

## Guinea Pig Maximization Test를 이용한 0.3% DA-5018 cream의 접촉성 알러지에 대한 연구

강경구 · 김동환 · 백남기 · 김원배\* · 양중익  
동아제약(주)연구소

### A Study on the Contact Allergic Skin Sensitization of 0.3% DA-5018 Cream, a Non-narcotic Analgesic Agent, with Guinea Pig Maximization Test

Kyung Koo KANG, Dong Hwan KIM, Nam Gi BAIK, Won Bae KIM and Junnick YANG

47-5, Sanggal-ri, Kiheung-up, Youngin-si, Kyunggi-do, Korea 449-900  
Research Laboratories, Dong-A Pharmaceutical Co. Ltd.

(Received October 18, 1996; accepted November 30, 1996)

**Abstract** - The aim of this study was to assess the allergenic potential of 0.3% DA-5018 cream, a non-narcotic analgesic agent, using a guinea pig maximization test. Five male and female guinea pigs in the experimental group were sensitized in two steps. First, 0.3% DA-5018 cream was injected intradermally, and 7 days later, the material was applied topically. After another 2 weeks test material was applied, the skin response was evaluated by visual observation. Five male and female guinea pigs served as cream base group, negative(untreated) group or positive (2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB) group, respectively. 0.3% DA-5018 cream provoked slight erythema in 1 out of 5 cases in male and female guinea pigs sensitized with 0.3% DA-5018 cream or cream base. The animals challenged with cream base also showed slight erythema in 1/5 female guinea pig sensitized with 0.3% DA-5018 cream or 2/5 male guinea pigs sensitized with cream base, respectively. Histologically, however, no indication of skin sensitization was observed in all of these cases. The positive control group was sensitized with 0.1% DNCB suspended in olive oil and challenged with 0.01% and 0.1% DNCB ointment, all the animal showed remarkable skin reactions and obvious skin sensitization reactions in a dose dependent manner. From the challenge test it was evident that 0.3% DA-5018 cream did not elicit positive skin reaction interpreted as delayed hypersensitivity reactions, compared with cream base or untreated control group. These findings indicate that allergenic side effects by 0.3% DA-5018 cream is not likely in the clinical use.

**Keywords** □ DA-5018 cream, non-narcotic analgesic agent, contact dermatitis, GPMT

사람의 피부와 직접 접촉하게 되는 약제나 화장품과 같은 물질은 피부에 대한 피부자극성, 접촉성 알러지 자극성 등의 피부 관련 독성 평가가 필요하다. 특히 경피로 적용하는 국소 도포용 소염 진통제와 같은 의약품은 임상에서 contact dermatitis, erythema, photosensitivity, pruritis, urticaria 따위의 부작용에 관하여 종종 보고 되고 있으므로 (Pigatto 등, 1993; Takeshi 등, 1993; Chlud, 1991) 이와 같은 적용경로를 가진 약물은 전임상 단계에서 피부 관련 부작용의 유무를 충분히 검토해야 한다. 동물을 이용한 접촉

성 알러지 자극성 시험에는 기니피그가 주로 이용된다. Draize 등(Draize 등, 1944)은 처음으로 기니피그를 이용한 Draize test를 고안하여 접촉성 알러지 자극성을 조사하였으며, 그 후 Magnusson과 Kligman은 피부 자극 유발을 촉진하기 위하여 Freund's complete adjuvant(FCA)를 사용하는 guinea pig maximization test(GPMT)법을 도입하였다(Magnusson과 Kligman, 1969). GPMT법은 접촉성 알러지 자극성을 나타내는 물질의 검출율이 좋고 위양성이나 위음성 반응이 적어 adjuvant를 사용하지 않는 다른 시험법에 비하여 우수하며 사람에서와 상관성 또한 우수하여 접촉성 알러지 자극성 평가에 상용되고 있는 시험법이다(Prince와 Prince,

\* To whom correspondence should be addressed.

1977; Marzulli와 Maguire, 1982).

DA-5018(N-{3-(3,4-Dimethylphenyl)propyl}-4-(2-aminoethoxy)-3-methoxy phenyl acetamide)은 동아제약(주) 연구소에서 postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, arthritis 등을 적응증으로 하여 연구중인 capsaicin 유도체인 국소 도포용 진통제이다. 본 시험은 임상 예정 사용농도인 0.3% DA-5018 cream의 접촉성 앨리지 자극성을 알아보기 위하여 GPMT를 실시하였다.

**재료 및 방법**

**시험물질**

시험물질인 0.3% DA-5018 cream과 cream base는 백색의 cream제로 본 연구소 제제연구실에서 공급받아 사용하였으며, Lot No.는 각각 C-138T1와 C-137T이었다. 양성대조물질은 피부 감각성을 가진것으로 널리 알려져 있는 2,4-dinitrochlorobenzene(Sigma, DNCB)을 사용하였다. 그외, 피내주사 부위의 감각성을 높이기 위하여 sodium lauryl sulfate(Sigma)를 사용하였으며, 면역보조제는 Freund's complete adjuvant(Sigma, FCA)를 사용하였다.

**시험동물 및 사육환경**

시험에 사용한 동물은 Hartely계 guinea pig으로 암수 각각 30마리씩을 삼육실험동물에서 구입하여 1주일간 순화사육 후 외견상 건강한 동물만을 시험에 사용하였다. 시험에 사용시 동물의 체중범위는 수컷이 352-408 g, 암컷이 326-385 g이었다. 동물은 온도 23±2 °C, 습도 55±10%, 조명시간 12시간(07:00-19:00)으로 설정된 사육실에서 케이지당 5마리씩 분리 수용 하였고, 사료(Purina)와 물(상수도수)은 자유섭취 시키며 시험하였다.

**투여량의 설정**

감작유도용 피내주사와 감작 및 유발용으로 사용한 DA-5018 cream은 최종제형인 0.3% DA-5018 cream이었다. Magnusson과 Kligman은 화장품이나 topical 제제는 화학물질 자체 혹은 실제 사용되는 최종 제형(end products)으로 시험할 수 있다고 하였다(Magnusson과 Kligman, 1969). DA-5018 cream이 국소 도포용 제제인 점을 고려하면 최종제형의 농도인 0.3% DA-5018 cream으로 시험하는 것이 타당할 것으로 판단되어 본 시험에서도 감작 및 유발의 경우 모두 0.3% DA-5018 cream을 사용하였다. 피내주사의 경우에는 감작성을 높이기 위하여 FCA와 시험물질을 1:1로 혼합하여 사용하므로 2배 농도의 시험물질이 필요하다. 본 시험에서도 시험물질의 최종 농도를 0.3%로 감작하기 위해서는 0.6% DA-5018 cream이 필요한데, 그러나 이와같은 경우에는 임상 사용 예정인 0.3% DA-5018 cream과 그 조성이 달라 실제 임상 사용 제형과는 다른 제형이 되므로 시험물질의 농도는 낮지만 실제 임상 사용 예정인 0.3% DA-5018 cream으로 시험하는 것이 더 타당할 것으로 판단되어 피내감작시에도 0.3% DA-5018 cream을 사용하였다. 한편, 시험물질의 피내주사와 폐쇄도포에 사용한 시험물질의량은 森川 등(森川 등, 1973)의 maximization test 방법에 준하여 설정하였다.

**시험군 구성**

시험군의 구성은 순화사육 후 건강한 동물만을 선발한 다음 군간 체중이 고르게 무작위법으로 5개군으로 군 분리하였다(Table I). 군당 암수 각 5마리씩 0.3% DA-5018 cream 투여군(1군), 0.3% DA-5018 cream base 투여군(2군), DA-5018 무처치 대조군(3군), DNCB 투여군(4군), DNCB 무처치 대조군(5군)으로 구성하였다.

**Table I.** Experimental groups for guinea pig maximization test of 0.3% DA-5018 cream

Group	Drug	No. of animals		Test materials		
		M	F	Sensitization		Challenge
				Intradermal 0.05 ml/site	Closed patch 0.2 g/site	Closed patch 0.1 g/site
1	DA-5018 cream	5	5	DA-5018 cream	DA-5018 cream	DA-5018 cream cream base
2	cream base	5	5	cream base	cream base	DA-5018 cream cream base
3	- <sup>a</sup>	5	5	-	-	DA-5018 cream cream base
4	DNCB <sup>b</sup>	5	5	0.1% DNCB in olive oil	0.1% DNCB cream in vaseline	0.01% DNCB cream 0.1% DNCD cream vaseline
5	-	5	5	-	-	0.01% DNCB cream 0.1% DNCB cream vaseline

<sup>a</sup>Untreated control. <sup>b</sup>2,4-dinitrochlorobenzene

**Table II.** Evaluation of skin reactions (according to Magnusson and Kligman)

Skin reaction	Score
No reaction	0
Scattered mild redness	1
Moderate and diffuse redness	2
Intense redness and swelling	3

### 시험방법

시험은 Magnusson과 Kligman(Magnusson과 Kligman, 1969) 및 森川 등(森川 등, 1973)의 maximization test 방법에 준하여 실시하였다.

### 감작유도처리

감작군에는 견갑골 주변을 electric clipper(Oster)를 사용하여 제모한 다음  $2 \times 4 \text{ cm}^2$ 의 감작유도부위를 유성펜으로 표시하였다. 그 감작 유도 부위에 0.3% DA-5018 cream 투여군에는 FCA와 주사용중류수의 혼합액(1:1), 0.3% DA-5018 cream, 0.3% DA-5018 cream과 FCA 혼합액(1:1)을 각각 0.05 ml씩 좌우 대칭으로 2개소씩 피내주사 하였다. Cream base 투여군에는 1군과 동일한 방법으로 실시하되 0.3% DA-5018 cream 대신에 cream base를 사용하였으며, 양성대조군에는 DNCB를 olive oil에 0.1%되게 제조한 DNCB 용액을 사용하여 위에서와 동일한 방법으로 감작유도처치를 하였다.

### 시험물질의 감작

피내주사 6일후 피부 감작성을 높이기 위하여 피내주사 부위에 sodium lauryl sulfate를 10% 농도가 되게 제조한 백색 vaseline 0.2 g을 24시간 동안 개방 적용하였다. 다음날, 알콜솜으로 감작유도부위를 깨끗이 닦아낸 후 0.3% DA-5018 cream 투여군에는  $2 \times 4 \text{ cm}^2$ 의 Whatman paper(No. 3)에 0.3% DA-5018 cream 0.2 g을 도포하여 감작유도부위에 고정하고 48시간 동안 폐쇄적용 하였다. Cream base 투여군에는 cream base 0.2 g을 동일한 방법으로 폐쇄적용 하였으며, 양성대조군인 DNCB 투여군에는 DNCB를 1.0% 되게 제조한 백색 vaseline 0.2 g을 동일한 방법으로 적용하였다. 시험물질 폐쇄적용 후 모든 동물에는 2주간의 감작 성립기간을 두었다. 한편, 무처치 대조군(비감작군)에는 피내주사나 시험물질의 폐쇄감작을 실시하지 않았다.

### 유발처리

시험물질을 폐쇄적용한 2주후에 좌우측 족복부를 electric clipper로 제모한 다음 좌측과 우측에 각 1개소씩 총 2개소의 유발부위를 설정하였다. 즉, 1군, 2군 및 3군의 경우 좌측 유발부위에는 0.3% DA-5018 cream 0.1 g을, 우측 부위에는 cream base 0.1 g을 각각  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ 의 Whatman paper(No.3)에 도포하여 24시간 동안 폐쇄적용한 다음 시험물질을 제거하였다. 한편, DNCB 투여군인 4군과 무처치대

**Table III.** Maximization grading (according to Magnusson and Kligman)

Sensitization rate	Grade	Classification
0-8	I	weak
9-28	II	mild
29-64	III	moderate
65-80	IV	strong
81-100	V	extreme

조군인 5군에는 좌우측 각각 2개소 및 1개소의 유발부위를 설정하였으며, 좌측 2개 부위에는 각각 0.01% 및 0.1% DNCB cream 0.1 g을, 우측 부위에는 vaseline 0.1 g을 동일한 방법으로 폐쇄적용 하였다.

### 감작성의 평가

시험물질 제거후 24, 48, 72시간에 시험물질 적용부위의 피부를 육안적으로 관찰하고 피부반응의 강도를 Magnusson과 Kligman의 기준에 준하여 판정하였다(Table II). 감작율의 평가는 시험물질 감작군과 비감작군(무처치대조군)의 피부반응을 비교하여 실시하였다(Table III). 즉, 감작군에서 출현한 피부반응이 비감작군에서 출현하는 피부반응보다 분명히 강하고, 그 피부반응의 소실이 지연되는 경우를 접촉성 앨러지 양성으로 판정하였다.

### 실험결과

각 시험물질 감작군의 유발부위 피부에 대한 접촉성 앨러지 자극성 평가의 결과는 Table IV와 같다. 0.3% DA-5018 cream 감작군에서는 0.3% DA-5018 cream으로 유발한 경우 암수 각 1마리에서, cream base로 유발한 경우 암컷 1마리에서 시험물질 제거후 24시간째 약한 발적이 관찰되었으나 48 및 72시간째 관찰한 결과에서는 전 동물이 정상적으로 관찰되었다. Cream base 감작군에서는 0.3% DA-5018 cream으로 유발한 경우에 암수 각 1마리에서, cream base로 유발한 경우에는 수컷 2마리에서 24시간째 약한 발적이 나타났다. 그러나 이와같은 소견도 점차 소실되어 48 및 72시간째 평가한 경우에는 모두 정상으로 관찰되었다. 한편, 무처치 대조군에서는 0.3% DA-5018 cream 및 cream base로 유발한 경우에 각각 암컷 1마리씩에서 약한 발적이 48시간 후까지 관찰되었으나 72시간째에는 소실되었으며, 그의 모든 동물은 정상적으로 관찰되었다.

양성대조물질인 DNCB 감작군에서는 0.01% DNCB로 유발한 경우에는 24시간째 암수 모든 동물에서 mild-moderate 정도의 발적이 출현하여 48시간째까지 지속되었으며, 이후 점차 소실되어 72시간째에는 수컷 1마리에서만 약한 발적이 잔존하였다. 0.1% DNCB로 유발한 경우에는 24시간째에 암수 모두 moderate 이상의 발적과 함께 일부 동물에서 부종이 관찰되었으며, 이와같은 피부감작성은 점

**Table IV.** Evaluation of skin reactions after challenge with 0.3% DA-5018 cream, cream base or DNCB ointment

Sensitization	Challenge	Sex	No. of animals	Score	Time (hrs)			Sensitization rate (%)		
					24	48	72	24	48	72
0.3% DA-5018 cream	0.3% DA-5018 cream	M	5	0	4	5	5	20	0	0
				1	1	0	0			
				2	0	0	0			
		3	0	0	0					
		F	5	0	4	5	5	20	0	0
				1	1	0	0			
	2			0	0	0				
	3	0	0	0						
	cream base	M	5	0	5	5	5	0	0	0
				1	0	0	0			
				2	0	0	0			
		3	0	0	0					
F		5	0	4	5	5	20	0	0	
			1	1	0	0				
	2		0	0	0					
3	0	0	0							
Cream base	0.3% DA-5018 cream	M	5	0	4	5	5	20	0	0
				1	1	0	0			
				2	0	0	0			
		3	0	0	0					
		F	5	0	4	5	5	20	0	0
				1	1	0	0			
	2			0	0	0				
	3	0	0	0						
	cream base	M	5	0	5	5	5	0	0	0
				1	0	0	0			
				2	0	0	0			
		3	0	0	0					
F		5	0	5	5	5	0	0	0	
			1	0	0	0				
	2		0	0	0					
3	0	0	0							
Untreated	0.3% DA-5018 cream	M	5	0	5	5	5	0	0	0
				1	0	0	0			
				2	0	0	0			
		3	0	0	0					
		F	5	0	4	4	5	20	20	0
				1	1	1	0			
	2			0	0	0				
	3	0	0	0						
	cream base	M	5	0	5	5	5	0	0	0
				1	0	0	0			
				2	0	0	0			
		3	0	0	0					
F		5	0	4	4	5	20	20	0	
			1	1	1	0				
	2		0	0	0					
3	0	0	0							

차 소실되어 48시간째에는 mild-moderate 정도의 발적을, 72시간째에는 mild한 정도의 발적을 나타내었다. vaseline으로 유발한 경우에는 암수 모두 정상적으로 관찰되었다.

한편, 무처치 대조군에서는 0.01% DNCB, 0.1% DNCB 및 vaseline으로 유발한 경우 모두에서 피부감작성은 관찰되지 않았다.

Table IV. Continued.

Sensitization	Challenge	Sex	No. of animals	Score	Time (hrs)			Sensitization rate (%)		
					24	48	72	24	48	72
DNCB ointment	0.01% DNCB ointment	M	5	0	0	2	4	100	60	20
				1	4	3	1			
				2	1	0	0			
		3	0	0	0					
		F	5	0	0	1	5	100	80	0
				1	4	4	0			
	2			1	0	0				
	3	0	0	0						
	0.1% DNCB ointment	M	5	0	0	0	2	100	100	60
				1	0	2	3			
				2	2	3	0			
		3	3	0	0					
F		5	0	0	0	2	100	100	60	
			1	0	1	3				
	2		2	4	0					
3	3	0	0							
Vaseline	M	5	0	5	5	5	0	0	0	
			1	0	0	0				
			2	0	0	0				
	3	0	0	0						
	F	5	0	5	5	5	0	0	0	
			1	0	0	0				
2			0	0	0					
3	0	0	0							
Untreated	0.01% DNCB ointment	M	5	0	5	5	5	0	0	0
				1	0	0	0			
				2	0	0	0			
		3	0	0	0					
		F	5	0	5	5	5	0	0	0
				1	0	0	0			
	2			0	0	0				
	3	0	0	0						
	0.1% DNCB ointment	M	5	0	5	5	5	0	0	0
				1	0	0	0			
				2	0	0	0			
		3	0	0	0					
F		5	0	5	5	5	0	0	0	
			1	0	0	0				
	2		0	0	0					
3	0	0	0							
Vaseline	M	5	0	5	5	5	0	0	0	
			1	0	0	0				
			2	0	0	0				
	3	0	0	0						
	F	5	0	5	5	5	0	0	0	
			1	0	0	0				
2			0	0	0					
3	0	0	0							

## 고 찰

Capsaicin은 고추의 매운맛을 내는 주성분으로 화학적으

로는 vanillyl amide 유도체(8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide)이다(Holzer, 1991). capsaicin은 많은 연구자들에 의하여 물리 화학적 성질, 약리학적 성질 및 substance P와 연관

되어 나타나는 진통효과를 이용한 치료학적 이용 가능성이 연구되었으나, 투여후 신경계, 호흡기계, 심혈관계 등에서 나타나는 부작용 때문에 전신적인 치료제로는 아직 사용되지 않고 있다(Surh와 Lee, 1995; Rebecca와 Frank, 1992; Holzer, 1991; Maggi, 1991; Lynn, 1990; Monsereenusorn 등, 1982). 그러나 최근에 GenDerm사에서 국소도포용 크림제(Zostrix-HP<sup>®</sup>)로 개발하여 postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, arthritis, psoriasis 등의 치료에 사용하고 있다(Ellis 등, 1993; Watson 등, 1993; Tandan 등, 1992; Deal 등, 1991; Donofrio, 1991). 그렇지만, 이 제제 또한 도포 후 초기에 나타나는 작열감(burning pain), 화끈거림(sensation)과 같은 자극성 때문에 이와같은 부작용을 경감시킬 수 있는 capsaicin 유도체에 관한 연구가 진행되고 있다(Janusz 등, 1993; Park 등, 1995).

DA-5018은 capsaicin 유도체로서 cream type의 국소도포용 진통제로 연구중인 물질이다. DA-5018 cream은 현재까지 여러 동물실험모델에서 기존의 진통제 보다 우수한 진통효과를 나타내었으며, 랫드에서 1.0% 까지의 농도로 단회 혹은 1주 반복 투여시 특기할 만한 임상증상이나 동물의 폐사를 유발하지 않아(미발표자료) 독성 측면에서도 모핵인 capsaicin에 비하여 약한 것으로 평가되고 있다. 그러나, 경피로 적용하는 국소도포용 제제는 사람의 피부와 직접 접촉하기 때문에 피부자극성과 더불어 접촉성 알러지 유발능이 있는지 여부를 검토해 보아야 한다. 본 시험에서는 DA-5018 cream의 최종 제형인 0.3% DA-5018 cream의 접촉성 알러지 유발능을 평가하기 위하여 일반적으로 사용되는 guinea pig을 이용한 maximization test를 실시하였다.

시험결과, 0.3% DA-5018 cream으로 감작시킨 동물을 0.3% DA-5018 cream으로 유발한 경우 암수 각 1마리에서 24시간째 약한 발적이 관찰되었을 뿐 나머지 동물에서 피부반응은 관찰되지 않았다. GPMT에서는 피부반응의 강도와 더불어 피부반응을 나타낸 동물의 수 또한 중요한 평가항목으로서 1마리라도 양성반응이 나타나는 경우에는 반응의 강도와 상관없이 그 물질은 알러지 유발 가능성이 있는 것으로 간주한다(Magnusson과 Kligman, 1969). 이와같은 견지에서 본다면 0.3% DA-5018 cream 또한 접촉성 알러지 유발 가능성이 있는 물질로 생각할 수 있으나, 0.3% DA-5018 cream 적용 후 나타난 약한 발적은 cream base로 유발한 경우에도 암수 각 1마리에서 나타났으며, cream base로 감작한 시험군이나 무처치 대조군에서도 0.3% DA-5018 cream 또는 cream base로 유발한 경우에 관찰되었고 그 빈도나 강도에 있어서도 유사하였다. 또한, 관찰된 발적은 양성대조군인 DNCB 투여군에서 나타난 소견과는 달리 빠르게 소실되었고, 반응의 강도도 매우 약하였다. Magnusson과 Kligman이나 Shibata 등(Shibata 등, 1993) 및 Takemura 등(Takemura 등, 1993)에 따르면 GPMT에서 접촉성

알러지 양성 반응의 판정은 시험물질 감작군과 비감작군(무처치대조군)의 피부반응을 비교하여 감작군에서 출현한 피부반응이 비감작군에서 출현하는 피부반응보다 분명히 강하고, 그 피부반응의 소실이 지연되는 경우를 접촉성 알러지 자극성이 있는 것으로 평가한다. 따라서 이에 근거하여 판단해 볼때, 본 시험결과 0.3% DA-5018 cream 유발군에서 나타난 약한 발적은 면역학적 기전과 연관되어 나타나는 과민반응인 접촉성 알러지 반응은 아닌것으로 판단되었다.

한편, Magnusson과 Kligman은 GPMT 시험에서 시험물질에 의한 알러지 반응과 자극성의 구별은 조직학적 검사를 통하여 확인하였다. 본 시험에서도 DNCB 및 0.3% DA-5018 cream 감작군에서 발적을 나타낸 개체의 피부를 조직학적으로 검사한 결과, DNCB 감작군에서는 모든 동물에서 dermis 층에 호중구나 호산구를 중심으로 하는 염증세포침윤과 피부 각질층의 비후 등의 조직 소견이 관찰되었으나 0.3% DA-5018 cream 감작군에서는 이와같은 소견이 없이 모두 정상으로 관찰되었다(자료미제시). 이와같은 점도 0.3% DA-5018 cream 감작군에서 나타난 발적이 접촉성 알러지 반응이 아니라는 것을 의미한다. 한편, 이와같은 발적이 나타난 이유로는 0.3% DA-5018 cream의 알콜성기제나 폐쇄적용 조작에 따라 생긴 primary sensitization으로 추정되는데, 참고로 0.3% DA-5018 cream의 토끼에서의 피부자극성 시험 결과에서 24시간 폐쇄적용시 0.3% DA-5018 cream과 cream base 시험군 모두에서 정도의 발적이 출현하는 것으로 나타나 본 시험결과와 유사하였다(문헌투고중). 한편, 양성대조군인 DNCB 감작군에서는 0.1% DNCB 로 유발한 경우에 암수 모든 동물에서 중등도 이상의 강한 발적이 출현하여 48시간까지 지속하였으며 이후 점차 소실되어 피부감작성 발현율은 100%, grade는 "extreme"으로 분류되어 분명한 접촉성 알러지 자극성이 확인되었다.

이상과 같은 시험결과에 미루어 판단해 볼때, 본 시험조건하에서 0.3% DA-5018 cream은 guinea pig에 대한 접촉성 알러지 자극성을 나타내지 않았으며 따라서 동일 물질을 임상적용시 사람에서 접촉성 알러지 자극성이 나타날 가능성은 낮은 것으로 판단된다. 그러나, 국소도포용 소염진통제인 ketoprofen의 경우 GPMT를 이용한 동물시험에서는 음성의 결과가 나타났지만(Saita 등, 1985), 실제 임상에서는 contact dermatitis, photosensitivity 등의 부작용이 상당수 보고되고 있으며(Pigatto 등, 1993), DA-5018 cream과 동일계 유사약물인 capsaicin의 경우에도 동물시험 결과는 없지만 사람에서 접촉성 알러지 자극성이 보고 되어 있는(Williams 등, 1995) 점으로 미루어 0.3% DA-5018 cream 또한 피부 자극성, contact dermatitis와 같은 피부 관련 독성에 관한 주의는 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

동아제약(주) 연구소에서 연구중인 DA-5018 cream의 접촉성 알러지 자극성 여부를 조사하기 위하여 임상 사용 예정 농도인 0.3% DA-5018 cream으로 GPMT를 실시하였다. 시험결과, 0.3% DA-5018 cream을 감작시킨 모든 동물은 무치치 대조군과 유사한 정도의 피부 반응을 나타내어, 0.3% DA-5018 cream은 본 시험 조건하에서 guinea pig에 대한 피부 감작성이 없는 물질로 판단되었다. 따라서, 0.3% DA-5018 cream은 임상적용시 사람에서 접촉성 알러지 자극성을 유발할 가능성이 낮은 물질로 사료된다.

## 참고문헌

- Chlud, K. (1991). Percutaneous therapy of painful arthritis. *Ther. Umsch.* **48**, 42-5.
- Deal, C. L., Schnitzer, T. J., Lipstein, E., Stevens, R. M., Levy, M. D., Albert, D. and Renold, F. (1991). Treatment of arthritis with topical capsaicin: double-blind trial. *Clin. Ther.* **13**, 383-395.
- Donofrio, P. (The capsaicin study group). (1991). Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch. Intern. Med.* **151**, 2225-2229.
- Draize, J. H., Woodard, G. and Calvery, H. O. (1944). Methods for the study of irritation and toxicity of substance applied to the skin and mucous membranes. *J. Pharm. Exp. Ther.* **82**, 377.
- Ellis, C. N., Berberian, B., Sulica, V. I., Alan Dodd, W., Jarratt, M. T., Katz, H. I., Praver, S., Krueger, G., Rex, I. H. and Wolf, J. E. (1993). A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **29**, 438-442.
- Holzer, P. (1991). Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol. Rev.* **43**, 143-201.
- Janusz, J. M., Buckwalter, B. L., Young, P. A., LaHann, T. R., Farmer, R. W., Kasting, G. B., Loomans, M. E., Kerckaert, G. A., Maddin, C. S., Benman, E. F., Bohne, R. L., Cupps, T. L. and Milstein, J. R. (1993). Vanilloids. 1. Analogs of capsaicin with antinociceptive and antiinflammatory activity. *J. Med. Chem.* **36**, 2595-2604.
- Lynn, B. (1990). Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain* **41**, 61-69.
- Maggi, C. A. (1991). Capsaicin and primary afferent neurons: from basic science to human therapy?. *J. Auto. Ner. Sys.* **33**, 1-14.
- Magnusson, B. and Kligman, A. M. (1969). The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J. Invest. Dermatol.* **52**, 268-276.
- Marzulli, F. and Maguire, H. C. Jr. (1982). Usefulness and limitation of various guinea pig test methods in detecting human skin sensitizers-validation of guinea pig tests for skin hypersensitivity. *Fd. Chem. Toxicol.* **20**, 67-74.
- Monsereenusorn, Y., Kongsamut, S. and Pezalla, P. D. (1982). Capsaicin-A literature survey. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **10**, 321-339.
- Park, N. S., Park, I. Y., Lee, J. C. and Kim, Y. B. (1995). KR-25003, a potent analgesic capsaicinoid. *Acta. Crystallogr. C.* **51**, 927-929.
- Pigatto, P. D., Mozzanica, N., Bigardi, A. S., Legori, A., Valsecchi, R., Cusano, F., Tosti, A., Guarrera, M., Balato, N. and Sertoli, A. (1993). Topical NSAID allergic contact dermatitis Italian experience. *Contact Dermatitis* **28**, 39-41.
- Prince, H. N. and Prince, T. G. (1977). Comparative guinea pig assays for contact hypersensitivity. *Cosmet. Toiletries.* **92**, 53.
- Rebecca, M. C. and Frank, P. (1992). Therapeutic potential of capsaicin-like molecules. Treatment parameters of desensitization to capsaicin. *Life Sci.* **51**, 1767-1775.
- Saita, M., Nakamura, K., Takenoshita, H., Aoki, T., Shimozono, Y., Furuta, K., Nakagawa, A., Tsuchiya, J., Hibi, M. and Tsuji, M. (1985). Toxicological studies of Ketoprofen gel-type ointment (KGP) (1) Skin sensitization test in guinea pigs. *應用藥理.* **29**, 1031-1039.
- Shibata, R., Shiokawa, M., Ishii, T., Serizawa, K., Uda, M. and Kubota, K. (1993). Ointment gauze containing lysozyme hydrochloride (M-1011G): Tests for skin sensitization, skin phototoxicity and skin photosensitization. *應用藥理.* **46**, 359-366.
- Surh, Y. J. and Lee, S. S. (1995). Capsaicin, a double-edged sword: Toxicity, metabolism, and chemopreventive potential. *Life Sci.* **56**, 1845-1855.
- Takemura, K., Miura, H., Kubota, K., Yamakawa, Y., Hirata, A., Kitoh, Y., Tanaka, M. and Itoh, H. (1993). Tests of clonidine tape (M-5014T) for primary skin irritation, cumulative skin irritation, skin sensitization, phototoxicity and skin photosensitization. *應用藥理.* **45**, 281-293.
- Takeshi, H., Junko O., Kazuko, K. and Zenro, I. (1993). Piroxicam has at least two epitopes for contact photoallergy. *J. Dermatol. Sci.* **6**, 219-224.
- Tandan, R., Lewis, G. A., Krusinski, P. B. and Fries, T. J. (1992). Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabet. Care.* **15**, 8-14.
- Watson, C. P., Tyler, L. K., Bickers, D. R., Millikan, L. E., Smith, S. and Coleman, E. (1993). A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin. Ther.* **15**, 510-526.
- Williams, S. R., Clark, R. F. and Dunford, J. V. (1995). Contact dermatitis associated with capsaicin: Human hand syndrome. *nn. Emerg. Med.* **25**, 713-715.
- 森川藤鳳, 中嶋啓介, 杉山千代美, 左藤悦久, 藤井誠史郎. (1973). 化粧品原料とその皮膚に及ぼす影響(界面活性剤). *日皮會誌.* **84**, 644-651.