

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)  
 一般論文  
 (24:5) 449 - 456 (1998)

## ジプロピオン酸ベクロメタゾン注腸液の薬剤学的検討と 潰瘍性大腸炎患者への適用†<sup>1</sup>

嶋田修治†<sup>2</sup>, 青山隆夫†<sup>2</sup>, 中島克佳†<sup>2</sup>, 渋谷文則†<sup>2</sup>, 小瀧 一†<sup>3</sup>,  
 澤田康文†<sup>4</sup>, 篠崎 大†<sup>5</sup>, 澤田俊夫†<sup>5</sup>, 武藤徹一郎†<sup>5</sup>, 伊賀立二†<sup>2</sup>

東京大学医学部附属病院薬剤部†<sup>2</sup>

東京大学医科学研究所附属病院薬剤部†<sup>3</sup>

九州大学薬学部†<sup>4</sup>

東京大学医学部第一外科†<sup>5</sup>

## Pharmaceutical Study of Beclomethasone Dipropionate Enemas and their Application to Ulcerative Colitis Patients†<sup>1</sup>

SHUJI SHIMADA†<sup>2</sup>, TAKAO AOYAMA†<sup>2</sup>, KATSUYOSHI NAKAJIMA†<sup>2</sup>, FUMINORI SHIBUYA†<sup>2</sup>,  
 HAJIME KOTAKI†<sup>3</sup>, YASUFUMI SAWADA†<sup>4</sup>, MASARU SHINOZAKI†<sup>5</sup>,

TOSHIO SAWADA†<sup>5</sup>, TETSUICHIROU MUTHO†<sup>5</sup> and TATSUJI IGA†<sup>2</sup>

Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo†<sup>2</sup>

Department of Pharmacy, The Research Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo†<sup>3</sup>

Faculty of Pharmaceutical Science, The University of Kyusyu†<sup>4</sup>

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo†<sup>5</sup>

( Received August 12, 1997 )  
 ( Accepted March 23, 1998 )

An enema containing beclomethasone dipropionate (BDP), with a strong anti-inflammatory action and few systemic side effects, was prepared and a pharmaceutical study of this enema was performed regarding its clinical application for the treatment of ulcerative colitis patients.

The enemas were prepared by adding BDP ethanol to an aqueous solution consisting of 1% methylcellulose, and this was divided into 50 ml (containing 1 mg of BDP) doses in plastic syringes. The pH, osmolarity and specific gravity of these enemas were approximately 5,100 mOsm/kg·H<sub>2</sub>O and 1.0, respectively. The mean residual concentration of BDP in these enemas (n=6), preserved in dark under refrigeration at 4°C, declined to 93.4% after one week and 85.6% after four weeks, when compared, to the concentration determined immediately after preparation. Although the residual concentration of BDP enemas, preserved in light at 40°C, declined to 93.9% after one week and remained almost constant thereafter, the crystallization of BDP was observed the first day after preparation. Furthermore, the stability of BDP in the enemas was reduced by adjusting the pH of the enemas to 3 and 7, but it was improved by adding methyl *p*-hydroxybenzoate to these solutions.

These BDP enemas were administered to three patients with ulcerative colitis. An improvement was seen in all three subjects regarding both the clinical symptoms and blood data (values related to inflammatory : white blood cells and C-reactive protein). In addition, the disappearance

of side effects was also confirmed after administration of BDP enemas to two of the subjects who had developed such side effects as moon face and edema with prednisolone enemas.

Based on these results, BDP enemas were thus suggested to be effective for of ulcerative colitis.

**Key words** — beclomethasone dipropionate, corticosteroid, enemas, stability, methyl *p*-hydroxybenzoate, ulcerative colitis

## 緒 言

潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis: UC)を主とする炎症性腸疾患に対する薬物療法には、アミノサリチル酸化合物、副腎皮質ホルモン(Corticosteroid: CS)剤および免疫抑制剤などが使用されている<sup>1)</sup>。この中で、CS剤は活動性UCの治療に最も有効な薬剤とされているが、経口および静脈内投与によるCS剤特有の全身性副作用発現が問題となっている。1956年 Truelove によってUCに対するCS剤の注腸療法が試みられ、腹痛や出血などの臨床症状の改善が経口投与に比べて早く、副腎機能抑制などの全身性副作用も少ないという有用性が示された<sup>2,3)</sup>。その後、各種のCS剤による注腸療法が検討されたが、いずれも、局所投与されたCS剤の血中への移行による副作用の発現が報告された<sup>4-6)</sup>。1964年にイギリスで開発されたジプロピオン酸ベクロメタゾン(Beclomethasone dipropionate: BDP)は、血液中のエステラーゼによって不活性物質へ速やかに代謝されるため、強力な局所抗炎症作用を有するにもかかわらず、全身性の副作用発現が少ないという特性を有するCS剤で、1972年以来、吸入剤として喘息治療に、また軟膏剤として皮膚疾患治療に用いられている<sup>7,8)</sup>。

本研究では、UCに適用可能で副作用の少ないCS剤の注腸液の開発を目的として、BDP注腸液の調製を試み、注腸液の安定性などの薬剤学的検討を行った。さらに、プレドニゾロン(PSL)注腸液の投与で効果が不十分であるか副作用の発現が認められているUC患者にBDP注腸液を適用し、BDP注腸液の有用性を検討した。

## 方 法

### 1. 試薬

注腸液の調製には、ジプロピオン酸ベクロメタゾン(Sigma Chemical Co. Lot. No.74H0455)、メチルセルロース(東京化成工業 Lot. No.GA01, 350-550cps; 2% in Water, at 20°C)、パラオキシ安息香酸メチル(和光純薬株)、無水エタノール(吉田製薬株、局方品)を用いた。注腸液中のBDPの定量には、6 $\alpha$ -メチルプレドニゾロン(Sigma Chemical Co.)を内標準物質(internal standard: I.S.)として用いた。メタノール、アセトニトリル、およびその他の薬品は、試薬特級品を使用した。

### 2. BDP注腸液の方法

BDP注腸液の溶媒は、消化管での滞留性を考慮して、粘稠性を有する1%メチルセルロース水溶液を用いた。また、BDPが水に難溶であるため、BDPのエタノール溶液(4mg/ml)を調製し、その2.5mlを高圧蒸気滅菌(115°C, 30min)して調製した1%メチルセルロース水溶液497.5mlに加え、マグネチックスターラーを用いて十分に攪拌して均一にした(BDP濃度20 $\mu$ g/ml)。調製した注腸液は、ポリプロピレン製ディスポーザブルシリンジに1回量の50ml(BDPとして1mg含有)ずつ分注し、シリンジの先端を保護栓

<sup>†1</sup> 本論文の一部は第6回日本病院薬学会(東京,1995年7月)で発表。

<sup>†2,5</sup> 東京都文京区本郷7-3-1; 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655 Japan

<sup>†3</sup> 東京都港区白金台4-6-1; 4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, 108-0071 Japan

<sup>†4</sup> 福岡市東区馬出3-1-1; 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-0054 Japan

で密閉した。なお、注腸液の液量は従来の注腸療法と同じ量を、BDP 含量は BDP の外用薬であるプロパデルム (日本グラクソ(株)) クリームを微温湯に溶解して調製した注腸液<sup>9)</sup> の UC 患者への試験的投与から 1 mg に設定した。

### 3. BDP 注腸液の pH, 浸透圧および粒子径測定

BDP 注腸液の pH と浸透圧は、pH メーター (東亜電波, HM20E) と浸透圧計 (アドバンス社, Model 3C II) を各々用いて測定した。さらに、種々の孔径 (0.22, 1.2, 8  $\mu$ m) のメンブランフィルター (酢酸セルロース製, 直径25mm: 日本ミリポア) を用いて BDP 注腸液50ml をろ過し (ろ過時間約20秒), 得られたろ液中の BDP 含量を下記の HPLC 法により測定した。その測定値を基に、フィルターの孔径よりも大きい BDP 粒子がフィルターに保持されたものと仮定して、注腸液中の BDP の粒径分布を推定した。なお、予試験により、ろ液をさらに同じ型の別のフィルターで処理した時の BDP 濃度が、最初のろ液中濃度とほぼ同じであったことから、BDP のフィルターへの吸着はほとんどないことを確認した。

### 4. BDP 注腸液の安定性試験

BDP 注腸液入りのシリンジを、相対湿度75% で、温度 4  $^{\circ}$ C 暗所と 40  $^{\circ}$ C 明所 (白色蛍光灯下約30 cm) の 2 条件下で保存し、調製後 8 週間まで経時的に注腸液の性状を肉眼観察するとともに、注腸液の pH, 重量 (シリンジの重量を含む), 注腸液中の BDP 含量を測定した。BDP 含量の測定には HPLC 法を用いた。

### 5. 注腸液中の BDP の安定化

BDP は水溶液中でエステル部位が加水分解することが報告されている<sup>10)</sup>。そこで、BDP 注腸液の安定性に及ぼす pH の影響について検討するため、注腸液に 0.1N 塩酸と 0.1N 水酸化ナトリウムを添加して pH を各々 3 と 7 に調製し、経時的に BDP 濃度を測定した。また、パラオキシ安息香酸メチルを添加し (0.15, 0.075%), BDP の安定性に及ぼす影響について検討した。

なお、パラオキシ安息香酸メチルは、1%メチ

ルセルロース水溶液の調製時に添加した。

### 6. BDP 注腸液中の BDP の定量法

注腸液中の BDP の定量は Stolk らの方法<sup>11)</sup> を一部修正して行った。BDP 注腸液 2 ml に内標準物質の 6 $\alpha$ -メチルプレドニゾロン 20  $\mu$ g, ついで移動相 (メタノール: 水 = 3 : 1) 3 ml を加えて攪拌し、その 20  $\mu$ l を HPLC カラムに注入した。

HPLC 装置は島津高速液体クロマトグラフ LC-9A, 検出器は島津分光光度計 SPD-6A を使用した。カラムは、ステンレススチール管 (250  $\times$  4 mm  $\phi$ ) に Nucleosil 5 C<sub>18</sub> を充填して用いた。検出波長は 239nm, カラム温度は 40  $^{\circ}$ C, 流速は 1 ml/min に設定した。移動相はメタノール: 水 (3 : 1) を用いた。BDP 濃度は、クロマトグラム上に得られた I.S. と BDP のピーク高さの比より求めた。検量線は、既知濃度の各 BDP エタノール溶液 (0.5, 1, 2, 5, 10mg/ml) 0.5ml を 1%メチルセルロース液 99.5ml に添加して調製した溶液を、試料と同じ処理を行って作成した。

なお、パラオキシ安息香酸メチルを注腸液に添加した場合の BDP の定量では、パラオキシ安息香酸メチルと BDP をカラム上で分離するために、移動相はアセトニトリル: 水 (1 : 1) の混液を用いた。

### 7. UC 患者に対する BDP 注腸液の適用

東京大学医学部附属病院第一外科に通院中の UC 患者 3 名を対象に、BDP 注腸液を適用した。患者はすべて左側大腸炎型の UC で、2 名は PSL 抵抗性の難治性 UC であり、PSL 注腸液の投与に伴う副作用が発現していた。これらの患者にインフォームド・コンセントを得た後、BDP 注腸液 (1 mg/50ml) (pH 調整なし, 安定化剤無添加) を 1 日 1 回就寝前に直腸内に注入した。投与期間は 2—4 週間とした。臨床効果は、症状、大腸内視鏡所見、炎症レベルを示す臨床検査値である白血球数 (WBC 値) と C-反応性タンパク試験値 (CRP 値), および副作用の発現などから、医師が総合的に判定した。

## 結 果

### 1. BDP 注腸液中の BDP 定量法

HPLC のクロマトグラムにおける BDP と 6 $\alpha$ -メチルプレドニゾン (I.S.) の保持時間は各々 5.5 分と 4 分で (Fig. 1), BDP の添加によって得られた検量線は BDP 濃度 2.5—50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲内でほぼ直線性を示した (Fig. 2). また, この検量線を用いて同じ試料を 5 回測定した場合の測定値の CV 値は 2% 以下で, 再現性は良好であった. 定量限界 (S/N 比 10) は, 0.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった.

### 2. BDP 注腸液の性状

BDP 注腸液は薄白色の粘性のある液体で, 調製直後の pH は約 5, 浸透圧は約 100 mOsm/kg $\cdot\text{H}_2\text{O}$ , 比重は約 1.0 であった. 孔径 0.22  $\mu\text{m}$  のメンブランフィルターでろ過した場合, ろ液中の BDP 濃度が注腸液中の 30% 以下に低下したことから, BDP が薬液中に懸濁している可能性が示され

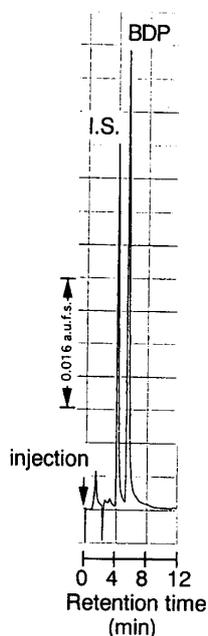


Fig. 1. Chromatogram of Beclomethasone Dipropionate (BDP) and 6 $\alpha$ -methylprednisolone (I. S.) in Blank Enema Containing 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of BDP Using Apparatus and Chromatographic Conditions Described in the Text.

た. そこで, 種々の孔径のメンブランフィルターを用いて粒径分布を推定した (Fig. 3).

注腸液中での BDP 粒子の割合は, 粒子径 0.22  $\mu\text{m}$  以下が 25.3%, 0.22—1.2  $\mu\text{m}$  が 57.3%, 1.2  $\mu\text{m}$  以上が 17.4% であった. つまり, 注腸液中の BDP の粒子径は, 大部分が 1  $\mu\text{m}$  前後であった.

### 3. BDP 注腸液の安定性 (重量, pH, 含量)

BDP 注腸液入りのシリンジを 4 $^{\circ}\text{C}$  暗所と 40 $^{\circ}\text{C}$  明所の 2 条件で保存した場合, 両保存条件下の注腸液の重量と pH は, 調製後 8 週間までほとんど変化は認められなかった. しかし, 40 $^{\circ}\text{C}$  明所保存下では, 調製後 1 日目より直径約 2 mm の綿状の結晶が観察された. 結晶の量は 2 週目まで増加してその後はほぼ一定であった.

Fig. 4 に, BDP 注腸液を 2 条件下で保存した時の注腸液中 BDP 含量の経時的変化を示す. 各測定点は, 調製直後を 100% として求めた. また, 測定用試料は, 注腸液の入ったシリンジをよく振盪してから採取した. pH を調整しない注腸液 (pH 5) の 4 $^{\circ}\text{C}$  暗所保存下では (Fig. 4 (a) ●印), BDP の残存率は調製後 2 週目で平均 93.4%, 4 週目で

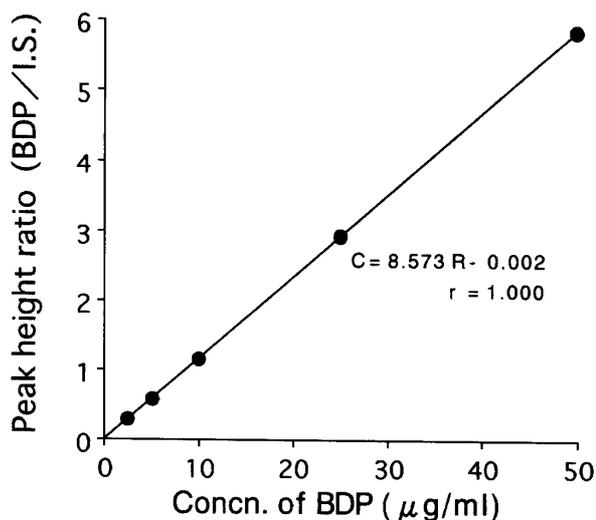


Fig. 2. Calibration Curve for Determination of Beclomethasone Dipropionate (BDP) Concentration in BDP Enema (C). R: Peak Height Ratio of BDP to 6 $\alpha$ -methylprednisolone (I.S.).

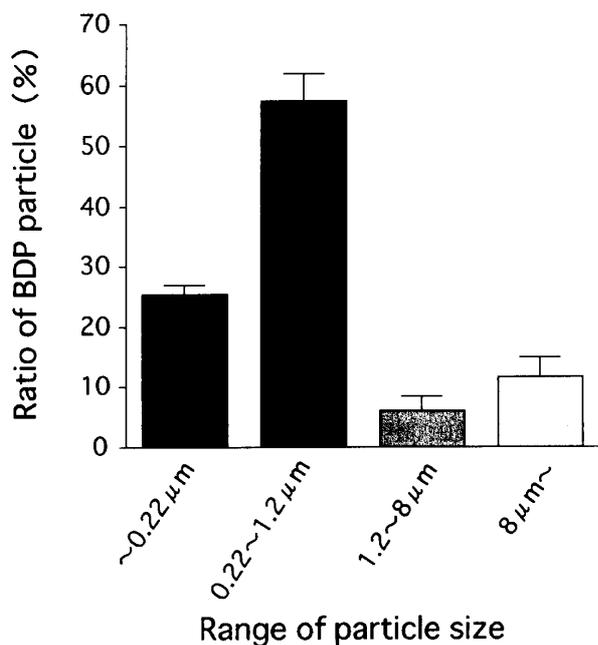


Fig. 3. Ratios of Particle Size of Beclomethasone Dipropionate (BDP) in BDP Enema. (mean  $\pm$  SD, n=3)

85.6%に低下した。一方、40°C明所保存下では (Fig. 4 (b) ●印), BDPの残存率は1週目で93.9

%に低下したが、その後はほぼ一定であった。なお、40°C明所保存下の調製後4週目の注腸液の結晶を含まない上澄液と結晶を含む液のBDP濃度を測定した場合(非振盪時)、上澄液のBDP濃度は期待値(20 μg/ml)の約1/10であり、一方、結晶を含む液の濃度は期待値よりかなり高かった。

#### 4. BDP注腸液の安定性に及ぼすpHの影響

pH 3に調整したBDP注腸液を、4°C暗所 (Fig. 4 (a) □印) および40°C明所 (Fig. 4 (b) □印)の2条件で保存した場合、急激なBDPの含量低下が観察され、調製後2週目で残存率は約50%に低下した。また、pH 7の中性に調整した場合 (Fig. 4 (a) (b) ○印), 両保存条件ともに、pH調整を行っていないBDP注腸液 (pH 5) よりも残存率は低かった。40°C明所保存下では、すべての試料で結晶の析出が認められた。

#### 5. BDP注腸液の安定性に及ぼす添加剤の影響

Fig. 5に、pH 7に調整したBDP注腸液にパラオキシ安息香酸メチルを添加し、4°C暗所と40°C

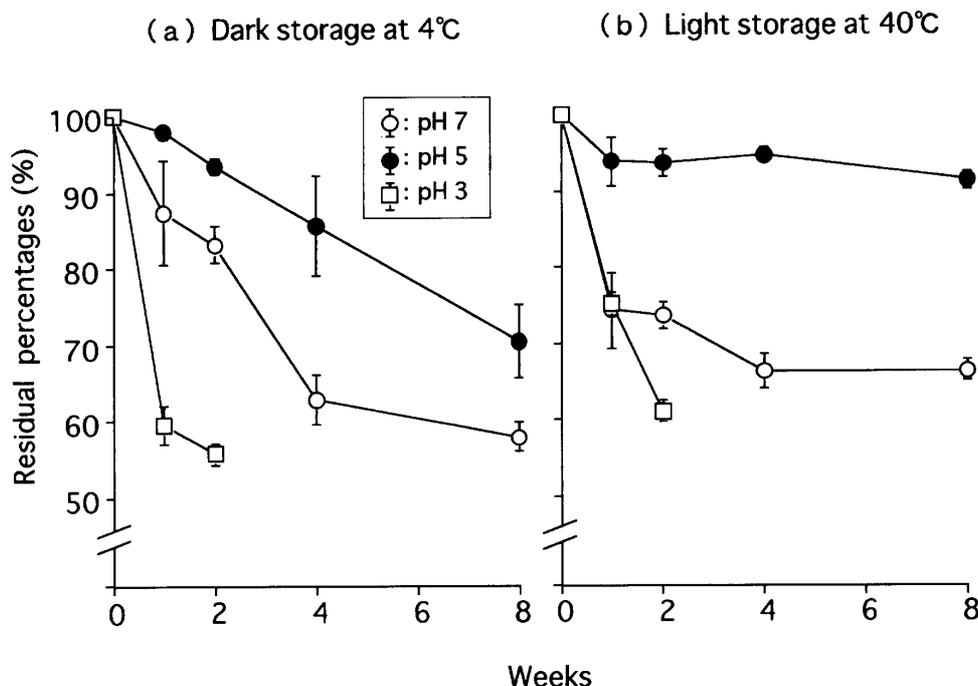


Fig. 4. Effects of pH on Stability of Beclomethasone Dipropionate (BDP) in BDP Enema after the Preparation in Dark Storage at 4°C (a) and Light at 40°C (b). (mean  $\pm$  SD, n=6).

明所の2条件で保存した場合の注腸液中のBDP含量の経時的変化を示す。

パラオキシ安息香酸メチル添加により、両保存条件ともBDP注腸液の残存率は非添加時のそれより高かった。また、添加濃度の高い方が残存率が高く、0.15%のパラオキシ安息香酸メチルの添加では、4℃暗所保存下のBDPの残存率は調製後4週目で90%以上であった(Fig. 5 (a) ●印)。40℃明所保存下では、すべての条件で結晶の析出が認められた。

#### 6. BDP注腸液の臨床効果

BDP注腸液を3症例に投与した結果(Table 1)、いずれも排便回数の減少、血便の消失などの臨床症状の改善が認められ、また大腸内視鏡所見による潰瘍・びらんの治癒が確認された。炎症レベルを示す臨床検査値は、患者M.O.でWBC値がBDP注腸液使用前の $10.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ から4週間使用後の $5.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ へ、患者M.M.では2週間使用後でCPR値が平均 $3.0\text{mg/dl}$  ( $n=3$ )から $0.6\text{mg/dl}$  ( $n=2$ )へと改善が認められた。

PSL注腸液で満月様顔貌や浮腫などの副作用が認められた2症例(K.S., M.M.)では、BDP注腸液に変更後、副作用の消失が確認され、全症例で再燃防止または緩解導入が得られた。

#### 考 察

UCを主とする炎症性腸疾患に対するCS剤の注腸療法は、厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班で作成されたUCの治療指針案<sup>12)</sup>によれば、軽症、中等症例では第一選択として位置づけられており、サラゾスルファピリジンの内服またはこれにPSLの注腸の併用を行い、重症ではサラゾスルファピリジンとPSLの内服およびPSLの注腸(20—40mg)の併用を行うとしている。

CS剤の注腸療法の利点は、局所投与であることから経口投与に比べて効果が高く、しかも腸管からの吸収量が少ない(PSLでは経口投与の約 $1/4$ <sup>13)</sup>、あるいは44%<sup>4)</sup>)ため、全身性副作用の発現が少ないことである。しかし、吸収量が少ない

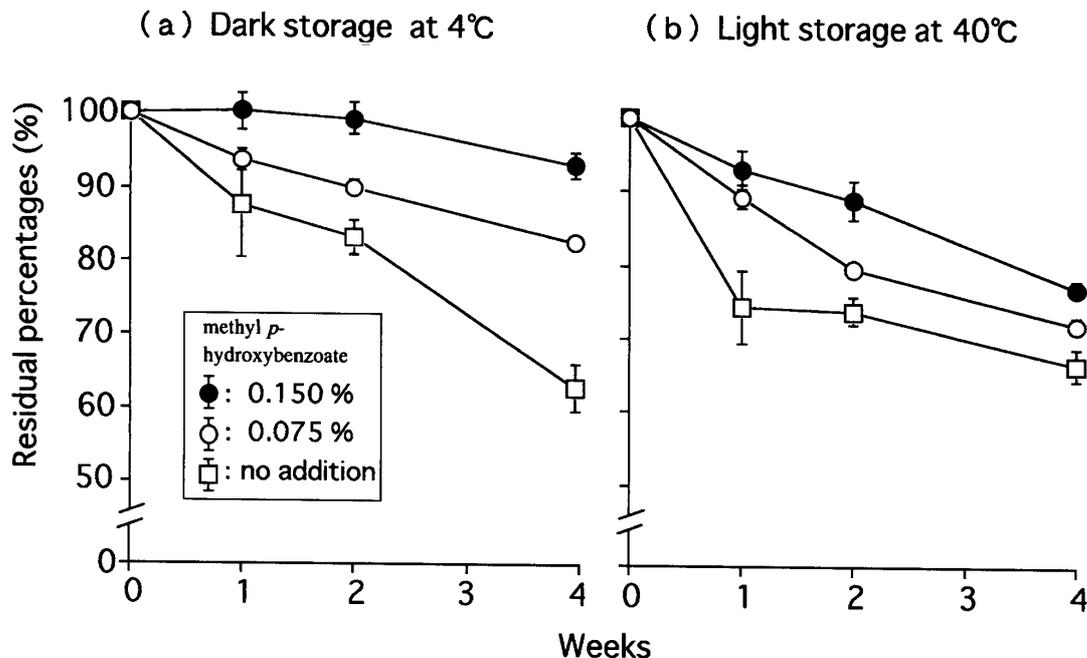


Fig. 5. Effects of Addition of Methyl *p*-hydroxybenzoate to Beclomethasone Dipropionate (BDP) Enema on Stability of BDP in Enema after Preparation in Dark Storage at 4°C (a) and Light at 40°C (b). (mean  $\pm$  SD,  $n=6$ ).

Table 1. Application of BDP Enemas to Ulcerative Colitis Patients and Clinical Course

Patients		Pre treatment		BDP treatment (dosing period)	
K. S. (50 years, female)	medications	HC enema 100 mg PSL suppo. 20 mg SASP tab. 1500 mg		BDP enema 1 mg (4 weeks) PSL suppo. 20 mg SASP tab. 1500 mg	
	side effects	moon face		none	
	comments	no change		improved	
M. O. (37 years, female)	medications	PSL enema 100 mg PSL suppo. 20 mg SASP tab. 1500 mg		BDP enema 1 mg (4 weeks) SASP tab. 1500 mg	
	side effects	none		none	
	comments	improved		greatly improved	
M. M. (56 years, female)	medications	PSL enema 20 mg PSL tab. 20 mg		BDP enema 1 mg (2 weeks) PSL tab. 10 mg	
	side effects	moon face		none	
	comments	no change, worse		improved	

● : enema, HC : hydrocortisone, PSL : prednisolone, SASP : salazosulfapyridine, BDP : beclomethasone dipropionate

とはいえ、UCの治療においては注腸療法が長期にわたり実施されるため、副腎機能抑制などの全身性副作用の発現が問題となる。

BDPは、血中エステラーゼにより急速に代謝されるため、強力な局所抗炎症作用を有するにもかかわらず、全身性副作用の発現が少ないという特性を有するCS剤である。Kumana<sup>14)</sup>、van der Heide<sup>15)</sup>、Halpern<sup>16)</sup>らによる注腸液としての臨床適用では、PSLおよびベタメタゾンなどよりも副腎抑制などの副作用が少ないことが報告されている。わが国でも、BDPの皮膚外用剤であるプロパデルムクリームを微温湯に溶解して調製した注腸液の臨床適用が報告されている<sup>9)</sup>。しかし、この注腸液を当院で調製して適用した場合、腸管内がクリーム基剤の乳白色を呈し、内視鏡観察が困難であるとの指摘を医師から受けた。そこで、既報<sup>14)</sup>のメチルセルロース水溶液を用いて注腸液を調製した。

メチルセルロース水溶液は粘性を有するため、溶液中の薬物の分散性と直腸内での滞留性に優れている。しかし、BDPの原末を1%メチルセル

ロース溶液に直接添加して調製した場合、BDPが均一に分散しなかった。そのため、BDPのエタノール溶液を予め調製し、これをメチルセルロース水溶液に加えた結果、BDPの粒子径が1  $\mu\text{m}$  前後(Fig. 1)の均一なBDP注腸液の調製が可能となった。本方法で調製したBDP注腸液をUC患者に投与した場合、内視鏡観察に影響しないことが確認された。

BDPはエステル部位の加水分解により、プロピオン酸がはずれ、モノプロピオン酸ベクロメタゾン、さらにベクロメタゾンに分解することが報告されている<sup>7,8,10)</sup>。今回調製した注腸液中の経時的なBDP含量低下(Fig. 4)も、BDPのエステル部位の加水分解によると考えられる。一般に加水分解の反応速度は、中性付近で最も遅く、酸性またはアルカリ性側に傾くと増大することが知られているが<sup>17)</sup>、pH7に調整したBDP注腸液の安定性は、pH5の注腸液より低かった(Fig. 4)。この理由については現在のところ不明で、今後、アルカリ側のpHでの安定性の検討が必要であると考える。

また、40°C明所保存でBDPの分解が進行しなかった (Fig. 4) 原因としては、析出した結晶がBDPであることが示唆されたことから、注腸液の温度上昇に伴い、メチルセルロースの水に対する溶解度が低下してBDPの懸濁状態が変化し、BDPが結晶化して加水分解を免れたことが推察される。

注腸液にエステル化合物であるパラオキシ安息香酸メチルを添加すると、用量依存的にBDPの分解が抑制できた (Fig. 5) ことは、パラオキシ安息香酸メチルが競合的にBDPの加水分解を抑制したためと考えられる。

Kumana<sup>14)</sup>, van der Heide<sup>15)</sup>, Halpern<sup>16)</sup> らは、BDP注腸液に防腐剤としてパラオキシ安息香酸メチルを添加しているが、パラオキシ安息香酸メチルはBDP注腸液中では、防腐剤の他に安定化剤として機能することが示された。これらのことから、pHを調整せずにパラオキシ安息香酸メチル安定化剤を0.15%添加したBDP注腸液が安定性の面から有用であり、使用期間は冷暗所保存で4週間に設定すべきと考えられる。

UC患者にBDP注腸液を適用した場合 (Table 1), 全例で臨床症状および大腸内視鏡所見の改善が見られ、その中の2例では臨床検査値 (WBC値またはCRP値) の改善も認められた。PSL注腸液で副作用が発現した症例についても、副作用の消失が確認された。

以上のことから、今回調製したBDP注腸液は、安定化剤を添加した場合、冷暗所保存で調製後4週間は安定性が確保され、また、UC患者の治療において有効な製剤であることが示唆された。今後、光に対する安定性についての検討と、副作用の減少の裏付けとなるBDPの体循環への移行性について明らかにすることが必要である。

## 引用文献

- 1) S.B.Hanauer, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 841-848 (1996).
- 2) S.C.Truelove, *Br.Med. J.*, **2**, 1267-1272 (1956).
- 3) S.C.Truelove, *Br.Med. J.*, **1**, 464-467 (1960).
- 4) D.A.H. Lee, G.M. Taylor, V.H.T. James and G. Walker, *Gut*, **20**, 349-355 (1979).
- 5) P.B.McIntyre, F.A.Macrae, L.Berghouse, J. English and J.E. Lennard-Jones, *Gut*, **26**, 822-824 (1985).
- 6) S.G.F.Matts, J. Kelleher, B.A. Wharton and G. Walters, *Br. Med. J.*, **2**, 24-26 (1963).
- 7) R.N. Brogden, R.C. Heel, T.M. Speight and G.S. Avery, *Drugs*, **28**, 99-126 (1984).
- 8) L.E. Martin, R.J.N.Tanner, T.J.H.Clark and G. M. Cochrane, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **15**, 267-275 (1974).
- 9) 猪狩俊, 熊川宏美, 鈴木秀幸, 角田裕, 武田佑子, 武田尚寿, 栗原陽一, 吉田浩, 粕川礼司, 吉田赳夫, *治療*, **62**, 149-153 (1980).
- 10) G. Wurthwein and P. Rohdewald, *Biopharm. Drug Dispos.*, **11**, 381-394 (1990).
- 11) L.M.L. Stolk, M. Gerrits, E.H.H. Wiltink, C.J. J. Mulder and G.N.J. Tytgat, *Pharm. Weekbl. Sci.*, **11**, 20-22 (1989).
- 12) 井上幹夫, 潰瘍性大腸炎の治療指針案, 厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班・昭和63年度業績集, 38 (1989).
- 13) W.A. Wood, G. Walters and S.G.F.Matts, *Br. Med. J.*, **2**, 1045-1046 (1964).
- 14) C.R.Kumana, T.Seaton, M.Meghji, M.Castelli, R.Benson and T.Sivakumaran, *Lancet*, **1**, 579-583 (1982).
- 15) H.van der Heide, C.J.J.Mulder, E.H.H.Witink, E. Endert, H.J. Houthoff and G.N.J. Tytgat, *Gastroenterology*, **92**, 1679 (1987).
- 16) Z.Halpern, O.Sold, M.Baratz, F.Konikoff, A. Halak and T. Gilat, *J. Clin. Gastroenterol.*, **13**, 38-41 (1991).
- 17) 山名月中編, 医薬品速度論, 南江堂, 56-62 (1979).