

穀物粉中の規制対象マイコトキシンの定量分析のための、Xevo TQ-XS および簡素化したサンプル前処理条件を用いた LC-MS/MS 分析法開発およびバリデーション

Nicola Dreolin, Sara Stead

Waters Corporation

要約

このアプリケーションノートでは、小麦粉中のマルチマイコトキシン定量用分析法のバリデーションについて説明します。この分析法は、様々な穀物粉に適用範囲が広がられています。

アプリケーションのメリット

穀物および乾燥食品中の、最も重要かつ規制されているマイコトキシンを完全に一斉定量するための LC-MS/MS 分析法を開発できました。この分析法は迅速でシンプルなサンプル前処理戦略を使用しており、規制値および分析法の性能ガイドラインに適合します。

はじめに

マイコトキシンは、様々な種類のカビによって産生される有毒二次代謝産物で、多くの農産物や加工食品で、畑または

貯蔵中に様々な種類のカビによって産生される毒性二次代謝産物です^{1,2}。これらは、合成汚染物質、植物毒素、食品添加物、残留農薬よりもリスクが高い、食品中の最も重要かつ常在するリスクファクターとして位置付けられています³。

欧州委員会規則 No.1881/2006（および追加の修正案）⁴により、様々な食品中のアフラトキシン B1、B2、G1、G2、フモニシン B1、B2、デオキシニバレノール、トキシシン T-2 および HT-2、ゼアラレノンおよびオクラトキシン A の最大許容レベル（MPL）が設定されました。最新の EFSA の科学的意見として、ニバレノールの耐用一日摂取量（TDI）が 1.2 µg/kg/日と定められています⁵。ニバレノールの平均濃度が最も高い食品はオート麦、トウモロコシ、大麦、および小麦製品です。2018 年、RASFF ポータルでは、穀物中のマイコトキシン汚染について、25 件の重大な通知が出されました⁶。これらの理由から、当社はマイコトキシン汚染のリスクが高い食品とみなされている穀類ベースの食品を対象にした分析法開発に取り組みました。

ここでは、小麦粉中のマルチマイコトキシン定量用分析法のバリデーションについて説明します。この分析法は、様々な穀物粉に適用範囲が広がられています。Waters Xevo TQ-XS タンデム四重極質量分析計を選択した理由は、最高な感度が得られるとともに、サンプル前処理プロセスが簡単になることで、分析時間全体が短縮できるためです。同位体標識された内部標準の使用を検討することにより、一般的に採用されている外部標準法や標準添加法よりも優れた性能が達成できました。分析法は、欧州委員会規則 No.401/2006 および SANTE ガイドラインに記載されている基準にしたがって評価されました^{7,8}。

実験方法

サンプルの処理

粉末サンプル（0.500±0.005 g）を 5 mL プラスチック遠心チューブに量り取り、50 µL の内部標準混合液をスパイクしました。混合液に 1950 µL の抽出溶液（MeCN: H₂O 79:20 + 0.75% 酢酸 + 0.2% ギ酸）を加え、チューブを 10 秒間激しく振とうし、10 分間自動ボルテックスミキサーで混合しました（1300 パルス速度）。5,000 rpm（5311 g）で遠心分離した後、150 µL の上清を 2 mL LC バイアルに移し、1350 µL の希釈液（H₂O + 0.5% 酢酸 + 0.1% ギ酸）*を加えることで、最終的に 40 倍希釈しました。

*最終抽出物中に粒子状物質が存在する場合、ろ過のステップを次のように行いました：1 mL の上清を 0.2 µm GHP シリンジフィルター（製品番号：WAT097962 <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/sample-preparation-filtration/wat097962-acrodiscgph13mm-02-m-w-minispikes-100-pk.html>>）でろ過し、ろ過後の抽出物 150 µL を LC バイアルに入れて希釈液で 1:10 に希釈した後、注入しました。

キャリブレーション用標準溶液の調製

H₂O: MeCN 95: 5 + 0.5% 酢酸 + 0.1% ギ酸の溶媒組成を維持しつつ、個々のストック溶液を混合および希釈して該当する MPL に一致する濃度に調製し、目的の 12 種類のマイコトキシンを含む溶媒検量線を作成しました。一連の検量線の作成には、8 点（ブランクを除く）の検量線を用いました。マトリックスマッチド検量線は、同じプロトコルに従って、ブランクの小麦粉抽出物で希釈して作成しました。いずれの検量線についても、10 μL の混合内部標準溶液を各濃度 400 μL を含む LC バイアルに直接添加しました。



図 1. 「Extract-dilute-shoot」（抽出-希釈-注入）のサンプル前処理

LC 条件

システム： 固定ループ（50 μL）サンプルマネージャー搭載
ACQUITY UPLC I-Class

カラム： ACQUITY UPLC BEH C₁₈、
1.7 μm、2.1 × 100 mm（製品番号： 186002352）

移動相 A： メタノール + 0.5% 酢酸 +

	0.1% ギ酸
移動相 B:	1 mM 酢酸アンモニウム水溶液 + 0.5% 酢酸 + 0.1% ギ酸
*強ニードル洗浄液:	H ₂ O + 20 mM クエン酸: MeOH: MeCN: IPA: アセトン: DMSO 37: 9: 18: 18: 9: 9 (洗浄容量 900 μL)
*弱ニードル洗浄液:	H ₂ O: MeCN 1: 1 + 0.125 mM EDTA (洗浄容量 1200 μL)
流速:	0.4 mL/分
注入量:	15 μL (ニードルオーバーフィル付きパーシャルループ、5 μL ニードルオーバーフィルフラッシュ)
カラム温度:	40 °C
サンプル温度:	15 °C

*キャリーオーバーを許容レベルまで最小化するには（特にフモニシン B2 およびアフラトキシン B1 の場合）、適切なオートサンプラー洗浄液を選択することが重要であることが分かりました。

LC グラジエント:

時間 (分)	%A	曲線
0.0	5	?
0.7	5	6
6.5	50	6
9.5	100	6
12.5	100	6
12.6	5	6
14.0	5	6

MS 条件

装置:	Xevo TQ-XS タンデム四重極型質量分析計
イオン化:	エレクトロスプレー (+/-)
キャピラリー電圧:	+0.5/-0.3 kV
イオン源オフセット:	30 V
イオン源温度:	150 °C
脱溶媒温度:	500 °C
脱溶媒ガス流量:	800 L/時間
コーンガス流量:	150 L/時間

ネブライザーガス流量: 7.0 bar

コリジョンガス流量: 0.15 mL/分 (アルゴン)

各化合物について2回のトランジションをモニターし、¹³C 標識異性体については1回のトランジションを使用しました(表1)。コーン電圧とコリジョンエネルギーは、個々の化合物を含む別々の標準溶液を、溶出時のグラジエント組成と組み合わせて注入する際のマニュアルチューニングにより最適化しました。ソース電圧、ガス流量、温度は、最も感度の低い化合物に基づいて最適化しました。データは MassLynx v4.2 ソフトウェアを用いて取り込み、TargetLynx XS アプリケーションマネージャーで解析しました。

化合物	付加イオン	プリカーサーイオン (m/z)	コーン電圧 (V)	フラグメントイオン (m/z)	コリジョンエネルギー (eV)	イオン比
アフマトキシシン B1 (AFB1) ¹³ C ₁₇ -AFB1	[M+H] ⁺	313.00 330.10	30	285.00 241.00 301.02	23 37 23	0.89
アフマトキシシン B2 (AFB2) ¹³ C ₁₇ -AFB2	[M+H] ⁺	315.00 332.06	30	287.00 259.00 303.10	25 28 25	0.93
アフマトキシシン G1 (AFG1) ¹³ C ₁₇ -AFG1	[M+H] ⁺	329.00 346.00	25	243.00 283.00 257.00	26 26 26	0.42
アフマトキシシン G2 (AFG2) ¹³ C ₁₇ -AFG2	[M+H] ⁺	331.05 348.00	25	313.20 245.05 330.00	25 30 25	0.66
フモニシン B1 (FB1) ¹³ C ₃₄ -FB1	[M+H] ⁺	722.00 756.10	30	334.30 352.30 374.20	40 35 40	0.97
フモニシン B2 (FB2) ¹³ C ₃₄ -FB2	[M+H] ⁺	706.30 740.20	30	336.40 318.40 358.20	36 37 36	0.52
オクラトキシシン A (OTA) ¹³ C ₂₀ -OTA	[M+H] ⁺	404.10 424.00	25	239.00 221.00 250.00	25 36 25	0.48
ゼアラレノン (ZEA) ¹³ C ₁₈ -ZEA	[M+H] ⁺	319.25 337.00	20	185.00 187.10 199.15	25 19 19	0.97
HT-2 毒素 (HT-2) ¹³ C ₂₂ -HT-2	[M+NH ₄] ⁺	442.17 464.10	25	263.15 215.13 278.00	12 12 12	0.98
T-2 毒素 (T-2) ¹³ C ₂₄ -T-2	[M+NH ₄] ⁺	484.25 508.00	25	185.10 215.15 198.10	22 22 22	0.93
デオキシニバレノール (DON) ¹³ C ₁₅ -DON	[M+H] ⁺	297.15 312.15	15	249.10 231.10 263.05	10 12 10	0.50
ニバレノール (NIV) ¹³ C ₁₅ -NIV	[M-H] ⁻	371.00 386.00	10	281.00 311.00 294.98	15 10 15	0.74

表 1. 分析化合物および各 ¹³C 同位体標識アナログの MRM トランジション。定量トランジションは太字で表示。

結果および考察

直線性、検出下限、定量下限（LOD および LOG）

分析法の直線性は、外部標準化アプローチと内部標準化アプローチの両方を使用して、テストした濃度範囲にわたって検証しました。検量線の作成には、 $1/x$ の重み付けを使用しました。

内部標準アプローチでは、比率 [分析化合物のレスポンス/内部標準のレスポンス] を比率 [分析化合物の濃度/内部標準の濃度] に対してプロットしました。すべての回帰式において、決定係数 (R^2) は 0.9941~1.0000 であり、全検量線範囲で残差は 20% 未満でした。この試験では、装置の定量限界 (LOQ) として溶媒検量線の最低点を採用しました。一方、直線検量線範囲内の最低添加濃度を分析法の LOQ として採用しました。その後、10 種類のブランクサンプルの「調整した」標準偏差にそれぞれ係数 3 または 10 を掛けることにより、Eurachem のガイドライン⁹に従って分析法の LOD と LOQ を検証しました。ブランクマトリックスからシグナルが得られなかった場合、直線範囲内の最低濃度をスパイクした小麦粉サンプルを独立して 10 回繰り返し測定しました。また、装置の LOQ および分析法の LOQ に相当する両濃度において、10 を超えるシグナル対ノイズ比 (S/N) が得られました。アフラトキシン化合物についての最低検出能を記録しました。ここで、LOD (溶媒標準から測定) は 0.75~0.93 pg/mL (カラムで 11~14 fg に相当) であることが分かりました。その他の目的のマイコトキシン化合物については、Xevo TQ-XS は 0.0075~1.5 ng/mL の濃度範囲 (カラムで 0.1~22.5 pg に相当) で LOD を達成できました。

Xevo TQ-XS の優れた感度により、時間のかかる予備濃縮やクリーンアップのステップが不要になり、穀物マトリックスの溶媒抽出および希釈が簡単にできるため、ラボ全体の効率が向上するとともに、溶媒消費量が低減できます。

真度、日内再現性、マトリックス効果

抽出前に強化されたマトリックスを使用して測定されたパーセント回収率を、分析法の真度の推定値として採用しました。小麦粉に 12 種のターゲットマイコトキシンを 3 つの異なる濃度レベルでスパイクして、大部分の化合物の分析法 LOQ を包含し、関連する MPL を一括しました。

化合物	装置の LOD/LOQ (pg/mL)	分析法の LOD/LOQ (µg/kg)	分析法の直線範囲 (µg/kg)	小麦中の最大許容レベル (µg/kg) ^a
AFB1	0.75/2.5	0.03/0.1	0.1-50	2.0
AFB2	0.93/3.1	0.04/0.1	0.1-50	4.0 (B1、B2、G1、G2の合計)
AFG1	0.75/2.5	0.03/0.1	0.1-50	
AFG2	0.93/3.1	0.04/0.1	0.1-50	
FB1	75/250	3/10	10-2000	
FB2	75/250	3/10	10-2000	1000 (B1とB2の合計、トウモロコシ原料の食品)
OTA	7.5/25	0.3/1.0	1.0-100	3.0
ZEA	37/123	1.5/5.0	5.0-500	75
HT-2	45/150	1.8/6.0	6.0-600	50 (T-2とHT-2の合計、推奨値) 10
T-2	45/150	1.8/6.0	6.0-600	
DON	90/300	3.6/12	12-2400	750
NIV	1500/5000	60/200	200-20000	—

表 2. 小麦粉中のテスト済みマイコトキシンについての直線性、検出限界および定量限界、許容限界

日内再現性条件下で行った、各濃度レベルでの7回の独立した繰り返し分析から、回収率 (%) および相対標準偏差 (RSD_r) を得ました。IUPAC では回収率と皮相回収率を区別しています (R_A)¹¹。R_A (プロセス効率 (PE) とも呼ばれる) は、分析プロセスから検量線を介して得られた測定値を、既知の値または理論値で除算した比率のことです。これは、分析法の全体的な回収率または総回収率とも呼ばれます。回収率 (R_E) という用語自体は、分析化合物の分析プロセスの予備濃縮または抽出段階の収率を、元のサンプル中の分析化合物の量で除算して示すために使用されます。R_A の値には、R_E とマトリックス効果 (ME) の両方が寄与します。

$$R_A (\%) = (C_1 - C_0) / C_s * 100 \quad ME (\%) = b_M / b_S * 100 \quad R_E (\%) = R_A / ME * 100$$

ここで、C₁ は濃度 C_S のサンプルをスパイクした後の分析化合物の濃度計算値、C₀ はスパイクなしのサンプル中の分析化合物の濃度計算値、b_M および b_S はそれぞれ、マトリックスマッチド検量線および溶媒検量線の傾きです。皮相回収率、回収率、マトリックス効果はすべて表 3 に示しています。R_A も内部標準法 (内部標準 R_A) で計算しました。図 2 は、内部標準溶液を用いた場合、皮相回収率 (3 つのスパイク濃度での平均値)、つまりマトリックス効果と分析化合物のロスを併せたものが、95~105% の狭い範囲にあることを示しています。

化合物	スパイクレベル	スパイク濃度 (µg/kg)	R _A (%)	M _E (%)	シグナル増強/抑制要因	R _E (%)	I.S. R _A (%)	RSD _r (%)	I.S. RSD _r (%)
AFB1	1	0.10	189	166	1.7	114	97	2	3
	2	1.7	176			106	97	3	1
	3	6.0	157			94	94	8	2
AFB2	1	0.12	136	113	1.1	120	100	1	4
	2	3.0	115			102	95	8	1
	3	5.0	114			100	95	7	1
AFG1	1	0.10	152	137	1.4	112	95	3	1
	2	1.7	142			104	96	3	1
	3	6.0	116			85	92	13	2
AFG2	1	0.12	121	115	1.2	105	98	2	2
	2	3.0	96			84	97	13	1
	3	5.0	95			83	96	15	1
FB1	1	10	66	70	0.7	93	107	8	9
	2	60	50			71	101	4	3
	3	200	47			67	99	6	3
FB2	1	10	64	75	0.8	85	101	5	2
	2	60	70			94	90	4	7
	3	200	71			95	103	4	2
OTA	1	1.0	992	1141	11.4	87	102	11	3
	2	3.3	810			71	107	8	4
	3	12	856			75	101	7	1
ZEA	1	5.0	571	793	7.9	72	101	15	4
	2	17	658			83	104	13	1
	3	60	594			75	101	21	2
HT-2	1	6.0	114	100	1.0	114	107	11	3
	2	35	83			83	102	23	1
	3	70	77			77	100	25	1
T-2	1	6.0	149	146	1.5	102	107	6	4
	2	35	115			79	107	12	3
	3	70	120			82	115	12	1
DON	1	12	118	100	1.0	118	100	13	4
	2	70	93			93	94	14	1
	3	235	78			78	92	20	1
NIV	1	200	96	69	0.7	139	102	4	5
	2	1175	82			118	97	3	4
	3	4000	80			115	97	3	3

表3. 小麦粉マトリックスのバリデーションデータから得られた分析法の精度パラメーターとマトリックス効果スパイクレベル 1 =分析法の LOQ。スパイクレベル 2 および 3 は直線性の範囲内でした。

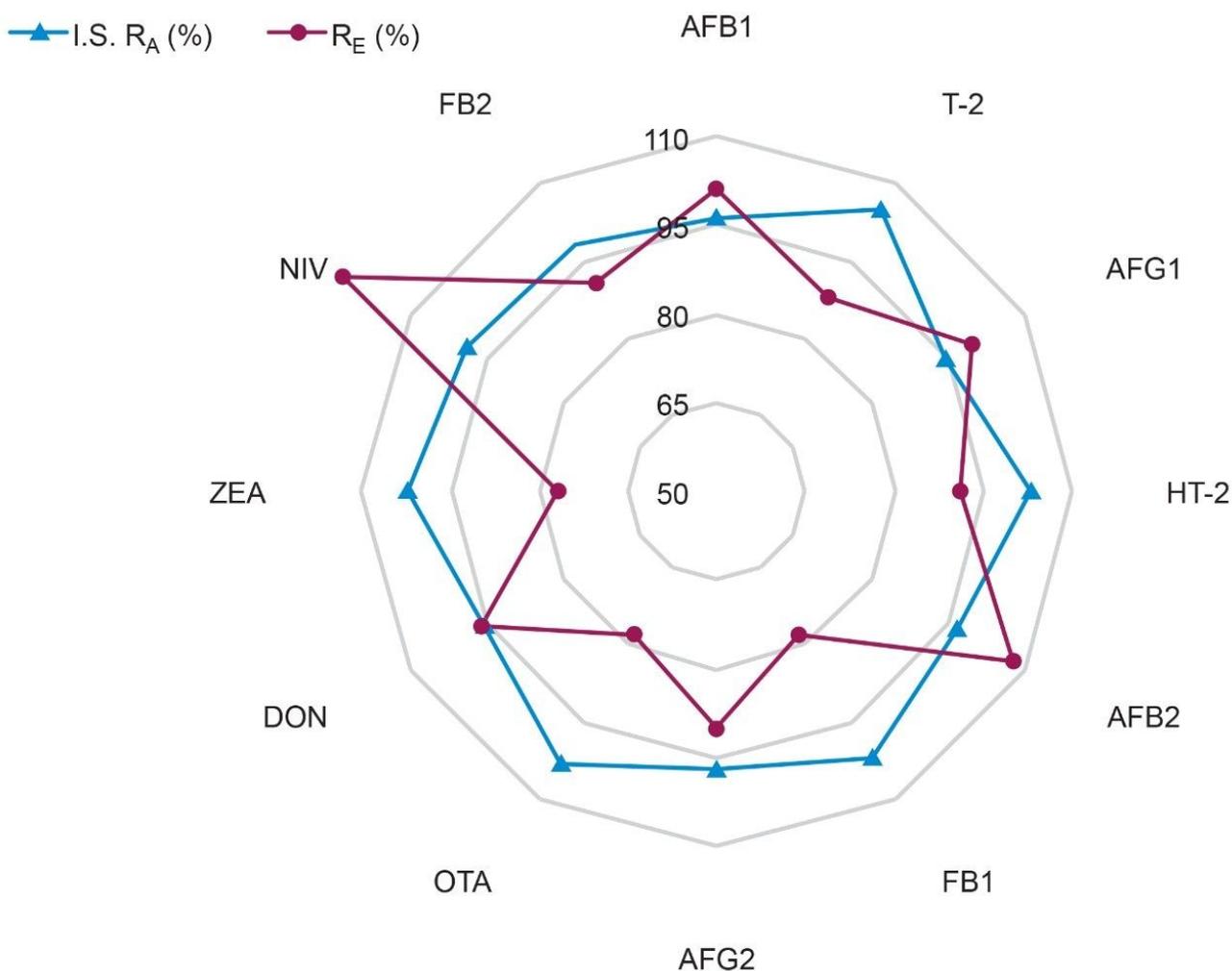


図2. 分析法の回収率（サンプル前処理プロセスの収率にのみ関連）と、回収率とマトリックス効果を併せたものである内部標準法を使用した皮相回収率との比較を示す RADAR プロット

回収率および RSD_r は、欧州委員会規則 No.401/2006、を改訂した欧州委員会規則 No. 519/2014¹²付録 II で設定されている性能基準に適合しています。ただし、予想される通り、内部標準法によって真度と精度が向上していることが分かりました（すべてのケースにおいて $RSD_r \leq 9\%$ ）。

再現性試験を通して、目的のマイコトキシンの保持時間（RT）が分析カラムのボイドボリュームの2倍以上であるガウス型クロマトグラフィーピークが得られました（図3）。RTの偏差は許容しきい値の ± 0.05 分以内であることが分かりました。内部標準化に使用した ^{13}C 同位体標識されたマイコトキシン類縁物質の RT およびピーク形状は、目的化合物のものと完全に一致しています。未知サンプルのイオン比は、同じシーケンス内の測定での検量線用標準試料の平均から計算したイオン比の $\pm 30\%$ 以内でした。

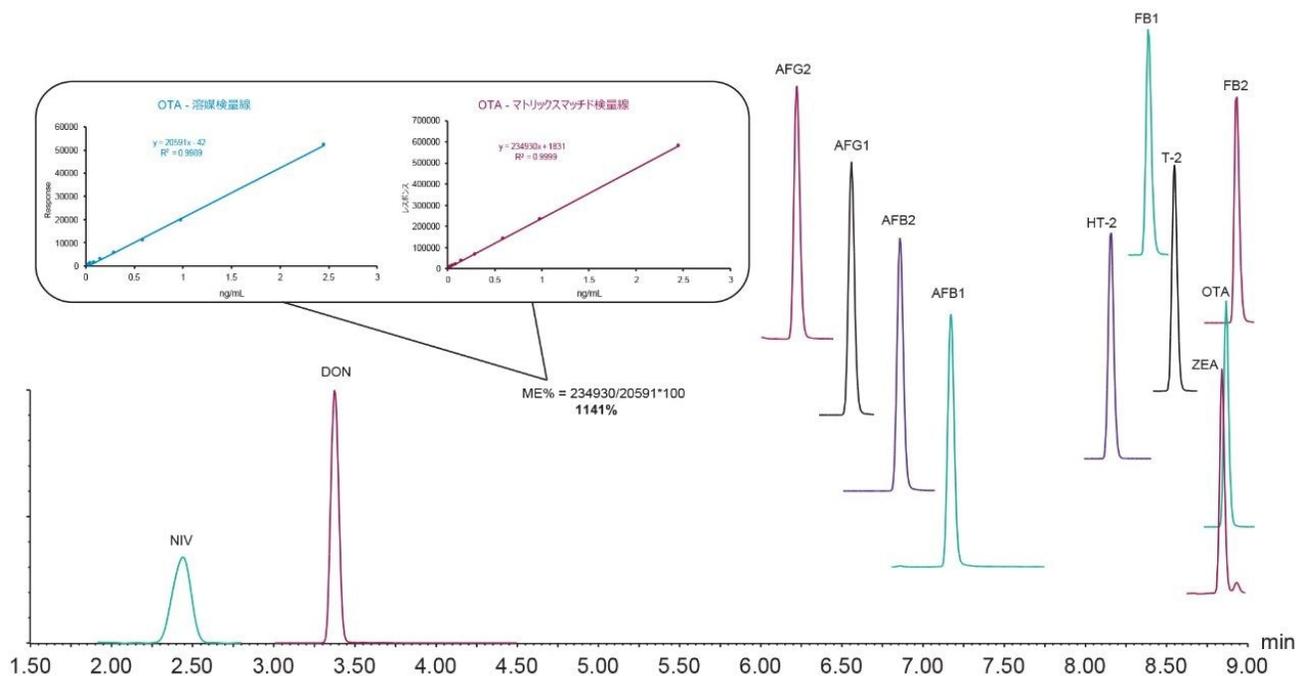


図3. マトリックスマッチド検量線の5番目のポイントのクロマトグラフィープロファイル（スムージングの適用なし）。挿入図は、溶媒中およびマトリックス中のオクラトキシンAの検量線を示しており、この化合物に、マトリックスによる著しい増強が影響を与えていることを示しています。

この外部標準化によるデータは、マイコトキシン分析で以前に報告された不定のマトリックス効果という課題が重要であることを示しています。この例では、30%を超える程度のニバレノールのシグナル抑制から、1000%を超えるオクラトキシンAのシグナル増強まで、広範囲のマトリックス効果が見られました。この発見は、同位体標識された内部標準の使用の妥当性を明確に示しており、定量の正確度が向上するとともに、様々なマトリックスの影響が打ち消されるため、溶媒標準を使用して作成した検量線の使用が可能になります。

分析コストを低減するため、内部標準混合液を最終抽出液に、直接LCバイアル内で添加する（つまり、希釈した抽出液10 µL ~ 400 µLを添加すると、内部標準溶液の消費が1/5に低減されます）ことを選ぶことができます。このようにして、サンプル前処理プロセス全体をスケールアップすることも可能です。例えば、より多くのサンプルを秤量し、抽出溶液の体積を上げ、サンプル抽出溶媒とサンプルの重量比を4に維持します。プロセスの最後にISを添加することの欠点は、ISによって分析種の損失は補償されないため、分析法性能の低下が発生することです。

内部標準が利用できない場合、信頼性の高い定量を達成するために、該当するマトリックスマッチド検量線を作成することもできます。ただし、特に多種多様な商品を扱う場合は、真の「ブランク」の標準物質が常に容易に入手できるとは限りません。

バリデーション試験に使用した市販の小麦粉サンプルには、ラベルの説明の中にビタミン（ナイアシンおよびチアミン）や炭酸カルシウムなどの他の添加物が含まれています。これらの添加剤が存在するにもかかわらず、表 2 に示すように、外部標準または内部標準のいずれを用いて計算しても、すべての対象マイコトキシンについて優れた選択性と直線性（直線範囲が 100 倍以上）が達成されました。

他のマトリックスへの分析法の拡張

小麦粉に加えて、オートミール（粉碎オート麦）、および様々な（添加剤に穀粉リン酸一カルシウム、重炭酸ナトリウム、キサンタンガムを含む米、ジャガイモ、タピオカ、トウモロコシ、ソバなど）のグルテンフリー混合物にこの分析法を応用しました。すべてのサンプルは地元の市場から購入し、分析前にスクリーニングしました。一部のサンプルでは、微量の T-2 トキシンとデオキシニバレノールが検出されましたが、許容範囲を十分に下回っていました。各サンプルに、小麦粉で計算した LOQ 濃度の 12 種のマイコトキシンの混合標準溶液を n=3 でスパイクしました。抽出前に内部標準（50 μ L）を添加し、実験方法セクションで説明した分析手順に従ってサンプルを分析しました。

すべての分析化合物の LOQ 濃度において、1 つ目のマトリックス（小麦）で得られた回収率と同等の回収率が他の穀粉でも認められました（S/N 比は > 10）。これらの結果は、多様な内容物や添加剤が存在する場合でも、分析の選択性があることを裏付けています。

化合物	マトリックス	スパイクレベル ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	I.S. R_A (%)	S/N
AFB1	オート麦	0.10	101	248
	ミックス小麦粉	0.10	95	85
AFB2	オート麦	0.12	103	40
	ミックス小麦粉	0.25	110	202
AFG1	オート麦	0.10	98	125
	ミックス小麦粉	0.50	95	463
AFG2	オート麦	0.12	97	27
	ミックス小麦粉	0.12	109	24
FB1	オート麦	10	97	34
	ミックス小麦粉	10	99	99
FB2	オート麦	10	93	365
	ミックス小麦粉	10	114	272
OTA	オート麦	1.0	105	297
	ミックス小麦粉	1.0	105	81
ZEA	オート麦	5.0	98	81
	ミックス小麦粉	5.0	81	30
HT-2	オート麦	6.0	91	109
	ミックス小麦粉	6.0	107	67
T-2	オート麦	6.0	82	471
	ミックス小麦粉	6.0	102	667
DON	オート麦	12	100	362
	ミックス小麦粉	12	97	476
NIV	オート麦	200	98	11
	ミックス小麦粉	200	96	20

表 4. 内部標準定量アプローチを使用した、様々なマトリックスにおける LOQ 濃度での分析法の皮相回収率データ。定量トランジションのシグナル対ノイズ比 (S/N) は、追加の解析なしの半値幅 (シグナル) とピーク間ノイズ (ノイズ) を考慮して計算しました。

結論

- Xevo TQ-XS 分析法は、小麦、オート麦、トウモロコシ、米、ソバがベースの食品などの乾燥穀物製品中の、EU が規制しているマイコトキシンの定量分析において、「目的に適合している」と考えられます。
- Xevo TQ-XS の優れた感度と MRM 取り込みモードの選択性により、サンプル前処理手順が大幅に簡素化され、分析時間と試薬消費量が低減しました。
- 分析ワークフローに 13C 標識内部標準を組み込むと、分析法の性能が向上するため、マイコトキン分析に影響するマトリックス効果と、サンプル前処理中の分析種の不可避なロスの方を補正するための効率的なアプローチとして推奨されます。内部標準化により、マトリックスマッチド検量線を使用せずに、溶媒検量線で正確な定量を行うことができます。内部標準の添加は、それぞれの特定の分析要件に応じて、抽出前または抽出後に行うことができます。
- さらに、内部標準を使用することで、この分析法をより多様な商品（乾燥香辛料など）に移行できる可能性があることが分かりました。

参考文献

1. Hussein, H. S.; Brasel, J. M. Toxicity, Metabolism, and Impact of Mycotoxins on Humans and Animals. *Toxicology*, 2001. DOI: 10.1016/S0300-483X (01)00471-1.
2. Bennett, J. W.; Klich, M. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003. DOI: 10.1128/CMR.16.3.497-516.2003.
3. Sulyok, M.; Berthiller, F.; Krska, R.; Schuhmacher, R. Development and Validation of a Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometric Method for the Determination of 39 Mycotoxins in Wheat and Maize. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2006. DOI: 10.1002/rcm.2640.
4. European Commission Regulation No.1881/2006 of 19 December 2006 Setting Maximum Levels for Certain Contaminants in Foodstuffs. Annex, section 2.
5. Scientific Opinion on Risks for Animal and Public Health Related to the Presence of Nivalenol in Food and Feed. *EFSA Journal*, 2013;11(6):3262.
6. <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/?event=searchResultList> <
<https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/?event=SearchForm&cleanSearch=1>> (2019年7月17日にアクセス)。
7. European Commission Regulation No.401/2006 of February 23, 2006 Laying Down the Methods of Sampling and Analysis for the Official Control of the Levels of Mycotoxins in Foodstuffs.

8. SANTE/12089/2016.Guidance Document on Identification of Mycotoxins in Food and Feed.Implemented by 01/01/2017.
9. B. Magnusson and U. Örnemark (eds.)Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed.2014).ISBN 978-91-87461-59-0.
10. European Commission Recommendation No.2013/165 of March 27, 2013 on the Presence of T-2 and HT-2 Toxin in Cereals and Cereal Products.
11. Burns, D. T.; Danzer, K.; Townshend, A.Use of the Terms “Recovery” and “Apparent Recovery” in Analytical Procedures.Pure *Appl.Chem.*2002, 74 (11) 2201–2205.
12. European Commission Regulation No.519/2014 of May 16, 2014 amending Regulation (EC) No.401/2006 as Regards Methods of Sampling of Large Lots, Spices and Food Supplements, Performance Criteria for T-2, HT-2 Toxin and Citrinin and Screening Methods of Analysis.

ソリューション提供製品

ACQUITY UPLC I-Class PLUS システム <<https://www.waters.com/134613317>>

MassLynx MS ソフトウェア <<https://www.waters.com/513662>>

TargetLynx <<https://www.waters.com/513791>>

Xevo TQ-XS タンデム四重極質量分析計 <<https://www.waters.com/134889751>>

720006685JA、2021年3月改訂

©2019 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[利用規約](#) [プライバシー](#) [商標](#) [サイトマップ](#) [キャリア](#) [クッキー](#) [クッキー](#)
[環境設定](#)