

## 5) LC/MS/MSによる畜水産食品中の動物用医薬品迅速分析法で 用いる標準溶液の安定性の検討

村川 弘 福島 孝兵\* 飛野 敏明

### はじめに

本研究所における畜水産食品中動物用医薬品迅速分析法で使用している動物用医薬品 152 成分の標準溶液の安定性について検討したので、結果を報告する。

### 実 験

#### 1 試薬

標準品：動物用医薬品（和光(株)製，関東化学(株)製，林純薬(株)製，Dr.Ehrenstorfer 社製，Riedel-deHaen 社製）

その他の試薬：残留農薬試験用，HPLC 用，特級を用いた。

#### 2 装置及び分析条件

##### 1) 装置

高速液体クロマトグラフ（以下「HPLC」という。）

：Waters 社製 Waters2795

タンデム型質量分析計（以下「MSMS」という。）

：Waters 社製 Quattro Premier

##### 2) 分析条件

HPLC 条件：分析カラム Symmetry Shield(4.6mm φ x 50mm, 3.5 μ m)，ガードカラム Symmetry Shield(3.9mm φ x 20mm, 5 μ m)，カラムオープン温度 40℃，注入量 20 μ l

MSMS 条件：イオン化法:ESI (+/-同時取込)，分析モード:MRM(multiple reaction monitoring)，Capillary 電圧:3.0(-2.5)kV，Source Temperature:120℃，Desolvation Temperature:350℃，Cone Gass Flow:50 l/h，Desolvation Gass Flow:1000 l/h

#### 3 試験方法

動物用医薬品 152 成分を原体から秤量し，メタノール，アセトン及びアセトニトリル（一部 DMSO 添加。）に溶解，100mg/l に調製し，新標準原液とした。

これらの標準原液を混合し，メタノールで希釈，20 μ g/l の新混合標準液を作成した。同時に，以前に新

標準原液と同じ原体から調製した 100mg/l の旧標準原液を，混合・希釈し，20 μ g/l の旧混合標準液とした。

新旧の混合標準液を LC/MS/MS で各 3n 測定，ピーク面積の平均値を比較した。旧標準液中，ピーク面積の平均値が新標準液の 90%以上，110%以下の動物用医薬品成分を安定とし，これらの中で調製後 12 ヶ月間を経過し，安定であった動物用医薬品成分は 12 ヶ月間安定と見なし，以後の測定から外した。

以降は，同様に調製した混合標準液を用いて，変化の大きい成分について，新標準原液の 12 ヶ月間の経時的変化を確認した。

なお，テトラサイクリン類の標準原液は冷凍保存し，他の標準原液はスタンダードカプセルで冷蔵保存した。

### 結果及び考察

結果を表 1 に示す。動物用医薬品 152 成分のうち，140 成分は 12 ヶ月間安定であった。アンプロロリウム，イソメタジウム，オラキンドックス，ハロフジノンラクテート，ビチオノール，ワルファリンは経時的な分解の進行が推定された。また，スピラマイシン，ネオスピラマイシンは原体自体が不安定であった。

シプロフロキサシン，クロキサシリン，クロルヘキシジン，ペニシリン V は，ピーク面積比の増加が認められ，不安定であり，原体の分解等も考えられるが，原因は不明であった。

本研究所では，畜水産食品中動物用医薬品分析で使用する混合標準液は，数グループの混合標準液を混合して調製しているが，今回の検討結果を参考とし，グループを 12 ヶ月間安定な物質，分解の早い物質及び不安定な物質に区分することにより，標準液の適正管理とコスト軽減に寄与することができた。

表 1

No	動物用医薬品名	溶解溶媒組成(100ml中)	安定性	備考
1	2-Acethylamino-5-Nitrothiazol	メタノール:アセトニトリル=1:1	12ヶ月	
2	Albendazole	メタノール:アセトニトリル:DMSO=24:25:1	12ヶ月	
3	Albendazole Metabolite	メタノール 100ml	12ヶ月	
4	Azaperone	メタノール 100ml	12ヶ月	
5	Altrenogest	メタノール 100ml	12ヶ月	
6	Amprolium	メタノール 100ml	4ヶ月	8ヶ月で約20%分解
7	Isoprothiolane	メタノール 100ml	12ヶ月	
8	Isometamidium	メタノール 100ml	4ヶ月	8ヶ月で約20%分解
9	Ivermectin	メタノール 100ml	12ヶ月	
10	Ethopabate	メタノール 100ml	12ヶ月	
11	Eprinomectin B1a	メタノール 100ml	12ヶ月	
12	Epoxiconazol	アセトン 100ml	12ヶ月	
13	Emamectin B1a	メタノール 100ml	12ヶ月	
14	8,9-Z Emamectin B1a	メタノール 100ml	12ヶ月	
15	Erythromycin	メタノール 100ml	12ヶ月	
16	Enrofloxacin	メタノール 100ml	12ヶ月	
17	Ciprofloxacin	0.1N-NaOH:メタノール=2:98	不安定	1~4ヶ月(0.78~1.85)
18	Oxacillin	水:アセトニトリル=1:4	12ヶ月	
19	Oxabetrinil	アセトン 100ml	12ヶ月	
20	Oxytetracycline	メタノール 100ml	12ヶ月	冷凍保存
21	Chlorotetracycline	メタノール 100ml	12ヶ月	冷凍保存
22	Tetracycline	メタノール 100ml	12ヶ月	冷凍保存
23	Oxibendazole	DMSO:メタノール=15:35	12ヶ月	
24	Oxolinic Acid	アセトニトリル100ml	12ヶ月	
25	Ofloxacin	メタノール 100ml	12ヶ月	
26	Olaquinox	メタノール 100ml	4ヶ月	8ヶ月で約30%分解
27	Orbifloxacin	メタノール 100ml	12ヶ月	
28	Ormetoprim	メタノール:アセトニトリル=1:1	12ヶ月	
29	Oleandomycin	メタノール 100ml	12ヶ月	
30	Carazolol	メタノール 100ml	12ヶ月	
31	Carprofen	メタノール 100ml	12ヶ月	
32	Xylazine	メタノール 100ml	12ヶ月	
33	Cloxacillin	メタノール 100ml	↑傾向	(1.69~3.75)
34	Cloquintocet Metyl	アセトン 100ml	12ヶ月	
35	Glosantel	メタノール 100ml	12ヶ月	
36	Clopidol	メタノール 100ml	12ヶ月	
37	Clorslon	メタノール 100ml	12ヶ月	
38	Chlorhexidine	DMSO:メタノール:水=1:89:10	4ヶ月	8ヶ月で約30%分解
39	Chlormadinone	メタノール 100ml	12ヶ月	
40	Ketoprofen	メタノール 100ml	12ヶ月	
41	$\alpha$ -Trenbolone	メタノール 100ml	12ヶ月	
42	$\beta$ -Trenbolone	メタノール 100ml	12ヶ月	
43	Melengestrol Acetate	メタノール 100ml	12ヶ月	
44	Sarafloxacin	メタノール 100ml	12ヶ月	
45	Diaveridine	メタノール 100ml	12ヶ月	
46	Diclazuril	DMSO:メタノール=1:9	12ヶ月	
47	Dicyclanil	メタノール 100ml	12ヶ月	
48	Dinitlmide	メタノール 100ml	12ヶ月	
49	Difloxacin	DMSO:メタノール=4:96	12ヶ月	
50	Josamycin	メタノール 100ml	12ヶ月	

51	Cyromazin	メタノール 100ml	12ヶ月	
52	Spiramycin	メタノール 100ml	不安定	原末自体不安定
53	Neospiramycin	メタノール 100ml	不安定	原末自体不安定
54	Spectinomycin	メタノール 100ml	12ヶ月	
55	Sulfaquinoxaline	アセトニトリル100ml	12ヶ月	
56	Sulfachlorpyridazine	メタノール 100ml	12ヶ月	
57	Sulfadiazine	メタノール 100ml	12ヶ月	
58	Sulfadimidine	アセトニトリル100ml	12ヶ月	
59	Sulfadimethoxine	アセトニトリル100ml	12ヶ月	
60	Sulfacetamide	メタノール 100ml	12ヶ月	
61	Sulfathiazole	メタノール 100ml	12ヶ月	
62	Sulfadoxine	メタノール 100ml	12ヶ月	
63	Sulfanitran	メタノール 100ml	12ヶ月	
64	Sulfapyridine	メタノール 100ml	12ヶ月	
65	Sulfabenzamide	メタノール 100ml	12ヶ月	
66	Sulfamethoxazole	メタノール 100ml	12ヶ月	
67	Sulfamethoxypyridazine	メタノール 100ml	12ヶ月	
68	Sulfamerazine	アセトニトリル100ml	12ヶ月	
69	Sulfamonomethoxine	メタノール 100ml	12ヶ月	
70	Sulfisozole	メタノール 100ml	12ヶ月	
71	Zeranol	メタノール 100ml	12ヶ月	
72	Tylosin	メタノール 100ml	12ヶ月	
73	Danofloxacin	メタノール 100ml	12ヶ月	
74	Thiabendazole	アセトン 100ml	12ヶ月	
75	Thiabendazole-5-OH	DMSO:メタノール=2:98	12ヶ月	
76	Tiamulin	メタノール 100ml	12ヶ月	
77	Thiamphenicol	メタノール 100ml	12ヶ月	
78	Tilmicosin	メタノール 100ml	12ヶ月	
79	Dexamethasone	メタノール 100ml	12ヶ月	
80	Temephos	メタノール 100ml	12ヶ月	
81	Doramectin	メタノール 100ml	12ヶ月	
82	Triclabendazole	メタノール 100ml	12ヶ月	
83	Triclabendazole Metabolite	メタノール 100ml	12ヶ月	
84	Trichlorhon	アセトン 100ml	12ヶ月	
85	Tripelennamine	メタノール 100ml	12ヶ月	
86	Trimethoprim	メタノール:アセトニトリル=1:1	12ヶ月	
87	Toltrazuril	メタノール 100ml	12ヶ月	
88	Tolfenamicacid	メタノール 100ml	12ヶ月	
89	Nicarbazin	アセトニトリル:DMSO=49:1	12ヶ月	
90	Nafcillin	メタノール 100ml	12ヶ月	
91	Nalidixic Acid	メタノール 100ml	12ヶ月	
92	Nitarson(Nifuroxazide)	メタノール 100ml	12ヶ月	
93	Nitroxynil	メタノール 100ml	12ヶ月	
94	Novobiocin	メタノール 100ml	12ヶ月	
95	Norfloxacin	メタノール 100ml	12ヶ月	
96	Halofuginone Lactate	メタノール 100ml	8ヶ月	標準自体溶液
97	Bithionol	メタノール 100ml	1ヶ月	2ヶ月で約10%、 3ヶ月で約90%分解
98	Hydrocortisone	メタノール 100ml	12ヶ月	
99	Pyrantel	メタノール 100ml	12ヶ月	
100	Pyrimethamine	メタノール:アセトニトリル=1:1	12ヶ月	
101	Famphur	メタノール 100ml	12ヶ月	
102	Fenitrothion	アセトン 100ml	12ヶ月	
103	Phenoxypenicillin(PenicillinV)	メタノール 100ml	↑傾向	(1.46~3.15)
104	Fenobucarb	メタノール 100ml	12ヶ月	

105	Praziquantel	メタノール 100ml	12ヶ月	
106	Flamprop Methyl	アセトン 100ml	12ヶ月	
107	Prifinium	メタノール 100ml	12ヶ月	
108	Flunixin	メタノール 100ml	12ヶ月	
109	Flubendazol	メタノール 100ml	12ヶ月	
110	Flumequine	メタノール 100ml	12ヶ月	
111	Prednisolone	メタノール 100ml	12ヶ月	
112	Brotizolam	DMSO:メタノール=1:99	12ヶ月	
113	Propaquizafop	アセトン 100ml	12ヶ月	
114	Propoxur	メタノール 100ml	12ヶ月	
115	Florfenicol	メタノール 100ml	12ヶ月	
116	Permethrin	メタノール 100ml	12ヶ月	
117	Benzylpenicillin(PenicillinG)	メタノール 100ml	12ヶ月	
118	Benzocaine	メタノール 100ml	12ヶ月	
119	Boscalid	メタノール 100ml	12ヶ月	
120	Mafoprazine	メタノール 100ml	12ヶ月	
121	Marbofloxacin	メタノール 100ml	12ヶ月	
122	Methylprednisolone	メタノール 100ml	12ヶ月	
123	Mefenpyr Diethyl	アセトン 100ml	12ヶ月	
124	Mebendazol	キ`酸:メタノール=1:99	12ヶ月	
125	Meloxicam	DMSO:メタノール=1:99	12ヶ月	
126	Menbutone	メタノール 100ml	12ヶ月	
127	Moxidectin	メタノール 100ml	12ヶ月	
128	Monensin	メタノール 100ml	12ヶ月	
129	Morantel	メタノール 100ml	12ヶ月	
130	Lasalocid	メタノール 100ml	12ヶ月	
131	Rifaximin	メタノール 100ml	12ヶ月	
132	Lincomycin	メタノール 100ml	12ヶ月	
133	Revamisole	メタノール 100ml	12ヶ月	
134	Robenidine	DMSO:メタノール=1:99	12ヶ月	
135	Warfarin	メタノール 100ml	1ヶ月	2ヶ月で約10%、 4ヶ月で約20%分解
136	Chloramphenicol	メタノール 100ml	12ヶ月	
137	Chlorpromazine	メタノール 100ml	12ヶ月	
138	Dimetrildazole	メタノール 100ml	12ヶ月	
139	Nitrofurazone	メタノール 100ml	12ヶ月	
140	Furazolidone	アセトニトリル:メタノール=8:92	12ヶ月	
141	Nitrofurantoin	メタノール 100ml	12ヶ月	
142	Furaltadone	アセトニトリル:メタノール=8:92	12ヶ月	
143	Metoronidazole	メタノール 100ml	12ヶ月	
144	Malachitegreen	メタノール 100ml	12ヶ月	
145	Leucomalachitegreen	メタノール 100ml	12ヶ月	
146	Oxfendazole Sulfone	メタノール 100ml	12ヶ月	
147	Oxfendazole	メタノール 100ml	12ヶ月	
148	Febantel	メタノール 100ml	12ヶ月	
149	Fenbendazole	メタノール 100ml	12ヶ月	
150	Canthaxanthin	DMSO:メタノール=4:96	12ヶ月	
151	Pirlimycin	メタノール 100ml	12ヶ月	
152	Ractopamine	メタノール 100ml	12ヶ月	