

## 악성 종양 환자에서 새로운 Anthracycline 유도체; DA-125의 제 1 상 및 약동학 연구

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 연세암센터<sup>2</sup>, 서울대학교 약학대학<sup>3</sup>, 동아제약 연구소<sup>4</sup>

노재경<sup>1,2</sup> · 라선영<sup>1,2</sup> · 이종인<sup>1,2</sup> · 이경희<sup>1,2</sup> · 박준오<sup>1,2</sup>  
조재용<sup>1,2</sup> · 유내춘<sup>1,2</sup> · 정현철<sup>1,2</sup> · 김주항<sup>1,2</sup> · 민진식<sup>2</sup>  
김 병 수<sup>2</sup> · 이 명 겹<sup>3</sup> · 김 원 배<sup>4</sup> · 양 중 익<sup>4</sup>

= Abstract =

### A Phase I Clinical Trial and Pharmacokinetic Evaluation of DA-125(A Novel Anthracycline Derivative) in Advanced Cancer Patients

Jae Kyung Roh, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Sun Young Rha, M.D.<sup>1,2</sup>, Jong In Lee, M.D.<sup>1,2</sup>  
Kyung Hee Lee, M.D.<sup>1,2</sup>, Joon Oh Park, M.D.<sup>1,2</sup>, Jae Yong Cho, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>  
Nae Chun Yoo, M.D.<sup>1,2</sup>, Hyun Cheol Chung, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Joo Hang Kim, M.D.,  
Ph.D.<sup>1,2</sup> Jin Sik Min, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>, Byung Soo Kim, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>  
Myung Geol Lee, Ph.D.<sup>3</sup>, Won Bae Kim, Ph.D.<sup>4</sup>  
and Joong Ik Yang, Ph.D.<sup>4</sup>

Yonsei Cancer Center<sup>2</sup>, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>,  
Seoul National University College of Pharmacy<sup>3</sup>  
Research Laboratories, Dong-A Pharmaceutical Company<sup>4</sup>, Seoul, Korea

**Background:** DA-125 ((7-0-12.6-dioxy-2-fluoro-2-L-talopyranosyl)- adriamycinone-14-b-alaninate HCl), is a novel water soluble derivative of fluorinated doxorubicin. Our previous studies showed that DA-125 is more stable and effective than doxorubicin, especially to doxorubicin resistant tumor cell lines *in vitro* and *in vivo*. We initiated phase I clinical trial to evaluate the toxicities and the pharmacokinetics of DA-125 in advanced cancer patients.

**Method:** Advanced cancer patients who were refractory to the standard treatment with normal hepatic and renal functions were eligible after informed consent. Drug was administered intravenously for 5 minutes with initial starting dose of 20 mg/m<sup>2</sup>(10% of murine LD<sub>50</sub>). For each dose level, 3 patients were enrolled and the next increased dose was administered if there were no toxicities greater than WHO grade III. Blood, urine and bile (if possible) were collected for the pharmacokinetic evaluation.

**Result:** Twenty three patients were enrolled with 22 evaluable patients (3 at 20 mg/m<sup>2</sup>, 3 at 40 mg/m<sup>2</sup>, 3 at 60 mg/m<sup>2</sup>, 6 at 80 mg/m<sup>2</sup> and 7 at 100 mg/m<sup>2</sup> of DA-125). All treated patients did not suffer from life-threatening side effects. Hematologic alterations especially

neutropenia were major toxicities. Up to 60 mg/m<sup>2</sup> dose, toxicities greater than WHO grade II were not observed. At 80 mg/m<sup>2</sup> dose, one heavily pretreated patient developed grade III neutropenia. At 100 mg/m<sup>2</sup> dose, one patient developed grade IV thrombocytopenia without evidence of clinical bleeding and 2 patients showed grade III neutropenia. Grade I and II nausea and vomiting were observed at 80 mg/m<sup>2</sup> and 100 mg/m<sup>2</sup> dose level. Cardiac toxicities did not occur in any patient. DA-125 was rapidly hydrolyzed to M1(active metabolite), after IV administration. The plasma half life of M1 was 1.1~2.6 hours and that of M2 was 7.8~9.4 hours. The AUC of both metabolites were dose dependent(M1: 0.154~0.638 ug.hr/ml, M2: 0.684~3.07 ug.hr.ml). Urinary excretion of M1 was less than 1% of administered dose until 96 hours and that of M2 was 10~22%. In one patient with periauricular cancer, 52.3 % of the metabolites were excreted through bile.

**Conclusion:** The results of the present study demonstrated that DA-125 was well tolerable to the advanced cancer patients and 100 mg/m<sup>2</sup> was considered as maximally tolerated dose. We are planning the phase II trial on the basis of these results.

**Key Words:** DA-125, Phase I clinical trial, MTD, Pharmacokinetics

서 론

doxorubicin(Adriamycin, ADR)은 1970년대 개발된 anthracycline계 항암요법제로 악성 임파종, 급성백혈병, 유방암, 위암 등의 여러 악성 종양의 치료에 널리 사용되고있다<sup>1-9)</sup>. 오심, 구토, 골수억제, 탈모증 및 구내염 등의 부작용이 발생되나 대부분 가역적이고<sup>8-10)</sup>, 계속 반복 투여 후 발생할 수 있는 비가역적인 만성 심장독성<sup>10-12)</sup> 및 mdrl(multiple drug resistance 1) 유전자의 과다발현에 의한 다약제내성의 발현이 임상적으로 문제가 되고있다<sup>13-17)</sup>. 심장독성이 적고 항암력이 강화된 anthracycline 유도체를 개발하려는 연구 결과, Zorubicin(1981), Aclarubicin(1984), Epirubicin(1984), Mitoxantrone, Idarubicin(1990) 등이 개발되어 현재 임상에서 이용되고 있으나 아직도 만족할 만한 수준에 이르지 못하고 있다<sup>16-22)</sup>.

최근 anthracycline계 항암제의 항암력을 증강시키기 위한 방법의 하나로 당 부위에 불소원자를 도입하여 aglycone과 당의 결합을 안정화시킨 화합물; FT-ADM(fluorinated-adriamycin)이 합성되어, doxorubicin보다 우수한 항종양 효과를 나타내었으나 수용성이 낮아 임상 개발이 어려웠다<sup>23, 24)</sup>.

김등<sup>25)</sup>은 FT-ADM의 수용성을 높이기 위하여 14

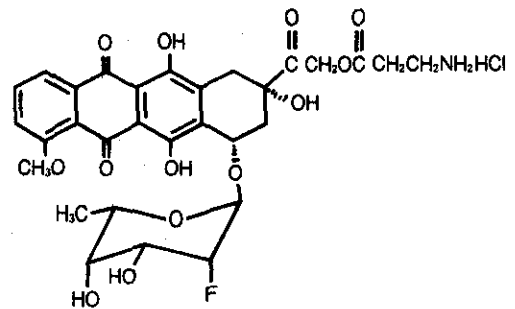


Fig. 1. Chemical structure of DA-125.

번 위치의 수산기에 다양한 아미노산들을 도입하여 수용성과 안정성을 향상시킨 물질들을 합성하여, 그 중 β-alanine을 결합시킨 DA-125 {(7-0-12,6-dioxy-2-fluoro-2-L-talopyranosyl)-adriamycinone-14-b-alaninate HCl}를 선별하였다(Fig. 1). DA-125의 *in vitro*, *in vivo* 전임상 시험상 doxorubicin에 비하여 우수한 항종양효과와 낮은 심독성이 증명되었다<sup>25-36, 51)</sup>.

이에 저자들은 진행암환자를 대상으로 DA-125의 안전성 및 부작용을 평가하고, 최대내약량(maximally tolerated dose, MTD)을 결정하며 약동학 연구를 시행하기 위한 제1상 임상연구를 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1) 연구대상

1994년 6월부터 1995년 1월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원, 연세 암센터에 내원한 진행암 환자를 대상으로 하였다.

연구적합 기준은 병리 조직학적으로 악성 고형암을 진단받고, 기존의 치료법으로 효과를 기대하기 어려운 진행암, 재발암 또는 전이암을 가진 환자로 연령은 15~70세, 환자의 수행상태는 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 기준 0~2, 최소 기대수명은 본 연구 참여시부터 최소 8주 이상이었다. 본 연구시행 4주 이내에 항암화학요법이나 방사선요법을 시행받은 적이 없고 anthracycline계의 항암제를 투여받은 기왕력이 없었다. 적절한 골수기능(백혈구 4000/mm<sup>3</sup> 이상, 혈소판 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup> 이상, 혈색소치 10g/dl 이상), 간기능(SGOT, SGPT가 정상 상한치의 1.5배 이하, 총 bilirubin이 2mg/dl 이하) 및 신기능(BUN/Cr이 정상 상한치의 1.5배 이하)을 가지며, 환자 자신 또는 친권자 자의에 의하여 연구참여 동의서에 서명한 환자를 대상으로 하였다.

감염증 또는 중대한 합병증이 있는 환자, 임신부나 수유중인 여성, 정신의학적 무능력, 중추신경계 전이 또는 간질발작이 있는 경우는 연구에서 제외하였다.

### 2) 임상 시험약

본 연구에 사용된 임상 시험약 DA-125는 동아제약 연구소에서 임상시험용으로 공급받아, 1 vial(50 mg)을 주사용 생리식염수 10 ml에 용해후 투여액량이 총 50 ml가 되도록 주사용 생리식염수와 혼합하여 상완정맥을 통해 분당 10 ml의 속도로 5분간에 걸쳐 정속주입하였다. DA-125는 동결건조품으로 실온에서 차광한 밀봉 용기에 보관하고 용해 후 신속히 사용하고 일단 조제한 잔액은 폐기하였다.

### 3) 연구 방법

(1) 치료 계획: 본 연구는 DA-125의 부작용, 최대내약량(maximally tolerated dose; MTD), 체내약물동태 및 부수적으로 함양효과를 평가하기 위한 제1상 연구로서 비무작위 시험으로 시행하였다. 임상시

험은 대상환자에게 본 임상연구에 대하여 설명하고 자의에 의한 서면 임상시험 승락서를 받은 후 시행하였다.

투여량은 mouse에 대한 10% 치사량(murine LD<sub>10</sub>)의 1/10에 해당하는 20 mg/m<sup>2</sup>을 초회 투여량으로 하여 Modified Fibonacci Scale에 의거하여 40, 60, 80, 100 mg/m<sup>2</sup>로 단계적으로 증량하였으며 동일한 환자에서 다음 용량으로의 증량은 시행하지 않았다. 동일 환자에서 시험약의 반복 효과를 평가하기 위하여 다음 주기에도 같은 용량으로 투여 후 임상양상을 관찰하였다.

각 용량당 최소 3명의 환자를 예정하였으며 임상시험 적합성 판정은 상세한 병력, 이학적 검사, 임상병리 검사, 방사선학적 검사 등을 시험개시 2주 이내에 시행하여 판정하였고 심장독성 평가를 위해 약물투여 전 1주 이내 및 투여 후 4주 이내에 RVG(radiionuclide ventriculography)를 시행하였다. 혈청 전해질, SMA-12, 소변검사, 심전도, PT/PTT 등은 약물투여 익일 및 이후 매주 시행하였고, Complete Blood Count 및 reticulocyte count는 이를 간격으로 시행하였으며 백혈구가 3,000/mm<sup>3</sup> 미만으로 감소할 경우는 3,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 회복될 때까지 매일 시행하였다. 종양 측정(optional)은 치료 후 3주에 시행하였다.

DA-125 투여에 따른 부작용 평가는 임상연구 기간 동안 계속 시행하였으며 평가는 WHO 독성기준에 의하여 Grade 0에서 IV까지로 분류하였고 첫번째 시험자를 적어도 3주간 관찰하여 부작용이 없을 경우 나머지 2명의 시험자를 추가하였다. 3명의 환자 모두에서 Grade III 이상의 독성이 관찰되지 않으면 다음 용량으로 증량하여 연구를 계속하였으며, 3명중 1명에서라도 Grade III 이상의 독성이 관찰되면 6명까지 동일 용량으로 연구를 계속하고 이 중 2명 이상에서 Grade III 이상의 독성이 관찰되면 본 연구를 종료하며 이때 관찰된 부작용을 약물사용 제한독성(dose limiting factor, DLF)이라 하고 이 용량을 최대내량(MTD)으로 정의하였다. 임상 권장량은 MTD의 전 단계 용량으로 정의하였다.

연구 진행과정 중 Grade IV 이상의 독성의 발현, ECOG 수행상태가 4로 된 경우, 환자가 치료를 계속하기를 거부한 경우, 질환이 급속하게 진행된 경우에

는 약물투여를 중단하고 연구를 종료하였다.

**(2) DA-125 약동학 연구:** 약동학 연구는 각 용량 단계별로 최소한 3명의 환자를 대상으로 실시하였으며, DA-125 투여 제 1, 2, 3, 4 일까지 시행하였다. 혈액은 투여전과 투여후 0, 5, 15, 30, 60분, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96시간에 대해 5 ml의 혈액을 heparinized tube에 채혈하였고 소변은 약물 투여전, 투여후 0~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~48, 48~72, 72~96시간에 채취하였다. 혈액은 채혈 후 30분 이내에 원심분리하여 혈청과 적혈구침전을, 소변은 배설량을 기록하고 동일 시간대의 소변을 잘 혼합한 후 원심분리된 30~40 ml의 소변을 -20°C에 보관하였다. 가능한 경우, 담즙을 소변과 같은 시간에 채취하였고, 담즙양을 기록하고 원심분리된 5 ml의 담즙은 -20°C에 보관하였다.

혈장, 뇨 및 담즙내의 대사체(M1, M2, M3, M4)의 농도 및 양을 HPLC법으로 측정하여 최대농도(Cmax), 최대농도시간(Tmax), Area under the curve(AUC, 혈중 농도하 곡선 면적), 반감기(T 1/2), 신장소율(renal clearance) 등의 parameter를 구하였다.

**결 과**

**1) 대상환자의 치료전 특성**

대상환자는 23예로 22예에서 평가 가능하였으며 1예는 약물투여 2주 후 추적 중단되었다. 평가 가능하였던 22예 중 남녀비는 12:10 이었고 연령분포는 24~69세까지로 중앙연령은 52세였다(Table 1). 대상 질환은 폐암이 7예, 직장 및 대장암이 3예, 비인강암이 4예, 악성 흑색종 및 위암이 각각 2예, 유방암, 담낭암 및 담도암, 선양낭성종양이 각각 1예씩이었다. 수행상태는 ECOG기준으로 0이 3예, 1이 13예, 2가 6예였다. 대상환자들중 19 예에서 이전에 항암화학요법을 받은 바 있었으며 기존의 통상적인 치료로는 효과가 없는 진행암 환자로서 모두 anthracycline계의 항암제를 투여받은 기왕력은 없었다. 이 중 항암화학요법만을 받은 경우 6예, 항암화학요법과 방사선 치료를 받은 경우 7예, 항암화학요법, 방사선 치료와 수술 모두 시행받은 환자 4예, 항암화학요법과 수술을 시행받은 환자 2예, 수술만 시행받은 환자가 3예이었다.

**Table 1. 대상환자의 특성**

대상환자수	22명
성별 남	12명
여	10명
연령	24~69세 (중앙연령: 52세)
운동능력(ECOG)	
0	3명
1	13명
2	6명
진단	
대장암(결장암, 직장암)	3명
위암	2명
폐암	7명
비인두암	4명
악성흑색종	2명
유방암	1명
담낭암	1명
담도암	1명
선양낭성종양	1명
과거치료력	
항암화학요법	6명
항암화학요법+방사선요법	7명
항암화학요법+수술	2명
수술+항암화학요법+방사선요법	4명
수술	3명

**2) DA-125의 부작용**

치료중 관찰된 주요 부작용은 오심, 구토 및 백혈구 감소, 혈소판 감소 및 빈혈 등의 골수 억제작용이었다(Table 2).

혈액학적 부작용은 일반적으로 용량의 증가와 함께 증가하는 경향을 보였는데 백혈구 감소증이 14예, 중성구 감소증이 11예, 혈소판 감소증이 5예, 빈혈이 8예에서 관찰되었고 이들 중 제 4단계의 환자 1예에서 Grade III의 백혈구 감소증 및 Grade IV의 중성구 감소증이 관찰되어 다시 3예의 환자를 대상으로 제 4 단계용량(80 mg/m<sup>2</sup>)으로 연구를 진행하여 더 이상 Grade III 이상의 부작용이 관찰되지않아 5단계인 100 mg/m<sup>2</sup>으로 증량하였다. 이들 5단계 7예의 환자에서 백혈구 감소증은 Grade I이 1예, Grade II가 1예, Grade III가 2예에서 관찰되었고, 혈소판 감소

Table 2. Side effects of DA-125 Administration(1st cycle)

	WHO toxicity Criteria(grade)					incidence	Total(%)
	I/II/III/IV	I/II/III/IV	I/II/III/IV	I/II/III/IV	I/II/III/IV		
	Dose of DA-125(mg/m <sup>2</sup> )						
	20	40	60	80	100		
No. of administered cycles	3	3	3	6	7		22
Leukopenia	1 0 0 0	0 2 0 0	1 1 0 0	1 3 1 0	4 1 2 0	7/7/3/0	17(77)
Neutropenia	0 0 0 0	1 1 0 0	1 0 0 0	1 2 0 1	2 1 2 0	5/4/2/1	12(55)
Thrombocytopenia	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 0	1 0 0 0	1 1 0 1	3/1/0/1	5(23)
Anemia	0 0 0 0	0 1 0 0	0 0 0 0	2 1 0 0	2 2 0 0	4/4/0/0	8(36)
Nausea & vomiting	0 0 0 0	0 2 0 0	1 1 0 0	2 3 0 0	3 0 0 0	6/6/0/0	12(55)
Mucositis	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0/0/0/0	0
Diarrhea	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0/0/0/0	0
AST/ALT elevation	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0/0/0/0	0
Bilirubin elevation	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1/0/0/0	1( 5)
Alopecia	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 0	2 1 0 0	2 0 0 0	5/1/0/0	6(27)
Fever	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0/0/0/0	0

증은 Grade I 1예, Grade II 1예에서 관찰되었고, 1예에서 Grade IV의 부작용이 관찰되었다. Grade IV 혈소판 감소증을 보인 1예는 14,000/mm<sup>3</sup>까지 감소되었으나 임상적으로 출혈성 경향은 관찰되지 않았다. 이전에 항암제나 방사선치료를 많이 받았던 환자들에서, 또한 DA-125의 용량이 증가함에 따라 백혈구 감소증의 빈도 및 정도가 증가하는 것을 관찰하였다. 백혈구 감소증을 보인 전 예에서 임상적으로 발열 및 감염의 증거는 없었으며, colony stimulating factor 등의 사용없이 약 투여후 10일에서 14일 경에 정상으로 회복되는 것을 관찰할 수 있었다. 오심과 구토는 전 22예중 55%인 12예에서 관찰되었고, 이중 Grade I이 6예, Grade II가 6예이었다. Grade II의 구토는 2단계에서 2예, 3단계에서 1예, 4단계에서 3예에서 관찰되었으나 진토제 투여없이 2일에서 3일 후 증상이 소실되었고, 제 1 단계(20 mg/m<sup>2</sup>)의 저용량에서는 한 예에서도 관찰되지 않았다. 이전의 항암제 투여시 구토증이 심했던 환자 및 용량이 증가함에 따라 오심과 구토의 발생빈도나 그 정도가 증가하는 양상을 나타내었으나 모두 특별한 조치없이 소실되었으며 치료에 지장을 주지는 않았다.

탈모증은 3단계에서 Grade I 1예, 4단계에서 Grade

I 2예, Grade II 1예, 5단계에서 Grade I이 2예에서 관찰되었다.

AST, ALT 등의 간 효소치수 증가는 1예에서도 관찰되지 않았고 bilirubin증가가 제 3 단계(60 mg/m<sup>2</sup>)의 1예에서 Grade I의 독성만이 관찰되었으나 다른 간기능의 이상없이, 특별한 조치없이 소실되어 anthracycline계 항암제의 주요 부작용의 하나인 간 독성의 개선을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

Anthracycline계 항암제의 주요 부작용의 하나인 심장독성도 ECG, RVG의 계속적인 검사결과 제 5 단계 용량(100 mg/m<sup>2</sup>)까지 한 예에서도 관찰되지 않았다. 특히 제 4 단계(80 mg/m<sup>2</sup>) 두 명의 환자에서 계속 불변의 항암효과를 나타내어 매 투여 직전 심장검사를 계속 시행하며 총 8회 투여가 가능하였다. 총 640 mg/m<sup>2</sup>이 투여되었으나 ECG, RVG 및 임상적으로 심장 기능의 이상은 관찰되지 않았다.

그 밖에 치료와 관련된 발열, 구내염, 설사, 신독성, 신경계독성 및 혈액응고 이상 등 DA-125의 치료에 따른 부작용은 관찰되지 않았으며, DA-125 투여에 의한 사망이나 생명을 위협을 줄 수 있는 중대한 부작용은 1예에서도 관찰되지 않았다.

Table 3. 인체에서 DA-125의 약물 동태 결과(Each value is mean of 3~6 patients)

Parameters	Dose of DA-125(mg/m <sup>2</sup> )				
	20	40	60	80	100
<b>M1</b>					
t <sub>1/2</sub> (hr)	1.12 ± 0.923	2.56 ± 0.223	2.19 ± 1.42	2.64 ± 0.603	1.74 ± 0.111
AUC(ug.hr/ml)	0.154 ± 0.030	0.317 ± 0.063	0.401 ± 0.043	0.504 ± 0.050	.638 ± 0.119
AUM(ug.hr/ml)	0.236 ± 0.178	0.680 ± 0.221	0.874 ± 0.586	1.48 ± 0.526	0.929 ± 0.187
MRT(hr)	1.41 ± 1.03	2.12 ± 0.405	2.14 ± 1.31	2.90 ± 0.843	1.46 ± 0.170
CL(ml/hr/kg)	3136 ± 550	3140 ± 502	3488 ± 843	3909 ± 516	3637 ± 926
Vd <sub>ss</sub> (ml/kg)	4518 ± 2470	6596 ± 1134	6277 ± 3756	10415 ± 3063	5343 ± 1833
Xu(0~96hr)(%)	0.47 ± 0.236	0.70 ± 0.243	0.405 ± 0.101	0.753 ± 0.233	0.517 ± 0.110
<b>M2</b>					
t <sub>1/2</sub> (hr)	8.51 ± 6.00	9.73 ± 2.05	9.37 ± 1.76	7.79 ± 1.38	8.05 ± 0.804
AUC(ug.hr/ml)	0.681 ± 0.50	1.19 ± 0.068	1.82 ± 1.21	3.07 ± 1.41	2.76 ± 0.794
Xu(0-96hr)(%)	15.4 ± 4.39	22.3 ± 4.92	10.1 ± 3.17	18.1 ± 5.51	14.6 ± 2.04

3) 최대 내약량

본 임상 시험에서는 제 1 단계에서 제 5 단계까지 약제용량을 증가하였다. 제 1 단계(20 mg/m<sup>2</sup>)에서 제 3 단계인 60 mg/m<sup>2</sup>까지는 Grade III 이상의 부작용이 관찰되지 않았으나 제 3 단계의 3환자 중, 1예에서 WHO Grade I의 경한 bilirubin 증가가 관찰되었고 1예에서 관찰된 nausea, vomiting도 WHO grading으로는 Grade II에 속하나 이전 단계에 비해 정도가 심하여, 정확한 toxicity 평가를 위해 다음 단계인 100 mg/m<sup>2</sup> 전에 한 단계를 추가하여 평가하기로 하였다. 제 4 단계인 80 mg/m<sup>2</sup>에서 처음 3명의 환자중 한 명에서 Grade III의 백혈구 감소증이 유발되어 세명의 환자를 추가 실험하였다. 이들 세명 모두에서 Grade III 이상의 부작용이 나타나지않아 다음 단계인 100 mg/m<sup>2</sup>으로 증량할 수 있었다. 100 mg/m<sup>2</sup>의 첫 환자에서 임상적인 출혈은 없었으나 Grade IV의 혈소판 감소증이 관찰되어 예상 3명의 환자에 3명을 추가하여 DA-125 투여 후 임상양상을 관찰하였다. 추가된 환자 중 비인두암 및 폐암 환자에서 Grade III의 백혈구 감소증이 관찰되어 더 이상의 증량은 하지않고 100 mg/m<sup>2</sup>이 DA-125의 최대 내약량으로 결정되었다. 그 당시 절제 불가능한 periampullary cancer(간췌관 팽대부암)로 t-tube

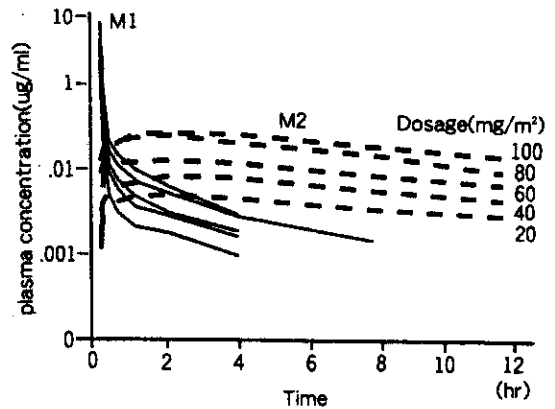


Fig. 2. Mean plasmas levels of M1 & M2 after IV administration of DA-125.

가 삽입된 환자 1예가 있었으며, 표준치료의 효과가 확실치 않은 상황에서 환자가 본 연구에 참여하기를 원하였고, 또한 본 약제가 전임상 연구 결과에서 알려진 바와 같이 biliary excretion 되는지 평가할 수 있는 여건이어서 제 5 단계에 추가하여 본 약제의 biliary excretion을 평가한 후 본 연구를 종료하였다. 본 임상 시험 결과 DA-125의 용량 제한 독성(dose limiting factor)은 골수 억제작용이었다.

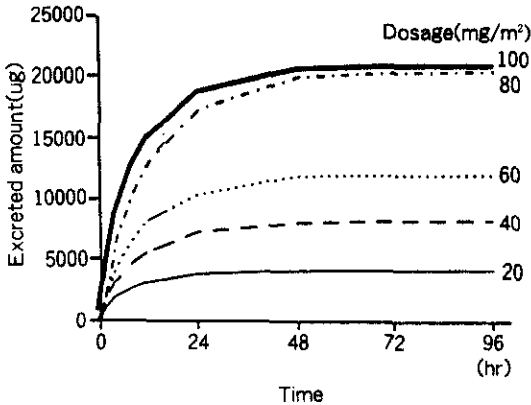


Fig. 3. Mean cumulative amount of metabolites of DA-125 excreted in urine.

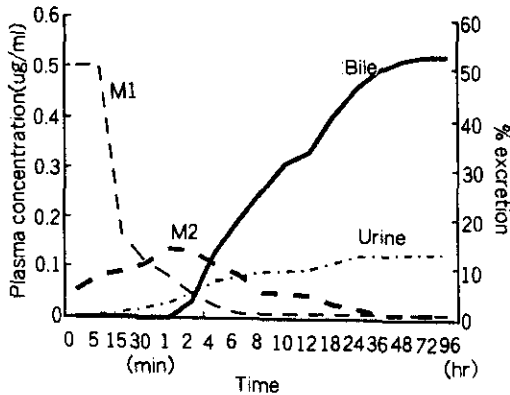


Fig. 4. Comparison of plasma concentration, urinary and biliary excretion of DA-125.

#### 4) 약물 동태

각 환자에서 관찰된 DA-125의 대사산물의 혈중 농도, 소변내 배설율등은 Table 3에 정리하였다. 결과에서 보듯이 DA-125는 인체에서 정맥주사 후 그 대사 산물인 M1과 M2로 급속히 가수분해(rapid hydrolysis)되며 선형 약동태(linear pharmacokinetics)를 보이는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). M1의 반감기는 1.1시간에서 2.6시간으로, M2의 반감기는 7.8시간에서 9.7시간으로 용량이 증가함에 따라 증가하는 양상을 보였다. 혈중 농도하 곡선면적은

Table 4. 함압효과

대상환자	22명
완전관해	0명
부분관해	1명
불 변	14명(63.6%)
진 행	7명(31.8%)

(AUC) 각 단계별로 M1은 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 (ug.hr/ml), M2는 0.7, 1.2, 1.8, 3.1, 2.8(ug.hr/ml)로 용량이 증가함에 따라 직선적 증가 양상을 보였다(Table 3). 소변으로의 배설율은 48시간 이후 plateau에 다달아 M1은 0.4~0.8%, M2는 10~22%가 소변으로 배설됨을 보였다(Table 3, Fig. 3). 5단계 (100 mg/m<sup>2</sup>) 환자군 중 periampullary cancer 환자에서 T-Tube 삽입된 상태에서 DA-125의 대사산물의 혈중농도와 소변과 담즙으로의 배설되는 정도를 관찰할 수 있었다. M1, M2의 혈중농도는 다른 100 mg/m<sup>2</sup> 환자군들과 같은 분포를 보임을 알 수 있었고 그 대사산물의 12.9%는 소변으로, 52.3%는 담즙으로 배설됨을 관찰하여 다른 anthracycline제제와 유사하게 분포 및 배설됨을 관찰할 수 있었다(Fig. 4).

#### 5) 함압 효과

모두 22명 환자중 1명에서 부분관해(partial response)를 나타내었으며 14명(63.6%)에서 불변(stable disease), 7명(31.8%)에서 진행성 병변(progressive disease)을 보였다(Table 4). 1단계에서는 2명의 불변, 1명의 진행 병변을 관찰하였으며, 2단계에서는 3명 모두 불변을 보였다. 3단계에서는 2명의 불변, 1명의 진행 병변을 관찰하였으며, 4단계에서는 5명의 불변, 1명의 진행 병변을 관찰하였고, 5단계에서는 3명에서 불변, 3명에서 진행 병변이 관찰되었고 경부 림프절 전이가 있는 악성 흑색종 1예에서는 경부림프절이 임상적으로나 CT scan상 6×4 cm에서 2×2.5 cm으로 감소하여 부분관해를 나타내었다(Fig. 5).

#### 고 찰

Adriamycin은 전세계적으로 많은 암종을 대상으로 널리 사용되는 양질의 함압제이지만<sup>1-3)</sup> 장기투약시

**Fig. 5.** Neck CT scan of malignant melanoma patient with PR. Left: pre-treatment, Right: post-treatment with DA-125 100 mg/m<sup>2</sup>.

높은 심장독성과 골수억제 및 약제내성으로 사용이 제한되고있으며<sup>8~17)</sup>, 이들을 극복하기 위한 많은 연구가 시도되고있다<sup>18~24)</sup>. DA-125는 이러한 기존의 Adriamycin의 부작용을 줄이기 위하여 동아제약(주) 연구소에서 개발한 Anthracycline계 항암성 항생물질의 일종으로, 암세포주 및 실험동물의 악성 종양에 대하여 현저한 항암작용이 있으며, 구조적 유사체인 adriamycin에 비하여 심장독성, 국소자극성 및 골수억제 등의 독성이 적다고 한다. DA-125는 다른 anthracycline계 약물과 마찬가지로 DNA에 작용하여 그에 따른 핵산합성 억제를 유발함으로써 그 작용을 나타낸다<sup>27)</sup>.

DA-125는 여러종류의 인체암 세포주에 대하여 Adriamycin에 비하여 1~5배의 우수한 *in vitro* 세포독성을 나타내었으며, 특히 다약제내성 세포주에 대해서는 400배까지의 높은 활성을 나타내었다<sup>25, 26)</sup>. *In vivo* 항암력에 있어서도 L1210 및 P388D1 mouse 백혈병에 대하여 Adriamycin에 비해 우수한 항종양 효과와 넓은 치료영역을 나타내었으며, 복강투여뿐 아니라 정맥투여의 경우에도 많은 치유에가

확인되었다<sup>25, 26)</sup>. 또한 mice 고형종양과 nude mice 에 이식한 인체암(유방암, 폐암, 대장암)에 대해서도 정맥투여에 의해 Adriamycin보다 높은 항종양효과를 나타내었으며, 특히 MX-1 인체유방암에 있어서는 치료예의 반수(3/6)에서 치유를 경험하였다<sup>25, 26)</sup>.

한편, 안정성에 있어서는 정맥투여시 mice, rat에 대한 LD<sub>100</sub>, LD<sub>50</sub> 값이 Adriamycin에 비하여 4~5 배 크고, dog에 있어서도 저독성의 경향을 나타내었으며, 이중 주된 독성은 백혈구 감소였다<sup>29, 30)</sup>. Hamster의 심전도에 미치는 영향, rat의 심전도, 적출심장 기능 및 심근조직에 미치는 영향, 그리고 rat의 심근조직에서의 지질과산화에 미치는 영향 등에 대한 실험결과를 바탕으로 평가할 때 DA-125의 심장독성은 Adriamycin에 비해 현저히 적은 것으로 확인되었다<sup>31, 32)</sup>.

본 임상시험은 새로운 anthracycline계 항종양성 항생제의 일종인 DA-125의 제 1상 임상시험으로서 가장 중요한 연구 목표는 이 약제의 인체내 최대 내약용량(MTD)을 결정하여 이후 제 2상 또는 제 3상 임상시험에서 사용될 약제의 용량을 결정하는데 있었다.



본 시험은 DA-125를 인체에 처음 투여하는 것이므로 대상환자의 안전성을 최대한 보장하기 위하여 초기용량을 전 임상연구의 생쥐에서 얻은 LD<sub>10</sub> 값인 200 mg/m<sup>2</sup>의 1/10에 해당하는 20 mg/m<sup>2</sup>로 정하였으며 용량의 증가는 일반적으로 항암제의 제1상 임상시험에서 사용되고 있는 Modified Fibonacci법을 사용하였다.

### 1) DA-125의 부작용

DA-125의 부작용은 기존의 Adriamycin과 유사하여, 백혈구감소증이 용량 제한 독성이며 Adriamycin과 다른 새로운 부작용은 관찰되지 않았다. 본 연구는 DA-125와 Adriamycin을 직접 비교하지는 않았으나, 문헌 고찰을 해 보았을 때, 일부 측면에서는 DA-125가 Adriamycin에 비해 부작용이 적게 나타나는 것을 관찰할 수 있었다<sup>39-43)</sup>. O'Bryan등<sup>39)</sup>에 의하면 Adriamycin을 75 mg/m<sup>2</sup>로 투여한 472명의 환자들 중 143명(30%)에서 백혈구 2,000/mm<sup>3</sup> 미만, 혈소판 50,000/mm<sup>3</sup> 미만의, WHO grade 3 또는 4의 골수 억제 작용을 관찰하였다 한다. 또한 162명(34%)의 환자에서는 중등도 이상의 소화기계 부작용이 관찰되었다고 보고하였다. Benjamin등<sup>41)</sup>은 intermediate dose인 60 mg/m<sup>2</sup>을 투여하였을 때 백혈구 최저치가 2,000/mm<sup>3</sup>이었으나, 점막염은 9.4%에서만 관찰하였다 한다. Gottlieb등<sup>42)</sup>에 의하면 60~75 mg/m<sup>2</sup>을 투여하였을 때 75%에서 골수억제 부작용이 관찰되었으며, 오심, 구토 및 구내염은 각각 46%, 15%에서 관찰되었다. 고용량의 Adriamycin (120 mg/m<sup>2</sup>)을 투여하였을 때는 전 예(27명)에서 호중구수 500/mm<sup>3</sup> 미만의 극심한 골수억제 부작용을 나타내었다<sup>44)</sup>. 또한 같은 보고에서 중등도 이상의 구내염이 65%에서 관찰되었으나 오심, 구토는 중등도 미만이었다. 본 연구 결과 제1단계(20 mg/m<sup>2</sup>)에서 제3단계(60 mg/m<sup>2</sup>)까지는 Grade II 미만의 오심과 구토, 백혈구 감소증 외에 별 문제가 없어 다음 단계로의 용량 증가가 가능하였고 제4단계인 80 mg/m<sup>2</sup>에서 처음 3명의 환자중 한 명에서 Grade III의 백혈구 감소증이 유발되어 세명의 환자를 추가 실험하였다. 이들 세명 모두에서 Grade III 이상의 부작용이 나타나지않아 다음 단계인 100 mg/m<sup>2</sup>으로 증량할 수 있었다. 100 mg/m<sup>2</sup>의 첫 환자에서 임상적인 출혈은

없었으나 Grade IV의 혈소판 감소증이 관찰되어 예상 3명의 환자에 4명을 추가하여 모두 7명의 환자에 DA-125 투여 후 임상양상을 관찰하였다. 이후 세번째 비인두암 환자와 7번째 폐암 환자에서 Grade III의 백혈구 감소증이 관찰되어 더 이상의 치료를 하지 않고 100 mg/m<sup>2</sup>를 DA-125의 최대 내약용량으로 결정하였고 본 연구를 종료하였다. 또한 본 1상 임상시험 결과 DA-125의 용량 제한 독성은 골수 억제작용이었다.

기타 혈액학적 독성으로는 경도의 빈혈이 8예에서 관찰되었으나 이는 환자들의 질환과 관련이 있을 것으로 판단되었다. 그밖에 AST, ALT 등의 간효소 증가 및 치료와 연관된 발열, 구내염, 설사, 신독성, 신경계독성 및 혈액응고 이상 등 DA-125의 치료에 따른 부작용은 관찰되지 않았으며, DA-125 투여에 의한 사망이나 생명에 위협을 줄 수 있는 중대한 부작용은 1예에서도 관찰되지 않았다.

Adriamycin의 심한 sclerosing effect는 주사시 많은 어려움과 피부 괴사등의 부작용을 유발하나<sup>45)</sup>, DA-125는 동물 실험에서 주사시의 피부자극성 및 혈관염 발생이 Adriamycin에 비하여 적고 회복이 빠름을 확인하였고<sup>35)</sup>, 본 연구에서는 한 예에서도 혈관염 및 피부자극의 부작용은 관찰할 수 없었다.

Adriamycin의 주요한 부작용으로 장기투약시 높은 심장독성을 들 수 있으나, 본 연구에서 4단계의 두 환자의 경우 640 mg/m<sup>2</sup> 투여시까지 심전도 및 LVEF(left ventricular ejection fraction)의 변화가 없어, DA-125가 기존의 doxorubicin보다 적은 심장독성을 기대할 수 있으리라 생각되고 이후 임상 시험에서 이를 객관적으로 증명하여야 한다고 생각된다.

이상의 연구 결과와 문헌 고찰을 비교하였을 때 DA-125가 Adriamycin에 비해 부작용이 적게 발생하며 비교적 경한 것을 관찰할 수 있었다.

### 2) DA-125의 약물 동태

동물실험 결과, DA-125는 정맥투여시 혈장으로부터 신속히 소실되었으며, 14-위치의 ester 결합이 가수분해된 활성대사체 M1의 혈중농도는 투여 후 1분 이내에 최고치에 도달하였다. M1 이외의 대사체로는 M1의 13-위치 환원체인 M2 와, M1 및 M2 의

aglycone인 M3, M4가 확인되었으며 혈장 중에서는 주로 M1과 M2의 형태로 검출되었다<sup>37)</sup>. Dog에서의 조직분포는 주로 M1의 형태로 이루어졌으며, 간, 폐, 신장등에 고농도로 분포하고 뇌 및 척수액에서는 거의 검출되지 않았다<sup>38)</sup>. 본 연구 결과 DA-125는 인체에서 정맥주사후 그 대사 산물인 M1과 M2로 급속히 가수분해(rapid hydrolysis)되며 선형 약동태(linear pharmacokinetics)를 보이는것을 관찰할 수 있었다. 농도곡선하 면적은(AUC) 각 단계별로 M1, M2 모두 용량이 증가함에 따라 직선적 증가 양상을 보였다. 소변으로의 배설율은 48시간 이후 plateau에 도달하여 M1은 0.4~0.8%, M2는 10~22%가 소변으로 배설됨을 보였다. 5단계 환자군중 periampullary cancer 환자에서 T-Tube 삽입된 상태에서 DA-125의 대사산물의 혈중농도와 소변과 담즙으로의 배설되는 정도를 관찰할 수 있었다. M1, M2의 혈중농도는 다른 100 mg/m<sup>2</sup> 환자군들과 같은 분포를 보임을 알 수 있었고 그 대사 산물의 12.9%는 소변으로, 52.3%는 담즙으로 배설됨을 관찰하여 다른 anthracycline계제와 유사하게 분포 및 배설됨을 관찰할 수 있었다<sup>46~50)</sup>.

### 3) DA-125의 항암 효과

본 임상시험의 22명 환자중 완전관해는 1명도 없었으나 1명에서 부분관해(partial response)를 나타내었으며 14명(63.6%)에서 불변(stable disease), 7명(31.8%)에서 진행성 병변(progressive disease)을 보였다. 이와 같이 항암효과가 현저하지 않은것은 대상환자 모두가 이미 다른 종류의 항암화학요법을 여러 번 받고 실패한 뒤 본 약제가 사용되었으며, 또한 대부분의 환자에 투여된 DA-125가 적절한 치료 용량에 미달하는 충분하지 못한 상태여서 의미는 없으리라 생각되고, 100 mg/m<sup>2</sup> 단계의 1예에서 부분관해가 관찰된 바 제 2상 및 제 3상 임상시험에서 더 나은 항암효과를 기대해 볼 수 있으리라 생각된다.

## 결 론

Anthracycline계 항암제 유도체 중 항종양 효과가 탁월하고 수용성 및 안정성에서 우수한 화합물, 즉 beta-alanine을 결합시킨 물질인 DA-125의 안전성

및 부작용을 평가하고, 최대내량을 결정하고 약동태를 관찰하기 위하여 1상 연구를 시행하였다. 기존의 치료에 반응을 하지않거나 재발된 진행 고형암 환자를 대상으로 DA-125는 5분간 정맥주사 하였고, 20 mg/m<sup>2</sup> 부터 투여를 시작하여 WHO grade III 이상의 부작용이 관찰되지 않을경우 다음 용량으로 증량하였으며, 투여 후 96시간까지 혈액, 소변과 담즙을 채취하여 약물동태를 관찰하였다. 22예에서 평가가 가능하였으며, 60 mg/m<sup>2</sup> 환자군까지는 WHO grade II 미만의 오심, 구토 및 백혈구 감소증이 관찰되었고 80 mg/m<sup>2</sup> 환자군에서는 3예에서 WHO grade II의 구토 및 1예에서 grade III의 leukopenia가 관찰되었다. 100 mg/m<sup>2</sup> 환자군에서는 1예에서 WHO grade II, 2예에서 grade III leukopenia가 관찰되었고, 1예에서 grade IV의 thrombocytopenia가 관찰되어 100 mg/m<sup>2</sup>이 MTD로 결정되었다. 약동태학 결과, DA-125는 사람에서 정맥투여후 그 대사산물인 M1과 M2로 급속하게 전환됨을 알 수 있었고 M1및 M2의 반감기는 각각 1~2.5, 7~9시간이었다. 또한 M1, M2의 AUC는 용량이 증가함에 따라 증가하는 것을 관찰할 수 있었고 DA-125는 96시간까지 15~25%가 소변으로 배설됨을 알 수 있었다.

즉 새로운 anthracycline계 항암제인 DA-125는 비교적 안전한 항암제로 5분 동안의 정맥주사시 그 최대 내약용량은 100 mg/m<sup>2</sup> 이며, 용량 제한 독성은 골수 억제작용이었다. 이후 제 2상 연구를 위한 임상 권장량은 80 mg/m<sup>2</sup>으로 사료되었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Di Marco A, Gaetani M, Scarpinato B: *Adriamycin (NSC 123127): A new antibiotic with antitumor activity. Cancer Chemother Rep* 53: 33, 1969
- 2) Bonadonna G, Monfardini S, De Lena M: *Phase I and preliminary phase II evaluation of Adriamycin(NSC 123127). Cancer Res* 30: 2572, 1970
- 3) Oledham RK, Pomeroy TC: *Treatment of Ewing's sarcoma with Adriamycin (NSC 123127). Cancer Chemother Rep* 56: 635, 1972
- 4) Bonadonna G, De Lena M, Da Hirada A, Milani F, Monfardini S, Bretta G: *Combination of chemotherapy and radiotherapy in non-Hodg-*

- kin's lymphoma. *Br J Cancer* **31**(suppl.): 481, 1975
- 5) Wang JJ, Cortes E, Sinks LF, Holland JF: Therapeutic effect and toxicity of Adriamycin in patients with neoplastic disease. *Cancer(Phila)* **28**: 837, 1971
  - 6) Haanen C, Hillen G: Combination chemotherapy with doxorubicin in "bad risk" leukemia patients. In: M J Stagnel(ed.), *Adriamycin Review*, pp193-199. Ghent, Belgium: European Press Medicin, 1975
  - 7) Middleman E, Luce J, Frei E: Clinical trials with Adriamycin. *Cancer(Phila.)* **28**: 844, 1971
  - 8) Blum RH, Carter SK: Adriamycin, a new anti-cancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* **80**: 249, 1974
  - 9) Carter SK: Adriamycin: A review. *J Natl Cancer Inst* **55**: 1265, 1975
  - 10) Phillips FS, Grilladoga A, Marquardt H, Sternberg SS, Vidal PM: Some observations on the toxicity of Adriamycin(NSC 123127). *Cancer Chemother Rep Part I*, **6**: 1777, 1975
  - 11) Lenaz L, Page JA: Cardiotoxicity of Adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev* **3**: 111, 1976
  - 12) Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA: A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer(Phila.)* **32**: 302, 1973
  - 13) Riordan JR, Ling V: Genetic and biochemical characterization of multidrug resistance. *Pharmacol Ther* **28**: 51, 1985
  - 14) Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I: Expression of a full length of cDNA from the human MDR1 gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 3004, 1987
  - 15) Goldstein LJ, Galski H, Fojo A: Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst* **81**: 116, 1989
  - 16) Chan HSL, haddad G, Thorner PS: P-glycoprotein expression as a predictor of the outcome of therapy for neuroblastoma. *N Eng J Med* **325**: 1608, 1991
  - 17) Chen Y-N, Mickley LA, Schwartz AM, Acton EM, Hwang J, Fojo AT: Characterization of adriamycin-resistant human breast cancer cells which display overexpression of a novel resistance-related membrane protein. *J Biol Chem* **265**: 10073, 1990
  - 18) Weiss RB, Sarosy G, Clageti-Carr K, Russo M, Leyland-Jones B: Anthracycline analogues; the past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol* **18**: 185, 1987
  - 19) Cersosimo RJ: Idarubicin: An anthracycline antineoplastic agent. *Clin Pharm* **11**: 152, 1992
  - 20) Tsugagososhi S: Epirubicin(4' epi-adriamycin). *Gan To Kagaku Ryoho* **17**: 151, 1990
  - 21) Fuchs E, Horton D, Wecktle W, Winter-Mihaly E: Synthesis and antitumor activity of sugar-ring hydroxyl analogues of daunorubicin. *J Med Chem* **22**: 406, 1987
  - 22) Stein M, Borovik R, Robinson E: Mitoxantrone as second-line single agent in metastatic breast cancer. *Oncology* **265**, 1991
  - 23) Tsuchiya T, Takagi Y, Ok K, Umezawa S, Takeukhi T, Wako N, Umezawa H: Synthesis and antitumor activities of 7-O-(2,6-dideoxy-2-fluoro-a-L-talopyranosyl) daunomycinone and adriamycinone. *J Antibiot* **39**: 731, 1986
  - 24) Tsuchiya T, Takagi Y, Umezawa S, Takeukhi T, Komuro K, Nosaka C, Umezawa H, Fukatsu S, Yoneta T: Synthesis and antitumor activities of 14-O-acyl derivatives of 7-O-(2,6-dideoxy-2-fluoro-a-L-talopyranosyl) adriamycin. *J Antibiot* **39**: 734, 1986
  - 25) Park JB, Ahn BO, Kim WB, Yang JI, Kim SJ, Park JG, Roh JK: Preclinical antitumor activity of DA-125, a new anthracycline Derivative: Comparative study with doxorubicin (DXR). *Proc Amer Assoc Cancer Res* **35**: 410, 1994
  - 26) 김원배, 박정배, 안병욱, 류병권, 양중익, 박재갑, 홍원선, 김선진, 임종식: 새로운 anthracycline계 함암제 DA-125의 in vitro 세포독성 및 마우스 백혈병에 대한 항종양 효과. *대한암학회 초록집* **19**: 47, 1993
  - 27) 손미원, 노재경, 김원배, 양중익, 김병수: 새로운 anthracycline계 함암제 DA-125의 활성 기전에 관한 연구(I). *대한 암학회지* **26**: 127, 1994
  - 28) 박정배, 안병욱, 류병권, 김원배, 양중익, 김선진: 새로운 anthracycline계 함암제 DA-125의 고형종양 및 누드마우스에 이식된 체암에 대한 함암효과. *대한암학회 초록집* **19**: 48, 1993
  - 29) 안병욱, 백남기, 이순복, 김원배, 양중익, 김재연, 박정식, 신천철, 노정구: 새로운 anthracycline계 함암제 DA-125의 급성 및 아급성 독성연구. *대한암학회 초록집* **19**: 113, 1993
  - 30) 이순복, 백남기, 안병욱, 김옥진, 강경구, 이철용, 김원

- 배, 양중익: 새로운 anthracycline계 함암제 DA-125의 랫드에서의 아급성 독성연구. *응용약물학회지* 2: 226, 1993
- 31) 백남기, 안병옥, 이순복, 김원배, 양중익: 새로운 함암성 함생물질 DA-125의 심장독성에 대한 평가. *응용약물학회지* 1: 9, 1993
- 32) 김명석, 김진호, 박종완, 정형화, 안병옥, 백남기, 이순복, 김원배: 새로운 anthracycline계 함암제 DA-125의 hamster 심전도 및 rat 심장에 미치는 영향평가. *대한암학회 초록집* 10: 45, 1993
- 33) 하광원, 김부영, 박정식, 안병옥: 신규 함암제 DA-125의 급성 및 특수 독성 연구. 제 2 회 신약 개발 연구 발표회 초록집 37, 1993
- 34) 백남기, 강경구, 김옥진, 안병옥, 이순복, 김원배, 양중익, 정세영: 새로운 Anthracycline계 함암제 DA-125의 함원성 및 면역독성에 대한 연구. *응용 약물학회지* 2: 236, 1993
- 35) 안병옥, 백남기, 이순복, 김원배, 양중익, 김부영, 김대병, 이종권: DA-125의 국소 자극성. *응용 약물학회지* 1: 20, 1993
- 36) 안병옥, 백남기, 김옥진, 이순복, 김원배, 고평호: 새로운 Anthracycline계 함암제 DA-125의 조절기 독성 및 혈관장애성. *응용 약물학회지* 2: 244, 1993
- 37) Shim HJ, Lee ED, Yoon EJ, Lee SD, Kim WB, Yang JI, Lee MG: Pharmacokinetics of FT-ADM after intravenous administration of DA-125, a prodrug of FT-ADM or FT-ADM to rats. A new adriamycin analogue containing fluorine. *Int J Pharm* 103: 147, 1994
- 38) Yoon EJ, Lee ED, Yoon WH, Shim HJ, Lee SD, Kim WB, Yang JI, Lee MG: Pharmacokinetics, tissue distribution and biliary excretion of FT-ADM after intravenous administration of DA-125, a prodrug of FT-ADM to dogs. A new adriamycin analogue containing fluorine. *Int J Pharm* submitted.
- 39) O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW: Phase II evaluation of Adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 32: 1, 1973
- 40) Tan C, Etcubanas E Wollner N: Adriamycin, an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases. *Cancer* 32: 9, 1973
- 41) Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR: Adriamycin chemotherapy-efficacy, safety and pharmacologic basis of an intermittent high-dose schedule. *Cancer* 33: 19, 1974
- 42) Gottlieb JA: New drugs introduced into clinical trials in cancer chemotherapy: Fundamental concepts and recent advances. Chicago, IL, Year Book Medical Publishers, pp79-98, 1975
- 43) O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JA: Dose response evaluation of Adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 39: 1940, 1977
- 44) Wheeler RH, Ensminger WD, Thrall JH: High dose doxorubicin: An exploration of the dose-response curve in human neoplasia. *Cancer Treat Rep* 66: 493, 1992
- 45) Ignoffo RJ, Friedman MA: Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. *Cancer Treat Rep* 7: 17, 1980
- 46) Benjamin RS, Riggs CE, Bachur NR: Plasma pharmacokinetics of adriamycin and its metabolites in humans with normal hepatic and renal function. *Cancer Res* 37: 1416, 1977
- 47) Chan KK, Chlebowski RT, Tong M: Clinical pharmacokinetics of adriamycin in patients with cirrhosis. *Cancer Res* 40: 1263, 1980
- 48) Robert J, Hoerni B, Vrignaud P: Early pharmacokinetics of doxorubicin in non-Hodgkin lymphoma patients. Dose-dependent and time-dependent pharmacokinetic parameters. *Cancer Chemother Pharm* 10: 115, 1983
- 49) Gil P, Favre R, Durand A: Time dependency of adriamycin and adriamycinol kinetics. *Cancer Chemother Pharm* 10: 120, 1983
- 50) Gunven, P, Theve, NO, Peterson C: Serum and tissue concentrations of doxorubicin after IV administration of doxorubicin or doxorubicin-DNA complex to patients with gastrointestinal cancer. *Chemother Pharm* 17: 153, 1986
- 51) 김원배: 새로운 안트라사이클린계 함암제 DA-125의 전임상 연구. *임상약리학회지* 2: 73, 1994