

[ノート]

安定同位体等を用いた内部標準法による動物用医薬品分析の検討

安井 麻姫* 赤松 成基 吉岡 直樹 藤田 裕代

Study on an Analytical Method for Veterinary Drugs
by Internal Standard Method using Stable Isotopes.

Maki YASUI*, Shigeki AKAMATSU, Naoki YOSHIOKA and Yasuyo FUJITA

*Health Science Research Division, Hyogo Prefectural Institute of Public Health Science,
1819-14 Kanno, Kanno-cho, Kakogawa 675-0003, Japan*

We developed an analytical method for veterinary drugs such as tetracyclines, quinolones and sulfonamides using liquid chromatograph-tandem mass spectrometer (LC-MS/MS) by internal standard method using stable isotopes. As internal standard materials, we used demeclocycline, nalidixic acid-d₅, enrofloxacin-d₅, and sulfadimidine-d₆. Veterinary drugs were extracted from livestock products using acidic solvents and purified using filtration devices. Rapid analysis was achieved by omitting the concentration operation and the use of matrix-matched calibration curves. The limits of quantification were 0.01 µg/g. The result of recovery tests using 28 veterinary drugs met the target value of the guideline of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

I はじめに

動物用医薬品は畜水産動物の病気の予防、治療及び診断に多く使用されており、安定した食品流通に貢献している。しかし、食品中に残留した医薬品が人体やヒトの感染症治療に影響を及ぼすことがある。我が国では2006年にポジティブリスト制度が施行され、農薬や飼料添加物と同様に残留基準値の見直しが行われた。ポジティブリスト制度の施行により規制対象となる動物用医薬品が大幅に増加したことから、多種類を一斉に高感度で分析できるような方法が求められた。

兵庫県においては、従来蛍光検出器付高速液体クロマトグラフ(HPLC-FL)を用いて畜水産食品中の残留動物用医薬品検査を行ってきた。この方法では一度の抽出で複数種類の動物用医薬品を抽出できるものの、操作が煩雑で、回収率も低いという問題があった。また、HPLC-FLの測定条件は対象項目ごとに変更する必要があったこと及び一部の測定項目では手作業で誘導体化が必要であったことから、検査の迅速化は困難であると考えられた。そこで我々は検査の簡便化、迅速化を目的として液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)を用いた分析法への移行を試みた。

LC-MS/MSによる測定では、夾雑物の影響で目的成分の感度が標準物質と比較して上昇又は低下するマトリックス効果が起きることがあり、補正するためにマトリッ

 兵庫県立健康科学研究所 健康科学部

* 〒675-0003 兵庫県加古川市神野町神野 1819-14

クス検量線や標準添加法，内部標準法が汎用され，特にマトリックス検量線を使用している動物用医薬品分析法²⁻⁴が多く存在する．しかし，マトリックス検量線は対象の食品ごとに調製する必要があり，複数種類の食品が一度に搬入される当研究所においては検査の迅速化の妨げとなると考えられた．そこで本研究では安定同位体等を用いた内部標準法による動物用医薬品の定量法を検討したので報告する．

II 材料と方法

1. 試料

兵庫県内で流通していた市販の鶏の筋肉を使用し，あらかじめ対象医薬品が検出されないことを確認した．

2. 試薬及び試液

当研究所においてこれまで検査対象としていた動物用

医薬品のうち，テトラサイクリン系4種，キノロン系11種，サルファ剤16種の合計31種を検討の対象とした．オキシテトラサイクリン，クロルテトラサイクリン，ドキシサイクリン，オキソリニック酸，フルメキン，エンロフロキサシン，シプロフロキサシン，サラフロキサシン，ジフロキサシン，スルファキノキサリン，スルファジメトキシシン，スルファセタミド，スルファドキシシン，スルファピリジン，スルファモノメトキシシンは富士フィルム和光純薬(株)製，テトラサイクリンは Dr Ehrenstorfer 製，ナリジクス酸，オフロキサシン，ダノフロキサシン，スルファジアジン，スルファチアゾール，スルファベンズアミド，スルファメトキサゾール，スルファメトキシピリダジン，スルファメラジンは関東化学(株)製，オルビフロキサシンは林純薬工業(株)製，ノルフフロキサシン，スルファクロルピリダジン，スルファジミジン，スルファニルアミドは Sigma-Aldrich 製，スルファグアニジンは Honeywell 製を用いた．各標準品をメタ

Table 1 LC-MS/MS parameters

Compounds	Quantifier ion			Qualifier ion		
	MRM transition (<i>m/z</i>)	CV (V)	CE (eV)	MRM transition (<i>m/z</i>)	CV (V)	CE (eV)
Tetracyclines						
Oxytetracycline	461.4 > 426.2	10	20	461.4 > 443.3	10	15
Tetracycline	445.4 > 410.3	40	20	445.4 > 154.0	40	30
Chlortetracycline	479.4 > 444.2	20	20	479.4 > 154.0	20	35
Doxycycline	445.4 > 428.3	40	15	445.4 > 267.2	40	40
Quinolones						
Oxolinic acid	262.2 > 244.1	30	20	262.2 > 160.0	30	40
Flumequine	262.2 > 244.1	10	15	262.2 > 202.0	10	35
Nalidixic acid	233.2 > 215.1	10	15	233.2 > 187.0	10	25
Enrofloxacin	360.4 > 316.3	20	20	360.4 > 245.2	20	30
Ciprofloxacin	323.3 > 288.3	50	20	323.3 > 245.2	50	25
Ofloxacin	362.3 > 261.2	40	25	362.3 > 318.3	40	15
Orbifloxacin	396.3 > 352.3	10	15	396.3 > 295.2	10	25
Sarafloxacin	386.4 > 342.3	50	20	386.4 > 299.2	50	25
Difloxacin	400.4 > 356.3	20	20	400.4 > 299.2	20	30
Danofloxacin	358.3 > 96.0	10	25	358.3 > 340.3	10	25
Norfloxacin	320.3 > 276.2	40	15	320.3 > 233.2	40	25
Sulfonamides						
Sulfaquinoxaline	301.3 > 156.0	20	15	301.3 > 91.9	20	25
Sulfachlorpyridazine	285.2 > 156.0	30	15	285.2 > 91.9	30	30
Sulfadiazine	251.2 > 155.9	20	15	251.2 > 91.9	20	25
Sulfadimidine	279.2 > 186.0	40	15	279.2 > 91.9	40	35
Sulfadimethoxine	311.3 > 156.0	30	20	311.3 > 91.9	30	35
Sulfathiazole	256.1 > 156.0	20	15	256.1 > 91.9	20	25
Sulfadoxine	311.2 > 156.0	30	15	311.2 > 91.9	30	25
Sulfapyridine	250.2 > 155.9	20	15	250.2 > 91.9	20	30
Sulfabenzamide	277.2 > 156.0	10	15	277.2 > 91.9	10	30
Sulfamethoxazole	254.2 > 91.9	30	25	254.2 > 156.0	30	15
Sulfamethoxypyridazine	281.3 > 155.9	30	15	281.3 > 91.9	30	30
Sulfamerazine	281.2 > 156.0	30	15	281.2 > 108.0	30	30
Sulfamonomethoxine	281.2 > 156.0	20	20	281.2 > 91.9	20	30
Internal standard materials						
Demeclocycline	465.3 > 448.2	10	15	465.3 > 430.2	10	20
Nalidixic acid- <i>d</i> ₅	238.2 > 220.1	10	15	238.2 > 188.1	10	25
Enrofloxacin- <i>d</i> ₅	365.4 > 321.3	10	20	365.4 > 245.2	10	25
Sulfadimidine- <i>d</i> ₆	285.3 > 192.1	20	15	285.3 > 91.9	20	30

ノール又はアセトニトリルに溶解し、標準原液とした。標準原液をメタノールで適宜希釈し、標準混合溶液（各 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を調製した。

内部標準物質のデメクロサイクリン、スルファジミジン-d₆ は富士フィルム和光純薬(株)製、ナリジクス酸-d₅、エンロフロキサシン-d₅ は Toronto Research Chemicals Inc. 製を用いた。各内部標準物質をメタノールに溶解し、内部標準物質原液（50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）とした。各内部標準物質原液をメタノールで適宜希釈し、内部標準物質混合溶液（各 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を調製した。

抽出溶媒はメタノール、アセトニトリル及び水を 1:2:2 の割合で混合した溶液に、0.1% となるようにギ酸を加えて調製した。

検量線用溶媒はメタノール、アセトニトリル及び水を 2:1:2 の割合で混合した溶液に、0.05% となるようにギ酸を加えて調製した。

メタノール、アセトニトリルは関東化学(株)製 LC/MS 用を、ギ酸は富士フィルム和光純薬(株)製 LC/MS 用を使用した。n-ヘキサンは関東化学(株)製の残留農薬試験・PCB 試験用(5000 倍濃縮)を、無水硫酸ナトリウムは富士フィルム和光純薬(株)製残留農薬試験用を使用した。精製水は Merck Millipore 製 Milli-Q システムを用いて精製した水を用いた。固相カラムは Agilent 製の Captiva 3 mL Non-Drip Lipids を用いた。

3. 装置及び測定条件

フードプロセッサは Panasonic 製 MK-K81、ホモジナイザーは IKA 製 ULTRA-TURRAX T25 digital を使用した。また、振とう機は TAITEC 製 SR-2DS、遠心分離機は日立工機製 CF6RN を使用した。LC-MS/MS は Waters 製 ACQUITY H Class (LC) 及び Xevo TQ-XS (MS/MS) を用いた。

LC 分析カラムには、Waters 製 ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μm) を使用した。移動相は、A 液には 0.1% ギ酸を、B 液にはアセトニトリルを使用した。グラジエント条件は、B 液；2% (0 min) \rightarrow 95% (15 min) \rightarrow 95% (17 min) とした。流速は 0.4 mL/min とし、カラム温度は 40°C とした。注入量は 2 μL とし、サンプルクーラー温度は 15°C とした。

MS/MS のイオン化法は ESI (+) で行い、脱溶媒ガス流量は 1000 L/hour とし、脱溶媒温度は 600°C とした。なお、MRM 条件は Table 1 に示した。

4. 試験溶液の調製

山本らの方法⁵⁾を参考に試験溶液の調製を行った。

均一化した試料 2.0 g に内部標準物質混合溶液を 200

μL 添加して混和した後、抽出溶媒 20 mL と n-ヘキサンを加えてホモジナイズした。無水硫酸ナトリウムを 3 g 加えて振とう機で 1 分間振とう後、遠心分離(4,000 rpm, 10 min)し、ヘキサン層を取り除く。抽出溶媒層を取り、残渣に抽出溶媒 20 mL を加え、振とう機で 1 分間振とう後、遠心分離する。先の抽出溶媒層と合わせ、抽出溶媒で 50 mL に定容し、これを抽出液とした。

抽出液 2.5 mL を分取し、メタノール 1.5 mL を加え混和した後、遠心分離(4,000 rpm, 5 min)した。この液を 2 mL 取り、固相カラムに負荷し、遠心分離した。この操作を 2 回繰り返して、溶出液を合わせて水で 5 mL に定容して試験溶液とした。

5. 内部標準物質添加濃度の検討

内部標準物質添加濃度を 0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ の 3 濃度、混合標準溶液添加濃度を 0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ とし、4. 試験溶液の調製に従って添加回収試験を行った。検量線中の標準物質濃度は 0.1 ng/mL \sim 5.0 ng/mL とし、検量線中の内部標準物質濃度は試料の内部標準物質添加濃度に合わせて調製した。0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 添加試料の検量線は 0.2 ng/mL 添加、0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ 添加試料の検量線は 1.0 ng/mL 添加、0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 添加試料の検量線は 2.0 ng/mL 添加でそれぞれ検量線を作成した。

6. 検量線

混合標準溶液（各 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）250 μL と内部標準物質混合溶液（各 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）100 μL をとり、検量線用溶媒を加えて 50 mL とし、検量線用標準原液（標準物質各 5.0 ng/mL、内部標準物質各 2.0 ng/mL）とした。内部標準物質混合溶液（各 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）200 μL をとり、検量線用溶媒を加えて 100 mL とし、希釈用内部標準混合溶液（内部標準物質各 2.0 ng/mL）とした。

検量線用標準原液を希釈用内部標準混合溶液で適宜希釈し、検量線用標準溶液（標準物質各 0.1 \sim 5.0 ng/mL、内部標準物質各 2.0 ng/mL）を調製した。

7. 妥当性評価

ブランク試料に 0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ となるように混合標準溶液を添加して測定し、選択性を評価した。

妥当性評価ガイドライン⁶⁾に従い 2 濃度(0.01 $\mu\text{g}/\text{g}$ 及び 0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$)、実験者 1 人、2 併行、5 日間で添加回収試験を実施した。

Table 2 Validation results

compounds	IS		Demeclocycline		Nalidixic acid-d ₆		Enrofloxacin-d ₅		Sulfadimidine-d ₆				
	Fortified	Trueness	RSD _r	RSD _{WR}	Trueness	RSD _r	RSD _{WR}	Trueness	RSD _r	RSD _{WR}	Trueness	RSD _r	RSD _{WR}
Oxytetracycline	0.01	98.5	4.2	27.7	53.0	12.4	124.4	68.0	10.1	54.7	78.5	8.6	52.4
	0.05	99.9	5.9	7.8	89.8	4.1	8.4	95.6	5.0	9.6	101.5	5.9	11.1
Tetracycline	0.01	81.7	9.4	29.1	35.0	34.0	196.1	49.0	28.3	83.3	59.5	21.1	71.7
	0.05	94.9	6.6	8.8	84.7	5.8	10.9	90.1	7.5	10.4	96.0	7.7	12.4
Chlortetracycline	0.01	83.0	10.7	25.6	55.9	13.9	98.2	61.6	18.0	55.7	73.4	13.1	42.9
	0.05	92.7	9.0	10.4	81.1	12.3	12.1	86.7	13.1	12.1	91.9	10.2	11.3
Doxycycline	0.01	114.4	6.4	14.8	74.3	10.2	77.3	81.2	13.6	40.6	99.9	8.8	41.6
	0.05	97.3	7.5	11.0	87.1	6.2	7.7	92.7	7.4	6.4	96.8	6.7	6.9
Oxolinic acid	0.01	135.7	2.9	23.9	102.0	6.3	10.4	108.5	7.7	21.5	128.2	5.1	11.8
	0.05	106.1	4.0	6.0	96.7	2.1	6.6	102.2	4.0	6.4	106.6	5.3	8.7
Flumequine	0.01	124.1	2.6	29.8	89.7	4.1	15.0	95.6	5.9	30.3	116.4	3.6	15.3
	0.05	106.3	5.5	7.4	96.1	5.1	6.1	102.0	4.3	5.0	106.5	7.8	8.2
Nalidixic acid	0.01	132.1	1.7	18.8	97.0	5.2	19.7	104.1	7.0	14.7	123.3	4.2	7.6
	0.05	102.8	2.8	6.2	92.9	3.4	5.4	98.8	4.1	6.6	103.0	6.0	8.3
Enrofloxacin	0.01	116.9	5.8	16.0	79.7	9.3	35.4	85.9	7.2	13.8	105.4	7.0	16.1
	0.05	99.3	7.3	14.2	88.1	6.1	9.1	94.2	2.6	9.4	98.5	10.7	10.9
Ciprofloxacin	0.01	87.8	9.1	19.9	49.0	15.7	90.6	52.1	18.1	35.7	72.0	12.3	38.8
	0.05	94.9	7.6	11.1	84.6	6.6	11.5	89.8	5.0	5.7	94.1	10.3	9.6
Ofloxacin	0.01	101.9	8.0	27.6	64.4	11.9	55.9	69.1	12.6	28.6	89.7	9.2	18.6
	0.05	98.4	5.0	12.7	87.8	3.9	8.1	93.3	3.5	5.1	97.6	7.1	5.6
Orbifloxacin	0.01	115.1	9.0	20.8	78.4	11.9	34.7	84.0	12.2	16.6	104.0	9.0	16.4
	0.05	97.1	7.1	11.8	86.3	5.1	10.2	92.0	3.8	6.7	96.2	8.9	8.9
Sarafloxacin	0.01	101.6	6.8	28.5	61.9	12.8	67.5	73.1	10.3	26.1	82.0	10.4	32.8
	0.05	98.8	6.2	13.4	88.1	4.9	8.7	94.0	3.3	10.0	98.3	8.5	10.0
Difloxacin	0.01	121.1	4.9	23.1	86.4	7.0	19.1	91.4	4.3	15.0	111.5	4.3	8.5
	0.05	98.3	2.1	10.3	88.1	5.3	9.7	93.6	7.9	6.6	97.6	4.9	5.8
Danofloxacin	0.01	107.8	8.1	22.2	70.2	13.8	61.4	74.8	14.8	34.4	93.9	10.6	30.2
	0.05	103.9	4.5	10.2	93.5	5.2	7.9	99.4	6.2	7.2	103.5	5.9	6.9
Norfloxacin	0.01	91.1	11.9	13.7	53.1	13.9	66.5	56.4	19.3	22.1	76.1	11.6	27.8
	0.05	97.1	6.2	12.2	87.0	9.4	11.3	92.4	10.4	8.8	96.3	8.4	7.9
Sulfaquinoxaline	0.01	115.9	3.2	20.7	79.1	6.0	29.3	85.7	10.6	17.6	106.0	5.7	11.6
	0.05	93.2	5.4	10.5	82.6	3.4	9.2	88.0	1.3	4.4	92.4	7.7	7.6
Sulfachlorpyridazine	0.01	120.8	4.3	20.2	84.2	9.4	29.3	61.6	18.0	55.7	110.9	6.6	9.9
	0.05	90.9	3.5	11.1	80.4	3.1	10.3	85.6	3.5	4.8	89.8	6.9	6.7
Sulfadiazine	0.01	119.9	3.2	15.3	83.5	8.1	30.6	89.4	10.3	11.1	109.3	6.9	14.7
	0.05	94.3	5.1	10.3	84.1	6.4	9.0	89.4	5.6	4.8	93.7	9.1	7.6
Sulfadimidine	0.01	119.6	3.7	24.4	83.6	3.6	29.2	90.1	7.9	20.5	112.4	3.3	7.5
	0.05	94.9	3.8	9.2	84.6	5.4	8.3	90.2	5.9	5.4	94.4	6.7	6.6
Sulfadimethoxine	0.01	118.8	3.4	23.9	82.9	5.5	31.0	88.6	9.2	23.4	109.0	5.0	9.2
	0.05	92.6	4.9	10.8	82.1	3.0	7.9	87.3	3.1	4.6	91.6	6.2	5.8
Sulfathiazole	0.01	124.4	4.5	26.8	90.1	5.9	23.4	95.2	4.7	24.0	115.4	3.4	6.3
	0.05	93.1	6.1	10.3	82.9	4.5	8.6	88.0	4.0	5.4	92.1	7.2	7.1
Sulfadoxine	0.01	110.9	3.9	29.0	75.1	9.1	17.9	80.5	10.9	26.0	101.3	6.7	17.1
	0.05	94.5	5.1	9.5	83.9	4.6	6.8	89.5	6.1	6.7	93.9	6.0	7.0
Sulfapyridine	0.01	120.0	4.4	14.0	82.7	6.9	35.9	89.6	8.2	6.6	109.5	5.5	14.8
	0.05	94.4	3.2	8.3	84.1	5.4	8.5	89.7	6.2	6.4	94.0	7.5	7.8
Sulfabenzamide	0.01	120.5	3.2	20.6	84.1	5.8	30.9	90.3	6.6	15.5	110.0	4.3	6.3
	0.05	93.2	4.2	11.1	82.6	3.8	10.0	87.9	3.5	5.8	92.1	7.0	7.3
Sulfamethoxazole	0.01	114.1	5.2	28.7	78.6	10.0	27.0	83.7	8.3	32.9	104.5	6.7	22.2
	0.05	93.4	4.7	9.6	82.9	2.9	5.6	88.4	2.4	6.1	92.8	7.3	8.0
Sulfamethoxy pyridazine	0.01	122.1	4.2	20.8	86.8	7.3	23.6	92.6	10.2	15.7	112.4	6.8	17.4
	0.05	95.6	5.1	11.7	85.3	5.6	8.2	90.8	6.5	5.7	94.8	5.6	4.4
Sulfamerazine	0.01	114.1	5.2	28.7	78.6	10.0	27.0	83.7	8.3	32.9	105.5	8.3	9.1
	0.05	93.4	4.7	9.6	82.9	2.9	5.6	88.4	2.4	6.1	94.4	6.9	8.8
Sulfanonomethoxine	0.01	122.9	5.6	15.8	87.0	9.4	30.9	93.0	11.8	14.7	112.1	8.4	17.2
	0.05	91.1	6.8	13.4	80.5	4.0	10.7	85.8	4.4	7.2	89.8	7.5	7.6

IS Internal Standard RSD_r RSD of repeatability RSD_{WR} RSD of within-laboratory reproducibility

Ⅲ 結果と考察

1. 測定条件の検討

LC-MS/MS を用いて対象項目 31 種について測定条件の最適化を行ったところ、スルファグアニジン、スルファセタミド、スルファニルアミドのピーク形状が不良であったため、対象項目から除外した。

残りの 28 項目についてはブランク試料を分析し、妨害するピークがないことを確認した。

2. 内部標準物質添加濃度の検討

各内部標準物質の回収率（検体中濃度 / 検量線中の平均濃度）は 79.3～102.1%（デメクロサイクリン）、90.8～96.2%（ナリジクス酸-d₅）、92.2～103.8%（エンロフロキサシン-d₅）、69.8～73.7%（スルファジミジン-d₆）となった。これは妥当性評価ガイドラインに示されているサロゲートの目標値を満たしていた。この後、繰り返し測定を実施したところデメクロサイクリンにおいて 0.01 µg/g 添加、0.05 µg/g 添加でピーク面積が低下し、十分な感度が得られないことがあったため、添加回収試験は内部標準物質を各 0.1 µg/g 添加して実施することとした。

3. 妥当性評価

ブランク試料に 0.01 µg/g となるように混合標準溶液を添加し測定した結果、全ての項目で $S/N \geq 10$ を満たしたことから、定量限界を 0.01 µg/g とした。

添加回収試験の結果を Table 2 に示した。0.05 µg/g 添加では、全ての項目で妥当性評価ガイドラインの目標値を満たした。

0.01 µg/g 添加で目標値を満たさなかった原因として試験溶液の調製にガラス器具を使ったことが考えられる。動物用医薬品のうちテトラサイクリン系及びキノロン系はガラスに吸着することが知られており、内部標準物質として使用したデメクロサイクリン、ナリジクス酸-d₅、エンロフロキサシン-d₅ についても同様に吸着する可能性が示唆される。これらの分析において吸着による影響を排除するために、PP 製コニカルチューブ等の PP 製器具を使用することがある。しかし、PP 製器具の容量の正確性はガラス製器具に劣ると考えられていることから、今後両者について検討を行う予定である。

また、テトラサイクリン系及びキノロン系は金属吸着することが知られており、LC-MS/MS 分析においてメタルフリーカラムが使用されることがある。本検討においては汎用カラムを使用したのが、今後さらなる検討が必要であると考ええる。

Ⅳ 結論

LC-MS/MS を用いた動物用医薬品分析において安定同位体等を用いた動物用医薬品の定量を試みたところ、概ね良好な結果を得られた。本法は濃縮操作やマトリックス検量線を使用せず、迅速な分析が可能であった。今後は今回対象外とした動物用医薬品についても本分析法の適用を検討していく予定である。

文献

- 1) 武田信幸, 西海弘城: 金属キレート樹脂を用いた前処理法による畜水産食品中のオキシテトラサイクリンの分析. 食衛誌, **41**, 364-367 (2000)
- 2) 山口瑞香, 粟津薫, 白川育子, 野村千枝, 永吉晴奈, 福井直樹, 新矢将尚: 分析機器更新による動物用医薬品一斉分析法の妥当性評価. 大阪健康安全基盤研究所研究年報, **5**, 48-54 (2021)
- 3) 上田友紀子, 藤井良昭, 加賀岳朗, 西村一彦: テトラサイクリン系及びβ-ラクタム系抗生物質の LC-MS/MS 一斉分析法の改良. 道衛研所報, **71**, 45-48 (2021)
- 4) 松尾広伸, 辻村和也: LC-MS/MS を用いた畜水産物中動物用医薬品の迅速一斉分析法の検討. 長崎県環境保健研究センター所報, **66**, 60-65 (2020)
- 5) 山本直美, 田畑佳世, 田野貴仁, 池田耕介, 神藤正則: LC-MS/MS による動物用医薬品等一斉試験法—その 1—精製方法の比較検討について—. 堺市衛生研究所年報, **37**, 67-71 (2019)
- 6) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知: 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について. 平成 22 年 12 月 24 日, 食安発 1224 第 1 号 (2010)

(令和 7 年 3 月 31 日受理)