

## 비 마약성 진통제 DA-5018의 신체의존성

강경구\* · 김동환 · 백남기 · 김원배 · 양중익

동아제약(주)연구소

### Physical Dependence on DA-5018, a Non-narcotic Analgesic Agent

Kyung Koo KANG\*, Dong Hwan KIM, Nam Gi BAIK, Won Bae KIM and Junnick YANG

47-5, Sanggal, Kiheung, Youngin, Kyunggi, Korea 449-900

Research Laboratories, Dong-A Pharmaceutical Co. Ltd.

(Received May 29, 1996; accepted June 23, 1996)

**Abstract** – The physical dependence potency of DA-5018, a non-narcotic analgesic agent, was tested in mice dosed with 0.5 and 4 mg/kg/day for 2 months and daily increasing doses of 1, 2, 4, 6, 8 and 10 mg/kg over 10 days. Physical dependence was assessed taking natural withdrawal induced morphine-type abstinence (jumping, falling, biting or backward locomotion, rearing etc.) as well as barbiturates-type abstinence (body weight reduction, convulsion, ataxia etc.) into consideration. The results were compared with those after the same daily increasing doses of morphine. DA-5018 did not show evidence of physical dependence liability or abuse potential as measured by morphine-type or barbiturate-type abstinence signs following daily increasing or 2-month repeated administration. On the other hand, daily increasing doses of morphine produced physical dependence and the dependent state disappeared about 6 hours after the start of withdrawal signs. In the single dose suppression test, a single dose of morphine completely suppressed natural withdrawal signs that appeared in morphine-dependent animals. Therefore, these results indicate that DA-5018 does not have abuse potential and physical dependence liability.

**Key words** □ DA-5018, non-narcotic analgesic, physical dependence

약물의 신체의존성은 생체가 약물의 영향하에 있는것에 적응한 결과, 그 약물이 생체에서 소실되어 약리작용이 감소하거나 소실되는 경우 정신적 혹은 신체적인 병적상태(퇴약상태, withdrawal syndrome)가 나타나는 경우를 말한다. 이와같은 신체의존성은 현재까지 morphine, barbiturates 및 alcohol 등 크게 3가지 계통의 약물에서 형성되는 것으로 알려져 있는데, 신약개발에 있어서 약물의 주작용이나 부작용이 중추신경계에 대하여 나타난다고 판단될 경우에는 의존성시험이 필수적인 항목으로 명시 되어있다(柳田知司, 1990). 특히, morphine 계열의 진통제나 barbiturate 계열의 진정-수면제 계통의 약물인 경우에는 중추신경계에 작용하여 그 효과가 나타나는 경우가 많으므로 신약개발에 있어서 이와같은 약리작용을 가지는 물질로 판단되면 의존성 형성 유무를 반드시 평가해야 한다. DA-5018 (N-{3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl}-4-(2-aminoethoxy)-3-methoxy phenyl acetamide, Fig. 1)은 동아제약(주) 연구소

에서 연구중인 capsaicin 유도체로서 postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, arthritis 등을 적응증으로 하여 개발예정인 진통제이다. DA-5018은 현재까지 여러가지 동물실험 모델에서 기존의 진통제 보다 우수한 진통효력을 가지며, 독성에 있어서도 모핵인 capsaicin에 비하여 약한 것으로 평가되고 있다. 또한, DA-5018은 in vitro opiate 수용체결합 시험결과(미발표자료 a) 비 마약성으로 판단되었고, SRI International의 시험자료(미발표자료 b)에 따르면 drug self-administration, drug discrimination, physical dependence(substitution method) 등에서 의존성이 없는 물질로 판단되었다. 그러나 본 연구소에서 실시한 급성독성

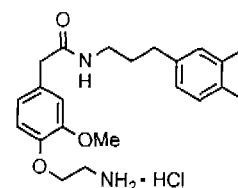


Fig. 1. Chemical structure of DA-5018.

\* To whom correspondence should be addressed.

시험 등에서 중추신경계와 연관된 독성증상이 일부 관찰되어(미발표자료 c-g), DA-5018의 신체의존성 형성여부를 확인하고 현재까지 신체의존성을 형성하는 대표적인 약물로 알려진 morphine과 그 정도를 비교하고자 본 시험을 실시하였다.

## 실험방법

### 시험물질

시험물질인 DA-5018은 본 연구소 합성연구실로부터 공급받아 사용하였으며, 분자량은 407인 물질로서 Lot No.는 KR-5018-002이었다. 시험물질은 백색의 분말상태로 냉장 보관 하였으며 전용매체인 주사용증류수에 용시제조하였다. 한편, 양성대조약물인 morphine은 제일제약에서 구입한 morphine · HCl를 사용하였다.

### 시험동물 및 사육환경

4주령의 ICR계 수컷 마우스 80마리를 CRJ(Charles River Japan)사에서 구입하여 1주일간 순화사육 후 외견상 건강한 동물만을 시험에 사용하였다. 순화사육 후 선발된 동물을 구간 체중이 고르게 무작위법으로 6개군으로 균 분리하였다(Table I). 동물의 사육환경은 온도 23±2℃, 습도 55±10%, 조명시간 12시간(07:00-19:00)의 통상적인 사육환경을 유지하였으며, 마우스용 폴리카보네이트제 사육상자당 5-6마리씩 분리수용하였고, 사료(Purina)와 물은 자유섭취시켰다.

### 투여량, 투여기간 및 투여방법

#### 60일 반복 투여에 의한 신체의존성 형성시험

60일 반복 투여에 의한 신체의존성 형성시험에서는 DA-5018의 투여량 설정을 위한 피하 단회투여 예비시험을 실시하였다. 시험결과, DA-5018은 마우스 피하 단회 투여시

4 mg/kg 이상 투여군에서 중추신경계와 연관된 독성증상(호흡곤란, 경련, ataxia 등)이 관찰되었다. 한편, 마우스 피하 투여 ED<sub>50</sub>가 1.7 mg/kg(hot plate법)인 점을 고려하여 본 시험에서는 독성 및 효력이 나타날 것으로 기대되는 4.0 및 0.5 mg/kg/day 2개 용량으로 설정하였다. 그러나, 약물투여가 장기간 반복투여이고, DA-5018의 독성에 의한 투여한계 때문에 증량투여는 실시하지 않았다. 투여기간은 DA-5018의 경우 신체의존성 형성여부에 관한 기초 자료가 부족하여 barbiturate형의 신체의존성 형성 기간이 39일(Tagashira 등, 1981) 정도인 점을 고려하여 이것보다 긴 60일로 결정하였으며, 이후 natural withdrawal을 시작하여 2주간의 휴약기간을 설정하였다. 시험물질은 1일 1회(오후 2:00경) 피하투여 하였다. 음성대조군은 주사용증류수 투여군으로 설정하였으며, 투여액량은 DA-5018 및 주사용증류수 투여군 모두 10 ml/kg으로 하였다.

#### 증량투여에 의한 신체의존성 형성시험

morphine 투여 schedule과 동일한 연일 증량투여 방법에 의한 DA-5018의 신체의존성 형성시험에서는 Kaneto 등(1973)의 시험방법에 준하여 실시하되, 투여용량은 DA-5018의 독성 및 약효자료를 고려하여 1, 2, 4, 6, 8, 10 mg/kg 및 유지용량 10 mg/kg으로 설정하였다. 한편, 대조약물인 morphine의 경우에는 Kaneto 등(1973)의 방법에서와 동일하게 설정하였다. 즉, 1일 2회(오전 8:00 및 오후 5:00) 연일 증량하면서(10, 20, 40, 60, 80, 100 mg/kg) 6일간 피하 투여한 후, 다음 3일간 유지용량 100 mg/kg을 동일한 방법으로 투여하였다. 마지막으로 10일째 오전 8:00에 유지용량인 100 mg/kg을 투여하고 natural withdrawal을 시작하였다. 한편, 음성대조군에는 주사용증류수를 투여하였으며, 각 투여군의 투여액량은 모두 10 ml/kg으로 하였다.

### 관찰항목

**Table I.** Experimental designs for physical dependence on DA-5018 in mice.

Drug	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Treatment period	Readministration of drug	
				No. of animals	Treatment (mg/kg)
D.W. <sup>a</sup>	-	10	10 days	5	D.W.
				5	D.W.
		12	60 days	6	D.W.
				6	D.W.
DA-5018	0.5	12	60 days	6	DA-5018, 0.5
				6	D.W.
	4.0	12	60 days	6	DA-5018, 4.0
				6	D.W.
	<sup>b</sup>	10	10 days	5	DA-5018, 10.0
				5	D.W.
Morphine	<sup>b</sup>	10	10 days	5	Morphine, 100
				5	D.W.

<sup>a</sup>Distilled water

<sup>b</sup>Daily increasing doses for 6 days and a maintenance dose for the following 3 days

시험기간 및 휴약기간 동안 각 투여군의 체중, 음수 및 사료섭취량은 주 2회씩 측정하였으며, 매일 임상증상을 관찰하였다. 금단증상은 시험물질 투여종료 후 Table II에 준하여 관찰하였다. 즉, 증량 투여에 의한 시험의 경우 각각의 시험물질 투여가 종료된 후 5마리씩 무작위로 2개군으로 분리한 다음 직경 30 cm, 높이 45 cm의 원통형의 구조물에 넣고 최종투여 1시간 후에 20분간 금단증상을 관찰하였으며, 이후 매 40분간격으로 20분 동안 총 10회 금단증상을 기록하여 평가표(Table II)에 준하여 평점을 산출하였다(Kaneto 등, 1973). 한편, 60일 반복 투여에 의한 시험의 경우에는 증량 투여에 의한 시험에서와 동일한 방법으로 금단증상을 관찰하였으며, barbiturate형의 금단증상 출현여부도 Tagashira 등(1981)의 방법에 준하여 휴약 24, 48시간까지는 1일 수회, 그후는 1일 1회씩 관찰하였다.

**시험물질의 재투여**

출현한 금단증상이 시험물질을 재투여 했을 때 suppression 되는지를 확인하기 위하여 각각의 해당 시험물질을 재투여하고 금단증상의 변화를 관찰하였다. DA-5018의 경우 투약기간 동안 임상증상을 관찰한 결과, 두가지 시험 모두에서 약물 투약 후 약 4시간까지는 DA-5018에 의한 임상증상(depression, 세안운동, 호흡곤란, jumping, 경련 등)이 나타났으며 이후에는 회복되었다. 그러나, 약물에 의한 임상증상이 소실된 다음에도 금단증상으로 추정할 만한 증상이 관찰되지 않았기 때문에 시험물질의 재투여 시간은 시험물질에 의한 임상증상이 소실되는 시간대인 4.5시간으로 결정하였다. 한편, 증량 투여에 의한 의존성 형성시험의 양성대조물질인 morphine의 경우에는 straub tail 및 hypermotility 등의 morphine에 의한 증상이 투약 후 4시간 정도까지 관찰되다가 이후 회복되었다. 그러나, 시험 3일째부터는 morphine 투여 약 4시간 이후에 jumping, backward locomotion, rearing 등의 금단증상이 출현하여 신체의존성이 형성되는 것으로 관찰되었다. 한편, 이와같은 금단증상은 약 4시간째 부터 나타나기 시작하여 6시간 정도에 최고에 달하고 이후 점차 소실되는 것으로 나타나 morphine 재투여 시간을 금단증상이 출현하기 시작하는 4.5시간으로 결정하였다.

**통계학적방법**

투여기간과 휴약기간 중 측정된 체중 및 음수, 사료섭취량의 변화는 ANOVA를 실시한 다음 Duncan's multiple range test를 이용하여 구간 유의성을 검정하였다.

**실험결과**

**체중 및 음수, 사료섭취량**

시험기간중 DA-5018 0.5 및 4.0 mg/kg 투여군의 체중, 음수섭취량 및 사료섭취량은 음성대조군과 비교하여 유의

**Table II.** Scoring system for withdrawal signs recorded on a group of mice.

A)

Appearance rate <sup>a</sup>	Score for	
	jumping	falling, biting or backward locomotion
1	2	1
2	4	2
3	6	3
4	8	4
5	10	5

B)

Appearance rate <sup>a</sup>	Score for <sup>b</sup>							
	rearing				peeping below or sniffing			
	Mean frequency <sup>c</sup>							
	0-4	5-9	10-14	>15	0-9	10-19	20-29	>30
1	0	1	2	3	-2	-1	0	1
2	1	2	3	4	-1	0	1	2
3	2	3	4	5	0	1	2	3
4	3	4	5	6	1	2	3	4
5	4	5	6	7	2	3	4	5

C)

Mean frequency <sup>c</sup>	Score for washing, grooming or wet dog shake
0	-1
1-4	0
5-9	1
>10	2

<sup>a</sup>No. of animals which exhibited the sign

<sup>b</sup>The score for a sign in the table is given depending on both appearance rate and mean frequency

<sup>c</sup>Mean frequency was calculated by dividing the total frequency recorded in a group of mice with 5 or 6.

성있는 변화를 나타내지 않았다. 또 DA-5018을 휴약한 다음 2주간 측정된 체중, 음수 및 사료섭취량에 있어서도 대조군과 비교하여 유의성있는 변화는 관찰되지 않았다(Fig 2, 3, 4).

**금단증상**

60일간 반복 투여에 의한 신체의존성 형성시험에서, DA-5018 투여 종료후 금단증상의 출현여부를 morphine의 금단증상 평가기준인 Table II에 준하여 관찰하였다. 시험결과, DA-5018 0.5 및 4.0 mg/kg 투여군 모두에서 DA-5018에 의한 증상이 회복된 약 4시간 이후에는 세안운동과 rearing만 일부 동물에서 관찰되었을 뿐 그외 금단증상으로 판단할 만한 특기할 만한 임상증상은 관찰되지 않았으며, Table II에 의하여 산출한 score는 대조군과 유사하였다. 그러나

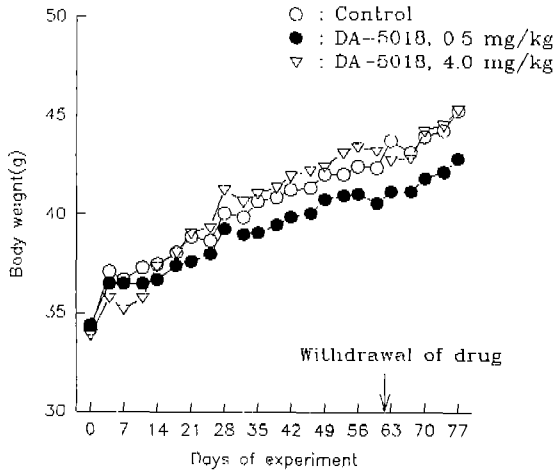


Fig. 2. Body weight changes in the mice S.C. treated with DA-5018 for 2 months.

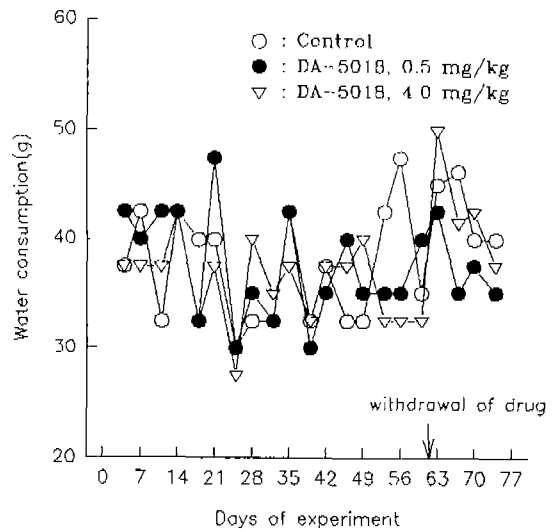


Fig. 4. Water consumption in the mice S.C. treated with DA-5018 for 2 months.

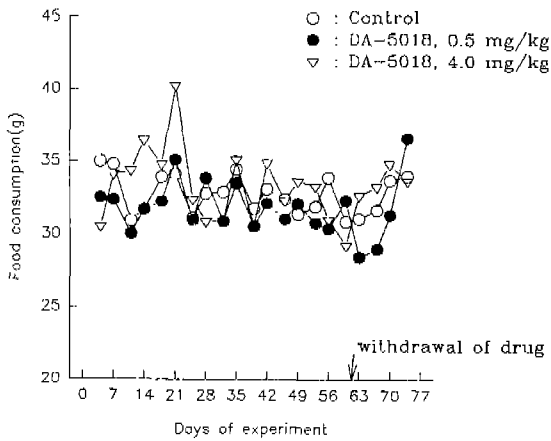


Fig. 3. Food consumption in the mice S.C. treated with DA-5018 for 2 months.

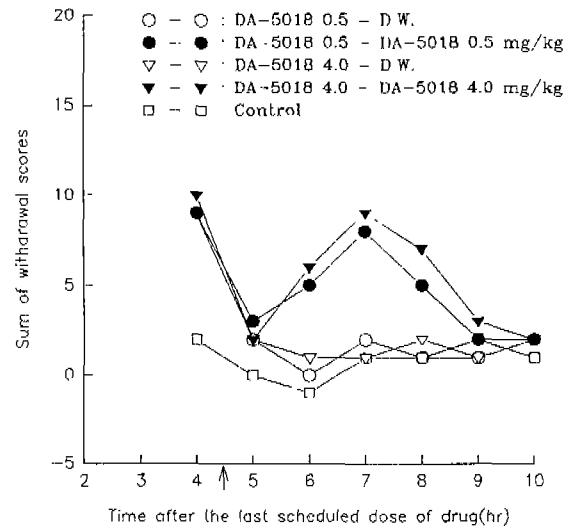
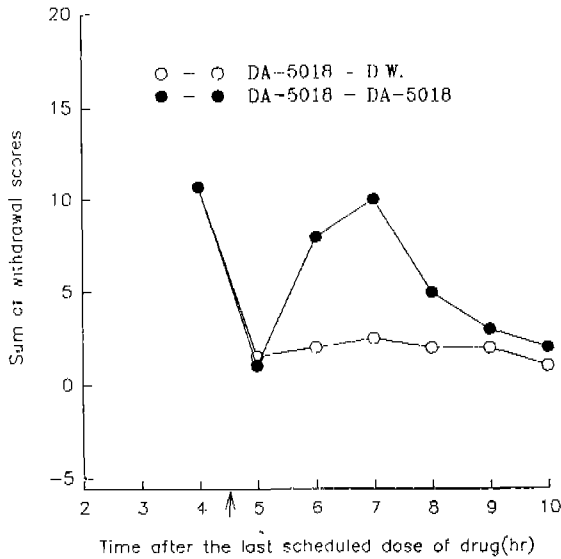


Fig. 5. Time course of withdrawal scores after 2 months administration of DA-5018 and effects of readministered DA-5018. At the time indicated by the arrow, the mice were treated with DA-5018 or D.W.

DA-5018 투여 후 4시간 이내에는 depression, 세안운동, 호흡곤란, jumping, 경련 등의 DA-5018에 의한 증상이 관찰되었기 때문에 jumping 등을 중요한 기준으로 삼는 Table II에 준하여 산출한 score는 오히려 상승하는 것으로 나타났다(Fig. 5). 한편, 투여 종료 후 barbiturates 계열의 약물에서 출현하는 금단증상인 convulsion, ataxia 등의 증상을 관찰한 결과에서도 DA-5018 0.5 및 4.0 mg/kg 투여군 모두에서 DA-5018 투여직후 나타나는 임상증상이 회복된 약 4시간 이후에는 금단증상으로 판단되는 변화는 관찰되지 않았으며, 또한, DA-5018 투여종료 후 2주간의 휴약기간 동안 관찰한 결과에서도 투여용량에 상관없이 금단증상으로 추정되는 특기할만한 임상증상은 나타나지 않았다.

중량 투여에 의한 신체의존성 형성시험의 경우에서도, 시험물질 투여 종료 후 약 4시간까지는 DA-5018에 의한 임상증상인 depression, 세안운동, 움크림, 호흡곤란, jumping, 경련 등이 관찰되었으나 그 이후에는 특기할 만한 임

상증상이 나타나지 않았다. 그러나, morphine형 금단증상 평가기준인 Table II에 준하여 산출한 score는 위에서와 동일한 이유 때문에 투약 4시간 이내에 오히려 상승하였으며 그 이후에는 대조군과 유사한 정도로 관찰되었다(Fig. 6). 한편, 양성대조군인 morphine 투여군에서는 휴약 후 3~4시간째 부터 금단증상이 출현하기 시작하였으며, 4시간째 이후부터는 평점이 뚜렷이 상승하여 5-6시간후 최고를 기록하였다. 특히, 특징적인 금단증상인 jumping은 휴약 4시간째 부터 출현하여 7시간까지 관찰되어 전체평점과 가장 큰 연관성을 나타내었다(자료미제시). 금단증상은 이후 점차 소실되어 약 9시간 후 부터는 대조군과 유사한 정도를



**Fig. 6.** Time course of withdrawal scores after the increasing dose of DA-5018 and effects of readministered DA-5018. At the time indicated by the arrow, the mice were treated with DA-5018 or D.W.

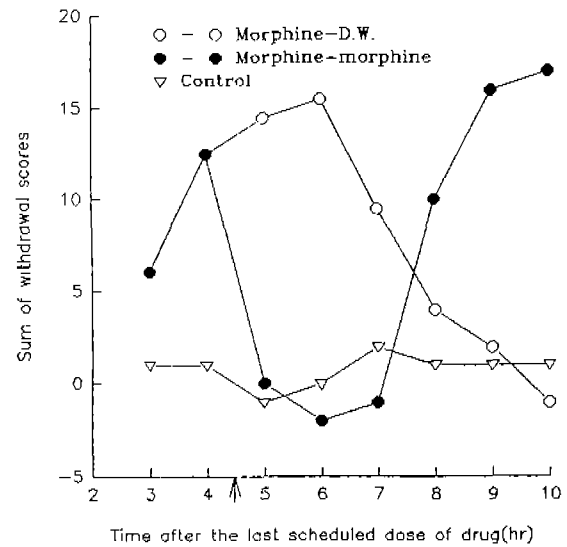
나타내었다(Fig. 7). 음성대조군인 주사용증류수 투여군에서는 60일 연일 투여에 의한 시험 및 증량투여에 의한 시험 모두에서 -1~2의 평점을 나타내었다.

#### 시험물질의 재투여

출현한 금단증상이 시험물질 재투여시 suppression 되는지를 확인하기 위하여 각각의 해당 시험물질을 재투여한 다음 금단증상의 변화를 관찰한 결과, DA-5018 투여군의 경우에는 두 시험 모두에서 금단증상 자체가 출현하지 않았기 때문에 금단증상의 suppression은 인정되지 않았으며, 시험물질을 재투여한 경우 오히려 DA-5018 투여시 나타나는 임상증상만이 관찰되었다. 그러나, 평가표에 준하여 산출한 score는 DA-5018 투여시 나타나는 jumping 등의 증상 때문에 투약 후 약 4시간 이내에는 오히려 상승하였으며(Fig. 5, 6), 그 이후에는 대조군과 유사하였다. 한편, morphine 투여군에서는 시험물질을 재투여한 20분 이내 금단증상 평점이 급격히 감소하였으며, 그후 straub tail 및 hypermotility 등의 증상이 3~4시간 동안 출현하였으며 동시에 금단증상 평점이 상승하기 시작하여 5~6시간 후에는 최고에 도달하였고 이후 점차 감소하였다(Fig. 7).

## 고 찰

신약개발에 있어서 새로운 약물의 의존성이 의심되는 경우에는 정신의존성시험(self administration 및 drug discrimination)과 신체의존성시험(의존성형성시험 및 교차신체의존성시험)이 요구되고 있다(柳田知司, 1990). DA-5018은 동아제약(주) 연구소에서 개발예정인 진통제로



**Fig. 7.** Time course of withdrawal scores after the final scheduled dose of morphine and effects of readministered morphine. At the time indicated by the arrow, the morphinized mice were treated with morphine or D.W.

SRI International의 시험결과(미발표자료 b)에서 의존성이 없는 물질로 관찰되었지만, 급성독성 등에서 중추신경계와 연관된 독성증상이 일부 관찰되어 DA-5018의 신체의존성 형성여부를 확인하고자 본 시험을 실시하였다.

일반적으로 의존성형성시험은 일정기간 약물을 투여한 다음 휴약하고 이때 관찰되는 금단증상의 유무로 의존성형성 여부를 판정한다. 판정기준이 되는 금단증상으로, 마우스를 이용한 morphine형 신체의존성 시험에서는 jumping을 특징적인 금단증상의 지표로 삼으며 그외 rearing, biting or backward locomotion, sniffing, wet dog shake, grooming 등을 평가 기준으로 삼는다(Kaneto 등, 1973). 한편, barbiturate형 신체의존성 시험에서는 convulsion을 특징적인 금단증상의 지표로 삼으며, hyperirritability, tremor, ataxia, straub tail, hyperkinesia 등의 증상도 평가기준으로 알려져 있다(Tagashira 등, 1981). 본 시험에서도 DA-5018을 60일간 연일 투여한 후 휴약하여 morphine형 및 barbiturate형의 금단증상 평가기준에 준하여 증상을 관찰하였다. 시험결과, morphine형의 대표적인 금단증상인 jumping 뿐 아니라 금단증상으로 기록할 만한 어떠한 증상도 관찰되지 않아 평가표에 의거하여 산출한 평점은 대조군과 유사한 정도였으며, barbiturate 유형의 기준에 속하는 금단증상도 DA-5018 투여용량에 상관없이 관찰되지 않았다. 한편, DA-5018의 신체의존성 형성여부를 대표적인 의존성양성물질인 morphine과 비교하기 위하여 morphine과 동일한 시험방법으로 투여한 다음 morphine형의 금단증상 평가기준에 준하여 증상을 관찰한 결과에서도, jumping이나 rearing, wet dog shake 등의 금단증상으로 기록할 만한 증

상이 관찰되지 않아 DA-5018은 신체의존성이 없는것으로 나타났다. 그러나, 두 시험 모두에서 morphine형 신체의존성 평가표에 준하여 산출한 score는 DA-5018 투여 후 약 4시간 이내에는 오히려 상승하였는데(Fig 5, 6), 이와같은 이유는 금단증상의 score 산출시 중요한 지표로 삼는 jumping이 DA-5018 투여시 나타나는 자체의 임상증상 중의 하나이기 때문에 score가 오히려 상승한 것으로 판단되었다. 그러나, 금단증상이 약물을 withdrawal한 경우에 나타나는 이상 상태의 임상증상이라는 점에 미루어 판단하면, 본 시험에서와 같이 약물투여시 나타나는 증상에 의한 평가 score의 상승을 의존성으로 판단할 수는 없는것으로 사료되었다.

한편, 체중감소, 음수 및 사료섭취량의 감소도 barbiturate형의 신체의존성 시험에서는 의존성의 중요한 지표 중의 하나이며(Tagashira 등, 1981), morphine형 신체의존성 시험법에서도 시험법에 따라 다소 차이가 있으나 의존성 지표중의 하나로 삼는다(柳田知司, 1990). 본 시험에서도 60일 연일투여에 의한 시험의 경우 투약기간 및 휴약기간 중에 체중 등의 변화를 관찰한 결과, 체중, 음수 및 사료섭취량에 있어서 DA-5018 투여군의 경우 대조군과 비교하여 유의성 있는 변화를 보이지 않았다. 또한 증량투여에 의한 신체의존성 시험의 경우에서도 morphine 투여군의 경우에는 투약후 7일째부터 체중감소가 인정되었다(자료미제시). 그러나, 증량투여에 의한 신체의존성 시험의 경우에는 본 시험에서 선택한 Kaneto 등(1973)의 방법에서는 체중감소, 사료 및 음수섭취량의 감소 보다는 휴약후 출현하는 금단 증상만을 의존성형성의 지표로 삼았기 때문에 본 시험결과 의 구체적인 비교는 어려웠다.

이상의 결과에서 관찰된 DA-5018에 의한 신체의존성이 음성으로 나타난 이유로는 첫째, 신체의존성이 없는 약물이거나 둘째, 신체의존성은 있지만 시험 schedule상 의존성이 형성되지 않은 2가지 경우가 있을 수 있다. 그러나, 본 시험(60일 연일 투여 시험)에서 설정한 4.0 mg/kg은 마우스에 단회 투여시에도 안검하수, 유루, 호흡곤란, 보행장애, 경련 등의 중추신경계와 직, 간접적으로 연관된 독성증상이 출현하는 용량이며, 마우스에서 효력용량(ED<sub>50</sub> 1.7 mg/kg, tail flick법)을 포함하는 용량이다. 또, 이 용량은 장기간의 투여기간 때문에 폐사가 일어나지 않는 선택가능한 최고용량으로 생각된다. 한편, 의존성형성 기간에 있어서도 barbiturate의 의존성형성 기간(보통 39일) 보다 충분히 길게 설정된 것이다. 따라서 비록 increasing dose가 아니더라도 만약 DA-5018이 의존성을 가지는 물질이라면 충분히 형성되었을 것으로 기대되는 용량 및 기간으로 판단된다. 한편, 증량 투여에 의한 시험인 경우에서도, increasing dose인 점을 고려하면 위에서 언급한 근거로 미루어 볼때 투여가능한 최고용량이며, 시험방법도 morphine 등의 의존

성을 가지는 약물 screening에 상용되는 schedule이다. 따라서, 만약 DA-5018이 의존성을 가진다면 충분히 형성되었을 것으로 기대되는 용량 및 기간이므로, 본 시험에서 나타난 신체의존성 음성의 결과는 DA-5018이 신체의존성이 없는 물질이기 때문인 것으로 판단되었다. 참고로, SRI International의 자료(미발표자료 b)에 의하면 DA-5018은 morphine과의 교차신체의존성(physical dependence, substitution method)을 가지지 않으며, drug discrimination 및 self-administration method 에서도 의존성이 없는 물질이라고 하여 본 시험결과와 유사하였다.

한편, 대표적인 의존성 형성물질로 알려져있기 때문에 양성대조물질로 설정한 morphine의 신체의존성형성에 관한 시험법으로는 여러가지가 있으나 본 시험에서는 Kaneto 등(1973)의 방법에 준하여 마우스를 이용한 주사법으로 실시하였다. 주사법에서는 morphine을 증량하면서 투여하여 신체의존성을 형성시킨 다음 휴약할 경우에 특징적인 금단증상인 jumping을 비롯하여 backward locomotion, biting, rearing, sniffing, wet dog shake, grooming 등의 증상이 나타나, 신체의존성 평가가 비교적 용이한 방법으로 진통제의 의존성평가에 많이 이용되고 있다(Amemiya 등, 1984; Sofia 등, 1987; Tokuyama 등, 1994). 시험결과, morphine 휴약시 jumping을 비롯하여 rearing, biting or backward locomotion, sniffing, wet dog shake, grooming 등의 전형적인 금단증상이 관찰되었으며, 또한 금단증상의 출현시기나 증상소실 과정도 기존의 보고(Kaneto 등, 1973)와 유사하였다.

## 결 론

동아제약(주) 연구소에서 개발예정인 비 마약성 진통제 DA-5018의 신체의존성 형성 유무를 파악하기 위하여 mouse를 이용한 60일간 반복투여 시험법 및 연일 증량투여 시험법으로 신체의존성 형성시험을 실시하였다. 시험결과, DA-5018은 0.5 및 4.0 mg/kg/day의 용량을 60일간 연일 투여하고 휴약하였을 경우나 morphine 투여 schedule에 준하여 연일 증량 투여하고 휴약한 경우 모두에서 금단증상으로 판단할 만한 임상증상을 나타내지 않았으며, 체중, 음수 및 사료섭취량에 있어서도 대조군과 비교하여 특기할 만한 변화를 보이지 않았다. 따라서 본 시험조건하에서 DA-5018은 신체의존성을 형성시키지 않는 물질로 판단된다.

## 참고문헌

Amemiya, K., Asano, T., Nakamura, M. and Kudoh, M. (1984). Special toxicology -Physical dependence potential.

- Antigenicity and Mutagenicity- of Mabuterol. *Arzneimittelforschung*. **34**, 1685-1686.
- Kaneto, H., Koida, M., Nakanishi, H. and Sasano, H. (1973). A scoring system for abstinence syndrome in morphine dependent mice and application to evaluate morphine type dependence liability of drugs. *Jap. J. Pharmacol.* **23**, 701-707.
- Sofia, R., D., Diamantis, W. and Gordon, R. (1987). Abuse potential and physical dependence liability studies with flupirtine maleate in laboratory animals. *Prosgrad. Med. J.* **63**, Suppl. 3, 35-40.
- Tagashira, E., Urano, T., Yasukouchi, K., Hiramori, T. and Yanaura, S. (1981). Tolerance to and dependence on barbiturates in mice with reference to the data in rats. *Japan. J. Pharmacol.* **31**, 375-382.
- Tokuyama, S., Nakamura, F., Takahashi, M. and Kaneto, H. (1994). Physical dependence produced by dihydroetorphine in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **17**, 1056-1059.
- 柳田知司. (1990). 毒性試験講座 , 藥物依存, 行動毒性. pp.1-129. 地人書館, 東京.
- 미발표자료 a. (1995). DA-5018의 작용기전연구
- 미발표자료 b. (1994). Toxicology, pharmacology, and efficacy screening of new drug candidate. Task 3.2: Neurobehavioal studies of nonnarcortic analgesic KR-25018. SRI International.
- 미발표자료 c. (1995). DA-5018의 마우스에 대한 경구투여 급성독성시험.
- 미발표자료 d. (1995). DA-5018의 마우스에 대한 정맥내투여 급성독성시험.
- 미발표자료 e. (1995). DA-5018의 랫드에 대한 1회 경구투여 급성독성시험.
- 미발표자료 f. (1995). DA-5018의 랫드에 대한 1회 정맥내투여 급성독성시험.
- 미발표자료 g. (1995). DA-5018의 랫드에 대한 경구 4주 반복 투여 독성시험.