

Anthracycline계 항암성 항생물질 DA-125의 Beagle dog에 대한 26주 반복정맥투여독성시험

차신우*, 박종일, 정태천, 신호철, 하창수, 김형진, 양종익¹, 한상섭, 노정구
한국화학연구소 안전성연구센터, ¹동아제약(주)연구소

Toxicity Studies of DA-125, an Anthracycline Antitumor Antibiotic : Intravenous Repeated Doses for 26 Weeks in Beagle Dogs

Shin Woo CHA*, Jong Il PARK, Tae Cheon JEONG, Ho Chul SHIN, Chang Su HA, Hyoung Chin KIM, Jung Ick YANG¹, Sang-Seop HAN and Jung Koo ROH

Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O. Box 107, Yu-Sung, Taejeon 305-606, Korea

¹Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co. Ltd., 47-5 Sanggal-Ri, Kiheung-Up, Yongin-Gun, Kyunggi-Do 449-900, Korea

(Received March 19, 1996; accepted June 17, 1996)

Abstract – This study was performed to investigate the toxicity of DA-125 in beagle dogs, an anthracycline antitumor antibiotic. The dogs were administered DA-125 i.v. at 0.0023, 0.0375, 0.15 and 0.6 mg/kg/day, 6 days/week for 26 weeks. At 0.6 mg/kg, all male and female dogs were either sacrificed moribundly or dead during the 26-week treatment. The dogs revealed inactivity, salivation, dark bloody discharge, swelling of the subcutaneous injection site, abscess, and ulceration in the abdominal wall and legs. At 0.15 mg/kg, anorexia, salivation, and swelling of the injection site were observed. The food consumption was decreased with a statistical significance at 6 and 12 weeks treatment in males of 0.6 mg/kg. At 0.0375, 0.15 and 0.6 mg/kg, body weights were decreased significantly in a dose-related fashion after 17 weeks treatment. Total white blood cell counts for male dogs at 0.6 mg/kg were lower than those of control dogs after 13 weeks treatment, which appeared mainly due to decreased neutrophils. At 0.15 mg/kg, testicular atrophy was found in all males by gross pathology and the testicular weights were significantly decreased when compared to those of control males. Microscopically, the testis showed moderate atrophy of the seminiferous tubules and marked decrease in number of spermatozoa in the epididymal tubules. At 0.6 mg/kg, petechia or echymotic hemorrhage was observed in gastrointestinal tract, heart, lungs, and other organs at the necropsy. Marked atrophy of thymus were observed in both males and females. In addition, severe testicular atrophy was noted in all males. Microscopically, gastrointestinal tract showed hemorrhage, epithelial denudation, hypermucus secretion, and atrophy of intestinal villi. Seminiferous tubules of the atrophic testis were lined with Sertoli cells only and devoid of germ cells. Severe oligospermia or aspermia was present in the epididymal tubules. Bone marrow showed marked depletion of hemopoietic cells. In addition, marked atrophy was found in the lymphoid tissue of gastrointestinal tract, various lymph nodes, and thymus. Injection sites showed marked inflammatory response with necrosis, necrotizing vasculitis, thrombus formation, and ulceration in the skin. According to the present results, no observed effect level appeared to be 0.0375 mg/kg. At 0.15 mg/kg, testis was a target organ, while at 0.6 mg/kg hemopoietic tissue, gastrointestinal tract, and testis were considered to be target organs. At 0.6 mg/kg the test compound seems to inflict a damage on the blood vessels causing hemorrhage in the various organs and tissues.

Doxorubicin과 daunorubicin으로 대표되는 anthracycline 계 항암제는 급성백혈병과 여러 고형종양의 치료에 널리

사용되고 있는 화학요법제중의 하나이다. 그러나 이들은 장기투약시 심각한 심장독성을 나타내기 때문에 사용이 제한되어 왔다(Donehower 등, 1979; Fantel 등, 1985). 따라서 수 많은 제약연구자들이 기존 약제보다 부작용이 적은 항

*To whom correspondence should be addressed.

암제의 개발에 전력하여 epirubicin, esorubicin 그리고 idrubicin 등이 우수한 항암효과와 경미한 심장독성등의 부작용을 갖는 약제로 판명되었다(Chabner 와 Myers, 1989; Calabresi와 Chabner, 1991). DA-125는 anthracycline 계 항종양성 항생제로서, 암세포주 및 일부 실험동물 악성 종양에 대하여 현저한 항암작용이 있으며, 또한 기존의 anthracycline계 항암제인 adriamycin에 비하여 심장독성, 국소자극성 및 급성독성 등의 시험에서 독성이 적다고 발표된 바 있다(백 등, 1993; 안등, 1993).

본 연구에서는 DA-125의 안전성평가의 일환으로서 개에 대한 26주간 반복투여 독성을 연구하기 위하여 보건복지부 고시 '의약품 등의 독성시험기준(국립보건안전연구원, 1988)에 준하여 실시하였다.

재료 및 방법

시험물질

본 시험에는 동아제약에서 합성한 DA-125(Lot No. DA-125-039, 순도 961 $\mu\text{g}/\text{mg}$)가 사용되었다. DA-125의 구조식은 7-O-(2,6-dideoxy-2-fluoro-a-talopyranosyl)-adriamycinone-14 · b-alaniate HCl이고, 분자량은 670이며 적색분말로서 주사시 1 mM lactic acid(in saline, pH 4.0)용액에 용해시켜 사용하였다.

시험동물 및 사육환경

4개월령의 Beagle dog을 CSK Research Park Inc. (Nagano, Japan)로 부터 구입하여 2개월간 순화 사육하면서 임상증상, 혈액검사, 뇨검사, 안검사 및 심전도 검사를 실시하여 건강한 동물로 암수 각 15마리를 선택하여 시험에 사용하였다. 이 때 체중은 수컷이 9.4~10.3 kg이고 암컷이 8.1~9.6 kg이었다. 동물의 식별은 이개부 내측의 tattoo 번호와 사육상자 전면에 개체식별카드를 부착하였다.

동물은 스테인레스 철망사육상자 (700 W×700 L×800 H mm)에 개체별로 수용하여 온도 23±3℃, 상대습도 50±10%, 12시간명/12시간암 cycle 및 조도 150~300 Lux로 설정된 사육환경에서 견용 고품사료(Certified Dog Chow TM#5002, Purina Mills, Inc., St. Louis, MO)를 300 g/day 그리고 멸균수도수를 1300 g/day로 제한 급여하였다.

적정 투여용량의 설정 및 시험군의 구성

적정 투여용량의 설정은 이미 실시된 4주 및 13주간 연속투여 아급성독성시험을 토대로 하여 26주간 투여시 용량군에서 다양한 독성을 나타낼 수 있을 것으로 추정되는 용량범위를 설정하고자 0.6 mg/kg/day(T4)를 최고용량으로 하여 이하 공비 4로 0.15(T3) 및 0.0375 mg/kg/day(T2)를 두었고, 최저용량군은 공비 16으로 0.0023 mg/kg/day(T1)로 설정하고 대조군을 포함하여 5군의 시험군으로 구성하였다.

시험물질의 투여

투여액의 조제는 각각의 투여용량으로 평량한 DA-125를 1 mM lactic acid 용액으로 용해시켜 0.2 μg filter로 여과하였다. 약물의 투여는 27G의 1.0 ml의 주사기를 이용하여 각각의 용량군에 0.1 ml/kg의 액량으로 좌우측 요측피정맥에 주 6회, 26주간 투여하였다. 대조군에는 용매를 같은 방법으로 투여하였다.

관찰 및 검사항목

폐사 및 임상증상은 매일 2회씩 관찰하였으며 체중, 사료 및 물섭취량의 측정은 투여개시전과 투여 13주까지는 매주 1회씩, 이후 시험종료시까지 4주에 1회 실시하였다.

안검사는 모든 동물을 대상으로 투여개시전과 투여 3개월에 1회씩 실시하였다. 검사는 육안적인 관찰과 slit lamp (SL-5, KOWA)와 안저카메라(RC-2, KOWA)를 이용하여 1% tropicamide 용액으로 동공을 확장시킨 후 각막, 수정체, lens, 초자체 등의 투명도와 안저검사 등을 실시하였다.

심전도 검사는 모든 동물을 대상으로 투여개시전과 투여 3개월에 1회씩 실시하였다. 검사는 전용 심전도기(Cardisuny 501 AX-D, Fukuda M.E. Co.)를 이용하여 표준주유도법(I, II, III) 및 증고단극지 유도법(aV_R , aV_L , aV_F)에 따라 심박수와 흥분전달시간인 PR, QRS 및 QT 시간을 측정하였다.

혈액학적 검사로 투여개시전 및 투여 3개월에 1회씩 모든 동물을 대상으로 요측피 정맥에서 혈액을 채취하여 총 백혈구수와 백혈구 감별계산, 적혈구수, hemoglobin 양, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, 혈소판수 및 망상적혈구 등을 측정하였으며, 혈액응고능 검사로서 PT(prothrombin time)을 측정하였다. 혈액생화학적 검사로는 transaminase (ALT, AST), ALP(alkaline phosphatase), BUN(blood urea nitrogen), CRE(creatinine), TP(total protein), ALB(albumin), GLU(glucose), TCHO(total cholesterol), TBIL(total bilirubin), TG(triglyceride), PL(phospholipid), sodium, potassium, chloride 등을 측정하였다.

뇨검사를 위해서는 투여개시전 및 투여 3개월에 1회씩 모든 동물을 대상으로 3시간 동안 채취한 신선뇨에 대해 비중, pH, ketone, protein, bilirubin, 잠혈, nitrite, urobilinogen을 측정하였고, 24시간 채취한 뇨에 대해 뇨량을 측정하였다.

수컷의 모든 동물에 대하여 투여개시전 및 투여 3개월에 1회씩 고환의 종단면적을 측정하였다. 고환의 길이(length, L)와 폭(breadth, B)을 측정하여 종단면적(A)을 구하였다.

$$A = \frac{4}{\pi LB}$$

부검시에는 우선 촉진 가능한 병변을 포함하여 외견검사를 실시한 후 복정준선의 피부를 절개하여 복강, 흉강, 그리고 두개강 내를 육안적으로 관찰하였다. 그리고 뇌, 갑상선, 흉선, 폐장, 심장, 간장, 비장, 신장, 부신, 정소 및 난소

등의 장기는 적출하여 절대장기중량을 측정하였으며, 부검 전에 측정된 체중을 이용하여 체중에 대한 상대장기중량을 계산하였다.

병리조직검사를 위해서는 뇌, 뇌하수체, 갑상선, 폐, 기관, 심장, 흉선, 간장, 담낭, 신장, 췌장, 비장, 부신, 정소, 전립선, 정소상체, 난소, 자궁, 방광, 식도, 위, 십이지장, 회장, 공장, 맹장, 결장, 직장, 대퇴골, 대퇴삼두근, 장임파절, 대동맥, 안구, 척수, 좌골신경, 투여부위 피부, 유선, 피부, 타액선 등의 조직을 paraffin 절편을 만들고 H.E 염색을 한 후 광학현미경으로 검경하였다.

통계방법

통계분석은 조사지점별 각 검사항목에 대하여 다중비교법을 실시하였다. 각 군당 동물수가 3마리로 sample 수가 작기 때문에 정규분포를 가정하고 검정하는 모수적 방법보다는 분포에 무관한 비모수적 방법을 선택하여 전 검사항목에 대해 실시하였다. 전 항목에 대하여 Kruskal-Wallis test를 행하고 유의성이 인정될 경우 대조군과 처치군의 비교를 위하여 Dunnett's test 및 Scheffe's test를 실시하였다. 모든 통계해석에서 유의수준으로 $p < 0.05$ 와 $p < 0.01$ 을 이용하였다.

실험결과

0.6 mg/kg 투여군에서 수컷의 경우 투여 42일째에 1마리가 폐사되었으며 46일과 122일째에 각 1마리씩 빈사처리되었다. 암컷의 경우 투여후 46일째에 1마리가 폐사되었으며, 48일과 58일째에 각 1마리씩 빈사처리되었다(Table I). 따라서 최고농도군에서는 암수 모두 사망하였다. 임상증상으로는 0.6 mg/kg 투여군에서 복부 및 우측전지 지단부의 농양, 좌측후지의 괴양, 투여부위 종창, 식욕부진, 적색변, 활동력 저하, 유연이 관찰되었으며, 0.15 mg/kg 투여군에서는 일시적 식욕부진, 투여부위 종창 등이 관찰되었다(Table II).

체중측정 결과 수컷의 경우 투여 17주째에 대조군과 비교하여 0.0375, 0.15 및 0.6 mg/kg 투여군에서 통계학적으로 유의성 있는 감소가 관찰되었으며 이외의 기간에는 유의성은 인정되지 않았지만 용량상관성 있는 체중의 감소경향이 나타났다. 그러나 암컷의 경우 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 1, 2). 사료섭취량은 수컷의 경우 0.6 mg/kg 투여군에서만 시험 6주 및 12주째에 대조군과 비교하여 일시적인 통계학적으로 유의차를 나타냈다. 암컷의 경우에는 변화가 없었다. 물섭취량은 암수 모든 군에서 이

Table I. Mortality of dogs treated intravenously with DA-125 for 26 weeks.

Weeks	Parameters	Male (mg/kg/day)					Female (mg/kg/day)				
		0	0.0023	0.0375	0.15	0.6	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6
0~26	Dead/Total	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3
	% Mortality	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0

Table II. Clinical signs in dogs treated intravenously with DA-125 for 26 weeks.

	Male (mg/kg/day)					Female (mg/kg/day)				
	0	0.023	0.0375	0.15	0.6	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6
Observation	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Appearance and condition										
Anorexia	0	0	1	2	3	2	3	2	3	3
Vomiting	1	2	1	3	2	0	1	2	0	1
Salivation	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2
Moribund	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Dead	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Behavior/activity										
Decreased activity	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
Ataxic gait	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Excretion										
Bloody stool	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Mucous stool	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Mucous and bloody stool	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Diarrhea	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0
Body surface										
Abscess	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Ulceration	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Swelling	0	0	0	2	2	0	0	0	2	1

()=Number of animals alive at start of interval.

상이 관찰되지 않았다.

혈액학적 검사결과 투여 13주째에 수컷의 0.6 mg/kg 투여군과 암컷의 0.0375 mg/kg 투여군에서 대조군에 비해 유의성 있는 백혈구수의 감소가 관찰되었다. 감별계산을 실시한 결과 수컷의 0.6 mg/kg 투여군에서는 유의성 있는 호

중구의 감소가 나타났지만 암컷의 0.0375 mg/kg 투여군에서는 유의성이 인정되지 않았다. 한편, 투여 26주째에는 어느군에서도 이상은 관찰되지 않았다(Table III).

혈액생화학적 검사 및 뇨검사 결과 암수 모든 군에서 약물투여와 관련한 변화는 인정되지 않았다.

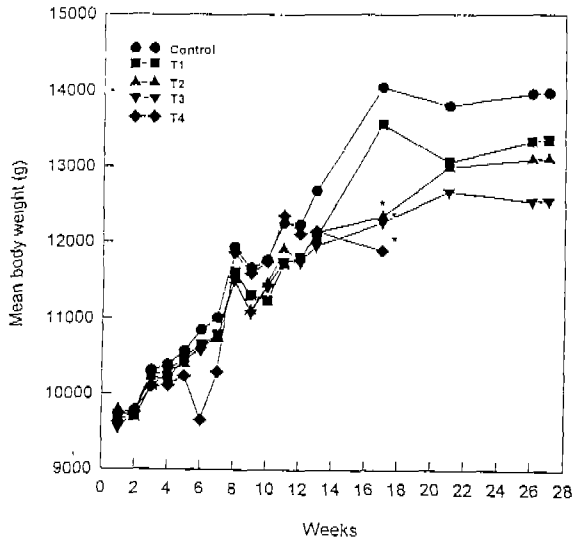


Fig. 1. Mean Body weight changes of male dogs. *Significantly different from control (p<0.05).

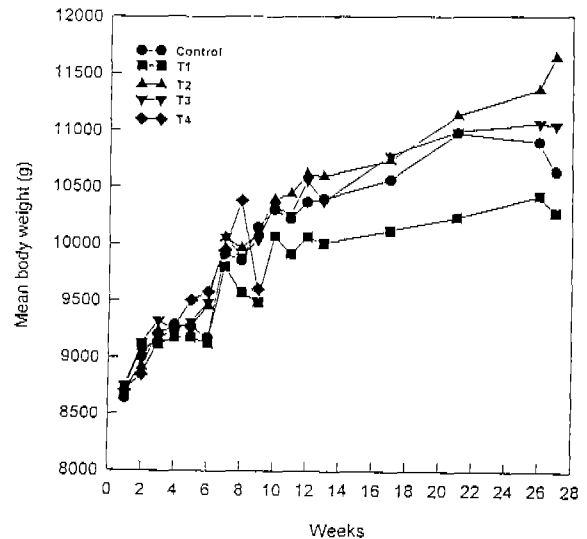


Fig. 2. Mean Body weight changes of female dogs.

Table III. Hematological values in dogs treated intravenously with DA-125 for 13 and 26 weeks.

Parameters	Weeks	Male (mg/kg/day)					Female (mg/kg/day)				
		0	0.0023	0.0375	0.15	0.6	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6
No. of animals examined		(3)	(3)	(3)	(3)	(1)	(3)	(3)	(3)	(3)	(0)
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	13	13.7 \pm 0.52	14.1 \pm 1.98	14.0 \pm 1.66	11.4 \pm 1.66	2.27**	14.5 \pm 2.16	12.4 \pm 1.11	10.4 \pm 1.07*	14.3 \pm 0.88	
	26	13.1 \pm 3.41	13.5 \pm 2.08	1.31 \pm 0.51	11.4 \pm 2.00	NA	11.0 \pm 0.85	11.8 \pm 1.48	9.5 \pm 2.58	11.6 \pm 1.71	
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	13	7.1 \pm 0.13	7.0 \pm 0.13	6.7 \pm 0.90	7.2 \pm 0.34	4.70	7.1 \pm 0.56	7.7 \pm 0.60	7.2 \pm 0.59	7.1 \pm 0.52	
	26	6.6 \pm 0.64	7.5 \pm 0.19	7.1 \pm 0.49	7.5 \pm 0.15	NA	6.7 \pm 0.64	7.9 \pm 0.84	6.8 \pm 0.51	6.5 \pm 0.01	
Hemoglobin (g/dl)	13	16.7 \pm 1.91	16.4 \pm 0.46	15.5 \pm 2.14	16.8 \pm 1.15	11.2	17.7 \pm 1.23	18.6 \pm 1.50	17.6 \pm 1.32	17.1 \pm 1.17	
	26	15.7 \pm 1.57	17.3 \pm 0.29	16.4 \pm 1.00	17.5 \pm 0.90	NA	16.8 \pm 0.61	18.4 \pm 1.99	16.2 \pm 1.53	15.4 \pm 0.64	
Hematocrit (%)	13	50.0 \pm 5.27	48.9 \pm 0.57	46.0 \pm 5.55	49.7 \pm 3.56	34.4	50.1 \pm 2.91	52.3 \pm 4.65	49.8 \pm 3.75	49.0 \pm 3.12	
	26	45.6 \pm 4.23	50.6 \pm 0.57	47.5 \pm 2.97	50.9 \pm 2.85	NA	47.8 \pm 2.30	52.4 \pm 6.32	46.4 \pm 4.11	44.3 \pm 1.14	
MCV (fl)	13	70.6 \pm 0.98	69.5 \pm 1.99	68.8 \pm 1.56	69.4 \pm 1.82	43.2	70.6 \pm 1.95	67.6 \pm 1.11	69.4 \pm 1.03	69.2 \pm 0.98	
	26	69.0 \pm 1.50	67.7 \pm 1.51	67.3 \pm 0.89	67.7 \pm 2.52	NA	72.1 \pm 3.50	66.5 \pm 0.95*	68.7 \pm 0.90	68.3 \pm 1.06	
MCH (pg)	13	23.5 \pm 0.57	23.3 \pm 0.78	23.2 \pm 0.15	23.4 \pm 0.56	23.8	25.0 \pm 0.61	24.1 \pm 0.46	24.5 \pm 0.32	24.3 \pm 0.26	
	26	23.7 \pm 0.47	23.1 \pm 0.64	23.3 \pm 0.31	23.3 \pm 0.81	NA	25.5 \pm 1.55	23.4 \pm 0.42	23.9 \pm 0.47	23.8 \pm 0.75	
MCHC (%)	13	33.4 \pm 0.50	33.6 \pm 0.67	33.7 \pm 0.76	33.8 \pm 0.12	32.5	35.3 \pm 0.32	35.7 \pm 0.38	35.3 \pm 0.12	35.1 \pm 0.15	
	26	34.4 \pm 0.15	34.2 \pm 0.20	34.6 \pm 0.06	34.4 \pm 0.10	NA	35.2 \pm 0.58	35.1 \pm 0.65	34.8 \pm 0.25	34.8 \pm 0.56	
Platelets ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	13	327 \pm 64.7	379 \pm 50.3	322 \pm 43.6	335 \pm 10.4	36**	363 \pm 58.3	342 \pm 48.3	280 \pm 89.5	337 \pm 82.5	
	26	313 \pm 88.3	421 \pm 43.4	299 \pm 17.5	332 \pm 23.4	NA	362 \pm 99.7	362 \pm 52.4	310 \pm 106.4	293 \pm 146.6	
Neutrophils ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	13	8.7 \pm 1.62	6.7 \pm 0.32	8.5 \pm 1.56	7.4 \pm 1.45	0.59**	10.8 \pm 2.47	7.7 \pm 0.57	6.9 \pm 0.56	7.6 \pm 2.50	
	26	7.3 \pm 2.05	6.6 \pm 0.76	8.0 \pm 0.51	7.1 \pm 1.43	NA	7.6 \pm 0.62	7.4 \pm 1.13	5.95 \pm 1.63	6.5 \pm 1.63	
PT (seconds)	13	6.1 \pm 0.29	6.3 \pm 0.49	6.1 \pm 0.23	5.9 \pm 0.17	5.9	6.8 \pm 0.95	6.4 \pm 0.21	6.3 \pm 0.25	6.1 \pm 0.06	
	26	6.5 \pm 0.49	6.8 \pm 0.46	6.6 \pm 0.15	6.5 \pm 0.12	NA	6.6 \pm 0.32	6.8 \pm 0.15	6.6 \pm 0.25	6.2 \pm 0.15	

Values represent Mean \pm S.D. NA : Not applicable. *Significantly different from control (p<0.05). **Significantly different from control (p<0.01).

Table IV. Cross sectional areas of testis in male dogs treated intravenously with DA-125 for 13 and 26 weeks.

Cross sectional area (mm ³)		13 weeks (mg/kg/day)					26 weeks (mg/kg/day)			
		0	0.0023	0.0375	0.15	0.6	0	0.0023	0.0375	0.15
Left	Mean	507.7	505.0	455.3	290.3*	245.0	649.0	568.3	513.3**	300.3**
	S.D.	51.29	89.21	35.57	56.8	0	24.02	30.92	53.78	32.87
	N	3	3	3	3	1	3	3	3	3
Right	Mean	498.3	490.3	461.3	284.7**	235.0**	616.3	549.0	510.3	294.0**
	S.D.	37.63	60.99	36.86	17.90	0	30.83	56.31	47.43	37.59
	N	3	3	3	3	1	3	3	3	3
Sum	Mean	1006.0	995	916.7	575.0**	480.0**	1265.3	117.3	1023.7*	594.3**
	S.D.	85.35	86.90	69.72	74.65	0	60.67	86.90	93.04	70.40
	N	3	3	3	3	1	3	3	4	3

*Significantly different from control (p<0.05). **Significantly different from control (p<0.01).

Table V. Macroscopic findings in dogs treated intravenously with DA-125 for 26 weeks.

SITE -Observation	Male (mg/kg/day)					Female (mg/kg/day)				
	0	0.0023	0.0375	0.16	0.6	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6
No. of animals examined	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Heart										
- Adhere to lung	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
- Hemorrhagic spot	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Thymus										
- Atrophy	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
- Congestion	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Lung										
- Congestion	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
- Discolored red/black	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Testis										
- Atrophy	0	0	0	3	3					
Ovary						0	0	0	0	0
- Atrophy										
Urinary Bladder										
- Hemorrhagic spot	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
Epididymis										
- Hemorrhage	0	0	0	0	1					
Mesenteric Lymph Node										
- Congestion	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3
- Enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Stomach										
- Petechia	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3
- Ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Duodenum										
- Petechia	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
- Congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Caecum										
- Petechia	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
- Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Rectum										
- Hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
- Ulcer	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Pericardium										
- Enlargement	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
Submandibular Lymph Node										
- Congestion	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
Lingual Lymph Node										
- Congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Ileum										
- Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Colon										
- Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection Site										
- Swelling	0	0	0	2	2	0	0	0	2	1

안검사 결과 암수 모든 군에서 약물투여와 관련된 변화는 인정되지 않았다. 다만 수컷의 경우 심전도 검사 결과 심박수가 대조군에 비해 모든 투여군에서 유의성은 없었지만 용량상관성 있는 증가경향을 보여주었다. 그러나 이들 수치는 정상적인 동물과 비교하여 큰 차이를 보이지 않아 약물투여에 의한 독성증상으로는 사료되지 않았다.

정소의 종단면적 측정결과 투여 13주째에서는 0.15 및 0.6 mg/kg 투여군에서 그리고 시험 26주째는 0.0375 및 0.15 mg/kg 투여군에서 대조군에 비하여 유의성 있는 종단면적의 감소가 관찰되었다(Table IV).

생존동물의 부검시 0.15 mg/kg 투여군의 모든 수컷동물에서 고환의 위축이 관찰되었다. 이는 절대 및 상대장기중량 측정에서도 유의성 있는 감소가 인정되었다. 또한 0.15 mg/kg 투여군의 암컷 1마리에서 투여부위 부종이 관찰되었다. 그 외의 장기에서는 이상증상이 인정되지 않았다. 한편, 대조군, 0.0023 및 0.0375 mg/kg 투여군의 암수 모두 약물투여에 의한 변화는 관찰되지 않았다. 사망 및 절박도살한 동물의 부검결과 심장과 폐의 유착, 심장의 비후, 심장의 출혈반, 폐의 총혈, 위장관의 출혈, 총혈 및 괴양, 방광의 출혈, 장관막 임파절의 총혈 및 종창, 흉선 및 고환의 위축 등이 관찰되었다. 특히 고환의 경우에는 도중 폐사하거나 절

박도살하여 약물의 노출기간이 짧았음에도 절대 및 상대장기중량이 통계학적으로 유의성 있는 감소가 관찰되었다(Table V~VII).

병리조직학적 검사결과 0.0023 mg/kg 투여군과 0.0375 mg/kg 투여군의 암수 모두에 있어서 약물투여에 의한 병리조직학적 병변은 관찰되지 않았다(Table VIII). 수컷의 0.15 mg/kg 투여군에서는 체중증가 역제가 인정되었고 병리조직학적 검사에서는 조혈기 장기에는 아무런 이상이 없었으나 정소가 약간 위축되었으며 정소상체(epididymal tubules)에는 극히 소수의 정자가 관찰되었을뿐 세정관(semiferous tubules)의 정조세포(spermtogonia)는 대부분 정상이었다. 또한 수컷 1례에서 투여부위의 털(hair)이 피하조직에 매립되어 이물성육아종(foreign body granuloma)과 함께 혈전 형성이 관찰되었다.

0.6 mg/kg 투여군의 수컷에서는 정소의 심한 위축이 일어나 세정관의 정조세포를 포함한 대부분의 정자생성 세포가 소멸되었고 정소상체에는 극히 소수의 정자가 있거나 무정자증이 관찰되었다. 또한 정맥투여부위에는 약물이 혈관벽으로 누출될 때 약물의 세포독성으로 인한 피부괴양이 수컷 2례(2/3), 암컷 1례(1/3)에서 관찰되었다. 병리조직학적 검사결과 혈관주위 조직에 괴사를 일으키고 심한 염증

Table VI. Absolute and relative organ weights of male dogs treated intravenously with DA-125 for 26 weeks.

Parameters	Dosage (mg/kg/day)				
	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6
No. of animals examined	3	3	3	3	3
Absolute organ weight					
Body weight (g)	13975±804.3	1335±634.3	13117±1414.2	12560±450.2	9546.7±1626.9**
Brain (g)	87.1±13.69	78.4±3.30	81.0±2.27	81.0±11.23	82.8±3.90
Adrenal gland (g)	1.06±0.238	1.21±0.131	1.255±0.190	1.14±0.078	1.40±0.144
Liver (g)	316±12.7	334±18.6	314±57.6	310±39.5	354±25.6
Spleen (g)	29.6±5.88	36.0±9.22	30.0±5.69	33.4±0.84	22.7±3.22
Kidney (g)	48.0±3.52	55.1±9.70	48.8±7.66	50.0±3.39	63.8±10.08
Heart (g)	99±12.4	105±13.2	101±9.0	105±16.2	82±7.8
Thymus (g)	15.3±2.14	16.6±1.46	12.6±6.78	14.5±3.10	11.4±5.05
Lung (g)	107±13.5	107±7.1	112±11.6	103±5.7	185±70.8
Testis (g)	18.8±2.35	15.8±3.91	14.8±2.71	6.7±1.45**	5.05±0.87**
Thyroid gland (g)	1.06±0.02	1.06±0.23	0.9±0.23	0.9±0.07	1.1±0.25
Relative organ weight					
Brain/B.W. (%×10)	6.2±0.70	5.9±0.51	6.2±0.55	6.4±0.72	8.9±1.77*
Adrenal gland/B.W. (%×10 ³)	8±1.2	9±1.0	10±1.5	9±1.0	15±3.2**
Liver/B.W (%)	2.3±0.10	2.5±0.03	2.4±0.39	2.5±0.29	3.8±0.37**
Spleen/B.W. (%×10)	2.1±0.51	2.7±0.55	2.3±0.22	2.7±0.16	2.4±0.08
Kidney/B.W. (%×10)	3.4±0.26	4.1±0.53	3.7±0.32	4.0±0.42	6.8±1.66**
Heart/B.W. (%×10)	7.1±0.49	7.9±0.68	7.7±0.22	8.3±1.14	8.7±0.70
Thymus/B.W. (%×10)	1.1±0.17	1.2±0.05	1.0±0.47	1.7±0.21	1.3±0.71
Lung/B.W. (%×10)	7.7±0.53	8.0±0.58	8.5±0.45	8.2±0.21	20.5±9.98*
Testis/B.W. (%×10)	1.3±0.09	1.2±0.24	1.1±0.13	0.5±0.12**	0.5±0.01**
Thyroid/B.W. (%×10 ³)	7±0.6	8±2.0	7±2.0	7±0.6	12±3.6

Values represent Mean ± S.D. *Significantly different from control (p<0.05). **Significantly different from control (p<0.01).

Table VII. Absolute and relative organ weights of female dogs treated intravenously with DA-125 for 26 weeks.

Parametes	Dosage (mg/kg/day)				
	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6
No. of animals examined	3	3	3	3	3
Absolute organ weight					
Body weight (g)	10643±2086.3	10278±1308.1	11646±1184.7	11048±1799.4	8645±832.9
Brain (g)	76.5±7.45	77.4±11.67	74.9±3.40	77.5±12.93	78.7±7.67
Adrenal gland (g)	1.15±0.252	1.12±0.265	0.97±0.156	1.15±0.170	1.41±0.179
Liver (g)	265±38.9	280±45.0	296±36.1	296±36.1	277±57.4
Spleen (g)	30.6±12.36	28.9±6.48	32.7±5.78	32.7±10.10	25.4±0.76
Kidney (g)	45.3±12.69	48.1±6.09	46.7±6.67	44.0±4.78	61.0±3.16
Heart (g)	86±9.3	89±3.9	93±5.7	92±18.1	76±4.2
Thymus (g)	11.0±2.26	9.3±3.80	11.7±4.84	15.5±9.42	8.3±3.87
Lung (g)	88±10.9	86±10.5	91±6.2	90±16.8	119±58.6
Ovary (g)	0.98±0.291	0.70±0.249	1.31±0.448	1.41±0.628	0.76±0.058
Thyroid gland (g)	1.0±0.29	0.7±0.03	0.9±0.15	0.8±0.27	0.7±0.04
Relative organ weight					
Brain/B.W. (%×10)	7.3±1.43	7.5±0.18	6.5±0.84	7.0±0.28	9.2±1.55
Adrenal gland/B.W. (%×10 ³)	11±1.7	11±3.8	8±1.5	11±0.6	17±3.5
Liver/B.W (%)	2.5±0.12	2.7±0.46	2.6±0.50	2.5±0.30	3.7±0.37**
Spleen/B.W. (%×10)	2.8±0.06	2.8±0.39	2.8±0.35	2.9±0.64	3.0±0.31
Kidney/B.W. (%×10)	4.2±0.35	4.7±0.31	4.0±0.17	4.0±0.29	7.1±1.03**
Heart/B.W. (%×10)	8.2±0.76	8.7±0.85	8.0±1.61	8.3±0.82	8.9±1.14
Thymus/B.W. (%×10)	1.0±0.03	0.9±0.26	1.0±0.30	1.4±0.76	1.0±0.56
Lung/B.W. (%×10)	8.5±1.38	8.4±0.77	7.9±0.72	8.2±0.95	14.3±8.41
Ovary/B.W. (%×10 ³)	9±2.1	7±2.1	11±3.6	125±4.0	9±0.6
Thyroid/B.W. (%×10 ³)	9±1.2	7±1.0	8±1.2	8±1.2	8±1.2

Values represent Mean ± S.D. **Significantly different from control (p<0.01).

Table VIII. Microscopic findings in dogs treated intravenously with DA-125 for 26 weeks.

TISSUE Observation	Male (mg/kg/day)					Female (mg/kg/day)				
	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6
LUNG/LEFT	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Microgranuloma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Edongestion/Edema	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
LUNG/RIGHT	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Microgranuloma	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Pleuritis	1	3	0	1	1	1	0	0	0	0
Congestion/Edema	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Edema/Hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
LIVER/LEFT LOBE	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
PMN Cell infiltration/focal	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
KIDNEY/LEFT	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Congestion	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
KIDNEY/RIGHT	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Congestion	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
SPLEEN	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Telangiectasis	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Atrophy/Follicular	0	2	1	2	0	0	0	2	1	0
STOMACH/FUNDUS	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Hemorrhage	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Hyperucus secretion	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Table VIII. Continued.

TISSUE Observation	Male (mg/kg/day)					Female (mg/kg/day)				
	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6	0	0.0023	0.0375	0.15	0.6
THYROID GLAND	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Thyroiditis/Chronic	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocytic										
Cyst/Parathyroid	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0
Atrophy/Folicle	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
C Cell Hyperplasia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Fibrosis/Parathyroid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PITUITARY GLAND	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Cyst	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
INJECTION SITE	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Vasculitis/Chronic/Focal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematoma/Subcutaneous	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Thrombosis	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Ulceration/Cutaneous	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
Edema/Subcutis/Inflammation	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Foreign Body Granuloma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
URINARY BLADDER	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
PROSTATE GLAND	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)					
Atrophy	0	0	0	0	2					
TESTIS/LEFT	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)					
Testicular Atrophy	1	0	0	3	3					
TESTIS/RIGHT	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)					
Testicular Atrophy	1	1	0	3	3					
EPIDIDYMIS/LEFT	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)					
Aspermia	0	0	0	1	3					
Oligospermia	0	0	0	2	0					
EPIDIDYMIS/RIGHT	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)					
Aspermia	0	0	0	0	3					
Oligospermia	0	0	0	3	0					
UTERUS						(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Hyperplasia/Myometrium						0	0	1	0	0
MANDIBULAR LYMPH NODE	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
Congestion/Hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
Atrophy/Lymphoid Tissue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
PERICARDIUM	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
Hemorrhage	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
Lymphomatosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
INGUINAL LYMPH NODE	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)					
Congestion/Hemorrhage	0	0	0	0	1					
SACROTUM	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)					
Hemorrhage/Subcutaneous	0	0	0	1	1					
CARDIAC AURICLE	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)					
Hemorrhage	0	0	0	0	1					
FOOT PAD	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)					
Ulceration	0	0	0	0	1					

반응과 부종을 동반하며, 괴사성 혈관염(necrotizing vasculitis)과 혈전(thrombus) 형성이 관찰되었다. 최고농도군인 0.6 mg/kg 투여군의 폐사 또는 빈사한 동물의 병리조직학적

소견으로는 심장, 폐 및 위장관을 비롯한 여러장기와 조직에 충혈, 부종, 출혈, 위장관 상피세포의 탈락 및 점액분비 증가와 장 용모의 위축이 있었으며 골수에 있는 조혈세포

(hemopoietic cells)가 심하게 고갈되었고, 흉선에서는 현저한 림파조직의 위축이 있었다. 그의 신체의 각 부위에 분포되어 있는 여러 림파결절에 있어서도 현저한 림파조직의 위축이 관찰되었다. 또한 위와 장관에 분포되어 있는 림파조직에서도 위축이 관찰되었다. 예외로 1례의 수컷에서는 골수에 있는 조혈세포가 약간 과형성(hyperplasia)되어 있었다.

고 찰

새로운 anthracycline계 항암성 항생물질 DA-125의 반복 투여에 의한 독성을 조사하고자 5~6개월령의 Beagle dog에 26주간 반복정맥투여독성시험을 실시하였다. 시험결과 0.6 mg/kg 투여군의 모든 암수에서 약물투여와 관련하여 동물의 폐사 및 빈사, 복부 및 전지의 농양형성, 전 후지의 궤양형성, 식욕부진, 투여부위 종창이 나타났다. 시험도중 폐사 또는 빈사처리된 동물의 부검결과 고환 및 흉선의 위축, 위, 십이지장, 맹장, 직장, 방광, 폐장, 심장, 흉선 및 장간막 임파결의 총 출혈이 관찰되었다. 생존동물의 경우 0.15 mg/kg 투여군의 수컷동물에서 고환의 위축이 관찰되었다.

위의 결과는 DA-125의 랫트에 있어서 정맥내투여 급성 독성시험(안등, 1993)과 DA-125의 랫트에 있어서 반복투여 독성연구(백등, 1994)에서도 관찰되었던 동물의 폐사, 일부 임상증상 및 다양한 장기에서의 출혈소견등의 변화와 유사한 양상을 보여줌으로서 DA-125에 대한 독성의 발현이 종간의 차이를 별로 나타내지 않는 것으로 사료되었다. 반면, DA-125의 랫트를 이용한 반복투여 독성연구(백등, 1994)에서 DA-125의 대사체의 하나인 M2의 영향에 의해(미발표자료) 그리고 doxorubicin과 daunorubicin(Bertani 등, 1982) 및 epirubicin(Bertazzoli 등, 1972)에 의해서 신장에서의 nephrotic syndrome과 방광의 총 출혈이 발생하였다고 하였으나 본 시험에서는 신장의 이상은 발견되지 않았으며 뇨 검사에서도 이상소견은 관찰되지 않았다. 다만 수컷의 0.6 mg/kg 투여군에서 방광에서의 총 출혈소견만 관찰되었다. 그리고 대부분의 anthracycline계 약물의 주요대사 및 배설 장기는 간장(Myers, 1982)이며 또한 DA-125의 경우 투여량의 약 26%가 간장을 통해 담즙으로 배설되나(미발표자료), 간장의 변화는 나타나지 않았다.

약물투여시 독성의 발현, 특히 출혈 및 빈사의 경우는 병리조직학적 검사결과 다음과 같았다. 우선 0.6 mg/kg 투여군 동물의 각 장기에서 출혈이 발생하였는데 그 원인으로 (1) increased fragility of blood vessels, (2) platelet deficiency or dysplasia, (3) derangements in the coagulation mechanism과 같은 여러가지 원인이 있다. 본 시험에서는 혈소판수나 혈액응고시간은 모두 정상이었기 때문에 약물투여에 의해 혈관벽에 이상이 생긴 결과 출혈이 발생한 것으로 사료되었다.

0.6 mg/kg 투여군의 암수컷 동물의 경우, 특히 위장관에서 출혈이 많이 발생하였는데 이와 같은 소견은 같은 anthracycline계 항암제인 doxorubicin의 임상적용시에도 나타나는 독성으로서 휴약에 의해 회복되는 가역적인 변화이다(Calabresi 와 Chabner, 1991). 0.6 mg/kg 투여군의 암수에서 폐사 또는 빈사처리된 동물의 경우는 폐의 심한 부종과 출혈로 인한 호흡곤란으로 사망한 것으로 사료되었다. 이에 대한 병리조직학적 검사결과는 폐조직의 출혈 및 부종부위의 폐포속 모세혈관 밖으로 누출된 적혈구를 탐식하는 폐포 대식세포(heart failure cell)가 관찰되지 않았던 점으로 볼 때 만성적인 혈액순환 장애로 인한 병변이 아니고 단시일 내에 출혈 및 부종이 발생한 것으로 사료되었다. 또한 폐사 및 빈사처리된 동물에서 심장의 부종, 심장의 출혈반 및 심장과 폐의 유착 등이 육안소견으로 관찰되었다. 이에 대한 병리조직학적 검사결과 1례의 수컷동물에서 심방근육에 심한 출혈이 있는 것으로 밝혀졌다. Anthracycline계 항암제는 대사과정에서 free radical을 생성시키며, 이 free radical은 lipid peroxidation을 일으켜 심근손상을 유발하여 심장독성을 발생시킨다는 보고(Myers 등, 1977)를 고려해 볼 때 이와 유사한 기전으로 심장손상이 발생하여 정상적인 심박동의 기능이 상실되어 폐사한 가능성도 있다고 사료되었다.

본 시험에서 항암제의 전형적인 세포독성이 발현된 조직과 장기는 골수 및 임파조직과 정소였다. 병리조직학적 검사 결과, 0.6 mg/kg 투여군의 골수에 있는 조혈세포가 거의 모두 소멸되었으며, 흉선의 임파조직 그리고 신체의 각 부위에 존재하는 임파조직의 위축이 관찰되었다. 혈액검사 결과, 0.6 mg/kg 투여군의 수컷과 0.0375 mg/kg 투여군의 암컷에서 호중구 감소에 의한 백혈구 감소가 관찰되었다. 그러나 0.15 mg/kg 투여군의 암컷에서 백혈구의 감소가 인정되지 않아 용량상관성이 없었으며, 병리조직 검사 결과 암수 모두 0.0375 및 0.15 mg/kg 투여군의 조혈장기에 병변이 관찰되지 않아 0.0375 mg/kg 투여군에서의 백혈구 감소는 약물투여와 무관한 것으로 사료되었다. 다만 0.6 mg/kg 투여군의 수컷 1례에서 조혈세포가 약간 과형성 되어 있었는데 이 조직반응은 주사부위의 피부reak이 있었으므로 이에 대한 염증반응으로 조혈세포가 증산을 시도한 단계에서 빈사처리된 결과로 사료되었다.

정소의 경우, 0.15 및 0.6 mg/kg 투여군의 수컷에서 위축이 관찰되었는데 0.6 mg/kg 투여의 세정관 내에는 Sertoli cell만 관찰되었고 다른 정소세포는 관찰되지 않았다. 정자 발생 상피세포(germinal epithelium)의 재생은 정소세포(spermatogonia)가 없이는 일어날 수 없기 때문에 회복기간을 두어도 정자생산 기능의 완전한 회복은 불가능 할 것으로 사료되었다. 그러나 0.15 mg/kg 투여군의 수컷에 있어서 위축된 정소의 세정관 내에는 정소세포가 존재하므로 약물투여를 중단하면 정상적인 정자생산을 회복할 수 있을 것

으로 사료되었다.

0.6 mg/kg 투여군의 암수동물에서 위장관의 점막은 위축되어 있었고, 점액의 과잉생산이 관찰되었다. 이러한 조직 변화는 동물이 사료를 먹지않고 굶었을 때 나타나는 것으로 약물투여와는 직접적인 관련이 있는 변화가 아니며, 이러한 위장관 점막상피 세포는 증식이 빠르므로 회복기를 주면 회복할 수 있는 가역적인 변화로 사료되었다. 0.6 mg/kg 투여군의 암수에 있어서 일부동물은 투여부위 피부 근처에 궤양이 관찰되었다. 이는 약물이 혈관벽으로 누출될 때 약물의 세포독성으로 인하여 혈관주위 조직에 괴사를 일으키며 심한 염증반응을 동반하여 괴사성 혈관염(necrotizing vasculitis)과 혈전형성으로 인해 궤양이 발생한 것으로 사료되었다. 이러한 피하조직의 염증반응과 피부궤양의 발생은 0.6 mg/kg 투여군의 암수에서만 관찰되었다. 0.15 mg/kg 투여군의 투여부위 피부에서는 암컷 2례에서 부종이 관찰되었는데 이는 반복된 정맥주사시 볼 수 있는 정도의 기계적인 외상으로 야기되는 정도의 조직반응이었다. 그리고 수컷 1례에서는 투여부위에 털이 피하조직에 매립되어 이물성 육아종과 혈전을 형성하였다.

이상의 반복투여독성시험의 결과, 암수컷 동물에서 DA-125의 표적장기로 사료되는 것은 위장관 및 조혈장기이며 수컷에서는 정소가 포함되었다. 0.0375 mg/kg 투여군에 있어서 약물투여와 관계있는 소견 및 병리조직학적 병변이 관찰되지 않았으므로 무영향량(NOEL)은 0.0375 mg/kg로 추정되었으며, 0.15 mg/kg 투여군의 경우 정소의 가역적인 위축과 투여부위 종창등의 독성변화가 나타났으나 이러한 독성은 전신적인 독성변화로는 미약하였고 0.6 mg/kg 투여군에서는 전동물이 시험도중 사망 또는 빈사처리되었기때문에 확실증독량은 0.15 에서 0.6 mg/kg 사이일 것으로 추정되었다.

참고문헌

Baik, N. G., Ahn, B. O., Lee, S. B., Lee, S. D., Kim, W. B., Yang, J., Eric, J. F. S., Susan, N., Lee, B., Pamela, B.,

Mary, E. M., and Nair, K.P.C. (1994). Four-week dose-range finding and 13-week repeated dose intravenous toxicity studies in rats with DA-125, a new anthracycline antitumor antibiotic. *J. Appl. Pharmacol.* **2**, 190-205.

Bertani, T., Poggi, A., Pozzoni, R., Delaini, F., Sacchi, G., Thoua, Y., Mecca, G., Remuzzi, G., and Donati, M.B. (1982). Adriamycin induced nephrotic syndrome in rats. *Lab. Invest.* **46**, 16-23.

Bertazzoli. C., Chieli, T., Ferni, G., Ricevuti, G., and Solica, E. (1972). Chronic toxicity of adriamycin : a new antineoplastic antibiotic. *Toxicol. Appl. Phramacol.* **21**, 287-301.

Calabresi, P. and Chabner, B.A. (1991). Antineoplastic agents. In *Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics* (8th Ed.), pp. 1209-1263. Pergamon, New York.

Chabner, B. A. and Myers, C.E. (1989). Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In *Cancer principles and practice of oncology* (3rd Ed.), pp.349-395. Lippincott, Philadelphia.

Donehower, R. C., Meyers, C. E. and Chabner, B. A. (1979). New development on the mechanisms of action of antineoplastic drugs. *Life Sci.* **25**, 1-14.

Fantel, A. G., Greenway, J. C. and Juchau, M. R. (1985). The embryotoxicity of adriamycin in rat embryos *in vitro*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **80**, 155-165.

Myers, C. E., McGuire, W. P., Liss, R. H., Ifrim, I., Grotzinger, K., and Young, R. C. (1977). Adriamycin : the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* **197**, 165-167

Myers, C. E. (1982). Anthracyclines. In *Pharmacologic principles of cancer treatment* (Chabner Ed), pp. 416-434. Saunders, Philadelphia.

국립보건안전연구원 (1988). 의약품등의 독성시험기준, 국립보건안전연구원, 예규 제 10호.

백남기, 안병욱, 이순복, 김원배, 양중익, 渡邊俊彦(1993). 새로운 항암성 항생물질 DA-125의 심장독성에 대한 평가, 응용약물학회지, **1**(1), 9-19.

안병욱, 백남기, 이순복, 김원배, 양중익, 김재연, 박정식, 신천철, 노정구(1993). 새로운 anthracycline계 항암제 DA-125의 급성 및 아급성독성연구. 대한암학회 학술대회 초록집. 119.