

(案)

## 動物用医薬品評価書

# リンコマイシン

2011年8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	31
○食品安全委員会委員名簿	31
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	41
○要約	51
I. 評価対象動物用医薬品の概要	61
1. 用途	61
2. 有効成分の一般名	61
3. 化学名	61
4. 分子式	61
5. 分子量	61
6. 構造式	61
7. 使用目的及び使用状況	61
II. 安全性に係る知見の概要	71
1. 薬物動態試験	71
(1) 薬物動態試験 (マウス、ラット及びウサギ)	71
(2) 薬物動態試験 (イヌ)	81
(3) 薬物動態試験 (牛)	91
(4) 薬物動態試験 (豚)	91
(5) 薬物動態試験 (鶏)	111
(6) 薬物動態試験 (羊)	121
(7) 薬物動態試験 (ヒト)	121
(8) 薬物動態試験 (代謝の比較)	141
2. 残留試験	141
(1) 残留試験 (牛、筋肉内投与)	141
(2) 残留試験 (牛、乳房内投与)	151
(3) 残留試験 (豚)	151
(4) 残留試験 (鶏)	171
(5) 残留試験 (羊)	191
(6) 残留試験 (ブリ)	191
3. 遺伝毒性試験	211
4. 急性毒性試験	231
5. 亜急性毒性試験	261
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	261
(2) 30 日間・3.5 か月間亜急性毒性試験 (ラット)	261
(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)	261

(4) 3 週間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	271
(5) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	271
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	271
(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	271
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	281
(1) 1 年間慢性毒性 (ラット) .....	281
(2) 26 か月間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) .....	281
(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	314
7. 生殖発生毒性試験 .....	314
(1) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット) .....	314
(2) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット) .....	314
(3) 発生毒性試験 .....	321
8. その他の試験 .....	331
(1) 皮膚感作性試験 (モルモット) .....	331
(2) 刺激性試験 .....	331
(3) 免疫毒性試験 .....	331
(4) 聴覚毒性試験 .....	341
9. ヒトにおける知見 .....	341
10. 微生物学的影響に関する試験 .....	341
(1) EMEA レポートにおける知見 .....	341
(2) JECFA レポートにおける知見 .....	351
(3) 微生物学的影響調査 .....	391
III. 食品健康影響評価 .....	401
1. EMEA の評価 .....	401
2. JECFA の評価 .....	411
3. 毒性学的 ADI について .....	411
4. 微生物学的 ADI について .....	411
5. ADI の設定について .....	421
表 20 EMEA 及び JECFA による各種試験の無毒性量等の比較 .....	441
・別紙 1 : 検査値等略称 .....	461
・参照 .....	471

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

2011 年 8 月 31 日 第 48 回肥料・飼料等専門調査会

2 <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

\* : 2007 年 2 月 1 日から

\*\* : 2007 年 4 月 1 日から

(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

\* : 2009 年 7 月 9 日から

3

(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

4

5

6

1

2 〈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 葎子

高木 篤也 吉田 敏則

3

4

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

## 要 約

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

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：リンコマイシン

7 英名：Lincomycin

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)

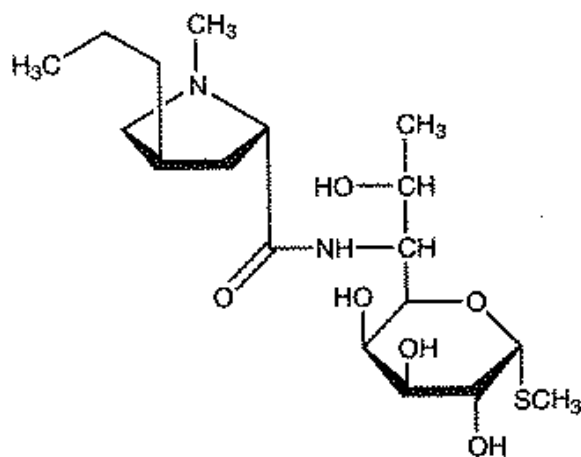
15 4. 分子式

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

18 5. 分子量

19 406.54

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、スルフアジミジン、  
 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、豚及び家禽を対象  
 6 に使用される。

7 ヒト用医薬品としても国内外で使用されている。（参照 3: [EMEA \(1\)-1](#)、参照 6: [EMEA](#)  
 8 [\(2\)-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 本評価書では、JECFA レポート、EMEA レポート等をもとに、リンコマイシンの毒  
 13 性に関する主な知見を整理したものである。（参照 3～13）

15 **1. 薬物動態試験**

16 **(1) 薬物動態試験（マウス、ラット及びウサギ）**

17 リンコマイシンのマウス（50、100、及び200 mg/kg 体重）、ラット（30 mg/kg 体  
 18 重）及びウサギ（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  
 19 時間以内に血中 C<sub>max</sub> に達した。

20 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。

21 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  
 22 に示す。（参照 [78:薬事資料](#)）

24 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	投与後 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
	皮下	200	30 分	腎 > 肺 > 脾 > 心 ≒ 筋 > 肝 ≫ 脳
			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 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 % は親化合物 未変  
 26 化体 parent lincomycin（前回の調査会で「未変化体」について原文を確認し適切な訳  
 27

1 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 語とすることとされましたので、原文の英語を参考に記載しています。） のリンコマイ  
2 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 %は消化管に認められ  
3 た。(1987) (参照 4: JECFA-2.1.2)

#### 4 5 専門委員コメント

6 「薬物動態学」の中の用語としましては、代謝されなかった化合物を「未変化体」また  
7 は「親化合物」という表記で一般的に使われています。原文に従った場合、評価書の中で  
8 ばらばらな表記になり、評価書としての統一性が取れないと思います。この評価書では、  
9 代謝されなかった化合物を「未変化体」とするのかわ「親化合物」にするのか、統一した方  
10 が用意のではないかと思います。評価書評価なので仕方がないのですが、原典が異なっ  
11 ているため評価書としての統一性がなくなってしまい、返って判りにくくなるような気がし  
12 ます。いかがでしょうか。他の部会では、必ずしも原文の訳となっていないと思います。

#### 13 14 15 (2) 薬物動態試験 (イヌ)

16 イヌ (1 匹) を用いた  $^3\text{H}$ -塩酸リンコマイシンの単回経口投与 (500 mg/匹) 試験にお  
17 いて、血漿  $C_{\max}$  は 4.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、血漿  $T_{\max}$  は 4 時間、血漿  $T_{1/2}$  は 4 時間であった。(参照  
18 87: 基準見直し資料 B2.1.1)

19  
20 イヌ (ビーグル種、2 頭匹) を用いたリンコマイシンの単回経口投与 (300 mg/kg 体  
21 重) 試験において、吸収のピークは投与後 1~2 時間に見られた。

22  
23 イヌ (雌雄各 1 頭匹) を用いたリンコマイシンの単回筋肉内投与 (20 mg/kg 体重)  
24 試験において、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)

25  
26 イヌを用いた  $^3\text{H}$ -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、  
27 血漿  $C_{\max}$  は 25.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、血漿  $T_{\max}$  は 0.17 時間、血漿  $T_{1/2}$  は 4 時間であった。(参照  
28 87: 基準見直し資料 B2.1.2)

29  
30 イヌ (ビーグル種) を用いた 90 日間経口投与 (0、400→及び 800 mg/kg 体重/日) 試  
31 験が実施された。

32 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  
33 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  
34 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)

35  
36 イヌを用いた経口投与 (30、100→及び 300 mg/kg 体重/日) 試験において、高濃度の  
37 リンコマイシンが胆汁、肺、腎臓及び血漿に認められた。(参照 87: 基準見直し資料 B2.2)

38  
39 イヌを用いた筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) 試験において、リンコマイシンの胆汁中  
40 排泄は高濃度であった。(参照 78: 薬事資料)

1  
2 | イヌを用いた  $^{14}\text{C}$ -塩酸リンコマイシンの静脈内投与 (100 mg/匹) 試験において、投  
3 与量の 28.5 % が尿中に、17 % が糞中に未変化体 excreted unmetabolized として排泄さ  
4 れた。~~投与量の約 10 % 存在する質量分析により検出された~~糞中代謝物は、~~質量分析によ~~  
5 ~~り検出された。糞中に投与量の約 10 % であり、~~リンコマイシンスルホキシド及び N-脱  
6 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  $T_{1/2}$  は 13.8  
7 時間であった。

8  
9 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  
10 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。

11  
12 イヌの静脈内投与試験において、放射活性の 55~60 % が糞中から検出された試験結  
13 果から、リンコマ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  
14 る。リンコマイシ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、  
15 | 投与後 55 時間以内に排泄された。初期の非常に速い放射活性の排泄速度に続いて、残  
16 量については、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  
17 照 87: 基準見直し資料 B2.3)

18  
19 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  
20 unchanged lincomycin で、排泄量の 40 % であったが、残りの大部分は同定されなかつ  
21 た。グルクロン酸又は硫酸抱合の証拠は認められなかった。(参照 4: JECFA-2.1.2)

### 22 23 (3) 薬物動態試験 (牛)

24 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  
25 れた。

26 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 %  
27 が尿中に排泄された。

28 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  
29 mg/kg 体重) を行った 1 頭の乳牛では投与量の 85 % が血中に~~吸収された移行した~~。

30 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:  
31 JECFA TRS900 p23)

### 32 33 (4) 薬物動態試験 (豚) (重複部分を整理)

34 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  
35 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。

36 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  
37 った消失が認められた。

38 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、  
39 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。

1 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、  
2 いた。分布及び排泄は 1 コンパートメントモデルに従い、及び消失は 3.4 時間の平均  $T_{1/2}$   
3 が 3.4 時間となるを示す一次式により消失過程に従っていた。

4 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 910:JECFA  
5 TRS900 p22)

6  
7 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  
8 験が実施された。

9 血清中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  
10 た。

11  
12 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、  
13 投与 12~16 時間後まで検出された。

14  
15 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  
16 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みられなかった。(2 番目試  
17 験と同等) (参照 87: 基準見直し資料 B2.1.1)

18  
19 豚を用いたリンコマイシンの単回経口投与 (4.4、11 及び 22 mg/kg 体重) 試験が実施  
20 された。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  
21 あった。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。

22  
23 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  
24 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  
25 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)  
26 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。(1 番目試験と同等)

27  
28 豚を用いたリンコマイシンの単回経口投与試験において、肝臓及び腎臓中の  $T_{1/2}$  はそ  
29 れぞれ 24 及び 29 時間であった。(参照 3: EMEA (1)-17、参照 6: EMEA (2)-2)

30  
31 豚を用いたリンコマイシンの単回筋肉内投与 (10 及び 20 mg/kg 体重) 試験において、  
32 血中  $T_{max}$  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 78: 薬事資料)

33  
34 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。

35 血清  $T_{max}$  は 1 時間で、血清中濃度は用量相関依存的であり、投与後 16~24 時間後ま  
36 で検出可能であった。

37  
38 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 時間後まで  
39 血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  
40 性の証拠は見みられなかった。

1  
2 豚（3頭）の単回筋肉内投与（11 mg/kg 体重）試験で、 $T_{max}$  は 1.5 時間以内であつ  
3 た。（参照 [87](#): 基準見直し資料 B2.1.2）

4  
5 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~~  
6 肝臓及び腎臓において最高濃度の放射活性が二見みられ、筋肉及び脂肪でははるかに低  
7 い濃度であった。

8  
9 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  
10 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  
11 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  
12 に続いた。

13  
14 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  
15 られた。親化合物未変化体 parent compound を除いていずれの代謝物も同定されてお  
16 らず、総放射活性残留の 10 %を超えるものはなかった。

17 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  
18 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 [940](#) :  
19 [JECFA TRS900 p23](#)）

20  
21 豚の排泄物における未変化体 unchanged lincomycin は、試験を実施した他の動物種  
22 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  
23 れ、その半量は未変化体 unchanged parent であり、N-脱メチルリンコマイシンはほん  
24 のきわめて微量が認められたに過ぎなかった。

25 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~~  
26 ~~された糞便中薬剤の量の~~17 %のみが未変化体 unchanged parent であり、残りは未同定  
27 の代謝物であった。（参照 [4](#): [JECFA-2.1.2](#)）

## 28 29 (5) 薬物動態試験（鶏）

30 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）  
31 に、引き続き  $^{14}C$ -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  
32 日 2 回）された。

33 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  
34 ぞれ 8.3 及び 11.3 時間であった。

35 投与後 1 時間の肝臓試料中のみを検出可能な残留（検出限界：0.1 mg/kg）が認めら  
36 れたが生物学的に不活性であった。（参照 [940](#) : [JECFA TRS900 p23](#)）

37  
38 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  
39 高い濃度の総残留（total residues）が認められた。

1 | 飲水最終投与終了直後の肝臓中では、リンコマイシン未変化体 lincomycin が総残留の  
2 | 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  
3 | 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  
4 | ては同定されなかった。

5 | 筋肉中では総残留の 16%がリンコマイシン未変化体 lincomycin で、未同定の代謝物  
6 | が 37%見られた。

7 | 飲水最終投与終了直後の脂肪付き皮膚においては、総残留の 18%がリンコマイシン未  
8 | 変化体 lincomycin で、筋肉中でみられたものと同じの未同定の代謝物が 11%認められ  
9 | た。

10 | 投与期間中では排泄物中の総残留物の 60~85%がリンコマイシン未変化体  
11 | lincomycin は、であり、投与期間中で総残留の 60~85%、投与 4 日後では 50~55%  
12 | がリンコマイシン lincomycin 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  
13 | 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%  
14 | 及び未同定の代謝物が 10%であった。(参照 910 : JECFA TRS900 p24)

#### 15 | (6) 薬物動態試験 (羊)

16 | 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<sub>max</sub> は  
17 | 1 時間、血漿 C<sub>max</sub> は 12.3 µg/mL、乳汁 T<sub>max</sub> は 2 時間、乳汁 C<sub>max</sub> は 25.2 µg/mL であっ  
18 | た。(参照 3: EMEA (1)-17)

#### 19 | (7) 薬物動態試験 (ヒト)

20 | ヒトの経口投与 (500 mg/ヒト、食後に投与) 試験で、血清 C<sub>max</sub> は 0.6~0.7 µgmg/mL  
21 | に達した (適正な単位に見直し—JECFA 及び EMEA の単位の記載は誤記と思われま  
22 | す)。絶食により、より高濃度 (1.4~1.8 µgmg/mL) に達した。投与 24 時間以内に投  
23 | 与量の約 4~7%が未変化体 unmetabolised lincomycin のリンコマイシンとして尿中に  
24 | 排泄され、投与量の約 40%が糞中から回収された。ヒトにおける経口投与の生物学的利  
25 | 用率は 25~50%であると推定された。(参照 3: EMEA (1)-3)

26 | 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の 40%は未変化  
27 | 体 unchanged lincomycin で、排泄量の 40%であったが、残りの大部分は同定されなかつ  
28 | た。グルクロン酸又は硫酸抱合の証拠は認められなかった。(参照 4: JECFA-2.1.2)

29 | 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  
30 | 結果を表 2 に示した。(参照 4: JECFA-2.1.1)



1 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 (適正な単位に見直し)

投与経路	パラメータ	投与量 (mg)		
		600	1,000	1,500
筋肉内	血清 C <sub>max</sub> (µg/mL)	12	17	22
	AUC <sub>0-24</sub> (µgmg/mL·h)	82	120	150
	AUC <sub>0-∞</sub> (µgmg/mL·h)	92	130	160
	T <sub>max</sub> (h)	1.2	1.5	0.92
	T <sub>1/2</sub> (h)	4.5	5.3	5.3
	唾液 C <sub>max</sub> (µgmg/mL)	0.86	1.6	2.7
	T <sub>max</sub> (h)	3.7	4.7	3.9
	AUC <sub>0-24</sub> (µgmg/mL·h)	5.3	10	18
静脈内 2 時間	投与量 (mg)	300		600
	平均濃度(µgmg/mL)	7.7~12		16~21
経口	成人 投与量 (mg)	500		1,000
	血清 C <sub>max</sub> (µgmg/mL) <sup>1)</sup>	1.8~5.3		2.5~6.7
	T <sub>1/2</sub> (h)	4.2~5.5		
	T <sub>max</sub> (h)	2~6 (通常は 4)		
	子供 投与量 (mg/kg 体重)	22~33		
	血清 C <sub>max</sub> (µgmg/mL)	4~9 (1.0µgmg/mL 以上が 15 時間持続)		

1) 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、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。

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体内総水分量にほぼ近く、広く分布し糞中に排泄される。

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、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。

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 mg) 後、羊水中の C<sub>max</sub> (0.2~3.8µgmg/mL) が 52 時間持続した。分娩後の乳汁中にリンコマイシンが認められた。

リンコマイシン系のピルリマイシンの安全性を支持している するために書かれた 報告の中で、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 クリンダマイシンより 吸収性は乏しい と考えられた。

1 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  
 2 推定されるが、食後にはわずかに 5 % と推定される。経口投与された~~クリンダマイシン~~リ  
 3 ンコマイシンの約 10 % が未変化体 unaltered in the urine として尿中に排泄され、ごく  
 4 少量が糞中に認められたる。(参照 4: JECFA-2.1.1)

## 6 専門委員コメント

7 クリンダマイシンはリンコマイシンのことではないでしょうか？

### 9 (8) 薬物動態試験 (代謝の比較)

10 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。  
 11 ~~リンコマイシンは牛への~~乳房内投与 ~~ではにおける牛の~~乳汁以外の全ての組織で リンコ  
 12 マイシンは代謝された。

13 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  
 14 残留物は、親化合物のリンコマイシン未変化体 parent lincomycin、N-脱メチルリンコ  
 15 マイシン及びリンコマイシンスルホキシドであった。(参照 4: JECFA-2.1.2)

17 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  
 18 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 unchanged  
 19 lincomycin であった。ラ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  
 20 スルホキシドであった。静脈内投与されたラットの糞中における化合物は、40 % が リン  
 21 コマイシン未変化体 lincomycin、60 % が未同定の代謝物で構成されていた。

22 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  
 23 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  
 24 ドへの変換であった。(参照 3: EMEA (1)-3)

## 26 2. 残留試験

### 27 (1) 残留試験 (牛、筋肉内投与)

28 子牛 (肉用種、体重 60～80 kg、~~4群~~5頭~~群時点~~) を用いた リンコマイシンの 5 日  
 29 間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重、初日は 2 回投与) 試験が実施された。

30 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。

31 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  
 32 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  
 33 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。

34 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  
 35 れた。(参照 910 : JECFA TRS 900 p24)

37 子牛 (17 頭) を用いた リンコマイシンの 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重、初日は 2  
 38 回投与) 試験が実施された。

39 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  
 40 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)。

1 リンコマイシンは、最終投与 1 日後~~の~~に肝臓 (0.56 mg/kg)、腎臓 (0.34 mg/kg) 及  
2 び注射部位筋肉 (0.26 mg/kg) においてのみ検出され、最終投与 7 日後~~では~~のいずれの  
3 組織においても検出されなかった。(参照 10 : JECFA TRS 925 p21)

## 4 5 (2) 残留試験 (牛、乳房内投与)

6 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  
7 間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。

8 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  
9 分析した。

10 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  
11 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  
12 定量限界 (0.015 mg/kg) 未満であった。(参照 ~~910~~ : JECFA TRS 900 p24)

13  
14 泌乳牛 (~~164~~頭/時点) を用いたリンコマイシンの乳房内投与 (330 mg/分房×4 分房、  
15 12 時間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。

16 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。

17 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  
18 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  
19 た。

20 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  
21 かった。(参照 ~~910~~ : JECFA TRS 900 p24)

22  
23 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  
24 間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。

25 ~~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~~を  
26 採取し、微生物学的分析法により測定した。

27 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~~最終投与~~ 24 及び 36  
28 時間後にはそれぞれ 18 及び 1.4 mg/kg に減少し、~~最終投与~~ 48 時間後には定量限界 (0.2  
29 mg/kg) 未満となった。(参照 ~~910~~ : JECFA TRS 900 p24)

## 30 31 (3) 残留試験 (豚)

32 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~  
33 7.0、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  
34 された。

35 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  
36 中残留を調べた。

37 分析結果を表 3 に示した。

38 ~~10~12 mg/kg 体重/日投与群の~~最終投与 12 時間後の肝臓及び腎臓における微生物学  
39 的に活性な~~平均残留物~~濃度はそれぞれ 0.01 及び 0.42 mg/kg であった。また、肝臓の試  
40 料について、改良された微生物学的分析法及び GC/MS を用いて再分析したところ、リ



1 リンコマイシン未変化体 lincomycin は最終投与 12 時間後で総残留物の 6%、48 時間後で  
 2 2.5% (JECFA には 25% と記載されていますが、参照 7 の記載から見ると 2.5% の誤記のようです。)  
 3 であった。(参照 [910 : JECFA TRS 900 p25](#)、参照 7 : 基準見直し資料 B3.2 p16,18)

5 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

6  
 7 豚 (12 頭) を用いた  $^{14}\text{C}$ -リンコマイシンの 3 日間筋肉内投与 (11 mg/kg 体重/日) 試  
 8 験が実施された。最終投与 12 時間後に 3 頭、及び 24 時間後に各 3 頭、48 時間後に 6  
 9 頭から組織試料を採取し残留を調べた。

10 分析結果を表 4 に示した。

11 投与放射活性の 78~85% が回収された。

12 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  
 13 用いて分析したところ、親化合物未変化体 parent drug はそれぞれ、最終投与 12 時  
 14 間後で総残留の 14% 及び 55%、24 時間後で 3% 及び 20%、48 時間後で 1.6% 及び  
 15 7% であった。(参照 [910 : JECFA TRS 900 p25](#))

17 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)

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
12	17	12	0.39	0.59	1.0
48	3.8	3.1	0.14	0.20	0.58

18  
 19 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  
 20 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  
 21 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。

22 分析結果を表 5 に示した。(参照 [910 : JECFA TRS 900 p26](#))

1  
2  
3

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

4  
5  
6  
7  
8  
9

豚（雌雄各 3 頭/時点）を用いた放射標識リンコマイシンの混餌投与（20～200 ppm/mg/kg）試験が実施された。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）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）

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 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た。

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 mg/kg $\mu$ g/g を示した。他の組織では、全て微生物学的分析法の定量限界未満（<0.100 $\mu$ g/mg/kg）であった。

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 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、腎臓が最高で、最終投与 0 日後に最高値 0.25 mg/kg $\mu$ g/g が認められた。他の組織は全て定量限界未満（<0.05 mg $\mu$ g/g/kg）であった。

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、後に測定された GC/MS 法と同様であった。（参照 3: EMEA (1)-22、参照 6: EMEA (2)-7）

24  
25

#### (4) 残留試験（鶏）

鶏（ブロイラー、35 日齢、雌雄各 21 羽）を用いた <sup>14</sup>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。

リンコマイシン未変化体 *lincomycin* は、最終投与直後において肝臓中放射活性の 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。

32

1 筋肉中では、最終投与直後において、筋肉中の放射活性は投与量のリンコマイシンが  
 2 16%、脂肪付き皮膚では18%であった。(参照 910 : JECFA TRS 900 p26、参照 87 : 基準見  
 3 直し資料 B3.4)

5 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

6  
 7 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  
 8 体重/日、ゼラチンカプセル 1日2回投与) 試験が実施された。

9 卵を投与開始 1日目 ~ 投与終了3日目後に、組織は最終投与 4、28 及び 76 時間後に  
 10 6羽から採取した。

11 投与期間中の卵中総残留濃度は、投与開始 1日目の 0.002 mg/kg から投与開始 10日  
 12 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。

13 組織中の平均総残留濃度の結果を表 7 に示した。(参照 910 : JECFA TRS 900 p26、参照  
 14 11;FAO FNP 41/14)

16 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

17  
 18 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  
 19 ーラス投与、1mg/羽/日、1日2回ボーラス投与) 試験が実施された。最終投与後 1~3  
 20 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  
 21 で約 30%が検出された。

22  
 23 鶏(2羽/時点)に  $^{14}\text{C}$ -リンコマイシンの 35日間混餌投与(11 ppmmg/kg 飼料)を行  
 24 った後、 $^{14}\text{C}$ -リンコマイシンの経口投与 (ボ  
 25 ーラス投与、0.5mg/日、1日2回ボーラス  
 26 投与) 試験が実施された。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、  
 27 それぞれ 5.194 ~ 及び 0.010 ug/gmg/kg の範囲であった。(参照 3: EMEA (1)-17、参照 6:  
 28 EMEA (2)-2)

29 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、  
 30 11 gmg/kg 飼料 ppm) を行った後、通常飼料に切り替えて  $^{14}\text{C}$ -塩酸リンコマイシン

1 | の経口投与（37～48 日齢時、11 ~~g/mg/kg 飼料 ppm~~、1 日/2 回）試験が実施された。最  
2 | 終投与 1 時間、1、2 及び 3 日後に、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪/皮膚を採取し、総 <sup>14</sup>C-  
3 | リンコマイシン残留について調べた。

4 | 分析結果を表 8 に示した。可食部組織における残留は急速に消失し、24 時間後には全  
5 | ての組織で 0.1 ~~µg/gmg/kg~~ 以下になった。（参照 87: 基準見直し資料 B3.4）

6 |  
7 | 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  
8 | (~~µg/gmg/kg~~)

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.

9 | \* ; 3 標準偏差で有意ではない

10 |  
11 | 鶏（4 羽/各時点）を用いた非標識リンコマイシンの 7 日間飲水投与（264 mg/L）試験  
12 | を実施し、組織中残留濃度を微生物学的分析手法で測定した。

13 | 肝臓（最終投与直後：0.98 ~~µg/gmg/kg~~）及び腎臓（最終投与 6 時間後：0.85 ~~µg/gmg/kg~~）  
14 | の各 1 例検体を除き、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  
15 | 未満以下であった。（参照 3: EMEA (1)-19、参照 6: EMEA (2)-4）

### 16 | (5) 残留試験（羊）

17 | 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  
18 | 験が実施された。

19 | 最終投与 8 時間並びに後—最終投与 7、14 及び 21 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び注射  
20 | 部位筋肉中の中残留濃度を GC/MS により測定した。

21 | 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  
22 | 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  
23 | 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  
24 | 界を超える残留濃度が見られた。（参照 949 : TRS 900 p26）

### 25 | (6) 残留試験（ブリ）

26 |  
27 | ブリ（各時点 5 尾/時点/群）を用いたリンコマイシンの 7 日間混餌投与（40 及び 80  
28 | mg/kg 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  
29 | 240 時間後に、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  
30 | ラフ—を用いて分析した。

31 | 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  
32 | 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、40  
33 | mg/kg 投与群で腎臓>脾臓>肝臓>筋肉>血漿、80 mg/kg 投与群で脾臓>腎臓>血漿  
34 |

1 ≡筋肉≡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。  
2 (参照 [12](#): [ブリ残留試験結果①](#))

3

4 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

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

6

7 ブリ (2 年魚、1~1.5 kg、[各時点](#)5 尾/[時点](#)/群、10 尾/対照群) を用いた塩酸リンコマ  
8 イシンの 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  
9 最終投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  
10 臓、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~~イ~~を  
11 用いて分析した。また、50 mg/kg 体重 投与群については、別に 20 ~~匹~~尾を供試し、最  
12 最終投与後、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  
13 濃度を分析した。

14 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  
15 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  
16 間後までに検出限界未満になった。

17 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  
18 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  
19 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  
20 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](#))

21

1 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 ( $\mu\text{g/g}$   
 2 (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

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

4

5 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  
 6 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
	3368	— <sup>2)</sup>	<LOD	—
	504	—	<LOD	—

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

8

9

10

11

12

13

14

### 15 3. 遺伝毒性試験

16 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。

17



1 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 <del>1981</del>
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、 TA1537	620~5,000 µg/プレート (±S9)	陰性 <del>1987</del>
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 <del>1982</del>
	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 <del>1982</del>
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 <del>1981</del>
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	10~2,500 µg/mL <sup>1)</sup>	陰性 <del>1982</del>
		0.17~17 µg/mL <sup>2)</sup>	陽性 <del>1987</del>
DNA 修復試験	ヒト末梢リンパ球	2,800~5,000 µg/mL ±S9	陰性 <del>1991</del>

2 1) 5,000 および 10,000 µg/mL の用量での試験も行ったが、培養細胞に致死性であった。毒性は、  
3 50 µg/mL の用量においても観察された。

4 2) 16.7 µg/mL を超える濃度では、培養細胞に致死性であった。

5

6 表 13 *in vivo* 試験

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

7 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  
8 単回投与は致死性であった。

9

10 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が得られた。~~本試~~  
11 ~~験については要約のみしか得られなかったが、低用量の 0.17 µg/mL でデュプリケート~~  
12 ~~において陽性結果が得られたと報告されている。~~

1 ~~この陽性結果については、~~ が、FDA へのその後の報告では、同様の試験において、  
2 ~~改良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確定的でない~~  
3 ~~結果が得られたとしている。~~

4 ~~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  
5 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~~としてい  
6 る。陽性結果が得られた試験では、16.7 µg/mL を超える濃度で培養細胞に対して致死  
7 的であったが、陰性結果が得られた試験では、この試験では、リンコマイシンの細胞毒  
8 性は大幅に低く ( $\geq 300 \mu\text{g/mL}$ )、~~1,000 µg/mL の高用量でも判定が可能であった。~~この  
9 低毒性は、陰性結果が得られた他のロットのリンコマイシンを用いた不定期 DNA 合成  
10 試験におけるの細胞毒性と一致するものであった。JECFA の評価では、~~証拠の重み~~  
11 ~~付けから、リンコマイシンは遺伝毒性を有しないとしている。~~他のロットにおいても試  
12 験されたが、これらのことから、最終的にリンコマイシンは不定期 DNA 合成を誘導し  
13 ないと結論された。(参照 4: JECFA-2.2.4、参照 8、参照 1314)

14  
15 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え  
16 られた。

#### 17 18 4. 急性毒性試験

19 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  
20 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:  
21 JECFA-2.2.1)

22 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  
23 14 に示した。(参照 4: JECFA-2.2.1、参照 87: 基準見直し資料 A3.21 P12~15)



1 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 <u>体重</u> )	LD <sub>50</sub> (mg/kg <u>体重</u> )	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 ; 重度の元氣 消失 (1~2 分継続) 125~160 mg.kg ; わずかな元 氣消失 (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、 <u>死亡</u> 、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)

<del>(新生児)</del>		5,000~16,000	15,000 (USP 規格品) 11,000 (農業用規格品)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全投与群で下痢、運動失調</li> <li>・8,000 mg/kg 以上で、元気消失</li> <li>・12,500、16,000 mg/kg で昏睡、死亡</li> </ul> (参照 4: JECFA-2.2.1)
	静脈内	160、200、250、320、400	342	250~320 mg/kg ; 重度の元気消失 1~2 分継続、200 mg/kg ; わずかな元気消失 (1963)
	皮下	5,000、6,300、8,000、10,000、12,500	9,778	12,500 mg/kg ; 軽度元気消失 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)
		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)
			<u>(新生児)</u>	
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血<del>滯</del>、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  
3  
4

## 1 5. 亜急性毒性試験

## 2 (1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

3 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、  
4 10、30、100、300 及び 3,000 mg/kg-体重/日) 試験が実施された。

5 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  
6 ~~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、  
7 ~~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~~では~~平均臓器重量は~~、心  
8 臓、肝臓、脾臓及び腎臓 (雄のみ) ~~重量が低値を示したがで最も低かったが~~、対照群と  
9 の間に統計学的有意差はなかった。300 mg/kg-体重/日以上投与群の雌雄で、血清 Glu  
10 ~~濃度~~の低下、腸管重量 (脾臓を含む) の増加~~及び並びに組織学的には~~小腸及び大腸の  
11 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

## 16 (2) 30 日間・3.5 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

17 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  
18 (0、30、100 及び 300 mg/kg-体重/日) 試験が実施された。

19 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  
20 かった。

21 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。

22

23 上記試験の追加拡張試験として、ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いた 3.5  
24 か月間~~混餌強制経口~~投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

25 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。

26 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  
27 照 4: JECFA-2.2.2)

28

29

## 30 (3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

31 ラット (雌雄各 ~~1020~~ 匹/群) を用いた 3 か月間経口投与 (0、600 及び 1,000 mg/kg 体  
32 重/日) 試験が実施された。

33 ~~全ての両~~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  
34 眼的及び~~病理組織学的顕微鏡~~検査における変化が認められなかったため、この変化~~はが~~  
35 ~~組織によるものなのか、~~内容物の増加によるもの~~と考えられなのかは明らかでなかつた~~。

36 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  
37 照 3: EMEA (1)-5、参照 4: JECFA-2.2.2)

38

39

40

## 1 (4) 3 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

2 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  
3 体重/日、1 日 3 回カプセル投与) 試験が実施された。

4 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 病理組織学  
5 的検査において投与による影響は認められなかった。(参照 78:薬事資料)

## 7 (5) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

8 イヌ(ビーグル種、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  
9 与(0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、1 日 3 回カプセル投与) 試験が実施された。

10 体重、血液学的検査、尿検査、剖検一般症状及び病理組織学的所見に投与による影響  
11 は認められなかった。(参照 4: JECFA-2.2.2)

## 13 (6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

14 イヌ(ビーグル種、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  
15 経口投与(0、400 及び 800 mg/kg-体重/日、1 日 3 回カプセル投与) 試験が実施された。

16 800 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  
17 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  
18 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  
19 両側性のリンパ球性甲状腺炎が認められた。この所見は、対照群 3 例他のビーグル犬の  
20 群においても観察されており、ビーグル犬種で自然発生病変としている。また、軽度の  
21 リンパ球浸潤は他の臓器にも同様に報告されているものと一致していることからあり、  
22 これらの病変は、投与によるものとは考えられなかった。

23 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  
24 4: JECFA-2.2.2)

## 26 (7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

27 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、  
28 30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、カプセル投与) 試験が実施された。

29 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  
30 められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群において副腎重量が増加したが、副腎には  
31 関連する病理組織学的変化は見られず、400 及び 800 mg/kg 体重/日を投与した 90 日間  
32 亜急性毒性試験においても副腎への影響は認められなかった。

33 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  
34 みられたが、~~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  
35 日間亜急性毒性試験の 対照群を含む全投与群で観察されており、自然発生性の変化と考  
36 えられた。

37 ~~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、~~  
38 ~~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~~  
39 ~~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~~  
40 ~~られなかった。~~

1 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  
2 照 3: EMEA (1)-5、参照 4: JECFA-2.2.2、参照 87: 基準見直し資料 A3.2 P17)

3  
4 ~~(本試験の NOAEL 根拠部分の抜粋)~~

5 ~~(EMEA)~~

6 ~~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~~  
7 ~~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~~  
8 ~~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:~~  
9 ~~EMEA (1)-5)~~

10 ~~(残留基準見直しメーカー提出資料)~~

11 ~~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~~  
12 ~~グル犬の自然発生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~~  
13 ~~照 7: 基準見直し資料 A3.2 P17)~~

## 15 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### 16 (1) 1 年間慢性毒性 (ラット)

17 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、  
18 100 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  
19 て~~体重の測定、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  
20 行ったが、投与による影響は認められなかった。肝重量では、~~対~~対照群 (19±2.3 g) と  
21 300 mg/kg 体重/日投与群 (24±4.9 g) の間で~~増加傾向有意な差~~が認められた (~~p=0.019、~~  
22 ~~両側 t 検定)~~が、比重量に有意差はなかった。

23 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  
24 3: EMEA (1)-5、参照 4: JECFA-2.2.3)

### 26 (2) 26 か月間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)

27 ラット (SD 系、雌雄各 60 匹/群) を用いた ~~26 か月間混餌投与 (塩酸リンコマイシン~~  
28 ~~プレミックス製品 : の混餌投与 (0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg 体重/日)~~及び USP 規  
29 格品リンコマイシン : の混餌投与 (1.5 及び 100 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。出  
30 生から ~~26 か月間投与し、~~飼育ケージ (2 匹/ケージ) 当たりの摂餌量は毎週、体重は 56  
31 週間毎週、その後は隔週で測定した。血液生化学検査は 6、12 か月及び終了時に、血液  
32 学的検査は投与前、3、6、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  
33 中間と殺時及び終了時に実施した。死亡及びと殺ラットは全て剖検し病理組織学的検査  
34 を行い、対照群及び 2 高用量群については十分な病理組織学的検査を実施した。

35 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  
36 査及び尿検査には投与による影響は認められなかった。

37 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  
38 促進効果が認められたが、それ以降はみられなかった。

39 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  
40 投与群の雄において、前立腺及び精囊腺に~~非腫瘍性の顕微鏡的病変 (急性前立腺炎及び~~

1 | 精嚢腺炎の増加が認められた。前立腺炎の発生率は対照群 21/59 例、プレミックス製  
 2 | 品 0.75 mg/kg 体重/日投与群 40/60 例、USP 規格品の 100 mg/kg 体重/日投与群 31/59  
 3 | 例であった。を表 15 に示した。1 年目の中間時の前立腺炎の頻度は、対照群 4/10 例、  
 4 | プレミックス製品 0.75 mg/kg 投与群 2/10 例、USP 規格品の 100 mg/kg 体重/日投与群  
 5 | 10 例中 2 例であった。個々のデータを検討すると、用量反応相関性はなく、病変の程度  
 6 | の相対的な重症度も増加はしなかった。また、1 年目の中間検査時の前立腺炎の頻度は、  
 7 | 対照群 4/10 例、プレミックス製品 0.75 mg/kg 体重/日投与群 2/10 例、USP 規格品の  
 8 | 100 mg/kg 体重/日投与群 2/10 例であった。したがって、前立腺炎はリンコマイシン投  
 9 | 与による影響ではないと考えられた。

10  
 11 | 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  
 12 | 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

13 | \* p<0.05; \*\*p<0.01 (Fisher の直接確立計算法)

14  
 15 | 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  
 16 | 関性はなく、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ためと考えられた。

17  
 18 | 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  
 19 | 較し統計学的に有意な差は見られなかった (表 16)。



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	投与量				
			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) では対照群の雌 (1/59 例) と  
 8 比較すると、リンパ肉腫の有意な増加が認められた。及び 100 mg/kg 体重/日投与群の  
 9 雌 (7/60 例) についても 増加傾向がみられた。~~対照群の雌 (1/59 例) と比較すると、~~  
 10 ~~リンパ肉腫の有意な増加が認められた。~~しかし、これらの発生率の傾向分析では、有意  
 11 な直線性の要素は示されず、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。  
 12 雄ではリンパ肉腫発生が増加はみられなかった。

13 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  
 14 (10/52 例) は、対照群の雌 (4/59 例) と比較し 高い傾向にあつたが ~~(p=0.083)~~、  
 15 良性乳腺腫瘍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  
 16 の雌における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  
 17 い傾向にあつた ~~(p=0.063)~~。

18 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  
 19 されている発生率 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  
 20 腺線維腺腫が多数認められたが、これらの病変は SD 系ラットには一般的であるためリ  
 21 ンコマイシン投与による影響ではないと考えられた。

22 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  
 23 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  
 24 ることはできないと考えられた。

25 ~~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~~  
 26 ~~であった。~~ (参照 4: JECFA-2.2.3)

27  
28 ~~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~~  
 29 ~~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  
 30 おいて十分な病理組織学的検査が全ての投与群では実施なされていないことなど試験

1 に問題があったため、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~~  
 2 ~~定的ではあったが、発がん性の証拠はないと結論された。~~ (参照 3: EMEA (1)-10)

3  
 4 ~~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~~  
 5 ~~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~~  
 6 ~~られた。~~ (参照 7: 基準見直し資料 A3.6 P23)

### 8 (3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

9 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  
 10 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  
 11 /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  
 12 学的検査、尿検査、臓器重量、剖検肉眼的及び病理組織学的検査の各項目について調べ  
 13 た。

14 プレ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、  
 15 投与による影響は認められなかった。

16 本試験における NOAEL は、プレミックス製品及び USP 規格品とも最高用量である  
 17 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4: JECFA-2.2.2)

## 19 7. 生殖発生毒性試験

### 20 (1) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット)

21 ラット (SD 系、F<sub>0</sub> : 雄 30 匹及び雌 60 匹、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 及び F<sub>3</sub> : 各雄 10 匹及び雌  
 22 20 匹) を用いた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  
 23 mg/kg 体重/日) 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/  
 24 日) による 3 世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  
 25 ら開始し、~~続~~←F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 及び←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。  
 26 親動物の臨床症状一般状態、生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  
 27 なかった。他の全ての項目は要約のみであるが、児動物の生存率、成長率、性比、生存  
 28 率、臨床症状一般状態、剖検及び病理組織学的検査には投与による影響は認められなか  
 29 った。

30 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、  
 31 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)

### 33 (2) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット)

34 ラット (~~SPP~~、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、  
 35 300 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  
 36 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  
 37 まで投与した。雌は全て出産させ、離乳まで出生児を哺乳させた。繁殖のため F<sub>1</sub> 世代  
 38 の雌雄各 1 匹を同腹異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  
 39 に開始し、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、対照群及びと  
 40 高用量群についてのみ病理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



1 の雌における投与開始後最初の 14 日間の体重及び増体重増加の一過性の増加であった  
2 が、投与後 21 日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  
3 与による影響は認められなかった。

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

6  
7 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  
8 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。妊娠 20 日目 F<sub>1</sub>  
9 世代の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  
10 すると低下した。

11 EMEA レポートでは、これ以上の情報は記載されていないが、EMEA は本試験にお  
12 ける NOAEL を、300 mg/kg 体重/日と考えられたと結論している。(参照 3: EMEA  
13 (1)-7)

### 15 (3) 発生毒性試験

16 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  
17 口投与 (300 及び 3,000mg/kg 体重) し、母動物及び胎児の状態、児動物の発育の状態  
18 を検査した。

19 胎児死亡率、奇形発現率、平均胎児体重及び性比について、投与による影響は認めら  
20 れなかった。児動物の生後 22 日における哺乳保育率、生後 42 日における生存率、体重増  
21 加、感覚、運動性、成熟及び胸腹部内臓の剖検の結果、投与による影響は認められな  
22 かった。(参照 78:薬事資料)

23  
24 ラット (SD 系、24 匹/群) 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  
25 日まで強制経口胃内投与 (0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に胎児を  
26 検査した。胎児重量、性別、並びに外表肉眼的、内臓異常及び骨格異常について検査し  
27 た。

28 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  
29 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  
30 的に有意に増加した。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  
31 かった。

32 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  
33 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:  
34 JECFA-2.2.5)

35  
36 ラット (Wistar 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  
37 日まで経口投与 (3,000 mg/kg 体重) した試験において、母動物の体重推移、及び一般  
38 症状、並びに胎児の死亡率、平均胎児体重及び性別に投与による影響は認められな  
39 かった。外髌骨奇形は認められず、胸椎椎体の形成不全が 1 例、胸骨核 III-IV 融合が 2 例認め  
40 られたが、対照群との間に有意差はなかった。(参照 78:薬事資料)

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

## 8. その他の試験

### (1) 皮膚感作性試験（モルモット）

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）による皮膚感作性試験が実施された。

2 週間の試験期間中に 30 mg/kg 体重投与群の 1 例を除き全例が死亡した。死亡率が極めて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）

### (2) 刺激性試験

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

各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 87: 基準見直し資料 BA3.3.3 p19）

ウサギで筋肉、関節及び内、髓腔内におけるリンコマイシンの刺激性評価を行った。筋肉内では、50～300 mg/mL で ~~わずかな~~軽度から中程度の刺激性がみられたが、pH 調整後でも筋肉刺激性に変化はなかった。（参照 87: 基準見直し資料 AB3.3.3 P20）

ウサギにおけるリンコマイシンの組織に対する過敏リンコマイシンの刺激性について、腰部筋肉内投与（～300 mg/kg 体重、pH4 又は pH7.4）試験が実施され、ごく軽度から中程軽度の筋肉の過敏刺激性については、が投与 7 日後まで行われた剖検で認められたが、pH の違いによるの検体で差はなかった。（参照 4: JECFA-2.2.1）

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 体重）した試験では、投与による関節腔内過敏刺激性のような投与による影響は認められなかった。（参照 4: JECFA-2.2.1）

### (3) 免疫毒性試験

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 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~~ を用いて、ヒト及び動物 ~~での~~ におけるリンコマイシンの過敏症誘発の可能性について報告されている評価した。

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。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過敏症の事例はなかった。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。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れなかった。（参照 4: JECFA-2.2.6）

#### 1 (4) 聴覚毒性試験

2 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 ~~及び~~60 mg/kg  
3 体重/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。  
4 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。病理組  
5 織学的検査は行われなかった。

6 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)

#### 8 9. ヒトにおける知見

9 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  
10 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  
11 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  
12 で発現する。

13 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  
14 あった。

15 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、神経筋伝達の  
16 阻害を示すことが報告されており、同時に投与された神経筋遮断薬による効果を増強す  
17 る可能性が~~あり、る。~~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)

19 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)  
20 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  
21 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  
22 かった。(参照 3: EMEA (1)-16)

#### 24 10. 微生物学的影響に関する試験

##### 25 (1) EMEA レポートにおける知見

26 *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。  
27 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。

29 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  
30 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  
31 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  
32 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  
33 ら 1980 年に牛、豚及び家禽から分離された 1,100 株以上のコアグラマーゼ陽性  
34 *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  
35 1970 年と同様であった。

37 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  
38 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  
39 による酸生成に変化は認められなかった。

1 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  
2 NOAEL として 0.1 mg/kg 体重が設定された決められた。これらのデータからは、この  
3 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  
4 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。

5  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 *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一層の理由  
11 付けとなるさらなる支持となる。

12  
13 親化合物未変化体 parent compound のリンコマイシンに加えて、約 16 種類の代謝物  
14 が検出された。これらの代謝物の中で、リンコマイシンスルホキシド、N-脱メチルリン  
15 コマイシンと N-脱メチル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。親化  
16 合物未変化体 parent compound と比較すると、抗菌活性を有する代謝物は認められな  
17 かった。N-脱メチル体及びリンコマイシンスルホキシドの抗菌活性は、親化合物のリン  
18 コマイシン未変化体 parent lincomycin の 1/15~1/100 と低い。他の代謝物が抗菌活性  
19 を持つという知見は得られていない (P) 証拠はない。(参照 3: EMEA (1)-14)

## 20 21 22 (2) JECFA レポートにおける知見

23 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  
24 日~150 日間) は、抗生物質に関連した大腸炎を引き起こした。

25 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  
26 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。

27 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、最夫長  
28 12 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  
29 れた。(参照 4: JECFA 3.COMMENTS、Microbiological data )

30  
31 リンコマイシンは、腸管にはわずかしか排泄されないが、非経口投与後には 5 日間以  
32 上抗菌活性が持続する。

33  
34 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  
35 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親化合物のリンコマイ  
36 シン未変化体 parent lincomycin が存在する。他にデータはないが、糞からリンコマイ  
37 シン系抗生物質が回収されたことは、摂取されたリンコマイシン系抗生物質の残留物が腸  
38 内細菌叢に暴露されたことを示し、治療上投与された量と残留量は比例すると推定され  
39 る。



1 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  
 2 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親化合物未  
 3 変化体 parent lincomycin のリンコマイシンで、N-脱メチルリンコマイシン及びリンコ  
 4 マイシンスルホキシドは、それぞれ、親化合物未変化体 parent の 1/15 及び 1/100 の低  
 5 い活性を示した。

7 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  
 8 頭、4～5 週齢）を用いた混餌投与（0、100 ppm<sub>wt</sub>（5.6 mg/kg 体重/日））試験により  
 9 調べた。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  
 10 投与した与えた豚 10 頭及び対照の豚 9 頭に、ナリジクス酸耐性 *S. typhimurium*  
 11 （ $1 \times 10^{11}$  CFU /50 mL、トリプチケース ソイブロス大豆寒天培地）を経口投与した。一  
 12 方、リンコマイシン投与の 1 群及び追加の対照 3 群にはトリプチケース ソイブロス大豆  
 13 寒天培地 を経口投与した。糞 サンプル を投与前 7、4 及び 1 日前、投与開始 2、4、5、6、  
 14 8、10、12、14、17、24、31、39、46 及び 53 日後に採取した。投与 31 日後に 2 回連  
 15 続して糞培養が陰性となった時点又は投与開始 53 日目に各動物の結腸、肝臓、脾臓及  
 16 び腸間膜リンパ節を *S. typhimurium* の検出のために培養した。接種後 2～5 日後に  
 17 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ると判定した。

18 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  
 19 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  
 20 る感受性に影響しなかった。

22 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  
 23 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  
 24 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。

26 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  
 27 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  
 28 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  
 29 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  
 30 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  
 31 する感受性は 1968 年と同様であった。

32 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  
 33 ヒト腸内細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  
 34 mg/mL（0.2～0.4 mg/mL の範囲）の MIC<sub>50</sub> を無影響濃度（NOEC）として使用すること  
 35 を提唱した。

36 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  
 37 表 17 に示した。（参照 4: JECFA-2.2.6）

1 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		
	株数	MIC <sub>50</sub> 値 ( µg/mL)	株数 <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

2 Kotarski (1995)を修正し引用。

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

4  
5 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  
6 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  
7 に関する NOAEL を設定するための利用可能な試験はない。

8 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  
9 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  
10 同じ臨床上の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  
11 い抗菌活性を有する抗生物質であると考えられている。

12 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  
13 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~~  
14 ~~で最も適切である。~~(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。この培養期間中及びその後 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。

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、腸内細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

1 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  
2 加と関連付けられてきた。

3 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発  
4 導する *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  
5 られた。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。

6 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  
7 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.*  
8 *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  
9 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  
10 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。

11 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  
12 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)

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

1 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	≥750 <sup>a)</sup>	240 <sup>b)</sup>	NR	Staepert et al. (1983, 1991)
	局所、14 日間	80～ 100	無	4、7 又は NR	600 <sup>d)</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)

2 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。  
3 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。

4 1) 300 mg/60kg 体重相当の死亡率は試験されなかった。

5 2) 4 試験の平均値；範囲は 302～420 mg/60kg 体重相当

6

### 7 (3) 微生物学的影響調査

8 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  
9 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  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている (表 19)。

11 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  
12 *Prevotella* sp. の  $\leq 0.06$  µg/mL であった。

13 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 157)

14

15

16

2 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 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</i> sp.	30	32	4~>128
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	0.25~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	16	1~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	0.25	≤0.06~>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~4
<i>Clostridium</i> sp.	30	32	8~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	4	≤0.06~4
<i>Prevotella</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~0.25
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	8	0.5~64
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	0.5	0.25~64

2

## 3 III. 食品健康影響評価

## 4 1. EMEA の評価

5 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  
6 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  
7 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3: EMEA (1)-13)

8

9 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*  
10 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。  
11 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  
12 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  
13 照: EMEA (1)-14)

14

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

15

16

1) 最も感受性である細菌の MIC<sub>50</sub>

17

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  
18 う結果が得られた。

19

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  
20 う *in vivo* 試験結果による。

21

4) 1 日糞便量；150 g

22

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  
23 である。

24

6) ヒト体重

25

(参照 3: EMEA (1)-14)

26

1 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  
2 としている。

## 4 2. JECFA の評価

5 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  
6 リンコマイシンには遺伝毒性はないと考えられる。

7 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、  
8 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  
9 でないと結論した。(参照 4: JECFA, 3.Comment, p23)

10  
11 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  
12 係数 100 に基づき、毒性学的 ADI を 300 µg/kg 体重/日と設定した。しかしながら、リ  
13 ン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、  
14 ヒトの腸内細菌叢は、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  
15 れ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  
16 対する影響に関する NOAEL である 2.5 mg/kg 体重/日をもとに、[ヒトの個体差 10、ク  
17 リンダマイシンとリンコマイシンの結腸に到達する利用率の差 10](#)の安全係数 100 に基  
18 づいて、ADI を 0~30 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 4: JECFA-4. EVALUATION)

## 20 3. 毒性学的 ADI について

21 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  
22 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  
23 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、  
24 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  
25 されている。

26 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  
27 から、ADI を設定することが可能であると考えられた。

28 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、  
29 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  
30 重/日であった。

31 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、  
32 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  
33 であると考えられた。

## 35 4. 微生物学的 ADI について

36 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  
37 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  
38 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。

1 リンコマイシンの  $MIC_{calc}$  は  $0.000432 \text{ mg/mL}$ 、微生物が利用可能な経口用量の分画  
 2 (細菌が暴露される分画) に  $0.5$ 、結腸内容物  $220 \text{ g}$ 、ヒト体重  $60 \text{ kg}$  を適用し、VICH  
 3 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。

$$4 \quad ADI = \frac{0.000432 \text{ (mg/mL)}^1 \times 220^2)}{0.5^3 \times 60} = 0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$$

5  
 6 1) :  $MIC_{calc}$  : 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均  $MIC_{50}$  の 90 % 信頼限界の下限值

7 2) : 結腸内容物の量

8  
 9 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~~  
 10 ~~は、微生物が利用可能な最大範囲である。ヒトにおけるリンコマイシンの経口投与 (500mg) 後の糞~~  
 11 ~~中への回収率は、食事とともに投与した例を含む 12 例において、最大で 52% であったことから 0.5~~  
 12 ~~とした。(参照 8 : 基準見直し資料 A4. 2. 1)~~

13  
 14  
 15 (案の 1 : *in vitro* の調査事業の MIC データから VICH 算出式により算出した微生物学  
 16 的 ADI を採用)

17 この VICH の算出式は現時点で国際的コンセンサスが得られている手法であり、  
 18  $MIC_{50}$  データに基づく微生物学的 ADI  $0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$  をリンコマイシンの微生物  
 19 学的 ADI として採用するのが適当であると判断された。

20  
 21 (案の 2 : クリンダマイシンのヒト *in vivo* データを微生物学的 ADI の根拠にする。)

22 一方、*in vivo* のデータとしては、JECFA の評価において微生物学的 ADI を算出する  
 23 ために用いた 99 名の患者へのクリンダマイシンの連日経口投与 (最大 12 か月) におい  
 24 て、腸内細菌叢への有害影響の NOAEL  $2.5 \text{ mg/kg 体重/日}$  が得られており、この NOAEL  
 25 に基づいて微生物学的 ADI を算出することが可能である。

26 微生物学的 ADI の設定に当たっては、JECFA の評価と同様に、安全係数として個体  
 27 差 10 に加え、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がリンコマイ  
 28 シンの 1/10 であることを考慮した 10 の 100 を適用することが適当と考えられ、微生物  
 29 学的 ADI は  $0.025 \text{ mg/kg 体重/日}$  と設定される。

## 30 31 32 5. ADI の設定について

33 リンコマイシンの微生物学的 ADI ( $0.0032$  又は  $0.025 \text{ mg/kg 体重/日}$ ) は、毒性学的  
 34 ADI ( $0.3 \text{ mg/kg 体重/日}$ ) 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  
 35 えられることから、リンコマイシンの ADI としては、 $0.0032$  又は  $0.025 \text{ mg/kg 体重/}$   
 36 日と設定することが適当と判断された。

37  
 38 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  
 39 することが適当と考えられる。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

リンコマイシン 0.0032 又は 0.025 mg/kg 体重/日

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ととする。

**専門委員コメント**

毒性試験については GLP で実施されたかどうかの情報を評価書に記載した方が良いのではないのでしょうか。「ナラシン」の評価書についても同じ。

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  
2

## 〈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

3  
4  
5

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 147<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 [78.](#) 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
- 15 [87.](#) 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
- 16 [940.](#) JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical  
17 Report Series, No. 900, 2001.
- 18 [1044.](#) JECFA : Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical  
19 Report Series, No. 925, 2004.
- 20 [11. JECFA : Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and  
21 Nutrition Paper 41/14, Lincomycin, 2000](#)
- 22 [12.](#) リンコマイシンのブリによる残留試験報告書
- 23 [1312.](#) ブリにおけるリンコマイシンの残留試験報告書
- 24 [1413.](#) C. S. Aaron, The Upjohn Company : Supplementary information supporting the  
25 conclusion of non-genotoxicity of lincomycin. , 1988 (未公表)
- 26 [1514-](#) 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  
27 的影響についての調査
- 28