

資料 2

(案)

## 動物用医薬品評価書

# リンコマイシン

2011年7月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目 次

	頁
〈審議の経緯〉 .....	3
〈食品安全委員会委員名簿〉 .....	3
〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉 .....	4
要 約 .....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	6
1. 用途 .....	6
2. 有効成分の一般名 .....	6
3. 化学名 .....	6
4. 分子式 .....	6
5. 分子量 .....	6
6. 構造式 .....	6
7. 使用目的及び使用状況 .....	6
II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
1. 薬物動態試験 .....	7
(1) 薬物動態試験 (マウス、ラット及びウサギ) .....	7
(2) 薬物動態試験 (イヌ) .....	8
(3) 薬物動態試験 (牛) .....	9
(4) 薬物動態試験 (豚) .....	9
(5) 薬物動態試験 (鶏) .....	11
(6) 薬物動態試験 (羊) .....	11
(7) 薬物動態試験 (ヒト) .....	12
(8) 薬物動態試験 (代謝の比較) .....	13
2. 残留試験 .....	14
(1) 残留試験 (牛、筋肉内投与) .....	14
(2) 残留試験 (牛、乳房内投与) .....	14
(3) 残留試験 (豚) .....	15
(4) 残留試験 (鶏) .....	17
(5) 残留試験 (羊) .....	18
(6) 残留試験 (ブリ) .....	19
3. 遺伝毒性試験 .....	21
4. 急性毒性試験 .....	22
5. 亜急性毒性試験 .....	24
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	24
(2) 30 日間・3.5 か月間亜急性毒性試験 (ラット) .....	24
(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) .....	25
(4) 3 週間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	25
(5) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	25

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	25
(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	26
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	26
(1) 1 年間慢性毒性 (ラット) .....	26
(2) 26 か月間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) .....	27
(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	29
7. 生殖発生毒性試験 .....	29
(1) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット) .....	29
(2) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット) .....	29
(3) 発生毒性試験 .....	30
8. その他の試験 .....	30
(1) 皮膚感作性試験 (モルモット) .....	30
(2) 刺激性試験 .....	31
(3) 免疫毒性試験 .....	31
(4) 聴覚毒性試験 .....	31
9. ヒトにおける知見 .....	32
10. 微生物学的影響に関する試験 .....	32
(1) EMEA レポートにおける知見 .....	32
(2) JECFA レポートにおける知見 .....	33
(3) 微生物学的影響調査 .....	36
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	37
1. EMEA の評価 .....	37
2. JECFA の評価 .....	38
3. 毒性学的 ADI について .....	38
4. 微生物学的 ADI について .....	38
5. ADI の設定について .....	39
表 20 EMEA 及び JECFA による各種試験の無毒性量等の比較 .....	40
〈別紙 1 : 検査値等略称〉 .....	42
〈参照〉 .....	43

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示 (参照 1)

2006 年 12 月 18 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について  
要請 (厚生労働省発食安第 1218016 号)、関係資料の接受

2006 年 12 月 21 日 第 172 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2011 年 7 月 12 日 第 47 回肥料・飼料等専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 12 月 20 日まで)

寺田 雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

(2009 年 6 月 30 日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉 直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2007 年 2 月 1 日から

\* : 2009 年 7 月 9 日から

\*\* : 2007 年 4 月 1 日から

5

(2011 年 1 月 7 日から)

小泉 直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2011 年 1 月 13 日から

6

7

8

1 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2009 年 10 月 1 日から)

唐木 英明 (座長)

酒井 健夫 (座長代理)

青木 宙 高橋 和彦

秋葉 征夫 舘田 一博

池 康嘉 津田 修治

今井 俊夫 戸塚 恭一

江馬 眞 細川 正清

桑形 麻樹子 宮島 敦子

下位 香代子 元井 葭子

高木 篤也 吉田 敏則

2

3

要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

リンコマイシン系の抗生物質である「リンコマイシン (CAS No. 154-21-2)」について、  
各種評価書等 (JECFA レポート、EMEA レポート等) を用いて食品健康影響評価を実施  
した。

[以下、調査会終了後作成。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：リンコマイシン

7 英名：Lincomycin

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(2S-trans)-Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(1-methyl-4-propyl-2-pyrrolidinyl)

12 carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- $\alpha$ -D-galacto-octopyranoside

13 CAS (No. 154-21-2)

14

15 4. 分子式

16  $C_{18}H_{34}N_2O_6S$

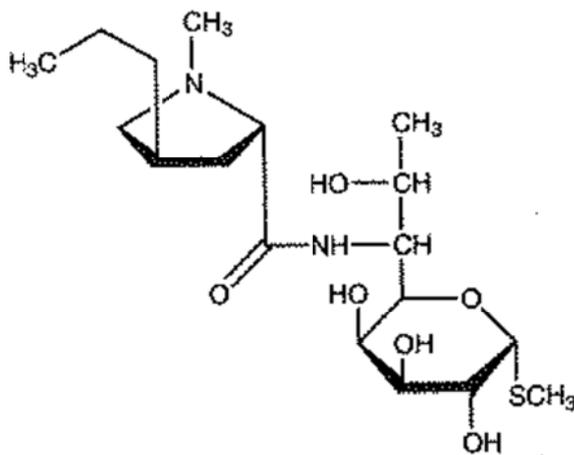
17

18 5. 分子量

19 406.54

20

21 6. 構造式



(参照 2) The Merck Index

22

23 7. 使用目的及び使用状況

24 リンコマイシンは、*Streptomyces lincolnensis* 由来の抗生物質で、ピルリマイシン及  
25 びクリンダマイシンと同じリンコマイシン系抗生物質に属する。主としてグラム陽性菌  
26 に対して有効で、作用機序は、細菌のリボソームの 50S サブユニットに作用すること  
27 により、タンパク質合成を阻害するものと考えられている。(参照 3: EMEA (1)-2、参照 4:  
28 JECFA-1)

1 日本では、動物用医薬品として塩酸リンコマイシンを有効成分とする注射剤（豚）、  
2 飼料添加剤（豚、鶏（産卵鶏を除く。）及びすずき目魚類）、飲水添加剤（豚及び鶏（産  
3 卵鶏を除く。)) が承認されている。（参照 5: [動物用医薬品データベース](#)）

4 海外では、動物用医薬品として、単剤又はスペクチノマイシン、スルファジミジン、  
5 ゲンタマイシンのような他の抗生物質との配合剤として、牛、羊、豚、家禽を対象に使  
6 用される。

7 ヒト用医薬品としても国内外で使用されている。

8 （参照 3: [EMEA \(1\)-1](#)、参照 6: [EMEA \(2\)-1](#)）

9 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。（参照 1）

## 11 II. 安全性に係る知見の概要

12 本評価書は、JECFA レポート、EMEA レポート等をもとに、リンコマイシンの毒性  
13 に関する主な知見を整理したものである。（参照 3～13）

### 14 1. 薬物動態試験

#### 15 (1) 薬物動態試験（マウス、ラット及びウサギ）

16 リンコマイシンのマウス（50、100、200 mg/kg 体重）、ラット（30 mg/kg 体重）及  
17 びウサギ（30 mg/kg 体重）における単回筋肉内投与試験では、いずれも投与後 1 時間  
18 以内に血中 C<sub>max</sub> に達した。

19 また、マウスの尿中濃度は、投与後 1 時間以内にピークを示した。

20 マウス、ラット及びウサギにおけるリンコマイシン投与後の組織中濃度の順位を表 1  
21 に示す。（参照 8: [薬事資料](#)）

22 表 1 リンコマイシン投与後の組織中濃度の順位

動物種	投与方法	投与量 mg/kg 体重	時間	組織中濃度の順位
マウス	経口	200	3 時間後	盲腸内容 > 腎 ≒ 肺 = 脾 > 血清 = 肝
			30 分	腎 > 肺 > 脾 > 心 ≒ 筋 > 肝 ≫ 脳
	皮下	200	1 時間	腎 ≫ 肺 ≒ 脾 > 筋 > 肝 > 心 ≫ 脳
			2 時間	肺 ≒ 腎 ≫ 脾 ≒ 肝 ≒ 筋 ≒ 心 > 脳
ラット	筋肉	20	1 時間	腎 ≫ 脾 ≒ 肺 ≒ 小腸 ≒ 血漿 > 筋 > 肝 > 脳
	筋肉	30	1 時間	腎 > 肺 > 肝
ウサギ	筋肉	20	1 時間	腎 ≫ 肺 ≒ 血 > 脾 > 肝 > 筋

25

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値（参照 1）

1 ラットに経口投与された投与量の約 5%が尿中に排泄され、その 97%は未変化体のリ  
2 ンコマイシン及びリンコマイシンスルホンであった。リンコマイシンの 95%は消化管に  
3 認められた。(1987) (参照 4: JECFA-2.1.2)

## 4 5 (2) 薬物動態試験 (イヌ)

6 イヌ (1 匹) を用いた <sup>3</sup>H-塩酸リンコマイシン塩酸塩の単回経口投与 (500 mg) 試験  
7 において、血漿 C<sub>max</sub> は 4.5 µg/mL、血漿 T<sub>max</sub> は 4 時間、血漿 T<sub>1/2</sub> は 4 時間であった。

8 (参照 7: 基準見直し資料 B2.1.1)

9  
10 イヌ (ビーグル種、2 頭) を用いたリンコマイシンの単回経口投与 (300 mg/kg 体重)  
11 において、吸収のピークは投与後 1~2 時間に見られた。

12  
13 イヌ (雌雄各 1 頭) を用いたリンコマイシンの単回筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) 試  
14 験において、リンコマイシンは投与後速やかに吸収された。(参照 4: JECFA-2.1.1)

15  
16 イヌを用いた <sup>3</sup>H-塩酸リンコマイシンの単回筋肉内投与 (500 mg) 試験において、血  
17 漿 C<sub>max</sub> は 25.5 µg/mL、血漿 T<sub>max</sub> は 0.17 時間、血漿 T<sub>1/2</sub> は 4 時間であった。(参照 7: 基  
18 準見直し資料 B2.1.2)

19  
20 イヌ (ビーグル種) を用いた 90 日間経口投与 (0、400、800 mg/kg 体重/日) 試験が  
21 実施された。

22 肺、肝臓、腎臓、筋肉、胆汁、脊髄液及び血清中にリンコマイシンが検出された。高  
23 用量投与群において、最高濃度が腎臓及び胆汁 (それぞれ、66 及び 680 mg/g) に、最  
24 低濃度が脊髄液 (検出限界未満) に認められた。(参照 4: JECFA-2.1.1)

25  
26 イヌを用いた経口投与 (30、100、300 mg/kg 体重/日) 試験において、高濃度のリン  
27 コマイシンが胆汁、肺、腎臓及び血漿に認められた。(参照 7: 基準見直し資料 B2.2)

28  
29 イヌを用いた筋肉内投与 (20mg/kg 体重) 試験において、リンコマイシンの胆汁中排  
30 泄は高濃度であった。(参照 8: 薬事資料)

31  
32 イヌを用いた <sup>14</sup>C-塩酸リンコマイシンの静脈内投与 (100 mg) 試験において、投与量  
33 の 28.5%が尿中に、17%が糞中に未変化体として排泄された。投与量の約 10%存在す  
34 る糞中代謝物は、質量分析により検出された。糞中にリンコマイシンスルホキシド及び  
35 N-脱メチルリンコマイシンが投与量の 3%未満認められた。尿中放射活性の平均 T<sub>1/2</sub> は  
36 13.8 時間であった。

37  
38 イヌでは、筋肉内投与における投与量の 33~45%が尿中から検出されたとの報告や  
39 経口投与における投与量の約 11%が尿中から検出されたとの報告がある。

40

1 イヌにおいて、放射活性の 55～60 %が糞中から検出された試験結果から、リンコマイ  
 2 イシン及び代謝物の主要排泄経路は胆汁排泄であることが明らかである。リンコマイシ  
 3 ン及び関連化合物の排泄は、比較的迅速で、総放射活性の 96 %以上が、55 時間以内に  
 4 排泄された。初期の非常に速い放射活性の排泄速度に続いて、残量については、~~一次速~~  
 5 ~~度式に従って~~24 時間から試験終了までを通じて一次速度式に従って排泄された。(参照  
 6 7: 基準見直し資料 B2.3)

8 イヌの経口及び筋肉内投与における尿中及び糞中の主要な代謝物は未変化体で、排泄  
 9 量の 40 %であったが、残りの大部分は同定されなかった。グルクロン酸又は硫酸抱合の  
 10 証拠は認められなかった。(参照 4: JECFA-2.1.2)

### 11 (3) 薬物動態試験 (牛)

12 泌乳牛を用いたリンコマイシンの静脈内投与 (5.5 又は 11 mg/kg 体重) 試験が実施さ  
 13 れた。

14 血液、乳汁及び尿の試料の分析から一次速度式に従った消失が示され、投与量の 32 %  
 15 が尿中に排泄された。

16 静脈内投与においては、投与量の 1.5 %のみが乳汁中に排泄されたが、乳房内投与 (11  
 17 mg/kg 体重) を行った 1 頭の乳牛では投与量の 85 %が血中に吸収された。

18 投与経路にかかわらず、投与量の約 65%が不活性の代謝物に代謝された。(参照 10:  
 19 JECFA TRS900 p22)

### 20 (4) 薬物動態試験 (豚)

21 豚 (7 頭) を用いて塩酸リンコマイシンの単回静脈内投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実  
 22 施された。続いて投与 7 日後に単回経口投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。

23 静脈内投与後には、2 時間の平均  $T_{1/2}$  を示す二相性の 2 コンパートメントモデルに従  
 24 った消失が認められた。

25 経口投与後には、投与量の  $53 \pm 19\%$  が吸収され、血中濃度 0.5～20 mg/kg において、  
 26 5～15 %のリンコマイシンが血漿タンパクと結合していると推定された。

27 リンコマイシンの経口投与後の吸収及び生物学的利用率は一次速度式に従っており、  
 28 分布及び排泄は 1 コンパートメントモデル及び 3.4 時間の平均  $T_{1/2}$  を示す一次消失過程  
 29 に従っていた。

30 経口投与後の  $T_{max}$  は 3.6 時間で、血中  $C_{max}$  は 1.45 mg/kg であった。(参照 10:JECFA  
 31 TRS900 p22)

32 豚を用いた塩酸リンコマイシンの単回経口投与 (約 22、55 及び 110 mg/kg 体重) 試  
 33 験が実施された。

34 血清濃度は用量依存的で、 $T_{max}$  は 4 時間であり、投与 24～36 時間後まで検出された。

35 豚を用いた単回経口投与 (4.4 及び 11 mg/kg 体重) 試験において、 $T_{max}$  は 4 時間で、  
 36 投与 12～16 時間後まで検出された。

1  
2 豚を用いたリンコマイシンの 3 日間経口投与 (22 mg/kg 体重) 試験において、蓄積性  
3 は認められず、投与 24 時間以降には検出可能な血清中濃度は見られなかった。

4 (参照 7: 基準見直し資料 B2.1.1)

5  
6 豚を用いたリンコマイシンの経口投与 (4.4、11 及び 22 mg/kg 体重) 試験が実施され  
7 た。血清  $T_{max}$  は 1 時間以内で、血清  $C_{max}$  はそれぞれ 1.8、3.9 及び 5.1 mg/mL であっ  
8 た。血漿中リンコマイシンの 4 %未満がタンパクと結合していた。

9  
10 豚を用いたリンコマイシンの静脈内又は経口投与試験において、薄層クロマトグラフ  
11 ーにより測定された肝臓の代謝物の分布は、両投与方法とも量的に同等であった。リン  
12 コマイシンの経口 (ボーラス投与、10 mg/kg 体重) 又は静脈内投与 (10 mg/kg 体重)  
13 における血漿  $T_{1/2}$  は、それぞれ 3.4 又は 2.0 時間であった。

14  
15 豚を用いたリンコマイシンの経口投与試験において、肝臓及び腎臓の  $T_{1/2}$  はそれぞれ  
16 24 及び 29 時間であった。(参照 3: EMEA (1)-17、参照 6: EMEA (2)-2)

17  
18 豚を用いたリンコマイシンの筋肉内投与 (10 及び 20mg/kg 体重) 試験において、血  
19 中  $T_{max}$  は 0.75 時間以内、血中  $T_{1/2}$  は 3.08 及び 3.63 時間であった。(参照 8: 薬事資料)

20  
21 豚を用いた単回筋肉内投与 (4.4~22 mg/kg 体重) 試験が実施された。

22 血清  $T_{max}$  は 1 時間で、血清中濃度は用量相関的であり、投与後 16~24 時間まで検出  
23 可能であった。

24  
25 豚を用いた 3 日間筋肉内投与 (22 mg/kg 体重) 試験において、投与後 24 時間まで血  
26 清中に検出可能な濃度が認められたが、リンコマイシンの連続筋肉内投与による蓄積性  
27 の証拠は見られなかった。

28  
29 豚 (3 頭) の単回筋肉内投与 (11 mg/kg 体重) 試験で、 $T_{max}$  は 1.5 時間以内であっ  
30 た。(参照 7: 基準見直し資料 B2.1.2)

31  
32 豚を用いた  $^{14}C$ -塩酸リンコマイシンの経口投与試験において、放射活性の最高濃度は  
33 肝臓及び腎臓に見られ、筋肉及び脂肪でははるかに低い濃度であった。

34  
35 豚 (2 群) を用いた非標識塩酸リンコマイシンの筋肉内投与 (1 mg/kg 体重、3 日間  
36 又は 7 日間投与) 試験において、非常に速やかな排泄と関連した最も高い濃度が尿中に  
37 認められた。組織中濃度は注射部位筋肉で最も高く、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪がそれ  
38 に続いた。

豚において、リンコマイシンは速やかに大部分が代謝され、26 の代謝物が肝臓に認められた。未変化体を除いていずれの代謝物も同定されておらず、総放射活性残留の 10% を超えるものはなかった。

微生物学的分析法と GC/MS 法の比較試験において、豚の肝臓及び腎臓における微生物学的に活性な残留のすべては、リンコマイシンによるものと考えられた。(参照 10 : JECFA TRS900 p23)

豚の排泄物における未変化体は、試験を実施した他の動物種に比べると著しく少なかった。尿中には、経口投与における投与量の 11~21% が含まれ、その半量は未変化体であり、N-脱メチルリンコマイシンはほんの微量認められたに過ぎなかった。

排泄された薬剤の 79~86% が、消化管内容物中に含まれた。糞便試料中では、排泄された量の 17% のみが未変化体であり、残りは未同定の代謝物であった。(参照 4: JECFA-2.1.2)

#### (5) 薬物動態試験 (鶏)

非標識塩酸リンコマイシンを 36 日間混餌投与 (飼料中濃度 10 ppm) した鶏 (8 羽) に、引き続き <sup>14</sup>C-塩酸リンコマイシンが 12 日間経口投与 (0.47~0.76 mg/kg 体重、1 日 2 回) された。

投与期間中、90% の放射活性が排泄物中に認められた。胆汁及び内臓中の  $T_{1/2}$  はそれぞれ 8.3 及び 11.3 時間であった。

投与後 1 時間の肝臓試料のみに検出可能な残留 (検出限界 : 0.1 mg/kg) が認められたが生物学的に不活性であった。(参照 10 : JECFA TRS900 p23)

鶏を用いた 7 日間飲水投与 (7 mg/kg 体重/日) 試験において、肝臓及び腎臓に最も高い濃度の総残留が認められた。

飲水投与終了直後の肝臓中では、未変化体が総残留の 20%、リンコマイシンスルホキシド、N-脱メチルリンコマイシン及び N-脱メチルリンコマイシンスルホキシドがそれぞれ 40%、5% 及び 10% であった。その他の残留物については同定されなかった。

筋肉中では総残留の 16% が未変化体で、未同定の代謝物が 37% 見られた。

飲水投与終了直後の脂肪付き皮膚においては、総残留の 18% が未変化体で、同一の未同定の代謝物が 11% 認められた。

排泄物中の未変化体は、投与期間中で総残留の 60~85%、投与 4 日後では 50~55% であった。投与期間中の排泄物中に認められたその他の残留物は、リンコマイシンスルホキシドが 6~10%、N-メチルリンコマイシンが 3~6% 及び未同定の代謝物が 10% であった。(参照 10 : JECFA TRS900 p24)

#### (6) 薬物動態試験 (羊)

羊を用いたリンコマイシンの筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) 試験において、血漿  $T_{max}$  は 1 時間、血漿  $C_{max}$  は 12.3 µg/mL、乳汁  $T_{max}$  は 2 時間、乳汁  $C_{max}$  は 25.2 µg/mL であった。(参照 3: EMEA (1)-17)

1  
2 (7) 薬物動態試験 (ヒト)

3 ヒトの経口投与 (500 mg、食後) 試験で、血清  $C_{max}$  は 0.6~0.7 mg/mL に達した。  
4 絶食により、より高濃度 (1.4~1.8 mg/mL) に達した。24 時間以内に投与量の約 4~7 %  
5 が未変化体のリンコマイシンとして尿中に排泄され、投与量の約 40 %が糞中から回収さ  
6 れた。ヒトにおける経口の生物学的利用率は 25~50 %であると推定された。(参照 3:  
7 EMEA(1)-3)

8  
9 ヒトの経口及び筋肉内投与における尿中及び糞中の主要な代謝物は未変化体で、排泄  
10 量の 40 %であったが、残りの大部分は同定されなかった。グルクロン酸又は硫酸抱合の  
11 証拠は認められなかった。(参照 4: JECFA-2.1.2)

12  
13 ヒトにおけるリンコマイシンの薬物動態が種々の投与経路について調べられた。その  
14 結果を表 2 に示した。(参照 4: JECFA-2.1.1)

15  
16 表 2 ヒトにおけるリンコマイシンの薬物動態パラメータ

投与経路	パラメータ	投与量 (mg)		
		600	1,000	1,500
筋肉内	血清 $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	12	17	22
	$AUC_{0\sim24}$ ( $\text{mg/mL}\cdot\text{h}$ )	82	120	150
	$AUC_{0\sim\infty}$ ( $\text{mg/mL}\cdot\text{h}$ )	92	130	160
	$T_{max}$ (h)	1.2	1.5	0.92
	$T_{1/2}$ (h)	4.5	5.3	5.3
	唾液 $C_{max}$ ( $\text{mg/mL}$ )	0.86	1.6	2.7
	$T_{max}$ (h)	3.7	4.7	3.9
	$AUC_{0\sim24}$ ( $\text{mg/mL}\cdot\text{h}$ )	5.3	10	18
静脈内 2 時間	投与量 (mg)	300		600
	平均濃度( $\text{mg/mL}$ )	7.7~12		16~21
経口	成人 投与量 (mg)	500		1,000
	血清 $C_{max}$ ( $\text{mg/mL}$ ) <sup>1)</sup>	1.8~5.3		2.5~6.7
	$T_{1/2}$ (h)	4.2~5.5		
	$T_{max}$ (h)	2~6 (通常は 4)		
	子供 投与量 ( $\text{mg/kg}$ 体重)	22~33		
	血清 $C_{max}$ ( $\text{mg/mL}$ )	4~9 (1.0 $\text{mg/mL}$ 以上が 15 時間持続)		

17  
18 <sup>1)</sup> 胃に食物が存在すると吸収が顕著に阻害される。経口の生物学的利用率は、  
19 絶食後は 25~50%であるが、摂食時にはわずか 5%と推定される。

1 ヒト血清中では、約 72 %がタンパクに結合している。リンコマイシンは、分布容積が  
2 体内総水分量に近く、広く分布し糞中に排泄される。

3 胆汁排泄が重要な排泄経路であることも報告されている。投与経路に関わらず、胆汁、  
4 腹腔液、胸腔液、眼、脳、骨、骨髄、関節包、関節液及び脳脊髄液を含む多くの組織及  
5 び体液中において相当程度の濃度に達する。脳脊髄液には炎症が存在する場合を除き通  
6 常はわずかしか分布しないが、髄膜炎時には治療濃度にまで達する。

7 リンコマイシンは胎盤を通過することが示されており、妊婦に単回筋肉内投与（600  
8 mg）後、羊水中の  $C_{max}$ （0.2～3.8 mg/mL）が 52 時間持続した。分娩後の乳汁中にリ  
9 ンコマイシンが認められた。

10 リンコマイシン系のピルリマイシンの安全性を支持するために書かれた報告の中で、  
11 リンコマイシン系抗生物質一般の安全性及び特にリンコマイシンの安全性についても  
12 言及されており、その中で、経口投与されたリンコマイシン系抗生物質のごく少量のみ  
13 が下部小腸に達することが指摘されている。経口投与されたクリンダマイシンはほぼ完  
14 全に吸収されるが、リンコマイシンは消化管から迅速に吸収されるものの吸収性は乏し  
15 い。

16 ヒトに経口投与されたリンコマイシンの生物学的利用率は、絶食時では 25～50 %と  
17 推定されるが、食後にはわずか 5 %と推定される。経口投与されたクリンダマイシンの  
18 約 10 %が未変化体として尿中に排泄され、ごく少量が糞中に認められる。（参照 4:  
19 JECFA-2.1.1）

#### 20 21 (8) 薬物動態試験（代謝の比較）

22 ラット、牛、豚及び鶏におけるリンコマイシンの代謝の比較について報告されている。  
23 リンコマイシンは乳房内投与における牛の乳汁以外の全ての組織で extensively（広範囲）  
24 に代謝された。

25 約 16 種類の代謝物が同定されたが、豚の肝臓においては 26 種類が存在した。主要な  
26 残留物は、未変化体、N-脱メチルリンコマイシン及びリンコマイシンスルホキシドであ  
27 った。（参照 4: JECFA-2.1.2）

28  
29 ヒト及び実験動物では、排泄は大部分が糞経由であった。ヒト及びイヌにおける経口  
30 及び筋肉内投与、ラットの静脈内投与における尿中の主要成分は未変化体であった。ラ  
31 ットに飲水投与した場合の主要尿中代謝物はリンコマイシンスルホキシドであった。静  
32 脈内投与されたラットの糞中における化合物は、40 %が未変化体、60 %が未同定の代謝  
33 物で構成されていた。

34 対象動物において、代謝は主としてイオウの酸化によるスルホキシド化又は N-脱メチ  
35 ル誘導体への脱メチル化、それに続く両代謝物の N-脱メチルリンコマイシンスルホキシ  
36 ドへの変換であった。（参照 3: EMEA (1)-3）

1 2. 残留試験

2 (1) 残留試験 (牛、筋肉内投与)

3 子牛 (肉用種、体重 60~80kg、4 群、5 頭/群) を用いた 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体  
4 重、初日は 2 回投与) 試験が実施された。

5 最終投与 8 時間、7、14 及び 21 日後の組織中残留を GC/MS により測定した。

6 最終投与 8 時間後では、最も高い平均残留濃度が腎臓 (3.3 mg/kg) 及び最終投与の  
7 注射部位筋肉 (2.4 mg/kg) で認められた。筋肉では 0.72 mg/kg、肝臓では定量限界 (0.02  
8 mg/kg) 未満~0.14 mg/kg、脂肪では定量限界未満~0.26 mg/kg であった。

9 その他の試料は、最終投与 14 日後の肝臓の 1 例 (0.072 mg/kg) のみで残留が検出さ  
10 れた。(参照 10 : JECFA TRS 900 p24)

11  
12 子牛 (17 頭) を用いた 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重、初日は 2 回投与) 試験が  
13 実施された。

14 最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び注射部位筋  
15 肉) 中の残留を微生物学的分析法により測定した (検出限界 0.1 mg/kg)。

16 リンコマイシンは、最終投与 1 日後の肝臓 (0.56 mg/kg)、腎臓 (0.34 mg/kg) 及び  
17 注射部位筋肉 (0.26 mg/kg) においてのみ検出され、最終投与 7 日後のいずれの組織に  
18 おいても検出されなかった。(参照 10 : JECFA TRS 925 p21)

19

20 (2) 残留試験 (牛、乳房内投与)

21 泌乳牛 (24 頭) を用いたリンコマイシンの乳房内投与 (330 mg/分房×4 分房、12 時  
22 間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。

23 最終投与後、12 時間間隔での 8 回の搾乳において乳汁試料を採取し、GC/MS により  
24 分析した。

25 乳汁中の平均リンコマイシン濃度は、最終投与 12、24、36、48 及び 60 時間後でそ  
26 れぞれ 53、7.0、0.7、0.2 及び 0.04 mg/kg であった。その他の時点においてはいずれも  
27 定量限界 (0.015 mg/kg) 未満であった。(参照 10 : JECFA TRS 900 p24)

28

29 泌乳牛 (16 頭) を用いたリンコマイシンの乳房内投与 (330 mg/分房×4 分房、12 時  
30 間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。

31 最終投与 1、7、14 及び 21 日後に各 4 頭の組織を採取し、GC/MS により分析した。

32 肝臓中の平均残留リンコマイシン濃度は、最終投与 1、7、14 及び 21 日後でそれぞれ  
33 0.23、0.06、0.02~0.04 mg/kg 及び定量限界 (0.02 mg/kg) 未満~0.05 mg/kg であった。

34 筋肉及び腎臓では最終投与 1 日後のみに残留が認められ、脂肪では残留は検出されな  
35 かった。(参照 10 : JECFA TRS 900 p24)

36

37 泌乳牛 (5 頭) を用いたリンコマイシンの乳房内投与 (200 mg/分房×1 分房、12 時  
38 間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。

39 乳汁試料を投与期間中及び最終投与後 12 時間間隔での 10 回の搾乳において乳汁試料  
40 を採取し、微生物学的分析法により測定した。

1 乳汁中の平均残留濃度は、最終投与 12 時間後の 115 mg/kg から 24 及び 36 時間後に  
2 はそれぞれ 18 及び 1.4 mg/kg に減少し、48 時間後には定量限界 (0.2 mg/kg) 未満とな  
3 った。(参照 10 : JECFA TRS 900 p24)

### 4 (3) 残留試験 (豚)

5 豚 (5 群、6 頭/群) を用いた <sup>14</sup>C-リンコマイシンの 3 日間混餌投与 (1.2、2.0、6.0~7.0、  
6 10~12 mg/kg 体重/日 (10~12 mg/kg 体重/日投与群のみ 2 群設定)) 試験が実施された。

7 最終投与 12 時間後及び 48 時間後 (10~12 mg/kg 体重/日投与群の 1 群のみ) の組織  
8 中残留を調べた。

9 分析結果を表 3 に示した。

10 最終投与 12 時間後の肝臓及び腎臓における微生物学的に活性な平均残留濃度はそれ  
11 ぞれ 0.01 及び 0.42 mg/kg であった。また、肝臓の試料について、改良された微生物学  
12 的分析法及び GC/MS を用いて再分析したところ、未変化体は最終投与 12 時間後で総  
13 残留の 6 %、48 時間後で 25 % であった。(参照 10 : JECFA TRS 900 p25)

14 表 3 豚におけるリンコマイシン混餌投与後の組織中総残留濃度 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与後 経過時間	平均総残留濃度			
		肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
1.2	12	0.40	0.22	0.01	0.02
2.0		0.64	0.41	0.02	0.02
6.0~7.0		1.6	1.2	0.05	0.13
10~12		3.4	3.1	0.15	0.35
10~12	48	0.82	0.64	0.09	0.097

17  
18  
19 豚 (12 頭) を用いた <sup>14</sup>C-リンコマイシンの 3 日間筋肉内投与 (11 mg/kg 体重/日) 試  
20 験が実施された。最終投与 12 時間後に 3 頭、24 時間後に 3 頭、48 時間後に 6 頭から  
21 組織試料を採取し残留を調べた。

22 分析結果を表 4 に示した。

23 投与放射活性の 78~85 % が回収された。

24 また、肝臓及び腎臓の試料について、改良された微生物学的分析法及び GC/MS を  
25 用いて分析したところ、未変化体はそれぞれ、最終投与 12 時間後で総残留の 14 % 及  
26 び 55 %、24 時間後で 3 % 及び 20 %、48 時間後で 1.6 % 及び 7 % であった。(参照 10 :  
27 JECFA TRS 900 p25)

1 表 4 豚における  $^{14}\text{C}$ -リンコマイシン筋肉内投与後の組織中残留濃度 (mg/kg)

投与後経過時間	平均残留濃度				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	注射部位筋肉
12	17	12	0.39	0.59	1.0
48	3.8	3.1	0.14	0.20	0.58

2  
3

4 豚 (2 群、24 頭/群) を用いたリンコマイシンの 2 種類の製剤の 3 日間筋肉内投与 (11  
5 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 3、6、12、24、48 及び 144 時間後に筋  
6 肉、肝臓、腎臓、脂肪及び注射部位筋肉を採取し、GC/MS により分析した。

7 分析結果を表 5 に示した。(参照 10 : JECFA TRS 900 p26)

8

9 表 5 豚におけるリンコマイシン製剤筋肉内投与後の組織中残留濃度 (mg/kg)

最終投与後 経過時間	平均残留濃度									
	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪		注射部位筋肉	
	製剤 1	製剤 2	製剤 1	製剤 2	製剤 1	製剤 2	製剤 1	製剤 2	製剤 1	製剤 2
3	6.4	4.7	29	21	3.6	2.6	0.47	0.47	115	250
24					0.06	0.09	0.02	0.03		
48	0.06	0.07	0.17	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.03
144	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

10  
11

12 豚 (雌雄各 3 頭/時点) を用いた放射リンコマイシンの混餌投与 (20~200 mg/kg) 試  
13 験が実施された。微生物学的分析法により、液体シンチレーションカウンター (LSC)  
14 で測定された総残留量の 10% 以下が検出された。(参照 3: EMEA (1)-21、参照 6: EMEA (2)-6)

15

16 豚 (雌雄各 3 頭/時点) を用いたリンコマイシンの 61 日間混餌投与 (1.3~2.3 mg/kg  
17 体重/日) 試験が実施された。各組織における残留濃度を微生物学的分析法により測定し  
18 た。

19 リンコマイシン濃度は腎臓が最高で、最終投与 0 日後に最大値 0.28  $\mu\text{g/g}$  を示した。  
20 他の組織では、全て微生物学的分析法の定量限界未満 (<100  $\mu\text{g/kg}$ ) であった。

21

22 豚 (雌雄各 3 頭/時点) を用いた非標識リンコマイシンの 10 日間飲水投与 (7.8~10.7  
23 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。微生物学的分析法によるリンコマイシン濃度は、腎  
24 臓が最高で、最終投与 0 日後に最高値 0.25  $\mu\text{g/g}$  が認められた。他の組織は全て定量限  
25 界未満 (<0.05  $\mu\text{g/g}$ ) であった。

26

27 上記 2 試験とも、微生物学的分析法で測定されたリンコマイシン濃度は、後に測定さ  
28 れた GC/MS 法と同様であった。(参照 3: EMEA (1)-22、参照 6: EMEA (2)-7)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29

#### (4) 残留試験 (鶏)

鶏 (ブロイラー、35 日齢、雌雄各 21 羽) を用いた  $^{14}\text{C}$  リンコマイシンの 7 日間飲水投与 (5.1~6.6 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪付き皮膚について、最終投与直後 (0)、最終投与 0.5、1、2、4 及び 7 日後の平均総残留濃度を調べた。

分析結果を表 6 に示した。

肝臓中の未変化体は、最終投与直後で総残留量の 20 %、最終投与 0.5 日後で 12 %、1 日後で 8 %、2 日後で 2 %、4 日後で 5 %を占めた。

最終投与直後において、筋肉中の放射活性は投与量の 16 %、脂肪付き皮膚では 18 %であった。(参照 10 : JECFA TRS 900 p26)

表 6 鶏における  $^{14}\text{C}$  リンコマイシン飲水投与後の組織中平均総残留濃度 (mg/kg)

最終投与後経過日数	平均総残留濃度			
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪付き皮膚
0	1.6	1.3	0.05	0.13
2			<0.005	
7	0.02	0.01		<0.005

鶏 (産卵鶏、18 羽) を用いた  $^{14}\text{C}$ -リンコマイシンの 1 日 2 回 12 日間経口投与 (0.5 mg/kg 体重、ゼラチンカプセル) 試験が実施された。

卵を投与 1~3 日目に、組織は最終投与 4、28 及び 76 時間後に 6 羽から採取した。

投与期間中の卵中総残留濃度は、投与 1 日目の 0.002 mg/kg から投与 10 日目には 0.008 mg/kg に上昇し、最終投与 2 日後には 0.005 mg/kg に減少した。

組織中の平均総残留濃度の結果を表 7 に示した。(参照 10 : JECFA TRS 900 p26)

表 7 産卵鶏における  $^{14}\text{C}$ -リンコマイシン投与後の組織中平均総残留濃度 (mg/kg)

投与後経過時間	平均総残留濃度			
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪/皮膚
4	0.14	0.15	0.02	0.02
76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

鶏 (雌雄各 1 羽/時点) を用いた  $^{14}\text{C}$  リンコマイシンの 1 日 2 回 35 日間経口投与 (ボラス投与、1 mg/羽/日) 試験が実施された。最終投与 1~3 日後の間に、放射分析により投与量の約 75 %が排泄物中に検出され、微生物学的分析法で約 30 %が検出された。

1 鶏（2羽/時点）に<sup>14</sup>C-リンコマイシンの35日間混餌投与（11 mg/kg 飼料）を行った  
 2 後、<sup>14</sup>C-リンコマイシンの経口投与（ボラス投与、0.5 mg/日、1日2回）試験が実施  
 3 された。胆汁中の総残留濃度は最終投与1時間及び3日後において、それぞれ5.194及  
 4 び0.010 µg/gの範囲であった。（参照3: EMEA (1)-17、参照6: EMEA (2)-2）

5  
 6 鶏（ブロイラー、8羽）にリンコマイシンの混餌投与（1～36日齢時を通じて投与、  
 7 11 g/t 飼料）を行った後、通常飼料に切り替えて<sup>14</sup>C-塩酸リンコマイシンの経口投与（37  
 8 ～48日齢時、11 g/t 飼料、1日/2回）試験が実施された。最終投与1時間、1、2及び3  
 9 日後に、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪/皮膚を採取し、総<sup>14</sup>C-リンコマイシン残留について  
 10 調べた。

11 分析結果を表8に示した。可食部における残留は急速に消失し、24時間後には全ての  
 12 組織で0.1 µg/g以下になった。（参照7: 基準見直し資料 B3.4）

13  
 14 表8 鶏における<sup>14</sup>C-リンコマイシンの混餌投与後の組織中残留濃度（µg/g）

投与後経過時間	平均残留濃度				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	皮膚
1	0.164	0.100	0.005	0.004	0.004
24	0.030	0.020	0.001	0.002	N.S.
48	0.013	0.008	N.S.*	0.002	N.S.
72	0.004	0.004	N.S.	0.002	N.S.

15 \* ; 3標準偏差で有意ではない

16  
 17  
 18 鶏（4羽/各時点）を用いた非標識リンコマイシン7日間飲水投与（264 mg/L）試験を  
 19 実施し、組織中残留濃度を微生物学的手法で測定した。

20 肝臓（最終投与直後：0.98 µg/g）及び腎臓（最終投与6時間後：0.85 µg/g）の各1検  
 21 体を除き、投与0～48時間後の全ての組織中リンコマイシン濃度は定量限界以下であっ  
 22 た。（参照3: EMEA (1)-19、参照6: EMEA (2)-4）

#### 23 24 (5) 残留試験（羊）

25 羊（5頭/各時点）を用いたリンコマイシンの3日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）試  
 26 験が実施された。

27 最終投与8時間後、最終投与7、14及び21日後の筋肉、肝臓、腎臓及び注射部位筋  
 28 肉中の残留濃度をGC/MSにより測定した。

29 最終投与8時間後におけるリンコマイシンの平均残留濃度は、注射部位筋肉における  
 30 14 mg/kgが最も高く、腎臓では9.0 mg/kg、肝臓では4.3 mg/kgで、最も低かったのは  
 31 筋肉における0.95 mg/kgであった。最終投与7日後では、肝臓の2/5例のみで定量限  
 32 界を超える残留濃度が見られた。（参照：TRS 900 p26）

## 1 (6) 残留試験 (ブリ)

2 ブリ (各時点 5 尾/群) を用いたリンコマイシンの 7 日間混餌投与 (40 及び 80 mg/kg  
3 体重) による残留試験が実施された。最終投与 3、24、72、96、120、168 及び 240 時  
4 間後に、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉、胆汁及び血漿中の残留濃度をバイオオートグラフィ  
5 ーを用いて分析した。

6 分析結果を表 9 に示した。胆汁中に高濃度の残留が認められ、両投与群とも最終投与  
7 168 時間後まで認められた。他の臓器における最終投与 24 時間後の残留濃度は、  
8 40mg/kg 投与群で腎臓>脾臓>肝臓>筋肉、80 mg/kg 投与群で脾臓>腎臓>血漿≒筋  
9 肉≒肝臓の順で高かったが、最終投与 120 時間後には全て検出限界未満になった。(参  
10 照 12: [ブリ残留試験結果①](#))

11

12 表 9 ブリにおけるリンコマイシンの 7 日間混餌投与後の組織中残留濃度 (µg/g (mL))

投与量 (mg/kg 体 重)	最終投与後 経過時間	平均残留濃度					
		肝臓	腎臓	脾臓	筋肉	胆汁	血漿
40	3	0.39	1.36	1.29	0.69	77.51	<LOD~ 0.92
	24	0.50	1.42	1.05	0.44	68.56	<LOD
	72	<LOD <sup>1)</sup>	0.49	0.46	<LOD	38.29	<LOD
	96	<LOD	0.10	0.06	<LOD	11.38	<LOD
	120	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.26	<LOD
	168	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.96	<LOD
	240	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
80	3	1.25	1.89	4.61	1.18	127.31	1.87
	24	0.78	1.99	2.22	0.87	101.94	0.90
	72	<LOD	0.85	0.68	0.26	44.86	0.32
	96	<LOD	0.19	0.13	<LOD	14.24	<LOD
	120	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.70	<LOD
	168	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.10	<LOD
	240	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

13 <sup>1)</sup> 検出限界 (0.05 µg/g (mL)) 未満

14

15 ブリ (2 年魚、1~1.5 kg、各時点 5 尾/群、10 尾/対照群) を用いた塩酸リンコマイシ  
16 ンの 7 日間混餌投与 (50 及び 100 mg/kg 体重) による残留試験が実施された。最終投  
17 与後は通常飼料を給餌し最終投与 3、6、24、72、120 及び 168 時間後の肝臓、腎臓、  
18 脾臓、筋肉、胆汁、脳及び血液中の残留濃度について、バイオオートグラフィーを用い  
19 て分析した。また、50 mg/kg 体重 投与群については、別に 20 匹を供試し、最終投与  
20 後、無給餌で飼養し最終投与 120、240、336 及び 504 時間後の各組織中の残留濃度を  
21 分析した。

1 最終投与後、通常飼料で飼養した群の試験結果を表 10 に示した。胆汁中に極めて高  
 2 い濃度の残留が認められた。胆汁中を含めて、いずれの組織においても最終投与 120 時  
 3 間後までに検出限界未満になった。

4 最終投与後、無給餌で飼養した群の試験結果を表 11 に示した。胆汁中にのみ残留が  
 5 みられ、最終投与 240 時間後まで検出されたが、336 時間後までに検出限界未満になっ  
 6 た。この試験結果から、混餌投与後に通常飼料を投与することでリンコマイシンの胆汁  
 7 への排泄が促進されることが示唆された。(参照 13: [ブリ残留試験結果②](#))

8  
 9 表 10 ブリにおける塩酸リンコマイシンの 7 日間混餌投与後の組織中残留濃度 ( $\mu\text{g/g}$  (mL))

投与量 (mg/kg 体 重)	最終投与後 経過時間	平均残留濃度						
		肝臓	腎臓	脾臓	筋肉	胆汁	脳	血液
50	3	1.83	7.36	4.40	2.59	— <sup>1)</sup>	<LOD <sup>2)</sup>	2.41
	6	0.74	4.58	2.95	1.69	—	<LOD	1.52
	24	<LOD	0.31	0.88	0.35	223.34	<LOD	0.34
	72	<LOD	<LOD	<LOD	0.15	57.86	<LOD	<LOD
	120	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	168	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
100	3	5.59	18.71	13.73	5.46	—	1.68	5.23
	6	2.40	12.72	8.43	3.57	—	<LOD	3.67
	24	<LOD	1.15	2.58	0.98	466.35	<LOD	0.87
	72	<LOD	0.36	0.55	0.45	169.12	<LOD	0.32
	120	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	168	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

10 <sup>1)</sup> 検査未実施、<sup>2)</sup> 検出限界 (0.05  $\mu\text{g/g}$  (mL)) 未満

11  
 12 表 11 ブリにおける塩酸リンコマイシンの混餌投与後の無給餌群における  
 13 組織中残留濃度 ( $\mu\text{g/g}$  (mL))

投与量 (mg/kg 体 重)	最終投与後 経過時間	平均残留濃度		
		筋肉	胆汁	血液
50	120	<LOD <sup>1)</sup>	165.10	<LOD
	240	<LOD	21.25	<LOD
	338	— <sup>2)</sup>	<LOD	—
	504	—	<LOD	—

14 <sup>1)</sup> 検出限界 (0.05  $\mu\text{g/g}$  (mL)) 未満、<sup>2)</sup> 検査未実施

## 1 3. 遺伝毒性試験

2 リンコマイシンの遺伝毒性試験の結果を表 12 及び 13 に示した。

3

4 表 12 リンコマイシンの *in vitro* 遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538	120～1,000 µg/プレート (±S9)	陰性 1981
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、 TA1537	620～5,000 µg/プレート (±S9)	陰性 1987
前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 肺線維芽細胞 ( <i>hprt</i> 座位)	30～3,000 µg/mL +S9	陰性 1982
	チャイニーズハムスター V79 肺線維芽細胞、( <i>hprt</i> 座位)	100～3,000 µg/mL -S9	陰性 1982
DNA 損傷試験 (アルカリ溶出試験)	チャイニーズハムスター V79 肺線維芽細胞	13～1,300 µg/mL ±S9	陰性 1981
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	10～2,500 µg/mL <sup>1)</sup>	陰性 1982
		0.17～17 µg/mL <sup>2)</sup>	陽性 1987
DNA 修復試験	ヒト末梢リンパ球	2,800～5,000 µg/mL ±S9	陰性 1991

5 1) 5,000 および 10,000 µg/mL の用量での試験も行ったが、培養細胞に致死性的であった。毒性は、  
6 50 µg/mL の用量においても観察された。

7 2) 16.7 µg/mL を超える濃度では、培養細胞に致死性的であった。

8

9 表 13 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	ラット骨髄	1,500～3,000 mg/kg 体重 <sup>1)</sup>	陰性 1981
	マウス骨髄	150～600 mg/kg 体重	陰性 1991
伴性劣性致死突然変異試験	<i>Dorosophila melanogaster</i> (キイロショウジョウバエ)	25,000～50,000 µg/mL	陰性 1988

10 1) 1/2 用量を 0 及び 24 時間に投与した。3,000 mg/kg 体重 (6,000 mg/kg 体重の 1/2 用量) の  
11 単回投与は致死性的であった。

12

1 唯一の陽性結果がラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において陽性結果  
 2 が得られた。本試験については要約のみしか得られなかったが、他の試験で比較的低用  
 3 量の 0.17 µg/mL でデュプリケートにおいて陽性結果が再現さ得られたと報告されてい  
 4 る。これらの試験では、リンコマイシンの細胞毒性のため 0.17 µg/mL を超える用量で  
 5 は判定ができなかった。加えて、生データを含む報告書は利用可能であるが、JECFA  
 6 には提出されなかった。

7 この陽性結果については、FDA へのその後の報告では、同様の試験において、改良  
 8 された鏡検スライド作成方法を用いることにより陰性又は不明瞭な結果が得られたと  
 9 している。

10 また、その報告では、陽性結果が得られた時に使用されたロットと同一ロットのリン  
 11 コマイシンを使用した試験において陰性結果が得られたことについても言及している。  
 12 2 番目この試験では、リンコマイシンの毒性は大幅に低く (≥300 µg/mL)、1,000 µg/mL  
 13 の高用量でも判定が可能であった。この低毒性は、陰性結果が得られた他の試験の毒性  
 14 と一致するものである。JECFA の評価では、証拠の重み付けから、リンコマイシンは  
 15 遺伝毒性を有しないとしている。(参照 4: JECFA-2.2.4)

16  
 17 以上のことから、リンコマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考  
 18 えられた。

#### 19 20 4. 急性毒性試験

21 リンコマイシンは、マウス及びラットにおいては非経口投与では毒性を示すが、経口  
 22 投与ではほとんど毒性はない。ウサギでは全ての投与経路で毒性を示した。(参照 4:  
 23 JECFA-2.2.1)

24 リンコマイシンのマウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける急性毒性試験の結果を表  
 25 14 に示した。(参照 4: JECFA-2.2.1、参照 7: 基準見直し資料 A3.2 P12~15)

26  
27 表 14 リンコマイシンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	備考 (臨床徴候等)
マウス	経口	6,300、8,000	>8,000	(1964)
		12,500、15,400、 20,000、26,000、 32,000	19,395 (USP 規格 品)  17,473 (プレ ミックス製品)	(1979)
	静脈内	100、125、160、 200、250、320	214	200~320 mg/kg ; 重度の元気消失 (1~2 分継続) 125~160 mg.kg ; わずかな元気消

				失 (1963)
	腹腔内	400、500、630、 800、1,000、 1,250、1,600	1,000	痙攣 (1961)
		630、800、1,000、 1,250、1,600	916	630~800 mg/kg ; 活動低下 1,000~1,600 mg/kg ; 活動低下後、 活動亢進、痙攣、死亡 (1964)
ラット	経口	630、1,000、 1,600、2,500、 4,000	>4,000	(1961)
		5,000、6,300、 8,000、10,000、 12,500、16,000	11,229	痙攣、元氣消失、下痢、食欲不振 (1971)
		2,000、3,200、 5,000、8,000、 12,500、20,000	15,811	12,500 mg/kg ; 2~3 時間元氣消失、 20,000 mg/kg ; 数分以内に元氣消 失し、30~45 分以内に昏睡、死亡 (1975)
		6,300、8,000、 10,000、12,500、 16,000	14,787	全投与群 ; 元氣消失、虚脱、下痢 12,500、16,000 mg/kg 群 ; 4~16 時間後に死亡 (1977)
		5,000、8,000、 10,000、12,500、 16,000	14,589	全投与群 : 下痢 8,000mg/kg 以上 ; 運動失調、元氣 消失 12,500、16,000 mg/kg ; 昏睡、死 亡 (1977)
		5,000~16,000	15,000 (USP 規格 品) 11,000 (農業用規格 品)	・全投与群で下痢、運動失調 ・8,000 mg/kg 以上で、元氣消失 ・12,500、16,000 mg/kg で昏睡、 死亡 (参照 4: JECFA-2.2.1)
	静脈内	160、200、250、 320、400	342	250~320 mg/kg ; 重度の元氣消失 1~2 分継続、200 mg/kg ; わずかな 元氣消失 (1963)
	皮下	5,000、6,300、 8,000、10,000、 12,500	9,778	12,500 mg/kg ; 軽度元氣消失 22~25 時間以内に死亡 (1964)
		2,000、2,500、 3,200、4,000	>4,000	2,000 mg/kg ; 注射部位壊死 (1962)

(新生児)		250、320、400、 500、630、800、 1,000、1,250、 1,600、2,000	783	1,250 mg/kg ; 注射部位壊死 (1962)
ウサギ	経口	0.5、5、50、100、 150	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・最低用量の 0.5 mg/kg のみが非致死性的であった。他の投与量では全て死亡例が出現した。</li> <li>・50 mg/kg 群では、4 週までに 15 例中 9 例が死亡した。</li> <li>・組織学的検査で消化管のうっ滞、死亡例には盲腸の漿膜表面に広汎性出血がみられた。</li> </ul> (参照 4: JECFA-2.2.1)
イヌ	経口	4,000 (5 日間)	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与 1~2 時間後に嘔吐した以外に影響はなし</li> </ul> (参照 4: JECFA-2.2.1)
	静脈内	940 (230mL) を 2 回投与	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・一過性の虚脱</li> <li>・ALT 及び AST の軽度の上昇</li> </ul> (参照 4: JECFA-2.2.1)

1

## 2 5. 亜急性毒性試験

## 3 (1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

4 マウス (B6C3F1 系、雌雄各 15 匹) を用いたリンコマイシンの 90 日間混餌投与 (0、  
5 10、30、100、300 及び 3,000 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

6 3,000 mg/kg 体重/日投与群において、有意な体重増加抑制、摂餌量の増加、血清 Glu  
7 濃度の低下、及び雌における血清コルチコステロン濃度の増加、血清 Glb 濃度の低下、  
8 平均胸腺重量低下が認められた。3,000 mg/kg 体重/日投与群の平均臓器重量は、心臓、  
9 肝臓、脾臓及び腎臓 (雄のみ) で最も低かったが、対照群との間に統計学的有意差はな  
10 かった。300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、血清 Glu 濃度の低下、腸管重量 (脾  
11 臓を含む。) の増加及び組織学的には小腸及び大腸の拡張の発生率が増加した。

12 本試験における NOAEL は、100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3: EMEA (1)-5、  
13 参照 4: JECFA-2.2.2)

14

## 15 (2) 30 日間・3.5 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

16 ラット (Wistar 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたリンコマイシンの 30 日間強制経口投与  
17 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

18 体重増加量、摂餌量、血液学的検査及び病理学的所見に投与による影響は認められな  
19 かった。

20 本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg/kg 体重/日と考えられた。

1  
2 上記試験の拡張試験として、ラット (Wister 系、雌雄各 10 匹/群) を用いた 3.5 か月  
3 間混餌投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

4 体重増加、摂餌量及び病理学的所見に投与による影響は認められなかった。

5 本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg/kg 体重/日と考えられた。(参  
6 照 4: JECFA-2.2.2)

### 7 8 (3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

9 ラット (雌雄各 10 匹) を用いた 3 か月間経口投与 (0、600 及び 1,000 mg/kg 体重/  
10 日) 試験が実施された。

11 全ての投与群で腸管の平均重量が対照群と比べて増加したが、腸壁及び粘膜には肉眼的  
12 及び顕微鏡検査における変化が認められなかったため、この変化が組織によるものな  
13 のか、内容物によるものなのかは明らかでなかった。

14 本試験における NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参  
15 照 3: EMEA (1)-5、参照 4: JECFA-2.2.2)

### 16 17 (4) 3 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

18 イヌ (ビーグル種、3 匹/群) を用いた 1 日 3 回 3 週間強制経口投与 (500 及び 750 mg/kg  
19 体重/日、カプセル投与) 試験が実施された。

20 各投与群とも、臨床所見、血液学的所見、肝・腎機能検査値、尿所見及び組織学的検  
21 査において投与による影響は認められなかった。(参照 8: 薬事資料)

### 22 23 (5) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

24 イヌ (ビーグル、3 匹/群) を用いたリンコマイシンの 1 日 3 回 30 日間強制経口投与  
25 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、カプセル投与) 試験が実施された。

26 体重、血液学的検査、尿検査、一般症状及び病理組織学的所見に投与による影響は認  
27 められなかった。(参照 4: JECFA-2.2.2)

### 28 29 (6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

30 イヌ (ビーグル、雌雄各 2 匹/群) を用いたリンコマイシンの 1 日 3 回 90 日間強制経  
31 口投与 (0、400 及び 800 mg/kg 体重/日、カプセル投与) 試験が実施された。

32 800 mg/kg 体重/日投与群全例及び 400 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で、投与開始後 1  
33 か月間にわたって、血清 ALT 活性の一過性の増加が認められたが、試験終了時には正  
34 常レベルに回復した。対照群 3 例並びに 400 及び 800 mg/kg 体重/日投与群の各 2 例に  
35 両側性のリンパ球性甲状腺炎が認められた。この所見は、他のビーグル犬の群において  
36 も観察されている。また、軽度のリンパ球浸潤は他の臓器にも同様に報告されており、  
37 これらの病変は、投与によるものとは考えられなかった。

38 本試験における NOAEL は、最高用量である 800 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照  
39 4: JECFA-2.2.2)

40

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 匹/群) を用いたリンコマイシンの 6 か月間経口投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

体重、臓器重量、血液学的検査、臨床化学的検査及び尿検査に、投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、300mg/kg 体重/日投与群の雌雄にリンパ球性甲状腺炎がみられ、その内 1 例の腎臓に同様の浸潤が認められた。この種の病変は上記の 90 日間亜急性毒性試験の全投与群で観察された。

EMEA の評価では、300mg/kg 体重/日投与群における副腎重量の増加をもとに、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。しかしながら、paired t 検定では副腎重量に有意差が見られたが、比重量には有意な変化はなく、unpaired t 検定では有意差は見られなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4: JECFA-2.2.2) (1963)

(本試験の NOAEL 根拠部分の抜粋)

(EMEA)

300 mg/kg 体重/日投与群において副腎重量が有意に増加したが、副腎には関連する病理組織学的変化は見られなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に両側性のリンパ球性甲状腺炎が認められた。NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3: EMEA (1)-5)

(残留基準見直しメーカー提出資料)

300 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に両側性のリンパ球性甲状腺炎が認められたが、ビーグル犬の自然発生の自己免疫状態と考えられ、投与の影響とは考えられなかった。(参照 7: 基準見直し資料 A3.2 P17 )

(事務局より)

JECFA と EMEA の NOAEL の根拠が異なっています。JECFA レポートでは、EMEA は副腎重量の増加をもとに NOAEL を設定したとしていますが、EMEA のレポートでは、両側性のリンパ球性甲状腺炎についても言及されています。また、基準見直し資料では、甲状腺炎はビーグル犬での自然発生の自己免疫性のものであるとの考察もされています。90 日間試験では対照群も含めて甲状腺炎が見られています。

本事務局案は JECFA の考え方にに基づき NOAEL を 300mg/kg 体重/日としておりますが、本試験の NOAEL についてご意見をいただければと思います。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性 (ラット)

ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いたリンコマイシンの 1 年間強制経口投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。全例を剖検し、雌雄各 4 例/群について組織学的検査、血液学的検査、体重増加、臓器重量及び病理学的検査を行った。

1 投与による影響は認められなかった。肝重量に対照群 (19±2.3 g) と 300 mg/kg 体  
2 重/日投与群 (24±4.9 g) の間で有意な差が認められた ( $p=0.019$ 、両側 t 検定) が、比  
3 重量に有意差はなかった。

4 本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照  
5 3: EMEA (1)-5、参照 4: JECFA-2.2.3)

## 7 (2) 26 か月間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)

8 ラット (SD 系、雌雄各 60 匹/群) を用いた塩酸リンコマイシンプレミックス製品の  
9 混餌投与 (0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 及び USP 規格品リンコマイシンの  
10 混餌投与 (1.5 及び 100 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。出生から 26 か月間投与し、  
11 飼育ケージ (2 匹/ケージ) 当たりの摂餌量は毎週、体重は 56 週間毎週、その後は隔週  
12 で測定した。血液生化学検査は 6、12 か月及び終了時に、血液学的検査は投与前、3、6、  
13 12 か月及び終了時に実施した。臓器重量の測定及び尿検査を中間と殺時及び終了時に実  
14 施した。死亡及びと殺ラットは全て剖検し病理組織学的検査を行い、対照群及び 2 高用  
15 量群については十分な病理組織学的検査を実施した。

16 生存率、臨床検査、眼科的検査、摂餌量、臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検  
17 査及び尿検査には投与による影響は認められなかった。

18 プレミックス製品 0.75 mg/kg 体重/日投与群では、574 日まで統計学的に有意な成長  
19 促進効果が認められたが、それ以降はみられなかった。

20 プレミックス製品の 1.5 mg/kg 体重/日投与群及び USP 規格品の 100 mg/kg 体重/日  
21 投与群の雄において、前立腺及び精嚢腺に非腫瘍性の顕微鏡的病変 (急性前立腺炎及び  
22 精嚢腺炎) の増加が認められた。前立腺炎の発生率を表 15 に示した。1 年目の中間時の  
23 前立腺炎の頻度は、対照群 4/10 例、プレミックス製品 0.75 mg/kg 投与群 2/10 例、USP  
24 規格品の 100 mg/kg 体重/日投与群 10 例中 2 例であった。個々のデータを検討すると、  
25 用量反応相関性はなく、病変の相対的な重症度も増加しなかった。したがって、前立腺  
26 炎はリンコマイシン投与による影響ではないと考えられた。

27  
28 表 15 2 種類のリンコマイシンを用いたラットの 26 か月間混餌投与試験における  
29 前立腺炎の発生率

	溶媒対 照群	プレミックス製品 (mg/kg 体重/日)			USP 規格品 (mg/kg 体重/日)	
		0.38	0.75	1.5	1.5	100
発生数	21	1	5	40	3	31
供試数	59	35	45	60	40	59
発生率 (%)	35.6	2.9	11.1	66.7	7.5	52.5

30  
31 各投与群の良性腫瘍数、悪性腫瘍数及び総腫瘍数には、同時に行った溶媒対照群と比  
32 較し統計学的に有意な差は見られなかった (表 16)。  
33

1 表 16 2 種類のリンコマイシンを用いたラットの 26 か月間混餌投与試験における良  
2 性腫瘍数、悪性腫瘍数及び総腫瘍数

雌雄	腫瘍	溶媒対照群	プレミックス製品 (mg/kg 体重/日)			USP 規格品 (mg/kg 体重/日)	
			0.38	0.75	1.5	1.5	100
雄	悪性	9	11	13	9	15	10
	良性	39	25	33	35	22	37
	総計	43	29	38	38	33	40
雌	悪性	12	12	15	11	18	15
	良性	43	39	43	44	40	47
	総計	47	44	47	49	49	51

3  
4  
5 対照群と比較すると、USP 規格品の高用量投与群の雄で皮下線維腫が有意に増加した  
6 が、線維腫の総数には有意差はなかった。

7 USP 規格品の 1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 (6/52 例) 及び 100 mg/kg 体重/日投与群  
8 の雌 (7/60 例) について、対照群の雌 (1/59 例) と比較すると、リンパ肉腫の有意な増  
9 加が認められた。しかし、これらの発生率の傾向分析では、有意な直線性の要素は示さ  
10 れず、リンパ肉腫は投与に起因するものではないと結論された。雄ではリンパ肉腫発生  
11 の増加はみられなかった。

12 USP 規格品の 1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌における乳腺腫及び嚢胞腺腫の発生率  
13 (10/52 例) は、対照群の雌 (4/59 例) と比較し高かったが ( $p=0.083$ )、良性乳腺腫瘍  
14 の総数に差はなかった。同様に、USP 規格品の 1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌における  
15 乳腺がん及び乳がんの発生率 (9/52 例) は、対照群の雌 (3/59 例) より高かった ( $p=0.063$ )。

16 しかしながら、対照群の雌における乳がんの発生率 5.1% は、背景データとして報告さ  
17 れている発生率 12 % (23/196 例) をかなり下回るものであった。下垂体腺腫及び乳腺  
18 線維腺腫が多数認められたが、これらの病変は SD ラットには一般的であるためリンコ  
19 マイシン投与による影響ではないと考えられた。

20 本試験条件下では、プレミックス製品及び USP 規格品はともに、発がん性は認めら  
21 れなかったが、最高用量の設定が低く、また、生存率が低いことから最終的な結論とす  
22 ることはできないと考えられた。

23 本試験における非腫瘍性影響に関する NOAEL は、最高用量の 100 mg/kg 体重/日  
24 あった。(参照 4: JECFA-2.2.3)

25  
26 投与群において甲状腺 C 細胞の過形成の発生が対照群に比較して増加したが、用量相  
27 関性はなかった。異なった品質のリンコマイシンが使用されていること及び全投与群に  
28 おいて十分な病理組織学的検査がなされていないことなど試験に問題があったため、  
29 NOAEL に関する結論を導き出すことができなかった。試験は限定的ではあったが、発  
30 がん性の証拠はないと結論された。(参照 3: EMEA (1)-10)

1 全投与群の雌及びいくつかの投与群の雄に、甲状腺 C 細胞の過形成が対照群と比較し  
2 増加したが、対照群の発生率が背景データと比較して異常に低かったことによると考え  
3 られた。(参照 7: 基準見直し資料 A3.6 P23)

### 5 (3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

6 イヌ (ビーグル種、雌雄各 5 匹/群) を用いたリンコマイシンの 1 年間強制経口投与 (プ  
7 レミックス製品 : 0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg 体重/日、USP 規格品 : 1.5 mg/kg 体重  
8 /日) 試験が実施された。臨床検査、眼科的検査、摂餌量、体重、臨床病理学的検査、化  
9 学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的及び組織学的検査の各項目について調べた。プレ  
10 ミックス製品を投与された動物と USP 規格品を投与された動物の間に差はなく、投与  
11 による影響は認められなかった。

12 本試験における NOAEL は、最高用量である 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照  
13 4: JECFA-2.2.2)

## 15 7. 生殖発生毒性試験

### 16 (1) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット)

17 ラット (SD 系、F<sub>0</sub> : 雄 30 匹、雌 60 匹、F<sub>2</sub> 及び F<sub>3</sub> : 雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた  
18 プレミックス製品リンコマイシンの混餌投与 (0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg 体重/日)  
19 及び USP 規格品リンコマイシンの混餌投与 (1.5 及び 100 mg/kg 体重/日) による 3 世  
20 代繁殖試験が実施された。USP 規格品の試験では、F<sub>0</sub> 世代の離乳児から開始し、続く  
21 F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 世代の繁殖を経て F<sub>3a</sub> 同腹児の離乳まで投与された。親動物の臨床症状、生  
22 殖能又は妊娠の維持に関して投与による影響は認められなかった。他の全ての項目は要  
23 約のみであるが、児動物の生存率、成長率、性比、生存率、臨床症状、剖検及び組織学  
24 的検査には投与による影響は認められなかった。

25 本試験における NOAEL は、最高用量であるプレミックス製品 1.5 mg/kg 体重/日、  
26 USP 規格品 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3: EMEA (1)-7、参照 4: JECFA-2.2.5)

### 28 (2) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット)

29 ラット (SPF、雌雄各 30 匹/群) を用いたリンコマイシンの強制経口投与 (0、100、  
30 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 2 世代繁殖試験が実施された。被検物質は、雄は  
31 F<sub>0</sub> 世代の交配前から F<sub>1</sub> 世代の出産までの 60 日間、雌は交配 14 日前から分娩後 21 日  
32 まで投与した。雌は全て出産させ、離乳まで出生児を保育させた。繁殖のため F<sub>1</sub> 世代の  
33 雌雄各 1 匹を同腹児から無作為に選んだ。F<sub>1</sub> 児への投与は最後の同腹児が離乳した日に  
34 開始し、F<sub>0</sub> と同様のスケジュールに従った。全ての群について剖検し、対照群と高用量  
35 群についてのみ組織学的検査を行った。投与による唯一の影響は、全投与群の雌におけ  
36 る投与開始後最初の 14 日間の体重及び増体重の一過性の増加であったが、投与後 21 日  
37 以降は体重に影響はみられなかった。生殖及び発生に関する指標に投与による影響は認  
38 められなかった。

39 本試験における親動物及び児動物の NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/  
40 日と考えられた。(参照 4: JECFA-2.2.5)

1  
2 ラット (SD 系) を用いた農業級の塩酸リンコマイシンの強制経口投与 (0、100、300  
3 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 2 世代繁殖試験を実施した。妊娠 20 日目 F<sub>1</sub> 世代の  
4 雌の受胎率は投与による影響はなかったが、F<sub>0</sub> 世代の雌の受胎率は対照群と比較すると  
5 低下した。

6 本試験の NOAEL は、300 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3: EMEA (1)-7)

7  
8 (事務局より)

9 上記 2 試験は同じ試験の可能性がありますが、所見や結論が異なります。

10 JECFA、EMEA の両方を併記しておくべきでしょうか？

11 毒性学的 ADI の設定には直接影響しないとは思われます。

### 12 13 (3) 発生毒性試験

14 マウス (ICR 系、3~4 か月齢、初妊) にリンコマイシンを妊娠 8 日から 14 日まで経  
15 口投与 (300 及び 3,000mg/kg) し、母動物及び胎児の状態、児動物の発育の状態を検  
16 査した。

17 胎児死亡率、奇形率、平均体重及び性比について、投与による影響は認められなかつ  
18 た。児動物の生後 22 日における保育率、生後 42 日における生存率、体重増加、感覚、  
19 運動性、成熟及び胸腹部内臓に投与による影響は認められなかった。(参照 8:薬事資料)

20  
21 ラット (SD、24 匹) にプレミックス製品のリンコマイシンを妊娠 6 日から 15 日まで  
22 強制胃内投与 (0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に胎児を検査した。  
23 胎児重量、性別並びに肉眼的、内臓及び骨格異常について検査した。

24 全投与群で母動物に対する影響は認められなかった。100 mg/kg 体重/日投与群におけ  
25 る胎児吸収率は、対照群が 2.9 %、背景データが 5.3 %であるのに対し、8 %と統計学的  
26 に有意に増加した。これに付随して生存胎児数が減少した。催奇形性は認められなかつ  
27 た。

28 本試験における胎児に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日、母動物に対する NOAEL  
29 は、最高用量である 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3: EMEA (1)-8、参照 4:  
30 JECFA-2.2.5)

31  
32 ラット (Wister 系、生後 3~4 か月齢、初妊) にリンコマイシンを妊娠 8 日から 14  
33 日まで経口投与 (3,000mg/kg) した試験において、母動物の体重推移及び一般症状並び  
34 に胎児の死亡率、平均体重及び性別に投与による影響は認められなかった。外部奇形は  
35 認められず、胸椎体の形成不全が 1 例、胸骨核 III-IV 融合が 2 例認められたが、対照群と  
36 の間に有意差はなかった。(参照 8:薬事資料)

## 37 38 8. その他の試験

### 39 (1) 皮膚感作性試験 (モルモット)

1 モルモットを用いたリンコマイシンの隔日皮下投与（30、75 及び 300 mg/kg 体重）  
2 による皮膚感作性試験が実施された。

3 2 週間の試験期間中に 30 mg/kg 体重の 1 例を除き全例が死亡した。死亡率が極めて  
4 高かったためモルモットの接触感作性の評価はできなかった。（参照 3: EMEA (1)-11）

## 6 (2) 刺激性試験

7 子豚（DutchLandrace、10 頭、20～28kg）を用いた 7 日間筋肉内投与（15mg/kg 体  
8 重、左右頸部）による刺激性試験が実施された。

9 投与後及び最終投与 24 時間後において、出血及び褐色線維性組織がわずかにみられ  
10 たが、投与による炎症はみられなかった。注射部位は特定が困難であった。（参照 7: 基  
11 準見直し資料 B3.3.3 p19）

12  
13 ウサギで筋肉、関節内、髄腔内におけるリンコマイシンの刺激性評価を行った。筋肉  
14 内では、50～300mg/mL でわずかな刺激性がみられたが、pH 調整で筋肉刺激性に変化  
15 はなかった。（参照 7: 基準見直し資料 B3.3.3 P20）

16  
17 ウサギにおけるリンコマイシンの組織に対する過敏性について、腰部筋肉内投与  
18 （～300 mg/kg 体重、pH4 又は pH7.4）試験が実施され、軽度から中程度の筋肉の過敏  
19 性については、投与 7 日後までの検体で差はなかった。（参照 4: JECFA-2.2.1）

20  
21 ウサギ（ニュージーランドホワイト種）にリンコマイシンを膝関節内投与（～100 mg/kg  
22 体重）した試験では、関節腔内過敏性のような投与による影響は認められなかった。（参  
23 照 4: JECFA-2.2.1）

## 25 (3) 免疫毒性試験

26 リンコマイシンのヒトへの使用における有害影響に関する未公表の報告の要約、FDA  
27 に提出された新規動物用医薬品申請のための 61 の未公表の報告書及び公表文献におい  
28 て、ヒト及び動物でのリンコマイシンの過敏症について報告されている。

29 1965～74 年の間に、約 1,000 億回の経口投与において 62 例の過敏症が報告された。  
30 農業利用目的のリンコマイシン又はリンコマイシン含有飼料の取扱者における事例は  
31 なかった。さらに、公表文献ではリンコマイシンの低アレルギー性が強調されている。  
32 13 種の動物においてリンコマイシンを試験した未公表の報告書では感作の証拠は得ら  
33 れなかった。（参照 4: JECFA-2.2.6）

## 36 (4) 聴覚毒性試験

37 ネコ（3 匹/群）を用いたリンコマイシンの 2.5 か月間筋肉内投与（30、60 mg/kg 体  
38 重/日）による聴覚毒性試験が実施された。対照群（2 匹）には生理食塩液を投与した。  
39 聴覚及び前庭機能について、標準聴覚反応と回転後の眼球振盪により評価した。

その結果、リンコマイシンは聴覚毒性影響を示さなかった。（参照 4: JECFA-2.2.6）

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40

## 9. ヒトにおける知見

腸管への影響がヒトにおけるリンコマイシンの最も一般的な有害反応で、吐き気、嘔吐、腹痛及び下痢が含まれる。リンコマイシン又はクリンダマイシンを用いた治療が関与する偽膜性大腸炎は、通常、治療開始から 2～25 日後に始まり、患者の最高 20 %まで発現する。

アナフィラキシーは報告されているが、過敏症の報告はまれで、発疹が最も一般的であった。

リンコマイシン及びクリンダマイシンを投与された麻酔下の患者では、同時に投与された神経筋遮断薬による効果を増強する可能性があり、神経筋伝達の阻害を示すことが報告されている。(参照 4: JECFA-2.3)

公表された試験では、子宮頸炎又は膣炎患者 302 例（各妊娠 3 半期ごとに約 100 例）にリンコマイシン 2 g/日を 7 日間経口投与した。出生児は同時期に生まれた 559 例の新生児群と比較し誕生後 7 年まで追跡された。母親への投与による有害影響は認められなかった。(参照 3: EMEA (1)-16)

## 10. 微生物学的影響に関する試験

### (1) EMEA レポートにおける知見

*In vitro* の最小発育阻止濃度 (MIC) が、代表的なヒト腸内細菌について得られた。主要な菌種で最も感受性が高い *Fusobacterium* の MIC<sub>50</sub> は 0.2～0.4 µg/mL であった。

1971 年から 1983 年の間に、米国の大規模救急病院 (100 床以上) の 5.5 %を対象に実施した研究において、グラム陽性好気性及び嫌気性細菌のリンコマイシン系抗生物質に対する感受性パターンは、調査期間中ほとんど変化がなかった。さらに、多くの嫌気性菌が調査期間の最も新しい調査年において高い感受性率を示した。加えて、1970 年から 1980 年に牛、豚及び家禽から分離された 1,100 株以上のコアグララーゼ陽性 *Staphylococci* の大部分はリンコマイシン感受性であり、1980 年の感受性株の割合は 1970 年と同様であった。

牛 (5 頭) の反芻胃にリンコマイシンを 0.9±0.3 µg/mL の濃度で注入した試験において、嫌気性細菌数、好気性細菌数、芽胞形成菌数、原虫数、胃内 pH 及び細菌の発酵による酸生成に変化は認められなかった。

ハムスターの抗生物質関連大腸炎モデルにおいて、リンコマイシンの皮下投与による NOAEL として 0.1 mg/kg 体重が決められた。これらのデータからは、この投与経路では ADI を直接的に設定することはできないが、腸内細菌に対するリンコマイシンの *in vivo* の効果は *in vitro* より相当程度低いことが示された。

1 豚を用いたリンコマイシンの糞便中の *Salmonella typhimurium* の除去効果を調べ  
2 た 53 日間経口投与試験 (14 mg/kg 体重) において、対照群と比較してリンコマイシン  
3 は *S. typhimurium* の除去効果を示さなかった。やはり、本試験も限定的であり、ADI  
4 を直接的に導き出すことはできないが、微生物学的 ADI を算出する際に *in vivo* の効果が  
5 が *in vitro* より低いことを考慮したより高い係数を適用することについてのさらなる支  
6 持となる。

7  
8 未変化体のリンコマイシンに加えて、約 16 種類の代謝物が検出された。これらの代  
9 謝物の中で、リンコマイシンスルホキシド、N-脱メチルリンコマイシンと N-脱メチル  
10 リンコマイシンスルホキシドの 3 物質が同定されている。未変化体と比較すると、抗菌  
11 活性を有する代謝物は認められなかった。N-脱メチル体及びリンコマイシンスルホキシ  
12 ドの抗菌活性は、未変化体の 1/15~1/100 と低い。他の代謝物が抗菌活性を持つという  
13 証拠はない。(参照 3: EMEA (1)-14)

## 14 15 (2) JECFA レポートにおける知見

16 12 名の患者へのリンコマイシンの連日経口投与 (25~66 mg/kg 体重の治療用量、6  
17 日~150 日間) は、抗生物質に関連した大腸炎を引き起こした。

18 この状況は、構造的及び作用機序的に同様の化合物であるクリンダマイシンの 10 名  
19 の患者に対する 7 日間投与 (10 mg/kg 体重/日) においても認められた。

20 99 名の患者へのクリンダマイシンの連日経口投与 (最高 2.5 mg/kg 体重/日、最大 12  
21 か月) において、腸内細菌叢への有害影響の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられ  
22 た。(参照 4: JECFA 3.COMMENTS、Microbiological data )

23  
24 リンコマイシンは、腸管にはわずかししか排泄されないが、非経口投与後には 5 日間以  
25 上抗菌活性が持続する。

26  
27 ヒトの消化管におけるリンコマイシン系抗生物質の代謝物生成についての有用な情  
28 報は得られていないが、治療用量を投与されたヒトの糞中には未変化体が存在する。他  
29 にデータはないが、糞からリンコマイシン系抗生物質が回収されたことは、摂取された  
30 リンコマイシン系抗生物質の残留物が腸内細菌叢に暴露されたことを示し、治療上投与  
31 された量と残留量は比例すると推定される。

32  
33 豚の血漿、肝臓、腎臓及び牛の乳汁中において、*Micrococcus luteu* を用いたリンコマ  
34 イシンの代謝物の抗菌活性が報告された。抗菌活性を有するほとんど全てが未変化体の  
35 リンコマイシンで、N-脱メチルリンコマイシン及びリンコマイシンスルホキシドは、そ  
36 れぞれ、未変化体の 1/15 及び 1/100 の低い活性を示した。

37  
38 リンコマイシンの食用動物における病原体の糞中排泄に及ぼす影響について、豚 (32  
39 頭、4~5 週齢) を用いた混餌投与 (0、100 g/t (5.6 mg/kg 体重/日)) 試験により調べ  
40 た。投与は細菌接種前 7 日間及び全試験期間中を通じて行った。リンコマイシンを与え

1 た豚10頭及び対照の豚9頭に、ナリジクス酸耐性 *S. typhimurium* ( $1 \times 10^{11}$  CFU /50 mL、  
2 トリプチケース大豆寒天培地) を経口投与した。一方、リンコマイシン投与の1群及び  
3 追加の対照3群にはトリプチケース大豆寒天培地を経口投与した。糞サンプルを投与前  
4 7、4及び1日、投与後2、4、5、6、8、10、12、14、17、24、31、39、46及び53日  
5 に採取した。投与31日後に2回連続して糞培養が陰性となった時点又は53日目に各動  
6 物の結腸、肝臓、脾臓及び腸間膜リンパ節を *S. typhimurium* の検出のために培養した。  
7 接種後2～5日で平均  $1 \times 10^4$  CFU のナリジクス酸耐性細菌が存在すれば有効な定着であ  
8 ると判定した。

9 その結果、リンコマイシンは、*Salmonella* spp.排泄の量、期間及び優勢性に影響を示  
10 さなかった。また、39日までの投薬は、*S. typhimurium* の10種類の抗生物質に対す  
11 る感受性に影響しなかった。

12  
13 家畜から分離された *Staphylococci* の種々の抗生物質に対する感受性が10年間以上調  
14 べられた。豚(1973～80年)及び家禽(1970～80年)から分離された *S. aureus* のリ  
15 ンコマイシンに対する感受性に一定の傾向は認められなかった。

16  
17 リンコマイシン系抗生物質についての感受性パターンを測定するためにヒトの臨床  
18 データが使われてきた。1971年から1984年の全米の平均242病院からの600万近い  
19 細菌株及び米国の2の病院からの20万株に関する感受性データから、リンコマイシン  
20 はヒトから分離されたグラム陽性嫌気性菌の感受性にほとんど影響を及ぼさないこと  
21 を示していると考えられた。選択されたヒト分離株の *in vitro* でのリンコマイシンに対  
22 する感受性は1968年と同様であった。

23 米国の病院の調査において収集されたデータに基づき、EMEAは、リンコマイシンの  
24 ヒト腸内菌叢に対する抗菌活性として、報告されている *Fusobacterium* に対する0.2  
25 mg/mL (0.2～0.4 mg/mLの範囲)のMIC<sub>50</sub>を無影響濃度(NOEC)として使用するこ  
26 とを提唱した。

27 リンコマイシンとクリンダマイシンの特定のヒト腸内細菌に対するMIC<sub>50</sub>データを  
28 表17に示した。(参照4: JECFA-2.2.6)

30 表17 ヒト腸内細菌に対するリンコマイシン及びクリンダマイシンのMIC<sub>50</sub>値

属	クリンダマイシン		リンコマイシン		
	数	MIC <sub>50</sub> 値 (µg/mL)	数 <sup>a</sup>	MIC <sub>50</sub> 値 (µg/mL)	
				平均	範囲
<i>Bacteroides</i>	15	1	1,158	3.1	0.1-12.5
<i>Bifidobacterium</i>	13	0.03	42	0.4	0.2-1.6
<i>Eubacterium</i>	13	0.06	21	0.8	0.1-0.8
<i>Fusobacterium</i>	6	0.03	91	0.2	< 0.1-12.5

<i>Peptococcus / Peptostreptococcus</i>	19	0.03	446	0.4	0.2-0.4
<i>Clostridium</i>	8	0.5	506	1	1-25
<i>Lactobacillus</i>	2	0.06	124	1	1
<i>Enterococcus</i>	10	16	27	16	4-32
<i>Escherichia coli</i>	12	> 128	21	> 128	> 128

1 Kotarski (1995)を修正し引用。

2 <sup>a</sup>幾つかの試験から調査した株の数。(JECFA,2.2.6)

3  
4 JECFA では、腸内細菌叢の定着障壁の崩壊がリンコマイシンにとって懸念となる微  
5 生物学的エンドポイントであるとした。ヒト腸内細菌叢に対するリンコマイシンの影響  
6 に関する NOAEL を設定するための利用可能な試験はない。

7 しかしながら、構造的及び作用機序的に関連のあるリンコマイシン系抗生物質である  
8 クリンダマイシンは、リンコマイシンと同じ抗菌スペクトルを持ち、リンコマイシンと  
9 同じ臨床上的有害影響のスペクトル報告があり、また、一般的にリンコマイシンより強  
10 い抗菌活性を有する抗生物質であると考えられている。

11 経口投与されたクリンダマイシンの結腸に到達する利用率はリンコマイシンの 1/10  
12 である。クリンダマイシンの臨床試験はリンコマイシンの微生物学的安全性を決める上  
13 で最も適切である。

14 (参照 4 「JECFA, COMMENT, , EVALUATION」)

15  
16 クリンダマイシンを 0、0.26、2.6、25 及び 260 mg/mL の濃度でヒトの糞便試料の混  
17 合培養液中で半連続培養により 7 日間培養した。この培養中及びその後 7~8 日間、  
18 *Clostridium difficile* を毎日 10<sup>3</sup> (細胞) /mL 加えた。培養液中における *C. difficile* の過  
19 剰増殖、pH 変化、揮発性脂肪酸プロファイルの変化に基づき、NOAEL は 2.6 mg/mL  
20 と考えられた。(1999)

21  
22 ヒトの成人におけるクリンダマイシン 600 mg 及びリンコマイシン 1,500 mg 以上の  
23 治療用量の連日経口投与(クリンダマイシン:10 mg/kg 体重、リンコマイシン:25 mg/kg  
24 体重相当)において、腸内菌叢に顕著な変化が認められた。

25 治療用量のリンコマイシン系抗生物質の副作用の一つは腸内細菌叢の崩壊であり、ま  
26 た、リンコマイシン及びクリンダマイシンを用いた治療は、嫌気性細菌叢の顕著な減少  
27 と関連付けられ、同時に好気性及び通性嫌気性グラム陰性桿菌、腸球菌及び酵母菌の増  
28 加と関連付けられてきた。

29 大腸炎が 0~2.5 %、下痢が 2.6~31 %の患者に報告された。クリンダマイシンが誘導  
30 する *C.difficile* 毒素作用による偽膜性大腸炎が、ヒト用に使用が承認された後に認めら  
31 れた。この状況は、リンコマイシンの投与後、10 %という高い頻度で報告された。

32 クリンダマイシンの有害影響は、基本的に発疹及び下痢に限定されている。下痢の頻  
33 度は易感染性の AIDS 患者において 20~31 %であることが報告されており、一方、*C.*  
34 *difficile* 毒素が関与する下痢は投与された患者の 0.01~18 %であった。その文献を精査

1 すると、クリンダマイシン 150 mg の連日経口用量では、12 か月間まで投与された 99  
2 人の成人患者に有害影響はみられなかったことが示された。

3 公表された文献及び未公表の技術報告に基づいたハムスターモデルにおける抗生物  
4 質が関与する大腸炎の試験結果を表 18 に示した。(参照 4: JECFA-2.2.6)

5

6 表 18 ハムスターモデルにおける抗生物質が関与する大腸炎の試験結果

薬剤	投与経路	体重	<i>C. difficile</i> 接種の有無	動物数/ 用量	LD <sub>100</sub> (mg/60 kg)	LD <sub>50</sub> (mg/60 kg)	影響なし (mg/60 kg)	文献
リンコマイシン	単回皮下	80~ 100	有	10 又は 6	NR	174~282	NR	Staepert et al.(1983, 1991)
	単回肩甲骨内、皮下、腹腔内	60~ 100	無	10 又は 15	≥600	6~66	6	Lusk et al. (1978)
クリンダマイシン	単回皮下	80~ 100	有	NR	≥750a	240 <sup>2)</sup>	NR	Staepert et al. (1983, 1991)
	局所、14 日間	80~ 100	無	4、7 又は NR	600 <sup>1)</sup>	6-60	6	Feingold et al. (1979)
	単回腹腔内	60~ 90	無	6	≥60	6-60	6	Rifkin et al. (1978)
	単回肩甲骨内、皮下、腹腔内	60~ 100	無	15 又は 10	300	32-43	30	Lusk et al. (1978)
ピルリマイシン	単回皮下	80~ 100	有	NR	NR	156 mg/kg	NR	Staepert et al. (1983, 1991)

7 著者らによって報告された投与量 mg/kg を mg/60kg 体重相当として表した。

8 著者らによって報告された 1 日投与量/ハムスターは、ハムスターの体重 100 g と仮定した。

9 <sup>1)</sup> 300 mg/60kg 体重相当の死亡率は試験されなかった。

10 <sup>2)</sup> 4 試験の平均値；範囲は 302~420 mg/60kg 体重相当

11

### 12 (3) 微生物学的影響調査

13 平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」(平成  
14 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リンコマイシンの約  
15  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている。

16 調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Eubacterium sp.*及び  
17 *Prevotella sp.*の  $\leq 0.06$  µg/mL であった。(表 19)

1 本調査の結果から、MIC<sub>calc</sub><sup>2</sup>は 0.432 mg/mL であった。(参照 7)

2

3 表 19 リンコマイシンの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	32	4~>128
<i>Bacteroides sp.</i>	30	>128	0.25~>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	16	1~>128
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	0.25	≤0.06~>128
<i>Eubacterium sp.</i>	20	≤0.06	≤0.06~4
<i>Clostridium sp.</i>	30	32	8~>128
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	4	≤0.06~4
<i>Prevotella sp.</i>	20	≤0.06	≤0.06~025
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	8	0.5~64
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	0.5	0.25~64

4

5

### 6 III. 食品健康影響評価

#### 7 1. EMEA の評価

8 EMEA では、毒性学的 ADI の設定において、ラットの催奇形性試験における胎児毒  
9 性の NOAEL 30 mg/kg 体重/日をもとに、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.3  
10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3: EMEA (1)-13)

11

12 微生物学的 ADI については、最も感受性である細菌の MIC<sub>50</sub> として、*Fusobacterium*  
13 に対する MIC<sub>50</sub> である 0.2 mg/mL (0.2~0.4 mg/mL の範囲) に基づき設定している。  
14 これに 1 日糞便量 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.5、ヒト体重に 60 kg  
15 を適用し、CVMP の算出式により、微生物学的 ADI を以下のとおり算出している。(参  
16 照: EMEA (1)-14)

17

$$\text{ADI} = \frac{0.2^{1)} \times 10^{3)} \times 150^{4)}}{1^{2)} \times 0.5^{5)} \times 60^{6)}} = 10 \mu\text{g/kg 体重} = 600 \mu\text{g/ヒト}$$

18

19 1) 最も感受性である細菌の MIC<sub>50</sub>

20 2) CF1 ; 最も感受性であり、優勢的な微生物が用いられ、耐性の発生が一般的でも迅速でもないとい  
21 いう結果が得られた。

22 3) CF2 ; リンコマイシンが *in vitro* 条件下に比べ *in vivo* 条件下では抗菌活性がより低くなるとい

<sup>2</sup> 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值。

1 う *in vivo* 試験結果による。

2 ④1 日糞便量：150 g

3 ⑤ ヒト経口生物学的利用率は 25～52 %であり、ファクター0.5 は、微生物が利用可能な最大範囲  
4 である。

5 ⑥ヒト体重

6 (参照 3: EMEA (1)-14)

7  
8 以上より、EMEA ではリンコマイシンの ADI を微生物学的 ADI の 10 µg/kg 体重/日  
9 としている。

## 10 11 2. JECFA の評価

12 発がん性に関する十分な試験は得られていない。しかしながら、証拠の重み付けから  
13 リンコマイシンには遺伝毒性はないと考えられる。

14 さらに、リンコマイシンは、構造上既知の発がん物質と類似していない。したがって、  
15 JECFA では、リンコマイシンには発がん性リスクはなく、追加の発がん性試験は必要  
16 でないと結論した。(参照 4: JECFA, 3.Comment, p23)

17  
18 JECFA では、ラットにおける胚毒性に関する NOAEL の 30 mg/kg 体重/日及び安全  
19 係数 100 に基づき、毒性学的 ADI を 300 µg/kg 体重と設定した。しかしながら、リン  
20 コマイシンがグラム陽性細菌に対して活性を有するリンコマイシン系に属し、また、ヒ  
21 トの腸内細菌叢は、この系統の抗生物質の治療用量に感受性が高いことに着目し、これ  
22 が最も感度の高いエンドポイントであることから、クリンダマイシンの腸内細菌叢に対  
23 する影響に関する NOAEL である 2.5 mg/kg 体重/日及び安全係数 100 に基づいて、ADI  
24 を 0～30 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 4: JECFA-4. EVALUATION)

## 25 26 3. 毒性学的 ADI について

27 リンコマイシンについては、各種遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる  
28 遺伝毒性はないものと考えられた。また、発がん性試験は限定的ではあるが、ラットを  
29 用いた 26 か月間慢性毒性/発がん性試験では、発がん性は認められていない。また、  
30 JECFA においては、リンコマイシンは、構造上既知の発がん物質と類似していないと  
31 されている。

32 これらのことから、リンコマイシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられること  
33 から、ADI を設定することが可能であると考えられた。

34 各種毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、  
35 ラットを用いた発生毒性試験における胎児吸収率の増加で、NOAEL は、30 mg/kg 体  
36 重/日であった。

37 毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL に安全係数として、種差 10、  
38 個体差 10 の 100 を適用し、毒性学的 ADI は 0.3 mg/kg 体重/日と設定することが適当  
39 であると考えられた。

## 40 41 4. 微生物学的 ADI について

1 微生物学的影響については、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質  
2 の微生物学的影響調査）により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイ  
3 ドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

4 リンコマイシンの MIC<sub>calc</sub> は 0.000432 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画  
5 （細菌が暴露される分画）に 0.5、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH  
6 の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出すると、以下のとおりとなる。

7

$$\text{ADI} = \frac{0.000432 \text{ (mg/mL)}^{1)} \times 220^{2)}}{0.5^{3)} \times 60} = 0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$$

8

9

1) : MIC<sub>calc</sub> : 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

10

2) : 結腸内容物の量

11

3) : 微生物が利用可能な経口用量の分画－ヒト経口生物学的利用率は 25～50%であり、ファクター0.5  
12 は、微生物が利用可能な最大範囲である。

13

#### 14 5. ADI の設定について

15 リンコマイシンの微生物学的 ADI (0.0032 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.3  
16 mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒性学的安全性についても担保していると考えられるこ  
17 とから、リンコマイシンの ADI としては、0.0032mg/kg 体重/日と設定することが適当  
18 と判断された。

19

20 以上より、リンコマイシ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  
21 することが適当と考えられる。

22

23 リンコマイシン 0.0032 mg/kg 体重/日

24

25 暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認するこ  
26 ととする。

27

1 表 20 EMEA 及び JECFA による各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	JECFA
マウス	90 日間 亜急性毒性試験	0、10、30、100、 300、 3,000 (混餌投与)	100 300 で小腸、大腸の拡張	100 300 で小腸重量増加、腸 粘膜拡張、Glu 低下
ラット	30 日間 亜急性毒性試験	0、30、100、300 (経口投与)		300 (最大用量) 毒性所見なし。
	3 か月間 亜急性毒性試験	0、600、1,000 (経口投与)	1,000 (最大用量) 毒性所見なし。	1,000 (最大用量) 毒性所見なし。
	3 か月間 亜急性毒性試験	0、30、100、300 (経口投与)		300 (最大用量) 毒性所見なし。
	3.5 月間 亜急性毒性試験	0、30、100、300		300 (最大用量) 毒性所見なし。
	1 年間 慢性毒性試験	0、30、100、300 (経口)	300 (最大用量) 毒性所見なし。	300 (最大用量) 肝比重量に差なし。
	26 か月間 慢性毒性試験	プレミックス; 0, 0.38、0.75、1.5 USP; 1.5、100 (経口)		100 (非腫瘍影響に対 し) 発がん性は最大投与量 が少なく、結論できない
	3 世代繁殖毒性 試験	プレミックス; 0, 0.38、0.75、1.5 USP; 1.5、100 (経口)		1.5 (プレミックス) 100 (USP)
	2 世代繁殖毒性 試験	0、100、300、1,000 (経口)	300 受胎率の低下? (詳細不 明)	1,000 (最大用量) 影響なし
	催奇形性試験	0、10、30、100 (胃内)	30 (胎児) 胎児吸収率の増加	30 (胎児) 胚吸収率の増加
イヌ	4 週間 亜急性毒性試験	0、15、30、60 (筋肉)		60 (最大用量) 影響なし
	90 日間 亜急性毒性試験	0、400、800 (経口)		800 (最大用量) 血清酵素活性の一過性 増加のみ。
	6 か月間 亜急性毒性試験	0、30、100、300 (経口)	100 300 で両側性の甲状腺 炎	300 (最大用量) 300 での副腎比重量に 差なし。

	1 年間 慢性毒性試験	プレミックス; 0, 0.38、 0.75、 1.5 USP; 1.5 (経口)		1.5 (最大用量) 影響なし。
毒性学的 ADI		0.3 mg/kg 体重/日 NOEL : 30 mg/kg 体重/ 日 SF : 100	0.3 mg/kg 体重/日 NOEL : 30 mg/kg 体重/ 日 SF : 100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラット胎児毒性	ラット胚毒性	
微生物学的 ADI		0.01 mg/kg 体重/日= 0.6 mg/ヒト	0~0.03 mg/kg 体重/日	
微性学的 ADI 設定根拠資料		MIC50; 0.2 ~0.4 µg/mL	クリンダマイシンの腸 内菌叢に対する影響	
ADI		0.01 mg/kg 体重/日	0~0.03 mg/kg 体重/日	

1  
2

## 1 〈別紙 1 : 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Ala	アラニン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
C <sub>0</sub>	外挿初濃度
C <sub>max</sub>	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国医薬品食品庁
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析
Glb	グロブリン
Glu	グルコース
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
USP	米国薬局方
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

2

3

4

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平  
3 成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The MERCK INDEX 17<sup>th</sup> EDITION 2006
- 5 3. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
6 LINCOMYCIN, SUMMARY REPORT (1), 1998
- 7 4. JECFA: TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG  
8 RESIDUES IN FOOD, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No. 45, LINCOMYCIN,  
9 2000
- 10 5. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品データベース  
11 [http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_dbDR\\_idx.asp](http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
- 12 6. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
13 LINCOMYCIN, SUMMARY REPORT (2), 2000
- 14 7. ファイザー株式会社 リンコマイシン 残留基準見直し用資料
- 15 8. ファイザー株式会社 リンコマイシン 平成 18 年残留基準見直しに関する資料
- 16 9. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的  
17 影響についての調査
- 18 10. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical  
19 Report Series, No. 900, 2001.
- 20 11. JECFA : Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical  
21 Report Series, No. 925, 2004.
- 22 12. リンコマイシンのブリによる残留試験報告書
- 23 13. ブリにおけるリンコマイシンの残留試験報告書

24

25