

## 랫드에서 *l*-muscone의 급성독성 및 아급성독성시험 연구

오승민 · 연제덕 · 남혜윤 · 박대규<sup>1</sup> · 조명행<sup>2</sup> · 정규혁\*

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

### Acute and Subacute Toxicity Studies of *l*-Muscone in Rats

Seung-Min Oh, Je-Deuk Yeon, Hye-Yun Nam, Dai-Kyu Park<sup>1</sup>,  
Myung-Haing Cho<sup>2</sup> and Kyu-Hyuck Chung\*

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

<sup>1</sup>Institute of Life Science Research, Cho Seon Pharm. & Trading Co., Ltd.,  
Kyunggi-do 425-120, Korea

<sup>2</sup>College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon 441-744 Korea

(Received November 2, 1997)

(Accepted December 3, 1997)

**ABSTRACT** : *l*-Muscone is synthesized for use as substitutive material of musk which is the active ingredient of woohwangchungsimwon. The objective of this investigation was to evaluate the acute and subacute toxicity of *l*-muscone in rats. In oral acute toxicity test, SPF Sprague-Dawley male and female rats were gavaged with *l*-muscone of two doses(0, 5.0 g/kg). No dead animal and abnormal autopsy findings were found in control and treated group. Body weights were slightly decreased in both sexes of rats treated with 5.0 g/kg. Therefore, oral LD<sub>50</sub> of *l*-muscone was consider to be higher than 5.0 g/kg in male and female rats. In intraperitoneal acute toxicity test, rats were injected intraperitoneally with dosages of 0, 1,000, 1,316, 1,732, 2,279 and 3,000 mg/kg. Decreased body weights and motor activities were observed at high dose group. Intraperitoneal LD<sub>50</sub> of *l*-muscone were 1,920 mg/kg in male and female rats. In the subacute study, *l*-muscone was administrated orally to both sexes of rats for 4 weeks as several doses(0, 10, 100 and 1,000 mg/kg). There were neither dead animals nor significant changes of body weights during the experimental period. In addition, no differences were found between control and treated groups in clinical signs, urinalysis, hematology, serum biochemical analysis, and other findings. Above data suggest that no observed adverse effect level of *l*-muscone in rats might be over 1,000 mg/kg/day in this study.

**Key Words** : *l*-Muscone, Acute and subacute toxicity, Rat, Oral, Intraperitoneal

### I. 서 론

*l*-Muscone(3-methylcyclopentadecanone)은 사향의 주 성분으로서 주로 웅성 사향의 사향분비선에서 얻어진다. 사향은 우황청심원의 주성분생약중의 중요한 생약으로써 여러 전통한방제제에서 많이 사용되고 있다(Peng 등, 1986). 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 대

한 연구로는 *in vitro* 시험에서 적출심장을 가지고 시험한 결과 심장기능을 촉진시키는 작용을 가지고 있는 것으로 보고되었다. 또한 *in vivo* 시험에서는 혈압하강 작용을 가지고 있으며, 소량에서는 중추신경 흥분작용, 대량에서는 억제작용을 가지고 있는 것으로 나타났다(日本醫學中央雜誌, 1959).

최근 국제적인 동물보호 활동에 의해 동물로부터 얻어지는 생약의 구입이 어려워지자 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

\*To whom correspondence should be addressed

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 생물학적인 약리작용과 독성에 대한 연구를 필요로 하게 되었다.

따라서 본 연구에서는 합성 *l*-muscone을 식품의약품안전본부 고시(1996. 4. 16 제정)의 의약품 등의 독성 시험기준 제96-8호에 준하여 랫드에 경구 및 복강으로 단회 투여하여 급성독성을 관찰하였고, 30일간 경구로 연속 투여하여 아급성독성을 평가하였다(보건복지부, 1997).

## II. 시험재료 및 방법

### 1. 시험동물 및 사육조건

시험동물은 Charles River Japan에서 생산된 SPF(특정 병원체 부재) Sprague -Dawley (SD)계 랫드를 분양 받아 순화시킨 후 평균 체중에 가까운 동물을 선택하여 온도  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ , 상대습도  $50 \pm 10\%$ , 조명시간 12시간(오전 7시~오후 7시) 및 조도 150~600 Lux로 전 시험기간 동안 폴리카보네이트 사육상자(240W×390L×175H mm)에 5마리씩 넣어 시험하였다. 시험기간동안 사용한 깔짚은 고압증기 멸균기로  $121^\circ\text{C}$ 에서 15분간 멸균하여 사용하였고, 물과 사료는 자유섭취시켰다.

### 2. 투여군의 구성, 시험물질의 조제 및 투여경로

시험물질은 조선무약 합자회사에서 공급받은 *l*-muscone(98.65%, Pilot3, 96. 11. 27.)을 이용하였으며 이는 무색의 액상물질이다.

#### 1) 급성독성시험

경구급성독성시험에서 대조군은 0.1% tween 80용액을, 시험물질의 투여군은 5,000 mg/kg을 투여하였다. 투여량은 체중 kg당 비중 0.9221을 이용하여 투여 당일 체중을 기준으로 각 동물별 투여액량을 계산하였다. 시험물질의 조제는 *l*-muscone 일정량에 0.1% tween 80 용액을 가하여 최종농도가 5,000 mg/10 ml이 되도록 한 뒤 교반기로 미세하게 혼합시켜 존데를 이용하여 강제 투여하였다.

복강급성독성시험에서 대조군은 무처리대조군으로

설정하였으며, 시험물질 투여군은 시험물질의 성상 및 예비용량결정시험을 통하여 1,000 mg/kg을 최저용량군으로 선정하고 5단계의 등비용량으로 저용량군 1,316 mg/kg, 중용량군 1,732 mg/kg, 고용량군 2,279 mg/kg, 최고용량군 3,000 mg/kg을 각각 선정하였다. 각 용량별로 1 ml 주사기를 이용하여 1회 복강 주사하였다.

#### 2) 아급성독성시험

경구아급성시험에서의 대조군은 0.1% tween 80용액을, 시험물질의 투여군은 *l*-muscone 임상용량(원방우 황청심원의 복용량 1일 2환, 1환당 *l*-muscone 약 0.57 mg)의 약 500배인 10 mg/kg을 저용량군으로 설정하였고 공비를 10으로하여 중간용량군 100 mg/kg 및 고용량군 1,000 mg/kg을 각각 선정하였다.

시험물질은 *l*-muscone에 0.1% tween 80 용액을 가하여 최종농도가 1000 mg/10 ml가 되도록 한 후 교반기로 미세하게 혼합시켜 조제하였으며, 단계 희석 후 존데를 이용하여 강제로 경구 투여하였다. 매일 일정한 시간에 1시간 이내로 동물번호 순서대로 투여하여 각 개체별 투여시간을 유사하게 하였다. 부검전 모든 투여군에 대하여 24시간동안 절식시켰다.

### 3. 관찰 및 검사항목

#### 1) 급성독성시험

##### (1) 일반증상 및 사망동물의 관찰

*l*-Muscone을 경구 투여한 후의 임상증상관찰은 투여 후 1시간에서 6시간까지는 매시간 그리고 매일 1회 이상씩 일정시간에 관찰하여 14일 동안 일반상태의 변화, 중독증상발현, 사망동물의 유무 및 시험물질 투여 후 시험물질에 의해 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 주의하여 관찰하였다.

*l*-Muscone을 복강 투여한 후의 생존례에 대한 임상증상관찰은 7일간 실시하였으며, 그 방법은 경구급성독성시험법에 준하여 실시하였다

##### (2) 체중측정

급성독성시험에 사용된 모든 시험동물의 체중은 시험기간 중 매주 2회 측정하였으며, 시험물질 투여전 및 부검시 체중도 각각 측정 기록하였다.

##### (3) 부검

급성독성시험에서 사망례가 있을 경우에는 즉시 부검을 실시하여 육안검사를 실시하였다. 또한, 모든 시험군의 생존례는 투여 개시일로부터 경구급성독성시

험은 14일 후에, 복강급성독성시험은 7일 후에 부검을 실시하였다. 생존례는 부검 전에 체중을 측정하고 ether 마취하에 방혈치사시킨 후 육안적으로 모든 장기를 검사하였다.

#### (4) 통계학적 분석

시험물질에 대한 LD50치는 Litchfield & Wilcoxon법으로 산출하였으며, 그 외 본 시험에서 얻어진 체중 등의 자료에 대한 통계학적인 분석은 Student's t-test를 이용하여 대조군과의 구간 유의성을 검정하였다.

### 2) 아급성독성시험

#### (1) 일반증상 및 사망동물의 관찰

임상증상은 모든 시험동물에 대한 상태를 투여 후 1시간에서 6시간까지는 매시간 그리고 매일 1회 이상씩 일정시간에 관찰하여 일반상태의 변화, 중독증상발현, 사망동물의 유무 및 시험물질 투여 후 시험물질에 의해 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 주의하여 관찰하였다.

#### (2) 체중측정

시험에 사용된 모든 시험동물에 대하여 시험기간 중 매주 2회 측정하였으며 또한 시험물질 투여전 및 부검시 체중을 각각 측정 기록하였다.

#### (3) 사료 섭취량 및 물 섭취량

사료섭취량 및 물 섭취량은 주 2~3회 측정하였다. 사료섭취량은 각 사육상자별로 1일 1회 공급한 사료량에서 남은 잔량을 감하여 측정하였으며, 물섭취량은 물 공급시 마다 최초공급량에서 줄어든 분량을 계측하고, 다시 새로운 물을 물병에 채우는 작업을 매일 실시하며, 각 사육상자별 소모된 물의 양을 측정하였다.

#### (4) 혈액생화학적 검사

복부대동맥에서 채혈한 혈액중 일부를 혈액학적 검사로 이용하고 나머지 혈액은 4°C 냉장 보관한 후 원심분리(3000 rpm, 10 min)하여 자동생화학검사기(Express 550)를 이용하여 TPROT(total protein), ALB(albumin), TBILI(total bilirubin), AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), ALP(alkaline phosphatase), GLU (glucose), CHOL(cholesterol), TRIG(triglyceride), CREAT(creatinine), BUN(blood urea nitrogen), K(potassium), Ca(calcium), P(phosphorus), Cl(chloride), GB(globulin), A/G ratio 등을 측정하였다. ALT, ALP 등

은 반응온도에 따라 검사결과가 달라질 수 있다. 이 측정은 30°C를 기준으로 하여 측정하였다.

#### (5) 혈액학적 검사

부검전 1일간 절식시킨 후, ether로 마취시켜 복부대동맥에서 채혈하였다. 채혈한 혈액은 항응고제로 EDTA 2K가 함유된 채혈병에 넣어 자동혈액검사기기를 이용하여 혈액학적 WBC(white blood cell), RBC(red blood cell), HGB(hemoglobin), Hct(hematocrit), BLP (Blood platelet), MCV(mean corpuscular volume), MCH(mean corpuscular hemoglobin), MCHC(mean corpuscular hemoglobin concentration) 등을 측정하였다.

#### (6) 뇨검사

부검 전일 채뇨하여 pH, protein, glucose, ketone체, urobilinogen, bilirubin을 검사하기 위해 뇨 검사용 시험지(MULTISTIX, AMES사 U.S.A.)에 뇨를 침적시켜 측정하였다.

#### (7) 조직병리검사

모든 시험군의 생존동물에 대하여 시험물질 투여 개시 일로부터 4주 후에 부검을 실시하였다. 부검 전에 체중을 측정하고 ether 마취하에 방혈치사시킨 후 육안적으로 모든 장기를 검사하였다.

#### (8) 장기적출

모든 시험군의 전 동물에 대하여 신장(Kidney), 간장(Liver), 비장(Spleen), 심장(Heart), 흉선(Thymus), 부신(Adrenal gland), 뇌(Brain), 뇌하수체(Pituitary gland), 정소(Testis), 전립선(Prostate), 난소(Ovary) 및 육안적 병변 부위를 적출하였다.

#### (9) 육안소견 및 장기중량

모든 시험군의 전 동물에 대하여 신장, 간장, 비장, 심장, 흉선, 부신, 뇌, 뇌하수체, 정소, 전립선, 난소의 중량을 측정하였다.

#### (10) 조직병리 검사

전 동물에 대하여 다음의 장기를 10% 중성 포르말린으로 고정시켰다. 고정장기는 다음과 같다. 신장, 간장, 비장, 심장, 흉선, 부신, 뇌, 뇌하수체, 정소, 전립선, 난소 등 병변이 있는 장기의 경우와 대조군 및 최고용량군에서는 상기 장기를 전례에 대해서 실행하고 저용량군 및 중간용량군에서는 육안적 부검소견이 인정되는 장기에 대해 병리조직 검사를 시행하였다.

### (11) 통계학적 분석

아급성독성시험에서의 체중변화, 사료섭취량, 물섭취량 측정 결과, 혈액생화학적 분석결과 및 장기무게 측정결과에 대한 통계학적인 분석은 등분산일 경우는 one way analysis of variance(ANOVA) 검정을 실시하였으며, ANOVA 검정에서 유의성이 인정된 경우에는 Student's t-test를  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  수준에서 실시하였다.

## III. 결 과

### 1. 급성독성시험

#### 1) 사망동물 및 임상증상의 관찰

경구급성 독성시험의 암수 모든 투여용량군에서 시험기간동안 사망한 동물은 없었다(Table 1). 또한 시험물질에 의한 독성으로 인정되는 증상도 나타나지 않았

**Table 1.** Mortality of rats treated orally with *l*-muscone

Sex	Dosage (mg/kg)	Weeks after treatment					Final mortality
		Start	1	2	3	4	
Male	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	5000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	5000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

Values are animal numbers.

**Table 2.** Clinical signs in rats treated orally with *l*-muscone

Sex	Dosage (mg/kg)	Clinical signs	Days after treatment								
			Start	1	2	3	5	6	7	11	13
Male	0	NAD	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5000	NAD	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Female	0	NAD	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5000	NAD	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Values are animal numbers

NAD: Not abnormalities detected

**Table 3.** Mortality of rats treated intraperitoneally with *l*-muscone

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment									Final mortality
		Start	1	2	3	4	5	6	7		
Male	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	1000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	1316	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	1732	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5
	2279	0/5	2/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5
	3000	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	1000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	1316	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	1732	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5
	2279	0/5	2/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5
	3000	0/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

Values are animal numbers

다(Table 2).

복강급성 독성시험에서 사망한 동물은 1,732 mg/kg 투여용량군의 1례, 2,279 mg/kg 투여용량군의 4례, 3,000 mg/kg 투여용량군의 5례가 관찰되었다(Table 3). 임상증상 관찰에서는 시험물질 투여 직후 암수 전례에서 운동성 저하 현상이 관찰되었으나, 암수 1,000 및 1,316 mg/kg 투여용량군의 경우에는 부검일까지 점차적으로 운동성이 정상으로 회복되었다(Table 4).

### 2) 체중측정

경구급성독성시험의 수컷 5,000 mg/kg 투여용량군은 시험물질 투여 후 부검일까지 유의성있는 체중감소가 관찰되었고, 암컷 5,000 mg/kg 투여용량군은 시험물질 투여 후 초기 2일에는 유의성 있는 체중감소를 나타냈으나( $p < 0.01$ ), 그 이후에는 점차적으로 회복되어 유의성 있는 체중변화를 나타내지 않았다(Table 5).

복강급성독성시험의 수컷 1,000 및 1,316 mg/kg 투여용량군은 대조군에 비해 유의성있는 체중감소가 관찰되었다( $p < 0.01$ ). 암컷 1,000 mg/kg 투여용량군은 대조군에 비해 시험물질 투여 후 초기 2일까지 유의성있는 체중감소를 보였으나 그 이후 회복되었고, 1,316 mg/kg 투여용량군은 대조군에 비해 초기부터 부검일까지 유의성있는 체중감소를 나타내었다( $p < 0.01$ )(Table 6).

**Table 4.** Clinical signs in rats treated intraperitoneally with *l*-muscone

Sex	Dosage (mg/kg)	Clinical signs	Days after treatment									
			Start	1	2	3	4	5	6	7		
Male	0	NAD	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		1000	NAD	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	1316	Decrease of motor activity	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		NAD	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1732	Decrease of motor activity	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2279	Decrease of motor activity	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3000	Decrease of motor activity	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Female	0	NAD	5	5	5	5	5	5	5	5	5
			1000	NAD	0	5	5	5	5	5	5	5
1316		Decrease of motor activity	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		NAD	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1732		Decrease of motor activity	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2279		Decrease of motor activity	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3000		Decrease of motor activity	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Values are animal numbers.

NAD : Not abnormalities detected.

**Table 5.** Body weights in rats treated orally with *l*-muscone

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment					Gain
			0	2	4	6	14	
Male	0	Mean	144.10	156.39	178.71	198.34	252.52	108.42
		S.D.	5.26	5.57	5.03	6.00	5.29	3.60
		(n)	5	5	5	5	5	5
	5000	Mean	144.90	142.59*	166.43*	181.52**	238.68*	93.78*
		S.D.	8.68	8.43	7.62	7.75	8.75	1.97
		(n)	5	5	5	5	5	5
Female	0	Mean	120.14	145.26	151.84	163.52	188.57	68.43
		S.D.	5.66	6.04	9.77	7.40	7.98	3.17
		(n)	5	5	5	5	5	5
	5000	Mean	120.77	129.04*	147.80	157.83	186.19	65.43
		S.D.	3.97	3.63	3.65	6.93	9.29	6.55
		(n)	5	5	5	5	5	5

\*Significantly different from control at  $p < 0.05$

\*\*Significantly different from control at  $p < 0.01$

S.D. : Standard deviation

(n) : number of survival rats

**Table 6.** Body weights in rats treated intraperitoneally with *l*-muscone

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment				
			0	2	4	6	Gain
Male	0	Mean	145.88	165.89	183.23	200.18	54.30
		S.D.	3.73	4.17	4.74	4.31	2.66
		(n)	5	5	5	5	5
	1000	Mean	146.25	138.81**	154.13**	166.48**	20.24**
		S.D.	6.98	8.55	8.74	12.58	6.38
		(n)	5	5	5	5	5
	1316	Mean	146.66	134.66**	142.35**	152.96**	6.29*
		S.D.	4.33	3.45	3.92	4.56	1.64
		(n)	5	5	5	5	5
	1732	Mean	144.38	129.96	135.73	146.75	2.87
		S.D.	4.93	6.52	7.74	7.16	3.83
		(n)	5	4	4	4	4
	2279	Mean	145.58	126.44	117.29	133.78	-6.45
		S.D.	3.53	-	-	-	-
		(n)	5	1	1	1	1
	3000	Mean	146.96	-	-	-	-
		S.D.	4.52	-	-	-	-
		(n)	5	0	0	0	0
Female	0	Mean	123.49	142.02	151.20	163.13	39.64
		S.D.	1.97	4.11	5.13	3.07	2.62
		(n)	5	5	5	5	5
	1000	Mean	124.94	125.38**	142.79	156.70	31.76
		S.D.	4.08	7.70	8.04	6.36	4.43
		(n)	5	5	5	5	5
	1316	Mean	122.59	121.66**	137.55**	151.91**	29.33**
		S.D.	3.81	6.07	6.34	6.44	8.79
		(n)	5	5	5	5	5
	1732	Mean	122.34	123.68	134.22	144.79	23.28
		S.D.	5.73	11.31	7.55	11.01	6.32
		(n)	5	4	4	4	4
	2279	Mean	124.98	134.09	141.86	154.74	38.31
		S.D.	6.18	-	-	-	-
		(n)	5	1	1	1	1
	3000	Mean	124.17	-	-	-	-
		S.D.	4.07	-	-	-	-
		(n)	5	0	0	0	0

\*Significantly different from control at  $p < 0.05$ \*\*Significantly different from control at  $p < 0.01$ 

S.D. : Standard deviation

(n) : number of survival rats

### 3) 육안적 부검소견

복강급성독성시험의 부검소견은 암수 1,000 및 1,316 mg/kg 투여용량군에서 소장외 확장, 허혈성 색조변화 및 복수를 관찰할 수 있었다. 사망례를 보인 암수 1,732, 2,279 및 3,000 mg/kg 투여용량군에서는 상기의 증상 외에 장기의 심한 유착, 결절성 조직의 산재 및 맹장종대가 관찰되었다(Table 7).

경구급성독성시험에서 모든 대조군 및 시험물질투여군의 부검시 이상소견은 발견되지 않았다(Table 8).

## 2. 아급성독성시험

### 1) 사망동물 및 임상증상의 관찰

아급성 독성시험에서 시험기간동안 사망례는 없었다(Table 9). 시험기간동안 관찰된 임상증상으로는 별다른 이상을 볼 수 없었으나, 수컷 대조군, 100 mg/kg 투여용량군에서 각각 1례씩 연변을 보였고, 1,000 mg/kg 투여용량군에서 2례, 그리고 암컷의 10, 1,000 mg/kg 투여용량군에서 각각 1례씩 연변을 관찰할 수 있었다(Table 10).

### 2) 체중측정

아급성 독성시험에서의 체중은 암수 모든 시험물질

**Table 7.** Gross findings in rats treated orally with *l*-muscone

Sex		Incidence of gross findings							
		Male				Female			
Dosage(mg/kg)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
No. of rats		5	5	5	5	5	5	5	5
Item									
Adrenal gland									
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Brain									
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Heart									
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Liver									
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Kidney									
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Spleen									
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Testis									
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)			
Ovary									
NGF							5(100%)	5(100%)	5(100%)
Thymus									
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)

Values are animal numbers, NGF : No gross finding, ( ): Percent of no gross findings

**Table 8.** Gross findings in rats treated intraperitoneally with *l*-muscone

Sex		Incidence of gross findings												
		Male					Female							
Dosage(mg/kg)		0	1000	1316	1732	2279	3000	0	1000	1316	1732	2279	3000	
No. of rats														
Item														
Organ														
Adhesion					5(100%)	5(100%)	5(100%)					5(100%)	5(100%)	5(100%)
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)				5(100%)	5(100%)	5(100%)				
Cecum														
Enlargement					5(100%)	5(100%)	5(100%)					5(100%)	5(100%)	5(100%)
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)				5(100%)	5(100%)	5(100%)				
Intestine														
Enlargement			5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
NGF		5(100%)						5(100%)						
Stomach														
Enlargement			5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
NGF		5(100%)						5(100%)						
Adrenal gland														
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
Brain														
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
Heart														
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
Liver														
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
Kidney														
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
Spleen														
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
Testis														
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)							
Ovary														
NGF								5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	
Thymus														
NGF		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	

Values are animal numbers, NGF : No gross finding, ( ): Percent of no gross finding





Table 11. Continued.

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment										
		0	4	7	11	14	18	21	23	27	Gain	
Female	0	Mean	122.26	140.69	150.18	158.79	165.01	170.96	175.61	182.34	186.99	64.73
		S.D.	9.69	8.79	8.85	7.05	8.08	8.42	7.72	8.64	9.13	6.60
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	10	Mean	123.39	141.77	151.79	159.31	165.40	169.61	176.55	182.51	187.76	64.36
		S.D.	10.43	10.41	8.82	9.26	9.22	9.67	9.94	10.22	9.58	4.08
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	100	Mean	122.32	139.69	147.97	156.39	163.43	169.14	174.62	179.69	186.34	64.02
		S.D.	10.35	14.46	13.92	14.97	13.28	13.15	11.99	13.08	13.31	6.97
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	1000	Mean	121.28	136.81	146.18	152.30	158.93	165.28	171.63	178.30	183.36	62.08
		S.D.	10.73	11.59	11.51	10.26	11.48	12.04	13.08	14.71	15.43	7.53
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

S.D. : Standard deviation

(n) : Number of animal

투여군에서 각각의 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 11).

### 3) 사료 섭취량 및 물 섭취량

사료섭취량 및 물섭취량에 대한 측정 결과는 투여기간 동안 모든 암수 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 12, 13).

### 4) 혈액생화학적 검사

혈액생화학적 검사에 대한 측정 결과는 암수의 전 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 14).

### 5) 혈액학적 검사

혈액학적 검사에 대한 측정 결과는 암수의 전 투여

Table 12. Food consumption in rats treated orally with *l*-muscone for 30 days

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment							
		4	7	11	14	18	21	24	27
Male	0	19.43±1.97	23.47±1.96	24.66±1.05	20.48±1.93	22.18±1.67	28.46±4.10	23.78±0.32	24.38±3.77
	10	20.43±0.40	23.81±1.62	24.88±1.61	19.10±1.44	29.29±0.30	29.85±0.82	24.58±0.79	23.13±1.90
	100	20.74±1.50	23.03±2.75	24.58±2.09	20.72±1.09	23.55±4.54	28.57±2.46	24.28±0.11	23.10±1.28
	1000	19.37±1.89	20.45±0.54	25.32±3.04	20.59±2.36	23.92±1.35	27.97±3.05	23.96±2.18	23.44±0.94
Female	0	21.45±3.32	15.90±1.10	13.42±1.39	15.26±0.50	14.96±1.51	19.81±2.36	18.23±1.93	17.70±1.47
	10	19.39±1.03	14.17±0.06	15.52±1.58	16.21±1.51	19.71±1.23	19.48±1.57	16.83±2.07	17.59±0.78
	100	19.77±0.73	12.45±2.71	13.77±2.52	17.09±1.52	19.37±2.04	18.63±2.13	17.93±1.41	17.03±0.54
	1000	20.04±3.37	15.84±1.91	12.06±0.73	16.99±1.21	16.96±0.89	19.71±1.14	16.50±1.20	17.55±1.29

Data are means ± standard deviation

Table 13. Water consumption in rats treated orally with *l*-muscone for 30 days

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment							
		4	7	11	14	18	21	24	27
Male	0	28.5±0.71	23.0±1.41	26.5±2.12	23.5±0.71	29.0±1.41	23.5±2.12	29.0±4.24	22.0±2.83
	10	27.0±1.41	22.5±3.54	26.0±1.41	23.0±4.24	29.0±1.41	23.0±1.41	29.0±1.41	22.5±3.54
	100	28.0±1.41	23.0±1.41	29.0±1.41	24.0±0.00	30.0±2.83	22.5±3.54	26.5±0.71	24.5±2.12
	1000	27.5±2.12	23.5±0.71	26.0±1.41	22.5±0.71	0.71±2.12	24.5±3.54	28.0±2.83	25.5±0.71
Female	0	20.5±0.71	17.0±1.41	24.0±0.00	21.0±1.41	21.5±2.12	19.5±0.71	20.5±0.71	19.0±1.41
	10	20.0±0.00	16.5±0.71	21.5±0.71	20.5±0.71	21.0±1.41	21.0±1.41	22.5±3.54	19.5±0.71
	100	19.5±2.12	17.5±0.71	21.5±2.12	19.0±1.41	22.5±0.71	20.5±0.71	20.5±2.12	18.0±1.41
	1000	19.0±1.41	16.0±1.41	22.0±2.83	20.0±1.41	19.5±0.71	19.0±1.41	20.0±0.00	18.5±0.71

Data are means ± standard deviation

**Table 14.** Biochemical findings in rats treated orally with *l*-muscone for 30 days

Sex	Male				Female				
	Dosage(mg/kg)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Item									
TPROT(g/dl)	7.00±0.25	6.86±0.24	6.91±0.27	6.83±0.31	7.04±0.42	6.85±0.24	6.81±0.18	6.79±0.23	
ALB(g/dl)	3.23±0.30	3.05±0.18	3.19±0.17	3.02±0.11	3.18±0.41	2.98±0.14	2.99±0.17	2.96±0.08	
TBILI(mg/dl)	0.22±0.08	0.22±0.09	0.23±0.08	0.20±0.07	0.23±0.07	0.21±0.06	0.20±0.07	0.23±0.08	
AST(U/L)	110.60±17.08	105.00±15.23	101.50±8.81	99.60±8.02	106.00±24.39	100.40±9.97	102.50±13.77	98.00±9.93	
ALT(U/L)	37.0±5.56	34.6±6.10	32.0±6.16	31.6±5.32	38.90±5.63	36.10±8.01	33.80±7.84	32.20±4.18	
ALP(U/L)	145.50±33.54	141.40±21.00	140.00±21.41	138.31±17.96	89.20±8.90	82.30±9.14	83.40±8.93	81.70±9.38	
GLU(mg/dl)	102.30±5.01	100.90±7.98	99.20±4.83	100.10±6.35	101.80±16.56	98.30±9.79	96.10±8.29	97.60±9.75	
CHOL(mg/dl)	70.40±8.75	70.60±10.13	70.30±9.94	76.40±12.71	89.3±9.88	84.7±15.26	87.1±9.12	90.5±10.91	
TRIG(mg/dl)	55.1±5.99	54.0±4.45	49.40±8.19	49.50±8.42	61.7±9.96	59.2±20.47	65.1±12.70	61.4±13.49	
CREAT(mg/dl)	0.68±0.24	0.64±0.19	0.76±0.24	0.75±0.20	0.74±0.18	0.60±0.22	0.63±0.19	0.64±0.22	
BUN(mg/dl)	21.70±2.26	21.50±1.58	23.70±4.40	20.90±1.20	23.90±2.77	24.90±3.60	25.50±2.76	22.50±1.58	
K(mmol/l)	5.10±0.30	5.13±0.40	4.97±0.39	4.94±0.26	5.60±0.70	5.24±0.37	5.39±0.62	5.15±0.68	
Ca(mg/dl)	9.09±0.54	9.33±0.38	9.08±0.73	9.33±0.36	8.81±0.46	8.80±0.42	8.85±0.33	8.83±0.40	
P(mg/dl)	10.78±0.89	12.05±2.22	9.93±1.22	11.63±2.37	11.23±1.57	12.60±1.84	11.93±2.46	10.25±2.53	
Cl(mmol/l)	103.20±3.46	103.10±3.18	101.70±2.91	101.60±3.47	104.00±4.00	103.10±3.93	105.20±2.74	102.00±4.37	
GB(mg/dl)	3.89±0.14	3.81±0.28	3.82±0.27	3.73±0.25	4.04±0.25	3.85±0.16	3.86±0.25	3.82±0.23	
A/G ratio	0.82±0.08	0.83±0.08	0.82±0.08	0.78±0.08	0.76±0.07	0.76±0.05	0.79±0.07	0.78±0.06	

TPROT; total protein, ALB; albumin, TBILI; total bilirubin, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, ALP; alkaline phosphatase, GLU; glucose, CHOL; cholesterol, TRIG; triglyceride, CREAT; creatinine, BUN; blood urea nitrogen, K; potassium, Ca; calcium, P; phosphorus, Cl; chloride, GB; globulin

Data are means ± Standard deviation

**Table 15.** Hematological findings in rats treated orally with *l*-muscone for 30 days

Sex	Male				Female				
	Dosage(mg/kg)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Item									
WBC( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	7.3±1.6	7.9±2.1	7.1±1.8	6.6±1.3	6.8±1.1	6.3±0.8	7.1±0.7	6.0±0.6	
RBC( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	7.5±0.4	7.8±0.5	7.8±0.4	7.4±0.5	7.7±0.3	7.8±0.5	7.5±0.3	7.3±0.4	
HGB(g/dl)	15.1±1.6	15.6±0.9	15.8±0.3	14.8±0.4	13.3±1.1	13.1±0.5	13.0±0.3	13.6±0.3	
Hct(%)	48.4±1.7	47.2±2.5	47.4±2.9	46.9±2.7	42.9±2.9	42.5±2.4	43.3±2.6	43.3±4.1	
BLP( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	1303±29.1	1290±31.6	1292±13.2	1297±12.5	1304±42.0	1275±15.4	1294±19.6	1281±12.9	
MCV(fL)	64.6±4.3	60.9±5.8	60.9±5.0	63.5±5.0	56.0±4.9	55.0±4.9	57.8±4.6	59.6±6.5	
MCH(pg)	20.2±2.7	20.1±1.4	20.3±1.1	20.0±1.2	17.4±1.9	16.9±1.0	17.3±0.9	18.7±1.1	
MCHC(%)	31.2±3.1	33.1±2.5	33.5±2.5	31.6±1.9	31.2±3.2	30.8±2.5	30.1±2.2	31.7±3.2	

WBC; white blood cell, RBC; red blood cell, HGB; hemoglobin, Hct; hematocrit, BLP; Blood platelet, MCV; mean corpuscular volume, MCH; mean corpuscular hemoglobin, MCHC; mean corpuscular hemoglobin concentration

Data are means ± Standard deviation

용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 15).

#### 6) 뇨검사

뇨검사에 대한 측정 결과는 암수의 전 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 16).

#### 7) 육안적 부검소견

암수 전시험물질투여군에서 부검시 이상소견은 발

견되지 않았다(Table 17).

#### 8) 조직병리 검사

병리조직학적인 시험결과는 대조군과 투여군간에 독성으로 의심되는 변화가 관찰되지 않았다(Table 18).

#### 9) 장기중량측정

아급성 독성시험의 장기중량 측정결과에서 대체로 대조군과 투여군간의 유의성있는 차이가 나타나지 않았다. 다만, 암수 1,000 mg/kg 용량투여군의 간장에서

**Table 16.** Urinalysis in rats treated orally with *l*-muscone for 30 days

Item	Sex	Male				Female				
		Dosage(mg/kg)	con	10	100	1000	con	10	100	1000
	No. of rats	5	5	5	5	5	5	5	5	
pH	3									
	4									
	5									
	6						1	1		
	7					4	1	1	2	
	8	2	4	2	4	1	1	3	3	
	9	3	1	3	1		3			
	10									
	11									
	12									
	Protein	0	5	5	5	5	5	5	5	5
		0.3 g/l								
1.0 g/l										
5.0 g/l										
Glucose	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	
	50 mg/dl									
	100 mg/dl									
	300 mg/dl									
Ketone	1000 mg/dl									
	-	5	5	5	5	5	5	5	5	
	+/-									
	+									
	++									
Uro-bilinogen	+++									
	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	
	1 mg/dl									
	4 mg/dl									
Bilirubin	12 mg/dl									
	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	
	1 mg/dl									
	10 mg/dl									
	40 mg/dl									
	80 mg/dl									

절대중량 및 상대중량비가 대조군에 비해 유의성 있게 증가되었다( $p < 0.01$ )(Table 19).

**IV. 고찰 및 결론**

시험물질 *l*-muscone에 대한 경구급성독성을 시험하기 위해 SD계 암수 랫드에 투여 한계용량인 5,000 mg/kg을 단회 경구 투여한 후에 2주 동안 관찰하였다. 본 시험에서 투여기간동안의 사망동물은 없었고, 일반적인 임상증상 및 부검소견에 있어 시험물질의 투여에 기인한 변화는 관찰되지 않았다. 다만 수컷의 5,000 mg/kg 투여용량군에서 투여 후 부검일까지 통계적으로 유의성있는 체중감소가 관찰되었으며 암컷의 경우에는 투여 후 초기 2일째에 유의성있는 체중 감소가 관찰되었으나 그 이후에는 점차적으로 회복되어 시험 종료일에는 대조군과 통계적으로 유의적인 차이를 보이지 않았다. 따라서 *l*-muscone의 경구투여에 의한 암수 랫드에서의 LD<sub>50</sub>는 모두 5,000 mg/kg이상으로 사료된다.

시험물질 *l*-muscone에 대한 복강급성독성을 시험하기 위해 랫드에 단회 복강 투여한 후 1주 동안 관찰하였다. 본 시험결과 암수 모두 1,732 mg/kg 투여용량군에서 20%, 2,279 mg/kg 투여용량군에서 80%, 3,000 mg/kg 투여용량군에서 100%의 사망률을 보였다. 또한 시험물질 투여 직후 관찰된 임상증상으로서 암수 모든 투여용량군에서 운동성 저하현상이 관찰되었다. 이러

**Table 17.** Gross findings in rats treated orally with *l*-muscone for 30 days

Sex	Incidence of gross findings							
	Male				Female			
Dosage(mg/kg)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
Item								
Adrenal Gland								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Brain								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Heart								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Liver								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Kidney								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Spleen								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Prostate								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)				
Testis								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)				
Ovary								
NGF					10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Thymus								
NGF	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)

Values are animal numbers. NGF : No gross finding, ( ) : % of findings

**Table 18.** Histopathologic incidence in rats treated orally with *l*-muscone for 30 days

Item	Histopathologic incidence				
	Sex	Male		Female	
	Dosage(mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of rats	10	10	10	10
Adrenal Gland					
Subcapsular Cell Hyperplasia		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Accessory adrenal		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Hyperplasia, Cortical Cell		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Brain		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Pituitary gland		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Heart					
Hyperplasia, Mesothelial Cell, Peritoneum		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Liver					
Chronic Inflammation		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Hepatocellular Hypertrophy, Centrilobule		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Hyperplasia, Mesothelial Cell, Peritoneum		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Kidney					
Hyperplasia, Transitional Cell, Pelvis		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Protein Cast		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Infiltration, LC. Interstitium		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Spleen					
Hyperplasia, Mesothelial Cell, Peritoneum		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Extramedullary Hematopoiesis		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Congestion		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Testis		n.f.	n.f.		
Prostate		n.f.	n.f.		
Ovary				n.f.	n.f.
Thymus		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.

n.f. : no finding

한 증상은 1,000 및 1,316 mg/kg 투여용량군에서 점차적으로 회복되었으나, 1,732 및 2,279 mg/kg 투여용량군에서는 지속하여 관찰되었다. 사망례를 보이지 않은 암컷 1,000 mg/kg 투여용량군에서 대조군에 비해 초기 2일까지 유의성있는 체중 감소가 관찰되었으나 그 이후 회복되었고, 암컷 1,316 mg/kg 투여용량군도 대조군에 비해 초기부터 부검일까지 유의성있는 체중감소가 관찰되었다(p<0.01). 수컷의 경우 1,000 및 1,316 mg/kg 투여용량군 모두 대조군에 비해 유의성있는 체중감소가 관찰되었다(p<0.01). 복강급성독성시험에서의 부검소견으로서 대조군에서는 특별한 육안소견이 없었으나 저용량 투여군인 1,000 및 1,316 mg/kg 투여용량군에서 소장외 확장, 색조변화 및 복수를 관찰할 수 있었으며, 사망례를 보인 1,732, 2,279 및 3,000 mg/kg 투여용량군에서는 상기의 부검소견외에 장기의 심한 유착, 결절성 조직의 산재 및 맹장중대 등의 소견이 관찰되었다. 이러한 소견은 과량의 생체의 물질을 복강에 투여할 경우에 일반적으로 보이는 소견으로서 본 시험물질만의 특이한 현상으로 볼 수 없었다. 이상의 결과로서 *l*-muscone의 복강투여에 의한 암수 랫드에서의 LD<sub>50</sub>는 모두 1,920 mg/kg으로 사료된다.

*l*-muscone에 대한 경구아급성 독성시험을 위한 투여용량의 선정기준은 일본 후생성 가이드라인을 참조하였다. 반복투여의 독성시험에서 시험물질의 독성이 매

**Table 19.** Absolute and relative organ weights in rats treated orally with *l*-muscone for 30 days.

rats	Sex	Dosage(mg/kg)	Male				Female			
			0	10	100	1000	0	10	100	1000
			No. of	10	10	10	10	10	10	10
Heart	A.W.	0.840±0.118	0.799±0.073	0.775±0.091	0.757±0.066	0.647±0.053	0.631±0.062	0.627±0.067	0.599±0.066	
		R.W.	0.390±0.036	0.374±0.028	0.371±0.035	0.365±0.029	0.374±0.025	0.363±0.025	0.363±0.021	0.355±0.020
Liver	A.W.	6.500±0.758	6.224±0.545	6.527±0.772	7.913±0.756**	5.408±0.560	5.481±0.458	5.831±0.444	7.418±0.719*	
		R.W.	3.031±0.295	2.9006±0.120	3.124±0.250	3.805±0.242**	3.124±0.210	3.159±0.239	3.390±0.303	4.430±0.529*
Spleen	A.W.	1.223±0.269	1.389±0.270	1.139±0.202	1.076±0.243	1.002±0.207	0.998±0.197	1.036±0.204	0.966±0.131	
		R.W.	0.568±0.105	0.652±0.137	0.548±0.100	0.517±0.108	0.584±0.0440	0.578±0.125	0.603±0.124	0.578±0.091
Kidney	L.	A.W.	0.821±0.085	0.823±0.064	0.813±0.051	0.832±0.061	0.641±0.064	0.626±0.047	0.612±0.053	0.610±0.063
		R.W.	0.383±0.029	0.385±0.027	0.390±0.016	0.405±0.025	0.370±0.032	0.361±0.017	0.356±0.36	0.362±0.025
	R.	A.W.	0.837±0.095	0.846±0.088	0.813±0.064	0.841±0.053	0.633±0.078	0.625±0.058	0.608±0.055	0.614±0.047
		R.W.	0.390±0.038	0.395±0.029	0.390±0.016	0.405±0.025	0.365±0.028	0.360±0.023	0.353±0.030	0.366±0.023
Adrenal Gland	L.	A.W.	0.017±0.004	0.015±0.003	0.017±0.004	0.016±0.002	0.014±0.001	0.014±0.001	0.012±0.002	0.014±0.002
		R.W.	0.008±0.002	0.007±0.002	0.008±0.002	0.008±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001	0.007±0.001	0.008±0.001
	R.	A.W.	0.016±0.004	0.014±0.003	0.016±0.003	0.014±0.003	0.015±0.002	0.015±0.002	0.014±0.002	0.016±0.002
		R.W.	0.008±0.002	0.007±0.002	0.007±0.001	0.007±0.001	0.009±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001	0.009±0.001
Prostate	A.W.	0.543±0.054	0.535±0.045	0.520±0.058	0.515±0.053					
		R.W.	0.253±0.017	0.251±0.024	0.250±0.030	0.249±0.031				
Testis	L.	A.W.	1.331±0.133	1.345±0.186	1.327±0.120	1.323±0.079				
		R.W.	0.625±0.085	0.633±0.109	0.638±0.057	0.638±0.041				
	R.	A.W.	1.295±0.104	1.337±0.164	1.303±0.121	1.299±0.070				
		R.W.	0.608±0.075	0.628±0.097	0.626±0.057	0.626±0.033				

Table 19. Continued.

Item	Sex	Male				Female				
		Dosage(mg/kg)								
		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10		
Ovary L.	A.W.					0.043±0.019	0.041±0.007	0.044±0.005	0.037±0.004	
	R.W.					0.025±0.005	0.024±0.004	0.025±0.003	0.022±0.0003	
	R.	A.W.					0.042±0.012	0.043±0.006	0.040±0.008	0.039±0.005
		R.W.					0.024±0.006	0.024±0.033	0.023±0.004	0.023±0.004
Brain	A.W.	1.800±0.102	1.800±0.152	1.734±0.106	1.817±0.082	1.765±0.114	1.763±0.058	1.775±0.089	1.774±0.058	
	R.W.	0.842±0.061	0.843±0.084	0.833±0.054	0.876±0.056	1.020±0.043	1.017±0.045	1.035±0.102	1.062±0.104	
Pituitary gland	A.W.	0.008±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001	0.009±0.002	0.010±0.002	0.010±0.002	0.012±0.002	0.012±0.002	
	R.W.	0.004±0.001	0.004±0.001	0.004±0.001	0.004±0.001	0.006±0.001	0.006±0.001	0.007±0.001	0.007±0.001	
Thymus	A.W.	0.346±0.037	0.347±0.037	0.334±0.035	0.333±0.045	0.275±0.030	0.275±0.031	0.272±0.029	0.268±0.037	
	R.W.	0.161±0.014	0.162±0.015	0.161±0.019	0.160±0.021	0.159±0.017	0.158±0.016	0.158±0.017	0.159±0.021	

A.W.: Absolute organ Weight(g)

R.W.: Relative organ Weight

Data are means ± Standard deviation

\*Significantly different from control at p&lt;0.05

\*\*Significantly different from control at p&lt;0.01

우 적고 중독량을 정하기가 어려운 경우의 투여량의 상한선은 기술적으로 투여할 수 있는 최대량으로 하는 것이 기본적이라고 하였다. 이때 기술적으로 반복 투여할 수 있는 최대량으로는 1~2 g/kg으로 보고 있다(日本藥事日報社, 1997). 따라서 본 시험의 투여용량은 1,000 mg/kg을 고용량으로 설정하여 암수 랫드에 각각 1개월동안 주 5일 경구 투여하여 시험하였다. 이 양은 원방우황청심원의 성인 1일 복용량인 1일 2환을 기준으로 환산하면 이에 함유된 *l*-muscone양은 약 1.14 mg정도가 되므로 임상용량인 1.14 mg/60 kg의 약 52,000배에 달한다. 본 시험에서 투여기간동안의 사망동물은 관찰되지 않았으며, 임상증상 관찰에서 총 연변이 6례 관찰되었으나 용량의존성이 없고 대조군에서도 관찰되어 시험물질투여에 의한 독성 증상으로 생각되지 않았다. 체중변화, 사료 및 물 섭취량, 부검결과에서 모든 시험물질투여군에 있어 아무런 이상을 발견할 수 없었다. 혈액생화학적 검사, 혈액학적 검사, 뇨검사 및 조직병리학적 검사에 대한 결과를 보아 암수 모든 시험물질 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다. 각 장기중량 및 비체중 결과를 보면 간장에서 고용량 투여군인 1,000 mg/kg군에서 암수 모두 유의성있는 증가가 관찰되었는데, 이는 *l*-muscone의 약리작용으로서 투여용량 의존적으로 microsomal benzphetamine demethylase 및 cytochrome P-450을 유도하는 작용이 있다는 것(Tanaka 등, 1987)과 관련이 있는 것으로 보이나 혈액생화학적 검사와 조직병리학적 검사의 결과에서 이상이 나타나지 않은 것으

로 보아 독성소견으로는 생각되지 않는다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, *l*-muscone을 랫드에 30일간 경구 투여한 아급성독성시험에서의 최대무해 용량은 1,000 mg/kg 이상인 것으로 판단된다.

## 참고문헌

- Peng, R., Zhu, X. and Yang, C.S.: Induction of rat liver microsomal cytochrome P-450 by muscone(3-methyl-cyclopentadecanone). *Biochem. Pharmacol.* **35**, 1391~1394, 1986.
- 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.
- 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.
- Einosuke Tanaka, Yoshihiko Funae, Susumu Iaoaka, Shoco Misawa: Induction of cytochrome P-450 and related drug-oxidizing activities in muscone(3-methylcyclopentadecanone)-treated rats. *Biochem. Pharmacol.* **36**(24), 4263~4267, 1987.