

(別添)

コリスチン (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、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：コリスチン(Colistin)

(2) 用途：抗生物質

コリスチンは、*Bacillus polymyxa* var. *colistinus*から分離されたポリミキシン群抗生物質で、ポリミキシンEと同一であるとされており、コリスチンA及びコリスチンBを主成分とする混合物である。ペプチド系抗生物質で菌細胞膜の破壊及び酸化酵素代謝を阻害することにより、グラム陰性菌の発育を阻止する。

我が国では、飼料添加物として指定及び動物用医薬品として承認されており、飼料効率の改善及び細菌性下痢症の治療の目的でそれぞれ使用される。

(3) 化学名 (IUPAC) :

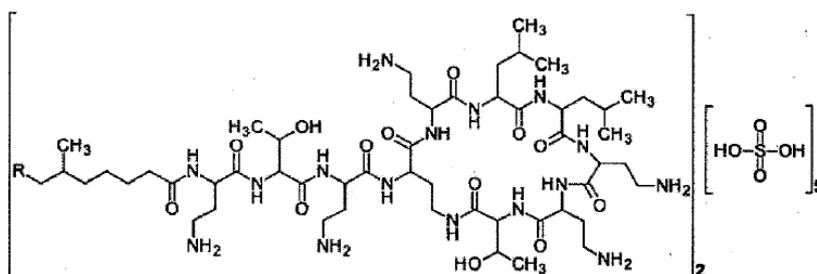
コリスチンA :

N-[3-amino-1[[1-[[3-amino-1-[[6, 9, 18-tris(2-aminoethyl)-3-(1-hydroxyethyl)-12, 15-bis(2-methylpropyl)-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20-heptaaxo-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19-heptazacyclotricos-21-yl] carbamoyl]propyl] carbamoyl]-2-hydroxypropyl] carbamoyl]propyl]-6-methyl-octanamide

コリスチンB :

N-[3-amino-1[[1-[[3-amino-1-[[6, 9, 18-tris(2-aminoethyl)-3-(1-hydroxyethyl)-12, 15-bis(2-methylpropyl)-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20-heptaaxo-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19-heptazacyclotricos-21-yl] carbamoyl]propyl] carbamoyl]-2-hydroxypropyl] carbamoyl]propyl]-5-methyl-heptanamide

(4) 構造式及び物性



硫酸コリスチンA : R = CH₃

硫酸コリスチンB : R = H

分子式



分子量

コリスチンA 1169.47

コリスチンB 1155.44

(参考) 硫酸コリスチンA 1414.66

硫酸コリスチンB 1400.63

常温における性状：結晶粉末

溶解性：コリスチン塩は、水に溶けやすい。また、エーテル、アセトン、クロロホルムにほとんど溶けず、メチルアルコールにわずかに溶ける。

(5) 適用方法及び用量

①飼料添加物

我が国において飼料に含むことができる硫酸コリスチンの量は表1のとおり。

表1 硫酸コリスチンの飼料添加物としての使用量等 (飼料1トン当たり)

対象動物	使用時期	使用量
鶏（ブロイラーを除く。）用	幼すう用・中すう用	2～20 g 力価*
ブロイラー用	前期用	2～20 g 力価
	後期用	2～20 g 力価
豚用	ほ乳期用	2～40 g 力価
	子豚期用	2～20 g 力価
牛用	ほ乳期用	20 g 力価

- ・鶏（ブロイラーを除く。）用幼すう用：ふ化後おおむね4週間以内の鶏用飼料
 - ・鶏（ブロイラーを除く。）用中すう用：ふ化後おおむね4週間を超え10週間以内の鶏用飼料
 - ・ブロイラー用前期用：ふ化後おおむね3週間以内のブロイラー用飼料
 - ・ブロイラー用後期用：ふ化後おおむね3週間を超え食用として屠殺する前7日までのブロイラー用飼料
 - ・豚用ほ乳期用：体重がおおむね30kg以内の豚用飼料
 - ・豚用子豚期用：体重がおおむね30kgを超え70kg以内の豚（種豚育成中のものを除く。）用飼料
 - ・牛用ほ乳期用：生後おおむね3月以内の牛用飼料
 - ・食用を目的として屠殺する前7日の牛、豚、鶏に使用してはならない
- *硫酸コリスチン1g 力価はコリスチン0.8gに相当する

②動物用医薬品

我が国において承認されている動物用医薬品としての用法・用量は表2のとおり。

表2 硫酸コリスチンの動物用医薬品としての用法及び用量

医薬品	使用対象動物	用法及び用量	使用禁止期間
硫酸コリスチンを有効成分とする飼料添加剤	豚 (生後4月を超えるものを除く。)	飼料1t当たり200g力価 *以下の量を混じて経口投与すること。	食用に供するためにと殺する前3日間
硫酸コリスチンを有効成分とする飲水添加剤	牛 (生後6月を超えるものを除く。)	1日量として体重1kg当たり5mg力価以下の量を飲水に溶かして経口投与すること。	食用に供するためにと殺する前3日間
	豚 (生後4月を超えるものを除く。)	1日量として体重1kg当たり10mg力価以下の量を飲水に溶かして経口投与すること。	食用に供するためにと殺する前3日間

*硫酸コリスチン1g力価はコリスチン0.8gに相当する

2. 残留試験結果

(1) 分析の概要

- ①分析対象化合物：コリスチンA及びコリスチンB
- ②分析法：微生物学的定量法により各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 牛及び豚における残留試験

牛及び豚を用いた硫酸コリスチンの経口投与試験が実施され、食用組織中の残留濃度が測定された。結果を表3に示す。

表3 牛及び豚におけるコリスチンの残留試験結果 (単位； $\mu\text{g/g}$)

試験動物	硫酸コリスチン投与量	休薬期間	試験部位					定量限界
			筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	
牛	5mg力価/kg体重を1日3回飲水投与	72時間	定量限界未滿	定量限界未滿	定量限界未滿	定量限界未滿	定量限界未滿	0.05
豚	飼料1t当たり200g力価を混じり経口投与	0日	定量限界未滿	定量限界未滿	0.230	定量限界未滿	—	0.025
		1日	定量限界未滿	定量限界未滿	0.110	定量限界未滿	—	
		3日	定量限界未滿	定量限界未滿	定量限界未滿	定量限界未滿	—	

3. 許容一日摂取量 (ADI) 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、平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305025号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたコリスチンに係る食品健康影響評価について、平成18年度食品安全確保総合調査の「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」における硫酸コリスチンの試験結果から、国際的コンセンサスが得られている手法*により、算出した以下の微生物学的ADIを採用することが適当と考えられると評価されている。

* 国内の動物用医薬品の申請ガイドラインについても、平成18年3月よりVICHガイドラインが採用されている

$$\begin{aligned}
 \text{ADI} &= \frac{\text{MICcalc } (\mu\text{g/mL}) \times \text{結腸内容物 (220g)}}{\text{経口用量として生物学的に} \times \text{ヒト体重 (60kg)} \\
 &\quad \text{利用可能な比率}} \\
 &= \frac{0.541 (\mu\text{g/mL}) \times \text{結腸内容物 (220g)}}{0.5 \times 60 (\text{kg})} \\
 &= 4 \mu\text{g/kg 体重/日}
 \end{aligned}$$

4. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、米国、EU及びカナダにおいて使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されており、ADIとして0.007mg/kg 体重/日が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象：コリスチンA及びコリスチンB

JECFAにおいて、コリスチンA及びコリスチンBは、コリスチンの残留マーカールとすることができることを踏まえ、コリスチンの分析対象化合物をコリスチンA及びコリスチンBの和とする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき計算される1日当たりの摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。なお、JECFAにおいて、コリスチンA及びコリスチンBの抗菌活性が総抗菌活性の約80%であるとされていることを踏まえ、コリスチンA及びコリスチンBの暴露評価とあわせて総抗菌活性についても暴露評価を行った。

	TMDI/ADI (%)	
	コリスチンA及びコリスチンB	総抗菌活性
国民平均	10.6	13.3
幼小児（1～6歳）	32.4	40.5
妊婦	10.9	13.7
高齢者（65歳以上）*	10.4	13.1

*高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

- (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、表中にない食品に関して、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。

(別紙 1)

コリスチン (抗生物質)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	薬事法 ppm	国際基準 ppm	EU ppm	休薬期間	残留試験成績
牛の筋肉	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15	と殺する前3日間	定量限界 (0.05 μg/g) 未満
豚の筋肉	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15		定量限界 (0.025 μg/g) 未満
その他の陸棲哺乳類* ¹ に属する動物の筋肉* ²	0.15	0.3		0.15	0.15		
牛の脂肪	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15	と殺する前3日間	定量限界 (0.05 μg/g) 未満
豚の脂肪	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15		定量限界 (0.025 μg/g) 未満
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.15	0.2		0.15	0.15		
牛の肝臓	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15	と殺する前3日間	定量限界 (0.05 μg/g) 未満
豚の肝臓	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15		定量限界 (0.025 μg/g) 未満
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.15	0.2		0.15	0.15		
牛の腎臓	0.2	0.3	0.28	0.2	0.2	と殺する前3日間	定量限界 (0.05 μg/g) 未満
豚の腎臓	0.2	0.3	0.28	0.2	0.2		定量限界 (0.025 μg/g) 未満
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.2		0.2	0.2		
牛の食用部分* ^{3*4}	0.2	0.3	0.28			と殺する前3日間	定量限界 (0.05 μg/g) 未満
豚の食用部分	0.2	0.3	0.28				定量限界 (0.025 μg/g) 未満
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.2					
乳	0.05	0.05		0.05	0.05		
鶏の筋肉	0.15	0.2		0.15	0.15		
その他の家きん* ⁵ の筋肉* ⁶	0.15	0.2		0.15	0.15		
鶏の脂肪	0.15	0.2		0.15	0.15		
その他の家きんの脂肪	0.15	0.2		0.15	0.15		
鶏の肝臓	0.15	0.2		0.15	0.15		
その他の家きんの肝臓	0.15	0.2		0.15	0.15		

鶏の腎臓	0.2	0.2		0.2	0.2		
その他の家きんの腎臓	0.2	0.2		0.2	0.2		
鶏の食用部分	0.2	0.2					
その他の家きんの食用部分	0.2	0.2					
鶏の卵	0.3	0.3		0.3	0.3		
その他の家禽の卵		0.3			0.3		
魚介類（さけ目魚類に限る。）		0.2			0.15		
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）		0.2			0.15		
魚介類（すずき目魚類に限る。）		0.2			0.15		
魚介類（その他の魚類*7に限る。）		0.2			0.15		
魚介類（貝類に限る。）		0.2			0.15		
魚介類（甲殻類に限る。）		0.2			0.15		
その他の魚介類*8		0.2			0.15		

平成17年11月29日厚生労働省告示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。

- *1：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- *2：その他の陸棲哺乳類については、国際基準の羊、山羊、ウサギの値を参照した。
- *3：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。
- *4：食用部分については、腎臓の値を参照した。
- *5：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
- *6：その他の家きんについては、国際基準の七面鳥の値を参照した。
- *7：その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。
- *8：その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

(別紙2)

コリスチンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*6 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.15	3.0*2	1.4*2	2.8*2	3.0*2
牛の脂肪	0.15				
牛の肝臓	0.15	0.0	0.0	0.0*5	0.0
牛の腎臓	0.2	0.1	0.0	0.2	0.1
牛の食用部分*1	0.2	0.1	0.0	0.1	0.1
豚の筋肉	0.15	5.4*2	3.4*2	6.0*2	5.4*2
豚の脂肪	0.15				
豚の肝臓	0.15	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の陸棲哺乳 類に属する動物の 筋肉	0.15	0.1	0.0	0.1*3	0.1
その他の陸棲哺乳 類に属する動物の 脂肪	0.15				
その他の陸棲哺乳 類に属する動物の 肝臓	0.15				
その他の陸棲哺乳 類に属する動物の 腎臓	0.2				
その他の陸棲哺乳 類に属する動物の 食用部分	0.2				
乳	0.05	7.1	10.0	9.2	7.1
鶏の筋肉	0.15	3.0*2	2.9*2	2.0*2	3.0*2
鶏の脂肪	0.15				
鶏の肝臓	0.15	0.0	0.0	0.4	0.0
鶏の腎臓	0.2	0*4	0*4	0*4	0*4

鶏の食用部分	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1
その他の家きんの 筋肉	0.15	0.0 ^{*5}	0.0 ^{*5}	0.0 ^{*5}	0.0 ^{*5}
その他の家きんの 脂肪	0.15				
その他の家きんの 肝臓	0.15				
その他の家きんの 腎臓	0.2				
その他の家きんの 食用部分	0.2				
鶏の卵	0.3	3.8	2.7	3.4	3.8
計	コリスチンA及びコリスチンB	22.7	20.5	24.4	22.8
	総抗菌活性 ^{*7}	28.4	25.6	30.5	28.5
ADI比 (%)	コリスチンA及びコリスチンB	10.6	32.4	10.9	10.4
	総抗菌活性	13.3	40.5	13.7	13.1

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

*1：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。

*2：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3：妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*4：摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*5：腎臓の基準値×筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分の摂取量

*6：高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*7：コリスチンA及びコリスチンBの抗菌活性が総抗菌活性の約80%であることを踏まえ、算出した。

(参考)

これまでの経緯

平成19年 3月5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19年3月8日	第181回食品安全委員会 (要請事項説明)
平成19年7月25日	第23回肥料・飼料等専門調査会
平成19年10月31日	第24回肥料・飼料等専門調査会
平成19年11月27日	第84回動物用医薬品専門調査会
平成19年12月20日	第220回食品安全委員会 (報告)
平成20年1月24日	第223回食品安全委員会 (報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成22年2月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年3月2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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斎藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

コリスチン

食品名	残留基準値案 (ppm)
牛の筋肉	0.15
牛の脂肪	0.15
牛の肝臓	0.15
牛の腎臓	0.2
牛の食用部分	0.2
豚の筋肉	0.15
豚の脂肪	0.15
豚の肝臓	0.15
豚の腎臓	0.2
豚の食用部分	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{*1} の筋肉	0.15
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.15
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.15
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{*2}	0.2
乳	0.05
鶏の筋肉	0.15
鶏の脂肪	0.15
鶏の肝臓	0.15
鶏の腎臓	0.2
鶏の食用部分	0.2
その他の家きん ^{*3} の筋肉	0.15
その他の家きんの脂肪	0.15
その他の家きんの肝臓	0.15
その他の家きんの腎臓	0.2
その他の家きんの食用部分	0.2
鶏の卵	0.3

*1：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*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。

*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。