



平成 15 年度

既存添加物の安全性に関する試験

(90 日間反復投与毒性試験)

マクロホモブシスガムのラットを用いる
90 日間反復経口投与毒性試験

国立医薬品食品衛生研究所 委託

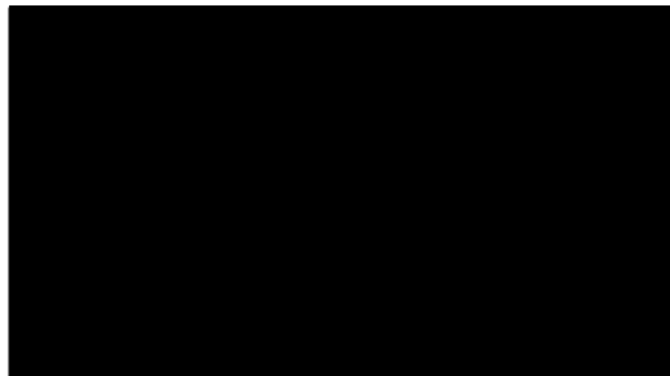




表 題 マクロホモプシスガムのラットを用いる 90 日間反復経口投与
毒性試験

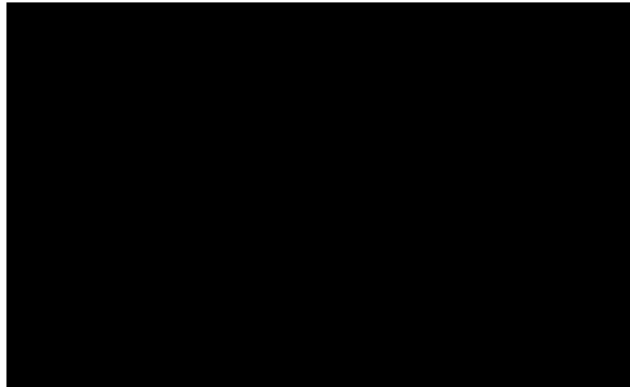
試験委託者 国立医薬品食品衛生研究所
東京都世田谷区上用賀 1-18-1

被験物質名 マクロホモプシスガム

試験項目 ラットを用いる 90 日間反復投与毒性試験

試験実施施設

請負契約者



マクロホモプシスガムのラットを用いる90日間反復経口投与毒性試験

試験責任者

要旨

マクロホモプシスガムは不完全菌類 (Macrophomopsis) の培養液より分離して得られたもので、主成分は多糖類である。今回、マクロホモプシスガムについて、雌雄ラットを用いて90日間反復経口投与による毒性試験を実施した。被験物質を0 (対照群), 100, 300および1000mg/kgの用量で90日間にわたり1日1回、強制的に反復経口投与し、投与期間終了後には剖検して病理学的に検討した。対照群には媒体である注射用水を投与した。

その結果、1000mg/kg投与群の雄では被験物質の投与により、血中のアルブミン濃度が低下した他、総コレステロール濃度の低下が認められた。一方、マクロホモプシスガムの毒性に起因すると考えられる一般状態、体重推移、摂餌量の異常はみられず、尿検査、眼科学検査、血液学検査成績ならびに器官重量、剖検所見ならびに病理組織学所見に特異な変化は認められなかった。以上のことから、マクロホモプシスガムの90日間反復経口投与時のNOAELは300mg/kgであると推定した。

A. 目的

既存添加物、マクロホモプシスガムを用いる90日間経口投与毒性試験を行い、安全性評価の資料を得ることを目的とした。

本試験は、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」(平成8年3月22日、衛化第29号)を参考に、「化学物質GLP」(平成15年11月21日、薬食発第1121003号、平成15・11・17、製局第3号、環企発第031121004号)を遵守して実施した。

B. 方法

1. 被験物質および媒体

被験物質であるマクロホモプシスガ

ム(日本食品添加物協会よりロット番号 [] のものを [] および [] に受領)は、淡褐色の粉末で、使用時まで冷蔵・遮光条件下に [] で保存した。

被験物質は注射用水(製造元、光製薬、製造番号 [])中に添加して均一に懸濁させ10%(w/v)懸濁液を調製した後、媒体で希釈し各濃度の懸濁液を調製した。被験物質は、天然物であり特定の分子量や分子構造をもつ成分を基に含量等を確認することが難しいため、被験物質の安定性、調製検体の含量および安定性は確認しなかった。投与検体の調製は、投与当日に行った。

対照群には媒体である注射用水を投与した。

2. 投与方法

投与経路は被験物質の使用方法を考慮して経口投与とし、投与容量は10mL/kgとした。投与は各動物1日1回、10時00分から11時23分の間に90回にわたり胃管を用いて強制的に行った。投与方法は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」に拠り選択したが、雌の投与期間は解剖、

検査等の正確を期すため雌雄の解剖日を別にする事を目的として、雄よりも1日延長した。

投与期間中の日数および週は、投与開始日をそれぞれ投与第1日および投与第1週の開始日として起算した。

3. 試験群

本試験の群構成および動物番号を以下に示す。

| 群 | 投与物質 | 投与量 (mg/kg) | 動物番号 | |
|------|------------|----------------|-------|-------|
| | | | 雄 | 雌 |
| 対照群 | 注射用水 | 0 | 1~10 | 41~50 |
| 低用量群 | マクロホモプシスガム | 100 | 11~20 | 51~60 |
| 中用量群 | マクロホモプシスガム | 300 | 21~30 | 61~70 |
| 高用量群 | マクロホモプシスガム | 1000 | 31~40 | 71~80 |

群分けは、検疫終了時の体重を基に体重別層化無作為抽出法により行った。個体識別は検疫並びに馴化期間中はフェルトペンで尾に入荷動物番号を標識し、飼育ケージには試験計画番号、性および入荷動物番号を表示した。群分け後はフェルトペンで尾に一連の個体番号を記入した。飼育ケージに試験計画番号、群（投与量）および動物番号を記入した群毎に色彩の異なるカードを掛け個体識別の補助とした。

4. 動物および飼育方法

日本チャールス・リバー厚木飼育センターより、雌雄の Fischer 系ラ

ット (F344/DuCrj, SPF) 各 47 匹を 5 週齢で購入し、検疫と馴化を兼ねて入荷日を含め 8 日間にわたり予備飼育した。予備飼育期間中、毎日一般状態を観察し、入荷日ならびに検疫終了日に体重を測定した。また、群分け前に 1 回、眼科学検査を実施した。試験には一般状態、体重の推移ならびに眼科学検査成績に著しい異常の認められなかった雌雄各 40 匹を使用した（入荷日：XXXXXXXXXX；入荷時体重、雄：81.0~91.8 g、雌：68.8~79.9 g；検疫終了時体重、雄：105.9~126.2 g、雌：87.2~101.8 g）。

動物は全飼育期間を通じて、許容

温度 21.0～25.0℃，許容湿度 40.0～75.0%，換気回数約 15 回/時，照明時間 12 時間（7～19 時点灯）に設定された飼育室内で，金属製金網床ケージ（220W × 270D × 190Hmm，日本ケージ）に個別収容し，固型飼料（CRF-1，オリエンタル酵母工業）および水道水（XXXXXXXXXX）を自由摂取させて飼育した。動物室の温度の実測値あるいは換算値は 22.0～23.5℃，湿度の実測値あるいは換算値は 39.0～61.5%であった。

使用した各ロットの飼料は，混入物の化学分析を日本食品分析センターで，微生物学検査および組成分析をオリエンタル酵母工業で実施し，その成績をXXXXXXXXXXにおける標準操作手順書に基づいて検討・確認した結果，異常は認められなかった。また，XXXXXXXXXXで水質検査を定期的実施し（4 回/年），その成績を水道法に基づく水質基準に従って検討・確認した結果，異常は認められなかった。

5. 検査法

一般状態の観察

全例について投与期間中毎日，投与前および投与後に一般状態を観察した。

体重および摂餌量の測定

全例について投与初日の投与前に体重を測定（投与第 1 週の測定）し，以降毎週 1 回の頻度で体重を測定し

た。さらに投与期間終了日および剖検日にも体重を測定した。

また，全例について毎週 1 回の体重測定日とその翌日に給餌器ごと餌の重量を測定し，差を摂餌量とした。

眼科学的検査

各群雌雄の動物番号が若い 5 匹について投与第 84 日に，双眼倒像鏡（バンテージ，キラー）ならびに眼底カメラ（ジェネシス，興和）を用いて角膜，虹彩，結膜，硝子体，水晶体および眼底を観察した。

尿検査

各群雌雄の動物番号が若い 5 匹について，投与第 86 日に代謝ケージに収容し次表の項目について検査した。ただし色調，混濁度，沈査ならびにクリニテック 200+を用いて試験紙を使用して行う半定量的な検査については，代謝ケージ収容当日排泄された尿を用いて，その他の項目については約 24 時間の蓄尿によって得られた尿を用いて検査した。

ナトリウムイオン，カリウムイオンおよび塩素イオンについては，求められた濃度に尿量を乗じて総排泄量を算出した。

| 項目 | 測定法 | 使用機器 |
|------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| 色調・混濁度 | 視診 | クリニテック 200+ |
| pH・潜血・蛋白・糖・ケトン体・ ビリルビン・ウロビリノーゲン | 試験紙法 | (バイエル・メディカル) |
| 沈渣 | 同上 | 同上 |
| 尿量 | 鏡検 | 光学顕微鏡 |
| 比重 | 計量 | 天秤 |
| ナトリウムイオン濃度 | 重量法 | 同上 |
| カリウムイオン濃度 | イオン電極法 | 全自動電解質分析装置 EA05(エイント [®] テイ) |
| 塩素イオン濃度 | 同上 | 同上 |

血液学的検査

投与期間終了時に18～24時間の絶食の後、ペントバルビタールナトリウム麻酔下にEDTA-2Kで抗凝固処理した注射筒を用

いて腹部後大静脈から採血し、検査した。次表に、測定項目、測定法および使用機器名を示した。

| 項目 | 測定法 | 使用機器 |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| 赤血球数(RBC) | 自動(電気抵抗法) | 血液自動分析装置 CELL-DYN3500(ダイバット) |
| 白血球数(WBC) | 同上(フローサイトメトリ・レーザー光散乱法/電気抵抗法) | 同上 |
| 血色素量(Hb) | 同上(吸光度法) | 同上 |
| 平均赤血球容積(MCV) | 同上(電気抵抗法) | 同上 |
| 血小板数 | 同上(電気抵抗法) | 同上 |
| ハトクリット値(Ht) | 計算($RBC \times MCV \times 0.001$) | |
| 白血球分類 | 自動(フローサイトメトリ・レーザー光散乱法) | 同上 |
| 平均赤血球血色素量(MCH) | 計算($Hb \times 1000 / RBC$) | |
| 平均赤血球血色素濃度(MCHC) | 計算($Hb \times 100 / Ht$) | |

赤血球系には被験物質投与による影響は疑われないことから、試験計画の通り網状赤血球比率の測定は行なわなかった。

血液生化学的検査

投与期間終了時にペントバルビタール

ナトリウム麻酔下に腹部後大静脈から無処置注射筒を用いて採血した血液を遠心分離して得られた血清を用いて、以下の項目について検査した。

次表に、測定項目、測定法および使用機器名を示した。

| 項目 | 測定法 | 使用機器 |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 総蛋白質濃度 | ビuret法 | 生化学自動分析装置 COBAS-MIRA plus(ロシュ) |
| アルブミン濃度 | BCG法 | 同上 |
| 総コレステロール濃度 | コレステロールオキシゲナーゼ・HDAOS法 | 同上 |
| グルコース濃度 | ヘキシナーゼ・G-6-PDH法 | 同上 |
| 尿素窒素濃度(BUN) | ウレアゼ・G.I. DH法 | 同上 |
| クレアチニン濃度 | Jaffé法 | 同上 |
| アルカリフォスファターゼ(ALP)活性 | GSCC法 | 同上 |
| AST(GOT)活性 | IFCC法 | 同上 |
| ALT(GPT)活性 | 同上 | 同上 |
| γ-グルタミルトランスアミナーゼ(γ-GTP)活性 | 同上 | 同上 |
| トリグリセリド濃度 | GPO-HDAOS(グリセリン消去)法 | 同上 |
| 総ビリルビン濃度 | アゾビリルビン法 | 同上 |
| 無機リン濃度(Inorg. phos.) | モリブデン酸直接法 | 同上 |
| カルシウム濃度 | OCPC法 | 同上 |
| A/G比 | 計算 | 同上 |
| ナトリウムイオン濃度 | イオン電極法 | 全自動電解質分析装置 EA05(A&T) |
| カリウムイオン濃度 | 同上 | 同上 |
| 塩素イオン濃度 | 同上 | 同上 |
| 血清蛋白分画 | 電気泳動法 | 全自動電気泳動分析装置エハライザ(ヘルテ) |

病理学的検査

① 剖検および器官重量の測定

投与期間終了時生存していた全ての動物は採血後、放血致死させた後、剖検し器官および組織を肉眼的に観察するとともに、以下の器官の重量を測定し併せて各器官の体重に対する相対重量も算出した。

重量測定器官名：脳、下垂体、顎下腺および舌下腺、甲状腺および上皮小体、胸腺、心臓、肺、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精嚢(凝固腺重量を含む)、精巣上体、前立腺(腹側葉)、卵巣、子宮

病理組織学検査

全例について解剖時に以下の器官・組織を採取し精巢ならびに精巢上体はブアン液で、その他の器官は0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン液で固定した。対照群ならびに1000mg/kg群の全例については、固定器官・組織のうち、鼻腔(鼻甲介)およびジンバル腺を除く全ての器官・組織の組織学検査を行った。

固定器官・組織名：脳、脊髄、心臓、気管、気管支、肺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、

結腸, 直腸, 膵臓, 精巣, 精巣上体, 前立腺 (腹側葉), 精囊 (凝固腺を含む), 下垂体, 甲状腺, 上皮小体, 副腎, 大腿骨および大腿骨骨髓, 胸骨および胸骨骨髓, 胸腺, 頸部リンパ節, 腸間膜リンパ節, 眼球, ハーダー腺, 視神経, 骨格筋 (下腿部), 坐骨神経, 鼻腔 (鼻甲介), 顎下腺, 舌下腺, ジンバル腺, 大動脈, 皮膚 (腹部), 卵巣, 卵管, 膣, 子宮, 乳腺および病変部

6. 統計学的処理法

体重, 摂餌量, 半定量検査を除く尿検査および血液学検査, 血液生化学検査の値ならびに器官重量は, 群ごとに平均値および標準偏差を求めた. 次に, Bartlett の方法により分散の一樣性について検定 (有意水準 5%) を行い, 分散が一樣である場合には一元配置型の分散分析を, 一樣でない場合は, Kruskal-Wallis の順位検定を実施した. 一元配置型の分散分析の結果, 群間に有意性が認められる (有意水準 5%) 場合は Dunnett 法により多重比較検定を実施した. 一方, Kruskal-Wallis の順位検定の結果, 群間に有意性 (有意水準 5%) が認められる場合には, 数値を順位変換した後, Dunnett 型の検定法で多重比較検定を実施した. ただし, いずれかの群で分散が 0 となった場合には Bartlett の検定は行わずに, Kruskal-Wallis の順位検定を行い, その結果, 群間に有意性が認められた場合 (有意水準 5%) には Dunnett 型の検定法により多重比較を行った. 一方, 病理組織所見の集計においてグレード分けしたデータについては Mann-Whitney の U 検定により, また陽性グレードの合計値は Fisher の直接確率の片側検定により, 対

照群と 1000mg/kg 投与群との間の有意差検定を行った (有意水準 5%). 眼科学的検査におけるそれぞれの所見についても, Fisher の直接確率の片側検定により検定した (有意水準 5%).

C. 結果

1. 死亡状況

雌雄とも投与期間中に死亡は認められなかった.

2. 一般状態 (Table 1, 2)

生存例雄の 300mg/kg 投与群の 1 例においては, 投与 53 回の投与後, 異常呼吸音が認められ, 翌日以降も継続的に観察されたが, 投与第 57 日の投与前までには回復した. この異常は用量相関性のない変化であり, 一過性で投与が継続されているにもかかわらず回復したことから, 被験物質の毒性学的変化による影響ではないと考えられる. この他の動物では雌雄とも異常な一般状態は観察されなかった.

3. 体重および摂餌量の推移 (Table 3~6)

1000mg/kg 投与群では雄で投与第 29 日雌雄とも体重推移ならびに摂餌量に, 被験物質投与によると考えられる異常は認められなかった.

4. 眼科学的検査成績 (Table 7, 8)

眼科学的検査の結果, 角膜表面の砂状の混濁が雄では全ての群で少数例に, 雌では対照群および 1000mg/kg 投与群の各 1 例で認められた他, 水晶体の軽度の混濁が雌の 100mg/kg 投与群の 1 例で, 眼底反射の亢進が雄の対照群, 雌の対照群, 100 ならび

に 300mg/kg 投与群の各 1 例でそれぞれみられたが、被験物質投与群と対照群で発現頻度に有意差がみられなかったことから、被験物質投与による影響ではないと判断した。雌雄各群で硝子体動脈遺残が認められたが、いずれも対照群においても認められる変化であり、発現頻度にも影響がみられないことから、被験物質投与による影響ではないと判断した。

5. 尿検査成績 (Table 9, 10)

雄の 1000mg/kg 投与群においては尿比重の有意な低下が認められたが、同群においては尿量が増加する傾向を示したことから、この尿量増加の二次的影響と考えられた。この尿量増加と尿比重の低下は、雌では認められず、雄の 1000mg/kg 投与群においても尿中電解質には変化が認められないことから、偶発的なものと考えられる。雄の 300mg/kg 以下の投与群、雌の各投与群では、いずれの検査項目にも異常は観察されなかった。

6. 血液学的検査成績 (Table 11, 12)

雌では 100 ならびに 1000mg/kg 投与群で白血球数の低下が認められたが、白血球分類には影響がみられないことから被験物質投与の影響ではないと判断した。雌雄の他の検査項目に異常は認められなかった。

7. 血液生化学的検査成績 (Table 13-16)

雄の 1000mg/kg 投与群ではアルブミン濃度ならびに総コレステロール濃度の低下が、雌の 100 ならびに 1000mg/kg 投与群ではアルブミン濃度の低下が、さらに雌の 1000mg/kg 投与群では総蛋白質濃度の低

下がみられた。一方、血清蛋白分画測定の結果、雄の 300mg/kg 以上の投与群で β グロブリン濃度比の増加とアルブミン量の低下が、さらに雄の 1000mg/kg 投与群ではアルブミン濃度比の低下が認められ、雌の 1000mg/kg 投与群では β グロブリン量の減少がみられた。

以上の他には各検査項目に異常は観察されなかった。

8. 病理学的所見

器官重量 (Table 17-20)

雌雄とも、絶対重量、相対重量のいずれにも対照群と比較して有意差はみられなかった。

剖検所見 (Table 21, 22)

雌の 300mg/kg 投与群の 1 例で、子宮頸部に結節が認められたが、1000mg/kg 投与群には同様の所見は認められなかったことから、被験物質投与による影響ではないと判断した。

病理組織学的所見 (Table 23, 24)

限局性の心筋変性および線維化が、雄の対照群の 1 例と 1000 mg/kg 投与群の 2 例で認められたが、いずれもその程度は極めて軽く、発現頻度も低いことから偶発所見と判断した。

肺においては動脈の鉍質沈着が雄の 1000mg/kg 投与群の 1 例ならびに雌の対照群の 2 例に、肺胞泡沫細胞の集簇が雌の対照群の 2 例に、それぞれ認められたが、いずれもその程度は極めて軽く、発現頻度が 1000mg/kg 投与群において増加する傾向がないことから、被験物質投与との関係は

ないものと判断した。

甲状腺においては異所性胸腺が雄の対照群の5例ならびに1000mg/kg投与群の4例および雌の対照群ならびに1000mg/kg投与群の各2例に、鰓嚢体が雌雄の1000mg/kg投与群の各1例にそれぞれみられたが、いずれもその発現頻度が用量に依存しないことから、被験物質投与との関係はないものと判断した。

胸腺の萎縮が、雄では対照群の1例ならびに1000mg/kg投与群の2例で、雌では1000mg/kg投与群の1例でみられたが、いずれもその程度は極めて軽く、発現頻度が1000mg/kg投与群においても増加する傾向がないことから、被験物質投与との関係はないものと判断した。

肝臓においては小肉芽腫が雌の対照群の3例ならびに1000mg/kg投与群の2例に、単細胞壊死が雌の対照群の1例でみられたが、いずれもその程度は極めて軽く、発現頻度が1000mg/kg投与群において増加する傾向がないことから、被験物質投与との関係はないものと判断した。

腸間膜リンパ節においては小肉芽腫が雌の対照群の2例ならびに1000mg/kg投与群の1例に認められたが、発現頻度が1000mg/kg投与群において増加する傾向がないことから、被験物質投与との関係はないものと判断した。

脾臓においては髄外造血ならびに褐色色素の沈着が雌雄の全例で認められたが、その程度に対照群と1000mg/kg投与群の間で差は認められなかった。

腎臓においては、雄では好酸性小体ならびに近位尿細管の硝子滴が全例で認められたが、その程度に対照群と1000mg/kg

投与群の間で差は認められなかった。雄では好塩基性尿細管が対照群ならびに1000mg/kg投与群の各5例で観察され、雌では近位尿細管の褐色色素が対照群ならびに1000mg/kg投与群の各4例、皮髄境界部の鈣質沈着が対照群の2例、1000mg/kg投与群の4例に認められたが、いずれもその程度ならびに発現頻度に対照群と1000mg/kg投与群の間で有意な差は認められなかった。

副腎では束状帯の空胞変性が対照群ならびに1000mg/kg投与群の各9例でみられたが、その程度に対照群と1000mg/kg投与群の間で差は認められなかった。

ハーダー氏腺においてはリンパ球浸潤が雄では対照群の1例ならびに1000mg/kg投与群の2例で、雌では対照群の3例ならびに1000mg/kg投与群の5例にみられたが、その発現頻度ならびに程度に1000mg/kg投与群において増加する傾向がないことから、被験物質投与との関係はないものと判断した。

大腿骨髄においては小肉芽腫が雄の対照群の1例、雌の対照群の8例および雌の1000mg/kg投与群の4例で認められたが、その程度と発現頻度には対照群と1000mg/kg投与群の間で有意な差は認められなかった。

以上の他、肺の骨化生が対照群の雌雄の各1例に、網膜ならびに視神経の変性が雄の対照群の1例ならびに雌の対照群の2例に、視索の変性が雌の対照群の2例にそれぞれみられたが、いずれも対照群にのみ認められた変化であり、被験物質投与との関係はない。

剖検所見で子宮頸部に結節が認められ

た 300mg/kg 投与群の 1 例の子宮では、表皮性の嚢胞が認められたが、1000mg/kg 投与群には認められない変化であり被験物質投与とは無関係な変化と考えられた。

D. 考察および結論

血液生化学検査において雌雄の 1000mg/kg 投与群では BCG 法で測定したアルブミン濃度の低下がみられ、さらに雌の 1000mg/kg 投与群では総蛋白質濃度の低下がみられたため、血清蛋白分画を測定した。血清蛋白分画測定の結果、雄では 300mg/kg 以上の投与群でアルブミン量の低下がみられ、1000mg/kg 投与群ではさらに濃度比の低下がみられた。以上の結果、1000mg/kg 投与群の雄では被験物質の投与により、血中アルブミン濃度が低下している可能性を否定できなかった。一方、300mg/kg 投与群ではアルブミン量の低下はみられたが、BCG 法で測定したアルブミン濃度ならびに電気泳動法によるアルブミン濃度比ともに変化がなかったこと、アルブミン量の変化は数値としても極く軽度であることから、被験物質投与による影響ではないと考えられた。一方、雌では BCG 法でアルブミン濃度の低下が散見されたが、血清蛋白分画の測定結果には濃度比、量とも影響がみられないことから、BCG 法でのアルブミン濃度の有意差は再現されず偶発的なものと判断された。血中アルブミン濃度低下の原因としては栄養失調、肝の実質障害等によるタンパク合成能の低下と、腎臓疾患、浮腫、腹水等による血管外への流出が考えられるが、本試験においては肝臓、腎臓とも被験物質の影響を伺わせる異常は観察されず、消瘦や極端な低

体重、浮腫や出血等の所見はみられていないことから、雄の 1000mg/kg 投与群でみられたアルブミン濃度低下の原因は明らかではなかった。

一方、蛋白分画測定の結果、雄の 300mg/kg 以上の投与群で β グロブリン濃度比の増加が、雌の 1000mg/kg 投与群では β グロブリン量の低下がみられたが、 β グロブリン濃度比の雄における増加はアルブミン濃度比低下の影響による二次的な変化であり、雌における β グロブリン量の低下は、算出のための計算に用いた BCG 法による総蛋白質濃度が低下していたことによる、二次的な影響と考えられた。雌の 1000mg/kg 投与群で認められた総蛋白質濃度の低下については、アルブミン・グロブリン比には変化がなく、血清蛋白分画の測定結果にも変化がみられないことから、なんらかの影響によって濃度が変化したとするには根拠が薄いと考えられた。

この他、雄の 1000mg/kg 投与群では総コレステロール濃度の低下が認められた。

以上のほか、マクロホモプシスガムの 90 日間反復投与によって、一般状態、体重推移、摂餌量に異常はみられず、尿検査、眼科学検査、血液学検査成績、器官重量、剖検所見ならびに病理組織学所見に投与に起因すると考えられる変化が認められないことから、90 日間反復経口投与時の NOAEL は 300mg/kg であると結論した。

Table 1

Clinical signs in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | 0 ^{a)} | 100 | 300 | 1000 |
|-----------------------|-----------------|-----|-----|------|
| Number of animals | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Abnormality | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Clinical signs | | | | |
| Abnormal breath-sound | 0 | 0 | 1 | 0 |

Values are number of animals with clinical signs

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Table 2

Clinical signs in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | 0 ^{a)} | 100 | 300 | 1000 |
|-------------------------------------|-----------------|-----|-----|------|
| Number of animals | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Abnormality | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clinical signs | | | | |
| No abnormality in general condition | 0 | 0 | 0 | 0 |

Values are number of animals with clinical signs

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Table 3

Body weight in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Days of administration | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 36 | 43 | 50 | 57 | 64 | 71 | 78 | 85 | 90 | |
| 0 ^{a)} | 123.2 ± 2.8 (10) | 152.5 ± 6.4 (10) | 179.9 ± 9.8 (10) | 201.7 ± 13.1 (10) | 217.8 ± 14.9 (10) | 231.1 ± 16.4 (10) | 242.0 ± 17.2 (10) | 251.9 ± 19.0 (10) | 261.5 ± 19.0 (10) | 268.7 ± 18.2 (10) | 275.3 ± 19.3 (10) | 281.0 ± 19.0 (10) | 284.6 ± 18.4 (10) | 287.3 ± 18.7 (10) | |
| 100 | 123.8 ± 3.1 (10) | 154.3 ± 3.7 (10) | 183.3 ± 4.9 (10) | 205.8 ± 4.1 (10) | 220.9 ± 3.9 (10) | 233.5 ± 4.9 (10) | 246.1 ± 6.0 (10) | 254.1 ± 6.7 (10) | 264.3 ± 7.1 (10) | 270.7 ± 6.3 (10) | 276.5 ± 6.3 (10) | 282.6 ± 6.3 (10) | 285.4 ± 5.5 (10) | 288.4 ± 6.7 (10) | |
| 300 | 124.6 ± 3.7 (10) | 154.1 ± 6.8 (10) | 183.0 ± 7.6 (10) | 206.5 ± 7.7 (10) | 222.3 ± 9.2 (10) | 236.9 ± 10.2 (10) | 247.0 ± 10.7 (10) | 257.2 ± 10.9 (10) | 262.7 ± 16.1 (10) | 271.5 ± 14.7 (10) | 274.7 ± 14.7 (10) | 281.7 ± 14.6 (10) | 283.2 ± 13.3 (10) | 286.6 ± 14.9 (10) | |
| 1000 | 123.7 ± 3.5 (10) | 152.7 ± 5.1 (10) | 180.8 ± 5.2 (10) | 203.6 ± 5.1 (10) | 221.8 ± 5.4 (10) | 236.2 ± 6.9 (10) | 246.6 ± 7.3 (10) | 256.8 ± 7.8 (10) | 266.2 ± 9.1 (10) | 273.8 ± 9.7 (10) | 278.7 ± 9.3 (10) | 285.0 ± 9.8 (10) | 288.4 ± 11.0 (10) | 291.1 ± 10.1 (10) | |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 4

Body weight in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Days of administration | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 36 | 43 | 50 | 57 | 64 | 71 | 78 | 85 | 91 | |
| 0 ^{a)} | 96.7 ±2.2 (10) | 110.9 ±3.8 (10) | 121.3 ±4.7 (10) | 130.2 ±5.4 (10) | 137.4 ±6.9 (10) | 142.4 ±7.3 (10) | 147.3 ±7.8 (10) | 150.1 ±7.8 (10) | 153.1 ±8.9 (10) | 156.0 ±9.4 (10) | 158.2 ±9.3 (10) | 162.3 ±10.3 (10) | 162.9 ±10.4 (10) | 164.9 ±9.6 (10) | |
| 100 | 97.5 ±2.7 (10) | 112.0 ±5.7 (10) | 122.5 ±4.5 (10) | 134.5 ±7.0 (10) | 141.0 ±7.1 (10) | 146.3 ±9.0 (10) | 150.8 ±8.9 (10) | 154.5 ±10.1 (10) | 157.5 ±11.8 (10) | 160.8 ±11.5 (10) | 163.6 ±11.1 (10) | 165.0 ±11.8 (10) | 166.4 ±11.3 (10) | 168.1 ±11.5 (10) | |
| 300 | 98.1 ±3.1 (10) | 114.0 ±3.6 (10) | 123.8 ±4.6 (10) | 133.9 ±4.6 (10) | 141.8 ±3.6 (10) | 147.4 ±3.6 (10) | 152.1 ±4.0 (10) | 156.0 ±4.4 (10) | 158.8 ±4.9 (10) | 161.9 ±4.6 (10) | 164.2 ±5.7 (10) | 166.8 ±4.8 (10) | 168.3 ±4.2 (10) | 169.3 ±4.6 (10) | |
| 1000 | 97.0 ±3.0 (10) | 111.5 ±2.8 (10) | 121.2 ±3.1 (10) | 131.0 ±3.4 (10) | 138.2 ±3.5 (10) | 142.9 ±4.0 (10) | 148.0 ±4.0 (10) | 150.7 ±5.6 (10) | 153.0 ±4.6 (10) | 155.6 ±5.2 (10) | 157.6 ±6.7 (10) | 160.5 ±6.5 (10) | 162.0 ±6.8 (10) | 162.9 ±6.7 (10) | |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 5

Food intake in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Days of administration | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| | 1-2 | 8-9 | 15-16 | 22-23 | 29-30 | 36-37 | 43-44 | 50-51 | 57-58 | 64-65 | 71-72 | 78-79 | 85-86 | 89-90 | |
| 0 ^{a)} | 14.2 ±0.8 (10) | 14.9 ±1.3 (10) | 16.1 ±1.7 (10) | 15.7 ±1.5 (10) | 14.3 ±1.6 (10) | 13.9 ±1.7 (10) | 13.4 ±1.7 (10) | 13.5 ±2.1 (10) | 12.9 ±1.6 (10) | 13.8 ±1.9 (10) | 13.5 ±1.6 (10) | 11.7 ±5.1 (10) | 13.2 ±0.9 (10) | 14.2 ±1.6 (10) | |
| 100 | 14.8 ±0.8 (10) | 14.5 ±1.4 (10) | 16.9 ±0.9 (10) | 15.8 ±1.1 (10) | 14.4 ±1.0 (10) | 14.2 ±0.9 (10) | 13.7 ±1.4 (10) | 14.6 ±0.8 (10) | 13.8 ±0.9 (10) | 13.8 ±1.4 (10) | 14.5 ±1.3 (10) | 14.1 ±1.0 (10) | 12.9 ±1.2 (10) | 15.1 ±1.1 (10) | |
| 300 | 14.9 ±0.6 (10) | 15.2 ±1.4 (10) | 16.3 ±1.2 (10) | 16.1 ±1.4 (10) | 15.3 ±0.8 (10) | 14.2 ±1.5 (10) | 13.5 ±1.2 (10) | 13.9 ±1.3 (10) | 13.5 ±1.7 (10) | 13.7 ±1.4 (10) | 13.8 ±1.1 (10) | 13.7 ±1.2 (10) | 12.6 ±1.0 (10) | 14.5 ±1.6 (10) | |
| 1000 | 14.1 ±1.0 (10) | 14.4 ±0.9 (10) | 15.7 ±1.2 (10) | 15.7 ±1.3 (10) | 15.0 ±1.4 (10) | 14.8 ±1.3 (10) | 14.0 ±1.0 (10) | 15.1 ±1.2 (10) | 14.2 ±0.8 (10) | 14.9 ±0.8 (10) | 14.9 ±1.6 (10) | 14.4 ±1.5 (10) | 13.5 ±1.3 (10) | 14.8 ±1.1 (10) | |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 6

Food intake in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Days of administration | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--|
| | 1-2 | 8-9 | 15-16 | 22-23 | 29-30 | 36-37 | 43-44 | 50-51 | 57-58 | 64-65 | 71-72 | 78-79 | 85-86 | 90-91 | |
| 0 ^{a)} | 11.1 ±0.8 (10) | 10.5 ±0.7 (10) | 10.9 ±1.0 (10) | 10.9 ±1.0 (10) | 9.6 ±0.9 (10) | 10.1 ±1.1 (10) | 9.1 ±1.1 (10) | 10.1 ±0.8 (10) | 9.7 ±1.5 (10) | 9.5 ±0.9 (10) | 9.8 ±0.7 (10) | 10.7 ±1.7 (10) | 8.9 ±1.6 (10) | 8.9 ±0.7 (10) | |
| 100 | 10.6 ±0.8 (10) | 10.4 ±0.7 (10) | 11.1 ±1.0 (10) | 10.8 ±1.6 (10) | 10.7 ±1.1 (10) | 10.3 ±1.7 (10) | 9.4 ±1.0 (10) | 9.7 ±1.0 (10) | 9.4 ±1.4 (10) | 9.9 ±1.6 (10) | 10.0 ±1.2 (10) | 9.7 ±1.2 (10) | 8.8 ±1.0 (10) | 9.3 ±1.0 (10) | |
| 300 | 11.4 ±0.8 (10) | 10.7 ±0.4 (10) | 11.0 ±1.2 (10) | 10.6 ±0.6 (10) | 10.7 ±0.7 (10) | 9.9 ±1.0 (10) | 10.2 ±1.5 (10) | 9.5 ±1.0 (10) | 9.4 ±1.3 (10) | 10.1 ±1.1 (10) | 10.5 ±0.9 (10) | 9.6 ±1.1 (10) | 8.7 ±1.5 (10) | 9.3 ±1.3 (10) | |
| 1000 | 10.8 ±1.0 (10) | 10.6 ±1.2 (10) | 10.1 ±0.8 (10) | 11.1 ±0.7 (10) | 9.9 ±1.4 (10) | 10.4 ±1.2 (10) | 9.6 ±1.5 (10) | 9.4 ±1.6 (10) | 9.5 ±1.2 (10) | 9.5 ±1.7 (10) | 10.1 ±0.9 (10) | 9.7 ±1.2 (10) | 9.0 ±1.8 (10) | 9.0 ±0.9 (10) | |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 7

Ophthalmological findings in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 84 days

| Dose (mg/kg) | Number of animals | Corneal opacity like the sands | | Opacity in lens | | Persistent hyaloid artery | | Hyperreflectivity in fundus | |
|-----------------|-------------------|--------------------------------|-----|-----------------|-----|---------------------------|-----|-----------------------------|-----|
| | | - | E B | - | E B | - | E B | - | E B |
| 0 ^{a)} | 5 | 4 | 0 1 | 5 | 0 0 | 0 | 0 5 | 4 | 1 0 |
| 100 | 5 | 3 | 1 1 | 5 | 0 0 | 0 | 0 5 | 5 | 0 0 |
| 300 | 5 | 3 | 0 2 | 5 | 0 0 | 0 | 0 5 | 5 | 0 0 |
| 1000 | 5 | 3 | 0 2 | 5 | 0 0 | 0 | 0 5 | 5 | 0 0 |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)
-, not observed

E, observed on either right or left eye

B, observed on the both eyes

Table 8

Ophthalmological findings in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 84 days

| Dose (mg/kg) | Number of animals | Corneal opacity like the sands | | Opacity in lens | | Persistent hyaloid artery | | Hyperreflexivity in fundus | | | | |
|-----------------|-------------------|--------------------------------|---|-----------------|---|---------------------------|---|----------------------------|---|---|---|---|
| | | E | B | E | B | E | B | E | B | | | |
| 0 ^{a)} | 5 | 4 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 1 | 0 |
| 100 | 5 | 5 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 | 4 | 1 | 0 |
| 300 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 1 | 0 |
| 1000 | 5 | 4 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

-, not observed

E, observed on either right or left eye

B, observed on the both eyes

Table 10

Urinalysis in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 86 days

| Dose (mg/kg) | Number of animals | Quality ^{a)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-------------------------|-----------------------|--------|-------------------------|---|-----|-----|-----------------------|------|-----------------------|---|----------------------|---|-------------------------|---|----------------------------|---|----------------------------|---|---|---|
| | | Color | | Turbidity ^{b)} | | pH | | Protein ^{c)} | | Glucose ^{d)} | | Ketone ^{d)} | | Bilirubin ^{d)} | | Occult blood ^{d)} | | Urobilinogen ^{e)} | | | |
| | | Light | Yellow | - | + | 7.5 | 8.0 | 8.5 | ≥9.0 | - | ± | + | - | ± | + | - | ± | + | - | ± | + |
| 0 ^{d)} | 5 | 5 | 5 | 5 | 0 | 0 | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 4 | 1 |
| 100 | 5 | 5 | 5 | 5 | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 5 | 4 | 1 | 4 | 1 | 5 | 5 | 3 | 2 | |
| 300 | 5 | 5 | 5 | 5 | 0 | 0 | 1 | 4 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 5 | 0 | 5 | 5 | 5 | 0 | |
| 1000 | 5 | 5 | 5 | 5 | 1 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 1 | 5 | 4 | 1 | 4 | 1 | 5 | 5 | 4 | 1 | |

| Dose (mg/kg) | Number of animals | Urinary sediment ^{a)} | | | | | | | | | | Electrolyte, density ^{b)} (mEq/L) | | | | | | Electrolyte, gross volume ^{c)} (mEq/24 hr) | | | | |
|-----------------|-------------------------|--------------------------------|------|---------------------|------|--------------------|------|-------------------------------|------|-----------------------------------|-------|---|--------|-------|-------|-------|-------|--|-------|-------|-------|-------|
| | | Red blood cell | | White blood cell | | Epithelial cell | | Urine volume ^{d)} | | Specific gravity ^{e)} | | Na | | K | | Cl | | Na | | K | Cl | |
| | | N.O. | N.O. | A few | N.O. | N.O. | N.O. | 5 | 5 | 9.0 | ±1.7 | 1.044 | ±0.007 | 108.4 | ±17.5 | 200.6 | ±33.0 | 141.0 | ±27.0 | 0.96 | ±0.14 | 1.76 |
| 0 ^{d)} | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 9.0 | ±1.7 | 1.044 | ±0.007 | 108.4 | ±17.5 | 200.6 | ±33.0 | 141.0 | ±27.0 | 0.96 | ±0.14 | 1.76 | ±0.08 |
| 100 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 8.5 | ±2.7 | 1.044 | ±0.009 | 107.4 | ±31.1 | 202.9 | ±43.9 | 141.7 | ±41.0 | 0.85 | ±0.09 | 1.64 | ±0.08 |
| 300 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 11.7 | ±2.9 | 1.030 | ±0.005 | 73.0 | ±24.2 | 147.2 | ±29.5 | 96.6 | ±31.9 | 0.80 | ±0.12 | 1.66 | ±0.14 |
| 1000 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 9.2 | ±2.3 | 1.040 | ±0.010 | 108.4 | ±8.9 | 197.9 | ±29.5 | 140.3 | ±16.8 | 1.00 | ±0.25 | 1.77 | ±0.26 |

a), values represent as number of animals

b), -, negative

c), -, negative; ±, trace; +, 30 ≤ and < 100 mg/dL

d), -, negative; ±, trace; +, slight

e), ±, 0.1 ≤ and < 1.0 EU/dL; +, 1.0 ≤ and < 2.0 EU/dL

f), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

g), values represent as mean ± S.D. of 5 animals

N.O., not observed

Table 11

Hematological findings in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$) | Hemoglobin (g/dL) | Hematocrit (%) | MCV (fL) | MCH (pg) | MCHC (g/dL) |
|-----------------|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 0 ^{a)} | 947 ± 30 (10) | 15.8 ± 0.4 (10) | 47.0 ± 1.0 (10) | 49.6 ± 0.6 (10) | 16.7 ± 0.2 (10) | 33.6 ± 0.3 (10) |
| 100 | 945 ± 24 (10) | 15.8 ± 0.3 (10) | 47.2 ± 1.0 (10) | 49.9 ± 0.3 (10) | 16.7 ± 0.1 (10) | 33.4 ± 0.2 (10) |
| 300 | 940 ± 34 (10) | 15.6 ± 0.4 (10) | 46.8 ± 1.5 (10) | 49.8 ± 0.4 (10) | 16.6 ± 0.2 (10) | 33.4 ± 0.3 (10) |
| 1000 | 925 ± 29 (10) | 15.5 ± 0.5 (10) | 46.2 ± 1.4 (10) | 49.9 ± 0.3 (10) | 16.8 ± 0.2 (10) | 33.5 ± 0.3 (10) |

| Dose (mg/kg) | WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$) | Neutrophil (%) | Eosinophil (%) | Basophil (%) | Monocyte (%) | Lymphocyte (%) | Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$) |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---|
| 0 ^{a)} | 55.8 ± 7.6 (10) | 24 ± 4 (10) | 1 ± 0 (10) | 0 ± 0 (10) | 4 ± 2 (10) | 71 ± 4 (10) | 71.4 ± 3.4 (10) |
| 100 | 51.3 ± 8.0 (10) | 24 ± 7 (10) | 2 ± 1 (10) | 0 ± 0 (10) | 5 ± 2 (10) | 70 ± 9 (10) | 71.3 ± 4.9 (10) |
| 300 | 48.5 ± 8.5 (10) | 29 ± 7 (10) | 2 ± 1 (10) | 0 ± 0 (10) | 4 ± 1 (10) | 65 ± 8 (10) | 70.9 ± 4.5 (10) |
| 1000 | 56.4 ± 9.8 (10) | 27 ± 7 (10) | 2 ± 0 (10) | 0 ± 0 (10) | 4 ± 1 (10) | 68 ± 7 (10) | 74.4 ± 4.5 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean \pm S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 12

Hematological findings in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$) | Hemoglobin (g/dL) | Hematocrit (%) | MCV (fL) | MCH (pg) | MCHC (g/dL) |
|-----------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 0 ^{a)} | 873 ± 18 (10) | 15.6 ± 0.3 (10) | 46.2 ± 1.0 (10) | 53.0 ± 0.5 (10) | 17.8 ± 0.1 (10) | 33.6 ± 0.4 (10) |
| 100 | 858 ± 17 (10) | 15.3 ± 0.3 (10) | 45.6 ± 0.8 (10) | 53.1 ± 0.2 (10) | 17.8 ± 0.1 (10) | 33.5 ± 0.3 (10) |
| 300 | 860 ± 19 (10) | 15.3 ± 0.3 (10) | 45.6 ± 1.0 (10) | 53.0 ± 0.2 (10) | 17.8 ± 0.1 (10) | 33.6 ± 0.3 (10) |
| 1000 | 852 ± 18 (10) | 15.3 ± 0.3 (10) | 45.4 ± 0.9 (10) | 53.3 ± 0.4 (10) | 17.9 ± 0.2 (10) | 33.6 ± 0.3 (10) |

| Dose (mg/kg) | WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$) | Neutrophil (%) | Eosinophil (%) | Basophil (%) | Monocyte (%) | Lymphocyte (%) | Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$) |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|--|
| 0 ^{a)} | 53.1 ± 6.8 (10) | 18 ± 4 (10) | 1 ± 0 (10) | 0 ± 0 (10) | 3 ± 1 (10) | 78 ± 4 (10) | 70.9 ± 7.3 (10) |
| 100 | 43.6 ** ± 6.2 (10) | 21 ± 7 (10) | 2 ± 1 (10) | 0 ± 0 (10) | 3 ± 1 (10) | 74 ± 8 (10) | 72.6 ± 3.0 (10) |
| 300 | 52.9 ± 8.0 (10) | 22 ± 4 (10) | 2 ± 1 (10) | 0 ± 0 (10) | 4 ± 1 (10) | 73 ± 4 (10) | 71.6 ± 3.1 (10) |
| 1000 | 45.7 * ± 5.2 (10) | 22 ± 5 (10) | 2 ± 1 (10) | 0 ± 0 (10) | 4 ± 1 (10) | 74 ± 5 (10) | 70.1 ± 4.8 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean \pm S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*, significant difference from control, $p < 0.05$ **, significant difference from control, $p < 0.01$

Table 13

Blood biochemical findings in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Total protein (g/dL) | Albumin (g/dL) | A/G | BUN (mg/dL) | Creatinine (mg/dL) | Glucose (mg/dL) | Total cholesterol (mg/dL) | Tri-glyceride (mg/dL) |
|-----------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 0 ^{a)} | 6.3 ±0.1 (10) | 3.9 ±0.1 (10) | 1.65 ±0.07 (10) | 24 ± 2 (10) | 0.7 ±0.1 (10) | 137 ± 15 (10) | 59 ± 4 (10) | 54 ±15 (10) |
| 100 | 6.3 ±0.1 (10) | 3.9 ±0.1 (10) | 1.61 ±0.08 (10) | 23 ± 1 (10) | 0.7 ±0.1 (10) | 135 ± 9 (10) | 59 ± 4 (10) | 58 ±16 (10) |
| 300 | 6.2 ±0.2 (10) | 3.8 ±0.1 (10) | 1.59 ±0.08 (10) | 23 ± 1 (10) | 0.6 ±0.1 (10) | 132 ± 19 (10) | 55 ± 5 (10) | 51 ±9 (10) |
| 1000 | 6.1 ±0.2 (10) | 3.7 ^{**} ±0.1 (10) | 1.56 ±0.08 (10) | 23 ± 0 (10) | 0.7 ±0.1 (10) | 135 ± 12 (10) | 52 ^{**} ± 5 (10) | 50 ±23 (10) |

| Dose (mg/kg) | ALP (U/L) | ALT (GPT) (U/L) | AST (GOT) (U/L) | γ-GTP (U/L) | Total bilirubin (mg/dL) | Inorganic phosphorus (mg/dL) | Ca (mg/dL) | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) |
|-----------------|---------------------|-------------------|--------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 0 ^{a)} | 247 ± 14 (10) | 49 ± 7 (10) | 110 ±17 (10) | 2 ±4 (10) | 0.04 ±0.02 (10) | 6.6 ±0.5 (10) | 9.8 ±0.2 (10) | 145.2 ± 0.5 (10) | 3.93 ±0.26 (10) | 106.3 ± 1.0 (10) |
| 100 | 236 ± 16 (10) | 55 ±13 (10) | 115 ±22 (10) | 0 ±0 (10) | 0.03 ±0.01 (10) | 6.9 ±0.6 (10) | 9.8 ±0.2 (10) | 144.7 ± 0.9 (10) | 4.18 ±0.21 (10) | 106.3 ± 1.1 (10) |
| 300 | 239 ± 19 (10) | 54 ±12 (10) | 119 ±24 (10) | 1 ±1 (10) | 0.04 ±0.02 (10) | 6.9 ±0.7 (10) | 9.7 ±0.2 (10) | 145.1 ± 0.6 (10) | 4.10 ±0.23 (10) | 106.0 ± 0.8 (10) |
| 1000 | 235 ± 10 (10) | 52 ± 9 (10) | 109 ±13 (10) | 1 ±0 (10) | 0.05 ±0.04 (10) | 7.4 ±1.2 (10) | 9.7 ±0.3 (10) | 144.8 ± 0.7 (10) | 4.13 ±0.24 (10) | 106.3 ± 0.7 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)
Values represent as mean ± S.D.

^{**}, significant difference from control, p<0.01

Table 14

Blood biochemical findings in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Total protein (g/dL) | Albumin (g/dL) | A/G | BUN (mg/dL) | Creatinine (mg/dL) | Glucose (mg/dL) | Total cholesterol (mg/dL) | Tri-glyceride (mg/dL) |
|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|
| 0 ^{a)} | 5.9 ±0.2 (10) | 3.9 ±0.1 (10) | 1.92 ±0.15 (10) | 23 ± 2 (10) | 0.7 ±0.1 (10) | 118 ± 13 (10) | 72 ± 7 (10) | 18 ±6 (10) |
| 100 | 5.8 ±0.2 (10) | 3.7* ±0.1 (10) | 1.82 ±0.10 (10) | 23 ± 2 (10) | 0.7 ±0.1 (10) | 115 ± 5 (10) | 70 ± 6 (10) | 21 ±4 (10) |
| 300 | 5.8 ±0.2 (10) | 3.8 ±0.1 (10) | 1.86 ±0.12 (10) | 22 ± 2 (10) | 0.7 ±0.1 (10) | 119 ± 9 (10) | 69 ± 4 (10) | 21 ±8 (10) |
| 1000 | 5.6** ±0.2 (10) | 3.7* ±0.1 (10) | 1.96 ±0.13 (10) | 22 ± 2 (10) | 0.7 ±0.1 (10) | 115 ± 8 (10) | 69 ± 3 (10) | 23 ±4 (10) |

| Dose (mg/kg) | ALP (U/L) | ALT (GPT) (U/L) | AST (GOT) (U/L) | γ-GTP (U/L) | Total bilirubin (mg/dL) | Inorganic phosphorus (mg/dL) | Ca (mg/dL) | Na (mEq/L) | K (mEq/L) | Cl (mEq/L) |
|-----------------|---------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 0 ^{a)} | 187 ± 24 (10) | 38 ± 5 (10) | 98 ±11 (10) | 1 ±0 (10) | 0.05 ±0.04 (10) | 6.6 ±0.4 (10) | 9.5 ±0.2 (10) | 145.5 ± 1.2 (10) | 3.99 ±0.27 (10) | 110.8 ± 1.6 (10) |
| 100 | 184 ± 22 (10) | 38 ± 4 (10) | 97 ±14 (10) | 1 ±0 (10) | 0.04 ±0.05 (10) | 6.8 ±1.0 (10) | 9.5 ±0.2 (10) | 145.2 ± 0.6 (10) | 3.85 ±0.23 (10) | 110.5 ± 1.6 (10) |
| 300 | 171 ± 20 (10) | 37 ± 3 (10) | 92 ±4 (10) | 1 ±0 (10) | 0.03 ±0.03 (10) | 6.4 ±1.0 (10) | 9.5 ±0.3 (10) | 145.0 ± 1.0 (10) | 3.96 ±0.34 (10) | 111.0 ± 1.8 (10) |
| 1000 | 177 ± 21 (10) | 39 ± 7 (10) | 92 ±11 (10) | 1 ±1 (10) | 0.05 ±0.03 (10) | 6.7 ±0.8 (10) | 9.5 ±0.2 (10) | 144.9 ± 0.7 (10) | 3.84 ±0.28 (10) | 110.9 ± 1.4 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*, significant difference from control, p<0.05

**, significant difference from control, p<0.01

Table 15

Protein fraction changes in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Albumin (%) | α_1 -globulin (%) | α_2 -globulin (%) | β -globulin (%) | γ -globulin (%) | A/G | Albumin (g/dL) | α_1 -globulin (g/dL) | α_2 -globulin (g/dL) | β -globulin (g/dL) | γ -globulin (g/dL) |
|-----------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 0 ^{a)} | 44.3 ± 0.6 (10) | 23.4 ± 0.6 (10) | 9.9 ± 0.4 (10) | 17.9 ± 0.5 (10) | 4.5 ± 0.5 (10) | 0.80 ±0.02 (10) | 2.8 ± 0.0 (10) | 1.5 ± 0.1 (10) | 0.6 ± 0.0 (10) | 1.1 ± 0.0 (10) | 0.3 ± 0.0 (10) |
| 100 | 44.2 ± 1.0 (10) | 23.7 ± 0.6 (10) | 9.8 ± 0.3 (10) | 18.1 ± 0.5 (10) | 4.3 ± 0.5 (10) | 0.79 ±0.03 (10) | 2.8 ± 0.1 (10) | 1.5 ± 0.1 (10) | 0.6 ± 0.0 (10) | 1.1 ± 0.0 (10) | 0.3 ± 0.0 (10) |
| 300 | 43.5 ± 1.2 (10) | 23.3 ± 0.5 (10) | 9.9 ± 0.4 (10) | 18.6 [*] ± 0.5 (10) | 4.7 ± 0.7 (10) | 0.77 ±0.04 (10) | 2.7 [*] ± 0.1 (10) | 1.5 ± 0.1 (10) | 0.6 ± 0.0 (10) | 1.2 ± 0.1 (10) | 0.3 ± 0.1 (10) |
| 1000 | 43.1 [*] ± 0.8 (10) | 23.6 ± 0.8 (10) | 9.7 ± 0.5 (10) | 19.0 ^{**} ± 0.7 (10) | 4.6 ± 0.5 (10) | 0.76 ^{**} ±0.03 (10) | 2.6 ^{**} ± 0.1 (10) | 1.4 ± 0.1 (10) | 0.6 ± 0.0 (10) | 1.2 ± 0.1 (10) | 0.3 ± 0.0 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

^{*}, significant difference from control, p<0.05^{**}, significant difference from control, p<0.01

Table 16

Protein fraction changes in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Albumin (%) | α_1 -globulin (%) | α_2 -globulin (%) | β -globulin (%) | γ -globulin (%) | A/G | Albumin (g/dL) | α_1 -globulin (g/dL) | α_2 -globulin (g/dL) | β -globulin (g/dL) | γ -globulin (g/dL) |
|-----------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 0 ^{a)} | 48.7 ± 2.2 (10) | 18.3 ± 0.7 (10) | 8.3 ± 0.6 (10) | 18.8 ± 1.0 (10) | 5.9 ± 0.9 (10) | 0.95 ± 0.08 (10) | 2.9 ± 0.1 (10) | 1.1 ± 0.1 (10) | 0.5 ± 0.1 (10) | 1.1 ± 0.1 (10) | 0.4 ± 0.1 (10) |
| 100 | 49.8 ± 2.5 (10) | 18.6 ± 1.0 (10) | 7.9 ± 0.6 (10) | 18.0 ± 1.0 (10) | 5.7 ± 0.7 (10) | 1.00 ± 0.10 (10) | 2.9 ± 0.1 (10) | 1.1 ± 0.1 (10) | 0.5 ± 0.1 (10) | 1.1 ± 0.1 (10) | 0.3 ± 0.1 (10) |
| 300 | 48.8 ± 2.0 (10) | 19.1 ± 0.8 (10) | 8.0 ± 0.5 (10) | 18.6 ± 1.0 (10) | 5.6 ± 0.4 (10) | 0.96 ± 0.08 (10) | 2.8 ± 0.1 (10) | 1.1 ± 0.0 (10) | 0.5 ± 0.0 (10) | 1.1 ± 0.1 (10) | 0.3 ± 0.0 (10) |
| 1000 | 49.1 ± 1.7 (10) | 18.5 ± 1.2 (10) | 8.4 ± 0.7 (10) | 18.6 ± 0.8 (10) | 5.4 ± 0.7 (10) | 0.97 ± 0.07 (10) | 2.7 ± 0.1 (10) | 1.0 ± 0.1 (10) | 0.5 ± 0.0 (10) | 1.0* ± 0.1 (10) | 0.3 ± 0.1 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*, significant difference from control, $p < 0.05$

Table 17

Absolute organ weight in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Terminal body weight (g) | Brain (mg) | Thymus (mg) | Heart (mg) | Lung (mg) | Liver (mg) | Kidneys (mg) | Spleen (mg) | Submaxillary glands (mg) |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 0 ^{a)} | 265.3 ± 17.4 (10) | 1813.6 ± 31.3 (10) | 125.3 ± 15.9 (10) | 833.0 ± 58.4 (10) | 805.5 ± 56.3 (10) | 6636.7 ± 460.3 (10) | 1665.8 ± 108.5 (10) | 523.1 ± 46.6 (10) | 405.9 ± 22.0 (10) |
| 100 | 267.4 ± 6.3 (10) | 1816.9 ± 27.0 (10) | 116.9 ± 27.4 (10) | 829.6 ± 39.2 (10) | 792.1 ± 27.8 (10) | 6694.9 ± 264.6 (10) | 1665.7 ± 86.3 (10) | 518.5 ± 31.3 (10) | 408.4 ± 18.5 (10) |
| 300 | 265.7 ± 14.0 (10) | 1825.6 ± 18.6 (10) | 118.8 ± 23.7 (10) | 822.6 ± 58.6 (10) | 797.5 ± 54.0 (10) | 6603.7 ± 501.4 (10) | 1719.2 ± 132.2 (10) | 536.2 ± 26.7 (10) | 407.8 ± 41.7 (10) |
| 1000 | 269.6 ± 9.9 (10) | 1809.0 ± 42.7 (10) | 112.2 ± 21.4 (10) | 821.6 ± 39.5 (10) | 806.1 ± 41.6 (10) | 6604.5 ± 346.6 (10) | 1710.3 ± 81.6 (10) | 529.5 ± 38.4 (10) | 399.4 ± 18.3 (10) |

| Dose (mg/kg) | Testes (mg) | Epididymides (mg) | Ventral prostate (mg) | Seminal vesicles (mg) | Pituitary gland (mg) | Thyroid gland (mg) | Adrenal glands (mg) |
|-----------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 0 ^{a)} | 2915.0 ± 117.3 (10) | 837.1 ± 44.3 (10) | 238.3 ± 69.0 (10) | 833.2 ± 100.3 (10) | 7.3 ± 0.7 (10) | 11.3 ± 1.9 (10) | 37.4 ± 3.4 (10) |
| 100 | 2888.5 ± 114.1 (10) | 836.9 ± 33.2 (10) | 248.5 ± 32.9 (10) | 780.2 ± 116.1 (10) | 7.3 ± 0.5 (10) | 10.9 ± 2.1 (10) | 38.9 ± 2.4 (10) |
| 300 | 2937.1 ± 123.9 (10) | 879.4 ± 35.2 (10) | 227.6 ± 52.0 (10) | 852.2 ± 105.1 (10) | 8.0 ± 1.0 (10) | 11.3 ± 2.5 (10) | 39.7 ± 3.3 (10) |
| 1000 | 2888.0 ± 94.3 (10) | 846.2 ± 37.7 (10) | 233.9 ± 50.7 (10) | 820.9 ± 121.7 (10) | 7.5 ± 0.8 (10) | 11.2 ± 2.0 (10) | 39.5 ± 2.1 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 18

Absolute organ weight in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Terminal body weight (g) | Brain (mg) | Thymus (mg) | Heart (mg) | Lung (mg) | Liver (mg) | Kidneys (mg) | Spleen (mg) | Submaxillary glands (mg) |
|-----------------|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
| 0 ^{a)} | 150.2 ± 8.7 (10) | 1696.5 ± 55.2 (10) | 122.4 ± 13.6 (10) | 521.8 ± 34.4 (10) | 599.2 ± 55.2 (10) | 3674.3 ± 188.3 (10) | 984.9 ± 46.3 (10) | 370.3 ± 31.2 (10) | 288.3 ± 20.3 (10) |
| 100 | 154.1 ± 10.7 (10) | 1698.7 ± 33.3 (10) | 121.9 ± 18.5 (10) | 523.2 ± 39.1 (10) | 608.5 ± 35.7 (10) | 3674.4 ± 158.8 (10) | 1018.3 ± 27.9 (10) | 372.4 ± 22.3 (10) | 288.6 ± 8.0 (10) |
| 300 | 153.9 ± 3.9 (10) | 1716.1 ± 32.8 (10) | 117.8 ± 8.7 (10) | 539.9 ± 19.7 (10) | 610.8 ± 29.6 (10) | 3759.4 ± 179.2 (10) | 1021.7 ± 38.2 (10) | 379.9 ± 46.2 (10) | 293.5 ± 13.0 (10) |
| 1000 | 149.7 ± 5.8 (10) | 1698.3 ± 37.8 (10) | 114.3 ± 18.6 (10) | 518.4 ± 23.9 (10) | 589.0 ± 29.5 (10) | 3628.3 ± 190.9 (10) | 1013.2 ± 41.3 (10) | 359.7 ± 26.1 (10) | 283.3 ± 15.7 (10) |

| Dose (mg/kg) | Uterus (mg) | Ovaries (mg) | Pituitary gland (mg) | Thyroid gland (mg) | Adrenal glands (mg) |
|-----------------|--------------------|-----------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| 0 ^{a)} | 347.9 ± 45.8 (10) | 46.2 ± 4.2 (10) | 8.5 ± 1.3 (10) | 8.0 ± 1.9 (10) | 42.0 ± 3.4 (10) |
| 100 | 417.2 ± 130.4 (10) | 48.3 ± 4.6 (10) | 9.3 ± 1.2 (10) | 7.3 ± 2.0 (10) | 42.3 ± 2.4 (10) |
| 300 | 418.4 ± 175.1 (10) | 48.9 ± 6.9 (10) | 9.3 ± 1.3 (10) | 7.2 ± 1.4 (10) | 41.5 ± 4.8 (10) |
| 1000 | 366.5 ± 91.0 (10) | 43.9 ± 4.1 (10) | 8.2 ± 1.8 (10) | 6.5 ± 1.4 (10) | 40.3 ± 3.4 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 19

Relative organ weight in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Terminal body weight (g) | Brain (mg/g) | Thymus (mg/g) | Heart (mg/g) | Lung (mg/g) | Liver (mg/g) | Kidneys (mg/g) | Spleen (mg/g) | Submaxillary glands (mg/g) |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 0 ^{a)} | 265.3 ±17.4 (10) | 6.860 ±0.399 (10) | 0.473 ±0.064 (10) | 3.142 ±0.134 (10) | 3.039 ±0.135 (10) | 25.023 ±0.778 (10) | 6.287 ±0.313 (10) | 1.971 ±0.086 (10) | 1.534 ±0.095 (10) |
| 100 | 267.4 ± 6.3 (10) | 6.799 ±0.175 (10) | 0.438 ±0.105 (10) | 3.102 ±0.109 (10) | 2.963 ±0.071 (10) | 25.037 ±0.675 (10) | 6.229 ±0.259 (10) | 1.939 ±0.094 (10) | 1.529 ±0.080 (10) |
| 300 | 265.7 ±14.0 (10) | 6.887 ±0.354 (10) | 0.445 ±0.074 (10) | 3.097 ±0.162 (10) | 3.003 ±0.145 (10) | 24.830 ±0.756 (10) | 6.468 ±0.309 (10) | 2.021 ±0.103 (10) | 1.533 ±0.113 (10) |
| 1000 | 269.6 ± 9.9 (10) | 6.722 ±0.355 (10) | 0.416 ±0.079 (10) | 3.048 ±0.077 (10) | 2.991 ±0.127 (10) | 24.498 ±0.824 (10) | 6.348 ±0.294 (10) | 1.964 ±0.121 (10) | 1.484 ±0.098 (10) |

| Dose (mg/kg) | Testes (mg/g) | Epididymides (mg/g) | Ventral prostate (mg/g) | Seminal vesicles (mg/g) | Pituitary gland (mg/g) | Thyroid gland (mg/g) | Adrenal glands (mg/g) |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 ^{a)} | 11.020 ±0.653 (10) | 3.161 ±0.144 (10) | 0.901 ±0.254 (10) | 3.137 ±0.309 (10) | 0.028 ±0.002 (10) | 0.042 ±0.006 (10) | 0.141 ±0.008 (10) |
| 100 | 10.804 ±0.381 (10) | 3.131 ±0.108 (10) | 0.929 ±0.117 (10) | 2.913 ±0.398 (10) | 0.027 ±0.002 (10) | 0.041 ±0.008 (10) | 0.146 ±0.009 (10) |
| 300 | 11.070 ±0.513 (10) | 3.316 ±0.176 (10) | 0.854 ±0.183 (10) | 3.198 ±0.253 (10) | 0.030 ±0.004 (10) | 0.043 ±0.011 (10) | 0.149 ±0.014 (10) |
| 1000 | 10.723 ±0.437 (10) | 3.142 ±0.158 (10) | 0.866 ±0.181 (10) | 3.043 ±0.420 (10) | 0.028 ±0.002 (10) | 0.041 ±0.006 (10) | 0.147 ±0.007 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg) Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 20

Relative organ weight in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | Terminal body weight (g) | Brain (mg/g) | Thymus (mg/g) | Heart (mg/g) | Lung (mg/g) | Liver (mg/g) | Kidneys (mg/g) | Spleen (mg/g) | Submaxillary glands (mg/g) |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 0 ^{a)} | 150.2 ± 8.7 (10) | 11.311 ±0.429 (10) | 0.814 ±0.056 (10) | 3.473 ±0.081 (10) | 3.984 ±0.181 (10) | 24.472 ±0.589 (10) | 6.564 ±0.262 (10) | 2.464 ±0.135 (10) | 1.919 ±0.075 (10) |
| 100 | 154.1 ±10.7 (10) | 11.070 ±0.786 (10) | 0.790 ±0.097 (10) | 3.395 ±0.125 (10) | 3.956 ±0.223 (10) | 23.885 ±0.819 (10) | 6.629 ±0.375 (10) | 2.419 ±0.107 (10) | 1.881 ±0.135 (10) |
| 300 | 153.9 ± 3.9 (10) | 11.155 ±0.219 (10) | 0.766 ±0.060 (10) | 3.509 ±0.121 (10) | 3.970 ±0.184 (10) | 24.430 ±0.996 (10) | 6.641 ±0.251 (10) | 2.468 ±0.280 (10) | 1.908 ±0.079 (10) |
| 1000 | 149.7 ± 5.8 (10) | 11.356 ±0.487 (10) | 0.764 ±0.124 (10) | 3.463 ±0.126 (10) | 3.936 ±0.203 (10) | 24.225 ±0.670 (10) | 6.776 ±0.398 (10) | 2.403 ±0.170 (10) | 1.895 ±0.144 (10) |

| Dose (mg/kg) | Uterus (mg/g) | Ovaries (mg/g) | Pituitary gland (mg/g) | Thyroid gland (mg/g) | Adrenal glands (mg/g) |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 ^{a)} | 2.326 ±0.367 (10) | 0.308 ±0.027 (10) | 0.056 ±0.007 (10) | 0.053 ±0.010 (10) | 0.280 ±0.019 (10) |
| 100 | 2.711 ±0.827 (10) | 0.314 ±0.025 (10) | 0.060 ±0.006 (10) | 0.048 ±0.014 (10) | 0.275 ±0.020 (10) |
| 300 | 2.718 ±1.139 (10) | 0.318 ±0.041 (10) | 0.060 ±0.008 (10) | 0.047 ±0.009 (10) | 0.270 ±0.032 (10) |
| 1000 | 2.450 ±0.624 (10) | 0.294 ±0.029 (10) | 0.055 ±0.010 (10) | 0.044 ±0.008 (10) | 0.270 ±0.023 (10) |

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 21

Histopathological findings in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | 0 ^b | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------|----|---|---|----|-----|------|----|---|---|----|-----|------|
| | Animal No. | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. |
| (Brain) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Spinal cord) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Submandibular & Sublingual gland) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Heart) | [10] | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Myocardial degeneration/fibrosis, focal | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Lung & Bronchus) | [10] | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Metaplasia, osseous | [10] | | | | | | | | | | | | |
| Mineralization, artery | [10] | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| (Trachea) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Pituitary gland) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Thyroid gland) | [10] | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 5 | 6 | 0 | 4 | 0 | 0 | 4 |
| Ectopic thymus | [10] | | | | | | | | | | | | |
| Ultimobranchial body | [10] | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| (Parathyroid gland) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Thymus) | [10] | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Atrophy | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Mandibular lymph node) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Liver) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Pancreas) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Tongue) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Esophagus) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Stomach) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Duodenum) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Jejunum) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Ileum) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Cecum) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Colon) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |
| (Rectum) | [10] | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | |

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Pos., total number of animal bearing positive grades.

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg).

Table 21 (continued)

Histopathological findings in male rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) | 0 ^b | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------|---|---|----|-----|------|------|---|---|----|-----|------|
| | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. |
| (Mesenteric lymph node) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Spleen) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| Hematopoiesis, extramedullary | | 0 | 8 | 2 | 0 | 0 | 10 | | | | | |
| Deposit, pigment, brown | | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 10 | | | | | |
| (Aorta) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Kidney) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| Hyaline droplet, proximal tubule | | 0 | 8 | 2 | 0 | 0 | 10 | | | | | |
| Eosinophilic body | | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 | 10 | | | | | |
| Besophilic tubule | | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | | | | | |
| (Urinary bladder) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Adrenal gland) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| Vacuolization, zona fasciculata | | 1 | 8 | 1 | 0 | 0 | 9 | | | | | |
| (Sciatic nerve) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Skeletal muscle of hindlimb) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Testis) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Epididymis) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Prostate: ventral lobe) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Seminal vesicle & Coagulating gland) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Mammary gland) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Eye ball) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| Degeneration, retina | | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | | |
| (Optic nerve) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| Degeneration, unilateral | | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | | |
| (Harderian gland) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| Cellular infiltration, lymphocyte | | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | | |
| (Femur) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Bone marrow of Femur) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| Microgranuloma | | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | | |
| (Sternum) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Bone marrow of Sternum) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |
| (Skin of abdomen) | [10] | | | | | | [10] | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | |

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Pos., total number of animal bearing positive grades.

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Table 22

Histopathological findings in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) Animal No. | 0 ^{a)} | | | | | 300 | | | | | 1000 | | | | | | | | |
|---|-----------------|---|---|----|-----|------|---|---|---|----|------|------|------|---|---|----|-----|------|---|
| | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. | |
| (Brain) | [10] | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Degeneration, optic tract, unilateral (Spinal cord) | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | | | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Submandibular & Sublingual gland) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Heart) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Lung & Bronchus) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| Accumulation, foamy cell, alveolus | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | | | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mineralization, artery | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | | | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Metaplasia, osseous | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | | | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (Trachea) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Pituitary gland) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Thyroid gland) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| Ectopic thymus | 8 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | | | | | | | 8 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Ulnar branchial body | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | 9 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| (Parathyroid gland) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Thymus) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| Atrophy | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| (Mandibular lymph node) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Liver) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| Microgranuloma | 7 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | | | | | | | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Single cell necrosis | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | | | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (Pancreas) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Tongue) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Esophagus) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Stomach) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Duodenum) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Jejunum) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Ileum) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Cecum) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| (Colon) | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |
| No remarkable change | [10] | | | | | | | | | | | | [10] | | | | | | |

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Pos., total number of animal bearing positive grades.

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

Table 22 (continued)

Histopathological findings in female rats administered orally with macrophomopsis gum for 90 days

| Dose (mg/kg) Animal No. | 0 ^a | | | | 300 | | | | 1000 | | | | | | | | | | |
|--|----------------|----|----|----|-----|------|---|---|------|----|-----|------|----|---|----|----|-----|------|----|
| | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. | - | ± | + | ++ | +++ | Pos. | |
| (Rectum) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Mesenteric lymph node) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| Microgranuloma | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | | | | | | | 9 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| (Spleen) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| Hematopoiesis, extramedullary | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | | | | | | | 0 | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| Deposit, pigment, brown | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 10 | | | | | | | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| (Aorta) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Kidney) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| Pigment, brown, proximal tubule | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | | | | | | | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Mineralization, cortico-medullary junction | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | | | | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| (Urinary bladder) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Adrenal gland) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Sciatic nerve) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Skeletal muscle of hindlimb) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Ovary) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Oviduct) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Uterus) | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | |
| Epidermal cyst | | | | | | [1] | | | | | | | | | | | | | |
| (Vagina) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Mammary gland) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Eye ball) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| Degeneration, retina | 8 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | | | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (Optic nerve) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| Degeneration, unilateral | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | | | | | | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| (Harderian gland) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| Cellular infiltration, lymphocyte | 7 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | | | | | | | 5 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| (Femur) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Bone marrow of Femur) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| Microgranuloma | 2 | 4 | 4 | 0 | 0 | 8 | | | | | | | 6 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| (Sternum) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Bone marrow of Sternum) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Skin of abdomen) | | | | | | [10] | | | | | | | | | | | | | |
| No remarkable change | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Pos., total number of animal bearing positive grades.

a), vehicle control (water for injection, 10 mL/kg)

ほ乳類を用いる90日間の反復投与毒性試験結果報告書

1. 一般的事項

| | | | | |
|----------------------------------|--|---------|----------|-------------|
| 新規化学物質の名称 (IUPAC命名法による) | マクロホモプシスガム | | | |
| 別 名 | 提供元からのデータなし | 分 子 量 | 不明 | |
| 構造式又は示性式 (いずれも不明の場合は、その製法の概要) | 不完全菌類 (<i>Macrophomopsis</i>)の培養液より、分離して得られたもので、主成分は多糖類である。 | 物理化学的性状 | 常温における性状 | 淡褐色の粉末 |
| | | | 安 定 性 | 提供元からのデータなし |
| | | | 凝 固 点 | 提供元からのデータなし |
| | | | 沸 点 | 提供元からのデータなし |
| | | | 蒸 気 圧 | 提供元からのデータなし |
| | | | 分 配 係 数 | 提供元からのデータなし |
| | | | 溶 解 性 | 提供元からのデータなし |
| 試験に供した 新規化学物質の純度 | 提供元からのデータなし | 溶 解 度 | 水 | 提供元からのデータなし |
| 不純物の名称及び濃度 | 提供元からのデータなし | | D M S O | 提供元からのデータなし |
| | | | ア セ ト ン | 提供元からのデータなし |
| | | | その他 | 提供元からのデータなし |

2. 投与量設定の根拠となった試験

| 試験 No. | 試験の種類及び期間 | 動物種 | 1群あたりの動物数 | 投与経路 | 投与用量 (mg/kg) | LD ₅₀ 値またはNOEL (mg/kg) | 実験場所 |
|--------|------------------|-----|-----------|------|-------------------------|---|------|
| 1 | 投与量設定試験(14日間反復投) | ラット | 雌雄 各3匹 | 経口 | 1000 300 100 0 | 一般状態の異常は観察されず、体重ならびに摂餌量の推移、血液学的検査所見に被験物質投与群と対照群との間で差は認められなかった。また、剖検の結果、肉眼的所見に異常はみられなかった。以上のことから、マクロホモプシスガムは1000 mg/kg までの投与で強い毒性は示さないものと推定し、マクロホモプシスガムの90日間反復経口投与毒性試験の高用量群の投与量は1000 mg/kg、以下公比約3で、300ならびに100 mg/kg 投与群を設定することとした。 | |

3-1. 90日間反復投与毒性試験

| 被験物質投与期間 | | 自 | 至 | | 1群あたりの動物数 | | | | | | | | | | | |
|------------------|--|----------------------|---|---|--------------|----|----|----|-------|----|---------|----|----------|----|----------|--|
| 使用動物・系統 | | ラット, F344/DuCrj, SPF | | | 雄:10匹 | | | | 雌:10匹 | | | | | | | |
| 投与経路 | | 強制経口投与 | | | 群投与量 (mg/kg) | | 性 | | 対照 0 | | 低用量 100 | | 中高用量 300 | | 高用量 1000 | |
| | | | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | |
| 死亡例数 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 一般状態 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 体重 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 摂餌量 | | 投与第90日から91日 | | | - | - | - | ▲ | - | △ | - | - | - | - | - | |
| 眼科学的検査 | | (観察数) | | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| 角膜表面の砂状の混濁 | | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | | | |
| 水晶体の軽度の混濁 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 硝子体動脈遺残 | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | | | |
| 反射性亢進 | | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | | | |
| 尿検査 | | 比重 | | | | | - | - | - | - | - | ▽ | - | | | |
| 血液学検査 | | 白血球数 | | | | | - | ▼ | - | - | - | - | ▽ | | | |
| 血液生化学検査 | | 総蛋白質 | | | | | - | - | - | - | - | - | ▼ | | | |
| アルブミン | | | | - | ▽ | - | - | - | - | - | - | ▼ | ▽ | | | |
| 総コレステロール | | | | - | - | - | - | - | - | - | - | ▼ | - | | | |
| 蛋白分画 | | アルブミン(%) | | | | | - | - | - | - | - | ▽ | - | | | |
| β-グロブリン(%) | | | | - | - | △ | - | - | - | - | - | ▲ | - | | | |
| A/G比 | | | | - | - | - | - | - | - | - | - | ▼ | - | | | |
| アルブミン(g/dL) | | | | - | - | ▽ | - | - | - | - | - | ▼ | - | | | |
| β-グロブリン(g/dL) | | | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ▽ | | | |
| 器官重量(実重量および相対重量) | | | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | | | |
| 剖検所見 | | 子宮 | | | * | 10 | * | 10 | * | 10 | * | 10 | * | 10 | | |
| (定期解剖例) | | 子宮頸部の結節 | | | * | 0 | * | 0 | * | 1 | * | 0 | * | 0 | | |
| 組織学所見 | | 心臓 | | | (観察数) | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 | | | |
| (定期解剖例) | | 局限性の心筋変性 | | | (±) | 1 | 0 | * | * | * | * | 2 | 0 | | | |
| | | ならびに繊維化 | | | (pos) | 1 | 0 | * | * | * | * | 2 | 0 | | | |
| | | 肺、気管支 | | | (観察数) | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 | | | |
| | | 肺胞泡沫細胞の集簇 | | | (±) | 0 | 2 | * | * | * | * | 0 | 0 | | | |
| | | | | | (pos) | 0 | 2 | * | * | * | * | 0 | 0 | | | |
| | | 骨化生 | | | (±) | 1 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 | | | |
| | | | | | (pos) | 1 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 | | | |
| | | 動脈の硬質沈着 | | | (±) | 0 | 2 | * | * | * | * | 1 | 0 | | | |
| | | | | | (pos) | 0 | 2 | * | * | * | * | 1 | 0 | | | |
| | | 甲状腺 | | | (観察数) | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 | | | |
| | | 異所性胸腺組織 | | | (+) | 5 | 2 | * | * | * | * | 4 | 2 | | | |
| | | | | | (pos) | 5 | 2 | * | * | * | * | 4 | 2 | | | |
| | | 嚢嚢遺残 | | | (+) | 0 | 0 | * | * | * | * | 1 | 1 | | | |
| | | | | | (pos) | 0 | 0 | * | * | * | * | 1 | 1 | | | |

△, 対照群に比べ有意な増加 (p<0.05)

▲, 対照群に比べ有意な増加 (p<0.01)

↑, 対照群に比べて増加傾向

-, 変化なし ±~+++, 陽性

注) 例数を記載した項目については「↑」および「↓」の記号を省略する

▽, 対照群に比べ有意な減少 (p<0.05)

▼, 対照群に比べ有意な減少 (p<0.01)

↓, 対照群に比べて減少傾向

数値, 例数 * , 検査せず

3-2. 90日間反復投与毒性試験

| 組織学所見 (定期解剖例) | 群 投与量(mg/kg) 性 | | 対照 0 | | 中用量 100 | | 中高用量 300 | | 高用量 1000 | |
|------------------|----------------------|-------|---------|----|------------|---|-------------|---|-------------|----|
| | | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| | | | | | | | | | | |
| 胸腺 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 1 | 0 | * | * | * | * | 2 | 1 |
| | | (pos) | 1 | 0 | * | * | * | * | 2 | 1 |
| 肝臓 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 0 | 3 | * | * | * | * | 0 | 2 |
| | | (pos) | 0 | 3 | * | * | * | * | 0 | 2 |
| 小肉芽腫 | (観察数) | | 0 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| | | (±) | 0 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| | | (pos) | 0 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| 腸管膜リンパ節 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 0 | 1 | * | * | * | * | 0 | 1 |
| | | (+) | 0 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| 小肉芽腫 | (観察数) | | 0 | 2 | * | * | * | * | 0 | 1 |
| | | (±) | 0 | 2 | * | * | * | * | 0 | 1 |
| | | (pos) | 0 | 2 | * | * | * | * | 0 | 1 |
| 脾臓 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 8 | 10 | * | * | * | * | 8 | 8 |
| | | (+) | 2 | 0 | * | * | * | * | 2 | 2 |
| 髓外造血 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (pos) | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| 褐色色素の沈着 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (+) | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (pos) | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| 腎臓 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 8 | 0 | * | * | * | * | 9 | 0 |
| | | (+) | 2 | 0 | * | * | * | * | 1 | 0 |
| 近位尿細管の硝子滴 | (観察数) | | 10 | 0 | * | * | * | * | 10 | 0 |
| | | (±) | 10 | 0 | * | * | * | * | 10 | 0 |
| | | (pos) | 10 | 0 | * | * | * | * | 10 | 0 |
| 好酸性小体 | (観察数) | | 5 | 0 | * | * | * | * | 3 | 0 |
| | | (±) | 5 | 0 | * | * | * | * | 7 | 0 |
| | | (+) | 10 | 0 | * | * | * | * | 10 | 0 |
| 好塩基性尿細管 | (観察数) | | 5 | 0 | * | * | * | * | 5 | 0 |
| | | (±) | 5 | 0 | * | * | * | * | 5 | 0 |
| | | (pos) | 5 | 0 | * | * | * | * | 5 | 0 |
| 近位尿細管の褐色色素 | (観察数) | | 0 | 4 | * | * | * | * | 0 | 4 |
| | | (±) | 0 | 4 | * | * | * | * | 0 | 4 |
| | | (pos) | 0 | 4 | * | * | * | * | 0 | 4 |
| 皮髄境界部の鈣質沈着 | (観察数) | | 0 | 2 | * | * | * | * | 0 | 4 |
| | | (±) | 0 | 2 | * | * | * | * | 0 | 4 |
| | | (pos) | 0 | 2 | * | * | * | * | 0 | 4 |
| 副腎 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 8 | 0 | * | * | * | * | 9 | 0 |
| | | (+) | 1 | 0 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| 束状帯の空胞変性 | (観察数) | | 9 | 0 | * | * | * | * | 9 | 0 |
| | | (±) | 9 | 0 | * | * | * | * | 9 | 0 |
| | | (pos) | 9 | 0 | * | * | * | * | 9 | 0 |
| 眼球 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 1 | 2 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| | | (pos) | 1 | 2 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| 網膜の変性 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 1 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| | | (+) | 0 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| 視神経 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 1 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| | | (+) | 0 | 1 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| 視神経の変性 | (観察数) | | 1 | 2 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| | | (±) | 1 | 2 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| | | (pos) | 1 | 2 | * | * | * | * | 0 | 0 |
| ハーダー氏腺 | (観察数) | | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 1 | 3 | * | * | * | * | 2 | 2 |
| | | (+) | 0 | 0 | * | * | * | * | 0 | 3 |
| リンパ球浸潤 | (観察数) | | 1 | 3 | * | * | * | * | 2 | 5 |
| | | (±) | 1 | 3 | * | * | * | * | 2 | 5 |
| | | (pos) | 1 | 3 | * | * | * | * | 2 | 5 |

-, 変化なし

±~+++ , 陽性

数値, 例数

*, 検査せず

3-3. 90日間反復投与毒性試験

| | 群 投与量(mg/kg 性 | 対照 0 | | 中用量 100 | | 中高用量 300 | | 高用量 1000 | | |
|---------------------|--|---------|----|------------|---|-------------|---|-------------|----|----|
| | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | |
| | | | | | | | | | | |
| 組織学所見 (定期解剖例) | 大腿骨髄 小肉芽腫 | (観察数) | 10 | 10 | * | * | * | * | 10 | 10 |
| | | (±) | 1 | 4 | * | * | * | * | 0 | 2 |
| | | (+) | 0 | 4 | * | * | * | * | 0 | 2 |
| | | (pos) | 1 | 8 | * | * | * | * | 0 | 4 |
| | 子宮 表皮性嚢胞 | (観察数) | * | 10 | * | * | * | 1 | * | 10 |
| | | (+) | * | 0 | * | * | * | 1 | * | 0 |
| | | (pos) | * | 0 | * | * | * | 1 | * | 0 |
| | | | | | | | | | | |
| NOAEL | 雌雄: 300 mg/kg/day | | | | | | | | | |
| NOAELの推定根拠と した変化 | 1000 mg/kg 投与群の雌雄で血中のアルブミン濃度が低下した他、雄では総コレステロール濃度が、雌では総蛋白質の低下が認められたことによる。 | | | | | | | | | |

-, 変化なし

±~+++、陽性

数値, 例数

*, 検査せず

4. その他

| | | |
|--------|------------|------------|
| 試験実施施設 | 名称 | [Redacted] |
| | 所在地 | |
| 試験責任者 | 職氏名 | [Redacted] |
| | 経験年数 | |
| 試験番号 | [Redacted] | [Redacted] |
| 試験期間 | [Redacted] | [Redacted] |

*作成者: [Redacted]