

酪酸プロピオン酸ベタメタゾン軟膏の混合が及ぼす防腐効果への影響

大谷道輝,^{*a} 中井達郎,^b 大沢幸嗣,^a 金 素安,^a 松元美香,^a
江藤隆史,^c 假家 悟,^a 加野象次郎,^b 内野克喜^a

Effect of admixture of Betamethasone butyrate propionate ointment on preservative efficacy

Michiteru OHTANI^{*,a} Tatsuro NAKAI,^b Kouji OHSAWA,^a Soan KIM,^a Mika MATSUMOTO,^a
Takafumi ETOH,^c Satoru KARIYA,^a Syoujirou KANOU,^b and Katsuyoshi UCHINO^a
*Department of Hospital Pharmacy,^a Department of Laboratory Investigation^b and Dermatology,^c
Tokyo Postal Services Agency Hospital, 2-14-23 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8798, Japan*

(Received June 7, 2002; Accepted September 5, 2002)

Twenty percent of dermatologists have experienced a separation of water or deterioration of topical corticosteroids mixed with commercially available ointments and/or creams. However, few investigations of this deterioration of admixtures have been reported. To assess the effects of preservatives in preventing microbial contamination of these admixtures, we attempted to investigate the concentration of preservative agents in admixtures and the microbial contamination of these admixtures with a topical corticosteroid ointment (Antebate[®]). The concentration of parabens was reduced by half using an admixture of corticosteroid ointment with four types of moisturizing creams, Urepearl, Pastaronsoft, Hirudoid, and Hirudoidsoft. After a further 3 months, no decrease in parabens was seen. No microbial contamination was found in any admixture stored at room temperature for 1 week and touched two times daily with a finger. The concentration and ratio of the parabens in the aqueous phase and oil phase were entirely different in the admixtures before being centrifuged. The aqueous phase of the admixtures of the oil/water (O/W)-type emulsions of Urepearl and Hirudoid was not found to have microbial contamination immediately after being centrifuged. All aqueous phases stored at room temperature or in a refrigerator for 1 week and touched with a finger twice daily exhibited microbial contamination.

These experiments demonstrated that O/W-type emulsions, in which the water easily separates from the bases, should be thoroughly mixed to prevent microbial contamination.

Key words—microbial contamination; preservative agent; corticosteroids; admixture; ointment

緒 言

従来から皮膚科領域での薬物療法において、コンプライアンスの向上、効果の相乗・相加作用、副作用の軽減などを期待して軟膏剤の多剤併用が多く行われてきた。江藤¹⁾のアンケート調査によると副腎皮質ホルモン（ステロイド）の軟膏剤と他剤との混合は83%の皮膚科医が行っていることが報告されている。2001年に厚生科学研究班が発表した²⁾アトピー性皮膚炎のスキンケアが原因物質の除去及び薬物療法と並び3本柱の1つとされたことから、従来

の白色ワセリン、亜鉛華軟膏及び非ステロイド軟膏剤との混合から乳剤性の保湿剤である尿素軟膏やヘパリン類似物質軟膏などとステロイド軟膏剤とが混合されることが多く基剤の不一致も目立っている。ステロイドの軟膏やクリームの混合は物理・化学的変化³⁾を生じるばかりでなく、主薬含量の低下^{4,5)}や主薬の皮膚移行性にも影響を及ぼすことがあり、⁶⁻⁸⁾安定した臨床効果が得られない可能性もあることから⁹⁻¹¹⁾注意が必要である。

一方、これら軟膏剤の混合により分離や変質を約20%の医師が経験している¹⁾ことが報告されている。そのうち26%に保存中に結晶の析出、悪臭や細菌の発生及び変色などの変質が認められている。乳剤性の水を含む軟膏剤は細菌汚染の問題から防腐

^{a)}東京通信病院薬剤部, ^{b)}東京通信病院臨床検査部,

^{c)}東京通信病院皮膚科

e-mail: mootani@tpth.go.jp

剤が配合されているが、混合することは考慮されておらず、基剤の相性の不一致や乳剤性基剤の乳化の破壊などにより分離すると⁵⁾防腐剤の分配が偏り、抗菌効果に影響することが考えられる。これら混合の細菌汚染に関してはほとんど¹²⁾報告されておらず、詳細に検討した報告はない。

本研究では変質の一因である細菌汚染について調べるために、混合後の軟膏剤の防腐剤濃度変化について測定するとともに細菌培養を行い微生物の繁殖についても検討した。

方 法

試料 試験に使用した軟膏及びクリームの商品名、主成分、防腐剤及び基剤型を Table 1 に示す。これらの軟膏及びクリーム剤は各製薬会社から購入して使用した。

培養のための培地はトリプチケースソイ II 5% ヒツジ血液寒天生培地 (BBL)、チオグリコレート培地 (栄研化学) 及び SCDLP ブイヨン (栄研化学) を購入して用いた。チオグリコレート培地は培地粉末 30 g を精製水 1,000 ml に加温溶解後、試験管に 15 ml ずつ分注し、121°C 15 分間滅菌して使用した。SCDLP ブイヨンは培地粉末 38 g を精製水 1,000 ml に加温溶解後、試験管に 10 ml ずつ分注し、121°C 15 分間滅菌して使用した。

混合する軟膏剤の選択 軟膏剤の混合後の防腐剤濃度の変化の測定に用いたステロイドの軟膏は、皮膚科医師のアンケート調査から¹⁾最も繁用されているアンテベート®軟膏 (A) を選択した。また A と混合・希釈する軟膏、あるいはクリームについて

も、アンケート調査¹⁾の結果から、混合される頻度の高かった尿素軟膏のウレパール® (U) とパスタロン®ソフト (PS) 及びヘパリン類似物質軟膏のヒルドイド® (H) とヒルドイド®ソフト (HS) を選択した。

軟膏剤の混合及び混合後の保存 軟膏剤の混合にあたり、混合比は調査の結果、処方頻度の高かった 1:1 とした。混合は前報に従って攪拌播潰機⁵⁾を用いて調製した。すなわち、A に U, PS 及び H あるいは HS 50 g ずつを攪拌播潰機 (石川工場, 東京) に同時に入れ 2 分間攪拌混合した。次いで乳鉢・乳棒に付着した軟膏をかき落とし乳鉢の底に集めた後、再び 2 分間混合した。この操作を計 3 回繰り返して調製し、実験に供した。各軟膏剤は実験の直前に混合し使用した。また、混合後の防腐剤濃度の経時変化実験には、混合した各軟膏剤を軟膏壺に充填し、室温で 3 ヶ月間保存し使用した。混合に使用した攪拌播潰機、へら及び軟膏壺などの器具は使用直前に消毒用エタノールで消毒してから使用した。

乳化状態の破壊 混合後の基剤の乳化の破壊により分離した油相、水相及び中間相における防腐剤の濃度変化を検討するために、前報^{5,7)}に従って遠心分離により乳化を破壊した。⁵⁾すなわち、混合製剤 10 g ずつを直前に消毒用エタノールで消毒した遠沈管に 10 本充填し、温度 25°C、100000 g で 40 分間遠心分離 (日立高速冷却遠心機 70P-72, 日立工機) し、分離した上澄みの油相及び最下相の水相をガンマ線滅菌済の使い捨て注射針及び注射器を用いて滅菌済スピッツに分取し、その重量を測定した。採取した油相、水相及び残りの中間相の固相につい

Table 1. Products List of Preservation Tests

Products	Ingredient/100 g	Preservative agents	Base	Lot	Manufactures
Corticosteroids					
Antebate ointment	Betamethasone butyrate propionate 50 mg	—	O ¹⁾	SW	Torii
Moisturized creams					
Urepearl	Urea 10 g	Methyl paraben Buthyl paraben	O/W ²⁾	1C91	Otuka
Pastaronsoft	Urea 10 g	Methyl paraben Buthyl paraben	W/O ³⁾	BABN	Sato
Hirudoid	Heparinoid 30 mg	Methyl paraben Propyl paraben	O/W	11305	Maruho
Hirudoidsoft	Heparinoid 30 mg	Methyl paraben Propyl paraben	W/O	19406	Maruho

1) O: ointment, 2) O/W: oil in water, 3) W/O: water in oil.

て、それぞれの防腐剤濃度を測定した。測定した軟膏剤はパラベン類を含む4種類のU, PS, H及びHSとAとを混合したものとした。

微生物実験 アンケート調査¹⁾から選択した4種類の混合した軟膏剤及び遠心分離した後に水相が分取できたO/W型乳剤性基剤のUあるいはHと混合した軟膏剤からの水相について微生物実験を行った。軟膏剤は混合直後及び患者の使用を想定して、室温あるいは4°Cに設定した冷蔵庫に保存し、1日2回7日間指で触れたものについて調べた。水相についても遠心分離直後に分取したものと室温あるいは冷蔵庫に保存し、1日2回7日間指で触れたものについて調べた。

試料は分離した水はそのまま使用し、軟膏は1gを正確に秤量し、日局14の微生物限度試験法や保存効力試験のカテゴリーII製剤に準じてポリソルベート80を含むSCDLPブイヨン10mlで乳化させ試料溶液とした。試料の培養はトリプチケースソイII5%ヒツジ血液寒天生培地に試料溶液100 μ lをガラス球を用いて塗抹法により塗布し、35°C、72時間培養し、菌数の発育及び検出菌の同定を行った。

パラベン濃度の測定 試料中の防腐剤として含有しているパラベン類の定量は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により行った。各軟膏剤及び混合後の防腐剤濃度は軟膏剤及び分取した油相の試料各0.5gを精密に秤量し、テトラヒドロフラン/酢酸混液(100:1, v/v)5mlを加えて溶解させた。次いでこれに内部標準として*p*-ヒドロキシ安息香酸エチルのメタノール溶液(0.005%)を5ml正確に加え、メタノール10ml及び精製水5mlを加えて60°Cの水浴中で10分間、時々振り混ぜながら加温した後、氷水中で10分間冷却した。その後、ろ紙でろ過して得られた液を試料溶液とした。分取した水相も同様にろ紙でろ過して得られた液を試料溶

液とした。

別に*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル0.1gを精密に秤量し、メタノールに溶かして正確に100mlとし、その5mlを正確に量り、メタノールを加えて100mlとした。この液5mlを正確に量り、内部標準液5mlを加えた後、テトラヒドロフラン/酢酸混液5ml及び水5mlを加え、メタノールで正確に25mlとし、標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液を0.45 μ mメンブランフィルターでろ過を行い、その5 μ lをHPLCカラム(GL sciences, Inertsil ODS-2 5C18, 4.6 mm i.d.×15 cm)に注入した。HPLC装置は波長可変UV検出器(島津SPD-10AVP)を取り付けた高速液体クロマトグラフ(島津LC-10ADVP)を用いた。検出波長は275nmに設定した。移動相としてメタノール/水混液(55:45, v/v)を用い、流速1.5 ml/minに設定し、カラム温度は室温で測定した。

検定 試験成績の解析はダネット法によりAとU, PS, H及びHSと混合した軟膏剤について、混合直後と1, 2及び3ヵ月後の各パラベン濃度について検定した。検定結果は危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

1) 各市販軟膏剤中のパラベン濃度 実験に使用した軟膏剤のうち防腐剤としてパラベン類を含有するU, PS, H及びHSの4種類のパラベン濃度の結果をTable 2に示す。

軟膏剤によりパラベン類の組み合わせ及び濃度が異なっていた。HとHSでは同一成分でありながら乳化の型が異なることからパラベン濃度が異なっていた。いずれの製剤もパラベン濃度の変動はほとんど認められなかった。

2) 各混合した軟膏剤中のパラベン濃度の経時変

Table 2. Concentration of Preservative Agents

Products	Preservative agents(mg/g)		
	Methyl paraben	Propyl paraben	Buthyl paraben
Urepearl	1.47±0.04	—	0.96±0.03
Pastaronsoft	0.95±0.01	—	0.98±0.02
Hirudoid	1.49±0.03	0.39±0.01	—
Hirudoidsoft	0.99±0.02	0.98±0.01	—

The data represent mean and standard deviation($n=3$).

Table 3. Time Course of Preservative Agents Concentration in Admixture of Antebate Ointment and Moisturized Creams

Moisturized Creams Preservative agents	Concentration (mg/g)			
	0	1 month	2 month	3 month
Urepearl				
Methyl paraben	0.73 ± 0.03	0.72 ± 0.05	0.74 ± 0.04	0.73 ± 0.05
Buthyl paraben	0.48 ± 0.04	0.49 ± 0.03	0.47 ± 0.05	0.47 ± 0.06
Pastaronsoft				
Methyl paraben	0.47 ± 0.01	0.50 ± 0.02	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.04
Buthyl paraben	0.49 ± 0.02	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.03	0.48 ± 0.02
Hirudoid				
Methyl paraben	0.74 ± 0.03	0.73 ± 0.02	0.75 ± 0.01	0.75 ± 0.02
Propyl paraben	0.20 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.01
Hirudoidsoft				
Methyl paraben	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.01	0.50 ± 0.02	0.51 ± 0.03
Propyl paraben	0.49 ± 0.02	0.49 ± 0.03	0.48 ± 0.01	0.50 ± 0.02

The data represent mean and standard deviation ($n=3$).

Table 4. Preservative Agents Concentration in Admixture of Antebate Ointment and Moisturized Creams after Centrifugation

Preservative agents	Concentration (mg/g or ml)			
	Urepearl	Pastaronsoft	Hirudoid	Hirudoidsoft
Oil-phase				
Methyl paraben	No oil-phase	0.11 ± 0.02	0.26 ± 0.04	0.27 ± 0.05
Propyl paraben	No oil-phase	—	0.20 ± 0.03	0.47 ± 0.06
Buthyl paraben	No oil-phase	0.15 ± 0.01	—	—
Solid-phase				
Methyl paraben	0.68 ± 0.06	0.51 ± 0.03	0.77 ± 0.04	0.52 ± 0.04
Propyl paraben	—	—	0.19 ± 0.03	0.49 ± 0.05
Buthyl paraben	0.50 ± 0.05	0.49 ± 0.02	—	—
Aqueous-phase				
Methyl paraben	1.46 ± 0.06	No aqueous-phase	1.59 ± 0.07	No aqueous-phase
Propyl paraben	—	No aqueous-phase	0.17 ± 0.02	No aqueous-phase
Buthyl paraben	0.12 ± 0.04	No aqueous-phase	—	No aqueous-phase

The data represent mean and standard deviation ($n=3$).

化 Table 3 に A と U, PS, H 及び HS と混合した 4 種類の軟膏剤に含有されるパラベン濃度の混合直後及び 1, 2 及び 3 ヶ月後における経時変化を示す。

いずれの混合した組み合わせも 1 : 1 の混合によりパラベン濃度は 1/2 に希釈されたものの、混合後 3 ヶ月間低下せずに安定であり、混合直後と差がないことがことが分かった。

3) 各混合した軟膏剤の遠心分離後の各相中のパラベン濃度 Table 4 に A と U, PS, H 及び HS との混合した 4 種類の軟膏剤について遠心分離した

後の上層の油相、中間固相及び最下層の水相におけるパラベン濃度を示す。遠心分離により、U と混合した軟膏剤は油相が分離せず、PS と HS と混合した軟膏剤は水相が分離しなかった。全体的に O/W 型では水、W/O 型では油の連続相が分離する傾向が認められた。しかし分離した油相の量はいずれも 10 g あたり 1 g 前後とほぼ同じであったが、水相では H と混合した軟膏剤では 0.1 g 程度であったのに対し、U と混合したそれは 1.5 g と多かった。

各混合した軟膏剤において分離した油相及び水相中のパラベン濃度は遠心分離前と比べて異なっている

Table 5. Microbial Contamination of the Admixtures of Antebate Ointment and Moisturized Creams and its Aqueous-Phase after Centrifugation

Combination of products	Room temperature		Refrigerator	
	Storage time			
	0	1 week	0	1 week
Admixtures				
Urepearl	0/3	0/3	0/3	0/3
Pastaronsoft	0/3	0/3	0/3	0/3
Hirudoid	0/3	0/3	0/3	0/3
Hirudoidsoft	0/3	0/3	0/3	0/3
Aqueous-phase				
Urepearl	0/3	3/3	0/3	1/3
Hirudoid	0/3	3/3	0/3	2/3

た。特に水相ではメチルパラベンの濃度は U あるいは H と混合した軟膏剤の分離前の軟膏剤と比べていずれも 150—200% 程度高く、U と混合した軟膏剤のブチルパラベンは分離前の 20% しか移行していなかった。これに対し、分離後の中間相におけるパラベン濃度は分離前の軟膏剤の濃度とあまり変わらなかった。

4) 微生物実験 A と U, PS, H あるいは HS と混合した 4 種類の軟膏剤、及びこれらのうち遠心分離により水相が分離した 2 種類の分取した水相について微生物試験を行った結果を Table 5 に示す。4 種類の混合した軟膏剤はいずれも混合直後及び室温あるいは冷蔵庫保存し、1 日 2 回 7 日間指で触れたものでも細菌汚染は認められなかった。一方、分離後の水相ではいずれも分離直後では細菌汚染は認められなかったが、室温保存で 1 日 2 回 7 日間指で触れたものではすべての種類で 3 本中 3 本に認められた。冷蔵庫保存でも 2 種類すべてに 3 本中 1—2 本に細菌汚染が認められた。繁殖が認められた菌について同定したところ、いずれもコアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS: Coagulase negative staphylococcus) であり、皮膚に常在している菌種であった。

考 察

皮膚外用剤である軟膏剤の混合・希釈については臨床において多くの医師が行っているにもかかわらず、科学的根拠となる検討がほとんど行われておらず問題が指摘されている。^{13—15)} これら軟膏剤の混合後の細菌汚染については検討されておらず、アンケート調査¹⁾においても混合して患者に交付した軟

膏剤から MRSA が検出されたことが回答されるなど問題が生じている。

ステロイド軟膏剤 A と尿素軟膏の U, PS 及びヘパリン類似物質軟膏の H あるいは HS とを 1:1 に混合した軟膏剤中のパラベン濃度は半分に希釈されるものの、その後 3 ヶ月間濃度の低下は認められなかった。パラベン類の安定性は pH 4—5 で最大であるが、高温、高 pH 域では加水分解を受けやすくなることが知られている。¹⁶⁾ 保湿剤等にはみかけの pH がアルカリ性のものが多いが、8 を大きく超えるものはなく、ステロイド軟膏剤が酸性であるため今回の組み合わせでは高 pH 域にならず加水分解を受けなかったことが考えられた。

パラベン類の抗菌活性はアルキル鎖が長くなるに従って高活性になるが、¹⁷⁾ 水に対する溶解度の問題から併用することにより相加的な抗菌効果を得ている。¹⁸⁾ そのため、混合や分離によりパラベンの比率が変化した場合、適正な抗菌効果が得られない可能性も考えられる。¹⁹⁾ さらに、この抗菌効果は分配係数、²⁰⁾ 解離状態、²¹⁾ 非イオン性界面活性剤、^{22,23)} 多価アルコール及びポリエチレングリコールなど多くの因子に影響されており、混合によりそれらが変化すると期待した抗菌効果が得られないことがある。しかしいずれの混合した軟膏剤も室温保存下で 1 日 2 回 7 日間指で触れても細菌汚染は認められなかった。

一方、分離した水相ではメチルパラベン濃度や尿素の濃度が分離前よりも 2—3 倍程度高かったものの指で触れたものは冷蔵庫保存でも細菌汚染が認められ冷蔵庫に保管しても細菌の繁殖は抑えられない

ことが示された。分離した水相にのみ細菌汚染が認められた原因として水の状態が乳化している場合と分離した状態では異なることが考えられ水が分離しやすい製剤は混合後の細菌汚染に問題があることが示唆された。このことは油が連続相であり水が分離しにくい W/O 型乳剤性基剤のネリゾナユニバーサルクリームなどに防腐剤が添加されていないことと一致している。今回の検討では遠心分離により強制的に水を分離させたが、通常の混合でも多くの分離が報告^{3~5,24)}されており、患者に投薬する場合も問題があると考えられた。検出された菌はコアグラウゼ陰性ブドウ球菌で皮膚常在するものであったが、患者の場合では、これ以外の細菌や真菌に感染していることが多く問題となる可能性もある。また、不特定多数の処置用に長期使用する場合もあり、抗菌効果が十分でないことは軽視できない問題である。

大野¹²⁾は軟膏剤の混合操作による細菌汚染について検討した結果、軟膏板で混合後 1 ヶ月間は細菌の繁殖が認められなかったことを報告している。今回の研究において、分離した水相でも指で触れなかった場合には細菌汚染が認められなかった。軟膏剤の混合では十分な施設や知識がない場合など、混合すべきではないとの意見もあるが、¹³⁾ 器具類をエタノールなどで消毒したものを使用すれば調製中に細菌汚染が問題となることはないことが分かった。

本研究の結果から、軟膏剤では混合しても乳化が破壊されない限り細菌汚染の点ではあまり問題ないことが示された。しかし、すべての組み合わせで分離した水に細菌汚染が認められたことから、水を分離しやすい O/W 型の乳剤性基剤では乳化の破壊に十分に注意して混合し、分離しにくい製剤を選択すべきである。また細菌汚染を防ぐ目的で患者に軟膏剤を使用する前に必ず手を洗うことや、容器に直接指を入れずに綿棒などを用いて取り出すことを指導することも大切であると考えられた。

REFERENCES

- 1) Etoh T., *Clin. Dermatol.*, **55**, 96–101 (2001).
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare, A Guideline for The Treatment of Atopic Dermatitis 2001.
- 3) Ohtani M., Yokoyama M., Kotaki H., Sawada Y., Iga T., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **19**, 493–502 (1993).

- 4) Ohishi T., Shinagawa R., Harada Y., Nagatani K., Nasu K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **27**, 39–47 (1991).
- 5) Ohishi T., Shinagawa R., Harada Y., Takebayashi Y., Nasu K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **28**, 93–100 (1992).
- 6) Guin J., Wallis M. S., Walls R., Lehman P. A., Franz T. J., *J. Am. Acad. Dermatol.*, **29**, 197–202 (1993).
- 7) Ito H., Inoue N., Kusunoki M., Kobayashi D., Kimura M., Ishijima S., Natsume H., Sugibayashi K., Morimoto Y., *Yakuzaigaku*, **53**, 242–248 (1993).
- 8) Ohtani M., Sakuma H., Takayama K., Kotaki H., Sawada Y., Iga T., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **23**, 11–18 (1997).
- 9) McKenzie A., Stoughton R., *Arvh. Derm.* **86**, 608–610 (1962).
- 10) Busse M. J., *The Pharmaceut. J.*, **220**, 25–26 (1978).
- 11) Ohtani M., Yamada N., Takayama K., Kotaki H., Etoh T., Kariya S., Uchino K., Iga T., *Yakugakuzassi*, **122**, 107–112 (2002).
- 12) Ohno S., *Meitetsuihou.*, **24**, 40–44 (1983).
- 13) Hayami M., *Clin. Dermatol.*, **54**, 88–92 (2000).
- 14) Ethou T., *Hifubyou sinryou.*, **24**, 363–368 (2002).
- 15) Ohtani M., *Hifukanorinsyou*, **42**, 975–980 (2000).
- 16) Connors K., Amidon G., Kennon L., *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, 260–265, 307–310 (1979).
- 17) MacDonald E., *J. Am. Pharm. Assoc. Prac. Pharm. Ed.*, **3**, 181 (1942).
- 18) Gottfried, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **19**, 310–314 (1962).
- 19) Aalto T., Firman M., Rigler N., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **42**, 449–457 (1953).
- 20) Bean H., Konning G., Thomas J., *Am. Perfum. Cosmet.*, **85**, 61–65 (1970).
- 21) Gucklhorn I. R., *Aerosol News*, **40**, 71–75 (1969).
- 22) deNavarre M., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **8**, 371–380 (1957).
- 23) Okabe B., Kakisima H., *J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.*, **46**, 1023–1025 (1997).
- 24) Nagatani K., Ohisi K., Iwasaki S., Takada M., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **21**, 13–18 (1985).