

フェノール基含有医薬品と鉄剤との薬物相互作用の予見を目的とした簡易試験法

砂金信義,^{*,a} 吉延悦子,^a 村山信子,^a 寺脇康文,^b 上村直樹,^c 宇留野強^a

Simple Method for Precognition of Drug Interaction between Oral Iron and Phenolic Hydroxyl Group-containing Drugs

Nobuyoshi SUNAGANE,^{*,a} Etsuko YOSHINOBU,^a Nobuko MURAYAMA,^a Yasufumi TERAWAKI,^b
Naoki KAMIMURA,^c and Tsutomu URUNO^a*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science (RIKADAI),^a 2641 Yamazaki, Noda City 278-8510, Japan, Kirishima Citizens' Pharmacy,^b 3-22-17 Chuo, Kirishima City 899-4332, Japan, and Fujimidai Pharmacy,^c 2-18-7 Fujimidai, Kunitachi City 186-0003, Japan*

(Received September 10, 2004; Accepted November 10, 2004)

In the present study, we devised a simple method for detecting the drug interaction between oral iron preparations and phenolic hydroxyl group-containing drugs, using the coloring reaction as indicator, due to the formation of complexes or chelates. In the method, oral iron preparations and test drugs in amounts as much as single dose for adults were added to 10 ml of purified water to make sample suspensions for testing. Thirty minutes after mixing an oral iron suspension and a test drug suspension, the change of color in the mixture was observed macroscopically and graded as 0 to 3, with a marked color change judged as grade 3 and no color change as grade 0. Screening of 14 test drugs commonly used orally was carried out. When using sodium ferrous citrate preparations as oral iron, 5 were classified as grade 3, 2 as grade 2, 4 as grade 1, and 3 as grade 0, respectively. To verify usefulness of the method, the interactions suggested by screening were pharmacokinetically assessed by measuring serum concentrations of the drug in mice. When a levodopa or droxidopa preparation, judged as grade 3 in screening, was concomitantly administered with an iron preparation, a significant reduction in bioavailability of the test drug was observed, indicating possible drug interaction between the test drug and oral iron. Combined administration of an acetaminophen preparation, judged as grade 1, and oral iron preparation showed no influence on the bioavailability of the test drug, implying no detectable interactions between them. In conclusion, the simple method devised in the present study is useful for precognition of drug interactions between oral iron preparations and phenolic hydroxyl group-containing drugs, and the drugs with a higher grade in screening may induce drug interactions with oral iron.

Key words——drug interaction; oral iron; phenolic drug; levodopa; droxidopa

序 論

今日の薬物療法ではもっぱら多剤併用療法がとられている。薬物の併用により薬物相互作用が発現し、薬物療法が障害されることが少なくなく、多剤併用療法では薬物相互作用の回避が重要な要件となる。薬物相互作用の回避は、医薬品添付文書中の情報を手掛かりに実施されているが、添付文書中の相互作用に関する情報は十分ではなく、未記載の相互作用も多く発現している。薬物相互作用の発現を予

測する手段の開発は、未知の薬物相互作用の回避を可能にするものであり、適正な薬物療法を行う上で有用であると考えられる。

鉄剤は種々の薬物と錯化合物を形成して薬物動態学的相互作用を発現させる。例えば、テトラサイクリン系抗生物質やニューキノロン系抗菌薬などを鉄剤と併用すると、キレートが形成され、消化管吸収が阻害されることが知られている。^{1,2)} フェノール性水酸基含有化合物は、鉄イオンと錯化合物を形成することが知られており、フェノール性水酸基含有医薬品は、鉄剤との併用により錯化合物を形成し、薬物相互作用を発現する恐れがある。しかし、その情報は少ない。

^a東京理科大学薬学部臨床薬学研究室, ^b霧島市民薬局,
^c富士見台調剤薬局
e-mail: sunagane@rs.noda.tus.ac.jp

フェノール性水酸基含有化合物と鉄剤の錯体形成は、呈色反応として検出されることが知られている。この呈色反応は、フェノール性水酸基含有医薬品と経口鉄剤についても錯体形成の指標となるものと予想される。したがって、この色調変化を指標としてフェノール性水酸基含有医薬品と鉄剤との薬物相互作用の有無を検索することが可能であると考えられる。

本研究では、経口鉄剤とフェノール性水酸基含有医薬品の併用による相互作用発現の可能性を検出するスクリーニング法として、フェノール性水酸基含有化合物と鉄との錯化合物形成に基づく色調変化を指標とした簡易スクリーニング法を提示し、フェノール性水酸基含有医薬品のうち経口剤として比較的繁用される医薬品 14 種について市販製剤を用いて簡易試験法を実施した。さらに、簡易スクリーニング法で検出された薬物について、マウスにおける血中薬物濃度を測定して薬物相互作用の発現を評価して、簡易試験法の有用性を検討した。

方 法

1. 簡易試験法

1-1. 手順 ①被験医薬品の剤形が散剤、顆粒剤はそのままで、カプセル剤は内容物のみ、錠剤などの固形製剤は乳鉢を用いて粉碎して試料とした。

②各試料を成人 1 回服用相当量を取り、容量 15 ml の試験管に入れ、10 ml の精製水を加え、よく振とうし、試験液を調製した。この際、試料の溶解性は考慮に入れずに、不溶成分を含むものについては懸濁状態で用いた。鉄剤についても同様に調製した。

③2 つの試験液（試料及び鉄剤）を 5 ml ずつ分取して、別の試験管中で混合し、よく振とうした。残りの各試験液にはそれぞれ 5 ml の精製水を加え対照液とした。

④試験液の混合後 30 分間に渡り、混合した試験液と対照液の色調を肉眼で観察し、その色調変化を 4 段階のグレード（グレード 0—3）に分類し評価した。

グレード 0：呈色反応がみられなかったもの

グレード 1：色調変化の程度が微弱なもの

グレード 2：徐々に進行する色調変化がみられたもの

グレード 3：混合直後に著しい色調変化がみられた

もの

1-2. 簡易試験法に用いた被験医薬品 簡易試験法には以下の 14 種のフェノール性水酸基含有医薬品及びテトラサイクリンの市販製剤を用いた。

アセトアミノフェン（カロナール、昭和薬化工）、アモキシシリン（サワシリン、藤沢）、塩酸イソプレナリン（イソメニール、科研）、塩酸エチレフリン（エホチール、日本ベーリンガー）、塩酸ラベタロール（トランデート、グラクソ・スミスクライン）、サラゾスルファピリジン（サラゾピリン、三菱）、ドロキシドパ（ドプス、住友）、ヒメクロモン（ヒメコール、キッセイ）、フロプロピオン（コスパノン、エーザイ）、メサラジン（ペンタサ、杏林）、メチルドパ（アルドメット、万有）、硫酸サルブタモール（ベネトリン、三共）、硫酸テルブタリン（ブリカニール、アストラゼネカ）、レボドパ（マドパー：ベンセラジド合剤、中外、メネシット：カルビドパ合剤、万有）及び塩酸デメチルクロルテトラサイクリン（レダマイシン、日本ワイスレダリー）。

また、鉄剤としてはクエン酸第一鉄ナトリウム（フェロミア顆粒、エーザイ）及び硫酸鉄（フェロ・グラデュメット錠、大日本）を用いたが、硫酸鉄製剤は着色しており、色調判定の障害になると考えられたので、試薬（硫酸鉄 II 7 水和物）についても検討した。

2. 薬物血中濃度測定

2-1. 実験動物 4 週齢の ddY 系雄性マウスを用いた。実験開始の 2 時間前に絶食したマウスを被験医薬品の単独投与群と被験医薬品と鉄剤の混合投与群の 2 群に無作為に分け、各群についてそれぞれの測定時間毎に 5 匹ずつ用いた。

2-2. 経口投与 被験医薬品は、錠剤については粉碎後、カプセルは内容物を、顆粒剤、粉末はそのまま、水性あるいは 3% CMC 懸濁液として、マウス体重 10 g 当たり 0.1 ml を経口投与した。被験医薬品の投与量は、それぞれのヒトにおける成人 1 回服用量を標準体重 (kg) で除した値を基に体重当たりの投与量を換算し、これを基準投与量として定量薬物の HPLC による検出限界を考慮してマウス投与量を算出した。レボドパ、ドロキシドパ、アセトアミノフェンについては、原薬物量としてそれぞれ 50 mg/kg、30 mg/kg、50 mg/kg とした。併用鉄剤の投与量は、定量薬物と鉄剤との用量比がそれ

それぞれの薬物の成人1回投与量の比に一致するように調整して投与した。

2-3. 血漿サンプル調製法 薬物投与後の各測定時間にエーテル麻酔下にマウスを開腹し、腹大静脈より採血した。レボドパ（マドパー；ベンセラジド合剤）投与群では投与後 10, 15, 20, 60 分時、ドロキシドパ（ドプス）投与群では、10, 20, 40, 60, 90 分時、アセトアミノフェン（カロナール）投与群では、5, 10, 15, 30, 40 分時にそれぞれ採血した。採取した血液から調製した血漿あるいは血清に2—3 倍量の 0.5 mol/l 過塩素酸を加え、遠心分離して除タンパクし、さらにその上清をメンブランフィルターでろ過して HPLC 用サンプルとした。なお、アセトアミノフェンの定量に用いた血清には内部標準物質としてテオフィリンを 10 µg/ml あらかじめ加えた。

2-4. HPLC 分析 HPLC 分析には、HPLC 装置（LC-10AT, 島津製作所）、ODS カラム（Senshu Pak）を用いた。

レボドパ、ドロキシドパの血中濃度の測定は、Betto らの手法³⁾に準じて、移動相には OSA (2×10^{-4} mol/l), EDTA · 2Na (3×10^{-4} mol/l) を含み、酢酸で pH 3 に調整した 0.025 mol/l 酢酸ナトリウム：メタノール (92 : 8) 混合溶液を用い、0.9 ml/min の速度で流出させた。測定薬物の検出は、

分光蛍光光度計（FP-920, 日本分光）を用い、励起波長 282 nm, 蛍光波長 322 nm の条件で行った。

アセトアミノフェンの血中濃度は、Brunner らの方法⁴⁾に準じて、移動相にはリン酸で pH 2.2 に調整した 0.05 mmol/l 硫酸ナトリウム：アセトニトリル (95 : 5) 混合溶液を用い、1.0 ml/min の速度で流出させた。アセトアミノフェンの検出は、紫外線分光光度計（SPD-10, 島津製作所）を用い、波長 254 nm における光度を測定して行った。

2-5. 統計処理 データは、平均値±標準誤差 (S.E.) で示した。単独投与群と混合投与群の各測定時における血中レボドパ、及びアセトアミノフェン濃度について平均値の差を Student の *t*-test を用いて検定し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。また、定量薬物の血中濃度曲線下面積 (AUC) は、測定時間を底辺とする台形法を用いて求めた。

結 果

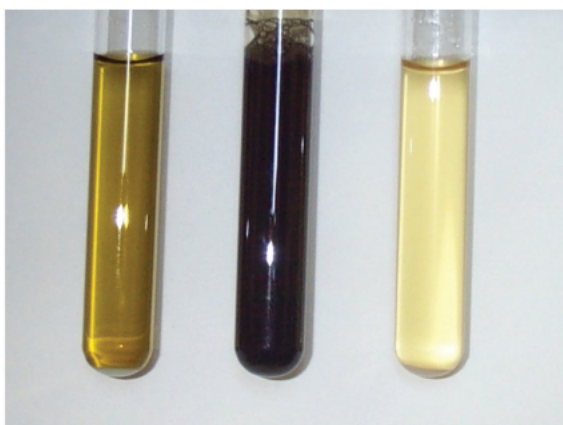
1. 簡易スクリーニング まず本簡易試験法の妥当性を検討する目的で、医薬品添付文書中で鉄剤との併用によりキレート形成による相互作用発現の可能性が記載されているテトラサイクリン（レダマイシン）製剤及び茶について本簡易試験法を用いてスクリーニングを行った。クエン酸第一鉄ナトリウム製剤（フェロミア）を混合したときの反応例を

Table 1. Grades of Coloring Reaction after Mixing Oral Iron Suspension with Test Drug Suspension

判 定	クエン酸第一鉄ナトリウム併用時	硫酸鉄併用時
Grade 3	塩酸イソプレナリン (緑色)	塩酸イソプレナリン (青色)
	ドロキシドパ (黒紫色)	塩酸ラベタロール (桃色)
	メサラジン (濃緑色)	ドロキシドパ (青灰色)
	メチルドパ (黒紫色)	メサラジン (赤紫色)
	レボドパ (黒紫色)	メチルドパ (黒紫色)
Grade 2	塩酸ラベタロール (緑褐色)	フロプロピオン (橙色)
	フロプロピオン (濃緑色)	
Grade 1	アセトアミノフェン (上面黒色)	塩酸エチレフリン (淡黄色)
	塩酸エチレフリン (粒子析出)	サラゾスルファピリジン (橙色)
	サラゾスルファピリジン (黄褐色)	ヒメクロモン (色調増加)
	ヒメクロモン (緑色)	
Grade 0	アモキシシリン	アセトアミノフェン
	硫酸サルブタモール	アモキシシリン
	硫酸テルブタリン	硫酸サルブタモール
		硫酸テルブタリン

カッコ内は判定時の色調を示す。

A



B

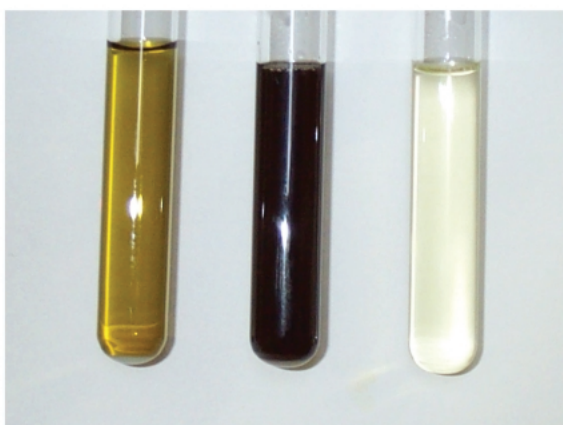


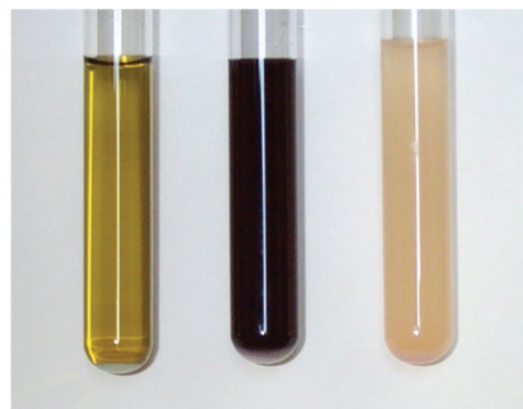
Fig. 1. Coloring Reaction after Mixing Oral Iron (Sodium Ferrous Citrate) Preparation with Tetracycline (Demethylchlorotetracycline Hydrochloride) Preparation (A) or Tea (B)

Left: oral iron suspension, middle: mixed suspension, right: tetracycline suspension (A) or tea (B).

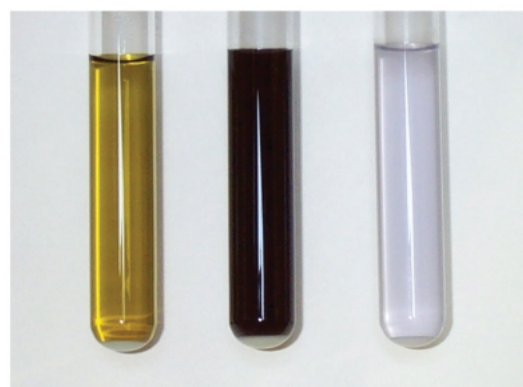
Fig. 1 に例示したが、テトラサイクリン溶液及び茶を鉄剤溶液と混合すると直ちに顕著な色調変化を発現し、本スクリーニングの基準ではグレード3に判定された。

分子中にフェノール性水酸基を含有する医薬品で経口用剤として用いられるもののうち、临床上繁用されると考えられた14種の医薬品について簡易スクリーニングを行った。鉄剤としてクエン酸第一鉄ナトリウム（フェロミア）を用いたときの結果をTable 1に要約して示した。被験医薬品のうちアモキシシリン、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリンの3種以外は、その程度に差は認められるものの

A



B



C

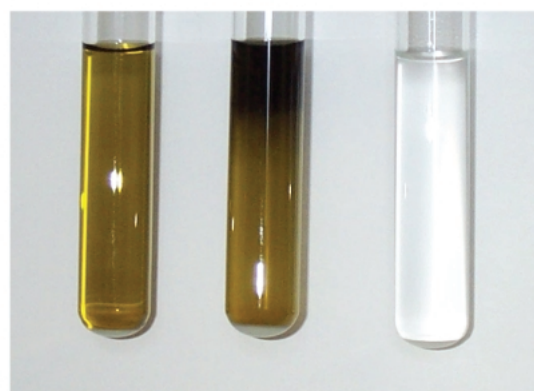


Fig. 2. Coloring Reaction after Mixing Oral Iron (Sodium Ferrous Citrate) Preparation with Levodopa Preparation (A), Droxidopa Preparation (B) or Acetaminophen Preparation (C)

Left: oral iron suspension, middle: mixed suspension, right: test drug suspension.

本簡易試験法に陽性を示し、このうち、レボドパ（ベンセラジド合剤、カルビドパ合剤）、メチルドパ、ドロキシドパ、メサラジン、イソプレナリンの5種は、最も顕著な色調変化を示すグレード3に、塩酸ラベタロール、フロプロピオンの2種がグレード2に、残り4種（アセトアミノフェン、塩酸エチレフリン、サラゾスルファピリジン、ヒメクロモン）はグレード1にそれぞれ区分された。Figure 2に、グレード3を示したレボドパ（ベンセラジド合剤）、ドロキシドパ及びグレード1を示したアセトアミノフェンの反応結果を例示した。鉄剤として硫酸鉄を用いた実験では製剤及び試薬を用いたが、製剤を用いると錠剤の色素が溶出して試験液が赤色に着色した。製剤を用いた場合でもスクリーニングは可能であったが、色調変化を正確に判定するために試薬を用いたときの結果を表示した（Table 1）。硫酸鉄ではクエン酸第一鉄ナトリウムを用いた場合に比べて、多くの被験医薬品で呈色の色調が異なることや、判定グレードに若干の差が認められるものがあったが、スクリーニングの判定結果はおおむね一致した。

2. 血中薬物濃度 レボドパ（50 mg/kg）を単独投与すると、血中レボドパ濃度は、投与後15分時に最大に達し、60分時にも高レベルな血中濃度が維持されていた。レボドパにクエン酸第一鉄ナトリウムを混合して投与すると、レボドパの時間一血中濃度曲線は、単独投与時の曲線に比して下方に移動し、20分時のレボドパ血中濃度は鉄剤併用により有意に低下した。レボドパのマウスにおける血中薬物動態のパラメーターをTable 2に示したが、レボドパ単独投与群のAUCに比してクエン酸第一鉄ナトリウム混合投与群のAUCは22%低下した。

ドロキシドパ（30 mg/kg）を単独投与すると、血中ドロキシドパ濃度は、投与後40分時に最大に達し、90分時にも高レベルな血中ドロキシドパ濃度が維持されていた。ドロキシドパにクエン酸第一鉄ナトリウムを混合して投与すると、ドロキシドパの時間一血中濃度曲線は、下方に大きく移動し、40分時、60分時のドロキシドパ血中濃度は鉄剤併用により有意に低下した。ドロキシドパの血中薬物動態をTable 3に示したが、AUC値は、単独投与群に比して鉄剤投与群では42%低下した。

アセトアミノフェン（50 mg/kg）を単独投与す

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Levodopa in Mice after Ingestion of Levodopa Preparation with or without Oral Iron (Sodium Ferrous Citrate) Preparation

	単独投与群	クエン酸第一鉄ナトリウム併用群
T _{max} (min)	15	15
C 20 min (μg/ml)	14.9±0.7 (n=5)	10.1±1.1* (n=5)
AUC _{0→60} (μg·ml ⁻¹ /min)	732.1	569.9

*: p<0.05

Table 3. Pharmacokinetic Parameters of Droxidopa in Mice after Ingestion of Droxidopa Preparation with or without Oral Iron (Sodium Ferrous Citrate) Preparation

	単独投与群	クエン酸第一鉄ナトリウム併用群
T _{max} (min)	40	20
C 40 min (μg/ml)	4.9±0.5 (n=5)	2.3±0.3* (n=5)
C 60 min (μg/ml)	4.4±0.3 (n=5)	1.7±0.1* (n=5)
AUC _{0→90} (μg·ml ⁻¹ /min)	342.2	198.9

*: p<0.05

Table 4. Pharmacokinetic Parameters of Acetaminophen in Mice after Ingestion of Acetaminophen Preparation with or without Oral Iron (Sodium Ferrous Citrate) Preparation

	単独投与群	クエン酸第一鉄ナトリウム併用群
T _{max} (min)	5	5
C 5 min (μg/ml)	12.8±0.5 (n=5)	16.1±3.3 (n=5)
AUC _{0→40} (μg·ml ⁻¹ /min)	290.9	314.5

ると、アセトアミノフェンの血中濃度は、投与後5分時に最高血中濃度に達し、測定した40分時まで時間の経過につれて低下した。アセトアミノフェンとクエン酸第一鉄ナトリウム混合投与群では、投与後5分時のアセトアミノフェンの血中濃度は単独投与群における値に比して増大傾向を示したが、その後のアセトアミノフェンの時間一血中濃度曲線は単独投与群の曲線とほぼ一致した。アセトアミノフェンのAUC値は単独投与群と混合投与群で差は認められなかった（Table 4）。

考 察

鉄はフェノール性化合物と錯化合物を形成して呈

色するので、その検出試薬として用いられる。本研究で提唱する簡易試験法は、この呈色反応を鉄剤と医薬品との錯化合物形成の検出に応用したものである。鉄剤の添付文書中でキレート形成による相互作用発現が示唆されているテトラサイクリン及び茶について、本簡易試験法を適用したところ、グレード3に相当する陽性反応を示した (Fig. 1)。この結果は、本簡易試験法により錯化合物形成の検出が可能であることを示している。

本簡易試験法を用いたスクリーニングでは被験医薬品14種中11種が陽性と判定された。したがって、反応陽性を示した医薬品は、鉄剤との併用により錯化合物を形成したものと解釈できる。反応陽性11種中、クエン酸第一鉄ナトリウムを鉄剤として用いた時には5種、硫酸鉄を用いた時には6種が顕著な反応を示すグレード3に区分されたが、このうち、塩酸イソプレナリン、ドロキシドパ、メチルドパ、レボドパは分子中にカテコール基を有しており、この置換基を有する医薬品は特に反応性が高いと言えた。カテコール基含有化合物は鉄イオンとキレートを形成することが知られており、本試験法における上記4種の医薬品の呈色反応もキレート形成によるものと予想される。

錯化合物の形成は、薬物の消化管吸収に影響を及ぼすと予想され、本結果から、本スクリーニングに陽性を示した医薬品は鉄剤との併用により錯化合物形成を介する相互作用を発現する可能性が示唆される。中でも顕著な反応を示すグレード3に区分された医薬品は、鉄剤との併用により薬物相互作用を発現する可能性は大きいと予想される。事実、本スクリーニングでグレード3に判定されたレボドパとメチルドパについては、鉄剤併用によりキレート形成による消化管吸収が阻害され、血中濃度が低下されることが報告されている。^{5,6)} また、グレード3に相当する陽性反応を示したテトラサイクリン類も鉄剤との併用により、消化管吸収の阻害に基づく相互作用を発現させることが報告されている。^{1,2)} しかし、レボドパ、メチルドパ以外のスクリーニングに陽性を示した医薬品については、鉄との相互作用発現の可能性を示唆する文献が検索されず、本スクリーニング結果は、相互作用の発現を予見する上で重要な手掛かりを与えるものと考えられる。

本研究ではレボドパ製剤として、マドパーとメネ

シットを用いたが、両製剤はそれぞれベンセラジドとカルビドパの合剤であり、これら合剤薬物は分子中にフェノール基 (ピロガロール基及びカテコール基) を有するので、簡易試験法の結果は、それらによる反応の結果であるとも言える。しかし、結果には示していないがレボドパ試薬を単独で用いた場合にも、グレード3に相当する反応を示したことで、この簡易試験法の結果をレボドパによる反応であることを確認した。

貧血の治療に用いられる鉄剤としては多くの鉄塩が用いられている。本研究ではクエン酸第一鉄ナトリウムと硫酸鉄を用いてスクリーニングを行ったが、両鉄塩でおおむね一致した結果が得られた。したがって、本簡易試験法は、鉄剤の種類に関係なく反応が観察できるものと考えられる。

本研究では、さらに簡易試験法に陽性を示した医薬品についてマウスにおける血中薬物濃度を測定して本試験法の妥当性を薬物動態学的に評価した。簡易試験法でグレード3に区分されたレボドパ製剤 (マドパー) とドロキシドパ製剤では、クエン酸第一鉄ナトリウム製剤と混合投与すると、単独投与時に比してレボドパ及びドロキシドパの最高血中濃度及びAUC値が低下し、両薬物のバイオアベイラビリティの低下が観察され、両製剤では、薬物動態学的に鉄剤との相互作用の発現が確認された。以上のように、本簡易試験法によるスクリーニングで陽性反応を示す医薬品のうち、少なくとも顕著な反応を示し高い判定グレードの医薬品については鉄剤併用により薬物相互作用の発現が薬物動態学的にも検出され、本簡易試験法が、鉄剤との相互作用発現を検出するスクリーニングに有用であることが示唆された。一方、簡易試験法でグレード1に区分されたアセトアミノフェン製剤は、クエン酸第一鉄ナトリウムとの併用によってバイオアベイラビリティに変化は検出されず、鉄剤併用による薬物相互作用の発現は確認されなかった。したがって、本簡易試験法において判定グレードが低い医薬品では鉄剤併用による相互作用発現の可能性は小さいと予想され、本簡易試験法の判定グレードが相互作用発現を予測する指標となるものと考えられる。

レボドパ製剤と鉄剤との相互作用に関して、Campbellらは硫酸鉄製剤の併用によりパーキンソン病患者におけるレボドパ血中濃度が低下し、臨床

効果が減弱される可能性のあることを既に報告している。⁷⁾ また、Campbellらは、メチルドパ製剤についても鉄剤との併用により相互作用が発現し、降圧効果が減弱されることを報告している。⁸⁾ 一方、本研究で検討したドロキシドパ製剤については、これまで鉄剤との併用による薬物相互作用の発現に関する報告はない。

医薬品の相互作用については添付文書中に記載されるが、レボドパ製剤の鉄剤との相互作用は、レボドパ製剤のうち一部の製剤（ベンセラジド合剤、カルビドパ合剤）については最近改正（2003年）の添付文書中^{9,10)}に、また、メチルドパについては前回改訂（1999年）の文書中に記載された。¹¹⁾ しかし、本研究で示唆されたドロキシドパ製剤については、鉄剤との相互作用の添付文書への記載はない。したがって、ドロキシドパ製剤が鉄剤との薬物相互作用に発現の可能性を示した本研究結果は、臨床的にも意味があるものであると考えられる。

結論として、フェノール基と鉄との錯化合物形成による呈色反応を利用した本簡易試験法は、フェノール性水酸基含有医薬品と鉄剤との相互作用の予見に有用であり、薬物相互作用を回避するための情報提供の手段となるものと考えられる。

謝辞 ドロキシドパの標準品を提供頂いた住友製薬に感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Stockley I. H., "Drug Interaction," 2nd ed. Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1991.
- 2) Hansten P. D., "Drug Interaction," 5th ed., supervised for translation by Sekiguchi K., Katagiri S., Shimada H., Suzuki E., Suguro N., Hayashida A., Ishiyaku Publishers, Inc., Tokyo, 1987.
- 3) Betto P., Ricciarello G., Giambenedetti M., Lucarelli C., *J. Chromatogr.*, **459**, 341-349 (1988).
- 4) Brunner L. J., Bai S., *J. Chromatogr.*, **732**, 323-329 (1999).
- 5) Campbell N. R. C., Hasinoff B., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **45**, 220-225 (1989).
- 6) Campbell N. R. C., Campbell R. R. A., Hasinoff B. B., *Clin. Invest. Med.*, **13**, 329-332 (1990).
- 7) Campbell N. R. C., Rankine D., Goodridge A. E., Hasinoff B. B., Kara M., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 599-605 (1990).
- 8) Campbell N. R. C., Paddock V., Sundaram R., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 308-315 (1988).
- 9) Attached document 「Madopar®」〈<http://www.info.pmda.go.jp>〉.
- 10) Attached document 「Menesit® Tab.」〈<http://www.info.pmda.go.jp>〉.
- 11) Attached document 「Aldomet® Tab.」〈<http://www.info.pmda.go.jp>〉.