

## 수입생약원료중 금속성분의 함유량에 관한 조사

독성약품과

백 수 현 · 신 수 용 · 강 은 미 · 오 세 중

### The metal contents in the import crude raw materials

*Toxicopharmaceutics Division*

Soo-Hyun Baek, Su-Yong Shin, Eun-Mee Kang and Sea-Jong Oh

#### = Abstract =

This study was performed to determine the contents of metals in import crude drug. The target elements were Pb, As, Cd, Zn, Cu, Mn and Hg which were contained in 12 kinds of samples. We quantitated these metals by atomic absorption spectrophotometry (AAS) and mercury analyser(MA). Simultaneously, we conducted determination of heavy metals based on the criteria formulary and then compared the correlations on the aspect of metal purity test.

The results were as follows

1. The color determination of heavy metals on the each of 10 subjects except ferritin and liver concentrate extract were accepted to the limit of 20ppm standard concentration as Pb.
2. Ferritin and liver concentrate extract seemed to be severely interfered with the precipitation of metals by sulfide ion in the color determination of heavy metals.
3. The ranges (average values) of these elements were : Pb: 2.6~11.6(9.6)ppm, Zn: 0.7~345.2(68.5)ppm, Cu: 0.1~20.9(5.9)ppm, Mn: 0.3~268.0(44.7)ppm, As: 0~114.9(38.1)ppb, Hg: 6.4~88.1(25.4)ppb and Cd was not detected.
4. Both results of each metal content analysis and total heavy metals test in crude materials showed not significant problem from the parameters according to the extended import nation and environmental contaminant effect.

#### 서 론

한방엑스제제는 임상 적용분야의 증가와 제제화의 발달로 의료분야에서 다양하게 사용되는 추세이며, 증가되는 수요 및 경제적 원리에 따라 외국산 생약추출물이 수입되고

약국 및 제약회사 등에 소분되어 조제 및 제제용으로 사용됨으로 국민 보건과 밀접한 관계를 갖고 있다. 본 과에서 수입생약원료의 의약품품질관리중 금속성분에 기인한 순도 시험 현황을 조사한 바에 따르면 첫째, 수입되는 원료 생약가루 및 엑스류는 각국의 그 품질관리에 준한 중금속 기준에 따라 검사되며, 우리나라에서는 보건복지부의 품목허가

기준에 의해 관리된다. 기준 항목은 중금속 및 비소의 한계 시험으로 그 허용범위나 항목 설정등이 우리의 것과 동일한 경우도 있었으나, 품목에 따라 기준설정이 없는 등의 변수가 있으므로 의약품 생산기술 및 품질 분석에 대한 수출국의 능력등이 관리 기준에 영향을 미칠수 있을 것으로 생각되었다. 둘째, 의약품으로서 과학, 경제, 문화등 각 분야에서 관심이 고조되는 환경오염의 영향을 고려할 수 있다. 일본 식품의 경우 Pb, As, Hg Cd등 유해금속 및 Zn, Cu, Cr, Mn등 중금속에 대하여 미량원소별로 1일 섭취량, 누적시의 중독증상 및 식품중의 금속함유량이 자연적으로 내재된 것인지 환경으로 부터 오염된 것인지에 대한 많은 연구가 보고되고 있다.<sup>1)2)</sup> 그러나 우리 나라에서 천연물로 부터 추출되어 의약품의 제제용으로 사용되는 생약원료 연구는 그 주약성분의 확인 및 정량등이 과학적으로 체계화되고 있는 반면에 금속성분에 기인한 순도시험 분야는 총중금속 및 As의 한계시험만으로 규정되어 있어, 중금속 기준에 적합한 경우에 미량의 Pb, Cd 또는 Hg가 집중적으로 오염될 경우가 우려된다. 더욱이 의약품으로 민감한 환자들에게 사용되는 만큼 개별적인 금속의 확인을 통한 순도관리가 필요하다고 생각된다. 근래에는 천연물제제의 높은 수요에 따라 대부분의 생약류가 재배되고 있다. 재배시에 사용되는 농약과 재배 환경인 토양, 수질 및 대기중에 산업폐기물 혼입은 재배 생약의 중금속 함량을 상대적으로 증가 시킬 수 있다.<sup>3)</sup> 그러므로 총중금속시험이외 미량금속의 분포와 함량의 개별 분석은 앞으로 천연물제제들의 품질관리에 중요한 단계로 생각된다. 일부 선진국에서는 품목의 특성에 따라 유해금속에 대한 기준을 별도로 설정하여 관리하고 있음을 수출국 성적증명서 등을 검토함으로써 확인할 수 있었다. 이러한 취지에서 식품의약품안전본부도 의약품으로 사용되는 유통한약재의 품질상의 안전성을 확보하고 96년 1월 1일 부터 시행되고 있는 규격품 유통 의무화 대상 36종의 한약재 및 저질 불량한약재의 수입금등에 대비하기 위하여 95년 6월 26일 총중금속 허용기준을 현행 "100ppm이하"에서 "30ppm이하"로 강화하여 제조단계에서 부터 엄격하게 규제관리하고 있다고 생각된다. 이 하향조정된 중금속 허용기준이 적용되는 의약품은 생약(한약재 포함), 한약제제 및 생약만을 주성분으로 하는 생약제제(다만, 광물생약과 그 함유 제제는 제외)로 준하였으나, 엑스제, 유통엑스제 및 보건 복지부 장관이 중금속 허용기준과 시험방법을 따로 정한 품목은 기존의 규격기준에 의한다고 하였다.<sup>4)</sup> 본 연구는 96년도에 수입된 소분 생약원료로서 동물성 생약추출물, 생약 가루 및 엑스류에 대하여 축적시에 중독증상을 이룰 수 있는 Pb의 6종류(Pb, As, Cd, Hg, Zn, Mn,

및 Cu) 금속 성분의 함량을 측정하고 현행 기준에 따른 총중금속 시험법을 병행하여 다국적으로 수입되고 있는 생약원료의 기준상의 문제점과 환경오염등의 영향을 확인 함으로서 품질관리에 보탬이 되고자 하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 기기 및 재료

#### 1) 기기

Focused microwave acid digestion system<sup>5)</sup>: Microdigest 401, Prolabo, France Atomic absorption spectrophotometry (이하 AA로 명명): Spectra AA800, Arsenic analyser: VGA.77, Varian, Australia, Mercury analyzer(이하 MA로 명명): SP, MD-1, MA-1, Nippon Instrument Co. Ltd, Japan

#### 2) 시 료

1996년 1월 부터 12월 사이에 수입 소분된 원료 생약가루 2종 및 엑스류 10종을 사용하였다.

#### 3) 시 약

- ① Hg 측정용 시약 : Hg분석용 첨가제( Nippon, Japan)
- ② Pb, As, Cd, Zn, Cu, Mn 측정용 시약 Sulfuric acid(Junsei, Japan)-유해금속 측정용 Nitric acid(Junsei, Japan)-유해금속 측정용 Hydrogen peroxide((Junsei, Japan)-특급
- ③ 표준용액 : 각 미량금속의 원자흡광분석용 표준용액 (Junsei, Japan)-1000ppm
- ④ 총중금속 측정용 시약은 특급사용

### 2. 실험방법

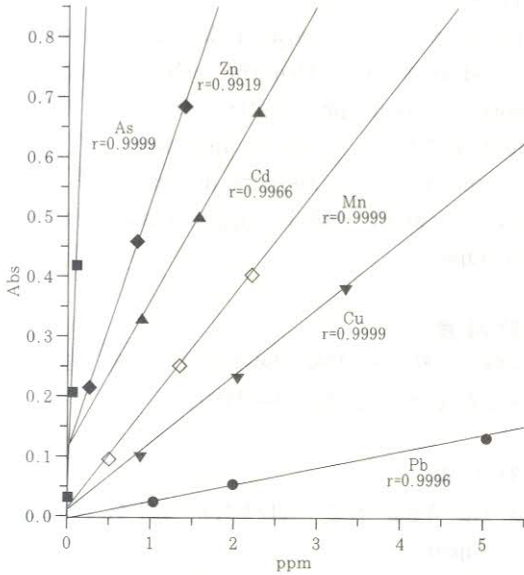
1) **총중금속 분석** : 시료를 105℃에서 항량 건조후 약 1g을 정밀히 자체도가니에 취하여 공시험과 함께 예비 탄화 시키고 550℃에서 회화 시켜 전처리한 후 대한약전 일반 시험법의 중금속 시험항(제 2 법)에 따라 실험하였다(보 건복지부 고시에 준함). Pb 표준원액을 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100(ppm)으로 희석하여 비색 비교용으로 사용하였다.

2) **금속성분 분석** : 시료를 105℃에서 항량 건조후 약 1g을 정밀히 취하여 공시험과 함께 Focused microwave acid digestion system에서 Table 1의 조건으로 처리하

**Table 1.** Focused microwave acid digestion programs.

Step	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Reagent*	1	2	2	3	2	0	2	2	2	3	0	0
Speed	10	10	10	5	10	0	10	10	10	5	0	0
Volume(ml)	8	10	5	6	10	0	5	5	5	3	0	0
Power	40	50	55	40	60	70	70	80	80	50	70	0
Time(min.)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3	5	0

\* 0 = None 1 = Sulfuric acid, 2 = Nitric acid, 3 = Hydrogen peroxide



**Fig. 1.** Calibration Curve on Pb, As, Cd, Zn, Cu and Mn for AA

후 AAS 실험조건(Table 2)을 이용하여 Pb, As, Cd, Zn, Cu 및 Mn 금속성분의 함량을 측정하였으며, Hg은 항상 건조한 고체 시료를 직접 취하여 Hg 분석조건(Table 3)을 이용하여 정량하였다.

AAS용 검정곡선

- ① Pb : 1, 2, 5(ppm) : r = 0.9996
- ② As : 0.01, 0.05, 0.1(ppm) : r = 0.9999
- ③ Cd : 1, 2, 3(ppm) : r = 0.9996
- ④ Zn : 0.5, 1, 2(ppm) : r = 0.9919
- ⑤ Cu : 1, 2, 3(ppm) : r = 0.9999
- ⑥ Mn : 0.5, 1, 2(ppm) : r = 0.9999

### 결과 및 고찰

Pb, As, Cd, Hg은 대표적인 유해금속으로 축적시 독

**Table 2.** The operating conditions of atomic absorption spectrophotometry.

Atomic absorption			
Element name	Wave length (nm)	Slit (nm)	Lamp (mA)
Pb	283.3	0.5	5
As	193.7	0.5	10
Cd	228.8	0.5	4
Zn	213.9	1.0	5
Cu	324.7	0.5	4
Mn	279.5	0.2	5

**Table 3.** The operating conditions of mercury analyser.

Mercury analyzer		
Element name	Processing mode : 3	Wave length (nm)
Hg	Chamber temperature: 350℃(10min.), 700℃(6min.)	253.7

성을 일으킬 수 있으며 Zn, Mn, Cu은 인체에 필수금속으로 생체내 축매 작용 등의 생리활성에 관여하나 과잉 축적은 유해할 수 있다. 이 금속 무기화합물들은 최근 천연물 의약품에 있어서 농약처리, 가공, 환경오염 혹은 비위생적인 처리 공정으로 혼입되기 쉬운 원소로 알려져 있다.<sup>6)</sup> 이들 원소의 독성은 화학형에 따라 다르며 섭취시의 화학조성 및 천연물내에 함께 공존하는 염류, 유기화합물 등의 구성 물질과 제제형, 투여 방법, 용량, 기간 등에 따라 독성상상은 달라질 수 있다고 한다.<sup>7)</sup> 물론 이들 금속들은 자연적으로 포함되어 있으나 재배시 사용되는 농약과 산업폐기물에 의한 토양 및 수질 등의 환경 오염에서 유해금속들의 인위적인 혼재를 유도함으로 오염원의 축적을 고려하지 않을 수 없다. 더욱 의약품으로서, 처리 시설 및 과학공정의 낙후에서 비롯된 재배 및 추출물의 경우 환경 오염원은 중금속의 순도에 미치는 영향이 크다.



**Table 4.** Comparison of analytical criteria between Korea and import nation on heavy metals and arsenic

Product name	Product origin	Import nation			Korea commodity criteria		
		Criteria name	Range of heavy metals	Range of arsenic	Criteria name	Range of heavy metals	Range of arsenic
Ferritin	Italy		-	-	Self-tested criteria formulary	-	-
	Arhentina		-	-			
	Newzealand		-	-			
Nux vomica extract	Japan	JP	<30ppm	-	KP	-	-
Yeast bound chromium	USA	USP	-	-	FDA formulary	-	-
Liver concentrate extract	German	NF)	Heavy metals	-	FDA formulary	<20ppm	<3ppm
yeast bound selenium	USA		Pb: <1ppm Hg: <0.5ppm	<0.5ppm	FDA formulary	-	-
Oxoamidine powder	Japan	Japan admitted criteria formulary	<20ppm	<2ppm	FDA formulary	<20ppm	-
Ox bile extract	German		-	-	FDA formulary	-	-
	Denmark						
Cardus marianus extract	Spain		-	-	FDA formulary	<3ppm	-
Powdered gentiana	German	BP	<30ppm	-	KP	-	-
Powdered Swertia Herb	Japan	JP	-	-	KP	-	-
Vaccinium Myrtillus extract	Italy	Eur.P	<40ppm	-	FDA formulary	<40ppm	-
Centella Asiatica titrated extract	Swiss		<10ppm	<10ppm	FDA formulary	<10ppm	<10ppm

Abbr. : BP(British Pharmacopoeia), Eur.P(Europe Pharmacopoeia), JP(Japan Pharmacopoeia), KP(Korea Pharmacopoeia), USP(United Stated Pharmacopoeia), NF(National Formulary), FDA(Food and Drug Administration)

12종의 생약추출물 및 엑스류에 대한 생산국의 성적서, KP, JP, USP 및 식품의약품안전본부고시 등의 공정서를 검토한 바에 의하면 Table 3.에서 볼 수 있듯이 우리나라의 순도 기준은 중금속이 Pb로서 10~40ppm, As가 0.5~10ppm의 범위이며 생산국가의 실험규격과 비교시 실험항목, 범위 등의 기준 설정에 차이가 있음을 확인할 수 있다. 시험법은 대체로 중금속 및 As의 비색법에 의한 한계 실험이었으며 간혹 추출물에 따라 Pb, Hg 항목이 기준으로 규정된 것도 있어 유해금속에 대한 개별관리 추세를 볼 수 있었다.

본 실험의 12종 21건에 대하여 Pb의 6종류의 금속원소 분포와 함량을 측정된 바 Table 5의 결과를 얻었으며, 더

불어 현재 시행중인 중금속 시험을 병행하여 비교함으로써, 앞으로 증가될 다국적 수입과 환경오염 등이 순도 검사항목에 변수요인이 될 수 있는 영향을 고려하였다. 총중금속 시험에서는 납표준용액 5~100ppm의 농도 범위에 대하여 철단백추출물과 간장농축엑스를 제외하고 모든 검체가 20ppm이내의 비색범주에 들었다. 그러나 철단백추출물과 간장농축엑스는 황화이온의 착체 형성으로 비색이 방해받으므로 KP 일반시험법의 중금속(제2법)시험의 납표준용액에 대한 비색한계관정을 이용해서는 중금속 오염도를 판단할 수가 없는 등 생약에 따라 시험법의 제한성이 보였으며 생약에 오염된 금속에 대한 예측이 거의 불가능하다. 이러한 실험자료를 보완하기 위하여 21건의 생약가루 및 액

**Table 5.** Distribution ranges of metals in crude raw materials

Element name	Pb	As*	Cd	Hg*	Zn	Cu	Mn
Ferittin	2.6~6.1	23.0~90.0	ND	13.5~57.6	8.0~106.0	1.9~6.3	56.0~268
Nux Vomica Extract	8.0	24.0~40.0	ND	13.3~33.9	3.9~4.0	4.0~5.3	58.1~78.5
Yeast Bound Chromium	10.7	22.8	ND	88.1	345.2	3.1	6.2
Liver concentrate extract	9.4	13.4	ND	21.3	160.5	12.5	4.5
Yeast Bound Selenium	10.0~10.8	10.7~28.1	ND	9.8~19.8	203.9~260.3	2.1~2.5	4.8~6.6
Oxoamidine powder	10.1~10.3	29.2~34.8	ND	7.4~57.5	4.1~7.9	4.0~20.9	1.6~1.9
Ox bile extract	10.4	7.7~16.7	ND	6.4~13.0	8.5~15.3	1.9~16.5	4.9~8.8
Cardus marinus extract	8.7~10.3	23.2~35.4	ND	22.6~22.8	0.7~1.7	0.1~0.2	0.3~0.4
Powdered Gentiana	9.1~11.6	53.1~93.8	ND	15.8~21.4	5.7~8.7	5.3~6.2	22.5~40.2
Powdered Swertia Herba	10.6	56.0	ND	30.7	46.0	11.9	175.0
Vaccinium Myrtillus extract	9.1	114.9	ND	12.0	1.9	4.8	56.7
CentellaAsiatica titrated extract	11.2	20.0	ND	17.8	1.7	0.7	0.3

Unit : ppm \* ppb Abbr. : ND(None Detect)

**Table 6.** Average values of metals in crude raw materials

Element name	Pb	As*	Cd	Hg*	Zn	Cu	Mn
Ferittin	4.4	48.0	ND	32.5	5.0	3.4	179.1
Nux Vomica Extract	8.2	33.0	ND	13.3	3.9	4.7	68.3
Yeast Bound Chromium	10.7	22.8	ND	88.1	345.2	3.1	6.2
Liver concentrate extract	9.4	ND	ND	21.3	165.0	12.5	4.5
Yeast Bound Selenium	10.4	ND	ND	15.0	232.1	2.3	5.7
Oxoamidine powder	10.2	32.0	ND	32.0	4.6	12.3	1.8
Ox bile extract	10.4	8.3	ND	9.7	11.9	9.2	6.9
Cardus marinus extract	9.5	29.0	ND	23.0	1.2	0.2	0.4
Powdered Gentiana	0.4	67.0	ND	18.0	7.6	5.6	31.5
Powdered Swertia Herba	10.6	55.9	ND	30.7	46.0	11.9	175.0
Vaccinium Myrtillus extract	9.1	114.9	ND	12.0	1.9	4.8	56.7
CentellaAsiatica titrated extract	11.2	20.0	ND	17.8	1.7	0.7	0.3

Unit : ppm \* ppb Abbr. : ND(None Detect)

스를 Focused microwave acid digestion system을 이용하여 분해한 후 AA로 분석한 결과 검체별로 각 금속분포 범위는 다음과 같다. 철단백추출물에서 Pb (2.6~6.1), Cu(1.9~6.3), Mn(56~268), Zn(23.0~90.0), 호미카엑스 Pb(8.2), Cu(4.0~5.3), Mn(58.1~78.1), Zn(3.9~4.0), 셀레늄함유건조효모 Pb (10.0~10.8), Zn (203.9~260.3), Cu(2.1~2.5), Mn(4.8~6.6), 옥소아미딘가루 Pb(10.1~10.3), Zn(4.1~7.9), Cu(4.0~20.9), Mn(1.6~1.9), 우담즙엑스 Pb(10.3~10.4), Zn(8.5~15.3), Cu(1.9~16.5), Mn(4.9~8.8), 카르두스마리아누스엑스 Pb(8.7~10.3), Zn(0.7~1.7), Cu(0.1~0.2), Mn(0.3~0.4), 젠티아나가루 Pb(9.1~11.6), Zn(5.7~8.7), Cu(5.3~6.2), Mn(4.9~8.8)의 범위로 원산지 및 제품에 따라 함유량에 차이가 보였다(Table 5). 검체별로

금속들에 대한 평균값은 각각 다음과 같다. 철단백추출물에서 Pb 4.4ppm, Cu 3.4ppm, Mn 179.1ppm, Zn 5.0ppm 호미카엑스 Pb 8.2ppm, Cu 4.7ppm, Mn 68.3ppm, Zn 3.9ppm, 크롬함유건조효모 Pb 10.7ppm, Zn 345.2ppm, Cu 3.1ppm, Mn 6.2ppm, 간장농축엑스 Pb 9.4ppm, Zn 165ppm, Cu 12.5ppm, Mn 4.5ppm, 셀레늄함유건조효모 Pb 10.4ppm, Zn 232.1ppm, Cu 2.3ppm Mn 5.7ppm, 옥소아미딘가루 Pb 10.2ppm, Zn 4.6ppm, Cu 12.3ppm, Mn 1.8ppm, 우담즙엑스 Pb 10.4ppm, Zn 11.9ppm, Cu 9.2ppm, Mn 6.9ppm, 카르두스마리아누스엑스 Pb 9.5ppm, Zn 1.2ppm, Cu 0.2ppm, Mn 0.4ppm, 젠티아나가루 Pb 0.4ppm, Zn 7.6ppm, Cu 5.6ppm, Mn 31.5ppm, 당약말 Pb 10.6ppm, Zn 46.0ppm, Cu

11.9ppm, Mn 175.0ppm, 바키니움미르틸루스엑스 Pb 9.1ppm, Zn 1.9ppm, Cu 4.8ppm, Mn 56.7ppm 셀렐라아시아티카정량추출물 Pb 11.2ppm, Zn 1.7ppm, Cu 0.7ppm, Mn 0.3ppm으로 나타났다(Table 6). 그리고 대표적인 환경오염 물질인 As 및 Hg는 최대수치가 바키니움 미르틸루스엑스에서 As가 114.9ppb, 크롬함유건조효모에서 Hg는 88.1ppb였으며, Cd은 거의 검출되지 않았으므로 재배상의 환경오염은 관찰되지 않았다.<sup>8)</sup> 수입 소분원료에서는, 개개 금속에 대한 실험자료가 체계적으로 진행되고 있지 않아 유해성 여부를 검토하기에 많은 어려움이 있으나, 사용 대상이 인간인 점에서 식품과 유사하다. Pb은 2.6~11.6ppm의 범위로 일본식품의 경우 1ppm이하인 점을 고려하면 상당히 높은 수치를 보인다.<sup>9)</sup> 필수금속으로 생체내에서 알루미늄 혹은 아미노산과 결합하여 활성을 보이는 Cu는 대체로 동물성 식품등에 많이 들어 있는데 일본의 경우 소간장 건조물에서 4~44ppm, 야채류는 0.2~6 ppm 존재하며 1일 1~4mg 섭취한다고한다.<sup>10)</sup> 이러한 측면에서 동물성 생약인 간장농축 엑스, 우담즙 엑스의 12.5와 9.2ppm의 높은 검출은 자연적으로 내재된 성분에 따른 것으로 생각되며 더욱이 우담즙 엑스는 Cu의 대부분 배설이 담즙중에 이행되는 점과 관계가 있는 것으로 생각된다.<sup>11)</sup> 그러나 당약말과 옥소아미딘 가루는 11.9 및 12.3ppm으로 식물성으로 Cu의 함량이 비교적 높은 수치를 보였다. Zn도 필수금속으로 환경, 재배, 생산조건에 따라 그 함량이 달라 지는데 단백질과 공유결합함으로 단백질성에 많이 존재하게 되며 야채류는 녹색부위에 많이 있다고 한다.<sup>12)</sup> 식품인 포유동물 건조물에 16ppm, 야채류에 1~10 ppm 정도가 보고되어 있다.<sup>13)</sup> 본 실험의 크롬함유건조효모, 셀레늄함유건조효모 및 간장농축엑스 각각 345.2, 232.1 및 160.5ppm으로 다른 생약류에 비하여 높게 검출되는 것과 관계가 있어 보인다.

## 결 론

96년도 서울에서 수입소분된 수입소분 생약가루 및 엑스 12 종 21건에 대하여 Focused microwave acid

digestion법으로 분해한 후 원자흡광광도계와 수은 분석기를 이용하여 미량금속성분을 분석하여 본 결과

1. Zn : 0.7~345.2ppm(평균:68.5ppm), Mn : 0.3~268.0ppm(평균:44.7ppm)
2. Cu : 0.1~20.9ppm(평균: 5.9ppm), Pb : 2.6~11.6ppm(평균: 9.6ppm), Hg : 6.4~88.1ppb(평균: 25.4ppb),
3. As : 0~114.9ppb(평균: 38.1ppb)
4. Cd : 검출 안됨

상기 자료는 생약제 등의 중금속 시험방법 적용과 기준 설정에 기초자료가 될 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) 日本藥學會編 : 衛生試驗法註解, 食品汚染物試驗法, p548 (1990)
- 2) Won, K.P., Kim, Y.S., Seo, S.C., Chung, S.Y., You, S.Y., Song, K.H., Kim, J.S., Kim, J.S., Kim, H.D., and Kim, K.S. : The study on the trace metal contents in food, 32(2):456 (1995)
- 3) 최석영 : 식품오염, 울산대학교 출판부 (1994)
- 4) 식품의약품안전본부고시 제96-2호 주보9 p257 (1995)
- 5) Angelo, C.G. : Microwave digestion by means of focused open-vessel system, Atomic spectroscopy advances, 4(7) (1996)
- 6) 이서래, 식품의 안전성연구, 이화여자대학교 출판부 (1993)
- 7) Bowen, H.J.M. : Trace elements in biochemistry, Academic press (1966)
- 8) 日本藥學會編 : 衛生試驗法註解, 食品汚染物試驗法, p567-592 (1990)
- 9) 日本藥學會編 : 衛生試驗法註解, 食品汚染物試驗法, p577-578 (1990)
- 10) 日本藥學會編 : 衛生試驗法註解, 食品汚染物試驗法, p567-568 (1990)
- 11) 屋健三郎 : 金屬中毒學 : 醫齒藥出版 (1983)
- 12) 日本藥學會編 : 衛生試驗法註解, 食品汚染物試驗法, p568-571 (1990)
- 13) 日本藥學會編 : 衛生試驗法註解, 食品汚染物試驗法, p550 (1990)