

LD₅₀의 독성학적 고찰

박현선 · 홍채영 · 오진아 · 윤승천 · 이병무
성균관대학교 약학대학

Toxicological Evaluation of Median Lethal Dose (LD₅₀)

Hyun Sun Park, Chae Young Hong, Jin A Oh, Seung Chun Yun and Byung Mu Lee

Division of Toxicology, College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University
Kyunggi-Do, Suwon 440-746, Korea
(Received August 14, 1996)
(Accepted August 30, 1996)

ABSTRACT : This paper reviews the toxicological role of median lethal dose (LD₅₀) based on animal and human data. Animal oral LD₅₀ values of eighty seven chemicals were collected and comparatively evaluated with human minimum toxic dose (TDlo). In general, animal LD₅₀ values were much higher than human TDlo. The ratios between LD₅₀ and TDlo were ranged from 0.01 and over 1000, suggesting safety factor of up to 1000 between humans and animals in the case of acute toxicity data. However, about 40% of chemicals investigated were within the ratio of 10. Although the cases (N=20) were small, LD₅₀ values of guinea pig were closer to human TDlo than those of other animal species. In interanimal species (rat, mouse, rabbit, dog), the ratios of LD₅₀ values were between 0.1 and 5 (up to 50-fold difference). When the data are analyzed by chemical structures, human TDlo values were very close to rat oral LD₅₀ values. These data suggest that rat oral LD₅₀ value might be a useful parameter predicting human TDlo and one animal species could be sufficient for acute toxicity test.

Key Words : LD₅₀, Human minimum toxic dose(TDlo), Safety factor

I. 서 론

LD₅₀은 1927년 Trevan이 제안한 이래로 화학물질의 유해성과 안전성을 평가하는 독성학적인 지표로서 널리 이용되어 왔다(Trevan, 1927).

LD₅₀의 수치는 급성독성 시험에서 실험동물의 50%를 치사케하는 단일 투여 용량을 의미하며 Organization for Economic Cooperation and Development(OECD) GUIDELINE에서는 시험의 조건으로 암, 수 5마리씩 10마리의 투여대상동물을 한군으로 하여 3군 이상의 용량 조건과 투여 후 최소 2주일 이상의 관찰을 요구하고 있다(OECD, 1981). LD₅₀은 용량-반응 곡선으로부터 통계적으로 산출하는데 1930년대 초반부터 수많은 학자들이 이 산출법을 보다 더 간편화하기 위해서 연구를 해 왔다. Bliss는 Probit unit를 제안하여 S자형 용량-반응곡선을 Log값으로 직선화하여 쉽게 계산하는 방법을 제시했으며(Bliss, 1934), 1971년 Finney는 이 방법을 개선시켜 Probit Analysis

라고 명명하였다(Finney, 1971). 1940년 후반에는 Litchfield와 Wilcoxon 등이 정확도는 적으나 더 쉬운 방법을 개발하였으며(Litchfield and Wilcoxon, 1949), 1977년에 Rosiello 등이 Bliss방법에 기초한 소형 컴퓨터 프로그램을 개발하는 등 LD₅₀의 산출은 좀더 신속, 정확, 그리고 간편해져 왔다(Rosiello, et al., 1977). 따라서 LD₅₀이라는 간단한 수치로써 화학물질의 독성 정도를 비교, 분류하는 것이 가능해졌으며 인체에 안전하게 적용시킬 수 있는 범위를 예상할 수 있게 되었다. Table 1은 화학물질의 LD₅₀에 따른 독성 정도의 분류 범위를 나타내었다. 그러나, LD₅₀ 자체가 그 화학물질의 독성에 대한 상세한 정보를 제공하는 것은 아니며 단지 대략적인 정보를 줄 뿐이다.

근래에 와서는 많은 학자들이 LD₅₀의 절대적인 위치에 대하여 많은 문제점을 제기해왔고 독성 실험에서 용량 반응곡선의 기울기, 사망 소요시간, 약물독성증세, 병리학적 검사내용등과 같은 화학물질의 독성학적인 성격을 더 중요하게 여기고 있다. 그 중에서도 용량

Table 1. General criteria for classification of toxic chemicals¹⁾.

	Oral LD ₅₀ (mg/kg)		Inhalation LD ₅₀ (mg/L per 4h)	Dermal LD ₅₀ (mg/kg)	Example ²⁾
	USEPA	EEC/WHO	USEPA	USEPA	
Highly toxic	≤50	≤5	≤0.2	≤200	· Nicotine · Colchicine
Moderately toxic	50-500	5-50	0.2-2	200-2,000	· Aspirin · Caffeine
Slightly toxic	500-5,000	50-500	2-20	2,000-20,000	· Chlorodiazepoxide · Rifampicin
Relative nontoxic	5,000	>500	>20	>20,000	· Streptomycin · Methanol

¹⁾ Adapted from ref. (Code of Federal Regulation, 1985; Gosseline, *et al.*, 1984; Hodge and Sterner, 1949; Ballantyne *et al.*, 1993)

²⁾ Example from 87 chemicals of RTECS, based on rat oral LD₅₀ data and USEPA classification.

반응곡선은 약물의 용량 변화에 따른 사망률의 증가 양상을 나타내므로 약물의 유해성에 대해 LD₅₀보다 더 유용한 정보를 알려준다.

LD₅₀의 또 다른 문제점중의 하나는 실험에 사용되는 많은 수의 동물이며, 이는 동물복지와 경제적인 비용과 연관되어 있다. 1979년 UK report가 1977년 한해 동안 약 229500마리의 동물들이 LD₅₀실험을 위해 희생되었다고 발표한 이래 동물보호 운동가들은 동물보호를 위한 대책을 촉구하였고 이것은 LD₅₀실험의 대체방안을 연구하게 된 큰 이유가 되었다(Home Office, 1981).

LD₅₀시험의 개선 방법으로 Up-and-Down Method (Brownlee, *et al.*, 1953), The British Society of Toxicology Protocol(BTS or BST)(Van der Heuvel, *et al.*, 1987), Approximate Lethal Dose Method(ALD) (Muller and Kely, 1982), The Fixed Dose Procedure (FDP)(Van der Heuvel, *et al.*, 1990), The Acute Toxic Class Method(Schlede, *et al.*, 1992) 등이 제안되었는데 이들 대체방법들에 의해 얻어진 LD₅₀치를 고전적인 방법에 의해 얻어진 LD₅₀치와 비교했을 때 비슷하거나 오히려 능가하는 독성학적 지표임을 많은 학자들이 증명해왔다. 또한 LD₅₀치가 너무 넓은 분포를 갖는 점을 지적할 수 있는데 이것은 LD₅₀이 실험 동물의 종, 나이, 무게, 성별, 영양상태, 투여 경로, 계절, 환경 등 여러 가지 인자들에 의해 영향을 받기 때문이다. 비록 일부 학자들은 이 인자들이 통계적인 분석에 영향을 미치지 않는다고 주장하고 있지만(DePass, *et al.*), 1977년 Commission of the European Communities(CEC)의 주도로 8개국 65개 연구실에서 진행된 실험에 의하면 male rat을 대상으로 5개의 화학물질을 실험했을때 각 실험실에서 산출된 LD₅₀의 최고/최저 값이 11배 이상까지 차이가 났으며(Hunter, *et*

al.), 실험결과에 영향을 줄 수 있는 인자들을 엄격히 통일 시켜서 다시 실험했을 때에도 8배이상의 차이를 보였다(CEC and USEPA, 1979). 이 실험결과는 같은 조건하에서도 LD₅₀ 값의 산출이 재현성이 낮음을 보여준다. 또한 동물실험에서 얻어진 LD₅₀치를 다른 종에 외삽할 때도 체중, 외적환경, 생리 환경 등의 차이에 의해 영향을 받으며 특히 사람의 경우는 그 사람의 병력, 체질, 알코올 중독, 기호 등에 의해 더욱 다변성을 보인다. 그러므로 동물 실험으로부터 얻어진 자료를 사람에게 적용시킬 때는 safety factor(안전계수)라는 개념이 고려되고 있다.

최근 LD₅₀값이 많은 동물을 희생시켜서 얻어지는 정확한 값이 아니라 적은 수의 동물을 희생시키는 대략적인 값을 얻는 방향으로 전환되어야 하고 두 화학물질의 비교가 행해져야 하는 특수한 경우이나 정확한 LD₅₀을 산출해야 한다는 주장이 제기되고 있다.

이렇듯 LD₅₀은 많은 문제점을 지니고 있지만 해마다 새로이 개발되는 수천여종의 화학물질에 무방비하게 노출되는 인류에게 있어서는 매우 중요한 독성학적 지표이다.

따라서 본 연구의 목적은 화학물질에 대해 경험적으로 알려진 인간의 toxic dose와 각종 동물의 종별 LD₅₀의 상관관계를 조사하여 LD₅₀값을 적절히 인간에게 적용시킬수 있는 방법과 동물상호간의 LD₅₀값을 비교하여 LD₅₀ 시험의 역할 및 개선방향에 대해 고찰하는 것이다.

II. 인체 TD₁₀ 및 동물종간 LD₅₀의 상관관계

인간의 최소 중독량(Human minimum toxic dose, TD₁₀)에 관한 자료가 밝혀진 화학물질을 중심으로 rat, mouse, rabbit, dog, guinea pig의 oral LD₅₀치를

Table 2. Human minimum toxic dose (TD₀₁) and animal oral LD₅₀ values (unit: mg/kg) of 87 chemicals¹⁾

Chemicals	Human	Rat	Mouse	Rabbit	Dog	Guinea Pig
1	Acetaminophen	280-300 ₍₁₃₅₎	2400 ₍₁₉₄₎	338 ₍₁₉₄₎		2620 ₍₈₇₎
2	Altretamine	8 ₍₁₃₅₎	350 ₍₁₅₉₎	437 ₍₁₇₎		255 ₍₈₇₎
3	Aminopterdine	0.12 ₍₁₃₅₎	2.5 ₍₁₇₁₎			
4	Amitriptyline	13-16 ₍₁₃₅₎	320 ₍₂₆₎	140 ₍₁₈₇₎		
5	Amitril	10-14 ₍₁₃₅₎	240 ₍₁₇₁₎	140 ₍₁₇₁₎		
6	Amobarbital	43 ₍₁₃₅₎	250 ₍₃₅₎	550 ₍₈₃₎	575 ₍₁₃₇₎	
7	Aniline	20-40 ₍₁₃₅₎	250 ₍₁₀₈₎	464 ₍₇₂₎		195 ₍₁₄₀₎
8	Aspirin	230 ₍₁₃₅₎	200 ₍₁₉₀₎	250 ₍₃₄₎	1010 ₍₇₄₎	500 ₍₁₎
9	Baclofen	4.3 ₍₁₃₅₎	145 ₍₆₀₎	200 ₍₆₀₎		1075 ₍₈₈₎
10	Boric acid	200-400 ₍₁₃₅₎	2660 ₍₁₁₉₎	3450 ₍₁₁₉₎	4000 ₍₂₀₇₎	1780 ₍₁₁₉₎
11	Caffeine	96 ₍₁₃₅₎	192 ₍₉₈₎	127 ₍₁₉₇₎	224 ₍₁₉₇₎	140 ₍₅₉₎
12	Camphor	250 ₍₁₃₅₎	3730 ₍₁₇₁₎	1310 ₍₁₈₁₎	2000 ₍₁₀₎	800 ₍₃₎
13	Carbamezipine	54-280 ₍₁₃₅₎	1957 ₍₁₂₆₎	936 ₍₁₇₅₎	2680 ₍₁₆₉₎	5620 ₍₁₆₉₎
14	Carbenoxolone	120 ₍₄₄₎	2450 ₍₁₄₇₎			920 ₍₁₆₉₎
15	Carbenoxolone sodium	120 ₍₅₂₎	2450 ₍₁₄₆₎		2000 ₍₁₈₄₎	
16	Carisoprodol	140 ₍₁₃₅₎	1320 ₍₁₀₉₎	1900 ₍₁₄₄₎		
17	Chloral hydrate	70-140 ₍₁₃₅₎	480 ₍₁₉₉₎		1200 ₍₁₄₃₎	1000 ₍₁₁₂₎
18	Chloramphenicol	280 ₍₁₃₅₎	2500 ₍₆₇₎	1500 ₍₃₆₎		500 ₍₆₇₎
19	Chlorepin	104 ₍₄₇₎	6000 ₍₁₃₂₎	580 ₍₃₃₎	320 ₍₃₉₎	129 ₍₃₉₎
20	Chlorodiazepoxide	2-4 ₍₁₃₅₎	548 ₍₁₉₄₎	260 ₍₃₈₎	590 ₍₂₉₎	
21	Chloroquine	20 ₍₉₂₎	330 ₍₁₁₈₎	311 ₍₁₅₁₎		
22	Cocaine	15-18 ₍₁₃₅₎		99 ₍₂₇₎		
23	Codeine	7-15 ₍₁₃₅₎	427 ₍₉₅₎	250 ₍₁₃₃₎		
24	Colchamine	0.2 ₍₁₃₅₎		25.53 ₍₁₄₁₎		
25	Colchicine	0.07 ₍₁₃₅₎	1 ₍₁₇₁₎	5.9 ₍₁₄₁₎		
26	Coumadin	10 ₍₁₃₅₎	3 ₍₆₄₎	331 ₍₂₀₆₎	800 ₍₈₇₎	200 ₍₈₇₎
27	Cycloserine	60 ₍₁₃₅₎		5290 ₍₁₇₁₎		182 ₍₈₇₎
28	Dapsone	18 ₍₁₃₅₎		375 ₍₁₇₁₎		
29	Diazepam	1.4 ₍₁₁₁₎	350 ₍₁₁₈₎	220 ₍₃₈₎	454 ₍₃₂₎	
30	Dibenzoxazepine	25 ₍₁₃₅₎	563 ₍₁₇₁₎	770 ₍₁₇₁₎	1760 ₍₁₇₁₎	629 ₍₁₇₁₎
31	Dieldrine	14 ₍₁₃₅₎	38 ₍₈₁₎	38 ₍₁₈₃₎	45 ₍₁₅₂₎	65 ₍₇₇₎
32	Diltiazem	1.3 ₍₁₃₅₎	560 ₍₁₂₅₎	640 ₍₁₂₅₎		49 ₍₁₅₂₎
33	Diphenylhydramine	25 ₍₁₃₅₎	390 ₍₁₇₇₎	167 ₍₄₇₎		
34	Disulfiram	160 ₍₄₅₎	500 ₍₂₂₎	1980 ₍₁₈₎	2050 ₍₈₀₎	
35	Ditran	0.04 ₍₉₇₎		300 ₍₃₁₎		
36	Eudatin	1.5 ₍₁₃₅₎	250 ₍₁₆₆₎	680 ₍₁₄₎		175 ₍₁₄₎
37	Fluoroacetate	2-10 ₍₁₃₅₎	4.68 ₍₁₇₁₎	7 ₍₁₇₁₎		0.468 ₍₁₇₁₎
38	Glutethimide	70 ₍₁₃₅₎	600 ₍₁₆₇₎	360 ₍₁₆₇₎	600 ₍₁₆₇₎	500 ₍₁₈₀₎
39	Guanabenz	1 ₍₁₃₎	230 ₍₂₀₉₎	260 ₍₂₀₀₎		
40	Haloperidol	8.4 ₍₁₂₎	128 ₍₆₁₎	71 ₍₆₆₎		90 ₍₅₅₎
41	Imipramine	8-9 ₍₁₃₅₎	250 ₍₁₅₄₎	188 ₍₁₅₄₎	385 ₍₃₀₎	100 ₍₁₆₇₎
42	Lithium carbonate	54 ₍₁₃₉₎	525 ₍₁₂₈₎	531 ₍₁₇₆₎		500 ₍₁₆₂₎
43	Loxapine	17 ₍₁₃₅₎	151 ₍₁₄₈₎	40 ₍₁₆₅₎		
44	Malathion	246 ₍₁₅₎	370 ₍₁₇₁₎	507 ₍₁₇₁₎	250 ₍₉₄₎	570 ₍₂₅₎
45	Mexocine	10 ₍₄₆₎		4000 ₍₁₀₁₎		
46	Methanol	428 ₍₁₇₀₎	5628 ₍₇₆₎	7300 ₍₁₇₁₎		
47	Methyl salicylate	101-305 ₍₈₎	887 ₍₇₀₎	1110 ₍₁₇₁₎	1300 ₍₆₉₎	2100 ₍₆₉₎
48	Metronidazol	12-40 ₍₄₉₎	3000 ₍₁₄₉₎	3800 ₍₉₆₎		1300 ₍₇₀₎
49	Monophen	18 ₍₁₁₎	210 ₍₁₇₁₎	156 ₍₁₇₁₎		
50	Neohetramine	2 ₍₈₂₎		245 ₍₁₆₁₎		493 ₍₁₆₁₎
51	Nicotine	0.8 ₍₁₃₅₎	50 ₍₁₇₁₎	3.34 ₍₇₉₎		
52	Nitroglycerin	2-3 ₍₁₃₅₎	105 ₍₂₁₀₎	115 ₍₂₁₀₎		9.2 ₍₁₇₁₎
53	Orphenadrin	22 ₍₁₃₅₎	225 ₍₁₇₁₎	125 ₍₁₀₎		
54	Pantoprim	346 ₍₁₂₉₎	5350 ₍₁₂₇₎	3740 ₍₁₂₇₎		
55	Pentobarbital	36 ₍₅₆₎	125 ₍₁₆₈₎	170 ₍₁₀₇₎		
56	Phenmetrazin	2857 ₍₁₃₅₎	370 ₍₁₇₁₎	125 ₍₁₇₁₎		
57	Phenobarbital	18 ₍₁₂₀₎	162 ₍₁₉₉₎	137 ₍₁₇₁₎	185 ₍₁₄₅₎	150 ₍₁₈₀₎
58	Piroxicam	28-52 ₍₁₃₅₎	216 ₍₁₇₁₎	350 ₍₁₇₁₎		108 ₍₁₇₁₎
59	Propadrine	0.5-0.7 ₍₁₃₅₎	1538 ₍₁₇₁₎	1060 ₍₁₇₁₎		388 ₍₁₇₁₎

Table 2. Continued.

60	Propadiene HCl	1 ₍₁₃₅₎	1490 ₍₁₇₁₎	1443 ₍₁₇₁₎			
61	Pyrogallol	28 ₍₁₃₅₎	789 ₍₁₇₈₎	300 ₍₇₃₎	1600 ₍₉₎		
62	Quaalude	57 ₍₂₁₎	230 ₍₂₈₎	420 ₍₁₉₃₎			
63	Quinidine sulfate	60 ₍₁₃₅₎	456 ₍₂₉₎	540 ₍₁₀₄₎			
64	Resochin	175 ₍₁₇₉₎		500 ₍₁₇₁₎			
65	Resorcinol	29 ₍₁₃₅₎	301 ₍₁₇₁₎				
66	Rifampicin	180 ₍₄₃₎	1570 ₍₁₂₄₎	500 ₍₅₁₎	2120 ₍₁₇₁₎		
67	Ryania	143 ₍₁₃₅₎	13.3 ₍₂₀₈₎	650 ₍₁₁₆₎	650 ₍₇₈₎	150 ₍₁₁₆₎	
68	Sodium azide	3 ₍₁₃₅₎	27 ₍₆₅₎	27 ₍₁₇₁₎			2500 ₍₁₁₆₎
69	Sodium cyanide	0.714 ₍₁₃₅₎	6.44 ₍₁₇₉₎				
70	Sodium fluoride	7 ₍₄₂₎	52 ₍₁₄₀₎	57 ₍₁₈₂₎			
71	Sod. phenobarbital	36 ₍₄₀₎	150 ₍₁₀₅₎	200 ₍₁₀₃₎	150 ₍₁₀₆₎		
72	Sodium salicylate	700 ₍₁₃₈₎	1200 ₍₃₄₎	540 ₍₃₄₎	1700 ₍₁₁₄₎	450 ₍₂₎	
73	Spiramycin	133 ₍₁₃₀₎	3550 ₍₁₂₁₎	2900 ₍₁₈₆₎			
74	Streptomycin	400 ₍₁₇₄₎	9000 ₍₁₇₁₎	9000 ₍₁₇₁₎			
75	Strychnine	5-8 ₍₁₃₅₎	16 ₍₁₇₁₎	2 ₍₁₇₁₎		0.5 ₍₁₇₁₎	
76	Tagamet	8.5-50 ₍₁₃₅₎	5000 ₍₁₃₆₎	2500 ₍₂₁₁₎		2600 ₍₁₅₆₎	2.3 ₍₁₀₀₎
77	Tetrastigmine	0.309 ₍₅₄₎	0.5 ₍₁₅₅₎	7 ₍₁₇₁₎			
78	Tetrazol	147 ₍₁₅₈₎	140 ₍₁₁₀₂₎	88 ₍₁₁₀₎			
79	Thallium sulfate	2 ₍₁₁₇₎	16 ₍₁₇₁₎				
80	Thallium sulfate(2:1)	3 ₍₇₎	20.3 ₍₁₃₆₎	29 ₍₉₃₎			
81	Theobromine	26 ₍₁₁₃₎	1265 ₍₈₂₎	837 ₍₈₂₎		300 ₍₁₉₈₁₎	600 ₍₄₎
82	Theophylline	5 ₍₁₃₅₎	224 ₍₇₅₎	252 ₍₇₅₎		290 ₍₆₂₎	
83	Thiocyanic acid potassium sulfate	428 ₍₂₄₎	854 ₍₈₉₎	594 ₍₈₉₎	500 ₍₄₎		
84	Tolectin	8 ₍₁₃₅₎	914 ₍₁₅₇₎	899 ₍₁₅₇₎			
85	Trancopal	157 ₍₄₈₎	605 ₍₁₆₎	600 ₍₁₅₀₎		500 ₍₁₉₂₎	
86	Tybamate	18 ₍₈₄₎	1040 ₍₁₆₈₎	830 ₍₁₆₈₎			
87	Zinc sulfate	106 ₍₄₁₎	2949 ₍₂₀₃₎	1891 ₍₅₇₎			

¹⁾Adapted from Doris V. Sweet, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 1985-1986 edition. (Appendix I)

조사하였다.

제시된 자료는 총 87개 물질중 rat의 경구 LD₅₀치는 80, mouse 79, rabbit 26, dog 25 그리고 guinea pig는 20개의 실험자료이다(Table 2). 사람의 TDlo와 동물종의 LD₅₀와의 상관관계를 알기위해 동물종의 LD₅₀치를 사람의 TDlo로 나눈 값을 비교정리하였으며(Table 3), 동물간 LD₅₀값의 근접성을 파악하기위해 동물중 설치류와 비설치류의 LD₅₀ ratio와 rat와 mouse의 LD₅₀ ratio를 정리하였다. 비율을 계산할 때 LD₅₀값의 수치가 범위로 존재할 경우 계산에 이용된 값은 최고, 최저치의 평균치로 계산하였다(Table 4).

Table 5는 Table 3과 4에서 얻은 자료를 재정리하여 ratio의 분포도를 표시하였다.

먼저 Table 5에서 사람과 각 동물과의 상관관계를 살펴보면 rat/human, mouse/human 간의 LD₅₀의 Ratio는 0.01에서 1000이상에 이르는 전체적인 범위에서 고르게 분포되어 있음을 알 수 있다. 비록 1부터 10사이에서 가장 높은 분포를 보이기는 하지만, 이 값도 다른 범위에서의 값보다 월등하다고 볼 수는 없다. 따라서, rat이나 mouse와 human간의 일정한 factor를 구해서 모든 화합

물에 적용시키는 것은 불가능 하다는 것을 알 수 있다. 또한, rat/human이나, mouse/human 간의 LD₅₀의 ratio가 외삽시 통상적으로 사용되는 safety factor 100(동물실험의 만성자료가 있을때 적용)이 넘는 화합물이 본 연구에 이용된 전체 화학물질의 12-15%를 차지하고 있는 점을 발견 할 수 있다. rabbit, dog, guinea pig와 human의 LD₅₀의 비율의 자료는 그 수가 작아서 비교하기가 어렵지만 역시 넓은 분포를 보이고 있다. 그러나, 동물간 LD₅₀ ratio는 그 분포의 폭이 human TDlo에 비해 훨씬 적으며, 0.1-5 사이에 84%에서 100%에 이르기까지 집중분포되어있다. 따라서 동물종간의 차이는 약 50배로 추정할 수 있다. 또한 동물 LD₅₀와 human TDlo의 ratio도 1-10 사이에 40%에서 65% 분포로 일단 사람과 동물간의 종 차이를 10정도 둘 경우 40-65%의 population을 대신 할 수 있다. 물론 여기에서 TDlo는 human의 LD₅₀가 아님을 상기해야하며 특이체질등 민감한 인구 집단을 고려하여 원래 10배외에 사람과의 종차이를 더 배가(5-10배) 시킬수 있다(즉, 50-100배).

특히 mouse 와 rat 간의 LD₅₀ ratio 자료를 보면 좀더 흥미로운 결론을 도출해낼 수 있다.

Table 3. Comparative ratios between animal oral LD₅₀ and human TD₁₀ in 87 chemicals

Chemicals	Rat/Human	Mouse/Human	Rat	Rabbit/Human	Dog/Human	Guinea pig/Human
1	Acetaminophen	8.28	1.18			9.18
2	Altretamine	43.75	54.63			31.88
3	Aminopteridine	20.83				
4	Amitriptyline	22.07	9.66			
5	Amitril	20.00	11.67			
6	Amobarbital	5.81	12.79	13.37		
7	Aniline	8.33	15.47		6.50	
8	Aspirin	0.87	1.09	4.39	21.8	4.67
9	Baclofen	33.72	46.51			
10	Boric acid	8.87	11.50	13.33	5.93	3.33
11	Caffeine	2.00	1.32	2.33	1.46	2.40
12	Camphor	14.92	5.24	8.00	3.20	
13	Carbamezipine	11.72	5.60	16.04	33.65	5.51
14	Carbenoxolone	20.42				
15	Carbenoxolone sodium	20.42		16.67		
16	Carisoprodol	9.43	13.57			
17	Chloral hydrate	4.57		11.43	9.52	
18	Chloramphenicol	8.93	5.36			1.78
19	Chlorepin	57.69	5.58	3.08		1.24
20	Chlorodiazepoxide	182.67	86.67	196.67		
21	Chloroquine	16.50	15.55			
22	Cocaine		6.00			
23	Codeine	38.82	22.73			
24	Colchamine		127.65			
25	Colchicine	14.29	84.29			
26	Coumadin	0.30	33.10	80.00	20.00	18.20
27	Cycloserine	88.16				
28	Dapsone		20.83			
29	Diazepam	250.00	157.14	324.29		
30	Dibenzoxazepine	22.52	30.80	70.40		25.16
31	Dieldrine	2.71	2.71	3.21	4.64	3.50
32	Diltiazem	430.76	492.31			
33	Diphenylhydramine	15.60	6.68			
34	Disulfiram	3.13	12.38	12.81		
35	Ditran		7500.00			
36	Eudatin	166.67	453.33		116.67	
37	Fluoroacetate	0.78	1.17			0.80
38	Glutethimide	8.57	5.14	8.57	7.14	
39	Guanabenz	2300.00	260.00			
40	Haloperidol	15.24	8.45		10.71	
41	Imipramine	29.41	22.12	45.29	11.76	
42	Lithium carbonate	9.72	9.83		9.26	
43	Loxapine	8.88	2.35			
44	Malathion	1.50	2.06	1.02		2.32
45	Mexocine		400.00			
46	Methanol	13.15	17.06			
47	Methyl salicylate	4.37	5.47	6.40	10.34	6.40
48	Metronidazol	115.38	146.15			
49	Monophen	11.67	8.67			
50	Neohetramine		122.50			246.50
51	Nicotine	62.50	4.18		11.50	
52	Nitroglycerin	42.00	46.00			
53	Orphenadrin	10.23	5.68			
54	Pantoprim	15.46	10.81			
55	Pentobarbital	3.47	4.72			
56	Phenmetrazin	0.13	0.04			
57	Phenobarbital	9.00	7.61	10.28	8.33	7.22
58	Piroxicam	5.40	8.75		2.70	9.70
59	Propadrine	2563.33	1766.67			

Table 3. Continued.

60	Propadiene HCl	1490.00	1443.00			
61	Pyrogallol	28.18	10.71	57.14		
62	Quaalude	4.04	7.37			
63	Quinidine sulfate	7.60	9.00			
64	Resochin		2.86			
65	Resorcinol	10.38				
66	Rifampicin	8.72	2.78	11.78		
67	Ryania	0.09	4.55	4.55	1.05	17.48
68	Sodium azide	9.00	9.00			
69	Sodium cyanide	9.01				
70	Sodium fluoride	7.43	8.14			
71	Sod. phenobarbital	4.17	5.56	4.17		
72	Sodium salicylate	1.71	0.77	2.43	0.64	
73	Spiramycin	26.69	21.8			
74	Streptomycin	22.50	22.50			
75	Strychnine	2.46	0.31		0.08	
76	Tagamet	170.94	85.47		88.89	
77	Tetrastigmine	1.62	22.65			7.44
78	Tetrazol	0.95	0.60			
79	Thallium sulfate	8.00				
80	Thallium sulfate(2:1)	6.77	9.67			
81	Theobromine	48.65	32.19		11.54	
82	Theophylline	44.80	50.40		58.00	
83	Thiocyanic acid potassium sulfate	1.99	1.38	1.17		1.40
84	Tolectin	114.25	112.38		3.18	
85	Trancopal	3.85	3.82			
86	Tybamate	57.78	46.11			
87	Zinc sulfate	27.82	17.83			

Table 4. Intraspecies oral LD₅₀ ratios in 75 chemicals

Chemicals	Rat/Dog	Mouse/Dog	Rat/Rabbit	Mouse/Rat
1	Acetaminophen			0.14
2	Altretamine			1.25
3	Aminopteridine			0.44
4	Amitril			0.58
5	Amobarbital		0.43	2.20
6	Aniline	1.28	2.38	1.86
7	Aspirin	0.40	0.50	4.39
8	Baclofen			1.38
9	Boric acid	1.49	1.94	0.67
10	Succinic acid			1.48
11	Caffeine	1.37	0.91	0.86
12	Camphor	4.66	1.64	1.87
13	Carbamezipine	0.35	0.17	0.73
14	Carbenoxolone sod.			1.23
15	Carisoprodol			1.44
16	Chloral hydrate	0.48		0.40
17	Chloramphenicol			0.60
18	Chlorepin			18.75
19	Chlorodiazepoxide			0.93
20	Chloroquine			0.94
21	Codeine			0.59
22	Colchicine			5.90
23	Coumadin	0.02	1.65	0.004
24	Diazepam			0.77
25	Dibenzoxazepine			0.32
26	Dieldrine	0.58	0.58	0.84

Table 4 Continued.

27	Diltiazem				1.14
28	Diphenylhydramine				0.43
29	Disulfiram			0.24	3.96
30	Eudatin	1.42	3.88		2.72
31	Fruoro acetate				1.50
32	Glutethinide	1.20	0.72	1.00	0.60
33	Guanabenz				1.13
34	Haloperidol	1.42	0.79		0.55
35	Imipramine	2.50	1.88	0.65	0.75
36	Lithium carbonate	1.05	1.06		1.01
37	Loxapine			1.48	0.26
38	Malathion				1.37
39	Methanol			0.68	1.30
40	Methyl salicylate	0.42	0.53		1.25
41	Methronidazol				1.27
42	Monophen				0.74
43	Nicotine	5.43	0.36		0.07
44	Nitroglycerin				1.10
45	Orphenadrin				0.56
46	Pantoprim			0.71	0.70
47	Pentobarbital				1.36
48	Phenmetrazin				0.34
49	Phenobarbital	1.08	0.91		0.85
50	Piroxicam	2.00	3.24		1.62
51	Propadrine				0.69
52	Propadrine HCl			0.49	0.97
53	Pyrogallol				0.38
54	Quaalude				1.83
55	Quiidine sulfate			0.74	1.18
56	Rifampicin			0.02	0.32
57	Ryanin	0.09	4.33		48.87
58	Sodium amide				1.00
59	Sodium fluoride			1.00	1.10
60	Sod. phenobarbital			0.71	1.33
61	Sodium salicylate	2.67	1.20		0.45
62	Spiramycin				0.82
63	Streptomycin				1.00
64	Stychnine	32.00	4.00		0.13
65	Tagament	1.92	0.96		0.50
66	Tetrastigmine				14.00
67	Tetrazol				0.63
68	Thallium sulfate (2:1)	1.05			1.43
69	Theobromine		2.79		0.66
70	Theophylline	0.77	0.87	1.71	1.13
71	Thiocyanic acid potassium sulfate				0.70
72	Tolectin				0.98
73	Trancopal	1.21	1.20		0.99
74	Tybamate				0.80
75	Zinc sulfate				0.64

제시된 화학물질의 93%가 위치한 0.1-5 사이의 범위를 좀더 세분하면 자료의 과반수가 넘는 물질이 0.5-1.5의 범위에 밀집되어 있다. 따라서, 두종간의 LD₅₀이 유사하다는 가설을 세울수 있다. Figure 1에서는 rat와 mouse의 LD₅₀을 X, Y 좌표로 잡아서 상관계수를 구한 결과 0.84가 넘는 높은 값이 산출되었다. 이것은 외삽시 종간의 차이를 유도하는 여러 가지 인자와 실험실상의 오차들을 고

려한다면 두 종의 LD₅₀은 서로 거의 일정한 관계를 지녔다고 판단할수 있는 근거가 된다. 실제로 이 두종의 사육 조건 및 생리조건은 Table 6과 같이 거의 유사하다.

따라서, rat와 mouse의 LD₅₀시험은 그 값이 유사하므로 두 종의 동물에서 LD₅₀를 얻고자 실험할경우 중복 실험이라 할 수 있으며 동물보호 및 비용절감의 차원에서 두 종 모두를 대상으로 실험하는 것은 불필요하

Table 5. Distribution and frequency of interspecies oral LD₅₀ ratios

Ratios	Rat/ Human	Mouse/ Human	Rabbit/ Human	Dog/ Human	Guinea pig/ Human	Rat/ Dog	Mouse/ Dog	Rat/ Rabbit	Mouse/ Rat
0.01-0.1	1	1		1	1	2		2	1
0.1-1	5	3		1		6	11	16	36
1-5	14	14	8	7	8	15	13	8	31
5-10	17	21	3	6	6	1			2
10-15	8	7	6	5					
15-20	4	4	2		2			1	
20-25	7	6		1					
25-30	4				1				
30-35	1	3	1	1	1	1			
35-40	1								
40-45	3								
45-50	1	4	1						1
50-55		1							
55-60	2		1	1					
60-65	1								
65-70									
70-75			1						
75-80									
80-85		1	1						
85-90	1	2		1					
90-95									
95-100									
100-1000	8	9	2	1	1				1
1000-	2	3							
계	80	79	26	25	20	25	24	27	72

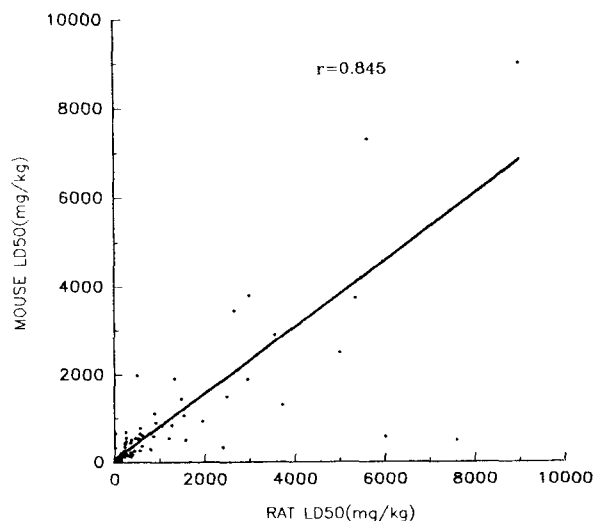


Fig. 1. Correlation between mouse and rat oral LD₅₀ values of 87 chemicals. A correlation coefficient($r=0.845$, $P<0.001$) was obtained by regression analysis.

다고 볼수 있다. 최근 국내의 의약품 독성시험규정도 이에 준해 설치류를 2종에서 1종으로 줄였으며 대신 비설치류를 새로이 추가시켰다(National Institute of Safety Research, 1994). 그러나, 급성독성시험에서 비설치류인 개를 설치류 1종을 대신하여 실험하는 것이

바람직한지는 좀 더 연구되어야 할 과제로 판단된다.

III. 화학 구조에 따른 인체 TD₁₀와 동물 LD₅₀의 상관성

앞에서 언급한 바와 같이 동물 LD₅₀과 인체 TD₁₀의 ratio는 그 분포 범위가 넓어서 일관성을 찾는 것은 쉽지 않다. 그러나, 외삽에 적용할수 있는 factor를 찾기 위해서 제시된 자료수가 가장 많은 rat/human 자료를 화학구조가 유사한 물질들로 묶어서 Table 7에 정리했을 때 매우 유사한 ratio를 보이고 있음을 알 수 있다. Salicylic acid 계통의 화학물질은 인체 TD₁₀와 rat oral LD₅₀의 수치는 거의 1에 가깝다. 그러나, Methyl salicylate 나 Sodium salicylate 경우도 1.37에서 4.37 범위로 큰 차이가 없음을 알수있다. Guanidine계통은 170.9에서 230으로 거의 같은 수치로 해석할수 있다. 또한 Barbiturate 및 Dibenzocycloheptene 계통의 화학물질도 상호간의 비율이 3배 이상의 차이를 나타내지 않고 있다. 이는 역학적인 자료가 없는 화학물질의 경우 그 구조를 연구하여, 이미 역학적인 자료가 있는 구조가 유사한 화학물질의 동물 실험 data 및 human data간의 LD₅₀의 ratio를 safety factor로서 적용시킬 수 있고, 이

Table 6. Biological and physiological parameters for mouse and rat

Environmental condition	Temperature (°C) Humidity(%)	Mouse	Rat	Body temperature Heart rate (beats/min)	Mouse	Rat
		22-24	22-24		37.4	38.2
Breeding life (year)	1	1	Blood pressure (mmHg)	120/75	130/90	
Estrus cycle (days)	4-5	4-5	Hemoglobin (g/dl)	16.0	14.8	
Duration of estrus (days)	1	1	Respiratory rate (breaths/min)	160	85	
Gestation (days)	20	21	Red blood cell	8.97-10.54	7.2-9.6	
Age at puberty (days)	35±5.0	50±10.0	Chromosome number(diploid)	40s	42 m	
Life-span (years)	2-3	2-3	Blood volume	0.49-1.21(ml/10g)	6-7(ml/100 g)	
Food	Cereal, Vegetable	Cereal, Vegetable	Hematocrit(%)	41	46	

Table 7. Comparison of human TD₀₁ and rat oral LD₅₀ values (unit: mg/kg) by chemical structure

Chemicals	Human TD ₀₁	Rat LD ₅₀	Rat/Human ratio
1. Salicylic acid			
Aspirin	230	200	0.87
Metyl salicylate	101-305	887	4.37
Sodium salicyllate	700	1200	1.37
2. Barbiturate			
Amobarbital	43	250	5.81
Pentobarbital	36	125	3.47
Phenobarbital	18	162	9
Sod. Phenobarbital	36	150	4.17
3. Guanidine			
Tagamet	8.5-50	5000	170.9
Guanabenz	1	230	230
4. Dibenzocycloheptene			
Amitriptyline	13-16	320	22
Amitril	10-14	240	20
Carbamezipin	54-280	1957	11.7
Imipramin	8-9	250	29.4
5. Benzothiazepine			
Chlorodiazepoxide	2-4	548	182.7
Diazepam	1.4	350	250
6. Norephedrin			
Propadrine	0.5-07	1538	2563.3
Propadrine HCl	1	1490	1490
7. Aniline			
Acetaminophen	280-300	2400	8.3
Aniline	20-40	250	8.3

것을 이용하여 동물 실험으로부터 인간에 대한 유해성을 나타내는 화학물질의 양을 추정할 수 있는 중요한 근거자료로 이용할 수 있음을 보여준다.

IV. 결 론

LD₅₀의 독성학적 지표로서의 이용은 최근 찬반양론이 제기되고 있다. 양론의 주장의 배경은 모두 그 타당성이 인정되고 있는 만큼 어느 한쪽에 치우친 주장에 따라 LD₅₀의 운명을 정하기 보다는 지금까지 그 역할

을 해온 LD₅₀의 장점을 살리고 단점을 보완하는 차원으로 접근하는 것이 바람직하다. 의약품의 경우 의도적이든 비의도적이든 과량복용으로 사망하는 예가 번번히 발생되고 있다. 따라서 LD₅₀는 우리 현실의 실제 상황에서도 그 응용 및 적용성이 크다고 하겠다.

위에서 제시된 자료를 종합하면 비록 사람과 각 동물간의 상관계수를 구하는 것은 쉽지않으나 새로운 화학물질에 대하여 많은 동물을 희생시키지 않고도 화학구조와 활성 부분에 대한 연구를 통하여 유사한 화학물질과 같은 Factor를 적용하여 인체에 독성을 나타내

지 않는 약물의 용량을 구할수 있고, 동물의 중간에 있어서 factor 10이상을 거의 넘지 않는점을 이용하여 실험 동물의 종 수를 줄이거나 선택에 과학적 접근방법이 요구된다. 특히 mouse와 rat의 LD₅₀의 ratio의 유사성을 고려하면 실험에 사용되는 rat나 mouse 중에서 한 종에서만 독성실험을 행하거나 rat과 mouse의 두 종 모두 실험을 할 경우에는 해당 동물종의 실험동물의 수를 줄이는 방법등과 같이 동물 희생을 최소화하는 방안들을 고려할수 있다. 더 나아가 앞으로 동물실험을 대체할수 있는 세포독성시험법의 개발도 연구되어야 할 것이다.

참고문헌

- Dayan, A.D., Clark, B., Jackson, M., Morgan, H. and Charlesworth, F.A. (1984): Role of the LD₅₀ test in the pharmaceutical industry. *Lancet*, **1**, 555-556.
- Dayan, A.D. (1990): Farewell to the LD₅₀. *Chemistry & Industry*, **21 May**, 332.
- Rosiello, A.P., Essigmann, J.M. and Wogan, G.N. (1977): Rapid and accurate determination of the median lethal dose (LD₅₀) and its error with a small computer, *J. Toxicol. Environ. Health*, **3**, 797-809.
- Bliss, C.I. (1934): The method of probits-A correction, *Science*, **79**, 409-410.
- Commission of the European Communities and United States Environmental Protection Agency (1979): Second Intercomparison Program on LD₅₀. Collection of Results. Colloquium, Quality Assurance of Toxicological Data. Luxembourg, December 11-13.
- Finney, D.J. (1971): Chapter 3 and 4 in *Probits Analysis*. (Cambridge University Press, Cambridge UK).
- Sweet, D.V. (1985-1986): Registry of Effects of Chemical Substances, (For details, refer to the following page).
- Schlede, E., Mischke, U., Roll, R. and Kayser, D. (1992): A national validation study of the acute-toxic-class method-an alternative to the LD₅₀ test, *Arch. Toxicol.*, **66**, 455-470.
- Zbinden, G. and Flury-Roversi, M. (1981): Significance of the LD₅₀-test for the toxicological evaluation of chemical substances, *Arch. Toxicol.*, **47**, 77-99.
- Zbinden, G. (1986): Comparison of the EEC and US systems for safety evaluation procedures and regulations involving drugs and industrial chemicals, *Korean J. Toxicol.*, **2**, 103-111.
- Muller, H. and Kely, H.P. (1982): Retrospective study on the reliability of an "approximate LD₅₀" determined with a small number of animals, *Arch. Toxicol.*, **51**, 189-196.
- Home office: Experiments on living animals, statistics-1977 Her majesty's stationary office (Cmd, paper No. 7333, London, 1978).
- Griffin, J.P. (1981): Discussion of Paper by Zbinden and Flury, *Arch. Toxicol.*, **49**, 99-103.
- Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F. (1949): A simplified method of evaluating dose-effect experiments, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **96**, 99-115.
- Trevan, J.W. (1927): The error of determination of toxicity, *Proc. Royal Soc. Lond.*, **101B**, 483-514.
- Brownlee, K.A., Hodges, J.L. and Rosenbaltt, M. (1953): The up-and-down method with small samples, *J. Am. Statist. Assoc.*, **48**, 262-277.
- DePass, L.R., Muers, R.C., Weaver, E.V. and Weil, C. S.: An assessment of the importance of number of dosage levels, number of animals per dosage level, sex and method of LD₅₀ and slope calculation in acute toxicity studies. *Alternative Methods In Toxicology*, **2**, 139-154.
- Van der Heuvel, M.J., Dayan, A.D. and Shillaker, R. O. (1987): Evaluation of the BTS approach to the testing of substances and preparations for their acute toxicity, *Human Toxicol.*, **6**, 279-291.
- Van der Heuvel, M.J. (1990): An Alternative to the LD₅₀, *Human & Experimental Toxicology*, **9**, 369-370.
- Van der Heuvel, M.J., Clark, D.G., Fielder, R.J., Koundakjian, P.P., Oliver, G.J.A., Pelling, D., Thomlison, N.J. and Walker, A.P. (1990): The international validation of a fixed dose procedure as an alternative to the classical LD₅₀ Test, *Food Chem. Toxicol.*, **28**, 469-482.
- National Institute of Safety Research (1994): Toxicity test guideline for safety evaluation of drugs for human use, No. 94-3, (Korea).
- OECD (1981): OECD guidelines for testing of chemicals. (OECD, Paris).
- Bap, R., G nzel, P., Henschler, D., König, J., Lorke, D., Neubert, D., sh tz, E., Schuppan, D. and Zbinden, G. (1982): LD₅₀ Versus Acute toxicity, *Arch. Toxicol.*, **51**, 183-186.
- Hunter, W.J., Lingk, W. and Recht, P. (unpublished document, not dated): An intercomparison study conducted by the Commission of the European Communities on the determination of the single administration toxicity in rats. Communicated by the Health and Safety Directorate. (Commission of the European Communities).
- Code of Federal Regulation. (1985): Title 40, Section 162. 10, Labeling Requirements, July **1**, 96-97.
- Gosselin, R.E., Smith, R.P. and Hodge, H.C. (1984): *Clinical toxicology of commertial products*, 5th ed., Baltimore, Williams and Wilkins.

Appendix I.(Doris V. Sweet, Registry of toxic effects of chemical substances, 1985-1986 edition)

- Hodge, H.C. and Sterner, J.H. (1949): *Am. Ind. Hyg. Assoc. Q.*, 10, 4.
- Ballantyne, B., Marrs, T., Turner, P. (1993): *General & Applied Toxicology* (Stockton press, New York), p. 54-55.
1. *Abdermadlen's Handb. Biol. Arb.* (1935) 4: 1290
 2. *Abdermadlen's Handb. Biol. Arb.* (1935) 4: 1392
 3. *Abdermadlen's Handb. Biol. Arb.* (1935) 4: 1289
 4. *Abdermalen's Handb. Biol. Arb.* (1935) 4: 1391
 5. *Agric. Chem.* 1976/77 Rev 4: 35
 6. *Aita. Pharmacol. Toxicol.* (1935) 20: 291
 7. *Am. J. Clin. Patohl.* (1943) 13: 422
 8. *Am. J. Med. Sci.* (1937) 193: 772
 9. *Am. J. VetRes.* (1962) 23: 1264
 10. *An. J. Patohl.* (1954) 30: 857
 11. *Anaesthesia* (1986) 41: 53
 12. *Ann. Intern. Med.* (1985) 102: 418
 13. *Ann. Intern. Med.* (1985) 102: 787
 14. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1963) 107: 1068
 15. *Arch. Environ. Health* (1976) 33: 240
 16. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* (1961) 130: 280
 17. *Arch. Int. Pahrmacodyn. Ther.* (1966) 160: 83
 18. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* (1957) 112: 36
 19. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* (1962) 138: 62
 20. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* (1969) 178: 216
 21. *Arch. Toxicol.* (1963) 20: 31
 22. *Arch. Toxicol.* (1966) 22: 12
 23. *Arch. Toxicol.* 22: 129
 24. *Arch. Toxicol.* (1967) 23: 66
 25. *Arzneim -Forsch* (1955) 5: 626
 26. *Arzneim -Forsch* (1965) 15: 863
 27. *Arzneim -Forsch* (1966) 16: 1275
 28. *Arzneim -Forsch* (1967) 7: 229
 29. *Arzneim -Forsch* (1968) 18: 1127
 30. *Arzneim -Forsch* (1969) 19: 1617
 31. *Arzneim -Forsch* (1971) 2: 1727
 32. *Arzneim -Forsch* (1975) 25: 934
 33. *Arzneim -Forsch* (1985) 35: 133
 34. *Arzneim -Forsch* (1955) 5: 572
 35. *Arzneim-Forsch* (1971) 21: 719
 36. *Arzneim -Forsch* (1955) 5: 1
 37. *Aun. N.Y. Acad. Sci.* (1935) 107: 899
 38. *Boll. Chim. Farm.* (1972) 111: 293
 39. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (1979) 7: 335
 40. *Br. Med. J.* (1955) 1: 1238
 41. *Br. Med. J.* (1977) 1: 1390
 42. *Br. Med. J.* (1936) 1: 886
 43. *Br. Med. J.* (1977) 2: 1189
 44. *Br. Med. J.* (1976) 2: 150
 45. *Br. Med. J.* (1977) 2: 94
 46. *Br. Med. J.* (1977) 2: 96. 77
 47. *Br. Med. J.* (1981) 282: 1931
 48. *Br. Med. J.* (1986) 292: 732
 49. *Br. Med. J.* (1986) 292: 174
 50. *Brofax Ind. Bio. test Lab.* 4170
 51. *C.R. Acad. Sci. Ser. D* (1969) 269: 2147
 52. *Can. Med. Assoc. J. un.* (1977) 1155
 53. *Cancer chemother. Rep. Part 1* 56: 505
 54. *Clin. Memo. Econ. Poisons* (1956) 1956
 55. *Clin. Pharmacol. Ther.* (1967) 8: 770
 56. *Clin.Toxicol.* (1977) 10: 327
 57. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* (1979) 13: 611
 58. *Drugs Jpn.* (1983) 241: 215
 59. *Drugs Jpn.* (1982) 6: 174
 60. *Drugs Jpn.* (1982) 6: 576
 61. *Drugs Jpn.* (1982) 6: 594
 62. *Dtsch. Arch. Klin. med.* (1904) 80: 510
 63. *Farm. Chem. Handb.* C168
 64. *Farm. Chem. Handb.* (1983) C196
 65. *Farm. Chem. Handb.* (1983) C21
 66. *Farmaco. Ed. Sci.* (1976) 31: 442
 67. *Farmaco. Ed. Sci.* (1955) 10: 3
 68. *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* (1948) 7: 262
 69. *Food cosmet. Toxicol.* (1978) 16: 821
 70. *Food cosmet. Toxicol.* (1964) 2: 327
 71. *Gastroenterology* 74: 339
 72. *Gig. Tr. Proff. Zabol* (1969) 13(5): 29
 73. *Gig Sanit* 38(8): 6
 74. *Gig Tr. Prof Zabol* (1980) 24 (3): 43
 75. *Gig Tr. Prof Zabol* (1982) 26(3): 59
 76. *Grig Tr. Prof Zabol* (1975) 19(11): 27
 77. *Guide Chem. Used Crop Prot* (1973) 6: 198
 78. *Guide Chem. Used Crop Prot* (1973) 6: 405
 79. *Hyg. Sanit.* (1969) 34(4-6): 187
 80. *Ind. Med.* (1947) 16: 473
 81. *J. Agric. Food Chem.* (1955) 3: 402
 82. *J. Allegy* (1948) 19: 313
 83. *J. Am. Chem. Soc.*(1939) 61: 96
 84. *J. Am. Geriatr. Soc.* (1914) 12: 1-66
 85. *J. Am. Med. Assoc.* 245: 67
 86. *J. Am. Med. Associ.* 29:927
 87. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed* (1953) 42: 379
 88. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed* (1958) 47: 479
 89. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed* (1940) 29: 152
 90. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed* (1958) 47: 479
 91. *J. Clin. Pathol.* 28: 350
 92. *J. Eur. Toxicol.* (1973) 6: 86
 93. *J. Fac. Agric. Tottori. Univ.* (1969) 5: 15
 94. *J. Hvg. Epiclemiol. Microbiol. Immunol.*
 95. *J. Med. Chem.* (1978) 16: 782
 96. *J. Med. Chem.* (1973) 20: 1522
 97. *J. Nerv. Ment. Dis.* (1977) 131: 428
 98. *J. New Drug* (1965) 5: 252
 99. *J. Pediatr.* (1984) 105: 493
 100. *J. Pharm. Exp. Ther.* (1952) 105:156
 101. *J. Pharm. Exp. Ther.* (1960) 129: 350
 102. *J. pharm. Phermecol.* (1961) 13: 244
 103. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1959) 127: 318
 104. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1962) 136: 114
 105. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*(1962) 138: 224
 106. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1931) 42: 253
 107. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1956) 118: 139
 108. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1947) 90: 260
 109. *J. Pharmacol Exp. Ther.*(1959) 127: 66
 110. *J. Pharmacol Exp. Ther.* (1960) 128: 176
 111. *J. Pharmacol Exp. Ther.* (1976) 197: 488
 112. *J. Pharmacol Exp. Ther.*(1943) 78: 340
 113. *J. Pharmacol Exp. Ther.*(1946) 86: 113
 114. *J. Pharmacol Exp. Ther.*(1947) 89: 205
 115. *J. Pharmacol Exp. Ther.*(1947) 89: 247
 116. *J. Pharmacol Exp. Ther.*(1948) 93: 407
 117. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*(1982) 19: 259
 118. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*(1983) 20: 271
 119. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* (1945) 128: 266
 120. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* (1941) 116: 700
 121. *Jpn. J. Antibiot.* (1970) 23: 429
 122. *Jpn. J. Autibiot.* 16: 316
 123. *Jpn. J. Autibiot.* 160: 316
 124. *Jpn. J. Autibiot.* (1970) 23: 257
 125. *Jpn. J. Pharmacol.* (1972) 22: 467
 126. *Jpn. Kokai Tokkyo koho Pat* 79-163823
 127. *Kiso to Rinsho* (1978) 12: 2716
 128. *Kiso to Rinsho* (1973) 7: 1273
 129. *Lancet* (1977) 1: 604
 130. *Lancet* (1978) 2: 993
 131. *Man Pharmacol. Appli. Therapeu. Toxicol.* 7th (1942) 32
 132. *Med. Actual.* (1980) 16: 9
 133. *Med. Chem. Ser. Monogr.* (1965) 5: 318
 134. *Med. Pracy.* 30: 257
 135. *Medical Toxicology*
 136. *Merck Index* (1979) 10: 323

137. Merck Index (1983) 10: 82
138. N. Eugl. J. Med. (19485) 232: 617
139. N.Z. Med. J. (1984) 97: 23
140. Nati. Tech. Inf. Serv. 214: 270
141. Natl. Cancer Inst. Screening Program JAN 86
142. Natl. Tech. Inf. Serv.
143. NaunynSchmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. (1928) 132: 214
144. NaunynSchmiedebergs Arch.Exp. Pathol. Pharmacol.(1960) 238: 92
145. Neurophathol. Pol. (1977) 15: 545
146. Oyo. Yakuri. (1976) 11: 263
147. Oyo. Yakuri. (1980) 19: 323
148. Oyo. Yakuri. (1970) 4: 293
149. Oyo. Yakuri. (1974) 8: 1089
150. Oyo. Yakuri. (1975) 9: 601
151. Oyo. Yakuri (1973) 7: 753
152. Pestic. Chem. off. Compound. (1996) 377: 66
153. Pharm. Chem. J. (1976) 10: 41.
154. Pharm. Chem. J (1980) 14: 773
155. Pharm. J. (1960) 185: 361
156. Pharmacol. Biochem. Prop.Drug Subst. (1977) 1: 329
157. Pharmacol. Biochem. Prop.Durg Subst. (1977) 1: 233
158. Poisoning Toxicol Symptoms Treatments 2nd. Ed. (1970) 2: 73
159. Princ. Insect Chemosterilization (1968) 315: 68
160. Proc. Soc. Exp. Brol. Med. 29: 1177
161. Proc. Soc. Exp. Brol. Med.(1947) 66: 512
162. Psychotropic Drugs Rel. Compds. 2nd. Ed. (1972) 436
163. Psychotropic Drugs Rel Compds. 2nd. Ed.(1972) 1972
164. Psychotropic Drugs Rel. Compds. 2nd. Ed. (1972) 233
165. Psychotropic Drugs Rel. Compds. 2nd. Ed. (1972) 72
166. Psychotropic Drugs Rel. Compds. 2nd. Ed. (1972) 401
167. Psychotropic Drugs Rel. Compds. 2nd. Ed. (1972) 78: 72
168. Psychotropic Drugs Rel. Compds. 2nd Ed. (1972). 418
169. Psychotropic Drugs Rel Compds. 2nd Ed. (1972) 63: 72
170. Raw Mater Data Hnadb. (1974) 1: 74
171. Registry of toxic effects of chemical substances
172. Res. Med. Vet. 154: 137
173. Rev. Asoc. Med. Argent.(1932) 46: 1493
174. Rev. Med. suisse. Rom. (1953) 73: 854
175. Russ. Pharmacol. Toxicol (1969) 32: 131
176. Russ. Pharmacol. Toxicol. (1970) 33: 266
177. Russ. Pharmacol. Toxicol (1977) 40: 42
178. SbVysledku Toxikologicheho Vysetreni Latek A Prinpravku (1972) p. 59
179. SbVysledku Toxikologicheho Vysetreni Latek A Prinpravku (1972) 13
180. Schweiz Med. Wochenschr (1955) 85: 305
181. Shika Gakuho (1975) 75: 934
182. Shika Gakuho (1980) 80: 1519
183. Spec. Publ. Entomol. Soc. Am. (1978) 78-1: 13
184. Symp. Carbenoxoloue Sodium (1967) 6
185. Teratology 9: 11
186. Therapie. (1968) 123: 161
187. Therapie. (1971) 24: 459
188. Toxicol Drugs Chem. (1969) 522
189. Toxicol Drugs Chem. (1969) 519
190. Toxicol Drugs Chem. (1969) 67
191. Toxicol Drugs Chem. (1969) 507
192. Toxicol. Appl. Pharmacol. (1959) 1: 168
193. Toxicol. Appl. Pharmacol. (1959) 1: 42
194. Toxicol. Appl. Pharmacol. (1971) 18: 185
195. Toxicol. Appl. Pharmacol. (1960) 2: 23
196. Toxicol. Appl. Pharmacol. 3: 619
197. Toxicol. Appl. Pharmacol. (1978) 44: 1
198. Toxicol. Appl. Pharmacol.(1980)53: 481
199. Toxicol. Appl. Pharmacol.(1971)18: 185
200. Toxicol. Appl. Pharmacol.(1971) 19: 20
201. Toxicol Drugs Chem.(1969) 184
202. Toxicol Drugs Chem.(1969) 92: 69
203. Toxicol Eur. Res. (1978) 1: 371
204. Toxicology 25: 271
205. Toxicol Appl. Pharmacol. 21: 153
206. Tr. Uses. Nauchno. Issled Inst Vet Sanit (1977) 58: 122
207. U.S. Army chem. Gorps. Med. Div. Spec. Rep. #2: 50
208. World Rev. Pest Control (1970) 9: 119
209. Yakuri to Chiryō (1982) 10: 4571
210. Yakuri to Chiryō (1985) 13: 3649
211. Yakuri tochiyo (1983) 11: 1685