

## 6. アモキシシリンについて

松原清夫

(エーザイ株式会社動薬事業部)

Amoxicillin

Sugao MATSUBARA

Animal Health Product Division, Eisai Co., Ltd.

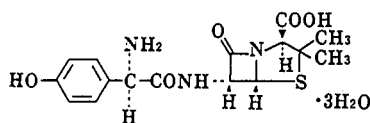
### 1. 開発の経緯

アモキシシリン（以下 AMPC と略）は 1968 年、英国ビーチャム社によって開発された合成ペニシリン系抗生物質である。AMPC はアンピシリン（以下 ABPC と略）ときわめて類似の構造を有し、これら両薬剤には種々の性質に

一般名：アモキシシリン (Amoxicillin)

化学名：(2S, 5R, 6R)-6-((R)-(-)-2-Amino-2-(*p*-hydroxyphenyl) acetamido) -3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

化学構造：



$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O : 419.46$

性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末であり、水又は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、アセトン又はクロロホルムにはほとんど溶けない。

において共通点がみられる。しかし、AMPC が ABPC と大きく異なるのは、経口投与後の吸収効率の面で AMPC が優れている点である。この特長にもとづき、経口用ペニシリン剤として AMPC の医療用医薬品がわが国でも 1974 年に承認されている。一方、欧米では 1970 年代にすでに AMPC が動物用として応用され始めたが、わが国では 1980 年代に入り、牛、豚および鶏の細菌性疾患に対する治験が実施され、動物用医薬品としての有用性が確認された結果、1986 年、経口投与剤の製造が承認された。

### 2. 物理化学的性状

AMPC の一般名、化学名、化学構造および性状については図 1 に示すとおりである。AMPC は、6 アミノペニシラン酸を基本骨格とし、ABPC の側鎖のベンゼン核のパラ位に水酸基を導入した構造を有する。

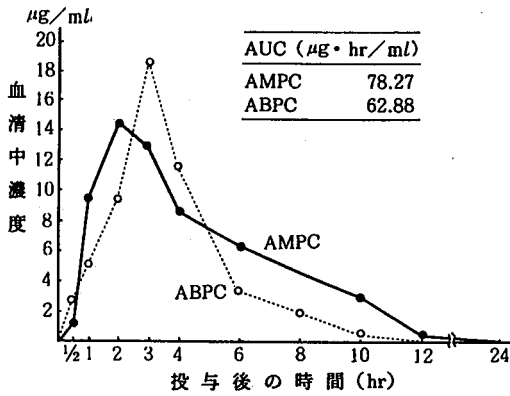
AMPC 製剤の安定性について検討した結果、種々の条件下で 3 カ月間および室温で 3 年間保存しても安定であった。また、AMPC 0.05 % 水溶液の安定性を溶解後 40 時間まで調べた結果、水温 10 °C の場合はほとんど分解されず、水温 30 °C では溶解後 20 時間の AMPC 残存率は 95 % 以上であったが、その後も経時的に分解が進行した（社内資料：柏野ら、1982）。

図 1 化学構造および性状

3. 体内吸収・分布

1) 吸収

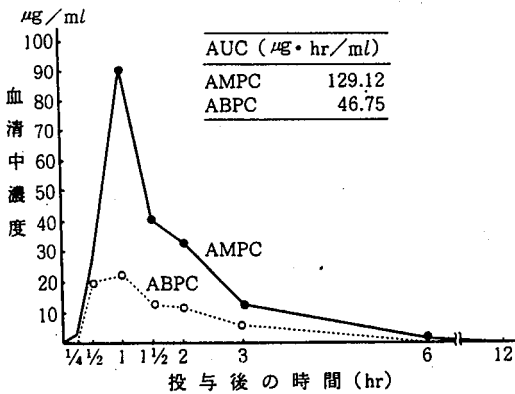
牛, 豚および鶏に AMPC 10% 製剤の水溶液を単一経口投与し, その後の血中濃度を, *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を試験菌とするディスク法によって測定した。



注) 1. 50mg(力価)/kg, 1回強制経口投与  
2. 子牛(平均体重47kg)各3頭の平均値

図2 牛における吸収

(未発表: 畜安研 浅沼ら, 1984)

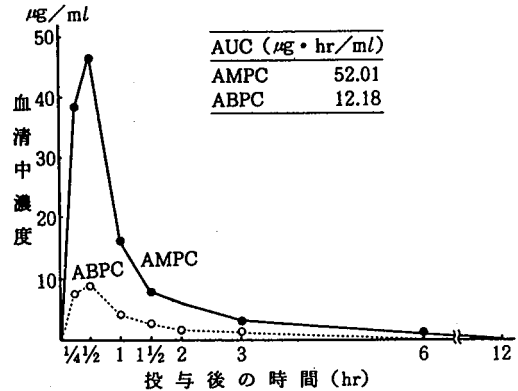


注) 1. 50mg(力価)/kg, 1回強制経口投与  
2. 子豚(平均体重31kg)各6頭の平均値

図3 豚における吸収

(未発表: 畜安研 中村ら, 1981)

牛における最高血中濃度は, AMPC では投与後2時間に, ABPCでは投与後3時間に得られた。ピーク値はABPCの方が若干高かったが, AMPCの方が持続時間が長く, ABPCより曲線下面積(以下AUCと略)の値は高かった(図2)。Zivら<sup>9)</sup>は, AMPCを代用乳に混合して子牛に投与した場合のAUC値は水か



注) 1. 50mg(力価)/kg, 1回強制経口投与  
2. プロイラー(8週令), 1分析試料は5羽分, 各6試料の平均値

図4 鶏における吸収

(未発表: 畜安研 中村ら, 1981)

表1 牛における体内分布

組織	AMPC濃度 (µg/g or ml)		
	1時間	6時間	12時間
肝臓	24.1	7.0	2.6
腎臓	19.7	14.9	4.9
脾臓	2.8	4.0	1.3
肺	12.8	5.4	0.9
心臓	14.0	2.4	0.9
筋肉	2.3	0.6	0.1
小腸	117.2	36.0	15.7
胆汁	209.7	299.3	160.4
血清	5.1	3.8	0.2

注) 1. 50mg(力価)/kg, 1回強制経口投与  
2. 子牛(平均体重48kg)各3頭の平均値

(未発表: 畜安研 浅沼ら, 1984)

ら投与した場合とはほぼ同等であり、いずれの場合も ABPC より約 3 倍以上高かったことを報告している。

豚では、AMPC、ABPC とも血中濃度は 1 時間後にピークに達した。ABPC に比較して AMPC の最高血中濃度は約 4 倍高く、また、AUC も約 2.7 倍高値が得られた (図 3)。プロイラーでは両薬剤とも投与後 30 分ですでに血中濃度はピークに達し、最高濃度において約 5 倍、AUC において約 4 倍、それぞれ AMPC の方が高い値を示した (図 4)。

以上のとおり、AMPC を家畜・家禽に経口投与した場合、実験動物やヒトの場合と同様、速やかに吸収され、その吸収率は ABPC よりかなり高いことが確認された。

2) 分布

牛、豚および鶏に AMPC を経口投与して体

内分布を調べた。薬剤の投与方法および AMPC の測定法は血中濃度の場合と同様である。

牛における成績を表 1 に示した。小腸における濃度がきわめて高く、また、肝臓、腎臓および肺へ比較的高濃度に移行し、これらの分布濃度はいずれの測定時においても血中濃度以上であった。一方、胆汁中濃度は投与後 1 時間からすでに顕著に高い値を示した。このことから、AMPC は経口投与後急速に吸収され、各臓器へ分布するとともに、肝-胆汁系を介して速やかに排泄され始めるものと推察された。すなわち、AMPC の排泄については、尿細管分泌により尿中へ排泄される経路と同時に、胆汁中排泄も重要な排泄経路であると考えられる。また、小腸において投与後 12 時間まで高濃度の AMPC 分布がみられるのは、この胆汁中排泄の影響と考えられる。

表 2 一般細菌に対する抗菌スペクトル (中沢ら<sup>3)</sup>)

a) グラム陽性菌			b) グラム陰性菌		
試 験 菌 株	(MIC $\mu\text{g/ml}$ )		試 験 菌 株	(MIC $\mu\text{g/ml}$ )	
	AMPC	ABPC		AMPC	ABPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.1	0.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.05	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.1	0.1	<i>Neisseria meningitidis</i>	0.1	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.39	0.2	<i>Escherichia coli</i> NIH JC	6.25	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.39	0.2	<i>Escherichia coli</i> NIH	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> E-40	0.2	0.1	<i>Escherichia coli</i> K-12	6.25	3.12
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80(PC-R)	>100	>100	<i>Enterobacter aerogenes</i>	50	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.2	0.2	<i>Salmonella typhi</i>	0.39	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S <sub>23</sub>	0.013	0.013	<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.2	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.025	0.025	<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.39	0.39
<i>Streptococcus faecalis</i>	1.56	1.56	<i>Salmonella enteritidis</i>	3.12	3.12
<i>Streptococcus viridans</i>	1.56	3.12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.78	0.78
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type I	0.025	0.025	<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	6.25	3.12
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type II	0.05	0.05	<i>Shigella flexneri</i> 2a	3.12	1.56
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type III	0.05	0.05	<i>Shigella boydii</i> EW-28	12.5	6.25
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	<0.013	<0.013	<i>Shigella sonnei</i> EW-33	1.56	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.78	0.39	<i>Proteus vulgaris</i>	50	50
<i>Bacillus anthracis</i>	0.05	0.05	<i>Proteus mirabilis</i> 1287	3.12	3.12
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.39	0.78	<i>Proteus morgani</i> Kono	>100	100
<i>Clostridium tetani</i>	0.39	0.39	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	>100
<i>Clostridium perfringens</i>	0.39	0.39			

注) 1. 教室保存の標準菌種約 40 株を使用  
 2. 日本化学療法学会感受性測定法による

豚およびブロイラーにおける AMPC の体内分布状況も牛の場合と類似しており、胆汁、小腸、肝臓および腎臓に高い分布を示した。なお、ブロイラーでは卵巣へも比較的高濃度に移行した (未発表：畜安研中村ら, 1981)。

#### 4. 試験管内効力試験

##### 1) 抗菌スペクトル

表3 牛由来細菌に対する試験内抗菌力

試験菌	MIC (μg/ml)	報告者
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	荒木ら
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39	荒木ら
<i>Staphylococcus sp.</i>	≤ 0.1 ~ 0.39	荒木ら
<i>Streptococcus bovis</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Streptococcus uberis</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Bacillus anthracis</i>	0.05	平井ら
<i>Corynebacterium bovis</i>	0.39	荒木ら
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Corynebacterium renale</i>	0.1 ~ 0.4	平井ら
<i>Escherichia coli</i>	0.39 ~ 12.5	浜名ら
<i>Salmonella dublin</i>	1.56	平井ら
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	3.12	梅本ら
<i>Pasteurella multocida</i>	< 0.025 ~ 0.2	梅本ら
<i>Haemophilus sp.</i>	0.05 ~ 0.1	梅本ら
<i>Haemophilus somnus</i>	≤ 0.2	瀬能

(未発表：社内資料, 1987)

表4 豚由来細菌に対する試験管内抗菌力

試験菌	MIC (μg/ml)	報告者
<i>Staphylococcus sp.</i>	0.2	荒木
<i>Streptococcus R</i> 菌群	0.025 ~ 0.1	岡本ら
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0.1 ~ 0.8	平井ら
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	< 0.025	鈴木
<i>Escherichia coli</i>	0.05 ~ 6.25	梅本ら
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1.56 ~ 3.12	平井ら
<i>Pasteurella multocida</i>	0.025 ~ 0.78	鈴木ら
<i>Pasteurella ureae</i>	0.2 ~ 1.56	鈴木
<i>Haemophilus pleuroneumoniae</i>	0.2	鈴木ら

(未発表：社内資料, 1987)

一般細菌に対する抗菌スペクトルを表2に示した。AMPCは多くのグラム陽性菌群および陰性菌群に抗菌活性を有し、これらすべての細菌に対する試験管内抗菌力は、ABPCとほぼ同程度である。抗菌力に及ぼす諸因子の影響については、培地 pH およびヒト血清添加によってほとんど影響されず、接種菌量については、AMPCおよびABPCとも10<sup>5</sup>個/ml以上で段階的に抗菌力が減弱することが認められている<sup>3)</sup>。

##### 2) 動物由来菌に対する抗菌力

表5 鶏由来細菌に対する試験管内抗菌力

試験菌	MIC (μg/ml)	報告者
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 0.025 ~ 0.39	田口ら
<i>Escherichia coli</i>	1.56 ~ 3.13	田口ら
<i>Salmonella gallinarum</i>	3.13	平井ら
<i>Salmonella pullorum</i>	0.8 ~ 3.13	平井ら
<i>Salmonella bareilly</i>	1.56	平井ら
<i>Salmonella newington</i>	1.56	平井ら
<i>Salmonella potsdam</i>	1.56	平井ら
<i>Salmonella monteideo</i>	1.56	平井ら
<i>Salmonella thompson</i>	3.13	平井ら
<i>Salmonella infantis</i>	0.8 ~ 1.6	瀬能
<i>Salmonella blockley</i>	0.8 ~ 1.6	瀬能
<i>Haemophilus paragallinarum</i> A型菌	0.1 ~ 0.4	平井
<i>Haemophilus paragallinarum</i> C型菌	0.05 ~ 1.56	平井

(未発表：社内資料, 1987)

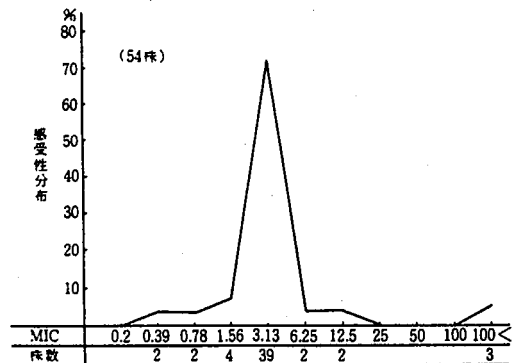


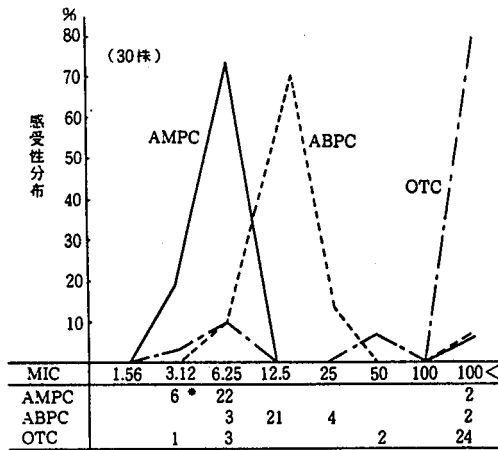
図5 牛由来 *E. coli* 野外分離株のAMPCに対する感受性分布

(未発表：鹿児島大学農学部 浜名ら, 1985)

牛、豚および鶏由来菌に対する AMPC の試験管内抗菌力を表 3、表 4 および表 5 に示した。*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli* (大腸菌), *Salmonella*, *Bordetella*, *Pasteurella*, *Haemophilus* 等に強い抗菌活性を示した。

3) *E. coli* 野外分離株の AMPC に対する感受性分布

子牛の下痢便由来 *E. coli* の AMPC に対する感受性分布は、MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に高いピークを示し、供試株の 87% が MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$



注) 1. MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) は日本化学療法学会標準法により測定  
3. ●菌株数

図 6 豚由来 *E. coli* 野外分離株の薬剤感受性分布 (未発表: エーザイ 荒木, 1979)

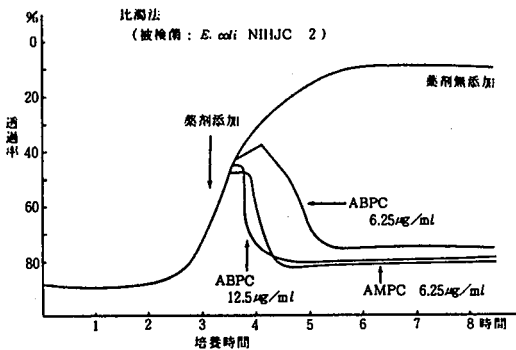


図 7 殺菌作用 (中沢ら<sup>3)</sup>)

以下に分布した (図 5)。また、病豚 (下痢症、敗血症) 由来の *E. coli* についての成績は図 6 に示すとおり、AMPC に対しては MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に感受性のピークを示し、供試株の 93% が MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。ABPC に対する感受性の分布カーブは AMPC の場合と類似の傾向を示したが、ピークは AMPC より 1 段階高い 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。オキシテトラサイクリン (OTC) に対しては、80% が耐性株であった。

4) 殺菌作用

AMPC の作用機序は他のペニシリン系やセフェム系抗生物質と同様、細菌細胞壁の合成阻害であり、ペプチドグリカン架橋酵素を不活化することによって殺菌作用を示すといわれる。

AMPC の殺菌作用を比濁法によって検討した成績によると、菌の対数増殖期に AMPC を添加した結果、約 30 分後には菌の増殖が止まり、その後増殖曲線は急激に下降して、添加の 1 時間以降は一定となり、かつ、この効果は ABPC の約 2 倍強いことが認められている (図 7)。なお、生菌数測定法によっても同様の結果が得られている<sup>3)</sup>。

5. 生体内効力試験

マウス実験感染症に対する AMPC の効果を ABPC と比較した成績によると、両薬剤の MIC が等しい 6 種の菌株を用いたいずれの感染症においても AMPC の効果が有意 ( $P < 0.01$ ) にすぐれ、 $PD_{50}$  値が ABPC に比較して 2~3 倍低かったことが示されている (表 6)。生体内における AMPC の効力が ABPC より強い理由として、AMPC の経口投与による吸収効率が高いことに加えて、菌の形態学的変化の観察から、AMPC の溶菌作用は ABPC より速効的であることにもよると考えられている<sup>1)</sup>。

表6 マウス実験的感染症に対する効果 (Comberら<sup>2)</sup>)

接種菌株	PD <sub>50</sub> (mg/kg)		MIC (μg/ml)	
	AMPC	ABPC	AMPC	ABPC
<i>Escherichia coli</i> 8	30.5	77.9	5.0	5.0
<i>Salmonella typhimurium</i> 10	7.3	20.8	0.5	0.5
<i>Klebsiella aerogenes</i> 18	5.1	17.3	2.5	2.5
<i>Proteus mirabilis</i> 13	6.7	18.2	1.25	1.25
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.18	0.35	0.05	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> CN10	0.15	0.55	0.01	0.01

- 注) 1. 菌は100~1,000LD<sub>50</sub>量を腹腔内に接種  
 2. PD<sub>50</sub>: 50%防御量(菌接種後4日目までの生存数から算出)  
 3. 薬剤の投与は菌接種直後に種々の濃度を1回経口投与

## 6. 臨床応用試験

### 1) 効果判定基準および有効率の計算式

牛および豚の下痢症および肺炎に対する臨床試験の実施に際しては、臨床症状の改善度により薬効の判定基準を設定した(表7, 表8)。また、供試頭数のうち著効および有効と判定された症例数の割合をもって有効率とし、やや有効および無効と判定された症例はいずれも無効

例として処理した。

### 2) 牛および豚の下痢症に対する試験成績

牛における試験は3カ所で実施した。表9に示す各用量のAMPCを投与した結果、平均93.6%の高い有効率を示し、用量間には有意の差はみられなかった。下痢症状の平均回復日数は3.5日であった。なお、初診時の病勢区分別

表7 下痢症に対する効果判定基準および有効率の計算式

(初診時病勢区分)

区分	臨床症状
軽症	元気・食欲正常。便状は軟便~水様便。
中症	元気・食欲軽度の不振。便状は軟便~水様便。
重症	元気・食欲重度の不振ないし廃絶。便状は水様便。

(効果判定基準)

区分	判定基準
著効	5日間以内の投薬で症例が改善され、5日以内に正常便に回復した症例
有効	5~7日間の投薬で、7日以内に正常便ないし軟便に改善された症例(追加治療の必要がない症例)
やや有効	7日間の投薬で、正常ないし軟便にまで改善されるのに7日以上を要した症例(追加治療を含む)
無効	便状の改善が全く認められず、他の薬剤に変更した症例および死亡症例

(有効率の計算式)

$$\text{有効率 (\%)} = \frac{\text{著効頭数} + \text{有効頭数}}{\text{供試頭数}} \times 100$$

表8 肺炎，気管支炎に対する効果判定基準および有効率の計算式

(初診時病勢区分)

区 分	患 畜 の 状 況
軽 症	臨床症状が全般的に軽微な症例
中 症	食欲不振，発熱，発咳，鼻汁などの症状が認められ，かつ特定の項目のみに強い症状を示す症例
重 症	食欲不振ないし廃絶および発熱，発咳，鼻汁などの症状が全般的に重度な症例

(効果判定基準)

区 分	判 定 基 準
著 効	5日間以内の投薬で症例が改善され，5日以内に症状が消失した症例
有 効	5～7日間の投薬で，7日以内に症状が消失ないし著しく改善された症例(追加治療の必要がない症例)
やや有効	7日間の投薬で，症状の改善に7日以上を要した症例(追加治療を含む)
無 効	症状の改善が全く認められず，他の薬剤に変更した症例および死亡症例

[有効率の計算式]

$$\text{有効率 (\%)} = \frac{\text{著効頭数} + \text{有効頭数}}{\text{供試頭数}} \times 100$$

に有効率を算出した結果，軽症例では100%，中症例では93.3%および重症例では87.5%となり，また，軽症例および中症例では重症例より回復日数が短縮した。

豚における試験は3カ所で実施し，表10に示すとおり，平均有効率は94.4%を示し，高い治療効果が認められた。10 mg/kg 群の供試豚はすべて重症例であり，このうち1腹11頭は水様便から軟便にまで回復したが，その後も他剤を継続投与したためやや有効（無効例として処理）と判定され，有効率は他の群より低い

結果になった。なお，投薬前に一部の病豚の直腸便から菌分離を行った結果，60%から *E. coli* が分離された。分離株の一部について行った薬剤感受性試験の結果を表11に示した。

3) 牛および豚の肺炎に対する試験成績

臨床的に肺炎もしくは気管支炎と診断された患畜を供試し，牛では3カ所，豚では4カ所において臨床試験を実施した。投薬前に一部の供試動物の鼻腔から，*Pasteurella*，*Haemophilus* および *Bordetella* の分離を試みた結果，牛お

表9 子牛の下痢症に対する治療成績

投 与 量	供試頭数	効 果 判 定				有 効 率 (%)	平均回復 日数
		著 効	有 効	やや有効	無 効		
3mg(力価)/kg/日	5	1	3		1	80.0	6.0
5mg(力価)/kg/日	52	46	5		1	98.1	2.5
10mg(力価)/kg/日	21	10	8	2	1	85.7	5.0
計	78	57	16	2	3	93.6	3.5

注) 1. AMPC10%製剤を微温湯に溶解して1日1回，3～7日間経口投与  
 2. 供試牛は1～3カ月令を中心とする乳用雄子牛または黒毛和種  
 (未発表：日獣大内野ら，1984)

表10 豚の下痢症に対する治療成績

供試豚	投 与 量	供試 頭数	効 果 判 定				有効率 (%)
			著 効	有 効	やや有効	無 効	
哺乳豚	3mg (力価) / kg / 日	77	61	16			100
	5mg (力価) / kg / 日	22	22				100
	10mg (力価) / kg / 日	37	26		11		70.3
育成豚	5mg (力価) / kg / 日	60	60				100
合 計		196	169	16	11		94.4

- 注) 1. AMPC10%製剤を微温湯に溶解または少量の飼料に混合して1日1回, 3~6日間経口投与  
 2. 供試豚は10~28日令の哺乳豚14腹136頭および3~4カ月令の育成豚60頭  
 (未発表: 日獣大内野ら, 1984)

表11 豚の下痢便由来E. coliの薬剤感受性

株 No.	MIC (μg/ml)			
	AMPC	TC	KM	EM
(1)	0.05	>100	6.25	50
(2)	0.78	6.25	6.25	25
(3)	>100	>100	12.5	12.5
(4)	0.78	>100	12.5	12.5
(5)	1.56	25	12.5	100
(6)	>100	>100	12.5	100
(7)	1.56	100	3.12	100
(8)	0.78	>100	3.12	12.5

- 注) 日本化学療法学会感受性測定法による  
 (未発表: 日獣大内野ら, 1984)

よび豚とも約60%からこれらの菌が単一または複合で分離され, これらのうち, *P. multocida*の分離頻度が最も高かった。

牛における成績を表12に, 豚における成績を表13に示した。それぞれの平均有効率は79.4%および96.6%であり, 両動物の場合とも用量間に有意の差は認められなかった。初診時に重症であった例における有効率は, 軽症例および中症例より低く, 牛, 豚ともやや有効および

無効と判定された症例はいずれも重症例の一部であった。このことから, 下痢症の場合と同様, 早期治療の重要性が示唆された。患者から分離された細菌の薬剤感受性を調べた結果, いずれの分離株もAMPCに対して高い感受性を示した(表14)。

4) 鶏大腸菌症に対する試験成績

翼の下垂, 鶏冠のチアノーゼと貧血および呼吸器症状を呈し, また, 細菌検索の結果大腸菌症と診断されたブロイラー鶏群を供試し, 表15に示す試験区分にしたがって試験を実施した。効果の判定は死亡羽数の推移によって行った。飲水投与の場合, いずれも投薬により, 臨床症状の改善とともに死亡率は速やかに減少した。10mg/kg群(症例3)は3日の投薬で治癒したが, これは投薬開始時の病勢が他の群に比較して弱かったためと考えられる。飼料に添加して投与した場合の回復経過は, 飲水投与の場合より緩慢であった。

25mg/kgおよび50mg/kgの飲水投与群を例にとり, 薬効の発現と経過について検討した。図8は, 投薬開始日を原点として投薬前後における累積死亡率の推移を示したものである。両群とも投薬後1日目は投薬前の病勢がそのま



表12 牛の肺炎，気管支炎に対する治療成績

投 与 量	供試 頭数	効 果 判 定				有 効 率 (%)
		著 効	有 効	やや有効	無 効	
3mg(力価)/kg/日	12	5	5	2		83.3
5mg(力価)/kg/日	25	8	11	5	1	76.0
10mg(力価)/kg/日	31	5	20	4	2	80.6
計	68	18	36	11	3	79.4

- 注) 1. AMPC10%製剤を微温湯に溶解して1日1回，2～7日間経口投与  
 2. 供試牛は1カ月令未満～5カ月令の乳用雄子牛  
 (未発表：日獣大内野ら，1984)

表13 豚の肺炎に対する治療成績

投 与 量	供試 頭数	効 果 判 定				有 効 率 (%)
		著 効	有 効	やや有効	無 効	
3mg(力価)/kg/日	10	10				100
5mg(力価)/kg/日	81	75	4	1	1	97.5
10mg(力価)/kg/日	28	24	2		2	92.9
計	119	109	6	1	3	96.6

- 注) 1. AMPC10%製剤を飲水に溶解または飼料に混合して1日1回，3～5日間経口投与  
 2. 供試豚は2～7カ月令の育成豚。  
 (未発表：日獣大内野ら，1984)

表14 牛および豚の肺炎由来細菌の薬剤感受性

分 離 菌	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	AMPC	TC	KM	EM
<i>Pasteurella multocida</i> (13株)	< 0.025 ~ 0.2	$\leq$ 0.1 ~ 12.5	0.2 ~ 12.5	0.2 ~ 25
<i>Haemophilus</i> sp. (5株)	< 0.05 ~ 0.2	0.2 ~ 0.39	1.56 ~ 3.12	0.39 ~ 0.78
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (5株)	3.12	1.56 ~ 6.25	6.26 ~ 12.5	6.25 ~ 12.5

- 注) 日本化学療法学会感受性測定法による  
 (未発表：日獣大内野ら，1984)

表15 鶏大腸菌症に対する治療試験

〔試験区分〕

試験No.	症例No.	供試羽数 (羽)	日 令 (日)	投 与 量 (mg(力価) / kg / 日)	投与日数 (日)	投 与 方法
I	1	6,000	33	25	5	飲 水
	2	3,000	33	50	5	飲 水
II	3	1,500	50	10	3	飲 水
	4	1,000	10	50	5	飲 水
III	5	3,000	23	12	7	飼 添

注) 症例 1 ~ 4 は AMPC10% 製剤, 症例 5 は AMPC1.5% 製剤を使用

〔試験結果: 死亡率の推移〕

症例 No.	経 過 日 数 (* 投薬開始)									
	1	2	3 *	4	5	6	7	8	9	10
1	0.38%	0.57	0.62	0.58	0.3	0.1	0.03	0.07	0	0
2	0.33	0.87	0.97	0.87	0.67	0.23	0	0.07	0	0
3	0.87	0.87	0.67	0.2	0					
4	0.8	0.7	0.8	0.2	0	0	0.1			
5	0.43	0.43	0.3	0.73	0.63	0.47	0.7	0.23	0.03	0

(未発表: 日獣大内野ら, 1984)

ま続いているが, 投薬開始後 2~3 日目にみられる曲線上の変曲点は薬効の発現を示しており, また, 5 日目以降, 曲線は横軸に平行となり, 死亡の終息を示している。以上の結果, 鶏大腸菌症の治療に AMPC を投与した場合, 2~3 日で薬効が発現し, 投与後 5 日目には治癒に至るものと判断された。

なお, 投薬前に一部の病鶏について菌分離を実施した結果, 全検査ヒナの種々の臓器から *E. coli* が分離された。これらの分離株に対する AMPC の MIC を測定した結果, 試験株の 85.7% に対して 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

## 7. 安全性および残留性試験

AMPC は選択毒性がすぐれ, 動物に対する毒性がきわめて低いことが認められている。AMPC の臨床最大用量 (牛, 豚: 10 mg 力価/kg/日, 鶏: 50 mg 力価/kg/日) およびその 5 倍ないし 10 倍量を, 牛には代用乳に混合し, 豚およびブロイラーには飲水および飼料に混合してそれぞれ 7 日間連続投与を行い, 安全性について検討した。一般症状, 発育成績および投薬前後における血液学的検査, 生化学的検査, 病理学的検査, 尿検査の各所見を無投薬対照群と比較した結果, いずれの動物においても投薬にもとづく異常は認められなかった (未発表:

表16 製剤名と承認事項および使用上の注意

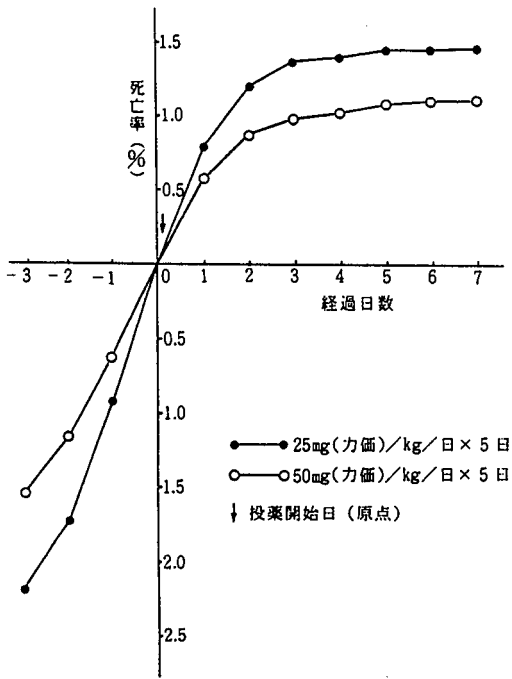


図8 鶏大腸菌症に対する治療成績 (累積死亡率の推移)

帯広畜大 一条ら, 1983)。

同様の投与により, 牛, 豚およびブロイラーにおける残留性について調査した。肝臓, 腎臓, 筋肉, 脂肪および小腸における AMPC の残留濃度を *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を試験菌とするディスク法によって測定した結果, これらの組織・臓器の全分析試料において AMPC 濃度が検出限界 (0.015 ppm) 以下になる日数は, 牛 5 日, 豚 1 日およびブロイラー 2 日であった (未発表: 畜安研 中村ら, 1983)。

以上の結果, AMPC は副作用および残留性の両面において安全性が高いことが確認された。

(参考)

AMPC の製剤名と承認事項および使用上の注意を表 16 に示した。

製剤名: アンキシリン可溶散  
 製造所名: エーザイ株式会社  
 成分含量: 1g中に日局アモキシシリン100mg(力価)含有。  
 用法・用量: 通常, 体重1kgあたりアモキシシリンとして下記の量を1日量とし, 飲水に溶かすかあるいは飼料に混合して, 1日1~2回, 経口投与する。  
 ◦牛(5か月令を超える牛を除く): 肺炎3~10mg(力価), 大腸菌による下痢症5~10mg(力価)。  
 ◦豚: 3~10mg(力価)。  
 ◦鶏(産卵鶏を除く): 10~50mg(力価)。

効能・効果:

[有効菌種]

ブドウ球菌, 連鎖球菌, 大腸菌, ボルデテラ, パスツレラ, ヘモフィルス。

[適応症]

牛, 豚: 肺炎, 大腸菌による下痢症。鶏: 大腸菌症。

使用上の注意:

1. 本剤は週余にわたる連続投与を避けること。
2. 飲水投与の場合は用時調製すること。
3. 本剤投与後, 下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。

牛: 20日, 豚: 15日, 鶏: 5日

有効期間: 国家検定合格の翌月から3年。

文献

- 1) Boon, R. J., and Comber, K. R.: Bactericidal effects of sodium amoxicillin and sodium ampicillin against gramnegative bacilli in vitro and in vivo and the morphological response in vivo. *curr. Ther. Res.* 30, 981-994 (1981)
- 2) Comber, K. R., Osborne, C. D., and Suther-

land, R.: Comparative effects of amoxicillin and ampicillin in the treatment of experimental mouse infections. Antimicrob. Agents Chemother. 7, 179-185 (1975)

- 3) 中沢昭三, 北中英良, 大槻雅子, 福井正憲:  
合成ペニシリン amoxicillin にかんする細菌学的

研究。Chemotherapy, 21, 1375-1382 (1973)

- 4) Ziv, G., Nouws, J. F. M., Groothuis, D. G., and van Miert, A. S. J. P. A. M.: Oral absorption and bioavailability of ampicillin derivatives in calves. Am. J. Vet. Res. 38, 1008-1013 (1977)

### 討 論 (座長: 井上 勇・日大)

質問 (佐藤静夫・全農家衛研): ①効果判定基準は「薬審」などで規定されたものか, あるいは社内的なものか。②もし可能なら下痢症, 肺炎などの効果判定規準, 試験法などが規定されていた方が良いと思われるか。

答 (松原清夫・エーザイ)

①社内的なものである。

②思う。(どちらかといえば)

質問 (井上勇・日本大学): AMPC と ABPC の吸収の差はどういう理由によるのか。

答 (松原清夫): AMPC の方が ABPC より脂溶性が高いためと考えられる。

質問 (中根淑夫・科学飼料研究所): 子豚の下痢症治療の際に経口補液剤を投与したものは無効とした事由は? 一般に下痢の治療は広く経口補液剤を用いられていると思う。

答 (松原清夫): 御指摘のとおり, 下痢症の治療には補液を用いることが多く, この場合, 有効とすべきと考える。ただし今回の試験では補液を含め

て他剤使用の場合は「やや有効」とし, 「やや有効」は無効例として処理するよう取り決めてあったためである。

質問 (赤井直利・明治製菓): ①残留データによれば, 牛, 豚, 鶏では AMPC は 3 日で消失している。一方, 承認された休薬期間は牛 20 日, 豚, 鶏 15 日となっており, データとかけはなれているが, どういう理由によるか。②FDA のデータは確認したか。

答 (松原清夫)

①FDA の承認内容との比較により残留調査会で指示されたものである。

②FDA の残留性データは入手していない。

質問 (武田植人・明治製菓・薬品研): 鶏大腸菌感染症で投薬量 1, 0.5, 0.25, 0.01% に表現しているが, mg(力価)/kg に換算するとどうなるか。

答 (松原清夫): 体重当たりの投与量として設定しなかったので明確ではないが, 0.25% で約 15 mg/kg 程度と考えられる。