

## 복합항생제 SM-101(설박탐·메탐피실린)의 생식독성연구: 랫트 수태능력시험

정문구\* · 송시환 · 노정구

한국화학연구소 안전성연구부

### Reproductive Toxicity Study of SM-101(sulbactam · metampicillin): Fertility Study in Rats

Moon Koo CHUNG\*, Si Whan SONG and Jung Koo ROH

Korea Research Institute of Chemical Technology, Toxicology  
Research Center, P.O. Box 107, Yusung, Daejeon, Korea

(Received February 23, 1996; accepted February 29, 1996)

**Abstract** – A new composite antibiotic, SM-101(sulbactam · metampicillin), was at dose levels of 0, 250, 500 and 1000 mg/kg/day administered intravenously to Sprague-Dawley male rats from premating to mating period and to females from premating to early gestation period. Effects of test agent on general findings and reproductive performance of parent animals and embryonic development were examined. In male parents, two deaths occurred at 1000 mg/kg. The increase in kidney weight of the 1000 mg/kg group were also observed. The decrease in body weight and food consumption were found at 500 and 1000 mg/kg. The decrease in spleen weight were seen at 250, 500 and 1000 mg/kg. In female parents, three deaths were found at 1000 mg/kg. Mating performance and fertility of parent animals were not adversely affected by all doses tested. F1 fetuses showed no changes related to treatment of SM-101. The results show that the no effect dose level(NOEL) for general toxicity of parent animals is under 250 mg/kg/day and NOELs for reproductive capability and fetal development are over 1000 mg/kg/day.

**Keywords** □ SM-101(sulbactam · metampicillin), composite antibiotic, fertility study, rat

SM-101은 삼성제약공업(주) 연구소(서울특별시 성동구  
모진동 199-6)에서 개발중에 있는 복합항생제로서 sul-  
bactam sodium(설박탐 나트륨)과 metampicillin sodium(메  
탐피실린 나트륨)이 1:2의 비율로 배합된 물질이다.  
Sulbactam(SBT)은 penicillin 내성균주에서 생산하는  $\beta$ -lactamase의  
비가역적인 저해제로서(English 등, 1978), *Neis-  
seria gonorrhoeae*와 *Acinetobacter calcoaceticus* 등에 대  
해서 뛰어난 항균력을 갖고 있는 penicillin 기본핵의 유도체  
이다. SBT를  $\beta$ -lactam계 항생제와 병용하면 병용한 항생제  
의  $\beta$ -lactamase에 의한 분해를 방지해서 내성균에 대한 항  
균력이 증가된다(Retsema 등, 1980; Retsema 등, 1986). 현  
재 SBT와 ampicillin(AP)을 역가비 1:2로 혼합한 주사제가  
널리 사용되고 있다.

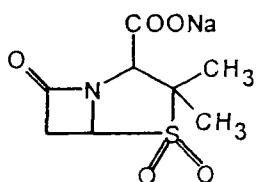
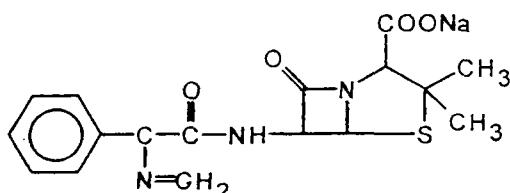
Metampicillin(MAP)은 AP와 formaldehyde의 축합반응으  
로 생성된 반합성 penicillin으로서 AP와 동등한 항균효과

를 가지고 있다(Retsema 등, 1986). MAP는 비경구투여시  
담즙으로의 배설이 크기 때문에 담석증 등의 수술 후에 사  
용되고 있다(Sutherland 등, 1972; Brogard 등, 1976; Pinget  
등, 1976; Brogard 등, 1985). MAP는 AP로 가수분해되기  
쉬운데 MAP의 가수분해속도는 pH에 영향을 받는다고 한  
다(Shimooka, 1988). MAP와 SBT의 동시투여도 AP와  
SBT의 동시투여처럼 MAP의 치료효과를 향상시킬 수 있  
다.

한편  $\beta$ -lactam계 항생제인 T-1982는 랫트에 있어서 수태  
능력의 저해를 유발하지 않았다고 한다(中田 등, 1982).

본 연구는 신약후보물질의 생식독성학적 스크리닝  
(reproductive-toxicological screening)의 일환으로서 복합항  
생제인 SM-101이 암수랫트의 일반상태 및 수태능력과 배  
아발생에 미치는 영향을 조사하기 위하여 실시하였다. 본  
시험은 의약품 등의 독성시험기준(국립보건안전원, 1988)  
과 일본독성시험기준(Yakugyo Jiho Co, 1984)에 준하여 실  
시하였다.

\* To whom correspondence should be addressed.

**Sulbactam Sodium****Metampicillin Sodium**

**Fig. 1.** Chemical structure of sulbactam sodium and metampicillin sodium.

## 실험방법

### 시험물질

본 시험에는 (주)삼성제약공업에서 합성한 SM-101(Lot No. SM-101-002)<sup>o</sup>] 사용되었다. SM-101(Fig. 1)은 복합항생제로서 설박탐 나트륨(sulbactam sodium)과 메탐피실린 나트륨(metampicillin sodium)<sup>o</sup> 1:2의 비율로 배합된 물질이고 분자량은 각각 255 및 383이며 적색분말로서 순도는 95% 이상이었다. SM-101은 희석비율이 낮을 경우 삼투압이 매우 높아지므로 7 ml/kg의 투여액량으로 생리식염수에 용해시켜 조제한 후 사용하였다.

### 실험동물 및 사육환경

본 시험에는 한국화학연구소 안전성연구부 실험동물육종실(대전직할시 유성구 장동 100)로 부터 입수한 Sprague-Dawley 랫(SPF)를 사용하였다. 5주령의 암수 각각 116마리를 입수한 후 수컷은 약 1주일간 그리고 암컷은 약 1개월간 검역과 순화사육을 거쳐 외견상 건강한 암수 각각 96마리를 선별해 시험에 사용하였다.

본 시험은 온도  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $50 \pm 10\%$ , 환기회수 13~18회/hr, 조명시간 12시간(오전 9시~오후 9시), 조도 200~300 Lux로 설정된 동물실에서 실시되었다. 시험기간 중 사료는 실험동물용 고형사료(제일사료(주))를 방사선조사(2.0 Mrad) 멀균하여, 그리고 물은 상수도를 자외선 유수 살균기로 소독시킨 후 자유선풍기로 흐르게 하여 사용하였다.

### 투여량의 설정과 시험군의 구성

랫트 아급성시험 성적 및 최기형시험의 투여용량을 참조하여 1000 mg/kg을 고용량으로 정하고 공비 2로 중용량 및 저용량을 500 및 250 mg/kg으로 설정하였으며 그 외에 매

**Table I.** Experimental design for fertility study of SM-101 in rats

Group	Dose (mg/kg/day)	Volume (ml/kg)	No. of animals	
			Male	Female
Control	0	7	24	24
SM-101	250	7	24	24
	500	7	24	24
	1000	7	24	24

체대조군을 두었다. 시험군의 구성은 Table I과 같다.

### 투여방법 및 투여기간

동물의 미정맥내로 25~26 G의 주사기를 이용하여 분당 2 ml의 속도로 수컷은 교배 60일전부터 교배성립시까지, 암컷은 교배 14일전부터 임신 7일까지 1일 1회 오전중에 연속투여하였다. 투여액량은 암수 모두 주 1회 측정한 체중을 기초로 산출하였다.

### 관찰 및 검사항목

#### 일반증상관찰

시험기간중 1일 1회 동물의 일반증상, 중독증상 및 사망유무에 관해서 관찰하였고 투여기간 중에는 투여전후로 1일 2회 관찰하였다.

#### 체중 및 사료섭취량 측정

시험기간중 체중은 교배전에는 암수 모두 주 1회 간격으로, 임신기간에는 임신 0, 7, 14 및 20일째에 측정하였다. 그리고 사료섭취량 측정은 모든 동물에 대하여 체중측정일에 사료를 급여한 후 익일 잔량을 측정하였다(단, 암컷동물에 있어서는 수컷동물과의 동거로 인하여 교배전일에 사료급여 후 익일 잔량을 측정하였고 임신 20일째에는 제왕절개로 인하여 임신 19일째에 급여 후 잔량을 챔).

#### 성주기 검사

암컷동물에 대하여 시험물질의 투여개시 전후 2주일간 씩 질도말검사를 실시하여 성주기의 규칙성과 기간을 조사하였다.

#### 교배의 판정

질전 또는 질도말시 정자를 확인한 날을 임신 0일로 정하였으며 임신 유무의 최종 판정은 제왕절개시 자궁의 착상흔적 유무에 따랐다.

#### 부검

시험에 사용된 모든 동물들은 부검하여 체표, 체강, 흉강 및 복강의 전장기에 대하여 육안적 검사를 실시하였다. 해부시기는 수컷은 교배종료 후, 암컷은 임신 20일째 그리고 교미 미확인 암컷동물은 최종동거일 이후이었다. 부검시간, 신장, 비장, 심장, 뇌, 부신, 정소, 정소상체, 전립선, 정낭선 및 난소의 중량을 측정하였다.

#### 제왕절개

각 군의 모든 암컷동물들을 임신 20일째에 제왕절개하여

임신황체수, 착상수, 생존태자수, 흡수배아(태자)수, 사망태자수, 생존태자의 성별, 생존태자의 개체별 체중 등을 조사하였다.

### 태자의 외표검사

생존태자를 자궁에서 적출한 후 즉시 외표이상의 유무에 대하여 관찰하고 원쪽 자궁각의 난소측에서 번호를 매겨 홀수번호는 골격검사에 그리고 짝수번호는 내장검사에 사용하였다.

### 골격검사

각 배당 생존태자를 5% 포르말린에 고정한 후 변형된 Dawson 법(Dawson, 1926)에 따라 골격표본을 제작한 후 골격이상 유무 및 골화상태에 대하여 검사하였다.

### 내부장기검사

각 배당 생존태자를 Bouin액에 고정한 후 두부 및 복부는 Wilson 법(Wilson과 Warkany, 1972), 흉부는 Nishimura 법(Nishimura, 1974)에 의하여 내부장기 이상유무를 검사하였다.

### 통계학적 분석

얻어진 시험자료에 대한 통계분석은 SAS 프로그램(SAS institute Inc., Ver. 6.04)을 이용하여 다중비교검정법을 실시하였다. 태자에 대한 시험자료는 한배에서 나온 태자들의 평균 체중과 빈도수(황체수, 흡수배아수, 사망태자수)를 이용하였고, 성비는 총 생존태자수에 대한 수컷생존태자수의 비율로 계산하여 분석하였다. 성주기 기간에 대한 분석은 각 용량별로 시험물질 투여효과를 보기위해 t-검정을 실시하였다. 통계학적인 유의성은 1% 혹은 5%에서 검사하였다.

## 실험결과

### 일반독성학적 영향

#### 수컷동물의 일반증상

전 시험기간동안 수컷동물에 대하여 일반증상 관찰을 실시한 결과, 대조군에서는 연변(soft faeces)이 4례, 안면부 창상이 1례 관찰되었고 250 mg/kg군에서는 연변이 24례, 안면부 창상이 2례 그리고 코주위 암적색 분비물이 1례 발견되었다. 500 mg/kg군에서는 연변이 24례, 눈주위 암적색 분비물과 꼬리끝의 부종(edema)이 각각 1례씩 나타났고 1000 mg/kg군에서는 연변이 24례, 눈주위 암적색 분비물이 2례 그리고 설사와 귀뒷부분의 탈모가 각각 1례씩 관찰되었다. 사망동물은 1000 mg/kg군에서 2례 발견되었는데, 이들은 사망전에 운동성 감소와 호흡율(respiration rate) 감소를 나타냈다.

상기 소견들중에서 모든 투여군의 전 동물에서 발견된 연변은 시험물질의 투여에 기인한 소견으로 사료되었으나, 250 mg/kg군에서 소수예로써 관찰된 안면부 창상과 코주

위 암적색 분비물, 500 mg/kg군과 1000 mg/kg군에서 소수 예로써 발견된 눈주위 암적색 분비물, 그리고 1000 mg/kg 군에서 1례 나타난 귀뒷부분의 탈모 등의 소견들은 투여보정에 의한 물리적 자극 등의 스트레스성인자에 기인한 소견으로서 시험물질에 의한 변화는 아니었다. 또한 500 mg/kg군에서 1례 관찰된 꼬리끝의 비후는 투여실수에 따른 혈관벽의 손상이 그 원인이었다. 그리고 1000 mg/kg군에서 발견된 2례의 사망동물의 출현은 시험물질의 영향으로 인정되었다.

#### 암컷동물의 일반증상

암컷동물의 경우 교배전 기간동안 모든 투여군의 전 동물에서 연변이 관찰되었다. 또한 대조군에서는 쪽측 안구파열(rupture of eyeball)이 1례 나타났고 1000 mg/kg군에서는 안면부 탈모가 3례 관찰되었다. 임신기간 동안에는 1000 mg/kg군에서 연변이 1례 그리고 안면부 탈모가 3례 관찰되었다. 사망동물은 1000 mg/kg군에서 교배전 기간동안 3례 발견되었으며 이들은 사망전에 수컷 사망동물과 마찬가지로 운동성 및 호흡율의 감소 소견을 나타냈다.

상기 소견들 중에서 1000 mg/kg군의 3례에서 관찰된 안면부 탈모는 시험물질과는 무관한 소견이었고 1000 mg/kg 군에서 3례 관찰된 사망동물의 출현은 시험물질의 투여에 기인한 것으로 판단되었다.

#### 수컷동물의 체중

수컷동물의 교배전 기간의 체중은 500 mg/kg군의 투여 후 28일째부터 56일째까지의 체중과 1000 mg/kg군의 투여 후 21일째부터 56일째까지의 체중이 통계학적으로 유의성 있는 감소를 나타냈는데, 이는 시험물질에 의한 변화로 인정되었다(Fig. 2).

#### 암컷동물의 체중

교배전 및 임신기간 동안의 암컷동물의 체중에 있어서 각 투여군과 대조군간의 유의차는 인정되지 않았다.

#### 수컷동물의 사료섭취량

수컷동물의 교배전 기간 동안의 사료섭취량은 250 mg/

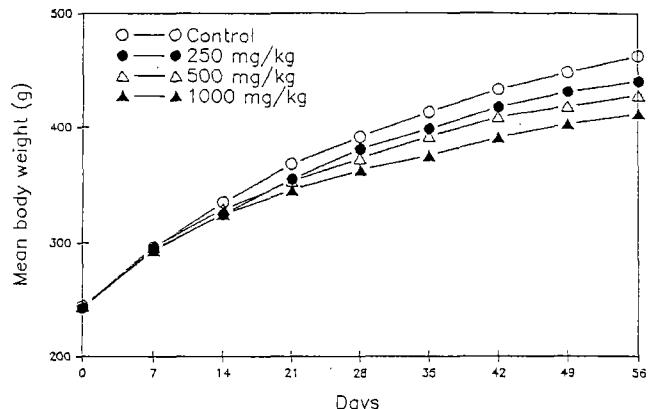


Fig. 2. Changes in body weights of male rats before mating.

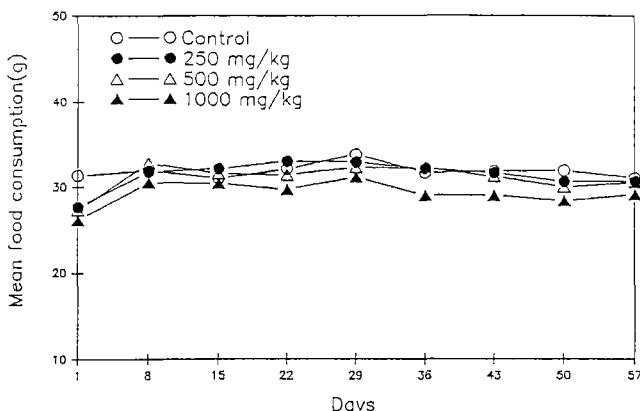


Fig. 3. Changes in food consumption of male rats before mating.

kg군에서는 투여 후 1일째에, 500 mg/kg군에서는 투여 후 1 및 50일째에 그리고 1000 mg/kg군에서는 투여 후 1, 22, 43 및 50일째에 통계학적으로 유의한 감소를 나타냈다(Fig. 3).

상기 소견들 중에서 투여 후 1일째에 모든 투여군에서 나타난 사료섭취량의 감소는 투여 스트레스에 기인한 소견으로 판단되었고, 그밖의 500 mg/kg군과 1000 mg/kg군에서 관찰된 변화들은 시험물질의 영향으로 인정되었다.

#### 암컷동물의 사료섭취량

암컷동물의 교배전 기간 동안의 사료섭취량은 250 mg/kg군에서는 투여 후 1 및 8일째에, 그리고 500 mg/kg군과 1000 mg/kg군에서는 투여후 8 및 14일째에 통계학적으로 유의성있는 감소를 나타냈다. 그리고 임신기간 동안에는 1000 mg/kg군의 임신 20일째 사료섭취량이 대조군에 비해 유의성있는 증가를 보였다.

상기 소견들 중에서 250 mg/kg군의 투여 후 1일째의 사료섭취량 감소는 용량상관성이 결핍되어 시험물질의 영향으로 인정되지 않았고, 250 mg/kg군에서 투여 후 8일째에 그리고 500 mg/kg군과 1000 mg/kg군에서 투여 후 8 및 14일째에 나타난 변화들은 투여 스트레스에 기인한 변화로 사료되었다. 또한 1000 mg/kg군의 임신 20일째 사료섭취량의 증가는 군내 몇몇 동물의 일시적인 사료섭취 증가에 기인한 것으로 판단되었다.

#### 수컷동물의 부검소견

수컷동물의 교배종료 후 부검시 대조군에서는 횡격막 탈장(diaphragmatic hernia), 정소위축, 정낭선위축, 전립선위축, 정소상체위축 및 우측 정소상체의 황색결절(nodule)이 각각 1례씩 관찰되었다. 250 mg/kg군에서는 이분비장(divided spleen)과 좌측 정낭선비대가 각각 1례씩 그리고 정소상체의 황색결절이 좌우 각각 2례씩 발견되었다. 500 mg/kg군에서는 뇌수증(hydrocephalus)이 1례, 우측 정소상체의 황색결절이 2례 관찰되었고, 1000 mg/kg군에서는 우측 정소상체의 황색결절이 2례 나타났다.

상기 소견들 중에서 모든 투여군에서 소수례씩 나타난 정소상체의 황색결절은 대조군에서도 1례 관찰되었는데, 동물의 연령과 관계있는 소견으로 알려져 있다. 그리고 250 mg/kg군에서 각각 1례씩 발견된 이분비장 및 좌측 정낭선비대와 500 mg/kg군에서 1례 관찰된 뇌수증은 SD 랫트에 있어서 자연발생적으로 나타나는 소견들로서 시험물질의 영향이 아니라고 판단되었다.

#### 암컷동물의 부검소견

암컷동물의 임신 20일째 부검시 500 mg/kg군에서는 비장의 불규칙적 지방성 표면이 1례 관찰되었고, 1000 mg/kg군에서는 간엽유착이 1례 발견되었다. 또한 사망동물에 있어서는 암적색 폐 및 기도내 적갈색 포말성액체 출현이 각각 1례씩 그리고 간장의 중간엽파열과 복강내 혈액응과(blood coagulum)가 각각 2례씩 관찰되었다.

상기 소견들 중에서 500 mg/kg군에서 1례 관찰된 비장의 불규칙적 지방성 표면과 1000 mg/kg군에서 1례 나타난 간엽유착은 자연발생적인 소견으로 사료되었고, 1000 mg/kg군에서 발견된 암적색 폐, 기도내 적갈색 포말성액체 등의 소견들은 사망동물에게서 흔히 관찰되는 사후변화(postmortem changes)로 사료되었다.

#### 수컷동물의 절대 및 상대장기중량

수컷동물의 부검시 측정한 주요장기의 절대중량에 있어서 1000 mg/kg군에서는 우측 신장의 통계학적 유의한 증가가 그리고 250, 500 및 1000 mg/kg군에서는 비장과 심장의 유의성있는 감소가 관찰되었다. 한편 상대중량에 있어서는 500 및 1000 mg/kg군에서 뇌, 신장, 우측 정소 및 좌측 정소상체의 유의성있는 증가가 발견되었고 250, 500 및 1000 mg/kg군에서는 좌측 정소와 우측 정소상체의 증가와 비장의 감소가 관찰되었다(Table II).

상기 소견들중에서 뇌, 좌측 신장, 정소 및 정소상체 중량의 증가와 심장 중량의 감소는 체중감소에 따른 상대적 증감으로 판단되었고, 250, 500 및 1000 mg/kg군의 비장중량의 감소와 1000 mg/kg군의 우측 신장중량의 증가는 시험물질의 투여에 기인한 변화로 인정되었다.

#### 암컷동물의 절대 및 상대장기중량

암컷동물의 부검시 측정한 주요장기의 절대중량에 있어서 1000 mg/kg군에서는 좌측 난소의 통계학적 유의한 감소가 관찰되었다. 한편 상대중량에 있어서는 500 mg/kg군에서는 우측 신장이 그리고 1000 mg/kg군에서는 좌측 신장이 유의성있는 증가를 나타냈다.

상기 소견들 중에서 500 mg/kg군에서 관찰된 우측 신장 중량의 증가는 용량상관성이 결핍되어 시험물질에 의한 영향으로 인정되지 않았고, 1000 mg/kg군의 좌측 난소중량의 감소와 좌측 신장중량의 증가는 군내 몇몇동물의 중량증감에 기인한 소견으로서 시험물질의 의한 변화는 아니라고 판단되었다.

**Table II.** Relative organ weights of male rats treated with SM-101

Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
No. of animals	24	24	23	22
Body weight	471.7±41.0	449.3±34.4	435.5±38.9**	419.2±40.0**
% Body weight				
Brain	0.439±0.039	0.452±0.033	0.468±0.043*	0.485±0.044**
Adrenal gland-left	0.007±0.001	0.007±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001
Adrenal gland-right	0.006±0.001	0.006±0.001	0.007±0.001	0.007±0.001
Liver	4.098±0.426	3.799±0.563	3.947±0.470	4.166±0.680
Spleen	0.225±0.040	0.172±0.018**	0.169±0.024**	0.182±0.024**
Kidney-left	0.384±0.032	0.382±0.033	0.430±0.039**	0.468±0.063**
Kidney-right	0.389±0.032	0.389±0.030	0.437±0.045**	0.482±0.047**
Heart	0.299±0.024	0.288±0.029	0.297±0.023	0.304±0.044
Testis-left	0.343±0.067	0.378±0.037*	0.385±0.043*	0.403±0.039**
Testis-right	0.345±0.069	0.383±0.039	0.409±0.108**	0.400±0.039*
Seminal vesicle	0.226±0.063	0.235±0.049	0.222±0.049	0.233±0.050
Prostate gland	0.136±0.037	0.138±0.036	0.135±0.025	0.160±0.042
Epididymis-left	0.119±0.018	0.128±0.018	0.131±0.018*	0.135±0.013**
Epididymis-right	0.119±0.018	0.133±0.015**	0.133±0.016**	0.142±0.017**

Values are Mean±S.D.(g), \*\*\* indicate significant difference at p<0.05 and p<0.01 levels when compared with the control group.

**Table III.** Changes in estrus cycle of female rats treated with SM-101

Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
No. of animals	18	20	14	17
Estrus cycle				
Before treatment	4.1±0.3	4.0±0.4	4.3±0.5	4.1±0.2
After treatment	4.2±0.5	4.2±0.6	4.2±0.4	4.1±0.4

### 생식능력에 미치는 영향

#### 성주기검사 성적

성주기의 기간에 있어서 각 투여군과 대조군간의 유의차는 인정되지 않았다(Table III). 그리고 대조군에서 250, 500 및 1000 mg/kg군의 순으로 투여전에는 각각 0, 4, 8 및 3례씩 그리고 투여 후에는 각각 6, 0, 4 및 4례씩 성주기의 불규칙성이 관찰되어 시험물질의 영향은 전혀 인정되지 않았다.

#### 교배성적

교미율, 수태율 및 임신율에 있어서 각 투여군과 대조군간의 유의차는 인정되지 않았다(Table IV).

#### 태자에 미치는 영향

##### 제왕절개성적

제왕절개시 조사된 착상전 배아사망율(pre-implantation loss), 태자사망율(fetal deaths), 산자수, 성비 및 태자체중은 모든 투여군에서 대조군과 비교하여 유의성을 나타내지 않았다. 태자의 외표소견은 500 mg/kg군에서 혼적미(vestigial tail)와 뇌탈출증(exencephaly)이 각각 1례씩 그리고 1000 mg/kg군에서 반구형 두부(dome-shaped head)가 1례 관찰되었는데, 발현율이 낮아서 시험물질의 영향으로

**Table IV.** Fertility data of parent animals treated with SM-101

Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
<b>MALE</b>				
No. of mated animals	23	24	23	21
Copulation index <sup>a</sup>	23/23 (100)	23/24 (95.8)	23/23 (100)	21/21 (100)
Fertility index <sup>b</sup>	22/23 (95.7)	22/23 (95.7)	21/23 (91.3)	21/21 (100)
<b>FEMALE</b>				
No. of mated animals	23	24	24	21
Copulation index <sup>a</sup>	23/23 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	21/21 (100)
Pregnancy index <sup>c</sup>	22/23 (95.7)	23/24 (95.8)	22/24 (91.7)	21/21 (100)

<sup>a</sup>No. of animals with successful copulation/No. of mated animals, <sup>b</sup>No. of impregnating animals/No. of animals with successful copulation, <sup>c</sup>No. of pregnant animals/No. of animals with successful copulation.

인정되지 않았다(Table V).

#### 내부장기검사

임신 20일째에 적출한 태자의 내부장기검사시 모든 군에서 어떠한 기형도 관찰되지 않았다(Table VI). 그리고 대조군에서는 요관확장(dilatation of the ureter)이 1례(0.7%) 나타났고 250 mg/kg군에서는 신우확장(dilatation of the renal pelvis)과 요관확장이 각각 1(0.7%) 및 4례(2.7%)씩 관찰되었으며, 500 mg/kg군에서는 신우확장과 요관확장의 복합변이가 1례(0.7%) 관찰되었다. 상기 소견들은 자연발생적인 소견들로서 시험물질에 의한 변화는 아니라고 판단되었다.

**Table V.** Caesarean section data of dams treated with SM-101

Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
No. of pregnant animals	22	23	22	21
Corpora lutea (Mean±S.D.)	15.36±2.10	15.17±1.83	15.05±2.52	15.05±1.56
Implantations (Mean±S.D.)	13.95±2.70	14.39±2.19	13.32±3.58	14.33±1.68
Preimplantation loss (%)	9.0	5.2	12.8	4.8
Fetal deaths (resorptions + dead fetuses)	25	23	11	29
Resorptions				
Total	25	23	11	29
Early	22	23	11	28
Late	3	0	0	1
Dead fetuses	0	0	0	0
Live fetuses				
Male/Female	138/143	137/171	144/138	138/135
Litter size (Mean±S.D.)	12.82±2.68	13.39±2.17	12.82±3.61	13.00±2.35
Fetal loss (%)	8.0	6.7	3.8	9.8
Sex Ratio (male/female)	0.97	0.80	1.04	1.02
No. of fetuses with external anomalies (%)	0	0	2 (0.7) <sup>a</sup>	1(0.4) <sup>b</sup>
Body weight of live fetuses				
Male (Mean±S.D.)	3.45±0.31	3.43±0.36	3.38±0.37	3.45±0.31
Female (Mean±S.D.)	3.29±0.30	3.30±0.34	3.26±0.42	3.26±0.35

<sup>a</sup>Vestigial tail, exencephaly, <sup>b</sup>Dome-shaped head.

**Table VI.** Visceral findings in fetuses from dams treated with SM-101

Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
No. of dams	22	23	21	21
No. of fetuses examined (Mean±S.D.)	135 (6.1±1.4)	150 (6.5±1.1)	135 (6.4±1.3)	131 (6.2±1.1)
No. of fetuses with variations (%)	1(0.7)	5(3.3)	1(0.7)	0
Dilatation of the renal pelvis	0	1	0	0
Dilatation of the ureter	1	4	0	0
Dilatation of the renal pelvis and ureter	0	0	1	0

### 골격검사

랫트태자의 골격소견은 신체의 기능장애 유발여부, 골화 정도 등에 따라서 기형(malformation), 변이(variation) 및 골화지연(retardation)으로 구분된다. 임신 20일째 적출한 태자의 골격검사시 대조군에서는 요늑(14th rib)과 비대칭 흉골분절(asymmetric sternebrae)[변이]<sup>a</sup> 5례(3.4%) 그리고 흉골분절의 이분(cleaved sternebrae), 흉추추체의 이분(bicentric thoracic vertebral body) 및 아령형 흉추추체(dumbbell-shaped thoracic vertebral body)[골화지연]<sup>a</sup> 9례(6.2%) 관찰되었다. 250 mg/kg군에서는 말늑골 단소(shortened 13th rib)[기형]<sup>a</sup> 3례(1.9%), 비대칭 흉골분절[변이]<sup>a</sup> 3례(1.9%) 그리고 흉골분절의 이분, 흉추추체의 이분

및 아령형 흉추추체[골화지연]<sup>a</sup>가 11례(7.0%) 나타났다. 500 mg/kg군에서는 말늑골 단소[기형]<sup>a</sup>가 1례(0.7%), 비대칭 흉골분절 및 파상형 늑골(wavy ribs)[변이]<sup>a</sup> 4례(2.7%) 그리고 흉골분절의 이분, 흉추추체의 이분 및 아령형 흉추추체[골화지연]<sup>a</sup>가 6례(4.2%) 관찰되었다. 또한 1000 mg/kg군에서는 비대칭 흉골분절[변이]<sup>a</sup> 1례(0.7%) 그리고 천문학장(enlarged fontanelle), 흉골분절의 이분, 흉추추체의 이분, 아령형 흉추추체 및 후두상골의 골화지연(delayed ossification of the os supraoccipitale)[골화지연]<sup>a</sup> 8례(5.6%) 발견되었다(Table VII).

상기한 소견들 중에서 250 mg/kg군과 500 mg/kg군에서 소수예로써 관찰된 말늑골 단소는 기형에 속하는 소견으로서 발현율이 낮고 용량상관성이 결핍되어 시험물질의 영향으로 인정되지 않았다. 변이 및 골화지연의 발현율은 모든 투여군에서 대조군과 비교하여 유의차를 나타내지 않았다. 그리고 흉골, 중수골, 중족골, 전후지의 기절골 및 천미추의 골화진행도에 있어서 각 투여군과 대조군간의 유의차는 인정되지 않았다.

### 고 칠

SM-101은 삼성제약에서 개발한  $\beta$ -lactam계 항생제로서 설박탐 나트륨과 메탈피실린 나트륨<sup>a</sup> 1:2의 비율로 배합된 복합물질이다. 이러한 SM-101을 0, 250, 500 및 1000 mg/kg의 용량으로 Sprague-Dawley 계통의 랫트에 수컷은 교배 60일전부터 교배성립시까지, 암컷동물은 교배 2주일

Table VII. Skeletal findings in fetuses from dams treated with SM-101

Dose (mg/kg)	0	250	500	1000
No. of dams	22	23	22	21
No. of fetuses examined (Mean±S.D.)	146 (6.6±1.4)	158 (6.9±1.2)	147 (6.7±1.7)	142 (6.8±1.3)
No. of fetuses with malformations (%)	0	3 (1.9)	1 (0.7)	0
Shortened 13th rib	0	3	1	0
No. of fetuses with variations (%)	5 (3.4)	3 (1.9)	4 (2.7)	1 (0.7)
14th rib (lumbar)	1	0	0	0
Asymmetric sternebrae	5	3	3	1
Wavy ribs	0	0	1	0
No. of fetuses with retardations (%)	9 (6.2)	11 (7.0)	6 (4.1)	8 (5.6)
Enlarged fontanelle	0	0	0	1
Cleaved sternebrae	1	6	1	2
Bicentric thoracic vertebral body	4	4	1	3
Dumbbell-shaped thoracic vertebral body	4	1	4	5
Delayed ossification of the os supraoccipitale	0	0	0	1
No. of ossification centers				
Sternebrae	4.94±0.50	5.02±0.58	4.92±0.98	4.87±0.64
Metacarpals in both forelimbs	6.91±0.57	6.75±0.60	6.80±0.78	6.76±0.60
1st phalanges in both forelimbs	0.10±0.28	0.01±0.04	0.01±0.06	0
Metatarsals in both hindlimbs	7.93±0.19	7.95±0.18	7.89±0.47	7.85±0.28
1st phalanges in both hindlimbs	0.03±0.15	0	0.04±0.17	0
Sacral and caudal vertebrae	7.64±0.36	7.49±0.49	7.34±1.05	7.36±0.52

전부터 임신 7일까지 정맥투여하여 암수동물의 일반상태, 수태능력 및 태자발생에 미치는 영향을 조사하였다.

모든 투여군의 전 동물에서 자주 관찰된 연변은 암수 모두 고용량군으로 갈수록 그 발생빈도와 정도가 증가하였는데, 이는 설박탐 암피실린 등과 같은 복합항생제의 투여시 야기되는 장내세균의 불균형에 기인한 일반적인 증상으로서(中田 등, 1982; Nabata 등, 1988), 본 시험물질에 의한 특이적인 독성증상으로 사료되지 않았다.

1000 mg/kg군에서 암수 각각 3 및 2례씩 발견된 사망례는 이들 개체들이 타동물보다 복합항생제인 SM-101에 더욱 민감하게 반응함으로서 쇼크사한 것으로 판단된다.

수컷동물의 체중 및 사료섭취량에 있어서 500 mg/kg군에서 투여 후 50일째에 그리고 1000 mg/kg군에서 투여 후 22, 43 및 50일째에 나타난 사료섭취량의 감소는 투여 스트레스로 다소 작용했을지 모르나 시험물질에 의해 야기된 식욕부진증(anorexia), 대사장애 등의 결과로서 이로 인해 500 mg/kg군의 투여 후 28일째부터 56일째까지의 체중과 1000 mg/kg군의 투여 후 21일째부터 56일째까지의 체중이 각각 감소한 것으로 판단된다.

모든 투여군의 수컷동물에서 나타난 비장증량의 감소는 시험물질의 투여액량 과다에 기인한 만성적 혈류(congestion)에 의해 혈액이 비장외의 조직으로 이행됨으로서 야기된 것으로 판단된다. 그리고 수컷 1000 mg/kg군에서 관찰된 우측 신장증량의 증가는 설박탐 암피실린의 랙트 만성독성시험(Nabata 등, 1988)에서도 나타난 소견으로

서 병리조직 소견이 없어서 단정하기는 어려우나 SM-101이 신장 세뇨관에 독성을 일으켜 나타난 것으로 사료되었다.

교미율, 수태율 및 임신율은 모든 투여군에서 대조군의 결과와 차이를 나타내지 않아 본 시험물질이 암수동물의 생식능력에 영향을 주지 않는 것으로 사료되었다. 그런데 SM-101과 같은  $\beta$ -lactam계 항생제인 T-1982에 대한 랙트 수태능력시험에서도 암수컷동물의 수태장애는 나타나지 않았다는 사실이 이미 보고된 바 있다(中田 등, 1982).

또한 제왕절개, 내부장기검사 및 골격검사에 있어서 시험물질의 투여에 기인한 것으로 판단되는 어떠한 소견도 관찰되지 않아 SM-101이 태자발생에 간섭(interference)하지 않음을 알 수 있었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 본 수태능력 시험에 의한 SM-101의 무해용량(no observed effect level)은 암수동물의 일반독성에 있어서 250 mg/kg 미만, 그리고 수태능력과 태자발생에 있어서는 1000 mg/kg 이상으로 사료된다.

### 감사의 말씀

시험물질 SM-101을 제공해 주신 (주)삼성제약공업과 본 시험을 수행하는데 기술적인 도움을 주신 김희연, 최규갑, 김종춘씨 그리고 통계처리 및 자료정리를 맡아주신 김정란 양께 감사를 드립니다.

### 참고문헌

- Brogard, J.M., Pinget, M., Adloff, M., Dorner, M. and Lavillaureix, J. (1976). Experimental and clinical pharmacology of metampicillin in the biliary tract. *J. Antimicrob. Chemother.* **2**, 363-371.
- Brogard, J.M., Pinget, M., Dorner, M. and Blickle, J.F. (1985). Biliary elimination of  $\beta$ -lactam antibiotics by the isolated perfused rabbit liver. *Liver* **5**, 147-155.
- Dawson, A.B. (1926). A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with Alizarin Red S. *Stain Technol.* **1**, 123-124.
- English, A.R., Retsema, J.A., Girard, A.E., Lynch, J.E. and Barth, W.E. (1978). CP-45899, a  $\beta$ -lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of  $\beta$ -lactams: Initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* **14**, 414-419.
- Nabata, H., Iijima, M., Yamada, S., Munehasu, S., Suzuki, M., Tachibana, M. and Ishiko, J. (1988). Acute, subacute, chronic toxicity and general pharmacological studies of sulbactam ampicillin. *Cancer Chemotherapy* **36**, 58-65.
- Nishimura, K. (1974). A microdissection method for detecting thoracic visceral malformations in mouse and rat fetuses. *Cong. Anom.* **14**(1), 23-40.
- Pinget, M., Brogard, J.M., Dauchel, J. and Lavillaureix, J. (1976). Biliary excretion of ampicillin, metampicillin and carbenicillin. *J. Antimicrob. Chemother.* **2**, 195-201.
- Retsema, J.A., English, A.R. and Girard, A.E. (1980). CP-45899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* and Bacteroids. *Antimicrob. Agents Chemother.* **17**, 615-622.
- Retsema, J.A., English, A.R., Girard, A.E., Lynch, J.E., Anderson, M., Brennan, L., Cimochowski, C., Faiella, J., Norcia, W. and Sawyer, P. (1986). Sulbactam/ampicillin: In vitro spectrum, potency and activity in models of acute infection. *Rev. Infect. Dis.* **8**, 9528-9534.
- Shimooka, K., Ito, M., Matsumoto, K., Niimi, H., Matsunaga, T. and Kawasaki, K. (1988). Sensitive high-performance liquid chromatographic-amperometric and microbiological assays for determining sulbactam in serum. *Chemother.* **36**, 81-89.
- Sutherland, R., Elson, S. and Croydon, E.A.P. (1972). Metampicillin: Antibacterial activity, absorption and excretion in man. *Cancer Chemotherapy* **17**, 145-160.
- Wilson, J. G. and Warkany, J. (1972). Teratology, Principles and Techniques. The university of Chicago press. pp. 1-277.
- Yakugyo Jiho Co. (1984). Toxicity Test Guideline: Collection of notifications related to the pharmaceutical affairs law (IV), Japan.
- 국립보건안전원(1988). 의약품 등의 독성시험기준, 국립보건 안전연구원, 예규 제 10호.
- 中田弘子, 中村昌三, 小前憲久, 潤本陽子, 高井明 (1982). T-1982の毒性試験 (第 5報). ラットにおける生殖試験. *Cancer Chemotherapy* **30**, 319-343.