

## CJ-50001 (rG-CSF)의 Rat 및 Dog에서의 급성독성

임동문 · 조효진 · 김달현\* · 이현수 · 고흥곤 · 김제학 · 김현수  
제일제당 종합연구소

### Acute Toxicity of CJ-50001 (rG-CSF) in Rats and Dogs

Dong Moon Lim, Hyo Jin Cho, Dal Hyun Kim\*, Hyun Soo Lee, Hyung Kon Koh,  
Je Hak Kim and Hyun Su Kim

R&D Center, Cheil Jedang Corp., 522-1 Dokpyong-Ri, Majang-Myon, Ichon-Si,  
Kyonggi-Do 467-810, Korea  
(Received June 30, 1997)  
(Accepted August 7, 1997)

**ABSTRACT** : The acute toxicity study of CJ-50001, a recombinant granulocyte-colony stimulating factor (rG-CSF), was performed in Sprague Dawley (SD) rats and beagle dogs. CJ-50001 was administered up to maximum dose 5,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (i.v.) and 10,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (p.o.) in SD rats and 5,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (i.v.) in beagle dogs. In these experiments, there were no death and harmful clinical changes which were related to CJ-50001. In conclusion,  $\text{LD}_{50}$  of CJ-50001 is over 5,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v. in SD rats and beagle dogs, and over 10,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , p.o. in SD rats.

**Key Words** : Acute toxicity, rG-CSF, Rat, Dog

## I. 서 론

G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)는 골수의 과립구계 전구세포에 작용하여 과립구(호중구)계의 분화·증식을 특이적으로 조절하는 조혈 인자의 일종이다(Nagata, 1994). 최근에는 유전자 재조합기술의 발전으로 대장균이나 동물 세포를 이용하여 G-CSF를 대량으로 생산할 수 있게 됨에 따라 임상 적용이 실용화되게 되었고 또한 여러 종류의 암질환에 대한 화학요법시 G-CSF를 투여함으로써 백혈구 감소증에 의한 감염을 억제시킬 수 있음이 보고되고 있다(Morstyn 등, 1988). 제일제당(주) 종합연구소에서는 대장균(*E. coli*)을 발현계로 이용하여 유전자 재조합법으로 생산한 새로운 recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor(rG-CSF)를 임상에 적용하기 위하여 안전성시험의 일환으로 rat 및 dog에서 단회투여에 의한 독성학적 연구를 수행하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시험물질

시험에 사용한 CJ-50001(Lot No. CS961025)은 제일제당(주) 종합연구소에서 대장균(*E. coli*)을 이용하여 생산하였고, 물질안정제로 Tween 80(0.048 mg/1.2 ml)을 첨가한 acetate buffer(acetic acid 10 mM, pH 4.0)를 사용하여 rG-CSF를 rat의 경우에는 1,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , dog의 경우에는 10,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 용해하여 투여하였으며 대조군에는 acetate buffer(vehicle)를 투여하였다.

### 2. 실험동물

시험에 사용한 Sprague-Dawley(SD) rat는 Charles River(Atsugi, Japan)에서 수입하여 1주일 동안의 검역기간을 거쳐 건강한 동물만을 사용하여 시험을 수행하였다. 시험개시일의 동물은 6주령이었다. Beagle dog은 Hazleton Research Products(Kalamazoo, Michigan, U.S.A.)에서 수입하여 약 1개월의 검역기간을 거친 후 사용하였다. 시험개시시에는 9개월령이었다. 사육실은 온도  $23\pm 3^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $50\pm 10\%$ , 환기횟수 12-13회/hr, 조도 150-300 Lux 조건하에 유지하였다. Rat 및 dog의 검역기간 및 시험기간중에는 실험동물용 고품 사료를 섭취시켰으며, 음수는 수돗물을 자유롭게 섭취

\*To whom all correspondence should be addressed.



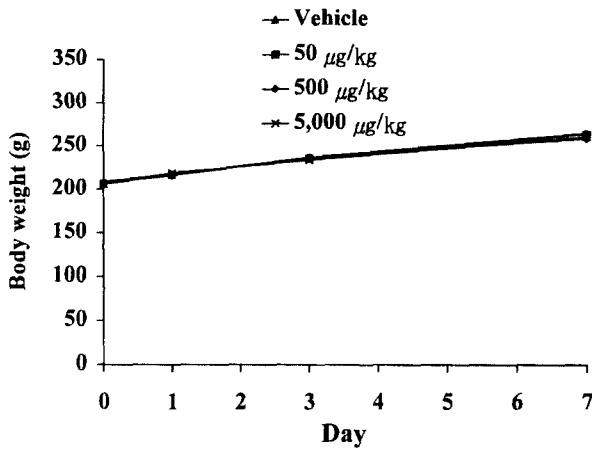


Fig. 1. Body weight changes of SD male rats (n=5) after single intravenous administration of CJ-50001.

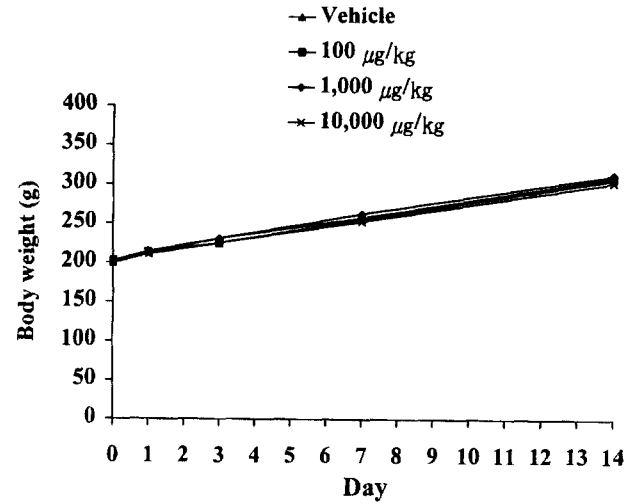


Fig. 4. Body weight changes of SD female rats (n=5) after single oral administration of CJ-50001.

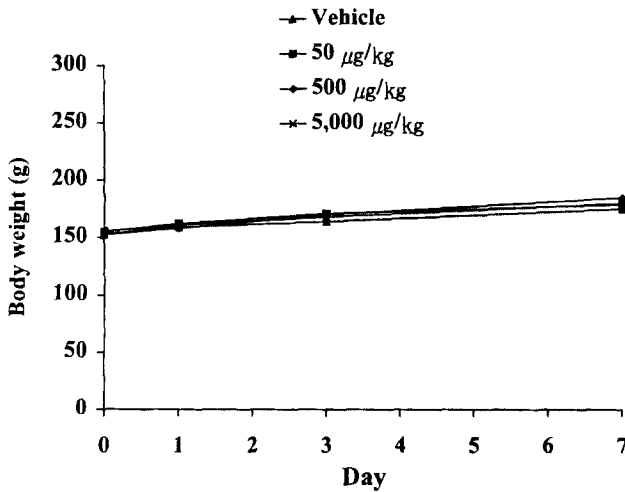


Fig. 2. Body weight changes of SD female rats (n=5) after single intravenous administration of CJ-50001.

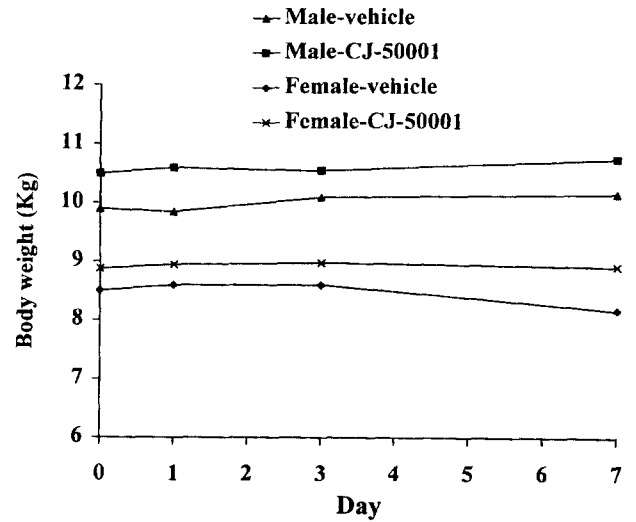


Fig. 5. Body weight changes of beagle dogs (n=2) after single intravenous administration of CJ-50001.

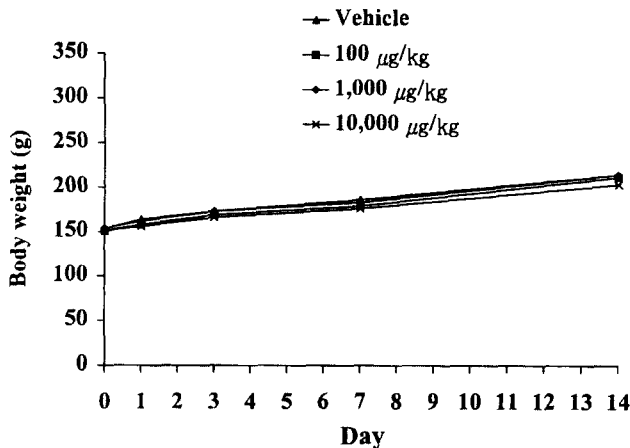


Fig. 3. Body weight changes of SD male rats (n=5) after single oral administration of CJ-50001.

## 2. Dog에서의 급성독성

Rat에서의 정맥내 급성독성 결과를 참고하여 dog에서도 동일한 용량인 5,000 µg/kg을 암수 각각 2마리씩에 정맥내로 투여한 결과 폐사동물, 체중의 변화(Fig. 5), 혈액학적 검사(Table 3), 임상증상 및 해부병리소견에서 대조군과 비교하여 특이한 이상이 발견되지 않았고, 다만 혈액학적 parameter에서 CJ-50001의 약리작용에 의해 CJ-50001 투여군에서 말초호중구수가 증가하였다. 따라서 모든 결과를 종합하여 볼 때 시험물질인 CJ-50001은 beagle dog에서 정맥내 투여시 어떠한 독성도 나타내지 않았으므로 LD<sub>50</sub>값은 5,000 µg/kg 이상일 것으로 사료된다.

**Table 3.** Hematological values of beagle dogs before and after single intravenous administration of CJ-50001

Parameter	Group		Male				Female			
			Control		5,000 µg/kg		Control		5,000 µg/kg	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )	12.5	10.7	10.6	16.3	9.9	8.8	10.5	15.6		
Neutrophil ( $10^3/\text{mm}^3$ )	9.2	7.7	4.9	14.4	6.8	2.8	6.3	7.8		
Lymphocyte ( $10^3/\text{mm}^3$ )	3.2	3.0	5.7	1.5	3.1	6.0	4.3	7.8		
Eosinophil ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0		
RBC ( $10^9/\text{mm}^3$ )	8.5	7.6	7.4	7.7	8.0	7.4	7.8	7.3		
Hb (g/dL)	19.7	16.6	17.3	17.4	17.8	16.4	17.1	16.0		
Ht (%)	56.6	49.6	52.2	52.2	53.1	49.4	51.4	48.5		
MCV (fl)	66.5	65.0	68.5	67.5	66.5	66.5	65.9	66.1		
MCH (pg)	23.0	21.7	23.3	22.6	22.3	22.1	21.9	21.6		
MCHC (g/dL)	34.5	33.4	34.0	33.4	33.5	33.2	33.3	32.7		
PLT ( $10^3/\text{mm}^3$ )	261.5	312.5	295.0	243.5	290.0	223.0	311.5	223.5		
PT (sec)	10.0	10.0	10.5	10.0	10.0	10.0	9.5	9.5		
PIT (sec)	14.5	14.5	15.0	15.0	14.5	15.0	15.0	14.5		

Each value represents mean of 2 dogs.

#### IV. 고 찰

CJ-50001에 대한 급성독성시험을 SD rat에서 정맥내 투여의 경우는 5,000 µg/kg(임상예상용량의 1,200배), 경구투여의 경우는 10,000 µg/kg(임상예상용량의 2,400배)까지 투여하고, beagle dog에서는 정맥으로 5,000 µg/kg(임상예상용량의 1,200배)까지 투여한 결과, beagle dog에서 G-CSF의 약리작용으로 말초호중구수가 대조군에 비해 증가하였을 뿐 모든 동물 및 어떠한 투여 경로에서도 임상증상, 체중변화, 혈액학적 검사 및 해부병리소견에서 시험물질의 투여에 의한 것이라고 생각되는 변화는 발견되지 않았다. 이상의 모든 결과를 종합하여 볼때 시험물질인 CJ-50001은 SD rat에서의 LD<sub>50</sub>치는 정맥내 투여시 5,000 µg/kg 이상, 경구투여시

10,000 µg/kg 이상이고, beagle dog에서는 정맥내 투여시 5,000 µg/kg 이상으로 CJ-50001은 SD rat와 beagle dog에서 매우 안전한 것으로 사료된다.

#### 참고문헌

- Morstyn, G., Souza, L. M., Keech, J., Sheridan, W., Campbell, L., Alton, N. K., Green, M. and Metcalf, D. (1988): Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet*, **1**, 667.
- Nagata, S. (1994): Granulocyte colony stimulating factor and its receptor in *The Cytokine Handbook* (Thompson, A. Ed.), (Academic Press, New York), p. 371-385.