

アモキシシリン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：アモキシシリン [Amoxicillin]

(2) 用 途：半合成抗菌剤

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ある。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と考えられている。

国内では、動物用医薬品として、牛、豚及び鶏を対象にアモキシシリン水和物の飼料添加剤、飲水添加剤又は注射剤等が承認されている。また、ヒト用医薬品として、アモキシシリン水和物の単剤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。

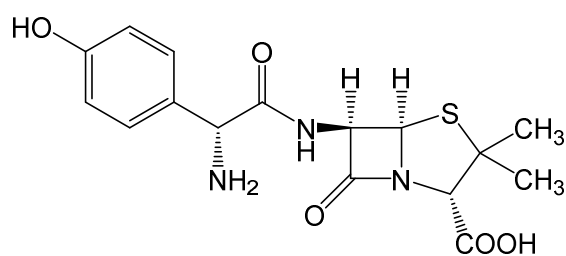
海外では、動物用医薬品として、反芻開始前の子牛を含む牛、豚、鶏、羊等における様々なグラム陽性菌及びグラム陰性菌の感染症の治療を目的として、アモキシシリン水和物の経口投与剤や注射剤が承認されている。また、ヒト用医薬品として、アモキシシリン水和物又はナトリウム塩として多くの感染症（中耳炎、咽頭炎及び扁桃炎、下気道感染症、皮膚感染症等）の治療に用いられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(2*S*, 5*R*, 6*R*)-6-[(*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3. 2. 0]heptane-2-carboxylic acid (IUPAC)

4-Thia-1-azabicyclo[3. 2. 0]heptane-2-carboxylic acid, 6-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3, 3-dimethyl-7-oxo-, (2*S*, 5*R*, 6*R*)-
(CAS : No. 26787-78-0)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{16}H_{19}N_3O_5S$

分子量 365.41

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
アモキシシリン水和物* を有効成分とする 飲水又は飼料添加剤	牛 (5か月齢を超えるものを除く。)	1日量として体重1 kg当たり3~10 mg (力価) 又は5~10 mg (力価) の量を飲水又は飼料に混じて1日に1~2回経口投与する。	10日
	豚	1日量として体重1 kg当たり3~10 mg (力価) の量を飲水又は飼料に混じて1日に1~2回経口投与する。	5日
	鶏 (産卵鶏を除く。)	1日量として体重1 kg当たり10~50 mg (力価) の量を飲水又は飼料に混じて1日に1~2回経口投与する。	5日
アモキシシリン水和物 を有効成分とする 注射剤	牛 (搾乳牛を除く。)	体重1 kg当たり15 mg (力価) の量を1回筋肉内に投与する。症状により反復投与が必要な場合は、48時間後に再度同量を投与する。	35日
	豚	体重1 kg当たり15 mg (力価) の量を1回筋肉内に投与する。症状により反復投与が必要な場合は、48時間後に再度同量を投与する。	28日

*本品の力価は、アモキシシリン ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$: 365.41) としての量を質量 (力価) で示す。

② 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
アモキシシリン水和物を有効成分とする経口投与剤	子牛	体重45.5 kg当たり400 mgの量を飲水又はミルクに混じて1日2回経口投与する。 体重45.5 kg当たり400 mg当量をボールス錠剤で経口投与する。	EU	9日
	子豚	1頭当たり40 mg当量を1日2回飲水等に混じて経口投与する。		5日
	鶏 あひる 七面鳥 (産卵鳥を除く。)	鶏：体重1 kg当たり13.1 mg当量を飲水に混じて3～5日間経口投与する。 あひる：体重1 kg当たり17.4 mg当量を飲水に混じて3日間経口投与する。 七面鳥：体重1 kg当たり13.1～17.4 mg当量を飲水に混じて3日間経口投与する。		鶏：1日 あひる：9日 七面鳥：5日
	さけ	体重1 kg当たり80 mgの量を飼料に混じて1日1回10日間経口投与する。	英国	500度日
	くろそい ひらめ まだい	体重1 kg当たり20～80 mgの量を飼料に混じて1日1回又は2回、4～7日間経口投与する。	韓国	15日 (217度日)
アモキシシリン水和物を有効成分とする注射剤	牛	体重1 kg 当たり6.6～11 mg の量を1日1回筋肉内又は皮下に投与する。 体重1 kg当たり15 mgの量を48時間間隔で2回筋肉内に投与する。	EU	58日 (乳：2.5日)
	豚	体重20 kg 当たり200 mg の量を筋肉内に投与する。 体重1 kg当たり15 mgの量を48時間間隔で2回筋肉内に投与する。		35日
	羊	体重1 kg当たり7 mg当量を1日1回、又は体重1 kg当たり15 mg当量を隔日に1回筋肉内に投与する。または、体重20 kg当たり200 mgの量を筋肉内に投与する。	英国	19日
	ひらめ	体重1 kg当たり10 mgの量を筋肉内に投与する。	韓国	15日 (217度日)
アモキシシリンナトリウムを有効成分とする注射剤	ひらめ	体重1 kg当たり12.5又は40 mgの量を筋肉内に投与する。		

② 海外での使用方法（つづき）

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
アモキシシリン水和物、 クラブラン酸カリウム及び プレドニゾロンを有効成分 とする乳房内投与剤	牛	1回1分房当たり200 mg を12時間間隔 で連続3回投与する。	EU	7日 (乳：84時間)

度日 (degree days) : 水温と日数の積算温度 (水温×日数)

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

- ・アモキシシリン

② 分析法の概要

i) バイオアッセイ

筋肉及び脂肪は、試料にリン酸緩衝液及び石油エーテルを加えてホモジナイズし、水層の pH を8.0としてエチルエーテルで洗浄する。肝臓及び腎臓は、リン酸緩衝液で抽出し、エチルエーテル及びクロロホルムで洗浄する。スチレンジビニルベンゼン系多孔性吸着剤カラムを用いて精製し、*Bacillus stearothermophilus var. calidolactis* IAM 12043 (C-953)を用いたバイオアッセイで定量する。

または、筋肉及び脂肪は、リン酸緩衝液・水・アセトン (1:1:2) 混液で抽出し、リン酸緩衝液を加えてエチルエーテルで洗浄する。肝臓及び腎臓は、2%酢酸ナトリウム溶液・アセトン (1:1) 混液で抽出し、塩化アンモニウムリン酸溶液を加えて凝固処理し、pH を8.0とした後リン酸緩衝液を加えてエチルエーテル及びクロロホルムで洗浄する。スチレンジビニルベンゼン系多孔性吸着剤カラムを用いて精製し、*Bacillus stearothermophilus var. calidolactis* IAM 12043 (C-953)を用いたバイオアッセイで定量する。

または、筋肉、肝臓及び腎臓は、リン酸緩衝液・水・アセトン (1:1:2) 混液で抽出し、リン酸緩衝液を加えてクロロホルムで洗浄する。脂肪は、リン酸緩衝液及びクロロホルムを加えて抽出し、リン酸緩衝液を加える。水層をスチレンジビニルベンゼン系多孔性吸着剤カラムを用いて精製し、*Bacillus stearothermophilus var. calidolactis* IAM 12043 (C-953)を用いたバイオアッセイで定量する。

または、筋肉、肝臓及び腎臓は、リン酸緩衝液・水・アセトン (1:1:2) 混液で抽出し、リン酸緩衝液を加える。脂肪は、リン酸緩衝液及びクロロホルムを加えて抽出し、水層を pH 8.0±0.1とする。スチレンジビニルベンゼン系多孔性吸着剤カラムを用いて精製し、*Bacillus stearothermophilus var. calidolactis* IAM 12043 (C-953)を用いたバイオアッセイで定量する。

あるいは、試料からメタノールで抽出し、リン酸緩衝液を加えてエチルエーテル又は*n*-ヘキサンで洗浄する。*Bacillus stearothermophilus var. calidolactis* IAM 12043 (C-953)を用いたバイオアッセイで定量する。

定量限界：0.004～0.04 mg (力価) /kg

【海外】

① 分析対象物質

・アモキシシリン

② 分析法の概要

i) バイオアッセイ

Bacillus stearothermophilus var. calidolactis ATCC 10149を用いたバイオアッセイで定量する。

定量限界：0.01 mg (力価) /kg

ii) 液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた方法

試料から水で抽出し、ジクロロメタンに転溶した後、カルボキシジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (WCX) カラムを用いて精製する。液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸 0.025 mg/kg
乳 0.002 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 子牛 (反芻前、3頭/時点) にアモキシシリンを1日2回、5日間経口投与 (400 mg/頭) し、最終投与4時間後並びに1、3、5、7、9、11、12、14及び16日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアモキシシリン濃度をバイオアッセイで測定した (表1)。(JECFA, 2012)

表1. 子牛にアモキシシリンを5日間経口投与後の組織中のアモキシシリン濃度 (mg (力価) /kg)

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

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。 定量限界：0.01 mg (力価) /kg

- ② 子牛（ホルスタイン種、20～60日齢、平均体重59.5 kg、雄2頭/時点）にアモキシシリンを有効成分とする飲水添加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、最終投与2時間後並びに3及び5日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアモキシシリン濃度をバイオアッセイで測定した（表2）。（農林水産省、1983）

表2. 子牛にアモキシシリンを7日間経口投与後の組織中のアモキシシリン濃度 (mg (力価) /kg)

投与量 (mg (力価) /kg)	試料	最終投与後日数		
		2時間	3	5
10	筋肉	0.03, 0.04	<0.015 (2)	<0.015 (2)
	脂肪	0.021, 0.094	<0.015 (2)	<0.015 (2)
	肝臓	0.064, 0.138	<0.015 (2)	<0.015 (2)
	腎臓	0.265, 0.313	<0.015, 0.020	<0.015 (2)
50	筋肉	0.539, 1.175	<0.015 (2)	<0.015 (2)
	脂肪	0.230 (2)	<0.015 (2)	<0.015 (2)
	肝臓	0.302, 0.763	<0.015 (2)	<0.015 (2)
	腎臓	1.162, 1.769	<0.015, 0.025	<0.015 (2)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。 定量限界：0.015 mg (力価) /kg

- ③ 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）にアモキシシリンを有効成分とする注射剤を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）し、最終投与1、14、28及び35日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、投与部位筋肉及び投与部位周囲筋肉におけるアモキシシリン濃度をバイオアッセイで測定した（表3）。（農林水産省、1983）

表3. 子牛にアモキシシリンを有効成分とする注射剤を2回筋肉内投与後の組織中のアモキシシリン濃度（mg（力価）/kg）

投与量 (mg(力価)/kg)	試料	最終投与後日数			
		1	14	28	35
15	筋肉	<0.04~0.05(3)	<0.04(3)	<0.04(3)	-
	脂肪	<0.04(3)	<0.04~0.05(3)	<0.04(3)	<0.04(3)
	肝臓	1.6±0.4(3)	<0.04(3)	<0.04(3)	-
	腎臓	14±4(3)	<0.04(3)	<0.04(3)	-
	小腸	0.33±0.10(3)	<0.04(3)	<0.04(3)	-
	投与部位 筋肉	1700±670(3)	<0.04~0.10(3)	<0.04(3)	<0.04(3)
	投与部位 周囲筋肉	1100±0(3)	<0.04~0.13(3)	<0.04(3)	<0.04(3)
30	筋肉	0.06±0.01(3)	<0.04(3)	<0.04(3)	-
	脂肪	<0.04(3)	<0.04(3)	-	-
	肝臓	3.3±0.6(3)	<0.04(3)	<0.04(3)	-
	腎臓	20±3(3)	<0.04(3)	<0.04(3)	-
	小腸	0.60±0.03(3)	<0.04(3)	<0.04(3)	-
	投与部位 筋肉	2200±850(3)	<0.04~0.18(3)	<0.04(3)	<0.04(3)
	投与部位 周囲筋肉	1400±310(3)	<0.04~9.3(3)	<0.04(3)	<0.04(3)

数値は平均値±標準偏差、分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 分析せず

定量限界 : 0.04 mg（力価）/kg

- ④ 牛（体重600~692 kg、雄雌各8頭）にアモキシシリンを有効成分とする注射剤を48時間間隔で2回投与（アモキシシリンとして15 mg/kg 体重）し、最終投与7、14、46及び57日後に採取した試料におけるアモキシシリン濃度をLC-MS/MSで測定した（定量限界 : 0.025 mg/kg）。最終投与7日後の筋肉（投与部位を除く）、脂肪、肝臓及び腎臓における残留濃度は定量限界未満であった。ただし、腎臓の1検体の残留濃度は0.025 mg/kgであった。投与部位筋肉では最終投与57日後でも3検体全てでEU基準値の0.05

mg/kgを超えていた。他の二つの残留試験では、最終投与80及び90日後の投与部位筋肉における残留濃度は全ての検体でEU基準値未満であった。(EMA, 2008)

- ⑤ 牛 (20頭) にアモキシシリンを有効成分とする乳房内投与剤を12時間間隔で3回、搾乳後に乳房内に投与 (アモキシシリン三水和剤として200 mg/乳房) し、最終投与後に12時間間隔で16回搾乳し、乳におけるアモキシシリン濃度をLC-MS/MSで測定した (定量限界: 不明)。乳の残留濃度は5回目の搾乳からEU基準値の0.004 mg/kg未満になった。(EMA, 2011)
- ⑥ 豚 (交雑種 (LWD及びLWH)、2か月齢、平均体重20 kg、去勢雄3頭/時点) にアモキシシリンを有効成分とする飼料添加剤を飼料に混じて7日間経口投与 (アモキシシリンとして10、50及び100 mg (力価) /kg 体重/日) し、最終投与2時間後並びに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) に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるアモキシシリン濃度をバイオアッセイで測定した (表4)。(農林水産省, 1983)

表4. 豚にアモキシシリンを有効成分とする飼料添加剤を7日間経口投与後の組織中のアモキシシリン濃度 (mg (力価) /kg)

投与量 (mg (力価) /kg)	試料	最終投与後日数				
		2時間	1	2	3	10
10	筋肉	0.200±0.054 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
	脂肪	<0.015~0.180 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
	肝臓	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
	腎臓	1.547±0.355 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
	小腸	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
50	筋肉	0.332±0.039 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
	脂肪	0.447±0.158 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
	肝臓	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
	腎臓	2.679±0.410 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
	小腸	0.337±0.148 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	-	-
100	筋肉	0.430±0.058 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)
	脂肪	0.801±0.090 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)
	肝臓	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)
	腎臓	4.195±0.881 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)
	小腸	0.908±0.362 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)	<0.015 (3)

数値は平均値±標準偏差、分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 分析せず

定量限界 : 0.015 mg (力価) /kg

- ⑦ 豚（交雑種（LWD）、体重30.2～36.8 kg、雌3頭/時点）にアモキシシリンを有効成分とする注射剤を48時間間隔で2回投与（アモキシシリンとして15又は30 mg（力価）/kg 体重/回）し、最終投与1、14、21、28及び35日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、最終投与部位筋肉及び最終投与部位周囲筋肉におけるアモキシシリン濃度をバイオアッセイで測定した（表5）。（農林水産省，2000）

表5. 豚にアモキシシリンを有効成分とする注射剤を2回筋肉内投与後の組織中のアモキシシリン濃度（mg（力価）/kg）

投与量 (mg (力価) /kg)	試料	最終投与後日数				
		1	14	21	28	35
15	筋肉	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-	-
	脂肪	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-	-
	肝臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-	-
	腎臓	1.04±0.49 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-
	小腸	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-	-
	投与部位筋肉	265±173 (3)	0.16±0.19 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-
	投与部位周囲筋肉	119±113 (3)	<0.04~0.18 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-
30	筋肉	0.05±0.02 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-
	脂肪	0.04 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-
	肝臓	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-	-
	腎臓	1.96±1.18 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-
	小腸	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-	-
	投与部位筋肉	338±204 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-
	投与部位周囲筋肉	184±27 (3)	<0.04 (3)	<0.04 (3)	-	-

数値は平均値±標準偏差、分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 分析せず

定量限界 : 0.04 mg（力価）/kg

- ⑧ 豚（4頭/時点）にアモキシシリンを有効成分とする注射剤を48時間間隔で2回投与（アモキシシリンとして15 mg/kg 体重 /回）し、最終投与1、7、14、21及び27日後に採取した試料におけるアモキシシリン濃度をLC-MS/MSで測定した（定量限界:0.025 mg/kg）。最終投与7日後の筋肉（投与部位を除く）、皮膚付き脂肪、肝臓及び腎臓における残留濃度は定量限界未満であった。腎臓においては最終投与14日後にEU基準値の0.05 mg/kg未満となった。投与部位筋肉では最終投与27日後でも少なくとも1検体においてEU基準値を超えていたため、最終投与30、36、38及び46日後まで試験が実施された。最終投与38日後の投与部位筋肉における残留濃度は全ての検体でEU基準値未満であった。（EMA，2008）

- ⑨ 羊（交雑種、体重49～69 kg、雄雌各2頭/時点）にアモキシシリンを有効成分とする注射剤を1日1回5日間投与（アモキシシリンとして7 mg/kg 体重/回）し、最終投与2、6、10、14、21、28、35、42、49、56及び63日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアモキシシリン濃度をLC-MS/MSで測定した。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日後に採取した投与部位筋肉におけるアモキシシリン濃度を示した（表6）。（JECFA, 2012）

表6. 羊にアモキシシリンを有効成分とする注射剤を5回筋肉内投与後の投与部位筋肉のアモキシシリン濃度（mg/kg）

最終投与後日数	平均濃度（mg/kg）	残留濃度が0.05 mg/kgを超える検体数	最大濃度（mg/kg）
2	5.736(4)	4/4	12.700
3	1.558(4)	4/4	2.640
6	1.129(4)	4/4	2.073
7	0.813(4)	4/4	1.500
10	0.667(4)	4/4	0.833
11	0.819(4)	4/4	1.918
14	0.347(4)	4/4	0.916
15	0.347(4)	4/4	0.660
21	0.0707(4)	2/4	0.198
22	0.0580(4)	2/4	0.110
28	0.0419(4)	1/4	0.0843
29	0.0281(4)	0/4	0.0353
35	0.0454(4)	1/4	0.0957
36	0.0317(4)	1/4	0.0727
42	0.0314(4)	0/4	0.0425
43	0.0308(4)	0/4	0.0385
49	<0.0256(4)	0/4	0.0286
50	0.0717(4)	1/4	0.142
56	<0.0256(4)	0/4	0.0251
57	<0.0256(4)	0/4	0.0342
63	<0.0256(4)	0/4	0.0260
64	0.0256(4)	1/4	0.0603

数値は平均値又は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.0256 mg/kg

- ⑩ 鶏（白色レグホン種、6週齢、雌6羽/時点）にアモキシシリン有効成分とする飲水添加剤を5日間飲水投与（15又は60 mg（力価）/kg 体重/日）し、最終投与0、2、4、6、24、36及び48時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアモキシシリン濃度をバイオアッセイで測定した（表7）。（農林水産省、1984）

表7. 鶏にアモキシシリンを有効成分とする飲水添加剤を5日間飲水投与後の組織中のアモキシシリン濃度（mg（力価）/kg）

投与量 (mg (力価) /kg)	試料	最終投与後時間						
		0	2	4	6	24	36	48
15	筋肉	0.085± 0.017(3)	0.015± 0.004(3)	<0.004~ 0.015(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	-
	脂肪	0.126± 0.053(3)	0.021± 0.008(3)	0.009± 0.004(3)	<0.004(3)	<0.004~ 0.009(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	肝臓	0.858± 0.278(3)	0.142± 0.082(3)	0.074± 0.028(3)	0.024± 0.004(3)	0.008± 0.002(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	腎臓	3.426± 1.119(3)	0.682± 0.118(3)	0.156± 0.049(3)	0.073± 0.017(3)	<0.004~ 0.006(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	小腸	9.469± 4.707(3)	0.170± 0.034(3)	0.035± 0.027(3)	0.019± 0.013(3)	<0.004~ 0.035(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
60	筋肉	0.417± 0.127(3)	0.038± 0.016(3)	0.018± 0.006(3)	<0.004~ 0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	-
	脂肪	0.470± 0.119(3)	0.066± 0.028(3)	<0.004~ 0.010(3)	<0.004~ 0.009(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	肝臓	4.790± 1.394(3)	0.348± 0.039(3)	0.198± 0.080(3)	0.103± 0.014(3)	0.009± 0.005(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	腎臓	30.803± 7.814(3)	4.182± 0.863(3)	1.780± 0.576(3)	0.641± 0.124(3)	<0.004~ 0.007(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	小腸	47.787± 27.337(3)	2.885± 0.825(3)	0.155± 0.095(3)	0.013± 0.003(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)

数値は平均値±標準偏差、分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

試料は2羽分を等量に混合して1検体としている。

- : 分析せず

定量限界 : 0.004 mg（力価）/kg

- ⑪ 鶏（24日齢、6羽/時点）にアモキシシリンを有効成分とする飲水添加剤を5日間飲水投与（ $18.7 \pm 0.9 \sim 20.0 \pm 1.3$ mg/kg 体重/日）し、最終投与6、12、24、48及び72時間後に採取した筋肉、皮膚付き脂肪、肝臓及び腎臓におけるアモキシシリン濃度をLC-MS/MSで測定した（表8）。（Rey-Grobelletら，2009）

表8. 鶏にアモキシシリンを有効成分とする飲水添加剤を5日間飲水投与後の組織中のアモキシシリン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後時間				
	6	12	24	48	72
筋肉	<0.01 (6)	-	<0.01 (6)	<0.01 (6)	<0.01 (6)
皮膚付き脂肪	<0.01 (6)	-	<0.01 (6)	<0.01 (6)	<0.01 (6)
肝臓	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)
腎臓	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)	<0.02 (6)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

-：分析せず

定量限界：筋肉及び皮膚付き脂肪 0.01 mg/kg、肝臓及び腎臓 0.02 mg/kg

- ⑫ まだい（体重 450 ± 45 g）、くろそい（体重 470 ± 55 g）及びひらめ（体重 360 ± 40 g）（5尾/時点/群、水温 25°C ）にアモキシシリン水和剤を7日間混餌投与（400 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3及び4日後に採取した筋肉におけるアモキシシリン濃度を蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-FL）で測定（詳細不明）した（表9）。（JECFA，2018）

表9. まだい、くろそい及びひらめにアモキシシリン水和剤を7日間混餌投与後の筋肉中のアモキシシリン濃度（mg/kg）

魚種	最終投与後日数		
	1	3	4
まだい	0.172 ± 0.053 (5)	0.017 ± 0.006 (5)	<0.010 (5)
くろそい	0.131 ± 0.043 (5)	0.010 ± 0.009 (5)	<0.010 (5)
ひらめ	0.137 ± 0.039 (5)	0.012 ± 0.008 (5)	<0.010 (5)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.010 mg/kg

- ⑬ 大西洋さけ（尾数不明、水温 18°C ）にアモキシシリン水和剤を4日間混餌投与（80 mg/kg 体重/日）し、最終投与1時間後及び12日後に採取した筋肉におけるアモキシシリン濃度を放射免疫測定法で測定した。最終投与12日後の筋肉における残留濃度は定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。（JECFA，2018）

- ⑭ ひらめ（尾数不明、水温22±1℃）にアモキシシリンナトリウムを単回筋肉内投与（40又は400 mg/kg 体重）し、最終投与1時間後及び12日後に採取した筋肉におけるアモキシシリン濃度をLC-MS/MS（定量限界：0.0071 mg/kg）で測定した。40 mg/kg 体重投与群の最終投与7日後の筋肉における残留濃度は0.0113±0.0064 mg/kgであった。400 mg/kg 体重投与群の最終投与12日後の筋肉における残留濃度は0.0142±0.0035 mg/kgであった。（JECFA, 2018）

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたアモキシシリンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（1）毒性学的 ADI について

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

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

（2）微生物学的 ADI について

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

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.0002^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220^{*2} \text{ (g/day)}}{0.566^{*3} \times 60^{*4} \text{ (kg)}} = 0.0013$$

*1：MIC_{calc}：試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：結腸内容物

*3：微生物が利用可能な経口用量の分画（ヒトの経口投与態試験の結果から「0.566」を適用した。）

*4：ヒトの体重

（3）ADIの設定について

毒性学的ADIが設定されていないことから、微生物学的ADIの0.0013 mg/kg 体重/dayをアモキシシリンのADIとして設定することが適当であると判断した。

4. 諸外国における状況

JECFA におけるリスク評価が行われ、2017年に ADI 及び ARfD が設定されている。国際基準は牛及び魚等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても牛、鶏等に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アモキシシリンとする。

なお、国際基準及びEUにおいても残留の規制対象をアモキシシリンとしている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。
詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	12.2
幼小児 (1~6歳)	27.6
妊婦	10.7
高齢者 (65歳以上)	11.6

注) 各食品の平均摂取量は、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による。

TMDI 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.05	0.04	○	0.05		
豚の筋肉	0.05	0.04	○	0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.04		0.05		
牛の脂肪	0.05	0.04	○	0.05		
豚の脂肪	0.05	0.04	○	0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05		
牛の肝臓	0.05	0.04	○	0.05		
豚の肝臓	0.05	0.04	○	0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.04		0.05		
牛の腎臓	0.05	0.04	○	0.05		
豚の腎臓	0.05	0.04	○	0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.04		0.05		
牛の食用部分	0.05	0.04	○			【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.05	0.04	○			【豚の肝臓及び腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.03				【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.004	0.008		0.004		
鶏の筋肉	0.05	0.02	○		0.05 EU	
その他の家きんの筋肉	0.05	0.04			0.05 EU	
鶏の脂肪	0.05	0.02	○		0.05 EU	
その他の家きんの脂肪	0.05	0.05			0.05 EU	
鶏の肝臓	0.05	0.02	○		0.05 EU	
その他の家きんの肝臓	0.05	0.04			0.05 EU	
鶏の腎臓	0.05	0.02	○		0.05 EU	
その他の家きんの腎臓	0.05	0.04			0.05 EU	
鶏の食用部分	0.05	0.02	○			【鶏の肝臓及び腎臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.05	0.03				【その他の家きんの肝臓及び腎臓参照】
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		0.01				
魚介類(さけ目魚類に限る。)	0.05	0.05		0.05		
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	0.05	0.05		0.05		
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.05	0.02		0.05		
魚介類(その他の魚類に限る。)	0.05	0.05		0.05		
魚介類(貝類に限る。)		0.05				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.05				
その他の魚介類		0.05				
はちみつ		0.008				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品として使用が認められていることを示している。

アモキシシリンの推定摂取量 (単位: µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.05	1.5	1.0	2.1	1.0
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
豚の筋肉	0.05	4.2	3.3	4.3	3.1
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.05	0.01	0.03	0.0	0.01
豚の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.03	0.02	0.01	0.02
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.05	0.04	0.01	0.04	0.04
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.05				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.05				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.05				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.05				
乳	0.004	1.1	1.3	1.5	0.9
鶏の筋肉	0.05	1.9	1.4	2.0	1.4
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の家きんの筋肉	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の家きんの脂肪	0.05				
その他の家きんの肝臓	0.05				
その他の家きんの腎臓	0.05				
その他の家きんの食用部分	0.05				
魚介類 (さけ目魚類に 限る。)	0.05	0.5	0.3	0.2	0.6
魚介類 (うなぎ目魚類に 限る。)	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
魚介類 (すずき目魚類に 限る。)	0.05	1.7	0.7	1.0	2.1
魚介類 (その他の魚類に 限る。)	0.05	1.4	0.6	0.8	1.9
計		8.8	5.9	8.1	8.5
ADI 比 (%)		12.2	27.6	10.7	11.6

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留基準告示

平成18年12月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請

平成30年 7月17日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

平成31年 3月28日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成31年 3月29日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|--|
| ○ 穂山 浩 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長 |
| 井之上 浩一 | 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授 |
| 大山 和俊 | 一般財団法人残留農薬研究所化学部長 |
| 折戸 謙介 | 麻布大学獣医学部生理学教授 |
| 魏 民 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 元 一般財団法人残留農薬研究所理事 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 瀧本 秀美 | 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部特任教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |

(○：部会長)

答申(案)

アモキシシリン

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
豚の肝臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分 ^{注2)}	0.05
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05
乳	0.004
鶏の筋肉	0.05
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
その他の家きんの脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
その他の家きんの肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
その他の家きんの腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
その他の家きんの食用部分	0.05
魚介類(さけ目魚類に限る。)	0.05
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	0.05
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.05
魚介類(その他の魚類に限る。)	0.05

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。