

펜티오피라드(Penthiopyrad)의 독성평가와 일일섭취허용량 설정

정미혜 · 홍순성 · 박경훈* · 김찬섭 · 박재읍 · 홍무기 · 임무혁¹ · 김용범² · 한범석³ · 한중술⁴

농촌진흥청 국립농업과학원 농산물안전성부 농자재평가과, ¹식품의약품안전청 식품기준과
²한국화학연구원 안전성평가연구소, ³호서대학교 GLP센터, ⁴경북대학교 생태환경보전전공

(2010년 3월 25일 접수, 2010년 10월 27일 수리)

Toxicity Assessment and Establishment Acceptable Daily Intake of Penthiopyrad

Mihye Jeong, Soon Sung Hong, Kyung-Hun Park*, Chan-Sub Kim, Jae-Eup Park, Moo-Ki Hong, Moo-Hyeog Im¹, Young-Bum Kim², Bum Seok Han³ and Jeung-Sul Han⁴

Agro-Material Safety Evaluating Division, Department of Agro-Food Safety, National Academy of Agricultural Science, Rural Development Administration, Suwon 441-707, Korea, ¹Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea, ²Korea Institute of Toxicology, Daejeon 305-600, Korea, ³Hoseo University GLP center, Asan 336-795, Korea, ⁴Department of Ecological Environment Conservation, Kyungpook National University, Sangju 441-440, Korea

Abstract

Penthiopyrad is a fungicide agent in types of pyrazole which is showing the effect of prevention in fungal disease and powdery mildew. In order to register this new pesticide, reports of acute toxicity and chronic toxicity by animal study were examined to set acceptable daily intake to evaluate hazards of consumers. Acute toxicity was low in toxic, and it did not have the effect of acute dermal toxicity, acute eye irritation, or skin sensitization. As the result of the study in chronic toxicity, the common effect of chemical appeared in the liver and thyroid which was proven as a toxic effect. Two-generation reproduction toxicity, genotoxicity, and prenatal development toxicity were not proven. As the result of carcinogenic study, increase of thyroid follicular adenoma in the rat and the frequency of liver hepatocellular adenoma in mice were also increased. However, it was decided that the threshold value on the effect in chemicals could be controlled through study liver enzyme induction. Therefore, the ADI for penthiopyrad is 0.081 mg/kg/ bw/day, based on the NOAEL of 8.10 mg/kg/ bw/day of twelve-months dogs study and applying an uncertainty factor of 100.

Key words ADI, Fungicide, Penthiopyrad, Pesticide, NOAEL

서 론

펜티오피라드는 일본 미츠이 화학주식회사가 개발한 피라졸계 살균제로서, 갯빛곰팡이병에 방제효과를 나타내며 미토콘드리아 전자전달계 복합체 II의 저해작용을 통해 호흡에너

지대사를 방해하여 ATP합성을 저해한다. 국내에서 신규 농약을 등록하기 위해서는 농약관리법에 따라 이화학적적서, 독성성적서, 부성분의 종류와 그 함유량, 주성분과 부성분의 분석에 필요한 자료를 등록신청자가 제출하여야 하며, 본 논문은 제출된 독성성적서를 평가하여 일일섭취허용량을 설정하였다. 일일섭취허용량은 해당농약을 평생 동안 매일 섭취하여도 인체에 유해하지 않은 농약섭취량으로 우리나라는 2002년부터 신규로 등록하는 농약을 대상으로 정하여왔으

*연락처 : Tel. +82-31-290-0590, Fax. +82-31-290-0508
E-mail: sikyale@korea.kr

며, 2006년부터는 농약독성을 평가하는 국립농업과학원에서 독성시험성적서를 평가하고 식약청, 관련전문 연구기관 및 대학교수로 구성된 일일섭취허용량 전문가 협의회에서 협의를 거쳐 일일섭취허용량을 설정하여 그 내용을 국내 잔류허용기준설정기관인 식약청에 통보하여 활용하고 있다.

본 연구에서는 우리나라에 펜티오피라드를 신규농약으로 등록하기 위하여 등록신청자가 신청한 인축에 대한 독성시험

성적서를 평가하고 일일섭취허용량을 설정하여 안전한 농약의 관리에 활용하고자 한다.

재료 및 방법

펜티오피라드의 독성시험성적서평가

펜티오피라드는 농약으로 등록하기 위하여 등록신청자가

Table 1. Reviewed data of Penthiopyrad

Chemicals	Test study	Experimental animals and microbials	Exposure route
Penthiopyrad	Metabolism	Rats	Oral
	Acute Oral Toxicity	Rats	Oral
	Acute Dermal Toxicity	Rats	Dermal
	Acute Inhalation Toxicity	Rats	Inhalation
	Acute Dermal Irritation	Rabbits	Dermal
	Acute Eye Irritation	Rabbits	Eye
	Skin Sensitization (Maximization Test)	Guinea Pigs	Interdermal
	Repeated Dose 90-day Oral Toxicity	Rats	Diet
		Beagle Dogs	Diet
	4 Week Dermal Toxicity	Mice	Diet
		Rats	Dermal
	12 Months Chonic Toxicity	Beagle Dogs	Diet
		Rats	Diet
	Carcinogenicity	Rats (24 Months)	Diet
		Mice (18 Months)	Diet
	2-Week Hepatic Drug-metabolizing Enzyme Induction and Cell Proliferation Study	Rats	Oral
	Two-Generation Reproduction Toxicity	Rats	Diet
	Prenatal Development Toxicity	Rats	Oral
		Rabbits	Oral
	DNA Repair Assay	B. subtilis	<i>in vitro</i>
	Reverse Mutation Assay	S. typhimurium,	<i>in vitro</i>
	Gene Mutation Assay	Mice Lymphoma	<i>in vitro</i>
	Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay	Rat Hepatocytes	<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>
Cytogenetic Assay	Chinese hamster lung	<i>in vitro</i>	
DM-PCA	Acute Oral Toxicity	Rats	Oral
	Reverse Mutation Assay	S. typhimurium,	<i>in vitro</i>
PCA	Acute Oral Toxicity	Rats	Oral
	Reverse Mutation Assay	S. typhimurium,	<i>in vitro</i>
PAM	Acute Oral Toxicity	Rats	Oral
	Reverse Mutation Assay	S. typhimurium,	<i>in vitro</i>
753-A-OH	Acute Oral Toxicity	Rats	Oral
	Reverse Mutation Assay	S. typhimurium,	<i>in vitro</i>

제출한 인축독성시험 성적서를 Table 1에 나타내었으며, 동물대사시험 19종 24개 보고서와 DM-PCA등 4종의 펜티오피라드 대사물에 대한 8종 보고서를 농약의 등록기준에 따라 평가하였다(농촌진흥청, 2009).

동물체내대사시험

동물체내 대사는 주요 배설경로, 배설 시간, 조직내 약물 분포, 대사물 동정, 대사물 함량 및 대사경로 등을 평가하였다.

급성독성시험

급성경구, 급성경피, 급성흡입독성은 반수치량이나 반수치 사능도 등 시험물질의 치사율, 암·수간 독성반응차이, 독성영향의 기간을 검토하였고 피부 및 안점막에 대한 자극성 정도와 피부감작성에 대한 감작성 정도를 평가하였다.

유전독성시험

유전독성시험은 시험관내시험과 실험동물을 이용한 시험 성적서를 검토하여 유전독성유무를 판정하였으며, 양성이라고 판단되는 경우에도 시험물질투여용량이 충분히 높은지, 시험기간에 시험물질 농도가 적절히 유지 되었는지 등을 검토하였다.

반복투여독성시험

반복투여경구독성은 단기독성, 장기독성, 발암성, 번식독성, 기형독성을 평가하였으며, 각 시험에 대하여 시험기간 중 사망 또는 도살된 동물의 수, 시간 및 독성의 징후, 사료 및 체중에 관한 자료, 실험동물의 성별 및 용량군별 독성반응 성적표, 혈액학적 분석자료, 혈액생화학적 자료, 뇨분석 자료, 부검소견 및 조직병리학적 자료 등을 검토하여 최대무작용량을 설정하였다.

일일섭취허용량설정

농약의 일일섭취허용량은 각각의 독성시험에서 산출된 최대무작용량 중 가장 낮은 수치를 정하고 여기에 안전계수로 나누어 구하였다. 안전계수는 농약의 등록기준에 따라 중간 불확실성과 개체 간 감수성차이를 각각 10으로 설정하였다.

결과 및 고찰

동물체내대사시험평가

동물체내 대사시험은 랫드 군당 암·수컷 각 4마리를 이용하여 pyrazole-¹⁴C-펜티오피라드 및 thienyl-¹⁴C-펜티오피라드를 10 및 100 mg/kg bw 농도로 1회 경구 투여하여 평가하였으며 혈장방사능 농도변화는 Table 2에 나타내었다(Gupta et al., 2005).

10 mg/kg bw 투여군의 암·수컷의 혈장 중 방사능의 최고농도 도달시간(T_{max})은 0.4~0.5 시간이었으며, 최고농도(C_{max})는 pyrazole-¹⁴C-펜티오피라드 1.6~3.3 µg/g, thienyl-¹⁴C-펜티오피라드 1.5~3.4 µg/g이었다. 소실반감기($T_{1/2}$)는 pyrazole-¹⁴C-펜티오피라드는 13.6~15.0시간, thienyl-¹⁴C-펜티오피라드는 14.1~20.0 시간이었다.

100 mg/kg bw 투여군 암·수컷의 T_{max} 는 10 mg/kg bw 투여군에 비교해 다소 길어 1.0~1.3 시간이었으며, C_{max} 는 pyrazole-¹⁴C-펜티오피라드는 15.2~28.4 µg/g, thienyl-¹⁴C-펜티오피라드는 14.3~31.9 µg/g이었다. $T_{1/2}$ 은 pyrazole-¹⁴C-펜티오피라드는 16.1~16.8시간, thienyl-¹⁴C-펜티오피라드는 17.7~21.4 시간이었다. 암·수컷을 비교해 보면 암컷의 혈장 중 농도가 약간 높았다.

약체투여 후 96시간의 대변 및 소변 중 배설율은 Table 3에 나타내었다. 10 mg/kg bw 투여군에서는 투여 후 96시간에 투여방사능의 91.5~93.2%가 대소변으로 배설되었으며, 대변으로 69.6~79.0%, 소변으로 13.3~23.6%가 배설되었다.

Table 2. Summary of toxicokinetic parameters following administration of Pyrazole and Thienyl-¹⁴C-penthiopyrad

Parameter	Pyrazole- ¹⁴ C-penthiopyrad				Thienyl- ¹⁴ C-penthiopyrad			
	10 mg/kg bw		100 mg/kg bw		10 mg/kg bw		100 mg/kg bw	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max}^a (h)	0.4	0.4	1.1	1.3	0.5	0.4	1.0	1.3
C_{max}^b (µg/g)	1.6	3.3	15.2	28.4	1.5	3.4	14.3	31.9
$T_{1/2}^c$ (h)	15.0	13.6	16.1	16.8	20.0	14.1	21.4	17.7

a) T_{max} : Time to maximum plasma time

b) C_{max} : The maximum plasma concentration

c) $T_{1/2}$: Elimination half-life

Table 3. Recovery of radioactivity in excreta over 96 hours after administration of a single oral of Pyrazole and Thienyl-¹⁴C-penthiopyrad

Matrix	Recovery of radioactivity (%)							
	Pyrazole- ¹⁴ C-penthiopyrad				Thienyl- ¹⁴ C-penthiopyrad			
	10 mg/kg bw		100 mg/kg bw		10 mg/kg bw		100 mg/kg bw	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Feces	77.1	69.6	82.0	73.7	79.0	72.0	84.3	72.3
Urine	14.5	23.6	12.7	20.9	13.3	19.6	9.0	18.8
Total	77.1	69.6	82	73.7	79	72	84.3	72.3

Table 4. Recovery of radioactivity in bile and excreta over 72 hour after administration of a single oral of Pyrazole and Thienyl-¹⁴C-penthiopyrad

Matrix	Recovery of radioactivityb (%)							
	Pyrazole- ¹⁴ C-penthiopyrad				Thienyl- ¹⁴ -penthiopyrad			
	10 mg/kg bw		100 mg/kg bw		10 mg/kg bw		100 mg/kg bw	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Bile	66.6	65.7	74.6	65.7	70.9	74.3	81.1	62.8
Urine	16.0	20.2	16.9	21.3	14.8	11.1	7.3	22.8
Feces	12.2	13.3	9.7	12.9	8.3	10.2	8.0	11.2
Total	0	0	0	0	0	0	0	0

PROPOSED PATHWAY OF METABOLISM OF MTF-753 IN RATS

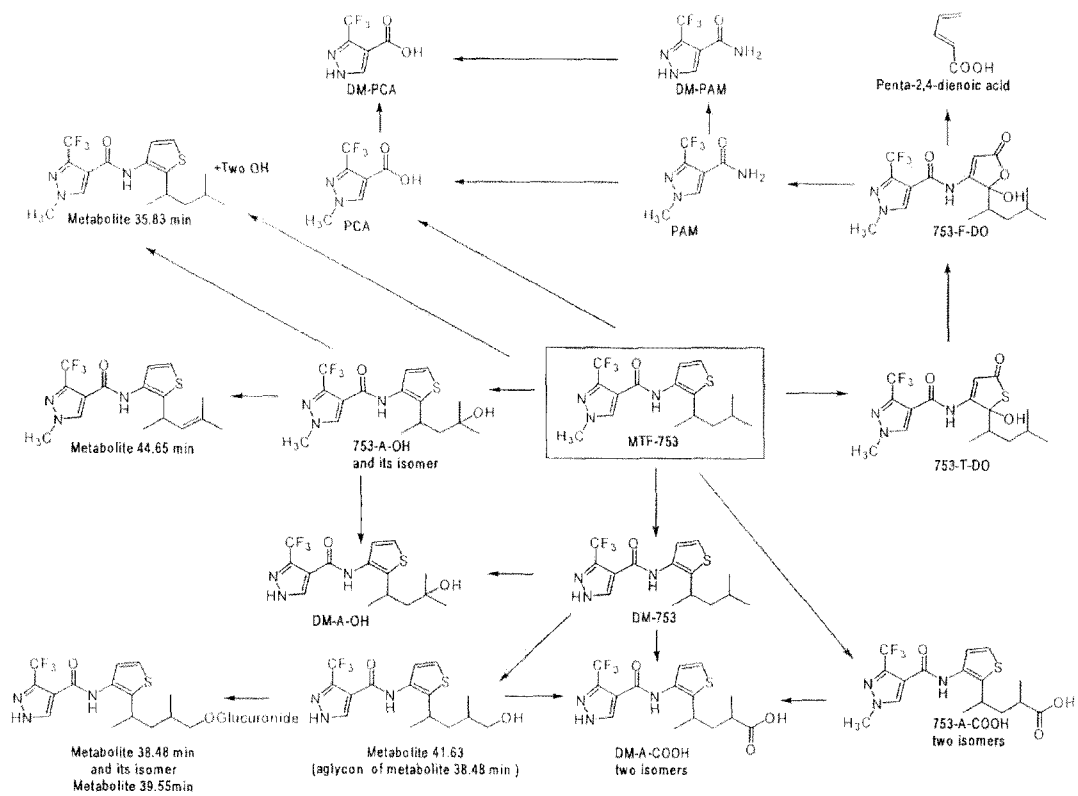


Fig. 1. Pathway of metabolism of penthiopyrad in rat.

100 mg/kg bw 투여군에서는 투여 후 96시간에 91.1~94.7%가 대소변으로 배설되었으며, 대변으로 72.3~84.3%, 소변으로 9.0~20.9%가 배설되었다. 모든 투여군에 있어 투여 96시간 후의 위장과 내용물 안에 잔존한 방사능은 각각 0.1%이하이었으며, 회수율은 91% 이상으로 펜티오피라드의 배설은 빠른 것으로 평가하였다. 주요 배설경로는 대변이며, 약제투여량과 성별 및 표시 위치에 의한 배설양상 차이는 없었다.

담즙을 통한 대사시험을 통하여 약제 투여 후 72시간 후의 담즙과 소변 및 대변 중 배설율은 Table 4에 나타내었다. 투여 후 72시간 후의 담즙을 통한 배설은 10 mg/kg bw 투여군의 수컷에서 66.6~70.9%와 암컷에서 65.7~74.3%, 100 mg/kg bw 투여군의 수컷에서 74.6~81.1%와 암컷에서 62.8~65.7%이었으며, 모든 표시체 및 투여량 간의 차이는 없었다.

펜티오피라드의 대사물은 소변, 담즙, 대변, 혈구, 혈장 및 간장에 대하여 분석되었다. 랫드 체내 대사경로는 Fig. 1에 나타내었다. 소변 내에서는 모화합물은 거의 배출되지 않았으며, 대사물로서 피라졸환을 가진 DM-PAM, PAM, DM-PCA 및 PCA 등이 pyrazole-¹⁴C-펜티오피라드 투여군에서 보였는데 모두 10% 미만이었다. 각각의 방사선동위원소를 표시한 투여군의 공통 대사물로서 DM-A-COOHa, 753-A-COOHa 및 DM-A-COOHb 등이 보였는데 이 역시 미량이었다. 대변 내에서는 주요 대사물로서 DM-A-COOHa 및 DM-A-COOHb 이 2.3~13.0% 검출되었다.

이상의 결과로 펜티오피라드의 주요 배설경로는 소변, 대변, 및 담즙이었으며, 투여 96시간 이내에 이들 배설경로를 통하여 94%이상 배설되었다. 주요 대사물은 소변을 통해서 PAM 및 PCA 등 1차 대사산물과 DM-PAM과 DM-PCA 등

2차 대사산물로 배설되었고, 대변 및 담즙을 통해서 DM-A-COOH와 DM-A-OH 등 주로 2차 대사산물 형태로 배설되었으며, 동물 체내축적은 되지 않는 물질이었다.

급성독성평가

펜티오피라드와 2대사물인 DM-PCA, PCA, 753-A-OH 및 PAM의 급성경구독성시험은 OECD TG 423으로 수행되었다(Arcelin, 2000; Oda, 2001; Oda 2005a, 2005b, 2005c). 펜티오피라드 및 대사물 DM-PCA, PCA와 753-A-OH의 랫드에 대한 급성독성 LD₅₀은 2,000 mg/kg bw이상으로 'category 5'로 분류되어 독성이 낮았고, 대사물 PAM는 LD₅₀이 300 <LD₅₀≤2,000 mg/kg bw 으로 'category 4'로 분류되었다.

랫드에 대한 급성경피독성의 LD₅₀은 2,000 mg/kg bw 이상으로 독성이 낮았다(Arcelin, 2001).

급성흡입독성시험은 5.669 mg/m³ 농도로 4시간 동안 에어졸 입자를 통한 호흡노출을 통해 실시되었고 자발운동저하, 원배위, 탈모 및 체중감소가 관찰되었으나, 치사동물은 없었다. 급성흡입독성 LC₅₀은 5.669 mg/m³ 이상이었다(Decker et al., 2001).

토끼에 대한 안점막자극성시험은 경도의 자극성을 나타냈으며, 토끼를 이용한 피부자극성시험 및 Guinea pig를 이용한 피부감작성시험(Maximization test) 결과 피부자극성 및 피부감작성은 없었다(Ueda, 2001a; 2001b; 2001c).

유전독성평가

유전독성은 세균을 이용한 복귀돌연변이시험 및 DNA 손상시험, CHL(chines hamster lung)세포를 이용한 염색체 이상시험, 생쥐 림프종 세포를 이용한 유전자돌연변이시험, 랫

Table 5. Classification systems of GHS (Globally Harmonized classification System) for hazardous substances

GHS Category	Classification criteria			
	Oral		Dermal	
	LD ₅₀ ^{a)} (mg/kg bw)	Hazard Statement	LD ₅₀ ^{b)} (mg/kg bw)	Hazard Statement
Category 1	<5	Fatal if swallowed	<50	Fatal in contact with skin
Category 2	5-50	Fatal if swallowed	50-200	Fatal in contact with skin
Category 3	50-300	Toxic if swallowed	200-1,000	Toxic in contact with skin
Category 4	300-2,000	Harmful if swallowed	1,000-2,000	Harmful in contact with skin
Category 5	2,000-5,000	May be harmful if swallowed	2,000-5,000	May be harmful in Contact with skin

a) For oral data the rat is the preferred species, though data from other species may be appropriate when scientifically justified.

b) For dermal data the rat or rabbit are the preferred species, though data from other species may be appropriate when scientifically justified.

드를 이용한 *in vivo* 및 *in vitro* 부정기 DNA 합성시험을 검토하였으며(Nakajima 2000a; 2000b; 2000c; Masumori 2000a; 2000b), 시험의 결과는 음성이었다. 대사물 DM-PCA, PCA, 753-A-OH 및 PAM의 세균을 이용한 복귀 돌연변이 시험에 대한 결과는 모두 음성이었다(Mochizuki 2005; Sarada 2005a, 2005b; Sarada 2006). 따라서 유전독성은 없었다.

단기독성평가

랫드를 이용한 90일 반복투여 경구독성

펜티오피라드에 대하여 랫드(Wistar)를 이용한 90일 반복투여 경구독성시험을 0, 40, 100, 250 및 625 mg/kg bw/day 농도로 90일간 투여한 결과, 625 mg/kg bw/day에서 암·수컷의 평균헤모글로빈농도(MCH) 감소, Cholesterol, GGT 및 ALP 증가 등 혈액 및 혈액생화학적 변화가 관찰되었으며, 비장 절대무게 감소, 간세포변성 및 쿠퍼세포증식이 관찰되었다. 수컷에서는 체중증가 억제, 간 절대무게 증가와 신장, 정소 및 정소상체 상대무게가 증가하였고, 암컷에서는 간, 비장 절대무게와 난소 절대 및 상대무게가 증가되었다(Rosner et al., 2005). 250 mg/kg bw/day 및 100 mg/kg bw/day 처리군에서는 암·수컷의 간 절대무게 증가와 간세포 비대 등이 나타나 최대무작용량은 40 mg/kg bw/day으로 설정하였다.

개를 이용한 90일 반복투여 경구독성

비글개를 이용한 90일 반복투여 경구독성시험에서 군당 암·수컷 각 4마리를 이용하여 90일간 0, 300 3,000 및 30,000 ppm(수컷: 0, 8.01, 76.7 및 811, 암컷: 0, 8.18, 80.9 및 864 mg/kg bw/day)농도로 사료에 혼합하여 투여하였다(Nakashima, 2001).

30,000 ppm을 투여한 군에서 암·수컷의 혈액생화학적 검사결과 total bilirubin, ALP, total cholesterol 및 triglyceride가 증가되었고, albumin은 감소되었으며, 암컷은 G-GTP가 증가하였다. 간의 절대·상대 무게가 증가하였으며, 간세포비대가 관찰되었다. 3,000 ppm이하에서는 독성학적 영향은 관찰되지 않았다.

따라서 본 시험의 최대무작용량은 3,000 ppm(수컷: 76.7, 암컷: 80.9 mg/kg bw/day)이었다.

마우스를 이용한 90일 반복투여 경구독성

마우스를 이용한 90일 경구독성시험에서 0, 30, 100, 300 및 1,000 mg/kg bw/day을 투여한 결과, 1,000 mg/kg bw/day에서 수컷은 적혈구와 Alb/Globulin 비율이 감소하였으며, 암컷은 적혈구 및 헤모글로빈이 유의성 있는 감소를 나타내어

혈액 및 혈액생화학적 변화가 관찰되었다. 장기무게는 암·수컷의 간 상대무게가 증가되었다. 조직병리학적 검사에서 암·수컷의 간세포비대 및 갑상선여포세포비대가 관찰되었다. 300 mg/kg bw/day에서는 암·수컷 간 상대무게가 증가하였으며, 100 mg/kg bw/day에서는 독성학적인 이상증상은 없었다(Nakashima, 2002). 따라서, 본 시험의 최대무작용량은 100 mg/kg bw/day으로 설정하였다.

랫드를 이용한 4주 반복투여 경피독성

랫드(Wistar) 4주 반복투여 경피독성시험은 0, 40, 200, 및 1,000 mg/kg bw/day 농도로 투여되었다. 농도별 치사 및 임상증상은 관찰되지 않았다. 피부반응으로 Grade 1의 홍반이 1,000 mg/kg bw/day에서 암컷 1마리에서 2일째 관찰되었고 40 mg/kg bw/day 암컷 1마리에서 9일에서 11일째 관찰되었으나 이는 일시적으로 농도 의존적인 영향이 아니므로 독성학적 영향은 없는 것으로 판단되었다(Broadmeadow, 2008). 따라서 최대무작용량은 1,000 mg/kg bw/day으로 설정하였다.

장기독성평가

랫드를 이용한 12개월 반복투여 경구독성

랫드 1년 만성독성시험은 랫드(Wistar) 군당 암·수컷 각 30마리에 대하여 0, 6.25, 25, 100 및 400 mg/kg bw/day 농도로 사료혼합 섭취를 통하여 수행되었다(Nakashima, 2006). 400 mg/kg bw/day에서 26주에 수컷의 체중증가 억제(26주 11.3%, 52주 10.0%)가 인정되었고, 암컷 hemoglobin distribution width(HDW)가 증가하였으며, 암·수컷에서 partial thromboplastin time(PTT) 및 relative prothrombin time(RPT)이 증가하였다. 혈액생화학적 검사에서 암·수컷의 Bilirubin 47.4%와 GLDH 72.2% 감소하였고, cholesterol, phospholipids 59.8%, 및 GGT가 증가하였으며, 수컷은 ALP가 증가하였다. 간 무게는 34.2% 증가하였으며, 조직병리학적 검사결과 암·수컷에서 간세포비대, 부신 zona glomerulosa 비대 및 lipid vacuolation 증가와 갑상선 follicular epithelium 비대가 관찰되었고, 수컷의 간에서 periportal fat vacuolation 및 periportal cell swelling이 관찰되었다.

52주에는 혈액학적 검사 결과, 수컷의 MCV와 MCH 및 MCHC 감소하였고, HDW 및 PTT 45.1% 증가하였으며, 암컷은 MCV와 MCH가 감소, PT 증가(17.7%)하였다.

암·수컷에서 Bilirubin 35.9%와 GLDH 63.5%가 감소하였고, cholesterol과 phospholipids 81.3% 및 GGT가 증가하였으며, 수컷은 ALP가 증가하였고, 간 무게는 34.2% 증가하였다. 조직병리학적 검사결과 암·수컷에서 부신 zona glomerulosa

비대 및 zona fasciculata lipid vacuolation가 증가되었고, 암컷 간세포 비대, 자궁 비대 및 갑상선 여포상피세포 비대가 관찰되었으며, 수컷 간 periportal fat vacuolation, periportal cell swelling 및 periportal single cell necrosis가 관찰되었다. 100 mg/kg bw/day 26주와 52주에 암·수컷의 Bilirubin이 감소하였으며, 간 무게는 증가하였고, 부신 zona glomerulosa 비대 및 zona fasciculata lipid vacuolation가 증가되었다. 수컷에서는 갑상선 여포상피세포가 관찰되었다(Rosner, Blumbach 2006b).

본 시험에 있어 100 mg/kg bw/day이상 투여군에서 암·수컷 간 상대무게 증가, 조직병리학적 변화 등이 인정되므로 본 시험의 최대무작용량은 25 mg/kg bw/day으로 설정되었다.

개를 이용한 12개월 반복투여 경구독성

개를 이용한 만성독성시험은 군당 암·수컷 각 4마리에 대해 0, 310, 2,150 및 15,000 ppm(수컷: 0, 7.91, 54.4 및 461, 암컷: 0, 8.10, 56.6 및 445 mg/kg bw/day)농도로 사료 혼합 섭취를 통하여 1년간 수행되었다(Rosner, 2006b).

15,000 ppm 수컷에서는 체중증가 억제와 간 절대 및 상대무게가 증가되었으며, RBC, Hb 및 MCHC 감소와 암·수컷 ALP, GGT, ALT, Alb 및 Alb/Globulin 비율의 감소, 간세포 비대, 부신피질세포 비대, 담낭 막상피 과형성 및 담낭염의 증상이 관찰되었다. 2,150 ppm 암컷에서 ALP 증가가 인정되었다.

위의 결과를 근거로 본시험의 최대무작용량은 수컷 2,150 ppm(54.4 mg/kg bw/day), 암컷 310 ppm(8.10 mg/kg bw/day)로 설정하였다.

발암성평가

랫드를 이용한 24개월 발암성

랫드 24개월 발암성시험은 랫드(Wister)를 이용하여 0, 9.0, 27, 83 및 250 mg/kg bw/day농도로 24개월간 사료 혼합 섭취를 통하여 수행한 결과 250 mg/kg bw/day 수컷에서는 만성신부전증과 관련된 영향이 인정되었으며, 간 상대무게 증가와 간세포 비대, 문맥 주위성 간세포 지방 변성이 관찰되었고, 암컷에서는 체중 증가 억제, 간 절대 및 상대무게 증가, 간세포비대 등이 관찰되었다. 83 mg/kg bw/day 수컷에서 문맥 주위성 간세포 지방변성이 관찰되었고, 암컷에서 체중증가 억제되었다.

종양성병변으로는 250 mg/kg bw/day 수컷에서 갑상선여포세포선종의 발생빈도가 Table 6과 같이 유의하게 증가했다. 모든 수컷 동물의 발생빈도 18.4%(9/49)에는 수컷 랫드의 historical control data(여포세포샘종 : 0~14.3%)를 상회하고 있어 약제투여의 영향으로 판단된다. 따라서 동 군의 수컷에서는 간 상대무게 증가 및 간세포 비대가 인정되어 약물대사효소의 유도가 시사되었다(Blumbach, 2006a).

이상의 결과로 83 mg/kg bw/day이상 수컷에서 비종양성 병변으로 문맥 주위성 간세포 지방변성이 관찰되었고, 암컷에서 체중증가 억제가 인정되어, 랫드 발암성시험에 대한 최대무작용량은 27 mg/kg bw/day으로 설정하였다.

마우스를 이용한 18개월 발암성

마우스를 이용한 발암성시험은 0, 20, 60, 200 및 600 mg/kg bw/day으로 사료 혼합 섭취를 통하여 수행되었다. 600 mg/kg bw/day투여군 암·수컷에서 체중증가 억제, 갑상선 절대 및

Table 6. Number of neoplastic finding on Carcinogenicity study in rats

Finding	Dose (mg/kg bw/day)									
	Male					Female				
	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250
No. of animal ^{a)}	37	41	37	34	34	38	35	39	43	37
thyroid follicular adenoma	3	1	5	2	9*	3	1	2	0	0
thyroid follicular carcinoma	2	1	0	0	3	0	0	1	0	1
adenoma+ carcinoma	5	2	5	2	10	3	1	3	0	1
total animal	50	50	48	49	49	50	50	49	50	48
thyroid follicular adenoma	3	1	6	2	9*	3	1	2	0	0
thyroid follicular carcinoma	2	1	0	0	3	0	0	1	0	1
adenoma+carcinoma	5	2	6	2	10	3	1	3	0	1

a) No. of alive animal during study

* : p< 0.05

상대무게가 증가되었고, 수컷 간 절대 및 상대무게, 암컷 간 절대무게가 증가하였다. 비종양성 병변으로 암·수컷 갑상선 콜로이드변성, 여포상피세포 갈색색소 침착 및 여포상피세포 비대가 관찰되었다. 200 mg/kg bw/day 수컷에서 간 절대 및 상대무게가 증가하였으며, 암·수컷 갑상선여포상피세포비대가 관찰되었다. 종양성 병변으로는 600과 200 mg/kg bw/day 수컷에 간세포 샘종의 발생빈도가 Table 7과 같이 유의하게 증가되었으며, 간의 무게 증가가 인정되어 약물대사효소의 유도가 시사되었다(Enomoto, 2006).

따라서 마우스 발암성시험에 대한 최대무작용량은 60 mg/kg bw/day으로 설정되었다.

종양발생 메카니즘평가

간 약물 대사효소유도 및 세포증식능

랫드 24개월 발암성시험에서 수컷 갑상선여포세포선종 및

마우스를 이용한 18개월 발암성시험에서 수컷 간세포선종의 종양발생에 미치는 영향을 구명하기 위하여 종양발생 및 대사효소유도와 연관성이 있는 것으로 알려진 간 효소유도시험이 수행되었다.

구조적인 유사성이 없는 일부 약물을 반복적으로 투여하면 cytochrome P450의 합성이 증가하고 분해되는 속도는 감소하여 cytochrome P450이 유도되고 이러한 효소의 유도로 인해 약물의 대사가 촉진되어 통상적으로 유도체 대사로 전환되는 약물의 경우 조직내 독작용을 악화시킬 수 있다고 알려져 있다(허, 1993).

간에서 일어나는 생체 내 대사과정은 I, II phase로 구분된다. I phase는 산화·환원, 가수분해 등의 반응이며, II phase는 포합이나 합성반응으로, 효소유도는 uridine diphosphate glucose(UDPG)와 uridine diphosphate glucuronic acid (UDPGA)을 형성 하고, 이때 uridine diphosphate glucuronyl

Table 7. Number of neoplastic finding on Carcinogenicity study in mice

Finding	Dose (mg/kg bw/day)									
	Male					Female				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600
No. of animal ^{a)}	36	32	34	31	34	42	42	41	40	42
liver hepatocellular adenoma	5	8	7	11*	12*	4	2	2	4	2
liver hepatocellular carcinoma	1	1	1	4	2	0	0	0	0	0
adenoma+carcinoma	6	9	8	13	13	4	2	2	4	2
total animal	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
liver hepatocellular adenoma	7	13	10	13	15*	4	2	2	4	2
liver hepatocellular carcinoma	2	1	1	5	6	0	0	0	0	0
adenoma+carcinoma	9	14	11	15	19	4	2	2	4	2

a) No. of alive animal during study

* : p< 0.05

Table 8. Hepatic microsomal enzyme activity-Group mean values in male rats After 2 weeks of treatment

Dose (ppm)	Microsomal protein content (mg/g liver)	cytochrome P-450 content (nmol/mg protein)	Pentoxylresorufin 0-dealkylase activity (pmol/min/mg protein)	UDP-glucuronosyl transferase activity (nmol/hr/mg protein)
0	46±7 ^{c)}	0.51±0.07	12±5	0.027±0.008
100	44±2	0.45±0.04	12±4	0.027±0.003
1,000	44±2	0.45±0.07	14±7	0.034±0.006
10,000	51±3	0.53±0.07	72±17**	0.040±0.005**
PB ^{a)} 1,000	52±5	1.19±0.09**	1,370±163**	0.029±0.003
CF ^{b)} 3,000	57±5**	0.82±0.07**	20±14	

a) PB, Phenobarbital sodium; b)CF, Clofibrate.

c) Mean±S.D. (n=6)

** : significantly different from the control (0 ppm) at 1% level of probability

- : Not examined.

transferase(UDPGT) 효소가 관여된다.

이러한 효소가 약제에 의해 유도되는지 평가하기 위하여 수컷의 랫드(Wistar) 군당 18마리씩 0, 100, 1,000 및 10,000 ppm(0, 6.47, 66.7 및 632 mg/kg bw/day)의 농도로 사료에 혼합하여 3, 7 및 14일간 투여한 간 대사효소 유도시험과 세포증식능시험을 검토하였다. 양성 대조물질로 Phenobarbital(PB) 1,000 ppm 및 Clofibrate(CF) 3,000 ppm이 사용되었으며, 간 효소 활성에 대한 결과를 Table 8에 나타내었다.

약제 투여 결과 10,000 ppm에서 간 상대무게 증가와 간세포 비대가 관찰되었다. 간 약물대사효소측정에서는 모든 투여군에서 페록시솜 효소활성에는 변화가 보이지 않았으나, 10,000 ppm에서 UDPGT 효소가 상승되었다. 이러한 효소 유도는 갑상선여포세포선종 유발에 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Curran, 1991; Wilson, 1996).

또한 cytochrome P450는 약물의 특성에 따라 CYP2B1, CYP3A2 및 CYP4A1 등으로 유도되는데, 약제투여에 의한 cytochrome P-450 isozyme의 영향을 Table 9에 나타내었다.

본 약제는 10,000 ppm에서 CYP2B1, CYP3A2 및 CYP4A1이 증가되었으며, 1,000 ppm에서는 CYP4A1만 증가되어 1,000 ppm이상의 농도에서 약물에 의한 대사효소가 유도되어 고농도 반복투여에 의한 영향으로 판단되었다.

간에서 종양의 진행 및 전이가능성을 평가하기 위하여 사용되는 척도가 세포증식력을 평가하는 방법이며, 그 중 하나가 증식세포핵항원(PCNA, proliferating cell nuclear antigen)을 이용한 면역조직학적 염색법을 사용하는 것이다.

세포증식활성 검사에서는 10,000 ppm에서 투여 7일 후 PCNA 표시율이 Table 10과 같이 증가했다. 간세포간 연락 단백질 측정으로 간장의 동결 절편에 간세포간의 갭 결합 단백질인 콘넥신 32(Cx32)의 면역 염색을 실시해 Cx32 스폿수를 계측한 결과, 양성대조군 및 10,000 ppm투여군의 사이에서 유의한 차이가 인정되지 않았다. 조직병리학적 검사에서는 10,000 ppm투여 3, 7 및 14일 후의 모든 동물에서 소엽간세포비대가 관찰되었으며, 활면세포구의 발생이 확인되었다(Harada, 2006).

Table 9. Hepatic microsomal cytochrome P450 isozyme content-Group mean values in male rats after 2 weeks of treatment

Dose (ppm)	P-450 isozyme content (pmol/mgprotein)			
	CYP1A1	CYP2B1	CYP3A2	CYP4A1
0	0.000 ^{c)}	8.06	86.8	7.82
100	0.000	7.82	80.5	9.53
1,000	0.000	11.6	116.0	18.0**
10,000	0.000	52.0**	139**	16.9**
PB ^{a)} 1,000	0.000	246.0**	207**	13.3*
CF ^{b)} 3,000	0.509**	14.4**	119**	154**

a) PB, Phenobarbital sodium; b)CF, Clofibrate.

c) Mean(n=6)

** : significantly different from the control (0 ppm) at 1% level of probability

- : Not examined.

Table 10. PCNA labeling index in hepatocytes of the liver-Group mean value in male rats

Dose (ppm)	Days after treatment		
	3	7	14
0	0.35±0.31 ^{a)}	0.38±0.32	0.18±0.13
100	0.38±0.29	0.42±0.49	0.18±0.07
1,000	0.37±0.18	0.43±0.34	0.28±0.13
10,000	0.66±0.91	1.01±0.33*	0.28±0.13
PB 1,000	3.39±1.25**	1.15±0.64*	0.31±0.11
CF 3,000	2.06±1.53*	0.71±0.30	0.28±0.27

PB, Phenobarbital sodium, CF, Clofibrate.

a) Mean±S.D of 6 animals examine

* : p<0.05, ** : p<0.01

본 실험에서 10,000 ppm에서는 PCNA가 증가 하였으나, 양성대조물질보다 낮았고, 14일에는 차이가 없었으며, 10,000 ppm이하에서는 대조군과 차이가 없었다.

따라서 이 약제는 양성대조물질 phenobarbital과 같이 효소유도하는 물질로 수컷 랫드에 혼합 사료를 투여한 경우 투여 초기에 간세포의 증식활성을 항진하는 것으로 판단되었다. 고농도의 약물노출로 인한 효소활성 증가로 질병이 유발된 것으로 판단할 수 있고, 100 ppm투여군에서는 투여에 관련된 변화가 보이지 않았기 때문에 일정한 농도 이상이 되었을 때 효소유도가 되었으므로 역치가 존재한다. 이상의 결과 펜티오피라드는 발암성평가에서 발암성물질이 아닌 것으로 판정하였다.

번식독성 및 기형독성평가

랫드를 이용한 2세대 번식독성

2세대 번식독성시험은 랫드(Wistar)에 0, 200, 1,000 및 5,000 ppm(부모세대 수컷: 0, 11.0, 55.0 및 275, 암컷: 0, 18.1, 90.5 및 452.5 mg/kg bw/day, 1세대 수컷: 0, 12.8, 64.0 및 320, 암컷: 0, 19.0, 95.0 및 475 mg/kg bw/day)을 사료에 혼합하여 투여되었다(Teramoto, 2005). 5,000 ppm에서는 모체 부모세대 및 1세대 암·수컷의 체중증가 억제와 관찰되었다. 태자 1세대에서는 암·수컷의 성 성숙(포피분리 및 질 개구)완료일령의 지연이 인정되었으나 암·수컷 모두 성 성숙이 완료된 시점에서의 체중 차이는 없었다. 이러한 성숙완료일령의 지연은 약제투여에 따른 체중감소와 관련이 있는 것으로 판단된다. 태자에 대해서 출생 시의 평균 체중은 대조군과 차이가 없었으나, 수유기간 중 체중증가량이 암·수컷 모두 감소하였으며, 태자 1세대는 출생 4일 이후와 2세대

는 출생 14일 이후의 평균 체중이 특히 낮았다.

1,000 ppm 모체 부모세대 및 1세대 암·수컷의 체중증가 억제와 간, 부신 및 갑상선의 절대 및 상대무게 증가가 인정되었고, 병리조직학적 소견으로 간세포 비대와 갑상선여포상 피세포 비대가 관찰되었다. 태자에 대한 영향은 없었다.

랫드 2세대 번식독성시험의 번식영향 결과는 Table 11에 나타내었다. 수정율, 임신율, 임신기간, 착상수 및 태자수 등 번식지표에서 대조군과 차이가 없었으므로 번식독성에 대한 영향은 없는 것으로 판단되었다.

따라서 랫드 2세대 번식독성시험은 번식에 대한 영향은 없었으며, 모체 부모세대 및 1세대 5,000 ppm 및 1,000 ppm에서 암·수컷의 체중증가가 억제되었고, 태자 1세대 및 2세대의 5,000 ppm에서 암·수컷의 체중 감소가 인정되므로, 모체독성 최대무작용량은 200 ppm(부모세대 수컷: 11.0, 암컷: 18.1 mg/kg bw/day, 1세대 수컷: 12.8, 암컷: 19.0 mg/kg bw/day)이었으며, 태자독성 최대무작용량은 1,000 ppm으로 설정하였다.

랫드를 이용한 기형독성

랫드를 이용한 기형독성시험은 군당 암컷 22마리를 0, 62.5, 250 및 1,000 mg/kg bw/day 농도로 임신 6~19일에 경구투여 하였다. 1,000 mg/kg bw/day 투여군의 모체 임신 초기에 체중증가 억제 및 섭취량 감소, 임신자궁무게 감소 태자는 착상후배/태아사망 수의 증가, 암컷 생존태아 수 감소가 인정되었다.

모든 농도에서 경미한 내장 이상을 보인 태아의 발생빈도가 특별히 높았는데 이들 빈도는 historical data의 범위에 포함되었고, 농도의존성 영향은 없으므로 시험물질 투여에 의

Table 11. Summary of reproduction index for 2-generation reproduction study on rat

Generation	Dose (ppm)	Fertility (%)	Gestation (%)	Duration of gestation (days)	No. of implantation (No.)	No. of pups (No.)	Sex ratio (M/F)
P ^{a)}	0	87.5	100.0	22.2	11.9	10.9	0.502
	200	100.0	100.0	22.1	12.2	11.3	0.487
	1,000	87.5	100.0	22.3	13.0	11.7	0.465
	5,000	95.7	100.0	22.3	13.0	11.9	0.456
F1 ^{b)}	0	95.8	100.0	22.2	12.3	11.6	0.509
	200	95.8	100.0	22.2	11.9	11.1	0.535
	1,000	91.7	100.0	22.1	12.5	11.5	0.446
	5,000	95.8	100.0	22.0	12.9	12.1	0.493

a) Parents

b) Filial

한 영향은 없는 것으로 판단된다(Patten, 2006a).

본 시험에 있어 기형독성은 인정되지 않았으며, 1,000 mg/kg bw/day에서 모체의 체중증가 억제, 태자의 착상후배/태아사망 수의 증가 등이 인정되어 모체 및 태자에 대한 최대무작용량은 250 mg/kg bw/day로 설정하였다.

토끼를 이용한 기형독성

토끼를 이용한 기형독성시험은 군당 암컷 24마리에 대해 0, 25, 75 및 225 mg/kg bw/day 농도로 임신 6~28일 동안 경구투여 하였다. 225 mg/kg bw/day 모체 1마리가 현저한 섭취량의 감소 및 체중감소를 보인 후, 임신 26일에 유산되었고 태자는 암컷 12.1%, 수컷 7.8%의 체중이 감소하였다(Patten, 2006b).

본 시험에 있어 기형독성은 나타나지 않았으며, 225 mg/kg bw/day 어미 동물에 유산 등과 태자에서 체중감소가 인정되어 모체 및 태자에 대한 최대무작용량은 75 mg/kg bw/day로 설정하였다.

펜티오피라드의 일일섭취허용량설정

일일섭취허용량을 설정하기 위하여 평가한 독성성적서를 검토한 결과 개에 대한 1년 만성독성시험의 최대무작용량인 8.10 mg/kg bw/day가 가장 민감하였다. 따라서 펜티오피라드의 가장 낮은 최대무작용량은 8.10 mg/kg bw/day를 채택하였다.

안전계수를 정하기 위해 독성성적서를 검토한 결과 번식독성 및 기형독성에서 모체독성은 관찰되었으나 번식 및 기형독성에 대한 영향은 없었으며, 유전독성이 음성이었고, 랫드 만성독성/발암성시험 및 마우스 발암성시험 고농도에서 갑상선여포세포선종 및 간세포선종은 분명한 역치가 존재하여 물질자체의 특성에 의한 것보다는 고농도 장기간 노출에 의한 간장효소 유도에 대한 영향으로 판단되었다. 따라서 일일섭취허용량설정을 위한 안전계수는 동물시험성적을 인체에 외삽하는데 필요한 안전계수 $\times 10$ 와 개체간의 감수성 차이를 감안한 안전계수 $\times 10$ 을 두어 100이 합리적인 것으로 판단되었다.

따라서, 가장 낮은 최대무작용량은 개를 이용한 12개월 반복투여독성시험의 최대무작용량인 8.10 mg/kg bw/day이었으며, 안전계수는 100을 적용하여 ADI는 0.081 mg/kg bw/day로 설정하였다. 이상의 검토결과를 근거로 국내 신규농약원제 펜티오피라드의 일일섭취허용량 0.081 mg/kg bw/day은 제7차 농약일일섭취허용량 설정 전문가협의회(2009. 8. 24) 및 제3차 농약전문위원회를 거쳐 설정되었으며 국민의 건강

보호를 위하여 소비자 위해성평가와 작물별 잔류허용기준을 설정하는 근거로 활용될 것이다.

감사의 글

본문의 독성성적서는 (주)경농에서 원제등록을 위하여 제출한 자료이며, 본 논문을 게재하기 위하여 시험성적서 사용에 동의하여 주신 Mitsui Chemical Agro, Inc.와 (주)경농에 감사드립니다.

>> 인 / 용 / 문 / 헌

- Arcelin, G. (2000) Acute oral toxicity study in rats. RCC Ltd. Switzerland.
- Arcelin, G. (2001) Acute dermal toxicity study in rats. RCC Ltd. Switzerland.
- Broadmeadow, A. (2008) 4-Week dermal toxicity study in the rat. Huntingdon Life Science Ltd. U.K.
- Curran, P. G. and DeGroot, L. J. (1991) The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocr Rev.* (2):135~50.
- Decker, U., Weber, B., Knuppe, C. and Ullrich, A. (2001) 4 Hour acute inhalation toxicity study in rats. RCC Ltd. Switzerland.
- Enomoto, A. (2006) MTF-753: Carcinogenicity study in mice. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Gupta, K. S., Shah, J. F., Savides, M. C. and Panthani, A. M. (2005) Metabolism of [¹⁴C]MTF-753 in rats. *Ricerca Bioscience, LLC.* USA.
- Harada, T. (2006) MTF-753: 2-Week hepatic drug-metabolizing enzyme induction and cell proliferation study in rats. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Masumori, S. (2000a) Gene mutation assay with MTF-753 in mouse Lymphoma cell(MLA). Biosafety Research Center. Japan.
- Masumori, S. (2000b) *In vivo/in vitro* unscheduled DNA synthesis (UDS) assay with MTF-753 in Rat Hepatocytes. Biosafety Research Center. Japan.
- McClain, R. M. (1989). The significance of hepatic microsomal enzyme induction and altered thyroid function in rats: Implications for thyroid gland neoplasia. *Toxicol. Pathol.* 17:294~303.
- Mochizuki, H. (2005) A reverse mutation assay of PCA in bacteria. Bozo Reseach Center Inc. Japan.
- Nakajima, M. (2000a) Bacterial reversion assay with MTF-753. Biosafety Research Center. Japan.
- Nakajima, M. (2000b) Cytogenetic assay with MTF-753 in

- Chinese hamster lung (CHL/IU) Cells. Biosafety Research Center. Japan.
- Nakajima, M. (2000c) DNA repair assay (REC-assay) with MTF-753 in bacillus subtilis spores. Biosafety Research Center. Japan.
- Nakashima, N. (2001) MTF-753: 90-day oral (dietary) toxicity study in dog. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nakashima, N. (2002) MTF-753: 90-day oral (dietary) toxicity study in mice for dose range finding. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nakashima, N. (2006) MTF-753: Chronic oral (dietary) toxicity study in dogs. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Oda, S. (2001) Acute oral toxicity study of DM-PCA in rats. Bozo Research Center Inc. Japan.
- Oda, S. (2005a) Acute oral toxicity study of 753-A-OH in rats. Bozo Research Center Inc. Japan.
- Oda, S. (2005b) Acute oral toxicity study of PAM in rats. Bozo Research Center Inc. Japan.
- Oda, S. (2005c) Acute oral toxicity study of PCA in rats. Bozo Research Center Inc. Japan.
- Patten, R. (2006a) MTF-753: Embryo toxicity study by gavage administration to han wister rats. Huntingdon Life Science Ltd. U.K.
- Patten, R. (2006b) MTF-753: Embryo-fetal toxicity study in the rabbit by gavage administration. Huntingdon Life Science Ltd. U.K.
- Rosner, E., Biedermann, K. and Weber, K. (2005) MTF-753: Subchronic 90-day toxicity study (feeding) in the rat. RCC Ltd. Switzerland.
- Rosner, E. and Blumbach, K. (2006a) MTF-753: 104-Week oncogenicity(feeding) study in the rat. RCC Ltd. Switzerland.
- Rosner, E. and Blumbach, K. (2006b) MTF-753: 52-Week oral Toxicity (feeding) study in the rat. RCC Ltd. Switzerland.
- Sarada, M. (2005a) A reverse mutation assay of DM-PCA in bacteria. Laboratory, BML, Inc. Japan.
- Sarada, M. (2005b) A reverse mutation assay of PAM in bacteria. Laboratory, BML, Inc. Japan.
- Sarada, M. (2006) A reverse mutation assay of 753-A-OH in bacteria. Laboratory, BML, Inc. Japan.
- Teramoto, S. (2005) A reproduction toxicity in rats with MTF-753. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Ueda, H. (2001a) MTF-753: Dermal irritation study in rabbits. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Ueda, H. (2001b) MTF-753: Eye irritation study in rabbits. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Ueda, H. (2001c) MTF-753: Skin sensitization study in Guinea Pigs .-Maximization Test- The institute of environmental toxicology. Japan.
- Wilson, A.G., Thake, D.C., Heydens, W.E., Brewster, D.W. and Hotz, K.J. (1996) Mode of action of thyroid tumor formation in the male Long-Evans rat administered high doses of alachlor. *Fundam Appl Toxicol.* 33(1):16~23.
- 농촌진흥청 농자재관리과 (2009) 농약의 등록기준, 농약관리법령 및 고시·훈령집 (발간등록번호11-1390000-002515-01), pp. 171-178, 농촌진흥청, 대한민국.
- 허인회 (1993) 생체내대사, 독성학, pp. 71~123, 신일상사, 대한민국.

펜티오피라드(Penthiopyrad)의 독성평가와 일일섭취허용량 설정

정미혜 · 홍순성 · 박경훈* · 김찬섭 · 박재음 · 홍무기 · 임무혁¹ · 김용범² · 한범석³ · 한중술⁴

농촌진흥청 국립농업과학원 농산물안전성부 농자재평가과, ¹식품의약품안전청 식품기준과, ²한국화학연구원 안전성평가연구소
³호서대학교 GLP센터, ⁴경북대학교 생태환경보전전공

요 약 펜티오피라드에 대한 독성을 평가하고 일일섭취허용량을 설정하기 위하여 급성독성시험 등 32항목의 시험성적서를 검토하였다. 펜티오피라드는 소변과 대변으로 24시간 이내에 대부분 배설되었다. 급성독성은 낮았으며, 안점막 자극성은 경도의 자극성을 보였고 피부자극성 및 피부감작성은 없었다. 랫드, 개 90일 및 1년 반복투여 경구독성시험에서 간에 영향이 나타났다. 랫드 2세대 번식독성시험에서 수정율, 임신율 등 번식에 영향을 나타내지 않았고, 랫드 및 토끼 기형독성시험에서 기형독성은 없었다. 복귀돌연변이시험 등 6종의 유전독성시험에서 유전독성에 대한 영향은 없었으며, 랫드 24개월 발암성시험에서 갑상선 여포세포선종, 마우스 18개월 발암성시험에서 간세포 선종 발생 빈도가 증가 되었으나 간장효소유도 시험에서 고농도 반복투여에 의한 대사효소 유도로 발생하는 영향이므로 역치가 존재한다고 판단되어 펜티오피라드는 비발암성물질로 평가하였다. 따라서 펜티오피라드의 독성시험성적서 중 가장 낮은 최대무작용량은 개 1년 반복투여독성시험의 8.10 mg/kg bw/day으로 선정하였고 번식독성, 기형독성, 발암성 등에 대한 영향이 없으므로 안전계수를 100으로 정하여 펜티오피라드의 일일섭취허용량을 0.081 mg/kg/day로 설정하였다.

색인어 일일섭취허용량, 살균제, 펜티오피라드, 농약, 최대무작용량