

랜드에서 새로운 Anthracycline계 항암제 Hyrubicin ID6105에 대한 4주 반복투여 독성연구

장호송 · 서동석 · 인창훈 · 황재식 · 이수해 · 정미숙 · 신지순 · 이홍섭¹ · 유정수¹ · 김태영¹ · 김윤배 · 강종구^{*}
충북대학교 수의과대학, ¹일동제약(주) 중앙연구소

Four-Week Repeated-Dose Toxicity Studies of Hyrubicin ID6105, a Novel Anthracycline Anticancer Agent, in Rats

Hu-Song Zhang, Dong-Suk Seo, Chang-Hoon In, Zai-Zhi Huang, Su-Hae Lee, Mei-Shu Zheng,
Ji-Soon Sin, Hong Sub Lee¹, Jung Su Ryu¹, Tae Yong Kim¹, Yun-Bae Kim and Jong-Koo Kang*

College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, Cheongju 361-763, Korea

¹Research Laboratories, ILDONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Yongin 449-910, Korea

(Received November 5, 2002)

(Accepted November 21, 2002)

ABSTRACT : Repeated-dose toxicity of hyrubicin ID6105, a novel anthracycline anticancer agent, was investigated in Sprague-Dawley rats. ID6105 was injected intravenously to rats at dose levels of 0.04, 0.2 or 1.0 mg/kg/day for 4 weeks. As a result, there were no dose-related mortality and specific clinical signs of all animals treated with the drug. However, body weight gain of both male and female rats treated with a high dose (1.0 mg/kg/day) of ID6105 significantly decreased compared to control. Interestingly, the numbers of RBC and platelets, and concentration of hemoglobin remarkably increased, while protein synthesis was suppressed, which may be related to the atrophy of spleen, thymus and liver. Moreover, there were severe lymphocytic depletion in spleen and thymus as well as decrease in the number of hematopoietic cells in bone marrow. Also, degeneration of cardiac muscles and testicular germinal epithelia were observed. Taken together, it is suggested that long-term administration of ID6105 at high doses over 0.2 mg/kg/day might cause hematopoietic and male reproductive system injuries, in addition to hepatic dysfunction.

Key Words : Hyrubicin ID6105, Anthracycline, Repeated-dose toxicity, Rat

I. 서 론

암은 심혈관계 질환과 함께 발병빈도가 꾸준히 증가하

*To whom correspondence should be addressed

List of abbreviations: ID6105(Hyrubicin), [1R-(1 α ,2 β ,4)]-2-ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,7,12-tetrahydroxy-6,11-dioxo-4-[2,3,6-trideoxy-4-O-[2,6-dideoxy-4-O-[(2R-trans)-5,6-dihydro-6-methyl-5-oxo-3-amino-2H-pyran-2-yl]- α -L-lyxo-hexopyranosyl]-dimethylamino)- α -L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-1-naphthacencarboxylic acid-methyl ester; Hyrubicin DA-125, (8S, 10S)-8-(3-Aminopropanoyloxy-acetyl)-10-[(2,6-dideoxy-2-fluoro- α -L-talopyranosyl) oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacene-dione hydrochloride; SD, Sprague-Dawley; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hgb, hemoglobin; Hct, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; TG, triglyceride; T-protein, total protein; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatinine kinase; T-bilirubin, total bilirubin; GGT, γ -glutamyl transpeptidase; LDH, lactate dehydrogenase

고 있으며, 발병 후 사망률 또한 50% 이상으로 매우 높아서 암치료법의 개발은 의약계의 최대과제라 할 수 있다. 암의 치료법으로는 수술, 방사선요법 및 약물요법이 병용되고 있으며, 그중 약물요법은 수술전 암의 축소, 수술 후 처치 및 전이억제 등의 목적으로 광범위하게 사용되고 있다. Doxorubicin과 daunorubicin으로 대표되는 anthracycline 계 항암제는 가장 효과적인 항암제의 하나로서 급성백혈병과 여러 고형암의 치료에 널리 사용되고 있는 약물요법 제중의 하나이다. 그러나, 이들 항암제의 임상적용은 장기 투약시 총 투여량에 비례하여 나타나는 비가역적인 심각한 심장독성에 의해 사용이 제한되어 왔다(Donehower 등, 1979; Fintel 등, 1985). 따라서, 제약연구자들이 기존의 약제보다 독성을 경감시키고 효력을 높이기 위해 수많은 anthracycline계 유도체를 합성하였고, 그중에서 epirubicin, esorubicin, idarubicin, Hyrubicin DA-125 등이 우수한 항

암효과와 상대적으로 낮은 심장독성을 갖는 약제로 판명되었다(Chabner와 Myers, 1989; Calabresi와 Chabner, 1991; 백 등, 1993). 특히 일동제약(주)에서 개발된 ID6105는 효능실험에서 우수한 항암활성을 보였는바, *in vitro* 실험에서는 대조약물인 doxorubicin보다 10~100배 이상, 마우스를 이용한 *in vivo* 실험에서는 5배 이상의 중앙억제효과와 생존율 상승효과를 나타내었다. 더욱이, doxorubicin 등 현재 사용되고 있는 항암제의 가장 큰 문제점인 독성 역시 현저히 줄어든 결과를 보였으며, 약물에 내성을 가진 P388 (leukemia) 암세포주에도 뛰어난 효과가 있는 것으로 나타났다(강 등, 2002). 따라서, 본 연구에서는 일동제약(주)에서 개발된 ID6105에 대한 안전성 평가의 일환으로 반복투여시 나타날 수 있는 독성을 질적·양적으로 평가하고자 랙드에 대한 4주 반복 정맥투여 독성시험을 “의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제1999-61호, 1999)”에 준하여 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

Hyrubicin ID6105는 일동제약(주) 중앙연구소에서 합성한 새로운 anthracycline 유도체로서 구조식은 [1R-(1 α ,2 β ,4)]-2-ethyl-1,2,3,4,6,11-hexahydro-2,5,7,12-tetrahydroxy-6,11-dioxo-4-[[2,3,6-trideoxy-4-O-[2,6-dideoxy-4-O-[(2R-trans)-5,6-dihydro-6-methyl-5-oxo-3-amino-2H-pyran-2-yl]- α -L-lyxo-hexopyranosyl]-dimethyl-amino]- α -L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-1-naphthacenecarboxylic acid-methyl ester($C_{42}H_{52}N_2O_{16}$)이며, Fig. 1과 같은 구조를 가지고 있다. 본 시험에 사용한 ID6105는 일동제약(주)으로부터 제공받아 사용하였다. ID6105는 적색분말로서 밀폐용기에 넣어 냉동 보관하였고,

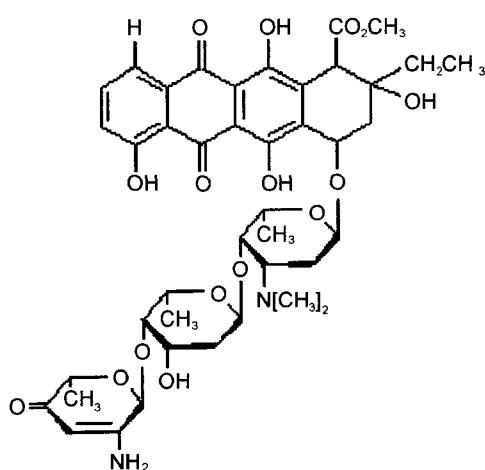


Fig. 1. Chemical structure of Hyrubicin ID6105.

투여직전 주사용 멸균증류수에 용해시킨 후 필요한 농도로 희석하여 사용하였다.

2. 실험동물 및 사육환경

(주)샘타코(경기도 오산시)로부터 5~6주령의 Sprague-Dawley(SD) 랙드를 입수한 후 1주일간의 검역과 순화, 사육기간을 거쳐 건강한 동물 암·수 각각 40마리씩을 선발하여 실험에 사용하였다. 순화 및 시험 전기간동안 동물은 온도 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 환기횟수 10~12회/hr, 조명시간 12 hrs, 조도 150~300 lux로 설정된 충북대학교 수의과대학 실험동물실에 수용 되었으며, 사료는 실험동물용 고형사료(삼양사료, 대전)를, 물은 상수도수를 자유섭취시켰다.

3. 투여용량 설정 및 시험군의 구성

랙드에서 Hyrubicin ID6105에 대한 단회 정맥투여 독성 시험 결과 LD_{50} 가 약 24.9 mg/kg이었으며, 10 mg/kg에서는 아무런 독성이 나타나지 않았다. 한편, 반복투여를 위한 용량설정 예비시험에서 3 mg/kg에서는 4일 이내에 투여부위에 괴사가 발생하고 7~10일에 대부분 사망한 반면, 1 mg/kg에서는 사망에 이르지는 않았으나 체중증가가 현저히 억제되었다. 따라서, 본 시험에서는 확실증독량인 1 mg/kg을 최고용량으로 하고, 체중에도 아무런 영향을 미치지 않는 0.04 mg/kg을 최저용량으로, 그리고 일정공비($\times 0.2$)로 산출한 0.2 mg/kg을 중간용량으로 설정하였다.

시험군은 선발된 암·수 각각 40마리의 동물을 군간 체중이 고르게 3개의 용량군과 1개의 대조군으로 하여 군당 암·수 각각 10마리씩 배치하였다. 평균체중은 수컷은 193 ± 11 g, 암컷은 150 ± 10 g 범위였다.

4. 투여방법 및 투여기간

투여경로는 인체 적용경로가 정맥이므로 정맥독성의 유무를 검색하기 위하여 꼬리정맥 내에 투여하였다. 투여기간은 시험물질을 1일 1회, 주당 7회, 4주 연속으로 투여하였다.

5. 관찰 및 검사항목

1) 일반증상 및 폐사의 관찰

시험기간 중에 1일 2회 실시하였다. 관찰방법은 일반 임상증상의 종류와 그 정도 등을 기록하였다.

2) 체중변화, 사료섭취량 및 물섭취량 측정

시험기간 중 체중은 매주 1회 투여직전에 실시하였으며, 사료섭취량과 물섭취량은 사육케이지별로 매주 1회 전날

급여량과 다음날 잔량을 측정하여 군당 섭취량(g/group/day)을 산출하였다.

3) 안과학적 검사

모든 실험동물에 대하여 투여최종일에 안과학적 검사를 실시하였다. 검사는 육안 및 검안경으로 실시하되, 관찰 10분 전에 산동제(Midorin P; 삼천제약, Japan)를 1~2방울 점안한 후 전안부, 중간투광체 및 안저의 각각에 대해서 실시하였다.

4) 뇨검사

모든 실험동물에 대하여 투여최종일에 뇨검사를 실시하였다. 뇨검사는 Combur¹⁰ test[®](Boehringer Mannheim, Germany)를 이용하여 specific gravity, pH, leukocyte, nitrite, protein, glucose, ketone, urobilinogen, bilirubin 및 hemoglobin치를 검사하였다.

5) 혈액학적 검사

부검시에 모든 실험동물에 대하여 혈액학적인 검사를 실시하였다. 동물은 부검전 20~24시간 절식시킨 다음 에테르 마취하에 복대정맥으로부터 EDTA로 항응고 처리한 vial(녹십자의료공업)에 채혈한 다음, 3시간 이내에 백혈구 수(WBC), 적혈구수(RBC), 헤마토크리트(Hct), 혈색소량(Hgb), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC) 및 혈소판수(PLT)를 자동 혈구측정기 Celltac α(NIHON KODEN, Japan)를 이용하여 측정하였다. 백혈구백분율은 혈액도말 표본을 제작한 후 Wright-Giemsa 염색하여 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil), 림프구(lymphocyte), 단핵구(monocyte)의 백분율을 현미경하에서 산정하였다. 망상적혈구검사는 methylene blue 염색을 한 후 광학현미경으로 검경하였다. 혈액응고시간에 있어서 prothrombin time(PT)와 activated partial thromboplastin time(APTT)치를 측정하기 위하여 일부의 혈액을 citrate로 항응고 처리한 다음 원심분리(3,000 rpm, 10분)하여 얻은 혈장으로 자동 응고시간측정기 ACL100(Instrumentation Laboratory, Italy)을 이용하여 측정하였다.

6) 혈액생화학적 검사

부검전 동물을 20~24시간 절식시킨 다음 에테르 마취하에 복대정맥에서 채혈해서 얻은 혈액을 실온에 30분간 방치하여 응고시킨 후 원심분리(3,000 rpm, 15분) 해서 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), triglyceride(TG), cholesterol, glucose, total protein(T-protein), albumin, blood urea nitrogen(BUN), creatine kinase(CK), créatinine, total

bilirubin(T-bilirubin), γ -glutamyl transpeptidase(GGT), phosphorous(P), lactate dehydrogenase(LDH), A/G ratio, calcium치를 자동분석기 Express Plus(Chiron, USA)를 이용하여 측정하였고, 전해질분석기 644 Na⁺/K⁺/Cl⁻ Analyzer (Chiron, England)를 이용하여 sodium(Na⁺), potassium(K⁺), chloride(Cl⁻)를 측정하였다.

7) 부검 및 장기중량 측정

시험종료 후 모든 생존동물에 대하여 에테르 마취하에 방혈·치사시켜 육안적으로 장기를 검사하였다. 또한, 모든 실험동물에 대하여 심장, 간장, 비장, 신장(좌, 우), 부신(좌, 우), 고환(좌, 우), 난소(좌, 우), 뇌 및 뇌하수체, 폐장, 가슴샘, 갑상샘, 전립샘, 턱밑샘, 정낭샘 및 자궁의 중량을 측정하였다.

8) 병리조직학적 검사

중량을 측정한 장기와 위, 소장, 대장, 식도, 기관 등 장기 그리고 안구 및 한쪽 대퇴골을 10% 중성포르말린용액에 고정시켰다. 골수검사를 위해 대퇴골은 다시 탈회용액(10% formic acid in 10% formalin)에 넣어 침전시켰다. 충분한 고정을 거친 모든 장기조직은 파라핀 포매기에서 포매하여 마이크로톱(Leica 820, Sweden)으로 4 μm 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin염색을 하여 광학현미경으로 검사하였다.

6. 통계학적 분석

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적분석은 one-way analysis of variance(ANOVA)에서 유의차가 인정되는 F 값이 관찰될 때, 대조군과 각 시험군을 비교하기 위하여 Dunnett's t-test를 하였으며, 발생병변의 빈도는 χ^2 (Chi-square) 검정을 실시하였다.

III. 결 과

1. 일반증상 및 사망률

실험기간 동안 일반증상으로는 조모(rough hair coat), 연변(soft stool), 활동력감소(decreased locomotor activity) 등이 관찰되었으나, 이는 대조군을 포함하여 고르게 나타나 약물투여와 관련된 변화로는 인정되지 않았고, 폐사 및 빈사동물은 관찰되지 않았다.

2. 체중, 사료섭취량 및 물섭취량의 변화

체중변화에 있어서 1.0 mg/kg 투여군에서는 암컷은 투

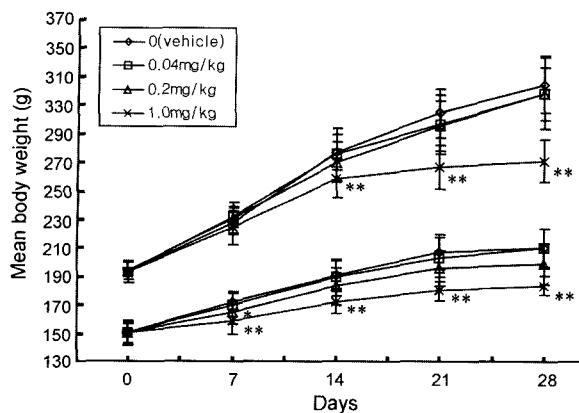


Fig. 2. Body weight changes of rats injected intravenously with Hyrubicin ID6105 for 4 weeks. Values are mean \pm S.D. ($n=10$). Significantly different from the control group (vehicle) at * $P<0.05$ or ** $P<0.01$.

여 1주 후부터, 수컷은 2주 후부터 시험종료시까지 대조군에 비해 유의한 체중증가억제가 지속적으로 관찰되었다 ($P<0.01$). 또한, 0.2 mg/kg 투여군에서는 암컷에서만 투여후 1주째에 일시적으로 대조군에 비해 유의한 체중증가억제가 관찰되었다($P<0.05$)(Fig. 2).

군당 사료섭취량은 시험기간 중 암·수동물의 0.2 mg/kg 및 1.0 mg/kg 투여군에서 간헐적인 감소 경향이 나타났으나, 일관성 있는 경향을 나타내지 않아 독성학적으로 큰 의의는 없는 것으로 판단되었다. 또한, 군당 물섭취량은 암·수 모든 처치군과 대조군에서 시험기간 동안 특기할 만한 변화는 관찰되지 않았다.

3. 안과학적 검사소견

시험 전기간을 통하여 모든 시험물질 투여군에서 대조군에 비해 시험물질투여에 기인한 특기할만한 변화는 인정되지 않았다.

4. 뇨검사 소견

투여종료 후에 실시한 뇨검사 결과, 고용량(1.0 mg/kg)을 투여한 일부 수컷에서 bilirubin이 약간 증가하는 경향을 나타내었을 뿐, 그 외에 약물투여와 관련한 변화는 인정되지 않았다(Table 1).

5. 혈액학적 검사소견

혈액학적 검사에 있어서 수컷의 경우, 1.0 mg/kg 투여군에서 대조군에 비교하여 RBC치($P<0.01$), Hgb치($P<0.05$), Hct치($P<0.01$) 및 PLT($P<0.05$)치에서 각각 유의한 증가가 인정되었으나, MCH치와 MCHC치에서 대조군에 비해

Table 1. Urine analysis of rats injected intravenously with Hyrubicin ID6105 for 4 weeks

Parameters	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	0.04	0.2	1.0	0	0.04	0.2
Specific gravity	1.000								
	1.005	1				1			
	1.010	3	2	3	4	3	4	3	6
	1.015	3	3	2		5	2	2	1
	1.020	3	5	5	3	1	3	3	3
	1.025				2	1	1	2	
pH	1.030								
	5		1	1		1			1
	6	2	2	5	3	4	2	4	1
	7	4	4	2	4	5	8	4	6
	8	4	3	2	3		2	2	
	9								
Leukocytes (leuko/ μ l)	negative	10	4	9	2	8	3	8	8
	10~25		4	1	1	1	4		2
	75		2		6	1	2	1	
	500				1		1		
Nitrite	negative	10	10	10	10	10	10	10	10
	positive								
Protein (mg/dl)	negative	4	4	8	4	1	3	4	6
	30	6	6	2	6	9	7	6	4
	100								
	500								
Glucose (mg/dl)	normal	10	10	10	10	9	9	9	9
	50					1	1	1	1
	100								
	300								
Ketone	normal	10	10	10	10	9	9	9	9
	+	5	5	3	2	3	4	3	5
	++		5	7	8	7	6	6	5
	+++						1		
Urobilinogen (mg/dl)	normal	10	10	10	10	9	9	8	9
	1					1	1	2	1
	4								5
	8								
Bilirubin (mg/dl)	normal	9	10	10	6	10	10	10	10
	+	1			3				
	++				1				
	+++								
Hemoglobin (Ery/ μ l)	negative	10	10	10	10	10	10	10	10
	10								
	50								
	250								

유의한 감소가 인정되었다($P<0.01$)(Table 2). 0.2 mg/kg 투여군의 경우 Hgb치($P<0.05$), MCH치($P<0.05$) 및 MCHC($P<0.01$)치에서 유의한 증가가 인정되었고, 0.04 mg/kg 투여군은 MCHC치($P<0.05$)에서만 유의한 증가가 인정되었다. 혈액응고시간에 있어서 1.0 mg/kg 투여군 및 0.04 mg/kg 투여군의 PT치에서 유의한 증가를 나타냈다($P<0.05$).

Table 2. Hematological analysis of rats injected intravenously with Hyrubicin ID6105 for 4 weeks

Sex	Male				Female			
Dose (mg/kg)	0	0.04	0.2	1.0	0	0.04	0.2	1.0
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
Parameters								
RBC ($\times 10^6/\mu l$)	7.1±0.3	7.2±0.4	7.3±0.5	7.7±0.3**	7.0±0.4	7.1±0.3	7.4±0.2**	7.3±0.5
Hgb (g/dl)	14.1±0.6	14.3±1.0	14.8±0.7*	14.6±0.5*	14.0±0.5	14.1±0.4	14.4±0.5*	14.4±0.7
Hct (%)	41.1±1.7	40.5±2.8	41.0±1.9	44.9±1.3**	43.3±1.4	43.5±1.0	44.7±1.5	41.4±1.8*
MCV (fl)	57.7±1.0	56.5±2.0	56.5±2.0	58.3±1.3	61.5±1.2	61.1±2.0	60.6±1.3	56.8±1.7**
MCH (pg)	19.9±0.3	19.9±0.8	20.3±0.6*	19.1±0.3**	19.8±0.4	19.8±0.7	19.6±0.4	19.7±0.5
MCHC (g/dl)	34.4±0.6	35.3±0.9*	36.0±0.5**	32.6±0.5**	32.3±0.3	32.4±0.3	32.3±0.3	34.8±0.5**
PLT ($\times 10^3/\mu l$)	729.4±80.2	794.8±62.9	766.8±193.7	810.9±57.1*	768.6±79.3	817.5±86.2	771.1±50.6	891.4±151*
Reticulocyte (%)	1.2±0.1	1.2±0.2	1.1±0.3	1.1±0.2	1.1±0.1	1.2±0.2	1.1±0.1	1.2±0.2
PT (sec)	14.7±1.3	14.9±1.1*	14.6±0.6	14.9±1.1*	14.7±0.8	14.8±1.0	14.1±1.0	14.8±0.5
APTT (sec)	20.3±2.7	21.9±2.0	21.1±5.0	18.2±2.5	22.1±6.4	20.6±1.8	21.1±2.6	65.6±43.4*
WBC ($\times 10^3/\mu l$)	10.1±3.7	9.6±2.4	10.3±2.6	7.1±3.8	10.1±2.9	9.4±1.8	10.2±2.6	11.3±2.7
Neutrophil								
Band (%)	4.0±1.0	3.6±1.3	4.0±1.2	3.5±1.1	4.8±1.1	4.9±1.2	4.7±1.3	4.3±1.0
Segmented (%)	6.6±1.3	5.7±1.4	5.8±0.9	6.1±1.3	7.3±1.3	6.9±1.6	6.7±1.6	6.5±1.7
Eosinophil (%)	0.5±0.4	0.5±0.5	0.5±0.3	0.6±0.5	0.4±0.3	0.4±0.3	0.3±0.3	0.4±0.3
Basophil (%)	0.07±0.1	0.07±0.1	0.03±0.1	0.07±0.1	0.07±0.1	0.00±0.0	0.03±0.1	0.07±0.1
Lymphocyte (%)	84.8±2.4	86.7±2.7	85.5±2.2	86.5±2.0	85.2±2.3	83.9±3.0	84.0±2.1	85.1±1.4
Monocyte (%)	4.1±1.0	3.5±1.0	4.0±0.9	3.3±2.6	3.9±1.1	3.9±1.3	4.2±1.1	3.6±1.0

Values are mean±S.D.

Significantly different from the control group at *P < 0.05 or **P < 0.01.

Table 3. Serum biochemical analysis of rats injected intravenously with Hyrubicin ID6105 for 4 weeks

Sex	Male				Female			
Dose (mg/kg)	0	0.04	0.2	1.0	0	0.04	0.2	1.0
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
Parameters								
ALT (U/l)	58.2±17.8	47.7±2.3	49.1±12.6	42.8±9.0*	46.9±11.8	40.4±6.9	42.8±7.5	35.4±6.2*
AST (IU/l)	180.4±42.7	153.3±18.2	143.4±22.2*	122.8±20.4**	208.7±48.7	174.6±26.7	176.7±16.7	155.4±23.7**
ALP (IU/l)	495.5±68.7	466.0±112.7	445.9±64.3	296.5±77.3**	318.2±110.6	279.6±66.7	286.6±36.9	245.9±24.3
TG (mg/dl)	87.1±22.9	96.6±25.9	83.9±22.2	90.5±19.6	57.3±11.5	36.6±5.9**	46.4±10.5*	31.9±8.0**
Cholesterol (mg/dl)	90.2±22.1	79.8±16.4	69.9±15.1	75.9±16.4	110.1±9.0	100.4±12.9	103.8±9.5	98.7±13.0*
Glucose (mg/dl)	160.5±23.7	150.3±28.1	130.7±44.9	150.3±24.4	147.1±33.8	103.8±17.3**	111.0±15.9**	108.2±21.4**
T-protein (g/dl)	8.2±0.9	7.7±1.1	7.0±0.9**	6.7±0.5**	8.5±1.5	6.9±0.6**	7.4±0.6	6.4±0.3**
Albumin (g/dl)	4.9±0.5	4.7±0.4	4.3±0.3**	4.1±0.3**	5.2±0.7	4.3±0.4**	4.8±0.5	4.2±0.2**
BUN (mg/dl)	29.1±4.9	28.3±5.5	24.0±7.0	18.3±2.9**	22.2±5.9	18.1±2.5	17.0±3.9*	16.3±2.2*
CK (U/l)	1411.4±493	1146.3±255	1038.4±240	903.0±332*	2044.7±470	2163.2±370	2066.6±228	1914.4±386
Creatinine (mg/dl)	0.61±0.14	0.62±0.09	0.55±0.05	0.49±0.06*	0.44±0.16	0.43±0.66	0.21±0.07**	0.20±0.07**
T-bilirubin (mg/dl)	0.26±0.11	0.23±0.13	0.16±0.07*	0.13±0.05**	0.25±0.11	0.20±0.13	0.20±0.09	0.21±0.13
GGT (U/l)	0.77±0.6	0.60±0.5	0.40±0.5	3.00±1.3**	2.02±0.8	1.53±0.8	1.57±0.8	2.20±1.2
LDH (U/l)	3109.4±1027	2920.2±571	2599.8±463	2021.6±798*	1801.1±390	1797.2±257	1824.0±397	1934.4±267
A/G ratio	1.5±0.2	1.6±0.3	1.6±0.2	1.5±0.1	1.6±0.2	1.7±0.1	1.9±0.3*	1.9±0.2*
P (mg/dl)	9.5±1.0	9.7±1.2	9.4±1.0	8.5±0.7*	9.1±1.4	7.5±0.7**	7.7±0.6*	8.1±0.6
Calcium (mg/dl)	11.4±1.2	11.3±1.4	10.3±1.5	9.9±1.0**	9.0±1.4	8.0±0.7	9.4±0.7	8.1±0.5
Na (mmol/l)	125.3±16.3	129.0±16.2	128.7±27.9	116.2±16.6	124.4±15.5	137.2±7.8*	130.5±6.1	132.8±7.5
K (mmol/l)	4.5±0.6	4.6±0.4	4.6±0.8	3.9±0.5*	4.1±0.6	4.7±0.5*	4.5±0.4	4.6±0.6
Cl (mmol/l)	89.4±10.6	91.6±11.9	91.0±19.6	81.3±11.0	94.7±10.6	103.7±5.7*	97.6±3.5	96.2±5.1

Values are mean±S.D.

Significantly different from the control group at *P < 0.05 or **P < 0.01.

암컷의 경우에는 1.0 mg/kg 투여군의 Hct치($P < 0.05$)와 MCV치($P < 0.01$)의 유의한 감소가 인정되었으나, MCHC 치($P < 0.01$)와 PLT치($P < 0.01$)에서는 유의한 증가가 인정되었다. 또한, 0.2 mg/kg 투여군에서는 RBC치($P < 0.01$)와 Hgb치의 유의한 증가가 인정되었다($P < 0.05$). 혈액 응고시간에 있어서 1.0 mg/kg 투여군의 APTT치에서 유의한 증가를 나타냈다($P < 0.05$). 백혈구와 망상적혈구 백분율에서는 암·수 모든 군에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

6. 혈액생화학적 검사소견

Table 3에 나타난 것처럼 수컷의 경우, 1.0 mg/kg 투여군에서 대조군에 비하여 ALT($P < 0.05$), T-protein($P < 0.01$), albumin($P < 0.01$), BUN($P < 0.01$), creatinine kinase($P < 0.05$), creatinine($P < 0.05$), T-bilirubin($P < 0.01$), LDH ($P < 0.05$), AST($P < 0.01$), ALP($P < 0.01$) 및 calcium치 ($P < 0.01$)에서 유의한 감소가 나타났으나, GGT치에서는 유의한 증가가 나타났다($P < 0.01$)(Table 3). 전해질 측정

Table 4. Absolute and relative organ weights of rats injected intravenously with Hyrubicin ID6105 for 4 weeks

Absolute weight (g) Relative weight (%)	Male				Female			
	0 mg/kg	0.04 mg/kg	0.2 mg/kg	1.0 mg/kg	0 mg/kg	0.04 mg/kg	0.2 mg/kg	1.0 mg/kg
Brain (g)	1.89±0.09	1.98±0.09	1.98±0.10	1.94±0.09	1.84±0.07	1.89±0.07	1.88±0.10	1.92±0.09*
(%)	0.61±0.06	0.65±0.05	0.64±0.06	0.76±0.05**	0.92±0.05	0.95±0.05	1.00±0.08*	1.10±0.07**
Thymus (g)	0.57±0.12	0.47±0.12	0.49±0.10	0.50±0.14	0.48±0.07	0.50±0.08	0.47±0.06	0.40±0.08**
(%)	0.18±0.04	0.15±0.03*	0.16±0.04	0.20±0.06	0.24±0.03	0.25±0.04	0.25±0.03	0.23±0.04
Heart (g)	1.06±0.10	0.99±0.09	0.99±0.07	0.88±0.09**	0.82±0.09	0.79±0.06	0.75±0.08	0.67±0.07**
(%)	0.34±0.03	0.33±0.02	0.32±0.03	0.35±0.02	0.41±0.03	0.40±0.01	0.39±0.02	0.38±0.03
Lung (g)	1.65±0.18	1.63±0.10	1.63±0.20	1.90±0.29*	1.19±0.12	1.30±0.10*	1.24±0.16	1.35±0.15*
(%)	0.53±0.05	0.54±0.05	0.53±0.09	0.75±0.10**	0.59±0.06	0.66±0.05*	0.66±0.11	0.77±0.09**
Liver (g)	9.54±0.88	9.10±0.88	9.00±0.77	7.65±0.58**	6.34±0.67	6.30±0.76	5.48±0.54**	5.25±0.50**
(%)	3.09±0.20	3.00±0.16	2.90±0.26	3.00±0.14	3.15±0.21	3.02±0.25	2.88±0.14**	3.00±0.21
Spleen (g)	0.87±0.15	0.75±0.16	0.71±0.12*	0.56±0.06**	0.64±0.08	0.71±0.13	0.64±0.13	0.48±0.03**
(%)	0.28±0.04	0.25±0.04	0.23±0.04*	0.22±0.02**	0.32±0.03	0.36±0.06	0.34±0.05	0.27±0.02**
Kidney (g) L.	1.24±0.15	1.15±0.09	1.28±0.18	1.04±0.08**	0.79±0.08	0.78±0.06	0.75±0.08	0.65±0.21
(%)	0.40±0.04	0.38±0.02	0.41±0.07	0.41±0.02	0.39±0.02	0.39±0.02	0.39±0.02	0.38±0.12
(g) R.	1.23±0.12	1.18±0.11	1.30±0.20	1.04±0.07**	0.78±0.08	0.80±0.06	0.77±0.07	0.72±0.09
(%)	0.40±0.03	0.39±0.03	0.42±0.07	0.41±0.03	0.39±0.02	0.40±0.02	0.40±0.02	0.41±0.04
Adrenal gland (g×10) L.	0.34±0.07	0.28±0.06*	0.29±0.07	0.28±0.05*	0.37±0.06	0.40±0.07	0.36±0.05	0.32±0.05
(%×10)	0.11±0.02	0.09±0.02	0.09±0.02	0.11±0.02	0.18±0.02	0.20±0.04	0.19±0.02	0.19±0.03
(g×10) R.	0.34±0.08	0.28±0.06	0.35±0.06	0.28±0.07	0.34±0.11	0.36±0.05	0.37±0.05	0.35±0.07
(%×10)	0.11±0.03	0.09±0.02	0.11±0.02	0.11±0.03	0.17±0.05	0.18±0.03	0.20±0.03	0.20±0.04
Thyroid gland (g×10) L.	0.10±0.03	0.12±0.03	0.12±0.07	0.09±0.02	0.09±0.02	0.10±0.03	0.10±0.03	0.09±0.02
(%×10)	0.03±0.01	0.04±0.01	0.04±0.02	0.03±0.01	0.04±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01	0.05±0.01
(g×10) R.	0.10±0.02	0.10±0.03	0.11±0.04	0.10±0.03	0.09±0.02	0.09±0.03	0.10±0.02	0.08±0.03
(%×10)	0.03±0.01	0.03±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.05±0.02	0.05±0.01	0.05±0.02
Pituitary gland (g×10)	0.11±0.02	0.13±0.03	0.13±0.02*	0.10±0.02	0.12±0.02	0.13±0.03	0.11±0.02	0.12±0.04
(%×10)	0.036±0.01	0.042±0.01	0.043±0.01*	0.040±0.01	0.059±0.01	0.067±0.02	0.058±0.01	0.067±0.02
Submaxillary gland (g)	0.56±0.07	0.60±0.13	0.56±0.05	0.45±0.07**	0.44±0.03	0.41±0.05	0.40±0.05	0.35±0.06**
(%)	0.18±0.02	0.20±0.04	0.19±0.01	0.18±0.03	0.22±0.20	0.21±0.02	0.21±0.03	0.20±0.03
Testis or ovary (g) L.	1.65±0.16	1.67±0.13	1.73±0.10	1.65±0.10	0.07±0.01	0.08±0.01	0.07±0.01	0.06±0.01
(%)	0.54±0.06	0.55±0.03	0.56±0.06	0.65±0.04**	0.03±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.00
(g) R.	1.66±0.14	1.70±0.17	1.68±0.21	1.65±0.11	0.07±0.02	0.07±0.01	0.07±0.01	0.06±0.01
(%)	0.54±0.06	0.56±0.03	0.55±0.09	0.65±0.04**	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01
Epididymis (g) L.	0.47±0.06	0.50±0.09	0.50±0.05	0.42±0.03*				
(%)	0.15±0.02	0.17±0.03	0.16±0.02	0.16±0.01				
(g) R.	0.47±0.06	0.49±0.09	0.50±0.05	0.41±0.04*				
(%)	0.15±0.02	0.16±0.03	0.16±0.02	0.16±0.02				
Prostate gland (g)	0.67±0.23	0.59±0.16	0.55±0.20	0.38±0.11**				
(%)	0.22±0.08	0.20±0.06	0.18±0.06	0.15±0.04*				
Uterus (g)					0.45±0.10	0.53±0.17	0.49±0.13	0.52±0.19
(%)					0.23±0.06	0.26±0.09	0.26±0.06	0.30±0.11

L : left, R : right.

Values are mean±S.D. (n = 10).

Significantly different from the control group at * $P < 0.05$ or ** $P < 0.01$.

에서는 potassium치에서 유의한 감소가 나타났다($P < 0.05$). 0.2 mg/kg 투여군에서는 T-protein($P < 0.01$), albumin($P < 0.01$), T-bilirubin($P < 0.05$) 및 AST치($P < 0.05$)에서 유의한 감소가 나타났다. 암컷의 경우에는 1.0 mg/kg 투여군에서 대조군에 비하여 ALT($P < 0.05$), TG($P < 0.01$), glucose($P < 0.01$), T-protein($P < 0.01$), albumin($P < 0.01$), BUN($P < 0.05$), creatinine($P < 0.01$), AST($P < 0.01$), cholesterol($P < 0.05$) 및 phosphorous치에서 유의한 감소가 나타났으나($P < 0.05$), A/G ratio에서는 유의한 증가가 나타났다($P < 0.05$). 0.2 mg/kg 투여군에서는 TG($P < 0.05$), glucose($P < 0.01$), BUN($P < 0.05$), creatinine($P < 0.01$) 및 phosphorous 치에서 유의한 감소가 나타났으나($P < 0.05$), A/G ratio에서는 유의한 증가가 나타났다($P < 0.05$). 0.04 mg/kg 투여군에서는 TG($P < 0.01$), glucose($P < 0.01$), T-protein($P < 0.01$), albumin($P < 0.01$) 및 phosphorous치($P < 0.01$)에서 유의한 감소가 나타났다. 전해질분석에 있어서 암컷의 경우 0.04 mg/kg 투여군의 sodium($P < 0.05$), potassium($P < 0.05$) 및 chloride치($P < 0.05$) 모두에서 대조군에 비해 유의한 증가가 인정되었다.

7. 부검소견 및 장기중량 변화

모든 생존동물의 부검시 육안적 소견에 있어서 암·수

1.0 mg/kg 투여군에서 비장의 현저한 위축과 0.2 mg/kg 투여군에서 비장의 경도의 위축이 관찰되었고, 암컷, 1.0 mg/kg 투여군의 가슴샘의 위축소견이 관찰되었다. 그 외의 동물에서는 약물의 영향으로 보여지는 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

장기중량변화에서 수컷의 경우, 절대중량에 있어서 1.0 mg/kg 투여군은 대조군에 비해 좌·우측 부고환($P < 0.05$), 전립샘($P < 0.01$), 심장($P < 0.01$), 간장($P < 0.01$), 비장($P < 0.01$), 좌·우측 신장($P < 0.01$), 좌측 부신($P < 0.05$) 및 턱밀샘($P < 0.01$)에서 유의한 감소가 인정되었고, 폐장에서는 유의한 증가가 인정되었다($P < 0.05$) (Table 4). 상대중량에서는 전립샘 및 비장에서는 유의한 감소가 인정되었으나($P < 0.05$), 좌·우측 고환($P < 0.01$), 뇌($P < 0.01$) 및 폐($P < 0.01$)에서는 유의한 증가가 인정되었다. 0.2 mg/kg 투여군에서는 절대중량 및 상대중량 모두에서 비장의 유의한 감소와 뇌하수체의 유의한 증가가 인정되었다($P < 0.05$). 0.04 mg/kg 투여군에서는 좌측 부신의 절대중량과 가슴샘의 상대중량에서 유의한 감소가 인정되었다($P < 0.05$). 암컷의 경우, 절대중량에서 1.0 mg/kg 투여군은 대조군에 비해 뇌 및 폐장에서 유의한 증가가 인정되었으나($P < 0.05$), 가슴샘($P < 0.01$), 심장($P < 0.01$), 간장($P < 0.01$), 비장($P < 0.01$) 및 턱밀샘($P < 0.01$)에서 유의한 감소가 인정되었다. 상대중량에서는 1.0 mg/kg 투여군의 뇌와

Table 5. Histopathological findings of rats injected intravenously with Hyrubicin ID6105 for 4 weeks

Organs	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	0.04	0.2	1.0	0	0.04	0.2
	Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Kidney									
Cell infiltration in interstitial tissue		1	1	2	1	1	0	1	0
Vacuolation of renal tubules		0	0	0	1	0	0	1	0
Liver									
Microgranuloma		1	1	2	3	1	0	1	4
Cell infiltration in Glisson's sheath		1	0	1	2	2	1	1	3
Vacuolization of hepatocytes		0	1	0	0	0	0	0	0
Heart									
Degeneration of cardiac muscle		0	0	0	6	0	0	1	5
Cell infiltration in interstitial tissue		0	0	0	2	0	0	0	0
Lung									
Slight thickening of alveolar wall		1	0	1	2	0	0	1	3
Thymus									
Atrophy of thymic medulla and decrease in the number of lymphocytes		0	0	0	2	0	0	0	5
Testes									
Degeneration of seminiferous tubules and decrease in the number of spermatocytes		0	0	0	5	-	-	-	-
Spleen									
Atrophy of white pulp and decrease in the number of lymphocytes		0	0	0	7	0	0	0	8
Bone marrow									
Decrease in the number of myeloid cells and fatty infiltration		0	0	0	7	0	0	0	6

폐장($P < 0.01$)에서 유의한 증가가 인정되었으나($P < 0.01$), 비장에서는 유의한 감소가 인정되었다($P < 0.01$). 0.2 mg/kg 투여군의 절대장기중량에선 간장에서 유의한 감소가 인정되었으나($P < 0.01$), 상대중량에서는 뇌의 유의한 증가($P < 0.05$) 및 간장의 유의한 감소가 인정되었다($P < 0.01$). 0.04 mg/kg 투여군에서는 절대 및 상대장기중량 모두에서 폐장의 유의한 증가가 인정되었다($P < 0.05$).

8. 병리조직학적 소견

Table 5에서 나타난 것처럼 신장 뇨세관 간질의 세포침윤은 수컷 1.0 mg/kg 투여군(1/10), 0.2 mg/kg 투여군(2/10), 0.04 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)에서, 암컷 0.2 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)에서 관찰되었다. 신장 뇨세관의 공포형성은 수컷 1.0 mg/kg 투여군(1/10) 및 암컷 0.2 mg/kg 투여군(1/10)에서 나타났다. 간장의 sinusoid 내에 소육아종형성(microgranuloma) 소견은 수컷 1.0 mg/kg 투여군(3/10), 0.2 mg/kg 투여군(2/10), 0.04 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)에서, 암컷 1.0 mg/kg 투여군(4/10), 0.2 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)에서 관찰되었다. Glisson's sheath에 경도의 세포침윤은 수컷 1.0 mg/kg 투여군(2/10), 0.2 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)에서, 암컷 1.0 mg/kg 투여군(3/10), 0.2 mg/kg 투여군(1/10), 0.04 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(2/10)에서 관찰되었다. 간세포의 경도의 공포화는 수컷 0.04 mg/kg 투여군(1/10)에서만 관찰되었다. 심장조직상에서는 대조군에 비해 심근세포에 경도의 변성소견이 수컷 1.0 mg/kg 투여군(6/10), 암컷 1.0 mg/kg 투여군(5/10) 및 0.2 mg/kg 투여군(1/10)에서 나타났고, 심장의 간질에 세포침윤은 수컷 1.0 mg/kg 투여군(2/10)에서만 나타났다(Figs. 3 및 4). 폐장의 폐포벽 비후는 수컷 1.0 mg/kg 투여군(2/10), 0.2 mg/kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)에서 나타났다.

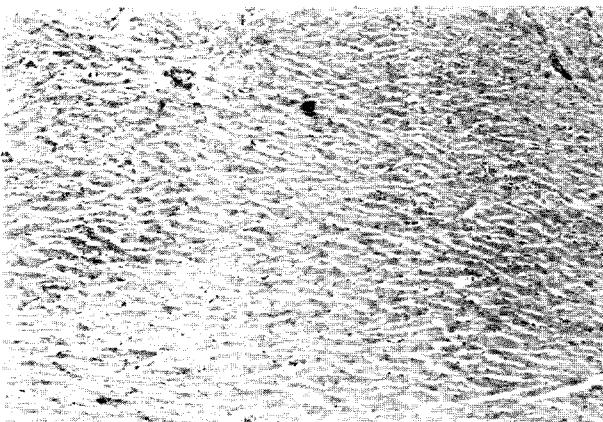


Fig. 3. Photomicrograph of the heart of a male control rat. There is no abnormal changes (H&E, $\times 100$).

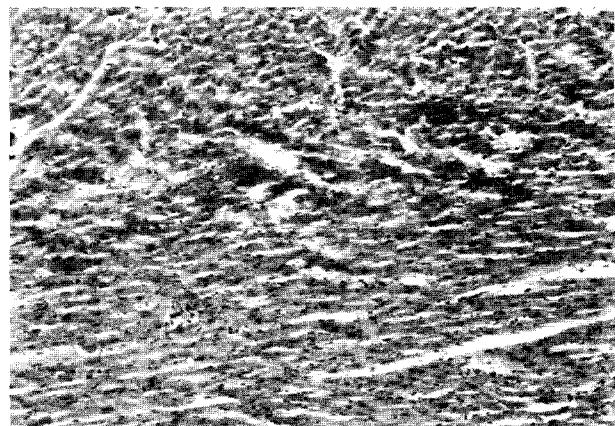


Fig. 4. Photomicrograph of the heart of a male rat injected intravenously with 1.0 mg/kg/day of Hyrubicin ID6105 for 4 weeks. Degenerative changes are observed (H&E, $\times 100$).

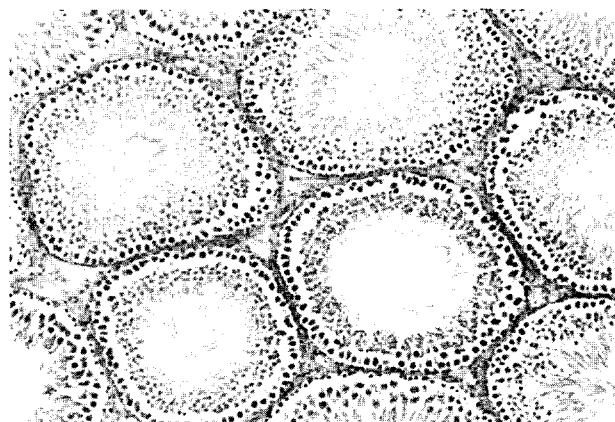


Fig. 5. Photomicrograph of the testis of a male control rat. Normal structure and mature spermatozoa are seen in the lumen of seminiferous tubules (H&E, $\times 100$).

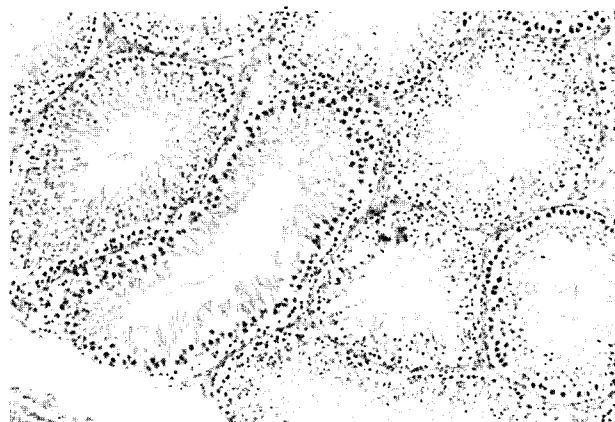


Fig. 6. Photomicrograph of the testis of a male rat injected intravenously with 1.0 mg/kg/day of Hyrubicin ID6105 for 4 weeks. Degenerative and necrotic changes are observed (H&E, $\times 100$).

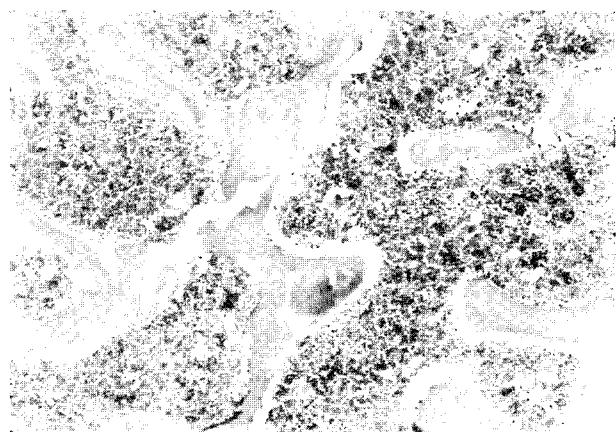


Fig. 7. Photomicrograph of the femur bone marrow of a male control rat. There is no abnormal changes (H&E, $\times 100$).

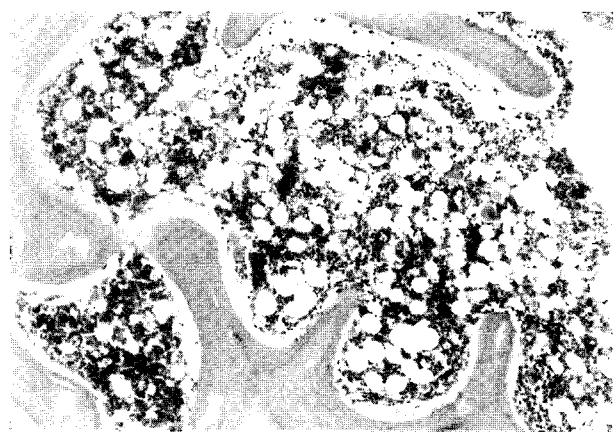


Fig. 8. Photomicrograph of the femur bone marrow of a male rat injected intravenously with 1.0 mg/kg/day of Hyrubicin ID6105 for 4 weeks. Note reduced cellularity and fatty infiltration (H&E, $\times 100$).

kg 투여군(1/10) 및 대조군(1/10)과 암컷 1.0 mg/kg 투여군(3/10) 및 0.2 mg/kg 투여군(1/10)에서 관찰되었다. 가슴샘의 위축 소견은 수컷 1.0 mg/kg 투여군(2/10) 및 암컷 1.0 mg/kg 투여군(5/10)에서 나타났다. 고환조직상에서는 대조군에 비해 정세관의 변성과 정자세포수 감소가 1.0 mg/kg 투여군(5/10)에서 관찰되었다(Figs. 5 및 6). 비장의 위축 소견은 수컷 1.0 mg/kg 투여군(7/10) 및 암컷 1.0 mg/kg 투여군(8/10)에서 관찰되었다. 골수조직상에서는 대조군에 비해 골수세포수의 감소와 지방침착이 수컷 1.0 mg/kg 투여군(7/10) 및 암컷 1.0 mg/kg 투여군(6/10)에서 관찰되었다(Figs. 7 및 8). 그러나 그 밖의 장기에 있어서 특기할만한 이상소견은 관찰되지 않았다.

IV. 고 찰

본 연구에서는 일동제약(주)에서 새롭게 개발한 항암제

ID6105에 대한 안전성 평가의 일환으로 반복투여시 발현될 수 있는 독성을 질적·양적으로 평가하기 위하여 4주 반복 정맥투여 독성시험을 식품의약품 안전청고시 제 1999-61호 “의약품 등의 독성시험기준(1999년 12월 22일 제정)”에 준하여 실시하였다.

시험결과 ID6105 투여에 의한 영향으로 판단되는 변화로는 체중증가억제, 혈소판수의 증가, glucose, 혈중 단백질 및 알부민양의 감소, 비장, 가슴샘 및 간장의 위축, 심근과 고환 정세관의 변성, 정자세포수의 감소 등으로 요약되었으며, 이러한 변화는 고용량군인 1.0 mg/kg 투여군에서 특징적으로 나타났다. 시험기간중 암·수 1.0 mg/kg 투여군 모두에서 투여 1~2주부터 유의한 체중증가억제가 관찰되었으나, 폐사동물은 없었으며, 특기할만한 임상증상도 관찰되지 않았다. 혈액학적 검사에 있어서 수컷의 1.0 mg/kg 투여군 및 암컷 0.2 mg/kg 투여군의 RBC에서 대조군에 비해 유의성 있는 증가를 나타냈지만, 암컷 1.0 mg/kg 투여군 및 수컷 0.2 mg/kg 투여군에서는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않고, 그 범위 또한 정상범위내에 있어 약물투여에 의한 영향이 아닌 것으로 판단되었다. WBC치에서 수컷의 경우 1.0 mg/kg 투여군이 대조군에 비해 감소하였으나 통계학적으로는 유의한 변화를 나타내지 않았고, PLT치는 1.0 mg/kg 투여군 암·수 모두에서 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다. 이와 같은 결과는 WBC의 유의한 증가는 관찰되지 않았지만 감소되는 경향을 보여 동일 계 항암제 DA-125의 아급성 독성시험 결과와 일치되는 것으로 나타났다(이 등, 1993). 또한, DA-125의 단회투여시 혈소판수가 일시적 감소를 나타나는 것에 반해 본 실험에서 나타난 PLT치의 증가는 반복투여시에 나타날 수 있는 anthracycline계 약물의 혈액독성에 대한 보상성의 증가로 해석된다. 혈액생화학적 검사에 있어서 암컷의 모든 ID6105 투여군에서는 glucose의 감소가 인정되었고, 수컷 1.0 mg/kg 투여군의 총 단백질과 0.2 mg/kg 및 1.0 mg/kg 투여군의 알부민치의 유의한 감소가 인정되었으며, 암컷 0.04 mg/kg 투여군 및 1.0 mg/kg 투여군 모두에서 총 단백질과 알부민치의 유의한 감소가 인정되었다. 그 외에 ALT, AST 등에서 유의한 감소 또는 증가가 인정되었으나 대부분 정상범위 내의 변화였고, 또한 측정치들이 표적장기의 독성지표를 나타내는 높은 항목치와는 달리 대부분이 대조군보다 낮은 수준으로 관찰되었으며, 암·수간의 상관성과 용량의존적인 경향도 관찰되지 않아 약물의 영향으로 보이는 유의한 변화로는 인정되지 않았다.

시험에서 나타난 ID6105의 반복투여시의 표적장기로는 가슴샘, 고환, 비장, 골수 및 간장을 들 수 있는데, 이는 ID6105는 다른 항암제와 같이 세포분화 및 성장이 빠른 세포들에 작용(Kim 등, 1999)하여 이 세포들의 분열을 억제하거나 또는 괴사시켜 주된 독성을 빌현하는 것으로 추

측되며, 간장의 위축과 기능장해로 단백질의 합성이 감소하는 것으로 여겨진다. 한편, 1.0 mg/kg 투여군의 심장의 병리조직학적 검사에서 형태학적 변화로는 심근세포의 경도의 변성(11/20)과 일부 수컷에서 심근 간질세포의 세포 침윤(2/10)이 관찰되었다. 향후 심장의 미세 독성변화를 보다 확실히 밝히기 위해 기능적 독성변화 측정을 위한 심전도 검사를 병행할 필요성이 있다고 생각된다(Combs와 Acosa, 1990). 또한 분화가 빠른 조직중의 하나인 소화관 점막의 병리조직학적 검사에서는 특기할만한 이상을 관찰할 수 없었고, 혈변, 수양성 설사 등 임상증상도 관찰되지 않아 반복투여시 소화관점막에 대한 ID6105의 독성은 조혈기계, 생식기계에 비해 상대적으로 미약한 것으로 판단되었다. 그 외에 신장, 간장 및 폐장 등에서 관찰된 대부분의 소견들은 반복 정맥투여 독성시험에서 자주 유발되는 자연발생적인 병변 또는 우발적인 병변으로서 암·수산발적으로 나타났고, 또한 용량의존적으로 관찰되지 않았으며, 대조군에서도 고르게 관찰되어 ID6105 정맥투여에 의한 독성 변화는 아닌 것으로 사료되었다.

이상의 결과로부터 일동제약(주) ID6105의 4주간의 반복 정맥투여 독성시험을 SD 랫드의 암·수를 이용하여 실시한 결과 용량의 증가에 따라 골수, 가슴샘 및 비장 등의 조혈기계와 고환 등의 생식기계와 같이 비교적 세포분화가 빠른 조직에 주된 독성이 나타나는 것으로 확인되었으며, 임상적용을 위해서는 용량 및 투약기간의 설정에 신중을 기해야 할 것으로 여겨진다.

감사의 글

본 연구는 일동제약(주)보건복지부 보건의료기술개발사

업)의 지원에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 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.
- Combs, A.B. and Acosta, D. (1990): Toxic mechanisms of the heart, A review, *Toxicol. Pathol.*, **18**, 583-896.
- 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 Juchan, M.R. (1985): The embryotoxicity of adriamycin in rat embryos *in vitro*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **80**, 155.
- Kim, J.C., Kim, K.H. and Chung, M.K. (1999): Testicular cytotoxicity of DA-125, a new anthracycline anticancer agent in rats, *Reprod. Toxicol.*, **13**, 391-397.
- 백남기, 안병옥, 이순복, 김원배, 양중익, 渡邊俊彥 (1993): 새로운 항암성 항생물질 DA-125의 심장독성에 대한 평가, 한국응용약물학회지, **1**, 9-19.
- 강종구, 정연복, 장호송 (2002): 신규항암제 Hyrubicin 개발 연구, 신기능생물소재기술개발사업 보고서.
- 식품의약품안전청 (1999): 의약품 등의 독성시험기준, 식품의약품안전청고시 제1999-61호, pp. 42-45, pp. 74-76.
- 이순복, 백남기, 안병옥, 김옥진, 강경구, 이철용, 김원배, 양중익 (1993): 새로운 Anthracycline 항암제 DA-125의 텗드에서의 아급성독성연구, 응용약물학회지, **2**, 226-235.