

新醫藥品研究를 爲한 動物試驗法

德成女子大學 藥學部

教授 金 在 完

目 次

1. 緒論
2. 生體試驗과 關與因子
3. 種族差와 代謝經路
4. 藥効評價
5. 實驗方法의 開發
6. 結論

緒論

藥物은 毒物이기때문에 人類가 願하는 治療作用(therapeutic action)外에도 常用量(usualdose)에서도 副作用(side action)을 그差異는 있으나 거의가 가지며 또 連用을하든가 過量을 投與하면 毒作用(toxic action)을 나타낸다. 지금과같이 數많은 新藥(newdrug)이 쏟아져 나오면 나올수록 이와같은 現象은 항상 綿密한 實驗下에서도 뒤따를수없는 危險性을 지닌다.

따라서 醫藥品の 安定性(safety of drug) 問題가 過去 그 어느때보다 強調되고있는것이며 우리는 人命을 그 어느때보다도 所重한것으로 알고 있기에 보다 信憑度 높은 動物試驗을 必要로 하고있다.

醫藥品開發에 있어서 動物試驗이란 藥効評價面에서 그 무엇보다 重要한 意義를 지니는 理由가 바로 여기에 있는 것이다.

그러므로 보다 높은 識見과 正確한 基礎試驗 위에 綿密하고도 嚴格한 事前計劃下에서 이루어진 生命現象에對한 藥物의 基礎試驗의 成績이 누구나 다 普偏妥當性을 認定할수있는 有意性和 再現性 이있는것으로 나타날때 그藥物效果는 하나의 治療劑로써의 對象으로 脚光을 받을 수 있게되는 것이다. 아무리 나타난 藥効評價가 優秀한것이라 할지라도 自己主觀의 實驗計劃, 運營 및 評價에 치우치든가 그 藥効評價의 方法이 有意性이나 再現性이 없는것이라면 이것은 곧 目的의 性없이 貴重한 生命體만을 犧牲시키고 自身の 努力 및 資材의 浪費밖에 남기지 않는다는 것을 우

리는 恒常 動物試驗에 앞서 留意해야할 것이다.

이와같은 見地에서 動物試驗으로 이뤄지고있는 各種藥物의 効力評價를 總說的인 面에서 管見 疎져 略述하는 것임으로 今日的 動物試驗이지니는 重要性和 偏見性없는 取扱法을 概觀하여 이 方面에 關心을 가지시는 分들의 參考에 資하고 貯하는 바이다.

生體試驗과 聯與因子

生體는 有機體임과 同時에 能動의 生活機能을 갖는다. 따라서 動物試驗이지니는 藥物에對한 生體反應은 化學試驗과는 全然 달라서 그結果가 表示하는 成績이 劃一性으로 끝이는 것이아니다. 또 그反應은 恒常 動物의 能動의 生活能力範圍로 表示된다. 그러므로 우리는 藥物과 生體와 의 反應關係를 評價하려면 먼저 그條件因子부터 目的한 試驗에 適格與否를 綿密히 決定할 必要가 있다.

이와같은 面에서 이들因子를 支配 또는 關係하는 主要條件으로서 作用하는것을 中心으로 살펴 보면 다음과같은 것이 있다.

1. 種族差와 個體差

藥物뿐만이 아니라 모든物質은 效果나 副作用· 毒性에 있어서 動物種族間에 서로 効力差가 있다. 그原因은 藥物의 生體代謝의 差異가 있기때문이다. 例로 phenylbutazone의 半減期를 보면 사람은 72 時間이나 원숭이는 8 時間, 개, Rat 및 말은 6 時間, Quinea Pig는 5 時間, 토끼는 3 時間이다.

또 民族과 個人差에 따라서도 先天的 또는 後

天的耐性에 따라 民族 및 個人的 効用量이 다르다.

2. 年齡差

藥物은 年齡에 따라서도 効力이 다르다. 따라서 乳兒, 小兒, 靑壯年, 老人 및 新生兒等 年齡의 差에 따라 그 効力이 다르다.

即 年齡에 따라 藥物의 感受性이 다르므로 効力도 다르겠으나 그 主要原因은 代謝機構의 差, 排泄 및 解毒機能의 發達程度, 各種生理機能差等이다. 예를 들면 老人은 Ca, Fe, Mg 等の 腸管에서의 吸收力의 低下現象이 있으며 乳兒에 있어서는 Chloramphenicol 에 對한 glucuronic acid 抱合力이 弱하여 投與時 中毒을 일으키기 쉽다. 이와 같이 藥物에 따라서는 生體에 對한 作用이 甚한 것도 있으므로 試驗時 事前 作用에 對한 檢討가 必要하다

3. 性別

藥物의 感受性은 性的區分에 따라서도 差異가 있다. 사람의 境遇는 動物보다 差가 甚하지는 않으나 亦是性別에 따라 生理機能의 相違함으로 이 에 起因하여 오는 藥物의 感受性 差인 것 같다.

大體的으로 女性은 男性보다 藥物의 感受性이 크다. 따라서 藥物의 投與量은 恒常 女性에 對하여서는 成人量의 70~80% 程度이다.

女性은 性周期, 妊娠, 分娩, 產褥, 授乳等 生理機能과 皮脂層이 두터움으로 投藥時 格別한 注意가 必要하다.

예를 들면 tetracycline 으로 因한, 肝의 脂肪變性은 妊娠婦에 있어서 頻發하며, phenacetin 으로 因한 methemoglobin 生成도 잘 일어난다.

胎盤關門을 잘 通過함으로써 毒性이 強한 ether, morphine, china alkaloids, emetine, 副腎皮質 hormones, penicillin 等은 流産의 憂慮性이 크다.

4. 體重差

藥物의 用量은 體重에 따라서도 다르다 一般的으로 體驅가 크면 筋肉層의 發達로 毛細血管의 發達度가 커서 全血量의 增加를 볼 수 있으므로 藥物의 濃度差로써 用量의 差가 생긴다는 것을 容易하게 알 수 있을 것이다.

5. 疾病 및 環境差

動物個體의 心身條件 및 環境에 따라서도 藥効發顯의 差를 볼 수 있다. 特히 中樞神經系나 自律神經系에 作用하는 藥物에 있어서는 더욱 그러하

다.

이는 placebo 의 效果라고 精神 및 肉體의 條件에서 오는 藥物效果가 80% 程度까지 占有하는 境遇를 볼 수 있기 때문이다.

個人的 職業, 地位, 心勞, 運動, 旅行, 經濟事情, 家庭形便이라든가 居住地, 季節等의 環境食生活, 嗜好品에 따라서도 藥物效果에 影響을 준다.

種族差와 代謝經路

사람은 民族에 따라 藥物의 有効性의 差가 있듯이 動物의 種族에 따라서도 藥物効力의 差는 있다 그 重要原因은 첫째 病變自體의 質과 量의 多型性이며, 둘째로 生體自身の 本來性과 後天性으로 基因되는 抵抗力의 多樣성과, 셋째로 藥劑自體의 反應에 對한 多樣性等を 들 수 있다.

따라서 動物試驗은 藥物의 前臨床의 研究임으로 可及의 이면 單純化된 法則을 迅速容易하게 찾아 낼 수 있는 것을 目標로 施行되는 것임으로 動物의 같은 種族이라 하더라도 그 系統이 均一系인 것을 擇하되 施行코져 하는 研究對象에 適合한 것이어야 한다. 그러므로 實際研究에 있어서는 實驗與件에 適合하고 사람에게 있어서는 要求하는 實驗成績에 가까운 것으로 얻을 수 있는 動物藥學的인 基礎動物試驗으로 遂行할 수 있도록 自己完結性을 指向符合시킨 實驗計劃의 樹立이 絶對必要한 것으로 되는 然由이다.

그렇다고 이 모든 多樣성은 動物試驗과 臨床成績과의 斷層이 되는 것은 아니고 오히려 治療學의 面에서 그 機轉究明의 科學化에 좋은 契機를 주는 것이 되는 境遇가 더 많다. 即 이 모든 多樣성을 追求할 때 그 現象把握의 실마리를 찾게 되고 이와 같은 寄與는 類推의 有効성을 얻게 하는 始初가 되기도 하는 것이다.

藥劑나 藥物의 反應은 藥物遺傳學(pharmacogenetics)으로 研究가 必要한 것은 이 種族差에 따르는 藥物効力의 差를 뒷받침하는 좋은 標本이 된다. 이는 藥物代謝의 各段階에 關與하는 複數의 遺傳因子의 相互干涉의 效果인 것 같기도 한다.

參考로 Quinn 等에 依하여 研究된 Hexobarbital 와 Antipyrine 의 各動物에 있어서는 生物學的 半減期를 보면 다음과 같다.

(第1表) Hexobarbital 및 Antipyrine 代謝의 種差

動物名	Hexobarbital 時間(分)	Antipyrine 時間(分)
사람	360	600
Mouse	19 ± 7	11 ± 0.25
Ret	140 ± 54	141 ± 44
Quineapig	—	110 ± 27
Rabbit	60 ± 11	63 ± 10
Dog	260 ± 20	107 ± 20

(Quinn et al. 1958)

여기에 있어서 Hexobarbital 代謝速度的 種差는 肝 microsome 의 藥物代謝酵素活性의 差異로서 藥物代謝經路가 種差에 따라 다르기 때문이다.

이와같은 藥物代謝經路는 種族差에 따라서 다르므로 그 藥效의 根本的인 影響을 주는 境遇는 藥物의 併用に 있어서 그 活性의 誘起와 阻害의 二相性으로 나타나는 수가 있다.

예를 들면 動物에 있어서의 藥物代謝酵素活性의 誘起 및 阻害作用에 관한 연구는 1958年以來의 것이나 Remmer, Conney, Burns 등에 의하여 연구된 것으로 다음과 같이 分類說明된다.

1. 藥物併用に 의한 藥物代謝酵素의 誘起

두가지 이상의 藥物을 併용함으로써 藥物代謝酵素活性의 增加시키는 藥物을 inducer (誘起藥物) 라고 하고 誘起當하는 藥物을 induced drug (被誘起藥物) 라고 하며 이와같은 現象을 藥物代謝酵素의 誘起라고 하여 藥物代謝를 促進시킴으로서 藥效를 減少시키게 하는 現象이다.

inducer	induced drug
pentobarbital	Strychnine
Aminopyrime	Phenylbutazone
Probenecid	Phenylbutazone
Meprobamate	Pentobarbital
Chlorpromazine	Meprobamate

2. 藥物併用に 의한 藥物代謝酵素의 阻害

두가지 이상의 藥物을 併용함으로써 藥物代謝酵素의 阻害를 일으켜서 藥效의 增加(potentiating agents) 또는 持續時間延長(prolongating agents)을 招來케하는 現象이다.

(例)

inhibitor	inhibited drug
Phenylbutazone	Meprobamate
Chlorpromazine	Pentobarbital
Thiopental	Meprobamate
Benadryl	Pentobarbital
Glutethimide	Meprobamate

以上과 같은 現象을 藥物代謝酵素活性의 見地에서 다음과 같이 그作用性에 의하여 分類說明하는 수도 있다.

1. 阻害성이 강하고 誘起성이 약한 것

Benadryl, thiopental, glutethimide, hydroxyzine, pentobarbital, chlorpromazine, nikethamide, chloretone, phenaglycodol, soxazolamine 및 perphenazine.

2. 阻害성은 강하나 誘起성은 없는 것

Imipramine, azacyclonal, pipradrol, isoniazide, iproniazide 및 chlorpheniramine.

3. 阻害성은 거의 없으나 誘起성은 강한 것

Phenobarbital, barbital, primidone, diphenhydantoin, tolbutamide, aminopyrine, meprobamate, carisoprodol 및 urethane.

4. 阻害성과 誘起성이 모두 거의 없는 것

Morphine, amphetamine, methylphenidate, bemegride, thalidomide, lidocaine, procainamide, alcohol, chloral, hydrate, myanesin, caffen, aspirine, salicylic acid 및 epinephrine.

藥物代謝酵素의 阻害 및 誘起作用은 化學構造나 藥物作用相互間에는 一定한 相關성은 없는 것 같으며 이와같은作用은 모두 脂溶性이 높은 것들인 境遇가 많은 것 같다.

한편 이와같은 動物의 基礎研究는 生物藥劑學的 禁忌(biopharmaceutical incompatibility) 部門에서와 治療學的 併用禁忌(therapeutic incompatibility) 部門에서 活潑히 研究進行되고 있다.

藥物評價

動物試驗에 의한 藥物評價는 實質的인面에서 新藥開發의 基本을 이룬다. 이와 같은問題는 1960年代의 Thalidomide의 副作用을 發端點으로 하여 醫藥品の 安全性問題와 더불어 더욱 深刻하

게浮刻한것이다.

藥效의 治療效果를 客觀的인 면서도 科學的으로 評價하려는 努力은 1940年代에 英國으로부터 始作된것이다. 이와같이 新藥(新醫藥品)의 有効性·安全性의 綜合的인 檢討는 그의適應, 禁忌, 投與量 및 副作用等에 關한것이 重要資料가되는 것으로 動物試驗에서만이 可能한 貴重한 資料가 된다. 따라서 試驗의 設定, 實驗結果의 判定은 可能한限 客觀的으로 이루어진 有意性和 再現性이있는 適切한 統計學的方法에 立脚한것이 래야한다.

即 過去의 藥效評價와같이 單純히 藥物을 使用하고 그藥物이 對象生物에對하여 効力을 갖었다. 이것만으로 아무런 疑心도 받지 않고 사람에게 곧 使用된時代는 이미 지나간것이다. 動物試驗은 주어진 與件에서 限定的으로 이루어지는 效果임으로 이것은 곧 人體에 그대로適用되어서는 안된다. 그것은 위에서 論及한바 사람과 動物의 種族差, 部分과 全體의差, 平常狀態와 病態의差, 生活樣式과 環境의 差等으로 嚴格히 區分되기 때문이다.

따라서 어디까지나 새로운 醫藥品의 藥效評價는 動物試驗에關한限 綜合的인 評價가되어야만 그價値性을 갖게되는것이다.

이와같은 見地에서 그評價方法의 一貫性있는 檢討를 一覽하면 다음과 같다.

1. 檢體의 Screening.

檢體에따라서 다르나 多數의 藥物에서 藥效를 檢討하려면 于先 in vitro에서부터 screening test을하여 거기에서 얻어진것을 有望한藥物로 하여 in situ로 옮기여서 實施하고 이것이 適合하면 in vivo試驗으로 移行한다. 勿論 in vivo의 試驗에 先行하여 該當動物에對한 投藥量을 決定하기위하여 LD50과 ED50을 決定하여야한다. 이와같은 一連의 豫備試驗에서 有効性이 認定되면 다음 段階의 試驗으로 移行한다.

2. 藥學的研究

여기에있어서는 새로운 藥物의 理化學的性質이 檢討되는 段階가된다. 即 試驗規格, 試驗方法, 安定性 및 配合變化等을 藥學的인 면에서 研究하게된다.

3. 藥物學的研究(其1)

Screening test에서 有望하고 藥學的인 檢討가 끝나면 藥物學的인 면에서 그것段階로서 다음과같은 研究檢討가 이루어져야한다.

① 藥力學的檢討

藥物의 効力을 系統的으로 檢討하는것으로서 心臟血管器系, 中樞神經系, 神經筋系, 自律神經系 및 其他等에關한 藥物作用을 檢討한다.

② 生物化學的檢討

藥物의 生體代謝에對한 影響 및 反應性을 研究하기위한것으로 吸收, 代謝, 分布, 排泄 및 其他 生體內變化等을 檢討한다. 이때에 그때그때마다 特性을 지닌 藥物이면 그에 適合한 心要事項에對하여 檢討할수있다.

③ 藥物學的研究(其2)

이는 藥物의 效果의 研究檢討段階로서 既存藥劑와의 比較試驗, 動物의 種族差에依한 檢討, 模型病像에對한試驗, 用量 및 用法에對한 檢討等을 하게된다.

4. 一般毒性研究

藥物學的研究檢討가 끝나면 臨床에 適用될것을 豫想하여 藥物에對한 一般毒性을 研究하게된다.

① 急性中毒의 研究

藥物을 投與한後 短時間內(24時後)에 볼수있는 各種 症狀의 觀察, LD50 또는 MLD等을 研究檢討한다.

② 亞急性 및 慢性中毒의 研究

藥物을 投與한後 또는 連用시키면서 數個月以內(投與期間 1個月程度)에 이러나는 現象을 亞急性中毒이라고하며 對象動物의 壽命의 3分の2 內外期間(1年以上 2~3年以內)에서 이러나는 現象을 慢性中毒이라고한다.

이와같은 症狀에對하여 觀察所見, 血液學的檢査機能檢査 및 剖檢等의 檢討를 한다.

5. 特殊毒性研究

本研究는 藥物에따라서 必要에應하여 實施되는것으로 胎兒에 미치는 影響, 局所用劑의 毒性 發癌性 및 依存性等을 研究檢討한다.

6. 綜合評價

以上 1~5의 試驗研究結果를 綜合分析評價하는 것으로 客觀性이고 妥當性있는 實驗實施의 與否

와 嚴格한 處理方法으로 이루어진 再現성과 有意性있는 結果만을 注視하여 綜合的인 藥効評價가 이루어져야한다. 本 評價에서 有望한것 이며 充分한効力を 갖는다고 認定될때 小規模의 初期臨床實驗으로 옮겨져서 充分히 管理될수있는 與件下에서 安全性과 副作用을 檢討하게되는 것이다.

實驗方法的 開發

이미 記述한바 動物試驗成績과 臨床効果와의 사이에는 큰 作用差라는 間隔이있다. 이와같은 間隔을 없게할수있는 實驗方法을 開發만하게되면 新醫藥品の 開發은 첫段階에서 成功한것이된다.

例컨대 血壓降下劑를 發見하기위하여 반드시 實驗動物의 血壓을 低下시키는것을 指標로하지 않아도된다 Rat의 血壓을 30 mmEg 以上으로 降下시키려면 0.1 μg/kg 를 靜脈注射하여 그効力を 얻을수있었는데 사람에게對하여 이것을 內服시킨結果 不過 그有効判定率이 20% 內外였다고한다 그러나方法을 바꾸어서 Mouse의 兩눈에 電極을 通하여 高電壓을 加하여 이러나는 痙攣을 抑制하는作用을 選定採擇하여 實驗한 動物試驗의 成績을臨床의으로 降壓作用에 移行試驗한結果의 有効判定率은 90% 以上の 有効性を 볼수있었다고한다면 後者의 動物試驗法이 優秀성을 降壓劑에 있어서 表示한다는 뜻이된다.

따라서 極端的인 例가되있는지는 몰라도 우리가 生物에對한 充分하고도 完全한 知識이없는限理論의으로 一見不合理하다고 生覺한方法이 때로는 오히려 臨床成績과 平行하는 成績을 얻게하는데에 有効한 境遇도있다. 그러나 반드시 이와같은 새로운方法을 採用할때에는 可及의이던 既知의 方法으로 既存藥物에對한 動物試驗을 實施하여 對照試驗 data가 positive control로 되어야한다는것을 잊어서는안된다. 그것은 降壓性藥物의 抗痙攣作用이나 鎮痛作用이없는것은 아니기때문에 이와같은 test 도반드시 거쳐야되기 때문이다. 이와같이 既知의藥物에對한 藥効에關係가없는 Screening test도하여볼 必要性이있다. 그리하여 藥力學的인 profile를하여 놓아두면 新醫藥品の 作用發見에 既存藥品의 作用 pattern으로서 幅넓은 比較對象이 될뿐만아니라 때로는 偶然한 새로운試驗方法의 發見에도 도움을줄수있는

要素로서 所用되는 수가있기때문이다.

理論的으로 實驗方法을 開發하고 改良하려던 豊富한 基礎藥物學的動物試驗에對한 知識이必要하게된다. 이와同時에 當然한일로서 實際 screening test를 實施하는 中에서도 恒常 觀察되는 所見과 現象에 對하여 疑問을갖고 이를 解決하려는 꾸준한 努力이 必要한것이다 이와같은 例로서 化學構造와 活性相關關係를 追求함으로써 偶然한 새로운事實을 發見하는수는 그리 드물지 않게 發見될수있기 때문이다.

어떠한 研究發展이든 過去에 수많은 貴한經驗이 礎石이되어 이루어지듯이 動物試驗의 臨床試驗의 目的하는 効率面에서의 가장正確한實驗方法의 새로운開發도 바로 여기에있다는 것을 再強調하여두는 바이다.

結論

새로운藥物을 開發하기爲한 動物試驗의 開發은 藥効評價面에서 臨床効果과 가장가까운 平行效果를 얻는데있다 따라서 이와같은 問題解決을爲하여 우리가 恒常 動物試驗을할때 느껴온點을 明示하여 結論에 代하고져한다.

우리나라의 모든分野는 跳躍의 70年代를 맞았다. 그러나 人命의敵에 對抗하는 싸움에서 그基礎를 構築할수있는 試驗動物의 資源은 거의 無開拓에서 逆行하여 消去되어가고 있다는 事實이다. 例를 들면 冷血試驗動物은 農藥의 被害로 개구리에서 淡水魚類들까지 자취를 감추어가고 生活과 經濟性を 너무 밝힌 나머지 溫血動物飼育은 需要目的이 變하여 全然 純種이란 찾을길없다. 우리는 적어도 이와關聯성이있는 機關이나 業體에서는 專問的으로 飼育하는 對策의 時急性이 必要하다고 본다.

先進國家에서는 모든 與件이 具備되어도 좀처럼 發見하기 힘든 實驗方法의 開發이 우리와같이 動物資源이 어의없는 狀態에서 어찌 새로운 動物試驗法이 開發되고 이를利用한 새로운 藥物의 發見이 있을수있겠는 가말이다. 願컨대 人類文明이 人類를爲한것이라면 人間의 生體를 代身하여 試驗動物이 存在하는 것임으로 이에對한 恒久的인 國家對策도 切實히 要求되는 것이라는 것을 잊어서는 안될 것이다.