

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
一般論文
(25/2) 123 — 130 (1999)

40%尿素含有抗真菌クリームของ基剤安定性

渡邊良彦*†¹, 重永敏朗†¹, 平 重徳†¹, 渡邊好章†¹,

鈴木 節†², 田口恭治†³, 種田明生†⁴

自衛隊中央病院衛生資材部†¹, 自衛隊中央病院研究検査部†²

昭和薬科大学薬物治療学教室†³, 自衛隊中央病院皮膚科†⁴

The Base Stability of Antifungal Creams Containing 40% Urea

YOSHIHIKO WATANABE*†¹, TOSHIRO SHIGENAGA†¹, SHIGENORI TAIRA†¹,

YOSHIAKI WATANABE†¹, TAKASHI SUZUKI†², KYOJI TAGUCHI†³ and AKIO TANEDA†⁴

Japan Self Defense Forces Central Hospital Medical Material Division†¹,

Clinical Pathology Section†², Dermatology Service†⁴

Department of Pharmaco-Therapeutics, Showa College of Pharmaceutical Sciences†³

(Received June 16, 1998
Accepted December 24, 1998)

At our hospital, we recently began to manufacture antifungal creams containing 40% urea to be dispensed to onychomycosis patients who either had griseofulvin-resistant onychomycosis or who could not tolerate griseofulvin treatment for systemic disease. We utilized six commercially available O/W type antifungal creams to manufacture the preparations. By noting whether these preparations could be stocked as intramural preparations and using various methods, we discovered that we could generate the surface active agent in these preparations by adding calcium oxide and oleic acid. The creams prepared using this method were then manufactured under aseptic conditions and stored either at 5°C, room temperature or 40°C for 4 weeks to investigate the base stability of the preparations. Based on naked eye inspections and microscopic examinations of the visual changes with the passage of time, we investigated whether or not the emulsion in these preparations was destroyed. The quantity of the water phase separated by centrifugation, which was employed as an indicator of the destruction of the emulsion, was then measured. We thus found that the base of these preparations remained stable for 4 weeks at room temperature.

Key words — onychomycosis, base, urea, emulsion

はじめに

爪白癬の治療は、従来、griseofulvinの内服が主流を占めてきたが、griseofulvinが白癬菌に対して殺菌作用はなく静菌作用のみを有しているため、一般に内服期間が長い場合が多く、胃腸障害や頭痛などの発現により患者が内服を休止して目

†^{1,2,4} 東京都世田谷区池尻1-2-24; 1-2-24, Ikeziri, Setagaya-ku, Tokyo, 154-0001 Japan

†³ 東京都町田市東玉川学園3-3165; 3-3165, Higashitamagawagakuen, Machida, Tokyo, 194-0042 Japan

的を達し得ないことがしばしば見られる。また重篤な副作用も時に見られることもある。また griseofulvin 内服療法の治癒率は必ずしも高くなく指爪白癬では56.8%, 趾爪白癬では16.7%にすぎない。その原因として白癬菌の griseofulvin に対する感受性の低下が治癒効果の低下と相関性を持つことも報告^{1,2)}されている。また最近では、経口抗真菌剤 itraconazole があるが高価であり³⁾、爪真菌症に対しては有効性の発現まで約24週を要する⁴⁾。このように爪白癬症の治療には経口抗真菌薬の内服療法が必ずしも適切でないため、有効な外用療法を試みる報告¹⁻¹⁵⁾がある。

海野ら^{3,14,15)}は、市販 bifonazole クリームに重量比で尿素を最終濃度が40%になるように添加、また適度な固さをつけるためにカルボキシメチルセルロースを最終濃度が3%になるように添加した製剤を用い爪白癬の患者に密封包帯法 (ODT: Occlusive Dressing Technique) を行い、非常に良好な結果を得ていると報告している。そこで今回、我々は、院内製剤として爪白癬患者用の40%尿素含有抗真菌クリームの調製に着手した。また、調製した製剤が院内製剤として使用するにあたり製剤的に予製が可能か否かに着目し、調製した製剤の基剤の安定性を経時的に検討した。

実 験 の 部

1. 試料

40%尿素含有抗真菌クリームの調製に使用した試料を次に示す。

- ① 1 % neticonazole hydrochloride cream
Lot. L0704, エスエス製薬
- ② 1 % clotrimazole cream
Lot. B067, バイエル薬品
- ③ 2 % ketoconazole cream
Lot. 415AGE, ヤンセン協和
- ④ 0.5 % amorolfine hydrochloriae cream
Lot. N761000, 杏林製薬
- ⑤ 1 % bifonazole cream
Lot. B133, バイエル薬品

- ⑥ 1 % butenafine hydrochloride

Lot. 16556, 科研製薬

- ⑦ オレイン酸

Lot. CTF4993, 和光純薬工業

- ⑧ オレイン酸ナトリウム

Lot. LKH1363, 和光純薬工業

- ⑨ 酸化カルシウム

Lot. TLL7218, 和光純薬工業

- ⑩ カルボキシメチルセルロースナトリウム

Lot. 801S1320, 関東化学

- ⑪ Span20

Lot. 192-03792, 和光純薬工業

- ⑫ Tween80

Lot. 722768, DIFCO LABORATORIES

- ⑬ 乳酸カルシウム

Lot. 897856, ヨシダ製薬

- ⑭ 尿素

Lot. CD-16, 小堺製薬

2. 試作品の調製 (図1)

1) 尿素的調製

今回のように大量の粉末である尿素をクリームに溶かす場合粉末をなにかで溶解するか、または微細化する方法がとられる。前者の場合は、尿素は水に極めて溶けやすいので精製水を用いればよい。後者の場合は、尿素結晶粒子が固く粒子径も大きい (2—3 mm) ため、篩で微細化する方法が通常考えられるが、今回、粉碎機 (小西製作所調剤用錠剤粉碎機) を用いて調製した。

2) 調製した処方

はじめに海野ら^{3,14)}の調製法に準じて行った。次に、入手可能であった界面活性剤等を使用し、処方9—11の方法で調製を試みた。

3. 試作品の検討

当初、海野ら^{3,14)}の調製法に準じて CMC-Na により、製剤に増粘性を与える処方1—4を検討したが、乳液状態となり、軟膏容器に充填し傾けると流れてしまう状態の製剤や、製剤中に CMC-Na の粒子が見られたものもあった。これを軟膏容器に充填し1週間後観察したところすでに乳液状態

処方1	
抗真菌クリーム	5.7g
尿素(粗結晶)	4.0g
CMC-Na	0.3g
精製水	30滴

処方2	
抗真菌クリーム	5.7g
尿素(粗結晶)	4.0g
CMC-Na	0.3g
精製水	15滴

- ・尿素(粗結晶)を乳鉢に入れ、精製水を入れて溶
- ・続いて抗真菌クリームを入れて溶解する。(5min)
- ・CMC-Naを少量ずつ混合する。

処方3	
抗真菌クリーム	5.7g
尿素(微細化済)	4.0g
CMC-Na	0.3g

処方4	
抗真菌クリーム	5.5g
尿素(微細化済)	4.0g
CMC-Na	0.5g

- ・微細化された尿素と抗真菌クリームを軟膏板上で混合する。(10min)
- ・CMC-Naを少量ずつ加え混合する。(5min)

処方5	
抗真菌クリーム	5.5g
尿素(微細化済)	4.0g
Span 20	0.5g

処方6	
抗真菌クリーム	5.5g
尿素(微細化済)	4.0g
Tween 80	0.5g

処方7	
抗真菌クリーム	5.5g
尿素(微細化済)	4.0g
Span 20	0.25g
Tween 80	0.25g

- ・ビーカーに抗真菌クリーム、Span 20、Tween 80をとり混合する。
- ・微細化した尿素を全量入れ混合する。
- ・WATER BATH(Yamato BM-2)上50℃で乳液状になるまで混合する。
- ・ビーカーに回転子をいれMagnetic stirrer(IKEMOTO RIKI KOGYO)にのせる。
- ・室温になるまで攪拌させたあと、冷所に1時間保存する。

処方8	
抗真菌クリーム	5.4g
尿素(微細化済)	4.0g
オレイン酸Na(微細化済)	0.4g
乳酸Ca	0.2g

処方9	
抗真菌クリーム	5.1g
尿素(微細化済)	4.0g
オレイン酸Na(微細化済)	0.6g
乳酸Ca	0.3g

- ・ビーカーに抗真菌クリームとオレイン酸Naを入れ攪拌する。(5min)
- ・WATER BATH上、50℃で乳液状になるまで攪拌する。
- ・微細化した尿素全量を入れ、攪拌混合する。(5min)
- ・乳酸Caを入れ攪拌する。(5min)
- ・回転子をビーカーに入れ、STIRRER上で室温になるまで攪拌する。
- ・冷所で1時間冷却する。

処方10	
抗真菌クリーム	5.1g
尿素(微細化済)	4.0g
オレイン酸(液体)	0.6g
酸化Ca	0.3g

処方11	
抗真菌クリーム	4.8g
尿素(微細化済)	4.0g
オレイン酸(液体)	1.1g
酸化Ca	0.1g

- ・ビーカーに抗真菌クリームとオレイン酸を入れ攪拌する。(5min)
- ・WATER BATH上、50℃で乳液状になるまで攪拌する。
- ・微細化した尿素全量を入れ、攪拌混合する。(5min)
- ・酸化Caを入れ攪拌する。(5min)
- ・回転子をビーカーに入れ、STIRRER上で室温になるまで攪拌する。
- ・冷所で1時間冷却する。

図1 試作品の調製

であり、2週間後には水分が気散し、非常に固くなり尿素結晶が析出して非常にざらつく状態であった。すなわち、この調製法での製剤は、予製には、適さないと理解した。

次に、クリーム中に尿素を大量に加えると、水相（連続相）が膨張して、製剤中既存の界面活性剤がこれを支えきれなくなり、乳化が破壊し水分が出てしまうものと考え、これを防ぐ目的で新たに入手可能であった界面活性剤（O/W型乳化を形成する）Span 20（HLB8.6）、Tween 80（HLB16）をさまざまな割合で加えることにした（処方5—7）。しかし、2週間後にはすべてが乳液状態になった。

次に、連続相が水でなく油になれば水分が出なくなり尿素結晶の析出もなくなると考え、製剤のO/W型からW/O型への転相を狙った処方（処方8—11）で行った。

処方8, 9では調製直後すでに乳化状態であった。これは、オレイン酸Naと乳酸Caの陽イオンの脱離、置換反応が起こっていないためと考えた。

処方10, 11ではオレイン酸Naの代わりにオレイン酸、乳酸Caの代わりに酸化Caを使用した。処方10では調製後適度な固さを保てた。しかし、この処方10をメチレンブルー染色法により顕微鏡観察（OLYMPUS BH-2 超高視野供覧装置付）したところ連続相が青色であり、O/W型であると推察された。処方10は調製後、室温で3時間が経過した時点で乳液状に戻り製剤として不適であった。一方処方11では室温で1週間経過しても良好な形状を保つことができた。また、この時点で、処方11をメチレンブルー染色法により顕微鏡観察したところ大変きめが細かく分散相の粒子が青色であり、W/O型であると推察した。そこで今後の実験試料には処方11を使用することに決定した。

4. 処方11の外観の経時的変化

調製した製剤はプラスチック製の軟膏壺に充填した後、5℃（SANYO MEDICOOL）、室温、40℃

（IKEMOTO RIKI KOGYO CO₂ INCUBATOR）で4週間保存しこれを肉眼および顕微鏡（OLYMPUS BH-2 超高視野供覧装置付）で経時的に観察した。

5. 処方11の基剤の乳化状態の安定性

今回の実験で製剤上一番重視した点は予製を考慮したある程度の期間、室温保存等の保存条件下で適度な状態を保てるか否かということである。すなわち製剤の基剤の乳化状態の安定性を経時的に検討することが重要である。乳化の経時的安定性の検討は大谷ら^{17,18)}の報告している遠心分離法に準じて行った。すなわち、調製した各製剤が、5℃、室温、40℃保存で2および4週間経過後、おのおの3gずつを遠心分離用チューブに充填し、温度25℃、毎分30,000回転で40分間遠心分離（BECKMAN L5-75B Ultracentrifuge）し、分離した水相を注射器を用いて吸い取り、その重量を測定した。

6. 処方11のpHの経時の変化

pHの測定は大城ら¹⁹⁾の方法に準じて行った。すなわち、調製した製剤をプラスチック製の軟膏壺に充填した後、5℃、室温、40℃保存で4週間経過後おのおの1gを遠心分離用チューブ（FALCON2099）に量り取り精製水10mlを加え、50℃、10min加温（Yamato WATER BATH INCUBATOR MODEL BT-25）、30sec振とう分散し、流水10min冷却後、4,000rpm、5minの遠心分離（KOKUSAN H-500R）にかけた後、ろ過（TOYO FILTER PAPER）し、そのろ液のpHをpHメーター（HORIBA pH Meter L-7 LC）で測定した。

結 果

1. 処方11の外観の経時の変化

製剤の外観の経時の変化を表1に示す。O-NU、O-BUUが40℃4週間保存で乳液状になった以外はすべて安定していた。また顕微鏡観察の結果を図2に示す。乳液状になった二つの製剤は、顕微鏡観察の結果大変きめが粗くなり、乳化が破壊されていることがわかった。それ以外の製剤は、き

表 1. 処方11の外観の経時的変化

	調製直後	2 週 間 後			4 週 間 後		
		5℃保存	室温保存	40℃保存	5℃保存	室温保存	40℃保存
O-NU	—	—	—	—	—	—	+
O-CU	—	—	—	—	—	—	—
O-KU	—	—	—	—	—	—	—
O-AU	—	—	—	—	—	—	—
O-BIU	—	—	—	—	—	—	—
O-BUU	—	—	—	—	—	—	+

—：形状の変化なし

+：乳液状態に変化する。

O-NU：neticonazole hydrochloride クリーム使用

O-CU：clotrimazole クリーム使用

O-KU：ketoconazole クリーム使用

O-AU：amorolfine hydrochloride クリーム使用

O-BIU：bifonazole クリーム使用

O-BUU：butenafine hydrochloride クリーム使用

表 2. 各抗真菌クリーム単独の遠心分離後の水分量の経時的変化

	分離した水分量 (g/3g)						
	開栓直後	2 週 間 後			4 週 間 後		
		5℃保存	室温保存	40℃保存	5℃保存	室温保存	40℃保存
neticonazole hydrochloride cream	0.29±0.03	0.30±0.02	0.30±0.03	0.30±0.15	0.30±0.02	0.30±0.05	0.32±0.02
clotrimazole cream	0.58±0.02	0.56±0.03	0.58±0.01	0.91±0.04	0.65±0.01	0.74±0.03	0.98±0.05
ketoconazole cream	0	0	0	0	0	0	0
amorolfine hydrochloride cream	0	0	0	0	0	0	0
bifonazole cream	0.47±0.02	0.45±0.02	0.48±0.06	0.84±0.11	0.50±0.12	0.61±0.12	0.87±0.03
butenafine hydrochloride cream	0.27±0.04	0.26±0.01	0.28±0.02	0.28±0.03	0.28±0.03	0.29±0.04	0.28±0.02

各測定値は抗真菌クリーム 3g をとり、4 回のくり返しによる平均値±標準偏差を示す。

表 3. 処方11の遠心分離後の水分量の経時的変化

	分離した水分量 (g/3g)						
	調整直後	2 週 間 後			4 週 間 後		
		5℃保存	室温保存	40℃保存	5℃保存	室温保存	40℃保存
O-NU	0.15±0.02	0.14±0.03	0.22±0.03	0.31±0.02	0.20±0.01	0.27±0.04	0.36±0.05
O-CU	0	0	0	0	0	0	0
O-KU	0.35±0.01	0.35±0.02	0.29±0.03	0	0.42±0.03	0.22±0.04	0
O-AU	0	0	0	0	0	0	0
O-BIU	0	0	0	0	0	0	0
O-BUU	0.14±0.01	0.15±0.02	0.15±0.01	0.17±0.01	0.16±0.01	0.16	0.17±0.02

各測定値は調製した製剤の 3g をとり、4 回のくり返しによる平均値±標準偏差を示す。

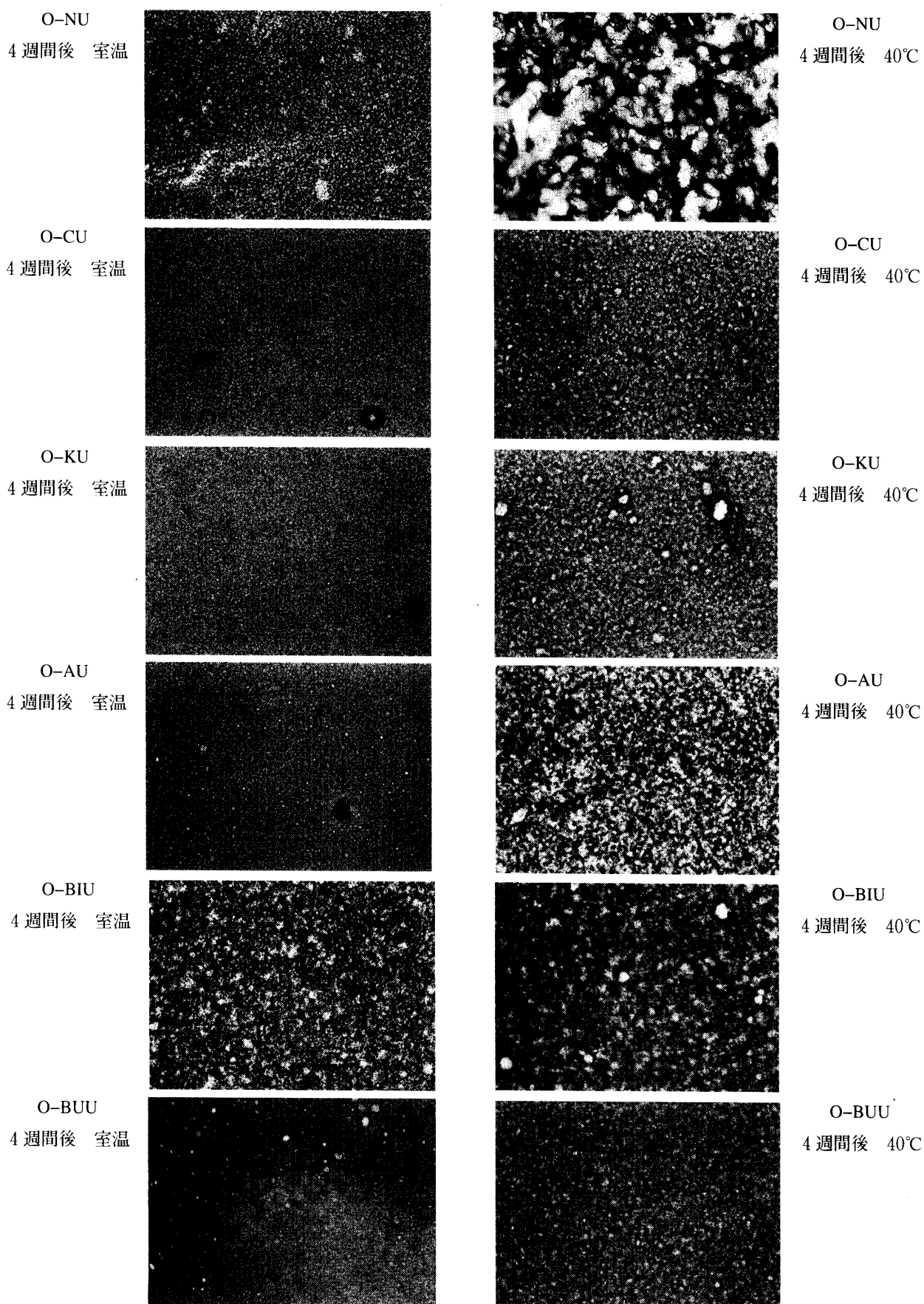


図 2. 各製剤の顕微鏡写真 (×100)

表 4. 各抗真菌クリーム単独の開栓直後の pH

neticonazole hydrochloride cream	6.8
clotrimazole cream	7.5
ketoconazole cream	7.3
amorolfine hydrochloride cream	7.5
bifonazole cream	6.5
butenafine hydrochloride cream	6.5

表 5. 処方11の pH の経時的変化

	調製直後	4 週 間 後		
		5℃保存	室温保存	40℃保存
O-NU	6.8	6.8	6.8	7.3
O-CU	7.5	7.5	7.5	7.5
O-KU	7.3	7.3	7.3	7.6
O-AU	7.5	7.6	7.7	8.1
O-BIU	6.5	6.5	6.6	7.3
O-BUU	6.5	6.5	6.6	7.3

めが細かいままで乳化は安定していた。

2. 基剤の乳化状態の検討

基剤の乳化の破壊状態を遠心分離後の水分量で定量的に評価したこの実験は、全体的に分離した水分量の再現性が良好であった。以下表 2, 3 に示す。O-KU を除くどの製剤においても分離した水分量がそれぞれ調製に用いた抗真菌クリーム単独より得られた水分量よりも少ないことがわかった。

3. 各抗真菌クリーム単独および処方11の pH

各抗真菌クリーム単独時の pH に比べ処方11の pH がどの程度変化するかを、患者に施用する際の刺激感、および製剤中の抗真菌剤の安定性を予想するために測定した。これを表 4, 5 に示す。各製剤は40℃保存で4週間経過後 pH がわずかに上昇している以外は各抗真菌クリーム単独時とほぼ同一の pH を示した。

考 察

尿素を爪溶かしの目的で使用方法は、Russia で尿素を含むプラスターを使用したことに始

まり⁷⁾、現在、尿素はさまざまな形で製剤化されている。その中で、欧米では、爪白癬に対して尿素濃度40%の bifonazole クリームが市販されているが、この製品は、複合剤であり、今後本邦で市販される可能性はないと考えられている^{3,14)}。そのため、諸家の報告^{7,8,10-13)}のごとくさまざまな尿素含有抗真菌製剤が独自に調製され臨床的に用いられている。このなかで海野ら^{3,14)}は、製剤中の尿素濃度が10%や20%であると罹患爪の浸軟部の除去は効果的でなく菌陰性化にも長時日を要し、有効なのは、製剤中尿素濃度が40%であると報告している。また、深堀ら²⁰⁾の塗布されたクリーム剤に含まれる尿素は、はじめに角質内に取り込まれ、貯留することにより、角質軟化作用や保湿性を示しているが、ここで塗布したクリーム剤の尿素濃度に相関して角質内の尿素濃度が増加し、角質軟化作用も増加するとの報告等から、我々は、院内製剤として尿素含有抗真菌製剤を調製するにあたり製剤中尿素濃度は爪白癬に対して有効性が報告されている^{3,14)}40%が適切であると考えた。

今回、院内製剤として40%尿素含有抗真菌クリームを調製するにあたり着目した点は、これらの製剤が予製可能かということである。尿素は水に極めて溶けやすいため、クリーム中へ混合した場合、水相に溶け込みやすく、結果、クリーム中既存の界面活性剤では膨張した水相を支えきれなくなることが考えられた。そこで、いくつかの調製法を試みた結果、比較的安価でかつ角質層における薬物の吸収促進剤としての作用も報告されている²¹⁾オレイン酸と酸化カルシウムを加え、製剤中に界面活性剤を生じさせ基剤の安定性を狙う調製法に至った。オレイン酸はナトリウム塩の形をとったとき O/W 型の乳化状態をとり、カルシウム塩の形をとったときは W/O 型の乳化状態をとるという説が報告²²⁾されているが、これは、カルシウムイオンと結合したオレイン酸 2 mol の立体的に占める空間が大きいいため、乳化物は W/O 型になる傾向が増進されるとされている。今回、

顕微鏡観察（メチレンブルー染色）では、調製後分散相が青く染色されたことから、製剤中に W/O 型の乳化状態をとるオレイン酸カルシウムが生じたものと示唆された。また、各製剤とも室温で 4 週間経過後も良好な形状を保てた。すなわち、基剤の乳化が安定しているためと理解したが、これは顕微鏡観察や遠心分離後の水分量の測定での乳化状態を検討した結果と一致した。尿素は、ケラチンタンパクの溶解および膨潤作用をもち、細胞間の接合力を弱めて角質細胞の剥離脱落を促進することが知られているが^{23,24)}、尿素は、基剤が乳化した状態ではじめて角質融解作用等の効果を発揮する等の報告²⁵⁾や庄司ら¹³⁾の白色ワセリンを用いて調製した 40% 尿素製剤は爪印の浸軟の点であまり有効でなく市販 20% 尿素クリームを用いて調製した 40% 尿素製剤が有効としている報告等により、今回調製した 40% 尿素含有抗真菌クリームは基剤の乳化が安定していたことは、角質融解作用や、爪甲の浸軟等の点で有効な製剤と考えられる。

また、高濃度の尿素共存下における主薬の安定性等の製剤的な問題や局所刺激性、副作用等の問題は、不明な点が多いが、海野ら^{3,14)}は 40% 尿素含有抗真菌製剤を用いても副作用がほとんど生じなかったことを報告し、工藤ら^{5,16)}も 40% 尿素軟膏の使用による副作用はほとんどなく、ODT を施行してもその前後で血中尿素窒素の変動がみられなかったことを報告している。また、実験の結果、各製剤の pH が各抗真菌クリーム単独時の pH とほぼ変わらなかったことは、患者が使用して、刺激感を訴えることも少ないと予想される。さらに、製剤中の抗真菌剤の安定性については、今回、調製にあたり使用した薬品類および温度等の物理的変化が抗真菌剤に及ぼす影響は少ないものと示唆される。

引用文献

1) 石井正光, 濱田稔夫, 浅井芳江, 日皮会誌, **92**,

- 737-742 (1982).
- 2) 田沼弘之, 上村雅子, 上塚真理, 西山茂夫, 新薬と臨床, **36**, 184-188 (1987).
- 3) 坪井良治, 海野公成, 小松崎久乃, 小川秀興, 笠井達也, 岡吉郎, 滝内石夫, 北村清隆, 東禹彦, 中島由起子, 西本勝太郎, 日本医真菌学会雑誌, **39**, 11-16 (1998).
- 4) ヤンセン協和株式会社資料
- 5) E.M. Farber, D.A. South, *CUTIS*, **22**, 689-692 (1978).
- 6) 工藤忍, 工藤厚, 児島忠雄, 臨皮, **35**, 847-853 (1981).
- 7) 大熊守也, 中野朝益, 高橋喜嗣, 手塚正, 皮膚科の臨床, **24**, 27-28 (1982).
- 8) S.Nolting, *Dermatologica*, **169**, 117-120 (1984).
- 9) 新村陽子, 大岡亜夕子, 門間和子, 新薬と臨床, **34**, 128-132 (1986).
- 10) G.Felten, S.Stettendorf, *Dtsch. Dermatol.*, **35**, 1-2 (1987).
- 11) R.J. Hay, D.T. Roberts, V.R. Doherty, M.D. Richarason, G. Midagley, *Clin. Exp. Dermatol.*, **13**, 164-167 (1988).
- 12) V.Lecha, C. Martinez, J.M.Mascaro, *J. Dermatol.Treat.*, **1**, 131-132 (1990).
- 13) 庄司昭伸, 皮膚科の臨床, **33**, 1177-1181 (1991).
- 14) 海野公成, 坪井良治, 小川秀興, 日本医真菌学会雑誌, **35**, 281-286 (1994).
- 15) 種田明生, 皮膚病診療, **17**, 1184-1185 (1995).
- 16) 工藤厚, 工藤忍, 整形外科, **28**, 175-179 (1995).
- 17) 大谷道輝, 横山美香, 小瀧一, 澤田康文, 伊賀立二, 病院薬学, **19**, 493-502 (1993).
- 18) 大谷道輝, 佐久間博文, 高山和郎, 小瀧一, 澤田康文, 伊賀立二, 病院薬学, **23**, 11-18 (1997).
- 19) 大城進, 喜屋武典, 藤本勝喜, 病院薬学, **11**, 28-31 (1985).
- 20) 深堀勝博, 関真砂子, 赤津栄, 櫻井英和, 佐藤宏, 中川修治, 薬剤学, **56**, 23-31 (1996).
- 21) 加藤朱美, 畑中明美, 合葉哲也, 片山和憲, 小泉保, 薬剤学, **55**, 114-115 (1995).
- 22) 辻薦, “乳化・可溶化の技術”, 工学図書, 東京, 1996.
- 23) G.Laurberg, *Dermatologica*, **151**, 30-33 (1975).
- 24) 高野正彦, “今日の皮膚外用剤”, 南山堂, 東京, 1981, pp.323-324.
- 25) W. Wohlrab, *Acta Derm. Venereol. (Stockh)*, **64**, 233-238 (1984).