J. Toxicol. Pub. Health
Vol. 18, No. 1, pp. 65-71, 2002

생식독성과 Benchmark Dose를 활용한 Endosulfan의 노출허용수준 산출

이효민* · 윤은경 · 염영나 · 황명실 · 양기화 · 신효선[1]
국립독성연구소 위해도평가과, [1]동국대학교 식품공학과

Estimating Permissible Intake Level for Endosulfan Using Benchmark Dose based on Reproductive Toxicity

Hyomin Lee*, Eunkyung Yoon, Young Na Yum, Myung Sil Hwang, Ki-Hwa Yang and Hyo Sun Shin[1]

Division of Risk Assessment, National Institute of Toxicological Research
[1]Division of Food Science and Technology, Dongguk University
(Received December 27, 2001)
(Accepted January 29, 2002)

***ABSTRACT** : A benchmark dose (BMD) approach has been evaluated as a replacement for the traditional NOAEL methodology currently being used to assess the noncancer effects of toxicants. The endocrine disrupting effect of endosulfan which showed decrement of sperm count and testicular testosterone level in animals, was currently reported. The amount of endosulfan used as pesticide in the country has been continuously increased. The aim of this study was to suggest the permissible intake level (PIL), corresponding to Acceptable Daily Intake (ADI), based on endocrine disrupting effect using BMD. Various animal data were collected by consideration of critical effect showing endocrine disruption and an animal data for reproductive toxicity was selected. The Power model from BMD software for induction of BMD_{10} having meaning which is the dose at the 95% lower confidence limit on a 10% response was used due to that the form of selected dose-response animal data was continuous data. The BMD_{10} was estimated to be 0.393 mg/kg/day based on reproductive toxicity showing decrement of sperm count. The permissible intake level (PIL) was calculated by dividing the BMD_{10} by the uncertainty factors of 100 with consideration of from animal to human and human variability. The PIL as 0.004 mg/kg/day was compared with traditional ADI as 0.006 mg/kg/day based on the incidence of marked progressive glomerulonephrosis and blood vessel aneurysms in males.*

***Key Words** : Endosulfan, Benchmark dose, PIL (Permissible intake level)*

I. 서 론

유해물질의 발암·비발암 위해성평가는 크게 두 방법으로 분류된다. 비발암 위해성평가는 인체노출의 안전수준을 결정하기 위하여 동물실험 결과에서 얻어진 실험용량으로부터 No-Observed Adverse Effect Level(NOAEL) 값과 불확실성 계수를 활용하게 된다. 발암 위해성평가는 발암 위해도에 대한 허용노출수준을 설정하기 위하여 고용량으로부터 저용량으로의 linear extrapolation을 사용한다. 동일한 독성물질에 대해 평가방법이 매우 달랐던 기존의 발암·비발암 위해성평가방법을 궁극적으로 합치시키는 benchmark dose approach는 기존의 전통적인 비발암효과 평가방법인 NOAEL methodology에 대치되는 방법으로 고려되어지고 있다(U.S.EPA, 2000).

Benchmark dose(BMD)는 위해성평가에 쓰여지는 NOAEL에 상응하는 값으로서 Crump(1984)에 의해 제안되었으며 최근 이 방법론은 U.S.EPA를 비롯한 여러 규제기관에서 받아들여지고 있다. BMD는 유해영향(Benchmark response로서 일반적으로 반응 발생율 1%, 5%, 10%에 해당)을 나타내는 용량의 95% 신뢰 하한치(lower bound) 를 의미한다(U.S.EPA, 2000).

NOAEL 값 설정시 실험에 고려된 여러 가지 용량중 한 가지 용량만을 정하게 되므로 기타 다른 용량-반응 기울기를 고려치 못한다는 단점이 있는 반면 BMD는 effect level 설정시 모든 용량-반응자료가 고려된다는 장점이 있다. 또한, 용량과 상관성을 갖는 반응들의 변화추이가 반

*To whom correspondence should be addressed

영되므로써 단지 한가지 값만을 선택하므로서 올 수 있는 실험계획상의 오류들로부터의 영향들을 최소화할 수 있다. U.S.EPA에서는 BMD 적용에 대한 몇가지 지침을 제안하고 있는데 첫째, 새로운 화학물질이나 재평가가 요구되는 화학물질 혹은 기존에 사용되었더라도 새로운 자료가 제시된 화학물질들에 대해서는 BMD가 평가되어져야 한다는 것과 둘째, BMD와 NOAEL값이 현저하게 차이 날 경우 Integrated Risk Information System(IRIS)에 BMD와 NOAEL을 동시에 제시하며, critical endpoint에 대해 BMD가 계산되어질 수 있으면, BMD값을 제시한다는 것이다(U.S.EPA, 2000).

Endosulfan은 유기염소계 살충제로서 국내에서는 1970년대 초부터 사용하기 시작하여 현재는 년간 200여톤씩 사용되는 농약이다(농약공업협회, 1999). Endosulfan은 aldrin, dieldrin, heptachlor, chlordane과 같이 흰쥐의 급성경구 LD_{50} 치가 3~30 mg/kg 수준인 chlorinated cyclodienes 류에 속하는 농약으로서 DDT-type 농약류 보다 독성이 더 큰 화합물들이다(Smith, 1991). 특히, 직업적인 영역에서 접촉을 통해 중독사고 발생의 예가 많으며, DDT 유도체와는 달리 상대적으로 피부 흡수가 용이하게 나타난다. Chlorinated cyclodiene류 농약의 전형적인 독성은 두통, 현훈, 경련 등의 신경독성인데 그 구체적인 작용기전은 r-aminobutylic acid(GABA) stimulated chloride flux의 저해 그리고, calcium flux의 저해 등이 알려지고 있다(Matsumura, 1985). 이들 두 작용기전의 상대적인 중요성은 아직 명확치 않지만 모두 중추신경계 흥분과 같은 임상증세를 보인다는 점에서 일치한다.

Endosulfan은 현재 우리나라를 비롯해 23개국에서 농약으로 허가되어, 곡류·채소류·과일류·차등의 재배에 널리 쓰여지고 있고, 급성독성으로 cyclodiene 계열의 전형적인 중독증상인 중추신경계 독성이외에도 동물실험에서 정자수 및 testicular testosterone의 감소 등 내분비계 독성을 나타내는 것으로 알려지고 있다(Sinha *et al.*, 1995).

현재 미국 EPA와 WHO에서는 흰쥐를 대상으로 한 endosulfan의 만성독성실험을 통해 산출된 사구체신염과 동맥류를 독성종말점으로 하는 NOAEL값을 근거로 1일 허용노출수준을 0.006 mg/kg/day 로 설정하고 있다(U.S.EPA, 2001; IARC, 1998).

본 연구에서는 최근 보고된 내분비독성자료를 독성종말점으로 하는 용량-반응 자료를 활용하여 NOAEL 에 상응하는 BMD 값을 도출하므로 내분비독성이 나타나지 않는 endosulfan의 노출허용수준, permissible intake level(PIL)을 산출하고자 하였다.

II. 연구방법

1. 동물자료 수집

MSDS, Medline, Toxline, EXTOXNET, IRIS 등 독성 database를 활용하여 Table 1과 같은 내분비독성과 관련된 endosulfan의 1세대, 2세대 내분비독성자료를 수집하였다. Endosulfan의 동물자료는 투여경로가 경구인, 용량-반응의

Table 1. Toxicological endpoints proposed to be associated with endocrine-active compounds

· Cancers (ovarian, breast, testicular)	· Altered estrus cycling in rodents
· Transplacental carcinogenesis	· Steroid receptor binding or inhibition
· Decreased sperm count and motility	· Altered hormone levels
· Increased male urogenital tract malformations	· Imposex/hermaphroditism
· Female reproductive tract malformation	· Altered cell proliferation and cell differentiation
· Increased ectopic pregnancies	· Altered behavior (e.g., females gulls sharing nests)
· Decreased reproductive success	· Hyperactivity
· Decreased weights of testes or uterus	· Degraded immune function

(Barton & Anderson, 1997).

Table 2. Guidance to selection of dose-response data for induction of BMD

Data	Selection Factors
· Length of Experiment	- Use data from experiments which last no less than 90 percent of the standard experiment length of the test animal
· Route of Exposure	- Use data from experiments that exposed animals by oral route
· Units of dose assumed to give human-animal equivalence	- mg/kg bodyweight/day
· Data from males and females	- Use data from each sex within a study separately
· Data from different studies	- Consider every study within a species separately
· Data from different species	- Use all species separately
· Form of dose-response data	- Use data showing monotonic increase - Use data at least three dose levels and a control

(Patrick, 1994).

상관성이 알려진 자료를 수집하였다.

2. 용량-반응평가

1) 독성종말점의 선별

수집된 여러 용량-반응 자료를 토대로 가장 최적의 동물자료를 선별하고 BMD 도출 모델에 적용하기 위하여 Table 2 와 같은 독성자료선별지침을 고려하였다.

2) 모델의 선별과 Benchmark dose의 유도

수집된 endosulfan의 내분비독성자료를 토대로 가장 대표성이 있는 특정 동물자료와 Benchmark Dose Software (BMDS) Version 1.3(U.S.EPA, 2001)을 활용하여 BMD를 산출하였다. BMD의 기본 개념은 아래 수식과 같다.

$$p = \frac{P(dp) - P(0)}{1 - P(0)}$$

P(dp) : a number of between 0-1 representing the risk for exposure level d.

P(0) : the response of the control group and P (the benchmark response) is a specified level of risk.

p : referred to as the benchmark response (BMR)

Fig. 1은 수집된 동물용량-반응자료를 입력하는 BMDS Ver 1.3의 자료입력창과 최종적으로 산출된 BMD의 data graph를 설명하는 것이다. Fig. 1에서 자료입력창을 보면 용량-반응자료의 형태에 따라 모델을 선별 적용하여야 하는데, 예를 들어 continuous data일 경우는 Power 모델이나 Hill 모델을, quantal data 일 경우는 Weibull model을 활용할 수 있다(U.S.EPA, 2001).

3) 노출허용수준의 도출

최근 U.S. EPA나 관련 규제기관의 경우 노출허용수준 산정시 ED_{10}, BMD_{10} 등의 값들을 활용하고 있다(U.S.EPA, 2001). 본 연구에서는 내분비독성을 독성종말점으로 하는 endosulfan의 BMD_{10}과 PIL을 산출하였다. 불확실성계수는 동물자료를 인체에 외삽하기 위한 계수 10과 인체개체간 차이를 고려한 계수 10을 적용하였다.

Permissible Intake Level (PIL)

$$= \frac{BMD_{10}(\text{to the critical effect})}{\text{Uncertainty Factor}^*}$$

*Uncertainty factor : from animal to human (10)
human variability (10)

Table 3. Empirical models used to calculate effective doses

Model	Use and equation
· Power model	· For continuous dose-response data $\mu(dose) = \gamma + \beta\, dose^{\alpha}$ - Slope : β - Control : γ - Power : α
· Hill model	· For continuous dose-response data $\mu(dose) = \gamma + v dose^{n}/(dose^{n} + k^{n})$ - Intercept (control) : γ - Slope : k - Power : n - Sign : v
· Weibull model	· For quantal dose-response data Prob(response) = p(dose; γ, α, β) $= \gamma + (1-\gamma)(1 - e^{-\beta\, dose}\, \alpha)$ - Background : γ, $0 \le \gamma < 1$ - Slope : β - Power : α

(U.S.EPA, 2000).

III. 연구결과 및 고찰

1. Endosulfan의 동물 · 인체독성

Endosulfan의 인체노출은 endosulfan이 잔류된 식품섭취를 통해 또는 매우 미량이지만 음용수 섭취, 대기 호흡을

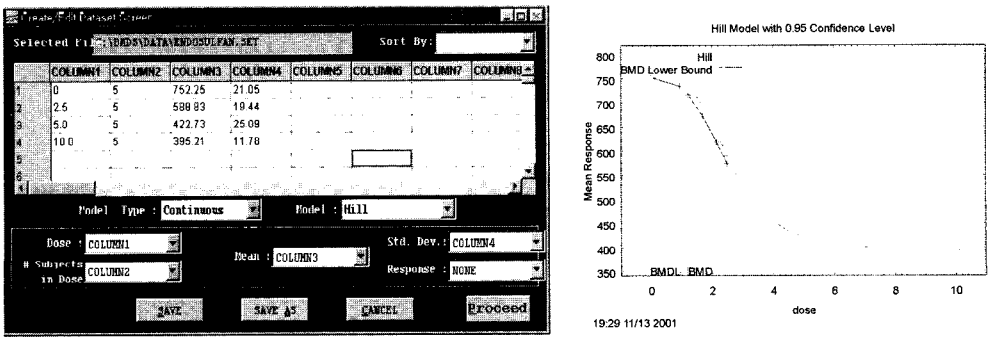

Fig. 1. Outline of input and output data showing in Benchmark Dose Software (BMDS) Ver. 1.3 (US EPA, 2001).

Table 4. Signs and symptoms of acute and chronic toxicity fellowing exposure to endosulfan

Acute Signs	Chronic Signs	
· Dizziness, headache	· Headache, dizziness, hyperexcitability	· Ataxia, incoordination, slurred speech, opsoclonus
· Nausea, vomiting	· Intermittent muscle twitching and myoclonic jerking	· Visual difficulty, inability to focus and fixate
· Motor hyperexcitability	· Psychological disorders including insomnia, anxiety, irritability	· Nervousness, irritability, depression
· Hyperreflxia	· EEG pattern changes	· Loss of recent memory
· Myoclonic jerking	· Loss of consciousness	· Muscle weakness, tremors of hands
· General malaise	· Epileptiform convulsions	· Severe impairment of spermatogenesis
· Convulsive seizures	· Chest pains, arthralgia	
· Generalized convulsions	· Skin rashes	

(Klaassen, 1995).

통해서도 이루어질 수 있고, 안전관리가 소홀했을 경우 직업적 노출에 의한 중독증상도 야기시킬 수 있다. 일반적으로 환경에서는 수생생물 종 특히 어류에 큰 독성은 나타내는 것으로 알려지고 있고, 꿀벌에 대해서도 중정도의 독성을 나타내는 것으로 알려지고 있다. Endosulfan은 체내에 들어오면 빠르게 수용성물질로 분해되어 배설되는데, 실험동물을 이용한 대사실험에서 β형이 α형보다 빠르게 배설되는 것으로 나타났으며 혈중 반감기는 각각 6시간과 10일로 측정되었다(Smith, 1991).

지금까지 알려진 동물독성으로는 신경독성, 간독성, 생식독성, 최기형성, 혈액성분 변화 등이 보고되고 있으며, 인체독성으로는 제조공정이나 사고로 인한 음용으로 인해 신경독성이 나타나는 것으로 보고된 바 있다. Endosulfan의 경우 동물실험자료나 역학자료 어디에서도 암발생의 증거는 나타나지 않았다(ATSDR, 2000).

Endosulfan은 대표적인 급성독성은 중추신경계 이상으로 운동실조증, 불안정, 호흡곤란, 압박감, 구토, 설사, 흥분, 교란, 의식불명 등 cyclodiene 계열의 중독증과 유사한 증상을 나타낸다. 만성독성실험에서 rat은 경구투여로 간비대를 나타내고, 성장 및 생존률을 감소시키며, 신장구조의 변화, 혈액성분의 변화를 나타낸다.

생식독성은 경구투여로 수컷 rat의 semeniferous tubule의 손상, 고환무게의 감소 등이 나타나며, endosulfan에 노출되었지만 정상적인 생식기능을 지닌 rat의 차세대에서 골격발달 및 생식기능 이상이 관찰되었다. 이밖에도 신장, 간장, 혈액, 부갑상선에 영향을 미치는 것으로 알려졌다.

2. 용량-반응평가

1) 독성종말점의 선별

Endosulfan의 내분비독성에 대한 동물자료로부터 용량-반응자료를 Table 5와 같이 선별하였다. 이들 동물자료에서는 정자수 감소, 차세대에서 정자생산 감소, 고환단백질 증가, 혈중 LDH활성 증가, SDH활성 감소 및 hydroxy-testosteron 대사체생성 증가 등이 독성지표로 관찰되었다. 이 중에서 BMD 설정을 위하여 용량-반응자료 선별지침에서 제안된 것 처럼 실험에 고려된 용량이 three dose 이하인 것과 표준노출시험기간의 90% 미만에 해당되는 자료는 배제하였고, Sinha 등(1995)에 의해 제안된 생식독성 자료를 선택하였다.

2) 모델의 선별과 Benchmark dose 제시

선택된 동물자료와 BMDS Ver. 1.3를 이용하여 BMD_{10}, $BMDL_{10}$, BMD_5, $BMDL_5$를 각각 구하였다. 선택된 자료가 continuous data이므로 Polynorminal, Linear, Power, Hill 모델로 각각 operating 하여, 선별된 용량-반응자료와 모델의 적합도 검정을 Table 6과 같이 실시하였다. 적합도 검정결과 최적모델인 Power 모델을 선정하여 BMD를 산출하였다.

Table 7에서 제안된 endosulfan의 생식독성에 대한 BMD_{10} 0.3935 mg/kg/day는 NOAEL에 상응하는 값으로 판단할 수 있으며, 기존에 보고된 다른 독성자료로 부터의 생식독성을 독성종말점으로 하는 NOAEL들과 비교하였을 때 rat에 대해 4배~50배 정도 낮은 값임을 확인할 수 있다 (Table 8). 또한 본 연구에서 제안한 생식독성을 종말점으로 하는 BMD_{10} 0.3935 mg/kg/day는 현재 U.S.EPA와 WHO에서 제안하고 있는 신장독성을 종말점으로 한 NOAEL 0.6 mg/kg/day 보다 낮은 값이다.

BMD는 기존의 NOAEL에 비해 동물실험에서 관찰된 용량-반응자료가 모두 고려된다는 장점을 지니고 있으며 대체로 NOAEL과 수배에서 수십배 차이를 나타내는 것으로 알려지고 있어 U.S. EPA의 경우 BMD를 NOAEL 보다 우선 사용하나, 그 차이가 매우 클 경우 BMD와 NOAEL 모두를 제안하고 있다.

3) 노출허용수준의 도출

산출된 BMD_{10}(0.3935 mg/kg/day)와 불확실성 계수 100을 활용하여 다음과 같이 1일 노출허용수준을 구하였다.

Table 5. Dose-response data for reproduct/developmental effects of endosulfan

References	Study design	Critical effects	Dose-response data	
Sinha *et al.*, 1995	· Species : Druckrey rats · Sex : Male · Exposure Route : oral · Periods : 70 days	Decreased sperm count	dose (mg/kgBW)	response ($\times 10^6$/g)
			0	752.25±21.05
			2.5	588.83±19.44
			5.0	422.73±25.09
			10.0	395.21±11.78
Singh and Pandey, 1990	· Species : Winstar rats · Sex : Male · Exposure Route : oral · Periods : 30 days	Increase testis protein content	dose (mg/kgBW)	response (mg/g)
			0	6.51±0.41
			7.5	6.28±0.47
			10	6.34±0.07
Dalsenter *et al.*, 1999	· Species : Winstar rats · Sex : Male offspring · Exposure Route : Gavage · Periods : 65 days (from day 15 of pregnancy to postnatal day to lactation)	Decreased daily sperm production in offspring	dose (mg/kgBW)	response ($\times 10^6$)
			0	237±24
			1.5	188±25
			3.0	144±32
Sinha *et al.*, 2001	· Species : Druckrey rats · Sex : Male offspring · Exposure Route : oral · Periods : from day 12 of gestation through parturition	Decreased testis weight	dose (mg/kg/day)	response (g)
			0	2.79±0.03
			1.0	2.34±0.04
			2.0	2.14±0.07
		Decreased sperm count cauda epididymis	dose (mg/kg/day)	response ($\times 10^6$/m*l*)
			0	178.66±2.71
			1.0	84.00±4.87
			2.0	68.33±3.36
		Increased LDH activity	dose (mg/kg/day)	response
			0	274.56±10.17
			1.0	360.59±9.402
			2.0	460.35±8.64
		Decreased SDH activity	dose (mg/kg/day)	response
			0	11.26±0.67
			1.0	8.01±0.322
			2.0	6.14±0.23
Wilson and LeBlanc, 1998	· Species : CD-1 mice · Sex : female · Exposure Route : feeding · Periods : 1week	Increase in the rate of hydroxytestosterone metabolite formation	dose (mg/kg/day)	response
			0	1542±331
			3.8	2220±257
			7.5	2441±362
			15	2496±450

Table 6. Example of evaluation for mathematical model using BMD Ver 1.3

Test	P-value	Mean
1. Does response and/or variances differ among dose levels ?	< 0.0001	The p-value for Test 1 is less than .05. There appears to be a difference between response and/or variances among the dose levels It seems appropriate to model the data
2. Are variances homogeneous ?	0.4464	The p-value for Test 2 is greater than .05. Consider running a homogeneous model
3. Are variances adequately modeled ?	0.2756	The p-value for Test 3 is greater than .05. The modeled variance appears to be appropriate here
4. Does the model for the mean fit ?	< 0.0001	The p-value for Test 4 is less than .05. You may want to try a different model

Table 7. Estimation of benchmark doses for endosulfan using Power model and reproductive dose-response data

Reference	Critical effects	Model	Benchmark Doses			
			BMD_{10}	$BMDL_{10}$	BMD_5	$BMDL_5$
Sinha N, 1995	Decreased sperm count	Power	0.3935	0.14346	0.1012	0.02218

Table 8. Previously suggested various NOAELs of endosulfan based on reproductive toxicity

Reference	Species	Exposure Period	Critical Effects	NOAEL
FMC, 1981	Rabbit	23 days (Gd 6~28)	implant, litter size, sex ratio, fetal weight, mortality	1.8 mg/kg/day (female)
Hoechst, 1984	Rat	2 generation	litter size or mortality, sex ratio	1.1 mg/kg/day (male) 2.6 mg/kg/day (female)
NCI, 1978	Rat	74-82 wks	testicular necrosis aspermatogenesis	20 mg/kg/day (male)

Permissible Intake Level (PIL)

$$= \frac{BMD_{10}}{\text{Uncertainty factor}} = \frac{0.3935\ mg/kg/day}{100}$$

$$= 0.0039\ mg/kg/day$$

불확실성 계수 100을 적용하여 산출된 PIL은 0.0039 mg/kg/day으로, 이 값은 현재 활용되고 있는 신장독성을 독성 종말점으로 하는 WHO의 ADI이나 U.S.EPA의 RfD인 0.006 mg/kg/day 보다 낮은 값이다. 본 연구에서 용량-반응동물자료 선별지침에 적합치 않아 배제되었던 차세대독성을 고려하여 노출제한치를 설정한다면 노출허용수준은 더욱 엄격해질 것으로 예상된다.

Endosulfan의 경우 주로 농작물에 적용하는 농약이므로 식품 특히 농산물을 통해 대부분 인체에 노출된다고 가정할 때, 국민건강영양조사보고서(보건복지부, 1999)에 나타난 곡류, 채소류, 과일류, 차 등 식물성 식품의 성인(20~64세) 평균섭취량을 고려하여 endosulfan의 식품잔류 허용수준을 새롭게 계산할 수 있었다.

본 연구에서 제안된 PIL 0.0039 mg/kg/day의 정확한 의미를 살펴보면 만성적인 endosulfan의 인체노출로부터 endosulfan의 유해영향인 생식독성이 나타나지 않는 1일노출허용수준은 0.0039 mg/kg/day이며, 식품섭취 혹은 기타 다른 경로로부터 endosulfan의 노출은 0.0039 mg/kg/day 이하로 조절, 관리되어야 한다는 것이다. 최근 위해성평가의 연구추세는 고용량 노출에서보다 실제 저용량 노출 수준에서 나타날 수 있는 유행영향과 평가 대상물질의 여러 독성 중 가장 민감한 독성을 근거로 현실적인 관리대안을 제시하는 경향이므로 새롭게 제안된 동물자료들을 대상으로 최근의 위해성평가 기술을 활용하여 본 연구와 같은 재평가 작업을 수행하는 것은 의의 있는 일이다. 추후 제안된 값이 실제적으로 적용되기 위해서는 현상황에서의 세밀한 인체노출평가와 새로운 노출허용수준의 비교평가가 수행되어야 할 것이며, 관리대안으로 활용하기 위해서는 개별식품의 소비량 자료와 노출기여도를 고려한 잔류허용수준이 도출되어야 하며 경제적인 분석도 병행되어야 할 것이다.

감사의 글

본 논문은 보건의료기술개발연구사업(HMP-99-F-06, 식품중 각종 위해요인의 위해성평가와 관리방안 수립에 관한 연구)의 일환으로 수행된 연구결과의 일부이며 이에 깊이 감사하는 바이다.

참고문헌

Barton, H.A. and Anderson, M.E. (1997): Dose-response assessment strategies for endocrine-active compounds, *Reg. Toxicol. Pharm.*, **25**, 292-305.

ATSDR (2000): Toxicological Profile for Endosulfan, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology, Atlanta, GA.

Crump, K.S. (1984): A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **4**(5), 854-871.

Dalsenter, P.R., Dallegrave, E., Mello, J.R., Langeloh, A., Oliveira, R.T. and Faqi, A.S. (1999): Reproductive effects of endosulfan on male offspring of rats exposed during pregnancy and lactation. *Hum. Exp. Toxicol.*, **18**(9), 583-589.

FMC (1981): Teratology study with FMC 5462 in rabbits. Conducted for Food Machinery and Chemical Corporation. Raltech Scientific Services, Madison, WI. Raltech study no. 80020.

Hoechst (1984): Effects of endosulfan - technical (code HOE 02671 O I AT209) on reproductive function of multiple generation in rat. Conducted for Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt, Germany. Huntington Research Centre, Cambridge.

IARC (1998): Endosulfan; JMPR Evaluations Part II Toxicological.

Klaasen, C.D. (1995): Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of poisons, McGraw-Hill co., pp. 650.

Lu, F.C. (1995): A review of the acceptable daily intakes of pesticides assessed by the World Health Organization. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **21**, 351-364.

Matsumura, F. (1985): Involvement of picrotoxinin receptor in the action of cyclodiene insecticides. *Neurotoxicology*, **6**, 139-163.

NCI (1978): Bioassay of endosulfan for possible carcinogenicity. Carcinogenesis Testing Program, NCI Technical Report Series No. 62, DHEW Publication no. NIH 78-1312. Bethesda, MD: National Cancer Institute.

NCI-CG-TR-62.

Patrick, D.R. (1991): Toxic air pollution handbook, Van Nostrand Reinhold, New York, pp. 79-99

Singh, S.K. and Pandey, R.S. (1989): Gonadal toxicity of short term chronic endosulfan exposure to male rats. *Indian J. Exp. Biol.*, **27**, 341-346.

Singh, S.K. and Pandey, RS. (1990): Effect of sub-chronic endosulfan exposures on plasma gonadotrophins, testosterone, testicular testosterone and enzymes of androgen biosynthesis in rat. *Indian J. Exp. Biol.*, **28**, 953-956.

Sinha, N., Narayan, R., Shanker, R. and Saxena, D.K. (1995): Biochemical changes in the testis of rats. *Vet. Hum. Toxicol.*, **37**(6), 547-549.

Smith, A.G. (1991): Chlorinated Hydrocarbon Insecticides. In Handbook of Pesticide Toxicology. Hayes, W.J., Jr. and Laws, E.R., Jr., Eds. Academic Press Inc., New York, NY, pp. 731-850.

U.S.EPA (2001): IRIS Toxicology Review Paper; Methylmercury.

U.S.EPA (2001): IRIS; Endosulfan.

U.S.EPA (2000): Benchmark dose Technical Guidance Document (EPA/630/R-00/001).

WHO (1984): Environmental Health Criteria 40: Endosulfan.

Wilson, V.S. and LeBlanc, G.A. (1998): Endosulfan elevates testosterone biotransformation and clearance in CD-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, **148**(1), 158-168.

농약공업협회(1999): 농약연보.

보건복지부(2000): 국민건강영양조사보고서.