

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
 一般論文
 23(1) 11-18 (1997)

市販軟膏およびクリーム剤の混合製剤の物理的安定性と 配合薬物の *in vitro* での皮膚透過性の検討

大谷道輝^{†1}, 佐久間博文^{†1}, 高山和郎^{†1}, 小滝 一^{†1}, 澤田康文^{†2}, 伊賀立二^{†2}

東京大学医学部附属病院薬剤部^{†1}

九州大学薬学部^{†2}

Physical Stability and Skin Permeability of Drug from Mixed Preparations of Commercially Available Ointments and /or Creams

MICHI TERU OHTANI^{†1}, HIROHUMI SAKUMA^{†1}, KAZUROU TAKAYAMA^{†1}, HAJIME KOTAKI^{†1},
 YASUFUMI SAWADA^{†2} and TATSUJI IGA^{†2}

Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo^{†1}

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Science, University of Kyushu^{†2}

(Received June 5, 1996)
 (Accepted October 3, 1996)

Six kinds of well-prescribed admixtures of commercially available ointments and/or creams were selected from the prescribed sheets in our hospital. The skin permeability of corticosteroid from these admixtures was investigated by *in vitro* experiments using hairless mice skin. The permeability of corticosteroid through skin after adaptation of corticosteroid creams (Lidomex[®]) alone was approximately 9-fold larger as compared with that of the ointments only. The permeability of corticosteroid in the admixture of Nerisona Universal[®] cream or Lidomex[®] ointment and urea ointments respectively was 3- and 5-fold larger than that from the cream and ointments alone. However, urea ointments did not influence the permeability of the drug in Lidomex[®] creams. This suggested that the w/o-type urea ointments more greatly enhanced the permeability of corticosteroid as compared with the o/w type urea ointments. The extent of the stability of the emulsion after mixing was related to the permeability. These results suggest that admixing ointments and/or creams should be carried done among bases having similar physicochemical characteristics.

Key words — skin permeability, corticosteroids, ointments, creams, admixture, stability

はじめに

皮膚疾患の治療は病変の性状や部位のみならず、患者の年齢や体質などによって微妙に異なる。従来から皮膚科領域での薬物療法において外用剤の多剤併用が多く行われてきたが、最近では

^{†1} 東京都文京区本郷7-3-1 ; 3-1, 7-chome,
 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

^{†2} 福岡市東区馬出3-1-1 ; 3-1-1, Maidashi,
 Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan

コンプライアンスを高めるために併用される外用剤を混合したり、希釈する混合製剤の処方が増加している¹⁾。しかしながら、外用剤同士の混合は物理・化学的变化を生じるばかりでなく、主薬の皮膚移行性等にも大きく影響を及ぼすことがあるので、安定した臨床効果が得られない場合も考えられる。これまでに混合製剤における混合後の主薬の安定性や副腎皮質ホルモン外用剤からの主薬の放出性についての報告はいくつかなされているが²⁻⁴⁾、混合後の基剤の乳化の状態などについて経時的に検討している報告⁵⁻¹⁰⁾における評価は、すべて肉眼による方法である。一方、我々は外用剤の混合実験において基剤の性質の近いもの同士の方が安定であること、また、o/w型の外用剤は他の外用剤と混合することにより乳化が著しく破壊され、空気が10%以上混入することを報告している¹¹⁾。

本研究では、混合後の乳化の破壊の程度と皮膚透過性との関係について調べるために、ヘアレスマウスの皮膚を用いて副腎皮質ホルモンの皮膚透過性の変化を検討した。

実験の部

1. 試料

混合製剤の調製に使用した軟膏あるいはクリームを表1に示す。これらの軟膏およびクリーム剤は各製薬会社から購入して使用した。吉草酸酢酸プレドニゾロン (PVA) (特級) およびポリエチレングリコール (PEG) (一級) は和光純薬工業 (東京) より購入して使用した。吉草酸ジフルコ

ロトンは Sicor 社のものを、その他の試薬はすべて市販試薬特級品を使用した。

2. 処方せんの調査と混合製剤の選択

平成6年4月から9月までの6カ月間の東京大学病院皮膚科の外来および入院処方せんの中に記載されている混合製剤を調査した。その中で処方頻度が高く、基剤の性質の違いや混合後の乳化の安定性の点で問題があると考えられた組み合わせを選択した。

3. 混合製剤の調製

上記の調査により選択した混合製剤を前報¹¹⁾と同様に攪拌播潰機を用いて調製した。すなわち、それぞれの軟膏あるいはクリーム50gずつを攪拌播潰機 (石川工場, 東京) に同時に入れ、攪拌混合し全質均等として実験に供した。また、経時変化の検討は、調製した混合製剤は内容50cm³のプラスチック製の軟膏壺に充填した後、水分が蒸発しないように市販のラップで包装し、ユニパック分包装袋 (生産日本社, 東京) に空気を十分に抜いて入れ室温で1カ月間保存した後に行った。

4. 乳化状態の安定性の評価

調製した混合製剤の乳化の安定性は、岡本らの遠心分離法^{12,13)}を若干変更して検討した。すなわち、軟膏およびクリームの混合製剤10gずつを温度25℃、毎分30000回転で40分間遠心分離 (日立高速冷却遠心機70P-72, 日立工機) し、分離した水相を注射器を用いて注意深く吸い取りその重量を測定し、安定性を評価した。

また、乳化の破壊と主薬である副腎皮質ホルモンの皮膚透過性との関係を調べるために、水相を

表1. 実験に使用した軟膏およびクリーム剤の一覧

商品名	ロット番号	会社名	成分名	基剤
ネリソナユニバーサルクリーム	54965	日本シェーリング	吉草酸ジフルコルトン	W/O型乳剤性基剤
リドメックス軟膏	LX6E	興和株式会社	吉草酸酢酸プレドニゾロン	油脂性基剤
リドメックスクリーム	HQ6W	興和株式会社	吉草酸酢酸プレドニゾロン	OW型乳剤性基剤
ウレバル	6B74	大塚製薬	尿素	OW型乳剤性基剤
ケラチナミン軟膏	KT6H	興和株式会社	尿素	OW型乳剤性基剤
パスタロンソフト	WTPA	佐藤製薬	尿素	W/O型乳剤性基剤

除去したものを試料として拡散セルに塗布し使用した。

5. 副腎皮質ホルモンの皮膚透過実験

実験動物は Hr-1 系の雄性ヘアレスマウス (6~7 週令; 星野試験動物, 東京) を用いた。ヘアレスマウスを脊椎脱臼により殺した後, 背部皮膚を摘出し, 拡散表面積 πcm^2 の縦型拡散セルに表皮側を上にして装着した。そのドナー側に各混合製剤 400mg を厚さが均一になるように塗布し, 密閉した。レシーバー側には 40% PEG 溶液を 15ml 満たした後, セルを水浴に入れ 37°C に保った。サンプリングは各混合製剤をセルに塗布後 4, 8, 24, 36 および 48 時間にレシーバー相 1 ml を採取して行った。採取した試料は測定するまで -80°C に保存した。なお, 各時間でサンプル採取後レシーバーには 40% PEG 水溶液 1 ml を補充した。

6. レシーバー相中の副腎皮質ホルモンの定量

試料中の副腎皮質ステロイドの定量は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により行った。すなわち, 試料 0.5ml に 100nM のリン酸一水素酸ナトリウム-水酸化ナトリウム緩衝液 (pH12.5)

100 μ l を加え, 40°C で 30 分間インキュベートして加水分解した後, その混液に 200nM のリン酸塩緩衝液 (pH 6.0) 200 μ l を加え, 5 分間振とう後, その 50 μ l を HPLC カラム (Senshugel 5C 18, 15cm \times 4.6mm i.d.) に注入した。HPLC 装置は波長可変 UV 検出器 (日立 655A-21) を取り付けたセミマイクロ液体クロマトグラフ (日立 655A-12 型, 日立製作所, 日立) を用いた。検出波長は 240nm に設定した。移動相はアセトニトリル-水 (3:7, v/v) の混液を用いた。流速は 1.2ml/min に設定し, カラム温度は室温で測定した。

結 果

1. 処方せん調査

調査した皮膚科処方せんは合計 26731 枚であり, そのうち混合製剤が処方されていたのは計 1095 枚 (4.1%) であった。その処方件数は計 1109 件 (月平均 185 件) であった。表 2 に混合製剤の代表的な処方例を示す。

処方されたほとんどは副腎皮質ホルモン外用剤との混合であった。白色ワセリンやケラチナミン軟膏およびパスタロンソフト等の尿素軟膏と副腎皮

表 2. 皮膚科処方せん中に見られた混合製剤の種類とその割合

順位	混合した軟膏あるいはクリームの商品名と基剤 ^{a)}	割合 (%)
1	ネリゾナユニバーサルクリーム(W/O)+パスタロンソフト(W/O)	8.9
2	ネリゾナユニバーサルクリーム(W/O)+ケラチナミン軟膏(O/W)	6.4
3	キンダベート軟膏(O)+白色ワセリン(O)	5.5
4	アルメタ軟膏(O)+ハイアラージン軟膏(W)	4.4
5	トプシム軟膏(O)+パスタロンソフト(W/O)	3.9
6	リンデロンV軟膏(O)+パスタロンソフト(W/O)	3.3
7	リドメックス軟膏(O)+パスタロンソフト(W/O)	3.1
8	リドメックスクリーム(O/W)+パスタロンソフト(W/O)	2.8
9	リンデロンV軟膏(O)+アズノール軟膏(O)	2.5
10	ネリゾナユニバーサルクリーム(W/O)+ヒルドイド軟膏(O)	2.5
11	バンデル軟膏(O)+ヒルドイド軟膏(O)	2.2
その他		54.5
全		100.0

a) (O)は油性性、(W)は水溶性、(W/O)は油中水型の乳剤性、(O/W)は水中油型の乳剤性基剤を表す。

質ホルモン外用剤を混合する組み合わせが全体の75%を占めていた。また混合製剤処方の種類は61種類に及んでいた。1:1の重量比で混合する組み合わせは全体の74%であった。

2. 問題があると考えられる混合製剤の選択

処方頻度の高かった混合製剤のうち、基剤の物理学的安定性の面からその組み合わせに問題があると考えられたもの4種類と、前報¹⁾で問題のあったもの2種類の合計6種類を選択した(表3)。ネリゾナユニバーサルクリームとケラチナミン軟膏あるいはパスタロンソフトとの混合が最も処方頻度が高く、乳化の安定性に問題があると考えられる組み合わせであった。

3. 乳化状態の経時変化

表3. 選択した混合製剤の軟膏あるいはクリームの組み合わせ

番号	混合した軟膏およびクリームの商品名と基剤 ^{a)}
1	リドメックス軟膏(O)+ケラチナミン軟膏(O/W)
2	リドメックス軟膏(O)+パスタロンソフト(W/O)
3	リドメックス軟膏(O)+ウレパール(O/W)
4	ネリゾナユニバーサルクリーム(W/O)+ケラチナミン軟膏(O/W)
5	ネリゾナユニバーサルクリーム(W/O)+パスタロンソフト(W/O)
6	リドメックスクリーム(O/W)+パスタロンソフト(W/O)

a) (O)は油性性、(W)は水性性、(W/O)は油中水型の乳剤性、(O/W)は水中油型の乳剤性基剤を表す。

各種混合製剤を遠心分離して得た水分量を指標として評価した乳化状態の経時変化を表4に示す。使用した各軟膏とクリームはいずれも単独では室温保存1カ月後でも乳化状態を保っていた。パスタロンソフトとリドメックス軟膏との混合では、水分量は混合直後0.10gで、単独時の開栓直

後の0.08gと比較してほとんど変化は認められなかった。一方、ウレパールではリドメックス軟膏との混合直後では水分量が約11倍増加し、乳化の著しい破壊が認められた。ケラチナミン軟膏は単独時では開栓直後1.95gであったがリドメックス軟膏との混合直後で3.82gと水分量が約2倍に増加した。1カ月後でもパスタロンソフトは混合直後に比べて水分量は増加しなかったが、ウレパールおよびケラチナミン軟膏では各々14および16%増加していた。

4. 副腎皮質ホルモンの皮膚透過量

軟膏およびクリームを基剤とした副腎皮質ホルモンの皮膚透過量を図1に示す。クリーム剤からの透過速度($1.09 \pm 0.10 \mu\text{g}/\pi\text{cm}^2/\text{hr}$)は油脂性基

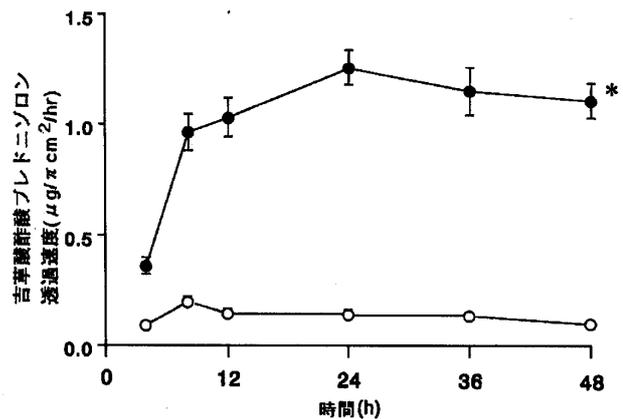


図1. リドメックス軟膏およびクリームのヘアレスマウスにおける皮膚透過速度 (n=4)

○: リドメックス軟膏, ●: リドメックスクリーム *, $p < 0.05$

表4. 尿素軟膏単独あるいはリドメックス軟膏との混合製剤を遠心分離した後の分離した水分量の経時変化

商品名	分離した水分量 ^{a)} (g/10g軟膏あるいはクリーム)			
	単独		混合製剤 ^{b)}	
	開栓直後	1カ月後	混合直後	1カ月後
ウレパール	0.40 ± 0.07	0.42 ± 0.08	4.40 ± 0.68	5.02 ± 0.73
ケラチナミン軟膏	1.95 ± 0.24	2.06 ± 0.18	3.82 ± 0.25	4.46 ± 0.52
パスタロンソフト	0.08 ± 0.04	0.09 ± 0.03	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.05

a) 各測定値は4回の繰り返しによる平均値±標準偏差を示す。

b) 混合製剤時の水分量はできあがった製剤が1:1で配合されているとして、混合製剤10gあたりの水分量を2倍して求めた。ウレパール、ケラチナミン軟膏およびパスタロンソフトはリドメックス軟膏との混合製剤から求めた水分量から求めた。

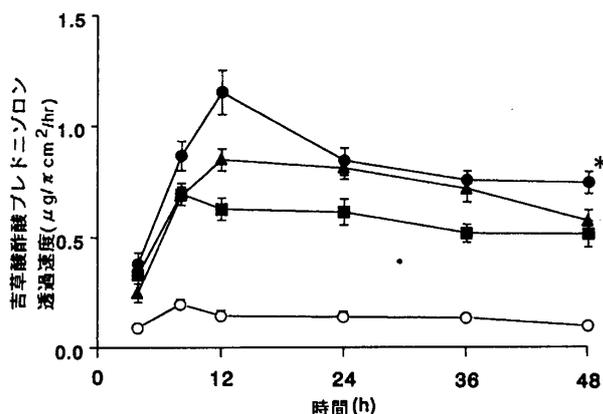


図2. リドメックス軟膏単独あるいは尿素軟膏との混合剤のヘアレスマウスにおけるステロイド皮膚透過速度 (n=4)

○: リドメックス軟膏, ●: リドメックス軟膏+パスタロンソフト, ▲: リドメックス軟膏+ケラチナミン軟膏, ■: リドメックス軟膏+ウレパール *, p<0.05

剤である軟膏剤からの透過速度 ($0.14 \pm 0.01 \mu\text{g}/\pi\text{cm}^2/\text{hr}$) と比較して有意に大きかった ($p < 0.05$). 図2にリドメックス軟膏との混合剤における皮膚透過速度を示す。パスタロンソフト, ケラチナミン軟膏およびウレパールとの混合後の透過速度は48時間後ではそれぞれ $0.78 \pm 0.07 \mu\text{g}/\pi\text{cm}^2/\text{hr}$, $0.68 \pm 0.05 \mu\text{g}/\pi\text{cm}^2/\text{hr}$ および $0.56 \pm 0.04 \mu\text{g}/\pi\text{cm}^2/\text{hr}$ であり, パスタロンソフトとの混合剤が他剤と比較して透過量が高い傾向が認められ, ウレパールとの混合剤との間に有意差が認められた ($p < 0.05$). これら混合剤における副腎皮質ホルモンの皮膚透過量はリドメックス軟膏単独と比較して明らかに高かった. 一方, 図3に示すリドメックスクリームとパスタロンソフトの混合剤ではリドメックスクリーム単独と比較して皮膚透過速度に有意差は認められなかった ($p > 0.05$). ネリゾナユニバーサルクリームとパスタロンソフトあるいはケラチナミン軟膏との混合剤からのステロイドの皮膚透過速度はそれぞれ $0.49 \pm 0.03 \mu\text{g}/\pi\text{cm}^2/\text{hr}$ および $0.48 \pm 0.03 \mu\text{g}/\pi\text{cm}^2/\text{hr}$ であり, 図4に示すように単独 ($0.17 \pm 0.01 \mu\text{g}/\pi\text{cm}^2/\text{hr}$) と比較して有意に高かった.

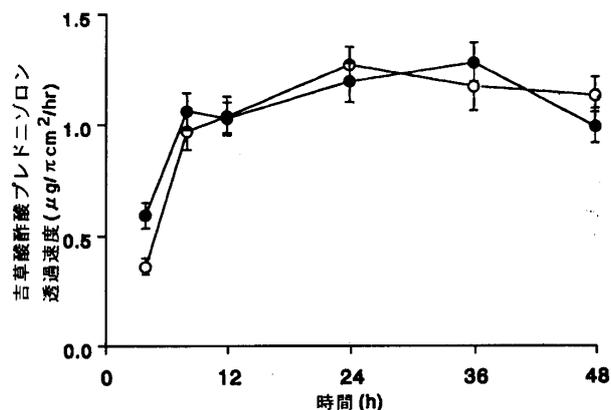


図3. リドメックスクリーム単独あるいは尿素軟膏との混合剤のヘアレスマウスにおけるステロイド皮膚透過速度 (n=4)

○: リドメックスクリーム, ●: リドメックスクリーム+パスタロンソフト

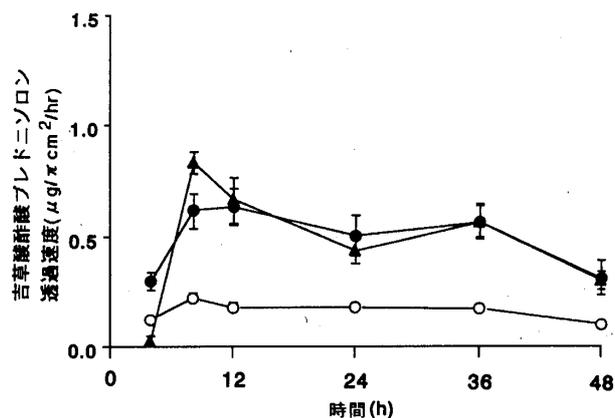


図4. ネリゾナユニバーサルクリーム単独尿素軟膏との混合剤のヘアレスマウスにおけるステロイド皮膚透過速度 (n=4)

○: ネリゾナユニバーサルクリーム, ●: ネリゾナユニバーサルクリーム+パスタロンソフト, ▲: ネリゾナユニバーサルクリーム+ケラチナミン軟膏

5. 保存後の混合剤における皮膚透過量の変化

図5に示すように, 混合後1カ月の室温保存において乳化の安定性に問題がなかった. w/o型のパスタロンソフトとの混合剤からのステロイドの皮膚透過量は, 混合直後と比較して変化は認められなかった. 一方, 保存中に乳化破壊が認め

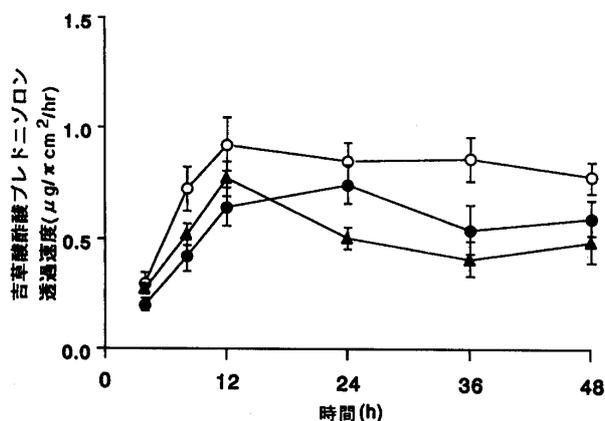


図5. リドメックス軟膏と各尿素軟膏混合1カ月後のヘアレスマウスにおけるステロイド皮膚透過速度 (n=4)

○: リドメックス軟膏+パスタロンソフト,
●: リドメックス軟膏+ケラチナミン軟膏,
▲: リドメックス軟膏+ウレパール

られた o/w 型のウレパールおよびケラチナミン軟膏との混合ではそれぞれ12%および13%皮膚透過量が低下した。

6. 皮膚透過性に及ぼす乳化状態の破壊の影響

遠心分離により乳化状態を著しく破壊したケラチナミン軟膏との混合製剤の皮膚透過性は図6に示すように、遠心分離前と比較して副腎皮質ホルモンの皮膚透過量が60%低下することが認められた。

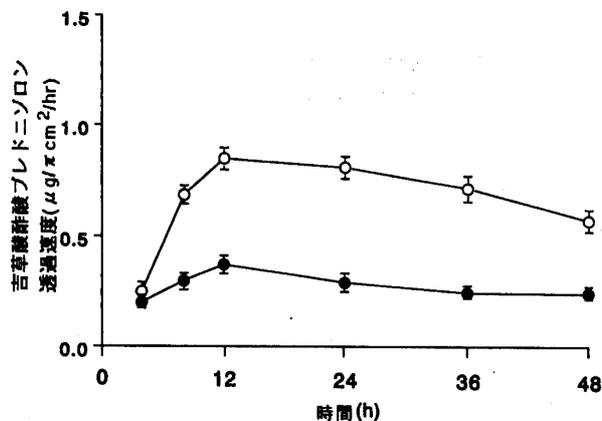


図6. リドメックス軟膏とケラチナミン軟膏との混合製剤の乳化破壊前と後のヘアレスマウスにおけるステロイド皮膚透過速度 (n=4)

○: 乳化破壊前, ●: 乳化破壊後

考 察

1. 乳化状態の安定性の経時的变化

副腎皮質ホルモン外用剤の軟膏剤と w/o 型の尿素軟膏であるパスタロンソフトとの混合では混合直後も混合後1カ月でも乳化は安定であった。この理由として w/o 型の尿素軟膏の連続相は油性基剤であり、副腎皮質ホルモン外用剤の軟膏基剤と性質が近く、混合により転相や分離が起こりにくいことが考えられる。一方、基剤の性質が異なる o/w との混合では混合直後において著しく乳化が破壊し、室温での1カ月間の保存中においても乳化の破壊が進行することが示唆された。

2. 副腎皮質ホルモンの皮膚透過実験

副腎皮質ホルモンの皮膚透過性は基剤によって大きく異なることが示された (図1)。リドメックス軟膏あるいはクリーム剤の主薬である吉草酸酢酸プレドニゾン (PVA) では乳剤基剤からの透過性が軟膏基剤からの場合と比較して著しく高いことが示唆された。阿曾らは^{23,24)}種々の副腎皮質ホルモン外用剤の多施設参加臨床比較試験成績を基にして、軟膏剤とクリーム剤での尋常性乾癬に対する臨床効果を比較している。彼らはリドメックス軟膏とクリームにおいて、軟膏基剤の方がクリームと比較して効果が1ランク高いことを示しており、これは本研究における皮膚透過性の結果と異なっている。この要因として種差、多施設における評価の標準化および尋常性乾癬への臨床効果に限定したこと等が考えられるが、今後ヒトとマウスでの皮膚透過性の関係について血管収縮試験等で検討する必要があると考える。

リドメックス軟膏と尿素軟膏との混合製剤における皮膚透過性は o/w 型であるケラチナミン軟膏とウレパールおよび w/o 型であるパスタロンソフトのいずれも軟膏単独と比較して4.5倍から5.4倍高かった。尿素軟膏の主薬である尿素に副腎皮質ホルモン外用剤に添加するとその濃度に依存して副腎皮質ホルモンのヒトでの皮膚透過性が増加することが報告されている¹⁸⁾。ウレパールお

よびパスタロンソフトにおける尿素の含量はいずれも10%であるが48時間後の皮膚透過性はパスタロンソフトの方が30%も高いことが示された。この結果は、W.Wohlrab ら²¹⁾が報告している副腎皮質ホルモンの皮膚透過性に及ぼす尿素添加の影響において w/o 型の方が o/w 型よりも優れていることと一致した。一方、糸部ら²²⁾は副腎皮質ホルモン外用剤であるトプシム軟膏とケラチナミン軟膏のラットにおける皮膚透過性について報告しているが、混合により皮膚透過性が著しく低下しており、これは分離した水が主な原因であるとしている。尿素は角質を溶解する作用を有するが¹⁷⁾、水溶液として皮膚に塗布しても期待した効果は認められず、乳化した状態においてその効果を発揮することが知られている¹⁸⁾。したがって、混合により乳化が破壊され、さらに分離した水相に尿素が移行したことが一因であると考えられた。また、ケラチナミン軟膏は20%とパスタロンソフトの2倍の尿素を含有しているにもかかわらず、混合後の皮膚透過性は13%低かった(図2)。このことは、尿素軟膏混合後の副腎皮質ホルモンの皮膚透過性は w/o 型の方が o/w 型よりも優れていることを示唆している。

o/w 型のリドメックスクリームと w/o 型の尿素軟膏であるパスタロンソフトとの混合製剤における皮膚透過性は、リドメックスクリーム単独と差が認められなかった(図3)。この理由として、吸収促進剤の経皮吸収促進効果には限界があり、副腎皮質ホルモンのクリーム剤と尿素軟膏の混合製剤ではそれぞれに含有される乳化剤により促進効果が限界に近く、尿素による吸収促進効果が軟膏剤と尿素軟膏の混合製剤よりも得にくいことが考えられる。糸部ら²²⁾もリンデロン V クリームとケラチナミン軟膏との混合において同様の結果を報告している。

3. 混合製剤の保存時における皮膚透過性の変化

リドメックス軟膏と乳化が安定であった w/o 型であるパスタロンソフトとの混合製剤の皮膚透

過性は混合1カ月後においても変化はなかったが、o/w 型であるウレパールおよびケラチナミン軟膏はいずれも低下傾向を示した。ウレパールおよびケラチナミン軟膏は1カ月間の室温保存により、遠心分離後の水分量がそれぞれ14および17%程度増加しており、乳化の破壊の進行と皮膚透過性に関連性があることが示唆された。

4. 乳化の破壊

副腎皮質ホルモン外用剤と o/w 型の尿素軟膏であるケラチナミン軟膏との混合製剤では乳化状態が著しく破壊され、破壊前と比較して皮膚透過性は顕著に低下した。この原因として、乳化が破壊したことによる副腎皮質ホルモンの透過の低下および尿素の吸収促進効果の減少が考えられた。尿素は水相では角質を透過せず、吸収促進効果が得られないため、分離した水相に尿素が移行すると、乳化状態と比べて吸収促進効果が減少することが考えられる^{17,18)}。副腎皮質ホルモン外用剤と o/w 型の尿素軟膏との混合において水分が分離することが肉眼的観察において報告されており、この場合期待する効果が十分に得られない可能性が予想される。

結論として、

- 1) 軟膏およびクリーム剤の混合については基剤の特性を考慮して混合することが必要であることが示された。
- 2) 副腎皮質ホルモン剤と尿素軟膏との混合は、副腎皮質ホルモン剤の皮膚透過性が増大することが示された。
- 3) 混合後の乳化状態の安定性と副腎皮質ホルモン剤の皮膚透過性の間に関連性が認められた。

引用文献

- 1) J. JOCD38, November, 181-199(1993).
- 2) 西城一翼, 深澤一他, 菊田悟, 箱崎和子, 佐藤浩之, 向尾正昭, 板谷幸一, 病院薬学, 15, 299-304 (1989).
- 3) 大城進, 喜屋武典, 藤本勝喜, 病院薬学, 11, 28-31 (1985).

- 4) 桜田健, 尾崎祥子, 古郡昭彦, 菅原和信, 病院薬学, 13, 340-344 (1987).
- 5) 永谷薫, 大石輝雄, 岩崎晋, 高田晶子, 日本病院薬剤師会会誌, 21, 869-874 (1985).
- 6) 永谷薫, 大石輝雄, 岩崎晋, 高田晶子, 高木有美, 広島県病院薬剤師会学術年報, 20, 12 (1986).
- 7) 永谷薫, 大石輝雄, 品川龍太郎, 岩崎晋, 広島県病院薬剤師会学術年報, 21, 29 (1987).
- 8) 永谷薫, 大石輝雄, 品川龍太郎, 岩崎晋, 日本病院薬剤師会会誌, 23, 1021-1025 (1987).
- 9) 永谷薫, 大石輝雄, 岩崎晋, 日本病院薬剤師会会誌, 25, 187-190 (1989).
- 10) 西岡豊, 田中照夫, 宮村充彦, 國澤昌弘, 京谷庄二郎, 森康巳, 診療と新薬, 26, 331-338 (1989).
- 11) 大谷道輝, 横山美香, 小滝一, 澤田康文, 伊賀立二, 病院薬学, 19, 493-502 (1993).
- 12) 岡本国雄, 大石秀夫, 薬剤学, 37, 52-54 (1977).
- 13) 岡本国雄, 大石秀夫, 薬学雑誌, 97, 251-256 (1977).
- 14) 倉員正俊, *Prog.Med.*, 6, 1249-1251 (1986).
- 15) 斎藤義雄, 皮膚, 27, 110-114 (1985).
- 16) 服部瑛, 診療と新薬, 24, 1871-1876 (1987).
- 17) G. Lauberg, *Dermatologica*, 151, 30-36 (1975).
- 18) W. Wohlrab, *Acta. Derm. Venereol (Stockh)*., 64, 233-238 (1984).
- 19) 田上八朗, 皮膚病診療, 12, 202-206 (1990).
- 20) 中山秀夫, 菅原 信, 皮膚科紀要, 82, 75 (1987).
- 21) W. Wohlrab, *J. Appl. Cosmetol.*, 9, 1-7 (1991).
- 22) 糸部浩之, 井上直子, 楠美里子, 小林大介, 木村昌行, 石島里穂, 夏目秀視, 杉林堅次, 森本雍憲, 薬剤学, 53, 242-247 (1993).
- 23) 阿曾三樹, 新しいコルチコステロイド外用剤, 皮膚科 MOOK6 皮膚科最近の治療法, 金原出版, 1986, p. 23.
- 24) 阿曾三樹, 島雄周平, ステロイド外用剤の正しい使い方. 日本医事新報, 第3225号: 8 (1986).