

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

ポリミキシン B

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、ポリミキシン B について、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

ポリキシシ B

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書和訳	7
3.1 JECFA(1968年)	9

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

ポリミキシン B

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議)と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会)の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちポリミキシン B の調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

ポリミキシンBに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っているJECFAにおける評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表2に示した。

表2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1968	NMRS 45/TRS 430-JECFA 12/35, 1968

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所的全訳を、評価書ごとに掲載した。

ポリミキシン B 評価書和訳と情報整理

JECFA : 1968

ウェブサイト : http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_430.pdf

NMRS 45/TRS 430-JECFA 12/35

ポリミキシン B 評価書和訳と情報整理 JECFA(1968) 目次

ポリミキシン B (原文 p.35)	13
用途 (原文 p.35)	13
残留 (原文 p.36)	13
生物学的データ (原文 p.36)	13
直接的な生物学的影響 (原文 p.36)	13
生化学及びインビトロ試験 (原文 p.36).....	13
急性毒性 (原文 p.36)	14
短期毒性 (原文 p.36)	14
ほ乳類における所見 (原文 p.37)	14
その他の生物学的影響 (原文 p.37).....	14
微生物学的影響 (原文 p.37).....	14
評価 (原文 p.38)	14
食品中の許容残留量 (原文 p.38)	14
勧告 (原文 p.38)	14
ポリミキシン B の毒性試験と結果の概要 (評価書 : JECFA 1968)	16
略称	16

原文 目次

原文ページ

ポリミキシン B	35
用途	35
残留	36
生物学的データ	36
直接的な生物学的影響	36
生化学及び <i>in vitro</i> 試験	36
急性毒性	36
短期試験	36
ほ乳類における所見	37
その他の生物学的影響	37
微生物学的影響	37
評価	38
食物中の許容残留量	38
勧告	38
PolymyxinB	35
Uses	35
Residues	36
Biological data	36
Direct biological effects	36
Biochemical and <i>in vitro</i> studies	36
Acute toxicity	36
Short-term studies	36
Observations in man.	37
Other biological effects	37
Microbiological effects	37
Evaluation	38
Acceptable levels of residues in food	38
Recommentations	38

ポリミキシン B(原文 p.35)

ポリミキシン Bは *Bacillus polymyxa* 種から産生されたポリペプチド抗生物質の一つである。これらの抗生物質は殺菌作用があり、一般的にはグラム陰性菌に対して有効である。

用途(原文 p.35)

食品添加物： 不使用

食環境中 (In food environment)： 不使用

成長剤としての飼料添加： 数カ国で使用されている

動物用医薬品： 使用

ヒト用医薬品： 一部使用

ポリミキシン B は主に牛の乳房炎や、グラム陰性菌、特に緑膿菌 (*Pseudomonas*) によるその他感染症の治療のために他の薬物と組み合わせて使用される。

残留(原文 p.36)

ポリミキシン B は腸管から速やかに吸収されるわけではない。ごくわずかな残留のみが、投与 72 時間後の動物由来の乳汁、又はその他の食物中で見られる。

生物学的データ(原文 p.36)

直接的な生物学的影響(原文 p.36)

生化学及び *in vitro* 試験(原文 p.36)

4 mg/kg 用量を単回経口投与 48 時間後までのウサギの血液及び排泄物を生物学的検定したが、ポリミキシンは存在しないことが立証された¹。1 日 1 mg 用量のポリミキシンを 1 週間混餌投与したマウス群は、排泄物中に投与量の約 1 %が活性を持つ形で排泄されると考えられた。²

ポリミキシン 10 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したウサギ、50 mg/kg を 1 日 2 回経口投与したイヌ、及び 100 mg を 4 時間ごとに経口投与した成人の血液中にポリミキシンは検出されなかった。致死量を与えたマウス群については、死亡時の血液濃度が約 15 µg/ml になることがわかった。LD₅₀ は約 1,000 mg/kg であった。モルモットの新生児及び子牛に経口投与を行うと、微量のポリミキシンが血流中に検出された。10 mg/kg を 1 日 2 回投与したウサギの排泄物において、投与 2 日目には微量のポリミキシンが検出され、3 日目には 128 µg/kg 検出された。³

¹ ポリミキシンの臨床用量は国際単位で提示されている。しかし文献ではしばしば純物質の相当重量を引用し、1 mg は 10,000 国際単位に相当すると記述している。

² Brownlee, G. & Bushby, S. R. M. (1948) *Lancet*, 1, 127.

³ Brownlee, G. et al. (1952) *Brit.J.Pharmacol.*, 7, 170.

急性毒性(本文 p.36)

ポリミキシン B の投与における急性毒性試験の結果を表 5 に示す。⁴

短期試験(本文 p.36)

ポリミキシン B を皮下注射で投与したラット (10 mg/kg を単回)、ウサギ (3 mg/kg を 1 日 4 回) 及びイヌ (1 mg/kg を 1 日 4 回) の尿中に排泄されるタンパク質に影響はなかった。一方、同量のポリミキシン A の投与は、尿細管の著しい損傷を伴う顕著なタンパク尿を引き起こした。⁵

長期試験(本文 p.37)

長期試験の利用可能なデータはない。

ヒトにおける所見(本文 p.37)

通常成人の経口投与量は、75-100 mg を 1 日 4 回である。

短期間に 100 mg を 4 時間ごとに経口投与した被験者の血液において、抗生物質は生物学的検定により検出されなかった。⁶ 15-20 mg/kg 体重を 1 日 1 回 10 日間経口投与した 9 人の子供達に、有害影響や神経毒性の徴候等は見られなかった。⁷ Kutscher et al. は、臨床試験の公表結果のレビュー⁸の中で、ポリミキシン B を非経口投与した場合に起こりうる主要な有害影響を列挙している。

その他の生物学的影響(原文 p.37)

微生物学的影響(原文 p.37)

Salminella typhi のポリミキシン B に対する耐性が増強することが、*in vitro* のある条件下で実証されている。⁹ また大腸菌においてコリスチンに対する交差耐性も生じている。¹⁰ *Mycrobacterium ranae* の *in vitro* における低もしくは中程度のポリミキシン B 耐性の増強は、中程度のサークリン (circulin) 及びリッケニフォーミス (licheniformin) に対する交差耐性や、著しいストレプトマイシンに対する交差耐性を伴う。¹¹

評価(原文 p.38)

食品中の許容残留量(原文 p.38)

ポリミキシン B を使用する場合は、ヒトの食品中に検出され得る残留量の増加を許容すべきではない。委員会が推奨する解析方法 (p.4 参照) を利用することにより、食品中の残留量が次に示す限界値、すなわち、牛乳では 0.2 IU/mL、肉では 0.5 IU/g、卵では 0.5 IU/g を上回らないことを確認することがで

⁴ Bacharach, A. L. et al. (1959) *J. Pharm. Pharmacol.*, 11, 737.

⁵ Brownlee, G. et al. (1949) *Ann. N. Y. Acad. ci.*, 51, 952.

⁶ Brownlee, G. et al. (1952) *Brit. J. Pharmacol.*, 7, 170.

⁷ Liebermann, D. & Jawetz, E. (1951) *Pediatrics*, 8, 249.

⁸ Kutscher, A. H. et al. (1954) *J. Allergy*, 25, 135.

⁹ Brownlee, G. & Bushby, S. R. M. (1948), *Lancet*, 254, 127.

¹⁰ Monnier, J. J. & Bourse, R. (1961) *Ann. Inst. Pasteur, Suppl.* 4, p.59.

¹¹ Szybalski, W. & Bryson, V. (1954) *Amer. Rev. Tuberc.*, 69, 267.

きるであろう。

勧告(原文 p.38)

- (1) ポリミキシン B は現在の使用状況が許容されると考えられる。
- (2) 低残留量の影響に関する長期試験を実施し、その結果は5年以内にWHOに提出されるべきである。

表 5. ポリミキシン B の急性毒性

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス 雄	経口	713
雌	経口	1,050
雄	腹腔内	24
雌	腹腔内	24

ポリミキシン B の毒性試験と結果の概要（評価書: JECFA 1968）

試験の種類	供試動物	投与量	結 果
急性毒性（経口）	マウス	記載なし	LD ₅₀ : 雄 713 mg/kg 体重、雌 1,050 mg/kg 体重
急性毒性（腹腔内）	マウス	記載なし	LD ₅₀ : 雄 24 mg/kg 体重、雌 24 mg/kg 体重

その他の毒性試験は、該当する記載なし

略称

略称	正式名称（英語）	日本語訳
LD ₅₀	Median Lethal Dose, Lethal Dose 50	半数致死量
WHO	World Health Organization	世界保健機関