

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
26(3) 295 — 303(2000)

院内製剤 4-Aminopyridine カプセルの調製と臨床応用

小川義敬^{†1}, 村井ユリ子^{†1}, 中村浩規^{†1}, 我妻恭行^{†1}, 井上智子^{†1},
鈴木常義^{†1}, 菱沼隆則^{†1}, 藤原一男^{†2}, 糸山泰人^{†2}, 水柿道直^{†1}

東北大学医学部附属病院薬剤部^{†1}

東北大学医学部神経内科^{†2}

Preparation and Clinical Application of the 4-Aminopyridine Capsule as a Hospital Preparation

YOSHITAKA OGAWA^{†1}, YURIKO MURAI^{†1}, HIRONORI NAKAMURA^{†1}, YASUYUKI AGATSUMA^{†1},
TOMOKO INOUE^{†1}, TSUNEYOSHI SUZUKI^{†1}, TAKANORI HISHINUMA^{†1}, KAZUO FUJIHARA^{†2},
YASUTO ITOYAMA^{†2} and MICHINAO MIZUGAKI^{†1}

Department of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Hospital^{†1} and Department of Neurology,
Tohoku University School of Medicine^{†2}

(Received September 14, 1999)
(Accepted February 14, 2000)

4-Aminopyridine (4-AP) capsules were prepared as a hospital preparation and clinically administered to patients with multiple sclerosis (MS) after obtaining the approval of the ethical committee of our university and the informed consent of the patients. 4-AP in the trituration was extracted with methanol and quantified at 262 nm using absorption spectroscopy. 4-AP trituration was used to fill the capsules using a Semi Automatic Capsule Filling Machine. Quality tests of the preparation, weight variation tests and content uniformity tests, were then performed according to the Japanese Pharmacopoeia XIII. At first, trituration was prepared from well-ground 4-AP crystal. However, the capsules prepared from this trituration were unsuitable for the quality tests. Accordingly, 4-AP was dissolved in a small amount of water and pigment. After lactose or corn starch was gradually added as a diluent, the triturations were then dried at 60°C. The residual percentage of 4-AP in lactose heated for 4 hours was 54.1% and was lower than that in starch, 69.5%. But the percentage improved to 99.4% after drying the trituration at room temperature for 24 hours in a desiccator. The capsules prepared with this trituration were suited for the tests (5 mg of 4-AP per one capsule). Moreover, the residual 4-AP percentage in these capsules after 6 weeks was 98.0%. These 4-AP capsules were given to the patients (3-9 capsules/day p.o. in 3 divided doses). Though 4-AP itself irritates the mucous membrane, no mouth and/or esophageal irritation was observed using these capsules. The patients' quality of life all improved because both muscle weakness and impaired vision were relieved by this treatment. 4-AP capsules are thus considered to be another valuable medicative option for MS.

Key words — hospital preparation, 4-aminopyridine, capsules, trituration, lactose, multiple sclerosis

緒 言

多発性硬化症 (Multiple sclerosis, MS) は中枢神経の脱髄疾患であり、多発性に生じる病変部位によって視力低下、脱力、感覚障害、排尿障害などさまざまな症状を呈し、再発と寛解をくり返すことが特徴である^{1,2)}。病因は不明であるが、自己免疫、ウイルス感染、HLA 等の遺伝的背景などが関与しているものと考えられている^{3,4)}。現在のところ特效薬がないため急性期には主にステロイドによる治療、慢性期には筋弛緩薬などによる対症療法が行われる⁵⁾。特定疾患、いわゆる難病に指定されており、新たな治療法が強く望まれている。最近では長期的な再発の予防や病気の進行の抑制にインターフェロン β が奏効することが明らかになり、臨床応用が進みつつある^{1,5)}。しかしその一方で寛解後にのこる運動障害、特に脱力や視力障害等の克服が課題として残っている。

このような慢性期 MS の運動障害に対しては、近年 4-Aminopyridine (4-AP) が有効であることが報告されている⁶⁻⁸⁾。4-AP は神経細胞膜上のカリウムチャンネルの阻害薬で、脱髄神経の活動電位の持続を延長することが実験的に確かめられている^{9,10)}。MS においては脱髄神経からのインパルスの漏出を抑制することにより神経伝導を改善し、視覚障害や筋脱力を改善するものと理解される¹¹⁾。通常、1日15—50mg (3分割) の経口投与により症状の改善が認められることが多い。しかし市販製剤がないため、治療に用いるには、倫理上の問題を考慮した上で試薬を用いて院内製剤を調製する必要がある。また 4-AP を服用する場合、そのままでは口腔に対する刺激感が強いいため、コンプライアンス向上の点から適切な剤形にすることが必要である。

以上の理由から、われわれは院内製剤として 4-AP のカプセルを調製することにし、4-AP の定量法を確立してその調製法を検討した。さらに

学内の倫理委員会の承認と患者の同意を得て、調製した 4-AP カプセルを患者に投与し、その効果を検討した。

方 法

1. 試薬

4-AP, 3-aminopyridine (3-AP) は和光純薬(株)特級を使用した。

賦形剤は日本薬局方乳糖 (粉末乳糖, メルク・ホエイ(株)), トウモロコシデンプン (メルク・ホエイ(株)) を使用した。蒸留水は日本薬局方注射用蒸留水 (大塚製薬(株)) を、ブリリアントブルーは食用青色 1 号 (東京化成(株)) を用いた。

メタノールは和光純薬(株)特級を使用した。その他の試薬は市販の特級品を用いた。

2. カプセル充填用 4-AP 倍散の調製

4-AP は処方設計しやすいように、1カプセルの含量を 5mg に決定した。使用した 3号カプセルの容量は、粉末乳糖に換算して約 0.2g に相当したので、カプセル充填用倍散の濃度を 25mg/g (40倍散) とした。

4-AP40倍散調製法として以下の 3つの方法を検討した。

調製法 1 : 4-AP 結晶をよく粉碎してから乳糖を徐々に加えて 40倍散を調製した。

調製法 2 : 4-AP (0.75g) を乳鉢に取り、蒸留水 (0.5mL) で溶解し、0.1%ブリリアントブルー/乳糖 (0.03g) を混和した後、徐々に乳糖 (29.25g) を加え、目視で均一になるまで攪拌した。その後、乾燥機中 60°C で 1 時間加熱乾燥した。

調製法 3 : 4-AP (0.75g) を乳鉢に取り、蒸留水 (0.5mL) で溶解し、0.1%ブリリアントブルー/乳糖 (0.03g) を混和した後、徐々に乳糖 (29.25g) を加え、目視で均一になるまで攪拌した。その後、デシケータ中室温で 24 時間乾燥した。

3. カプセルへの充填

調製した 4-AP 倍散は篩過 (50メッシュ) した後、半自動カプセル充填機 Type M-3 ; 日本薬業機械 (株) (Fig. 1) を用いて 3号カプセルに充填

^{†1,2)} 仙台市青葉区星陵町1-1; 1-1, Seiryō-machi, Aobaku, Sendai-shi, Miyagi, 980-8574 Japan

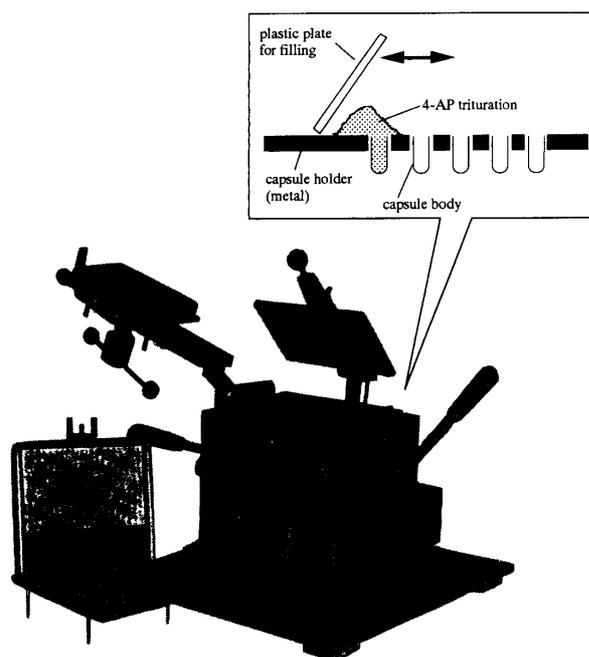


Fig. 1. Semi Automatic Capsule Filling Machine

した。3号カプセル充填用ホルダーを用いた場合、1回に150カプセル調製することができるため、これを1ロットとして、ロット毎に含量均一性試験、重量偏差試験、安定性試験を行った。

4. 4-AP定量法

試料を共栓付き試験管にとり、メタノールを精確に10mL加え5分間攪拌した。その後、3000 rpm, 10分間遠心分離を行った。その上清をとり20mMリン酸緩衝液 pH7.6で500倍希釈した。その溶液を孔径0.45 μ mのフィルター (cellulose acetate, DISMIC-3 cp, Advantec) でろ過し、ろ液を分光光度計 (DU650, Beckman) を用いて測定波長262nmで2回測定を行い、その平均値を測定値とした。検量線は、4-AP 3, 4, 5, 6, 7 mgそれぞれに賦形剤0.2gを加えたものについて、1測定点あたり2検体を用いて作成した。4-AP 3—7 mgの範囲で良好な直線性が得られた ($r=0.997$) (Fig. 2)。なお3—7 mgの範囲を超えた場合には、リン酸緩衝液による希釈倍率を変えて測定した。

5. 倍散調製工程における加熱の影響

倍散の調製は、まず4-AP (0.75g) を乳鉢に

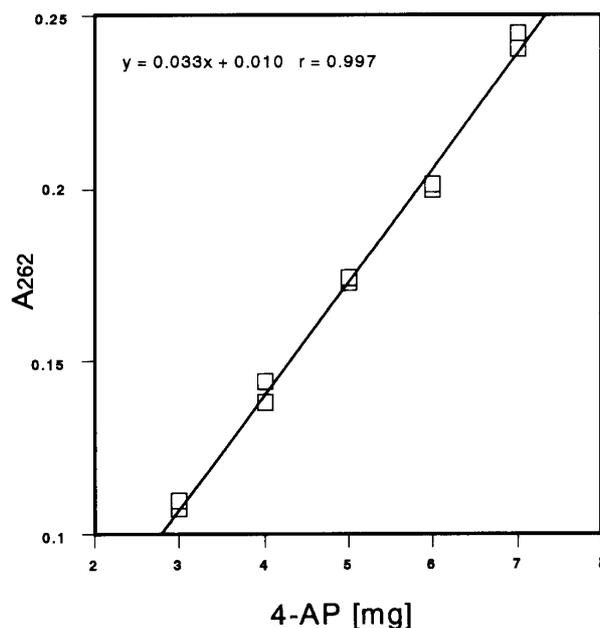


Fig. 2. Standard Curve of 4-Aminopyridine Using Absorption Spectroscopy

とり、蒸留水 (0.5mL) で溶解し、0.1%ブリリアントブルー/乳糖 (0.03g) を混和した後、徐々に賦形剤の乳糖またはトウモロコシデンプン (29.25g) を加えた。それぞれの倍散を5gずつ薬包紙に小分けし、乾燥機中60°Cで加熱した。加熱開始1, 2, 4時間後にそれぞれ1サンプル (5g) ずつ乾燥機から取り出し、攪拌・放冷後、測定まで密封容器で冷暗所に保存した。各サンプルから0.2gずつ2検体採取し上記の吸光光度法により定量を行った。加熱開始時点の4-AP含量を100%として残存率を算出した。

4時間60°Cで加熱した倍散とその対照として非加熱の倍散について、前項と同様に4-APを抽出し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析を行った。分析条件は以下の通りである。HPLCシステム: 8020システム (東ソー), カラム: Inertsil ODS-3 V 4 \times 250mm (GLサイエンス), 移動相: (メタノール: 20mMリン酸緩衝液 pH 7.6) = (10:90), 流速1.0mL/min, カラム温度: 40°C, サンプル注入量: 100 μ L, 検出器: UV多波長検出器 PD-8020 (東ソー) (205, 231, 244,

250, 260, 290nm).

6. 含量均一性試験

4-AP カプセル1ロットについて10個を抜き取り、倍散を取り出してそれぞれの4-AP含量を定量した。第十三改正日本薬局方（以下十三局と略）に従って含量均一性試験を行い、判定値15.0%を超えないときは適合とした。

7. 重量偏差試験

十三局に従い重量偏差試験を行った。4-AP カプセル1ロットにつき10個を秤量し、判定値15.0%を超えないときは適合とした。

8. 安定性試験

含量均一性試験および重量偏差試験に適合した4-AP カプセル1ロットを密封容器に入れて6週間室温暗所保存した後、2個を抜き取り、カプセルから倍散を取り出して、4-APの定量を行った。5mgを100%としてそれぞれ換算し、その平均値を残存率とした。

9. 患者への適用

東北大学医学部倫理委員会の審査により承認を得た後、数回にわたり患者に説明し、文書で同意を得られた例にのみ4-APカプセルを投与した。

結 果

1. 4-AP カプセルの調製

倍散調製法1により調製した倍散をカプセルに充填したところ、5mgを100%として換算した平均含量は95.3%、標準偏差9.3%であり、含量均一性試験に判定値28.2%で不適合であった。

調製法2の場合は平均含量95.4%、標準偏差6.4%で、判定値18.7%となり含量均一性試験に不適合であった。

調製法1および2について別ロットを調製して行った追試の結果は、いずれもほぼ同様であった。

調製法3で30ロットのカプセル充填を行い、含量均一性試験および重量偏差試験を行ったところ判定値はすべて15%未満で適合した。その試験結果をそれぞれ一例ずつ Table 1 および 2 に示した。

次に倍散調製工程における加熱時間の影響を Fig. 3 に示した。262nmにおける吸光度は加熱時間に比例して減少し、2時間後には76.2%、4時間後には54.1%であった。トウモロコシデンプンを使用した場合には、残存率の経時的な減少は認められたものの、乳糖に比べ高い残存率を示

Table 1. Typical Result on the Content Uniformity Test of 4-Aminopyridine Capsules*

No. (n)	A ₂₆₂	Content of 4-AP [mg/cap]	% Content x _n [%]
1	0.1710	5.399	108.0
2	0.1642	5.170	103.4
3	0.1654	5.210	104.2
4	0.1603	5.038	100.8
5	0.1584	4.974	99.5
6	0.1572	4.933	98.7
7	0.1627	5.119	102.4
8	0.1537	4.815	96.3
9	0.1462	4.561	91.2
10	0.1511	4.727	94.5

*Judgement Value = $|M - \bar{X}| + ks = 11.1\% \leq 15\%$,

M (%) = 100: theoretical content, \bar{X} = 99.9: mean of x_n, k = 2.2: judgement factor (10 capsules), s = 4.970: standard deviation of content.

Table 2. Typical Result on the Weight Variation Test of 4-Aminopyridine Capsules*

No. (n)	Weight w _n [g]	Estimated % content x _n [%]**	Deviation [%]
1	0.2571	102.3	2.3
2	0.2520	100.3	0.3
3	0.2508	99.8	0.2
4	0.2606	103.7	3.7
5	0.2587	103.0	3.0
6	0.2542	101.2	1.2
7	0.2466	98.1	1.9
8	0.2423	96.4	3.6
9	0.2412	96.0	4.0
10	0.2470	98.3	1.7

* Judgement Value = $|M - \bar{X}| + ks = 6.0\% \leq 15\%$,

M (%) = 100: theoretical content, \bar{X} = 99.9: mean of x_n, k = 2.2: judgement factor (10 capsules), s = 2.686: standard deviation of content.

** x_n = w_n × (A/ \bar{W}), \bar{W} = 0.2510: mean of w_n, A = 99.9: mean of quantified % content.

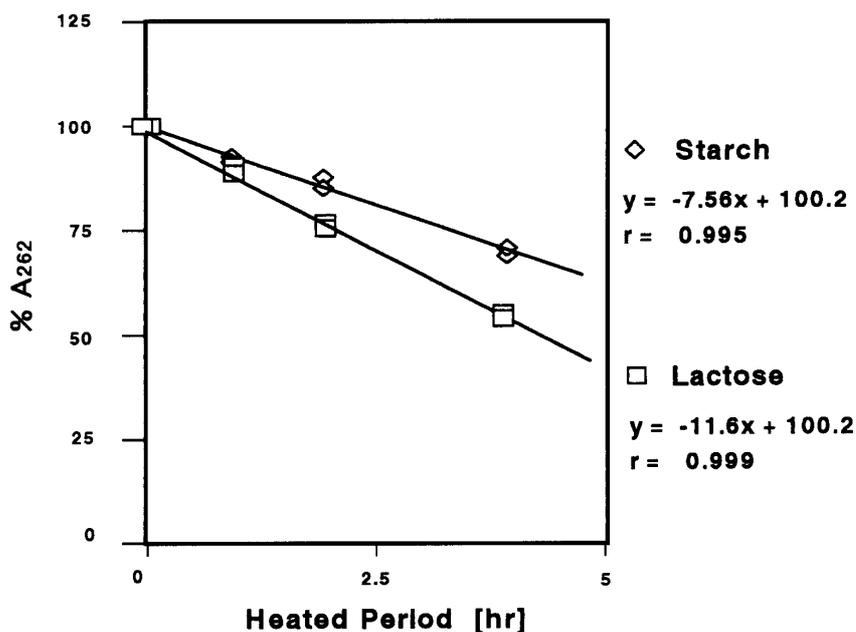


Fig. 3. Elimination of 4-Aminopyridine with Heat Treatment at 60°C Using Lactose or Corn Starch as a Diluent

し、4時間後には69.5%であった。ただし、加熱開始時点における0.2g中の4-APの平均含量は3.64mg(5mgを100%とすると72.7%)であった。Fig. 4に示したように、260nmでモニターしたHPLCのクロマトグラムには保持時間4.4分に4-APとみられる単一のピークが認められ、乳糖で賦形した倍散からのサンプルは加熱により顕著にそのピーク面積が減少した。測定した6波長において保持時間30分までの間には加熱に伴う新たなピークは観察されなかった。なお同条件で分析した3-APの保持時間は9.2分であった。また、乳糖で賦形した倍散は2日間加熱後淡黄色を呈した。

一方、乳糖を用いた場合でも、デシケータ中室温で24時間乾燥した場合には、倍散中の4-APの残存率は99.4%に保たれた (Table 3)。

また、調製法3で調製した倍散を充填したカプセルについて6週間の安定性試験の結果、4-APの残存率は98.0%であった。

2. 患者への適用

次に、各試験に適合した4-APカプセルを5名

の患者に投与したところ、いずれも服用後に口中や消化管の刺激感等の訴えはなく、コンプライアンスは良好であった。以下、2症例について経過の概要を示す。

症例1：34歳女性、17歳のときに一過性の右片麻痺が発現。その後、26歳で構音障害が生じ、左側にも片麻痺が進展、翌年には不安定歩行が認められるようになった。MSの診断後、コルチコステロイドとアザチオプリンによる治療を開始したが、左下腿部および左足の脱力のためしばしばつまづくようになった。神経学的には、軽度の左側顔面知覚低下、中等度左片麻痺、体幹および左肢に中等度の運動失調、左側腱反射異常亢進、軽度の左側知覚低下が観察された。またMRIのT2強調画像には、大脳白質に多発性の病変が認められた。経口で4-AP1日15mg(3分服)の治療を開始し、1日45mg(3分服)まで徐々に増量した。左下肢の筋力は4-APを15mg服用後約1時間で増強がみられ、その後3～4時間はつまずかずに歩行が可能であった。服用後に軽くボーッとなる感じがあったが、耐え得る程度であった。14カ月間

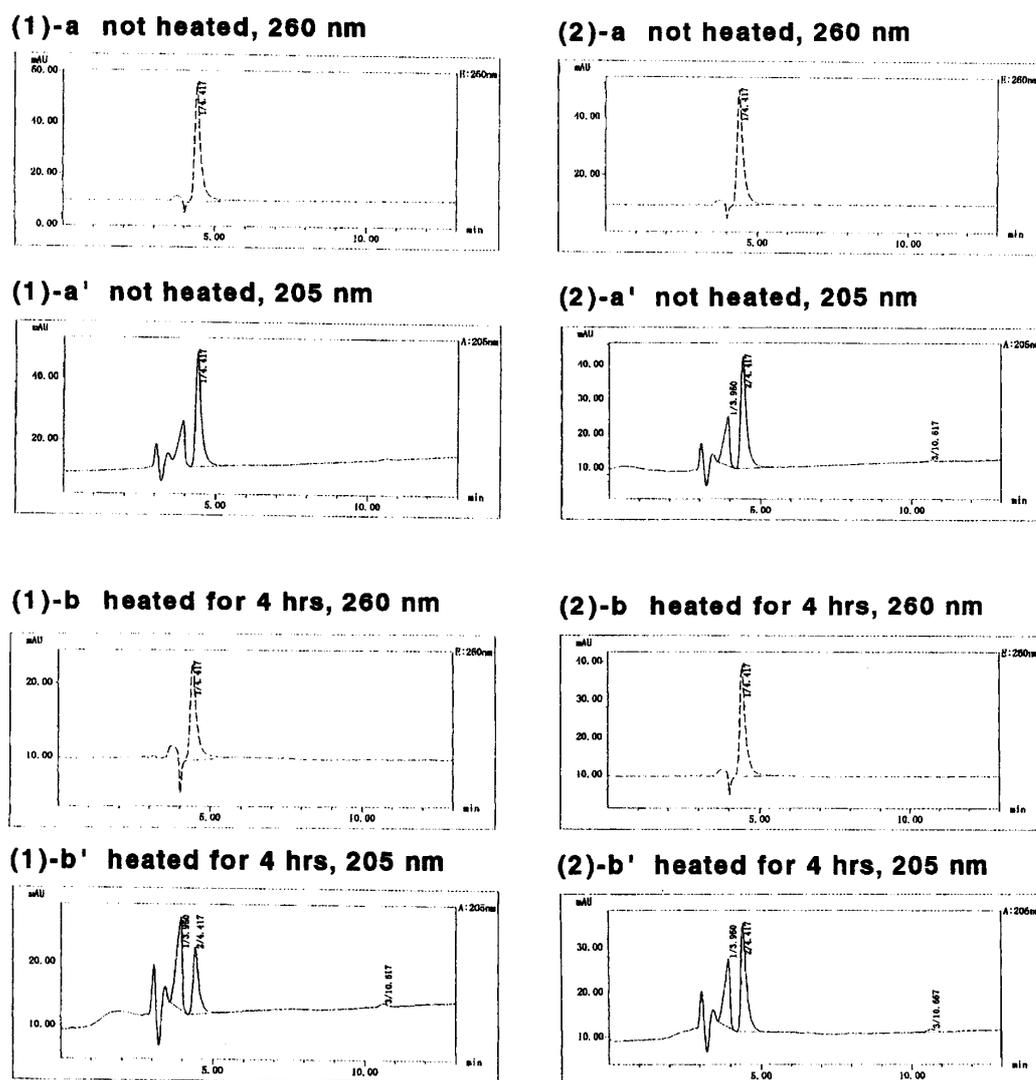


Fig. 4. HPLC Chromatograms of Methanol Extracts from Heated 4-AP Triturations Using Lactose (1) or Corn Starch (2) as a Diluent

Table 3. Residual Percentage of 4-Aminopyridine in Lactose or Starch

Dried Condition	4-AP Residual Percentage (%)	
	Lactose	Starch
60°C, 4 hrs	54.1	69.5
R.T.* , 24hrs	99.4	—

* room temperature

4-APの内服を継続中であり、MSの再発は認められない。

症例2：40歳男性。7歳のときに両眼の視力低下を生じた。その後21歳のときに右眼視神経

炎、34歳のときに左眼視神経炎および左側に片麻痺が発現した。これらの症状にはコルチコステロイドが有効であり、MSと診断された。38歳のとき徐々に右眼の霧視および左片麻痺の進行をみ

た。二次性進行性 MS が疑われたため、メトトレキサートによる治療を開始した (7.5mg/week)。しかし眼鏡を使用しても新聞を読むのに不便を訴えた。神経学的には両眼の視力障害、視神経萎縮、右側知覚減退が観察され、MRI の T2 強調画像には、大脳白質、脳幹部および脊髄に多発性の病変が認められた。経口で 4-AP 1 日 15mg (3 分割) の投与を開始し、1 日 45mg まで徐々に増量した。視力は 4-AP 15mg の服用後約 1 時間から数時間にわたり改善が認められた。4-AP により時として四肢に軽いジンジン感の訴えがあった。

考 察

院内製剤として 4-AP カプセルを調製するにあたり、投与対象となる MS 患者に手指の感覚障害や嚥下困難があることが考えられたため、カプセルはあまり小さいものや大きいものは避けるべきと考え、中間的な大きさで、充填用ホルダーのある 3 号カプセルを用いることにした。

まずカプセル充填用 4-AP 倍散を調製した。4-AP は結晶性であるため、常法に従いこの結晶を乳鉢中で粉碎してから乳糖を徐々に加えて 40 倍散を調製したが (調製法 1)、これを充填したカプセルは含量の標準偏差が 9.3% と大きく、含量均一性試験に不適合であった。その一つの理由として、4-AP と乳糖の粒子形の違い等に起因する物理的性質の差異があるため、カプセル充填時に充填用アクリル板で倍散をすり切りながらカプセルに充填する操作 (Fig. 1 右上図) 等を通じて両者の挙動に差が生じ、4-AP 含量が不均一になりやすいものと考えられる。

よって次に媒介粉碎を検討した。媒介粉碎のための溶媒は調剤指針等に記載されているようにメタノールが用いられることが多いが、長期に服用する可能性があることからできるだけ局方品を使用することとした。また、充填作業中に不均一になることを防止するためなるべく結晶が残らない方法を考慮して、従来から当薬剤部で硫酸アトロピンの倍散調製に用いてきた方法に習い、蒸留水

で結晶を溶解してから徐々に乳糖を加え加熱乾燥することにした (調製法 2)。しかし、この方法で調製した倍散をカプセルに充填した場合も、標準偏差は 6.4% に減少したものの平均含量は 95.4% と低く、含量均一性試験に不適合であった。

ここで加熱の影響が示唆されたため、加熱による倍散中の 4-AP 含量の経時変化の可能性を検討した。Fig. 3 に示したように、加熱後の倍散のメタノール抽出液について横軸に時間、縦軸に 262 nm における吸光度を加熱開始時点を 100% としてプロットし、測定値を最小二乗法により直線回帰すると、乳糖あるいはトウモロコシデンプンを賦形剤とした場合、いずれも y 切片は 100.2 で高い相関係数を示した (それぞれ $r=0.999, 0.995$)。よって見かけ上の 4-AP の消失は 0 次反応とみなされる。複合サルファ剤の退色反応¹²⁾ の場合と同様に、消失速度定数を k とすると、消失速度は、

$$-d [4-AP]/dt = k$$

で表され、4-AP の濃度に関係なく一定速度で 4-AP の消失が進行するものと考えられる。乳糖あるいはデンプンを賦形剤とした場合、60°C における k の値はそれぞれ $11.58\text{hr}^{-1}, 7.56\text{hr}^{-1}$ であった。

加熱による消失の原因を類推すると、賦形剤に 4-AP が単純に吸着する系、4-AP が空気酸化を受ける系、シッフベースを形成する系等が考えられる。デンプンは分岐した糖鎖からなる高分子化合物であり、単位重量あたりの還元末端の量、つまり単位重量あたりの還元性は乳糖の方が大きい¹³⁾。これがデンプンと乳糖の反応性の違いの一つであることが推察される。

例えば分子内に遊離アミノ基を有するイソニアジドは、乳糖と混合すると黄変することが知られている^{14,15)}。この配合変化はヒドラジン形成に由来し、高温・高湿の条件下で進行しやすいことが明らかになっている¹⁵⁾。今回明らかになった 4-AP 消失のメカニズムの詳細については未だ不明であり、今後の検討が必要である。

加熱開始時を100%として残存率を求めると、トウモロコシデンプンの方が乳糖に比べて高い残存率を示したが、トウモロコシデンプンを賦形剤として調製した場合には加熱開始時にすでに倍散中の4-AP含量の低下が顕著に認められた。その原因は、トウモロコシデンプンを少量加えた時点でのり状になり、乳鉢に付着するためと考えられた。

一方、室温デシケーター中での乾燥による倍散調製法（調製法3）が含量低下の回避に有効であることが判明し（Table 3）、この方法で調製した倍散を使用したカプセルは、含量均一性試験、重量偏差試験に適合した。さらに、カプセル中の4-APの6週間後の残存率は、98.0%であったことから乳糖を賦形剤とした場合でも、保存が可能であることが判明した。よって4-APカプセル充填用の倍散は調製法3を用いることにした。充填用粉体の物理化学的性質を均一にするには造粒する方法も考えられるが、調製法3は小スケールで迅速簡便に調製できる利点があるため、この方法を選択した。

以上より、4-APカプセルの調製工程における4-APの安定性には、乾燥時の温度と乾燥時間が関係することが示唆された。また、カプセルの含量均一性に関しては倍散中の粒子の物理的性質の差異が関係している可能性がある。

調製した4-APカプセルを患者に用いたところ、口腔内および食道の刺激感等の訴えは認められず、今回調製したカプセルが飲みやすさや取り扱いやすさに寄与しているものと考えられる。また4-APカプセルの服用により症例1では脚部の脱力、症例2では視力障害が改善し、患者のQOL向上が得られた。4-APカプセルは、MSの薬物療法における一つの選択肢として有用であると考えられる。

4-AP分解物の安全性については検討されていない。患者への適用にあたっては、個々の患者の病態の進行を考慮し、4-APの効果が大きいと考えられる慢性期の運動障害が認められる症例を選

択した。また、安全性等、明らかでない点があることもよく理解を得た上で、本剤による治療を患者が強く望んだ場合にのみ投与した。さらに、常に新しい製剤を供給し、カプセル調製後6週間以内に患者が服用できるよう配慮した。今後とも本剤の有効性や安全性をモニターするとともに、4-AP分解物の安全性も動物実験等によって確認することが必要であると考えている。

薬剤師の職能を発揮すべき分野として院内製剤の調製はますます重視される¹⁶⁾。しかし院内製剤の適用にあたっては、個々の症例についてリスクとベネフィットを慎重に検討する必要がある。また院内製剤を調製する場合には、調製条件、品質、および保存条件等の検討にも細心の注意が必要であることが考えられる。

謝辞 参考資料を提供していただきました石巻市立病院薬剤科長、佐藤秀昭博士に深謝いたします。

引用文献

- 1) 糸山泰人, 藤原一男, 中島一郎, 佐藤滋, 日本内科学会雑誌, **87**, 604-611 (1998).
- 2) 藤原一男, 中島一郎, 佐久間良, 小野寺宏, 沖田直, 高瀬貞夫, 遠藤実, 糸山泰人, 神経免疫学, **7**, 175-179 (1999).
- 3) J. H. Noseworthy, *Nature*, **399**, A 40-47 (1999).
- 4) W.F. Hickey, *J. Neuroimmunol.*, **98**, 37-44 (1999).
- 5) 三須建郎, 藤原一男, 中島一郎, 糸山泰人, 臨床成人病, **29**, 927-932 (1999).
- 6) R. E. Jones, J. R. Heron, D. H. Foster, R. S. Snelgar, and R. J. Mason, *J. Neurol. Sci.*, **60**, 353-362 (1983).
- 7) 藤原一男, 荒木武尚, 三好甫, 神経内科, **33**, 229-234 (1990).
- 8) 三好甫, 藤原一男, 荒木武尚, 山口通子, 神経内科治療, **7**, 237-244 (1990).
- 9) R. M. Sherratt, H. Bostock, and T. A. Sears, *Nature*, **283**, 570-572 (1980).
- 10) H. Bostock, T. A. Sears, and R. M. Sherratt, *J. Physiol. (Lond)*, **313**, 301-315 (1981).
- 11) K. Fujihara, and T. Miyoshi, *J. Neurol. Sci.*, **159**, 102-106 (1998).
- 12) E. R. Garrett, and R. F. Carper, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **44**, 515 (1955).

-
- 13) 日本生化学会編, 生化学データブックI, p. 481, 廣川書店 (1979).
- 14) 第十三改正日本薬局方解説書, 医薬品各条, イソニアジド, 廣川書店 (1996).
- 15) W. H. Wu, T. F. Chu, and J. L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1234 (1970).
- 16) 村井ユリ子, 安田千賀, 猪岡京子, 工藤義樹, 菱沼隆則, 佐藤秀昭, 水柿道直, 日病薬誌, **34** (3), 305-309 (1998).