

5) ダイエット用健康食品に含まれる医薬品成分の迅速一斉分析法の開発

濱田寛尚 山本理世 吉田達雄 飛野敏明 村川 弘

要 旨

過去に、国内においてダイエット用健康食品から検出された事例がある医薬品 18 成分について、イソクラティック分析を用いた LC/MS/MS による迅速一斉分析法を検討した。検討した分析条件による、市販の健康食品及び生体試料（血清）を用いた添加回収試験において、良好な結果が得られた。また、シブトラミンを含有する健康食品の本分析法による定量値と通知試験法による定量値とを比較したところ、同等の定量値が得られた。これにより、本分析法は、医薬品 18 成分について有効な迅速一斉分析法であることが明らかとなった。

キーワード：健康食品，医薬品，LC/MS/MS，イソクラティック

はじめに

痩身・強壮効果を標榜した健康食品や、ダイエットを目的に個人輸入される「ホスピタルダイエット」と称される製品の中には医薬品成分が含有されるものがあり、当該製品によると考えられる健康被害事例が多数報告されている¹⁾。また、「合法ハーブ」と称した指定薬物を含有する製品も全国的に流通しており、違法薬物による摘発事例も増加傾向にある。本県においても、平成 22 年 2 月に医薬品成分を含有する健康食品を摂食したことにより、県民が健康被害を受けた事例や、平成 23 年 10 月には本県内のハーブ専門店において、指定薬物 JWH-251 を含有する製品を販売していたとして経営者らが摘発された事例があり、こうした無承認無許可医薬品及び指定薬物の検査体制の強化が急務となっている。

健康食品中の痩身用又は強壮用医薬品成分の分析については、試料から目的成分をメタノール等により抽出し、逆相系カラムを使用した高速液体クロマトグラフィーによる一斉分析法が多数報告されている²⁻⁶⁾。しかしながら、前述の一斉分析法における分析操作は簡便であるが、LCでのグラジエント分析の際、カラムの

安定化に時間がかかるため、1 試料当たり 45 分程度の測定時間を要し、分析開始から測定終了までに 12 時間程度の時間が必要となる。しかしながら、健康危機発生時には迅速な原因究明が求められるため、さらに測定時間を短縮する必要がある。

そこで、本調査研究では、健康危機発生時の分析体制をより強化するため、過去にダイエット用健康食品等で検出事例がある医薬品のうち、18成分（国内未承認医薬品、向精神薬、緩下剤、利尿剤、血糖降下剤等）の迅速一斉分析法を開発することを目的とし、LCの測定時間を短縮できるイソクラティック分析、化合物の選択性が高い液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を利用した分析方法により検討を行った。検討方法は、市販の健康食品等を試料として、標準品の添加回収試験により行った。さらに、本分析法の実試料への適用性を確認するため、本県において過去にシブトラミン等の含有が確認された健康食品を用いて、本分析法及び「シブトラミンの分析法について」（平成15年4月11日付け医薬監麻発第041104号厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長通知）に示されている方法（以下「通知試験法」という。）による定量を併せて行ったと

ころ、同等の定量値が得られたので報告する。

実験方法

1 試薬

1.1 標準品

マジンドール、フェンフルラミン、オリストット (SIGMA)、ピサコジル、(±)クロルフェニラミン (FLUKA)、シブトラミン塩酸塩一水和物標準品、脱 N-ジメチルシブトラミンくえん酸塩標準品、(±)フルオキセチン (和光純薬工業 (株) 高速液体クロマトグラフ用)、N-ニトロソフェンフルラミン (和光純薬工業 (株) 薬理研究用)、フェノールフタレイン、ヒドロクロロチアジド (和光純薬工業 (株) 試薬特級)、塩酸プロプラノロール (和光純薬工業 (株) 局方一般試験法用)、グリベンクラミド、ジアゼパム、フロセミド、フェノバルピタールナトリウム (和光純薬工業 (株) 生化学用)、フェンテルミン、ジオクチルスルホサクシネートナトリウム (東京化成 (株))

1.2 混合標準液

1.1 の各標準品を秤量後、メタノールに溶解して標準原液を調製後、これらを混合し、50mg/ (ネガティブモード測定成分: 500 mg/) となるようにメタノールで調製し、混合標準溶液とした。

1.3 その他

その他試薬: HPLC 用、特級を使用した。

限外ろ過膜: セントリカット超ミニ (1 万分画)

2 試料

乳糖 0.1g 又は分析対象の医薬品成分を含まないことを確認した市販の健康食品 (タブレット型) をメノウ乳鉢で粉碎、均一化したもの 0.1g に 50 μ g (ネガティブモード測定成分: 500 μ g) の添加量で混合標準溶液を添加後、窒素気流下で乾固し、添加回収試験用試料とした。また、シブトラミンを含有する健康食品 (4 種類ともカプセル剤) については、各々 3 カプセル分の内容物を合わせ、メノウ乳鉢で粉碎、均一化したものを試料とした。

血清試料については、添加量が血清 1m に対して 200ng 又は 50ng (ネガティブモード測定成分: 2,000 又は 500ng) となるように混合標準原液を添加し、30 分放置したものを添加回収試験用血清試料とした。

3 LC/MS/MS 測定

3.1 LC/MS/MS 測定用試験液調製

2 で調製した試料 0.1g にメタノール 10m を加え、10 分間超音波抽出後、3,000rpm で 5 分間遠心分離し、

上清を採り、残渣に再度メタノール 10m を加え同様の操作を行い、上清を合わせメタノールで 100m に定容し、抽出原液とした。この抽出原液を 50%メタノール溶液で適宜希釈し、非水系フィルター (GL クロマトディスク 25N 0.45 μ m, GL Sciences 製) を用いてろ過したものを LC/MS/MS 測定用試験液とした (図 1)。

また、血清試料については、添加回収試験用血清試料を蒸留水で 25 倍希釈したものを限外ろ過し、そのろ液をメタノールで 2 倍希釈する方法 (血清分析法)、及び同試料 0.1m にメタノールを 0.9m 加えて遠心分離後、上清 200 μ にメタノールを 0.3m、蒸留水を 0.5m 加え、限外ろ過する方法 (血清分析法) により LC/MS/MS 測定用試験液を作成した (図 2)。

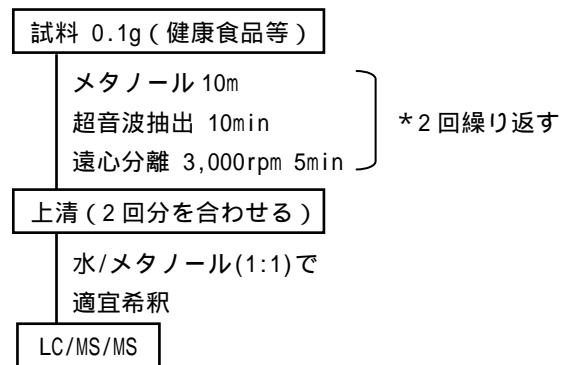


図 1 健康食品等の分析フロー

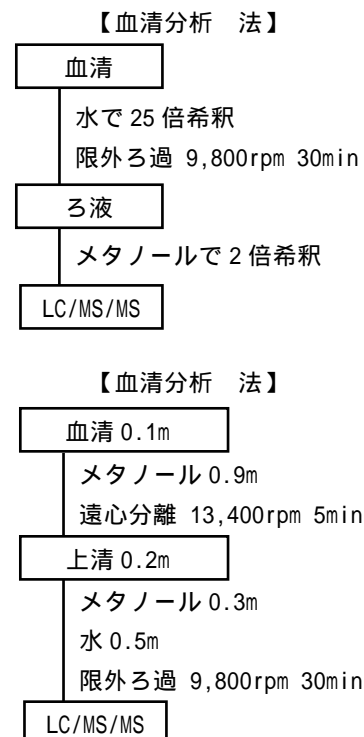


図 2 血清の分析フロー

3.3 LC/MS/MS 測定条件

高速液体クロマトグラフ：Waters 社製 Waters2795
 タンデム型質量分析装置：Waters 社製 Quattro Premier
 分析カラム：東ソー社製 TSK-gel VMPak-25(内径 2.0mm，長さ 150mm，粒子径 7 μ m)

LC/MS/MS の測定条件は表 1 及び表 2 に示した。なお，添加回収試験においては絶対検量線及び無添加試料液を使用したマトリックス一致検量線により定量を行い，実試料の試験においては絶対検量線により定量を行った。

表 1 LC/MS/MS測定条件

LC 条件	
カラム	TSKgel VMPak-25 2.0×150mm, 7 μ m (東ソー)
移動相	A=水 B=メタノール C=500mM 酢酸アンモニウム D=0.5% ギ酸
移動相組成	A:B:C:D=18:80:1:1
流量	0.15m /min
カラム温度	40
注入量	4 μ
測定時間	10min
MS/MS 条件	
イオン化方法	ESI (ポジティブ, ネガティブモード)
キャピラリー電圧	ポジティブ:3.45kV, ネガティブ:2.8kV
ソース温度	120
デゾルベーション温度	350
コーンガス流量	100 /hr
デゾルベーションガス流量	1,000 /hr
測定モード	MRM

表 2 MRM条件

	定量イオン			定性イオン		
	MRM trace(m/z)	CV(V)	CE(eV)	MRM trace(m/z)	CV(V)	CE(eV)
ESI(ポジティブモード)						
マジンドール	285.30 > 43.86	40	25	285.30 > 101.85	40	45
シブトラミン	280.30 > 124.70	20	25	280.30 > 138.70	20	20
脱N-ジメチルシブトラミン	252.20 > 124.60	15	20	252.20 > 138.70	15	20
フェンフルラミン	232.20 > 158.70	15	20	232.70 > 186.70	15	15
N-ニトロソフェンフルラミン	261.20 > 158.70	15	20	261.20 > 186.70	15	15
オリスタット	496.37 > 319.10	25	15	496.37 > 113.74	25	25
フェンテルミン	150.00 > 90.60	15	15	150.00 > 132.70	15	10
フェノールフタレイン	319.20 > 224.80	35	20	319.20 > 196.90	35	35
ピサコジル	362.30 > 183.70	35	35	362.30 > 225.80	35	15
フルオキセチン	310.29 > 43.88	20	10	310.29 > 147.88	20	10
クロルフェニラミン	275.22 > 230.04	25	20	275.22 > 166.92	25	40
プロブラノロール	260.28 > 115.80	30	20	260.28 > 182.80	30	20
グリベンクラミド	494.10 > 368.90	20	20	494.10 > 168.70	20	40
ジアゼパム	285.18 > 193.06	35	35	285.18 > 153.98	35	25
ESI(ネガティブモード)						
フロセミド	329.06 > 204.72	20	20	329.06 > 284.68	20	20
ヒドロクロロチアジド	296.01 > 268.70	40	20	296.01 > 204.72	40	20
ジオクチルスルホサクシネート	421.18 > 80.56	30	30	421.18 > 226.66	30	20
フェノバルピタール	231.28 > 188.04	30	10	231.28 > 84.86	30	25

4 シブトラミンの GC/MS 測定

4.1 GC/MS 測定用試験液調製

通知試験法に準拠して行った。2 で調製した試料 0.2g に、10%アンモニア水 1m を添加し混和後、*t*-ブチルメチルエーテル 5m を添加し、10 分間振とう抽出後、3,000rpm で 10 分間遠心分離し、有機層を採る。残渣に再度 *t*-ブチルメチルエーテル 5m を加え、同様の操作を行い、有機層を合わせ減圧乾固後、メタノールで 100m に定容し、抽出原液とした。この抽出原液をメタノールで適宜希釈し、3 と同様にフィルターをろ過したものを通知試験法用試験液とした。

また、3 で得られた抽出原液をメタノールで適宜希釈し、同様にフィルターをろ過したものをメタノール抽出による GC/MS 用試験液とした。

4.2 GC/MS 測定条件

GC: 7890A(Agilent), MS:5975C(Agilent)

カラム: HP-5MS, 0.25mm × 30m, 膜厚:0.25 μm

昇温条件: 80 (2分)-10 /分-280 (18分)

流量: 1m /min (定流量モード)

注入口温度: 250, 注引量: 4μ

注入方法:パルスドスプリットレス

MS イオン源温度: 230, MS 四重極温度: 150

結果及び考察

1 分析条件の検討

痩身用医薬品成分等の一斉分析に関する報告においては、目的成分をメタノールで抽出し、逆相系カラムと LC/MS/MS とを併用した分析方法が多い²⁻⁶⁾。しかしながらこうした一斉分析法では、LC でのグラジエント分析の際、カラムの安定化に時間がかかるため、1 測定当たりの測定時間が 45 分程度は必要となる。さらには、汎用性の高い逆相系カラムを使用した報告においても、一部の医薬品成分で検量線の直線性が低い場合もある。

このため、より短時間で、かつ直線性が高い検量線が得られる条件を検討した。本調査研究では、イソクラティック分析による方法を試み、各種 HILIC 系カラム (Zic-pHILIC, Inertsil amide, PC-HILIC) にて検討を行ったが、一部の医薬品成分でシャープなピークが得られない、R.T. が遅い、などの理由で断念した。その後、分子篩作用、陽イオン交換作用、分配作用を併せ持つ TSKgel VMPak-25 (東ソー社製) を使用し、水:メタノール: 500mM 酢酸アンモニウム:0.5% 酢酸=18:80:1:1 の移動相条件下でのイソクラティック分析を検討したところ、18 成分が全て 10 分以内に溶出し、ピーク形状も良好であった。これに加え、測定用試験液の溶媒組成について、水:メタノール=75:25, 50:50, 0:100 の組成

で検討を行ったところ、ほとんどの医薬品成分において、溶媒組成による影響は少なかったが、オリスタットについては図 3 に示すとおり、メタノール含量が高い場合及び水含量が高い場合にはピーク形状に影響があった。このため、測定用試験液の溶媒組成については、水:メタノール=50:50 とした。

また、絶対検量線においては、0.5 ~ 50μg/ (ネガティブモード測定成分: 10~500μg/) の範囲で良好な直線性 ($R^2 > 0.999$) が得られた。

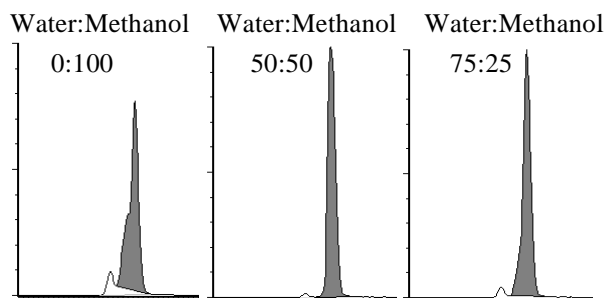


図3 オリスタット標準品のMRMクロマトグラムにおけるピーク形状比較(オリスタット 0.2ng)

2 添加回収試験

抽出溶媒については、井上ら⁷⁾の報告を始め、痩身用医薬品成分の分析に汎用されること²⁻⁶⁾、及び LC/MS/MS で当該医薬品成分が検出された場合に GC/MS による定性分析を併せて行うことを考慮し、メタノールを用いることとした。また、乳糖を試料として用いた添加回収試験において、メタノールによる抽出を 4 回行い、抽出回毎の回収率の結果を図 4 に示した。フルオキセチンを除くすべての医薬品成分が 3 回目以降では検出されなかったため、メタノールによる抽出回数は 2 回行うこととした。

痩身用医薬品成分を含有する健康食品、医薬品製剤であるホスピタルダイエット等の分析を想定し、市販の健康食品及び乳糖を用いて添加回収試験(n=3)を行ったところ、その回収率は表 3 に示すとおりとなり、良好な結果が得られた。また、絶対検量線及びマトリックス一致検量線による回収率の比較により、一部の医薬品成分ではマトリックス成分によるイオン化への影響があると考えられた。しかし、前述の添加回収試験における添加量は、試料 0.1g に対して 50μg 又は 500μg であり、医薬品としての用量の 10 分の 1 以下となるため、実試料の定量分析では、より測定試料の希釈が必要となり、マトリックス成分によるイオン化への影響がより低減されると考えられる。このことから、実試料の定量分析には、絶対検量線を用いることとした。

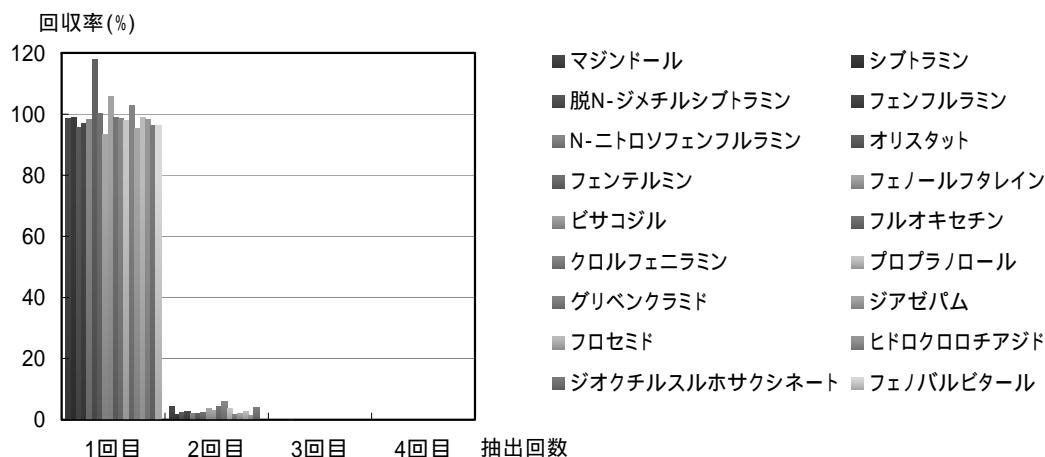


図4 抽出回数の検討結果

表3 添加回収試験結果

添加回収試験試料 検量線 医薬品成分名	乳糖				市販健康食品			
	絶対検量線		マトリックス 一致検量線		絶対検量線法		マトリックス 一致検量線	
	回収率(%)	RSD(%)	回収率(%)	RSD(%)	回収率(%)	RSD(%)	回収率(%)	RSD(%)
マジンドール	81.8	8.0	101.9	8.3	73.2	6.2	104.0	8.7
シブトラミン	108.5	2.7	99.0	2.7	106.7	0.7	97.1	0.7
脱N-ジメチルシブトラミン	109.7	0.4	94.9	0.4	115.4	2.4	99.7	2.4
フェンフルラミン	106.9	1.0	96.6	0.9	107.1	1.1	106.1	1.1
N-ニトロソフェンフルラミン	102.5	2.0	92.3	2.0	102.6	1.7	96.8	1.7
オリスタット	79.6	5.4	90.7	5.5	87.6	14.7	126.5	14.8
フェンテルミン	103.9	1.0	93.5	0.9	103.1	2.2	104.4	2.3
フェノールフタレイン	103.3	2.1	97.5	2.2	102.5	0.6	98.9	0.6
ビサコジル	99.0	0.7	99.9	0.7	88.0	3.7	95.2	2.0
フルオキセチン	106.6	1.1	97.7	1.1	106.8	1.8	107.3	1.9
クロルフェニラミン	124.1	2.5	101.4	2.5	134.3	6.8	119.9	6.7
プロプラノロール	98.5	2.7	90.9	2.7	100.5	2.0	100.7	2.1
グリベンクラミド	99.7	1.4	95.8	1.4	103.6	1.4	98.2	1.4
ジアゼパム	107.1	1.8	93.4	1.7	104.0	2.7	104.2	2.7
フロセミド	92.7	8.0	82.6	8.0	100.5	4.3	97.1	4.3
ヒドロクロロチアジド	98.4	1.7	90.8	1.6	124.4	4.5	96.4	4.5
ジオクチルスルホサクシネート	115.1	4.0	94.5	3.9	115.6	5.7	94.4	5.6
フェノバルビタール	118.5	1.2	89.1	1.2	120.3	11.0	101.7	11.1

回収率は試行回数:3の平均値

3 実試料への適用性試験

本分析法の定量性を確認するために、平成22年2月に本県で発生した健康被害事例において、シブトラミン及びフェンフルラミンの含有が確認された無承認無許可医薬品4種類(A~D:いずれもカプセル状のもの)を用いて実試料への適用性試験を行った。シブトラミンについては、通知試験法及び本分析法(以下「LC/MS/MS法」という。)での定量値を比較したところ、表4に示すとおり、試料A~Dすべてにおいて通知試験法とLC/MS/MS法とで同等の値が得られた。また、フェンフルラミン(試料D)については、メタノール抽出後にGC/MSで定量する方法(GC/MS法)及び本分析法での定量値を比較したところ、それぞれ8.4mg/cap(RSD:0.9%),9.4mg/cap(RSD:6.5%)となり、近い値が得られた。さらに、試料Dからは、健

康被害が発生した当时には分析対象としていなかった「フェノールフタレイン」及び「プロプラノロール」がそれぞれ1.1mg/cap,6.1mg/cap検出された(表5)。

これらのことから、本分析法は、健康食品中の医薬品成分一斉分析法として有用であることが確認された。

表4 実試料によるシブトラミン定量値の比較

試験法	通知試験法		LC/MS/MS法	
	平均値* (mg/cap)	RSD(%)	平均値* (mg/cap)	RSD(%)
試料A	7.3	2.6	8.0	6.8
試料B	3.1	7.8	3.1	6.0
試料C	4.6	6.0	5.3	8.5
試料D	1.2	4.0	1.1	7.4

*試行回数:3

表5 試料Dの分析結果

試験法	LC/MS/MS 法	
	平均値 [*] (mg/cap)	RSD(%)
医薬品成分名		
フェンフルラミン	9.4	6.5
プロプラノロール	1.1	6.3
フェノールフタレイン	6.1	4.1

*試行回数:3

4 生体試料(血清)を用いた添加回収試験

医薬品成分を含有するダイエット用健康食品による健康被害が発生した際、当該患者の血清中には高濃度の医薬品成分が存在することが考えられる。このため、血清中の医薬品成分分析に本分析法が適用できるかについても添加回収試験により検討した。

本所では、血清中のテトロドトキシン分析において、試料中のマトリックス成分によるイオン化への影響を低減するため、試料を50倍希釈したのち、限外ろ過により蛋白質を除去する前処理法を報告している⁸⁾。この方法を参考に、血清試料を水で25倍希釈し、限外ろ過したる液をメタノールで2倍希釈したものを測定試料としてLC/MS/MSで測定したところ(血清分析法)、18成分中6成分しか検出できず、十分な回収率が得られたものはフェンテルミン、ヒドロクロロチアジド及びフェノバルビタールの3成分のみであった。改善策として、メタノールによる抽出を試みたところ(血清分析法)、表6に示すとおりオリスタット以外の医薬品成分を検出することができ、オリスタット及びピ

サコジル以外の医薬品成分については、良好な回収率が得られた。

また、血清分析法における2つの添加回収試験(添加量:200ng及び50ng(ネガティブモード測定成分:2,000ng及び500ng))における回収率はほぼ同じ傾向にあった。そのうち、脱N-ジメチルシブトラミン、フェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、ジアゼパム及びフロセミドにおいては負のマトリックス効果が、フェノバルビタールにおいては正のマトリックス効果が影響していることが考えられた。

医薬品成分は個々の結合率で蛋白質と結合するため、血清試料での添加回収試験結果に大きく差が見られたと考えられる。しかしながら、血清中の蛋白質と結合していない医薬品成分が主に薬効を発揮すること、中毒症状を呈する場合には相当量の医薬品成分が血清中に存在することが考えられることから、患者血清中の医薬品成分のスクリーニング分析においても、本分析法が有用であると考えられた。

まとめ

健康危機管理体制を充実させるため、ダイエット用健康食品中から検出された事例のある医薬品18成分について、測定機器にLC/MS/MSを、分析カラムにTSKgel VMpak-25を用いた迅速一斉分析法を検討した。検討した分析条件のもと、市販の健康食品及び生体試料(血清)を用いて添加回収試験を行った結果、良好な結果が得られ、シブトラミンを含有する健康食品の本分析

表6 血清を用いた添加回収試験結果

抽出方法	血清分析法		血清分析法			
	200 ng (*:2,000ng)		200 ng (*:2,000ng)		50 ng (*:500ng)	
添加量						
検量線	絶対検量線	マトリックス一致検量線	絶対検量線	マトリックス一致検量線	絶対検量線	マトリックス一致検量線
医薬品成分名						
マジンドール	4.0 (13.4)	4.3 (13.9)	66.5 (2.1)	74.2 (2.1)	70.7 (1.4)	78.7 (1.6)
シブトラミン	-	-	37.6 (12.7)	45.7 (11.7)	42.7 (9.6)	51.8 (9.5)
脱N-ジメチルシブトラミン	-	-	60.1 (3.7)	82.8 (3.6)	55.5 (5.2)	83.8 (4.7)
フェンフルラミン	12.6 (6.2)	19.3 (5.6)	70.7 (6.1)	101.9 (7.4)	75.7 (2.8)	112.9 (2.6)
N-ニトロソフェンフルラミン	-	-	42.0 (6.7)	68.0 (6.8)	45.1 (10.5)	69.0 (11.2)
オリスタット	-	-	-	-	-	-
フェンテルミン	80.2 (1.4)	96.9 (1.4)	79.7 (2.8)	96.3 (2.8)	79.7 (4.6)	98.3 (4.4)
フェノールフタレイン	-	-	62.4 (4.3)	80.9 (2.1)	67.7 (14.6)	74.7 (11.0)
ピサコジル	-	-	5.3 (5.6)	8.9 (9.0)	7.5 (4.7)	13.1 (7.6)
フルオキセチン	-	-	78.2 (5.1)	87.3 (5.2)	83.9 (4.0)	93.3 (4.0)
クロルフェニラミン	16.7 (12.7)	13.3 (14.5)	120.0 (1.0)	115.2 (1.1)	142.0 (3.4)	127.0 (3.8)
プロプラノロール	-	-	74.5 (1.7)	84.9 (1.7)	77.5 (3.6)	89.6 (3.5)
グリベンクラミド	-	-	74.2 (5.3)	91.8 (1.8)	78.3 (7.7)	90.6 (8.2)
ジアゼパム	-	-	65.1 (5.0)	94.3 (4.3)	63.4 (10.0)	92.0 (9.9)
フロセミド*	-	-	106.9 (1.3)	96.7 (6.1)	66.5 (5.2)	98.8 (4.6)
ヒドロクロロチアジド*	109.5 (1.6)	100.8 (1.6)	101.3 (6.0)	93.4 (5.9)	88.6 (7.5)	88.5 (6.6)
ジオクチルスルホサクシネート*	-	-	81.4 (1.4)	85.6 (1.4)	86.5 (4.4)	91.1 (4.4)
フェノバルビタール*	144.1 (9.1)	111.5 (5.9)	118.3 (6.3)	91.7 (6.5)	93.8 (4.3)	66.7 (6.6)

数値は回収率(%)の平均値(試行回数:3) ()内はRSD(%)を記載

法による定量値と、通知試験法による定量値とを比較した結果、同等の定量値が得られた。また、医薬品 18 成分を同時に分析することが可能となったため、健康危機発生時には分析対象としていなかった医薬品成分を検出することができた。さらに、逆相系カラムを使用したグラジエント分析では、1 試料あたり 45 分程度の測定時間を要するが、本分析法では、1 試料あたりの測定時間が 10 分であり、測定時間を 4 分の 1 程度に短縮することができた。

生体試料（血清）を使用した添加回収試験においては、メタノールによる抽出と限外ろ過を組み合わせることで、オリスタット及びピサコジル以外の 16 成分について、良好な回収率が得られた。

これらのことから、本分析法は、検討した医薬品 18 成分について非常に有用な迅速一斉分析法であると考えられた。

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ:無承認無許可医薬品情報
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/musyounin.html>
- 2) 赤木理恵, 味戸一宏, 金成徹, 川田好徳, 鈴木昭彦,

竹村悦子, 斎藤和男: 福島県衛生研究所報, 24, 47-50 (2006).

- 3) 伊達英代, 豊田安基江, 寺内正裕, 杉村光永, 松尾健, 齋池千恵子: 薬学雑誌, 128(5), 811-817 (2008).
- 4) 小山和志, 月岡 忠, 田口泰久, 山本明彦, 宮澤正徳, 岩松巳佳子, 中野文夫, 白石 崇: 長野県環境保全研究所報, 6, 21-26 (2010).
- 5) 井上 智, 秦野真澄, 小笠原光憲, 金本 昭, 大瀬戸光明, 井上博雄: 愛媛県立衛生環境研究所年報, 6, 34-38 (2003).
- 6) 熊坂健一, 宮澤真紀, 松阪綾子, 麻生順子, 小島 尚: *Chromatography*, 31, 77-86 (2010).
- 7) 蓑輪佳子, 岸本清子, 坂本美穂, 門井秀郎, 坂本義光, 守安貴子, 濱野朋子, 中江 大: 東京都健康安全研究センター年報, 62, 115-120 (2011).
- 8) 吉元秀和, 飛野敏明, 濱田寛尚, 吉田達雄, 村川 弘: 熊本県保健環境科学研究所報, 40, 50-53 (2010).