資料２

（案）

動物用医薬品評価書

アモキシシリン

２０１５年９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 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 4
○　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 8
　１．薬物動態試験 8
　（１）薬物動態試験（ラット、筋肉内及び経口投与） 8
　（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） 10
　（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） 18
　（９）薬物動態試験（牛、静脈内投与） 19
　（１０）薬物動態試験（豚、経口投与） 19
　（１１）薬物動態（豚、筋肉内投与①） 22
　（１２）薬物動態（豚、筋肉内投与②） 23
　（１３）薬物動態（豚、経口、筋肉内又は静脈内投与） 23
　（１４）薬物動態試験（羊、静脈内及び筋肉内投与） 25
　（１５）薬物動態試験（山羊、静脈内投与） 26
　（１６）薬物動態試験（羊及び山羊、静脈内及び筋肉内投与） 26
　（１７）薬物動態試験（鶏、経口投与） 28
　（１８）薬物動態試験（鶏、静脈内及び経口投与） 32
　（１９）薬物動態試験（ヒト） 32
　（２０）代謝試験 34
　２．残留試験 36

（１）残留試験（牛・反芻開始前） 36
（２）残留試験（牛・反芻開始後） 41
（３）残留試験（乳汁） 46
（４）残留試験（豚） 51
（５）残留試験（羊） 59
（６）残留試験（羊、乳汁） 61
（７）残留試験（山羊、乳汁） 62
（８）残留試験（鶏） 62
（９）残留試験（鶏、卵） 66
（１０）残留試験（なまず） 66
３．遺伝毒性試験 67
（１）アモキシシリン ~~単独~~の遺伝毒性 67
（２）アモキシシリンとクラブラン酸カリウムの配合剤の遺伝毒性 69
４．急性毒性試験 71
５．亜急性毒性試験 73
（１）21 日間亜急性毒性試験（ラット）①＜参考データ＞ 73
（２）21 日間亜急性毒性試験（ラット）②＜参考データ＞ 73
（３）1 か月間亜急性毒性試験（ラット） 74
（４）6 か月間亜急性毒性試験（ラット） 74
（５）26 週間亜急性毒性試験（ラット） 75
（６）28 日間亜急性毒性試験（ネコ） 75
（７）14 日間亜急性毒性試験（イヌ）~~（＜参考データ＞）~~ 76
（８）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ） 76
６．慢性毒性及び発がん性試験 77
７．生殖発生毒性試験 78
（１）生殖毒性試験（ラット） 78
（２）生殖 ~~発生~~毒性試験（マウス）① 79
（３）発生毒性試験（マウス）② 79
（４）生殖 ~~発生~~毒性試験（ラット）① 81
（５）発生毒性試験（ラット）② 81
（６）生殖 ~~発生~~毒性試験（ラット）③ 82
（７）発生毒性試験（ラット腎臓）＜参考データ＞ 83
~~９~~８．ヒトにおける知見 84
（１）胃腸への影響 84
（２）アレルゲン及び免疫反応 84
（３）肝毒性 85
（４）生殖毒性 86
~~１０~~９．一般薬理試験 87
１０~~１~~．微生物学的影響に関する試験 88
（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 88

（２）ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC② 89
（３）ヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC③ 89
（４）ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響 89

III~~1~~. 国際機関等における評価 90
１~~（１）~~. JECFA における評価 90
２~~（２）~~. EMA における評価 90
３~~（３）~~. FDA における評価 91
４~~（４）~~. APVMA における評価 91

IV~~2~~. 食品健康影響評価 91
１. ~~（１）~~毒性学的 ADI について 91
２. ~~（２）~~微生物学的 ADI について 92
３. ~~（３）~~ADI の設定について 93

・ 表 85　JECFA における各種試験の無毒性量等の比較 94
・ 別紙 1：代謝物略称 95
・ 別紙 2：検査値等略称 96
・ 参照 97

1　**〈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

2

3　**〈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	* ：2009 年 7 月 9 日から
	** ：2007 年 4 月 1 日から	

4

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 7 月 1 日から）
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	

5

6　**〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉**

（2013 年 10 月 1 日から）

津田 修治（座長*）
今井 俊夫（座長代理*）
荒川 宜親　戸塚 恭一
池　康嘉　中山 裕之
石原 加奈子　細川 正清
今田 千秋　宮島 敦子
桑形 麻樹子　宮本 亨
小林 健一　山田 雅巳

下位 香代子　山中 典子
髙橋 和彦　　吉田 敏則
* ：2013 年 10 月 10 日から

＜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

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。

［以降は審議後に記載。］

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）[FAS 66 1.]

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）[MERCK INDEX]

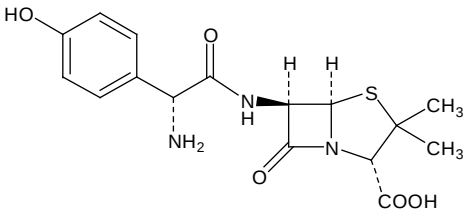
４．分子式

$C_{16}H_{19}N_3O_5S$　　（参照 3）[MERCK INDEX]

５．分子量

365.41　　（参照 3）[MERCK INDEX]

６．構造式



（参照 3）[MERCK INDEX]

７．使用目的及び使用状況

アモキシシリンは、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β-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、β-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) [FAS 66, 1. p4] [FNP 12/12, Conditions of use, p2]。

海外では、動物用医薬品として豚、反芻開始前の子牛を含む牛、羊、馬、鶏、家鴨、鳩、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) [FAS 66, 1, p4] [FNP 12/12, Dosage, p2] 荒川専門委員修文

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（例えば、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) [FAS 66, 1.Explanation, p4]。

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 5) [動薬検データベース]。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 6) [PMDA ホームページ]

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[1]が設定されている。(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、動物用医薬品の承認申請書の添付資料等を基に、アモキシシリンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット、筋肉内及び経口投与）

ラット（系統等不明、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、血中及び筋肉中の非結合型アモキシシリンが測定された。血中及び筋肉中における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) [FNP 12/12, Pharmacokinetics in laboratory animals, Rats, p3]

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 ~~(GLP 試験)~~ では、投与 3 時間後に、腸の ~~吸収~~ 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のいずれからも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) [FNP 12/12, Pharmacokinetics in laboratory animals, Rats, p3] 宮島・細川専門委員修文

[1] 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）

【細川専門委員コメント】
薬物動態では粘膜上皮細胞の方が一般的です。

（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、~~血漿中濃度は、~~投与 1～2 時間以内に C_{max}（>5 μg/mL）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 ~~せず~~、アモキシシリンの吸収が ~~は~~飽和している可能性 ~~過程であること~~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）[FAS 66, 2.1.1-(a), p5] 細川専門委員修文

表 1　マウス、ラット及びイヌにおけるアモキシシリンの経口投与による薬物動態パラメーター

投与物質	動物種 （系統、雌雄）	用量 （mg/kg 体重）	C_{max} （μg/mL）	T_{max}
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[2]）	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	20	18.1～20.7[a]	1.4～2.0 時間[a]

[2] 原著論文から性別を確認した。

	（ビーグル種、雌雄）			

a：3 種類の市販製剤（懸濁液、錠剤、点滴剤）を用いて調べた。

【事務局より】
表 1 の三水和物の 2 つ目で用いたマウスの性別は、参照資料中では「F?」と記載されていますが、「雌」との記載でよいかご検討お願いいたします。

【宮島専門委員コメント】
原著の確認ができました。Materials and Methods に female と記載されています。

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）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in laboratory animals, Dogs, p3]

② 排泄

ラットに ^{14}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%が尿中に、50.2%が糞中に排泄された。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~~と比較して多い~~割合の放射活性（54%）が尿中に排泄された。糞中には、投与後 7 日までに放射活性の 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~~多くの試験で報告されている~~尿中排泄率は、~~おそらく使用したバイオアッセイでは~~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~~より小さかった~~。（参照 2）[FAS 66, 2.1.1-(a), p5] 細川専門委員修文

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、~~肝臓における~~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分解と関連性があると考えられた。（参照 2）[FAS 66 2.1.1-(a)] 細川専門委員修文

【細川専門委員修文】
バイオアベイラビリティが低い原因としては、代謝だけではなく吸収が低い可能性も考える必要があると思います。

（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、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~~では~~投与 1 時間後に C_{max} ~~(8.9±0.99 μg/mL)~~ に達し、それぞれ~~た。ウサギでは、投与 1 時間後に C_{max} (~~8.9±0.99、~~6.5±1.4 及び ~~μg/mL、) に達した。イヌでは、投与 1 時間後に C_{max} (~~19.8±2.1 μg/mL であった) に達した~~。（参照 7）[アンキシン可溶散概要 X-1-(1) p76]

ペントバルビタールで麻酔したイヌ（ビーグル種、雄）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 *Bacillus 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 μg/mL であった。（参照 7）[アンキシン可溶散概要 X-1-(2) p77]

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 時間後の組織中濃度を *B~~acillus~~ subtilis* ATCC-6633 を用いたバイオアッセイにより測定した。荒川専門委員修文

結果を表 2 に示した。

組織中の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 7）[アンキシン可溶散概要 X-1-(3) p77]

表 2　ラットにおけるアモキシシリン単回経口投与後の組織中濃度
（μg/g 又は μg/mL）

試料	投与後経過時間（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~~④~~ 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、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）宮島専門委員修文し、投与 24 時間後までの尿中排泄を *B~~acillus~~ subtilis* ATCC 6633 荒川専門委員修文を用いたバイオアッセイにより測定した。投与後 6~~時間~~及び 24 時間の尿中排泄率を表 3 に示した。（参照 7）[アンキシン可溶散概要 X-1-(4) p77]

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（%）宮島専門委員修文

動物種（動物数）	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

④⑤ 胆汁中排泄

ラット（SD 系、雄、10 匹/群）にアモキシシリン ~~又はアンピシリン~~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~~acillus~~ 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 7）[アンキシン可溶散概要 X-1-(5) p78]　荒川・宮島専門委員修文

（4）薬物動態試験（イヌ、経口投与）

イヌ（品種等不明、6 匹）に 3 種の異なる剤形~~型~~（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、経口投与時のバイオアベイラビリティに及ぼす剤形~~型~~の影響について評価した。液体の剤形~~型~~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、薬物動態のパラメーター（C_{max}、T_{max}及び AUC）に統計学的有意差はみられなかった。ドロップ剤と錠剤では、同様の薬物動態試験結果が得られた。（参照 4）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in laboratory animals, Dogs, p3]　細川専門委員修文

（5）薬物動態試験（牛、経口投与）

子牛（品種不明、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 8）[ワイドシリン 10%粒③概要 10-(1) p7]

表 4　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）

	投与後経過時間（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）	$AUC_{0\text{-}8}$（μg・hr/mL）
2.58	1.73	6.47

反芻開始前の子牛（品種等不明、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、消化管等組織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、投与後 12 時間は ~~>~~50 μg/mL 超であった。（参照 4）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Cattle, p6]。

反芻開始前の子牛（品種等不明、2 頭/時点）にアモキシシリン製剤を経口投与（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、消化管等組織及び尿中濃度を測定した。

血清中濃度は、投与 4 時間後に C_{max}（0.7～1.~~6~~0 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、血清中 C_{max}を示した投与約 4 時間後ではその比率は約 6 倍であった。尿中の最高濃度は投与 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）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Cattle, p6]　荒川・宮島専門委員修文

子牛（ホルスタイン種、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 8）[ワイドシリン 10%粒③概要 10-(2) p8]

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	投与後経過時間（hr）									
(mg/kg 体重)	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[a]	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)		Ka (1/ hr)	Kel (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 を用いたて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 7）[アンキシン可溶散概要 X-5 p88]

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

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	2.313±0.310
	アモキシシリン 1.5%製剤	2.532±0.693
AUC (μg・hr/mL)	アモキシシリン 10%製剤	78.2701±6.7381
	アモキシシリン 1.5%製剤	61.7177±8.5996

n=3

子牛（品種不明、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）に消化管壁とその内容物中のアモキシシリン濃度を測定した。

消化管壁及びその内容物中の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 ~~の~~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 ~~の~~MIC 以上であった。（参照 8）　[ワイドシリン 10%粒③概要 10-(3) p9]

荒川専門委員修文

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組織中濃度（μg/g）

試料	投与後経過時間（hr）						
	0.5	1	2	3	4	6	8
第 1 胃	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	472.5±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 時間後の組織及び血清中濃度を *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたてバイオアッセイにより測定した。

荒川専門委員修文

結果を表 11 に示した。

投与 1 時間後では、胆汁中濃度が最も高く、次いで小腸、肝臓、腎臓、心臓、肺、血清、脾臓及び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、心臓及び筋肉の順に高かった。（参照 7）[アンキシン可溶散概要, X-6, p90]

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組織及び血清中濃度（μg(力価)/g）

試料	投与後経過時間（hr）			
	1	6	12	24
肝臓	24.074±20.492	6.967±2.818	2.573±1.442	<0.005~0.048
腎臓	19.719±8.441	14.858±1.656	4.922±0.221	0.873±0.378
脾臓	2.757±1.385	3.962±1.898	1.268±0.401	<0.005~0.010
肺	12.854±5.234	5.394±3.165	0.876±0.341	<0.005~0.011
心臓	13.952±6.057	2.361±0.392	0.919±0.711	<0.005~0.006
小腸	117.190±54.515	36.033±18.933	15.666±0.598	<0.005
筋肉	2.307±1.772	0.638±0.068	0.046±0.023	<0.005
胆汁	209.746±2.486	299.343±95.996	160.378±12.903	102.971±36.135
血清	5.125±1.825	3.814±0.420	0.241±0.181	<0.005~0.009

n=3

子牛（品種等不明、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（0.25、1.0 又は 2.0 μg/mL の体重の 6%に相当する量）し、最終投与 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）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Cattle, p6]

（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（30 mg(力価)/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。なお、血漿中濃度等の測定は *B~~acillus~~ 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）により実施したが、胆汁のみ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[3]を用いて実施した（検出限界 0.04 μg(力価)/g）。（参照 9）[アモスタックス LA 概要, VI-A, p34] 荒川専門委員修文

【石原専門委員コメント】
菌種の分類が変更になっています。現在の菌名である *Kocuria rhizophila* を記載するという話が、過去の調査会であったように思います。

【事務局より】
以前の専門調査会での対応と同じく、現在の菌種名を脚注に追記しました。

① 吸収

牛（3 頭/時点）を用いて、投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、12、32、48、56 及び

[3] 現在の菌名は、*Kocuria rhizophila* である。

72 時間後の計 14 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 時間後に最初の C_{max}（1.84 μg(力価)/g）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 時間後に再び C_{max}（約 2 μg(力価)/g）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ものと考えられた。[アモスタックス LA 概要, VI-A, p34-35]

② 排泄

牛（3 頭）を用いて、投与前、投与後 0～6、6～24、24～48、48～72 時間の計 5 期間に排泄された糞及び尿中アモキシシリン濃度を測定した。宮島専門委員修文

アモキシシリンの糞中への排泄はいずれも検出限界 ~~(0.04 μg(力価)/g)~~ 以下であった。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。[アモスタックス LA 概要, VI-A, p34、p37]

表 12　牛におけるアモキシシリン製剤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

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のアモキシシリン濃度を測定した。

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の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、他の組織よりも低下 ~~減少~~ 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、小腸中の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 時間後では肺で 39.0%、気管で 9%、投与 24 時間後ではそれぞれ 46.1%及び 40.1%であった。[アモスタックス LA 概要, VI-A, p34、p39]

（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（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~~acillus~~ stearothermophilus* の胞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。荒川・宮島専門委員修文

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ものと考えられた。（参照 9）[アモスタックス LA 概要, VI-B, p41] 細川専門委員修文

表 13　牛におけるアモキシシリン製剤筋肉内投与後の薬物動態パラメーター宮島専門委員修文

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=~~3~~5

（８）薬物動態試験（牛、筋肉内投与③）

反芻開始前の子牛（品種等不明、8 頭）に 3 種類の剤型のアモキシシリンナトリウムを筋肉内投与し、尿中排泄と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、さらに別の 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 時間、4～6 時間、6～8 時間及び 8～24 時間で採取した。

水性懸濁液投与群では、血清中 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 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 時間の尿中からは剤型に関わらず投与量の 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。各剤型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 時間でおおそよ 200 mL/分であった。（参照 4）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Cattle, p6]

【事務局より】

参照資料では、投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8 及び 24 時間後に採取したサンプルは尿と記載していますが、血液の誤記と考えたことから、評価書案には血液の採取時間として記載しています。

【細川専門委員コメント】

これでよいと思います。

（９）薬物動態試験（牛、静脈内投与）

反芻開始前の子牛（品種等不明、5 頭）にアモキシ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とよく一致した。総分布容積は 96%であった。血清中濃度の終末相における $T_{1/2}$は 91±5 分であった。（参照 4）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Cattle, p7]

【細川専門委員コメント】

終末相は、消失相（又はβ相）のことですか？総分布容積とは何を示しているのですか？

【事務局より】

「終末相」とは、参照資料において「serum half-life for the terminal phase for amoxicillin」と記載していましたので、このように訳しました。「消失相」のほうがよろしいでしょうか？

「総分布容積」とは、参照資料において「the total volume of distribution」と記載していましたので、このように訳したのですが、「分布容」がよろしいでしょうか？

ご検討お願いいたします。

（１０）薬物動態試験（豚、経口投与）

① 吸収

子豚（品種等不明）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た。

薬物動態パラメーターを表 14 に示した。

AUC は平均 6.43 μg(力価)・hr/mL であった。（参照 10）[ワイドシリン 10%粒②概要 10 p16]

表 14　豚におけるアモキシシリン単回経口投与~~（20 mg(力価)/kg 体重）~~後の薬物動態パラメーター

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

n=5

豚（交雑種(LWH)、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、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 時間後に採血し、血清中濃度を *B~~acillus~~ stearothermophilus* 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。荒川専門委員修文

血清中濃度は、投与 1 時間後に C_{max}（89.9 μg/mL）に達した。以後、次第に低下し、投与 12 時間後には血清中から消失した。$T_{1/2}$は 0.6~~9~~6 時間であった。（参照 7）[アンキシン可溶散概要 X-3 p82] 宮島専門委員修文

② 分布

豚（品種等不明、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、経時的な体内分布について検討された。

結果を表 15 に示した。

主要組織及び体液中の濃度は、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 10）[ワイドシリン 10%粒②概要 10 p17]

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体内分布（μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL）宮島専門委員修文

試料	投与後経過時間（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
肺	0.576	0.640	0.160	0.114	<0.004
筋肉	0.114	0.143	0.029	0.020	<0.004
脂肪	0.167	0.215	0.038	0.027	<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 μg(力価)/mL、尿 0.008 μg(力価)/g、その他の試料 0.004 μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL

豚（交雑種(LWH)、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、胆汁及び組織中濃度を *B~~acillus~~ stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（検出限界 0.015 μg/g 又は μg/mL）により測定した。荒川専門委員修文

結果を表 16 に示した。

アモキシシリン濃度は、投与 1 時間後に血清中で最高となり、次いで小腸、心臓、肺、胆汁、腎臓、筋肉、脾臓、~~及び~~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、肝臓及び小腸からは消失していた。最高値は胆汁及び腎臓を除きすべて投与 1 時間後にみられ、投与 24 時間後までに胆汁を除く全試料から消失した。（参照 7）[アンキシン可溶散概要 X-4 p85]

宮島専門委員修文

表 16　豚におけるアモキシシリン単回強制経口投与後の組織、血清及び胆汁中濃度（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
胆汁	0.550	12.900	3.910	<0.015
筋肉	0.372	0.132	<0.015	<0.015
肝臓	(0.010) a	<0.015	<0.015	<0.015
腎臓	0.541	0.654	<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
小腸	5.264	<0.015	<0.015	<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（品種等不明、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と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、大腸の内容物からは とも ~~共~~ に検出されなかった。（参照 10）[ワイドシリン 10%粒②概要 10 p19]

【事務局より】
投与量の単位について、参照資料では「mg(力価)/kg」としか記載されていませんが、体重当たりの用量と考えて記載してよいかご検討お願いいたします。

【細川専門委員コメント】
体重当たりでよいと思います。

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	最終投与後経過時間（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

（１１）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（30 mg(力価)/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。なお、血漿中濃度等の測定は *B. ~~acillus~~ 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）により実施したが、胆汁のみは *M. ~~icrococcus~~ luteus* ATCC 9341 を用いたバイオアッセイにより実施した（検出限界 0.04 μg(力価)/g）。（参照 9）[アモスタックス LA 概要 VI-A, p34] 荒川専門委員修文

① 吸収

豚（3 頭/時点）を用いて、投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、12、32、48、56 及び 72 時間後の計 14 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 μg(力価)/g）に達し、投与 4 時間後には約 1 μg(力価)/g 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ものであると考えられた。[アモスタックス LA 概要 VI-A p34, p36]

② 排泄

豚（3 頭）を用いて、投与前、投与後 0～6、6～24、24～48、48～72 時間の計 5 期間に排泄された糞及び尿中アモキシシリン濃度を測定した。

糞及び尿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 μg(力価)/g 未満から 1.33 μg(力価)/g であるのに対し、尿中では同期間に 31.8 μg(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、糞中へのアモキシシリンの排泄はほとんどみられず、投与量の約 40%が投与 48 時間後までに尿中に排泄された。[アモスタックス LA 概要 VI-A, p34、p38]

表 18　豚におけるアモキシシリン製剤筋肉内投与後の糞中排泄率（%）

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　検出限界以下は 0%として算出した。

表 19　豚におけるアモキシシリン製剤筋肉内投与~~（30 mg(力価)/kg 体重）~~後の尿中排泄率（%）宮島専門委員修文

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

③ 分布

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

各組織中の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 時間後では肺で 49.5%、気管で 23.1%、鼻甲介骨で 14.3%、投与 24 時間後では、それぞれ 33.8%、31.0%及び 19.7%であった。[アモスタックス LA 概要 VI-A, p34, p40]

（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（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.~~aeillus~~ stearothermophilus* の胞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。荒川専門委員修文

豚における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 9）[アモスタックス LA 概要 VI-B, p41, p43]

表 20　~~牛~~豚におけるアモキシシリン製剤を筋肉内投与後の薬物動態パラメーター　宮島専門委員修文

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~~後~~、Vdss 及び MRT が低値であるこ

とから ~~示されるように~~、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 ~~排泄~~された。経口投与では、剤型、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）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Pigs, p7] 細川専門委員修文

豚（品種等不明）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 ~~（GLP 試験）~~が実施され、様々な剤形 ~~型~~におけるバイオアベイラビリティについて検討した。試験に用いた剤型は、溶解して静脈内投与に使用されるナトリウム塩、血漿中濃度を維持するために油性基材を使用した筋肉内投与用の三水和物、及び水溶液として経口投与に使用される三水和物の粉末であった。血漿中アモキシシリン濃度は、HPLC により測定し、モーメント解析法 ~~ノンコンパートメントモデル~~を用いて各被験動物の薬物動態パラメーターが検討された。宮島・細川専門委員修文

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 ~~排泄され~~、MRT は 1.4 時間であった。従来の剤型の筋肉内投与（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 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、長時間作用型のアモキシシリン製剤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。絶食動物では、投与 1.9 時間後に C_{max}（1.6 μg/mL）に達し、給餌動物では、投与 3 時間後により低値の 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。細川専門委員修文

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の比較を表 21 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Pigs, p7]

表 21　豚におけるアモキシシリンを異なる剤型又は異なる投与量で静脈内及び筋肉内投与後の薬物動態パラメーターの比較　宮島専門委員修文

投与経路	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_B (L/hr/~~K~~kg)	
静脈内	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~~i~~/kg)	
	20	67.11±4.19	1.07±0.08	3.54±0.43	0.30±0.02	
	20	23.6±2.44	ND	ND	ND	
	20	26.17± 4.79	0.42±0.12	0.53±0.06	0.78±0.14	

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	AUC (mg・hr/L)	MRT (hr)	バイオアベイラビリティ
筋肉内	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	ND	1.12±0.45	21.0±12.0	ND	ND
	14.1*	1.3±0.5	1.7±1.0	47.6±7.0	66.8±26.2	1.26±0.24
	15*	ND	2.81±0.48	42.9±9.93	ND	ND

*：長期間作用型のアルミニウムステアリン酸を含む製剤

ND：検出限界未満

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 C_{max}（21.55 μg/mL）に達し、バイオアベイラビリティは 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 ~~い~~。（参照 4）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Pigs, p7]

（１４）薬物動態試験（羊、静脈内及び筋肉内投与）

羊（品種等不明、10 頭）を用いて、アモキシシリンナトリウム溶液の単回静脈内及び筋肉内投与（10 mg/kg 体重）、並びにアモキシシリン三水和物の懸濁液の単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）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、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、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 22 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（α 相）の定数：14.36±5.30/hr 及び緩やかな分布相（β 相）の定数 1.92±0.48/hr から、静脈内投与後には速やかに分布し、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）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Sheep and goats, p9]

表 22　羊におけるアモキシシリンを静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター
宮島専門委員修文

投与経路	静脈内		筋肉内			
投与物質	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	
薬物動態パラメーター	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr /L)	21.83±8.00	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr /L)	15.05±1.82	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr /L)	15.40±1.05
	MRT(h)	0.48±0.15	MRT(hr)	1.07±0.30	MRT(hr)	8.57±2.78
	α (hr^{-1})	14.36±5.30	C_{max}(μg/L)	13.42±5.36	C_{max}(μg/L)	2.48±0.54
	β(hr^{-1})	1.92±0.48	T_{max}(hr)	0.36±0.21	T_{max}(hr)	0.98±0.15
	$T_{1/2}$(hr)	0.38±0.09	$T_{1/2}$(hr)	0.55±0.15		

n=10

（１５）薬物動態試験（山羊、静脈内投与）

泌乳中の山羊（品種等不明、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 ~~ノンコンパートメント~~法により血漿中濃度－時間のデータを解析した。細川専門委員修文

結果を表 23 に示した。

体内動態は、2 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 ~~排泄~~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）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Sheep and goats, p8] 細川専門委員修文

表 23　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宮島専門委員修文

~~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±22.15	1.47±0.19	0.12±0.01	0.16±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（品種等不明）及び山羊（品種等不明）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 24 及び 25 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）

[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Sheep and goats, p9]

表 24　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

薬物動態パラメーター	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
$T_{1/2\alpha}$(min)	11±7	10±5
$T_{1/2\beta}$(min)	46±3	66±9

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
$T_{1/2\alpha}$(min)[a]	8.38±1.39	6.43±0.85
$T_{1/2\beta}$(min)[a]	76.01±10.58	61.22±12.79

a：調和平均

② 筋肉内投与

羊及び山羊（品種等不明、各 5 頭/群）を用いたアモキシシリンの単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

結果を表 26 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、筋肉内投与された とき ~~時~~、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）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Sheep and goats, p10]

表 26　羊及び山羊におけるアモキシシリンを単回筋肉内投与 ~~（10 mg/kg 体重）~~ 後の薬物動態パラメーター宮島専門委員修文

薬物動態パラメーター	動物種	
	羊（n=5）	山羊（n=5）
C_{max} (μg/mL)	9.47±1.33	11.03±0.97

T_{max} (hr)	54.1±7.6	50.9±6.4
MRT (hr)	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

（１７）薬物動態試験（鶏、経口投与）

① 血清中濃度

鶏（肉用種 ~~鶏~~、4 週齢）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 27 に示した。（参照 11）[ワイドシリン 10%粒①概要 10-(1)-②, p49]

表 27　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_{max} (μg(力価)/mL)		T_{max} (hr)		AUC (μg(力価)・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	Kel (hr^{-1})	Ka (hr^{-1})
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

鶏（肉用種 ~~鶏~~、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~~acillus~~ stearothermophilus* 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。荒川専門委員修文

血清中濃度は、投与 30 分後に C_{max}（47.1 μg/mL）に達した。投与 12 時間後には血清中から消失し、$T_{1/2}$は 0.96 時間であった。（参照 7）[アンキシン可溶散概要 X-3, p82]

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

薬物動態パラメーターを表 28 に示した。~~C_{max}及び AUC に、用量依存性が認められた。~~（参照 11）[ワイドシリン 10%粒①概要 10-(1)-②, p50]

【細川専門委員コメント】

用量依存性は認められておりません。Cmax、AUC ともに 50/15=3.33 倍よりも高くなっており、これは、代謝または排泄過程において飽和を示すものです。また、吸収速度定数が著しく大きくなっています。また、消失速度定数が反対に小さくなっ

ていることからも飽和が示唆されます。

表 28　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

薬物動態パラメーター	投与量（mg(力価)/kg 体重）	
	15	50
Ka（hr^{-1}）	1.85	24.24
Kel（hr^{-1}）	1.85	0.87
$T_{1/2}$（hr）	0.37	0.80
T_{max}（hr）実測値	0.5	0.5
T_{max}（hr）算定値	0.54	0.14
C_{max}（μg(力価)/mL）実測値	3.12	15.65
C_{max}（μg(力価)/mL）算定値	3.20	20.16
AUC（μg(力価)・hr/mL）	4.70	26.29

② 排泄及び代謝

人工肛門を施した鶏（卵用種 ~~鶏~~、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 29 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、アモキシシリンの代謝物である AMPA（ペニシロン酸）は、3 例中 1 例で 8.4%（ペニシロン酸/ペニシロン酸+アモキシシリン）が尿中にみられたが、他の 2 例は 0.3%であった。（参照 11）[ワイドシリン 10%粒①概要 10-(1)-③, p52] 宮島専門委員修文

表 29　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（%）

試料	個体番号	検出物質	投与後経過時間（hr）				計
			0~3	3~6	6~9	9~12	
尿	1	アモキシシリン[a]	20.9	5.3	1.3	0.3	27.8
		アモキシシリン+AMPA[b]	23.0	6.8	3.9	0.5	34.3
	2	アモキシシリン	37.2	2.1	0.6	0.1	40.0
		アモキシシリン+AMPA	39.4	2.5	0.8	0.1	42.9
	3	アモキシシリン	30.9	8.4	1.3	0.3	40.9
		アモキシシリン+AMPA	33.1	10.6	2.1	0.5	46.3
糞	1	アモキシシリン	1.6	3.4	0.6	0.3	5.8
		アモキシシリン					

		+AMPA					
	2	アモキシシリン	<0.0	0.1	1.0	<0.0	1.1
		アモキシシリン +AMPA					
	3	アモキシシリン	<0.0	<0.0	<0.0	<0.0	0.1
		アモキシシリン +AMPA					

a：バイオアッセイによる測定値　b：HPLC による測定値

【事務局より】
本試験で測定しているペニシロン酸は、後述の（２０）代謝試験に記載しているアモキシシロ酸と同一物質と考えてよいでしょうか。同一物質の場合、ペニシロン酸の名称をアモキシシロ酸に統一したいと考えています。ご検討お願いいたします。

【荒川専門委員コメント】
アモキシシロ酸は、ペニシロン酸の一種と理解していますが、前者には、側鎖のベンゼン環のパラの位置に（–OH）基が付着していると思いますので、厳密には、異なる物質ではないかと考えます。ただし、今回はアモキシシリンの代謝物を測定していますので、ここで言うペニシロン酸はアモキシシロ酸を意味していると思います。化学に強い方にご確認された方が良いのではと思います。
また、アモキシシロ酸等が文中に何度も出て来ますので、図を差し込まれたら理解し易いような気がしました。

【細川専門委員コメント】
AMPA 等の構造式が見つけられませんでした。どこかにまとめているのでしょうか？

【事務局より】
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）の構造式を別紙１に記載しました。ペニシロン酸の構造式は不明です。

③ 分布

鶏（品種等不明、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、胆汁及び組織中濃度を測定した（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 30 に示した。

組織中濃度は、投与約 30 分後に最高値に達すると考えられ、以後減少して投与 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、胆汁及び肝臓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11）[ワイドシリン 10%粒①概要 10-(2)-②, p54]

表 30　鶏におけるアモキシシリン製剤単回経口投与後の組織中濃度（μg(力価)/g 又はμg(力価)/mL）

試料	投与後経過時間（hr）					
	0.5	1	2	4	8	24
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
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
肺	4.37	2.55	0.723	0.340	0.044	<0.004
胆汁	131	152	127	81	12.2	<0.1
血清	11.9	5.32	2.05	1.07	0.09	<0.004

n=3　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

鶏（肉用種 ~~鶏~~、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、胆汁及び組織中濃度を *B~~acillus~~ stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（検出限界 0.015 μg/g 又は μg/mL）により測定した。荒川専門委員修文

結果を表 31 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 ~~及び筋肉~~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、筋肉及び肺からは消失していた。投与 12 時間後には胆汁のみから検出され、投与 24 時間後にも検出された。（参照 7）[アンキシン可溶散概要 X-4, p85, p86]　宮島専門委員修文

表 31　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（μg(力価)/g 又は μg(力価)mL）

試料	投与後経過時間（hr）			
	1	6	12	24
血清	0.448	0.117	<0.015	<0.015
胆汁	927.500	4,516.667	4,003.333	5.586
筋肉	0.492	<0.015	<0.015	<0.015
肝臓	16.928	0.600	<0.015	<0.015
腎臓	21.192	0.894	<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
小腸	138.502	0.067	<0.015	<0.015
卵巣	26.820	0.630	<0.015	<0.015

n=6　検出限界：0.015 μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL

（１８）薬物動態試験（鶏、静脈内及び経口投与）

鶏（品種等不明、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（いずれも 10 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後に血漿中濃度を HPLC で測定した。

アモキシシリンの薬物動態パラメーターを表 32 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_{max}（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）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Chicken, p4]

表 32　鶏における単回静脈内又は単回経口投与（10 mg/kg 体重）後の薬物動態パラメーター　宮島専門委員修文

パラメーター	投与経路	
	静脈内	経口
$T_{1/2\beta}$（hr）	8.17±0.31	9.16±0.60
$Vd_{(ss)}$（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_{max}（μg/mL）		160.40±4.67
T_{max}（hr）		1.00±0.06

（１９）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/ヒト）後、1～2 時間後（T_{max}）の~~に~~ C_{max}は~~（~~5～10 μg/mLの範囲であった~~）に達した~~（表 33）。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、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。通常の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）[FAS 66, 2.1.1-(b), p6]

表 33　ヒトにおけるアモキシシリン経口投与時の薬物動態パラメーター

投与物質	被験者数（人）	用量（mg/ヒト）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$T_{1/2}$（hr）
塩不明	8	500	7.6	1.5	1.0
ナトリウム塩	30	250 500 1,000	14.8 11.8 9.5	1.1 1.2 1.6	
三水和物	9	500	9.5	1.5	1.0
三水和物	16	500(絶食) 500(非絶食)	8.9 8.8	1.9 2.4	~~8.9~~ ~~8.8~~
三水和物	12	375 750 1,500 3,000	8.1 13.0 17.9 28.7	1.0 1.5 1.75 2.0	1.7 1.5 1.6 1.7
アモキシシリン三水和物・クラブラン酸カリウム	144	250/125 500/125(錠剤) 500/125(懸濁液) 875/125	4.3 6.8 7.6 9.9	1.1 1.5 1.1 2.0	1.4 1.5 1.5 1.8

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、ラット、イヌ及びヒトにおいて尿中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 34）。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ものであると考えられた。（参照 2）[FAS 66, 2.1.1-(b), p7]

表 34　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 時間の尿中回収率（%）

動物種	投与経路	アモキシシリン回収率	AMA 回収率	アモキシシリン＋AMA 回収率	尿中から回収されたアモキシシリン＋AMA の総量に対する AMA
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：アモキシシロ酸

（２０）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、親化合物である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）[FNP12/12, Metabolism, p10]

① ラット

ラット（Wistar 系）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、アモキシシリンは 60～70%が投与後 24 時間以内に未変化体のまま尿中に排泄された。アモキシシリンの一部は、AMA 及び DKP に代謝された。（参照 4）[FNP 12/12, Metabolism in laboratory animals, Rats, p11]

② 豚

豚（品種等不明）では、アモキシシリンは静脈内、経口及び皮下投与後に速やかに AMA 及び DKP に代謝された。豚において、アモキシシリンは ~~肝臓における~~肝初回通過効果を欠くことが示され、全身循環に入る前の腸管及び肝臓における分解及び血液中の酵素によるアモキシシリンの加水分解は、生体内変化や経口投与時の低いバイオアベイラビリティに影響を及ぼすものではないと考えられる。（参照 4）[FNP 12/12, Metabolism in food-producing animals, Pigs, p11] 細川専門委員修文

豚（品種等不明）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。静脈内投与では、ほとんど投与直後に、血漿中に AMA 及び DKP が高い濃度で測定されたが、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完了した後に血漿中に出現した。門脈と頸静脈血の血漿において、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 種類の代謝物の経口投与又は静脈内投与後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よってβ-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）[FAS 66, 2.1.2, p8]

表 35　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一（参照 4）[FNP12/12, Metabolism in food-producing animals, Pigs, p12] 宮島専門委員修文

投与経路	薬物動態パラメータ一	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（品種等不明）にアモキシシリンを飲水投与（投与量不明）した試験 ~~（非 GLP 試験）~~では、投与 12、36、60 及び 108 時間後の組織（肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪）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 μg/kg 超であったが、他の組織ではすべて 50 μg/kg 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、腎臓及び肝臓中に 50 μg/kg 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 は低濃度で認められ、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）[FNP 12/12, Metabolism in food-producing animals, Pigs, p11] 宮島専門委員修文

豚（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[II. (10).②]、経時的に採取した尿を HPLC により分析し、尿中のアモキシシリン及び代謝物である AMPA の濃度を測定した。

結果を表 36 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 10）[ワイドシリン 10%粒②概要 10, p18]

表 36　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ン酸（AMPA）濃度（μg(力価)/g）

個体	測定物質	投与後経過時間（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時間振とう培養した結果、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、これらの代謝物がすべて *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) [FAS 66, 2.1.2, p8]

④ ヒト

健常なヒトにアモキシシリンを経口投与(500 mg/kg 体重)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 AMPA 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 7) [アンキシン可溶酸概要 X-2-(1)]

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(品種等不明、1～2 週齢、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、残留試験が実施された。投与 1、3、5、7、9 及び 11 日後に筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪を採取し、各組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。

結果を表 37 に示した。(参照 4) [FNP12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Pre-ruminating calves, p12]

表 37　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	最終投与後経過日数(日)					
	1	3	5	7	9	11
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	0.09, 0.12, 0.12	<0.01	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01
脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

n=3　　n.s.：試料なし

子牛(品種等不明、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、残留試験が実施された。最終投与 4 時間、1、3、5、7、9、11、12、14 及び 16 日後に主要組織を採取し、組織中濃度を測定した。

結果を表 38 に示した。(参照 4) [FNP12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug,

Pre-ruminating calves, p12]

表 38　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	最終投与後経過日数（日）								
	4 時間	1	3	5	7	9	11	12	14
筋肉	0.01, 0.03, <0.01	<0.01	0.02, <0.01(2)	0.01, <0.01(2)	0.02, <0.01, 0.05	0.01, <0.01(2)	0.02	<0.01	<0.01
肝臓	0.03, 0.04, 0.01	0.02	0.01(2), <0.01	0.01	<0.01(2), 0.02	0.06, 0.03, 0.05	0.04(2), 0.07	<0.01	<0.01
腎臓	0.16(2), 0.05	0.01, 0.11, 0.02	<0.01	<0.01(2), 0.03	<0.01	0.02, <0.01(2)	0.01(2), <0.01	0.02, <0.01, 0.01	<0.01
脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

n=3　~~括弧内は例数~~　括弧内の数値は例数　括弧がない場合は全例が同じ数値

② 7 日間投与試験

子牛（品種等不明、体重 36.4～45.5 kg、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、残留試験が実施された。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）である。投与は最初の 6 日は右後肢 ~~足~~に、投与 7 日には左後肢 ~~足~~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 日後における組織中濃度を *B~~a~~acillus stearothermophilus* を 用いた ~~試験菌とする~~ バイオアッセイ（検出限界 0.010 mg/kg）により測定した。なお、肩部を非投与部位の筋肉試料とした。荒川・山中専門委員修文

結果を表 39 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）[FNP12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Pre-ruminating calves, p14]

【山中専門委員コメント】
36 ページ及び 44 ページにある子牛の試験の投与の部分で、「右足」「左足」とあるのは、「右後肢」「左後肢」とした方がよいと思います

【事務局より】
本試験の結果の表には、概数で示された数値や試料の得られていない部分が相当数ありますが、本試験を記載したほうがよいかご検討お願いいたします。

【山中専門委員コメント】

pre-ruminating calves とあり，体重等から出生直後の哺乳子牛（乳以外の飼料を与えられていないもの）と考えられ、その後のいくつかの試験よりも特に若齢であり、反すう胃内での代謝および吸収動態に違いがあるのかどうかの参考になることから、データの欠失があるとしても記載しておいた方がいいと思います。

これに対し、42 ページの子牛の 7 日間試験は ruminating calves とあり、一般的な飼料を給与されている状態で、体重も 100kg を越えて、いわゆる「育成牛」です。

【宮島専門委員コメント】

概数で示された数値や試料の得られていない部分が相当数あるので、評価書への記載を止めて良いと思います。

【細川専門委員コメント】

記載しない方がよいと思います。

表 39　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	最終投与後経過日数（日）						
	1	5	9	12	15	18	21
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
筋肉	~0.40 (2), 0.31	~0.4, <0.01(2)	<0.01(2), n.s.	<0.01	<0.01, n.s.(2)	<0.01(2), n.s.	<0.01
肝臓	~1.2(3)	0.02(2), 0.01	<0.01(2), n.s.	<0.01	<0.01, n.s.(2)	<0.01(2), n.s.	<0.01
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
脂肪	~0.4, 0.2(2)	<0.01(2), 0.02	<0.01(2), n.s.	<0.01	<0.01, n.s.(2)	<0.01(2), n.s.	<0.01

n=3　n.s.：試料なし　検出限界：0.01 μg/g　括弧内の数値は例数　括弧がない場合は全例が同じ数値

子牛（ホルスタイン種、齢不明、平均体重 59.6 kg、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、残留試験が実施された。最終投与 2 時間、1、3、5、7 及び 10 日後に血清及び組織中濃度を *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイで測定し、胆汁は *Micrococcus 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）。荒川専門委員修文

結果を表 40 に示した。

最終投与 5 日後には、腎臓を除く全試料が、最終投与 7 日後には全試料が検出限界未満となった。（参照 12）[ワイドシリン粒 10%③　13-①]

表 40　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、胆汁及び組織中濃度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
筋肉	0.019, 0.015	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
肝臓	0.102, 0.070	<0.004, 0.006	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
腎臓	0.720, 0.970	0.115, 0.007	0.006, 0.012	0.016, 0.013	<0.004	<0.004
脂肪	0.019, 0.050	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
胆汁	1.20, 0.69	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
血清	0.236, 0.222	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004

n=2　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 45.0～52.8 kg、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 50 mg(力価)/kg 体重）し、残留試験が実施された。最終投与 2 時間、1、3、5、7 及び 10 日後に血清及び組織中濃度を *B. ~~aeillus~~ stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイで測定し、胆汁は *M. ~~ierococcus~~ 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）。荒川専門委員修文

結果を表 41 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認められたが、肝臓、脂肪、胆汁及び血清は最終投与 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 13）[ワイドシリン粒 10%③　13-②]

表 41　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、胆汁及び組織中濃度②（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
筋肉	0.26, 0.088	<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)[a]	<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)[a] <0.04		
血清	2.8, 1.2	0.006, 0.010	<0.004	<0.004		

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 59.5 kg、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 50 mg(力価)/kg 体重）し、残留試験が実施された。最終投与 2 時間、3 及び 5 日後に血清及び組織中濃度を *B~~acillus~~ 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。荒川専門委員修文

結果を表 42 に示した。

最終投与 2 時間後に 50 mg(力価)/kg 体重投与群の各試料中濃度は 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）を除き全試料が検出限界未満となった。（参照 14）[アンキシン可溶散　13-①]

表 42　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（μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL）宮島専門委員修文

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	試料	最終投与後経過日数（日）		
		2 時間	3	5
10	筋肉	0.030 0.040	<0.015	<0.015
	肝臓	0.064 0.138	<0.015	<0.015
	腎臓	0.265 0.313	<0.015 0.020	<0.015
	脂肪	0.021 0.094	<0.015	<0.015
	血清	0.623 0.544	<0.015	<0.015
50	筋肉	1.175	<0.015	<0.015

		0.539		
	肝臓	0.302 0.763	<0.015	<0.015
	腎臓	1.162 1.76~~98~~	<0.015 0.025	<0.015
	脂肪	0.230 0.230	<0.015	<0.015
	血清	8.213 7.013	<0.015	<0.015

n=2　検出限界：0.015 μg(力価)/g 又は μg(力価)/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 mg(力価)/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。最終投与 1、14、28 及び 35 日後に血漿及び組織中濃度を *B~~acillus~~ 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。荒川専門委員修文

結果を表 43 に示した。

血漿、筋肉、肝臓及び腎臓では最終投与 14 日後に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 日後に検出限界未満となった。（参照 15）[アモスタックス LA 13-①]

表 43　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）

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	筋肉	<0.04~0.05	<0.04	<0.04	
	肝臓	1.6	<0.04	<0.04	
	腎臓	14	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04	<0.04~0.05	<0.04	<0.04
	小腸	0.33	<0.04	<0.04	
	血漿	0.96	<0.04	<0.04	
	投与部位筋肉 [a]	1700	<0.04~0.10	<0.04	<0.04
	投与部位周囲筋肉 [a]	1100	<0.04~0.13	<0.04	<0.04
30	筋肉	0.06	<0.04	<0.04	
	肝臓	3.3	<0.04	<0.04	

	腎臓	20	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04	<0.04		
	小腸	0.60	<0.04	<0.04	
	血漿	1.6	<0.04	<0.04	
	投与部位筋肉 a	2200	<0.04~0.18	<0.04	<0.04
	投与部位周囲筋肉 a	1400	<0.04~9.3	<0.04	<0.04

n=3　　検出限界：0.04 μg(力価)/g 又は mL
a：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、残留試験が実施された。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~~acillus~~ 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 又は μg(力価)/mL）により測定した。荒川専門委員修文

結果を表 44 に示した。

両投与群 とも ~~共~~ に投与 14 日後には全例が検出限界未満となった。

なお、最終投与 14 及び 35 日後の 2 時点において全例が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）[アモスタックス LA 13-②]

表 44　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）宮島専門委員修文

投与量 (mg(力価)/kg 体重/回)	試料	最終投与後経過日数（日）			
		1	14	35	42~63
15	筋肉	0.08	<0.04	<0.04	
	肝臓	0.34	<0.04	<0.04	
	腎臓	6.50	<0.04	<0.04	
	脂肪	<0.04~0.23	<0.04	<0.04	
	小腸	0.26	<0.04	<0.04	
	血漿	0.79	<0.04	<0.04	
	投与部位筋肉 a	552	<0.04	<0.04	
	投与部位周囲筋肉 a	401	<0.04	<0.04	
30	筋肉	0.19	<0.04	<0.04	
	肝臓	0.81	<0.04	<0.04	
	腎臓	12.71	<0.04	<0.04	

	脂肪	0.33	<0.04	≤0.04	
	小腸	0.47	<0.04	<0.04	
	血漿	1.70	<0.04	<0.04	
	投与部位筋肉 a	1527	<0.04	<0.04	
	投与部位周囲筋肉 a	1106	<0.04	<0.04	

n=3　　検出限界：0.04 μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL
a：最終投与部位の筋肉又は周囲筋肉

② 5 日間投与試験

牛（品種等不明、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、残留試験 ~~（GLP 試験）~~が実施された。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。第 2 及び 5 回の投与間隔は 3 日間であるため、最終的な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 45 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 日後までに低下し、最終投与 6 日後には検出限界未満となった。最終投与 28 日後には、投与部位で 50 ng/g 未満となった。最終投与 42 日後の 1 例では 50 ng/g を超える濃度であった。（参照 4）[FNP12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Ruminating calves, p16]

表 45　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）

最終投与後経過日数（日）	試料					
	投与部位	投与部位周囲組織	肝臓	筋肉	腎臓	脂肪
2	70,981	22,550	ND	<10.0	40.9	<LOQ
5	6,854	<3,350				
6	5,977	<783	ND	ND	ND	ND
9	1,264	<164				
10	691	<94.9	NA	NA	ND	NA
13	<315.4	<LOQ				
14	522	<92.4	NA	NA	NA	NA
17	<17.7	<30.8				
21	<55.6	<106	NA	NA	NA	NA
24	<14.0	ND				
28	38.4	<20.6	NA	NA	NA	NA
31	<10.5	ND				

35	<14.8	<10.3	NA	NA	NA	NA
38	NA	NA				
42	<20.4	<LOQ	NA	NA	NA	NA
45	NA	NA				
49	<LOQ	NA	NA	NA	NA	NA
52	<LOQ	NA				
56	<LOQ	NA	NA	NA	NA	NA
59	ND	NA				
LOD	0.98	0.98	3.2	0.98	2.10	1.40
LOQ	10	10	25	10	25	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（品種等不明、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、残留試験が実施された。最終投与 10、14 及び 18 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 46 に示した。（参照 17）[NRA, p7]

表 46　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）宮島専門委員修文

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

n=4　定量限界：0.025 μg/g　　括弧内の数値は例数　括弧がない場合は全例が同じ数値

③ 7 日間投与試験

子牛（品種等不明、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 溶液で一か所における投与量が 15 mL を超えないように投与）し、残留試験が実施された。投与は最初の 6 日は右足に、投与 7 日には左足に実施し、投与部位試料とした。最終投与 3 時間、1、3、5、6、7、8、9、11、13 及び 15 日後に各組織中濃度を測定した。

結果を表 47 に示した。（参照 4）[FNP12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Ruminating calves, p14]

表 47　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	最終投与後経過日数（日）								
	3 時間	1	3	5	6	7	8	9	11～15
投与部位筋肉	>0.16	>0.16	>0.16	>0.16(2), 0.01	>0.16, <0.01, 0.03	>0.16, <0.01(2)	0.05, >0.16(2)	<0.01(2), >0.16	<0.01
筋肉	>0.16	>0.16(2), 0.11	0.01, 0.02(2)	<0.01(2), 0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	>0.16	>0.16	0.13, 0.11, 0.09	>0.16, <0.01, 0.09	0.07(2), 0.11	0.12, 0.06, 0.11	0.08, 0.11, >0.16	0.12, >0.16(2)	<0.01
腎臓	>0.16	>0.16(2), 0.13	0.05, 0.04, 0.03	0.06, 0.02, <0.01	0.84, 0.03, 0.04	<0.01(2), 0.02	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	>0.16	>0.16	0.04, 0.02, 0.01	<0.01	<0.01(2), 0.02	0.01	<0.01	<0.01	<0.01

n=3　括弧内の数値は例数　括弧がない場合は全例が同じ数値

子牛（品種等不明、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、残留試験が実施された。投与は最初の 6 日は右後肢 ~~足~~に、投与 7 日には左後肢 ~~足~~に実施し、投与部位試料とした。最終投与 13、16、19、22 及び 25 日後に各組織中濃度を測定した。

結果を表 48 に示した。（参照 4）[FNP12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Ruminating calves, p14] 山中専門委員修文

表 48　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）宮島専門委員修文

試料	最終投与後経過日数（日）				
	13	16	19	22	25
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[a]
筋肉	0.03(2), 0.14	0.04(2), 0.03	0.01, <0.01	0.03, <0.01(2)	<0.01
肝臓	<0.04	<0.04	<0.01(2)	<0.01	<0.01
腎臓	0.01(2), <0.01	<0.01	<0.01(2)	0.04, <0.01(2)	<0.01
脂肪	<0.01	<0.01(2), 0.04	0.05, <0.01	0.15, 0.06, 0.10	<0.01

n=3　a：n=2　括弧内の数値は例数　括弧がない場合は全例が同じ数値

（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、残留試験が実施された。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~~acillus~~ stearothermophilus* 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。荒川専門委員修文

血清及び乳汁中濃度をそれぞれ表 49 及び 50 に示した。

血清中濃度は投与 6 時間後に C_{max}（平均 2.182 μg/mL）に達し、投与 12 時間後には C_{max}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、その他は全例が検出限界未満であった。（参照 7）[アンキシン可溶散概要 X-2, p80]

表 49　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）

動物番号	投与後経過時間（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 50　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）

動物番号	投与後経過時間（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 ~~（非 GLP 試験）~~、残留試験が実施された。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）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy cows, p20] 宮島専門委員修文

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 ~~1日~~）し、残留試験が実施された。投与 15、30、45 及び 60 分後並

びに投与 1.5、2、3、4、6、8 及び 24 時間後に乳汁中濃度を測定した。宮島専門委員修文

乳汁中残留濃度を表 51 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)

[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy cows, p17]

表 51　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）

動物番号	最終投与後経過時間（hr）										
	15 min	30 min	45 min	60 min	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、残留試験が実施された。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 52 に示した。（参照 17）[NRA , p7]

表 52　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	最終投与後経過時間（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	<0.005
左前部分房	<0.005, 0.0067, 0.0082, 0.0088, 0.014, 0.0099	<0.005(5), 0.0050	<0.005	<0.005
右後部分房	0.0057, 0.0087, 0.0099, 0.0080, 0.0120, 0.0083	<0.005	<0.005	<0.005
左後部分房	0.0054, 0.0096, 0.0180, 0.0110, 0.0130, 0.0086	<0.005	<0.005	<0.005

n=6　　定量限界：0.005 μg/g　　括弧内の数値は例数　　括弧がない場合は全例が同じ数値

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、残留試験が実施された。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 時間毎に採取し、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、平均アモキシシリン濃度は 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 53 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy cows, p19]

表 53　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残留濃度（ng/g）

各投与後経過時間（hr）					平均濃度
第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	
0					0.00
12					9.42
24					3.17
36	12				6.61
48	24				3.76
60	36	12			6.79
72	48	24			3.63
84	60	36	12		7.03
96	72	48	24		3.35
108	84	60	36	12	5.84
120	96	72	48	24	3.40
132	108	84	60	36	2.08
144	120	96	72	48	1.32
156	132	108	84	60	0.46
168	144	120	96	72	0.46
180	156	132	108	84	0.46

n=20

泌乳牛（少なくとも 2～6 産目の乳用牛、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、残留試験が実施された。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 54 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, lactating dairy cows, p17]

表 54　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 ~~（11 mg/kg 体重/日）~~後の乳汁中濃度①（μg/mL）宮島専門委員修文

最終投与後経過時間（hr）							
12	24	36	48	60	72	84	96
<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01(4) a	<0.01(4) a	<0.01	<0.01

n=5　　a：n=4　　括弧内の数値は例数　　括弧がない場合は全例が同じ数値

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 55 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy cows, p18]

表 55　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残留②（μg/mL）

動物番号	最終投与後経過時間（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、残留試験が実施された。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 56 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy cows, p17]

表 56　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）

動物番号	最終投与後経過時間（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
2	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	n.s.	<0.01	<0.01	<0.01
3*	0.10	0.07	0.05	0.04	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
5	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

n=5　*：投与 0 時間後においても検出された　　n.s.：試料採取せず

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。完全に搾乳した後に投与を実施した。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 57 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy cows, p18]

表 57　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）

動物番号	最終投与後経過時間（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

④ 乳房内投与試験

泌乳牛（品種等不明）にアモキシシリンを乳房内投与（5 g/頭）し、残留試験が実施された ~~（非 GLP 試験）~~。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、この濃度は時間とともに低下した。投与 6 日後の乳汁中残留濃度は 1.2 ng/mL であった。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy cows, p17] 宮島専門委員修文

泌乳牛（品種等不明）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 の製剤（plastet form）、総投与量 250 mg/頭）し、残留試験が実施された。投与 8、24、32、48、56 及び 72 時間後に乳汁中濃度を HPLC（検出限界 1.1 ng/mL）で測定した。

結果を表 58 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy cows, p19]

【事務局より】
参照資料中には「plastet form」と記載されている部分を「製剤」と訳しています。ご確認お願いいたします。

表 58　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）

	最終投与後経過時間（hr）					
	8	24	32	48	56	72
乳汁中濃度	968	12.6	10.0	5.5	5.5	<LOD

LOD：検出限界（1.1 ng/mL）

（４）残留試験（豚）

① 経口投与試験

哺乳豚（体重 2.3～3.6 kg、3 頭/時点）にアモキシシリンの油性懸濁液（50 mg/mL）を 5 日間経口投与（22 mg/kg 体重、1 日 2 回注射器で投与）し、残留試験が実施された。最終投与 1 時間、並びに 1、2、3、4、5、6、7、9、12 及び 15 日後に組織中濃度を測定した。

結果を表 59 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Pigs, p20]

表 59　哺乳豚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①（μg/g）

試料	最終投与後経過日数（日）					
	1 hr	1	2	3	4	5
筋肉	0.04(2), 0.08	<0.01	0.03, <0.01(2)	<0.01	0.02, 0.01, <0.01	0.03, <0.01, 0.02
肝臓	<0.01(2), 0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	>0.16	0.07, >0.16, 0.03	<0.01	<0.01	<0.01	0.01, 0.03, 0.02
脂肪	0.02, <0.01, 0.01	<0.01	<0.01	0.03(2), <0.01	<0.01	0.02(2), 0.04
皮膚	>0.16, 0.06, 0.12	0.07, >0.16, 0.03	0.01, 0.04, 0.06	<0.01	<0.01	0.03, 0.07, 0.02

試料	最終投与後経過日数（日）				
	6	7	9	12	15
筋肉	<0.01(2), 0.01	0.02, 0.01, <0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	<0.01	<0.01(2), 0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	0.02, <0.01[a]	<0.01(2), 0.04	<0.01	<0.01	<0.01

皮膚	<0.01(2), 0.01	0.02(2), <0.01	<0.01	<0.01	<0.01

n=3　a：最終投与 6 日後の脂肪のみ n=2　括弧内の数値は例数　括弧がない場合は全例が同じ数値

【事務局より】
表の残留濃度の単位が不明ですが、他の試験結果から推察して「μg/g」と記載しています。ご検討お願いいたします。

哺乳豚（体重 2.3～5.9 kg、3 頭/時点）にアモキシシリンの油性懸濁液（50 mg/mL）を 5 日間経口投与（22 mg/kg 体重を 1 日 2 回注射器で投与）し、残留試験が実施された。最終投与 9、11 及び 14 日後に組織中濃度を測定した。

結果を表 60 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Pigs, p20]

表 60　哺乳豚におけるアモキシシリン油性懸濁液 5 日間経口投与後の組織中濃度②（μg/g）

試料	最終投与後経過日数（日）		
	9	11	14
筋肉	0.04	<0.01	<0.01
	0.02	0.04	<0.01
	<0.01	0.01	<0.01
肝臓	0.02	<0.01	<0.01
	<0.01	0.02	<0.01
	<0.01	0.01	<0.01
腎臓	0.02	<0.01	<0.01
	<0.01	<0.01	<0.01
	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪/皮膚	>0.16	<0.01	<0.01
	<0.05	0.01	<0.01
	<0.05	0.01	<0.01

【事務局より】
表の残留濃度の単位が不明ですが、他の試験結果から推察して「μg/g」と記載しています。ご検討お願いいたします。

~~去勢~~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、残留試験が実施された。最終投与 2、4、24、48、72、96、120 及び 144 時間後に血清、胆汁及び組織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 ~~0.004 μg(力価)/g 又は mL~~)。

結果を表 61 に示した。

各試料は最終投与 2 時間後に最高濃度を示し、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 例に定量限界に近い量が検出されたのみで、他は全例が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 18) [ワイドシリン 10%粒②13-①]

表 61　豚におけるアモキシシリン 7 日間強制経口投与後の組織中濃度（μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL）

試料	最終投与後経過時間（hr）					
	2	4	24	48	72	96
筋肉	0.357±0.181	0.222±0.132	<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
脂肪	0.450±0.278	0.256±0.122	<0.004~0.007	<0.004	<0.004	
心臓	1.115±0.485	0.636±0.293	<0.004	<0.004		
小腸	11.77±8.87	3.653±4.730	<0.004~0.005	<0.004	0.004	
胆汁	15.69±8.61	11.61±0.74	<0.04	<0.04		
血清	4.197±2.109	2.192±1.356	<0.004	<0.004		

n=3　定量限界：胆汁 0.04 μg(力価)/mL、その他の試料 0.004 μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL

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）し、残留試験が実施された。最終投与後 2 日間の休薬期間を設け、休薬 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 ppm）。

結果を表 62 に示した。

休薬 2 時間後では、いずれの部位においても残留が認められたが、脂肪では休薬 4 時間後に、筋肉、肝臓及び小腸では休薬 24 時間（最終投与 3 日）後に検出限界未満となった。休薬 48 時間（最終投与 4 日）後には全例が検出限界未満となった。(参照 19) [ワイドシリン 10%粒②13-④]

表 62　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（μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL）

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

n=3　　*最終投与後 2 日間の休薬期間が設定された。
検出限界：0.004 μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL

去勢豚（交雑種(LWD 及び LWH)、2 か月齢、平均体重約 20.05 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 10、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。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.~~aeillus~~ 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）により測定した。荒川・宮島専門委員修文

結果を表 63 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/日投与群のみに検出され、肝臓では、最終投与 2 時間後から全投与群が検出限界未満であった。（参照 20）[アンキシン可溶散 13-②]

表 63　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（μg(力価)/g）

試料	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	最終投与後経過日数（日）				
		2 時間	1	2	3	10
筋肉	10	0.200±0.054	<0.015	<0.015		
	50	0.332±0.039	<0.015	<0.015		

	100	0.430±0.058	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
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±0.355	<0.015	<0.015		
	50	2.679±0.410	<0.015	<0.015		
	100	4.195±0.881	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
脂肪	10	<0.015~0.180	<0.015	<0.015		
	50	0.447±0.158	<0.015	<0.015		
	100	0.801±0.090	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
小腸	10	<0.015	<0.015	<0.015		
	50	0.337±0.148	<0.015	<0.015		
	100	0.908±0.362	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015

n=3　検出限界：0.015 μg(力価)/g

② 筋肉内投与試験

去勢豚（交雑種(LW)、約 2 か月齢、体重 16.6～21.6 kg、3 頭/時点/群）に 48 時間間隔で ~~2 回~~ アモキシシリン製剤を 2 回 筋肉内投与（15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。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~~.~~ ~~acillus~~ 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 又は μg(力価)/mL）により測定した。荒川専門委員修文

結果を表 64 に示した。（参照 21）[アモスタックス LA 13-③]

表 64　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	最終投与後経過日数（日）				
		1	14	21	28	35
15	筋肉	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA

	腎臓	2.91	<0.04	<0.04	NA	NA
	脂肪	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	小腸	<0.04~0.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	血漿	0.39	<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	筋肉	<0.04~0.09	<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
	脂肪	0.10	<0.04	<0.04	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	血漿	0.82	<0.04	<0.04	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

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 ~~2 回~~ アモキシシリン製剤を 2 回 筋肉内投与（15 又は 30 mg(力価)/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。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.~~acillus~~ 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 又は μg(力価)/mL）により測定した。荒川専門委員修文
結果を表 65 に示した。（参照 22）[アモスタックス LA 13-④]

表 65　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（μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL）

投与量(mg(力価)/kg 体重/回)	試料	最終投与後経過日数（日）				
		1	14	21	28	35
15	筋肉	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	肝臓	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	腎臓	1.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	脂肪	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	血漿	0.23	<0.04	<0.04	NA	NA
	投与部位	265	0.16	<0.04	<0.04	NA

	筋肉					
	投与部位周囲筋肉	119	<0.04~0.18	<0.04	<0.04	NA
30	筋肉	0.05	<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
	脂肪	0.04	<0.04	<0.04	NA	NA
	小腸	<0.04	<0.04	NA	NA	NA
	血漿	0.52	<0.04	<0.04	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

豚（品種等不明、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、残留試験が実施された。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 回及び第 5 回投与部位、第 4 回及び第 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）。投与部位組織は第 4 回及び第 5 回投与後のものが採取され、これらの投与間隔は 1 日であるため、最終的な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（平均残留濃度と同様全個体における残留濃度）が定量限界未満となった。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。

結果を表 66 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Pigs, p21]

表 66　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					
	投与部位	投与部位周囲組織	肝臓	筋肉	腎臓	脂肪
2	2,782	191	ND	ND	<45.3	ND
3	11,344	4.67				
6	1,595	252	ND	ND	<LOQ	ND
7	531	2.1				
10	431	215	ND	ND	<LOQ	ND
11	<180	143				

14	438	36.2	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ
15	313	21.9				
21	<121	34.1	ND	<LOQ	<LOQ	ND
22	<44.1	35.8				
28	<47.9	3.60	NA	NA	NA	NA
29	<27.0	13.1				
35	<LOQ	24.8	NA	NA	NA	NA
36	<LOQ	0.00				
42	<LOQ	0.40	NA	NA	NA	NA
43	<LOQ	0.00				
49~64	NA	NA	NA	NA	NA	NA
LOD	2.19	5.75	2.19	1.68	3.84	
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（品種等不明、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、残留試験が実施された。最終投与 10、12 及び 14 日後に組織中濃度を HPLC（定量限界 0.025 μg/g）により測定した。

結果を表 67 に示した。（参照 17）[NRA, p8]

表 67　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	最終投与後経過日数（日）		
	10	12	14
筋肉	<0.025	<0.025(3), 0.0501	<0.025
肝臓	<0.025	<0.025(3), 0.587	<0.025
腎臓	<0.025(2), 0.0507, 0.0289	<0.025	<0.025
脂肪付き皮膚	<0.025	<0.025(3), 0.0485	<0.025
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　括弧がない場合は全例が同じ数値

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~~、週齢及び性別不明~~）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、残留試験が実施された~~（非 GLP 試験）~~。投与 12、48、60、72 又は 84 時間後に腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉中のアモキシシリン及びその主要代謝物（AMA 及び DKP）を測定した。宮島専門委員修文

結果を表 68 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~~の~~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、腎臓及び肝臓中に長期間にわたり検出された。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Pigs, p21]

表 68　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		
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
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
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
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

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

【事務局より】
表中の括弧内の数値が何を示しているのかについては、参照資料中には記載がありません。標準偏差と推測しますが、標準偏差と記載してもよいでしょうか。それとも括弧内の数値は削除したほうがよいでしょうか。ご検討お願いいたします。

【宮島専門委員コメント】
参照資料の Table1.27 のタイトルに、（and Standard Deviations）と記載されています。

（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、残留試験 ~~（GLP 試験）~~が実施された。被験動物は最終投与 2、6、10、14、21、28、35、42、49、56 及び 63 日後にと殺され、投与部位を含む組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪）について最終投与 2、3、6、7、10、11、14、15、21、22、28、29、35、36、42、43、49、50、56、57、63 及び 64 日後の組織中濃度を測定した。宮島専門委員修文

投与部位のアモキシシリン濃度は、最終投与 48 時間後の 5,736 ng/g から最終投与 28 日後の 50 ng/g 未満に低下した。最終投与 64 日後では、4 例中 1 例のアモキシシリン濃度は 60.3 ng/g であった 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 時間後にはすべて 50 ng/g 未満となった。

投与部位組織中濃度を表 69 に示した。（参照 4）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Sheep, p22]

【宮島専門委員コメント】
参照資料には 64 日後までの結果がありますので、表 69 に 35 日～64 日のデータも載せてはいかがでしょうか。

表 69　羊にアモキシシリン 5 日間筋肉内投与後の投与部位における残留濃度（ng/g）

最終投与後経過日数（日）	平均アモキシシリン濃度（μg/kg）	>50 μg/kg の動物数（例）	個体別の最高濃度（μg/kg）
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	<LOQ	0/4	28.6
50	71.7	1/4	142
56	<LOQ	0/4	25.1

57	<LOQ	0/4	34.2
63	<LOQ	0/4	26.0
64	25.6	1/4	60.3

n=4

羊（品種等不明、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、残留試験が実施された。最終投与 5、7 及び 10 日後に組織中濃度を HPLC（定量限界 0.025 μg/g）により測定した。

結果を表 70 に示した。（参照 17）[NRA, p8]

表 70　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	最終投与後経過日数（日）		
	5	7	10
筋肉	<0.025	<0.025	0.0322, <0.025(3)
肝臓	<0.025	<0.025	<0.025
腎臓	<0.025(2), 0.0543, 0.0553	<0.025	<0.025
脂肪	<0.025	<0.025	<0.025(3), 0.0279
投与部位筋肉	0.0298, 0.0936, 1.36, 0.260	<0.025	<0.025

n=4　　定量限界：0.025 μg/g　　括弧内の数値は例数　括弧がない場合全例が同じ数値

（６）残留試験（羊、乳汁）

① 筋肉内投与試験

泌乳羊（品種等不明、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、残留試験 ~~（GLP 試験）~~が実施された。初回投与後 10 日間、12 時間毎に乳汁を採取した。宮島専門委員修文

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 71 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）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy sheep, p23]

表 71　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）

	最終投与後経過時間（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

羊（品種等不明、10 頭）にアモキシシリンと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、全被検動物に 24 時間毎に 2 回筋肉内投与し、残留試験が実施された。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 72 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）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy sheep]

表 72　羊におけるクラブラン酸とアモキシシリンの配合剤 5 日間乳房内投与後の乳汁中アモキシシリン濃度（ng/g）

	最終投与後経過時間（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）[FNP 12/12, Residue depletion studies with unlabeled drug, Lactating dairy goats, p24]

（８）残留試験（鶏）

① 5 日間経口投与試験

鶏（肉用種 ~~鶏~~、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（60 mg(力価)/kg 体重/日、少量の飲水に懸濁して投与）し、残留試験が実施された。最終投与 1、2、4、8、24、36 及び 48 時間後にバイオアッセイ（検出限界 0.004 μg(力価)/g）により血清及び組織中濃度を測定した。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 73 に示した。

最終投与 24 時間後には、腎臓を除くすべての組織で検出限界未満となり、最終投与 36 時間後には腎臓においても検出限界未満となった。（参照 23）[ワイドシリン粒 10%① 13-①]

表 73　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）

試料	最終投与後経過時間（hr）						
	1	2	4	8	24	36	48
筋肉	0.890	0.255	0.050	<0.004~0.006	<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
脂肪	0.174	0.065	<0.004~0.008	<0.004	<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
小腸	11.810	2.684	0.568	0.018	<0.004	<0.004	<0.004
血清	13.878	3.190	0.654	0.020	<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

鶏（白色レグホン種、6 週齢、雌 ~~性別不明~~、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、残留試験が実施された。最終投与 0、2、4、6、24、36 及び 48 時間後に *B. ~~aeillus~~ stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いた ~~試験菌とする~~ バイオアッセイ（定量限界 0.004 μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL）により血清及び組織中濃度を測定した。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。荒川・宮島専門委員修文

結果を表 74 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 ~~共~~ に最終投与 36 時間後に全例が定量限界未満となった。（参照 24）[ワイドシリン粒 10%①　13-②]

表 74　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）

投与量（mg(力価)/kg 体重/日）	試料	最終投与後経過時間（hr）						
		0	2	4	6	24	36	48
15	筋肉	0.085±0.017	0.015±0.004	<0.004~0.015	<0.004	<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
	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
	血清	0.524±0.295	0.063±0.018	0.010±0.004	0.012±0.005	<0.004	<0.004	NA
60	筋肉	0.417±0.127	0.038±0.016	0.018±0.006	<0.004~0.004	<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
	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
	血清	4.154±0.837	0.344±0.097	0.084±0.048	0.019±0.022	<0.004	<0.004	NA

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

鶏（肉用種 ~~鶏~~、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、残留試験が実施された。最終投与 2、6、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に *B~~acillus~~ stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（定量限界 0.004 μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL）により血清及び組織中濃度を、*M~~icrococcus~~ luteus* ATCC 9341 を用いたバイオアッセイ（定量限界 0.1 μg(力価)/mL）により胆汁中濃度を測定した。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。荒川専門委員修文

結果を表 75 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 時間後に全例が定量限界未満となった。（参照 25）[ワイドシリン粒 10%①　13-⑤]

表 75　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、胆汁及び組織中濃度（μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL）

試料	最終投与後経過時間（hr）								
	2	6	24	48	72	96	120	144	168
筋肉	0.475±0.243	0.016±0.003	<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
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*	<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*	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
血清	2.779±1.998	0.071±0.082	<0.004	<0.004	<0.004	NA	NA	NA	NA
胆汁	75.0	8.2	1.6	0.3	0.5~<0.1**	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

n=3（胆汁のみ 1）　定量限界：胆汁 0.1 μg(力価)/mL、その他 0.004 μg(力価)/g 又は μg(力価)/mL
NA：分析せず　*6 検体の平均値±標準偏差又は濃度範囲　**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、残留試験が実施された。最終投与 0（2 時間）、1、2、3 及び 4 日後に *B~~.~~~~acillus~~ stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を 用いた ~~試験菌とする~~ バイオアッセイ（検出限界 0.015 μg(力価)/g）により組織中濃度を測定した。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。荒川専門委員修文

結果を表 76 に示した。

一過性の高濃度が最終投与 2 時間後において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、全例が検出限界未満となった。（参照 26）
[アンキシン可溶散 13-③]

表 76　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（μg(力価)/g）

投与量 (mg(力価)/kg 体重)	試料	最終投与後経過日数（日）				
		0	1	2	3	4

50	筋肉	0.020±0.005	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	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
	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	筋肉	0.055±0.013	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	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
	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	筋肉	0.302±0.005	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015
	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
	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 μg(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、残留試験が実施された。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 μg/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 17）[APVMA 3.2 p3]

（１０）残留試験（なまず）

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、残留試験が実施された。投与 72 時間後まで各個体におけるアモキシシリン含有量を HPLC（定量限界 1.2 ng/g）により測定した。

結果を表 77 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 1.2 ng/g 未満となった。（参照 4）[FNP 12/12, Pharmacokinetics in food-producing animals, Fish, p4]

表 77　なまずにおけるアモキシシリン単回経口投与後の各個体中のアモキシシリン濃度（ng/g）

	投与後経過時間（時間）			
	6	24	48	72

残留濃度	64.2	<1.2	<1.2	<1.2
	50.6	7.3	1.4	<1.2
	60.5	3.7	6.9	<1.2
	40.0	7.0	2.8	<1.2
	297	7.9	1.9	<1.2

n=5　定量限界：1.2 ng/g

3．遺伝毒性試験

（1）アモキシシリン ~~単独~~ の遺伝毒性　山田専門委員修文

アモキシシリンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 試験が実施されており、結果を表 78 に示した。（参照 2、7、11）[FAS 66, 2.2.4, p12] [アンキシン可溶散概要 VI-5] [ワイドシリン粒 10%① 概要 6-(1)(2)]

【山田専門委員コメント】
後の配合剤を意識しての項目名と思いますが、読む人は単独と書いてなくても、単独だと考えるのが普通です。

表 78　アモキシシリンの遺伝毒性試験（*in vitro* 試験）　山田・下位専門委員修文

試験	対象	用量	結果	参照
復帰突然変異試験（洗浄法）[a]	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 *Escherichia coli* WP2 *uv~~e~~rA*	50、150、500、1,500、5,000 μg/mL（±S9）	陰性	11 [ワイドシリン粒 10%① 概要 6-(2) p25]
コメットアッセイ	ヒト AGS 細胞	1~10 mM~~mol/L~~	陽性 [b~~a~~]	2 [FAS 66 2.2.4 p14 表 6]
	ヒト NB4 細胞	5 mM~~mol/L~~	陰性	
	チャイニーズハムスター CHP-K1 及び UV24 細胞	5 mM~~mol/L~~	陰性	
コメットアッセイ	ヒト末梢血リンパ球	1~5 mM~~mol/L~~	陽性 [~~b~~]	2 [FAS 66 2.2.4 p14 表 6]
	Helicobacter. pylori 感染もしくは非感染ヒト胃粘膜細胞	1~5 mM~~mol/L~~	陽性 [~~b~~]	
	~~*H. pylori* 非感染ヒト胃粘膜細胞~~	~~1~5 mmol/L~~	~~陽性 [b]~~	
	~~単離 pUC19 プラスミド DNA~~	~~1~5 mmol/L~~	~~陰性~~	
DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* ~~*H17*~~ H17 Rec~~+~~ 、 ~~*M45*~~ M45 ~~*Rec*~~ Rec~~-~~	0.00125 、 0.0025 、 0.005 、 0.01 、 0.02 μg/disk（±S9）	陰性	11 [ワイドシリン粒 10%①概

				要 6-(1) p24]
	*B~~acillus~~ subtilis ~~H17~~*H17 Rec~~+~~+、~~*M45*~~ M45 Rec-	0.4、2、10、50 μg/disk	陰性	7 [アンキシン可溶散概要 VI-5 p31]
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、31 [FAS 66 2.2.4 p13、p14 表 6]、[Env]
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) ~~a)~~ 5 mM~~L~~ で DNA 損傷がみられた。

c) ~~b)~~ 最高用量（5 mM~~L~~）で DNA 損傷がみられた。

①復帰突然変異試験について

【山田専門委員コメント】

通常の Ames 試験はプレートに被験物質を入れたまま 2 日間培養します。この試験では抗菌剤なので、死なないように除いてからプレートに播いたものと思われます。その分、弱い条件になるので、記載しておく必要があります。通常の方法とは違うので　洗浄法に脚注を付すのがいいと思います。

【下位専門委員コメント】

参考文献を見たところ、洗浄法としか記載がなく、実験方法の詳しい記載はありませんでした。山田先生のコメントにありますように、菌を洗浄して抗菌剤を除去してからプレートにまいたと思われます。たぶんとしか言えませんが、「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する方法」としていいのではないかと思います。

②*H. pylori* 非感染ヒト胃粘膜細胞を用いたコメットアッセイについて

【山田専門委員コメント】

Helicobacter pylori 感染ヒト胃粘膜細胞を用いたコメットアッセイと同時に実施した試験のはずなので、一つの枠に「*Helicobacter pylori* 感染もしくは非感染ヒト胃粘膜細胞」と書いてください。

【下位専門委員コメント】

両方行っていますので「及び」の方がいいのではないかと思います。

→「*Helicobacter pylori* 感染及び非感染ヒト胃粘膜細胞」

【事務局より】
原著をみますと、*Helicobacter pylori* に感染しているヒト又は非感染のヒトの胃粘膜から細胞を採取していましたので、「もしくは」という記載にさせていただきたいと思います。

③単離 pUC19 プラスミド DNA を用いたコメットアッセイについて
【山田専門委員コメント】
（原著を確認していただいた後）DNA が切れたかどうかを電気泳動で調べるという点では同じですが、DNA を直接処理するのはコメットアッセイではないと考えます。コメットアッセイが複数あることと、この試験の記載の有無が判定に影響しないことから、記載しなくていいように思います。
【下位専門委員コメント】
本アッセイはコメットアッセイではありませんので、山田先生が書かれたように表 78 のコメットアッセイのところに記載すべきではありません。本アッセイは、アモキシシリンが直接 DNA を切断しないという証拠となりますので、表に入れるならばコメットアッセイとは別に記載するか、文中に記載してもいいかと思います。
【事務局より】
本アッセイを表中又は文中に記載するか、もしくは削除するかご検討をお願いいたします。

（2）アモキシシリンとクラブラン酸カリウム[4]の配合剤の遺伝毒性

アモキシシリンと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が実施された。結果を表 79 に示した。（参照 11）[ワイドシリン粒 10%①概要 6-(3)(4)] 山田専門委員修文

表 79　アモキシシリンとクラブラン酸カリウムの配合剤（2：1）の遺伝毒性試験（*in vivo* 試験） 山田専門委員修文

試験	対象	用量	結果	参照
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	11 [ワイドシリン粒 10%①概要 6-(3) p27]
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）	陰性	11 [ワイドシリン粒 10%①概要 6-(4)

[4] クラブラン酸カリウムについては、p.8 を参照のこと。

		単回経口投与		p27]

【山田専門委員コメント】
①配合されている剤はカリウム塩だと思うので、カリウムをつけてください。
②クラブラン酸カリウムがどういう化合物かという説明がないと、配合剤での安全性評価に意味があるかどうかが分からないと思うので、クラブラン酸カリウムのところに注をつけて p8 参照というような導きがあってもよいと思います。
獣医療用では（クラブラン酸と）併用しないという事なので、配合剤の遺伝毒性を調べる必要はないのではという気がしました。
ただ、アモキシシリンについて *in vivo* のデータがないために、配合剤の試験も評価に使うという事でしょうか?
③FAS 66 の p13（FDA の配合剤の評価の記載の部分）に、配合剤について、*in vitro* の試験が 3 つ実施され、陰性、疑陽性の試験が一つあるという記載がありました。まともな Ames 試験が無いので、掲載できればと思いましたが、原著がなければ内容が確認できないので、表に記載しなくてよいです。
④表 79 の用量が配合錠としての用量の場合は、計算して換算値を書いてください。

【下位専門委員コメント】
表 79 の用量は、アモキシシリンとしての用量ではなく、2:1 の配合剤の量でアモキシシリンとしては 2/3 の量と思います。原著の値を記すならば、注としてアモキシシリンは 2/3 量であることを記しておいてもいいのではないかと思います。

【事務局より】
(山田専門委員コメントについて)
①について
修正しました。
②について
アモキシシリンの in vivo の試験がなかったため、配合剤のデータであっても参考になるかと考え、記載しました。
③について
FAS66 に記載されている参照文献における遺伝毒性に関する記載は、試験名とその結果しか記載されておらず、評価にも引用していない記載でしたことから、記載を削除したいと考えています。
(山田専門委員コメント④及び下位専門委員コメントについて)
用量を換算して、表中に記載しました。

~~また、FDA では、ヒト用医薬品のアモキシシリンとクラブラン酸カリウムの配合剤の安全性評価のために、配合剤の遺伝毒性を次のように評価している。その結果、配合剤は *in vitro* の改変 Ames 試験、ヒトリンパ球細胞を用いた細胞各種遺伝学的毒性試験及~~

び酵母を用いた組換え試験について、陰性の結果であったがまた、マウスリンフォーマ試験においては、細胞毒性が認められる濃度においてのみ弱陽性を示したが。一方、*in vivo* のマウス小核試験及び優性致死試験では陰性であった。(参照 2) [FAS 66 2.2.4 p13] 山田専門委員修文

【事務局より】
FDA の評価の記載について、試験名とその結果のみしか明らかでなく、評価に用いていないことから、上述の FDA の記載を削除させていただければと考えています。

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、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 DNA 損傷がみられたが、これのアモキシシリンによる DNA 損傷は 4 時間以内に以内に修復されており、これらの 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) [FAS 66 2.2.4 p12、13] 山田専門委員修文

アモキシシリン単独の *in vivo* 試験は実施されていないが、アモキシシリンと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 とも共に陰性であった。 山田専門委員修文

以上より、本専門調査会としては、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 られた。山田専門委員修文

4．急性毒性試験

マウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて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が調べられている。結果を表 80 に示した。(参照 2、7、11) [FAS 66, 2.2.1, p9] [アンキシン可溶散概要 IV, p20] [ワイドシリン粒 10%①概要 4, p16]

表 80　アモキシシリンの急性毒性試験結果　今井専門委員修文、中山専門委員修文

動物種	投与経路	LD_{50}（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、7 [FAS 66 2.2.1 p9] [アンキシン可溶散概要 IV p20]
		>25,000	>25,000	死亡例なし。一過性の鎮静。肝細胞の空胞 砲化	7、11 [アンキシン可溶散概要 IV, p20] [ワイドシリン

					粒 10%①概要 4, p16]
	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~~砲~~化、クッパー細胞の腫大、核水腫、尿細管上皮の空胞化等。	7、11 [アンキシン可溶散概要 IV, p20] [ワイドシリン粒 10%①概要 4, p16]
	皮下	>2,000	>2,000	死亡例なし。一過性の鎮静。肝細胞の空胞~~砲~~化。	7、11 [アンキシン可溶散概要 IV, p20] [ワイドシリン粒 10%①概要 4, p16]
ラット	経口	>5,000		死亡例、毒性兆候なし。	2 [FAS 66, 2.2.1, p9]
		>5,500	>8,200	毒性兆候なし。	2 [FAS 66, 2.2.1, p9]
		>15,000	>15,000	死亡例なし。肝細胞の空胞~~砲~~化。	7、11 [アンキシン可溶散概要 IV, p20] [ワイドシリン粒 10%①概要 4, p16]
	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~~砲~~化、クッパー細胞の腫大、核水腫、尿細管上皮の空胞化等。	7、11 [アンキシン可溶散概要 IV, p20] [ワイドシリン粒 10%①概要 4, p16]
	皮下	>8,000	>8,000	死亡例なし。肝細胞の空胞~~砲~~化。	7、11 [アンキシン可溶散概要 IV,

					p20] [ワイドシリン粒 10%①概要 4, p16]
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。	7、11 [アンキシン可溶散概要 IV, p20] [ワイドシリン粒 10%①概要 4, p16]
イヌ	経口		>20,000	投与 1～3 時間後に数例が嘔吐。	2 [FAS 66, 2.2.1, p9]

５．亜急性毒性試験

（１）21 日間亜急性毒性試験（ラット）①＜参考データ[5]＞

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、亜急性毒性試験が実施された。対照群には賦形剤のみを投与した。試験終了時には全動物を剖検に供した。

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一に群間の違いはみられたが、投与に関連したものとは考えられなかった。

血液生化学的検査では、投与群の雌で Ca が有意に低く ~~（雄ではみられなかった）~~、Alb が僅かに上昇した。吉田専門委員修文

臓器重量では、投与群で絶対及び相対肝重量が小さかった（雄：$p<0.001$、雌：$p<0.05$）。

剖検及び病理組織学的検査で投与に関連した異常はみられなかった。

本試験の NOAEL は、唯一の用 ~~投与~~ 量である 500 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）[FAS 66, 2.2.2 (a), p10]

【吉田専門委員コメント】
両方とも雌の変化のようです。括弧内はなくてもわかります。

（２）21 日間亜急性毒性試験（ラット）②＜参考データ[6]＞

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、亜急性毒性試験が実施された。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

[5] 被験物質の用量が一用量であることから、参考データとした。
[6] 被験物質の用量が一用量であることから、参考データとした。

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の影響は観察されなかった。

病理組織学的検査では、投与群の雌で肝臓の僅かな ~~に~~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。中山専門委員修文

本試験の NOAEL は、唯一の用 ~~投与~~ 量である 500 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）[FAS 66, 2.2.2 (a), p11]

（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 ~~胃内挿管により~~ 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、亜急性毒性試験が実施された。 今井専門委員修文

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、投与の影響は認められなかった。

飲水量及び尿量は、用量相関的に増加したが、~~これは苦みを呈する~~被検物質の ~~を~~一時的な ~~に~~大量投与 ~~したこと~~による ~~って~~口渇状態 ~~となったこと~~に起因する ~~し、~~二次的変化 ~~に尿量の増加が生じた~~と考えられた。 吉田専門委員修文

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因す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。その他、脾臓の細網細胞の増生、肝臓の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 ~~が~~みられたが、盲腸の変化を除き対照群にもみられたため、投与に起因する影響ではないと考えられた。（参照 7、11）[アンキシン可溶散概要 V-1, p22] [ワイドシリン粒 10%①概要 5-(1), p18] 吉田専門委員修文

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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 ~~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。中山専門委員修文

（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、亜急性毒性試験が実施された。各群 雌雄各 3 匹 ~~/群~~ 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。~~アンピシリン投与群も同様であった。~~

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 ~~経~~ 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 7、11) [アンキシン可溶散概要 V-2, p24] [ワイドシリン粒 10%①概要 5-(2), p21]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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 ~~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、亜急性試験が実施された。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）に残りの全被験動物を剖検に供した。

中間検査では、投与の影響として、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で盲腸の中度の腫大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 （~~及び~~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起因するものではないと考えられた。吉田専門委員修文

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わずかに増加したが、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起因す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。

本試験の NOAEL は、本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2) [FAS 66, 2.2.2 (a), p11]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、盲腸の腫大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 ~~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。中山専門委員修文

（６）28 日間亜急性毒性試験（ネコ）

ネコ（品種等不明、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、亜急性毒性試験が実施された。

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。他に投与に関連した変化はみられなかった。

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/日と考えられた。（参照 2）[FAS 66, 2.2.2 (b), p11]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与による影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL は最高用量の 500 mg/匹/日（149 mg/kg 体重.日相当）と考えた。

（７）14 日間亜急性毒性試験（イヌ）~~（~~<参考データ[7]>~~）~~

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、亜急性毒性試験が実施された。

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。投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。

本試験における NOAEL は唯一の用量である 250 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）[FAS 66, 2.2.2 (c), p12]

（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、~~7 日/週~~ ゼラチンカプセルで投与）し、亜急性毒性試験が実施された。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起因す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、投与に起因する変化はみられなかった。

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 ~~における障害~~ に起因する可能性があると考えられ、本試験における NOAEL は最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日と設定された。（参照 2）[FAS 66, 2.2.2 (c), p12] 吉田専門委員修文

[7] 被検物質の用量が~~本試験は~~一用量~~のみ~~で~~あ~~実施されてい~~ることから、参考データとした。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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。

【吉田専門委員コメント】
「腸内細菌叢における障害」では意味が分かりづらいので、「腸内細菌叢の変動」ではどうでしょうか

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）[FAS 66, 2.2.3, p12]

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（腫瘍又は前腫瘍性病変の増加等）はみられなかった。これらの所見と遺伝毒性のデータを合わせて考慮した結果、JECFA は、アモキシシリンは食用動物における残留量の暴露レベルでは、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 27）[TRS 969, Toxicological data, p14] 今井専門委員修文

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、JECFA の結論及び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 ~~しない~~と 判断し ~~考え~~た。

【事務局より】
ラットの 6 か月間亜急性毒性試験で腫瘍や前腫瘍病変がみられなかったことを発がん性を判断する根拠の一つとしましたが、6 か月間の観察結果を根拠の一つにしてよいかご検討お願いいたします。

【今井専門委員コメント】
既存のデータに基づいて判断する場合、6 か月間のラット試験だけは十分ではないですが、ヒトでの臨床使用データ等を総合的に評価した記載としては問題ないと思います。

【吉田専門委員コメント】
6 ヵ月では判断できないと思います。

7．生殖発生毒性試験

（1）生殖毒性試験（ラット）

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、生殖毒性試験が実施された。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。小林専門委員修文

親動物では、雄で投与に関連した体重増加抑制がみられたが、雌では明確ではなかった。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が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。~~異常~~児動物に異常は ~~も~~みられなかった。初回交配 ~~後~~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 ~~異なる変化~~は認めら ~~観察さ~~れなかった。小林・桑形専門委員修文

【事務局より】

5 行目の文章に関して、以下のとおり小林専門委員及び桑形専門委員より修文をいただいております。ご検討をお願いいたします。

【小林専門委員修文】

親動物では、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 ~~明確ではな~~かった。

【桑形専門委員修文】

親動物では、雄で投与に関連した体重増加抑制がみられたが、雌では認められ ~~明確では~~なかった。

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

[FAS 66, 2.2.5(a), p13]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、父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、生殖能力（交尾、受胎率）に影響がなかったことから、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。小林・桑形専門委員修文

【桑形専門委員コメント】

親動物の雄で認められた体重増加抑制に関して、なぜ、毒性としなかったかを記載する必要があると考えます。

（案）「雄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 26W 亜急

性試験では同様の変化は認められていないこと、生殖能力（交尾、受胎率）に影響がなかったことから、NOAEL は 500 mg/kg と考えた。」
26W 亜急性試験の投与時期：生後 6-32W
本試験投与時期：生後 6－15W - max. 23W （15W+3W 哺育期間+2W 交配期間+3W 妊娠期間）

（2）生殖 ~~発生~~毒性試験（マウス）① 桑形専門委員修文

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、生殖 ~~発生~~毒性試験が実施された。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、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、機能・運動等の検査、6 週齢時における主要臓器重量、X線による骨格検査等を実施した。桑形専門委員修文

母動物では、投与の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起因するものと考えられなかった。生存胎児の発育に投与の影響はみられなかった。1.3 g/kg 体重/日投与群で頚椎骨の形成不全の増加、~~が僅かにみられたが、胎児期の化骨遅延とみなされた。1.3 g/kg 体重/日投与群で平均~~尾椎骨数の減少がみられたが、用量依存性はみられず、投与による影響とはみなされなかった。小林・桑形専門委員修文

また、児動物にも投与の影響はみられなかった。（参照 7、11）[アンキシン可溶散 VI-1, p26] [ワイドシリン粒 10%①概要 6-(5), p28]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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。小林専門委員修文

【桑形専門委員コメント】
参照 7、11 には、「催奇性試験」と記載がありますが、帝王切開群と出産群がありますので、生殖毒性試験としました。
（4）のラットの試験も同様に生殖毒性試験としました。

（3）発生毒性試験（マウス）②

マウス（CD-1 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、発生毒性試験が実施された。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。 小林専門委員修文

母 ~~親~~動物では、体重及び妊娠率に投与の影響はみられず、死亡例及び他の異常もみられなかった。小林専門委員修文

胚及び胎児の発生学的評価については、主な奇形並びに主要でない内臓異常及び骨格

変異の発生について実施し、投与の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るが、これらの値は実験実施施設内 ~~室~~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 ~~は~~みられなかった。

JECFA は、本試験の結果がはっきりしないことから ~~曖昧~~（equivocal）~~であるため~~、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）[FAS 66, 2.2.5(b)(i), p16] 桑形専門委員修文

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、胎児死亡率に投与群と対照群間に明らかな差異がみられるが、用量相関性はみられないこと、また、試験を実施した実験室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 は判断できないと考えた。

【事務局より】

①本試験の結果に関する専門調査会の判断として、「NOAEL の設定は判断できない」と記載しています。ご検討お願いいたします。

【小林専門委員コメント】

母動物については、14 行目「親動物では、体重及び妊娠率に投与の影響はみられず、死亡例及び他の異常もみられなかった。」とあり、明確なので母動物に対する NOAEL は 2,000 mg/kg 体重/日としてはいかがでしょうか。

胎児については「胎児死亡率が投与群が対照群と比べて有意差があるが用量依存性がないこと、ラボ内の背景データ内である」ことを曖昧（equivocal）ではなく、毒性影響無しと取るならば、胎児の NOAEL を 2,000 mg/kg 体重/日と考えることができませんでしょうか。

【桑形専門委員コメント】

NOAEL の設定なしという判断でよいです。

（桑形専門委員修文案）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与群の胎児死亡率に有意な増加 ~~投与群と対照群間に明らかな差異~~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 ~~実験室~~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 ~~判断~~できないと考えた。

② 78 頁の 35 行目の文章に関して、以下のとおり小林専門委員及び桑形専門委員より修文をいただいております。ご検討をお願いいたします。

【小林専門委員修文】

胚及び胎児の発生学的評価については、主な奇形並びに主要以外の ~~でない~~内臓異常及び骨格変異の発現 ~~生~~について実施したが、投与の影響はみられなかった。

【桑形専門委員修文】
~~胚及び~~胎児観察で ~~の発生学的評価については~~は、~~主な~~外表奇形、~~並びに主要でない~~内臓 ~~異常~~及び骨格異常あるいは変異の発生に ~~ついて実施し、~~投与の影響はみられなかった。

（4）生殖 ~~発生~~毒性試験（ラット）① 桑形専門委員修文

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、生殖 ~~発生~~毒性試験が実施された。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、X 線による骨格検査等を実施した。桑形専門委員修文

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。

胎児についても、投与の影響はみられなかった。各投与群で ~~平均~~尾椎骨数の増加がみられたが、用量依存性はみられず、投与による影響とはみなされなかった。小林専門委員修文

また、児動物にも、投与の影響はみられなかった。（参照 7、11）[アンキシン可溶散概要 VI-1, p26] [ワイドシリン粒 10%①概要 6-(5), p28]

【小林専門委員コメント】
各投与群でみられた尾椎骨数の増加に関して、原著論文を見ると、用量依存的に尾椎骨数が増加しております。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、母動物、胎児及び児動物に投与に起因す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。小林専門委員修文

（5）発生毒性試験（ラット）②

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、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に、黄体数、吸収胚 ~~吸収~~数、生存胎児数及びその ~~形態~~異常について調べた。小林専門委員修文

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 ~~量~~、外表 ~~主要な~~奇形、~~主要でない~~内臓 ~~異常~~又は骨格異常あるいは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 ~~の平均~~体重の増加がみられた。小林・桑形専門委員修文

本試験における NO~~A~~EL は、最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）[FAS 66, 2.2.5(b)(ⅱ), p16] 桑形専門委員修文

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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ることから、胎児への影響はないとはんだんしたことから、投与による影響がみられなかったことから、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。小林専門委員修文

【桑形専門委員コメント】

NOEL を NOAEL にするにしても、500 mg/kg 以上の投与群でみられた胎児体重の増加を毒性としなかった根拠を記載する必要があります。

胎児体重の増加は僅かな変化である等、追加情報はないでしょうか。

（案）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ることから、胎児への影響はないと判断した。

【事務局より】

本試験の原資料は未公表のメーカー資料であるため、参照資料に記載している情報しかありませんでした。

（６）生殖 ~~発生~~ 毒性試験（ラット）③ 桑形専門委員修文

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、生殖 ~~発生~~ 毒性試験が実施された。分娩後には、全児の動物数及び体重を測定した。小林・桑形専門委員修文

一般状態、体重増加、妊娠率、妊娠期間並びに児動物の体重及び出生時の異常に投与の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 ~~異~~ 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。~~が、~~ 投与は着床後に開始した（妊娠 15 日）ため、投与に起因した変化 ~~関連した影響~~ とは考えられなかった。桑形専門委員修文

【事務局より】

20 行目の文章に関して、以下のとおり小林専門委員及び桑形専門委員より修文をいただいております。ご検討をお願いいたします。

【小林専門委員修文】

一般状態、体重増加、妊娠率、妊娠期間並びに出生時における児動物の体重あるいは ~~及び出生時~~ その異常に投与の影響はみられなかった。

【桑形専門委員修文】
母動物の一般状態、体重増加、妊娠率、妊娠期間並びに児動物の体重及び出生時の形態~~異常~~に投与の影響はみられなかった。

本試験における周産期~~毒性~~及び出生後の毒性に関する NOAEL は、最高用量の 500 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）[FAS 66, 2.2.5(b)(ⅱ), p17] 桑形専門委員修文
食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、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。小林専門委員修文 ~~催奇形性はみられなかった。~~桑形専門委員修文

【事務局より】
「NOAEL for perinatal and postnatal toxicity」を「周産期毒性及び出生後毒性に関する NOAEL」と訳しています。ご確認お願いいたします。

【桑形専門委員コメント】
周産期から生後(哺育期間)にかけて期間に発現する毒性に対する NOAEL という意味です。
（６）の試験は出産させて、児動物を検査していますので、「催奇形性なし」という用語は不適切です。
FAS66 資料の P15 の 2.2.5.の最後に in vitro (organ culture)と in vivo 試験についての記載があります。内容からすると参考データになります。評価書に記載しない理由があるのであれば記載不要です。これまでに全胚培養のデータは参考データとして評価書に記載されていた記憶があります。事務局判断でお願いします。

【事務局より】
参考データとして記載いたしました。

（７）発生毒性試験（ラット腎臓）＜参考データ[8]＞

ラット（SD 系）の腎臓の発生におけるアモキシシリンの影響について、*in vitro* の後腎培養試験及び *in vivo* の母動物への投与試験により調べた。*in vitro* 試験では、妊娠 14 日の胎児から後腎を摘出し、アモキシシリン（0、10、100 又は 1,000 µg/mL）を含む培地で 2 日間培養した。*in vivo* 試験では、妊娠ラットの妊娠 11～15 日にアモキシシリンを皮下投与（100 mg/kg 体重/日、埋め込み：subcutaneous implant）した。

in vitro の試験では、腎臓の発生は 100 µg/mL 以上添加群で濃度依存的に変化がみられた。

in vivo 試験では、子宮内でアモキシシリンに暴露された児動物における体重 1 g 当たりのネフロン数の減少はみられなかったが、腎臓の組織では軽度の嚢胞性尿細管拡張が

[8] 腎毒性のみを検討した発生毒性試験であり、*in vivo* 試験では 1 用量のみであるため、*in vitro* 試験でみられた用量相関性について確認することができないため、参考データとした。

みられた。[FAS 66 2.2.5(b)(ⅱ) p17]

~~9~~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 名の子供における無作為化試験では、164 名の子供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%の子供にみられた。

アモキシシリン及び他の抗菌剤を投与した子供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子供では、下痢を示した子供がプラセボ群より 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、アモキシシリンと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。子供を含む無作為化臨床試験の総説では、アモキシシリンと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と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）[FAS 66, 2.3.1, p23]

（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では、アモキシシリンが最も頻繁に検査される反応性ペニシリンであることが確認されている。さらに、皮膚プ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対しても陽性を示し、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）に陽性の被験者は、ベンジルペニシリンに陽性の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ン酸）に陽性の患者の 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) [FAS 66, 2.3.2, p23]

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暴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）[FAS 66, 2.3.2, p23]

アモキシシリンと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 81）。（参照 2）[FAS 66, 2.3.2, p23]

表 81　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	5×10^{-5} mM/L
マイナーな抗原決定基の混合物	2×10^{-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

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/ヒト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、また感作したヒトにおいて少量のアモキシシリンの経口暴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/ヒト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）[FAS 66, 2.3.2, p24]

（３）肝毒性

アモキシシリン単独の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。アモキシシリン単独の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、肝不全や死亡等の重篤な肝毒性の報告が時折される。

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 倍まで増大するので、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、アモキシシリンと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、アモキシシリンと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、アモキシシリンと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、アモキシシリンと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）[FAS 66, 2.3.3, p24]

（4）生殖毒性

複数の疫学調査において、妊婦が服用 ~~に投与~~ した場合のアモキシシリン又はアモキシシリンとクラブラン酸の併用による生殖 ~~発生~~ 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82 に示した。この結果からは、~~母親が~~ 様々な妊娠時期にアモキシシリンを母親が服用しても、~~投与された場合の~~ 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「起こりそうもない」と考えられる。（参照 2）[FAS 66, 2.3.4, p25] 桑形専門委員修文

表 82　ヒト及び動物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オッズ比（補正値）＝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暴露された子供における有害事象なし
5	妊娠中の悪阻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と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 4826 名の妊娠患者の無作為化比較臨床試験で観察された
	動物における催奇形性及び毒性影響
1	マウスにアモキシシリンのヒトにおける最高臨床用量の 3~7 倍量投与しても先天性奇形の増加なし
2	マウスにアモキシシリンのヒトにおける最高臨床用量の 6~7 倍量投与した場合、胚死亡の頻度が増加
3	ラットにアモキシシリンとクラブラン酸を交配前及び妊娠後最初の 7 日間投与（400 又は 1,200 mg/日）しても繁殖への影響なし
4	豚にアモキシシリンをクラブラン酸と共に（妊娠）12~42 日に投与（600 mg/kg 体重）しても胎児への影響なし

~~10~~9. 一般薬理試験

アモキシシリンの一般薬理試験の方法及び結果を表 83 に示した。（参照 11）[ワイドシリン粒 10%①概要 9, p44]

表 83 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[a]	試験成績
中枢神経系	麻酔作用（バルビツレートの作用への影響）	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^{-4}、5.0×10^{-4} 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^{-4}、5.0×10^{-4} g/mL	影響なし
自律神経	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^{-4}、5.0×10^{-4} g/mL	影響なし

系・平滑筋系	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^{-4}、5.0×10^{-4} 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^{-4}、5.0×10^{-4} g/mL	影響なし
	摘出子宮自動運動	SD 系雌ラット		1.25×10^{-4}、5.0×10^{-4} 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~~１~~. 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」（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月）において、ヒトの腸内細菌叢からの分離株等に対するアモキシシリンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。（表 84）

調査された菌種のうち、最も低い MIC_{50}が報告されているのは *Bifidobacterium* spp. の≦0.06 μg/mL であった。

本調査の結果から、MIC_{calc}は 0.243 μg/mL（0.0002 mg/mL）と算出された。（参照 28）[食安委]

表 84　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_{50}	範囲
Escherichia coli	30	4	1～>128
Enterococcus spp.	30	0.5	0.25～1
Bacteroides spp.	30	64	16～>128
Fusobacterium spp.	20	2	0.25～8
Bifidobacterium spp.	30	≦0.06	≦0.06～1
Eubacterium spp.	20	0.25	0.12～1
Clostridium spp.	30	0.5	0.25～0.5
Peptococcus spp./*Peptostreptococcus* spp.	30	0.25	≦0.06～0.5
Prevotella spp.	20	0.12	≦0.06～128
Lactobacillus spp.	30	0.5	0.5～4
Propionibacterium 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_{50}=5 μg/mL）、*Bifidobacterium* spp.（MIC_{50}=0.06 μg/mL）、*Clostridium* spp.（MIC_{50}=0.1 μg/mL）、*Bacteroides* spp.（MIC_{50}=0.5 μg/mL）、*Lactobacillus* spp.（MIC_{50}=0.25 μg/mL）、*Fusobacterium* spp.（MIC_{50}=0.1 μg/mL）、*Eubacterium* spp.（MIC_{50}=0.1 μg/mL）及び *Peptostreptococcus* spp.（MIC_{50}=0.1 μg/mL）に対し活性であった。これらの MIC_{50} に基づき、MIC_{calc}は 0.10 μg/mL と算出された。（参照 2、27）[FAS 66, 2.2.6, p17][TRS 969, Microbiological data, p16] 石原専門委員修文

（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. ~~122~~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）[FAS 66, 2.2.6, p18]

【石原専門委員コメント】
偏りがないことがわかるように、属ごとに株数を示した方が良いと思います。FAS66, p. 18; Table 8 から株数を算出しました。

（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 時間毎に 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、糞便中細菌叢にわず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 ~~新たな~~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）[FAS 66, 2.2.6, p20] 石原専門委員修文

【石原専門委員コメント】
（異常増殖について）
本文（FAS 66）の overgrowth に合わせて修正しました。

12 名の健常ヒトボランティア（男女各 6 名、年齢 18～40 歳）にアモキシシリンとクラブラ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ブラ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.、

Lactbacillus 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）[FAS 66, 2.2.6, p20] 石原専門委員修文

~~III. 食品健康影響評価~~

III~~1~~. 国際機関等における評価

1~~（1）~~. JECFA における評価

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 ~~基準~~ 値（toxicological guidance value）である 30 μg/ヒトは、ペニシリン類の残留物に対する経口暴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暴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/ヒト）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 が以下の式により算出された。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暴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している。

従って、アモキシシリンの ADI として 0～0.7μg/kg 体重/日が設定されている。（参照 2、27）[FAS66 4. p31] [TRS969 Evaluation p18]

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

a：MIC_{calc}：*Escherichia coli*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Bcteroides*、*Lactbacillus*、*Fusobacterium*、*Eubacterium*、*Peptostreptococcus* の MIC_{50} に基づき算出された。
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

2~~（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み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 ~~ペニシロン酸~~ 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、消費者と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 29）[EMEA Summary Report “Penicillins”]

3 ~~（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 30）[21CFR556.38]

4 ~~（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、内臓、牛乳、羊乳、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 17）[NRA]

IV ~~2~~. 食品健康影響評価

アモキシシリンは、*in vitro* のコメットアッセイで ~~添加濃度が高濃度の場合に~~ 最高用量で DNA 損傷を引き起こしたが、~~このアモキシシリンによる DNA 損傷~~ それらは短時間で修復され、~~これらの~~ 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二次的な影響であると考えられた。また、その他の *in vitro* の試験及び ~~アモキシシリン単独の *in vivo* 試験~~結果は得られていないが、~~、~~アモキシシリンとクラブラン酸の配合剤を用いて実施された *in vivo* の ~~マウス小核試験及び優性致死~~試験では ~~共に~~ 陰性であった。~~これらの~~ ことから、アモキシシリンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。 山田専門委員修文

また、~~発がんの可能性を評価する~~ アモキシシリンの慢性毒性試験及び発がん性試験は実施さ ~~得ら~~ れていないが、公表論文及び公共機関のサイト の検索、~~等を多角的に調べた結果、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。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 ~~があるにもかかわらず~~、~~アモキシシリンの使用と発がん性の関連性については明らかになっていない。同様に、~~及び ラットを用いた 6 か月間投与試験 2 試験 では ~~においても、~~ 発がん性を示唆する影響（腫瘍又は前腫性病変の増加等）はみられなかった ~~。これらの~~ ことから、アモキシシリンは発がん性を有しないと考えた。 今井専門委員修文

以上のことから、アモキシシリンは遺伝毒性発がん物質ではなく、ADI を設定することは可能であると判断した。

1. ~~（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（149 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られた。~~最も小さい NOAEL はネコを用いた 28 日間亜急性毒性試験の 149 mg/kg 体重/日であったが、この試験では特段毒性~~

~~影響がみられず、試験に用いた最高用量が NOAEL とされた。その他の各種毒性試験においても、投与に起因する毒性影響はみられず、本評価書において設定された NOAEL は、NOAEL を設定できなかったマウスを用いた発生毒性試験[Ⅱ 7 （２）②]を除き、各試験における最高用量であった。~~

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暴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 ~~肥料~~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/ヒト（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。石原専門委員修文

しかしながら、この毒性学的 指標 ~~な基準~~値（0.0005 mg/kg 体重）は、わずか 4つの事例研究 ~~症例~~の食品中ペニシリン残留物に対する経口暴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。また、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暴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。

これらのことから、アモキシシリンのアレルギー性について考慮する必要はあるものの、2007 年に設定された残留ペニシリン類に対するアレルギー反応を回避するための毒性学的 指標 ~~な基準~~値（0.0005 mg/kg 体重）は、アモキシシリンに対しては ~~必要以上に~~保守的な値であると判断した。

２．~~（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」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

アモキシシリンの MIC_{calc} は 0.0002 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に 0.566、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

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

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 %信頼限界の下限値（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）

~~一方、JECFA では、*E. coli*、*Bifidobacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Bacteroides* spp.、~~

~~*Lactbacillus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Peptostreptococcus* spp. に対するの MIC_{50}に基づき算出された MIC_{calc} 0.0001 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に 0.566、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。~~ ~~石原・荒川専門委員修文~~

$$ADI = \frac{0.0001^{a)} \times 220^{b)}}{0.566^{c)} \times 60^{d)}} = 0.00065 \text{ mg/kg 体重/日}$$

~~a)~d)：上記記載と同様~~

~~JECFA の微生物学的液 ADI は、平成 18 年度食品安全確保総合調査による微生物学的 ADI より低く、十分な安全域を有していると考えられることから、微生物学的 ADI として JECFA と同様の値を採用することが適当と考えられた。~~

【事務局より】
事前にご確認いただいた評価書案では、JECFA の微生物学的 ADI を記載していました。しかしながら、JECFA よりも国内で実施した調査事業の数値を採用したほうがよいと考えましたので、微生物学的 ADI は国内の調査事業の数値を採用する記載とさせていただきました。

３．~~（３）~~ ADI の設定について

毒性学的 ADI が、微生物学的 ADI よりも小さいことから、アモキシシリンの ADI として、0.0005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

以上より、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当と考えられる。

アモキシシリン　0.00065 mg/kg 体重/日

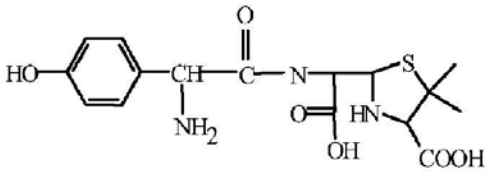
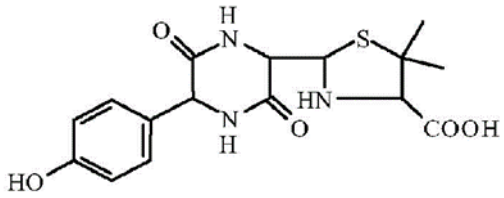
暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

【事務局より】
アモキシシリンの ADI として、毒性学的 ADI（ベンジルペニシリンの毒性学的指標値）を採用する案としています。
この案でよいかご検討お願いいたします。

1　**表 85　JECFA 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 （mg/kg 体重/日）
マウス	発生毒性	0、200、500、2,000 （妊娠 6～15 日に強制経口投与）	－
ラット	21 日間亜急性毒性	0、500 （強制経口投与）	500
	21 日間亜急性毒性	0、500 （強制経口投与）	500
	26 週間亜急性毒性	0、200、500、2,000 （6 日/週、強制経口投与）	2,000
	生殖毒性	0、200、500 （雄は 42 日齢から、雌は 91 日齢から経口投与、105 日齢で交配）	500 生殖毒性なし
	発生毒性	0、200、500、2,000 （妊娠 6～15 日に強制経口投与）	2,000 催奇形性なし
	~~発~~生殖毒性　桑形専門委員修文	0、200、500 （妊娠 15 日から哺乳 21 日後まで強制経口投与）	500
ネコ	4 週間亜急性毒性	0、100、300、500 （三水和物、5 日/週、経口投与）	500
	15 日間亜急性 （幼若動物）	0、11、33、55 （三水和物、筋肉内又は皮下投与）	－
イヌ	14 日間亜急性毒性	0、250 （経口投与）	250
	6 か月間亜急性毒性	0、200、500、2,000 （経口投与）	2,000
毒性学的 ADI			設定なし ただし、過敏症について考慮
微生物学的 ADI			0.7 μg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠資料			ヒト腸内細菌叢分離菌の MIC
ADI			0.7 μg/kg 体重/日

〈別紙１：代謝物略称〉

略称	名称
AMA	アモキシシロ酸  （参照 32）
AMPA	ペニシロン酸
DKP	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）  （参照 32）

〈別紙２：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_{max}	血中最高濃度
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
Ka	吸収速度定数
Kel	消失速度係数
LD_{50}	半数致死量
MIC_{50}	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
$T_{1/2}$	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
Vd	分布容積
T_{max}	最高濃度到達時間
Vdss	定常状態分布容積
WHO	世界保健機関

〈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、厚生労働省告示第 499 号）
2. WHO: Amoxicillin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2012, Food Additives Series No.66 [FAS 66]
3. The Merck Index, 15th Edition, 2013 [MERCK INDEX]
4. FAO: Amoxicillin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2012, Food and Nutrition Paper 12/12 [FNP 12/12]
5. 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 [動薬検データベース]
6. （独）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/ [PMDA ホームページ]
7. 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 概要（未公表） [アンキシン可溶散概要]
8. 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（未公表） [ワイドシリン 10%粒③概要]
9. 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（未公表） [アモスタックス LA]
10. 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（未公表） [ワイドシリン 10%粒②概要]
11. 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（未公表） [ワイドシリン 10%粒①概要]
12. 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（未公表） [ワイドシリン 10%粒③ 13-1]
13. 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（未公表） [ワイドシリン 10%粒③ 13-2]
14. 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①（未公表） [アンキシン可溶散 13-①]
15. 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（未公表） [アモスタックス LA 13-①]
16. 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（未公表） [アモスタックス LA 13-②]
17. APVMA: Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for AMOXYCILLIN （未公表） [NRA], [APVMA]
18. 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（未公表） [ワイドシリン 10%粒②13-①]
19. 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（未公表） [ワイドシリン 10%粒②13-④]
20. 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（未

公表）　[アンキシン可溶散 13-②]
21. 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（未公表）[アモスタックス LA 13-③]
22. 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（未公表）[アモスタックス LA 13-④]
23. 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（未公表）　[ワイドシリン粒 10%①　13-①]
24. 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（未公表）　[ワイドシリン粒 10%①　13-②]
25. 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（未公表）[ワイドシリン粒 10%①　13-⑤]
26. 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（未公表）[アンキシン可溶散 13-③]
27. WHO: Amoxicillin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food, 2012, Technical Report Series No.969　[TRS 969]
28. 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　[食安委]
29. EMEA: Committee for veterinary medicinal products, “Penicillins”, Summary report, 1996 [EMEA Summary Report “Penicillins”]
30. FDA: Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter E, Part 556, Subpart B, Sec. 556.38 Amoxicillin　[21CFR556.38]
31. Istifli,ES and Topaktas M: Cytogenetic Genotoxicity of Amoxixillin. Environmental and Molecular Mutagenesis 2010; 51: 222-228 [Env]
32. 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 Chomatogr. B 2008; 861: 108-116