

새로운 항암성 항생물질 DA-125의 심장독성에 대한 평가

백남기* · 안병옥 · 이순복 · 김원배 · 양중익 · 渡邊俊彦¹

동아제약연구소 약리독성실

¹明治製菓株式会社 安全性研究所 特殊毒性室

A Study on Cardiotoxicity of DA-125, a New Anticancer Antibiotic

Nam Gi BAIK*, Byoung Ok AHN, Soon Bok LEE,
Won Bae KIM, Junnick YANG and Toshihiko WATANABE¹

Dept. of Pharmacology and Toxicology, Dong-A Pharm. Co., Ltd.,
47-5, Sanggal-Ri, Kiheung-Up, Yongin-Gun, Kyunggi-Do 449-900, Korea

¹Specific Toxicology Dept., Toxicology Research Lab.
Meiji Seika Kaisha, Ltd., Pharmaceutical Research Center
760, Morooka-Cho, Kohoku-Ku, Yokohama, 222, Japan

(Received January 28, 1993; accepted March 8, 1993)

Abstract—DA-125, a new anthracycline antibiotic, showed antitumor activity against animal tumors and human tumors. Therefore we studied the cardiotoxic potential of DA-125 in hamsters and rats as a part of safety research, and compared it with that of doxorubicin(DXR). In acute cardiotoxicity test model used hamsters DA-125 was administered intravenously at a dose of 6, 9, 12 mg/kg, and DXR at 3 mg/kg was given. The electrocardiogram(ECG) of hamsters was recorded for 30 minutes after administration. The DA-125 caused slight ECG alterations at a dose of 6 mg/kg. At a dose of 12 mg/kg DA-125 induced moderate to remarkable changes in ECG like decrease of heart rate, widening of PR interval and QT interval, and A-V block in 3 out of 5 animals. The severity of ECG alteration at 12 mg/kg of DA-125 was similar to that at 3 mg/kg of DXR and these changes caused by DA-125 and DXR recovered within 10 minutes after injection. In chronic cardiotoxicity test model used rats, DA-125 was administered intravenously once a week for three weeks at a dose of 6, 9 mg/kg and DXR was given at a dose of 6 mg/kg. Electrocardiogram was recorded every week from the start of administration to 2 weeks after the last administration and the animals were sacrificed for histological heart examination at 1 week or 2 weeks after the last administration. DA-125 did not cause any abnormal changes in ECG and in histological heart examination due to administration, but DXR caused widening of ST segment, QRS complex, and QT interval from 1 week after administration and these changes were continued to necropsy. These alterations in ECG were accompanied by cardiac histological lesions such as vacuolation in myocardial cells, interstitial edema and necrosis of myocytes. These results suggest that DA-125 is less cardiotoxic than DXR.

Keywords □ cardiotoxicity, DA-125, electrocardiogram, hamster model, rat model.

Doxorubicin으로 대표되는 anthracycline계 항암성 항생물질은 여러가지 악성혈액암과 고형암의 치료에 중요한 화학요법제이다. 그러나 이 약제의 다량 투여와 장기간 사용은 심장독성과 조혈기독성의 발현에 의하여 제한되고 있다. 이중에서도 심장독성은 총 투여량에 비

례하여 발현되며 심근증과 울혈성심부전을 동반하고 갑작스런 사망을 일으킨다(Salmon, 1991 ; Carter, 1975). 그래서 doxorubin은 총 투여량이 550 mg/m²로 제한되고 있다(Tocaz와 Von Hoff, 1984 ; Lefark 등, 1973). 위와 같은 이유로 doxorubin의 개발 이후에 anthracycline 유도체로서 doxorubin보다 심장독성이 적고 효력이 증강된 약제로 aclarubicin, epirubin, pirarubicin 그리고

*To whom correspondence should be addressed.

idarubicin 등이 개발되었으며 현재도 심장독성과 같은 치명적인 부작용독성을 경감시키고 항암효과를 증강시킨 anthracycline계 유도체의 연구가 활발하게 진행되고 있다 (Cersosimo, 1992; Ueoka 등, 1992; Tsukagoshi, 1990; Saito, 1989; Samonigg 등, 1988). DA-125는 최근에 동아제약주식회사 연구소에서 합성한 anthracycline 유도체로서 수종의 실험동물종양과 인체암세포를 이용한 실험결과 doxorubin보다 우수한 항암효과를 보이는 동시에 독성은 약한 것으로 나타났다.

본시험은 DA-125의 안전성 평가의 일환으로써 DA-125의 심장독성을 평가하고 그것을 doxorubin과 비교하였다.

실험방법

사용동물 및 사육조건

golden hamster는 일본 CLEA(주)사로부터 웅성, 10주령의 것을 구입하여 1주이상 예비사육한 후 건강한 동물만을 사용하였으며 랫드는 일본 Charles river(주)사로부터 5주령에 구입한 Crj: CD(SD)계 웅성 랫드를 1주간 예비사육한 후 건강한 동물만을 사용하였다. 동물은 온도 21~25°C, 습도 45~65%, 조명시간 7~19시로 설정되어 있는 사육환경에서 20(W)×8(H)×35(L)cm의 스텐레스제 케이지에 2마리씩 수용되어 오리엔탈효모(주)제 방사선 멸균사료 NMF-R과 염소농도를 2 ppm 전후로 조정된 수도수를 자유 섭취하였다.

사용약제

DA-125(동아제약주식회사)와 DXR(協和藥業株式會社)을 각각 PH 4.03의 0.2 mM lactic acid solution과 생리 식염수에 용해시켜 10 ml/kg의 액량으로 정맥내 투여하였다. lactic acid는 sigma사의 제품을 사용하였다.

햄스터를 이용한 시험

1군 5마리의 동물을 사용하여 DA-125는 6, 9, 12 mg/kg을 DXR은 3 mg/kg을 urethane 마취하에 1분 간에 걸쳐 hamster의 정맥내에 투여하였다. 심전도의 측정에는 polygraph(日本電氣三榮)와 Softron ECG processor를 이용하여 실시하였으며 측정은 투여전, 투여중, 약물투여 후 10초, 30초, 1분, 5분, 10분, 그리고 30분에 총 8번 측정하였으며 기록은 SONY사의 data recoder(DFR-3915型)를 이용한 자기 tape 기록과 polygraph의 자체기록 두가지로 하였고 chart speed는 200 mm/sec 또는 100 mm/min로 하였다. 측정이 끝난 동물은 경추탈구시켜 살처분하였다. 투여용량은 예비 시험을 실시하여 DXR 투여시 뚜렷한 심전도의 변화를 일으키는 양을 결정하고 DA-125의 투여용량은 마우스 및 랫드를 이용한 다른 독성시험 결과를 참고로하여 DXR 투여용량의 2, 3 그리고 4배 양으로 하였다.

심전도의 측정항목으로는 R파와 T파의 전위, 심박수, QRS complex, PR 간격, QT 간격, PRc 간격, 그리고

QRc 간격을 측정하였다.

각 parameter는 각 투여군별 평균 및 표준편차를 구하여 각군의 투여전과 투여후의 통계학적 유의차를 F-test를 실시한 후 분산이 heterogenous할 경우에는 Aspin-welch test를 실시하고, 분산이 homogenous할 경우에는 Student t-test를 이용하여 검정하였다.

랫드를 이용한 시험

1군 15마리로 control(종류수)군, DA-125 6, 9 mg/kg군, 양성대조군으로 DXR 6 mg/kg군 및 0.2 mM lactic acid solution(pH 4.03)군으로 하여 총 5군 75마리의 동물을 사용하였다.

시험군 (mg/kg)	농도 (mg/ml)	동 물 번 호			케이지 라벨
		1주 후 부검	2주 후 부검	심전도 측정	
Control(D.W.)	-	1- 5	6-10	11-15	흰 색
DA-125 6	1.50	16-20	21-25	26-30	분홍색
DA-125 9	2.25	31-35	36-40	41-45	분홍색
DXR 6	1.50	46-50	51-55	56-60	노란색
Lactic acid sol.	-	61-65	66-70	71-75	흰 색

약물투여는 주 1회 총 3회를 실시하였으며, 일반증상은 투여개시일부터 최종부검일까지 매일 관찰하였고 체중은 주 1회 측정하였다. 심전도는 각군의 마지막 번호 5마리에 대하여 투여개시 전일, 각 투여 전일 및 부검 전일 총 5회를 日本光電(주)제의 Minipolygraph RM-6100와 Softron ECG processor를 이용하여 측정하였고 결과의 해석은 softron 통계해석 Program을 이용하여 실시하였다. 최종약물투여 1 및 2주 후에 동물을 부검하여 심장 조직의 병리조직학적검사를 실시하였다. 이 시험은 Danesi 등(1986)의 심독성평가 시험방법을 변형시켜 실시하였다.

심전도외의 시험결과와 통계학적 해석은 one way ANOVA를 실시하여 α 값 0.05에서 유의할 경우 Dunnett's test를 이용하여 군간 유의차를 검정하였다.

실험결과

햄스터를 이용한 시험

약물투여중과 약물투여 후 심전도 측정도중 폐시동물은 어느 군에서도 관찰되지 않았다. 그리고 심전도 측정 결과 0.2 mM lactic acid 용액 투여군에서는 약물투여중 20초에 한번 T파의 크기가 감소하였다가 곧 정상으로 되었다(Table I). DA-125, 6 mg/kg 투여군에서는 약물투여 5분 후부터 QTc 간격이 연장되었으며 30분 후에는 심박수의 감소와 QT 간격의 연장이 나타났다(Table II). DA-125, 9 mg/kg 투여군에서는 약물투여 10초 후에 PRc 간격이 연장되었다가 곧 회복되었으며 QT 간격은 약물투여 30초 후부터 연장되기 시작하여 10분 후부터 30분 후까지는 투여전치와 비교하여 유의성있게 연장되었다.

Table I. ECG values measured after treatment of 0.2 mM lactic acid solution in hamsters

Time of measurement	N		R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms
Before Administration	5	mean	0.664	0.240	471.6	11.4	44.8	75.6	30.76	51.84
		S.D.	± 0.124	± 0.031	± 38.1	± 0.9	± 1.1	± 5.3	± 1.52	± 3.65
At 20 sec.	5	mean	0.786	0.282*	479.8	11.6	46.6	75.4	32.28	52.16
		S.D.	± 0.118	± 0.024	± 03.9	± 0.5	± 0.8	± 0.8	± 0.91	± 0.50
During 10 sec.	5	mean	0.724	0.242	482.6	11.0	46.2	74.2	32.12	51.48
		S.D.	± 0.150	± 0.016	± 29.1	± 1.2	± 0.8	± 5.0	± 1.33	± 2.84
After 30 sec.	5	mean	0.690	0.248	469.6	10.8	46.6	76.8	31.90	52.50
		S.D.	± 0.171	± 0.025	± 39.6	± 1.3	± 1.8	± 5.5	± 1.50	± 2.53
After 1 min.	5	mean	0.680	0.248	465.6	10.8	46.8	78.0	31.90	53.06
		S.D.	± 0.171	± 0.032	± 43.1	± 1.5	± 1.6	± 6.2	± 1.39	± 2.91
After 5 min.	5	mean	0.662	0.240	461.4	11.0	46.4	79.0	31.46	53.46
		S.D.	± 0.135	± 0.024	± 44.7	± 1.2	± 1.5	± 6.7	± 0.52	± 2.66
After 10 min.	5	mean	0.648	0.232	461.2	11.0	46.0	80.4	31.18	54.40
		S.D.	± 0.139	± 0.028	± 40.0	± 1.2	± 1.4	± 7.3	± 0.66	± 3.15
After 30 min	5	mean	0.630	0.216	55.0	11.2	44.8	81.2	30.16	54.54
		S.D.	± 0.110	± 0.027	± 46.6	± 1.6	± 0.4	± 8.6	± 1.29	± 4.04

*, **: Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; sec.: second, N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

Table II. ECG values measured after treatment of 6 mg/kg of DA-125 in hamsters

Time of measurement	N		R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms
Before Administration	5	mean	0.650	0.248	459.6	12.6	48.6	79.0	32.90	53.46
		S.D.	± 0.182	± 0.040	± 33.7	± 1.1	± 3.5	± 3.4	± 2.24	± 0.67
At 20 sec.	5	mean	0.710	0.274	461.0	13.0	50.0	78.4	33.94	53.18
		S.D.	± 0.189	± 0.026	± 19.3	± 1.2	± 3.1	± 4.0	± 2.01	± 1.82
During 10 sec.	5	mean	0.670	0.204	457.8	13.0	50.8	79.2	34.36	53.52
		S.D.	± 0.124	± 0.060	± 24.1	± 1.4	± 3.1	± 4.0	± 2.15	± 1.41
After 30 sec.	5	mean	0.628	0.200	442.0	13.2	50.6	82.2	33.58	54.50
		S.D.	± 0.160	± 0.050	± 37.6	± 1.3	± 2.9	± 6.1	± 1.29	± 2.85
After 1 min.	5	mean	0.636	0.220	440.2	12.6	54.8	81.4	36.18	53.88
		S.D.	± 0.191	± 0.047	± 35.7	± 1.5	± 9.9	± 8.1	± 5.50	± 4.46
After 5 min.	5	mean	0.612	0.238	438.8	12.8	50.2	83.4	33.24	55.18*
		S.D.	± 0.170	± 0.029	± 25.3	± 1.6	± 2.6	± 4.2	± 1.73	± 1.36
After 10 min.	5	mean	0.584	0.234	443.2	12.8	51.0	83.2	33.90	55.34*
		S.D.	± 0.162	± 0.030	± 19.3	± 1.5	± 3.3	± 3.4	± 1.81	± 1.40
After 30 min	5	mean	0.558	0.218	411.0*	13.2	53.2	88.8*	34.10	56.92
		S.D.	± 0.125	± 0.050	± 6.0	± 1.5	± 4.1	± 6.2	± 2.60	± 4.02

*, **: Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; sec.: second, N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

그리고 QTc 간격도 약물투여 후 10분 후부터는 유의성 있게 연장되었다(Table III). DA-125, 12 mg/kg 투여군에서는 심박수가 약물투여중 20초부터 감소하기 시작하여 약물투여후 30분 후까지 지속되었다. PR 간격은 약물투여중 20초부터 연장되기 시작하여 약물투여 1분 후까지 지속적으로 연장되었다. PRc 간격은 약물투여 10초 후부터 30초 후까지 연장되었으며 QTc 간격은 약물투여

30분 후에 연장되었다(Table IV). 대조약물로 사용한 DXR 투여군에서는 심박수가 약물투여 10초 후부터 30분 후까지 감소된 상태를 나타냈으나 variation이 심해서 통계적 유의차는 약물투여 10초와 30분 후에만 나타났다. PR 간격은 약물투여 10초 후부터 1분후까지 연장된 상태를 나타냈으나 이 수치도 variation이 심해서 약물투여 10초 후에만 통계적 유의차를 나타냈다. QT 간격은 약

Table III. ECG values measured after treatment of 9 mg/kg of DA-125 in hamsters

Time of measurement	N		R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms
Before Administration	5	mean	0.654	0.214	466.2	12.6	50.6	73.2	34.50	49.94
		S.D.	± 0.210	± 0.042	± 31.3	± 1.5	± 2.6	± 1.5	± 2.31	± 1.86
At 20 sec.	5	mean	0.706	0.244	439.8	12.8	51.8	74.0	34.40	49.08
		S.D.	± 0.174	± 0.030	± 41.2	± 1.8	± 2.9	± 3.2	± 3.42	± 3.64
During 10 sec.	5	mean	0.652	0.198	433.4	13.6	59.2	73.8	38.72*	48.58
		S.D.	± 0.243	± 0.059	± 43.9	± 1.1	± 7.9	± 3.2	± 2.93	± 4.08
After 30 sec.	5	mean	0.630	0.188	399.2	13.0	57.0	75.4	35.22	47.58
		S.D.	± 0.219	± 0.048	± 95.3	± 1.2	± 8.5	± 5.0	± 0.47	± 8.51
After 1 min.	5	mean	0.582	0.204	390.4	12.2	57.2	76.0	34.76	46.96
		S.D.	± 0.233	± 0.052	± 13.6	± 1.3	± 7.4	± 2.6	± 2.17	± 7.57
After 5 min.	5	mean	0.530	0.200	439.6	12.8	51.6	79.8	34.18	52.76
		S.D.	± 0.179	± 0.033	± 39.3	± 1.3	± 2.3	± 5.9	± 2.66	± 2.47
After 10 min.	5	mean	0.500	0.208	444.0	12.4	51.0	80.6*	33.98	53.58*
		S.D.	± 0.152	± 0.035	± 28.6	± 1.5	± 1.2	± 5.7	± 1.72	± 2.27
After 30 min	5	mean	0.468	0.196	444.0	12.6	50.0	82.6*	33.28	54.94**
		S.D.	± 0.158	± 0.035	± 25.3	± 0.9	± 2.6	± 5.1	± 1.73	± 2.07

*, **: Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; sec.: second, N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

Table IV. ECG values measured after treatment of 12 mg/kg of DA-125 in hamsters

Time of measurement	N		R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms
Before Administration	5	mean	0.578	0.206	509.4	12.0	44.0	73.6	31.40	52.50
		S.D.	± 0.184	± 0.035	± 16.7	± 1.0	± 2.2	± 4.0	± 1.60	± 2.11
At 20 sec.	5	mean	0.664	0.238	459.0*	12.0	48.6*	74.6	32.94	50.50
		S.D.	± 0.230	± 0.047	± 34.2	± 2.3	± 2.3	± 3.1	± 2.46	± 2.35
During 10 sec.	5	mean	0.612	0.180	436.0*	12.8	56.2*	73.4	36.86*	48.38
		S.D.	± 0.145	± 0.075	± 52.1	± 1.1	± 8.4	± 3.5	± 4.06	± 3.55
After 30 sec.	5	mean	0.580	0.134	443.2**	13.2	51.4**	68.8	34.16*	45.88
		S.D.	± 0.147	± 0.123	± 27.5	± 1.6	± 3.5	± 2.8	± 2.02	± 9.12
After 1 min.	5	mean	0.594	0.220	447.6**	14.2	50.8**	76.4	33.96	51.06
		S.D.	± 0.088	± 0.093	± 25.0	± 3.6	± 2.9	± 3.2	± 1.99	± 1.94
After 5 min.	5	mean	0.530	0.216	430.2**	12.2	47.0	82.6**	30.76	54.15
		S.D.	± 0.162	± 0.031	± 32.2	± 1.3	± 3.7	± 4.3	± 1.79	± 3.63
After 10 min.	5	mean	0.502	0.224	418.2*	12.0	47.0	83.2**	30.22	53.66
		S.D.	± 0.112	± 0.026	± 58.9	± 1.2	± 4.2	± 3.4	± 1.89	± 3.68
After 30 min	5	mean	0.414	0.206	447.0**	12.2	45.8	86.4**	30.66	57.70*
		S.D.	± 0.114	± 0.029	± 17.3	± 0.8	± 3.0	± 5.7	± 2.51	± 2.77

*, **: Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; sec.: second, N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

물투여 10초 후에 일시 단축되었다가 그후 연장되기 시작하여 30분 후에는 유의성있게 연장되었다. 그리고 QTc간격은 약물투여 10초 후부터 30초 후까지는 단축되었다가 그후로는 연장되기 시작하여 30분 후에는 유의성있게 연장되었다(Table V). 위에서 기술한 각군 심전도의 평균수치의 변화와 함께 각 군에서 심전도 상의 변화를 보인 동물수를 보면 용매투여군은 5마리 모두가

파형의 변화를 보이지 않았으나 DA-126, 6과 9 mg/kg 투여군에서는 5마리중 2마리의 동물에서 심전도상의 이상을 나타냈으며 9 mg/kg 투여군에서는 심전도의 변화를 보인 2마리중 1마리는 심한 atrioventricular block(A-V block)을 나타냈다. 그리고 DA-125, 12 mg/kg 투여군과 DXR, 3 mg/kg 투여군에서는 전동물이 심전도의 변화를 나타냈으며 그중 3마리에서 A-V block이 나타났다(Table

Table V. ECG values measured after treatment of 6 mg/kg of DXR in hamsters

Time of measurement	N	R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms
Before Administration	5	mean 0.734 S.D. ± 0.205	0.232 ± 0.044	468.2 ± 18.3	12.2 ± 1.1	48.2 ± 2.2	76.0 ± 3.7	32.98 ± 1.32	51.98 ± 1.68
At 20 sec.	5	mean 0.796 S.D. ± 0.215	0.224 ± 0.043	455.2 ± 24.3	12.6 ± 1.1	49.4 ± 3.6	79.0 ± 3.7	33.32 ± 2.05	53.20 ± 1.43
During 10 sec.	5	mean 0.896 S.D. ± 0.211	0.132 ± 0.091	405.4** ± 14.6	13.6 ± 1.9	60.2* ± 7.2	70.4* ± 1.5	38.32 ± 4.46	44.82* ± 1.30
After 30 sec.	5	mean 0.898 S.D. ± 0.258	0.160 ± 0.057	396.6 ± 78.1	13.0 ± 1.9	57.4 ± 0.8	73.6 ± 5.0	35.44 ± 2.94	46.04* ± 4.90
After 1 min.	5	mean 0.772 S.D. ± 0.240	0.196 ± 0.027	374.6 ± 57.0	13.0 ± 1.0	78.8 ± 9.9	85.6 ± 3.8	39.24 ± 0.31	49.22 ± 8.82
After 5 min.	5	mean 0.724 S.D. ± 0.206	0.184 ± 0.059	411.6 ± 89.4	12.4 ± 1.1	50.4 ± 4.1	82.0 ± 6.7	31.92 ± 2.13	51.92 ± 3.21
After 10 min.	5	mean 0.714 S.D. ± 0.207	0.196 ± 0.044	428.6 ± 48.1	12.8 ± 1.3	49.0 ± 4.5	82.6 ± 6.5	31.92 ± 1.95	53.84 ± 2.08
After 30 min	5	mean 0.700 S.D. ± 0.200	0.190 ± 0.037	437.8* ± 22.0	13.0 ± 1.6	48.8 ± 3.6	83.8* ± 5.1	32.24 ± 1.90	55.34* ± 1.93

*, **:Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01). abbreviations; sec.: second, N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

Table VI. Summary of electrocardiogram changes after administration of DA-125 or DXR in hamsters

Drug	Dose	ECG change
0.2 mM Lactic acid solution	10 ml/kg	0/5(0) ^a
	6 mg/kg	2/5(0)
DA-125	9 mg/kg	2/5(1)
	12 mg/kg	5/5(3)
DXR	3 mg/kg	5/5(3)

^aThe number of animal showed ECG change/the number of animal measured ECG (the number of animal showed atrioventricular block).

VI).
랫드를 이용한 시험

control군 및 DA-125 투여군에서 특이한 임상증상은 관찰되지 않았으나 DXR 6 mg/kg 투여군에서는 약물 투여 2주 후부터 입모, 창백 그리고 수척, 쇠약 등의 일반증상이 관찰되었다. 시험기간중 폐사례는 어느 군에서도 관찰되지 않았다. 체중측정 결과 DA-125 9 mg/kg 투여군과 DXR 6 mg/kg 투여군에서 약물투여 1주 후부터 체중증가의 둔화가 보였으며 그 정도는 DXR 투여군이 더 강하였고 최종부검일까지 회복되지 않았으나 DA-125 9 mg/kg 투여군은 최종부검일에는 회복하였다. 그리고 lactic acid sol. 투여군에서 회복기 1주 째에 체중이 control군과 비교하여 유의성있게 증가한 것으로 나타났다 (Fig. 1). 심전도 측정 결과 증류수와 0.2 mM lactic acid 용액 대조군에서는 R파와 T파의 전위가 약물투여 시작 후부터 계속 감소하는 경향을 나타내어 증류수 투여군

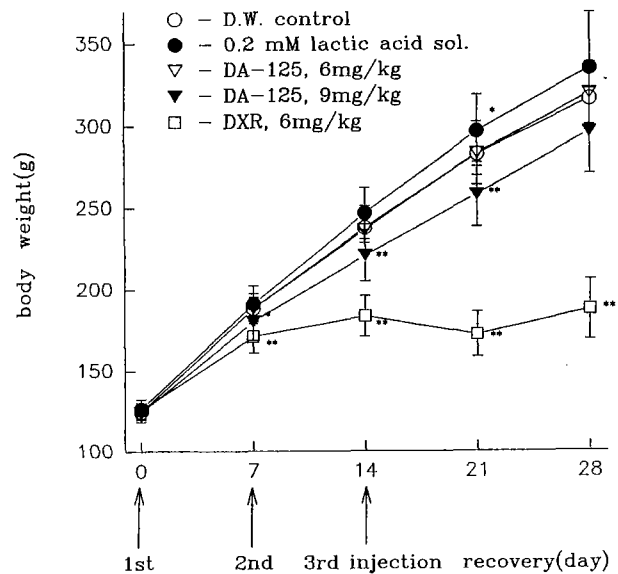


Fig. 1. Body weight change of the rats treated with DA-125 or DXR (*: P<0.05, **: P<0.01).

에서는 R파의 크기가 약물투여 시작 3주 후부터 투여 전치와 비교하여 유의성있게 감소하였다(Fig. 2, Table VII). 0.2 mM lactic acid solution 투여군에서는 R파와 T파의 전위의 크기가 약물투여 시작 후 계속적으로 감소하기 시작하여 4주 후에는 모두 투여전치에 비하여 유의성있게 감소하였다(Fig. 2, Table VIII). DA-125 6 mg/kg 투여군에서는 R파와 T파의 크기가 감소하는 경향을 보였으며, T파는 약물투여 3주 후부터 유의성있게 감소하였다. 그외 심박수의 감소에 동반하여 QRS 및 PRc

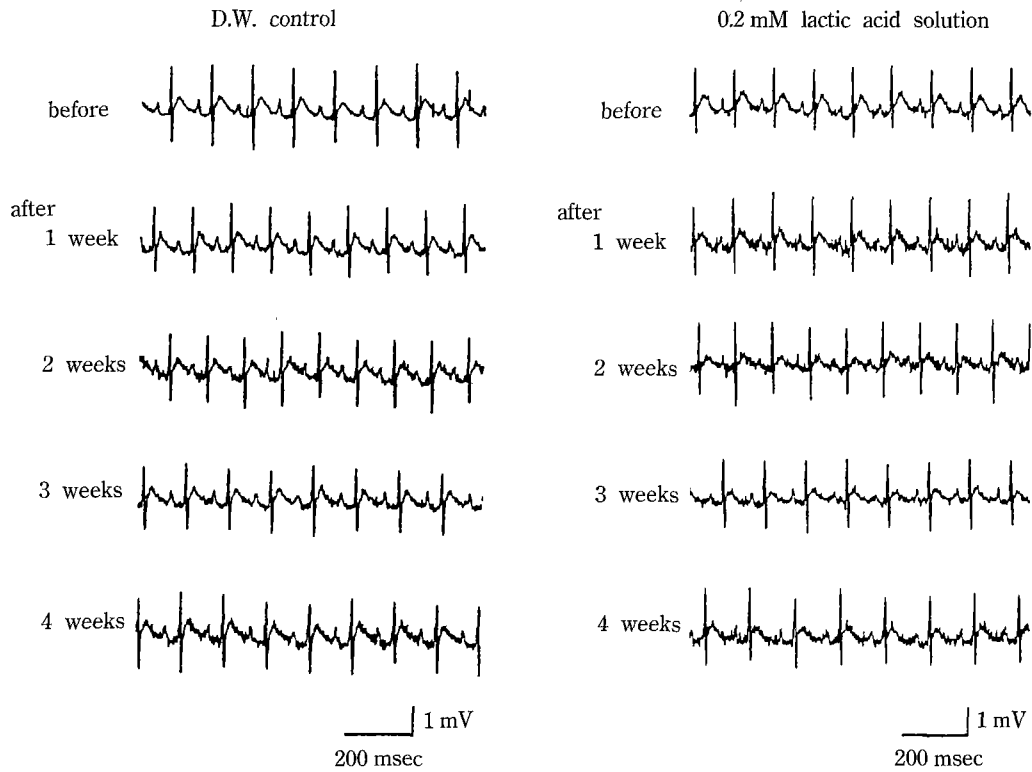


Fig. 2. ECG change of the rat treated with distilled water (D.W.) or 0.2 mM lactic acid solution.

Table VII. ECG changes of the rats treated with distilled water (D.W.)

Time of measurement	N	R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms	ST ms
before administration	5	1.342 ^a ± 0.141	0.566 ± 0.117	530.8 ± 50.8	13.0 ± 1.4	44.4 ± 2.7	65.6 ± 6.8	32.28 ± 1.44	47.56 ± 2.95	13.40 ± 3.78
1 week after	5	1.308 ± 0.223	0.548 ± 0.095	518.4 ± 21.4	13.6 ± 1.5	44.8 ± 2.9	62.8 ± 4.0	32.28 ± 2.51	45.18 ± 2.49	11.10 ± 1.41
2 weeks after	5	1.191 ± 0.166	0.548 ± 0.120	515.4 ± 22.4	16.2 ± 5.0	43.2 ± 6.3	70.8 ± 6.9	31.02 ± 4.75	50.76 ± 4.28	15.40 ± 3.78
3 weeks after	5	1.080* ± 0.173	0.472 ± 0.110	503.8 ± 56.9	15.2 ± 2.4	43.4 ± 4.2	66.8 ± 6.6	30.72 ± 3.14	47.18 ± 2.72	12.20 ± 2.59
4 weeks after	5	1.112* ± 0.168	0.460 ± 0.172	467.0* ± 18.9	16.2* ± 2.6	47.4 ± 5.7	72.2 ± 5.9	32.44 ± 4.47	49.28 ± 3.28	11.00 ± 3.39

^aThe value represents the mean ± standard deviation.

*, **: Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

Table VIII. ECG changes of the rats treated with 0.2 mM lactic acid solution

Time of measurement	N	R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms	ST ms
before administration	5	1.566 ^a ± 0.281	0.530 ± 0.041	488.8 ± 20.7	12.6 ± 1.8	43.0 ± 2.2	63.0 ± 4.4	30.06 ± 1.78	44.04 ± 1.78	14.60 ± 2.19
1 week after	5	1.470 ± 0.171	0.512 ± 0.043	482.6 ± 36.9	14.8 ± 2.2	43.0 ± 4.2	63.6 ± 1.1	29.84 ± 2.94	44.16 ± 2.41	14.00 ± 2.35
2 weeks after	5	1.356 ± 0.343	0.478 ± 0.073	492.4 ± 41.2	14.8 ± 3.0	44.2 ± 1.8	70.2 ± 6.0	31.02 ± 2.30	49.16* ± 3.49	14.20 ± 3.35

Table VIII. ECG changes of the rats treated with 0.2 mM lactic acid solution(Continued)

Time of measurement	N	R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms	ST ms
3 weeks after	5	1.226 ± 0.282	0.462 ± 0.096	508.6 ± 30.1	14.0 ± 1.4	42.6 ± 3.0	66.2 ± 2.6	30.36 ± 2.15	47.16 ± 2.04	12.60 ± 0.89
4 weeks after	5	0.888* ± 0.523	0.442** ± 0.034	487.0 ± 47.8	16.0* ± 2.7	40.2 ± 2.0	67.6 ± 0.4	28.06 ± 2.74	46.86 ± 5.46	14.00 ± 1.73

^aThe value represents the mean ± standard deviation.

*, **:Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

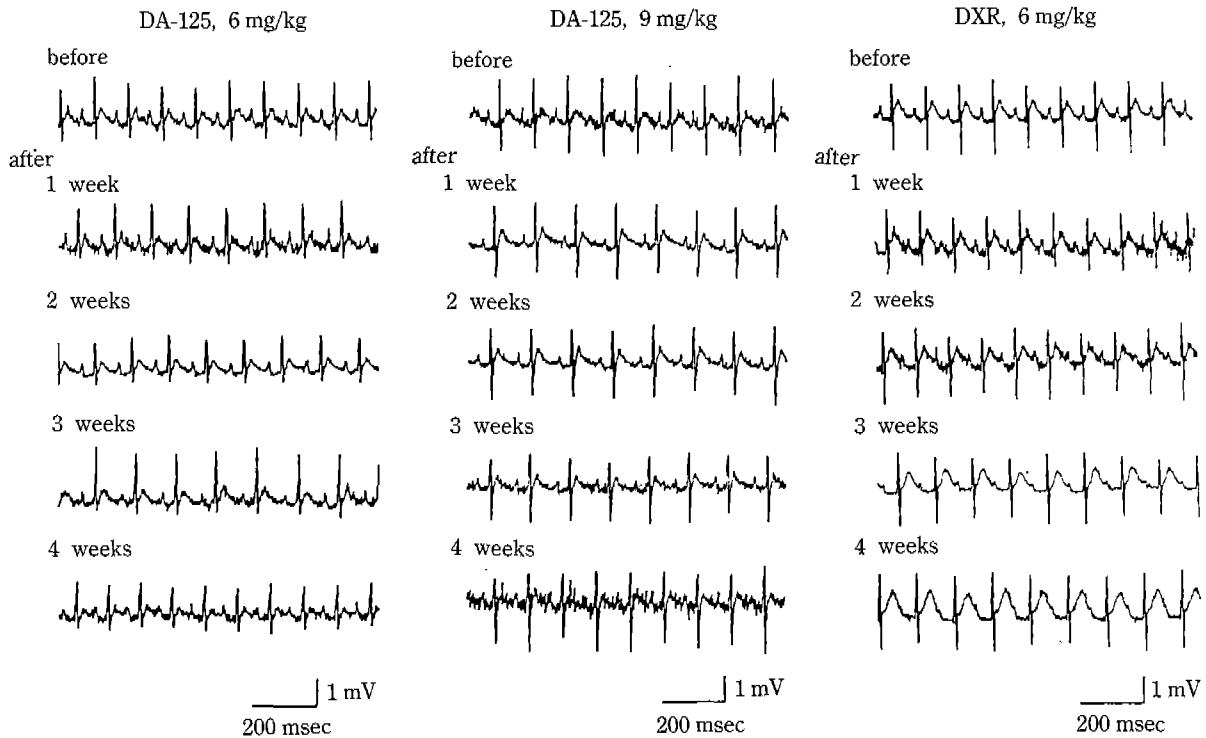


Fig. 3. ECG change of the rat treated with DA-125 or DXR.

Table IX. ECG changes of the rats treated with 6 mg/kg of DA-125

Time of measurement	N	R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms	ST ms
before administration	5	1.298 ^a ± 0.307	0.466 ± 0.009	533.6 ± 30.2	12.4 ± 1.1	44.0 ± 3.4	65.0 ± 3.4	32.12 ± 2.66	47.42 ± 1.61	15.40 ± 2.07
1 week after	5	1.072 ± 0.621	0.416 ± 0.044	470.6** ± 12.1	15.4* ± 1.9	42.0 ± 3.7	64.6 ± 3.8	28.80 ± 2.65	44.32* ± 2.37	13.00 ± 2.35
2 weeks after	5	1.190 ± 0.206	0.416 ± 0.060	486.2 ± 37.0	13.2 ± 1.6	43.8 ± 8.7	69.2 ± 7.8	30.40 ± 5.46	48.26 ± 6.42	14.00 ± 2.00
3 weeks after	5	0.902 ± 0.542	0.374* ± 0.069	463.8 ± 45.0	14.8 ± 2.2	41.2 ± 0.8	69.4 ± 3.4	28.04* ± 1.72	47.16 ± 0.87	13.00 ± 2.74
4 weeks after	5	0.094 ± 0.259	0.354** ± 0.051	525.2 ± 42.3	14.4 ± 2.8	43.2 ± 2.2	65.4 ± 3.6	31.30 ± 2.31	47.26 ± 1.54	14.60 ± 1.95

^aThe value represents the mean±standard deviation.

*, **:Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

Table X. ECG changes of the rats treated with 9 mg/kg of DA-125

Time of measurement	N	R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms	ST ms
before administration	5	1.136 ^a ± 0.674	0.478 ± 0.059	521.0 ± 30.3	14.2 ± 2.4	45.0 ± 5.7	64.8 ± 2.6	32.38 ± 3.26	46.70 ± 3.26	14.60 ± 2.30
1 week after	5	1.370 ± 0.788	0.486 ± 0.043	465.8* ± 32.3	14.4 ± 1.1	45.0 ± 3.4	65.8 ± 6.8	30.68 ± 2.37	44.78 ± 3.91	12.20 ± 2.35
2 weeks after	5	1.400 ± 0.290	0.528 ± 0.052	470.4* ± 26.1	16.2 ± 2.8	45.4 ± 4.6	69.8 ± 5.5	31.16 ± 3.58	47.80 ± 3.05	12.20 ± 2.17
3 weeks after	5	0.960 ± 0.573	0.442 ± 0.076	450.2** ± 29.2	16.2 ± 2.5	45.0 ± 4.6	73.6** ± 4.4	30.12 ± 2.54	49.30 ± 2.15	13.00 ± 2.74
4 weeks after	5	0.974* ± 0.577	0.408 ± 0.067	533.0 ± 22.8	16.4 ± 1.7	42.0 ± 3.1	66.2 ± 4.2	30.64 ± 2.37	48.32 ± 2.37	11.20* ± 1.10

^aThe value represents the mean± standard deviation.

*, **: Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

Table XI. ECG changes of the rats treated with 6 mg/kg of DXR

Time of measurement	N	R mv	T mv	HR b/m	QRS ms	P-R ms	Q-T ms	PRc ms	QTc ms	ST ms
before administration	5	1.638a ± 0.579	0.496 ± 0.128	525.2 ± 29.7	11.6 ± 1.3	45.4 ± 1.5	60.0 ± 4.3	32.90 ± 0.81	43.40 ± 2.06	14.60 ± 1.95
1 week after	5	1.382 ± 0.983	0.406 ± 0.083	513.2 ± 23.7	13.8* ± 1.1	42.0 ± 3.4	68.2** ± 1.9	30.06* ± 2.40	48.84** ± 1.33	18.20* ± 2.28
2 weeks after	5	1.446 ± 0.601	0.466 ± 0.138	532.2 ± 40.5	14.2* ± 0.8	44.0 ± 3.9	68.8 ± 7.8	32.06 ± 2.94	50.02* ± 4.46	18.80** ± 1.92
3 weeks after	5	1.392 ± 0.486	0.488 ± 0.157	492.0 ± 42.4	18.8** ± 3.7	47.2 ± 3.3	77.8** ± 8.0	33.10 ± 2.89	54.56** ± 6.34	20.40* ± 4.51
4 weeks after	5	1.536 ± 0.570	0.528 ± 0.228	484.6* ± 16.8	16.8** ± 3.0	50.2* ± 3.6	90.2** ± 3.6	34.96 ± 2.45	62.74** ± 2.29	30.60** ± 4.10

^aThe value represents the mean± standard deviation.

*, **: Significantly different from the value of before administration (*: P<0.05, **: P<0.01).

abbreviations; N: number of animal, R: R wave, mv: millivolt, T: T wave, HR: heart rate, b/m: beats/min., QRS: QRS complex, ms: millisecond, P-R: PR interval, Q-T: QT interval, PRc: PRc interval, QTc: QTc interval.

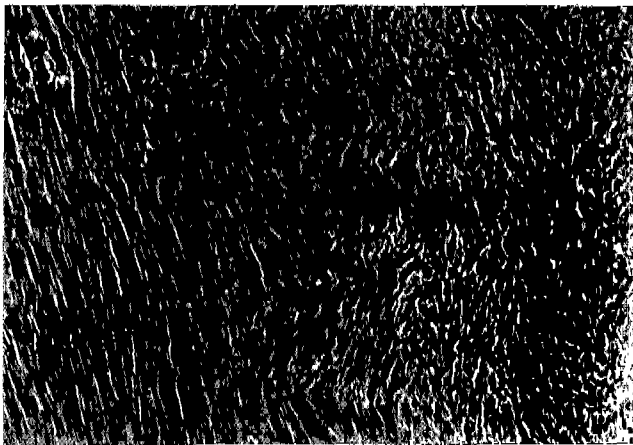


Fig. 4. Micrograph of myocardium from 0.2 mM lactic acid control rat. there is not abnormal change, (H&E, ×100).

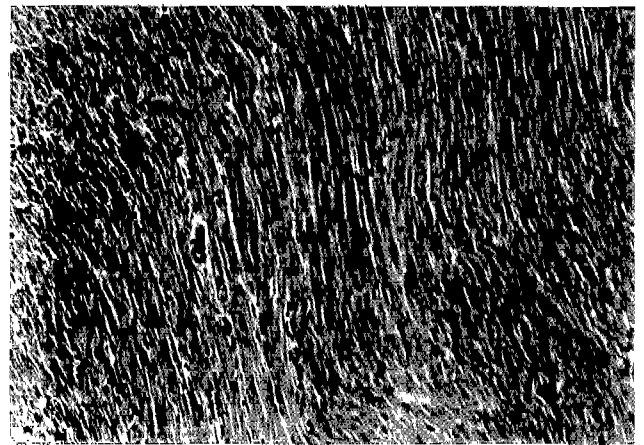


Fig. 5. Micrograph of myocardium from a rat given a total dose of 27 mg/kg of DA-125. there is not abnormal change (H&E, ×100).

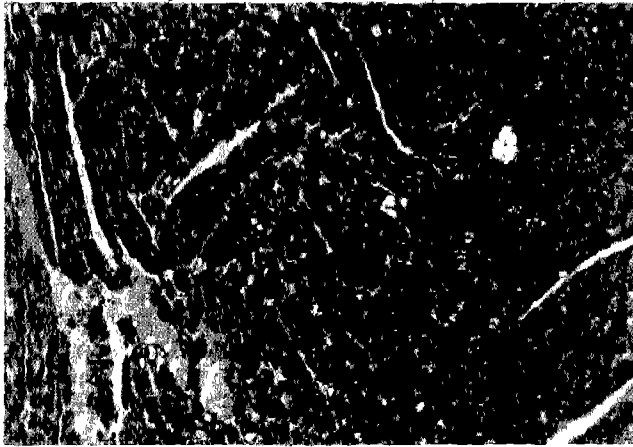


Fig. 6. Micrograph of myocardium from a rat given a total dose of 18 mg/kg of DXR. vacuolization of myocardial cells and interstitial edema are observed (H&E, ×100).

그리고 QTc 간격이 증감을 나타냈다(Fig. 3, Table IX). DA-125 9 mg/kg 투여군에서도 R파와 T파의 크기가 감소하는 경향을 보였으며 R파의 크기는 약물투여 시작 4주 후에 유의성있는 감소를 나타냈다. 그의 약물투여 1주 후부터 3주 후까지 심박수의 감소와 ST segment의 감소가 나타났다(Fig. 3, Table X). 대조약물로 사용한 DXR투여군에서 투여시작 1주 후부터 QRS complex, QT interval, QTc interval 및 ST segment의 연장 등의 ECG 변화가 관찰되었으며 이러한 변화는 시험종료시까지 계속되었다(Fig. 3, Table XI). 심장조직의 광학현미경 검사시 0.2 mM lactic acid control군 및 DA-125 투여군에서는 심장조직의 이상변화가 관찰되지 않았으나(Fig. 4, 5) DXR 투여군에서는 전례에서 심근세포 내에 공포형성과 간질조직의 부종 및 심근세포의 괴사가 관찰되었다(Fig. 6).

고 찰

Anthracycline계 항암제에 의한 심장독성은 급성과 만성으로 나눌수 있다. 급성심장독성은 투여 후 수시간 또는 수일이내에 나타나며 심전도상의 이상이나 좌심실 기능 이상을 가져온다(AL-Ismail과 Whittaker, 1978). 만성 심장독성은 총투여량에 비례하여 나타나는 심근증(cardiomyopathy)으로 일단 발병하면 비가역적이고 치명적인 경우가 많아서 anthracycline계 약물독성의 큰 문제점이며 anthracycline계 약물을 투여받은 환자의 1.2~2.2%에서 발생하고 있다(Geidel 등, 1991; Von Hoff 등, 1977). 그래서 anthracycline계 약물의 심장독성 screening시 급성 심장독성 시험model로는 심전도의 변화를 민감하게 나타내는 hamster가 자주 이용되며(刀根 등, 1985) 만성 심장독성 시험model로는 랫드, 마우스, 그리고 토끼 등을 이용하여 사람의 만성심장독성 때와

유사한 심장의 조직변화를 일으키는 시험계가 자주 이용되고있다(Lenza 등, 1989; Bertazzoli 등, 1979; 鈴木 등, 1984). 본 시험은 DA-125의 심장독성을 평가하고 그 정도를 doxorubin(DXR)과 비교검토하기 위하여 햄스터와 랫드를 이용하여 실시하였다. 심장독성의 발현 유무 및 그 정도를 검색하기 위한 수단으로 햄스터를 이용한 시험에서는 심전도의 측정만을, 랫드를 이용한 시험에서는 심전도측정과 심장조직의 병리학적 검사를 실시하였다.

첫째 햄스터를 이용한 시험결과 DA-125 6 mg/kg투여군에서는 일부 동물에서 QT 및 QTc 간격 연장과 심박수의 감소와 같은 가벼운 심전도의 변화를 가져왔으나 9 mg/kg 이후부터는 PRc 간격의 연장과 Q-T 간격의 연장 그리고 1례의 동물에서는 A-V block이 나타났다. 12 mg/kg 투여군에서는 심박수의 감소, P-R 간격의 연장, Q-T 간격의 연장, PRc 간격의 연장 그리고 QTc 간격의 연장이 나타나며 5마리의 동물중 3마리에서 A-V block이 나타났다. 양성대조로 DXR 3 mg/kg을 투여했을 경우 심박수의 감소, P-R 간격의 연장, Q-T간격의 감소와 5마리의 동물중 3마리에서 A-V block이 나타났다. Herman과 Young(1979)은 beagle dog에 adriamycin을 투여하고 혈압과 심박수를 측정한 결과 혈압과 심박수가 약물투여 1분 후에 급격히 감소하는 것을 발견하고 그때 혈중 histamine양을 정량한결과 유의성있게 증가했다가 15분 이내에 정상치로 회복된다고 했다. 또한 Von Hoff 등(1982)은 DXR의 임상 사용시 출현하는 급성의 부정맥이 histamine에 의한 것이라고 했다. 본시험에서 나타난 심박수의 감소와 심전도의 변화도 1분간의 약물투여중 또는 약물투여 10초 후부터 나타나기 시작하여 약물투여 10분 후면 대부분 정상으로 회복된 것을 보면 DA-125와 DXR 모두가 histamine 유리작용에 의하여 햄스터에서 급성의 심장독성을 나타내는 것으로 사료된다. 위의 결과와 같이 DA-125와 DXR은 hamster의 ECG에 미치는 변화의 내용은 같으나 변화의 정도가 다른 것으로 생각된다. 위의 결과로부터 DXR 3 mg/kg의 양과 같은 정도의 ECG 변화를 일으키는 DA-125의 양은 12 mg/kg이라고 생각된다.

한편 랫드시험에서는 심전도측정 결과 DA-125 6 mg/kg 투여군에서 T파의 크기가 9mg/kg 투여군에서는 ST segment가 투여전치에 비하여 감소하였다. 그러나 본 시험에서 T파와 R파의 크기와 같이 파의 전위 크기는 DXR 투여군을 제외한 모든 투여군에서 감소의 경향을 보였으며 DA-125투여군에서도 용량상관성을 보이지 않아서 약물의 투여로 일어난 변화로 보기 어렵다. 그리고 ST segment의 감소는 약물투여 후 지속적으로 나타난 것이 아니며 Danesi 등(1986)은 DXR을 랫드에 반복 투여했을때 나타나는 심전도의 변화중에 신뢰성이 가장 높은 지표로 ST segment의 증가를 제시하여 ST segment의 감소는 DA-125에 의한 심장독성의 발현으로 보기 어렵다. 반면 DXR 투여군에서는 QRS complex의

증가, QT interval의 증가 그리고 ST segment의 증가 등의 심전도 변화가 약물투여 후 1주째부터 시험종료시까지 지속적으로 나타나 Cargill 등(1974)과 Zbinden 등(1978) 그리고 Danesi(1986) 등이 DXR 투여 후 나타난 심전도의 변화 결과와 일치하는 결과를 나타냈다. 심장조직의 조직병리학적 관찰에서 DA-125 투여군에서는 병변이 관찰되지 않았으나 DXR 투여군에서는 anthracycline계 약물투여 후 나타나는 특징적인 심근세포내 공포형성, 간질조직의 부종 그리고 심근세포의 괴사 등의 심근증(cardiomyopathy)이 전동물에서 관찰되어 심전도상의 변화와 일치하는 심장조직의 변화가 관찰되었다.

현재까지 DXR의 심장독성의 기전으로써 산화적손상(Olson 등, 1981), 칼슘항상성(calcium homeostasis)의 장애(Olson과 Capen, 1977; Olson 등, 1974), 산화적대사억제에 의한 energy 생성 장애(Combs와 Acosta, 1990), histamine 유리작용(Von hoff 등, 1982) 그리고 심장의 protein 합성억제(Zahringer, 1981) 등이 보고되어 있다. 위의 모든 기전에 대하여 DA-125의 영향을 검토하지는 않았지만 현재 심근세포의 산화적손상에 대한 DXR과의 비교 연구 결과 DA-125가 DXR보다 심근세포의 산화적손상을 적게 일으킨다는 결과가 나왔다. 그러나 DA-125도 DXR의 심장독성의 중요한 기전 중의 하나인 산화적손상을 일으키며 햄스터에서 급성의 심전도 변화를 일으켜 랫드를 이용한 시험에서도 심장독성이 예견되었으나 랫드시험에서는 심장독성을 나타내지 않았으므로 앞으로 DA-125의 심장독성연구에 있어서 이러한 것이 심장조직내 분포 및 배설과 같은 심장 pharmacokinetic의 차이에 의한 것인지를 확인하여 DXR과 비교 해보고 랫드 시험계 또는 다른 만성 심장독성시험 model을 이용하여 본시험에서 실시하지 않은 대량을 투여해 심근증의 발현유무를 확인해 보는 것이 좋을 것으로 사료된다.

이상의 햄스터와 랫드를 이용한 DA-125의 심장독성 시험결과로부터 DA-125는 DXR보다 심장독성이 약한 것으로 결론지었다.

감사의 말씀

본 연구를 수행하는데 많은 도움을 주셨던 明治製菓 株式会社 안전성연구소 藤田正敬 소장님과 안전성연구소 여러분들께 진심으로 감사의 뜻을 포함합니다.

참고문헌

Al-Ismail, S.A.D. and Whittaker (1978). Systolic time interval to predict doxorubicin cardiotoxicity. *Lancet* **1978-1**, 1315-1320.
Bertazzoli, C., Belini, O., Magrini, U. and Tosana, M.G. (1979). Quantitative experimental evaluation of adriamycin

cardiotoxicity in the mouse. *Cancer Treatment Reports* **63**, 1877-1883.
Cargill, C., Bachmann, E. and Zbinden, G. (1974). Effects of daunomycin and anthracycline on electrocardiogram and mitochondrial metabolism of the rat heart. *Journal of the National Cancer Institute* **53**, 481-486.
Carter, S.K. (1975). Adriamycin-A Review. *Journal of the National Cancer Institute* **55**, 1265-1274.
Cersosimo, R.J. (1992). Idarubicin: an anthracycline antineoplastic agent. *Clin. Pharm.* **11**, 152-167.
Combs, A.B. and Acosta, D. (1990). Toxic mechanisms of the heart: A review. *Toxicologic Pathology* **18**, 583-596.
Danesi, R., Tacca, M.D. and Soldani, G. (1986). Measurement of the SaT segment as the most reliable electrocardiogram parameter for the assessment of adriamycin-induced cardiotoxicity in the rat. *Journal of Pharmacological Methods* **16**, 251-259.
Doroshov, J.D., Locker, G.Y. and Myers, E. (1979). Experimental animal models of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer Treatment Reports* **63**, 855-860.
Geidel, S., Carn, M., Gravinghoff, L., Hausdorf, G., Morf, G., Bielack, S., Knop, J. and Winkler, K. (1991). Cardiomyopathy after osteosarcoma treatment: a contribution to the cardiotoxicity of adriamycin. *Klin. Padiatr.* **203**, 257-261.
Lefark, A.E., Pttha, J., Rosenheim, S. and Gottlieb, J. (1973). A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* **32**, 302-314.
Lenza, E., Rozza, A., Favalli, L., Monti, E., Poggi, P. and Villani, F. (1989). The rat model in the comparative evaluation of anthracyclines cardiotoxicity. *Tumori* **75**, 533-536.
Herman, E.H. and Young, R.S.K. (1979). Acute cardiovascular alterations induced by low doses of adriamycin, rubidazole, and daunorubicin in the anesthetized beagle dog. *Cancer Treatment Reports* **63**, 1771-1779.
Olson, H.M. and Capen, C.C. (1977). Subacute cardiotoxicity of adriamycin in the rat-Biochemical and ultrastructural investigations. *Lab. Invest.* **37**, 386-394.
Olson, H.M., Young, D.M., Prieur, D.J., LeRoy, A.F. and Reagan, R.L. (1974). Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. *Am. J. Pathol.* **77**, 439-454.
Olson, R.D., Boerth, R.D., Gerber, J.G. and Nies, A.S. (1981). Mechanism of adriamycin cardiotoxicity: Evidence for oxidative stress. *Life Sci.* **29**, 1393-1401.
Saito, T. (1989). Pirarubicin: clinical research. *Gann Monograph on Cancer Research* **36**, 135-145.
Salmon, S.E. (1991). Malignant disorders. In *Current Medical Diagnosis and Treatment*. (S.A. Schroeder, M.A. Krupp, L. M. Tierney, Jr., S.J. Mcphee, Ed.), pp. 36-52. Appleton & Lange, Connecticut.
Samonigg, H., Hossfeld, D.K., Spehn, J., Fill, H. and Leb, G. (1988). Aclarubicin in advanced thyroid cancer: a phase study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **24**, 1271-1275.
Tokaz, L.K. and Von Hoff, D.D. (1984). The cardiotoxicity of anticancer agents. In *Toxicity of Chemotherapy*. (M.C. Perry and J.W. Yarbro, Ed.), pp. 199-226. Grune & Stratton, New York.
Tsukagososhi, S. (1990). [Epirubicin(4'-epi-adriamycin)]. *Gan*

- To Kagaku Ryoho* **17**, 151-159.
- Ueoka, H., Ohnoshi, T. and Kimura, I. (1992). New anthracycline analogues in the treatment of lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* **19**, 2146-2149.
- Von Hoff, D.D., Rozenzweig, M., Layard, M., Slavik, M. and Muggia, F.M. (1977). Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. *The American Journal of Medicine* **62**, 200-208.
- Von Hoff, D.D., Rozenzweig, M. and Piccart, M. (1982). The cardiotoxicity of anticancer agents. *Seminars Oncol.* **9**, 23-33.
- Zahringer, J. (1981). The regulation of protein synthesis in the heart muscle under normal conditions and in the adriamycin-cardiomyopathy. *Klin. Wochenschr.* **59**, 1273-1287.
- Zbinden, G., Bachmann, E. and Holderegger, C. (1978). Model systems for cardiotoxic effects of anthracycline. *Fundamentals in Cancer Chemotherapy Antibiotics Chemothera.* **23**, 255-270.
- 鈴木 忠, 山本 裕久, 岩崎 勉, 岡本 正司, 飯塚 利夫, 神田 洋, 村田 和彦 (1984). 4'-epidoxorubicinによる心毒性の検討-doxorubicinとの比較. *癌と化学療法* **11**, 2170-2176.
- 刀根 弘, 平野伸一, 白井正孝, 熊谷博行, 岡島泰夫, 若林隆 (1986). 新抗腫瘍性抗生物質 (2''R)-4'-O-Tetrahydropyranyladriamycinのハムスター心機能に対する作用. *The Japanese Journal of Antibiotics* **39**, 547-568.