

TTS-NTG の臨床第1相試験(Ⅱ) —— 48時間連続貼付試験 ——

中島光好*¹ 金丸光隆*^{1,*2} 宇野和夫*³

(受付:1985年8月27日)

Clinical Pharmacological Study of TTS-NTG in Healthy
Volunteers(Ⅱ)—48 Hours Application—

Mitsuyoshi NAKASHIMA*¹ Mitsutaka KANAMARU*^{1,*2} and
Kazuo UNO*³

- *¹ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of
Medicine
- *² Department of Internal Medicine, Maruyama Hospital
- *³ CIBA-GEIGY (JAPAN) Limited, Research and Development
Department

A transdermal, therapeutic system (TTS) containing nitroglycerin (NTG) was applied to 12 healthy male volunteers for 24 hours and 48 hours.

Plasma NTG concentration was measured by capillary gas chromatography with electron capture detection using butane-1, 2, 4-triol-trinitrate as the internal standard.

The mean plasma concentration over the intervals of 1-24 hours and 1-48 hours after application maintained a steady level throughout the application. The mean plasma level in the steady-state phase for the 48-hour application was similar to that for 24 hours.

*¹ 浜松医科大学薬理学教室

☎ 431-31 静岡県浜松市半田町 3600

*² 医療社団法人 新風会丸山病院内科

*³ 日本チバガイギー(株)医薬研究部

別刷請求先: ☎665 宝塚市美幸町10-66 宇野和夫

The notable subjective symptoms of TTS-NTG were generally reported as headache and/or heaviness of the head, but in the 48-hour application study, the incidence and intensity of these symptoms were reduced on the second day.

The local irritation was well acceptable. Several subjects showed mild rubefaction at the margin of the covered area of skin, but there was no difference between the 24-hour and 48-hour applications in the local irritation index.

The residual amount of used system was analyzed by HPLC. The release rate of the system was $15.8 \pm 1.19 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ (mean \pm S. E.) for the 24-hour, and $14.9 \pm 0.79 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ (mean \pm S. E.) for the 48-hour application.

Key words : TTS-NTG, healthy volunteer, 48 hours application, local irritation, plasma NTG level

緒 論

Nitroglycerin (以下:NTG) 舌下錠¹⁾は、狭心症発作の治療薬として古くから繁用されている。しかし、体内での消失が極めて速いため²⁾、狭心症発作の予防には適当ではない⁴⁾。NTGが皮膚からも速やかに吸収される⁵⁾ことがわかり、この点を利用したNTG軟膏⁶⁾⁻¹⁰⁾が開発され、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¹¹⁾⁻¹⁴⁾。しかし、NTG軟膏は、皮膚の炎症や塗布量(薬物量)の不正確さ、塗布方法の煩雑さ¹⁵⁾等の欠点のため、臨床使用上問題が多い。

このような軟膏の欠点を補ったNTGを含む経皮治療システム(Transdermal Therapeutic System-Nitroglycerin, 以下:TTS-NTGと略す)が新たに考案開発された¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。我々は先に、日本人健常男子を対象に血漿中NTG濃度の持続性について検討を行い、このシステムが一定時間に一定量のNTGを放出し、それが皮膚から持続的に吸収され血漿中濃度が一定に保たれて、NTGの効果の持続が臨床的にも期待できることを確認した¹⁹⁾。

臨床での使用にあたっては、24 hrで貼り替えられずに更に長時間、貼付が続けられることもあり、48 hr貼付した場合、24 hr以後にもその有用性が持続されるか否かを検討するため、本試験を

計画した。

試験は、昭和59年12月20日より昭和60年1月20日にわたり、医療社団法人新風会丸山病院において実施した。

方 法

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に、TTS-NTGの製剤学的特徴、NTGの薬理作用、副作用、外国人ならびに日本人での第1相試験結果等について説明した後、血液一般検査、血清生化学検査、尿検査および心電図検査(安静時ならびに負荷時)を行い、異常所見のなかった被験者12名を採用した。被験者には、書面により同意を得た。被験者の平均年齢は34.8歳、平均身長は172.7 cm、平均体重は66.8 kgであった(Tab.1)。

薬剤

1システム中に25 mgのNTGを含有しNTGの放出有効面積が 10 cm^2 のTTS-NTG(以下:TTS-NTG $25 \text{ mg}/10 \text{ cm}^2$)および同一面積を有するTTS-Placebo(以下placebo)を試験薬とした。

実施方法

第I期、第II期に分け、第I期は24 hr貼付、第II期は48 hr貼付を行った。第I期、第II期の

間隔は、約1カ月で同一被験者に施行した。試験第Ⅰ期は、昼食後(13時)に被験者の前胸部を乾いた布で清拭したのち、6例には、左胸部にTTS-NTG 25 mg/10 cm²、右胸部に placebo を、他の6例には左右逆の位置にそれぞれ貼付した。貼付時間を24 hr とし、貼付中ならびに除去後24 hr は入浴や過激な運動を禁止した。第Ⅱ期は貼付部位を逆にし、貼付時間を48 hr に延長した。第Ⅰ期と同様、貼付中ならびに除去後24 hr は、入浴や過激な運動を禁止した。

第Ⅰ期は、貼付前、貼付後1, 2, 4, 6, 20, 22 および 24 hr, 除去後 0.5 および 1 hr に、第Ⅱ期は、貼付前、貼付後1, 2, 4, 6, 24, 30, 44, 46 および 48 hr, 除去後 0.5 および 1 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既報¹⁹⁾に従った。

採血と同時に被験者の血圧(最高血圧および最低血圧)および心拍数を立位ならびに臥位で測定し、問診により自覚症状をチェックした。自覚症状のうち、最も発生頻度の高いと考えられる頭痛・頭重感の訴えに対しては以下の3段階に分け、その程度も調べた。すなわち、①少しあり、②あり、③耐えがたい。さらに、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。

皮膚反応の判定を、各試験薬の除去後0.5, 2 および 24 hr の3回実施した。判定基準は、本邦パッチテスト研究班の定めた方法²⁰⁾に従った。これらの判定結果の最高陽性度につき、以下の評点を与え、皮膚刺激指数²¹⁾を算出した。

判定基準	評点
—: 反応なし	0
±: かるい紅斑	0.5
+: 紅斑	1.0
#: 紅斑+浮腫	2.0
##: 紅斑+浮腫+丘疹または漿液性丘疹または小水疱	3.0
###: 大水疱	4.0
皮膚刺激指数 = $\frac{\text{各試料の評点総和}}{\text{被験者総数}} \times 100$	

Fig. 1 に本試験の実施スケジュールを示す。

Tab. 1 Subjects Participated in the Study

No.	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
A	37	164	64
B	36	179	72
C	35	176	81
D	27	184	70
E	37	170	66
F	31	190	64
G	37	166	68
H	27	181	74
I	30	160	63
J	52	159	53
K	36	167	54
L	33	176	73
Mean	34.8	172.7	66.8
±S.D.	6.6	9.8	8.1
±S.E.	1.9	2.8	2.3

血漿中 NTG 濃度の測定

血漿中 NTG 濃度の測定は、Sioufi らの方法²²⁾に従い、butane 1, 2, 4-triol-trinitrate (BTN) を内部標準物質とし電子捕獲型検出器を備えたキャピラリー-ガスクロマトグラフ法で分析した。本試験法は、既報¹⁹⁾で用いた GC-MS 法²³⁾と比較されるため、添加回収試験および実際の血漿試料を分析し、良い相関を示すことが確認されている²²⁾。

本定量法は、血漿 1 ml に内部標準液 100 μl (5 ng) とヘキササン 5 ml を加え、振とう、遠心分離後、ヘキササン層を分取し窒素ガス気流中、20℃で約 100 μl になるまで濃縮する。その一部をガスクロマトグラフに注入した。なお、本定量法における検出限界は 50 pg/ml であった。

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

使用後のシステム内残存 NTG 量の測定

24 hr または 48 hr 貼付したシステムは、除去

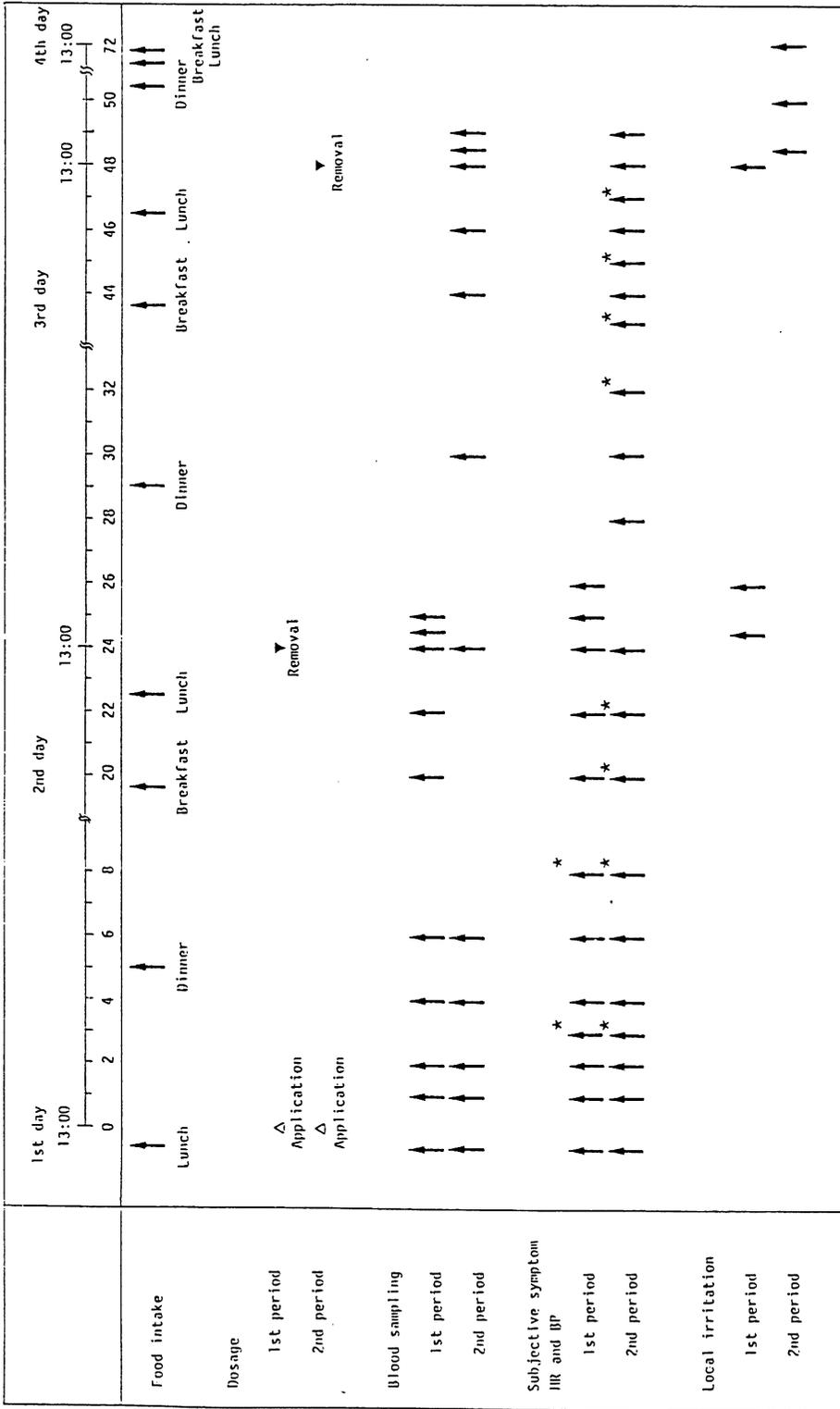


Fig. 1 Time schedule of TTS-NTG application in healthy volunteers.

後密封し、分析するまで4°Cで保存した。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。

臨床検査

臨床検査は、貼付日早朝ならびに除去翌日早朝に臨床検査用の採血・採尿を行い、実施した。

脱落例およびその取扱い

第Ⅰ期(24 hr 貼付)において、被験者 H は睡眠中に TTS-NTG および placebo を無意識のうちに剝離したため、途中脱落例とした。血漿中濃度測定は、貼付後 6 hr まで、血圧・心拍数ならびに自覚症状は貼付後 8 hr までのデータを平均値算出に用いた。従って、使用後のシステム内残存量は測定しなかった。

結果

血漿中 NTG 濃度

Tab. 2 ならびに Fig. 2 に TTS-NTG 25 mg/10 cm²を貼付後の平均血漿中濃度推移を示した。

第Ⅰ期、第Ⅱ期とも貼付後 1 hr 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(第Ⅰ期は貼付後 24 hr、第Ⅱ期は貼付後 48 hr)の血漿中濃度と、貼付中の各採血時点での血漿中濃度を対応のある t-検定で比較すると、第Ⅰ期の貼付後 22 hr および第Ⅱ期の貼付後 2 hr が、除去直前の値より高値であった以外、各時点で有意差(P<0.05)を認めず血漿中濃度は一定であった。

システム除去後、血漿中濃度は速やかに減少し、除去後 1 hr では、ほとんどの被験者で検出限界以下であった。

Tab. 2 Mean Plasma Concentration of Nitroglycerin after Application (ng/ml, \pm SE)

Time (hr)	24 hrs application (ng/ml)	48 hrs application (ng/ml)
0.0	nd*	nd*
1.0	0.118 \pm 0.032	0.093 \pm 0.024
2.0	0.139 \pm 0.042	0.131 \pm 0.028
4.0	0.118 \pm 0.029	0.109 \pm 0.029
6.0	0.101 \pm 0.026	0.112 \pm 0.026
20.0	0.089 \pm 0.017	-
22.0	0.130 \pm 0.019	-
24.0	0.086 \pm 0.019	0.093 \pm 0.025
(24.5)	0.027 \pm 0.015	-
(25.0)	0.009 \pm 0.009	-
30.0	-	0.096 \pm 0.020
44.0	-	0.089 \pm 0.019
46.0	-	0.098 \pm 0.015
48.0	-	0.075 \pm 0.023
(48.5)	-	0.022 \pm 0.012
(49.0)	-	nd

*nd : not detected

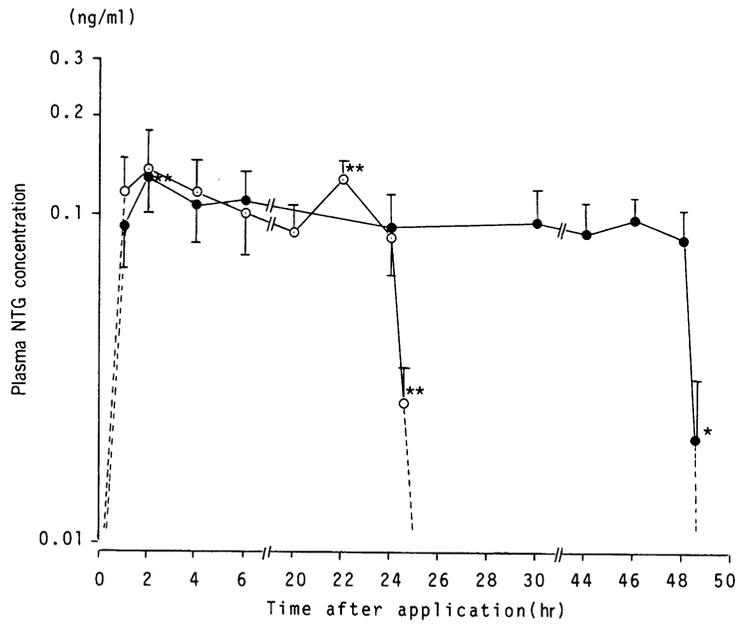


Fig. 2 Mean plasma concentration of nitroglycerin during 24hrs and 48hrs application. ○ : 24hrs application, ● : 48hrs application, I : \pm SE ; * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, compare to just removal point

Tab. 3 Mean Plasma Concentration of Nitroglycerin over the Interval of Time 1-24hrs or 1-48hrs after TTS-NTG Application

Volunteer	24 hrs application	48 hrs application
	(ng/ml)	(ng/ml)
A	0.224 \pm 0.024	0.239 \pm 0.030
B	0.034 \pm 0.016	0.040 \pm 0.015
C	0.213 \pm 0.031	0.148 \pm 0.009
D	0.044 \pm 0.016	0.091 \pm 0.020
E	0.176 \pm 0.018	0.156 \pm 0.017
F	0.100 \pm 0.005	0.087 \pm 0.011
G	0.093 \pm 0.017	0.087 \pm 0.013
H	-	0.160 \pm 0.020
I	0.243 \pm 0.034	0.103 \pm 0.016
J	0.069 \pm 0.014	0.053 \pm 0.016
K	0.017 \pm 0.008	0.020 \pm 0.012
L	0.019 \pm 0.014	0.011 \pm 0.011
Mean \pm SE	0.112 \pm 0.026	0.100 \pm 0.019

Subjective		† † † † † † † † † † † † † †												
Headache and/or Heaviness of the head	mild	2 2 4 6 5 4						5 4 5						
	moderate	1 1 2												
	severe													
Aspirin administration (n)		† † 1 1												Total Ad. (Sub) 2(2)

Fig. 3 The relationship between headache and aspirin (500 mg) during 24 hrs application of TTS-NTG.

Subjective		† † † † † † † † † † † † † † † † † † † †																		
Headache and/or Heaviness of the head	mild	3 3 4 5 6						3 2 2						3 3 7 4 4 4 4 3 3 2						
	moderate	2 5 4						2 1						1 1						
	severe																			
Aspirin administration (n)		† † 2 1																		Total Ad. (Sub) 3(2)

Fig. 4 The relationship between headache and aspirin (500 mg) during 48hrs application.

Tab. 4 Judgement of Local Irritation Test after Removal of TTS-NTG and TTS-Placebo

Sample		TTS-NTG 25mg/10cm ²			TTS-Placebo		
Time after removal		0.5hr	2hrs	24hrs	0.5hr	2hrs	24hrs
24 hrs application	-	1	9	11	6	7	10
	±	10	2	0	4	4	1
	+	0	0	0	1	0	0
48 hrs application	-	3	6	12	4	4	8
	±	8	6	0	8	8	4
	+	1	0	0	0	0	0

Tab. 5 Local Irritation Index after Removal of TTS-NTG and TTS-Placebo

Application Time	Samples	- (0)	± > (0.5)	+ > (1.0)	± ≤ (0.5)	+ ≤ (1.0)	Volunteers Number	Total Irritation Score	Irritation Index
24 hours	TTS-NTG	1	10	0	0	0	11	5.0	45.5
	TTS-Placebo	6	3	1	1	0	11	3.0	27.3
48 hours	TTS-NTG	3	8	1	0	0	12	5.0	41.7
	TTS-Placebo	4	4	0	4	0	12	4.0	33.3

> : Maximum judgement after 30 minutes removal

≤ : Maximum judgement after 24 hours removal or equal after 30 minutes and 24 hours removal

Tab. 3 に各被験者の貼付後 1 hr から除去直前までの各時点の平均血漿中濃度を示した。第Ⅰ期(貼付後 1-24 hr) の平均血漿中濃度は 0.112 ± 0.026 ng/ml(平均 ± S. E., 以下同様)で第Ⅱ期(貼付後 1-48 hr) は 0.100 ± 0.019 ng/ml の値を示した。

自覚症状

Fig. 3 および Fig. 4 にシステム貼付中、被験者が訴えた頭痛・頭重感の程度と投与した aspirin の関係について示した。

第Ⅰ期では、貼付後 2 hr から頭痛・頭重感が発現し始め、貼付後 4~8 hr では 12 例中 6 例の被験者が訴え、その内 2 例が頭痛“②あり”と訴えた。しかし、睡眠を妨げる程ではなく、貼付後 20 hr 目以降も訴えは続いたが、程度は軽くなっ

た。Aspirin 服用例は、貼付後 6 および 8 hr に各 1 例ずつ合計 2 例であった。

第Ⅱ期でも頭痛・頭重感は、貼付後 2 hr から出現し始め、貼付後 4~8 hr では 12 例中 10 例の被験者が訴え、その内 5 例が“②あり”と訴えたが、第Ⅰ期と同様、睡眠を妨げる程ではなく、貼付後 20 hr 目以降 48 hr の除去後まで持続したものの、程度は貼付 1 日目の 6~8 hr より軽度であった。Aspirin は貼付後 4 hr に 2 例、20 hr に 1 例の合計 3 例(2 名)に投与したが、20 hr 以降は 1 例も服用しなかった。

その他の自覚症状としては第Ⅰ期に悪心(嘔吐)および軽い鼻閉感が各 1 名にあった。

皮膚刺激性

貼付期間中、TTS-NTG 25 mg/10 cm² および

placebo ともに貼付部位に痒みが記録されたが、その程度は軽度であった。

除去後の皮膚刺激反応判定結果を Tab. 4 に示す。除去後 30 min の判定では、TTS-NTG 25 mg/10 cm² および placebo とも、貼付部位に軽度の紅斑が認められたが、TTS-NTG 25 mg/10 cm² の方が若干多かった。除去後 2 hr では、第 I 期で 2 例に“± (かるい紅斑)”を認めたのに対し、第 II 期では 6 例に“±”が認められた。しかし除去後 24 hr では、第 I 期、第 II 期とも全く消失した。“+ (紅斑)”例は、第 I 期で placebo 除去後

30 min、第 II 期では TTS-NTG 25 mg/10 cm² 除去後 30 min に各々 1 例認めただけであり“±”以上は認めず、残留刺激も認められなかった。

Tab. 5 に皮膚刺激指数を示した。TTS-NTG 25 mg/10 cm² は placebo と比較して強い刺激を示したが、第 I 期、第 II 期ともに同程度の指数であり、48 hr 貼付による刺激の増加は認められなかった。

血圧および心拍数

第 I 期、第 II 期とも、システム貼付中、血圧、心拍数にほとんど変化を認めなかった。

Tab. 6 Residual NTG Contents of Used System

Subject No.	24 hrs application		48 hrs application	
	Released NTG Amounts* (mg)	Release rate (μg/cm ² ·h)	Released NTG Amounts (mg)	Release rate (μg/cm ² ·h)
A	3.7	15.4	7.8	16.3
B	4.1	17.1	9.0	18.9
C	4.9	20.4	8.2	17.0
D	2.8	11.7	5.8	12.1
E	4.0	16.7	7.1	14.8
F	3.9	16.3	6.8	14.2
G	3.7	15.4	6.6	13.8
H**	-	-	8.3	17.3
I	5.6	23.3	9.1	19.0
J	2.9	12.1	5.6	11.7
K	3.3	13.7	6.2	12.9
L	2.8	11.7	5.4	11.3
Mean	3.8	15.8	7.2	14.9
±SD	0.88	3.96	1.30	2.72
±SE	0.26	1.19	0.38	0.79

* Released NTG amounts estimated from residual NTG contents of removal system

** Volunteer H was taken off the system unconsciously during sleep in the first period.

使用後のシステム内残存 NTG 量

Tab. 6 に 24 hr ならびに 48 hr 連続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、貼付前の NTG 含有量（試験に供したシステムの含量均一性試験成績で平均含有量 26.1 mg）との差を貼付中に放出された NTG 量とした。

放出された NTG 量は、第 I 期で 3.8 ± 0.26 mg, 第 II 期では 7.2 ± 0.38 mg であり、第 II 期は第 I 期の約 2 倍となった。一方、単位時間、単位面積あたりの NTG の放出速度は、それぞれ、 $15.8 \pm 1.19 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$, $14.9 \pm 0.79 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ でほぼ等しかった。さらに、第 I 期、第 II 期の放出速度に、被験者間でばらつきを認めたが、被験者内ではほぼ等しかった。

臨床検査値の変動

システム貼付前および除去後に実施した臨床検査値には、第 I 期、第 II 期ともシステム貼付に起因すると考えられる臨床検査値の変動は認められなかった。

考 察

我々は先に、日本人男子を対象にして、TTS-NTG 1 システムを 24 hr 貼付すると、貼付時間を通じて NTG の血漿中濃度が一定に保たれることを報告した¹⁹⁾。

今回は、48 hr 貼付を行い、48 hr 貼付と 24 hr 貼付との違い、貼付基剤との皮膚刺激の差を検討した。その結果、48 hr 貼付でも 24 hr 同様、貼付後 1 hr には定常血漿中濃度に到達し、その後システムを除去するまで血漿中濃度を一定に保つことを確認した。

TTS-NTG は 1 日 1 回あるいはさらに、2 日に 1 回の貼付でも、その臨床効果が十分に期待でき、貼り替え忘れてもその保証ができると考えられる。さらに、本システムは定常血漿中濃度に貼付後 1 hr で到達し、ISDN テープの最高血漿中濃度到達時間 (6 hr)²⁰⁾ より速く、かつ 48 hr まで一定に保つことが可能であり、また除去後の NTG の消失は、ISDN より速やかであることから

も、臨床応用が容易であると考えられる。

自覚症状では、頭痛・頭重感の発現例数が多かったが、前報¹⁹⁾よりも比較的軽度で aspirin 服用例数も少なかった。これは被験者の感受性の差によるものと考えられる。また、第 II 期 (48 hr 貼付) において第 I 期と同様貼付後 6~10 hr に頭痛・頭重感の発現頻度が高くなったが睡眠は可能であった。さらに翌日の貼付後 20 hr 以降、“①少しあり”の訴えは続いたが、その程度は 1 日目と比較して軽度であり、NTG に対する忍容性が増したのかも知れない。また、システム除去後、その訴えは速やかに寛解した。

システム貼付中、貼付部位に痒みを訴えた例を数例認めたが、除去後 0.5 ならびに 2 hr に実施した皮膚刺激の所見では、ごく軽度の紅斑がほとんどで、24 hr 後の所見では残留刺激を認めなかった。TTS-NTG 25 mg/10 cm² は、placebo に比べて貼付部位の軽度な紅斑を多く認めた。これは、NTG の末梢血管拡張作用に起因すると思われる。本試験の刺激指数は、45.5 (第 I 期)、41.7 (第 II 期) であり、貼付時間による差は認められず、須貝²⁰⁾の報告した 46.4 とほぼ同じ値であった。従って、同一部位に連続して貼付することを避ければ、48 hr 貼付しても本システムの皮膚刺激性は問題ないと考えられる。

除去したシステム内 NTG 残存量から算出した放出量は、第 II 期では第 I 期の約 2 倍であり、単位時間・単位面積あたりの放出量は等しかった。各個人での放出量と血漿中濃度の間には明瞭な相関関係は認められず、ばらつきは大きかった。これは、血漿中濃度分析法の定量限界にも一部起因すると思われる。

まとめ

- 1) 日本人男子健常人 12 名 (平均年齢 34.8 歳、平均身長 172.7 cm、平均体重 66.8 kg) を対象に TTS-NTG 25 mg/10 cm² 1 システムの 24 hr ならびに 48 hr 貼付を実施した。
- 2) TTS-NTG は、貼付 1 hr 後から 48 hr の除去するまで、血漿中 NTG 濃度を一定に保つこ

とが確かめられた。

- 3) 自覚症状としては、頭痛・頭重感の発現が最も多く、貼付2~3 hr後から発現し始め、6~8 hr後に最強になり除去するまで持続したが、48 hr貼付では、2日目のその程度は1日目と比較して軽度であった。他の副作用としては、貼付部位に軽度の痒みが認められた。
- 4) 皮膚刺激反応では、TTS-NTG 25 mg/10 cm²は placebo と比較して軽度の紅斑を多く認めたが、24 hr貼付と48 hr貼付には刺激指数に差を認めず、残留刺激も認められなかった。
- 5) 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。単位時間・単位面積での放出速度は、24 hr貼付と48 hr貼付とはほぼ等しく、また各個人内でも同様の値を示した。

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 biotransformation 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-106 N) 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-106 N) 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-106 N) 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-106 N) 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-106 N) 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., Augestine, 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 study 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., Moppert, J. et al. : Glycerol trinitrate (nitroglycerin) plasma concentrations achieved after application of transdermal therapeutic systems to healthy volunteers. *Arzeim-Forsch.*, 35 : 530-532 (1985).
- 19) 中島光好, 植松俊彦, 橋本久邦ほか : TTS-NTG の臨床第1相試験. *臨床薬理*, 16 : 375-384 (1985).
- 20) 川村太郎, 笹川正二, 増田 勉ほか : 貼布試験標準化の基礎的研究. *日皮会誌*, 81 : 301-314 (1970).
- 21) 須貝哲郎 : 接触皮膚炎とパッチテスト. *皮膚*, 19 : 210-224 (1977).
- 22) Sioufi, A. and Pommier, F. : 未発表
- 23) Gaudry, D., Gerardin, A., Briand, C. et al. : Quantitative determination of nitroglycerin in human plasma by gas chromatography negative ion mass spectrometry using ¹⁵N labelled nitroglycerol as internal standard. *Biomedical Mass*

Spectrometry, 11 : 276-277 (1984).

- 24) 田中 修, 千田 敏, 木村哲夫ほか : Isosorbide dinitrate 経皮投与製剤 (Frando Tape) 投与時のヒトにおける体内動態. 臨床薬理, 13

: 463-475 (1982).

- 25) 須貝哲郎 : Nitroglycerin を含有する経皮吸収治療システム (TTS-NTG) の皮膚安全性検討. 皮膚, 25 : 207-214 (1983).