

## TTS-NTG の臨床第1 相試験

中 島 光 好<sup>\*1</sup> 植 松 俊 彦<sup>\*1</sup> 橋 本 久 邦<sup>\*1</sup>  
滝 口 祥 令<sup>\*1</sup> 西 嶋 憲 治<sup>\*2</sup>

(受付: 1984 年 9 月 17 日)

### Clinical Pharmacological Study of TTS-NTG in Healthy Volunteers

Mitsuyoshi NAKASHIMA<sup>\*1</sup> Toshihiko UEMATSU<sup>\*1</sup>  
Hisakuni HASHIMOTO<sup>\*1</sup> Yoshiharu TAKIGUCHI<sup>\*1</sup>  
and Kenji NISHIJIMA<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

<sup>\*2</sup> Department of Cardiology, Hamamatsu Medical Center

A transdermal therapeutic system (TTS) containing nitroglycerin (NTG) was applied to 11 healthy male volunteers. The application doses used in this study were of two different dosage strengths (TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup> and TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>).

Plasma NTG concentration was measured by using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), with <sup>15</sup>N-NTG as internal standard.

Plasma concentration rose clearly at 1-2 hours after application of the system, and the concentration maintained a steady level all throughout the application.

Mean plasma levels over the interval of time 2-24 hours after application of TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup> were approximately 2-fold that of TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>.

In the data of the subjective symptoms, headache and/or head heaviness were reported much more frequently than other symptoms, and these symptoms grew in intensity with increase of the dosage strength.

---

<sup>\*1</sup> 浜松医科大学薬理学教室

〒431-31 静岡県浜松市半田町 3600

<sup>\*2</sup> 浜松医療センター

**Key words :** nitroglycerin, transdermal therapeutic system, healthy volunteer, plasma concentration, tolerability

## 緒 論

Nitroglycerin (以下:NTG) 舌下錠<sup>1)</sup>は, 狭心症発作の治療薬として, 古くから繁用されている。口腔粘膜より速やかに吸収される<sup>2)</sup>が, 肝臓<sup>3)</sup>や血液中での代謝を受け易く, 体内での消失速度が, 極めて速い薬物であるため, 狭心症発作予防には適当でない<sup>4)</sup>。

近年, NTG が粘膜だけでなく皮膚からも吸収される<sup>5)</sup>ことを利用した NTG 軟膏<sup>6)~10)</sup>が, 狭心症発作の予防や心不全に有効であることが報告されている<sup>11)~14)</sup>。

しかし, NTG 軟膏は, 皮膚の炎症を起こしたり, 血漿中 NTG 濃度が数 hr で消失する<sup>6)</sup>ために, 1 日数回塗りかえる<sup>15)</sup>という塗布の煩わしさがある。さらに, 塗布量 (薬物量) の不正確さ等の欠点のために, 臨床使用上, 問題が多いと考えられている。

このような軟膏の欠点を補う目的で, 最近, NTG を含む経皮治療システム (Transdermal Therapeutic System-Nitroglycerin 以下: TTS-NTG) が開発された。

TTS-NTG は, 一定時間に一定量の NTG を放出し, さらに皮膚からの持続的吸収と, その血漿中濃度を一定に保たせることにより, NTG の効果持続時間を延長させるように工夫されたシステム (Transdermal Therapeutic System: TTS 以下システムという) である<sup>16)17)</sup>といわれている。

今回, この TTS-NTG を使用し健常人男子を対象に, 血漿中 NTG 濃度の持続性について検討したので, ここに報告する。

試験は, 昭和 58 年 1 月 15 日より同年 2 月 1 日にわたり, 浜松医大教育関連病院である県西部浜松医療センターにおいて行った。

Tab. 1 Volunteers Participated in the Study

Volunteer	Height (cm)	Weight (kg)	Age
1	163	62	36
2	176	76	33
3	180	68	25
4	173	55	27
5	172	63	29
6	167	75	29
7	174	72	28
8	167	65	27
9	168	55	28
10	172	62	38
11	175	74	32
Mean	171.5	66.1	30.2
±SD	4.9	7.5	4.1
±SE	1.5	2.3	1.2

## 方 法

### 1) 被験者の選択

日本チバガイギー(株)の男子社員から募集した志願者のうち, 社内健康診断の結果を参考にして選抜された 11 名に, TTS-NTG の製剤学的特徴, NTG の薬理作用, 副作用等について十分に説明した後, 試験への参画を同意書にて確認した。さらに志願者全員については, 試験前 2 週間以内に血液一般検査, 血清生化学検査および尿検査を行い, 被験者 11 名が健常人であることを確認した。

被験者の平均年齢は 30.2 歳, 平均身長は 171.5cm, 平均体重は 66.1kg であった (Tab. 1)。

### 2) 薬剤

1 システム中に 25 mg および 50 mg の NTG を含有する TTS-NTG (以下: TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup> および TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>) を試験薬とした。

### 3) 実施方法

最初に, TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup> 1 システムを昼食後 (13 時) に被験者の左前胸部を乾いた

布で清拭したのち貼付した。さらに、1週間後、TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>についても同様の方法で貼付した。

貼付時間は24 hrとし、貼付中、入浴や過激な運動を禁止した。

貼付前、貼付後1, 2, 3, 4, 6, 20, 22, 23および24 hr, 除去後0.5, 1および2 hrに肘静脈より8 mlを採血した。採血後、血漿分離、凍結までの全操作は、NTGが血中でも代謝を受けることを考慮に入れ、4℃以下で行い、5 min以内に完了した。分離した血漿は、分析に供するまで凍結保存(−90℃)した。

採血と同時に、被験者の血圧(最高血圧および最低血圧)および心拍数を坐位で測定し、問診により自覚症状をチェックした。頭痛・頭重感が発現し、被験者が求めた場合は、aspirinの服用を可とした。

Fig. 1に本試験の実施スケジュールを示す。

#### 4) 血漿中 NTG 濃度の測定

血漿中 NTG 濃度の測定は、Gerardin ら<sup>18)</sup>の方法に従い、<sup>15</sup>N-NTG を内部標準物質とし GC-

MS で分析した。

すなわち、血漿 1 ml に内部標準液 25  $\mu$ l と抽出溶媒 (pentane : ethyl acetate = 9 : 1) 3.5 ml を加え振とう、遠心分離後、有機層を分取し、窒素ガス気流中、30℃でおだやかに 100  $\mu$ l まで濃縮し、さらに ethyl acetate 500  $\mu$ l を加え、振とう、遠心分離後、再び有機層を 100  $\mu$ l に濃縮し、その一部をガスクロマトグラフに注入し陰イオンマスマスペクトロメトリーで測定した。なお、本試験法の検出限界は 0.05 ng/ml であった。

測定は、チバガイギー CRB(Biopharmaceutical Research Center : France) で実施した。

#### 5) 使用後のシステム内残存 NTG 量の測定

24 hr 貼付したシステムは、除去後、密封し分析に供するまで 4℃に保存した。

システム内残存 NTG 量の測定は、HPLC を用い、日本チバガイギー(株)で分析した。

### 結果

#### 1) 血漿中 NTG 濃度

Fig. 2 に TTS-NTG を貼付後の各被験者の血

	13 :00	14 :00	15 :00	16 :00	17 :00	19 :00	//		7 :00	9 :00	11 :00	12 :00	13 :00	14 :00	15 :00
Food intake	↑ Lunch					↑ Dinner			↑ Breakfast		↑ Lunch				
Dosage	△ Application											▼ Removal			
Blood sampling	↑	↑	↑	↑	↑	↑			↑		↑	↑	↑	↑	↑
HR and BP	↑	↑	↑	↑	↑	↑			↑		↑	↑	↑	↑	↑
Subjective syndrome	↑	↑	↑	↑	↑	↑			↑		↑	↑	↑	↑	↑

Fig. 1 Time schedule of TTS-NTG application in healthy volunteers.

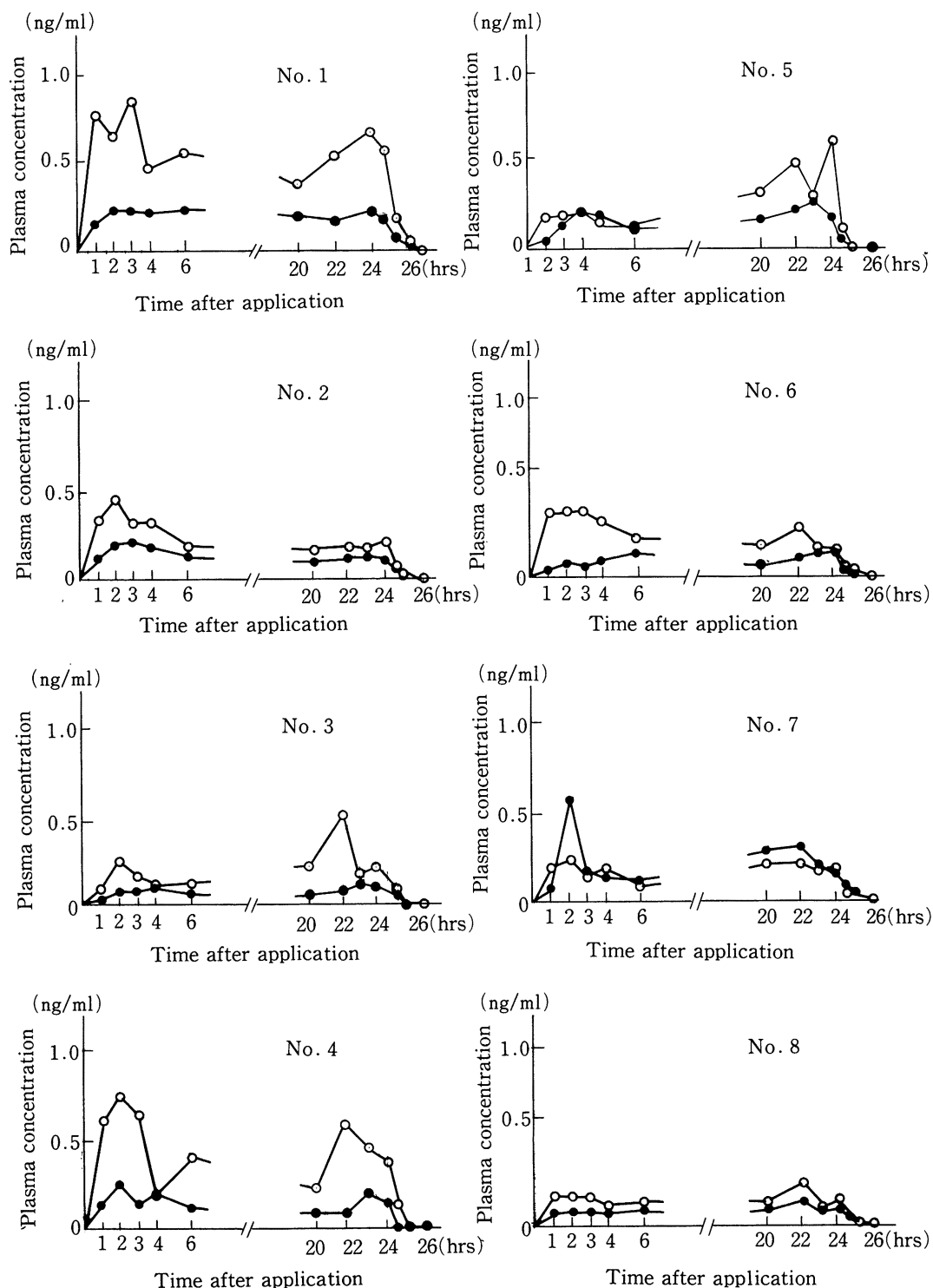


Fig. 2 Individual plasma concentration of nitroglycerin after TTS-NTG application.  
 (● TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>, ○ TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>)

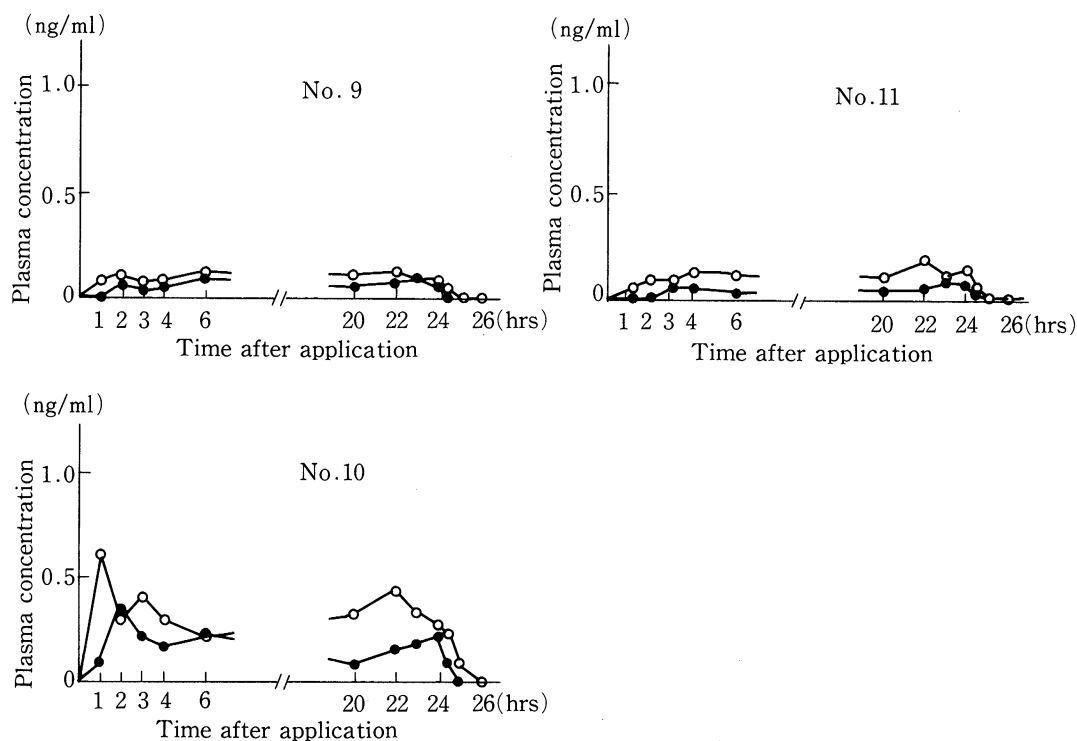


Fig. 2 (continued)

Tab. 2 Mean Plasma Concentration of Nitroglycerin after Application (ng/ml)

Time(hr)	25mg/10cm <sup>2</sup>			50mg/20cm <sup>2</sup>		
	Mean	±SD	±SE	Mean	±SD	±SE
0.0	0.0	—	—	0.0	—	—
1.0	0.064	0.049	0.015	0.302	0.241	0.073
2.0	0.178	0.164	0.050	0.311	0.212	0.064
3.0	0.129	0.076	0.023	0.302	0.237	0.072
4.0	0.130	0.060	0.018	0.206	0.114	0.035
6.0	0.118	0.060	0.018	0.197	0.141	0.043
20.0	0.103	0.075	0.023	0.205	0.088	0.027
22.0	0.128	0.078	0.024	0.332	0.162	0.049
23.0	0.152	0.075	0.023	0.237	0.171	0.052
24.0	0.125	0.052	0.016	0.259	0.178	0.054
24.5	0.044	0.030	0.009	0.088	0.063	0.019
25.0	0.006	0.014	0.004	0.021	0.027	0.008
26.0	n.d.	—	—	n.d.	—	—

漿中濃度推移を, Tab. 2 および Fig. 3 に平均血漿中濃度推移を示した。

TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>, TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>貼付ともに, 貼付 1~2 hr 後に明らかな血

漿中濃度の上昇を認めた。

また, 全被験者の除去直前(貼付後 24 hr)の血漿中濃度と, 貼付後 1, 2, 3, 4, 6, 20, 22 および 23 hr の血漿中濃度とを対応のある t-検定で

比較すると、TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>貼付により、貼付 1 hr 後以降には、TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>貼付により、貼付 2 hr 後以降には有意な差を認めなかった ( $P>0.05$ ).

また、システム除去 1 hr 後の血漿中濃度は、いずれのシステム貼付によっても、ほとんどの被験者で検出限界以下であった。

Tab. 3 に、各被験者の貼付 2 hr 後から除去直前の 7 時点の平均血漿中濃度を示した。

TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>貼付後 2~24 hr の平

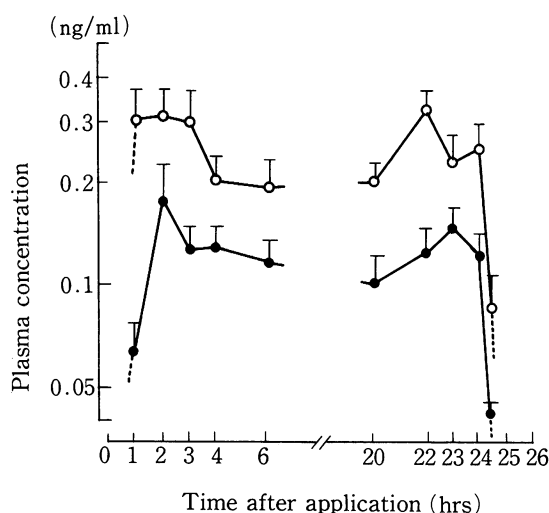


Fig. 3 Mean plasma concentration of nitroglycerin after application.  
(● TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>,  
○ TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>)

均血漿中濃度は、 $0.26 \pm 0.04$  ng/ml (平均  $\pm$  S.E.: 以下同様) で、TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>貼付時の平均血漿中濃度 ( $0.13 \pm 0.02$  ng/ml) のほぼ 2 倍 ( $2.13 \pm 0.25$ ) の値を示した。

## 2) 自覚症状

Fig. 4 および Fig. 5 にシステム貼付中、被験者が訴えた自覚症状のうち、最も発生頻度の高かった頭痛・頭重感の程度と投与した aspirin の関係について示した。

TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>貼付では、貼付後 3

Tab. 3 Mean Plasma Concentration of Nitroglycerin over the Interval of Time 2-24hrs after TTS-NTG Application

Volunteer	(A) 25mg/10cm <sup>2</sup> (ng/ml)	(B) 50mg/20cm <sup>2</sup> (ng/ml)	(B)/(A)
1	0.22±0.05	0.57±0.14	2.59
2	0.14±0.04	0.24±0.10	1.71
3	0.07±0.02	0.22±0.12	3.14
4	0.14±0.06	0.43±0.19	3.07
5	0.18±0.05	0.29±0.17	1.61
6	0.10±0.03	0.25±0.09	2.50
7	0.24±0.15	0.17±0.05	0.71
8	0.08±0.02	0.13±0.04	1.63
9	0.05±0.02	0.09±0.02	1.80
10	0.19±0.07	0.31±0.07	1.63
11	0.04±0.02	0.12±0.30	3.00
Mean	0.13	0.26	2.13
±SD	0.07	0.14	0.78
±SE	0.02	0.04	0.25

		<div><div><div>0</div><div>5</div><div>10</div><div>20</div><div>24</div></div><div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div><div>↑</div></div><div><div>application</div><div>dinner</div><div>sleep</div><div>breakfast</div><div>lunch</div><div>removal</div></div></div>															
Subjective		↑	↑	↑	↑	↑	↑					↑	↑	↑	↑	↑	↑
Headache and/or Headheaviness	mild				2	8	10					5	4	3	2		
	moderate											1					
	severe																
Aspirin administration (n)						↑	↑			↑	↑						Total Ad.(Sub.) 4(4)

Fig. 4 The relationship between headache and aspirin (500 mg) after TTS-NTG (25 mg/10 cm<sup>2</sup>) application.



Tab.4 Released Nitroglycerin Amounts over 24hrs from the System

Volunteer	25mg/10cm <sup>2</sup>		50mg/20cm <sup>2</sup>	
	Released NTG Amounts (mg)	Release rate (μg/cm <sup>2</sup> ·h)	Released NTG Amounts (mg)	Release rate (μg/cm <sup>2</sup> ·h)
1	4.3	17.9	8.5	17.7
2	4.5	18.8	7.8	16.3
3	3.4	14.2	6.7	14.0
4	3.8	15.8	7.4	15.4
5	3.4	14.2	5.7	11.9
6	3.6	15.0	9.0	18.8
7	5.6	23.3	9.1	19.0
8	4.3	17.9	7.7	16.0
9	3.1	12.9	6.2	12.9
10	4.7	19.6	9.2	19.2
11	2.8	11.7	5.7	11.9
Mean	4.0	16.5	7.5	15.7
±SD	0.8	3.4	1.3	7.5
±SE	0.3	1.0	0.4	2.3

hr から、頭痛・頭重感が出現しはじめ、貼付後 6 hr で、ほとんどの被験者（11 例中 10 例）が訴えた。Aspirin 投与例は 11 例中 4 例あり貼付後 20 hr でも 1 例が、かなり強い頭痛を訴えたが、その程度は、以降、徐々に軽減した。しかし、貼付中は、その訴えが消失することはなく、除去後には、速やかに緩解した。

TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>貼付では、頭痛・頭重感が貼付 2 hr 後から出現し、その後、徐々にその程度が強くなり、貼付後 6 hr では、ほとんどの被験者（11 例中 8 例）が、かなり強い頭痛を訴え、aspirin 投与例は 11 例中 8 例であった。また、システム除去直前（貼付後 24 hr）まで、1 例がかなり強い頭痛を訴え、この被験者は、除去後 2 hr でも軽い頭重感を訴えた。Aspirin 投与例は、システム貼付後、夕方 18 時以後に出現したが、投与後夕食および睡眠を妨げる程、重篤な症状を訴えた例はなく、また試験中止例はなかった。

その他の自覚症状としては、悪心が、TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>および TTS-NTG 50 mg/20

cm<sup>2</sup>貼付時に 1 例ずつ記録された。また、貼付部位に痒みを訴えた例が、2 例ずつ記録されたが、除去により消失し、皮膚に発赤などの刺激症状は、認められなかった。

### 3) 血圧および心拍数

TTS-NTG 貼付中の坐位での血圧および心拍数の平均値の変化を Fig. 6 に示した。

システム貼付中、血圧および心拍数にほとんど変化を認めなかった。

### 4) 使用後のシステム内残存 NTG 量

Tab. 4 に、24 hr 貼付中に放出された NTG 量を示した。

除去後のシステム内残存 NTG 量を測定し、貼付中の NTG 放出量を算出した。

放出された NTG 量は、TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>および TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>貼付で、それぞれ 4.0±0.3 mg、および 7.5±0.4 mg であり、システムの面積に比例して放出量が、ほぼ倍となっている。一方、単位時間、単位面積あたりの NTG 放出量は、それぞれ 16.5±1.0 μg/cm<sup>2</sup>·h、15.7±2.3 μg/cm<sup>2</sup>·h であり、両システムともほとんど差を認めなかった。

### 5) 臨床検査値の変動

被験者のシステム貼付前と除去後の臨床検査は、血清カリウム値を除くすべての臨床検査項目に有意の変動を認めなかった。血清カリウム値において、貼付前値が被験者全員で高値を示し、除去後値で低下傾向にあったが、正常値範囲よりやや高値であった。

## 考 察

Müller ら<sup>10)</sup>は、TTS-NTG は貼付 2 hr 後から除去するまで、血漿中 NTG 濃度を一定に保つシステムであると報告している。

今回、11 名の日本人男子健常者を対象に、2 種類の TTS-NTG (TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>および TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>) を貼付した結果、本システムは、貼付 1~2 hr 後に血漿中 NTG 濃度が上昇し、その後システムを除去するまで血漿中 NTG 濃度を一定に保つことが確認された。



NTG 軟膏では、血漿中 NTG 濃度の持続は、塗布後 6~8 hr にすぎず、狭心症発作の予防のためには、1 日数回塗りかえる<sup>15)</sup>必要があることと比較すると、TTS-NTG は、1 日 1 回貼付で効果が期待でき、臨床応用がより容易であると判断される。

また、TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>貼付後 2~24 hr の平均血漿中濃度は、TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>貼付時のそのほぼ 2 倍であることから、本システムは、用量依存性があることを示唆している。

自覚症状では、頭痛・頭重感の発現例数が多く、薬物量 (NTG 量) の増加に伴って、その発現率も増加した。しかし、その発現率および程度は、須貝<sup>19)</sup>の皮膚刺激試験の結果より低かった。これは、皮膚刺激試験で頭痛・頭重感の発現頻度が最も高かった貼付後 8~12 hr が、今回の試験では昼食後に貼付したため、この時間が睡眠時間と重なったこと、また、被験者が十分リラックスできる環境で試験を行ったことも影響しているかも知れない。

また、かなり強い頭痛・頭重感を訴えた被験者とその血漿中 NTG 濃度には、相関は認められなかった。

この頭痛・頭重感は、繰り返しシステムを貼付することにより軽減し<sup>16)</sup>、システム除去後には、速やかに緩解する。また NTG を持続的に静脈内に投与した場合<sup>20)</sup>にも、この副作用は発現し、投与終了後、数 hr 以内に消失することが報告されている。さらに、NTG 軟膏<sup>21)</sup>によっても同様の報告がなされている。以上のことより、TTS-NTG 貼付により発現する頭痛・頭重感は、NTG による血管拡張作用に伴う随伴作用であり避けえないものと考えられ、このことから、貧血、眼内圧の上昇等には十分な注意が必要であろう。

NTG 舌下錠投与あるいは NTG 静脈内投与<sup>20)</sup>による血圧の低下、心拍数の増加が知られているが、今回の試験では有意な変動を認めなかった。これは、NTG が徐々に吸収されるため身体ホメオスターシスが働いて、変動が認められなかつ

たのかも知れない。

## まとめ

1) 男子健常人 11 名 (平均年齢 30.2 歳、平均身長 171.5 cm、平均体重 66.1 kg) を対象に TTS-NTG (TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>および TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>) の臨床第 1 相試験を実施した。

2) TTS-NTG は、貼付 1~2 hr 後から、除去するまで、血漿中 NTG 濃度を一定に保つシステムであることを確認した。さらに、TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>貼付後の 2~24 hr の平均血漿中濃度は、TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>貼付のそのおよそ 2 倍であり、用量依存性を認めた。

3) 自覚症状としては、頭痛・頭重感の発現が最も多く、薬物量 (NTG 量) が増すにつれて、その症状を訴える例が増加し、その程度も増強する傾向にあった。また、この症状は、貼付 2~3 hr 後から発現しはじめ、除去するまで持続した。さらに、TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>貼付では、除去 2 hr 後でも、軽い頭重感を訴える例を認めた。

また、他の副作用としては、悪心や貼付部位の痒みが認められたが、軽度なものであった。

4) 除去後のシステム内残存 NTG 量を測定し、貼付中に放出された NTG 量を算出した。放出された NTG 量は、TTS-NTG 25 mg/10 cm<sup>2</sup>および TTS-NTG 50 mg/20 cm<sup>2</sup>でそれぞれ、 $16.5 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$  (平均  $\pm$  S. E.),  $15.7 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$  であり、両システムともほとんど差を認めなかった。

## 文 献

- 1) Murrel, W. : Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet*, 1 : 80 (1879).
- 2) 宮崎勝己, 有田隆一 : 冠不全治療薬の生体内移行. *薬局*, 29 : 1413-1419 (1978).
- 3) Needleman, P., Lang, S. and Johnson, E. M. : Organic nitrates ; relationship between bio-transformation and rational angina pectoris therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 181 : 489-497 (1972).
- 4) 今井昭一 : 冠不全治療薬の薬理作用. *薬局*, 29

- : 1421-1426 (1978).
- 5) Davis, J. A. and Wiesel, B. H. : The treatment of angina pectoris with nitroglycerin ointment. *Am. J. Med. Sci.*, **230** : 259-263 (1955).
  - 6) 林 元英, 増田俊一, 末永栄一ほか : Nitroglycerin 軟膏 (SK-106N) の生体内動態に関する研究. 基礎と臨床, **15** : 1950-1954 (1981).
  - 7) 林 元英, 井上義章, 末永栄一ほか : Nitroglycerin 軟膏 (SK-106N) の皮膚に対する影響 局所刺激性. 基礎と臨床, **15** : 1955-1961 (1981).
  - 8) 林 元英, 鈴木常正, 末永栄一ほか : Nitroglycerin 軟膏 (SK-106N) の薬理学的研究 (第1報); 実験的に誘発した ST-T 偏位に対する影響. 基礎と臨床, **15** : 1921-1934 (1981).
  - 9) 林 元英, 鈴木常正, 末永栄一ほか : Nitroglycerin 軟膏 (SK-106N) の薬理学的研究 (第2報); 虚血心における心筋内血流分布に及ぼす影響. 基礎と臨床, **15** : 1935-1946 (1981).
  - 10) 林 元英, 鈴木常正, 末永栄一ほか : Nitroglycerin 軟膏 (SK-106N) の薬理学的研究 (第3報); 連用による効力変動. 基礎と臨床, **15** : 1947-1949 (1981).
  - 11) Goldstein, R. E. and Epstein, S. E. : Nitrates in the prophylactic treatment of angina pectoris. *Circulation*, **48** : 917-920 (1973).
  - 12) Parker, J. O., Augustine, R. J., Burton, J. R. et al. : Effect of nitroglycerin ointment on the clinical and haemodynamic response to exercise. *Am. J. Cardiol.*, **38** : 162-166 (1976).
  - 13) Armstrong, P. W., Mathew, M. T., Boroomand, K. et al. : Nitroglycerin ointment in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **38** : 474-478 (1976).
  - 14) Taylor, W. R., Forrester, J. S., Magnusson, P. et al. : Haemodynamic effects of nitroglycerin ointment in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **38** : 469-473 (1976).
  - 15) 三木延晴, 仁本敏晴 : ニトログリセリン軟膏. 医薬ジャーナル, **16** : 201-211 (1980).
  - 16) Müller, P., Imhof, P. R., Gerardin, A. et al. : Human pharmacological studies of a new transdermal system containing nitroglycerin. *Eur. J. Clin. Pharm.*, **22** : 473-480 (1982).
  - 17) Georgopoulos, A. J., Markis, A. and Georgiadis, H. : Therapeutic efficacy of a new transdermal system containing nitroglycerin in patients with angina pectoris. *Eur. J. Clin. Pharm.*, **22** : 481-485 (1982).
  - 18) Gerardin, A., Gaudry, D. and Hirtz, J. : 未発表.
  - 19) 須貝哲郎 : Nitroglycerin を含有する経皮治療システム (TTS-NTG) の皮膚安全性. 皮膚, **25** : 207-214 (1983).
  - 20) Imhof, P. R., Sieber, A., Gerardin, A. et al. : Plasma concentration and haemodynamic effects of nitroglycerin during and after intravenous infusion in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharm.*, **23** : 99-106 (1982).
  - 21) 外畑 巖, 安井昭二, 林 博史ほか : 虚血性心疾患に対する nitroglycerin ointment 療法の pilot study. 診療と新薬, **15** : 1977-1985 (1978).