較してみると、涙液と血清比は薬剤によって異なることが明白となった。また、他の系統の抗生剤に比べて、キノロン剤の涙液中移行性が優れている。しかし、涙液への薬剤の移行性は前房水、硝子体、水晶体などへの移行に比べて良好ではあるが、涙液と血清中への薬剤の移行には明らかに差が見られ、涙液-血清柵の存在を示唆するものであった。

文 献

- 1) 福田正道, 富井隆夫, 都筑晴美, 佐々木一之: 局所投与された化学療法剤 (CER, OFLX) の結膜嚢内濃度測定法の検討. あたらしい眼科 2: 1450-1453, 1985.
- 2) Fay L, Woo FL, Johnson AP, Insler MS, George WJ, LaCorte WS: Gentamicin, tobramycin, amikacin and netilmicin levels in tears following intravenous administration. Arch Ophthalmol 103: 216-218, 1985.
- 3) Woo FL, Johnson AP, Caldwell DR: Piperacillin levels in human tears and aqueous humor. Am J Ophthalmol 98: 17-20, 1984.
- 4) 稲田晃一朗: ヒト涙液の研究, 涙液採取法の検討. 日眼会誌 87: 482-489, 1983.
- 5) 第39回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム, TA-167 (Temafloxacin), 大分, 1991.
- 6) 第39回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム, DR-3355 (Levofloxacin), 大分, 1991.
- 7) 富井隆夫, 福田正道, 佐々木一之: キノロン系抗菌剤 DR-3355 のヒト涙液内移行. 臨床眼科 45: 1607-1610, 1991.
- 8) 富山化学工業株式会社/株式会社ミドリ十字. 社内資料 T-3761 概要.
- 9) 桐沢長徳: 眼科領域における化学療法. 日眼会誌 58: 1-9, 1954.
- 10) 北川晴雄, 花野 学: 薬物代謝・薬物速度論, 98-139. 南江堂, 東京, 1985.
- 11) Skoutelis AT, Gartaganis SP, Chrysanthopoulos CJ: Aqueous humor penetration of ciprofloxacin in the human eye. Arch Ophthalmol 106: 404-405, 1988.
- 12) Lesk MR, Ammann H, Marcil G: The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous, and subretinal fluid of humans. Am J Ophthalmol 115: 623-628, 1993.
- 13) Fukuda M, Sasaki K: Intraocular dynamic mode differences of new quinolone antibacterial agents between pigmented and albino rabbit eyes. Lens Eye Toxic Res 6: 339-351, 1989.
- 14) 杏林製薬株式会社. 社内資料 NFLX 概要.
- 15) 第一製薬株式会社. 社内資料 OFLX 概要.
- 16) Cunha-Vaz J: The blood-ocular barriers. Ophthalmology 23: 279-296, 1979.
- 17) Raviola G: The structural basis of the blood-ocular barriers. Exp Eye Res 25(Suppl): 27-63, 1977.