化学イオン化マスペクトロメトリー (第1報) ラットにおける Disopyramide の尿中代謝物について*

Chemical Ionization Mass Spectrometry. Part I Metabolites of Disopyramide in Rat*

立 松 晃**・灘井種一**・吉住秀夫**・鈴木真言***・

AKIRA TATEMATSU, TANEKAZU NADAI, HIDEO YOSHIKUNI, MAKOTO SUZUKI,

長 浜 昇***・中 嶋 康 雄****・田 島 英 司****・望 月 康 平****

NOBORU NAGAHAMA, YASUO NAKAJIMA, EIJI TAJIMA AND KOHEI MOCHIZUKI

(1973年11月27日受理)

During several years, we have studied drug metabolites by using mass spectrometry. The mass spectrometry gives us a lots of information for metabolites by very small amount (below 0.1 μ g) of samples in the urine and bile in the very short time. However, there are several occasions in which the sample is thermally unstable or the molecular ion peak would not appear in the ordinary electron impact mass spectra (EI-MS).

We therefore prepared an ion source for chemical ionization mass spectra (CI-MS) and found that this technique is superior to the commonly used EI-MS for identification of drug metabolites.

1. 緒 言

われわれは数年前から医薬品代謝物のマスペクトロメトリーによる検索に着手し、従来の検索方法のような複雑な前処理や分離操作を行なうことなく、尿の凍結乾燥残渣の直接測定や薄層クロマトグラフィーなどの簡単な操作のみで短時間内に数多くの微量の代謝物を検索する一般的方法を提唱し、この方法をいくつかの医薬品に適用して、尿中・胆汁中の代謝物の検索結果についてその有用性を報告してきた。¹⁻⁵⁾

しかしながら、多くの生理活性の大きい医薬品の中

には熱に不安定で質量スペクトルが測定できなかったり、フラグメンテーションが起りやすくて分子イオンピークが出現しないものも少なくない。この問題を解決する一歩として、数年前より Field,⁶⁾ Munson⁷⁾ らによって開発され、特にアメリカで生化学、臨床化学の領域で大きな成果をあげつつある化学イオン化 (chemical ionization) イオン源のわが国における開発を急いできた。幸い今年になって化学イオン化イオン源が開発できたので、この装置を医薬品代謝物の検索の一助に利用したところ、従来のEI (electron ionization) 質量スペクトルにくらべてさらに高い感度で、

* 本報を“マスペクトロメトリーによる薬物の代謝物に関する研究 (第5報)”とする (前報Ref. (5))。

** 名城大学薬学部 (名古屋市昭和区天白町八事)

Faculty of Pharmacy, Meijo University (Yagoto, Tenpaku-cho, Showa-ku, Nagoya)

*** 田辺製薬(株)発酵研究所 (埼玉県戸田市川岸2-2)

Microbial Chemistry Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co. Ltd. (2-2 Kawagishi, Toda, Saitama)

**** (株)日立製作所那覇工場 (茨城県勝田市市毛町)

Naka-Works, Hitachi Co. Ltd. (Ichige-cho, Katsuta, Ibaraki)

分子イオンピークが現われにくいような代謝物でも分子群ピークから分子量を確定することができたのでその結果について報告する。

今回検索の対照として用いた医薬品は Diisopropyl-amino- α -phenyl-(2-pyridyl)-butylamide で一般名を Disopyramide と云い、Fig. 1-a に示すような化学構造を有し、不整脈治療剤として開発された薬物である。臨床面においてはすでにその効果が認められており、⁸⁾ その代謝物についても A. Karim⁹⁾ らによって研究され、未変化体のほか3つの代謝物が合成品との同定によって、主としてラットと犬の種差について報告されている。

われわれはこの医薬品をまず EI-MS による簡易検索法によって検討追試を試み、ついで CI-MS による検討を行ない、さらに ¹⁴C で標識した化合物 (Fig. 1-b) を合成し代謝物か否かの検討や量的関係をしらべ、A. Karim の報告と比較してみた。

2. 実験の部

2.1 尿中代謝物の簡易検索法

〔試料〕: Disopyramide (I) 50mg を 0.5%-CMC 溶液 2ml に懸濁させ、1日1回、10日間経口投与し、初回投与後11日間の尿を採取して試料尿とした。また、薬物未投与尿を対照として用いた。

〔代謝物の検索方法〕: 上記で得られた試料尿の一般的処理法を Fig. 2 に示す。すなわち、

MS-1: 採取した尿の一部を凍結乾燥後、その質量スペクトルを直接測定し、同様に処理した対照尿のスペクトルおよび原医薬品のスペクトルと比較して、おもな代謝物の存在を検討する。

MS-2: MS-1 で得られた乾固尿をシリル化し (以下 TMS 化と略す)、その質量スペクトルから代謝物中、おもに水酸化体とグルクロン酸抱合体の存在を検討する。

Fig. 1-a. Disopyramide (I)

Fig. 1-b. ¹⁴C-Disopyramide

Fig. 2. Extraction procedure of various biochemical samples for mass spectrometry.

Fig. 3. Schematic diagram of the chemical ionization ion source.

MS-3: 残った試料尿を適当な有機溶媒で抽出後、溶媒を減圧下に留去し残留物の質量スペクトルを測定して、MS-1で得られた情報をさらに明確にし、またMS-1では検出できなかったさらに微量の代謝物の存在を検討する。

MS-4: MS-3で得られた残留物をTMS化後、質量スペクトルを測定し、先に得られたMS-3のスペクトルと比較し、質量数のシフトから代謝物の存在、構造をより確実に検討する。

MS-5: MS-3で得られた残留物はさらに薄層クロマトグラフィーを行ない、適当な溶媒を用いて展開し、各スポットから代謝物を分離溶出して、各スペクトルを測定する。また、比較的多量に得られたおもな代謝物については、他の各種スペクトルを併せて検討しその構造を解明する。

2.2 化学イオン化イオン源

Fig. 3に化学イオン化のイオン源のモデル図を示す。イオン化室aの開孔部は、電子入射孔b (0.3 mm ϕ)とイオン出射スリットc (0.05 mm $\times$ 5 mm)のみで、電子トラップ電極はイオン化室内に設置しガスタイトなイオン源とした。直接試料導入部はテーパー摺合部dを介してイオン化室に密着させ、エアロック方式により試料の導入を行なった。なお、この導入系からピラニゲージによる圧力測定用プローブを挿入することによって、反応ガスのスペクトルを測定しながらイオン化室

の圧力を直接測定することが可能となる。

反応ガスの導入系は、そのまま高電圧のイオン源に接続するとCI測定条件ではグロー放電を起すので、接続導入管先端のイオン化室壁にガスリークeを設け、ガス導入系を放電の誘起しない高い圧力で使用するようにした。これにより導入系を高電に浮かせる必要はなくなり、安全な操作ができるようになった。

イオン化室の排気には大容量の拡散ポンプ排気系を装着し、CI測定時のイオン源周囲の圧力を約 2×10^{-4} Torr以下に保った。反応ガスの導入をとめればそのまま電子衝撃質量スペクトル(EI-MS)の測定が可能である。

2.3 質量スペクトルの測定

[EI-MS]: 通常の質量スペクトルは日立製RMU-7型質量分析計を使用し、直接試料導入系を用い下記の条件で測定を行なった。

イオン加速電圧:	1800V
イオン化電圧:	70V
全放射電流:	80 μ A
イオンソース温度:	250 $^{\circ}$ C
試料加熱温度:	60 $^{\circ}$ ~200 $^{\circ}$ C

また高分解能質量スペクトルは日立製RMU-7L型と002型データーライザーのオンラインシステムによりエレメントテーブルを作成した。

[CI-MS]: 上記2.2のイオン源を装置した質量分

析計を用い、反応ガスとして CH_4 を用いてイオン化を行なった。また試料を入れたサンプルチップをイオン源に導入後、イオン源を $60^\circ\sim 120^\circ\text{C}$ に漸次昇温しくり返しスペクトルを測定した。その他の測定条件は下記の通りである。

イオン加速電圧：2400V

イオン化電圧：80V

イオン源圧力： $1 \times 10^{-4} \text{Torr}$

分析管内圧力： $1 \times 10^{-6} \text{Torr}$

2.4 尿中代謝物の排泄量の検討

〔試料〕：Fig. 1-bに示したように*印の位置を ^{14}C で標識したDisopyramide $18\mu\text{C}$ に対応する2mgと非ラベルの薬物48mgを0.5%CMC溶液に懸濁させ、そのうち $6.3\mu\text{C}$ をラットに経口投与後15時間の尿を採取し試料尿とした。

〔放射活性の測定〕： ^{14}C -Disopyramide 投与尿をMS-3の方法に従って処理し、そのクロロホルム層についてTLCを行ない、ラジオスキャンナーにより走査後、得られたラジオスキャンノグラムの面積比より代謝物の尿中排泄比を求めた。

3. 結果および考察

3.1 簡易検索法による尿中代謝物の検討

3.1.1 MS-1

Fig. 4-2にDisopyramide (I)を投与した後の試料尿の凍結乾燥残渣の質量スペクトルを、またFig. 4-1に対照として同様に処理した未投与尿乾固物のスペクトルを示す。両者を比較すると、Fig. 4-2中には未投与尿のスペクトルには見られない m/e 239, 212, 195, 167などのピークが現れている。これらのピーク

Fig. 4-1. Mass spectrum of evaporated residue of normal urine.

4-2. Mass spectrum of evaporated residue of urine after oral administration of Disopyramide (MS-1 in Fig. 2).

Fig. 5. Mass spectrum of Disopyramide (I).

は (I) あるいは (I) に由来する代謝物が尿中に存在することを示唆している。そこで原薬品 (I) の質量スペクトル (Fig. 5) と比較してみた。

Disopyramide (I) のスペクトルの基準ピークは m/e 195 であり, (I) の分子量である m/e 339, $M+1$ に相当する m/e 340, また分子イオンから水素転位を伴って diisopropylaminoethyl 部分 ($C_8H_{17}N$) の脱離に相当する m/e 212, さらに酸アミドに由来する NH_3 , CO などの脱離による m/e 195, 167 などがおもなピークで, その他分子イオンからイソプロピル基 (C_3H_7), さらに C_3H_7N の脱離に相当する m/e 296, 239 などのピークが現れている。各ピークの元素組成を示すエレメントテーブルはこのフラグメンテーションを支持している。このスペクトルで m/e 250 以上の高質量領域のピークは比較的小さい。ここで Fig. 4-2 と較べてみると, 少なくとも試料尿中には未変化体 (I) が存在することは確実であるがそれ以上の情報は得られなかった。

3.1.2 MS-3

ついで試料尿を NH_4OH で pH9 としクロロホルムで抽出し, クロロホルムを減圧で留去した残渣について質量スペクトル (Fig. 6) を測定した。Fig. 6 のスペクトルに現れているおもなピークは, (I) のスペクトル (Fig. 5) に類似しているが, (I) のスペクトルにはない m/e 280 のピークが強く現れている。したがって未変化体 (I) 以外に代謝物が存在していることを示している。

3.1.3 MS-5

MS-3 で得られたクロロホルム抽出物をシリカゲル G の TLC によって処理し, 酢酸エチル:メタノール:アンモニア水 (39:10:1) で展開すると, Fig. 7 のようにドラゲンドルフ陽性の 5 つのスポットがみ

られる。このうちスポット A と B はかすかな呈色を示し, C, D, E, には顕著な呈色がみられた。この結果は別に試料尿をグラジエントを用いた高速液体クロマトグラフィーで処理して得られた結果とよく一致する。

Fig. 7. Thin-layer chromatogram of MS-5 in Fig. 2.

ついでクロロホルム抽出物について帯状 TLC を同じ条件で行ない, 各スポットを溶出後質量スペクトルを測定し, 得られた各スペクトルについて代謝物を検討した。

3.1.4 各スポットのスペクトル

(i) スポット A

Fig. 8 にスポット A のスペクトルを示す。このスペクトルの基準ピークは m/e 57 で, m/e 280 に最高質量ピークを示し, その他には図に示したように m/e 265, 252, 237, 223 等のピークが高質量領域に認められた。

この最高質量ピーク m/e 280 が代謝物 A の分子量だとすれば, 投与した (I) の分子量 339 より 59 質量単

Fig. 6. Mass spectrum of evaporated residue of extraction by chloroform (MS-3 in Fig. 2).

Fig. 8. Mass spectrum and its element table of spot A in Fig. 7.

Fig. 9. Mass spectrum of spot B in Fig. 7.

位少なく、このことは (I) よりイソプロピル基1個とアミノ基1個の脱離に相当する。そこでAについて高分解能質量スペクトルを測定し、得られたエレメントテーブルからAの構造について検討を加えた。Fig. 8の下部に示したように m/e 280の元素組成は $C_{18}H_{20}N_2O$ であり、各ピークとの元素組成の差からカルボニル基とイソプロピル基の存在が推定できる。さらにここには示さなかったが、 m/e 167の元素組成が $C_{12}H_9N$ (calcd. 167.0735, obs. 167.0706) であることから、フェニル基およびピリジル基はそのまま残っていることは確かである。以上の結果、代謝物Aは Fig. 17の(II)の構造であると考えられる。

(ii) スポットB

Fig. 9にスポットBのスペクトルを示す。このスペ

クトルの基準ピークは m/e 167で、さきの代謝物Aと同様フェニル基とピリジル基を有しており、他に m/e 182, 194, 210, 238などのピークが現れている。高分解能質量スペクトル測定の結果、最高質量ピーク m/e 238の元素組成は $C_{15}H_{14}N_2O$ (calcd. 238.1106, obs. 238.1129) であり、Aよりさらにプロピル基1個が少いことから代謝物BはFig. 17の(III)の構造と考えられる。

(iii) スポットC

スポットCの質量スペクトルはFig. 5に示したDisopyramide (I) 自身のスペクトルと全く一致し、さらに TLC 上で同じ Rf 値を示すことから、代謝物Cは (I) が未変化のまま尿中に排泄されたものであることが明かとなった。

(iv) スポットDおよびE

Fig. 10 の上にスポットDの、また下にスポットEの各スペクトルを示す。この図からわかるようにこの両者は非常によく似たスペクトルであり、また低質量領域は未変化体(I)のスペクトルともよく類似しており、このスペクトルから代謝物D、Eの構造を推定することは不可能である。また高分解能質量スペクトルの結果も、おもなピークについては代謝物Aの結果とよく似ている。

A. Karim はDに対して未変化体のフェニル基のp-位に水酸基の導入された代謝物を、またEに対しては未変化体から1個のイソプロピル基の脱離した代謝物を同定している。われわれはこのデータをもとに検討を重ねたが、スポットDについては

- (1) 高分解能質量スペクトルの結果、水酸基の導入された低質量領域のピークは全く見られないこと、
- (2) TMS化しても m/e 167, 195, 212 などに $-OH$ あるいは $-OTMS$ に基づくシフトが全然見られないこと、
- (3) TMS化体の m/e 167の元素組成は $C_{12}H_9N$ (calcd. 167.0735, obs. 167.0726) であること

などの結果から、フェニル基のp-位への水酸基の導入は幾分疑問と思われるような結果を得た。またスポットEについてはA. Karimの与えたような構造の代謝物であれば、EI-MSでは分子イオンピークが出現し

にくいことは当然であるので、この両スポットについてはCI-MSの測定を特に念入りに行なうこととした。

3.2 化学イオン化質量スペクトルの検討

3.2.1 スポットA

Fig. 11にスポットAのCI-MSを示す。基準ピークは m/e 281 ($M+H$) であり、 m/e 309 ($M+C_2H_5$)、 m/e 321 ($M+C_3H_5$) の分子群ピークから代謝物Aの分子量は280であることがわかる。したがってEI-MSで得た結果とよく一致し、スポットAの構造はFig. 17の(II)であることが支持される。

3.2.2 スポットB

Fig. 12にスポットBの昇温CI-MSを示す。サンプルの加熱温度は(1)が約60°C、(2)が約90°C、(3)が約120°Cである。Fig. 12-(3)から分子群ピーク m/e 239 ($M+H$)、 m/e 267 ($M+C_2H_5$)、 m/e 279 ($M+C_3H_5$) の存在が認められ、このことはEI-MSの結果と一致し、したがって、スポットBの構造はFig. 17の(III)であることが支持される。

しかし乍ら Fig. 12-(1)から分子量278 (分子群ピーク m/e 279, 307, 319) の代謝物(IV)の存在が、また Fig. 12-(2)より分子量266 (分子群ピーク m/e 267, 295, 307) および分子量256 (分子群ピーク m/e 257, 285, 297) の2個の代謝物(V)および(IV)、合計3個の代謝物の微量の存在が推定される。分子量278の代謝物(IV)は代謝物A (分子量: 280)

Fig. 10. Mass spectra of spots D and E in Fig. 7.

Fig. 11. Chemical ionization mass spectrum of spot **A** in Fig. 7.

Fig. 12. Chemical ionization mass spectra of spot **B** in Fig. 7 at sample evaporation temperatures of 60°C–120°C.

よりも2質量単位小で、**A**のどこかに二重結合が1個できたものに相当する。また分子量256の代謝物(VI)は代謝物**B**(分子量238)よりも18質量単位大で、**B**に1個の水が付加したものに相当する。

化学イオン化質量スペクトルには、分子量に相当する分子イオンピークのみでなくフラグメントピークにも分子群ピークが観察されることはしばしば経験することであるが、その場合には一般に分子から H_2O 、 NH_3 、

HCl など簡単な中性分子の脱離したフラグメントイオンに限られる。したがってこの3個の微量の代謝物の分子群ピークはそれぞれの分子量を表わしていることは、各ピークの質量差の不自然性から確かであると考えられる。

割合に常識的な代謝マップから推定すると、分子量278(IV)の代謝物にはつぎの2つの経路が考えられる。

また分子量 256 (VI) にはつぎの構造が推定できる。

また常識はずれの数合せをすれば分子量 266の代謝物 (V)にはFig. 17の (V) のような構造も推定できる。しかしながら、これらの代謝物はEI-MS では測定できない程極めて微量であり、わずかにCI-MS で分子量が分っただけであるので、構造その他についてのこれ以上の詳細な検討はまだ行えないし、あくまでも数合せの推定に過ぎないと云えばそれまでである。反面こうした代謝物の存在を否定する根拠もまたない。

3.2.3 スポット C

この部分はもう未変化体 (I) と確定しているが、スポット CのCI-MSはFig. 13 のようになり、分子量ピーク m/e 340 ($M+H$), 368 ($M+C_2H_5$), 380 ($M+C_3H_5$) より分子量は 339と確認される。

3.2.4 スポット D

さてEI-MS で代謝物の構造がよくわからなかったスポット Dおよびスポット EについてのCI-MS によ

Fig. 13. Chemical ionization mass spectrum of spot C in Fig. 7.

る検討を行なった。

スポットDのCI-MSをFig. 14に示す。これによると、分子群ピーク m/e 281 ($M+H$)、309 ($M+C_2H_5$)、321 ($M+C_3H_9$)より分子量か代謝物(II)と同一の280の他の代謝物(VII)の存在が認められるが、さらに分子量 254の代謝物(VIII)(分子群ピーク m/e 255, 283, 295)の微量の存在も認められる。

したがって分子量 280の代謝物として代謝物(II)(スポットA)の他に何か異った構造の代謝物が存在するはずである。しかもEI-MSで前述のようにD、

E両スペクトルが非常によく似ていて、未変化体(I)のスペクトルとも類似していることから考えるとフェニル基やピリジル基の部分には変化はないはずである。構造式の右方の部分だけで m/e 280に3つの異なった構造を与えることはたとえ数合せでもかなりむづかしい問題であるが、もし仮りにこのDの m/e 280を非常に脱水しやすいフラグメントピークの分子群ピークかあるいは処理中に質量分析計の中で熱によって脱水されたものと仮定すると、代謝物Eとの関連性からつぎの代謝物(VII)の構造が考えられる。

Fig. 14. Chemical ionization mass spectrum of spot D in Fig. 7.

Fig. 15. Chemical ionization mass spectrum of spot E in Fig. 7.

つぎに分子量 254 の代謝物に可能な構造は、代謝物 (Ⅲ)(スポット B) と較べて16質量単位の増加であり、代謝物 (Ⅲ) のどこかに1個の水酸基の導入が推定される。A. Karim の報告したこれが *p*-位に水酸基の入った代謝物の分解物かも知れないが、代謝物 (Ⅵ) や (Ⅳ) の存在の可能性から考えるとむしろ Fig. 17 の (Ⅷ) のような構造を与えるほうがより妥当であろう。

3.2.5 スポット E

最後に Fig. 15 にスポット E の CI-MS を示す。このスペクトルよりこの代謝物の分子量は 297 (分子群ピーク m/e 298 ($M+H$), 326 ($M+C_2H_5$), 338 ($M+C_3H_5$) であり、他に脱 NH_3 ピーク (m/e 280) の分子群ピーク (m/e 281, 309, 321) も出現していることがわかる。したがって A. Karim の同定した代謝物 E の構造は Fig. 17 の (Ⅸ) となり、その正しいことが CI-MS により立証された。

3.3 尿中代謝物の排泄量の検討

Fig. 16 は実験の部で述べた方法に従って得られたラジオスキャノグラムである。下方に比較のため TLC の図を併せて掲げた。このラジオスキャノグラムにはスポット C, D, E に対応する位置に放射活性が見られ、A, B に相当する部分には放射活性がほとんどみられなかった。

また ^{14}C -Disopyramide 投与後、15時間までに排泄された尿中の放射活性は、全投与量の約78%を示し、このうち pH9 でクロロホルム層に約76%が移行した。さらに C, D, E が尿中に排泄された割合は、このラジオスキャノグラムの面積比から C が約79%, D が約6%, E が約15%であった。

4. 結 論

以上 EI-MS および CI-MS によって Disopyramide (Ⅰ) の尿中代謝物を検討した。その結果を Fig. 17 に示す。

まず EI-MS によってはっきりしたことはつぎの通りである。

- (1) スポット A より代謝物 (Ⅱ) を確認した。
- (2) スポット B より代謝物 (Ⅲ) を確認した。
- (3) スポット C より未変化体 (Ⅰ) を確認した。

しかしながら、スポット D および E は共に最高質量数が m/e 280 であり、両スペクトルとも未変化体のスペクトルによく似ていること、TMS 化しても低質量領域のピークにシフトが見られないこと等から A. Karim の報告した未変化体のフェニル基の *p*-位に水酸基の入った代謝物は確認できなかった。

つぎに CI-MS によって検討した結果、

Fig. 16. Thin-layer radiochromatograms of urinary radioactivity after oral administration of ^{14}C -Disopyramide.

Fig. 17. Structural formulas of the metabolites,
* : assumed formulas from their molecular weight.

(1) EI-MS における A, B, C 各スポットの分子量が確認でき、代謝物 (II), (III), (I) の構造が再確認できた。

(2) さらにスポット E より代謝物 (IX) の構造が確認できた。

(3) またスポット B, D 等からさらに微量の代謝物 (IV)~(VIII) の存在の可能性が新しく生じてきた。

このことは CI-MS が EI-MS に比して

(i) 分子群ピークより分子量の確認が容易なこと。

(ii) 反応ガス CH_4 より生成した各種イオンと試料との間のイオン-分子反応が行なわれる結果、EI-MS より感度がよくさらに微量な代謝物の存在が予想されること

などの利点があることが認められ、今後 EI-CI 切替えのイオン源が、かかる代謝物の迅速かつ微量な検出に有力な武器になるであろうと思われる。

しかしながら、

(1) 原医薬品を N-HCl と室温で 1 日位放置しておくと、TLC 上の A と B の位置に僅かではあるがスポットが生じること、

(2) スポット E を再 TLC 等の処理をしていると E が少なくなって A に移行すること、

(3) ラジオスキャングラムで、最初の TLC には A, B の部分に放射活性はほとんど認められないが、TLC

等をくり返したり、時間がたつたりするとスポット A, B の放射活性が増加すること

等の実験事実から、代謝物 (II) と (III) は代謝物の可能性は少なく、むしろ (I) のシリカゲルや酸による分解物であろう。

またクロロホルム抽出後の水層には約 24% の放射活性のある代謝物が残っているし、この部分に親水性の大きい水酸化体や抱合体が存在すると考えられるが、残念ながら水層の検索はまだ行っていない。

最後に高速液体クロマトグラフィーを測定して戴いた名古屋大学理学部平田研究室の平田義正教授、上村大輔氏、エレメントテーブルを作成して戴いた広島大学理学部林修一教授、中山充助教授ならびに江口鎮子氏に感謝致します。

文 献

- 立松 晃, 灘井種一, 吉住秀夫, 内藤国博, 薬誌, **90**, 1428 (1970).
- 立松 晃, 灘井種一, 吉住秀夫, 内藤国博, 掛見喜一郎編 “薬物の吸収, 代謝, 排泄”, p.60 (1971), 広川書店 (東京).
- 立松 晃, 灘井種一, 吉住秀夫, 薬誌, **92**, 655 (1972).
- 立松 晃, 灘井種一, 吉住秀夫, 桜井 寛, 古川 宏, 林 満男, 質量分析, **20**, 339 (1972).
- A. Tatematsu, T. Nadai, and H. Yoshizumi, Biomedical Mass Spectrometry, in press.

化学イオン化マスマススペクトロメトリー (第1報)

- 6) M. S. B. Munson, *Anal. Chem.*, **43**, 28A (1971).
7) F. H. Field, *Accounts Chem. Res.*, **1**, 42 (1968).
8) M. J. Katz, C. E. Meyer, A. Ei-Etr, and S. J. Slodki, *Curr. Ther. Res.*, **5**, 343 (1963).
9) A. Karim, R. E. Ranney, and S. Kraychy, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 888 (1972).