

新キノロン系抗菌剤Fleroxacinの家兎における眼内動態に関する研究

町田正明・草嶋久生・内田 広
杏林製薬株式会社 中央研究所*

大石正夫
新潟大学医学部眼科

新キノロン系抗菌剤fleroxacinの眼感染症に対する臨床応用の可能性を探るため、家兎における眼内動態について検討し、以下の結果を得た。

1. Fleroxacin 20mg/kgを単回経口投与後、大部分の眼組織では薬物濃度は1又は2hでピーク値に達し、以後8hまで漸減した。ピーク血清中濃度が2.22 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対して、眼組織におけるピーク濃度は外眼部では0.92(角膜)~2.21(外眼筋) $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部では0.17(水晶体)~0.82(網膜・脈絡膜) $\mu\text{g/g}$ 又は ml であった。

2. Fleroxacin 20mg/kgを1日1回、4日間連続経口投与後に、眼組織における薬物の消失の遅延は認められなかった。

3. 連続経口投与期間中、毎回投与2h後の涙液中fleroxacin濃度は0.32~0.55 $\mu\text{g/ml}$ であり、血清中濃度の1/4~1/3であった。

4. 0.3% fleroxacin点眼液2滴を5分間隔で5回点眼後、薬物濃度は、眼瞼で4h、それ以外の組織では1h以内でそれぞれピークに達し、以後6hまで漸減した。眼組織におけるピーク濃度は外眼部では1.32(外眼筋)~19.2(角膜) $\mu\text{g/g}$ 、眼球内部では0.03(硝子体)~4.29(虹彩・毛様体) $\mu\text{g/g}$ 又は ml であった。

5. アロキサ糖尿モデル家兎におけるfleroxacin単回経口投与後の眼内移行は、正常家兎と類似していた。

以上の結果は、経口投与及び点眼によるfleroxacinの眼感染症に対する有効性を期待させるものであった。

Key words : Fleroxacin, 眼内動態, 涙液中移行

Fleroxacin [6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid] は、norfloxacin(以下、NFLXと略記)に類似した化学構造を有する新キノロン系抗菌剤である。本剤は、グラム陽性菌及び緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して強力かつ幅広い抗菌活性を有し、実験動物における各種実験感染症に対しても経口投与で十分な効果を示す¹⁻³⁾。各種実験動物^{4,5)}及び健康人⁶⁾における体内動態に関する検討により、本剤は消化管より良好に吸収され、脳以外の組織に高濃度に分布し、ヒトにおける代謝は少なく、長い血中半減期を有することが明らかにされている。

今回、fleroxacinの眼感染症への臨床応用の可能性を探るため、家兎を用いて経口投与及び点眼後の眼内動態及び涙液中移行について検討した。また、糖尿病患者に

における易感染性は古くから良く知られている。本研究ではアロキサ糖尿モデル家兎(以下、糖尿家兎と略記)における眼内移行を正常家兎と比較することにより、糖尿病時の眼感染症に対するfleroxacinの有効性を予測した。

I. 実験材料及び方法

1. 試薬

Fleroxacin(Lot No.830530)及び分析の際の内部標準としたpipemidic acid(PPA)は、いずれも杏林製薬(株)において合成された。メタノールは高速液体クロマトグラフ(HPLC)用のものを、そのほかの試薬はすべて市販の特級品をそれぞれ用い、クロロホルムについては更に蒸留して使用した。点眼に用いた0.3% fleroxacin点眼液は、1ml中にfleroxacin 3.0mgを含有する無色透明の水溶液でpH5.0、ほぼ等張であった。

2. 実験動物

* 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町御手洗2399-1

日本白色種雄性成熟家兔(体重2.50~3.85kg)を薬物投与前日より1晩絶食後に用いた。ただし、連続投与は非絶食下で行い、組織採取前夜のみを絶食とした。糖尿家兔は、1夜絶食した家兔に0.3%アロキサン溶液(溶媒:等張0.02Mクエン酸水溶液)100mg/kgを静脈内に約10分間定速注入することにより作製し、約1箇月後に試験に供した。アロキサン処置前、処置後14日目及び試験日における血糖値をGlucose B-Test(Wako)[®](和光純薬)を使用して吸光度法で測定したところ、その値はそれぞれ139±9, 497±68及び437±59mg/dl(mean±S.E., n=4)であった。なお、この間に著しい体重の変化は認められなかった。

3. 薬物の投与

Fleroxacinを0.3%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して1%fleroxacin懸濁液を調製した。これを正常家兔30羽及び糖尿家兔4羽に経口ゾンデにより20mg/kgの投与量でそれぞれ単回経口投与した。また、これとは別に、正常家兔15羽に20mg/kgを1日1回、4日間連続経口投与した。一方、正常家兔25羽の両眼に0.3%fleroxacin点眼液を1回2滴ずつ5分間隔で5回繰り返して点眼した。

4. 生体試料の採取及びその前処理

正常家兔では、単回経口投与した場合は1, 2, 4, 6, 8及び24h後に、一方、連続経口投与した場合は最終投与2, 24及び96h後に、更に糖尿家兔では単回経口投与1h後にそれぞれ頸動脈より血液を採取し、同時に放血死させた。その後直ちに両眼を摘出し、11組織(眼瞼、結膜、外眼筋、角膜、強膜、房水、虹彩・毛様体、水晶体、硝子体、網膜・脈絡膜及び視神経)に分割し採取した。各眼組織は、同一個体の左右2眼分を合わせそれぞれ1検体とした。ただし単回投与24h後及び連続投与群では、結膜、角膜、房水、水晶体及び硝子体のみを採取した。涙液中移行は連続投与群のうちの1群(5例)を用いて検討を行い、毎回経口投与2h後に涙液及び血液を採取した。涙液はマイクロピペット(Drummond Scientific Co.)を用いて、1眼5 μ lずつ10眼分(50 μ l)を550 μ lの1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)を入れた試験管に採取した。採血は耳介静脈より行った。

点眼時には、最終点眼後0.5, 1, 2, 4及び6hで上記と同様の方法により血液と眼組織を採取した。なお、眼組織採取直前に生理食塩水にて約30秒間洗眼した。

採取した血液は、37℃で1h放置後遠心(2,000 \times g, 15min)して血清とした。房水及び硝子体以外の眼組織では湿重量を求めた。これらの組織には、1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)を1~4ml添加し、Polytron[®](Kematic GmbH)でホモジネートした。これを遠心(2,000

\times g, 20min)してその上清を分取し、測定試料とした。房水及び硝子体はそのまま遠心して、上清を試料とした。以上の血清、眼組織及び涙液試料は前処理及び測定時まで-20℃で凍結保存した。

5. 分析方法

血清、眼組織及び涙液中薬物濃度は、HPLCにより測定した。試料0.5mlに内部標準溶液(PPA)0.1ml及び0.5Mリン酸緩衝液(pH7.0)0.4mlを加え、クロロホルム6mlにより抽出後、有機層5mlを濃縮乾固した。次に、その残渣をアセトニトリル/0.04Mリン酸(3:7, vol/vol)混液100 μ lに溶解し、その一部をオートサンプラー(協和精密KSST-601形)によりHPLCシステム(日立655形)に注入した。カラムとしてTSKgel ODS-120T(250 \times 4.6mm I.D., 東ソー(株)), 移動相としてメタノール/5mM硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム水溶液(28:72, vol/vol)を用い、流速0.8ml/minとした。検出は分光ケイ光光度計(日立650-10LC形)により行い、励起及びケイ光波長をそれぞれ290及び450nm(スリット10nm)に設定した。クロマトグラムは、クロマトデータ処理装置(日立833形)に記録し、標準試料についての濃度-ピーク高さ比(fleroxacin/PPA)から、最小2乗法により求めた検量線を用いて、測定試料中薬物濃度を算出した。なお、標準試料はコントロール血清又は1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)に薬物を添加することにより用時調製した。

血清及び涙液・組織試料についての検出限界は、それぞれ0.01 μ g/ml又はそれ以下、0.005 μ g/ml又はgであり、検量線もそれぞれ0.01~10 μ g/ml及び0.005~2.5 μ g/ml又はgの範囲で、ほぼ原点を通り良好な直線性($r > 0.999$)を示した。再現性はいずれの場合も良好であり、回収率は84%以上であった。

6. 解析方法

測定結果は平均値±標準誤差として示した。眼組織及び涙液中への薬物の移行性は、組織及び涙液中濃度の血清中濃度に対する比(T/S比)により評価した。

II. 試験結果

1. 正常家兔における単回経口投与時の眼内動態

正常家兔にfleroxacin 20mg/kgを単回経口投与後の、眼組織及び血清中fleroxacin濃度をTable 1に示した。外眼部組織では、眼瞼、結膜及び外眼筋で1h後にピーク濃度が観察され、それぞれ1.58, 1.34及び2.21 μ g/gであった。角膜及び強膜のピーク濃度は2hで見られ、それぞれ0.92及び1.00 μ g/gであった。ピーク血清中濃度は2.22 μ g/mlであった。このときのT/S比は眼瞼0.71, 結膜0.60, 外眼筋1.00, 角膜0.48及び強膜0.53であった。投与後4~8hまで、角膜以外の外眼部組織中薬物濃度は

血清中濃度とほぼ同程度で、しかも血清中濃度の推移と平行した速やかな消失を示した。角膜では比較的遅い消失が見られた。

眼球内部組織では、ピーク濃度は主に投与後2hで見られ、房水0.27、虹彩・毛様体0.71、水晶体0.17(8hまで変化が少ないので2h値を示す)、硝子体0.22、網膜・脈絡膜0.82及び視神経0.71 $\mu\text{g/g}$ 又は ml であった。このときT/S比は、それぞれ0.14, 0.37, 0.09, 0.12, 0.43及び0.37であった。即ち、眼球内部では網膜・脈絡膜、視神経、虹彩・毛様体に血清中濃度の約0.4倍の移行が認められた。一方、水晶体及び硝子体へは、血清中濃度の約0.1倍の低い移行が見られた。房水/血清比(房血比)は11~35%で、ピーク時(2h)で14%であった。

2. 正常家兎における連続経口投与時の眼内動態及び涙液中移行

Fleroxacin 20mg/kg, 4日間連続投与時における、最終投与後の家兎眼組織中濃度をTable 2に示した。最終投与2h後の眼組織中濃度は、単回投与時と比較すると、同程度かあるいはやや高い値を示した。最終投与24h後には、検討したすべての組織においてfleroxacin濃度は単回投与時とほぼ同値となり、96h後には結膜、角膜及び水晶体でわずかに検出されたのみであった。

次に、fleroxacin連続投与時の家兎涙液中濃度についての成績をTable 3に示した。投与2h後の涙液中濃度は0.32~0.55 $\mu\text{g/ml}$ であり、このときの血清中濃度は1.34~1.73 $\mu\text{g/ml}$, T/S比は0.23~0.32であった。

3. 点眼時の眼内動態

Fleroxacin点眼時における家兎眼組織中濃度をTable 4に示した。外眼組織におけるピーク濃度は主に、0.5h後に観察された。0.5h後の濃度は眼瞼1.99, 結膜4.00,

Table 1. Concentrations of fleroxacin in ocular tissues and serum after single oral administration in normal rabbits

(n=5)

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)					
	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
Eyelid	1.58 \pm 0.49	1.27 \pm 0.28	0.49 \pm 0.05	0.31 \pm 0.04	0.28 \pm 0.03	—
Conjunctiva	1.34 \pm 0.44	1.30 \pm 0.28	0.50 \pm 0.06	0.32 \pm 0.03	0.28 \pm 0.02	0.19 \pm 0.02
Extraocular muscle	2.21 \pm 0.71	2.02 \pm 0.48	0.68 \pm 0.08	0.40 \pm 0.05	0.35 \pm 0.04	—
Cornea	0.56 \pm 0.11	0.92 \pm 0.18	0.81 \pm 0.09	0.60 \pm 0.06	0.58 \pm 0.04	0.32 \pm 0.03
Sclera	0.97 \pm 0.24	1.00 \pm 0.16	0.59 \pm 0.05	0.42 \pm 0.03	0.37 \pm 0.02	—
Aqueous humor	0.24 \pm 0.08	0.27 \pm 0.04	0.15 \pm 0.02	0.12 \pm 0.01	0.11 \pm 0.02	0.04 \pm 0.00
Iris and ciliary body	0.68 \pm 0.15	0.71 \pm 0.12	0.44 \pm 0.04	0.34 \pm 0.02	0.29 \pm 0.02	—
Lens	0.12 \pm 0.03	0.17 \pm 0.01	0.15 \pm 0.01	0.18 \pm 0.01	0.17 \pm 0.01	0.05 \pm 0.00
Vitreous body	0.15 \pm 0.04	0.22 \pm 0.04	0.13 \pm 0.02	0.13 \pm 0.01	0.10 \pm 0.02	0.03 \pm 0.00
Retina and choroid	0.70 \pm 0.18	0.82 \pm 0.22	0.39 \pm 0.05	0.24 \pm 0.04	0.23 \pm 0.02	—
Optic nerve	0.63 \pm 0.21	0.71 \pm 0.14	0.40 \pm 0.05	0.25 \pm 0.02	0.25 \pm 0.03	—
Serum	2.22 \pm 0.80	1.90 \pm 0.48	0.62 \pm 0.07	0.36 \pm 0.06	0.31 \pm 0.04	0.15 \pm 0.03

Fleroxacin was given at a dose of 20 mg/kg.

mean \pm SE

— : Not measured

Table 2. Concentrations of fleroxacin in ocular tissues and serum after repeated oral administration in normal rabbits

(n=5)

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)		
	2 h	24 h	96 h
Conjunctiva	2.58 \pm 0.28	0.18 \pm 0.01	0.07 \pm 0.02
Cornea	1.59 \pm 0.16	0.31 \pm 0.09	0.02 \pm 0.01
Aqueous humor	0.63 \pm 0.10	0.02 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Lens	0.14 \pm 0.02	0.03 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Vitreous body	0.38 \pm 0.07	0.01 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Serum	2.56 \pm 0.26	0.13 \pm 0.01	0.00 \pm 0.00

Fleroxacin was given at a dose of 20 mg/kg once a day for 4 days.

mean \pm SE

外眼筋1.32, 角膜19.2及び強膜2.49 $\mu\text{g/g}$ であった。なお、眼瞼ではその後増し、4hで4.76 $\mu\text{g/g}$ となった。これらの外眼部組織の濃度はピーク到達後6hまで漸減した。外眼部組織の中では角膜に最も高い移行が認められ、次いで眼瞼、結膜、強膜の順で分布し、外眼筋は最も低い濃度であった。

眼球内部組織では、0.5h後に房水、虹彩・毛様体、網膜・脈絡膜及び視神経でそれぞれピーク値3.64, 4.29, 0.74及び0.65 $\mu\text{g/g}$ 又はmlを認めた。これらの組織中の薬物濃度は以後漸減した。水晶体及び硝子体はそれぞれ0.05~0.11及び0.01~0.03 $\mu\text{g/g}$ 又はmlの濃度範囲を推移した。即ち、眼球内部では虹彩・毛様体及び房水に最も高く移行し、次いで網膜・脈絡膜及び視神経に比較的高く移行した。しかし、水晶体及び硝子体にはほとんど移行しなかった。血清では0.5h後にピーク濃度0.059

$\mu\text{g/ml}$ に達し、6h後には0.004 $\mu\text{g/ml}$ まで減少した。なお、点眼中及び点眼終了時に刺激症状は認められなかった。

4. 糖尿家兎における経口投与時の眼内移行

糖尿家兎にfloxacin 20mg/kgを経口投与1h後の眼組織中濃度をTable 5に示した。糖尿家兎におけるfloxacinの血清及び各眼組織中濃度、及びT/S比には正常家兎と比べていずれも明らかな差は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

一般に、キノロンカルボン酸系抗菌剤は脳以外の通常の組織に分布しやすいことが、体内動態的特徴の1つとされている⁷⁾が、floxacinもその特徴を有している⁴⁾。そこで、本薬物の眼感染症への臨床適用の可能性を探るため、経口投与時の眼組織への移行性、蓄積性、残留性について家兎を用いて検討した。更に、点眼時の眼内動

Table 3. Concentrations of floxacin in serum and tear during repeated oral administration in normal rabbits

	Day after the first administration			
	1	2	3	4
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	1.34 \pm 0.15	1.73 \pm 0.28	1.45 \pm 0.14	1.59 \pm 0.18
Tear ($\mu\text{g/ml}$)	0.32	0.55	0.33	0.39
Tear-to-serum concentration ratio	0.24	0.32	0.23	0.25

(n=5)

Floxacin was given at a dose of 20 mg/kg once a day for 4 days.

mean \pm SE

Serum and tear samples were taken 2 h after every dosing.

Table 4. Concentrations of floxacin in ocular tissues and serum after topical instillation of 0.3% floxacin solution in rabbit eyes

Tissue	Concentration ($\mu\text{g/g}$ or ml)				
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h
Eyelid	1.99 \pm 0.39	3.99 \pm 0.39	4.49 \pm 1.41	4.76 \pm 0.72	2.97 \pm 0.96
Conjunctiva	4.00 \pm 0.59	2.20 \pm 0.20	1.01 \pm 0.32	1.13 \pm 0.24	0.87 \pm 0.30
Extraocular muscle	1.32 \pm 0.31	0.97 \pm 0.20	0.42 \pm 0.09	0.63 \pm 0.15	0.34 \pm 0.09
Cornea	19.2 \pm 1.35	11.9 \pm 0.86	5.77 \pm 0.46	2.43 \pm 0.18	1.32 \pm 0.18
Sclera	2.49 \pm 0.37	2.11 \pm 0.37	0.99 \pm 0.19	0.58 \pm 0.17	0.49 \pm 0.18
Aqueous humor	3.64 \pm 0.21	2.98 \pm 0.45	1.38 \pm 0.10	0.41 \pm 0.06	0.18 \pm 0.01
Iris and ciliary body	4.29 \pm 0.46	3.35 \pm 0.36	1.65 \pm 0.15	0.55 \pm 0.07	0.32 \pm 0.03
Lens	0.11 \pm 0.02	0.10 \pm 0.01	0.10 \pm 0.01	0.08 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01
Vitreous body	0.02 \pm 0.00	0.03 \pm 0.01	0.02 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
Retina and choroid	0.74 \pm 0.17	0.61 \pm 0.07	0.25 \pm 0.03	0.21 \pm 0.07	0.15 \pm 0.05
Optic nerve	0.65 \pm 0.08	0.37 \pm 0.05	0.25 \pm 0.01	0.33 \pm 0.09	0.24 \pm 0.05
Serum	0.059 \pm 0.003	0.040 \pm 0.006	0.025 \pm 0.002	0.007 \pm 0.001	0.004 \pm 0.001

(n=5)

Two drops of 0.3% floxacin solution were instilled 5 times at 5-min intervals.

mean \pm SE

態についても併せて検討した。

経口投与時、眼瞼、結膜、外眼筋及び強膜では投与後1~2hでピーク濃度に達し、血清中濃度と同程度の移行を示し、消失も速やかであった。角膜、虹彩・毛様体、網膜・脈絡膜及び視神経では、やや遅れ2hでピーク濃度に達し、しかも中程度の濃度で分布した。一方、房水、水晶体、硝子体への分布は低かった。ピーク時における房水比はlomefloxacin⁸⁾(13.0%)に類似していた。経口投与時の角膜中濃度はほかの組織(水晶体、硝子体は除く)に比べて経時的变化が小さく、更に点眼時においては、角膜が一番高い濃度を示した。このことからfleroxacinの高い角膜親和性が示唆された。点眼で角膜に最も高濃度を示したことは、NFLX点眼時⁹⁾での結果と同様の傾向であった。

単回経口投与時の結果から、特に消失の遅延が見られた組織に着目し、連続経口投与後の組織中濃度を測定した。最終投与後2hの濃度を単回経口投与時と比較すると、組織にわずかな上昇が見られた。しかし、房水、水晶体、硝子体など単回投与後8hまで、その濃度にほとんど変化の見られない組織においても、連続投与後96hでは検出限界又はそれ以下に減少した。このことは、fleroxacinに眼組織残留性のないことを示唆している。一方、毎回投与2h後の涙液中濃度は平均0.40 µg/mlであり、血清中濃度の約1/4~1/3の比較的良好な移行を示した。

点眼された薬物は、主に角膜を通過して眼球内部に至るとされている。また、角膜通過においてその上皮細胞がバリアーとなり、その通過性には薬物の脂溶性が決定的要因になるとされている¹⁰⁾。Fleroxacinとその類薬で

あるNFLX⁹⁾を点眼時の眼組織中濃度と比較すると、眼瞼、結膜、外眼筋など外眼部組織ではNFLXの方が高い濃度を示し、房水や水晶体などの眼球内部組織では、fleroxacinの方が高い濃度であった。Fleroxacinの方がNFLXより脂溶性の高い薬物であり¹¹⁾ [クロロホルム/0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)間の分配係数はそれぞれ0.69及び0.54]、このような眼球内部への移行性の相違は脂溶性の差を反映したものと考えられた。

古くから糖尿病患者における易感染性は問題となっており、種々の化学療法が試みられている¹²⁾。Fleroxacinの糖尿状態における眼感染症に対する有効性を予測する一つの試みとして、今回糖尿病家兎を作製して、眼内移行について検討した。その結果、正常時と比べ変化は見られなかった。したがって、糖尿病状態においても正常時と同一投与条件で有効性が期待できるものと考えられた。

健常人においてfleroxacin 300mgを1日1回連続経口投与したとき、その血清中濃度は1~4 µg/mlの範囲を推移することが知られている¹³⁾。本研究で得られた家兎の結果がヒトにも反映するものとするれば、角膜を含む外眼部、虹彩・毛様体、網膜・脈絡膜などでは、上記使用方法で1 µg/g以上のピーク濃度が期待できる。この濃度はほとんどの細菌に対するMIC₉₀^{1~3)}を上回るものである。本検討結果は経口投与及び点眼での、fleroxacinの眼感染症における有効性を期待させるものであった。

文 献

- 1) CHIN N, BRITAIN D C, NEU H C : In vitro activity of Ro23-6240, a new fluorinated 4-quinolone. *Anti-microb Agents Chemother* 29 : 675~680, 1986
- 2) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y,

Table 5. Concentrations of fleroxacin in ocular tissues and serum 1 h after single oral administration in diabetic rabbits

Tissue	Concentration (µg/g or ml)	Tissue-to-serum concentration ratio
Eyelid	2.22 ± 0.57	0.71
Conjunctiva	1.52 ± 0.47	0.49
Extraocular muscle	3.65 ± 0.64	1.17
Cornea	0.79 ± 0.11	0.25
Sclera	1.08 ± 0.17	0.35
Aqueous humor	0.46 ± 0.09	0.15
Iris and ciliary body	0.83 ± 0.14	0.27
Lens	0.11 ± 0.07	0.04
Vitreous body	0.27 ± 0.13	0.09
Retina and choroid	0.90 ± 0.17	0.29
Optic nerve	1.02 ± 0.14	0.33
Serum	3.11 ± 0.60	

Fleroxacin was given at a dose of 20 mg/kg.

mean ± SE

- SUZUE S, IRIKURA T : In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 1059 ~ 1066, 1986
- 3) MANEK N, ANDREWS J M, WISE R : In vitro activity of Ro23-6240, a new difluoroquinolone derivative, compared with that of other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 30 : 330 ~ 332, 1986
- 4) KUSAJIMA H, ISHIKAWA N, MACHIDA M, UCHIDA H, IRIKURA T : Pharmacokinetics of a new quinolone, AM-833, in mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 30 : 304 ~ 309, 1986
- 5) 川原富美男, 大家 毅, 永津芳雄, 内田 広 : 新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのヒト及び各種実験動物における代謝。 *Chemotherapy* 38 (S-2):122 ~ 134, 1990
- 6) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 板谷武彦, 川原富美男, 大家 毅, 斉藤静樹, 内田 広, 増澤国泰 : Fleroxacinの第1相臨床試験 I。 *Chemotherapy* 38(S-2) 280 ~ 311, 1990
- 7) NEUMAN M : Clinical pharmacokinetics of the newer antibacterial 4-quinolones. *Clin Pharmacokin* 14 : 96 ~ 121, 1988
- 8) 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(S-2) : 1341 ~ 1347, 1988
- 9) 大石正夫, 大桃明子, 坂上富士男, 田沢 博, 草嶋久生, 内田 広 : Norfloxacin点眼液の結膜嚢内滞留時間並びに眼内動態に関する研究。 *日眼会誌* 91 : 161 ~ 167, 1987
- 10) SEARS M L : *Pharmacology of the eye*, Springer-Verlag, Chapter 2, Ocular pharmacokinetics (MAURICE D M, MISHIMA S) pp. 19 ~ 116, 1984
- 11) KUSAJIMA H, MACHIDA M, ISHIKAWA N, UCHIDA H, MASUZAWA K . Structure-pharmacokinetic relationships of quinolone-derivatives in rats and dogs. *Program Abstr 26th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, New Orleans*, abstr no 432, 1986
- 12) 斎藤 厚, 大江宣春, 富田弘志, 植木保子, 藤田紀代, 石野 徹, 渡辺講一 : 糖尿病性合併症—各論—各種感染症。 *日本臨床* 44(夏季臨時増刊号) : 727 ~ 733, 1986
- 13) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 板谷武彦, 金丸光隆, 大家 毅, 町田正明, 草嶋久生, 石田了三, 内田 広 : Fleroxacinの第1相臨床試験 II—200mg及び300mg連続服用試験— *Chemotherapy* 38 (S-2) : 312 ~ 327, 1990

OCULAR PHARMACOKINETICS OF FLEROXACIN IN RABBITS

MASAAKI MACHIDA, HISAO KUSAJIMA and HIROSHI UCHIDA

Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-01, Japan

MASAO OISHI

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University,

We investigated the ocular pharmacokinetics of fleroxacin in rabbits to evaluate its clinical applicability in ocular infections:

1. The concentrations of fleroxacin reached a peak at 1 or 2 h, and had declined at 8 h in most ocular tissues after a single oral administration of 20 mg/kg. The peak concentrations were 2.22 $\mu\text{g/ml}$ in serum, 0.92 $\mu\text{g/g}$ (cornea) to 2.21 $\mu\text{g/g}$ (extraocular muscle) in the outer tissues, and 0.17 $\mu\text{g/g}$ (lens) to 0.82 $\mu\text{g/g}$ (retina and choroid) in the inner tissues.

2. No change in elimination of fleroxacin in the ocular tissues were observed after repeated oral administration at 20 mg/kg once a day for 4 days.

3. During repeated oral dosing, the concentration of fleroxacin in tear was 0.32–0.55 $\mu\text{g/ml}$ 2 h after every dose, corresponding to one-fourth or one-third of that in serum.

4. After topical instillation of two drops of 0.3% fleroxacin ophthalmic solution 5 times at 5-min intervals, the concentration of the drug reached a peak at 4 h in eyelid, and within 1 h in other ocular tissues, and had declined at 6 h. The peak concentrations were 1.32 $\mu\text{g/g}$ (extraocular muscle) to 19.2 $\mu\text{g/g}$ (cornea) in the outer tissues, and 0.03 $\mu\text{g/ml}$ (vitreous body) to 4.29 $\mu\text{g/g}$ (iris and ciliary body) in the inner tissues.

5. In alloxane-induced diabetic rabbits, the ocular distribution of fleroxacin was similar to that in normal rabbits.

These results indicate that fleroxacin is effective in the treatment of ocular infections by oral and topical administration.