



Tensolin-F[®] (3,9-diferuloyl-6-oxopterocarpen)의 단회 독성시험 및 4주 반복투여 독성시험

김근수¹ · 박성민¹ · 이남진¹ · 표형배² · 채희열¹ · 정유리¹ · 임춘매¹ · 김선희³ · 이혜영³ · 강종구¹

¹충북대학교 수의과대학, ²한불화장품(주) 기술연구소, ³(주) 바이오톡스텍

Single-Dose Toxicity and Four Week Repeated-Dose Toxicity Study on Tensolin-F[®] (3,9-diferuloyl-6-oxopterocarpen)

Keun-Su Kim¹, Sung-Min Park¹, Nam-Jin Lee¹, Hyeong-Bae Pyo², Hee-Yul Chai¹, Yu-Ri Jung¹,
Chun-Mai Lin¹, Sun-Hee Kim³, Hye-Young Lee³ and Jong-Koo Kang¹

¹College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine,
Chungbuk National University, Cheongju 361-763

²R&D Center, Hanbul Cosmetics Co., Chungbuk 369-834

³Biotoxtech Co., Ltd., Cheongwon 363-883, Korea

Received September 5, 2007; Accepted November 8, 2007

This study was to investigate single and repeated-dose toxicities of Tensolin-F[®], an anti-wrinkle agent, in Sprague-Dawley (SD) rats or ICR mice. In single-dose oral toxicity study, the test materials were administered once by gavage to male and female SD rats at dose levels of 0 and 2,000 mg/kg. No dead animals and abnormal necropsy findings were found in control and Tensolin-F[®] treated group. Therefore, the approximate lethal dose of Tensolin-F[®] was considered to be higher than 2,000 mg/kg in rats. In the 4-week repeated oral toxicity study, the test material was administered once daily by gavage to male and female ICR mice at dose levels of 0, 25, 50 and 100 mg/kg/day for 4-weeks. In the results, no abnormality was observed in mortality, clinical findings, body weight changes, food and water consumptions, ophthalmoscopic findings, necropsy findings, histopathological findings. In hematological analysis, there was a trend of increase in reticulocyte at male 25 mg/kg, although such changes were in normal ranges. On the other hand, there was a trend of decrease in hemoglobin at female 50, 100 mg/kg, such changes were in normal ranges. In addition, serum biochemical parameters including sodium, BUN and chloride increased at 25, 50 and 100 mg/kg. Relative organ weights of right testis, brain, lung and left epididymis were increased in 100 mg/kg groups of male rats in contrast to not change in female groups. However, these changes of relative organ weights, hematological and serum biochemical parameters were not accompanied with related signs such as histopathological changes or clinical findings. In conclusion, 4-week repeated oral dose of Tensolin-F[®] to ICR mice did not cause apparent toxicological change at the dose of 25, 50, 100 mg/kg body weight. Consequently the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for Tensolin-F[®] in ICR mice following gavage for at least 4-week is higher than 100 mg/kg/day.

Key words: Tensolin-F[®], Ferulic acid, Single-dose oral toxicity, 4-week repeated-dose toxicity.

Correspondence to: Jong-Koo Kang, College of Veterinary
Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine,
Chungbuk National University, 12 Gaeshin-dong, Heungduk-
gi, Cheongju 361-763, Korea
E-mail: jkkang@cbu.ac.kr

서 론

피부의 노화는 나이가 들어감에 따라 주름이나 늘어짐이 형성되는 현상이다. 일반적으로 주름의 원인은 진피의 콜라겐 섬유나 엘라스틴의 변성에서 기인하며, 여기에 피하조직과 근육조직의 지지력이 저하되어 주름이 발생하고 피부의 늘어짐이 유발된다(Harumiya *et al.*, 1996). 진피층의 콜라겐 생합성은 연령의 증가와 자외선, 공해 등의 내외적인 스트레스들에 의해 급격히 저하되어 주름생성이 촉진된다(Harumiya *et al.*, 1996). 게다가 인체 내외적인 산화적 스트레스가 세포의 파괴 및 생체 결합조직들을 파괴하여 주름의 수와 깊이를 가중시키게 된다. 또한 연령 증가에 따른 생체 항산화 물질의 생합성 능력의 저하로 인하여 외적으로 유입되거나 신진대사 과정 중 불가피하게 생성되는 reactive oxygen species(ROS) 등의 활성을 막지 못하게 되어 주름이 가중된다(Carbonare and Pathak, 1992; Kligman *et al.*, 1989; Tanaka *et al.*, 1993). 따라서 생체 내 과잉 산화를 막아주기 위한 인위적인 항산화제의 공급이 필수적이다. 자연계에 존재하는 항산화 작용을 가진 물질 중 페룰산(ferulic acid)은 1866년 호주의 Hlasiwetz H.에 의해 아위, 송진, 벗잎 등의 식물 레진에서 추출하여 명명한 물질로 항균, 항종양 효과 및 항산화 효과를 갖고 있는 것으로 알려져 있다(Smart and O'brein, 1979). 또한 혈전용고저해작용과 식품의 방부제로도 사용되며(Wen *et al.*, 1995), 철, 구리이온 등 산화성 전이금속에 대한 강력한 항산화 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다(Smart and O'brein, 1979).

식물성장인자(3,9-dihydroxy-6-*H*-benzofuro[3,2-*d*][1]benzopyran-6-one; 3,9-DHBFBP)는 주로 대두나 검은콩 등의 콩과 식물에서 발견되는 물질로써 항산화 효과를 가지고 있으며, 항균, 항진균 및 항 바이러스 작용이 보고되어 있다(Mitchell *et al.*, 1998). 또한 피부의 결합조직 생성을 촉진시키는 것으로 알려져 있어 피부의 노화와 주름 생성에 대해 억제효과가 있는 것으로 생각되고 있다(Beggs *et al.*, 1985). 따라서 본 연구에서는 합성된 식물성장인자와 항산화효과를 갖는 페룰산을 결합시켜 주름개선 기능성 화장품으로 개발된 Tensolin-F[®]의 안전성 평가의 일환으로 단회투여 시와 반복투여 시 나타날 수 있는 독성을 평가하고자 Tensolin-F[®]의 SD 랫드에 대한 단회투여 독성 시험 및 ICR 마우스에 대한 4주 반복투여 경구독성시험을 의약품 독성시험기준(식품의약품안전청고시, 제 1999-61호)과 OECD(Organization for Economic Cooperation and Development) 가이드라인 및 GLP(Good Laboratory Practice) 규정에 준하여 수행하였다(양기화, 2000; 의약품등의 독성시험기준, 1999).

재료 및 방법

시험물질. t-Butyldimethylsilyl기로 페놀의 수산기를 보호한 ferulic acid를 활성화시킨 후, 3,9-dihydroxy-6-oxopterocarpen을 가하여 상온에서 3시간 동안 반응하였다. 반응 용매를 제거한 다음 혼합물에 증류수를 가해 석출된 고체를 여과하여 1일간 진공 건조한 다음, tetrahydrofuran(THF)로 녹인 후, tetrabutylammonium fluoride (TBAF)를 가해 t-butyldimethylsilyl기를 제거하여 Tensolin-F[®]를 얻었다. Mp 248~250°C, UV-VIS(MeOH): 238.2, 299.6, 337.0 nm, IR(KBr): 3373, 2961, 1724, 1630, 1597, 1514, 1425, 1373, 1267, 1242, 1211, 1124 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92~7.76(m, 4H), 7.43(s, 2H), 7.33~7.20(m, 3H), 6.98~6.61(m, 7H), 3.83(s, 6H) ppm, ¹³C NMR(75 MHz): δ 165.20, 163.38, 162.55, 161.02, 159.10, 158.24, 156.24, 152.20, 150.82, 149.80, 148.48, 146.19, 145.27, 134.06, 129.47, 127.21, 126.71, 125.80, 125.55, 124.60, 122.58, 118.01, 117.66, 117.58, 115.99, 115.56, 114.16, 111.12, 110.45, 107.84, 107.83, 106.12, 102.56, 100.94, 98.45, 56.20, 55.98 ppm, LC/MS m/z 620(M+H) single component 98% (t_R 1.65 min).

실험동물 및 사육조건. 단회투여 독성시험에는 SD계의 SPF(specific pathogen-free) 암수컷 랫드 각각 5주령 20마리를, 반복투여 독성시험에는 ICR계의 암수컷 마우스 각각 5주령 48마리를 (주)샘타코바이오코리아에서 입수하여 공급처에서 제공한 시험계의 병원체 검사 성적서를 참고로 하여 입수동물의 검수검역을 실시하였다. 동물 입수 후 7일간 시험을 실시하는 동물실 내에서 순화시켰다. 순화기간 중 일반증상을 관찰하여 건강한 동물을 골라 시험에 사용하였다. 실험은 온도 23 ± 2°C, 상대습도 50 ± 5%, 환기횟수 10~20회/hr, 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시) 및 조도 150~300 Lux가 유지되는 (주)바이오톡스텍 GLP구역 실험동물실에서 수행되었다. 시험자들은 모두 고압증기멸균(121°C, 20분)된 작업복과 보호장구를 착용하고 작업을 실시하였다. 동물은 폴리실론제 사육상자(260 W×410 L×200 H mm)에 사육하였고, 사육상자는 시험번호 및 동물번호를 기입한 라벨지를 부착하여 식별하였다. 사료는 (주)샘타코바이오코리아로부터 공급받은 방사선 조사로 멸균된 실험동물용 고형사료를, 음수는 여과된 멸균 정제수를 자유 섭취시켰다.

투여량 설정

단회투여 독성시험. SD 랫드를 이용한 예비시험 결과, 독성징후가 관찰되지 않아 식약청 고시에 명시된 최고농

도인 2,000 mg/kg을 투여량으로 산출하였고, 반복투여 독성 시험에서 설정된 최대예상용량(1.0 mg/day)의 100 배인 100 mg/kg을 중용량군으로 25 mg/kg을 저용량군으로 각각 설정하였으며, 시험군의 구성은 암수 각각 10 마리의 SD 랫드를 군간 체중이 고르게 하여 투여군과 대조군으로 하여 군 당 암수 5마리씩 배치하였으며, 투여개시 시 체중범위는 수컷은 192.5~206.5 g, 암컷은 146.1~157.0 g 이었다.

4주 반복투여 독성시험: 시험물질은 화장품 원료로서 체중 50 kg의 성인이 피부에 사용할 경우 예상입상용량이 약 1 mg/day 이므로 투여경로에 따른 흡수의 차이를 고려하여 25, 50, 100 mg/kg의 투여 용량군을 설정하였다. 시험군의 구성은 ICR계의 마우스 암수 각 48마리를 무작위 법으로 구분리한 후, 각 군간의 체중을 고르게 하여 대조군, 저용량군, 중용량군, 고용량군의 4군으로 실시하였으며, 투여개시 시 체중은 수컷은 28.0~33.2 g, 암컷은 23.1~27.7 g으로 주요군 당 암수 각각 12마리씩을 배정하였다.

투여기간 및 투여경로. 단회투여 독성시험에서는 경구로 단회투여 시 나타나는 독성을 평가하고 개략적인 치사량을 구하기 위해 경구투여를 선택하였으며, 시험물질을 시험개시 시 1회 투여하였고, 4주 반복투여 독성시험의 경우, 시험물질이 경구로 반복 노출되었을 때의 안전성을 검사하기 위하여 경구투여를 선택하였으며, 시험물질을 1일 1회 주당 7회 4주 연속으로 투여하였다.

관찰 및 검사항목.

단회투여 독성시험:

일반증상 및 폐사의 관찰: 투여당일은 8시간까지 매시간마다 일반증상을 관찰하였고, 투여 다음날부터 14일까지는 매일 1회씩 일반증상의 변화, 운동성, 외관 및 사망동물의 유무를 주의 깊게 관찰하였다.

임상증상 관찰: 시험기간 중 매일 동물의 행동, 보행 이상 등에 관한 일반증상을 관찰하였다. 모든 동물에 대하여 매일 폐사나 빈사상태를 살폈으며, 시험 중 폐사동물이 발견되었을 경우에는 즉시 부검하여 사인을 규명하였다.

체중변화: 모든 동물에 대하여 투여 개시 직전에 1회, 투여 개시 후에는 매주 1, 3, 7 및 14일에 총 5회 체중을 측정하였다.

부검: 투여 후 14일째에 모든 생존동물을 CO₂ 가스를 이용하여 마취한 후 개복하여 복대동정맥 절단으로 방혈 치사 시킨 후 육안적으로 모든 내부장기를 관찰하였다.

독성동태: 시험물질 투여 전, 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4,

6, 8, 24, 48, 72 hr에 채혈한 혈액에 대하여 각각의 혈중 농도 데이터에 근거하여 비모델해석법을 선택하여 특정시간에서의 혈장농도(C_{max}), 최고혈장농도에 도달하는 시간(t_{max}) 및 혈중농도곡선하면적(AUC)을 포함한 toxicokinetic parameter를 산출하여 독성동태를 해석하였다.

4주 반복투여 독성시험.

일반증상 및 폐사의 관찰: 시험기간 중 모든 동물에 대하여 매일 1회 이상 일반증상, 중독증상 및 사망의 유무를 관찰하였다.

체중변화: 모든 동물에 대하여 투여개시 시 및 시험기간 중 주 1회와 부검일에 체중을 측정하였다.

사료 및 음수 섭취량 측정: 시험기간 중에 주 1회 사료 및 음수 섭취량을 측정하였다. 측정방법은 체중 측정일에 사료 및 음수의 정량을 급여한 후, 익일에 잔량을 측정하여 마리 당 평균 섭취량(g/mouse/day)으로 산출하였다.

안과학적 검사: 군 분리 전 순화기간 중에 모든 동물에 대하여 눈의 외관을 관찰하였다. 투여 후에는 시험물질 최종투여 후에 군당 6마리의 동물에 대하여 눈의 외관을 육안 및 검안경으로 관찰하였다.

뇨검사: 시험물질 투여 최종일에 군당 6마리의 뇨를 이용하여 투명도, 색상을 관찰하였고, 화학적 검사를 실시하였다. 화학적 검사는 Combur¹⁰Test[®]M 시험지(Boehringer Mannheim, Germany)를 이용하여 specific gravity, pH, leukocyte, nitrite, protein, glucose, ketone, urobilinogen, bilirubin, blut, hemoglobin 등을 검사하였다.

혈액학적 검사: 부검전일 20~24시간 절식시킨 동물을 에테르 마취하여 후대동맥으로부터 전채혈하여 얻은 혈액의 일부를 EDTA tube(BD vacutainer, USA)에 넣어 잘 보관한 다음 3시간 이내에 적혈구수, 적혈구용적(hematocrits, Hct), 혈색소량(hemoglobin, Hb), 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV), 평균적혈구혈색소량(mean corpuscular hemoglobin, MCH), 평균적혈구혈색소농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC), 혈소판 및 백혈구수와 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 및 단핵구의 백분율을 자동혈액 측정기(Sysmax SE-9000, Japan)를 이용하여 측정하였다. 또한 prothrombin time(PT) 및 activated partial thromboplastin time(APTT)의 측정을 위하여 채취한 일부 혈액(sodium citrate : blood = 1 : 9)을 원심분리(3,000 rpm×10 min)하여 얻은 혈장으로 자동 응고시간 측정기(Electra-800, USA)를 이용하여 측정하였다.

혈액생화학적 검사: 혈액생화학적 검사는 부검전일 20~24시간 절식시킨 동물을 에테르 마취 하에, 후대동맥

에서 전채혈해서 얻은 혈액을 실온에 30분간 방치하여 응고시킨 다음, 원심분리(3,000 rpm×15 min)해서 얻은 혈청에 대하여 aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT), alkaline phosphatase(ALP), glucose, creatinine, blood urea nitrogen(BUN), uric acid(UA), cholesterol, triglyceride(TG), total protein(TP), albumin(Alb), A/G ratio, calcium(CA), inorganic phosphorus(IP)의 혈액생화학적 검사를 자동분석기(Hitachi-747, Hitachi medical, Japan)를 사용하여 측정하였다. 또한 sodium(Na), potassium(K), chloride(Cl) 등의 전해질 분석을 위해서는 전해질 자동분석기(Electrolyte analyzer, Nova4+CRT, Nova Co, Ltd, USA)를 사용하여 측정하였다.

부검 및 장기중량 측정: 시험종료 후 모든 생존동물에 대하여 에테르 마취 하에 후대동맥에서 혈액검사를 위한 채혈을 실시한 후, 복대동맥을 절단하여 방혈·치사 시켜 육안적으로 외부소견, 피하, 복강장기, 흉강장기 및 뇌에 대하여 검사하였다. 또한 뇌, 흉선, 폐, 심장, 간, 비장, 신장, 부신, 고환, 부고환, 난소 및 자궁의 장기에 대하여 절대장기 중량을 측정하였고, 부검 전 절식된 체중에 대한 상대장기 중량을 산출하였다.

조직병리학적 검사: 조직병리학적 검사를 위하여 유선, 비장, 췌장, 공장, 위, 십이지장, 회장, 맹장, 결장, 장림프절, 타액선, 하악림프절, 난소, 자궁, 질, 방광, 전립선, 직장, 신장, 부신, 간, 흉골, 흉선, 심장, 폐, 기관, 식도, 갑상선, 혀, 대동맥, 좌골신경, 골격근, 대퇴골, 척수, 피부, 뇌 및 뇌하수체를 10% 중성포르말린 용액에 고정하였고, 고환 및 부고환은 Bouin액에, 눈은 Davidson액에 고정하였다. 모든 장기와 조직은 충분한 고정을 거친 후 일반적인 조직처리과정을 거쳐 파라핀 포매, 박절한 후 Hematoxylin & Eosin 염색을 실시하여 광학현미경하에서 조직병리학적 검사를 실시하였다.

본 연구에서의 모든 동물실험은 (주)바이오톡스텍 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 승인 하에 표준작업수순서(Standard Operation Procedures, SOP)에 따라 수행되었다.

통계처리: 대조군과 시험물질 투여군 간의 체중변화, 사료섭취량, 음수섭취량, 혈액검사, 혈액생화학적 검사에 대한 결과는 평균치±표준편차로 나타내었으며, Levene's test를 통해 분산이 동질성을 갖는 경우 one-way analysis of variance(ANOVA)을 실시하여 유의성이 관찰되면 대조군과의 유의차가 있는 시험군을 알아내기 위하여 Dunnett's t-test를 실시하여 유의차가 5% 미만($p < 0.05$) 일 때 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결과 및 고찰

단회투여 독성시험: 시험 전기간 동안 사망개체는 발생되지 않았으며, 시험물질의 투여와 관련된 임상증상도 관찰되지 않았다(Table 1).

시험 전기간 동안 시험물질 투여군과 대조군 간의 체중은 차이가 없었으며, 부검결과에 있어서도, 모든 생존동물에서 본 시험물질 투여와 관련한 어떠한 육안 병변도 관찰되지 않았다(Fig. 1).

SD 수컷 랫드에 Tensolin-F[®]를 경구 투여 후 모든 용량군(25, 100, 2,000 mg/kg)에서 혈중농도데이터를 분석한 결과 두 가지 투여경로 모두에서 혈중농도가 검출되지 않아 최고혈중농도 도달시간(t_{max}), 최고혈중농도(C_{max}) 및 농도곡선하면적(AUC_{0-72hr}) 등과 같은 toxicokinetic parameter는 측정할 수 없었다(Table 2).

Table 1. Mortality and clinical signs in SD rats once administered oral with Tensolin-F[®]

| Group | Dose (mg/kg) | Mortality (dead/total) | | Clinical signs | |
|-------|--------------|------------------------|--------|----------------|--------|
| | | Male | Female | Male | Female |
| G1 | 0 | 0/5 | 0/5 | - | - |
| G2 | 2000 | 0/5 | 0/5 | - | - |

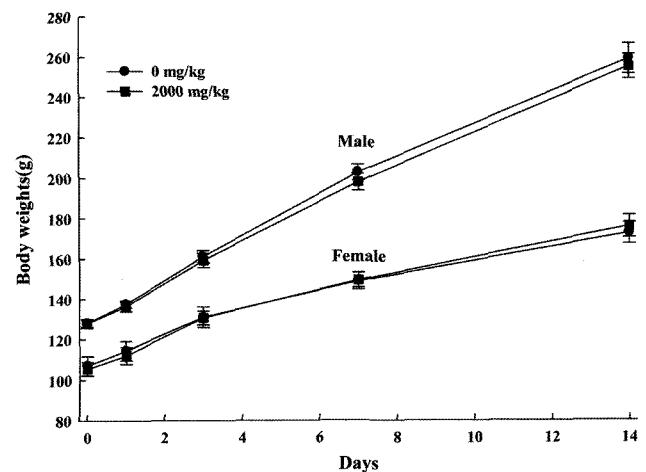


Fig. 1. Body weight changes in SD rats once oral administered with Tensolin-F[®]. values are presented as Means ± S.D. for 10 rats.

Table 2. Toxicokinetic parameters for Tensolin-F[®] in SD rats

| Group | Male SD rats (Oral administered) | | | Male SD rats (Oral administered) | | |
|---------------------------|----------------------------------|-----|------|----------------------------------|-----|------|
| | 25 | 100 | 2000 | 25 | 100 | 2000 |
| Dose (mg/kg/day) | 25 | 100 | 2000 | 25 | 100 | 2000 |
| C_{max} (µg/ml) | - | - | - | - | - | - |
| T_{max} (hr) | - | - | - | - | - | - |
| AUC_{0-72hr} (hr·µg/ml) | - | - | - | - | - | - |

Table 3. Mortality and clinical signs in ICR mice once administered oral with Tensolin-F®

| Group | Dose (mg/kg) | Mortality (dead/total) | | Clinical signs | |
|-------|--------------|------------------------|--------|----------------|--------|
| | | Male | Female | Male | Female |
| G1 | 0 | 0/12 | 0/12 | - | - |
| G2 | 25 | 0/12 | 0/12 | - | - |
| G3 | 50 | 0/12 | 0/12 | - | - |
| G4 | 100 | 0/12 | 0/12 | - | - |

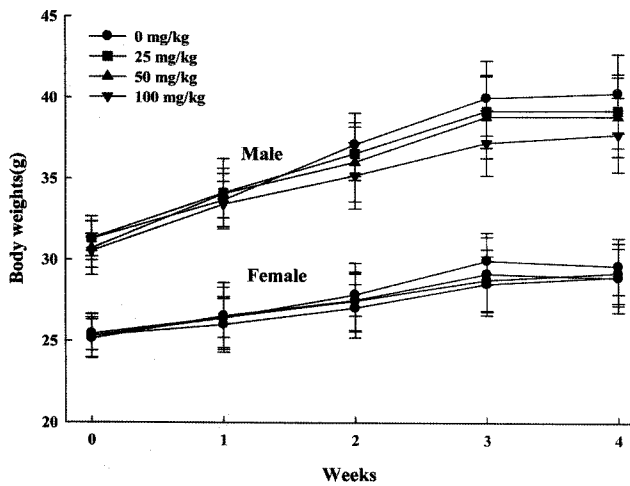


Fig. 2. Body weight changes in ICR mice once oral administered with Tensolin-F®. values are presented as means ± S.D. for 12 mice.

4주 반복투여 독성시험. 시험 전 기간 동안 대조군을 포함한 모든 투여군에서 사망동물은 관찰되지 않았으며, 유의할 만한 행동변화 및 이상증상은 관찰되지 않았다 (Table 3). 체중의 변화에 있어서도 28일간의 Tensolin-F® 투여기간 중 유의성 있는 차이는 발견되지 않았다(Fig. 2). 사료 섭취량에 있어서는 암수컷 모두에서 시험물질 투여 첫 주에 대조군과 비교하여 유의적인 증가를 나타내었으나 이는 시험물질 투여에 의한 증가라기 보다는 대조군의 사

Table 5. Urinalysis of male and female mice treated orally with Tensolin-F® for 4 weeks

| Parameters | Sex | Male | | | | Female | | | |
|----------------------|-------|--------------|---|----|----|--------|---|----|----|
| | | Dose (mg/kg) | 0 | 25 | 50 | 100 | 0 | 25 | 50 |
| Color | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 | 1 |
| | 2 | 5 | 5 | 4 | 5 | 3 | 3 | 3 | 5 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Specific gravity | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 | 2 | 3 | 3 | 2 |
| | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 3 |
| | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| pH | 6 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 7 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | 8 | 3 | 1 | 1 | 4 | 4 | 1 | 2 | 4 |
| | 9 | 1 | 1 | 4 | 1 | 0 | 4 | 2 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Leukocyte (leuko/ml) | 0 | 5 | 5 | 6 | 6 | 4 | 3 | 4 | 6 |
| | 10~25 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 75 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 |
| Nitrite | - | 5 | 5 | 6 | 5 | 4 | 5 | 3 | 3 |
| | + | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 |
| Protein (mg/dl) | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 0 | 3 |
| | 30 | 4 | 5 | 4 | 5 | 3 | 3 | 5 | 3 |
| | 100 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 500 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Glucose (mg/dl) | 0 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Ketone | 0 | 3 | 4 | 5 | 4 | 4 | 2 | 4 | 3 |
| | 5 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 2 |
| | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Urobilinogen | 0 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Billirubin | 0 | 6 | 6 | 5 | 4 | 4 | 5 | 6 | 6 |
| | + | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | +++ | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blut (Ery/ml) | 0 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 | 4 | 3 |
| | 5~10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 |
| | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 250 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| Hemoglobin (Ery/ml) | 0 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Color: 1 = white yellow, 2 = yellow, 3 = dark yellow.

Table 4. Food consumption in ICR mice orally administered with Tensolin-F® for 4 weeks

| Sex | Dose(mg/kg) | Mean food consumption on week | | | | |
|--------|-------------|-------------------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Male | 0 | 6.89 ± 0.58 | 4.11 ± 0.40 | 6.79 ± 0.44 | 5.29 ± 0.52 | 5.54 ± 0.63 |
| | 25 | 6.75 ± 0.16 | 6.05 ± 0.21*** | 6.65 ± 0.31 | 5.21 ± 0.43 | 5.41 ± 0.14 |
| | 50 | 6.63 ± 0.48 | 5.88 ± 0.12*** | 6.17 ± 0.49 | 5.04 ± 0.31 | 5.32 ± 0.14 |
| | 100 | 6.79 ± 0.18 | 6.02 ± 0.01*** | 6.30 ± 0.28 | 4.88 ± 0.32 | 5.59 ± 0.00 |
| Female | 0 | 6.07 ± 0.41 | 3.32 ± 0.32 | 5.27 ± 0.22 | 4.47 ± 0.21 | 4.44 ± 0.20 |
| | 25 | 6.04 ± 1.04 | 4.91 ± 0.52** | 4.82 ± 0.36 | 4.16 ± 0.62 | 4.35 ± 0.59 |
| | 50 | 5.69 ± 0.56 | 4.93 ± 0.41** | 5.33 ± 0.21 | 3.94 ± 0.37 | 4.74 ± 0.19 |
| | 100 | 5.12 ± 0.18 | 4.71 ± 0.04** | 5.00 ± 0.05 | 4.06 ± 0.50 | 4.31 ± 0.63 |

Values are presented as means ± S.D. for 12 mice. ***Significant difference from male vehicle control group ($p < 0.05$), **Significant difference from female vehicle control group ($p < 0.05$).

Table 6. Hematological values of mice treated orally with Tensolin-F® for 4 weeks

| Sex | Male | | | | Female | | | | |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Dose (mg/kg/day) | 0 | 25 | 50 | 100 | 0 | 25 | 50 | 100 |
| RBC ($\times 10^9/\mu\text{l}$) | | 7.92 \pm 0.71 | 8.26 \pm 0.55 | 8.07 \pm 0.53 | 8.04 \pm 0.45 | 8.12 \pm 0.34 | 7.75 \pm 0.87 | 7.59 \pm 0.59 | 7.28 \pm 1.03 |
| Hb (g/dl) | | 13.3 \pm 1.2 | 13.7 \pm 1.1 | 13.5 \pm 0.9 | 13.5 \pm 0.9 | 14.0 \pm 0.5 | 13.1 \pm 1.7 | 12.9 \pm 1.2* | 12.4 \pm 1.8* |
| HCT (%) | | 40.5 \pm 3.4 | 41.3 \pm 2.4 | 40.6 \pm 2.2 | 40.6 \pm 2.2 | 41.6 \pm 1.2 | 39.6 \pm 4.6 | 38.6 \pm 2.8 | 37.4 \pm 4.8 |
| Retics (%) | | 0.9 \pm 0.2 | 1.1 \pm 0.2* | 1.0 \pm 0.2 | 0.9 \pm 0.1 | 1.0 \pm 0.2 | 1.1 \pm 0.2 | 1.0 \pm 0.1 | 1.0 \pm 0.1 |
| MCV (fl) | | 51.3 \pm 1.2 | 50.0 \pm 1.4 | 50.3 \pm 2.1 | 50.5 \pm 1.5 | 51.3 \pm 1.7 | 51.3 \pm 1.0 | 50.8 \pm 1.3 | 51.4 \pm 1.6 |
| MCH (pg) | | 16.8 \pm 0.5 | 16.6 \pm 0.7 | 16.8 \pm 0.9 | 16.8 \pm 0.5 | 17.3 \pm 0.7 | 16.9 \pm 0.7 | 17.0 \pm 0.6 | 17.1 \pm 0.6 |
| MCHC (g/dl) | | 32.9 \pm 0.7 | 33.1 \pm 0.9 | 33.3 \pm 0.6 | 33.2 \pm 0.5 | 33.7 \pm 0.6 | 33.1 \pm 1.0 | 33.4 \pm 1.0 | 33.1 \pm 0.9 |
| WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | | 2.2 \pm 1.1 | 2.7 \pm 1.2 | 2.8 \pm 1.0 | 2.4 \pm 1.1 | 2.7 \pm 0.8 | 2.1 \pm 1.1 | 1.8 \pm 1.0 | 2.0 \pm 1.1 |
| PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | | 1041.0 \pm 96.8 | 1024.9 \pm 128.3 | 984.8 \pm 68.0 | 903.6 \pm 245.7 | 730.6 \pm 240.0 | 484.8 \pm 366.1 | 483.3 \pm 350.4 | 540.3 \pm 400.3 |
| Neutrophil | | 8.8 \pm 2.4 | 7.8 \pm 4.0 | 7.4 \pm 3.4 | 8.8 \pm 2.4 | 9.5 \pm 2.9 | 8.0 \pm 2.4 | 8.8 \pm 1.8 | 9.3 \pm 2.3 |
| Lymphocyte | | 72.9 \pm 3.6 | 72.7 \pm 7.8 | 72.9 \pm 7.7 | 72.9 \pm 3.6 | 72.9 \pm 3.4 | 73.5 \pm 4.3 | 73.2 \pm 6.0 | 73.3 \pm 5.4 |
| Monocyte | | 17.2 \pm 3.8 | 19.0 \pm 7.0 | 19.4 \pm 6.7 | 17.2 \pm 3.8 | 16.8 \pm 3.5 | 18.2 \pm 2.7 | 17.3 \pm 5.3 | 16.7 \pm 6.0 |
| Eosinophil | | 0.6 \pm 0.8 | 0.3 \pm 0.5 | 0.3 \pm 0.5 | 0.6 \pm 0.8 | 0.3 \pm 0.5 | 0.2 \pm 0.4 | 0.4 \pm 0.7 | 0.2 \pm 0.4 |
| Basophil | | 0.5 \pm 0.5 | 0.3 \pm 0.5 | 0.1 \pm 0.3 | 0.5 \pm 0.5 | 0.4 \pm 0.5 | 0.2 \pm 0.4 | 0.3 \pm 0.5 | 0.5 \pm 0.5 |

Values are presented as means \pm S.D. for 12 mice. *Significant difference from male vehicle control group ($p < 0.05$).

료섭취량이 일시적으로 감소한 결과로 사료된다(Table 4).

안검사 및 뇨검사에 있어서 암수의 모든 투여군에서 시험물질 투여와 관련한 유의성 있는 변화 및 특이적인 임상소견은 관찰되지 않았다(Table 5).

혈액학적 검사결과에 있어서는 수컷 25 mg/kg 투여군에서 reticulocyte치가 대조군과 비교하여 유의성 있게 증가하였다(Table 6, $p < 0.05$). 암컷에서는 50 및 100 mg/kg 투여군에서 Hb치가 유의적으로 감소하였다($p < 0.05$). 이는 Kang 등이 제시한 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4주 반복투여 독성시험에 대한 혈액학적 기초자료에서 제시한 측정치와 비교하였을 때(Kang et al., 2004; Guest et al., 1991; Song et al., 1998; Lee et al., 1994), 측정치가 모두 정상범위 내에 속하였으며, 총 적혈구수, HCT, MCV, MCHC, MCH 등의 parameter에서 대조군과 차이가 없었으며, 용량의존적인 증가현상 또한 나타나지 않은 것으로 보아 시험물질 투여로 인한 결과는 아닌 것으로 판단된다. 혈액생화학학적 검사결과에 있어서는 수컷의 경우 Tensolin-F® 25($p < 0.05$), 50 및 100 mg/kg ($p < 0.001$) 투여군에서 대조군과 비교하여 sodium치가 유의적으로 증가하였으며, 25($p < 0.01$), 50 및 100 mg/kg($p < 0.001$) 투여군에서 대조군과 비교하여 chloride치가 유의적으로 증가하였다(Table 7). 암컷의 경우 50 및 100 mg/kg 투여군에서 대조군과 비교하여 BUN치가 유의성 있게 증가하였고($p < 0.001$), 25 및 100 mg/kg 투여군에서 또한 TG치가 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). 그러나 이러한 변화들은 모두 정상범위 내에서의 변화였으며 시험물질 투여로 인한 결과는 아닌 것으로 판단된다.

부검시의 육안적인 관찰에 있어서는 대조군 및 투여군 모두에서 외관상으로 어떠한 병변이나 이상은 발견되지

않았다. 수컷의 절대장기중량 측정결과, 대조군과 비교하여 Tensolin-F® 100 mg/kg 투여군에서 우측신장이 유의적으로 감소($p < 0.05$)하였고, 25 mg/kg($p < 0.01$) 및 100 mg/kg($p < 0.05$) 투여군에서는 비장의 무게가 유의적으로 감소하였다(Table 8). 상대장기중량 측정결과에 있어서 25 mg/kg 투여군에서 우측신장이 대조군과 비교하여 유의적으로 증가($p < 0.05$)하였고, 비장은 유의적으로 감소($p < 0.05$)하였다. 100 mg/kg 투여군의 좌측 및 우측고환, 뇌, 폐 및 좌측부고환은 대조군과 비교하여 유의적으로 증가하였다($p < 0.05$). 그러나 이는 산발적이고 용량 의존적이지 않았으며, 100 mg/kg 투여군의 좌우측 고환의 경우 용량 의존적으로 증가하였으나 조직병리학적 이상소견이 전혀 관찰되지 않았다. 오히려 이는 체중변화와 관련하여 상대장기 중량비가 증가한 것으로 판단된다. 반면에 암컷에서는 시험물질 투여군과 대조군사이의 절대장기중량 및 상대장기중량에 있어서 유의적인 차이는 인정되지 않았다. 조직병리학적 소견에 있어서는 모든 용량의 Tensolin-F® 투여군에서 시험물질 투여에 기인하였다고 여겨지는 특이 병변이 거의 관찰되지 않았다. 특히 대조군을 포함하여 Tensolin-F®의 용량에 따른 차이를 확인할 수 없었으며, 동물의 건강상태나 다른 실험결과에 영향을 미칠만한 병변은 관찰되지 않았다. 이상의 결과를 종합해 볼 때, Tensolin-F®를 ICR 마우스에 28일간 경구 투여했을 경우 혈액학적 지표, 혈액생화학학적 지표 및 장기중량에 있어서 여러 변화를 초래했지만 용량의존적인 변화는 아니었으며, 무영향량은 100 mg/kg으로 추정할 수 있었다.

본 연구결과로부터, Tensolin-F®는 랫드 암수에 있어서 단회경구투여 시 시험물질과 관련된 특기할만한 임상증상

Table 7. Serum biochemical values of mice treated orally with Tensolin-F® for 4 weeks

| Dose (mg/kg) | Male | | | Female | | | | |
|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 0 | 25 | 50 | 100 | 0 | 25 | 50 | 100 |
| ALT (U/l) | 33.3 ± 7.4 | 38.3 ± 19.7 | 32.8 ± 11.0 | 30.6 ± 8.0 | 35.7 ± 5.7 | 27.4 ± 9.5 | 30.5 ± 16.9 | 26.8 ± 9.9 |
| AST (U/l) | 69.0 ± 13.6 | 92.0 ± 48.7 | 81.9 ± 44.3 | 72.0 ± 26.1 | 71.8 ± 68.2 | 155.9 ± 129.7 | 120.6 ± 128.6 | 154.5 ± 180.6 |
| ALP (U/l) | 95.3 ± 20.5 | 94.9 ± 27.2 | 84.5 ± 25.6 | 86.0 ± 27.3 | 57.5 ± 28.0 | 62.3 ± 31.4 | 56.3 ± 29.9 | 67.8 ± 18.8 |
| CK (U/l) | 79.9 ± 14.2 | 151.3 ± 110.0 | 112.3 ± 49.9 | 126.1 ± 92.5 | 198.8 ± 3.9 | 204.0 ± 2.9 | 200.7 ± 6.6 | 204.6 ± 26.6 |
| BUN (mg/dl) | 15.20 ± 2.12 | 13.96 ± 3.24 | 15.00 ± 1.56 | 14.51 ± 1.76 | 18.81 ± 0.48 | 18.92 ± 0.56 | 20.27 ± 1.01*** | 20.67 ± 0.64*** |
| Creat (mg/dl) | 0.32 ± 0.04 | 0.29 ± 0.03 | 0.31 ± 0.03 | 0.31 ± 0.05 | 0.23 ± 0.09 | 0.21 ± 0.09 | 0.18 ± 0.09 | 0.17 ± 0.07 |
| T-Bili (mg/dl) | 0.76 ± 0.55 | 1.33 ± 1.83 | 1.15 ± 1.73 | 0.73 ± 0.59 | 0.48 ± 0.45 | 0.68 ± 1.07 | 0.55 ± 0.64 | 0.77 ± 0.67 |
| T-Chol (mg/dl) | 131.16 ± 8.73 | 137.30 ± 28.50 | 134.37 ± 26.88 | 132.99 ± 22.54 | 22.80 ± 13.05 | 34.10 ± 19.41 | 28.93 ± 16.08 | 38.61 ± 11.21 |
| TG (mg/dl) | 105.37 ± 18.61 | 121.14 ± 47.40 | 121.13 ± 40.11 | 108.98 ± 25.27 | 35.20 ± 14.78 | 52.38 ± 22.11* | 38.43 ± 14.09 | 55.39 ± 16.19* |
| TP (g/dl) | 5.2 ± 0.3 | 5.0 ± 0.5 | 5.1 ± 0.5 | 5.0 ± 0.5 | 4.4 ± 0.1 | 4.5 ± 0.1 | 4.6 ± 0.1 | 4.7 ± 0.7 |
| Alb (g/dl) | 2.7 ± 0.2 | 2.6 ± 0.3 | 2.6 ± 0.3 | 2.5 ± 0.2 | 2.3 ± 0.3 | 2.2 ± 0.0 | 2.2 ± 0.1 | 2.3 ± 0.3 |
| A/G ratio | 1.05 ± 0.07 | 1.07 ± 0.09 | 1.03 ± 0.06 | 1.04 ± 0.10 | 1.10 ± 0.35 | 0.93 ± 0.03 | 0.92 ± 0.03 | 0.93 ± 0.02 |
| P (mg/dl) | 15.29 ± 2.18 | 13.71 ± 1.44 | 14.80 ± 2.66 | 14.03 ± 2.36 | 7.28 ± 3.05 | 9.24 ± 2.77 | 8.54 ± 2.51 | 9.74 ± 1.50 |
| LDH (U/l) | 1037.3 ± 333.7 | 1666.2 ± 1522.0 | 1578.3 ± 1725.8 | 1172.4 ± 659.4 | 554.2 ± 425.7 | 1164.2 ± 1046.2 | 845.8 ± 951.2 | 1099.2 ± 989.0 |
| Ca (mg/dl) | 2.81 ± 0.25 | 2.63 ± 0.27 | 2.68 ± 0.18 | 2.61 ± 0.12 | 0.43 ± 0.24 | 0.63 ± 0.33 | 0.52 ± 0.30 | 0.69 ± 0.19 |
| Na (m mol/l) | 148.3 ± 8.7 | 156.9 ± 6.9* | 160.6 ± 7.2*** | 160.9 ± 4.6*** | 149.9 ± 2.5 | 150.2 ± 1.8 | 150.2 ± 2.5 | 150.3 ± 2.6 |
| K (m mol/l) | 8.03 ± 1.87 | 7.64 ± 1.29 | 7.85 ± 1.81 | 6.92 ± 1.12 | 5.55 ± 1.16 | 5.24 ± 1.20 | 4.61 ± 0.33 | 5.54 ± 1.26 |
| Cl (m mol/l) | 112.5 ± 7.5 | 120.3 ± 6.5** | 122.7 ± 6.4*** | 123.6 ± 3.9*** | 113.0 ± 1.7 | 114.4 ± 1.9 | 113.3 ± 1.5 | 113.8 ± 1.8 |

Values are presented as means ± S.D. for 12 mice. Significant difference from male vehicle control group at * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Table 8. Absolute and relative organ weights (g) of mice treated orally with Tensolin-F® for 4 weeks

| Sex | Dose (mg/kg) | Male | | | | | Female | | | | |
|--------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|--|
| | | 0 | 25 | 50 | 100 | 0 | 25 | 50 | 100 | | |
| Liver (g) | 1.8 ± 0.1 | 1.8 ± 0.2 | 1.8 ± 0.2 | 1.8 ± 0.2 | 1.7 ± 0.1 | 1.2 ± 0.2 | 1.2 ± 0.2 | 1.2 ± 0.1 | 1.3 ± 0.2 | | |
| RE (g%) | 4.5 ± 0.3 | 4.6 ± 0.3 | 4.7 ± 0.5 | 4.6 ± 0.3 | 4.1 ± 0.5 | 4.2 ± 0.05 | 4.3 ± 0.2 | 4.5 ± 0.5 | | | |
| Kidney Lt (g) | 0.32 ± 0.04 | 0.33 ± 0.03 | 0.30 ± 0.03 | 0.30 ± 0.03 | 0.30 ± 0.03 | 0.18 ± 0.03 | 0.19 ± 0.03 | 0.19 ± 0.03 | 0.19 ± 0.02 | | |
| RE (g%) | 0.82 ± 0.06 | 0.86 ± 0.08 | 0.77 ± 0.08 | 0.82 ± 0.08 | 0.64 ± 0.07 | 0.63 ± 0.08 | 0.67 ± 0.09 | 0.69 ± 0.07 | | | |
| Kidney Rt (g) | 0.32 ± 0.04 | 0.34 ± 0.03 | 0.32 ± 0.04 | 0.29 ± 0.03* | 0.19 ± 0.02 | 0.18 ± 0.03 | 0.18 ± 0.02 | 0.19 ± 0.02 | | | |
| RE (g%) | 0.81 ± 0.07 | 0.90 ± 0.08* | 0.82 ± 0.08 | 0.78 ± 0.06 | 0.64 ± 0.08 | 0.63 ± 0.07 | 0.65 ± 0.04 | 0.66 ± 0.07 | | | |
| Spleen (g) | 0.12 ± 0.03 | 0.10 ± 0.02** | 0.12 ± 0.01 | 0.10 ± 0.01* | 0.11 ± 0.03 | 0.12 ± 0.03 | 0.12 ± 0.03 | 0.12 ± 0.01 | | | |
| RE (g%) | 0.30 ± 0.06 | 0.25 ± 0.05* | 0.30 ± 0.04 | 0.28 ± 0.03 | 0.38 ± 0.08 | 0.41 ± 0.08 | 0.44 ± 0.08 | 0.41 ± 0.04 | | | |
| Testis Lt (mg) | 109.9 ± 16.0 | 111.1 ± 8.9 | 114.3 ± 11.7 | 119.3 ± 10.3* | - | - | - | - | | | |
| RE (mg%) | 279.2 ± 47.7 | 291.0 ± 22.7 | 299.1 ± 42.2 | 325.3 ± 32.4 | - | - | - | - | | | |
| Testis Rt (mg) | 115.0 ± 16.8 | 115.1 ± 12.8 | 118.6 ± 12.0 | 125.9 ± 13.9 | - | - | - | - | | | |
| RE (mg%) | 292.5 ± 51.6 | 301.8 ± 34.1 | 310.0 ± 41.2 | 343.1 ± 39.7* | - | - | - | - | | | |
| Ovary Lt (mg) | - | - | - | - | 6.9 ± 1.1 | 7.1 ± 2.7 | 6.5 ± 0.9 | 6.9 ± 2.2 | | | |
| RE (mg%) | - | - | - | - | 23.6 ± 3.6 | 25.4 ± 10.2 | 23.1 ± 3.5 | 24.5 ± 8.0 | | | |
| Ovary Rt (mg) | - | - | - | - | 6.9 ± 1.8 | 6.3 ± 2.3 | 6.3 ± 1.1 | 6.2 ± 1.3 | | | |
| RE (mg%) | - | - | - | - | 23.6 ± 5.3 | 22.3 ± 8.1 | 22.3 ± 4.0 | 21.8 ± 4.3 | | | |
| Brain (g) | 0.48 ± 0.02 | 0.50 ± 0.03 | 0.49 ± 0.02 | 0.49 ± 0.03 | 0.48 ± 0.02 | 0.47 ± 0.03 | 0.49 ± 0.03 | 0.47 ± 0.02 | | | |
| RE (g%) | 1.22 ± 0.05 | 1.30 ± 0.08 | 1.27 ± 0.11 | 1.34 ± 0.12* | 1.64 ± 0.11 | 1.69 ± 0.14 | 1.74 ± 0.11 | 1.67 ± 0.09 | | | |
| Lung (g) | 0.21 ± 0.03 | 0.21 ± 0.02 | 0.21 ± 0.03 | 0.22 ± 0.03 | 0.18 ± 0.02 | 0.18 ± 0.03 | 0.18 ± 0.02 | 0.20 ± 0.05 | | | |
| RE (g%) | 0.53 ± 0.08 | 0.55 ± 0.03 | 0.53 ± 0.07 | 0.60 ± 0.06* | 0.62 ± 0.06 | 0.63 ± 0.08 | 0.65 ± 0.06 | 0.72 ± 0.16 | | | |
| Heart (g) | 0.18 ± 0.02 | 0.18 ± 0.01 | 0.22 ± 0.03 | 0.17 ± 0.02 | 0.14 ± 0.02 | 0.14 ± 0.03 | 0.14 ± 0.01 | 0.14 ± 0.02 | | | |
| RE (g%) | 0.46 ± 0.05 | 0.47 ± 0.04 | 0.47 ± 0.04 | 0.47 ± 0.06 | 0.48 ± 0.05 | 0.49 ± 0.10 | 0.50 ± 0.04 | 0.50 ± 0.08 | | | |
| Epididymis Lt (mg) | 39.0 ± 8.2 | 39.1 ± 1.5 | 38.4 ± 6.6 | 41.8 ± 2.3 | - | - | - | - | | | |
| RE (mg%) | 98.5 ± 19.7 | 102.5 ± 6.2 | 100.6 ± 20.0 | 113.9 ± 6.1* | - | - | - | - | | | |
| Epididymis Rt (mg) | 42.5 ± 5.6 | 38.7 ± 4.0 | 40.5 ± 5.2 | 42.8 ± 3.2 | - | - | - | - | | | |
| RE (mg%) | 107.6 ± 14.8 | 101.5 ± 11.8 | 105.2 ± 11.7 | 116.9 ± 11.7 | - | - | - | - | | | |
| Uterus (g) | - | - | - | - | 0.15 ± 0.05 | 0.14 ± 0.06 | 0.13 ± 0.05 | 0.14 ± 0.06 | | | |
| RE (g%) | - | - | - | - | 0.62 ± 0.06 | 0.49 ± 0.22 | 0.48 ± 0.18 | 0.50 ± 0.21 | | | |

Significant differences as compared with control : **p* < 0.05, ***p* < 0.01.

이 관찰되지 않았고, 독성동태검사에 있어서도 축적성은 전혀 없는 것으로 사료되었으며 LD₅₀치는 2,000 mg/kg 이상일 것으로 판단되었다. 또한 4주간 반복 경구투여 시험결과, 100 mg/kg이상의 용량으로 4주 연속 경구 투여 시에도 명백한 독성학적인 변화는 관찰되지 않았다. 따라서 Tensolin-F®의 마우스에서의 무영향량은 100 mg/kg 이상일 것으로 판단되었다.

참고문헌

- Harumiya, S., Takeda, K., Sugiura, T., Fukumoto, Y., Tachikawa, H., Miyazono, K., Fujimoto, D. and Jchijo, H. (1996). Characterization of ficolins as novel elastin-binding proteins and molecular cloning of human ficolin-1. *J. Biochem.*, **120**, 745-751.
- Carbonare, M.D. and Pathak, M.A. (1992). Skin photosensitizing agents and the role of reactive oxygen species in photoaging. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, **14**, 105-124.
- Kligman, L.H., Gebre, M., Alper, R. and Kefalides, N.A. (1989). Collagen metabolism in ultraviolet irradiated hairless mouse skin and its correlation to histochemical observations. *J. Invest. Dermatol.*, **93**, 210-214.
- Tanaka, H., Okada, T., Konishi, H. and Tsuji, T. (1993). The effect of reactive oxygen species on the biosynthesis of collagen and glycosaminoglycans in cultured human oral fibroblasts. *Arch. Dermatol. Res.*, **285**, 352-355.
- Smart, M.G. and O'brien, T.P. (1979). Observations on the scutellum. III. Ferulic acid as a component of the cell wall in wheat and barley. *Aust. J. Plant Physiol.*, **6**, 485-491.
- Wen, A.D., Huang, X., Jiang, Y.P. and Fan, Y.X. (1995). High-performance liquid chromatographic determination of free ferulic acid in serum of rabbits with blood stasis. *Yao. Xue. Xue. Bao.*, **30**, 762-767.
- Mitchell, J.H., Gardner, P.T., McPhail, D.B. and Morrice, P.C. (1998). Antioxidant efficacy of phytoestrogens in chemical and biological model systems. *Arch. Biochem. Biophys.*, **360**, 142-148.
- Beggs, C.J., Jehle, A.S. and Wellmann, E. (1985). Isoflavonoid formation as an indicator of UV stress in bean (*Phaseolus vulgaris* L.) leaves: The significance of photo-repair in assessing potential damage by increased solar UV-B radiation. *Plant Physiol.*, **79**, 630-634.
- 양기화 (2000). 독성병리진단기준해설(렛드편), 국립독성연구소.
- 의약품등의 독성시험기준 (1999). 식품의약품안전청 고시 제 1999-61호, 식품의약품안전청, 서울.
- Kang, B.H., Kim, Y.B., Lee, H.S., Kim, Y.H., Im, W.J. and Ha, C.S. (2004). Background data on hematology, blood biochemistry and organ weights for 2 weeks and 4 weeks repeated-dose toxicity studies using Sprague-Dawley (SD) rats. *The Korean J. of Lab. Animal. Sci.*, **20**, 134-140.
- Guest, Ian C., Beck, N.W., Ryu, J.C., Park, J.S. and Jang, I.M. (1991). Hematological values in normal laboratory mice (ICR and ddy strains). *J. Toxicol. Pub. Health*, **7**, 47-50.
- Song, S.H., Kim, H.J., Shin, C.C., Im, K.H., Ha, C.S. and Han, S.S. (1998). Acute toxicity test of KH-502 (Flupyrzofos) in rat and mice. *The Korean J. of Toxicology & Public Health*, **14**, 227-235.
- Lee, Y.S., Jo, J.J., Nam, K.H., Seo, K.W., Kang, S.K., Kim, Y.S. and Nam, J.S. (1994). An acute toxicity study of PedvaxHIB vaccine in rats and mice. *J. Toxicol. Pub. Health*, **10**, 227-232.