

コリスチンの食品健康影響評価について(案)

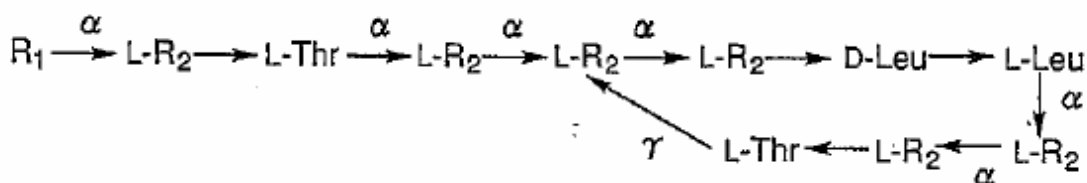
本評価書は、EMEA レポート(1995⁽¹⁾、2002 年⁽²⁾)、JECFA レポート(2006 年)⁽³⁾ 及びコリスチンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料⁽⁴⁾を基に、毒性に関する主な科学的な知見を整理したものである。

1. 薬剤の概要⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

(1) 物質名

コリスチン(Colistin)

(2) 構造式



ColistinA : R₁=6-methyloctanoic acid

R₂=α, γ-diaminobutyric acid

ColistinB : R₁=6-methylheptanoic acid

R₂=α, γ-diaminobutyric acid

Thr : threonine

Leu : leucine

(23) 分子式

C₅₃H₁₀₀N₁₆O₁₃

(34) 分子量

1169.47

(45) 性状

白色または灰黄白色の粉末状

(56) 溶解性

メタノールに溶けにくく、水には極めて溶けにくい。エーテルには殆ど溶けない。

1 2 (67) 使用目的及び使用状況等

3 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、
4 ポリミキシン E と同一とされている。コリスチンはポリペプチド系抗生物質で菌細胞膜を破壊
5 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。コリスチンに
6 対する耐性はまれである。

7 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
8 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る。採卵鶏や、搾乳用
9 の牛、羊及び山羊に使用され、飼料や飲水、代用乳に混ぜて 100,000 IU/kg 体重/日が 5~10
10 日間投与される。非経口投与及び乳房内投与も有効である。誘導体である硫酸コリスチン
11 は飼料添加物に使用されている。(1)-1,2 (2)-1,3

12 コリスチンやコリスチンと同一系統を有効成分を主剤とする製剤は、我が国においては、
13 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。

14 15 16 2. 毒性試験の概要

17 2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

18 硫酸コリスチンは、経口投与後、ヒト、実験動物及び対象動物においてほとんど吸収され
19 ないとされており、通常、血漿中にも検出されない。ただし、6 ヶ月齢未満の乳児の消化管か
20 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。吸収率は筋肉内投与
21 後の方がずっと高く、血漿中濃度のピークは投与後約 2 時間で認められた。硫酸コリスチン
22 よりコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの投与の方が血中濃度は高かった。実験動物で
23 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、硫
24 酸コリスチンのほうがコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムより高かった。(1)-5 (2)-6

25
26 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ウシ、ブタ及びウサギ
27 に経口投与してもほとんど吸収されず、通常、血清中濃度も検出限界以下であった。ニフト
28 リでは、飲水投与後 6 時間まで血清中での残留が検出された。一方、仔ウシや乳牛に筋肉
29 内または静脈内投与した場合、投与後 24 時間まで血清中にコリスチンの残留が検出された。
30 仔牛では、筋肉内投与の生物学的利用率はほぼ 100% であった。雌の羊ヒツジでは、筋肉
31 注射後 2 時間で最高血清中濃度 8~20 µg を示した。(1)-18,19 (2)-20,21

32 イヌにおける研究では、微生物学的に不活性化代謝物形成が認められているが生じ
33 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確認されなかった同定されて
34 いない。コリスチンの非経口投与では、尿中に排泄され、糞便中には認められなかったが、
35 経口投与では糞便中に排泄された。ヒトにおける研究でも、コリスチンは糞便中に排泄され
36 ることが示唆された。(1)-6 (2)--7

1
2 経口投与後の仔ウシ、ブタ、ウサギ及びニワトリにおける可食組織での残留は、通常、
3 検出限界以下であった。しかし、これらの試験は、屠殺時点の供試動物やトリの数量が
4 “Rules Governing Medicinal Products in the European Community”第4巻の要求を満たして
5 いない。ヒツジやヤギに関する残留試験は実施されていない。(1)-20

6
7 仔ウシに静脈注射すると、主に結合型残留物として、肝臓及び腎臓に最も残留が認めら
8 れたが、注射部位の残留に関する報告はない。(1)-21 (2)-23

9 10 【ウシ、ブタ、ニワトリ、七面鳥及びウサギにおける残留性試験】

11 ウシ、ブタ各4頭(雌雄2頭ずつ)、ニワトリ、七面鳥各6羽(雌雄3羽ずつ)及びウサギ
12 12匹(雌雄6匹ずつ)に対し、コリスチン 100,000IUcolistin/kg 体重/日(コリスチン 3.33mg
13 に相当)を1日2回連続混餌投与(ウシ:代用乳に混ぜて7日間、ブタ:7日間、ニワトリ、
14 七面鳥、ウサギ:5日間)し、最終投与6時間後に各組織のコリスチン濃度をHPLC(蛍光)
15 で分析^a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
16 限界以下だった。(2)-22,24,25,26,27

17 18 【ウシにおける残留性試験】

19 仔ウシ20頭にコリスチン 114,000IUcolistin/kg 体重/日を連続15日間代用乳に混ぜて投
20 与し、投与後5日まで経時的(雌雄各2頭の計4頭ずつ)に各組織のコリスチン濃度を
21 HPLC及びバイオアッセイ試験で分析^bした。腎臓では、平均抗菌活性残留物濃度が、投
22 与後2時間、1、2、3及び5日でそれぞれ210、98、150 μ g/kg、100 μ g/kg以下及び100
23 μ g/kg以下であった。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
24 度は、それぞれ定量限界以下だった。(2)-22

25 26 【ブタ、ニワトリ及びウサギにおける残留性試験】

27 ブタ20頭、ニワトリ(ブロイラー)30羽及びウサギ30匹にコリスチン 114,000IUcolistin/kg
28 体重/日を連続15日間混餌投与し、投与後5日まで経時的(ブタ:雌雄各2頭、ニワトリ:
29 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
30 試験で分析^d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
31 れぞれ定量限界以下だった。(2)-24,25,27

32 33 【ウシ及びヒツジにおける乳汁中残留性試験】

34 乳牛(5頭)に筋肉内投与した場合、投与後に搾乳された2~6回目の乳汁中に残留物が

a 定量限界: 肝臓, 筋及び脂肪付皮膚(ウシは脂肪)・75 μ g/kg 腎臓・100 μ g/kg

b 定量限界: 肝臓, 筋及び脂肪・75 μ g/kg 腎臓・100 μ g/kg

1 検出された。乳房(5頭)に直接注入した後の残留物は著しく多かったが、投与後7回目の
2 搾乳までには検出されなくなった。ヒツジでは、筋肉内投与後2時間で乳汁中に最高濃度
3 の $2\mu\text{g/ml}$ が認められ、乳汁中残留物の約10%は結合物であった。(1)-22 (2)-28

4
5 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
6 $25,000\text{IUcolistin/kg}$ 体重/日を5日間連続筋肉内注射し、12時間おきに1日2回搾
7 乳し、乳汁中のコリスチン濃度をHPLC(蛍光)で測定した。最初の注射後24時間と最後
8 の注射後24時間における乳汁中の平均コリスチン濃度は約 $50\mu\text{g/kg}$ ($30\sim 109\mu\text{g/kg}$)で、
9 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(10未満 $\sim 33\mu\text{g/kg}$)、8(10
10 未満 $\sim 16\mu\text{g/kg}$)、 $10\mu\text{g/kg}$ 以下(10未満 $\sim 12\mu\text{g/kg}$)であった。(2)-28

11
12 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 $100,000\text{IUcolistin/kg}$
13 体重/日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
14 2回搾乳し、全乳中のコリスチン濃度と抗菌性残留物をHPLC及びバイオアッセイ試験で
15 分析した^d。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以下であ
16 った。(2)-28

17 18 【ニワトリの卵における残留試験】

19 硫酸コリスチンを飲水投与されたニワトリの卵における残留は検出限界以下であった。
20 筋肉内注射の場合、卵には投与後8日まで顕著な残留が認められた。(1)-23 (2)-29

21
22 20羽の産卵鶏に $114,000\text{IUcolistin/kg}$ 体重/日を添加した飼料による15日間連続混餌投
23 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(定量
24 限界: $150\mu\text{g/kg}$)。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
25 中、投与前及び投与後1、3、5、7及び10日において、いずれも定量限界以下であった。
26 (2)-29

27 28 2-2.毒性試験

29 (1)急性毒性試験

30 【マウスを用いた急性毒性試験】

31 マウス(ddY-N系)雌雄に硫酸コリスチンを経口($756\sim 2313\text{mg/kg}$)及び腹腔内
32 ($15.2\sim 53.2$)単回投与試験が実施された。経口投与での LD_{50} は雌雄それぞれ1284
33 ($1145\sim 1440$)、 1366mg/kg ($1238\sim 1507$:95%信頼限界)で、腹腔内投与での LD_{50} は雌雄そ
34 ぞれぞれ32(29 ~ 35)、 33mg/kg (31 ~ 36 :95%信頼限界)であった。両投与経路において、死亡

^c 定量限界： $10\mu\text{g/kg}$

^d 定量限界：いずれも $25\mu\text{g/kg}$

1 例は投与後 3 時間以内に集中していた。⁽⁴⁾ 急性③

2
3 EMEA では以下の知見が記載されている。

4 硫酸コリスチンについては、経口投与による急性毒性は中程度から低めだったが、非経
5 口投与による急性毒性は高かった。LD₅₀ の値は多様で、試験に用いた硫酸コリスチンの
6 効力や純度の影響を受けた。経口投与による急性 LD₅₀ は 452~1366mg/kg 体重であった。

7 (1)-7 (2)-8

9 (2)亜急性毒性試験

10 【ラットを用いた 35 日間亜急性毒性試験】

11 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の強制経口
12 投与試験(0、75、150、300、600mg/kg/日)が実施された。

13 死亡の発生は 300mg 以上投与群で認められた。一般状態観察においては、300mg 以上
14 投与群で自発運動の減少、鎮静、呼吸抑制、運動失調等の中毒症状が認められたが、
15 150mg 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つ
16 た。体重増加量、飼料摂取量、血液学的所見、血液生化学的所見、尿所見には、投与群
17 と対照群との有意差は認められなかった。病理組織学的所見では、死亡例で肺、肝臓、腎
18 臓のうっ血が認められた以外、投与に関連すると思われる変化は認められなかった。⁽⁴⁾

19 慢性・亜急性⑥

21 【ラットを用いた 90 日間間亜急性毒性試験】

22 ラット(Wistar系 5 週齢 雌雄各 5 匹/群)に 90 日間の硫酸コリスチンの強制経口投
23 与試験(0、10、25、63、156mg 力価/kg 体重/日)が実施された。各群雌雄各 5 匹について
24 は、投与試験終了後 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。

25 死亡の発生は 156mg 投与群雄で 5 例認められた。一般状態観察においては、156mg 投
26 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
27 び尿量減少が認められた。血液検査所見においては、156mg 投与群で GPT、GOT の軽度
28 の上昇、同群雄に白血球数、BUN、NPN の上昇及び雌にコレステロールの軽度の低下が
29 認められた。病理学的検査においては、156mg 投与群で胃の腺胃部に炎症細胞の浸潤
30 及び粘膜剥離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
31 れた。この実験から、NOAEL は 63mg 力価/kg 体重/日とされた。⁽⁴⁾ 慢性・亜急性⑤

32
33 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
34 スチンの強制経口投与試験(24、60、150mg/kg/日)が実施されている。

35 死亡の発生は、60 及び 150mg 投与群で用量相関的に認められた。一般状態観察にお
36 いては、60 及び 150mg 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

1 た。体重増加量及び飼料摂取量、血液、尿及び病理組織学的所見については、硫酸コリスチン投与の影響と見られる差は認められなかった。⁽⁴⁾ 慢性・亜急性⑦

2
3
4 ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の文献によると、硫酸コリスチンの経口投与量
5 60mg/kg 体重/日までは顕著な影響は認められなかったが、コリスチンメタンスルホン酸ナ
6 トリウムを毎日 0.83~7.5mg/kg 体重/日の用量で毎日筋肉内注射すると、用量相関的な腎
7 臓毒性が認められたとされている。⁽²⁾⁻¹⁰

9 【ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験】

10 Wistar 系ラットを用いた硫酸コリスチンの混餌 (0、40、200、1000mg/kg) 投与による 26 週
11 間亜急性毒性試験が実施された。最高濃度 (1000mg/kg) 投与群においては組織重量に
12 やや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。NOEL は
13 12.5mg/kg 体重/日とされている。^{(1)-8 (2)-9}

14
15 ラット (Wistar 系 5 週齢 ♂♀各 25 匹/群) を用いた 26 週間の硫酸コリスチン混餌投与
16 試験 (0、40、200、1000ppm) が実施されたが、体重増加量、飼料摂取量、解剖所見、血液
17 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
18 えられる異常は認められていない。⁽⁴⁾ 慢性・亜急性⑧

19
20 ラット (系統、雌雄不明) を用いた硫酸コリスチンの混餌 (0、40、200、1000mg/kg、コリスチンベースで 0、20.2、101、505mg/kg) 投与による 26 週間亜急性毒性試験において、
21 投与に関係する毒性学的な有意な変化は認められなかった。このことから、本試験の
22 NOEL は最高用量である 505mg/kg (50.5mg/kg 体重/日に相当) とされた。⁽³⁾

23
24
25 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/日相当) 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
26 与群で組織重量にやや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
27 なかった。NOEL は 40mg/kg 体重/日とされた。⁽²⁾⁻¹⁰

30 【イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験】

31 イヌを用いた経口 (6.67、20、60mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験の文
32 献によると、一般行動、成長率、血液検査や生化学的検査、尿検査の値には目立った変
33 化は認められず、肉眼的、病理学的組織変化は全く認められなかったとされている。しか
34 し、実験の詳細が不十分だとして NOEL は設定されていない。⁽²⁾⁻¹¹

36 (3)慢性毒性試験/発がん性試験

1 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。変異原性試験で陰性の結果が
2 得られていること、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、
3 その必要はないと判断されている。(1)-13 (2)-14

4 5 (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

6 多世代毒性試験は実施されていないが、繁殖毒性及び催奇形性の併合試験、催奇形性
7 試験及び周産期及び産後の仔の発達を調べる併合試験が実施されており、すべての必
8 要なエンドポイントは検討されている。繁殖毒性試験は毒性の低いコリスチンメタンスルホ
9 ン酸ナトリウムでいくつか実施されているが、その薬物動態は硫酸コリスチンとは異なるた
10 め、これらの試験から、硫酸コリスチンの NOEL を推定することはできなかった。しかし、コ
11 リスチンがラット及びマウスの雌雄どちらの繁殖性にも影響を及ぼさないと結論付けること
12 は可能であった。さらに、コリスチンは、ラット、ウサギ及びマウスにおいて催奇形性を示さ
13 なかった。

14 ラットを用いた硫酸コリスチンの試験から得られた胎仔毒性及び催奇形性の NOEL は、
15 最高投与量の 130mg/kg 体重/日より大きな値となった。また、ラットを用いたコリスチンメ
16 タンスルホン酸ナトリウムの非経口投与試験では、25mg/kg 体重/日投与群において、胎仔
17 毒性(骨化遅延)及び生存胎仔数の減少が認められ、この試験から、NOEL は 12.5mg/kg
18 体重/日とされた。(1)-11(2)-12

19 20 【ラットを用いた催奇形性試験】

21 ラット(Wistar 系 20 匹/群)80 匹に妊娠後 7~17 日まで毎日 1 回硫酸コリスチンを強制経
22 口投与(0、2.6、65、130mg/kg 体重)した場合の催奇形性について検討されている。

23 胎仔器官形成期のラットに対して、どの投与群においても供用母ラットの体重増加率、飼
24 料摂取量、健康状態等に異常は認められず、硫酸コリスチン投与に由来すると思われる
25 黄体数、着床率、胎仔死亡率及び胎児の内臓諸器官への影響等も認められなかった。

26 胎仔骨格検査においては、指骨基節骨数が対照群に比して増加する傾向を示した以外、
27 認められた頸肋骨や腰肋骨の発現、胸骨、頸椎の骨化遅延に対照群との有意差は認
28 められていない。(4) 特殊⑪

29 30 (5)遺伝毒性試験

31 【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

32 *in vitro* 試験(4) 特殊⑫⑬

試験系	試験対象	用量	結果
	<i>S.typhimurium</i> TA100、TA 1535	0.05~1.0µg/plate (-S9)	陰性

復帰突然変異試験※ (硫酸コリスチン)	<i>E.coli</i> WP2uvrA	0.05～5.0μg/plate (-S9)	陰性
	<i>S.typhimurium</i> TA100、TA 1535	0.05～1.0μg/plate (+S9)	陰性
	<i>E.coli</i> WP2uvrA	0.05～10.0μg/plate (+S9)	陰性
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA 1537、TA1538	0.05～5.0μg/plate (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 (硫酸コリスチン原末)	<i>S.typhimurium</i> TA1535、TA 1536、TA1537、TA1538、T A98、TA100、 <i>E.coli</i> B/r WP2 try ⁻ 、WP2try ⁻ hcr ⁻	100～10,000μg/ml	陰性

※ 記載された用量を超えると菌の発育阻害が起こり、高用量添加領域では試験が実施できなかった。

EMEA では以下の知見が記載されている。

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、変異原性は認められなかった。(1)-12(2)-13

(6)微生物学的影響に関する特殊試験

①*E.coli* に対する最小発育阻止濃度(1)-15(2)-16

in vitro における MIC の試験からグラム陽性菌と *Proteus spp.* は硫酸コリスチンに対して感受性がないことが示された。ヒトの腸内細菌叢に最も関連のある *E.coli* が最も感受性を示し、*in vitro* の MIC₅₀ が 0.10 μg/ml であった。

②ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度(1)-16(2)-17

ヒト 6 人に硫酸コリスチン 0.45g の 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、試験開始後 24~48 時間で、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。この試験には限界があり、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。

1
2 **③臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)**

3 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
4 (平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施)」において、ヒト臨床分離株等に対するコリスチ
5 ンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。
6

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>E.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->128
<i>Propionibacterium</i> species	30	>128	128->128

7
8 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* species
9 の 0.5 μg/ml であった。

10
11 **(7)その他**

12 **【視覚器に及ぼす影響】⁽⁴⁾ 特殊22**

13 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(0、25、
14 40mg/kg)を 1 日 1 回、35 日間(日曜を除く)尾静脈内投与し、最終投与翌日に網膜電図
15 (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
16 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
17 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。

18 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(0、
19 80mg/kg)を 1 日 1 回、35 日間(日曜を除く)耳介静脈内投与し、眼底検査および病理組織

1 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
2 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
3 は認められなかった。

4 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 (0、
5 80mg/kg) を 1 日 1 回、35 日間 (日曜を除く) 静脈内投与し、眼底所見が検討された。その結
6 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。

8 【神経に及ぼす影響等】

9 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
10 いない。麻酔したイヌに対する硫酸コリスチン 0.5~6.5mg/kg 体重の静脈内投与は、用量相
11 関的な血圧の低下を生じさせた。ヒトでは、腎障害のある患者への過剰投与や投与量削
12 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。正常な腎機能を有
13 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
14 ない。(1)-4 (2)-5

16 3. 食品健康影響評価について

17 【ADI の設定について】(1)-14(2)-15(3)

18 EMEA 及び JECFA の評価では、ともにラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験から得ら
19 れた NOEL 12.5mg/kg 体重/日及び 50.5mg/kg 体重/日から毒性学的 ADI を求めている。
20 毒性学的 ADI は、EMEA では安全係数として 200 (最新の試験基準に沿っていないことの
21 2 を追加) を適用し 0.0625mg/kg 体重/日、JECFA では 100 を適用し 0.500mg/kg 体重/日と
22 している。

23
24 一方、微生物学的 ADI は EMEA 及び JECFA で算出されている。

25 EMEA ではヒトの腸内細菌叢に最も関連のある *E.coli* で最も感受性があったことから、
26 MIC₅₀ である 0.1 µg/ml から CVMP の算出式により、

$$\begin{aligned} \text{ADI} &= \frac{0.1^{(A)} \times 10^{(B)}}{1^{(C)}} \times 150^{(D)} \\ &= 5 \mu\text{g/kg 体重/日} \\ &\quad (0.005 \text{ mg/kg 体重/日}) \\ &= 0.5^{(E)} \times 60^{(F)} \\ &= 300 \mu\text{g/ヒト} \end{aligned}$$

33 (A) MIC₅₀ の幾何平均

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

35 (C) 最も感受性を有する主要細菌の MIC₅₀ であることから

36 (D) 通常の糞便量

1 (E) 微生物が利用可能な経口用量の分画

2 (F) ヒト体重

3
4 と算出されている。

5
6 JECFA 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
7 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 μg/ml から JECFA
8 の算出式により、

9
10 ADI の上限値 = $\frac{\text{MIC}_{50} \times \text{MCC}}{\text{FA} \times \text{SF} \times \text{BW}}$
11 $= \frac{1 \mu\text{g/g} \times 220\text{g}}{0.5 \times 1 \times 60\text{kg}}$
12 $= 7 \mu\text{g/kg 体重}$
13 (0.007mg/kg 体重/日)

14
15
16
17 MIC₅₀・・・最も感受性の高い菌種の 50% 最小発育阻止濃度。腸内細菌の最も感受性の
18 高い菌の MIC₅₀ は *E.coli* のコリスチン濃度 1 μg/ml (1 μg/g) である。

19 MCC・・・結腸内容量: 220g—47 回会議で決定した値が算定に使用されている。

20 FA・・・利用可能な用量分画: 微生物学的に活性な残留はコリスチンである。コリスチ
21 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。しかし、ヒト糞
22 便中のコリスチン濃度は投与量とは一致しない。ヒト糞便中に排泄されたコリ
23 スチンの大部分は結合体であるとされている。したがって、消化管内微生物に
24 対する利用可能な用量分画は 50% (つまり、算定式での値は 0.5)。

25 SF・・・安全係数: 安全係数の大きさは得られた微生物学的データの質及び量による。
26 現状評価では、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
27 が適当である。

28 BW・・・体重: 成人体重として 60kg を適用。

29
30 と算出されている。

31
32 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
33 における結果から、国際的コンセンサスが得られている手法から微生物学的 ADI を算出
34 することができる。MICcalc に 0.541 μg/ml、結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に
35 0.5、ヒト体重に 60kg を適用し、VICH の算出式により

$$\begin{aligned}
 \text{ADI (mg/kg 体重/日)} &= \frac{0.000541 \times 0.541 (\text{m}\mu\text{g/ml}) \times 220 (\text{g})}{0.5 \times 60 (\text{kg})} \\
 &= 0.003974 \text{ m}\mu\text{g/kg 体重/日} \\
 &\quad \underline{\underline{(0.004 \text{ mg/kg 体重/日})}}
 \end{aligned}$$

と算出される。

微生物学的 ADI については、 を採用するのが適切と考えられる。

この微生物学的 ADI は、仮に慢性試験・発がん性試験がないことを踏まえて、安全係数 1000 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) より十分小さい。このことから、上記で算出された微生物学的影響をエンドポイントとする限りにおいて毒性学的影響のリスクは無視できると考えられる。

【食品健康影響評価について】

以上により、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 mg/kg 体重/日

ただし、本評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては、なお検討中である。

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

各試験における無毒性量の比較(コリスチン)

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)・無作用量(NOEL mg/kg 体重/日)	
			EMA	JECFA または評価資料
ラット	35 日間 亜急性毒性試験	0、75、150、300、600 (硫酸コリスチン、経口)		— 300mg 以上投与群で死亡及び中毒症状が認められた。150mg 以下投与群では自発運動減少及び鎮静状態が認められる程度。
		90 日間 亜急性毒性試験	0、10、25、63、156 (硫酸コリスチン、経口)	63(無毒性量) 156mg 投与群で、死亡、軽度のチアノーゼ、鎮静、体重増加抑制、胃障害、腎障害等が認められた。
		~60 (硫酸コリスチン、経口)	— 顕著な影響は認められなかった。	
		0.83~7.5 (コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、筋肉内)	— 用量相関的な腎臓毒性。	
		24、60、150 (硫酸コリスチン、経口)		— 死亡が60及び150mg 投与群で用量相関的に発生。
	26 週間 亜急性毒性試験	0、2、40、120 (硫酸コリスチン、混餌)	40(無作用量) 120mg 投与群で組織重量にやや変化。病理学的な変化なし。	
		0、40、200、1000mg/kg (硫酸コリスチン、混餌)	12.5(無作用量) 1000mg 投与群で組織重量にやや変化。	
		0、40、200、1000mg/kg (硫酸コリスチン、混餌)		50.5(無作用量) 毒性学的な影響は認められなかった。
	繁殖毒性試験及び催奇形性試験	~130 (硫酸コリスチン)	— 無作用量は最高投与量 130mg より大きな値。	

		25 (コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム、非経口)	12.5(無作用量) 25mg 投与群で、胎児毒性(骨化遅延)及び生存胎仔数の減少。	
		0、2.6、65、130 (硫酸コリスチン、経口)		— 異常は認められなかった。
	視覚器に及ぼす影響	0、25、40 (コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム、静脈内)		— 異常は認められなかった。
ウサギ	視覚器に及ぼす影響	0、80 (コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム、静脈内)		— 異常は認められなかった。
イヌ	90日間 亜急性毒性試験	6.67、20、60 (経口)	— 目立った変化は認められなかった。	
	視覚器に及ぼす影響	0、80 (コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム、静脈内)		— 異常は認められなかった。
毒性学的 ADI				
微生物学的 ADI				
微生物学的 ADI 設定根拠資料				
ADI				

