

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 第 23 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 7 月 25 日（水） 10:00～11:22

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 飼料添加物「コリスチン」の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

唐木座長、秋葉専門委員、小野専門委員、酒井専門委員、下位専門委員、

高木専門委員、津田専門委員、三浦専門委員、元井専門委員

(専門参考人)

頭金専門参考人

(食品安全委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、畑江委員、野村委員、廣瀬委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、平原専門官、

稲森係長

5. 配布資料

資料 1 コリスチンにかかる食品健康影響評価について（案）

6. 議事内容

○唐木座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 23 回の「肥料・飼料等専門調査会」を開催します。お忙しいところお集まりいただきまして、ありがとうございます

す。

本日は9名の専門委員の先生に出席いただいております。香山専門委員、嶋田専門委員、西澤専門委員、深見専門委員、米山専門委員は欠席です。食品安全委員会から6名の委員の先生方に出席していただいております。

また、専門参考人として頭金先生にも御参加いただいております。

お手元の書類の元井専門委員の所属が違っているということで、事務局で訂正をお願いします。

○稲森係長 それでは、資料の訂正をさせていただきます。今、お話がありましたように、元井専門委員の所属が麻布大学獣医学部客員教授ということになりますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○唐木座長 それでは、議事に入らせていただきます。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に配付されております議事次第にありますように、(1)が「飼料添加物「コリスチン」の食品健康影響評価について」、(2)「(2) その他」です。

それでは、議事に入る前に事務局から配付資料の確認をお願いします。

○稲森係長 確認の前に簡単に御紹介させていただきます。7月6日付けで事務局の人事異動がありまして、評価課長が國枝から北條に代わりましたので、御報告いたします。

○北條評価課長 北條でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○稲森係長 それでは、配付資料について確認させていただきます。

議事次第。

座席表。

本専門調査会の名簿。

資料1「コリスチンにかかる食品健康影響評価について(案)」でございます。

資料の確認については以上でございます。

○唐木座長 資料よろしいでしょうか。

それでは、本日の議題でありますコリスチンは、飼料添加物として使われておりますし、動物用医薬品としても使われていますが、多い方が先に審議するというルールのごようございまして、飼料添加物としての方が多く使われているということで、まず我々の専門調査会で審議するという事になっております。最初に「コリスチンの食品健康影響評価の(案)」について、事務局から説明をお願いします。

○稲森係長 それではコリスチンの評価書（案）について説明させていただきます。「コリスチン」は平成 19 年 3 月 6 日に厚生労働省から食品健康影響評価について諮問を受けております。

まず、残留性のところまで説明いたします。

本評価書につきましては、EMEA のレポート、JECFA のレポート、コリスチンを有効成分とする動物用医薬品等に係る食品健康影響評価資料を基に知見を整理したものでございます。

「薬剤の概要」につきましては、次のとおりでございまして「物質名」はコリスチンで、先日送付しております（案）に構造式をつけ加えさせていただいております。

「分子式」「分子量」「性状」「溶解性」は記載のとおりでございます。

2 ページ「使用目的及び使用状況等」でございます。コリスチンにつきましては、ポリミキシン群抗生物質で、ポリミキシン E と同一とされております。コリスチンはポリペプチド系抗生物質で、菌細胞膜を破壊したり、酸化酵素代謝を阻害することでグラム陰性菌の発育を阻止するとのことで、コリスチンに対する耐性はまれということでございます。

コリスチンは、ウサギ、豚、鶏、牛、羊、山羊等において、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おります。

我が国におきましては、コリスチンと同一系統を有効成分とする製剤が、動物用医薬品、飼料添加物、あとわずかではございますが、ヒト用医薬品としても利用されてございます。

「2. 毒性試験の概要」の「2-1. 吸収・分布、代謝・排泄」の説明をさせていただきます。

硫酸コリスチンの経口投与後につきましては、ヒト、実験動物、対象動物におきまして、ほとんど吸収されないとされておきまして、通常、血漿中にも検出されないということでございます。ただ、少ない事例のようでございますが、6 か月例未満の乳児の消化管からごくわずかな量のコリスチンの吸収が認められたという報告があるようでございます。

また、吸収率は、筋肉内投与後の方がずっと高く、血漿中濃度のピークは投与約 2 時間後で認められているようです。

硫酸コリスチンよりコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム投与の方が血中濃度は高いという報告でございます。

コリスチンの対象動物におきます薬物動態のデータにつきましては、硫酸コリスチンは仔ウシ、ブタ、ウサギに経口投与してもほとんど吸収されず、通常、血漿中濃度も検出限界以下であったということで、先ほどお話ししたとおりでございます。

仔ウシや乳牛に筋肉内、または静脈内投与した場合には、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てございます。仔ウシにつきましては、筋肉内投与の生物学的利用率はほぼ 100 % でございます。

イヌにおける研究におきましては、微生物学的に不活性な代謝物が生ず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、同定されていないということで、この部分に二重線を付けてございますが、頭金先生からの修文の部分でございます。

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ませんでした。経口投与では、糞便中に排泄されたということで、ヒトにおける研究でも、コリスチンは糞便中に排泄されることが示唆されたということでございます。

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、検出限界以下でございました。ただし、これらの試験につきましては、供試動物やトリの数量等がデータの要求を満たしていなかったということでございます。

仔ウシに静脈注射すると、主に結合型の残留物として肝臓及び腎臓に最も残留が認められましたが、注射部位の残留に関する報告はございません。

10 行目の「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」から、26 行目の「ブタ、ニワトリ及びウサギにおける残留性試験」の 3 つは、経口投与試験になります。

まず、10 行目からの残留試験でございますが、これらの実験動物に対しまして、コリスチン 100,000IUcolistin/kg 体重/日を 1 日 2 回連続混餌投与しまして、最終投与 6 時間後の各組織のコリスチン濃度を分析しておりますが、それぞれ定量限界以下ということでございますし、「ウシにおける残留性試験」につきましては、15 日間代用乳に混ぜて投与しまして、各組織のコリスチン濃度を分析しております。

こちらは、腎臓での平均抗菌活性残留物濃度が投与後 2 時間、1 日、2 日、3 日、5 日のデータになってございまして、3 日、5 日で定量限界以下になっております。

また、他のすべ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につきましては、それぞれ定量限界以下ということでございます。この定量限界以下の部分につきましては、3 ページの下の b に記載してございます。

26 行目の残留試験につきましては、ブタ、ニワトリ及びウサギに対して、コリスチンを 15 日間混餌投与した場合でございますが、同様にすべ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定量限界以下だったということでございます。33 行目の「ウシ及びヒツジにおける乳汁中残留性試験」につきましては、乳牛に筋肉内投与した場合で、

乳房に直接注入した後の残留物は著しく多く見られましたが、投与後 7 回目の搾乳までには検出されなくなっております。

5 行目からは、乳牛 10 頭、アモキシシリン 10mg とコリスチンを筋肉内注射した場合のデータでございます。最初の注射から 24 時間後と最後の注射から 24 時間における乳汁中の平均コリスチン濃度等が調べられてございます。

12 行目からは、乳牛に対して 10 日間の連続混餌投与試験でございます。こちらも HPLC 及びバイオアッセイ試験で分析しておりますが、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ということでございます。

18 行目からは、ニワトリの卵における残留試験で、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ということでございますが、筋肉内注射の場合は、卵には投与後 8 日まで顕著な残留が認められたということでございます。

22 行目からは、採卵鶏に対する 15 日間連続混餌投与試験でございます。投与中、投与前、投与 1 日、3 日、5 日、7 日、10 日後におきまして、いずれも定量限界以下ということでございます。

以上です。

○唐木座長 それでは、4 ページの毒性試験の前まで説明をしていただきましたが、御質問あるいは御意見ございますでしょうか。頭金先生には、特に細かく見ていただいて、ありがとうございます。何か追加の御意見ございますでしょうか。

○頭金専門参考人 特にございませんが、2 ページ目の 32 行目で修正していただいた箇所につきましては、「代謝物形成が認められているが、コリスチンの代謝物は確認されなかった。」という文章が少し矛盾しているような感じにもとれましたので、EMA の原本を読みまして、修正していただいたような文章の方がわかりやすいと考えました。

○唐木座長 ありがとうございます。

○津田専門委員 ここで単位と mg が一緒に出てきていますので、2 ページの 11 行目くらいのところで、「硫酸コリスチン」を書いたところに、例えば 24,000 IUmg/kg が硫酸コリスチンであって、コリスチンなら 30,000 とか入れておいた方が、後の比較のときに見やすいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですね。事務局、よろしいでしょうか。

○稲森係長 わかりました。確認して、そのように修正させていただきます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○元井専門委員 3 ページの「ウシ及びヒツジにおける乳汁中残留性試験」の 33 行のとこ

ろです。これを一つずつ読んでみますと、搾乳された2-6回目、あるいはその後に投与後7回目という書き方をしているのですが、これは回数ではなくて、原著がこうなっているのかもしれませんが、時間的な経過が残留性では問題になると思いますので、2-6回目、これが投与後何時間目に相当するのか、明確にしておいた方がよろしいのではないかと思います。

○唐木座長 これは原文に記載があるかどうかを事務局で確認をしていただいて、もしあれば記載をしなくてはいけないということで、もし、なければやむを得ないということで処理をさせていただいてよろしいですか。

○元井専門委員 はい。

○唐木座長 ほかに御意見ございますでしょうか。

○高木専門委員 字句のことですけれども、2ページ目の31行目の血清中濃度  $8-20 \mu g$  の後に「/ml」を入れていただきたいと思います。

○唐木座長 そうですね。2ページ31行目  $8-20 \mu g$  は「/ml」が抜けているのではないかと思います。事務局、確認をして訂正をしてください。

○稲森係長 わかりました。

○唐木座長 ほかに何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、説明を続けさせていただきます。事務局、お願いします。

○稲森係長 それでは急性毒性と亜急性毒性について説明させていただきます。

まず、急性毒性試験でございますが、「マウスを用いた急性毒性試験」でございます。マウスに対し、硫酸コリスチンを経口及び腹腔内単回投与試験を実施してございます。細かなデータは記載のとおりでございます。

5ページの3行目からは、EMEAの評価書の中での知見を書かせていただいております。硫酸コリスチンにつきましては、経口投与における急性毒性は中程度から低めで、非経口投与による急性毒性は高かった。LD<sub>50</sub>の値は多様で、試験に用いた硫酸コリスチンの効力や純度の影響を受けた。経口投与による急性毒性 LD<sub>50</sub>は452~1366mg/kg体重であったということでございます。

「(2) 亜急性毒性試験」についてでございます。

ラットを用いた35日間亜急性毒性試験ということで、強制経口投与の300mg以上投与群で死亡の発生が見られております。

また、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ったということでございます。

「ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験」は、硫酸コリスチンの強制経口投与試験でございます。

死亡の発生につきましては、156mg 投与群の雄で 5 例認められております。

血液検査所見につきましては、156mg 投与群で GPT、GOT の軽度の上昇、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認められております。

病理学的検査におきましては、同じく 156mg 投与群におきまして、胃の腺胃部に炎症細胞の浸潤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れたということで、この実験から NOAEL が 63mg 力価/kg 体重/日と評価されてございます。

33 行目からも硫酸コリスチンの強制経口投与試験でございますして、死亡の発生は、60mg 及び 150mg 投与群で用量相関的に認められてございます。

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きましては、硫酸コリスチン投与の影響は認められなかったということでございます。

4 行目からは EMEA の評価書の内容でございますが、90 日間亜急性毒性試験の文献によりますと、硫酸コリスチンの経口投与量 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トリウムを毎日 0.83~7.5mg/kg 体重/日の用量で筋肉内注射すると、用量相関的な腎臓毒性が認められたとされております。

9 行目からは「ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験」でございます。硫酸コリスチンの混餌投与におきまして、最高濃度投与群において組織重量にやや変化が認められましたが、それに対する病理学的変化は認められなかったということで、NOEL は 12.5mg/kg 体重/日と評価されてございます。

15 行目からも、同様に硫酸コリスチンの混餌投与でございますして、硫酸コリスチン由来と考えられる異常は認められていないということでございます。

20 行目からの硫酸コリスチンの混餌投与の試験でございますが、投与に関する毒性学的な有意な変化は認められなかったということで、本試験の NOEL は最高用量の 505mg/kg で、コリスチンとして 50.5mg/kg 体重/日に相当するとされてございます。こちらは JECFA の評価書の内容でございます。

25 行目からも硫酸コリスチンの混餌投与の試験でございますして、最高量である 120mg/kg 体重の投与群で組織重量にやや変化が認められたが、それに対する病理学的変化は認められなかったということで、NOEL は 40mg/kg 体重/日と評価されております。

30 行目からは「イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験」でございますが、経口投与によ

る毒性試験の文献によりますと、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ございます。しかし、実験の詳細が不十分だとしまして、NOELは設定されてございません。

急性毒性、亜急性毒性試験については、以上でございます。

○唐木座長 それでは、6ページまでの急性と亜急性の説明について御意見、御質問ありましたらお願いします。

○津田専門委員 説明だけのことですが、6ページの10行からは評価に係っているところなので、もう少し書いた方がいいかもしれないですが、まず混餌のmg/kgはppmに直して、最高濃度も100mgはppmです。それから、NOAELは12.5であったというので、NOAELは200ppm投与群の1日用量である12.5mg/kgとしたという方がわかりやすいのではないかと思います。

○稲森係長 そのように修正させていただきます。

○津田専門委員 それから、15行目からのラットの硫酸コリスチンは原末ですね。力価が少ないので、これはやはり原末と書いておいた方がよろしいのではないのでしょうか。

以上です。

○唐木座長 ありがとうございます。事務局よろしいですね。

○稲森係長 確認して、修正させていただきます。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに御意見ございますか。

○元井専門委員 5ページの21行目は恐らく原著論文からの記載間違いではないかと思いますが、使用頭数が(Wistar系、5週齢雌雄各5匹/群)になっていますが、原著を見ますと15匹になっているので、ここは直していただきたいと思います。

○唐木座長 事務局、確認をして、訂正をしてください。

○稲森係長 わかりました。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに御意見ございますか。

○三浦専門委員 これは理解のためだけの質問ですが、マウス、ラット等での急性毒性、亜急性毒性試験で、結構、毒性があるということで何か哺乳動物での毒性メカニズムでわかっていることがありましたら教えていただきたいのですが。

○唐木座長 事務局、文献に何か書いてありましたか。

○稲森係長 文献の抜粋をここに載せてございますので、文献の方を改めて確認させていただきます。

○唐木座長 今わかるようなメカニズムは記憶にないということですね。吸収しないものがどうして毒性があるのか不思議なところですが、調べてみて、わかったから後で報告してください。

ほかに何かございますでしょうか。

○高木専門委員 字句の修正ですが、4 ページ 32 行目の数値 15.2~53.2 の後に、mg/kg を入れていただければと思います。

○唐木座長 32 行目の数字に mg/kg を入れるということで、事務局、よろしいですね。

○稲森係長 はい。わかりました。

○高木専門委員 次に5 ページ 10 行目の「ラットを用いた 35 日間亜急性毒性試験」で、⑥の抄録を見ると、病理のところの説明があまり詳しくなく、数値等は示されておられません。例えば、対照群及び雌雄投与群の肺のみに病変が見られていて、いずれも隔壁性肺炎であったと書いてあるのですが、何匹中何匹発生したというような表がなく、データの的に評価にするに当たっては不十分ではないかと思っています。もしかしたら、このデータは評価に用いないで、評価書から削除した方がよいのではないかと考えます。

○唐木座長 例数が書いていないということですね。その点はいかがでしょう。どのように取り扱いましょうか。例数が書いてないデータであるということに記載するか、あるいはこれを削除するか、どちらかだろうと思いますが、削除してもこれは大きな影響は全体にはないですね。あまりはっきりしないデータだったら削除するというのも手だと思います。

○津田専門委員 私もこのデータは、NOAEL を計算すると 150 くらいになるので、黙っていたのですが、結果の書き方と結論の書き方が違うのです。結論には 150 以下は何もないと書いてあるのですが、結果には 150 でも軽度なものがあり、軽度はどう判断するか、少し難しいとは思っていました。

○唐木座長 それでは、このデータについては、信頼性という点から見て問題があるということで、ここには記載をしないということでよろしいですか。

○高木専門委員 言い出しておいてなんですが、死亡動物のデータについては記載する価値があるのではないかと。

○唐木座長 病理の部分だけ削除すると。

○高木専門委員 そこのデータが不十分です。

○唐木座長 それは難しいところですね。

○高木専門委員 それはお任せいたします。

○唐木座長 わかりました。それでは座長にお任せいただきまして、原典をもう少し詳細に検討して、全部を削除するか、あるいは死亡の発生を部分的に取り上げるのか、その辺の判断をさせていただきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

○高木専門委員 次の90日間の試験で、31行目のNOAELは63mg力価/kgと結論していますが、こういった場合、もしこれをADIに採用する場合に、63mg力価をどのように取り扱っていくのか。それを普通のmgに換算することが可能なかどうかです。

それから、28行目のNPNの上昇というのはそれほどでもないようなので、NPNの方は削除していただいた方がよいかと思いました。

○唐木座長 そうですね。NPNの削除は、事務局よろしいですね。

それから、63mg力価/kg体重/日というのは換算できるのかという点につきましては、いかがでしょうか。

○稲森係長 こちらの方で調べさせていただきまして、修正できるのであれば修正したいと思います。

○唐木座長 そういう取扱いでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。

○高木専門委員 その下のラットの90日間亜急性毒性試験、これも先ほどと同じように病理のデータが不十分なので、これも先ほどと同じような取扱いを検討していただければと思います。

○唐木座長 6ページの1行目ですね。「病理組織学的所見については」という部分でしょうか。

○高木専門委員 そうです。

○唐木座長 この病理の部分につきましても、原典をもう一回精査をして、これを入れるべきかどうかを検討することをお任せさせていただきたいと思います。

○高木専門委員 これは字句の細かいことなのですが、6ページ9行目の「ラットを用いた26週間亜急性毒性試験」で、26週間を亜急性と通常言うのか少し疑問に思いました。原典は亜急性という言葉は使っておりません。亜急性を除いてもよいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですね。事務局でこの定義に何かありますか。

○稲森係長 ほかの評価書等も確認させていただきまして、修正させていただきます。

○唐木座長 26週間をどのようにしているのかを確認して、合わせるという処理をさせていただきます。

ほかに何かございますでしょうか。詳しく見ていただいてありがとうございます。

○元井専門委員 全体的な話ですが、ここに使われているコリスチンの場合、コリスチン、硫酸コリスチン、コリスチンメタスルホン酸ナトリウムと対象は様々ですね。

それから、先ほど話が出ましたが、mg/kgとかmg力価、あるいはIUという単位がばらばらなのは読んでいて比較するときにはわかりにくいので、できましたら事務局でこれを総括して、コリスチンの何mgに相当するかという換算表のようなものをつくっていただければ、非常に私たちも読んでいてわかりやすくなります。

○唐木座長 その点、事務局、よろしいでしょうか。

○稲森係長 確認いたしまして、そのように修正させていただきます。

○唐木座長 ほかによろしいでしょうか。

○高木専門委員 慢性・亜急性⑤の試験で、抄録の31ページで、尿のタンパクレベルが、コントロールの13mg/dlに対して、最高用量では100mg/dlと10倍近い増加で、それからBUNがコントロールの12に対して最高用量では23という2倍程度増加しているので、これは腎臓への影響を示唆するものとして、書き加えてもよいのではないかと判断しました。

○唐木座長 わかりました。事務局、よろしいでしょうか。

○稲森係長 確認しまして、そのように修正させていただきます。

○高木専門委員 同じ実験で臓器重量の盲腸のところ、コントロールでは3.23g、63mg用量では4.55g、156mg用量では5.25gと、2倍弱程度に増加しています。組織学的には特に何もないと書いてあるのですが、この盲腸重量の増加については、影響は影響であるので、それも書き加えた方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 わかりました。事務局、よろしいでしょうか。

○稲森係長 確認しまして、そのように修正させていただきます。

○唐木座長 ありがとうございます。

それでは、慢性毒性、発がん性に移ってよろしいでしょうか。説明をお願いします。

○稲森係長 それでは、慢性毒性から遺伝毒性まで説明したいと思います。

「(3)慢性毒性試験/発がん性試験」ということで、EMAの評価書においては、慢性毒性試験/発がん性試験は実施されておりません。変異原性試験につきましては、陰性の結果が得られていること、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、その必要はないと判断されているということでございます。

「（４）繁殖毒性試験及び催奇形性試験」でございますが、多世代毒性試験は実施されておりませんが、繁殖毒性及び催奇形性の併合試験、催奇形性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、すべての必要なエンドポイントは検討されているということでございます。

また、繁殖毒性試験につきましては、毒性の低いコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムで幾つか実施されておりますが、そ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 NOEL を推定することはできなかったということでございます。

また、コ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づけることは可能であった、更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なかったということでございます。

ラットを用いた硫酸コリスチンの試験から得られた胎児毒性及び催奇形性の NOEL につきましては、最高投与量の 130mg/kg 体重/日よりも大きな値となっております。また、ラットを用いたコリスチンメ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/日投与群におきまして、胎児毒性及び生存胎児数の減少が認められまして、この試験から NOEL は 12.5mg/kg 体重/日とされております。

「ラットを用いた催奇形性試験」でございますが、硫酸コリスチンを強制経口投与した場合の催奇形性について検討してございます。

どの投与群におきましても、ラットの体重増加率、飼料摂取量、健康状態等に異常は認められず、硫酸コリスチンの投与に由来すると思われる諸影響等も認められなかったということでございます。

「（５）遺伝毒性試験」につきましては、７ページから８ページになりますが、すべて陰性と出てございます。

８ページの４行目に EMEA の評価の内容が書かれてございますが、硫酸コリスチンにつきましては、*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* における小核試験においても変異原性は認められなかったということでございます。

以上です。

○唐木座長 それでは、ただいまの説明に御質問、御意見ございますでしょうか。

○下位専門委員 遺伝毒性のところですが、８ページの表の最後の方で、硫酸コリスチン

原末を使った方なのですが、右側の方の単位が  $\mu\text{g/ml}$  になっているのですが、ml でいいのかどうかを確認していただけたらと思います。多分、plate ではないかと思います。

○唐木座長 事務局、これは確認をしてください。

○稲森係長 確認して修正させていただきます。

○下位専門委員 もう一つですが、EMEA での知見の記載ですが、多分、これはネガティブなので問題ないかと思いますが、哺乳類細胞と *in vivo* の小核試験で、ここに投与量を書いておいた方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですね。事務局、これも確認をして記載をしてください。

○稲森係長 はい。わかりました。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに御意見ございますでしょうか。

○高木専門委員 記載上のことですが、7 ページの 3 行目で、「発がん性試験の必要はない」と JECFA が判断されているということですが、原本を見ると、「発がん性のリスクはないと判断している」というふうに記載してあるので、ほとんど同じこととってよいのかもしれませんが、慢毒性試験をやる必要がないというよりは、「発がん性のリスクはないと判断する」とした方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 そうですね。より直接的な表現ですね。原文の表現にしたがって、訂正をしてください。

○稲森係長 そのようにさせていただきます。

○津田専門委員 今の文章、私の勘違いかもしれませんが、今の「発がん性の必要はないと判断されている」と、これでよいのではないですか。勿論、この趣旨から言っても、する必要がないのでされていないのだということです。EMEA の原文を読みますと「No carcinogenicity studies were carried out. The absence of such studies was justified by the negative results obtained in the mutagenicity studies and the absence of any structurally-alerting features in the chemical structure of colistin sulphate.」。こういうことがないところが justified されるのですから、これでよいのではないですか。

○高木専門委員 私が読んだのは JECFA の 22 ページの中段のところで、「The Committee concluded that colistin compounds are unlikely to pose a carcinogenic risk.」とあったので、それを引用しました。

○唐木座長 両方あるので、両方書いておいてもよいわけですね。

それでは、これは記載上の問題なので、お二人の先生の御意見を後ほど伺って、調整を

させていただくと。

○津田専門委員 これはこれでよくて、もし足すのであれば、これに基づきコミッティーはこういうものはないだろうと判断したということを一言入れておけばよいということです。

○唐木座長 この文章にそれをつけ加えるということで処理させていただいてよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。事務局、今の点でよろしいですね。

○稲森係長 原文の方を確認しまして、そのように修正させていただきます。

○高木専門委員 7 ページ 20 行目の「ラットを用いた催奇形性試験」で、26 行目に「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」というところがありますが、データを見ますと、その増加もごくわずかなもので、特に毒性影響と考える必要もないと思うので、そこは削除して「胎仔骨格検査においては、異常は認められなかった」と、まとめてしまってよいのではないかと思います。その結果として、NOEL、無毒性量は 130mg/kg 体重だったと結論してよいと思われま

○唐木座長 ありがとうございます。この点も事務局、訂正をお願いします。

○稲森係長 そのように修正させていただきます。

○唐木座長 どうぞ。

○高木専門委員 変異原性試験の 8 ページの表です。基となっているデータの⑬を見ると、この表の下段のデータ以外に、テーブル 2、テーブル 3 でコリスチンの用量を 1.25mg から 25mg まで変異原性試験した結果が出ていて、そこではある種の菌株に弱い変異原性が認められたと書いてあって、それを一応記載した方がよいのではないかと思います。

○唐木座長 事務局、これもデータを確認して、ここに加えてください。

○稲森係長 はい、わかりました。

○唐木座長 ほかに何かございますでしょうか。

それでは、微生物学的影響以下の説明をお願いします。

○稲森係長 微生物学的影響から説明させていただきます。

「① *E. coli* に対する最小発育阻止濃度」ということで、*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 MIC が 0.

1  $\mu$  g/ml であったということでございます。

「② ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度」ということで、ヒト6人に対しまして、硫酸コリスチンの経口投与試験が実施されております。*Proteus mirabilis* が試験中持続して観察された1人の被験者を除きまして、試験開始後24-48時間ですべての被験者の腸内細菌は除菌されたということでございます。

その試験終了後、6人すべての被験者において、コリスチン感受性の腸内細菌は徐々に再定着したということでございます。

また、*Proteus* 保菌者を除いたすべ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と評価されてございます。

この試験につきましては、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ということでございます。

9ページ「臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)」は、平成18年度の食品安全確保総合調査という食品安全委員会で実施した調査でございますが、ヒト臨床分離株等に対するコリスチンの約 $5 \times 10^5$ CFU/spotにおけるMICが調べられておりまして、この表のとおりになってございます。

128  $\mu$  g/ml 以上は耐性菌と判断するというので、その調査事業の中では判断しているようでございます。

この11菌種の中で最も低いMICが報告されておりますのは、*Fusobacterium species* の0.5  $\mu$  g/ml であったということでございます。

「その他」でございますけれども「視覚器に及ぼす影響」ということで、ラットにコリスチンメタンサルホン酸ナトリウムを静脈内投与した試験が実施されております。死亡例は認められず、その他の影響も認められなかったということでございます。

また、ウサギに対しまして、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムを静脈内投与した試験が実施されておりますが、こちらにつきましても、特記すべき異常は認められなかったということでございます。

10ページの4行目には、イヌに対し、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウムの同様な試験が行われておりまして、投与の影響は認められなかったということでございます。

8行目からは神経に及ぼす影響ということで、硫酸コリスチンを皮下投与したマウスの試験が行われておりまして、神経毒性は認められていないということでございます。

また、ヒトに対する試験も行われておりまして、腎障害のある患者に対する過剰投与等につきまして、神経毒性が認められる場合があったということでございます。ただし、正

常な腎機能を有するヒトにおきましては、通常の治療用量を投与された場合の血圧の影響について報告はないということでございます。

以上です。

○唐木座長 ただいまの説明に御質問、御意見ございますか。

○津田専門委員 確認ですが、9ページで実施している臨床分離菌に対する最小発育阻止のMICのときに用いたのはコリスチンですね。硫酸ではないですね。

○稲森係長 コリスチンです。

○津田専門委員 そうすると、ここでコリスチンを用いて、他のときに硫酸コリスチンを用いているのは、これを用いるのが一番適切であるというジャスティフィケーションはあるのでしょうか。

○稲森係長 ジャスティフィケーションにつきましては、こちらでは把握しておりませんが、この調査事業の中ではコリスチンを用いて調査されたということでございます。

○津田専門委員 例えば動物薬とかですと、剤ごとにやります。この場合には、硫酸コリスチンもあるし、メタンスルホン酸コリスチンもあるし、それぞれ吸収、毒性も違うけれども、多分これがジャスティファイされて、コリスチンというものがそれを代表するものであって、これが微生物学的影響を調べて、これが一番低い値で、安全性を確保できるので、ADIとしてコリスチンをこうしましたということなら説明がつくと思います。そうでない場合に、それぞれ毒性が違っていたり、飼料添加物では硫酸コリスチンを使うのにもかわらず、なぜコリスチンで試験したかということまで関わってきますので、そのジャスティフィケーションが1つ必要ではないかと思います。

○唐木座長 それは調査のときに当然考慮してやっているはずですが、したがって、そのところを調べて、ここに記載をするということが必要だろうと思います。

○稲森係長 調査事業の方を確認しまして、修正させていただきたいと思います。

○唐木座長 それでよろしいでしょうか。

○津田専門委員 はい。

○唐木座長 ほかに御意見ございますでしょうか。

それでは、最後の「3. 食品健康影響評価について」説明をお願いします。

○稲森係長 10ページの「3. 食品健康影響評価について」を説明します。

EMEA及びJECFAの評価につきましては、ともにラットを用いた26週間亜急性毒性試験から得られたNOELから毒性学的ADIが求められておりまして、EMEAではNOELが12.5mg/kg体重/日で、JECFAでは50.5mg/kg体重/日ということで評価されてございます。

この毒性学的 ADI につきましては、EMEA では安全係数として 200 を適用しまして 0.062 5mg/kg 体重/日、JECFA では安全係数として 100 を適用しまして 0.500mg/kg 体重/日として毒性学的 ADI は評価されてございます。

これまでの毒性学的影響については 13 ページ、14 ページの表の方にまとめて記載させていただいております。

今の部分につきましては、13 ページのラット、26 週間亜急性毒性試験、EMEA のところでございます、硫酸コリスチンの混餌投与で 12.5 と評価されてございますし、JECFA では 50.5 と評価されているということでございます。

10 ページに戻りまして、微生物学的 ADI につきましては、EMEA、JECFA で算出されております、EMEA では *E. coli* で最も感受性があったことから、MIC50 である 0.1  $\mu$ g からの CVMP の算出式によりまして、5  $\mu$ g/kg 体重/日という評価でございます。

これにつきましては、大腸菌の 0.1  $\mu$ g という MIC50 に、「*in vivo* と *in vitro* における生育状況の違いから」ということで 10 をかけておりまして、糞便量の 150g、利用可能な分画として 0.5、ヒトの体重として 60kg ということで計算されてございます。

JECFA につきましては、*E. coli* の MIC50 である 1  $\mu$ g から、JECFA の算出式によりまして、1  $\mu$ g  $\times$  糞便量 220g、利用可能な分画が 0.5、ヒトの体重 60kg ということで、7  $\mu$ g /kg 体重/日が算出されております。

また、先ほどの調査事業の中から得られた数値としまして、12 ページの上の MIC カリキュレーションという数値を用いまして 0.541、糞便量 220g、利用可能な分画が 0.5、ヒトの体重 60kg ということで、4  $\mu$ g/kg 体重/日と評価されております。

これらの微生物学的 ADI が 3 種類評価されてございます。

この微生物学的 ADI につきましては、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 を仮に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) より十分に小さいということですので、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ということでございまして、最後の「食品健康影響評価について」の結論となります。

ただし、この評価につきましては、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要がありまして、これについては、なお検討中であるということでございます。

暴露量についても、見直しを行う際、確認するということとなります。

以上でございます。

○唐木座長 ただいま説明がありましたように、毒性学的 ADI と微生物学的 ADI を比べて

みると、微生物学的 ADI の方が 10 の 1 から 100 分の 1 と有意に小さいということなので、微生物学的 ADI の方を採用するという事について御異論はないと思いますが、困ったことにそこに 3 種類の微生物学的 ADI がある。5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、4 と 5 と 7 ですから、実質的にはほとんど違いがないのですが、どれかを採用することになると思います。

そこで専門委員の先生方の御意見もお伺いしたいと思いますが、最初に事務局の方で今日欠席されております微生物の専門の嶋田先生の御意見が届いていると思いますので、それを御紹介いただきたいと思います。

○稲森係長 この件につきまして、嶋田専門委員の方から御意見を伺いましたけれども、コリスチンについては、経口からの投与ではほとんど吸収されず、排出されるもので、毒性は低いということでした。国内の調査事業のデータがあるのであれば、それにより評価した方がよいのではないかという御意見でございまして、調査事業の中の MIC カリキュレーションで用いたデータと、220g の糞便重量、微生物が利用可能な分画 50%、ヒトの体重 60kg として評価した方がよいのではないかということでした。

以上です。

○唐木座長 ということで、嶋田先生の御意見は、7、5、4 と 3 つあるうちの一番低い 4  $\mu\text{g}$  を採用するというのが適切ではないかという御意見でございましたが、先生方の御意見もお伺いしたいと思います。いかがでしょうか。

○津田専門委員 事務局、確認ですけれども、動物薬の場合の抗菌剤でも微生物学的なエンドポイントを採用することが何度かありましたが、このときも同じようにしていましたね。

○唐木座長 では、4  $\mu\text{g}$  でよろしいということでございますね。ほかの先生方、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、ADI としては、調査事業の結果である 4  $\mu\text{g}$  を採用するということにしたいと思います。

○北條評価課長 今までの毒性のところから議論を聞いておきまして、少し整理しなければいけないと思いましたが、コリスチンそのもの、それから硫酸とか、いろんなデータが混在しておきまして、他のフリーのものとか毒性の出方が色々変わってくると考えておきまして、その辺を少し統一的に整理してみないと、あるときにはこちらのデータ、あるときにはこちらのデータということを組み合わせて評価しているような気がしまして、

一度、今日御指摘いただいたところも含めまして、もう一回事務局でデータを整理した方がよいのではないかと考えております。

○唐木座長 それは微生物学的な評価も含めてということですね。

○北條評価課長 そうです。

○唐木座長 毒性学の方は、微生物学的な ADI に比べてほとんど問題がないので、そちらの方は問題がすくないと思いますが、微生物学的な評価のところにはそれが絡むということになると、それは問題が起こるということで、その点についてはここの中では御意見は出てきませんでした。問題が実際あるのかどうかということですね。

○津田専門委員 私も少し言ったのですが、やり方として、実は剤について何をどうだということをやるので、主剤でこう決めて、ほかのものは参考にするとしているわけです。ここは硫酸コリスチンが飼料添加物として使われていて、これがメインなのに、最終的に決めるのがコリスチンで決めている。そういうことを踏まえて、飼料添加物として硫酸コリスチンをやるとなればそれですつといくはずですが。厚生労働省からコリスチンの評価を依頼されたのですか。

○稲森係長 コリスチンです。

○津田専門委員 そういうことも踏まえて、事務局は少し整理をしたいとおっしゃっているのではないですか。そうすると、毒性にまで関わってくることだと思います。

○唐木座長 わかりました。それでは、その点、事務局で。

○見上委員長 諮問が来た段階で、利用できるデータを用いてベストを尽くしてやっているのが現状であって、データがあるかないかわからないままで諮問を受けたという話ですか。事務局で何かごそごそやっているようだけれども、それは専門調査会の委員に対して失礼でしょう。そういうのは精査してからやらないと。

○唐木座長 確かに、この段階で出てくるというのはおかしな話ですが、その辺で、もし疑問があるのであれば、もう一度、その辺を精査していただいてからということにしたいと思いますが、専門委員の先生方の御意見は、それでよろしいでしょうか。

○津田専門委員 今の事務局の御意見でよいのではないですか。今までもデータが不十分な時もありましたが、そういう時には、不十分ではあるがと行って、現状の中でどこまでやるかという判断をするのだと思います。それから、要求されていることがコリスチンであれば、それができるのか。できないとなったら、剤ごとに限定してこれで評価しますということになってくるのではないかと思います。

○唐木座長 本来は、そこまであらかじめ検討した上で、この会議にかけるというのが

筋だと私は思いますので、もし、そのこのところの整理が必要であるのであれば、もう一度戻ってそこからやり直すということになるだろうと思います。

○北條評価課長 いずれにしても、もう一度、事務局でデータがきちっとそろっているかどうかを確認した上で整理させていただきます。

○唐木座長 事務局から、そういう修正が出てくるのは異常な例だと思いますが、そういうことであれば、これはやむを得ないということで、今日は結論が出ないということになるだろうと思います。これは、座長の責任でもありますので、おわびを申し上げたいと思います。

それでは、この件につきまして、ペンディングという取扱いにいたしまして、その他の議題に移りたいと思います。その他について、事務局から何かございますでしょうか。

○稲森係長 それでは、1つ確認させていただきたい件がございます。「飼料添加物に係る評価ガイドラインの作成について」であります。

この評価ガイドラインについては、リスク評価機関として、食品健康影響評価の透明性や評価基準の妥当性、及び公平性の確保等の理由から、評価の考え方等を記した評価ガイドラインが必要ではないかということが、昨年12月の本調査会において、唐木座長から提案があったものです。

その後、唐木座長、酒井先生、津田先生、頭金先生の4名で素案を作成していただいているところですが、検討状況や作業を進める上での御意見等ございましたら、よろしくお願いたします。

○唐木座長 そういうことで、先生方御存じのように、昨年末の調査会で先生方の御賛同をいただいて、飼料添加物の評価ガイドラインのたたき台をつくるということになりました。今、酒井先生、津田先生、頭金先生と私の4人で検討をしているところです。飼料添加物の評価基準をどうするのかというガイドラインですが、これは実はほかの調査会にも関連することがたくさんあります。農薬、あるいは動物用医薬品の評価ガイドラインとの整合性も取らなくてははいけない。あるいは考え方についても食品安全委員会という1つの組織の中で統一した考え方が必要だということで、どこかでまず調整を行ったらどうかという御意見がございました。

そういうことで、我々のガイドラインはまだ途中の段階のものですが、それをたたき台にして、親委員会、それから農薬専門調査会、動物用医薬品専門調査会の3つで共通の理解が得られるような方向で、まず事務局でたたき台を少し考えてもらおうと思っております。専門委員の先生方の御意見を伺いたしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○唐木座長 ありがとうございます。それでは、事務局でまずたたき台をつくっていただいて、その上で共通の意識を持って進めるということで、また先生方に御審議をいただきたいと思います。

そのほかに専門委員の先生方から何かございますでしょうか。

もし、なければ事務局で何かございますでしょうか。

○稲森係長 特にございません。

○唐木座長 それでは、以上をもって「肥料・飼料等専門調査会」を終わりにしたいと思います。今日は異例の終わり方になってしまいましたが、先生方の御協力に感謝いたします。

どうもありがとうございました。