

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

病院薬学 (2000.10) 26巻5号:510～517.

経皮吸収型硝酸テープ剤の副作用としての皮膚刺激性に有効性と経済性を考慮した製剤的評価 水分透過性と角質細胞剥離量の測定

早勢伸正, 小枝正吉, 粟屋敏雄, 原千恵子, 山下恭範, 山本久仁子, 板垣祐一, 松原和夫

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)  
— 一般論文 —  
26(5) 510 — 517(2000)

経皮吸収型硝酸テープ剤の副作用としての皮膚刺激性に  
有効性と経済性を考慮した製剤的評価  
—水分透過性と角質細胞剥離量の測定—

早勢伸正\*, 小枝正吉, 粟屋敏雄, 原千恵子, 山下恭範,  
山本久仁子, 板垣祐一, 松原和夫  
旭川医科大学医学部附属病院薬剤部†

**The Evaluation of Transdermal Nitrate Tape Preparations on their  
Side Effects for Skin Irritation, Efficacies and Costs  
—The Determination of Water Permeability and  
Exfoliation of Stratum Corneum—**

NOBUMASA HAYASE\*, MASAYOSHI KOEDA, TOSHIO AWAYA, CHIEKO HARA,  
YASUNORI YAMASHITA, KUNIKO YAMAMOTO,  
YU-ICHI ITAGAKI and KAZUO MATUBARA

Department of Hospital Pharmacy and Pharmacology, Asahikawa Medical College†

( Received February 9, 2000 )  
( Accepted July 24, 2000 )

In recent years, transdermal tape preparations have been widely used for numerous patients. A major problem related to the use of such tape is skin irritation. This adverse event is considered to be due to the impermeability of water through the tape material during adhesion and the occurrence of skin eruption after its removal. As a result, the water permeability of the tape materials and the amounts of stratum corneum stripped from the skin were studied on five transdermal nitrate tape preparations. The water permeability of the preparation, in which the polyester membrane was used for the backing body, depends on the membrane thickness: a thinner membrane has a higher water permeability. The highest permeability was detected in the Antup<sup>®</sup> preparation. On the other hand, the amount of stratum corneum stripped from the skin was significantly lower when the new Frandol tape S<sup>®</sup> preparation was applied. According to these results and other drug information such as the cost of the preparation, we evaluated the quality of these products based on decision analysis criteria. This evaluation thus accurately indicated the effectiveness, safety and cost of the product. As a result, the highest score was obtained by the new Frandol tape S<sup>®</sup> preparation among the five tested products. This product showed the lowest amount of stratum corneum and the low incidence of side effects. In other words, new Frandol tape S<sup>®</sup> appears to be the most cost-beneficial transdermal nitrate tape preparation. The method used in this study was thus shown to be useful for the selection of the safest and most effective transdermal tape preparation.

**Key words** — transdermal tape preparations, side effect, water permeability, exfoliation of stratum corneum, formulary evaluation, drug selection

## はじめに

薬物を含有したテープを体に貼るだけで、局所ばかりでなく全身に作用をおよぼす経皮吸収型テープ製剤（以下、テープ剤と略す）が広く用いられている<sup>1-3)</sup>。この製剤の特徴は、内服剤や注射剤に比べて長時間安定した効果を発揮することにある。しかし、製剤中での薬物安定性・薬物の経皮吸収性に加えて、皮膚適用時の皮膚刺激性が重要な問題となっており、かぶれなどの副作用がしばしば報告されている<sup>4,5)</sup>。これを防止するため、皮膚刺激性の少ない基剤の開発や種々の製剤的改良が進められている<sup>6)</sup>。テープ剤による皮膚刺激症状の原因に、テープ剤の水分不透過性あるいは貼付部位における水分の貯留と剥離時の皮膚角質損傷が指摘されている<sup>7)</sup>。そこで、本邦でもっとも使用頻度が高い硝酸テープ剤5種類における製剤の水分透過性と剥離時の角質細胞剥離量を比較検討した。さらに、これらの試験成績および薬価を含めた各硝酸テープ剤に関する薬剤情報を有効性・安全性・経済性の観点から分析し、それらの製剤評価を試みた。

## 試験および評価方法

### 1. 試薬

本試験に用いた試薬類はすべて試薬特級品（和光純薬工業(株)）を使用した。

### 2. 試験製剤および試料

試験製剤には、テープ剤としてニトログリセリン製剤のニトロダーム TTS<sup>®</sup> (Lot No. 381300, ノバルティスファーマ(株)；以下、NTD と略す)、ヘルツァー S<sup>®</sup> (Lot No. 2 H93, 大鵬薬品工業

(株)；以下、HRS と略す)、硝酸イソソルビト製剤の旧フランドルテープ S<sup>®</sup> (Lot No. 931, トーアエイヨー(株)；以下、旧 FTS と略す)、新フランドルテープ S<sup>®</sup> (Lot No. 015, トーアエイヨー(株)；以下、新 FTS と略す)、アンタップ<sup>®</sup> (Lot No. 20914, 藤沢薬品工業(株)；以下、ANT と略す)の2成分5製剤を対象とした。これらの他に、局所作用を目的とする経皮吸収型消炎鎮痛剤の GS プラスター C<sup>®</sup> (Lot No. 1 G106, 祐徳薬品工業(株)；以下、GSC と略す)、および合成副腎皮質ホルモン密封療法剤のエクラーテープ<sup>®</sup> (Lot No. 62091, 帝國製薬(株)；以下、ECT と略す)を皮膚角質細胞剥離試験に、また、膜厚の異なるポリエステルフィルム (ルミラー<sup>®</sup>：3, 4, 5, 7, 8.5, 12  $\mu\text{m}$ , 東レ(株)；以下、PE と略す)を水分透過性試験にそれぞれ比較対照用製剤あるいは試料として使用した。

### 3. 水分透過性試験

Fig. 1 に示すように、中央部を直径 4 cm、深さ 6 mm の円筒状にくり抜いた厚さ約 1 cm のガラス板を作成して本試験に使用した。円筒状の凹部に蒸留水 1 mL を入れ、その上部に試料を粘着面がガラス板側になるように貼付した。試料と装置全体の重量  $W_0$  (g) を精密に量った後、試料を二重にした局方ガーゼで覆い軟膏練合台 (SM 式軟膏練台, 三和理科工業) 上に静置した。これを 37°C の恒温で温めてガーゼを除いた重量  $W_1$  (g) を 24 時間経時的に測定し、 $W_0 - W_1$  (g) を試料を通過した水分量として算出した。PE は両面テープ (NW-20, ニチパン) を用いてガラス板に貼付し、上記と同様にして実験を行った。なお、試験期間中の室温は  $23.8 \pm 2.4^\circ\text{C}$ 、相対湿度は  $43.6 \pm 7.9\%$  であった。

\*) 旭川市緑ヶ丘東2条1丁目1-1; 2-1-1-1, Midorigaoka Higashi, Asahikawa-shi, Hokkaido, 078-8510 Japan

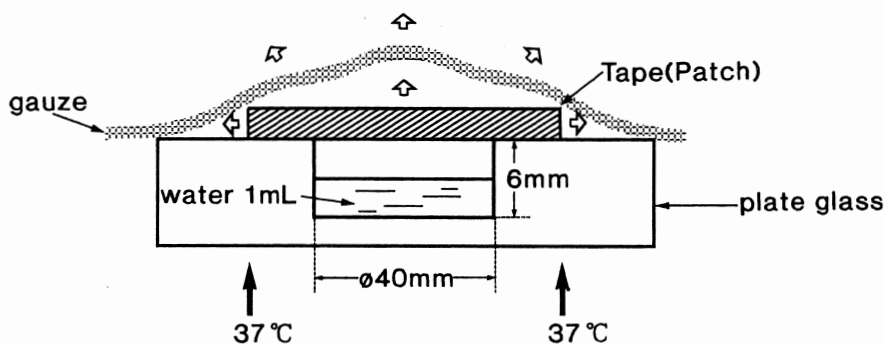


Fig. 1. Experimental Design for the Study of the Water Permeability

#### 4. 皮膚角質細胞剥離試験

##### 1) ボランティアによる貼付試験

本試験の目的と意義を十分説明し、書面にて同意が得られた当薬剤部職員 8 名（男性 6 名，女性 2 名；年齢 31～47 歳）を被験者とした。各テープ剤を前腕部内側に貼付し，1 時間後に剥離した。

##### 2) 角質細胞剥離量の測定

ボランティアに貼付した各テープ剤による前腕部からの角質細胞剥離量を，富田らの方法<sup>4)</sup>に準じて測定した。すなわち，使用後の各テープ剤に剥離した角質細胞を別の透明粘着テープ（パックステープ，No. 451，テラオカ）に圧着転写した。この転写操作を 6 回くり返した転写テープを n-ヘキサンに 1 分，エタノールに 10 分浸漬して粘着剤を除去し，風乾した。次いで，染色液（1%ゲンチアナバイオレット+0.5%プリリアントグリーン）に 16 時間浸漬した後，水洗した。その後，剥離した各テープ剤 1 枚ごとに 6 枚作成した染色処理転写テープをそれぞれ 2×2 cm の大きさに切り取り，20 mL の 1%ドデシル硫酸ナトリウム溶液中に 1 晩浸漬して，剥離細胞に付着した色素を溶出させた。この溶出液の 595 nm における吸光度を分光光度計（日立，200-10 型）を用いて測定した。別に，未貼付の各テープ剤をパックステープに 1 回圧着転写し，以下同様の方法で得られた吸光度をブランクとし，各色素溶出液の吸光度からブランクを差し引いた吸光度値の累積値

（6 回）を 1 検体の測定値とした。

##### 3) 剥離したテープ表面の観察

ボランティアの前腕部から剥離したテープ剤を 4-2) の操作で染色後，転写テープ表面を顕微鏡（オリンパス，EM-100）で観察撮影した。

#### 5. 硝酸テープ剤の製剤評価

以下の 1～3) に示す内容について順次実施し，総合的に評価した。

##### 1) 評価項目

硝酸テープ剤 5 製剤の製剤評価を行うため，各テープ剤の適応症，体内動態，副作用，安定性，形状を評価項目に設定し，それらを判定する薬剤情報を最新の添付文書およびインタビューフォームで調査した。また，今回の試験で得られた各テープ剤の水分透過性および角質細胞剥離量の成績も副作用の評価項目に加えて検討した。さらに，各テープ剤の 1 日常用量薬価を“保険薬事典”<sup>8,9)</sup>より引用し，狭心症で認められている 30 日投薬分の薬剤費として評価項目に加えた。なお，現在市販されていない旧 FTS については，今回の実験成績を除いて 1994 年時の薬剤情報をもとに評価を行った。

##### 2) 評価項目の重み付けとランク分け

5-1) で取り上げた各評価項目に対し，鶴田らの方法<sup>10)</sup>に準拠して項目ごとの重要度として満点が 100 となるように配点（重み付け）した。すなわち，適応症 20 点，体内動態 15 点，副作用 35

点, 薬剤費20点, 製剤の安定性5点, 製剤の形状5点とした。さらに, 重み付けされた各評価項目にランクを設定し, 重み付けとランクの積をたし合わせた全評価項目の合計点を製剤別に求めた。適応症および製剤の安定性は, 適応あるいは含量低下があるか否かの2段階とした。体内動態は, 定常血中濃度持続時間を指標に4段階(48時間以上を3+, 24~48時間を2+, 12~24時間を+, 12時間以下の場合は0)に設定した。薬剤費は, 30日処方分の費用別に3段階(3600円以下を2+, 3600~4000円を+, 4000円以上は0)とした。製剤の形状は, 貼付面積別に4段階(10cm<sup>2</sup>以下は3+, 10~20cm<sup>2</sup>は2+, 20~41cm<sup>2</sup>は+, 41cm<sup>2</sup>以上は0)にランク分けを行い, 点数化した。副作用については, 評価細目として総副作用発現率(10点), 1次刺激性接触皮膚炎発現率(10点)および今回の実験成績である水分透過性(5点)と角質細胞剥離量(10点)を定めた。重み付けランクとして, 総副作用発現率(5%以下は3+, 5~10%は2+, 10~20%は+, 20%以上は0), 1次刺激性接触皮膚炎発現率(「報告なし」3+, 「まれに」2+, 「ときに」+, 「修飾語なし」0), および角質細胞剥離量(吸光度値0.1以下は3+, 0.1~0.2は2+, 0.2~0.3は+, 0.3以上は0)は4段階, 水分透過性は2段階(126~503mg/dayに該当するか否か)に分けて計算した。

### 3) 感度分析

5-2) で設定した評価項目の重み付け・ランクは絶対的なものではなく, 評価を行う観点によって大きく変動する可能性がある。このリスクに対応するため, 評価項目の配点やランクを変更した場合の合計点についても検討する必要がある(感度分析)。そこで, 体内動態のランク分けにおいて, 指標である定常血中濃度持続時間を5-2)とは逆の基準で4段階(12時間以下を3+, 12~24時間を2+, 24~48時間を+, 48時間以上の場合は0)に分け, また水分透過性についても2段階から4段階(500mg/day以上を3+, 300~500mg/dayを2+, 100~300mg/dayを

+, 100mg/dayは0)にランクを変更して, それぞれ重み付けとの積を合計した。得られた製剤ごとの評価項目の合計点について, 変更前の合計点と相対的に比較した。

### 6. 統計処理

本試験で得られたデータはすべて平均値±標準偏差(S.D.)で表し, 統計学的有意差検定は分散分析(ANOVA)を行った後, Dunnettのt検定を行った。危険率(P)が0.05以下の場合に統計学的に有意差ありと判定した。

## 結 果

### 1. 水分透過性

硝酸テープ剤の24時間における水分透過量を調べた結果をFig. 2に示す。製剤間で水分透過量が大きく異なり, 24時間後においてANTは742.8mg, NTDではANTの約半分である370.6mgの透過量が観察され, いずれも新および旧FTS, HRSの透過量に比べて有意( $P<0.01$ )に多かった。特にANTは3時間後よりHRSの透過量に比べて有意( $P<0.05$ )に高い値を示し, 6時間以降ではさらに透過量が増加した。ANT, NTD以外の製剤における24時間後の水分透過量は100mg前後であり, 特にHRSは14.2mgの低い値を示した。一方, PEを用いた水分透過性試験では, 膜厚3 $\mu$ mのPEが試験開始時より極端に高い透過性を示し(Fig. 3), PE膜が厚くなるにしたがって透過性が低下して水分透過量は大きく減少する変化が観察された。

### 2. 剥離後のテープ表面写真

テープ剤剥離後, 染色した転写テープ表面の典型的な顕微鏡写真をFig. 4に示す。試験をした硝酸テープ剤のすべてに, 貼付後の除去操作で角質細胞が剥離することが明らかにされた。

### 3. 皮膚角質細胞剥離量

剥離したテープ剤の粘着剤表面に付着した角質細胞量を, 染色転写テープから溶出させた色素の吸光度値を用いてFig. 5に示す。ANTを除く硝酸テープ剤からの溶出量は消炎鎮痛テープ剤の

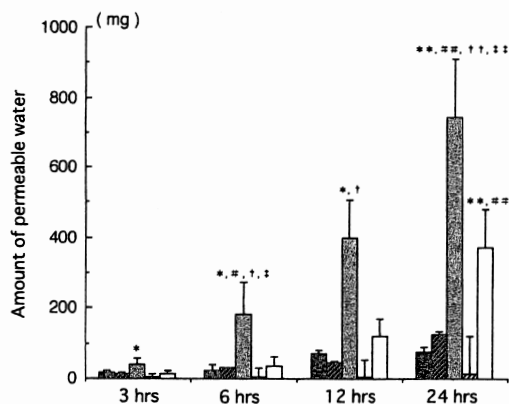


Fig. 2. The Water Permeability of Transdermal Nitrate Tape Preparation

Columns of ■, ▨, ▩, ▪ and □ indicate Old FTS (Old Frandol tape S<sup>®</sup>), New FTS (New Frandol tape S<sup>®</sup>), ANT (Antup<sup>®</sup>), HRS (Herzer S<sup>®</sup>), and NTD (Nitroderm TTS<sup>®</sup>) preparations, respectively. Each column represents the mean  $\pm$ S.D. of three determinations. \*.#.†.‡P < 0.05, \*\*.#.#.†.†.‡P < 0.01 as compared with the values of the HRS, Old FTS, New FTS and NTD groups, respectively.

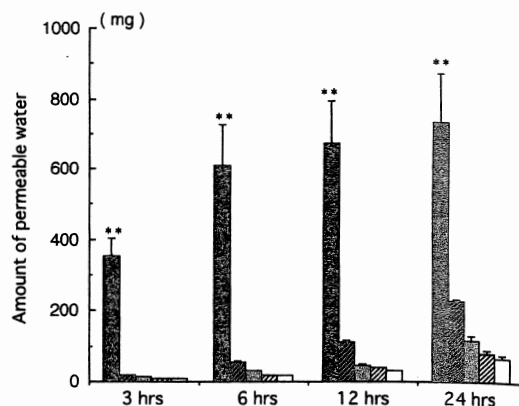
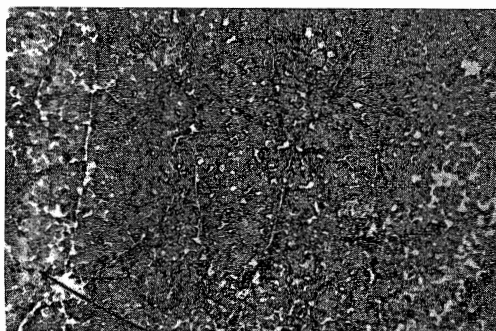
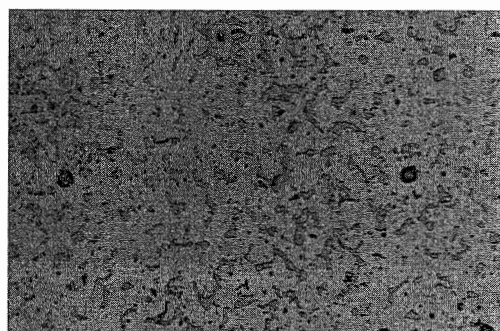


Fig. 3. The Water Permeability of Polyester Membrane

Polyester membranes used in this experiment were five different thicknesses of 3 (■), 4 (▨), 5.7 (▩), 8.5 (▪) and 12 (□)  $\mu$ m. Each column represents the mean  $\pm$ S.D. of three determinations. \*\*p < 0.01 as compared with the values of the other groups.



(a)



(b)

Fig. 4. Microscopic Photographs of the Surface of Transdermal Tape Preparation

Typical photographs of Nitroderm TTS<sup>®</sup> preparation; (a) after removal, and (b) without applying on the skin. Photographs were magnified at 40-times.

GSCに比べて有意 ( $P < 0.05$ ) に少なく、ANT、NTDおよびGSCからの溶出量はステロイド密封療法テープ剤のECTより有意 ( $P < 0.05$ ) に多かった。硝酸テープ剤の中では新FTSの溶出量が最も少なく、コントロールあるいはECTの値に近似していた。

#### 4. 硝酸テープ剤の製剤評価

添付文書およびインタビューフォーム、保険薬事典、さらに今回試験をした水分透過性および角質細胞剥離量の成績をもとに分析した各テープ剤の製剤評価の結果は以下の通りである。

##### 1) 製剤別総合得点順位

重み付けとランクの積の具体的な算出方法は、例えば新・旧FTSの体内動態の場合、その定常血中濃度持続時間は48時間以上であるから  $15 \times 3/3 = 15$ 点となった。体内動態以外の評価項目すべてについて同様に計算し、製剤ごとに合計した得点結果を Fig. 6 に示す。新FTSが最も高い78.4の評価点で1位となり、ANTは56.7で2位、NTDとHRSは同得点の45.0を示し3位であった。旧FTSの総合得点は38.3で最下位であった。

##### 2) 感度分析による総合得点順位の変化

評価項目である体内動態と水分透過性のランクの基準を変更した場合、製剤別総合得点は Fig. 7 に示すようにHRSを除いて減少した。しかし、新および旧FTSの総合得点順位は変更前の結果 (Fig. 6) と変わらなかった。一方、2位の製剤は、ANTに代わりHRSが50.0で新FTSの60.1に次ぐ総合得点を得た。

### 考 察

テープ剤の貼付によって、貼付部位の通気性が失われることが、皮膚障害発生の原因の1つと考えられている<sup>7,11,12)</sup>。そこで、テープ剤の水分蒸散性を評価する試験として水分透過量を測定し、製剤間で比較した。ANTはテープ剤支持体中に吸湿性繊維を使用しており、そのため水分透過量が多かったと考えられる。また、アルミ積層フィ

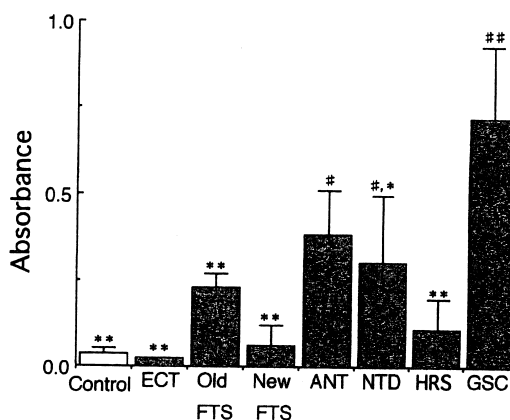


Fig. 5. Exfoliated Amounts of Stratum Corneum after Removing Transdermal Tape Preparations from Skin

The exfoliated amount of stratum corneum was determined as optical density stained with gentianviolet and brilliant-green. Control value was obtained from the new FTS (New Frandol tape S<sup>®</sup>) preparations without use. Each column represents the mean  $\pm$  S.D. of three determinations. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  as compared with the values of the control and ECT groups. # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$  as compared with the value of the GSC group.

ルムで成分の飛散を防止しているNTDが高い水分透過性を示したのは、製剤が多層構造のため側面からの水分透過量が多かったためと推察される。PEの水分透過性試験より、膜が厚くなると水分透過量は減少することが明らかにされた。このことは、支持体表面に厚さがそれぞれ3.5, 6, 40  $\mu\text{m}$ のPEを用いているANT, 旧FTS, HRSにおいても同じ関係が観察された。この結果から、テープ剤の水分透過性は支持体フィルム膜の厚さから推測できると考えられる。しかし、新FTSでは膜厚 (2  $\mu\text{m}$ ) に応じた水分透過量が得られなかった。この理由として、新FTS製剤中およびテープ剤表面に水分が吸着し、本試験方法で測定した水分透過量が必ずしもテープ剤の水

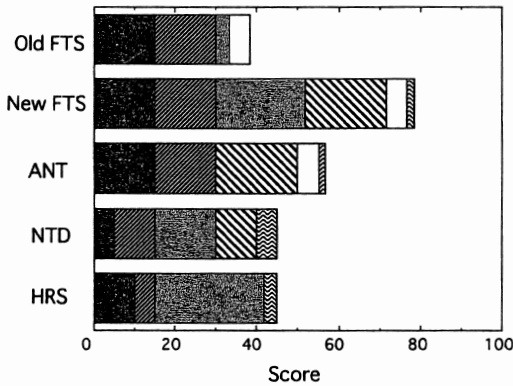


Fig. 6. Final Scores of Transdermal Nitrate Tape Preparations by the Evaluation Patterns of ■, ■, ■, ▨, □ and ▩ indicate the efficacy in the treatment of heart disease, half-life and dosing interval, side effects, cost of drug, stability and size of preparation, respectively.

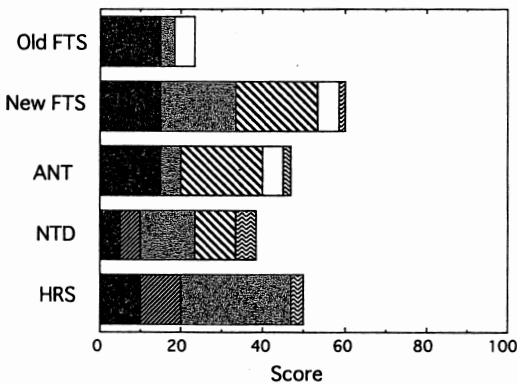


Fig. 7. Final Scores of Transdermal Nitrate Tape Preparations by Sensitivity Analysis for the Evaluation Patterns of ■, ■, ■, ▨, □ and ▩ are as same as described in Fig. 6.

分透過性を反映していないことが考えられる。したがって、支持体フィルム膜以外の製剤的因子も考慮する必要がある。また、薬物の経皮吸収性は皮膚角質層の水和を引き起こす密封性に関係している<sup>13)</sup>が、テープ剤の水分透過量を100~400g/m<sup>2</sup>/dayにすると薬物吸収性と皮膚の安全性の両

面を保つことができると報告されている<sup>7)</sup>。この点、新 FTS、NTD はテープ剤として適当な水分透過性を示す製剤である。

水分透過性とともテープ剤による皮膚障害に関係する重要な物理的要因に、剥離時に起こる皮膚角質の損傷がある<sup>4,7,14,15)</sup>。新 FTS はミリスチン酸イソプロピルゲル、ECT はカルメロースナトリウムとポリアクリル酸ナトリウムを主体とした水溶性高分子を粘着剤に添加している。これらの粘着剤は、GSC に用いられているアクリル系の脂溶性粘着剤に比較して皮膚との結合性が弱いため角質細胞剥離量が少ないことが明らかにされており<sup>16)</sup>、今回の結果と一致している。また、角質細胞剥離量と皮膚刺激反応の間には相関性が認められている<sup>17)</sup>。したがって、新 FTS は、ECT と同様に皮膚バリアー機能に重要な角質を損なう度合の小さい安全なテープ剤であると思われる。

今回行った硝酸テープ剤の製剤評価は、その目的を有効性・安全性・経済性、すなわち「よく効いて副作用がなく安い薬」の選択に設定した。製剤評価 1 項目 20 点の重み付けを基本としたが、評価細目を 4 つに設定した副作用は高配点とし、製剤の安定性および形状は質的に有効性と安全性に包含されるため配点を低くした。臨床効果の指標の 1 つに全般改善度があるが、どの製剤についてもほぼ同等とみなされたため評価対象項目より除外した。最終的に、有効性（適応症、体内動態）および安全性（副作用）は同一の 35 点、経済性（薬剤費）は 20 点の重要度とした。この重み付けは、妥当と考えられる。また、どの医療機関においても共通の情報源である添付文書およびインタビュー・フォーム掲載の最新情報を調査し、今回得られた実験成績も評価項目に加えて評価の対象とした。分析により新 FTS が他の製剤より高い評価点を得る結果となった要因は、角質細胞剥離量の少なさに代表される皮膚炎などの副作用発現率が低い点にあり、加えて、薬価が安いことや取得している適応症数の多さ・高い安定性も影響して合計で最高点を獲得した。ところで、硝酸剤の



臨床使用では耐性の発現が問題となる<sup>18)</sup>。この原因は硝酸薬の血中濃度が高レベルで長時間持続することにあり、テープ剤の慢性投与で発現する可能性が高いことが報告されている<sup>19)</sup>。そのため、短時間作用型のテープ剤を使用することが耐性防止対策として有用であると考えられる。また、経皮吸収促進剤の開発により、テープ剤の不透過性は薬物の吸収性に与える効果より皮膚障害性におよぼす影響が大きい<sup>20)</sup>と考えられる。したがって、これら2つの評価観点の違いによる製剤評価への影響を考慮し、体内動態と水分透過性の評価基準の点数化を変更した感度分析について検討した。その結果、新FTSの最高順位に変化はなく、体内動態の評価として定常血中濃度持続時間が短いHRSに得点増が認められた。HRSは耐性予防対策として最も実用的な硝酸テープ剤であると考えられる。以上の製剤評価により、新FTSが第1候補として選択できる硝酸テープ剤であり、ニトログリセリン製剤ではHRSに優位性がある結果が導き出された。

何に基づいて選択するか不明確な医薬品選択時の判断手段として、意思決定法を用いた分析法がある<sup>10,21)</sup>。今回行った硝酸テープ剤の製剤評価はこの手法に準じて検討した。しかし、意思決定理論を応用するには評価点に対する統計学的検討と感度分析の向上が必要であり、今後より客観的な評価が必要である。

## 引用文献

- 1) 伊藤俊男, 化学と工業, **41**, 22-26 (1990).
- 2) 木之下正彦, 医学と薬学, **20**, 360-370 (1988).
- 3) 遠藤武男, 日本薬剤師会雑誌, **46**, 803-809 (1994).

- 4) 富田靖, 田上八郎, 基礎と臨床, **27**, 1536-1547 (1993).
- 5) 近藤明文, 長谷川恒彦, 山岸真理, 堀越貴志, 診療と新薬, **32**, 739-747 (1995).
- 6) 森本雍憲, 日本病院薬剤師会雑誌, **28**, 1401-1402 (1992).
- 7) 木之下隆士, 明見仁, 大塚三郎, 診療と新薬, **30**, 902-911 (1993).
- 8) 薬業研究会編, “保険薬辞典”, 薬業時報社, 東京, 1999, pp.513-514.
- 9) 薬業研究会編, “保険薬辞典”, 薬業時報社, 東京, 1994, p. 477.
- 10) 鶴田聡, 中村千鶴子, 濱島昌子, 田上淑恵, 林中和, 川村久美, 堺久子, 稲原友子, 加藤美春, 中野真汎, 九州薬学会会報, **44**, 125-130 (1990).
- 11) 小堀辰治, 長谷川一夫, 日本皮膚科学会雑誌, **76**, 317-324 (1966).
- 12) 山本達雄, 楨泉, 松下哲, 坂井誠, 医学と薬学, **16**, 225-232 (1986).
- 13) H. Oishi, Y. Uno, K. Narahara, and M. Takehara, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1765-1773 (1976).
- 14) 井上和秀, 黒田健, 仁位隆信, 診療と新薬, **31**, 915-917 (1994).
- 15) 森井恵, 上野和行, 赤井祐子, 辻美里, 高田雅弘, 高田充隆, 柴川雅彦, 病院薬学, **25**, 495-501 (1999).
- 16) 小林一郎, 下井美津子, 斉藤恭美, 基礎と臨床, **26**, 5277-5289 (1992).
- 17) P. H. Andersen, A. Nangia, P. Bjerring, H. I. Maibach, *Contact Dermatitis*, **25**, 283-289 (1991).
- 18) 渡辺秀樹, 垣花昌明, 医薬ジャーナル, **35**, 2248-2258 (1999).
- 19) A. Schneeweis, A. Marmor, *Am. J. Cardiol.*, **61**, 36 E-38 E (1988).
- 20) 加藤泰三, 照井正, 田上八郎, 皮膚病診療, **15**, 221-225 (1993).
- 21) 中野真汎, 中村千鶴子, 病院薬学, **17**, 99-107 (1991).