

# すずき目魚類におけるアンピシリン使用の インポートトレランス要請に係る

## 環境影響評価書

作成日： 2021 年 3 月 25 日

申請者／請願者： 株式会社アルビス

住所： 〒160-0007  
東京都新宿区荒木町 20-21  
インテック 88 ビル 4F

# 目次

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 作成日 :                                                     | 1  |
| 申請者／請願者 :                                                 | 1  |
| 住所                                                        | 1  |
| 目次                                                        | 2  |
| 略語説明                                                      | 3  |
| 1. 申請する措置及び必要性に関する説明                                      | 4  |
| 2. 申請する措置の対象となる物質の特性                                      | 4  |
| 3. 導入点の生態系                                                | 6  |
| 4. 暴露評価                                                   | 6  |
| 4.1. 環境中の運命                                               | 6  |
| 4.2. 消費された魚製品から廃水を介して米国内生態系に入る経路                          | 7  |
| 4.3. 消費された魚製品から下水汚泥の土壌利用を介して米国内生態系に入る経路                   | 7  |
| 4.4. 消費されなかった魚製品、水産加工場の廃棄物又は WWTP の汚泥の埋立処分を介して米国内生態系に入る経路 | 7  |
| 5. 環境影響評価                                                 | 7  |
| 5.1. 下水                                                   | 8  |
| 5.2. バイオソリッド                                              | 8  |
| 5.3. 埋立処分                                                 | 8  |
| 5.4. 米国外の近隣諸国（例：カナダ）における魚類への投与に由来する水及び堆積物の流れ              | 9  |
| 6. 緩和措置                                                   | 9  |
| 7. 申請する措置に代わる方法                                           | 10 |
| 8. 作成者一覧                                                  | 10 |
| 9. 相談した機関及び担当者                                            | 10 |
| 10. 保証                                                    | 10 |
| 11. 参考資料                                                  | 11 |
| 付記 A                                                      | 12 |
| 付記 B                                                      | 14 |

## 略語説明

|                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| API             | 有効成分                 |
| EA              | 環境影響評価               |
| EPA             | 米国環境保護庁              |
| FAO             | 国連食糧農業機関             |
| FDA             | 米国食品医薬品局             |
| JECFA           | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| K <sub>oc</sub> | 有機炭素含量で補正した吸着-脱着分配係数 |
| MRL             | 最大残留基準               |
| WHO             | 世界保健機関               |
| WWTP            | 排水処理施設               |

## 1. 申請する措置及び必要性に関する説明

アンピシリン（CAS No. 69-53-4）は、日本において「水産用アンピシリン 10%散」及び「水産用アンピシリン 20%散」の2種類の製品の有効成分（active pharmaceutical ingredient：API）であり、インポートトレランス要請の支持資料として作成され、食用動物に用いられる動物用新薬の環境影響評価（environmental assessment：EA）を行った本文書の対象である。アンピシリンは、アンピシリンに感受性を示す細菌に起因する疾病による死亡率の抑制を効果・効能とし、すずき目魚類における類結節症に用いられる。体重1 kg 当たり1日量のアンピシリンとして5～20 mg を魚類用飼料に5日間連続で添加し、使用禁止期間は5日間である。日本では、すずき目の淡水魚及び海水魚にアンピシリンの使用が承認されているが、養殖されているすずき目魚類はすべて海水魚である。承認されている主な用途は、ぶり、ひらまさ及びかんぱちを含むぶり属である。韓国では、多種の魚類（すずき目の海水魚及び淡水魚を含む）及び甲殻類にアンピシリンの使用が承認されている。欧州連合加盟国では、すべての魚類に対し、筋肉及び自然な割合の皮膚を含む筋肉について50 µg/kg（50 ppb）の最大残留基準（maximum residue limit：MRL）が設定されている。

株式会社アルビス（DUNS No. 718403459）は、アンピシリンを投与し、その残留の可能性があるすずき目魚類を由来とする輸入食品を米国において人の食用として正規輸入及び正規販売ができるよう、すずき目魚類の可食組織及び皮膚におけるアンピシリン残留のインポートトレランス（50 ppb）の設定を要請する。

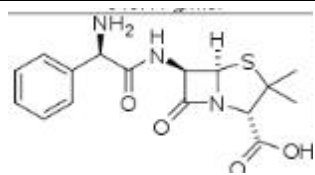
インポートトレランスの設定は、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）が決定する措置であり、米国連邦規則集 21 巻 25 条 C（21 CFR Part 25, Subpart C）の除外適用基準を満たさない限り EA の作成が必要とされる。この除外適用基準を満たしていなかったことから、FDA がすずき目魚類の食用組織におけるアンピシリン残留のインポートトレランスを設定した場合において、米国における直接的及び間接的な環境影響について検討及び評価を行うため本 EA の作成を行った。

## 2. 申請する措置の対象となる物質の特性

アンピシリンは、グラム陽性菌及びグラム陰性菌のいずれにも有効性を示すベータラクタム系アミノペニシリン抗菌薬に分類される。細菌が細胞壁を作るために必要なペプチド転移酵素を不可逆的に阻害することで作用する。日本においてアンピシリンは、養殖魚の中でも特にぶり、ひらまさ、かんぱちを含むぶり属や他のすずき目魚類における細菌性感染症に動物用医薬品として用いられている。日本では、アンピシリンは類結節症の治療にしか用いられていない。他の国では、すずき目魚類におけるビブリオ病、レンサ球菌症及びエドワジエラ症の治療にも用いられている。アンピシリンの詳細な確認試験規格及び物理化学的性状を表 2-1 に示す。

表 2-1. アンピシリンの規格及び物理化学的性状

| 正式な薬剤一般名 | アンピシリン                                                                                    |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 別称       | アドバシリン、アルビペン、アンピシリン A、アミノベンジルペニシリン、アンピシリン酸、トタシリン                                          |
| 物質名      | (2S,5R,6R)-6-([(2R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル]アミノ)-3,3-ジメチル-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 |
| CAS 番号   | 69-53-4                                                                                   |

|                                                                                                                         |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学式                                                                                                                     | $C_{16}H_{19}N_3O_4S$                                                              |
| 分子量                                                                                                                     | 349.41 g/mol                                                                       |
| 構造                                                                                                                      |  |
| 薬物分類                                                                                                                    | アミノペニシリン                                                                           |
| 作用機序                                                                                                                    | ペプチド転移酵素の非可逆的阻害                                                                    |
| 抗菌スペクトラム                                                                                                                | グラム陽性菌及びグラム陰性菌のいずれにも有効                                                             |
| 設定されている食品残留基準                                                                                                           | 牛：可食組織 0.01 ppm<br>豚：可食組織 0.01 ppm<br>(21 CFR § 556.40)                            |
| 色及び物理的性状                                                                                                                | 白色～淡黄白色の結晶性粉末                                                                      |
| pH                                                                                                                      | アンピシリン：3.5～5.5<br>アンピシリンナトリウム：8.0～10.0<br>アンピシリン三水和物：3.5～5.5                       |
| 融点 (°C)                                                                                                                 | 199～202<br>208*                                                                    |
| 解離定数 (pKa)                                                                                                              | 2.5 ; 7.3 (25°C)                                                                   |
| 水に対する溶解性 (mg/L)                                                                                                         | 439.3 (CALC) : 10,100 (EXP)*                                                       |
| オクタノール・水分配係数 (Log P)                                                                                                    | 1.45 (CALC) ; 1.35 (EXP)*                                                          |
| 蒸気圧 (Pa)                                                                                                                | $3.79 \times 10^{-11}$ *                                                           |
| 参考資料：*を付した項目を除き JECFA (2018) 及び FDA ガイダンス文書 No. 152 より抜粋。<br>*EPI Suite™ (2000～2012 年米国 EPA) より。CALC は計算値を、EXP は実験値を示す。 |                                                                                    |

日本の水産用アンピシリン散（10%又は20%）は、アンピシリン水和物をアンピシリン換算でそれぞれ 100 又は 200 mg 含有する。賦形剤として、食用黄色 5 号及び乳糖が使われている。製剤中のこれらの添加物が、環境リスクを有する可能性や API の理論上のリスクを増大する可能性は低い。水産用アンピシリン散は、カルボキシメチルセルロース結合剤を用いて魚類用飼料（通常は、押出造粒ペレット）の表面にコーティングするか、押出造粒前の飼料に添加して用いる。通常の用量用法は、体重 1 kg 当たり 1 日量のアンピシリンとして 5～20 mg で 5 日間連続投与し、使用禁止期間は 5 日間である。

投与時のすずき目魚類の標準的な体重は、50～200 g（稚魚）及び 700～1000 g である。それぞれ 5～6 月及び 9 月に対象疾患が生じた際に投与を行うことが多い。通常、日本における出荷体重は、5 kg 以上である。1.0 kg から 5 kg までの体重増加には 2 年以上かかることに注意してほしい。そのため、魚類の組織及び皮膚にアンピシリンが残留する可能性は低い。

製品の添付文書の英訳を付記 A 及び付記 B として添付する。

### 3. 導入点の生態系

本 EA は、アンピシリンを使用する国の魚製品（ぶりを含むすずき目魚類）の輸入に係るインポートトレランス要請を支持するものであるが、米国内におけるアンピシリンの使用の可能性を支持するものではない。インポートトレランスを設定した際に、残留アンピシリンが米国内の環境に持ち込まれる経路として、(1) 当該医薬品の投与を受けた魚類由来の輸入食品に残留物が残っており、それが放出された場合、(2) 当該医薬品の使用が承認されている近隣諸国において魚類に投与された場合の 2 種類の可能性が考えられる。

第 1 の経路では（投与後の魚類由来の食品の輸入）、導入点から米国の環境（例：土壌、表面水、大気）にアンピシリンが放出される生態系として (a) 消費された魚製品中に残留するアンピシリンが廃水処理場（wastewater treatment plant : WWTP）の排水から表面水に侵入する生態系、(b) WWTP の下水汚泥が土壌に利用される生態系、(c) 消費されなかった魚製品、水産加工場の廃棄物又は WWTP の下水汚泥に残留するアンピシリンが埋め立て処分場に侵入する生態系が可能性として考えられる。

第 2 の経路では（近隣諸国における当該医薬品の使用）、米国の環境中に入りこむ可能性のある侵入点として、米国に隣接する国（例：カナダ）で魚類に投与が行われている水域からの水や堆積物の流入が考えられる。現在、米国に隣接する国において魚類へのアンピシリンの使用は認可されていないが、カナダでは水産が主要産業であることから、今後承認される可能性はある程度の予測の範囲内である。

### 4. 暴露評価

上述の経路及びアンピシリンに関する環境動態データに基づき、暴露の可能性について評価を行う。

#### 4.1. 環境中の運命

環境中におけるアンピシリンの動態は、その性状から予測することが可能である。アンピシリンは、溶液中において陽イオン、双性イオン及び陰イオンの主に 3 種類の形態で存在し、pH4.9 で溶解性をもっとも低くなり、pH の低下及び上昇に伴い溶解性が増す（Hou and Poole 1969）。EPI Suite™では、水に対する溶解性が計算値で 439.3 mg/L（25°C）、実験値で 10,100 mg/L（21°C）とされている。水溶性が高く、蒸気圧が低いため（25°C で  $3.79 \times 10^{-11}$  Pa）、アンピシリンの水中からの蒸発は予想されない。

アンピシリンは、環境中で光分解及び加水分解される可能性があるが、後者のプロセスは比較的ゆるやかである。河川水におけるアンピシリンの光分解調査では、48 時間以内に急速に分解されて各種の変換体を生じ、30°C における速度定数は  $0.1148 \text{ h}^{-1}$  であることが示されている

（Arsand et al. 2018）。Timm ら（2019）によると、アンピシリンは人工日光による光分解を受け、19°C における半減期は 3.89 時間である。Mitchell ら（2014）の報告では、アンピシリンの加水分解は通常の環境条件で起こり、25°C・pH7 における加水分解半減期は 27 日とされている。

EPI Suite™では、オクタノール・水分配係数（Log Kow 又は Log P）が 1.45 と推定され、実験値として 1.35 が引用されている。EPI Suite™による推定 KOC（有機炭素含量で補正した吸着・脱着分配係数）は、pH によって数値が異なる可能性があるが 6.423 L/kg である。EPI Suite™による推定生物濃縮係数は、およそ 1.8～3.3 L/kg で、生体内変換を考慮するか否かで異なる。

Li 及び Zhang (2010) は、活性汚泥処理中のアンピシリンの除去に関する調査を行い、生体内変換よりも吸着が主な除去経路であり、淡水下水汚泥処理施設内において約 57%が 15 分以内に吸着除去されると結論している。Shen ら (2010) は、粒状活性炭にバイオフィルムを形成させるエアリフト型リアクターを用い、アンピシリンを添加した排水の処理について検討を行っている。40 日間の稼働中、リアクターからの排水中にアンピシリンは検出されなかった。熟成させたバイオフィルムで覆われた基質を用いて、除去されたアンピシリンの約 60%が吸着によって、残りの 40%は生物分解によって除去されたと結論づけた。

## 4.2 消費された魚製品から廃水を介して米国内生態系に入る経路

第 85 回国連食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization : FAO) /世界保健機関 (World Health Organization : WHO) 合同食品添加物専門家会議 (Joint Expert Committee on Food Additives : JECFA) において、アンピシリンの評価が行われた。本会議において、魚類の筋肉 (自然な割合の皮膚を含む筋肉) におけるアンピシリンの MRL として 50 µg/kg が採択された (JECFA 2018)。したがって、アンピシリン使用後に米国に輸入されるすべてのすずき目魚類製品について、残留があるとすれば 50 µg/kg 以下の濃度と仮定できる。人がこれらの製品を消費すると、残留物が下水に排泄される可能性がある。上述の環境動態を考慮すると、これらの残留物は、下水処理工程において主に固形物に吸着され、かつ、生物分解によって二次的に除去されると予想される。排水処理後のバイオソリッド中の残留物は、後述のように土壌への適用、埋立て又は焼却によって処理されたと考えられる。WWTP からの廃水に関連して起こりうる環境影響の定性的評価については、第 5 項で述べる。

## 4.3 消費された魚製品から下水汚泥の土壌利用を介して米国内生態系に入る経路

下水処理を介して起こりうるもう一つの暴露経路として、下水処理過程で生じるバイオソリッド又は残渣を肥料として農地に利用する可能性が考えられる。この経路では、低濃度のアンピシリンが土壌に入り込む可能性がある。バイオソリッドの土壌利用に関連して起こりうる環境影響の定性的評価については、第 5 項で述べる。

## 4.4 消費されなかった魚製品、水産加工場の廃棄物又は WWTP の汚泥の埋立処分を介して米国内生態系に入る経路

可能性は小さいが、腐敗、違反物質の残留による廃棄等の遵守違反、製品の管理ミス等を理由に輸入されたすずき目魚類製品が米国内の埋立処分場に廃棄される可能性が考えられる。最悪の場合 (まれとは考えられるが)、50 µg/kg の MRL を超える輸入されたすずき目魚類製品が箱ごと押収されて、まとめて埋立処分される可能性がある。

輸入されたすずき目魚類製品を扱う加工場からの廃棄物も、残留アンピシリンが環境中に入り込む経路の一つになりうる。このような廃棄物が焼却処理されなかった場合、埋立処分される可能性がある。WWTP の汚泥も、埋立処分されることが多い。埋立処分に関連して起こりうる環境影響の定性的評価については、第 5 項で述べる。

## 5. 環境影響評価

上述のように、今回のインポートトレランスの設定により米国の環境にアンピシリンが侵入する可能性がある経路として (1) 当該医薬品の投与を受けたすずき目魚類由来の輸入食品に残留薬剤が残っていた場合に、それが放出される経路、(2) 当該医薬品の使用が承認されている近隣諸国において魚類に投与された場合の経路の 2 種類がある。

第 1 の経路に関しては、(a) 消費されたすずき目魚類製品由来の残留物が下水を介して侵入する生態系、(b) 消費されたすずき目魚類製品由来の残留物がバイオソリッドの埋立て処理を介して

侵入する生態系、(c) 消費されなかったすずき目魚類製品由来の残留物が違反製品、水産加工場の廃棄物又は WWTP の汚泥として埋立て処理されることによって侵入する生態系の 3 種類の生態系が、(残留物が含まれる魚製品が輸入された際に) 米国環境中へのアンピシリンの放出によって生じる環境影響の検討において考えられる。これらの 3 種類の生態系について、「下水」「バイオソリッド」「埋立処分」の見だしで以下に考察を述べる。

第 2 の経路については、すずき目魚類の養殖を行うカナダ等の近隣諸国から水の流れを介してアンピシリンが米国の環境中に入りこむ可能性がある。これについては、第 5.4 項で考察を行う。

## 5.1 下水

米国における魚肉の消費量は、他の種類の食肉に比べて低い。加えて、アンピシリンを投与したすずき目魚類を摂取していない消費者の排泄物によって残留量はさらに減少する（希釈される）。このような消費パターンが予想されることから、下水に入るアンピシリンの濃度はごく低いものと推定される。さらに、残留物の分布は、空間的にも時間的にも変動すると考えられる。アンピシリンは、下水処理中に汚泥への吸着及び生物分解によって除去されると予想されるため、水系に放出される量は最小限である。入り込んだ水系でさらなる消失、分解及び希釈が起こることも予想できる。アンピシリンは、生物濃縮はしないと予想されるため（Log KOW : 1.35 ~ 1.45）、食物連鎖による取込みを介した二次的な中毒も除外できる。以上を合わせて考慮すると、放出された排水が水域環境へ悪影響を及ぼす可能性は、ほぼないと考えられる。

## 5.2 バイオソリッド

消費パターンに基づくと、下水に入り込む残留アンピシリンの量は非常に低いと考えられる。水相から固相への分配が起こり、バイオソリッド中の残留量は廃水中の残留量を超えることが予測される（KOC 値より）。それでもあえていうならば、下水中の濃度が非常に低いということは、バイオソリッドを肥料として再利用した際の濃度も非常に低いと予想される。これに関しては、WWTP 由来のバイオソリッドを肥料として利用している農用地は 1% に満たないことも述べておく必要があるだろう（Lu et al. 2012）。限られてはいるが、アンピシリンが吸着しやすい性質を持っているということは、地下水に侵出する可能性が低いということも示唆している。

## 5.3 埋立処分

腐敗、不適合又は管理ミスによる輸入すずき目魚類製品の埋立て廃棄は、散発的でまれだと予想される。したがって、この経路を介して埋立処分場に廃棄されるアンピシリンの量は無視できる程度と予想される。

輸入されたすずき目魚類製品を扱う加工場の廃棄物を介して、アンピシリンが環境中に入ることも可能性の一つとして考えられる。このような廃棄物が焼却されなかった場合、埋立処分される場合がある。設定されている MRL 未満の量のアンピシリンが輸入品に含まれていると仮定すると、廃棄物から侵出する量もこれと同程度か、それ未満であると考えられ、下水に関して説明したのと同様に、環境に対して影響を及ぼす可能性は小さいと考えられる。

埋立処分場には、WWTP からの汚泥も搬入される可能性がある。下水中及び下水処理後の汚泥中のアンピシリン残留量は低いと考えられるため、埋立処分されるアンピシリンの濃度も大きくなる可能性は低い。この経路も非常に軽微なものと考えられる。

水産加工場及び地方自治体の WWTP については、埋立廃棄に関して適用される法規制を遵守して運営されているものと予想できる。地方自治体の固形廃棄物は、米国環境保護庁

（Environmental Protection Agency : EPA）の規制を受け、場所の制限、合成ライナーの必要性、浸出物の回収・除去システム、運営管理基準、地下水モニタリング条件、閉鎖及び閉鎖後の

管理条件等、環境中への廃棄物の移行を制限する措置が講じられている（40 CFR Part 258）。アンピシリンは、土壌、堆積物等の埋立地の有機物に吸着しやすい傾向があるため、大量に地下水に移行するとは考えにくい。したがって、埋立処分から地下水に侵出する（そしてそこから表面水に入り込む）と考えられるアンピシリンの量は無視できる程度と予想される。結論として、アンピシリンを含む輸入すずき目魚類製品、水産加工場の廃棄物及び WWTP の汚泥の埋立処分によって起こりうる環境影響は非常に小さいものと考えられる。

#### 5.4 米国外の近隣諸国（例：カナダ）における魚類への投与に由来する水及び堆積物の流れ

現在、カナダを初めとする米国の近隣諸国において、アンピシリンは水産用医薬品として承認されていない。しかしながら、水産はカナダの主要産業であることから、将来的には承認される可能性がある程度見込まれている。このような理由から、また、カナダは米国に隣接することから、近隣国からの放出が生じた場合の米国の環境に対する影響の可能性について以下に検討を行う。

アンピシリンは、日本及び韓国において水産用飼料への添加が承認されている（日本における承認内容については、付記 A の製品の添付文書の英訳を参照）。今後、米国の近隣諸国において日本と同じ使用条件で承認されると仮定した場合、海面上のケージ（網生簀）で育成中の魚類への投与が行われる。2 種類の養殖システムが使用されている。「自然」な方法では、天然魚（仔魚・稚魚）を捕獲して生簀で飼育し、出荷サイズになるまで成長に合わせて生簀を大きくしていく。「人工的」な生産システムでは、親魚の生産から孵化、稚魚までのすべての段階を陸上の水槽で行う。稚魚まで育ったら、生簀に移し、出荷サイズまで育成を続ける。いずれの生産システムでも、薬剤は生簀の中で育成期の魚に混餌投与される。陸上養殖では、バイオセキュリティ対策に対する要求が高まっていることから、疾患の管理がしっかりと行われており、これらのシステムでアンピシリンが投与されることはまれである。

生簀養殖中に使用したアンピシリンが水環境に入る場合（上述の人による魚の消費とは異なる）、これは食べ残しの飼料又は魚の排泄物を介して起こる。アンピシリンを含む飼料の大部分は、魚によって摂取されると考えられているため、食べ残しの飼料に由来するアンピシリン残留量は低いだろう。海上養殖における（飼料又は糞便からの）アンピシリン残留物の主な運命は、生簀の真下への堆積であり、養殖場の周囲にもある程度は移行し、時間とともに堆積物に取り込まれる。万が一、陸上養殖施設でアンピシリンが投与された場合は、アンピシリンが排水から海水へと流入する可能性がある。いずれにしても（生簀又は陸上における投与）、アンピシリン残留物は海中で大幅に希釈されると予想される。

これらに加えて、アンピシリンが承認される国ではこのような排水についても規制や許可が行われると考えられる。例えば、カナダの養殖施設では、養殖場周辺の環境に対する悪影響を予防するよう規制が行われている。このことから、カナダの養殖場で使用される動物用医薬品が米国の環境に悪影響を及ぼしうるような濃度で米国の水域に入るとは考えにくい。

さらに、他の物理的及び化学的過程（光分解、加水分解、生物分解等）も同時に起こると考えられることから、米国の環境の非標的生物に対するアンピシリン暴露はさらに制限される。以上の理由から、米国と国境を接するカナダを含む外国における水産用医薬品としてのアンピシリンの使用による米国環境への影響の可能性は、ほとんどないと考えられる。

## 6. 緩和措置

米国外で添付文書の指示に従ってアンピシリンが投与されたすずき目魚類に対してインポートトレランスを設定しても、米国の環境に重大な影響は及ぼさないだろうと考えられることから、緩和措置は必要とされない。

## 7. 申請する措置に代わる方法

申請する措置は、人の食用として米国に輸入されるすずき目魚類中のアンピシリン残留量のトレランスを設定することである。申請する措置に代わる唯一の方法は、「措置を行わない」ことであり、つまり、これらの魚類製品におけるアンピシリン残留量のトレランスの設定を行わないということである。ただし、本 EA に記載した分析に基づく、この措置によって重大な環境影響が生じるとは我々は考えていない。したがって、「措置を行わない」という選択肢は検討から除外される。

## 8. 作成者一覧

本文書は Jane P. Staveley の指示により Exponent, Inc.によって作成された。

## 9. 相談した機関及び担当者

本 EA は米国 FDA 動物用医薬品センターの動物用新薬評価局・第 1 環境班からの情報提供を受けて作成された。

## 10. 保証

本環境影響評価書に記載した情報は、下記の署名者が知る限りにおいて真実かつ正確であり、完全なものであることをここに保証する。



株式会社アルビス代表取締役  
福英司（獣医師・博士）

2021 年 3 月 25 日

## 11. 参考資料

- Arsand, J.B., R.B. Hoff, L. Jank, L.N. Meirelles, M.S. Díaz-Cruz, T.M. Pizzolato, and D. Barceló. (2018). Transformation products of amoxicillin and ampicillin after photolysis in aqueous matrices: Identification and kinetics. *Science of the Total Environment* 642:954–967.
- Hou, J.P., and J.W. Poole. (1969). The amino acid nature of ampicillin and related penicillins. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 58.12:1510–1515.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). (2018). Monograph 21. Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs. 85th Joint FAO/WHO Meeting on Food Additives. 2017. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome. 2018.
- Li, B., and T. Zhang. (2010). Biodegradation and adsorption of antibiotics in the activated sludge process. *Environmental Science & Technology* 44:9:3468–3473.
- Lu, Q., Z.L. Le, and P. Stoffella. (2012). Land application of biosolids in the USA: a review. *Applied and Environmental Soil Science*, Vol. 12. doi:10.1155/2012/201462.
- Mitchell, S.M., J.L. Ullman, A.L. Teel, and R.J. Watts. (2014). pH and temperature effects on the hydrolysis of three  $\beta$ -lactam antibiotics: Ampicillin, cefalotin and cefoxitin. *Science of the Total Environment* 466:547–555.
- Shen, L., Y. Liu, and H. - L. Xu. (2010). Treatment of ampicillin - loaded wastewater by combined adsorption and biodegradation. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* 85:814–820.
- Timm, A., E. Borowska, M. Majewsky, S. Merel, C. Zwiener, S. Bräse, and H. Horn. (2019). Photolysis of four  $\beta$ -lactam antibiotics under simulated environmental conditions: Degradation, transformation products and antibacterial activity. *Science of the Total Environment* 651:1605–1612.

## 付記 A

アンピシリン 10%散 製品添付文書

1900324.000 – 1824

2019 年 3 月改訂（第 2 版）

2016 年 12 月作成

貯 法 室温保存

**動物用医薬品**

1903-02

承認指令書番号 30 動薬第 1818 号

ペニシリン系抗生物質経口剤

指定医薬品 使用基準

**水産用アンピシリン10倍散「あすか」****【成分及び分量】**

| 品 名  | 水産用アンピシリン 10 倍散「あすか」 |
|------|----------------------|
| 有効成分 | アンピシリン水和物            |
| 分量   | 1 g 中 100 mg（力価）     |

**【効能又は効果】**

アンピシリン感受性菌に起因する下記疾病による魚類の死亡率の低下。

スズキ目魚類（ぶり、まだい、まあじ、ティラピア、その他のスズキ目魚類）：類結節症

**【用法及び用量】**

魚体重 1 kg 当たり 1 日量アンピシリン水和物として下記の量を投与する。

スズキ目魚類（ぶり、まだい、まあじ、ティラピア、その他のスズキ目魚類）：5 ～ 20 mg（力価）

**【使用上の注意】****（基本的事項）****1. 守らなければならないこと****（一般的注意）**

- ・本剤は、スズキ目魚類（ぶり、まだい、まあじ、ティラピア、その他のスズキ目魚類）の類結節症を治療するために使用し、スズキ目魚類（ぶり、まだい、まあじ、ティラピア、その他のスズキ目魚類）以外の魚又は動物には使用しないこと。
- ・本剤は、適切な量で使用しないと期待される治療効果が得られず、これを超えて使用した場合には、思わぬ副作用が発生するおそれがあることから、定められた用法及び用量に従って正しく使用すること。
- ・本剤は、病気の治療に必要な最小限の期間の使用に止めることとし、病気が治まった後は使用しないこと。また、治療の効果の有無にかかわらず、8 日間以上の連続投与は避け、繰り返し使用しないこと。
- ・本剤は指導機関（家畜保健衛生所、魚病診断総合センター、水産試験場等）に相談の上使用すること。
- ・本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

注意：本剤は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 83 条の 4 の規定に基づき上記の用法及び用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品ですので、使用対象動物（スズキ目魚類）について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守して下さい。

スズキ目魚類（ぶり、まだい、まあじ、ティラピア、その他のスズキ目魚類）：食用に供するために水揚げする前 5 日間

**（取扱い及び廃棄のための注意）**

- ・本剤はよく振り混ぜてから使用すること。
- ・本剤を数回に分けて使用する場合には、速やかに使用すること。

- ・本剤の色に異常が認められた場合には使用しないこと。
- ・使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- ・本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- ・本剤は、小児の手の届かないところに保管すること。
- ・本剤は、直射日光、高温及び多湿を避けて保管すること。
- ・誤用を避け、品質を保持するため、本剤を他の容器に入れかえないこと。

**2. 使用に際して気を付けること****（使用者に対する注意）**

- ・誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- ・本剤が眼に入った場合には、直ちに水でよく洗い流し、医師の診察を受けること。
- ・餌等に混合する際は、マスク等を着用し、粉じん等を吸い込まないように注意すること。
- ・本剤の取扱い時には、防護メガネ、マスク、手袋、作業着等を着用すること。
- ・使用した後、あるいは使用者の皮膚に付着したときは、石けん等でよく洗うこと。

**（専門的事項）****重要な基本的注意**

- ・アンピシリンはペニシリナーゼ産生菌には通常奏効しないので、この場合は他の薬剤を使用すること。

**【包装】**

水産用 アンピシリン 10 倍散「あすか」：10 kg（1 kg × 10 分包）

**【製品情報お問い合わせ先】**

あすかアニマルヘルス株式会社

〒108-0023 東京都港区芝浦二丁目 15 番 6 号

TEL：03-5439-4188



製造販売元

**あすかアニマルヘルス株式会社**

東京都港区芝浦二丁目 15 番 6 号

TEL. 03-5439-4188 FAX. 03-5439-4191

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発症に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所（<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>）にも報告をお願いします。

## 付記 B

アンピシリン 20%散 製品添付文書

ペニシリン系抗生物質製剤  
指定医薬品 使用基準

水産用アンピシリン20%散「KS」

アンピシリン散

【本質の説明又は製造方法】

本剤は、半合成ペニシリンであるアンピシリン水和物を有効成分とする養殖魚類の経口投与剤です。  
アンピシリン(アミノベンジルペニシリン)は、6-Aminopenicillanic acid (6-APA) から誘導された広範囲スペクトルを有する抗生物質で、グラム陽性菌はもちろん、グラム陰性菌に対しても殺菌的に作用します。  
本剤は経口投与によりよく吸収され、有効な組織内濃度が得られ、類結節症原因菌に対し殺菌的に作用します。

【成分及び分量】

本品 1 g 中

| 有効成分      | 含量          |
|-----------|-------------|
| アンピシリン水和物 | 200 mg (力価) |

【効能又は効果】

アンピシリン感受性菌に起因する下記疾病魚類の死亡率の低下  
スズキ目魚類：類結節症

【用法及び用量】

魚体重 1 kg 当たり、1 日量アンピシリンとして下記の量を 1～2 回に分け、餌料に均一に混ぜて 5 日間経口投与する。  
スズキ目魚類（類結節症）：5～20 mg（力価）  
〔本品として 0.025～0.1 g〕

< 1 日当たりの魚体重別本品投与量 >

| 魚体重 (kg) | 本品投与量 (g) |
|----------|-----------|
| 10       | 0.25 ～ 1  |
| 100      | 2.5 ～ 10  |
| 200      | 5 ～ 20    |
| 300      | 7.5 ～ 30  |
| 400      | 10 ～ 40   |
| 500      | 12.5 ～ 50 |
| 1,000    | 25 ～ 100  |

【使用上の注意】

(基本的事項)

1. 守らなければならないこと

(一般的注意)

- ・本剤は、スズキ目魚類の類結節症を治療するために使用し、スズキ目魚類以外の魚又は動物には使用しないこと。
- ・本剤は、必要量以上使用してもその治療効果は変わらないことから、定められた用法及び用量に従って正しく使用すること。
- ・用法及び用量に定められている期間使用した後は、治療の効果の有無にかかわらず、本品の使用を中止し、繰り返し使用しないこと。
- ・本剤は、病気の治療に必要な最小限の期間の使用に止めることとし、病気が治まった後は使用しないこと。
- ・本剤は、指導機関（家畜保健衛生所、魚病診断総合センター、水産試験場等）に相談の上使用すること。
- ・本剤は、「使用基準」の定めるところにより使用すること。

注意：本剤は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第83条の4の規定に基づき上記の用法及び用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品ですので、使用対象動物（スズキ目魚類）について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守してください。  
スズキ目魚類：食用に供するために水揚げする前 5 日間

(使用者に対する注意)

- ・餌等に混合する際は、保護メガネ、マスク、手袋、作業着等を用し、粉じん等を吸い込まないように注意すること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- ・使用期限が過ぎたものは使用しないこと。
- ・本剤の色に異常が認められた場合には使用しないこと。
- ・本剤は、小児の手の届かないところに保管すること。
- ・本剤は、直射日光、高温及び多湿を避けて保管すること。
- ・本剤は、よく振り混ぜてから使用すること。
- ・誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないこと。
- ・使用済みの空容器等は、地方公共団体の条例等に従い適切に処分し、他に流用又は転用しないこと。
- ・本剤を廃棄する場合には、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体の条例等に従い適切に処分すること。

2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- ・誤って本剤を飲みこんだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- ・本剤が眼に入った場合には、直ちに水でよく洗い流し、医師の診察を受けること。

(取扱い上の注意)

- ・開封後は速やかに使用すること。

【薬理学的情報等】

(薬物動態)

- ・水温約 23℃ で、アンピシリンとして 20 mg (力価) / kg を約 232 g のブリに単回経口投与した場合、最大血中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は 1 時間、最大血中濃度 ( $C_{max}$ ) は 0.80  $\mu$ g (力価) / mL、血中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{4h}$ ) は 2.78  $\mu$ g (力価)  $\cdot$  hr / mL であった。

(薬効薬理)

- ・アンピシリンは細菌細胞壁のペプチドグリカンの架橋合成を阻害することによって、殺菌的に作用する。

【包装】

10 kg ( 1 kg  $\times$  10 分包)

【製品情報お問い合わせ先】

共立製薬株式会社 学術  
〒102-0073  
東京都千代田区九段北一丁目11番5号  
TEL:03-3264-7559

製造販売業者  
**共立製薬株式会社**  
東京都千代田区九段南 1-5-10

獣医師、薬剤師等の医療関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。