

새로운 Anthracycline 항암제 DA-125의 랫드에서의 아급성독성연구

이순복* · 백남기 · 안병옥 · 김옥진 · 강경구 · 이철용 · 김원배 · 양중익
동아제약 주식회사 연구소

Subacute Toxicity of DA-125, A New Anthracycline Anticancer Agent in Rats

Soon Bok LEE*, Nam Gi BAIK, Byoung Ok AHN, Ok Jin KIM,
Kyoung Koo KANG, Cheol Yong LEE, Won Bae KIM and Junnick YANG

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Ltd.,
47-5, Sanggal-ri, Kiheung-up, Yongin-gun, Kyunggi-do 449-900, Korea

(Received August 26, 1993; accepted October 22, 1993)

Abstract—DA-125, a new anthracycline antitumor antibiotic, was administered to Sprague-Dawley rats intravenously for 4 weeks to investigate the repeated dose toxicity. Focal alopecia was noted in three female rats receiving 1.0 mg/kg/day. In rats receiving 1.0 mg/kg/day, weight gain decreased in both sexes after first or second week. Hematological examination revealed lower counts of total leukocyte and increased numbers of platelet after second week. At terminal necropsy, atrophy of thymus and spleen was observed. Lymphocytic depletion of thymus and atrophy of white pulp in spleen were observed microscopically. A decrease in the number of hematopoietic cells in the bone marrow and degeneration of germinal epithelia in testes were also observed. These treatment-related effects were mainly confined to rats receiving 1.0 mg/kg/day. And toxic effects with microscopic changes were not observed in rats receiving 0.2 mg/kg/day or 0.04 mg/kg/day.

Keywords □ DA-125, anticancer antibiotic, repeated dose toxicity, rat.

암은 심순환계 질환과 함께 최고의 사망율을 나타내며, 발병빈도도 꾸준히 증가하고 발병후 사망을 또한 타질 환과는 달리 50% 이상에 달하고 있어 암치료법의 개발은 의약계의 최대과제라 할 수 있다. 암의 치료법으로는 수술과 방사선요법 및 약물요법이 병용되고 있으며, 그중 약물요법은 수술전 암의 축소, 수술후 처치 및 전이억제 등의 목적으로 광범위하게 사용되고 있다.

약물요법제중 anthracycline계 약물은 항암성 항생제로서 가장 중요한 항암제의 하나이다.

DA-125는 동아제약(주) 연구소에서 합성한 새로운 anthracycline계 항암제로서 현재까지의 전임상연구에 의하면 대표적인 동일계 항암제 doxorubicin보다 더욱 우수한 약효를 나타낼 뿐만 아니라 조혈기독성, 심장독성, 국소자극성 등의 특징적 부작용이 경감된 것으로 나타

나고 있다(Baik 등, 1993; Ahn 등, 1993, 미발표 자료).

본 연구에서는 DA-125에 대한 안전성평가의 일환으로 반복투여시 발현될 수 있는 DA-125의 아급성적 독성을 평가할 목적으로 랫드에서의 4주 정맥내 반복투여독성 시험을 실시하였다.

실험방법

본 시험은 의약품등의 독성시험기준(국립보건안전원, 1988)에 준하여 실시하였다.

시험물질

시험물질인 DA-125는 본 연구소 합성연구실에서 공급받아 사용하였으며, 화학식은 7-O-(2,6-dideoxy-2-fluoro- α -talopyranosyl)-adriamycinone-14- β -alaninate HCl인 적색 분말로서 Lot No.는 DA-125-033이며, 순도는 95% 이상이었다. 주사시 DA-125는 1 mM lactic acid(in

* To whom correspondence should be addressed.

saline, pH 4.0) 용액에 용해시켜 사용하였다. 대조군에는 DA-125의 용매인 1 mM lactic acid를 투여하였으며, 투여액량은 모두 1 ml/kg이었다. 정상적으로 체내의 lactic acid치는 0.5~2.2 mM이므로 1 mM의 농도는 정상범위 내에 해당되며, 투여액량도 적으므로 별도의 대조군을 설정하지는 않았다(Ritz와 Heidland, 1977; Molinatti 등, 1986; Schwab와 Bachhuber, 1991).

실험동물 및 사육환경

실험동물은 Sprague-Dawley(CD)계 랫드로서 특정병원체부재(SPF)동물을 사용하였다. 5주령의 암수 각 90마리를 일본 Charles River Japan으로부터 구입하여 1주간 검역 및 순화사육을 거쳐 외견상 건강한 암수 각 72마리를 시험에 사용하였다. 시험은 본 연구소 SPF동물사육구역내에서 실시하였으며, 동물은 스테인레스제 사육상자(W222×D235×H180 mm)에 각 3마리씩 분리 수용하였다. 시험기간 중 온도는 21~25°C, 습도는 40~70%, 시간당 16~18회 환기, 12시간(7:00~19:00)조명 등의 사육환경을 자동으로 조절, 유지하였으며, 사료(Purina, 방사선멸균제)와 음수(자외선멸균수)는 자유섭취시켰다.

투여량의 설정

건강한 암수 각 40마리를 이용하여 예비시험을 실시하였다. 용량은 0.125, 0.5, 2.0 및 8.0 mg/kg 등 4개 용량으로 4주간 정맥내 반복투여한 결과 최고용량인 8.0 mg/kg군에서는 투여개시후 15일 이내에 전례 폐사하였고 2.0 mg/kg 용량군에서는 4주에 약 40%의 동물이 폐사하였다. 또한 0.5 mg/kg용량군에서는 체중증가억제가 인정되었으며, 최저용량군인 0.125mg/kg군에서는 증상은 없고 경미한 체중증가 억제가 나타났다. 이와 같은 예비시험의 결과를 기초하여 본시험에서는 고용량을 1.0 mg/kg으로 하고 이하 0.2, 0.04 mg/kg 등 3개 용량군을 설정하였다.

시험군의 구성

시험군의 구성은 Table I과 같다.

선발된 암수 각 72마리의 동물을 군간 체중이 고르게 대조군, DA-125 3개 용량군 등 4개군으로 군당 암수 각 18마리씩 분리하였다. 투여개시시의 체중범위는 수컷에서 160~180 g, 암컷에서 130~150 g 정도였다.

투여방법 및 투여기간

투여경로는 예정임상경로인 정맥내로 하였다. 투여액량은 1 ml/kg으로 하였으며, 주 2회의 체중측정결과에 따라 투여액량을 산출하였다. 투여는 미정맥내로 1일 1회 4주간 연일 실시하였다. 각 군의 암수 각 5마리는 2주간의 투여종료후 노검사 및 혈액학적 검사를 위해 부검을 실시하였다.

검사항목

폐사상황 및 일반증상관찰: 시험기간을 통해 각 동물의 폐사 및 일반상태는 매일 오전중에 관찰하였다.

체중, 사료섭취량 및 음수량측정: 시험기간중 체중은 주 2회 투여개시전에 실시하였으며, 사료 및 음수량은 주 1회 측정하였다. 사료소비량과 음수량은 사육상자별로 측정하였으며, 랫드 마리당 1일 소비량으로 표시하였다.

안과적 검사: 안과적 검사는 투여개시전, 투여종료직전에 모든 동물의 좌우안에 대해 안검사용 검안경으로 각막 및 홍채 등의 이상유무를 관찰하였다.

혈액학적 검사: 혈액은 pentobarbital sodium으로 마취한 동물의 복대동맥에서 채취하였고, 채취한 혈액은 EDTA와 구연산나트륨 등 항응고제를 사용하여 각각 혈액학적 검사 및 혈액응고시간(prothrombin time, PT)을 측정하였으며, 잔여혈액은 응고시켜 혈청을 분리, 혈청생화학검사를 실시하였다. 혈액학적 검사에서는 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 혈색소(Hb), 헤마토크리트치(Ht), 평균혈구용적(MCV), 평균혈구혈색소량(MCH), 평균혈구혈색소농도(MCHC) 등에 대해 혈구자동측정기(Minos vet, Minos)를 이용하여 측정하였으며, 혈액을 슬라이드에 도말하여 광학현미경으로 혈구의 형태를 관찰하고 백혈구 백분율을 측정하였다. 또한 PT는 자동응고시간측정기(Automated Coagulation Laboratory, Instrumentation Laboratory)를 이용하여 측정하였다.

혈청생화학적 검사: 혈청생화학검사는 혈액자동분석기(Spectrum, Abbott)를 이용하여 alanine transaminase (ALT, Transamination-LDH법), aspartate transaminase (AST, Transamination-MDH-LDH법), albumin(Brom Cresol Green법), alkaline phosphatase(ALP, pNPP hydrolysis법), total bilirubin(Evelyn-Malloy법), glucose(Hexokinase법), total protein(Biuret법), calcium(Ca, O-cre-

Table I. Experimental design for subacute toxicity study of DA-125 in rats

| Group | Dose (mg/kg/day) | No. of Animals Sacrificed | | | |
|----------------------|---------------------|---------------------------|--------|----------------------|--------|
| | | At the end of 2 week | | At the end of 4 week | |
| | | Male | Female | Male | Female |
| Control ^a | — | 5 | 5 | 13 | 13 |
| DA-125 | 0.04 | 5 | 5 | 13 | 13 |
| | 0.2 | 5 | 5 | 13 | 13 |
| | 1.0 | 5 | 5 | 13 | 13 |

^a1 mM lactic acid in saline.

solphthalein법), urea(BUN, Urease법), Na(Electrode법), Cl(Electrode법), K(Electrode법)에 대해 실시하였다.

노검사 및 골수검사: 투여 제 2주에 각 군의 암수 각 5마리를 랫드용 metabolic cage에 한마리씩 분리수용하여 검사전일 오후 4시부터 16시간 채뇨하였다. 또한 투여종료시인 4주에도 각 군의 암수 각 13마리를 동일한 방법으로 채뇨하였다. 채취한 뇨에 대해서 외관과 뇨량을 관찰한 후 뇨검사용시험지(multistix, Ames)를 사용하여 pH, 단백(protein), urobilinogen, bilirubin, 포도당(glucose), 키톤체(ketone body), 잠혈(blood), 침사에 관해 검사하였다. 평가는 뇨검사용시험지의 평가표를 이용하여 잠혈, bilirubin, 단백 등의 항목은 평가표에 의해 평점하였으며, urobilinogen은 <2, 2, 4, 8 Ehrlich units/dL을 각각 -, +, ++, +++ 등으로, 키톤체는 <5, 5-15, 40, 80, 160 mg/dL을 각각 -, ±, +, ++, +++ 등으로, 포도당은 <100, 100, 250, 500, 1000 mg/dL을 각각 -, ±, +, ++, +++ 등으로 평점하였다. 골수검사를 위해 투여종료후 부검한 각 동물의 흉골을 절제하여 10% 중성 포르마린액에 고정하였다. 고정한 표본을 다시 탈회용액(10% formic acid in 10% formalin)에 넣어 탈회시켰다. 탈회한 표본중 대조군과 고용량군에 대해 병리조직학적 검사를 실시하였다. 검사결과 고용량에서 세포밀도의 감소 등 병변이 인정되어 중용량군까지 동일방법으로 표본을 제작하여 검사하였다.

부검 및 장기중량측정: 투여종료후 모든 동물을 pentobarbital sodium으로 마취시켜, 외관의 이상유무를 관찰하고 채혈을 실시하였다. 채혈후 방혈치사시킨 동물에 대해 부검을 실시하여 체강과 각 실질장기에 대해 육안적 검사를 하였다. 각각의 병변을 관찰, 기록한 후 뇌, 심장, 폐장, 비장, 간장, 신장, 부신, 흉선, 고환, 난소 등을 주위조직과 분리하여 각 장기의 절대중량을 측정하였다. 또한 체중에 대한 상대중량도 산출하였다.

병리조직학적 검사: 중량을 측정한 장기와 갑상선, 흉골, 위, 소장, 대장, 장간막임파절, 식도, 기관 등의 장기를 10% 중성 포르마린용액에 1주 이상 고정시킨 다음

통상적인 방법을 거쳐 조직절편을 제작하였으며, hematoxylin-eosin염색을 한 후 광학현미경으로 병리조직학적 검사를 실시하였다. 병리조직학적 검사는 대조군과 고용량군에 대해 실시하였으며, 고용량군에서 병변을 나타내는 장기에 대해서는 무영향량을 조사할 목적으로 다른 용량군에 대해서도 병리조직 검사를 실시하였다.

통계학적 분석

본 시험에서 얻어진 자료에 대한 통계학적 분석은 Bartlett test로 분산검정을 실시하여 등분산일 경우 일원 배치 분산분석법, 부등분산일 경우 Kruskal-Wallis법으로 유의성검정을 하였다. 일원배치 분산분석법에서 유의한 경우 Scheffe법을, Kruskal-Wallis법에서 유의성이 인정되는 경우에는 Distribution-free multiple comparison법에 의해 대조군과 각 투여군간의 다중비교를 실시하였다. 분산검정의 통계처리는 SAS(Statistical Analysis System) 통계 프로그램을 이용하였다.

실험결과

폐사율과 일반증상

투여기간중 폐사에는 나타나지 않았다.

일반증상으로는 조모(rough hair coat), 연변(soft stool), 활동성감소 등이 관찰되었으나 이는 대조군을 포함하여 고르게 나타나 약물과 관련한 변화로 볼 수 없었다. 한편 투여후 20일부터 1.0 mg/kg의 고용량군 암컷 2마리에서 경부, 둔부 등의 체부탈모가 나타났으며, 투여후 23일부터는 3마리에서 체부탈모가 관찰되었다. 그 외에는 투약과 관련하여 유의한 변화가 인정되지 않았다.

체중변화

시험기간중 체중의 변화는 Fig. 1, 2와 같다.

수컷에서는 1.0 mg/kg용량군에서 투여 제 7일 이후 대조군에 비해 유의한 체중증가억제가 나타났으며($p < 0.05$), 암컷에서는 1.0 mg/kg용량군에서 투여 제 11일부터 대조군에 비해 유의한 체중증가억제가 관찰되었다($p < 0.05$).

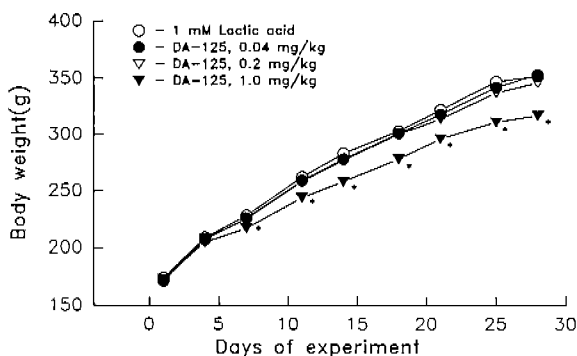


Fig. 1. Body weight changes in male rats. An asterik denotes a significant difference from the control group at $p < 0.05$.

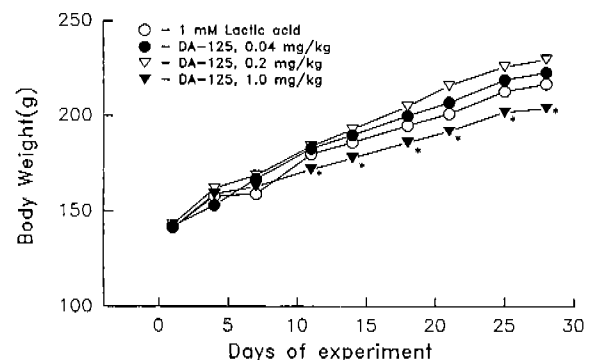


Fig. 2. Body weight changes in female rats. An asterik denotes a significant difference from the control group at $p < 0.05$.

Table II. Food consumption of male and female rats during intravenous administration of DA-125 daily for 4 weeks(grams)

| Dose(mg/kg) | Sex | Week of experiment | | | |
|-------------|--------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 0 | Male | 29.8± 12.8 | 29.7± 2.2 | 28.8± 2.1 | 29.4± 4.8 |
| 0.04 | Male | 23.6± 1.0 | 29.5± 2.5 | 27.1± 1.3 | 31.1± 2.6 |
| 0.2 | Male | 21.8± 1.0 ^a | 28.3± 3.6 | 24.9± 2.6 | 27.7± 1.7 |
| 1.0 | Male | 21.4± 0.8 ^a | 25.9± 3.0 | 22.6± 2.5 ^a | 26.3± 1.9 |
| 0 | Female | 15.5± 1.2 | 19.7± 3.5 | 17.2± 3.2 | 21.0± 2.3 |
| 0.04 | Female | 15.3± 1.3 | 20.8± 1.8 | 18.0± 2.7 | 20.7± 2.4 |
| 0.2 | Female | 15.1± 1.3 | 20.3± 2.3 | 22.0± 2.8 | 22.3± 3.2 |
| 1.0 | Female | 15.2± 1.8 | 18.5± 5.1 | 21.1± 2.2 | 21.3± 2.2 |

Each value represents the mean±S.D. of 18 or 13 rats.

^aSignificantly different from control at p<0.05.

Table III. Water consumption of male and female rats during intravenous administration of DA-125 daily for 4 weeks(ml)

| Dose(mg/kg) | Sex | Week of experiment | | | |
|-------------|--------|--------------------|------------|-----------------------|------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 0 | Male | 36.4± 2.9 | 38.4± 6.5 | 34.0± 6.7 | 48.0± 4.6 |
| 0.04 | Male | 38.6± 4.1 | 38.6± 3.1 | 30.7± 4.0 | 53.3± 8.1 |
| 0.2 | Male | 33.5± 3.9 | 31.7± 6.4 | 28.7± 9.7 | 38.0± 8.9 |
| 1.0 | Male | 37.4± 5.0 | 39.7± 7.6 | 27.3± 4.0 | 40.3± 11.0 |
| 0 | Female | 26.5± 2.8 | 28.9± 10.9 | 18.7± 6.1 | 29.0± 6.6 |
| 0.04 | Female | 30.4± 4.7 | 24.3± 4.9 | 13.0± 8.6 | 26.3± 6.7 |
| 0.2 | Female | 27.2± 4.1 | 25.6± 2.5 | 8.7± 10.7 | 36.0± 9.0 |
| 1.0 | Female | 31.3± 4.0 | 31.1± 8.2 | 6.0± 4.5 ^a | 39.3± 9.3 |

Each value represents the mean±S.D. of 18 or 13 rats.

^aSignificantly different from control at p<0.05.

Table IV. Urinalysis in rats treated intravenously with DA-125 once a day for 2 weeks

| Dose (mg/kg) | Sex | No. of rats | Vol. (m2l) | pH | | | Prot. | | Glu. | | Ketone | | | | Bil. | | Blood | | Urobil | | Sedi. |
|--------------|-----|-------------|------------|-----|-----|-----|-------|----|------|---|--------|---|---|----|------|---|-------|---|--------|---|-------|
| | | | | 6.0 | 6.5 | 7.0 | + | ++ | - | ± | - | ± | + | ++ | - | + | - | ± | - | ± | - |
| 0 | M | 5 | 7.3± 2.1 | - | 5 | - | 3 | 2 | 5 | - | - | 3 | 2 | - | 5 | - | 5 | - | - | 5 | 5 |
| 0.04 | M | 5 | 7.3± 0.6 | - | 5 | - | 2 | 3 | 5 | - | 1 | 4 | - | - | 5 | - | 5 | - | - | 5 | 5 |
| 0.2 | M | 5 | 8.0± 1.2 | 3 | 2 | - | 3 | 2 | 5 | - | 1 | 4 | - | - | 5 | - | 5 | - | - | 5 | 5 |
| 1.0 | M | 5 | 5.5± 1.7 | 4 | 1 | - | 1 | 4 | 5 | - | 4 | 1 | - | - | 5 | - | 4 | 1 | - | 5 | 5 |
| 0 | F | 5 | 4.3± 0.7 | 5 | - | - | 4 | 1 | 5 | - | 5 | - | - | - | 3 | 2 | 5 | - | - | 5 | 5 |
| 0.04 | F | 5 | 4.2± 0.5 | 5 | - | - | 3 | 2 | 5 | - | 5 | - | - | - | 4 | 1 | 5 | - | - | 5 | 5 |
| 0.2 | F | 5 | 3.5± 0.3 | 5 | - | - | 2 | 3 | 5 | - | 5 | - | - | - | 4 | 1 | 5 | - | - | 5 | 5 |
| 1.0 | F | 5 | 3.4± 0.4 | 5 | - | - | 3 | 2 | 5 | - | 5 | - | - | - | 5 | - | 4 | 1 | - | 5 | 5 |

Urine volume is expressed as mean±S.D.

Other data are expressed as the numbers of rats under grade.

Table V. Urinalysis in rats treated intravenously with DA-125 once a day for 4 weeks

| Dose (mg/kg) | Sex | No. of rats | Vol. (ml) | pH | | | Prot. | | | Glu. | | Ketone | | | | Bil. | | Blood | | Urobil | | Sedi. |
|--------------|-----|-------------|-----------|-----|-----|-----|-------|---|---|------|---|--------|---|---|----|------|---|-------|---|--------|----|-------|
| | | | | 6.0 | 6.5 | 7.0 | + | ± | + | - | ± | - | ± | + | ++ | - | + | - | ± | - | ± | - |
| 0 | M | 10 | 5.6± 1.9 | 3 | 5 | 2 | - | 9 | 1 | 10 | - | 2 | - | 7 | 1 | 8 | 2 | 10 | - | - | 10 | 10 |
| 0.04 | M | 10 | 6.3± 1.0 | - | 2 | 8 | - | 7 | 3 | 10 | - | 2 | 6 | 2 | - | 1 | 9 | 10 | - | - | 10 | 10 |
| 0.2 | M | 10 | 6.6± 1.8 | - | 6 | 4 | 7 | 3 | - | 10 | - | 3 | 4 | 3 | - | 4 | 6 | 10 | - | - | 10 | 10 |
| 1.0 | M | 10 | 5.8± 1.0 | 1 | 5 | 4 | 1 | 5 | 4 | 10 | - | 3 | 5 | 2 | - | 7 | 3 | 10 | 1 | - | 10 | 10 |
| 0 | F | 10 | 4.2± 1.2 | 2 | 5 | 3 | 5 | 5 | - | 10 | - | 10 | - | - | - | 10 | - | 10 | - | - | 10 | 10 |
| 0.04 | F | 10 | 4.5± 1.8 | 2 | 6 | 2 | 2 | 6 | 2 | 10 | - | 10 | - | - | - | 10 | - | 10 | - | - | 10 | 10 |
| 0.2 | F | 10 | 4.0± 1.3 | 7 | 2 | 1 | - | 9 | 1 | 10 | - | 10 | - | - | - | 10 | - | 10 | - | - | 10 | 10 |
| 1.0 | F | 10 | 4.9± 1.4 | 5 | 3 | 2 | 4 | 4 | 2 | 10 | - | 10 | - | - | - | 10 | - | 10 | - | - | 10 | 10 |

Urine volume is expressed as mean±S.D.

Other data are expressed as the numbers of rats under grade.

Table VI. Hematology in male rats given DA-125 intravenously once a day for 2 weeks

| Item | Dose (mg/kg) | | | |
|-------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------------------|
| | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
| RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$) | 6.44 ± 0.24 | 6.37 ± 0.57 | 6.61 ± 0.31 | 6.19 ± 0.21 |
| Ht. (%) | 37.2 ± 1.7 | 39.2 ± 2.1 | 40.0 ± 1.4 | 37.9 ± 1.5 |
| Hb. (g/dl) | 14.3 ± 0.2 | 14.4 ± 0.4 | 14.2 ± 0.3 | 14.3 ± 0.2 |
| MCV (μ^3) | 59.6 ± 1.1 | 61.2 ± 1.6 | 61.2 ± 0.8 | 61.4 ± 1.1 |
| MCH (pg) | 21.1 ± 1.1 | 21.7 ± 1.0 | 21.8 ± 1.1 | 21.4 ± 0.9 |
| MCHC (g/dl) | 34.6 ± 1.5 | 34.2 ± 1.4 | 34.1 ± 0.8 | 34.1 ± 0.8 |
| Plat. ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 925 ± 63.1 | 868 ± 63.0 | 879 ± 79.9 | 1085 ± 178.0 |
| WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 6.8 ± 1.5 | 6.0 ± 1.0 | 4.5 ± 1.0 | 3.0 ± 0.5 ^a |
| Lymph. (%) | 82.6 ± 2.8 | 82.2 ± 1.9 | 83.8 ± 3.5 | 71.8 ± 3.0 ^a |
| Mono. (%) | 1.6 ± 1.1 | 0.6 ± 0.9 | 0.6 ± 0.5 | 1.4 ± 0.9 |
| Baso. (%) | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 |
| Eosin. (%) | 1.0 ± 0.7 | 1.2 ± 0.8 | 1.2 ± 0.8 | 1.4 ± 0.9 |
| Neutro. (%) | 14.8 ± 2.3 | 16.0 ± 1.6 | 14.4 ± 2.9 | 25.4 ± 2.7 ^a |
| PT (sec) | 11.4 ± 0.1 | 12.2 ± 1.3 | 11.8 ± 0.5 | 12.3 ± 0.6 |

Each value represents the mean ± S.D. of 5 rats.

^aSignificantly different from control at $p < 0.05$.

Table VII. Hematology in female rats given DA-125 intravenously once a day for 2 weeks

| Item | Dose (mg/kg) | | | |
|-------------------------------------|--------------|-------------|-------------|--------------------------|
| | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
| RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$) | 6.45 ± 0.34 | 6.74 ± 0.24 | 6.01 ± 0.39 | 5.90 ± 0.23 |
| Ht. (%) | 38.8 ± 2.0 | 40.1 ± 0.7 | 36.7 ± 1.8 | 35.4 ± 1.6 |
| Hb. (g/dl) | 14.0 ± 0.1 | 13.9 ± 0.1 | 14.1 ± 0.2 | 14.1 ± 0.2 |
| MCV (μ^3) | 60.1 ± 0.9 | 59.4 ± 1.1 | 61.2 ± 1.1 | 59.8 ± 0.4 |
| MCH (pg) | 20.4 ± 0.6 | 20.8 ± 0.5 | 20.9 ± 4.5 | 21.1 ± 0.6 |
| MCHC (g/dl) | 34.7 ± 1.0 | 33.3 ± 1.3 | 33.4 ± 0.8 | 33.4 ± 1.3 |
| Plat. ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 871 ± 49.6 | 835 ± 51.4 | 813 ± 31.3 | 1038 ± 61.9 ^a |
| WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 4.4 ± 1.1 | 5.1 ± 0.7 | 3.3 ± 1.5 | 2.9 ± 0.7 ^a |
| Lymph. (%) | 83.6 ± 2.7 | 83.4 ± 3.2 | 82.2 ± 0.8 | 72.0 ± 2.6 ^a |
| Mono. (%) | 1.4 ± 1.1 | 0.6 ± 0.5 | 0.6 ± 0.5 | 0.8 ± 0.4 |
| Baso. (%) | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 |
| Eosin. (%) | 1.2 ± 0.8 | 1.0 ± 0.7 | 1.0 ± 0.7 | 1.2 ± 0.4 |
| Neutro. (%) | 13.8 ± 3.2 | 15.0 ± 3.1 | 16.2 ± 1.3 | 24.0 ± 5.9 ^a |
| PT (sec) | 12.0 ± 0.4 | 12.2 ± 0.3 | 12.2 ± 0.2 | 12.0 ± 0.2 |

Each value represents the mean ± S.D. of 5 rats.

^aSignificantly different from control at $p < 0.05$.

Table VIII. Hematology in male rats given DA-125 intravenously once a day for 4 weeks

| Item | Dose (mg/kg) | | | |
|-------------------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
| RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$) | 6.78 ± 0.27 | 7.37 ± 0.38 | 7.35 ± 0.42 | 6.69 ± 0.52 |
| Ht. (%) | 41.2 ± 1.6 | 43.9 ± 1.4 | 43.9 ± 3.1 | 42.1 ± 3.0 |
| Hb. (g/dl) | 14.1 ± 0.7 | 14.9 ± 0.5 | 14.9 ± 1.2 | 14.4 ± 1.2 |
| MCV (μ^3) | 60.6 ± 1.3 | 59.7 ± 1.9 | 59.7 ± 2.0 | 62.9 ± 2.4 |
| MCH (pg) | 20.6 ± 1.2 | 20.2 ± 0.7 | 20.2 ± 0.9 | 21.5 ± 0.9 |
| MCHC (g/dl) | 34.1 ± 1.4 | 33.9 ± 0.5 | 33.9 ± 0.6 | 34.1 ± 0.5 |
| Plat. ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 653 ± 79.6 | 690 ± 61.1 | 663 ± 58.8 | 819 ± 119.9 ^a |
| WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 5.0 ± 1.0 | 6.6 ± 0.9 | 6.4 ± 1.5 | 3.2 ± 0.8 |
| Lymph. (%) | 82.3 ± 2.4 | 83.0 ± 1.7 | 81.6 ± 2.4 | 76.2 ± 4.3 ^a |
| Mono. (%) | 1.6 ± 1.0 | 1.3 ± 1.0 | 1.6 ± 1.4 | 1.4 ± 1.1 |
| Baso. (%) | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 |
| Eosin. (%) | 0.9 ± 0.6 | 1.2 ± 0.7 | 1.2 ± 0.6 | 1.4 ± 0.8 |
| Neutro. (%) | 15.2 ± 2.8 | 14.5 ± 2.7 | 15.6 ± 3.0 | 21.1 ± 4.2 ^a |
| PT (sec) | 25.3 ± 1.2 | 23.4 ± 1.9 ^a | 21.2 ± 1.0 ^a | 22.2 ± 1.5 ^a |

Each value represents the mean ± S.D. of 13 rats.

^aSignificantly different from control at $p < 0.05$.

Table IX. Hematology in female rats given DA-125 intravenously once a day for 4 weeks

| Item | Dose (mg/kg) | | | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
| RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$) | 6.91 \pm 0.37 | 6.92 \pm 0.33 | 6.86 \pm 0.25 | 6.25 \pm 0.33 |
| Ht. (%) | 39.7 \pm 2.0 | 39.9 \pm 1.5 | 39.4 \pm 1.3 | 37.3 \pm 1.5 |
| Hb. (g/dl) | 13.8 \pm 0.7 | 14.2 \pm 0.6 | 14.0 \pm 0.5 | 13.4 \pm 0.6 |
| MCV (μ^3) | 57.5 \pm 0.9 | 57.8 \pm 1.2 | 57.5 \pm 0.8 | 59.8 \pm 1.2 |
| MCH (pg) | 34.8 \pm 0.4 | 35.5 \pm 0.4 | 35.4 \pm 0.6 | 35.9 \pm 0.5 |
| MCHC (g/dl) | 34.8 \pm 0.4 | 35.5 \pm 0.4 | 35.4 \pm 0.6 | 35.9 \pm 0.5 |
| Plat. ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 721 \pm 52.7 | 669 \pm 96.4 | 719 \pm 63.7 | 1048 \pm 129.6 ^a |
| WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 6.7 \pm 2.0 | 6.9 \pm 2.1 | 5.9 \pm 1.2 | 2.6 \pm 0.9 ^a |
| Lymph. (%) | 83.0 \pm 2.3 | 83.9 \pm 2.3 | 81.8 \pm 2.4 | 76.2 \pm 3.2 ^a |
| Mono. (%) | 1.0 \pm 1.0 | 1.5 \pm 0.9 | 1.4 \pm 1.2 | 1.4 \pm 0.6 |
| Baso. (%) | 0.0 \pm 0.0 | 0.0 \pm 0.0 | 0.0 \pm 0.0 | 0.0 \pm 0.0 |
| Eosin. (%) | 1.2 \pm 0.7 | 1.1 \pm 0.6 | 1.2 \pm 0.8 | 1.2 \pm 0.7 |
| Neutro. (%) | 14.9 \pm 3.0 | 13.5 \pm 2.4 | 15.6 \pm 2.3 | 21.2 \pm 3.6 ^a |
| PT (sec) | 16.6 \pm 3.5 | 17.2 \pm 2.5 | 17.5 \pm 1.0 | 17.3 \pm 1.3 |

Each value represents the mean \pm S.D. of 5 rats.

^aSignificantly different from control at $p<0.05$.

Table X. Blood biochemistry in male Sprague-Dawley rats given DA-125 once a day for 2 weeks

| Item | Dose (mg/kg) | | | |
|----------------|------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
| Alb. (g/dl) | 1.26 \pm 0.06 | 1.21 \pm 0.11 | 1.16 \pm 0.09 | 1.18 \pm 0.20 |
| ALP (IU/L) | 239.0 \pm 97.4 | 308.3 \pm 87.4 | 214.5 \pm 62.1 | 183.4 \pm 17.5 |
| ALT (IU/L) | 25.7 \pm 2.4 | 29.0 \pm 4.2 | 25.3 \pm 4.0 | 19.9 \pm 2.8 |
| AST (IU/L) | 64.4 \pm 20.0 | 232.9 \pm 17.4 | 272.2 \pm 18.2 | 285.7 \pm 26.0 |
| Bil. (mg/dl) | 0.59 \pm 0.13 | 0.50 \pm 0.11 | 0.42 \pm 0.06 | 0.38 \pm 0.08 ^a |
| Ca (mg/dl) | 7.51 \pm 0.59 | 8.12 \pm 2.00 | 8.69 \pm 0.40 | 9.06 \pm 0.81 |
| Chol. (mg/dl) | 80.7 \pm 12.9 | 70.0 \pm 13.1 | 73.2 \pm 17.3 | 65.2 \pm 20.0 |
| Creat. (mg/dl) | 0.33 \pm 0.11 | 0.36 \pm 0.16 | 0.44 \pm 0.16 | 0.51 \pm 0.21 |
| Glu. (mg/dl) | 107.5 \pm 14.6 | 61.1 \pm 11.1 ^a | 49.0 \pm 12.8 ^a | 49.5 \pm 13.0 ^a |
| TP (g/dl) | 8.47 \pm 0.28 | 8.67 \pm 0.59 | 7.48 \pm 0.55 | 7.73 \pm 0.56 |
| BUN (mg/dl) | 24.5 \pm 2.5 | 31.1 \pm 4.5 ^a | 19.6 \pm 4.5 | 24.9 \pm 2.8 |
| Na (mmol/L) | 172.8 \pm 5.0 | 169.8 \pm 5.0 | 175.8 \pm 25.1 | 192.0 \pm 21.1 |
| Cl (mmol/L) | 131.6 \pm 4.3 | 129.2 \pm 4.6 | 129.8 \pm 15.2 | 141.0 \pm 13.9 |
| K (mmol/L) | 6.1 \pm 0.5 | 5.7 \pm 0.3 | 5.6 \pm 1.3 | 7.4 \pm 2.1 |

Each value represents the mean \pm S.D. of 5 rats.

^aSignificantly different from control at $p<0.05$.

사료섭취량과 음수량의 변화

시험기간중 수컷동물의 DA-125 1.0 mg/kg 및 0.2 mg/kg 투여군에서 종종 사료섭취량의 유의한 감소가 인정되었으나 일관적인 경향을 나타내지 않았으며 또한 암컷에서는 유의한 변화를 나타내지 않아 독성학적으로 큰 의의는 없는 것으로 판단되었다(Table II). 음수량측정 결과에서는 투여 3주에 1.0 mg/kg용량군의 암컷에서 유의한 음수량의 저하가 나타났으나 그 외 측정일의 음수량을 볼 때 약물의 영향으로 생각되지 않았다(Table III).

안과적 검사

어느 투여군에서도 약물의 영향으로 판단되는 변화는

관찰되지 않았다.

노검사성적

투여 2주 및 4주에 실시한 노검사결과 투여 2주에 수컷의 뇨 pH가 0.2, 1.0 mg/kg용량군에서 약간 산성화되는 경향을 나타내었을 뿐 그 외 약물투여와 관련하여 유의성있는 변화는 관찰되지 않았다(Table IV, V).

혈액학적 검사

2주 중간도살동물과 4주 최종도살동물에서의 혈액학적 검사결과는 Table VI~IX와 같다. 고용량군인 1.0 mg/kg군에서는 투여 2주 및 4주에서 총백혈구수의 유의한 감소가 각각 인정되었으며($p<0.05$), 이는 임파구수의 절

Table XI. Blood biochemistry in female Sprague-Dawley rats given DA-125 once a day for 2 weeks

| Item | Dose (mg/kg) | | | |
|----------------|--------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
| Alb. (g/dl) | 1.08±0.10 | 1.23±0.09 | 1.11±0.09 | 1.03±0.05 |
| ALP (IU/L) | 187.5±104.1 | 151.2±23.6 | 160.7±30.8 | 139.5±37.5 |
| ALT (IU/L) | 24.6±12.0 | 25.2±7.4 | 26.0±3.0 | 17.2±4.6 |
| AST (IU/L) | 101.7±14.6 | 100.5±10.3 | 170.9±21.0 ^a | 80.6±9.8 |
| Bil. (mg/dl) | 0.19±0.04 | 0.25±0.04 | 0.23±0.04 | 0.19±0.02 |
| Ca (mg/dl) | 9.23±0.89 | 10.32±0.26 ^a | 9.68±0.38 | 9.60±0.47 |
| Chol. (mg/dl) | 80.4±4.6 | 80.5±9.7 | 71.6±12.9 | 75.7±11.9 |
| Creat. (mg/dl) | 0.43±0.07 | 0.46±0.17 | 0.40±0.09 | 0.45±0.09 |
| Glu. (mg/dl) | 149.4±18.0 | 136.9±24.8 | 123.8±15.3 | 162.5±11.0 |
| TP (g/dl) | 6.47±0.47 | 7.24±0.30 ^a | 6.44±0.31 | 6.20±0.21 |
| BUN (mg/dl) | 30.0±12.4 | 31.9±4.5 | 25.0±4.3 | 20.4±4.1 |
| Na (mmol/L) | 161.0±7.0 | 165.4±6.7 | 158.4±3.5 | 158.6±3.3 |
| Cl (mmol/L) | 125.4±5.9 | 129.2±4.9 | 122.8±2.6 | 123.0±2.7 |
| K (mmol/L) | 4.8±0.2 | 5.1±0.3 | 4.8±0.4 | 4.8±0.4 |

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats.

^aSignificantly different from control at p<0.05.

Table XII. Blood biochemistry in male Sprague-Dawley rats given DA-125 once a day for 4 weeks

| Item | Dose (mg/kg) | | | |
|----------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
| Alb. (g/dl) | 1.06±0.09 | 1.05±0.07 | 1.00±0.08 | 0.98±0.10 |
| ALP (IU/L) | 155.8±52.3 | 168.3±36.1 | 173.6±40.0 | 141.2±29.6 |
| ALT (IU/L) | 54.9±17.2 | 47.3±15.7 | 63.9±33.3 | 33.7±8.0 |
| AST (IU/L) | 294.8±48.6 | 318.1±31.1 | 252.9±114.7 | 250.9±41.8 |
| Bil. (mg/dl) | 0.45±0.15 | 0.46±0.15 | 0.33±0.10 | 0.56±0.30 |
| Ca (mg/dl) | 9.54±0.24 | 9.29±0.31 | 9.11±0.39 ^a | 9.10±0.24 ^a |
| Chol. (mg/dl) | 67.7±8.0 | 71.3±7.8 | 69.0±13.4 | 63.8±10.9 |
| Creat. (mg/dl) | 0.46±0.08 | 0.43±0.08 | 0.39±0.02 | 0.34±0.08 |
| Glu. (mg/dl) | 67.9±15.9 | 52.5±14.1 | 88.8±16.5 ^a | 67.3±20.7 |
| TP (g/dl) | 6.14±0.18 | 6.19±0.19 | 5.78±0.28 ^a | 5.82±0.17 ^a |
| BUN (mg/dl) | 18.3±2.4 | 18.5±3.0 | 20.1±3.1 | 20.6±3.4 |
| Na (mmol/L) | 144.3±2.4 | 154.5±6.0 ^a | 144.7±2.6 | 143.2±3.1 |
| Cl (mmol/L) | 108.9±2.5 | 120.3±5.0 ^a | 110.2±3.4 | 111.2±3.4 |
| K (mmol/L) | 4.6±0.3 | 4.9±0.5 | 4.7±0.3 | 6.9±1.2 ^a |

Each value represents the mean±S.D. of 13 rats.

^aSignificantly different from control at p<0.05.

Table XIII. Blood biochemistry in female Sprague-Dawley rats given DA-125 once a day for 4 weeks

| Item | Dose (mg/kg) | | | |
|----------------|--------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
| Alb. (g/dl) | 1.14±0.09 | 1.10±0.12 | 1.03±0.09 ^a | 1.00±0.10 ^a |
| ALP (IU/L) | 111.1±37.8 | 95.6±34.8 | 79.6±38.4 | 67.4±39.2 ^a |
| ALT (IU/L) | 43.0±12.4 | 35.9±15.0 | 37.3±26.3 | 37.1±14.7 |
| AST (IU/L) | 232.5±47.3 | 163.6±63.6 | 206.0±49.7 | 153.6±86.4 ^a |
| Bil. (mg/dl) | 0.83±0.31 | 0.79±0.35 | 1.06±0.45 | 0.62±0.40 |
| Ca (mg/dl) | 9.91±0.55 | 9.41±0.46 | 9.96±0.49 | 8.54±2.84 |
| Chol. (mg/dl) | 66.7±11.6 | 62.5±10.5 | 70.0±13.9 | 61.9±11.2 |
| Creat. (mg/dl) | 0.38±0.03 | 0.47±0.12 | 0.38±0.02 | 0.43±0.07 |
| Glu. (mg/dl) | 69.2±28.3 | 93.4±21.7 ^a | 69.4±11.5 | 90.6±13.1 |
| TP (g/dl) | 6.14±0.30 | 5.69±1.70 | 5.95±0.31 | 4.28±2.41 ^a |
| BUN (mg/dl) | 24.1±3.6 | 22.0±2.8 | 23.7±7.1 | 18.8±10.0 |
| Na (mmol/L) | 141.2±2.7 | 147.5±3.2 ^a | 148.6±3.0 ^a | 150.2±4.5 ^a |
| Cl (mmol/L) | 105.2±2.7 | 114.7±2.7 | 118.1±3.0 | 117.5±4.5 |
| K (mmol/L) | 5.3±1.1 | 4.8±0.5 | 4.9±0.9 | 4.9±0.5 |

Each value represents the mean±S.D. of 13 rats.

^aSignificantly different from control at p<0.05.

Table XIV. Organ weights of male and female rats after intravenous administration of DA-125 daily for 4 weeks

| Sex | Dose (mg/kg) | 0 | 0.04 | 0.2 | 1.0 |
|------------------|------------------|------------|------------|------------|-------------------------|
| Male | Brain (g) | 2.01± 0.09 | 1.95± 0.10 | 1.96± 0.06 | 1.99± 0.09 |
| | Thymus (mg) | 520± 111 | 525± 104 | 532± 106 | 84± 27 ^a |
| | Heart (g) | 1.19± 0.11 | 1.20± 0.09 | 1.15± 0.11 | 1.15± 0.08 |
| | Lung (g) | 1.32± 0.10 | 1.34± 0.15 | 1.28± 0.19 | 1.30± 0.14 |
| | Liver (g) | 10.6± 0.98 | 10.1± 0.92 | 10.1± 0.94 | 8.6± 0.44 ^a |
| | Kidney (g) | 2.80± 0.23 | 2.67± 0.20 | 2.57± 0.20 | 2.41± 0.22 |
| | Spleen (g) | 1.22± 0.23 | 1.27± 0.22 | 1.28± 0.20 | 0.76± 0.15 ^a |
| | Adrenal gl. (mg) | 54± 6.9 | 53± 10.1 | 54± 14.2 | 57± 10.0 |
| | Testes (g) | 2.95± 0.20 | 3.00± 0.18 | 2.97± 0.21 | 3.05± 0.33 |
| | Female | Brain (g) | 1.85± 0.06 | 1.84± 0.07 | 1.87± 0.08 |
| Thymus (mg) | | 503± 113 | 472± 64 | 445± 84 | 127± 54 ^a |
| Heart (g) | | 0.79± 0.08 | 0.81± 0.09 | 0.80± 0.06 | 0.77± 0.07 |
| Lung (g) | | 1.03± 0.07 | 1.07± 0.11 | 1.08± 0.08 | 1.01± 0.15 |
| Liver (g) | | 7.08± 1.05 | 7.20± 0.92 | 7.25± 0.59 | 6.08± 0.14 ^a |
| Kidney (g) | | 1.77± 0.15 | 1.82± 0.20 | 1.82± 0.24 | 1.63± 0.13 |
| Spleen (g) | | 0.92± 0.17 | 1.04± 0.16 | 0.99± 0.22 | 0.60± 0.14 ^a |
| Adrenal gl. (mg) | | 65± 21 | 68± 22 | 69± 9.9 | 67± 12 |
| Ovary (g) | | 0.13± 0.01 | 0.16± 0.07 | 0.14± 0.02 | 0.12± 0.02 |

Each value represents the mean± S.D. of 13 rats.

^aSignificantly different from control at p<0.05.

Table XV. Histopathological findings in rats treated intravenously with DA-125 for 4 weeks

| Microscopic findings | dose (mg/kg) | 0 | | 0.04 | | 0.2 | | 1.0 | |
|--|--------------|-------|-------|------|-----|-----|-----|-------|-------|
| | sex | M | F | M | F | M | F | M | F |
| Lung | | | | | | | | | |
| slight thickening of alveolar wall | | 13/13 | 13/13 | — | — | — | — | 13/13 | 13/13 |
| Ileum | | | | | | | | | |
| focal necrosis in the submucosa | | 0/13 | 0/13 | — | — | — | — | 2/13 | 0/13 |
| Thymus | | | | | | | | | |
| atrophy of thymic medulla and decrease of number of lymphocytes | | 0/13 | 0/13 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 13/13 | 13/13 |
| Kidney | | | | | | | | | |
| mild congestion | | 0/13 | 0/13 | — | — | — | — | 1/13 | 1/13 |
| Spleen | | | | | | | | | |
| atrophy of white pulp and decrease of number of lymphocytes | | 0/13 | 0/13 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 7/13 | 9/13 |
| Testes | | | | | | | | | |
| degeneration of seminiferous tubules and decrease of number of spermatocytes | | 0/13 | — | 0/5 | — | 0/5 | — | 10/13 | — |
| Bone marrow | | | | | | | | | |
| decrease of number of myeloid cells and fatty infiltration | | 0/13 | 0/13 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 0/5 | 13/13 | 13/13 |

대적 감소와 상대적인 중호성백혈구수의 증가형태로 나타났다. 투여 2주의 암컷과 투여 4주의 암수 모두에서 혈소판수의 유의한 증가도 나타났다(p<0.05). 혈액응고 시간(PT) 측정결과에서는 투여 2주 수컷에서 PT의 유의한(p<0.05) 감소가 인정되었으나 투여 4주에는 유의한 변화가 나타나지 않았다.

그외의 각 군 동물에서의 유의한 변화는 인정되지 않았다.

혈청생화학적 검사

2주 중간도살동물과 4주 최종도살동물에서의 혈청생화학적 검사결과는 Table X~XIII과 같다.

투여 2주에 수컷의 모든 DA-125투여군에서는 대조군에 비하여 유의성있는 glucose양의 감소가 인정되었으며 (p<0.05), 4주결과에서는 수컷에서 1.0 mg/kg용량군과 0.2 mg/kg용량군에서 각각 총단백질과 Ca치의 유의한 감소가 인정되었다. 또한 암컷에서는 1.0 mg/kg용량군과 0.2

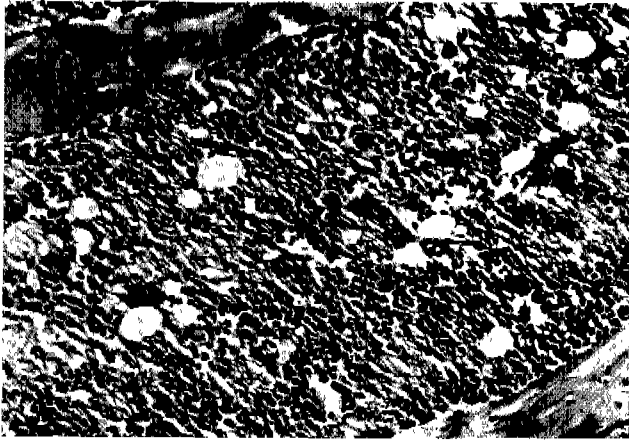


Fig. 3. Photomicrograph of sternal bone marrow of a male rat dosed with 1.0 mM lactic acid in saline daily for 4 weeks. Control group. No abnormalities were observed ($\times 100$).

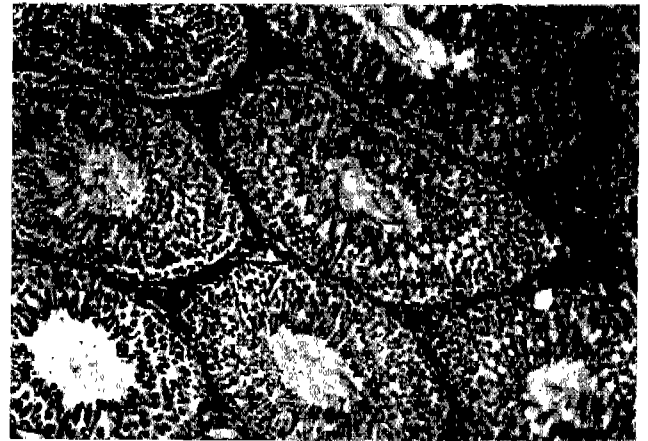


Fig. 5. Photomicrograph of testis of a male rat treated i.v. with 1.0 mM lactic acid in saline daily for 4 weeks. Normal structure and mature spermatozoa were seen in the lumen of seminiferous tubules.

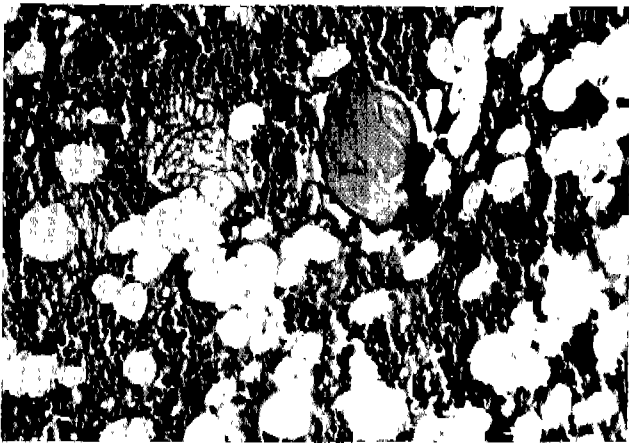


Fig. 4. Photomicrograph of sternal bone marrow of a male rat dosed with 1.0 mg/kg/day of DA-125 for 4 weeks. Note reduced cellularity and fatty infiltration ($\times 100$).

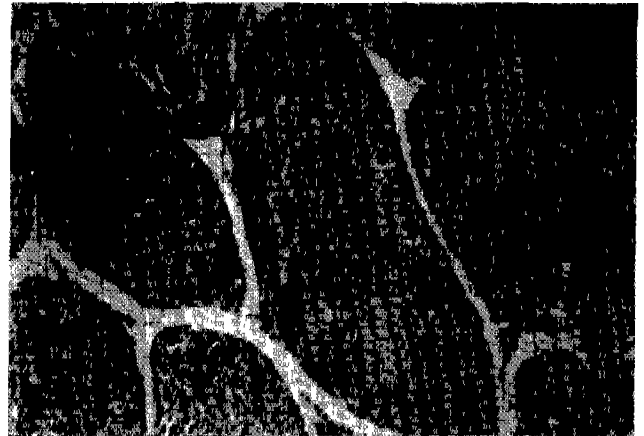


Fig. 6. Photomicrograph of testis of a male rat treated i.v. with 1.0 mg/kg/day daily for 4 weeks. Degenerative and necrotic changes were observed.

mg/kg용량군에서 albumin의 유의한 감소와 함께($p < 0.05$), 1.0 mg/kg군에서는 총단백질(total protein)의 감소도 인정되었다($p < 0.05$). 한편 암컷의 모든 투여군에서는 sodium(Na)치의 유의한 증가도 나타났다. 그 외에 약물의 영향으로 보이는 유의성있는 변화는 나타나지 않았다.

병리학적 검사

부검소견 : 투여 2주에 부검한 중간도살동물에서는 어느 군에서도 특기할 만한 변화가 관찰되지 않았다. 4주 최종도살동물에서는 1.0 mg/kg용량군의 암컷 3예에서 체부의 국소적 탈모가 관찰되었으며, 1.0 mg/kg용량군의 암수에서 경도의 비장위축과 흉선의 현저한 위축이 관찰되었다. 그 외의 동물에서는 약물의 영향으로 보여지는 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

장기중량 : 투여종료후의 검사에서 DA-125 1.0 mg/kg 용량군에서는 암수 모두에서 비장과 흉선의 절대중량과 상대중량이 유의하게 감소된 것으로 나타났다($p < 0.05$,

Table XIV). 그 외에 유의한 변화는 인정되지 않았다.

병리조직학적 검사 : 투여종료후 실시한 각 동물의 병리조직소견은 Table XV와 같다.

병리조직소견중 약물투여와 관련하여 특징적으로 나타난 변화는 1.0 mg/kg용량군의 암수에서 인정된 흉선의 위축과 임파구수의 감소, 골수세포수의 감소, 비장의 백비수위축 및 수컷에서의 고환 세정관변성과 정자세포수 감소 등이었다. 특히 흉선은 장기중량측정시 인정된 것과 같이 심한 위축을 보여 병리조직상에서도 수질부의 위축과 임파구수의 감소가 관찰되었으며, 흉골 골수조직상에서는 대조군에 비해 골수세포수의 감소와 함께 지방침착의 증가가 관찰되었다(Fig. 3, 4). 1.0 mg/kg용량군의 수컷에서 관찰된 고환 세정관의 변성과 정자원세포수의 감소는 13마리중 10마리에서 인정되었으며, 부위에 따라 심한 변성과 괴사소견을 보이기도 하였다(Fig.

5, 6). 한편 폐장에서는 폐포벽의 경미한 비후가 관찰되었으나 이러한 소견은 대조군에서도 동일한 정도로 관찰되어 정상적으로 관찰될 수 있는 노화의 한 소견으로 판단되었으며, 고용량 수컷 2마리에서는 회장점막의 국소적 괴사가 관찰되었으나 그외의 동물에서는 관찰되지 않았다. 고용량인 1.0 mg/kg용량군에서 특징적으로 관찰된 소견에 대해 무영향량을 조사하기 위해 실시한 0.2, 0.04 mg/kg용량군의 병리조직 검사에서는 약물과 관련된 유의한 변화상이 관찰되지 않았다.

고 찰

새로운 anthracycline계 함암제 DA-125에 대한 안전성연구의 일환으로 랫드에서의 4주간 정맥내 반복투여 독성시험을 실시하였다. 시험결과 DA-125의 영향으로 판단되는 변화로는 체중증가억제, 혈중 백혈구수의 감소, 혈소판수의 증가, 혈중단백질의 감소, 비장과 흉선의 위축, 고환의 변성과 정자세포수의 감소 등으로 요약될 수 있었으며, 이러한 변화는 고용량군인 1.0 mg/kg/day 군에서 특징적으로 나타났다. 시험기간중 전군에서 폐사 동물은 없었으며, 임상증상으로는 1.0 mg/kg/day용량군의 암컷 3예에서 체부의 탈모가 관찰되었다. 투여 2주 및 4주에 1.0 mg/kg/day용량군에서는 암수 모두에서 총 백혈구수의 유의한 감소가 인정되었는데 이는 DA-125의 급성독성시험(Ahn 등, 미발표 자료)과 동일계 약물 Pirarubicin의 급성(Kurube 등, 1986) 및 아급성독성시험(Tone 등, 1986) 결과와도 일치하는 것으로 나타나 anthracycline계 약물의 임상적용시 용량제한요소(dose limiting factor) 중의 하나인 백혈구감소증이 랫드에 단회 및 반복투여시에도 유사하게 유발됨을 알 수 있었다. 또한 백혈구수감소와 함께 1.0 mg/kg/day용량군에서 관찰된 혈소판수의 증가는 Pirarubicin의 아급성독성시험 결과중 4주투여후에서도 유사하게 나타났는데, DA-125의 단회투여시 혈소판수는 일시적 감소를 나타내는 것으로 보아 반복투여시 혈소판수의 증가는 anthracycline계 약물의 혈액독성에 대한 보상성의 증가로 사료되었다.

본 시험에서 나타난 DA-125의 반복투여시의 표적장기로는 흉선, 비장, 골수 및 고환 등을 들 수 있는데, 이는 다른 함암성 항생물질과 같이 세포분화 및 성장이 빠른 장기에서 주된 독성이 발현됨을 나타낸다. 특히 흉선은 1.0 mg/kg/day용량군의 암수 모두에서 심한 위축과 유의한 중량감소를 나타내었으며, 병리조직학적 검사에서도 임파구의 현저한 소멸과 함께 피질과 수질의 구분이 용이하지 않을 정도로 독성이 나타났다. 1.0 mg/kg/day군

수컷에서 관찰된 고환 세정관의 변성은 현재 진행되고 있는 비굴견에서의 DA-125의 아급성독성시험(Smith 등, 미발표자료)결과에서도 인정되었다. 한편 분화가 빠른 조직중의 하나인 소화기관점막에 대해서는 병리조직검사에서 1.0 mg/kg/day용량군 수컷 2예에서 회장의 국소적 괴사가 인정되었을 뿐 다른 동물에서 유의한 변화가 관찰되지 않았으며, 혈변, 연변 등의 증상도 동반되지 않은 것으로 보아 반복투여시 소화기관점막에 대한 DA-125의 독성은 조혈기, 생식기 등에 비하여 상대적으로 약한 것으로 사료되었다.

이상의 결과를 종합하면 랫드에서의 DA-125의 4주 정맥내 반복투여독성시험결과 DA-125는 골수, 흉선, 비장 등의 조혈기계와 고환 등의 생식기계 등 비교적 세포분화가 빠른 조직에 주된 독성을 나타내며, 약물투여와 관련된 이러한 독성은 1.0 mg/kg/day용량군에 국한되었다. 0.2mg/kg/day 및 0.04 mg/kg/day용량군에서는 병리조직학적 변화를 동반하는 유의성있는 약물의 독성이 인정되지 않았다.

감사의 말씀

이 연구는 1993년도 보건사회부 신약개발연구지원에 의해 이루어졌으며 이에 진심으로 감사드립니다.

참고문헌

Ahn, B. O., Baik, N. G., Lee, S. B., Kim, W. B., Yang, J., Kim, B. Y., Kim, D. B. and Lee, J. K. (1993). Local irritation of DA-125. *J. Appl. Pharmacol.* **1**, 20-25.
 Baik, N. G., Ahn, B. O., Lee, S. B., Kim, W. B., Yang, J. and Watanabe, T. (1993). A study on cardiotoxicity of DA-125, a new anticancer antibiotic. *J. Appl. Pharmacol.* **1**, 9-19.
 Kurube, M., Sasaki, H., Nizato, T., Miki, M. and Kajita, T. (1986). Toxicological studies on (2''R)-4'-O-tetrahydropyran-yl-adriamycin, a new antibiotic, its acute toxicity in rats. *Jap. J. Antibiotics* **39**, 259-263.
 Molinatti, G. M., Passera, P., Schimenti, P. and Porta, M. (1986). Lactic acidosis. *Minerva Med.* **77**, 1219-1230.
 Ritz, E. and Heidland, A. (1977). Lactic acidosis. *Clin. Nephrol.* **7**, 231-240.
 Schwab, R. A. and Bachhuber, B. H. (1991). Delirium and lactic acidosis caused by ethanol and niacin coinjection. *Am. J. Emerg. Med.* **9**, 363-365.
 Tone, H., Shirai, M., Danks, A. P., Lee, P., Finn, J. P. and Ashby, R. (1986). Toxicological studies on (2''R)-4'-O-tetrahydropyran-yl-adriamycin, a new antibiotic, subacute toxicity study in rats. *Jap. J. Antibiotics* **39**, 327-350.