

KH-502의 랫트 및 마우스를 이용한 급성독성시험

송시환* · 김형진 · 신친철 · 임광현 · 하창수 · 한상섭
한국화학연구소 안전성연구센터

Acute Toxicity Test of KH-502 (Flupyrzofos) in Rats and Mice

Si-Whan Song*, Hyung-Chin Kim, Chun-Chul Shin, Kwang-Hyun Lim,
Chang-Soo Ha and Sang-Seoup Han

Toxicology Research Center, KRICT, Daejeon, Korea

(Received March 11, 1998)

(Accepted April 14, 1998)

ABSTRACT : KH-502 (Flupyrzofos), a new organophosphorus insecticide synthesized by Korea Research Institute of Chemical Technology, was found to be effective against diamond-back moth (*Plutella xylostella*). This study was carried out to determine the acute toxicity of KH-502 in Sprague-Dawley rats and ICR mice. The test article was orally or dermally administered to the animals. Death, tremors, salivation, lacrimation, abnormal gait and corneal opacity were observed. Decrease in body weight gain was observed in all treatment groups. At necropsy, dark red coloration of lung, enlargement of adrenal glands and atrophy of spleen were observed. The oral LD_{50} value was 372 mg/kg in male rats, 605 mg/kg in female rats, 186 mg/kg in male mice, and 115 mg/kg in female mice. And the dermal LD_{50} was 4086 mg/kg in male and 3881 mg/kg in female rats.

Key Words : KH-502, Acute toxicity, Rats, mice.

I. 서 론

농약은 현대 농업에서 농업생산성의 증가와 생산비의 절감 면에서 필수 불가결한 부분으로 그 사용량이 계속 증가하고 있다. 더욱이 20 세기 말에 들어와서 화학공업의 급속한 발전과 함께 새로운 농약이 본격적으로 개발되고 있다. 그중 유기인계 살충제는 대표적인 예로서 전 세계적으로 많이 사용되고 있는 농약중의 하나이다.

그러나 과다한 농약의 사용은 인간이나 동물에게 직접적으로 노출되어 급성 중독을 일으키는 것을 포함하여 환경에 또 하나의 위협적인 요소를 포함하고 있다. 따라서 최근의 농약의 개발은 인체나 동물에게 독성이 적으면서 원하는 목표에 적합하도록 만들어 내는 것이 하나의 원칙으로 되어있다. 따라서 새로운 농약의 개발 과정 중에서 안전성의 평가는 중요한 단계를 차지하고 있다. 이에따라 각국에서는 특별한 규제를 만들어 새로운 농약등의 대량생산과 시판의 허가를 위해서는 안전성 시험 자료의 확보가 필수 불가결한 요소로 되어있다.

KH-502(Flupyrzofos)는 한국화학연구소에서 우리나라 최초로 새롭게 개발한 유기인계농약이다(Hwang *et al.*, 1989a; Hwang *et al.*, 1990). 본 농약은 배추좀나방(*Plutella xylostella*)에 특히 활성을 갖고 있으며 다른 일반적인 유기인제와 마찬가지로 acetylcholinesterase를 저해하는 것으로 알려져 있다(Hwang *et al.*, 1989b). 그러나 본 농약에 대한 안전성 평가는 아직 미흡한 상태로 지발성 급성신경독성에 대하여 보고한 문헌이 있고(Park *et al.*, 1997) 종합적인 평가는 진행중에 있다. 본 시험은 KH-502에 대한 안전성 평가의 일환으로, 랫트 및 마우스에 대한 경구 투여 급성독성시험과 랫트에 대한 경피투여 급성독성시험 실시하여 KH-502가 사람이나 동물에게 급작스럽게 과량으로 노출되었을 때 나타나는 증상 및 개략의 치사량을 추론해 내고, 장기간으로 반복투여하게 되는 아급성, 만성 및 발암성독성시험의 용량설정에 참고자료로 삼기위해 실시하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

*To whom correspondence should be addressed

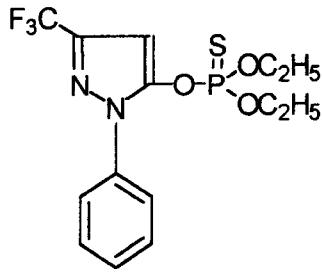


Fig. 1. Structure of KH-502(O,O-diethyl, O-1-phenyl-3-trifluoromethylpyrazol-5-yl phosphorothioate).

본 시험의 시험물질인 KH-502는 옅은 황갈색의 투명한 점성이 있는 액체로 한국화학연구소 신물질연구단에서 공급한 것을 사용하였다.

2. 시험동물 및 사육환경

본 시험에 사용한 시험동물은 한국화학연구소 실험동물 육종실에서 공급한 SPF Sprague-Dawley 랫트 암수 각 50마리와, SPF ICR 마우스 수컷 25마리, 암컷 30마리를 각각 사용하였다. 동물실의 사육환경 조건은 온도 $23 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$, 환기회수 10~20회/시간, 조명 150~300 Lux 및 조명시간 12시간/일을 유지하였고 랫트의 경우 스테인레스제망 사육상자(220 W×200 H×410 L mm)당 경구투여는 5마리를 경피투여는 1마리를, 마우스의 경우 스테인레스제망 사육상자(175 W×145 H×240 L mm)당 5마리를 사육하였다. 4 주령에 입수한 동물들은 사육실내에서 경구투여의 경우 1주간, 경피투여의 경우 수컷은 4주간과 암컷은 7주간 순화시킨 후 건강한 동물을 이용하여 시험에 사육하였다.

사료는 실험동물용 고품사료(제일사료 주식회사)를 방사선(2.0 Mrad) 멸균하여 자유급여하였고, 물은 상수도수를 미세여과기와 자외선 유수살균장치를 이용하여 소독한 후 물병을 이용하여 자유급여하였다.

3. 투여량의 설정과 시험군의 구성

투여량은 예비시험의 결과를 이용하여 설정하였다. 랫트의 경우 경구투여에서는 암수 모두 260, 364, 510, 714 및 1000 mg/kg으로, 경피투여에서는 암수 모두 1905, 2540, 3175, 3937 및 5080 mg/kg 으로 설정하였고 마우스의 경우 수컷은 80, 120, 180, 270 및 405 mg/kg으로, 암컷은 36, 53, 80, 120, 180 및 270 mg/kg의 용량으로 설정하였다. 각 군의 동물 수는 랫트와 마우스 모두 암수 각각 5마리로 하였다.

4. 시험물질의 조제 및 투여

시험물질은 경구투여의 경우 매체인 0.5% arabic gum 용액을 이용하여 최고용량군의 투여용 시험물질을 현탁하여 조제하고 이를 다시 같은 매체로 희석하는 방법으로 아래 용량군의 투여용 시험물질을 조제하였다. 경구투여는 투여 액량을 10 ml/kg으로 하였으며 투여 전에 랫트는 하룻밤, 마우스는 4시간 절식시킨 후 금속제 존데를 이용하여 위내에 직접 주입하였다. 경피투여는 투여 하루전에 배부의 피모를 $5 \times 6 \text{ cm}^2$ 크기로 제거한 후, 투여 당일에 $4 \times 5 \text{ cm}^2$ 크기의 1~2겹의 거즈에 시험물질 원액을 균일하게 도포하여 제모부위에 부착시킨 후 의료용 반창고와 비닐을 이용하여 피부와 시험물질의 접촉을 유지하여 투여하였으며 시험물질 적용 후 24시간 후 반창고와 거즈를 제거하고 잔여시험물질을 생리식염액을 이용하여 제거하였다. 경피투여에서 투여할 시험물질의 양은 시험물질의 비중과 체중을 이용하여 산출하였다.

5. 관찰 및 검사항목

시험물질을 투여 후 6시간까지는 매시간 사망동물과 일반증상을 관찰하였고 경구투여의 경우 투여 익일부터 14일 까지, 경피투여에서는 21일까지 매일 1회 이상 동물의 일반상태, 중독증상 및 사망여부를 관찰하였다. 체중의 측정은 투여 직전, 투여후 1일, 3일, 7일 및 14일에 실시하였고 경피투여에서는 21일을 추가하여 측정하였다. 관찰기간이 종료된 후에 체중을 측정한 후 CO₂ 마취로 절박도살을 실시하고 후대동맥을 절단하여 방혈시킨 후에 외관 및 내부장기에 대해 부검소견을 관찰하였다.

6. 통계학적인 방법

체중의 경우 평균 및 표준편차를 이용하여 변화를 관찰하였고 LD₅₀ 값은 Probit법을 이용하여 산출하였다. 이러한 통계학적인 처리는 독성시험에서 사용하고 있는 soft ware인 Lab-Cat System(Innovative Programming Associates, Inc., U.S.A)을 이용하였다.

III. 결 과

1. 사망동물 및 일반증상

사망동물의 경우 랫트의 경구투여에서는 투여 후

5시간째부터 4일사이에, 경피투여에서는 투여후 5일째부터 14일 사이에, 마우스 경구투여에서는 투여 후 2시간째부터 2일 사이에 관찰되었다. Probit법에 의하여 산출된 LD₅₀ 값은 랫트의 경우 경구투여에서는 수컷 372(95% 신뢰한계: 259~498) mg/kg, 암컷 605(95% 신뢰한계: 455~836) mg/kg으로, 경피투여에서는 수컷 4086(95% 신뢰한계: 3476~4648) mg/kg, 암컷 3881(95% 신뢰한계: 3306~4648) mg/kg, 마우스 경구투여의 경우 수컷 186(95% 신뢰한계: 143~243) mg/kg, 그리고 암컷 115(95% 신뢰한계: 88~

152) mg/kg으로 산출되었다. 시간대별 사망현황은 표 1-1~1-3에 나타내었다.

관찰된 일반증상의 경우 랫트 경구투여에서는 진전(tremors), 보행이상(abnormal gait), 유루(lacrimation) 및 유연(salivation)이 투여 후 1시간째부터 발현되어 4일째까지 관찰되다가 사망하거나 회복되기 시작하였고, 각막혼탁(corneal opacity)은 투여 후 2일 이후부터 관찰되었다. 랫트 경피투여에서는 진전, 눈주위의 암적색분비물(dark materials), 유연, 유루, 호흡감소(decreased respiratory rate), 콧구멍 주위의 암적색분비물, 진흙모

Table 1-1. Mortality and LD₅₀ of Sprague-Dawley rats following single oral administration of KH-502

Sex	Dose	Hours after treatment						Days after treatment							Final mortality	LD ₅₀ in mg/kg (95 % CL)	
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7~14			
Male	260	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1/5	372 (259~498)
	364	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3/5		
	510	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	4/5		
	714	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	4/5		
	1000	0	0	0	0	1	0	3	0	1	-	-	-	-	5/5		
Female	260	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	605 (455~836)	
	364	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1/5		
	510	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1/5		
	714	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3/5		
	1000	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	1	-	-	5/5		

- : All animals were dead.

Table 1-2. Mortality and LD₅₀ of Sprague-Dawley rats following single dermal administration of KH-502

Sex	Dose	Days after treatment															Final mortality	LD ₅₀ in mg/kg (95 % CL)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15~21		
Male	1905	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	4086 (3476~4939)
	2540	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	3175	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1/5	
	3937	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2/5	
	5080	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	4/5	
Female	1905	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	3881 (3306~4648)
	2540	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	3175	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1/5	
	3937	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2/5	
	5080	0	0	0	2	1	0	1	1	-	-	-	-	-	-	0	5/5	

- : All animals were dead.

Table 1-3. Mortality and LD₅₀ of ICR mice following single oral administration of KH-502

Sex	Dose	Hours after treatment						Days after treatment							Final mortality	LD ₅₀ in mg/kg (95 % CL)	
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7~14			
Male	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	186 (143~243)
	120	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/5	
	180	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2/5	
	270	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4/5	
	405	0	0	1	0	0	1	3	-	-	-	-	-	-	-	5/5	
Female	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	115 (88~152)
	53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	
	80	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1/5	
	120	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2/5	
	180	0	1	1	0	0	1	1	1	-	-	-	-	-	-	5/5	
	270	0	4	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	5/5	

- : All animals were dead.

Table 2-1. Incidence of clinical findings of Sprague-Dawley male rats following single oral administration of KH-502

Dose (mg/kg)	Find-ings	Hours after treatment						Days after treatment							
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7~14	
260	N	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4
	NAD	3	3	1	0	0	0	0	1	1	4	4	4	4	4
	a	2	2	2	2	2	2	5	1	0	0	0	0	0	0
	b	2	2	2	2	2	2	5	2	1	0	0	0	0	0
	c	1	2	2	2	2	2	5	2	1	0	0	0	0	0
	d	0	0	0	0	0	0	5	3	3	0	0	0	0	0
	e	0	1	1	1	1	1	3	3	2	0	0	0	0	0
	f	2	2	4	5	5	5	5	4	2	0	0	0	0	0
	g	0	0	0	0	0	0	5	3	3	0	0	0	0	0
364	N	5	5	5	5	5	5	5	5	4	2	2	2	2	2
	NAD	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	a	1	1	2	2	2	2	5	5	4	1	0	0	0	0
	b	0	5	2	2	2	2	3	3	2	0	0	0	0	0
	c	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	d	1	1	1	1	1	1	5	5	4	1	0	0	0	0
	e	0	0	0	0	2	2	4	4	3	1	0	0	0	0
	f	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
	g	3	5	5	5	5	5	5	5	4	1	0	0	0	0
510	N	5	5	5	5	5	5	2	1	1	1	1	1	1	1
	NAD	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	a	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	c	5	5	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	d	1	1	4	4	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0
	e	0	1	4	4	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0
	g	5	5	5	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0
	h	5	5	5	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0
	5	5	5	5	5	5	5	2	1	1	0	0	0	0	0
714	N	5	5	5	5	5	4	1	1	1	1	1	1	1	1
	NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	a	5	5	5	5	4	4	1	1	1	0	0	0	0	0
	b	5	5	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	d	3	4	4	4	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0
	e	3	3	3	3	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0
	f	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
	g	5	5	5	5	5	4	1	1	1	0	0	0	0	0
	5	5	5	5	5	5	4	1	1	1	0	0	0	0	0
1,000	N	5	5	5	5	4	4	1	1	0	0	0	0	0	0
	NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	b	5	5	5	5	2	2	0	0	-	-	-	-	-	-
	d	5	5	5	5	4	4	1	1	-	-	-	-	-	-
	e	4	4	4	4	3	3	1	1	-	-	-	-	-	-
	f	4	4	4	4	3	3	1	1	-	-	-	-	-	-
	g	4	5	5	5	4	4	1	1	-	-	-	-	-	-
	5	5	5	5	5	4	4	1	1	-	-	-	-	-	-
	5	5	5	5	5	4	4	1	1	-	-	-	-	-	-

N: No. of animals examined, NAD: No abnormality detected a: Tremor, b: Pelvic elevation, c: Pelvic lowering, d: Lacrimation, e: Salivation, f: Corneal opacity, g: Decreased body tone, h: Decreased activity, -: All animals were dead.

양의 변(muddy stool)이 수컷에서는 투여후 2시간째부터, 암컷에서는 투여후 1일 째부터 관찰되어 투여 후 16일째까지 관찰되었다. 마우스 경구투여에서는 진진, 보행이상, 거미증상(tail elevation), 유연이 투여 직후부터 관찰되어 투여후 2일까지 관찰되었다. 상세한 일반 증상의 변화는 표 2-1~2-6에 나타내었다.

2. 체중의 변화

체중의 변화에서는 랫트 및 마우스의 모든 투여군에서 체중의 증가억제 또는 감소가 관찰되었다. 랫트의 경구투여에서는 투여 후 7일까지 체중증가의 억제가 관찰되었고 랫트의 경피투여에서는 투여후 14일 째까

Table 2-2. Incidence of clinical findings of Sprague-Dawley female rats following single oral administration of KH-502

Dose (mg/kg)	Find-ings	Hours after treatment						Days after treatment								
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7~14		
260	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	NAD	5	5	5	4	0	0	0	0	2	5	3	3	0	0	0
	b	0	0	0	0	2	2	5	3	3	0	0	0	0	0	
	d	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	0	0	
	g	0	0	0	1	5	5	5	5	2	0	0	0	0	0	
	N	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	
	NAD	5	5	4	1	0	0	0	0	1	4	4	4	4	4	
364	a	0	0	0	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	
	b	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	c	0	0	0	1	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	
	d	0	0	0	4	5	5	4	2	2	0	0	0	0	0	
	g	4	5	4	4	4	4	3	2	2	0	0	0	0	0	
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	
	NAD	2	3	2	0	0	0	0	0	0	2	2	3	4	4	
510	a	0	2	2	3	4	5	5	4	5	1	0	0	0	0	
	b	1	0	1	2	4	4	4	4	4	1	1	0	0	0	
	c	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
	d	1	1	1	0	0	0	5	5	5	1	0	0	0	0	
	e	0	0	0	0	0	0	4	4	4	1	0	0	0	0	
	f	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
714	N	5	5	5	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	
	NAD	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2	
	a	2	2	5	4	4	3	2	2	2	0	0	0	0	0	
	b	5	5	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	c	3	2	3	3	3	3	2	2	2	0	0	0	0	0	
	e	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	g	4	5	4	4	4	4	3	2	2	0	0	0	0	0	
1,000	N	5	5	5	5	5	5	2	1	1	1	0	0	0	0	
	NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	
	a	5	1	4	4	5	5	2	1	1	1	-	-	-	-	
	b	5	5	5	5	4	3	1	0	0	0	-	-	-	-	
	d	0	3	4	4	3	3	2	1	1	1	-	-	-	-	
	f	5	5	5	5	5	5	2	1	1	1	-	-	-	-	
	g	5	5	5	5	5	5	2	1	1	1	-	-	-	-	

N: No. of animals examined, NAD: No abnormality detected a: Tremor, b: Pelvic elevation, c: Pelvic lowering, d: Lacrimation, e: Salivation, f: Corneal opacity, g: Decreased activity, -: All animals were dead.

지도 체중을 회복하지 못하였고 21일 까지도 회복하지 못한 동물이 관찰되었다. 마우스의 경구투여에서는 투여 후 3일까지 체중의 감소가 관찰되다가 7일에는 회복되었다. 상세한 체중의 변화는 표 3-1~3-6에 나타내었다.

3. 부검소견

부검소견은 랫트의 경우 경구투여에서는 사망동물에서만 폐장의 암적색조(dark red color)가 암수 모든 동물에서 관찰되었고 경피투여에서는 사망동물에서 폐장의 암적색조, 비장의 위축(atrophy), 부신의 비대(enlargement)가 관찰되었다. 마우스 경구투여에서는 위내의 출혈(hemorrhage)과 폐장의 암적색조가 관찰되었다. 상세한 부검소견은 표 4-1~4-6에 나타내었다.

Table 2-4. Continued

Dose (mg/kg)	Find-ings	Hours after treatment						Days after treatment																				
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
3937	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	NAD	5	5	5	5	5	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	3	3
	a	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	1	0	0	0	0
	b	0	0	0	0	0	0	0	2	3	2	0	1	2	2	4	4	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
	d	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	e	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
	f	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
g	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	4	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5080	N	5	5	5	5	5	5	5	5	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NAD	5	5	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	a	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	b	0	0	0	0	0	0	2	2	3	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	c	0	0	0	4	4	4	4	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	d	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	e	0	0	0	0	0	0	0	5	5	3	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
f	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
g	0	0	0	0	0	0	3	3	2	3	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

N: No. of animals examined, NAD: No abnormality detected, a: Tremor, b: Lacrimation, c: Dark materials around nose, d: Stationary, e: Corneal opacity, f: Salivation, g: Dark materials around eye - : All animals were dead.

Table 2-5. Incidence of clinical findings of ICR male mice following single oral administration of KH-502

Dose (mg/kg)	Find-ings	Hours after treatment						Days after treatment						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7~14
80	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	NAD	4	4	1	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5
	a	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	b	0	0	4	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0
	c	0	1	4	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0
120	N	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
	NAD	2	0	0	0	0	0	3	4	4	4	4	4	4
	a	0	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	b	0	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0
	c	3	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0
180	N	5	5	5	5	5	3	3	3	3	3	3	3	3
	NAD	1	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3	3	3
	a	2	4	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	b	2	4	5	5	5	5	2	0	0	0	0	0	0
	c	2	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0
	d	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
270	N	5	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	NAD	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
	a	4	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	b	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
	c	2	3	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
	d	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
405	N	5	5	4	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0
	NAD	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	a	5	4	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	b	5	5	4	4	4	3	-	-	-	-	-	-	-
	c	1	5	4	4	4	3	-	-	-	-	-	-	-
	d	5	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
e	4	5	4	4	4	3	-	-	-	-	-	-	-	

N: No. of animals examined, NAD: No abnormality detected a: Tremor, b: Decreased activity, c: Hypotonic gait, d: Tail elevation, e: Flattening, - : All animals were dead.

Table 2-6. Incidence of clinical findings of ICR female mice following single oral administration of KH-502

Dose (mg/kg)	Find-ings	Hours after treatment						Days after treatment						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7~14
36	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	NAD	2	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5
	b	3	5	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0
53	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	NAD	3	0	0	0	0	0	5	5	5	5	5	5	5
80	N	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4
	NAD	2	0	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4
	a	0	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0
120	N	5	5	5	5	5	5	4	3	3	3	3	3	3
	NAD	2	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3
	a	3	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0
	b	3	5	5	5	5	5	1	0	0	0	0	0	0
	c	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	d	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
187	N	5	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	NAD	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	a	4	4	3	3	3	2	1	-	-	-	-	-	-
	b	5	4	3	3	3	2	1	-	-	-	-	-	-
	c	4	4	3	3	3	2	0	-	-	-	-	-	-
	d	5	4	3	3	1	0	0	-	-	-	-	-	-
270	N	5	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	NAD	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-
	a	5	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	b	5	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	c	2	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	d	4	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-
e	5	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	

N: No. of animals examined, NAD: No abnormality detected a: Tremor, b: Decreased activity, c: Hypotonic gait, d: Tail elevation, e: Flattening, - : All animals were dead.

Table 3-1. Body weights of Sprague-Dawley male rats following single oral administration of KH-502

Days after treatment	Dose (mg/kg)				
	260	364	510	714	1000
0	109.0±7.1(5) ^{a)}	109.4±6.7(5)	107.8±5.3(5)	106.2±5.9(5)	107.8±6.7(5)
1	98.3±8.1(5)	98.0±7.6(5)	97.5±7.8(2)	88.1(1)	89.6(1)
3	112.8±8.1(5)	90.3±7.6(5)	108.0±7.8(2)	87.3(1)	--
7	155.6±8.1(4)	134.8±7.6(5)	147.8(1)	130.8(1)	--
14	228.0±8.1(4)	193.6±7.6(5)	219.5(1)	190.4(1)	--

Each value is mean ± SD. a): No. of animals examined, -- : All animals were dead.

Table 3-2. Body weights of Sprague-Dawley female rats following single oral administration of KH-502

Days after treatment	Dose (mg/kg)				
	260	364	510	714	1000
0	95.3±4.6(5) ^{a)}	95.4±3.6(5)	96.7±5.8(5)	93.8±5.9(5)	93.8±2.5(5)
1	88.8±3.7(5)	87.0±2.2(4)	88.7±6.3(5)	96.9±18.3(3)	86.8±5.7(2)
3	102.2±4.9(5)	99.7±4.7(4)	88.5±15.7(5)	93.5±27.8(3)	78.1(1)
7	131.4±6.1(5)	128.2±5.8(5)	131.0±14.1(4)	132.4±17.8(2)	--
14	165.1±9.1(5)	165.4±6.5(5)	172.0±13.8(4)	161.5±12.9(1)	--

Each value is mean ± SD. a): No. of animals examined, -- : All animals were dead.

Table 3-3. Body weights of Sprague-Dawley male rats following single dermal administration of KH-502

Days after treatment	Dose (mg/kg)				
	1905	2540	3175	3937	5080
0	270.3±8.0(5) ^{a)}	276.2±10.6(5)	275.9±10.4(5)	277.9±13.8(5)	274.1±8.0(5)
1	261.2±10.1(5)	266.8±11.5(5)	267.7±10.0(5)	272.5±13.8(5)	258.4±8.1(5)
3	244.1±8.0(5)	235.3±10.9(5)	244.2±10.5(5)	235.9±10.4(1)	220.9±11.3(5)
7	252.3±13.4(4)	226.7±15.5(5)	229.4±20.6(5)	224.9±7.4(5)	189.1±14.3(5)
14	297.3±21.0(4)	265.3±36.2(5)	260.1±42.1(4)	254.8±15.8(5)	237.6(1)
21	340.9±25.0(4)	320.9±33.6(5)	287.3±58.9(4)	305.8±21.3(5)	296.8(1)

Each value is mean ± SD. a): No. of animals examined, -- : All animals were dead.

Table 3-4. Body weights of Sprague-Dawley female rats following single dermal administration of KH-502

Days after treatment	Dose (mg/kg)				
	1905	2540	3175	3937	5080
0	233.8±7.2(5) ^{a)}	234.9±6.2(5)	233.0±6.9(5)	236.3±9.6(5)	238.3±9.7(5)
1	226.5±8.6(5)	225.9±8.2(5)	226.1±9.3(5)	221.2±9.7(5)	223.1±10.4(5)
3	200.4±7.6(5)	201.0±10.5(5)	195.8±4.3(5)	196.6±13.6(1)	194.3±8.6(5)
7	196.9±17.4(5)	201.4±12.1(5)	181.6±9.3(5)	177.9±15.9(4)	155.4(1)
14	208.1±20.3(5)	214.9±15.8(5)	204.5±8.4(4)	193.4±13.2(3)	--
21	230.4±15.3(5)	238.6±8.5(5)	229.9±7.0(4)	220.4±10.9(3)	--

Each value is mean ± SD. a): No. of animals examined, -- : All animals were dead.

Table 3-5. Body weights of ICR male mice following single oral administration to KH-502

Days after treatment	Dose (mg/kg)				
	80	120	180	270	405
0	28.3±1.7(5) ^{a)}	26.2±2.0(5)	27.8±1.1(5)	27.5±0.9(5)	27.6±1.5(5)
1	26.9±1.1(5)	23.6±2.2(4)	25.0±1.2(3)	24.1(1)	--
3	27.9±1.0(5)	23.2±3.2(4)	25.6±1.5(3)	22.0(1)	--
7	29.4±2.4(5)	23.2±5.7(4)	29.5±0.7(3)	25.8(1)	--
14	32.0±1.2(5)	29.2±3.5(4)	34.0(1)	190.4(1)	--

Each value is mean ± SD. a): No. of animals examined, -- : All animals were dead.

Table 3-6. Body weights of ICR female mice following single oral administration of KH-502

Days after treatment	Dose (mg/kg)					
	36	53	80	120	180	270
0	20.8±1.1(5) ^{a)}	21.7±1.1(5)	20.9±0.8(5)	21.2±1.0(5)	21.9±0.5(5)	21.4±1.3(5)
1	21.0±1.5(5) ^{a)}	23.1±1.1(5)	20.5±0.8(5)	19.6±1.0(5)	20.3±0.5(5)	--
3	21.0±1.5(5) ^{a)}	22.4±1.0(5)	21.2±1.3(4)	20.3±1.3(3)	--	--
7	21.4±1.3(5) ^{a)}	23.2±1.2(5)	22.2±0.9(5)	21.8±0.3(5)	--	--
14	23.6±1.8(5) ^{a)}	25.0±1.5(5)	24.5±1.2(5)	23.8±0.4(5)	--	--

Each value is mean ± SD. a): No. of animals examined, -- : All animals were dead.

Table 4-1. Gross findings of Sprague-Dawley male rats following single oral administration of KH-502

Gross findings	Dose (mg/kg)				
	260	364	510	714	1000
No. of animals examined	5	5	5	5	5
NAD	4	2	1	1	0
URINARY BLADDER: Congestion	0	0	0	0	0
LUNG: Dark red color	0	0	4	4	4
Bright red color	1	3	0	0	1

NAD: No Abnormalities Detected.

Table 4-2. Gross findings of Sprague-Dawley female rats following single oral administration of KH-502

Gross findings	Dose (mg/kg)				
	260	364	510	714	1000
No. of animals examined	5	5	5	5	5
NAD	5	4	3	2	0
LUNG: Dark red color	0	1	1	2	5
Bright red color	0	0	1	1	0

Table 4-3. Gross findings of Sprague-Dawley male rats following single dermal administration of KH-502

Gross findings	Dose (mg/kg)				
	1905	2540	3175	3937	5080
No. of animals examined	5	5	5	5	5
NAD	4	2	1	1	0
LUNG: Dark red color	0	0	1	2	4
THYMUS: Dark red color	0	0	0	1	2
Dark red spots	0	0	0	1	0
ADRENAL GLAND: Enlargement	0	0	0	0	1
SPLEEN: Atrophy	0	0	0	0	2
SALIVARY GLAND: Dark red color	0	0	0	1	0
PANCREAS: Dark red color	0	0	0	0	1

NAD: No Abnormalities Detected.

Table 4-4. Gross findings of Sprague-Dawley female rats following single dermal administration of KH-502

Gross findings	Dose (mg/kg)				
	1905	2540	3175	3937	5080
No. of animals examined	5	5	5	5	5
NAD	4	2	1	1	0
LUNG: Dark red color	0	0	1	2	5
THYMUS: Dark red color	0	0	0	0	2
ADRENAL GLAND: Enlargement	0	0	1	0	0

NAD: No Abnormalities Detected.

Table 4-5. Gross findings of ICR male mice following single oral administration of KH-502

Gross findings	Dose (mg/kg)				
	80	120	180	270	405
No. of animals examined	5	5	5	5	5
NAD	5	4	3	3	0
STOMACH: Hemorrhage	0	1	2	1	4
LUNG: Dark red color	0	1	2	2	3

NAD: No Abnormalities Detected.

Table 4-6. Gross findings of ICR female mice following single oral administration of KH-502

Gross findings	Dose (mg/kg)					
	36	80	120	180	270	405
No. of animals examined	5	5	5	5	5	5
NAD	5	5	4	3	3	0
STOMACH: Hemorrhage	0	0	1	2	1	4
LUNG: Dark red color	0	0	1	2	2	3

NAD: No Abnormalities Detected.

IV. 고찰 및 결론

한국화학연구소에서 새로이 개발한 유기인계농약인 KH-502의 급성독성을 조사하기 위하여 SPF 랫트와 마우스에 경구 또는 경피로 단회 적용하고 14 또는 21일 간의 증상관찰, 사망동물관찰, 체중변화의 측정 및 부검 소견을 관찰하였다. 투여 용량은 랫트의 경우, 경구투여는 암수 모두 260, 364, 510, 714 및 1000 mg/kg으로 하였고, 경피투여는 암수 모두 1905, 2540, 3175, 3937 및 5080 mg/kg으로 하였으며 마우스의 경우 경구투여에서 수컷은 80, 120, 180, 270 및 405 mg/kg으로, 암컷은 36, 53, 80, 120, 180 및 270 mg/kg으로 하였다.

KH-502는 유기인계 살충제로서 배추좀나방에 특히 활성을 갖는다고 알려져 있다. 본 시험의 일반증상에서 관찰된 진전, 유연, 보행이상 및 유루 등의 증상은 유기인제에 의한 급성독성증상들과 일치하는 변화였다(Michael and Nicholas, 1991). 다만 각막 혼탁의 경우 랫트의 경구 및 경피투여 독성시험에서 고용량군에서 산발적으로 관찰되었는데 이는 다른 유기인계 농약의 급성독성에서는 관찰되지 않은 변화로서 특이

하였다. 랫트의 경피투여 독성시험에서 투여 직후부터 투여 후 1일까지 관찰된 눈과 코주위의 암적색응고물, 체중의 감소는 시험물질의 투여보다도 시험물질을 적용하기 위해 사용한 반창고 등의 압박에 의한 작용으로 생각된다. 이는 경구투여에서는 투여 직후부터 관찰되던 진전, 보행장애, 유루의 증상이 투여 후 1~2일이 지난 후부터 관찰된 것으로 보아, 경피투여 시에도 시험물질이 전신적으로 흡수되는 데에도 그 정도의 시간이 필요할 것으로 생각되기 때문이다. 경피투여 독성시험의 경우 시험기간이 21일 간으로 경구투여 독성시험보다도 길었는데, 이는 투여 후 14일째에도 사망동물이 관찰되었고 체중도 완전히 회복을 하지 못하였으므로 추후 사망동물이 더 관찰될 가능성이 있어서 시험기간을 연장하였기 때문이었다. 부검소견에서 관찰된 폐장의 암적색조는 사망동물에서 랫트 및 마우스 공히 관찰되었고 용량상관성이 있어 시험물질의 영향이었음을 알 수 있었다. 이는 일반증상에서 관찰된 호흡수감소증상과 관련이 있는 변화로 생각되었다. 마우스의 경우 위에서 출혈이 관찰되었는데 이 증상은 유기인제에 의한 소화기계의 변화와 본 시험물질의 국소자극성에 의해서 관찰되었다고 생각된다. 한편 부검소견에서 관찰된 부신의 비대는 유기인계 농약이 catecholamine의 분비를 증가시킨다는 보고(Michael and Nicholas, 1991)와 관련된 변화로 추정된다. 한편 경피투여 독성시험에서 관찰된 사망동물의 비장 위축의 경우 체중의 심한 감소 때문에

2차적으로 관찰된 변화로 생각된다.

이상의 결과로 보아 KH-502의 급성독성시험에서는 일반적인 유기인제의 급성부작용과 함께 안구의 각막 혼탁을 유발하였고 LD₅₀ 값은 랫트의 경구투여에서는 수컷 372 mg/kg, 암컷 605 mg/kg, 마우스의 경구투여에서는 수컷 186 mg/kg, 암컷 115 mg/kg 그리고 랫트 경피투여에서는 수컷 4086 mg/kg, 암컷 3881 mg/kg으로 산출되었다.

REFERENCE

- Hwang, K.J., Gong, Y.D., and Kim, G.H. (1990): Korea Patent No. 36840.
- Hwang, K.J., Gong, Y.D., and Kim, G.H. (1989a): U.S. Patent No. 4822779.
- Hwang, K.J., Gong, Y.D., and Kim, G.H. (1989b): Preparation and testing of insecticidal phosphoric and thiophosphoric acid esters of 5-hydroxypyrazoles, compositions and use. *Chemical Abstracts*, **111**, 696.
- Park J.H., Seo K.W., Nam K.H., Han S.S., and Lee Y. S. (1997): A study on acute delayed neurotoxicity of KH-502, a new synthesized insecticide. *Korean J. Toxicol.*, **13**(4), 317-322.
- Michael, A.C. and Nicholas, J.L. (1991): Organic Phosphorus Pesticides in *Hand Book of Pesticide Toxicology volume 2 Classes of Pesticides* (Wayland, J.H. and Edward R.L. Eds), Academic Press, New York, 917-972.