

새로운 Cephalosporin계 항생제 IDC-7181의 랫드에 대한 단회 및 4주 반복 정맥투여 독성시험

장호송 · 황재식 · 신장우 · 정은용 · 신지순 · 이수해 · 이종성 · 강재훈¹
김기원¹ · 김윤배 · 남상윤 · 강종구*

충북대학교 수의과대학, ¹일동제약(주) 중앙연구소

Single and Four-Week Intravenous Toxicity Studies of a Novel Cephalosporin Antibiotic Agent, IDC-7181, in Rats

Hu-Song Zhang, Zai-Zhi Huang, Jang-Woo Shin, Eun-Yong Jung, Ji-Soon Sin,
Su-Hae Lee, Jong-Sung Lee, Jae-Hoon Kang¹, Kee-Won Kim¹,
Yun-Bae Kim, Sang-Yoon Nam and Jong-Koo Kang*

College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

¹Research Laboratories, Ildong Pharmaceutical Co., Ltd., Yongin 449-910, Korea

(Received February 4, 2002)

(Accepted May 24, 2002)

ABSTRACT : This study was performed to evaluate single and repeated-dose toxicities of a new cephalosporin antibiotic agent IDC-7181 in Sprague-Dawley rats. IDC-7181 was injected intravenously to rats at dose levels of 0, 3.2, 16, 80, 400 and 2,000 mg/kg/day for single-dose toxicity study and at dose levels of 0, 10, 50 and 250 mg/kg/day for 4-week repeated-dose toxicity study. In both studies, there were no dose-related changes in mortality, clinical signs, body weight changes, food and water consumption, ophthalmoscopy, organ weights, urine analysis, biochemical examination, and hematological findings of all animals treated with IDC-7181. Gross and histopathological findings revealed no evidence of specific toxicity related to IDC-7181. These results suggest that the intravenous maximum tolerated dose value of IDC-7181 may be over 250 mg/kg and LD₅₀ value may be over 2,000 mg/kg in rats.

Key Words : Single and repeated-dose toxicity, IDC-7181, Cephalosporin, Rats

1. 서 론

Cephalosporin계 항생제는 일반적으로 세포벽 합성효소

인 penicillin binding protein(PBP)에 결합하여 세균의 세포벽합성을 저해함으로써 항균력을 나타내며, 비교적 독성이 적고 구조 활성상관관계가 비교적 많이 알려진 물질이다(上田泰와 清水喜八郎, 1990). 최근에 cephalosporin계 항생물질들의 연구는 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 C-3와 C-7을 변화시킴으로써 항균 범위를 넓힐 수 있으며 β -lactamase에도 안정하다는 사실이 밝혀진바 있다(Gregory, 1982). 또한, 7-ACA의 C-3의 acetoxymethyl기의 acetoxy 대신 heterocyclic thiol, heterocyclic cathecol, vinyl 및 alkoxymethyl기로 치환시킨 강력한 항균력을 지니는 화합물의 개발이 진행되고 있고, 이중 TOC-39(Hanaki 등, 1995), E-1077(Watanabe와 Katsu, 1993) 및 YM-40220(Hara 등, 1996)과 같은 3-vinyl cephalosporins는 *Staphylococcus aureus*를 포함한 그람양성균과 *Pseudomonas aeruginosa*를 포함한 그람음성균에 대해서 강력

*To whom correspondence should be addressed.

List of abbreviations : PBP, penicillin binding protein; 7-ACA, 7-aminocephalosporanic acid; TOC-39, 7-[2-hydroxyimino-2-(aminothiazol-4-yl)acetoamide]-3-[2-(1-carbamoylmethyl-4-pyridino)thiovinyl]-3-cephem-4-carboxylate; E-1007, 3-aminopropenyl-7-fluoromethoxyiminothiadiazolylcephem; YM-40220, 7 beta-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-(fluoromethoxyimino)acetamido]-3-[(E)-2-(S)-2,2-dimethyl-5-isoxazolidinovinyl]-3-cephem-4-carboxylate; SD, Sprague-Dawley; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hgb, hemoglobin; Hct, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; TG, triglyceride; T-protein, total protein; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatinine kinase; T-bilirubin, total bilirubin; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; LDH, lactate dehydrogenase.

한 항균활성을 보여주는 것이 알려졌다. 최근 개발된 IDC-7181은 C-3 side chain에 2개의 vinyl groups를 가지고 있는 제4세대 주사용 quaternary ammoniopropenyl cephalosporins(IDC-7181)는 그람양성균 및 그람음성균 등 여러 세균에 대한 항균스펙트럼이 강화되어 광범위한 항균효과를 가지고 있으며, 특히 난치성인 녹농균에 대한 항균작용도 뛰어나 *in vitro*에서의 항균활성 및 *in vivo*에서 전신감염에 우수한 항균작용이 있다는 것이 밝혀졌다(Kang 등, 1998). 이에 본 연구에서는 일동제약(주)에서 개발된 IDC-7181에 대한 안전성 평가의 일환으로 단회투여 시와 반복투여 시 나타날 수 있는 독성을 질적·양적으로 평가하고자 IDC-7181의 랫드에 대한 단회 및 4주 반복투여 정맥독성시험을 의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시, 제1999-61호)에 준하여 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

본 시험에 사용한 IDC-7181은 일동제약(주)으로부터 제공받아 사용하였다. IDC-7181은 옅은 황색 분말로서 기밀 용기에 넣어 냉장 보관하였고, 투여직전 생리식염수에 용해시킨 후, 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

2. 실험 동물 및 사육환경

본 시험에 사용한 Sprague-Dawley(SD)계 랫드는 (주)샘타코(경기도 오산시)로부터 5~6주령의 암·수 각각 90마리를 입수한 후 1주일간 검역과 순화·사육을 거쳐 건강한 동물만을 실험에 이용하였다. 본 시험의 사육환경은 온도 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 환기회수 10~12회/hr, 조명시간 12 hrs, 조도 150~300 lux로 설정된 충북대학교 수의과대학 실험동물실에서 실시되었다. 사료는 실험동물용 고형사료(삼양사료, 대전)를, 음수는 상수도를 자유섭취 시켰다.

3. 투여량 설정과 시험군의 구성

1) 단회투여 독성시험

IDC-7181의 정맥투여시 임상용량은 아직 알려져 있지 않다. 따라서 정맥투여시 투여량의 산출은 투여직전의 랫드의 체중을 기준으로 하여, 성인의 경구에서의 1일 예상임상용량[10 mg/kg(500 mg/50 kg)]의 200배인 2,000 mg/kg(투여액량 : 5 ml/kg)을 정맥투여에서의 고용량군으로 하고, 이 용량을 기준으로 하여 일정공비($\times 0.2$)로 5개의 정맥투여의 용량군(3.2, 16, 80, 400, 2,000 mg/kg)을 설정하였다. 용매대조군에는 생리식염수만을 투여하였다.

시험군의 구성은 선발된 암·수 각각 30마리의 동물을 군간 체중이 고르게 5개의 용량군과 1개의 대조군으로 하여 군당 암·수 각각 5마리씩 배치하였다. 평균체중은 수컷은 170 ± 10 g, 암컷은 160 ± 7 g 범위였다.

2) 4주 반복투여 독성시험

투여량의 산출은 시험물질을 투여직전에 랫드의 체중을 기준으로 하여 고용량군에는 성인의 경구에서의 1일 예상 임상용량[10 mg/kg(500 mg/50 kg)]의 25배인 250 mg/kg(투여액량 : 1 ml/kg)으로 설정한 다음, 이 용량을 기준으로 일정공비($\times 0.2$)로 산정한 3개의 용량군(10, 50, 250 mg/kg)을 설정하였다. 용매대조군에는 생리식염수만을 투여하였다.

시험군의 구성은 선발된 암·수 각각 40마리의 동물을 군간 체중이 고르게 3개의 용량군과 1개의 대조군으로 하여 군당 암·수 각각 10마리씩 배치하였다. 평균체중은 수컷은 177 ± 5 g, 암컷은 149 ± 5 g 범위였다.

4. 투여방법 및 투여기간

투여경로는 인체 적용경로가 정맥이므로 정맥독성의 유무를 검색하기 위하여 꼬리정맥내에 투여하였다. 투여기간은 단회투여 독성시험에서는 시험물질을 시험개시시 1회 투여하였고, 4주 반복투여 독성시험에서는 시험물질을 1일 1회 주당 7회 4주 연속으로 투여하였다.

5. 관찰 및 검사항목

1) 단회투여 독성시험

(1) 일반증상 및 폐사의 관찰 : 투여 당일에는 12시간까지 매시간마다 일반상태를 관찰하고, 투여 다음날부터 14일까지는 매일 1회씩 일반상태의 변화, 중독증상, 운동성, 외관, 자율신경 및 사망동물의 유무를 주의 깊게 관찰하였다.

(2) 체중변화 : 모든 동물에 대하여 투여직전과, 투여 7일 후 및 부검직전인 14일에 3회 체중을 측정하였다.

(3) 부검 : 시험종료시 생존동물은 에테르 마취로 방혈·회생시켜 육안적으로 모든 장기를 검사하였다. 또한 10% 중성포르말린용액에 고정 후 일반적인 파라핀 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin염색을 한 후 그 소견을 관찰하였다.

2) 4주 반복투여 독성시험

(1) 일반증상 및 폐사의 관찰 : 시험기간 중에 1일 2회 실시하였다. 관찰방법은 일반 임상증상의 종류와 그 정도 등을 기록하였다.

(2) 체중변화, 사료섭취량 및 음수량 측정 : 시험기간 중

체중은 주 1회 투여직전에 실시하였으며, 사료 섭취량은 모든 동물에 대하여 사육케이지별로 사료섭취량과 사료잔량을 투여종료일까지 매주 1회씩 4주간 측정하여 군당 사료섭취량(g/group/day)을 산출하였다. 음수섭취량은 모든 동물에 대하여 사육케이지별로 급수총량과 급수잔량을 투여종료일까지 매주 1회씩 4주간 측정하여 군당 음수섭취량(ml/group/day)을 산출하였다.

(3) 안과학적 검사 : 모든 시험동물에 대하여 투여최종일에 안과학적 검사를 실시하였다. 검사는 육안 및 검안경으로 실시되며, 관찰 10분전에 산동제(Midorin P; 삼천제약, Japan)를 1~2방울 점안한 후 전안부, 중간투광체 및 안저의 각각에 대해서 실시하였다.

(4) 뇨검사 : 모든 시험동물에 대하여 투여최종일에 뇨검사를 실시하였다. 뇨검사는 Combur-¹⁰ test[®](Boehringer Mannheim, Germany)를 이용하여 specific gravity, pH, leukocyte, nitrite, protein, glucose, ketone, urobilinogen, bilirubin, blood 및 hemoglobin치를 검사하였다.

(5) 혈액학적 검사 : 부검시에 모든 시험동물에 대하여 혈액학적인 검사를 실시하였다. 부검전일 20~24시간 절식시킨 동물에 대하여 에테르 마취하에 복대정맥으로부터 채혈해서 얻은 혈액의 일부를 EDTA로 항응고 처리한 vial(녹십자의료공업)에 넣어 잘 보관한 다음, 3시간 이내에 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 헤마토크리트치(Hct), 혈색소량(Hgb), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC) 및 혈소판수(PLT)를 자동혈구측정기(Celltac α ; NIHON KODEN, Japan)를 이용하여 측정하였다. 백혈구백분율은 혈액도말 표본을 제작하여, Wright-Giemsa염색을 실시한 후에 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil), 림프구(lymphocyte), 단핵구(monocyte)의 백분율을 현미경 하에서 산정하였다. 망상적혈구검사는 methylene blue 염색을 한 후 광학현미경으로 검정하였다. 혈액응고시간에 있어서 prothrombin time(PT)과 activated partial thromboplastin time(APTT)을 측정하기 위하여 채취한 일부 혈액(Sodium citrate : blood = 1 : 9)을 원심분리(3,000 rpm, 10분)하여 얻은 혈장으로 자동응고시간측정기(ACL100 Instrumentation Laboratory, Italy)를 이용하여 측정하였다.

(6) 혈청생화학적 검사 : 혈청생화학적 검사는 부검전일 20~24시간 절식시킨 동물을 에테르 마취하에 복대정맥에서 채혈해서 얻은 혈액을 실온에 30분간 방치하여 응고시킨 다음, 원심분리(3,000 rpm, 15분) 해서 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase(ALP), triglyceride(TG), cholesterol, glucose, total protein(T-protein), albumin, blood urea nitrogen(BUN), creatine kinase(CK), creatinine, total bilirubin(T-bilirubin), γ -glutamyl transpeptidase(GGT),

phosphorous(P), lactate dehydrogenase(LDH), albumin/globulin(A/G) ratio, calcium치를 자동분석기(Express Plus; Chiron, USA)를 이용하여 측정하였고, 전해질분석기(644 Na⁺/K⁺/Cl⁻ Analyzer; Chiron, England)를 이용하여 sodium (Na⁺), potassium(K⁺), chloride(Cl⁻)를 측정하였다.

(7) 부검 및 장기중량 측정 : 시험종료 후 모든 생존동물에 대하여 에테르 마취하에 방혈·치사시켜 육안적으로 장기를 검사하였다. 또한, 모든 시험동물에 대하여 심장, 간장, 비장, 신장(좌, 우), 부신(좌, 우), 고환(수컷 : 좌, 우), 난소(암컷 : 좌, 우), 뇌 및 뇌하수체, 폐장, 가슴샘, 갑상샘, 전립샘, 침샘, 정낭샘 및 자궁의 중량을 측정하였다.

(8) 병리조직학적 검사 : 모든 시험군에 대하여 피부, 유선, 림프절, 침샘, 골 및 골수(홍골, 대퇴골), 가슴샘, 기관, 폐, 기관지, 심장, 갑상샘, 부갑상샘, 혀, 식도, 위, 십이지장, 소장, 대장, 간장, 췌장, 비장, 신장, 부신, 방광, 정낭샘, 전립샘, 고환, 난소, 자궁, 질, 뇌, 뇌하수체, 척수, 안구 및 그 부속기에 대하여 장기를 채취한 다음 10% 중성포르말린용액에 고정시켰다. 충분한 고정을 거친 모든 장기조직은 파라핀 포매기에서 포매하여 마이크로톰(Leica 820; Sweden)으로 4 μ m 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색을 하여 광학현미경으로 검사하였다.

6. 통계학적 분석

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적분석은 one-way analysis of variance(ANOVA)에서 유의차가 인정되는 F값이 관찰 될 때, 대조군과 각 시험군과 비교하기 위하여 Dunnett's *t*-test를 하였으며, 발생병변의 빈도는 χ^2 (Chi-square) 검정을 실시하였다.

III. 결 과

1. 단회투여 독성시험

1) 일반증상 및 사망율

본 시험물질은 성인에서의 예상임상용량의 약 200배인 체중 kg 당 2,000 mg을 랫드에 정맥투여시, 시험 전기간을 통하여 사망예가 관찰되지 않아 개략의 치사량의 산정은 불가능하였다. 시험물질 투여직후, 암·수 고용량군의 일부에서 운동량감소 소견이 관찰되었으나, 곧 회복되었다. 이후 시험 전기간을 통하여 시험물질을 투여한 암·수 모든 투여군에서 본 시험물질에 의한 특이한 임상증상은 관찰되지 않았다(Table 1).

2) 체중변화

시험 전기간을 통한 정맥투여에 있어서 암·수 모두에

Table 1. Mortality and clinical signs in rats injected intravenously once with IDC-7181

Items	Dose (mg/kg B.W)	Final mortality		Clinical signs	
		Male	Female	Male	Female
Groups	0	0/5	0/5	-	-
	3.2	0/5	0/5	-	-
	16	0/5	0/5	-	-
	80	0/5	0/5	-	-
	400	0/5	0/5	-	-
	2,000	0/5	0/5	-	-

Values are expressed as number of dead animal/total number of animals.
 -: no clinical signs.

서 각 군간에 유의성 있는 체중변화는 인정되지 않았다 (Fig. 1).

3) 부검소견

부검결과, 모든 생존동물에서 본 시험물질의 투여에 기인한 것으로 사료되는 어떠한 유의할 만한 육안 병변은 관찰되지 않았다(Table 2).

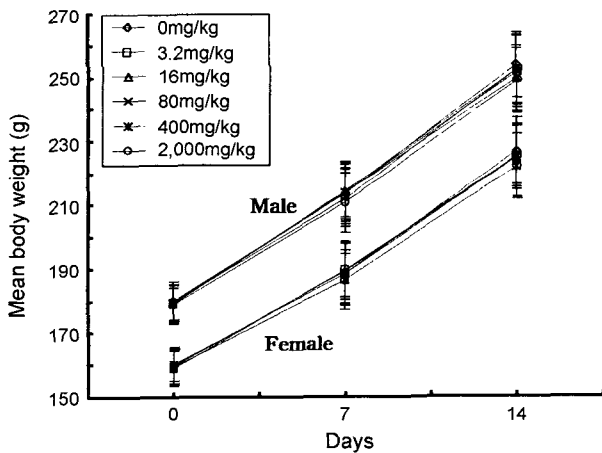


Fig. 1. Body weight changes in rats injected intravenously once with IDC-7181. Data are mean±S.D. (n = 5).

Table 2. Gross findings of necropsy in rats injected intravenously once with IDC-7181

Items	Dose (mg/kg B.W)	Sex	
		Male	Female
Groups	0	0/5	0/5
	3.2	0/5	0/5
	16	0/5	0/5
	80	0/5	0/5
	400	0/5	0/5
	2,000	0/5	0/5

Values are expressed as number of abnormal animal/total number of animals.

Table 3. Mortality and clinical signs in rats injected intravenously with IDC-7181 for 4 weeks

Items	Dose (mg/kg B.W)	Final mortality		Clinical signs	
		Male	Female	Male	Female
Groups	0	0/10	0/10	-	-
	10	0/10	0/10	-	-
	50	0/10	0/10	-	-
	250	0/10	0/10	-	-

Values are expressed as number of dead animal/total number of animals.
 -: no clinical signs.

2. 4주 반복투여 독성시험

1) 일반증상 및 사망율

시험기간 동안 대조군을 포함한 시험물질투여군 모두에서 특기할 만한 임상증상은 관찰되지 않았으며, 폐사 및 빈사동물 또한 시험 전기간을 통하여 관찰되지 않았다(Table 3).

2) 체중변화

투여 21일째 수컷 250 mg/kg 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 체중의 감소가 관찰되었으나($P < 0.05$), 그 밖의 투여일과 모든 처치군 및 대조군에서 유의할 만한 체중의 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

3) 장기중량변화

수컷의 경우, 절대중량에 있어서 10 mg/kg 투여군 및 250 mg/kg 투여군의 뇌에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었으나($P < 0.05$), 상대중량비에서는 유의성 있는 변화는 인정되지 않았다. 상대중량에 있어서 50 mg/kg 투여군에서는 뇌와 폐장에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다($P < 0.05$). 암컷의 경우, 절대장기

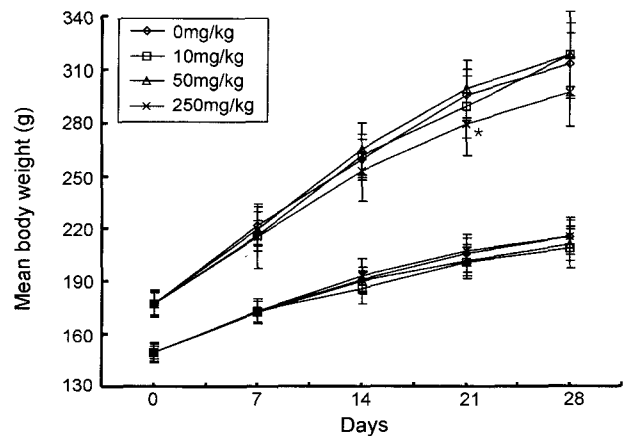


Fig. 2. Body weight changes in rats injected intravenously with IDC-7181 for 4 weeks. Data are mean±S.D. (n = 10). Significantly different from control group (0 mg/kg) at * $P < 0.05$.

Table 4. Absolute and relative organ weights of rats injected intravenously with IDC-7181 for 4 weeks (unit : g)

Absolute weight Relative weight (%)		Male				Female			
		0 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg	250 mg/kg	0 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg	250 mg/kg
Testis or ovary	left	1.65±0.14	1.60±0.12	1.66±0.06	1.62±0.13	0.07±0.01	0.06±0.01	0.07±0.01	0.07±0.01
	(%)	0.56±0.05	0.55±0.05	0.55±0.04	0.56±0.05	0.03±0.00	0.03±0.00	0.03±0.00	0.03±0.00
	right	1.65±0.13	1.63±0.15	1.60±0.33	1.60±0.11	0.07±0.00	0.06±0.01	0.07±0.01	0.07±0.01
	(%)	0.56±0.04	0.56±0.06	0.54±0.12	0.55±0.04	0.04±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.04±0.00
Hypophysis									
	(×10)	0.01±0.01	0.09±0.01	0.10±0.09	0.09±0.01	0.13±0.02	0.13±0.02	0.14±0.02	0.13±0.02
	(%, ×10)	0.03±0.01	0.03±0.00	0.03±0.00	0.03±0.00	0.06±0.01	0.07±0.01	0.07±0.01*	0.06±0.01
Brain									
	(%)	2.09±0.10	1.96±0.15*	2.00±0.10	1.98±0.09*	1.77±0.13	1.82±0.06	1.86±0.09	1.83±0.12
	(%)	0.71±0.04	0.68±0.05	0.67±0.04*	0.69±0.05	0.88±0.10	0.92±0.06	0.95±0.07	0.91±0.07
Thymus									
	(%)	0.59±0.12	0.65±0.13	0.65±0.16	0.66±0.15	0.41±0.08	0.42±0.08	0.41±0.06	0.44±0.08
	(%)	0.20±0.05	0.23±0.04	0.22±0.05	0.23±0.05	0.20±0.04	0.21±0.03	0.21±0.03	0.22±0.02
Heart									
	(%)	1.16±0.09	1.14±0.06	1.13±0.06	1.09±0.08	0.76±0.06	0.77±0.06	0.77±0.07	0.83±0.05*
	(%)	0.39±0.02	0.39±0.02	0.38±0.02	0.38±0.02	0.38±0.02	0.39±0.03	0.39±0.03	0.41±0.02**
Lung									
	(%)	1.54±0.08	1.54±0.15	1.44±0.18	1.46±0.15	1.19±0.11	1.30±0.31	1.21±0.07	1.36±0.25
	(%)	0.52±0.03	0.53±0.05	0.48±0.05*	0.51±0.06	0.59±0.05	0.66±0.16	0.62±0.04	0.68±0.15
Liver									
	(%)	8.97±0.90	8.47±0.75	9.13±0.74	8.78±0.97	6.63±0.71	6.67±0.79	6.83±0.67	6.73±0.44
	(%)	3.05±0.17	2.93±0.20	3.04±0.13	3.04±0.17	3.27±0.21	3.38±0.27	3.46±0.28	3.34±0.17
Spleen									
	(%)	0.86±0.09	1.10±0.34	0.90±0.10	0.95±0.14	0.60±0.08	0.58±0.08	0.62±0.09	0.61±0.08
	(%)	0.29±0.03	0.38±0.11	0.30±0.04	0.33±0.06	0.29±0.03	0.29±0.03	0.31±0.04	0.30±0.04
Kidney									
	left	1.23±0.13	1.14±0.12	1.22±0.11	1.21±0.10	0.77±0.08	0.78±0.07	0.80±0.08	0.81±0.07
	(%)	0.42±0.03	0.39±0.03	0.41±0.03	0.42±0.03	0.38±0.03	0.39±0.03	0.41±0.03	0.40±0.04
	right	1.14±0.31	1.17±0.12	1.20±0.10	1.23±0.08	0.76±0.07	0.78±0.07	0.81±0.06	0.82±0.05*
	(%)	0.39±0.11	0.40±0.03	0.40±0.02	0.43±0.03	0.38±0.02	0.39±0.03	0.41±0.03**	0.41±0.03*
Adrenal gland									
	left								
	(×10)	0.25±0.05	0.25±0.04	0.26±0.05	0.25±0.04	0.33±0.05	0.28±0.06	0.30±0.06	0.30±0.04
	(%, ×10)	0.09±0.02	0.09±0.01	0.09±0.02	0.09±0.01	0.17±0.04	0.15±0.03	0.15±0.03	0.15±0.02
	right	0.25±0.05	0.25±0.05	0.25±0.03	0.27±0.04	0.33±0.08	0.29±0.08	0.30±0.06	0.31±0.05
	(%, ×10)	0.09±0.02	0.09±0.02	0.09±0.01	0.09±0.01	0.17±0.04	0.15±0.03	0.15±0.03	0.16±0.03
Thyroid gland									
	(×10)	0.09±0.03	0.10±0.03	0.10±0.02	0.09±0.02	0.08±0.03	0.08±0.03	0.09±0.03	0.08±0.03
	(%, ×10)	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.04±0.02	0.04±0.02	0.04±0.01	0.04±0.01
	(×10)	0.09±0.03	0.10±0.03	0.10±0.04	0.09±0.03	0.08±0.03	0.06±0.03	0.08±0.03	0.08±0.02
	(%, ×10)	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.02	0.03±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01
Submaxillary gland									
	(%)	0.62±0.08	0.56±0.08	0.57±0.07	0.62±0.07	0.42±0.04	0.42±0.04	0.43±0.03	0.47±0.03**
	(%)	0.21±0.03	0.19±0.03	0.19±0.02	0.21±0.03	0.21±0.02	0.21±0.02	0.22±0.02	0.24±0.02**
Prostate gland									
	(%)	0.72±0.22	0.57±0.21	0.63±0.24	0.58±0.23				
	(%)	0.24±0.07	0.19±0.07	0.21±0.07	0.20±0.08				
Epididymis									
	left	0.42±0.05	0.40±0.05	0.42±0.05	0.41±0.04				
	(%)	0.14±0.01	0.14±0.01	0.14±0.02	0.14±0.00				
	right	0.44±0.05	0.41±0.04	0.42±0.06	0.43±0.04				
	(%)	0.15±0.01	0.14±0.01	0.14±0.02	0.15±0.01				
Uterus									
	(%)					0.50±0.12	0.57±0.15	0.68±0.16*	0.64±0.25
	(%)					0.25±0.06	0.29±0.06	0.34±0.08**	0.32±0.12

Data are mean±S.D. (n = 10).

Significantly different from control group at * $P < 0.05$ or ** $P < 0.01$.

중량에서 250 mg/kg 투여군의 턱밑샘($P < 0.01$), 심장($P < 0.05$), 우측신장에서($P < 0.05$), 50 mg/kg 투여군에서는 자궁($P < 0.05$)이 대조군에 비하여 유의성 있는 증가가 인정되었다. 상대중량에 있어서 250 mg/kg 투여군의 심장($P < 0.01$), 우측 신장($P < 0.05$), 턱밑샘에서($P < 0.01$), 50 mg/kg 투여군에서는 우측 신장($P < 0.01$), 자궁($P < 0.01$) 및 뇌하수체에서 대조군에 비하여 유의성 있는 증가가 관찰되었다($P < 0.05$)(Table 4).

4) 사료섭취량과 음수량의 변화

군당 사료섭취량과 음수소비량에 있어서 암·수 모든 처치군과 대조군 사이에 시험기간 동안 유의성 있는 변화는 인정되지 않았다.

5) 안과학적 검사소견

시험 전기간을 통하여 모든 시험물질투여군에서 대조군에 비해 시험물질의 투여에 기인한 특기할만한 변화는 인

Table 5. Urine analysis in rats injected intravenously with IDC-7181 for 4 weeks

Parameters	Sex Dose (mg/kg)	Male				Female			
		0	10	50	250	0	10	50	250
Specific gravity	1.000								
	1.005						1		
	1.010	3		2				1	
	1.015	3			1	1	2	1	4
	1.020	3	5	8	5	1	6	6	5
	1.025	1	5		2	8	1	2	1
	1.030			2					
pH	5	1		3	1	2	3		5
	6	8		1	6	3	3		4
	7	1	4	5	3	4	3		5
	8		5	1		1	1		4
	9		1						
Leukocytes (leuko/ μ l)	0	10	191	91	10	10	10	10	10
	10~25								
	75								
	500								
Nitrite	netative positive	2	7	10	6	10	10	10	10
		8	3		4				
Protein (mg/dl)	0	1	6	7	4	5	9	8	8
	30	9	4	3	6	5	1	2	2
	100								
	500								
Glucose (mg/dl)	normal	10	10	10	10	10	10	10	9
	50								1
	100								
	300								
	1000								
Ketone	-	10	9	9	9	10	10	8	8
	+		1	1	1			2	2
	++								
	+++								
Urobilinogen (mg/dl)	0	10	10	10	10	10	10	10	10
	1								
	4								
	8								
	12								
Bilirubin (mg/dl)	-	10	10	10	10	10	10	9	10
	+							1	
	++								
	+++								
Blood (RBC/ μ l)	0	10	10	10	10	10	10	10	10
	5~10								
	50								
	250								
Hemoglobin (RBC/ μ l)	0	9	10	10	10	10	10	10	9
	5~10	1							1
	50								
	250								

RBC : red blood cell.

정되지 않았다.

6) 뇨검사 소견

암·수 모든 시험물질투여군은 대조군에 비해 시험물질 투여후의 각 측정항목에 있어서 뚜렷한 차이는 관찰할 수

없었다(Table 5).

7) 혈액학적 검사소견

혈액학적 검사에 있어서 수컷의 경우는 250 mg/kg 투여군에서 MCHC치($P < 0.01$)와 PLT치($P < 0.05$)에서, 50 mg/kg 투여군은 WBC치($P < 0.05$), Hgb치($P < 0.05$), MCH치($P < 0.01$) 및 MCHC치($P < 0.01$)에서, 10 mg/kg 투여군에서는 다만 Hgb에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다($P < 0.01$). 백혈구와 망상적혈구 백분율에서 유의성 있는 변화는 인정되지 않았으나, 혈액응고시간에 있어서는 50 mg/kg 투여군의 APPT시간에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 나타났다($P < 0.05$). 암컷의 경우에는 250 mg/kg 투여군에서 대조군에 비하여 MCH의 유의한 증가와 PT치의 유의한 감소가 나타났다($P < 0.05$). 백혈구와 망상적혈구 백분율에 있어서 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다(Table 6).

8) 혈청생화학적 검사소견

Table 7에 나타난 것처럼 수컷의 경우, 250 mg/kg 투여군에서는 ALT치($P < 0.01$), AST치($P < 0.01$), cholesterol치($P < 0.01$), glucose치($P < 0.01$), T-protein치($P < 0.01$), albumin치($P < 0.01$), BUN치($P < 0.01$), creatinine치에서($P < 0.05$), T-bilirubin치($P < 0.05$), phosphorus치($P < 0.01$) 및 calcium치($P < 0.01$), 50 mg/kg 투여군에서는 ALT치($P < 0.01$), cholesterol치($P < 0.01$), glucose치($P < 0.01$), T-protein치($P < 0.01$), albumin치($P < 0.01$), BUN치($P < 0.01$), creatine kinase치($P < 0.05$), creatinine치($P < 0.05$), phosphorus치($P < 0.01$), 및 calcium치에서($P < 0.05$), 10 mg/kg 투여군에서는 ALT치($P < 0.01$), glucose치($P < 0.05$), albumin($P < 0.05$), BUN치($P < 0.01$) 및 phosphorus치($P < 0.01$)에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 관찰되었다. 암컷의 경우, 250 mg/kg 투여군에서는 ALT치($P < 0.01$), cholesterol치에서($P < 0.05$), T-protein치($P < 0.01$), albumin치($P < 0.01$), BUN치($P < 0.01$), creatinine치($P < 0.01$) 및 phosphorus치($P < 0.01$), 50 mg/kg 투여군에서는 cholesterol치($P < 0.05$), T-protein치($P < 0.01$), BUN치($P < 0.01$), creatinine치($P < 0.01$), T-bilirubin치($P < 0.05$) 및 phosphorus치($P < 0.01$), 10 mg/kg 투여군에서는 ALP치($P < 0.01$), BUN치($P < 0.01$), creatinine치($P < 0.01$) 및 phosphorus치($P < 0.01$)에서는 유의성 있는 감소가 인정되었다. 또한, 250 mg/kg 투여군의 A/G ratio($P < 0.05$)와 50 mg/kg 투여군의 A/G ratio($P < 0.01$)에서 대조군에 비하여 유의성 있는 증가가 나타났다.

9) 부검소견

모든 생존동물의 도살·부검시, 암·수 모든 시험물질

Table 6. Hematological data in rats injected intravenously with IDC-7181 for 4 weeks

Sex Dose (mg/kg)	Male				Female			
	0	10	50	250	0	10	50	250
RBC ($\times 10^6/\mu l$)	7.2 \pm 0.2	6.9 \pm 0.6	7.2 \pm 0.3	7.4 \pm 0.2	6.9 \pm 0.3	6.9 \pm 0.3	6.7 \pm 0.7	6.7 \pm 0.3
Hgb (g/dl)	15.1 \pm 0.3	14.2 \pm 0.6**	14.5 \pm 0.5*	15.0 \pm 0.6	13.4 \pm 0.4	13.7 \pm 0.5	13.8 \pm 0.5	13.5 \pm 0.4
Hct (%)	41.6 \pm 1.3	39.8 \pm 4.5	41.9 \pm 1.3	43.0 \pm 1.6	41.7 \pm 1.7	42.4 \pm 1.5	40.8 \pm 3.4	42.0 \pm 1.1
MCV (fl)	57.3 \pm 1.0	57.4 \pm 2.5	58.4 \pm 1.4	58.1 \pm 0.7	60.7 \pm 0.5	61.8 \pm 1.8	61.5 \pm 2.3	62.2 \pm 1.9*
MCH (pg)	20.8 \pm 0.4	20.7 \pm 1.6	20.2 \pm 0.4**	20.3 \pm 0.6	19.6 \pm 0.4	20.0 \pm 0.5	20.9 \pm 2.6	20.0 \pm 0.7
MCHC (g/dl)	36.2 \pm 0.8	36.2 \pm 3.8	34.6 \pm 0.8**	35.0 \pm 0.8**	32.2 \pm 0.5	32.2 \pm 0.3	34.0 \pm 3.4	32.1 \pm 0.4
PLT ($\times 10^3/\mu l$)	782.4 \pm 76.5	761.7 \pm 156.8	718.6 \pm 57.1	642.0 \pm 136.4*	831.3 \pm 81.4	774.6 \pm 86.6	761.8 \pm 114.2	845.4 \pm 95.6
Reticulocyte (%)	1.7 \pm 0.4	1.7 \pm 0.3	1.7 \pm 0.4	1.7 \pm 0.3	1.6 \pm 0.4	1.6 \pm 0.4	1.6 \pm 0.3	1.7 \pm 0.4
PT (sec)	14.2 \pm 1.2	14.1 \pm 0.8	13.9 \pm 0.4	14.2 \pm 0.5	14.3 \pm 0.5	14.0 \pm 0.6	13.9 \pm 0.7	13.7 \pm 0.7*
APTT (sec)	24.6 \pm 2.4	26.5 \pm 2.5	21.8 \pm 2.2*	24.3 \pm 1.7	24.1 \pm 2.2	24.9 \pm 2.1	24.4 \pm 2.3	22.0 \pm 2.5
WBC ($\times 10^3/\mu l$)	7.6 \pm 2.7	7.8 \pm 1.8	5.0 \pm 1.2*	6.7 \pm 2.0	6.2 \pm 2.2	5.2 \pm 1.3	4.9 \pm 0.8	5.6 \pm 0.2
Neutrophil								
Band (%)	1.4 \pm 0.6	1.5 \pm 0.6	1.7 \pm 0.6	1.4 \pm 0.6	0.8 \pm 0.5	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.5	0.9 \pm 0.4
Segmented (%)	13.2 \pm 1.8	13.2 \pm 2.7	13.1 \pm 2.5	13.6 \pm 2.3	13.1 \pm 1.4	12.9 \pm 1.7	13.8 \pm 1.7	13.3 \pm 1.8
Eosinophil (%)	1.0 \pm 0.5	0.6 \pm 0.4	0.6 \pm 0.5	0.4 \pm 0.4	0.8 \pm 0.5	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.5	0.9 \pm 0.4
Basophil (%)	0.03 \pm 0.1	0.07 \pm 0.1	0.03 \pm 0.1	0.03 \pm 0.1	0.03 \pm 0.1	0.03 \pm 0.1	0.03 \pm 0.1	0.07 \pm 0.1
Lymphocyte (%)	83.1 \pm 1.8	83.3 \pm 2.6	83.1 \pm 2.5	83.0 \pm 2.6	83.2 \pm 2.6	83.5 \pm 2.1	83.1 \pm 2.1	82.8 \pm 2.1
Monocyte (%)	1.2 \pm 0.7	1.2 \pm 0.7	1.4 \pm 0.8	1.6 \pm 0.7	1.6 \pm 0.7	1.4 \pm 0.6	1.1 \pm 0.6	1.3 \pm 0.6

Data are mean \pm S.D. (n = 10).Significantly different from control group at * $P < 0.05$ or ** $P < 0.01$.

처치군과 대조군에서 시험물질 투여로 인한 특기할만한 이상소견은 관찰되지 않았다.

10) 병리조직학적 소견

신장의 뇨세관 간질에 세포침윤이 수컷 250 mg/kg 투여

군(2/10), 50 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)에서, 암컷 250 mg/kg 투여군(2/10), 50 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)에서 관찰되었으며, 뇨세관 상피의 공포변성은 수컷 250 mg/kg 투여군(1/10)과 대조군(1/10), 암컷 250 mg/kg 투여군(1/10)에서 나타났다. 간장의 sinusoid내 소

Table 7. Serological data in rats injected intravenously with IDC-7181 for 4 weeks

Sex Dose (mg/kg)	Male				Female			
	0	10	50	250	0	10	50	250
ALT (U/l)	60.3 \pm 11.3	46.0 \pm 6.0**	44.0 \pm 9.6**	40.3 \pm 10.7**	41.8 \pm 11.1	36.7 \pm 5.4	34.8 \pm 7.2	25.8 \pm 5.0**
AST (IU/l)	189.5 \pm 49.3	166.0 \pm 31.1	155.8 \pm 20.7	113.1 \pm 49.1**	158.5 \pm 25.9	137.3 \pm 20.8	173.5 \pm 107.0	97.0 \pm 17.4**
ALP(IU/l)	430.3 \pm 95.8	467.8 \pm 63.1	415.8 \pm 20.7	378.4 \pm 122.8	322.0 \pm 59.6	217.3 \pm 43.7**	216.0 \pm 43.7**	193.2 \pm 43.2**
TG (mg/dl)	73.4 \pm 15.1	69.0 \pm 22.1	64.0 \pm 13.8	58.5 \pm 23.6	104.7 \pm 39.1	99.5 \pm 32.7	133.5 \pm 50.4	99.8 \pm 52.7
Cholesterol (mg/dl)	95.8 \pm 10.9	86.1 \pm 8.7	83.6 \pm 7.2**	77.9 \pm 12.6**	91.8 \pm 18.3	88.5 \pm 7.7	77.3 \pm 9.1*	70.4 \pm 15.3*
Glucose (mg/dl)	154.1 \pm 29.8	117.5 \pm 30.2*	117.7 \pm 18.9**	120.8 \pm 16.1**	114.0 \pm 31.0	135.7 \pm 22.4	119.2 \pm 19.6	100.6 \pm 23.7
T-protein (g/dl)	7.5 \pm 0.5	7.1 \pm 0.5	6.6 \pm 0.5**	6.3 \pm 0.5**	7.8 \pm 0.8	7.4 \pm 0.3	6.7 \pm 0.4**	6.3 \pm 0.6**
Albumin (g/dl)	4.9 \pm 0.2	4.6 \pm 0.3*	4.3 \pm 0.2**	4.2 \pm 0.3**	4.8 \pm 0.3	4.6 \pm 0.3	4.5 \pm 0.3	4.1 \pm 0.4**
BUN (mg/dl)	25.3 \pm 3.7	18.4 \pm 2.6**	17.4 \pm 2.2**	16.3 \pm 2.4**	32.3 \pm 6.2	24.4 \pm 1.4**	20.8 \pm 2.0**	19.4 \pm 2.7**
CK (U/l)	956 \pm 353.2	1288 \pm 441.7	1379* \pm 360.2	1185 \pm 354.3	736 \pm 245.7	793 \pm 268.6	676 \pm 162.7	577 \pm 202.9
Creatinine (mg/dl)	0.53 \pm 0.05	0.51 \pm 0.03	0.48 \pm 0.04*	0.47 \pm 0.05*	0.79 \pm 0.12	0.61 \pm 0.06**	0.57 \pm 0.05**	0.47 \pm 0.08**
T-bilirubin (mg/dl)	0.27 \pm 0.11	0.24 \pm 0.08	0.22 \pm 0.12	0.17 \pm 0.05*	0.36 \pm 0.14	0.28 \pm 0.06	0.18 \pm 0.14*	0.29 \pm 0.07
GGT (U/l)	0.70 \pm 0.67	1.20 \pm 1.23	0.60 \pm 0.70	0.50 \pm 0.53	0.90 \pm 1.52	0.40 \pm 0.52	0.50 \pm 0.53	0.40 \pm 0.52
P (mg/dl)	9.8 \pm 0.7	8.9 \pm 0.4**	8.5 \pm 0.7**	8.1 \pm 1.0**	8.9 \pm 1.3	7.4 \pm 0.6**	6.9 \pm 0.7**	6.7 \pm 0.9**
LDH (U/l)	2579 \pm 899.2	3026 \pm 814.0	3069 \pm 812.6	2632 \pm 672.7	2565 \pm 859.3	2358 \pm 765.2	1939 \pm 465.5	1502 \pm 569.5**
A/G ratio	1.9 \pm 0.2	1.9 \pm 0.4	1.9 \pm 0.2	2.1 \pm 0.2	1.9 \pm 0.2	1.9 \pm 0.4	1.9 \pm 0.2**	2.1 \pm 0.2**
Calcium (mg/dl)	12.6 \pm 0.8	12.0 \pm 0.7	11.7 \pm 0.7*	9.0 \pm 2.7**	11.0 \pm 2.0	10.3 \pm 0.3	10.1 \pm 0.5	9.8 \pm 1.0
Na (mmol/l)	158.3 \pm 14.4	162.0 \pm 20.9	181.2 \pm 37.1	194.8 \pm 53.1	184.0 \pm 29.0	183.4 \pm 12.4	180.4 \pm 35.3	182.2 \pm 30.6
K (mmol/l)	5.6 \pm 0.7	5.9 \pm 1.0	6.5 \pm 1.2	6.0 \pm 1.36	6.5 \pm 1.7	5.8 \pm 0.6	6.0 \pm 1.0	5.6 \pm 1.0
Cl (mmol/l)	111.4 \pm 9.4	109.8 \pm 13.6	124.6 \pm 22.8	132.0 \pm 28.9	135.4 \pm 30.4	127.8 \pm 9.6	135.6 \pm 18.4	131.3 \pm 20.7

Data are mean \pm S.D. (n = 10).Significantly different from control group at * $P < 0.05$ or ** $P < 0.01$.

Table 8. Histopathological findings of rats injected intravenously with IDC-7181 for 4 weeks

Organs	Sex Dose (mg/kg) Number of animals	Male				Female			
		0	10	50	250	0	10	50	250
		10	10	10	10	10	10	10	10
Kidney									
Cell infiltration in interstitial tissue		1	0	1	2	1	0	1	2
Vacuolation of renal tubules		1	0	0	1	0	0	0	1
Spleen									
Follicular hyperplasia		0	0	0	1	0	1	0	2
Liver									
Microgranuloma		1	0	0	1	0	1	0	1
Vacuolation of hepatocytes		0	0	0	0	0	0	1	0
Cell infiltration in Glisson's sheath		1	2	1	0	1	0	0	2
Lung									
Thickening of alveolar wall		1	0	0	0	1	0	0	1

육아종형성(microgranuloma) 소견은 수컷 250 mg/kg 투여군(1/10)과 대조군(1/10), 암컷 250 mg/kg 투여군(1/10)과 10 mg/kg 투여군(1/10)에서 관찰되었다. Glisson's sheath에 경도의 세포침윤은 수컷 50 mg/kg 투여군(1/10), 10 mg/kg 투여군(2/10) 및 대조군(1/10), 암컷 250 mg/kg 투여군(2/10)과 대조군(1/10)에서 관찰되었다. 비장의 림프여포의 증생은 수컷 250 mg/kg 투여군(1/10), 암컷 250 mg/kg 투여군(2/10)과 10 mg/kg 투여군(1/10)에서 나타났다. 폐장의 폐포벽 비후는 수컷 10 mg/kg 투여군(1/10), 암컷 250 mg/kg 투여군(1/10)과 대조군(1/10)에서 관찰되었다. 그러나, 그 밖의 장기에 있어서 특기할만한 이상 소견은 인정되지 않았다(Table 8).

IV. 고 찰

본 연구에서는 일동제약(주)에서 개발된 IDC-7181의 임상 적용을 위한 비임상 안전성 평가의 일환으로 정맥투여에 의한 단회투여시 독성유무의 확인 및 반복투여시 발현될 수 있는 독성을 질적, 양적으로 평가하기 위하여 랫드를 이용하여 단회 및 4주간 반복 정맥투여독성시험을 실시하였다. 시험방법은 식품의약품안전청고시 제1999-61호 "의약품 등의 독성시험 기준(1999년 12월 22일 제정)"에 준하여 수행하였다.

단회투여 독성시험에 있어서 최고용량은 성인의 예상임상용량의 200배인 2,000 mg/kg으로 설정하여, 일정공비($\times 0.2$)로 5개의 용량군에 1회 정맥투여 하여 14일간 관찰한 결과, 모든 투여용량군에서 사망에는 전혀 관찰되지 않아 개략의 치사량의 산출은 불가능하였고, 일반적인 임상증상에서도 아무런 이상이 발견되지 않았으며, 대조군과 비교하여 체중변화나 모든 생존동물의 부검소견에서도 이상이 관찰되지 않았다.

4주간 반복정맥투여독성시험에 있어서도 랫드에 10, 50

및 250 mg/kg의 용량으로 주 7회, 4주간 총 28회 정맥투여 하여 임상증상, 체중변화, 사료섭취량, 음수소비량, 안검사, 뇨검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 육안적 검사 및 병리조직학적 검사 등을 수행한 결과, 시험종료까지 사망한 동물은 없었으며, 250 mg/kg 투여군의 체중이 대조군에 비하여 성장둔화되고, 다만 21일째에 유의성 있는 체중증가억제를 보였으나, 그 밖의 투여일과 모든 처치군은 대조군에 비해 유의성 있는 변화는 인정되지 않았다. 음수 및 사료섭취량에서도 특기할만한 변화는 없었다. 또한, 안검사와 뇨검사에서도 시험물질에 의한 변화는 인정되지 않았다.

혈액학적 검사에 있어서 수컷의 경우는 250 mg/kg 투여군의 MCHC치와 PLT치에서, 50 mg/kg 투여군의 WBC, Hgb, MCH, MCHC 및 APPT치에서 산발적으로 유의성 있는 감소가 인정되었으나, 백혈구와 망상적혈구 백분율에서는 유의성 있는 변화가 인정되지 않았다. 암컷의 경우에는 백혈구와 망상적혈구의 백분율에 있어서 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았으나, 다만 250 mg/kg 투여군에서 대조군에 비하여 MCH의 유의한 증가와 PT치의 유의한 감소가 인정되었다. 그러나 대부분의 검사치들이 모두 생리학적인 정상적인 범위내에 있었고, 암·수간에 차이도 인정되지 않았으며, 용량의존적인 경향도 관찰되지 않아 본 시험물질은 혈액학적 성상에 영향을 주지 않는 것으로 사료되었다.

혈청생화학적 검사에 있어서 수컷의 경우, 250 mg/kg 투여군에서는 ALT, AST, cholesterol, glucose, T-protein, albumin, BUN, creatinine, T-bilirubin, phosphorous 및 calcium치에서 대조군에 비하여 유의한 감소가 인정되었다. 50 mg/kg 투여군에서는 ALT, glucose, T-protein, BUN, creatine kinase 및 creatinine치에서, 10 mg/kg 투여군에서는 ALT, glucose, albumin, BUN 및 phosphorous치에서 대조군에 비하여 유의한 감소가 인정되었다. 암컷의 경우,

250 mg/kg 투여군에서는 ALT, cholesterol, T-protein, albumin, BUN, creatinine, 및 phosphorous치에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었으나, A/G ratio에서 대조군에 비하여 유의성 있는 증가가 인정되었다. 50 mg/kg 투여군에서는 cholesterol, T-protein, BUN, creatinine, T-bilirubin 및 phosphorous치에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었으나, A/G ratio에서는 대조군에 비하여 유의성 있는 증가가 인정되었다. 또한 10 mg/kg 투여군에서는 ALP, BUN치, creatinine 및 phosphorous치에서는 유의성 있는 감소가 인정되었다. 그러나 이상의 수치들이 표적장기의 독성지표를 나타내는 높은 항목치와는 달리 대부분의 항목치들이 대조군보다 낮은 수준으로 관찰되었고, 그 범위 또한 정상범위 안에 있어 IDC-7181은 혈청생화학적 성상에 영향을 주지 않는 것으로 사료되었다. 이러한 소견은 병리조직 소견과 일치되어 어떠한 장기에서도 표적장기의 손상과 관련된 특이할만한 변화는 인정되지 않았다.

장기중량에 있어서 수컷의 경우, 절대장기중량에 있어서 250 mg/kg 투여군 및 10 mg/kg 투여군의 뇌에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었으나, 상대장기중량에서는 유의성 있는 변화는 인정되지 않았다. 다만 50 mg/kg 투여군의 상대장기중량에 있어서 뇌와 폐장에서 대조군에 비하여 유의성 있는 감소가 인정되었다. 암컷의 경우, 절대장기중량에서 250 mg/kg 투여군의 턱밑샘, 심장 및 우측 신장과 50 mg/kg 투여군의 자궁이 대조군에 비하여 유의성 있는 증가가 인정되었다. 상대중량에 있어서 250 mg/kg 투여군의 심장, 우측 신장 및 턱밑샘과 50 mg/kg 투여군의 우측 신장, 자궁 및 뇌하수체에서 대조군에 비하여 유의성 있는 증가가 나타났다. 그러나, 유의차가 관찰된 장기에서 어떠한 병리학적인 변화도 인정되지 않아서 이러한 차이는 체중증가의 차이에 따른 단순한 결과로 사료되었다. 부검소견에 있어서 암·수 모든 처치군은 대조군에 비하여 시험물질투여와 관련된 특이할만한 육안적인 병변은 관찰되지 않았다.

병리조직학적 소견에 있어서도, 신장의 세뇨관 간질에 경도의 세포침윤 소견 및 공포형성, 간장의 sinusoid내에 소육아종형성(microgranuloma) 소견과 Glisson's sheath에 세포침윤, 폐장의 폐포벽 비후 등의 소견은 아급성·만성 독성 시험시 자주 유발되는 자연발생적인 병변으로서 암·수에서 산발적으로 나타났고, 또한 용량의존적으로 관찰되지 않았으며, 대조군에서도 고르게 관찰되어 IDC-7181의

정맥투여에 의한 독성변화는 아닌 것으로 사료되었다.

이상의 결과로부터 본 시험조건하에서 일동제약(주)의 IDC-7181은 랫드 암·수에 있어서 어떠한 단회정맥투여시 시험물질과 연관된 특이할만한 임상증상이 관찰되지 않았고, LD₅₀치는 암·수 모두 2,000 mg/kg 이상일 것으로 판단되었으며, 또한 4주반복 정맥투여 독성시험결과, 250 mg/kg의 용량으로 매일 4주 연속 정맥투여시에도 10%이내의 체중증가억제 내지 사망 예와 더불어 어떠한 독성변화도 인정되지 않아서 IDC-7181의 랫드에서의 최대내성용량(maximum tolerate dose)은 체중 kg 당 250 mg 이상일 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 일동제약(주) (보건복지부 보건과학기술개발사업)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Gregory, G.I. (1982): *Recent Advance in the Chemical of β -Lactam Antibiotics* (1st Ed.), Royal Society of Chemistry Press, London.
- Hanaki, H., Akagi, H., Yasui, M., Otani, T., Hyodo, A. and Hiramatsu, K. (1995): TOC-39, a novel parenteral broad spectrum cephalosporin with excellent activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 1120-1126.
- Hara, R., Sakamoto, K., Hisamichi, H. and Nagano, N. (1996): Structure-activity relationships of cephalosporins having a (dimethylisoxazolidinio) vinyl moiety at their 3-position, *J. Antibiotics (Tokyo)*, **49**, 1162-1171.
- Kang, J.H., Yu, S.W., Lee, S.Y. and Kim, K.W. (1998): Synthesis and biological activity of quaternary ammoniopropenyl cephalosporins having two vinyl groups, *J. Antibiotics*, **51**, 378-380.
- Watanabe, N. and Katsu, K. (1993): Affinity of E1077, a new cephalosporin, for penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and its antistaphylococcal activity, *J. Antibiotics (Tokyo)*, **46**, 1707-1715.
- 식품의약품안전청(1999): 의약품 등의 독성시험기준, 식품의약품안전청고시 제1999-61호.
- 上田泰와 清水喜八郎(1990): β -Lactam Antibiotics, 南江堂, Japan.