

コリスチン修文抜粋

P4 L2 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、ニワトリ、イヌ、ブタ、ウシ及びヒト）、残留試験（ウシ、ブタ、ニワトリ、七面鳥及、ウサギ及び鶏卵）、急性毒性試験（マウス）、亜急性毒性試験（ラット、イヌ）、催奇形性試験（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、催奇形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から、試験は実施されていない。~~また、コリスチンは発がん性に関する遺伝毒性試験の結果が陰性であることから発がん性試験は不要と判断した。(前文と内容が重複しているため不要と思われる)~~

P5 L26 6. 使用目的及び使用状況等

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 (動物種には、漢字、カタカナの使いわけはありませうでしょうか?)、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。(1)-1,2 (2)-1,3

P9 L11 2. 急性毒性試験

EMEA の評価においては、以下の知見が記載されている。

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 高い強く現れる 傾向にあり、経口投与による LD50 は 452~1,366mg/kg 体重であった。(1)-7 (2)-8

P9 L25 (1) 35 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

1 与群で認められた。死亡例の剖検では、いずれも肺にうっ血がみられ、死因は呼
2 吸麻痺によるものと考えられた。一般状態観察においては、300mg 以上投与群で
3 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、
4 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
5 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、
6 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
7 認められなかった。(4) 慢性・亜急性⑥

9 P9 L36 (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

10 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
11 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
12 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
13 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
14 く)。

15 死亡の発生は 156mg/kg 体重/日投与群雄で認められた。一般状態観察において
16 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
17 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
18 は、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ナー~~
19 ~~ゼ~~) 及び GOT (~~グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ~~) の軽度の上昇、
20 同群雄に白血球数及び BUN (~~尿素体窒素~~) の上昇、同群雌にコレステロールの軽
21 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
22 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
23 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
24 症細胞の浸潤及び 限局性 粘膜 壊死剥離 などの胃障害と尿細管上皮の変性及び尿細
25 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
26 学的変化はなく、腸内細菌叢の変動による二次的な影響と考えられた。

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

28
29 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
30 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
31 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。

32 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
33 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
34 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
35 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
36 られなかった。(4) 慢性・亜急性⑦

37
38 ラット (系統、匹数等不明) を用いた 90 日間亜急性毒性試験の文献によると、
39 コリスチン 6.67、20、60mg/kg 体重/日相当量の硫酸コリスチンを経口投与しても
40 顕著な影響は認められなかった。⁽²⁾⁻¹⁰⁽³⁾ 他に十分な情報があるので、不要と思わ
41 れます。

1 **P11 L7 慢性毒性試験及び発がん性試験**

2 EMEA では、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、変異原性試験
3 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
4 造的特性がないことから、その必要はないと判断している。(1)-13 (2)-14

5 また、JECFA でも、コリスチンにおいて、発がん性を含む長期の毒性試験は報告
6 されていないが、顕著な遺伝毒性の活性がないこと、既知の発がん性物質と化学的
7 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しては位置
8 付けられないと判断している。(3)

9
10
11 **P11 L15 5. 繁殖毒性試験及び催奇形性試験**

12 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
13 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
14 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
15 において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、
16 催奇形性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いる。繁殖
17 毒性試験は毒性の低い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
18 ころでいくつか実施され骨化遅延、分娩率・哺育率・児成育率の低下がみられ、マ
19 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
20 リウムを腹腔内投与したところラットマウスで吸収胚の増加が認められた。何れの
21 試験でもコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの催奇形性は認められなかった。
22 しかし、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムでいるが、その薬物動態は硫酸コ
23 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
24 ことはできなかった。

25 しかし、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
26 ないと結論付けることは可能であった。さらに、コリスチンは、ラット、ウサギ及
27 びマウスにおいて催奇形性を示さなかった。

28 ラット（系統、匹数等不明）を用いた硫酸コリスチンの試験から得られた胎仔毒
29 性及び催奇形性の NOEL は、最高投与量の 130mg/kg 体重/日より大きな値となった。
30 また、ラット（系統、匹数等不明）を用いたコリスチンメタンスルホン酸ナトリウ
31 ムの非経口投与試験では、25mg/kg 体重/日投与群において、胎仔毒性（骨化遅延）
32 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 体重/日とさ
33 れた。

34
35 **(1) 催奇形性試験（ラット）**

36 ラット（Wistar 系、20 匹/群）を用い、妊娠後 7～17 日 にまで毎日 1 回、硫酸
37 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
38 重/日相当量）投与してた場合の催奇形性試験が実施された。

39 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一般
40 状態、体重増加率、摂餌量、健康状態等に投与の影響異常は認められず、投与に
41 由来すると考えられる黄体数、着床率、胚/胎児仔死亡率及び胎児体重にも投与

1 ~~の影響はみられなかった。の内臓諸器官への影響等も認められなかった。~~また、
2 ~~胎児の外表、内臓、及び胎仔骨格検査でも投与の影響、異常は認められなかった。~~

3 (4) 特殊①

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。~~おり、NOAEL~~
5 は、最高用量の 130mg /kg 体重/日と 考えられるされた。(3)

6

1 P17 L1 表3 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つた。	— (505ppm 投与群) * 影響は認められなかった。
	繁殖毒性試験及 催奇形性試験	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

1 ※ EMEA 又は JECFA 等で、NOEL 又は 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
2 記載した。

3

4