

Type IV phosphodiesterase inhibitor(CJ-10882)의 개에 대한 2주간 경구반복투여 독성시험

차신우 · 배주현 · 김종춘 · 김달현¹ · 이근호¹ · 송석범¹ · 한정희*

한국화학연구원 부설 안전성평가연구소

¹제일제당 종합기술원 제약연구소

Toxicity Study of CJ-10882, a Type IV Phosphodiesterase Inhibitor: 2 Weeks Repeated Oral Administration in Beagle Dogs

Shin-Woo CHA, Ju-Hyun BAE, Jong-Choon KIM, Dal-Hyun KIM¹,
Kounho LEE¹ and Seogbeom SONG¹ and Junghee HAN*

Korea Institute of Toxicology, Yuseong, Daejeon 305-600, Korea

¹R&D Center of Pharmaceuticals, Cheil Jedang Co., Ichon, Kyonggi-do, 467-810, Korea

(Received May 28, 2002 ; accepted June 22, 2002)

Abstract – CJ-10882, (E)-[(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)methylene]hydrazine-carboxamide, is a newly developed type IV phosphodiesterase isozyme (PDE IV) inhibitor. To investigate the subacute toxic effects of CJ-10882, it was administered to both male and female dogs at 0, 25, 50, 100 or 200 mg/kg/day orally for up to 2 weeks. During the test period, clinical signs, mortality, body weight, food consumption, ophthalmoscopy, urinalysis, hematology, serum biochemistry, gross finding, organ weight, and histopathology were evaluated. Several clinical signs were observed in treated dogs at above 25 mg/kg, including salivation and vomiting. A reduction in the body weight was observed in both sexes at above 50 mg/kg. There were no treatment-related effects on mortality, ophthalmoscopy, urinalysis, hematology, serum biochemistry, necropsy findings, and histopathology in any treatment group. The results of this study demonstrate that CJ-10882, a selective inhibitor of the type IV class of PDE, may cause effects on gastrointestinal tract and salivary glands. Therefore, these organs should be closely examined in studies with other PDE IV inhibitors.

Keywords □ PDE IV, toxicity, Dog

CJ-10882{(E)-[(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)methylene]hydrazine-carboxamide}는 천식치료제로 개발된 PDE IV (phosphodiesterase type IV) 억제제이다. PDE들은 cAMP와 cGMP의 농도를 조절하는 효소로 알려져 있으며(Banner와 Page, 1996), 이들은 기질의 특이성과 PDE 억제제의 선택성에 따라 7가지의 isozyme으로 분류된다고 보고되어 있다(Banner와 Page, 1995). PDE 효소들 중에서 PDE IV는 cAMP에 높은 친화성을 갖고 있는 효소로서, 특히 면역세포와 염증세포속에 높은 농도로 존재한다고 알려져 있다(Teixeira 등, 1997). 이러한 PDE IV 억제제들은 주로 항염증 작용을 나타내지만 구토, 구역질 및 유연 등의 부작용을 유발하는 것으로 보고되어 있다(Larson 등, 1996; Souness 등, 2000).

본 연구에서는 제일제당(주)에서 합성된 새로운 천식 치료제 CJ-10882에 대한 안전성 평가의 일환으로 반복 투여시 발현될 수 있는 독성을 평가하고자 CJ-10882를 14일간 연속적으로 경구투여한 개에 대하여 임상증상 및 생화학적·조직병리학적 분석을 실시하였다.

실험방법

시험물질

시험에 사용한 CJ-10882는 제일제당(주)로부터 공급받아 사용하였다. CJ-10882 (Lot No. Xiang 99059025, 순도 99.9%)는 흰색의 분말로서 기밀용기에 넣어 실온에 보관하였으며, 구조식은 (E)-[(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphen-yl) methylene]hydrazine-carboxamide (MW 277)이고 융점은 149°C이었다.

*To whom correspondence should be addressed.

실험 동물 및 사육환경

5.5개월령의 Beagle dog을 Covance Research Product Inc. (Cumberland, VA, USA)로 부터 구입하여 1개월간 순화 사육하면서 임상증상, 혈액검사, 뇨검사, 안검사를 실시하여 건강한 암수 각각 5마리를 선택하여 시험에 사용하였다. 이 때 체중은 수컷이 8.3~9.2 kg이고 암컷이 7.4~8.3 kg 이었다. 동물의 식별은 이개부 내측의 tattoo 번호와 사육상자 전면에 개체식별카드를 부착하였다.

동물은 스테인레스 철망사육상자 (700W×700L×800 H mm)에 개체별로 수용하여 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%, 12시간명/12시간암 cycle 및 조도 150~300 Lux로 설정된 사육환경에서 견용 고품사료(일본오리엔탈 효모 주식회사, Japan)를 300 g/day 그리고 멸균수도수를 1,200 ml/day로 제한 급여하였다.

적정 투여용량의 설정 및 시험군의 구성

투여량의 산출은 시험물질을 투여직전의 개의 체중을 기준으로 하여 이미 실시된 랫드에서의 2주간 독성시험을 토대로 하여 개에서 2주간 투여시 최고용량군에서 독성을 나타낼 수 있을 것으로 추정되는 용량범위를 설정하고자 200 mg/kg/day를 최고용량으로 하여 이하 공비 2로 100, 50 및 25 mg/kg/day를 두었고, 대조군을 포함하여 5군의 시험군으로 구성하였다.

투여방법 및 투여기간

투여경로는 인체 적용경로인 경구로 실시하였으며, 시험물질을 경구투여용 캡슐(12 size, Torpac Inc., USA)에 충전하여 1일 1회, 14일간 반복투여하였다. 투여시각은 오전중으로 하였으며, 매체대조군의 경우는 빈 캡슐을 투여하였다.

관찰 및 검사항목

일반증상 및 폐사는 시험기간중에 1일 2회씩 관찰하였다. 관찰방법은 분변상태, 중독증상의 유무, 행동이상, 외관 및 사망여부 등을 확인하였다. 시험기간 중 체중은 입수시 및 균분리시까지 주 1회 및 투여개시후 주 2회의 빈도로 체중을 측정하였다. 사료섭취량 측정은 투여개시후 주 2회의 빈도로 측정하였으며 측정방법은 1일간의 사료급여량 및 잔량을 측정하여 1일간의 1마리당 평균사료섭취량(g/dog/day)을 산출하였다.

안검사는 모든 동물을 대상으로 투여개시전과 투여 최종주에 각각 1회 실시하였는데, 검사방법은 육안적인 관찰을 실시한 후 검안경(슬리트램프 SL-5, KOWA, Japan)을 이용해 주로 외안을 검사하고 안저카메라(RC-2, KOWA, Japan)를 이용해 내안 및 안저부의 이상 유무를

검사하였다.

뇨검사는 모든 시험동물에 대하여 투여개시전 및 투여 최종주에 실시하였다. 채뇨방법은 채뇨용 장치를 사육상자에 설치하여 실시하였으며, 신선뇨를 각각의 검사에 이용하였다. N-Multistix (Ames, Japan)을 이용하여 비중, pH, 케톤체, 단백질, bilirubin, 잠혈, urobilinogen, nitrite 및 당의 항목에 대하여 검사하였다. 또한 채취된 뇨중 일부를 1,500 rpm으로 5분간 원심분리(Hermile, Germany)하여 침사성분에 대한 검사도 실시하였다.

혈액학적 검사는 모든 시험동물에 투여개시전 및 투여 최종주에 1회씩 실시하였으며 채혈은 요측피 정맥으로부터 실시하였다. 혈액은 약 0.5 ml를 EDTA-2K 함유 채혈병(녹십자 주식회사)에 채취하여 혈액학적 검사에 이용하였으며, 추가로 채취한 혈액 1 ml 정도는 3.2% sodium citrate로 처리후 혈장을 분리하여 혈액응고시간 측정에 이용하였다. 총 백혈구수와 백혈구 감별계산, 적혈구수, hemoglobin 양, hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), 혈소판수 및 망상적혈구 등을 측정하였으며, 혈액응고능 검사로서 PT (prothrombin time)을 측정하였다.

혈액생화학적 검사는 투여개시전 및 투여 최종주에 실시하였다. 약 3 ml의 혈액을 3,000 rpm에 10분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 검사하였으며, transaminase (ALT, AST), alkaline phosphatase (ALP), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE), total protein (TP), albumin (ALB), glucose (GLU), total cholesterol (TCHO), total bilirubin (TBIL), triglyceride (TG), phospholipid (PL), sodium, potassium, chloride 등을 측정하였다.

시험종료 후 모든 생존동물에 대하여 Pentothal sodium (중외제약)을 정맥내 투여하여 마취를 실시한 후 액와동맥 절단으로 방혈치사시켜 부검을 실시하였다. 부검시에는 우선 촉진 가능한 병변을 포함하여 외견검사를 실시한 후 복정준선의 피부를 절개하여 복강, 흉강, 그리고 두개강 내를 육안적으로 관찰하였다. 그리고 뇌, 전립선, 폐장, 심장, 간장, 비장, 신장, 부신, 뇌하수체, 고환 및 난소 등의 장기는 적출하여 절대장기중량을 측정하였으며, 부검전에 측정된 체중을 이용하여 체중에 대한 상대장기중량을 계산하였다.

조직병리학적 검사는 모든 시험동물에 대하여 뇌, 전립선, 폐장, 심장, 간장, 비장, 신장, 부신, 뇌하수체, 고환 및 난소 등의 장기를 채취한 다음 10% 중성포르말린용액에 충분한 고정을 거친 후, 장기조직을 파라핀포매, 박절하여 HE 염색을 한 후 광학현미경으로 검정하였다.

Table I. Body weight changes of male and female dogs administered with CJ-10882 for 2 weeks

Dose (mg/kg/day)	0					25					50					100					200				
	Male(g)					Female(g)																			
Day 0	8300	8310	8680	9180	8990	7450	7360	7830	8090	8290															
Day 5	8420	8480	8810	8820	8380	7560	7390	7940	8390	8120															
Day 8	8480	8590	8680	9090	8670	7750	7600	8060	8800	8200															
Day 12	8630	8690	8860	9110	8890	7790	7720	7900	8360	8170															
Day 14	8240	8300	8570	8570	8100	7360	7220	7520	7890	7490															

Table II. Food consumption of male and female dogs administered with CJ-10882 for 2 weeks

Dose (mg/kg/day)	0					25					50					100					200				
	Male(g)					Female(g)																			
Day 1	292	256	271	272	300	199	173	300	300	300															
Day 6	300	300	300	300	45	300	300	300	300	300															
Day 9	182	208	236	189	257	270	185	300	174	300															
Day 13	219	300	284	197	233	284	151	181	300	300															

Table III. Urinalysis findings in male and female dogs treated with CJ-10882 for 2 weeks

Dose (mg/kg/day)	0					25					50					100					200				
	Male					Female																			
Glucose	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1															
Bilirubin	-	1	1	0	0	1	0	1	1	1															
	1+	0	0	1	1	0	1	0	0	0															
Ketone	-	1	1	1	1	0	1	0	1	1															
	+/-	0	0	0	0	1	0	1	0	0															
	1.005	0	0	0	0	0	1	0	1	0															
Specific gravity	1.010	0	0	0	0	0	0	0	0	1															
	1.020	0	1	1	1	0	0	0	0	0															
	1.025	0	0	0	0	0	1	0	0	0															
	1.030	1	0	0	0	0	0	0	0	0															
pH	6.5	1	0	0	0	0	0	0	0	0															
	7.0	0	0	0	0	1	0	1	0	0															
	7.5	0	0	0	0	0	0	0	0	1															
	8.0	0	1	1	1	0	1	0	0	0															
	8.5	0	0	0	0	0	0	0	1	0															
Protein	-	0	1	0	0	0	0	1	1	1															
	+/-	1	0	0	0	1	0	0	0	0															
	1+	0	0	0	0	0	1	0	0	0															
Urobilinogen	2+	0	0	1	1	0	1	0	0	0															
	0.1	1	1	1	1	1	0	1	1	1															
Nitrite	1.0	0	0	0	0	1	0	0	0	0															
	-	1	1	1	1	1	1	0	1	0															
Occult blood	+	0	0	0	0	0	0	1	0	1															
	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1															
Sediment	-	1	1	0	0	0	0	0	0	1															
	+/-	0	0	1	0	0	1	1	0	0															
	+	0	0	0	1	0	0	0	0	0															
	++	0	0	0	0	1	0	0	1	0															

실험결과

시험기간동안 암수의 매체대조군을 포함한 모든 투여군에서 사망동물은 관찰되지 않았다. 본 시험물질 투여

와 관련된 일반증상은 구토(vomiting), 유연(salivation) 및 식욕부진(anorexia)이었다. 25 mg/kg 투여군에서 수컷의 경우 구토가 시험기간 동안 높은 빈도(9회)로 관찰되었으나 유연의 경우 낮은 빈도(2회)로 관찰되었다. 암

컷의 경우 구토가 간헐적(3회)으로 관찰되었으나 유연의 경우 높은 빈도(6회)로 관찰되었다. 25 mg/kg 투여군에서는 암수 모두 경도의 식욕부진이 자주 관찰되었다. 50, 100 및 200 mg/kg 투여군에서 암수 모두 구토가 거의 전 시험기간 동안 관찰되었으며 유연 역시 높은 빈도로 관찰되었다. 식욕부진의 경우, 50 mg/kg 투여군의 수컷에서 경도로, 100 및 200 mg/kg 투여군의 수컷에서 중등도로 빈번히 관찰되었다. 암컷의 경우 50, 100 및

200 mg/kg 투여군에서 경도의 식욕부진이 간헐적으로 관찰되었다. 이외에도 설사(diarrhea) 및 점액변(mucous stool)이 관찰되었으나 관찰빈도가 낮고 용량상관성이 없어 시험물질의 투여와 관련이 없는 우연한 변화로 사료된다.

체중측정 결과, 암수 모든 투여군에서 투여 첫날에 비해 부검시 체중이 감소하였다(Table 1) 수컷의 경우 25 mg/kg 투여군에서 0.12%, 50 mg/kg 투여군에서

Table IV. Hematological findings in male and female dogs treated with CJ-10882 for 2 weeks

Dose (mg/kg/day)	0					25					50					100					200				
	Male					Female																			
Erythrocytes ($\times 10^{12}/l$)	6.78	6.91	7.60	7.01	6.87	6.61	6.31	7.29	6.26	6.29															
Hemoglobin (g/dl)	16.2	15.8	17.4	16.4	16.0	16.2	14.1	16.3	14.6	14.9															
Hematocrit (%)	48.4	47.4	52.2	42.3	47.0	47.2	41.2	47.7	43.5	44.6															
MCV (fl)	71.4	68.6	68.6	60.3	68.5	71.4	65.2	65.5	69.6	70.8															
MCH (pg)	23.9	22.9	22.8	23.4	23.3	24.5	22.3	22.3	23.3	23.6															
MCHC (g/dl)	33.5	33.4	33.3	38.8	34.1	34.3	34.2	34.1	33.5	33.4															
Platelets ($\times 10^9/l$)	290	290	200	276	363	316	251	316	332	308															
Reticulocytes (%)	2.0	1.0	5.0	1.0	1.0	1.0	2.0	0.0	2.0	1.0															
Leukocytes ($\times 10^9/l$)	10.6	11.1	12.8	8.96	8.83	12.0	7.40	8.35	8.11	9.16															
Neutrophils ($\times 10^9/l$)	7.55	7.89	9.83	6.72	6.09	7.66	4.96	5.93	5.03	6.23															
Eosinophils ($\times 10^9/l$)	0.32	0.22	0.51	0.0	0.18	0.12	0.22	0.0	0.16	0.00															
Basophils ($\times 10^9/l$)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0															
Lymphocytes ($\times 10^9/l$)	2.77	3.00	2.43	2.24	2.56	4.19	2.15	2.42	2.92	2.93															
Monocytes ($\times 10^9/l$)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.07	0.0	0.0	0.0															

MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular haemoglobin; MCHC, mean corpuscular haemoglobin concentration.

Table V. Serum biochemical findings in male and female dogs treated with CJ-10882 for 2 weeks

Dose (mg/kg/day)	0					25					50					100					200				
	Male					Female																			
Aspartate aminotransferase(IU/l)	19.1	17.2	25.3	29.6	21.0	24.1	16.2	21.0	19.0	22.9															
Alanine aminotransferase (IU/l)	27.47	22.7	86.5	287	53.0	23.9	49.5	39.3	601	48.0															
Alkaline phosphatase (IU/l)	195	304	286	246	291	204	191	264	1140	264															
Blood urea nitrogen (mg/dl)	15.4	14.5	20.8	18.0	21.2	15.1	15.8	14.4	18.3	22.0															
Creatinine (mg/dl)	0.74	0.82	0.96	0.75	0.63	0.85	0.72	0.94	0.92	0.78															
Glucose (mg/dl)	104	106	109	104	113	112	113	107	103	94.1															
Total cholesterol (mg/dl)	200	182	140	212	229	162	169	160	263	215															
Total bilirubin (mg/dl)	0.02	0.01	0.02	0.04	0.04	0.04	0.09	0.07	0.07	0.03															
Total protein (g/dl)	5.92	5.99	5.95	5.69	6.55	5.66	5.42	5.59	5.75	5.96															
Albumin (g/dl)	3.57	3.51	3.70	3.71	3.85	3.31	3.86	3.56	3.72	3.58															
Creatine phosphokinase (IU/l)	236	242	297	268	218	305	313	354	280	375															
Triglyceride (mg/dl)	67.2	65.3	54.9	14.9	41.6	48.7	22.3	21.6	36.5	32.9															
Calcium (mg/dl)	10.9	10.9	10.8	11.2	11.4	10.3	11.0	10.9	10.6	11.2															
Inorganic phosphate (mg/dl)	6.84	7.20	5.59	5.55	4.94	6.36	4.85	6.59	4.75	5.52															
Phospholipid (mg/dl)	429	377	312	394	454	334	353	328	418	417															
Albumin/Globulin (ratio)	1.52	1.41	1.65	1.87	1.43	1.41	2.47	1.75	1.84	1.51															
Sodium (nmol/l)	144	145	147	146	140	144	147	144	144	144															
Potassium (nmol/l)	5.01	5.12	4.82	4.44	4.52	4.39	4.20	4.54	5.20	4.30															
Chloride (nmol/l)	110	108	111	109	95.0	112	114	110	112	112															

1.22%, 100 mg/kg 투여군에서 6.62%, 200 mg/kg 투여군에서 9.97% 감소하였으며, 암컷의 경우 25 mg/kg 투여군에서 1.80%, 50 mg/kg 투여군에서 3.95%, 100 mg/kg 투여군에서 2.36%, 200 mg/kg 투여군에서 9.59% 감소하였다. 암수 모두 50 mg/kg 이상의 투여군에서 투여개시 시 체중에 비해 용량상관성있게 감소하는 경향을 보여주었다.

사료섭취량의 측정 결과 매체대조군을 포함하여 암수의 모든 투여군에서 시험물질의 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다(Table 2). 안검사, 뇨검사, 혈액학적 검사 결과, 매체대조군을 포함한 암수의 모든 투여군에서 시험물질의 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다(Table 3, 4).

혈액생화학적 검사 결과, 암수 모두 100 mg/kg 투여

군에서 ALT와 암컷 100 mg/kg 투여군에서 ALP의 수치가 매체대조군에 비해 증가하였다. 이외에 암수 모든 투여군에서 시험물질 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다(Table 5).

부검 결과, 수컷의 25 및 200 mg/kg 투여군에서 고환 및 전립선의 위축이 관찰되었다. 이외에 암수의 모든 투여군에서 시험물질 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 장기중량 측정결과, 수컷의 25 mg/kg 및 200 mg/kg 투여군에서 매체대조군에 비해 전립선 및 고환의 중량이 다소 낮게 측정되었다. 암컷의 200 mg/kg 투여군에서 난소의 중량이 매체대조군에 비해 낮게 측정되었다(Table 6).

조직병리학적 검사 결과, 수컷의 경우 매체대조군을 제외한 모든 투여군에서, 암컷의 경우 200 mg/kg 투여

Table VI. Organ weights in male and female dogs treated with CJ-10882 for 2 weeks

Dose (mg/kg/day)	0					25					50					100					200				
	Male					Female																			
Body weight (g)	8240	8300	8570	8570	8100	7360	7220	7520	7890	7490															
Spleen (g)	20.4	24.9	26.4	29.0	21.6	33.9	24.7	22.5	21.8	27.0															
per body weight (%)	0.25	0.30	0.31	0.34	0.27	0.46	0.34	0.30	0.28	0.36															
Liver (g)	214	235	232	218	275	181	151	189	204	187															
per body weight (%)	2.59	2.83	2.71	2.54	3.40	2.46	2.09	2.51	2.58	2.50															
Adrenal glands-left (g)	0.29	0.40	0.37	0.39	0.41	0.32	0.34	0.36	0.38	0.45															
per body weight (%)	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01															
Adrenal glands-right (g)	0.31	0.36	0.42	0.37	0.45	0.34	0.31	0.36	0.34	0.46															
per body weight (%)	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01															
Kidneys-left (g)	18.2	21.5	23.6	20.1	23.1	19.3	18.2	17.7	19.5	16.4															
per body weight (%)	0.22	0.26	0.28	0.23	0.29	0.26	0.25	0.24	0.25	0.22															
Kidneys-right (g)	18.9	20.6	23.6	19.9	23.3	18.1	17.1	17.4	18.5	16.0															
per body weight (%)	0.23	0.25	0.28	0.23	0.29	0.25	0.24	0.23	0.24	0.21															
Heart (g)	71.9	62.3	77.8	66.8	72.2	67.4	59.8	63.4	71.4	66.8															
per body weight (%)	0.87	0.75	0.91	0.78	0.89	0.92	0.83	0.84	0.90	0.89															
Prostates (g)	2.71	1.48	5.75	4.06	1.60	-	-	-	-	-															
per body weight (%)	0.03	0.02	0.07	0.05	0.02	-	-	-	-	-															
Testes-left (g)	3.12	1.82	5.81	6.83	3.15	-	-	-	-	-															
per body weight (%)	0.04	0.02	0.07	0.08	0.04	-	-	-	-	-															
Testes-right (g)	3.32	1.96	5.54	6.57	2.54	-	-	-	-	-															
per body weight (%)	0.04	0.02	0.07	0.08	0.03	-	-	-	-	-															
Ovary-left (g)	-	-	-	-	-	0.36	0.25	0.30	0.32	0.20															
per body weight (%)	-	-	-	-	-	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00															
Ovary-right (g)	-	-	-	-	-	0.28	0.28	0.25	0.32	0.18															
per body weight (%)	-	-	-	-	-	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00															
Lung (g)	75.6	78.7	86.5	90.2	89.5	88.3	80.9	80.5	78.9	72.7															
per body weight (%)	0.92	0.95	1.01	1.05	1.11	1.20	1.12	1.07	1.00	0.97															
Brain (g)	65.0	60.1	74.4	82.3	73.2	65.8	80.4	67.8	77.3	62.7															
per body weight (%)	0.79	0.72	0.87	0.96	0.90	0.89	1.11	0.90	0.98	0.84															
Hypophysis (g)	0.04	0.05	0.07	0.02	0.06	0.07	0.06	0.03	0.06	0.02															
per body weight (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00															

Table VII. Histopathological findings in male and female dogs treated with CJ-10882 for 2 weeks

Dose (mg/kg/day)	0					25					50					100					200								
	Male					Female					Male					Female					Male					Female			
Kidney																													
Nephropathy	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1				
Mineralization	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Liver																													
Pericholangitis	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0				
Bile duct hyperplasia	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0				
Lung																													
Granulomatus inflammation	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Adrenal gland																													
Vacuolation	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
Gallbladder																													
Inflammation	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0				
Testes																													
Atrophy of seminiferous tubule	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Hypophysis																													
Cyst	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0				

군을 제외한 매체대조군 및 모든 투여군에서 담관주위염(pericholangitis)와 담관과형성(bile duct hyperplasia)이 관찰되었다. 또한 수컷의 매체대조군과 100 mg/kg 투여군에서 신장의 광물질침착(mineralization)이, 수컷의 200 mg/kg 투여군에서 신장의 신증(nephropathy)이 관찰되었다. 수컷의 25 및 200 mg/kg 투여군에서 폐의 육아종성염증(granuloma-tous inflammation), 수컷의 100 mg/kg 투여군에서 부신피질의 공포화(vacuolation), 수컷의 25 및 200 mg/kg 투여군에서 고환의 정세관위축(atrophy of seminiferous tubule)이 관찰되었다. 암컷의 매체대조군에서는 뇌하수체의 낭(cyst)이 관찰되었다(Table 7).

고 찰

시험물질 CJ-10882를 6.5개월령의 Beagle dog 암수 각각에 대하여 0, 25, 50, 100 및 200 mg/kg의 용량으로 14일간 반복 경구투여하여 동물의 사망과 일반증상 관찰, 체중변화의 측정, 사료섭취량의 측정, 안검사, 뇨검사, 혈액학적검사, 혈액생화학적검사, 부검소견관찰, 장기중량측정 및 조직병리학적검사를 실시하여 나타나는 독성을 관찰하였다.

시험결과 사망률, 안검사, 뇨검사 및 혈액학적검사에서 본 시험물질의 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 일반증상에서 구토, 유연 및 식욕부진이 그 정도 및 빈도에 있어서 용량상관성있게 관찰되었다. PDE IV 억제제들은 중추신경계에 영향을 미쳐 구토를 유발하는 것으로 알려져 있으며(Banner와 Page, 1995), 본 시험물

질이 PDE IV 억제제임을 감안해 볼 때 중추신경계에 영향을 미쳐 구토를 유발한 것으로 사료된다. 유연증상의 경우, 특히 PDE IV억제제의 일종인 rolipram을 10, 30 및 100 mg/kg으로 랫드에 2주간 연속투여하였을 때 모든 투여군에서 관찰되었다는 보고(Larson 등, 1996)를 감안해 볼 때, CJ-10882 역시 다른 PDE IV 억제제처럼 유연증상을 유발하는 것으로 추정된다. 체중변화에 있어서 암수 모두 용량상관성있게 감소하는 경향이 관찰되었는데, 이는 구토 및 유연등의 증상에 기인한 스트레스에 의해 나타난 결과로 판단된다. 혈액생화학적 검사에서 암수 모두 100 mg/kg 투여군에서 ALT의 수치와 암컷 100 mg/kg 투여군에서 ALP의 수치가 매체대조군에 비해 증가하였는데, 이 변화는 병리조직검사 결과 이와 연관된 병변이 관찰되지 않았으며, 암수 모두 200 mg/kg 투여군에서는 이상이 관찰되지 않아 시험물질의 투여와 관련이 없는 우연한 변화로 사료된다.

부검소견에서 전립선 및 고환의 위축이 수컷의 25 및 200 mg/kg 투여군에서 관찰되었다. 장기중량 측정에서도 매체대조군에 비해 전립선 및 고환의 중량이 감소하였고, 고환의 경우 조직병리검사 결과 정세관의 위축이 관찰되었다. 그러나 50 및 100 mg/kg 투여군에서 고환 및 전립선의 이상소견이 관찰되지 않았으며, 정세관 위축은 병변의 정도가 심하지 않아 시험물질의 직접적인 영향 보다는 개체별 탈육이나 성성숙의 차이에 기인한 결과로 사료된다.

조직병리학적 검사에서 암컷의 200 mg/kg 투여군과 수컷의 매체대조군을 제외한 모든 동물에서 담관주위염

과 담관과형성이 관찰되었다. 수컷의 경우 이러한 병변들이 투여군에서만 관찰되었으나 암컷의 경우 메체대조군에서도 동일한 소견이 관찰된 점으로 보아 시험물질에 의한 영향으로 판단되지 않았다. 수컷의 매체대조군과 100 mg/kg 투여군에서 신장의 광물질화와 수컷 200 mg/kg 투여군에서 신증이 관찰되었으나 암컷의 모든 투여군에서는 이들 소견이 관찰되지 않았고 병변의 정도가 심하지 않아 시험물질에 의한 영향보다는 우발적 소견으로 사료된다. 기타의 병변으로 뇌하수체의 낭, 폐의 육아종성염증, 부신피질의 공포화 등은 용량상관성이 없고 그 정도가 미약하여 시험물질 투여에 의한 변화로 사료되지 않는다.

이상의 결과에서 CJ-10882의 독성발현 양상은 일반적으로 type IV PDE 억제제가 나타내는 독성양상과 유사하여, 주로 50 mg/kg 이상의 투여군에서 중등도 이상의 유연 및 구토증상이 관찰되었고, 상기의 증상들은 용량이 증가할수록 정도가 심하고, 발현시간도 증가하였다.

천식억제제로 개발중에 있는 type IV PDE 억제제로서는 Tibenalast, Cilomilast, Arotylline 및 Roflumilast 등이 있으며, 대부분 임상 1상 또는 2상 단계에 있는 것으로 알려져 있다(Souness 등, 2000). CJ-10882는 천식 치료제 이외에도 폐의 염증 치료 및 평활근이완제 등의 여러 임상 적용증(dual function)을 갖는 약물로서 본 연구는 CJ-10882의 독성평가의 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 과학기술부에서 시행한 특정연구개발사업의 지원(과제번호: 2000-J-PC-01- B-13)에 의하여 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

- Banner K.H. and Page C.P. (1996). Anti-inflammatory effects of theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors. *Clin. Exp. Allergy*, **26**, 2-9.
- Banner K.H. and Page C.P. (1995). Theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors as anti-inflammatory drugs in the treatment of bronchial. *Eur. Respir. J.*, **8**, 996-1000.
- Larson J.L., Pino M.V., Geiger L.E. and Simeone C.R. (1996). The toxicity of repeated exposure to rolipram, a type IV phosphodiesterase inhibitor, in rats. *Pharmacol. Toxicol.*, **78**, 44-49.
- Souness J.E., Aldous D. and Sargent C. (2000). Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of cyclic AMP phosphodiesterase (PDE) type 4 inhibitors. *Immunopharmacology*, **47**, 127-162.
- Teixeira M.M., Gristwood R.W., Cooper N. and Hellewell P.G. (1997). Phosphodiesterase (PDE) 4 inhibitors: Anti-inflammatory drugs of the future. *Trends Pharmacol. Sci.*, **18**, 164-171.