

## HRccine(HFRS-virus vaccine)의 급성독성

임동문 · 백영옥 · 김달현 · 박관하 · 조정식 · 이영순\*

제일제당(주) 종합연구소, 서울대학교 수의과대학\*

### Acute Toxicity of HRccine (HFRS virus vaccine) in Rats and Rabbits

Dong Moon Lim, Yeong Ok Baik, Dal Hyun Kim, Kwan Ha Park,  
Jung Sik Cho and Yong Soon Lee\*

R & D Center, Cheil Foods and Chemicals Inc., 522-1 Dokpyong-ri, Majang-myon,  
Ichon-kun, Kyonggi-do 467-810, Korea  
College of Veterinary Medicine, Seoul National University\*

(Received June 1, 1995)

(Accepted June 8, 1995)

**ABSTRACT :** HRccine(HFRS-virus vaccine) was administered subcutaneously or intragastrically to Sprague Dawley rats and subcutaneously to Japanese white rabbits to investigate the acute toxicity. LD<sub>50</sub> values were above 600 times the expected clinical dose in both animals. There were no differences in body weight changes, clinical signs and autopsy findings between all treated groups and control group in both animals. Therefore, it was concluded that HRccine is a very safe substance.

**Key Words :** HRccine, HFRS virus, Acute toxicity, Sprague Dawley rats, Japanese white rabbits

## I. 서 론

신증후성출혈열은 한탄바이러스속의 바이러스에 감염되어 발병하는 질환으로서 현재 전세계적으로 발병하고 있으며, 본 질환에 대한 대책으로 현재로서는 감염예방을 위하여 백신을 접종하는 것이 바람직한 것으로 알려져 있다(Koichi Yamanishi 등, 1988). 본 실험은 불활화한 한탄 바이러스를 정제하여 제조한 백신제로서 바이러스 항원 자체 또는 제조과정에서 생길지도 모르는 독성을 알아보고자 국립보건 안전연구원의 급성독성시험 기준(국립보건안전연구원, 1994)에 준하여 실시하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시험물질

시험물질로는 HRccine(제일제당(주), Lot No. CFC-HR 9405, 0.5 ml/Dose)을 사용하였으며 대조물질로는 생리식염수를 사용하였다.

### 2. 실험동물

시험에 사용한 Sprague Dawley rat는 Charles River Japan으로부터 5주령에, Japanese white rabbit는 삼육실 험동물센터에서 3개월령에 구입하여 각각 1주일 및 2주일 동안의 검역기간을 거쳐 건강한 동물만을 사용하여 실험을 수행하였다. 랫드의 사육실은 온도 25±3°C, 상대 습도 50±5%, 환기횟수 10-12회/hr, 조명시간 12시간, 조도 150-300 Lux로, 토끼의 사육실험실은 온도 23±5°C, 상대습도 50±10%, 환기횟수 12-13회, 조도 150-300 Lux 조건하에 유지하였고, 검역기간 및 시험기간중에는 실험동물용 고형사료를 섭취시켰으며, 음수는 수도물을 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다.

### 3. 투여 및 관찰

랫드의 경우는 경구 및 피하투여 모두에서 투여 가능한 용량인 10 vial/5 ml/kg(임상예상용량의 600배)을 최고 용량으로 설정하였고, 그 용량을 공비 ×0.1로 하여 모두 5개 용량군을 설정하였으며, 대조군에는 생리식염수를 5 ml/kg로 투여하였다. 토끼의 경우는 예비시험 결과 임상용량의 300, 600, 1200배(n=1)까지 피하투여시 폐사예가 없었으므로, 본 시험에서는 임상예상용



**Table 3.** Body weight changes in rats subcutaneously treated with HRccine.

Sex	Days after treatment	Dose (times)					
		0	600	60	6	0.6	0.06
Male	0	118±4.2	116±5.5	109±4.6	120±4.5	118±4.8	120±5.2
	7	176±8.5	172±8.3	174±7.5	172±9.2	174±8.3	177±11
	14	198±7.5	204±9.2	203±9.5	197±10	201±9.2	206±8.3
Female	0	132±5.6	130±4.6	129±6.2	131±8.4	134±4.6	131±7.3
	7	164±12.1	162±12	162±11.2	160±12	162±14	164±12
	14	184±15	187±8.4	184±11.5	191±8.5	192±9.5	193±9.2

Each value represents mean±SD (g) of 5 rats.

**Table 4.** Body weight changes in rats intragastrically treated with HRccine.

Sex	Days after treatment	Dose (times)					
		0	600	60	6	0.6	0.06
Male	0	131±4.3	128±7.8	129±5.2	130±9.5	128±5.3	133±5.1
	7	188±14	186±16	192±15	190±16	194±21	196±15
	14	199±18	211±16	200±14	200±14	198±22	197±12
Female	0	133±11	136±14	133±12	133±10	135±10	133±11
	7	162±22	164±13	166±14	166±20	169±22	164±21
	14	182±21	184±12	188±19	188±19	192±11	183±19

Each value represents mean±SD (g) of 5 rats.

**Table 5.** Body weight changes in rabbits subcutaneously treated with HRccine.

Sex	Group	Days				
		0	1	3	5	7
Male	Control	2.36±0.13	2.34±0.14	2.37±0.02	2.44±0.11	2.48±0.12
	Treatment	2.28±0.09	2.30±0.15	2.36±0.16	0.39±0.21	2.42±0.13
Female	Control	1.98±0.18	1.96±0.14	2.00±0.12	2.02±0.08	2.03±0.15
	Treatment	2.01±0.11	2.02±0.06	2.01±0.12	2.05±0.06	2.06±0.06

Each value represents mean±SD (kg) of 3 rabbits.

**Table 6.** Hematological values in rabbits administered with HRccine.

Parameters	Group	Male				Female			
		Control		Treatment		Control		Treatment	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )		10.9±2.0	12.6±2.2	8.8±4.1	10.7±2.5	11.6±3.8	12.8±1.9	12.5±1.9	15.4±4.3
RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )		5.7±0.3	5.4±0.1	5.8±1.3	5.4±1.0	5.7±0.2	5.7±0.2	5.7±0.2	5.8±0.8
Hb (g/dL)		12.0±0.6	11.3±0.7	12.7±1.4	10.7±1.1	12.3±0.7	12.3±0.5	13.3±0.5	13.3±1.4
Ht (%)		33.9±2.3	33.7±1.3	35.5±3.6	34.1±1.4	34.5±1.6	36.7±1.8	36.4±0.5	34.6±3.3
MCV ( $\mu^3$ )		59.1±0.8	62.7±0.8	62.3±5.9	63.5±5.8	61.0±1.5	62.0±1.3	63.3±1.0	63.0±1.6
MCH (pg)		21.0±0.5	21.0±0.9	21.4±1.8	19.7±1.7	21.3±0.7	20.5±0.7	22.4±2.1	22.0±1.1
MCHC (g/dL)		34.2±0.3	32.5±0.1	33.1±0.3	31.3±0.2	34.4±0.3	32.9±0.2	33.8±1.4	34.3±1.4
PLT ( $10^3/\text{mm}^3$ )		349±45	316±15	266±52	286±38	225±53	205±63	234±71	428±150
PT (sec)		11.2±0.5	10.4±0.6	11.5±0.7	10.1	11.7±0.8	11±0.1	11.7±0.6	10.4±0.5
PTT (sec)		21.5±1.5	19.1±0.7	19.8±0.7	20.7±5.5	23.5±2.6	19.2±3.0	21.3±1.2	20.7±4.5

Each value represents mean±S.D. of 3 rabbits.

**Table 7.** Serum biochemical values in rabbits administered with HRccine.

Parameters	Group		Male				Female			
			Control		Treatment		Control		Treatment	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
Albumin (g/dL)	3.8± 0.6	3.6± 0.3	3.6± 0.2	3.8± 0.4	3.9± 0.3	4.2± 0.3	3.7± 0.2	3.6± 0.3		
Alk, Phos (U/L)	125 ± 30	129 ± 52	134 ± 43	82.7± 6.0	165 ± 16	163 ± 36	148 ± 40	82.0± 11		
ALT (U/L)	42.3± 2.5	39.4± 7.5	75.0± 23	44.7± 21	44.7± 2.2	33.0± 11	38.0± 11	30.3± 5.5		
AST (UL)	33.3± 10	34.6± 6.2	40.4± 8.0	24.7± 4.2	38.7± 3.4	30.5± 6.0	29.5± 5.6	22.7± 4.0		
Total Bili (mg/dL)	0.2± 0.1	0.1± 0.2	0.2± 0.0	0.1± 0.0	0.2± 0.1	0.1± 0.0	0.2± 0.0	0.1± 0.0		
Cholesterol (mg/dL)	33.8± 6.3	69.0± 13.4	46.2± 22	112 ± 32	36.7± 2.0	82.7± 2.1	23.3± 12	88.3± 34		
Creatinine (mg/dL)	1.1± 0.1	1.2± 0.2	0.9± 0.3	1.0± 0.1	0.9± 0.2	1.1± 0.3	0.9± 0.1	1.0± 0.1		
Glucose (mg/dL)	155 ± 21	113± 0.5	174± 11	116 ± 15	170 ± 13	136 ± 30	174 ± 22	120 ± 4.0		
BUN (mg/dL)	21.3± 4.7	13.6± 3.4	21.3± 2.3	14.6± 1.1	19.8± 5.7	14.0± 2.8	16.5± 5.0	14.2± 5.0		
Total Protein (g/dL)	4.6± 0.1	5.1± 0.3	4.6± 0.4	5.2± 0.4	4.6± 0.2	5.5± 0.1	4.6± 0.3	5.3± 0.2		
Triglyceride (mg/dL)	44.8± 23	47.3± 7.1	36.3± 11	84.3± 52	45.4± 34	53.7± 23	50.2± 14	98.3± 47		

Each value represents mean±S.D. of 3 rabbits.

### 참고문헌

Koichi Yamanishi *et al* (1988): Development of inactivated vaccine against virus causing hemorrhagic

fever with renal syndrome. *Vaccine*, **6**, 278-282.

국립 보건 안전 연구원 (1994): 의약품등의 독성 시험 기준, 국립보건안전연구원 고시 제 94-3호.