Feprazone の慢性関節リウマチに対する臨床評価

—— 多施設二重盲検比較試験 ——

塩 川 優 一^{*1} 有 富 寛^{*2} 小 川 暢 也^{*3}

(受付: 1979 年 7 月 17 日)

Clinical Evaluation of Feprazone on Rheumatoid Arthritis by the Group
Comparison Method through a Double-Blind Controlled Study in Multiple
Hospitals

Yuichi SHIOKAWA^{*1} Hiroshi ARITOMI^{*2}
and Nobuya OGAWA^{*3}

^{*1} Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

^{*2} Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Kitasato University

^{*3} Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

The efficacy, safety, and usefulness of feprazone on classical and definite rheumatoid arthritis according to ARA diagnostic criteria, were examined by the group comparison method through a double-blind controlled study in multiple hospitals, dosing feprazone (300 mg/day) and phenylbutazone (300 mg/day) as a reference standard for six weeks.

(1) Feprazone was found to be equally or more effective than phenylbutazone on rheumatoid arthritis.

(2) As for safety, it was statistically significant that edema was occurred in feprazone less than phenylbutazone and gastro-intestinal tolerance was also seemed to be better than it.

Feprazone (28.1%) was lower than phenylbutazone (38.1%) in side effects; however, no statistically significant difference was found. The detail investigation revealed no serious side effect caused by feprazone.

(3) Feprazone (68.5%) was higher than phenylbutazone (54.2%) in usefulness, however, no statistically significant difference was found.

Consequently, feprazone was assessed to be equally or more effective on rheu-

^{*1} 順天堂大学医学部内科学教室

〒113 東京都文京区本郷 3-1-3

^{*2} 北里大学医学部整形外科教室

^{*3} 愛媛大学医学部薬理学教室

matoid arthritis and safer to use than phenylbutazone.

Key Words : Feprazone, Phenylbutazone, Double-blind controlled study, Group comparison

はじめに

Feprazone はイタリアの Istituto de Angeli において開発されたピラゾロン系の抗炎症鎮痛剤であり、その構造式はつぎに示すとおりである。

化学名：4(3'-methyl-2'-butenyl)-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidinedione
一般名：Feprazone
分子量：320.395

本薬の基礎面における特長は、phenylbutazone と比較してほぼ同程度の薬効を有するが、胃腸耐容性が良い点にあるとされている¹⁾²⁾。本薬の慢性関節リウマチに対する有効性は日本リウマチ協会薬効検定委員会において indomethacin を標準薬とした二重盲検試験が実施され、indomethacin と同様、慢性関節リウマチに対して有効であることが確認されている³⁾。

今回、我々は特に feprazone の安全性に重点において phenylbutazone を標準薬として、慢性関節リウマチに対する二重盲検試験を実施したのでその結果を報告する。

Phenylbutazone を標準薬としたのは、慢性関節リウマチに対して phenylbutazone が抗炎症鎮痛薬の代表的薬物の一つであり、薬理作用も本薬と類似するプロフィールを有するからである。

方 法

実施施設は Table 1 に示す 22 施設である。

1. 対象患者の選択

ARA 基準の classical および definite の慢性関節リウマチの成人患者のうち、次の条件をみたすものを対象とした。

(1)発病後 6 カ月以上経過したもの

(2)観察期間終了時に次の項目のうち、3 項目以上をみたす活動性を有するもの

ア) 他動運動痛、圧痛関節：6 カ所以上

イ) 腫脹関節：3 カ所以上

ウ) 朝のこわばりの持続時間：30 min 以上

エ) 血沈 (Westergren 法 1 hr 値)：21 mm 以上

オ) 握力：男 161 mmHg 以下

女 127 mmHg 以下

(3) 6 カ月以内に金剤の投与を受けていないもの

Table 1 実施施設

順天堂大学(内)	塩川優一
北大登別分院(内)	鈴木重男
青森県立中央病院(内)	小坂志朗
国立鳴子病院(内)	三友紀男
国立水戸病院(整)	松葉健
国立霞ヶ浦病院(内)	勝正孝
東京女子医科大学(整)	菅原幸子
東京医科大学(内)	伊藤久雄
慶応義塾大学医学部(内)	本間光夫
自衛隊中央病院(内)	東威
市立川崎病院(内)	藤森一平
北里大学医学部(整)	有富寛
北里大学医学部(内)	柏崎禎夫
国立名古屋病院(整)	長屋郁郎
中部労災病院(整)	原田志朗
中京病院(整)	小西陽一
愛知医科大学(整)	丹羽滋郎
名古屋保健衛生大学(内)	鳥飼勝隆
国立大阪南病院(整)	前田晃
住友病院(整)	宮内寿彦
松下病院(整)	立沢喜和
帝京大学医学部(整)	阿部光俊

(順不同)

の。但し、維持療法中のものは可。

(4) 3 カ月以内に D-penicillamine, Levamisole などの免疫抑制剤、免疫調整剤の投与を受けていないもの。

但し、次の患者は対象より除外することとした。

(1) 薬剤過敏症を有する症例

(2) 消化性潰瘍、および肝、腎、血液疾患などの重篤な合併症、既往症を有する症例

(3) Aspirin および phenylbutazone の禁忌の症例

(4) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性、および授乳中の女性

(5) その他、主治医が不適当と認めた症例

2. 薬剤並に割付け

Feprazone, phenylbutazone および各々の placebo を用いて、feprazone 実薬 1 cap + phenylbutazone placebo 1 錠、あるいは phenylbutazone 実薬 1 錠 + feprazone placebo 1 cap の組合せとし、コンローラーが無作為に 1 組に各々 4 例ずつ同数割付けし、各施設に 1 組 (8 例) 配付した。なお、feprazone は 100 mg/1 cap を、phenylbutazone は 100 mg/錠を用いた。

これら配付サンプルの外観上識別不能性はコンローラーにより確認された。抜取りサンプルは、星薬科大学薬理学教室 (永井恒司教授) において、日本薬局方一般試験法 33 のカプセル剤、および錠剤の項に定める崩壊試験、ならびに両薬剤の試験規格にもとづく確認試験、および含量試験を行った結果、両薬剤とも規格に適合することが保証された。

3. 投与量、投与方法、および試験期間

Feprazone 300 mg/日、または phenylbutazone 300 mg/日を 6 週間投与し、1 日 3 回、1 回量として feprazone 1 cap + phenylbutazone placebo 1 錠、または phenylbutazone 1 錠 + feprazone placebo 1 cap を毎食後に内服させた。なお、試験薬投与前 1 ~ 2 週間は観察期間とし、Bufferin 6 錠/日を投与した。

4. 併用薬剤および併用療法

試験期間 (観察期間を含む) 中は同一条件で行

うことを原則とし、試験期間中は他の抗炎症鎮痛剤、免疫抑制剤、および免疫調整剤の使用は認めなかった。Steroid 剤は経口、関節注入とも原則として認めなかったが、維持療法中のものは prednisolone 量で 5 mg/日以下の使用は可とした。

関節穿刺、排液は原則として行わないこととした。胃散、制酸剤についても、消化器系に対する耐容性を検討するために原則として最初からは使用しないこととした。

5. 評価項目および評価時期

下記の項目について、観察期間終了時、試験薬投与後 2 週、4 週、および 6 週に診察、検査して記録した。

(1) 朝のこわばりの持続時間

検査前 1 週間の平均値を患者に配付した「リウマチ日記」の記載から求めた。

(2) 握力

水銀握力計を用いて、初圧を 20 mmHg とし、左右の手で各々 3 回試み、各々の最高値および左右の最高値の平均を求めた。

(3) 血沈 1 時間値 (Westergren 法)

(4) 疼痛程度

検査前 1 週間の平均値を患者に配付した「リウマチ日記」の記載から求めた。

(5) 他動運動痛、圧痛関節数

(6) 他動運動痛、圧痛関節点数

(7) 腫脹関節数

(8) 腫脹関節点数

(9) ランスバリー活動指数

(10) 患者印象

試験終了時における患者の印象を問診により、非常に良い、良い、やや良い、ふつう、やや悪い、悪い、非常に悪いの 7 段階法で評価した。

6. 臨床検査

下記の検査項目について、観察期間終了時または観察期間開始前、試験薬投与後 2 週、4 週および 6 週の各時点で実施した。

(1) 血液検査

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、白血球分類

(2)血液生化学検査

総ビリルビン値または黄疸指数

GOT 値, GPT 値, Al-P 値

BUN 値, またはクレアチニン値

(3)尿検査

蛋白, 糖, ウロビリノーゲン

沈渣 (蛋白陽性の場合)

(4)糞便潜血反応

(5)その他 (必要に応じて)

7. 副作用

試験薬投与開始時および試験薬投与開始後 2 週毎に観察し, 副作用が認められた場合にはその種類, 程度, 発現日, 持続期間, 処置, 経過, 薬剤との関連性について記載するようにした. とくに本試験の主目的である phenylbutazone との安全性の比較を十分に検討するために, ビラゾロン系薬剤に共通する浮腫, 発疹, および胃腸症状の発現には特に留意した. また同時に体重測定を行うようにした.

8. 医師の総合判定

(1)全般改善度および最終全般改善度

試験薬投与後 2 週, 4 週, および 6 週に観察期間終了時と比較して全般改善度を, 試験薬投与開始後の全経過を観察期間終了時と比較して最終全般改善度を, 1: 著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: 軽度悪化, 6: 悪化, 7: 著明悪化, の 7 段階法で判定した.

(2)概括安全度

副作用, 臨床検査の結果にもとづいて, 試験薬投与終了時に, 1: 副作用なし, 2: 軽度副作用あり, 3: 中等度副作用あり, 4: 重度副作用あり, の 4 段階法で判定した.

(3)有用度

最終全般改善度, 概括安全度などを参考にして総合的に, 1: きわめて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: どちらとも言えない, 5: やや好ましくない, 6: 好ましくない, 7: 全く好ましくない, の 7 段階法で判定した.

9. 開票並に資料の解析

キーコード開封前に担当医並に試験関係者立合

いのもとに, 全症例の検討を行い, 問題症例の取り扱い方, 資料の解析方針を決め, 資料の固定を行った上でキーコードの開鍵を行った. 資料の取りあつかい並に解析方針は下記の通りとした.

解析対象範囲

最終全般改善度

(1) 6 週間完了症例

(2) 悪化中止症例

概括安全度

(1) 6 週間完了症例

(2) 副作用のため最終全般改善度の採用されない症例

有用度

(1) 最終全般改善度, 概括安全度ともに採用の症例

(2) 副作用のため最終全般改善度の採用されない症例

(3) 悪化中止により概括安全度の採用されない症例

除外基準

(1) 対象患者規定から逸脱した症例

(2) 観察期間中の規定に合わない症例

(1)(2)共に概括安全度は解析対象とする.

脱落基準

(1) 服薬期間の規定に合わない症例

1) 副作用による中止症例 (概括安全度, 有用度は解析対象)

2) 悪化による中止症例 (最終全般改善度, 有用度は解析対象)

3) 2 週, 4 週の評価日が±3 日, 6 週の評価日が±5 日以上ずれている症例

4) 来院せず (理由不明)

(2) 服用量規定に違反する症例

1) 規定服用量の $\frac{2}{3}$ 未満の症例 (副作用による場合は概括安全度, 有用度は解析対象)

なお, 脱落例の評価項目については脱落時点までを解析対象とした.

結 果

1. 症例構成

キーコードを開封した結果、実施症例数は fep-
razone (F) 群 70 症例, phenylbutazone (P) 群 68
症例であった。

最終全般改善度, 概括安全度, 有用度の除外症
例数, 脱落症例数および除外, 脱落症例の内訳を
Table 2 に示した。これら症例分布を解析した結
果, 統計学的有意差は認められなかった。

2. 患者の背景因子, および症状程度

最終全般改善度, 概括安全度および有用度の解
析対象症例の背景因子について検討した結果を
Table 3 に示した。

最終全般改善度解析対象症例の既往症の有無に
おいて, P 群の方が既往症のある患者が多い傾向
にあった。また, 有効性に影響をおよぼす薬剤(金
剤, ステロイド剤)の併用が最終全般改善度解析
対象症例において有意に F 群に多く, 有用度解析
対象症例において F 群に多い傾向にあった。

それ以外には症例分布の群間における偏りは認
められなかった。

観察期間終了時における症状の程度は, 両群間

に有意差を認めなかった (Table 4)。

3. 試験成績

(1) 各評価項目の改善度

観察期間終了時の評価値と各週のそれとの差を
改善度として現わし, 両群間の改善度を比較検討
した (Table 5, Fig. 1)。

投与後 2 週の時点で群間比較すれば, 疼痛関節
点数, ランスバリー活動指数において, P 群の方
が改善度が優れていた ($P < 0.05$)。投与後 4 週
の時点では, 朝のこわばりの持続時間において, F
群の方が改善度が優れていた ($P < 0.05$)。投与後
6 週の時点では, すべての項目において, 両群間
に有意差は認められなかった。

各群の症状の推移をみるために投与開始時と各
評価時点で群内比較を行った結果, F 群の朝のこ
わばりの持続時間において投与後 2 週, 4 週, お
よび 6 週とも有意に改善を示していた (いずれも
 $P < 0.01$)。P 群においては投与後 2 週の時点で,
有意の改善が認められたが ($P < 0.05$)。投与後 4
週, 6 週の時点では認められなかった。

握力については, F 群は投与後 4 週および 6 週
において有意の改善が認められた ($P < 0.01$)。ま
た, P 群では投与後 2 週, 4 週 ($P < 0.01$) および 6

Table 2 除外, 脱落症例の内訳

	理 由	最終全般改善度		概括安全度		有 用 度	
		F 群	P 群	F 群	P 群	F 群	P 群
除 外	活動性不足	1	2			1	2
	活動性不足及び投薬期間違反	2		2		2	
	計	3	2	2	0	3	2
脱 落	併用薬違反	2	1			2	1
	副作用による中止	7	10				
	副作用による減量及び休薬 来 院 せ ず	2					
	服 薬 違 反	2	2	2	2	2	2
	評価日のずれ (-)	1	1	1	1	1	1
	評価日のずれ (+)	4	1	4	1	4	1
	合併症による中止	1	1	1	1	1	1
	患者都合による中止	3		3		3	
	計	22	17	11	5	13	7

Table 3 症例の背景分布

背 景 因 子		最終全般改善度の 解析対象			概括安全度の解析対象			有用度の解析対象		
		F 群	P 群	検 定	F 群	P 群	検 定	F 群	P 群	検 定
外来・入院	外 来 入 院	33 12	41 8	N.S.	40 17	50 13	N.S.	37 17	47 12	N.S.
年 齢 (歳)	16~ 30	6	3	N.S.	7	4	N.S.	7	4	N.S.
	31~ 45	9	18		10	22		9	21	
	46~ 60	17	18		24	23		22	21	
	61~	13	10		16	14		16	13	
身 長 (cm)	~149	11	6	N.S.	13	10	N.S.	13	9	N.S.
	150~159	20	24		26	30		25	28	
	160~169	7	11		8	13		8	12	
	170~179	2	1		2	2		2	2	
	不 明	5	7		8	8		6	8	
体 重 (kg)	~ 29	0	0	N.S.	0	0	N.S.	0	0	N.S.
	30~ 39	2	1		5	2		5	2	
	40~ 49	23	22		28	29		27	27	
	50~ 59	15	20		18	25		17	23	
	60~ 69	2	6		2	6		2	6	
	70~ 79	0	0		0	0		0	0	
	不 明	3	0		4	1		3	1	
性	男	11	13	N.S.	12	16	N.S.	11	14	N.S.
	女	34	36		45	47		43	45	
診 断	Classical	36	39	N.S.	47	48	N.S.	44	45	N.S.
	Definite	9	10		10	15		10	14	
Stage	I	5	3	N.S.	6	4	N.S.	6	4	N.S.
	II	9	10		11	14		11	13	
	III	18	25		21	32		19	29	
	IV	13	11		19	13		18	13	
Class	1	2	1	N.S.	2	1	N.S.	2	1	N.S.
	2	33	39		40	48		39	45	
	3	9	9		13	14		11	13	
	4	1	0		2	0		2	0	
罹病期間 (月)	~ 5.9	0	0	N.S.	0	0	N.S.	0	0	N.S.
	6~ 11.9	3	1		4	4		4	3	
	12~ 23.9	4	6		4	7		4	7	
	24~ 35.9	7	6		9	6		8	6	
	36~ 59.9	8	12		10	16		9	16	
	60~ 119.9	14	16		15	20		15	18	
	120~	9	8		15	10		14	9	

Table 3 のつづき

CRP test	—	4	4	N.S.	5	5	N.S.	5	4	N.S.
	±	0	1		2	1		2	1	
	1+	13	9		16	16		14	14	
	2+	14	16		17	19		17	18	
	3+	7	9		8	11		8	11	
	4+	4	6		5	6		5	6	
	5+	1	2		1	3		1	3	
	6+	2	2		3	2		2	2	
RA test	—	5	5	N.S.	5	7	N.S.	5	7	N.S.
	±	3	8		3	9		3	8	
	1+	20	20		24	26		23	24	
	2+	17	16		25	21		23	20	
合併症	あり なし	37 8	40 9	N.S.	47 10	51 12	N.S.	45 9	48 11	N.S.
既往歴	あり なし	33 12	43 6	+	42 15	52 11	N.S.	41 13	49 10	N.S.
試験期間中の併用薬剤	なし	14	29	**	20	33	+	19	33	*
	あり	31	20		37	30		35	26	
	有効性に 影響を及 ぼす薬剤	なし	39	*	35	47	N.S.	34	47	*
	あり	18	10		22	16		20	12	
	胃腸薬	なし	38	N.S.	42	45	N.S.	39	44	N.S.
	あり	11	8		13	11		13	10	
	その他の 薬剤	なし	39	N.S.	40	45	N.S.	39	43	N.S.
	あり	10	8		11	12		9	11	
観察期間前の理学療法	あり なし	4 41	2 47	N.S.	8 49	2 61	*	8 46	2 57	*

χ^2 検定, N.S.: not significant, + $P < 0.10$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

週 ($P < 0.05$) で有意の改善が認められた。

疼痛程度については, F群では投与後2週 ($P < 0.05$), 4週 ($P < 0.01$), 6週 ($P < 0.01$) において, 有意の改善が認められた。P群では投与後2週, 4週 ($P < 0.05$) および6週 ($P < 0.01$) において有意の改善が認められた。

他動運動痛, 圧痛関節数に対して, F群では投与後2週 ($P < 0.05$), 4週および6週 ($P < 0.01$) の時点において改善が認められた。P群では各時点とも改善が認められた ($P < 0.05$)。

他動運動痛, 圧痛関節点数において, F群では

投与後4週および6週において改善が認められた ($P < 0.01$)。P群では各週とも改善が認められた ($P < 0.01$)。

腫脹関節数に対して, F群では投与後4週および6週において改善が認められたが ($P < 0.01$), P群では有意の改善は認められなかった。

腫脹関節点数に対して, F群では投与後4週および6週において改善が認められた ($P < 0.01$)。P群では投与後2週において改善 ($P < 0.01$) が認められたが, 4週, 6週では認められなかった。

ランスパリー活動指数に対して, F群では投与

Table 4 観察期間終了時における症状程度

		観 察 期 間 終 了 時		
		F 群	P 群	検 定
朝のこわばりの 持 続 時 間 (min)	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 101.1333 89.7994	48 114.6042 92.9900	N.S.
握 力 (mmHg)	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 114.7333 56.0273	49 111.6327 62.8105	N.S.
血 沈 (mm/1hr)	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 56.4000 33.2678	49 67.4694 33.7164	N.S.
疼 痛 程 度	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 1.5153 0.5190	49 1.6300 0.6161	N.S.
運 動・圧 痛 関 節 数	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 14.1333 7.6563	49 12.9184 8.2180	N.S.
関 節 点 数 (疼 痛)	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 74.5333 37.5866	49 83.7959 40.5098	N.S.
腫 脹 関 節 数	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 7.9111 6.7650	49 7.0000 5.8238	N.S.
関 節 点 数 (腫 脹)	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 40.3556 32.5822	49 40.3878 34.7065	N.S.
ランスパリー 活 動 指 数	症 例 数 平 均 値 S.D.	45 78.4667 30.2231	48 91.2292 44.6248	N.S.
体 重 (kg)	症 例 数 平 均 値 S.D.	43 48.7209 6.3333	47 50.6596 7.2089	N.S.

t 検定, N.S.: not significant

後 4 週, 6 週において改善が認められた ($P < 0.01$).
P 群では各週とも改善が認められた ($P < 0.01$).

(2) 全般改善度

両群間に有意差は認められなかった (Table 6).

(3) 患者印象

両群間に有意差は認められなかった (Table 7).

(4) 副作用

副作用の発生例数は, F 群においては 57 症例
中 16 症例 (28.1%), P 群では 63 症例中 24 症例
(38.1%) であったが両群間に有意差は認められ
なかった.

症状別副作用の発生件数とその程度を Table 8
に示した.

浮腫の発生件数は F 群では 57 症例中 2 症例

Table 5 各評価項目の差の平均値の検定

	薬剤	2 週 後			4 週 後			6 週 後								
		例数	差の平均値	S. D.	群内比較	群間比較	例数	差の平均値	S. D.	群内比較	群間比較	例数	差の平均値	S. D.	群内比較	群間比較
朝のこわばりの持続時間	F群	50	18.5999	38.4388	**	N.S.	42	43.7529	52.7331	**	*	40	40.3000	55.9909	**	N.S.
	P群	56	23.3273	73.3825	*		49	9.3265	103.3522	N.S.		46	22.7391	91.4805	+	
握力	F群	56	- 3.2680	18.3220	N.S.	N.S.	45	-12.2222	30.1088	**	N.S.	44	-14.2500	28.3763	**	N.S.
	P群	57	- 7.2807	19.0954	**		49	-11.4694	24.4592	**		45	- 9.3555	28.7024	*	
血沈	F群	57	- 3.8070	19.1651	N.S.	+	45	- 1.0222	19.5698	N.S.	N.S.	44	0.1818	25.0722	N.S.	N.S.
	F群	57	2.7875	18.0849	N.S.		52	5.0769	24.2510	N.S.		48	5.3750	23.1467	N.S.	
疼痛程度	F群	57	0.1107	0.3920	*	N.S.	46	0.1985	0.3890	**	N.S.	45	0.1662	0.4060	**	N.S.
	P群	60	0.1482	0.5726	*		52	0.2265	0.6922	*		49	0.2971	0.5736	**	
運動・圧痛閾値	F群	58	1.3448	4.3631	*	N.S.	47	3.2766	5.0635	**	N.S.	45	3.8667	6.1185	**	N.S.
	P群	60	1.7000	5.7705	*		52	1.8269	6.4007	*		49	2.2857	7.2140	*	
関節点数(疼痛)	F群	58	4.8621	31.3833	+	*	47	12.1064	21.1950	**	N.S.	45	13.9111	31.4287	**	N.S.
	P群	60	15.6000	21.8647	**		52	17.0963	37.0618	**		49	19.3265	34.8864	**	
腫脹関節数	F群	54	0.4074	3.1052	N.S.	N.S.	45	1.9111	3.2038	**	N.S.	43	1.9868	3.9309	**	N.S.
	P群	58	0.1552	5.5782	N.S.		51	0.5294	6.0178	N.S.		48	1.0208	6.6732	N.S.	
関節点数(腫脹)	F群	54	1.4630	15.8158	N.S.	N.S.	45	8.0000	19.2955	**	N.S.	43	10.5349	21.6271	**	N.S.
	P群	58	4.6379	17.1482	*		51	5.5294	29.7983	N.S.		48	7.6250	31.8351	N.S.	
ランスバリー活動指数	F群	54	1.8519	16.2718	N.S.	*	44	9.2273	18.8505	**	N.S.	45	10.7778	20.0725	**	N.S.
	P群	54	8.3519	17.7585	**		49	11.6735	24.8004	**		45	13.2889	22.3857	**	
体重	F群	49	- 0.1020	0.6845	N.S.	*	44	- 0.0909	0.9601	N.S.	*	42	- 0.1667	1.2672	N.S.	N.S.
	P群	51	- 0.4902	1.0074	**		47	- 0.5532	1.2302	**		44	- 0.4545	1.1705	*	N.S.

t 検定, Aspin Welch 法

N.S.: not significant

+ : P<0.10

* : P<0.05

** : P<0.01

Fig. 1 各評価項目の改善度.

Fig. 1 (つづき).

Fig. 1 (つづき).

(3.5%), P群では63症例中11症例(17.5%)であり、有意にF群の方が少なかった($P<0.05$). 重篤度を加味した解析においても有意差が認められた。

発疹の発生件数はF群では57症例中9症例(15.8%), P群では63症例中7症例(11.1%)であったが、発生件数ならびに重篤度を加味した解析結果において両群間に有意差は認められなかった。

胃腸症状の発生件数はF群では57症例中8症例(14.0%), P群では63症例中10症例(15.9%)であったが、発生件数ならびに重篤度を加味した解析において両群間に有意差は認められなかった。

その他の副作用としては、F群において掻痒感1症例、耳鳴り1症例、P群においては掻痒感2症例、血小板数減少1症例、蛋白尿1症例、全身倦怠感1症例が認められた。

これら副作用をキーコード開封前に、①因果関係あり、②因果関係不明、③対象患者として問題のあるもの、あるいは他の要因の可能性の強いものの3つに分類した。それをTable 9に示した。

因果関係ありとされた副作用の発生件数はF群

Table 6 全般改善度

	2 週 後			4 週 後			6 週 後		
	F 群	P 群	検 定	F 群	P 群	検 定	F 群	P 群	検 定
総解析対象数	58	60	(注)	48	52	(注)	45	49	(注)
著 明 改 善	0	2	N.S.	0	1	N.S.	1	3	N.S.
中 等 度 改 善	7	11		11	14		13	16	
軽 度 改 善	27	26		22	23		19	16	
不 変	16	18		14	7		6	8	
や や 悪 化	6	2		1	5		6	3	
悪 化	1	0		0	1		0	3	
著 明 悪 化	0	1		0	1		0	0	

(注) χ^2 検定, Wilcoxon の順位和検定, Mann-Whitney のU検定

N.S.: not significant

では8症例(14.0%), P群では20症例(31.7%)であり, 有意差が認められた($P < 0.05$). その副作用の種類は, F群では発疹5症例, 胃腸症状3症例, 浮腫1症例, 耳鳴り1症例, P群では発疹7症例, 胃腸症状7症例, 浮腫11症例, 痒痒感1症例, 全身倦怠感1症例, 蛋白尿1症例であった.

(5)臨床検査値

臨床検査値異常は, F群では GOT, GPT, Al-P

の上昇が1症例に認められた. 但し, この上昇は投与中止後1週間であり, 投与終了時には検査されていない. P群では血小板数の減少1症例, 蛋白尿1症例が認められた.

(6)最終全般改善度

Table 10 に示すように両群間に有意差は認められなかった.

(7)概括安全度

Table 11 に示すように両群間に有意差は認められなかった.

(8)有用度

Table 12 に示すように両群間に有意差は認められなかった.

(9)層別解析

背景因子についての層別解析を最終全般改善度, 概括安全度, 有用度について実施したが, 有意差は特に認められなかった.

考察並に総括

Feprazone は phenylbutazone の副作用, 特に胃腸系に対する刺激作用を軽減することを目的として開発された非ステロイド性抗炎症剤であり, 動物実験によって抗炎症鎮痛作用は phenylbuta-

Table 7 患者印象

	F 群	P 群	検 定
総解析対象症例数	45	49	
非常に良い	2	4	N.S.
良 い	18	15	
やや良い	16	15	
普 通	4	8	
やや悪い	5	3	
悪 い	0	4	
非常に悪い	0	0	

F 群

やや良い以上 80%

良い以上 44.4%

P 群

やや良い以上69.4%

良い以上 38.8%

χ^2 検定

Wilcoxon の順位和検定

Mann-Whitney のU検定

N.S.: not significant

Table 8 副作用の症状別発生数とその程度

	浮 腫		発 疹		胃 腸 障 害		瘙 痒 感		そ の 他	
	F 群	P 群	F 群	P 群	F 群	P 群	F 群	P 群	F 群	P 群
総解析対象例数	57	63	57	63	57	63	57	63	57	63
な し	55	52	48	56	49	53	56	61	56	59
軽 度	2	6	3	4	4	4	0	0	0	2
中 等 度	0	4	2	3	4	4	1	2	1	1
重 度	0	1	4	0	0	2	0	0	0	1
検 定	+°		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
	*°°		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	
	*°°°		N.S.		N.S.		N.S.		N.S.	

° χ^2 検定 °° Wilcoxon の順位和検定, °°° Mann-Whitney のU検定

+ $P < 0.10$

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

N.S.: not significant

Table 9 副作用一覧

①因果関係あり

	組 番	種 類	程度	内 容 お よ び コ メ ン ト
F 群	4-1	発疹 胃部もやや感	中 中	背部, 頸部, 投与後 8 日目出現. 中止. Tavegyl, Glycyron 投与. 4 日目で消失. 試験剤の薬疹と考える. 金製剤にて一過性の発疹の既往あり. 観察期間中の Bufferin 投与時から胃部不快感あり. 胃散投与.
	4-5	発疹	高	投与後 8 日目より背部の掻痒感あり. 午後より, 背部, 前胸部四肢の紅斑高度. 中止. 抗ヒスタミン剤投与 2 日間で軽快. 薬剤と関係ありと推定.
	10-7	発疹	軽	手掌, 手指に軽度の小斑状の紅斑が18日目に出現, 翌日は下肢にもおよぶ. 投与後20日で中止し, Tavegyl, Glycyron 投与. 中止後 4 日で消失. 再投与による関係の確認はできなかった.
	11-1	胃痛	軽	投与後 8 日目に出現. 薬を 1 日 2 回に減量でやや軽減, 関係あり. 3 週より Methaphyllin 3 T 併用にて軽快.
	15-7	発疹	中	両下肢, 背部, 投与後14日目に出現. 服用一時中止し, Polaramine 使用. 7 日後消退関係あり.
	19-3	発疹 耳鳴	高 中	投与後 2 日目出現. 服用後 1 hr で発疹, 1 hr 持続. 投与後 3 日目は 2 hr で発疹出現, 2 hr 持続. 以後中止.
	19-6	浮腫	軽	顔面. 処置なし, 服薬継続するも 2~3 日で消失.
P 群	22-8	便秘	中	
	2-3	浮腫	軽	眼瞼部. 投与後 1 週目より 8 日間, 特に処置せず自然消退. 蛋白(-)なるもクレアチニン 1.2 mg/dl と軽度上昇あり. 本剤と関係あるか.
	2-5	浮腫	軽	眼瞼, 両手, 投与後11日目より出現. 特に処置せずにしだいに消退. 関係あると思われる.
	2-6	発疹	軽	左中背部, 投与後31日目より出現, 12日間持続. Glycyron 6 T, Tavegyl 3 T 投与するもよくならない. この発疹の投与薬と関係あると思われる.
	3-5	発疹 痒感	中 中	両顔面に紅斑様皮疹, および体全体, 特に手足のかゆみ, 投与後19日目に出現. 投与中止後, 数日で消失. 薬剤と関係あり.
	6-1	胃痛	高	投与後 4 日目に出現. 投与中止により改善. 薬剤と関係あり.
	6-3	浮腫	高	顔, 下腿, 投与後 8 日目より出現. Aldactone A 3 T, Lasix 1 T 投与により一時軽快したが再び増悪, Lasix 1 アンブル 1 日追加するも増悪, 投与後33日目で中止. 以前 Voltaren にて浮腫(+)
	8-2	発疹 痒感 全身倦怠感	中 中 中	全身, 投与後18日目に出現. 強力 Minophagen C 20mg, Tathion 300mg, Glycyron 3 T, レスタミン軟膏投与. 中止後改善. 関係あり.
	9-3	胃下痛	中 中	投与後 9 日目に出現. 減量および休業により下痢は 5 日間ととまる. (胃痛は11日間持続. 薬剤と関係あり.)
	10-5	発疹	軽	両側前腕じんましん様の皮疹が, 投与後12日目に出現. 本院の皮膚科に受診し, toxicodermia の疑い強く服薬中止を勧告されたため中止. 皮膚科より Polaramine, Glycyron, ステロイド軟膏を投与された. 皮診は内服を中止し, 皮膚科で治療を開始して 2 日後に消失した.
群	12-2	浮腫	軽	pretibial 浮腫, 試験終了後に消失, 薬剤と関係あると思われる.
	12-5	浮腫 蛋白尿	中 軽 高	顔面, 投与後 4 日目頃出現. Lasix 投与 } 両症状共投与後14日目には LIII V MP 大腿内側, 投与後 1 日で出現. Glycyron 6 T 投与 } 消失. 薬剤との関係可能性大 可能性大だが amyloidosis のチェックの要あり, しかし消化器症状は(-)
	13-5	浮腫 胃腸症状	軽 中	Maalox 40 ml, Ulcerlmin 3.0 投与. 4 日後に消失.
	14-4	食欲不振 肋部痛 浮腫	中 中 軽	投与後 4 日目に出現. 14 日目に Isalon 6 T, Ulcerlmin 3.0 投与. 処置後 2 日で消失. 顔面下腿, 投与後30日目に出現. 試験終了にて消失.

Table 9 のつづき

P 群	15-3	発疹 胃重感、嘔気	軽 軽	両手背、両前腕、投与後9日目に出現。放置、4週来院時には消失、再び投与後40日目に手関節に出現。 3日間持続、投与後9日目より出現。Glumin 3.0 投与。終了時まで持続。薬剤と関係あり。
	15-4	浮腫 膨満感	中 軽	顔面、下腿、投与後3日目に出現 投与後3日目に出現 } 中止により軽快。薬剤と関係あり。
	15-5	胃痛	軽	投与後4日目に出現。2日間持続。4日間休薬。以後 Kolantyl 併用により胃痛なし。薬剤と関係あり。
	16-3	浮腫	軽	顔面、投与後4日目より。放置。
	18-4	浮腫	中	顔面、両下腿、投与後7日目に出現。1週間休薬。11日間持続。再投与後4日目に再出現。中止。薬剤と関係あり。
	19-1	発疹	中	全身に点状の発疹、投与後41日目に出現。試験終了後3日目に消失。
	20-1	浮腫	中	全身投与後5日目より出現。減量するも浮腫増悪。7日目に中止、中止後3日目より徐々に軽快、14日目には完全に消失。
②因果関係不明				
F 群	1-5	食思不振	軽	投与後9日目より4日間、処置なし、続行にて消失。薬剤との関係不明。
	7-3	浮腫	軽	顔面、投与後21日目に出現。3日間持続、放置。薬剤との関係不明。この副作用は必ずしも薬剤によると言いがたい。
	11-2	胃痛、嘔気	軽	胃痛は開始直後から5日間、処置なし。嘔気はときどき嘔気があるときは1日2回に減量。関係不明。観察期間前は胃腸薬を併用していた患者である。
	17-1	発疹	軽	投与後22日に出現。1日1錠、1capに減量。関係不明。
	22-7	発疹 胃腸症状	軽 中	全身、投与後22日目に出現。風邪治療のために用いた抗生物質によるか、本剤によるか不明 抗生物質服用後に出現したため、抗生物質によると思われる。
P 群	13-1	血小板減少	軽	投与前 $12.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ が終了時に $8.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ に減少、有意かどうかは不明。
	21-7	便秘	軽	投与後23日目より6日間。Solven 3 T 併用、関係不明。
③対象疾患として問題のあるもの、あるいは他の要因の考えられるもの				
F 群	3-4	発疹	高	腰部・頸部、投与後6日目に出現。中止。抗ヒスタミン剤、強力 Minophagen C 注射するも発疹はさらに全身に広がり、ステロイド剤使用により約1週間で消失。薬剤と関係あり。既往に各種抗炎症鎮痛剤のみならず Levamisole で皮疹が出現し、薬剤アレルギーの素因が強い。
	19-4	発疹 胃腸症状	高 中	投与後6日目に出現、薬剤投与中止。Polaramine 投与。被検薬投与中止後約40日間持続。本患者は膀胱炎があり、尿中細菌を認めたので泌尿器科から投薬があり、抗生物質も服用させていた。また、高血圧症のため、降圧剤も使用しているので、発疹が本試験薬によるかどうか断定しがたい。本薬剤中止後、1カ月にわたり持続しているため他の薬剤に起因していることも考えられる。 観察期間中より同様の訴えあり。
	20-3	食欲不振	軽	投与後21日目に出現、処置せず5日間で軽快、感冒症状あり。本剤によるかどうか不明。
	22-8	掻痒感	中	投与後12日目に出現。中止。観察期間終了時の肝機能値が異常であった。 (GOT 232, GPT 208, Al-P 20 KA)
	1-4	発疹	軽	腰部、放置。Shiozol のため、概括安全度：副作用なし扱い。
P 群	18-3	胃痛 胃もたれ感	中 軽	2週は軽度の胃のもたれ、投与後4日目に出現。Kolantyl 3.0, Ulcerlmin 3.0 投与、3日間で軽快。 4週は胃痛、投与後27日目に出現。Kolantyl 3.0, Ulcerlmin 3.0 投与、持続。6週はときどき空腹時の心窩部痛、投与後30日目より投与終了まで持続。既往歴に十二指腸潰瘍あり。
	21-4	胃潰瘍	高	投与後3日目頃より胃が変になるが、Glumin 3.0, Kolantyl 3.0 を投与し経過をみるも、胃腸障害、食欲不振は増強し、20日目に投与を中止する。胃透視、胃カメラの結果、胃潰瘍部位から胃出血が確認される。輸血 200 cc × 8 を施行、70日目の現在、胃症状は軽快している。本剤による消化性潰瘍か、既往歴に胃潰瘍がある。

Table 10 最終全般改善度

	F 群	P 群	検 定
総解析対象例数	45	49	(注)
著 明 改 善	1	3	N.S.
中 等 度 改 善	12	15	
軽 度 改 善	22	19	
不 変	8	6	
や や 悪 化	2	5	
悪 化	0	1	
著 明 悪 化	0	0	

中等度改善以上 (注) χ^2 検定
 F群 28.9% Wilcoxon の順位和検定
 P群 36.7% Mann-Whitney のU検定
 やや改善以上 N.S.: not significant
 F群 77.8%
 P群 75.5%

Table 11 概括安全度

	F 群	P 群	検 定
総解析対象例数	57	63	(注)
副 作 用 な し	41	39	N.S.
軽度副作用あり	9	12	
中等度副作用あり	7	11	
重度副作用あり	0	1	

(注) χ^2 検定
 Wilcoxon の順位和検定
 Mann-Whitney のU検定
 N.S.: not significant

	な し	あ り	検定(注)
F 群	41	16	N.S.
P 群	39	24	

(注) χ^2 検定
 N.S.: not significant
 副作用発生率
 F群 28.1% P群 38.1%

zone と同等であり¹⁾, 胃腸管刺激作用は phenylbutazone, indomethacin に比して弱いということが確認されている²⁾.

Table 12 有用度

	F 群	P 群	検 定
総解析対象例数	54	59	(注)
きわめて有用	1	3	N.S.
有 用	17	15	
やや有用	19	14	
有用とは思われない	8	13	
やや好ましくない	4	5	
好ましくない	5	8	
全く好ましくない	0	1	

有用以上 (注) χ^2 検定
 F群 33.3% Wilcoxon の順位和検定
 P群 30.5% Mann-Whitney のU検定
 やや有用以上 N.S.: not significant
 F群 68.5%
 P群 54.2%

今回、我々は安全性の比較に重点をおいて、feprazone の類縁化合物である phenylbutazone を標準薬として二重盲検試験を実施した。Feprazone の用量は塩川ら⁴⁾の結果などより 300 mg/日、phenylbutazone の用量は臨床常用量である 300 mg/日とした。

総実施症例数は 138 症例であった。除外、脱落症例を除いた解析対象症例数は、最終全般改善度 94 症例、概括安全度 120 症例、有用度 114 症例であった。

各評価項目の改善度の投与後 2 週で、疼痛関節点数、ランスバリー活動指数に有意差が認められた。しかし、この結果は feprazone の薬効発現が遅いというよりも、初期値に起因する見かけ上の有意差である。

投与 4 週後、6 週後の資料については 4 週後の朝のこわばりの持続時間以外両群間に有意差は認められなかった。しかし朝のこわばりの持続時間、腫脹関節数および腫脹関節点数に対しては F 群では改善が認められたが ($P < 0.01$), P 群では有意の改善は認められなかった。

最終全般改善度は、軽度改善以上が F 群 77.8

%, P群 75.5%, 患者印象はやや良い以上がF群 80.0%, P群 69.4%であったが, 両群間に有意差は認められなかった。

従って, 有効性の面では feprazone は phenylbutazone と同等かそれ以上の効果を有していることが推定された。

慢性関節リウマチに対する他の報文において, Fletcher ら⁵⁾は feprazone 600 mg/日と aspirin 3.6 g/日の二重盲検試験を実施し, すべての評価項目において feprazone が優っていたと述べている。また, Sturrock らは feprazone 450 mg/日と indomethacin 75 mg/日の二重盲検試験を実施し, 両薬剤間に差はなかったと報告している⁶⁾。

副作用の発生率はF群 28.1%, P群 38.1%であった。これら副作用の薬剤との関連性を検討すると, 因果関係ありとされた副作用の発生件数は有意差が認められた ($P < 0.05$)。副作用のための中止症例数は, F群 7 症例, P群 10 症例であった。F群の 7 症例はすべて発疹であった。P群の 10 症例の内訳は発疹 3 症例, 浮腫 4 症例, 胃腸症状 3 症例であった。

副作用の種類について検討すれば, 浮腫の発生率はF群 3.5%, P群 17.5%であり, 有意にF群の方が少なかった ($P < 0.05$)。また, 今回特に実施した体重測定において, Table 13 に示すようにF群では有意の体重増加は認められなかったが, P群では有意の体重増加が認められた ($P < 0.05$)。

P群の体重増加について, 浮腫発生症例と非発生症例に分けて検討した結果, とともに有意の増加を示したが, 両者の間では浮腫発生症例群の方が有意の増加を示した ($P < 0.05$)。

従ってP群の体重増加は水分貯留によると考えられ, P群の非浮腫発生群においても水分貯留が示唆された。

Feprazone は動物実験において, phenylbutazone と比較して Na の貯留傾向が少ないと言われており, 以上の結果はこれとよく一致する¹⁾。

発疹はF群では9症例 (15.8%), P群では7症例 (11.1%)であった。この発生率は indomethacin との二重盲検試験の結果より高かったが, F群の

Table 13 体重 (kg) の変化 (概括安全度採用症例)

		2 週 後					4 週 後					6 週 後				
		例数	差の平均値	S. D.	群内比較	群間比較	例数	差の平均値	S. D.	群内比較	群間比較	例数	差の平均値	S. D.	群内比較	群間比較
浮腫発生症例	F群	2	0	0			2	0	0			2	0	0		
	P群	10	-1.5000	1.5092	*		8	-1.1250	1.8851	N.S.		7	-1.1429	1.9148	N.S.	
非	F群	45	-0.1111	0.7142	N.S.	N.S.	42	-0.0238	1.0238	N.S.	+	43	-0.1628	1.2522	N.S.	N.S.
	P群	46	-0.3261	0.7617	**		45	-0.4000	1.0531	*		42	-0.3333	0.9283	*	
浮腫発生症例	P群	10	-1.5000	1.5092	*		8	-1.1250	1.8851	N.S.	N.S.	7	-1.1429	1.9148	N.S.	+
	非	46	-0.3261	0.7617	**	**	45	-0.4000	1.0531	*	*	42	-0.3333	0.9283	*	*

† 検定 N.S. : not significant + : P<0.10 * : P<0.05 ** : P<0.01

t 検定 N.S.: not significant + : $P < 0.10$ * : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$

9 症例中には、対象患者として不適当なもの 1 症例、他の要因の可能性の強いもの 1 症例、因果関係不明のもの 2 症例を含んでいる。また Fletcher ら⁵⁾は発疹を治験症例 44 例中 3 例 (6.5%)、Sturrock ら⁶⁾は 14 例中 2 例 (14.3%) に認めたが、いずれも減量により軽快し、このために使用中止に到った症例は報告していない。したがって発疹については phenylbutazone と同様、使用にあたって注意が必要であると考えられた。

胃腸症状は F 群では 8 症例 (14.0%)、P 群では 10 症例 (15.9%) であった。これらの中には F 群では他の要因の可能性の強いもの 2 症例、因果関係不明のもの 3 症例、P 群では対象患者として不適当なもの 2 症例、因果関係不明のもの 1 症例が含まれている。胃腸症状の種類、副作用としての重症度、処置、薬剤との因果関係を考慮すると、胃腸に対する耐容性は feprazone の方が優れていると考えられた。これは動物実験によって示された feprazone が phenylbutazone より胃腸管障害作用が少ない²⁾ということを示唆するように思われた。Fletcher ら⁵⁾は他の非ステロイド性抗炎症剤で胃腸不耐性を訴える患者に feprazone を投与し、良好な成績を得たと述べている。その他、中枢神経系の副作用として Fletcher ら⁵⁾、Sturrock ら⁶⁾は頭痛、めまい、耳鳴、傾眠などを報告しているが、本試験では耳鳴を 1 例に認めたのみであった。

臨床検査値異常は F 群の 1 例に、投与後 6 週に GOT, GPT, Al-P 値の上昇を認めた。この症例は服用開始後 5～6 週目は薬剤を規定量の $\frac{1}{2}$ しか服用しておらず、6 週時のデータは本来除外のデータである。また、4 週から 5 週目は正月期にかかり、薬剤服用の不徹底、患者の生活指導など問題点もあり、6 週値の上昇が feprazone によるものかどうかは不明である。

P 群では蛋白尿および因果関係は不明であるけれども血小板数減少が 1 例認められた。

総合的に判断して、安全性は feprazone の方が優っていることが推定された。

薬効と安全性を考慮した有用度では、やや有用

以上が F 群 68.5%、P 群 54.2% と F 群の方が高かったが、両群の間に有意差は認められなかった。しかし、この約 14% の差は両薬剤の軽度改善以上がほぼ同じであることから、feprazone の安全性の評価により生じたのであろう。

以上の結果から、慢性関節リウマチに対して、feprazone は phenylbutazone と同等かそれ以上の効果を有し、安全性の面では浮腫の発生が少なく、また胃腸に対する耐容性もよく有用な薬剤と考えられた。

結 語

ARA 基準の classical および definite の慢性関節リウマチ患者を対象として、feprazone 300 mg/日と phenylbutazone 300 mg/日の 6 週間の二重盲検試験を実施し、有効性と安全性を比較検討した。

①慢性関節リウマチに対して、feprazone は phenylbutazone と同等かそれ以上の効果を有していると考えられた。

②安全性において、浮腫の発生は統計学的に有意に feprazone の方が少なく、胃腸に対する耐容性も feprazone の方が良いと考えられた。副作用の発生率も統計学的有意差は認められなかったが、feprazone 28.1%、phenylbutazone 38.1% と feprazone の方が低かった。その内容を検討すると feprazone に特に重篤な副作用は認められなかった。

③有用度では有意差は認められなかったが、やや有用以上は feprazone 68.5%、phenylbutazone 54.2% と feprazone の方が高かった。

以上より、feprazone は慢性関節リウマチに対して、phenylbutazone と同等かそれ以上の効果を有し、安全性では phenylbutazone より優っており、より有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 鶴見介登, 久木浩平, 藤村一ほか: 4-Prenyl-1, 2-diphenyl-3, 5-pyrazolidinedione (DA 2370, Feprazone) の薬理研究。(第 1 報) 抗炎症, 鎮痛, 下熱作用, 応用薬理, 16: 413-429 (1978)。

- 2) 岡部進, 竹内孝治, 粕谷豊ほか: 抗炎症剤 Indomethacin, Phenylbutazone 及び Feprazone のラット及びイヌの胃腸管に対する刺激作用について. 応用薬理, **16**: 241-247 (1978).
- 3) 七川敏次, 前田 晃ほか: 慢性関節リウマチに対する Feprazone の薬効検定. リウマチ, **19**: 147-163 (1979).
- 4) 塩川優一ほか: 慢性関節リウマチに対する Feprazone の多施設二重盲検試験による臨床評価 (第二相試験). 医学のあゆみ, 投稿中.
- 5) Fletcher, M. R. et al.: Feprazone, a new anti-inflammatory agent studies of potency and gastrointestinal tolerance. Ann. Rheum. Dis., **34**: 190-194 (1975).
- 6) Sturrock, R. et al.: Feprazone compared with indomethacin in management of rheumatoid arthritis. The Practitioner, **215**: 94-97 (1975).