

【調査研究】

LC-MS/MSを用いた牛の筋肉中のテトラサイクリン系抗生物質に関する 一斉分析法の検討

Study on a Method for Simultaneous Determination of Tetracycline Antibiotics
in Cattle Muscle by LC-MS/MS

難波順子, 藤本佳恵, 金子英史, 佐藤 淳, 浦山豊弘*, 繁田典子

*岡山県美作県民局

NAMBA Junko, FUJIMOTO Kae, KANEKO Hidefumi, SATO Atsushi, URAYAMA Toyohiro*,
SHIGETA Noriko

要 旨

テトラサイクリン系抗生物質の迅速かつ高感度な分析方法の確立を目的として、7種類のテトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、デメクロサイクリン、ミノサイクリン及びチゲサイクリン）について、牛の筋肉を試料として一斉分析法の検討を行った。牛の筋肉試料を用い、10 mmol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム含有0.1 mol/Lトリス塩酸緩衝液で抽出し、固相カラム（HLB1g）を用いて精製した後、メタノール/ヘキサン分配を行い、マトリックス混合標準液を用いてLC-MS/MSで定量する分析法を構築した。妥当性評価を行ったところ、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン及びデメクロサイクリンが目標値を満たした。クロルテトラサイクリンは、精度は目標値を満たさなかったが、真度が目標値を満たしていたため、確認試験として活用できると考えられた。ミノサイクリン及びチゲサイクリンは、マトリックスの影響が大きく、マトリックス混合標準液の定量限界が高いため妥当性を評価できなかった。

[キーワード：テトラサイクリン系抗生物質、牛の筋肉、一斉分析法、液体クロマトグラフトンデム質量分析計]

[Key words : Tetracycline antibiotics, Cattle muscle, Simultaneous determination, LC-MS/MS]

1 はじめに

テトラサイクリン系抗生物質は、骨格として炭素の6員環が4つつながった構造を有し、抗菌スペクトルはきわめて広く、グラム陽性菌、グラム陰性菌、スピロヘータ、リケッチア、クラミジア及びマイコプラズマに有効であり^{1), 2)}、動物用医薬品中で原末換算量が最も多い抗生物質である³⁾。人に対する医療における外用剤、経口剤及び注射剤はもとより、動物用医薬品や飼料添加物としても汎用されているが、一方で食品衛生の観点では、畜水産食品への残留が懸念されている。

テトラサイクリン系抗生物質の検査は、「食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法について」（平成17年1月24日付け食安発第0124001号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）により「オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン試験法」及び「ドキシサイクリン試験法」が示されている。しかし、4物質を同時に検査できないため、地方衛生研究所等において、高感度かつ迅速に分析できるLC-MS/MSを用いた一斉分析法の

開発が進められている^{4), 5)}。なお、食品に残留する農薬、飼料添加物及び動物用医薬品の分析に当たっては、「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について」（平成19年11月15日付け食安発第1115001号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知。以下「ガイドライン」という。）により、分析機関ごとに妥当性評価を実施して目標値を満たすことが必要とされている。

本県では平成30年度まで、テトラサイクリン系抗生物質についての理化学的検査法を確立していなかったため、微生物学的検査法のみを実施していた。そこで、令和元年度からLC-MS/MSを用いた系統別一斉分析法の検討を開始し、これまでにはちみつを分析対象とした妥当性評価を実施し、理化学的検査の体制構築に努めてきた^{6), 7)}。今回、新たに牛の筋肉を対象とした分析法を構築し、妥当性評価を実施したので報告する。

2 方法

2.1 試料

ガイドラインにより代表的な畜水産物とされている牛

の筋肉を試料とした。

2.2 標準品, 固相カラム及び試薬

標準品：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, デメクロサイクリン, ミノサイクリン及びチゲサイクリン：富士フィルム和光純薬製

オキシテトラサイクリン：関東化学製

標準原液：各標準品10.0 mgを精秤後, メタノールに溶解し, 10.0 mLに定容して標準原液 (1000 µg/mL) を調製した。(溶解しにくい物質は少量のギ酸を添加してメタノールに溶解させた)

混合標準原液：各標準原液 (1000 µg/mL) を各1 mLずつ分取して混合し, メタノールで10 mLに定容して100 µg/mLの混合標準原液を調製した。

混合標準溶液：混合標準原液を順次, 水で希釈して調製した。(0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2 µg/mL)

マトリックス添加混合標準溶液：牛の筋肉試料 (以下「ブランク試料」という。) を用いて作成した測定溶液に混合標準原液を添加し, 調製した。(0.002, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2 µg/mL)

固相カラム：Waters製Oasis HLB 20 cc, 1 g (以下「HLB1g」という。)

Waters製Oasis HLB Plus 225 mg (以下「HLB Plus225mg」という。)

Waters製Oasis HLB 60 mg (以下「HLB60mg」という。)

Waters製Oasis PRiME 200 mg (以下「PRiME200mg」という。)

Waters製Oasis PRiME 500 mg (以下「PRiME500mg」という。)

メンブレンフィルター：Millipore製Millex-LCR 0.45 µm

その他の試薬：残留農薬試験用, LC/MS用及び特級試薬を用いた。

2.3 LC-MS/MS装置及び測定条件

カラム：Waters製Atlantis T3 2.1 mm×150 mm, 3 µm
その他の条件等：既報⁷⁾のとおり。

2.4 測定溶液調製方法

既報⁸⁾の分析フローを参考にした。牛の筋肉試料2 gを50 mLポリプロピレン製 (以下「PP製」という。) 遠沈管に量り取り, 10 mmol/Lエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (以下「Na₂EDTA」という。) 含有0.1 mol/Lトリス塩酸緩衝液15 mLを加えてホモジナイズした後, 10分間振とうし, 6900×gで20分間, 室温で遠心分離した。上層を50 mL PP製遠沈管に分取し, 沈殿を10 mmol/L Na₂EDTA含有0.1 mol/Lトリス塩酸緩衝

液5 mLで再抽出し, 遠心分離後, 上層を最初の上層と合わせ再度遠心分離後上層を分取し20 mLに定容した。

HLB1gカラムをメタノール10 mL, 水10 mL, 10 mmol/L Na₂EDTA含有0.1 mol/Lトリス塩酸緩衝液10 mLで順番にコンディショニングした。そこに定容した上層10 mLを負荷し, 水10 mLで洗浄し, 遠心脱水後, メタノール10 mLで溶出させた。溶出液を50 mL分液ロートに移し, メタノール飽和ヘキサン10 mLを加えて振とうし, メタノール層を分取した。メタノール層に窒素ガスを吹き付けてほぼ乾固するまで濃縮し, 濃縮液を水で1 mLに定容後, 0.45 µmメンブレンフィルターでろ過したものをLC-MS/MS測定溶液とした。

2.5 定量及びマトリックスの効果の評価方法

LC-MS/MS測定で得られたマトリックス添加混合標準溶液及び測定溶液のピーク面積から絶対検量線法により測定溶液中の濃度を求め, 試料中の含量を算出した。

マトリックス効果は次式により算出したピーク面積比を指標として評価した。

$$\text{ピーク面積比} = a \div b \times 100(\%)$$

a：マトリックス添加混合標準溶液のピーク面積

b：混合標準溶液のピーク面積

2.6 精製法の検討方法

固相カラムの検討を以下の方法により実施した。5種類の固相カラムを各々メタノール10 mL, 水10 mL, 10 mmol/L Na₂EDTA含有0.1 mol/Lトリス塩酸緩衝液10 mLで順番にコンディショニングした。10 mmol/L Na₂EDTA含有0.1 mol/Lトリス塩酸緩衝液10 mLに各物質が0.1 µgになるように添加後, 固相カラムに負荷し, 水10 mLで洗浄し, 遠心脱水後, メタノール又はアセトニトリル5 mLずつ2回に分けて (合計10 mL) 溶出させた。溶出液5 mLをほぼ乾固するまで濃縮し, 濃縮液を水で1 mLに定容して測定溶液とした。

ヘキサン分配の検討を以下の方法により実施した。ガラス製分液ロート又はPP製分液ロートにメタノール10 mL若しくは5%含水メタノール10 mL及びメタノール飽和ヘキサン10 mL又はアセトニトリル10 mL若しくは5%含水アセトニトリル10 mL及びアセトニトリル飽和ヘキサン10 mLを加え, 各物質が0.1 µgとなるように添加後, 振とうし, 下層を分取した。これをほぼ乾固するまで濃縮し, 濃縮液を水で1 mLに定容して測定溶液とした。

2.7 妥当性評価の方法

ガイドラインに示された, 分析者1名が2併行5日間実施する枝分かれ実験計画に基づき, ブランク試料に添加濃度0.1 µg/g及び0.01 µg/gの2濃度で添加して添加

回収試験を実施し、選択性、真度及び精度を評価した。

3 結果及び考察

3.1 LC-MS/MS測定条件

既報⁸⁾ではテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン及びデメクロサイクリンは定量限界が高いため検討対象物質から除外していることから、LC-MS/MS測定条件の再検討を行った。MS条件は既報⁷⁾を参考にし、LCカラムの検討を行った。既報⁸⁾で使用したXTerra MS C18と上田らの報告⁵⁾を参考にAtlantis T3を用い、移動相をA:0.1%ギ酸水溶液、B:アセトニトリルとしてピーク面積及びピーク高を比較した結果を表1に示す。XTerra MS C18を用いた場合の値を100%とした場合、ミノサイクリンがピーク面積比は93%とほぼ同等であったが、それ以外の物質ではAtlantis T3を用いた方がピーク面積及び高さが大きくなっており、ミノサイクリンも含めて顕著なピーク形状の改善が見られたことから、AtlantisT3を採用した。

表1 LCカラムの比較

抗生物質名	Atlantis T3/X Terra MS C18 ピーク比(%)	
	面積	高さ
テトラサイクリン	145	216
クロルテトラサイクリン	130	250
オキシテトラサイクリン	115	265
ドキシサイクリン	104	173
デメクロサイクリン	155	305
ミノサイクリン	93	145
チゲサイクリン	296	330

表2 測定溶液の組成によるピーク面積の比較

抗生物質名	H ₂ O	MeOH系			AcN系		
		H ₂ O:MeOH (9:1)	H ₂ O:MeOH (5:5)	MeOH	H ₂ O:AcN (9:1)	H ₂ O:AcN (5:5)	AcN
テトラサイクリン	100	88	102	91	101	94	91 *
クロルテトラサイクリン	100	93	99	93	99	94	97
オキシテトラサイクリン	100	90	99	88	101	98	91 *
ドキシサイクリン	100	95	103	91	98	94	99
デメクロサイクリン	100	91	98	89	96	97	96 *
ミノサイクリン	100	91	98	90	94	93	43 *
チゲサイクリン	100	90	103	36 *	97	24 *	12 *

* ピーク形状が悪化

3.2 測定溶液中の含水率の検討

測定溶液中のメタノール又はアセトニトリルと水の組成比によって、ピーク形状及びピーク面積に変化が見られる物質があるため、測定溶液の組成比によるピーク形状の変化を検討した。測定溶液が水の場合のピーク面積を100%としたピーク面積比(%)を表2に示す。クロルテトラサイクリン及びドキシサイクリンは測定溶液の種類によってピーク形状及びピーク面積に大きな相違はなかった。一方、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン及びデメクロサイクリンはアセトニトリルではピーク面積に大きな相違はないが、ピークが2本に分かれる等ピーク形状が悪化した。ミノサイクリンはアセトニトリルの場合、チゲサイクリンはメタノール、アセトニトリルと水の混液(5:5)及びアセトニトリルの場合にピークが2本に分かれる等ピーク形状が悪化し、ピーク面積が大きく減少した。水～メタノールと水の混液(5:5)までは対象7物質全てでピーク形状及び面積比(%)に影響は認められなかったことから、測定溶液は水で定容した。

3.3 検量線

試料中のマトリックスによる目的成分のイオン化への影響を補正するためにマトリックス添加混合標準液を検討した。混合標準溶液とマトリックス添加混合標準液の検量線最低濃度(S/N比が10以上)を表3に示す。ミノサイクリンとチゲサイクリン以外の5物質の検量線最低濃度は、混合標準溶液では0.002 µg/mL、マトリックス添加混合標準液では0.005 µg/mLであった。ミノサイクリン及びチゲサイクリンの検量線最低濃度は、溶媒混合標準溶液ではそれぞれ0.002 µg/mL及び0.01 µg/mL、マトリックス添加混合標準液ではそれぞれ0.01 µg/mL及び0.2 µg/mLであった。また、ミノサイクリンとチゲサイクリン以外の5物質の検量線をマトリックス添加混合標準液0.005 µg/mL～0.2 µg/mLの5点で作成したと

ころ、全ての物質で決定係数 (r^2) が0.99以上の直線性が認められた。ミノサイクリンの検量線はマトリックス添加混合標準液0.01 $\mu\text{g/mL}$ ~0.2 $\mu\text{g/mL}$ の4点で作成したところ、決定係数 (r^2) が0.99以上の直線性が認められなかった。よって、ミノサイクリンとチゲサイクリンは妥当性評価を実施せず、マトリックス効果及び精製法の検討のみを行った。

表3 検量線最低濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

抗生物質名	混合標準溶液	マトリックス添加混合標準溶液
テトラサイクリン	0.002	0.005
クロルテトラサイクリン	0.002	0.005
オキシテトラサイクリン	0.002	0.005
ドキシサイクリン	0.002	0.005
デメクロサイクリン	0.002	0.005
ミノサイクリン	0.002	0.01
チゲサイクリン	0.01	0.2

3.4 マトリックス効果の検討

チゲサイクリンの検量線最低濃度は、混合標準溶液では0.01 $\mu\text{g/mL}$ であったが、マトリックス添加混合標準液では0.2 $\mu\text{g/mL}$ と20倍高い値になった。これはチゲサイクリンがマトリックスの影響を著しく受けることが原因と推測された。そこで、測定溶液中の水に対するマトリックスの割合(%)を0, 25, 50, 75, 100%と変化させ、ピーク面積比によるマトリックス効果の検討を行った結果を図1に示す。マトリックスの割合が25%では、対象7物質全てでピーク面積比が混合標準溶液比で85%~110%程度であり、顕著なマトリックス効果は見られなかった。一方マトリックスの割合が100%では、ミノサイクリン及びチゲサイクリン以外の5物質はピーク面積比が61%~82%であったが、ミノサイクリン及びチゲサイクリンはそれぞれ28%及び3%となり、この2物質は、マトリックスの影響を顕著に受けることが確認できた。なお、今回は定量限界等を考慮して、マトリックスの割合を25%とした検討は行わなかったが、今後、機器の更新等により、定量限界をより低く設定できる場合は、改めて検討を行いたい。

3.5 精製法の検討

牛の筋肉は、タンパク質や脂質などのマトリックスを多く含むため、既報⁸⁾では固相カラム及びアセトニトリル/ヘキサン分配で精製している。そこで、今回も固相カラム及びヘキサン分配による精製法の検討を行った。

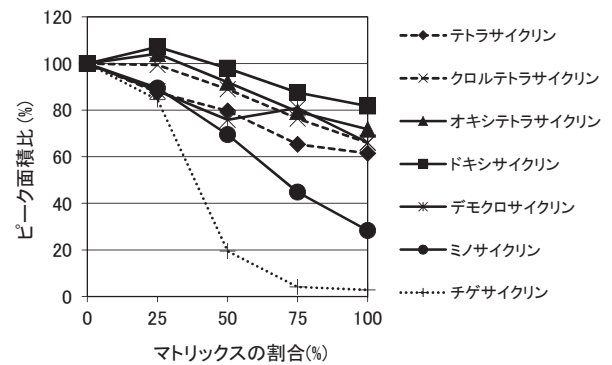


図1 マトリックス効果

3.5.1 固相カラム及び溶出液の検討

固相カラムの種類及び溶出液の検討を行った結果を表4に示す。対象7物質全てが70%以上溶出したのは、固相カラムはHLB1g, PRiME200mg又はPRiME500mgを用い、メタノール5 mLずつ2回(合計10 mL)で溶出した場合であった。

3.5.2 ヘキサン分配の検討

メタノール又は5%含水メタノール/ヘキサン分配及びアセトニトリル又は5%含水アセトニトリル/ヘキサン分配の検討を行った結果を表5に示す。ガラス製分液ロートを用いた場合は、対象7物質全てで低い回収率であり、ガラス表面で吸着又は分解が生じている可能性が推測された。一方PP製分液ロートを用いた場合は、回収率70%以上であったのは、5%含水アセトニトリルを用いた場合は全7物質、アセトニトリルを用いた場合はチゲサイクリン以外の6物質、メタノールを用いた場合はミノサイクリン及びチゲサイクリン以外の5物質、5%含水メタノールを用いた場合はテトラサイクリン及びオキシテトラサイクリンのみであった。ミノサイクリン及びチゲサイクリンは妥当性評価を行わないこと及び固相カラムの溶出液をメタノールとしたことを考慮して、メタノール/ヘキサン分配を採用した。また、この結果から、使用する器具はPP製を用いることとした。

3.5.3 精製法の決定

牛の筋肉の抽出液を、3.5.1で検討した固相カラム(HLB1g, PRiME200mg又はPRiME500mg)に負荷し、メタノール10 mLで溶出した後、メタノール/ヘキサン分配で精製を行ったところ、固相カラムにPRiME200mg及びPRiME500mgを用いた場合は、LC-MS/MS測定溶液が着色しているなど、精製不足が懸念されたため、妥当性評価にはHLB1gを用いることとした。

3.6 妥当性評価結果

3.6.1 選択性

ブランク試料として使用する牛の筋肉を2.4に従って前処理した後、LC-MS/MSで測定し、定量を妨害するピークの有無を確認したところ、全ての物質のクロマトグラムにおいて、ガイドラインに示された選択性の目標

値（ピークの面積が基準値のピーク面積の1/10又は定量限界のピーク面積の1/3未満）を超える妨害成分は認められなかった。

3.6.2 真度及び精度

表4 固相カラムからの溶出率 (%)

固相カラム	HLB1g						HLB60mg					
	メタノール			アセトニトリル			メタノール			アセトニトリル		
溶出溶媒	0-5	5-10	合計	0-5	5-10	合計	0-5	5-10	合計	0-5	5-10	合計
テトラサイクリン	103	0	103	85	0	85	82	0	82	95	0	95
クロルテトラサイクリン	71	0	71	47	0	47	56	0	56	57	0	57
オキシテトラサイクリン	100	0	100	87	0	87	87	0	87	90	0	90
ドキシサイクリン	99	2	101	76	0	76	60	0	60	79	0	79
デメクロサイクリン	99	0	101	82	0	82	84	0	84	88	0	88
ミノサイクリン	75	10	85	78	4	83	47	0	47	70	0	70
チゲサイクリン	97	7	104	75	3	77	28	0	28	40	0	40

固相カラム	PRiME200mg						PRiME500mg					
	メタノール			アセトニトリル			メタノール			アセトニトリル		
溶出溶媒	0-5	5-10	合計	0-5	5-10	合計	0-5	5-10	合計	0-5	5-10	合計
テトラサイクリン	104	0	104	101	0	101	94	0	94	103	0	103
クロルテトラサイクリン	94	0	94	64	0	64	95	0	95	55	0	55
オキシテトラサイクリン	106	0	106	105	0	105	107	0	107	99	0	99
ドキシサイクリン	111	0	111	103	0	103	99	0	99	110	3	113
デメクロサイクリン	105	0	105	99	0	99	108	0	108	100	0	100
ミノサイクリン	93	0	93	99	0	99	89	0	89	92	3	95
チゲサイクリン	93	0	93	37	11	48	104	0	104	1	20	21

固相カラム	HLB Plus225mg					
	メタノール			アセトニトリル		
溶出溶媒	0-5	5-10	合計	0-5	5-10	合計
テトラサイクリン	91	0	91	78	0	78
クロルテトラサイクリン	35	0	35	17	0	17
オキシテトラサイクリン	91	0	91	87	0	87
ドキシサイクリン	93	0	93	90	0	90
デメクロサイクリン	78	0	78	64	0	64
ミノサイクリン	81	0	81	59	0	59
チゲサイクリン	64	0	64	45	0	45

70%以上

表5 ヘキサン分配の回収率 (%)

分液ロート	ガラス製分液ロート				PP製分液ロート			
	メタノール	5%含水メタノール	アセトニトリル	5%含水アセトニトリル	メタノール	5%含水メタノール	アセトニトリル	5%含水アセトニトリル
テトラサイクリン	48	59	31	37	72	76	101	101
クロルテトラサイクリン	42	56	22	27	72	67	94	91
オキシテトラサイクリン	52	65	42	41	70	76	98	99
ドキシサイクリン	43	49	28	30	71	60	96	91
デメクロサイクリン	38	52	18	20	77	67	93	89
ミノサイクリン	7	5	11	13	50	38	83	82
チゲサイクリン	0	0	0	0	31	20	53	70

70%以上

添加回収試験における真度及び精度の結果を表6に示す。テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン及びデメクロサイクリンの4物質は感度、真度、併行精度及び室内精度の目標値を満たした。しかし、クロルテトラサイクリンは回収率の日間変動が大きく、室内精度が27 %と目標値を超過した。その理由として、抽出溶媒及びHLB固相カラムへの負荷液のpHがクロルテトラサイクリンの回収率に影響する^{4), 5)}ことから、クロルテトラサイクリンが目標値を達成するには、固相カラム条件等の更なる検討が必要と考えられた。なお、クロルテトラサイクリンは、室内精度は目標値を満たさなかったが、真度が目標値を満たしており、確認試験としては活用できると考えられた。

4 まとめ

LC-MS/MSを用いた牛の筋肉中のテトラサイクリン系抗菌性物質の一斉分析法を検討した。構築した分析操作は、牛の筋肉試料2 gを50 mL PP製遠沈管に量り取り、10 mmol/L Na₂EDTA含有0.1 mol/Lトリス塩酸緩衝液15 mLを加えてホモジナイズした後、振とう抽出、室温で遠心分離して上層を分取、再抽出した上層を合わせて20 mLに定容、半量の10 mLを固相カラムHLB1gで精製した後、メタノール/ヘキサン分配による脱脂操作を行い、メタノール層に窒素ガスを吹き付けて濃縮、水で1 mLに定容後、LC-MS/MSで測定する方法である。その結果は次のとおりであった。

(1) LC-MS/MS測定で7種類のテトラサイクリン系抗菌性物質のSRMモードによる測定を行った。移動相は既報⁷⁾のとおり、A:0.1 %ギ酸水溶液、B:アセトニトリルを用い、LCカラムをAtlantis T3に変更することにより、感度が向上した。ミノサイクリン

及びチゲサイクリン以外の5物質（テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン及びデメクロサイクリン）の検量線はマトリックス添加混合標準液0.005 µg/mL~0.2 µg/mLの5点で作成したところ、全ての物質で決定係数(r^2)が0.99以上の直線性が認められ、検量線最低濃度は0.005 µg/mLであった。他方、ミノサイクリン及びチゲサイクリンの検量線最低濃度は、マトリックス添加混合標準液ではそれぞれ0.01 µg/mL及び0.2 µg/mLであったため妥当性評価の対象としなかった。

- (2) テトラサイクリン系抗菌性物質の一斉分析を実施するため、以前検討した牛の筋肉中の抗生物質等の一斉分析法⁸⁾と同様の抽出法を用い、固相カラムの抽出溶媒をメタノールに変更し、メタノール/ヘキサン分配を実施する精製法により、効率的な分析が可能となった。
- (3) 妥当性評価を行った5物質（テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン及びデメクロサイクリン）は、全て選択性の目標値を満たしていた。真度及び精度については、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン及びデメクロサイクリンが目標値を満たしていた。クロルテトラサイクリンは、室内精度は目標値を満たさなかったが、真度が目標値を満たしていたため、確認試験としては活用できると考えられた。

表6 妥当性評価結果

抗生物質名	評価	高濃度			低濃度		
		真度(%)	併行精度(%)	室内精度(%)	真度(%)	併行精度(%)	室内精度(%)
テトラサイクリン	○	87	3	14	84	6	15
クロルテトラサイクリン	X	71	7	27*	72	8	27
オキシテトラサイクリン	○	82	5	10	80	20	20
ドキシサイクリン	○	87	8	12	84	9	10
デメクロサイクリン	○	77	8	8	79	11	11
目標値		70-120	<15	<20	70-120	<25	<30

* 目標値を満たさなかった

文 献

- 1) 日本薬学会編：衛生試験法・注解2015, 490-499, 金原出版, 東京, 2015
- 2) 内山万利子：一動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XⅦ) 一動物用抗菌剤の各論 (その6) テトラサイクリン系抗生物質, 日本獣医師会雑誌, 71, 10-14, 2018
- 3) 農林水産省動物医薬品検査所：令和3年動物用医薬品, 医薬部外品及び医療機器及び再生医療等製品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量, 農林水産省動物医薬品検査所,
<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html> (2023.4.5アクセス)
- 4) 藤井良昭, 西村一彦, 橋本 論, 加賀岳朗：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法による畜肉中のテトラサイクリン系及び β -ラクタム系抗生物質の一斉分析法, 分析化学, 66, 369-374, 2017
- 5) 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, 北海道衛生研究所所報, 71, 45-48, 2021
- 6) 難波順子, 肥塚加奈江, 金子英史, 赤木正章, 吉岡敏行：LC-MS/MSを用いたはちみつ中の動物用医薬品に関する一斉分析法の検討, 岡山県環境保健センター年報, 42, 67-76, 2018
- 7) 浦山豊弘, 難波順子, 金子英史, 佐藤 淳, 繁田典子：LC-MS/MSを用いたはちみつ中のテトラサイクリン系抗生物質に関する一斉分析法の検討, 岡山県環境保健センター年報, 45, 57-62, 2021
- 8) 難波順子, 筒井みちよ, 池田和美, 金子英史, 林隆義：LC-MS/MSを用いた牛の筋肉中の動物用医薬品に関する一斉分析法の検討, 岡山県環境保健センター年報, 43, 115-124, 2019