ドンペリドン製剤の薬剤学的研究^{*1}

中野孝志, 原沢秀樹, 土屋雅勇, 西谷篤彦, 岩崎由雄

東京大学医学部附属病院分院薬剤部^{*2}Pharmaceutical Study of Domperidone Preparation^{*1}

TAKASHI NAKANO, HIDEKI HARASAWA, MASAO TSUCHIYA,

ATSUHIKO NISHITANI, and YOSHIO IWASAKI

Pharmacy, Tokyo University Branch Hospital^{*2}

(Received June 3, 1985)

In order to obtain information on the stability of Domperidone Dry Syrup, we studied its compatibility with commonly used drugs which were used in this test in powder (55 samples) or aqueous suspension (32 samples).

Compatibility of this drug with 55 powder products was studied in terms of changes in appearance by sensory test. Under severe conditions, 49 samples became moistened, while 25 were discolored in 14 days. Under moderate conditions, 10 samples became moistened and 9 were discolored. The residual potency of the syrup under moderate conditions showed no notable changes in 14 days.

In the test using 32 kinds of aqueous suspensions, changes in appearance, pH and redispersibility were checked. 5 samples under severe conditions showed changes in appearance, while all the samples did not change their pH value under severe and moderate conditions. In the redispersibility test, 3 samples showed poor results under severe and moderate conditions.

Keywords—sensory test; compatibility; domperidone; residual potency; change in pH; redispersibility; spectrophotometry

ドンペリドンは Benzimidazolone 系の強い制吐作用を有する消化管運動改善剤で、その剤形として、錠剤・ドライシロップ剤・注射剤・坐剤が市販されている。ドライシロップ剤は1g中にドンペリドン10mgを含有する白色の細粒剤で、用時、水で懸濁して服用する小児用のシロップ剤である。

今回著者らは、このドライシロップ剤と配合が予想される薬品との配合変化を官能検査手法¹⁾により検討し、同時に *in vitro* における経時的残存量についても検討を行い、若干の知見を得たので報告する。²⁻⁴⁾

実験の部

本研究に用いたドンペリドンは以下のような化学式お

よび物理化学的性質を有する。

Generic name : Domperidone

Chemical name : 5-chloro-1-[1-[3-(2-oxo-1-benzimidazolyl)propyl]-4-piperidyl]-2-benzimidazolinone

Molecular formula : C₂₂H₂₄ClN₆O₂

Molecular weight : 425.92

Description : A white or slightly yellow, powder; odorless; taste, slightly bitter.

Chemical structure ;

^{*1} 本報を「官能検査手法による粉体制剤の研究」第11報とする。日本病院薬剤師会関東ブロック第13回学術大会(東京, 1983年)で発表。

^{*2} 東京都文京区目白台3丁目28-6; 28-6, Mejirodai 3-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 112 Japan

1. 散剤との配合変化

1) 試料

Domperidone Dry Syrup 剤 (以上 D.S. 剤) 小児 1 日常用量 1.2 g⁶⁾ と配合薬剤 56 品目のそれぞれ小児 1 日常用量とを混合, 10 秒間攪拌し, グラシンポリラミネート紙で小西式自動分包機を用い 3 包とした. Table 1 に配合薬品名, ロット番号, 配合量を示した.

2) 保存条件および観察方法

日本薬剤師会調剤技術委員会の報告⁶⁾ ならびに日本薬学会の報告⁷⁻¹⁰⁾ を参考にし, 直後, 1 日, 2 日, 5 日, 7 日および 14 日後の経時変化を観察した.

3) 判定基準

訓練された調剤経験者 5 人をパネルとし, 時系列解析を行うために, 次の基準に従い判定した. 評価のスコアは,

1 点: 変化の全く認められないもの

2 点: 変化の有無の疑わしいもの

3 点: 明らかに変化は認められるが, 実際の調剤投与に差し支えない程度のも

4 点: 調剤投与に差し支える程度の変化が認められるもの

これをもとに Friedman's test^{11,12)} により解析を行った.

2. 液剤との配合変化

Table 1. Powders Used in This Study

Sample	Lot No.	Amount (mg)	Sample	Lot No.	Amount (mg)
Domperidone	030ABG	1,200	Keflex D.S.	VR03	400
Aderoxin	78017	30	Kolantyl	PV37	2,000
Akineton	PH008PH	2	Krestin	P1200	1,200
Albumin Tannate	301N00	1,400	Lacretin D.S.	DG02	800
Aleviatin	PF039PL	100	Lactose	20582	500
Alumigel	12D030E	1,200	Marzulene S	L07L	1,000
Alumiweis	124MH	2,500	Medicon	VT01	30
Artane	246-1	3	Metabolin Strong	0H027	6
Ascorbic Acid	FF07	50	Methy-F	26015	40
Aspirin	149HA0	500	Minomycin Gran.	958	100
Astomin	SSS10	20	Neo Restamin	XN2A	50
Balance	WEWI	20	Neuer S	IF42	700
Biofermin	B307	1,200	Neuzym	2807	60
Biosmin	K201	2,000	Panvitan	0724	1,000
Brocin	3S234S	120	Parkin	Y042	50
Brovarin	2462122K	300	Phenacetin	205N00	400
Calonal	271	400	Phenobal	CS01	50
Cinal	PU11	1,500	Periactin	P835F	3
Diastase	465MM	500	Primperan	4030	5
Dopaston	3L022	200	Prominal	Y008	50
Ebios	61LNR	1,300	Sodium Bicarbonate	029M0	1,600
Ephedrine	PR003PF	20	Scopolia Extract	2X0802	30
Evesin D.S.*	GSL046	400	Sulpyrine	216NP0	400
5-FU D.S.	704AAL	80	Symmetrel	20260	120
Heavy Magnesium Oxide	2623	1,000	Taka-Diastase	0024	300
Hibon	BT05	50	Ulcerlmin	U2E170H	1,300
Horizon	YBW13	5	Vastacillin Fine Gran.	M718	350
Hustagin	F219	800	Viccillin D.S.	PADH80	500
Kanamycin D.S.	KMDH108	1,200			

* D.S.=Dry Syrup

Table 2. Solutions Used in This Study

Sample	Lot No.	Amount (ml)	Sample	Lot No.	Amount (ml)
Domperidone (240mg/ml)	030ABG	5	Kanamycin S.	KSL100	24
Acetyl Leucomycin S S.	LA2009	14	Leftose S.	1615H3K	9
Achromycin V S.	508	18	Medicon S.	BX06	9
Alimezine S.	HF52	8	Milmag	2731B	10
Astomin S.	TWT66	10	Periactin S.	V211R	10
Bisolvon S.	VB81	10	Phenobal Elxir	CN06	12
Brocin	K035	2.5	Primperan S.	0060	14
Cercine S.	0021	4	Polaramine S.	BU02	4
Chloromycetin Palmitate	M071	20	Pontal S.	4K271	9
Chocola A Drop	2X01	0.7	Popon S	ZL01	0.7
Chocola D Drop	2201	0.3	Satibon S.	097	9
Depakene S.	120ABL	7.5	Sekicode S.	Q001	3
Flavitan S.	AS58	6	Transamin S.	FF05	10
Hibon S.	BM01	1.5	Tricloryl S.	24201	7.5
Hustagin	4A28	2	Vibramycin S.	ILE2	8
Hustazol S.	Y209	4	Wintermin S.	BZ01	13
Inolin S.	29030	6			

S.=Syrup

Fig. 1. Determination Procedure of Domperidone

1) 試料

Domperidone D.S. 剤小児 1 日常用量 1.2 g に水を加えて 5 ml とし試験管にとり、これに Table 2 に示す配合薬のそれぞれ小児 1 日常用量を加え、さらに水で 20 ml とし栓をして混和、試料とした。対照として、それぞれの単味に水を加え 20 ml とした。

2) 保存条件および観察方法

最悪条件 30°C、中間条件 20°C、最良条件 5°C とし保存した。内用液剤の配合変化試験基準(案)¹³⁾を参考にして、以下の項目について観察した。

①性状(官能試験): 色調、懸濁粒子の凝集状態、沈降様式など(判定基準は散剤と同様とした)。

②pH: HM-50AT オート pH メータ(東亜)により測定した。

③再分散性: 新たに考案した測定器により測定した。⁴⁾すなわち、試験管を 5 秒間倒立させ、次いで 5 秒間正立させる操作を自動化した測定器により測定した。液が均質に分散するまでの回数を再分散性の値とした。

3. 定量

Domperidone D.S. 剤単味および他剤配合時について

14日間の経時的残存量を測定した。

操作方法：Domperidone D.S. 剤約 0.2 g を精密にはかり、乳鉢で粉末とした。Fig. 1 に示した手順に従って試料溶液を調製して、波長 287nm で吸光度 A_T を測定した。¹⁴⁾ 別にドンペリドン標準品を 105°C、4 時間乾燥して同様に調製し吸光度 A_S を測定した。次式によりドンペリドンの量を算出した。

$$\text{ドンペリドン (C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{) の量(mg) = ドンペリドン標準品の量(mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{1}{5}$$

結果および考察

1. 散剤との配合変化

Domperidone D.S. 剤単味では、最悪条件下においてかなり湿潤することが認められた。色調の変化はほとんど認められなかった。中間条件下では、湿潤、色調の変化はほとんど認められなかった。これに対して、他剤を配合した時の外観の観察結果は、最悪条件下において湿潤では 49 品目に、色調では 25 品目に有意差が認められた。中間条件下において、湿潤では 10 品目に、色調では 9 品目に有意差が認められた。Table 3 は炭酸水素ナトリウムを加えた時の観察結果を統計解析するために表にしたもので、縦軸はパネル、横軸は観察時期を示し、数字は評点、() 内の数字は順位を表わし、 R_j は順位の合計を表わす。解析の結果、有意差が認められた。

2. 液剤との配合変化

散剤と同様に外観の観察結果を Friedman's test により検定した。最悪条件下で 5 品目に、中間条件下で 4 品目に有意差が認められた。pH 試験では、最悪、中間、最良の各条件下において、配合剤を加えた pH は、配合剤単味の pH と同様な傾向を示した。中間条件での結果を Table 4 に示した。

再分散性試験では、内用液剤の配合変化試験基準(案)により、測定回数 10 回以上を配合不適と判定すると、中間条件下において 14 日後で、チョコラ D 滴、ハイボンシロップ、セキコデシロップが配合不適となった。最悪条件下では、プロチン液、チョコラ D 滴、ハイボンシロップが配合不適となった。中間条件下での結果を Table 5 に示した。

3. 定 量

Domperidone D.S. 剤単味について、中間条件下での 14 日間の経時的残存量の測定結果を Table 6 に示した。外観変化の認められなかったアルミワイス配合時と、外観変化の認められた炭酸水素ナトリウム配合時における Domperidone D.S. 剤の経時的残存量を Table 7 に示し

Table 3. Time Series Analysis
—Friedman's Test—
(Domperidone D.S. + Sodium Bicarbonate)

Severe Condition							
Discoloration							
k	0	1	2	5	7	14	T
n							
1	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)	2(5)	4(6)	21
2	1(3)	1(3)	1(3)	1(3)	1(3)	4(6)	21
3	1(2)	1(2)	1(2)	2(4.5)	2(4.5)	3(6)	21
4	1(2)	1(2)	1(2)	3(5.5)	2(4)	3(5.5)	21
5	1(3)	1(3)	1(3)	1(3)	1(3)	2(6)	21
R_j	12.5	12.5	12.5	18.5	19.5	29.5	105
R_j^2	156.25	156.25	156.25	342.25	380.25	870.25	

$$\chi^2 = 12.7117^*$$

Wetting							
k	0	1	2	5	7	14	T
n							
1	1(1)	3(2.5)	3(2.5)	4(5)	4(5)	4(5)	21
2	1(1)	3(2.5)	3(2.5)	4(5)	4(5)	4(5)	21
3	1(1)	2(2)	3(4)	3(4)	3(4)	4(6)	21
4	1(1)	2(2)	3(3.5)	3(3.5)	4(5.5)	4(5.5)	21
5	1(1)	2(2)	4(4.5)	4(4.5)	4(4.5)	4(4.5)	21
R_j	5	11	17	22	24	26	105
R_j^2	25	121	289	484	576	676	

$$\chi^2 = 18.9641^*$$

k : Days after setting

* The difference is significant, at the 5% level.

た。

ま と め

外観変化と残存量とはいちがいに関関があるとはいえないことがわかった。今回、残存量の測定は Domperidone D.S. 剤だけについて測定したが、配合剤の残存量も測定すべきであると考え。液剤の再分散性試験に、今回新たに考案した測定器を用い、再現性を高めることができた。今後さらに光学機器を導入することで、液が均質に分散したかどうかの判定を行うことを検討中である。

謝辞 本研究を実施するにあたり、試料を提供してくださいました協和醗酵株式会社に深謝いたします。

Table 4. Change in pH (Moderate Condition)

Sample		Days After Setting					
		0	1	2	5	7	14
Domperidone	S	6.7	6.7	6.5	6.4	6.3	6.3
Acetyl Leucomycin S S.	S	5.5	5.5	5.6	5.6	5.6	5.6
	C	5.5	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6
Achromycin V S.	S	5.7	5.8	5.7	5.7	5.6	5.5
	C	5.8	5.9	5.8	5.8	5.7	5.6
Alimezine S.	S	2.8	2.8	2.9	3.0	2.8	3.0
	C	2.9	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Astomin S.	S	4.0	4.1	4.1	3.9	4.0	4.1
	C	4.1	4.2	4.3	4.3	4.2	4.2
Bisolvon S.	S	3.5	3.3	3.3	3.3	3.3	3.4
	C	3.7	3.4	3.4	3.4	3.4	3.6
Brocin	S	6.9	7.0	6.9	6.6	6.5	6.7
	C	6.8	7.1	7.0	6.8	6.6	6.2
Cercine S.	S	5.5	5.4	5.5	5.5	5.6	5.6
	C	5.5	5.5	5.6	5.6	5.6	5.6
Chloromycetin Palmitate	S	5.5	5.6	5.5	5.6	5.6	5.6
	C	5.5	5.6	5.6	5.6	5.6	5.6
Chocola A Drop	S	4.9	4.9	5.2	5.4	5.5	5.6
	C	5.8	5.9	6.0	5.9	5.8	5.6
Chocola D Drop	S	5.8	5.8	5.7	5.4	5.2	4.8
	C	5.8	5.8	5.8	5.7	5.6	5.3
Depaken S.	S	7.0	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1
	C	7.1	7.1	7.1	7.2	7.2	7.3
Flavitan S.	S	5.1	5.1	5.2	5.2	5.2	5.2
	C	5.2	5.3	5.4	5.4	5.4	5.5
Hibon S.	S	3.9	4.0	4.0	4.0	4.0	4.1
	C	4.2	4.5	4.6	4.5	4.4	4.1
Hustagin	S	7.1	7.1	7.0	6.5	6.5	6.0
	C	7.1	7.1	7.0	6.3	6.0	5.5
Hustazol S.	S	6.2	6.2	6.3	6.0	6.1	4.4
	C	6.3	6.4	6.6	6.5	5.7	4.7
Inolin S.	S	4.4	4.2	4.2	4.2	4.0	4.4
	C	4.5	4.4	4.5	4.3	4.0	4.5
Kanamycin S.	S	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
	C	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
Leftose S.	S	3.5	3.6	3.8	3.8	3.8	3.8
	C	4.1	5.1	5.3	5.4	5.3	5.4
Medicon S.	S	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
	C	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
Milmag	S	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9
	C	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9	9.9
Periactin S.	S	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
	C	4.2	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
Phenobal Elixir	S	4.9	5.0	4.9	5.0	5.1	5.0
	C	6.4	6.4	6.4	6.5	6.4	6.4
Primperan S.	S	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	C	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7
Polaramine S.	S	6.6	6.5	6.6	6.5	6.4	6.3
	C	6.6	6.6	6.6	6.7	6.5	6.3
Pontal S.	S	4.3	4.1	4.3	4.2	4.2	4.3
	C	4.3	4.2	4.4	4.3	4.2	4.4
Popon S	S	4.8	4.7	4.9	4.8	4.7	4.8
	C	4.7	4.8	4.8	4.7	4.7	4.8
Satibon S.	S	4.7	4.8	4.8	4.9	4.8	4.8
	C	4.8	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Sekicode S.	S	4.6	4.5	4.6	4.5	4.4	4.0
	C	4.7	4.7	4.8	4.8	4.9	4.6
Transamin S.	S	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1
	C	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1
Tricloryl S.	S	6.4	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
	C	6.4	6.4	6.5	6.5	6.5	6.5
Vibramycin S.	S	6.8	6.6	6.7	6.6	6.6	6.5
	C	6.9	6.8	6.7	6.6	6.6	6.4
Wintermin S.	S	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
	C	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2

s : single, c : combination

Table 5. Results of Redispersibility (Moderate Condition)

Sample		Days After Setting					
		0	1	2	5	7	14
Domperidone		0	10	10	13	15	18
Acetyl Leucomycin S S.	S	0	3	4	4	4	5
	C	0	4	4	4	4	5
Achromycin V S.	S	0	2	3	3	3	3
	C	0	2	2	2	2	2
Alimezine S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	2	2	3	4	4
Astomin S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	1	1
Bisolvon S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	1	1
Brocin	S	0	0	0	0	0	2
	C	0	2	5	6	5	6
Cercine S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	1	1
Chloromycetin Palmitate	S	0	1	1	1	1	1
	C	0	1	1	1	1	1
Chocola A Drop	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	2	2	2	2	5
Chocola D Drop	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	2	3	13	13
Depaken S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	1	1
Flavitan S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	4	7
Hibon S.	S	0	23	*	*	*	*
	C	0	23	*	*	*	*
Hustagin	S	0	1	1	2	2	3
	C	0	2	4	5	5	7
Hustazol S.	S	0	1	2	2	2	3
	C	0	1	2	2	2	5
Inolin S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	1	1
Kanamycin S.	S	0	1	1	1	1	1
	C	0	1	1	1	1	1
Leftose S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	1	1
Medicon S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	0	0	0	0	0
Milmag	S	0	1	1	1	1	3
	C	0	1	1	1	1	3
Periactin S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	0	0	0	0	0
Phenobal Elixir	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	2	2	3	2	2
Primperan S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	2	2	2	2
Polaramine S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	2	3	6	6	7
Pontal S.	S	0	5	7	8	12	12
	C	0	5	7	7	8	8
Popon S	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	1	2
Satibon S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	1	1	1	1
Sekicode S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	3	7	10	10	13
Transamin S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	2	3	3	4	7
Tricloryl S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	1	2	2	2	3
Vibramycin S.	S	0	1	1	1	1	1
	C	0	1	1	1	1	1
Wintermin S.	S	0	0	0	0	0	0
	C	0	0	0	0	0	0

s : single, c : combination * : measurement is impossible

Table 6. Relationship between Change in Appearance and Residual Potency (%) of Domperidone (Under the Moderate Condition)

Change in Appearance												
Sample	Discoloration						Wetting					
	Days after Setting						Days after Setting					
	0	1	2	5	7	14	0	1	2	5	7	14
Domperidone D.S.	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.6	1.4	1.4

Residual Potency (%)							
Sample	No.	Days after Setting					
		0	1	2	5	7	14
Domperidone D.S.	1	100.0	99.0	99.3	100.6	99.7	100.6
	2	100.0	99.0	99.2	100.6	99.6	100.6
	3	100.0	99.0	99.2	100.6	99.8	100.6
	4	100.0	94.1	99.2	97.5	97.1	97.5
	5	100.0	94.0	99.1	97.4	97.0	97.4
	6	100.0	94.0	99.1	97.4	97.1	97.4

Table 7. Relationship between Change in Appearance and Residual Potency (%) of Domperidone (Under the Moderate Condition)

Change in Appearance													
Sample		Discoloration						Wetting					
		Days after Setting						Days after Setting					
		0	1	2	5	7	14	0	1	2	5	7	14
Alumiweis	S	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	C	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Sodium	S	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.4	1.4
Bicarbonate	C	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	2.2	3.0	3.2

S : Single, C : Combination

Residual Potency (%)															
		Days after Setting								Days after Setting					
Sample	No.	0	1	2	5	7	14	Sample	No.	0	1	2	5	7	14
Domperidone D.S.	1	100.0	101.3	105.0	101.6	99.2	102.7	Domperidone D.S. +	1	100.0	98.7	104.9	98.3	100.1	98.0
	2	100.0	101.4	105.0	106.6	99.1	102.6		2	100.0	98.7	104.9	98.2	100.1	98.0
	3	100.0	101.4	105.1	108.6	99.2	102.6		3	100.0	98.7	104.9	98.3	100.1	98.0
+ Alumiweis	4	100.0	101.3	114.3	97.4	97.5	99.5	Sodium Bicarbonate	4	100.0	98.6	106.5	101.7	97.5	100.0
	5	100.0	101.4	107.3	97.4	97.4	99.4		5	100.0	98.6	106.5	101.7	97.5	99.9
	6	100.0	101.3	107.3	97.4	97.5	99.4		6	100.0	98.7	106.6	101.7	97.5	99.9

文 献

- 1) 三浦新監修：“新版官能検査ハンドブック,” 日科
技連, 1973, p.571
- 2) 土屋雅勇, 中野孝志, 原沢秀樹, 岡部二三子, 土
屋敬子, 沢井とし, 西谷篤彦, 岩崎由雄：病院薬
学, 9, 26 (1983).
- 3) 原沢秀樹, 西谷篤彦, 沢井とし, 岩崎由雄：病院
薬学, 10, 229 (1984).
- 4) 土屋敬子, 中野孝志, 土屋雅勇, 西谷篤彦, 岩崎
由雄：病院薬学, 10, 360 (1984).
- 5) 岸幹二, 鈴木仁：MEDICO, 15 (5), 38 (1984).
- 6) 久保文苗, 上野高正, 堀岡正義, 幸保文治, 仲井
由宣, 石原利：薬剂学, 19, 276 (1959).
- 7) 梅沢修, 杉原正泰, 中島繁美：病院薬学, 7, 85
(1981).
- 8) 梅沢修：薬剂学, 39 (2), 別冊付録64 (1979).
- 9) 梅沢修, 金久保好男, 神代昭, 幸保文治, 杉原正
泰, 中川富士雄, 中島繁美, 福島裕行, 堀岡正義,
薬剂学, 40 (1), 別冊付録49 (1980).
- 10) 梅沢修, 杉原正泰, 中島繁美：病院薬学, 8, 41
(1982).
- 11) 水野哲夫：“臨床統計学,” 医学書院, 1978.
- 12) 石居進：“生物統計学入門,” 培風館, 1981, p.137.
- 13) 神代昭, 川邑年四郎, 北沢式文, 清水龍夫, 中島
繁美, 二宮英, 福地坦：薬剂学, 38 (1), 別冊付
録24 (1978).
- 14) “第十改正日本薬局方解説書,” 第一部, 広川書店,
1981, B-54.