[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
一般論文
18(3) 221-229 (1992)

DI及び調剤業務への粉末X線回折法の応用 (第1報) 散剤中の混合成分の鑑別†

斉藤和幸†², 望月優子†³, 宮本悦子†³, 河島 進†³

国立療養所医王病院薬剤科†²

北陸大学薬学部†³

Application of X-Ray Powder Diffraction to Drug Information and Dispensing Services I Qualitative Identification of Ingredients in Powder Preparations†¹

KAZUYUKI SAITO†², YUKO MOTIZUKI†³, ETSUKO MIYAMOTO†³
and SUSUMU KAWASHIMA†³

Department of Pharmacy, National Sanatorium Iou Hospital†²

School of Pharmacy, Hokuriku University†³

(Received November 8, 1991)
(Accepted March 30, 1992)

The discrimination of drugs is a very important pharmacist's role in the hospital pharmaceutical practice. At present, however, it is extremely difficult to analyze the ingredients of a mixed powder accurately, except the case that a drug in the mixed powder is deduced from its characteristic odor or taste and/or color, in the routine DI and dispensing services. In this paper, the analysis of the ingredients in a mixed powder was studied by the use of X-ray powder diffraction. Ingredients in the mixed powder were identified by comparing the intensity and the number of observed diffraction peaks to the corresponding peaks of the standard substances and by subtracting successively the peaks of the identified ingredient from the whole peaks of the mixture. Three kinds of original data bases such as the powdered organic and inorganic drugs, the powder or fine granule of organic drugs were constructed in order to apply the X-ray powder diffractometry for identification of the drugs.

In general, a thinner sample is preferred for X-ray powder diffractometry. However, the sample about 0.5 mm in thickness was found to be well suitable for the identification of the ingredients of the mixed powder. The ingredients of the mixture consisting of one to three kinds of organic drugs were completely identified. In the mixture of four kinds of organic drugs, three ingredients could be identified, but the residual ingredient was not always identified depending on the mixing ratio. Each ingredient of the inorganic mixture was analyzed in a similar manner as that for the organic mixture.

The time required for measurement was 30 min, and the time for analysis was about 30 sec, so this X-ray powder diffractometry is very useful and applicable to the routine DI and dispensing services in a hospital pharmacy.

Keywords—X-ray powder diffraction; discrimination of drug; DI practice; dispensing practice; identification of ingredient

日常の薬剤業務において、調剤された散剤あるいは製剤としての散剤など各種散剤中の成分の鑑別を依頼されることが多い。しかし、これらの散剤中には多種成分が混合されているため、それらの成分の鑑別は通常不可能である。特殊な散剤では色、味、臭いなどによる鑑別を試みる場合もあるが、不確かな解答しか得られない。また、錠剤やカプセル剤などを嚥下困難な患者では、これらを粉砕して投与する機会がふえてきているが、粉砕混合された散剤中の元の錠剤やカプセル剤の成分医薬品の鑑別は不可能であるとして放置されている。

更に、医薬品の秤量過不足や取り違いあるいは処方せんの読み違いなどによる調剤過誤が存在する現状で¹⁾、調剤業務における調剤薬の監査は必要不可欠の業務である。しかし、この場合も配合薬あるいはその混合度のチェックは、最新の調剤監査システムをもってしても処方薬と秤量薬のラベルによる間接的確認であって²⁾、調製された混合物中の各成分の直接的確認ではない。医療現場であるため、患者の待ち時間をも考慮したこのような直接的監査が望まれるが、迅速かつ確実な鑑別法はまだ開発されていない。

著者らは、これらの成分鑑別への粉末X線回折法の応用を試み、同時に実際のDI及び調剤業務への適応性について基礎的見地から検討した。

実験の部

1. 試料

医薬品純末は局方品(JP XI)及び市販製品純末を、混合製剤(細粒剤も含む)は院内製剤及び市販製品をそのまま用いた。

2. X線回折測定法

医薬品純末、散剤および細粒剤などの各試料約

200mg をめのう乳鉢で研和し、粒子径40~50 μ m程度の粉末とする。得た試料をガラスセルに圧着し、全自動粉末X線回折装置MXP³(マックスサイエンス)を使用し、対陰極Cu、管電圧40KV、管電流20mA、試料セル厚0.5mm、走査速度2°/分で測定した。データベース作製のための測定は $2\theta=5\sim100^\circ$ で、解析のための各混合試料は $2\theta=5\sim60^\circ$ の範囲で測定した。

3. X線回折による定性分析法

データベースに収載されている医薬品のX線回折データとの比較による医薬品の同定は、回折ピーク本数及び回折ピーク強度の2要因により行い、2種の信頼度係数(m:回折X線の 2θ 値が一致している本数、R:総合信頼度係数)の最も大きいものを採択した。混合散剤および細粒剤中の成分は、残ピーク法による逐次同定法により行った。

4. 解析用データベースの構築

JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standard) 粉末回折データベース(PDF)と同様のデータベースシステムを用い、3種類のデータベース、Medorg (有機医薬品の純末125品目)、Medinorg (無機医薬品純末29品目)、Orgpowd (有機医薬品散剤85品目)、を作製した。OrgpowdにはMedorgに収載されている医薬品のうち倍散として用いられるもののデータも入力されている。これらのデータベースはPDFデータベースと同一のシステムで動き、各々単独でも4種類までの任意の組み合わせでも使用可能である。

結果および考察

1. 医薬品の同定法の検討

X線回折分析では、試料中の結晶成分が何であるかを容易に確認でき、試料が混合物であっても理論的にはそれぞれの成分を確認することができるが、実際には含有率の少ない成分を確認することは困難である。物質の同定には標準データが必要であり、従来からJCPDSに納められている標準物質の回折データが用いられてきている。今回用いたMXP³は有機および無機化合物約45,000

¹⁾ 本報は日本薬学会第111年会(東京, 1991年)で発表。

²⁾ 金沢市岩出町=73; Ni-73, Iwade-machi, Kanazawa, 920-01 Japan

現所属; 国立療養所東名古屋病院薬剤科

³⁾ 金沢市金川町ホ3; Ho-3, Kanagawa-machi, Kanazawa, 920-11 Japan

Fig. 1. Discrimination of a Medicine by X-Ray Powder Diffraction

品目の回折データを内蔵しているが、現在臨床に用いられている医薬品は約 100 品目が納められているにすぎず、かつすべて純末のデータである。したがって、この範囲内の医薬品純末の混合散剤中の各成分の定性には利用できるが、臨床多用され、また市販されているより広範な医薬品やその倍散をはじめとする多種成分の混合製剤中の成分を同定することは不可能である。そこで、より多くの医薬品を迅速にかつ高い精度で同定することを目的に臨床的に使用頻度の高い医薬品を選択し、それらを有機および無機医薬品の純末、有機医薬品の混合製剤の 3 種類のデータベースに構築した。これらのデータベースは、単独でも任意の組み合わせでも用いられるので、同定の目的に応じて使用すれば混合散剤中の各成分を効率的に確実に同定することができる。

Fig. 1(a)は、局方アスピリン(Asp)のX線回折図を示している。この回折図形から、回折ピーク本数(N)、回折ピーク強度(I)および標準物質の回折ピーク位置からのずれ(d)値により、3種のデータベースを同時使用して解析した結果、Fig. 1(b)に示すような物質名が得られた。本解析プログラムでは、標準物質の回折ピークとの一致数(m)及び3種の信頼度係数(Rp: Nマッチング

による信頼度係数, Rd: dマッチングによる信頼度係数, Ri: Iマッチングによる信頼度係数)から成る総合信頼度係数($R = R_p \times R_d \times R_i$)値の大きなものから、順次候補物質50品目が出力される。本研究では、医薬品の同定の観点から、同定の確実性をより高くするために第一番目に得られた候補物質を同定成分とした。したがって、Fig. 1の解析結果はAspである。Fig. 1のような医薬品純末の場合は、Nマッチングによる解析でも、NとI(N+I)及びNとIとd(N+I+d)マッチングによる解析でも同じ結果が得られた。しかし、本研究の目的である混合物中の成分同定の場合には、どのマッチング条件が適しているかについては明らかではない。

Table 1はAspとフェナセチン(Phe)の種々の比率の混合物を解析した結果を示している。この結果から明らかなように、混合物の解析にはNマッチングよりもいずれの混合比においても一方の混合成分が1番目に同定される(N+I)マッチングが適していることがわかった。しかしながら、Table 1の結果は混合物中の1成分は同定可能であるが、他の成分は混合比により出力順位が変化し同定困難であることを示している。そこで、これを克服するための解析法として、MXP³

Table 1. Identification of Ingredients in the Mixture of Aspirin and Phenacetin

Mixture ratio	Order of identification based on the whole peaks of the mixture	
	N-matching	(N+I)-matching
A : P = 9 : 1	A (2) P (9)	A (1) P (2)
A : P = 7 : 3	A (2) P (4)	A (1) P (2)
A : P = 5 : 5	A (4) P (5)	P (1) A (2)
A : P = 3 : 7	P (4) A (7)	P (1) A (3)
A : P = 1 : 9	P (1) A (8)	P (1) A (7)

A ; Aspirin , P ; Phenacetin

from whole peaks			from residual peaks		
No.	Substance name	m R	No.	Substance name	m R
(c) 1	PHENACETIN	23 6.00	(d) 1	ACETYLSALICYLIC ACID	16 1.57
2	SULFAMETHOXAZOLE	43 3.16	2	SODIUM SULFATE	5 0.81
3	SANTONIN	45 2.52	3	DL EPHEDRINE HYDROCHLORIDE	12 0.70
4	IOPANOIC ACID	7 1.39	4	POTASSIUM BROMIDE	2 0.36
5	PROGESTERONE	39 1.25	5	IODOFORM	3 0.32

Fig. 2. Discrimination of Medicines with Using Residual Peak Identification Method by X-Ray Powder Diffraction

に応用プログラムとして納められている残ピーク法の利用を検討した。Table 1 に示した混合物のうち、Phe は同定されたが Asp の定性順位が最も低かった Asp : Phe=1 : 9 の混合物の (N+I) マッチングによる解析結果を Fig. 2 に示した。

Fig. 2 (a) の混合物の回折図について解析した結果、(c) に示すように Phe が同定された。そこで (a) の回折ピークからデータベース Medorg より取り出した Phe の回折ピーク (b) を差し引くと、

(a) 中に + 印で示したピークが残った (残ピーク)。この残ピーク図について同様に (N+I) マッチングにより解析したところ、(d) に示すように Asp が同定された。更に、この残ピークから Asp の標準回折ピークを差し引くと残ピークは得られず、したがって同定物質は出力されなかった。以上の結果から、この試料中には少なくとも Phe と Asp が含有されていることが推定できる。

Table 2 は、Table 1 の各混合物について、残ピーク法を用いて解析した結果を示している。

Table 2. Identification of Ingredients in the Mixture of Aspirin and Phenacetin with Residual Peak Identification Method

Mixture ratio	Identification by N+I matching	
	with the whole peaks	with the residual peaks
A : P = 9 : 1	A (1)	P (1)
A : P = 7 : 3	A (1)	P (1)
A : P = 5 : 5	P (1)	A (1)
A : P = 3 : 7	P (1)	A (1)
A : P = 1 : 9	P (1)	A (1)

A ; Aspirin , P ; Phenacetin

Table 3. Effect of Tube Current and Sample Thickness on X-Ray Powder Diffractometry

Mixed sample	Tube current(mA)	Sample thickness	
		0.2mm	0.5mm
Lactose 1	20	L1+A2+P1*	L1+A1+P1*
Aspirin 1			
Phenacetin 1		L1+A2+P1*	L1+A1+P1*
	40		

* ; Order of identification of ingredients with the residual peak method

いずれの混合物においても、各成分が確実に同定されることが明らかとなった。

2. 測定条件の検討

X線回折分析では測定に際し、X線強度、計数管の走査速度、計数率計の時定数、受光スリットの幅など種々の条件を適当に選ぶことが必要である。また、試料の調製法により回折X線強度の再現性に影響が出ることも知られている。本研究はX線回折分析の薬剤業務への応用を目的としているため、迅速かつ正確な解析が要求される。臨床上用いられている医薬品の多くは有機化合物であり、この場合、回折角(2θ)60°以上の領域には通常定性分析に用いられる回折ピークは得られない。そこで、測定時間を短縮することを目的として計数管の走査速度を毎分2°とし、受光スリットを最も一般的に用いられる0.8mmに設定した場合の、解析に及ぼすX線強度の影響を検討し

た。本測定機器は最大管電圧60KV、管電流80mAを出力可能であるが、X線管球の耐用期間などの観点から管電圧を40KVとし、管電流の影響について検討した。また、実験の部に示したように、測定試料は研和により50μm以下に微粉化したが、X線強度は試料への吸収により低下することが知られているので、試料の厚みにより影響を受けると考えられる。そこで、管電流20および40mA、試料厚0.2および0.5mmについて比較検討した(Table 3)。

この検討にはより複雑な混合系(AspとPheの混合物に賦形剤の乳糖を加えた試料)を用いた。Table 3の結果から、解析への管電流の影響は小さいが、試料の厚みの影響は大きいことがわかった。一般に、試料が厚いとX線強度が低下するため、より薄い試料が望ましいとされているが、このような混合試料の解析においてはむしろ

Table 4. Identification of Ingredients in the Mixture of Two Kinds of Organic Drugs

	Mixed sample	with the whole peaks	with the residual peaks
I	a Asp:VC(1:1) Phe:VC(1:1)	Asp VC	VC Phe
	b Sul:Caf(1:1) Asp:Caf(10:1)	Sul Asp	Caf Caf
	c Asp:NA(1:1) Phe:NA(1:1)	Asp NA	NA Phe
	d Asp:MC(20:1) Phe:MC(20:1)	Asp Phe	MC MC
	e Chl:VC(1:1) Chl:Sul(1:1) Chl:Caf(1:1)	Chl Chl Chl	- Sul Caf
II	f Lc:Phe(7:3) Lc:Asp(7:3) Lc:VC(8:2) Lc:VC(9:1)	Lc Lc Lc Lc	Phe Asp VC -
	g St:Asp(8:2) St:Asp(95:5) St:Phe(95:5)	Asp Asp Phe	non non non
III	LcB:VC(1:1) LcB:Phe(1:1) LcB:MC(20:1)	VC Phe MC	- - LcB

Asp;Aspirin, VC;Vitamin C, Phe;Phenacetin, Sul;Sulpirin,
Caf;Caffeine, NA;Nicotinic Acid, LcB;LacB, Lc;Lactose,
MC;Chlorpheniramine Maleate, Chl;Chloramphenicol, St;Potato Starch,
-;not identified, non;no peaks.

0.5mmの方が適していることがわかった。

以上の結果から、本研究では測定条件を管電圧 40KV、管電流 20mA、試料セル厚み0.5mm、計数管走査速度 2°/分とした。この測定条件下では、解析に必要な医薬品試料の測定時間は約30分である。

3. 有機医薬品混合散剤中の成分同定

上に述べた測定条件と残ピーク法により、種々の有機医薬品の混合散剤について解析を試みた。この解析には、Medorg 及び Orgpowd のデータベースを同時に用いた。

Table 4 は 2 種配合散剤の例を示す。I 群は医薬品 2 種の混合物、II 群は賦形剤、乳糖 (Lc) およびデンプン (St) との混合物、III 群は臨床的に良く用いられるラック B (LcB) との混合物の場合を示す。残ピーク法を用いることにより、これらの各成分は容易に同定されることがわかった。混

合物中の成分の同定順位は、その混合比に差がある場合は、I 群の b の Asp や d の Asp, Phe および II 群の f の Lc のように、混合比の高い成分が先になることがわかる。一方、混合比が同程度である場合は、I 群の e の Chl のように他の薬物の種類に関係なく常に最初に同定される場合もあるが、a の VC や c の NA のように同一成分が必ずしも同じ順位で同定されるとは限らない場合もあることがわかった。これらの要因は各成分の持つ回折ピークの数、強度及び回折度によるものであり、同定順位に対する解析手段の工夫の余地はないものと考えられる。Table 4 において、少数の解析困難な例が認められる。II 群の f の VC は (Lc : VC = 9 : 1) 含有率が少なく、かつ、回折ピーク強度が他方に比べ弱いために同定できなかったと考えられる。II 群の g に示した St は、無晶形化合物であるために解析に全く影響を与えず、

Table 5. Identification of Ingredients in the Mixture of Three Kinds of Organic Drugs

Mixed sample	with the whole peaks	with the residual peaks	
		(1)*	(2)*
Asp:Phe:MC(20:20:1)	Phe	Asp	MC
Asp:Phe:Caf(9:6:1)	Asp	Phe	Caf
Lc:Asp:Phe(1:1:1)	Lc	Asp	Phe
St:Asp:Phe(1:1:1)	Phe	Asp	non
Lc:Asp:VC(1:1:0.5)	Lc	Asp	-
St:Asp:VC(1:1:0.5)	VC	Asp	non
Phe:Sul:MC(1:1:1)	MC	Phe	Sul
Sul:Caf:MC(1:1:1)	Caf	Sul	MC

Asp;Aspirin, Phe;Phenacetin, MC;Chlorpheniramine Maleate, Sul;Sulpirin, Caf;Caffeine, Lc;Lactose, St;Potato Starch, VC;Vitamin C, -;not identified, non;no peaks, *;order of identification.

Table 6. Identification of Ingredients in the Mixture of Four Kinds of Organic Drugs

Mixed sample	with the whole peaks	with the residual peaks		
		(1)*	(2)*	(3)*
Lc:Asp:Phe:MC (20:20:20:1)	Lc	Asp	Phe	-
St:Asp:Phe:MC (20:20:20:1)	Phe	MC	Asp	non
Asp:Phe:Caf:MC (9:6:1:0.1)	Asp	Phe	Caf	MC
Sul:Chl:VC:MC (1:1:1:0.1)	Sul	Chl	-	-

Lc;Lactose, Asp;Aspirin, Phe;Phenacetin, St;Potato Starch, Caf;Caffeine, MC;Chlorpheniramine Maleate, Sul;Sulpirin, Chl;Chloramphenicol, VC;Vitamin C, -;not identified, non;no peaks, *;order of identification.

他成分の含有率が5%以下でも解析可能であった。Ⅲ群のLcBは、それ自体の回折ピーク強度が小さく、通常は混合されている他成分のみが同定されるが、混合比に大差がある場合はLcBも同定され得ることがわかった。Ⅱ群およびⅢ群の結果は、この解析方法が倍散にも応用可能であることを示唆している。

Table 5は3種混合系の解析結果を示してい

る。各成分は種々の配合比でも確実に同定された。ただし、VCは賦形剤がLcである場合、配合比によっては同定できなくなることがわかった。Table 4ではLc中のVCは含有率20%であれば同定可能であったが、Table 5の場合は同じ含有率であるにもかかわらず同定できなかった。これは、残ピーク法の場合先に同定された成分の純末のピーク強度を引き去るため、先の同定

Table 7. Identification of Ingredients in the Mixture of Inorganic Drugs

	Mixed sample	with the whole peaks	with the residual peaks	
			(1)*	(2)*
I	MgO:AlH(1:1)	MgO	AlH	
	MgO:SiAl(1:1)	MgO	non	
	NaB:MgO(1:1)	NaB	MgO	
	NaB:AlH(1:1)	NaB	-	
	NaB:SiAl(1:1)	NaB	non	
	Lc:MgO(5:1)	Lc	MgO	
	Lc:AlH(5:1)	Lc	-	
	Lc:NaB(5:1)	Lc	NaB	
	LcB:MgO(5:1)	MgO	-	
	LcB:AlH(5:1)	AlH	-	
	LcB:NaB(5:1)	NaB	-	
II	MgO:AlH:SiAl (1:1:1)	MgO	AlH	non
	NaB:AlH:SiAl (1:1:1)	NaB	-	
	NaB:MgO:SiAl (1:1:1)	NaB	MgO	non
	NaB:MgO:AlH (1:1:1)	NaB	MgO	-

MgO;Magnesium Oxide, AlH;Aluminum Hydroxide, NaB;Sodium Bicarbonate, SiAl;Aluminum Silicate, Lc;Lactose, LcB;LacB, -;not identified, non;no peaks, *;order of identification.

成分のピーク強度が大きい場合、後に同定される成分のピークへの影響が大きく、残ピークが不明瞭になるためであると考えられる。この影響は混合成分の種類が多くなるほど、ピーク強度の小さい成分ほど強くでるものと推測される。しかし、このような場合も賦形剤がStであるときは、VCも容易に同定されることが明らかとなった。

臨床的には3～4種の混合散剤が多いので、4種配合例について検討した(Table 6)。

4種の医薬品中の3成分はほぼ同定できることがわかったが、マレイン酸クロルフェニラミン(MC)のように、3種配合では同定できるが、4種配合になると配合量および配合医薬品によって

は同定できない場合が生じることがわかった。この解決には、残ピーク法において引き去る標準ピーク強度の割り合いを変更できるようなソフトの改良が必要であり、現在検討中である。賦形剤を用いた散剤においては、Table 5に述べたと同様にLcでは同定されない成分もあるが、Stではこのような影響はないことが明らかとなった。

仲井らは³⁾、結晶性粉末を多孔性粉末と混合したり、結晶セルロース、シクロデキストリンなどの高分子化合物と混合することにより、非晶質化が生じることを報告している。本研究に用いた高分子化合物、LcおよびStとの混合において、測定法に述べた粉碎混合条件下では非晶質化は認め

られなかった。また、測定試料調製時の混合試料の粉碎による医薬品各成分の結晶形の変化や結晶多形を持つ医薬品の場合における同定の再現性も問題となり得る。Table 5 に示した混合試料のうち、Asp : Phe : Caf および Lc : Asp : VC について検討したが、解析に及ぼす粉碎時間（5～20分）の影響は認められなかった。

今回用いた試料では多形試料が得られなかったもので、この点については検討できなかったが、X線回折において多形間における相異はd値に表われる。本論で用いる同定法は（N+I）マッチングであるため、d値の差が生じる場合も解析に対するその影響はほとんどないものと推測される。

一般に、倍散調製の賦形剤として結晶乳糖が多用されている。Lc および St を用いた結果の比較から、X線回折によるより確実な同定分析を行うには倍散調製に用いる賦形剤の選択が重要であり、St のような無晶形化合物が適することが示唆された。賦形剤としての Lc の長所はその流動性にあると考えられるので、例えば、優れた流動性を持つ「でんぷん細粒」のような賦形剤の開発が望ましいと考えられる。

4. 無機医薬品混合散剤中の成分同定

無機医薬品データベース、Medinorg 中に収載されている医薬品で、臨床的に広く用いられる制酸薬を中心に検討した。

Table 7 に示したように、I 群の2種混合において、ケイ酸アルミニウム（SiAl）は無晶形であるために同定されないが、他の制酸薬はいずれの配合においてもほぼ確実に同定された。しかし、炭酸水素ナトリウム（NaB）と水酸化アルミニウム（AlH）の混合および Lc と AlH の混合散剤では、AlH は同定できなかった。一方、LcB との混合散剤ではいずれの制酸薬も同定された。Lc との混合において AlH は同定されなかったが、残ピークは無晶形の特性を示さず、混合による非

晶質化によるものではないと考えられる。

Table 7 には記載していないが、St との混合散剤の場合はいずれの制酸薬も同定された。一般に無機化合物は有機化合物に比べてピーク強度が大きいといわれているが、賦形剤自体のピーク強度が大きい場合は、Table 4～6 に示した有機化合物の場合と同様に影響を受けるものと考えられる。II 群はこれらの制酸薬の3種混合の場合を示すが、先と同様、AlH は NaB と共存する場合同定が困難であった。

以上に示した種々の混合散剤はすべて無色であるため通常の肉眼的あるいは感覚的観察方法では鑑別不可能であり、また一般的な化学的分析手段を用いてもその同定は困難であると考えられる。しかし、本研究で検討したX線回折分析法を用い、医薬品純末及び倍散のデータベースを独自に構築することにより、臨床的に使用される混合散剤中の成分は同定可能であることが示唆された。更に、その解析に必要な時間は、いずれの混合散剤においても測定に約30分、解析に約30秒間であり、現場での医薬品情報および調剤・製剤業務への応用も可能であると思われる。本報告は、医薬品純末の混合製剤およびその倍散を対象にした解析方法に関するものであるが、臨床的には、混合製剤同志の混合散剤あるいは錠剤、カプセル剤の粉碎混合散剤が用いられることも多い。このような混合薬の解析方法については今後検討する必要がある。

引用文献

- 1) 佐川賢一，小林輝明，朝長文弥，月刊薬事，1991，pp. 65-71.
- 2) 中尾泰史，青山敏信，堀岡正義，家串 稔，村上克幸，病院薬学，9，463-469 (1983).
- 3) 仲井由宜，日本薬剤学会第7年会講演要旨集，1991，p. 1-3.