

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）

食品衛生検査を実施する試験所における品質保証システムに関する研究

研究分担報告書

新規技能試験プログラム用試料の開発に関する研究

研究代表者	渡辺 卓穂	（一財）食品薬品安全センター秦野研究所
研究分担者	井部 明広	実践女子大学生生活科学部
研究協力者	荒川 史博	日本ハム株式会社中央研究所

研究要旨

厚生労働省は、食品の安全の担保と品質の向上に加えて食品による健康危害リスクを管理することを目的に、有害物質等の上限濃度を規定した食品規格を策定し、その実効のために検査を実施している。多くの検査においては、有害物質の定量結果を規格に定められた値（基準値）と比較することによって、検査対象となった食品ロットの適合を判定している。従って、誤った判定を避けるためには、検査に携わる試験所が正しい分析結果を得ることが必要である。消費者からの検査への信頼性を確保するため、また国際的な食品の輸出入にあっては、検査の結果が正しいことを示すためには、分析結果の品質保証が必須である。

試験所間比較による技能試験は、分析結果の品質保証において必須である。それぞれの試験所が実施する試験のアナライトと食品の組合せによる技能試験に参加できることが理想であるが、現実には、限られた組合せの技能試験スキームが提供されているに過ぎない。新規技能試験プログラムの開発を困難にしている大きな要因は、技能試験での使用に耐えうる均質性と安定性を備えた試料開発の困難さが挙げられる。また、分析を実施している試験所が少なく、参加者数が限られると予想される場合には、通常の評価方法が適用できないことも新規技能試験プログラム開発を困難にしている。

本分担課題では、実際の汚染試料を模した技能試験用試料の開発をすることで、より実践的な技能試験プログラムが行えることを目的とした。課題 4 の技能試験プログラムの開発と協力して、本年度は、新たに基準値が設定された二枚貝中の下痢性貝毒であるオカダ酸群の技能試験用試料の開発を行った。また、次年度に実際に動物用医薬品を投

与した畜肉の技能試験を実施できるように、薬剤の選択や屠殺までの時間等、試料開発に必要な条件の検討に着手した。

A. 研究目的

厚生労働省は、食品の安全の担保と向上に加えて食品による健康危害リスクを管理することを目的に、有害物質等の上限濃度を規定した食品規格を策定し、その実効のために検査を実施している。多くの検査においては、有害物質の定量結果を規格に定められた値（基準値）と比較することによって、検査対象となった食品ロットの適合を判定している。従って、誤った判定を避けるためには、検査に携わる試験所が正しい分析結果を得ることが必要である。消費者からの検査への信頼性を確保するため、また国際的な食品の輸出入にあっては、検査の結果が正しいことを示すためには、分析結果の品質保証が必須である。

分析結果の品質保証では、妥当性を確認（validation）した分析法を採用すること、それが正しく実施できることを確認（verification）すること、試験に関わる手順の文書化、手順通りに行われたことの確認と記録が必要である。これらの結果として、分析結果が一定の範囲に納まるような管理状態を達成する。さらに管理状態にあることは、内部品質管理によって確認され

る。これらは試験所内において実施されるが、分析結果の妥当性を客観的に評価するためには、試験所間比較による技能試験への参加が必須である。

技能試験スキームの計画では、技能試験の対象となるアナライト、食品だけではなく、予想される参加者数、技能試験試料の作製法、試料の均質性および安定性、参加試験所の報告結果処理に使用する統計方法とパフォーマンス評価方法を考慮しなくてはならない。それぞれの試験所が実施する試験のアナライトと食品の組合せによる技能試験に参加できることが理想であるが、現実には、限られた組合せの技能試験スキームが提供されているに過ぎない。

新規技能試験プログラムの開発を困難にしている大きな要因は、技能試験での使用に耐えうる均質性と安定性を備えた試料開発の困難さが挙げられる。

本分担課題では、本研究で実施されている課題「新規技能試験プログラム開発及び統計学的評価に関する研究」と連携して、新規技能試験を行うに際し、必要な試験試料の開発を行うことを目的とした。

最初のパイロットスタディは、平成27年3月に機器分析が導入され新たな

基準値が設定された、二枚貝中の下痢性貝毒が計画されているので、市販のホタテガイむき身に下痢性貝毒であるオカダ酸を添加し、長期間常温で保管可能な試料の開発を行った。また、次年度に、実際に動物用医薬品を投与した動物の筋肉から調製した試料を用いた技能試験のパイロットスタディを行えるよう、投与する薬剤の選択、投与後屠殺までの時間および試料均質化の検討を行った。以下、これら 2 つの内容を分けて報告する。

二枚貝中オカダ酸群分析技能試験のパイロットスタディに供する試料開発

B. 研究方法

試料作製

技能試験に供する試料に求められる要件は、均質性に加えて長期の安定性、望ましくは常温での保管・管理が可能な事である。従って、本研究では少なくとも 1 年間常温で保管できる試料の開発を行った。

オカダ酸の熱安定性試験

高圧化におけるオカダ酸の熱安定性を確認するために、121 で 5 分、10 分、15 分間加熱を行い加熱履歴によってオカダ酸がどのような挙動を示すのか、確認を行った。オカダ酸群により自然汚染した貝の入手が困難であったため、試料の作製には市販されているホタテガイむき身（全体）とオカダ酸

（和光純薬工業株式会社製（code No. 158-03273））を用いた。冷凍状態のホタテガイむき身 1059.7g をサイレントカッター（KILIA 社製）にて粗く粉碎し、そこにあらかじめ 1 mL のメタノールに溶解したオカダ酸 200 g を添加し、サイレントカッターを用いて均質化処理を行った。均質化した試料を平 3 号缶に約 85g ずつ小分けし、ミニシーマ MS4S（木村エンジニアリング株式会社製）を用いて製缶した。製缶した缶詰を熱水循環式レトルト殺菌装置 UHR-W70（藤森工業株式会社製）を用いて、121 で 5 分、10 分、15 分間加熱殺菌を行った。

試料中のオカダ酸の測定

5 分、10 分、15 分間それぞれの加熱時間で 2 缶ずつオカダ酸濃度を測定した。オカダ酸測定法を以下に示す。

装置：LC-MS/MS Waters 社製 Xevo TQ(R-006-03)

カラム：ODS

測定質量数：803.5 255.0

測定溶液作製：試料 2g から 90 %メタノールでオカダ酸を抽出し、2.5 M 水酸化ナトリウムを加え 76 で加水分解した。加水分解後の溶液を ODS カートリッジカラムにより精製し、LC-MS/MS により定量した。

分析は一般社団法人青森県薬剤師会衛生検査センターで実施した。

パイロットスタディ用試料の作製

均質性評価、安定性評価、パイロットスタディ 3 つの用途に用いるため試料の作製は 40 缶を目途とした。予備検討の結果より、加熱時間は 15 分間とした。予備試験用試料と同様に試料の作製には市販されているホタテガイむき身（全体）とオカダ酸（和光純薬工業株式会社製（code No. 158-03273））を用いた。冷凍状態のホタテガイむき身 5167.0g をサイレントカッター（KILIA 社製）にて粗く粉碎し、そこにあらかじめ 5 mL のメタノールに溶解したオカダ酸 1000 □g を添加し、サイレントカッターを用いて均質化処理を行った。均質化した試料を平 3 号缶に約 85g ずつ小分けし、ミニシーマ MS4S（木村エンジニアリング株式会社製）を用いて製缶した。製缶した缶詰をレトルト殺菌装置 UHR-W70（藤森工業株式会社製）を用いて、121 で 15 分間加熱殺菌を行った。得られた試料は 50 缶であった。試料の均質性の確認は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により行われた。

均質性評価の概略

作製した 50 缶の試料からランダムに 10 缶を抜き取り、それぞれの内容物を均質化し、2 試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。

安定性試験は、試料作製 1 か月後、3 か月後に 2 缶のオカダ酸濃度を測定し、

経時的な変化がないか確認を行った。

パイロットスタディは、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により行われた。

C. 結果及び考察

オカダ酸の熱安定性試験

121 で 5 分、10 分、15 分間加熱した試料中のオカダ酸群の分析をした。分析は各加熱時間において 2 缶、それぞれの内容物を均質化し、1 試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。あわせて未加熱の試料を 1 缶分析した結果を表 1 に示す。未加熱試料中のオカダ酸が 0.121 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.012 mg/kg であった。5 分加熱時のオカダ酸が 0.149 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.013 mg/kg、10 分加熱時のオカダ酸が 0.144 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.013 mg/kg、15 分加熱時のオカダ酸が 0.129 mg/kg、ジノフィシストキシン-I が 0.012 mg/kg であった。添加していないジノフィシストキシン-I が検出されたのは、試料作製に用いたホタテガイむき身の自然汚染によるものと考えられた。加熱によりオカダ酸が減少する傾向が確認されたが、15 分間の加熱後も技能試験を実施するにあたり十分な残存が確認されたことから、パイロットスタディ用の試料作製時の加熱条件は 15 分間とした。

試料の安定性評価

作製した試料から、製造後1ヶ月目と3ヶ月目にランダムに2缶を抜き取り、それぞれの内容物を均質化し、2試験試料を採取し、オカダ酸濃度を測定した。均質性評価の結果とともに表 2 に示す。1ヶ月目は0.147 mg/kg、0.147 mg/kg、3ヶ月目は0.152 mg/kg、0.156 mg/kgであった。

D. 考察

パイロットスタディ用試料の作製

パイロットスタディ用試料の作製に際し、オカダ酸の添加濃度は平成27年3月に変更された機器分析法による規制値0.16 mg/kgを目安にした。高圧下での加熱によるオカダ酸群の減少も鑑みて、0.2 mg/kgの濃度で試料配合を行った。予備試験として実施した加熱時間の検討において、15分間の加熱後では配合濃度の64.5%にあたる0.129 mg/kgであった。一方で、同時に試験をした未加熱試料は配合濃度の60.5%にあたる0.121 mg/kgであった。これらから15分間加熱後の試料において配合濃度より低い結果が得られたのは、加熱による減少よりも混合時の作業においてロスしたものと示唆された。パイロットスタディ用の試料作成においては、試料の内在性酵素等による分解にも配慮し、混合時に試料のマトリクスであるホタテガイむき身とアナライトであるオカダ酸の常温での接触時間を短くし、混合後直ぐにレトルト殺菌を行った。

5167.0 gの試料原料から50缶の試料を得、このうちランダムに10缶を抜き取り均質性の評価を実施した。均質性の評価は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により評価され、技能試験に供するのに適切であると評価された。安定性に関しては、1ヶ月目は0.147 mg/kg、0.147 mg/kg、3ヶ月目は0.152 mg/kg、0.156 mg/kgであった。3ヶ月目の2試料は高い値側に寄っていることが確認されたが、均質性評価時の10試料の2併行試験の総平均0.146 mg/kg ± 0.00491 mg/kgから95%の信頼区間を計算すると0.136 mg/kg ~ 0.156 mg/kgであり、95%の信頼区間内に納まっており、t検定の結果からも有意な変動は確認されなかった。

実際に動物薬を投与した畜肉を試料として用いる技能試験のための試料開発

動物用医薬品、農薬等の有害物質で自然汚染された標準物質は、その性質から開発されているものが少なく、多くの場合試験機関は汚染していないマトリクスにアナライトを添加、混合した試料を用いて試験の精度を担保している。しかし、抽出から測定まで一連の試験の精度を評価するには、添加・混合された標準物質では十分ではない。そこで本分担研究では、実際の農場で使用されている動物用医薬品によって汚染された標準物質の開発を行った。

B. 研究方法

動物用医薬品により汚染された豚肉試料の作製

豚の飼育、屠殺は茨城県内の契約農場へ委託した。投与する動物用医薬品は、通常の飼育に用いているエンロフロキサシン製剤およびセフチオフル製剤とした。豚へのエンロフロキサシンの投与用量、用法は体重 1kg に 2.5~5.0 mg、頸部の筋肉内に注射すると定められているので、今回は約 100 kg の豚に対して 300 mg の量を頸部筋肉中に注射した。セフチオフルに関しては投与用量、用法は体重 1kg に 1~3 mg、頸部の筋肉内に注射すると定められているので、今回は約 100 kg の豚に対して 200 mg の量を頸部筋肉中に注射した。エンロフロキサシンとセフチオフルは 1 頭の個体に対して同時に投与した。

技能試験に適した均質な試料を得るには、薬剤投与からの時間を十分にとり、薬剤を生体中に十分に拡散させる必要がある。一方で、過剰な時間をとると薬剤は代謝・排出され、技能試験に用いる試料を得ることができない。そこで、今回は薬剤投与からの時間が異なる 2 つの区で試験を実施した。投与から屠殺までの時間が約 24 時間の区を試験区 1、約 6 時間の区を試験区 2 とした。研究用に薬剤を投与した豚は休薬期間を遵守せず屠畜をするので、肉

が市場に出回らないよう屠畜場の通常作業が全て終了した後屠畜し、屠体には識別用の札を付し、二頭とも全量を買上げた。

投与した動物用医薬品の各部位への分布および残留量の確認

薬剤投与からの適切な経過時間を検討するために、薬剤投与の 6 時間後に屠殺した試験区 2 の半身から、ウデ、ロース、モモを切り出した（図 1, 2）。切り出した 3 つの部位から約 200g のサンプルリングを 2 ヶ所行い、動物用医薬品の測定を行った。測定対象項目はエンロフロキサシン、セフチオフルとし、それぞれの代謝物は含めなかった。測定法を以下に示す。

測定は、公定法である「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 第 2 章 HPLC による動物用医薬品等の一斉試験法（畜水産物）」に準じた。

試験方法の概略

試料 5.00 g を量り採りアセトニトリル 20 mL、アセトニトリル飽和ヘキサン 20 mL、無水硫酸ナトリウム 10 g を加え、ホモジナイズした。これを毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離し、有機層を採取した。得られた有機層からアセトニトリル層を分取し、残った *n*-ヘキサン層を遠心分離した残留物に加え、さらにアセトニトリル 20 mL を加えて激しく振り混ぜた後、毎分 3,000 回転で 5 分間遠心分離し、有機層を採取した。得られた有機層から

アセトニトリル層を分取し先のアセトニトリル層と合わせ、アセトニトリルで50 mLに定容した。定容した溶液0.5 mLを採取し、蒸留水を加えて1 mLに定容し、この溶液にアセトニトリル飽和ヘキサン0.5 mLを積層して振り混ぜた後、毎分3,000回転で5分間遠心分離した。アセトニトリル-水層を試験溶液とし、LC-MS/MSにて測定を行った。本法による定量限界は0.01 ppmであった。

測定は公益社団法人日本食品衛生協会 化学試験部で実施した。

薬剤投与から屠殺までの経過時間および試料の粉碎処理による動物用医薬品の残留確認

均質化した試料を作製するには、生体内中に薬剤を十分に拡散させることに加えて、適切な均質化処理を行う必要がある。長い時間粉碎を行えば均質な試料の調整は可能であるが、過剰な時間をとると試料の均質化の際、内在性酵素等の働きにより、アナライトが分解することが考えられる。従って、技能試験用試料にはできるだけ粉碎の程度が低いものが望まれる。一方で、粉碎の程度が低すぎると試料が十分に均質化されない問題が生じる。そこで粉碎処理によって薬剤がどのような変動をするのか確認した。先の筋肉中の分布を確認した試験においてウデ、ロース、モモへの局在は確認されなかったため、筋繊維が複雑ではないロース

を用いて薬剤投与からの経過時間および粉碎処理による薬剤の残留確認を行った。薬剤投与の24時間後に屠殺した試験区1の半身、6時間後に屠殺した試験区2の半身から、ロース肉を切り出し、切り出したロース肉を20等分し(図3)、奇数の10試料は粉碎せずにそのまま1試料あたり2試験試料採取し動物用医薬品の測定に、偶数はサイレントカッター(KILIA社製)を用いて3分間粉碎したものを10個に小分けしたものを試料とした。試験の総数は、薬剤投与から屠殺までの時間が異なる2つの区、試料粉碎の有り無しの2種と計4つの区分において10試料2試験の80試験を実施した。

エンロフロキサシン及びセフトフルの技能試験のための分析法の開発は、本研究の分担課題である「新規技能試験プログラムの開発及び統計学的評価に関する研究」により行われた。

C. 結果及び考察

投与した動物用医薬品の各部位への分布および残留量の確認

投与した動物用医薬品が豚の筋肉中へどのように分布したかを確認したところ、エンロフロキサシンのウデの値は2.4 mg/kg、2.6 mg/kg、ロースの値は2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、モモの値は2.8 mg/kg、2.7 mg/kgであった(表3)。試験数は少ないが、ウデ、ロース、モモの結果から屠殺の約6

時間前に薬剤を投与した試験区2では、薬剤が全身に均等に分布していることが確認された。一方、セフチオフルはすべての部位から検出されなかった。これは投与されたセフチオフルが即時体内で代謝され、代謝産物のデスフロイルセフチオフルの状態で残留しているためと考えられた。

粉碎処理による動物用医薬品の残留確認

薬剤投与からの時間と適切な粉碎条件を検討した結果を表4に示す。薬剤投与後24時間の筋肉においては、粉碎処理の有無に関わらず、セフチオフルは検出されない、もしくはごく微量検出された試料が一部あるのみで均質性の評価までは行えなかった。一方、エンロフロキサシンは投与後24時間の試料においても残留が確認された。その残留量は未粉碎の区で総平均0.152 mg/kg、3分間粉碎の区で総平均0.136 mg/kgであった。薬剤投与後6時間の筋肉においては、未粉碎の区でエンロフロキサシンが総平均2.512 mg/kg、セフチオフルが総平均0.141 mg/kg、3分間粉碎の区ではエンロフロキサシンが総平均2.451 mg/kg、セフチオフルが総平均0.163 mg/kgであった。

各試験区の結果を分散分析し、繰り返し分析の分散と試料間の分散の計算結果を表5に示した。均質性評価に用いた分析法の精度および試料の均質性の評価は、

IUPACにより発表されている The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry LaboratoriesのRecommendation 7及び8により行った。Recommendation 7は、均質性試験に使用された分析法の精度の評価であり、分析の併行精度 s_{an} がHorwitz式から予測される室間精度 σ_P の0.5倍以下であれば、妥当と評価される。薬剤投与後6時間、試料未粉碎区のセフチオフルのみ分析法は妥当とはならなかった。エンロフロキサシンの分析法はいずれの試料調製区においても条件を満たしており、妥当であると評価した。Recommendation 8による試料間の均質性の評価は、試料数10、繰り返し分析数が2であれば、試料間の分散を s_{sam}^2 、 $\sigma_{all} = 0.3 \times \sigma_p$ とするとき、

$$s_{sam}^2 < 1.88 \times \sigma_{all}^2 + 1.01 \times s_{an}^2$$

を満たすときに試料は均質と判断される。今回の検討では投与後24時間、6時間の区においても3分間粉碎した場合のみ均質と判断され、粉碎試料のみ技能試験に適切と評価された。

D. 考察

豚頸部の筋肉中に投与されたエンロフロキサシンおよびセフチオフルは投与後6時間以内に全身の筋肉中にほぼ均等に行きわたることが確認された。セフチオフルに関しては、投与後6時間の試料からでも、セフチオフルとしては検出されず、代謝物であるデスフロイロセフ

チオフルとしてのみ検出された。これは2015年3月に食品安全委員会から報告されている動物用医薬品評価書に記載されている薬物動態試験の結果と一致した。筋肉への残留量については、3 mg/kgの割合で投与したエンロフロキサシンが6時間後で投与量の82.7%にあたる総平均2.482 mg/kg、24時間後では投与量の約9.6%にあたる総平均0.144 mg/kgであった。2 mg/kgの割合で投与したセフチオフルは6時間後で投与量の約7.6%にあたる総平均0.152 mg/kg、24時間後では検出されなかった。本研究に使用したエンロフロキサシン、セフチオフルの休薬期間はそれぞれ14日間、3日間と定められていることから、残留量については妥当であると考えられる。今年度の結果から、技能試験のパイロットスタディを行うための動物用医薬品の試料としてはエンロフロキサシン、セフチオフルを投与後6時間で屠殺した個体のロース肉を3分間均質化処理したものが最適であると考えられた。

D. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

表 1 オカダ酸群の熱安定性試験

	0min	5min	10min	15min
オカダ酸 (n=1)	0.121	0.155	0.142	0.130
オカダ酸 (n=2)		0.142	0.145	0.128
DTX1 (n=1)	0.012	0.014	0.011	0.012
DTX1 (n=2)		0.012	0.015	0.011

(mg/kg)

DTX-1: ジノフィシストキシシン-I
 時間は121 での加熱時間

表 2 ホタテガイ試料中のオカダ酸の保存安定性

	試料番号	オカダ酸濃度 (mg/kg)	
		1	2
均質性評価時	1709-05	0.149	0.141
	1709-14	0.143	0.142
	1709-19	0.142	0.144
	1709-20	0.146	0.138
	1709-21	0.137	0.138
	1709-24	0.148	0.153
	1709-28	0.148	0.150
	1709-31	0.149	0.149
	1709-37	0.155	0.153
	1709-44	0.150	0.146
作製1ヶ月後	1709-10	0.145	0.149
	1709-36	0.149	0.145
作製3ヶ月後	1709-46	0.146	0.157
	1709-49	0.156	0.156

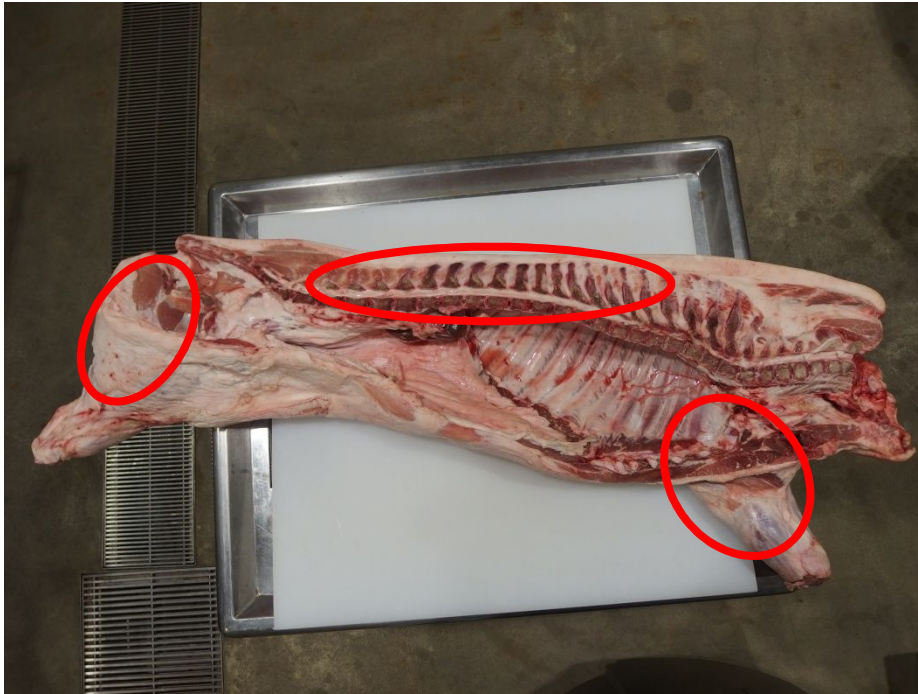


図1 豚半身（赤丸部分の筋肉を取り出す）



図2 豚筋肉（左：ウデ、中：ロース、右：モモ）

表3 動物用医薬品の筋肉中への分布

部位	エンロフロキサシン (mg/kg)		セフトリオール (mg/kg)	
	1	2	1	2
ウデ	2.4	2.6	ND	ND
ロース	2.6	2.7	ND	ND
モモ	2.8	2.7	ND	ND

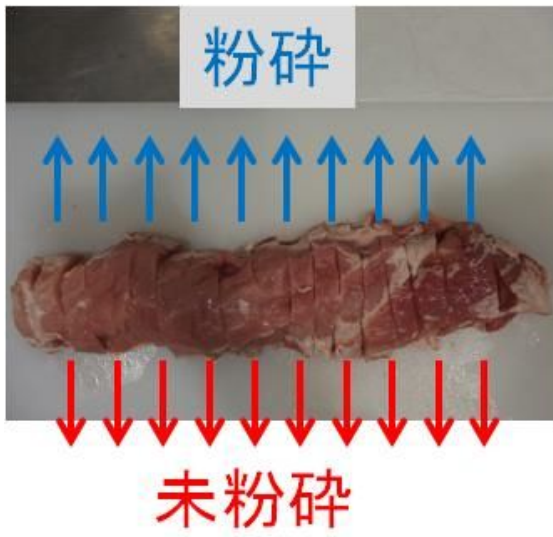


図3 20分割したロース肉

試験作製条件 試験項目 試験番号	投与後24時間 未粉砕		投与後24時間 3分間粉砕		投与後6時間 未粉砕		投与後6時間 3分間粉砕							
	セブチオフル		セブチオフル		セブチオフル		セブチオフル							
	エンロフロキサシン 測定1	エンロフロキサシン 測定2	エンロフロキサシン 測定1	エンロフロキサシン 測定2	エンロフロキサシン 測定1	エンロフロキサシン 測定2	エンロフロキサシン 測定1	エンロフロキサシン 測定2						
1	0.126	0.138	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.664	2.442	0.147	0.150	2.762	2.459	0.167	0.163
2	0.122	0.137	0.054	0.052	N.D.	N.D.	2.583	2.527	0.127	0.150	2.525	2.570	0.176	0.155
3	0.137	0.107	0.056	N.D.	N.D.	N.D.	2.600	2.495	0.142	0.113	2.767	2.517	0.169	0.173
4	0.154	0.144	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.573	2.450	0.147	0.139	2.435	2.400	0.170	0.176
5	0.175	0.178	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.370	2.577	0.124	0.156	2.411	2.284	0.163	0.155
6	0.180	0.171	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.548	2.694	0.112	0.138	2.485	2.304	0.177	0.164
7	0.158	0.152	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.344	2.664	0.119	0.156	2.723	2.468	0.136	0.161
8	0.161	0.155	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.643	2.337	0.129	0.145	2.309	2.306	0.154	0.158
9	0.156	0.187	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.553	2.561	0.150	0.147	2.281	2.429	0.153	0.147
10	0.153	0.143	0.054	N.D.	N.D.	N.D.	2.321	2.285	0.174	0.147	2.267	2.309	0.174	0.171

(mg/kg)
N.D.:検出限界以下
検出限界:0.050mg/kg

表4 薬剤投与からの時間および粉砕処理が異なる条件下でのエンロフロキサシン、セブチオフルの定量結果

試験作製条件 試験項目	投与後24時間 未粉砕		投与後24時間 3分間粉砕		投与後6時間 未粉砕		投与後6時間 3分間粉砕	
	セブチオフル		セブチオフル		セブチオフル		セブチオフル	
	エンロフロキサシン	エンロフロキサシン	エンロフロキサシン	エンロフロキサシン	エンロフロキサシン	エンロフロキサシン	エンロフロキサシン	エンロフロキサシン
S _{am}	0.011384	0.009821	0.009821	0.009821	0.130410	0.016592	0.121481	0.008450
S _{sam}	0.017717	0.005134	0.005134	0.005134	-	-	0.103873	0.007021
σ _p	0.032285	0.029375	0.029375	0.029375	0.349822	0.030289	0.342592	0.034260
0.5×σ _p	0.016143	0.014687	0.014687	0.014687	0.174911	0.015145	0.171296	0.017130
σ _{all} (0.3σ)	0.009686	0.008812	0.008812	0.008812	0.104946	0.009087	0.102778	0.010278
S _{am2}	0.000314	0.000026	0.000026	0.000026	-	-	0.010790	0.000049
F1σ _{all} ² +F2σ _r ²	0.000307	0.000243	0.000243	0.000243	0.037883	0.000433	0.034764	0.000271

表5 試験調製条件の違いによる均質性評価