

# 3 調査研究

## 3・1 報 文

### 1) LC/MS/MS を用いた畜水産食品中の動物用医薬品迅速分析法の 検討(第2報)

村川 弘      福島 孝兵\*      飛野 敏明

#### 要 旨

前報<sup>1)</sup>の分析法におけるピーク分割・ピーク割れ等ピーク形状が不良なクロマトグラムを改善するため、抽出・分析条件を検討し、動物用医薬品 179 成分中、95%以上で良好なピーク形状を得ることができた。また、この改良試験法について、妥当性評価ガイドライン<sup>2)</sup>に準拠する方法でバリデーションを行った。目標値を満たしたものは、動物用医薬品 179 成分中、豚肉では標準品添加濃度 10ng/g で 144, 50ng/g で 151, ブリでは 10ng/g で 137, 50ng/g で 147 であった。さらに、実際に動物用医薬品が検出された試料(牛肉, 鶏肉及びアユ)を用いて、通知試験法と改良試験法による定量値を比較した結果、良好な一致を示した。

**キーワード：動物用医薬品, LC/MS/MS, クロマトグラム, バリデーション**

#### はじめに

前報で、アセトニトリル・水で抽出及び n-ヘキサン分配による脂肪成分の除去を併行して行う動物用医薬品迅速分析法(以下「本試験法」という。)を開発し、牛肉試料を用いた添加回収試験において、動物用医薬品 160 成分中 138 成分について 70~120%の良好な回収率が再現性良く得られたことを報告した。しかし、本試験法を用いた畜水産食品中の動物用医薬品分析において、動物用医薬品 179 成分中、常時 20 個前後の不良なクロマトグラムが認められた。不良なクロマトグラムは、正確な分析の障害となり、解析作業や確認作業に多大な労力を費す要因となる。これらを改善することを目的として、抽出・分析条件を改良した試験法

を作成した。(以下「改良試験法」という。)

また、改良試験法について「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」(以下「ガイドライン」という。)に準拠してバリデーションを実施するとともに、実際に動物用医薬品が検出された試料を改良試験法と通知試験法で分析し、定量値を比較した。

以上について報告する。

#### 実 験

##### 1 試薬

標準品(表 5 に示す動物用医薬品)：和光(株)製、関東化学(株)製、林純薬(株)製、Dr.Ehrenstorfer 社製、Riedel-deHaen 社製

\* 現熊本県環境生活部廃棄物対策課

混合標準液：各標準品を秤量し、メタノール、アセトン、アセトニトリル（一部 DMSO 添加）に溶解し、100 mg/l を調製した。これらを混合し、メタノールで 200  $\mu$ g/l になるよう調製した。検量線用は、適宜メタノールで希釈した。

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  $\phi$  x 50mm, 3.5  $\mu$ m)，ガードカラム Symmetry Shield(3.9mm  $\phi$  x 20mm, 5  $\mu$ m)，カラムオープン温度 40 $^{\circ}$ C，注入量 20  $\mu$ 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 $^{\circ}$ C，Desolvation Temperature:350 $^{\circ}$ C，Cone Gas Flow:50 l/h，Desolvation Gas Flow:1000 l/h

## 3 クロマトグラムピーク形状改善のための検討

溶媒組成を変え作成した 20  $\mu$ g/l 混合標準液のピーク形状を比較し、最も良好なピークが得られる溶媒組成を求めた。この溶媒組成になるよう抽出条件を変更するとともに、HPLC の移動相組成について検討を行った。

## 4 バリデーション

1) 試料：豚肉，ブリ

2) 添加回収試験：試料 5g に動物用医薬品 179 成分が、10 及び 50ng/g になるように添加し、図 3 に示す改良試験法により、2 名でそれぞれ併行回数 2 回・3 日間の枝分かかれ実験を行い、精度を求めた。

## 5 動物用医薬品が検出された実試料による定量値比較

1) 試料：牛肉（ベンジルペニシリンが検出されたもの）、鶏肉（ナイカルバジンが検出されたもの）、アユ（スルフイソゾールが検出されたもの）

2) 定量値比較：各試料を改良試験法と通知試験法で分析し、定量値を比較した。

## 結果及び考察

### 1 クロマトグラムピーク形状改善のための検討

前報の試験法により抽出操作を行うと、試料の最終溶媒組成はアセトニトリル：メタノール：水=5：2：3 になる。この分析条件では 2 つに分割したり、割れるピークも認められた（図 1）。これらを改善するために、試料注入量を減らすことも考えられたが、ピーク形状が良好な化合物の感度も落としてしまうおそれがあるので、試料の最終溶媒組成及び HPLC 移動相溶媒について検討することとした。

最終溶媒組成については、2 回目の抽出溶媒にメタノール・水を使用し、最終溶媒組成がアセトニトリル：メタノール：水がおよそ 3：2：5 になるような条件が、最も多数の不良ピークを改善することができた。

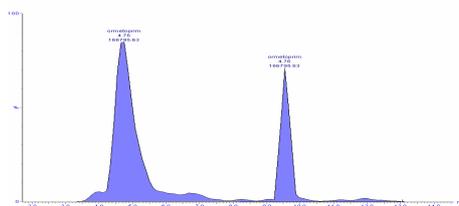


図 1. ピークが 2 つに割れたクロマトグラム例（オルメトプリム）

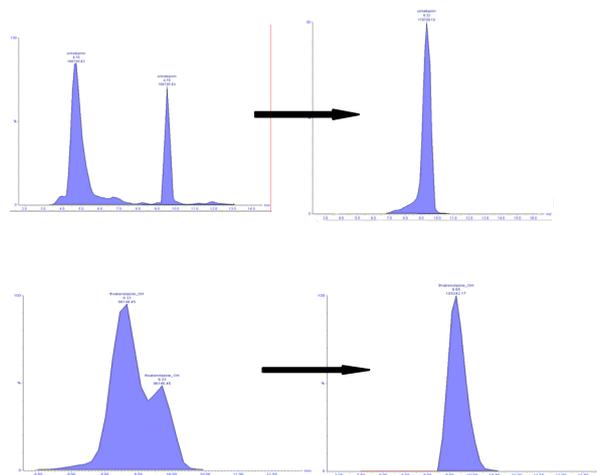


図 2. 最終溶媒組成検討によりクロマトグラム形状が改善した例（上：オルメトプリム，下：チアベンダゾール代謝物）

図 2 はピーク形状が改善されたクロマトの例である。しかし、オラキンドックス、リンコマイシン等のピーク割れ等は改善されなかった。水含量を増加させれば

改善の可能性もあるが、極性の低い化合物の回収が悪くなり、回収率が低下する化合物が多くなることが推測された。

次に、上記で定めた最終溶媒組成で、HPLC 条件の検討を行った。グラジエント分析のため、初期条件が大変重要になるので、初期条件のメタノール濃度を10%、5%、3%、2%、1%と変化させ比較した結果、メタノール濃度 1%の場合が最もピーク形状が良好であった。

さらに、改良試験法による豚肉試料抽出液を用いて 20 μg/l 混合標準液を調整し、ピーク形状を調べた結果、動物用医薬品 179 成分中不良なピークは 9 個であり、大部分が良好なピークに改善できた。

HPLC グラジエント条件を表 1 に示す。

表 1 改良後の HPLC グラジエント条件

| 時間 (min) | A液 (%) | B液 (%) | C液 (%) | D液 (%) | 流量 (ml/min) |
|----------|--------|--------|--------|--------|-------------|
| 0.00     | 95     | 1      | 0      | 4      | 0.2         |
| 3.00     | 95     | 1      | 0      | 4      | 0.2         |
| 3.01     | 66     | 30     | 0      | 4      | 0.2         |
| 25.00    | 0      | 98     | 1      | 1      | 0.2         |
| 30.00    | 0      | 98     | 1      | 1      | 0.2         |
| 30.01    | 0      | 100    | 0      | 0      | 0.2         |
| 45.00    | 0      | 100    | 0      | 0      | 0.2         |
| 45.01    | 0      | 100    | 0      | 0      | 0.5         |
| 55.00    | 0      | 100    | 0      | 0      | 0.5         |
| 55.01    | 95     | 1      | 0      | 4      | 0.5         |
| 70.00    | 95     | 1      | 0      | 4      | 0.5         |

移動相 A液 (水) B液 (メタノール)  
C液 (500mM 酢酸アンモニウム) -  
D液 (0.5%ギ酸)

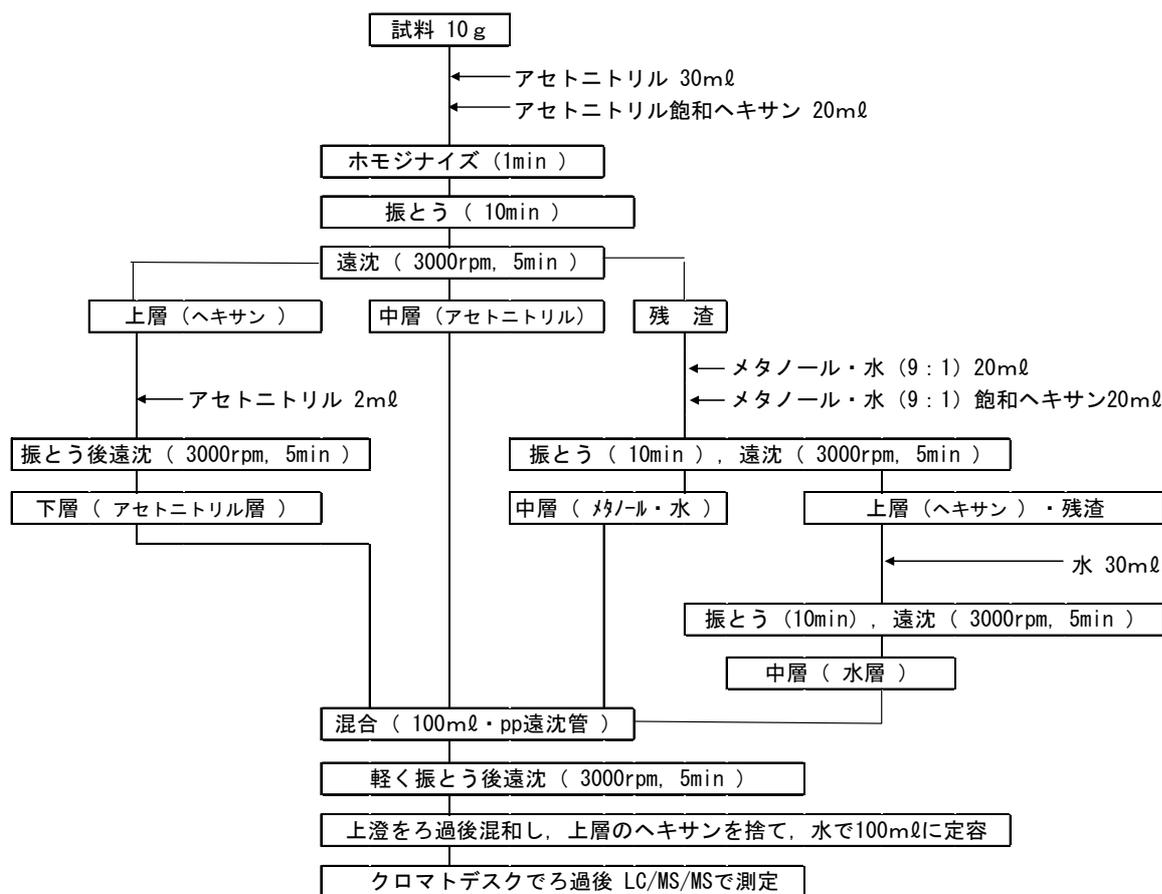


図 3 改良試験法フロー

## 2 バリデーション

試験結果を表2及び5に示す。ガイドラインにおける各濃度毎の真度（回収率）及び精度の目標値（表3）を満たす動物用医薬品成分数は、動物用医薬品179成分中、豚肉では10ng/gで144、50ng/gで151、ブリでは10ng/gで137、50ng/gで147であった。また、回収率が50～150%の範囲に入るものは、豚肉では10ng/gで155、50ng/gで162、ブリでは10ng/gで148、50ng/gで160であった。

表2 ガイドラインの目標値を満たす動物用医薬品成分数

| 畜水産物名 | 濃度          | 表3の目標値を満たすもの |
|-------|-------------|--------------|
| 豚肉    | 低濃度(10ng/g) | 144          |
|       | 高濃度(50ng/g) | 151          |
| ブリ    | 低濃度(10ng/g) | 137          |
|       | 高濃度(50ng/g) | 147          |

表3 バリデーションガイドライン目標値

| 濃度 (ppm)        | 試行回数 (回) | 真度(回収率) (%) | 併行精度 (RSD%) | 室内精度 (RSD%) |
|-----------------|----------|-------------|-------------|-------------|
| <=0.001         | 5        | 70~120      | 30          | 35          |
| 0.001< ~ <=0.01 | 5        | 70~120      | 25          | 30          |
| 0.01< ~ <=0.1   | 5        | 70~120      | 15          | 20          |
| 0.1<            | 5        | 70~120      | 10          | 15          |

目標値を満足しなかった特徴的な動物用医薬品は、シプロフロキサシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン、サラフロキサシン、ダノフロキサシン、ノルフロキサシン、マルボフロキサシン等のニューキノロン剤であり、回収率が高めで150%を超えるようなものもあった。それらについては、ピーク形状がテーリングしているものや検量線が2次式になるものが多く、カラムを含めた分析条件が適合していないと推測された。サリノマイシン、ピチオノール、ジブチルサクシネート等は、回収率が70%に達しないが、50%以上はあり、併行・室内精度共に良好なためスクリーニング法としては十分であると判断された。

## 3 動物用医薬品が検出された実試料による定量値比較

実際に動物用医薬品が検出された試料を改良試験法と通知試験法で分析し、定量値を比較した結果（表4）、ほぼ定量値が一致した。

表4 動物用医薬品が検出された試料における通知試験法と改良試験法による定量値比較

| 畜水産物名 | 動物用医薬品名   | 通知試験法     | 改良試験法     |
|-------|-----------|-----------|-----------|
|       |           | 検出濃度(ppb) | 検出濃度(ppb) |
| 牛肉    | ベンジルペニシリン | 14.3      | 13.8      |
| 鶏肉    | ナイカルバジン   | 1.3       | 1.4       |
| あゆ    | スルフィソゾール  | 11.1      | 9.3       |

### まとめ

抽出条件及びHPLCのグラジエント条件を改良することにより、動物用医薬品179成分中の95%以上を良好なクロマトグラムにすることができた。しかし、オラキンドックス、リンコマイシン等は、ピーク割れ等の改善はできなかった。

また、改良試験法について、ガイドラインに準拠したバリデーションを行った結果、目標値を満たす動物用医薬品成分数は、動物用医薬品179成分中、豚肉では10ng/gで144、50ng/gで151、ブリでは10ng/gで137、50ng/gで147であった。

さらに、実際に動物用医薬品（ベンジルペニシリン、ナイカルバジン、スルフィソゾール）が検出された試料を改良試験法と通知試験法で分析し、定量値を比較した結果、ほぼ定量値が一致した。

これらの結果から、改良試験法は迅速かつ簡便で、一定の精度を有するものであり、有用な畜水産食品中の動物用医薬品多成分一斉迅速分析法であると考えられた。

### 参考文献

- 1) 和久田俊裕, 西名武士, 増永ミキ, 宮原喜子, 飛野敏明: 熊本県保健環境科学研究所報, **35**, 39-44 (2005).
- 2) 「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)

表5 動物用医薬品成分とバリデーション結果

\*ガイドラインにおける真度及び精度の目標値を満たすものを◎とした。

| No | Name                          | 豚(低) | 豚(高) | ブリ(低) | ブリ(高) |
|----|-------------------------------|------|------|-------|-------|
| 1  | Monobis                       | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 2  | 2-Acethylamino-5-Nitrothiazol | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 3  | Albendazole                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 4  | Albendazole Metabolite        | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 5  | Azaperone                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 6  | Aviramycin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 7  | Altrenogest                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 8  | Ampicillin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 9  | Amprolium                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 10 | Isocugenol                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 11 | Dipropylisocinchomerionate    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 12 | Isoprothiolane                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 13 | Isometamidium                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 14 | Ivermectin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 15 | Ethopabate                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 16 | Eprinomectin B1a              | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 17 | Efrotomycin                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 18 | Epoxiconazol                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 19 | Emamectin B1a                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 20 | 8,9-Z Emamectin B1a           | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 21 | Erythromycin                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 22 | Didecyldimethylammonium       | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 23 | Enrofloxacin                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 24 | Ciprofloxacin                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 25 | Oxacillin                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 26 | Oxabetrinil                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 27 | Oxyclozanide                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 28 | Oxytetracycline               | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 29 | Chlorotetracycline            | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 30 | Tetracycline                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 31 | Oxibendazole                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 32 | Oxolinic Acid                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 33 | Ofloxacin                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 34 | Olaquinox                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 35 | Orbifloxacin                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 36 | Ormetoprim                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 37 | Oleandomycin                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 38 | Carazolol                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 39 | Carprofen                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 40 | Xylazine                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 41 | Kitasamycin                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 42 | Clenbuterol                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 43 | Cloxacillin                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 44 | Cloquintoet Metyl             | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 45 | Cloasantel                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 46 | Clopidol                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 47 | Clozolon                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 48 | Chlorhexidine                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 49 | Chlormadinone                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 50 | Ketoprofen                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 51 | Trenbolone                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 52 | Melengestrol Acetate          | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 53 | Sarafloxacin                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 54 | Salinomycin                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 55 | Diaveridine                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 56 | Diclazuril                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 57 | Dichlorvos                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 58 | Dicyclanil                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 59 | Dinitimide                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 60 | Dibutylsuccinate              | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 61 | Difloxacin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 62 | Josamycin                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 63 | Gyromazin                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 64 | Spiramycin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 65 | Neospiramycin                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 66 | Spectinomycin                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 67 | Sulfaguinoxaline              | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 68 | Sulfachlorpyridazine          | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 69 | Sulfadiazine                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 70 | Sulfadimidine                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 71 | Sulfadimethoxine              | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 72 | Sulfacetamide                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 73 | Sulfathiazole                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 74 | Sulfadoxine                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 75 | Sulfantran                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 76 | Sulfapyridine                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 77 | Sulfabenzamide                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 78 | Sulfamethoxazole              | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 79 | Sulfamethoxypridazine         | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 80 | Sulfamerazine                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 81 | Sulfamoildapsone              | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 82 | Sulfamonomethoxine            | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 83 | Sulfisozole                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 84 | Zeranol                       | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 85 | Senduramicin                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 86 | Tylosin                       | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 87 | Danofloxacin                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 88 | Thiabendazole                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 89 | Thiabendazole-5-OH            | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |

| No  | Name                          | 豚(低) | 豚(高) | ブリ(低) | ブリ(高) |
|-----|-------------------------------|------|------|-------|-------|
| 90  | Tiamulin                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 91  | Thiamphenicol                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 92  | Tilmicosin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 93  | Dexamethasone                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 94  | Temephos                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 95  | Doramectin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 96  | Triclabendazole               | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 97  | Triclabendazole Metabolite    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 98  | Trichlorhon                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 99  | Tripeleennamine               | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 100 | Trimethoprim                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 101 | Toltrazuril                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 102 | Tolfenamicacid                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 103 | Nicarbazin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 104 | Nafcillin                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 105 | Narasin                       | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 106 | Nalidixic Acid                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 107 | Nitarson(Nifuroxazide)        | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 108 | Nitroxyuil                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 109 | Novobiocin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 110 | Norfloracin                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 111 | Virginiamycin                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 112 | Parbendazole                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 113 | Halofuginone Lactate          | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 114 | Bithionol                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 115 | Hydrocortisone                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 116 | Pyrantel                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 117 | Pyrimethamine                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 118 | Famphur                       | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 119 | Fenitrothion                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 120 | Phenoxyethylpenicillin        | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 121 | Fenobucarb                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 122 | Praziquantel                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 123 | Famprop Methyl                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 124 | Prifinium                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 125 | Flunixin                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 126 | Flubendazol                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 127 | Fumequine                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 128 | Prednisolone                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 129 | Brotizolam                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 130 | Propaquizafop                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 131 | Propetamphos                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 132 | Propur                        | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 133 | Florfenicol                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 134 | Vedaprofen                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 135 | Betamethasone                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 136 | Permethrin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 137 | Benzylpenicillin(PenicillinG) | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 138 | Benzocaine                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 139 | Boscalid                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 140 | Maduramicin                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 141 | Mafozaprine                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 142 | Marbofloxacin                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 143 | Mirosamycin                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 144 | Methylprednisolone            | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 145 | Metoclopramide                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 146 | Mefenpyr Diethyl              | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 147 | Mebendazol                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 148 | Meloxicam                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 149 | Menbutone                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 150 | Moxidectin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 151 | Monensin                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 152 | Morantel                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 153 | Lasalocid                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 154 | Rifaximin                     | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 155 | Lincomycin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 156 | Revamisole                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 157 | Robenidine                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 158 | Warfarin                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 159 | Chloramphenicol               | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 160 | Chlorpromazine                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 161 | Dimetridazole                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 162 | Nitrofurazone                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 163 | Furazolidone                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 164 | Nitrofurantoin                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 165 | Furaldalone                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 166 | Metronidazole                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 167 | Malachitegreen                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 168 | Leucomalachitegreen           | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 169 | Oxfendazole Sulfone           | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 170 | Oxfendazole                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 171 | Febantel                      | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 172 | Fenbendazole                  | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 173 | Canthaxanthin                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 174 | Pirlimycin                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 175 | Ractopamine                   | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 176 | Sulfisoxazole                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 177 | Sulfisomidine                 | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 178 | Difurazone                    | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |
| 179 | Piromidic Acid                | ◎    | ◎    | ◎     | ◎     |