Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences



# 血清中三環系抗うつ薬濃度測定のための均一酵素免疫測定法(Emit®法)の評価

西原カズヨ，倉本加代，椿　恒夫，中川冨士雄*1，岡崎祐士*2
東京大学医学部附属病院薬剤部*1
東京大学医学部精神医学教室*2

# Evaluation of Homogeneous Enzyme Immunoassay Method (Emit®) for Determination of Tricyclic Antidepressants in Serum

KAZUYO NISHIHARA, KAYO KURAMOTO, TSUNEO TSUBAKI,
FUJIO NAKAGAWA*1, and YUJI OKAZAKI*2
Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Tokyo*1
Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tokyo*2

(Received August 29, 1988)

Homogeneous enzyme immunoassay method (Emit method) for the determination of tricyclic antidepressants, imipramine (IP), desipramine (DP), amitriptyline (AT) and nortriptyline (NT), in serum was evaluated. The within-run precision was determined by assaying 10 eluates of serum added antidepressants. The between-run precision was determined by assaying eluates from serum added antidepressants in 10 times during a two-week period. Each coefficient of variation value of within-run precision for each drug in serum was less than 7 % and that of between-run precision was less than 9 %. The serum drug concentrations by Emit method were compared with those by high-performance liquid chromatography (HPLC). There was a good correlation between HPLC and Emit method results, which correlation coefficients were more than 0.996. The cross-reactivities of six drugs in each IP, DP, AT and NT assay kit were found. No clinically significant interference was observed with hemolytic and lipetic samples at concentrations below 3 g/dl hemoglobin, 400 mg/dl cholesterol and 420 mg/dl triglycerides. From these results, Emit method may be useful for serum drug-level monitoring of patients under the tricyclic antidepressants therapy. A lack of correlation between daily IP dose and serum IP concentration or between daily AT dose and serum AT concentration was obtained in out-patients.

**Keywords**——homogeneous enzyme immunoassay; tricyclic antidepressants; imipramine; desipramine; amitriptyline; nortriptyline; high-performance liquid chromatography (HPLC); cross-reactivity

三環系抗うつ薬であるイミプラミン (IP)，デシプラミン (DP)，アミトリプチリン (AT)，ノルトリプチリン (NT)は，血清中濃度と効果との間に関連性が認められ，治療の適性化に血清中濃度測定が有効な手段であることが報告されている[1~5]．しかし，従来から用いられている測定法は高速液体クロマトグラフィー[6~9] (HPLC)やガスクロマトグラフィー[10,11]などの分離分析法であり，簡便さと迅速性に欠ける．

そこで，これらを考慮した均一酵素免疫測定法による血清中抗うつ薬濃測定用キット(Emit® ,Syva 社) が開発され，すでに抗うつ薬による中毒患者での有用性が検討されている[12]．均一酵素免疫測定法は，酵素標識薬物が抗体と結合して酵素活性が低下することを利用しているので，水溶性の抗体を用いることによって酵素標識薬物と抗体との結合型と非結合型を分離することなく酵素反応を行うことができる．Emit® ではこの酵素活性の増減を，補酵素であるニコチンアミドアデニンジヌクレ

*1,2 東京都文京区本郷7丁目3-1；3-1, Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences



オチドが還元型に変換されるときの反応液の吸光度変化として読み取る方法を採用している.

本報告では，これらのキットを用いた測定法（Emit法）によって得られた血清中抗うつ薬濃度をHPLCによって得た濃度と比較するとともに，Emit法の再現性試験及びその抗体に対する種々の併用薬及び類似構造薬物などの交差反応性，及び生体成分による妨害の有無について検討を行い，血清中抗うつ薬濃度測定へのEmit法の適用性を検討した.

## 実験の部

### 1. 測定方法

Emit法：Emit® Imipramine Assay, Emit® Desipramine Assay, Emit® Amitriptyline Assay及びEmit® Nortriptyline Assay，キャリブレータ及びコントロールは日本シンテックス社より提供を受けた．血清からの薬物抽出にはVAC-ELUT (Analytichem International)を，測定にはSyva® CP-5000PLUSを用いた．操作はキットの添付文書に記載された方法に準じ，クロマトカラムを用いて血清から薬物を抽出し，その抽出液を用いて自動分析により酵素免疫測定を行い濃度を算出した.

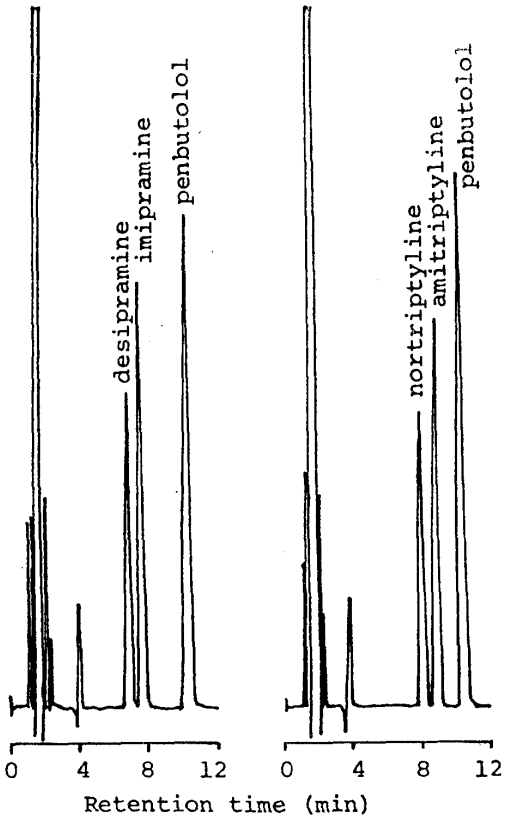


Fig. 1. Chromatograms of Serum Extracts by High-performance Liquid Chromatography
Penbutolol; internal standard, serum imipramine, desipramine, amitriptyline and nortriptyline concentration is 200, 150, 200 and 150ng/ml, respectively.

キャリブレータの上限は，IP, AT, NTが250ng/mlで，DPが500ng/mlであることから，これを越える濃度の血清は，ブランク血清で希釈して測定した.

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）：血清から薬物を抽出するための溶媒は，一般に抗うつ薬の抽出に用いられる1.5%イソアミルアルコールのn-ヘプタン溶液に内標準物質としてペンブトロールを40ng/mlになるようと溶解したものを用いた．HPLCの条件は，Kabraらの方法[8]を一部変更した．その抽出操作及びHPLCの条件を以下に記す.

血清1mlに1M水酸化ナトリウム1ml及び内標準物質を含むn-ヘプタン溶液3mlを加え，10分間振とうし，5分間遠心分離する．有機溶媒層を40°Cで減圧乾燥し，その残渣にアセトニトリル-0.1M塩酸(3：7)100μlを加えて溶解後，その20μlをカラムに注入する．装置はShimadzu SPD-2A及びNucleosil® 7$C_{18}$を内径4mm，長さ25cmのステンレススチール管に充填したカラムを装着したShimadzu LC-3Aを用いた．カラムには40°Cの恒温水を還流するためのジャケットを付けた．移動相は10nmol/lのリン酸緩衝液1000mlに6mlのn-ノニルアミンを加えてリン酸でpH 3.0にした緩衝液-アセトニトリル（7：3）溶液[8]を用い，流速は1.0ml/min，波長は200nmに設定した．この条件下でのDP, IP, NT, AT及びペンブトロールの保持時間は，それぞれ6.8, 7.5, 8.0, 9.0及び10.3であった.

Fig. 1にこれらのクロマトグラムを示す.

この条件下でのIPとNTのピークはわずかに重なるが，当院ではIPあるいはDPにATあるいはNTを併用する例はなかったので，測定を迅速化するためにこの条件を用いた．また，NTのピークは，トリヘキシフェニジル，ヒドロキシジン及びマプロチリンのピークと重なるので，これらが併用されている試料は本試験から除外した.

n-ヘプタン及びアセトニトリルは液体クロマトグラフ用（和光純薬）を用いた．n-ノニルアミン以外は試薬特級を用いた．ペンブトロールはヘキストジャパン㈱から提供を受けた.

### 2. 測定試料

1) Emit法における血清中抗うつ薬濃度測定の検討：再現性試験には，IP, AT及びNT濃度がいずれも50, 100, 200ng/ml, DP濃度が100, 200, 400ng/mlになるように薬物を添加した健常人血清を用いた.

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences



HPLC による測定値と Emit 法による測定値との比較には，東京大学医学部附属病院に通院中の32名の患者から同意を得て採取した血清，及び薬物中毒のために救急部に入院して適切な処置を行うために血清中薬物度濃測定が必要であった4名の患者から採取した血清を用いた．

2) Emit 法における交差反応試験：併用薬及び類似構造薬物の交差反応試験には IP，AT 及び NT 濃度が100ng/ml，DP 濃度が 200ng/ml で試験薬物濃度が 2 μg/ml （カルバマゼピンのみ 40μg/ml）になるように添加した健常人血清を用いた．それらの血清で交差反応が認められた試験薬物では，抗うつ薬濃度はそのままで試験薬物濃度のみを漸次低下させて添加した健常人血清を用いた．試験薬物は42種類を用いた．酒石酸アリメマジン，塩酸ロフェプラミン，オキシペルチン及びチミペロンは第一製薬，塩酸アミトリプチリンは日本メルク万有，アモキサピン及び塩酸トリヘキシフェニジルは日本レダリー，カルバマゼピン，塩酸イミプラミンは藤沢薬品，塩酸カルピプラミン，塩酸クロルプロマジン，塩酸クロカプラミン，クロチアゼム，エチゾラムは吉富製薬，クロルジアゼポキシド，ジアゼパム，及びエスタゾラムは武田薬品工業，塩酸クロミプラミン，塩酸デシプラミン，塩酸マプロチリンは日本チバガイギー，クロナゼパムは日本ロシュ，クロキサゾラム，ハロキサゾラム，メキサゾラム，ニトラゼパム，オキサゾラム及び塩酸チオリダジンは三共製薬，フルジアゼパムは住友製薬，塩酸ハロペリドール，塩酸ノルトリプチリンは大日本製薬，塩酸ヒドロキシジンは台糖ファイザー，メダゼパム，マレイン酸プロクロルペラジン，塩酸プロメタジン及びマレイン酸トリミプラミンは塩野義製薬，塩酸モペロン及び塩酸ペルフェナジンは山ノ内製薬，クロルプロチキセン及びスピペロンはエーザイ，スルピリドは三井製薬，トリアゾラムは日本アップジョンから提供を受けた．

3) Emit 法における生体成分の影響：生体成分であるコレステロール及びトリグリセライドを高濃度に含む血清は，セラライザーコレステロール及びトリグリセライドの高濃度のキャリブレータ（マイルス・三共）に IP，DP，AT 及び NT それぞれ 100，200，100 及び 100 ng/ml になるように調製したものを用いた．ヘモグロビン含有血清は，健常人から採取した血球を水で溶血させた後，薬物を含まない血清で希釈して，ヘモグロビン濃度が 6 g/dl になるように調製した．この測定にはセラライザーヘモグロビン試験紙（マイルス・三共）を用いた．その血清に IP，DP，AT 及び NT をそれぞれ 100，200，100 及び 100ng/ml になるように調製したものを用いた．

## 結　果

### 1. Emit 法における血清中 IP，DP，AT 及び NT 濃度測定の検討

Table 1. Within-run and Between-run Precision of Serum Imipramine (IP), Desipramine (DP), Amitriptyline (AT) and Nortriptyline (NT) Concentrations Determined by Emit Method

| Drug | Specimen No. | Within-run Serum concn. Mean (μg/ml) | S.D. | C.V. (%) | n | Between-run Serum concn. Mean (μg/ml) | S.D. | C.V. (%) | n |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IP | 1 | 51.9 | 2.2 | 4.3 | 10 | 52.6 | 4.5 | 8.6 | 10 |
| | 2 | 101.2 | 3.5 | 3.5 | 10 | 99.5 | 6.0 | 6.0 | 10 |
| | 3 | 203.2 | 4.6 | 2.3 | 10 | 204.1 | 6.5 | 3.2 | 10 |
| DP | 1 | 99.7 | 4.0 | 4.0 | 10 | 102.8 | 6.8 | 6.6 | 10 |
| | 2 | 203.9 | 6.2 | 3.0 | 10 | 203.7 | 8.5 | 4.1 | 10 |
| | 3 | 405.1 | 8.0 | 2.0 | 10 | 404.8 | 9.8 | 2.4 | 10 |
| AT | 1 | 49.8 | 2.8 | 5.7 | 10 | 51.0 | 3.5 | 6.8 | 10 |
| | 2 | 102.2 | 4.4 | 4.3 | 10 | 103.1 | 5.7 | 5.5 | 10 |
| | 3 | 206.1 | 6.6 | 3.2 | 10 | 211.7 | 10.7 | 5.0 | 10 |
| NT | 1 | 51.7 | 2.9 | 5.6 | 10 | 50.4 | 3.1 | 6.2 | 10 |
| | 2 | 105.7 | 4.6 | 4.3 | 10 | 102.9 | 5.9 | 5.7 | 10 |
| | 3 | 205.9 | 10.5 | 5.1 | 10 | 209.9 | 9.7 | 4.6 | 10 |

S.D.: standard deviation　C.V.: coefficient of variation

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences



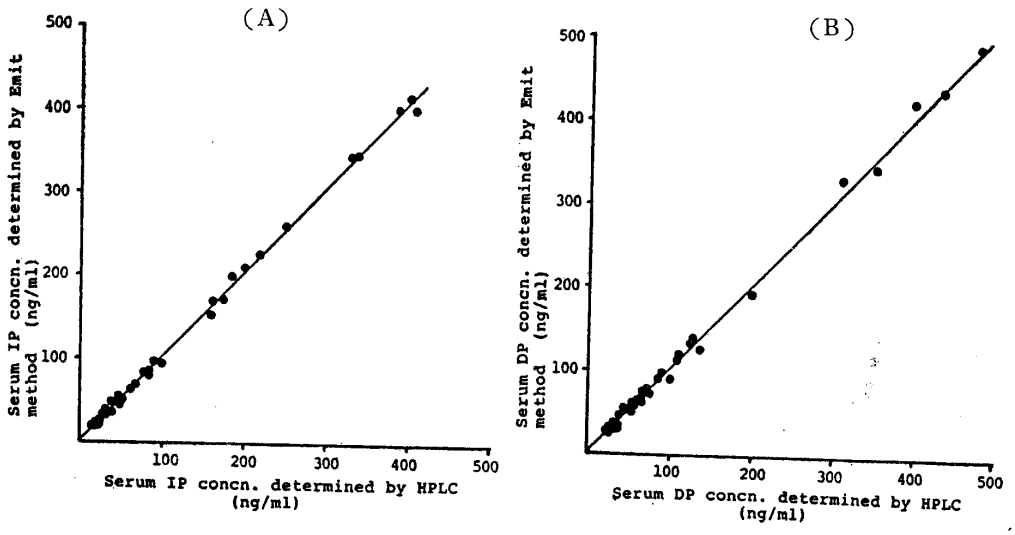


Fig. 2. Comparison of Serum Imipramine (IP) and Desipramine (DP) Concentrations Determined by High-performance Liquid Chromatography (HPLC) and Emit Method
(A) $y=1.01x+2.84$, $r=0.998$, $n=40$
(B) $y=1.02x+2.02$, $r=0.998$, $n=42$

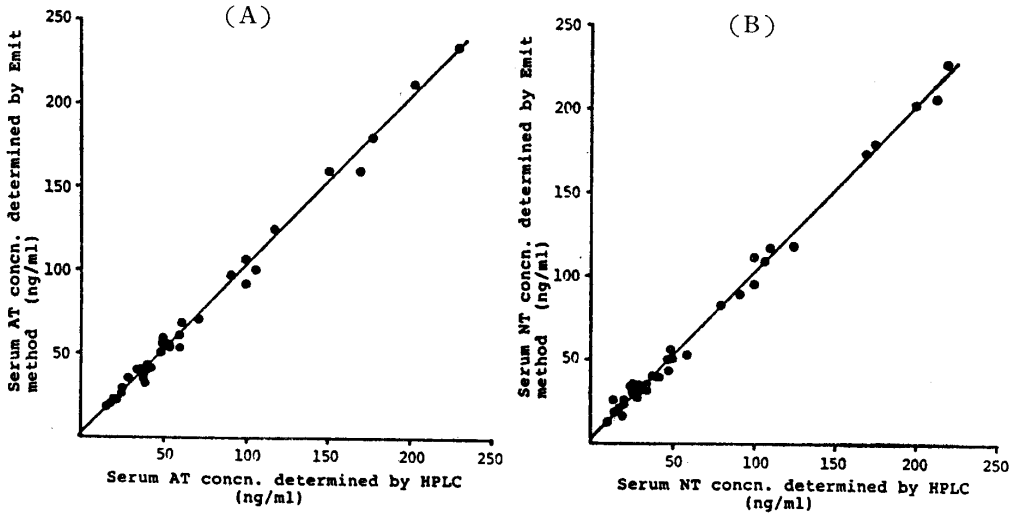


Fig. 3. Comparison of Serum Amitriptyline (AT) and Nortriptyline (NT) Concentrations Determined by High-performance Liquid Chromatography (HPLC) and Emit Method
(A) $y=1.01x+1.79$, $r=0.996$, $n=35$
(B) $y=1.00x+2.49$, $r=0.997$, $n=35$

IP, DP, AT及びNT それぞれの3濃度血清について行った同時再現性試験及び日差再現性試験の結果をTable 1 に示した. 10回の繰り返しによる同時再現性の測定値の変動係数 (C.V.) は, いずれも6%以下であった. 10日間にわたって行った日差再現性の測定値のC.V. はいずれも9%以下であった.

患者血清について行った HPLC による各薬物の測定値と Emit 法による測定値とを比較した結果を Fig. 2 及び Fig. 3 に示した. いずれの薬物においても勾配はほぼ1で, 相関係数は0.996以上であった.

**2. 交差反応試験及び生体成分の影響**

各薬物の測定キットに対して41種類の併用薬及び類似構造薬物などについて行った交差反応試験の結果をTable 2 に示した. その結果は IP, AT, NT がそれぞれ 100ng/ml, DP が 200ng/ml の血清試料において試験薬物が30%の定量誤差を示すのに必要な濃度で示し

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences



Table 2. Concentration of an Added Compound Necessary to Produce a Maximum Quantitation Error of 30% in a Sample Containing 100ng/ml Imipramine (IP), 200ng/ml Desipramine (DP), 100ng/ml Amitriptyline (AT) and 100 ng/ml Nortriptyline (NT) by Emit Method

| Added compound | Concentration IP Assay | DP Assay | AT Assay | NT Assay |
|---|---|---|---|---|
| Alimemazine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| AT | * | >2 μg/ml | —— | >2 μg/ml |
| Amoxapine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Carbamazepine | >40 μg/ml | >40 μg/ml | >40 μg/ml | >40 μg/ml |
| Carpipramine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Chlorpromazine | * | 1 μg/ml | * | 500 ng/ml |
| Chlordiazepoxide | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Chlorprothixene | 400 ng/ml | 1 μg/ml | 500 ng/ml | 500 ng/ml |
| Clocapramine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Clomipramine | * | 1 μg/ml | * | 500 ng/ml |
| Clonazepam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Clotiazepam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Cloxazolam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| DP | >2 μg/ml | —— | >2 μg/ml | * |
| Diazepam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Estazolam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Etizolam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Fludiazepam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Glutethimide | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Haloperidol | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Haloxazolam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Hydroxyzine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| IP | —— | >2 μg/ml | * | >2 μg/ml |
| Lofepramine | >2 μg/ml | 1 μg/ml | >2 μg/ml | 500 ng/ml |
| Maprotiline | >2 μg/ml | * | >2 μg/ml | 500 ng/ml |
| Medazepam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Mexazolam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Moperone | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Nitrazepam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| NT | >2 μg/ml | * | >2 μg/ml | —— |
| Oxazepam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Oxypertine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Perphenazine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Prochlorperazine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Promethazine | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Spiperone | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Sulpiride | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Thioridazine | 500 ng/ml | >2 μg/ml | 500 ng/ml | >2 μg/ml |
| Timiperone | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Triazolam | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Trihexyphenidyl | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml | >2 μg/ml |
| Trimipramine | 500 ng/ml | >2 μg/ml | 500 ng/ml | >2 μg/ml |

* drug cross-reacted about 100 % with each Emit IP, DP, AT and NT method

た．各薬物ともにそれぞれ6種類の試験薬物が 2 μg/ml 以下の濃度で交差反応を示した．

生体成分であるコレステロール及びトリグリセライドは，それぞれ 400, 420mg/dl までいずれの薬物キットにも影響を与えなかった．また，血清中のヘモグロビンは 3 g/dl までいずれの薬物キットにも 影響を与えなかった．

### 3. IP または AT 服用患者の血清中 IP 及び DP または AT 及び NT 濃度

IP の投与量を少なくとも 1 カ月以上変更せずに服用している18名の患者について，IP の投与量と最終服用2—8時間後の血清中 IP 及び DP 濃度との関係を Fig. 4 に示した．IP の投与量と血清中 IP 及び DP 濃度との関係は，それぞれ回帰直線 $y=80.8x-33.6$ 及び $y=29.0x+33.5$ で表わされ，相関係数は それぞれ 0.838 ($n=25$) と 0.405 ($n=25$) であった．同様に，AT の投与量と血清中 AT 及び NT 濃度との関係を Fig. 5 に示した．それらの関係はそれぞれ回帰直線 $y=58.3x-$

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences



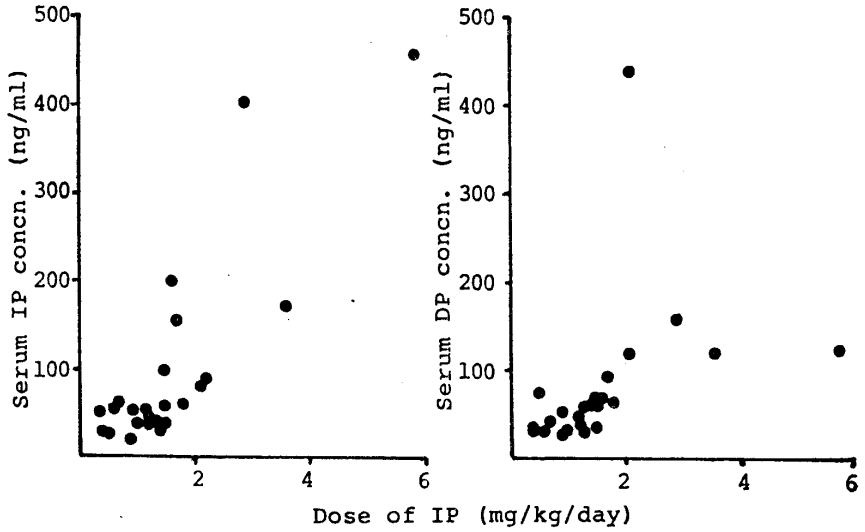


Fig. 4. Relationship between Dose of Imipramine (IP) and Serum IP or Desipramine (DP) Concentration in 18 Patients

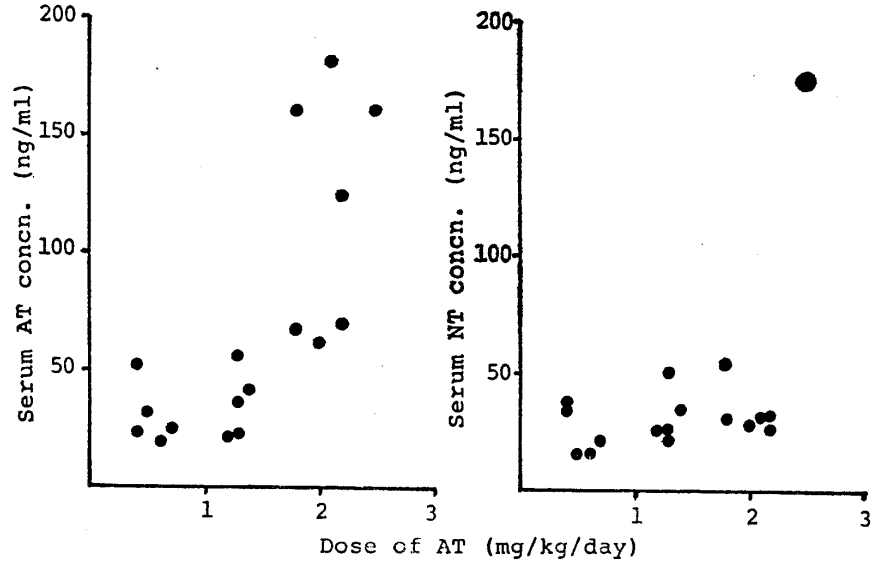


Fig. 5. Relationship between Dose of Amitriptyline (AT) and Serum AT or Nortriptyline (NT) Concentration in 14 Patients

13.8 及び $y=24.9x+3.7$ 表わされ，相関係数はそれぞれ 0.739 (n=17) と 0.470 (n=17) であった．

## 考　　察

Emit 法による血清中 IP，DP，AT 及び NT 濃度測定の再現性の結果は，Table 1 に示したようにいずれも良好であった．また，患者血清を用いた Emit 法での測定値は HPLC による測定値とよく一致することがわかった．

交差反応試験では Table 2 に示したように数種類の試験薬物がそれぞれの抗うつ薬に影響を及ぼすが，これらの中の IP と AT，DP と NT のそれぞれの影響については，併用例が当院ではほとんどないのでこれら相互の交差反応を考慮する必要はなかった．さらに，DP は IP の代謝物であるが両者はそれぞれのキットに対して交差反応を示さず，また NT は AT の代謝物であるが同様に両者はそれぞれのキットに対して影響を及ぼさないことから，IP または AT を服用している患者では服用

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences



薬物であるIPまたはATと代謝物であるDPまたはNTを区別して測定できる.

その他の2μg/ml以下の濃度で交差反応を示す薬物の中で,クロルプロマジン,ロフェプラミン及びトリミプラミンは治療に用いられる投与量範囲での血清中濃度がそれぞれ100ng/ml以下,10—270ng/ml及び10—240ng/mlであることから,中毒時以外はそれほど問題にならないであろう.しかし,クロルプロマジン,クロミプラミン,マプロチリン及びチオリダジンでは交差反応を示す濃度が治療投与量での濃度に相当することから,これらを併用している患者での抗うつ薬濃度の測定値は高くなることに注意する必要があろう.

Emit法では,コレステロール,トリグリセライド及びヘモグロビンによる影響は認められなかった.これは,酵素免疫反応の前に行うカラムクロマト処理により生体成分が除去あるいは希釈されるためであると考えられる.

Emit法の抗うつ薬の定量では他の薬物の定量に比べてカラムクロマト処理に時間を要するが,10本の試料に要するカラムクロマト処理時間は約10分であり,得られた抽出液は2週間冷蔵庫内で保存でき,多くの試料をまとめて測定できるので経済的である.

IPあるいはATを経口投与すると,肝での初回通過効果や代謝能の個人差などによって投与量は同じであっても血清中濃度に大きな個人差を生じることはよく知られている[1,3~5]. Fig. 4, Fig. 5は外来の患者データであることから,服薬から採血までの時間を規定することができなかった.しかし,IPは吸収が速やかで服用後30—60分に最高濃度に達し,その消失半減期は19—34時間と長く[13,14],ATは吸収がゆるやかで3—4時間後に最高濃度に達しその消失半減期は15—30時間と長い[15].そこで,濃度変化が比較的少ないと思われる最終服薬後2—8時間のデータを用いた. Fig. 4, Fig. 5に示したように,著者らのデータにおいてもIP投与後の投与量とIP及びDPの血清中濃度,AT投与後の投与量とAT及びNTの血清中濃度との関係はあまり良好な比例性が得られず,投与量と濃度との間に大きな個人差のあることが認められた.また,IP及びDPの治療濃度はそれぞれ45ng/mlと75ng/ml以上といわれているが[2],Fig. 4に見られるように,血清中のIP及びDPが400ng/ml以上の高濃度の患者を認めた.これらの患者は投与量を増しても治療効果が得られないことからノンコンプライアンスが疑われていたが,濃度測定の結果から十分な濃度に達していてもIPでは治療効果が得られない患者であることがわかった.このことは,血清中薬物濃度測定がその薬物での効果判定に大きく役立ち,他の抗うつ薬への治療に切り替えるための有益な指標になりうることを示している.

以上のことから,抗うつ薬の定量においてEmit法は分離分析法に比べて簡便性及び迅速性に優れており,臨床上有用であることがわかった.

## 文　献


1) L.F.Gram and J.Christiansen : Clin. Pharmacol.Ther., 17, 555-563 (1975).
2) L.F.Gram, N.Reisby, I.Ibsen, A.Nagy, S.J.Dencker, P.Bech, G.O.Petersen and J.Christiansen : Clin. Pharmacol. Ther., 19, 318-324 (1976).
3) J.E.Burch and R.P.Hulline : Psychopharmacology, 74, 35-42 (1981).
4) D.E.Rollins, G.Alvan, L.Bertilsson, J.R.Gillette, B.Mellstrom, F.Sjoqvist and L.Traskman : Clin. Pharmacol. Ther., 28, 121-129 (1980).
5) L.F.Gram and K.F.Overo : Clin. Pharmacol. Ther., 18, 305-314 (1975).
6) J.J.Thoma, P.B.Bondo and C.M. Kozak : Ther. Drug Monitor., 1, 335-358 (1979).
7) P.A. Reece, R.Zacest and C.G.Barrow : J. Chromatogr., 163, 310-314 (1979).
8) P.M.Kabra, A.M. Nancy and L.J. Marton :
9) R.A.Dezeeuw and H.G.M. Westenberg : J. Anal. Tox., 2, 229-235 (1978).
Clin. Chim. Acta, 111, 123-132 (1981).
10) D.N.Bailey and P.I. Jatlow : Clin. Chem., 22, 777-781 (1976).
11) D.N.Bailey and P.I.Jatlow : Clin. Chem., 22, 1697-1701 (1976).
12) J.Benitez, R.Dahlqvist, L.L.Gustafsson, A.Magnusson and F. Sjoqvist : Ther. Drug Monitor., 8, 102-105 (1986).
13) H.Dencker, S.J.Dencker, A. Green and A. Nagy : Clin. Pharmacol. Ther., 19, 584-586 (1976).
14) W.Z.Potter, A.P.Zavadil, I.J.Kopin and F.K.Goodwin : Arch. Gen. Psychiatry, 37, 314-320 (1980).
15) W.A.Garland, B.H.Min and D. J.Birkett : Res. Commun. Pathol. Pharmacol., 22, 475-484 (1978).


NII-Electronic Library Service