

랫드 및 마우스에서 DWC-751의 급성정맥 및 경구 독성시험

김재현 · 박창원 · 강진석* · 유영효* · 박정식

국립보건안전연구원 독성부, *대웅제약 중앙연구소

Acute Intravenous and Oral Toxicity of DWC-751 in Rats and Mice

Jae Hyun Kim, Chang Won Park, Jin Seok Kang*, Young Hyo Yu* and Jung Sik Park

Department of Toxicology, National Institute of Safety Research, Seoul, 120-020, Korea

*R & D Center, Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd. 223-23,

Sangdaewon-Dong, Joohgwon-Ku, Sungnam, Kyunggi-Do, 462-120, Korea

(Received April 27, 1995)

(Accepted May 10, 1995)

ABSTRACT : Single intravenous and oral administration to SD rats and ICR mice of both sexes were performed to investigate the acute toxicity of DWC-751, a new parenteral cephalosporin. LD_{50} values for ICR mice and SD rats administered intravenously with DWC-751 were as follows ; 1151.1 mg/kg (male SD rat), 1183.5 mg/kg (female SD rat), 2698.1 mg/kg (male ICR mouse), 2833.0 mg/kg (female ICR mouse). It is suggested that LD_{50} values in rats and mice of both sexes would be 5000 mg/kg in oral route. Major general symptoms induced by injection intravenously with DWC-751 are decreased motor activity, increased respiratory rate, tremor and convulsion. In oral route, piloerection and soft stool are observed to 4 day after administration. No significant body weight changes were observed at any level in the groups administered with DWC-751. The gross finding of rats administered intravenously was observed cecum distension.

Key Words : DWC-751, Acute toxicity, Rats, Mice.

I. 서 론

세파로스포린계 항생제는 일반적으로 세포벽합성효소인 penicillin binding protein(PBP)에 결합하여 세균의 세포벽합성을 저해함으로써 항균력을 나타내며, 비교적 독성이 적고 구조 활성상관관계가 비교적 많이 알려진 물질이다(上田泰 등,1990). 그 중 DWC-751은 대웅제약에서 개발한 제4세대 주사용 세파로스포린계 항생제로 제4급 암모늄의 화합물이며, 화학명은 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxy-iminoacetamido]-3-[(1-methylbenzotriazol-3-ium) methyl]-ceph-3em-4carboxylate monosulfate로 분자량 626.65의 백색분말이다(Kim etc, 1993). 본실험에서는 DWC-751의 안전성 평가의 일환으로 암수 랫드 마우스를 이용하여 경구 및 정맥으로 급성독성시험을 수행하여 DWC-751의 안전성을 평가하고자 한다.

II. 실험방법

1. 시험물질과 대조물질

시험물질은 Table 1과 같은 조성을 가진 DWC-751 분말제제를 주사용증류수에 용해하여 투여하였으며, 대조물질은 시험물질중 DWC-751을 제외한 모든조건(Na_2CO_3 와 H_2SO_4 의 함량 및 pH)을 동일하게 하여 투여하였다. 또한 시험물질은 대웅제약(주)에서 제공받아 사용시까지 냉동(-20°C)보관하였다.

2. 시험계 및 사육환경

시험구역은 국립보건안전연구원 동물실험실이며, 청정구역에서 생산된 SPF(특정병원체 부재) SD계 랫드 및 ICR계 마우스를 받아 온도 $23 \pm 1^\circ C$, 습도 $55 \pm 5\%$, 배기 10-18회/hr 형광등 명암 12 hr cycle, 조도 300-500 Lux의

Table 1. Lot No. and constituent of DWC-751

Lot No.	920727-120
DWC-751 · H ₂ SO ₄	1.4 g
Na ₂ CO ₃	0.183 g
D.W.,	pH 3.1

사육환경에서 폴리카보네이트 사육 상자 (200 W×260 L×130 H mm) 케이지에 5마리씩 넣어 사육하였다. 1주 일간의 순화사육 기간동안에 임상증상관찰 등을 시행하여 정상적인 동물만 시험에 사용하였다. 또한 실험기간 중 사료 및 음수는 자유롭게 섭취시켰다. 투여시의 실험 동물 체중은 정맥투여한 경우, 174.5-225.5 g(랫드, 수컷), 126.5-166.0 g(랫드, 암컷), 29.5-35.5 g(마우스, 수컷), 22.5-26.0 g(마우스, 암컷)이었으며, 경구투여한 경우, 160.0-234.5 g(랫드, 수컷), 145.5-174.5 g(랫드, 암컷), 25.0-31.0 g(마우스, 수컷), 20.5-25.5 g(마우스, 암컷)이었다.

3. 군분리 및 투여용량의 설정

순화기간중 건강하다고 판정된 동물에 대하여 체중을 측정하고 평균체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위법을 이용, 군분리를 실시하였다.

동물의 개체식별은 피모색소표시법 및 사육상자별 tag 표시법을 이용 실시하였다. 투여용량의 설정은 예비시험 결과를 토대로하여 예상 반수치사량을 추정하고 의약품 등의 독성시험기준(국립보건안전연구원 예규 제10호)에 의거하여 Table 2에서 처럼 랫드 및 마우스에 각각 경구 및 정맥투여를 하였다.

4. 관찰항목

1) 임상증상관찰

모든 실험동물에 대한 상태는 투여일에는 투여후 6시간 동안 매 시간마다 관찰하였으며 급성정맥독성시험의 경우, 투여일로부터 7일까지, 급성경구독성시험의 경우는 14일까지 1일 1회씩 동물의 일반상태의 변화, 중독증상 및 사망발현 유무를 관찰하였다.

2) 체중측정

시험에 관한 모든 실험동물에 대하여 급성정맥독성시험의 경우, 시험물질 투여일, 투여후 1일, 3일, 7일째에, 급성정맥독성시험의 경우, 투여후 10일째, 14일째를 추가하여 체중을 측정하였다.

3) 부검

Table 2. Experimental design and mortality in acute toxicity test of DWC-751

Species of animal	Route of administration	Sex	Dose (mg/kg)	Volume (ml/kg)	Mortality	LD ₅₀ in mg/kg	
Sprague-Dawley Rats	Per Os	Male	Vehicle	21.4	0/5	> 5000	
			5000	21.4	0/5		
			2500	10.7	0/5		
			1250	5.4	0/5		
			625	2.7	0/5		
			312.5	1.3	0/5		
		Female	Vehicle	21.4	0/5		> 5000
			5000	21.4	0/5		
			2500	10.7	0/5		
			1250	5.4	0/5		
			625	2.7	0/5		
			312.5	1.3	0/5		
	Intravenous	Male	Vehicle	7.3	0/5	1151.1 (993.4-1343.2)	
			1700	7.3	5/5		
			1360	5.8	4/5		
			1088	4.7	2/5		
			870.4	3.7	0/5		
			696.3	3.0	0/5		
		Female	Vehicle	7.3	0/5		1183.5 (1035.8-1352.2)
			1700	7.3	5/5		
			1360	5.8	4/5		
			1088	4.7	1/5		
			870.4	3.7	0/5		
			696.3	3.0	0/5		
ICR Mice	Per Os	Male	Vehicle	21.4	0/5	> 5000	
			5000	21.4	0/5		
			2500	10.7	0/5		
			1250	5.4	0/5		
			625	2.7	0/5		
			312.5	1.3	0/5		
		Female	Vehicle	21.4	0/5		> 5000
			5000	21.4	0/5		
			2500	10.7	0/5		
			1250	5.4	0/5		
			625	2.7	0/5		
			312.5	1.3	0/5		
	Intravenous	Male	Vehicle	14.6	0/5	2698.1 (2506-2904)	
			3400	14.6	5/5		
			2975	12.8	4/5		
			2603.1	11.2	2/5		
			2277.7	9.8	0/5		
			1993	8.5	0/5		
		Female	Vehicle	14.6	0/5		2833.0 (2569-3125)
			3400	14.6	5/5		
			2975	12.8	3/5		
			2603.1	11.2	1/5		
			2277.7	9.8	0/5		
			1993	8.5	0/5		

() : 95% confidence limit.

시험 종료후 동물을 ether로 가볍게 마취하고 복대동맥을 절단하여 방혈 치사시킨 다음 외관 및 내부장기 이상 유무를 육안적으로 상세히 관찰하였다. 부검 직전 체중을 측정하였다.

III. 실험결과

1. 랫드

1) 급성정맥독성시험

(1) LD₅₀

Table 2에서 나타난 것과 같이 LD₅₀치는 수컷에서 1151.1 mg/kg였으며, 암컷에서는 1183.5 mg/kg로 관찰되었다.

(2) 사망동물례 및 임상증상

시험물질투여후 최고용량군 (1700 mg/kg)에서는 모든 동물이 사망하였으며 중상용량군 (1360 mg/kg)에서는 암

수 각각 4마리가 사망하였고 중등용량군 (1088 mg/kg)에서는 수컷 2마리, 암컷 1마리가 사망하였고 중하 (870.4 mg/kg) 및 최저용량군 (696.3 mg/kg)에서는 사망예가 없었다. 시험물질 투여후 나타난 주요 임상증상을 살펴보면 연변, 호흡수 증가, 활동성 감소, 경련, 진전이 나타났으며, 사망한 동물의 경우, 상기임상증상이 관찰된 후 바로 사망하였다. Table 7은 DWC-751투여 후 나타난 임상증상을 나타낸 표이다.

(3) 체중측정결과

시험물질 투여일, 투여후 1일, 3일, 7일째 각 군에 대한 체중의 유의차는 관찰되지 않았다. (Table 3).

(4) 육안적 해부조건

Table 3. Change of Body Weights in Rats Treated intravenously with DWC-751

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment			
			0	1	3	7
Male	1700	Mean	196.4	-	-	-
		SD	13.5	-	-	-
		(n)	5	0	0	0
	1360	Mean	200.2	189.0	216.0	229.0
		SD	13.1	0	0	0
		(n)	5	1	1	1
	1088	Mean	204.2	192.8	216.5	237.3
		SD	14.7	10.8	9.4	7.9
		(n)	5	3	3	3
	870.4	Mean	197.5	200.9	219.0	229.0
		SD	12.5	12.5	11.6	10.6
		(n)	5	5	5	5
	696.3	Mean	200.5	208.8	224.7	231.2
		SD	13.7	15.9	15.1	15.1
		(n)	5	5	5	5
	0	Mean	199.8	205.5	221.3	239.2
		SD	15.0	14.8	13.3	16.0
		(n)	5	5	5	5
Female	1700	Mean	148.1	-	-	-
		SD	7.4	-	-	-
		(n)	5	0	0	0
	1360	Mean	153.3	157.5	172.5	189.0
		SD	8.0	0	0	0
		(n)	5	1	1	1
	1088	Mean	148.6	153.1	158.3	171.8
		SD	8.7	7.9	9.0	9.6
		(n)	5	4	4	4
	870.4	Mean	152.8	156.5	165.7	177.6
		SD	10.9	9.9	10.0	9.9
		(n)	5	5	5	5
	696.3	Mean	149.2	152.6	164.0	171.2
		SD	8.5	11.8	10.1	10.6
		(n)	5	5	5	5
	0	Mean	145.1	148.3	154.6	168.0
		SD	9.8	8.8	5.5	7.1
		(n)	5	5	5	5

(n) : Number of animals

Table 4. Change of Body Weights in Rats Treated Orally with DWC-751

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment					
			0	1	3	7	10	14
Male	5000	Mean	208.5	231.8	252.7	270.8	289.2	282.7
		SD	17.2	17.6	15.1	13.0	12.8	10.3
		(n)	5	5	5	5	5	5
	2500	Mean	205.6	230.3	248.4	276.6	293.3	290.7
		SD	20.2	19.5	18.3	18.4	16.2	19.2
		(n)	5	5	5	5	5	5
	1250	Mean	206.4	225.2	246.6	273.1	284.3	280.1
		SD	21.8	22.4	25.2	22.5	24.1	22.5
		(n)	5	5	5	5	5	5
	625	Mean	206.6	225.4	245.7	272.8	284.8	286.3
		SD	22.1	23.2	23.2	21.8	25.1	23.1
		(n)	5	5	5	5	5	5
	312.5	Mean	203.2	224.4	240.3	273.7	289.7	283.6
		SD	25.0	25.8	25.2	26.6	29.2	27.2
		(n)	5	5	5	5	5	5
	0	Mean	210.1	231.8	252.0	282.7	298.9	296.5
		SD	17.8	21.2	21.7	18.6	18.5	16.0
		(n)	5	5	5	5	5	5
Female	5000	Mean	163.5	183.5	189.8	196.1	197.8	193.3
		SD	6.9	11.1	10.4	12.5	11.8	10.3
		(n)	5	5	5	5	5	5
	2500	Mean	162.8	178.4	186.6	190.4	200.7	192.1
		SD	8.8	11.1	11.8	12.1	12.5	13.2
		(n)	5	5	5	5	5	5
	1250	Mean	162.9	178.4	189.0	200.4	206.3	198.9
		SD	9.5	10.5	10.3	9.7	14.2	12.6
		(n)	5	5	5	5	5	5
	625	Mean	160.8	177.0	184.6	193.0	199.9	190.6
		SD	8.9	12.7	12.5	14.3	12.6	13.3
		(n)	5	5	5	5	5	5
	312.5	Mean	161.5	174.6	185.1	198.3	205.5	197.9
		SD	8.5	10.2	10.2	10.7	12.5	12.0
		(n)	5	5	5	5	5	5
	0	Mean	158.4	176.1	187.7	204.0	206.8	204.4
		SD	10.3	10.5	12.3	9.8	14.3	14.1
		(n)	5	5	5	5	5	5

(n) : Number of animals

폐사한 예에서 최고용량군에서는 수컷 5예 (5/5)와 암컷 5예 (5/5)에서 이상소견이 보이지 않았고 중상용량군에서는 수컷 4예 (4/4)에서 이상소견이 없었으나 암컷 1예 (1/4)에서는 맹장의 다소의 팽대가 인지되었다. 중등용량군 이하에서는 육안적으로 이상소견을 나타내지 않았다. 생존한 예에서 보면 중상용량군에서 수컷 1예 (1/1)는 이상소견이 없었고 암컷 1예 (1/1)는 맹장팽대 소견을 나타내었다. 중등용량군에서는 수컷 3예 (3/3), 암컷 2예 (2/4)이 맹장팽대 소견을 나타내었고 중하용량군에서는 수컷 5예 (5/5), 암컷 5예 (5/5)에서 맹장팽대 소견을 나타내었으나 최저용량군 및 대조군은 암수 전예에서 모두 정상이었다 (Table 11).

Table 5. Change of Body Weights in Mice Treated Intravenously with DWC-751

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment			
			0	1	3	7
Male	3400	Mean	31.8	-	-	-
		SD	1.3	-	-	-
		(n)	5	0	0	0
	2975	Mean	31.9	33.5	34.0	32.5
		SD	2.0	0	0	0
		(n)	5	1	1	1
	2603.1	Mean	30.7	32.3	33.8	31.8
		SD	1.2	2.1	1.9	1.9
		(n)	5	3	3	3
	2277.7	Mean	32.0	31.6	31.9	28.8
		SD	2.0	1.6	1.8	1.3
		(n)	5	5	5	5
	1993	Mean	32.0	32.0	32.9	29.6
		SD	1.3	1.3	1.2	2.0
		(n)	5	5	5	5
	0	Mean	31.4	31.4	32.9	30.1
SD		1.1	1.4	1.2	0.7	
(n)		5	5	5	5	
Female	3400	Mean	23.9	-	-	-
		SD	1.0	-	-	-
		(n)	5	0	0	0
	2975	Mean	24.5	23.5	23.8	22.0
		SD	0.8	0.5	0.3	0.5
		(n)	5	2	2	2
	2603.1	Mean	23.6	24.2	24.6	22.1
		SD	0.9	0.5	0.6	0.4
		(n)	5	4	4	4
	2277.7	Mean	24.1	24.1	24.3	22.5
		SD	0.9	1.0	0.7	1.1
		(n)	5	5	5	5
	1993	Mean	24.7	24.8	24.9	23.2
		SD	0.9	1.0	1.0	0.8
		(n)	5	5	5	5
	0	Mean	24.0	24.0	24.7	22.4
SD		0.9	0.8	0.6	1.4	
(n)		5	5	5	5	

(n): Number of animals

2) 급성경구독성시험

(1) LD₅₀

Table 2에서 나타난 것과 같이 LD₅₀치는 암수 공히 5000 mg/kg 이상으로 관찰되었다.

(2) 사망동물례 및 임상증상

임상증상 관찰 결과 입모가 최고용량군 (5000 mg/kg)의 경우, 수컷에서는 투여후 1일째 2예, 투여후 2일째 3예, 투여후 3일째 1예, 투여후 4일째 2예가 관찰되었고 중상용량군 (2500 mg/kg) 수컷에서 투여후 1, 2일째 각각 2예가 관찰되었다. 또 연변이 최고용량군에서 수컷의 경우 투여후 1일째 1예, 투여후 2일째 5예, 암컷의 경우 투여후 1일째 2예, 투여후 2일째 4예, 투여후 4일째 1예, 중

Table 6. Change of Body Weights in Mice Treated Orally with DWC-751

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment Sex Dosage					
			0	1	3	7	10	14
Male	5000	Mean	28.7	31.9	32.0	32.9	34.4	31.9
		SD	1.6	2.5	2.3	2.0	2.1	2.2
		(n)	5	5	5	5	5	5
	2500	Mean	29.3	33.7	34.6	35.0	35.7	33.1
		SD	1.3	1.4	1.0	1.8	1.7	1.9
		(n)	5	5	5	5	5	5
	1250	Mean	29.4	33.1	34.0	33.5	35.0	32.0
		SD	1.1	0.6	1.6	1.9	1.8	2.1
		(n)	5	5	5	5	5	5
	625	Mean	28.6	33.0	33.4	33.9	34.8	32.3
		SD	2.0	2.6	2.5	2.8	2.7	2.4
		(n)	5	5	5	5	5	5
	312	Mean	29.1	33.5	34.5	34.9	36.2	33.7
		SD	1.0	1.1	1.5	1.5	1.3	1.2
		(n)	5	5	5	5	5	5
	0	Mean	29.8	33.8	34.1	34.4	35.2	33.3
SD		1.5	0.8	1.1	0.9	0.6	0.7	
(n)		5	5	5	5	5	5	
Female	5000	Mean	22.6	25.8	25.8	26.1	27.4	26.4
		SD	1.0	1.4	1.2	1.7	2.2	1.7
		(n)	5	5	5	5	5	5
	2500	Mean	23.0	25.4	25.5	26.1	26.9	24.3
		SD	0.8	1.1	1.0	1.4	1.5	0.7
		(n)	5	5	5	5	5	5
	1250	Mean	22.7	24.8	25.2	25.4	25.9	23.9
		SD	1.3	0.9	1.3	2.0	2.1	2.8
		(n)	5	5	5	5	5	5
	625	Mean	22.4	25.7	25.9	26.4	28.1	25.7
		SD	0.9	1.2	1.1	1.7	1.2	1.7
		(n)	5	5	5	5	5	5
	312.5	Mean	23.1	25.0	26.0	25.4	26.6	23.9
		SD	1.0	1.3	1.1	0.6	1.1	1.5
		(n)	5	5	5	5	5	5
	0	Mean	23.0	25.6	26.6	27.1	27.4	26.0
SD		1.1	2.2	2.1	2.9	1.7	2.3	
(n)		5	5	5	5	5	5	

(n): Number of animals

상용량군 (2500 mg/kg)에서는 수컷의 경우 투여후 2일째 2예, 투여후 3일째 1예, 투여후 4일째 4예, 암컷의 경우 투여후 2일째 1예가 관찰되었다 (Table 8).

(3) 체중측정결과

시험물질 투여일, 투여후 1일, 3일, 7일, 10일, 14일째 각 군에 대한 체중은 유의차가 관찰되지 않았다 (Table 4).

(4) 육안적 해부소견 시험동물 전 군에서 모든 장기의 육안적 이상소견은 관찰되지 않았다 (Table 12).

Table 7. Clinical Signs in Rats Treated Intravenously with DWC-751 (n=5)

Sex	Clinical signs	Hours					Days				
		0	1	2	3 6	1	2 7		
Male	1700	R	5/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		AD	3/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		C	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		T	3/5	-	-	-	-	-	-	-	-
	1360	R	5/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		AD	5/5	1/2	-	-	-	1/1	1/2	-	-
		C	1/5	2/2	-	-	-	-	-	-	-
		T	3/5	-	-	-	-	-	-	-	-
	1088	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		AD	5/5	-	-	-	-	1/3	-	-	-
		C	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		T	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
	870.4	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		AD	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		T	1/5	2/5	2/5	-	-	-	-	-	-
696.3	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	AD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
0	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	AD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Female	1700	R	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		AD	3/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		T	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
	1360	R	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		AD	5/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		C	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
		T	3/5	-	-	-	-	-	-	-	-
	870.4	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		AD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		T	1/5	-	-	-	-	-	-	-	-
	696.3	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		AD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		T	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	AD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

- : No abnormality detected R : Respiratory rate increased
 AD : Activity decreased C : Convulsion
 T : Tremor

*All animals survived except control group have showed the signs of soft stools till the day of necropsy.

2. 마우스

1) 급성정맥독성시험

(1) LD₅₀

Table 2에서 나타난 것과 같이 LD₅₀치는 수컷에서 2688.1 mg/kg였으며, 암컷에서는 2833.0 mg/kg로 관찰되었다.

(2) 사망동물례 및 임상증상

시험물질투여후 최고용량군 (3400 mg/kg)에서는 모든 동물이 사망하였으며 중상용량군 (2975 mg/kg)에서는 수컷에서 4마리, 암컷에서 3마리가 사망하였고 중등용량군 (2603.1 mg/kg)에서는 수컷 2마리, 암컷 1마리가 사망하였고 중하 (2277.7 mg/kg) 및 최저용량군 (1993 mg/kg)에서는 사망예가 없었다. 시험물질 투여후 나타난 임상증상을 살펴보면 최고용량군에서는 모든 실험동물이 투여후 바로 사망하였기 때문에 뚜렷할 만한 임상증상은 관찰되지 않았으며 다른용량군에서 나타난 주요 임상증상은 호흡수 증가, 활동성감소, 진전 및 경련이 관찰되었다 (Table 9).

(3) 체중측정결과

시험물질 투여일, 투여후 1일, 3일, 7일째 각 군에 대한 체중의 유의차가 없었다 (Table 5).

Table 8. Clinical Signs in Rats Treated Orally with DWC-751 (n=5)

Sex	Clinical signs	Days after treatment									
		0	1	2	3	4	5 14			
male	5000	P	-	2/5	3/5	1/5	2/5	-	-	-	-
		S	-	1/5	5/5	-	-	-	-	-	-
	2500	P	-	2/5	2/5	-	-	-	-	-	-
		S	-	-	2/5	1/5	4/5	-	-	-	-
	1250	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	625	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	312.5	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		S	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
female	5000	P	-	-	-	-	-	-	-	-	
		S	-	2/5	4/5	-	1/5	-	-	-	
	2500	P	-	-	-	-	-	-	-	-	
		S	-	-	1/5	-	-	-	-	-	
	1250	P	-	-	-	-	-	-	-	-	
		S	-	-	-	-	-	-	-	-	
	625	P	-	-	-	-	-	-	-	-	
		S	-	-	-	-	-	-	-	-	
	312.5	P	-	-	-	-	-	-	-	-	
		S	-	-	-	-	-	-	-	-	
0	P	-	-	-	-	-	-	-	-		
	S	-	-	-	-	-	-	-	-		

- : No abnormality detected
 P : Piloerection
 S : Soft stool

(4) 육안적 해부소견

폐사한 예에서 보면 최고용량군에서는 안구혼탁이 수컷에서 5예 (5/5), 암컷에서 4예 (4/5)가 나타났으며 중상용량군에서는 암컷 3예 (3/3)에서 안구혼탁이 관찰되었다. 중등용량군 이하에서는 별다른 이상소견은 관찰되지 않았다. 생존한 예에서 보면 중상용량군 수컷 1예 (1/1)에서 맹장에 다소의 팽대가 관찰되었고 중등용량군 이하에

서는 모든 장기의 육안적 이상소견은 발견되지 않았다 (Table 13).

2) 경구투여독성시험

(1) LD₅₀

Table 2에서 나타난 것과 같이 LD₅₀치는 암수 공히 5000 mg/kg 이상으로 관찰되었다.

(2) 사망동물례 및 임상증상

시험물질투여후 부검일까지 사망에는 없었으며 임상증상으로는 입모가 관찰 되었다. 최고용량군 (5000 mg/kg)의 경우 수컷에서는 투여후 1일째에 1예, 암컷에서는 1일째와 2일째에 각각 1예씩 관찰되었으며 중상용량군 (2500 mg/kg)에서는 수컷에서 3일째에 1예, 암컷에서는 1일째, 2일째 2예가 관찰되었다. 중등용량군 (1250 mg/kg)에서는 수컷의 경우 1일째부터 3일째까지 각각 3예, 4일째에는 1예가 관찰되었으며 중하용량군 (625 mg/kg)

Table 9. Clinical Signs in Mice Treated Intravenously with DWC-751 (n=5)

Sex	Dosage (mg/kg)	Clinical signs	Hours					days	
			0	1	2	3 6	1 7
Male	3400	R	-	-	-	-	-	-	-
		AD	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	-
		T	-	-	-	-	-	-	-
	2975	R	-	-	-	-	-	-	-
		AD	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	-
		T	-	-	-	-	-	-	-
	2603.1	R	1/5	-	-	-	-	-	-
		AD	2/5	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	-
		T	2/5	1/3	-	-	-	-	-
2277.7	R	1/5	-	-	-	-	-	-	
	AD	2/5	1/5	1/5	-	-	-	-	
	C	-	-	-	-	-	-	-	
	T	1/5	2/5	2/5	-	-	-	-	
1993	R	-	-	-	-	-	-	-	
	AD	-	-	-	-	-	-	-	
	C	-	-	-	-	-	-	-	
	T	-	-	-	-	-	-	-	
0	-	-	-	-	-	-	-		
Female	3400	R	-	-	-	-	-	-	
		AD	-	-	-	-	-	-	
		C	-	-	-	-	-	-	
		T	-	-	-	-	-	-	
	2975	R	1/5	-	-	-	-	-	
		AD	1/5	-	-	-	-	-	
		C	-	-	-	-	-	-	
		T	1/5	-	-	-	-	-	
	2603.1	R	-	-	-	-	-	-	
		AD	1/5	-	-	-	-	-	
		C	-	-	-	-	-	-	
		T	-	1/4	-	-	-	-	
2277.7	R	1/5	-	-	-	-	-		
	AD	1/5	-	-	-	-	-		
	C	1/5	-	-	-	-	-		
	T	-	-	-	-	-	-		
1993	R	-	-	-	-	-	-		
	AD	1/5	-	-	-	-	-		
	C	-	-	-	-	-	-		
	T	1/5	-	-	-	-	-		
0	-	-	-	-	-	-			

- : No abnormality detected R : Respiratory rate increased
 AD : Activity decreased C : Convulsion
 T : Tremor

Table 10. Clinical Signs in Mice Treated Orally with DWC-751 (n=5)

Sex	Dosage (mg/kg)	Clinical signs	Days after treatment							
			0	1	2	3	4	5 14	
male	5000	P	-	1/5	-	-	-	-	-	-
	2500	P	-	-	-	1/5	-	-	-	
	1250	P	-	3/5	3/5	3/5	1/5	-	-	
	625	P	-	-	1/5	2/5	1/5	-	-	
	312.5	P	-	-	-	-	1/5	-	-	
	0	P	-	2/5	2/5	2/5	-	-	-	
female	5000	P	-	1/5	1/5	-	-	-	-	
	2500	P	-	1/5	2/5	-	-	-	-	
	1250	P	-	-	-	-	-	-	-	
	625	P	-	-	-	-	-	-	-	
	312.5	P	-	-	-	-	-	-	-	
	0	P	-	-	-	-	-	-	-	

- : No abnormality detected
 P : Piloerection

Table 11. Gross Necropsy in Rats Treated Intravenously with DWC-751

Sex	Dosage (mg/kg)	Location	Observation	Frequency
Male	1700		NO GROSS LESION	5/5
	1360		NO GROSS LESION	5/5
	1088	CECUM	DISTENTION	3/5
	870.4	CECUM	DISTENTION	5/5
	696.3	CECUM	DISTENTION	0/5
	0		NO GROSS LESION	5/5
Female	1700		NO GROSS LESION	5/5
	1360	CECUM	DISTENTION	2/5
	1088	CECUM	DISTENTION	2/5
	870.4	CECUM	DISTENTION	5/5
	696.3	CECUM	DISTENTION	0/5
	0		NO GROSS LESION	5/5

Table 12. Gross Necropsy in Rats Treated Orally with DWC-751

Sex	Dosage (mg/kg)	Location	Observation	Frequency
Male	5000	-	NGL	5/5
	2500	-	NGL	5/5
	1250	-	NGL	5/5
	625	-	NGL	5/5
	312.5	-	NGL	5/5
	0	-	NGL	5/5
Female	5000	-	NGL	5/5
	2500	-	NGL	5/5
	1250	-	NGL	5/5
	625	-	NGL	5/5
	312.5	-	NGL	5/5
	0	-	NGL	5/5

NGL : No Gross Lesion

Table 13. Gross necropsy in Mice treated Intravenously with DWC-751

Sex	Dosage (mg/kg)	Location	Observation	Frequency
Male	3400	CECUM	DISTENTION	0/5
		EYE BALL	CLOUDING	5/5
	2975	CECUM	DISTENTION	1/5
		EYE BALL	CLOUDING	0/5
	2603.1	-	NGL	5/5
	2277.7	-	NGL	5/5
	1993	-	NGL	5/5
	0	-	NGL	5/5
Female	3400	CECUM	DISTENTION	0/5
		EYE BALL	CLOUDING	4/5
	2975	CECUM	DISTENTION	0/5
		EYE BALL	CLOUDING	3/5
	2603.1	-	NGL	5/5
	2277.7	-	NGL	5/5
	1993	-	NGL	5/5
	0	-	NGL	5/5

*NGL : No Gross Lesion

수컷에서는 2일째 1예, 3일째 2예, 4일째 1예가 관찰되었다. 또한 최저용량군 (312.5 mg/kg)에서는 4일째 1예가 관찰되었으며 대조군에서도 1일째부터 3일째까지 각각 2예가 관찰되었다 (Table 10).

(3) 체중측정결과

시험물질 투여일, 투여후 1일, 3일, 7일, 10일, 14일째 각 군에 대한 체중의 유의차가 없었다 (Table 6).

(4) 육안적 해부조건

시험동물 전 군에서 모든 장기의 육안적 이상소견은 발견되지 않았다 (Table 14).

IV. 고 찰

(주)대웅제약에서 개발한 DWC-751은 주사용 세파로

Table 14. Gross Necropsy in Mice Treated Orally with DWC-751

Sex	Dosage (mg/kg)	Location	Observation	Frequency
Male	5000	-	NGL	5/5
	2500	-	NGL	5/5
	1250	-	NGL	5/5
	625	-	NGL	5/5
	312.5	-	NGL	5/5
	0	-	NGL	5/5
Female	5000	-	NGL	5/5
	2500	-	NGL	5/5
	1250	-	NGL	5/5
	625	-	NGL	5/5
	312.5	-	NGL	5/5
	0	-	NGL	5/5

NGL : No Gross Lesion

스포린계 항생물질로 화학명은 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxy-iminoacet amido]-3-[(1-methylbenzotriazol-3-ium)methyl]-ceph-3em-4 carboxylate monosulfate로 분자량은 625.65의 백색분말이다. 이 시험물질은 C-3위치에 제4급암모늄염의 형태를 가진 항생제가 다른 관능기에 비해 항 녹농균 활성이 우수하다는데 착안하여 구조 활성관계를 면밀히 검토하고 새로운 형태의 제 4급 암모늄염의 화합물인 DWC-751을 합성하였다. 이 시험물질의 항균력은 녹농균에 대해서는 Ceftazidime(CAZ)와 거의 동등하고 Cefpirome(CPR) 및 Cefotaxime(CTX)보다 우수한 항균력을 가지고 있으나 (Choi etc, 1994 ; Moon etc, 1991 ; Shim etc, 1993)이 시험물질에 대한 안전성이 확보하기 위해 의약품 등의 독성시험 기준 (국립보건안전연구원 예규 10호)에 의거 안전성을 평가코자 한다.

시험물질 DWC-751을 ICR계 마우스와 SD계 랫드에 각각 정맥 및 경구로 단회투여하여 급성독성시험을 수행한 결과, 마우스와 랫드 공히 경구투여에 의한 LD₅₀은 5000 mg/kg이상으로 나타났으며, 정맥투여에 의한 LD₅₀은 랫드의 경우, 1151.1 mg/kg(수컷), 1183.5 mg/kg(암컷)이었으며, 마우스의 경우 2698.1 mg/kg(수컷), 2833 mg/kg(암컷)으로 나타났다. 정맥에 의한 주요임상증상은 마우스 및 랫드 공히 활동성감소, 호흡수증가, 진전 및 경련이 투여 즉시 발현되기 시작하였으며, 사망한 동물은 투여후 상기 임상증상을 보인 후 사망하였다. 생존동물의 경우는 이러한 증상이 차츰 회복되었다. 또한 경구에 의한 임상증상은 마우스 및 랫드 공히 입모 및 연변으로 투여 후 4일까지 지속되었다. 육안적해부조건인 경우, 정맥투여한 랫드에서는 맹장팽대가, 마우스에서는 3400, 및 2975 mg/kg 용량군에서 맹장팽대 및 안구혼탁이 일부 관찰되었다.

참고문헌

- Choi, K.H., Kim, D.J., Shim, J.S., Choi, N.J., Kim, B. O., Yu, Y.H. and Choi, E.C. (1994): In vitro and in vivo activity of DWC-751, a new cephalosporin, *J. of Antimicrobial Chemotherapy*, **33**, p. 1233-1237
- Kim, M.G., An, S.G., Choi, Y.K., Moon, C.H., Oh, M.J., Yun, G.J., Shin, J.M., Kim, H.H., C, J.K., Kim, Y. D., Park, J.W. and Lee, J.H. (1993): Synthesis and Physicochemical studies on a novel cephalosporin, DWC-751, *The Journal of Applied Pharmacology*, **1**(1), p.103-108
- Moon, C.J, Rho, I.K., Park, S.C., Kim, M.G., Choi, Y.K., Oh, S.H., Yim, S.S., Sung, M.J. and Ann, S.G. (1991): Novel cephalosporins and process for preparation therapy,
- Shim, J.S., Choi, M.J., Park, N.J., Kim, B.O., Yu, Y.H. and Choi, E.C. (1993): In vitro antibacterial activity of DWC-751, a new parenteral cephalosporin, *The Journal of Applied Pharmacology*, **1**(2) p.196-203
- 국립보건안전연구원(1988): 의약품등의 독성시험 기준, 국립보건안전연구원 예규 제 10호 p. 157-185.
- 上田泰, 清水喜八郎(1990): β -lactam antibiotics (南江堂, Japan) p. 4-133.