

## 비글개에서 신원방우황청심원의 급성 및 아급성독성시험

성하정 · 권오경 · 방명주 · 광형일 · 신대회<sup>1</sup> · 이진영<sup>1</sup> · 박대규<sup>1</sup>  
정규혁<sup>2</sup> · 윤효인<sup>3</sup> · 조명행\*

<sup>1</sup>조선무약(자) 생명과학연구소, <sup>2</sup>성균관대학교 약학대학,  
<sup>3</sup>충남대학교 수의과대학, 서울대학교 수의과대학

### Acute and Subacute Toxicity Studies of New Wonbangwoohwangchungsimwon in Beagle Dogs

Ha-Jung Sung, Oh-Kyeong Kweon, Ming-Zu Fang, Hyung-Il Kwak,  
Jin-Young Lee<sup>1</sup>, Dae-Hee Shin<sup>1</sup>, Dae-Kyu Park<sup>1</sup>, Kyu-Hyuck Chung<sup>2</sup>,  
Hyo-In Yoon<sup>3</sup> and Myung-Haing Cho\*

College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon, 441-744, Korea

<sup>1</sup>Institute of Life Science Research, Cho Seon Pharmaceutical & Trading Co.  
Kyunggi-Do, 425-125, Korea

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, 440-746, Korea

<sup>3</sup>College of Veterinary Medicine, Chungnam National University,  
Taejon, 305-760, Korea

(Received March 11, 1998)

(Accepted April 24, 1998)

**ABSTRACT** : Single and 4 weeks oral administration of New wonbangwoohwangchungsimwon (NSCH) which was used l-muscone as substitutive material of musk, to beagle dogs of both sexes were performed to investigate both acute and subacute toxicity. Beagle dogs (3 males and 3 females) in acute experiments were administered orally with single dose of 2,000 mg/kg and groups of 9 male and 9 female beagle dogs in subacute experiments were given daily different dosage of NSCH, 160 mg/kg/day (low dosage group), 400 mg/kg/day (middle dosage group), 1,000 mg/kg/day (high dosage group) once a day for 4 weeks by oral route according to the Established Regulation of Korea Food and Drug Administration (1996. 4. 16). LD<sub>50</sub> value for beagle dogs was more than 2,000 mg/kg per oral for both male and females. In animals administered with NSCH, there were neither dead animals nor significant changes of body weights. In addition, no differences were found between control and treated groups in clinical sign, urinalysis, eye examination, hematology, serum chemistry, organ weight and other findings. No histological lesions were observed in both control and treatment groups. Above data strongly suggest that NSCH in beagle dogs is considered to be safe.

**Key Words** : l-Muscone, New wonbangwoohwangchungsimwon, Acute toxicity, Subacute toxicity, Beagle dogs

## I. 서 론

우황청심원의 주생약인 사향은 l-muscone이라는 주성분을 주로 함유하고 있으며, 주로 웅성 사향의 사향분비선에서 얻어진다. 사향은 수천년 동안 여러 가지 질병과 장애를 치료하는데 사용되어져 왔으나 그의 생물학적인 활성은 아직까지도 잘 규명되지 않았고 특히

독성 평가는 전무한 실정이다. 그의 생물학적인 활성에 대한 연구로는 *in vitro* 시험에서 적출심장을 가지고 시험한 결과 심장기능을 촉진시키는 작용을 가지고 있는 것으로 보고되었다. 또한 *in vivo* 시험에서는 혈압하강작용을 가지고 있으며, 소량에서는 중추신경 흥분작용, 대량에서는 억제작용을 가지고 있는 것으로 나타났다(日本醫學中央雜誌, 1959).

최근 국제적인 환경보호 단체들의 동물보호 활동때문에 동물로 부터 얻어지는 각종의 생약의 구입이 어

\*To whom correspondence should be addressed

려워지자, 동물로부터 유래하는 생약성분을 연구하여 그의 약효성분을 단리, 추출하여 구조를 규명하는 연구가 활발히 행해지고 있다. 또한 동물생약의 약리작용을 나타내는 주요성분에 대한 합성을 시도하여 대체물질로서 개발하려는 연구도 활발히 전개되고 있다. *l*-Muscone은 혈관이완작용, 혈압강화작용, 심박수감소작용, 뇌졸중 감소효과 등 다양한 약리 작용이 있어 (Matsubara, 1990; Toyoguchi 등, 1987) 사향을 대체하기 위한 유효성분으로 관심의 대상이 되었다. 이러한 *l*-muscone을 사향의 대체물질로서 개발하기 위해 조선무약합자회사에서 합성하였고, 그의 약효·약리작용과 탠트에서의 독성(정규혁 등, 1997) 및 비글개에서의 독성(유아선 등, 1997)연구가 발표되었다.

따라서, 본 연구는 사향대체물질인 사향무스콘(*l*-muscone)을 함유한 신원방우황청심원을 식품의약품안전본부 고시(1996. 4. 16 제정)의 의약품 등의 독성시험기준 제96-8호에 준하여 beagle dog에 경구 투여하여 급성 및 아급성 독성의 발현유무를 관찰하고자 실시하였다.

## II. 시험재료 및 방법

### 1. 시험동물 및 사육조건

6개월령의 비글개(Covance, 미국)를 군당 암수 각각 3마리씩을 1주간 기초 사육한 후 실험에 사용하였다. 실험기간중 사육실 환경조건은 실내온도  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $60 \pm 10\%$ , 환기회수 10~12회/hr으로 하였으며, timer를 이용하여 12시간씩 명암을 주기적으로 교환하였으며, 조도는 150~300 Lux로 하였다. 모든 실험동물은 철망케이지( $60 \times 40 \times 45$  cm, 명진)에서 사육하면서 애완견 고품사료(퓨리나사료 주식회사)와 상수도를 자유 급식하였다.

### 2. 투여군의 구성, 시험물질의 조제 및 투여경로

본 실험에 사용된 시험물질 신원방우황청심원(NCSH 601, 1996. 7. 13)은 조선무약(자)에서 제조한 것으로 사용할 때 의뢰자가 제공한 매체에 희석하여 사용하였다.

#### 1) 급성독성시험

경구급성독성시험에는 각 군당 비글개 암·수 3마리씩을 배치하였고 시험물질인 신원방우황청심원을 매체에 현탁시켜 임상투여경로인 경구로 stomach tube를

이용하여 1회 투여하였다. 음성대조군은 매체 만을 그리고 시험물질의 투여군은 2,000 mg/kg을 투여하였다. 투여량은 체중 kg당 투여 당일 체중을 기준으로 각 동물별로 투여액을 계산하였다.

#### 2) 아급성독성시험

아급성시험을 위하여 임상용량(신원방우황청심원의 복용량 1일 2환, 1환당 *l*-muscone 함유 1.5% 함유기준)을 기준으로 하여 공비 2.5로한 저용량군 160 mg/kg/day, 중용량군 400 mg/kg/day, 고용량군 1,000 mg/kg/day의 각 군에 암수 각각 3마리씩을 배치하였으며, 매일 1회 4주간 경구 투여하였고, 대조군은 매체만을 투여하였다. 투여량은 체중 kg당 투여 당일 체중을 기준으로 각 동물별로 투여액을 계산하였다.

## 3. 관찰 및 검사항목

### 1) 급성독성시험

가. 일반증상 및 사망동물의 관찰

투여당일은 투여후 1시간에서 6시간까지 매시간, 투여 익일부터 14일까지는 매일 1회 이상씩 일반증상의 변화, 중독증상과 사망동물의 유무를 관찰하였다.

나. 체중측정

시험에 사용된 모든 동물에 대하여 투여 개시전 8, 4일과 투여개시후 0, 4, 8, 12, 15일에 체중을 측정하였다.

다. 부검

전 생존동물을 sodium barbiturate로 안락사시키고 방혈한 후 육안적으로 모든 내부 장기를 관찰하였다.

라. 혈액학적검사

투여전일 및 부검전에 비글개의 요측피정맥으로부터 채혈하여 EDTA로 항응고처리를 하고 적혈구수(RBC), 총백혈구수(WBC)와 감별계산, 헤모글로빈양(Hb), 헤마토크리트치(Hematocrit), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 혈소판(Platelet) 등을 측정하였다.

마. 혈청생화학적 검사

채취한 혈액의 일부를 실온에 30분간 방치하여 응고 후 원심분리(3,000 rpm, 30 min)하여 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), 총콜레스테롤(total cholesterol), 총단백(total protein), albumin, 혈액요소질소(BUN), creatinine, creatinine phosphokinase(CPK),  $\text{Ca}^{++}$  및 무기인 등을 각각 검사하였다.

바. 장기중량 및 크기 측정

전 실험동물의 뇌하수체, 악하선, 갑상선, 흉선, 폐, 심장, 간장, 췌장, 비장, 신장, 부신, 정소, 전립선, 난소, 자궁에 대하여 중량을 측정하고 병리해부시의 체중에 대한 상대중량을 산출하였다.

#### 사. 뇨검사

모든 동물에 대하여 투여개시시와 시험종료 전일에 채뇨한 후, 그 뇨에 대하여 외관과 색을 관찰한 다음, 즉시 뇨검사지를 사용하여 pH, leukocyte, nitrite, 단백(protein), ketone, urobilinogen, bilirubin, 비중, 포도당(glucose) 및 잠혈(blood)을 측정하였다.

#### 아. 병리조직검사

각 실질장기의 일부를 10% 완충 포르말린에 충분히 고정시킨 다음 통상적인 절차에 의하여 자동조직처리기로 조직을 처리한 후 파라핀에 포매하였다. 파라핀 포매조직을 5  $\mu$ m의 두께로 절편한 다음 hematoxylin & eosin 염색을 실시하여 광학 현미경하에서 관찰하였다.

#### 자. 통계학적 방법

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 동일 시점에 대한 대조군과 투여군과의 차이를 Student's *t*-test를 사용하여 실시하였다.

## 2) 아급성독성시험

### 가. 일반증상

임상증상으로 식욕부진, 유연, 설사, 구토, 다뇨, 무뇨 및 변상태의 이상 유무를 1일 1회 관찰하였다.

### 나. 사료섭취량 및 음수량 측정

사육상자별로 급여 및 급수 총량과 잔량을 시험개시 후 1일 1회 측정하여 그 차를 사료섭취 및 음수량으로 하였다.

### 다. 체중측정

모든 동물에 대하여 투여개시일로부터 매주 2회 측정하였다.

### 라. 안과학적 검사

실험시작 전과 실험기간 중 매주 1회씩 transilluminator를 이용한 동공반사의 유무 및 간접검안경을 이용한 안저검사를 실시하였다. 안저검사에서는 망막 혈관의 출혈유무, 과립의 균질화 그리고 시신경 유두의 상태를 관찰하였다.

### 마. 혈액학적 혈청생화학적 검사

일반 혈액학적 검사는 실험시작전과 최종부검시에 적혈구수(RBC), 총백혈구수(WBC) 와 감별계산, 헤모글로빈, 혈구용적비(PCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 혈소판(platelet) 등을 검사하였다. 혈청생화학적 검사는 채취한 혈액의 일부를 실온에 30분간 방치하여 응고후 원심분리(3,000

rpm, 30 min)하여 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), 혈액노소질소(BUN), creatinine, 혈당(blood glucose), 총단백(total protein), albumin, 총콜레스테롤(total cholesterol), calcium, inorganic phosphorus, CPK(creatinine phosphokinase), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 Cl<sup>-</sup> 등을 각각 검사하였다.

### 바. 혈액응고인자 기능검사

실험 시작전과 최종 부검시 sodium citrate로 항응고 처리한 혈액으로 프로트롬빈 시간(prothrombin time)과 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time) 등을 검사하였다.

### 사. 장기 중량

전 실험동물에 대하여 뇌하수체, 악하선, 갑상선, 흉선, 폐, 신장, 간, 심장, 췌장, 비장, 부신, 난소, 고환, 자궁, 전립선 등의 중량을 측정하여 체중에 대한 상대중량을 구하였다.

### 아. 뇨검사

모든 동물에 대하여 투여개시시와 시험종료 전일에 채뇨한 후, 외관과 색을 관찰한 다음, 즉시 뇨검사지(Combur Test, Boehringer Mannheim, Germany)를 사용하여 비중, pH, leukocyte, nitrite, 단백(protein), ketone, bilirubin, 포도당(glucose) 및 잠혈(blood) 등을 측정하였다.

### 자. 병리조직검사

모든 동물의 각 실질장기의 일부를 10% 완충 포르말린에 충분히 고정시킨 다음 통상적인 절차에 의하여 자동조직처리기로 조직을 처리한 후 파라핀에 포매하였다. 파라핀 포매조직을 5  $\mu$ m의 두께로 절편한 다음 hematoxylin & eosin(H&E) 염색을 실시하여 광학 현미경하에서 관찰하였다.

### 차. 통계학적 방법

체중, 혈액학적 검사, 혈청생화학적 검사 및 장기중량 검사치의 통계학적 분석은 통계처리 computer program인 SAS(statistical analysis system)을 이용하여, 모수 자료의 경우는 ANOVA 분산분석을 실시하여 유의한 F값이 관찰되는 항목에 대하여 Duncan test를 실시하였으며 비모수자료의 경우는 non-parametric one way Kruskal-Wallis test를 실시하여 유의한 H값이 관찰되는 항목에 대하여 distribution-free multiple comparison을 실시하였다.

## III. 결 과

### 1. 급성독성시험

**Table 1.** Mortality of Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Dose (mg/kg)	No. Dead/ No. Dosing	Number of Deaths													
		Days after Dosing													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0	0/3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,000	0/3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Table 2.** Mortality of Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Dose (mg/kg)	No. Dead/ No. Dosing	Number of Deaths													
		Days after Dosing													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0	0/3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,000	0/3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Table 3.** Clinical Findings of Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Dose (mg/kg)	Observation	Range
0	Appears Normal	Day 0~Day 14
2,000	Appears Normal	Day 0~Day 14

**Table 4.** Clinical Findings of Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Dose (mg/kg)	Observation	Range
0	Appears Normal	Day 0~Day 14
2,000	Appears Normal	Day 0~Day 14

1) 사망율  
 사망동물은 암 수의 음성 대조군 및 2,000 mg/kg 투여군에서 관찰되지 않았다(Table 1, 2). 이로서 시험물질인 신원방우황청심원(NSCH)의 비글개에 대한 LD 50치는 2,000 mg/kg 이상이라고 사료된다.

2) 일반증상  
 암 수의 음성대조군 및 2,000 mg/kg 투여군 모두에서 특별한 이상 증상이 관찰되지 않았다(Table 3, 4).

3) 체중변화

**Table 5.** Changes of Body Weights of Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Dose (mg/kg)	Animal Number	Body Weight (kg)						
		day-8	day-4	day0	day4	day8	day12	day15
0	1	6.8	7.0	7.2	7.2	7.2	7.3	7.2
	2	7.8	7.9	7.8	7.7	7.6	7.6	7.8
	3	7.6	7.4	7.5	7.5	7.6	7.5	7.6
	mean	7.40	7.43	7.50	7.47	7.47	7.47	7.53
	std	0.53	0.45	0.30	0.25	0.23	0.15	0.31
2,000	1	7.0	7.4	7.3	7.3	7.1	6.9	7.1
	2	7.8	7.9	7.8	7.7	7.6	7.6	7.8
	3	8.1	8.5	8.4	8.6	8.6	8.2	8.6
	mean	7.63	7.93	7.83	7.87	7.77	7.57	7.83
	std	0.57	0.55	0.55	0.67	0.76	0.65	0.75

**Table 6.** Changes of Body Weights of Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Dose (mg/kg)	Animal Number	Body Weight (kg)						
		day-8	day-4	day0	day4	day8	day12	day15
0	1	8.3	8.3	8.2	8.4	8.3	8.0	8.2
	2	6.4	6.9	6.9	7.0	6.9	7.0	7.2
	3	8.5	8.7	8.5	8.7	9.0	9.0	9.0
	mean	7.73	7.97	7.87	8.09	8.07	8.00	8.13
	std	1.16	0.95	0.85	0.91	1.07	1.00	0.90
2,000	1	8.1	8.4	8.3	8.6	8.4	8.2	8.3
	2	8.3	8.3	8.2	8.4	8.3	8.0	8.1
	3	7.8	8.1	8.1	7.9	8.3	8.2	8.1
	mean	8.07	8.27	8.20	8.30	8.33	8.13	8.17
	std	0.25	0.15	0.10	0.36	0.06	0.12	0.12

암 수의 음성대조군 및 2,000 mg/kg 투여군 모두에서 정상적인 체중증가가 관찰되었다(Table 5, 6).

4) 부검소견

암 수의 음성대조군 및 2,000 mg/kg 투여군 모두에서 비정상적인 부검소견이 관찰되지 않았다(Table 7, 8).

5) 혈액학적 소견

암 수의 음성대조군 및 2,000 mg/kg 투여군 모두에서 유의할만한 이상 소견이 관찰되지 않았다(Table

9, 10).

6) 혈청생화학적 소견

암 수의 음성대조군 및 2,000 mg/kg 투여군 모두에서 유의할만한 이상 소견이 관찰되지 않았다(Table 11, 12).

7) 상대장기무게 변화

암 수의 음성대조군 및 2,000 mg/kg 투여군 모두에서 유의할만한 이상 소견이 관찰되지 않았다(Table 13).

**Table 7.** Gross Findings of Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Dose (mg/kg)	Gross Observation		Frequency	
	Location	Observation	Decedents	Survivors
0	none	-	0	3/3
2,000	none	-	0	3/3

**Table 8.** Gross Findings of Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Dose (mg/kg)	Gross Observation		Frequency	
	Location	Observation	Decedents	Survivors
0	none	-	0	3/3
2,000	none	-	0	3/3

**Table 9.** Hematological Values before and after Oral Administration of NSCH in Male Beagle dogs

Parameter	Control		NSCH	
	Before	After	Before	After
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	16.73 ± 2.05	14.87 ± 1.29	19.43 ± 3.07	16.90 ± 1.61
Segment (%)	54.33 ± 7.51	56.33 ± 10.12	62.67 ± 9.45	63.00 ± 7.21
Band (%)	2.67 ± 1.15	1.67 ± 1.53	3.67 ± 2.08	2.00 ± 1.00
Lymphocyte (%)	38.00 ± 7.55	34.67 ± 7.57	27.67 ± 12.06	26.33 ± 8.50
Monocyte (%)	3.00 ± 1.00	5.33 ± 1.53	5.33 ± 2.52	6.67 ± 2.31
Eosinophil (%)	2.00 ± 1.00	2.00 ± 2.00	0.67 ± 0.58	2.00 ± 1.73
Basophil (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
RBC ( $10^6/\mu\text{L}$ )	6.27 ± 0.34	6.36 ± 0.27	6.20 ± 0.70	6.11 ± 0.64
Hb (g/dL)	14.10 ± 0.56	14.80 ± 1.06	14.27 ± 1.33	14.10 ± 1.14
HCT (%)	40.40 ± 2.42	41.23 ± 2.54	39.2 ± 4.25	38.67 ± 3.48
MCV (fL)	64.37 ± 1.07	64.83 ± 1.75	63.27 ± 2.20	63.40 ± 2.25
MCH (pg)	22.50 ± 1.37	23.27 ± 0.76	23.03 ± 0.59	23.13 ± 0.61
MCHC (%)	35.00 ± 1.91	35.87 ± 0.47	36.37 ± 0.76	36.47 ± 0.57
PLT ( $10^7/\mu\text{L}$ )	326.00 ± 47.09	316.00 ± 31.95	249.33 ± 87.92	362.00 ± 91.00

WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet.

**Table 10.** Hematological Values before and after Oral Administration of NSCH in Female Beagle dogs

Parameter	Control		NSCH	
	Before	After	Before	After
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	14.27 ± 1.80	14.07 ± 0.90	12.00 ± 3.32	10.97 ± 1.55
Segment (%)	55.67 ± 6.43	59.00 ± 6.24	62.67 ± 14.19	60.00 ± 7.21
Band (%)	1.33 ± 1.53	3.00 ± 2.00	1.33 ± 1.15	1.67 ± 2.08
Lymphocyte (%)	36.00 ± 7.55	34.00 ± 9.64	26.33 ± 10.97	28.00 ± 9.17
Monocyte (%)	3.67 ± 1.15	2.67 ± 0.58	7.00 ± 0.00	6.67 ± 1.15
Eosinophil (%)	3.33 ± 2.08	1.33 ± 1.53	2.67 ± 2.89	3.67 ± 1.53
Basophil (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
RBC ( $10^6/\mu\text{L}$ )	6.18 ± 0.10	6.28 ± 0.15	6.34 ± 0.59	6.20 ± 0.06
Hb (g/dL)	14.77 ± 0.42	14.37 ± 0.42	14.9 ± 0.52	14.73 ± 0.55
HCT (%)	40.77 ± 1.43	41.47 ± 0.99	41.6 ± 2.52	40.77 ± 2.86
MCV (fL)	65.93 ± 1.97	66.10 ± 2.59	65.63 ± 2.06	65.73 ± 4.10
MCH (pg)	23.93 ± 0.78	22.90 ± 0.87	23.57 ± 1.27	23.80 ± 0.70
MCHC (%)	36.23 ± 0.64	34.67 ± 1.80	35.83 ± 0.90	36.17 ± 1.27
PLT ( $10^7/\mu\text{L}$ )	321.67 ± 40.65	323.67 ± 25.42	370.33 ± 58.23	334.33 ± 61.70

WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; HCT, hematocrit; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet.

**Table 11.** Serum Biochemical Values before and after Oral Administration of NSCH in Male Beagle Dogs

Parameter	Control		NSCH	
	Before	After	Before	After
TP (g/dL)	5.57± 0.06	5.53± 0.21	5.60± 0.20	5.40± 0.26
Albumin (g/dL)	3.20± 0.20	3.20± 0.17	3.17± 0.12	2.97± 0.23
BUN (mg/dL)	17.33± 2.52	16.67± 1.53	17.00± 6.24	16.00± 3.61
CREAT (mg/dL)	0.67± 0.12	0.67± 0.06	0.63± 0.06	0.73± 0.15
AST (IU/L)	41.00± 6.56	43.33± 7.23	38.00± 6.08	44.00± 8.54
ALT (IU/L)	29.67± 4.93	34.00± 8.19	37.00± 13.75	34.00± 8.19
ALP (IU/L)	156.00± 27.50	163.00± 5.29	139.00± 21.38	120.00± 24.64
CPK (IU/L)	268.33± 26.69	293.33± 76.64	275.67± 42.72	261.33± 153.46
CHOL (mg/dL)	157.67± 13.01	153.00± 22.00	175.00± 53.70	164.67± 55.77
P (mg/dL)	6.10± 0.56	5.73± 0.45	6.63± 1.01	5.90± 1.00
Ca (mg/dL)	10.63± 0.38	10.57± 0.57	11.17± 0.90	10.80± 0.69
A/G ratio	1.27± 0.12	1.37± 0.15	1.27± 0.06	1.20± 0.10

TP, total protein; BUN, blood urea nitrogen; CREAT, creatinine; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; CPK, creatinine phosphokinase; CHOL, cholesterol; P, inorganic phosphorus; Ca, calcium; A/G ratio, albumin/globulin ratio.

**Table 12.** Serum Biochemical Values before and after Oral Administration of NSCH in Female Beagle Dogs

Parameter	Control		NSCH	
	Before	After	Before	After
TP (g/dL)	5.70± 0.10	5.63± 0.15	5.57± 0.32	5.37± 0.45
Albumin (g/dL)	3.17± 0.12	3.20± 0.20	3.23± 0.12	3.17± 0.25
BUN (mg/dL)	16.00± 1.00	14.33± 2.08	19.33± 6.51	25.33± 7.57
CREAT (mg/dL)	0.60± 0.10	0.70± 0.10	0.73± 0.12	0.80± 0.10
AST (IU/L)	51.00± 4.00	49.67± 4.93	40.67± 5.51	45.33± 6.11
ALT (IU/L)	33.33± 2.08	34.00± 7.81	37.00± 3.00	41.67± 4.04
ALP (IU/L)	174.00± 7.94	172.33± 20.01	201.67± 33.62	195.00± 26.66
CPK (IU/L)	341.00± 49.00	321.33± 20.43	334.33± 43.41	336.00± 46.00
CHOL (mg/dL)	156.67± 10.12	158.00± 13.89	179.33± 17.62	163.67± 55.77
P (mg/dL)	5.93± 0.55	5.90± 0.46	6.90± 0.44	5.90± 1.00
Ca (mg/dL)	10.57± 0.35	10.63± 0.21	11.43± 0.31	10.80± 0.69
A/G ratio	1.27± 0.15	1.33± 0.21	1.40± 0.10	1.20± 0.10

TP, total protein; BUN, blood urea nitrogen; CREAT, creatinine; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; CPK, creatinine phosphokinase; CHOL, cholesterol; P, inorganic phosphorus; Ca, calcium; A/G ratio, albumin/globulin ratio.

**Table 13.** Relative Organ Weights in Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH

Parameter	Female		Male	
	Control	NSCH	Control	NSCH
Hypophysis (mg/%)	0.54 ± 0.13	0.53 ± 0.07	0.58 ± 0.07	0.60 ± 0.10
Submandi. gl.	0.09 ± 0.01	0.10 ± 0.09	0.10 ± 0.06	0.11 ± 0.29
Thyroid gl.	0.009± 0.002	0.008± 0.002	0.010± 0.001	0.010± 0.002
Thymus	0.19 ± 0.007	0.18 ± 0.03	0.23 ± 0.07	0.22 ± 0.14
Lung	2.00 ± 0.05	1.80 ± 0.11	2.19 ± 0.18	2.26 ± 0.37
Kidney	0.65 ± 0.06	0.78 ± 0.03	0.78 ± 0.13	0.82 ± 0.05
Liver	4.57 ± 1.05	4.33 ± 0.27	4.75 ± 0.16	4.92 ± 0.41
Heart	0.86 ± 0.07	0.92 ± 0.06	0.99 ± 0.06	0.96 ± 0.14
Pancreas	0.29 ± 0.08	0.23 ± 0.02	0.24 ± 0.05	0.25 ± 0.07
Spleen	0.26 ± 0.04	0.31 ± 0.04	0.33 ± 0.11	0.29 ± 0.04
Adrenal gl. (mg/%)	11.58 ± 1.91	11.06 ± 1.13	12.04 ± 2.13	11.36 ± 0.40
Ovary (testis) (mg/%)	6.63 ± 1.12	8.89 ± 1.61	92.92 ± 20.58	57.58 ± 26.71
Uterus (pros.gl) (mg/%)	9.91 ± 1.00	10.09 ± 0.70	20.87 ± 12.13	15.59 ± 2.53

## 8) 뇨검사

암 수의 음성대조군 및 2,000 mg/kg 투여군 모두에서 유의할만한 이상 소견이 관찰되지 않았다.

## 9) 병리소견

대조군에 비하여 투여군에서 별다른 이상을 나타내지 않았다.

## 2. 아급성독성시험

### 1) 임상증상 및 폐사율

시험기간중 사망에는 관찰되지 않았고 모든 군에서 소수의 예가 간헐적인 식욕부진 및 설사를 보였으나 그 외에 특이한 임상증상은 관찰할 수 없었다(Table 14~17).

**Table 14.** Mortality of Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Dose (mg/kg)	No. Dead/ No. Dosing	Number of Deaths				
		Weeks after Dosing				
		0	1	2	3	4
1000	0/3	0	0	0	0	0
400	0/3	0	0	0	0	0
160	0/3	0	0	0	0	0

**Table 15.** Mortality of Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Dose (mg/kg)	No. Dead/ No. Dosing	Number of Deaths				
		Weeks after Dosing				
		0	1	2	3	4
1000	0/3	0	0	0	0	0
400	0/3	0	0	0	0	0
160	0/3	0	0	0	0	0

2) 사료섭취 및 음수량 변화

각 군에서 단발성의 간헐적인 사료섭취량의 저하가 관찰되었으나 전반적인 사료섭취 및 음수량의 변화는 관찰되지 않았다.

3) 체중변화

순조로운 체중증가가 압수 대조군과 투여군 모두에서 관찰되었다. 대조군과 시험물질 투여군 사이에 유의한 변화는 없었다(Table 18, 19).

4) 안과학적 검사소견

**Table 16.** Clinical Findings of Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Dose (mg/kg)	Observation	Range
1000	Appears Normal	Day 0~Day 28
400	Appears Normal	Day 0~Day 28
160	Appears Normal	Day 0~Day 28

**Table 17.** Clinical Findings of Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Dose (mg/kg)	Observation	Range
1000	Appears Normal	Day 0~Day 28
400	Appears Normal	Day 0~Day 28
160	Appears Normal	Day 0~Day 28

대조군과 투여군 모두에서 안저의 이상소견을 발견할 수 없었다.

5) 혈액학적 검사소견

적혈구수, 헤마토크리트치, 헤모글로빈치는 성별에 관계없이 투여전에 비해 증가하는 경향을 보였으나 수컷 대조군의 헤모글로빈치를 제외하고는 유의적 차이를 보이지 않았다. 그리고 총백혈구수와 감별계산에서 암컷 대조군의 lymphocyte와 수컷 대조군의 분절호중구에서 투여전후에 유의성있는 차이를 발견할 수 있었다. 하지만 모두 정상생리학적 범위내에 존재함을 알 수 있어 시험물질의 투여로 인한 변화가 나타나지 않았음을 알 수 있었다(Table 20, 21).

6) 혈액응고인자 기능검사소견

**Table 18.** Changes of Body Weights of Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Dose (mg/kg)	Animal Number	Body Weights (kg)-weeks										
		-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Control	1	7.0	7.5	7.7	7.8	7.9	8.0	7.9	8.1	8.2	8.3	8.4
	2	7.0	6.9	7.0	7.1	7.3	7.4	7.7	7.8	8.0	8.2	8.2
	3	6.9	7.2	7.0	7.1	7.4	7.3	7.7	8.1	8.1	8.2	8.2
	mean	6.97	7.20	7.23	7.33	7.53	7.57	7.77	8.00	8.10	8.23	8.27
	std	0.06	0.30	0.40	0.40	0.32	0.38	0.12	0.17	0.10	0.06	0.12
1000	1	6.0	6.7	6.7	6.8	6.8	6.8	6.9	7.2	7.5	8.1	8.2
	2	6.6	6.8	7.1	7.2	7.5	7.6	7.8	7.8	7.8	7.9	8.1
	3	7.4	7.4	7.5	7.5	7.6	7.7	7.9	8.0	8.2	8.3	8.4
	mean	6.65	6.98	7.17	7.18	7.30	7.37	7.54	7.70	7.82	8.10	8.21
	std	0.72	0.36	0.30	0.34	0.44	0.49	0.54	0.37	0.37	0.20	0.16
400	1	7.5	8.1	8.4	8.4	8.4	8.4	8.5	8.6	9.0	9.0	8.6
	2	6.8	7.6	8.1	8.2	8.3	8.6	8.7	8.3	8.7	8.8	8.7
	3	7.0	7.8	7.8	7.7	7.8	7.9	7.9	8.6	8.7	8.8	8.7
	mean	7.11	7.82	8.10	8.09	8.16	8.30	8.37	8.51	8.80	8.80	8.60
	std	0.37	0.23	0.31	0.32	0.06	0.06	0.06	0.12	0.25	0.35	0.35
160	1	6.6	7.6	7.9	7.9	7.9	7.9	8.0	8.3	8.7	8.8	8.8
	2	6.5	7.3	7.7	7.8	7.9	8.0	8.0	8.1	8.4	8.2	8.2
	3	6.5	6.7	7.3	7.3	7.8	7.9	8.1	8.3	8.9	8.8	8.8
	mean	6.53	7.20	7.63	7.67	7.87	7.93	8.03	8.23	8.67	8.60	8.60
	std	0.06	0.46	0.31	0.32	0.06	0.06	0.06	0.12	0.25	0.35	0.35

**Table 19.** Changes of Body Weights of Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Dose (mg/kg)	Animal Number	Body Weights (kg)-weeks										
		-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
Control	1	7.2	6.9	7.3	7.3	7.3	7.3	7.9	7.9	8.5	8.6	9.3
	2	7.3	7.2	8.0	8.0	8.1	8.0	8.6	8.7	9.1	9.3	9.9
	3	7.7	7.4	7.9	7.9	7.7	8.4	8.4	8.6	9.1	9.4	9.9
	mean	7.25	7.05	7.65	7.65	7.70	7.65	8.25	8.30	8.80	8.95	9.60
	std	0.07	0.21	0.49	0.49	0.57	0.49	0.49	0.57	0.42	0.50	0.42
1000	1	7.3	7.4	7.4	8.2	8.2	8.2	8.3	9.1	9.1	9.8	9.8
	2	7.7	8.3	8.4	9.1	9.1	9.1	9.1	10.3	10.4	11.1	11.6
	3	8.0	8.4	8.5	9.0	9.0	9.0	9.0	9.6	9.7	10.0	10.1
	mean	7.67	8.04	8.09	8.78	8.77	8.77	8.80	9.67	9.74	10.30	10.51
	std	0.35	0.57	0.61	0.48	0.49	0.49	0.46	0.61	0.64	0.70	0.96
400	1	8.3	8.8	8.9	9.1	9.1	9.1	9.1	10.6	10.8	11.5	11.5
	2	8.0	8.5	8.6	10.3	10.0	10.0	10.0	10.6	10.8	11.0	11.4
	3	7.6	7.8	7.8	8.2	8.3	8.3	8.3	8.6	8.7	8.9	9.5
	mean	7.97	8.37	8.41	9.12	9.13	9.13	9.15	9.98	10.09	10.47	10.80
	std	0.35	0.56	0.56	0.90	0.85	0.85	0.89	1.14	1.21	1.38	1.14
160	1	8.0	8.4	8.5	10.1	10.0	10.0	10.0	10.7	10.8	11.3	11.4
	2	6.9	6.7	6.7	7.8	7.8	7.8	7.8	8.4	8.4	9.0	9.2
	3	7.8	8.1	8.2	9.4	9.4	9.4	9.5	9.8	9.8	10.1	10.5
	mean	7.57	7.75	7.79	9.09	9.07	9.07	9.11	9.63	9.70	10.13	10.35
	std	0.59	0.93	0.96	1.15	1.14	1.14	1.16	1.17	1.23	1.15	1.11

**Table 20.** Hematological Values before and after Oral Administration of NSCH in Female Beagle Dogs for 4 Weeks

Parameter	Control		1000 mg/kg		400 mg/kg		160 mg/kg	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
PCV (%)	37.17±1.70	42.27±5.98	43.43±1.72	39.53±3.42	42.17±4.34	42.50±3.90	42.43±7.49	39.17±1.55
Hb (g/dl)	11.80±0.62	13.70±1.47	14.20±0.40	13.17±0.84	13.60±1.23	14.03±1.11	12.43±0.65	12.53±0.49
MCHC (%)	31.77±1.03	32.53±1.15	32.67±0.40	33.37±0.90	32.30±0.95	33.03±0.46	31.70±0.14	32.00±0.20
MCH (pg)	19.05±0.61	20.01±1.96	19.62±0.25	18.91±0.84	19.37±0.57	20.32±1.33	17.82±2.09	19.43±0.22
WBC (10 <sup>6</sup> /μl)	9.97±0.85	15.00±2.03	8.73±2.51	11.37±2.87	11.23±2.57	10.37±0.49	13.57±3.29	12.47±3.58
RBC (10 <sup>6</sup> /μl)	6.19±0.28	6.84±0.41	7.24±0.29	6.96±0.28	7.03±0.72	6.90±0.13	7.07±1.25	6.45±0.21
PLT (10 <sup>3</sup> /μl)	529.00±133.46	482.67±78.26	389.67±34.08	456.67±25.00	511.00±172.86	414.00±115.43	414.33±120.14	538.00±75.02
BASO (%)	0.00±0.00	0.00±0.00	1.33±2.31	0.00±0.00	1.00±1.73	0.00±0.00	0.33±0.58	0.00±0.00
EOSIN (%)	0.33±0.58	1.33±0.58	0.33±0.58	0.67±0.58	0.67±0.58	1.67±1.53	0.33±0.58	0.33±0.58
SEG (%)	52.33±9.71	71.00±2.00	69.67±9.29	61.33±3.79	55.67±9.29	58.00±1.73	59.33±9.02	62.33±5.03
LYMPHO (%)	32.33±3.79	15.67*±4.16	21.00±6.08	31.33±1.53	27.67±8.96	33.67±3.06	24.67±6.03	24.33±8.14
MONO (%)	15.00±6.00	12.00±2.65	9.67±8.33	6.67±5.69	15.00±1.00	6.67±2.52	14.67±1.53	13.00±5.29

PCV, packed cell volume; Hb, hemoglobin; RBC, red blood cell; PLT, platelet; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH, mean corpuscular hemoglobin; WBC, white blood cell; BASO, basophil; EOSIN, eosinophil; SEG, segmented neutrophil; LYMPHO, lymphocytes; MONO, monocytes.

\*Significantly different from before and after oral administration of NSCH (P<0.05).

**Table 21.** Hematological Values before and after Oral Administration of NSCH in Male Beagle Dogs for 4 Weeks

Parameter	Control		1000 mg/kg		400 mg/kg		160 mg/kg	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
PCV (%)	37.50±2.60	43.30±1.27	37.80±2.15	41.10±0.62	35.37±3.11	43.27±3.56	35.97±5.23	38.53±2.03
Hb (g/dl)	12.25±0.64	14.50*±0.42	12.80±0.72	13.00±0.20	11.70±0.62	14.20±1.70	11.97±1.75	15.07±3.85
MCHC (%)	32.70±0.28	33.50±0.00	33.87±0.37	31.70±0.00	33.17±1.45	32.77±1.68	33.27±0.15	33.13±1.43
MCH (pg)	19.62±0.12	20.25±0.43	20.98±0.89	19.66±0.63	20.29±1.32	21.82±2.52	20.93±1.57	27.34±8.63
WBC (10 <sup>6</sup> /μl)	10.30±0.50	8.95±0.49	13.47±2.20	11.23±1.15	12.63±6.14	11.73±0.64	15.90±3.34	11.77±0.86
RBC (10 <sup>6</sup> /μl)	5.24±1.77	7.16±0.06	6.12±0.56	6.62±0.17	5.77±0.21	6.51±0.29	5.72±0.75	5.58±0.40
PLT (10 <sup>3</sup> /μl)	406.00±32.19	345.00±43.84	271.67±45.37	426.00±193.12	270.33±69.51	441.67±147.64	277.00±65.09	405.33±134.84
BASO (%)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.33±0.58	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
EOSIN (%)	0.30±0.71	1.50±0.71	2.67±2.31	1.67±1.53	2.33±1.15	1.67±1.53	0.33±0.58	1.67±1.15
SEG (%)	47.50±0.71	66.50**±4.95	66.33±4.73	62.33±3.79	65.33±6.81	69.33±1.15	62.67±5.03	68.67±2.08
LYMPHO (%)	31.00±7.07	24.50±10.61	16.33±9.45	23.33±4.93	16.33±6.66	19.67±3.51	23.00±5.29	19.33±5.51
MONO (%)	20.30±4.09	7.00±4.24	9.33±3.06	8.33±1.53	14.67±1.15	6.67±2.89	11.67±2.52	5.00±3.00

PCV, packed cell volume; Hb, hemoglobin; RBC, red blood cell; PLT, platelet; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH, mean corpuscular hemoglobin; WBC, white blood cell; BASO, basophil; EOSIN, eosinophil; SEG, segmented neutrophil; LYMPHO, lymphocytes; MONO, monocytes.

\*Significantly different from before and after oral administration of NSCH (P<0.05).

\*\*Significantly different from before and after oral administration of NSCH (P<0.01).



**Table 22.** Prothrombin Time in Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

	Control		1000 mg/kg		400 mg/kg		160 mg/kg	
	before	after	before	after	before	after	before	after
PT	5.77±0.15	4.80±1.30	7.53±3.70	5.40±0.30	6.80±2.88	5.67±0.46	4.77±1.72	5.40±0.20
APTT	8.00±3.32	9.87±0.42	8.67±4.13	5.73±4.14	9.73±1.70	7.07±3.35	6.33±4.09	10.83±1.53

PT, Prothrombin time; APTT, Activated partial thromboplastin time.

**Table 23.** Prothrombin Time in Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

	Control		1000 mg/kg		400 mg/kg		160 mg/kg	
	before	after	before	after	before	after	before	after
PT	5.80±0.85	5.10±0.42	7.90±3.90	5.53±1.52	8.47±2.28	6.13±0.81	6.87±2.28	4.33±1.42
APTT	13.20±3.25	10.55±0.35	9.40±1.32	4.30±2.14	10.10±0.87	5.4±2.50	9.90±1.05	6.67±3.50

PT, Prothrombin time; APTT, Activated partial thromboplastin time.

**Table 24.** Serum Biochemical Values before and after Oral Administration of NSCH in Female Beagle Dogs for 4 Weeks

Parameter	Control		1000 mg/kg		400 mg/kg		160 mg/kg	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
ALT (U/L)	32.73±6.15	23.73±5.59	37.20±13.56	30.80±12.63	42.00±2.78	37.90±6.51	39.20±10.31	34.63±3.93
AST (U/L)	25.50±3.17	29.17±2.37	29.67±8.40	30.30±2.65	38.20±1.30	28.97±8.41	36.90±3.94	28.57±3.88
ALP (U/L)	370.67±28.29	316.67±43.66	366.67±30.74	331.67±51.60	383.00±32.51	278.00±14.00	304.67±17.01	240.67±30.27
BUN (mg/dl)	11.83±3.09	26.50±5.80	14.70±6.06	20.33±4.59	14.97±4.87	24.10±2.42	12.07±4.82	22.70±3.02
Creat. (mg/dl)	0.49±0.05	0.66±0.07	0.57±0.05	0.65±0.05	0.61±0.06	0.64±0.05	0.55±0.09	0.60±0.08
Glucose (mg/dl)	90.67±12.50	88.67±2.08	81.67±9.50	93.33±4.04	79.00±4.36	93.00±5.57	80.67±12.86	87.33±7.09
Albumin (g/dl)	2.52±0.02	2.84±0.08	2.78±0.09	2.91±0.09	2.83±0.22	3.10±0.16	2.71±0.14	2.95±0.09
TP (g/dl)	4.71±0.23	5.45±0.25	5.40±0.11	5.90±0.30	5.49±0.35	5.97±0.10	5.22±0.17	5.48±0.27
A/G ratio	1.16±0.10	1.09±0.04	1.07±0.11	0.98±0.13	1.07±0.13	1.08±0.08	1.08±0.04	1.17±0.006
Chol. (mg/dl)	143.67±23.03	166.67±12.42	169.33±5.51	217.33±17.04	178.33±28.18	190.00±18.52	167.67±2.08	162.00±17.52
Cal. (mg/dl)	11.40±0.51	10.51±0.40	10.76±0.20	10.68±0.31	10.85±0.43	10.45±0.21	10.94±0.44	10.29±0.36
Phosp. (mg/dl)	7.34±0.99	7.41±0.44	6.57±0.92	7.29±0.22	6.59±0.66	7.14±0.66	7.32±0.81	7.31±0.39
CPK (U/L)	183.33±51.50	224.00±2.65	250.00±106.53	223.67±17.79	346.67±23.54	163.00±21.17	236.67±45.00	196.67±19.73
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	148.33±1.15	151.00±3.00	147.00±3.46	157.00±9.64	146.67±2.89	148.33±2.08	148.67±2.08	156.33±19.73
K <sup>+</sup> (mmol/L)	5.37±0.21	5.17±0.06	5.23±0.55	4.9±0.44	5.43±0.50	4.77±0.06	5.67±0.25	5.33±0.38
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	114.33±2.52	116.00±1.73	113.00±2.65	118.33±3.51	111.67±4.16	115.67±0.58	114.00±1.73	111.67±7.63

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen; Creat, creatinine; TP, total protein; A/G ratio, albumin/globulin ratio; Chol, cholesterol; Ca, calcium; P, inorganic phosphorus; CPK, creatinine phosphokinase.

**Table 25.** Serum Biochemical Values before and after Oral Administration of NSCH in Male Beagle Dogs for 4 Weeks

Parameter	Control		1000 mg/kg		400 mg/kg		160 mg/kg	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
ALT (U/L)	44.83±2.35	34.70±0.99	40.03±6.88	32.63±6.16	35.17±3.04	27.63±5.69	43.37±6.69	37.90±6.54
AST (U/L)	32.00±0.90	32.60±1.41	42.23±19.21	36.43±2.20	30.23±9.41	32.67±3.27	32.40±4.61	30.13±2.29
ALP (U/L)	436.50±38.50	288.00±35.35	345.00±48.78	245.00±18.68	486.33±111.73	355.00±83.29	333.67±19.03	240.33±30.17
BUN (mg/dl)	11.93±0.45	22.10**±0.85	7.27±2.33	16.47**±0.40	7.73±0.65	17.07**±0.23	7.60±0.78	17.77**±1.44
Creat. (mg/dl)	0.51±0.01	0.58±0.04	0.43±0.04	0.52±0.01	0.43±0.01	0.50±0.04	0.46±0.03	0.52±0.01
Glucose (mg/dl)	93.33±7.50	101.50±2.12	105.00±7.00	98.33±17.10	107.33±11.37	109.00±7.94	101.00±5.29	106.67±6.81
Albumin (g/dl)	2.73±0.12	3.03±0.19	2.67±0.02	2.90±0.05	2.62±0.01	2.90±0.12	2.59±0.08	2.99**±0.02
TP (g/dl)	5.45±0.42	6.51±0.32	5.42±0.10	6.22±0.13	5.35±0.45	6.06±0.55	5.43±0.65	6.21±0.19
A/G ratio	1.01±0.06	0.87±0.03	0.97±0.02	0.87±0.05	0.97±0.15	0.93±0.09	0.95±0.20	0.93±0.05
Chol. (mg/dl)	168.33±21.50	220.50±103.94	167.67±10.07	221.33±30.09	152.00±4.00	207.33±4.73	162.33±34.39	210.00±16.46
Cal. (mg/dl)	10.93±0.33	11.30±0.16	11.51±0.55	12.31±0.37	11.55±0.26	11.74±0.34	11.62±0.26	12.56±0.08
Phosp. (mg/dl)	7.53±0.24	7.82±0.10	6.81±0.42	7.23±0.06	7.37±0.64	7.04±0.68	6.26±0.14	7.73**±0.27
CPK (U/L)	247.50±21.50	287.50±122.33	365.33±77.46	397.33±45.17	228.33±48.40	340.33±94.93	324.00±38.00	313.00±132.82
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	147.00±2.00	151.50±0.71	154.67±1.53	146.33±1.53	154.67±2.08	145.33±2.52	156.67±3.06	149.00±0.00
K <sup>+</sup> (mmol/L)	5.57±0.15	4.80±0.14	5.20±0.10	4.90±0.44	5.57±0.29	5.00±0.30	5.47±0.25	5.37±0.31
Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	113.33±1.53	117.00±1.41	114.00±1.00	114.67±1.53	115.33±1.15	113.67±1.53	117.00±1.00	118.00±1.00

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen; Creat, creatinine; TP, total protein; A/G ratio, albumin/globulin ratio; Chol, cholesterol; Ca, calcium; P, inorganic phosphorus; CPK, creatinine phosphokinase.

\*\*Significantly different from before and after oral administration of NSCH (P<0.01).

혈액응고인자의 기능검사인 PT와 APTT치는 대조군에 비하여 투여군 모두에서 유의할만한 변화를 나타내지 않았다(Table 22, 23).

7) 혈청생화학 검사소견

간기능에 관계되는 혈청화학 성분 인 AST, ALT, ALP, total cholesterol 등은 시험물질의 투여로 인한 이상변화를 관찰할 수 없었다. albumin치는 전반적으로 투여후 증가하는 경향을 보였으며 특히 수컷의 고용량 투여군에서 투여후 유의적으로 증가하였다. 무기인치

**Table 26.** Urinalysis in Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Parameter	Control		1000 mg/kg		400 mg/kg		160 mg/kg	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
gravity	1.025	1.020	1.022	1.020	1.025	1.025	1.040	1.026
	1.030	1.035	1.032	1.020	1.020	1.025	1.030	1.025
	1.025	1.035	1.035	1.032	1.030	1.030	1.025	1.025
pH	6.7	6.5	6.8	6.7	6.4	6.4	6.3	6.8
	6.7	6.5	6.5	6.4	6.4	6.3	6.2	6.8
	6.8	6.8	6.5	6.5	6.7	6.8	6.5	6.6
WBC	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	±	-	-	-
nitrite	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
protein	-	-	-	-	-	-	-	-
	+	-	-	-	+	-	-	-
glucose	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
ketone	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
uro-bilinogen	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-

**Table 27.** Urinalysis in Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Parameter	Control		1000 mg/kg		400 mg/kg		160 mg/kg	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
gravity	1.025	1.020	1.025	1.025	1.025	1.025	1.030	1.030
	1.021	1.020	1.025	1.030	1.025	1.020	1.020	1.025
	1.030	1.031	1.030	1.030	1.025	1.030	1.025	1.035
pH	6.5	6.8	6.4	6.6	6.5	6.5	6.7	6.7
	6.5	6.8	6.5	6.9	6.7	6.7	6.7	6.8
	6.4	6.7	6.5	6.6	6.3	6.4	6.5	6.7
WBC	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	+	-	-	-
nitrite	-	-	-	-	-	-	-	-
	+	-	-	-	-	-	-	-
protein	-	-	+	-	-	-	-	+
	-	-	+	+	-	-	-	-
glucose	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
ketone	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
uro-bilinogen	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-

**Table 28.** Relative Organ Weights in Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks (%)

Parameter	Female				Male			
	Control	1000 mg/kg	400 mg/kg	160 mg/kg	Control	1000 mg/kg	400 mg/kg	160 mg/kg
BW (kg)	8.27±0.12	8.22±0.16	8.60±0.10	8.60±0.35	9.60±0.42	10.51±0.96	10.79±1.14	10.35±1.11
Hypophysis (mg%)	0.52±0.00	0.53±0.09	0.54±0.23	0.54±0.09	0.44±0.06	0.51±0.11	0.49±0.21	0.52±0.09
Submandi. gl.	0.09±0.01	0.09±0.00	0.09±0.00	0.09±0.01	0.07±0.06	0.08±0.01	0.08±0.01	0.08±0.01
Thyroid gl.	0.008±0.001	0.010±0.001	0.011±0.001	0.012±0.000	0.008±0.010	0.009±0.002	0.009±0.001	0.009±0.002
Thymus	0.18±0.04	0.21±0.02	0.19±0.01	0.21±0.03	0.16±0.04	0.18±0.01	0.17±0.01	0.19±0.00
Lung	1.96±0.21	1.86±0.19	2.11±0.35	1.85±0.28	1.68±0.16	1.68±0.13	1.81±0.05	1.78±0.17
Kidney	0.62±0.02	0.69±0.07	0.61±0.07	0.61±0.03	0.61±0.08	0.63±0.08	0.67±0.06	0.77±0.18
Liver	4.42±0.53	4.11±0.48	3.74±0.25	4.53±0.23	3.76±0.23	3.65±0.29	4.05±0.63	4.53±0.41
Heart	0.84±0.03	0.84±0.04	0.80±0.08	0.80±0.00	0.77±0.04	0.78±0.06	0.77±0.12	0.82±0.06
Pancreas	0.29±0.03	0.23±0.04	0.24±0.05	0.24±0.05	0.19±0.03	0.23±0.02	0.23±0.05	0.23±0.01
Spleen	0.29±0.10	0.25±0.06	0.24±0.00	0.26±0.03	0.27±0.06	0.27±0.04	0.25±0.06	0.23±0.01
Adrenal gl. (mg%)	14.56±1.22	13.43±2.32	13.81±1.53	13.83±2.03	11.92±1.93	11.30±1.08	12.23±0.97	12.89±2.21
Ovary (testis) (mg%)	11.63±2.77	10.93±0.74	10.31±0.75	9.33±2.36	37.12±5.03	36.45±4.62	41.92±5.45	46.18±3.07
Uterus (pr.gl) (mg%)	32.84±3.05	32.40±0.84	31.54±5.01	33.75±8.82	14.26±2.63	13.14±3.11	13.12±3.16	15.73±0.88

BW, body weight.

**Table 29.** Gross Findings of Female Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Dose (mg/kg)	Gross Observation		Frequency	
	Location	Observation	Decedents	Survivors
1000	none	-	0	3/3
400	none	-	0	3/3
160	none	-	0	3/3

**Table 30.** Gross Findings of Male Beagle Dogs after Oral Administration of NSCH for 4 Weeks

Dose (mg/kg)	Gross Observation		Frequency	
	Location	Observation	Decedents	Survivors
1000	none	-	0	3/3
400	none	-	0	3/3
160	none	-	0	3/3

는 저용량투여군에서 투여전보다 투여후에 유의적으로 증가하였다. 또한 BUN치는 수컷의 대조군 및 시험군에 있어 모두 투여전보다 유의성있는 변화를 나타내었다. 그러나 albumin, 무기인 및 BUN의 유의적인 증가는 정상적인 생리범위내였다(Table 24, 25).

#### 8) 뇨검사 소견

대조군과 투여군 모두에서 이상을 발견할 수 없었다(Table 26, 27).

#### 9) 각 장기의 중량 및 체중에 대한 상대중량

대조군에 비해 투여군 모두에서 절대장기중량 및 체중에 대한 각 장기의 상대중량비에서 어떠한 변화도 관찰하지 못하였다(Table 28).

#### 10) 병리조직검사 소견

대조군과 비교하여 약물투여로 인한 어떠한 변화도 관찰할 수 없었다(Table 29, 30).

### IV. 고찰 및 결론

시험물질인 신원방우황청심원을 비글개에 암 수 각각 0 및 2,000 mg/kg의 용량으로 경구투여하고 14일간의 사망율, 일반증상, 혈액학적변화, 혈청생화학적변화, 체중의 변화, 장기무게 및 부검소견을 관찰한 결과 시험물질의 투여로 기인되는 변화는 전혀 관찰되지 않았다. 그러므로 암 수 비글개에 대한 본 시험물질인 신

원방우황청심원의 LD<sub>50</sub>값은 모두 2,000 mg/kg 이상으로 사료된다.

한편, 신원방우황청심원의 비글개에서의 경구 투여에 대한 아급성독성시험을 실시한 결과, 최고 1000 mg/kg/day까지 4주간 연속투여하였을 때 시험기간중 체중변화, 식욕 등을 비롯한 특이한 임상증상을 나타내지 않았으며 혈액학적 및 혈청생화학적 검사결과 신원방우황청심원 투여군에서 일부 유의성있는 변화를 나타내었으나 이는 모두 정상 생리범위내에 존재하였으며 단지 성장과정중에 나타나는 정상변화로 시험물질의 투여로 인한 이상변화가 아닌 것으로 사료되었다. 혈액응고인자 기능검사, 뇨검사 등에서도 대조군에 비하여 유의적인 변화를 관찰할 수 없었다. 부검을 실시한 모든 개체에서 육안 및 병리조직학적인 검사에서 특이한 병리적인 변화를 관찰할 수 없었다.

이상의 결과로 보아 비글개에서 신원방우황청심원의 4주간 경구투여시 1,000 mg/kg/day 까지는 뚜렷한 독성을 나타내지 않는 것으로 사료된다.

### 참고문헌

- 麝香, 龍涎香의 中樞, 循環作用, 醫學中央雜誌(日), **111**, 1959.
- Matsubara, T.: Pharmacological studies of civetone, a fragrant component, in civet: comparison with actions of muscone on cardiovascular and respiratory systems. 富山藥年報, **17**, 42-48, 1990.
- Toyoguchi, Y., Satoh, H., Otorii, T., and Sugawara, K.: Pharmacological actions of muscone on cardiovascular system. 應用藥理, **33**, 701-716, 1987.
- 오승민, 연제덕, 남해운, 박대규, 조명행, 정규혁: Acute and Subacute toxicity Studies of l-Muscone in Rats. *Korean J. Toxicol.* Vol 13, No. 4, pp. 435-447, 1997.
- 유아신, 권오경, 성하정, 광형일, 방명주, 박대규, 정규혁, 윤효인, 조명행: Acute and Subacute toxicity Studies of l-Muscone in Beagle Dogs. *Korean J. Toxicol.* Vol 13, No. 4, pp. 449-460, 1997.
- 의약품등의 안전성·유효성심사에 관한 규정(1997. 7. 31.), 보건복지부, 일반독성과, 식품의약품안전본부 고시(1996. 4. 16 제정)의 의약품등의 독성시험기준 제96-8호.
- 醫藥品 非臨床試驗 가이드라인, 藥事日報社, 1997.