

랫드와 마우스에서 *cis*-Malonato[(4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II)(SKI 2053R)의 급성독성에 관한 연구

강경선 · 신동진 · 조재진 · 김형욱 · 김배환 · 이영순

서울대학교 수의과대학 공중보건학교실

ACUTE TOXICITY OF *cis*-MALONATO[(4*R*,5*R*)-4,5-BIS (AMINOMETHYL)-2-ISOPROPYL-1,3-DIOXOLANE] PLATINUM(II)(SKI 2053R) IN RATS AND MICE

Kyung-Sun Kang, Dong-Jin Shin, Jae-Jin Cho, Hyoung-Ook Kim,
Bae-Hwan Kim and Yong-Soon Lee

College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon, 441-744, Korea

(Received November 12, 1992)

(Accepted December 29, 1992)

ABSTRACT: *cis*-Malonato[(4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane] platinum(II) (SKI 2053R), an antitumor platinum complex, was selected for clinical evaluation on the basis of its experimental antitumor and toxicologic profiles in preclinical studies. These studies were performed to obtain information on its toxic signs, organs which are mainly affected, and to estimate its lethality in mice and rats given SKI 2053R through two routes of administration. In male and female rats given a single intragastrical dose of SKI 2053R, we estimated that LD₅₀ values were over 3.00 g/kg, respectively. In male and female mice given a single intragastrical dose of SKI 2053R, we estimated that LD₅₀ values were 2.44 g/kg and 1.59 g/kg, respectively. In a single intraperitoneal dose of SKI 2053R, we determined that LD₅₀ values of male and female rats were 227 mg/kg and 182 mg/kg, and those of male and female mice were 198 mg/kg and 207 mg/kg, respectively. In gross and histopathological examinations on dead animals, we found that kidney and liver were mainly affected.

Key Words: *cis*-Malonato[(4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum (II) (SKI 2053R), Acute toxicity, Rats, Mice

서 론

1972년 cisplatin (*cis*-dichlorodiammineplatinum(II))이 미국 National Cancer Institute(NCI)에서 실시한 임상시험에서 고환암이나 난소암 등을 치료하는데 매우 유용하다는 것이 판명되어 현재 항암제로서 널리 사용되고 있다 (Higby 등, 1974; Bruckner 등, 1979; Zubrod, 1980). 이와 같은 항암성에도 불구하고 cisplatin은 임상사용시 신장, 위장관, 골수에 상당한 독성을 나타내는 등 부작용이 많았다(Von Hoff, 1979). 따라서 국내외에서는 이러한 cisplatin의 부작용을 줄이면서 항암성이 뛰어난 백금 유도체를 개발하려는 연구가 진행되고 있다. 이러한 연구의 일환으로 (주)선경인더스트리가 기존의 백금유도체들 보다 독성이 비교적 적고 항암성이 월등히 뛰어난 *cis*-malonato[(4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II)(SKI 2053R)를 세계최초로 개발하여 이 물질의 임상시험에 앞서 국립보건안전연구원 예규 제 10호 (1988. 10. 29) “의약품 등의 독성시험기준”에 따라 전임상시험의 일환으로 이 물질이 독성을 일으키는 표적장기를 알아보고 랫드와 마우스에서 LD₅₀를 결정하기 위하여 본 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

시험물질

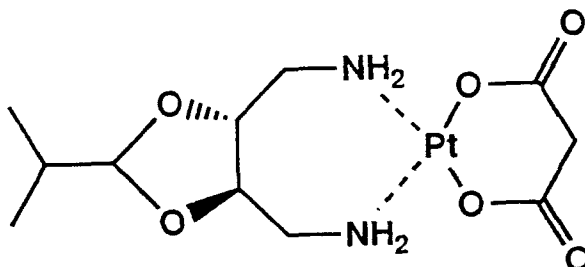
(주)선경인더스트리가 개발한 platinum 유도체 항암제인 *cis*-malonato[(4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II) (SKI 2053R, NSC D644591)를 사용하였으며, 화학구조는 Text-Figure 1과 같다.

실험동물 및 사육환경

5주령의 ICR 마우스와 Sprague Dawley(SD) 랫드를 서울대학교 실험동물 사육장에서 구입하여 동물 입수 후 약 1주일간 시험을 실시하는 동물실에서 순화시켰으며, 순화기간 중 일반 상태를 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 사용하였다.

본 시험은 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%, 환기 회수 10~12회/hr, 조명시간(07:00~19:00), 조도 150~300 Lux로 설정된 서울대학교 수의과대학 소동물실험실(1동 본관 1호실)에서 실시하였다. 순화기간 및 시험기간 중에 랫드는 polycarbonate 상자(26×42×18 cm, 명진기계제작)에 5마리/사육상자로 사육하였다. 마우스는 polycarbonate 상자(20×26×13 cm, 명진기계제작)에 5마리/사육상자로 사육하였다. 사육상자에는 시험번호, 동물번호 및 투여량을 기입한 tag을 붙였다 (Kang과 Lee, 1992).

사료는 실험동물용 고형사료(제일사료 주식회사)를 자유섭취시켰으며, 음수는 상수도수를 자유섭취시켰다.



Text-Figure 1. The structure of *cis*-malonato[(4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II)(SKI 2053R).

투여량 및 시험군의 구성

투여량 설정에 있어서 경구 투여시험은 corn oil에 현탁투여시킬 수 있는 최대용량인 3 g/kg b.w.를 최고투여용량으로 하여 공비 1.5로 5개 투여용량군을 마우스와 랫드에 두었으며, 복강내 투여시험은 마우스에서 최고투여용량 413 mg/kg b.w.와 랫드에서 430 mg/kg b.w.로 각각 1.5 공비로 6개 용량군을 예비실험을 통하여 결정하였다.

군 분리 및 동물식별은 랫드, 마우스 모두 순화기간중에 건강하다고 판단된 동물을 체중측정하여 평균 체중에 가까운 개체들이 골고루 들어가도록 무작위법으로 군분리를 하였다. 동물개체식별은 피모색소 마킹법과 tag 표시법으로 하였다(Kang과 Lee, 1991).

시험물질의 투여

분말상태인 시험물질을 경구투여시에는 corn oil에 현탁시켜 쏬데(sonde)를 이용하여 위내로 1회 투여하였으며, 복강내 투여시는 0.5% sodiumcarboxymethyl cellulose (CMC) 용액에 현탁시켜 24-25G 1회용 주사기로 복강내에 1회 투여하였다.

투여액량의 산출은 투여직전에 체중을 기준으로 하여 투여액량을 산출하였으며, 투여액량이 경구투여시는 10 g 당 0.2 ml/을, 복강내 투여시는 0.1 ml/이 넘지 않게 일정한 액량으로 시험물질의 각 농도가 들어가게 조절하여 투여 액량을 결정하였다.

관찰 및 검사항목

- 1) LD₅₀치
- 2) 임상증상 및 사망의 관찰; 투여당일은 투여후 6시간까지 매 시간마다 일반상태를 관찰하였고, 투여 다음날부터 14일까지는 매일 1회씩 일반상태의 변화, 중독 증상 및 사망동물의 유무를 관찰하였다.
- 3) 체중변화; 모든 동물에 대하여 투여직전과 투여후 7일과 부검직전인 14일에 3회 체중을 측정하였다.
- 4) 관찰종료후 부검소견; 관찰기간 종료후 에테르로 마취한후 방혈치사하여 내부장기의 육안적 이상 유무를 상세히 관찰하였다.
- 5) 사망한 동물에 대한 병리조직 소견; 10% 중성 포르말린액에 고정후 4~5 μm 파라핀 절편을 만들어 hematoxylin & eosin 염색을 한후 광학현미경하에서 관찰하였다.

통계학적 방법

LD₅₀ 산출은 Computer Program Pharmacologic Calculation System(Version 4.1)을 이용하여 Litchifield & Wilcoxon I법에 의해 계산하였다.

결 과

LD₅₀치

본 시험 물질의 경구 투여시 LD₅₀는 암수 랫드에서 최고용량 (3 g/kg b.w.)으로 투여하여도 5마리중 1마리만 사망하여 최고용량(3 g/kg b.w.) 이상일 것으로 추정된다. 이러한 추정 이유는 본 시험에서 사용한 최고용량(3 g/kg b.w.) 이상은 현탁하여 투여시킬 수 없으므로 그 이상의 용량은 제조할 수 없기 때문이다. 마우스는 랫드보다 더 민감하여 암수에서 각각 1.59 g/kg b.w.과 2.44 g/kg b.w.이었다. 한편, 복강내 투여시에는 랫드의 LD₅₀ 값은 암컷에서 182 mg/kg b.w., 수컷에서 227 mg/kg b.w.이었으며, 마우스의 LD₅₀는 암컷은 207 mg/kg b.w.과 수컷은 198 mg/kg b.w.이었다.

Table 3. Mortality of male and female SD rats treated intraperitoneally with SKI 2053R

Sex	Dose (mg/kg)	Hours after treatment						Days after treatment														Final mortality			
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14				
Male	430	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4/5
	287	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5
	191	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1/5	
	127	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1/5	
	85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
Female	430	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5	
	287	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4/5	
	191	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3/5	
	127	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	85	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	

Table 4. Mortality of male and female ICR mice treated intraperitoneally with SKI 2053R

Sex	Dose (mg/kg)	Hours after treatment						Days after treatment														Final mortality		
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
Male	413	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5
	275	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	4/5
	183	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2/5
	122	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
Female	413	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5/5
	275	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4/5
	183	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/5	
	122	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	54	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

임상증상

경구 및 복강내 투여한 랫드와 마우스의 암수 모두에서 특이적인 임상 증상을 관찰할 수 없었다. 그러나 사망한 동물들은 모두 죽기 하루전에 움직임이 완만하고 호흡이 빠른 증상을 나타내다가 사망하였다.

체중변화

랫드와 마우스의 모든 투여군에서 유의한 변화를 관찰하지 못하였다(Table 5, 6, 7, 8).

육안적 부검 소견

암컷 및 수컷 랫드에 SKI 2053R을 위내 투여시, 암컷 랫드 1마리가 대장이 심하게 종대되고, 암적색을 띠고 있는것이 관찰되었을 뿐 다른 장기에서는 육안적으로는 아무런 이상을 관찰하지 못하였다. SKI 2053R을 암수의 마우스에 위내로 투여하였을 때, 모든 투여군에서 육안적인

Table 5. Body weights of male and female SD rats treated intragastrically with SKI 2053R

Sex	Days after treatment	Dose (g/kg)				
		3.00	2.00	1.33	0.89	0.59
Male	0	124.35± 16.10 (5) ^a	125.11± 15.23 (5)	125.78± 12.15 (5)	126.84± 13.30 (5)	126.15± 12.61 (5)
	7	125.12± 20.05 (4)	132.11± 10.35 (4)	130.26± 22.39 (5)	140.20± 15.69 (5)	146.29± 13.15 (5)
	14	142.34± 20.23 (4)	154.57± 12.94 (4)	151.47± 6.50 (5)	157.40± 12.84 (5)	168.23± 19.37 (5)
Female	0	116.84± 8.73 (5)	116.02± 8.89 (5)	116.10± 8.85 (5)	116.26± 9.22 (5)	116.32± 9.31 (5)
	7	112.88± 15.89 (4)	110.43± 17.23 (4)	124.43± 17.08 (5)	147.30± 15.26 (5)	131.18± 22.11 (5)
	14	136.82± 23.61 (4)	159.55± 8.15 (4)	141.50± 20.16 (5)	150.40± 13.62 (5)	165.15± 11.72 (5)

Values are expressed as mean± S.D.

a; no. of animals examined.

Table 6. Body weights of male and female ICR mice treated intragastrically with SKI 2053R

Sex	Days after treatment	Dose (g/kg)				
		3.00	2.00	1.33	0.89	0.59
Male	0	20.66± 1.97 (5) ^a	20.66± 1.98 (5)	20.78± 2.15 (5)	20.84± 2.31 (5)	21.00± 2.61 (5)
	7	20.15± 5.55 (2)	21.73± 4.98 (3)	23.93± 2.95 (4)	20.24± 3.28 (5)	22.58± 1.34 (5)
	14	22.95± 5.15 (2)	26.48± 6.56 (3)	29.78± 7.47 (4)	24.40± 4.03 (5)	21.30± 3.65 (5)
Female	0	18.58± 2.01 (5)	18.62± 2.05 (5)	18.62± 2.14 (5)	18.62± 2.20 (5)	18.72± 2.28 (5)
	7	15.40 (1)	18.03± 4.00 (2)	17.64± 3.37 (3)	20.46± 3.79 (5)	21.32± 2.23 (5)
	14	— (0)	22.35± 4.25 (2)	20.77± 0.94 (3)	19.66± 4.65 (5)	22.22± 4.62 (5)

Values are expressed as mean± S.D.

a; no. of animals examined.

이상을 관찰하지 못하였다(Table 9, 10).

SKI 2053R을 암수의 랫드에 복강내 투여하였을 때, 중간용량 이상으로 투여한 군(430, 287, 191 mg/kg b.w.)에서 사망한 랫드 신장의 절단면은 피질부위가 창백하여 수질부위와 경계가 확실하였으며(Figure 1), 최고용량 투여한 암수 랫드의 간장표면에 자적색의 모자이크양 무늬가 관찰되었다. 한편, 마우스에서는 육안적인 이상을 관찰할 수 없었다(Table 11, 12).

사망동물에 대한 병리조직 검사 소견

복강내로 SKI 2053R을 투여한 후 사망한 모든 랫드 및 마우스에서 신장의 병변이 두드러지게

Table 7. Body weights of male and female SD rats treated intraperitoneally with SKI 2053R

Sex	Days after treatment	Dose (mg/kg)					
		430	287	191	127	85	57
Male	0	124.82 ± 16.20 (5) ^a	125.50 ± 15.91 (5)	124.50 ± 15.45 (5)	125.22 ± 15.49 (5)	126.38 ± 16.06 (5)	127.10 ± 15.84 (5)
	7	183.40 (1)	– (0)	126.22 ± 9.87 (5)	135.82 ± 26.45 (5)	159.68 ± 23.80 (5)	177.04 ± 22.36 (5)
	14	182.35 (1)	– (0)	137.40 ± 25.31 (4)	163.45 ± 30.30 (4)	176.82 ± 28.50 (5)	199.26 ± 24.83 (5)
	0	114.72 ± 11.63 (5)	115.06 ± 10.80 (5)	115.42 ± 10.04 (5)	115.00 ± 9.71 (5)	115.32 ± 9.15 (5)	115.64 ± 9.59 (5)
	7	– (0)	123.20 (1)	105.97 ± 34.63 (3)	156.24 ± 9.97 (5)	135.80 ± 4.77 (5)	146.38 ± 5.20 (5)
	14	– (0)	139.00 (1)	177.10 ± 11.24 (2)	170.58 ± 10.38 (5)	150.82 ± 8.78 (5)	168.62 ± 2.80 (5)

Values are expressed as mean ± S.D.

a; no. of animals examined

Table 8. Body weights of male and female ICR mice treated intraperitoneally with SKI 2053R

Sex	Days after treatment	Dose (mg/kg)					
		413	275	183	122	81	54
Male	0	19.86 ± 2.54 (5) ^a	20.00 ± 2.43 (5)	20.24 ± 2.19 (5)	20.36 ± 2.18 (5)	20.50 ± 2.10 (5)	20.60 ± 1.97 (5)
	7	– (0)	23.31 ± 2.59 (3)	23.89 ± 5.51 (3)	24.21 ± 3.95 (5)	24.59 ± 6.21 (5)	24.31 ± 3.15 (5)
	14	– (0)	19.21 (1)	19.36 ± 3.70 (3)	22.16 ± 4.30 (5)	21.66 ± 3.68 (5)	22.70 ± 1.68 (5)
	0	18.20 ± 2.11 (5)	18.32 ± 2.04 (5)	18.44 ± 1.95 (5)	18.50 ± 2.00 (5)	18.52 ± 1.98 (5)	18.58 ± 2.01 (5)
	7	– (0)	15.70 (1)	16.26 ± 2.01 (5)	19.64 ± 2.88 (5)	19.12 ± 1.10 (5)	21.40 ± 2.32 (5)
	14	– (0)	17.14 (1)	18.04 ± 2.49 (4)	19.44 ± 4.68 (5)	18.14 ± 2.61 (5)	22.96 ± 2.83 (5)

Values are expressed as mean ± S.D.

a; no. of animals examined

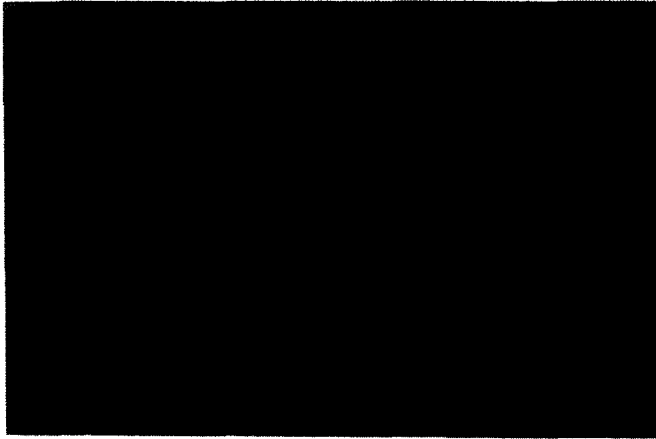


Figure 1. The autopsy finding of kidney in rats intraperitoneally given SKI 2053R (191 mg/kg). The cortex of kidney was pale and distinguished from medullar zone of that.

Table 9. Autopsy findings of male and female SD rats treated intragastrically with SKI 2053R

		Dose(g/kg)									
		3.00		2.00		1.33		0.89		0.59	
Fate		tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd
No. of Animals	Male	4	1	4	1	5	0	5	0	5	0
	Female	4	1	4	1	5	0	5	0	5	0
Male											
	NAD	5		5		5		5		5	
Female											
	NAD	5		4		5		5		5	
	Large intestine: hemorrhage and edema	0		1		0		0		0	

tk: Terminal killed.

fd: Found dead.

NAD: No abnormality detected.

나타났는데, 신세뇨관의 심한 괴사와 변성이 관찰되었으며(Figure 2, 3), 이러한 병변은 특히 피질부위중 수질과 피질 경계부터 피질의 중간부위까지의 세뇨관들이 가장 심하게 손상된 것이 관찰되었다(Figure 4). 사망한 모든 동물의 신세뇨관의 관강내에는 이따금씩 분홍색의 균질한 물질로 차 있는 것이 관찰되었다. 한편, 사망한 동물의 간장에서는 핵이 다소 부동성인 것이 관찰되었으며, 유동(sinusoid)의 확장이 관찰되었다(Figure 6). 또한 랫드의 비장에서만 관찰되는 소견으로 백수(white pulp) 변연부의 괴사가 관찰되었다(Figure 5).

경구로 SKI 2053R을 투여한 랫드 및 마우스 중 사망한 동물의 조직병리학적 소견은 다음과 같다. 간장은 유동의 확장이 관찰되었으며, 신장의 병변은 복강내 투여군에서와 마찬가지로 신세뇨관의 심한 괴사 및 변성이 관찰되었다(Figure 7). 한편, 랫드 중 1마리가 대장의 충출혈 및 장점막의 괴사와 염증세포의 침윤이 관찰되었으며, 점막하직의 수종이 관찰되었다.

Table 10. Autopsy findings of male and female ICR mice treated intragastrically with SKI 2053R

Fate		Dose(g/kg)									
		3.00		2.00		1.33		0.89		0.59	
		tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd
No. of Animals	Male	2	3	3	2	4	1	5	0	5	0
	Female	0	5	2	3	3	2	5	0	5	0
Male		5		5		5		5		5	
Female		5		5		5		5		5	

tk: Terminal killed.

fd: Found dead.

NAD: No abnormality detected.

Table 11. Autopsy findings of male and female SD rats treated intraperitoneally with SKI 2053R

Fate		Dose (mg/kg)											
		430		287		191		127		85		57	
		tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd
No. of Animals	Male	1	4	0	5	4	1	4	1	5	0	5	0
	Female	0	5	1	4	2	3	5	0	5	0	5	0
Male		0		3		5		5		5		5	
Adrenal gl.: congestion		2		0		0		0		0		0	
Kidney: pale		3		0		0		0		0		0	
swelling		0		2		0		0		0		0	
congestion		1		0		0		0		0		0	
Liver: mosaic appearance		1		0		0		0		0		0	
Female		0		2		3		5		5		5	
Adrenal gl.: congestion		1		0		0		0		0		0	
Kidney: pale		3		0		1		0		0		0	
swelling		2		0		0		0		0		0	
congestion		1		3		1		0		0		0	
Liver: mosaic appearance		2		0		0		0		0		0	
Spleen: atropy		1		0		0		0		0		0	

tk: Terminal killed.

fd: Found dead.

NAD: No abnormality detected.

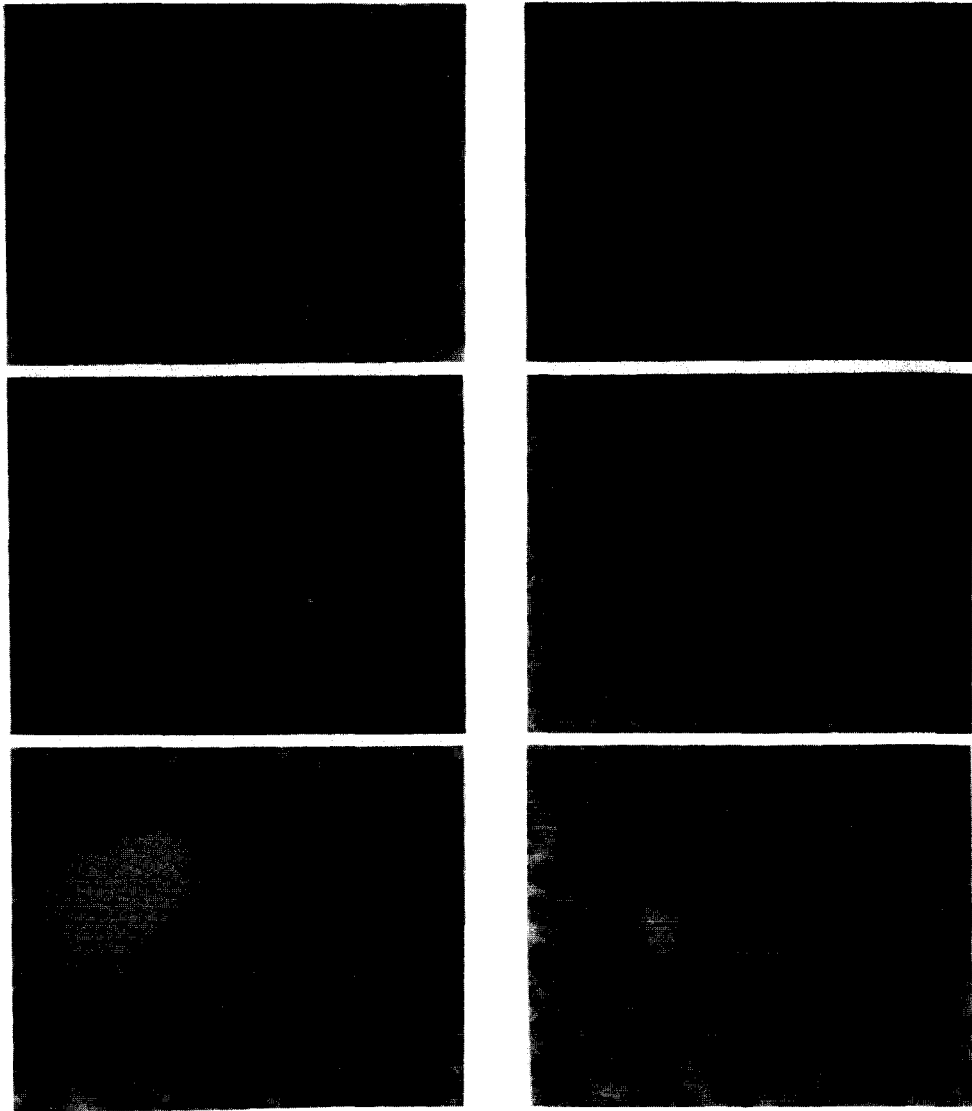


Figure 2. The kidney of female rats intraperitoneally given SKI 2053R (430 mg/kg). Severe tubular necrosis and degenerations were observed. H & E, $\times 250$.

Figure 3. The kidney of female mice intraperitoneally given SKI 2053R (413 mg/kg). Severe tubular necrosis and degenerations were observed. H & E, $\times 250$.

Figure 4. Histopathological finding of Figure 1. Tubular damage between corticomedullary junction and midcortical area was more severe than that of any other site. H & E, $\times 250$.

Figure 5. The spleen of male rats intraperitoneally given SKI 2053R (430 mg/kg). The necrosis of white pulp was observed. H & E, $\times 250$.

Figure 6. The liver of male mice intragastrically given SKI 2053R (3 g/kg). Sinusoidal dilatations were observed. H & E, $\times 250$.

Figure 7. The kidney of female mice intragastrically given SKI 2053R (3 g/kg). Severe tubular necrosis and degenerations were observed. H & E, $\times 250$.

Table 12. Autopsy findings of male and female ICR mice treated intraperitoneally with SKI 2053R

		Dose (mg/kg)											
		413		275		183		122		81		54	
Fate		tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd	tk	fd
No. of Animals	Male	0	5	1	4	3	2	5	0	5	0	5	0
	Female	0	5	1	4	4	1	5	0	5	0	5	0
Male													
	NAD	5		5		5		5		5		5	
Female													
	NAD	5		5		5		5		5		5	

tk: Terminal killed.

fd: Found dead.

NAD: No abnormality detected.

고찰 및 결론

SKI 2053R의 마우스(ICR)와 랫드(SD)에서의 복강투여 및 경구투여에 의한 급성독성을 알아보기 위하여 본 시험을 실시하였다. 본 시험 물질의 경구투여시 LD₅₀는 암수 랫드에서 최고용량(3 g/kg b.w.)을 투여하여도 5마리중 1마리만 사망하여 최고용량(3 g/kg b.w.) 이상일 것으로 추정된다. 그 이유는 본 시험에서 사용한 최고용량(3 g/kg) 이상은 현탁투여시킬 수 없었기 때문이다. 마우스는 랫드보다 더 민감하여 암수에서 각각 1.59 g/kg과 2.44 g/kg 이었다. 한편, 복강내 투여시에는 랫드의 LD₅₀는 암컷은 182 mg/kg이며 수컷은 227 mg/kg이었으며, 마우스의 LD₅₀는 암컷은 207 mg/kg이고 수컷은 198 mg/kg이었다.

랫드와 마우스에서 사망율은 모두 용량의존적인 것이 관찰되었으나 SKI 2053R을 복강내 투여한 수컷 랫드에서 최고용량 투여군(430 mg/kg)은 5마리중 4마리는 죽고 1마리가 살아 남았으나 그 바로 아래용량(287 mg/kg)에서는 5마리 모두 사망하였다. 이러한 현상은 각 동물간의 개체차라고 생각되어지며, 전체적으로 볼때 용량의존적으로 사망하였다고 사료된다.

본 시험에서 시험물질의 투여경로를 임상투여경로와 같은 정맥내 투여를 채택하지 않고 복강내 투여를 채택한 이유는, 본 시험물질이 saline에 최대로 녹일 수 있는 양이 80 mg/kg b.w. (체중 10 g당 0.2 ml 투여기준) 정도로 이 용량으로서는 본 급성독성시험의 LD₅₀를 구하기가 어려우므로 용해성이 좋은 1,2-propylene glycol 등과 같은 여러가지 용매를 사용하는 방법을 강구하였으나, 용매자체의 독성이 문제되는가 하면, 많은 용량을 녹일 수 있는 적절한 용매를 발견치 못하였다. 따라서 용액상태가 아닌 현탁액 상태로도 투여가 가능한 복강내 투여경로를 채택하여 CMC에 현탁시켜 투여하였다.

사망한 동물에 대해서 사망한 랫드와 마우스의 조직병리학적 검사는 본 시험물질이 랫드와 마우스에서 신장의 세뇨관에 심한 손상을 주며, 간장에도 중등도의 손상을 주는 것으로 사료되며, 비장의 괴사, 특히 백수의 변연 부위가 가장 많이 손상을 받는 것으로 생각된다. 또한, 경구 투여한 암컷 랫드에서 1마리가 대장의 출혈과 수종이 관찰되었으나 용량의존적이 아니므로 SKI 2053R에 의한 병변이라고 생각할 수 없고, 다른 요인에 의한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

Bruckner, H.W., Cohen, C.J., Gusberg, S.B. (1979): Chemotherapy of ovarian cancer

- with adriamycin(ADM) and *cis*-platinum(DDP) (Abstract C-204), Proc. ASCO, **17**, 287.
- Higby, D.J., Wallace, H.J., Albert, D.J., Holand, J.F. (1974): Diamminodichloro-platinum; a phase I study showing responses in testicular and other tumors, *Cancer*, **33**, 1219-1225.
- Kang, K. S. and Lee, Y.S. (1991): Acute toxicity of bovine somatotrophin-sustained release(BST-SR) in rats and mice, *Kor. J. Food Hygiene*, **6**, 185-189.
- Kang, K.S. and Lee, Y.S. (1992): Acute and subacute toxicity of PDT-Hepa in rats and mice, *Environmental Mutagens & Carcinogens*, **12-1**, 1-14.
- Von Hoff, D.D., Schilsky, R., Reichert, C.M. (1979): Toxic effects of *cis*-dichlorodiammineplatinum(II) in man, *Cancer Treat. Rep.*, **63**, 1527-1531.
- Zubrod, C.G. (1980): The fifth Myron Karon memorial lecture. The cure of cancer by chemotherapy-reflections on how it happened. *Med. Pediatr. Oncol.*, **8**, 107-114.
- 국립보건안전연구원 예규 제 10 호 (1988): 의약품 등의 독성시험기준.