

(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



動物用医薬品評価書

アモキシシリン

2018年7月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	4
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	5
○ 要約 .....	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	7
1. 用途 .....	7
2. 有効成分の一般名 .....	7
3. 化学名 .....	7
4. 分子式 .....	7
5. 分子量 .....	7
6. 構造式 .....	7
7. 使用目的及び使用状況 .....	7
II. 安全性に係る知見の概要 .....	9
1. 薬物動態試験 .....	9
(1) 薬物動態試験（ラット、静脈内及び経口投与） .....	9
(2) 薬物動態試験（マウス、ラット及びイヌ、経口投与） .....	9
(3) 薬物動態試験（ラット、ウサギ及びイヌ） .....	11
(4) 薬物動態試験（イヌ、経口投与） .....	12
(5) 薬物動態試験（牛、経口投与） .....	12
(6) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与①） .....	16
(7) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与②） .....	17
(8) 薬物動態試験（牛、筋肉内投与③） .....	17
(9) 薬物動態試験（牛、静脈内投与） .....	18
(10) 薬物動態試験（豚、経口投与） .....	18
(11) 薬物動態試験（豚、筋肉内投与①） .....	20
(12) 薬物動態試験（豚、筋肉内投与②） .....	22
(13) 薬物動態試験（豚、経口、筋肉内又は静脈内投与） .....	22
(14) 薬物動態試験（羊、静脈内及び筋肉内投与） .....	23
(15) 薬物動態試験（山羊、静脈内投与） .....	24
(16) 薬物動態試験（羊及び山羊、静脈内及び筋肉内投与） .....	25
(17) 薬物動態試験（鶏、経口投与） .....	26
(18) 薬物動態試験（鶏、静脈内及び経口投与） .....	29
(19) 薬物動態試験（鯛、混餌投与） .....	30
(20) 薬物動態試験（丸小判、経口投与） .....	30
(21) 薬物動態試験（うなぎ、経口及び静脈内投与） .....	30

(22) 薬物動態試験 (ひらめ、経口、筋肉内及び静脈内投与)	31
(23) 薬物動態試験 (ひらめ、筋肉内投与)	31
(24) 薬物動態試験 (かれい目魚類、筋肉内投与)	32
(25) 薬物動態試験 (ヒト)	32
(26) 代謝試験	34
2. 残留試験	38
(1) 残留試験 (牛・反芻開始前)	38
(2) 残留試験 (牛・反芻開始後)	42
(3) 残留試験 (乳汁)	47
(4) 残留試験 (豚)	51
(5) 残留試験 (羊)	58
(6) 残留試験 (羊、乳汁)	60
(7) 残留試験 (山羊、乳汁)	61
(8) 残留試験 (鶏)	61
(9) 残留試験 (鶏、卵)	64
(10) 残留試験 (真鯛、くろそい、ひらめ) ①	64
(11) 残留試験 (真鯛、くろそい、ひらめ) ②	65
(12) 残留試験 (丸小判)	65
(13) 残留試験 (やいとはた)	65
(14) 残留試験 (オオクチバス)	66
(15) 残留試験 (大西洋さけ)	66
(16) 残留試験 (なまず)	66
(17) 残留試験 (なまず)	66
(18) 残留試験 (ひらめ) ①	66
(19) 残留試験 (ひらめ) ②	67
(20) 残留試験 (ひらめ) ③	67
(21) 残留試験 (かれい目魚類)	67
3. 遺伝毒性試験	67
(1) アモキシシリンの遺伝毒性	67
(2) アモキシシリン及びクラブラン酸カリウムの配合剤の遺伝毒性	68
4. 急性毒性試験	69
5. 亜急性毒性試験	70
(1) 21日間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料>	70
(2) 21日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	70
(3) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット)	71
(4) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	71
(5) 26週間亜急性毒性試験 (ラット)	72
(6) 4週間亜急性毒性試験 (ネコ) <参考資料>	72
(7) 14日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	73
(8) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	73

6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	73
7. 生殖発生毒性試験.....	74
(1) 生殖毒性試験 (マウス) .....	74
(2) 生殖毒性試験 (ラット) ①.....	74
(3) 生殖毒性試験 (ラット) ②.....	75
(4) 生殖毒性試験 (ラット) ③.....	75
(5) 発生毒性試験 (マウス) .....	76
(6) 発生毒性試験 (ラット) .....	76
8. ヒトにおける知見.....	76
(1) 胃腸への影響 .....	76
(2) アレルゲン及び免疫反応.....	77
(3) 肝毒性 .....	79
(4) 生殖毒性.....	79
9. 一般薬理試験.....	80
10. 微生物学的影響に関する試験 .....	81
(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①.....	81
(2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②.....	82
(3) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC③.....	82
(4) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響 .....	82
III. 国際機関等の評価 .....	84
1. JECFA における評価.....	84
2. EMA における評価.....	84
3. FDA における評価.....	85
4. APVMA における評価.....	85
IV. 食品健康影響評価 .....	86
1. 毒性学的 ADI について.....	86
2. 微生物学的 ADI について.....	87
3. ADI の設定について .....	87
・ 表 92 JECFA 及び食品安全委員会における各種試験の無毒性量等の比較.....	88
・ 別紙 1: 検査値等略称.....	89
・ 別紙 2: 代謝物名称 .....	90
・ 参照.....	92

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）  
2006年 12月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1218004号）、関係資料の接受  
2006年 12月 21日 第172回食品安全委員会（要請事項説明）  
2015年 9月 14日 第108回肥料・飼料等専門調査会  
2015年 10月 28日 第109回肥料・飼料等専門調査会  
2018年 5月 29日 第698回食品安全委員会（報告）  
2018年 5月 30日 から6月28日まで 国民からの意見・情報の募集  
2018年 7月 11日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2018年 7月 17日 第705回食品安全委員会（報告）  
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)
寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）
小泉 直子	長尾 拓	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄
本間 清一	本間 清一	村田 容常

\* : 2007年2月1日から  
\*\* : 2007年4月1日から

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理*）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理*）	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏（委員長代理*）	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

\* : 2011年1月13日から \* : 2012年7月2日から

(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長*)
山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理*)
吉田 緑	川西 徹
山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	吉田 充

\* : 2018年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2015年9月30日まで)	(2016年3月31日まで)	(2017年10月1日から)
津田 修治 (座長)	今井 俊夫 (座長)	今井 俊夫 (座長)
今井 俊夫 (座長代理)	山中 典子 (座長代理)	山中 典子 (座長代理)
荒川 宜親 戸塚 恭一	荒川 宜親 高橋 和彦	新井 鐘蔵 下位 香代子
池 康嘉 中山 裕之	石原 加奈子 戸塚 恭一	荒川 宜親 菅井 基行
石原 加奈子 細川 正清	今田 千秋 中山 裕之	今田 千秋 高橋 和彦
今田 千秋 宮島 敦子	植田 富貴子 細川 正清	植田 富貴子 戸塚 恭一
桑形 麻樹子 宮本 亨	桑形 麻樹子 宮島 敦子	川本 恵子 中山 裕之
小林 健一 山田 雅巳	小林 健一 宮本 亨	桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 山中 典子	下位 香代子 山田 雅巳	小林 健一 山田 雅巳
高橋 和彦 吉田 敏則	菅井 基行 吉田 敏則	佐々木 一昭 吉田 敏則

〈第108回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人〉

唐木 英明

〈第109回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人〉

唐木 英明

## 要 約

抗菌剤である「アモキシシリン (CAS No.26787-78-0)」について、JECFA 評価書、薬事申請時資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

遺伝毒性試験では、*in vitro* のコメットアッセイで最高用量で DNA 損傷を引き起こしたが、活性酸素種の産生による間接的な影響であると考えた。また、その他の *in vitro* の試験並びにアモキシシリン及びクラブラン酸の配合剤を用いて実施された *in vivo* の試験では陰性であったことから、アモキシシリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能と考えた。

また、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、JECFA の結論、ラットを用いた 6 か月間亜急性毒性試験で腫瘍又は前腫瘍性病変等がみられなかったこと及び遺伝毒性試験結果から、アモキシシリンは発がん性を有するとは考えにくいと判断した。

各種毒性試験において得られた NOAEL (500 mg~4.0 g/kg 体重/日) は、全て試験の最高用量であった。

毒性学的影響として、過敏症が最も懸念される。アモキシシリンは、消化管でジペプチドトランスポーターによって選択的に吸収されるが、不純物及び分解物は吸収され難い。また、アモキシシリンの代謝物に関しては、構造的な点からハプテンの可能性は否定できなかったが、アモキシシリン及びその代謝物のタンパク質との結合物は経口投与時には極端に低いバイオアベイラビリティを示し生体内への吸収は低いと考えられた。したがって、食品の摂取に伴って取り込まれる量によってアレルギーが誘発される可能性は極めて低いと考えた。しかしながら、データが不足しているため、アレルギー誘発性について定量的指標を設定することができず、毒性学的 ADI について定量的な判断はしなかった。

微生物学的 ADI は、0.0013 mg/kg 体重/日と算出した。

以上から、アモキシシリンの ADI を 0.0013 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アモキシシリン

英名：Amoxicillin

### 3. 化学名

IUPAC

英名：(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid  
(参照 2)

CAS (No. 26787-78-0)

英名：(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid  
(参照 3)

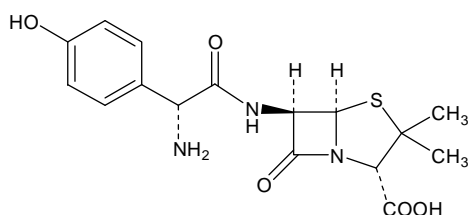
### 4. 分子式

$C_{16}H_{19}N_3O_5S$  (参照 3)

### 5. 分子量

365.41 (参照 3)

### 6. 構造式



(参照 3)

### 7. 使用目的及び使用状況

アモキシシリンは、1968年に英国ビーチャム社で開発された、広い抗菌スペクトルを有するβ-ラクタム系の半合成抗菌性物質で、動物及びヒト用医薬品として細菌感染症の治療及び予防に用いられる。アモキシシリンは、細菌の細胞壁のペプチドグリカンの架橋結合を触媒するペプチド転移酵素を阻害することにより殺菌的に作用する。アモキシ



シリンは、 $\beta$ -ラクタマーゼ又はペニシリナーゼにより不活性化されることから、ヒト医療では通常、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であるクラブラン酸と併用して使用されるが、獣医療では併用しない。(参照 2、4、5)

海外では、動物用医薬品として反芻開始前の子牛<sup>1</sup>を含む牛、豚、鶏、羊、馬、家鴨、鳩及び七面鳥における様々なグラム陽性菌及びグラム陰性菌の感染症の治療を目的として、アモキシシリン三水和物の経口投与剤や注射剤が承認されている。(参照 2、4) また、ヒト用医薬品では、アモキシシリン三水和物又はナトリウム塩として多くの感染症(中耳炎、咽頭炎及び扁桃炎、下気道感染症、皮膚感染症等)の治療に用いられている。(参照 2)

日本では、動物用医薬品として、牛、豚、鶏及び魚類を対象にアモキシシリン水和物の飼料添加又は飲水添加剤、アモキシシリンの注射剤等が承認されている。(参照 6) また、ヒト用医薬品としては、アモキシシリン水和物又はクラブラン酸カリウムとの配合剤が経口投与剤として承認されている。(参照 7)

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>2</sup>が設定されている。

---

<sup>1</sup> 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

<sup>2</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値(参照 1)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 評価書、動物用医薬品承認申請書等を基に、アモキシシリンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称及び代謝物略称をそれぞれ別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験（ラット、静脈内及び経口投与）

ラット（系統及び性別不明、11 匹）にアモキシシリンを単回静脈内投与（50 mg/kg 体重）し、投与後 180 分間微小透析試料を採取し、血中及び筋肉中非結合型アモキシシリンが測定された。血中及び筋肉中アモキシシリン濃度と時間の関係は、2-コンパートメントモデルで十分に説明された。アモキシシリンは筋肉及び間質液中に速やかに広く分布したことから、筋血流量における変化はアモキシシリンの分布特性に大きな影響は及ぼさないことが示唆された。（参照 4）

ラット（Wistar 系、雄 12 匹）にアモキシシリンを単回経口投与（15 又は 60 mg/kg 体重）した試験では、投与 3 時間後に、腸の粘膜上皮細胞の微絨毛、核及び細胞質内肝細胞の細胞質及び核内、並びに毛細血管、介在部及び小葉間胆管の管腔表面にアモキシシリンが広く分布した。投与 6 時間後には腸又は肝臓中のいずれからアモキシシリンはほとんど検出されなかったが、腎臓中には投与 12 時間後まで残存した。（参照 4）

#### (2) 薬物動態試験（マウス、ラット及びイヌ、経口投与）

マウス、ラット及びイヌを用いたアモキシシリンの経口投与による薬物動態試験が実施された。

##### ① 吸収及び分布

アモキシシリンは経口投与後速やかに吸収され、投与 1~2 時間以内に  $C_{max}$ （5  $\mu\text{g/mL}$  超）に達した（表 1）。イヌでは血漿中濃度は投与量に比例しないことから、アモキシシリンの吸収が飽和している可能性が示唆された。アモキシシリンは組織及び血管外液に広く分布した。イヌにおける血漿、末梢リンパ液及び胸部リンパ液中タンパク結合率はそれぞれ 15、9 及び 7%であった。アモキシシリンは血漿中から速やかに消失し、その  $T_{1/2}$  はマウスで 0.22 時間、イヌで 1.5 時間であり、蓄積性はみられなかった。（参照 2）

表 1 マウス、ラット及びイヌにおけるアモキシシリン経口投与後の薬物動態パラメータ

投与物質	動物種 (系統、雌雄)	用量 (mg/kg 体重)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub>
遊離酸	マウス (CS1 系、雄)	50	11.2	10 分
三水和物	マウス (CS1/OLAC 系、雌雄)	25	9	10 分
三水和物	マウス (CS1 系、雌 <sup>b</sup> )	20	8.2	15 分
遊離酸	ラット (SD 系、雄)	100	33	30 分
遊離酸	イヌ (ビーグル種、雌雄)	100	15.1	2 時間
遊離酸	イヌ (ビーグル種、雌雄)	100 1,000 2,000	35.9 53.7 50.0	1 時間 1 時間 1 時間
不明	イヌ (ビーグル種、雌雄)	11	5.5	1 時間
三水和物	イヌ (ビーグル種、雌雄)	20	18.1~20.7 <sup>a</sup>	1.4~2.0 時間 <sup>a</sup>

a : 3 種類の市販製剤 (懸濁液、錠剤、点滴剤) を用いて調べた。

b : 参照 2 に引用されている論文から性別を確認した。

試験を実施した多くの動物種において、アモキシシリンの分布は血漿タンパク質との結合比率 (ヒト、イヌ、ウサギ、ラット及びマウスで<40%) に依存していなかった。  
(参照 4)

## ② 排泄

ラットに <sup>14</sup>C 標識アモキシシリンを経口投与 (100 mg/kg 体重) した試験では、投与した総放射活性の 35.5% が尿に、50.2% が糞に排泄された。イヌに放射標識アモキシシリンを経口投与 (85 mg/kg 体重) した試験では、ラットより高い割合の放射活性 (54%) が尿に排泄された。糞には、投与後 7 日間で放射活性の 40.2% が排泄された。非放射標識アモキシシリンを用いたバイオアッセイによる尿中排泄率は、抗菌活性を有さない代謝物は検出されないため、放射標識試験の排泄率と比較して小さい値を示した。(参照 2)

## ③ バイオアベイラビリティ

ラットにおけるアモキシシリンのバイオアベイラビリティは、経口投与では 44%、十二指腸内投与では 51% であった。イヌでは、経口投与によるバイオアベイラビリティは 54~77% の範囲であった。ラットでは、アモキシシリンの肝初回通過効果がみられず、アモキシシリンのバイオアベイラビリティが低いことは全身循環に入る前の腸内における代謝が主要な原因の一つであると考えられた。(参照 2)

### (3) 薬物動態試験 (ラット、ウサギ及びイヌ)

#### ① 吸収

ラット (SD 系、雄 20 匹)、ウサギ (日本白色種、雄 5 匹) 及びイヌ (ビーグル種、雄 5 匹) にアモキシシリンを単回経口投与 (ラット、ウサギ及びイヌでそれぞれ 100、40 及び 40 mg/kg 体重) し、投与 6 時間後までの血清中濃度を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いたバイオアッセイにより測定した。

ラット、ウサギ及びイヌにおいて、ともに投与 1 時間後に  $C_{max}$  に達し、それぞれ  $8.9 \pm 0.99$ 、 $6.5 \pm 1.4$  及び  $19.8 \pm 2.1$   $\mu\text{g/mL}$  であった。(参照 8)

ペントバルビタールで麻酔したイヌ (ビーグル種、雄、匹数不明) にアモキシシリンを単回経口投与 (40 mg/kg 体重) し、血清及び末梢リンパ液中濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を用いたバイオアッセイにより測定した。

投与後、リンパ液中濃度は血清中濃度より約 1 時間遅れて最高値に達し、血清及びリンパ液中最高濃度はそれぞれ 14~15 及び 10  $\mu\text{g/mL}$  であった。(参照 8)

#### ② 分布

ラット (SD 系、雄 20 匹/時点) にアモキシシリンを単回経口投与 (100 mg/kg 体重) し、投与 0.5、1、2 及び 3 時間後の血清及び組織中濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を用いたバイオアッセイにより測定した。

結果を表 2 に示した。

組織中アモキシシリン濃度は投与 1~2 時間後に最高値に達し、肝臓及び腎臓中濃度は血清中濃度より高かった。(参照 8)

表 2 ラットにおけるアモキシシリン単回経口投与後の血清及び組織中濃度 ( $\mu\text{g/g}$  又は  $\mu\text{g/mL}$ )

試料	投与後時間 (hr)			
	0.5	1	2	3
血清	10.9	12.9	10.7	9.5
肝臓	51.0	108	99.0	64.5
腎臓	22.0	44.0	42.0	35.0
脾臓	1.2	6.0	6.9	6.2
肺	1.4	2.0	2.6	2.4
心臓	0.5	0.9	0.8	0.9

#### ③ 排泄

ラット (SD 系、雄 8 匹)、ウサギ (日本白色種、雄 5 匹) 及びイヌ (ビーグル種、雄 5 匹) にアモキシシリンを単回経口投与 (ラット、ウサギ及びイヌでそれぞれ 100、40 及び 40 mg/kg 体重) し、投与 24 時間後までの尿中排泄を *B. subtilis* ATCC 6633 を用いたバイオアッセイにより測定した。

投与後 6 及び 24 時間の尿中排泄率を表 3 に示した。(参照 8)

表3 ラット、ウサギ及びイヌにおけるアモキシシリン単回経口投与後の尿中排泄率 (%) a

動物種 (n 数)	投与後時間 (hr)		
	0~3	0~6	0~24
ラット (n=8)		48.1 ± 4.2	57.9 ± 3.1
ウサギ (n=5)	29.7 ± 5.6		37.0 ± 4.8
イヌ (n=5)			18.3 ± 3.0

a : 投与量に対する割合。平均±標準偏差又は平均±標準誤差かは不明。

#### ④ 胆汁中排泄

ラット (SD 系、雄 10 匹/群) にアモキシシリンを単回経口投与 (40 mg/kg 体重) し、胆汁中のアモキシシリンを *B. subtilis* ATCC 6633 を用いたバイオアッセイにより測定した。投与後 24 時間の胆汁排泄率は、5.4±0.6%であった。(参照 8)

#### (4) 薬物動態試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (品種及び性別不明、6 匹) に 3 種類の剤形 (懸濁液 60 mL、ドロップ剤 3 mL 及び錠剤) でアモキシシリンを経口投与し、バイオアベイラビリティに及ぼす剤形の影響について評価した。液体の剤形の方が錠剤より良好に吸収される傾向がみられ、懸濁液、ドロップ剤及び錠剤のバイオアベイラビリティは、それぞれ 76.8±16.7%、68.2±25.8 及び 64.2±17%であった。しかし、薬物動態パラメーター ( $C_{max}$ 、 $T_{max}$  及び AUC) に統計学的有意差はみられなかった。ドロップ剤及び錠剤では、同様の薬物動態試験結果が得られた。(参照 4)

#### (5) 薬物動態試験 (牛、経口投与)

子牛 (品種及び性別不明、5~10 日齢、12 頭) にアモキシシリン製剤を代用乳に混じて単回経口投与 (アモキシシリンとして 7 mg/kg 体重) し、経時的に血清中濃度を測定した。

結果を表 4 及び 5 に示した。(参照 9)

表 4 子牛におけるアモキシシリン製剤単回経口投与後の血清中濃度 (µg/mL)

	投与後時間 (hr)							
	0.5	1	2	3	4	6	8	24
血清中濃度	0.17	0.82	1.61	1.48	1.04	0.49	0.15	<0.01

n=12 (投与 24 時間後のみ n=8)

表 5 子牛におけるアモキシシリン製剤単回経口投与後の薬物動態パラメーター

$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (µg/mL)	AUC <sub>0-8</sub> (µg · hr/mL)
2.58	1.73	6.47

子牛 (品種及び性別不明、反芻開始前、2 頭/時点) にアモキシシリンを経口投与 (7 mg/kg 体重) し、投与後各時点 (投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後) の血清、消化管及び尿中濃度を測定した。

血清中濃度は、投与 2~3 時間後に  $C_{max}$  (1.92~2.06 µg/mL) に達し、投与 6~8 時

間後には 0.2~0.4 µg/mL に低下した。最も高い濃度は、消化管でみられ、小腸から結腸で少なくとも 8 時間検出された。尿中濃度は、投与 30 分後の 6 µg/mL から投与 4 時間後の 160 µg/mL の範囲であり、投与 1 時間後から 12 時間後までは 50 µg/mL 超となった。(参照 4)

子牛 (品種及び性別不明、反芻開始前、2 頭/時点) にアモキシシリンを経口投与 (7 mg/kg 体重) し、投与後各時点 (投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後) の血清、消化管及び尿中濃度を測定した。

血清中濃度は、投与 4 時間後には  $C_{max}$  (0.7~1.6 µg/mL) に達し、投与 8 時間後には 0.3~0.4 µg/mL に低下した。小腸のアモキシシリン濃度は高く、長時間持続した。尿中濃度は血清中濃度の約 10 倍の高濃度であったが、投与約 4 時間後ではその比率は約 6 倍であった。尿中最高濃度は投与 8 時間後にみられた。この結果から、経口投与の場合、投与量のうち僅かな量が吸収されて組織に分布することが示唆された。(参照 4)

子牛 (ホルスタイン種、性別不明、17~22 日齢、3 頭/時点) にアモキシシリン製剤を代用乳に混じて単回経口投与 (アモキシシリンとして 10 又は 20 mg/kg 体重) し、経時的に血清中濃度を測定した。なお、試験は同じ牛を用いて各用量を 1 週間間隔で投与して実施された。

結果を表 6 及び 7 に示した。(参照 9)

表 6 子牛におけるアモキシシリン単回経口投与後の血清中濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg 体重)	投与後時間 (hr)									
	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	24
10	0.15 ± 0.06	0.45 ± 0.23	0.62 ± 0.16	0.85 ± 0.04	1.03 ± 0.14	0.68 ± 0.21	0.25 ± 0.09	tr <sup>a</sup>	tr	<0.05
20	0.23 ± 0.13	0.65 ± 0.31	1.02 ± 0.44	1.54 ± 0.39	1.63 ± 0.63	1.01 ± 0.55	0.35 ± 0.15	0.15 ± 0.03	0.09 ± 0.02	<0.05

n=3 a : 痕跡

表 7 子牛におけるアモキシシリン単回経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	$C_{max}$ (µg/mL)		$T_{max}$ (hr)		$AUC_{0-24}$ (µg · hr/mL)		$K_a$ (1/ hr)	$K_{el}$ (1/ hr)	$T_{1/2}$ (hr)
	実測値	算定値	実測値	算定値	台形法	算定値			
10	1.03 ± 0.14	0.91 ± 0.10	4.0	3.0 ± 0.4	5.42 ± 1.11	6.42 ± 1.47	0.345 ± 0.042	0.457 ± 0.165	1.64 ± 0.51
20	1.67 ± 0.56	1.45 ± 0.59	3.7 ± 0.6	2.9 ± 0.1	8.73 ± 3.41	10.28 ± 4.43	0.383 ± 0.010	0.387 ± 0.018	1.79 ± 0.09

n=3

子牛 (品種及び性別不明、哺乳期、3 頭/群) にアモキシシリンの 10% 製剤又は 1.5% 製剤を単回強制経口投与 (アモキシシリンとして 50 mg(力価)/kg 体重) し、*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイにより血清中濃

度を測定した。

投与後の  $T_{1/2}$  及び AUC を表 8 に示した。(参照 8)

表 8 子牛におけるアモキシシリン製剤単回強制経口投与後の薬物動態パラメーター<sup>a</sup>

パラメーター	投与製剤	結果
$T_{1/2}$ (hr)	アモキシシリン 10%製剤	2.31±0.310
	アモキシシリン 1.5%製剤	2.53±0.693
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	アモキシシリン 10%製剤	78.3±6.74
	アモキシシリン 1.5%製剤	61.7±8.60

n=3

a: 参照 8 の結果を基に、有効数字を三桁として記載した。

子牛（品種及び性別不明、平均体重 43 kg、2 頭/時点）にアモキシシリン製剤を代用乳に混じて経口投与（アモキシシリンとして 7 mg/kg 体重）し、経時的（投与 0.5、1、2、3、4、6 及び 8 時間後）に消化管及びその内容物中のアモキシシリン濃度を測定した。

消化管及びその内容物中アモキシシリン濃度を表 9 及び 10 に示した。

アモキシシリンは消化管に速やかに高濃度で分布し、小腸及び結腸中に少なくとも 8 時間以上みられた。吸収も比較的良好であり、多くの病原菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）以上の濃度を示した。また、消化管内容物中濃度もサルモネラ、大腸菌等の腸内病原菌に対する MIC 以上であった。（参照 9）

表 9 子牛におけるアモキシシリン製剤単回経口投与後の消化管中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )

試料	投与後時間 (hr)						
	0.5	1	2	3	4	6	8
第 1 胃	4.4±0.93	10.1±4.9	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
第 2 胃	15.4±13.0	4.5±4.0	<0.5	<0.7±0.2	<0.5	<0.5	<0.5
第 3 胃	17.1±3.1	8.2±7.7	0.71±0.16	2.2±1.7	<0.5	<0.5	<0.5
第 4 胃	45.2±3.1	13.9±13.4	2.8±1.5	3.5±3.0	3.7±1.9	<0.5	0.41±0.23
小腸上部	30.8±28.4	26.6±14.9	5.5±4.9	2.3±0.66	3.7±1.9	1.0±0.50	0.5±0.04
小腸下部	2.0±0.67	0.7±0.17	52.0±51.4	2.5±2.3	0.21±0.15	8.0±7.0	0.8±0.28
盲腸	1.4±1.3	1.2±1.1	20.7±20.6	0.5±0.44	0.12±0.06	0.79±0.08	0.6±0.26
結腸	0.8±0.23	1.8±1.7	<0.2	<0.5	<0.6	0.12±0.05	1.6±0.7

n=2

表 10 子牛におけるアモキシシリン製剤単回経口投与後の消化管内容物中濃度 (µg/g)

試料	投与後経過時間 (hr)						
	0.5	1	2	3	4	6	8
第 1 胃	90.1±82.6	178.9±37.4	6.3±5.8	1.3±0.88	2.58±2.1	4.4±3.0	8.1±7.7
第 2 胃	17.4	168.8	20.7	39.8±35.8	3.9±3.4	2.9±1.8	0.4
第 3 胃	293.1±226.0	NS	NS	52.0±37.5	43.3±36.8	5.3±3.3	9.7±7.4
第 4 胃	172.5±18.8	146.4±91.1	110.6±58.4	84.4±44.5	126.3±58.8	9.5±1.6	12.1±10.2
小腸上部	573.5±18.0	23.6±23.2	71.9±28.2	56.3±23.2	95.3±36.8	9.4±2.5	6.7±1.8
小腸下部	NS	26.3±25.9	2,126.9	987.9	93.3±53.0	1,151.0±993.3	8.8±1.3
盲腸	1.09±0.71	2.2±1.8	271.1±270.0	178.6±152.9	64.1±63.7	635.5±79.5	51.3±37.1
結腸	0.44	0.43	NS	1,205.3±1,205.1	33.2±30.7	287.8±269.7	191.0±172.1

n=2 NS : 試料なし

子牛 (品種及び性別不明、哺乳期、3 頭/時点) にアモキシシリン製剤を単回強制経口投与 (50 mg(力価)/kg 体重) し、投与 1、6、12 及び 24 時間後の血清及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイにより測定した。

結果を表 11 に示した。

アモキシシリン濃度は、投与 1 時間後に胆汁で最高となり、次いで小腸、肝臓、腎臓、心臓、肺、血清、脾臓、筋肉の順に分布した。投与 6 時間後では、胆汁及び脾臓中濃度のみが投与 1 時間後より上昇し、他の組織中濃度は低下した。分布濃度は、胆汁が最も高く、次いで小腸、腎臓、肝臓、肺、脾臓、血清、心臓、筋肉の順に高かった。(参照 8)

表 11 子牛におけるアモキシシリン製剤単回強制経口投与後の血清及び組織中濃度 (µg(力価)/g) <sup>a</sup>

試料	投与後時間 (hr)			
	1	6	12	24
血清	5.13±1.83	3.814±0.420	0.241±0.181	<0.005~0.009
肝臓	24.1±20.5	6.97±2.82	2.57±1.44	<0.005~0.048
腎臓	19.7±8.44	14.9±1.66	4.92±0.221	0.873±0.378
脾臓	2.76±1.39	3.96±1.90	1.27±0.401	<0.005~0.010
肺	12.9±5.234	5.394±3.17	0.876±0.341	<0.005~0.011
心臓	14.0±6.06	2.36±0.392	0.919±0.711	<0.005~0.006
小腸	117±54.5	36.0±18.9	15.7±0.598	<0.005
筋肉	2.31±1.77	0.638±0.068	0.046±0.023	<0.005
胆汁	210±2.49	299±96.0	160±12.9	102±36.1

n=3

a : 参照 8 の結果を基に、有効数字を三桁として記載した。



子牛（品種及び性別不明、6頭）にアモキシシリンを1日2回、3日間代用乳に混じて経口投与（代用乳中濃度0.25、1.0又は2.0 µg/mL、体重の6%に相当する量）し、投与3、6、9及び15時間後の血清及び尿中アモキシシリン濃度を測定した。最終投与24時間後まで、尿中からアモキシシリンは検出されなかった。（参照4）

## （6）薬物動態試験（牛、筋肉内投与①）

牛（ホルスタイン種、雌、約2～3か月齢、9頭）にアモキシシリン製剤を単回筋肉内投与（アモキシシリンとして30 mg(力価)/kg 体重）し、血漿中濃度等を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（検出限界0.04 µg(力価)/g）により測定した。胆汁については前述の菌株による定量が不可能であったため、*Micrococcus luteus* ATCC 9341<sup>3</sup>を用いて測定した（検出限界0.04 µg(力価)/g）。（参照10）

### ① 吸収

牛（3頭/時点）を用いて、投与前並びに投与0.5、1、2、4、6、8、12、32、48、56及び72時間後の計12時点における血漿中アモキシシリン濃度を測定した。

血漿中濃度は、投与0.5時間後には最初のC<sub>max</sub>（1.84 µg(力価)/mL）に達し、投与6時間後まで緩やかに減少した後、投与8時間後から上昇に転じ、投与10～12時間後には再びC<sub>max</sub>（約2 µg(力価)/mL）を示し徐々に減少する二峰性の変化を示した。これは、投与した製剤（徐放性注射剤）に使用されている添加剤によると考えられた。

### ② 排泄

牛（3頭）を用いて、投与前並びに投与後0～6、6～24、24～48及び48～72時間の計5期間に排泄された尿及び糞中アモキシシリン濃度を測定した。

アモキシシリンの尿中濃度は投与後48～72時間でも113 µg(力価)/gであり、アモキシシリンは主に尿中に排泄されることが明らかとなった。また、投与したアモキシシリンの約25%が投与後72時間に尿中に排泄された。

尿中排泄率を表12に示した。

糞中への排泄はいずれも検出限界以下であった。

表12 牛におけるアモキシシリン製剤単回筋肉内投与後の尿中排泄率（%）

投与後時間 (hr)			
0~6	0~24	0~48	0~72
3.34 ± 0.89	16.7 ± 8.04	24.2 ± 6.59	26.2 ± 5.81

n=3 平均 ± 標準偏差

### ③ 分布

牛（3頭/時点）を用いて、投与0.5及び24時間後の2時点における組織、血漿、膀胱内尿及び胆汁中アモキシシリン濃度を測定した。

<sup>3</sup> 現在の菌名は、*Kocuria rhizophila* である。

胆汁及び膀胱内尿を除き、投与 0.5 時間後から投与 24 時間後の時点までに各組織中アモキシシリン濃度はほぼ同程度の割合で低下したが、小腸では約 20%の低下にとどまり、他の組織より低下率が低かった。一方、投与 24 時間後の胆汁中濃度は著しく上昇した。このことから、小腸中濃度の低下率が低かった理由は、胆嚢から十二指腸への胆汁分泌に伴う影響であると推察された。また、投与製剤の標的器官である肺及び気管中濃度の血漿中濃度に対する割合は、投与 0.5 時間後にはそれぞれ 39.0 及び 9%、投与 24 時間後にはそれぞれ 46.1 及び 40.1%となった。

#### (7) 薬物動態試験 (牛、筋肉内投与②)

牛 (ホルスタイン種、雄、体重 82~127 kg、5 頭/群) にアモキシシリン製剤を単回筋肉内投与 (アモキシシリンとして 7.5、15 又は 30 mg(力価)/kg 体重) し、投与 0.5、1、2、4、6、8、24、30 及び 48 時間後に血清中アモキシシリン濃度を *B. stearothermophilus* の孢子懸濁液を用いたバイオアッセイ (検出限界 0.05 µg(力価)/mL) により測定した。

牛における薬物動態パラメーターを表 13 に示した。

$C_{max}$  及び AUC が用量依存的に増加したため、この投与範囲においては薬物動態は線形性を示すと考えられた。(参照 10)

表 13 牛におけるアモキシシリン製剤単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (µg(力価)/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (µg(力価)・hr/mL)
7.5	0.70±0.3	0.65±0.2	9.71±2.4	14.8±1.6
15	0.60±0.2	1.17±0.5	8.43±1.4	35.2±9.2
30	0.60±0.2	2.02±1.0	9.00±1.7	62.1±1.8

n=5

#### (8) 薬物動態試験 (牛、筋肉内投与③)

子牛 (品種及び性別不明、反芻開始前、8 頭) に 3 種類の剤形のアモキシシリンナトリウムを筋肉内投与し、尿中排泄及び血清中濃度を検討した。投与は、3 頭に水性懸濁液 (7 mg/kg 体重) を、別の 3 頭に油性懸濁液 (10.5 mg/kg 体重) を、更に別の 2 頭に水溶液 (7 mg/kg 体重) を単回筋肉内投与した。血液は投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間後に採取し、尿は投与後 1~2、4~6、6~8 及び 8~24 時間で採取した。

水性懸濁液投与群の血清では、 $C_{max}$  は 2.0~2.5 µg/mL で 6 時間持続し、投与 8 時間後には 1.5 µg/mL に低下した。油性懸濁液投与群では、投与 2~3 時間後には  $C_{max}$  (3.0 µg/mL) に達し、同様の経過を示した。水溶液投与群では、投与 15 分後に血清中  $C_{max}$  は 7.0~7.5 µg/mL に達し、その後速やかに低下し、投与 3 時間後には他の製剤より低い値となった。

投与後 24 時間の尿からは剤形にかかわらず投与量の 50~60%が回収され、排泄されたアモキシシリンの大部分 (48~52%) は投与後 8 時間に回収された。排泄されたアモキシシリン量は、その尿が採取された期間の血清中濃度に比例していた。各剤形

の腎クリアランスは、血清中濃度が異なっても投与後 2～8 時間にはおおそよ 200 mL/分となった。(参照 4)

### (9) 薬物動態試験 (牛、静脈内投与)

子牛 (品種及び性別不明、反芻開始前、5 頭) にアモキシシリンナトリウム又はアンピシリンナトリウムを単回静脈内投与 (7 mg/kg 体重) した。投与 15 分後から 8 時間後まで経時的に採血し、バイオアッセイにより血清中濃度を測定した。結果は、2 次指数曲線及び 2-コンパートメントモデルに最も一致した。総分布容積はアンピシリンとほぼ同様であった。血清中濃度の消失相における  $T_{1/2}$  は  $91 \pm 5$  分であった。(参照 4)

### (10) 薬物動態試験 (豚、経口投与)

#### ① 吸収

子豚 (品種、性別及び頭数不明) にアモキシシリンを単回経口投与 (20 mg(力価)/kg 体重) し、血清中濃度を測定し、薬物動態パラメーターを検討した。

薬物動態パラメーターを表 14 に示した。

AUC は  $6.43 \mu\text{g(力価)} \cdot \text{hr/mL}$  であった。(参照 11)

表 14 豚におけるアモキシシリン単回経口投与後の薬物動態パラメーター

$C_{\max}$ ( $\mu\text{g(力価)}/\text{mL}$ )		$T_{\max}$ (hr)		AUC ( $\mu\text{g(力価)} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	Kel ( $\text{hr}^{-1}$ )	Ka ( $\text{hr}^{-1}$ )
実測値	算定値	実測値	算定値				
1.85 $\pm 0.44$	1.65 $\pm 0.33$	1.60 $\pm 0.55$	1.69 $\pm 0.53$	6.43 $\pm 0.93$	1.16 $\pm 0.46$	0.72 $\pm 0.19$	0.71 $\pm 0.19$

n=5 平均  $\pm$  標準偏差

豚 (交雑種(LWH)、性別不明、体重 30.9 kg、6 頭) にアモキシシリンを単回経口投与 (50 mg(力価)/kg 体重) し、投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、12、24 及び 48 時間後に採血し、血清中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ (検出限界  $0.015 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) により測定した。なお、本試験はアンピシリンも投与するクロスオーバー試験として実施された。

血清中濃度は、投与 1 時間後に  $C_{\max}$  ( $89.9 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達した。以後、次第に低下し、投与 12 時間後には血清濃度は検出限界未満となった。 $T_{1/2}$  は 0.66 時間であった。(参照 8)

#### ② 分布

豚 (品種及び性別不明、体重約 40 kg、2 頭/時点) にアモキシシリン製剤を単回強制経口投与 (アモキシシリンとして  $10 \text{ mg(力価)}/\text{kg}$  体重) し、血清、組織、胆汁及び尿中濃度を測定した。

結果を表 15 に示した。

組織及び体液中濃度は、投与 1～2 時間後に最高値に達すると考えられ、それらの

最高濃度は、尿で最も高く、次いで腎臓、胆汁、血清、肝臓、肺、脂肪、筋肉の順に高かった。(参照 11)

表 15 豚におけるアモキシシリン製剤単回強制経口投与後の血清、組織、胆汁及び尿中濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )

試料	投与後時間 (hr)				
	1	2	4	6	24
血清	1.260	1.172	0.250	0.198	<0.004
肝臓	0.742	0.129	0.024	0.052	<0.004
腎臓	22.28	24.15	5.035	4.560	0.057
筋肉	0.114	0.143	0.029	0.020	<0.004
脂肪	0.167	0.215	0.038	0.027	<0.004
肺	0.576	0.640	0.160	0.114	<0.004
胆汁	3.37	5.40	1.47	0.62	<0.04
尿	126	306	37.0	20.2	0.03

n=2

定量限界: 胆汁 0.04  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、尿 0.008  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 、その他の試料 0.004  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$

豚 (交雑種(LWH)、性別不明、体重約 30 kg、3 頭/時点/群) にアモキシシリンを単回強制経口投与 (50 mg(力価)/kg 体重) し、投与 1、6、12 及び 24 時間後に血清、組織及び胆汁中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ (検出限界 0.015  $\mu\text{g}/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) により測定した。

結果を表 16 に示した。

アモキシシリン濃度は、投与 1 時間後に血清で最高となり、次いで小腸、心臓、肺、胆汁、腎臓、筋肉、脾臓、肝臓の順に高濃度で分布した。投与 6 時間後では、胆汁、血清、腎臓、心臓、筋肉、肺、脾臓の順に高濃度で分布し、肝臓及び小腸では検出限界未満であった。最高値は腎臓及び胆汁を除きすべて投与 1 時間後にみられ、投与 24 時間後までに全試料で検出限界未満となった。(参照 8)

表 16 豚におけるアモキシシリン単回強制経口投与後の血清、組織及び胆汁中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

試料	投与後経過時間 (hr)			
	1	6	12	24
血清	15.333	0.967	<0.015	<0.015
肝臓	(0.010) <sup>a</sup>	<0.015	<0.015	<0.015
腎臓	0.541	0.654	<0.015	<0.015
筋肉	0.372	0.132	<0.015	<0.015
小腸	5.264	<0.015	<0.015	<0.015
心臓	1.155	0.268	<0.015	<0.015
肺	0.647	0.115	<0.015	<0.015
脾臓	0.125	0.084	<0.015	<0.015
胆汁	0.550	12.900	3.910	<0.015

n=3 検出限界 : 0.015 µg/g 又は µg/mL

a : <0.015 を 0 として求めた平均値

### ③ 腸管移行

豚 (品種及び性別不明、2 頭/時点) にアモキシシリンを 7 日間混餌投与 (10 mg(力価)/kg 体重/日) し、アモキシシリンの経口投与後の腸管内移行及び腸管内容物残留について検討した。

経時的な腸管内容物中のアモキシシリン濃度を表 17 に示した。

アモキシシリンは、小腸には投与 0.5~1 時間後に到達すると考えられ、大腸では投与 6 時間後まで微量が検出されたのみであった。最終投与 24 時間後には、小腸及び大腸の内容物からは検出されなかった。(参照 11)

表 17 豚におけるアモキシシリン 7 日間混餌投与後の腸管内容物中濃度 (µg(力価)/g)

試料	最終投与後時間 (hr)								
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	24	36	48
小腸内容物	1.49	14.2	17.7	1.56	3.82	1.07	<0.008	<0.008	<0.008
大腸内容物	<0.008 ~ 0.010	<0.008 ~ 0.010	0.013	<0.008 ~ 0.011	<0.008 ~ 0.010	0.014	<0.008	<0.008	<0.008

n=2 平均値又は範囲

### (1 1) 薬物動態 (豚、筋肉内投与①)

豚 (交雑種(LWD)、約 3 か月齢、雄 3 頭及び雌 9 頭) にアモキシシリン製剤を単回筋肉内投与 (アモキシシリンとして 30 mg(力価)/kg 体重) し、血漿中濃度等を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ (検出限界 0.04 µg(力価)/g) により測定した。胆汁については前述の菌株による定量が不可能であったため、*M. luteus* ATCC 9341 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)。(参照 10)

### ① 吸収

豚（3頭/時点）を用いて、投与前並びに投与0.5、1、2、4、6、8、12、32、48、56及び72時間後の計12時点における血漿中アモキシシリン濃度を測定した。

血漿中濃度は、投与0.5時間後に $C_{max}$ （3.42  $\mu\text{g}$ (力価)/mL）に達し、投与4時間後には約1  $\mu\text{g}$ (力価)/mLまで減少した後、投与12時間後までほぼ平衡状態を保ち、以後徐々に減少した。豚では、牛でみられたような二峰性の濃度変化はみられなかったが、牛と豚における薬物の吸収及び排泄速度の違いによると考えられた。

### ② 排泄

豚（3頭）を用いて、投与前並びに投与後0～6、6～24、24～48及び48～72時間の計5期間に排泄された尿及び糞中アモキシシリン濃度を測定した。

尿及び糞中アモキシシリン濃度を表18及び19に示した。

糞中排泄は、投与後24～48時間で0.04  $\mu\text{g}$ (力価)/g未満から1.33  $\mu\text{g}$ (力価)/gであるのに対し、尿中では同期間に31.8  $\mu\text{g}$ (力価)/gが検出され、尿中排泄が主要な排泄経路であると考えられた。また、投与量の約40%が投与48時間後までの尿に排泄された。糞中へのアモキシシリンの排泄はほとんどみられなかった。

表18 豚におけるアモキシシリン製剤単回筋肉内投与後の尿中排泄率（%）<sup>a</sup>

投与後時間 (hr)			
0~6	0~24	0~48	0~72
11.2 ± 8.25	37.0 ± 18.3	39.6 ± 20.7	39.6 ± 20.7

n=3

a：投与量に対する割合

表19 豚におけるアモキシシリン製剤単回筋肉内投与後の糞中排泄率（%）<sup>a</sup>

投与後時間 (hr)			
0~6	0~24	0~48	0~72
0.03 ± 0.05	0.07 ± 0.09	0.10 ± 0.13	0.10 ± 0.13

n=3

a：投与量に対する割合。検出限界以下は0%として算出した。

### ③ 分布

豚（3頭/時点）を用いて、投与0.5及び24時間後の2時点における血漿、組織、膀胱内尿及び胆汁中アモキシシリン濃度を測定した。

各組織中アモキシシリン濃度は、腎臓及び胆汁を除き、投与24時間後で投与0.5時間後より約60～80%減少した。投与24時間後において腎臓及び胆汁中濃度が増加しており、尿中排泄を主とする生体内からのアモキシシリンの排泄が行われていることを示すものと考えられた。また、投与製剤の標的器官である肺、気管及び鼻甲介骨中濃度の血漿中濃度に対する割合は、投与0.5時間後にはそれぞれ49.5%、23.1%、14.3%、投与24時間後には、それぞれ33.8%、31.0%及び19.7%となった。

### (12) 薬物動態 (豚、筋肉内投与②)

豚 (交雑種(LWD)、約 3 か月齢、去勢雄、3 頭/群) にアモキシシリン製剤を単回筋肉内投与 (アモキシシリンとして 7.5、15 又は 30 mg(力価)/kg 体重) し、投与 0.5、1、2、4、6、8、24、30 及び 48 時間後に血清中アモキシシリン濃度を *B. stearothermophilus* の孢子懸濁液によるバイオアッセイ (検出限界 0.05 µg(力価)/mL) により測定した。

薬物動態パラメーターを表 20 に示した。

$C_{max}$  及び AUC が用量依存的に増加した。(参照 10)

表 20 豚におけるアモキシシリン製剤単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	薬物動態パラメーター			
	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ (µg(力価)/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (µg(力価)・hr/mL)
7.5	0.50±0.0	1.09±0.6	8.51±3.5	17.3±6.5
15	0.50±0.0	1.94±0.3	10.1±4.1	31.7±4.5
30	0.70±0.3	2.82±1.0	10.5±2.4	56.4±0.9

n=3

### (13) 薬物動態 (豚、経口、筋肉内又は静脈内投与)

豚にアモキシシリンを異なる投与経路 (静脈内、筋肉内又は経口) で投与した薬物動態試験が数試験実施された。静脈内投与における  $V_{dss}$  及び MRT が低値であることから、アモキシシリンは投与後速やかに組織分布し、消失することが示された。経口投与では、剤形及び投与時の給餌の有無により、バイオアベイラビリティが異なった (11~50%)。(参照 4)

豚 (品種、性別及び頭数不明) を用いて、アモキシシリンの静脈内、筋肉内又は経口投与による比較クロスオーバー試験が実施され、様々な剤形におけるバイオアベイラビリティについて検討した。試験に用いた被験物質は、静脈内投与用の Na 塩、筋肉内投与用の三水和物 (血漿中濃度を維持する期間がこれまでと同様(従来型)又はより長期間 (長期間作用型) となるよう、油性基材を使用) 及び経口投与用の三水和物 (水溶液として使用) であった。血漿中アモキシシリン濃度を HPLC により測定し、モーメント解析法を用いて各動物の薬物動態パラメーターを検討した。

静脈内投与 (8.6 mg/kg 体重) 後、アモキシシリンは速やかに消失し、MRT は 1.4 時間であった。従来型の筋肉内投与 (14.7 mg/kg 体重) 後、血漿中アモキシシリン濃度は投与 2 時間後には 5.1 µg/mL に達し、バイオアベイラビリティは約 83%であった。しかし、長期間作用型の筋肉内投与後では、バイオアベイラビリティは 111%と算出された。反対に、アモキシシリンの経口投与における吸収は、特に給餌した動物では緩徐であり不完全であった。給餌動物では、投与 1.9 時間後には  $C_{max}$  (1.6 µg/mL) に達し、絶食動物では、投与 3 時間後にはより低値の  $C_{max}$  (0.8 µg/mL) に達した。経口投与のバイオアベイラビリティは、給餌動物で 31%、絶食動物で 28%であった。報告されたバイオアベイラビリティ、 $C_{max}$  及び  $T_{max}$  に有意な違いはみられなかった。

豚におけるアモキシシリンの静脈内及び筋肉内投与後の薬物動態パラメーターを表 21 及び 22 に示した。(参照 4)

表 21 豚におけるアモキシシリン静脈内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	薬物動態パラメーター			
	AUC (mg · hr /L)	Vdss (L/kg)	MRT (hr)	CL <sub>B</sub> (L/hr/kg)
8.6	23.5±3.7	0.55±0.05	1.5±0.20	0.37±0.06
8.6	17.0±3.4	0.63±0.17	1.2±0.20	0.52±0.10
15	4,084±1,011 (µg/min/mL)	0.81	1.5±0.42	3.9±1.2 (mL/min/kg)
20	67.11±4.19	1.07±0.08	3.54±0.43	0.30±0.02
20	23.6±2.44	NA	NA	NA
20	26.17±4.79	0.42±0.12	0.53±0.06	0.78±0.14

n 数不明 NA : 算出せず

表 22 豚におけるアモキシシリン筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC (mg · hr/L)	MRT (hr)	バイオアベイラビリティ
14.7	2.0±0.7	5.1±0.8	33.1±3.9	8.8±2.6	0.82±0.08
20	1.21±0.73	8.54±3.4	27.8±10.4	ND	1.18
7.5	NA	1.12±0.45	21.0±12.0	NA	NA
14.1 <sup>a</sup>	1.3±0.5	1.7±1.0	47.6±7.0	66.8±26.2	1.26±0.24
15 <sup>a</sup>	NA	2.81±0.48	42.9±9.93	NA	NA

n 数不明 NA : 算出せず

a : アルミニウムステアリン酸を含む長期間作用型の製剤

別の試験では、アモキシシリンの経口投与におけるバイオアベイラビリティは、餌との相互作用によって相当小さくなるということが示唆された。絶食した豚にアモキシシリンを胃内挿管による単回経口投与 (20 mg/kg 体重、200 mL の飲水に溶かして投与) したところ、投与 30 分後には C<sub>max</sub> (約 21.55 µg/mL) に達し、バイオアベイラビリティは約 91%であった。これらの値は、餌とともに投与した場合に比べてかなり高かった。(参照 4)

#### (14) 薬物動態試験 (羊、静脈内及び筋肉内投与)

羊 (品種及び性別不明、10 頭) を用いて、アモキシシリンナトリウムを単回静脈内及び筋肉内投与 (10 mg/kg 体重、溶液) 並びにアモキシシリン三水和物を単回筋肉内投与 (10 mg/kg 体重、懸濁液) による薬物動態試験がクロスオーバー法で実施された。採血は、アモキシシリンナトリウム溶液の静脈内投与では、投与前並びに投与 1、5、10、15、30 及び 45 分後並びに 1、1.5、2、2.5 及び 3 時間後に、筋肉内投与では、投与前並びに投与 5、10、15、30 及び 45 分後並びに 1、1.5、2、3、4 及び 5 時間後に、アモキシシリン三水和物の筋肉内投与では、投与前、投与 15、30 及び 45 分後、



並びに 1、1.5、2、4、6、8、10 及び 12 時間後に実施された。

結果を表 23 に示した。

アモキシシリンの体内動態は二次指数関数的な推移であった。急速な分布相 ( $\alpha$  相) の消失速度定数  $14.36 \pm 5.30/\text{hr}$  及び緩やかな消失相 ( $\beta$  相) の消失速度定数  $1.92 \pm 0.48/\text{hr}$  から、静脈内投与後速やかに分布し、排泄されることが示唆された。アモキシシリンナトリウムの筋肉内投与後では、静脈内投与後に比較してより高い血漿中アモキシシリン濃度が持続した。同じ投与経路 (筋肉内投与) では、アモキシシリン三水和物の方がアモキシシリンナトリウムより消失が遅かった。アモキシシリン三水和物の懸濁液のバイオアベイラビリティは 73% であり、アモキシシリンナトリウムのバイオアベイラビリティ (69%) と同様であった。(参照 4)

表 23 羊におけるアモキシシリン静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	静脈内	筋肉内	
	アモキシシリン ナトリウム	アモキシシリン ナトリウム	アモキシシリン 三水和物
AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ )	$21.83 \pm 8.00$	$15.05 \pm 1.82$	$15.40 \pm 1.05$
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )		$13.42 \pm 5.36$	$2.48 \pm 0.54$
T <sub>max</sub> (hr)		$0.36 \pm 0.21$	$0.98 \pm 0.15$
T <sub>1/2</sub> (hr)	$0.38 \pm 0.09$	$0.55 \pm 0.15$	
MRT (h)	$0.48 \pm 0.15$	$1.07 \pm 0.30$	$8.57 \pm 2.78$
$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$14.36 \pm 5.30$		
$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$1.92 \pm 0.48$		

n=10

#### (15) 薬物動態試験 (山羊、静脈内投与)

泌乳中の山羊 (品種及び性別不明、10 頭) にアモキシシリンを単回静脈内投与 (20 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 0.05、0.10、0.15、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、5、7 及び 9 時間後に血液を採取し、コンパートメント及びモーメント解析法により血漿中濃度-時間のデータを解析した。

薬物動態パラメーターを表 24 に示した。

体内動態は、二次指数関数的なプロファイルに合致した (2-コンパートメントモデル)。アモキシシリンは速やかに分布し、消失は緩やかであった。また、アモキシシリンの単独投与でも、クラブラン酸との併用でも、アモキシシリン及びクラブラン酸の消失半減期及びクリアランスに有意な差はみられなかった。(参照 4)

表 24 山羊におけるアモキシシリン静脈内投与後の薬物動態パラメーター

AUC (mg · hr/L)	MRT (hr)	CL (L/hr/kg)	Vdss (L/kg)
$163.18 \pm 22.15$	$1.47 \pm 0.19$	$0.12 \pm 0.01$	$0.16 \pm 0.02$

(16) 薬物動態試験（羊及び山羊、静脈内及び筋肉内投与）

① 静脈内投与

アモキシシリンの体内動態に関する動物種間の違いを検討するため、羊（品種、性別及び頭数不明）及び山羊（品種、性別及び頭数不明）にアモキシシリンを単回静脈内投与（10 mg/kg 体重）する薬物動態比較試験が2試験実施された。

結果を表 25 及び 26 に示した。

羊と山羊では、測定した薬物動態パラメーターに有意差はみられなかった。（参照 4）

表 25 羊及び山羊におけるアモキシシリン単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター①

パラメーター	動物種	
	羊 (n=6)	山羊 (n=5)
AUC (µg · min/mL)	1,004±111	895±129
CL (mL/min/kg)	10.1±1.1	11.41±1.61
Vd (mL/kg)	667±106	953±350
Vdss (mL/kg)	220±20	470±259
T <sub>1/2α</sub> (min)	11±7	10±5
T <sub>1/2β</sub> (min)	46±3	66±9

平均±標準偏差

表 26 羊及び山羊におけるアモキシシリン単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター②

薬物動態パラメーター	動物種	
	羊 (n=5)	山羊 (n=5)
AUC (µg · min/mL)	1,603.47±233.03	1,832.73±289.68
CL (mL/min/kg)	6.34±1.03	5.42±0.78
Vdss (L/kg)	0.46±0.08	0.39±0.06
T <sub>1/2α</sub> (min) <sup>a</sup>	8.38±1.39	6.43±0.85
T <sub>1/2β</sub> (min) <sup>a</sup>	76.01±10.58	61.22±12.79

平均±標準偏差

a：調和平均

② 筋肉内投与

羊及び山羊（品種及び性別不明、各 5 頭/群）にアモキシシリンを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

結果を表 27 に示した。

両動物種の薬物動態パラメーターに有意差はみられなかった。静脈内投与後の血漿中濃度-時間曲線は 2-コンパートメントモデルと合致していたが、筋肉内投与後の血漿中濃度プロファイルは、一次吸収速度及び一次排泄速度を有する 1-コンパートメントモデルにより合致していた。山羊及び羊におけるアモキシシリンのバイオアベイラビリティはいずれも 90%超であり、筋肉内投与の場合、アモキシシリンがほぼ完全に吸収されることが示唆された。（参照 4）

表 27 羊及び山羊におけるアモキシシリン単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	動物種	
	羊 (n=5)	山羊 (n=5)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	9.47±1.33	11.03±0.97
T <sub>max</sub> (min)	54.1±7.6	50.9±6.4
MRT (min)	128.8±9.4	121.9±14.8
AUC (µg・min/mL)	1,512.7±128.8	1,685.9±182.0
バイオアベイラビリティ	0.95±0.06	0.91±0.09

n=5

(17) 薬物動態試験 (鶏、経口投与)

① 血清中濃度

鶏 (肉用種、4 週齢、性別及び羽数不明) にアモキシシリンを単回経口投与 (100 mg(力価)/kg 体重) し、血清中濃度を測定した。

薬物動態パラメーターを表 28 に示した。(参照 5)

表 28 鶏におけるアモキシシリン単回経口投与後の薬物動態パラメーター

C <sub>max</sub> (µg(力価)/mL)		T <sub>max</sub> (hr)		AUC (µg(力価)・ hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Kel (hr <sup>-1</sup> )	Ka (hr <sup>-1</sup> )
実測値	算定値	実測値	算定値				
11.98	13.65	0.5	0.16	21.23	0.96	0.72	21.28

n 数不明

鶏 (肉用種、体重 2.49 kg、30 羽) にアモキシシリンを単回経口投与 (50 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与 0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、12、24 及び 48 時間後に血清中濃度を *B. stearothersophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ (検出限界 0.015 µg/mL) により測定した。なお、本試験はアンピシリンも投与するクロスオーバー試験として実施された。

血清中濃度は、投与 30 分後には C<sub>max</sub> (47.1 µg/mL) に達し、投与 12 時間後には検出限界未満となった。T<sub>1/2</sub> は 0.96 時間であった。(参照 8)

鶏にアモキシシリン製剤を飲水投与 (アモキシシリンとして 15 又は 50 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。卵用種 (白色レグホン種、体重約 400 g、雌、羽数不明) に 15 mg(力価)/kg 体重を、肉用種 (体重約 2 kg、雌雄、羽数不明) に 50 mg(力価)/kg 体重を、短時間 (30 分~1 時間) で摂取可能となるように濃度を調製し飲水投与した。

薬物動態パラメーターを表 29 に示した。(参照 5)

表 29 鶏におけるアモキシシリン製剤飲水投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	
	15	50
Ka (hr <sup>-1</sup> )	1.85	24.24
Kel (hr <sup>-1</sup> )	1.85	0.87
T <sub>1/2</sub> (hr)	0.37	0.80
T <sub>max</sub> (hr)	実測値	0.5
	算定値	0.54
C <sub>max</sub> (μg(力価)/mL)	実測値	3.12
	算定値	3.20
AUC (μg(力価)・hr/mL)	4.70	26.29

n 数不明

## ② 排泄及び代謝

人工肛門を施した鶏（卵用種、性別不明、3羽）にアモキシシリン製剤を単回強制経口投与（アモキシシリンとして 30 mg(力価)/kg 体重）し、投与 12 時間後までの尿及び糞中排泄について、バイオアッセイ及び HPLC により経時的に測定した。

結果を表 30 に示した。

投与量の多く（バイオアッセイ 27.8～40.9%、HPLC 34.3～46.3%）が尿中に排泄され、糞中にはわずか（バイオアッセイ 0.1～5.8%）しか排泄されなかった。また、HPLC により測定した結果では、アモキシシリンの代謝物であるペニシロ酸<sup>4</sup> (AMPA) は、3 例中 1 例の尿中では 8.4%（ペニシロ酸/(ペニシロ酸+アモキシシリン)）みられたが、他の 2 例の尿中では 0.3%であった。（参照 5）

<sup>4</sup> 参照 5 ではペニシロ酸と記載されているが、アモキシシロ酸と考えられる。

表 30 鶏におけるアモキシシリン製剤単回強制経口投与後の尿及び糞中排泄率 (%) <sup>a</sup>

試料	動物	検出物質	投与後時間 (hr)				計
			0~3	3~6	6~9	9~12	
尿	1	アモキシシリン <sup>b</sup>	20.9	5.3	1.3	0.3	27.8
		アモキシシリン +AMPA <sup>c</sup>	23.0	6.8	3.9	0.5	34.3
	2	アモキシシリン <sup>b</sup>	37.2	2.1	0.6	0.1	40.0
		アモキシシリン +AMPA <sup>c</sup>	39.4	2.5	0.8	0.1	42.9
	3	アモキシシリン <sup>b</sup>	30.9	8.4	1.3	0.3	40.9
		アモキシシリン +AMPA <sup>c</sup>	33.1	10.6	2.1	0.5	46.3
糞	1	アモキシシリン <sup>b</sup>	1.6	3.4	0.6	0.3	5.8
		アモキシシリン +AMPA <sup>c</sup>	/	/	/	/	/
	2	アモキシシリン <sup>b</sup>	<0.0	0.1	1.0	<0.0	1.1
		アモキシシリン +AMPA <sup>c</sup>	/	/	/	/	/
	3	アモキシシリン <sup>b</sup>	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0	0.1
		アモキシシリン +AMPA <sup>c</sup>	/	/	/	/	/

a : 投与量に対する割合    b : バイオアッセイによる測定値    c : HPLC による測定値

### ③ 分布

鶏（品種及び性別不明、3羽）にアモキシシリン製剤を単回経口投与（アモキシシリンとして 50 mg(力価)/kg 体重、1%CMC 溶液に懸濁）し、経時的に血清、組織及び胆汁中濃度を測定した（定量限界 0.04 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL、胆汁のみ 0.1 µg(力価)/mL）。

結果を表 31 に示した。

組織中濃度は、投与約 30 分後には最高値に達すると考えられ、その後減少して投与 24 時間後には定量限界未満又はその付近の値となった。アモキシシリンは、肝臓及び胆汁中に高濃度に分布することから、腸肝循環すると考えられるが、投与 24 時間後には血清中から検出されなくなるため、体内に長時間残留することはないと考えられた。（参照 5）

表 31 鶏におけるアモキシシリン製剤単回経口投与後の血清、組織及び胆汁中濃度 ( $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL)

試料	投与後時間 (hr)					
	0.5	1	2	4	8	24
血清	11.9	5.32	2.05	1.07	0.09	<0.004
肝臓	14.8	7.05	2.24	0.880	0.160	0.005~<0.004
腎臓	69.1	29.4	10.2	7.50	1.32	0.007
筋肉	1.12	0.746	0.212	0.098	0.027	0.004~<0.004
脂肪	1.64	1.17	0.210	0.070	0.099	0.004~<0.004
心臓	3.71	1.92	0.592	0.250	0.038	0.008~<0.004
肺	4.37	2.55	0.723	0.340	0.044	<0.004
胆汁	131	152	127	81	12.2	<0.1

n=3 定量限界：0.04  $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL 胆汁のみ 0.1  $\mu\text{g}$ (力価)/mL

鶏（肉用種、性別不明、体重 2.7 kg、6羽/時点/群）にアモキシシリンを単回強制経口投与（50 mg(力価)/kg 体重）し、投与 1、6、12 及び 24 時間後の血清、組織及び胆汁中濃度を *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 0.015  $\mu\text{g}/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

結果を表 32 に示した。

投与 1 時間後の濃度では、胆汁が最高濃度であり、次いで小腸、卵巣、腎臓、肝臓、心臓、脾臓、肺、筋肉、血清の順に高かった。投与 6 時間後では、胆汁、腎臓、卵巣、肝臓、血清、小腸、脾臓、心臓の順に高く、筋肉及び肺で検出限界未満となった。投与 12 時間後では胆汁のみから検出され、投与 24 時間後でも検出された。（参照 8）

表 32 鶏におけるアモキシシリン単回強制経口投与後の血清、胆汁及び組織中濃度 ( $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL)

試料	投与後時間 (hr)			
	1	6	12	24
血清	0.448	0.117	<0.015	<0.015
肝臓	16.928	0.600	<0.015	<0.015
腎臓	21.192	0.894	<0.015	<0.015
筋肉	0.492	<0.015	<0.015	<0.015
小腸	138.502	0.067	<0.015	<0.015
心臓	9.201	0.039	<0.015	<0.015
肺	3.901	<0.015	<0.015	<0.015
脾臓	4.101	0.046	<0.015	<0.015
卵巣	26.820	0.630	<0.015	<0.015
胆汁	927.500	4,516.667	4,003.333	5.586

n=6 検出限界：0.015  $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL

### (18) 薬物動態試験（鶏、静脈内及び経口投与）

鶏（品種及び性別不明、8羽/群）にアモキシシリンを単回静脈内又は単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後の血漿中濃度を HPLC により測定した。

薬物動態パラメーターを表 33 に示した。

アモキシシリンの消失プロファイルは静脈内又は経口投与において同様であった。経口投与では、投与 1.00±0.06 時間後に C<sub>max</sub> (160.40±4.67 µg/mL) に達した。血漿中アモキシシリン濃度は緩やかに低下し、経口投与 24 時間後まで 15 µg/mL 超の濃度が持続した。(参照 4)

表 33 鶏における単回静脈内又は単回経口投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	投与経路	
	静脈内	経口
T <sub>1/2β</sub> (hr)	8.17±0.31	9.16±0.60
Vd <sub>(ss)</sub> (L/kg)	0.042±0.002	
AUC (mg · hr/L)	2449.3±174.8	1534.6±114.9
F (%)		63.00±4.58
MRT (hr)	10.46±0.51	12.26±0.81
CL (L/ hr /kg)	0.004±0.001	0.004±0.001
C <sub>max</sub> (µg/mL)		160.40±4.67
T <sub>max</sub> (hr)		1.00±0.06

n=8

#### (19) 薬物動態試験 (鯛、混餌投与)

鯛 (尾数及び体重不明) にアモキシシリン三水和物を混餌投与 (80 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (40 mg/kg 体重) し、アモキシシリン濃度をバイオアッセイ又は放射免疫測定法により測定した。経口投与後の相対的バイオアベイラビリティは、0.33% であった。(参照 12)

#### (20) 薬物動態試験 (丸小判、経口投与)

丸小判 (*Trachinotus blochii*, 160.4±27.7 g、尾数不明) にアモキシシリン三水和物を単回経口投与 (40 mg/kg 体重) 又は 5 日間経口投与 (40 mg/kg 体重) した。試験は水温 25~27°C で実施した。投与後の血清、肝臓、腎臓及び筋肉中アモキシシリン濃度を HPLC により測定した (定量限界 100 ng/g)。

投与後の薬物動態パラメーターを表 34 に示した。(参照 12)

表 34 丸小判におけるアモキシシリン三水和物単回経口投与後の薬物動態パラメーター

試料	最高濃度 (ng/mL 又は ng/g)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
血清	7,360	0.5	7.4
肝臓	6,170	0.5	18.3
腎臓	4,270	0.5	12
筋肉	1,960	2	17.3

n 数不明 定量限界 : 100 ng/g

#### (21) 薬物動態試験 (うなぎ、経口及び静脈内投与)

うなぎ (*Anguilla japonica*, 220±10 g、尾数不明) にアモキシシリン三水和物を単

回強制経口投与 (40 又は 80 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (1 mg/kg 体重) した。試験は水温 28±1.5°C で実施した。投与後の血漿中アモキシシリン濃度を HPLC により測定した (定量限界 0.2 µg/mL)。

薬物動態パラメーターを表 35 に示した。

経口投与後の吸収は速やかであり、AUC は用量に比例した。(参照 12)

表 35 うなぎにおけるアモキシシリン三水合物単回強制経口及び単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	強制経口 (mg/kg 体重)		静脈内 (mg/kg 体重)
	40	80	1
終末相 T <sub>1/2</sub> (hr)	868	3,139	2,989
MRT (hr)			2,527
バイオアベイラビリティ (%)	1.6	1.1	

n 数不明

### (2 2) 薬物動態試験 (ひらめ、経口、筋肉内及び静脈内投与)

ひらめ (*Paralichthys olivaceus*, 500±20 g、尾数不明) にアモキシシリン三水合物を投与した。試験は水温 20±1.5°C で実施した。2 群に単回強制経口投与 (40 又は 80 mg/kg 体重) し、別の 2 群に単回筋肉内投与 (30 又は 60 mg/kg 体重) し、別の 1 群に単回静脈内投与 (6 mg/kg 体重) した。投与後の血漿中アモキシシリン濃度を HPLC により測定した (定量限界 0.1 µg/mL)。

薬物動態パラメーターを表 36 に示した。(参照 12)

表 36 ひらめにおけるアモキシシリン三水合物単回強制経口、単回筋肉内及び単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	強制経口 (mg/kg 体重)		筋肉内 (mg/kg 体重)		静脈内 (mg/kg 体重)
	40	80	30	60	6
終末相 T <sub>1/2</sub> (hr)	259	285	27	39	97
バイオアベイラビリティ (%)	9	3.6	86	53	

n 数不明

### (2 3) 薬物動態試験 (ひらめ、筋肉内投与)

ひらめ (*P. olivaceus*, 尾数不明) にアモキシシリンナトリウムを単回筋肉内投与し、血漿中アモキシシリン濃度を HPLC により測定する試験を 2 試験実施した。

試験設計及び投与後の MRT を表 37 に示した。

アモキシシリンの吸収は速やかであり、AUC は用量に比例した。(参照 12)



表 37 ひらめにおけるアモキシシリンナトリウム単回筋肉内投与試験の試験設計及び投与後の MRT

試験	投与量 (mg/kg 体重)	体重 (g)	水温 (°C)	HPLC の定量限界 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MRT (hr)
1	12.5	140 $\pm$ 22	23 $\pm$ 1	0.04	18.8
	125				14.4
2	40	821 $\pm$ 125	22 $\pm$ 1	0.54	13.7
	80				15.9

n 数不明

#### (24) 薬物動態試験 (かれい目魚類、筋肉内投与)

かれい目魚類 (種、体重及び尾数不明) にアモキシシリン三水和物を単回筋肉内投与 (10、20 又は 40 mg/kg 体重) し、血漿中アモキシシリン濃度を HPLC により測定した (定量限界不明)。

AUC は、用量に比例し、10、20 及び 40 mg/kg 体重投与群の MRT は、それぞれ 12.0、12.4 及び 16.4 hr であった。(参 12)

#### (25) 薬物動態試験 (ヒト)

##### ① 吸収

ヒトにおける経口投与後のアモキシシリンの薬物動態は、実験動物と同様に、速やかに吸収、分布及び排泄し、蓄積しないことが特徴的である。アモキシシリンの単回経口投与 (500 mg/人) 後では、 $C_{\text{max}}$  は 5~10  $\mu\text{g/mL}$  の範囲であり、 $T_{\text{max}}$  は 1~2 時間であった (表 38)。経口投与後のバイオアベイラビリティは 80%以上であり、胃内の食物に影響されなかった。ヒトにおけるアモキシシリンの吸収は、実験動物と同様に、おそらく担体輸送による飽和過程を有する。全身クリアランスは 0.2~0.34 L/kg 体重/hr の範囲であった。通常用量の範囲内であれば、アモキシシリンの薬物動態はクラブラン酸に影響を受けることはなかった。(参照 2)

表 38 ヒトにおけるアモキシシリン経口投与後の薬物動態パラメーター

投与物質	人数	投与量 (mg/人)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
塩不明	8	500	7.6	1.5	1.0
ナトリウム塩	30	250	14.8	1.1	/
		500	11.8	1.2	
		1,000	9.5	1.6	
三水和物	9	500	9.5	1.5	1.0
三水和物	16	500(絶食)	8.9	1.9	/
		500(非絶食)	8.8	2.4	
三水和物	12	375	8.1	1.0	1.7
		750	13.0	1.5	1.5
		1,500	17.9	1.75	1.6
		3,000	28.7	2.0	1.7
アモキシシリン三水和物/ クラブラン酸カリウム	144	250/125 <sup>a</sup>	4.3	1.1	1.4
		500/125(錠剤) <sup>a</sup>	6.8	1.5	1.5
		500/125(懸濁液) <sup>a</sup>	7.6	1.1	1.5
		875/125 <sup>a</sup>	9.9	2.0	1.8

a : 左の数値はアモキシシリンの三水和物の投与量、右の数値はクラブラン酸カリウムの投与量

## ② 排泄

ヒトにおけるアモキシシリンの経口投与後の尿中排泄率をバイオアッセイで測定したところ、総投与量の 43.4~60%超の範囲であった。しかしながら、バイオアッセイでは抗菌活性がない代謝物は測定されないと考えられる。

ある試験では、ヒト、ラット及びイヌにおいて尿に排泄される総薬物量の約 20%を代謝物が占めることが示された (表 39)。アモキシシリンの腎排泄は糸球体濾過及び尿細管における能動分泌の両方によると考えられた。(参照 2)

表 39 ヒト、ラット及びイヌにおけるアモキシシリン経口投与後 0~6 時間の尿中排泄率 (%)<sup>a</sup>

対象	投与経路	アモキシシリン	AMA	アモキシシリン+AMA	アモキシシリン及びAMAの尿中総量に対するAMAの割合
ヒト	経口	60	14	74	19
ラット	経口	8	2	10	20
	筋肉内	62	10	72	14
イヌ	経口	11	7	18	39
	筋肉内	61	5	66	8

AMA : アモキシシリン酸 n 数不明

a : 投与量に対する割合

健常なヒト (男性、23~24 歳、体重 58~60 kg、3 名) に、アモキシシリンを単回

経口投与（500 mg/人、カプセル）し、投与後 8 時間の尿中アモキシシリン及び代謝物濃度を HPLC により測定した（定量限界不明）。

結果を表 40 に示した。

経口投与後 8 時間の尿には、総投与量の 63.7～81.8%がアモキシシリン及び代謝物として排泄された。（参照 13）

表 40 ヒトにおけるアモキシシリン単回経口投与後 8 時間のアモキシシリン及び代謝物の尿中排泄率 (%) <sup>a</sup>

被験者	アモキシシリン	アモキシシロ酸 (AMA) <sup>b</sup>	アモキシシリンペナマルディック酸 (APM) <sup>b</sup>	総計
1	57.1 (285.66) <sup>c</sup>	14.5 (72.57) <sup>c</sup>	6.3 (31.60) <sup>c</sup>	78.0 (389.83) <sup>c</sup>
2	47.9 (239.47) <sup>c</sup>	11.0 (54.99) <sup>c</sup>	4.8 (24.21) <sup>c</sup>	63.7 (318.67) <sup>c</sup>
3	61.1 (305.42) <sup>c</sup>	16.3 (81.26) <sup>c</sup>	4.5 (22.45) <sup>c</sup>	81.8 (409.13) <sup>c</sup>

a : 投与量に対する割合

b : アモキシシリン相当量に換算した値

c : 排泄量 (mg)

## (26) 代謝試験

アモキシシリンの 2 種の主要代謝物は AMA (アモキシシロ酸) 及び DKP (アモキシシリンピペラジン-2,5-ジオン) である。これらの代謝物は、アモキシシリンが有していた抗菌活性を失っているが、AMA はアレルゲンの可能性を有していると考えられる。（参照 4）

### ① ラット

ラット (Wistar 系、雄、匹数不明) にアモキシシリンを単回経口投与 (15 又は 60 mg/kg 体重) したところ、投与量の 60～70%が投与後 24 時間以内に未変化体として尿中に排泄された。アモキシシリンの一部は、AMA 及び DKP に代謝された。（参照 4）

### ② 豚

豚 (品種、性別及び頭数不明) にアモキシシリンを経口又は静脈内投与し、門脈及び頸静脈の血漿を用いてアモキシシリンの主要代謝物 (AMA 及び DKP) の動態について比較した (表 41<sup>5</sup>)。静脈内投与では、ほぼ投与直後に、血漿中に AMA 及び DKP が高い濃度で検出されたが、経口投与では、両代謝物はアモキシシリンの吸収がほとんど終了した後に血漿中に検出された。門脈と頸静脈血の血漿において、経口投与又は静脈内投与後の濃度-時間プロファイルから得られたアモキシシリン及び 2 種類の代謝物の薬物動態パラメーターに有意な差はみられなかった ( $p>0.05$ )。経口投与で

<sup>5</sup> 表 41 は、参照 4 から引用した。

は、アモキシシリンの  $T_{1/2}$  は 0.75 時間、AMA の  $T_{1/2}$  は 2.7 時間であったことから、代謝物のクリアランスはより緩徐であることが示された。糸球体濾過及び尿細管の能動分泌の両方により排泄されるアモキシシリンと比較して、腎臓の近位尿細管の輸送担体に  $\beta$ -ラクタム構造の開裂が認識されないことから、AMA は糸球体濾過のみで排泄されると考えられた。(参照 2、4)

表 41 豚におけるアモキシシリン単回静脈内又は経口投与後のアモキシシロ酸 (AMA) 及びアモキシシリンピペラジン・2,5-ジオン (DKP) の血漿中薬物動態パラメーター

投与経路	薬物動態パラメーター	AMA		DKP	
		門脈	頸静脈	門脈	頸静脈
静脈内	$AUC_{0-\infty}$ (mg・hr/L)	7.82±2.14	8.22±2.01	1.13±0.09	1.26±0.08
	$T_{1/2}$ (hr)	1.94±0.21	1.85±0.29	0.41±0.04	0.45±0.02
経口	$AUC_{0-\infty}$ (mg・hr/L)	8.01±2.01	7.55±2.44	0.37±0.11	0.31±0.11
	$T_{1/2}$ (hr)	3.30±2.70	2.07±0.46	0.88±0.62	0.84±0.66
	$C_{max}$ (mg/L)	2.10±0.28	1.83±0.72	0.15±0.75	0.15±0.02
	$T_{max}$ (hr)	2.60±0.98	2.45±0.40	2.13±0.40	2.13±0.60

豚 (品種、性別及び頭数不明) にアモキシシリンを飲水投与 (投与量不明) し、投与 12、36、60 及び 108 時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度を測定した。アモキシシリン濃度は、投与 12 時間後において腎臓では 500 ng/g 超であったが、他の組織では全て 50 ng/g 以下であった。投与 36 時間後には、ほとんどの組織でアモキシシリンは検出されなかった。しかし、AMA は、腎臓及び肝臓に 50 ng/g より高い濃度で長期間存在した。筋肉及び脂肪では、これらの代謝物は無視できる程度であった。DKP は低濃度でみられ、全組織で投与 36 時間以内にほとんど消失した (定量限界未満)。(参照 4)

豚 (品種及び性別不明、体重約 40 kg、2 頭/時点) にアモキシシリン製剤を単回強制経口投与 (アモキシシリンとして 10 mg(力価)/kg 体重) した ([II.1. (10) ②]と同一の試験)。経時的に尿を採取し、尿中アモキシシリン及び代謝物である AMPA<sup>6</sup>の濃度を HPLC により測定した。

結果を表 42 に示した。

投与 2 時間後の尿では、アモキシシリンは最高濃度を示したが、AMPA はアモキシシリンの数%しか検出されなかった。(参照 11)

<sup>6</sup> 参照 11 ではペニシロ酸と記載されているが、アモキシシロ酸と考えられる。

表 42 豚におけるアモキシシリン単回強制経口投与後の尿中アモキシシリン及びペニシロ酸 (AMPA) 濃度 (µg(力価)/g)

動物	測定物質	投与後時間 (hr)				
		1	2	4	6	24
1	アモキシシリン	74.6	360	81.2	15.9	<3.00
	AMPA	<3.00	3.83	4.73	<3.00	<3.00
2	アモキシシリン	273	352	12.8	10.9	<3.00
	AMPA	5.29	19.6	<3.00	<3.00	<3.00

### ③ *in vitro* 試験

アモキシシリンを室温で塩酸溶液 (0.1 mol/L) 中で 1 時間振とうした結果、AMA、アモキシロ酸、4-ヒドロキシフェニルグリチルアモキシシリン及び DKP が分解産物として特定された。しかし、これらの代謝物が全て *in vivo* で形成されるかどうかは知られていない。HPLC による分析の結果、ヒト及び豚において、3 種の代謝物 (5*R*,6*R*)-AMA、(5*S*,6*R*)-AMA 及びアモキシシリン-(2*R*)-ピペラジン-2',5'-ジオンが特定された。(参照 2)

### ④ ヒト

健常なヒトにアモキシシリンを経口投与 (500 mg/人) し、投与後 24 時間の尿を調べた。その結果、未変化体であるアモキシシリンが 72.2%、β-ラクタム環が開裂した代謝物である AMA<sup>7</sup>が 20.7%回収された。総ペニシリン類としては 92.9%が回収された。(参照 14)

健常なヒトにアモキシシリンを単回経口投与 (500 mg/人、カプセル) し、投与後 8 時間の尿を調べたところ、尿中にアモキシシリン、代謝物の AMA 及びアモキシシリンペナマルディック酸 (APM) がみられ (II. 1. (19)②参照)、代謝経路として図 1 が示唆された。(参照 13)

<sup>7</sup> 参照 14 ではペニシロ酸と記載されているが、アモキシシリンにβ-ラクタマーゼを用いて調製したと記載していることから、アモキシシロ酸と判断した。

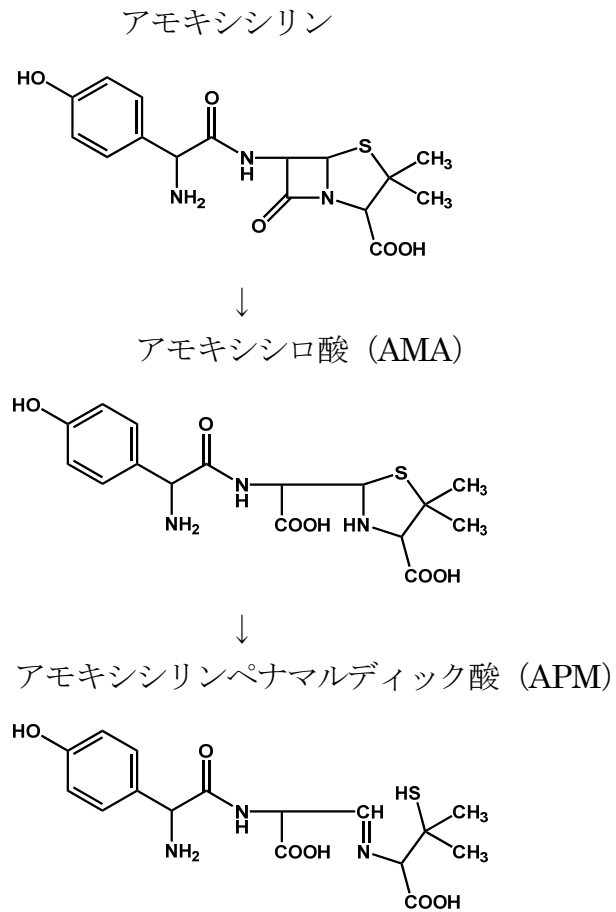


図1 アモキシシリンの予想代謝経路

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の試験において、アモキシシリンの代謝物を検討した。その結果、アモキシシリンの肝ミクロソームによる代謝経路として図2の代謝経路が予想された。(参照 15)

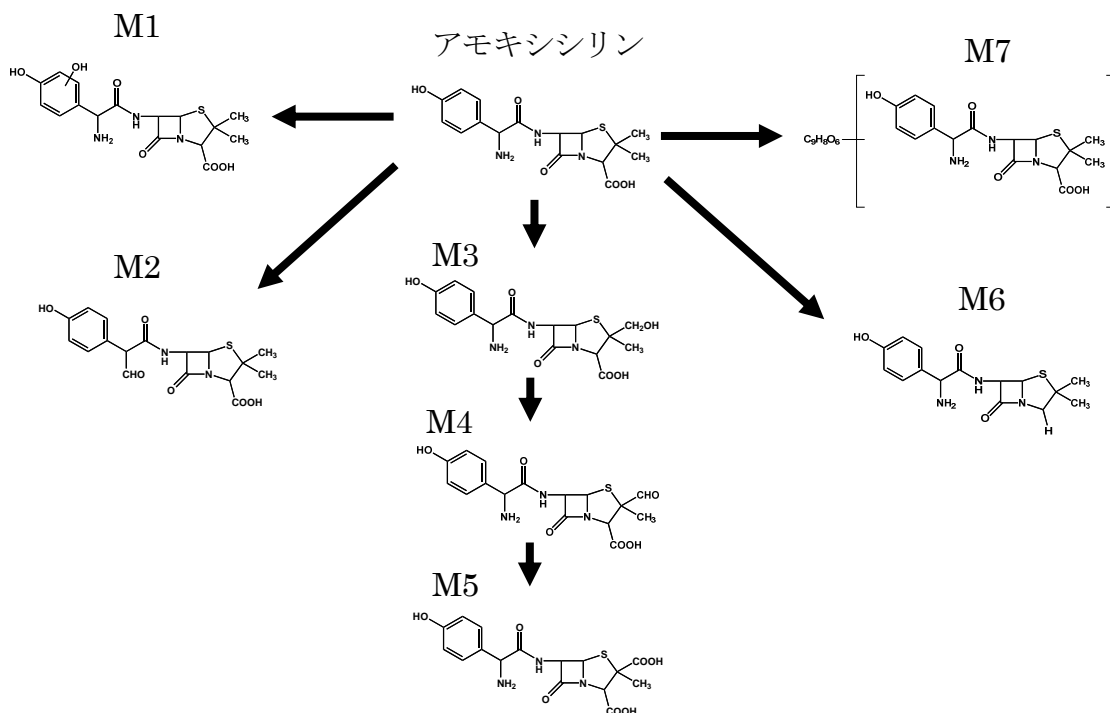


図2 ヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* の試験におけるアモキシシリンの予想代謝経路

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛・反芻開始前)

#### ① 5日間投与試験

子牛 (品種及び性別不明、1~2週齢、反芻開始前、3頭/時点) にアモキシシリン可溶性粉末を5日間代用乳に混じて投与 (500 mg/頭、1日2回投与) した。投与1、3、5、7、9及び11日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取し、組織中濃度をバイオアッセイにより測定した (定量限界不明)。

結果を表43に示した。(参照4)

表43 子牛におけるアモキシシリン可溶化粉末経口投与後の組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)					
	1	3	5	7	9	11
肝臓	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)
腎臓	0.09、0.12、0.12	<0.01 (3)	<0.01 (3)	n.s.	<0.01 (3)	<0.01 (3)
筋肉	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)
脂肪	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)

n=3      n.s.: 試料なし      括弧内の数値は例数

子牛 (品種及び性別不明、反芻開始前、3頭/時点) にアモキシシリンを5日間経口投与 (400 mg/頭、1日2回投与) し、最終投与4時間並びに1、3、5、7、9、11、

12、14 及び 16 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取し、組織中濃度を測定した。  
 (定量限界不明)  
 結果を表 44 に示した。(参照 4)

表 44 子牛におけるアモキシシリン 5 日間経口投与後の組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)								
	4 時間	1	3	5	7	9	11	12	14
肝臓	0.03, 0.04, 0.01	0.02(3)	0.01(2), <0.01	0.01(3)	<0.01(2), 0.02	0.06, 0.03, 0.05	0.04(2), 0.07	<0.01(3)	<0.01(3)
腎臓	0.16(2), 0.05	0.01, 0.11, 0.02	<0.01(3)	<0.01(2), 0.03	<0.01(3)	0.02, <0.01(2)	0.01(2), <0.01	0.02, <0.01, 0.01	<0.01(3)
筋肉	0.01, 0.03, <0.01	<0.01(3)	0.02, <0.01(2)	0.01, <0.01(2)	0.02, <0.01, 0.05	0.01, <0.01(2)	0.02(3)	<0.01(3)	<0.01(3)
脂肪	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(2), 0.04	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)

n=3 括弧内の数値は例数

## ② 7 日間投与試験

子牛 (品種及び性別不明、体重 36.4~45.5 kg、反芻開始前、3 頭/時点) にアモキシシリン懸濁液を 7 日間筋肉内投与 (17.6 mg/kg 体重/日) した。本製剤の推奨用量は、体重 45.5 kg 当たり 400 mg/mL (8.8 mg/kg 体重に相当) であった。投与は最初の 6 日間は右後肢に、投与 7 日目には左後肢に実施し、投与部位試料とした。最終投与 1、5、9、12、15、18 及び 21 日後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉中濃度を *B. stearothermophilus* を用いたバイオアッセイにより測定した (検出限界 0.010 µg/g)。なお、肩部を非投与部位の筋肉試料とした。

結果を表 45 に示した。

データには、概数で示された値及び試料の得られていない部分が相当数あった。(参照 4)



表 45 子牛におけるアモキシシリン 7 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)						
	1	5	9	12	15	18	21
肝臓	~1.2 (3)	0.02 (2), 0.01	<0.01 (2), n.s.	<0.01 (3)	<0.01, n.s. (2)	<0.01 (2), n.s.	<0.01 (3)
腎臓	~10 (3)	0.09, 0.03, 0.05	0.01, <0.01, n.s.	<0.01 (2), 0.02	<0.01, n.s. (2)	<0.01 (2), n.s.	<0.01 (3)
筋肉	~0.40 (2), 0.31	~0.4, <0.01 (2)	<0.01 (2), n.s.	<0.01 (3)	<0.01, n.s. (2)	<0.01 (2), n.s.	<0.01 (3)
脂肪	~0.4, 0.2(2)	<0.01 (2), 0.02	<0.01 (2), n.s.	<0.01 (3)	<0.01, n.s. (2)	<0.01 (2), n.s.	<0.01 (3)
投与部位 筋肉	6.4, ~4.5, 0.2	0.27, 0.19, 6.4	~1.2, <0.01, n.s.	<0.01, 0.12, ~2.0	<0.01, n.s. (2)	0.18, n.s. <0.01	<0.01 (3)

n=3 n.s. : 試料なし 検出限界 : 0.010 µg/g 括弧内の数値は例数

子牛 (ホルスタイン種、平均体重 59.6 kg、反芻開始前、雌 2 頭/時点) にアモキシシリン製剤を 7 日間強制経口投与 (アモキシシリンとして 50 mg(力価)/kg 体重) し、最終投与 2 時間並びに 1、3、5、7 及び 10 日後に血清及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイにより測定し、胆汁中濃度を *M. luteus* ATCC 9341 を用いて測定した (検出限界 胆汁 0.04 µg(力価)/mL、胆汁以外 0.004 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL)。

結果を表 46 に示した。

最終投与 5 日後には腎臓を除く全試料で、最終投与 7 日後には全試料で検出限界未満となった。(参照 16)

表 46 子牛におけるアモキシシリン製剤 7 日間強制経口投与後の血清、組織及び胆汁中濃度① (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL)

試料	最終投与後経過日数 (日)					
	2 時間	1	3	5	7	10
血清	0.236, 0.222	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)
肝臓	0.102, 0.070	<0.004, 0.006	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)
腎臓	0.720, 0.970	0.115, 0.007	0.006, 0.012	0.016, 0.013	<0.004 (2)	<0.004 (2)
筋肉	0.019, 0.015	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)
脂肪	0.019, 0.050	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)	<0.004 (2)
胆汁	1.20, 0.69	<0.04 (2)	<0.04 (2)	<0.04 (2)	<0.04 (2)	<0.04 (2)

n=2 括弧内の数値は例数

検出限界 : 胆汁 0.04 µg(力価)/mL、胆汁以外 0.004 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL

子牛（ホルスタイン種、15～19日齢、体重45.0～52.8kg、反芻開始前、雌2頭/時点）にアモキシシリン製剤を代用乳に混じて7日間経口投与（アモキシシリンとして50mg(力価)/kg体重）し、最終投与2時間並びに1、3、5、7及び10日後に血清及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイにより測定し、胆汁中濃度を *M. luteus* ATCC 9341 を用いて測定した（検出限界 胆汁 0.04 µg(力価)/mL、胆汁以外 0.004 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL）。

結果を表 47 に示した。

最終投与1日後までは筋肉以外の試料で残留がみられたが、血清、肝臓、脂肪及び胆汁は最終投与3日後以降、腎臓は最終投与7日後以降で検出限界未満となった。（参照 17）

表 47 子牛におけるアモキシシリン製剤 7 日間強制経口投与後の血清、組織及び胆汁中濃度②（µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL）

試料	最終投与後日数（日）					
	2時間	1	3	5	7	10
血清	2.8, 1.2	0.006, 0.010	<0.004	<0.004	/	/
肝臓	3.4, 1.0	0.008, 0.022	<0.004	<0.004	/	/
腎臓	9.0, 4.9	0.22, 0.32	<0.004	<0.004, (<0.004,0.008) <sup>a</sup>	<0.004	<0.004
筋肉	0.26, 0.088	<0.004	<0.004	/	/	/
脂肪	1.3, 0.40	<0.004, 0.008	<0.004	<0.004	/	/
胆汁	45, 16	n.s., 0.31	<0.04	(<0.04, n.s) <sup>a</sup> <0.04	/	/

n=2 n.s. : 試料なし

検出限界：胆汁 0.04 µg(力価)/mL、胆汁以外 0.004 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL

a : 同一試料の2回分析値

牛（ホルスタイン種、20～60日齢、平均体重59.5kg、反芻開始前、雄2頭/時点）にアモキシシリン製剤を代用乳に混じて7日間経口投与（アモキシシリンとして10又は50mg(力価)/kg体重）し、残留試験が実施された。最終投与2時間並びに3及び5日後に血清及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（検出限界 0.015 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL）により測定した。

結果を表 48 に示した。

50 mg(力価)/kg 体重投与群の最終投与2時間後の各試料中濃度は 10 mg(力価)/kg 体重投与群より顕著に高濃度を示したが、最終投与3日後以降は、両投与群の腎臓の各1例（最終投与3日後）を除き全試料で検出限界未満となった。（参照 18）

表 48 子牛におけるアモキシシリン製剤 7 日間強制経口投与後の血清及び組織中濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )

投与量 ( $\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重)	試料	最終投与後日数 (日)		
		2 時間	3	5
10	血清	0.623	<0.015 (2)	<0.015 (2)
		0.544		
	肝臓	0.064	<0.015 (2)	<0.015 (2)
		0.138		
	腎臓	0.265	<0.015 0.020	<0.015 (2)
0.313				
筋肉	0.030 0.040	<0.015 (2)	<0.015 (2)	
脂肪	0.021 0.094	<0.015 (2)	<0.015 (2)	
50	血清	8.213	<0.015 (2)	<0.015 (2)
		7.013		
	肝臓	0.302	<0.015 (2)	<0.015 (2)
		0.763		
	腎臓	1.162	<0.015 0.025	<0.015 (2)
1.769				
筋肉	1.175 0.539	<0.015 (2)	<0.015 (2)	
脂肪	0.230 0.230	<0.015 (2)	<0.015 (2)	

n=2 括弧内の数値は例数 検出限界 :  $0.015 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$

## (2) 残留試験 (牛・反芻開始後)

### ① 2 回投与試験

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) にアモキシシリン製剤を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (アモキシシリンとして 15 又は 30  $\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$  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 *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  $0.04 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )。

結果を表 49 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 19)

表 49 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

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）にアモキシシリン製剤を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与（アモキシシリンとして 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 50 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 20）

表 50 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(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	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 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。

b：最終投与部位の筋肉又は周囲筋肉

## ② 5日間投与試験

牛（品種及び性別不明、4頭/時点）にアモキシシリンを5日間筋肉内投与（アモキシシリンとして7 mg/kg 体重以上に相当）した。最終投与後2、6、10、14、21、28、35、42、49及び56日後に肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、第2回及び5回投与部位並びに第2回及び5回投与部位周囲組織を採材し、組織中濃度を測定した（定量限界は表46を参照）。第2及び5回の投与間隔は3日間であるため、投与部位及び投与部位周囲組織の採取時点は最終投与2、5、6、9、10、13、14、17、21、24、28、31、35、38、42、45、49、52、56及び59日後となった。

結果を表51に示した。

肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪におけるアモキシシリン残留は最終投与2日後までに50 ng/g未満まで低下し、最終投与6日後には検出限界未満となった。投与部位では最終投与28日後には50 ng/g未満となったが、最終投与42日後の1例で50 ng/gを超える濃度であった。（参照4）

表 51 牛におけるアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度① (ng/g)

最終投与後 日数 (日)	試料					
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	投与部位	投与部位 周囲組織
2	ND	40.9	<10.0	<LOQ	70,981	22,550
5					6,854	<3,350
6	ND	ND	ND	ND	5,977	<783
9					1,264	<164
10	NA	ND	NA	NA	691	<94.9
13					<315.4	<LOQ
14	NA	NA	NA	NA	522	<92.4
17					<17.7	<30.8
21	NA	NA	NA	NA	<55.6	<106
24					<14.0	ND
28	NA	NA	NA	NA	38.4	<20.6
31					<10.5	ND
35	NA	NA	NA	NA	<14.8	<10.3
38					NA	NA
42	NA	NA	NA	NA	<20.4	<LOQ
45					NA	NA
49	NA	NA	NA	NA	<LOQ	NA
52					<LOQ	NA
56	NA	NA	NA	NA	<LOQ	NA
59					ND	NA
LOD	3.2	2.10	0.98	1.40	0.98	0.98
LOQ	25	25	10	10	10	10

n=4 LOD : 検出限界 LOQ : 定量限界 NA : 分析せず ND : 検出されず

牛 (品種及び性別不明、4 頭/時点) にアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与 (7 mg/kg 体重/日) し、最終投与 10、14 及び 18 日後の組織中濃度を HPLC により測定した (定量限界 0.025 µg/g)。

結果を表 52 に示した。(参照 21)

表 52 牛におけるアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度② (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)		
	10	14	18
肝臓	<0.025 (4)	<0.025 (4)	<0.025 (4)
腎臓	0.0829、<0.025 (3)	0.0544、<0.025 (2) 0.0299	<0.025 (4)
筋肉	<0.025 (3)、0.0307	<0.025 (4)	<0.025 (4)
脂肪	<0.025 (4)	0.0278、<0.025 (3)	<0.025 (4)
投与部位筋肉	0.135、0.119、 0.0852、0.0576	0.0608、0.0655、 0.0836、0.0436	<0.025 (4)

n=4 定量限界 : 0.025 µg/g 括弧内の数値は例数

### ③ 7 日間投与試験

子牛 (品種及び性別不明、体重 159~363.6 kg、3 頭/時点) にアモキシシリンを 7

日間筋肉内投与（17.6 mg/kg 体重/日、250 mg/mL 溶液で 1 か所の投与量が 15 mL を超えないように投与）した。投与は最初の 6 日間は右肢に、投与 7 日目には左肢に実施し、投与部位の試料とした。最終投与 3 時間並びに 1、3、5、6、7、8、9、11、13 及び 15 日後の組織中濃度を測定した。

結果を表 53 に示した。（参照 4）

表 53 子牛におけるアモキシシリン 7 日間筋肉内投与後の組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

試料	最終投与後日数(日)				
	3 時間	1	3	5	6
肝臓	>0.16 (3)	>0.16 (3)	0.13, 0.11, 0.09	>0.16, <0.01, 0.09	0.07 (2), 0.11
腎臓	>0.16 (3)	>0.16 (2), 0.13	0.05, 0.04, 0.03	0.06, 0.02, <0.01	0.84, 0.03, 0.04
筋肉	>0.16 (3)	>0.16 (2), 0.11	0.01, 0.02 (2)	<0.01 (2), 0.01	<0.01 (3)
脂肪	>0.16 (3)	>0.16 (3)	0.04, 0.02, 0.01	<0.01 (3)	<0.01 (2), 0.02
投与部位筋肉	>0.16 (3)	>0.16 (3)	>0.16 (3)	>0.16(2), 0.01	>0.16, <0.01, 0.03
試料	最終投与後日数(日)				
	7	8	9	11~15	
肝臓	0.12, 0.06, 0.11	0.08, 0.11, >0.16	0.12, >0.16 (2)	<0.01 (3)	
腎臓	<0.01 (2), 0.02	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	
筋肉	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	
脂肪	0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)	
投与部位筋肉	>0.16, <0.01 (2)	0.05, >0.16 (2)	<0.01 (2), >0.16	<0.01 (3)	

n=3 括弧内の数値は例数

子牛（品種及び性別不明、体重 136.4~204.5 kg、2~3 頭/時点）にアモキシシリン三水和物の懸濁液（250 mg/mL）を 7 日間筋肉内投与（17.6 mg/kg 体重/日）した。投与は最初の 6 日間は右肢に、投与 7 日目には左肢に実施し、投与部位試料とした。最終投与 13、16、19、22 及び 25 日後に組織中濃度を測定した。

結果を表 54 に示した。（参照 4）

表 54 子牛におけるアモキシシリン 7 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)				
	13	16	19	22	25
肝臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.01 (2)	<0.01 (3)	<0.01 (3)
腎臓	0.01 (2), <0.01	<0.01 (3)	<0.01 (2)	0.04, <0.01 (2)	<0.01 (3)
筋肉	0.03 (2), 0.14	0.04 (2), 0.03	0.01, <0.01	0.03, <0.01 (2)	<0.01 (3)
脂肪	<0.01 (3)	<0.01 (2), 0.04	0.05, <0.01	0.15, 0.06, 0.10	<0.01 (3)
投与部位 筋肉	<0.02, 0.23, 0.07	<0.02 (2), <0.03	<0.01 (2)	0.04, 0.09, <0.01	<0.01 (3)

n=3 (最終投与 19 日後のみ n=2) 括弧内の数値は例数

### (3) 残留試験 (乳汁)

#### ① 経口投与試験

牛 (乳用種、体重約 600 kg、3 頭) にアモキシシリン製剤を単回強制経口投与 (アモキシシリンとして 100 mg/kg 体重) した。投与 0.5、1、3、6、12 及び 24 時間後に血清中濃度を、投与 7、22、31、46、55、70 及び 79 時間後に乳汁中濃度を *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 0.015 µg/mL)。

血清及び乳汁中濃度をそれぞれ表 55 及び 56 に示した。

血清中濃度は、投与 6 時間後には C<sub>max</sub> (平均 2.182 µg/mL) に達し、投与 12 時間後には C<sub>max</sub> のほぼ 1/3 に減衰し、投与 24 時間後にも低濃度が認められた。

乳汁中濃度は、投与 7 時間後に 2 例から低濃度のアモキシシリンが検出されたのみで、その他は全例で検出限界未満であった。(参照 8)

表 55 牛におけるアモキシシリン単回強制経口投与後の血清中濃度 (µg/mL)

動物	投与後時間 (hr)					
	0.5	1	3	6	12	24
1	0.125	0.320	0.326	2.014	0.721	0.130
2	0.046	0.133	1.070	1.365	0.700	0.084
3	0.108	0.330	2.439	3.168	1.070	0.279

n=3 検出限界 : 0.015 µg/mL

表 56 牛におけるアモキシシリン単回強制経口投与後の乳汁中濃度 (µg/mL)

動物	投与後時間 (hr)						
	7	22	31	46	55	70	79
1	0.047	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
2	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
3	0.040	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015

n=3 検出限界 : 0.015 µg/mL

#### ② 筋肉内投与試験

牛 (乳用種、6 頭) にアモキシシリン三水和物を単回筋肉内投与 (22 mg/kg 体重) した。投与前及び投与後 156 時間までの乳汁を採取し、乳汁中濃度を測定した。その



結果、22 mg/kg 体重という大量投与においても投与 96 時間後以降の乳汁中残留濃度は 10 ng/mL を超えることはなかった。(参照 4)

泌乳牛 (乳用種、5 頭) にアモキシシリン水溶液 (250 mg/mL) を単回筋肉内投与 (6.6 mg/kg 体重) した。投与 15、30、45 及び 60 分並びに 1.5、2、3、4、6、8 及び 24 時間後に乳汁中濃度を測定した。

結果を表 57 に示した。

その結果、投与直後においても乳汁中濃度は非常に低いことが示唆された。(参照 4)

表 57 泌乳牛におけるアモキシシリン筋肉内投与後の乳汁中濃度 (µg/mL)

動物	最終投与後時間 (hr)										
	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	8	24
1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01
2	0.02	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01
3	0.07	0.11	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.04	0.03	0.05	<0.01
4	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01
5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.07	<0.01

n=5

牛 (乳用種、6 頭) にアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与 (7 mg/kg 体重/日) した。最終投与後 4 日間にわたり 1 日 2 回の搾乳時に乳汁を採取し、乳汁中濃度を測定した (定量限界 0.005 µg/g)。

結果を表 58 に示した。(参照 21)

表 58 牛におけるアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後時間 (hr)			
	8	24	32	48
右前部分房	<0.005, 0.0063, 0.0079, 0.0097, 0.015, 0.010	<0.005 (4), 0.0054, 0.0060	<0.005 (6)	<0.005 (6)
左前部分房	<0.005, 0.0067, 0.0082, 0.0088, 0.014, 0.0099	<0.005 (5), 0.0050	<0.005 (6)	<0.005 (6)
右後部分房	0.0057, 0.0087, 0.0099, 0.0080, 0.0120, 0.0083	<0.005 (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)
左後部分房	0.0054, 0.0096, 0.0180, 0.0110, 0.0130, 0.0086	<0.005 (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)

n=6 定量限界 : 0.005 µg/g 括弧内の数値は例数

泌乳牛 (乳用種、20 頭) にアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与 (7 mg/kg 体重/日) した。全被験動物の投与前の乳汁を採取し、対照試料とした。乳汁は第 5 回 (最終) 投与 8 日後までの間、12 時間ごとに採取し、乳汁中濃度を測定した。

第 1 回投与 12 時間後には、乳汁中濃度は 9.42 ng/g であり、投与 24 時間後には

3.17 ng/g に低下した。平均乳汁中濃度は、第 4 回投与後まで上昇したが、各投与 24 時間後には 4 ng/g 未満に低下した。反復投与による蓄積性はみられなかった。最終投与 12 時間後には、平均濃度は 5.84 ng/g となり、最終投与 24 時間後には 4 ng/g 未満に低下し、最終投与 60 時間後以降は全例が約 0.46 ng/g となった。

結果を表 59 に示した。(参照 4)

表 59 泌乳牛におけるアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度 (ng/g)

投与回数 <sup>a</sup>	1 回目投与後時間 (hr)	濃度
1 回目	0	0.00
	12	9.42
	24	3.17
2 回目	36	6.61
	48	3.76
3 回目	60	6.79
	72	3.63
4 回目	84	7.03
	96	3.35
5 回目	108	5.84
	120	3.40
	132	2.08
	144	1.32
	156	0.46
	168	0.46
	180	0.46

n=20

a : 1~5 回目の投与は、それぞれ 0、24、48、72 及び 96 時間の乳汁の採取後に実施した。

泌乳牛（少なくとも 2~6 産目の乳用種、5 頭）にアモキシシリン三水和物（250 mg/mL）を 5 日間筋肉内投与（11 mg/kg 体重/日）した。投与 12 時間後から 12 時間ごとに 8 回搾乳時に乳汁を採取し、乳汁中濃度を測定した。

結果を表 60 に示した。(参照 4)

表 60 泌乳牛におけるアモキシシリン三水和物 5 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度① (µg/mL)

濃度	最終投与後時間 (hr)							
	12	24	36	48	60	72	84	96
	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01	<0.01

n=5 (最終投与 60 及び 72 時間後のみ n=4) 括弧内の数値は例数

泌乳牛（乳用種、5 頭）にアモキシシリン三水和物（250 mg/mL）を 5 日間筋肉内投与（11 mg/kg 体重/日）した。投与は搾乳後に実施した。投与 12 時間後から 12 時間毎に 8 回、搾乳時に乳汁を採取し、乳汁中濃度を測定した。

結果を表 61 に示した。(参照 4)

表 61 泌乳牛におけるアモキシシリン三水和物 5 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度② (µg/mL)

動物	最終投与後時間 (hr)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
1	<0.01	0.83	0.01	0.14	0.17	<0.01	0.15	<0.01	<0.01
2	<0.01	0.04	0.21	0.27	0.07	<0.01	0.15	0.12	<0.01
3	0.20	0.02	0.05	0.19	0.14	0.02	0.26	<0.01	0.01
4	0.18	0.15	0.02	0.10	0.15	0.02	0.14	<0.01	0.96
5	0.11	0.05	0.03	0.14	<0.01	1.57	0.20	0.17	0.79

n=5

③ 皮下投与試験

泌乳牛（乳用種(2~6産目)、5頭）にアモキシシリン三水和物（250 mg/mL）を5日間皮下投与（11 mg/kg 体重/日）した。投与は一か所につき 30 mL を超えないように実施した。投与 12 時間後から 12 時間ごとに 8 回搾乳時に乳汁を採取し、乳汁中濃度を測定した。

結果を 62 に示した。（参照 4）

表 62 泌乳牛におけるアモキシシリン三水和物 5 日間皮下投与後の乳汁中濃度 (µg/mL)

動物	最終投与後時間 (hr)								
	12	24	36	48	60	72	84	96	
1	0.01	0.17	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
3 <sup>a</sup>	0.10	0.07	0.05	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
4	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

n=5 n.s. : 試料採取せず

a : 投与 0 時間後においても検出された。

泌乳牛（乳用種、5頭）にアモキシシリン三水和物（250 mg/mL）を5日間皮下投与（11 mg/kg 体重/日）した。投与は搾乳後に実施した。投与 12 時間後から 12 時間ごとに 8 回搾乳時に乳汁を採取し、乳汁中濃度を測定した。

結果を表 63 に示した。（参照 4）

表 63 泌乳牛におけるアモキシシリン三水和物 5 日間皮下投与後の乳汁中濃度 (µg/mL)

動物	最終投与後時間 (hr)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
1	<0.01	0.04	0.06	0.07	0.02	0.05	<0.01	<0.01	<0.01
2	<0.01	0.08	0.60	0.01	0.01	0.01	<0.01	0.09	<0.01
3	0.01	0.07	0.13	<0.01	<0.01	0.16	<0.01	<0.01	<0.01
4	<0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5	<0.01	0.06	0.22	0.02	0.09	0.15	0.02	<0.01	<0.01

n=5

#### ④ 乳房内投与試験

泌乳牛（品種及び頭数不明）にアモキシシリンを乳房内投与（5 g/頭）した。投与 3、4、5 及び 6 日後に乳汁中濃度を測定した。その結果、投与 3 日後の乳汁中アモキシシリン濃度は 2.7 ng/mL であり、この濃度は時間の経過とともに低下した。投与 6 日後の乳汁中濃度は 1.2 ng/mL であった。（参照 4）

泌乳牛（品種及び頭数不明）にアモキシシリン三水和物を乳房内投与（各分房に 62.5 mg/10 mL、総投与量 250 mg/頭）した。投与 8、24、32、48、56 及び 72 時間後に乳汁中濃度を HPLC により測定した（検出限界 1.1 ng/mL）。

結果を表 64 に示した。（参照 4）

表 64 泌乳牛におけるアモキシシリン三水和物乳房内投与後の乳汁中濃度（ng/mL）

	最終投与後時間 (hr)					
	8	24	32	48	56	72
濃度	968	12.6	10.0	5.5	5.5	<1.1

検出限界 1.1 ng/mL

#### （4）残留試験（豚）

##### ① 経口投与試験

豚（デュロック種、約 70 日齢、体重約 27 kg、去勢雄 3 頭/時点）にアモキシシリン製剤を 7 日間強制経口投与（アモキシシリンとして 30 mg(力価)/kg 体重/日）した。最終投与 2、4、24、48、72、96、120 及び 144 時間後に血清、組織及び胆汁中濃度をバイオアッセイにより測定した（定量限界 胆汁 0.04 µg(力価)/mL、胆汁以外 0.004 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL）。

結果を表 65 に示した。

各試料は最終投与 2 時間後には最高濃度を示し、最終投与 4 時間後にはいずれも半減した。最終投与 48 時間後には、腎臓の 1 例で定量限界に近い量が検出されたのみで、他は全例で定量限界未満となり、最終投与 72 時間後には腎臓において定量限界未満となった。（参照 22）

表 65 豚におけるアモキシシリン 7 日間強制経口投与後の血清、組織及び胆汁中濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )<sup>a</sup>

試料	最終投与後時間 (hr)					
	2	4	24	48	72	96
血清	4.197± 2.109	2.192± 1.356	<0.004	<0.004		
肝臓	0.500± 0.227	0.244± 0.032	<0.004 ~0.006	<0.004	<0.004	<0.004
腎臓	82.55± 26.31	48.48± 23.51	0.239± 0.137	<0.004 ~0.005	<0.004	<0.004
筋肉	0.357± 0.181	0.222± 0.132	<0.004	<0.004		
脂肪	0.450± 0.278	0.256± 0.122	<0.004 ~0.007	<0.004	<0.004	
小腸	11.77± 8.87	3.653± 4.730	<0.004 ~0.005	<0.004	0.004	
心臓	1.115± 0.485	0.636± 0.293	<0.004	<0.004		
胆汁	15.69± 8.61	11.61± 0.74	<0.04	<0.04		

n=3 定量限界：胆汁 0.04  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 、その他の試料 0.004  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$

a：平均±標準偏差で示した。但し、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

豚（交雑種(LWD)、約 3 か月齢、体重約 30 kg、雌 3 頭/時点）にアモキシシリン製剤を 7 日間混餌投与（アモキシシリンとして 800 ppm(36.9 mg(力価)/kg 体重/日相当)）した。最終投与 2、4、6、24 及び 48 時間後に血清及び組織中濃度をバイオアッセイにより測定した（検出限界 0.004  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）。

結果を表 66 に示した。

最終投与 2 時間後では、いずれの部位でも残留が認められたが、脂肪では最終投与 4 時間後に、肝臓、筋肉及び小腸では最終投与 24 時間（最終投与 3 日）後に検出限界未満となった。最終投与 48 時間（最終投与 4 日）後には全例で検出限界未満となった。（参照 23）

表 66 豚におけるアモキシシリン 7 日間混餌投与後の血清及び組織中濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )<sup>a</sup>

試料	最終投与後経過時間 (hr)				
	2	4	6	24	48
血清	0.098 $\pm$ 0.049	0.013 $\pm$ 0.007	<0.004~ 0.005	<0.004~ 0.004	<0.004
肝臓	<0.004~ 0.006	0.005 $\pm$ 0.001	<0.004~ 0.004	<0.004	<0.004
腎臓	0.107 $\pm$ 0.032	0.067 $\pm$ 0.068	0.021 $\pm$ 0.014	<0.004~ 0.008	<0.004
筋肉	0.014 $\pm$ 0.002	0.035 $\pm$ 0.029	<0.004~ 0.048	<0.004	<0.004
脂肪	0.015 $\pm$ 0.008	<0.004	<0.004	<0.004	
小腸	0.007 $\pm$ 0.003	<0.004	<0.004~ 0.004	<0.004	<0.004

n=3 検出限界 : 0.004  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$

a : 平均 $\pm$ 標準偏差で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

豚 (交雑種(LWD 及び LWH)、2 か月齢、平均体重約 20.05 kg、去勢雄 3 頭/時点) にアモキシシリン製剤を 7 日間混餌投与 (アモキシシリンとして 10、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日) した。最終投与 2 時間並びに 1、2、3 及び 10 日後 (3 及び 10 日後は 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群のみ) に組織中濃度を *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 0.015  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )。

結果を表 67 に示した。

最終投与 2 時間後において、腎臓及び筋肉では全例からアモキシシリンが検出された。小腸では、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群のみから検出され、肝臓では、最終投与 2 時間後から全投与群で検出限界未満であった。(参照 24)

表 67 豚におけるアモキシシリン製剤 7 日間混餌投与後の組織中濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )

試料	投与量 ( $\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$ 体重/日)	最終投与後経過日数 (日)				
		2 時間	1	2	3	10
肝臓	10	<0.015	<0.015	<0.015		
	50	<0.015	<0.015	<0.015		
	100	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
腎臓	10	$1.547 \pm 0.355$	<0.015	<0.015		
	50	$2.679 \pm 0.410$	<0.015	<0.015		
	100	$4.195 \pm 0.881$	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
筋肉	10	$0.200 \pm 0.054$	<0.015	<0.015		
	50	$0.332 \pm 0.039$	<0.015	<0.015		
	100	$0.430 \pm 0.058$	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
脂肪	10	<0.015~0.180	<0.015	<0.015		
	50	$0.447 \pm 0.158$	<0.015	<0.015		
	100	$0.801 \pm 0.090$	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
小腸	10	<0.015	<0.015	<0.015		
	50	$0.337 \pm 0.148$	<0.015	<0.015		
	100	$0.908 \pm 0.362$	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015

n=3 検出限界 :  $0.015 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$

a : 平均±標準偏差で示した。ただし、検出限界未満を含む場合は範囲で示した。

## ② 筋肉内投与試験

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 時間間隔でアモキシシリン製剤を 2 回筋肉内投与 (アモキシシリンとして 15 又は 30  $\text{mg}(\text{力価})/\text{kg}$  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 68 に示した。(参照 25)

表 68 豚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。

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  
間隔でアモキシシリン製剤を 2 回筋肉内投与 (アモキシシリンとして 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 69 に示した。(参照 26)



表 69 豚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 ( $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (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  $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (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。

豚 (品種及び性別不明、4 頭/時点) にアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与 (0 又は 7 mg/kg 体重/日) した。最終投与 2、6、10、14、21、28、35、42、49、56 及び 63 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、第 4 回及び 5 回投与部位並びに第 4 回及び 5 回投与部位周囲組織) 中濃度を測定した (定量限界 25 ng/g)。投与部位組織及び投与部位周囲組織は第 4 回及び 5 回投与後のものが採取されたことから、投与部位及び投与部位周囲組織の採取時点は最終投与 2、3、6、7、10、11、14、15、21、22、28、29、35、36、42、43、49、50、56、57、63 及び 64 日後であった。

結果を表 70 に示した。(参照 4)

投与部位組織中濃度は最終投与後早期に低下し、最終投与 3 日後の 11,344 ng/g から最終投与 11 日後には 180 ng/g 未満となった。最終投与 35 日後以降は全例 (全個体における残留濃度と同様に平均残留濃度) で定量限界 (25 ng/g) 未満となった。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度は全時点において 50 ng/g 未満であった。

表 70 豚におけるアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (ng/g)

最終投与 後経過日 数 (日)	試料					
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	投与部位 組織	投与部位 周囲組織
2	ND	<45.3	ND	ND	2,782	191
3	/	/	/	/	11,344	4.67
6	ND	<LOQ	ND	ND	1,595	252
7	/	/	/	/	531	2.1
10	ND	<LOQ	ND	ND	431	215
11	/	/	/	/	<180	143
14	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	438	36.2
15	/	/	/	/	313	21.9
21	ND	<LOQ	<LOQ	ND	<121	34.1
22	/	/	/	/	<44.1	35.8
28	NA	NA	NA	NA	<47.9	3.60
29	/	/	/	/	<27.0	13.1
35	NA	NA	NA	NA	<LOQ	24.8
36	/	/	/	/	<LOQ	0.00
42	NA	NA	NA	NA	<LOQ	0.40
43	/	/	/	/	<LOQ	0.00
49~64	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LOD	2.19	3.84	1.68	/	2.19	5.75
LOQ	25	25	25	/	25	25

n=4 NA : 分析せず ND : 検出されず LOQ : 定量限界 LOD : 検出限界

豚 (品種及び性別不明、4 頭/時点) にアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与 (7 mg/kg 体重/日) した。最終投与 10、12 及び 14 日後に組織中濃度を HPLC により測定した。

(定量限界 0.025 µg/g)

結果を表 71 に示した。(参照 21)

表 71 豚におけるアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)		
	10	12	14
筋肉	<0.025 (4)	<0.025(3), 0.0501	<0.025 (4)
肝臓	<0.025	<0.025(3), 0.587	<0.025 (4)
腎臓	<0.025(2), 0.0507, 0.0289	<0.025 (4)	<0.025 (4)
脂肪付き皮膚	<0.025 (4)	<0.025(3), 0.0485	<0.025 (4)
投与部位筋肉	0.267, 0.0472, 0.0588, 0.177	0.105, <0.025(3)	0.0261, 0.0409, <0.025, <0.0283

n=4 定量限界 : 0.025 µg/g 括弧内の数値は例数

### ③ 静脈内及び経口投与試験

豚 (ベルギーランドレース種、週齢及び性別不明、4 頭/時点) にアモキシシリンを単回静脈内 (耳静脈に投与) 又は経口投与 (いずれの投与経路も 20 mg/kg 体重) した。投与 12、48、60、72 又は 84 時間後に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のアモキシシ

リン及びその代謝物 (AMA 及びDKP) を測定した。

結果を表 72 に示した。

組織中濃度は、両投与経路の投与 12 時間後の腎臓中濃度が比較的高かったが、速やかに低下した。投与 36~48 時間後に全組織でのアモキシシリン濃度は定量限界 (25 ng/g) 未満となった。AMA は、肝臓及び腎臓から長期間にわたり検出された。(参照 4)

表 72 豚におけるアモキシシリンを静脈内又は経口投与後の組織中アモキシシリン、AMA 及びDKP 濃度 (ng/g)

試料	残留物質	投与後経過時間 (hr) 及び投与経路							
		12		48		60		72	84
		経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内		
肝臓	AMO	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	AMA	1,379±201	546±198	35±14	<LOQ	42±24	<LOQ	<LOD	<LOD
	DKP	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
腎臓	AMO	618±359	915±148	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	AMA	103,132±3,096	5,575±744	205±115	100±79	213±115	120±40	<LOD	<LOD
	DKP	88±61	47±23	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	AMO	<LOQ	35±18	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	AMA	30±17	32±22	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	DKP	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
脂肪	AMO	<LOQ	39±20	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	AMA	127±68	118±66	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	DKP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

n=4 AMO : アモキシシリン

LOD : 検出限界 (腎臓) AMO、AMA、DKP それぞれ 1.7、7.1、2.0 ng/g、(肝臓) それぞれ 3.5、14.2、1.6 ng/g、(筋肉) それぞれ 1.5、11.1、0.9 ng/g、(脂肪) それぞれ 1.7、10.6、0.8 ng/g

LOQ : 定量限界 全組織、全物質 25 ng/g

### (5) 残留試験 (羊)

羊 (交雑種、体重 49~69 kg、雌雄各 2 頭/時点/投与群、雌雄各 1 頭/対照群) にアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与 (7 mg/kg 体重/日) した。最終投与 2、6、10、14、21、28、35、42、49、56 及び 63 日後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪並びに第 4 回及び 5 回投与部位周囲組織) 中濃度を測定した<sup>8</sup>。投与部位組織は第 4 回及び 5 回投与後のものが採取されたことから、投与部位の採取時点は最終投与 2、3、6、7、10、11、14、15、21、22、28、29、35、36、42、43、49、50、56、57、63 及び 64 日後であった。

投与部位組織中濃度を表 73 に示した。(参照 4)

投与部位組織のアモキシシリン濃度は、最終投与 48 時間後の 5,736 ng/g から最終

<sup>8</sup> 参照 4 では、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪の採取時点について投与部位の採取時点と同様の 22 時点と記載されているが、誤記と考えられることから、11 時点として記載した。

投与 28 日後の 50 ng/g 未満に低下した。最終投与 64 日後には、4 例中 1 例のアモキシシリン濃度は 60.3 ng/g となったが、4 例の平均残留濃度は定量限界値 (25.6 ng/g) であった。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のアモキシシリンの残留濃度は速やかに低下し、投与 48 時間後には全て 50 ng/g 未満となった。

表 73 羊にアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の投与部位組織における残留濃度 (ng/g)

最終投与後 経過日数 (日)	平均アモキシシリン濃度 (ng/g)	>50 µg/kg の動物数 (例)	個体別の最高濃度 (ng/g)
2	5,736	4/4	12,700
3	1,558	4/4	2,640
6	1,129	4/4	2,073
7	813	4/4	1,500
10	667	4/4	833
11	819	4/4	1,918
14	347	4/4	916
15	347	4/4	660
21	70.7	2/4	198
22	58.0	2/4	110
28	41.9	1/4	84.3
29	28.1	0/4	35.3
35	45.4	1/4	95.7
36	31.7	1/4	72.7
42	31.4	0/4	42.5
43	30.8	0/4	38.5
49	<25.6	0/4	28.6
50	71.7	1/4	142
56	<25.6	0/4	25.1
57	<25.6	0/4	34.2
63	<25.6	0/4	26.0
64	25.6	1/4	60.3

n=4 定量限界 : 25.6 ng/g

羊 (品種及び性別不明、4 頭/時点) にアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与 (7 mg/kg 体重/日) した。最終投与 5、7 及び 10 日後に組織中濃度を HPLC により測定した (定量限界 0.025 µg/g)。

結果を表 74 に示した。(参照 21)

表 74 羊におけるアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)		
	5	7	10
肝臓	<0.025	<0.025 (4)	<0.025 (4)
腎臓	<0.025(2), 0.0543, 0.0553	<0.025 (4)	<0.025 (4)
筋肉	<0.025 (4)	<0.025 (4)	0.0322, <0.025(3)
脂肪	<0.025 (4)	<0.025 (4)	<0.025(3), 0.0279
投与部位筋肉	0.0298, 0.0936, 1.36, 0.260	<0.025 (4)	<0.025 (4)

n=4 定量限界：0.025 µg/g 括弧内の数値は例数

## (6) 残留試験 (羊、乳汁)

### ① 筋肉内投与試験

泌乳羊 (品種不明、20 頭) にアモキシシリンを 5 日間筋肉内投与 (7 mg/kg 体重/日) した。初回投与後 10 日間、12 時間ごとに乳汁を採取した。

乳汁中のアモキシシリン濃度は、初回投与 12 時間後の 23.1 ng/g から上昇し、第 2 回投与 12 時間後には 33.0 ng/g となった。平均乳汁中濃度は第 3 回投与後から第 5 回投与後まで維持された。

最終投与後の平均乳汁中濃度を表 75 に示した。

乳汁中のアモキシシリン濃度は、最終投与後に低下し続け、最終投与 60 時間後には 4 ng/g 未満となった。反復投与による乳汁中濃度の蓄積傾向はみられなかった。(参照 4)

表 75 泌乳羊にアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の乳汁中濃度 (ng/g)

	最終投与後時間 (hr)									
	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
平均濃度	33.2	17.1	8.68	4.87	2.76	2.33	2.26	2.08	2.09	2.09

n=20

### ② 乳房内投与試験

泌乳羊 (品種不明、10 頭) にアモキシシリン及びクラブラン酸の配合剤 (1 mL 中にアモキシシリン三水和物 140 mg 及びクラブラン酸カリウム 35 mg の溶液、0.5 シリンジ/乳房投与) を 24 時間間隔で 5 回連続乳房内投与した。さらに、全動物に 24 時間ごとに 2 回筋肉内投与した。最終投与直後に乳汁を採取し、その後 24 時間間隔で 8 日間 (最終投与 192 時間後まで) 乳汁を採取した。

結果を表 76 に示した。

4 ng/g 超の濃度が最終投与 192 時間後まで検出された。(参照 4)

表 76 羊におけるクラブラン酸とアモキシシリンの配合剤 5 日間乳房内投与及び 2 日間筋肉内投与後の乳汁中アモキシシリン濃度 (ng/g)

	最終投与後時間 (hr)								
	0	24	48	72	96	120	144	168	192
平均濃度	64.0	19.1	10.2	9.1	7.0	5.9	5.0	6.0	4.5

n=10

(7) 残留試験 (山羊、乳汁)

泌乳山羊 (ザーネン種、6 頭) にアモキシシリンを 24 時間内に 3 回乳房内投与した。乳汁中のアモキシシリン濃度は最終投与 16 時間後に最高値 (83.3±46.1 µg/mL) となり、最終投与 64 時間後までに 0.06±0.04 µg/mL となった。(参照 4)

(8) 残留試験 (鶏)

① 5 日間経口投与試験

鶏 (肉用種、約 5 週齢、雌、10 羽/時点) にアモキシシリン製剤を 5 日間強制経口投与 (アモキシシリンとして 60 mg(力価)/kg 体重/日、少量の飲水に懸濁して投与) した。最終投与 1、2、4、8、24、36 及び 48 時間後に血清及び組織中濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界 0.004 µg(力価)/g)。なお、各個体の試料は 2 羽分を混合して 1 試料とし、各時点 5 試料について分析した。

結果を表 77 に示した。

最終投与 24 時間後には、腎臓を除く全ての組織で検出限界未満となり、最終投与 36 時間後には、腎臓でも検出限界未満となった。(参照 27)

表 77 鶏におけるアモキシシリン製剤 5 日間強制経口投与後の血清及び組織中濃度 (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL) <sup>a</sup>

試料	最終投与後時間 (hr)						
	1	2	4	8	24	36	48
血清	13.878	3.190	0.654	0.020	<0.004	<0.004	<0.004
肝臓	6.420	1.509	0.541	0.070	<0.004	<0.004	<0.004
腎臓	29.420	2.848	2.310	0.252	<0.004~ 0.006	<0.004	<0.004
筋肉	0.890	0.255	0.050	<0.004~ 0.006	<0.004	<0.004	<0.004
脂肪	0.174	0.065	<0.004~ 0.008	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
小腸	11.810	2.684	0.568	0.018	<0.004	<0.004	<0.004
心臓	1.768	0.427	0.089	0.010	<0.004	<0.004	<0.004
筋胃	0.987	0.355	0.115	0.011	<0.004	<0.004	<0.004

n=5 (2 羽分を 1 試料とした) 検出限界: 0.004 µg(力価)/g

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。

鶏 (白色レグホン種、6 週齢、雌、6 羽/時点) にアモキシシリン製剤を 5 日間飲水投与 (15 又は 60 mg(力価)/kg 体重/日) した。最終投与 0、2、4、6、24、36 及び 48

時間後に血清及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイにより測定した (定量限界 0.004 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL)。なお、各個体の試料は 2 羽分を混合して 1 試料とし、各時点 3 試料について分析した。結果を表 78 に示した。

最終投与 2 時間後以降の消長は、両投与群のいずれの組織においてもほぼ指数曲線的に減少する傾向がみられた。両投与群ともに最終投与 36 時間後には全例で定量限界未満となった。(参照 28)

表 78 鶏におけるアモキシシリン製剤 5 日間飲水投与後の血清及び組織中濃度 (µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL) <sup>a</sup>

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	試料	最終投与後時間 (hr)						
		0	2	4	6	24	36	48
15	血清	0.524± 0.295	0.063± 0.018	0.010± 0.004	0.012± 0.005	<0.004	<0.004	NA
	肝臓	0.858± 0.278	0.142± 0.082	0.074± 0.028	0.024± 0.004	0.008± 0.002	<0.004	<0.004
	腎臓	3.426± 1.119	0.682± 0.118	0.156± 0.049	0.073± 0.017	<0.004~ 0.006	<0.004	<0.004
	筋肉	0.085± 0.017	0.015± 0.004	<0.004~ 0.015	<0.004	<0.004	<0.004	NA
	脂肪	0.126± 0.053	0.021± 0.008	0.009± 0.004	<0.004	<0.004~ 0.009	<0.004	<0.004
	小腸	9.469± 4.707	0.170± 0.034	0.035± 0.027	0.019± 0.013	<0.004~ 0.035	<0.004	<0.004
60	血清	4.154± 0.837	0.344± 0.097	0.084± 0.048	0.019± 0.022	<0.004	<0.004	NA
	肝臓	4.790± 1.394	0.348± 0.039	0.198± 0.080	0.103± 0.014	0.009± 0.005	<0.004	<0.004
	腎臓	30.803 ±7.814	4.182± 0.863	1.780± 0.576	0.641± 0.124	<0.004~ 0.007	<0.004	<0.004
	筋肉	0.417± 0.127	0.038± 0.016	0.018± 0.006	<0.004~ 0.004	<0.004	<0.004	NA
	脂肪	0.470± 0.119	0.066± 0.028	<0.004~ 0.009	<0.004~ 0.009	<0.004	<0.004	<0.004
	小腸	47.787± 27.337	2.885± 0.825	0.155± 0.095	0.013± 0.003	<0.004	<0.004	<0.004

n=3 (2 羽分を 1 試料とした) 定量限界 : 0.004 µg(力価)/g 又は µg(力価)/mL NA : 分析せず  
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。

鶏 (肉用種、約 4 週齢、雌雄、6 羽/時点) にアモキシシリン製剤を 5 日間強制経口投与 (120 mg(力価)/kg 体重/日、1%CMC 水溶液に懸濁して投与) した。最終投与 2、6、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に血清及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイにより、胆汁中濃度を *M. luteus* ATCC 9341 を用いたバイオアッセイにより測定した (定量限界 胆

汁 0.1  $\mu\text{g}$ (力価)/mL、血清及び組織 0.004  $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL)。なお、各個体の試料は 2 羽分を混合して 1 試料とし、各時点 3 試料について、胆汁は採材量が少なかったため、6 羽分を 1 試料として分析した。また、投与は試料採取時点で最終投与 2~72 時間後の区分と、最終投与 72~168 時間後の区分の 2 回に分けて実施した。

結果を表 79 に示した。

最終投与 6 時間後以降の消長は、いずれの組織においてもほぼ指数曲線的に減少する傾向がみられた。最終投与 96 時間後には、全例で定量限界未満となった。(参照 29)

表 79 鶏におけるアモキシシリン製剤 5 日間強制経口投与後の血清、組織及び胆汁中濃度 ( $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL)

試料	最終投与後時間 (hr)								
	2	6	24	48	72	96	120	144	168
血清	2.779± 1.998	0.071± 0.082	<0.004	<0.004	<0.004	NA	NA	NA	NA
肝臓	3.770± 1.743	0.253± 0.051	0.020± 0.010	<0.004	<0.004	NA	NA	NA	NA
腎臓	24.731± 6.673	4.060± 0.149	0.009± 0.002	<0.004	<0.004	NA	NA	NA	NA
筋肉	0.475± 0.243	0.016± 0.003	<0.004	<0.004	<0.004	NA	NA	NA	NA
脂肪	0.490± 0.243	0.016± 0.009	0.009~ <0.004	<0.004	<0.004	NA	NA	NA	NA
小腸	16.604± 10.104	0.314± 0.316	0.018± 0.008	0.005~ <0.004	0.004~ <0.004 <sup>a</sup>	<0.004	<0.004	<0.004	NA
皮膚	0.825± 0.361	0.081± 0.004	0.052± 0.010	0.019± 0.005	0.007± 0.004 <sup>a</sup>	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
胆汁	75.0	8.2	1.6	0.3	0.5~ <0.1 <sup>b</sup>	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

n=3 (胆汁のみ 1) 定量限界：胆汁 0.1  $\mu\text{g}$ (力価)/mL、その他 0.004  $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL  
NA：分析せず a：6 検体の平均値±標準偏差又は濃度範囲 b：2 検体の濃度範囲

## ② 7 日間経口投与試験

鶏 (肉用鶏、33 日齢、雌 9 羽/時点) にアモキシシリン製剤を 7 日間混餌投与 (50、250 又は 500 mg(力価)/kg 体重/日) した。最終投与 0 (2 時間)、1、2、3 及び 4 日後に組織中濃度を *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 0.015  $\mu\text{g}$ (力価)/g)。なお、各個体の試料は 3 羽分を混合して 1 試料とし、各時点 3 試料について分析した。

結果を表 80 に示した。

最終投与 2 時間後には全投与群の肝臓及び腎臓、並びに 500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の小腸で一過性の高濃度が観察されたが、最終投与 1 日後には 500 mg(力価)/kg 体重/日投与群の肝臓の 1 例を除き、全例で検出限界未満となった。(参照 30)



表 80 鶏におけるアモキシシリン製剤 7 日間混餌投与後の組織中濃度 ( $\mu\text{g}$ (力価)/g)

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	試料	最終投与後日数 (日)				
		0	1	2	3	4
50	肝臓	3.425±0.729	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	腎臓	10.243± 8.209	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	筋肉	0.020±0.005	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	脂肪	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	小腸	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
250	肝臓	10.845± 0.616	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	腎臓	43.561± 26.396	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	筋肉	0.055±0.013	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	脂肪	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	小腸	<0.015~2.044	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
500	肝臓	30.239± 9.481	<0.015~0.022	<0.015	<0.015	<0.015
	腎臓	144.926 ±45.597	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	筋肉	0.302±0.005	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	脂肪	<0.015~0.191	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	小腸	5.615±7.067	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015

n=3 (3羽分を1試料とした。) 検出限界: 0.015  $\mu\text{g}$ (力価)/g

#### (9) 残留試験 (鶏、卵)

鶏 (交雑種(白色レグホン系)、4羽) にアモキシシリンを 5 日間飲水投与した。投与は、1 g/L のアモキシシリンの 4 時間投与を投与初日は 1 日 2 回、投与開始 2~5 日は 1 日 1 回 (アモキシシリンとして~23 mg/kg 体重/日に相当) 実施した。卵は投与期間中及び最終投与 4 日後まで採取した。投与開始 2 日の 1 例及び投与開始 5 日の 1 例で 0.002  $\mu\text{g}/\text{g}$  のアモキシシリンが検出された。他の卵に検出可能な残留はみられなかった (回収率 67~100%)。 (参照 21)

#### (10) 残留試験 (真鯛、くろそい、ひらめ) ①

真鯛 (*Pagrus major*, 450±45 g、5尾/時点)、くろそい (*Sebastes schlegeli*, 470±55 g、5尾/時点) 及びひらめ (*P. olivaceus*, 360±40 g、5尾/時点) にアモキシシリン三水和物を 7 日間混餌投与 (400 mg/kg 体重/日) し、投与後の筋肉中濃度を HPLC により測定した (検出限界 10 ng/g)。試験は、水温 25°C で実施した。

結果を表 81 に示した。 (参照 12)

表 81 真鯛、くろそい及びひらめにおけるアモキシシリン三水和物 7 日間混餌投与後の筋肉中濃度 (ng/g)

魚種	最終投与後日数 (日)		
	1	3	4
真鯛	172±53	17±6	<LOD
くろそい	131±43	10±9	<LOD
ひらめ	137±39	12±8	<LOD

n=5 検出限界 (LOD) : 10 ng/g

(1 1) 残留試験 (真鯛、くろそい、ひらめ) ②

真鯛 (*P. major*, 420±35 g, 5 尾/時点)、くろそい (*S. schlegeli*, 450±40 g, 5 尾/時点) 及びひらめ (*P. olivaceus*, 350±30 g, 5 尾/時点) にアモキシシリン三水和物を 7 日間混餌投与 (400 mg/kg 体重/日) し、投与後の筋肉中濃度を固相蛍光免疫測定法 (solid-phase fluorescence immunoassay-based test) により測定した (検出限界 10 ng/g 未満)。試験は、水温 25°C で実施した。

結果を表 82 に示した。(参照 12)

表 82 真鯛、くろそい及びひらめにおけるアモキシシリン三水和物 7 日間混餌投与後の筋肉中濃度 (ng/g)

魚種	最終投与後日数 (日)		
	1	3	4
真鯛	96.2±2.3	13.6±0.5	<LOD
くろそい	84.1±2.0	10.0±0.4	<LOD
ひらめ	84.3±2.1	12.6±0.5	<LOD

n=5 検出限界 (LOD) : 10 ng/g 未満

(1 2) 残留試験 (丸小判)

丸小判 (*T. blochii*, 尾数不明) にアモキシシリン三水和物を単回経口投与 (40 mg/kg 体重) 又は 5 日間経口投与 (40 mg/kg 体重/日) し、投与後の肝臓、腎臓及び筋肉中アモキシシリン濃度を HPLC により測定した (検出限界 40 ng/g)。

投与 1 日後には筋肉中濃度が検出限界未満となり、投与 3 日後には肝臓及び腎臓中濃度が検出限界未満となった。(参照 12)

(1 3) 残留試験 (やいととはた)

やいととはた (*Epinephelus malabaricus*, 285±15 g, 5 尾/時点) にアモキシシリン三水和物を 5 日間経口投与 (20 又は 40 mg/kg 体重/日) し、投与後の筋肉中アモキシシリン濃度を HPLC により測定した (定量限界 100 ng/g, 検出限界 40 ng/g)。試験は、水温 18±0.8°C で実施した。

20 mg/kg 体重/日投与群の筋肉中濃度は、最終投与 24 時間後には 220 ng/g となり、最終投与 48 時間後には定量限界未満となった。

40 mg/kg 体重/日投与群の筋肉中濃度は、最終投与 48 時間後には 150 ng/g となり、最終投与 72 時間後には検出限界未満となった。(参照 12)

#### (14) 残留試験 (オオクチバス)

オオクチバス (*Micropterus salmoides*, 230±10 g, 6尾/時点) にアモキシシリン三水和物を5日間経口投与 (20又は40 mg/kg 体重/日) し、投与後の筋肉中アモキシシリン濃度をHPLCにより測定した (定量限界 100 ng/g)。試験は、水温 18±0.8°Cで実施した。

最終投与3日後には、定量限界未満となった。(参照 12)

#### (15) 残留試験 (大西洋さけ)

大西洋さけ (尾数不明) にアモキシシリン三水和物を4日間経口投与 (80 mg/kg 体重/日) し、投与後の筋肉中アモキシシリン濃度を放射免疫測定法により測定した (検出限界 5 ng/g)。試験は、水温 18°Cで実施した。

最終投与12日後には検出限界未満となった。(参照 12)

#### (16) 残留試験 (なまず) ①

なまず (体重 0.5~1.0 kg, 5尾/時点) にアモキシシリンをピペットを用いて単回経口投与 (110 mg/kg 体重) した。投与72時間後まで魚体中濃度をHPLCにより測定した (定量限界 1.2 ng/g)。

結果を表 83 に示した。

アモキシシリンは投与24時間後までに速やかに減少し、その濃度は10 ng/g未満となった。投与72時間後には定量限界未満となった。(参照 4)

表 83 なまずにおけるアモキシシリン単回経口投与後の魚体中濃度 (ng/g)

	投与後時間 (hr)			
	6	24	48	72
濃度	64.2, 50.6, 60.5, 40.0, 297	<1.2, 7.3, 3.7, 7.0, 7.9	<1.2, 1.4, 6.9, 2.8, 1.9	<1.2 (5)

n=5 定量限界 : 1.2 ng/g

#### (17) 残留試験 (なまず) ②

なまず (尾数不明) にアモキシシリン三水和物を単回強制経口投与 (110 mg/kg 体重) し、投与後の皮付き筋肉中アモキシシリン濃度をLC-MS/MSにより測定した (定量限界 1.2 ng/g)。試験は、水温 27.5±1.4°Cで実施した。

残留濃度は、投与72時間後に定量限界未満となった。(参照 12)

#### (18) 残留試験 (ひらめ) ①

ひらめ (10尾/時点) にアモキシシリン三水和物を7日間混餌投与する試験を2試験実施した。第1試験では、投与量は40 mg/kg 体重/日であり、水温は13.4~15.6°Cであった。第2試験では、投与量は80 mg/kg 体重/日であり、水温は16.8~21.4°Cであった。残留濃度はHPLCにより測定した (定量限界 7 ng/g)。

第1及び2試験における最終投与1日後の残留濃度は、それぞれ189±160及び89

±34 ng/g であった。残留濃度は、第 1 試験より第 2 試験で早く減少したが、水温が高かったと考えられた。

第 1 試験では最終投与 20 日後には 9 例が定量限界未満となり、第 2 試験では最終投与 13 日後には全例が定量限界未満となった。(参照 12)

#### (19) 残留試験 (ひらめ) ②

ひらめ (尾数不明) にアモキシシリンナトリウムを単回筋肉内投与 (40 又は 400 mg/kg 体重) し、筋肉内濃度を LC-MS/MS により測定した (定量限界 7.1 ng/g)。試験は、水温 22±1°C で実施した。

40 mg/kg 体重投与群の最終投与 7 日後の残留濃度は 11.3±6.4 ng/g であった。400 mg/kg 体重投与群の最終投与 12 日後の残留濃度は 14.2±3.5 ng/g であった。(参照 12)

#### (20) 残留試験 (ひらめ) ③

ひらめ (尾数不明) にアモキシシリンナトリウムを 7 日間筋肉内投与 (37.5 mg/kg 体重/日) し、投与後の自然な割合の皮付き筋肉中濃度を HPLC により測定した (定量限界 40 ng/g)。試験は、水温 23±1°C で実施した。

結果を表 84 に示した。(参照 12)

表 84 ひらめにおけるアモキシシリン 7 日間筋肉内投与後の皮付き筋肉内濃度 (ng/g)

	最終投与後日数 (日)			
	1	2	7	14
濃度	17,100	4,700	300	<LOQ <sup>a</sup>

n 数不明 定量限界(LOQ) : 40 ng/g

a : 全例ではなく、多くの例が<LOQ であった。

#### (21) 残留試験 (かれい目魚類)

かれい目魚類 (種不明、尾数不明) にアモキシシリンナトリウムを単回筋肉内投与 (40 又は 400 mg/kg 体重) し、投与後の筋肉内濃度を LC-MS/MS により測定した (検出限界 0.005 ng/g)。試験は、水温 22±3°C で実施した。

40 mg/kg 体重投与群では、最終投与 2 日後の濃度は 23.3±14.1 ng/g であった。最終投与 5 日後には、10 例中 1 例のみアモキシシリンが検出され、その濃度は 0.21 ng/g であった。

400 mg/kg 体重投与群では、最終投与 5 日後の濃度は 10 例中 3 例の平均濃度が 50 ng/g を超えていたが、最終投与 7 日後にその濃度を超えたものはなかった。(参照 12)

### 3. 遺伝毒性試験

#### (1) アモキシシリンの遺伝毒性

アモキシシリンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 試験結果を表 85 に示した。

表 85 アモキシシリンの遺伝毒性試験結果

試験	対象	用量	結果	参照	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (洗浄法) <sup>a</sup>	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	50、150、500、 1,500、5,000 µg/mL (±S9)	陰性	5
	コメット-NE アッセイ <sup>b</sup>	ヒト AGS 細胞	1~10 mM	陽性 <sup>c</sup>	2、31
		ヒト NB4 細胞	5 mM	陰性	
		チャイニーズハムスター CHO-K1 及び UV24 細胞	5 mM	陰性	
	コメットアッ セイ	ヒト末梢血リンパ球	1~5 mM	陽性 (5 mM)	2、32
		<i>Helicobacter pylori</i> 感染 もしくは非感染ヒト胃粘 膜細胞	1~5 mM	いずれも 陽性 (5 mM)	
	DNA 直接切断 試験	単離 pUC19 プラスミド DNA	5 mM <sup>d</sup>	陰性	2、32
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 Rec <sup>+</sup> 、M45 Rec <sup>-</sup>	0.00125、 0.0025、0.005、 0.01、0.02 µg/disk (±S9)	陰性	5
		<i>B. subtilis</i> H17 Rec <sup>+</sup> 、M45 Rec <sup>-</sup>	0.4、2、10、50 µg/disk	陰性	8
	姉妹染色分体 交換試験	ヒト末梢血リンパ球	400、600、 800、1,000 µg/mL (±S9)	陰性	2、33
染色体異常試 験	ヒト末梢血リンパ球	400、600、 800、1,000 µg/mL (±S9)	陰性		
小核試験	ヒト末梢血リンパ球	400、600、 800、1,000 µg/mL (±S9)	陰性		

a : 通常の試験方法と異なり、プレインキュベーション後に被験物質を除去してからプレートに重層していると考えられる。

b : 細胞を被験物質で処理後、核抽出物で処理してから電気泳動する、コメットアッセイの変法。

c : 5 mM 以下でのみ用量相関があった。

d : 参照 2 では 1~5 mM と記載されているが、参照 31 では 5 mM と記載されている。

## (2) アモキシシリン及びクラブラン酸カリウム<sup>9</sup>の配合剤の遺伝毒性

アモキシシリン及びクラブラン酸カリウムの配合剤 (2 : 1) の *in vivo* の小核試験及び優性致死試験結果を表 86 に示した。

<sup>9</sup> クラブラン酸カリウムについては、[I. 7]を参照。

表 86 アモキシシリン及びクラブラン酸カリウムの配合剤（2：1）の遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	0、2,250、4,500、 9,000 mg/kg 体重（ア モキシシリンとして0、 1,500、3,000、6,000 mg/kg 体重） 単回経口投与	陰性	5
	優性致死試 験	マウス（ICR系）	0、1,500、4,500 mg/kg 体重（アモキシ シリンとして0、 1,000、3,000 mg/kg 体 重） 単回経口投与	陰性	5

アモキシシリンは、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験並びに培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験で陰性であった。コメットアッセイでは最高用量で DNA 損傷がみられたが、これは 4 時間以内に修復されており、DNA を直接切断する作用もみられなかったことから、DNA 損傷は活性酸素種の産生による間接的な影響であると考えられた。（参照 2）

アモキシシリン単独の *in vivo* 試験は実施されていないが、アモキシシリン及びクラブラン酸カリウムの配合剤を用いたマウスにおける小核試験及び優性致死試験ではともに陰性であった。

以上から、食品安全委員会は、アモキシシリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

#### 4. 急性毒性試験

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いたアモキシシリンの経口、腹腔内及び皮下投与による急性毒性結果を表 87 に示した。

表 87 アモキシシリンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		主要所見	参照
		雄	雄		
マウス	経口	>5,000	/	死亡例、毒性兆候なし。	2
		>25,000	>25,000	死亡例なし。一過性の鎮静。肝細胞の空胞化	5、8
	腹腔内	6,410	3,590	鎮静、横臥。投与 2~3 日後に衰弱、死亡。脾臓細網細胞の増生、肝細胞の空胞化、クッパー細胞の腫大、核腫大、尿細管上皮の空胞化等。	5、8
	皮下	>2,000	>2,000	死亡例なし。一過性の鎮静。肝細胞の空胞化。	5、8
ラット	経口	>5,000	/	死亡例、毒性兆候なし。	2
		>5,500	>8,200	毒性兆候なし。	2
		>15,000	>15,000	死亡例なし。肝細胞の空胞化。	5、8
	腹腔内	3,750	2,870	鎮静、横臥。投与 2~3 日後に衰弱、死亡。肝細胞の空胞化、クッパー細胞の腫大、核腫大、尿細管上皮の空胞化等。	5、8
	皮下	>8,000	>8,000	死亡例なし。肝細胞の空胞化。	5、8
ウサギ	経口	>12,500	>12,500	死亡例なし。一過性の食欲の低下及び下痢。	5、8
イヌ	経口	/	>20,000	投与 1~3 時間後に数例が嘔吐。	2

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料<sup>10</sup>>

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) にアモキシシリンを 21 日間強制経口投与 (0 又は 500 mg/kg 体重/日) した。対照群には賦形剤のみを投与した。

死亡例はみられず、摂餌量、体重及び体重増加量に顕著な影響はみられなかった。血液学的検査及び尿検査のパラメーターに群間の違いはみられたが、投与による影響と考えられなかった。

血液生化学的検査では、投与群の雌で Ca が有意に低く、Alb が僅かに上昇した。臓器重量では、投与群で肝臓の絶対及び相対重量が低かった (雄:  $p < 0.001$ 、雌:  $p < 0.05$ )。

剖検及び病理組織学的検査では投与に関連した異常はみられなかった。

JECFA は、本試験の NOAEL は、唯一の用量である 500 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 2)

### (2) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料<sup>11</sup>>

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) にアモキシシリンを 21 日間強制経口投与 (0 又

<sup>10</sup> 被験物質の用量が 1 用量であることから、参考資料とした。

<sup>11</sup> 被験物質の用量が 1 用量であることから、参考資料とした。

は 500 mg/kg 体重/日) した。対照群には賦形剤のみを投与した。

試験期間中投与過誤により 3 例 (群不明) が死亡したが、他の被験動物の状態は良好であった。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、投与群の雌で肝臓の僅かな脂肪化がみられたが、統計学的に有意差はみられなかった。

JECFA は、本試験の NOAEL は、唯一の用量である 500 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 2)

### (3) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/投与群、各 15 匹/対照群) にアモキシシリンを 1 か月間強制経口投与 (0、0.4、0.9、1.9 又は 4.0 g/kg 体重/日) した。

死亡例はみられず、一般状態では、1.9 g/kg 体重/日以上投与群で軟便傾向がみられたのみであった。

体重及び摂餌量に、投与による影響はみられなかった。

飲水量及び尿量は、用量相関的に増加したが、被検物質の一時的な大量投与による口渴状態に起因する二次的変化と考えられた。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与による変化はみられなかった。

剖検では、投与群において、用量相関的に盲腸の膨満がみられた。臓器重量では、盲腸重量が増加した以外の変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、盲腸壁の菲薄化及び粘膜の軽度な萎縮がみられたが、筋層の神経叢等には変化がみられなかった。そのほか、脾臓における細網細胞の増生、肝臓における小葉周辺性の軽度の脂肪沈着、腎臓における限局性の尿細管上皮の硝子滴変性、空胞化等がみられたが、盲腸における変化を除き対照群にもみられたため、投与による影響ではないと考えられた。(参照 5、8)

食品安全委員会は、盲腸においてみられた変化は抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断し、本試験における NOAEL は最高用量の 4.0 g/kg 体重/日と考えた。

### (4) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 13 匹/投与群、各 15 匹/対照群) にアモキシシリンを 6 か月間強制経口投与 (0、0.4、0.9、1.9 又は 4.0 g/kg 体重/日) した。各群雌雄各 3 匹については最終投与後 1 か月間の回復期間を設けた。

死亡例はみられず、一般状態では、1.9 g/kg 体重/日以上投与群で軟便傾向がみられたのみであった。

体重及び摂餌量に、投与による影響はみられなかった。

飲水量は、投与群の雌雄ともに用量相関的に増加し、尿量も増加傾向がみられたが、



投与中止により回復傾向を示した。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に、投与による影響はみられなかった。剖検では、投与3か月後以降、盲腸の膨満が用量相関的にみられた。

臓器重量では、内容物を含む盲腸の絶対及び相対重量が用量相関的に増加した。

病理組織学的検査では、盲腸壁の菲薄化、脾臓の細網細胞の増生やうっ血、肝臓の小葉周辺性の脂肪化、限局性で軽度の尿細管上皮の空胞化及びタンパク円柱等がみられたが、盲腸の変化を除き対照群にもみられた。(参照5、8)

食品安全委員会は、盲腸でみられた変化は抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断し、本試験におけるNOAELは最高用量の4.0 g/kg 体重/日と考えた。

#### (5) 26週間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(SD系、雌雄各25匹/群)にアモキシシリンを26週間強制経口投与(0、200、500又は2,000 mg/kg 体重/日、6日/週投与)した。投与開始13週後に各群雌雄各10匹を中間検査に供した。試験終了時(投与26週後)に残りの全動物を剖検に供した。

中間検査では、投与による影響として、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で盲腸の中度の膨満がみられたのみであった。全投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量が有意に高値であったが、雄では相対肝重量が500 mg/kg 体重/日以上投与群で減少した。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓の相対重量が減少した。病理組織学的検査(グリコーゲンの分布を含む)に投与に関連した影響はみられなかった。したがって、肝及び腎重量における変化は投与によるものではないと考えられた。

最終投与後の臓器の絶対重量に明確な変化はみられなかった。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量が僅かに増加したが、雌ではこの変化はみられなかった。肝臓の構造及びグリコーゲンの分布に投与による変化は観察されず、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に関連した変化はみられなかった。

JECFAは、本試験のNOAELは、本試験の最高用量の2,000 mg/kg 体重/日と考えた。(参照2)

食品安全委員会は、盲腸の膨満は抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断し、本試験におけるNOAELは最高用量の2,000 mg/kg 体重/日と考えた。

#### (6) 4週間亜急性毒性試験(ネコ) <参考資料<sup>12)</sup>>

ネコ(品種不明、雌雄各2匹/群)にアモキシシリン三水和物(フィルムコート錠)を4週間経口投与(0、100、300又は500 mg/匹/日、5日/週投与)した。

500 mg/日投与群の雄で尿細管の脂質の増加がみられたが、雌では関連した病変がみられず、この影響は毒性学的意義のないものと考えられた。他に投与による変化はみられなかった。

<sup>12)</sup> 試験に用いた動物の品種が不明であり、また、供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

JECFA は、本試験における NOAEL は最高用量である 500 mg/匹/日で、試験開始時の群の平均体重 3.36 kg に基づき 149 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 2)

#### (7) 14 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料<sup>13</sup>>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 1 匹) にアモキシシリンを 14 日間経口投与 (250 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで投与) した。

試験終了時の剖検及び病理組織学的検査では、有意な変化はみられなかった。投与によると考えられる異常はみられなかった。

JECFA は、本試験における NOEL は唯一の用量である 250 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 2)

#### (8) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) にアモキシシリンを 6 か月間経口投与 (200、500 又は 2,000 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで投与) した。投与開始 3 か月後に各群雌雄各 3 匹を中間検査に供した。試験終了時に残りの各群雌雄各 3 匹を剖検に供した。

投与期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態では、2,000 mg/kg 体重/日投与群で投与直後又は投与 1~4 時間後に嘔吐が数例にみられた。500 mg/kg 体重/日以上投与群で、灰色便が用量相関的に、主に投与開始後 3 週間に観察された。

体重は、対照群に比べ 2,000 mg/kg 体重/日投与群で増加抑制がみられた (0~13 週  $p<0.01$ 、13~26 週  $p<0.05$ )。

中間検査の剖検では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓の相対重量が増加したが、病理組織学的検査では投与による異常はみられなかった。

試験終了時 (投与 6 か月後) では、2,000 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の相対重量が増加した。病理組織学的検査の結果、投与による変化はみられなかった。

JECFA は、2,000 mg/kg 体重/日投与群で観察された体重増加抑制は、被験物質の抗菌活性により生じた腸内細菌叢の変動に起因する可能性があると考え、本試験における NOAEL は最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 2)

食品安全委員会は、2,000 mg/kg 体重/日投与群でみられた体重の増加抑制は抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動による影響と考え、本試験における NOAEL は最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日と考えた。

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

公表論文及び公共機関のサイト (IARC (国際がん研究機関)、NIEHS (米国国立環境衛生科学研究所等)) を調べた結果、アモキシシリンの発がん影響を示す試験及び報告はみられなかった。(参照 2)

<sup>13</sup> 被験物質の用量が 1 用量であることから、参考資料とした。

また、ヒトを含む広範の動物種におけるアモキシシリンの長い使用歴から、アモキシシリンの使用と発がん性の関連性については確認されていない。また、ラットを用いた26週間亜急性毒性試験[II. 5. (5)]においても、発がん性を示唆する影響（腫瘍、前腫瘍性病変の増加等）はみられなかった。これらの所見及び遺伝毒性のデータを考慮した結果、JECFAは、アモキシシリンは食用動物における残留量のばく露レベルでは、ヒトに発がん性を有するとは考えにくいと結論付けた。（参照 34）

食品安全委員会は、JECFAの結論、別のラットを用いた6か月間亜急性毒性試験[II. 5. (4)]においても腫瘍、前腫瘍性病変等がみられなかったこと及び遺伝毒性試験結果を考慮した結果、アモキシシリンは発がん性を有するとは考えにくいと判断した。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 生殖毒性試験（マウス）

マウス（ICR系、10週齢、20匹/群）の妊娠7～13日にアモキシシリンを強制経口投与（0、0.4、1.3又は4.0 g/kg 体重/日）した。妊娠18日に各群15匹を開腹し、着床数、生存胎児数及び死亡胎児・胚数を調べた。胎児については、生存胎児体重、体長及び尾長並びに外表、内臓、骨格異常について調べた。残りの各群5匹は自然分娩させ、産児数、発育、離乳時の外表異常、機能・運動等の検査、6週齢時における主要臓器重量の測定、X線による骨格検査等を実施した。

母動物では、投与による影響はみられなかった。

胎児では、1.3 g/kg 体重/日投与群で死亡胎児の増加がみられたが、用量相関性がみられず投与によるものと考えられなかった。生存胎児の発育に投与による影響はみられなかった。1.3 g/kg 体重/日投与群で頸椎骨の形成不全の増加、尾椎骨数の減少がみられたが、用量相関性はみられず、投与による影響とはみなされなかった。

また、児動物にも投与による影響はみられなかった。（参照 5、8）

食品安全委員会は、母動物、胎児及び児動物に投与に起因する影響がみられなかったことから、母動物、胎児及び児動物に対するNOAELはそれぞれ最高用量の4.0 g/kg 体重/日と考えた。催奇形性はみられなかった。

### (2) 生殖毒性試験（ラット）①

ラット（SD系、雄11匹及び雌22匹/群）にアモキシシリンを強制経口投与（0、200又は500 mg/kg 体重/日）した。投与は、雄では42日齢から、雌では91日齢から開始し、試験期間中を通じて実施した。105日齢時に動物を交配した。妊娠13日に各群の雌10匹を検査した。残りの母動物は自然分娩させ、その後2回目の交配をさせ、妊娠20日に帝王切開し、検査した。

親動物では、投与群の雄で投与に関連した体重増加抑制がみられたが、雌ではみられなかった。初回交配後の剖検では、500 mg/kg 体重/日投与群で黄体数が減少した。この影響は第2回交配後にはみられず、投与群の着床率及び生存児数について対照群と統計学的な差がみられなかったことから、毒性学的な意義はないと考えられた。児動物に異常はみられなかった。初回交配及び第2回交配後の両方において、親動物及びその児動物に、投与群と対照群間で差はみられなかった。

JECFA は、本試験における NOAEL は、最高用量の 500 mg/kg 体重/日と考えた。  
(参照 2)

食品安全委員会は、雄動物で体重増加抑制がみられたが、より高用量で長い投与期間である 26 週間亜急性毒性試験[II. 5. (5)]では同様の変化は認められていないこと、及び繁殖能力に影響がみられなかったことから、親動物、胚・胎児及び児動物に対する NOAEL 並びに生殖能力に関する NOAEL はいずれも 500 mg/kg 体重/日と考えた。

### (3) 生殖毒性試験 (ラット) ②

ラット (Wistar 系、12 週齢、20 匹/群) の妊娠 7~13 日にアモキシシリンを強制経口投与 (0、0.4、1.3 又は 4.0 g/kg 体重/日) した。妊娠 20 日に各群 15 匹の着床数、生存胎児数及び死亡胎児・胚数を調べた。胎児については、生存胎児の体重、体長及び尾長並びに外表、内臓及び骨格異常について調べた。残りの各群 5 匹は自然分娩させ、産児数、発育、離乳時の外表異常、行動・運動等の検査、6 週齢時における主要臓器重量の測定、X線による骨格検査等を実施した。

母動物では、各投与群で体重増加抑制がみられたが、対照群の妊娠初期の体重が大きかったことによる差であると考えられた。

胎児でも、投与による影響はみられなかった。各投与群で尾椎骨数の増加がみられたが、投与による影響とはみなされなかった。

また、児動物にも、投与による影響はみられなかった。(参照 5、8)

食品安全委員会は、母動物、胎児及び児動物に投与による影響はみられなかったことから、母動物、胎児及び児動物に対する NOAEL はそれぞれ最高用量の 4.0 g/kg 体重/日と考えた。催奇形性はみられなかった。

### (4) 生殖毒性試験 (ラット) ③

ラット (SD 系、20 匹/群) の妊娠 15 日から哺乳 21 日までアモキシシリンを強制経口投与 (0、200 又は 500 mg/kg 体重/日) した。分娩後には、全児の動物数及び体重を測定した。

母動物の一般状態、体重増加、妊娠率、妊娠期間及び出生時における児動物の体重あるいはその形態に投与による影響はみられなかった。投与群の児動物の出生後の体重増加は対照群より良好であった。出生時の同腹児数は、0、200 及び 500 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 11.5、10.3 及び 9.6 匹であり、用量依存性に僅かな減少がみられた。しかし、各群の死産児数に差はみられなかった。同腹児数の違いは着床率の違いによるものと考えられた。投与は着床後に開始した (妊娠 15 日) ため、投与による変化とは考えられなかった。

JECFA は、本試験における周産期及び出生後の毒性に関する NOAEL は、最高用量の 500 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 2)

食品安全委員会は、投与による影響がみられなかったことから、母動物及び児動物に対する NOAEL はそれぞれ最高用量の 500 mg/kg 体重/日と考えた。

## (5) 発生毒性試験 (マウス)

マウス (CD1 系、20 匹/群) の妊娠 6~15 日にアモキシシリンを強制経口投与 (0、200、500 又は 2,000 mg/kg 体重/日) した。妊娠 17 日に帝王切開し、胚吸収数、生存胎児数及びその発生学的異常について調べた。

母動物では、体重及び妊娠率に投与による影響はみられず、死亡例及び他の異常もみられなかった。

胎児観察では、外表奇形、内臓及び骨格異常あるいは変異の発生に投与による影響はみられなかった。0、200、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群における胎児死亡率はそれぞれ 4.8%、13.9%、15.2%及び 13.0%であり、対照群と比較して有意差がみられたが、これらの値は実験実施施設内の背景データの範囲内 (3.8~14.3%、平均 7.9%) であり、胎児死亡率に用量相関性もみられなかった。

JECFA は、本試験の結果がはっきりしない (equivocal) ことから、マウスにおける発生毒性の NOAEL は設定できないとしている。(参照 2)

食品安全委員会は、投与群の胎児死亡率に有意な増加がみられるが、用量相関性はみられないこと、また、試験を実施した施設の背景データの範囲内の変化と記載されていることから、JECFA の判断を追認し、本試験の NOAEL は設定できないと考えた。

## (6) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、20 匹/群) の妊娠 6~15 日にアモキシシリンを強制経口投与 (0、200、500 又は 2,000 mg/kg 体重/日) した。妊娠 20 日に、黄体数、吸収胚数並びに生存胎児数及びその異常について調べた。

各投与群において、一般状態、死亡率、妊娠率、着床前死亡、同腹児数、一腹の胎児体重、外表奇形、内臓及び骨格異常並びに変異の発現率に変化はみられなかった。500 mg/kg 体重/日以上投与群では、用量相関的に胎児体重の増加がみられた。

JECFA は、本試験における NOEL は、最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 2)

食品安全委員会は、胎児体重の増加がみられたが、他評価パラメーターに投与による影響がなく偶発的な変化と推察され、胎児への影響はないと判断したことから、母動物及び胎児に対する NOAEL はそれぞれ最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日と考えた。催奇形性はみられなかった。

## 8. ヒトにおける知見

### (1) 胃腸への影響

ヒトにおいて、アモキシシリンを単独又はクラブラン酸と併用して経口投与した場合、報告されている最も一般的な胃腸への悪影響は下痢及び嘔吐である。中耳炎の治療を行った 354 名の小児における無作為化試験では、164 名の小児がアモキシシリンとクラブラン酸の配合剤 (アモキシシリン/クラブラン酸 : 90/6.4 mg/kg 体重) 投与群であった。その中で、下痢が 17.5%、嘔吐が 5.8%、おむつ疹が 6.4%、重篤な腹痛が 1%の小児にみられた。

アモキシシリン及び他の抗菌剤を投与小児の急性中耳炎の治療に関する2つのシステマティックレビューにおいて、治療に関連した有害事象として、下痢、発疹及び嘔吐が明らかとなっている。

アモキシシリン又はアンピシリンを投与された小児では、下痢を示した小児がプラセボ群より5%多く、いくつかの試験では14%の割合であった。別の試験では、アモキシシリン及びクラブラン酸の配合剤を投与された患者では、アジスロマイシンを投与された患者よりも18%多く下痢を呈した。小児を含む無作為化臨床試験の総説では、アモキシシリン及びクラブラン酸の配合剤を投与された患者では20~33%の下痢の発症率が報告された。母乳で育てられている乳児の母親がアモキシシリン及びクラブラン酸の配合剤又はアモキシシリンを投与されている場合、乳児のそれぞれ6又は5%が下痢を発症した。(参照2)

## (2) アレルゲン及び免疫反応

ベンジルペニシリン過敏症の患者の血清に対してアモキシシリンが交差反応を示すことが、放射性アレルゲン吸着試験又はヒスタミン遊離試験によって *in vitro* で示された。ペニシリン感受性のヒトを対象とした幾つかの試験から、アモキシシリンが最も頻繁に検査に用いられるペニシリンであることが確認されている。さらに、皮膚ブリックテスト又は皮内反応でアモキシシリンに陽性を示す患者の約80%はベンジルペニシリンにも陽性を示し、逆の場合も同様であった。また、アモキシシリン抗原決定基 (amoxicillin determinants) に陽性を示す被験者は、ベンジルペニシリンに陽性を示す被験者より速やかに陰転することも示されている。前向き研究では、ベンジルペニシロイル又はマイナーな抗原決定基の混合物 (ベンジルペニシリン及びベンジルペニシロ酸) に陽性を示す患者の60%では、5年後も皮膚試験に感受性であった。しかし、アモキシシリンのみに陽性を示す全被験者は5年以内に皮膚試験で陰転した。(参照2)

畜産動物における長年にわたるアモキシシリンの広範な使用にもかかわらず、食品中のアモキシシリン残留物の摂取に起因する過敏反応は報告されていない。しかし、感作されたヒトにおいては、少量のアモキシシリンに経口ばく露された場合アレルギー反応が引き起こされることが示されている。(参照2)

アモキシシリン及びベンジルペニシリンを含む他のペニシリン類とのアレルギーの可能性を比較した文献は得られていない。しかし、限定的ではあるが、ベンジルペニシリンと比較して、アモキシシリンは *in vitro* 及び *in vivo* の両方で、タンパク質との化学的反応性が低いハプテンであるというエビデンスがある。過敏症を調べるためにβ-ラクタム系抗菌性物質のアレルギー試験に通常用いられる濃度は、これら薬剤の相対的なアレルゲンの可能性の指標として考えられるかもしれない。通常の臨床におけるアモキシシリンのアレルギー皮膚試験で使用する濃度は、一般的に、ベンジルペニシリン (マイナーな抗原決定基の混合物の一部 : part of the minor determinant mixture) の2,500倍である (表88)。(参照2)

表 88 β-ラクタム系抗菌性物質の皮膚プリック試験及び皮内反応試験における推奨濃度

ハプテン	用量
ベンジルペニシロイル	$5 \times 10^{-5}$ mM/L
マイナーな抗原決定基の混合物	$2 \times 10^{-2}$ mM/L
アモキシシリン	20~25 mg/mL (51.7 mM/L)
アンピシリン	20~25 mg/mL (54 mM/L)
セファロスポリン	1~2 mg/mL

ペニシリン類の免疫-アレルギーに関する特性は、未変化体及びその代謝物の構造に関係している。未変化体及びその代謝物は、タンパク質のアミノ基、水酸基、スルフィド基等と共有結合し、ハプテンとなる可能性がある。しかし、これらの結合物の経口投与時のバイオアベイラビリティは極端に低く、約 2%と推定されている。また、食品中のペニシリン残留物によってヒトが感作されたというエビデンスはなかったとする報告もある。(参照 35)

JECFA では、過去にベンジルペニシリン及びベンジルペニシリンプロカインの毒性学的知見を評価し、アレルギーがベンジルペニシリン残留物の安全性評価における決定要因であると結論付けた。第 36 回会議では、食品からのベンジルペニシリンの摂取は実用的に可能な限り少なくし、いかなる場合も親化合物として 30 µg/人未満とすることが推奨された。これより少なければ、ベンジルペニシリンに対する程度の軽い過敏反応の発生のリスクは小さいと考えられた。ペニシリン感受性のヒトの多くにおいてアモキシシリンとベンジルペニシリンは交差反応性であること、また、感作されたヒトにおいて少量のアモキシシリンの経口ばく露により過敏症を引き起こすことから、JECFA は、過去に設定したベンジルペニシリンの 30 µg/人の最大許容量はアモキシシリンにも適用可能であると考えた。(参照 2)

食品安全委員会は、アレルギー誘発性について、以下のとおり考えた。

ペニシリンに感作されたヒトにおいては、乳中のペニシリンの僅か 3 µg によって、一時的な発疹等の臨床症状を示したとの報告がある。(参照 36)

しかしながら、ペニシリン製剤によるアレルギー誘発率は、クラブラン酸との併用を除き、以前に比べ低下している。この原因は明確ではないが、注射薬として用いられたベンジルペニシリン等に含まれていたペニシロ酸骨格を有する不純物が技術改良によって除かれたことに関連するとされている。

経口ペニシリン製剤によるアレルギー誘発率は低い。

この違いは、皮膚プリック試験による差からも推察される。さらに、ジペプチドトランスポーターによる主薬の選択的吸収、つまり、不純物が消化管で吸収されないことにより、製剤としての抗原性が低いと考えることもできる。

上述のように、アモキシシリンがジペプチドトランスポーターによって選択的に吸収されるが、不純物及び分解物は吸収され難い。また、未変化体及び代謝物のタンパク質との結合物は、経口投与時には極端に低いバイオアベイラビリティを示し生体内

への吸収は低いと考えられる。

したがって、食品の摂取に伴って取り込まれる量によってアレルギーが誘発される可能性は極めて低いと考えられる。

しかしながら、データ不足から、アレルギー誘発性について、定量的指標を設定することができなかった。

### (3) 肝毒性

アモキシシリンの単独使用又はクラブラン酸との併用によるヒトの肝臓障害が報告されている。アモキシシリンの単独使用による肝毒性の報告の頻度は、クラブラン酸との併用による肝毒性よりも低い。アモキシシリンとクラブラン酸との併用による肝毒性は通常軽度であり、その徴候は数週間以内に消失するが、時折肝不全、死亡等の重篤な肝毒性の報告がされる。

クラブラン酸との配合剤の使用によってアモキシシリン単独の使用と比べて肝毒性のリスクが9倍まで増大することから、肝毒性は頻繁にクラブラン酸分子に関連付けられる。疫学調査では、アモキシシリン及びクラブラン酸の併用はアモキシシリンの単独使用よりも肝毒性との関連が高頻度にみられた。別の試験では、アモキシシリン及びクラブラン酸の併用による肝障害歴のある患者に対して、アモキシシリンの投与は肝毒性を引き起こさなかったが、アモキシシリン及びクラブラン酸の併用投与は2回目の肝炎を引き起こした。これらのことから、アモキシシリン及びクラブラン酸の併用によって誘発される肝毒性にはクラブラン酸が重要な役割を果たしていることが示唆される。(参照2)

### (4) 生殖毒性

複数の疫学調査において、妊婦が服用した場合のアモキシシリン又はアモキシシリン及びクラブラン酸の併用による生殖毒性又は催奇形性が評価されている。一般的に、アモキシシリンを含むペニシリン類の生殖毒性は最小限であると考えられている。ヒトにおけるアモキシシリンの生殖毒性の可能性について、検討された結果を表89に示した。この結果からは、様々な妊娠時期にアモキシシリンを母親が服用しても、子供における主要な先天性異常、奇形及び催奇形性のリスクの増加は確認されなかった。これらのデータに基づき、ヒトにおける催奇形性のリスクの増加は「生じそうにない」(unlikely)と考えられる。(参照2)



表 89 ヒトのデータに基づくアモキシシリンの催奇形性及び毒性の可能性

番号	ヒトにおける催奇形性及び毒性影響
1	妊娠中にアモキシシリンの処方を受けた初産の女性（401名）のアモキシシリン無投与の対照の女性（10,237名）に対する先天性奇形の調整オッズ比=1.16（95%信頼区間：0.54~2.50）
2	妊娠初期にアモキシシリンを投与された女性（147名）において先天異常の比率の増加なし
3	妊娠初期にアモキシシリン又はアンピシリンを投与された母親の乳児（284名）及び妊娠中の様々な時期にアモキシシリンを投与された母親の子供（1,060名）において先天異常の比率の増加なし
4	早期破水に対する抗生物質の処置に関する3つの比較臨床試験において、妊娠中期及び後期にアモキシシリンにばく露された子供における有害事象なし
5	妊娠中の淋病の治療に関する比較臨床試験において、妊娠14週までにアモキシシリン及びプロベネシドを投与された女性（14名）又は妊娠14週以降に投与された女性（57名）の子供にみられた主要又は軽微な異常の比率の有意な増加なし
6	肢体不自由児（malformed infants）6,935名の症例対照研究で、妊娠中にアモキシシリン及びクラブラン酸を併用投与した女性における主要な先天異常のオッズ比=1.4（95%信頼区間：0.9~2.0）（リスクの増加なし）
7	新生児の壊死性腸炎と母親の妊娠後期におけるアモキシシリンとクラブラン酸の併用投与の関連性が4,826名の妊娠患者の無作為化比較臨床試験で観察された。アモキシシリン及びクラブラン酸の併用投与群の妊娠患者（2,394名）では新生児の92例（3.8%）に、非投与群の妊娠患者（2,415名）では新生児の58例（2.4%）に壊死性腸炎がみられ、併用投与群において有意に高かった。

## 9. 一般薬理試験

アモキシシリンの一般薬理試験結果を表 90 に示した。（参照 5）

表 90 アモキシシリンの一般薬理試験結果

	試験項目	動物	投与経路	用量 <sup>a</sup>	試験成績
中枢神経系	麻酔作用(バルビツレート的作用への影響)	ICR系マウス	経口	1,000、4,000	影響なし
	痙攣誘発作用(電気ショック)	ICR系マウス	経口	1,000、4,000	影響なし
	体温	SD系雄ラット	経口	1,000、4,000	影響なし
	鎮痛作用(HAFFNER法(Tail pinch法))	dd系雄マウス	経口	1,000、4,000	影響なし
循環器系	血圧・心拍数	イヌ(無麻酔下)	経口	1,000	影響なし
	血圧・心拍数・心電図	SD系雄ラット(無麻酔下)	経口	4,000	影響なし
	摘出心房の収縮力及び拍動数	Hartley系雄モルモット		1.25×10 <sup>-4</sup> 、5.0×10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
	神経-筋伝達(摘出横隔膜神経収縮(電気刺激))	SD系雄ラット	経口	1.25×10 <sup>-4</sup> 、5.0×10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
自律神経系・平滑筋系	空腸自動運動	イヌ(無麻酔下)	経口	1,000	影響なし
	摘出回腸自動運動	雄イエウサギ		1.25×10 <sup>-4</sup> 、5.0×10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
	摘出回腸攣縮作用(アセチルコリン、ヒスタミン又はバリウム)	雄モルモット		1.25×10 <sup>-4</sup> 、5.0×10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
	胃切片の攣縮(セロトニン)	SD系雄ラット		1.25×10 <sup>-4</sup> 、5.0×10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
	摘出子宮自動運動	SD系雌ラット		1.25×10 <sup>-4</sup> 、5.0×10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
腎機能	尿量、電解質排泄量	SD系雄ラット	経口	64、250、1,000、4,000	影響なし
その他	局所麻酔作用・局所刺激作用	イエウサギ	点眼	0.5、1.0、2.0、4.0%懸濁液点眼	影響なし

a：単位を記載していない試験においては、単位は mg/kg 体重

## 10. 微生物学的影響に関する試験

### (1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC) ①

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学影響についての調査」において、ヒトの腸内細菌叢に対するアモキシシリンMICが調べられている。

(表91)

調査された菌種のうち、最も低いMIC<sub>50</sub>は、*Bifidobacterium* spp.の $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であった。本調査の結果から、MIC<sub>calc</sub>は $0.243 \mu\text{g/mL}$  ( $0.0002 \text{ mg/mL}$ )と算出された。(参照37)

表 91 アモキシシリンのヒト腸内細菌叢由来株に対する MIC

菌名	株数	MIC (μg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	4	1~>128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	0.5	0.25~1
<i>Bacteroides</i> spp.	30	64	16~>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	20	2	0.25~8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	≤0.06	≤0.06~1
<i>Eubacterium</i> spp.	20	0.25	0.12~1
<i>Clostridium</i> spp.	30	0.5	0.25~0.5
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	30	0.25	≤0.06~0.5
<i>Prevotella</i> spp.	20	0.12	≤0.06~128
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	0.5	0.5~4
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	0.12	0.12~1

## (2) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC②

JECFA は、VICH の GL36 に準拠し、ヒトの腸内細菌叢の代表的菌種に対する微生物学的影響について評価している。アモキシシリンは *E. coli* (MIC<sub>50</sub>=5 μg/mL)、*Bifidobacterium* spp. (MIC<sub>50</sub>=0.06 μg/mL)、*Clostridium* spp. (MIC<sub>50</sub>=0.1 μg/mL)、*Bacteroides* spp. (MIC<sub>50</sub>=0.5 μg/mL)、*Lactobacillus* spp. (MIC<sub>50</sub>=0.25 μg/mL)、*Fusobacterium* spp. (MIC<sub>50</sub>=0.1 μg/mL)、*Eubacterium* spp. (MIC<sub>50</sub>=0.1 μg/mL) 及び *Peptostreptococcus* spp. (MIC<sub>50</sub>=0.1 μg/mL) に対し活性であった。これらの MIC<sub>50</sub>に基づき、MIC<sub>calc</sub>は 0.10 μg/mL と算出された。(参照 2、34)

## (3) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC③

8 名の健常ヒトボランティア由来の *Bifidobacterium* spp. 76 菌株及び *Lactobacillus* spp. 46 菌株についてアモキシシリンの MIC を調べた。調べた両菌種の大部分はアモキシシリンに感受性があり、MIC は ≤0.25~0.5 μg/mL の範囲であった。(参照 2)

## (4) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響

10 名の健常ヒトボランティアにアモキシシリン錠剤 (500 mg) を 8 時間ごとに 7 日間投与し、口腔内及び腸内細菌叢に対する影響について調べた。アモキシシリンの投与により、糞便中細菌叢に僅かな変化がみられたが、全被験者において、新たなアモキシシリン耐性菌、主に *E. coli*、*Klebsiella* spp. 及び *Enterobacter* spp. の異常増殖がみられた。6 名の被験者の腸内細菌叢において、β-ラクタマーゼ活性がみられた。(参照 2)

12 名の健常ヒトボランティア (男女各 6 名、年齢 18~40 歳) にアモキシシリン及びクラバン酸の配合剤である錠剤 (1,000 mg) を 1 日 1 回 7 日間投与し、糞便を投与前、投与期間中及び投与後 (投与 2 日前~投与開始 35 日後) に採取して微生物学

的検査を実施した。形態学的、生化学的及び分子解析により、異なるコロニーのタイプを示す菌株が属レベルで同定された。アモキシシリンとクラバン酸の投与により好気性の腸内細菌叢である *Enterococcus* spp. 及び *E. coli* の数が増加したが、*Bifidobacterium* spp.、*Lactobacillus* spp. 及び *Clostridium* spp. は有意に減少した。また、*C. difficile* が3名の被験者から検出された。これら被験者の腸内細菌叢は最終投与35日後には通常の状態に回復した。(参照2)

### Ⅲ. 国際機関等の評価

#### 1. JECFA における評価

第 75 回会議（2011 年）では、以下のように評価した。

ヒト用医薬品としてアモキシシリンを含むペニシリン類を治療に使用した場合、過敏症をしばしば発生することから、過敏症が毒性学的な懸念であると考えられた。しかし、第 36 回会議において設定されたベンジルペニシリンの毒性学的指標値（toxicological guidance value）である 30 µg/人は、ペニシリン類の残留物に対する経口ばく露によるアレルギーの僅か 4 つの事例研究に基づくものであり、ベンジルペニシリンに特異的に関連した情報を欠いていた。また、限定的ではあるが、ベンジルペニシリンと比較して、アモキシシリンはタンパク質との化学的反応性が低いハプテンであることが示唆されている。有害事象は一般的に過小申告されることを理解した上で、公表文献から、食品中のアモキシシリン残留物に経口ばく露されることによるアレルギーを確認することはできなかった。以上のことから、JECFA は、第 75 回会議においてペニシリン類の残留物に起因するアレルギー反応から守るために設定された値（30 µg/人）は、アモキシシリンの残留物に対しては不要に保守的な値であると結論付けた。

また、微生物学的 ADI を以下の式により算出した。

$$\text{ADI の上限 (}\mu\text{g/kg 体重)} = \frac{0.10 (\mu\text{g/mL})^{\text{a}} \times 220 (\text{g})^{\text{b}}}{0.566^{\text{c}} \times 60 (\text{kg})^{\text{d}}} = 0.65 (\mu\text{g/kg 体重})$$

a : MIC<sub>calc</sub> : *Escherichia coli*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. の MIC<sub>50</sub> に基づき算出

b : ヒト結腸内容量

c : ヒトの試験で、アモキシシリンの最小の尿中排泄率が 43.4%であったことから、利用可能な経口用量の分画は 1-0.434=0.566

d : ヒト体重

この微生物学的 ADI は、食品中のアモキシシリン残留物の経口ばく露によるアレルギー反応が非常に起こりそうにないことが十分に確実であると結論した。したがって、ADI を 0~0.7µg/kg 体重/日と設定した。（参照 2、34）

第 85 会議（2017 年）では、算出式で用いる結腸内容量として 500 mL を用い、微生物学的 ADI を 0.0015 mg/kg 体重と算出し、ADI を 0.002 mg/kg 体重と設定した。（参照 12）

#### 2. EMA における評価

ペニシリン類については、動物用医薬品として 30 年以上の使用歴があり、通常毒性が低く催奇形性の報告もないとし、ADI は設定されていない。しかし、過敏反応が圧倒的に高頻度に見られる副作用であり、食品中のペニシリン残留物に原因があるとするアレルギー反応の報告はほとんどないが、代謝物の AMPA がアレルゲンであり、過敏反応に大きな役割を果たす可能性があるという報告があることから、消費者及び安全な畜産物のために、6 種類のペニシリン類について MRL（アモキシシリン：可食部位 50 µg/kg、

乳 4 µg/kg) が設定されている。(参照 38)

### 3. FDA における評価

アモキシシリンの ADI は設定されておらず、無視できるほどの残留耐容量として、牛の可食部位及び乳に対して 0.01 ppm が設定されている。(参照 39)

### 4. APVMA における評価

アモキシシリンについて NOAEL 200 mg/kg 体重/日に安全係数として 1,000 を適用し、ADI (0.2 mg/kg 体重/日) が設定されている。また、哺乳類動物の肉及び内臓、牛乳、羊乳並びに鳥類の肉、内臓及び卵に対しすべて 0.01 mg/kg の MRL が設定されている。(参照 21)

#### IV. 食品健康影響評価

今回、アモキシシリンの暫定基準見直しに係る食品健康影響評価を実施した。

薬物動態試験において、経口投与後には速やかに吸収され、ヒトを含めほとんどの動物種において投与後 2 時間以内に  $C_{max}$  に達した。イヌの試験においては、高用量の経口投与時に吸収の飽和が示唆された。体内に吸収されたアモキシシリンは主に尿に排泄された。

また、ラット、豚又は鶏へのアモキシシリンの経口投与後に、血漿、組織及び尿又は尿中に代謝物として AMA 及び又は DKP が確認された。

ヒトにおいては、尿中に AMA 及び AMP が代謝物としてみられた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の代謝試験では、これらの代謝物はみられなかった。

残留試験では、牛、豚及び鶏ともに筋肉内投与の投与部位等を除き、腎臓に最も残留した。豚の残留試験では、代謝物である AMO、AMA 及び DKP の残留濃度を測定しているが、投与 72 時間後には全組織で検出限界未満となった。魚類の残留試験では、真鯛等のすずき目魚類及びなまずの組織中濃度は、他の魚類と比較してより早く定量限界又は検出限界未満になる傾向がみられた。

遺伝毒性試験では、*in vitro* のコメットアッセイでは最高用量で DNA 損傷を引き起こしたが、それらは短時間で修復され、DNA を直接切断する作用も認められなかったことから、アモキシシリンによる DNA 損傷は活性酸素種の産生による間接的な影響であると考えられた。また、その他の *in vitro* の試験並びにアモキシシリン及びクラブラン酸の配合剤を用いて実施された *in vivo* の試験では陰性であったことから、アモキシシリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADI を設定することは可能と考えた。

また、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、JECFA の結論、ラットを用いた 6 か月間亜急性毒性試験で腫瘍又は前腫瘍性病変等がみられなかったこと及び遺伝毒性試験結果から、アモキシシリンは発がん性を有するとは考えにくいと判断した。

##### 1. 毒性学的 ADI について

各種毒性試験において得られた NOAEL (500 mg~4.0 g/kg 体重/日) は全て試験の最高用量であったが、各試験の用量範囲は大きく設定されていること、かつ、投与可能な最大投与量として 4.0 g/kg 体重/日という非常に高用量まで投与している試験もあることから、各試験の NOAEL は妥当であると考えた。

ペニシリン感受性のヒトがアモキシシリンに対してもアレルギー反応を示すこと、感作されたヒトでは少量のアモキシシリンの経口的なばく露により過敏症が誘発されること等から、アモキシシリンの安全性評価において、毒性学的影響としては過敏症が最も懸念される。

食品安全委員会は、2007 年にベンジルペニシリンについて、一日摂取量が 30 µg/人 (0.0005 mg/kg 体重) 未満であればヒトに重大な影響を及ぼさないと評価し、ただし、その摂取は実行上可能な限り少なくすることが望ましいとした。しかしながら、この毒性学的指標値 (0.0005 mg/kg 体重) は、僅か 4 つの事例研究の食品中ペニシリン残留物に対する経口ばく露により生じたアレルギー反応を根拠とするものであった。

また、限定的な知見ではあるが、ベンジルペニシリン又は他のペニシリン類と比較して、アモキシシリンはタンパク質との化学的反応性が低いハプテンであることが示唆されている。さらに、公表文献の研究からは、食品中のアモキシシリン残留物に経口的にばく露されることにより起こるアレルギーは確認されていない。

アモキシシリンは、消化管でジペプチドトランスポーターによって選択的に吸収され、不純物及び分解物は吸収され難い。また、アモキシシリンの代謝物に関しては、構造的な点からハプテンの可能性は否定できなかったが、アモキシシリン及びその代謝物のタンパク質との結合物は経口投与時には極端に低いバイオアベイラビリティを示し生体内への吸収は低いと考えられた。

したがって、食品の摂取に伴って取り込まれる量によってアレルギーが誘発される可能性は極めて低いと考えた。

しかしながら、データが不足しているため、アレルギー誘発性について定量的指標を設定することができず、毒性学的 ADI について定量的な判断をしなかった。

## 2. 微生物学的 ADI について

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」の結果から得られた  $MIC_{calc} 0.0002 \text{ mg/mL}$  を用いて、VICH の算出式により微生物学的 ADI を  $0.0013 \text{ mg/kg 体重/日}$  と算出した。

$$ADI = \frac{0.0002 \text{ a} \times 220 \text{ b}}{0.566 \text{ c} \times 60 \text{ d}} = 0.0013 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a :  $MIC_{calc}$  : 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均  $MIC_{50}$  の 90 %信頼限界の下限值 (mg/mL)

b : 結腸内容物の量 (g)

c : ヒトの試験で、アモキシシリンの最も小さい尿中排泄率は 43.4%であったことから、利用可能な経口用量の分画は  $1 - 0.434 = 0.566$

d : ヒトの体重 (kg)

## 3. ADI の設定について

アモキシシリンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適切と考えた。

$$ADI \quad 0.0013 \text{ mg/kg 体重/日}$$

ばく露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。



表 92 JECFA 及び食品安全委員会における各種試験の無毒性量等の比較

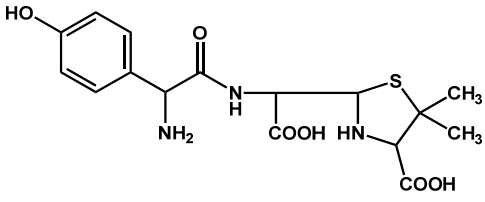
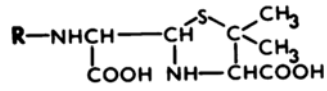
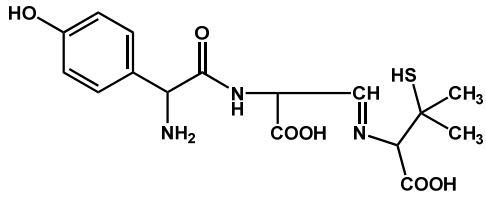
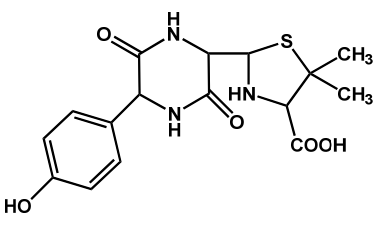
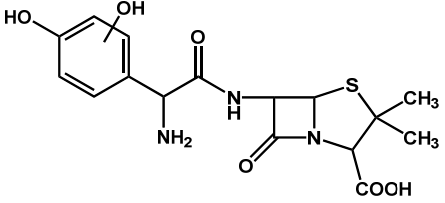
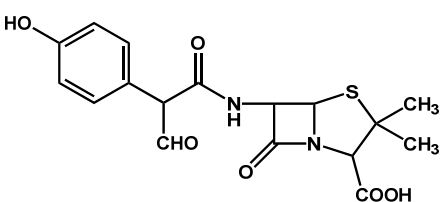
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	食品安全委員会
マウス	生殖毒性	0、0.4、1.3、4.0 g/kg 体重/日		母動物、胎児、児動物: 4.0 g/kg 体重/日 (最高用量) 催奇形性なし
	発生毒性	0、200、500、2,000	— (設定できず)	— (設定できず)
ラット	21 日間亜急性毒性①	0、500	500 (最高用量)	—
	21 日間亜急性毒性②	0、500	500 (最高用量)	—
	1 か月間亜急性毒性	0、0.4、0.9、1.9、4.0 g/kg 体重/日		4.0 g/kg 体重/日 (最高用量)
	6 か月間亜急性毒性	0、0.4、0.9、1.9、4.0 g/kg 体重/日		4.0 g/kg 体重/日 (最高用量)
	26 週間亜急性毒性	0、200、500、2,000	2,000 (最高用量)	2,000 (最高用量)
	生殖毒性①	0、200、500	500 (最高用量)	親動物、胚・胎児、児動物、生殖能力: 500 (最高用量)
	生殖毒性②	0、0.4、1.3、4.0 g/kg 体重/日		母動物、胎児、児動物: 4.0 g/kg 体重/日 (最高用量) 催奇形性なし
	生殖毒性③	0、200、500	500	母動物、児動物: 500 (最高用量)
	発生毒性	0、200、500、2,000	2,000 (最高用量) 催奇形性なし	2,000 (最高用量) 催奇形性なし
イヌ	14 日間亜急性毒性	250	250	—
	6 か月間亜急性毒性	0、200、500、2,000	2,000 (最高用量)	2,000 (最高用量)
ネコ	4 週間亜急性毒性	0、100、300、500 mg/匹/日	500 (最高用量)	—
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			設定なし	設定しない
毒性学的 ADI 設定根拠				
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.002	0.0013
微生物学的 ADI 設定根拠			ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC <sub>50</sub> から得られた MIC <sub>calc</sub> : 0.10 µg/mL	ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC <sub>50</sub> から得られた MIC <sub>calc</sub> : 0.0002 mg/mL
ADI			0.002	0.0013

— : 無毒性量等の記載なし

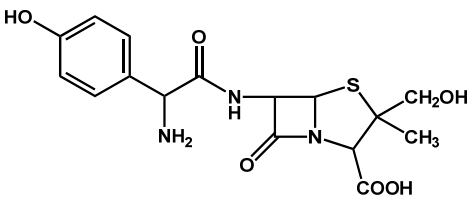
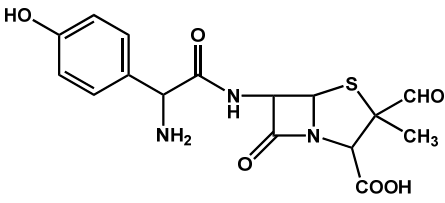
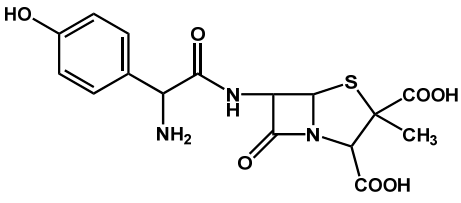
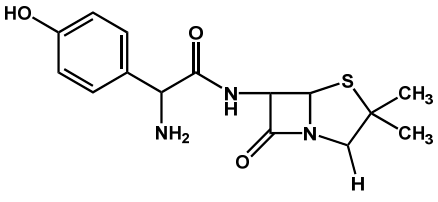
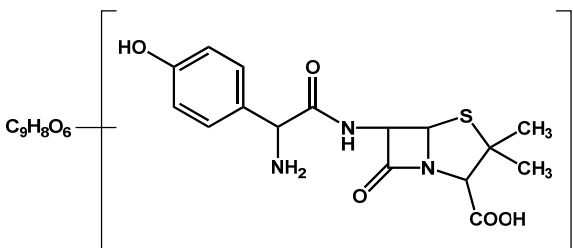
〈別紙 1：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
APVMA	オーストラリア農業・動物用医薬品局
AUC	薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CL	クリアランス
C <sub>max</sub>	血清又は血漿中最高濃度
EM(E)A	欧州医薬品（審査）庁
F	バイオアベイラビリティ
FAO	国際連合食糧農業機関
FDA	米国食品医薬品局
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
K <sub>a</sub>	吸収速度定数
K <sub>el</sub>	消失速度定数
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
V <sub>d</sub>	分布容積
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
V <sub>dss</sub>	定常状態分布容積
WHO	世界保健機関

〈別紙 2：代謝物名称〉

略称	名称
AMA	<p>アモキシシロ酸</p>  <p>(参照 40)</p>
AMPA <sup>14</sup>	<p>ペニシロ酸</p>  <p>R：由来するペニシリン系抗生物質により異なる。</p> <p>(参照 41)</p>
APM	<p>アモキシシリンペナマルディック酸</p>  <p>(参照 13)</p>
DKP	<p>アモキシシリンピペラジン-2,5-ジオン (アモキシシリンピペラジン-2',5'-ジオン)</p>  <p>(参照 40)</p>
MI	 <p>(参照 15)</p>
M2	 <p>(参照 15)</p>

<sup>14</sup> 参照 5 では「AMPA: penicilloic acid」、参照 11 では「AMPA:ペニシロン酸」と記載されている。

M3	 <p>(参照 15)</p>
M4	 <p>(参照 15)</p>
M5	 <p>(参照 15)</p>
M6	 <p>(参照 15)</p>
M7	 <p>(参照 15)</p>

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け、厚生労働省告示第499号）
2. JECFA: Amoxicillin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2012, Food Additives Series No.66
3. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Edition, 2013
4. JECFA: Amoxicillin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2012, Food and Nutrition Paper 12/12
5. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（鶏）概要（非公表）
6. 農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース  
[http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_dbDR\\_idx.asp](http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
7. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>
8. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 II. 経口剤アンキシシン可溶散 概要（非公表）
9. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（牛）概要（非公表）
10. 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 概要（非公表）
11. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（豚）概要（非公表）
12. JECFA : Amoxicillin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2018, Technical Report Series 1008
13. Uno T, Masada M, Yamaoka K and Nakagawa T: High Performance Liquid Chromatographic Determination and Pharmacokinetic Investigation of Aminopenicillins and Their metabolites in Man. Chem Pharm Bull 1981; 29(7): 1957-1968
14. 村川武雄、横田好子、河野洋子、西田実：Amoxycillin の経口投与時における吸収排泄および代謝について. 日本化学療法学会雑誌. 1973; 21(8): 1399-1408
15. Szultka M, Krzeminski R, Jackowski M and Buszewski B: Identification of In Vitro Metabolites of Amoxicillin in Human Liver Microsomes by LC-ESI/MS. Chromatographia 2014; 77: 1027-1035
16. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（牛）残留性に関する資料①（非公表）
17. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（牛）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 II. 経口剤アンキシシン可溶散 残留性に関する資料①（非公表）
19. 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）

20. 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）
21. APVMA: Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for AMOXYCILLIN（非公表）
22. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（豚）残留性に関する資料①（非公表）
23. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（豚）残留性に関する資料④（非公表）
24. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 II. 経口剤アンキシン可溶散 残留性に関する資料②（非公表）
25. 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③（非公表）
26. 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④（非公表）
27. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（鶏）残留性に関する資料①（非公表）
28. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（鶏）残留性に関する資料②（非公表）
29. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 I. 経口剤ワイドシリン 10%粒（鶏）残留性に関する資料⑤（非公表）
30. 厚生労働省：残留基準見直しに関する資料 II. 経口剤アンキシン可溶散 残留性に関する資料③（非公表）
31. Li PY, Chang YC Tzang BS, Chen CC and Liu YC: Antibiotic amoxicillin induces DNA lesions in mammalian cells possibly via the reactive oxygen species. *Mutat Res* 2007; 629: 133-139
32. Arabski M, Kazmierczak P, Wisniewska-Jarosinska M, Poplawski T, Klupinska G, Chojnacki J et al.: Interaction of amoxicillin with DNA in human lymphocytes and *H. pylori*-infected and non-infected gastric mucosa cells. *Chem Biol Interact* 2005; 152: 13-24
33. Istifli, ES and Topaktas M: Cytogenetic Genotoxicity of Amoxicillin. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2010; 51: 222-228
34. JECFA: Amoxicillin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2012, Technical Report Series No.969
35. Dewdney JM, Maes L, Raynaud P, Blanc F, Scheid JP, Jackson T et al.: Risk assessment of antibiotic residues of  $\beta$ -lactams and macrolides in food products with regard to their immune-allergic potential. *Food Chem Toxicol* 1991; 29(7): 477-483
36. Borrie P and Barrett J: Dermatitis Caused by penicillin in Bulk Milk Supplies. *Br Med J* 1961; 2: 1267
37. 食品安全委員会：平成 18 年度食品安全確保総合調査 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査、2006 年

38. EMEA: Committee for veterinary medicinal products, "Penicillins", Summary report, 1996
39. FDA: Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter E, Part 556, Subpart B, Sec. 556.38 Amoxicillin
40. Reyns T, Cherlet M, Baere SD, Backer PD and Croubels S: Rapid method for the quantification of amoxicillin and its major metabolites in pig tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with emphasis on stability issues. *J Chromatogr. B* 2008; 861: 108-116
41. M. COLE, M. D. KENIG, AND VALERIE A. HEWITT: Metabolism of Penicillins to Penicilloic Acids and 6-Aminopenicillanic Acid in Man and Its Significance in Assessing Penicillin Absorption. *antimicrobial agents and chemotherapy* 1973; 463-468