

# Norfloracin の有色動物における眼内動態

三井幸彦

徳島大学

大久保秀夫・小室正勝

杏林製薬株式会社中央研究所\*

(平成5年10月18日受付・平成6年1月17日受理)

<sup>14</sup>Cで標識した norfloracin (<sup>14</sup>C-NFLX) をビーグル犬および有色ウサギに、反復経口投与または点眼したときの眼内動態を検討した。

1) イヌに <sup>14</sup>C-NFLX 30 mg/kg を1日1回、2週間経口投与したとき、最終投与後24時間における網膜色素上皮・脈絡膜内濃度は、433 μg eq./g であり、1か月後では276 μg eq./g、6か月後では89.6 μg eq./g であった。

2) ウサギに 50 mg/kg を同様に経口投与したとき、24時間後の網膜色素上皮・脈絡膜内濃度は、90.3 μg eq./g であった。

3) メラニン非含有組織内濃度は血清中濃度よりも低かった。

4) イヌに0.3%点眼液 50 μl を1日5回、2週間点眼したとき、最終投与後24時間における虹彩・毛様体および網膜色素上皮・脈絡膜内濃度は、それぞれ6.74 および2.03 μg eq./g であった。その後、それぞれの組織内濃度は徐々に減衰した。

5) ミクロ ARG においては、ぶどう膜のみに放射能が局在し、網膜への拡散は認められなかった。

以上の成績から、NFLX がメラニンに対して親和性を有し、メラニン含有眼組織に多量に蓄積、残留することが明らかとなった。ニューキノロン薬はメラニン親和性が強いことが知られており、lomefloxacin および levofloxacin の同様な実験において最高1,200 μg/g がぶどう膜に蓄積されることが報告されている。また、サルを使った実験でも、138~300 μg/g が蓄積されることが報告されている。メラニン障害を避けるために、ニューキノロン薬の長期間の使用は注意されなければならない。

**Key words:** Norfloracin, メラニン親和性, 有色動物, 眼内動態, ぶどう膜

クロロキン、クロルプロマジンなどメラニン親和性の強い薬剤は、眼障害を起こすことが知られている<sup>1-3)</sup>。近年、ニューキノロン薬が強いメラニン親和性を有することが明らかにされた<sup>4,5)</sup>。

Norfloracin を有色動物に経口投与あるいは点眼したときの眼内動態の知見は不十分である。また、ニューキノロン薬とメラニンとの結合様式が明らかでなく、メラニンを含有する組織からの本剤の抽出法も確立されていない。そこで今回、<sup>14</sup>Cで標識した norfloracin (<sup>14</sup>C-NFLX) を用いて、ビーグル犬および有色ウサギに反復経口投与または点眼し、その眼内動態を検討したので報告する。また、NFLX の網膜への局在化を調べるために、網膜内方9層と網膜色素上皮・脈絡膜との分離法およびマイクロオトラ

ジオグラフィー (ミクロ ARG) を検討したのであわせて報告する。

## I. 実験材料および方法

### 1. 試薬

<sup>14</sup>C-標識 NFLX は、第一化学薬品株式会社で合成された。その構造式と標識位置を Fig. 1 に示す。比放射能は1.02 または1.10 MBq/mg であり、薄層クロマトグラフィーによる放射化学的純度は97.9%以上であった。非標識 NFLX は杏林製薬株式会社で合成した。その他の試薬はすべて市販特級品を用いた。

### 2. 実験動物

雄性ビーグル犬 (3~4 か月齢, 体重: 4.0~7.0 kg) はノード株式会社から購入した。予備実験用の雑犬

\* 栃木県下都賀郡野木町御手洗 2399-1

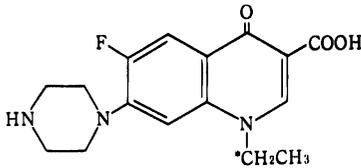


Fig. 1. Chemical structure of [ $^{14}\text{C}$ ]-norflaxacin  
\*labelled position

(雌雄各々1例, 体重: 7.0 kg) は株式会社クリーン実験動物センターから購入した。雄性有色ウサギ (ダッチ種, 12週齢, 体重: 1.95~2.15 kg) は, 日本医科学動物資材研究所から購入した。

### 3. 網膜を色素上皮から分離する方法の検討

網膜は10層の細胞層からなり, 内方9層は脳層および視細胞層で色素を含まず, 最外層は多量のメラニンを含んだ1層の色素上皮である。メラニン親和性薬剤の眼内動態を知るには, 網膜内方9層 (以下単に網膜) と網膜色素上皮層 (以下単に色素上皮) とを分離して, 測定しなければならないが, その分離法は確立されていない。そこで, 分離法を検討した。

雑犬の眼球を摘出後, 凍結法<sup>9)</sup>により網膜・脈絡膜・強膜部分を採取し, 視神経乳頭付近から尖鋭ピンセットで網膜を色素上皮から分離し, 10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。別法として, 網膜・脈絡膜・強膜部分を2.5~5%のグルタルアルデヒドを含む1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) に1~2分間浸漬して固定化した後, 網膜を色素上皮から分離した。いずれもパラフィン包埋切片を作り, Hematoxylin-Eosin (H.E.) 染色で分離状況を検査した。

### 4. 投与量および投与方法

#### 1) 静脈内投与

ウサギに [ $^{14}\text{C}$ ]-NFLX 注射剤 20 mg/5 ml/kg を翼付静注針 (23 G, アトム) を用いて, 耳介静脈内に1 ml/3 min の速度で投与した。投与放射能は眼球 ARG の場合には19.5 MBq/kg, また網膜・脈絡膜・強膜のマイクロ ARG の検討の場合には1.95 MBq/kg とした。

#### 2) 経口投与

イヌでは [ $^{14}\text{C}$ ]-NFLX 30 mg/0.7 MBq/kg をカプセル剤で, ウサギでは50 mg/2.5 MBq/kg を水溶液として, 非絶食下で1日1回, 14日間経口投与した。

#### 3) 点眼

イヌおよびウサギともに0.3% [ $^{14}\text{C}$ ]-NFLX 点眼

液 (1.0 MBq/ml) 1回1滴 (50  $\mu\text{l}$ ) を, 2時間間隔で1日5回, 14日間 (14日目は3回) 両眼に点眼した。

### 5. オートラジオグラフィー

#### 1) 眼球の ARG

摘出した眼球を5%カルボキシメチルセルロース中に包埋し, ドライアイス-n-ヘキサン中に浸漬した後, クリオマイクロカット (Leica) で厚さ30  $\mu\text{m}$  の切片とし, 凍結乾燥した。ルミラー膜 (6  $\mu\text{m}$ , 三菱レーヨン) で被覆した後, 医療用 X 線フィルム RX (富士写真フィルム) と密着し, 3週間露出した。露出終了後, フィルムを現像して眼球の ARG を得た。

#### 2) 網膜・脈絡膜・強膜のマイクロ ARG

摘出した眼球の網膜・脈絡膜および強膜をただちに幅4 mm 程度の大きさに整形し, ラットの肝ホモジネートに包埋した後, ドライアイス-アセトンで凍結した。コールドトーム CM-501 型 (サクラ精機) で厚さ5  $\mu\text{m}$  の凍結切片を作製し, スライドガラス上で乾燥した。切片に原子核乳剤 Sakura NR-M 2 (小西六) をディッピング法で塗布した後, -20 $^{\circ}$  で3週間露出し, 現像, 定着した後, H.E. 染色を施して鏡検した。

### 6. 血中濃度モニタリング

イヌおよびウサギの経口投与において, 投与初日, 7日目および13日目に, 投与後1, 2, 4, 8および24時間に前肢伏在静脈 (イヌ) または耳介静脈 (ウサギ) から採血した。

血液は常法により血清分離後, ソルエン<sup>®</sup>350 (パックカード)-イソプロパノール (1:1, v/v) で可溶化し, ACS-II<sup>®</sup> (アマシャム)-0.5 NHCl (9:1, v/v) を加え, 測定試料とした。

### 7. 組織の摘出および処理

最終投与後3時間, 24時間, 1週間, 1か月 (4週間) および6か月 (24週間) にバントバルビタール・Na (ネプタール注射液, ダイナボット) 麻酔下で頸動脈より放血致死させた。眼球を摘出後, 液体窒素で凍結し, 各眼組織 (結膜, 房水, 角膜, 虹彩・毛様体, 水晶体, 硝子体, 網膜, 色素上皮・脈絡膜, 強膜, 視神経) に分割した。ただし, ウサギは最終投与後24時間の1時点を採取した。各眼組織を秤量した後, 風乾し, サンプルオキシダイザー (306型, パックカード) で燃焼した。なお,  $^{14}\text{CO}_2$  吸着型およびシンチレーターとしてそれぞれカーボソルブ<sup>®</sup> (パックカード) およびパーマフロー-E<sup>+</sup><sup>®</sup> (パックカード) を使用した。

### 8. 放射能の測定

各試料の放射能の測定は、液体シンチレーションアナライザー (Tri-Carb 2000 CA 型, パッカード) により行った。

## II. 結 果

1. 網膜と色素上皮との分離方法と組織学的検査  
凍結法により分離したイヌの網膜および色素上皮・脈絡膜・強膜側の光学顕微鏡写真を Fig. 2 に示す。網膜は杆・錐状体層で分離されており、色素上皮はまったく含まれていなかった。また、色素上皮・脈絡膜側には一部の脱落は認められるが、単層の色素上皮が残存した。しかし、この採取法では網膜の外側に組織の乱れがみられた。また、網膜組織は小部分しか採取できなかった。ウサギにおける剝離でもほぼ同様であ

った。

グルタルアルデヒドで固定した後分離したイヌの組織標本を Fig. 3 に示す。Fig. 3-a) は剝離した網膜であり、全体が1枚の膜として分離できた。Fig. 3-b) は網膜の組織像、Fig. 3-c) は色素上皮・脈絡膜側の切片写真であり、組織の保存は完全であった。

## 2. オートラジオグラフィー

ウサギに単回静脈内投与後7日目の眼球 ARG の結果を Fig. 4 に示す。また、網膜・脈絡膜の放射能の局在化をマイクロ ARG で検討した結果を Fig. 5 に示す。眼球の ARG において、放射能は虹彩・毛様体および色素上皮・脈絡膜に存在したが、その他の眼組織への分布はまったく認められなかった。また、網膜・

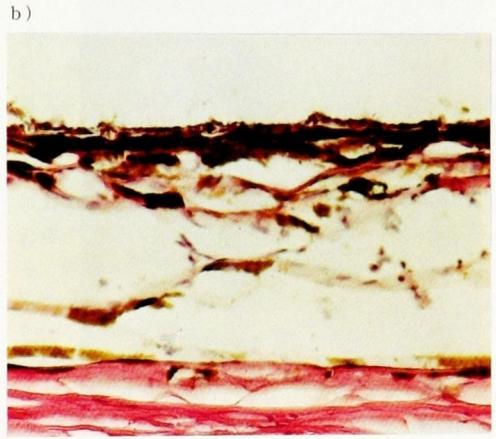


Fig. 2. Light micrographs of separated ocular tissues of dog (freezing method).  
a) cerebral and visual cell layers of the retina ( $\times 50$ )  
b) pigment-epithelium, choroid and sclera ( $\times 50$ )

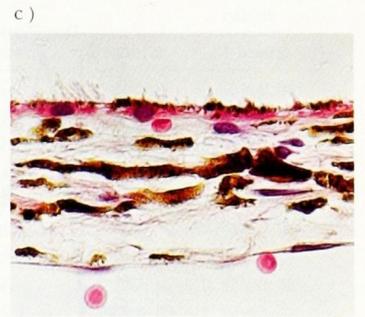
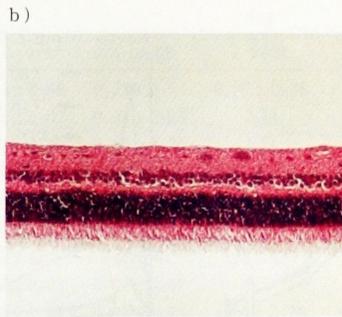
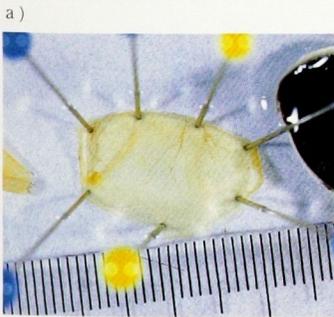


Fig. 3. Photograph and light micrographs of separated ocular tissues of dog (brief fixation with glutaraldehyde).

- a) survey of the separated cerebral and visual cell layers of the retina
- b) histology of the separated retina ( $\times 200$ )
- c) histology of the separated pigment-epithelium, choroid and sclera ( $\times 200$ )

脈絡膜・強膜における放射能の分布は色素上皮および脈絡膜のメラニン顆粒に局在化し、網膜および強膜には認められなかった。

### 3. イヌおよびウサギにおける血中動態

NFLX をイヌおよびウサギに反復経口投与時の血清中放射能濃度を Fig. 6 に示す。イヌでは投与初日、7 日目、13 日目でほぼ一定した血清中濃度が得られ、平均濃度の最高値は 4~6  $\mu\text{g eq./ml}$  の範囲であった。

ウサギでは測定日により、1~17  $\mu\text{g eq./ml}$  の範囲で変動した。特に 13 日目投与後の 2 例の最高血清濃

度はそれぞれ 7.1 および 27.4  $\mu\text{g/ml}$  (平均 17  $\mu\text{g/ml}$ ) であり、大きな個体差も認められた。しかしながら、トローフレベル (through level) すなわち 13 日目の投与前および投与後 24 時間における血清濃度

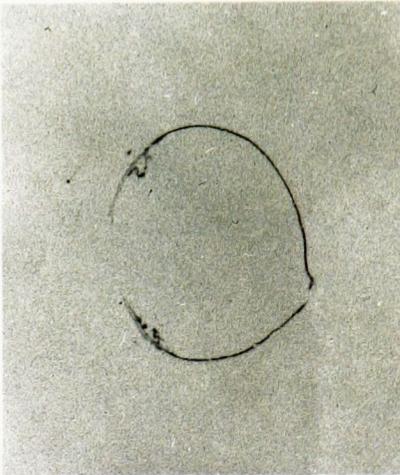


Fig. 4. Autoradiogram of eye ball 7 days after a single intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-norfloxacin at 20 mg/19.5 MBq/kg in rabbit.

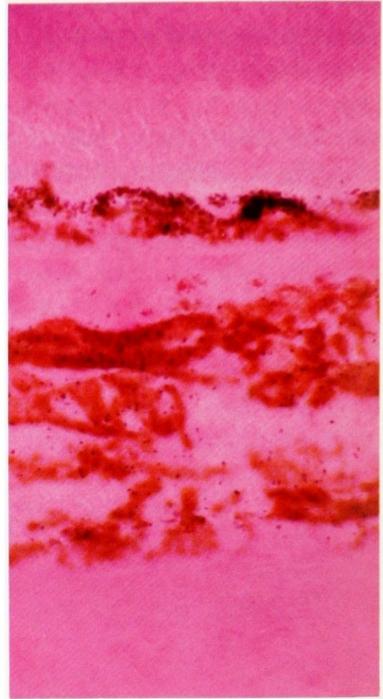


Fig. 5. Microautoradiogram of retina, choroid and sclera 7 days after a single intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-norfloxacin at 20 mg/1.95 MBq/kg in rabbit.

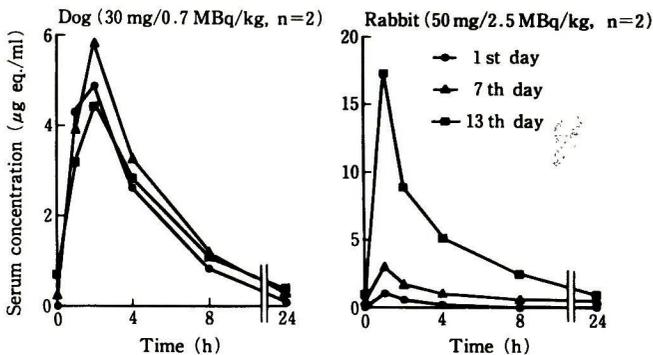


Fig. 6. Serum concentrations of norfloxacin in dogs and rabbits during daily oral administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-norfloxacin for 2 weeks.

はいずれの個体においても約  $1 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

#### 4. イヌおよびウサギにおける眼内動態

反復経口投与後の経時的な眼組織内放射能濃度の測定結果を Table 1 に示す。イヌの最終投与後 24 時間における虹彩・毛様体および色素上皮・脈絡膜内濃度は、それぞれ 297 および  $433 \mu\text{g eq.}/\text{g}$ 、1 か月後ではそれぞれ 174 および  $276 \mu\text{g eq.}/\text{g}$ 、6 か月後には 95.8 および  $89.6 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  であった。それに対して、網膜では最高  $3.05 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  であり、1 日以降はすべて  $1 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  ないし測定限界以下であった。Table 1 には示していないが、他のほとんどのメラニン非含有眼組織でも、おおむね  $2 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  を越えなかった。また、これらの組織からの放射能の消失は速く、最終投与後 1 週間では検出限界以下であった。ウサギの 24 時間における虹彩・毛様体および色素上皮・脈絡膜内濃度は、それぞれ 22.4 および  $90.3 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  であった。また、網膜では  $0.93 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  であり、他のほとんどの眼組織ではそれより低かった。

点眼後の眼組織内放射能濃度の測定結果を Table 2 に示す。イヌでは最終投与後 3 時間から 1 か月にかけて、虹彩・毛様体および色素上皮・脈絡膜内濃度は、それぞれ 5.76~8.90 および  $1.52\sim 2.07 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  であった。またメラニン非含有組織では、3 時間後の角膜において約  $1 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  の濃度を示したのが最高であり、いずれもきわめて低い濃度であった。一方、ウサギの投与後 24 時間における虹彩・毛様体および色素上皮・脈絡膜内濃度は、それぞれ 3.00 および 3.65

$\mu\text{g eq.}/\text{g}$  であった。他の眼組織では結膜における  $0.52 \mu\text{g eq.}/\text{g}$  がもっとも高い値であった。

### III. 考 察

$[^{14}\text{C}]$ -NFLX を用いて、有色動物における眼内動態を検討した。有色ウサギに本剤を 1 回静脈内に投与し、7 日目に摘出眼球をオートラジオグラム (ARG) で検査した結果、虹彩・毛様体、網脈絡膜 (以下ぶどう膜と総称する) にのみ放射能が認められた。さらに、マイクロ ARG で網脈絡膜部を精査すると、放射能はメラニンを含有する色素上皮・脈絡膜に局限し、これに接する網膜および強膜への拡散は認められなかった。

局在量を定量するため、メラニン含有組織と非含有組織とを分離する方法を検討した。凍結下の分離法<sup>9)</sup>でも、網膜と色素上皮の分離は可能であったが、グルタルアルデヒド処理の方が完璧であった。しかし、後者の方法は固定液への NFLX の逸脱、組織重量変化など濃度の測定値に影響をおよぼす可能性があることから、今回の眼内動態実験には凍結法を用いた。しかしながら、この方法の問題点はマイクロ ARG において強膜への放射能分布が認められないにもかかわらず、強膜の放射能濃度が比較的高かったことである。この原因は強膜から脈絡膜を完全に分離できなかったことによるコンタミネーションの結果と思われる。

NFLX  $30 \text{ mg}/\text{kg}$  経口投与後のイヌの血清中濃度は、治療量を患者に投与したときの 4~6 倍高かつ

Table 1. Ocular tissue distribution of radioactivity after daily oral administration of  $[^{14}\text{C}]$ -norfloxacin for 2 weeks in dogs ( $30 \text{ mg}/0.7 \text{ MBq}/\text{kg}$ ) and rabbits ( $50 \text{ mg}/2.5 \text{ MBq}/\text{kg}$ )

	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g eq.}/\text{g}$ or ml)					
	dog					rabbit
	3 hours	24 hours	1 week	1 month	6 months	24 hours
Conjunctiva	$2.24 \pm 0.48$	$0.24 \pm 0.04$	$0.07 \pm 0.08$	ND	ND	$0.36 \pm 0.06$
Aqueous humor	$0.35 \pm 0.07$	$0.22 \pm 0.25$	ND	ND	ND	$0.01 \pm 0.02$
Cornea	$1.33 \pm 0.20$	$0.29 \pm 0.20$	ND	ND	ND	$0.45 \pm 0.04$
Iris and Ciliary body	$240 \pm 26$	$297 \pm 58$	$177 \pm 58$	$174 \pm 54$	$95.8 \pm 6.5$	$22.4 \pm 6.1$
Lens	$0.16 \pm 0.03$	$0.06 \pm 0.07$	ND	ND	ND	$0.05 \pm 0.01$
Retina	$3.05 \pm 1.24$	$0.88 \pm 0.32$	ND	$0.31 \pm 0.62$	ND	$0.93 \pm 0.60$
Choroid-pigment epithelium	$379 \pm 67$	$433 \pm 7$	$192 \pm 42$	$276 \pm 78$	$89.6 \pm 10.7$	$90.3 \pm 21.6$
Vitreous body	$0.19 \pm 0.02$	$0.08 \pm 0.07$	ND	ND	ND	$0.01 \pm 0.01$
Sclera	$8.59 \pm 1.51$	$9.84 \pm 1.33$	$4.56 \pm 0.76$	$4.10 \pm 2.18$	$1.62 \pm 0.29$	$1.20 \pm 0.23$
Optic nerve	$1.07 \pm 0.15$	ND	ND	ND	ND	ND
Serum	3.11	0.38	ND	ND	ND	0.54

Each value represents mean  $\pm$  S.E. of 4 eyes.

Serum concentration represents mean of 2 animals.

ND: not detected

Table 2. Ocular tissue distribution of radioactivity after instillation of 0.3% [<sup>14</sup>C]-norfloxacin ophthalmic solution 5 times daily for 2 weeks in dogs and rabbits

	Concentration of radioactivity ( $\mu\text{g eq./g}$ or ml)				
	dog				rabbit
	3 hours	24 hours	1 week	1 month	24 hours
Conjunctiva	0.28 $\pm$ 0.06	0.36 $\pm$ 0.20	0.04 $\pm$ 0.02	ND	0.52 $\pm$ 0.91
Aqueous humor	0.06 $\pm$ 0.02	ND	ND	ND	0.00 $\pm$ 0.00
Cornea	1.18 $\pm$ 0.29	0.12 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.00	ND	0.21 $\pm$ 0.07
Iris and Ciliary body	8.90 $\pm$ 1.30	6.74 $\pm$ 1.79	7.48 $\pm$ 1.88	5.76 $\pm$ 1.15	3.00 $\pm$ 0.50
Lens	0.04 $\pm$ 0.08	ND	ND	ND	0.00 $\pm$ 0.00
Retina	ND	0.04 $\pm$ 0.08	0.02 $\pm$ 0.04	ND	ND
Choroid-pigment epithelium	1.52 $\pm$ 0.44	2.03 $\pm$ 0.47	2.07 $\pm$ 0.16	1.72 $\pm$ 0.36	3.65 $\pm$ 1.07
Vitreous body	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.01	ND
Sclera	0.34 $\pm$ 0.13	0.24 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.20
Optic nerve	0.01 $\pm$ 0.02	ND	ND	ND	ND
Serum	ND	ND	ND	ND	ND

Each value represents means $\pm$ S.E. of 4 eyes.

Serum concentration represents means of 2 animals.

ND: not detected

た<sup>7)</sup>。このような量を2週間連続投与した場合のおどろ膜中には、最高400  $\mu\text{g eq./g}$ の放射能が存在した。1か月後には約60%に減衰し、6か月後に約25%の100  $\mu\text{g eq./g}$ に減衰した。最初の半減期は約40日、次の半減期は約150日と推定された。網膜内の濃度は、およそぶどう膜内濃度の1%以下で、血清中濃度と大差なかった。これらの放射能濃度はNFLX-未変化体であることがすでに明らかにされている<sup>8)</sup>。点眼(150  $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ を1日5回適用)においてもぶどう膜内濃度が無色素の組織内濃度よりも高かったが、その濃度は経口投与に比較するとはるかに低かった。これらの実験結果は、NFLXがメラニンに対して高い親和性を有し、その部位に蓄積、残留することを示すものである。

同様な実験は、すでにlomefloxacin (LFLX)<sup>9)</sup>およびlevofloxacin (LVFX)<sup>10)</sup>についても発表されているが、両者については、ぶどう膜内の最高濃度はおよそ1,200  $\mu\text{g/g}$ に達している。これらの実験では最終投与後1週間以上の経過は測定されていないが、その間の減衰速度はNFLXより速かった。 [<sup>14</sup>C]-CPFXを有色成熟ラットに経口投与した実験では、前半の半減期が70日、後半が164日と記載されている<sup>11)</sup>。一方、これらの薬剤は、点眼によるぶどう膜への移行も測定されているが、点眼後のぶどう膜への移行は小さく、減衰速度はきわめて遅いことが示されている。

ぶどう膜におけるメラニン親和性薬剤の蓄積には動

物差がある。NFLX、LFLXおよびLVFXのいずれの薬剤もウサギでは血中濃度が不安定で、かつ蓄積が少ない。問題はヒトにおいてどの程度蓄積されるかということであるが、ヒトでこの実験はできない。そこでサルにおける実験成績を参考にしたい。カニクイザルにNFLX 40 mg/kgを10か月内服させたときのぶどう膜内濃度は約300  $\mu\text{g/g}$ であった<sup>12)</sup>。また、リスザルにLVFX 20 mg/kgを単回内服させた時、その3時間後のぶどう膜内濃度は138  $\mu\text{g/g}$ であったと報告されている。したがって、ヒトの場合にも、反復内服後には100  $\mu\text{g/g}$ を超える濃度がぶどう膜に蓄積することは予想しなければならないと思う。実際、試料が採取可能なヒト毛髪において、OFLXを300 mg、2日間服用した場合、毛髪内に200  $\mu\text{g/g}$ に達する濃度の移行が認められることも報告されている<sup>14)</sup>。

ニューキノロン薬の細胞毒性は比較的強く、*in vitro*の実験では100~200  $\mu\text{g/g}$ という濃度下では変性する。しかし、生体内におけるぶどう膜に明らかな細胞障害が観察されていないのは、メラニン組織の特性によるものであろう。生体内のメラニンは、その防御機構の一部として存在すると考えられている<sup>3)</sup>。眼、内耳、脳幹黒質部などでは、メラニンは有害物質が血液を通じて繊細な感覚器官に到達することを防ぐ。メラニンに捕捉された物質は、捕捉されている限り不活化されているらしい。したがって、細胞毒性を示さないと考えられる。しかし、クロロキンやクロルプロマジンなどは、長期間大量に摂取されるとメラニンに蓄

積され、メラニンの増生、次いでメラニン細胞の増殖、最後にメラニン細胞の崩壊が起り、当該組織の機能障害を発生されることが知られている。その組織所見は剖検例から明らかである<sup>2)</sup>。したがって、この副作用は遅発性であり、投与を中止しても数年後に発生することもあり、クロロキン障害の発生は、10年単位で考えなければいけないといわれている<sup>15)</sup>。ニューキノロンとクロロキンは、化学的、物性的にも異なる点が認められるが、共にハロゲンの入ったキノリン環を骨格とした化合物である。そのためニューキノロン薬の長期間、大量使用には注意をはらう必要があるものと考えられる。

現在、ニューキノロン薬は発売を開始してから10年を経た薬剤である。いままでに問題が起こっていないからといって安全が確立されたとはいえない。この素晴らしい薬剤に長い寿命を持たせるためには、使用者がその使用に注意を払うことが重要なことではないかと思われる。そのためにもすべてのニューキノロン薬についてその眼内動態を究明することが望まれる。

#### 文 献

- 1) Wetterholm D H, Winter F C: Histopathology of chloroquine retinal toxicity. Arch Ophthalmol 71: 116~121, 1964
- 2) Bernstein H N, Ginsberg J: The pathology of chloroquine retinopathy. Arch Ophthalmol 71: 238~245, 1964
- 3) Ullberg S, Lindquist N G, Dencker L, 小河秀正, 訳: メラニンと薬物の副作用—眼, 内耳および脳幹部に発現する薬物誘起性病変, その共通的な成因としてのメラニン親和性. Pure Chemicals Daiichi 8: 50~58, 1977
- 4) 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: 1839~1843, 1988
- 5) 三井幸彦: フルオロキノロン剤の問題点. あたらしい眼科 9: 215~223, 1992
- 6) 島崎真人, 望月清文, 山下陽子, 小松雅樹, 棚橋俊郎, 河崎一夫, 大平光彦: ロメフロキサシン硝子体内注入後の眼内動態. あたらしい眼科 8: 937~940, 1991
- 7) 安彦トヨ, 石浜淳美, 小川暢也, 内田 広, 村山哲, 平井敬二, 大森康男, 阿部泰夫, 入倉 勉: AM-715の臨床第一相試験. Chemotherapy 29 (S-4): 136~145, 1981
- 8) 小室正勝, 小宮千鶴, 堀 弥, 石田了三, 大久保秀夫: 高速液体クロマトグラフィーによるメラニン含有眼組織中 Norfloxacin 濃度測定法の検討. あたらしい眼科 10: 1755~1759, 1993
- 9) 寺井 正, 池尻芳文, 松本隆弘, 吹上知穂, 小河貴裕: 有色動物における Lomefloxacin の眼内動態. あたらしい眼科 10: 2067~2070, 1993
- 10) 伊吹 肇, 池井辰夫, 谷岡秀敏, 高階秀男: レボフロキサシンの有色動物における眼内動態. あたらしい眼科 10: 2071~2074, 1993
- 11) バイエル本社内部資料 (Bayer 社の許可を得て引用)
- 12) 内山尚高, 花見正幸, 畑 俊輔, 岡崎啓幸: ノルフロキサシン (NFLX) をサルに長期投与した場合の眼内動態. あたらしい眼科 10: 1693~1696, 1993
- 13) 倉田忠司, 青木浩之, 岡崎 治, 伯水英夫, 江角凱夫, 三次孝一, 片見好春, 渡辺勇夫, 大部裕子, 岡田みのり: DR-3355 の体内動態 (第4報) サルにおける単回経口投与時の吸収, 分布および排泄. 薬物動態 6: 823~832, 1991
- 14) Uematsu T, Miyazawa N, Okazaki O, Nakasima M: The measurement of ofloxacin in hair as an index of exposure. Eur J Clin Pharmacol 40: 581~584, 1991
- 15) Burns R P: Delayed onset of chloroquine retinopathy. N Engl J Med 275: 693~696, 1966

Intraocular pharmacokinetics of norfloxacin (NFLX)  
in pigmented animals

Yukihiko Mitsui  
Tokushima University

Hideo Ohkubo and Masakatsu Komuro  
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.,  
2399-1, Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi Japan

The intraocular pharmacokinetics of norfloxacin (NFLX) after 2 weeks of consecutive oral administration or instillation of [ $^{14}\text{C}$ ]-NFLX in beagle dogs and pigmented rabbits were studied for 6 months. The following results were obtained.

1) The concentration of radioactivity in the choroid and pigment epithelium (choroid-pigment epithelium) of dogs was  $433 \mu\text{g eq./g}$  at 24 hours,  $276 \mu\text{g eq./g}$  at 1 month, and  $89.6 \mu\text{g eq./g}$  at 6 months after the last  $30 \text{ mg/kg}$  administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-NFLX.

2) The concentration in choroid-pigment epithelium of rabbit was about  $90.3 \mu\text{g eq./g}$  at 24 hours after the last  $50 \text{ mg/kg}$  administration of [ $^{14}\text{C}$ ]-NFLX.

3) Concentrations in non-pigmented tissues were lower than the serum level.

4) In the case of instillation with  $50 \mu\text{l}$  of  $0.3\%$  [ $^{14}\text{C}$ ]-NFLX at 5 times/day for 2 weeks, the concentration in the iris-ciliary body and the choroid-pigment epithelium of dogs were  $6.74$  and  $2.03 \mu\text{g eq./g}$ , respectively, at 24 hours after the last application, and these radioactivities decreased slowly thereafter.

5) Microautoradiography showed the localization of radioactivity only in the uvea, without showing diffusion into the retina.

These results indicate that NFLX has an affinity for melanin, and results in a high accumulation and retarded residue in the melanotic ocular tissues. Fluoroquinolones are known to have a strong affinity for melanin. Lomefloxacin and levofloxacin are reported to accumulate in the uvea of beagle dogs at the level of  $1,200 \mu\text{g/g}$ . In the monkey, fluoroquinolone accumulation of  $138\sim 300 \mu\text{g/g}$  is reported. Based on these findings, long-term use of fluoroquinolones should be considered in order to avoid melanin disorder.