



비글개에 대한 *Paecilomyces sinclairii*의 급성 경구독성에 관한연구

안미영¹ · 강세찬² · 정나진² · 구현정² · 광승준² · 유은정² · 정진아² · 고진경²
류강선¹ · 지상덕¹ · 이용우¹ · 이병무²

¹농업과학기술원 잠사곤충부, ²성균관대학교 약학대학 독성학교실

Acute Oral Toxicity of *Paecilomyces sinclairii* in Beagle Dogs

Mi Young Ahn¹, Se Chan Kang², Na Jin Jung², Hyun Jung Koo², Seung Jun Kwack²,
Eun Jung Yoo², Jin A Jung², Jin Kyung Ko², Kang Sun Ryu¹, Sang Duk Jee¹,
Yong Woo Lee¹ and Byung Mu Lee²

¹Department of Sericulture and Entomology, National Institute of Agricultural Science and Technology,
RDA, Suwon 441-100, Korea

²Division of Toxicology, School of Pharmacy, SungKyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

Received August 19, 2003; Accepted August 27, 2003

ABSTRACT. The acute toxicity of *Paecilomyces sinclairii* was tested in beagle dogs. We daily examined clinical signs, body weights, and hematological/ biochemical examinations for 14 days after administration of *Paecilomyces sinclairii* with different dose levels (0, 0.4, 2 and 10 g/kg). There were no clinical signs and no significant changes in hematological and biochemical analysis. These results showed that *Paecilomyces sinclairii* did not induce any remarkable acute toxic response and the LD₅₀ was greater than 10 g/kg in beagle dogs.

Keywords: Acute toxicity, *Paecilomyces sinclairii*, Beagle dogs.

서 론

동충하초는 다양한 곤충기생성 균류가 주로 곤충에 침입하여 곤충몸을 기주로 자실체를 형성하거나 포자를 형성하는 버섯의 일종으로, 곤충과 버섯이외에도 일부 균류에 기생하여 발생한 자실체도 포함하여 동충하초라 한다(Kobayashi and Shimizu, 1983). 동충하초의 약리적 효능은 항암작용, 면역증강, 혈당강하 또는 콜레스테롤 저하 효과, Peroxisome 생성 감소 등이 보고 되고 있다(Furuya *et al.*, 1983; Liu *et al.*, 1991; Kiho *et al.*, 1993; Kuo *et al.*, 1994, 1996; Kiho *et al.*, 1996).

현재, 국내에서는 농촌진흥청 농업과학기술원에서 대량 생산기술로 생산된 *Paecilomyces japonica*(눈꽃동충하초)가 식품으로 이용되고 있으며, 약리효과는 면역증강,

항피로, 항노화, 항암작용, 항에이즈, 혈당강하 등의 효능이 있는 것으로 보고되고 있다(Shim *et al.*, 2000). 매미 유충을 기주로 하여 발생한 동충하초 자실체를 *Paecilomyces sinclairii*(매미눈꽃동충하초)라 하며, 국내 일각에서 자실체 인공배양 연구가 진행되고 있으며, 농업과학기술원 잠사곤충부에서는 매미유충에서 발생된 *P. sinclairii*의 포자를 누에에 감염시켜 새로운 방법으로 *P. sinclairii* 생산에 성공한 바 있다(Shim *et al.*, 2003).

따라서, 본 실험에서는 기존의 *P. sinclairii*과는 다른 새로운 방법으로 생산된 *P. sinclairii*에 대하여 비글개에서 일회 투여에 의한 급성 경구독성시험을 실시하였다.

재료 및 방법

시험물질

본 실험에 사용한 시험물질 *P. sinclairii*는 농촌진흥청 농업과학기술원에서 재배하여 동결건조된 것을 제공받아 분쇄기로 갈아서 분말상태로 -20°C에서 보관하였으며, 시

Correspondence to: Byung Mu Lee, Division of Toxicology, School of Pharmacy, SungKyunkwan University, Kyonggi-Do, Suwon 440-746, Korea
E-mail: bmlee@skku.ac.kr

험시 멸균 증류수에 혼탁액을 용시조제하여 사용하였다.

실험동물

5개월령의 비글개(중앙실험동물(주), 한국) 암수 각각 3마리씩을 1주간 기초사육한 후 시험에 사용하였다. 실험기간 중 사육실 환경조건은 실내온도 $20 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 환기회수 10~12회/hr으로 하였으며, timer를 이용하여 12시간씩 명암을 주기적으로 교환하였고, 조도는 150~300 Lux로 하였다. 모든 동물은 철망케이지($62 \times 42 \times 52 \text{ cm}$)에서 사육하면서 애완견용 고품사료(도그랑, 대주산업주식회사)와 멸균수도수를 자유급여 하였다.

시험군의 구성, 투여농도 및 용량

순화기간 중 건강하다고 판정된 동물에 대하여 체중을 측정하고 평균체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위법을 이용, 군분리를 실시하였다. 투여군은 고용량군, 중용량군 및 저용량군으로, 10 g/kg을 고용량으로 하여 2 g/kg 및 0.4 g/kg의 3용량군과 대조군을 설정하였으며, 군당 암수 각각 3마리로 하였다. 투여는 비글용 존데를 이용하여 단회경구투여 하였으며, 투여량은 투여직전 체중의 변화에 따라 산출하였다(Kim et al., 2002).

일반증상 관찰

임상증상 및 폐사여부를 투여당일은 투여후 4시간까지는 연속하여, 그 이하는 2시간 간격으로 투여후 8시간까지 관찰하고, 투여의일로 부터는 1일 3회이상, 2주간 관찰하였다. 임상증상의 종류(anorexia, salivation, diarrhea, vomiting, polyuria, anuria, fecal change 등)와 그 정도를 기록하였다(Zbiden and Flury-Roversy, 1981; Lorke, 1983; Nantional Institute of Safety Research, 1994; Cho et al., 1996).

사료섭취량 및 체중측정

사료섭취량 관찰기간 동안 매일, 체중은 투여 전 7일 및 투여일 부터 3, 6, 9, 12일 및 부검일에 측정하여 평균치 및 체중증가량을 산출하였다.

부검, 채혈 및 혈액학적 검사

모든 투여군에 대하여 관찰기간종료 후에 pentobarbital 마취하에서 방혈 거사하여 부검하고, 전신의 주요장기를 육안으로 관찰하였다(Kwack et al., 1996). 부검일에 복대동맥으로부터 채혈하여 EDTA-3K로 항응고처리를 하고 적혈구수(RBC), 총백혈구수(WBC), 헤모글로빈량(hemoglobin), 헤마토크리트치(hematocrit), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC),

혈소판(platelet) 등을 측정하였다.

혈청생화학적 검사

채취한 혈액의 일부를 30분간 4°C 냉장보관 후 원심분리(2,000 rpm, 20 min)하여 얻은 혈청에서 총단백(total protein), albumin, albumin/globuline 비, 혈당(blood glucose), 총콜레스테롤(total cholesterol), γ -glutamyl transferase(GGT), glutamate pyruvate transaminase (GPT), glutamate oxaloacetate transaminase(GOT), alkaline phosphatase(ALP), 혈액노소질소(BUN), creatinine, creatine phosphokinase(CPK), bilirubin, Na^+ , K^+ , Cl 및 Ca^{++} 등을 각각 검사하였다.

통계학적 방법

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 동일 시점에 대한 대조군과 투여군과의 차이를 Bonferroni test를 사용하여 실시하였다.

결 과

임상증상 및 사망동물예

*P. sinclairii*의 비글개에 대한 경구투여시 급성독성을 조사하기 위해 대조군 및 3단계 용량(0, 0.4, 2 및 10 g/kg)으로 암, 수 각 3마리씩 설정하여 1회 경구투여하고 2주간 관찰을 실시하였다. 이 경우에서 유의한 임상증상 및 사망예는 나타나지 않았다(Tables 1, 2).

체중변화

대조군에 비하여 투여군에서 유의할 만한 변화가 관찰되지 않았다(Table 3).

혈액학적 및 혈청생화학적 검사조건

시험물질을 1회 경구로 0, 0.4, 2 및 10 g/kg 투여 후

Table 1. Survivals of beagle dogs orally treated with *Paecilomyces sinclairii*

Sex	Dosage (g/kg)	Days after treatment					Final mortality
		0	3	6	9	12	
Male	CON ^a	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3
	0.4	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3
	2	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3
	10	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3
Female	CON ^a	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3
	0.4	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3
	2	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3
	10	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	0/3

^aCON : Treated with distilled water.

Table 2. Clinical signs of beagle dogs orally treated with *Paecilomyces sinclairii*

Sex	Dosage (g/kg)	Clinical signs	Hours after treatment					Days after treatment					
			1	2	3	4	6	8	1	3	6	9	12
Male	CON ^a	ND ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.4	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Female	CON ^a	ND ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.4	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	ND	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^aCON : Treated with distilled water.^bND : Not detected.

관찰한 혈액학적 및 혈청생화학적 검사에서 유의할만한 이상을 나타내지 않았다(Tables 4, 5).

육안적 해부소견

대조군과 시험물질 투여군간의 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다.

고 찰

시험물질 *P. sinclairii*를 0, 0.4, 2 및 10 g/kg 투여용량군으로 하여 약 5개월령의 비글개에 1회 경구투여한 후 급성독성을 조사하여 그 안전성을 평가하였다. 그 결과 시험물질 투여로 인한 유의성있는 임상증상 및 사망 예는

Table 3. Body weights of beagle dogs orally treated with *Paecilomyces sinclairii*

Sex	Dosage (g/kg)	Parameter	Days after treatment					
			0	3	6	9	12	14
Male	CON ^a	Mean	7.37	8.01	7.85	7.54	8.15	8.40
		SD	1.02	1.36	1.12	1.03	1.00	0.92
		(n)	3	3	3	3	3	3
	0.4	Mean	7.49	7.89	8.39	7.97	8.18	8.40
		SD	1.02	0.82	1.06	0.74	1.10	1.12
		(n)	3	3	3	3	3	3
Female	CON ^a	Mean	6.68	6.73	6.82	6.49	7.13	7.28
		SD	1.00	0.92	1.13	1.04	1.07	1.07
		(n)	3	3	3	3	3	3
	0.4	Mean	6.51	6.65	6.63	6.62	6.91	7.03
		SD	0.47	0.28	0.39	0.28	0.27	0.35
		(n)	3	3	3	3	3	3
Male	CON ^a	Mean	6.93	6.79	6.94	6.68	7.17	7.37
		SD	0.88	0.44	0.57	0.36	0.63	0.66
		(n)	3	3	3	3	3	3
	0.4	Mean	6.61	6.75	6.96	6.73	6.88	6.94
		SD	0.72	0.81	0.78	0.69	0.85	0.97
		(n)	3	3	3	3	3	3
Female	CON ^a	Mean	6.68	6.72	6.79	6.75	7.12	7.16
		SD	0.40	0.27	0.28	0.50	0.49	0.64
		(n)	3	3	3	3	3	3
	0.4	Mean	6.61	6.75	6.96	6.73	6.88	6.94
		SD	0.72	0.81	0.78	0.69	0.85	0.97
		(n)	3	3	3	3	3	3
Male	CON ^a	Mean	6.68	6.72	6.79	6.75	7.12	7.16
		SD	0.40	0.27	0.28	0.50	0.49	0.64
		(n)	3	3	3	3	3	3
	0.4	Mean	6.61	6.75	6.96	6.73	6.88	6.94
		SD	0.72	0.81	0.78	0.69	0.85	0.97
		(n)	3	3	3	3	3	3
Female	CON ^a	Mean	6.68	6.72	6.79	6.75	7.12	7.16
		SD	0.40	0.27	0.28	0.50	0.49	0.64
		(n)	3	3	3	3	3	3
	0.4	Mean	6.61	6.75	6.96	6.73	6.88	6.94
		SD	0.72	0.81	0.78	0.69	0.85	0.97
		(n)	3	3	3	3	3	3

^aCON : Treated with distilled water.

SD=Standard Deviations.

(n)=number of animals.

나타나지 않았으며, 실험군과 대조군의 모든 동물은 정상적인 체중증가를 나타냈다. 또한 시험물질투여에 따른 혈

Table 4. Hematological findings of beagle dogs orally treated with *Paecilomyces sinclairii*

Sex	Parameter	Unit	CON ^a	Dosage (g/kg bw/day)			
				0.4	2	10	
Male	WBC	10 ³ /mm ³	10.4 ± 0.5	9.8 ± 0.4	12.2 ± 0.3	10.9 ± 1.3	
	RBC	10 ⁶ /mm ³	6.1 ± 0.1	6.2 ± 0.4	6.0 ± 0.4	6.4 ± 0.2	
	Hb	g/dl	14.6 ± 0.1	14.0 ± 0.6	14.0 ± 1.2	14.7 ± 0.1	
	Ht	%	42.4 ± 2.8	39.6 ± 1.3	39.3 ± 3.4	42.6 ± 1.7	
	MCV	μ ³	71.1 ± 5.5	69.6 ± 0.3	69.9 ± 5.3	70.5 ± 3.5	
	MCH	pg	24.0 ± 0.6	23.7 ± 0.3	23.3 ± 0.3	23.4 ± 0.1	
	MCHC	g/dl	34.4 ± 2.4	35.5 ± 0.8	35.6 ± 3.1	34.6 ± 1.1	
	PLT	10 ³ /mm ³	312.0 ± 27.2	338.7 ± 9.5	339.7 ± 40.0	314.2 ± 9.0	
Female	WBC	10 ³ /mm ³	13.8 ± 2.6	11.6 ± 1.1	10.6 ± 1.2	11.6 ± 2.4	
	RBC	10 ⁶ /mm ³	6.5 ± 0.2	7.5 ± 0.9	6.3 ± 0.4	6.4 ± 0.3	
	Hb	g/dl	15.1 ± 0.5	16.5 ± 1.4	15.8 ± 0.2	14.6 ± 0.7	
	Ht	%	39.8 ± 3.0	46.6 ± 1.3	46.3 ± 0.4	41.2 ± 2.8	
	MCV	μ ³	61.2 ± 2.9	65.8 ± 3.2	72.4 ± 2.8	64.7 ± 7.1	
	MCH	pg	23.2 ± 0.1	23.9 ± 4.3	24.5 ± 0.8	22.8 ± 2.0	
	MCHC	g/dl	38.0 ± 1.8	35.7 ± 4.7	34.9 ± 0.5	35.4 ± 0.9	
	PLT	10 ³ /mm ³	347.0 ± 59.1	326.3 ± 10.3	341.0 ± 3.6	343.3 ± 23.8	

^aCON : Treated with distilled water.

Each value represents mean ± SD (n=3).

Table 5. Biochemical serum values of beagle dogs orally treated with *Paecilomyces sinclairii*

Dosage (g/kg bw/day)		CON ^a	0.4	2	10	
Male	T.P	g/dl	5.40 ± 0.78	5.57 ± 0.15	5.40 ± 0.46	5.33 ± 0.15
	ALB	g/dl	3.77 ± 0.21	3.23 ± 0.32	3.73 ± 0.29	3.53 ± 0.50
	GLU	g/dl	93.00 ± 2.65	102.00 ± 1.00	98.67 ± 7.57	92.00 ± 7.94
	CHOL	mg/dl	203.33 ± 4.04	206.33 ± 21.20	208.00 ± 4.36	193.33 ± 11.02
	T.BIL	mg/dl	0.30 ± 0.10	0.30 ± 0.17	0.27 ± 0.06	0.27 ± 0.06
	GGT	IU/l	3.33 ± 0.58	2.67 ± 0.58	2.67 ± 0.58	4.33 ± 0.58
	GPT	IU/l	31.33 ± 3.21	28.00 ± 1.00	27.67 ± 1.53	29.00 ± 1.00
	GOT	IU/l	45.00 ± 2.00	43.67 ± 1.15	46.00 ± 2.65	44.33 ± 2.52
	ALP	IU/l	216.33 ± 21.94	215.67 ± 4.04	213.67 ± 20.82	215.33 ± 18.23
	BUN	mg/dl	10.57 ± 0.49	11.47 ± 1.59	10.97 ± 0.55	10.53 ± 1.72
	CREAT	mg/dl	0.67 ± 0.12	0.53 ± 0.06	0.53 ± 0.06	0.53 ± 0.12
	CPK	IU/l	291.00 ± 23.81	298.33 ± 16.50	290.00 ± 21.93	291.00 ± 14.93
	Na	mEq/l	146.43 ± 1.19	145.63 ± 2.43	147.67 ± 1.15	147.10 ± 1.01
	K	mEq/l	4.72 ± 0.47	4.46 ± 0.11	4.24 ± 0.89	4.25 ± 0.15
	Cl	mEq/l	109.07 ± 1.86	109.17 ± 0.67	101.93 ± 6.07	106.37 ± 4.73
Ca	mg/dl	11.10 ± 0.44	11.07 ± 0.15	10.47 ± 1.10	10.33 ± 0.71	
Female	T.P	g/dl	5.33 ± 0.12	5.63 ± 0.29	5.03 ± 0.38	5.07 ± 0.12
	ALB	g/dl	3.20 ± 0.00	3.27 ± 0.25	3.10 ± 0.52	3.40 ± 0.44
	GLU	g/dl	90.67 ± 9.24	90.00 ± 1.73	87.00 ± 8.66	87.33 ± 9.02
	CHOL	mg/dl	208.33 ± 25.70	201.33 ± 13.28	197.33 ± 24.54	205.67 ± 25.70
	T.BIL	mg/dl	0.33 ± 0.06	0.27 ± 0.06	0.30 ± 0.00	0.30 ± 0.10
	GGT	IU/l	7.67 ± 0.58	7.00 ± 1.00	7.33 ± 0.58	6.67 ± 0.58
	GPT	IU/l	28.67 ± 3.21	28.00 ± 2.00	28.33 ± 1.53	28.33 ± 2.08
	GOT	IU/l	42.33 ± 3.21	49.33 ± 2.08	43.33 ± 6.11	44.67 ± 3.21
	ALP	IU/l	226.00 ± 4.58	212.00 ± 25.12	218.33 ± 18.15	222.67 ± 21.55
	BUN	mg/dl	16.90 ± 2.33	15.07 ± 1.89	15.40 ± 1.35	13.00 ± 1.95
	CREAT	mg/dl	0.70 ± 0.10	0.60 ± 0.00	0.57 ± 0.06	0.73 ± 0.06
	CPK	IU/l	346.67 ± 7.57	339.00 ± 22.54	344.00 ± 12.53	345.33 ± 65.43
	Na	mEq/l	146.53 ± 1.46	146.57 ± 2.29	147.60 ± 0.36	147.20 ± 1.01
	K	mEq/l	5.11 ± 0.17	5.41 ± 0.03	4.72 ± 0.26	4.42 ± 0.28
	Cl	mEq/l	111.00 ± 2.08	107.77 ± 2.38	111.00 ± 0.61	106.93 ± 0.71
Ca	mg/dl	11.27 ± 0.15	11.87 ± 0.35	11.10 ± 0.44	11.10 ± 0.20	

^aCON : Treated with distilled water.

Each value represents mean ± SD (n=3).

액학적 소견에서는 백혈구 수의 변화에서 암컷에서는 대조군에 비하여 낮은 백혈구 수치가 나타오며, 수컷에서는 대조군에 비하여 높은 수치의 백혈구 수치가 나타났으나, 유의성은 없었다. 혈소판(platelet)에서는 대조군에 비하여 투여군 모두에서 다소 증가하였으나, 용량의존적이지 못하였으며 모두 정상적인 범위에 포함되어 시험물질 투여로 인한 유의성이 없는 것으로 판단되었다. 혈액생화학적 소견에서는 총 단백질량이 수컷에서 대조군에 비해 다소 감소하였으나 유의성은 없었으며, GGT, GPT, GOT, BUN, 크레아틴 및 기타 Na, K, Cl 및 Ca은 대조군과 시험물질 투여군 간에 미미한 차이를 보였으나 대부분의 수치가 정상적인 범주내에 속하였으며, 유의성은 없었다. 시험물질을 14일간 투여 후 관찰한 육안적 부검소견에서도 암수 모두 모든 투여용량에서 대조군과 비교시 간, 신장, 췌장, 위장, 대장, 소장, 정소 또는 난소의 이상이 관찰되지 않았다. 상기의 각 항목에 대한 차이는 모두 시험물질에 기

인한 원인이 아니라 동물실험에서 일반적으로 관찰될 수 있는 환경에 기인한 원인으로 무시할 수 있는 소견으로 사료된다(Yamashita *et al.*, 1992).

따라서, 본 실험조건에서 *P. sinclairii*에 대한 경구투여 LD₅₀치는 암수 모두 10 g/kg 이상이었으며, 상기의 일반 증상, 체중변화 및 부검소견등에서 별다른 독성이 관찰되지 않았으므로, *P. sinclairii*의 비글개에 대한 급성독성은 거의 없는 것으로 평가되었다.

참고문헌

- Cho, M.H., Seong, H.J., Kim, H.S., Kwack, S.J., Chun, S.A., Lim, S.Y., Kim, W.B., Kim, B.M., Ahn, B.O. and Lee, B.M. (1996): Acute toxicity of recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) in beagle dogs. *Korean J. Toxicol.*, **12**, 305-308.
- Furuya, T., Hirotsani, M. and Matsuzawa, M. (1983): N6-(2-

- hydroxyethyl) adenosine, a biologically active compound from cultured mycelia of *Cordyceps* and *Isaria* species. *Phytochemistry*, **22**, 2333-2640.
- Kim, I.S., Ahn, M.Y., Ryu, K.S. and Lee, B.M. (2002): Acute oral toxicity of *G. bimaculatus* in Rats. *J. Toxicol. Pub. Health*, **18**, 397-400.
- Kobayashi, Y. and Shimizu, D. (1983): Iconography of vegetable wasps and plant warms. *Hoikusha Pub. Co. Ltd., Osaka*, p. 280.
- Kiho, T., Hui, J., Yamane, A. and Ukai, S. (1993): Polysaccharides in fungi. XXXII. Hypoglycemic activity and chemical properties of a polysaccharide from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis*. *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 1291-1293.
- Kiho, T., Yamane, A., Hui, J. and Ukai, S. (1996): Polysaccharides in fungi. XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis* and its effect on glucose metabolism in mouse liver. *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 294-296.
- Kuo, Y.C., Lin, C.Y., Tsai, W.J., Wu, C.L., Chen, C.F. and Shiao, M.S. (1994): Growth inhibitors against tumor cells in *Cordyceps sinensis* other than cordycepin and polysaccharides. *Cancer Invest.*, **12**, 611-615.
- Kuo, Y.C., Tsai, W.J., Shiao, M.S., Chen, C.F. and Lin, C.Y. (1996): *Cordyceps sinensis* as an immunomodulatory agent. *Am. J. Chin. Med.*, **24**, 111-125.
- Kwack, S.J., Kim, H.S., Chun, S.A., Lim, S.Y., Park, H.S., Hong, C.H., Choi, B.C. and Lee, B.M. (1996): Acute oral toxicity of KDRD-010 in rats. *Korean J. Toxicol.*, **12**, 319-322.
- Liu, X.Y., Wu, C.Z. and Li, C.C. (1991): Antioxidation of *Paecilomyces sinensis* (S. pnov.). *Chin. J. Trad. Med.*, **4**, 289-303.
- Lorke, D. (1983): A new approach to practical toxicity testing. *Arch. Toxicol.*, **54**, 275-287.
- National Institute of Safety Research (1994): Toxicity test guideline for safety evaluation of drugs for human use, No. 94-3 Korea.
- Shim, J.Y., Lee, Y.S., Lim, S.S., Shin, K.H., Hyun, J.E., Kim, S.Y. and Lee, E.B. (2000): Pharmacological activities of *Paecilomyces japonica*, a new type cordiceps sp. *Kor. J. Pharmacogn.*, **31**, 163-167.
- Shim, S.M., Lee, K.R., Im K.H., Lee, U.Y., Lee, M.W. and Lee, T.S. (2003): The characteristics of cultural conditions for the mycelial growth and fruiting body formation of *Paecilomyces sinclairii*. *Kor. J. Mycol.*, **31**, 8-13.
- Yamashita, K., Nakano, S., Kuwata, M., Yada, H., Irimura, K., Morinaga, H. and Morita, K. (1992): Single dose toxicity studies of suplatast tosilate (IPD-1151T). *J. Toxicol. Sci. Jpn.*, **17**, 1-9.
- Zbinden, G. and Flury-Roversi, M. (1981): Significance of the LD₅₀ test for toxicological evaluation of chemical substance. *Arch. Toxicol.*, **47**, 77-99.