농약과학회지 제14권 제2호 (2010)
The Korean Journal of Pesticide Science Vol. 14, No. 2, pp. 79~85

연구보문/잔류·안전성

# 농약원제 및 제품 간의 자극성 및 감작성 상관성 평가 연구

이제봉* · 신진섭 · 박연기 · 정미혜 · 홍순성 · 임건재 · 강규영[1]
농촌진흥정 국립농업과학원, [1]경상대학교 환경생명화학과
(2010년 4월 2일 접수, 2010년 4월 15일 수리)

# Correlation of Active Ingredients and End-use Products Pesticide on Irritation and Sensitization

**Je Bong Lee*, Jin Sup Shin, Yeon-Ki Park, Mi-Hye Jeong, Soonsung Hong, Gun-Jae Im and Kyu Young Kang[1]**
National Academy of Agricultural Science, Suwon, Korea, [1]Dept. of Environ. Biotechnology, Gyeong Sang National University, Jinju, Korea

**Abstract**

This study was investigated to review the potentials of irritation and skin sensitization of active ingredients and end-use products of pesticides for pesticide registration, prediction of irritation and sensitization, and data requirements for other purposes. Pesticide irritation and sensitization referred to the Pesticide Manual(14th edition), while toxicity was evaluated based on the data submitted by the pesticide registrant. Totally 148 active ingredients and 149 end-use products were analyzed to compare the positive response, formulation type, and correlation between active ingredients and products. Among active ingredients, ratio of positive response to skin irritation, eye irritation, and skin sensitization were 18.8, 47.0 and 20.6% respectively. While, positive response to skin irritation, eye irritation, and skin sensitization of the products were 14.9, 38.9 and 23.6%, respectively. Emulsifiable concentrate showed the highest positive response among formulation types showing skin irritation 31.3%, eye irritation 81.3%, and skin sensitization 31.3%. On the other hand granule type showed the lowest response with skin 4.8, eye 14.3 and sensitization 14.8%. There was no correlation by active ingredient content on irritation and sensitization of products. However, both active ingredients and products showed same positive response were skin 73.1%, skin sensitization 66.2%, and eye irritation 44.7%. By the these results, correlation between technical grade of active ingredients and end-use products would be use for pesticide management at the screening stage, especially skin irritation and skin sensitization.

**Key words** Pesticide, Irritation, Sensitization

## 서 론

신체의 가장 큰 기관 중 하나인 피부는 정상체중의 약 10%를 차지하고 그 기능은 체온 및 수분을 조절하며 환경으로부터 신체를 보호할 뿐아니라, 혈중 포도당 함량이 증가할 경우 일시적인 포도당 저장고로도 이용된다(Jhonson과 Fusaro, 1972). 그 밖의 기능으로는 멜라닌 합성(Lerner와 McGuire, 1961), 단백질 합성(Freedberg, 1972), 안드로겐 호르몬의 조절(Strauss와 Pochi, 1963), 탄수화물 및 지방대사의 인슐린 조절(Kahlenberg와 Kalant, 1966) 등 다양한 기능을 하고 있다. 특히 피부의 탄력과 장력은 외상으로부터 인체를 보호하고, 피부의 색소화는 자외선에 의한 피부손상을 방지하며, 화학물질의 체내 유입을 저지하는 보호막의 특성을 가지고 있다(Patrick과 Maibach, 1994). 눈은 결막, 각막,

*연락저자 : Tel. +82-31-290-0533, Fax. +82-31-290-0506
E-mail: jblee@rda.go.kr

홍채, 수정체 등으로 구성되어 있으며 결막은 눈의 흰자위인 공막을 덮고 있는 얇고 투명한 점막으로 결막 상피 층에는 점액을 분비하는 배상세포가 있고 덧 눈물샘(부누선)이 있다. 각막은 안구의 정면에 위치하여 시계의 유리와 같은 둥근 부분으로 투명하고 혈관이 없으며 안구를 보호하고, 광선을 굴절시켜 망막에 도달하게 하는 창문 역할을 한다. 홍채는 가장 앞쪽에 있는 원반 모양이며 중앙에 둥근 구멍을 동공이라 한고 동공은 조리개의 역할을 하며 눈에 들어가는 광선의 양을 조절한다.

위와 같은 피부나 안구에 대한 영향을 알아보기 위한 시험법으로는 OECD와 같은 국제기구나 미국 등 선진국에서도 동일하게 피부자극성, 안점막자극성 및 피부 감작성에 대한 시험을 수행하도록 하고 있고(OECD, 2009; US/EPA, 2004), 우리나라에서도 농약을 포함한 모든 화학물질의 등록, 운송, 유통 및 상품화과정에서 이와 같은 시험성적을 필수적으로 요구하고 있다. 피부 및 안점막자극성은 화학물질의 안전성을 평가하기 위하여 피부자극성 및 피부감작성은 홍반과 가피를, 안점막자극성은 각막, 결막 및 홍채에 대한 영향을 점수화 하여 평가하고 있다(2004, 농촌진흥청). 국내 농약등록 시 원제 및 제품에 대하여 각각 자극성 및 감작성 시험성적을 제출하고 있어 실험동물의 희생, 시험경비 등이 필요 이상으로 사용되고 있다.

따라서 본 연구에서는 농약개발 시 수행하는 원제에 대한 독성으로 제품의 독성을 대신할 수 있을지를 알아보기 위해 국내 사용중에 있는 농약 150여종을 대상으로 원제와 제품 그리고 제품의 제형간의 자극성 및 감작성을 비교하여 그 관련성을 조사하여 스크리닝 단계에서의 이용가능성을 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 국내 등록농약에 대한 자극성 및 감작성 구분

Draize 법(Draize 등, 1944)을 이용하여 계산된 수치를 기준으로 피부일차자극지수(P.I.I.) 및 안구자극지수(A.O.I)를 산출하여 피부 및 안구자극성 구분을 수행하였고, 감작성은 빈도지수를 기준으로 구분하였다. 자극성 및 감작성 구분은 Table 1과 같이 구분하여 농약의 등록시 포장지 표기 및 경고문구에 적용하고 있다. 피부감작성은 피부감작빈도지수가 10이상인 경우 감작성 있음으로 표기하였다.

### 대상농약

2000년 이후 국내등록 사용 중인 농약원제 acetamiprid 등 148종과 단제로 등록된 제품 acibenzolar-S-methyl 5% 수화제 등 149품목을 대상으로 원제 및 제품의 자극성 및 감

**Table 1.** Classification of pesticide irritation and sensitization in Korea

| Classification | Irritation | | Sensitization (%) |
|---|---|---|---|
| | Skin (P.I.I[a]) | Eye (A.O.I[b]) | |
| Severe irritant | >5.1 | >60 | |
| Moderate irritant | 2.1~5.0 | 30.1~60 | ≥10 : Positive |
| slight irritant | 1.1~2.0 | 10.1~30 | <10 : Negative |
| Non-irritant | <1.0 | <10 | |

**Table 2.** List of pesticides used in irritation and sensitization analysis

| Pesticides | | | |
|---|---|---|---|
| Acetamiprid | Bifenthrin | Chlorfenapyr | Cyproconazole |
| Acibenzolar-S-methyl | boscalid | Chlorpyrifos | Decylalcohol |
| Alpha-cypermethrin | Buprofezin | Chlorpyrifos-methyl | Deltamethrin |
| Aminoethoxy vinyl glycine | Butachlor | Choline salt of maleic hydrazide | Difenoconazole |
| Anilofos | Butafenacil | Cinosulfuron | Dimethenamid |
| Azafenidin | Butralin | Clomazone | Dimethenamid-P |
| Azimsulfuron | Cadusafos | Clothianidin | Dimethomorph |
| Azocyclotin | Carbendazim | Copper hydroxide | Dimethylvinphos |
| Azoxystrobin | Carbosulfan | Cyazofamid | Dinotefuran |
| B.T.kurstaki | Carfentrazone-ethyl | Cyclosulfamuron | Dithianon |
| Bensulfuron-methyl | Carporipamid | Cyflufenamid | Dithiopyr |
| Bentazone | Chlorfluazuron | Cyhalofop-butyl | Ethaboxam |
| Bifenazate | Chlorothalonil | Cymoxamil | Ethoxysulfuron |

| Pesticides | | | |
|---|---|---|---|
| Etofenprox | Imidacloprid | Penoxsulam | Tebuconazole |
| Fenamidone | Iminoctadine tris (albesilate) | Pretilachlor | Tefluthrin |
| Fenarimol | Indanofan | Prochloraz | Thiabendazole |
| Fenazaquin | indoxacarb | Prochloraz-Cu | Thiacloprid |
| Fenbuconazole | iprodione | Profoxydim | Thiamethoxam |
| Fenhexamid | Iprovalicarb | Prohydrojasmon | thiazopyr(H) |
| Fenoxanil | Isoprothiolane | propiconazole | Thidiazuron |
| Fentrazamide | Kaskamycin | Pyraclostrobin | Thifensulfuron-methyl |
| Ferimzone | Kresoxim-methyl | Pyraflufen-ethyl | Thifluzamide |
| Fipronil | Mancozeb | Pyrazosulfuron-ethyl | Thiodicarb |
| Flonicamid | MCPA | pyridaben | thiram |
| Fluacrypyrim | Mecoprop-P | Pyridalyl | Tiadinil |
| Fluazinam | Mefenacet | Pyriftalid | Tricyclazole |
| Flucetosulfuron | mepanipyrim | Pyrimidifen | Trifloxystrobin |
| Flumioxazin | Mepiquatchloride | Pyriminobac-methyl | Triflumizole |
| Gibberellin | Metalaxyl M | Pyroquilon | Validamycin |
| Gibberellin A4+7 | Metconazole | Quinmerac | Vinclozolin |
| Glyphosate | methoxyfenozide | Quinoclamine | Zeta-cypermethrin |
| Glyphosate-ammonium | Nicosulfuron | Simeconazole | Zoxamaide |
| Glyphosate-potassium | Novalurone | Simetryn | γ-Cyhalothrin |
| Halosulfuron-methyl | Oxaziclomefone | S-metolachlor | λ-Cyhalothrin |
| Hexaconazole | Oxolinic acid | Spinosad | |
| Hymexazol | Oxytetracycline | Spirodiclofen | |
| Imazosulfuron | paraffinic oil | Spiromesifen | |
| imibenconazole | pendimethalin | Sulfuryl fluoride | |

작성의 독성반응을 조사하여 분석하였다. 이중 원제는 피부자극성 133, 안구자극성 132, 피부감작성 97종의 성적을 이용하였고, 제품은 피부자극성 148, 안구자극성 149, 피부감작성 140종의 성적을 이용하였다.

### 조사방법

원제의 자극성 및 감작성 성적을 일차적으로 pesticide manual(14판)과 농약회사에서 등록신청 시 제출한 자료를 병행하여 조사하였으며, 제품에 대한 시험성적은 농약등록 시 제출한 국내에서 시험한 자료를 바탕으로 분석하였다. 분석방법은 원제 및 제품의 양성반응 빈도, 제형간의 차이, 원제와 제품간의 연관성을 자극성이나 감작성의 안구 및 피부에 대한 반응성적으로 단순 비교하였다. 검토된 제품농약의 제형 수는 총 20종으로 Table 3과 같이 1~31종까지 분포하였으며 10종 이상의 제품이 있는 제형으로만 원제와 제형간의 상관성을 분석하였다.

## 결과 및 고찰

### 원제 및 제품의 자극성 및 감작성 구분

148종 원제를 대상으로 피부, 안구자극성 및 피부 감작성 성적을 근거로 구분한 결과 Table 3과 같이 133종으로 조사한 피부 자극성은 81.2%가 자극성이 없었으며, 13.5%가 경도였고, 4.5%가 중도, 0.8%가 강도의 자극성을 보였다. 안구자극성은 강도와 중도가 각각 4.5, 5.4%로 비슷하였으며, 경도나 없는 것이 90%이상으로 피부 및 안구자극성 모두 크게 문제가 없는 것으로 나타났다. 감작성도 10%이상의 감작성 양성 반응을 보인 비율이 21.6%로 감작성이 없는 물질보다 적었다. 이와 같은 결과는 NCD(European New Chemical Database)에 수록되어 있는 화학물질을 대상으로 피부 자극성에 대한 영향을 분석하였을 때 중도 이상의 피부자극성 양성반응이 10%보다도 낮았다는 결과와 유사한 것이었다(Hoffman, 2005). 또한 최근 농약을 개발할 때 안전성 확보를 위

**Table 3.** Number of pesticides on formulation types

| Formulation types | No. of products | Formulation types | No. of products |
|---|---|---|---|
| Aerosol dispenser (AE) | 1 | Paste (PA) | 2 |
| A liquid to be applied undiluted (AL) | 1 | Suspension concentrate (SC) | 31 |
| Capsule suspension (CS) | 1 | Suspo-emulsion (SE) | 1 |
| Dispersible concentrate (DC) | 2 | Water soluble granule (WG) | 3 |
| Powder for dry seed treatment (DS) | 2 | Soluble concentrate (SL) | 9 |
| Emulsifiable concentrate (EC) | 16 | Spreading oil (SO) | 2 |
| Emulsion, oil in water (EW) | 10 | Water soluble powder (SP) | 2 |
| Gas generating product (GE) | 1 | Tablet (TB) | 2 |
| Granule (GR) | 21 | Water dispersible granules (WG) | 14 |
| Micro-emulsion (ME) | 2 | Wettable powder (WP) | 25 |

**Table 4.** Classification of skin, eye irritation and skin sensitization for active ingredients

| Toxicity test | Classification | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | Severe | Moderate | Slight | Non | |
| Skin irritation | 1 (0.8) | 6 (4.5) | 18 (13.5) | 108 (81.2) | 133 |
| Eye irritation | 6 (4.5) | 7 (5.4) | 54 (40.9) | 65 (49.2) | 132 |
| Skin sensitization | | 21 (21.6) | | 76 (78.4) | 97 |

**Table 5.** Classification of skin, eye irritation and skin sensitization for end- use products

| Toxicity test | Classification | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | Severe | Moderate | Slight | Non | |
| Skin irritation | - | 7 (4.7) | 15 (10.1) | 126 (85.2) | 148 |
| Eye irritation | 2 (1.4) | 29 (19.5) | 29 (19.5) | 89 (59.6) | 149 |
| Skin sensitization | | 31 (22.1) | | 109 (77.9) | 140 |

한 여러 가지의 독성시험을 수행하여 인체나 환경에 영향이 없는 물질위주의 농약개발전략과 농약사용에 대한 사회적인 인식으로 다소 약효가 떨어지더라도 안전한 농약생산을 더 선호하기 때문인 것으로 판단된다.

제형에 관계없이 모든 제품에 대하여 피부, 안구 자극성 및 피부 감작성을 조사한 결과 피부 자극성은 85.2%가 자극이 없었으며 중도와 경도가 각각 4.7%와 10.1% 였고 강한 자극성을 보인 제품농약은 없었다. 안구 자극성도 59.6%는 자극성이 없었으며 경도와 중도가 각각 19.5%로 동일하였고 2품목에서 강도를 보였다. 감작성의 비율은 원제와 비슷하게 77.9%가 감작성이 없었으며, 22.1%가 10%이상의 감작성 양성반응을 보였다.

제품에서도 원제와 비슷한 경향으로 Table 5에서 보는 봐와 같이 무반응이 59.6~85.2%로 많았으며 경도, 중도, 강도 순으로 나타나 제품에 대한 자극성은 안구자극성이 피부자극성이나 감작성에 비하여 상대적으로 높음을 알 수 있었다.

## 원제 및 제품의 자극성 및 감작성 비교

원제와 제품의 자극성 및 감작성을 비교한 결과 Fig 1에서 보는 바와 같이 원제 및 제품의 양성 율은 각각 피부자극성 18.8, 14.8%이었고, 안구는 50.8, 40.4%, 감작성은 21.6, 22.1%로 전반적으로는 원제 및 제품이 비슷한 경향이었으나 자극성은 제품이 원제보다 약간 낮은 수준이었다. 반면에 감작성은 오히려 제품이 원제보다 다소 높았거나 거의 비슷한 수준이었다. 이와 같은 결과는 원제의 자극성이나 감작성 시험성적을 적당한 기준만 설정한다면 제품에 대한 별도의 시험 없이도 독성구분이나 위해성평가에 그대로 적용이 가능할 것으로 추정된다. 그러나 제품은 다양한 제형이 존재하므로 제형에 대한 검토가 필수적으로 고려되어야 할 것으로 판단된다.

## 제형별 자극성 및 감작성

대상 농약에 대한 제형별 자극성을 검토한 결과 유제는 피부자극성 및 피부감작성이 31.3%로 동일하였고, 안구자극성

은 81.3%로 대부분의 유제는 안구에 대한 자극성이 있는 것으로 알려졌다. 유탁제의 경우는 피부감작성이 자극성에 비해 40%로 높았으며, 입제의 경우는 피부 4.8%, 안구 및 피부 감작성 14.3%로 다른 제형에 비해 상대적으로 낮은 자극성 및 감작성을 보였다. 액상수화제는 안구 자극성이 38.7%로 가장 높았고, 피부 자극성 및 피부 감작성은 각각 9.7, 17.2%로 낮은 경향을 보였다. 입상수화제는 피부 자극성이 다른 제형에 비해 높았으며, 안구자극성이 50%의 양성반응을 보였고, 피부 감작성도 높은 편으로 23.1%였다. 수화제는 안구 자극성이 36%로 높았으나 피부 자극성 및 피부 감작성은 낮은 편이었다. 부제의 영향이 클 것으로 생각되는 자극성 및 감작성은 예상대로 유제의 양성반응 율이 가장 높았고, 그 다음은 입상수화제, 액상수화제, 수화제 순으로 양성반응 율을 보여, 수화제 계통의 농약이 자극성이 대체로 높았다. 이와 같은 결과는 원제와 제형 전체를 비교 했을 때는 거의 비슷한 양성반응을 보였으나 제형별로는 상당한 차이가 있어 예측이 용이하지 않을 것으로 판단되었다.

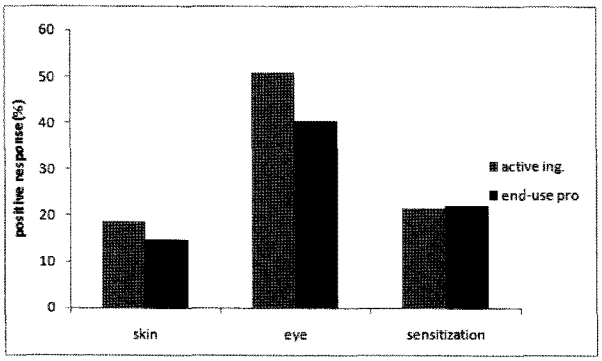


**Fig. 1.** The ratio of positive response to irritation and skin sensitization of active ingredients and end-use products.

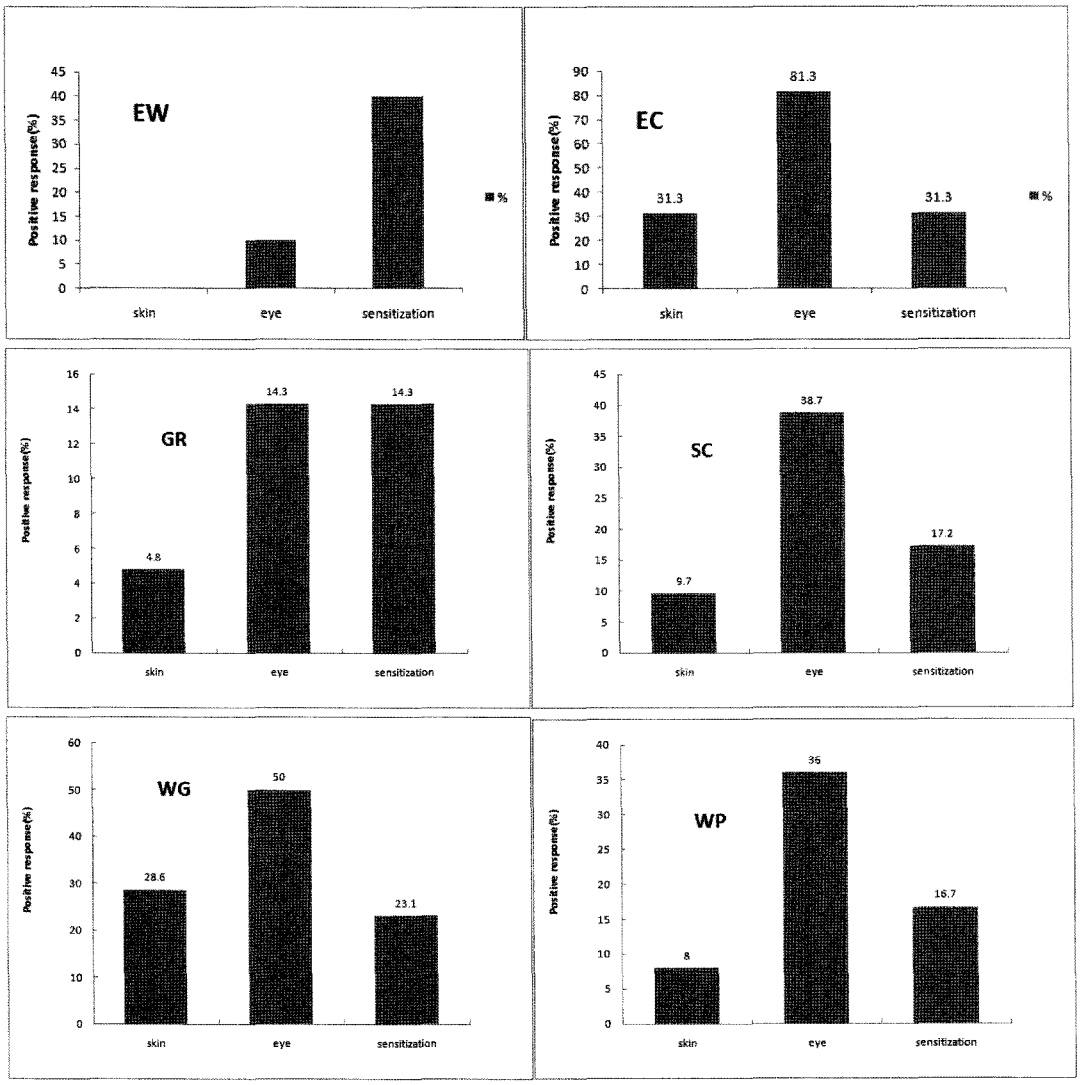


**Fig. 2.** Comparison of irritation and sensitization by formulation types.

**Table 6.** Correlation of active ingredients and end-use products by formulation on irritation and sensitization

| Formulation | Irritation | | Skin sensitization |
|---|---|---|---|
| | Skin | Eye | |
| EC | 77.4[a)] | 33.3 | 42.9 |
| EW | 75.0 | 44.4 | 60.0 |
| GR | 84.2 | 63.2 | 88.2 |
| SC | 74.2 | 41.9 | 64.0 |
| WG | 53.8 | 30.8 | 71.4 |
| WP | 73.9 | 54.5 | 70.6 |
| Mean | 72.92 | 42.72 | 65.30 |

[a)]Percentile

## 원제 및 제품간의 상관성 비교

자극성 및 감작성을 제형별로 구별하여 원제와의 동일성 여부를 분석한 결과 전체적으로 피부자극성 73.1%, 피부감작성 66.2%로 상당한 동일성을 보였으나, 안구자극성의 경우는 44.7%로 상대적으로 낮은 동일성을 나타내 향후 제품의 자극성 및 감작성 구분을 원제성적으로 이용할 때 피부자극성 및 피부감작성은 이용이 가능할 것으로 판단이 되지만 안구자극성의 경우는 모든 경우 시험을 수행해야 할 것으로 판단된다.

이상의 분석결과로부터 원제 및 제품간의 피부자극성 및 피부 감작성은 각각 73.1, 66.2%의 상관성을 보였으나, 안구자극성은 44.7%로 상대적으로 낮았다. 피부자극성 및 피부감작성은 더 많은 시험성적을 분석하고 적절한 기준을 설정한다면 제품에 대한 시험 없이 원제의 성적만으로도 피부자극성 및 피부감작성구분이 가능 할 것으로 생각되나, 안구 자극성은 원제성적에 상관없이 제품에 대한 시험을 수행해야 할 것으로 판단된다.

## >> 인 / 용 / 문 / 헌


BCPC(2006) The pesticide manual(fourteenth edition)

Draize, J. H., G. Woodard, and O. H. Clavery(1944) Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. J. pharmacol. Exp. Ther. 82:377~390.

Freedgerg, I. M.(1972) Pathways and controls of epithelial protein synthesis. J. Invest. Dermatol. 59:56~65.

Hoffmann, S., T. Cole and T. Hartung(2005) Skin irritation : prevalence, variability, and regulatory classification of existing in vivo data from industrial chemicals. Regulatory Toxicology and Pharmacology 41:159~166.

Johnson, J. A. and R. M. Fusaro(1972) Role of skin in carbohydrate metabolism. Adv. Metab. Disord. 6:1~65.

Kahlenberg, a. and N. Kalant(1966) The effect of insulin and diabetes on glucose metabolism in human skin. Can. J. Biochem. 44:801~808.

Lerner, A. B. and J. S. McGuire(1961) Effect of alpha and beta melanocyte stimulating hormones on skin color of man. Nature(Lond.) 189:176~179.

OECD(2009) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals.

Strauss, J. S. and P. E. Pochi(1963) The human sebaceous gland : Its regulatory of the steroid hormones and its use as an end-organ for assaying androgenicity in vitro. Rec. Prog. Horm. Res. 19:385~444.

US/EPA(2004) Code of Federal Regulations 40. Office of the Federal Register National Archives and Records Administration.

농촌진흥청(2009) 농약관리법령 고시 훈령집.

정부합동 GHS 추진위원회(2005) 화학물질의 분류 및 표지에 관한 세계조화시스템(GHS).

Patrick E. and H. Maibach(1994) Dermatology. pp. 767~803, In Principles and Methods of Toxicology, Third Edition(ed. A. W. Hayes), Raven Press, Ltd., New York.

# 농약원제 및 제품 간의 자극성 및 감작성 상관성 평가 연구

이제붕* · 신진섭 · 박연기 · 정미혜 · 홍순성 · 임건재 · 강규영[1]

농촌진흥정 국립농업과학원, [1]경상대학교 환경생명화학과

**요 약** 2000년 이후 국내에 등록된 농약제품을 대상으로 원제 및 그 원제로 제조된 농약의 자극성 및 감작성에 대한 연관성을 연구하여 농약재등록, 신규등록 및 농약관리시 자극성 예측, 시험성적서 요구 결정 등에 대한 이용 가능성을 타진하고 농약관리의 기초 자료로 활용하기 위해 수행되었다. 농약의 자극성 및 감작성성적은 농약시험성적 정보집 및 농약등록 시 제출된 자료 등을 참고하여 원제 148성분 및 제품 149종의 자극성 및 감작성의 양성반응 빈도, 제형 간 반응차이, 원제와 제품간의 연관성 등을 조사분석하였다. 원제 148성분 중 피부 자극성 133종, 안구 자극성 132종, 피부 감작성 97종의 성적이 이용되었으며, 항목별로 피부자극성 25(18.8%)종, 안구자극성 62(47%)종, 피부감작성 20(20.6%)종이 경도 이상의 양성반응을 보였다. 또한 149 품목 중 피부자극성 148종, 안구자극성 149종, 피부감작성 140종의 성적으로 분석한 결과 피부자극 22(14.9%), 안구자극 58(38.9%), 피부감작성 33(23.6%)품목이 경도 이상의 양성반응을 나타내었다. 동일제형 10품목 이상이 조사된 10종을 제형별, 독성반응별로 조사 분석하였다. 분석결과 원제와 제품간의 연관성은 피부자극성 73.1%, 안구자극성 44.7%, 피부감작성 66.2%로 분석되었으며, 성분함량간의 자극성 및 감작성은 아무런 상관성이 없는 것으로 판단되었다. 이상 원제와 제품간의 자극성 및 피부감작성에 관여하는 몇 가지 요인을 조사분석한 결과 피부자극성 및 피부감작성은 원제와 제품간 각각 73.1%, 66.2%의 높은 상관성을 보였으나, 안구자극성은 제형 의존적인 것으로 판단되어 추후 더 많은 농약에 대하여 원제의 자극성성적, 제형특성 등을 참고하여 분석하면 자극성시험 수행 여부 결정을 위한 스크리닝 단계에 이용 가능할 것으로 판단되었다.

**색인어** 농약, 자극성, 피부감작성