

## 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたアモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタック LA 注）（平成 31 年 2 月 26 日付け 30 消安第 5603 号）については、平成 31 年 3 月 25 日に開催された第 142 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

### 2. アモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタック LA 注）に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成 31 年 4 月 23 日（火）開催の食品安全委員会（第 740 回会合）の翌日、平成 31 年 4 月 24 日（水）から平成 31 年 5 月 23 日（木）までの 30 日間。

#### 2) 受付体制

電子メールフォーム（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

アモキシシリン水和物を有効成分とする  
牛及び豚の注射剤  
(アモスタック LA 注)

2019年4月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○ 要約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果.....	4
3. 用法・用量.....	4
4. 添加剤等.....	4
5. 開発の経緯及び使用状況.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 主剤及び添加剤.....	5
(1) 主剤.....	5
(2) 添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（牛①）.....	5
(2) 残留試験（牛②）.....	6
(3) 残留試験（豚①）.....	7
(4) 残留試験（豚②）.....	8
3. 安全性試験.....	9
(1) 対象家畜に対する安全性.....	9
(2) 臨床試験.....	10
4. 再審査期間における承認後の副作用報告.....	10
5. 再審査期間における安全性に関する研究報告.....	11
III. 食品健康影響評価.....	12
・ 別紙：検査値等略称.....	13
・ 参照.....	14
・ 別添：動物用医薬品評価書「アモキシシリン」	

### 〈審議の経緯〉

- 2019年 2月 27日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請  
(30 消安第 5603 号)、関係資料の接受
- 2019年 3月 5日 第 733 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2019年 3月 25日 第 142 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 4月 23日 第 740 回食品安全委員会 (報告)

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2017年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山本 茂貴 (委員長代理)  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長\*)  
山中 典子 (座長代理\*)  
新井 鐘蔵 下位 香代子  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 中山 裕之  
川本 恵子 宮島 敦子  
栗形 麻樹子 山田 雅巳  
小林 健一 吉田 敏則  
佐々木 一昭

\* : 2017年10月25日から

### 〈第 142 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

## 要 約

アモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタック LA 注）について、再審査申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるアモキシシリン（AMPC）は、食品安全委員会において、AMPC としての一日常容摂取量（ADI）が 0.0013 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められなかった。また、2018 年に実施された AMPC に関する食品健康影響評価及びそれ以降の文献調査の結果のいずれにおいても、食品を介したヒトへの毒性を懸念させる新たな知見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、AMPC がβ-ラクタム系抗生物質であることから、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤

主剤は、アモキシシリン(Amoxicillin: AMPC)であり、3水和物として配合されている。本製剤「アモスタック LA 注」1 mL 中に AMPC が 150 mg (力価) 含まれている。(参照 1)

### 2. 効能・効果

*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica* 及び *Actinobacillus pleuropneumoniae* を有効菌種とし、牛におけるパスツレラ肺炎及び豚における胸膜肺炎を適応症とする。(参照1、2)

### 3. 用法・用量

体重 1 kg 当たり AMPC として 15 mg (力価) を牛 (搾乳牛を除く。) 又は豚の筋肉内に投与する。なお、症状により反復投与が必要な場合には、48 時間後に再度同用量を投与する。(参照 1)

### 4. 添加剤等

本製剤には、懸濁化剤、保存剤及び溶剤が使用されている<sup>1</sup>。(参照 1、3)

### 5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の有効成分である AMPC は、1968 年に英国ビーチャム社により創製されたβ-ラクタム系の半合成抗菌性物質である。(参照 2、別添)

本製剤は、国内においては 2001 年に牛パスツレラ肺炎及び豚の胸膜肺炎の治療を目的に輸入販売が承認されている。なお、AMPC 製剤は、日本国内において本製剤以外にも、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年法律第 145 号) に基づく対象動物用として飲水及び飼料添加剤が承認を受け販売されている。また、医療用医薬品としても、承認を受け販売されている。(参照 2、4)

本製剤は、輸入承認から所定の期間 (6 年間)<sup>2</sup>が経過したため、再審査申請 (2008 年 1 月) が行われたものである。(参照 1)

---

<sup>1</sup> 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

<sup>2</sup> 新効能動物用医薬品として、再審査期間は 6 年とされている。(参照 1)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 主剤及び添加剤

#### (1) 主剤

本製剤の主剤である AMPC は、食品安全委員会において、別添のとおり、一日摂取許容量 (ADI) が、AMPC として 0.0013 mg/kg 体重/日と設定されている。(別添)

#### (2) 添加剤

本製剤に使用されている添加剤のうち、懸濁化剤については、動物体内では 2 種類の物質に分解されると考えられ、それぞれ JECFA では、食品添加物として「ADI は特定しない (Not Specified)」とされ、耐容量が設定されている。動物用医薬品の添加剤としては、EMEA (欧州医薬品審査庁、現在の EMA) が MRL の設定は要しないと評価しており、2019 年 3 月時点においても、EU では、全ての食用動物種における MRL が設定されていない。

保存剤としては 2 種類のパラオキシ安息香酸類が含まれている。いずれも日本では食品衛生法 (昭和 22 年第 233 号) に基づく指定添加物とされている。含有するパラオキシ安息香酸類のうちパラオキシ安息香酸プロピルについて、JECFA は 2006 年に、雄のラットへの生殖機能への影響に関し NOEL が得られなかったとする試験結果を踏まえ、パラオキシ安息香酸類で設定されていたグループ ADI から除外している。パラオキシ安息香酸プロピルの食用動物への動物用医薬品の添加剤としての使用に関する安全性評価としては、EMA が 2015 年に実施しており、2012 年に公表された GLP に適合したラットを用いた試験結果<sup>3</sup>及び動物での代謝・排泄機序等を踏まえ、MRL を設定しないこととしている。

溶剤については、天然の植物性油脂に含まれる成分である。(参照 5~12)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

### 2. 残留試験

#### (1) 残留試験 (牛①)

子牛 (交雑種(ホルスタイン種×黒毛和種)、約 6 か月齢、雌 3 頭/時点/群) に AMPC 製剤を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (AMPC として 15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回) した。最終投与 1、14、28 及び 35 日後に血漿及び組織中濃度を

---

<sup>3</sup> 雄の生殖毒性に関する知見については、EMA の動物用医薬品における添加剤に関する評価書 (参照 8) では直接引用されていない。しかし、ヒト用の経口医薬品での評価書において同様の記載で引用されている文献 (参照 9) がこれに該当すると考えられる。

*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953<sup>4</sup>を用いたバイオアッセイにより測定した（検出限界 0.04 µg(力価)/g）。

結果を表 1 に示した。

血漿、肝臓、腎臓及び筋肉では最終投与 14 日後には検出限界未満となり、脂肪、投与部位筋肉及び投与部位周囲筋肉では最終投与 28 日後には検出限界未満となった。（参照15）

表 1 子牛における AMPC 製剤 2 回筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度① (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL) <sup>a</sup>

投与量 (mg(力価)/kg 体重/回)	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		1	14	28	35
15	血漿	0.96	<0.04	<0.04	
	肝臓	1.6	<0.04	<0.04	
	腎臓	14	<0.04	<0.04	
	筋肉	<0.04~0.05	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04	<0.04~0.05	<0.04	<0.04
	小腸	0.33	<0.04	<0.04	
	投与部位 筋肉 <sup>b</sup>	1,700	<0.04~0.10	<0.04	<0.04
	投与部位 周囲筋肉 <sup>b</sup>	1,100	<0.04~0.13	<0.04	<0.04
30	血漿	1.6	<0.04	<0.04	
	肝臓	3.3	<0.04	<0.04	
	腎臓	20	<0.04	<0.04	
	筋肉	0.06	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04	<0.04		
	小腸	0.60	<0.04	<0.04	
	投与部位 筋肉 <sup>b</sup>	2,200	<0.04~0.18	<0.04	<0.04
	投与部位 周囲筋肉 <sup>b</sup>	1,400	<0.04~9.3	<0.04	<0.04

n=3 検出限界：0.04 µg(力価)/g 又は mL

a：平均で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

b：最終投与部位の筋肉又は周囲筋肉

## (2) 残留試験 (牛②)

子牛（ホルスタイン種、3~4 か月齢、体重 80~143 kg、雄 3 頭/時点/群）に AMPC 製剤を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与（AMPC として 15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回）した。最終投与 1、14、35、42、49、56 及び 63 日後に血漿及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオア

<sup>4</sup> 本試験で用いられている標準菌である *Bacillus stearothermophilus* については、*Geobacillus stearothermophilus* に属名が変更されているが、本評価書では申請資料中に記載されている菌名のままの記載とした。（参照 13、14）

ッセイにより測定した（検出限界 0.04  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）。

結果を表 2 に示した。

両投与群ともに投与 14 日後には全例で検出限界未満となった。

なお、最終投与 14 及び 35 日後の 2 時点において全例で検出限界未満であったため、投与 42 日後以降は測定しなかった。（参照16）

表 2 子牛におけるアモキシシリン製剤 2 回筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度②  
（ $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）<sup>a</sup>

投与量 (mg(力価)/kg 体重/回)	試料	最終投与後日数 (日)			
		1	14	35	42~63
15	血漿	0.79	<0.04	<0.04	
	肝臓	0.34	<0.04	<0.04	
	腎臓	6.50	<0.04	<0.04	
	筋肉	0.08	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04~0.23	<0.04	<0.04	
	小腸	0.26	<0.04	<0.04	
	投与部位 筋肉 <sup>b</sup>	552	<0.04	<0.04	
	投与部位 周囲筋肉 <sup>b</sup>	401	<0.04	<0.04	
30	血漿	1.70	<0.04	<0.04	
	肝臓	0.81	<0.04	<0.04	
	腎臓	12.71	<0.04	<0.04	
	筋肉	0.19	<0.04	<0.04	
	脂肪	0.33	<0.04	<0.04	
	小腸	0.47	<0.04	<0.04	
	投与部位 筋肉 <sup>b</sup>	1,527	<0.04	<0.04	
	投与部位 周囲筋肉 <sup>b</sup>	1,106	<0.04	<0.04	

n=3 検出限界：0.04  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$

a：平均で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

b：最終投与部位の筋肉又は周囲筋肉

### (3) 残留試験（豚①）

豚（交雑種(LW)、約 2 か月齢、体重 16.6~21.6 kg、去勢雄 3 頭/時点/群）に 48 時間間隔で AMPC 製剤を 2 回筋肉内投与（AMPC として 15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回）した。最終投与 1、14、21、28 及び 35 日後に血漿及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（検出限界 0.04  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）により測定した。

結果を表 3 に示した。（参照17）

表 3 豚における AMPC 製剤 2 回筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度① (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL)

投与量 (mg(力価)/kg 体重/回)	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	14	21	28	35
15	血漿	0.39	<0.04	<0.04	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	2.91	<0.04	<0.04	NA	NA
	筋肉	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	脂肪	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	小腸	<0.04~0.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位 筋肉	235	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位 周囲筋肉	80	<0.04	<0.04	NA	NA
30	血漿	0.82	<0.04	<0.04	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	4.93	<0.04	<0.04	NA	NA
	筋肉	<0.04~0.09	<0.04	<0.04	NA	NA
	脂肪	0.10	<0.04	<0.04	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	投与部位 筋肉	347	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位 周囲筋肉	125	<0.04	<0.04	NA	NA

n=3 NA : 分析せず 検出限界 : 0.04 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL

a : 平均で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

#### (4) 残留試験 (豚②)

豚 (交雑種(LWD)、74~78 日齢、体重 30.2~36.8 kg、雌 3 頭/時点/群) に 48 時間間隔で AMPC 製剤を 2 回筋肉内投与 (AMPC として 15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回) した。最終投与 1、14、21、28 及び 35 日後に血漿及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイにより測定した (検出限界 0.04 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL)。

結果を表 4 に示した。(参照18)

表 4 豚における AMPC 製剤 2 回筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度② (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL) <sup>a</sup>

投与量 (mg(力価)/kg 体重/ 回)	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	14	21	28	35
15	血漿	0.23	<0.04	<0.04	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	1.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	筋肉	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	脂肪	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	投与部位 筋肉	265	0.16	<0.04	<0.04	NA
	投与部位 周囲筋肉	119	<0.04~0.18	<0.04	<0.04	NA
30	血漿	0.52	<0.04	<0.04	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	1.96	<0.04	<0.04	NA	NA
	筋肉	0.05	<0.04	<0.04	NA	NA
	脂肪	0.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	投与部位 筋肉	338	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位 周囲筋肉	184	<0.04	<0.04	NA	NA

n=3 NA : 分析せず 検出限界 : 0.04 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL

a : 平均で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

### 3. 安全性試験

#### (1) 対象家畜に対する安全性

##### ① 牛

牛 (詳細不明、6 頭/群) に AMPC 製剤を 3 日間連続筋肉内投与 (AMPC として 0、常用量 : 15 又は 5 倍量 : 75 mg(力価)/kg 体重) する安全性試験が実施された。投与終了 7 及び 14 日後に、各群 3 頭について病理組織検査を実施した。試験期間中に一般状態及び血液学的検査等が実施された。

常用量及び 5 倍量投与された牛の一般状態、摂餌量、増体量並びに血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査値に毒性所見はみられなかった。

投与終了 7 日後の常用量群の 1 頭で投与部位筋肉の透明な嚢胞を伴う白濁が、2 頭で灰白色の肥厚がみられた。5 倍量投与群においても、同様に 1 頭で白濁及び 2 頭で肥厚がみられた。

投与終了 14 日後の投与部位では、投与終了 7 日後と比較して、肉眼所見としては大きな変化はみられなかったが、組織学的検査の所見として、幼若な線維性

細胞が減少する一方で間質の線維化がみられた。(参照 2、19)

## ② 豚

豚(詳細不明、9頭/群)にAMPC製剤を3日間連続筋肉内投与(AMPCとして0、常用量:15又は5倍量:75mg(力価)/kg体重)する安全性試験が実施された。投与終了1、5及び12日後に各群3頭について病理組織検査を実施した。また、試験期間中に、一般状態及び血液学的検査等が実施された。

常用量及び5倍量投与での一般状態、摂餌量、増体量、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値において毒性影響はみられなかった。

投与終了1日後の製剤投与群全頭において、投与部位に白色肉芽様変化がみられ、5倍量投与群ではこれに加え出血斑がみられた。投与終了5日後では常用量群の1頭に投与部位の硬結がみられ、5倍量群全頭では出血斑及び硬結がみられた。投与終了12日後では、いずれの個体においても、投与部位を含む全身において、肉眼所見として、投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。病理組織学的検査所見では、投与部位の筋細胞の萎縮及び変性、空胞形成並びに肉芽形成が投与後比較的早い段階でみられたが、時間経過とともに軽度となった。(参照 2、19)

## (2) 臨床試験

### ① 臨床試験(牛)

細菌性肺炎罹患牛(肺炎所見を呈し、*P. multocida*又は*M. haemolytica*を分離したもの。)(詳細不明、126頭)にAMPC製剤を単回筋肉内投与(AMPCとして15mg(力価)/kg体重)する臨床試験が実施された。病態が改善しない場合には48時間後に同一用量で再投与された。

被験製剤を投与した全頭で、臨床上問題となる有害作用はみられなかった。(参照 2、19)

### ② 臨床試験(豚)

胸膜肺炎と診断された豚(肺病変部から*A. pleuropneumoniae*又は複合感染菌である*P. multocida*が分離された豚の同居豚で一定以上の肺炎所見を呈したものの。)(詳細不明、75頭)にAMPC製剤を単回筋肉内投与(AMPCとして15mg(力価)/kg体重)する臨床試験が実施された。病態が改善しない場合には48時間後に同一用量で再投与された。

被験製剤を投与した全頭で、臨床上問題となる有害作用はみられなかった。(参照 2、19)

## 4. 再審査期間における承認後の副作用報告

対象家畜に対する安全性について、調査期間(2001年10月~2007年10月)中

に牛では 19 施設 542 頭、豚では 13 施設 580 頭の調査が実施された。

牛では 18 頭に投与部位の腫脹及び硬結が、2 頭に下痢がみられた。投与部位の腫脹及び硬結が投与翌日にみられたが、一過性で全頭回復した。下痢を呈した 2 頭のうち 1 頭については、被験製剤投与後の肺炎症状の回復による過食が原因と報告されている。(参照 2、20)

豚では 5 頭で投与部位の腫脹がみられたが、いずれも一過性であり全頭回復した。(参照 2、21)

## 5. 再審査期間における安全性に関する研究報告

調査期間 (2001 年 10 月～2007 年 10 月) 中に畜産情報検索システム、動物医薬品検査所及び JICST のデータベース検索を行った結果、副作用及び残留性に関する報告はみられなかった。(参照 2)

なお、2007 年 11 月から 2019 年 2 月までの期間について、動物医薬品検査所のデータベース検索を行った結果、副作用に関する報告はみられなかった。(参照 3)

2018 年に公表された JECFA における AMPC の評価における 2017 年までの文献調査結果及び食品安全委員会で実施した 2018 年以降のインターネットデータベース (PubMed) による文献調査結果からは、AMPC に関する食品健康影響評価の結果並びに本製剤の残留性及び安全性に影響すると考えられる知見はみられなかった。(参照 22、23)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるアモキシシリン（AMPC）は、食品安全委員会において、AMPCとしてのADIが0.0013 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められなかった。また、2018年に実施されたAMPCに関する食品健康影響評価及びそれ以降の文献調査の結果のいずれにおいても、食品を介したヒトへの毒性を懸念させる新たな知見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、AMPCがβ-ラクタム系抗生物質であることから、本製剤の使用に当たっては、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：一日摂取許容量
AMPC	Amoxicillin：アモキシシリン
EMA	European Medicines Agency（2004年にEMAから改称）：欧州医薬品庁
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2004年にEMAに改称）：欧州医薬品審査庁
GLP	Good Laboratory Practice：優良試験所規範
JECFA	The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
JICST	Japan Information Center of Science and Technology：日本科学技術情報センター
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
NOEL	No observable effect level：無作用量

## <参照>

- 1 Meiji Seika ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書（非公表）
- 2 Meiji Seika ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書（非公表）
- 3 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品データベース  
([http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_dbDR\\_idx.asp](http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp))
- 4 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医療用薬品情報検索  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 5 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Meeting Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2006. (WHO technical report series; no. 940)
- 6 Aubert N, Ameller T and Legrand JJ: Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol.* 2012 Mar; 50(3-4): 445-54.
- 7 European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use): European Public MRL assessment report (EPMAR) Propyl 4-hydroxybenzoate and its sodium salt (all food producing species). 2015 EMA/CVMP/632934/2014
- 8 European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use): Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use 2015 MA/CHMP/SWP/272921/2012
- 9 Gazin V, Marsden E and Marguerite F: Oral propylparaben administration to juvenile male Wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. *Toxicol Sci.* 2013 Dec;136(2): 392-401.
- 10 Oishi S: Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 2002; 40(12): 1807-13.
- 11 食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）（別表第 1）
- 12 今堀和友、山川民夫監修：生化学辞典（第 4 版）株式会社東京化学同人、2007 年
- 13 Wells-Bennik MHJ, Janssen PWM1, Klaus V, Yang C1, Zwietering MH, Den and Besten HMW: Heat resistance of spores of 18 strains of *Geobacillus stearothermophilus* and impact of culturing conditions. *Int J Food Microbiol.* 2019 Feb 16; 291: 161-72.
- 14 Coorevits A, Dinsdale AE, Halket G, Lebbe L, De Vos P, Van Landschoot A and Logan NA: Taxonomic revision of the genus *Geobacillus*: emendation of *Geobacillus*, *G. stearothermophilus*, *G. jurassicus*, *G. toebii*, *G. thermodenitrificans* and *G. thermoglucosidans* (nom. corrig., formerly 'thermoglucosidasius'); transfer of *Bacillus thermantarcticus* to the genus as *G. thermantarcticus* comb. nov.; proposal of *Caldibacillus debilis* gen. nov., comb. nov.; transfer of *G. tepidamans* to *Anoxybacillus* as *A. tepidamans* comb. nov.; and proposal of *Anoxybacillus caldiproteolyticus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2012 Jul; 62(Pt 7): 1470-85.

- 15 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 III. 注射剤アモスタック LA 残留性に関する資料①（非公表）
- 16 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 III. 注射剤アモスタック LA 残留性に関する資料②（非公表）
- 17 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 III. 注射剤アモスタック LA 残留性に関する資料①（非公表）
- 18 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 III. 注射剤アモスタック LA 残留性に関する資料②（非公表）
- 19 Meiji S e i k a ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書②（非公表）
- 20 Meiji S e i k a ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書④（非公表）
- 21 Meiji S e i k a ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書⑤（非公表）
- 22 JECFA, Evaluation of certain veterinary drug residues in food: eighty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO technical report series: no. 1008, 2018.
- 23 食品安全委員会事務局：アモキシシリンに関する文献検索結果（2018年1月～2019年2月）2018

## 肥料・飼料等専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたアモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタック LA 注）（平成 31 年 2 月 26 日付け 30 消安第 5603 号）については、平成 31 年 3 月 25 日に開催された第 142 回肥料・飼料等専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

### 2. アモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタック LA 注）に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成 31 年 4 月 23 日（火）開催の食品安全委員会（第 740 回会合）の翌日、平成 31 年 4 月 24 日（水）から平成 31 年 5 月 23 日（木）までの 30 日間。

#### 2) 受付体制

電子メールフォーム（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

アモキシシリン水和物を有効成分とする  
牛及び豚の注射剤  
(アモスタック LA 注)

2019年4月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○ 要約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果.....	4
3. 用法・用量.....	4
4. 添加剤等.....	4
5. 開発の経緯及び使用状況.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 主剤及び添加剤.....	5
(1) 主剤.....	5
(2) 添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（牛①）.....	5
(2) 残留試験（牛②）.....	6
(3) 残留試験（豚①）.....	7
(4) 残留試験（豚②）.....	8
3. 安全性試験.....	9
(1) 対象家畜に対する安全性.....	9
(2) 臨床試験.....	10
4. 再審査期間における承認後の副作用報告.....	10
5. 再審査期間における安全性に関する研究報告.....	11
III. 食品健康影響評価.....	12
・ 別紙：検査値等略称.....	13
・ 参照.....	14
・ 別添：動物用医薬品評価書「アモキシシリン」	

### 〈審議の経緯〉

- 2019年 2月 27日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請  
(30 消安第 5603 号)、関係資料の接受
- 2019年 3月 5日 第 733 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2019年 3月 25日 第 142 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 4月 23日 第 740 回食品安全委員会 (報告)

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2017年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山本 茂貴 (委員長代理)  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長\*)  
山中 典子 (座長代理\*)  
新井 鐘蔵 下位 香代子  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 中山 裕之  
川本 恵子 宮島 敦子  
栗形 麻樹子 山田 雅巳  
小林 健一 吉田 敏則  
佐々木 一昭

\* : 2017年10月25日から

### 〈第 142 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

## 要 約

アモキシシリン水和物を有効成分とする牛及び豚の注射剤（アモスタック LA 注）について、再審査申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるアモキシシリン（AMPC）は、食品安全委員会において、AMPC としての一日常容摂取量（ADI）が 0.0013 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められなかった。また、2018 年に実施された AMPC に関する食品健康影響評価及びそれ以降の文献調査の結果のいずれにおいても、食品を介したヒトへの毒性を懸念させる新たな知見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、AMPC がβ-ラクタム系抗生物質であることから、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤

主剤は、アモキシシリン(Amoxicillin: AMPC)であり、3水和物として配合されている。本製剤「アモスタック LA 注」1 mL 中に AMPC が 150 mg (力価) 含まれている。(参照 1)

### 2. 効能・効果

*Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica* 及び *Actinobacillus pleuropneumoniae* を有効菌種とし、牛におけるパスツレラ肺炎及び豚における胸膜肺炎を適応症とする。(参照1、2)

### 3. 用法・用量

体重 1 kg 当たり AMPC として 15 mg (力価) を牛 (搾乳牛を除く。) 又は豚の筋肉内に投与する。なお、症状により反復投与が必要な場合には、48 時間後に再度同用量を投与する。(参照 1)

### 4. 添加剤等

本製剤には、懸濁化剤、保存剤及び溶剤が使用されている<sup>1</sup>。(参照 1、3)

### 5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の有効成分である AMPC は、1968 年に英国ビーチャム社により創製されたβ-ラクタム系の半合成抗菌性物質である。(参照 2、別添)

本製剤は、国内においては 2001 年に牛パスツレラ肺炎及び豚の胸膜肺炎の治療を目的に輸入販売が承認されている。なお、AMPC 製剤は、日本国内において本製剤以外にも、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年法律第 145 号) に基づく対象動物用として飲水及び飼料添加剤が承認を受け販売されている。また、医療用医薬品としても、承認を受け販売されている。(参照 2、4)

本製剤は、輸入承認から所定の期間 (6 年間)<sup>2</sup>が経過したため、再審査申請 (2008 年 1 月) が行われたものである。(参照 1)

---

<sup>1</sup> 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

<sup>2</sup> 新効能動物用医薬品として、再審査期間は 6 年とされている。(参照 1)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 主剤及び添加剤

#### (1) 主剤

本製剤の主剤である AMPC は、食品安全委員会において、別添のとおり、一日摂取許容量 (ADI) が、AMPC として 0.0013 mg/kg 体重/日と設定されている。(別添)

#### (2) 添加剤

本製剤に使用されている添加剤のうち、懸濁化剤については、動物体内では 2 種類の物質に分解されると考えられ、それぞれ JECFA では、食品添加物として「ADI は特定しない (Not Specified)」とされ、耐容量が設定されている。動物用医薬品の添加剤としては、EMEA (欧州医薬品審査庁、現在の EMA) が MRL の設定は要しないと評価しており、2019 年 3 月時点においても、EU では、全ての食用動物種における MRL が設定されていない。

保存剤としては 2 種類のパラオキシ安息香酸類が含まれている。いずれも日本では食品衛生法 (昭和 22 年第 233 号) に基づく指定添加物とされている。含有するパラオキシ安息香酸類のうちパラオキシ安息香酸プロピルについて、JECFA は 2006 年に、雄のラットへの生殖機能への影響に関し NOEL が得られなかったとする試験結果を踏まえ、パラオキシ安息香酸類で設定されていたグループ ADI から除外している。パラオキシ安息香酸プロピルの食用動物への動物用医薬品の添加剤としての使用に関する安全性評価としては、EMA が 2015 年に実施しており、2012 年に公表された GLP に適合したラットを用いた試験結果<sup>3</sup>及び動物での代謝・排泄機序等を踏まえ、MRL を設定しないこととしている。

溶剤については、天然の植物性油脂に含まれる成分である。(参照 5~12)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

### 2. 残留試験

#### (1) 残留試験 (牛①)

子牛 (交雑種(ホルスタイン種×黒毛和種)、約 6 か月齢、雌 3 頭/時点/群) に AMPC 製剤を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (AMPC として 15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回) した。最終投与 1、14、28 及び 35 日後に血漿及び組織中濃度を

---

<sup>3</sup> 雄の生殖毒性に関する知見については、EMA の動物用医薬品における添加剤に関する評価書 (参照 8) では直接引用されていない。しかし、ヒト用の経口医薬品での評価書において同様の記載で引用されている文献 (参照 9) がこれに該当すると考えられる。

*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953<sup>4</sup>を用いたバイオアッセイにより測定した（検出限界 0.04 µg(力価)/g）。

結果を表 1 に示した。

血漿、肝臓、腎臓及び筋肉では最終投与 14 日後には検出限界未満となり、脂肪、投与部位筋肉及び投与部位周囲筋肉では最終投与 28 日後には検出限界未満となった。（参照15）

表 1 子牛における AMPC 製剤 2 回筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度① (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL) <sup>a</sup>

投与量 (mg(力価)/kg 体重/回)	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		1	14	28	35
15	血漿	0.96	<0.04	<0.04	
	肝臓	1.6	<0.04	<0.04	
	腎臓	14	<0.04	<0.04	
	筋肉	<0.04~0.05	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04	<0.04~0.05	<0.04	<0.04
	小腸	0.33	<0.04	<0.04	
	投与部位 筋肉 <sup>b</sup>	1,700	<0.04~0.10	<0.04	<0.04
	投与部位 周囲筋肉 <sup>b</sup>	1,100	<0.04~0.13	<0.04	<0.04
30	血漿	1.6	<0.04	<0.04	
	肝臓	3.3	<0.04	<0.04	
	腎臓	20	<0.04	<0.04	
	筋肉	0.06	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04	<0.04		
	小腸	0.60	<0.04	<0.04	
	投与部位 筋肉 <sup>b</sup>	2,200	<0.04~0.18	<0.04	<0.04
	投与部位 周囲筋肉 <sup>b</sup>	1,400	<0.04~9.3	<0.04	<0.04

n=3 検出限界：0.04 µg(力価)/g 又は mL

a：平均で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

b：最終投与部位の筋肉又は周囲筋肉

## (2) 残留試験 (牛②)

子牛（ホルスタイン種、3~4 か月齢、体重 80~143 kg、雄 3 頭/時点/群）に AMPC 製剤を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与（AMPC として 15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回）した。最終投与 1、14、35、42、49、56 及び 63 日後に血漿及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオア

<sup>4</sup> 本試験で用いられている標準菌である *Bacillus stearothermophilus* については、*Geobacillus stearothermophilus* に属名が変更されているが、本評価書では申請資料中に記載されている菌名のままの記載とした。（参照 13、14）

ッセイにより測定した（検出限界 0.04  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）。

結果を表 2 に示した。

両投与群ともに投与 14 日後には全例で検出限界未満となった。

なお、最終投与 14 及び 35 日後の 2 時点において全例で検出限界未満であったため、投与 42 日後以降は測定しなかった。（参照16）

表 2 子牛におけるアモキシシリン製剤 2 回筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度②  
（ $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）<sup>a</sup>

投与量 (mg(力価)/kg 体重/回)	試料	最終投与後日数 (日)			
		1	14	35	42~63
15	血漿	0.79	<0.04	<0.04	
	肝臓	0.34	<0.04	<0.04	
	腎臓	6.50	<0.04	<0.04	
	筋肉	0.08	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04~0.23	<0.04	<0.04	
	小腸	0.26	<0.04	<0.04	
	投与部位 筋肉 <sup>b</sup>	552	<0.04	<0.04	
	投与部位 周囲筋肉 <sup>b</sup>	401	<0.04	<0.04	
30	血漿	1.70	<0.04	<0.04	
	肝臓	0.81	<0.04	<0.04	
	腎臓	12.71	<0.04	<0.04	
	筋肉	0.19	<0.04	<0.04	
	脂肪	0.33	<0.04	<0.04	
	小腸	0.47	<0.04	<0.04	
	投与部位 筋肉 <sup>b</sup>	1,527	<0.04	<0.04	
	投与部位 周囲筋肉 <sup>b</sup>	1,106	<0.04	<0.04	

n=3 検出限界：0.04  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$

a：平均で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

b：最終投与部位の筋肉又は周囲筋肉

### (3) 残留試験（豚①）

豚（交雑種(LW)、約 2 か月齢、体重 16.6~21.6 kg、去勢雄 3 頭/時点/群）に 48 時間間隔で AMPC 製剤を 2 回筋肉内投与（AMPC として 15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回）した。最終投与 1、14、21、28 及び 35 日後に血漿及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（検出限界 0.04  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）により測定した。

結果を表 3 に示した。（参照17）

表 3 豚における AMPC 製剤 2 回筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度① (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL)

投与量 (mg(力価)/kg 体重/回)	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	14	21	28	35
15	血漿	0.39	<0.04	<0.04	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	2.91	<0.04	<0.04	NA	NA
	筋肉	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	脂肪	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	小腸	<0.04~0.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位 筋肉	235	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位 周囲筋肉	80	<0.04	<0.04	NA	NA
30	血漿	0.82	<0.04	<0.04	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	4.93	<0.04	<0.04	NA	NA
	筋肉	<0.04~0.09	<0.04	<0.04	NA	NA
	脂肪	0.10	<0.04	<0.04	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	投与部位 筋肉	347	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位 周囲筋肉	125	<0.04	<0.04	NA	NA

n=3 NA : 分析せず 検出限界 : 0.04 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL

a : 平均で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

#### (4) 残留試験 (豚②)

豚 (交雑種(LWD)、74~78 日齢、体重 30.2~36.8 kg、雌 3 頭/時点/群) に 48 時間間隔で AMPC 製剤を 2 回筋肉内投与 (AMPC として 15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回) した。最終投与 1、14、21、28 及び 35 日後に血漿及び組織中濃度を *B. stearothermophilus var. calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイにより測定した (検出限界 0.04 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL)。

結果を表 4 に示した。(参照18)

表 4 豚における AMPC 製剤 2 回筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度② (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL) <sup>a</sup>

投与量 (mg(力価)/kg 体重/ 回)	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	14	21	28	35
15	血漿	0.23	<0.04	<0.04	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	1.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	筋肉	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	脂肪	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	投与部位 筋肉	265	0.16	<0.04	<0.04	NA
	投与部位 周囲筋肉	119	<0.04~0.18	<0.04	<0.04	NA
30	血漿	0.52	<0.04	<0.04	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	1.96	<0.04	<0.04	NA	NA
	筋肉	0.05	<0.04	<0.04	NA	NA
	脂肪	0.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	投与部位 筋肉	338	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位 周囲筋肉	184	<0.04	<0.04	NA	NA

n=3 NA : 分析せず 検出限界 : 0.04 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL

a : 平均で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

### 3. 安全性試験

#### (1) 対象家畜に対する安全性

##### ① 牛

牛 (詳細不明、6 頭/群) に AMPC 製剤を 3 日間連続筋肉内投与 (AMPC として 0、常用量 : 15 又は 5 倍量 : 75 mg(力価)/kg 体重) する安全性試験が実施された。投与終了 7 及び 14 日後に、各群 3 頭について病理組織検査を実施した。試験期間中に一般状態及び血液学的検査等が実施された。

常用量及び 5 倍量投与された牛の一般状態、摂餌量、増体量並びに血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査値に毒性所見はみられなかった。

投与終了 7 日後の常用量群の 1 頭で投与部位筋肉の透明な嚢胞を伴う白濁が、2 頭で灰白色の肥厚がみられた。5 倍量投与群においても、同様に 1 頭で白濁及び 2 頭で肥厚がみられた。

投与終了 14 日後の投与部位では、投与終了 7 日後と比較して、肉眼所見としては大きな変化はみられなかったが、組織学的検査の所見として、幼若な線維性

細胞が減少する一方で間質の線維化がみられた。(参照 2、19)

## ② 豚

豚(詳細不明、9頭/群)にAMPC製剤を3日間連続筋肉内投与(AMPCとして0、常用量:15又は5倍量:75mg(力価)/kg体重)する安全性試験が実施された。投与終了1、5及び12日後に各群3頭について病理組織検査を実施した。また、試験期間中に、一般状態及び血液学的検査等が実施された。

常用量及び5倍量投与での一般状態、摂餌量、増体量、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値において毒性影響はみられなかった。

投与終了1日後の製剤投与群全頭において、投与部位に白色肉芽様変化がみられ、5倍量投与群ではこれに加え出血斑がみられた。投与終了5日後では常用量群の1頭に投与部位の硬結がみられ、5倍量群全頭では出血斑及び硬結がみられた。投与終了12日後では、いずれの個体においても、投与部位を含む全身において、肉眼所見として、投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。病理組織学的検査所見では、投与部位の筋細胞の萎縮及び変性、空胞形成並びに肉芽形成が投与後比較的早い段階でみられたが、時間経過とともに軽度となった。(参照 2、19)

## (2) 臨床試験

### ① 臨床試験(牛)

細菌性肺炎罹患牛(肺炎所見を呈し、*P. multocida*又は*M. haemolytica*を分離したもの。)(詳細不明、126頭)にAMPC製剤を単回筋肉内投与(AMPCとして15mg(力価)/kg体重)する臨床試験が実施された。病態が改善しない場合には48時間後に同一用量で再投与された。

被験製剤を投与した全頭で、臨床上問題となる有害作用はみられなかった。(参照 2、19)

### ② 臨床試験(豚)

胸膜肺炎と診断された豚(肺病変部から*A. pleuropneumoniae*又は複合感染菌である*P. multocida*が分離された豚の同居豚で一定以上の肺炎所見を呈したものの。)(詳細不明、75頭)にAMPC製剤を単回筋肉内投与(AMPCとして15mg(力価)/kg体重)する臨床試験が実施された。病態が改善しない場合には48時間後に同一用量で再投与された。

被験製剤を投与した全頭で、臨床上問題となる有害作用はみられなかった。(参照 2、19)

## 4. 再審査期間における承認後の副作用報告

対象家畜に対する安全性について、調査期間(2001年10月~2007年10月)中

に牛では 19 施設 542 頭、豚では 13 施設 580 頭の調査が実施された。

牛では 18 頭に投与部位の腫脹及び硬結が、2 頭に下痢がみられた。投与部位の腫脹及び硬結が投与翌日にみられたが、一過性で全頭回復した。下痢を呈した 2 頭のうち 1 頭については、被験製剤投与後の肺炎症状の回復による過食が原因と報告されている。(参照 2、20)

豚では 5 頭で投与部位の腫脹がみられたが、いずれも一過性であり全頭回復した。(参照 2、21)

## 5. 再審査期間における安全性に関する研究報告

調査期間 (2001 年 10 月～2007 年 10 月) 中に畜産情報検索システム、動物医薬品検査所及び JICST のデータベース検索を行った結果、副作用及び残留性に関する報告はみられなかった。(参照 2)

なお、2007 年 11 月から 2019 年 2 月までの期間について、動物医薬品検査所のデータベース検索を行った結果、副作用に関する報告はみられなかった。(参照 3)

2018 年に公表された JECFA における AMPC の評価における 2017 年までの文献調査結果及び食品安全委員会で実施した 2018 年以降のインターネットデータベース (PubMed) による文献調査結果からは、AMPC に関する食品健康影響評価の結果並びに本製剤の残留性及び安全性に影響すると考えられる知見はみられなかった。(参照 22、23)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるアモキシシリン（AMPC）は、食品安全委員会において、AMPCとしてのADIが0.0013 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見は認められなかった。また、2018年に実施されたAMPCに関する食品健康影響評価及びそれ以降の文献調査の結果のいずれにおいても、食品を介したヒトへの毒性を懸念させる新たな知見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、AMPCがβ-ラクタム系抗生物質であることから、本製剤の使用に当たっては、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：一日摂取許容量
AMPC	Amoxicillin：アモキシシリン
EMA	European Medicines Agency（2004年にEMAから改称）：欧州医薬品庁
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2004年にEMAに改称）：欧州医薬品審査庁
GLP	Good Laboratory Practice：優良試験所規範
JECFA	The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
JICST	Japan Information Center of Science and Technology：日本科学技術情報センター
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
NOEL	No observable effect level：無作用量

## <参照>

- 1 Meiji Seika ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書（非公表）
- 2 Meiji Seika ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書（非公表）
- 3 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品データベース  
([http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_dbDR\\_idx.asp](http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp))
- 4 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：医療用薬品情報検索  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 5 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Meeting Evaluation of certain food additives and contaminants: sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2006. (WHO technical report series; no. 940)
- 6 Aubert N, Ameller T and Legrand JJ: Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol.* 2012 Mar; 50(3-4): 445-54.
- 7 European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use): European Public MRL assessment report (EPMAR) Propyl 4-hydroxybenzoate and its sodium salt (all food producing species). 2015 EMA/CVMP/632934/2014
- 8 European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use): Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use 2015 MA/CHMP/SWP/272921/2012
- 9 Gazin V, Marsden E and Marguerite F: Oral propylparaben administration to juvenile male Wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. *Toxicol Sci.* 2013 Dec;136(2): 392-401.
- 10 Oishi S: Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 2002; 40(12): 1807-13.
- 11 食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）（別表第 1）
- 12 今堀和友、山川民夫監修：生化学辞典（第 4 版）株式会社東京化学同人、2007 年
- 13 Wells-Bennik MHJ, Janssen PWM1, Klaus V, Yang C1, Zwietering MH, Den and Besten HMW: Heat resistance of spores of 18 strains of *Geobacillus stearothermophilus* and impact of culturing conditions. *Int J Food Microbiol.* 2019 Feb 16; 291: 161-72.
- 14 Coorevits A, Dinsdale AE, Halket G, Lebbe L, De Vos P, Van Landschoot A and Logan NA: Taxonomic revision of the genus *Geobacillus*: emendation of *Geobacillus*, *G. stearothermophilus*, *G. jurassicus*, *G. toebii*, *G. thermodenitrificans* and *G. thermoglucosidans* (nom. corrig., formerly 'thermoglucosidasius'); transfer of *Bacillus thermantarcticus* to the genus as *G. thermantarcticus* comb. nov.; proposal of *Caldibacillus debilis* gen. nov., comb. nov.; transfer of *G. tepidamans* to *Anoxybacillus* as *A. tepidamans* comb. nov.; and proposal of *Anoxybacillus caldiproteolyticus* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2012 Jul; 62(Pt 7): 1470-85.

- 15 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 III. 注射剤アモスタック LA 残留性に関する資料①（非公表）
- 16 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 III. 注射剤アモスタック LA 残留性に関する資料②（非公表）
- 17 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 III. 注射剤アモスタック LA 残留性に関する資料①（非公表）
- 18 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 III. 注射剤アモスタック LA 残留性に関する資料②（非公表）
- 19 Meiji S e i k a ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書②（非公表）
- 20 Meiji S e i k a ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書④（非公表）
- 21 Meiji S e i k a ファルマ株式会社：アモキシシリン油性懸濁注射液「アモキシシリン」動物用医薬品再審査申請書⑤（非公表）
- 22 JECFA, Evaluation of certain veterinary drug residues in food: eighty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO technical report series: no. 1008, 2018.
- 23 食品安全委員会事務局：アモキシシリンに関する文献検索結果（2018年1月～2019年2月）2018