

qNMRに基づく相対モル感度を利用した クロマトグラフィーによる定量分析

西崎雄三

国立医薬品食品衛生研究所

既存添加物は、平成7年の食品衛生法改正の際、従来から使用されていた天然添加物に対する経過措置として、事前の安全性・有効性の評価と成分規格の設定がないまま使用が認められたものである。演者らは、これら既存添加物の成分規格設定に資する研究業務を進めている。既存添加物の多くは、多成分系の抽出物のため、含有成分に関する情報に基づき、実施可能な規格試験が設定される。特に添加物の本質たる主成分の含量規定は、既存添加物の一定の有効性を担保する上で、非常に重要な意味を持つ。多成分系の既存添加物の主成分の定量には、分離分析に優れたクロマトグラフィーの適用が有効だが、この場合、分析種の定量用標品についても規格化が必要となる。しかし、定量用標品の規格化は、供給側にとって費用対効果が見込めない等の様々な要因により実現が難しい。このことから、一種類の定量用標品を基準として別の主成分を定量するクロマトグラフィーが、既存添加物の成分規格設定を効率的に進める上で、非常に有用と気づいた。

1. qNMRを利用した相対モル感度の算出

クロマトグラフ検出器は、分子特異的な応答を示すことから、高い選択性を有す。一方、検出感度は分析種により、様々である。したがって、先述の一種の基準物質から別の主成分を定量するには、両者の感度係数比を明らかにする必要がある。しかし、主成分の定量用標品がなければ、そもそも正確な感度

係数比を求めることができない。そこで、演者は定量 $^1\text{H-NMR}$ (qNMR) の応用を検討した。qNMRは、定量性を確保した条件で測定したとき、スペクトル上に観察されるシグナル面積比が、分子内 ^1H 組成比に比例する特性を持つ。この関係性は、検出の基本単位が ^1H 核であることから、異なる分子間でも成立する。したがって、基準物質と分析種の混合液をqNMRに付すと、両者のモル比が得られる。さらに、この混合液をクロマトグラフィーに付すと応答比が得られる。この応答比を、先にqNMRで求めたモル比で除すと、両者の単位モル当たりの感度係数比が算出できる。この方法で求めた係数比は、秤量の誤差や付着水が相殺された正確な物性値の比である。演者はこの係数を、相対モル感度 (RMS)、RMSを利用した定量分析法をRMS法と、それぞれ呼称している。

2. 既存添加物へのRMS法の適用

RMS法を既存添加物コチニール色素の主成分カルミン酸 (CA) の定量に応用した。最近、品質の悪い天然色素原料を高品質に見せかけるため、海外から調達した安価な原料には、合成色素が添加されているとの報告がある。海外からの輸入が多いコチニール色素も例外ではない。現行の成分規格試験には、色価による定量法が採用されていたため、HPLC-PDAを用いたRMS法の開発に着手した。基準物質は、認証法純物質が流通しているカフェイン (CAF) を選択した。RMS法

を公定法として運用するに先立ち、測定波長の違いによるRMSのHPLC-PDA装置間差を検証した。CAの λ_{\max} は274nmと494nm、CAFの λ_{\max} は274nmである。測定波長を変えて算出したRMSの装置間差(RSD)は以下の順で収束した。CA^{255nm}/CAF^{255nm} ($\geq 10\%$) > CA^{494nm}/CAF^{274nm} (3.2%) > CA^{274nm}/CAF^{274nm} (1.7%)。このことから、PDAやUV検出器を用いたRMS法を公定法とする際、測定波長は単波長とし、かつ、測定波長は基準物質と分析種が共通にもつ λ_{\max} が望ましいと考えられた。次に、CAFを添加したコチニール色素を試料とし、RMS法を2機関で実施した。RMSは測定波長274nmで決定したCA^{274nm}/CAF^{274nm}を用いた。その結果、RMS法の定量値は、別にqNMRでCA市販試薬の絶対純度を補正した絶対検量線法の結果と、誤差1%以内で一致し、RMS法が分析種の定量用標品なしに正確に定量できることを示した。現在、RMS法を採用したコチニール色素、他にもジャマイカカシヤ抽出物(クアシン、ネオクアシン)、ローズマリー抽出物(カルノシン酸、カルノソール)、クエルセチン(クエルセチン)が、第10版食品添加物公定書に収載予定となっている。

3. 加工食品へのRMS法の適用

HPLC-PDAを用いたRMS法を加工食品中のヘスペリジン(Hes)およびモノグルコシルヘスペリジン(MGHes)の定量に応用した。基準物質はメチルパラベン(MPB)を選択した。既存添加物の成分規格試験では、規定された試料調製方法により、検液中の分析種が一定の濃度範囲に収まる。これに対して、加工食品では想定される分析種の濃度範囲が広いと、RMS法を加工食品へ展開する際は、RMSの適用濃度範囲について検討

する必要があった。クロマトグラフィーにおけるRMSは、物質量とピーク面積の関係を表す絶対検量線の傾きの比と解釈でき、したがって、基準物質と分析種について良好な検量線の直線性が得られる濃度範囲をRMSの適用範囲として規定する必要があった。そこで、Hes、MGHesおよびMPBそれぞれについて、各種濃度におけるピークの応答値、ピークの左右対称性、RSD(繰り返し測定)をプロットし、良好な直線性を示す濃度範囲の上限と下限について、それぞれシンメトリ係数とRSDで規定した。この範囲を確認した2機関のHPLC-PDAを用いて、加工食品中のHesおよびMGHesをRMS法で定量した結果、別にqNMRで補正した絶対検量線法の結果とHes 2.0%以下、MGHes 3.5%以下で一致した。両市販試薬のqNMR純度は90%程度であったことから、本来付随する真値からの10%の誤差を相殺できたと言え、RMS法が食品分析においても、正確な定量法として成立することを示した。

4. おわりに

これまで演者がRMS法の対象とした成分は、定量用標品としての設定が困難なもの、すなわち、希少である、安定性に懸念がある、吸湿により純度のバラつきが大きい等の問題を抱えるものである。このような成分に対する、正確な定量分析法の開発や普及は遅れているのが現状で、食品の品質を正しく評価する上での一つの障害となっている。RMS法は、まさにこの問題を解決する新しい手法であり、食品添加物等の規格設定だけでなく、様々な物質の正確な定量分析に応用可能と考えている。

参考文献：西崎雄三，増本直子，杉本直樹。*FFIジャーナル*，224(2)，123-130 (2019)。

qNMRに基づく相対モル感度を利用した クロマトグラフィーによる定量分析

日本食品衛生学会第117回学術講演会 (WEB開催)

西崎 雄三

国立医薬品食品衛生研究所

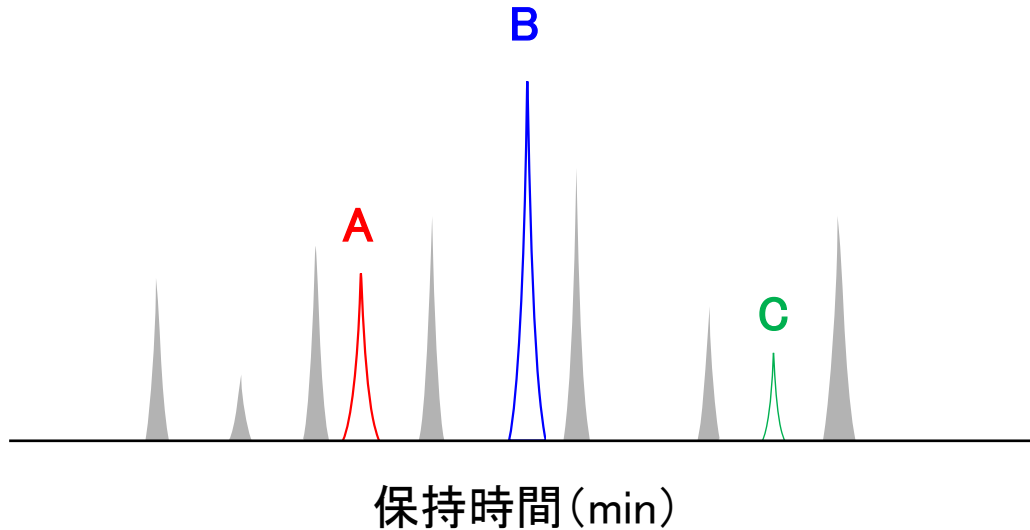
食品添加物部

ynishizak@nihs.go.jp

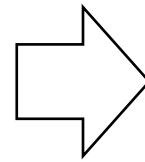


クロマトグラフィーによる定量分析

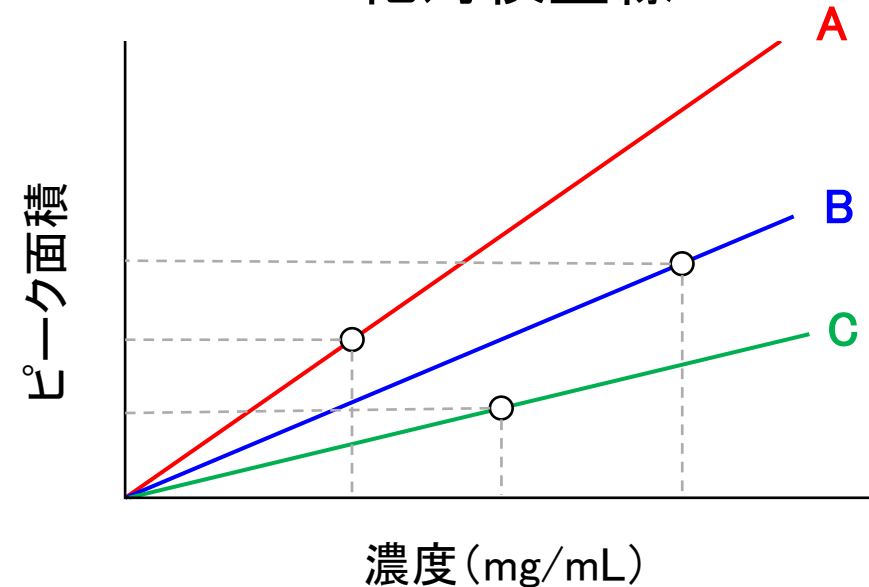
クロマトグラム



- 多成分系の分離分析に対応
- 高い選択性
- 高い再現性
- 高い装置普及率



絶対検量線



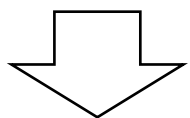
問題点

標準物質が入手できない場合、
検量線が作成できず、
正確な定量分析ができない

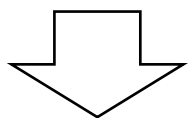
クロマトグラフィーによる定量分析の問題点

医薬品、食品衛生分野に限らず、科学技術の進歩により、

分析の対象とすべき物質は増加する傾向



これらの標準物質を個別に開発し、分析者に供給することは多大なコストと時間が強いられる



**測定頻度が少ない物質など、需要の少ない物質については、
引き続き標準物質の開発が遅れる可能性がある**

標準物質が入手できない物質の定量

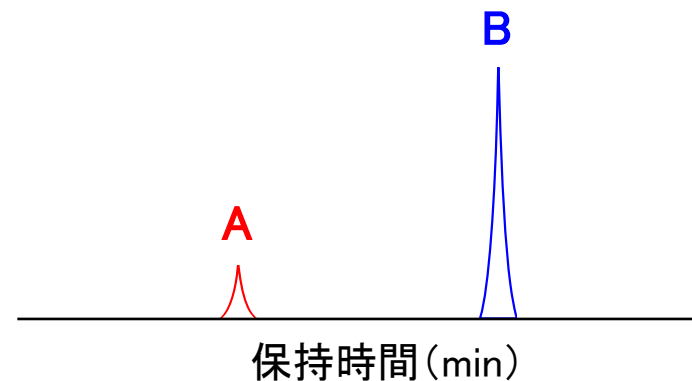
クロマトグラフィーでは

「検出器からの応答が物質ごとに異なる」ことが前提としてある

例えば

物質Aは、1gに対して10の応答値が得られる

物質Bは、1gに対して50の応答値が得られる

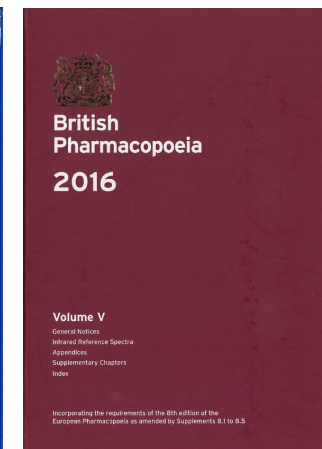
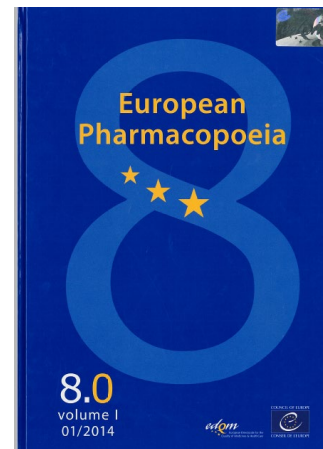
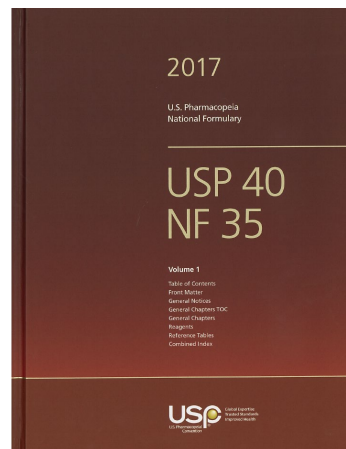
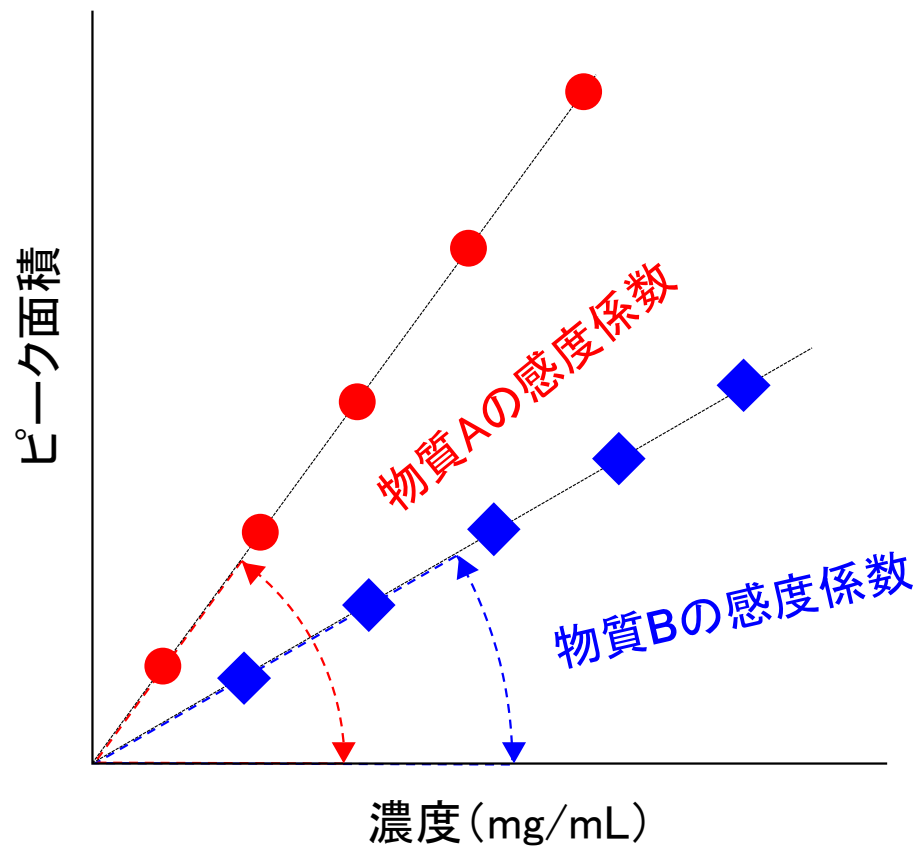


物質Aと物質Bの感度比を明らかにすると、片方の標準物質は必要なくなる(開発すべき標準物質の集約化)

標準物質が入手できない物質の定量

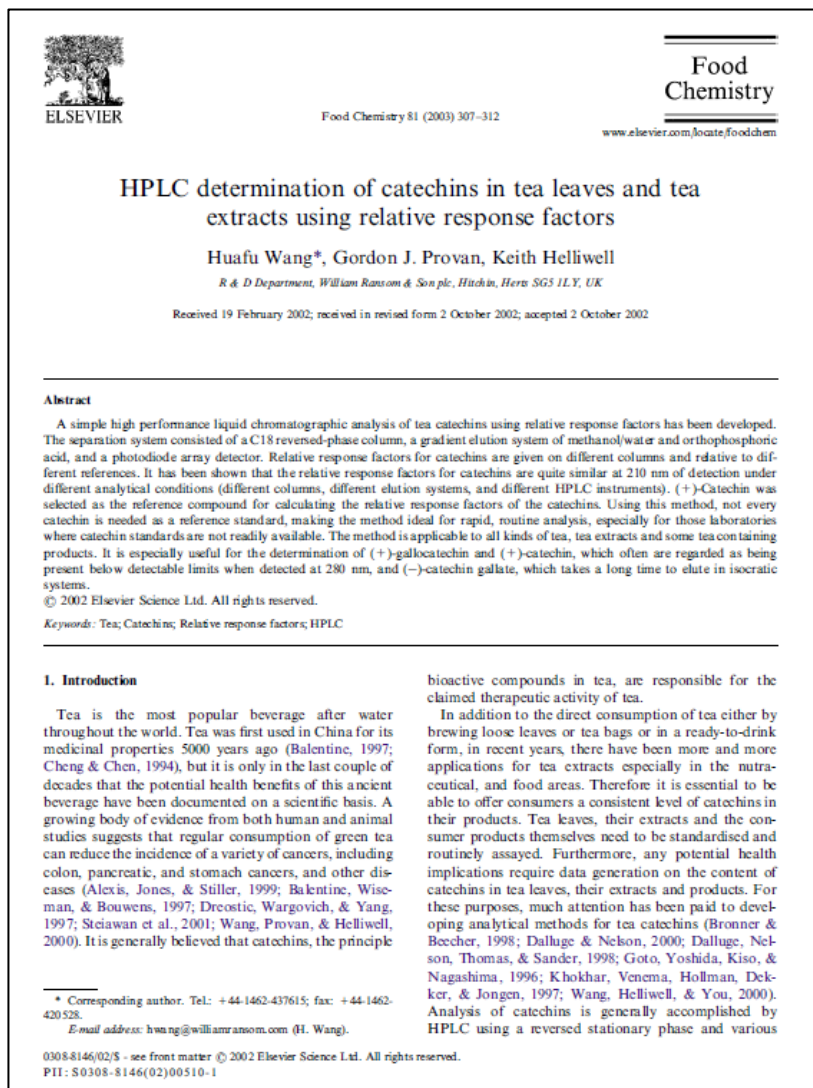
相対感度係数 (Relative Response Factor, RRF)

規定した分析条件下における単位質量当たりの化合物間の感度比



- ① 物質Aの標準物質があるとき、
 - ② 物質Aに対する物質BのRRFが明らかなき、
- 物質Bの含量は、物質Aを基準として計算できる

RRFを利用したHPLC定量分析



Title:

HPLC determination of catechins in tea leaves and tea extracts using **relative response factors**

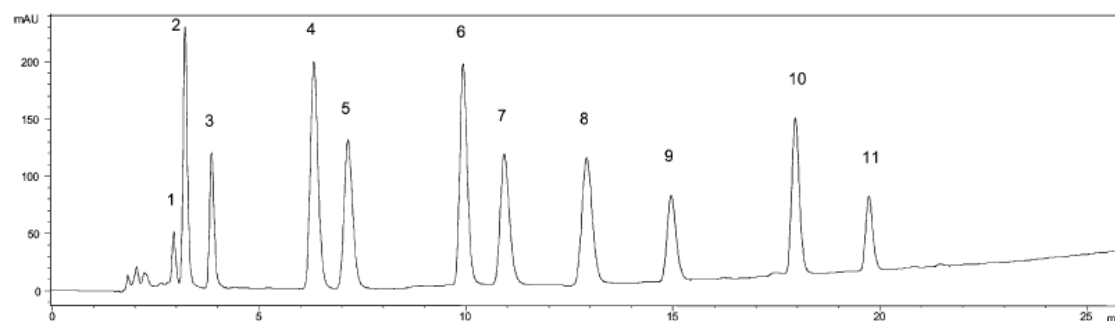
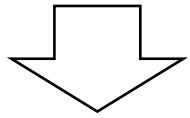


Fig. 1. Chromatogram of catechin standards. For chromatographic conditions see Section 2. Peak identification: 1. gallic acid, 2. (+)-GC, 3. theobromine, 4. (–)-EGC, 5. (+)-C, 6. caffeine, 7. (–)-EGCG, 8. (–)-EC, 9. (–)-GCG, 10. (–)-ECG, 11. (–)-CG.

The response factors for catechins reported in this paper were also based on their labelled purity. The purity of most commercial catechin standards has been derived using HPLC normalisation methods and any potential water and/or solvent content tends to be ignored. The present paper has demonstrated a robust method for the quantification of catechins in tea and related products. **There is now a requirement to establish absolute response factors for these catechins in order to ensure harmonisation when reporting catechin content.**

これまでに報告されたRRFは正しいのか？

これまで、分析法の低コスト化やハイスループット化、標準物質が用意できない医薬品の不純物定量的のために、RRFが算出されてきた



しかし、これらの多くは、

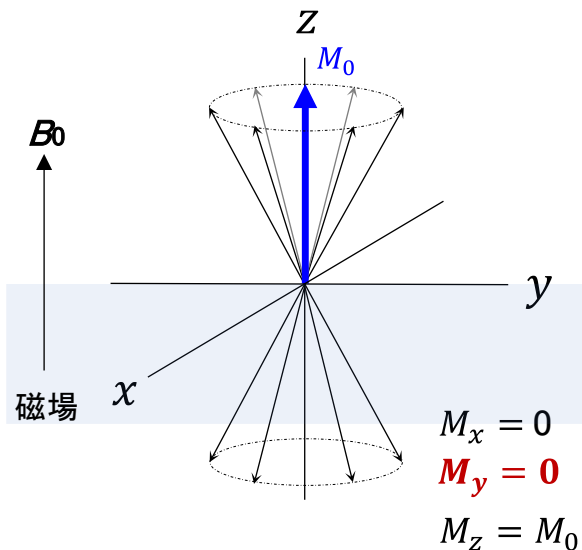
分析者が単離精製や合成した物質を、純度100%の標準物質と見なし、絶対検量線の傾きから算出された係数比である。

問題点

分析法を標準化する視点から見ると、

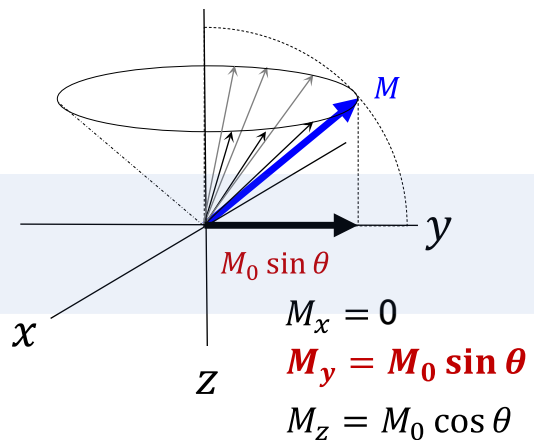
RRFの信頼性を確保できていないため、分析法を普及させることができない

定量NMR (qNMR)

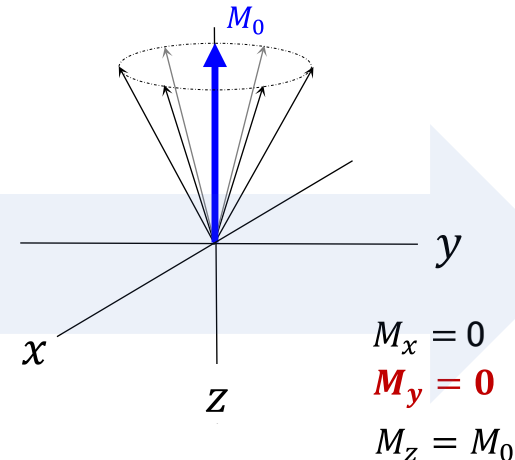


共鳴周波数に相当するラジオ波が一定時間継続したパルス。継続時間(照射時間)に応じて磁化を傾ける

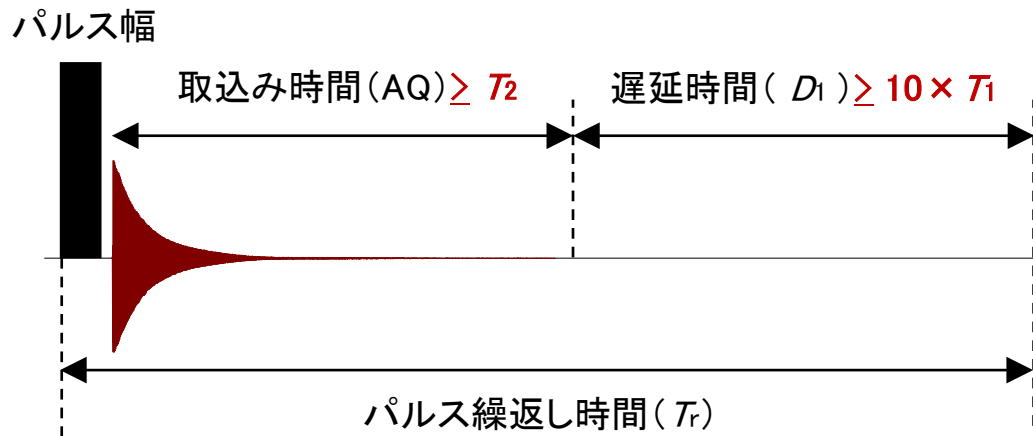
M の xy 成分は扇のように広がり、位相の一致が失われる → T_2 緩和(横緩和)



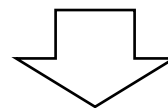
M の z 成分は z 軸に沿ってもともとの値 M_0 に戻る → T_1 緩和(縦緩和)



パルスFT-NMRにおける定量的なシーケンス

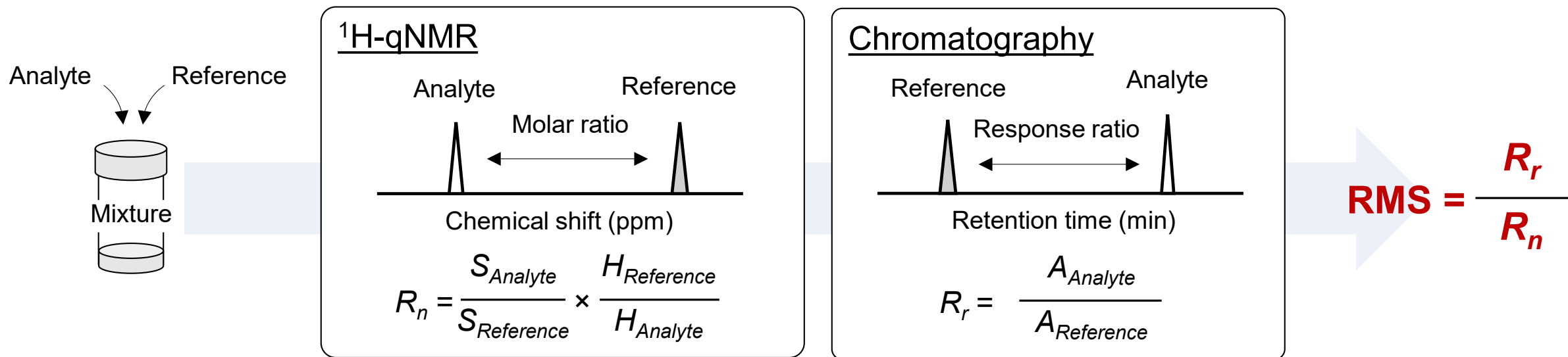


同種核におけるシグナル応答値を分子間で比較することができる。



物質間のモル比を正確に求めることができる。

qNMRとクロマトグラフィーを利用したRMSの算出



RRF: 単位質量当たりの物質間の感度比

RMS: 単位モル当たりの物質間の感度比

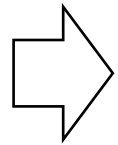
本質的には同じであるが、

RMSはqNMRを利用して求めるため、以下の利点を持つ

- 分析者が、RMSを求めたい物質を単離・精製や合成する必要がない
- 応答比とモル比をダイレクトに求めることができる

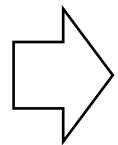
食品衛生分野に展開した際にRMSに期待されること

→ 標準物質を個別に開発する必要がない



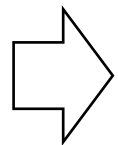
迅速な品質試験や公定分析法の開発

→ 国際単位系(SI)へのトレーサビリティが確保できる



SIにトレーサブルな物質を基準にすることで、
分析結果の国際整合性の確保

→ 国際的な理解の同意が得られやすい



国際的な統一試験法の提案

アウトライン

1. イントロ
2. HPLC-UVシステムにおけるRMSの装置間差
3. 既存添加物へのRMS法の応用
4. 食品分析へのRMS法の応用
5. 結論

アウトライン

1. イントロ

2. HPLC-UVシステムにおけるRMSの装置間差

3. 既存添加物へのRMS法の応用

4. 食品分析へのRMS法の応用

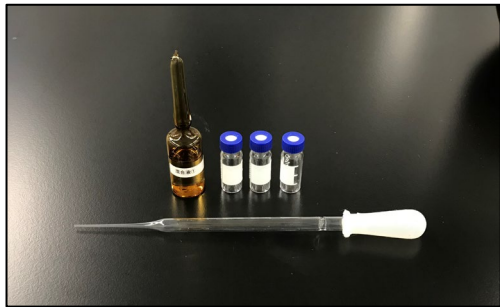
5. 結論

HPLC-UVシステムにおけるRMSの装置間差

qNMRを用いて正確なRMSを算出できるが、、、

- この係数に装置間差は存在するのか
- またどの程度の差が発生するのか

3物質の混合試料



事前に3物質を混合した試料液 (0.1 mg/mL)
をLCバイアルに分注

分離条件

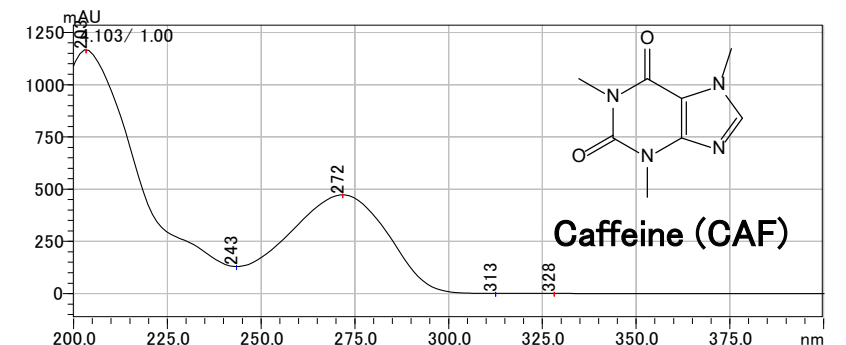
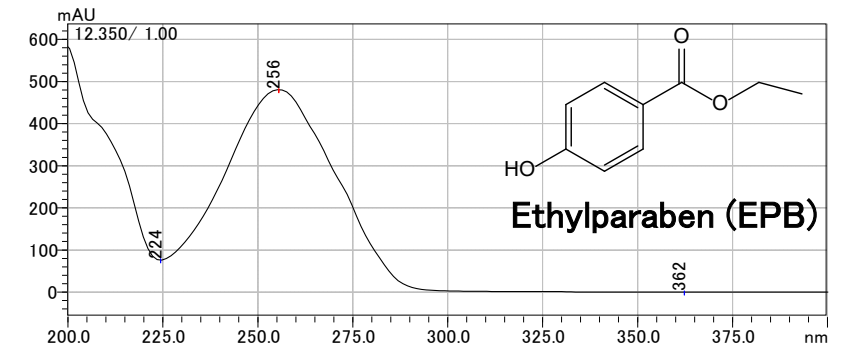
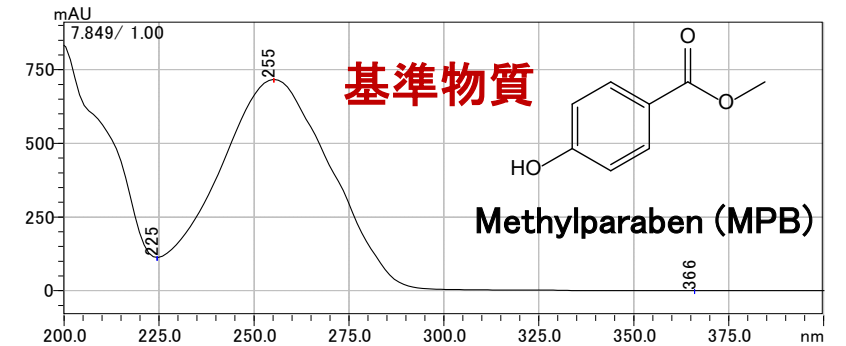
- HPLCカラム：ODSカラム
- カラム温度：40°C
- 移動相：メタノール/水 (1 : 1)

検出波長

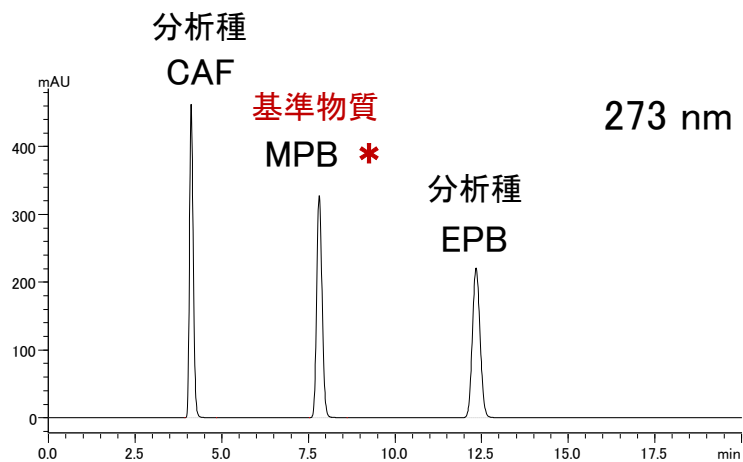
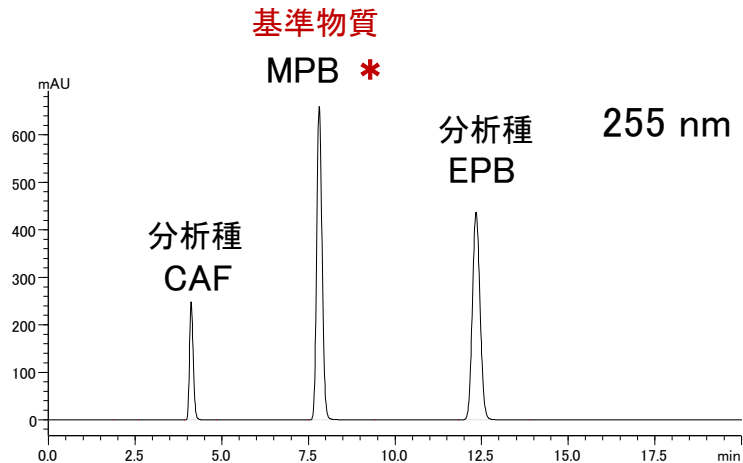
- 3物質とも255 nm
- 3物質とも273 nm
- MPBとEPBは255 nm、CAFは273 nm

HPLC 5台 (4メーカー) を用いて、MPBを基準物質とした際の
応答値の比をモニタリングした

移動相における3物質のPDAスペクトル



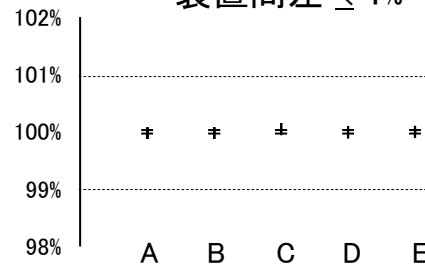
HPLC-UVシステムにおけるRMSの装置間差



EPB 255 nm, MPB: 255 nm

装置間差 $\leq 1\%$

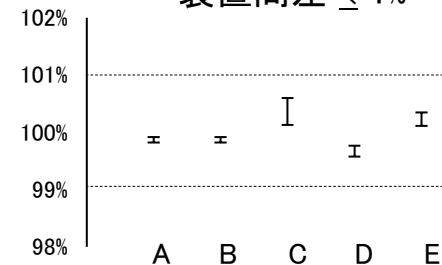
EPB/MPB



EPB 273 nm, MPB: 273 nm

装置間差 $\leq 1\%$

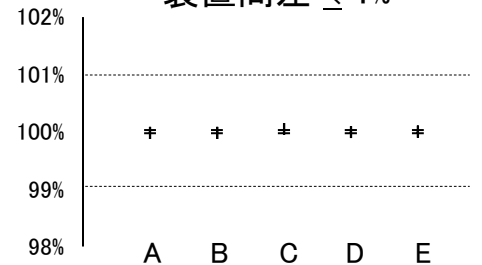
EPB/MPB



EPB 255 nm, MPB: 255 nm

装置間差 $\leq 1\%$

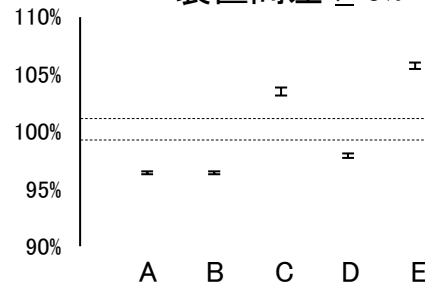
EPB/MPB



CAF 255 nm, MPB: 255 nm

装置間差 $\geq 9\%$

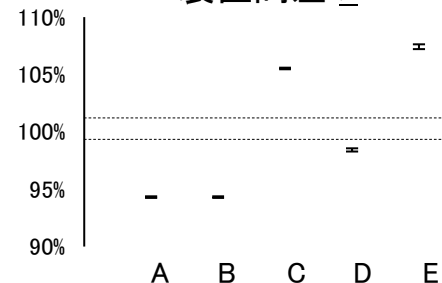
CAF/MPB



CAF 273 nm, MPB: 273 nm

装置間差 $\geq 9\%$

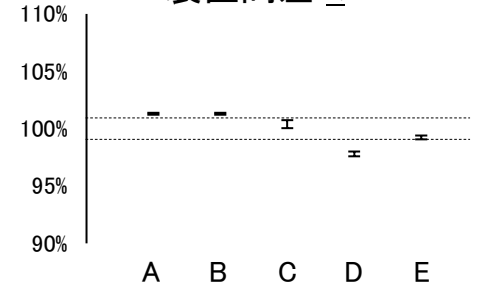
CAF/MPB



CAF 273 nm, MPB: 255 nm

装置間差 $\leq 4\%$

CAF/MPB



* 基準物質

カラム: ODSカラム

カラム温度: 40°C

移動相: メタノール/水(1:1)

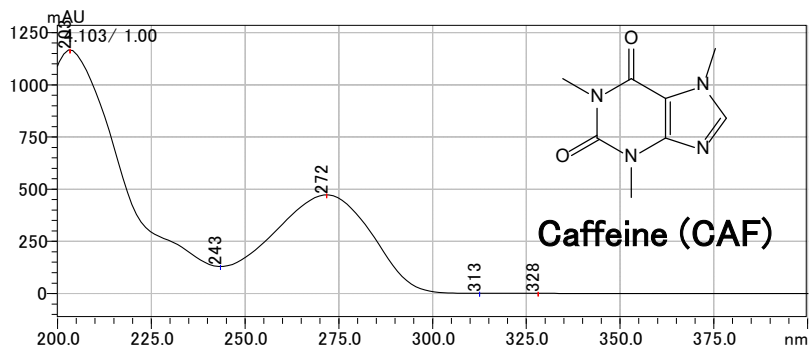
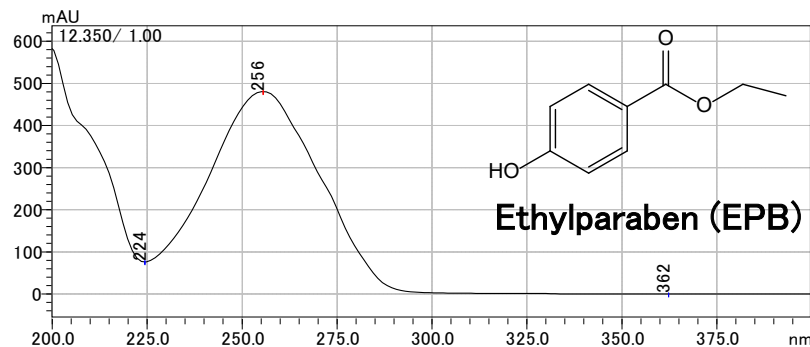
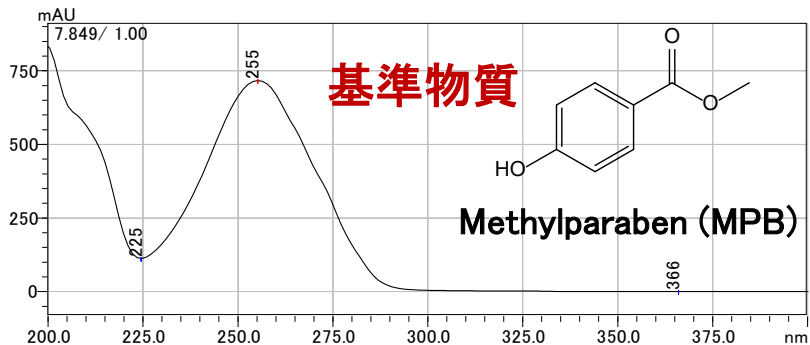
測定回数: 非連続に3回

基準物質と分析種の吸収スペクトルに応じて、測定波長を吟味する必要あり

- 基準物質は、分析種と同じ位置に吸収極大を示す物質を選択する
- 測定波長はスペクトル分解能の差を受けにくい吸収極大に設定する

HPLC-UVシステムにおけるRMSの装置間差

移動相における3物質のPDAスペクトル

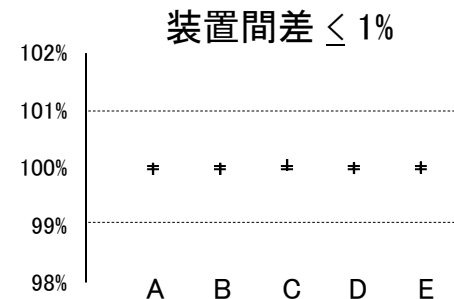
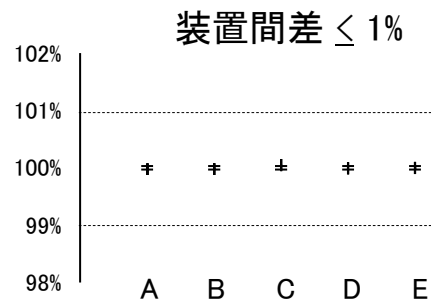


EPB 255 nm, MPB: 255 nm

EPB 273 nm, MPB: 273 nm

EPB 255 nm, MPB: 255 nm

EPB/MPB

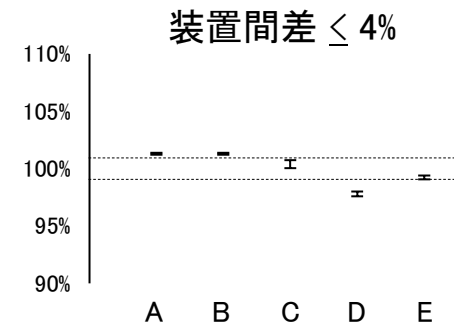
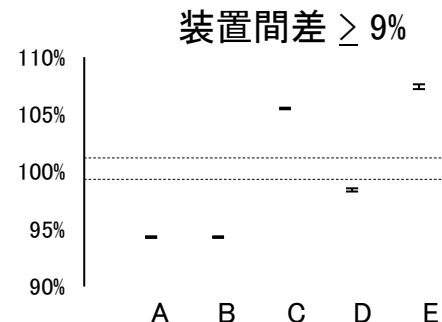
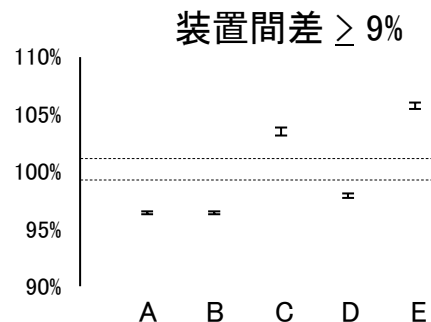


CAF 255 nm, MPB: 255 nm

CAF 273 nm, MPB: 273 nm

CAF 273 nm, MPB: 255 nm

CAF/MPB



基準物質と分析種の吸収スペクトルに応じて、測定波長を吟味する必要あり

- ↳ 基準物質は、分析種と同じ位置に吸収極大を示す物質を選択する
- ↳ 測定波長はスペクトル分解能の差を受けにくい吸収極大に設定する

アウトライン

1. イントロ

2. HPLC-UVシステムにおけるRMSの装置間差

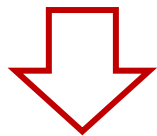
3. 既存添加物へのRMS法の応用

4. 食品分析へのRMS法の応用

5. 結論

既存添加物

平成7年の食品衛生法改正の際、従来から使用されていた天然添加物に対する経過措置として、事前の安全性・有効性の評価と成分規格の設定がないまま使用が認められたものである。



順次、成分規格の設定とあわせて、
分析法の開発も進める

既存添加物の一定の有効性を担保する上で、
添加物の本質たる主成分の含量規定を設ける必要がある。

多成分系の抽出物である既存添加物の定量法
には、クロマトグラフィーの適用が有効

No	既存添加物名称
1	アウレオバシジウム培養液 (アウレオバシジウム培養液から得られた、 β -1,3-1,6-グルカンを主成分とするものをいう。)
2	アガラーゼ
3	アガラーゼ
・	・
・	・
・	・
355	ロシディンハ (ロシディンハの分泌液から得られた、アミリンアセタート及びポリイソプレンを主成分とするものをいう。)
356	ロシン (マツの分泌液から得られた、アビエチン酸を主成分とするものをいう。)
357	ローズマリー抽出物 (マンネンロウの葉又は花から得られた、カルノシン酸、カルノソール及びロスマノールを主成分とするものをいう。)

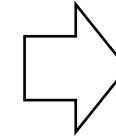


ただし天然由来標準品の多くは、
▫ 吸湿しやすい、▫ 希少、▫ 分解しやすい

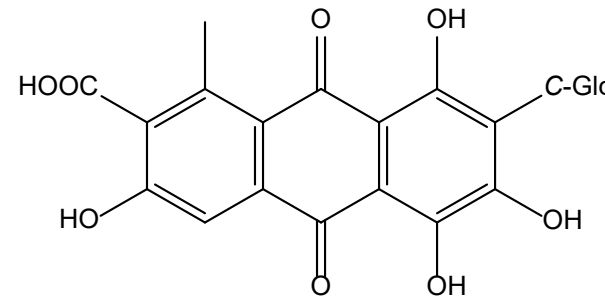
コチニール色素へのRMS法の適用

コチニール色素(カルミン酸色素)

本品は、エンジムシから得られた、カルミン酸を主成分とするものである。



現行の公的な定量法では、
第9版食品添加物公定書、JECFAともに、定量法に
紫外可視分光光度計による定量法を採用している



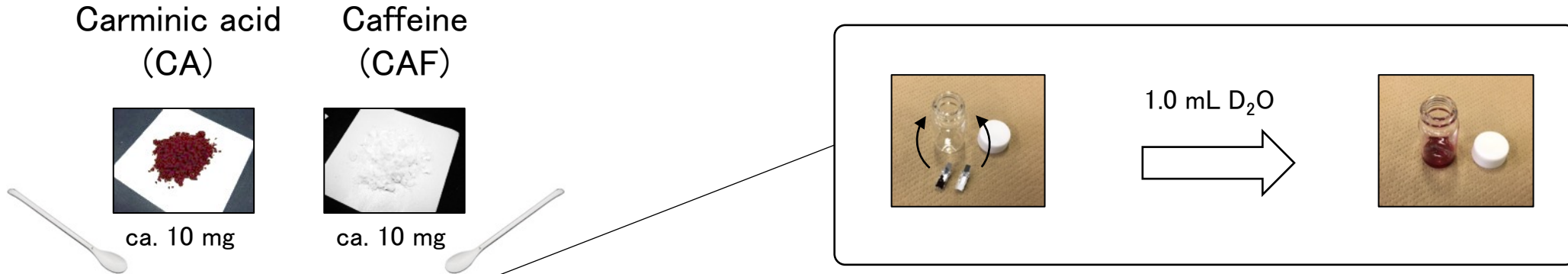
Carminic acid (CA)
 $C_{22}H_{20}O_{13}$ MW 492.38

品質の悪い天然色素原料を高品質に見せかけるため、海外から調達した安価な原料には、合成色素が添加されているとの報告がある。海外からの輸入が多いコチニール色素も例外ではない。

問題解決

分離分析が可能なHPLC法への改正 → CAの定量用標品がない → RMS法の適用

CA定量のためのRMSの算出

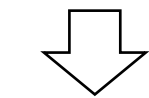
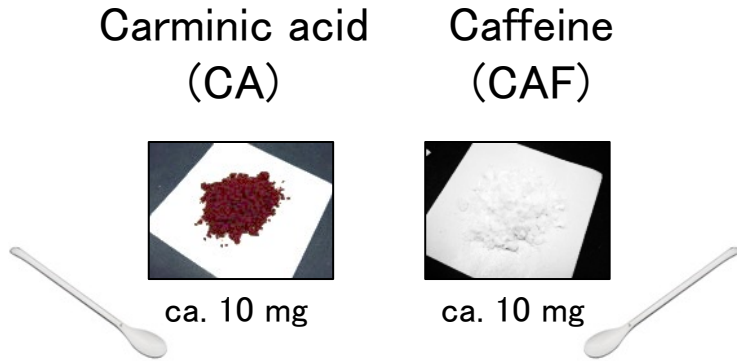


qNMR

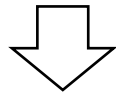
HPLC/PDA

RMS

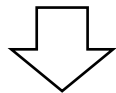
CA定量のためのRMSの算出



qNMR

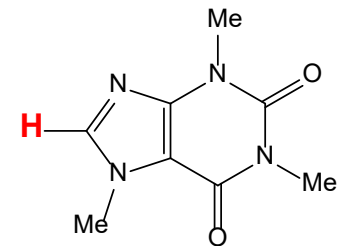
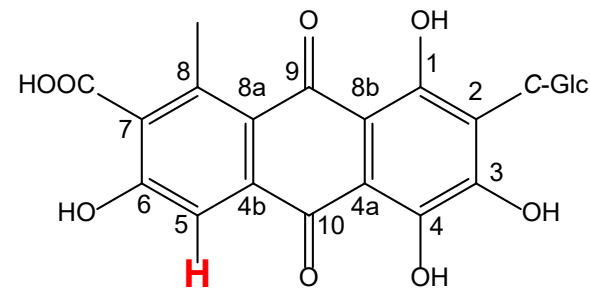
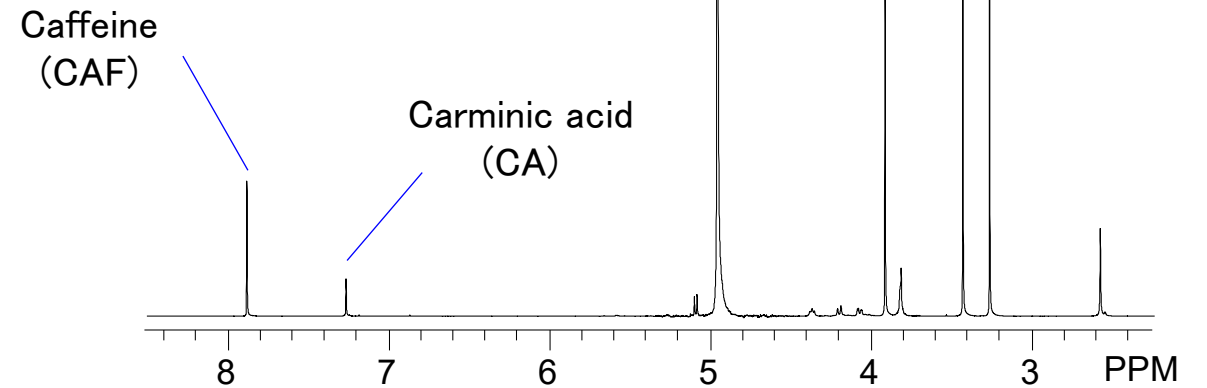


HPLC/PDA



RMS

qNMRスペクトル



$$\text{Molar ratio } (R_n) = (S_{CA} / S_{CAF}) / (H_{CA} / H_{CAF})$$

S is signal area

H is number of hydrogen

CA定量のためのRMSの算出

Garminic acid
(CA)

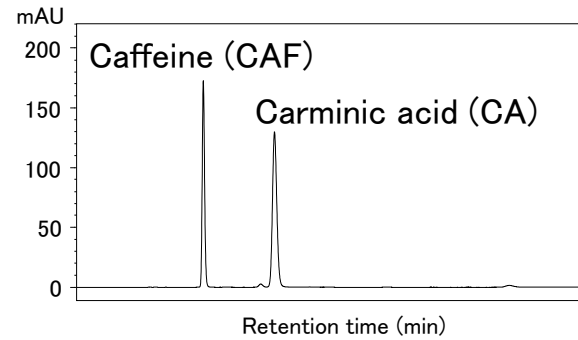


ca. 10 mg

Caffeine
(CAF)



ca. 10 mg



Mobile phase:

Water/MeOH/TFA (600:400:1)

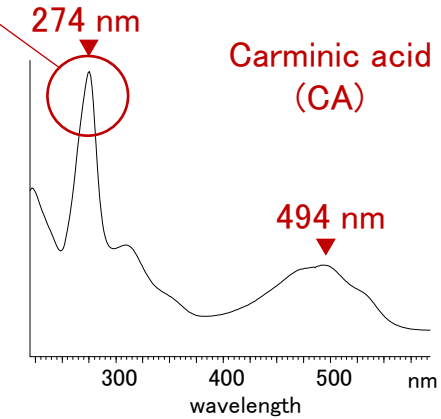
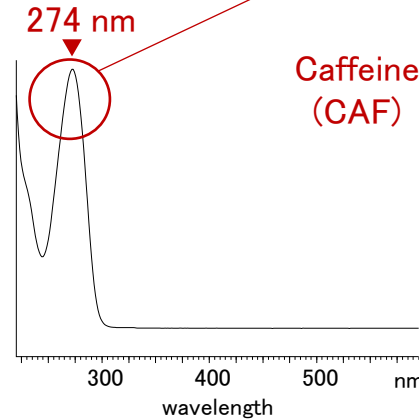
Column:

Wakopak Ultra C18-5 (4.6 x 250 mm)

Run time:

About 20 min

両物質が共通してもつ吸収極大を測定波長とする



qNMR

HPLC/PDA

RMS = 4.09

$$\text{Response ratio } (R_n) = A_{CA} / A_{CAF}$$

A is peak area

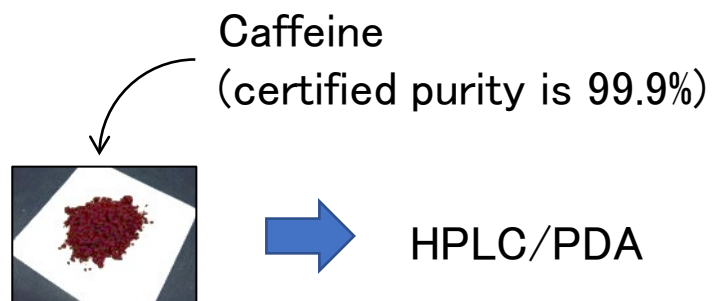
RMS法によるコチニール色素中のCA定量結果

Carminic acid content in cochineal extract from market.

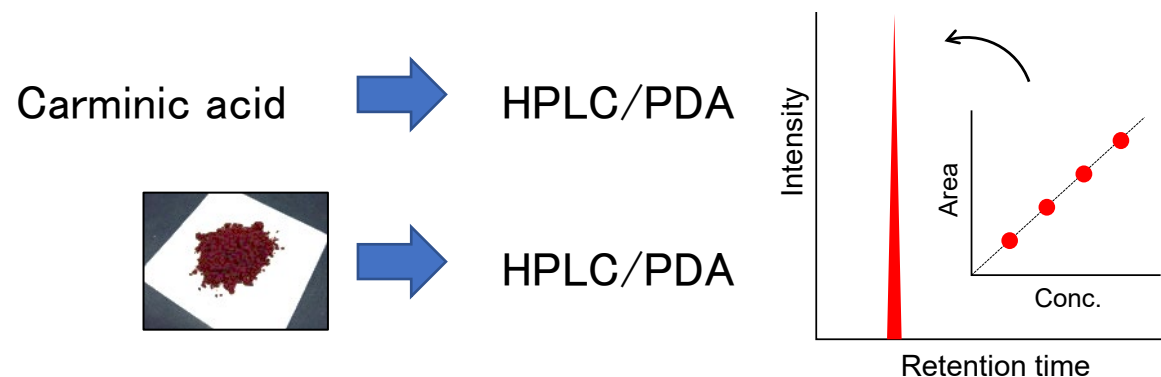
	RMS method		Calibration curve method [*]	参照値
	Institute A	Institute B	Institute B	
Sample A	66.4%	66.0%	66.8%	}
Sample B	79.0%	79.1%	78.3%	
Sample C	77.4%	77.8%	76.5%	

* Calibration curve was corrected using purity value determined using qNMR

RMS method



Calibration curve method



他の添加物に対するRMS法の適用

既存添加物の2機関によるRMS法定量結果の比較

既存添加物名(主成分)	機関A	機関B	クロマトグラフィー
ジャマイカカссия抽出物 (クアシン、ネオクアシン合算)	56%	57%	HPLC-UV
ローズマリー抽出物 (カルノシン酸、カルノソール合算)	17%	17%	HPLC-UV
カラシ抽出物 (イソチオシアン酸アリル)	94%	95%	GC-FID
セイヨウワサビ抽出物 (イソチオシアン酸アリル)	89%	90%	GC-FID

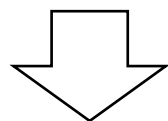
第10版食品添加物公定書では、その他、コチニール色素(カルミン酸)、クエルセチン(クエルセチン)、カワラヨモギ抽出物(カピリン)、ラカンカ抽出物(モグロシドV)、計8品目に対してRMS法が採用される。

アウトライン

1. イントロ
2. HPLC-UVシステムにおけるRMSの装置間差
3. 既存添加物へのRMS法の応用
- 4. 食品分析へのRMS法の応用**
5. 結論

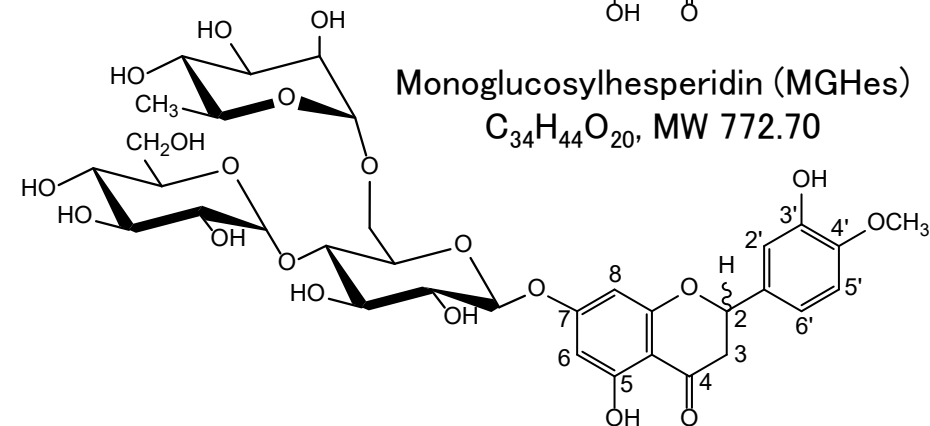
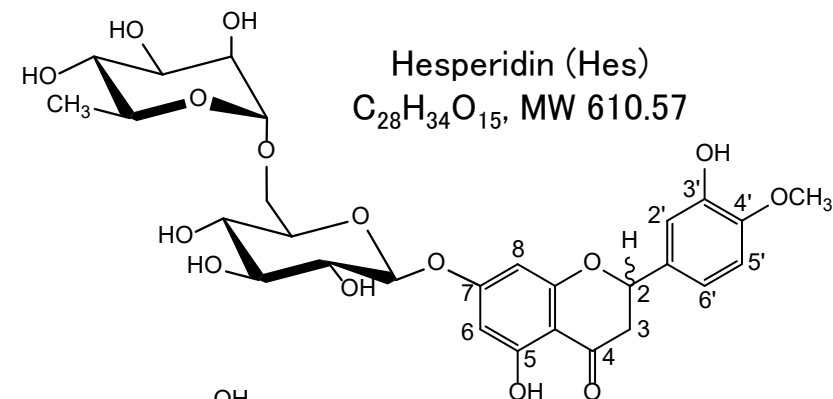
RMS法による加工食品中のヘスペリジンおよびモノグルコシルヘスペリジンの定量

既存添加物の成分規格試験では、試料調製方法が規定されているため、検液中の分析種が一定の濃度範囲に収まる。これに対して、加工食品では想定される分析種の濃度範囲が広い



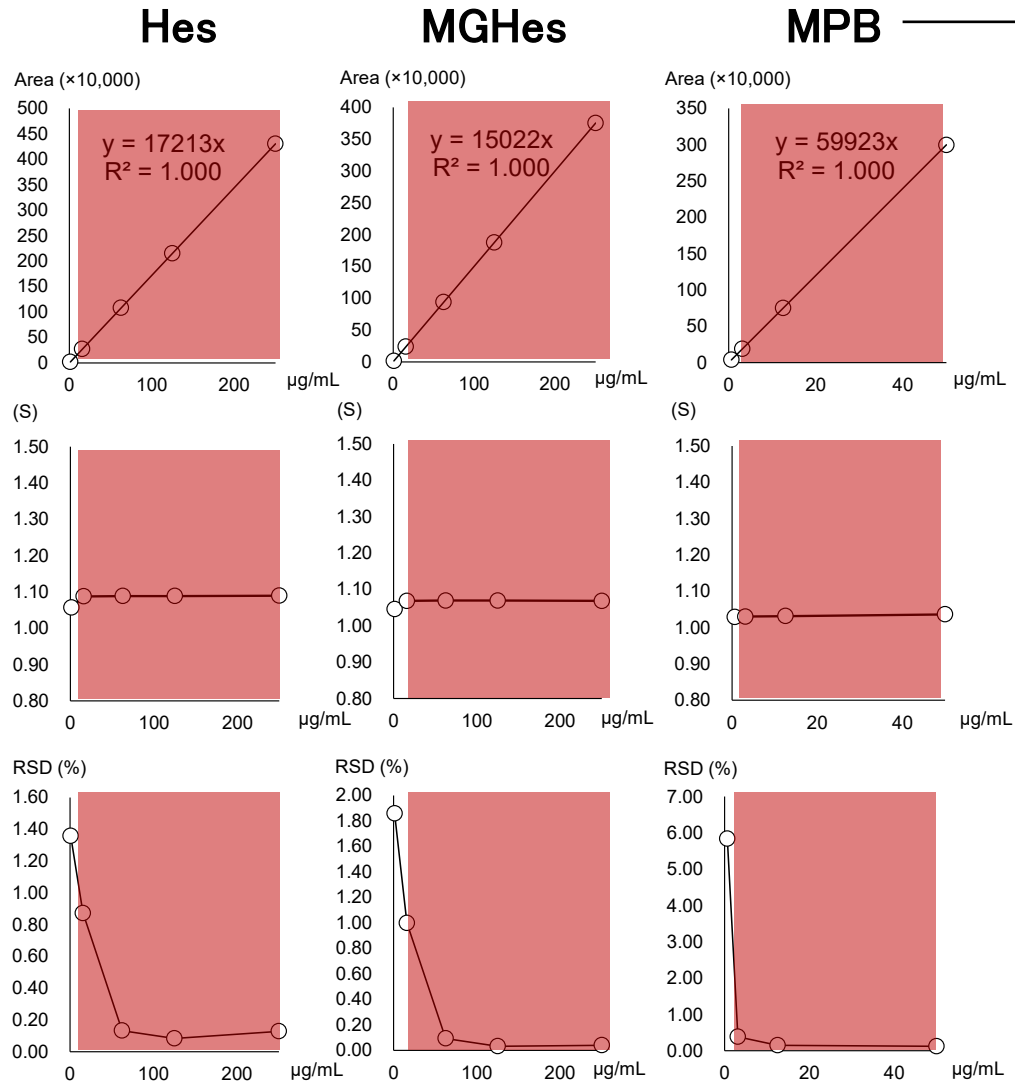
RMS法が精度良く実施できる濃度範囲を規定する必要がある

- 原点からの直線性があること
- ピーク形状が良好なこと
- 十分なS/N比があること



機能性:
中性脂肪低下、血圧改善作用、血流改善作用、ストレスの軽減、肌質の改善

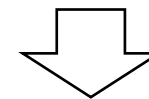
RMS法の適用濃度範囲



RMS法が精度良く実施できる濃度範囲として

- 原点からの直線性を有し、
- シンメトリー係数が0.9~1.2
- RSDが1.0%以下(繰り返し測定)

各機関がHes、MGHes、MPBそれぞれの“同定用試薬”を用いて、適用範囲を確認する。



定量時は、この範囲内に収まるピーク面積を計算する。

RMS法による食品中のHesとMGHes定量分析結果

Table 4. Hes and MGHes contents (g/kg) in processed foods, as determined using calibration curve method and RMS method in HPLC/PDA.

	RMS method ^{*1}		Calibration curve method ^{*2}		difference	
	Hes	MGHes	Hes	MGHes	Hes	MGHes
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	$e = (c-a)/c$	$f = (d-b)/d$
Product A	0.126	0.766	0.128	0.784	1.6%	2.3%
Product B	0.0598	0.363	0.0610	0.369	2.0%	1.6%
Product C	15.2	93.3	15.2	96.6	0.0%	3.4%
Product D	73.4	387	73.7	401	0.4%	3.5%

The analysis was performed by different laboratory. Each content (g/kg) is the average of three repeated measurements. ^{*1} The value was corrected by the absolute purity of the internal standard (MPB reagents). ^{*2} The value was corrected by the absolute purity of Hes and MGHes standard reagents.

**分析機関Aが算出したRMSを用いて、分析機関BでRMS法を実施した
参照値とは、Hesは2.0%以下、MGHesは3.5%以下で一致した。**

RMS法による食品中のHesとMGHes定量分析結果

Table 4. Hes and MGHes contents (g/kg) in processed foods, as determined using calibration curve method and RMS method in HPLC/PDA.

	RMS method ^{*1}		Calibration curve method ^{*2}		difference	
	Hes	MGHes	Hes	MGHes	Hes	MGHes
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	$e = (c-a)/c$	$f = (d-b)/d$
Product A	0.126	0.766	0.128	0.784	1.6%	2.3%
Product B	0.0598	0.363	0.0610	0.369	2.0%	1.6%
Product C	15.2	93.3	15.2	96.6	0.0%	3.4%
Product D	73.4	387	73.7	401	0.4%	3.5%

The analysis was performed by different laboratory. Each content (g/kg) is the average of three repeated measurements. ^{*1} The value was corrected by the absolute purity of the internal standard (MPB reagents). ^{*2} The value was corrected by the absolute purity of Hes and MGHes standard reagents.

**分析機関Aが算出したRMSを用いて、分析機関BでRMS法を実施した
参照値とは、Hesは2.0%以下、MGHesは3.5%以下で一致した。**

RMS法による食品中のHesとMGHes定量分析結果

Table 4. Hes and MGHes contents (g/kg) in processed foods, as determined using calibration curve method and RMS method in HPLC/PDA.

	RMS method ^{*1}		Calibration curve method ^{*2}		difference	
	Hes	MGHes	Hes	MGHes	Hes	MGHes
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	$e = (c-a)/c$	$f = (d-b)/d$
Product A	0.126	0.766	0.128	0.784	1.6%	2.3%
Product B	0.0598	0.363	0.0610	0.369	2.0%	1.6%
Product C	15.2	93.3	15.2	96.6	0.0%	3.4%
Product D	73.4	387	73.7	401	0.4%	3.5%

The analysis was performed by different laboratory. Each content (g/kg) is the average of three repeated measurements. ^{*1} The value was corrected by the absolute purity of the internal standard (MPB reagents). ^{*2} The value was corrected by the absolute purity of Hes and MGHes standard reagents.

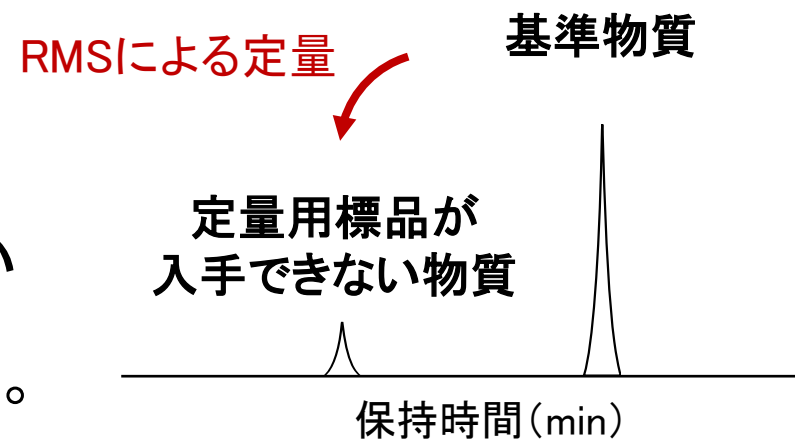
**分析機関Aが算出したRMSを用いて、分析機関BでRMS法を実施した
参照値とは、Hesは2.0%以下、MGHesは3.5%以下で一致した。**

アウトライン

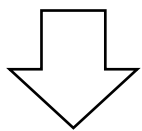
1. イントロ
2. HPLC-UVシステムにおけるRMSの装置間差
3. 既存添加物へのRMS法の応用
4. 食品分析へのRMS法の応用
5. **結論**

結論

定量用標品の拡充が遅れている食品衛生分野において、1種類の基準物質から、定量用標品が入手できない成分の正確なクロマトグラフィー定量法の実例を示した。



この正確性の担保にqNMRを用いて算出したRMSが非常に有効であった。



規制対象物質が増加する傾向にある現状を見ると、RMS法は今後、ますます活用されていくことが期待される。

謝辞

国立医薬品食品衛生研究所 佐藤恭子先生

国立医薬品食品衛生研究所 杉本直樹先生

国立医薬品食品衛生研究所 多田敦子先生

国立医薬品食品衛生研究所 伊藤祐才先生(現・共立女子大学)

国立医薬品食品衛生研究所 増本直子先生

国立医薬品食品衛生研究所 石附京子様

国立医薬品食品衛生研究所 中島馨様

産業技術総合研究所 井原俊秀先生

産業技術総合研究所 沼田雅彦先生

産業技術総合研究所 山崎太一先生

産業技術総合研究所 北牧 祐子先生

産業技術総合研究所 齋藤直樹先生

産業技術総合研究所 黒江美穂先生

東洋精糖株式会社 橋爪 雄志様

東洋精糖株式会社 中西 章仁様

日本食品添加物協会の皆様

日本試薬協会の皆様

日本食品分析センターの皆様

**レギュラトリーサイエンスに貢献できる研究環境を
維持・提供して下さった国立衛研の先生方に感謝
申し上げます**