

NSAIDs の術後疼痛に対する処方状況並びに副作用発現における因子の解析

伊勢雄也, ^{*,a,c} 室田陽右, ^b 高山幸三, ^b 成田 年, ^c
鈴木 勉, ^c 宋 静香, ^a 片山志郎, ^a 平野公晟^a

**The Analysis of Prescription Frequency and the Factors on Adverse Reactions
of NSAIDs for Post-Operative Pain in Orthopedic Patients**

Yuya ISE, ^{*,a,c} Yosuke MUROTA, ^b Kozo TAKAYAMA, ^b Minoru NARITA, ^c
Tutomu SUZUKI, ^c Shizuka SOH, ^a Shirou KATAYAMA, ^a and Masaaki HIRANO^a
*Section of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, ^a 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8603, Japan, Department of Pharmaceutics, ^b and Department of Toxicology, ^c
Hoshi University, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan*

(Received March 4, 2003; Accepted April 10, 2003)

Recently, adverse reaction of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is the critical problem, although NSAIDs are one of the most commonly used classes of medications worldwide. Therefore, it is worthwhile to investigate the prescription frequency and the factors on adverse reactions of NSAIDs for post-operative pain in orthopedic patients of our hospital. In orthopedic field, loxoprofen was most prescribed in various kinds of NSAIDs. Logistic regression analysis strongly indicated that previous adverse reaction or allergy caused by drugs (not NSAIDs) or food is the important role in the adverse reaction of NSAIDs. In addition, significant correlation was observed between previous illness of gastrointestinal ulcer and gastrointestinal complication of NSAIDs. Moreover, the present study point out that pharmacist clinical intervention against the adverse reaction of NSAIDs may be saved on medical costs. Although further investigation may be needed, these present studies provide the good information for our medication management and instruction tasks (*i.e.* pharmaceutical care and counseling for inpatients) for post-operative pain of orthopedic patients.

Key words—non-steroidal anti-inflammatory drugs; adverse reactions; orthopedic patient; pharmacist clinical intervention

緒 論

アスピリンが世に出てから 100 年以上が経過し、以後今日まで多数のアスピリン様の薬剤、いわゆる非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs) が開発され、これらは現在最も一般的な薬剤の 1 つとなっている。NSAIDs の適応症は極めて広く、リウマチ性疾患、疼痛性疾患及び発熱性疾患に対して多くの NSAIDs の有効性が確認されており、臨床的にも広く使われている。¹⁾ 世界では 3000 万人の患者が NSAIDs を毎日使用しており、²⁾ 米国だけで年間 3500 万枚の処方箋が書かれ、屯用を含めると全人口の約 1.5% もの人

々がこれを使用しているという。³⁾ その一方で、すべての薬剤に起因する副作用のうちおよそ 25% が NSAIDs 使用によるものであることが報告されており、臨床的に大きな問題となっている。⁴⁾ 当院整形外科病棟においても、術後疼痛に対しては NSAIDs が主に用いられているが、服用患者にたびたび副作用が発現している。しかしながら当院において、その副作用の発現頻度や発生状況を統計学的に解析し、検討する試みはまだなされていない。

NSAIDs の副作用としては消化管粘膜障害がよく知られている。米国での統計によれば、NSAIDs を 1 年間服用した慢性関節リウマチ (RA) 患者 1000 人中 13 人、変形性関節症 (OA) 患者では 1000 人中 7.3 人にはなはだしい消化管合併症をきたしており、どんなに少なめに見積もっても毎年約 16500 人の RA ないし OA 患者がこのために不幸な転帰を

^{a)} 日本医科大学付属病院薬剤部, ^{b)} 星薬科大学薬剤学教室, ^{c)} 星薬科大学薬品毒性学教室
e-mail: yuyai@aioros.ocn.ne.jp

とるに至っていることが報告されている。⁵⁾ そのため、NSAIDsの禁忌症には消化性潰瘍の既往のある患者が含まれているが、術後疼痛に対してNSAIDsの短期間使用の回避は困難と思われる。

そこで本研究では、整形外科病棟で術後疼痛緩和のために処方されたNSAIDsによる副作用とそのNSAIDsを服用した患者のプロフィールとの間に考えられる因果関係、並びにNSAIDsによる消化性潰瘍の既往と副作用の関連性について検討を行った。

一方、薬剤師の臨床への介入で得られる経済学的効果を数値化する試みが米国においては広く行われている。当院薬剤部でも、薬剤師が注射薬の適正使用に関与することにより回避できたと思われる医療費を試験的に評価した経緯がある。⁶⁾ そこで本研究では、以前報告した手法を用いてNSAIDsの副作用に対して薬剤師が臨床介入することによる医療費回避効果についても合わせて検討を行った。

対 象 と 方 法

1. 対象 日本医科大学付属病院の整形外科病棟における、2001年6月から2002年10月の1年5ヵ月間で、術後疼痛に対してNSAIDsが処方された患者300症例を対象とした。

2. 患者プロフィールとNSAIDsの処方調査及び副作用の評価 個々の患者の年齢、性別、副作用及びアレルギーの既往（NSAIDs以外の薬剤による副作用及び薬剤・食物によるアレルギー既往）、術前合併（高血圧、糖尿病、心疾患、肝疾患、腎疾患及び脳疾患）の有無について調査を行った。また、術後疼痛緩和の目的で処方されたNSAIDsの処方割合及びその副作用発現の有無についても合わせて調査した。なお、NSAIDsの副作用は、用法変更（屯用など）、中止又は治療薬の追加処方をした際に、異常所見が回復した場合、その異常所見はNSAIDs服用の結果、引き起こされたものであると判断し、副作用の可能性ありとして評価した。なお、調査資料としては薬剤管理指導記録、患者カルテ及び看護記録を用いて評価を行った。

3. 患者プロフィールとNSAIDsの副作用の関連性についての検討 患者プロフィール中の各因子とNSAIDsの副作用についての関連性を検討した。また、NSAIDsによる消化管障害の有無と患者の消化性潰瘍の既往の関連性についても合わせて検

討を行った。

4. NSAIDsの副作用に薬剤師が臨床介入することによる医療費回避額の推定 NSAIDsの副作用が発現した患者のうち、薬剤師の臨床介入により処方変更となった患者22例に対して、回避できたと推定される医療費をMutnickらの手法⁷⁾を用いて評価した。患者に副作用が発現した場合、DRG No. 450（合併症を伴わない、中毒及び薬物の中毒作用）に分類され、その治療に要する平均在院日数は6.3日と推定されている。薬剤師が介入することにより副作用が回避された場合、副作用発現頻度×6.3（日）×入院基本料（1日あたり）により、医療費回避額が算定される。薬剤師の介入により検査、処置及び投薬等の費用が増加する可能性が当然考えられるが、本法はこのようなコストは加算せず、副作用の回避によって短縮可能な在院日数や副作用に起因する不要な検査、薬剤使用等の削減費を推定する方法である。なお、1日あたりの入院基本料は、日本医科大学付属病院の一般病棟における入院基本室料単価（19340円）を用いた。

5. 統計解析 患者の年齢は、平均値±標準偏差（S.D.）で示した。また、調査結果の項目と使用した統計の対応及び統計の選択理由や使用目的は、Table 1にまとめて示し、いずれも、 $p < 0.05$ を有意性ありとして評価した。なお、統計解析ソフトはStat View-J 5.0 for Macintoshを用いた。

結 果

1. 患者プロフィールとNSAIDsの処方調査及び副作用の評価 本研究で検討した300症例の患者プロフィールをTable 2に示す。平均年齢は43.5

Table 1. Statistical-Analysis Methods Used in the Present Study

調査項目	統計方法	選択理由・使用目的
○患者プロフィールとNSAIDsの副作用の関連性についての検討	多重ロジスティック回帰分析	多変量の相関（従属因子が2変数）
○NSAIDsによる消化管障害と消化性潰瘍の既往との関連性についての検討	スピアマンの順位相関	2変量の相関

Table 2. Orthopedic Patient Profile in the Present Study

症 例 数	300
年齢 (歳, mean±S.D.)	43.5±19.6
性別 (男/女)	204/96
副作用及びアレルギーの既往患者数*(%)	50 (16.7)
術前合併症を有している患者数** (%)	86 (28.7)
副作用発現患者数 (%)	66 (22.0)

* 薬剤による副作用及び薬剤・食物によるアレルギー既往患者数

** 高血圧, 虚血性心疾患, 不整脈, 脳血管障害, 糖尿病, 肝障害, 腎障害

±19.6 歳, 性別は男/女=204/96, 副作用・アレルギーの既往患者数 (%) は 50 人 (16.7%), 術前合併症を有している患者数 (%) は 86 人 (28.7%), 副作用発現患者数 (%) は 66 人 (22.0%) であった。

術後疼痛で使用された NSAIDs の処方割合を Fig. 1 に示す。300 症例中, ロキソプロフェンが 232 例 (77.3%), ロルノキシカムが 33 例 (11.0%), ジクロフェナクが 16 例 (5.3%), エトドラクが 13 例 (4.3%), アルミノプロフェンが 2 例 (0.6%), インドメタシン, アンピロキシカム, メフェナム酸及びザルトプロフェンが各々 1 例 (0.3%) であった。

副作用が発現した症例を Table 3 に示す。66 症例中, ロキソプロフェンが 44 例 (66.7%), ロルノキシカムが 7 例 (10.6%), ジクロフェナクが 9 例 (13.6%) 及びエトドラクが 6 例 (9.1%) であった。副作用の発現頻度は, 消化管障害が 24 例, 腎障害が 2 例, 肝障害が 31 例, 血液障害が 1 例, 皮膚障害が 8 例及びその他の障害が 5 例であった。なお, 重篤な副作用は発現せず, いずれの副作用も NSAIDs の用法変更 (屯用など), 中止又は治療薬の追加処方などの適切な処置をすることにより軽快した。

2. 患者プロフィールと NSAIDs の副作用の関連性についての検討 患者プロフィール中の各因子と NSAIDs の副作用の有無の関連性について多重ロジスティック回帰分析を用いて検討したものを Table 4 に示す。副作用・アレルギーの既往と NSAIDs による副作用の発現との間にのみ有意な相関性が認められた ($p<0.0001$)。

消化性潰瘍の既往と NSAIDs による消化管障害の相関性についてスピアマンの順位相関検定を用い

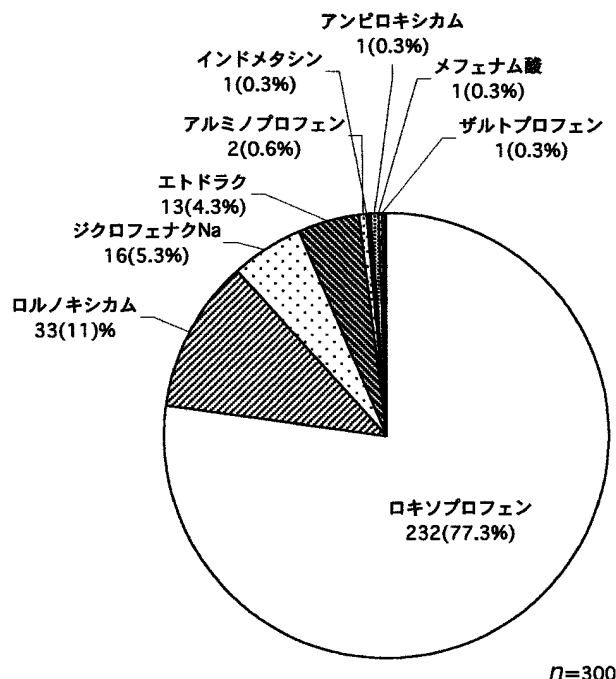


Fig. 1. Prescription Frequency of NSAIDs Used in the Present Study

て検討したものを Table 5 に示す。両因子間には有意な相関性が認められた ($p=0.0002$)。

3. NSAIDs の副作用に薬剤師が介入することによる医療費回避額の推定 NSAIDs の副作用に薬剤師が臨床介入することにより回避できたと思われる医療費の推定額を Table 6 に示す。副作用に対する薬剤師の介入 29 例中, 処方変更のあったものは 22 例で, 変更率は 75.8% であった。また, この件での薬剤師の臨床介入による医療費回避額は, 589715 円 ($66/300$ (副作用発現頻度) $\times 6.3$ (日) $\times 19340$ (円) $\times 22$ (症例)) であった。

考 察

本研究ではまず, NSAIDs の処方割合について検討を行ったが, 全症例 300 例中ロキソプロフェンが 232 例で, 全体の 4 分の 3 以上を占めていた。この要因として, ロキソプロフェンはプロドラッグにもかかわらず, 活性本体の平均最高血漿中濃度到達時間が 0.79 時間と短く, 安全性及び有効性の面で優れており, 臨床的に使用し易いことが挙げられる。⁸⁾ 次にロルノキシカムの処方割合が高かった。本剤は抗炎症効果及び鎮痛効果が高い比較的新しい NSAIDs で, 血漿中濃度半減期が約 2.5 時間と短い

Table 3. Adverse Reaction of NSAIDs Used in the Present Study

症例	NSAIDs	副作用	対処と経過
1	ロキソプロフェン	発疹	NSAID 中止. 皮膚科にてステロイド軟膏処方. 発疹治まる.
2	ジクロフェナク	胃痛	胃薬 (防御因子増強薬) の変更. 痛み治まる.
3	ロキソプロフェン	GOT=63, GPT=113, γ -GTP=156	NSAID 中止. GOT=18, GPT=38, γ -GTP=58 となる.
4	ロキソプロフェン	GOT=38, GPT=53, γ -GTP=130	NSAID 中止. GOT=28, GPT=28, γ -GTP=92 となる.
5	ロキソプロフェン	Cre=3.7	NSAID 中止. Cre=0.9 となる.
6	エトドラク	発疹	NSAID 中止. 発疹治まる.
7	エトドラク	胃痛	NSAID の変更+胃薬 (H_2 -blocker) の追加. 胃痛治まる.
8	ロキソプロフェン	Cre=1.4	NSAID の変更. Cre=1.32 と改善傾向となる.
9	ロキソプロフェン	胃不快感	胃薬 (H_2 -blocker) の追加. 胃痛治まる.
10	ジクロフェナク	GOT=35, GPT=39, ショック様症状	NSAID 中止. GOT=25, GPT=14, ショック様症状治まる.
11	ジクロフェナク	GOT=36, GPT=55	NSAID の用量変更 (減量)+オピオイド系鎮痛薬の追加. GOT=27, GPT=23 となる.
12	ロルノキシカム	GOT=37, GPT=65	NSAID 中止. GOT=18, GPT=26 となる.
13	ロキソプロフェン	嘔吐	NSAID 中止. 嘔吐治まる.
14	ロルノキシカム	下痢	NSAID 中止と整腸剤の追加. 下痢改善.
15	エトドラク	胃不快感	胃薬 (H_2 -blocker) の追加. 胃不快感改善.
16	ロキソプロフェン	胃痛	NSAID の用量変更 (減量). 胃痛治まる.
17	ロルノキシカム	GOT=42, GPT=81, 発疹	NSAID の中止とグリチルリチン配合剤の追加. GOT=33, GPT=63, 発疹治まる.
18	ロキソプロフェン	GOT=46, GPT=53	NSAID 中止. GOT=32, GPT=41 となる.
19	ロキソプロフェン	発疹	NSAID 中止. 発疹治まる.
20	ロキソプロフェン	GOT=31, GPT=39	NSAID 中止. GOT=21, GPT=24 となる.
21	ロキソプロフェン	発疹	NSAID 中止. 発疹治まる.
22	ジクロフェナク	傾眠	時間経過すると傾眠改善.
23	ロキソプロフェン	GOT=51, GPT=70, 口内炎	NSAID の変更+胃薬 (PPI) の追加. GOT=19, GPT=23, 口内炎治まる.
24	ロルノキシカム	GOT=47, GPT=98	内服用法変更 (屯用). 以後外来で follow となる.
25	ロキソプロフェン	GOT=82, GPT=90	NSAID 中止. GOT=21, GPT=26 となる.
26	ロキソプロフェン	GOT=44, GPT=118	内服用法変更 (屯用). GOT=22, GPT=33 となる.
27	ロキソプロフェン	胸やけ	NSAID 中止. 胸やけ治まる.
28	ロキソプロフェン	胃痛	内服用法変更 (屯用) と胃薬 (H_2 -blocker) の追加. 胃痛改善.
29	ロキソプロフェン	低血圧	NSAID 中止. 以後低血圧なし.
30	ジクロフェナク	口内炎	胃薬 (防御因子増強剤) の追加. 口内炎改善.
31	ロキソプロフェン	息苦しい	NSAID 中止. 息苦しさ改善.
32	ロキソプロフェン	胃痛	胃薬 (H_2 , D_2 -blocker) の追加. 胃痛治まる.
33	ロキソプロフェン	胃痛	NSAID 中止+胃薬 (H_2 , D_2 -blocker) の追加. 胃痛治まる.
34	ロキソプロフェン	嘔気	NSAID, 胃粘膜保護薬の変更+ H_2 -blocker の追加. 嘔気治まる.
35	エトドラク	口内炎	NSAID の変更. 口内炎改善.
36	ジクロフェナク	胃痛	NSAID 用法変更 (屯用)+胃薬 (H_2 -blocker) の追加. 胃痛治まる.
37	ロキソプロフェン	発疹	NSAID 中止. 皮膚科にてステロイド軟膏処方. 発疹治まる.
38	ロキソプロフェン	胃部不快感	NSAID 中止+胃薬 (D_2 -blocker) の追加. 胃痛治まる.
39	エトドラク	胃痛	NSAID 中止+胃薬 (D_2 -blocker) の追加. 胃痛治まる.
40	ロキソプロフェン	発疹	NSAID の変更. 発疹発現せず.
41	ロキソプロフェン	GOT=41, GTP=68	NSAID の中止. GOT=26, GTP=44 となる.
42	ジクロフェナク	胃痛	NSAID 中止+胃薬 (D_2 -blocker) の追加. 胃痛治まる.
43	ロキソプロフェン	胃痛	NSAID の中止. 胃痛治まる.
44	ロキソプロフェン	GOT=64, GPT=69	NSAID の中止. GOT=20, GTP=27 となる.
45	ロルノキシカム	GPT=48	NSAID の中止. GTP=22 となる.

Table 3. (Continued)

症例	NSAIDs	副作用	対処と経過
46	ロキソプロフェン	GOT=83, GPT=190	NSAID 中止+グリチルリチン配合剤の追加. GOT=25, GPT=47 となる.
47	ロルノキシカム	唇の腫脹	NSAID の変更. 以後唇の腫脹発現せず.
48	エトドラク	GOT=74	NSAID の中止. GTP=37 となる.
49	ロキソプロフェン	胃痛, GPT=50	NSAID 用法変更 (屯用). 胃痛治まり, GPT=21 となる.
50	ロキソプロフェン	胃痛	NSAID の変更. 胃痛発現せず.
51	ロキソプロフェン	下痢, 溶血	NSAID の中止. 下痢, 溶血発現せず.
52	ロキソプロフェン	GOT=49, GPT=64	NSAID の変更. GOT=29, GPT=38 となる.
53	ロキソプロフェン	GOT=69, GPT=78	NSAID の中止. GOT=49, GPT=60 となる.
54	ロキソプロフェン	GPT=92	NSAID の中止. GPT=50 となる.
55	ロキソプロフェン	GOT=57, GPT=69	NSAID の中止. GOT=18, GTP=36 となる.
56	ロルノキシカム	GOT=58, GPT=34	NSAID の中止. GOT=18, GTP=18 となる.
57	ロキソプロフェン	GOT=54, GPT=80	NSAID の中止. GOT=25, GTP=50 となる.
58	ロキソプロフェン	GOT=28, GPT=35	NSAID 用法変更 (屯用). GOT=14, GTP=15 となる.
59	ロキソプロフェン	GOT=34, GPT=48	NSAID の中止. GOT=26, GTP=28 となる.
60	ジクロフェナク	GOT=36, GPT=93	NSAID の中止. GOT=21, GTP=35 となる.
61	ロキソプロフェン	GPT=51	NSAID の中止. GTP=31 となる.
62	ジクロフェナク	GOT=41, GPT=65	NSAID 用法変更 (屯用). GOT=31, GTP=42 となる.
63	ロキソプロフェン	倦怠感, 眠気	NSAID 用法変更 (屯用). 倦怠感, 眠気治まる.
64	ロキソプロフェン	γ -GTP=104	NSAID の変更. γ -GTP=89 となる.
65	ロキソプロフェン	GOT=61, GPT=168	内服中止. GOT=18, GPT=38 となる.
66	ロキソプロフェン	胃痛	胃薬 (H_2 -blocker) の追加. 痛み治まる.

Table 4. Logistic Regression Analysis between Adverse Reaction of NSAIDs and the Individual Factors

変数	回帰係数	標準誤差	χ^2	P 値	オッズ比	95%信頼区間
年齢	0.011	0.009	1.498	0.2209	1.011	(0.994-1.029)
性別	-0.055	0.329	0.028	0.867	0.946	(0.497-1.803)
副作用・アレルギーの既往	1.553	0.333	21.735	<0.0001	4.724	(2.459-9.073)
術前合併	0.534	0.343	2.42	0.1198	1.705	(0.870-3.340)

Table 5. Spearman's Rank Correlation Analysis between the Previous Illness of Gastrointestinal Ulcer and Gastrointestinal Complication of NSAIDs Used in the Present Study

	相関係数	有意水準
消化性潰瘍の既往 ——— 消化管障害	0.859	$p=0.0002$

Table 6. Cost Avoidance by Pharmacist Clinical Intervention against the Adverse Reaction of NSAIDs Used in the Present Study

変更/介入 (%)	医療費回避額 (推定)
22/29 (75.8)	589715 円

こと、及び製剤学的な工夫により空腹時平均最高血中濃度到達時間が 0.5 時間と非常に短いため、⁹⁾ 副作用のリスクが小さいと考えられていることが処方割合の高さに表れていると推察される。

次に、患者プロフィールと NSAIDs の副作用との関連性について検討を行った。ロジスティック回帰分析を用いた検討において、副作用・アレルギーの既往と NSAIDs の副作用との間にのみ有意な相関性が認められた。回帰分析により得られたオッズ比を解析すると、NSAIDs による副作用のリスクは、副作用・アレルギーの既往がある患者がない患者の 4.724 (95% 信頼区間: 2.459—9.073) 倍高くなることが明らかとなった。また、一般的には年齢が高い程 NSAIDs による副作用が発現し易いと考

えられるが、本研究では有意な差は認められなかった。しかしながら、スピアマンの順位相関により解析を行うと、年齢とNSAIDsの副作用との間に有意な相関が認められた(相関係数=0.344, $p=0.014$)ことから、年齢もまたNSAIDsの副作用発現にある程度関与しているかもしれない。また、今回データとしては示さなかったが、NSAIDs服用の既往とNSAIDsの副作用との間には有意な相関は認められなかった。本研究においては、NSAIDsの副作用発現には服用期間はあまり影響せず、先述した副作用・アレルギーの既往や術後侵襲が重要な役割を果たしているのかもしれない。また、一般的に腎疾患の既往はNSAIDsの副作用発現の重要な因子と考えられているが、今回、NSAIDsにより副作用が発現した患者の中で重篤な腎疾患の既往のある患者はいなかった。このような患者にはNSAIDsの投与量を減量する、また、ペンタゾシンなどの非麻薬性鎮痛薬を投与するなどして、注意深くペインコントロールを行っていたためと考えられる。また、整形外科領域において、消化性潰瘍の既往のある患者は比較的多く、本研究においても消化性潰瘍の既往のある患者は15例確認された。NSAIDsの禁忌症には消化性潰瘍の既往のある患者が含まれているが、術後疼痛に対してNSAIDsの短期間使用の回避は困難と思われる。そこで、消化性潰瘍の既往がある患者に対するNSAIDs服用の危険性の有無を確認する目的で本検討を行ったところ、消化性潰瘍の既往は、NSAIDsの消化管障害発現の重要な要因となることが示唆された。その結果、副作用・アレルギー及び消化性潰瘍の既往がある患者に薬剤管理指導業務を実施する際には、NSAIDsによる副作用の発現を注意深くチェックしなければならないと考えられた。

本研究では、米国の診断群別包括支払方式(DRG/PPS)を用いて薬剤師が臨床介入することによる医療費回避額を、Mutnickらの手法⁷⁾を用いて試験的に検討した。研究期間中で、計589715円の将来発生するであろう医療費を事前に回避している可能性が示唆された。この結果は、薬剤師が副作用に対し積極的に介入することにより、医療経済学

的に貢献できることを示している。現在、日本病院薬剤師会でも薬剤師の関与により副作用を事前に回避した事例収集(プレアボイド)を行っているが、日本においても包括支払方式(DPC/PPS)が導入されようとしている現在、今回の検討のように薬剤師が業務を医療経済学的に数値化して評価していくことが、今後、病院薬剤師の将来を決定付ける重要な要因の1つになると思われる。

以上の結果より、当院整形外科病棟における疼痛治療薬としてはロキソプロフェンが最も処方されていることが明らかとなった。また、患者の医薬品による副作用及び医薬品・食品によるアレルギーの既往はNSAIDsの副作用発現の重要な要因であることが示唆された。また、患者の消化性潰瘍の既往はNSAIDsの消化管障害の要因となることが明らかとなった。一方、薬剤師の副作用に対する積極的な臨床介入が医療経済学的な貢献をしていることが推測された。

REFERENCES

- 1) Kawai S., *Seimarianna Ikadaigaku Zasshi*, **29**, 659-671 (2002).
- 2) Gibson T., *Br. J. Rheumatol.*, **27**, 87-90 (1988).
- 3) Fries J. F., Miller S. R., Spitz P. W., Williams C. A., Hubert H. B., Bloch D. A., *Gastroenterology*, **96**, 647-655 (1989).
- 4) Committee on Safety of Medicine Update, *Br. Med. J.*, **292**, 1190 (1980).
- 5) Singh G., Triadafilopoulos G., *J. Rheumatol.*, **26**, 18-24 (1999).
- 6) Ise Y., Hirano M., *Medical Pharmacy*, **36**, 186-189 (2002).
- 7) Mutnick A. H., Sterba K. J., Peroutka J. A., Sloan N. E., Beltz E. A., Sorenson M. K., *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **54**, 392-396 (1997).
- 8) Naganuma H., Mochizuki Y., Kawahara Y., *Rinsho Igaku*, **2**, 1219-1237 (1986).
- 9) Azuma J., Harada H., Ihara Y., Tsuji S., Seto Y., Ogura M., Noda K., Mizushima Y., *Kiso To Rinsho*, **30**, 2587-2602 (1996).