

コリスチン評価書案の修文抜粋 (追加)

1 (1)【ラットを用いた 35 日間亜急性毒性試験】

2 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
3 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
4 リスチン 0、47.5、95、190、380mg/kg 体重/日相当量) が実施された。

5 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
6 群で認められた。一般状態観察においては、300mg 以上投与群で自発運動の減少、
7 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
8 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
9 状態が認められる程度であった。体重増加量、摂餌量飼料摂取量、末梢血液学的所見、
10 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投与群と対照群と
11 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、腎臓のう
12 ゝ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⁾ 慢
13 性・亜急性⑥

14
15 (2)【ラットを用いた 90 日間間亜急性毒性試験】

16 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
17 単位/mg) の強制経口投与試験 (コリスチン 0、10、25、63、156mg 力価/kg 体重/
18 日相当量) が実施された。各群雌雄各 15 匹については、投与試験終了後 30 日間無
19 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
20 を除く)。

21 死亡の発生は 156mg/kg 体重/日投与群雄で 5 例認められた。一般状態観察におい
22 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
23 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、
24 156mg/kg 体重/日投与群で GPT (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミラーゼ)、及
25 び GOT (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミラーゼ) の軽度の上昇、同群雄に
26 白血球数、及び BUN (尿素体窒素)、NPN の上昇、及び同群雌にコレステロールの
27 軽度の低下が認められた。尿検査においては、156mg/kg 体重/日投与群雄で、尿タ
28 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
29 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
30 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
31 害が認められた。(盲腸の重量の増加は、下痢等の症状や病理組織学的変化はなく、
32 腸内細菌叢の変動による二次的な影響と考えられた。)

33 この実験から、NOAEL は 63.0mg 力価/kg 体重/日とされた。⁽⁴⁾ 慢性・亜急性⑤

34
35 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
36 酸コリスチン (19,000 単位/mg) の強制経口投与試験 (0、24、60、150mg/kg 体重

	<i>S.Typhimurium</i> TA98、 TA1537、TA1538	0.05~5.0µg/plate (+/-±S9)	陰性
復帰突然変異試験 (spot法) ※2	<i>S.Typhimurium</i> TA1535、 TA1536、TA1537、 TA1538、TA98、TA100、 <i>E.coli</i> B/r WP2 try、 WP2try hcr	100~10,000µg/mL	陰性
	<i>S.Typhimurium</i> TA1535、 TA1538、TA98、TA100	1.25~25.0µg/mL (-S9)	陰性
硫酸コリスチン原 末(2種類): 525 及び505mg力価/g	<i>S.Typhimurium</i> TA1538、 TA98、TA100	1.25~25.0µg/mL (+S9)	陰性
	<i>S.Typhimurium</i> TA1535	1.25、5.0~ 25.0µg/mL (+S9)	陰性 (2.5µg/mL のみ極めて 弱い陽性)
	<i>S.Typhimurium</i> TA1535	2.5µg/mL (+S9)	陽性 (極めて 弱いもの)

1 ※1 試験には、硫酸コリスチン (652µg力価/mg) を使用した。記載された用量を
2 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。

3 ※2 試験には、硫酸コリスチン原末 (525及び505µg力価/mg) を使用した。

4

5 7. (6) 微生物学的影響に関する特殊試験

6 (1) ④ *E. coli* に対する最小発育阻止濃度

7 EMEA では、硫酸コリスチンを用いた *in vitro* における MIC の試験から、グラム
8 陽性菌と及び *Proteus* spp. は硫酸コリスチンに対して感受性が示さなかった
9 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
10 を示し、*in vitro* の MIC₅₀ は 0.10µg/mL であったと報告している。(1)-15(2)-16

11 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、
12 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。

13 ③

14

15 (2) ② ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度