

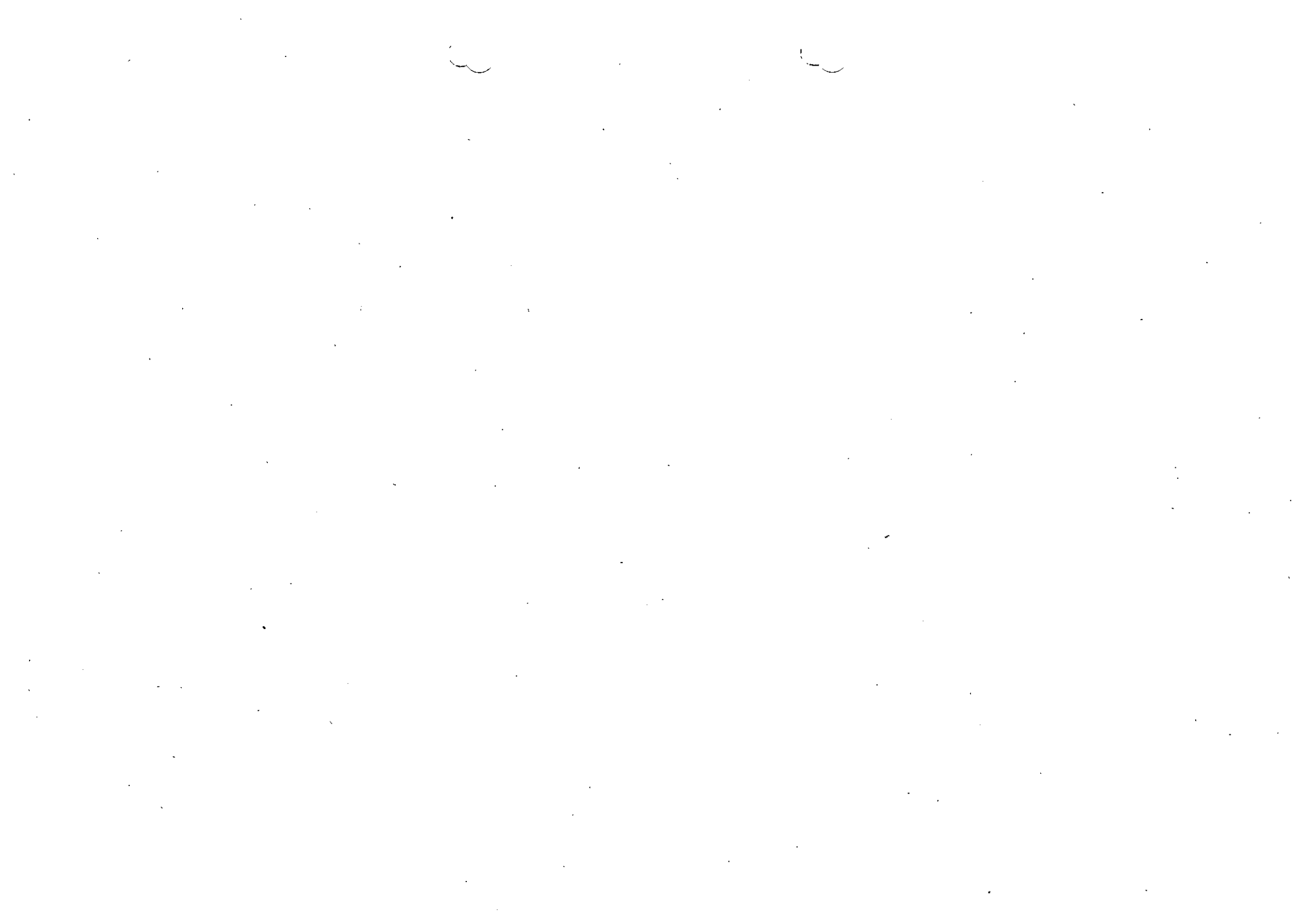
分科会報告品目（動物用医薬品関係）

・ コリスチン（暫定基準の見直し）	1
・ ラフォキサニド（暫定基準の見直し）	4 1
・ オキシベンダゾール（暫定基準の見直し）	7 1
・ カルプロフェン（暫定基準の見直し）	9 7
・ クレンブテロール（暫定基準の見直し+薬事法に基づく再審査申請に伴う残留基準の改定）	1 2 3

各剤について、

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

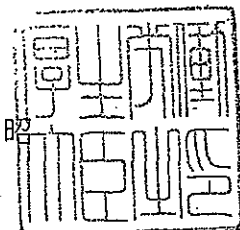




厚生労働省発食安0222第10号
平成22年2月22日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる飼料添加物及び動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

コリスチン

平成22年3月30日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年2月22日付け厚生労働省発食安0222第10号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくコリスチンに係る食品規格（食品中の飼料添加物及び動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

コリスチン

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質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)：

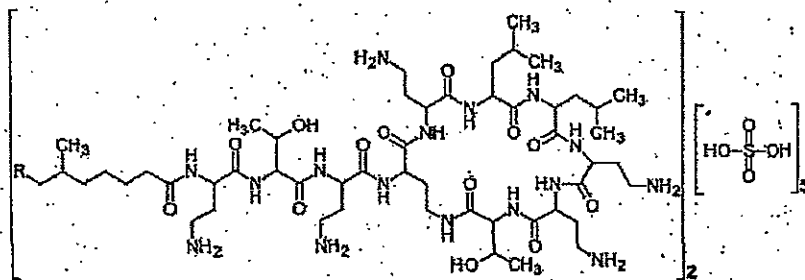
コリスチンA：

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-methyloctanoylamino

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]-6-methylheptanoylamino

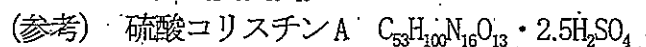
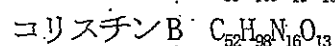
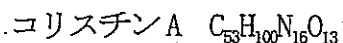
(4) 構造式及び物性



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。

塩酸メタノールを加えてホモジナイズした試料を遠心分離し、上清を水酸化ナトリウムで調整する。これを再び遠心分離し、上清にヘキサンを加え、メタノール・水層を分取して減圧下で濃縮乾固する。得られた残渣にリン酸緩衝液を加えて溶解し、試験菌 (*Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617) を調製した平板培地を用いて定量する。

(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	休業期間	試験部位					
			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	3日	検出限界未満	検出限界未満	検出限界未満	検出限界未満	検出限界未満	検出限界 0.05
豚	飼料1t当たり200g力価を混じて経口投与	0日	定量限界未満	定量限界未満	0.230	定量限界未満	—	定量限界 0.025
		1日	定量限界未満	定量限界未満	0.110	定量限界未満	—	
		3日	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	—	

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。

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

$$= \frac{0.541 (\mu\text{g/mL}) \times \text{結腸内容物 (220g)}}{0.5 \times 60 (\text{kg})}$$

$$= 4 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

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スとすることができると評価されていることを踏まえ、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。

* 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。

	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、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。

(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	検出限界 (0.05 μ g/g) 未満
豚の筋肉	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15		定量限界 (0.025 μ g/g) 未満
その他の陸棲哺乳類に属する動物* ¹ 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	検出限界 (0.05 μ g/g) 未満
豚の脂肪	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15		定量限界 (0.025 μ g/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	検出限界 (0.05 μ g/g) 未満
豚の肝臓	0.15	0.3	0.28	0.15	0.15		定量限界 (0.025 μ g/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	検出限界 (0.05 μ g/g) 未満
豚の腎臓	0.2	0.3	0.28	0.2	0.2		定量限界 (0.025 μ g/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	検出限界 (0.05 μ g/g) 未満
豚の食用部分	0.2	0.3	0.28				定量限界 (0.025 μ g/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に属する動物とは、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所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
鰐淵 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
豚の筋肉	0.15
その他の陸生哺乳類に属する動物*1の筋肉	0.15
牛の脂肪	0.15
豚の脂肪	0.15
その他の陸生哺乳類に属する動物の脂肪	0.15
牛の肝臓	0.15
豚の肝臓	0.15
その他の陸生哺乳類に属する動物の肝臓	0.15
牛の腎臓	0.2
豚の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分*2	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の食用部分	0.2
乳	0.05
鶏の筋肉	0.15
その他の家きん*3の筋肉	0.15
鶏の脂肪	0.15
その他の家きんの脂肪	0.15
鶏の肝臓	0.15
その他の家きんの肝臓	0.15
鶏の腎臓	0.2
その他の家きんの腎臓	0.2
鶏の食用部分	0.2
その他の家きんの食用部分	0.2
鶏の卵	0.3

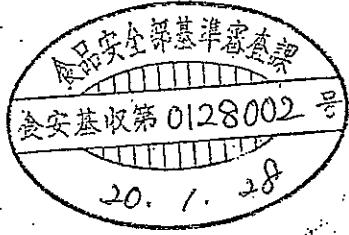
*1: その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*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。

f

f



府食第81号
平成20年1月24日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 處



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305025号をもって貴省から当委員会
に対して求められたコリスチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですの
で、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

コリスチンの一日摂取許容量を0.004mg/kg体重/日とする。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

コリスチン

2008年1月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 分子式	6
4. 分子量	6
5. 構造式	6
6. 使用目的および使用状況等	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄	7
(1) 投与試験（ウサギ、鶏、イヌ、豚、牛およびヒト）	7
(2) 残留試験（牛、豚、鶏、七面鳥及びウサギ）	8
(3) 残留試験（豚、鶏及びウサギ）	8
(4) 残留試験（鶏）	8
(5) 残留試験（豚）	8
(6) 残留試験（牛）	9
(7) 乳汁移行試験（乳牛）	9
(8) 鶏卵移行試験（鶏）	10
2. 急性毒性試験	10
(1) 急性毒性試験（マウス）	10
3. 亜急性毒性試験	11
(1) 35日間亜急性毒性試験（ラット）	11
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	11
(3) 26週間亜急性毒性試験（ラット）	11
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	12
4. 慢性毒性試験及び発がん性試験	12
5. 生殖発生毒性試験	12
(1) 発生毒性試験（ラット）	13
6. 遺伝毒性試験	13
7. 微生物学的影響に関する試験	13
(1) <i>E.coli</i> に対する最小発育阻止濃度	13
(2) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度	13
(3) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度	13
8. その他	14
(1) 視覚器に及ぼす影響	14
(2) 神経に及ぼす影響等	15

Ⅲ. 食品健康影響評価	15
1. 毒性学的 ADI について	15
2. 微生物学的 ADI について	15
3. 食品健康影響評価について	17
▪ 表 2 各試験における無作用量または無毒性量	18
▪ 別紙 1 検査値等略称	20
▪ 参照	21

〈審議の経緯〉

- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0305025 号）
- 2007年 3月 6日 関係書類接受
- 2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 7月 25日 第 23 回肥料・飼料等専門調査会
- 2007年 10月 31日 第 24 回肥料・飼料等専門調査会
- 2007年 11月 27日 第 84 回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 12月 20日 第 220 回食品安全委員会（報告）
- 2007年 12月 20日 より 2008年 1月 18日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 1月 22日 動物用医薬品専門調査会座長及び肥料・飼料等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 1月 24日 第 223 回食品安全委員会（報告）
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄*

本間 清一

*：2007年 4月 1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
秋葉 征夫 西澤 直子
小野 信一 深見 元弘
香山 不二雄 三浦 克洋
嶋田 甚五郎 元井 葎子
下位 香代子 米山 忠克
高木 篤也
津田 修治

(2007年10月1日から)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
秋葉 征夫 西澤 直子
池 康嘉 深見 元弘
小野 信一 細川 正清
下位 香代子 三浦 克洋
高木 篤也 元井 葎子
津田 修治 米山 忠克
戸塚 恭一

要 約

飼料添加物及び牛や豚の細菌性下痢症の治療を目的として用いられるポリミキシン群抗生物質であるコリスチンについて、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験（ウサギ、鶏、イヌ、豚、牛及びヒト）、残留試験（牛、豚、鶏、七面鳥、ウサギ、乳汁及び鶏卵）、急性毒性試験（マウス）、亜急性毒性試験（ラット、イヌ）、発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

試験の結果から、繁殖能に対する影響、発生毒性および遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験については、EMEA では硫酸コリスチンは発がん性に関する構造的特性を有していないこと、JECFA でもコリスチンは顕著な遺伝毒性の活性がなく、既知の発がん性物質と化学的に関連がないこと及び遺伝毒性試験の結果が陰性であることが報告されていることから、発がん性試験は不要と判断した。

各毒性試験の無毒性量の最小値は、EMEA ではラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験から得られた 12.5mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用し、ADI は 0.0625 mg/kg 体重/日としている。また、JECFA では、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験から得られた 50.5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI は 0.5 mg/kg 体重/日としている。一方、微生物学的影響から導き出された ADI は、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式に基づいて微生物学的 ADI を 0.004mg/kg 体重/日と設定した。この微生物学的 ADI はコリスチンが動物用医薬品及び飼料添加物として用いられた時の食品中における安全性を十分に担保していると考えられる。

以上より、コリスチンの食品健康影響評価については、ADI として 0.004mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤 (硫酸コリスチン)

2. 有効成分の一般名

和名：コリスチン (コリスチン A 及び B を主成分)

英名：colistin

3. 分子式

コリスチン A : $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$

コリスチン B : $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$

(参考) 硫酸コリスチン A : $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13} \cdot 2.5H_2SO_4$

硫酸コリスチン B : $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13} \cdot 2.5H_2SO_4$

4. 分子量

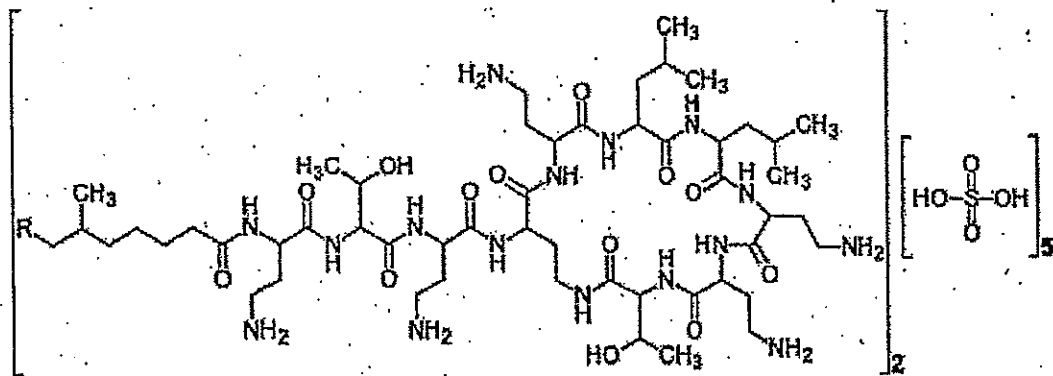
コリスチン A : 1169.47

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

5. 構造式 (硫酸コリスチン)



硫酸コリスチン A : R = CH_3

硫酸コリスチン B : R = H

6. 使用目的及び使用状況等 (参照 1、2、3、4)

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。コリスチンはペプチド系抗生物質で菌細胞膜を破壊したり、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。

欧州では、コリスチンはウサギ、豚、鶏、牛、羊及び山羊の *Salmonella* や *Escherichia coli* などのコリスチンに感受性である細菌に起因する疾病の予防や治療に用いられている。動物用医薬品では、通常、硫酸塩が使用され、採卵鶏、搾乳用の牛、羊及び山羊に対して、飼料

や飲水、代用乳に混ぜてコリスチン 3.33mg/kg 体重/日相当量が 5~10 日間投与されるほか、非経口投与及び乳房内投与も行われている。

我が国においては、硫酸コリスチンが動物用医薬品、飼料添加物及びヒト用医薬品として利用されている。動物用医薬品としては、牛や豚の細菌性下痢症に対して効果があり、飼料及び飲水に混じて経口投与される。飼料添加物としては、対象とする飼料や含有量などの基準が省令により定められ使用されている。また、ヒト用医薬品及び欧州で動物用医薬品として使用されているコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムは、コリスチン誘導体のナトリウム塩である。

なお、純粋なコリスチンの力価は 1mg あたり 30,000 単位であり、硫酸コリスチンの理論的な力価は 1mg あたり 24,000 単位（硫酸コリスチン 1mg はコリスチン 800µg に相当）である。

II. 安全性に係る試験の概要

コリスチンについては、硫酸コリスチンが動物用医薬品及び飼料添加物として用いられており、EMEA 及び JECFA においても、主に硫酸コリスチンの試験データからコリスチンが評価されている。本評価書では、EMEA レポート(1995、2002 年) (参照 1、2) 及び JECFA レポート (2006 年) (参照 3) の知見を中心に整理しながら、コリスチンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料 (参照 4) などの入手可能な資料もふまえ、主に硫酸コリスチンの試験データからコリスチンの食品健康影響評価をおこなった。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 投与試験 (ウサギ、鶏、イヌ、豚、牛及びヒト) (参照 1、2)

経口投与後の硫酸コリスチンは、ヒト、実験動物及び対象動物において非常に吸収されにくく、通常、血漿中にも検出されなかった。ただし、6 ヶ月齢未満の乳児の消化管から、ごく限られた量のコリスチン吸収が認められたという報告がある。吸収は筋肉内投与後の方がはるかに多く、血漿中濃度のピークは投与約 2 時間後に認められた。実験動物では、コリスチンは血漿蛋白と結合するが、結合の程度は用量が増加するに伴って低下した。

対象動物における薬物動態のデータによると、硫酸コリスチンは、仔牛、豚及びウサギに経口投与しても、通常、組織及び血清中に検出されず、吸収されにくいと考えられた。鶏では、飲水投与 6 時間後まで血清中での残留が検出された。一方、仔牛や乳牛に筋肉内または静脈内投与した場合、投与 24 時間後まで血清中にコリスチンの残留が検出された。仔牛では、筋肉内投与後の生物学的利用率はほぼ 100%であった。雌の羊では、筋肉注射 2 時間後に最高血清中濃度 8~20µg/mL を示した。

イヌにおける研究では、微生物に対して作用のない代謝物が生じるとのデータが報告されているが、コリスチンの代謝物としては同定されていない。非経口投与後のコリスチンは尿中に排泄され、糞便中に残留物は見られなかった。ヒトにおける研究では、経口投与後のコリスチンは糞便中に排泄され、糞便中に結合型残留物として存在していることが示唆された。

仔牛、豚、ウサギ及び鶏では、経口投与後の可食組織におけるコリスチンの残留は、通常、検出限界未満であった。しかし、これらの試験は、供試動物の数量が“Rules Governing

Medicinal Products in the European Community”の要求を満たしていなかった。また、仔牛に静脈注射した場合は、主に組織結合型残留物として、肝臓及び腎臓に最も残留が認められたが、注射部位の残留に関する報告はない。

(2) 残留試験 (牛、豚、鶏、七面鳥及びウサギ) (参照 2)

牛、豚各 4 頭 (雌雄 2 頭ずつ)、鶏、七面鳥各 6 羽 (雌雄 3 羽ずつ) 及びウサギ 12 匹 (雌雄 6 匹ずつ) に対し、コリスチン 3.33mg/kg 体重/日相当量を 1 日 2 回連続混餌投与 (牛: 代用乳に混ぜて 7 日間、豚: 7 日間、鶏、七面鳥及びウサギ: 5 日間) し、最終投与 6 時間後の各組織についてコリスチン濃度を HPLC (蛍光) で分析した。全ての可食組織のコリスチン及び抗菌活性残留物の濃度は、それぞれ定量限界 (肝臓、筋及び脂肪付皮膚 (牛は脂肪): 75µg/kg 腎臓: 100µg/kg) 未満であった。

(3) 残留試験 (豚、鶏及びウサギ) (参照 2)

豚 20 頭、鶏 (ブロイラー) 30 羽及びウサギ 30 匹にコリスチン 3.80mg/kg 体重/日相当量を連続 15 日間混餌投与し、投与 2 時間後、1、2、3 及び 5 日後まで経時的 (豚: 雌雄各 2 頭、鶏: 雌雄各 3 羽、ウサギ: 雌雄各 3 匹) に各組織のコリスチン濃度を HPLC 及びバイオアッセイ試験で分析した。全ての可食組織におけるコリスチン及び抗菌活性残留物の濃度は、それぞれ定量限界 (肝臓、筋及び脂肪付皮膚: 75µg/kg 腎臓: 100µg/kg) 未満であった。

(4) 残留試験 (鶏) (参照 4)

鶏 (ブロイラー、雌雄各 50 羽、100 羽/群) を硫酸コリスチン添加 (コリスチン 0、100、500ppm 相当量) 飼料で 8 週間飼育後、主要臓器及び血清中のコリスチン濃度を測定したが、臓器、血清のいずれからもコリスチンは検出限界 (0.25µg 力価/g) 未満であった。

(5) 残留試験 (豚) (参照 4)

仔豚 (YL 交雑種、21 日齢、雌雄各 2 頭) 4 頭に硫酸コリスチン添加 (コリスチン 400ppm 相当量) 飼料で 12 週間飼育後、主要臓器及び血清中のコリスチン濃度を調べたところ、臓器、血清のいずれにおいてもコリスチンは検出限界 (0.28µg 力価/g) 未満であった。

仔豚 (LH 交雑種、39 日齢、雌雄各 7 頭) 14 頭を 4 ヶ月間硫酸コリスチン添加 (無添加、40 または 200ppm 添加・無休薬、40 または 200ppm 添加・休薬 1 日、40 または 200ppm 添加・休薬 3 日) 飼料で飼育後、肉 (筋肉部、脂肪部)、肝臓及び腎臓におけるコリスチンの残留量を異なる 2 施設で測定した。第 1 の施設では、全ての調査部位における残留量は、無休薬区、休薬区ともに定量限界 (0.05ppm) 未満であった。第 2 の施設では、40ppm 添加群では投与終了直後の肝臓に 0.052~0.054ppm の残留が認められ、200ppm 添加群では投与終了直後及び休薬 1 日後の肝臓に 0.080~0.350ppm の残留が認められた。しかし、休薬 3 日後には全ての畜産物から検出されなかった (定量限界 0.025ppm)。

仔豚 (LHD 交雑種、体重 21~28kg、雌雄各 6 頭) 12 頭を 4 週間硫酸コリスチン添加 (コリスチン 40 または 400ppm 相当量) 飼料で飼育後、血液及び各臓器組織における

コリスチンの残留量を異なる2施設で測定した。コリスチンの残留は、主として400ppm添加群の腎臓に認められ、400ppm添加群の筋肉及び脂肪では痕跡程度（測定濃度が検出限界に満たず、わずかに阻止円を生じるもの）で、肝臓及び血液中には認められなかった（定量限界0.02または0.05ppm）。40ppm投与群では投与終了直後においても、1頭の脂肪に痕跡程度の残留が認められた以外、残留は認められなかった。

仔豚（LHD交雑種、体重約25kg、雌雄各4頭）8頭を4週間硫酸コリスチン添加（200ppm）飼料で飼育し、臓器及び血液中のコリスチン残留量（投与終了時、投与終了72時間後）を測定した。投与終了時及び投与終了72時間後のいずれの場合も、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び血液（全血）中のコリスチン濃度は検出限界（0.05 μ g力価/g）未満であった。

豚（LW交雑種、69~80日齢、去勢）7頭（対照区1頭、試験区3頭/群）に硫酸コリスチンを1日1回3日間強制経口投与（コリスチン10、20mg/kg体重/日相当量）し、血漿中濃度の経時的推移（投与前、投与終了1、2、4、6、24及び72時間後）、主要臓器及び組織中（投与終了72時間後）のコリスチン濃度を測定した。20mg/kg体重/日投与群の血漿において、最終投与1時間後に0.08 μ g/gの残留が認められ、それ以降は検出限界（0.05 μ g力価/g、胆汁のみ0.1 μ g力価/mL）未満となった以外、両群のどの組織においても残留は認められなかった。

（6）残留試験（牛）

仔牛20頭にコリスチン3.80mg/kg体重/日相当量を連続15日間代用乳に混ぜて投与し、投与5日後まで経時的（雌雄各2頭の計4頭ずつ）に各組織のコリスチン濃度をHPLC及びバイオアッセイ試験で分析した。腎臓における抗菌活性残留物の平均濃度は、投与2時間後、投与1及び2日後で、それぞれ210 μ g/kg、98 μ g/kg、150 μ g/kgであり、投与3日後以降は定量限界（腎臓：100 μ g/kg）未満となった。他の全ての可食組織におけるコリスチン及び抗菌活性残留物の濃度も、それぞれ定量限界（肝臓、筋及び脂肪：75 μ g/kg）未満であった。（参照2）

仔牛（10日齢）6頭に硫酸コリスチン添加（コリスチン400ppm相当量）飼料で10週間飼育後、主要臓器及び血清中のコリスチン濃度を測定したところ、臓器、血清のいずれからもコリスチンは検出限界（0.28 μ g力価/g）未満であった。（参照4）

仔牛（ホルスタイン、1ヶ月齢、雌）5頭（対照群1頭、投与群2頭/群）に硫酸コリスチンを1日1回3日間連続強制経口投与（コリスチン5、10mg/kg体重/日相当量）し、血漿中濃度の経時的推移（投与前、投与終了1、2、4、6、24及び72時間後）、主要臓器及び組織中（投与終了72時間後）のコリスチン濃度を測定した。両投与群ともに全ての臓器、組織及び血漿中のコリスチン濃度は検出限界（0.05 μ g力価/g、胆汁のみ0.1 μ g力価/mL）未満であった。（参照4）

（7）乳汁移行試験（乳牛）（参照2）

乳牛 10 頭（高生産搾乳前期 5 頭、低生産搾乳後期 5 頭）にアモキシシリン 10mg と コリスチン 0.83mg/kg 体重/日相当量を 5 日間連続筋肉内注射し、12 時間おきに 1 日 2 回搾乳し、乳汁中のコリスチン濃度を HPLC（蛍光）で測定した（定量限界：10 μ g/kg）。最初の注射 24 時間後と最後の注射 24 時間後における乳汁中の平均コリスチン濃度は約 50 μ g/kg（30~109 μ g/kg）で、2、3 及び 4 回目の投与後の平均乳汁中濃度は、それぞれ 13 μ g/kg（10 未満~33 μ g/kg）、8 μ g/kg（10 未満~16 μ g/kg）、10 μ g/kg 未満（10 未満~12 μ g/kg）であった。

乳牛 8 頭（高生産搾乳前期 4 頭、低生産搾乳後期 4 頭）にコリスチン 3.33mg/kg 体重/日相当量を添加した飼料による 10 日間連続混餌投与試験が実施され、12 時間おきに 1 日 2 回搾乳し、全乳中のコリスチン及び抗菌活性残留物の濃度を HPLC 及びバイオアッセイ試験で分析した。全乳中のコリスチン及び抗菌活性残留物の濃度はいずれも定量限界（25 μ g/kg）未満であった。

（8）鶏卵移行試験（鶏）

硫酸コリスチンを飲水投与された鶏の卵における残留は検出限界未満であった。筋肉内注射の場合、卵には投与 8 日後まで顕著な残留が認められた。（参照 1、2）

産卵鶏 20 羽にコリスチン 3.80mg/kg 体重/日相当量を添加した飼料による 15 日間連続混餌投与試験が実施され、全卵（黄身+白身）を HPLC 及びバイオアッセイ試験で分析した。採集された卵におけるコリスチン及び抗菌活性残留物の濃度は、投与中、投与前及び投与 1、3、5、7 及び 10 日後において、いずれも定量限界（150 μ g/kg）未満であった。（参照 2）

採卵鶏 5 羽を硫酸コリスチン添加（コリスチン 100ppm 相当量）飼料で飼育し、卵のコリスチン濃度を測定したが、30 個の鶏卵中のコリスチン濃度は検出限界（0.06 μ g/個）未満であった。（参照 4）

2. 急性毒性試験

EMEA の評価では、硫酸コリスチンの急性毒性については、非経口投与の方が経口投与より強く現れる傾向にあり、経口投与による LD₅₀ は 452~1,366mg/kg 体重であったとの知見が記載されている。（参照 1、2）

（1）急性毒性試験（マウス）（参照 4）

マウス（ddY-N 系、雌雄）に硫酸コリスチン（505mg 力価/g）を経口（756~2,313mg/kg 体重）または腹腔内（15.2~53.2mg/kg 体重）投与する試験が実施された。経口投与による LD₅₀ は、雌では 1,284mg/kg 体重（コリスチン 648mg/kg 体重相当量）、雄では 1,366mg/kg 体重（コリスチン 690mg/kg 体重相当量）であった。腹腔内投与による LD₅₀ は、雌では 32mg/kg 体重（コリスチン 16mg/kg 体重相当量）、雄では 33mg/kg 体重（コリスチン 17mg/kg 体重相当量）であった。両投与経路において、死亡例は投与 3 時間後以内に集中していた。

3. 亜急性毒性試験

(1) 35日間亜急性毒性試験（ラット）（参照4）

ラット（SD-JCL系、5週齢、雌雄各10匹/群）に35日間の硫酸コリスチン（19,000単位/mg）の強制経口投与試験（0、75、150、300、600mg/kg体重/日、それぞれコリスチン0、47.5、95、190、380mg/kg体重/日相当量）が実施された。

死亡の発生は300mg/kg体重/日（コリスチン190mg/kg体重/日相当量）以上投与群で認められた。呼吸困難、チアノーゼを経て死に至るものがみられたことから、死因として呼吸麻痺の関与が考えられた。一般状態観察においては、300mg/kg体重/日以上投与群で自発運動の減少、鎮静、呼吸抑制及び運動失調等の中毒症状が認められたが、150mg/kg体重/日（コリスチン95mg/kg体重/日相当量）以下投与群では、軽度の自発運動の減少及び鎮静状態が認められる程度であった。体重増加量、摂餌量、末梢血液所見、血液生化学的所見及び尿所見には、硫酸コリスチン投与の影響は認められなかった。

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）（参照4）

ラット（Wistar系、5週齢、雌雄各15匹/群）に90日間の硫酸コリスチン（16,000単位/mg）の強制経口投与試験（コリスチン0、10、25、63、156mg/kg体重/日相当量）が実施された。各群雌雄各15匹については、投与終了後30日間無投与で飼育し、休薬による回復性が観察されている（投与期間中に死亡した5個体を除く）。

死亡の発生は156mg/kg体重/日投与群の雄で認められた。一般状態観察においては、156mg/kg体重/日投与群で腹臥姿勢、鎮静、流涙、軽度のチアノーゼ等がみられ、同群雄で体重増加抑制及び尿量減少が認められた。血液検査所見においては、156mg/kg体重/日投与群でGPT及びGOTの軽度の上昇、同群雄に白血球数及びBUNの上昇、同群雌にコレステロールの軽度の低下が認められた。尿検査においては、156mg/kg体重/日投与群の雄で、尿タンパクの上昇が認められた。病理学的検査においては、63mg/kg体重/日以上投与群では盲腸重量の増加が認められ、156mg/kg体重/日投与群では胃の腺胃部に炎症細胞の浸潤及び限局性粘膜壊死などの胃障害と尿細管上皮の変性及び尿細管拡張などの腎障害が認められた。盲腸重量の増加は、下痢等の症状や病理組織学的変化はないことから、腸内細菌叢の変動による二次的な影響と考えられた。

この実験から、NOAELは63.0mg/kg体重/日とされた。

ラット（SD-JCL系、5週齢、雌雄各10匹/群）に3ヶ月間（日曜日を除く）の硫酸コリスチン（19,000単位/mg）強制経口投与試験（0、24、60、150mg/kg体重/日、それぞれコリスチン0、15.2、38、95mg/kg体重/日相当量）が実施された。

死亡の発生は、60及び150mg/kg体重/日投与群で用量相関的に認められた。一般状態観察においては、60及び150mg/kg体重/日投与群で、自発運動の減少、鎮静、呼吸抑制等の中毒症状を呈した。また、体重増加量及び摂餌量、末梢血液所見、血液生化学的所見及び尿所見については、硫酸コリスチン投与の影響は認められなかった。

(3) 26週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar系）を用いた硫酸コリスチンの混餌（0、40、200、1,000ppm）投与

による 26 週間亜急性毒性試験が実施された。1,000ppm 投与群において臓器重量に変化が認められたが、それに対応する病理学的変化は認められなかった。EMEA では、200ppm の混餌投与群のデータから、NOEL は 12.5mg/kg 体重/日とされた。(参照 1、2)

ラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 25 匹/群) を用いた硫酸コリスチン原末 (505mg 力価/g) の混餌 (0、40、200、1,000ppm、コリスチン 0、20.2、101、505ppm 相当量) 投与による 26 週間毒性試験が実施されたが、体重増加量、摂餌量、解剖所見、血液形態学的所見、血液生化学的所見、尿所見及び病理組織所見に硫酸コリスチン由来と考えられる異常は認められなかった。(参照 4)

JECFA レポートにおいても、同様な試験内容及び結果が記載されており、最高用量である 1,000ppm の混餌投与群のデータから、NOEL は 50.5mg/kg 体重/日と評価されている。(参照 3)

ラット (Sprague-Dawley) を用いた硫酸コリスチンの混餌 (0、2、40、120mg/kg 体重/日) 投与による 26 週間亜急性毒性試験が実施された。最高量である 120mg/kg 体重の投与群で臓器重量に変化が認められたが、それに対応する病理学的変化は認められなかった。NOAEL は 40.0mg/kg 体重/日とされた。(参照 2)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2、3)

イヌ (系統、匹数等不明) を用いた硫酸コリスチンの経口 (コリスチン 6.67、20、60mg/kg 体重/日相当量) 投与による 90 日間亜急性毒性試験の報告では、一般行動、成長率、血液検査や生化学的検査、尿検査及び病理組織学的変化について、悪影響は認められなかった。しかし、EMEA 及び JECFA では、実験の詳細が不十分だとして NOEL は設定されていない。

4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

EMEA は、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、これは遺伝毒性試験で陰性の結果が得られていることや、硫酸コリスチンの化学構造で注意が必要な構造的特性がないことから、それらの試験を実施する必要はないとの判断によるものと述べている。(参照 1、2)

また、JECFA も、コリスチンの発がん性を含む長期の毒性試験については報告されていないが、顕著な遺伝毒性の活性構造がないこと、既知の発がん性物質と化学的に関連性がないこと等から、発がん性のリスクを有するとは考えにくいと判断している。(参照 3)

5. 生殖発生毒性試験 (参照 1、2、4)

マウスを用いた「妊娠前および妊娠初期投与試験」、「器官形成期投与試験」及び「周産期および授乳期投与試験」、ラットを用いた「妊娠前および妊娠初期投与試験」、「器官形成期投与試験」及び「周産期および授乳期投与試験」、ウサギを用いた「器官形成期投与試験」においてコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを静脈内投与したところ、骨化遅延、分娩率・哺育率・児成育率の低下がみられ、マウス及びラットを用いた器官形成期投与試験ではコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを腹腔内投与したところ、マウスで吸収胚の増加が

認められた。いずれの試験でもコリスチンメタンサルホン酸ナトリウムの発生毒性は認められなかった。しかし、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムの薬物動態は硫酸コリスチンとは異なるため、これらの試験から、硫酸コリスチンの NOAEL を推定することはできなかった。(参照 1、2、4)

(1) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、20 匹/群) を用い、妊娠 7~17 日に硫酸コリスチン (670mg 力価/g) を強制経口 (コリスチン 0、2.6、65、130mg/kg 体重/日相当量) 投与して発生毒性試験が実施された。

母ラットの一般状態、体重増加率、摂餌量に投与の影響は認められず、黄体数、着床率、胚/胎児死亡率及び胎児体重にも投与の影響はみられなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格検査でも投与の影響は認められなかった。(参照 4)

JECFA においても、同様な試験内容及び結果が記載されている。NOAEL は、最高用量の 130mg /kg 体重/日と考えられる。(参照 3)

6. 遺伝毒性試験

EMEA の評価においては、硫酸コリスチンは、*in vitro* における細菌を用いた遺伝子突然変異試験及び哺乳類細胞での遺伝子変異試験だけでなく、*in vivo* における小核試験でも、遺伝毒性は認められなかったとの知見が記載されている。(参照 1、2)

7. 微生物学的影響に関する試験

(1) *E. coli* に対する最小発育阻止濃度

EMEA では、硫酸コリスチンを用いた *in vitro* の MIC 試験から、グラム陽性菌及び *Proteus* spp. はコリスチンに対して感受性を示さなかったが、ヒトの腸内細菌叢に最も関連のある *E. coli* が高い感受性を示し、MIC₅₀ は 0.1µg/mL であったと報告している。(参照 1、2)

また、JECFA では、硫酸コリスチンを用いた *in vitro* における *E. coli* の MIC₅₀ は、ある試験では 0.1µg/mL、別の包括的な試験では 1.0µg/mL であったと報告している。(参照 3)

(2) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (参照 1、2、3)

ヒト 6 人に対し、コリスチン 450mg に相当する硫酸コリスチンを用いた 3 日間連続経口投与試験が実施され、試験前後の糞便中の腸内細菌が調査された。*Proteus mirabilis* が試験中持続して観察された 1 人の被験者を除いて、試験開始 24~48 時間後で、全ての被験者の腸内細菌は除菌された。6 人全ての被験者において、試験終了後にコリスチン感受性の腸内細菌が徐々に再定着した。*Proteus* 保菌者を除いた全ての被験者において、試験中にコリスチン耐性菌は再定着しなかった。レンサ球菌群、ブドウ球菌群、酵母及び嫌気性菌は、投与による著しい影響を受けなかった。しかし、この試験結果を基に微生物学的 ADI を設定するのは適切ではないと考えられた。

(3) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (参照 5)

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」において、硫酸コリスチンを用いた試験により、ヒト臨床分離株等に対するコリスチンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは、*Fusobacterium* spp. の 0.5 µg/mL であった。

表 1 ヒト臨床分離株等に対するコリスチンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Colistin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	4	4 ~ 8
<i>Enterococcus</i> species	30	>128	>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> species	30	>128	64 ~ >128
<i>Fusobacterium</i> species	20	0.5	0.25 ~ 0.5
<i>Bifidobacterium</i> species	30	128	64 ~ >128
<i>Eubacterium</i> species	20	>128	>128
<i>Clostridium</i> species	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> species / <i>Peptostreptococcus</i> species	30	>128	>128
<i>Prevotella</i> species	20	4	0.5 ~ >128
<i>Lactobacillus</i> species	30	>128	≥128
<i>Propionibacterium</i> species	30	>128	≥128

8. その他

(1) 視覚器に及ぼす影響 (参照 4)

ラット、ウサギ、イヌに対し、コリスチンの誘導體であるコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムを投与した試験が報告されているため、評価の参考として記載する。

ラット (Wistar 系、5 週齢の雄 7 匹/群) にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム (12,000 単位/mg) を 1 日 1 回、35 日間 (日曜を除く) 尾静脈内投与 (0、25、40mg/kg 体重/日、それぞれコリスチン 0、10、16mg/kg 体重/日相当量) し、最終投与翌日に網膜電図 (ERG) を記録し、眼球の病理組織学的検査が実施された。いずれの群においても死亡例は認められず、一般症状、体重増加及び ERG の構成波にも影響は認められなかった。また、病理組織学的所見についても、全群において全く異常は認められなかった。

ウサギ (日本白色種、5 ヶ月齢の雄 3 匹/群) にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム (12,000 単位/mg) を 1 日 1 回、35 日間 (日曜を除く) 耳介静脈内投与 (0、80mg/kg 体重/日、それぞれコリスチン 0、32mg/kg 体重/日相当量) し、眼底検査および病理組織学的検査が実施された。いずれの群においても死亡例は認められず、一般症状及び体重増加に影響は認められなかった。眼底所見及び病理組織学的所見にも特記すべき異常は認められなかった。

イヌ (beagle、10~18 ヶ月齢の雄 3 匹/群) にコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム

(12,000 単位/mg) を 1 日 1 回、35 日間 (日曜を除く) 静脈内投与 (0、80mg/kg 体重/日、それぞれコリスチン 0、32mg/kg 体重/日相当量) し、眼底所見が検討された。その結果、一般症状、体重増加及び眼底所見に投与の影響は認められなかった。

(2) 神経に及ぼす影響等 (参照 1、2)

硫酸コリスチン 18mg/kg 体重を皮下投与したマウスの試験では、神経毒性は認められていない。ヒトでは、腎障害のある患者への過剰投与や投与量削減措置がうまくいかなかった場合、神経毒性が認められる場合がある。

麻酔したイヌに対する硫酸コリスチン 0.5~6.5mg/kg 体重の静脈内投与では、用量相関的な血圧の低下を生じさせた。正常な腎機能を有するヒトにおいて、通常の治療用量を投与された場合の血圧への影響についての報告はない。

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について (参照 1、2、3)

EMEA 及び JECFA は、硫酸コリスチンを用いた毒性試験から、コリスチンの毒性学的 ADI を算出している。EMEA では、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験から得られた NOEL の 12.5mg/kg 体重/日に対し、安全係数として 200 (最新の試験基準に沿っていないため 2 を追加) を適用し、ADI の 0.0625mg/kg 体重/日が得られている。JECFA では、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験から得られた NOEL の 50.5mg/kg 体重/日に安全係数として 100 を適用し、ADI の 0.500mg/kg 体重/日が得られている。

2. 微生物学的 ADI について (参照 1、2、3、5)

微生物学的 ADI について、EMEA 及び JECFA は硫酸コリスチンの試験からコリスチンの微生物学的 ADI を算出している。

EMEA の評価では、ヒトの腸内細菌叢に最も関連のある *E.coli* で最も感受性が高かったことから、MIC₅₀ である 0.1µg/mL から CVMP の算出式により、

$$\text{ADI} = \frac{0.1 (\mu\text{g/mL})^{(A)} \times 10^{(B)} \times 150 (\text{g})^{(D)}}{1^{(C)} \times 0.5^{(E)} \times 60 (\text{kg})^{(F)}} \\ = 5 \mu\text{g} / \text{kg 体重/日} \quad (0.005 \text{ mg/kg 体重/日})$$

(A) 最も感受性が高かった *E.coli* の MIC₅₀

(B) *in vivo* と *in vitro* における生育状況の違いから

(C) 最も感受性を有する主要細菌の MIC₅₀ であることから

(D) 通常の糞便量

(E) 微生物が利用可能な経口用量分画

(F) ヒト体重

と算出されている。

JECFA の評価では、微生物学的 ADI を設定するのに MIC のデータを用いるのが最も適当であるとし、消化管内微生物に対する MIC₅₀ として *E.coli* の MIC₅₀ である 1.0µg/g から JECFA の算出式により、

$$\begin{aligned} \text{ADI(上限値)} &= \frac{\text{MIC}_{50} \times \text{MCC}}{\text{FA} \times \text{SF} \times \text{BW}} \\ &= \frac{1.0 (\mu\text{g/g}) \times 220 (\text{g})}{0.5 \times 1 \times 60 (\text{kg})} \\ &= 7 \mu\text{g/kg 体重/日} \quad (0.007\text{mg/kg 体重/日}) \end{aligned}$$

MIC₅₀ . . . 50%最小発育阻止濃度：最も感受性の高かった腸内細菌 *E.coli* の MIC₅₀ は 1.0µg/mL。

MCC . . . 結腸内容量：220g。

FA . . . 微生物が利用可能な用量分画：コリスチンはヒト及び実験動物の消化管からはほとんど吸収されないが、ヒト糞便中のコリスチン濃度は投与量と一致しない。ヒト糞便中に排泄されたコリスチンの大部分は結合体であると考えられており、消化管内微生物の利用可能な用量分画は 50%（算出式での値は 0.5）。

SF . . . 安全係数：広範にわたる微生物学データが得られていれば、1 とするのが適当。

BW . . . 体重：成人体重として 60kg を適用。
と算出されている。

また、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¹により、コリスチンの微生物学的 ADI を算出することができる。MIC calc²に 0.541µg/mL、結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に 0.5、ヒト体重に 60kg を適用し、VICH の算出式により

$$\begin{aligned} \text{ADI} &= \frac{\text{MIC calc} (\mu\text{g/mL}) \times \text{結腸内容物} (220\text{g})}{\text{経口用量として生物学的に} \times \text{ヒト体重}(60\text{kg})} \\ &\quad \text{利用可能な比率} \\ &= \frac{0.541 (\mu\text{g/mL}) \times 220 (\text{g})}{0.5 \times 60 (\text{kg})} \\ &= 4 \mu\text{g/kg 体重/日} \quad (0.004 \text{ mg/kg 体重/日}) \end{aligned}$$

¹ 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

² 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

と算出される。

微生物学的 ADI については、現時点においては、国際的にコンセンサスが得られている手法により算出された平成 18 年度食品安全確保総合調査の結果である 0.004mg/kg 体重/日を採用するのが適切と考えられる。

EMEA 及び JECFA では、硫酸コリスチンによる試験データから、コリスチンとしての微生物学的及び毒性学的 ADI を評価しており、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI に比べて十分に低いことを理由に、コリスチンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。この微生物学的 ADI は、慢性毒性試験及び発がん性試験がないことを踏まえて、仮に安全係数 1,000 を適用した場合の毒性学的 ADI (0.0125mg/kg 体重/日あるいは 0.05mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、硫酸コリスチンが動物用医薬品及び飼料添加物として用いられたときのコリスチンの食品中における安全性を十分に担保していると考えられる。

3. 食品健康影響評価について

以上より、コリスチンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適切と考えられる。

コリスチン 0.004 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表2 各試験における無作用量または無毒性量

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無作用量 (NOEL) または無毒性量 (NOAEL) (mg/kg 体重/日)		
			EMEA	JECFA	評価資料
ラット	亜急性毒性試験 (35日間)	0、47.5、95、190、380 (経口投与)			— 自発運動減少及び鎮静状態
	亜急性毒性試験 (90日間)	0、10、25、63、156 (経口投与)			63 (NOAEL) 死亡、軽度のチアノーゼ、鎮静、体重 増加抑制、胃障害等
		0、15.2、38、95 (経口投与)			15.2** 死亡、自発運動の減少、鎮静等
		6.67、20、60 (経口投与)	60** 影響は認められなかった。	60** 影響は認められなかった。	
	亜急性毒性試験 (26週間)	0、2、40、120 (混餌投与)	40 (NOEL) 臓器重量の変化		
		0、40、200、1,000ppm (混餌投与)	12.5 (200ppm 投与群) (NOEL) 臓器重量の変化		
		0、20.2、101、505ppm (混餌投与)		50.5 (505ppm 投与群) (NOEL) 毒性学的な影響は認められなかった。	— (505ppm 投与群) * 影響は認められなかった。
	発生毒性試験	0、2.6、65、130 (経口投与)		130 (NOEL) 影響は認められなかった。	130** 影響は認められなかった。
イヌ	亜急性毒性試験 (90日間)	6.67、20、60 (経口投与)	— (実験の詳細が不十分としてNOEL 設定せず) 影響は認められなかった。	— (実験の詳細が不十分としてNOEL 設 定せず) 影響は認められなかった。	
毒性学的ADI			0.0625 (ラット 26 週間亜急性毒性試 験、安全係数 200)	0.500 (ラット 26 週間亜急性毒性試験、 安全係数 100)	

微生物学的 ADI	0.005 (<i>E.coli</i> の MIC ₅₀ : 0.1µg/mL、 CVMP)	0.007 (<i>E.coli</i> の MIC ₅₀ : 1.0µg/mL)	0.004 (MIC calc : 0.541µg/mL、 VICH)
微生物学的 ADI 設定根拠資料			平成 18 年度食品安全確保総合調査
ADI			0.004

※ EMEA または JECFA 等で、NOEL または NOAEL の判断はされていないが、影響が認められなかったと考えられる最高用量を記載した。

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
BUN	尿素体窒素
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

<参照>

1. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, COLISTIN SUMMARY REPORT (1)
2. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, COLISTIN SUMMARY REPORT (2)
3. JECFA: EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, COLISTIN
4. 明治製菓株式会社: コリスチンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料
5. 食品安全委員会: 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についての調査