

令和 4 年 5 月 1 8 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 森田 健

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成16年10月29日付け16消安第5870号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたアンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。



別添

(案)

## 動物用医薬品評価書

アンピシリンナトリウムを有効成分とする  
牛の注射剤（注射用ビクシリン）

令和4年（2022年）5月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯 .....	2
○食品安全委員会委員名簿 .....	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
要 約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	6
1. 主剤.....	6
2. 効能・効果 .....	6
3. 用法・用量 .....	6
4. 添加剤等.....	6
5. 開発の経緯及び使用状況 .....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 主剤及び添加剤 .....	7
(1) 主剤 .....	7
(2) 添加剤.....	7
2. 残留試験.....	7
(1) 残留試験（牛、組織） .....	7
(2) 残留試験（牛、乳汁） .....	10
3. 安全性試験 .....	12
(1) 牛における安全性 .....	12
(2) 臨床試験 .....	13
4. 再審査期間における承認後の副作用報告.....	14
5. 再審査期間における安全性に関する研究報告.....	15
III. 再審査に係る食品健康影響評価 .....	16
・別紙：検査値等略称 .....	17
・参照.....	18

<別添>動物用医薬品評価書 「アンピシリン」

### 〈審議の経緯〉

- 2004年 10月 29日 農林水産大臣よりアンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）の食品健康影響評価について要請（16消安第5870号）、関係資料の接受
- 2004年 11月 4日 第68回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 11月 16日 第20回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 9月 5日 第58回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 10月 6日 第60回動物用医薬品専門調査会
- 2022年 2月 3日 第170回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 3月 8日 第850回食品安全委員会（報告）
- 2022年 3月 9日から4月7日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年 5月 18日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 淑子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

\* : 2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長*）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理*）
熊谷 進	山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

\* : 2018年7月2日から

\* : 2018年7月2日から

(2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)  
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)  
川西 徹 (委員長代理 第二順位)  
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)  
香西 みどり  
松永 和紀  
吉田 充

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
大野 泰雄 林 眞  
菅野 純 藤田 正一  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 津田 修治  
明石 博臣 寺本 昭二  
江馬 眞 長尾 美奈子  
大野 泰雄 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 藤田 正一  
嶋田 甚五郎 吉田 緑  
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 平塚 明  
嶋田 甚五郎 藤田 正一  
鈴木 勝士 吉田 緑  
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 能美 健彦  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫 (座長代理)  
青木 宙 高橋 和彦  
秋葉 征夫 舘田 一博  
池 康嘉 津田 修治  
今井 俊夫 戸塚 恭一  
江馬 眞 細川 正清

(2013年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
津田 修治 (座長代理)  
青木 宙 舘田 一博  
秋葉 征夫 戸塚 恭一  
池 康嘉 細川 正清  
今井 俊夫 宮島 敦子  
江馬 眞 山中 典子

(2015年9月30日まで)

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

桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 吉田 敏則	小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 元井 葎子	下位 香代子	下位 香代子 山中 典子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦	高橋 和彦 吉田 敏則

(2016年3月31日まで)

今井 俊夫 (座長)  
 山中 典子 (座長代理)  
 荒川 宜親 高橋 和彦  
 石原 加奈子 戸塚 恭一  
 今田 千秋 中山 裕之  
 植田 富貴子 細川 正清  
 桑形 麻樹子 宮島 敦子  
 小林 健一 宮本 亨  
 下位 香代子 山田 雅巳  
 菅井 基行 吉田 敏則

(2016年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)  
 山中 典子 (座長代理)  
 荒川 宜親 菅井 基行  
 石原 加奈子 高橋 和彦  
 今田 千秋 戸塚 恭一  
 植田 富貴子 中山 裕之  
 桑形 麻樹子 宮島 敦子  
 小林 健一 宮本 亨  
 佐々木 一昭 山田 雅巳  
 下位 香代子 吉田 敏則

(2017年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)  
 山中 典子 (座長代理)  
 荒川 宜親 菅井 基行  
 今田 千秋 高橋 和彦  
 植田 富貴子 戸塚 恭一  
 川本 恵子 中山 裕之  
 桑形 麻樹子 宮島 敦子  
 小林 健一 宮本 亨  
 佐々木 一昭 山田 雅巳  
 下位 香代子 吉田 敏則

(2019年9月30日まで)

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

(2020年3月31日まで)

今井 俊夫 (座長)  
 山中 典子 (座長代理)  
 新井 鐘蔵 佐々木 一昭  
 荒川 宜親 下位 香代子  
 井手 鉄哉 中山 裕之  
 今田 千秋 宮島 敦子  
 植田 富貴子 森田 健  
 川本 恵子 山口 裕子  
 桑形 麻樹子 山田 雅巳  
 小林 健一

(2020年4月1日から)

今井 俊夫 (座長)  
 山中 典子 (座長代理)  
 新井 鐘蔵 下位 香代子  
 荒川 宜親 代田 眞理子  
 井手 鉄哉 中山 裕之  
 今田 千秋 宮島 敦子  
 植田 富貴子 森田 健  
 川本 恵子 山口 裕子  
 小林 健一 山田 雅巳  
 佐々木 一昭

(2021年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)  
 山中 典子 (座長代理)  
 新井 鐘蔵 下位 香代子  
 荒川 宜親 代田 眞理子  
 今田 千秋 中山 裕之  
 植田 富貴子 宮島 敦子  
 川本 恵子 森田 健  
 小林 健一 山口 裕子  
 佐々木 一昭 山田 雅巳

(2021年10月1日から)

森田 健 (座長\*)  
 川本 恵子 (座長代理\*)  
 吉田 敏則 (座長代理\*)  
 赤沼 三恵 小林 健一  
 新井 鐘蔵 佐々木 一昭  
 荒川 宜親 代田 眞理子  
 井上 薫 高橋 研  
 今田 千秋 中山 裕之  
 植田 富貴子

(2022年4月1日から)

森田 健 (座長\*)  
 川本 恵子 (座長代理\*)  
 吉田 敏則 (座長代理\*)  
 赤沼 三恵 植田 富貴子  
 新井 鐘蔵 小林 健一  
 荒川 宜親 佐々木 一昭  
 井上 薫 高橋 研  
 今田 千秋 中山 裕之

\* : 2022年4月25日から

\* : 2021年10月25日から

<第170回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所動物実験施設長)  
 山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群応用化学科教授)

## 要 約

アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤「注射用ピクシリン」の食品健康影響評価を動物用医薬品承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるアンピシリンナトリウムは、動物用医薬品として使用されている。JECFA ではアンピシリンの ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定しており、EU では ADI は設定していないが、食肉及び乳中のアンピシリンの最大残留量を、それぞれ 50 µg/kg、4 µg/kg としている。国内においては、ADI は設定していないものの、別添の「動物用医薬品評価書 アンピシリン」のとおり、人の 1 日当たりのアンピシリンの推定摂取量の最大値（幼少児（1～6 歳）0.00071 mg/kg 体重/日）は、JECFA の ADI 値の約 4 分の 1 であり、算出した微生物学的 ADI 値（0.00148 mg/kg 体重/日）の約 2 分の 1 であった。

牛を用いた残留試験においては、本製剤を 3 日間静脈内反復投与（20 mg（力価）/kg 体重/日）したところ、血清及び各組織中濃度は最終投与 72 時間後に LOD 未満となった。また、本製剤を 3 日間筋肉内反復投与（10 又は 30 mg（力価）/kg 体重/日）したところ、組織中濃度は最終投与 5 日後に、乳汁中濃度については 24 時間後以降、LOD 未満となった。

提出された資料及び収集した資料の範囲において、再審査期間中に副作用及び安全性について懸念する新たな知見の報告はみられていない。

以上のことから、本製剤が動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられた。

なお、本製剤の使用に当たっては、アンピシリンナトリウムが β-ラクタム系抗生物質であることから、今後実施される薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。



## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤

主剤は、アンピシリンナトリウムである。本製剤「ピクシリン」1 mL中にアンピシリンナトリウムが200 mg（力価）含まれている。（参照1）

### 2. 効能・効果

パストツレラ、ブドウ球菌、レンサ球菌、コリネバクテリウム、大腸菌及びサルモネラを有効菌種とし、適応症は牛のパストツレラ性肺炎、肺炎、乳房炎及び産褥熱である。（参照1、2、3）

### 3. 用法・用量

牛のパストツレラ性肺炎には、体重1 kg当たりアンピシリンとして5～10 mg（力価）を1日1回、筋肉内に投与する。また、肺炎及び乳房炎には4～8 mg（力価）、産褥熱には6～8 mg（力価）（いずれも体重1 kg当たりアンピシリンとしての用量）を静脈内投与する。なお、筋肉内投与では、食用に供するためにと殺前7日間又は搾乳前72時間、静脈内投与では、と殺前3日間又は搾乳前72時間の休薬期間を設ける。（参照3）

### 4. 添加剤等

本製剤には、添加剤は使用されていない。（参照4、5）

### 5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤「ピクシリン」の有効成分であるアンピシリンナトリウムは、グラム陽性菌及び陰性菌に強い抗菌作用を示すβ-ラクタム系の合成抗生物質であり、細菌の細胞壁ペプチドグリカンの生合成を阻害し、殺菌的に作用するアンピシリンのナトリウム塩である。アンピシリンナトリウムは、水溶性が高いことから、筋肉内投与でも速やかに吸収され、生体内からの消失も比較的速い。そのため、他の筋肉内に投与する製剤と比較して休薬期間が短いことから、牛への適用について検討が進められた。本製剤は、明治製菓株式会社により開発され、1984年7月に牛の肺炎、乳房炎及び産褥熱を適応症とする静脈内注射剤として承認された。その後、1993年2月に筋肉内投与による効能追加（牛のパストツレラ性肺炎）の承認を受けている。（参照1、参照3）

本製剤の諸外国への輸出実績はないが、イギリスや、フランス等のEU諸国では、アンピシリンナトリウムを主剤とする動物用医薬品が、静脈内、筋肉内及び皮下注射剤として使用されている（参照6、7）。

本製剤は、動物用医薬品製造承認事項変更承認後、所定の期間（6年間）が経過したため、1999年に当該投与経路及び効能に関する再審査申請が行われた。（参照6）2021年8月にアンピシリンの食品健康影響評価が実施されたことを踏まえ、本製剤の評価を行った。（別添）

## II. 安全性に係る知見の概要

文中略称については、別紙に記載した。

### 1. 主剤及び添加剤

#### (1) 主剤

国内では、動物用医薬品として、アンピシリン、アンピシリン水和物及びアンピシリンナトリウムを主剤とする製剤が、牛、豚、鶏及びすずき目魚類の感染症治療のための飼料添加剤、注射剤等として承認・使用されている。(参照 3)

本製剤の主剤であるアンピシリンナトリウムは、国内外で動物用及び人用医薬品として使用され、アンピシリンの ADI は国内では設定されていないが、JECFA では 0.003 mg/kg 体重/日とされている。(参照 8、9) また、EU では ADI は設定されていないが、食肉、乳中の最大残留量を、それぞれ 50 µg/kg、4 µg/kg としている。(参照 10)

国内におけるアンピシリンの現行のリスク管理における体重 (kg) 当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児 (1~6 歳) で 0.00071 mg/kg 体重/日とされており、JECFA の ADI 値 (0.003 mg/kg 体重/日) と比較して低値であることから、食品安全委員会は、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と評価した。(別添)

また、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」において、アンピシリンの MICcalc は 0.177 µg/mL と算出された (参照 11)。この MICcalc を用いて VICH GL (ガイドライン) 36 (微生物学的 ADI 設定の一般的アプローチ) に基づき算出した微生物学的 ADI は、0.00148 mg/kg 体重/日であった。これを踏まえ、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、アンピシリンナトリウムは、現行のリスク管理の範囲で動物用医薬品として使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と評価した。

#### (2) 添加剤

添加剤は使用されていない。(参照 1)

### 2. 残留試験

#### (1) 残留試験 (牛、組織)

##### ① 静脈内単回投与試験

- a. 牛 (ホルスタイン種、去勢雄 3 頭 : 体重 500~509kg、雌 6 頭 : 体重 300~330kg) にアンピシリンナトリウムを静脈内単回投与 (8 mg (力価<sup>1</sup>) /kg 体重) し、投与後の血清及び組織中濃度を測定した。去勢雄では投与 10 分後から 24 時間までの血清中濃度及び尿中排泄率を、雌では投与 30 分、3 時間、24 時間後の体内分布を *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ (円筒平板法、LOD : 胆汁のみ 0.04 µg/mL、その他は 0.004 µg/mL 又は µg/g) により測定した。

血清中のアンピシリンナトリウム濃度は、投与直後 (10 分) に最高値となり、その後減少し、投与 24 時間後には LOD 未満となった。24 時間後の尿中排泄率は約 40% であり、そのほとんどが投与 8 時間後までに排泄された。組織・臓器中の濃度は、投与 30 分後では胆汁が最も高く、以下、腎臓、血清、

<sup>1</sup> 参照資料に投与量単位として「力価」の記載はないが、試験内容等を踏まえ「(力価)」を追記。

肝臓、子宮、心臓、肺、筋肉、脂肪の順であり、その後経時的に減少した。投与 24 時間後には、胆汁で約 0.1 µg/mL 検出された以外、ほぼ LOD 未満もしくはそれに近い濃度であった。(参照 12)

- b. 牛 (ホルスタイン種、体重 60~100 kg, 雄 9 頭) にアンピシリンナトリウムを静脈内単回投与 (6、8 mg (力価) /kg 体重) し、投与 5 分後から 24 時間後までの血清 (それぞれ 3 及び 2 頭) 及び投与 6 及び 24 時間後の組織中 (8 mg (力価) 投与群 : 4 頭) 濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 NIZO を用いたバイオアッセイ (円筒平板法、LOQ: 血漿 0.0025 µg/mL、組織 0.01 µg/g) により測定した。

血清中濃度は、投与直後に最高値を示した後減少し、投与 24 時間後には LOQ 未満となり、6 及び 8 mg (力価) /kg 投与における T<sub>1/2</sub> (β 相: 3 コンパートメントモデル) はそれぞれ 0.51 及び 0.53 時間、AUC は 20.0、28.5 µg·h/mL であった。

組織中濃度は、投与 6 時間後では腎臓、肝臓、肺、筋肉、脂肪の順に高く、24 時間後ではいずれの組織においても LOQ 未満であった。(参照 13)

## ② 静脈内反復投与試験

牛 (ホルスタイン種、去勢雄、体重 300~360 kg、2 頭/時点) に本製剤を 24 時間間隔で 3 日間静脈内投与 (20 mg (力価) /kg 体重/日) し、最終投与 3、24、48、72 及び 84 時間後に血清及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ (円筒平板法、LOD : 0.004 µg/mL 又は µg/g) により測定した。

血清及び組織中濃度を表 1 に示した。

組織中濃度は、投与 3 時間後は、腎臓、肝臓、腸管、血清、心臓、筋肉、脂肪の順に高く、血清は投与 24 時間後、筋肉、脂肪及び心臓は投与 48 時間後、肝臓、腎臓及び腸管については投与 72 時間後に LOD 未満となった。(参照 14)

表 1 牛におけるアンピシリンナトリウムの静脈内 3 日間投与後の血清及び組織中平均濃度 (µg/mL 又は µg/g)

試料	最終投与後時間 (時間)				
	3	24	48	72	84
血清	0.289 <sup>a</sup>	<0.004	<0.004		
心臓	0.245	0.008	<0.004	<0.004	
肝臓	2.130	0.008	<0.004~ 0.005	<0.004	<0.004
腎臓	10.600	0.034	0.006	<0.004	<0.004
筋肉	0.109	0.010	<0.004	<0.004	
脂肪	0.014	≤0.004	<0.004	<0.004	
腸管	0.548	0.008	<0.004~ 0.006	<0.004	<0.004

a : 平均値 (n=2)

## ③ 筋肉内反復投与試験

- a. 牛 (ホルスタイン種、約 5 か月齢、体重 158.5~227.0 kg、雄 3 頭/時点/群)

に本製剤を3日間筋肉内投与（10又は30 mg（力価）/kg 体重/日）（投与部位：1日目；右臀部、2日目；頸部、3日目；左臀部）した。

最終投与3時間後並びに5、7及び9日後に、血漿、胆汁及び組織中濃度を *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたマイクロバイオアッセイ（LOD：血漿及び組織 0.005 µg（力価）/mL 又は µg（力価）/g、胆汁 0.05 µg（力価）/mL 又は µg（力価）/g）により測定した。

血漿、胆汁及び組織中濃度を表2に示した。

最終投与3時間後では両投与群のいずれの試料においても検出可能であったが、最終投与5日後には全試料でLOD未満となった。最終投与5及び7日後の試料中濃度がLOD未満であったため、最終投与9日後の測定は省略した。（参照2、15）

表2 牛におけるアンピシリンナトリウムの筋肉内3日間投与後の血漿、胆汁及び組織中平均濃度<sup>2</sup>（µg（力価）/mL 又は µg（力価）/g）

試料	10 mg（力価）/kg 体重/日			30 mg（力価）/kg 体重/日		
	最終投与後時間（日）			最終投与後時間（日）		
	3（時間）	5	7	3（時間）	5	7
投与部位筋肉 <sup>3</sup>	527.175	<0.005	<0.005	1,028.10	<0.005	<0.005
投与部位周囲筋肉 <sup>4</sup>	167.390	<0.005	<0.005	345.95	<0.005	<0.005
筋肉（背最長筋）	0.095	<0.005	<0.005	0.193	<0.005	<0.005
肝臓	0.882	<0.005	<0.005	1.581	<0.005	<0.005
腎臓	2.721	<0.005	<0.005	7.347	<0.005	<0.005
小腸	0.786	<0.005	<0.005	1.154	<0.005	<0.005
脂肪	0.107	<0.005	<0.005	0.089	<0.005	<0.005
血漿	0.901	<0.005	<0.005	1.092	<0.005	<0.005
胆汁	135.136	<0.05	<0.05	178.524	<0.05	<0.05

n=3

- b. 牛（ホルスタイン種、約5か月齢、体重173.9～211.5 kg、雌2頭/時点/群）に本製剤を3日間筋肉内投与（10又は30 mg（力価）/kg 体重/日）した。最終投与3時間後並びに5、7及び9日後に血漿、胆汁中濃度を *Micrococcus luteus* ATCC 9341 により、それ以外は *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を用いたマイクロバイオアッセイ（LOD：血漿及び組織 0.005 µg（力価）/mL 又は（力価）µg/g、胆汁 0.05 µg（力価）/mL 又は µg（力価）/g）により測定した。

血漿、胆汁及び組織中濃度を表3に示した。

最終投与3時間後では両投与群のいずれの試料でも検出可能であったが、最終投与5日後には30 mg（力価）/kg 体重投与群の2日目投与の投与部位を除き、全試料でLOD未満であり、LODを超えた上記部位の試料中濃度はLOD値とほぼ同様であった。最終投与5及び7日後のほとんどの試料中濃度がLOD未満であったため、最終投与9日後の測定は省略した。（参照2、16）

<sup>2</sup> 各投与群計3頭の平均値

<sup>3</sup> 最終投与部位（臀部）の注射針刺入部位を中心に円筒状に約100 gを採取して使用した。

<sup>4</sup> 投与部位筋肉の周囲を中空円筒状に約200 gを採取して使用した。

表3 牛におけるアンピシリンナトリウムの筋肉内3日間投与後の血漿、胆汁及び組織中平均濃度<sup>5</sup> (µg (力価) /mL又はµg (力価) /g)

試料	10 mg (力価) /kg 体重/日			30 mg (力価) /kg 体重/日		
	最終投与後時間 (日)			最終投与後時間 (日)		
	3 (時間)	5	7	3 (時間)	5	7
投与部位筋肉 <sup>a</sup> 投与1日目	0.28	<0.005	<0.005	0.68	<0.005	<0.005
2日目	0.56	<0.005	<0.005	0.55	<0.005~ 0.008	<0.005
3日目	78	<0.005	<0.005	240	<0.005	<0.005
投与部位周囲筋肉 <sup>a</sup> 投与1日目	0.14	<0.005	<0.005	0.76	<0.005	<0.005
2日目	0.07	<0.005	<0.005	0.35	<0.005	<0.005
3日目	12	<0.005	<0.005	0.60	<0.005	<0.005
肝臓	6.0	<0.005	<0.005	9.7	<0.005	<0.005
腎臓	5.8	<0.005	<0.005	18	<0.005	<0.005
小腸	1.9	<0.005	<0.005	1.2	<0.005	<0.005
脂肪	0.094	<0.005	<0.005	0.24	<0.005	<0.005
血漿	0.92	<0.005	<0.005	2.8	<0.005	<0.005
胆汁	120	<0.05	<0.05	120	<0.05	<0.05

a: 投与部位：左大腿部（1日目）、右大腿部（2日目）、左臀部（3日目）。採取試料はそれぞれ脚注3及び4と同様（n=3）

## （2）残留試験（牛、乳汁）

### ① 静脈内単回投与試験

a. <参考資料<sup>6</sup>> 牛（雌2頭）に本製剤を静脈内単回投与（3g（力価）/頭）し、残留試験が実施された。投与72時間後までの乳汁中濃度を *B. stearothermophilus var. calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（ペーパーディスク法、LOD 不明）により測定した。

投与12時間後では、検出可能であったが、経時的に減少し、投与36時間後以降ではいずれも残留はみられなかった。（参照17）

b. 牛（雌、10mg（力価）：10頭、20mg（力価）：5頭）に本製剤を静脈内単回投与（0又は20mg（力価）/kg体重）し、残留試験が実施された。投与72時間後までの乳汁中濃度を上記バイオアッセイ（ペーパーディスク法、LOD：0.005~0.01µg（力価）/mL）により測定した。

両投与群の投与12時間後、20mg（力価）/kg体重投与群の投与24時間後の全例の乳汁で検出された。10mg（力価）/kg体重投与群の投与24時間後は2例、投与36時間後は1例のみLODを上回り、投与48時間後以降については全例LOD未満であった。（参照18）

<sup>5</sup> 各投与群計2頭の平均値

<sup>6</sup> LODが不明な試験であることから参考資料とした。

- c. <参考資料 7> 牛（雌、10 mg（力価）：10 頭、20 mg（力価）：5 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 又は 20 mg（力価）/kg 体重）する残留試験が実施された。投与 12 時間後から 72 時間後までの乳汁中濃度を *B. stearothermophilus var. calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（ペーパーディスク法、LOD 不明）により測定した。

両投与群の投与 12 時間後、20 mg（力価）/kg 体重投与群の投与 24 時間後の全例で検出された。10 mg（力価）/kg 体重投与群の投与 24 時間後は 4 例、投与 36 時間後は 3 例、投与 48 時間後は 1 例で検出された。また、20 mg（力価）/kg 体重投与群については、投与 36 時間後は 2 例、投与 48 時間後 1 例で検出された。両投与群の投与 60 時間後以降は LOD 未満であった。同一試料を TTC テストにより測定した結果、投与 36 時間後以降では検出されなかった。（参照 19）

② 静脈内反復投与試験<参考資料 8>

牛（ホルスタイン種、雌 10 頭）に本製剤を 24 時間間隔で計 3 日間静脈内投与（20 mg（力価）/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。第 1 回投与 12 時間後から 12 時間間隔で第 3 回目投与 72 時間後までの乳汁中濃度を *B. stearothermophilus var. calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（ペーパーディスク法、LOD 不明）により測定した。

第 1 回目及び第 2 回目投与の 24 時間後並びに第 3 回目投与 36 時間後以降では検出されなかった。（参照 20）

③ 筋肉内反復投与試験

- a. 牛（ホルスタイン種、3 頭/群）に本製剤を 3 日間筋肉内投与（10 又は 30 mg（力価）/kg 体重/日）する残留試験が実施された。

最終投与日夕刻（投与 11 時間後）から最終投与 7 日後の夕刻までに朝及び夕に採取した乳汁及び最終投与 5 分後から 48 時間後までに採取した血漿中濃度を *B. stearothermophilus var. calidolactis* C-953 を用いたバイオアッセイ（マイクロバイオアッセイ、LOD：0.005 µg（力価）/g）法により測定した。

乳汁及び血漿中濃度を表 4 及び表 5 に示した。

乳汁及び血漿中濃度は最終投与翌朝（24 時間後）から、いずれの試料でも LOD 未満であった。最終投与 24 時間後及び 35 時間後（朝夕の搾乳時）連続で LOD 未満であったため、最終投与 2 日後以降は測定を省略した。（参照 2、21）

表 4 牛におけるアンピシリンナトリウムの筋肉内 3 日間投与後の乳汁中平均濃度（µg（力価）/mL）

投与量 (mg (力価) /mL)	最終投与後時間 (時間)		
	11 (夕)	24 (朝)	35 (夕)
10	0.011 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005
30	0.028	<0.005	<0.005

a: 平均値 (n=3)

<sup>7</sup> LOD が不明な試験であることから参考資料とした。

<sup>8</sup> LOD が不明な試験であることから参考資料とした。

表5 牛におけるアンピシリンナトリウムの筋肉内3日間投与後の血漿中平均濃度  
( $\mu\text{g}$  (力価) /mL)

投与量 (mg (力価) /mL)	最終投与後時間 (時間)							
	0.5	1	2	4	6	8	24	48
10	2.335 <sup>a</sup>	1.717	0.790	0.204	0.056	0.026	<0.005	<0.005
30	17.575	14.549	5.410	0.965	0.236	0.082	<0.005	<0.005

a: 平均値 (n=3)

b. 牛 (ホルスタイン種、3頭/群) に上記 (③a) 試験と同様の仕様、方法により残留試験を実施した。

乳汁及び血漿中濃度を表6及び表7に示した。

乳汁は最終投与後の翌朝 (24時間後) から30 mg (力価) /kg 体重投与群の1例を除き、血漿では、最終投与24時間後からいずれの試料中濃度もLOD未満であった。乳汁中濃度は、最終投与24時間及び32時間後 (朝夕の搾乳時) 連続でLOD未満であったため、最終投与2日後以降は測定を省略した。なお、血漿中濃度は10 mg (力価) /kg 体重投与群のみ測定した。

(参照2、22)

表6 牛におけるアンピシリンナトリウムの筋肉内3日間投与後の乳汁中平均濃度  
( $\mu\text{g}$  (力価) /mL)

投与量 (mg (力価) /mL)	最終投与後時間 (時間)		
	8 (夕)	24 (朝)	32 (夕)
10	0.009 <sup>a</sup>	<0.005	<0.005
30	0.046	<0.005~0.006	<0.005

a: 平均値 (n=3)

表7 牛におけるアンピシリンナトリウム筋肉内3日間投与後の血漿中平均濃度<sup>b</sup>  
( $\mu\text{g}$  (力価) /mL)

投与量 (mg (力 価) /mL)	最終投与後時間 (時間)							
	0.5	1	2	4	6	8	24	48
10	3.892 <sup>a</sup>	3.040	1.671	0.83	0.296	0.202	<0.005	<0.005

a: 平均値 (n=3)

b: 血漿中濃度は10 mg (力価) 投与群のみ測定した。

### 3. 安全性試験

#### (1) 牛における安全性

本製剤の牛における安全性は、本製剤製造承認申請時に農林水産省に提出された静脈内投与試験及び本製剤製造承認事項変更承認申請時の筋肉内投与試験により知見を整理した。

##### ① 静脈内投与試験

a. 牛 (ホルスタイン種、雌、体重158~182 kg、各3頭/群) に本製剤を1回

(4 mg (力価) /kg 体重) 又は 5 日間 (8 mg (力価) /kg 体重) 反復静脈内投与し、症状観察並びに 5 日間投与では体重、血液・血液生化学的検査及び尿検査を実施した。

1 回投与では、症状の変化はみられず、5 日間投与においても症状の変化及び各検査の異常値はみられなかった。(参照 23)

b. 牛 (ホルスタイン種、雌、体重不明、2 頭) に本製剤を 1 回静脈内投与 (40 mg (力価) /kg 体重) し、投与後 24~120 時間まで症状観察並びに血液及び血液生化学的検査、尿検査を実施した。症状の変化並びに測定値に異常はみられなかった。(参照 24)

c. 牛 (ホルスタイン種、雌、体重 560 及び 620 kg、2 頭) に本製剤を 1 回静脈内投与 (40 mg (力価) /kg 体重) し、投与後 7 日まで乳量を測定した。乳量に影響はみられなかった。(参照 25)

## ② 筋肉内投与試験

牛 (ホルスタイン種、雄、約 5 か月齢、体重約 200 kg、対照群 : 1 頭、投与群 : 各 6 頭/群) にアンピシリンナトリウムを 3 日間異なる部位の筋肉内に投与 (10、30 mg (力価) /kg 体重 : 200 mg/mL) し、注射部位の安全性を検討した。対照群には生理食塩水 (0.15 mL/kg) を投与した。投与部位は右臀部 (1 日目)、右頸部 (2 日目) 及び左臀部 (3 日目) とした。投与群は投与終了後 0 日及び 7 日目に各 3 頭を、対照群 1 頭は投与終了後 7 日目に剖検した。症状観察、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

いずれの投与群においても、投与時に一過性の疼痛がみられ、投与終了時の剖検では投与部位に壊死がみられ、高用量群については明らかに壊死部位が大きかったが、投与終了後 7 日目には縮小し、回復傾向にあると推定された。また、高用量投与群では投与終了後、血清中筋組織由来酵素 (AST、CPK、LDH) 値の増加がみられたが、投与終了後 7 日目には生理学的範囲内に回復していた。10 mg (力価) /kg 体重投与群では投与終了後のみ CPK の上昇がみられた。病理組織学的検査では、両投与群とも投与終了時に筋線維の変性、壊死、筋線維間の水腫、出血がみられ、7 日目では、変性壊死部周囲の線維化、筋線維の再生がみられた。(参照 2、26)

## (2) 臨床試験

本製剤の動物用医薬品の承認及び再審査に際して実施された臨床試験結果の概要を表 8 に示した。

推奨投与量で行った臨床投与試験において有効性が検証されているが、その臨床学的検査及び血液検査の結果、対象動物の健康状態に悪影響を及ぼすことはなく、また顕著な副作用もみられなかった。したがって、牛に対する本製剤の推奨投与量の使用において、安全性に問題はないと考えられた。(参照 6、27、28~37)



表8 臨床試験

投与部位	品種	投与量 (mg (力価) /kg 体重)	頭数	所見	参照
				検査 (症状、血液、感受性等)	
筋肉	黒毛和種	5,10 (1日1回、3日間)	21, 28	健康状態：良好、血液検査値：正常範囲、感受性試験：中等度～高感受性	参照 28
	肉用種	5,10 (1日1回、2～3日間)	38, 34	健康状態：良好、血液検査値：正常範囲、感受性試験：中等度～高感受性、MIC;0.25～2 µg (力価) /mL	参照 29
	乳用種・肉用種	5,10 (1日1回、1～3日間)	12, 21	健康状態：良好、血液検査値：TP 低値、RBC, Fib 正常範囲、感受性試験：中等度～高感受性、MIC : 0.39～6.25 µg (力価) /mL	参照 30
	乳用種・肉用種	5, 10 (1日1回、1～3日間)	計 100	健康状態：良好、血液検査値：Ht, TP, A/G など低値、WBC, Fib 正常範囲、感受性試験：高感受性、MIC : 0.39～12.5 µg (力価) /mL	参照 31
静脈	ホルスタイン種・黒毛和種	4～8 (1日1回、1～4日間)	計 90	状態著変なし	参照 32
	ホルスタイン種	4～8 (1日1回、1～3日間)	計 40	状態著変なし	参照 33
	ホルスタイン種・黒毛和種	4～8 (1日1回、1～4日間) ,	計 62	状態著変なし	参照 34
	不明	2, 3, 4, 6, 8, 10 (1日1回、2～4日間)	計 60	状態著変なし	参照 35
	乳用種・肉用種	2, 3, 4, 6, 8, 10 (1日1回、2～4日間)	計 32	状態著変なし	参照 36
	不明	2, 3, 4, 6, 8, 10 (1日1回、2～4日間)	計 82	状態著変なし	参照 37

#### 4. 再審査期間における承認後の副作用報告

本製剤の牛に対する安全性について、調査期間中（1993年2月～1999年2月）に11施設549頭について調査が実施され、過敏症反応等本製剤によるものと考えられる副作用は報告されなかった。（参照6、38、39、40）

また、1999年3月から2021年12月までの期間について、動物医薬品等データベースで検索等を行った結果、本製剤の牛に対する副作用に関する報告はみられなかった。（参照3）

以上より、用法・用量及び使用上の注意に従って使用する限り、本製剤の投与に

起因する牛に対する重篤な副作用は見られないこと等を踏まえると、本製剤を投与された牛に由来する食品を介した人への有害影響を懸念させる新たな知見は認められないと考えた。

## 5. 再審査期間における安全性に関する研究報告

調査期間中（1993年2月～1999年2月）、畜産情報検索システム、国立感染症研究所ホームページ、JICST（現：独立行政法人科学技術振興機構）等のデータベース検索の結果、牛に対する副作用の報告はみられなかったが、動物用医薬品検査所の副作用情報にアンピシリンナトリウムとクロキサシリンナトリウムとの合剤（両眼周囲発赤腫脹、眼結膜充血、掻痒、その後治癒）及びアンピシリンナトリウム（発疹、その後治癒）により生じた牛の事例が2例報告されている。申請者は、本症状を過敏症反応としている。本製剤の使用上の注意には、ペニシリン系薬剤に対する過敏症を有する動物や既往歴のある動物に使用しないこと、また、本製剤は過敏症反応を起こすことがあり、過敏症反応があらわれた場合、直ちに投与を中止し、獣医師にかかることが明記されている（参照3、6、41、42、43）

また、再審査期間中に、乳牛に本製剤を筋肉内あるいは腹腔内投与後、食肉及び乳中での残留について検討した報告があり、いずれも残留による問題は生じなかったとしている。（参照6、44）

### Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

本製剤の主剤であるアンピシリンナトリウムは、動物用医薬品として使用されている。JECFA ではアンピシリンの ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定しており、EU では ADI は設定していないが、食肉及び乳中のアンピシリンの最大残留量を、それぞれ 50 µg/kg、4 µg/kg としている。国内においては、ADI は設定していないものの、別添の「動物用医薬品評価書 アンピシリン」のとおり、人の 1 日当たりのアンピシリンの推定摂取量の最大値（幼少児（1～6 歳）0.00071 mg/kg 体重/日）は、JECFA の ADI 値の約 4 分の 1 であり、算出した微生物学的 ADI 値（0.00148 mg/kg 体重/日）の約 2 分の 1 であった。

牛を用いた残留試験においては、本製剤を 3 日間静脈内反復投与（20 mg（力価）/kg 体重/日）したところ、血清及び各組織中濃度は最終投与 72 時間後に LOD 未満となった。また、本製剤を 3 日間筋肉内反復投与（10 又は 30 mg（力価）/kg 体重/日）したところ、組織中濃度は最終投与 5 日後に、乳汁中濃度については 24 時間後以降、LOD 未満となった。

提出された資料及び収集した資料の範囲において、再審査期間中に牛における副作用及び安全性について懸念する新たな知見の報告はみられていない。

以上のことから、本製剤が動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられた。

なお、本製剤の使用に当たっては、アンピシリンナトリウムが β-ラクタム系抗生物質であることから、今後実施される薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
A/G	アルブミン (Albumin) とグロブリン (Globulin) の比率
AST	Asparate transaminas：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	Area Under the blood concentration time Curve：血中濃度-時間曲線下面積
CPK	Creatine Phosphorus Kinase：クレアチンホスホキナーゼ
EMEA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EU	European Union：欧州連合
Fib	Fibrin：フィブリン
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LOD	Limit of Detection：検出限界
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界
MIC	Minimum Inhibitory Concentration：最小発育阻止濃度
MICcalc	試験薬が、当該試験に用いた細菌に対して活性を有する (細菌) 属の平均 MIC <sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值
RBC	Red blood cells：赤血球 (数)
TP	Total protein：総タンパク質量
T <sub>1/2</sub>	血中濃度半減期
TTC テスト	3,5-Triphenyltetrazolium Chloride を用いた乳中細菌発育阻止物質検査法
WBC	White blood cells：白血球 (数)

<参照>

1. 明治製菓株式会社 動物用医薬品再審査申請書
2. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認事項変更承認申請書 概要
3. 動物薬品検査所 動物用医薬品等データベース  
(<https://www.vm.nval.go.jp/public/detail/3486>) (<https://www.vm.nval.go.jp/>)
4. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書、物理・化学的試験
5. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 規格及び検査方法
6. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 概要
7. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 別記様式第6号
8. JECFA, FAO JECFA Monographs. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 85th meeting 2017
9. WHO Technical Report Series. 1008, 2017
10. EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS PENICILLINS, SUMMARY REPORT, 2008
11. 食品安全委員会、調査報告書「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成19年3月26日 株式会社三菱化学ビーシーエル) 2007
12. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料10-2
13. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料13-1
14. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料13-5
15. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認事項変更承認申請書 資料13-2
16. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認事項変更承認申請書 資料13-1
17. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料13-2
18. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料13-3
19. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料13-4
20. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料13-6
21. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認事項変更申請書 資料13-3
22. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認事項変更申請書 資料13-4
23. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料7-1
24. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料7-2
25. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 資料7-3
26. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認事項変更申請書 資料7-1
27. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 別記様式第9号
28. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 参考資料④-1
29. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 参考資料⑤-1
30. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認事項変更承認申請書 資料12-2
31. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認事項変更承認申請書 資料12-1
32. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 承認資料12-1
33. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 承認資料12-2
34. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 承認資料12-3
35. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 承認資料12-4
36. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 承認資料12-5
37. 明治製菓株式会社：動物用医薬品製造承認申請書 承認資料12-6
38. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 06 別記様式第3号
39. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 07 別記様式第4号
40. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 08 別記様式第5号

41. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 19 別記様式第 10 号
42. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 09 別記様式 7 号
43. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 10 別記様式第 8 号
44. 明治製菓株式会社：動物用医薬品再審査申請書 20 別記様式第 11 号

動物用医薬品評価書

アンピシリン

2021年8月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	4
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見.....	6
1. 一般名及び構造 .....	6
2. 用途.....	6
3. 使用目的 .....	6
4. 海外評価状況.....	6
II. 食品健康影響評価 .....	6
表 1 海外評価状況.....	8
・ 別紙：検査値等略称.....	9
・ 参照 .....	10



## 〈審議の経緯〉

- 2004年 10月 29日 農林水産大臣よりアンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）の再審査に係る食品健康影響評価について要請（16消安第5870号）、関係資料の接受
- 2004年 11月 4日 第68回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 11月 16日 第20回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣よりアンピシリンナトリウムの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0913003号）、関係資料の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示
- 2006年 7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0718018号）、関係資料の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 9月 5日 第58回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 10月 6日 第60回動物用医薬品専門調査会
- 2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
- 2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
- 2021年 5月 14日 第161回肥料・飼料等専門調査会
- 2021年 7月 13日 第825回食品安全委員会（報告）
- 2021年 7月 14日 から8月12日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 8月 25日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 8月 31日 第830回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

## 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）

長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2009年7月9日から

長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2011年1月13日から

山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 淑子  
村田 容常

\* : 2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井 克枝  
堀口 逸子  
村田 容常

\* : 2018年7月2日から

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
山本 茂貴  
吉田 緑  
石井 克枝  
堀口 逸子  
村田 容常

(2021年6月30日まで)

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

\* : 2018年7月2日から

(2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)  
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)  
川西 徹 (委員長代理 第二順位)  
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)  
香西 みどり  
松永 和紀  
吉田 充

#### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
大野 泰雄 林 眞  
菅野 純 藤田 正一  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 津田 修治  
明石 博臣 寺本 昭二  
江馬 眞 長尾 美奈子  
大野 泰雄 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 藤田 正一  
嶋田 甚五郎 吉田 緑  
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 平塚 明  
嶋田 甚五郎 藤田 正一  
鈴木 勝士 吉田 緑  
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 能美 健彦  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫 (座長代理)  
青木 宙 高橋 和彦  
秋葉 征夫 館田 一博  
池 康嘉 津田 修治  
今井 俊夫 戸塚 恭一  
江馬 眞 細川 正清  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
下位 香代子 元井 昶子  
高木 篤也 吉田 敏則

(2013年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
津田 修治 (座長代理)  
青木 宙 館田 一博  
秋葉 征夫 戸塚 恭一  
池 康嘉 細川 正清  
今井 俊夫 宮島 敦子  
江馬 眞 山中 典子  
桑形 麻樹子 吉田 敏則  
下位 香代子  
高橋 和彦

(2015年9月30日まで)

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  
高橋 和彦 吉田 敏則

(2016年3月31日まで)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 高橋 和彦  
石原 加奈子 戸塚 恭一  
今田 千秋 中山 裕之  
植田 富貴子 細川 正清  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
下位 香代子 山田 雅巳  
菅井 基行 吉田 敏則

(2016年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 菅井 基行  
石原 加奈子 高橋 和彦  
今田 千秋 戸塚 恭一  
植田 富貴子 中山 裕之  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

(2017年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 戸塚 恭一  
川本 恵子 中山 裕之  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

(2019年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)

(2020年3月31日まで)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)

(2020年4月1日から)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)

新井 鐘蔵	下位 香代子	新井 鐘蔵	佐々木 一昭	新井 鐘蔵	下位 香代子
荒川 宜親	菅井 基行	荒川 宜親	下位 香代子	荒川 宜親	代田 眞理子
今田 千秋	高橋 和彦	井手 鉄哉	中山 裕之	井手 鉄哉	中山 裕之
植田 富貴子	中山 裕之	今田 千秋	宮島 敦子	今田 千秋	宮島 敦子
川本 恵子	宮島 敦子	植田 富貴子	森田 健	植田 富貴子	森田 健
栞形 麻樹子	山田 雅巳	川本 恵子	山口 裕子	川本 恵子	山口 裕子
小林 健一	吉田 敏則	栞形 麻樹子	山田 雅巳	小林 健一	山田 雅巳
佐々木 一昭		小林 健一		佐々木 一昭	

〈第 161 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

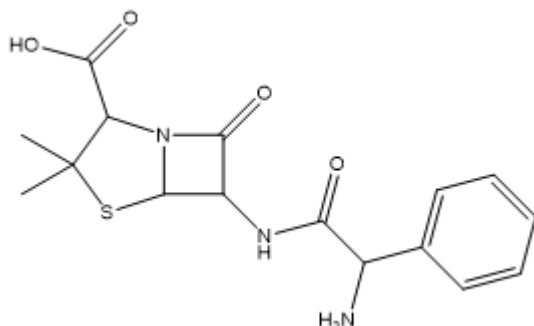
吉田 敏則（東京農工大学農学部研究院動物生命科学部門准教授）

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：アンピシリン

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

抗生物質

### 4. 海外評価状況

表 1 参照

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照 1）が設定されているアンピシリンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定）の 2 の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照 2）を用いて行った。

提出された資料によると、アンピシリンの ADI は JECFA により 0.003 mg/kg 体重/日と設定されている（参照 3、4）。また、現行のリスク管理における体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児（1～6 歳）で 0.00071 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照 5）とされている。

したがって、本成分の体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、当該 JECFA の ADI の値を超えないことから、アンピシリンは、評価の考え方の 3 の（1）に該当す

<sup>1</sup> 平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした TMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大 1 日摂取量）による。

る成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
JECFA (2017)	0.003	ヒトの腸管内でアンピシリン耐性菌を選択させない量、 0.025 mg/kg 体重/日を安全係数=10 (腸内細菌叢組成の 個体差を考慮) で除して設定。(参照 3)

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
POD	Point of Departure



<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：アンピシリンに関する資料
3. JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. Eighty-fifth meeting (Residues of veterinary drugs) Geneva, 17-26 October 2017
4. WHO Technical Report Series 1008, 2017
5. 厚生労働省：アンピシリンの推定摂取量（令和2年8月19日付け）

アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和4年3月9日～令和4年4月7日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 頂いた意見・情報及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	肥料・飼料等専門調査会の回答
1	<p>・遺伝子組換えやゲノム編集と同様、薬剤耐性については研究の歴史も浅く、現状の科学的知見で不明点だらけなので、まずは抗生物質等の使用を全面禁止すべき。</p> <p>にもかかわらず、現状では「はっきり高リスク」というデータ（知見）がないから、低リスク（現状の科学的知見では明らかなリスクは見えていないので、のちに高リスクと判明しても、責められることはないだろう）と結論付ける我が国の審議メンバーの良心を疑う。</p> <p>・評価に用いる資料は、利害関係のない第三者によるものに限定し、試験場所も公的な機関に限るべき。さもないと、内容に偏りが出てしまうことは明らか。</p> <p>・承認農薬の成分数だけで605種（2022/2現在）、添加物（829種）、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え（食品で380種、飼料で100種）、ゲノム編集成分など、全部合わせれば驚くべき数字。</p> <p>そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認し、ADI等の基準を設定している。</p> <p>複合影響の検証方法が確立されるまで、新規の承認を停止、残留基準はゼロとするとともに、既存の基準値もすべて安全係数を1,000に設定して基準を厳しくすべき。</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を行っております。この食品健康影響評価は、食品安全基本法第11条第3項に基づき、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づいて行うこととしております。</p> <p>今回は、アンピシリンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（注射用ビクシリン）について、「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針（平成30年4月10日食品安全委員会決定）」に基づき評価を行い、「本製剤が動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられた。なお、本製剤の使用に当たっては、アンピシリンナトリウムがβ-ラクタム系抗生物質であることから、今後実施される薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。」と評価しました。薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価については、「薬剤耐性菌に関するワーキンググループ」にて調査審議を行うこととしています。</p> <p>食品健康影響評価は、申請者の提出した資料をもとに行いますが、これまでの科学的知見や海外での評価結果も踏まえ、資料の内容についての問題点、疑問点については説明や再提出を求めるとともに、調査会の審議において、資料の内容が不足していると判断された場合は、追加試験等のデータを含め必要な追加資料の提出を求めています。</p> <p>複数の化合物へのばく露については、現段</p>

		<p>階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）やJECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</p> <p>動物用医薬品の承認及び残留基準等に関する御意見は、リスク管理に係るものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省及び厚生労働省に伝えます。</p>
--	--	--

※頂いたものをそのまま掲載しています。