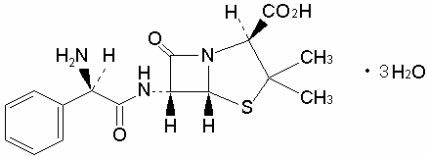


アンピシリンの食品健康影響評価について(案)

1. 薬剤の概要

(1)物質名 (日本薬局方)

アンピシリン (3水和物)

分子式 : $C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$

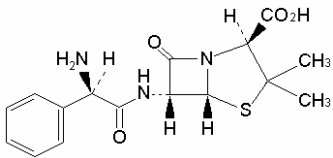
分子量 : 403.45

常温における性状 : 白色～淡黄白色の結晶又は結晶性粉末

溶解度 : 溶解性 水にやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

蒸気圧 : nonvolatile

アンピシリン (無水)

分子式 : $C_{16}H_{19}N_3O_4S$

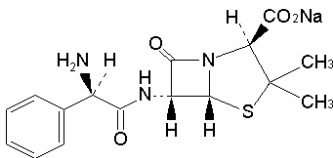
分子量 : 349.40

常温における性状 : 白色～淡黄白色の結晶性粉末

溶解度 : 溶解性 水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

蒸気圧 : nonvolatile

アンピシリンナトリウム

分子式 : $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$

分子量 : 371.39

常温における性状 : 白色～淡黄白色の結晶又は結晶性粉末

溶解度 : 溶解性 水に極めて溶けやすく、エタノールに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。

蒸気圧 : nonvolatile

(2) 効能・効果

アンピシリンは半合成ペニシリンであり、グラム陰性菌にも作用する初の経口用広範囲合成ペニシリンとして開発された。その作用機序は、細菌の細胞壁合成阻害であり、静菌的に作用する。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【雄ラットにおける投与試験】(資料番号：10-1)

Wistar 系雄ラット(6 匹/群)において、アンピシリンナトリウム製剤 100 ^amg/kg 体重を静脈内、筋肉内投与し、それぞれ 4 匹について投与 2 時間後、2 匹について投与 6 時間後までの血漿中濃度がバイオアッセイ法により調べられている。静脈内投与では投与直後の採血(投与 5 分後)で最高濃度の 318 μ g/mL を示し、以後急速に低下した。筋肉内投与では T_{max} が 10 分、その時の C_{max} は 156 μ g/mL^bであった。いずれの投与経路においても、その後は経時的に減少した。投与後 40 分以降では両投与経路に濃度の差はみられず、6 時間後には静脈内投与で 0.75 μ g/mL、筋肉内投与で 0.8 μ g/mL となった。

【雄ラット、雄マウス、雄ウサギにおける投与試験】(文献 1)

ddY 系雄マウス、Wistar 系雄ラット、白色種雄ウサギに、アンピシリンナトリウムを経口投与(マウス：12.5、25.0 mg/10mL/kg 体重、ラット：12.5、25.0 mg/5mL/kg 体重)、皮下投与(マウス：12.5、25.0 mg/10mL/kg 体重)、筋肉内投与(ラット：12.5、25.0 mg/mL/kg 体重、ウサギ：12.5、25.0 mg/mL/kg 体重)したときの体内動態は以下のとおりであった。

投与量 12.5 mg/kg 体重

対象動物	投与経路	C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (min)	$T_{1/2}$ (min)	AUC(0-4) (μ g $\cdot$ hr/mL)
マウス	経口	2.0	15.0	36.0	2.31
	皮下	16.7	7.5	11.4	7.34
ラット	経口	2.1	60.0	90.6	5.15
	筋肉内	20.1	7.5	42.3	19.0
ウサギ	筋肉内	13.5	15.0	56.2	17.2

投与量 25.0 mg/kg 体重

対象動物	投与経路	C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (min)	$T_{1/2}$ (min)	AUC(0-4) (μ g $\cdot$ hr/mL)
マウス	経口	3.6	15.0	36.2	4.32
	皮下	30.0	7.5	12.1	13.7
ラット	経口	4.1	60.0	83.6	8.96
	筋肉内	30.7	15.0	44.9	33.3
ウサギ	筋肉内	27.2	15.0	56.1	35.5

ラット 25.0 mg 経口、筋肉内投与群の組織中濃度は経口投与群で投与後 30 分、筋肉内投与群で投与後 7.5 ～15 分に最高値に達し、経口投与群では肝臓>腎臓>血漿>脾臓>心臓>肺>脳の順に、筋肉内投与群では腎臓>肝臓>血漿>脾臓>心臓>肺>脳の順に濃度が高かった。

ラット尿中排泄率(0～12 時間)は、経口投与群でそれぞれ 15.5 %、13.0 %、筋肉内投与群でそれぞれ

^a 力価 89.2mg 相当

^b 4 匹の平均値

62.2 %、62.8 %であり、25.0 mg/kg 経口、筋肉内投与したときの胆汁排泄率(0～6 時間)は経口投与群、**筋肉内投与群**でそれぞれ 5.4 %、34.0 %であった。

ウサギにおいて、尿中排泄率(0～6 時間)はそれぞれ 87.0%、84.8 %であった。

マウスにおいて**皮下注射時**、ラットにおいて筋肉内注射時と比較した場合の AUC から算出した経口投与時の相対生物学的利用率はマウスで約 31.5%、ラットで約 27%、尿中排泄総量の比較から算出した場合は、ラットで 20.7～**24.9**%であった。

削除 27.1

【ヒトにおける投与試験】

日本薬局方の記載によると、成人に 500mg(力価)経口投与時の T_{max} は 2 時間で、その時の C_{max} は $3.8\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 1.3 時間、経口投与時の生物学的利用率は 62%である。排泄は主として尿中であり、4 時間後までに投与量の 14～24%が^a、24 時間までに 22～41%が排泄され、最終的な尿中排泄率は投与量の 82%とされている。(文献 2)

健常ボランティア(男性 6 名、女性 5 名)に、アンピシリン 278 mg を経口投与(カプセル投与)したときの体内動態が調べられている。 T_{max} は 1.5 時間でその時の C_{max} は $3.70\pm 1.25\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 1.09 ± 0.21 時間、AUC は $10.3\pm 2.9\text{mg}\cdot\text{hr/mL}$ であった。投与後 8 時間における尿中回収率は $44.6\pm 14.8\%$ であった。(文献 3)

健常男性ボランティア 16 名に、アンピシリン 500 mg を経口投与したときの体内動態が調べられている。投与にあたって食事の有無の影響を見るために、一晚絶食した後、投与後 3 時間まで飲食を禁じた場合と投与 15 分前に食事をとらせた場合に分け、投与条件を変える際には 1 週間の期間を設けた。

食事なしと食事ありの場合の T_{max} はそれぞれ 1.49 ± 0.50 、 2.48 ± 0.74 時間、その時の C_{max} は 5.9 ± 2.1 、 $4.6\pm 1.6\mu\text{g/mL}$ 、AUC は 19.8 ± 5.5 、 $13.7\pm 4.9\text{ mg}\cdot\text{hr} / \text{mL}$ 、尿中排泄率(0-8 hour)は 37.1 ± 12.1 、 $26.8\pm 8.3\%$ であった。(文献 4)

健常男性ボランティア 5 名に、アンピシリン 471 mg を静脈内、あるいは 495 mg を経口投与したときの血漿中濃度は以下のとおりであった。

経口投与時の T_{max} は $78\pm 16\text{ min}$ 、 C_{max} $6.7\pm 2.1\mu\text{g/mL}$ 、AUC は $2.01\pm 0.34\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ 、静脈内投与時の平均 $T_{1/2}$ (β 相)は $41.1\pm 4.0\text{ min}$ 、AUC は $3.77\pm 0.60\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ であった。投与後 12 時間までの尿中回収率は静脈内、経口投与時でそれぞれ $72.9\pm 10.3\%$ 、 $46.6\pm 12.6\%$ であった。AUC から算出した経口投与時の生物学的利用率は $55.3\pm 17.8\%$ 、尿中排泄総量の比較から算出した場合は $64.5\pm 17.4\%$ であった。(文献 5)

健常ボランティア 10 名にアンピシリン 500mg^cを経口あるいは静脈投与したときの、血清中濃度、尿中濃度は以下のとおりであった。経口、静脈投与の実施に際しては間隔を 2 週間以上とった。

経口投与における平均血清中濃度の T_{max} は 2 時間で、その時の C_{max} は $3.03\pm 2.07\mu\text{g/mL}$ であった。静脈投与では投与直後(30 分)が C_{max} で $11.86\pm 0.64\mu\text{g/mL}$ であった。投与後 8 時間までの尿中排泄率は静脈内投与時では 80.37%、経口投与時では 48.36%であった。AUC から算出した経口投与時の生物学的利用率は $47.5\pm 26.5\%$ 、尿中排泄総量の比較から算出した場合は $60.0\pm 12.1\%$ であった。 $T_{1/2}$ は静脈内投与時で $50\pm 6.0\text{ min}$ 、経口投与時で $62.4\pm 15\text{ min}$ であった。(文献 6)

^a 実投与量は $532\pm 15\text{ mg}$ (静脈)、 $573\pm 30\text{ mg}$ (経口)

【ウシにおける投与試験】

ホルスタイン種去勢雄3頭においてアンピシリン 8mg(力価)/kg 体重 を単回静脈内投与し、投与 24 時間までの血清中濃度及び尿中排泄率、雌6頭において同用量を静脈内投与し、投与24時間までの体内分布が調べられている。濃度測定はいずれもバイオアッセイによって実施されている。

血清中濃度は投与直後の採取(10 分)で最も高く、以後減少し、投与後 24 時間には検出限界(0.004 ppm)以下となった。24 時間後の尿中排泄率は約 40%であり、そのほとんどは投与後 8 時間までに排泄されていた。体内分布では投与後 30 分では胆汁中に最も多く分布し、以下腎臓、血清、肝臓、子宮、心臓、肺、筋肉、脂肪の順であった。以降は経時的に減少し、3、24 時間における各部位の濃度は、胆汁で約 0.1ppm 検出された他はほぼ検出限界(0.004 ppm、**胆汁のみ 0.04 ppm**)以下もしくはそれに近い値であった。(資料番号: 10-2)

ホルスタイン種雄2頭にアンピシリンナトリウム 8 mg(力価)/kg 体重、同種雄3頭に6mg(力価)/kg 体重を単回静脈内投与した時の投与 24 時間までの血漿中濃度、同種雄4頭に8mg(力価)/kg 体重を単回静脈内投与した時の投与 24 時間までの体内分布が測定されている。濃度測定はいずれもバイオアッセイ(**定量限界は血漿 0.025 μ g(力価)/mL、組織 0.01 μ g(力価)/mL**)によって実施されている。

血漿中濃度はいずれの投与群において投与直後に最高値を示した後減少し、投与後 24 時間には検出されなくなった。 $T_{1/2}$ (β 相)は0.53、**0.51**時間、AUCは28.5、20.0 μ g $\cdot$ hr/mLであった。

体内分布は投与後6時間では腎臓>肝臓>肺>筋肉>脂肪であったが、24時間ではいずれの組織からも検出されなくなった。(資料番号:13-1)

削除 0.66

ホルスタイン種去勢雄6頭にアンピシリン 20 mg(力価)/kg 体重を24時間間隔で3回静脈内投与し、最終投与後3、24、48時間後に血清と組織を採取した。また別途4頭にアンピシリンを同様に投与し、72、84後に血清と組織を採取した。血清及び組織中濃度は、投与後3時間では腎臓>肝臓>腸管>血清>心臓>筋肉>脂肪であったが、血清中濃度は投与後24時間、筋肉、脂肪、心臓は48時間、肝臓、腎臓、腸管は72時間で検出限界(0.004 ppm)以下となった。(資料番号:13-5)

ホルスタイン種雌子ウシ3頭にアンピシリン 10mg(力価)/kg 体重を単回、20mg(力価)/kg 体重を単回、もしくは10mg(力価)/kg 体重を2ヶ所にそれぞれ筋肉内投与し、投与後24時間までの血清中濃度及び投与後10日までの尿中濃度を調べた。

T_{max} は各投与個体とも投与直後の採取の0.25時間で、その時の C_{max} は10mgの単回投与では12.11 μ g(力価)/mL、20mgの単回投与では24.97 μ g(力価)/mL、10mgの2箇所投与では28.82 μ g(力価)/mLであった。血清中濃度は経時的に減少し、投与後24時間には各個体とも定量限界未満(0.05 μ g(力価)/mL)になった。 $T_{1/2}$ はそれぞれ0.566、0.715、0.683時間、AUC(0-24hour)は14.53、36.05、38.87 hr $\cdot$ μ g(力価)/mLであった。尿中濃度は経時的に減少し、投与後5日以降はいずれの個体も定量限界未満(0.05 μ g(力価)/mL)となった。(資料番号:10'-1)

ホルスタイン種雌3頭に、アンピシリンナトリウム 3 g(力価) を大腿筋又は臀筋に4ヵ所、1日2回3日間連続投与し、初回投薬後8時間までの血清中濃度、最終投薬後10日までの尿中濃度を測定した。

T_{max} は0.25~1時間の範囲で見られ、その時の C_{max} は36.3~60.9 μ g(力価)/mLであった。投与後8時間での平均血清中濃度は1.13 μ g(力価)/mLに低下した。平均AUC(0-8hour)は92.9 hr $\cdot$ μ g(力価)/mLであった。尿中濃度は最終投薬後4日以降はいずれの個体も検出限界未満(0.05 μ g(力価)/mL)となった。(資料番号:10'-1)

料番号: 10'-2)

ホルスタイン種雌子ウシ(3頭/群)を用いて、アンピシリン 10 mg(力価)/kg 体重を筋肉内、あるいは静脈内に単回投与し、投与後 8 時間まで経時的に採血した。10 日間休薬した後、投与経路を交換して同様の投与、採血を行った。採取した血液から血漿中濃度を調べた。体重、一般状態も観察した。

体重、一般状態に異常は認められなかった。

筋肉内投与群では T_{max} 0.25~0.5 時間の範囲にあり、その時の C_{max} は 5.49~19.2 μg (力価)/mL、 $T_{1/2}(\beta)$ 相は 0.57 時間、 $AUC(0-8\text{hour})$ は 12.3 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}$ (力価)/mL であった。静脈内投与では、平均 C_{max} は 72.9 μg (力価)/mL、 $AUC(0-8\text{hour})$ は 24.1 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}$ (力価)/mL であったが C_{max} 、 AUC とも個体差が大きかった。(資料番号: 10'-3)

削除 12.3

【乳汁中残留試験】

雌ウシ 2 頭にアンピシリン 3g(力価)を単回静脈内投与し、ペーパーディスク法(検出限界の記載なし)により投与後 72 時間までの乳汁中の残留が調べられている。投与後 12 時間では 2 頭とも阻止円が確認されたが、経時的に減少し、36 時間以降ではいずれも阻止円は認められなかった。(資料番号: 13-2)

雌ウシ 10 頭にアンピシリン 10 mg(力価)/kg 体重、5 頭に 20 mg(力価)/kg 体重を単回静脈内投与し、ペーパーディスク法(検出限界 0.005-0.01 μg (力価)/mL)により投与後 72 時間までの乳汁中の残留が調べられている。投与後 12 時間及び 20mg 投与群の投与後 24 時間の試料では全ての個体で阻止円が確認されたが、10mg 投与群の投与後 24 時間では 2 試料のみ、36 時間では 10mg 投与群の 1 試料のみとなった。48 時間以降では阻止円は認められなかった(資料番号: 13-3)。別途実施された同様の試験では、投与後 12 時間及び 20mg 投与群の投与後 24 時間の試料では全ての個体で阻止円が確認されたが、10mg 投与群の投与後 24 時間では 4 試料、36 時間では 10mg 投与群の 3 試料、20mg 投与群の 2 試料、48 時間ではそれぞれ 1 試料のみとなった。60 時間以降では阻止円は認められなかった。同じ試料を TTC テストにより検討したところ、投与 36 時間以降では残留は認められなかった(検出限界の記載なし)。(資料番号: 13-4)

ホルスタイン種雌 10 頭にアンピシリンナトリウム 20 mg(力価)/kg を 1 日 1 回、3 日間連続で静脈内投与し、ペーパーディスク法により各投与後 24 時間及び最終投与後については 72 時間までの乳汁中の残留を調べたところ、3 回目の投与後においても投与 36 時間以降は検出されなかった(検出限界の記載なし)。(資料番号: 13-6)

【ヒト及び動物における代謝試験】

力価 832 $\mu\text{g}/\text{mg}$ のアンピシリンを健常男性に 500mg、ラット、ウサギ(白色種)、イヌにそれぞれ 50mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、3 時間までに排泄された尿中の代謝物が TLC によって検討されている。TLC ではいずれの試料からもアンピシリン(原点保持)の他、1 種のスポットが認められた^d。この物質について、ラットにおける血清、尿中濃度が測定されたが、未変化体と比較して著しく少なく、また抗菌活性は未変化体と比較して低かった(10-3)。さらに、この物質の同定が試みられたところ、アンピシリンのアミノ基とアセトアルデヒドが反応して生じた化合物であることが示唆された(10-4)。

^d ヒトにおいてはスポットが認められない場合もあると付記されている。

2-2.毒性試験

(1)急性毒性試験

【マウス及びラットを用いた急性毒性試験】

ICR 系マウス及び SD 系ラットにアンピシリン製剤を皮下投与、経口投与したときの LD₅₀ はともに 10000 mg(力価)/kg 体重以上と推定された。(資料番号：4-2、4-3、4-4、4-5)

静脈投与したときの LD₅₀ は、ICR 系マウスの雄で 5350 mg(力価)/kg 体重、雌で 4990 mg(力価)/kg 体重、Wistar 系ラットの雄で 6200 mg(力価)/kg 体重、雌で 6400 mg(力価)/kg 体重であった。(資料番号：4-1)

(2)亜急性毒性試験

【マウスを用いた 14 日間亜急性毒性試験】(NTP＝文献 7)

B6C3F₁ マウス(雌雄各 5 匹/群)を用いた強制経口(0、200、400、800、1600、2400mg/kg 体重/日^e)投与における 14 日の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。投与期間中に 11 匹が死亡したが、剖検から投与過誤と考えられた。

一般的な臨床症状観察では、2400mg 投与群で下痢が認められた。

体重変化では、雄の 2400mg 投与群で減少が認められたが、雌では認められず、用量相関性はないが投与群の平均体重は対照群と比較して雌で 1.3-13.4%程度高値を示した。

剖検では特に投与に起因した異常は認められなかった。

病理組織学的検査は 2400mg 投与群の雌雄各 3 匹についてのみ実施されているが、特に投与に起因した異常は認められなかった。

削除 高用量群

削除 の 2 週

【マウスを用いた 13 週間日間亜急性毒性試験】(NTP＝文献 7)

B6C3F₁ マウス(雌雄各 10 匹/群)を用いた強制経口(0、250、500、1000、2000、3000mg/kg 体重/日^f)投与における 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。投与期間中に 10 匹が死亡したが、剖検から投与過誤と考えられた。

一般的な臨床症状観察では、2000 及び 3000mg の雄各 1 匹に下痢が認められた。

体重変化では、特に用量相関性のある変化は認められなかった。

剖検では特に投与に起因した異常は認められなかった。

病理組織学的検査は対照群と 3000mg 投与群についてのみ実施されているが、特に投与に起因した異常は認められなかった。

【ラットを用いた 14 日間亜急性毒性試験】(NTP＝文献 7)

F344/N ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた強制経口(0、200、400、800、1600、2400mg/kg 体重/日^g)投与における 14 日の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、高用量群で投与直後に流涎、下痢が認められた。

体重変化では、投与群の平均体重は対照群と比較して雄で 8-14%程度、雌で 3-7%低値を示したが、用量相関性は認められなかった。

剖検では特に投与に起因した異常は認められなかった。

^e アンピシリン 3 水和物

^f アンピシリン 3 水和物を週 5 日投与

^g アンピシリン 3 水和物

病理組織学的検査は 2400mg 投与群の雌雄各 3 匹についてのみ実施されているが、特に投与に起因した異常は認められなかった。

【ラットを用いた 35 日間亜急性毒性試験】(資料番号：5-1、5-2)

Wistar 系ラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた腹腔内(0、125、250、500、1000、2000、4000mg(力価)mg/kg 体重/日)投与における 35 日^hの亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。投与期間中に 2000mg 投与群雌で 3 例、4000mg 投与群雄で 1 例、雌で 2 例が死亡した。

一般的な臨床症状観察では、125mg 投与群では、投与直後に立毛を示し、その後自発運動の減少、疼痛が観察され、その後沈うつ状態に移行した。250mg 投与群ではこれに加え、投与後に呼吸浅表、前肢の振戦を示した。500 及び 1000mg 投与群ではさらに投与後 4～5 分に一時的興奮状態を示した後沈鬱に移行した。2000 及び 4000mg 投与群では、振戦は全身性となった。これらの症状は 2 時間程度で回復した。2000mg の約半数、4000mg の全例で、運動失調、正向反射消失、尾を持ち上げると前後肢を合掌するなどの状態が認められたが、この状態はいずれも投与終了時まで消退しなかった。

体重変化では、500mg 以下投与群の雄で、体重増加量の高値が散見され、4000mg 投与群の雌雄では体重増加量の低値が散見された。

摂餌量では雄の 250mg 以下投与群では増加傾向が認められ、4000mg 投与群では低下傾向が見られたが、明らかな差はなかった。摂水量では雄の全投与群で増加が認められた。雌でも増加傾向が認められ、この傾向は高用量群でより顕著であった。

血液学的検査は、試験最終日に血液を採取して実施したが、4000mg 投与群の雄で Ht、雌で Hb の低値が認められた。

血液生化学的検査(試験最終日に血液採取)、尿検査(10、20、最終日に採取し、群を 1 検体にプール)では、特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。(資料番号 5-1)

臓器重量では、1000mg 以上投与群の雌で肝臓の相対及び絶対重量の高値が認められたが、雄ではむしろ低値が認められた。その他、種々の臓器に統計学的な有意差があるものが散見されたが、明白な用量相関性を伴うものはなかった。

剖検・病理組織学的検査では、統計解析は未実施であるが、腎臓において雌雄共に肝臓及び腎臓に変化を認め、肝臓では肝細胞空胞変性が雌で 125mg/kg より、雄で 4000mg/kg に認められ、雄では更にこの用量で繊維増生を認めた。腎臓では尿細管上皮空胞変性を雄で 250mg/kg、雌で 2000mg/kg より認め、尿細管上皮萎縮は雄で 125mg/kg、雌で 250mg/kg 以上に認めた。その他、雄は脾臓でのヘモジデリン沈着増加が 250mg/kg 以上で、雌は腺胃部粘膜びらんが 1000mg/kg 以上で認められた。

統計解析は未実施であるが(± 以上を陽性として我々が統計解析したところ)、腎臓において雌雄共に肝臓及び腎臓に変化を認め、肝臓では肝細胞空胞変性が雌の 2000mg/kg より認められた。腎臓では尿細管上皮空胞変性が雄で 4000mg/kg、雌で 2000mg/kg 以上で観察された(添付文書参照)。その他、雄は脾臓でのヘモジデリン沈着増加が 250mg/kg 以上で、雌は腺胃部粘膜びらんが 1000mg/kg 以上で認められた。(資料番号 5-2)

削除が

^h 週 6 日間投与

【ラットを用いた 13 週間日間亜急性毒性試験】(NTP=文献 7)

F344/N1 ラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた強制経口(0、180、370、750、1500、3000mg/kg 体重/日)投与における 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。投与期間中に 12 匹が死亡したが、剖検から投与過誤と考えられた。

一般的な臨床症状観察では、3000mg の雌雄で下痢が認められた。

体重変化では、3000mg 投与群の雄で対照群と比較して 9%程度の低値が認められた他には、特に用量相関性のある変化は認められなかった。

剖検では特に投与に起因した異常は認められなかった。

病理組織学的検査は対照群と 3000mg 投与群についてのみ実施されているが、特に投与に起因した異常は認められなかった。

削除 2400mg

【雄ラットを用いた 182 日間亜急性毒性試験】(資料 5、参考資料 6 ; summary のみ)

Wistar 系雄ラット(各 10 匹/群)を用いた腹腔内(0、125、250、500、1000、2000mg(力価)/kg 体重/日)投与における 182 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。投与は 1 週間のうち 6 日間実施されている。

なお、体重、摂餌量、摂水量は週 1 回測定、尿は 1 群の尿をまとめて 1 検体とし、投与前、投与後 1 カ月毎に計 7 回測定、血液は最終投与翌日に全血を採取した。

一般的な臨床症状観察では、125mg 投与群で投与直後に立毛、一過的な自発運動減少が認められた。250mg では投与直後の立毛、一過的な呼吸浅表、前肢の振戦が認められ、500mg ではこれらに加えて数例に淡黄白濁尿の排泄が見られ、1000mg では全例に淡黄白濁尿が認められた。2000mg 投与群では、さらに全身性の振戦が見られ、半数が運動失調を来した。死亡例は 500 mg 投与群で 1 例、1000 mg 投与群で 2 例、2000 mg 投与群で 5 例認められた。

体重変化は 125、250 mg 投与群では対照群を上回る推移を示した。500、1000 mg 投与群では一時対照群を下回るが、その後回復し、上回る推移を示した。2000 mg 投与群は対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量は各投与群とも対照群と差は認められなかった。摂水量は 125mg 投与群で一時的に、250 mg 投与群でほぼ全期間で対照群を上回る推移を示した。

血液は投与最終日のみ採取されている。血液学的検査は 2000mg 投与群で赤血球数の減少が認められた。

血液生化学検査では、1000 mg 以上投与群で無機リンの低値、Tcho の高値が認められた。

尿検査は一ヶ月毎に採取され、1 群をプールして 1 検体として実施されているが、特に異常は認められなかった。

剖検では、500mg 以上投与群で腹腔内への薬剤の直接投与に起因した腹腔内臓器の被膜肥厚あるいは臓器癒着を認めたのみであった。

病理組織学的検査では、~~対照群を含めた全例で腎臓の尿細管上皮の萎縮が認められたが、その発生率は 500mg 以上投与群でやや高かった。~~投与に起因した明らかな臓器変化を認めなかった。

ⁱ アンピシリン 3 水和物を週 5 日投与

(3)慢性毒性試験

【マウスを用いた2年間発がん性試験】(NTP=文献7)

B6C3F₁ マウス(雌雄各 50 匹/群)を用いた強制経口(0、1500、3000mg/kg 体重/日)投与における 103 週の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中の生存率に差は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では投与群において流涎と活動低下が認められた。

体重変化では用量相関性はないが、投与群の雄で2年目からわずかな低値が認められた。雌の投与群では試験期間の大半において対照群を上回った。

剖検・病理組織学的検査では、用量相関性はないが投与群の雌雄の前胃に潰瘍、化膿性炎症、**角化亢進、上皮肥厚、真菌感染**の徴候を含む病変の増加が認められた。

削除: 角質増殖

削除: 表皮

がん・前がん関連病変については、雌で肺泡/気管支腺腫が3000mg/kg 投与群で増加傾向(1/50、0/50、4/50)がみられたが、肺泡/気管支腺腫及びがん腫の合計では差は認められなかった(2/50、3/50、4/50)。雄ではこの傾向は認められなかった。

以下【食品健康影響評価】の項へ移動？

NTP では本試験において発がん性は認められなかったと結論している。本調査会においても、肺に増加傾向の認められた肺泡/気管支腺腫は雌のみの変化であり発生頻度が極めて低いこと、雌雄の前胃に認められた非腫瘍性の粘膜病変は腫瘍性病変の発生を伴っていないこと、これら以外の臓器には明らかな腫瘍性あるいは非腫瘍性変化を誘発していないことから、マウスにおいてはヒトに外挿される発がん性はないと判断された。

本試験において発がん性は認められなかった。

【ラットを用いた2年間発がん性試験】(NTP=文献7)

F344/N ラット(雌雄各 50 匹/群)を用いた強制経口(0、750、1500mg/kg 体重/日)投与における 103 週の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中の生存率に差は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では投与群で下痢、尿量増加、色素涙が認められた。

体重変化に異常は認められなかった。

がん・前がん関連病変については、雄の投与群では用量相関的ではないが**単核細胞性白血病(mononuclear cell leukemia)**の発生頻度の増加(5/50(10%)、14/50(28%)、13/50(26%))が認められ、これは背景対照における発生頻度を上回っていた。リンパ性白血病は(0/50、0/50、1/50)、悪性リンパ腫は(1/50、2/50、0/50)で、これら**全ての造血系腫瘍**を合計した場合の発生頻度(6/50(12%)、16/50(32%)、14/50(28%))も背景対照^mを上回った。ただし、がんの進行度合いの比率に投与群間で差は認められなかった。副腎髄質の褐色細胞腫あるいは悪性褐色細胞腫の合計発生頻度に増加傾向(13/50(26%)、16/50(32%)、23/49(47%))が認められ、1500mg 投与群では背景対照における発生頻度ⁿを上回っていたが、過形成病変の発生頻度には差は認められなかった。この他、1500mg 投与群の雄において肝細胞の空胞変性(2/50、

削除: 単球性白血病

^j アンピシリン3水和物を週5日投与

^k アンピシリン3水和物を週5日投与

^l 背景対照は152/1100(14±8%、範囲2-28%)

^m 背景対照は162/1100(15±8%、範囲2-28%)

ⁿ 背景対照は247/1092(23±9%、範囲4-40%)

5/49、10/50)、前立腺の炎症(22/49、27/48、36/47)、前胃の角化亢進(3/48、6/44、9/45)及び上皮肥厚(0/48、2/44、5/45)の発生頻度の増加が認められた。雌ではこれらの病変のいずれも発生頻度に差は認められなかった。

甲状腺C細胞過形成の増加が750mg 投与群雄(4/50、11/48、7/46)及び1500 mg/kg 投与群雌(10/50、12/49、21/49)で認められたが、C細胞腺腫とがん腫の合計発生頻度に差は認められなかった。骨髓の造血系細胞の過形成(hematopoietic hyperplasia of the bone marrow)の発生頻度は投与群の雌雄で増加していた(雄；7/50、16/48、17/50、雌；13/50、22/49、25/50)。

削除: 50

削除: 50

削除: 50

削除: 角質増殖

削除: 表皮

以下【食品健康影響評価】の項へ移動？

NTP では本試験において、雄ラットで副腎髄質における褐色細胞腫あるいは単核細胞性白血病の増加が認められたことから、雄ラットの発がん性は“equivocal”であるとした。雌ラットでは発がん性は認められなかったと結論している。単核細胞性白血病はフィッシャー系ラットに特異的で雄で特に高率に自然発生する腫瘍であり、ヒトに対応する腫瘍がない。褐色細胞腫も雄性フィッシャーラットに年齢と共に高率に発生し、ラットにおいては、ヒト症例で多く認められる腫瘍からの大量のカテコラミン分泌に伴う臨床症候が認められず、由来となる細胞が髄質褐色細胞ではなく小顆粒含有細胞(SGC 細胞)である可能性も指摘されている(文献)。本試験において、単核細胞性白血病はその進行度に投与群間での明確な差を認めておらず、褐色細胞腫においてもその前がん病変と位置づけられている過形成病変の発生頻度の上昇を認めていないことから、いずれも偶発的所見である可能性が高い。また、甲状腺C細胞過形成、骨髓造血系細胞過形成は腫瘍性病変の発生を伴っていない。これらより、ラットでの成績はげっ歯類特異的な反応性、あるいは偶発的変化の可能性を強く示唆しており、高濃度で白血病あるいは褐色細胞腫を誘発する可能性は否定できないが、ヒトへの外挿性は極めて低いと考えられる。

書式変更: インデント: 最初の行: 0 mm, 左 0 字

削除: 単核性白血病

(文献) Pathology of the Fischer Rat. Reference and Atlas. (1990). Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA Jr, MacKenzie WF (eds.) Academic Press, San Diego., pp. 501-518.

(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

世代繁殖毒性試験は実施されていない。

【マウスを用いた催奇形性試験】(資料番号: 6)

dd 系マウス(雌6~16 匹/群)を用いた腹腔内(0、500、1000、2000、3000、5000mg/kg 体重/日)投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠8日から13日までの間行い19日に剖検した。

試験期間中に5000mg 投与群の6例中1匹の妊娠マウスが死亡した。母動物の体重増加量に減少傾向が認められ、妊娠19日には全投与群が低値を示した。

後期吸収胚は3000mg 以上投与群で高値であった。雄胎児体重は1000mg 以上投与群において低値が認められた。

胎児の形態学的検査では2000mg 以上投与群で骨格変異を有する胎児の頻度に高値が認められたが、奇形の発生率に有意差は認められなかった。

本試験において催奇形性は認められなかった。

削除: 各

削除: 目

削除: 妊娠率は500mg 及び3000mg で87.5%、83%と若干低下した他は100%であった。死亡胚の発生率は500、3000、5000mg 投与群で高値を示した。これを胎盤遺残のないもの(早期吸収胚?)、あるもの(後期吸収胚?)、死亡胚に分類した場合、胎盤遺残のないものでは500 及び5000mg、あるものについては

削除: 有意な

削除: 用量相関性は定かでないが、

削除: 偏位、3000mg 以上投与群で骨格異常の発生率の

削除: 。

° 対照群は雌35 匹/群

P 力価

【ラットを用いた催奇形性試験】（資料番号：6）

Donryu 系ラット(雌 5～18 匹/群^q)を用いた腹腔内 (0、500、1000、2000、2500、2700、2800、2900、3000、5000mg/kg 体重/日^r)投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 10 日から 15 日までの間行い 21 日に剖検した。

試験期間中に 2700 mg 投与群で 1 匹(1/17)、5000mg 投与群で 4 匹(4/5)が死亡した。母動物の体重増加量は 1000mg 以上投与群で有意に低かった。

死亡胚の発生率は 2000mg 以上投与群で高値を示し、5000mg では生存胎児は得られなかった。胎児体重は 1000mg 以上投与群において低値であった。

胎児の形態学的検査では、2000mg 以上投与群で胸骨分節未骨化の頻度が上昇した。2800mg 以上投与群で指趾異常が観察され、3000mg 投与群の指趾異常を有する胎児の発現頻度は対照群に比べて高かった。

上記のラットを用いた催奇形性試験において高投与量でラット胎児に指趾異常がみられたことから、高投与量でのラット胎児におよぼす影響を明らかにすべく、追加実験が実施されている。

Donryu 系ラット(雌各 19～23 匹/群^s)を用いた腹腔内 (0、2700、2800、2900mg/kg 体重/日^t)投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 9 日から 14 日までの間行った。

母動物に下痢、子宮出血、体重増加量の低値が認められたが、死亡例はなかった。

2700mg 投与群で 7/20、2800mg 投与群で 5/19、2900mg 投与群で 12/23 例では胎児を得ることができなかった。胎児が得られた母動物についての胚死亡率には差は認められなかった。胎児体重はいずれも低値が認められた。

胎児の形態学的検査では、2800 及び 2900mg 投与群で胸骨核骨化遅延の頻度は高かった。また、2900mg 投与群で指趾異常を有する胎児の頻度が高かった。

以上の結果より、ラットにおいては、母体毒性の認められる高用量の投与で催奇形性を示すことは否定できなかった。500mg 投与群では母体毒性・催奇形性共に認められていないが、経口投与の知見ではなく、ADI 設定のための NOAEL を求めることはできなかった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】（資料番号：6）

1～3 回経産のウサギ 5 匹に 400mg/kg 体重のアンピシリンを静脈内投与した試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 8 日から 16 日までの間行い 29 日に剖検した。

試験期間中に投与群の 1 匹、が流産したが、他に母体への影響は特に認められなかった。

アンピシリン投与群では吸収胚率の上昇がみられたが、胎児体重に変化は認められなかった。

^q 対照群は雌 35 匹/群

^r 力価

^s 対照群は雌 35 匹/群

^t 力価

^v NTP は発がん性のレベルについて clear evidence, some evidence, equivocal evidence, no evidence の 4 種にクラス分けしている。Equivocal evidence of carcinogenic activity について NTP は次のように補足している。Studies that are interpreted as showing a marginal increase of neoplasms that may be chemical related.

削除 各

削除 に減少傾向が認められ、

削除 は

削除 であった

削除 妊娠率は 2700mg 以上投与群で低値

削除 死亡胚の発生率は 2000mg 以上投与群で高値を示した。

削除 が認められた

削除 2700mg 以上投与群で骨格偏位、2900

削除 骨格異常の発生率の高値が認められた。

削除 で指趾の奇形が 2 例認められ、発生率では有意となった

削除 化

削除 が有意に認められた

削除 の奇形が 5 例認められ、発生率の比較では有意であった。この他の偏位、異常の発生率に有意差は認められなかった

削除 母胎

削除 条件下において

削除 妊娠後期の

削除 数が増加し

削除 このため総死亡胚数も高値を示した。

削除 差

胎児の外表面異常は認められず、骨格所見にも変化はみられなかった。
ウサギにおいて催奇形性は認められなかった。

削除: 異常について対照群と差はなかった。外表奇形は認め

(5) 遺伝毒性試験

変異原性に関する入手可能な公表論文における各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験(NTP=文献 7)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	10~1000 µg/plate(±S9) ¹	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537	0.03~3.30 µg/plate(±S9) ²	陰性
前進突然変異(Tk)(NTP=文献 7)	L5178Y マウスリンフォーマ	313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/mL(-S9)	陰性
		500, 1000, 2000, 3000, 5000 µg/mL(+S9)	陰性
姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞(NTP=文献 7)	50, 160, 500, 1500 µg/mL(±S9)	陰性
	ヒト培養リンパ球(文献 8)	7, 14, 28 µg/mL(-S9)	陰性
染色体異常試験	CHO 細胞(NTP=文献 7)	250, 500, 1000, 1500 µg/mL(±S9)	陰性
	ヒト培養リンパ球(文献 9)	6.25, 25, 100 µg/mL(-S9)	陰性
		250, 500, 1000 µg/mL(-S9)	陰性
		28, 250, 500, 1000 µg/mL(-S9)	陰性
		5.0, 10.0 mg/mL(-S9)	陰性
	ヒト培養リンパ球(文献 8)	7, 14, 28 µg/mL(-S9)	陽性

¹ S9 はラットとハムスター由来を使用。1000µg/plate(ハムスター由来 S9 添加を除く)で細胞毒性

² S9 はラットとハムスター由来を使用。-S9 の 3.30µg/plate、ハムスター由来 S9 添加の 2µg/plate で細胞毒性

削除: 不明瞭

削除: 3

削除: <#>Gap を除いた染色体異常の発生率比較でのみ有意差あり(染色体異常発生総数、細胞当たり発生数に有意差なし)。

削除: m

削除: m

削除: この試験にはアンピシリン以外に 100U/mL のペニシリン G が含まれた培地が使用されており、手法に問題があることが指摘されている。また、

in vivo 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験	ラット骨髄(文献 9)	3, 5 g/kg 体重/日単回経口	陰性
		5 g/kg 体重/日経口 2 日間	陰性

上記の通り、*in vitro* の 1 試験で不明瞭な結果が報告されている他は、すべて陰性と報告されている。なお、同じ Manjula らの論文の中では、ヒト臨床においてリンパ球の染色体異常発生率が増加したことに言及されているが、この出典は学位論文で詳細・根拠が確認できず、評価に資することはできなかった。また、この他に IARC のモノグラフに *Vicia faba* を用いた試験では染色体異常を増加させたと記載されている。

上記のようにアンピシリンの遺伝毒性についてはヒト培養リンパ球の 1 試験で陽性の結果が報告されている。しかし、ガイドラインの上限値である 5g/kg 体重の用量まで試験されたラットを用いた *in vivo* 小核試験で陰性であり、アンピシリンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。アンピシリンはヒト及び動物用の医薬品として長い使用歴を持つが、生体における遺伝毒性はこれまで特に指摘されてきていない。

(6) 一般薬理試験(資料番号：8-3、8-4、8-5)

【循環器系への作用】(資料番号：8-3)

麻酔したビーグル犬(各3匹/群)にアンピシリンナトリウム 0、200、400mg/kg を静脈内投与し、呼吸、血圧、心拍数、心電図を観察したが、いずれも特に被験物質投与による影響は認められなかった。

【中枢神経系への作用】(資料番号：8-5)

中枢神経系への作用として、呼吸、血圧、運動性の観察(いずれも無麻酔ウサギ; 久下法)、一般状態、運動性、死亡率の観察(マウス; 大下法)が実施された。ウサギについては、0.5mg/kg 体重の大槽内投与では血圧がわずかに下降したのみであった。1.0mg 適用時に呼吸は変化がないか、または一過性に促進し、血圧は軽度には下降したが、運動性にほとんど変化は認められなかった。5.0mg 適用時には呼吸は一過性に促進し、血圧は一過性に下降した後上昇した。運動性は、適用直後より強度の間代性痙攣をおこし、1時間後に回復した。マウスについては、アンピシリン 5.0~400.0mg を脳内に適用したマウスにおいて、CD₅₀(50%間代性けいれん誘発用量)は 50mg/kg 体重、LD₅₀ は 168.3mg/kg 体重であった。運動性や一般症状は、5.0~50mg 適用時には約 10 分後から被刺激性の増大を認め、用量依存的に時間を要したが 20~70 分後には回復した。100mg 適用時には、約 3 分後に間代性痙攣をおこし、緩解しないまま約 50 分後に死亡した。150~400mg 適用時には、直後から間代性痙攣をおこし、約 10 分後に死亡した。Phenobarbital、Chlorpromazine、Methylhexital、GABA で前処置した場合、CD₅₀ は Methylhexital で減少したが、その他では 1.4~2 倍に増加した。LD₅₀ は GABA で減少したが、その他では 1.5~3 倍に増加した。

(7) 微生物学的影響に関する特殊試験

①ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)(文献 10~21)

ヒト腸内に生息する可能性のある臨床分離株に対するアンピシリンについての MIC が複数の公表論文で報告されている。その概要は次の通りであった。

MIC₅₀ の要約

細菌種	菌数 (株)	MIC ₅₀ (μg/mL)	範囲	接種濃度	文献
偏性嫌気性菌					
Bacteroides					
<i>Bacteroides distasonis</i>	6	2	1-4	10 ⁵ CFU	10
<i>Bacteroides fragilis</i>	76	32	4>256	10 ⁵ CFU	11
<i>Bacteroides fragilis</i> group spp. 注1	91	32	1>256	10 ⁵ CFU	11
<i>Bacteroides gracilis</i>	12	16	0.125-256	10 ⁵ CFU	11
<i>Bacteroides fragilis</i> group 注2	70	64	1>256		12
<i>Bacteroides ovatus</i>	7	256	16>256	10 ⁵ CFU	10
<i>Bacteroides uniformis</i>	6	32	16-32	10 ⁵ CFU	10
<i>Bacteroides</i> spp. 注3	39	0.25	0.0625-256	10 ⁵ CFU	11
<i>Bacteroides</i> spp. 注4	46	1	0.062-2		12
<i>Bacteroides</i> spp.	10	6.25	≤3.13-50		13
<i>Bacteroides vulgatus</i>	10	8	1-128	10 ⁵ CFU/spot	10
<i>Pigmented Bacteroides</i> group 注5	22	0.25	≤0.062-32		12
Clostridium					

削除 【自律神経系への作用】(資料番号：8-4)

自律神経系への作用は、*in vitro* で平滑筋の収縮について摘出心臓カエル; 自動運動、摘出回腸(モルモット、ウサギ; 自動運動測定)について実施された。カエル摘出心臓は 1×10³~10²g/mL、モルモット摘出回腸では 1×10⁴~10³g/mL で用量依存的な抑制が認められた。ウサギ摘出回腸では 10⁶g/mL の濃度では振幅の増加が認められたが、1×10⁴~10³g/mL では用量依存的な抑制が認められた。これらの減少は最灌流あるいは洗浄により回復した。

【血管への作用】(資料番号：8-4)

血管への作用は、血管灌流量に対する作用(ウサギ摘出耳殻血管; Krawkow-Pissemkii 法)による 1 分間流出滴数測定、血管透過性に対する作用(ウサギ; SOUDI 法)について実施された。ウサギの摘出耳殻血管では 1×10³~10²g/mL で用量依存的な血管の拡張が認められた。血管透過性については 1~1000μg/mL で透過性の亢進が認められた。

【呼吸循環器系への作用】(資料番号：8-4)

呼吸循環器系への作用は、呼吸、血圧(いずれもウサギ)について実施された。30、50 mg/kg 体重適用時に呼吸の軽度促進、20、30、50 mg/kg 体重適用時に血圧下降が認められたが、いずれも回復した。

削除

<i>Clostridium clostridioforme</i>	15	1	0.5->32	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Clostridium clostridioforme</i>	15	1	0.5->32	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Clostridium difficile</i>	14	1	0.5-2	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Clostridium difficile</i>	10	2	1-4		12
<i>Clostridium difficile</i>	25	2	0.25-16	10 ⁵ CFU	11
<i>Clostridium difficile</i>	14	1	0.5-2	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Clostridium innocuum</i>	15	0.125	0.125-0.25	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Clostridium innocuum</i>	15	0.12	0.12-0.25	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Clostridium perfringens</i>	12	≤0.03	≤0.03-0.06	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Clostridium perfringens</i>	27	0.125	0.0625-0.5	10 ⁵ CFU	11
<i>Clostridium perfringens</i>	12	≤0.03	≤0.03-0.06	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Clostridium perfringens</i>	7	≤0.125	≤0.125-0.25	10 ⁵ CFU/spot	10
<i>Clostridium ramosum</i>	16	0.06	≤0.03-1	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Clostridium ramosum</i>	8	1	0.25->256	10 ⁵ CFU	11
<i>Clostridium ramosum</i>	16	0.06	≤0.03-1	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Clostridium sporogenes</i>	3	1	0.25-2	10 ⁵ CFU/spot	10
<i>Clostridium</i> spp. 注6	33	0.5	0.125-64		12
<i>Clostridium</i> spp.	7	4	0.12-2	10 ⁶ -10 ⁷ CFU/mL	16
Eubacterium					
<i>Eubacterium</i> group 注7	13	≤0.03	≤0.03-0.125	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Eubacterium</i> group 注8	13	≤0.03	≤0.03-0.25	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Eubacterium lentum</i>	10	0.25	≤0.03-0.5	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Eubacterium lentum</i>	9	0.25	0.12-0.5	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Eubacterium limosm</i>	10	≤0.03	≤0.03-0.125	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Eubacterium limosm</i>	10	≤0.03	≤0.03-0.12	10 ⁵ CFU/spot	15
Fusobacterium					
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	32	8	0.0625-256	10 ⁵ CFU	11
<i>Fusobacterium</i> spp. 注9	53	2	0.0625-256	10 ⁵ CFU	11
<i>Fusobacterium</i> spp. 注10	32	2	0.062->256		12
Peptococcus/Peptostreptococcus					
<i>Peptococcus magnus</i>	8		0.125-0.25	10 ⁵ CFU/spot	10
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>	4	0.125	0.125	10 ⁵ CFU/spot	10
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	10	0.06	≤0.03-0.125	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	10	0.06	≤0.03-0.12	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	50	0.1	≤0.025-25	10 ⁶ CFU/mL	17
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	30	0.5	0.0625-32	10 ⁵ CFU	11
Propionibacterium					
<i>Propionibacterium acnes</i>	12	0.06	≤0.03-0.125	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Propionibacterium acnes</i>	10	0.06	≤0.03-0.12	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Propionibacterium acnes</i>	4	2	0.12-2	10 ⁶ -10 ⁷ CFU/mL	16
<i>Propionibacterium avidum</i>	12	0.125	≤0.03-0.125	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Propionibacterium avidum</i>	12	0.12	≤0.03-0.12	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Propionibacterium granulosum</i>	10	0.06	≤0.03-0.5	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Propionibacterium granulosum</i>	10	0.06	≤0.03-0.5	10 ⁵ CFU/spot	15
通性嫌気性菌					
Enterococcus					
<i>Enterococcus faecalis</i>	50	1.56	0.39-12.5	10 ⁶ CFU/mL	17
<i>Enterococcus faecalis</i>	87	1	0.5-8		18
<i>Enterococcus faecalis</i>	27	1.56	1.56-3.13	10 ⁴ CFU/spot	19

<i>Enterococcus</i> spp.	20	25	0.78->100	10 ⁶ CFU/mL	17
<i>Escherichia coli</i>					
<i>Escherichia coli</i>	50	3.13	0.78->100	10 ⁶ CFU/mL	17
<i>Escherichia coli</i>	163	4	1-≥256		18
<i>Escherichia coli</i>	30	4	2.0->64	5×10 ⁵ CFU/mL	20
<i>Escherichia coli</i>	34	12.5	≤3.13-≥1600		13
<i>Lactobacillus</i>					
<i>Lactobacillus casei</i>	6	1	0.5-4	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Lactobacillus casei</i>	6	1	0.5-4	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Lactobacillus plantarum</i>	10	≤0.03	≤0.03-0.5	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Lactobacillus plantarum</i>	10	≤0.03	≤0.03-0.5	10 ⁵ CFU/spot	15
<i>Lactobacillus</i> spp.	11	0.5	0.5-4		21
<i>Lactobacillus</i> spp. 注11	16	0.125	≤0.03-1	10 ⁵ CFU/spot	14
<i>Lactobacillus</i> spp. 注12	16	0.12	≤0.03-1	10 ⁵ CFU/spot	15

注1: *Bacteroides fragilis* を除く

注2: *B. fragilis*(19), *B. thetaiotaomicron*(21), *B. ovatus*(9), *B. vulgatus*(6), *B. distasonis*(8), *B. uniformis*(7)

注3: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides fragilis* group spp., *Bacteroides gracilis* を除く

注4: *B. capillosus*(6), *B. bivius*(6), *B. oralis*(5), *B. disiens*(8), *B. ureolyticus*(7), *B. species*(5), *B. orisbuccae*(9)

注5: *B. asaccharolyticus*(7), *B. melaninogenicus*(9), *B. intermeius*(6)

注6: *C. ramosum*(7), *C. subterminale*(6), *C. innocuum*(5), *C. clostridioforme*(2), *C. tertium*(6), *C. perfringens*(7)

注7: *E. contortum*(2), *E. moniliforme*(1), *E. tenue*(2), *Pseudoramibacter alactolyticus*(7), *Eubacterium* sp., no good fit(1)

注8: *E. contortum*(2), *E. moniliforme*(1), *E. tenue*(2), *Pseudoramibacter alactolyticus*(7), *Eubacterium* sp., no good fit(1)

注9: *Fusobacterium nucleatum* を除く

注10: *F. mortiferum*(10), *F. necrophorum*(5), *F. nucleatum*(7), *F. varium*(7), *F. gonidiaformans*(3)

注11: *L. acidophilus*(2), *L. cateniforme*(8), *L. gasseri*(1), *L. jensenii*(2), *L. leichmannii*(1), *L. rhamnosus*(1), *L. uli*(1)

注12: *L. acidophilus*(2), *L. cateniforme*(8), *L. gasseri*(1), *L. jensenii*(2), *L. leichmannii*(1), *L. rhamnosus*(1), *L. uli*(1)

調査した範囲では、接種菌濃度は 10⁵ オーダーと低く、菌種内のばらつきも大きいものの、*Clostridium perfringens*(ウェルシュ菌)、*Eubacterium* group、*Eubacterium limosum*、*Lactobacillus plantarum*、が最も感受性が高い細菌であり、MIC₅₀ 値は ≤0.03 μg/mL であった。

(7) その他

【トランスジェニックマウスを用いた 26 週間発がん試験】(Adachi et al., 2002=文献 22)

Tg-rasH2 マウス (雌雄各 15 匹/群)を用いた強制経口(0、350、1000、3000mg/kg 体重/日)投与による 26 週間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、同時に N-メチル-N-ニトロソウレア(MNU)を 75mg/kg 体重を腹腔内投与した陽性対照群、non-Tg マウス(雌雄各 15 匹)に 0、3000mg/kg 体重/日を強制経口投与した対照群についても並行して試験が実施されている。試験期間中にアンピシリン投与 Tg マウスでは 11 匹(うち 6 匹は投与過誤)、MNU 投与 Tg マウスでは 11 匹が死亡した。non-Tg マウスでは死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、Tg、non-Tg ともにアンピシリン投与群で下痢が認められた。

体重変化では、Tg、non-Tg ともにアンピシリン投与群で低値が認められた。

剖検ではTgの全投与群、non-Tgの3000mg投与群で盲腸の拡張が認められた。

病理組織学的検査では、Tg、non-Tgともアンピシリン投与群のがんあるいは前がん病変の発生頻度は低く、対照群との比較で有意差は認められなかった。また、盲腸に異常は認められなかった。一方、Tg にMNUを投与した陽性対照群では雌雄で前胃の乳頭腫、胸腺の悪性リンパ腫、皮膚の乳頭腫、雄で肺胞/気管支腺腫が高頻度で認められた。

本試験において被験物質投与に係るがん原性は認められなかった。

削除: 2 年間

削除: いと報告されている

上記試験において、投与開始及び投与終了時の血漿中のアンピシリン濃度の検討が実施されている。初回投与 1 時間後の血漿中濃度は雄で 24.53µg/mL、雌で 23.53µg/mL、3 時間後では雄で 2.64µg/mL、雌で 8.56µg/mL であった。最終投与 1 時間後の血漿中濃度は雄で 58.06µg/mL、雌で 79.57µg/mL、3 時間後では雄で 8.56µg/mL、雌で 8.48µg/mL であった。

【ヒトにおける知見等について】(EMA＝文献 23、JECFA＝文献 24、グッドマンギルマン薬理学、Romano et al 1997＝文献 25、文献 26、27)

アンピシリンを含むペニシリン類の直接的な毒性は極めて低いとされているが、臨床上の副作用として骨髄の機能低下、顆粒球減少症、肝炎、腎炎があるとする報告がある。しかしながら、最も懸念される臨床上の副作用は過敏症反応であり、蕁麻疹や発疹、重篤な場合には低血圧、気管支痙攣、呼吸困難などのアナフィラキシーショックを起こすことが知られている。1 種類のペニシリンに対して過敏症反応がある場合、他のペニシリンに対しても反応が想定され、アンピシリンに対して過敏反応を示した患者の多くが、ベンジルペニシリンにも反応したことが報告されている。この他、まれに *Clostridium difficile* による偽膜性大腸炎が起こるとされている。

EMA では、ヒト臨床における知見から、通常遭遇する副作用は明らかにアレルギー反応であるとし、食品中に残留するペニシリン類によるアレルギー反応を調査した報告から、ヒトにアレルギー反応を誘発するためには、通常少なくとも 10 IU(ベンジルペニシリンとして 6µg)のペニシリン類が必要と判断されるとしている。ADI の設定は実施していないが、消費者の保護の観点から可食部に対して 50ppb、また乳酸発酵やヨーグルトのスターターカルチャーへの影響を考慮して乳に対して 4ppb の MRL を設定している。

JECFA においては、ベンジルペニシリンについて、アレルギー反応が安全性評価におけるエンドポイントとして適切であるであると判断している。NOEL の設定にはデータが不足しているとしているが、ペニシリン類に感作されたヒトにおいても、ベンジルペニシリン 0.024-0.04µg/g を含有する豚肉 150g の摂取で、重篤なアレルギー反応は認められなかったというヒトでの事例等を参照し、食品を介する 1 日摂取量を実用的に可能な限り低いレベル、具体的には 30µg/ヒト/日を推奨し、筋肉、肝臓、腎臓に対して 50ppb、乳に対して 4ppb の MRL を設定している。アンピシリンについては個別の評価はないが、ペニシリン類として筋肉に対して 60ppb、卵に対して 18 ppb、乳に対して 6ppb を Acceptable levels of residues として設定している。

この他、ADI の設定は実施していないが FDA では可食部に対して 10ppb、ANFZA では乳に対して 10ppb の MRL を設定している。

日本においては、ベンジルペニシリンについて経口での 1 日摂取量を超えるべきでない値として、30µg/ヒト/日が設定されているが、アンピシリンについて ADI の設定はなされていない。

削除 も

【薬剤耐性菌について】

アンピシリンナトリウムは広くヒト臨床上で使用されている。

3. 食品健康影響評価について

【繁殖毒性／催奇形性試験について】

世代繁殖毒性試験は行われていない。催奇形性試験については、現在要求されている試験法を満たしていないが、マウス、ラット及びウサギ(400mg/kg 体重/日以上を投与)で試験が実施されており、奇形の発生率の上昇はラットで明らかな母体毒性を示す 2900～3000mg/kg 体重/日の高用量投与でのみ認められた。マウス、ウサギでは母動物に影響のある条件下においても催奇形性を示唆する所見は認められな

削除 のプロトコール

削除 で最低

削除 した

削除、これらの濃度では母動物の体重減少や妊娠率の低下が認められ

かった。

【遺伝毒性／発がん性について】

遺伝毒性については、Ames、前進突然変異、姉妹染色分体交換、染色体異常の各試験が報告されており、ヒト培養リンパ球の1試験では陽性の結果が報告されている。しかし、ガイドラインの上限値である5g/kg体重の用量まで試験されたラットを用いた *in vivo* 小核試験で陰性であり、アンピシリンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

現時点で、アンピシリンの発がん性について評価可能な試験は、NTPにおいて実施された B6C3F₁ マウス、F344/N ラットについて2年間の経口投与試験のみであった。マウス及び雌ラットについては発がん性を示唆する所見は認められていないが、雄ラットで副腎髄質における褐色細胞腫及び単核細胞性白血病の増加が認められたことから、NTP では雄ラットの発がん性は *equivocal* であるとした。雌ラットでは発がん性は認められなかったと結論している。単核細胞性白血病はフィッシャー系ラットに特異的で雄で特に高率に自然発生する腫瘍であり、ヒトに対応する腫瘍がない。褐色細胞腫も雄性フィッシャーラットに加齢と共に高率に発生し、ラットにおいては、ヒト症例で多く認められる腫瘍からの大量のカテコラミン分泌に伴う臨床症候が認められず、由来となる細胞が髄質褐色細胞ではなく小顆粒含有細胞(SGC細胞)である可能性も指摘されている(文献)。本試験において、単核細胞性白血病はその進行度に投与群間での明らかな差を認めておらず、褐色細胞腫においてもその前がん病変と位置づけられている過形成病変の発生頻度の上昇を認めていないことから、いずれも偶発的所見である可能性が高い。また、甲状腺C細胞過形成、骨髓造血系細胞過形成は腫瘍性病変の発生を伴っていない。これらより、ラットでの成績はげっ歯類特異的な反応性、あるいは偶発的変化の可能性を強く示唆しており、高濃度で白血病あるいは褐色細胞腫を誘発する可能性は否定できないが、ヒトへの外挿性は極めて低いと考えられる。これらの知見が雄ラットの比較的高用量の投与時のみに認められたものであることを考慮すれば、より鋭敏なエンドポイントに基づいて管理される限りにおいて、食品を摂取したヒトにおいて発がんが促進される可能性は実質的にないものと考えられる。

なお、アンピシリンはヒト臨床における長い使用歴があるが、特に発がん性について問題とする報告はなく、IARCではグループ3に分類している。

【ヒトにおける影響について】

アンピシリンを含むペニシリン類はヒト臨床、あるいは動物用医薬品としても長い使用歴があるが、最も一般的かつ微量の暴露でも認められる有害作用はアレルギー反応であると考えられる。臨床用量ではいわゆるペニシリンショックが知られ、重篤な場合は死亡する。動物用医薬品として使用された場合に食品中に残留するペニシリンは微量であるが、ペニシリン類に感作された患者では、ベンジルペニシリン 0.024-0.04μg/g を含有した肉類の摂取で、重篤なアレルギー反応は認められなかったものの、痒みや局所的麻痺感覚が生じる場合があったと報告されている。(JECFA、Lindemayr et al 1981=文献 26)

微生物学的影響として、偽膜性大腸炎がまれに認められるとされているが、発生頻度や症状はアレルギー反応はるかに高くかつ重篤である。

【微生物学的影響について】

アンピシリンについては、現在ではβ-ラクタマーゼ阻害剤との併用が一般的となっているが、過去の公表論文からヒト腸内細菌叢を構成する細菌種のうち、少なくとも9菌種について MIC₅₀ の情報が得られた。

これらの試験の菌接種濃度は 10⁵ オーダーと低く、菌種内のばらつきも大きいものの、*Clostridium*

perfringens(ウエルシュ菌)、*Eubacterium* group、*Eubacterium limosm*、*Lactobacillus plantarum* の MIC₅₀ 値は $\leq 0.03 \mu\text{g/mL}$ であった。MICcalc を用いる VICH 算定式については、論文の知見に基づくため MIC 測定方法が一律でなく、菌種・菌株も限定されている等、データセットが不十分であり適用するのは適切でないと考えられるため、JECFA 算定式を用いて、MIC₅₀ に $0.03 \mu\text{g/mL}$ 、結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に 20-40%(ヒト知見)、安全係数に 1、ヒト体重に 60kg を適用して試算した場合、微生物学的 ADI 値は $16.5 \sim 33 \mu\text{g/ヒト/日}$ 程度となる。ただし、MIC₅₀ 値の下限值は得られておらず、微生物学的 ADI を設定することは出来なかった。

【エンドポイントの選択について】

【食品健康影響評価について】

<参考文献>