

非ステロイド性抗炎症薬 Tenoxicam のヒト胆汁中 代謝物に関する研究

京都大学医学部外科学教室第2講座

谷 村 弘

舞鶴市民病院外科

向原 純雄, 三根 康毅, 四元 文明, 瀬戸山元一

日本ロシュ研究所生化学部

鈴木 孝幸, 車 勇

〔原稿受付：昭和59年8月20日〕

Biliary Excretion of Tenoxicam in Cholecystectomized Patients

HIROSHI TAMIMURA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

SUMIO MUKAIHARA, YASUTAKA MINE, FUMIAKI YOTSUMOTO
and MOTOICHI SETOYAMA

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

TAKAYUKI SUZUKI and ISAMU KURUMA

Department of Biochemistry, Nippon Roche Research Center

Tenoxicam (Ro 12-0068), a new non-steroidal antiinflammatory agent, has a long half-life (57 hours) and is expected to show sufficient clinical efficacy by once-a-day administration. There are only a few study results on its excretion route. In the present study, the biliary excretion was examined in postoperative patients.

A single dose of 20 mg of tenoxicam was administered orally into 5 patients with a T-tube for bile drainage after cholecystectomy and choledocholithotomy. Bile samples were collected every 6 hours for 3 days and levels of metabolites in the bile were determined by HPLC. The major metabolite of tenoxicam in human bile was the same as that in rat bile, C-7 or C-8 O-glucuronide.

Key words: Tenoxicam, Biliary Excretion, Metabolites in Human Bile, Cholecystectomized Patients, T-tube.

索引語：テノキシカム, 胆汁中排泄, ヒト胆汁中代謝物, 胆嚢摘除術, T-チューブ.

Present address: Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

Its accumulated amounts for 3 days were 18.8% (5.5 to 47.4%) of the given dose of tenoxicam.

It has been reported that about 30% of the administered amount of tenoxicam was excreted in the urine of the healthy volunteers as 5'-hydroxide within 7 days after the administration. Thus, about 36 to 77% of tenoxicam is considered to be excreted in the bile and urine of patients as C-7 or C-8 O-glucuronide and 5'-hydroxide.

はじめに

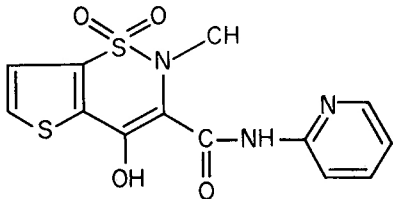
Tenoxicam, 4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-thieno [2, 3-e]-1, 2-thiazine-3-carboxamide 1, 1-dioxide は, 1975年 F. Hoffmann-La Roche 社において合成されたチエノチアジン誘導体でオキシカム系として分類される新しい非ステロイド性抗炎症薬であり(図1), 様々の炎症動物モデル¹³⁾はもちろん, 臨床例においても諸疾患の炎症症状に対して強い消炎・鎮痛効果が認められ⁸⁾, tenoxicam 20 mg 服用後の血中消失半減期は57時間と極めて長く¹¹⁾, 20 mg 1日1回の経口投与で充分臨床効果が得られる.

しかし, その排泄経路については, ラット, イヌなど数種の動物を用いて検討されている^{2,5-7)} といえ, ヒトについてはわずかに小林ら⁹⁾ および Dell ら¹⁾ による尿中排泄の論文があるのみであり, ヒトの糞便中ないし胆汁中排泄に関する研究はいまだ報告されていない.

我々は, tenoxicam のヒトにおける排泄を検討するため, 経時的に胆汁採取が可能な胆石症術後症例を対象とし, tenoxicam の胆汁中代謝物の有無と, その主代謝物の同定および濃度の測定を行なったので報告する.

対象と方法

1. 対 象



一般名：tenoxicam
化学名：4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-thieno [2,3-e]-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide
図1. Tenoxicam の化学構造

昭和58年8月より11月までに, 舞鶴市民病院外科において胆石症のために手術を行ない, 総胆管に T-tube を挿入した症例で, 軽度であるが疼痛の認められた症例5例(男1例, 女4例: 平均年齢70±9歳, 平均体重 49±6 kg)を対象とした(表1). 対象例には術後10日目の朝食30分後, 適当な量の水で tenoxicam 錠 (tenoxicam 20 mg 含有フィルムコート錠) を服用させ, tenoxicam の胆汁中代謝物の濃度を測定した.

投薬に先立ち, 一般血液検査(赤血球数, 白血球数, 白血球分画, Hb 値, Ht 値, 血小板数)および血清生化学検査(ビリルビン, GOT, GPT, Al-P, BUN, クレアチニン)を行ない, これらを試験終了時にも実施し, 背景因子の解析の参考とした.

2. 試料採取法

術後7日目より3日間, 胆汁成分の腸肝循環を正常化させるため, 総胆管に挿入した T-tube の外脚をク

表1. 対象例の身体的特徴

症 例	年 齢 (歳)	身 長 (cm)	体 重 (kg)	病 名
症例 1. T. S.	69	154	59	胆嚢, 総胆管胆石症
症例 2. S. S.	78	134	46	総胆管胆石症
症例 3. K. S.	53	150	45	胆嚢, 総胆管胆石症
症例 4. M. K.	74	142	53	胆嚢, 総胆管胆石症
症例 5. J. N.	76	150	44	
Mean ±SD	70±9	146±7	49±6	

ランプし、その後 tenoxicam 投薬前および投薬後の3日間にわたり T-tube を開放して、そこから流出する胆汁を6時間毎に、アルミ箔を用いて遮光した容器に採取し、分析時まで -20°C にて凍結保存した。また、投与6時間後の胆汁第1回採取時には、ヘパリン採血にて血漿 1 ml を採取し、遮光した採血管にて分析時まで -20°C で凍結保存した。

3. 胆汁中代謝物の分離、定量分析

胆汁中代謝物の分離は、深沢らの方法²⁾を若干改良して行なった。すなわち、最初に胆汁試料を preparative column chromatography (Lobar column, Lichroprep RP-8, 40~63 μm , 310 $\times$ 250 mm, Merck) によって分画 (各 9 ml) し、各分画中の tenoxicam 代謝物を UV 254 nm と 365 nm の両波長にて検出し、これを分取後、移動相としてメタノール-水-酢酸30:70:1 (%V/V/V) を用い、YMC-AM-312 (5 μm , 6 $\times$ 150 nm, Yamamura Chemical Co., Osaka) を充填した逆相カラムを使用した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により代謝物を再分画し、最終的に保持時間 10.5 分の精製した代謝物を得た。

胆汁中代謝物の定量は、使用前にメタノール 2 ml, 蒸留水 7 ml で洗浄し最後に 1%酢酸 2 ml で酸性にした C_{18} -cartridge (SEP-PAK, Waters Assoc.) に、同様に酢酸にて pH 3 に調整した胆汁 1 ml を添加した。代謝物をメタノール 6 ml で溶出し、これを窒素気流下 35°C で蒸発乾固後、残渣を30%メタノール 300 μl に溶解した。これを遠心分離 (9000 G, 10分間) し、上清の 20 μl を HPLC に注入し、代謝物の定量分析を行なった。

HPLC の条件は、次に示す通りである。

機 器：島津高速クロマトグラフ LC-5 A 型、
Waters U 6 K インジェクター、島津
SPD-2 A UV 検出器

カラム：Waters μ Bondapak C_{18} , 10 μm , 3.9 mm
 $\times$ 30 cm

移動相：30%メタノール/水/酢酸 30:70:1
(%V/V/V)

流 速：1 ml/min

検 出：365 nm

定量に際して、対照ヒト胆汁 (tenoxicam 投薬前に採取) に既知量の tenoxicam の thiofuranyl O-グルクロン酸抱合体 (tenoxicam 50 mg/kg を単回投与したラットの胆汁から予め単離したもの) を加え、検量線

表2-1. 胆汁中代謝物 (C-7 あるいは C-8 O-グルクロン酸抱合体) の平均ピーク高の試料間変動係数

既知濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	標 本 数	平均ピーク高 $\pm$ 標準誤差	C.V. (%)
0.93	3	793 $\pm$ 49	6.18
2.33	3	1716 $\pm$ 54	3.15
4.66	3	3549 $\pm$ 79	2.23

表2-2. 胆汁中代謝物 (C-7 あるいは C-8 O-グルクロン酸抱合体) の平均ピーク高の時間内変動係数

既知濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	標 本 数	平均ピーク高 $\pm$ 標準誤差	C.V. (%)
0.93	6	374 $\pm$ 22	5.88
2.33	5	804 $\pm$ 15	1.87
4.66	5	1610 $\pm$ 100	6.21

を作製した。検量線は、0.17~4.66 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で直線性を示し、11回の繰り返し検量線作製試験を行なった結果、平均相関係数は $r=0.999$ であった。検出限界は $S/N=2$ におけるピーク高を示す代謝物濃度 (0.2 $\mu\text{g/ml}$) と定めた。試料間の変動については、0.93, 2.33, 4.66 $\mu\text{g/ml}$ 濃度で、変動係数はそれぞれ $CV=6.18, 3.15, 2.23\%$ 、時間内の変動係数は $CV=5.88, 1.87, 6.21\%$ であった (表2-1, 2-2)。

4. Tenoxicam 血漿中濃度の測定

Pickup らの方法¹⁰⁾を一部改良し、HPLC を用いて 6-chloro-tenoxicam を内部標準として、tenoxicam 未変化体濃度を測定した。すなわち、血漿 1 ml を 1 N HCl 1 ml で酸性とした後、ジクロロメタン 8 ml で抽出し、その有機層 6 ml を分取し、窒素気流下 35°C で蒸発乾固した後、残渣を少量の以下に示す移動相に溶解した。これを遠心分離 (9000 G, 10分間) 後、上清の 20 μl を HPLC に注入し、tenoxicam の定量を行なった。HPLC の条件は下記に示す通りである。ただし、機器および検出波長については前記と同条件である。

カラム：4 mm $\times$ 15 mm stainless column packed
with Lichrosorb RP-18 (ガスクロ工業)

移動相：メタノール-1 mM テトラベンチルアン

モニウムブロマイド (TPAB) 含有リン
酸緩衝液 (0.1 M, pH 7.0) 61:39 (V/V)
流 速 : 0.7 ml/min

成 績

1. 胆汁中主代謝物の分離同定

胆汁試料から、検出波長256, 288, および 376 nm
に極大吸収を示す代謝物が preparative column chro-
matography (Lobar column) にてフラクション No. 69
から No. 78 までに得られた. さらにこの代謝物を先の
条件の移動相を用いる HPLC によって精製した. こ
の代謝物の UV 吸収スペクトルは, 「代謝物 F」と命名
されているラット胆汁から分離されたもの⁵⁾ と一致し
た. この HPLC 分析に加えて 5 mM テトラブチルア
ンモニウム硫酸塩含量 Na⁺-K⁺ リン酸緩衝液 (50mM,
pH 7.0)-メタノール11:9 (V/V)を移動相とするHPLC
および TLC においても, 今回のヒト胆汁中 tenoxi-

cam 代謝物と代謝物 F とが同一の挙動を示した.
以上のことから, ヒト胆汁に排泄される tenoxicam
の主たる代謝物は, 代謝物 F すなわち C-7 あるいは
C-8 位の O-グルクロン酸抱合体であると決定した.

2. 胆汁中主代謝物の定量分析

T-tube 挿入胆石症術後症例に tenoxicam 20 mg を
単回服薬させた際の tenoxicam の C-7 あるいは C-8
O-グルクロン酸抱合体の胆汁中排泄量を表 3 に, また
典型的な濃度推移を図 2 に示した.

5 例のうち, 薬物投与前の胆汁における代謝物の添
加回収率が, 他の症例では約83%であったのに反し,
症例 1 (T. S.) では20%以下と非常に低かったため,
今回は測定から除外した. この原因については現在の
ところ明らかではない.

また, 症例 3 (K. S.) では tenoxicam 代謝物の血中
濃度が平均濃度の約 1/3 であった (表 4) ことから,
tenoxicam の吸収が他の症例よりも低かったと推察さ

表3. Tenoxicam 20mg 服薬後72時間までの採取胆汁量ならびに, 代謝物 (C-7 また
はC-8 O-グルクロン酸抱合体) の胆汁中濃度と算出排泄量

採 取 時 間		症 例				
		T. S.	S. S.	K. S.	M. K.	J. N.
0 ~ 24 時間	採取胆汁量 (ml)	1110	377	420	335	520
	算出総胆汁量**(ml)	4817	1636	1823	1454	2257
	胆汁中濃度 (μg/ml)	—*	5. 58	0. 70	1. 47	0. 90
	算出総排泄量 (mg)	—*	9. 13 (29. 09)	1. 28 (4. 07)	2. 14 (6. 81)	2. 03 (6. 47)
24 ~ 48 時間	採取胆汁量 (ml)	1085	378	430	355	580
	算出総胆汁量**(ml)	4709	1641	1866	1541	2517
	胆汁中濃度 (μg/ml)	—*	2. 54	0. 17	0. 56	0. 39
	算出総排泄量 (mg)	—*	4. 17 (13. 28)	0. 32 (1. 01)	0. 86 (2. 75)	0. 98 (3. 13)
48 ~ 72 時間	採取胆汁量 (ml)	1990	305	425	360	570
	算出総胆汁量**(ml)	4731	1324	1845	1562	2474
	胆汁中濃度 (μg/ml)	—*	1. 19	0. 07	0. 21	0. 27
	算出総排泄量 (mg)	—*	1. 58 (5. 02)	0. 13 (0. 41)	0. 33 (1. 05)	0. 67 (2. 13)
0 ~ 72 時間	採取胆汁量 (ml)	3285	1060	1275	1050	1670
	算出総胆汁量**(ml)	14257	4600	5534	4557	7248
	算出総排泄量 (mg)	—*	14. 88 (47. 39)	1. 73 (5. 49)	3. 33 (10. 61)	3. 68 (11. 73)

(): 投薬量に対する Molar %.
*: 分析せず.
**: 通常の T-tube 排泄法によって得られた採取胆汁量に係数4. 34を乗じて算出
した総胆汁量.

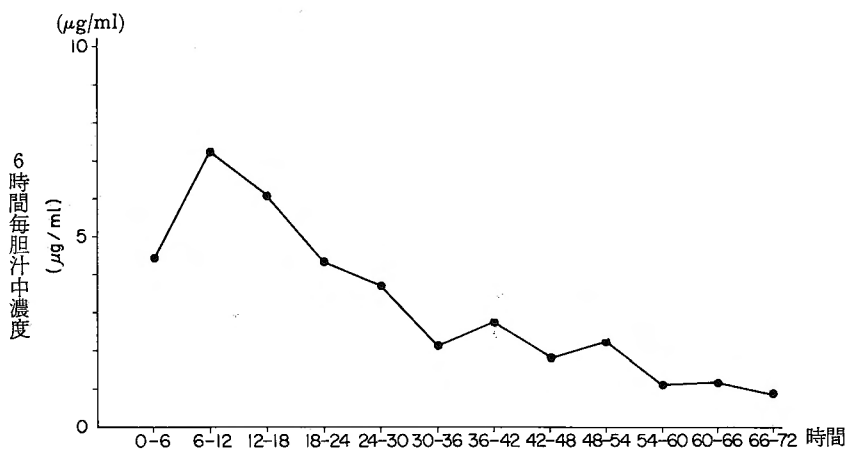


図2. Tenoxicam 20 mg 単回服薬後の代謝物 (C-7 あるいは C-8 O-グルクロン酸抱合体) の典型的な胆汁中排泄推移 (症例2)

れる。

症例2 (S.S.) における tenoxicam 代謝物の胆汁中排泄推移は、図2に示したように6-12時間で $7.3 \mu\text{g/ml}$ と最高濃度に達し、その後3日間にわたって徐々に減少したが、3日目でもまだ $0.8 \mu\text{g/ml}$ と検出可能な濃度であった。

十二指腸に流出する胆汁を全量採取するための Balloon occludable reinfusion T-tube 排液法を採用することが出来なかったため、通常の T-tube 排液法を実施した。この方法によって採取された胆汁量は1日あたり約 300~1000 ml であった。抗生物質の胆汁中排泄量に関する事例¹⁴⁾から Balloon occludable reinfusion T-tube 使用時に採取し得る総胆汁量は通常の T-tube 使用時に得られる採取胆汁量の4.34倍と試算されたので、今回は各症例の採取胆汁量に4.34倍した量が総胆汁量に相当するものとして検討を進めた。

その結果、4症例 (S.S., K.S., M.K., および J.N.) の胆汁中代謝物の3日間の累積排泄量は、投与量の 47.39, 5.49, 10.61 および 11.73% (平均 18.8%) であった (表3)。

3. Tenoxicam 血漿中濃度

血漿中では tenoxicam はほとんど未変化体のままであった。各症例の服薬6時間後に測定した tenoxicam 血漿中濃度 (表4) は $1.04 \sim 3.80 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $2.74 \mu\text{g/ml}$ であった。これは以前の臨床例における成績とはほぼ一致しており⁹⁾、今回の対象が充分評価して良い症例であることが裏付けられた。

4. 臨床検査成績

Tenoxicam を服薬した5例中の4例に服薬前後の臨床検査を行なったが (表5)、投薬に基づくと思われる臨床上の有意な変動は認められなかった。

症例1と3では GPT 値が投与前より投与後において76, 50とやや高くなっており、とりわけ症例3では GPT 値は GOT 値と共に若干高まる傾向を示したが、対象の胆石症術後症例ではこのような現象がしばしば認められることであり、何れの場合も服薬との関係はないと考えた。

また、今回は1回のみの投与であったため、鎮痛効果の正確な判定は出来なかった。

考 察

非ステロイド性抗炎症薬は、その化学構造から分類

表4. Tenoxicam 20 mg 服薬6時間後の血漿中濃度

	症 例					平 均 ±標準誤差
	T. S.	S. S.	K. S.	M. K.	J. N.	
血漿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	2.84	3.80	1.04	3.27	—	2.74 ± 0.60

表5. Tenoxicam 20 mg 単回投薬前後の臨床検査成績

検 査 項 目	症				例			
	T. S.		S. S.		K. S.		M. K.	
	投薬前	投薬後	投薬前	投薬後	投薬前	投薬後	投薬前	投薬後
一般血液検査								
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	383	416	350	403	397	358	346	396
白血球数 (/mm ³)	4200	5500	4500	7100	12100	5900	7600	5600
Hb 値 (g/dl)	11.6	12.6	10.3	11.5	12.8	11.7	11.0	12.7
Ht 値 (%)	34.0	36.5	31.5	35.5	37.5	34.5	32.5	38.0
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	29	29	18	23	16	27	54	25
白血球分画								
好中球	62	68	75	72	—	—	—	58
好酸球	2	3	3	3	—	—	—	2
好塩基球	0	2	0	0	—	—	—	0
リンパ球	32	22	19	19	—	—	—	33
単球	4	5	3	6	—	—	—	7
血液生化学検査								
ビリルビン (mg/dl)								
直接法	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.5	0.2	0.2
間接法	0.2	0.2	0.2	0.2	—	—	0.3	0.3
GOT (IU/l)	27	39	11	24	17	59	51	48
GPT (IU/l)	76	63	18	17	50	85	51	37
Al-P (KAU)	15	18	12	10	18	—	11	12
BUN (mg/dl)	13	11	20	21	10	7	17	16
クレアチニン (mg/dl)	0.9	1.0	1.1	1.1	0.7	—	0.9	0.8

—：測定せず

しただけでも15種以上に分けられる。そしてその吸収、排泄のパターンも多様である。Hobbs ら³⁾によれば、indomethacin, ibuprofen の生物学的半減期は2時間と短く、naproxen のそれは14時間と長い。しかし、ごく最近臨床治療に供された piroxicam や今回検討した tenoxicam の半減期は、35時間から57時間とさらに長い。したがって、その排泄に関する研究は極めて重要である。

Piroxicam の排泄についてはかなり研究されており、胆汁中ないし糞便中排泄量に関する研究で、ラットおよびイヌの糞便中排泄率はそれぞれ 22%, 57% であり¹²⁾、ヒトでは20～30%と報告されているが⁴⁾、ヒトの胆汁中排泄に関しての報告は見当たらない。一方、tenoxicam の糞便、胆汁中排泄については、Joly⁶⁾ が ¹⁴C-tenoxicam を用いて検討し、ラットに経口投与した時糞便中に50.4%が、イヌでは62.4%が7日間に糞便中に排泄されることを確認しており、深沢ら²⁾ もラットにおいて72時間で胆汁中に雄ラットで55%、雌ラ

ットで44%が排泄されることを報告している。胆汁中排泄については、さらにごく最近 Joly らにより⁷⁾、イヌに ¹⁴C-tenoxicam 5 mg/kg を静注した際、胆汁中に55時間までに投与量の32.9%が排泄されることも明らかにされている。このうち11.3%は未変化体で、6.1%が 5'-水酸化体、0.9%は N-methyl-thienosaccharine であった。しかし、ヒトにおける胆汁中代謝物については海外、本邦ともに報告がなく、我々の検討が最初である。

ヒトにおける糞便中の代謝物の測定は、腸内細菌による分解が著しいことが予想されるため、不適当と思われるので、今回はヒトの胆汁を直接採取して検討する方法を採った。また、tenoxicam の半減期は長いので、その胆汁中排泄を検討するために3日間にわたって胆汁を採取した。

ヒトにおける tenoxicam の胆汁中代謝物は、その UV スペクトルおよび HPLC の挙動が、ラットから分離した代謝物 F と一致したことから、tenoxicam の

C-7 あるいは C-8 位の O-グルクロン酸抱合体であるといっていよい。しかし、残念ながら、O-グルクロン酸抱合の結合部位については現在のところまだ解明できていない。また、イヌ、ラットで認められた 5'-水酸化体は全く見られなかった。

このように tenoxicam の胆汁中主代謝物が代謝物 F であることは、メタノール-水-酢酸を移動相とする HPLC にて確認したが、テトラブチルアンモニウム硫酸塩-リン酸緩衝液-メタノールを移動相とする HPLC において、この主代謝物以外にも、2 種の未知代謝物がヒト胆汁中に存在することが示唆された。しかし、これらを分析するのに十分な量の胆汁検体が得られず、また、この未知物質は症例によっては認められないこともあり、一定していないため、tenoxicam の代謝物とは断定できないので、今回はこれら 2 種の代謝物の同定は行なわなかった。したがって、ヒト胆汁について主代謝物の定量分析は、代謝物 F (ラット胆汁から分離) を標準物質として用いて行なった。

その結果、tenoxicam 20 mg 単回投与後 3 日間に胆汁中に排泄された代謝物は、投与量の約 5.5~47.4 % (平均 18.8%) であった (表 3)。

Tenoxicam は、本邦人に投与した場合、7 日以内に投与量の約 30% が 5'-水酸化体として尿中に排泄されることが明らかにされており⁹⁾、これを併せ考えると本邦人では投与した薬剤のおよそ 36~77% が投与後 7 日間に 5'-水酸化体および C-7 あるいは C-8 O-グルクロン酸抱合体として、尿および胆汁中に排泄されるものと考えられる。

結 語

新しい非ステロイド性抗炎症薬である Tenoxicam (Ro 12-0068) は、長い半減期 (57 時間) を有し、1 日 1 回投与で十分な臨床効果の期待できる薬剤である。しかし、その排泄経路についての研究は少なく、今回はじめて tenoxicam のヒト胆汁中排泄について検討した。

胆汁排泄用 T-tube を挿入した胆石症術後 5 例に、tenoxicam 20mg を単回服薬させ、3 日間にわたり 6 時間毎に胆汁検体を採取し、胆汁中代謝物濃度を HPLC にて測定した。

その結果 tenoxicam のヒト胆汁中主代謝物は、ラット胆汁中主代謝物と同一の C-7 あるいは C-8 O-グルクロン酸抱合体であり、3 日間の累積排泄量は、投与量の約 18.8% (5.5~47.4%) であった。

また tenoxicam は、投与後 7 日以内に投与量の約

30% が 5'-水酸化体として尿中に排泄されることが報告されており、以上のことから tenoxicam は、投与量の約 36~77% が C-7 あるいは C-8 O-グルクロン酸抱合体 および 5'-水酸化体として胆汁、尿中に排泄されると思われる。

参 考 文 献

- 1) Dell D, Joly R, et al: The determination of tenoxicam, and the isolation, identification, and determination of Ro 17-6661, its major metabolite in human urine. F. Hoffmann-La Roche 社, 社内資料 (GCR B-104206).
- 2) 深沢英雄, 富沢宏樹, 他: Tenoxicam の体内動態 (第一報) ——¹⁴C-tenoxicam 経口投与後のラット血中濃度推移, 体内分布および尿, 胆汁中排泄. 薬理と治療, 12: 921-936, 1984.
- 3) Hobbs DC and Twomey TM: Piroxicam pharmacokinetics in man: Aspirin and anticid interaction studies. J. Clin. Pharmacol. 19: 270-281, 1979.
- 4) Humpston: 米国 NDA 資料.
- 5) Ichihara S, Tsuyuki Y, et al: Metabolism of tenoxicam in rats. Xenobiotica: In press.
- 6) Joly R, and Reinhard R: Ro 12-0068, Excretory patterns in rats and dogs after single oral and intravenous administration of ¹⁴C-labelled substance. F. Hoffmann-La Roche 社, 社内資料 (RCR B-89402).
- 7) Joly R, Meister W, et al: Excretion and metabolic pattern in bile in a dog with a gall-bladder fistula, treated with a single intravenous dose of ¹⁴C-tenoxicam. F. Hoffmann-La Roche 社, 社内資料 (RCR B-104377).
- 8) Kirchheiner B, Holm P, et al: A new long-acting anti-inflammatory agent, Tenoxicam (Tilcotil®) in osteoarthritis of the knee and the hip; a randomized comparison with indomethacin. Curr Therap Res 32: 627-632, 1982.
- 9) 小林真一, 大庭忠弘, 他: 健康成人および老人における tenoxicam の薬物動態. 臨床薬理 15: 399-405, 1984.
- 10) Pickup M, Lowe JR, et al: Determination of Ro 12-0068, a new anti-inflammatory and analgesic compound, in plasma by means of high-performance liquid chromatography. J Chromatogr 225: 493-497, 1981.
- 11) 菅原幸子, 立石 満, 他: Tenoxicam の臨床第 1 相試験. 薬理と治療 12: 4527-4539, 1984.
- 12) 田中徳二, 榎垣一憲, 他: Piroxicam のラットおよびイヌにおける吸収, 分布, 代謝および排泄. 薬理と治療 8: 159-168, 1980.
- 13) 田中雄二郎, 前田昌樹, 他: 非ステロイド性抗炎症薬 Ro 12-0068 の薬理学的研究. 日薬理誌 77: 531-552, 1981.
- 14) 谷村 弘, 斎藤 徹, 他: 胆道感染症の化学療法 (XII)——Cefotetan (YM 09330) の胆系組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について——. Chemotherapy 30 (S-1): 796-816, 1981.