

2. 皮膚および眼に対する刺激性

(1) バリダマイシン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種雄ウサギ、16 週齢、体重 2678.5~2937.4 g、1 群 3 匹

観察期間：検体除去後 72 時間

投与方法：検体 0.5 g を蒸留水で湿らせてリント布 (2.5 cm × 2.5 cm) に塗布し、刈毛した背部 1 ヲ所に貼付・固定した。曝露時間は 4 時間とし、皮膚表面に付着した検体は水を含ませた脱脂綿をもちいて拭き取った。

観察項目：検体除去 1、24、48 および 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize の判定基準で点数化し、一次刺激指数を求めて評価した。その他、一般症状を毎日観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点の結果は次項の表に示した。

観察期間を通して、いずれの動物にも皮膚の刺激性変化は認められなかった。

一般症状に異常は認められなかった。

以上の結果から、バリダマイシン原体はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判断された。

表 バリダマイシン原体のウサギの皮膚に対する局所反応の強さ

動物 番号	項目	最高 評点	検体除去後経過時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

(2) バリダマイシン原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-2)

試験機関：住友化学株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検 体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種雄ウサギ、16 週齢、体重 2009.2~2961.0 g、

1 群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1 mL 容量 (0.037 g) を右眼に適用し、左眼は対照とした。洗眼は行わなかった。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の判定基準に従って採点し、Kay and Calandra の方法に従って刺激性を評価した。その他、一般症状を毎日観察した。

結 果：観察した刺激性変化の採点の結果を次項の表に示した。

適用 1 時間後、結膜の発赤および浮腫が 3 例全例に、眼脂が 3 例中 1 例に認められたが、24 時間後には全て消失した。

一般症状に異常は認められなかった。

以上の結果から、バリダマイシン原体はウサギの眼に対して、ごく軽度の刺激性ありと判断された。

表 バリダマイシン原体のウサギの眼に対する局所反応の強さ（非洗眼群）

項 目		最高 評点	適用後経過時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		眼脂	3	0	0	0	0
動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		眼脂	3	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		眼脂	3	1	0	0	0
合 計*		330	14	0	0	0	
平 均		110	4.7	0	0	0	

* Draize 法による評価点（最高110点/匹）

3. 皮膚感作性

バリダマイシン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3)

試験機関: Safeparm Laboratories Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体: バリダマイシン原体

検体純度:

供試動物: Hartley 系雌モルモット、投与開始時週齢: 6~8 週齢、

投与開始時体重 303~364 g、1 群 20 匹 (検体処置群) および 10 匹 (対照群)

観察期間: 感作開始後 30 日間

試験操作: [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感作: 肩部を剪毛し、検体の 75%液 0.5 mL をしみこませたリント布 (約 1.5 × 3.5 cm) を 6 時間閉塞貼付した。感作処置は、週 1 回の割合で、合計 3 回実施した。対照群には検体を除き同様の処置を行った。

惹起: 最終感作の 2 週間後、剪毛した両腹側部 (約 5 × 7 cm) の右側に検体の 75%液を、左側に蒸留水をそれぞれ 0.2 mL をしみこませた濾紙 (約 2 × 2 cm) を 6 時間閉塞貼付した。

観察項目: 惹起貼付除去後 24 時間および 48 時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。体重は投与開始時および試験終了時に測定した。

評点	判定基準
0	反応なし
1	散在している軽度の発赤
2	中等度のび漫性発赤
3	強度の発赤および腫脹

結果: 各観察時間における感作変化が認められた動物数およびその評点を次表に示した。

検体処置群および対照群では、惹起 24 および 48 時間後のいずれの観察においても適用部位に紅斑、浮腫等の皮膚反応は認められなかった。

体重では検体処置群と対照群の増加量は同程度であった。

なお、検体処置群の 1 匹が感作開始後 17 日に死亡したが、死因は検体投与に関連性がないと考えられ、本試験の目的および完全性に影響をあたえるものではなかった。

なお、陽性対照（40%ホルムアルデヒド水溶液）を用いた試験（Safepharm Laboratories Ltd.、試験期間 1988 年 6 月 21 日～1988 年 7 月 21 日、感作 50%、惹起 40%の濃度で実施）において、陽性対照処置群の陽性率は 100%であった。

以上の結果から、バリダマイシン原体は本試験条件下で皮膚感作性陰性と判定した。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)		
	感作	惹起		24 時間					48 時間					時間		合計
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24	48	
				0	1	2	3		0	1	2	3				
検体	75%検体	75%検体	20	19	0	0	0	0/19*	19	0	0	0	0/19*	0	0	0
		蒸留水		19	0	0	0	0/19*	19	0	0	0	0/19*	0	0	0
	蒸留水	75%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
		蒸留水		10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0

検体：バリダマイシン原体

*：1 匹が感作開始後 17 日に死亡した。

4. 急性神経毒性

バリダマイシン原体の急性神経毒性試験の省略理由

(資料 4)

バリダマイシンの急性神経毒性について、ラットの急性経口投与試験、3カ月間反復投与毒性試験および28日間反復経口投与神経毒性試験の結果から考察した。

1. ラットの急性経口毒性試験

ラット急性経口毒性試験(資料番号1-1、1-2および1-3)では、雌雄のWistar系およびSD系ラットに20000 mg/kgのきわめて高い用量を投与した場合においても、神経毒性を示唆する症状所見は認められなかった。

2. ラットの3カ月間反復経口投与毒性試験からの考察

ラットの3カ月間反復経口投与毒性試験(資料番号5-1および5-2)では、雌雄のWistar系ラットに100000 ppmのきわめて高い用量を投与した際にも、神経毒性を示唆する症状所見は認められず、また、脳および脊髄の病理組織学的検査においても神経系の異常を示唆する所見は認められなかった。

3. ラットの反復経口投与神経毒性試験からの考察ラットを用いた28日間の反復経口投与神経毒性試験(資料番号6-1)(投与量:0、1000、3000及び10000 ppm)では、神経系に対する影響を詳細に検査されているが、最高用量である10000 ppm(混餌投与)を含めたいずれの検体投与群においても雌雄ともに、神経系の異常を示唆する変化は認められていない。以下にその概要を記す。

(1) 一般状態の観察

いずれの投与群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(2) 詳細な状態の観察

一般状態、体位及び姿勢、自律神経系機能、運動協調性、歩行の異常、取扱操作及び環境刺激に対する反応、探索行動の変化、常同行動、異常行動、攻撃性について検査したが、検体投与に関連する異常は認められなかった。

(3) 神経機能検査

自律神経機能、反応性及び感受性、興奮性、歩行及び感覚運動協調性、前肢及び後肢握力、その他異常な症状、自発運動量について詳細な検査をしたが、神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。

(4) 病理組織学的検査

脳、眼球、脊髄、脊髄神経節、坐骨神経、脛骨神経、腓骨神経及び腓腹神経、骨格筋について病理組織学的検査を実施したが、検体投与に関連する変化は認められなかった。

(5) その他の検査項目

脳重量、眼科学的検査について、検体投与に関連する異常は認められなかった。

4. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

本剤の化学構造は既知神経毒性物質との相関はない。

5. 考察・結論

ラットを用いた急性経口投与毒性試験、3か月間反復経口投与毒性試験および28日間反復経口投与毒性試験の高用量投与においても神経系への影響を示唆する変化は認められなかった。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。以上のことから、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断され、急性神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

5. 亜急性毒性

(1) バリダマイシン原体のラットを用いた飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：東京薬科大学

報告書作成年：1971年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、1群雌雄各15匹、週齢は報告書に記載なし

投与開始時体重；雄雌各約100g^{申請者注1}

投与期間：3ヵ月間（投与開始日、終了日は報告書に記載なし）

投与方法：検体を0.1、1.0および10%

の割合で混入してペレット

に形成した飼料を、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日一般症状および生死を観察した。

0.1%投与群では、検体投与に起因すると思われる症状は認められなかった。1.0%投与群では、雄で自発運動がやや緩慢であったが、全期間を通じて検体投与によると思われる症状は認められなかった。

10%投与群では、投与開始後、強度の下痢症状が認められ、雄では、投与開始後1週間目より約2ヵ月間、暗黒緑色の下痢便を多量に排泄した。雌では、投与5日目より泥状の糞を排泄し、試験中期に最もひどくなり、その後やや快方に向かった。雌雄とも尿量は減少した。雄では、投与約2ヵ月後より運動量の減少が認められたが、これは強い下痢のためと考えられた。

申請者注1：投与開始時体重について

報告書に記載がなかったため、報告書の図1から申請者が読み取った値を記載した。

ほとんどの死亡例が雌雄とも投与開始1ヵ月後までに認められた。これらの途中死亡は検体投与による影響とは考えられなかった^{申請者注}。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与量 (%)		0	0.1	1.0	10
死亡率 (%)	雄	0	33	27	27
	雌	0	40	47	53

体重変化；毎週2回、体重を測定した。

各投与群と対照群の間に差異は認められなかった。

摂餌量；毎週2回、摂餌量を測定した。

雌雄とも、対照群と比較して差は認められなかった。

摂水量；毎週2回、摂水量を測定した。

雌雄とも、対照群と比較して差は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時に、各群雌雄5匹ずつを対象として、心臓から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血液像（白血球分類）

各測定項目を次表に示した。

性別	雄			雌		
	0.1	1.0	10	0.1	1.0	10
投与量 (%)						
赤血球数	101	102	↑113	93	↓89	↓84
血色素量	102	99	95	96	97	↓83

申請者注：申請者が統計検定を行った。

DunnettまたはSteelの多重比較検定（両側）（↑↓：p < 0.05）

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

申請者注：途中死亡動物について

死亡例の多くは、病理組織学的検査の結果などから一般的に全身状態の悪化した死亡動物によく認められる変化を伴う個体が多く、検体投与の影響とは考えられなかった。ただし10%投与群では、死因との関連は明確ではないものの、腹水（リバルタ反応陰性）がみられ、検体投与との関連が考えられた。なお同用量で実施した別のラットにおける3ヵ月間反復経口投与毒性試験（資料5-2）では、検体投与に起因すると思われる動物の死亡は認められていない。

赤血球数は、10%投与群の雄でやや増加、雌でやや減少を示した。血色素量は10%投与群の雌でやや減少した。

これらの変動は、検体投与による影響とは考えられなかった^{申請者注}。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白質、尿素窒素、アルブミン／グロブリン比 (A/G 比)、血糖、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)、総コレステロール、ナトリウム、カリウム

各測定項目を次表に示した。

性別	雄			雌		
	0.1	1.0	10	0.1	1.0	10
投与量 (%)						
総蛋白質	100	98	97	93	↓87	↓88
血糖	94	99	↓90	116	106	102
AST	72	69	103	↑126	↑127	114
尿素窒素	88	99	88	93	↓86	↓77
ALP	108	110	107	↑109	107	↑112

申請者注：申請者が統計検定を行った。

Dunnett または Steel の多重比較検定 (両側) (↑ ↓ : $p < 0.05$, ↓ : $p < 0.01$)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

総蛋白質および尿素窒素は雌の 1.0%以上の投与群で低値であった。血糖は、10%投与群の雄でやや減少し、0.1%投与群の雌では有意差はないもののやや増加した。AST については、0.1%および 1.0%投与群の雌で対照群より高い値を示した。ALP は雌の 0.1%および 10%投与群で高値であった。

申請者注：血液学的検査結果について

追加統計実施後、申請者が再度評価した。本試験とは別に実施したラットにおける 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (資料 5-2) では、本試験と同じ投与用量で実施しているが、赤血球数および血色素量の変動は認められていない。また、本試験における変化は軽微であり、赤血球数では雌雄で一貫した変化ではない。これらのことから、検体投与の影響ではないと判断した。

これらの変動は、検体投与による影響とは考えられなかった^{申請者注1}。

尿検査；3ヵ月投与した後、採尿できた1群雌雄各5匹を対象として、以下の項目を検査した。

ケトン体、糖、蛋白、pH、ナトリウム、カリウム

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	投与量 (%)								
	雄				雌				
	0	0.1	1.0	10	0	0.1	1.0	10	
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	
尿量		↑189	133	147		124	59	108	
pH	6	0	4	0	0	5	2	0	1
	7	3	↓1	1	↑0	0	2	↑2	↑1
	8	2	0	3	1	0	1	3	2
	9	0	0	1	4	0	0	0	1
ケトン体	陰性	0	0	↑0	0	0	3	0	0
	小	0	0	5	0	0	2	0	0

申請者注：申請者が統計検定を行った (↑ ↓: $p < 0.05$, ↑: $p < 0.01$)。

尿量は Dunnett または Steel の多重比較検定 (両側)

pH、ケトン体は Wilcoxon 検定 (両側)

尿量の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

雌雄とも投与群と対照群の間に差異はなかった^{申請者注2}。

臓器重量；投与終了時の生存例のうち1群雌雄各7~11匹を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定した。

申請者注1：血液生化学的検査結果について

追加統計実施後、申請者が再度評価した。総蛋白質、血糖、AST および ALP の変動は、軽微、用量相関性が明確でない、あるいは片性のみの変動であり、病理組織学的検査においても関連する臓器等に異常が認められていない。また、尿素窒素の低値については、一般的に毒性学的意義のない変化である。さらに、本試験とは別に実施したラットにおける3ヵ月間反復経口投与毒性試験 (資料5-2) では、本試験と同じ投与用量で実施しているが、本試験と相同する変化は認められていない。これらのことから、いずれも検体投与の影響ではないと判断した。

申請者注2：尿検査結果について

追加統計実施後、申請者が再度評価した。雌雄で認められた pH の高値については、血液学的検査、血液生化学的検査および病理組織学的検査において、腎機能の障害を示唆する所見が認められないことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。その他認められた変動については、明確な用量相関性がなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

脳、下垂体、甲状腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、盲腸

各測定項目を次表に示した。

性別 投与量 (%)	雄			雌		
	0.1	1.0	10	0.1	1.0	10
脳	98	100	↓96	↑107	↑108	↑106
下垂体	90	124	↓72	69	92	103
甲状腺	109	110	125	111	↑139	97
副腎	99	103	↑103	83	97	103
盲腸	↓76	90	↑132	102	105	↑171

申請者注：申請者が統計検定を行った。

Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）（↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ : $p < 0.01$ ）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

盲腸の重量が 10%投与群の雌雄で増加した^{申請者注 1}。

肉眼的病理検査；途中死亡例および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

生存例では、各投与群に下垂体、甲状腺、肺または鼻腔の充血および唾液腺のうっ血が散見された。また、各投与群とも盲腸から大腸に内容物が充満している例が多かった。途中死亡例では、ほとんどの個体に肺のうっ血および膿瘍、全例に唾液腺のうっ血が認められた。さらに、10%投与群でリバルタ反応陰性の腹水、1.0%投与群に甲状腺の充血が認められた^{申請者注 2}。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脳、甲状腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、胃、腸、骨髄

申請者注 1：臓器重量の変化について

追加統計実施後、申請者が再度評価した結果、脳、下垂体、甲状腺および副腎に有意な変化が認められた。これらの変化は、病理学的検査において関連する異常が認められず毒性学的意義のない変化と考えられるもの、あるいは、明確な用量相関性のない変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

申請者注 2：途中死亡動物の肉眼的病理検査結果について

10%投与群で認められた腹水（リバルタ反応陰性）は、死因との関連は不明ながら、検体投与との関連が疑われる所見と考えられた。その他認められた所見は、一般的に全身状態の悪化した死亡動物にはよく認められる変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

脳、甲状腺、腎臓、副腎、精巣、卵巣、胃および腸については、投与群と対照群の間に差は認められなかった。

肺； 10%投与群の雄1例に肺胞内滲出物が認められた。0.1%および10%投与群の雌の死亡例にリンパ球の増生が認められたが、少数例であること検体投与量に比例していないことなどから、検体投与による影響とは考えられなかった。

心臓；途中死亡例において、種々の程度の心筋の乏血性変化が認められた^{申請者注1}。

脾臓；途中死亡例で数例、軽度のリンパ球萎縮が認められたが、極めて軽度であり、生存例には1例もみられないことなどから、検体投与による影響とはいい難かった。

肝臓；途中死亡例の肝において種々のうっ血が認められたが、検体投与による影響とは考えられなかった^{申請者注2}。

骨髄；投与群において、生存例および途中死亡例ともに脂肪組織が減少あるいは消失していたが、他の諸細胞には著変はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、10%投与群に暗黒緑色の下痢および軟便が認められたので、無毒性量は雌雄とも1.0%と判断された。

申請者注1：途中死亡動物の心臓における病理組織学的検査結果について

途中死亡例に認められたとされている心臓の乏血性変化は、一般的に全身状態の悪化した死亡動物にはよく認められる変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

申請者注2：途中死亡動物の肝臓における病理組織学的検査結果について

途中死亡例に認められたとされている肝臓のうっ血は、一般的に全身状態の悪化した死亡動物にはよく認められる変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

(2) パリダマイシン原体のラットを用いた飼料混入投与による 93 日間反復経口投与毒性試験

(資料 5-2)

試験機関：大阪大学

報告書作成年：1973 年

検体：パリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：Wistar 系ラット、1 群雌雄各 15 匹、投与開始時 6 週齢

投与開始時体重；雄 180 g 前後、雌 160 g 前後^{申請者注 1}

投与期間：93 日間（1970 年 11 月 21 日～1971 年 2 月 21 日）

投与方法：検体を 0.1、1.0 および 10.0%

の割合で混入してペレッ

トに形成した飼料を、93 日間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；雌雄とも 10.0%投与群で、投与開始 3 日後より下痢傾向が著明となり、約 2 ヶ月間持続したが、その後は減少し軟便の状態となった。便の性状は黄色液状から黄色粥状で、血性便は全く認められなかった。他の群は全試験期間を通じて正常であった。

投与開始後約 1 ヶ月の間に各群雌雄各 0～2 例が死亡した。途中死亡例については、臓器の死後変化のため検査できないものを除き、開腹して肉眼的観察を行った。死亡例の多くは上気道感染（肺炎、肺膿瘍）によるもので、検体投与の影響は認められなかった。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与量 (%)		0	0.1	1.0	10.0
死亡率 (%)	雄	7	7	7	0
	雌	7	7	0	13

申請者注 1：投与開始時体重について

報告書に記載がなかったため、報告書の第 1 図より申請者が読み取った値を記載した。

体重変化；投与期間中 16 回にわたりケージごとにプールして体重を測定した。投与終了時には、各群雌雄各 1 ケージずつを選び個別別重量を測定した。

投与期間中、各投与群と対照群の間に体重変化の差異は認められず、投与終了時の各投与群の個別別体重についても、対照群に対して統計学的有意差は認められなかった。

摂餌量；ケージごとに飼料投与量と一定期間後の残量との差により摂餌量を求めた。

各投与群間に摂餌量の差異は認められなかった。

摂水量；10.0%投与群（下痢傾向著明群）では他群に比較して摂水量の増加が認められた^{申請者注}。

血液学的検査；試験終了時に、各群雌雄 5 匹ずつを対象として、下大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別	雄			雌		
	0.1	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0
投与量 (%)						
白血球数	↓74	91	97	113	114	99
白血球分類：リンパ球	101	100	101	↓86	100	102
白血球分類：好中球	88	94	94	↑209	109	100

t 検定 (↑ ↓: p < 0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

0.1%投与群の雄で白血球数の減少傾向が認められた。また、0.1%投与群の雌で、好中球の増加傾向、リンパ球の減少傾向がみられた。

しかし、これらの傾向と投与量との関係が認められなかったことから、いずれも検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清または血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

血糖、総蛋白質、尿素窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)、総コレステロール、クロライド、ナトリウム、カリウム

申請者注：摂水量の増加について

検体投与に関連した変化であると判断した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別	雄			雌		
	0.1	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0
投与量 (%)						
血糖	104	94	89	100	↑108	115
AST	↑191	128	124	164	161	132
ALT	226	74	74	206	↑206	126
ALP	89	94	↑194	88	82	113
クロライド	↓98	100	100	98	99	98
ナトリウム	100	99	103	↓96	↓97	99
カリウム	129	110	↑116	93	88	89

t検定 (↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

血液生化学的検査では、若干の有意差のある所見を認めたが、群特異性あるいは性特異性は認められず、他の一般検査成績を参照しても検体投与との直接因果関係は認められなかった。

尿検査：投与終了時の生存例のうち 1 群雌雄各 3~5 匹を対象として、以下の項目を検査した。

色調、pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	投与量 (%)					
	雄			雌		
	0.1	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0
検査動物数	5	5	5	5	5	5
pH 申請者注	99	↓86	104	↓78	↓67	91

申請者注：申請者が統計検定を実施した (↓ : p < 0.01)。

定量値は t 検定 (両側)、定性値は Wilcoxon 検定 (両側)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

色調は一般に淡黄色であり、採尿時に一部血液混入がみられたが、病理学的所見はみられなかった。

申請者注：雌雄における pH の変動について

明確な用量相関性がなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

臓器重量；投与終了時の生存例のうち1群雌雄各4または5匹を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、甲状腺、副腎、下垂体、精巣、卵巢、盲腸

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別	雄			雌		
	0.1	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0
投与量 (%)						
脾臓	80	113	107	↑150	↑142	↑133
甲状腺	129	↑129	121	93	114	100
卵巢	—	—	—	↑159	106	86
盲腸	122	↑139	↑178	94	89	139

t検定 (↑: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

脾臓重量の有意な高値が雌の全ての投与群にみられた。また、盲腸重量の有意な高値が、雄の1.0%および10.0%投与群に認められた。他に、甲状腺重量の有意な高値が1.0%投与群の雄に、卵巢重量の有意な高値が0.1%投与群の雌にみられたが、用量相関性のない変化であった。

これらの臓器重量の変化は、検体投与と直接の関連性があるとは考えられなかった^{申請者注}。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

投与量や性差に関係なく若干の動物に肺化膿巣、肺炎像、肝うっ血像、脾腫、盲腸の拡張等が認められたが、検体投与との直接の関連性は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、甲状腺、副腎、胃、腸管、盲腸、膵臓、下垂体、骨髄（大腿骨、電気脱灰後）、精巣、卵巢、上皮小体（一部の個体）

対照群も含め個体別には病理組織学的変化を示す動物もみられたが、検体濃度との相関性はなく、本質的には対照群との有意差はないものと結論された。

申請者注：臓器重量の変動について

申請者が再評価した。雄1.0および10.0%群の盲腸の重量増加については、検体投与に起因した変化と判断した。有意差はないが、雌の10%群についても検体投与に起因した変化であると考えられた。盲腸を除くその他臓器において認められた重量の変動は、明確な用量相関性がなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による93日間反復経口投与毒性試験における影響として、10.0%投与群に下痢および軟便が認められたので、無毒性量は雌雄とも1.0% (1000mg/kg/日相当) と判断された

(3)バリダマイシン原体のマウスを用いた飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験
(資料 5-1)

試験機関：東京薬科大学
報告書作成年：1971年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：dd系マウス、1群雌雄各15匹、週齢は報告書に記載なし

投与開始時体重；雄雌各約20g 申請者注1

投与期間：3ヵ月間（投与開始日、終了日は報告書に記載なし）

投与方法：検体を0.1、1.0および10%

の割合で混入してペレ

ットに形成した飼料を、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日一般症状および生死を観察した。

一般状態は雌雄とも、いずれの投与群においても対照群との間に差異はみられなかった。

雌雄各群ともケージ内の闘争によると思われる途中死亡が多かった。これらの途中死亡は検体投与による影響とは考えられなかった 申請者注3。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与量 (%)		0	0.1	1.0	10
死亡率 (%)	雄	0	53	27	40
	雌	0	20	47	33

申請者注1：投与開始時体重について

報告書に記載がなかったため、報告書の図7より申請者が読み取った値を記載した。

申請者注3：途中死亡動物について

死亡例の多くは、病理組織学的検査の結果などから一般的に全身状態の悪化した死亡動物によく認められる変化を伴う個体が多く、検体投与の影響とは考えられなかった。ただし、10%投与群では、死因との関連は明確ではないものの、腹水（リバルタ反応陰性）がみられ、検体投与との関連が考えられた。なお同用量で実施した別のマウスにおける3ヵ月間反復経口投与毒性試験（資料5-2）では、検体投与に起因すると思われる動物の死亡は認められていない。

体重変化；毎週2回、体重を測定した。

雌雄とも、投与群と対照群の間に差異はみられなかった。

摂餌量；毎週2回、摂餌量を測定した。

雌雄とも、対照群と比較して差は認められなかった。

摂水量；毎週2回、摂水量を測定した。

雌雄とも、対照群と比較して差は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時に、各群雌雄5匹ずつを対象として、心臓から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血液像（白血球分類）各測定項目を次表に示した。

性別	雄			雌			
	投与量 (%)	0.1	1.0	10	0.1	1.0	10
白血球数		115	122	110	115	111	↑127

申請者注：申請者が統計検定を行った。

Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）（↑：p < 0.05）

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

1.0%投与群の雄および10%投与群の雌で白血球数がやや増加した^{申請者注}。

この変動は、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白質、尿素窒素、アルブミン/グロブリン比（A/G比）、血糖、アルカリ性ホスファターゼ、ナトリウム、カリウム

各測定項目を次表に示した。

性別	雄			雌			
	投与量 (%)	0.1	1.0	10	0.1	1.0	10
総蛋白質		107	107	98	↓88	96	↓78

申請者注：申請者が統計検定を行った。

Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）（↓：p < 0.01）

申請者注：雌における白血球数の高値について

明確な用量相関性がなく、各白血球分類比率も対照群と比較して差がないため、検体投与による影響とは考えられなかった。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値
総蛋白質は 10%投与群の雌で減少した。

この変動は、検体投与による影響とは考えられなかった^{申請者注1}。

尿検査；3 ヲ月投与後、採尿できた 1 群雌雄各 5 匹を対象として、以下の項目を検査した。

ケトン体、糖、蛋白、pH、ナトリウム、カリウム

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	投与量 (%)								
	雄				雌				
	0	0.1	1.0	10	0	0.1	1.0	10	
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	
尿量	—	↑233	110	127	—	159	105	141	
pH	6	0	3	0	0	0	3	4	
	7	2	↓2	1	2	0	3	↓1	↓0
	8	3	0	4	2	5	2	1	1
	9	0	0	0	1	0	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を行った (↓: $p < 0.05$, ↑: $p < 0.01$)。

尿量は Dunnett または Steel の多重比較検定 (両側)

pH は wilcoxon 検定 (両側)

尿量の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

雌雄とも投与群と対照群の間に差異はなかった^{申請者注2}。

臓器重量；投与終了時の生存例のうち 1 群雌雄各 7~12 匹を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定した。

脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、盲腸

各測定項目を次表に示した。

申請者注 1：雌雄における総蛋白質の変動について

追加統計実施後、申請者が再評価した。明確な用量相関性がなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

申請者注 2：尿検査結果について

追加統計実施後、申請者が再評価した。雌雄で認められた pH の変動については、血液学的検査、血液生化学的検査および病理組織学的検査において、腎機能の障害を示唆する所見が認められないことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。尿量の変動については、明確な用量相関性がなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

性別	雄			雌		
	0.1	1.0	10	0.1	1.0	10
脳	103	97	↓92	105	103	102
肺	63	63	69	128	176	99
心臓	95	90	↓70	100	88	98
肝臓	90	↓78	↓86	120	112	↑123
脾臓	56	47	↓31	106	↓38	↑135
腎臓	90	92	↓76	103	109	105
副腎	↓71	86	↓71	↑167	↑150	↑160
精巣	92	100	100	—	—	—
卵巣	—	—	—	↑189	189	178
盲腸	76	94	↑182	94	83	↑172

申請者注：申請者が統計検定を行った。

Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）（↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ ）
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

盲腸の重量が 10% 投与群の雌雄で増加した^{申請者注 1}。

肉眼的病理検査；途中死亡例および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

生存例では各投与群に唾液腺のうっ血、甲状腺および小腸外壁の充血が散見された。また、各投与群とも盲腸から大腸に内容物が充満している例が多かった。途中死亡例では、各投与群とも肺および唾液腺のうっ血が認められた。さらに、10% 投与群でリバルタ反応陰性の腹水および甲状腺の充血が認められた^{申請者注 2}。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脳、心臓、腎臓、胃、腸、甲状腺、肺、副腎、脾臓、肝臓、精巣

脳、心臓、腎臓、胃、腸、甲状腺、肺、脾臓および精巣については、投与群と対照群の間に差は認められなかった。

申請者注 1：臓器重量の変化について

盲腸を除くその他臓器において認められた重量の変化は、病理学的検査において対応する臓器に異常が認められない変化、用量相関性が明確でない変化、あるいは、雌雄で一貫していない変化であることから、毒性学的意義のない変動と考えられた。

申請者注 2：途中死亡動物の肉眼的病理検査結果について

10% 群で認められた腹水（リバルタ反応陰性）は、死因との関連は不明ながら、検体投与との関連が疑われる所見と考えられた。その他認められた所見は、一般的に全身状態の悪化した死亡動物にはよく認められる変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

副腎；1.0%投与群の雌2例に、皮髄間に脂肪組織の増加が著明に認められたが、皮質および髄質の組織構造は正常で他に病的変化はみられなかったことから、検体投与による変化とは考えられなかった。

肝臓；10%投与群の雄および1.0%投与群の雌に、それぞれ1例ずつ極めて軽度な混濁腫脹が認められたが、その他の個体は正常であり、検体投与による変化とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、10%投与群に盲腸の重量増加がみられたが、毒性と考えられる所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも10%以上と判断された

(4) バリダマイシン原体のマウスを用いた飼料混入投与による 89 日間反復経口投与毒性試験

(資料 5-2)

試験機関：大阪大学

報告書作成年：1973 年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：79.4%

供試動物：dd 系マウス、1 群雌雄各 15 匹、投与開始時 9 週齢

投与開始時体重；雄 25 g 前後（ただし 0.1%投与群は 20 g 前後）、雌 23 g 前後

申請者注 1

投与期間：89 日間（1970 年 12 月 9 日～1971 年 3 月 7 日）

投与方法：検体を 0.1、1.0 および 10.0%

の割合で混入してペ

レットに形成した飼料を、89 日間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；雌雄とも 10.0%投与群で、投与開始 3 日後より下痢傾向が著明となり、約 2 ヶ月間持続したが、その後下痢傾向はみられなくなり軟便の状態となった。他の群は全試験期間を通じて正常であった。

投与期間中に各群雌雄各 0～4 例が死亡した。途中死亡例については、臓器の死後変化のため検査できないものを除き、開腹して肉眼的観察を行った。死亡例の多くは上気道感染によるもので、検体投与の影響は全く観察されなかった。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与量 (%)		0	0.1	1.0	10.0
死亡率 (%)	雄	20	20	13	20
	雌	0	7	20	27

体重変化；投与期間中 14 回にわたりケージごとにプールして体重を測定した。投与終了

申請者注 1：投与開始時体重について

報告書に記載がなかったため、報告書の第 3 図より申請者が読み取った値を記載した。

時には、全個体の個体別重量を測定した。

各投与群で差異は認められなかった。

摂餌量；ケージごとに飼料投与量と一定期間後の残量との差により摂餌量を求めた。

各投与群肝に摂餌量の差異は認められなかった。

摂水量；10.0%投与群（下痢傾向著明群）では他群に比較して摂水量の増加が認められた。

血液学的検査；試験終了時に、1群雌雄各2~4匹ずつを対象として、下大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血色素量、ヘマトクリット値

各測定項目の平均値を次表に示した。

性別	雄				雌			
	0	0.1	1.0	10.0	0	0.1	1.0	10.0
投与量 (%)								
赤血球数 ($\times 10^4 \text{ mm}^3$)	(902)	927	849	818	914	886	849	928
血色素量 (%)	89	93.7	82	80	87	87	88	90
ヘマトクリット (%)	43	44	41	39	41	43	42	46
白血球数 ($\times 10^2 \text{ mm}^3$)	(12.0)	12.0	8.4	10.0	16.0	7.7	10.4	8.3

表中の数値は平均値、括弧内の数値は検査例数が1例の場合の実測値を示す。

マウスは全血液量が少なく、採血量不足で十分な例数が検査できなかった項目があった^{申請者注1}。

血液生化学的検査；血液学的検査と同様の理由により各群とも少数例しか検査できず、比較不可能であった。

尿検査；投与終了時の生存例のうち1群雌雄各5匹を対象として、以下の項目を検査した。マウスは採尿量が少ないため、pHおよびウロビリノーゲンについては検査できない群もあった。

pH、蛋白、糖、ウロビリノーゲン

申請者注1：血液学的検査結果について

データをもとに申請者が評価した。検査例数が限られており、統計学的解析を実施することはできないものの、各群の比較は可能と思われる。いずれの項目についても対照群と比較して差はなく、検体投与による影響は認められなかった。

尿蛋白および糖については全投与群とも正常であった。ウロビリノーゲンもほとんど正常値を示していた^{申請者注1}。

臓器重量；投与終了時の生存例のうち1群雌雄各3又は4匹を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、甲状腺、副腎、下垂体、精巣、卵巣、盲腸

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別	雄			雌			
	投与量 (%)	0.1	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0
最終体重		↓81	101	97	109	95	98
肝臓		↓55	95	95	94	94	88
腎臓		↓57	↓86	100	100	100	100
心臓		↓50	100	100	↓50	100	100
肺		↓71	86	114	100	133	133
脾臓		↓56	133	111	100	100	75
甲状腺 (片側)		71	90	83	92	96	↓71
下垂体		↓70	80	80	78	84	78
卵巣		—	—	—	100	↓80	100
盲腸		↓60	100	100	125	125	↑175

t 検定 (↓: $p < 0.05$, ↑ ↓: $p < 0.01$)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

0.1%投与群の雄で、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、下垂体および盲腸重量の減少傾向がみられたが、この傾向が他投与群には認められなかったこと、各臓器に検体投与による病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与の直接的影響とは考えられなかった。

10.0%投与群の雌で盲腸重量の増加がみられたが、雄では同様の傾向は認められていないことから、検体投与の関連性はないと考えられた^{申請者注2}。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

投与量や性差に関係なく若干の動物に肺炎像、肝うっ血像、脾腫、盲腸の拡張

申請者注 1：尿検査結果について

統計学的検査が可能であった雌の糖について Wilcoxon 検定 (両側) を実施したが、統計学的な有意差は認められなかった。

申請者注 2：10.0%投与群の雌で認められた盲腸重量の増加について

本変化は、ラットおよびマウスを用いた他の亜急性毒性試験でも認められ、検体投与に起因した変化と考えられた。

等が認められた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、甲状腺、副腎、胃、腸管、盲腸、膵臓、下垂体、骨髄（大腿骨、電気脱灰後）、精巣、卵巣、上皮小体（一部の個体）

対照群も含め各投与群に病理組織学変化を示す動物が散見されたが、検体投与に関連すると思われる変化は認められなかった^{申請者注1}。

以上の結果から、本剤のマウスに対する飼料混入投与による89日間反復経口投与毒性試験における影響として、10.0%投与群に下痢および軟便が認められたので、無毒性量は雌雄とも1.0%（1430 mg/kg/日相当）と判断された

申請者注1：病理組織学的検査について

検体投与群で、肝臓、腎臓、心筋、甲状腺等に所見が認められているが、頻度も散発的（1～2例）かつ程度も軽微であり、用量相関性もなく、対照群においても通常みられる範囲の変化であったことから検体投与によるものとは考えられなかった。

(5) バリダマイシン原体のイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 5-3)

試験機関：(株) ボソリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬 (HRA ビーグル)、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時月齢；6 カ月齢、

投与開始時体重；雄 7.3~9.1 kg、雌 6.6~8.1 kg

投与期間：90 日間

雄 (2012 年 3 月 9 日~2012 年 6 月 6 日)

雌 (2012 年 3 月 10 日~2012 年 6 月 7 日)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填し、250、500 および 1000 mg/kg の投与量で 1 日 1 回 90 日間にわたって強制経口投与した。対照群には高用量群と同個数 (4 個) の空ゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体のカプセルへの充填は週 1 回以上の頻度で計 28 回実施した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について、投与開始前は投与-1 週から 1 日 1 回、投与期間中は 1 日 3 回 (投与前、投与 1 および 6 時間後)、視診、触診および聴診 (頻脈の有無等) により一般状態を観察した。さらに、以下に示す項目について投与-1 週から 1 週間に 1 回 (投与期間中は投与前に)、詳細な身体検査を実施した。

- (1) 外観、被毛および各体部の状態、(2) 行動、発声、睡眠などの活動状況、
- (3) 振戦、痙攣などの神経反応、(4) 体位、四肢などの姿勢の異常、(5) 便の性状、(6) 嘔吐、排泄物の有無および性状、(7) 頭部および口腔内の状態、(8) 肛門および外陰部周囲の汚れ、(9) 全身の触診 (皮膚および被毛の状態、筋肉の緊張度、体温の異常、四肢および爪の状態など)、(10) 呼吸数、心拍数および脈拍数の計測、(11) 呼吸、心音、心拍および脈拍の異常 (聴診)

投与期間を通じて、いずれの投与群にも死亡あるいは切迫殺例はみられなかつ

た。

詳細な身体検査を含む一般状態観察では、投与期間中、検体投与の影響として、500 および 1000 mg/kg 群のほぼ全例（500 mg/kg 群の雄 1 例を除く）で、各投与日の投与前および投与後（投与 1 または 6 時間後）に軟便が頻繁に認められ、その発現頻度は投与量に伴い増加する傾向がみられた。

250 mg/kg 群の雌雄でも軟便の発現は認められたが、500 および 1000 mg/kg 群とは異なり、その発現は各投与日の投与前がほとんどであり、かつ散発的であった。また、頻度についても対照群と比較して大差がなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他、嘔吐が対照群のほぼ全例（雄 1 例を除く）、250 mg/kg 群の雄 1 例および雌 2 例、500 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例、1000 mg/kg 群の雄 1 例および雌 2 例で 1~3 回認められたが、その発現頻度に用量相関性はみられず、対照群と同程度であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

体重変化；投与開始前（投与-1 週）、投与開始日、その後は週 1 回（投与前）および剖検日に全動物の体重を測定した。

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

摂餌量；投与-1 週から投与期間を通じて毎日、全動物の摂餌量を測定し、1 週間の累積摂餌量からその 1 週間の 1 日当たりの平均摂餌量を週毎に求めた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示した。

項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		250	500	1000	250	500	1000
摂餌量	5	101	90	101	102	↑ ^b 113	109
	13	↑ ^a 124	115	↑ ^a 121	103	93	90

対照群との有意差検定は Dunnett 検定（両側）(a) あるいは Dunnett 型順位和検定（両側）(b) を用いて行った（↑↓：P < 0.05）。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

摂餌量の高値が 250 および 1000 mg/kg 群の雄で投与 13 週に、500 mg/kg 群の雌で投与 5 週に認められたが、対照群値の変動に起因した変化であると考えられ

た。

血液学的検査；投与開始前（投与-2 および-1 週）、投与 4、7 および 13 週時に全動物を対象として、撓側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網赤血球数、血小板数、白血球数、白血球分類（絶対数）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		250	500	1000	250	500	1000
平均赤血球容積	13	↑104	101	104	104	103	102
平均赤血球血色素濃度	13	99	101	100	99	98	↓98

対照群との有意差検定は Dunnett 検定を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05)。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

平均赤血球容積の高値が 250 mg/kg 群の雄で投与 13 週に認められたが、用量相関性のない変化であった。

平均赤血球血色素濃度の低値が 1000 mg/kg 群の雌で投与 13 週に認められたが、各個体の値は試験機関の背景値の平均値とほぼ同値であり（本文表 1）、対照群値の変動に関連した変化と考えられた。

好中球数および単球数の増加に伴う白血球数の高値が 1000 mg/kg 群の雄 1 例で投与 4 週に認められたが、一過性の変化であった。

[本文表 1]

投与量 (mg/kg)		1000				背景値* (平均値 (平均値 ± 2SD))
性別		雌				
個体番号		4101	4102	4103	4104	
項目	検査時期 (週)					
平均赤血球血色素濃度 (g/dL)	13	34.2	34.9	34.0	34.5	34.3 (32.5~36.1)

*：報告書に記載された試験機関の背景値（9 ヶ月齢、雌、収集期間：2007 年 4 月 1 日～2012 年 4 月 1 日、試験数：25 試験、動物数：261 例）

血液生化学検査；投与開始前（投与-2 および-1 週）、投与 4、7 および 13 週時に全動物を対象として、撓側皮静脈から血液を採取し、得られた血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

アルカリ性ホスファターゼ、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、血糖、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白質、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		250	500	1000	250	500	1000
カルシウム	4	↓96	99	100	100	100	100
無機リン	13	↑114	105	109	98	84	93

対照群との有意差検定は Dunnett 検定を用いて行った(↑↓:P<0.05, ↑↑↓↓:P<0.01)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

カルシウムの低値が 250 mg/kg 群の雄で投与 4 週に、無機リンの高値が 250 mg/kg 群の雄で投与 13 週に認められたが、用量相関性のない変化であった。

尿検査；投与開始前（投与-1 週）、投与 7 および 13 週時に全動物から採取した新鮮尿および蓄尿（約 22 時間）について、以下の項目を検査した。

新鮮尿；pH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈査、色調

蓄尿；尿量、浸透圧

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		250	500	1000	250	500	1000
浸透圧	7	100	108	116	133	124	↑159

対照群との有意差検定は Dunnett 検定（両側）を用いて行った(↑↓:P<0.05)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

浸透圧の高値が 1000 mg/kg 群の雌で投与 7 週に認められたが、この群の平均値は投与開始前から対照群と比較して高値傾向にあり、投与開始前値と比較しても明らかな差はなく、また、投与 13 週においても有意差が認められなかった。したがって、この変化は偶発的なものであり、検体投与との関連はないものと考えられた。浸透圧の高値は 500 mg/kg 群の雌 1 例の投与 13 週および 1000 mg/kg 群の雄 1 例の投与 7 週にも認められたが、これらは用量相関性のない変化あるいは一過性の変化であった。

その他、尿潜血陽性反応および尿沈渣中赤血球が 250 および 1000 mg/kg 群の雄各 1 例で投与 7 週に認められたが、これらの変化はしばしば無処置ビーグル犬においてもみられること、尿潜血陽性反応のみであるが対照群の雄 1 例でも投与 13 週にみられていること、また、病理学的検査において腎臓に何ら著変が認められなかったことから、検体投与と関連しない偶発性の変化であると考えられた。また、同様の変化が対照群および 1000 mg/kg 群の雌各 1 例で投与 7 あるいは 13 週に認められたが、これらは同時期に一般状態観察において観察された発情出血に伴う変化であると考えられた。

眼科学的検査；投与開始前（投与-1 週）、投与 7 および 13 週時に全動物を対象として、検査した。

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

瞳孔膜遺残（左眼）が 1000 mg/kg 群の雄 1 例に、Retinal loop（左眼）が 500 mg/kg 群の雄 1 例に認められたが、いずれも同個体において投与前から認められている変化であり、また、投与の経過に伴う変化の増強もみられなかった。

臓器重量；最終投与の翌日に、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。なお、両側性器官は左右別々に測定し、合計値も算出した。

脳（大脳+小脳+延髄）、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、脾臓、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓（胆嚢を含む）、膵臓、腎臓、精巣、卵巣、精巣上体、子宮および前立腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		250	500	1000	250	500	1000
体重		98	98	99	104	99	94
副腎 (右側)	重量	109	92	103	102	97	112
	対体重比	111	94	105	100	99	↑120

対照群との有意差検定はDunnnett検定を用いて行った (↑ ↓: P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

検体投与に起因した毒性変化は認められなかった。

副腎 (右側) の対体重比の高値が1000 mg/kg群の雌に認められたが、絶対重量に変化が認められないこと、片側のみの変化であること、また、病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

個体別値では、甲状腺 (右側、左側あるいは合計値) の重量および対体重比の高値が500および1000 mg/kg群の雄各1例に認められたが、これらの値はいずれも試験機関の背景値の上限からわずかに外れる程度であり (本文表 2)、他の個体に同様の傾向はみられず、また、病理組織学的変化を伴わないことから毒性学的意義のない変化と考えられた。

[本文表 2]

性別		雄		背景値上限* (平均値 + 2SD)
投与量 (mg/kg)		500	1000	
個体番号		3003	4001	
甲状腺 (右側)	重量 (mg)	554	566	542
	対体重比 (mg%)	6.52	6.22	5.74
甲状腺 (左側)	重量 (mg)	587	495	484
	対体重比 (mg%)	6.91	5.44	5.12
甲状腺 (合計)	重量 (mg)	1141	1061	998
	対体重比 (mg%)	13.42	11.66	10.60

*: 報告書に記載された試験機関の背景値 [9ヵ月齢、雄、収集期間: 2007年4月1日 ~ 2012年4月1日、試験数: 11試験 (重量)、10試験 (対体重比)、動物数: 28例]

肉眼的病理検査; 最終投与の翌日に、全動物について剖検を行った。

各投与群の全身諸器官あるいは組織に肉眼的変化はみられず、検体投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査; 全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

大脳、小脳、延髄、脊髄 (頸部、胸部および腰部)、視神経、坐骨神経、眼

球、涙腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、大動脈（大動脈弓）、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、子宮、前立腺、陰、乳腺、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、大腿部骨格筋および皮膚（腹部）

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示した。

検体投与の影響と考えられる変化として、盲腸、結腸および直腸の粘膜固有層にリンパ球を主とする軽微な細胞浸潤が雄の 250 mg/kg 以上の群および雌の 500 mg/kg 以上の群に認められた。しかし、その程度はいずれの部位においても粘膜固有層に局限したごく軽微なものであり、また、好中球、好酸球などの浸潤や粘膜上皮の変性あるいは壊死などの傷害性を示唆する変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

その他、諸臓器に種々の変化がみられたが、対照群でもみられる変化あるいは無処置ビーグル犬においても時折みられる変化であることから、いずれも偶発的な所見と考えられた。

以上の結果から、バリダマイシン原体のイヌに対する 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、500 および 1000 mg/kg 群の雌雄において軟便が頻繁に認められたので、無毒性量は雌雄ともに 250 mg/kg/日であると判断された。

表1 主要な病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
		0	250	500	1000	0	250	500	1000
投与量 (mg/kg)									
盲腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜固有層細胞浸潤(リンパ球) 軽微	0	0	1	2	0	0	2	2
結腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜固有層細胞浸潤(リンパ球) 軽微	0	0	1	1	0	0	1	1
直腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜固有層細胞浸潤(リンパ球) 軽微	0	1	0	0	0	0	1	0

Wilcoxon の順位和検定（有意水準 0.05 および 0.01、両側検定）を用いて対照群との有意差検定を行ったが、統計学的有意差は認められなかった。

6. 反復経口投与神経毒性

(1) バリダマイシン原体のラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 6-1)

試験機関：Charles River Discovery and Development
Service, Argus Division
[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時週齢；7 週齢、

投与開始時体重；雄 171～243 g、雌 146～188 g

投与期間：4 週間（2003 年 9 月 16 日～2003 年 10 月 17 日）

投与方法：検体を 0、1000、3000 および 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、4 週間摂食させた。検体を混入した飼料は、週 1 回の頻度で調製し、室温で保存した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

投与期間を通して、各投与群の雌雄ともに死亡は認められなかった。

一般状態；一般状態は毎日観察した。

投与期間を通して、各投与群の雌雄ともに検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を投与期間中、週 1 回測定した。

投与期間を通して、各投与群の雌雄における平均体重および体重変化量は検体投与の影響を受けなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を投与期間中、毎日測定した。

投与期間を通して、各投与群の雌雄における摂餌量の変化は検体投与の影響を受けなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を次表に示した。

投与量 (ppm)		1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	87.3	259.8	886.2
	雌	93.1	277.2	897.3

詳細な症状の観察および総合機能観察 (FOB) ; 全ての動物について、詳細な症状の観察は投与開始前 1 回および投与期間中週 1 回、FOB は投与開始前 1 回と投与 4 週に盲検化して実施した。観察はハンドリングおよびオープンフィールドで以下の項目を対象に実施した。

詳細な症状の観察項目

一般状態 (例: 皮膚、被毛、眼、眼球および粘膜の変化、分泌物の有無等)、体位および姿勢 (例: 円背位等)、自律神経系機能 (例: 流涙、立毛、瞳孔径、呼吸状態、排泄状態等)、運動協調性、歩行の異常、取扱操作および環境刺激に対する反応、神経系 (例: 振戦、痙攣、筋収縮性等)、探索行動の変化、常同行動 (例: 身づくろいの変化、くびふり、旋回等)、異常行動 (例: 自咬、後ずさり、異常発声等)、攻撃性

FOB 項目

自律神経機能: 流涙、流涎、眼瞼閉鎖、眼球突出、瞳孔反射、立毛、呼吸、排尿、排糞

反応性および感受性: 視覚、聴覚、触覚および痛覚刺激に対する感覚運動反応

興奮性: ハンドリングに対する反応およびオープンフィールドでの行動
歩行および感覚運動協調性: 歩行状態、歩行異常、空中立ち直り反応、位置視覚反応、着地開脚幅

前肢および後肢握力

その他異常な症状: 痙攣、振戦、異常行動、筋緊張、削瘦、脱水、被毛粗剛、眼/鼻/口周囲の付着物等

投与期間中の詳細な症状の観察および FOB において、全ての観察および測定項目に検体投与に関連すると思われる変化は認められなかった^{申請者注}。

自発運動量; 全動物について投与開始前 1 回と投与 4 週の FOB 終了後、自発運動量 (移動回数および移動時間) を 90 分間測定した結果、雌雄とも検体投与に関連する

申請者注: FOB について

症状観察で認められた所見は、対照群と同等の発現頻度および程度であり、通常の動物でも偶発的に認められると考えられることから、検体投与の影響を示唆するものではないと判断した。FOB において観察された所見の発現頻度、程度および測定値は対照群と同等であり、統計学的有意な変化も認められていないことから、検体投与の影響を示唆するものではないと判断した。

と思われる変化は認められなかった^{申請者注1}。

眼科学的検査；投与開始前および試験終了時に全動物について検査をした。

強膜および結膜については肉眼で、前眼房、中間透光体および眼底を検眼鏡で検査した結果、全動物において検体投与に関連すると思われる変化は認められなかった^{申請者注2}。

肉眼的病理検査；試験終了時に、各群各性5匹ずつを剖検した。

剖検の対象とする動物は、詳細な症状の観察およびFOBで変化または症状が認められた動物を含めて選択した。動物は全身灌流固定した後、剖検した。剖検では各個体の全身を詳細に観察し、肉眼的異常を記録した。剖検において各投与群の雌雄ともに検体投与に起因する異常は認められなかった^{申請者注3}。

脳重量；剖検に供した全ての動物の頭部を24時間以上固定液に浸漬した後に、頭蓋骨から脳を取り出して重量を測定した。

各投与群の雌雄ともに脳重量の変化は認められなかった^{申請者注4}。

神経病理組織学的検査；対照群（0 ppm）および10000 ppm群の剖検対象動物から採取した下記に示す組織を対象にして神経病理組織学的検査を実施した。

脳（前脳および海馬を含む大脳中央部、中脳、小脳、橋および延髄）、
眼球（視神経および網膜を含む）、脊髄（頸膨大および腰膨大ならびに
腹根および背根の神経節および神経根を含む）、脊髄神経節、坐骨神経
（近位）、脛骨神経（近位、膝高部および腓腹筋分岐部）、腓骨神経およ
び腓腹神経、骨格筋（腓腹筋）

申請者注1：自発運動量について

測定値は対照群と同等であり、統計学的有意な変動も認められていないことから、検体投与の影響を示唆するものはないと判断した。

申請者注2：眼科学的検査について

全動物において異常所見は認められなかった。

申請者注3：肉眼的病理検査について

認められた所見は対照群と同等の発現頻度および程度であり、通常の動物でも偶発的に認められるものであると考えられることから、検体投与の影響を示唆するものではないと判断した。

申請者注4：脳重量の有意差検定について

最終報告書では脳重量について有意差検定を実施していなかったが、申請者が分散分析（1-way ANOVA）を実施し、有意差は認められなかった。

雌雄ともに検査したいずれの神経組織にも検体投与に起因する病変は認められなかった^{申請者注1}。

以上の結果から、本剤のラットに対する28日間反復経口投与による神経毒性試験において、一般症状、詳細な症状観察、総合機能検査、自発運動量、眼科学的検査、体重、摂餌量、脳重量、剖検所見および神経病理組織学的検査において、検体投与に関連する変化は認められなかった。よって、本剤の神経毒性に関する無毒性量は、雌雄とも10000 ppm（雄886.2 mg/kg/日、雌897.3 mg/kg/日）を上回ると判断された。

申請者注1：神経病理組織学的検査について
全動物において異常所見は認められなかった。

(2) バリダマシンの 90 日間反復経口投与神経毒性試験の省略理由

(資料 6-2)

バリダマイシンの 90 日間反復経口投与神経毒性について、ラットを用いた 28 日間反復経口投与神経毒性試験、ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験、その他投与期間が 90 日間以上の試験の神経毒性に関する所見から考察した。

1. ラットの 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料番号 6-1)

SD 系雌雄ラットを用いた 28 日間の反復経口投与神経毒性試験が実施されている。この試験では神経系に対する影響を詳細に検査されているが、最高用量である 10000 ppm (混餌投与) を含むいずれの投与群においても神経系の影響を示唆する変化は認められていない。以下にその概要を記す。

0、1000、3000 及び 10000 ppm の投与量で雌雄ラットに 28 日間混餌投与を行った。

(1) 一般状態の観察

いずれの投与群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(2) 詳細な状態の観察

一般状態、体位及び姿勢、自律神経系機能、運動協調性、歩行の異常、取扱操作及び環境刺激に対する反応、神経系、探索行動の変化、常同行動、異常行動、攻撃性について検査したが、いずれの投与群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。

(3) 神経機能検査

自律神経機能、反応性及び感受性、興奮性、歩行及び感覚運動協調性、前肢及び後肢握力、その他異常な症状、自発運動量について詳細な検査をしたが、特異的な神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。

(4) 病理組織学的検査

脳、眼球、脊髄、脊髄神経節、坐骨神経、脛骨神経、腓骨神経及び腓腹神経、骨格筋について病理組織学的検査を実施したが、検体投与に関連する変化は認められなかった。

(5) その他の検査項目

脳重量、眼科学的検査について、検体投与に関連する異常は認められなかった。

2. ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料番号 5-1 および 5-2)

検体投与による一般症状所見として高用量である 10% 投与群で下痢を認めたが、神経系への影響を示唆する所見は認められなかった。

3. その他の試験 (90 日間以上の投与期間の試験)

(1) ラットの次世代に及ぼす影響に関する試験 (資料番号 8-1)

投与に関連した特異的な神経系への影響を示唆する所見は認められていない。

(2) ラットの24ヶ月慢性毒性試験（資料番号7-1）

投与に関連した特異的な神経系への影響を示唆する所見は認められていない。

4. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

本剤の化学構造は既知神経毒性物質との相関はない。

5. 考察・結論

以上のように、ラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関連する検査を実施した結果、全ての投与量で特異的な神経系への影響は認められなかった。また、90日間の反復経口投与毒性試験およびその他90日間以上の投与期間の試験においても、神経系への影響を示唆する所見は認めなかった。さらに、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。

従って、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断され、90日間反復経口投与神経毒性試験実施の必要はないものと考えられる。

7. 慢性毒性および発癌性

(1) バリダマイシン原体のラットにおける2年間混餌投与慢性毒性・発がん性試験

(資料 7-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1977年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：SD系ラット、1群雌雄各56匹、投与開始時6週齢、

各群平均体重；雄 約126~127 g、雌 約109~110 g

投与後6および12ヵ月時に各群雌雄7匹、18ヵ月時に各群雌雄8匹を中間屠殺した。

群の割り付けを次に示した。

群	対照		100 ppm		1000 ppm		10000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
6ヵ月屠殺群	7	7	7	7	7	7	7	7
12ヵ月屠殺群	7	7	7	7	7	7	7	7
18ヵ月屠殺群	8	8	8	8	8	8	8	8
24ヵ月屠殺群	34	34	34	34	34	34	34	34

投与期間：104週間（投与年月日：報告書に記載なし）

投与方法：検体を0、100、1000および10000 ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって自由に摂食させた。（混合飼料の調製頻度は不明。）

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与量 (ppm)		0	100	1000	10000
死亡率 (%)	雄	44	50	62	53
	雌	18	15	32	21

検体に関連した死亡率への影響は雌雄ともに認められなかった。

一般症状については、検体投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；投与開始時～26週は週1回、27～52週は2週に1回、その後は4週に1回、全動物の体重を測定した。

主な測定時点の体重を次表に示した。

性別	雄			雌		
	100	1000	10000	100	1000	10000
2週	99	100	↓98	100	102	102
4週	98	99	↓96	102	102	↑103
6週	97	99	↓95	100	102	103
8週	97	98	↓96	102	102	↑103
10週	97	98	↓96	102	102	102
12週	97	98	↓95	101	101	102
14週	97	98	↓95	103	102	↑104
16週	↓95	97	↓94	102	102	102
18週	↓96	98	↓94	103	103	↑103
20週	96	98	↓95	↑104	103	↑104
22週	↓96	97	↓95	↑104	103	↑104
24週	96	97	↓95	103	103	↑104
26週	96	98	↓95	104	102	104
32週	97	99	97	105	102	↑105
38週	97	99	96	↑107	103	105
44週	97	99	96	↑107	103	105
52週	98	99	↓95	↑107	103	104
76週	96	98	↓93	103	104	102
104週	104	98	91	100	98	98

Student の t 検定 / Aspin-Welch の検定法 (↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 群の雄の体重は投与期間を通じて対照群を軽度^{申請者注}に下回った。

摂餌量；各群の 4 ケージについて摂餌量を週 2 回測定し、また、摂餌効率を算出した。

飼料効率 (%) の総平均を次表に示した。

性別	雄			雌		
	100	1000	10000	100	1000	10000
総平均	106	97	88	100	97	97

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

申請者注：体重について

10000 ppm 群の雄以外の群において、有意差の認められた測定時点が散見されたが、投与量や投与期間との関連性がないことから、検体投与に起因する影響ではないと考えられた。

摂餌量では対照群と検体投与群との間に有意差はみられなかった。
 摂餌効率では 10000 ppm 群の雄に軽度な減少がみられ、総平均では対照群と比
 べ 12%低かった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)		100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.05	40.4	414
	雌	4.59	47.2	469

摂水量；各群の 4 ケージについて摂水量を週 2 回測定した。

摂水量の総平均を次表に示した。

性 別	雄			雌		
	100	1000	10000	100	1000	10000
総平均	86	94	103	113	110	112

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

100 ppm 群の雄の摂水量は軽度に減少し、雌の全投与群の摂水量は軽度に増加し
 したが、検体投与による明らかな変化はみられなかった^{申請者注}。

血液学的検査；投与開始後 6 および 12 ヶ月時に各群雌雄 7 匹、18 ヶ月時に各群雌雄 8 匹、
 24 ヶ月時は雄では全生存動物（各群 13 から 19 匹）雌では各群 14 または 15 匹
 について、後大静脈から採取した血液を用いて赤血球数、ヘマトクリット値、ヘ
 モグロビン濃度および白血球数の測定を、また、尾静脈から採取した血液を用い
 て白血球百分比を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

申請者注：摂水量について

変化は軽度であり、用量相関性も認められなかったことから検体投与の影響はないと判断
 した。

検査項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	10000	100	1000	10000
赤血球数	18	↑110	106	99	108	100	106
	24	100	96	93	90	↓83	↓↓76
ヘマトクリット値	6	↓96	98	↓94	102	102	104
ヘモグロビン量	6	97	99	↓96	100	101	↑104
	24	96	85	90	94	92	↓85
白血球数	12	87	↓81	92	105	↓78	↓76
	18	106	88	↓74	85	75	90

Student の t 検定 / Aspin-Welch の検定法 (↑ ↓ : $p < 0.05$, ↓ ↓ : $p < 0.01$, ↓ ↓ ↓ : $p < 0.001$)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 投与群の雄で投与 6 ヶ月時にヘマトクリット値およびヘモグロビン量の軽度な減少がみられたが、その後回復した。同群雌では、投与 24 ヶ月時に赤血球数およびヘモグロビン量の軽度な減少がみられ、血液塗抹標本では赤血球の大小不同、変形、多染性などの異常を示す動物の増加が認められた^{申請者注}。白血球数の減少が 1000 および 10000 ppm 投与群で投与 12 あるいは 18 ヶ月時に散見されたが、継続性や明確な用量相関性が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；上記血液学検査と同一時期および同一動物を対象に、得られた血漿について、総蛋白、アルカリホスファターゼ (ALP)、血糖、尿素窒素、AST、ALT、コレステロールおよびビリルビンを測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

申請者注：1000 および 10000ppm 群における赤血球数の変化について

1000ppm 投与群の雌で投与 24 ヶ月時に赤血球数の統計学的に有意な減少が認められたが、変化の程度が小さく、また、ヘマトクリット値やヘモグロビン量の明確な低下を伴っていなかったことから、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。10000ppm 投与群の雄で投与 6 ヶ月時に認められたヘマトクリット値およびヘモグロビン量の軽度な減少は、一過性的変化であり、同群の雌で認められた赤血球数の減少も見られないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

検査項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	10000	100	1000	10000
総蛋白	12	↓↓96	↓97	100	104	100	100
血糖	12	↑113	111	106	92	112	105
AST	18	↑↑143	↑128	107	110	83	↓80
ALT	12	167	↑131	117	134	119	87
ALP	18	↑135	109	89	80	91	96
	24	130	↑↑143	117	112	104	135
ビリルビン	24	50	100	↓50	100	100	100

Student の t 検定 / Aspin-Welch の検定法 (↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.001)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

幾つかの項目に有意差がみられたが、投与量あるいは投与期間に関連した変化は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査；血液学検査と同一時期および同一動物を対象に、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体および潜血を検査した。

雄の検体投与群で投与 6 から 18 ヶ月に、高い尿蛋白値を示す個体の散発的な増加傾向がみられたが、24 ヶ月投与時にはみられず、雌雄とも検体投与と関連のある変化は認められなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した^{申請者注}。

申請者注：尿検査について

投与 18 ヶ月時に雄の検体投与群で尿蛋白値の増加が認められたが、その他関連パラメータに変化が認められず、病理組織学的検査においても形態学的な変化を伴わなかったこと、さらに投与 24 ヶ月時では変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。また、雌の 100 ppm 投与群で pH の高値が認められたが、投与量に関連した変化ではないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

検査 時期 (月)	検査項目	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
18	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	
	pH	100	100	100	100	100	↑117	100	100	
	蛋白質 (mg/100mL)	陰性	0	0	0	0	0	0	0	0
		痕跡	0	0	0	0	0	0	0	1
		30	0	↑0	↑0	↑0	1	2	3	2
		100	0	0	0	0	2	4	2	1
		300	7	0	0	0	5	2	3	4
1000	1	8	8	8	0	0	0	0		

申請者注：申請者が統計検定を行った。

pHはDunnettまたはSteelの多重比較検定（両側）（↑：p < 0.05）

蛋白質はwilcoxon検定（両側）（↑：p < 0.01）

pHの数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

臓器重量；投与6、12および18の途中計画殺動物並びに最終計画殺動物について、脳、下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣および筋肉（左後肢下腿三頭筋）の重量を測定し、対体重比も算出した。
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査 時期 (月)	項 目	投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		100	1000	10000	100	1000	10000	
6	最終体重		99	94	90	103	105	103
	脳	重量	105	100	100	100	↑105	105
		対体重比	106	109	112	98	98	103
	下垂体	重量	105	97	↓80	89	86	88
		対体重比	109	104	91	89	82	87
	甲状腺	重量	↑127	107	107	104	110	97
		対体重比	↑127	114	119	104	106	94
	心臓	重量	106	94	↓88	110	100	110
		対体重比	112	104	100	107	97	114
	胸腺	重量	90	91	86	112	↑144	114
		対体重比	89	98	96	110	↑138	110
	腎臓	重量	106	103	↓86	100	100	100
		対体重比	107	↑109	96	98	97	100
	脾臓	重量	103	96	91	113	↑120	108
対体重比		108	100	100	114	114	107	
精巣／卵巢	重量	97	100	100	101	↑133	123	
	対体重比	96	106	111	106	↑129	124	
筋肉	重量	97	92	↓79	105	105	105	
	対体重比	97	97	89	102	102	102	
12	最終体重		95	93	92	112	105	109
	下垂体	重量	91	102	103	115	94	111
		対体重比	100	111	↑117	104	89	104
	甲状腺	重量	83	104	109	↑120	108	116
		対体重比	87	108	115	108	102	106
	胸腺	重量	119	89	77	↑187	100	116
		対体重比	127	93	87	176	94	106
	精巣／卵巢	重量	100	↓81	97	87	122	81
対体重比		106	88	106	79	114	71	
筋肉	重量	97	103	100	110	110	110	
	対体重比	104	↑113	111	98	106	104	
18	最終体重		99	97	92	101	99	98
	胸腺	重量	94	↑159	157	65	130	115
		対体重比	92	↑162	169	64	132	116
	脾臓	重量	104	110	↓73	99	94	98
		対体重比	100	113	80	100	100	100
	精巣／卵巢	重量	103	103	103	119	118	97
対体重比		107	110	↑117	120	130	100	
24	最終体重		104	98	91	100	98	98
	脳	重量	100	100	↑105	100	100	↓95
		対体重比	97	109	113	97	103	97
	筋肉	重量	100	93	100	100	100	↓91
対体重比		98	98	108	97	103	92	

Student の t 検定 / Aspin-Welch の検定法 (↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

検査時期により有意差のみられた臓器が散見されたが、投与量や投与期間との関連性がないことから、検体投与に関連した変化ではなかった。

肉眼的病理検査；全ての途中死亡動物および切迫殺動物、途中計画殺および最終計画殺の全例について剖検を実施した。

いずれの臓器および組織においても検体投与に関連した変化はなかった。

病理組織学的検査；全ての途中死亡動物および切迫殺動物、途中計画殺および最終計画殺の全例について、次の臓器および組織の病理組織学的検査を行った。

大脳、小脳、延髄、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮、大腿骨髄および下腿三頭筋

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示した。

検体投与に関連した変化は、試験途中死亡例および各検査時期の計画殺動物にもみられなかった。途中死亡動物の死因はまちまちで多くは加齢およびラットに背景的に出現する疾病によるものであった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示した。

ラットに多発する下垂体腫瘍、副腎腫瘍、皮下腫瘍を含めいずれの腫瘍も各群で差がなく、検体投与に起因する腫瘍は認められなかった。

以上の結果より、本試験におけるバリダマイシン原体のラットに対する飼料混入投与による104週間慢性毒性および発癌性試験における影響として、10000 ppm 群の雄で軽度な体重増加抑制および摂餌効率の減少が、また、同群雌に軽度な貧血を示唆する変化（赤血球数およびヘモグロビンの低値）がみられたことから、ラットにおける無毒性量は雌雄ともに1000 ppm（雄40.4 mg/kg/日、雌47.2 mg/kg/日）

また、催腫瘍性はないものと判断した。

表1 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
6 カ 月 計 画 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7
	肺	肺胞壁肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ節	肥大	0	1	1	0	0	0	0	0
	子宮	内膜嚢胞形成	-	-	-	-	1	0	0	0
12 カ 月 計 画 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7
	肝臓	脂肪化	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	ネフローゼ	1	0	0	2	0	0	0	0
	脾臓	髄外造血	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	膵管浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	萎縮	0	1	1	0	-	-	-	-
	卵巢	卵胞嚢腫	-	-	-	-	1	2	0	1
		大型黄体	-	-	-	-	0	0	0	1
	下垂体	前葉嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	大型ろ胞	1	0	1	2	0	0	0	0
		小型ろ胞	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		小腺腫 (過形成)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
	18 カ 月 計 画 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8
肺		無気肺	0	0	1	0	0	0	0	0
		大食細胞滲出	0	0	0	1	0	0	0	1
		肺胞壁肥厚	0	0	0	0	2	0	0	1
肝臓		脂肪肝	1	2	0	0	1	1	0	0
		脂肪化	0	0	0	0	1	1	0	0
		グリソン鞘線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
		胆管線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
		クッパー細胞数増加	0	0	0	0	0	0	1	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓		ネフローゼ	4	1	3	3	1	2	0	1
脾臓		髄外造血	0	0	0	0	2	0	1	0
精巣		萎縮	0	1	2	1	-	-	-	-
卵巢		卵胞嚢腫	-	-	-	-	0	1	0	0
下垂体		小腺腫 (過形成)	1	0	0	0	0	0	2	1
甲状腺		大型ろ胞	2	0	1	2	0	0	0	0
		小型ろ胞	0	0	2	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
		小腺腫 (過形成)	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎	うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0	
	血腫	0	0	0	0	2	2	6	4	

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	14	17	21	16	6	5	11	7
	心臓	心筋石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	間質性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		急性出血性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺水腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		無気肺	0	0	0	0	1	0	0	0
		小腺腫 (過形成)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	脂肪肝	0	0	0	0	0	0	1	1
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
		結節性肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	ネフローゼ	8	8	10	6	1	2	0	2
		腎盂腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	髓外造血	0	1	0	0	0	0	0	0
		細網細胞症	0	1	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	急性顎下腺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	腺胃潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸	腸重積	0	1	0	0	0	0	0	0
		回腸拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	萎縮	0	0	0	1	-	-	-	-
	甲状腺	上皮小体肥大	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	血腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	軟膜下出血巣	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨髄	低形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚、皮下 乳腺	乳腺肥大	1	1	0	0	1	1	1	1
		表皮潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮下膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	その他	関節炎	1	0	0	0	0	0	0	1
		動脈硬化	1	5	3	1	0	0	0	1
		動脈壁出血肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0
		器質化血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
		左腎と副腎間に血囊	0	0	1	0	0	0	0	0
上顎化膿性潰瘍		0	0	1	0	0	0	0	0	
左頸部血栓性静脈瘤		0	0	1	0	0	0	0	0	
血栓静脈瘤		0	0	0	0	1	0	0	0	
腸間膜静脈瘤		0	0	0	0	0	0	0	1	
骨軟化		0	0	1	1	0	0	0	0	
骨粗鬆化	0	0	1	0	0	0	0	0		
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	17	13	16	28	29	23	27
	心臓	心外膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
		心房白色	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質細胞浸潤巣	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	胞隔炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		大食細胞滲出	0	0	0	0	1	0	1	0
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
	臓器	所見\検査動物数	19	17	13	16	28	29	23	27
最終 屠殺	肝臓	脂肪肝	0	0	0	0	0	1	0	1
		単純肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆管増生	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	1	0	0	0	2	0	0
		萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
		結節性肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	ネフローゼ	11	9	9	14	5	3	7	9
		腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	1	0
		嚢胞形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		糸球体硬化	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	髓外造血	0	3	1	0	7	3	4	5
		腫大	0	2	0	0	0	0	0	0
		細網細胞増生	0	1	1	0	0	0	0	0
	リンパ節	細網細胞増生結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	細網細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	粘液上皮細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸	カタル性出血性腸炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	血管壁肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	萎縮	2	1	3	4	-	-	-	-
		精子形成能低減	0	1	0	0	-	-	-	-
		結節性動脈周囲炎	0	1	0	0	-	-	-	-
		間細胞増生	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巢	大型黄体	-	-	-	-	3	2	4	0
		黄体	-	-	-	-	0	1	0	2
		卵嚢腫	-	-	-	-	0	2	1	1
		嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1
		黄体消失	-	-	-	-	0	1	0	0
		萎縮	-	-	-	-	0	0	0	1
	下垂体	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
血腫		0	1	0	0	0	0	0	0	
小腺腫（過形成）		2	0	0	1	0	0	0	1	
甲状腺	腫大	1	0	0	0	0	0	0	0	
	単純性肥大	1	0	0	0	0	1	0	0	
	大型ろ胞	1	1	0	3	0	2	0	0	
	巨大ろ胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0	
	上皮小体肥大	2	0	1	1	0	1	0	0	
	上皮小体小腺腫（過形成）	0	0	0	1	0	0	0	0	
副腎	腫大	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血腫	0	0	0	0	11	16	5	16	
	嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
	小腺腫（過形成）	2	0	2	2	1	1	0	1	
筋肉	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

申請者注：申請者が Fisher の直接確率検定（両側）を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変(続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	17	13	16	28	29	23	27
	その他	動脈硬化	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0
		腸間膜血管瘤	0	0	0	1	0	0	0	0
		腸間膜動脈瘤	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨軟化	1	0	0	0	0	0	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	33	34	34	32	34	34	34	34
	心臓	心外膜線維化	1	0	0	0	0	0	0	0
		石灰沈着	1	0	0	1	0	0	0	0
		心房白色	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質細胞浸潤巣	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	間質性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		急性出血性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		肺水腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		無気肺	0	0	0	0	1	0	0	0
		胞隔炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		大食細胞滲出	0	0	0	0	1	0	1	0
		気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		小腺腫(過形成)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪肝	0	0	0	0	0	1	1	2
	肝臓	単純肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
		胆管増生	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	1	1	0	0	0	2	0	0
		萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
		結節性肥大	0	0	1	1	0	0	0	0
		ネフローゼ	19	17	19	20	6	5	7	11
	腎臓	腎盂腎炎	1	0	1	0	0	0	1	0
		嚢胞形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		糸球体硬化	0	0	0	0	0	0	1	0
		髓外造血	0	4	1	0	7	3	4	5
	脾臓	腫大	0	2	0	0	0	0	0	0
		細網細胞増生	0	1	1	0	0	0	0	0
		細網細胞症	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺	細網細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ節	細網細胞増生結節	0	0	1	0	0	0	0	0
	唾液腺	急性顎下腺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	粘液上皮細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺胃潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸	カタル性出血性腸炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		腸重積	0	1	0	0	0	0	0	0
		回腸拡張	0	1	0	0	0	0	0	0

- :対象臓器なし

申請者注:申請者がFisherの直接確率検定(両側)を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
	臓器	所見\検査動物数	33	34	34	32	34	34	34	34
全動物	膀胱	血管壁肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	萎縮	2	1	3	5	-	-	-	-
		精子形成能低減	0	1	0	0	-	-	-	-
		結節性動脈周囲炎	0	1	0	0	-	-	-	-
		間細胞増生	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巢	大型黄体	-	-	-	-	3	2	4	0
		黄体	-	-	-	-	0	1	0	2
		卵胞嚢腫	-	-	-	-	0	2	1	1
		嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1
		黄体消失	-	-	-	-	0	1	0	0
		萎縮	-	-	-	-	0	0	0	1
	下垂体	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
		血腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		小腺腫 (過形成)	2	0	0	1	0	0	0	1
	甲状腺	腫大	1	0	0	0	0	0	0	0
		単純性肥大	1	0	0	0	0	1	0	0
		巨大ろ胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0
		大型ろ胞	1	1	0	3	0	2	0	0
		上皮小体肥大	2	1	1	1	0	1	0	0
	副腎	腫大	0	1	0	0	0	0	0	0
		血腫	0	0	0	0	12	16	5	16
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
		小腺腫 (過形成)	2	0	2	2	1	1	0	1
	脳	軟膜下出血巣	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨髄	低形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	筋肉	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚、皮下、 乳腺	乳腺肥大	1	1	0	0	1	1	1	1
		表皮潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮下膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	その他	関節炎	1	0	0	0	0	0	0	1
		動脈硬化	2	5	3	1	0	0	0	1
		動脈壁出血肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0
動脈石灰化		0	0	1	0	0	0	0	0	
血管石灰化		0	0	0	1	0	0	0	0	
器質化血栓		0	0	1	0	0	0	0	0	
左腎と副腎間に血囊		0	0	1	0	0	0	0	0	
上顎化膿性潰瘍		0	0	1	0	0	0	0	0	
左頸部血栓性静脈瘤		0	0	1	0	0	0	0	0	
血栓静脈瘤		0	0	0	0	1	0	0	0	
腸間膜静脈瘤		0	0	0	0	0	0	0	1	
腸間膜血管瘤		0	0	0	1	0	0	0	0	
腸間膜動脈瘤		0	0	0	1	0	0	0	0	
骨軟化		1	0	1	1	0	0	0	0	
骨粗鬆化	0	0	1	0	0	0	0	0		

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
12 ヵ月 計画 屠殺	臓器	所見\検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚、皮下、 乳腺	線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		骨膜線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
18 ヵ月 計画 屠殺	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	0	1	1	2	2	0	0	2
	甲状腺	ろ胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		髓質腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	皮膚、皮下、 乳腺	乳腺線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	2	0	1
乳癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	14	17	21	16	6	5	11	7
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		分化型肝癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	紡錘細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	盲腸	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	3	2	4	2	3	3	5	4
	甲状腺	上皮小体腺腫 (B)	0	0	3	2	0	0	0	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚、皮下、 乳腺	乳腺線維腺腫 (B)	0	0	0	1	2	1	9	3
		乳腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		円形細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		紡錘型細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0	
その他	リンパ細網細胞腫症 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	細網細胞肉腫症 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	
	骨髄性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	17	13	16	28	29	23	27
	肝臓	血管内皮肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節	リンパ細網腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	睪臓	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		ラ氏島腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	子宮	角化扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
下垂体	腺腫 (B)	2	2	3	4	7	8	8	7	

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	19	17	13	16	28	29	23	27
	甲状腺	ろ胞細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	0	1	2	0
		乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		上皮小体腺腫 (B)	2	0	1	1	0	0	0	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	1	2	0	0	1	0	0	0
		髓質腺腫 (B)	4	3	5	3	0	0	1	0
		皮質腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚、皮下、 乳腺	乳腺線維腺腫 (B)	0	0	0	0	15	18	13	19
		乳腺腫 (B)	0	0	1	0	2	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	1
		線維腫 (B)	0	3	0	1	0	0	0	0
		類皮嚢腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化扁平上皮癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
		紡錘型細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	33	34	34	32	34	34	34	34
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	肝腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		分化型肝癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管内皮肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	紡錘細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節	リンパ細網腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		ラ氏島腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	子宮	角化扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	下垂体	腺腫 (B)	5	4	7	6	10	11	13	11
	甲状腺	ろ胞細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	0	1	2	0
		乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		上皮小体腺腫 (B)	2	0	4	3	0	0	0	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	1	2	0	0	1	0	1	0
髓質腺腫 (B)		4	3	5	3	0	0	1	0	
皮質腺癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	33	34	34	32	34	34	34	34
	皮膚、皮下、 乳腺	乳腺線維腺腫 (B)	0	0	0	1	17	19	22	22
		乳腺腫 (B)	0	0	1	0	2	0	1	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	1
		線維腫 (B)	0	3	2	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		類皮嚢腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		円形細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
		角化扁平上皮癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
		紡錘型細胞肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	その他	リンパ細網細胞腫症 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫症 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		白血病 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
合 計	検査動物数		33	34	34	32	34	34	34	34
	腫瘍数	良性	16	15	20	16	31	32	42	34
		悪性	2	8	5	3	1	0	0	1
	腫瘍総数		18	23	25	19	32	32	42	35
	担腫瘍動物数	良性	13	12	16	12	26	27	30	25
		悪性	2	8*	5	3	1	0	0	1
担腫瘍動物数		15	20	18	15	26	27	30	26	

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側)

(2) バリダマイシン原体のマウスにおける2年間混餌投与慢性毒性・発がん性試験

(資料 7-2)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1977年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、1群雌雄各56匹、投与開始時6週齢、

各群平均体重；雄 29.9~30.1 g、雌 24.9~25.0 g

投与後6ヵ月時に各群雌雄8匹、12ヵ月時に各群雌雄7匹を中間屠殺した。群の割り付けを次に示した。

群	対照		100 ppm		1000 ppm		10000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
6ヵ月屠殺群	8	8	8	8	8	8	8	8
12ヵ月屠殺群	7	7	7	7	7	7	7	7
24ヵ月屠殺群	41	41	41	41	41	41	41	41

投与期間：104週間

投与方法：検体を0、100、1000および10000 ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって自由に摂食させた。(混合飼料の調製頻度は不明。)

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与量 (ppm)		0	100	1000	10000
死亡率 (%)	雄	63	71	63	73
	雌	78	71	68	59

検体に関連した死亡率への影響は雌雄ともに認められなかった。

一般症状については、検体投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；投与開始時~26週は週1回、27~52週は2週に1回、その後は4週に1回、全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差がみられた測定時点の体重を次表に示した。

性別	雄			雌		
	100	1000	10000	100	1000	10000
1週	102	101	102	102	↑103	100
9週	↑104	102	↑103	102	102	101
15週	103	99	99	102	↑105	102
36週	103	101	99	↑106	↑108	104
38週	104	100	101	↑106	106	103
42週	101	98	↓94	↑108	107	104
46週	100	98	98	107	↑109	104
50週	102	99	99	106	↑108	103
52週	101	98	98	106	↑108	104
56週	101	97	96	108	↑114	107
60週	101	95	↓94	105	↑112	106
64週	104	99	97	↑110	↑112	105
68週	101	97	↓94	108	109	104
92週	106	100	97	110	↑114	108
100週	108	105	100	109	↑121	108
104週	↑111	↑108	102	101	111	107

Student の t 検定/Aspin-Welch の検定法 (↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑↑ ↓↓ : $p < 0.01$)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

雄では検体投与による明らかな変化はみられなかった^{申請者注}。

雌では投与 26 週以降投与群でやや高い平均体重を示す傾向がみられ、有意差を示す期間もあったが、用量相関性がなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量；各群の 4 ケージについて摂餌量を週 2 回測定し、また、摂餌効率を算出した。

飼料効率 (%) の総平均を次表に示した。

性別	雄			雌		
	100	1000	10000	100	1000	10000
総平均	111	105	107	97	95	102

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

申請者注：雄の体重変化について

投与群において、有意差の認められた測定時点が散見されたが、投与量や投与期間との関連性がないことから、検体投与に起因する影響ではないと考えられた。

摂餌量では雄の投与群でやや高値であったが用量相関性はなく、検体投与による変化とは考えられなかった。

摂餌効率では用量相関性はなく、総平均値においても明確な差は見られず、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)		100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.6	114	1174
	雌	10.4	101	1124

摂水量；各群の4ケージについて摂水量を週2回測定した。

摂水量の総平均を次表に示した。

性別	雄			雌		
	100	1000	10000	100	1000	10000
総平均	117	125	122	95	92	98

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

雄の各群でやや高い摂水量を示す傾向がみられたが、用量相関性はなく、検体投与との関連性は特にないと考えられた。

雌では検体投与による変化はみられなかった。

血液学的検査；投与開始後6ヵ月時に各群雌雄8匹、12ヵ月時に各群雌雄7匹および24ヵ月時は全生存動物について、後大静脈から採取した血液を用いて赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および白血球数の測定を、また、尾静脈から採取した血液を用いて白血球百分比を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査項目	検査 時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	10000	100	1000	10000
赤血球数	6	↓95	98	↓92	98	102	99
	24	94	91	↓88	100	106	↑116
ヘマトクリット値	6	↓94	100	↓93	95	99	95
ヘモグロビン濃度	6	↓94	99	94	94	98	↓90
白血球数	6	72	89	107	110	83	↓↓53
	12	104	84	100	116	75	↓61

Student の t 検定/Aspin-Welch の検定法 (↓↑: $p < 0.05$, ↓: $p < 0.01$, ↓↓: $p < 0.001$)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

10000 ppm 投与群では、雄で投与 6 ヶ月時に赤血球数およびヘマトクリット値の軽度な減少、投与 24 ヶ月時に赤血球数の減少が認められた^{申請者注1}。雌では 10000 ppm 投与群で投与 6 ヶ月時にヘモグロビン濃度の軽度な減少と投与 6 および 12 ヶ月時に白血球数の減少がみられたが、その後いずれの変化も回復した。その他の変化には投与量との関連性がなかった^{申請者注2}。

血液生化学的検査；上記血液学検査と同一時期および同一動物を対象に、得られた血漿について、総蛋白、アルカリホスファターゼ (ALP)、血糖、尿素窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、コレステロールおよびビリルビンを測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

申請者注1：雄 10000 ppm 投与群で認められた赤血球関連パラメータの変化について
 報告書ではこれらの変化について、検体投与による影響ではないと判断していたが、赤血球数については投与終了時にも認められている変化であることから、申請者は検体投与による影響であると判断した。

申請者注2：雌 10000 ppm 投与群で投与 24 ヶ月時に認められた赤血球数の増加について
 その他関連するパラメータに変化が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	10000	100	1000	10000
総蛋白	24	100	106	102	↑108	106	104
血糖	6	103	↑115	111	96	92	99
	24	↑113	105	107	97	93	96
AST	12	96	↑136	180	88	↓81	97
ビリルビン	24	100	100	150	67	↓67	67
尿素窒素	6	↑128	108	104	96	92	92

Student の t 検定 / Aspin-Welch の検定法 (↑ ↓ : p < 0.05, ↑ : p < 0.01)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

幾つかの項目に有意差がみられたが、投与量あるいは投与期間に関連した変化は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査 ; 血液学検査と同一時期および同一動物を対象に、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体および潜血を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査時期 (月)	検査項目	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
12	検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7	
	蛋白質 (mg/100mL)	陰性	0	0	0	0	0	0	0	0
		痕跡	4	0	0	0	0	0	0	0
		30	3	↑ 7	↑ 4	↑ 4	0	1	0	1
		100	0	0	3	3	5	5	5	5
		300	0	0	0	0	2	1	2	1
		1000	0	0	0	0	0	0	0	0
24	検査動物数	12	15	12	14	8	13	13	17	
	ケトン体	陰性	12	15	12	14	6	8	↑ 3	7
		陽性	0	0	0	0	2	5	↓ 10	10

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。
 wilcoxon 検定 (両側) (↑ : p < 0.05)

検体投与と関連のある変化は認められなかった^{申請者注}。

申請者注 : 尿検査について

雄の検体投与群で、投与 12 ヶ月時に蛋白質の増加が認められたが、その他関連パラメータに変化が認められず、病理組織学的検査においても形態学的な変化を伴わなかったこと、さらに投与 24 ヶ月時では変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。また、雌の 1000 ppm 投与群でケトン体の陽性率の高値が認められたが、用量相関性のない変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

臓器重量；投与 6 および 12 ヶ月の途中計画殺動物並びに最終計画殺動物について、脳、下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣および筋肉（左後肢下腿三頭筋）の重量を測定し、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

検査 時期 (月)	項目	投与量 (ppm)							
		雄			雌				
		100	1000	10000	100	1000	10000		
6	最終体重		99	101	101	96	93	97	
	脳	重量	102	103	103	101	↑105	103	
		対体重比	103	102	102	104	115	108	
	甲状腺	重量	95	↓76	↓74	106	114	86	
		対体重比	100	75	↓75	113	↑125	88	
	心臓	重量	95	110	98	102	↑119	106	
		対体重比	95	107	98	107	↑↑127	110	
	肝臓	重量	97	98	98	108	108	102	
		対体重比	98	97	96	112	↑117	106	
	腎臓	重量	95	101	89	104	111	96	
		対体重比	95	99	88	107	↑120	101	
	筋肉	重量	101	95	90	↑117	111	111	
		対体重比	102	96	89	↑119	122	114	
	12	最終体重		103	98	108	101	94	99
脳		重量	↑105	99	104	97	100	100	
		対体重比	101	100	95	91	101	95	
下垂体		重量	108	96	113	↓87	103	94	
		対体重比	104	100	106	82	104	91	
甲状腺		重量	87	103	95	83	80	↓78	
		対体重比	↓78	100	78	78	78	78	
心臓		重量	113	↑115	115	102	104	108	
		対体重比	109	↑116	107	97	110	106	
胸腺		重量	83	143	96	74	79	↓47	
		対体重比	80	140	80	73	87	↓47	
24		最終体重		↑111	↑108	101	101	111	107
		脳	重量	101	99	103	↓96	↓92	↓96
			対体重比	90	92	101	96	↓84	91
	下垂体	重量	94	106	↑144	86	↓59	77	
		対体重比	87	97	↑142	88	↓58	↓73	
	甲状腺	重量	97	92	133	100	↓74	87	
		対体重比	89	89	133	100	↓75	92	
	心臓	重量	110	106	↑119	101	92	92	
		対体重比	98	98	↑118	100	83	88	
	肝臓	重量	111	↑116	100	105	95	109	
		対体重比	100	109	98	106	90	100	
	腎臓	重量	↑118	↑111	113	99	91	98	
		対体重比	107	103	↑112	97	↓83	93	
	副腎	重量	130	↑123	↑142	95	92	97	
		対体重比	120	120	↑140	95	85	90	
	精巣	重量	93	106	↑119	-	-	-	
		対体重比	86	98	118	-	-	-	
	筋肉	重量	108	95	↑115	↓↓81	↓85	↓79	
対体重比		97	↓89	↑114	↓80	↓78	↓↓75		

Student の t 検定 / Aspin-Welch の検定法 (↓↑ : p < 0.05, ↓↑↑ : p < 0.01, ↓↓↑↑ : p < 0.001)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

- : 対象臓器なし

投与 24 ヶ月の検査において、10000 ppm 投与群の雄で下垂体、心臓、副腎および筋肉重量の増加、雌の各検体投与群で筋肉重量の減少がみられたが、対応する病理組織学的変化は認められなかったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。他にも検査時期により有意差のみられた臓器が散見されたが、投与量や投与期間との関連性がないことから、検体投与に関連した変化ではなかった。

肉眼的病理検査；全ての途中死亡動物および切迫殺動物、途中計画殺および最終計画殺の全例について剖検を実施した。いずれの臓器および組織においても検体投与に関連した変化はなかった。

病理組織学的検査；全ての途中死亡動物および切迫殺動物、途中計画殺および最終計画殺の全例について、次の臓器および組織の病理組織学的検査を行った。

大脳、小脳、延髄、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮、大腿骨骨髓および下腿三頭筋

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示した。

検体投与に関連した変化は、試験途中死亡例および各検査時期の計画殺動物にもみられなかった。途中死亡動物の死因はまちまちで多くは加齢およびマウスに背景的に出現する疾病によるものであった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示した。

マウスに通常みられる肺腺腫、悪性リンパ腫も各群で差がなく、その他の腫瘍も散発的にみられた程度であり、検体投与に起因する腫瘍は認められなかった。

以上の結果より、バリダマイシン原体のマウスに対する飼料混入投与による 104 週間慢性毒性および発がん性試験では、検体投与による影響は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は雌雄ともに 10000 ppm (雄 1174 mg/kg/日、雌 1124 mg/kg/日) と判断した。また、催腫瘍性はないものと判断した。

表1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
6 ヵ月 計 画 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
	肺	肺胞壁肥厚	0	0	0	1	0	0	1	0
		充血	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	腎盂拡張	0	1	1	1	0	0	0	0
	脾臓	髓外造血	0	0	0	0	0	1	1	0
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	2
	精巣	萎縮	0	1	0	0	-	-	-	-
	卵巣	大型黄体充满	-	-	-	-	0	0	1	0
子宮	壁肥厚	-	-	-	-	2	2	1	1	
12 ヵ月 計 画 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7
	肺	腺嚢腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	脂肪肝	0	0	0	0	2	0	0	0
	腎臓	腎盂拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
		び慢性細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	髓外造血	1	1	3	0	2	0	1	0
		細網細胞増生	0	0	0	0	0	1	0	1
	胸腺	細網細胞増生	0	0	1	0	0	0	0	0
		腫大	0	0	0	0	1	0	0	0
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	萎縮	0	1	0	2	-	-	-	-
	前立腺	包皮腺膿瘍	1	1	0	0	-	-	-	-
	卵巣	黄体増加	-	-	-	-	1	0	0	0
		嚢腫	-	-	-	-	3	3	1	2
嚢胞		-	-	-	-	0	1	0	0	
皮膚、皮下、 乳腺	皮膚炎	1	0	1	0	0	0	0	0	
死亡・ 切 迫 殺	臓器	所見\検査動物数	26	29	26	29	32	29	28	23
	心臓	心外膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		心耳硬化	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	肺炎	0	4	1	2	7	12	13	5
		カタル性肺炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		滲出性肺炎	0	0	0	0	1	1	0	0
		急性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2
		気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		気管支枝炎	1	0	1	0	0	1	0	0
		気管支周囲炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		無気肺	0	1	0	2	0	0	0	0
	肝臓	脂肪結節	2	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肝	0	0	0	0	0	1	0	0
		類洞血腫様拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
		結節性肥大	1	1	1	2	0	1	1	0
胆嚢炎		0	1	0	0	0	0	0	0	
うっ血		0	0	0	2	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

申請者注：申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
臓器	所見\検査動物数		26	29	26	29	32	29	28	23
肝臓	巣状壊死		0	0	0	1	0	0	0	0
	アミロイド沈着		0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	腎盂拡張		2	4	0	2	0	0	0	0
	腎硬化症		2	2	2	1	2	4	1	6
	硬化性腎炎		0	0	0	0	2	0	0	0
	糸球体硬化性腎炎		0	0	0	0	4	0	0	0
	うっ血		0	1	0	0	0	0	0	0
	ネフローゼ		0	0	0	1	0	0	0	0
	腎炎		0	0	0	0	0	0	1	0
	腎膿瘍		0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	髓外造血		0	0	0	0	1	0	0
脾腫		1	0	0	0	0	0	0	0	
萎縮		0	0	0	4	0	0	0	0	
アミロイド沈着		1	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	嚢腫		0	0	0	1	0	0	0	0
前立腺	包皮腺腫大		0	1	0	0	-	-	-	-
	精嚢化膿性炎		1	0	0	0	-	-	-	-
卵巣	嚢腫		-	-	-	-	1	0	0	0
	血腫		-	-	-	-	2	1	0	0
子宮	蓄膿症		-	-	-	-	1	0	0	0
	嚢胞		-	-	-	-	1	1	0	0
	水腫		-	-	-	-	2	0	0	0
膀胱	膀胱炎		0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚、皮下、 乳腺	皮膚炎		1	1	0	1	0	0	1	0
その他	尿道閉塞		3	0	1	1	0	0	0	0
	陰茎部出血、痂皮		0	0	0	1	0	0	0	0
	下顎・膿瘍		0	0	0	2	0	0	0	0
	腹腔内出血		0	0	0	1	0	0	0	0
	肝・腎系球体・脾の循環障害		0	0	0	1	0	0	0	0
	腹膜炎		0	0	0	0	0	1	0	0
	腎性浮腫		1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下浮腫		0	0	0	1	0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性アミロイドーシス		1	1	1	3	1	0	2	1
	角膜炎		0	0	0	2	0	0	0	0
	左眼線維化		0	0	0	0	0	1	0	0
	耳道炎		0	0	0	1	0	0	0	0
	中耳炎		0	0	0	0	0	1	0	0

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が Fisher の直接確率検定 (両側) を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	12	15	11	9	12	13	17
	肺	肺炎 (器質化)	1	0	0	1	0	0	0	0
		器質化	2	1	0	1	0	0	0	0
		器質化巣	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		気管支周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
		気管支炎	0	1	0	0	4	1	2	0**
		気管支拡張症	1	0	0	0	0	0	0	0
		無気肺	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	結節性肥大	0	2	3	2	1	0	0	1
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		梗塞	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	芽細胞増加	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂拡張	3	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		ネフローゼ	0	0	0	0	0	1	0	0
		萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		糸球体腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		小嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
		たん白円柱	0	0	0	0	0	1	0	0
		尿細管変性	0	0	0	0	0	0	0	1
		囲管性リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	糸球体アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	
	脾臓	髓外造血	1	1	0	0	1	1	1	0
		細網細胞増生	1	0	0	0	0	0	0	2
		アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	1
	胸腺	細網細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	萎縮	3	4	3	3	-	-	-	-
		包皮腺膿瘍	1	0	0	0	-	-	-	-
	前立腺	分泌液貯留	2	0	0	0	-	-	-	-
		精嚢肥大	0	6**	3	3	-	-	-	-
		精嚢膨大	0	0	3	0	-	-	-	-
		嚢腫	1	0	0	0	-	-	-	-
		嚢胞	-	-	-	-	0	3	3	0
	子宮	嚢腫	-	-	-	-	5	6	4	9
		壁肥厚	-	-	-	-	0	1	0	3
		子宮腺嚢胞	-	-	-	-	1	0	0	0
		内膜肥厚	-	-	-	-	0	1	0	0
		漿膜下血腫	-	-	-	-	0	0	0	1
	甲状腺	乳頭状腺嚢腫	-	-	-	-	1	0	0	0
間質線維化		0	0	1	0	0	0	0	0	
大型ろ胞		0	0	0	0	0	0	1	0	

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

** : p < 0.01 Fisher の直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	12	15	11	9	12	13	17
	下垂体	血腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨髓	芽細胞増殖	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚、皮下、 乳腺	皮膚炎	4	1	2	0	0	1	0	0
	その他	全身性アミロイドーシス	0	0	3	0	0	1	1	1
全動物	臓器	所見\検査動物数	41	41	41	40	41	41	41	40
	心臓	心外膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		心耳硬化	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	肺炎	0	4	1	2	7	12	13	5
		カタル性肺炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		滲出性肺炎	0	0	0	0	1	1	0	0
		急性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2
		肺炎(器質化)	1	0	0	1	0	0	0	0
		気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		器質化	2	1	0	1	0	0	0	0
		器質化巣	0	0	1	0	0	0	0	0
		限局性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		気管支枝炎	1	0	1	0	0	1	0	0
		気管支周囲炎	0	0	1	0	0	0	0	1
		気管支炎	0	1	0	0	4	1	2	0
		気管支拡張症	1	0	0	0	0	0	0	0
		無気肺	0	1	0	2	0	1	0	0
	肝臓	脂肪結節	2	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肝	0	0	0	0	0	1	0	0
		類洞血腫様拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
		結節性肥大	1	3	4	4	1	1	1	1
		胆嚢炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	2	0	0	0	0
		巣状壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
		嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
		梗塞	1	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	0	1
	腎臓	芽細胞増加	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂拡張	5	4	0	2	0	0	0	0
		腎硬化症	2	2	2	1	2	4	1	6
		硬化性腎炎	0	0	0	0	2	0	0	0
		糸球体硬化性腎炎	0	0	0	0	4	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
		ネフローゼ	0	0	0	1	0	1	0	0
		腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0
		萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
	糸球体腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0	

- :対象臓器なし

申請者注:申請者がFisherの直接確率検定(両側)を実施したが、有意差は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
全動物	臓器	所見\検査動物数	41	41	41	40	41	41	41	40
	腎臓	小嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
		たん白円柱	0	0	0	0	0	1	0	0
		尿細管変性	0	0	0	0	0	0	0	1
		囲管性リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
		糸球体アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	髓外造血	1	1	0	0	2	1	1	0
		細網細胞増生	1	0	0	0	0	0	0	2
		脾腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	0	4	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	0	1	0	0	0	0	1
	胸腺	細網細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	1
		肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	萎縮	3	4	3	3	-	-	-	-
	前立腺	包皮腺膿瘍	1	0	0	0	-	-	-	-
		包皮腺腫大	0	1	0	0	-	-	-	-
		精嚢化膿性炎	1	0	0	0	-	-	-	-
		精嚢分泌液貯留	2	0	0	0	-	-	-	-
		精嚢肥大	0	6*	3	3	-	-	-	-
		精嚢膨大	0	0	3	0	-	-	-	-
		嚢腫	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巢	嚢腫	-	-	-	-	6	6	4	9
		嚢胞	-	-	-	-	0	3	3	0
		血腫	-	-	-	-	2	1	0	0
	子宮	壁肥厚	-	-	-	-	0	1	0	3
		蓄膿症	-	-	-	-	1	0	0	0
		嚢胞/子宮腺嚢胞	-	-	-	-	2	1	0	0
		内膜肥厚	-	-	-	-	0	1	0	0
		漿膜下血腫	-	-	-	-	0	0	0	1
		水腫	-	-	-	-	2	0	0	0
		乳頭状腺嚢腫	-	-	-	-	1	0	0	0
	膀胱	膀胱炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	間質線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
		大型ろ胞	0	0	0	0	0	0	1	0
		嚢腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	血腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨髓	芽細胞増殖	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚、皮下、乳腺	皮膚炎	5	2	2	1	0	1	1	0

- : 対象臓器なし

申請者注: 申請者が統計検定を行った。

*: $p < 0.05$ Fisherの直接確率検定 (両側)

表1 非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	41	41	41	40	41	41	41	40
	その他	尿道閉塞	3	0	1	1	0	0	0	0
		陰茎部出血、痂皮	0	0	0	1	0	0	0	0
		下顎・膿瘍	0	0	0	2	0	0	0	0
		腹腔内出血	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝・腎系球体・脾の循環 障害	0	0	0	1	0	0	0	0
		腹膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		腎性浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮下浮腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1
		全身性アミロイドーシス	1	1	4	3	1	1	3	2
		角膜炎	0	0	0	2	0	0	0	0
		左眼線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
		耳道炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		中耳炎	0	0	0	0	0	1	0	0

申請者注：申請者が Fisher の直接確率検定（両側）を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
6ヵ月 計画 屠殺	臓器	所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	その他	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	
12 ヵ月 計画 屠殺	臓器	所見\検査動物数	7	7	7	7	7	7	7	7	
	肺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	
	脾臓	細網細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0	
	膵臓	ラ氏島腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	その他	悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	1	1	1	
	臓器	所見\検査動物数	26	29	26	29	32	29	28	23	
死亡・ 切迫殺	肺	腺腫 (B)	6	3	3	2	2	3	5	4	
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	子宮	乳頭状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0	
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		多形性細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		紡錘型細胞肉腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0	
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮膚、皮下、 乳腺	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		細網細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		内涙腺乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		悪性リンパ腫 (M)	5	2	3	3	9	7	8	6	
	その他	骨髄性白血病 (M)	1	1	1	1	1	0	2	0	
		臓器	所見\検査動物数	15	12	15	11	9	12	13	17
		肺	腺腫 (B)	6	7	9	6	2	2	6	8
肝臓		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
脾臓	血管内皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0		
	細網細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	2		
胸腺	胸腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	1		
下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0		
精巣	間細胞腫 (B)	2	0	1	1	-	-	-	-		
前立腺	精嚢乳頭状腺腫 (B)	0	1	0	0	-	-	-	-		
	精嚢上皮腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-		
子宮	乳頭状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0		
脳	脈絡膜線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0		
	皮膚、皮下、 乳腺	乳がん (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
その他	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1		
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	1	1	1		

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を実施したが、有意差は認められなかった。

表2 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
全動物	臓器	所見\検査動物数	41	41	41	40	41	41	41	40
	肺	腺腫 (B)	12	10	12	8	4	5	11*	12*
	肝臓	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	血管内皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		細網細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	2
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	1	1
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	間細胞腫 (B)	2	0	1	1	-	-	-	-
	前立腺	精囊乳頭状腺腫 (B)	0	1	0	0	-	-	-	-
		精囊上皮腫 (B)	0	0	1	0	-	-	-	-
	子宮	乳頭状腺腫 (B)	-	-	-	-	0	2	0	0
	脳	脈絡膜線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚、皮下、 乳腺	乳がん (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		多形性細胞肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		紡錘型細胞肉腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	その他	細網細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		内涙腺乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	5	2	3	4	9	8	9	7
骨髄性白血病 (M)		1	1	1	1	1	0	2	0	
合計	検査動物数		41	41	41	40	41	41	41	40
	腫瘍数	良性	14	14	16	13	5	8	13	15
		悪性	6	4	6	6	10	9	13	9
	腫瘍総数		20	18	22	19	15	17	26	24
	担腫瘍動物数	良性	13	12	14	10	5	7	13*	14*
		悪性	6	4	5	6	10	9	13	9
担腫瘍動物数		19	16	19	15	14	14	25*	23*	

注) (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

申請者注 : 申請者が統計検定を行った。

* : $p < 0.05$ Fisher の直接確率検定 (片側)

(3) バリダマイシン原体のイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 7-3)

試験機関：(株) ポリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：2013年

検体：バリダマイシン原体

検体純度：

供試動物：ビーグル犬 (HRA ビーグル)、1群雌雄各4匹、投与開始時月齢；6ヵ月齢、

投与開始時体重；雄 7.1~9.5 kg、雌 6.7~8.8 kg

投与期間：1年間 (365日)

雄 (2012年8月28日~2013年8月27日)

雌 (2012年8月29日~2013年8月28日)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填し、50、150 および 500 mg/kg の投与量で1日1回1年間にわたって強制経口投与した。対照群には高用量群と同個数 (2個) の空ゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体のカプセルへの充填は週1回以上の頻度で計106回実施した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について、投与開始前は投与-1週から1日1回、投与期間中は1日2回 (投与前および投与6時間後)、視診、触診および聴診 (頰脈の有無等) により一般状態を観察した。さらに、以下に示す項目について投与-1週から1週間に1回 (投与期間中は投与前に)、詳細な身体検査を実施した。(1) 外観、被毛および各体部の状態、(2) 行動、発声、睡眠などの活動状況、(3) 振戦、痙攣などの神経反応、(4) 体位、四肢などの姿勢の異常、(5) 便の性状、(6) 嘔吐、排泄物の有無および性状、(7) 頭部および口腔内の状態、(8) 肛門および外陰部周囲の汚れ、(9) 全身の触診 (皮膚および被毛の状態、筋肉の緊張度、体温の異常、四肢および爪の状態など)、(10) 呼吸数、心拍数および脈拍数の計測、(11) 呼吸、心音、心拍および脈拍の異常 (聴診)

投与期間を通じて、いずれの投与群にも死亡あるいは切迫殺例はみられなかった。

詳細な身体検査を含む一般状態観察では、投与期間中、検体投与の影響と考えられる軟便が 500 mg/kg の雌雄全例で頻繁に（365 日中 32～286 日）観察された。

軟便は 50 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例、150 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例においても 365 日中 1～14 日認められたが、対照群の雄 2 例および雌 1 例とほぼ同等の発現頻度あるいは無処置ビーグル犬においても通常みられる頻度であることから、これらについては検体投与による影響ではないと考えられた。

嘔吐が対照群の雌雄ほぼ全例（雄 1 例を除く）、50 mg/kg 群の雄 1 例および雌 3 例、150 mg/kg 群の雄全例および雌 2 例、500 mg/kg 群の雌雄各 3 例で 365 日中 1～11 日認められたが、その発現頻度に用量相関性はみられず、また、対照群と概ね同程度の発現頻度であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

その他、粘性便が 50 mg/kg 群の雄 1 例および 500 mg/kg 群の雌 2 例に認められたが、いずれの動物もその頻度は 365 日中 1～4 日であり、無処置ビーグル犬においても通常みられる頻度であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

体重変化；投与開始前（投与-1 週）、投与開始日、その後は週 1 回（投与前）および剖検日（剖検前）に全動物の体重を測定した。

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

摂餌量；投与-1 週から投与期間を通じて毎日、全動物の摂餌量を測定し、1 週間の累積摂餌量からその 1 週間の 1 日当たりの平均摂餌量を週毎に求めた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示した。

項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		50	150	500	50	150	500
摂餌量	5	103	98	105	↓ ^a 82	↓ ^a 82	88
	18	100	108	100	94	86	↓ ^a 82
	35	102	114	↑ ^b 116	87	96	96
	36	101	110	113	↓ ^a 83	97	98
	37	103	114	114	↓ ^a 78	92	95
	38	99	108	108	↓ ^a 84	94	97
	43	101	115	109	↓ ^b 76	85	96
	52	112	↑ ^b 123	107	93	100	98

対照群との有意差検定は Dunnett 検定 (両側) (a) あるいは Dunnett 型順位和検定 (両側) (b) を用いて行った (↑ ↓: P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

統計学的に有意な変化として、平均摂餌量の低値が 50 mg/kg 群の雌で投与 5、36、37、38 および 43 週に、150 および 500 mg/kg 群の雌で投与 5 または 18 週に認められたが、用量相関性のない変化であった。また、平均摂餌量の高値が 150 および 500 mg/kg 群の雄で投与 52 または 35 週に認められたが、対照群値の変動に起因した変化であった。

個体別では、平均摂餌量の低値が 50 mg/kg 群の雌 1 例で投与 20、25、26、27 および 49 週に、150 mg/kg 群の雌 2 例で投与 23 週または投与 32 および 33 週に認められたが、用量相関性がなく、また、投与の進行との関連性もない一過性の変化であった。

血液学的検査；投与開始前 (投与-2 および-1 週)、投与 13、26 および 52 週時に全動物を対象として、撓側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網赤血球数、血小板数、白血球数、白血球分類 (絶対数)、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)						
		雄			雌			
		50	150	500	50	150	500	
平均赤血球血色素濃度	26	100	99	99	↑101	101	↑103	
白血球 分類	好塩基球	13	114	↑157	86	100	100	133
	大型非染色球	13	125	↑200	100	100	75	125
プロトロンビン時間	13	100	↑111	105	97	95	97	
活性化部分トロンボ プラスチン時間	26	↓93	95	↓94	97	85	86	

対照群との有意差検定は Dunnett 検定 (両側) を用いて行った (↑ ↓: P < 0.05, ↑ ↓: P < 0.01)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

統計学的に有意な変化として、平均赤血球血色素濃度の高値が 50 および 500 mg/kg 群の雌で投与 26 週に、好塩基球および大型非染色球の高値が 150 mg/kg 群の雄で投与 13 週に、プロトロンビン時間の延長が 150 mg/kg 群の雄で投与 13 週に、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が 50 および 500 mg/kg 群の雄で投与 26 週に認められたが、いずれも投与開始前値と大差ない変化、投与の進行と関連のない変化あるいは用量相関性のない変化であった。

血液生化学検査；投与開始前 (投与-2 および-1 週)、投与 13、26 および 52 週時に全動物を対象として、撓側皮静脈から血液を採取し、得られた血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

アルカリ性ホスファターゼ、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、血糖、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白質、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		50	150	500	50	150	500
アルブミン	13	100	97	94	↑107	107	103
アルブミン/グロブリン比	13	91	↓91	↓82	100	109	91

対照群との有意差検定は Dunnett 検定を用いて行った (↑↓: $P < 0.05$, ↑↓: $P < 0.01$)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

統計学的に有意な変化として、アルブミンの高値が 50 mg/kg 群の雌で投与 13 週に、アルブミン/グロブリン比の低値が 150 および 500 mg/kg 群の雄で投与 13 週に認められたが、いずれも投与開始前値と大差ない変化、投与の進行と関連のない変化あるいは用量相関性のない変化であった。

尿検査；投与開始前（投与-1 週）、投与 13、26 および 52 週時に全動物から採取した新鮮尿および蓄尿（約 22 時間）について、以下の項目を検査した。

新鮮尿；pH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈査、色調

蓄尿；尿量、浸透圧

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

尿潜血陽性反応および尿沈渣中赤血球が 50 mg/kg 群の雌 1 例で投与 26 週に、150 mg/kg 群の雌 2 例で投与 13 または 52 週に認められたが、これらは同時期に一般状態観察において観察された発情出血に伴う変化であると考えられた。

眼科学的検査；投与開始前（投与-1 週）、投与 26 および 52 週時に全動物を対象として、検査した。

投与期間を通じて、いずれの動物にも検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

投与 26 および 52 週の検査において、水晶体縫合線混濁（右眼）が 150 mg/kg 群の雄 1 例、硝子体遺残血管（両眼）が 150 mg/kg 群の雄 1 例、瞳孔膜遺残（右眼）が 150 mg/kg 群の雌 1 例および Retinal fold（右眼）が 150 mg/kg 群の雌 1 例で認められたが、いずれも同個体において投与前から認められている変化であり、また、投与の経過に伴う変化の増強もみられなかった。

臓器重量；最終投与の翌日に、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。なお、両側性器官は左右別々に測定し、合計値も算出した。

脳（大脳+小脳+延髄）、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、脾臓、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓（胆嚢を含む）、膵臓、腎臓、精巣、卵巣、精巣上体、子宮および前立腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		50	150	500	50	150	500
体重		100	100	106	97	93	100
前立腺	重量	↑199	151	149	—	—	—
	対体重比	↑204	153	147	—	—	—
卵巣 (左右合計)	重量	—	—	—	77	83	↓55
	対体重比	—	—	—	79	89	54

対照群との有意差検定はDunnnett検定を用いて行った（↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01）。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

—：該当せず

検体投与に起因した毒性変化は認められなかった。

統計学的に有意な変化として、卵巣の絶対重量（左右合計）の低値が500 mg/kg群の雌に認められたが、対体重比に統計学的有意差が認められないこと、また、病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、前立腺の絶対重量および対体重比の高値が50 mg/kg群の雄に認められたが、用量相関性のない変化であるため、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；最終投与の翌日に、全動物について剖検を行った。

認められた肉眼的病理所見を次表に示した。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	50	150	500	0	50	150	500
小脳	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性欠損	0	0	0	0	0	0	1	0

Fisher直接確率検定（有意水準0.05および0.01、両側検定）を用いて対照群との有意差検定を行ったが、統計学的有意差は認められなかった。

検体投与による影響はみられなかった。

小脳の一部欠損が 150 mg/kg 群の雌 1 例に認められたが、用量相関性はなく、病理組織学的には限局的な低形成であったことより、先天的な変化であり偶発性の変化であると考えられた。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

大脳、小脳、延髄、脊髄（頸部、胸部および腰部）、視神経、坐骨神経、眼球、涙腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、大動脈（大動脈弓）、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、子宮、前立腺、陰、乳腺、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、大腿部骨格筋および皮膚（腹部）

認められた主要な病理組織学的所見を表 1 に示した。

検体投与に起因した毒性変化は認められなかった。

検体投与の影響と考えられる変化として、盲腸、結腸および直腸の粘膜固有層にリンパ球を主とする軽微な細胞浸潤が 150 mg/kg 以上の群に認められた。しかし、これらの細胞浸潤は、90 日間反復経口投与毒性試験（資料 5-3）と同様に、いずれの部位においても粘膜固有層に限局したごく軽微なものであり、好中球、好酸球などの浸潤や粘膜上皮の変性あるいは壊死などの傷害性を示唆する変化は認められず、投与期間延長による程度の増強も認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

その他、諸臓器に種々の変化がみられたが、対照群でもみられる変化あるいは無処置ビーグル犬においても時折みられる変化であることから、いずれも偶発的な所見と考えられた。

以上の結果から、バリダマイシン原体のイヌに対する 1 間反復経口投与毒性試験における影響として、軟便が 500 mg/kg 群で頻繁に認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 150 mg/kg/日であると判断された。

表1 主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
		0	50	150	500	0	50	150	500
		投与量 (mg/kg)							
副腎	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	皮髓鉍質沈着 軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
小脳	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	血管周囲細胞浸潤 軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局的低形成 軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
大脳	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	血管周囲細胞浸潤 軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
心臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	細胞浸潤 軽微	1	0	0	0	1	0	0	0
	動脈炎 軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
盲腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜固有層細胞浸潤(リンパ球) 軽微	0	0	1	3	0	0	0	0
結腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜固有層細胞浸潤(リンパ球) 軽微	0	0	0	2	0	0	0	0
直腸	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜固有層細胞浸潤(リンパ球) 軽微	0	0	2	3	0	0	1	1
腎臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	糸球体脂質症 軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管再生 軽微	2	2	2	2	2	0	0	1
	硝子円柱 軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎乳頭鉍質沈着 軽微	4	4	4	4	4	4	4	4
	腎盂細胞浸潤 軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
	間質性細胞浸潤 軽微	1	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	小肉芽腫 軽微	4	3	4	4	4	4	4	4
	被膜線維化 軽微	0	0	0	0	1	0	1	0
肺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	血管周囲細胞浸潤 軽微	2	2	2	1	3	2	2	3
	間質性肺炎 軽微	0	1	1	0	0	0	2	0
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
延髄	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	血管周囲細胞浸潤 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0

Wilcoxon の順位和検定 (有意水準 0.05 および 0.01、両側検定) を用いて対照群との有意差検定を行ったが、統計学的有意差は認められなかった。

表1 主要な病理組織学的所見 (続き)

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	50	150	500	0	50	150	500
下垂体	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞 軽微	0	0	1	0	0	1	0	0
脾臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	動脈炎 軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
	Gandy-Gamna 体 軽微	0	0	3	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	4	4	4	4	-	-	-	-
	精細管萎縮 軽微	0	1	1	1	-	-	-	-
	部分的低形成 軽微	0	0	1	1	-	-	-	-
甲状腺	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	異所性胸腺 軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
	後嚢嚢胞 軽微	1	1	3	1	1	0	2	0

Wilcoxon の順位和検定 (有意水準 0.05 および 0.01、両側検定) を用いて対照群との有意差検定を行ったが、統計学的有意差は認められなかった。

-: 該当せず