

アトピー性皮膚炎への効果をうたう化粧品のステロイド配合に関する一斉収去検査 ：プロピオン酸クロベタゾールの検出

五十嵐良明[#], 瀧田葉子, 内野 正, 西村哲治

Detection of clobetasol propionate in a cream advertised to be effective against atopic dermatitis

Yoshiaki Ikarashi[#], Yoko Takita, Tadashi Uchino, and Tetsuji Nishimura

Addition of medical ingredients to cosmetics is prohibited. However, last year some cases of illegal cosmetics containing steroids were successfully identified. We have already reported an analytical method to detect steroids in cosmetics [Bull. Natl. Inst. Health Sci., 126, 51-56 (2008)]. In this study, we initially examined whether this method could be applied for the detection of some new steroids as target chemicals. We then used this developed method to detect steroids in cosmetics obtained from manufacturers by spot checks. These manufacturers have been advertising the effectiveness of a steroid-free cream against atopic dermatitis. The results revealed that clobetasol propionate (CP) was present in this facial moisturizing cream, which was available in the market. The steroid was extracted with methanol. After ultrasonication and centrifugation, the resulting supernatant was injected into the high-performance liquid chromatography system equipped with an ODS column. The separation was achieved using a mixture of acetonitrile and water as the mobile phase. The retention times of the observed peaks were in accordance with those of some preservatives and CP. The presence of CP was also confirmed by thin-layer chromatography. The concentration of CP in the cream was approximately 0.039%. CP is a steroid that has the strongest effect as compared to those of other steroids. The cream was therefore recalled for safety reasons.

Keywords: clobetasol propionate, steroid, cosmetics, atopic dermatitis

緒 言

2008年（平成20年）2月及び7月と相次いで、日本国内で製造・販売されていた化粧クリームに医薬品成分のステロイド（副腎皮質ホルモン）が含有されていた事例が報告され、いずれも薬事法違反で商品回収及び販売中止が指示された¹⁻⁶⁾。これらの化粧品は、「アトピー性皮膚炎にもよく効く」との触れ込みでインターネットなどを通じて通販されていた。薬事法では、化粧品に医薬品を配合することは禁止されており、化粧品の全成分を表示することが義務付けられている⁷⁾。ステロイドには強力な抗炎症作用と免疫抑制作用があり、これを配合した外用薬は種々の皮膚疾患の治療に用いられている。ステロイドは医師の指導のもと正しい使用方法で用いられれば問題はないが、効果の強いステロイドを長期間使用し続けると塗布部位に血管が浮き上がって赤く見えたり皮膚が薄

くなったりするなどの局所的な副作用が起きることがあり注意が必要である^{8,9)}。

規制緩和により、業者は自分の判断と責任で、種々の成分を自由に化粧品に配合できるようになった。製品のインターネット等での宣伝及び評判は、消費者の購買意欲及び販売数に大きく影響する。冒頭で示した事例は、高機能性との評判を獲得するために医薬品が使用された原料を配合して、結果的に化粧品製品として違反を引き起こしてしまった。近年アトピー性皮膚炎の患者が増えていると言われているが、患者はステロイド外用薬の副作用を危惧して使用をできるだけ減らしたい、化粧品のようなもので何とかしたいという意識がある。ネットを中心に販売されている保湿クリームには、こうした患者をターゲットとするように「脱ステロイド。天然成分のみ。ステロイドを含まない。アトピーにも効果的。」と宣伝しているものがあるが、消費者の使用意見の中には化粧品では考えられないような即効性や効果についての記載があり、ステロイドの配合が疑われるものもある。

平成20年度医薬品等の一斉監視指導では、アトピー性皮膚炎への効果を標榜する化粧品についてステロイド

[#] To whom correspondence should be addressed:

Yoshiaki Ikarashi; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.255, Fax: 03-3707-6950; E-mail: ikarashi@nihs.go.jp

の配合の有無を検査することとした。化粧品中のステロイドの分析法として特に規定されるものはないが、既に我々は試験法を開発し報告している¹⁰⁾。今回はまず、いくつかのステロイドが入手できたのでこれを試験対象物質として追加し、先の試験法でこれらを分析できるかどうかを検討した。次に、全国の製造販売業者から収去した製品に対し、この方法を適用して検査した。その結果、化粧品1種にステロイドの配合を確認した。

実験方法

1. 試料

東京都、宮城県、大阪府、奈良県から化粧品8品を収去した。米国製のSample 1～4はA社から入手した。Sample 5及び8についてはそれぞれB社及びD社が、Sample 6及び7についてはC社が製造販売会社として表示され、いずれも国内製造されたものであった。

2. 試薬

ステロイド（副腎皮質ホルモン及び卵胞ホルモン）は市販試薬として入手可能なものを分析対象とし、略名及び入手先をTable 1に示した。*p*-ヒドロキシ安息香酸エステル（パラベン類）については和光純薬工業（株）及び東京化成工業（株）から購入した。テトラヒドロフラン（THF）及びメタノールは市販高速液体クロマトグラフィ用を用いた。各ステロイド及びパラベン類はメタノールに溶解して標準原液（約1000 µg/ml）を調製し、適宜混合希釈して各混合標準溶液を調製した。

3. 器具及び装置

TLC用薄層板：Silica gel 60 F254, 薄層厚0.25 mm, 20×20 cm (Merck社製5715)

超音波洗浄機：シャープマニファクチャリングシステム（株）製UT205型

メンブランフィルター：Millipore社製Millex-FG（孔径0.20 µm, 直径13 mm, PTFE膜）

高速液体クロマトグラフ（HPLC）：（株）島津製作所製LC-10AD型ポンプ2台にSPD-M20A型フォトダイオードアレイ検出器または紫外可視検出器SPD-10AVvp, CTO-10AC型カラムオーブン, SIL-10AD型オートサンプラーを連結して用いた。（株）島津製作所製LCワークステーション（LC solution）によりHPLCのシステム制御、データ収集及び解析を行った。

4. 試験操作

4.1 試料溶液の調製

試料約0.5 gを量りとり、メタノール約9 mlを加えて10分間超音波処理した後、さらにメタノールを加えて正確に10 mlとした。この溶液を10000 rpmで10分間遠心した後、上清を分取し、メンブランフィルターを通したものを試料溶液とした。

4.2 HPLCによる定性及び定量

試料溶液10 µlを下記条件のHPLCに注入し、得られたクロマトグラム上の各ピークの保持時間及び紫外可視吸収スペクトルを各標準溶液のものと比較した。

HPLC条件1

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm i.d.×150 mm, 粒径5 µm, (株) 資生堂)

カラム温度：40℃

移動相：A液；水, B液；THF

流速：1.0 ml/min

検出波長：254 nm及び205 nm

リニアグラジエントの条件

min	A(%)	B(%)
0	70	30
35	0	100
45	0	100

HPLC条件2

カラム：Inertsil ODS-3 (4.6 mm i.d.×150 mm, 粒径5 µm, ジーエルサイエンス（株）)

カラム温度：40℃

移動相：メタノール：水（7:3）

流速：1.0 ml/min

検出波長：240 nm

4.3 TLCによる定性

上記条件2のHPLCに試料溶液10 µlを注入し、CP相当ピークを分取する操作を20回繰り返した。分取した溶出液はエバポレーターを用いて溶媒を除き、残留物を少量のメタノールに溶解し、TLC用試験溶液とした。各標準溶液（約1000 µg/ml）については特に指示がない場合2 µl, TLC用試験溶液については20 µl以上を薄層板にスポットした。ヘキサン：酢酸エチル（1:3）を展開溶媒として約10 cm展開した後、薄層板を風乾し、紫外線（254 nm）を照射して観察後、アルカリ性ブルーテトラゾリウム試液を均等に噴霧して、得られたスポットの位置を比較した。

結果と考察

1. HPLCによるステロイドの定性

各種ステロイドのHPLCによる一斉分析法については既に報告した¹⁰⁾。今回、更に数種のステロイドを追加し、同条件下での分離状況を調べた。カラムとしてCAPCELL PAK C18 UG120を用い、移動相は水とTHFのリニアグラジエントとした。ステロイド混合液のクロマトグラムをFig. 1に、各ステロイド、卵胞ホルモン及

びパラベン類の保持時間をTable 1に示した。いくつかのステロイドに関しては保持時間が非常に近くピークが重なるものもあった。しかし、複数のステロイドを併用して製品に使用することはほとんどないものと予想されるので、ステロイド以外の成分との分離がされれば、定性で問題になることは少ないと思われる。HPLC条件1での各ステロイドの検量線をFig. 2に示した。ステロイドにより感度の差はあるが、いずれも0.5 ~ 25 µg/mlの範囲で良好な直線性を示した。

イソクラティック条件の移動相を用いたときの試験物質の保持時間をTable 2に示した。本HPLC条件2では、カラムをInertsil ODS-3に、移動相もメタノール-水 (7:3) に変更した。条件1と2とでは、一部の物質で保持時間

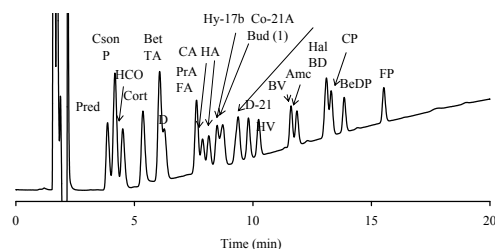


Fig. 1. HPLC chromatograms of the tested steroids

HPLC column: CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm i.d. × 50 mm), column temperature: 40°C, mobile phase: THF-water (gradient times are as mentioned in the text), flow rate: 1.0 ml/min, detection wavelength: 254 nm, injection volume: 10 µl. The concentration of each chemical in methanol was approximately 5 µg/ml.

Table 1. Target steroids and preservatives and their retention times

Chemical	Abbreviation	Company	Retention time (min)
Prednisone	Pred	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	3.90
Phenoxyethanol	Phe	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	3.97
Cortisone	Cson	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	4.18
Prednisolone	P	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	4.23
Hydrocortisone	HCO	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	4.54
Estriol	Estriol	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	4.78
Corticosterone	Cort	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	5.39
Methyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	MP	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	5.84
Betamethasone	Bet	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	6.10
Triamcinolone acetonide	TA	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	6.13
Dexamethasone	D	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	6.32
Ethyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	EP	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	7.62
Prednisolone acetate	PrA	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	7.67
Fluocinolone acetonide	FA	MP Biomedicals, Inc.	7.69
Cortisone acetate	CA	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	7.94
Hydrocortisone acetate	HA	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	8.18
Hydrocortisone 17-butyrate	Hy-17b	Sigma-Aldrich, Inc.	8.55
Corticosterone 21-acetate	Co-21A	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	8.73
Budesonide	Bud	LKT Laboratories, Inc.	8.83 + 9.34
Isopropyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	iPP	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	9.27
Bethamethasone 21-acetate	Be-21A	Sigma-Aldrich, Inc.	9.44
β-Estradiol	Estradiol	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	9.59
<i>n</i> -Propyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	PP	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	9.63
Dexamethasone 21-acetate	D-21	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	9.87
Hydrocortisone 17-valerate	HV	Sigma-Aldrich, Inc.	10.29
Estrone	Estrone	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	10.58
Isobutyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	iBP	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	11.34
Ethinylestradiol	EED	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	11.37
<i>n</i> -Butyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	BP	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	11.47
Betamethasone valerate	BV	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	11.67
Amcinonide	Amc	Sigma-Aldrich, Inc.	11.94
Diethylstilbestrol	DES	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	12.66
Hexestrol	Hexestrol	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	12.88
Halcinonide	Hal	Sigma-Aldrich, Inc.	13.13
Betamethasone dipropionate	BD	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	13.18
Clobetasol propionate	CP	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	13.38
Beclomethasone dipropionate	BeDP	MP Biomedicals, Inc.	13.92
<i>n</i> -Hexyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	HP	Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.	14.29
Flumethasone pivalate	FP	Sigma-Aldrich, Inc.	15.59
2-Ethylhexyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	EHP	Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.	15.82

HPLC column: CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm i.d. × 150 mm), column temperature: 40°C, mobile phase: solvent A = water, solvent B = THF (gradient times are similar to those mentioned in the text), flow rate: 1.0 ml/min, detection wavelengths: 254 and 205 nm, injection volume: 10 µl. Budesonide showed 2 peaks.

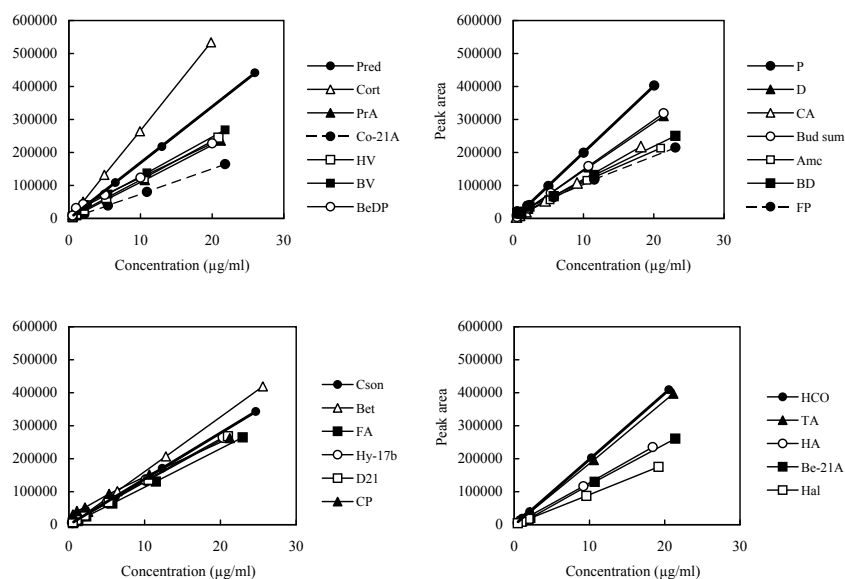


Fig. 2. Calibration curves of steroids

The concentration of each steroid in methanol was approximately 0.5–25 $\mu\text{g/ml}$. HPLC conditions were similar to those described in Fig. 1

Table 2. Retention time of steroids and preservatives

Chemical	Abbreviation	Retention time (min)
Prednisone	Pred	3.01
Phenoxyethanol	Phe	2.84
Cortisone	Cson	3.11
Prednisolone	P	3.42
Hydrocortisone	HCO	3.50
Estriol	Estriol	2.90
Corticosterone	Cort	4.42
Methyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	MP	2.90
Betamethasone	Bet	3.91
Triamcinolone acetoneide	TA	4.26
Dexamethasone	D	3.96
Ethyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	EP	3.46
Prednisolone acetate	PrA	4.42
Fluocinolone acetoneide	FA	4.25
Cortisone acetate	CA	4.26
Hydrocortisone acetate	HA	4.47
Hydrocortisone 17-butyrate	Hy-17b	6.46
Corticosterone 21-acetate	Co-21A	5.74
Budesonide	Bud	7.74
Isopropyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	iPP	4.16
Bethamethosone 21-acetate	Be-21A	5.02
β -Estradiol	Estradiol	8.43
<i>n</i> -Propyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	PP	4.46
Dexamethasone 21-acetate	D-21	5.29
Hydrocortisone 17-valerate	HV	8.72
Estrone	Estrone	6.02
Isobutyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	iBP	5.86
Ethinylestradiol	EED	5.76
<i>n</i> -Butyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	BP	6.10
Betamethasone valerate	BV	10.84
Amcinonide	Amc	12.12
Diethylstilbestrol	DES	5.84
Hexestrol	Hexestrol	6.53
Halcinonide	Hal	9.93
Betamethasone dipropionate	BD	12.95
Clobetasol propionate	CP	9.09
Beclomethasone dipropionate	BeDP	>15
<i>n</i> -Hexyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	HP	13.06
Flumethasone pivalate	FP	12.12
2-Ethylhexyl <i>p</i> -hydroxybenzoate	EHP	>15

HPLC column: Inertsil ODS-3 (4.6 mm i.d. \times 150 mm), column temperature: 40°C, mobile phase: methanol-water (7:3), flow rate: 1.0 ml/min.

の逆転が認められた。なお、記載した保持時間の値は HPLC システム等の違いにより多少の変動がある。本条件でもいくつかのステロイドについては保持時間が近くピーク形状が変化し、対象物質すべてを混合した標準溶液のクロマトグラムと比較して、定性することは難しい。クロマトグラム上でそれぞれピークが重ならないような保持時間を有するステロイドを数種ずつ混合した標準溶液をいくつか調製し、それぞれのクロマトグラムと試験溶液とのピークの保持時間を比較してステロイドの定性をした方がよいと思われる。更に、複数の条件での確認も有効である。

2. 試料のHPLC分析

各製品をメタノールに溶解して調製した試験溶液の HPLC 条件1におけるクロマトグラムを Fig. 3 に示した。いずれの製品とも、防腐剤が配合成分として表示されており、それらに相当するピーク1から5が得られた。Sample 1～7については記載のパラベン類とフェノキシエタノール (Phe) が確認された。Sample 8についてはメチルパラベン (MP) と記載されているが、分析するとMPの代わりにエチルパラベン (EP) が検出され、成分表示の記載不備と考えられた。Sample 1～7についてはステロイドに相当するピークはなかった。Sample 8については、EPの他に約13分にピークが出現し、プロピオン酸クロベタゾール (clobetasol propionate, CP) の保持時間とほぼ一致した。

次に、HPLC 条件2で検討した。検出波長は、CPが極大吸収を示す240 nmとした。CPの保持時間は約9分

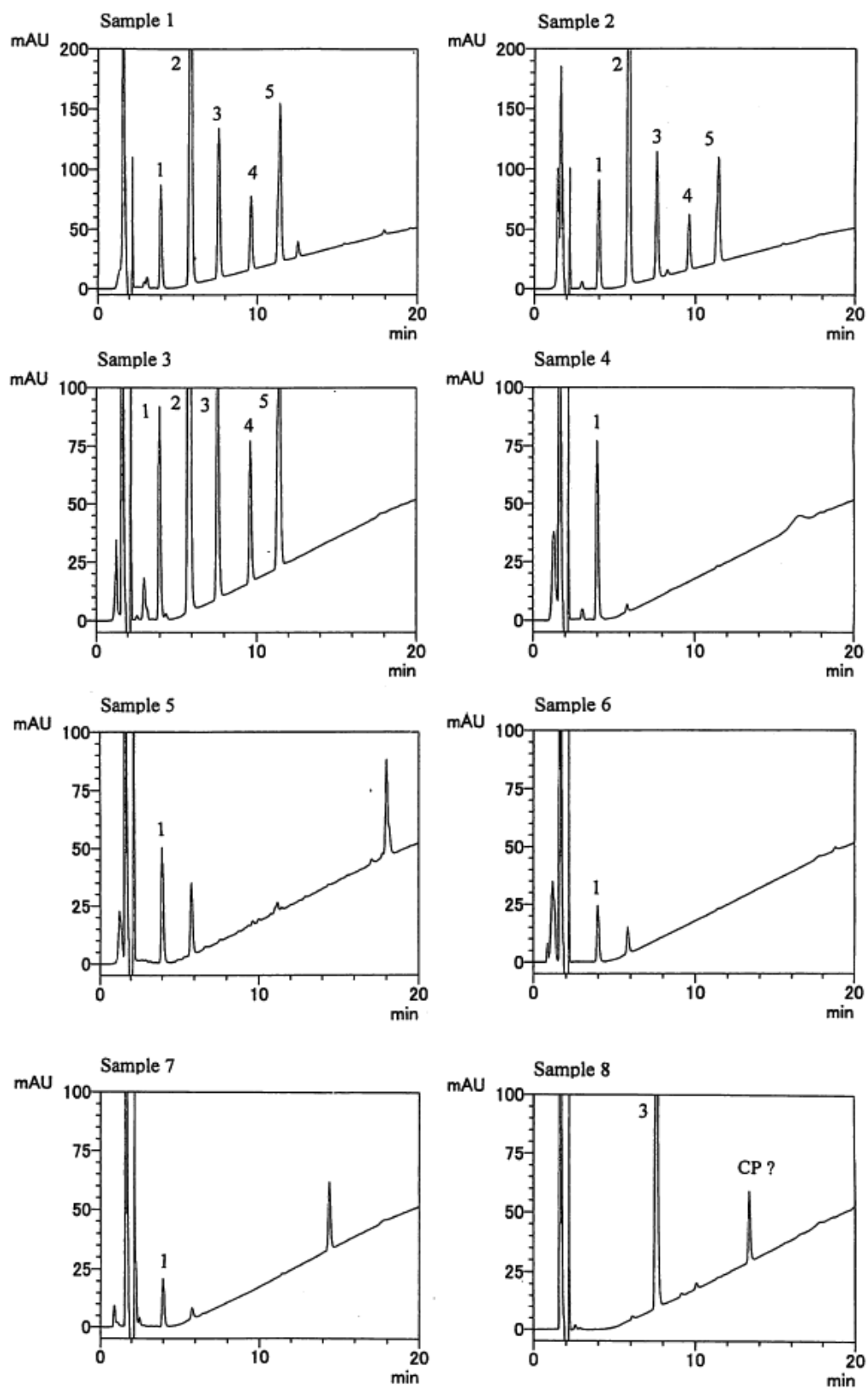


Fig. 3. HPLC chromatograms of the samples

Sample (0.5 g) was dissolved in 10 ml of methanol. After centrifugation, the supernatant was taken and injected into the HPLC system. HPLC conditions were the same as those mentioned in Fig. 1.

Peaks: 1, Phe; 2, MP; 3, EP; 4, PP; 5, iBP + BP.

であった。SampleのクロマトグラムをFig. 4に示した。Sample 1～7に関しては表示されている殺菌防腐剤等のピークが、sample 8に関しては主として2本のピークが得られ、一方はEP、もう一方はCPと保持時間が一致した。

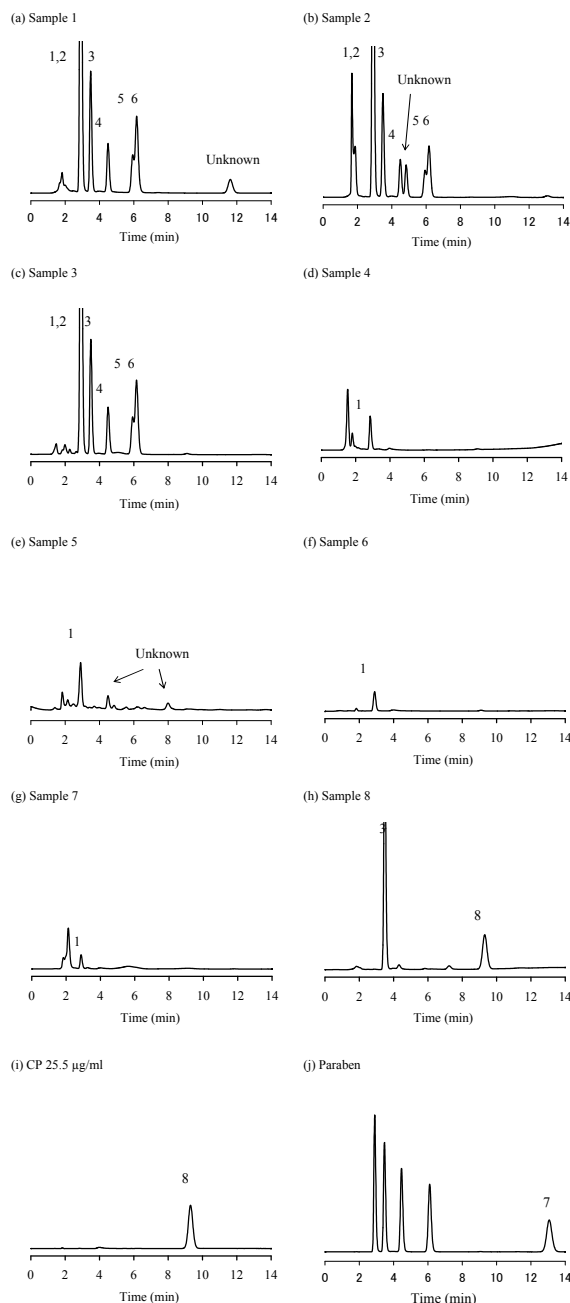


Fig. 4. HPLC chromatograms of samples and clobetasol propionate (CP)

Peaks: 1, Phe; 2, MP; 3, EP; 4, PP; 5, iBP; 6, BP; 7, HP; 8, CP.

HPLC column: Inertsil ODS-3 (4.6 mm i.d. × 150 mm), mobile phase: methanol-water (7:3), detection wavelength: 240 nm. The other conditions were the same as those mentioned in Fig. 1.

Each sample (0.5 g) was dissolved in 10 ml of methanol.

PDA検出器でのSample 8のピークの紫外吸収スペクトラムをCPのそれと比較したところ、両ピークとも240 nmに極大吸収を持ち、ほぼ一致したスペクトル形状を示した (Fig. 5).

3. TLCによる確認

Sample 8 のクロマトグラムでCPに相当する (HPLC条件2で保持時間約9分) ピークフラクションを分取、濃縮したものについてTLCで分析した。TLC条件は既報の方法¹⁰⁾から若干変更し、TLCプレートはシリカゲル、展開溶媒はヘキサン-酢酸エチル (1:3) とした。濃縮しない試料溶液 (Sample) ではEP以外のスポットは認めなかったが、分取した画分 (Peak) についてはCPと同じ位置にスポットが認められ、ステロイド骨格を有する化学物質に特異的なアルカリ性ブルーテトラゾリウム試液で薄赤色に呈色した。本TLC条件ではhalcinonideもほぼ同位置にスポットが出るが、HPLCでは保持時間が異なり区別が可能であった (Fig. 6)。以上のことから、sample 8にはCPが配合されていると判断した。

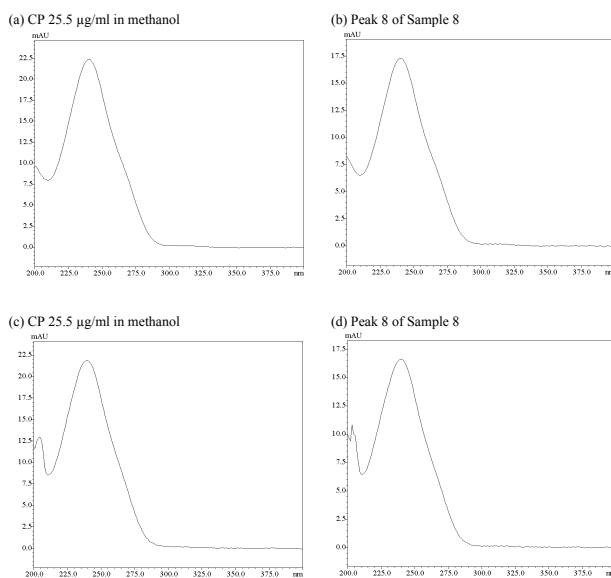


Fig. 5. Ultraviolet absorption spectra of standard CP and peak 8 of sample 8

HPLC mobile phase of (a) and (b) was a gradient methanol-water mixture and that of (c) and (d) was an isocratic THF-water (40:60) mixture. Other HPLC conditions were the same as those described in the text.

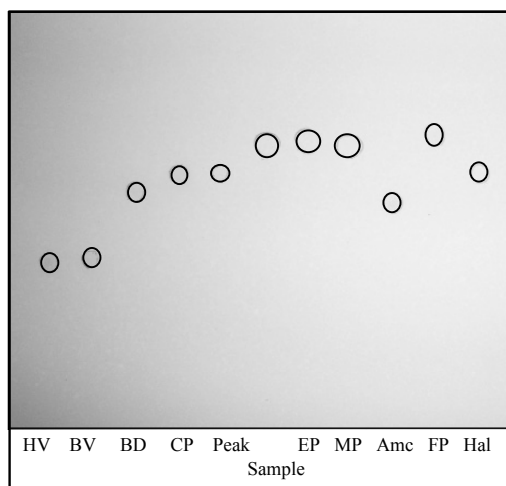


Fig. 6. Thin-layer chromatogram of steroids and sample 8

The TLC plate was precoated with silica gel 60 F254 (layer thickness of 0.25 mm). Hexane:ethyl acetate (1:3) was used as the developing solvent. The spots were visualized by spraying the plate with an alkaline tetrazolium blue solution.

Abbreviations of the steroids are provided in Table 1.

Sample: Approximately 0.5 g of cream was dissolved in 10 ml of methanol.

Peak: Fractionated sample from the cream extract. The residue was dissolved in a small amount of methanol.

4. 検量線と定量

Sample 8の試験溶液はメタノールで調製した。メタノールを加え攪拌しただけではワックス状の不溶物が残るものの、超音波で処理するとよく分散した。よって、メタノールに対して高い溶解度を有するCPは、採取した試料中の全量が溶液に移行すると考えられる。HPLC条件2でCPは2.5 ~ 100 µg/mlの濃度範囲でピーク面積との間に良好な直線関係が認められた。この検量線を用いてSample 8中のCPを定量したところ、1 g当たり0.39 mg (0.039%) 含まれていることがわかった。

CPはステロイドの中でも最も薬効の強いグループに属し、これを含有する製剤は外用合成副腎皮質ホルモン剤として医薬品に承認されている^{7,8)}。CP含有製剤は劇薬に指定されており、各種皮膚疾患の治療に使用する外用剤中へのCP配合量は0.05%である。今回検出された量は若干少ないもののこれに匹敵する量であった。この製品を長期連用していた人は急に使用を中止すると健康影響が危惧され、早急に医師の診断が必要とされた。これまで、アトピー性皮膚炎の治療を標榜するクリームに各種ステロイドが検出されたという事例が報告され問題視されていたが^{1-6, 10)}、また同様のことが繰り返されることとなった。本件に関しては、製造販売の禁止、自主回収の指導がされた¹¹⁾。

ステロイドが検出された本製品は、中国の製造元から供給されたバルク（クリーム）をそのまま充てん包装し、輸入販売しているとの情報が得られた¹²⁾。このことはクリーム製造段階、すなわち原料にCPが使われていた可能性を示唆している。CPに関連した違反としては、2001年に「皮炎霜」と呼ばれる無承認無許可医薬品に、医薬品とほぼ同濃度のCPが含有されていたという事例がある¹³⁾。化粧品についても過去にそうした報告があり^{14,15)}、いずれも輸入品であった。中国でもCPをはじめステロイドの入った製品による健康被害が問題になっている¹⁶⁾。中国には「順峰康王」というCP含有医薬品があり、「皮炎霜」はそれを詰め直して製品にした可能性が高いとされている¹⁵⁾。他にも、CPの濃度や組成の異なる軟膏が中国では市販されている。今回の製品も、こうした中国製軟膏を原料として詰め直し、あるいは希釈して化粧用クリームとしたものと推測される。

文 献

- 1) Yamanashi Prefecture.
http://www.pref.yamanashi.jp/news/200803/documents/file_1204627242828.pdf
- 2) The Sankei Shimbun & Sankei Digital.
<http://sankei.jp.msn.com/life/lifestyle/080311/sty-803112048007-n1.htm>
- 3) Fukui Prefectural Government.
<http://www.pref.fukui.lg.jp/doc/imu/yakumu/houdousiry-ou.html>
<http://www.pref.fukui.lg.jp/doc/imu/yakumu/houdousiry-ou2.html>
- 4) National Consumer Affairs Center of Japan (NCAC).
http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20080716_3.pdf
- 5) Tokyo Metropolitan Government.
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2008/07/20i7h100.htm>
- 6) Ministry of Health, Labour and Welfare.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/07/tp0716-1.html>
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare. Notification of No.331 of Ministry of Health and Welfare (2000)
- 8) Furue, M., Furukawa, F., Hide, M., Takehara, K., Committee for Revised Guidelines 2003 for Therapy for Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association.: *Jpn. J. Dermatol.*, **114**, 135-142 (2004)
- 9) Furue, M., Saeki, H., Furukawa, F., Hide, M., Ohtsuki, M., Nakamura, T., Sasaki, R., Suto, H., Takehara, K., Committee for Guidelines for Management of Atopic Dermatitis of Japanese Dermatological Association.: *Jpn. J. Dermatol.*, **118**, 325-342 (2008)

- 10) Ikarashi, Y., Matsumura, Y., Miwa, M., Uchino, T., Tokunaga, H., Nishimura, T. : *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **126**, 51-57 (2008)
- 11) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
<http://www.info.pmda.go.jp/rgo/MainServlet?recallno=2-3400>
- 12) The Sankei Shimbun & Sankei Digital.
<http://sankei.jp.msn.com/life/lifestyle/090311/sty-903111359002-n1.htm>
- 13) Ministry of Health, Labour and Welfare.
<http://www-bm.mhlw.go.jp/houdou/0109/h0907-5.html>
- 14) Ministry of Health, Labour and Welfare.
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/06/h0603-1.html>
- 15) Ninowa, K., Kishimoto, K., Moriyasu, T., Shigeoka, S., Yasuda, I.: *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H.*, **56**, 47-51 (2005)
- 16) Record China.
<http://www.recordchina.co.jp/group/g12944.html>
<http://www.recordchina.co.jp/group/g25086.html>
<http://www.recordchina.co.jp/group/g25097.html>