資料 2－4

府食第１０５９号
平成24年12月20日

食品安全委員会
委員長　熊谷　進　殿

肥料・飼料等専門調査会　座長　唐木　英明

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成１８年１２月１８日付け厚生労働省発食安第１２１８０１６号もって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたリンコマイシンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

動物用医薬品評価書

リンコマイシン

２０１２年１２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） …… 10
（６）薬物動態試験（羊） …… 11
（７）薬物動態試験（ヒト） …… 11
（８）薬物動態試験（代謝の比較） …… 13
２．残留試験 …… 13
（１）残留試験（牛、筋肉内投与） …… 13
（２）残留試験（牛、乳房内投与） …… 13
（３）残留試験（豚） …… 14
（４）残留試験（鶏） …… 16
（５）残留試験（羊） …… 17
（６）残留試験（ぶり） …… 17
３．遺伝毒性試験 …… 19
４．急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ） …… 21
５．亜急性毒性試験 …… 22
（１）90 日間亜急性毒性試験（マウス） …… 22
（２）30 日間・3.5 か月間亜急性毒性試験（ラット） …… 22
（３）3 か月間亜急性毒性試験（ラット） …… 23
（４）3 週間亜急性毒性試験（イヌ） …… 23

（５）30 日間亜急性毒性試験（イヌ） ……23
（６）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） ……23
（７）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ） ……24
６．慢性毒性及び発がん性試験 ……24
（１）1 年間慢性毒性（ラット） ……24
（２）26 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） ……24
（３）1 年間慢性毒性試験（イヌ） ……26
７．生殖発生毒性試験 ……26
（１）3 世代生殖毒性試験（ラット） ……26
（２）2 世代生殖毒性試験（ラット） ……26
（３）発生毒性試験（マウス及びラット） ……27
８．その他の試験 ……27
（１）皮膚感作性試験（モルモット） ……27
（２）刺激性試験 ……28
（３）免疫毒性試験 ……28
（４）聴覚毒性試験 ……28
９．ヒトにおける知見 ……28
１０．微生物学的影響に関する試験 ……29
（１）EMEA 評価書における知見 ……29
（２）JECFA 評価書における知見 ……30
（３）微生物学的影響調査 ……33

Ⅲ．食品健康影響評価 ……34
１．EMEA における評価 ……34
２．JECFA における評価 ……35
３．毒性学的 ADI について ……35
４．微生物学的 ADI について ……35
５．ADI の設定について ……36
６．食品健康影響評価について ……36

・EMEA 及び JECFA による各種試験の無毒性量等の比較 ……37
・別紙：検査値等略称 ……39
・参照 ……40

〈審議の経緯〉

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
2006 年 12 月 19 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
2012 年 10 月 15 日 第 449 回食品安全委員会（報告）
2012 年 10 月 16 日 から 11 月 14 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012 年 12 月 20 日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009 年 6 月 30 日まで)	(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)
見上 彪 （委員長）	小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪 （委員長代理*）	熊谷 進 （委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
* : 2007 年 2 月 1 日から	* : 2009 年 7 月 9 日から	* : 2011 年 1 月 13 日から
** : 2007 年 4 月 1 日から		

(2012 年 7 月 1 日から)
熊谷 進 （委員長）
佐藤 洋 （委員長代理）
山添 康 （委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 洌子
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)		(2011年10月1日から)	
唐木 英明（座長）		唐木 英明（座長*）	
酒井 健夫（座長代理）		津田 修治（座長代理*）	
青木 宙	高橋 和彦	青木 宙	舘田 一博
秋葉 征夫	舘田 一博	秋葉 征夫	戸塚 恭一
池 康嘉	津田 修治	池 康嘉	細川 正清
今井 俊夫	戸塚 恭一	今井 俊夫	宮島 敦子
江馬 眞	細川 正清	江馬 眞	山中 典子
桑形 麻樹子	宮島 敦子	桑形 麻樹子	吉田 敏則
下位 香代子	元井 葭子	下位 香代子	
高木 篤也	吉田 敏則	高橋 和彦	

*:2011年11月3日から

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、JECFA 及び EMEA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚、鶏、羊及びヒト）、残留試験（牛、豚、鶏、羊及びぶり）、遺伝毒性試験、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）、亜急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、慢性毒性及び発がん性試験（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性試験（マウス及びラット）、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

各種遺伝毒性試験の結果から、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られた。また、実施された発がん性試験は限定的ではあるが、ラットを用いた 26 か月間慢性毒性/発がん性併合試験では発がん性は認められていない。さらに、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されている。

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ため、一日摂取許容量（ADI）を設定することが可能であると考えた。

各種毒性試験で得られた無毒性量（NOAEL）のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験における 30 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI は、この NOAEL を根拠とし、安全係数として 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、0.3 mg/kg 体重/日と設定した。

一方、微生物学的 ADI については、VICH の算出式に基づいて 0.0032 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI の 0.0032 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI の 0.3 mg/kg 体重/日よりも十分小さいことから、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 0.0032 mg/kg 体重/日を設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

抗菌剤

２．有効成分の一般名

和名：リンコマイシン

英名：Lincomycin

３．化学名

IUPAC

英名：(2S-trans)-Methyl 6,8-dideoxy-6-[[(1-methyl-4-propyl-2-pyrrolidinyl) carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro-α-D-galacto-octpyranoside

CAS (No. 154-21-2)

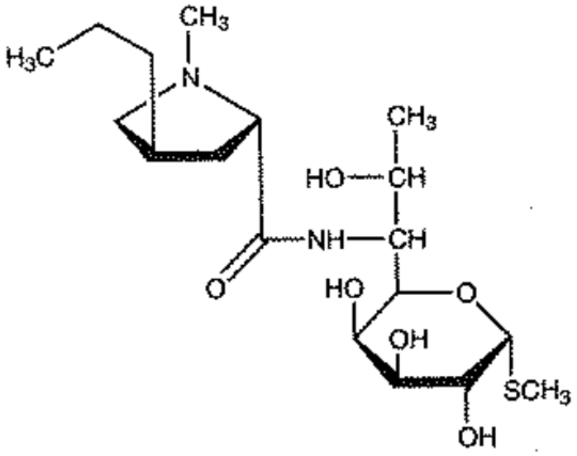
４．分子式

$C_{18}H_{34}N_2O_6S$

５．分子量

406.54

６．構造式



（参照 2）

７．使用目的及び使用状況

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、4）

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）、飼料添加剤（豚、鶏（産卵鶏を除く。）及びすずき目魚類）及び飲水添加剤（豚及び鶏（産卵鶏を除く。））が承認されている。

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、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、豚及び家禽を対象に使用される。

ヒト用医薬品としても国内外で使用されている。（参照 3、5）

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

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA 評価書等をもとに、リンコマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

１．薬物動態試験

（１）薬物動態試験（マウス、ラット及びウサギ）

リンコマイシンの単回筋肉内投与試験をマウス（系統不明、50、100 及び 200 mg/kg 体重）、ラット（系統不明、30 mg/kg 体重）及びウサギ（30 mg/kg 体重）を用いて行った。いずれも投与後 1 時間以内に血中 C_{max} に達した。

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。

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 に示す。（参照 7）

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	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

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 %は消化管に認められた。（参照 4）

[1] 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

（２）薬物動態試験（イヌ）

イヌ（1 匹）を用いた ^{3}H 標識塩酸リンコマイシンの単回経口投与（500 mg/匹）試験において、血漿 C_{max} は 4.5 μg/mL、血漿 T_{max} は 4 時間、血漿 $T_{1/2}$ は 4 時間であった。（参照 6）

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

イヌ（雌雄各 1 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）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）

イヌを用いた ^{3}H 標識塩酸リンコマイシンの単回筋肉内投与（500 mg/匹）試験において、血漿 C_{max} は 25.5 μg/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 6）

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 7）

イヌを用いた筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験において、高濃度のリンコマイシンが胆汁中に排泄された。（参照 6）

イヌを用いた ^{14}C 標識塩酸リンコマイシンの静脈内投与（100 mg/匹）試験において、投与量の 28.5 %が尿中に、17 %が糞中に未変化体として排泄された。質量分析により検出された糞中代謝物は、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 時間であった。

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。

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、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、残量については、24 時間から試験終了までを通じて一次式に従って排泄された。（参照 6）

イヌの経口及び筋肉内投与における尿及び糞中の主要な代謝物は未変化体で、排泄量の 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証拠は認められなかった。（参照 4）

（３）薬物動態試験（牛）

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）試験が実施された。

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

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 mg/kg 体重）の 1 例では投与量の 85 %が血中に移行した。

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 8）

（４）薬物動態試験（豚）

豚（7 頭）を用いた塩酸リンコマイシンの単回静脈内投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。さらに静脈内投与 7 日後に単回経口投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。

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

経口投与後には、投与量の 53±19 %が吸収され、血中濃度 0.5～20 mg/kg において、5～15 %のリンコマイシンが血漿タンパク質と結合していると推定された。（参照 8）

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）試験が実施された。

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た。

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、血清 T_{max} は 4 時間で、投与 12～16 時間後まで検出された。（参照 7）

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 μg/mL であった。血漿中リンコマイシンの 4 %未満がタンパク質と結合していた。

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 $T_{1/2}$ はそれぞれ 24 及び 29 時間であった。（参照 3、5）

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、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 7）

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。

血清 T_{max} は 1 時間で、血清中濃度は用量依存的であり、投与 16～24 時間後まで検出可能であった。

豚を用いた 3 日間筋肉内投与（22 mg/kg 体重/日）試験において、投与 24 時間後まで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性の証拠はみられなかった。

豚（3 頭）の単回筋肉内投与（11 mg/kg 体重）試験で、T_{max} は 1.5 時間以内であった。（参照 6）

豚を用いた ^{14}C 標識塩酸リンコマイシンの経口投与試験において、肝臓及び腎臓に最高濃度の放射活性がみられ、筋肉及び脂肪でははるかに低い濃度であった。

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/日、3 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高濃度が尿中に認められた。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に続いた。

豚において、リンコマイシンは速やかに代謝され、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。

バイオアッセイと GC/MS の比較試験の結果から、豚の肝臓及び腎臓における微生物学的に活性な残留の全ては、リンコマイシンによるものと考えられた。（参照 8）

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極めて微量が認められた。排泄された薬剤の 79～86 %が、消化管内容物中に含まれた。排泄された糞便中薬剤の 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）

（５）薬物動態試験（鶏）

鶏（8 羽）に非標識塩酸リンコマイシンを 36 日間混餌投与（10 ppm）後、引き続き ^{14}C 標識塩酸リンコマイシンを 12 日間経口投与（0.47～0.76 mg/kg 体重/日、1 日 2 回）した。

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 1 時間後の肝臓中のみに検出可能な残留（検出限界：0.1 mg/kg）が認められたが微生物学的に不活性であった。（参照 8）

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[2]が認められた。

最終投与直後の肝臓中では、リンコマイシンが総残留の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 %がリンコマイシンで、未同定の代謝物が37 %みられた。

最終投与直後の脂肪付き皮膚においては、総残留の18 %がリンコマイシンで、筋肉中でみられたものと同一の未同定の代謝物が11 %認められた。

投与期間中では排泄物中の総残留物の60～85 %がリンコマイシンであり、投与4日後では50～55 %がリンコマイシンであった。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*-脱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8）

（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）

（７）薬物動態試験（ヒト）

ヒトの経口投与（500 mg/ヒト、食後に投与）試験で、血清C_{max}は0.6～0.7 μg/mLに達した。絶食により、より高濃度（1.4～1.8 μg /mL）に達した。投与24時間以内に投与量の約4～7 %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 %が糞中から回収された。ヒトにおける経口投与の生物学的利用率は25～50 %であると推定された。（参照3）

ヒトの経口及び筋肉内投与における尿中及び糞中代謝物の40 %は未変化体であったが、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証拠は認められなかった。（参照4）

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。その結果を表2に示した。（参照4）

---

[2] 未変化体＋代謝物を表す。

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}（μg/mL）	12	17	22
	$AUC_{0\sim24}$　（μg /mL･h）	82	120	150
	$AUC_{0\sim\infty}$（μg /mL･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}（μg /mL）	0.86	1.6	2.7
	T_{max}（h）	3.7	4.7	3.9
	$AUC_{0\sim24}$　（μg /mL･h）	5.3	10	18
静脈内 2 時間	投与量（mg）	300	600	
	平均濃度（μg /mL）	7.7～12	16～21	
経口	成人	500	1,000	
	血清 C_{max}（μg/mL）1)	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	22～33		
	血清 C_{max}（μg/mL）	4～9 （1.0 μg/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 %がタンパク質と結合している。リンコマイシンは Vd が体内総水分量に近似し、広く分布し糞中に排泄される。

胆汁排泄がリンコマイシンの重要な排泄経路であることも報告されている。投与経路にかかわらず、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。脳脊髄液におけるリンコマイシン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、髄膜炎の場合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/ヒト）後、羊水中の C_{max}（0.2～3.8 μg /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。

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た。（参照 4）

（８）薬物動態試験（代謝の比較）

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。牛への乳房内投与では乳汁以外の全ての組織でリンコマイシンは代謝された。

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。主要な残留物は、リンコマイシン、*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った。（参照 4）

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 %がリンコマイシンで、60 %が未同定の代謝物で構成されていた。

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ドへの変換であった。（参照 3）

２．残留試験

（１）残留試験（牛、筋肉内投与）

子牛（肉用種、体重 60～80 kg、5 頭/時点）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/日、初日は 2 回投与）試験が実施された。最終投与 8 時間並びに 7、14 及び 21 日後の組織中残留を GC/MS により測定した。

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 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。

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れた。（参照 8）

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/日、初日は 2 回投与）試験が実施された。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肉）中の残留をバイオアッセイにより測定した（検出限界 0.1 mg/kg）。

リンコマイシンは、最終投与 1 日後に肝臓（0.56 mg/kg）、腎臓（0.34 mg/kg）及び注射部位筋肉（0.26 mg/kg）においてのみ検出され、最終投与 7 日後ではいずれの組織においても検出されなかった。（参照 9）

（２）残留試験（牛、乳房内投与）

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 時間間隔で 3 回投与）試験が実施された。最終投与後、12 時間間隔での 8 回の搾乳において乳汁を採取し、GC/MS により分析した。

乳汁中の平均濃度は、最終投与 12、24、36、48 及び 60 時間後でそれぞれ 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定量限界（0.015 mg/kg）未満であった。（参照 8）

泌乳牛（4 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、12 時間間隔で 3 回投与）試験が実施された。最終投与 1、7、14 及び 21 日後に組織を採取し、GC/MS により分析した。

肝臓中の平均残留濃度は、最終投与 1、7、14 及び 21 日後でそれぞれ 0.23、0.06、0.02 から 0.04 mg/kg 及び定量限界（0.02 mg/kg）未満から 0.05 mg/kg であった。

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かった。（参照 8）

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 時間間隔で 3 回投与）試験が実施された。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を採取し、バイオアッセイにより測定した。

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 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 mg/kg）未満となった。（参照 8）

（３）残留試験（豚）

豚（6 頭/群）を用いた ^{14}C 標識リンコマイシンの 3 日間混餌投与（1.2、2.0、6.0～7.0、10～12 mg/kg 体重/日（10～12 mg/kg 体重/日投与群のみ 2 群設定））試験が実施された。最終投与 12 及び 48 時間後（10～12 mg/kg 体重/日投与群の 1 群のみ）の組織中残留を調べた。

分析結果を表 3 に示した。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的に活性な残留濃度はそれぞれ 0.1 及び 0.42 mg/kg であった。また、肝臓の試料について、改良されたバイオアッセイ及び GC/MS を用いて再分析したところ、リンコマイシンは最終投与 12 時間後で総残留物の 6 %で、48 時間後で 2.5 %であった。（参照 7、8）

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

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

分析結果を表 4 に示した。投与放射活性の 78～85 %が回収された。

また、肝臓及び腎臓について、改良されたバイオアッセイ及び GC/MS を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 及び 55 %、24 時間後で 3 及び 20 %並びに 48 時間後で 1.6 及び 7 %であった。（参照 8）

表 4　豚における ^{14}C 標識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

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 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。

分析結果を表 5 に示した。（参照 8）

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

豚（雌雄各 3 頭/時点）を用いた標識リンコマイシンの混餌投与（20～200 ppm）試験が実施された。バイオアッセイにより、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、5）

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バイオアッセイにより測定した。

リンコマイシン濃度は腎臓で、最終投与 0 日後に最大値 0.28 mg/kg を示した。他の組織では、全て定量限界（0.100 mg/kg）未満であった。

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。バイオアッセイによるリンコマイシン濃度は、腎臓で、最終投与 0 日後に最高値 0.25 mg/kg が認められた。他の組織は全て定量限界（0.05 mg/kg）未満であった。

上記 2 試験とも、バイオアッセイ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 による分析結果と同様であった。（参照 3、5）

（４）残留試験（鶏）

鶏（肉用鶏、35 日齢、雌雄各 21 羽）を用いた ^{14}C 標識リンコマイシンの 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。最終投与直後において、筋肉中では、16 %、脂肪付き皮膚では 18 %であった。（参照 7、8）

表 6　鶏における ^{14}C 標識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}C 標識リンコマイシンの 12 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルによる 1 日 2 回投与）試験が実施された。卵を投与開始 1 日目から最終投与 3 日後に、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、投与開始 1 日目の 0.002 mg/kg から投与開始 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 8、10）

表 7　産卵鶏における ^{14}C 標識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}C 標識リンコマイシンの 35 日間経口投与（1 mg/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 から 3 日に、放射分析により投与量の約 75 %が排泄物中に検出され、バイオアッセイにより約 30 %が検出された。

鶏（2 羽/時点）に ^{14}C 標識リンコマイシンの 35 日間混餌投与（11 ppm）後、^{14}C 標識リンコマイシンを経口投与（0.5 mg/羽/日、1 日 2 回ボーラス投与）した試験が実施さ

れた。最終投与1時間から3日後の胆汁中の総残留濃度は、5.194から0.010 mg/kgの範囲であった。（参照3、5）

鶏（肉用鶏、8羽）にリンコマイシンの混餌投与（1～36日齢を通じて投与、11 ppm）後、通常飼料に切り替えて^{14}C標識塩酸リンコマイシンを経口投与（37から48日齢時、11 ppm、1日2回）した試験が実施された。最終投与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^{14}C標識リンコマイシン残留について調べた。

分析結果を表8に示した。可食組織における残留は急速に消失し、最終投与24時間後には全ての組織で0.1 mg/kg以下になった。（参照6）

表 8　鶏における^{14}C標識リンコマイシンの混餌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	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.

* N.S. ; 3標準偏差で有意ではない

鶏（4羽/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）試験を実施し、組織中残留濃度をバイオアッセイで測定した。

肝臓（最終投与直後：0.98 mg/kg）及び腎臓（最終投与6時間後：0.85 mg/kg）の各1例を除き、投与0から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未満であった。（参照3、5）

（５）残留試験（羊）

羊（5頭/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）試験が実施された。

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

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例のみで定量限界を超える残留濃度がみられた。（参照8）

（６）残留試験（ぶり）

ぶり（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 mg/kg体重/日）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により分析した。

分析結果を表 9 に示した。胆汁中に高濃度に認められ、両投与群とも最終投与 168 時間後まで検出された。他の臓器における最終投与 24 時間後の残留濃度は、40 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓が最も高く、次いで脾臓、肝臓、筋肉、血漿の順に高く、80 mg/kg 体重/日投与群では脾臓、腎臓の順に高く、次いで血漿、筋肉及び肝臓はほぼ同値であったが、最終投与 120 時間後には全て検出限界未満になった。（参照 11）

表 9　ぶり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/日)	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[1)]	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

1) 検出限界（0.05 μg/g (mL)）未満

ぶり（2 年魚、1～1.5 kg、5 尾/時点/群、10 尾/対照群）を用いた塩酸リンコマイシンの 7 日間混餌投与（50 及び 100 mg/kg 体重/日）による残留試験が実施された。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により分析した。また、50 mg/kg 体重/日投与群については、別に 20 尾を供試し、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濃度を分析した。

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。胆汁中に極めて高濃度の残留が認められた。残留濃度は胆汁中を含め、いずれの組織においても最終投与 120 時間後までに検出限界未満になった。

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への排泄が促進されることが示唆された。（参照 12）

表 10　ぶり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

(μg/g (mL))

投与量 (mg/kg 体重/日)	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	—[1)]	<LOD[2)]	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

1) 検査未実施、2) 検出限界（0.05 μg/g (mL)）未満

表 11　ぶり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
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		
		筋肉	胆汁	血液
50	120	<LOD[1)]	165.10	<LOD
	240	<LOD	21.25	<LOD
	336	—[2)]	<LOD	—
	504	—	<LOD	—

1) 検出限界（0.05 μg/g (mL)）未満、2) 検査未実施

３．遺伝毒性試験

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。

表 12　*in vitro* 試験

試　験	対　象	用　量	結果
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	120～1,000 μg/プレート（±S9）	陰性
	S. typhimurium　TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	620～5,000 μg/プレート（±S9）	陰性
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（*hprt* 座位）	30～3,000 μg/mL（+S9）	陰性
	チャイニーズハムスターV79 肺線維芽細胞、（*hprt* 座位）	100～3,000 μg/mL（-S9）	陰性
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
不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞	10～2,500 μg/mL[1)]	陰性
		0.17～17 μg/mL[2)]	陽性
DNA 修復試験	ヒト末梢リンパ球	2,800～5,000 μg/mL（±S9）	陰性

1) 5,000 及び 10,000 μg/mL の用量での試験も行ったが、培養細胞に致死的であった。毒性は、50 μg/mL の用量においても観察された。
2) 16.7 μg/mL を超える濃度では、培養細胞に致死的であった。

表 13　*in vivo* 試験

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

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）の単回投与は致死的であった。

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が、その後の報告では、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としている。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的であったが、陰性結果が得られた試験では、リンコマイシンの細胞毒性は大幅に低く（≧300 μg/mL）、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 合成試験における細胞毒性と一致するものであった。これらのことから、最終的にリンコマイシンは不定期 DNA 合成を誘導しないと結論された。（参照 4、7、13）

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られた。

4．急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）

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）

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 14 に示した。（参照 4、7）

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 体重）	LD_{50} （mg/kg 体重）	備考（臨床症状等）
マウス	経口	6,300、8,000	>8,000	
		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）	
	静脈内	100、125、160、200、250、320	214	200 mg/kg 以上；重度の元気消失（1～2 分継続） 125～160 mg/kg；わずかな元気消失
	腹腔内	400、500、630、800、1,000、1,250、1,600	1,000	痙攣
		630、800、1,000、1,250、1,600	916	630～800 mg/kg；活動低下 1,000 mg/kg 以上；活動低下後、活動亢進、痙攣、死亡
ラット	経口	630、1,000、1,600、2,500、4,000	>4,000	
		5,000、6,300、8,000、10,000、12,500、16,000	11,229	痙攣、死亡、元気消失、下痢、食欲不振
		2,000、3,200、5,000、8,000、12,500、20,000	15,811	12,500 mg/kg；2～3 時間元気消失、20,000 mg/kg；数分以内に元気消失し、30～45 分以内に昏睡、死亡
		6,300、8,000、10,000、12,500、16,000	14,787	全投与群；元気消失、虚脱、下痢 12,500 mg/kg 以上；4～16 時間後に死亡
		5,000、8,000、10,000、12,500、16,000	14,589	全投与群；下痢 8,000 mg/kg 以上；運動失調、元気消失 12,500 mg/kg 以上；昏睡、死亡

		5,000～16,000	15,000（USP 規格品） 11,000（農業用規格品）	・全投与群；下痢、運動失調 ・8,000 mg/kg 以上；元気消失 ・12,500 mg/kg 以上；昏睡、死亡
	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
	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
		2,000、2,500、3,200、4,000	>4,000	2,000 mg/kg；注射部位壊死
		250、320、400、500、630、800、1,000、1,250、1,600、2,000	783 （新生児）	1,250 mg/kg；注射部位壊死
ウサギ	経口	0.5、5、50、100、150	—	・0.5 mg/kg；非致死的 ・5 mg/kg 以上；全て死亡例が出現 ・50 mg/kg；4 週までに 9/15 例が死亡 ・組織学的検査において、死亡例には盲腸の漿膜表面に広汎性出血
イヌ	経口	4,000（5 日間）	—	・投与 1～2 時間後に嘔吐した以外に影響はなし
	静脈内	940（230 mL）を 2 回投与	—	・一過性の虚脱 ・ALT 及び AST の軽度の上昇

５．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（B6C3F$_1$、雌雄各 15 匹/群）を用いたリンコマイシンの 90 日間混餌投与（0、10、30、100、300 及び 3,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、有意な体重増加抑制、摂餌量の増加及び血清 Glu の低下が、雌で血清コルチコステロンの増加、血清 Glb の低下及び胸腺重量低下が認められ、また心臓、肝臓、脾臓及び腎臓（雄のみ）重量が低値を示したが、対照群と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 の低下、腸管重量（膵臓を含む）の増加並びに小腸及び大腸の拡張の発生率が増加した。

本試験における NOAEL は、100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

（２）30 日間・3.5 か月間亜急性毒性試験（ラット）

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（0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

体重、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。

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

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。

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）

（３）3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、雌雄各 20 匹/群）を用いた 3 か月間経口投与（0、600 及び 1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

両投与群で腸管の平均重量が増加したが、腸壁及び粘膜には肉眼的及び病理組織学的検査における変化が認められなかったため、この変化は内容物の増加によるものと考えられた。

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。

（参照 3、4）

（４）3 週間亜急性毒性試験（イヌ）

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

各投与群とも、一般状態、血液学的検査、肝・腎機能検査、尿検査及び病理組織学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 7）

（５）30 日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、3 匹/群）を用いたリンコマイシンの 30 日間強制経口投与（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。

体重、血液学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的所見に投与による影響は認められなかった。（参照 4）

（６）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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 90 日間強制経口投与（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。

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 か月間にわたって、血清 ALT の一過性の増加が認められたが、試験終了時には正常レベルに回復した。400 及び 800 mg/kg 体重/日投与群の各 2 例に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 例においても観察されており、ビーグル種で自然発生病変として報告されているものと一致していることから、投与によるものとは考えられなかった。

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 4）

（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、カプセル投与）試験が実施された。

体重、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。300 mg/kg体重/日投与群において副腎重量が増加したが、副腎には関連する病理組織学的変化はみられず、400及び800 mg/kg体重/日を投与した90日間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。

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たが、この病変は５．（６）の90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えられた。

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3、4、7）

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（系統不明、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/群について体重の測定、血液学的検査及び病理組織学的検査を行ったが、投与による影響は認められなかった。肝重量では、対照群（19±2.3 g）と300 mg/kg体重/日投与群（24±4.9 g）の間で増加傾向が認められたが、比重量に有意差はなかった。

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3、4）

（２）26か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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プレミックス製品（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（1.5及び100 mg/kg体重/日））試験が実施された。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、その後は隔週で測定した。血液生化学的検査は投与開始6、12か月及び終了時に、血液学的検査は投与前、投与開始3、6及び12か月並びに終了時に実施した。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施した。死亡したラット及びと殺された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高用量群については十分な病理組織学的検査を実施した。

生存率、一般状態、眼科的検査、摂餌量、臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査には投与による影響は認められなかった。

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

プレミックス製品 1.5 mg/kg体重/日投与群及びUSP規格品の100 mg/kg体重/日投与群の雄において、前立腺及び精嚢腺に急性前立腺炎及び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、プレミックス製品0.75 mg/kg体重/日投与群40/60

例、USP 規格品 100 mg/kg 体重/日投与群 31/59 例であった。個々のデータを検討すると、用量相関性はなく、病変の程度の増加はなかった。また、投与開始 1 年後の中間検査時における前立腺炎の頻度は、対照群 4/10 例、プレミックス製品 0.75 mg/kg 体重/日投与群 2/10 例、USP 規格品 100 mg/kg 体重/日投与群 2/10 例であった。したがって、前立腺炎は投与による影響ではないと考えられた。

投与群において甲状腺 C 細胞の過形成の発生が増加したが、用量相関性はなく、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。

各投与群の良性腫瘍数、悪性腫瘍数及び総腫瘍数には、対照群と比較し統計学的に有意な差はみられなかった（表 15）。

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良性腫瘍数、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

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が、線維腫の総数には有意差はなかった。

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）と比較すると、リンパ肉腫の有意な増加が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群の雌（7/60 例）についても増加傾向がみられた。しかし、これらの発生率の傾向分析では用量相関性はなく、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の増加はみられなかった。

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（10/52 例）は、対照群の雌（4/59 例）と比較し高い傾向にあったが、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）より高い傾向にあった。

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投与による影響ではないと考えられた。

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、発がん性は認められなかったが、設定された最高用量が低く、また、生存率が低いため最終的な結論とすることはできないと考えられた。（参照 4）

十分な病理組織学的検査が全ての投与群では実施されていないことなどの問題があったため、NOAEL に関する結論を導き出すことができなかった。(参照 3)

（３）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

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 (プレミックス製品（0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg 体重/日）及び USP 規格品（1.5 mg/kg 体重/日)）試験が実施された。一般状態、眼科的検査、摂餌量、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査の各項目について調べた。

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、投与による影響は認められなかった。

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 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

７．生殖発生毒性試験

（１）3 世代生殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、F_0 : 雄 30 匹及び雌 60 匹、F_1、F_2 及び F_3 : 各雄 10 匹及び雌 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 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/日）による 3 世代生殖毒性試験が実施された。USP 規格品の試験では、F_0 世代の離乳児から投与を開始し、F_0、F_1 及び F_2 世代を経て F_{3a} 児の離乳まで続けた。親動物の一般状態、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なかった。児動物の生存率、成長、性比、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った。

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、USP 規格品 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

（２）2 世代生殖毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、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、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 2 世代生殖毒性試験が実施された。被験物質は、雄は F_0 世代の交配前から F_1 世代の出産までの 60 日間、雌は交配 14 日前から分娩 21 日後まで投与した。雌は全て出産させ、離乳時まで出生児を哺育させた。生殖のため F_1 世代の雌雄各 1 匹を同腹から無作為に選んだ。F_1 児への投与は最後の児が離乳した日に開始し、F_0 と同様のスケジュールに従った。全群について剖検し、対照群及び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、全投与群の雌における投与開始後最初の 14 日間の体重及び体重増加の一過性の増加であったが、投与 21 日後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められなかった。

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

ラット（SD 系）を用いた塩酸リンコマイシンの強制経口投与（0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 2 世代生殖毒性試験が実施された。F_1 世代の雌の受胎率は投与による影響はなかったが、F_0 世代の雌の受胎率は対照群と比較すると低下した。

EMEA 評価書では、これ以上の情報は記載されていないが、EMEA は本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と結論している。（参照 3）

（３）発生毒性試験（マウス及びラット）

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 日まで経口投与（300 及び 3,000 mg/kg 体重/日）し、母動物及び胎児の状態、児動物の発育の状態を検査した。

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れなかった。児動物の生後 22 日における哺育率、生後 42 日における生存率、体重増加、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かった。（参照 6）

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 日まで強制経口投与（0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）し、妊娠 20 日に胎児を検査した。胎児体重、性別、外表、内臓異常及び骨格異常について検査した。

全投与群で母動物に対する影響は認められなかった。胚吸収率は、対照群が 2.9 %、背景データが 5.3 %であるのに対し、100 mg/kg 体重/日投与群では 8 %と統計学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かった。

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 は、最高用量である 100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

ラット（Wistar 系、3～4 か月齢、初妊）にリンコマイシンを妊娠 8 日から 14 日まで経口投与（3,000 mg/kg 体重/日）した試験において、母動物の体重推移、一般状態、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かった。外表奇形は認められず、胸椎椎体の形成不全が 1 例、胸骨核Ⅲ-Ⅳ融合が 2 例認められたが、対照群との間に有意差はなかった。（参照 6）

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/日）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/日投与群の 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）

（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 6）

ウサギで筋肉、関節及び髄腔内におけるリンコマイシンの刺激性評価を行った。筋肉内では、50～300 mg/mL/匹で軽度から中程度の刺激性がみられた。pH 調整後でも筋肉刺激性に変化はなかった。（参照 6）

ウサギの筋肉に対する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、ごく軽度から軽度の筋肉の刺激性が投与 7 日後まで行われた剖検で認められたが、pH の違いによる差はなかった。（参照 4）

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、投与による関節内刺激性は認められなかった。（参照 4）

（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を用いて、ヒト及び動物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評価した。

1965 から 1974 年の間に、約 100 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）

（４）聴覚毒性試験

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 体重/日）による聴覚毒性試験が実施された。対照群（2 匹）には生理食塩水を投与した。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。病理組織学的検査は行われなかった。

その結果、リンコマイシンは聴覚毒性を示さなかった。（参照 4）

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 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、神経筋伝達の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る可能性がある。(参照 4)

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/ヒトを 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)

１０．微生物学的影響に関する試験

（１）EMEA 評価書における知見

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_{50} は 0.2～0.4 μg/mL であった。

1971 年から 1983 年までの間に、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。また、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。さらに、1970 年から 1980 年に牛、豚及び家きんから分離された 1,100 株以上のコアグラーゼ陽性 *Staphylococci* の大部分はリンコマイシン感受性であり、1980 年における感受性株の割合は 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、嫌気性菌数、好気性菌数、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 体重が設定された。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。

豚を用いたリンコマイシンの糞便中の *Salmonella* Typhimurium の除去効果を調べた 53 日間経口投与試験（14 mg/kg 体重/日）において、対照群と比較してリンコマイシンは *S.* Typhimurium の除去効果を示さなかった。本試験も限定的であり、ADI 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 *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付けとなる。

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知見は得られていない。（参照3）

（２）JECFA評価書における知見

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/日の治療用量、6～150日間）は、抗生物質に関連した大腸炎を引き起こした。

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。

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、最長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/日と考えられた。（参照4）

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日間以上抗菌活性が持続する。

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、治療上投与された量と残留量は比例すると推定される。

豚の血漿、肝臓、腎臓及び牛の乳汁中において、*Micrococcus luteus*を用いたリンコマ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、それぞれ、未変化体の1/15及び1/100の低い活性を示した。

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頭、4～5週齢）を用いた混餌投与（0、100 ppm（5.6 mg/kg体重/日））試験により調べた。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。リンコマイシンを投与した豚10頭及び対照群の豚9頭に、ナリジクス酸耐性*S.* Typhimurium（1×10^{11} CFU/50 mL）を経口投与した。一方、リンコマイシン投与の1群及び追加の対照3群には液体培地（トリプチケースソイブロス）のみを経口投与した。糞を投与7、4及び1日前並びに投与開始2、4、5、6、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、脾臓及び腸間膜リンパ節を*S.* Typhimuriumの検出のために培養し

た。接種 2～5 日後に平均 1×10^4 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。

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る感受性に影響しなかった。

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 年間以上調べられた。豚（1973～1980 年）及び家禽（1970～1980 年）から分離された *S. aureus* のリ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。

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 万近い細菌株及び米国の 2 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する感受性は 1968 年と同様であった。

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 µg/mL（0.2～0.4 mg/mL の範囲）の MIC_{50} を無影響濃度（NOEC）として使用することを提唱した。

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_{50} データを表 16 に示した。（参照 4）

表 16　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_{50} 値

属	クリンダマイシン		リンコマイシン		
	株数	MIC_{50} 値 (μg/mL)	株数 1)	MIC_{50} 値 (μg/mL)	
				平均	範囲
Bacteroides	15	1	1,158	3.1	0.1～12.5
Bifidobacterium	13	0.03	42	0.4	0.2～1.6
Eubacterium	13	0.06	21	0.8	0.1～0.8
Fusobacterium	6	0.03	91	0.2	＜0.1～12.5
Peptococcus / Peptostreptococcus	19	0.03	446	0.4	0.2～0.4
Clostridium	8	0.5	506	1	1～25
Lactobacillus	2	0.06	124	1	1
Enterococcus	10	16	27	16	4～32
Escherichia coli	12	＞128	21	＞128	＞128

Kotarski (1995)を修正し引用。
1）幾つかの試験から調査した株の数。（JECFA ,2.2.6）

JECFA では、腸内細菌叢の定着障壁[3]の崩壊がリンコマイシンにとって懸念となる微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に関する NOAEL を設定するための利用可能な試験はない。

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い抗菌活性を有する抗生物質であると考えられている。

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 である。（参照 4）

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。この培養期間及びその後 7～8 日間、*Clostridium difficile* を毎日 10^3（細胞）/mL 加えた。培養液中における *C. difficile* の過剰増殖、pH 変化及び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 と考えられた。

[3] 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

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

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、腸球菌並びに酵母菌の増加と関連付けられてきた。

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。

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. 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。その文献を精査すると、クリンダマイシン 150 mg/ヒトの連日経口用量では、12 か月間まで投与された 99 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。

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質が関与する大腸炎の試験結果を表 17 に示した。（参照 4）

表 17　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 (g)	*C. difficile* 接種の有無	動物数/用量	LD_{100} (mg/60 kg)	LD_{50} (mg/60 kg)	影響なし (mg/60 kg)
リンコマイシン	単回皮下	80～100	有	10 又は 6	NR	174～282	NR
	単回肩甲骨内、皮下、腹腔内	60～100	無	10 又は 15	≧600	6～66	6
クリンダマイシン	単回皮下	80～100	有	NR	≧750[1)]	240[2)]	NR
	局所、14 日間	80～100	無	4、7 又は NR	600[1)]	6-60	6
	単回腹腔内	60～90	無	6	≧60	6-60	6
	単回肩甲骨内、皮下、腹腔内	60～100	無	15 又は 10	300	32-43	30
ピルリマイシン	単回皮下	80～100	有	NR	NR	156 mg/kg	NR

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。
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。
1）　300 mg/60 kg 体重相当の死亡率は試験されなかった。
2）　4 試験の平均値；範囲は 302～420 mg/60 kg 体重相当

（３）微生物学的影響調査

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 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施）において、ヒト臨床分離株に対するリンコマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている（表 18）。

調査された菌種のうち、最も低いMIC_{50}が報告されているのは *Eubacterium* sp.及び *Prevotella* sp.の≦0.06 μg/mL であった。

本調査の結果から、MIC_{calc}[4]は 0.432 μg/mL であった。（参照 14）

表 18　リンコマイシンのMIC_{50}

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

Ⅲ．食品健康影響評価

１．EMEA における評価

EMEA では、毒性学的 ADI の設定において、ラットにおける胎児毒性の 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 mg/kg 体重/日と設定している。

微生物学的 ADI については、最も感受性である細菌のMIC_{50}として、*Fusobacterium* に対するMIC_{50}である 0.2 μg/mL（0.2～0.4 μg/mL の範囲）に基づき設定している。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 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。（参照 3）

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

1) 最も感受性である細菌のMIC_{50}

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う結果が得られた。

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う *in vivo* 試験結果による。

4 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC_{50}の 90 %信頼限界の下限値。

4) 1 日糞便量 ; 150 g
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である。
6) ヒト体重

以上より、EMEA ではリンコマイシンの ADI として微生物学的 ADI の 10 µg/kg 体重/日を設定している。

2．JECFA における評価

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リンコマイシンには遺伝毒性はないと考えられる。

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、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ないと結論した。（参照 4）

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、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 に基づいて、ADI を 0～30 µg/kg 体重/日と設定した。（参照 4）

3．毒性学的 ADI について

各種遺伝毒性試験の結果から、リンコマイシンについては、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、実施された発がん性試験は限定的ではあるが、ラットを用いた 26 か月間慢性毒性/発がん性併合試験では発がん性は認められていない。さらに、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されている。

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から、ADI を設定することが可能であると考えた。

各種毒性試験で得られた無毒性量（NOAEL）のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験における 30 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL を根拠とし、安全係数として 100（種差 10、個体差 10）を適用し、0.3 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

4．微生物学的 ADI について

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。

リンコマイシンの MIC_{calc} は 0.000432 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画（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 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。

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

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 %信頼限界の下限値
2)：結腸内容物の量
3)：ヒトにおけるリンコマイシンの経口投与（500mg）後の糞中への回収率は、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 とした。（参照 7）

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、MIC_{50} データに基づく微生物学的 ADI 0.0032 mg/kg 体重/日をリンコマイシンの微生物学的 ADI として採用するのが適当であると判断した。

５．ADI の設定について

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 mg/kg 体重/日）よりも十分小さいことから、リンコマイシンの ADI としては、0.0032 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

６．食品健康影響評価について

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することが適当と考えた。

リンコマイシン　0.0032 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。

表 19　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	0、10、30、100、300、3,000（混餌）	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	0、30、100、300（経口）		300（最大用量） 毒性所見なし
	3 か月間亜急性毒性	0、600、1,000（経口）	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	0、30、100、300（経口）		300（最大用量） 毒性所見なし
	3.5 か月間亜急性毒性	0、30、100、300（経口）		300（最大用量） 毒性所見なし
	1 年間慢性毒性	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	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 世代生殖毒性	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 世代生殖毒性	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
	発生毒性	0、10、30、100（胃内）	30（胎児） 胚吸収率の増加	30（胎児） 胚吸収率の増加
イヌ	4 週間亜急性毒性	0、15、30、60（筋肉）		60（最大用量） 影響なし
	90 日間亜急性毒性	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	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	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/日	0～0.03 mg/kg 体重/日
微性学的 ADI 設定根拠資料	MIC_{50}; 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

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
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_{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMEA	欧州医薬品審査庁
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
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD_{50}	半数致死量
LD_{100}	確実致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50%発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEC	無影響濃度
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
USP	米国薬局方
Vd	分布容積
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

〈参照〉

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（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The MERCK INDEX 14th EDITION 2006.
3. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, LINCOMYCIN, SUMMARY REPORT (1), 1998
4. JECFA: TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No. 45, LINCOMYCIN, 2000
5. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, LINCOMYCIN, SUMMARY REPORT (2), 2000
6. 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（未公表）
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（未公表）
8. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical Report Series, No. 900, 2001.
9. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical Report Series, No. 925, 2004.
10. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/14, Lincomycin, 2000
11. リンコマイシンのブリによる残留試験報告書（未公表）
12. ブリにおけるリンコマイシンの残留試験報告書（未公表）
13. C. S. Aaron, The Upjohn Company: Supplementary information supporting the conclusion of non-genotoxicity of lincomycin. , 1988（未公表）
14. 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影響についての調査

参考

リンコマイシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成 24 年 10 月 16 日～平成 24 年 11 月 14 日
２．提出方法　郵送、インターネット、ファックス
３．提出状況　２通
４．御意見・情報の概要及びそれに対する肥料・飼料等専門調査会の回答

	御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	1. ADI 値は妥当なものと言えます。 2. 発癌性試験において、乳腺腫あるいは乳腺癌の優位な発現が観られたとこは憂慮すべきことと思います。 3. つまり、女性群において、乳癌の発生は高まっている原因には、諸説がある中で不明な点が多いのが現況です。当該抗生物質が原因ではありませんが、実験事実を鑑みれば、国民の健康を守らなければならない行政側としては、何らかの対策を考慮していただきたいと感じます。 4. 例えば、畜産動物への使用量を抑制するとか（豚を除く）、あるいは屠場への出荷前までには十分な排泄機関を儲けるとか、獣医師の裁量に期待するべく方策があってもよいのではと感じました。 5. 鶏などへの使用法は他剤との併用で使用量を抑え、原虫疾患やウイルス疾患などの同時発生治療について獣医師の裁量に期待いたしたく思います。	1. 御意見ありがとうございました。 2～5. についてはまとめて回答いたします。 慢性毒性及び発がん性試験でみられた乳腺の良性腫瘍は、その総数で対照群と投与群の間に差はなく、また、被験動物の SD 系ラットで一般的にみられるものであることから、本剤の投与による影響ではないと考えました。一方、乳腺癌は、対照群の発生率が背景データとして報告されている発生率をかなり下回るものであり、当該試験結果からは本剤の投与に起因するものであるかは結論づけておりません。 しかしながら、リンコマイシンは、各種遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられること、また、試験は限定的ですが、発がん性は認められておらず、さらに、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されていることから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えております。 肥料・飼料等専門調査会では、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見については、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省にお伝えします。

2	今回のリンコマイシンのADI（0.0032mg/kg体重/日）は、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」での薬剤感受性（MIC）の結果に基づいて、VICHの算出式により計算された微生物学的ADIを用いている。 この調査では、MICの測定にあたり「各医療機関等において、可能な限り抗菌薬投与前の患者等ヒトから分離した新鮮臨床株」を用いて行っている。しかしながら、VICHガイドラインでは、「患者」ではなく、「少なくとも3か月間は抗菌剤のばく露を受けたことがないことが分かっている健康者」から分離された株を用いることを示している。 したがって、今回のADIの算出根拠となった分離菌のMICに基づいて計算を行うことは適切ではないと考える。 また、今回、in vitroのMICデータを基に微生物的ADIを設定しているが、ヒトでのin vivo のデータがある場合には、in vivoのデータを優先すべきと考える。 このことから、ADIについては、in vivo のヒトデータに基づいているJECFAの0.03mg/kg体重/日を採用すべきと考える。	御指摘の平成 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」において用いられたヒト由来の臨床分離菌株につきましては、一部は歯及び眼疾患の抗菌性物質投与前の患者由来のものですが、ほとんどは健康者由来のものであることを確認しております。そのため、当該調査で得られた分離菌株のリンコマイシンにおけるMICは、著しくガイドラインからかけ離れたものではないと考えております。本調査の結果に基づき算出された MIC_{calc} につきましては、十分信頼のおけるものであり、国際的コンセンサスの得られているVICHのガイドラインにより算出した微生物学的ADIは、適切なものであると考えます。 また、JECFAの評価の根拠とされたヒトのin vivoでのデータは、本剤と同系統の物質であるクリンダマイシンのものであることから、今回の評価対象物質であるリンコマイシンを使用した、より新しい知見である当該調査のデータを採用したことは、適切と考えます。

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

動物用医薬品「リンコマイシン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 459 回会合資料 （変更後）	食品安全委員会第 449 回会合資料 （変更前）
P5L22	微生物学的 ADI の 0.0032 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI の 0.3 mg/kg 体重/日よりも十分小さいことから、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 0.0032 mg/kg 体重/日を設定した。	微生物学的 ADI の 0.0032 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI の 0.3 mg/kg 体重/日よりも十分小さいことから、毒性学的な影響についても担保されていると考えられる。 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 0.0032 mg/kg 体重/日を設定した。
P36L16	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 mg/kg 体重/日）よりも十分小さいことから、リンコマイシンの ADI としては、0.0032 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。	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 mg/kg 体重/日）よりも十分小さく、毒性学的な影響についても担保していると考えられることから、リンコマイシンの ADI としては、0.0032 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

※修正箇所は、第 459 回会合資料におけるページ数、行数。

P；ページ数、L；行数