

## 유전자 재조합 B형 간염 바이러스 표면 항원, CJC-50100의 일반약리작용

정성학\* · 최재묵 · 이남중 · 전형수 · 김연희 · 김재승 · 하석훈 · 김영훈 · 이나경 · 김제학 · 박완제  
제일제당 (주) 종합기술원

### General Pharmacology of CJC-50100, a Recombinant Hepatitis B Virus Surface Antigen

Seong Hak JEONG\*, Jae Mook CHOI, Nam-Jung LEE, Hyung-Soo JEON, Yon-Hee KIM,  
Jae-Seung KIM, Suk-Hoon HA, Young Hoon KIM, Na-Gyung LEE,  
Je Hak KIM and Wan-Je PARK

Institute of Science and Technology, Cheil Jedang Corporation.  
San 522-1 Dukpyoung-ri Majang-myon Ichon-si, Korea

(Received January 7, 2001; accepted March 10, 2001)

**Abstract** – CJC-50100 is a recombinant hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) expressed in yeast. The general pharmacological properties of CJC-50100 were evaluated in mice, rats, dogs and isolated guinea pig ileum. The doses were 0.33~33.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.m. for mice and rats and 3.3~9.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. for dogs. The concentrations of 0.002~0.02  $\mu\text{g}/\text{ml}$  were used for the assay with guinea pig ileum. Intramuscular administration of CJC-50100 at the doses did not alter general behavior and the responses for central nervous system, smooth muscle, gastrointestinal system, cardiovascular and respiratory system, and water and electrolytes excretion. In summary, CJC-50100 had no pharmacological effect in these studies even up to the 100-fold of the expected clinical dose, 20  $\mu\text{g}/\text{man}/60$  kg.

**Key words** □ CJC-50100, Recombinant hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), General pharmacology.

B형 간염은 주로 열대 아프리카, 동남아시아 및 극동지역에서 흔히 발견되는 바이러스성 질병으로 전염병학적으로 급,만성 간염, 간경변, 및 간암을 일으킬 수 있는 원인이 된다. 현재 전 세계적으로 10억명 이상이 B형 간염 바이러스에 감염되어 있으며 매년 2백만명 이상이 B형 간염의 후유증으로 사망하는 것으로 추정되고 있다(Ohmura 등, 1987). 우리나라는 B형 간염 바이러스의 유행지역으로 전 인구의 3~10%정도가 보유자로 알려져 있다.

B형 간염 보균자의 혈장으로부터 분리 정제된 항원을 원료로 한 B형 간염백신의 경우, 국내에서도 제일제당과 녹십자가 개발하여 국내와 해외시장에 판매하고 있다. 이 백신은 S항원과 pre-S항원을 모두 함유하고 있으며 유효성과 안전성이 입증되었으며 국내뿐 아니라 저개발 국가의 B형 간염 퇴치에 지대한 공헌을 하였다. 이러한 장점에도 불구하고 사람의 혈장유래 B형 간염백신은 원재료를

환자혈장에 전적으로 의존하기 때문에 원료수급에 제한성이 있으며 생산단가가 높다는 단점이 있다. 특히, 최근에는 AIDS와 같은 혈액감염의 우려 또한 대두되고 있는 실정이다.

이와 같은 혈장유래 B형 간염백신의 단점을 극복하기 위해 유전자 재조합을 이용한 효모유래 B형 간염백신이 개발되었으며(Petre 등, 1987; Bitter 등, 1988; TIBTECH, 1992) 전세계적으로 점차 혈장유래 B형 간염백신을 빠른 속도로 대체해가는 추세에 있다. 혈장유래 항원과 동일한 B형 간염 바이러스의 표면항원 중 순도가 높은 S-region(HBsAg)을 함유하는 이들 유전자 재조합 B형 간염백신은 이미 안전성과 유효성이 입증되어 있다.

CJC-50100은 제일제당(주) 종합기술원에서 효모내 발현 시스템을 이용한 유전자 재조합 기술로 생산한 유전자 재조합 HBsAg로서 이에 대한 안전성을 확인하기 위하여 중추신경계, 호흡·순환기계, 평활근, 소화기계, 수분 및 전해질 배설 등에 대한 약리작용을 각종 실험동물과 *in vitro* 시험계

\*To whom correspondence should be addressed.

에서 검토하였다.

## 실험재료 및 방법

### 시험물질 및 희석액

유전자 재조합법에 의해 제일제당(주) 종합기술원에서 생산된 유전자 재조합 HBsAg인 CJC-50100을 vehicle(임상 샘플 중에 항원단백과 동일한 비율(0.5 mg)로 포함된  $Al(OH)_3$ 가 현탁된 인산염 완충액)에 희석하여 사용하였다. 시험물질 투여용량은 사람에서의 예상투여용량(20  $\mu\text{g}/\text{man}/60\text{ kg}$ )을 감안할 때, 개를 이용한 시험에서는 예상 임상 투여용량의 약 30배(9.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )를 최대용량으로 사용하였으며, 마우스와 랫드를 이용한 시험에서는 예상 임상 투여용량의 약 100배(33.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )를 사용하였다.

음성대조물질로는 vehicle을 사용하였으나 beagle견에서의 시험과 *in vitro*적출 회상시험에서는  $Al(OH)_3$ 가 없는 인산염 완충액만을 사용하였다. 양성대조물질로 사용한 atropine sulfate(Sigma, St Louis, USA)와 chlorpromazine hydrochloride(Sigma)은 주사용 증류수에 녹여서 사용하였으며, indomethacin(Sigma)은 0.5M  $NaHCO_3$ 에 녹였고, pentobarbital sodium(한림제약, 한국)과 furosemide(한독약품, 한국)는 주사제품을 주사용 증류수 또는 생리식염수에 녹여서 사용하였다. 시험물질의 투여 시에는 마우스에는 10 ml/kg, 랫드에는 2 ml/kg 용량으로 근육주사 하였고 개에는 0.1 ml/kg을 30초에 걸쳐서 천천히 정맥내 투여하였다.

### 실험동물

실험동물의 사육조건은 온도  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , 습도  $50 \pm 10\%$ , 환기횟수 12~13/h, 조도 150~300 Lux의 환경에서 사료와 음수는 자유급식 시켰다. 시험에 사용한 ICR계 마우스, Sprague Dawley(SD)계 랫드와 Hartley계 기니피그는 샘타코 BIOCORE(한국)에서 구입하여 사용하였고, Beagle 견은 Hazleton(Rockville, Maryland, USA)에서 구입하여 사용하였다. 모든 실험동물은 검역과 순화기간을 거친 후에 정상인 동물만 사용하였다.

## 시험방법

### 일반행동에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 25~31 g)를 군당 10마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고 5, 15, 30, 60, 120 그리고 240분째에 나타나는 증상을 Irwin 다차원 관찰법(Irwin, 1968)에 준하여 인지력, 기분, 운동성, 중추흥분, 운동협조성, 근육긴장도, 반사 및 자율신

경성 징후등에 대하여 관찰하였다.

### 중추신경계에 대한 작용

#### Hexobarbital 수면에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 27~31 g)를 군당 8마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고 chlorpromazine · HCl 10 mg/kg을 근육주사하고 15분 후에 hexobarbital(TCI, 일본) 80 mg/kg을 복강내 주사하여 수면을 유도하였다. 정향반사 소실을 지표로 하여 수면유도 시간 및 수면시간을 측정하였다.

#### 항경련작용

##### 1. Pentylentetrazole 유발 경련에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 22~28 g)를 군당 8마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고, phenobarbital sodium은 100 mg/kg을 경구투여하고 경련의 발생유무를 관찰하였다. 시험약물투여 30분 후에 pentylentetrazole(Sigma, USA) 100 mg/kg을 복강내 주사하고 간대성 경련과 강직성 경련의 발현 및 사망 유무를 30분 동안 관찰하였다.

##### 2. Strychnine 유발 경련에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 26~30 g)를 군당 8마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고, phenobarbital sodium은 100 mg/kg을 경구투여하고 경련의 발생유무를 관찰하였다. 시험약물투여 15분 후에 strychnine(Sigma, USA) 2 mg/kg을 복강내 주사하고 간대성 경련과 강직성 경련의 발현 및 사망 유무를 30분 동안 관찰하였다.

3. 전기자극(Maximal electric shock, MES)에 의한 경련에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 27~31 g)를 군당 8마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고, phenobarbital sodium은 100 mg/kg을 경구투여하고 경련의 발생유무를 관찰하였다. 시험약물투여 15분 후에 마우스의 양쪽 컷바퀴에 전극을 장치하고 rodent shocker (Type 221, Hugo sachs, Germany)를 이용하여 80 mA, 60 Hz의 조건으로 1초간 전기자극을 하여 간대성 경련과 강직성 경련의 발현 및 사망 유무를 관찰하였다.

### 진통작용에 미치는 영향(초산 writhing 법)

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 26~32 g)를 군당 8마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고 indomethacin은 20 mg/kg을 경구투여하고 15분 후에

0.6% acetic acid(Merck, USA)를 0.1 ml/10 g BW씩 복강 내 주사하였다. Acetic acid 투여 10분 후부터 10분 동안 일어나는 writhing 횟수를 측정하였다.

#### 체온에 미치는 영향

SD계 랫드(웅성, 6주령, 180~210 g)를 군당 8마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고, chlorpromazine·HCl은 10 mg/kg을 복강주사하고 15분, 30분, 60분째에 digital pyrometer(PM20700, Thermolyne, USA)를 사용하여 직장온도를 측정하였다.

#### 운동협조성에 미치는 영향(rota-rod test)

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 26~32 g)를 군당 10 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사한다. 근육주사임을 감안하여 투여후 20분, 60분에 분당 12 회 전하는 rota-rod(7750, Ugo Basile, Italy)에서 1분 이내에 낙하하는 경우 운동실조로 판정하였다. 단, 순화 기간 중 모든 마우스를 rota-rod에 적응할 수 있도록 훈련을 시켜서 적응이 된(1분 이상) 개체만을 시험에 사용하였다.

#### 호흡·순환기계에 대한 작용

Beagle 견(웅성, 12~14 kg) 3마리를 사용하였다. 요측 피정맥으로 pentobarbital sodium(40 mg/kg)을 투여하여 마취를 유도하고 동일한 마취제(3 mg/kg/h)로 유지하였다. 혈압은 좌측 대퇴동맥에 catheter를 삽입하고 blood pressure transducer(P23XL, Grass, USA)를 연결하여 측정하고, 심박수는 혈압의 맥파를 tachograph(7P44D, Grass USA)에 연결하여 측정하였다. 대퇴 혈류량은 우측 대퇴동맥에 electro magnetic blood flow transducer(MT4020, Micron Medical, USA)를 장치하고 전자 혈류계(RC2000, Micron Medical, USA)로 측정하였다. 심전도는 제 II 유도에 의해 기록하였다(Gray 등, 1975). 혈압, 심박수, 대퇴 혈류량 및 심전도는 모두 polygraph(Polygraph 7H, Grass, USA)를 이용하여 기록하였다. 호흡수는 흉강의 움직임의 육안으로 관찰하여 측정하였다. 마취가 안정된 후 요측 피정맥으로 vehicle, CJC-50100 3.3, 9.9 µg/kg을 1 ml 주사기를 이용하여 각각 30분 간격으로 연속하여 요측 피정맥으로 5분간 infusion하고 1, 3, 5, 10, 20 그리고 30분째에 위의 항목들을 측정하였다.

#### 소화기계에 미치는 영향

##### 장관 수송능에 대한 작용

18시간 이상 절식 시킨 ICR계 마우스(웅성, 6주령, 26~31 g)를 군당 8마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-

50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고, atropine sulfate은 20 mg/kg을 경구투여하고 15분 뒤에 10% arabic gum에 현탁한 5% activated charcoal을 0.1 ml씩 경구투여 하였다. Charcoal 투여 15분 후에 경추 탈골 법으로 마우스를 희생시킨 후 장관을 적출하여 십이지장 기시부에서 회맹부까지의 길이와 charcoal이 이동한 거리를 측정하여 수송율(%)을 측정하였다.

#### 수분 및 전해질 대사에 미치는 영향

##### 뇨 및 전해질 배설에 대한 작용

SD계 랫드(웅성, 6주령, 175~190 g)를 군당 8마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg을 1 ml 주사기를 이용하여 다리 양쪽에 나누어 근육주사하고, furosemide는 10 mg/kg의 투여용량으로 근육 주사한 직후에 생리식염수를 25 ml/kg 씩 경구 투여하였다. 랫드를 1마리씩 대사케이지에 넣고 5시간 동안의 뇨를 채취한 후 뇨량을 측정하고, 뇨중 전해질(Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)은 전해질 분석기(644 Analyzer, Ciba Corning, USA)를 이용하여 측정하였다.

#### 평활근에 미치는 영향

##### Guinea pig의 적출회장 수축에 미치는 영향

체중 300~350 g의 웅성 Hartley계 guinea pig을 사용하였다. 24시간 절식 시킨 guinea pig를 방혈 희생시킨 후 회장을 적출하여 organ bath(Tyrode액, 20 ml, 32°C, 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>, 1 g 부하)에 현수 하였다. 회장의 수축은 isotonic transducer(FT03, Grass, USA)의 계재하에 polygraph(Polygraph 7H, Grass, USA)를 이용하여 측정하였다. 회장이 현수된 organ bath 내에 수축 유발 물질인 acetylcholine(Sigma, USA, 1×10<sup>-7</sup>M), histamine(Sigma, USA, 1×10<sup>-7</sup>M) 및 BaCl<sub>2</sub>(Sigma, USA, 1×10<sup>-4</sup>M)를 각각 적용하여 회장의 최대 수축 값을 구한 후, 군 당 vehicle 및 CJC-50100 0.002, 0.006, 0.02 µg/ml을 100 µL씩 5분간 적용한 다음, 위의 수축유발물질을 다시 적용한 뒤 최대 수축 값에 대한 수축 율을 구하여 적출회장의 수축에 미치는 영향을 검토하였다. BaCl<sub>2</sub>에 의한 수축은 회장의 중주근만을 분리하여 사용하였다.

#### 통계처리

모든 data는 mean±S.E.로 나타내었으며 대조군과 처치군의 차이는 Student's t-test로 비교하였으며, 대조군과 비교하여 p<0.05일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다. 경련에 대한 작용은 발생수/시험동물수로 표현하였으며 통계학적인 유의성은 Fisher's exact test에 의하여 p<0.05 수준에서 검증하였다.

## 시험결과

### 일반행동에 미치는 영향

CJC-50100 및 vehicle을 근육주사하고 5, 15, 30, 60, 120 그리고 240분째에 나타나는 증상을 Irwin 다차원 관찰법 (Irwin, 1968)에 준하여 인지력, 기분, 운동성, 중추흥분, 운동 협조성, 근육긴장도, 반사 및 자율신경성 징후등에 대하여 관찰 결과, 특이한 행동 및 증상의 변화를 관찰할 수 없었다.

### 중추신경계에 대한 작용

#### Hexobarbital 수면에 미치는 영향

CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 마우스에 있어서 hexobarbital에 의한 수면 유도시간과 수면시간에 있어서 유의성 있는 차이를 보이지 않았다. 한편 양성대조물질로 chlorpromazine · HCl(10 mg/kg)을 투여한 군에서는 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 수면유도시간이 감소되고 수면시간은 연장되었다(Table I).

#### 항경련작용

##### 1. Pentylenetetrazole 유발 경련에 미치는 영향

**Table I.** Effect of CJC-50100 on hexobarbital-induced sleeping in ICR mice

Treatment	Dose (µg/kg, i.m.)	Sleeping inducing time <sup>a)</sup> (sec)	Sleeping time (sec)
Vehicle	-	136.4 ± 9.1	2604.9 ± 211.4
CJC-50100	0.33	131.9 ± 5.2	2610.6 ± 413.9
	3.33	139.3 ± 7.5	2701.4 ± 309.0
	33.3	144.2 ± 4.3	2381.7 ± 65.8
Chlorpromazine 10 mg/kg, i.p.		67.3 ± 2.3**	6952.4 ± 218.9**

Each values represent the mean ± S.E.(n=8), \*\*Significantly different from vehicle treated group ( $p < 0.01$ ). <sup>a)</sup> Sleeping is induced by hexobarbital (80 mg/kg, i.p.).

**Table II.** Effect of CJC-50100 on pentylenetetrazole-induced convulsion in ICR mice

Treatment	Dose (µg/kg, i.m.)	No. of incidence <sup>a)</sup>		
		Clonic seizure	Tonic seizure	Death
Vehicle	-	8/8	7/8	7/8
CJC-50100	0.3	8/8	8/8	8/8
	3.3	8/8	6/8	7/8
	33.3	8/8	7/8	7/8
	Phenobarbital-Na 100 mg/kg, p.o.	0/8**	0/8**	0/8**

\*\*Significantly different from vehicle treated group ( $p < 0.01$ )

<sup>a)</sup>Convulsion is induced by pentylenetetrazole (100 mg/kg, i.p.).

CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 pentylenetetrazole에 의해 유발된 경련에 대하여 유의성 있는 항경련 효과를 보이지 않았으며, 양성대조물질로 phenobarbital sodium(100 mg/kg)을 투여한 군에서는 유의성 있게 ( $p < 0.01$ ) 항경련효과를 나타내었다(Table II).

##### 2. Strychnine 유발 경련에 미치는 영향

CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 strychnine에 의해 유발된 경련에 대하여 유의성 있는 항경련 효과를 보이지 않았다. 양성대조물질로 phenobarbital sodium(100 mg/kg)을 투여한 군은 경련에 의한 폐사 동물수에 있어서 유의성 있는( $p < 0.01$ ) 항경련 효과를 나타내었다(Table III).

3. 전기자극(Maximal electric shock, MES)에 의한 경련에 미치는 영향

CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 MES(maximal electric shock, 80 mA, 60 Hz, 1 sec)에 의해 유발된 경련에 대하여 유의성 있는 항경련 효과를 보이지 않았으며, 양성대조물질로 phenobarbital sodium(100 mg/kg)을 투여한 군은 폐사 동물 수에 있어서 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 항경련 효과를 나타내었다(Table IV).

**Table III.** Effect of CJC-50100 on strychnine-induced convulsion in ICR mice

Treatment	Dose (µg/kg, i.m.)	No. of incidence <sup>a)</sup>	
		Tonic seizure	Death
Vehicle	-	8/8	8/8
CJC-50100	0.3	8/8	8/8
	3.3	8/8	8/8
	33.3	8/8	8/8
Phenobarbital-Na 100 mg/kg, p.o.		0/8	2/8**

\*\*Significantly different from vehicle treated group ( $P < 0.01$ ).

<sup>a)</sup>Convulsion is induced by strychnine (2 mg/kg, i.p.).

**Table IV.** Effect of CJC-50100 on MES-induced convulsion in ICR mice

Treatment	Dose (µg/kg, i.m.)	No. of incidence <sup>a)</sup>	
		Tonic seizure	Death
Vehicle	-	8/8	2/8
CJC-50100	0.3	8/8	0/8
	3.3	7/8	0/8
	33.3	7/8	2/8
Phenobarbital-Na 100 mg/kg, p.o.		0/8**	0/8

\*\*Significantly different from vehicle treated group ( $p < 0.01$ )

<sup>a)</sup>Convulsion is induced by MES (Maximal electric shock, 80 mA, 60 Hz, 1 sec).

**Table V.** Effect of CJC-50100 on acetic acid-induced writhings in ICR mice

Treatment	Dose (ig/kg, i.m.)	No. of writhings <sup>a)</sup> (for 10 min)
Vehicle	-	24.83.2
CJC-50100	0.3	20.41.6
	3.3	20.32.2
	33.3	22.32.0
Indomethacin	20 mg/kg, p.o.	10.33.0**

Each values represent the mean ± S.E.(n=8), \*\*Significantly different from vehicle treated group (p<0.01) <sup>a)</sup>Writhing is induced by 0.6% acetic acid (0.1 ml/10 g BW, i.p.).

**진통작용에 미치는 영향(초산 writhing 법)**

CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 0.6% acetic acid의 복강투여에 의한 writhing 횟수에 유의성 있는 차이를 보이지 않았으며, 양성대조물질로 indomethacin (20 mg/kg)을 투여한 군에서는 유의성 있게(p<0.01) writhing 횟수가 감소하였다(Table V).

**체온에 미치는 영향**

CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 유의성 있는 체온의 변화를 보이지 않았다. 양성대조물질로 chlorpromazine · HCl(10 mg/kg)을 투여한 군에서는 유의성 있는 (p<0.01) 체온의 저하가 관찰되었다(Table VI).

**운동협조성에 미치는 영향(Roat-rod법)**

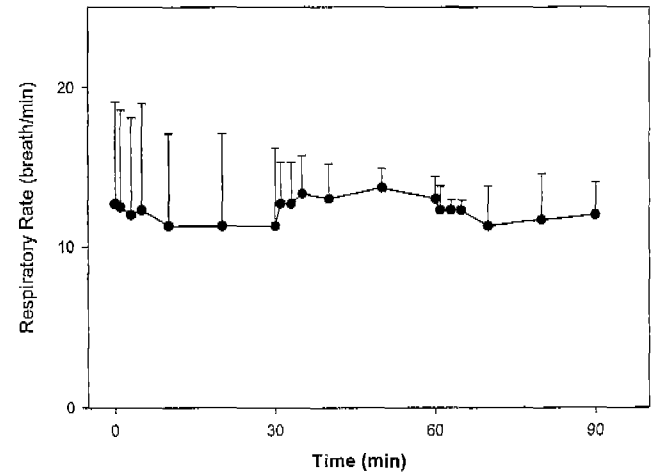
CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 유의성 있는 차이를 보이지 않았다(Table VII).

**호흡 · 순환기계에 대한 작용**

CJC-50100을 Beagle 견에 3.3, 9.9 µg/kg의 용량으로 infusion한 후 30분까지 혈압, 심박수, 대퇴 혈류량, 호흡수 및 심전도는 투여전과 유의성 있는 차이를 보이지 않았다 (Fig. 1, 2, 3, 4, 5).

**Table VII.** Effect of CJC-50100 on rota-rod test in ICR mice

Treatment	Dose (ig/kg, i.m.)	No. of fallen mice within 60 sec	
		Time after administration (min)	
		20	60
Vehicle	-	1/6	2/6
CJC-50100	0.3	1/6	1/6
	3.3	1/6	1/6
	33.3	1/6	1/6



**Fig. 1.** Effect of CJC-50100 on blood pressure in anesthetized Beagle dogs. 0 min: vehicle 0.1 ml/kg 30 min: CJC-50100 3.3 µg/kgm, 60 min: CJC-50100 9.9 µg/kg, SAP: systolic arterial pressure, MAP: mean arterial pressure, DAP: diastolic arterial pressure

**소화기계에 미치는 영향**

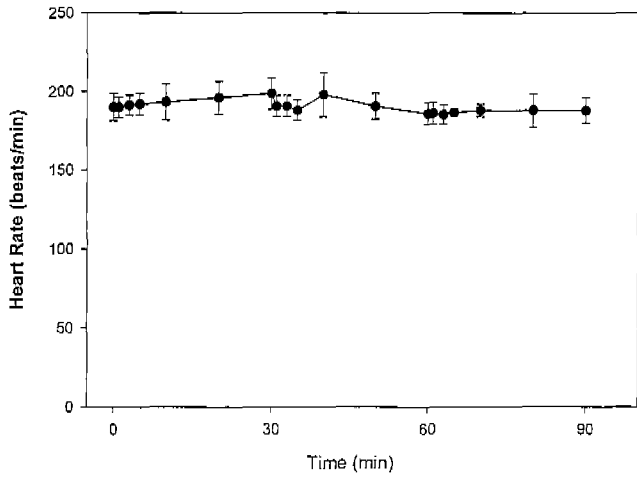
**장관 수송능에 대한 작용**

CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 charcoal의 이동률에 있어서 유의성 있는 차이를 보이지 않았으며, 양성대조물질로 atropine sulfate(20 mg/kg)를 투여한 군에서는 유의성 있게(p<0.01) charcoal의 이동이 억제되었다 (Table VIII).

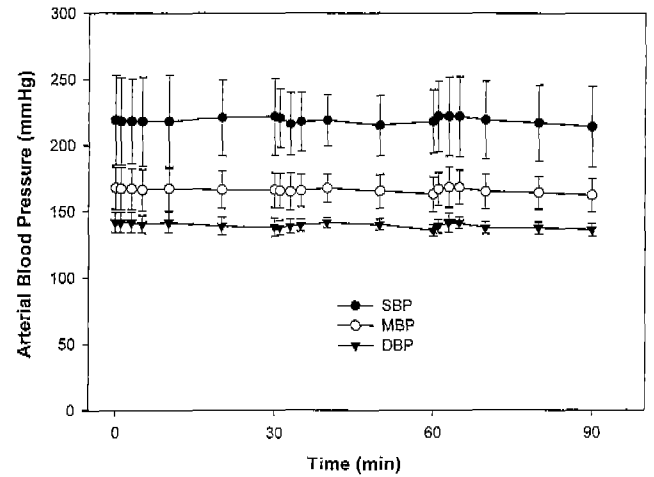
**Table VI.** Effect of CJC-50100 on rectal temperature in SD rats

Treatment	Dose (ig/kg, i.m.)	Rectal temperature (°C)			
		Time after administration (min)			
		Pre	15	30	60
Vehicle	-	37.40.1	37.60.1	37.70.1	37.70.1
CJC-50100	0.3	37.80.1	37.90.1	37.90.1	37.90.1
	3.3	37.80.1	37.90.1	37.80.1	38.00.1
	33.3	37.60.1	37.70.1	37.80.1	37.80.1
Chlorpromazine	10 mg/kg, i.p.	37.10.1	36.60.1**	36.00.1**	35.60.1**

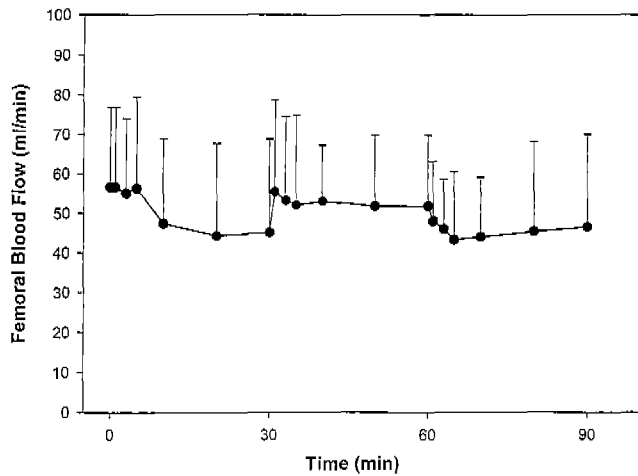
Each values represent the mean ± S.E.(n=8), \*\*Significantly different from vehicle treated group (p<0.01)



**Fig. 2.** Effect of CJC-50100 on heart rate (HR) in anesthetized Beagle dogs. 0 min: vehicle 0.1 ml/kg 30 min: CJC-50100 3.3 µg/kg, 60 min: CJC-50100 9.9 µg/kg



**Fig. 4.** Effect of CJC-50100 on respiratory rate in anesthetized Beagle dogs. 0 min: vehicle 0.1 ml/kg 30 min: CJC-50100 3.3 µg/kg, 60 min: CJC-50100 3.3 µg/kg



**Fig. 3.** Effect of CJC-50100 on femoral blood flow in anesthetized Beagle dogs. 0 min: vehicle 0.1 ml/kg 30 min: CJC-50100 3.3 µg/kg, 60 min: CJC-50100 9.9 µg/kg

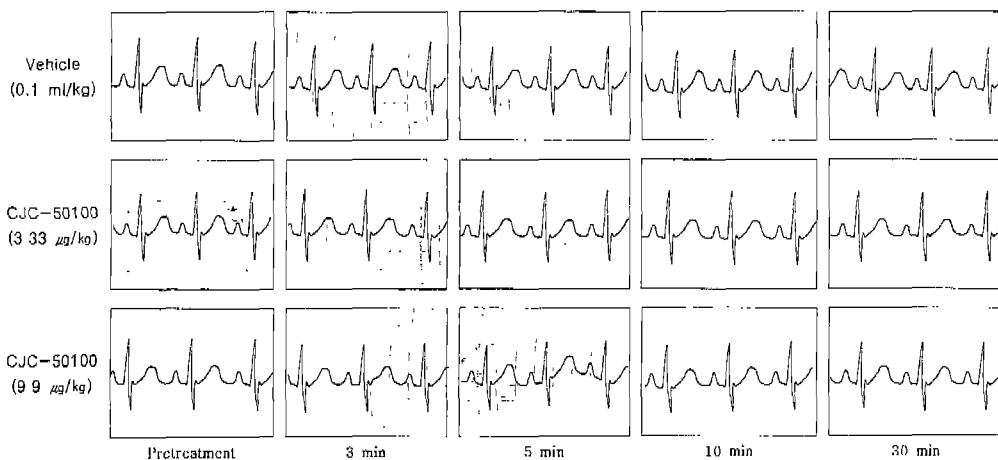
**Table VIII.** Effect of CJC-50100 on intestinal charcoal meal propulsion in ICR mice

Treatment	Dose (µg/kg, i.m.)	Passage rate <sup>a)</sup> (%)
Vehicle	-	52.0 ± 4.4
CJC-50100	0.3	50.6 ± 3.8
	3.3	56.2 ± 4.4
	33.3	52.8 ± 3.2
Atropine sulfate	20 mg/kg, p.o.	19.5 ± 6.5**

Each values represent the mean S.E. (n=7-8), \*\*Significantly different from vehicle treated group (p<0.01)

Length of charcoal passage

$$^a) \text{Passage rate (\%)} = \frac{\text{Length of charcoal passage}}{\text{Length of small intestine}} \times 100$$



**Fig. 5.** Effect of CJC-50100 on electrocardiogram (lead II) in anesthetized Beagle dogs.

**Table IX.** Effect of CJC-50100 on urinary volume and electrolytes secretion in SD rats

Treatment	Dose (ig/kg, i.m.)	Urinary volume (ml/5h/100 g)	Na <sup>+</sup> (mEq/5h/100 g)	K <sup>+</sup> (mEq/5h/100 g)	Cl <sup>-</sup> (mEq/5h/100g)
Vehicle	-	0.61 ± 0.05	0.132 ± 0.014	0.039 ± 0.003	0.178 ± 0.035
CJC-50100	0.3	0.49 ± 0.08	0.180 ± 0.063	0.031 ± 0.003	0.149 ± 0.026
	3.3	0.52 ± 0.05	0.104 ± 0.007	0.036 ± 0.003	0.115 ± 0.009
	33.3	0.48 ± 0.05	0.169 ± 0.062	0.031 ± 0.002	0.139 ± 0.024
Furosemide	10 mg/kg i.p.	2.33 ± 0.05**	0.312 ± 0.018**	0.076 ± 0.005**	0.365 ± 0.020**

Each values represent the mean ± S.E.(n=6~7), \*\*Significantly different from vehicle treated group (p<0.01)

**Table X.** Effect of CJC-50100 on acetylcholine, histamine and BaCl<sub>2</sub>-induced contraction in isolated guinea pig ileum

Spasmogen	Concentrations (µg/ml)			
	Vehicle	0.002	0.006	0.02
Acetylcholine (110 <sup>-7</sup> M)	105.5 ± 5.1	102.6 ± 6.2	107.0 ± 7.7	104.2 ± 4.7
Histamine (110 <sup>-7</sup> M)	107.4 ± 4.8	109.6 ± 4.0	107.0 ± 4.7	104.8 ± 4.9
BaCl <sub>2</sub> (110 <sup>-4</sup> M)	101.1 ± 1.9	100.6 ± 3.1	100.4 ± 1.5	102.8 ± 1.8

Each values represent the mean ± S.E. (n=8~9), each data mean relative maximum contraction percent of test compound-free level with that of test compound treated.

**수분 및 전해질 대사에 미치는 영향**

**노 및 전해질 배설에 대한 작용**

CJC-50100을 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg의 용량으로 근육 주사한 군은 vehicle을 근육 주사한 군과 비교하여 노량, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 Cl<sup>-</sup>의 배설량에 유의성 있는 변화가 없었으며 양성대조물질로 furosemide(10 mg/kg)를 투여한 군에서는 모든 항목이 유의성 있게(p<0.01) 증가하였다(Table IX).

**평활근에 미치는 영향**

**Guinea pig의 적출회장 수축에 미치는 영향**

CJC-50100 0.002, 0.006, 0.02 µg/ml의 농도에서 acetylcholine(1×10<sup>-7</sup>M), histamine(1×10<sup>-7</sup>M) 및 BaCl<sub>2</sub>(1×10<sup>-4</sup>M)에 의한 기니픽 적출회장의 수축에 유의성 있는 영향을 주지 않았다(Table X).

**고 찰**

제일제당(주)에서 개발한 유전자 재조합 B형 간염 바이러스 표면 항원, CJC-50100의 안전성을 평가하기 위하여 일반약리 시험을 수행하였다. CJC-50100의 투여는 마우스와 랫드에는 임상 투여 경로인 근육 주사로 하였으며, 호흡순환기에 미치는 영향을 관찰하기 위해 Beagle 견에서 시험은 정맥투여로 실시하였다.

CJC-50100은 마우스의 일반행동에 있어서 특이한 행동 및 증상의 변화를 일으키지 않았으며, hexobarbital에 의한 수면, 진통작용(초산 writhing법), pentylenetetrazole, strychnine 및 전기자극(MES)에 의해 유발된 경련, 체온, 전해질 배설

에 있어서 모든 항목에서 예상 임상 투여량의 100배(33.3 µg/kg)까지의 용량에서도 영향을 미치지 않았다.

Beagle견에서의 호흡 및 순환기계에 대한 영향을 관찰한 실험에는 adjuvant로 쓰인 Al(OH)<sub>3</sub>가 정맥 투여시 순환기 parameter에 변화를 야기할 수 있기 때문에 Al(OH)<sub>3</sub>가 포함되지 않은 항원만 있는 CJC-50100을 사용하였으며, 혈압, 심박수, 대퇴 혈류량, 심전도등에 변화를 관찰할 수 없었다.

자율신경계에 미치는 영향을 검색하기 위하여 guinea pig 적출회장 수축시험을 실시한 결과 CJC-50100은 영향을 미치지 않았으며, 장관 수송능에 대한 영향도 없었다.

Beagle 견에서의 호흡 및 순환기계에 미치는 영향을 관찰하는 시험에는 CJC-50100을 3.33(임상용량의 10배) 및 9.9 µg/kg(임상용량의 30배)의 용량으로 투여하였고 이를 제외한 모든 동물 실험에는 0.33, 3.33, 33.3 µg/kg(각각 임상용량의 1, 10, 100배)이었다. 이러한 투여량은 사람에서의 예상 임상 투여량(20 µg/man/60 kg)을 감안한다면 상당히 높은 양으로 이러한 높은 용량에서 시험한 항목에 영향을 거의 미치지 않은 CJC-50100은 간염 바이러스 표면 항원으로서의 효과 이외의 기타 약리작용은 나타내지 않는 안전한 물질일 것으로 사료된다.

**참고문헌**

의약품등의 일반약리시험 지침(식품의약품안전청 고시 제98-62호, '98. 5. 29 개정).  
 Bitter, G. A., Egan, K. M., Burnette, W. N., Samal, B., Fieschko, J. C., Peterson, D. L., Downing, M. R., Wypych, J., Langley, K. E. (1988) *Journal of Medical Virology* **25**,

- 123-140.
- Gary R. Bolton (1975) Handbook of canine electrocardiography. W. B., Saunders Co. 19-91.
- Irwin, S. (1968) Comprehensive observational assessment : A systemic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologica* **13**, 222-257.
- Ohmura, T., Ohmizu, A., Sumi, A., Ohtami, W., Uemura, Y., Arimura, H., Nishida, M., Kohama, Y., Okabe, M., Mimura, T. and Heldebrant, C. M. (1987) Properties of recombinant hepatitis B vaccine. *Biochemical and biophysical research communication* **149**(3), 1172-1178.
- Petre, J., Van Wijnendaele, F., De Neys, B., Conrath, K., Van Opstal, O., Hauser, P., Rutgers, T., Cabezon, T., Capiou, C., Harford, N., et al (1987) *Postgraduate Medical Journal* **63**(Suppl.2) 73-81.
- TIBETECH (1992) **10**, 413-417.
- 白須 泰顔, 吐山 豊秋 編 (1988) 新毒性試験法 (方法と評価). Realize Inc. 420-440.
- 日本製薬工業協会 醫藥品評價委員會 (1993) 一般薬理評價法. 1-36.