

## 비글개에서 수용성 DDB 유도체의 3개월 반복투여독성에 관한 연구

김민영<sup>1</sup> · 손장원<sup>1</sup> · 신민기<sup>1</sup> · 배미옥<sup>1</sup> · 김정현<sup>1</sup> · 방명주<sup>1</sup> · 최진혁<sup>1</sup>  
김준성<sup>1</sup> · 문전옥<sup>2</sup> · 이지호<sup>2</sup> · 조명행<sup>1,3,\*</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 수의과대학, <sup>2</sup>부산대학교 약학대학, <sup>3</sup>서울대학교 농업생명공학대학원

### Study for Three-months Subacute Toxicity of Water-soluble DDB Derivative in Beagle Dogs

Min Young Kim<sup>1</sup>, Jang Won Son<sup>1</sup>, Min Ki Shin<sup>1</sup>, Mi Ok Bae<sup>1</sup>, Jung Hyun Kim<sup>1</sup>,  
Ming Zu Fang<sup>1</sup>, Jin Hyuk Choi<sup>1</sup>, Joon Seong Kim<sup>1</sup>, Jeon Ok Moon<sup>2</sup>,  
Chi Ho Lee<sup>2</sup> and Maing Haing Cho<sup>1,3,\*</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Seoul National University

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Pusan National University

<sup>3</sup>School of Agricultural Biotechnology, Seoul National University

(Received June 29, 2000)

(Accepted July 29, 2000)

**ABSTRACT** : This study was carried out to evaluate the three months subacute intravenous toxicity of water soluble dimethyl dimethoxy biphenylate derivative (DDB-S), a newly formulated therapeutic agent for hepatitis, in Beagle dogs. Groups of 12 male and 12 female dogs were given different dosage of DDB-S, 10 mg/kg/day (high dose group), 5 mg/kg/day (middle dose group), 2.5 mg/kg/day (low dose group) and 0 mg/kg/day (control group) for three months by intravenous route. In the three months intravenous toxicity study, there were neither dead animals nor significant changes of body weights during the experimental period. In addition to, no significant DDB-S related changes were found in clinical signs, urinalysis and other findings. Statistical changes were observed in hematological, biochemical, partial thromboplastin time (PTT) and organ weight parameters of treated groups. However, these alteration had no relationship with dosage. No histopathological lesions were observed in both control and treated animals. Above data suggest that no observed adverse effect level of test materials in Beagle dogs might be over 10 mg/kg/day in this study.

**Key Words** : Water-soluble dimethyl dimethoxy biphenylate derivative (DDB-S), Subacute intravenous toxicity, Beagle dogs

## I. 서 론

DDB(dimethyl dimethoxy biphenylate)는 오미자 주성분의 하나인 Schizandrin C의 합성물질로서 약 200년 전부터 중국에서 진정제로 사용되어진 *Fructus schizandrae*라는 약초에서 추출한 천연물제제이다(Xie 등, 1981).

지난 15년간 *Fructus schizandrae*가 바이러스성 및 화학적 간염치료 및 높은 혈청 glutamic pyruvic transaminase (GPT)치를 낮춰주는 데 탁월한 효과를 가지고 있다는 사실이 임상적인 연구에 의해 밝혀졌는데(Liu, 1983), 하루 3회 75~300 mg의 DDB 섭취는 부작용 없이 만성 B형 간

염치료와 혈청 GPT와  $\alpha$ -fetoprotein 값을 감소시키는 기능을 가진 것으로 알려졌다(Chang 등, 1981; Chang 등, 1982; Wang 등, 1982; Wang 등, 1984).

이러한 DDB의 효과로 인하여 현재 국내 여러 제약회사에서 경구투여제로 제조하여 시판중이나 매우 난용성이며 생체이용율이 낮은 문제점 때문에 정맥주사제로의 개발이 절실히 필요한 시점에 있다. 이에 본 실험에서는 DDB 자체가 지니고 있는 고유의 활성과 약리작용을 유지하면서 구조변경을 통해 수용성을 높혀 정맥주사제로 개발된 새로운 간염치료제인 수용성 DDB 유도체(DDB-S)의 비글개에 정맥으로 3개월간 반복 투여하여 반복투여독성을 평가하였다.

\*To whom correspondence should be addressed

## II. 실험재료 및 방법

## 1. 시험물질

본 실험에 사용한 시험물질인 수용성 DDB 유도체는 부산대학교 약학대학에서 수령하였으며, 백색분말형태의 수용성 DDB 유도체로서 투여 직전에 주사용 생리식염수 [(주)중외제약]을 사용하여 50°C에서 10 mg/ml의 농도로 용해·희석한 후 0.2 µm syringe filter로 여과하여 조제하였다.

## 2. 시험동물 및 사육조건

암·수 각각 5개월령된 비글개(Marshall Farms, USA)를 구입하여 실험실에 약 2개월간 순화시킨 후 그 기간중에 일반증상을 관찰하여 건강한 동물을 선택하여 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%, 배기 10~12회, 형광등 명암 12 hr cycle, 조도 150~160 Lux로 전 시험기간동안 철망 케이지(60×40×45 cm)에 1마리씩 넣어 시험하였으며, 사육상자에는 시험번호, 동물번호 및 투여량을 적은 tag를 붙였다. 사료는 개 사육용 고품사료(퓨리나)를, 음수는 상수도수를 자유 섭취시켰다. 모든 실험동물의 사용은 미국 NIH 안내 지침(NIH publication No. 86-23, revised 1985)에 따른 서울대학교의 실험동물관리지침에 따라 실시하였다.

## 3. 시험군의 구성 및 용량설정

투여용량의 설정은 이미 실시된 1개월간 아급성시험 결과 및 시험물질의 용해도 등을 고려하여 3단계의 등비용량으로 고용량군(10 mg/kg/day), 중용량군(5 mg/kg/day) 및 저용량군(2.5 mg/kg/day)으로 설정하였으며(이영순 등, 1998), 대조군은 매체물질(주사용 생리식염수)만을 투여하는 음성대조군으로 하여 정맥투여하였다. 또한 각 군은 암수 각 3마리씩 구성하였으며, 투여직전 각 동물을 체중대비 무작위 군 분리한 후 정맥내로 주 7회 3개월간 투여하였다. 정맥투여는 23 G<sub>3/4</sub>" 스칼프베인셋트(녹십자)를 이용하여 전완두정맥에 투여당일의 체중을 기준으로 투여량을 결정한 후 투여하였다.

## 4. 관찰 및 검사항목

### 1) 일반증상관찰 및 체중측정

모든 실험동물에 대하여 매일 1회 일정시간에 일반상태의 변화, 중독증상 및 사망유무를 관찰하였으며 실험동물의 체중측정은 시험기간중 주 2회, 시험물질 투여전 및 부검당일에 실시하였다.

### 2) 사료섭취량 및 물섭취량

사료섭취량 및 물섭취량은 사육상자별로 당일 급여 및

급수 총량과 익일 잔량을 시험개시후 12주간 매주 2회씩 측정하였다.

### 3) 부검 및 장기무게 측정

암·수 각 군당 농도별 6마리씩 총 24수의 비글개를 3개월간 시험물질 투여후에 부검을 실시하였다. 부검 하루 전에 절식시키고 부검직전에 체중을 측정하였으며, 에테르 마취하에 방혈치사한 후 모든 장기에 대하여 육안소견을 관찰하였다. 또한 시험물질 투여후 부검한 전 동물에 대하여 뇌하수체, 악하선, 갑상선, 흉선, 폐, 심장, 간, 췌장, 비장, 신장, 부신, 난소 및 정소의 중량을 측정하였다.

### 4) 혈청생화학적 검사

혈청생화학적 검사는 시험시작전, 시험물질 투여 1개월 및 2개월 후, 부검시 총 4회에 걸쳐 실시하였다. 혈액을 냉장고에 2시간 정도 보관한 후 원심분리(3,000 rpm, 10 min)하여 자동 혈청 생화학분석기(Express 550, U.S.A.)를 이용하여 혈청내 TPROT(total protein), ALB(albumin), TBILI(total bilirubin), AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), ALP(alkaline phosphatase), CHOL(cholesterol), CREAT(creatinine), BUN(blood urea nitrogen), K(potassium), Ca(calcium), P(phosphorus), Cl(chloride), GB(globulin), A/G ratio 등을 측정하였다. 또한 ALT, ALP 등은 반응온도에 따라 검사결과가 달라질 수 있으므로 30°C를 기준으로 하여 측정하였다.

### 5) 혈액학적 검사

혈액학적 검사 역시 시험시작전, 시험물질 투여 1개월 및 2개월 후, 부검시 총 4회에 걸쳐 에테르로 마취시켜 복부대동맥에서 채혈하여 실시하였다. 혈액은 EDTA로 항응고처리하고 자동혈구계산기(Technicon사의 H1 system)를 이용하여 혈소판수(PLT), 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB), 적혈구용적(HCT), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 혈액응고시간(PT, PTT) 등을 측정하였다.

### 6) 조직병리검사

부검한 전 동물에 대하여 다음의 장기를 10% 중성포르말린으로 고정시켰다. 간, 폐장, 심장, 흉선, 소뇌, 대뇌, 갑상선, 위, 소장, 대장, 신장, 부신, 비장, 고환, 정낭, 전립선, 난소에 대해서 대조군과 전용량군에서 병리조직검사를 시행하였다.

### 7) 뇨검사

투여전 및 시험물질 투여 종료후 채뇨하여 pH, specific gravity, nitrite, urobilinogen, protein, blood urea, ketone



**Table 2.** Serum biochemical values of male Beagle dogs before intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
TProt (g/dl)	6.57±4.31	6.30±0.69	6.73±0.72	6.40±0.62
ALB (g/dl)	3.47±0.40	3.13±0.40	3.30±0.36	3.27±0.35
TBILI (mg/dl)	0.50±0.10	0.50±0.17	0.53±0.15	0.50±0.17
AST (u/l)	47.00±9.17	47.33±7.51	48.00±36.19	52.00±7.81
ALT (u/l)	41.33±6.11	46.00±8.66	43.00±7.55	39.67±10.02
ALP (u/l)	276.00±13.94	300.00±12.12	278.00±16.37	280.67±29.37
CHOL (mg/dl)	133.67±15.04	124.00±5.20	125.33±18.18	141.67±28.36
CREAT (mg/dl)	0.97±0.15	1.07±0.23	0.97±0.21	0.90±0.26
BUN (mg/dl)	16.33±1.53	17.33±4.62	15.33±4.16	14.00±5.29
K (mmol/l)	4.97±0.12	4.77±0.12	4.63±0.31	4.83±0.12
Ca (mg/dl)	10.40±3.47	12.43±1.15	10.23±3.38	11.87±1.08
P (mg/dl)	4.00±1.65	4.93±0.12	4.07±1.45	4.90±0.10
Cl (mmol/l)	106.33±1.15	111.67±4.04	108.33±5.13	109.33±4.04
GB (mg/dl)	3.17±0.29	3.43±0.40	3.13±0.32	3.20±0.33
A/G ratio	1.00±0.01	0.97±0.06	1.03±0.06	0.97±0.02

Each value represents the mean±S.D.

**Table 3.** Serum biochemical values of female Beagle dogs before intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
TProt (g/dl)	6.88±1.46	6.90±1.15	7.00±1.35	6.73±1.53
ALB (g/dl)	3.40±0.79	3.23±0.31	3.23±0.21	3.20±0.26
TBILI (mg/dl)	0.53±0.15	0.40±0.10	0.47±0.15	0.50±0.38
AST (u/l)	50.00±6.00	51.00±5.57	51.00±9.29	52.00±6.00
ALT (u/l)	36.01±6.51	34.33±1.15	34.33±2.08	33.00±4.36
ALP (u/l)	252.67±20.69	257.67±44.56	249.33±26.62	265.33±27.44
CHOL (mg/dl)	218.67±81.45	215.33±35.80	218.00±62.79	217.00±64.21
CREAT (mg/dl)	0.68±0.06	0.70±0.10	0.67±0.06	0.70±0.10
BUN (mg/dl)	9.33±1.15	11.00±1.73	9.67±0.58	10.67±2.08
K (mmol/l)	4.87±0.12	5.10±0.10	4.60±0.35	4.63±0.40
Ca (mg/dl)	10.47±3.78	11.17±2.11	10.90±2.23	10.33±1.07
P (mg/dl)	4.13±1.45	4.53±0.67	4.30±1.13	4.23±1.07
Cl (mmol/l)	104.00±2.65	105.33±5.13	104.00±2.65	103.00±2.00
GB (mg/dl)	3.70±4.68	3.67±1.00	3.77±1.36	3.53±1.46
A/G ratio	0.94±0.21	0.90±0.26	0.93±0.42	1.00±0.40

Each value represents the mean±S.D.

**Table 4.** Serum biochemical values of male Beagle dogs after one months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
TProt (g/dl)	5.43±0.15	5.53±0.21	5.53±0.31	5.53±0.38
ALB (g/dl)	3.07±0.15	3.03±0.06	3.07±0.25	3.07±0.12
TBILI (mg/dl)	0.77±0.06	0.81±0.11	0.79±0.05	0.83±0.06
AST (u/l)	37.67±8.08	37.00±1.00	37.33±6.81	38.33±5.51
ALT (u/l)	37.67±14.01	36.33±10.41	38.33±3.06	41.00±11.00
ALP (u/l)	277.00±13.23	281.33±46.32	275.00±48.38	279.00±60.32
CHOL (mg/dl)	178.33±18.56	171.67±37.23	172.00±37.16	165.33±4.04
CREAT (mg/dl)	0.67±0.12	0.67±0.06	0.63±0.06	0.66±0.10
BUN (mg/dl)	10.33±1.53	10.33±0.58	9.87±1.15	10.00±1.00

**Table 4.** Continued

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
K (mmol/l)	4.93±0.15	4.90±0.17	4.93±0.06	4.93±0.55
Ca (mg/dl)	6.93±0.15	7.03±0.72	7.17±1.10	7.10±0.92
P (mg/dl)	2.23±0.12	2.23±0.51	2.20±0.26	2.20±0.26
Cl (mmol/l)	107.00±1.00	105.67±1.15	105.67±1.53	104.67±0.58
GB (mg/dl)	2.37±0.21	2.20±0.20	2.47±0.21	2.37±0.35
A/G ratio	1.34±0.10	1.37±0.15	1.33±0.15	1.33±0.21

Each value represents the mean±S.D.

**Table 5.** Serum biochemical values of female Beagle dogs after one months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
TProt (g/dl)	5.33±0.15	5.33±0.45	5.63±0.15	5.63±0.31
ALB (g/dl)	3.13±0.38	3.10±0.17	3.10±0.20	3.23±0.15
TBILI (mg/dl)	0.77±0.08	0.80±0.00	0.80±0.21	0.80±0.00
AST (u/l)	36.00±7.21	35.67±4.93	36.00±2.65	36.00±3.46
ALT (u/l)	28.00±5.20	31.33±9.29	26.33±3.51	27.00±3.00
ALP (u/l)	333.33±37.00	331.00±21.56	344.00±23.08	315.33±45.7
CHOL (mg/dl)	141.67±4.04	143.67±44.46	142.67±6.66	147.67±63.34
CREAT (mg/dl)	0.63±0.06	0.63±0.49	0.67±0.06	0.64±0.12
BUN (mg/dl)	10.00±1.00	10.00±8.72	10.00±1.12	11.00±1.73
K (mmol/l)	4.97±0.12	4.93±0.15	5.00±0.10	5.07±0.06
Ca (mg/dl)	7.23±0.42	7.17±0.72	7.37±0.61	7.27±0.74
P (mg/dl)	2.23±0.06	2.23±0.06	2.20±0.10	2.33±0.12
Cl (mmol/l)	105.00±1.00	106.67±1.53	106.00±1.00	107.00±1.63
GB (mg/dl)	2.30±0.26	2.23±0.32	2.33±0.35	2.40±0.26
A/G ratio	1.33±0.29	1.40±0.17	1.33±0.25	1.37±0.15

Each value represents the mean±S.D.

**Table 6.** Serum biochemical values of male Beagle dogs after two months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
TProt (g/dl)	5.87±0.42	5.87±0.21	5.90±0.10	6.07±0.40
ALB (g/dl)	3.40±0.10	3.37±0.12	3.44±0.21	3.43±0.06
TBILI (mg/dl)	0.10±0.10	0.10±0.07	0.13±0.06	0.20±0.10
AST (u/l)	47.00±9.54	45.00±7.55	46.67±14.57	50.33±13.01
ALT (u/l)	50.33±15.82	50.00±5.62	47.33±8.96	50.00±11.53
ALP (u/l)	294.00±42.46	289.33±88.15	289.33±44.19	301.33±47.65
CHOL (mg/dl)	133.33±33.83	127.6±29.16	135.33±38.68	143.67±5.51
CREAT (mg/dl)	0.61±0.29	0.63±0.10	0.60±0.10	0.63±0.06
BUN (mg/dl)	16.67±2.52	16.53±3.79	17.03±1.53	17.00±1.00
K (mmol/l)	4.70±0.10	4.73±0.15	4.70±0.20	4.70±0.10
Ca (mg/dl)	9.13±0.32	8.97±1.93	9.33±0.21	9.37±0.40
P (mg/dl)	4.47±0.15	4.47±0.38	4.33±0.21	4.53±0.15
Cl (mmol/l)	107.00±1.00	107.33±1.53	107.00±3.00	107.67±1.53
GB (mg/dl)	2.47±0.32	2.50±0.10	2.43±0.25	2.43±0.35
A/G ratio	1.40±0.17	1.37±0.06	1.43±0.25	1.39±0.15

Each value represents the mean±S.D.

편 항목도 대조군과 비교하여 유의한 결과가 관찰되지 않았다(Tables 2, 4, 6). 또한 암컷 용량군에서는 CREAT (creatinine) 항목에서 대조군(0.50±0.10)에 비해 중용량군(1.23±0.68)이 유의하게 증가함을 보였고(p<0.01), Ca<sup>2+</sup> (calcium) 항목 또한 저용량군(12.97±0.71)과 고용량군(12.53±0.42)이 대조군(11.50±0.44)에 비해 유의하게 증가함을 보였다(p<0.05)(Table 9). 그밖의 시험물질 투여기간의 어떤 항목도 대조군과 비교하여 유의한 결과가 관찰되지 않았다(Tables 3, 5, 7).

5. 혈액학적 검사

혈액학적 검사소견에서는 시험물질 투여 1개월 후 수컷 고용량군(33.60±0.30)과 암컷 저용량군(29.50±0.79)에서 대조군(22.57±0.84, 22.70±0.20)에 비해 유의적인 증가를 나타내었다(p<0.05)(Tables 12, 13). 그밖의 시험물질 투여기간에서는 대조군과 투여군간의 유의적인 변화를 보인 항목은 관찰되지 않았다(Tables 10, 11, 14, 15, 16, 17).

6. Prothrombin time (PT), Partial thromboplastin time (PTT)

혈액응고인자의 기능검사인 PT와 PTT치는 시험물질 투

Table 7. Serum biochemical values of female Beagle dogs after two months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
TPROT (g/dl)	6.40±0.17	6.41±0.36	6.37±0.25	6.32±0.62
ALB (g/dl)	3.50±0.26	3.49±0.10	3.57±0.06	3.50±0.36
TBILI (mg/dl)	0.11±0.06	0.10±0.10	0.12±0.06	0.10±0.14
AST (u/l)	50.00±2.95	48.00±8.54	49.00±9.17	46.67±11.93
ALT (u/l)	39.67±11.93	40.33±13.80	38.67±2.52	38.33±7.77
ALP (u/l)	327.33±29.22	327.00±47.91	333.33±143.74	346.00±14.25
CHOL (mg/dl)	155.00±17.35	149.67±25.64	154.67±21.36	159.00±45.18
CREAT (mg/dl)	0.55±0.12	0.57±0.12	0.53±0.25	0.57±0.12
BUN (mg/dl)	15.67±2.08	15.67±1.51	15.61±4.73	15.33±3.51
K (mmol/l)	4.97±0.15	4.80±0.10	4.80±0.10	4.80±0.17
Ca (mg/dl)	10.43±0.40	10.40±0.26	10.83±0.71	10.43±0.47
P (mg/dl)	4.63±0.25	4.67±0.25	4.70±0.36	4.77±0.15
Cl (mmol/l)	107.33±1.53	106.17±1.53	108.33±1.53	108.67±1.15
GB (mg/dl)	2.70±0.36	2.70±0.30	2.70±0.26	2.70±0.36
A/G ratio	1.23±0.72	1.20±0.10	1.20±0.17	1.30±0.17

Each value represents the mean±S.D.

Table 8. Serum biochemical values of male Beagle dogs after three months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
TPROT (g/dl)	5.60±0.32	5.60±0.17	5.57±0.12	5.57±0.45
ALB (g/dl)	3.37±0.15	3.37±0.06	3.40±0.10	3.40±0.10
TBILI (mg/dl)	0.20±0.10	0.80±0.35**	0.27±0.06	0.20±0.00
AST (u/l)	41.33±4.73	42.67±5.51	41.67±4.73	40.67±10.12
ALT (u/l)	43.33±8.50	40.67±5.51	41.67±7.02	42.00±7.00
ALP (u/l)	220.67±15.89	226.67±17.68	218.33±15.54	225.00±25.06
CHOL (mg/dl)	129.33±17.21	131.33±5.51	132.00±12.66	132.67±10.60
CREAT (mg/dl)	0.70±0.10	0.68±0.10	0.67±0.06	0.67±0.12
BUN (mg/dl)	11.66±2.08	11.33±3.06	11.67±4.73	11.67±1.53
K (mmol/l)	5.63±0.47	5.47±0.49	5.70±0.30	5.67±0.25
Ca (mg/dl)	11.09±0.75	11.03±1.47	11.40±0.46	11.80±0.35
P (mg/dl)	4.33±0.31	4.43±0.29	5.57±0.51*	4.93±0.15
Cl (mmol/l)	102.00±2.65	103.67±5.51	103.00±3.00	102.33±1.15
GB (mg/dl)	2.20±0.36	2.23±0.21	2.17±0.21	2.17±0.40
A/G ratio	1.60±0.30	1.60±0.10	1.60±0.20	1.60±0.26

\*Significantly different from control at p<0.05. \*\* Significantly different from control at p<0.01. Each value represents the mean±S.D.

**Table 9.** Serum biochemical values of female Beagle dogs after three months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
TPROT (g/dl)	5.70±0.26	5.77±0.06	5.77±0.15	5.63±0.49
ALB (g/dl)	3.27±0.12	3.20±0.00	3.37±0.21	3.40±0.36
TBILI (mg/dl)	0.30±0.00	0.33±0.12	0.27±0.15	0.33±0.06
AST (u/l)	34.67±3.79	33.33±7.51	34.00±6.24	37.33±2.08
ALT (u/l)	32.00±10.54	32.33±10.79	32.00±3.61	36.00±16.37
ALP (u/l)	267.67±56.96	266.67±60.01	263.00±54.04	259.67±34.12
CHOL (mg/dl)	155.67±19.86	149.00±21.17	152.67±3.21	163.00±28.62
CREAT (mg/dl)	0.50±0.10	0.67±0.12	1.23±0.68**	0.60±0.00
BUN (mg/dl)	7.33±1.53	7.40±6.63	7.33±4.04	7.67±4.04
K (mmol/l)	5.83±0.42	5.83±0.40	5.70±0.53	6.03±0.71
Ca (mg/dl)	11.50±0.44	12.97±0.71*	12.43±0.32	12.53±0.42*
P (mg/dl)	5.00±0.10	5.07±0.81	4.80±0.35	4.90±0.56
Cl (mmol/l)	102.67±1.15	102.00±3.46	103.33±2.52	102.67±4.16
GB (mg/dl)	2.37±0.15	2.37±0.06	2.40±0.20	2.33±0.15
A/G ratio	1.37±0.15	1.37±0.06	1.36±0.07	1.35±0.12

\*Significantly different from control at  $p<0.05$ . \*\* Significantly different from control at  $p<0.01$ . Each value represents the mean±S.D.

**Table 10.** Hematological values of male Beagle dogs before intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
PLT ( $\times 10^3/\mu l$ )	33.00±12.10	33.10±8.15	33.73±18.22	35.10±11.21
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	9.53±1.94	9.53±1.10	9.07±1.70	9.63±1.37
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	5.53±0.51	5.40±0.30	5.23±1.88	5.10±0.20
HGB (g/dl)	14.67±1.60	14.37±0.60	13.97±2.32	14.17±0.57
HCT (%)	42.87±4.50	42.63±1.90	43.10±10.37	42.43±0.95
MCV (fl)	67.00±2.65	67.00±0.10	67.33±5.51	67.33±0.58
MCH (pg)	22.20±0.87	22.63±0.06	22.50±4.63	23.00±0.26
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	34.23±0.25	33.77±0.12	34.40±3.90	34.20±0.56

Each value represents the mean±S.D.

**Table 11.** Hematological values of female Beagle dogs before intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
PLT ( $\times 10^3/\mu l$ )	42.20±9.88	44.30±7.71	39.57±8.64	41.63±12.44
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	11.80±6.17	12.37±8.66	12.13±16.74	11.63±1.80
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	5.37±0.59	5.37±0.15	5.37±0.61	5.37±0.64
HGB (g/dl)	13.10±1.35	13.10±0.10	13.40±1.10	13.07±1.10
HCT (%)	36.10±1.35	35.10±0.87	35.07±3.78	36.93±3.51
MCV (fl)	67.00±5.20	68.00±1.00	68.67±2.31	69.67±6.35
MCH (pg)	24.43±3.96	24.40±0.50	23.53±0.71	24.73±2.87
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	36.37±2.98	35.50±0.62	35.40±0.78	35.40±1.01

Each value represents the mean±S.D.

여 전 암컷 저(23.77±2.11), 중(23.33±2.95), 고(22.70±1.21)의 전용량군에서 PTT 측정치가 대조군(35.40±7.59)에 비해 유의성있게 감소한 것을 제외하고는 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다( $p<0.05$ )(Tables 18, 19, 20, 21).

## 7. 뇨검사

뇨검사에 대한 측정결과는 시험개시전 및 투여기간동안 암수의 전 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성있는 변

**Table 12.** Hematological values of male Beagle dogs after one months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
PLT ( $\times 10^3/\mu l$ )	29.27 $\pm$ 17.09	28.40 $\pm$ 8.49	24.53 $\pm$ 9.59	29.43 $\pm$ 13.21
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	16.83 $\pm$ 5.07	16.50 $\pm$ 2.89	11.90 $\pm$ 0.96	16.87 $\pm$ 6.86
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	7.40 $\pm$ 0.36	7.53 $\pm$ 0.29	7.33 $\pm$ 0.59	7.03 $\pm$ 0.38
HGB (g/dl)	16.70 $\pm$ 1.15	15.97 $\pm$ 0.76	16.70 $\pm$ 1.54	16.63 $\pm$ 0.81
HCT (%)	49.27 $\pm$ 0.93	48.03 $\pm$ 2.70	49.10 $\pm$ 3.34	48.00 $\pm$ 3.57
MCV (fl)	66.67 $\pm$ 3.06	67.00 $\pm$ 1.73	67.00 $\pm$ 2.65	67.00 $\pm$ 1.73
MCH (pg)	22.57 $\pm$ 0.84	22.23 $\pm$ 0.15	22.73 $\pm$ 0.38	23.60 $\pm$ 0.30*
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	33.90 $\pm$ 1.91	34.67 $\pm$ 0.95	33.97 $\pm$ 1.26	34.70 $\pm$ 1.05

\*Significantly different from control at  $p < 0.05$ . Each value represents the mean $\pm$ S.D

**Table 13.** Hematological values of female Beagle dogs after one months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
PLT ( $\times 10^3/\mu l$ )	35.40 $\pm$ 3.40	35.47 $\pm$ 1.50	36.07 $\pm$ 6.29	35.90 $\pm$ 15.25
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	16.37 $\pm$ 9.97	16.27 $\pm$ 2.50	15.67 $\pm$ 2.51	15.73 $\pm$ 2.05
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	6.23 $\pm$ 0.59	6.17 $\pm$ 0.40	6.40 $\pm$ 0.53	6.30 $\pm$ 0.44
HGB (g/dl)	14.23 $\pm$ 1.21	14.53 $\pm$ 1.43	14.53 $\pm$ 1.10	14.63 $\pm$ 1.17
HCT (%)	42.07 $\pm$ 4.51	41.07 $\pm$ 4.53	42.67 $\pm$ 3.71	43.13 $\pm$ 4.10
MCV (fl)	67.00 $\pm$ 1.00	68.33 $\pm$ 3.51	66.33 $\pm$ 0.58	68.00 $\pm$ 2.00
MCH (pg)	22.70 $\pm$ 0.20	29.50 $\pm$ 0.79*	22.60 $\pm$ 0.28	22.70 $\pm$ 0.17
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	33.87 $\pm$ 0.75	34.49 $\pm$ 1.27	34.07 $\pm$ 0.55	33.93 $\pm$ 0.76

\*Significantly different from control at  $p < 0.05$ . Each value represents the mean $\pm$ S.D.

**Table 14.** Hematological values of male Beagle dogs after two months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
PLT ( $\times 10^3/\mu l$ )	36.83 $\pm$ 10.49	35.27 $\pm$ 7.05	37.20 $\pm$ 3.24	36.10 $\pm$ 3.64
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	13.73 $\pm$ 3.59	13.23 $\pm$ 2.77	13.37 $\pm$ 3.09	13.47 $\pm$ 3.07
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	7.10 $\pm$ 0.36	6.80 $\pm$ 0.36	6.97 $\pm$ 0.64	6.73 $\pm$ 0.32
HGB (g/dl)	16.50 $\pm$ 1.13	16.00 $\pm$ 1.14	16.27 $\pm$ 1.48	16.10 $\pm$ 0.56
HCT (%)	46.13 $\pm$ 3.48	46.63 $\pm$ 1.70	45.40 $\pm$ 3.70	45.40 $\pm$ 1.80
MCV (fl)	65.67 $\pm$ 2.08	66.33 $\pm$ 0.58	65.00 $\pm$ 1.73	66.00 $\pm$ 1.00
MCH (pg)	23.13 $\pm$ 0.45	23.67 $\pm$ 0.38	23.27 $\pm$ 0.40	23.77 $\pm$ 0.55
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	36.13 $\pm$ 1.79	35.70 $\pm$ 0.75	35.80 $\pm$ 0.50	35.50 $\pm$ 0.26

Each value represents the mean $\pm$ S.D.

**Table 15.** Hematological values of female Beagle dogs after two months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
PLT ( $\times 10^3/\mu l$ )	37.57 $\pm$ 17.34	36.77 $\pm$ 13.44	37.10 $\pm$ 1.44	37.23 $\pm$ 18.84
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	13.03 $\pm$ 5.17	12.90 $\pm$ 1.71	13.07 $\pm$ 1.47	15.03 $\pm$ 6.73
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	6.73 $\pm$ 0.32	6.23 $\pm$ 0.35	6.90 $\pm$ 2.78	6.53 $\pm$ 0.31
HGB (g/dl)	15.47 $\pm$ 1.00	14.77 $\pm$ 1.10	15.63 $\pm$ 5.67	15.83 $\pm$ 0.76
HCT (%)	43.20 $\pm$ 3.38	42.71 $\pm$ 2.33	42.70 $\pm$ 1.21	43.40 $\pm$ 1.68
MCV (fl)	65.00 $\pm$ 1.73	66.00 $\pm$ 4.00	65.67 $\pm$ 0.58	66.00 $\pm$ 1.00
MCH (pg)	23.33 $\pm$ 0.21	23.53 $\pm$ 1.18	23.63 $\pm$ 1.65	24.07 $\pm$ 0.12
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	35.83 $\pm$ 0.78	35.67 $\pm$ 1.25	36.03 $\pm$ 0.15	36.47 $\pm$ 0.40

Each value represents the mean $\pm$ S.D.



**Table 16.** Hematological values of male Beagle dogs after three months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
PLT ( $\times 10^3/\mu l$ )	34.40 $\pm$ 5.70	34.80 $\pm$ 8.19	35.47 $\pm$ 5.18	21.47 $\pm$ 6.49
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	11.10 $\pm$ 6.73	11.20 $\pm$ 2.21	11.17 $\pm$ 1.99	11.00 $\pm$ 1.97
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	6.30 $\pm$ 0.44	6.33 $\pm$ 0.21	6.43 $\pm$ 0.58	6.40 $\pm$ 0.20
HGB (g/dl)	14.63 $\pm$ 1.10	14.80 $\pm$ 0.61	14.73 $\pm$ 1.19	14.60 $\pm$ 0.62
HCT (%)	43.50 $\pm$ 3.17	44.30 $\pm$ 1.85	43.87 $\pm$ 3.89	44.83 $\pm$ 2.17
MCV (fl)	69.67 $\pm$ 0.45	69.70 $\pm$ 1.04	69.40 $\pm$ 1.23	69.33 $\pm$ 2.08
MCH (pg)	23.10 $\pm$ 0.10	23.30 $\pm$ 0.92	23.30 $\pm$ 0.36	23.13 $\pm$ 0.64
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	33.67 $\pm$ 0.23	33.43 $\pm$ 0.99	33.57 $\pm$ 0.21	33.83 $\pm$ 0.29

Each value represents the mean $\pm$ S.D.

**Table 17.** Hematological values of female Beagle dogs after three months intravenously treated with DDB-S

\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
	0	2.5	5	10
	3	3	3	3
PLT ( $\times 10^3/\mu l$ )	34.40 $\pm$ 5.70	34.57 $\pm$ 21.77	34.77 $\pm$ 11.52	34.33 $\pm$ 4.79
WBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	13.10 $\pm$ 6.73	13.43 $\pm$ 4.75	13.77 $\pm$ 2.61	13.73 $\pm$ 1.86
RBC ( $\times 10^3/\mu l$ )	6.30 $\pm$ 0.44	6.31 $\pm$ 0.76	6.30 $\pm$ 0.17	6.20 $\pm$ 0.26
HGB (g/dl)	14.63 $\pm$ 1.10	13.91 $\pm$ 1.51	14.40 $\pm$ 0.52	14.30 $\pm$ 0.82
HCT (%)	41.50 $\pm$ 3.17	41.07 $\pm$ 2.10	41.90 $\pm$ 2.26	41.93 $\pm$ 2.02
MCV (fl)	68.67 $\pm$ 0.45	69.33 $\pm$ 2.40	69.40 $\pm$ 1.96	69.40 $\pm$ 0.53
MCH (pg)	23.10 $\pm$ 0.10	23.70 $\pm$ 1.22	23.73 $\pm$ 0.25	24.00 $\pm$ 0.44
MCHC ( $\times 10^3/\mu l$ )	33.67 $\pm$ 0.23	34.13 $\pm$ 0.50	34.37 $\pm$ 0.68	34.07 $\pm$ 0.74

Each value represents the mean $\pm$ S.D.

**Table 18.** Prothrombin time and partial thromboplastin time of Beagle dogs before intravenously treated with DDB-S

Sex	\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
		0	2.5	5	10
		3	3	3	3
Male	PT	7.93 $\pm$ 0.46	7.63 $\pm$ 0.29	7.83 $\pm$ 0.25	8.10 $\pm$ 0.52
	PTT	22.63 $\pm$ 0.86	21.07 $\pm$ 0.95	23.90 $\pm$ 4.52	23.97 $\pm$ 3.86
Female	PT	8.53 $\pm$ 0.50	7.83 $\pm$ 0.25	8.23 $\pm$ 0.15	8.00 $\pm$ 0.87
	PTT	35.40 $\pm$ 7.59	23.77 $\pm$ 2.11*	23.33 $\pm$ 2.95*	22.70 $\pm$ 1.21*

\*Significantly different from control at  $p < 0.05$ . Each value represents the mean $\pm$ S.D.

**Table 19.** Prothrombin time and partial thromboplastin time of Beagle dogs after one months intravenously treated with DDB-S

Sex	\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
		0	2.5	5	10
		3	3	3	3
Male	PT	8.33 $\pm$ 0.64	7.97 $\pm$ 0.50	8.43 $\pm$ 0.21	8.37 $\pm$ 0.65
	PTT	23.60 $\pm$ 0.75	23.07 $\pm$ 1.39	24.37 $\pm$ 1.12	24.77 $\pm$ 2.82
Female	PT	8.57 $\pm$ 0.50	7.97 $\pm$ 0.50	8.43 $\pm$ 0.21	7.80 $\pm$ 0.61
	PTT	26.33 $\pm$ 2.96	23.07 $\pm$ 1.39	24.37 $\pm$ 1.12	23.43 $\pm$ 1.10

Each value represents the mean $\pm$ S.D.

**Table 20.** Prothrombin time and partial thromboplastin time of Beagle dogs after two months intravenously treated with DDB-S

Sex	\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
		0	2.5	5	10
		3	3	3	3
Male	PT	7.90±0.46	8.40±0.44	7.60±0.44	7.90±0.46
	PTT	40.13±4.41	48.07±2.97	39.73±9.02	40.13±4.41
Female	PT	8.40±0.70	7.83±1.01	8.03±0.38	8.40±0.70
	PTT	38.13±10.27	38.43±9.76	43.33±3.86	39.73±1.37

Each value represents the mean±S.D.

**Table 21.** Prothrombin time and partial thromboplastin time of Beagle dogs after three months intravenously treated with DDB-S

Sex	\Group Items\Dose (mg/kg/day) \No. of animal	Control	Low	Middle	High
		0	2.5	5	10
		3	3	3	3
Male	PT	8.47±16.34	8.30±11.19	7.90±1.19	8.10±0.58
	PTT	29.13±1.30	28.00±0.98	28.47±0.72	28.10±0.53
Female	PT	8.51±0.51	8.10±0.11	7.98±0.00	8.12±0.63
	PTT	29.17±1.96	29.17±1.99	28.20±2.42	29.73±1.37

Each value represents the mean±S.D.

**Table 22.** Urinarysis in Beagle dogs before intravenous treatment with DDB-S

Sex	Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	2.5	5	10	0	2.5	5	10
Items	No. of animal	3	3	3	3	3	3	3	3
RBC ( $\mu$ l)	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen (EU/dl)	0.1	3	3	3	3	3	3	3	3
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0
Ketone (mg/100 ml)	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein (mg/dl)	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0
Nitrite	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose (mg/100 ml)	Normal	3	3	3	3	3	3	3	3
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0	0	0
Specific gravity		1.011	1.015	1.022	1.003	1.012	1.016	1.017	1.010
		1.010	1.016	1.015	1.007	1.009	1.017	1.014	1.009
		1.015	1.017	1.016	1.008	1.010	1.009	1.020	1.007

Table 22. Continued

Sex		Male				Female			
Dose (mg/kg)		0	2.5	5	10	0	2.5	5	10
Items	No. of animal	3	3	3	3	3	3	3	3
	pH		7	6.5	7	5.5	7	6.5	6.5
		5	6.5	8.5	7.5	7	7.0	6.5	6.5
		5	7.5	8.5	7.5	6.5	6.5	7.0	6.5

Table 23. Urinarysis in Beagle dogs after one months intravenous treatment with DDB-S

Sex		Male				Female			
Dose (mg/kg)		0	2.5	5	10	0	2.5	5	10
Items	No. of animal	3	3	3	3	3	3	3	3
	RBC ( $\mu$ l)	-	3	3	3	3	3	3	3
Normal		0	0	0	0	0	0	0	0
10		0	0	0	0	0	0	0	0
50		0	0	0	0	0	0	0	0
250		0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen (EU/dl)	0.1	3	3	3	3	3	3	3	3
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0
Ketone (mg/100 ml)	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein (mg/dl)	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0
Nitrite	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose (mg/100 ml)	Normal	3	3	3	3	3	3	3	3
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0	0	0
Specific gravity		1.009	1.015	1.011	1.003	1.010	1.010	1.012	1.005
		1.001	1.013	1.015	1.007	1.002	1.012	1.008	1.009
		1.006	1.010	1.007	1.008	1.010	1.009	1.017	1.008
pH		9	6.5	7	6.5	7	7	6.5	6.5
		8	8	8.5	7	7	7	6.5	7
		7	8.5	8.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5

화가 관찰되지 않았다(Tables 22, 23, 24, 25).

## 8. 안과학적 검사

암수의 전 용량군에서 안과학적 이상소견은 발견되지 않았다.

## 9. 장기중량측정

각 군의 장기에 대한 절대중량과 상대중량을 측정한 결과는 다음과 같다. 수컷 저용량군( $11.130 \pm 0.524$ )과 중용량군( $10.877 \pm 0.974$ )에서 약하선과 암컷 고용량군( $87.077 \pm 6.015$ )에서 심장의 절대장기중량 측정치가 대조군( $9.353 \pm$



**Table 25.** Urinarysis in Beagle dogs after three months intravenous treatment with DDB-S

Sex		Male				Female			
Dose (mg/kg)		0	2.5	5	10	0	2.5	5	10
Items	No. of animal	3	3	3	3	3	3	3	3
Protein (mg/dl)	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0
Nitrite	-	3	3	3	3	3	3	3	3
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose (mg/100 ml)	Normal	3	3	3	3	3	3	3	3
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0	0	0
Specific gravity		1.010	1.012	1.010	1.003	1.010	1.011	1.009	1.007
		1.007	1.010	1.015	1.007	1.009	1.010	1.013	1.015
		1.010	1.015	1.010	1.008	1.008	1.020	1.010	1.009
pH		5	6.5	6.5	6	6.5	6.5	6.5	6
		6	7	8	6	6.5	7	8	6
		7	6	7.5	7	7	6	7.5	7

0.537, 72.593±2.118)에 비하여 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ). 또한 암컷 저용량군(0.971±0.061)과 고용량군(1.105±0.194)에서 심장의 상대장기중량 측정치가 대조군(0.864±0.011)에 비하여 유의성있게 증가함을 나타내었다( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). 이외의 항목에서는 대조군과 비교하여 유의할만한 변화가 관찰되지 않았다(Table 26).

#### 10. 조직병리검사

조직병리검사결과 DDB-S 전용량 투여군의 암수 모든 개체에서 대조군과 비교하여 약물투여로 인한 어떠한 변화도 관찰되지 않았다.

#### IV. 고찰 및 결론

본 실험에서 정맥주사제로 개발된 새로운 간염치료제인 수용성 DDB 유도체(DDB-S)의 안전성 평가를 위해 비글 개에서 3개월 반복투여 독성시험을 식품의약품안전청 고시 제 1998-116호(1998. 12. 3.) “의약품 등의 독성시험기준”에 준하여 실시하였다. 10 mg/kg/day을 최고용량으로 정하여 공비 ×0.5로 중간용량 5 mg/kg/day, 저용량 2.5 mg/kg/day을 1일 1회, 주 7회, 3개월간 연속 투여하여 얻은 결과는 다음과 같다. 시험기간중 사망동물은 없었으며, 10 mg/kg의 고용량군에서 투여시부터 대퇴부 전연에 약간의 탈모, 발적 및 구진이 관찰되었으나 투여후 5일째부터는 아무런 임상증상도 나타나지 않은 것으로 보아 갑작스런

약물투여로 인한 증상으로 생각된다. 체중변화, 음수, 사료 섭취 변화량, 뇨검사 및 안과학적 검사에서는 대조군과 비교하여 암·수 전 용량군에서 유의차가 관찰되지 않았다. 혈청생화학적 검사에서 시험물질 투여 3개월후 수컷 저용량군에서 TBILI, 중용량군에서 P 수치가 대조군과 비교하여 유의하게 증가하였고, 암컷 중용량군에서 CREAT, 저용량군과 고용량군에서  $Ca^{2+}$  수치가 유의성있게 증가하였으나 모두 기준치 범위에 머물러 약물에 의한 영향은 아니라 사료된다. 또한 혈액학적 검사에서는 수컷 고용량군과 암컷 저용량군에서 평균적혈구혈색소량(MCH)이 대조군과 비교하여 유의적인 증가를, 부검시의 절대장기중량 및 체중에 대한 상대장기 중량 측정 결과, 수컷 저용량군과 중용량군에서 악하선과 암컷 고용량군에서 심장의 절대장기중량 측정치, 암컷 저용량군과 고용량군에서 심장의 상대장기중량 측정치가 대조군에 비하여 유의하게 증가함을 나타내었으나 이 역시 용량의존적으로 나타나지 않고 산발적으로 나타난 것으로 보아 시험물질의 영향으로 인한 것이 아니라 사료된다. 그밖에 혈액응고인자 기능 검사 결과에서는 암컷 전용량군의 PTT 측정치가 대조군에 비해 유의성있게 감소하는 통계학적인 변화가 관찰되었으나 이는 시험 물질 투여전의 수치인 점으로 미루어 보아 약물투여로 인한 영향으로 생각되지는 않는다. 병리조직학적 검사결과 대조군과 비교하여 약물투여로 인한 개체의 전장에서 아무런 이상을 발견하지 못하였다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 본 실험조건에서 비글개에 3개월간 정맥투여한 정맥반복투여독성시험에서의 최대

Table 26. Absolute and relative organ weights in Beagle dogs intravenously treated with DDB-S

Items	Sex														
	Male					Female									
	Dose (mg/kg)		2.5		5		10		2.5		5		10		
No. of animal		3		3		3		3		3		3		3	
Pituitary gland (gm)	0.063±0.015	0.053±0.006	0.060±0.017	0.073±0.012	0.063±0.015	0.057±0.006	0.063±0.015	0.073±0.012	0.063±0.015	0.057±0.006	0.063±0.015	0.057±0.006	0.063±0.015	0.057±0.006	0.063±0.015
Rel. wt (%b.w)	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000
Submandibular gland (gm)	9.353±0.537	11.130±0.524*	10.877±0.974*	9.383±0.813	7.700±0.756	8.177±1.038	7.700±0.756	9.383±0.813	7.700±0.756	8.177±1.038	7.700±0.756	8.177±1.038	7.700±0.756	8.177±1.038	7.700±0.756
Rel. wt (%b.w)	0.131±0.005	0.132±0.007	0.138±0.006	0.137±0.009	0.110±0.009	0.118±0.007	0.110±0.009	0.137±0.009	0.110±0.009	0.118±0.007	0.110±0.009	0.118±0.007	0.110±0.009	0.114±0.009	0.109±0.024
Thyroid gland (gm)	1.163±4.086	0.993±0.225	1.107±0.193	1.237±0.121	0.950±0.165	1.107±0.120	0.950±0.165	1.237±0.121	0.950±0.165	1.107±0.120	0.950±0.165	1.107±0.120	0.950±0.165	1.153±0.557	1.043±0.483
Rel. wt (%b.w)	0.012±0.000	0.014±0.004	0.010±0.002	0.015±0.002	0.011±0.001	0.011±0.001	0.011±0.001	0.015±0.002	0.011±0.001	0.011±0.001	0.011±0.001	0.011±0.001	0.011±0.001	0.012±0.002	0.013±0.008
Thymus (gm)	7.000±1.514	6.730±2.385	7.480±3.342	6.937±3.065	7.763±4.418	7.390±0.788	7.763±4.418	6.937±3.065	7.763±4.418	7.390±0.788	7.763±4.418	7.390±0.788	7.763±4.418	7.747±1.657	7.720±6.860
Rel. wt (%b.w)	5.068±0.032	0.083±0.036	0.090±0.039	0.067±0.046	0.096±0.054	0.094±0.010	0.096±0.054	0.067±0.046	0.096±0.054	0.094±0.010	0.096±0.054	0.094±0.010	0.096±0.054	0.096±0.019	0.102±0.097
Lung (gm)	116.257±13.786	137.667±52.214	123.963±5.033	120.667±59.677	105.000±22.913	108.000±11.790	105.000±22.913	120.667±59.677	105.000±22.913	108.000±11.790	105.000±22.913	108.000±11.790	105.000±22.913	112.727±32.387	110.000±13.229
Rel. wt (%b.w)	1.644±0.243	1.681±0.693	1.640±0.025	1.712±0.831	1.250±0.279	1.250±0.191	1.250±0.279	1.712±0.831	1.250±0.279	1.250±0.191	1.250±0.279	1.250±0.191	1.250±0.279	1.321±0.525	1.376±0.335
Heart (gm)	80.333±3.895	78.650±6.383	81.420±6.609	82.373±5.684	72.597±2.118	76.383±4.780	72.597±2.118	82.373±5.684	72.597±2.118	76.383±4.780	72.597±2.118	76.383±4.780	72.597±2.118	74.823±4.743	87.077±6.015*
Rel. wt (%b.w)	0.947±0.181	0.958±0.146	0.967±0.084	0.903±0.163	0.864±0.011	0.971±0.067*	0.864±0.011	0.903±0.163	0.864±0.011	0.971±0.067*	0.864±0.011	0.971±0.067*	0.864±0.011	0.866±0.047	1.105±0.194**
Liver (gm)	488.333±38.954	508.333±28.475	506.667±30.139	485.000±28.581	513.333±24.664	523.333±30.185	513.333±24.664	485.000±28.581	513.333±24.664	523.333±30.185	513.333±24.664	523.333±30.185	513.333±24.664	520.000±31.119	511.667±85.196
Rel. wt (%b.w)	5.944±1.729	6.167±1.039	6.056±0.737	6.024±1.381	6.641±0.393	6.704±1.546	6.641±0.393	6.024±1.381	6.641±0.393	6.704±1.546	6.641±0.393	6.704±1.546	6.641±0.393	6.823±1.160	6.483±1.506
Pancreas (gm)	29.194±7.087	27.085±10.998	37.407±3.838	32.200±12.345	29.680±6.477	31.620±3.535	29.680±6.477	32.200±12.345	29.680±6.477	31.620±3.535	29.680±6.477	31.620±3.535	29.680±6.477	30.927±7.646	29.057±2.497
Rel. wt (%b.w)	0.361±0.090	0.373±0.158	0.385±0.053	0.408±0.200	0.378±0.080	0.402±0.069	0.378±0.080	0.408±0.200	0.378±0.080	0.402±0.069	0.378±0.080	0.402±0.069	0.378±0.080	0.400±0.110	0.368±0.064
Spleen (gm)	29.577±7.276	28.160±5.270	31.827±7.745	30.957±19.017	30.373±0.600	31.980±16.648	30.373±0.600	30.957±19.017	30.373±0.600	31.980±16.648	30.373±0.600	31.980±16.648	30.373±0.600	31.270±15.595	32.947±0.398
Rel. wt (%b.w)	0.328±0.088	0.369±0.065	0.387±0.009	0.389±0.008	0.342±0.007	0.342±0.249	0.342±0.007	0.389±0.008	0.342±0.007	0.342±0.249	0.342±0.007	0.342±0.249	0.342±0.007	0.386±0.181	0.390±0.034
Kidney (gm)	66.733±13.292	63.640±6.036	66.690±12.076	63.063±18.741	54.437±2.116	56.317±0.953	54.437±2.116	63.063±18.741	54.437±2.116	56.317±0.953	54.437±2.116	56.317±0.953	54.437±2.116	58.397±10.314	56.157±7.341
Rel. wt (%b.w)	0.802±0.167	0.790±0.100	0.810±0.151	0.793±0.305	0.648±0.034	0.695±0.046	0.648±0.034	0.793±0.305	0.648±0.034	0.695±0.046	0.648±0.034	0.695±0.046	0.648±0.034	0.660±0.105	0.671±0.143
Adrenal gland (gm)	1.403±0.434	1.393±0.123	1.413±0.021	1.383±0.465	1.857±0.325	1.800±0.285	1.857±0.325	1.383±0.465	1.857±0.325	1.800±0.285	1.857±0.325	1.800±0.285	1.857±0.325	1.870±0.485	1.881±0.259
Rel. wt (%b.w)	0.017±0.005	0.017±0.001	0.017±0.001	0.017±0.008	0.021±0.004	0.023±0.005	0.021±0.004	0.017±0.008	0.021±0.004	0.023±0.005	0.021±0.004	0.023±0.005	0.021±0.004	0.024±0.006	0.022±0.005
Testis (gm)	13.873±0.780	13.140±0.013	13.573±0.105	13.347±0.670				13.347±0.670							
Rel. wt (%b.w)	0.152±0.004	0.159±0.008	0.151±0.007	0.152±0.013				0.152±0.013							
Ovary (gm)					1.113±0.290	1.080±0.365	1.113±0.290		1.113±0.290	1.080±0.365	1.113±0.290	1.080±0.365	1.113±0.290	1.087±0.552	1.100±0.383
Rel. wt (%b.w)					0.013±0.004	0.013±0.006	0.013±0.004		0.013±0.004	0.013±0.006	0.013±0.004	0.013±0.006	0.013±0.004	0.013±0.005	0.014±0.006

\*Significantly different from control at p&lt;0.05. \*\*Significantly different from control at p&lt;0.01, S.D.: Standard deviation.

무독성량(무해용량)은 10 mg/kg 이상일 것으로 추정된다.

### 감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료과제(과제번호 HMP-96-D-5-1041)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

Chang, Y.X., Yu, H.G. and Shi J.Z. (1981): Observations on the effects of biphenyl dicarboxylate and honey-pilula of silybum marianum (L), gaertn on chronic viral hepatitis. *Chin. J. Modern traditional Med.*, **1**, 24-26.

Chang, Y.X., Yu, H.G., Shi, J.Z. and Yong, A.L. (1982): Therapeutic effects of DDB and traditional Chinese medicine on  $\alpha$ -fetoprotein elevation of chronic viral hepatitis B and cirrhosis, *Beijing Med. J.*, **4**, 255-256.

Liu, K.T. (1983): From the study of Fructus schizandrae to the discover of biphenyl dimethyl- dicarboxylate, *Chem. Biol. Interact.*, **39**, 315-330.

Wang, C.F., Chang, Y.X., Chang, Y.L., Yu, H.Q., Shi, J.Y., Fu, J.H., Sun, F., Zhou, J.Z., Ge, W.J., Chen, H.M., Zheng, W.Y., Miao, Z.Q. and Huang, J.D. (1984): Clinical effects of DDB pillules on 209 cases of viral hepatitis and cirrhosis, *Beijing Med. J.*, **6**, 350.

Wang, C.F., Chang, Y.X., Chang, Y.L., Yu, H.Q., Shi, J.Y., Fu, J.H., Sun, F., Zhou, J.Z., Ge, W.J., Chen, H.M., Zheng, W.Y., Miao, Z.Q. and Huang, J.D. (1982): Biphenyl dicarboxylate in the treatment of viral hepatitis: results of 382 cases, *Beijing Med. J.*, **10**, 93-96.

Xie, J.X., Zhou, J., Zhang, C.Z., Yang, J.H., Chen, J.X. and Jin, H.Q. (1981): Synthesis of Schizandrin C analogs, *Acta. Pharma. Sinica.*, **16**, 306-309

이영순, 제정환, 문전옥, 이치호, 조명행 (1998): 비글개에서 수용성 DDB 유도체의 급성독성 및 아급성 독성시험 연구, *한국실험동물학회지*, **14**(1), 61-76.

의약품 등의 독성시험기준: 식품안전청 고시 제 1998-116호 ('98. 12. 3).