LS-007 投与後の歯周ポケット内ミノサイクリン濃度

里見綾子 浦口良治 野口俊英*
石川 烈 田丸博秋** 北村正孝**

東京医科歯科大学歯学部第二保存学教室

(主任: 石川 烈教授)

* 愛知学院大学歯学部歯周病学教室

(主任: 野口俊英教授)

** 日本レダリー株式会社製薬製剤研究部

(昭和62年6月20日受付)

Minocycline HCl Concentration in Periodontal Pocket After Administration of LS-007

Ayako SATOMI, Ryoji URAGUCHI, Toshihide NOGUCHI*,
Isao ISHIKAWA, Hiroaki TAMARU** and Masataka KITAMURA**

Department of Periodontology, School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University

(Chief: Prof. Isao ISHIKAWA)

* Department of Periodontology, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University

(Chief: Prof. Toshihide NOGUCHI)

** Formulation Laboratory, Lederle (Japan), Ltd.

As one of clinical procedures for periodontal plaque control, there is a technique to use a bactericidal or bacteriostatic antibiotic directly to periodontal bacteria. Under recent researches are drugs that can be locally administered into the deep periodontal pocket, long sustained there, gradually releasing the active substance. LS-007 is one of such drugs and contains 2% of minocycline HCl. The drug, in the form of ointment, is filled in a specially designed syringe for root-canal treatment, and can be administered into the deep pocket. The objective of our recent study was to investigate the persistence of minocycline HCl in the periodontal pocket after the injection of LS-007 into the pocket of patient with periodontitis. Subjected were patients with chronic periodontitis, aged over 20 years. As test teeth,

those with the pocket over 4 mm deep were selected. The test drug was injected to fill up whole the pocket. At 1, 3, 7, 24, 48, 72, 120 and 168 h after administration, the fluid in the pocket was collected by paper strip; the concentration of minocycline HCl was determined by the HPLC method. There was no much difference in the types of teeth selected for testing between the groups of sampling time; also, no significant difference was observed in the depth of periodontal pocket, measured before administration, between the groups of sampling time. Minocycline HCl concentrations in the pockets decreased rapidly till 7 h after administration, but the subsequent decrease was very slow, showing the concentration of 3.4 $\mu\text{g/ml}$ at 72 h, and 0.1 $\mu\text{g/ml}$ at 168 h. The concentrations varied in each sampling time group,

but the changes with time showed natural downward curve. The already reported data of MIC 90 for *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius*, and

Eikenella corrodens show that at about 100 h after LS-007 administration the concentrations of minocycline HCl are still kept effective on these bacteria.

Key words : Chemical plaque control, Minocycline HCl, Local administration, Long sustained release

要旨 : 今回の研究の目的は塩酸ミノサイクリンを2%含有する局所投与用の軟膏剤 LS-007 を歯周ポケットに投与しそのポケット内滞留性を検討することである。被験者は辺縁性歯周炎患者から選び、その4 mm以上の歯周ポケットを有する歯を被験歯とし、試験薬を注入した。投与後、1, 3, 7, 24, 48, 72, 120, 168時間後に被験歯のポケット内滲出液を採取し、ミノサイクリン濃度を測定した。時間群間で、被験歯の歯種別の出現頻度に大きな差はなく、投与前の歯周ポケットの深さにも有意差はなかった。歯周ポケット内ミノサイクリン濃度は、投与後7時間まで急速に減少した。その後の減少はわずかで72時間後に3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、120時間後においても0.3 $\mu\text{g/ml}$ でこの濃度はポケット内グラム陰性菌の発育阻止濃度に近いものであった。本研究により投与後3日から5日間臨床的に十分なLS-007と思われるミノサイクリン濃度がポケット内に維持されることが示唆された。

索引用語 : 化学的プラークコントロール、塩酸ミノサイクリン、局所投与、滞留性

緒 言

辺縁性歯周炎の治療にあたってプラークコントロールがその基本になることは広く認識されている。そのプラークは歯肉縁上のものと歯肉縁下のポケット内に存在するものと大きく分けることができる。歯肉縁上のプラークのコントロールの意義については、数多くの研究^{1,2)}がなされその成果が臨床に応用されている。

一方、辺縁性歯周炎における歯肉縁下プラークの細菌学的研究も近年嫌気性菌の培養システムの発達にともない著しく発展している³⁻⁶⁾。その歯肉縁下プラークをコントロールすることによる治療効果の報告も Slots, J.⁷⁾や Ramfjord⁸⁾を始めとして数多くみられる。臨床の間では歯肉縁下のプラークを取り除く方法として、スクレーピング、ルートプレーニングが主として用いられてきた^{1,9-15)}。このような機械的なプラークのコントロール方法に対して、化学的方法として抗菌剤でプラークを抑制することが試みられてきている¹⁶⁻²¹⁾。

それらの方法のうち、細菌そのものを対象として抗生物質を用いる方法が検討されている¹⁸⁻²¹⁾。歯周病に関連するグラム陰性の嫌気性菌に有効な抗生物質としては、Minocycline, Tetracycline, Metronidazoleなどが報告されている^{18,21)}。それら抗生物質の投与方法としては、全身投与のほかに、歯周ポケット内へ薬剤を局所投与する方法が開発されている。その局所投与の方法としては、器具を用いてポケット内に投与する方法が報告²²⁻²⁵⁾されている。最近になって、深いポケット内へ到達が可能

で、薬物のある期間滞留させながら徐々に放出する数種の担体の検討がなされている^{22,24,25)}。このような担体を用いてポケット内局所投与をめざしたものうちLS-007は、抗生物質としては、歯周疾患に関与するグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示す塩酸ミノサイクリンを2%含有するものである。中島ら²⁶⁾、野村ら²⁷⁾は、この薬剤に関して、塩酸ミノサイクリンを選択した根拠やその至適濃度についての報告を行っている。

今回の研究の目的は、LS-007を歯周炎患者のポケット内に投与したときの塩酸ミノサイクリンのポケット内での滞留性を検討することである。

材料と方法

1. 試験薬

2% LS-007 : 図1はこの薬剤のキットで、淡黄色の軟膏が深いポケットにも貼薬できるように先端の細い根管

図1 LS-007

表 1 被験歯の歯種別頻度 (歯数)

歯種 グループ	上顎 臼歯	下顎 臼歯	上 顎 小臼歯	下 顎 小臼歯	上顎 前歯	下顎 前歯	合計
1 時間群	2	2	3	0	5	2	14
3 時間群	4	1	5	0	1	1	12
7 時間群	3	2	2	1	2	2	12
24 時間群	5	4	4	0	3	0	16
48 時間群	4	2	5	1	1	0	13
72 時間群	3	1	2	2	1	2	11
120 時間群	4	1	1	0	2	2	10
168 時間群	3	2	1	3	0	0	9
合 計	28	15	23	7	15	9	97 歯

治療用のシリンジに充填されている。抗生物質としては、塩酸ミノサイクリンを2% (力価) を含有する。基剤および担体として、濃グリセリンとハイドロキシエチルセルロース等高分子の混合物が用いられている。

2. 被験者

東京医科歯科大学歯学部附属病院に来院した患者で臨床所見とエックス線所見より歯周炎と診断され、深さ4 mm以上の歯周ポケットを有する患者のうち本実験に同意した71名を選び被験者とした。なお、テトラサイクリン系抗生物質に対して過敏な者、試験開始前2週間以内に抗生物質の投与を受けた者、その他全身疾患を有する者、試験担当医師が不適当と判断した者は被験者から除外した。

3. 被験歯

被験歯としては、上下顎左右の4ブロックから1歯ずつ1~4歯、歯肉縁上のプラークコントロールが良好なレベルに達した段階で、4 mm以上の歯周ポケットを有する歯105歯を選択した。

4. 投与方法

被験歯および両隣在歯に1歯当り約0.05 mlの試験薬を歯周ポケット全周に注入した。なお、試験期間中は、試験薬以外の薬剤 (含嗽剤を含む) の投与や被験歯および両隣在歯への予防・治療処置は施さず、試験薬注入後3時間までは一切の飲食物は摂取しないこととした。但し、患者自身によるプラークコントロールは、通常どおり実施することを認めた。

5. ポケット内滲出液採取法

試験薬注入後、1, 3, 7, 24, 48, 72, 120および168時間後に、ペーパーストリップにて被験歯のポケット内滲

出液を採取した。採取時間は被験歯ごとに設定し、1歯から1回のみ採取した。

ペーパーストリップスとしては、東洋ろ紙 NO. 2 を約1×10 mmの大きさで、先端をやや鋭角に成形したものを用いた。このペーパーストリップスを4本ずつマイクロチューブに入れ精秤したのち、被験歯の近心、遠心、頬側中央、舌側中央の4部位のポケットに1本ずつ20秒間挿入して滲出液の採取を行った。その際、唾液が混入しないように簡易防湿を施した。採取後、ペーパーストリップスをマイクロチューブに戻し、再度精秤し、滲出液採取前後の重量差を1 mg=1 μ l に換算し滲出液量を求めた。

6. 滲出液中の MINO 濃度の測定方法

滲出液を含むペーパーストリップスに Dimethyl formamide 150 μ l を加え、mixer で10分間攪拌抽出した。その後3,000 r.p.m. で5分間遠心分離を行い、その上清50 μ l を HPLC カラムに注入し、ミノサイクリン濃度の測定を HPLC 法にて測定した。HPLC の分析条件として、カラムに Inertsil ODS (粒子径 5 μ m, ガスクロ工業) を用い、移動相の pH は、3.8 が最適とした。ポンプは日立 635A, 検出器は島津 SPD-2A, 感度 0.001~0.004 AUFS, 検出波長 354 nm, 流量 1.6~1.8 ml/mm, このとき塩酸ミノサイクリンの保持時間は8~9分で行った。またこの時の定量限界は 50 ng/ml, 検出限界は 20 ng/ml であった。

結 果

1. 被験歯について

被験歯として105歯選択したうち、試験前に他の抗生

表 2 LS-007 投与前歯周ポケットの深さ (mm) (1 歯 6 点法)

グループ	1 時間群 n = 14	3 時間群 n = 12	7 時間群 n = 12	24 時間群 n = 16	48 時間群 n = 13	72 時間群 n = 11	120 時間群 n = 10	168 時間群 n = 9
投与前歯周ポケット の深さの平均値 (mm)	3.6	3.2	3.4	3.5	3.7	3.7	3.6	3.9
標準偏差	1.2	1.2	0.7	1.0	1.0	1.1	0.7	2.4

図 2 LS-007 歯周ポケット内濃度測定結果

物質が投与されていたり、サンプリング操作が不適当であったなどの理由により 8 検体は被験歯より除外した。このため被験歯の総数は 97 歯となった。

本実験においては投与後 1, 3, 7, 24, 48, 72, 120, 168 時間にサンプリングを行ったが、その各々の群で用いられた被験歯の数は表 1 に示すように各時間群 9 歯から 16 歯の間に分布した。被験歯の歯種別の出現頻度は各時間群の間で比較してみると、時間群間で大きな差よりは見られなかった。

2. 被験歯の試験薬投与前の歯周ポケットの深さ

被験歯 97 歯の試験薬投与前の歯周ポケットの深さは 6 点法にて測定し、1 歯当りの平均値をその歯の歯周ポケットの深さとした。表 2 に示すように全体の平均値は 3.6 ± 1.2 mm で各時間群における値は 3.2~3.9 mm の間に分布した。群間でポケットの深さには有意差は認められなかった。

3. 歯周ポケット内 MINO 濃度

歯周ポケット内 MINO 濃度の時間群別の平均値は図 2 に示すように、1 時間群は 1,266.5 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間群

は 249.5 $\mu\text{g/ml}$ 、7 時間群は 86.8 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間群は 11.2 $\mu\text{g/ml}$ 、48 時間群は 5.4 $\mu\text{g/ml}$ 、72 時間群は 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、120 時間群は 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 、168 時間群は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。経時的な変化として見ると投与後 7 時間までは急速に減少したが、その後の減少はわずかで 168 時間まで推移した。

4. 安全性

副作用は 71 名中 1 名にひりひり感を認めたが、試験薬との関連はないらしいと考えられた。すなわち、症例 K.A. (42 歳、女、検体 No. 43) は試験薬投与後ひりひり感を訴えたが、何等処置することなく約 30 分後に消失した。

考 察

歯肉縁下のプラーク中の細菌を抑制するために、薬剤を用いた化学的方法は歯肉炎の治療に効果があることが報告されている^{28,29)}。しかし、薬剤特に抗生剤の全身投与は、副作用、耐性菌、ポケット内の有効濃度などの問題

図3 コンピューターシミュレーションによる歯周ポケット内ミノサイクリン濃度曲線

実線：168時間までの測定値より得た曲線，破線：72時間までの測定値より得た曲線

があり局所投与法が検討されてきた。局所投与を行う際には薬剤の局所での滞留性即ち有効濃度の維持や操作性が重要な点となる。今回用いたLS-007は、基剤から持続的に薬剤が溶出するように考えられた軟膏剤である。本剤の基本成分は、水溶性高分子ヒドロキシエチルセルロースと可溶化剤グリセリンに溶解したヒドロゲルと、オイドラギッドRSのトリアセチン溶液を混合したもので、徐放性を有する製剤である^{30,31)}。

薬剤の滞留性に影響を与える生体側の因子として、ポケットの深さ、ポケット内の炎症の程度などが考えられる。ポケットの深さに関してはある程度の深さを有するポケットの方が浅いポケットより薬剤が滞留しやすいように思われる。今回の研究では、被験歯の選択基準を歯周ポケットの深さは4mm以上とした。しかし被験歯において4mm以上のポケットが歯の全周にわたって存在することは少なかった。その結果、被験歯の平均ポケットの深さは 3.6 ± 1.2 mmを示し、各時間間ポケット深さに有意な差はみられなかったことから今回の実験結果は、ほぼ同じような4mm弱の深さを有する歯周ポケットにおけるものと考えられる。

ポケット内の炎症の程度すなわち出血、滲出液などによっても滞留性は影響されると考えられる。それらが多いほどポケットから外への流れは多く、薬剤もいっしょに流出する率が高くなると考えられる。今回の被験歯の炎症状態は歯肉縁上のプラークコントロールが良好なレベルに達しているものを選んでおり、またほぼ同じ深さの4mm弱のポケットを有していることなどから特に時

間群間で炎症状態に大きな違いがあったとは考えにくい。ゆえに、今回このような因子が滞留性におよぼす影響は少なかったと考えられる。今後は歯肉溝滲出液、プロービング時の出血の有無などもパラメーターとして用いることも検討するべきであろう。

測定方法については、検体の採取にろ紙で作ったストリップスを用いたが、滲出液を吸収した際に、途中で切れてしまう場合が2、3の検体にみられ強度（かたさ）に若干問題があったようである。ペーパーポイントを用いる方が強度があることより、今後同様の試験を行う場合には一考の余地があると思われる。

測定結果について、1時間後で $1,266.5 \mu\text{g/ml}$ と非常に高い値であったが、投与直後で高濃度なこととLS-007自体がペーパーストリップスに付着した可能性も考えられる。120、168時間後の測定値は $0.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ であるが、検出限界以下のため測定不能なものもみられた。その場合平均値の算出に際しては、 $0.0 \mu\text{g/ml}$ として扱った。

また、各採取時間において広い範囲でバラツキが見られたが、その要因としては次の2点が考えられる。第1点は、歯周ポケット内のMINO濃度の不均一性であり、ペーパーストリップスの挿入部位によって測定値が異なることが考えられる。第2点は、検体（滲出液）容量の問題である。ポケットの深さが均一でないことからペーパーストリップスの挿入部位によって滲出液の採取量が異なることと、検体容量は検体採取前後のペーパーストリップスの重量差より $1\text{mg}=1\mu\text{l}$ に算出したものであ

り, LS-007 の薬剤自体が付着した場合にはこの値を総て滲出液として扱うことに問題があると考えられる。

図3は MINO 濃度の経時的な減衰をコンピューターに描かせたものである。実線は168時間までの測定値より得た曲線で、破線は72時間までの測定値を用いて得た曲線である。120, 168時間における測定値には、測定不能が多いことから単純に平均値を MINO 濃度とすることは問題があると考え、2つの曲線を描かせた。結果的に2つの曲線は近似であった。投与後24時間以内では約10 $\mu\text{g/ml}$ 、3日後で約3 $\mu\text{g/ml}$ の MINO 濃度が観察された。

歯周炎に関連してみられる細菌のうち *Bacteroides gingivalis* (B.g), *Bacteroides intermedius* (B.i) *Eikenella corrodens* (E.co), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a) の4菌種に対する MINO-HCl の MIC 90 は各々 B.g 0.78 $\mu\text{g/ml}$, B.i 0.2 $\mu\text{g/ml}$, E.co 0.39 $\mu\text{g/ml}$, A.a 25 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている²⁶⁾。コンピューターによるシュミレーション曲線にこの数値を重ね合わせてみると、LS-007 投与後100時間前後のポケット内ミノサイクリン濃度は、B.g, B.i, E.co, に対する MIC 90 以上のレベルを維持していることを示している。このことから LS-007 の投与後3日から5日間、これらの細菌の抑制に十分と考えられる濃度がポケット内に滞留したと考えられる。A.a に対しては MIC 90 を越える MINO 濃度は、投与後24時間以内で消失したと考えられる。

結 論

ミノサイクリンの局所投与用の軟膏剤である LS-007 を歯周ポケットに投与し、MINO のポケット内滞留性を検討した。投与後1時間、7時間後までに MINO 濃度は急速に減少するが、その後の減少は緩やかで、72時間後に3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、120時間においても0.3 $\mu\text{g/ml}$ の MINO 濃度が測定された。この濃度は、ポケット内グラム陰性菌の発育阻止濃度に近いものであり、投与後3日から5日間臨床的に十分と思う濃度を維持することが示唆された。

謝 辞

本研究を行うにあたり終始御協力をいただきました日本レダリー(株)大野昭司氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Waerhaug, J. : Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control I. As observed in human biopsy material. J. Periodontol., 49 : 1-8, 1978.
- 2) Waerhaug, J. : Effect of toothbrushing on subgingival plaque formation. J. Periodontol., 52 : 30-34, 1981.
- 3) Slots, J. : The predominant cultivable microflora of advanced periodontitis. Scand. J. Dent. Res., 85 : 114-121, 1977.
- 4) Newman, M.G. and Socransky, S.S. : Predominant cultivable microbiota in periodontosis. J. Periodont. Res., 12 : 120-128, 1977.
- 5) Tanner, A.C.R., Haffer, C., Bratthall, G.T., Visconti, R.A. and Socransky, S.S. : A study of the bacteria associated with advancing periodontitis in man. J. Clin. Periodontol., 6 : 278-307, 1979.
- 6) Newman, M.G., Socransky, S.S., Savitt, E.D., Propas, D.A. and Crawford, A. : Studies of the microbiology of periodontosis. J. Periodontol., 47 : 373-379, 1976.
- 7) Slots, J. : Subgingival microflora and periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 6 : 351-382, 1979.
- 8) Ramfjord, S.P., Knowles, J.W., Nissle, R.R., Shick, R.A. and Burgett, F.G. : Longitudinal study of periodontal therapy. J. Periodontol., 44 : 66-77, 1973.
- 9) Hughes, T.P. and Caffesse, R.G. : Gingival changes following scaling, root planing and oral hygiene : A biometric evaluation. J. Periodontol., 49 : 245-252, 1978.
- 10) Tagge, D.L., O'Leary, T.J. and Kafrawy, A.H. : The clinical and histological response of periodontal pockets to root planing and oral hygiene. J. Periodontol., 46 : 527-533, 1975.
- 11) Zamet, J.S. : A comparative clinical study of three periodontal surgical techniques. J. Clin. Periodontol., 2 : 87-97, 1975.
- 12) Rosling, B., Nyman, S. and Lindhe, J. : The

- effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets. *J. Clin. Periodontol.*, 3 : 38-53, 1976.
- 13) Ramfjord, S.P., Morrison, E.C., Hill, R.W., Appleberry, E., Caffesse, R.G., Kerry, G.J. and Nissel, R.R. : Four types of periodontal treatment. Two years follow-up. *J. Dent. Res.*, 59 : Abstr. No. 374, Special Issue B, 1980
 - 14) Hellden, L., Listgarten, M. and Lindhe, L. : The effect of tetracycline and/or scaling on human periodontal diseases. *J. Clin. Periodontol.*, 6 : 222-230, 1979.
 - 15) Morrison, E.C., Ramfjord, S.P. and Hill, R.W. : Short-term effects of initial nonsurgical periodontal treatment (Hygiene phase). *J. Clin. Periodontol.*, 7 : 199-211, 1980.
 - 16) Hardy J.H., Newman, H.N. and Strahan, J.D. : Direct irrigation and subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol.*, 9 : 57-65, 1982.
 - 17) Soh, L.L., Newman, H.N. and Strahan, J.D. : Effects of subgingival chlorhexidine irrigation on periodontal inflammation. *J. Clin. Periodontol.*, 9 : 66-74, 1982.
 - 18) Genco, R.J. : Antibiotics in the treatment of human periodontal disease. *J. Periodontol.*, 52 : 545-558, 1981.
 - 19) Gordon, J.M., Walker, C.B., Murphy, J., Goodson, J.M. and Socransky, S.S. : Gingival crevicular fluid levels of tetracycline and the in vitro effect on periodontal bacteria. Part I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J. Periodontol.*, 52 : 609-612, 1981.
 - 20) Walker, C.B., Gordon, J.M., MaQuilkin, S.J., Niebloom, T.A. and Socransky, S.S. : Gingival crevicular fluid levels of tetracycline and the in vitro effect on periodontal bacteria. Part II. Susceptibilities of periodontal bacteria. *J. Periodontol.*, 52 : 613-616, 1981.
 - 21) Walker, C.B., Pappas, J.D., Tyler, K.Z., Cohen, S. and Gordon, J.M. : Antibiotic Susceptibilities to Eight Antimicrobial Agents. *J. Periodontol.*, Special Issue : 67-74, 1985.
 - 22) Goodson, J.M., Haffajee, A. and Socransky, S.S. : Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J. Clin. Periodontol.*, 6 : 83-92, 1979.
 - 23) Lindhe, J., Heijl, L., Goodson, J.M. and Socransky, S.S. : Local tetracycline delivery using hollow fiber devices in periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 6 : 141-149, 1979.
 - 24) Addy, M., Rawle, L., Handley, R., Newman, H.N. and Coventry, J.F. : The development and in vitro evaluation of acrylic strips and dialysis tubing for local drug delivery. *J. Periodontol.*, 53 : 693-699, 1982.
 - 25) 野口俊英, 福田光男, 立花智子, 鈴木知香子, 北村 滋, 宮川みほ, 小林 誠, 泉澤勝憲, 木下四郎, 鈴木 嘉, 井倉 宏 : 歯肉縁下プラークをコントロールするための新しい試み. *日歯周誌*, 25 : 554-561, 1983.
 - 26) 中島光一, 江口 徹, 水道裕久, 中村正一, 杉原邦夫, 村山洋二 : 歯周病の抗生物質治療—第1報 抗生物質の選択. 第29回秋期日本歯周病学会総会講演抄録集 : 23, 1986.
 - 27) 野村慶雄, 磯島 修, 直良有香, 栗本桂二, 穴田高, 小野耕資, 後藤弘幸, 小林充治, 小林芳友, 新井英雄, 高柴正悟, 難波秀樹, 水島ゆみ, 高田由可, 横山雅之, 村山洋二 : 歯周病の抗生物質治療—第4報 ミノサイクリンの局所療法之二重盲験報による検討. 第29回秋期日本歯周病学会総会講演抄録集 : 24, 1986.
 - 28) Ciancio, S.G., Marther, M.L. and McMullen, J.A. : An evaluation of minocycline in patients with periodontal disease. *J. Periodontol.* 51 : 530, 1980.
 - 29) Ciancio, S.P., Slots, J., Reynolds, H.S., Zambon, J.J. and McKenna, J.D. : The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. *J. Periodontol.*, 53 : 557-561, 1982.
 - 30) 浅井敬之, 喜多一吉, 太田雅子, 長谷川健二, 飯田誠一 : 徐放性口腔用剤の製剤学的研究 (第2報)—徐放性におよぼす製剤特性. *日本薬学会第107年会講演要旨集* : 891, 1987.
 - 31) 喜多一吉, 浅井敬之, 太田雅子, 長谷川健二, 飯田誠一, 佐々木則幸, 田丸博秋, 宮地健明, 北村正孝, 岸 郁雄 : 徐放性口腔用剤の製剤学的研究 (第1報)—徐放化の検討と応用可能性. *日本薬学会第107年会講演要旨集* : 891, 1987.