DRUG EVALUATION

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION

ザルトプロフェン(ペオン錠 80)の炎症組織移行性

菅原幸子・石上宮子・千葉純司*

Synovial fluid level of zaltoprofen

Administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause adverse reactions, particularly gastric problems. Methods to ameliorate these adverse reactions have been suggested, such as use of selective cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitors, use of NSAID prodrugs, and development of agents with inflammatory tissue selectivity.

The present study of zaltoprofen, a selective COX-2, inhibitor investigated the drug level in synovial fluid as well as its efficacy and safety.

We measured the zaltoprofen concentration in the blood and synovial fluid of patients with osteoarthritis of the knee at two and four weeks after drug administration. The blood levels at 2 and 4 weeks were 3.43 and 2.69 $\mu\text{g/ml}$, respectively, while the synovial fluid levels were 1.0 and 1.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The percent transfer to synovial fluid was 29.1% and 35.7%, respectively.

The final general improvement rate was 40%, and neither adverse reactions nor abnormal laboratory test results were detected in any patient.

*Rec. 3/2/1998, Acc. 3/18/1998, pp 219~226**Sachiko Sugawara・Miyako Ishigami・Junji Chiba***key words : zaltoprofen, NSAID, osteoarthritis, prostaglandin, drug absorption*

高齢化社会が進むにつれ種々の関節疾患は増加傾向にあり、その治療薬として非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (NSAIDs) が広く用いられている。しかしながら、NSAIDs の使用時には胃腸障害を主訴とする副作用の発現が懸念され、消化器機能が低下している高齢者などへの使用に際しては注意を要する。

副作用を軽減する因子としては、プロドラッグ化や炎症組織選択性、また、近年報告された cyclooxygenase (COX) の isozyme である COX-2 選択的阻害作用などがあげられ、以前より注目さ

れていた。

そこで、各種基礎試験において炎症組織選択性を示す^{1,2)}とともに、COX-2 選択的阻害作用を示す³⁾ことが報告されているザルトプロフェン(製品名: ペオン錠 80)を用い、臨床における炎症組織への移行性を変形性膝関節症を対象に検討するとともに、有効性と安全性についても検討を行った。ザルトプロフェンは、1回1錠、1日3回の用法にて、慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、手術後・外傷後・抜歯後の消炎・鎮痛に対し適応を有している。

試験方法

(1) 試験対象

1995年11月~1997年3月までに当科を受診した患者のうち、変形性膝関節症と診断され明らか

* Department of Orthopedics, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital 東京女子医科大学附属第二病院整形外科

Offprint requests to: Sachiko Sugawara, Department of Orthopedics, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital, 2-1-10 Nishi-ogu, Arakawa-ku, Tokyo 116-0011, Japan

な滑液の貯留を認め、治療に穿刺・排液を必要とし、かつ試験開始4週後においても治療に穿刺・排液が必要と予想され、本試験の目的を理解し同意の得られた患者を対象とし、性別、入院・外来は問わなかった。

ただし、下記に該当する患者は対象から除外することとした。

1) 神経病性関節症、代謝性疾患、外傷性疾患、明らかな二次性変形性関節症の患者およびリウマチ性疾患を合併する患者。

2) 副腎皮質ステロイド剤の投与が必要とされる患者(試験開始前3週間以内に罹患関節へのステロイド剤注入を実施した患者を含む)。

3) 消化管出血、消化性潰瘍もしくはその既往歴の明らかな患者。

4) 心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病、精神病、アスピリン喘息、高血圧症、その他重篤な合併症を有し、試験対象として不適と考えられる患者。

5) 薬剤過敏症の既往歴を有する患者。

6) 妊婦、授乳中の患者および妊娠を希望する患者。

7) 小児(16歳未満)の患者

8) その他、医師が試験対象として不適と判断した患者。

(2) 試験方法

1) 試験薬および投与方法

1錠中にザルトプロフェン80mgを含有するペオン錠80(以下、試験薬)を使用し、1回1錠、1日3回、朝・昼・夕食直後に服用させた。

2) 試験方法および試験期間

初回受診時に試験内容について説明を行い、口頭にて同意の得られた日を調査票に記録するとともに採血および関節穿刺・排液を行いサンプルを得た。2回目以降の受診については予約診療とし、関節穿刺を行う2～3時間前に試験薬を服用させた。

試験期間は原則として4週間としたが、症状改善または滑液の貯留を認めなくなった時点で試験終了とした。

3) 併用禁止薬

滑液中プロスタグランジン(PG)E₂および滑液に影響を及ぼすと思われる次の薬剤の使用を禁止した。

① ステロイド剤

② 試験薬を除く他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤

③ PG製剤

④ ヒアルロン酸製剤

⑤ その他、滑液中PGE₂および滑液に影響を及ぼす薬剤

(3) 薬物濃度測定項目

以下の項目につき測定を行った。

① 血中薬物濃度

② 滑液採取量

③ 滑液中薬物濃度

④ 滑液中PGE₂濃度

(4) 臨床評価

1) 臨床症状

臨床症状として「自発痛」「運動痛」「圧痛」「膝蓋骨跳動・軟部腫脹」「局所熱感」「関節可動域(他動)」について投与開始時、2週後および4週後(試験終了時)に同一医師により評価を行った。

「関節可動域(他動)」を除く5項目については下記の5段階で評価を行い、「関節可動域(他動)」については、膝関節の伸展、屈曲範囲(角度)を記録した。

① なし、② ごく軽度、③ 軽度、④ 中等度、⑤ 高度

2) 概括重症度

「臨床症状」を概括的に考慮し、下記の5段階で評価した。

① 症状なし、② ごく軽度(症状はごく軽度で日常生活に支障はないが、多少気になる)、③ 軽度(症状は軽度で日常生活にほとんど支障はないが、苦になる)、④ 中等度(症状は中等度で日常生活にかなり支障がある)、⑤ 高度(症状は高度で日常生活に大いに支障がある)

(5) 安全性の評価

1) 副作用および随伴症状

副作用および随伴症状が発現した際には、発現

日、症状の種類、程度、処置および経過を記録するとともに、試験薬との因果関係を下記の5段階で判定した。

また、副作用が発現した場合には、担当医師の判断により試験継続または試験中止を決定し、試験中止例については、可能な限りその時点での臨床評価および総合評価を実施することとした。

① 明らかに関連あり、② 多分関連あり、③ どちらともいえない、④ 多分関連なし、⑤ 関連なし

(2) 臨床検査

投与開始時および4週後(試験終了時)に下記の検査項目について実施し、投与開始時と比べ臨床的に問題となるような異常値が認められた場合には追跡調査を行うとともに、試験薬との因果関係を下記の5段階で判定した。

〔検査項目〕

血液一般検査：白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球分画

血液生化学検査：GOT, GPT, Al-P, LAP, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン

尿検査：蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣

① 明らかに関連あり、② 多分関連あり、③ どちらともいえない、④ 多分関連なし、⑤ 関連なし

(6) 総合評価

1) 患者の印象

投与2週後および4週後に試験薬の効果に関する患者の印象を投与開始時と比較し、以下の5段階で評価した。

① 前より非常に良い、② 前より良い、③ 変わらない、④ 前より悪い、⑤ 前より非常に悪い

2) 全般改善度(医師評価)

投与2週後および4週後に投与開始時と比較した臨床症状の推移から、以下の7段階で試験担当医が評価した。

① 著明改善、② 改善、③ やや改善、④ 不変、⑤ やや悪化、⑥ 悪化、⑦ 著明悪化

3) 最終全般改善度

投与終了時に投与開始後の全経過を投与開始時と比較して総合的に評価し、以下の7段階で試験

担当医が評価した。

① 著明改善、② 改善、③ やや改善、④ 不変、⑤ やや悪化、⑥ 悪化、⑦ 著明悪化

4) 概括安全度

試験薬との関連性が否定できない副作用および臨床検査値の異常を総合的に勘案して、次の4段階で試験担当医が評価した。

① 安全(副作用なし)、② ほぼ安全(副作用は認められたが処置なしで継続投与が可能であった)、③ 安全性に問題あり(副作用が認められたので、処置を行い継続投与できた)、④ 安全でない(副作用のため、投与を中止せざるをえなかった。または、中止すべきであった)

5) 有用度

投与終了時に最終全般改善度および概括安全度を総合的に勘案して、以下の4段階で試験担当医が評価した。

① きわめて有用、② 有用、③ やや有用、④ 有用性なし

試験成績

(1) 対象症例

総症例は15例で、全症例について規約違反、評価欠損、評価日のずれなどについて取扱いを検討した結果、全症例を評価対象とした。

ただし、症状改善により滑液の貯留を認めない4症例は、血中薬物濃度および滑液中薬物濃度、滑液中PGE₂濃度の検討に際しては除外し、採取滑液量は0 mlとした。

(2) 患者背景

患者背景として、性別、年齢、体重、入院・外来区分、診断名、罹病期間、現症状持続期間、合併症、既往歴、治療歴、併用療法、X線概括重症度、概括重症度を表1に示した。

性別は男性3例、女性12例で、男女比は1:4であった。平均年齢は68.4歳ですべて外来患者であった。片側変形性膝関節症と診断された症例は13例(86.7%)で、両側変形性膝関節症と診断された症例は2例(13.3%)であった。

罹病期間は1~3年未満の症例が7例(46.7%)と最も多く、3年以上の症例も4例(26.7%)

表 1 患者背景

項 目			例数(%)	項 目		例数(%)
症 例 数			15	現症状持続期間	1 カ月未満	3(20.0)
性 別	男		3(20.0)		1 カ月～3 カ月未満	6(40.0)
	女		12(80.0)		3 カ月～6 カ月未満	2(13.3)
年 齢 (歳)	～49		0		6 カ月～1 年未満	0
	50～59		2(13.3)		1 年以上	4(26.7)
	60～69		7(46.7)	min.～max.	1 週～	
	70～79		5(33.3)		1 年 10 カ月	
	80～		1(6.7)	合併症	な し	15(100.0)
	mean±SD		68.4±7.5		あ り	0
min.～max.		53～81	既往歴	な し	15(100.0)	
体 重 (kg)	～49			5(33.3)	あ り	0
	50～59		7(46.7)	治療歴	な し	14(93.3)
	60～69		3(20.0)		あ り	1(6.7)
	70～		0		薬 剤	1
	mean±SD		53.3±6.4	理学療法		0
	min.～max.		40～64	併用療法	な し	15(100.0)
入院・外来区分	外 来	15(100.0)	あ り		0	
診断名	両側変形性 膝 関 節 症	右>左	2(13.3)	X線概括重症度	軽 度	1(6.7)
		右<左	0		中 等 度	13(86.7)
	片側変形性 膝 関 節 症	右	9(60.0)		高 度	1(6.7)
		左	4(26.7)	概括重症度	ごく軽度	0
罹病期間	1 年未満	4(26.7)	軽 度		1(6.7)	
	1 年～3 年未満	7(46.7)	中 等 度		14(93.3)	
	3 年～5 年未満	1(6.7)	高 度		0	
	5 年以上	3(20.0)				
	min.～max.		1 週～20 年			

含まれていたが、現症状持続期間では6カ月未満の症例が11例(73.3%)を占めていた。

合併症および既往歴のある症例は認められなかったが、X線概括重症度において「中等度」または「高度」と評価された症例は14例(93.3%)、概括重症度においても「中等度」と評価された症例は14例(93.3%)に達し、比較的症状の重い症例がみうけられた。

(3) 試験薬の移行性

1) 滑液採取量

穿刺にて採取した滑液量の推移を図1に示した。

投与開始時、2週後、4週後の滑液採取量は12.0, 7.2, 7.4 mlと推移し、投与開始時と比較し投与2週後に有意傾向を、4週後に有意差をもって減少が認められた。

2) 血中および滑液中薬物濃度

投与2週後、4週後の血中および滑液中薬物濃

図 1 滑液採取量
薬剤服用2～3時間後に穿刺により採取を行った。

度を図2に示した。

投与2週後、4週後の血中薬物濃度は3.43, 2.69 $\mu\text{g/ml}$ 、滑液中薬物濃度は1.0, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ と推移し、投与2週後、4週後の血中および滑液中薬物濃度に有意差は認められなかった。また、投与2週後、4週後における血中から滑液への移行率は、

図2 血中および滑液中薬物濃度
薬剤服用2～3時間後に得た血中および滑液中の薬物濃度を測定した。

図3 滑液中 PGE₂ 量
薬剤服用2～3時間後に穿刺により得られた滑液中の PGE₂ 量を測定した。

29.1%, 35.7%であった。

3) 滑液中 PGE₂ 量

滑液中に含まれる PGE₂ 量の推移を図3に示した。

投与開始時, 2週後, 4週後の滑液中 PGE₂ 量は 151.1, 42.8, 64.4 pg/ml と推移し, 投与2週後における滑液中 PGE₂ 量は投与開始時と比較し有意 ($p < 0.05$) に低下した。

(4) 臨床評価

1) 臨床症状

臨床症状改善の推移を図4に示した。すべての評価項目で経時的な改善が認められ, 関節可動域においても伸展～屈曲の角度で, 試験開始前 $127.3 \pm 7.7^\circ$, 投与2週後 $130.7 \pm 7.9^\circ$, 投与4週後 $132.3 \pm 8.1^\circ$ と経時的な関節可動域の広がりが認められた。

図4 自他覚所見改善率の推移

図5 概括重症度の推移

2) 概括重症度

概括重症度の推移を図5に示した。臨床症状の改善に伴い経時的な改善が認められた。

(5) 副作用および臨床検査値異常

試験期間を通じ, 副作用および臨床検査値異常はまったく認められなかった。

表 2 患者の印象

	2 週	4 週
前より非常に良い	1 (6.7)	0
前より良い	7 (46.7)	8 (72.7)
変わらない	7 (46.7)	3 (27.3)
前より悪い	0	0
前より非常に悪い	0	0
合 計	15(100.0)	11(100.0)

表 3 全般改善度

	2 週	4 週
著明改善	1 (6.7)	1 (9.1)
改 善	2 (13.3)	3 (27.3)
やや改善	7 (46.7)	4 (36.4)
不 変	5 (33.3)	3 (27.3)
やや悪化	0	0
悪 化	0	0
著明悪化	0	0
合 計	15(100.0)	11(100.0)

表 4 最終全般改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	計	改善以上(%)	やや改善以上(%)
2	4	5	4	0	0	0	15	40.0	73.3

表 5 概括安全度

安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全ではない	計	安全である(%)
15	0	0	0	15	100

表 6 有用度

極めて有用	有用	やや有用	どちらとも いえない	やや 好ましくない	好ましく ない	全く 好ましくない	計	有用以上 (%)	やや 有用以上(%)
2	4	5	4	0	0	0	15	40.0	73.7

(6) 総合評価

1) 患者の印象

投与 2 週後および 4 週後の患者の印象を表 2 に示した。「前より良い」以上は投与 2 週後、4 週後でそれぞれ 53.3% (8/15 例), 72.7% (8/11 例) であった。

2) 全般改善度 (医師評価)

投与 2 週後および 4 週後の全般改善度を表 3 に示した。「改善」以上は投与 2 週後、4 週後でそれぞれ 20.0% (3/15 例), 36.4% (4/11 例) であった。

3) 最終全般改善度

試験終了時に評価した最終全般改善度を表 4 に示した。「改善」以上は 40.0% (6/15 例) であった。

4) 概括安全度

試験薬投与中の副作用、臨床検査値を考慮して評価した概括安全度を表 5 に示した。「安全である」は 100.0% (15/15 例) であった。

5) 有用度

最終全般改善度および概括安全度を総合的に勘

案して評価した有用度を表 6 に示した。「有用」以上は 40.0% (6/15 例) であった。

考 察

非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (NSAIDs) は慢性関節リウマチや変形性関節症に代表される炎症性疼痛疾患に対する薬物療法として繁用されているが、使用に際し、消化器障害などの副作用の発現が懸念されている。副作用発現の主な要因は NSAIDs の作用機序に起因しているとされ、アラキドン酸カスケードにおける cyclooxygenase (COX) の活性阻害に基づく prostaglandin (PG) の合成阻害によると考えられている。

近年、COX には正常組織に常在し、生体維持に必要な PG 量を調節していると考えられている COX-1 と炎症性刺激により誘導・発現し、炎症反応などに深く関与すると考えられている COX-2 の存在が明らかにされ、COX-2 を選択的に阻害する薬剤が注目を集めている。

表 7 インドメタシンとの比較(投与2週後)

	血中薬物 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	濃度比	滑液中薬物 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	濃度比	移行率	COX-1 阻害 濃度 (IC_{50}) ³⁾ (μM)	阻害 活性比	COX-2 阻害 濃度 (IC_{50}) ³⁾ (μM)	阻害 活性比
ザルトプロフェン	3.43	19.1	1.0	12.5	29.1%	10.9	1/83.8	0.55	1/2
インドメタシン	0.18	1	0.08	1	44.4%	0.13	1	0.27	1

一方、従来より主として胃腸障害を軽減する目的でプロドラッグ製剤や炎症組織移行性を有する薬剤が開発され、現在、臨床の場において広く使用されている。

ザルトプロフェン(製品名:ペオン錠80)は、各種基礎試験において組織選択性を示し^{1,2)}、強力な消炎・鎮痛作用を示す^{4,5)}とともに、COX-2 選択的阻害作用³⁾を有し、消化管に与える影響も少なく^{6~8)}、その有用性に期待がもたれている。

そこで、臨床における炎症組織選択性と有用性について検討を加えた。

変形性膝関節症患者 15 例を対象に、炎症組織への薬剤の移行は滑液中の薬物濃度を指標として測定し、あわせて血中薬物濃度の測定を行うことにより炎症組織選択性について検討を行った。

また、炎症部位における薬理作用の指標として滑液中の PGE_2 含有量を測定し、臨床症状改善の総合的な指標である全般改善度との相関を検討することを試みた。

なお、ペオン錠80の薬物速度論的パラメーター⁹⁾($T_{\max}$: 1.17 時間, $C_{\max}$: 5.00 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2\alpha}$: 0.87 時間, $T_{1/2\beta}$: 9.08 時間)を考慮し、血液および滑液の採取は投与後2~3時間の範囲で行った。

本試験におけるザルトプロフェンの血中薬物濃度および滑液中薬物濃度は投与2週後でおおの3.43, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、投与4週後で2.69, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、投与2週後、4週後の移行率は29.1%、35.7%であった。

これらの結果より、対象症例の平均年齢は68.4歳と高齢者が多数含まれていたにもかかわらず、ザルトプロフェンは投与後速やかに吸収され、投与2週後および4週後の血中薬物濃度に有意な変化を認めないことから、体内への蓄積は認められないと判断され、投与2週後および4週後の滑液

中薬物濃度にも有意な変化を認めないことから、炎症部位への蓄積も認められないと判断された。

一方、各種 NSAIDs の関節液内移行率に関する検討については種々の報告があるが、炎症性疼痛疾患の基準薬として評価の高いインドメタシン(臨床1回用量25 mg)を用いた検討によれば、投与2週後における血中薬物濃度は0.18 $\mu\text{g/ml}$ 、滑液中薬物濃度は0.08 $\mu\text{g/ml}$ 、移行率は44.4%と報告^{10,11)}されており、本試験によるザルトプロフェンの移行率はいくぶん低い傾向であった。

しかしながら、表7に示すごとくザルトプロフェンの滑液中薬物濃度はインドメタシンに比し12.5倍と高値を示しており、関節内炎症に深く関与していると考えられているCOX-2のインドメタシンに対するザルトプロフェンの阻害活性比は1/2であることを考慮してもインドメタシンと同等以上の消炎鎮痛作用を期待できると示唆された。

また、血中薬物濃度に至ってはザルトプロフェンはインドメタシンの19.1倍を示したが、消化管障害を惹起すると考えられているCOX-1のインドメタシンに対するザルトプロフェンの阻害活性比は1/83.8と報告されており、ザルトプロフェンの副作用発現頻度が低いことを裏付ける結果であると考えられた。

なお、滑液中 PGE_2 含有量と全般改善度の相関については、得られた症例が少ないこともあり検討するには至らなかったが、投与2週後の滑液中 PGE_2 含有量は投与開始時に比べ有意に低下しており、臨床症状が改善した症例も認められることから、滑液中 PGE_2 含有量の低下が症状改善の一因であると推察された。

今回、最終全般改善度については、承認申請時までには得られていた成績ほどの改善率を得ることはできなかったが、この要因として試験対象に穿

刺による排液を必要とし、薬物単独による治療が困難な症例を選定し、かつ、試験開始4週後においても滑液の貯留が予想される比較的重症例を選定したことがあげられ、「著明改善」および「改善」と判定された6症例中4症例では、試験開始2週目以降に滑液の貯留を認めず、血中、滑液中薬物濃度および滑液中PGE₂含有量の検討から除外している。

副作用および臨床検査値異常は試験期間を通じ1例も認められず、消化器用薬を併用した例もなかった。

以上のことから、ザルトプロフェンは優れた効果と高い安全性を有する薬剤であると考えられた。

まとめ

変形性膝関節症と診断された患者15例を対象に、ザルトプロフェンの炎症組織への移行性ならびに有効性、安全性について検討した結果、以下の成績を得た。

1) 投与開始2週後および4週後の血中薬物濃度に有意な変化は認められず、体内への蓄積は認められなかった。また、炎症部位への蓄積も認められなかった。

2) 滑液中PGE₂含有量は経時的に低下し、投与開始時に比べ2週後では有意($p < 0.05$)に低下した。

3) 最終全般改善度における改善率は「改善」以上で40.0%(6/15例)であった。

4) 概括安全度において「安全である」と判定された症例は100.0%(15/15例)であった。

5) 有用度における有用率は「有用」以上で

40.0%(6/15例)であった。

6) 副作用、臨床検査値異常は試験期間を通じ1例も認められなかった。

文 献

- 1) 吉野 康・他：(±)-2-(10, 11-dihydro-10-oxodibenzo [b, f] thiepin-2-yl)propionic Acid (CN-100) のプロスタグランジン生合成に対する作用。基礎と臨床 25(1)：153-171, 1991.
- 2) 伊東 晃・他：新規抗炎症薬 2-(10, 11-dihydro-10-oxodibenzo [b, f] thiepin-2-yl)propionic acid (CN-100) の軟骨細胞プロテオグリカンおよび滑膜細胞プロスタグランジンE産生におよぼす作用。Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 70(2)：131-142, 1990.
- 3) 小俣武志・他：非ステロイド性抗炎症薬 Zaltoprofen のシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害作用。薬理と治療 25(8)：2131-2136, 1997.
- 4) 吉野 康・他：(±)-2-(10, 11-dihydro-10-oxodibenzo [b, f] thiepin-2-yl)propionic Acid (CN-100) の抗炎症および鎮痛作用。基礎と臨床 25(1)：135-152, 1991.
- 5) 吉野 康・他：Zaltoprofen の鎮痛および抗炎症作用。薬理と治療 21(7)：2121-2129, 1993.
- 6) 小俣武志・他：新規抗炎症薬(±)-2-(10, 11-Dihydro-10-oxodibenzo [b, f] thiepin-2-yl)propionic acid (Zaltoprofen) のラットにおける胃粘膜障害作用および胃粘膜 Prostaglandin E 含量に及ぼす影響：Loxoprofen sodium との比較。応用薬理 45(3)：203-208, 1993.
- 7) 松倉 均・他：新規抗炎症薬 Zaltoprofen のラット胃腸粘膜に対する影響。応用薬理 45(3)：239-248, 1993.
- 8) 瀬川美秀・他：新規抗炎症薬 Zaltoprofen のラット胃血流量に対する影響。炎症 13(3)：259-262, 1993.
- 9) 佐々木克・他：CN-100 の最終製剤 80 mg 錠のヒトにおける薬物動態。薬理と治療 20(6)：2167-2174, 1992.
- 10) 菅原幸子・他：マレイン酸プログルメタシンの変形性膝関節症に対する臨床効果および膝関節内移行に関する研究。薬理と治療 14(10)：6599-6609, 1986.
- 11) 菅原幸子・他：組織移行型プロドラッグミリダシンの臨床薬理的検討。薬理と治療 16(10)：4229-4234, 1988.