

## 레피멕틴(Lepimectin)의 독성평가와 일일섭취허용량 설정

정미혜 · 흥순성 · 박경훈\* · 박재읍 · 곽승준<sup>1</sup> · 김용범<sup>2</sup> · 한범석<sup>3</sup> · 손우찬<sup>4</sup>

국립농업과학원 농산물안전성부 농자재평가과, <sup>1</sup>식품의약품 안전평가원 독성평가연구부, <sup>2</sup>한국화학연구원 안전성평가연구소, <sup>3</sup>호서대학교 GLP센터, <sup>4</sup>아산병원 아산생명과학연구소

(2011년 2월 10일 접수, 2011년 4월 11일 수리)

## Toxicity Assessment and Establishment Acceptable Daily Intake of Lepimectin

Mihye Jeong, Soon Sung Hong, Kyung-Hun Park\*, Jae-Eup Park, Seung Jun Kwack<sup>1</sup>, Young-Bum Kim<sup>2</sup>, Bum Seok Han<sup>3</sup> and Woo Chen Son<sup>4</sup>

Agro-Material Safety Evaluating Division, Department of Agro-Food Safety, National Academy of Agricultural Science, Rural Development Administration, Suwon 441-707, Korea, <sup>1</sup>Department of Toxicological Evaluation and Research, National Institute of Food and Drug Evaluation, Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea, <sup>2</sup>Korea Institute of Toxicology, Daejeon 305-600, Korea, <sup>3</sup>GLP center, Hoseo University, Asan 336-795, Korea, <sup>4</sup>Asan Institute for Life Science, Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea

### Abstract

Lepimectin is a insecticide agent. In order to register this new pesticide, the series of toxicity data on animal testing were reviewed to evaluate its hazards to consumers and to determine its acceptable daily intake. Lepimectin was mostly excreted by feces. It has low acute oral toxicity while it has no dermal, ocular irritation and skin sensitization (As the result of subchronic, chronic toxicity and carcinogenicity showed changes of hematology and clinical biochemistry parameter of serum and blood.). Two-generation reproduction toxicity, genotoxicity, carcinogenicity and prenatal development toxicity were not proven. Therefore, the ADI for Lepimectin is 0.02 mg/kg/ bw/day, based on the NOAEL of 2.02 mg/kg/ bw/day of two-years carcinogenic toxicity study in rats and applying an uncertainty factor of 100.

**Key words** ADI, Insecticide, Lepimectin, NOAEL, Pesticide

### 서 론

레피멕틴(Lepimectin)은 Mitsui Chemical Agro, Inc.에서 개발한 응애류에 높은 활성을 갖는 살충제이다. 레피멕틴은 속효성이며, 채소, 과수, 차 및 화훼를 가해하는 나방, 총채벌레, 앞굴파리, 가루이 및 딱정벌레류 등에 높은 효과를 나타내며, 다양한 해충의 동시방제(특히 나방류)하는 특징을 가지고 있다. 또, 분해속도가 빠르고 인축독성도 낮아, 시설재배작물에서 중

합적해충방제(IPM)에 적합한 약제가 될 것으로 판단된다.

레피멕틴 A3(Lepimectin LA3, E-241)는 CAS No. 1016160-53-4이며, 화학식 C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>10</sub> 및 분자량 705.83이며, 레피멕틴 A4(LA4, E-909)는 CAS No. 950999-51-6이고, 화학식 C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>10</sub>, 분자량 719.86으로 유백색 무정형결정형상을 띄며 인화, 폭발 및 산화적인 특징은 없다. 일본에서는 레피멕틴 1%가 함유된 Aniki SC와 Aniki EC가 2010년 등록되어있다.

국내에서 신규 농약을 등록하기 위해서는 농약관리법에 따라 이화학성적서, 독성성적서, 부성분의 종류와 함유량 및 주성분과 부성분의 분석에 필요한 자료를 등록신청자가 제출

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

하여야 하며, 본 논문에서는 제출된 독성성적서를 평가하여 일일섭취허용량을 설정하였다.

일일섭취허용량은 해당농약을 평생 동안 매일 섭취하여도 인체에 유해하지 않은 농약섭취량으로 우리나라는 2002년부터 신

규로 등록하는 농약을 대상으로 정하여왔으며, 2006년부터는 농약독성을 평가하는 국립농업과학원에서 독성시험성적서를 평가하고 식약청, 관련전문 연구기관 및 대학교수로 구성된 일일섭취허용량 전문가 협의회의 협의를 거쳐 설정하여 이를 국내

**Table 1.** Reviewed data of Lepimectin

Chemicals	Test study	Experimental animals and microbials	Exposure route	
Lepimectin	Metabolism	Rat	Oral	
	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Acute Dermal Toxicity	Rat	Dermal	
	Acute Inhalation Toxicity	Rat	dust	
	Acute Dermal Irritation	Rabbit	Dermal	
	Acute Eye Irritation	Rabbit	Eye	
	Skin Sensitization	Guinea pig	Interdermal	
	Repeated Dose 90-day Oral Toxicity	Rat, Mouse, Dog	Diet	
	52 weeks Chonic Toxicity	Rat	Diet	
	52 weeks Chonic Toxicity	Dog	Diet	
	104 weeks Carcinogenicity	Rat	Diet	
	78 weeks Carcinogenicity	Mouse	Diet	
	Prenatal Development Toxicity		Rat	Oral
			Rabbit	Oral
	Two-Generation Reproduction Toxicity	Rat	Diet	
	Reverse Mutation Assay	S. typhimurium : TA100, TA1535 TA 98, TA1537 B. subtilis : WP2 <sub>uvrA</sub>		<i>In vitro</i>
Cytogenetic Assay	CHL Cell		<i>In vitro</i>	
Reverse Mutation Assay	Mouse		<i>in vivo</i>	
Metabolites				
(E)-Ome-24	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			
(E)-Ome-909	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			
27-OH-241	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			
27-OH-909	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			
27-Oxo-241	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			
(Z)-MPA	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			
(E)-MPA	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			
E-241	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			
E-909	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral	
	Potential Genotoxicity			

잔류허용기준설정기관인 식약청에 통보하여 활용하고 있다.

본 연구에서는 레피멕틴을 신규농약으로 등록하기 위하여 등록신청자가 신청한 인축에 대한 독성시험성적서를 평가하고 일일섭취허용량을 설정하여 안전한 농약의 관리에 활용하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 레피멕틴의 독성시험성적서평가

레피멕틴의 농약등록을 위해 제출된 인축독성시험 성적서는 Table 1에 나타냈으며, 농약의 등록기준에 따라 평가하였다(농촌진흥청, 2009).

### 동물체내대사시험

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

### 급성독성시험

급성경구, 급성경피 및 급성흡입독성은 반수치량이나 반수 치사농도 등 시험물질의 치사율, 암·수간 독성반응차이, 독성 영향의 기간을 검토하였고 피부 및 안점막에 대한 자극성 정도와 피부감작성에 대한 감작성정도를 평가하였다.

### 유전독성시험

유전독성시험은 시험관내시험과 실험동물을 이용한 시험 성적서를 검토하여 유전독성유무를 판정하였으며, 양성인 아니라고 판단되는 경우에도 시험물질투여용량이 충분히 높은

지, 시험기간에 시험물질 농도가 적절히 유지 되었는지 등을 검토하였다.

### 반복투여독성시험

반복투여경구독성은 단기독성, 장기독성, 발암성, 번식독성 및 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

레피멕틴은 E-241와 E-909의 혼합물이며, 대사시험은 E-241와 E-909의 벤젠환의 탄소를 <sup>14</sup>C로 균일하게 표지 한 [ben-<sup>14</sup>C]E-241 및 [ben-<sup>14</sup>C]E-909와 E-909의 벤젠고리부분에 <sup>14</sup>C로 표지 한 [mac-<sup>14</sup>C]E-909를 사용하였다.

랫드(Fischer) 암·수에 [Ben-<sup>14</sup>C]-E-909는 1과 10 mg/kg bw을, [Ben-<sup>14</sup>C]-E-241는 0.5와 5 mg/kg bw를 1회 경구투

Table 2. Classification systems of Acute toxicity for pesticides

Class <sup>a)</sup>	Classification criteria					GHS <sup>b)</sup>	LD <sub>50</sub> (mg/kg bw) Acute Oral
	LD <sub>50</sub> (mg/kg bw)						
	Acute Oral		Acute Dermal				
Solids	Liquids	Solids	Liquids				
I (Extremely)	< 5	< 20	< 10	<40	I	≤ 5	
II (Highly)	≥5, <50	≥20, <200	≥10, <100	≥40, <400	II	≤ 50	
III (Moderately)	≥50, <500	≥200, <2,000	≥100, <1,000	≥400, <4,000	III	≤ 300	
IV (Slightly)	≥500	≥2,000	≥1,000	≥4,000	IV	≤2,000	
					V	≤5,000	

a) Classification systems of Acute toxicity for pesticides in Korea

b) GHS (Globally Harmonized classification System)

여 후 혈액 내 방사능 농도 측정 추이는 Table 3과 같다(Kouchi, 2005). 혈액 및 혈장 내에서 방사능 농도의 변화는 표식위치, 투여량 및 성별에 관계없이 투여 4시간 후에 최고 농도( $C_{max}$ )에 이르렀다. 소실반감기 ( $T_{1/2}$ )는 혈액과 혈장 내에서 비슷한 값을 나타냈다.

소변과 대변에 대한 배설시험결과는 Table 4와 같다(Kouchi, 2005). 투여 24 및 168시간 후의 소변과 대변 중의 배설율은 표지 위치, 투여량 및 성별에 관계없이, 모든 투여군에서 투여 방사능의 대부분은 변으로 배설되었다. 투여 168시간 후에 총 투여 방사능(TAR)의 4.1-29.9%가 체내에 잔존했다.

랫드(Fischer)에  $[Ben-^{14}C]$ -E-909 1과 10 mg/kg bw 및  $[B-^{14}C]$ E-241 0.5와 5mg/kg bw를 경구투여하여 3, 6, 24 및 48시간 후 담즙, 소변, 대변을 채취하여 조사하였다(Kouchi, 2005).

뇨, 대변, 담즙, 혈장 및 조직 대사물은 Table 6에 나타내었으며(Kouchi, 2005), 반복 경구투여에 의한 차이는 없었다. 대변 및 담즙은 E-909로 대부분 배설되었으며, 소변은 Hippuric acid 대사물로 배설되었다. 투여량, 성별과 E-909, E-241에 의한 차이는 없었다.

**Table 3.** Radioactivity of in Blood and plasma after 168 h single oral administration of  $[Ben-^{14}C]$ -E-909 and  $[Ben-^{14}C]$ -E-241

Time (h)	$[Ben-^{14}C]$ -E-909							
	1 mg/kg bw				10 mg/kg bw			
	Male		Female		Male		Female	
	whole blood	plasma	whole blood	plasma	whole blood	plasma	whole blood	plasma
$T_{max}^a$ (h)	4	4	2	2	4	4	4	4
$C_{max}^b$ (ug/g)	0.132	0.246	0.096	0.149	1.22	2.17	1.19	1.99
$T_{1/2}^c$ (h)	26.3	24.7	20.0	19.1	23.2	21.4	17.9	17.6
Time (h)	$[Ben-^{14}C]$ -E-241							
	0.5 mg/kg bw				5 mg/kg bw			
	Male		Female		Male		Female	
	whole blood	plasma	whole blood	plasma	whole blood	plasma	whole blood	plasma
$T_{max}^a$ (h)	4	4	4	4	4	4	4	4
$C_{max}^b$ (ug/g)	0.069	0.123	0.055	0.095	0.863	1.41	0.767	1.37
$T_{1/2}^c$ (h)	24.1	23.3	22.3	21.1	31.2	31.0	27.7	25.9

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

b)  $C_{max}$  : The maximum plasma concentration

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

**Table 4.** Radioactivity in urine and feces after single oral administration

Test Chemical	Time (h)	1 mg/kg bw				10 mg/kg bw			
		Male		Female		Male		Female	
		Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
$[Ben-^{14}C]$ -E-909	24	0.74	47.1	0.73	57.1	0.75	46.0	0.70	43.3
	168	1.1	85.4	1.1	91.3	1.3	76.4	1.1	91.8
$[Mac-^{14}C]$ -E-909	24	0.07	55.1	0.03	61.5	0.04	57.8	0.03	54.6
	168	0.20	81.9	0.08	85.3	0.16	80.3	0.07	84.8
$[Ben-^{14}C]$ -E-241	Time (h)	0.5 mg/kg bw				5 mg/kg bw			
		Male		Female		Male		Female	
		Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
	24	1.2	35.1	1.1	39.7	1.2	18.7	1.2	9.06
	168	1.6	76.2	1.5	87.2	1.7	63.2	1.9	68.6

**Table 5.** Radioactivity in bile duct-cannulated rats after administration of [Ben-<sup>14</sup>C] E-909 and [B-<sup>14</sup>C]E-241

Time (h)	[Ben- <sup>14</sup> C] E-909											
	1 mg/kg bw						10 mg/kg bw					
	Male			Female			Male			Female		
	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces
0-3	0.34	0.16	0.03	0.10	0.04	<0.01	0.06	0.03	0.01	0.13	0.05	-
3-6	1.18	0.42	0.01	0.40	0.01	-	0.29	0.09	-	0.46	0.16	<0.01
6-24	2.05	0.49	<0.01	0.63	0.32	-	0.56	0.45	2.45	0.36	0.19	-
24-48	0.91	1.28	9.51	0.10	0.05	-	0.30	0.45	3.92	0.06	0.04	-
Total	16.38			1.65			8.61			1.45		
Time (h)	[B- <sup>14</sup> C]E-241											
	0.5 mg/kg bw						5 mg/kg bw					
	Male			Female			Male			Female		
	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces	Bile	Urine	Feces
0-3	0.16	0.22	0.01	0.21	0.09	0.12	0.01	0.02	<0.01	0.02	0.01	<0.01
3-6	0.53	0.45	<0.01	0.47	0.18	-	0.02	0.05	-	0.06	0.06	<0.01
6-24	0.71	0.80	4.79	0.62	0.31	0.02	0.24	0.18	0.31	0.14	0.33	<0.01
24-48	0.51	0.62	5.49	0.24	0.24	4.30	0.14	0.22	0.23	0.06	0.22	0.65
Total	14.29			6.80			1.42			1.55		

Data are percentage of the administered does (n=3)

-: No excretion

**Table 6.** Proportion of metabolites in urine of administered [B-<sup>14</sup>C]E909

Metabolites	1 mg/kg bw				10 mg/kg bw			
	Male		Female		Male		Female	
Urine extract (Ethyl acetate phase)	0.72	(96.82)	0.71	(97.57)	0.70	(93.42)	0.61	(87.29)
Origin	0.03	( 4.47)	0.02	( 2.22)	0.02	( 2.38)	0.03	( 3.83)
R9	-	(-)	0.01	( 1.65)	0.01	( 1.98)	-	(-)
Hippuric acid	0.53	(69.88)	0.56	(78.52)	0.58	(75.72)	0.42	(60.44)
(Z)-MPA	0.06	( 8.38)	0.04	( 5.12)	0.03	( 4.46)	0.07	( 9.55)
(E)-MPA	0.06	( 8.24)	0.05	( 6.22)	0.04	( 5.58)	0.05	( 7.37)
R10	-	(-)	-	(-)	-	(-)	0.02	( 2.85)
Benzonic acid	0.01	( 1.43)	0.02	( 2.35)	0.01	( 1.91)	0.01	( 1.16)
E-909	0.03	( 4.42)	0.01	( 1.49)	0.01	( 1.39)	0.01	( 1.64)
Aqueous phase	0.02	( 3.18)	0.02	( 2.43)	0.05	( 6.58)	0.09	(12.71)
Total	0.74	(100.00)	0.73	(100.00)	0.75	(100.00)	0.70	(100.00)

### 급성독성평가

급성독성평가결과는 Table 7에 나타냈다.

랫드(Fischer)를 이용한 급성경구독성시험의 LD<sub>50</sub>은 수컷 984와 암컷은 1,210 mg/kg bw/day이다(Yasufumi, 2002). 급성경피독성 LD<sub>50</sub>값은 암·수 2,000 mg/kg bw/day이상이다(Yasufumi, 2002). 급성흡입독성 시험은 레피택틴과 화이트 카본을 9:1의 중량비로 혼합한 시험물질을 1.06, 2.52 및 5.15 mg/L 농도로 코에만 4시간동안 연속 노출시켰다. 임상 증상은 호흡 완서, 호흡 이상음, 비분부 적색물 부착 및 외음부 피모 습윤 등이었다. LD<sub>50</sub>은 5.15 mg/L이상이었다(Koichi,

2003). 토끼(New Zealand White)를 이용한 피부와 안점막 자극성은 없는 것으로 판단되었다(Hideo, 2002). 기니픽을 이용한 피부 감작성 시험(Maximization법)에서 본 시험물질의 피부 감작성은 음성이었다(Hideo, 2002).

### 유전독성(mutagenecity)평가

레피택틴의 세균을 이용한 복귀 돌연변이 시험과 차이나이즈 햄스터의 폐유래 CHL세포를 이용한 in vitro 염색체 이상 시험 및 마우스를 이용한 소핵 시험결과 모두 음성으로 판단되었으며, 레피택틴은 유전독성이 없는 것으로 생각된다(Korucu, 2002).

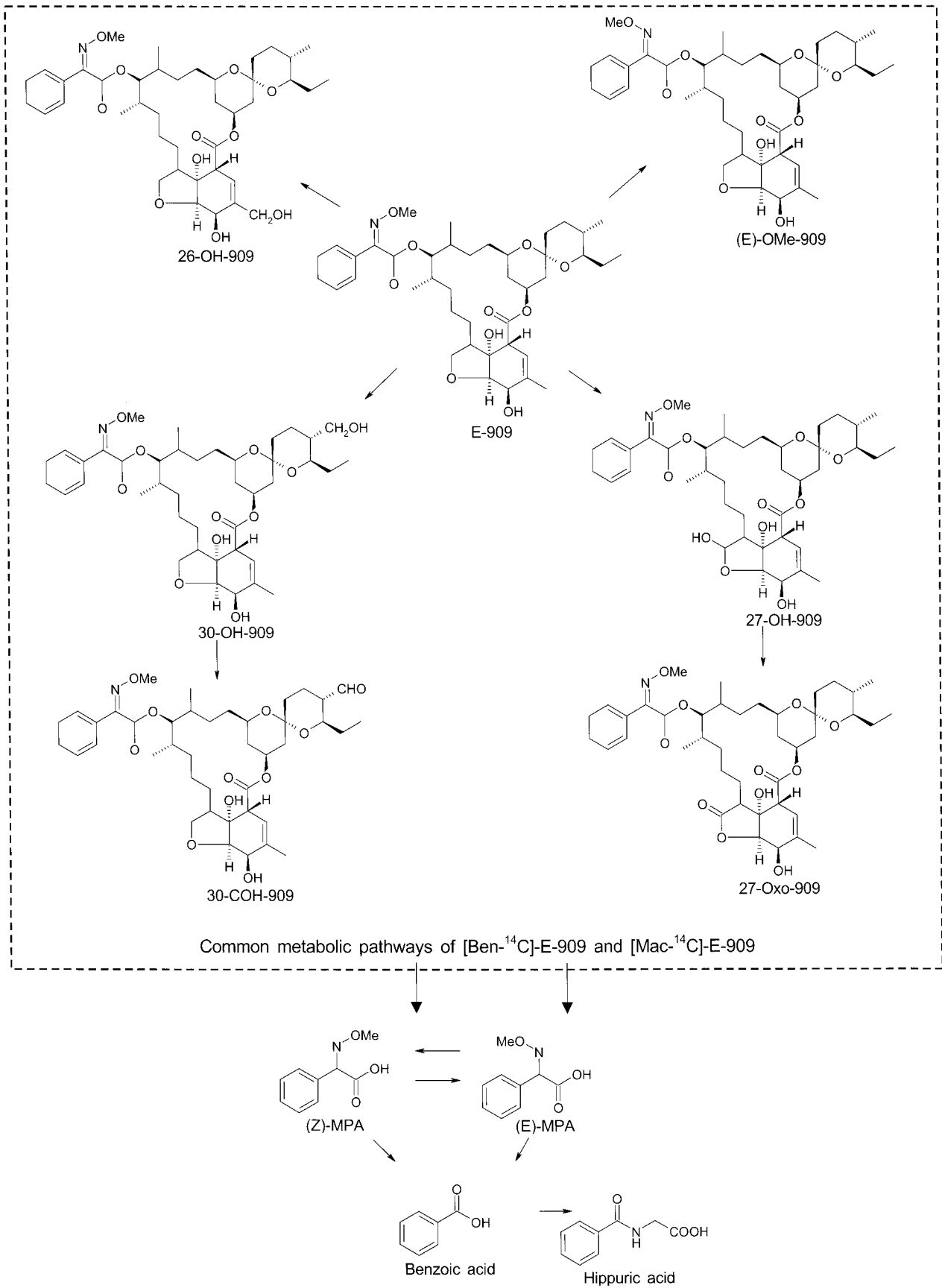


Fig. 1. Proposed metabolic pathway of [Ben-<sup>14</sup>C]-E-909 and [Mac-<sup>14</sup>C]-E-909 in rats.

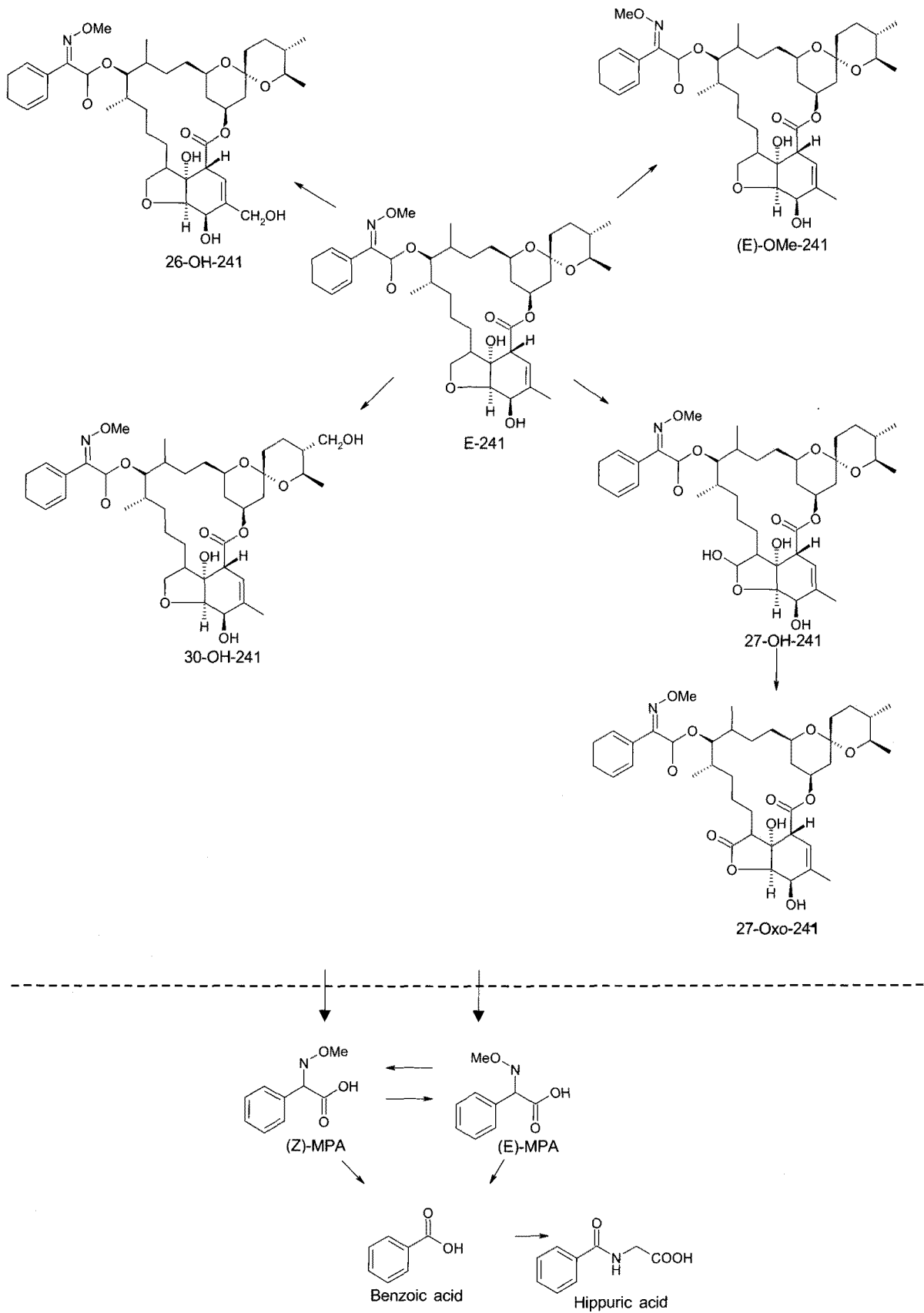


Fig. 2. Proposed metabolic pathway of E-241 in rats.

## 단기독성평가

### 랫드를 이용한 90일 반복경구투여 경구독성

랫드(Fischer)를 이용한 90일간 반복투여 경구독성시험은 20, 60, 170 및 500 ppm(수컷 : 1.15, 3.47, 9.81 및 28.60, 암컷 1.27, 3.88, 10.80 및 32.60 mg/kg bw/day)농도로 사료에 혼합하여 투여 하였다. 임상증상과 체중 및 사료섭취량 변화는 시험물질 투여와 관련된 변화는 없었다(Nobuaki, 2004). 170 및 500 ppm에서 헤마토크릿, 헤모글로빈 등 혈액학적인 변화와 ALT, 중성지방 등 혈액생화학적인 변화가 관찰되었으며, 최대무작용량(NOAE)은 60 ppm(수컷 : 3.47과 암컷 : 3.88 mg/kg bw/day)으로 설정하였다.

### 마우스를 이용한 90일 반복경구투여 경구독성

마우스(ICR)를 이용한 90일 반복경구투여 경구독성시험은 50, 100, 250 및 550 ppm농도로 사료에 혼합하여 투여 하였다(수컷 : 5.94, 12.10, 30.80 및 67.70, 암컷 : 7.16, 14.30, 37.50 및 76.60 mg/kg bw/day)(Nobuaki, 2004).

550 ppm 수컷에서 사망동물이 발생하였으며, 자발 운동 저하, 호흡 차분, 복와위, 피부 습윤화와 경련, 저체온 등이 관찰되었고, 체중 증가가 억제되었으며, 사료효율이 감소하였다. 혈액생화학적 검사에서는 AST가 증가하였고, 장기무게는 신장 절대 및 상대무게와 비장 상대무게가 증가하였다. 암컷에서도 사망동물이 발생하였으며, T. Chol.이 감소하였다. 250 ppm 암·수컷에서 T. Bil.이 증가하였다. 550 ppm군의 암컷 각각 1마리씩 사망했고, 육안적 병리 검사시 뇨에 의한 방광 팽만이 관찰되었다. 250 ppm 이상 투여군에서 T. Bil.의 증가가 관찰되어 마우스를 이용한 90일 반복경구투여 경구독성시험 최대무작용량(NOAE)은 암·수 모두 60 ppm(수컷 : 12.1과 암컷 : 14.3 mg/kg bw/day)으로 설정하였다.

### 개를 이용한 90일 반복투여 경구독성

비글개 이용한 90일 반복투여 경구독성시험은 50, 200 및

700 ppm 농도로 사료에 혼합하여 투여하였다(수컷 : 1.37, 5.52 및 17.5, 암컷 : 1.37, 5.40 및 18.7 mg/kg bw/day)(Nobuaki, 2004).

700 ppm 암·수컷에서 유연, 자발 운동량 저하, 안구 결막 충혈, 구토 및 뇨잠혈 등이 관찰되었다. 체중증가가 억제되었고, 사료섭취량이 감소하였다. 총단백질 등 감소와 ALT와 총빌리블린 등 혈액생화학적인 변화가 관찰되었다. 따라서 개를 이용한 90일간 반복투여 경구독성시험의 최대무작용량(NOAE)은 수컷은 50 ppm(1.37 mg/kg bw/day) 암컷은 200 ppm(5.40 mg/kg bw/day)으로 설정하였다.

## 장기독성평가

### 랫드를 이용한 1년간 반복투여 경구독성

랫드(Fischer) 암·수를 이용한 1년간 반복투여 경구독성시험은 20, 60, 170 및 500 ppm 농도로 사료에 혼합하여 투여 하였다(수컷 : 0.791, 2.38, 6.69 및 19.5, 암컷 : 0.976, 2.87, 8.1 및 24.8 mg/kg bw/day)(Nobuaki, 2005).

대조군과 투여군간의 사망률에 차이는 없었다. 임상증상 및 기능 검사에서 약제에 의한 영향은 관찰되지 않았다. 500 ppm 암·수컷에서 헤마토크릿과 헤모글로빈 등이 감소되었고, 심장 및 신장의 절대·상대무게 증가와 골수에 적아구수, 유핵세포, 임파구수 및 형질 세포수가 증가하였으며, 부신세포 비대가 관찰되었다. 빌리루빈과 ALT 등 혈액생화학적인 변화가 관찰되었고, 비장과 부신의 절대·상대무게, 간 상대무게 증가와 골수 조혈 항진, 비장 울혈/충혈, 간세포 지방화 등이 관찰되었다.

500 ppm 투여군의 암·수에서 용혈성 빈혈을 의심하게 하는 소견으로서 MCV 및 MCH의 감소를 수반하는 Ht 및 Hb 감소 등이 관찰되었고, 골수 세포 형태 검사에서는 골수에서 적혈구계 조혈 항진을 나타내는 소견도 볼 수 있었다. 병리 조직학적 검사에 대해서도 500 ppm 투여군의 암컷에서 골수로의 조혈 항진 및 비장의 울혈 혹은 충혈이 관찰되었다. 170

Table 7. Summary of Acute toxicity

Test study	Species	Results
Acute Oral toxicity	Fischer SPF Rat (Crj: F344)	Male: 984 mg/kg bw/day Female: 1,210 mg/kg bw/day
Acute Dermal Toxicity	Fischer SPF Rat (Crj: F344)	> 2,000 mg/kg bw/day
Acute inhalation Toxicity	Fischer SPF Rat (F344/DuCrj)	> 5.15 mg/L
Skin Sensitization	New Zealand White SPF Rabbit (Female)	Not a skin sensitiser
Acute Eye Irritation	New Zealand White SPF Rabbit (Female)	Slightly Irritation
Acute Dermal Irritation	SPF guinea pig (Female)	Non-irritant



ppm 수컷에서는 백혈구 등 혈액학적변화가 관찰되었으며, 따라서, 랫드를 이용한 1년간 반복투여 경구독성시험 최대무작용량(NOEL)은 60 ppm(수컷 : 2.38과 암컷 : 2.87 mg/kg bw/day)으로 설정하였다.

#### 개를 이용한 1년간 반복투여 경구독성

비달개를 이용한 1년 경구독성시험은 20, 100 및 500 ppm 농도로 사료에 혼합하여 1년간 투여하였다(수컷 : 0.50, 2.51 및 12.2, 암컷 : 0.51, 2.58, 및 12.5 mg/kg bw/day)(Nobuaki, 2005).

암·수 모두 사망한 개체는 없었으며, 시험물질과 관련된 체중 및 사료섭취량변화는 없었다. 500 ppm 암·수컷 보행 이상과 뒷다리 끌면서 보행 등이 관찰되었다. 암컷은 자발 운동량이 감소되었다. 혈액생화학적 검사 결과 빌리루빈이 증가하였고, 총콜레스테롤 등 혈액생화학적인 변화가 관찰되었다. 따라서 개를 이용한 1년간 반복투여 경구독성시험은 500 ppm 투여군의 암·수에서 보행 이상, 혈액생화학적 변화 등이 관찰되어 최대무작용량(NOEL)은 100 ppm(수컷 : 2.51, 암컷 : 2.58 mg/kg bw/day)으로 설정하였다.

#### 발암성평가

##### 랫드를 이용한 2년 발암성

랫드(Fischer) 발암성시험은 60, 170 및 500 ppm 농도로 사료에 혼합 투여하여 2년간 실시되었다(수컷 : 2.02, 5.73 및 16.9, 암컷: 2.57, 7.28 및 22.7 mg/kg bw/day)(Nobuaki, 2005).

대조군과 투여군간의 사망률 및 사료섭취량의 유의적인 차이관찰되지 않았다. 500 ppm 수컷에서 백혈구 등 혈액생화학적인변화가 관찰되었고, 심장 및 신장 상대무게는 증가하였으며, 정소 절대·상대무게 증가, 간세포 지방화, 간세포비대, 정소세포의 과형성 등이 관찰되었다. 170 ppm 수컷은 WBC, Eos.와 암컷은 Eos.가 감소되었으며, 부신 절대·상대무게 증가와 망막 위축, 부신피질 세포 비대 등이 관찰되었다.

종양 발생 빈도는 대조군과 차이가 없었고, 500 ppm 투여군 암·수에서 하수체의 전엽선종, 수컷에서는 정소 간세포선종의 발생 빈도의 감소가 관찰되었으나 이러한 소견의 독성학적인 의의는 없다고 판단되었다.

따라서, 랫드 2년 발암성시험의 최대무작용량(NOEL)은 60 ppm(수컷 : 2.02와 암컷 : 2.57 mg/kg bw/day)으로 설정되었으며, 시험물질에 의한 발암성은 없었다.

#### 마우스를 이용한 발암성

발암성시험은 마우스(ICR)에 50, 150 및 450/300 ppm을 사료에 혼합하여 18개월간 발암성 시험을 실시하였다(수컷 : 4.99, 14.7 및 37.5와 암컷 : 4.69, 13.9 및 36.5 mg/kg bw/day)(Nobuaki, 2005).

450 ppm 투여군에서 투여 후 13주부터 암·수 사망률이 증가하였기 때문에, 수컷 35 주와 암컷 34주 이후에 용량을 300 ppm으로 낮춰 투여하였다. 300 ppm으로 투여한 후 암·수(39와 52주)에서 암컷의 사망률은 증가하였으나, 시험 종료 시에는 유의차는 없었다. 암·수컷은 자발 운동 저하 등이 관찰되었으며, 조직병리학적 검사결과 450/300 ppm 투여군 암컷과 수컷 사망개체에서 아밀로이드 신부전의 발생 빈도의 증가가 보였으며, 사망률 증가가 원인으로 판명되었다. 150 ppm 이상 투여군의 암컷에서는 간 상대무게의 증가가 관찰되었으나, 농도의존적 영향은 없었다.

마우스 18개월 발암성시험의 최대무작용량(NOEL)은 150 ppm(수컷 : 14.7, 암컷 : 13.9 mg/kg bw/day)으로 설정되었고, 시험물질에 의한 발암성은 없었다.

#### 변식독성평가

##### 랫드를 이용한 2세대 변식독성

랫드(Wistar)에 0, 25, 50 및 100 ppm을 사료에 혼합하여 투여에 의한 2세대 변식독성시험을 실시하였다(수컷 : F0 1.56, 3.09 및 6.16, F1 2.45, 4.96 및 9.87, 암컷 : F0 1.71, 3.40 및 6.86, F1 2.51, 4.98 및 9.85 mg/kg/bw day)(Hashicen, 2005)

F0세대에서는 100 ppm 암컷에서 신장 상대무게 증가가 보였지만, 조직병리학적 검사에서는 관련된 증상이 없었고, F1세대에서 재현되지 않았기 때문에 약제에 의한 영향은 아니라고 판단된다. F1세대에서는 절대 무게의 저하가 관찰되었지만, 시험물질 투여에 의한 변화로 생각되지 않는다.

본시험에 대하여 최고 용량인 100 ppm 투여군 F0세대 및 F1세대에서 독성 소견이 보이지 않았고, 변식능에 대한 시험물질의 영향은 없었다. 따라서 랫드를 이용한 2세대 변식독성시험의 최대무작용량(NOEL)은 모체 및 태자독성 100 ppm(F0 수컷 : 6.16, 암컷 : 9.87과 F1 수컷 : 6.86, 암컷 : 9.85 mg/kg bw/day)으로 설정하였다.

#### 기형독성평가

##### 랫드를 이용한 기형독성

랫드(Wistar)를 이용한 기형독성시험은 임신된 암컷 24마

리를 임신 6~19일에 30, 100 및 300 mg/kg bw/day 농도로 경구투여 하였다(Hashicen, 2005).

300 mg/kg bw/day 태자의 체중감소가 있었고 골격 변이를 가지는 태자수가 증가하였다. 개별의 소견으로서 흉골 분절 배열 이상, 과잉 늑골, 선추전추골수 27의 빈도의 유의성 있는 증가가 보였다. 100 mg/kg bw/day 이상 투여군에 모체에서 부신의 dark tone화, 부신 절대 및 상대무게 증가, 부신 피질 장대 및 망상대 세포 비대가 관찰되었다. 태자에서는 외형, 내장 검사 및 골격 검사에서 약제에 의한 기형은 관찰되지 않았다. 따라서 랫드를 이용한 기형독성시험의 최대무작용량은 모체독성 30 mg/kg bw/day와 태자독성 100 mg/kg bw/day으로 설정하였다.

#### 토끼를 이용한 기형독성

토끼를 이용한 기형독성시험은 백색종 토끼 임신 암컷 25마리를 임신 6-27일에 40, 100 및 250 mg/kg bw/day 농도로 경구투여 하였다(Hashicen, 2005).

250 mg/kg bw/day 모체에서 사료섭취량의 감소가 보였으며, 사료섭취량 감소 개체에서 대변량 및 체중도 현저하게 감소했으며, 그 중 2마리가 유산했다. 또, 육안적병리검사로 맹장내의 수용성 또는 흑색 내용물의 저장의 발생 빈도가 증가했으나, 태자에서는 시험물질의 투여에 의한 영향은 없었다. 따라서, 토끼를 이용한 기형독성시험의 최대무작용량은 모체독성 100 mg/kg bw/day, 태자독성은 250 mg/kg bw/day이었으며 기형독성은 없었다.

#### 대사물 급성경구 및 유전독성평가

대사물의 급성경구 및 유전독성평가결과는 Table 8에 나타냈다.

마우스(ICR)를 이용한 급성경구독성시험결과, (E)-Ome-24과 (E)-Ome-909의 LD<sub>50</sub>은 GHS 분류기준 catalogs 4 > 300-2,000 mg/kg bw/day이었고, 27-OH-241, 27-OH-909, 27-Oxo-241, 27-Oxo-909, (Z)-MPA 및 (E)-MPA의 LD<sub>50</sub>은 >2,000-5,000 mg/kg bw/day으로 GHS 분류 Catalogs 5로 분류되었다(Hideo, 2005). E-241의 LD<sub>50</sub>은 수컷 671과 암컷 400 mg/kg bw/day이었고, E-909의 LD<sub>50</sub>은 2,000 mg/kg bw/day였다(Yasufumi, 2002). 또한 모든 대사물질은 유전독성영향이 없는 것으로 평가되었다(Korucu, 2002).

#### 레피멕틴의 일일섭취허용량설정

일일섭취허용량을 설정하기 위하여 평가한 독성성적서를 검토한 결과, 90일 반복투여경구독성시험(개)의 수컷 NOAEL 50 ppm(1.37 mg/kg bw/day)이 가장 낮은 최대무작용량이었으나 이는 용량설정에 의한 차이에 의한 것으로 판단되어 랫드의 2년간 발암성 시험의 최대무작용량 2.02 mg/kg bw/day을 일일섭취허용량의 근거로 하는 것이 바람직 한 것으로 판단된다.

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 감상선여포세포선종 및 간세포선종은 분명한 역치가 존재하여 물질 자체의 특성에 의한 것보다는 고농도 장기간 노출에 의한 간장효소 유도에 대한 영향으로 판단되었다. 따라서 일일섭취허용량설정을 위한 안전계수는 동물시험성적을 인체에 외삽하는데 필요한 안전계수 ×10와 개체간의 감수성 차이를 감안한 안전계수 ×10을 두어 100이 합리적인 것으로 판단되었다.

따라서, 최대무작용량은 랫드의 2년간 발암성 시험의 2.02 mg/kg bw/day 였으며, 안전계수 100을 적용하여 ADI는 0.02

**Table 8.** Summary of Acute Oral Toxicity and Potential Genotoxicity for the metabolites of lepimectin

Metabolites	Acute Oral Toxicity (LD <sub>50</sub> (mg/kg bw/day))	Potential Genotoxicity
(E)-Ome-24	300 - 2,000	Negative
(E)-Ome-909	300 - 2,000	Negative
27-OH-241	2,000 - 5,000	Negative
27-OH-909	2,000 - 5,000	Negative
27-Oxo-241	2,000 - 5,000	Negative
(Z)-MPA	2,000 - 5,000	Negative
(E)-MPA	2,000 - 5,000	Negative
E-241	Male 671 (514 - 875) Female 400 (307 - 522)	Negative
E-909	2,000	Negative

mg/kg bw/day로 설정하였다. 이상의 검토결과를 근거로 국내 폐피펙틴의 일일섭취허용량 0.02 mg/kg bw/day은 제 11차 농약일일섭취허용량 설정 전문가협의회(2010. 8. 30)를 거쳐 설정되었으며 국민의 건강보호를 위하여 소비자 위해성평가와 작물별 잔류허용기준을 설정하는 근거로 활용될 것이다.

## 감사의 글

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

## >> 인 / 용 / 문 / 헌

- Hideo, W. (2002) IET 01-0138: Eye irritation study in rabbits. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hideo, W. (2002) IET 01-0139: Dermal irritation study in rabbits. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hideo, W. (2002) IET 01-0140: Skin sensitization study in Guinea Pigs-Maximization Test- The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hashicen, T. (2005) IET 03-0033: Teratogenicity study in rats. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hiroyaki, H. (2005) IET 03-0035: Teratogenicity study in rabbits. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hashicen, T. (2005) IET 03-0037: Two generation reproduction study in rats. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hideo, W. (2005) IET 04-0165: Acute oral toxicity study of (E)-OMe-909 in mice The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hideo, W. (2005) IET 04-0167: Acute oral toxicity study of 27-OH-241 in mice. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Korucu, M. (2005) IET 04-0168: Ames test of 27-OH-241. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hideo, W. (2005) IET 04-0169: Acute oral toxicity study of 27-OH-909 in mice. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hideo, W. (2005) IET 04-0171: Acute oral toxicity study of (E)-OMe-241 in mice The institute of environmental toxicology. Japan.
- Hideo, W. (2005) IET 04-0172: Ames test of (E)-OMe-241. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Koichi, E. (2003) IET 01-0130: Acute inhalation toxicity in rats. The Institute of Environmental toxicology. Japan.
- Kouchi, S.Y. (2005) ASR-003-074: Metabolism of [M<sup>14</sup>C]E-909 in rats single oral administration. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Kouchi, S.Y. (2005) ASR-003-254: Metabolism of [B<sup>14</sup>C]E-909 in rats single oral administration. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Kouchi, S.Y. (2005) ASR-003-273: Metabolism of [B<sup>14</sup>C]E-241 in rats single oral administration. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Kouchi, S.Y. (2005) ASR-003-289: Metabolism of [B<sup>14</sup>C]E-909 in rats repeated oral administration. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Kouchi, S.Y. (2005) ASR-003-290: Metabolism of [B<sup>14</sup>C]E-241 in rats repeated oral administration. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Korucu, M. (2002) IET 01-043: Micronucleus test in mice. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Korucu, M. (2002) IET 01-0141: A reverse mutation assay. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Korucu, M. (2002) IET 01-0142: In vitro mammalian chromosome aberration test. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Korucu, M. (2002) IET 02-0049: Ames test of E-241. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Korucu, M. (2002) IET 02-0052: Ames test of E-909. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Korucu, M. (2005) IET 04-0166: Ames test of (E)-OMe-909. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nobuaki, N. (2004) IET 01-0145: 90-day Repeated oral(dietary) toxicity study in rats The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nobuaki, N. (2004) IET 01-0146: 90-day Repeated Oral Toxicity study in mice. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nobuaki, N. (2005) IET 03-0002: 1 year Repeated oral(dietary) toxicity study in rats. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nobuaki, N. (2005) IET 03-0003: Carcinogenicity study in rats. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nobuaki, N. (2005) IET 03-0005: Combined chronic toxicity and carcinogenicity study in mice. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nobuaki, N. (2004) IET 03-0048: 90 days Repeated oral (dietary) toxicity study in dog. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Nobuaki, N. (2005) IET 04-0020: 1 year Repeated oral (dietary) toxicity study in dog. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Yasufumi, S. (2002) IET 01-036: Acute oral toxicity study in rats. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Yasufumi, S. (2002) IET 01-0137: Acute dermal toxicity study in rats. The institute of environmental toxicology. Japan.
- Yasufumi, S. (2002) IET 02-0048: Acute oral toxicity study of

E-241 in mice. The institute of environmental toxicology. Japan.  
 Yasufumi, S. (2002) IET 02-0051: Acute oral toxicity study in mice of E-909. The institute of environmental toxicology. Japan.  
 Woouzoo, T. (2004) 4572: Bioequivalence Test. The institute

of environmental toxicology. Japan.  
 농촌진흥청 농자재관리과 (2009) 농약의 등록기준, 농약관리법령 및 고시·훈령집 (발간등록번호11-1390000-002515-01), pp. 171-178, 농촌진흥청, 대한민국.

## 레피멕틴(Lepimectin)의 독성평가와 일일섭취허용량 설정

정미혜 · 홍순성 · 박경훈\* · 박재음 · 광승준<sup>1</sup> · 김용범<sup>2</sup> · 한범석<sup>3</sup> · 손우찬<sup>4</sup>

국립농업과학원 농산물안전성부 농자재평가과, <sup>1</sup>식품의약품 안전평가원 독성평가연구부, <sup>2</sup>한국화학연구원 안전성평가연구소, <sup>3</sup>호서대학교 GLP센터, <sup>4</sup>아산병원 아산생명과학연구소

**요 약** 레피멕틴은 살충제이다. 레피멕틴에 대한 독성을 평가하고 일일섭취허용량을 설정하기 위하여 다양한 인축독성 시험성적서를 검토하였다. 레피멕틴의 대사시험결과, 주로 대변을 통해 배설되었으며, 급성독성은 낮았고, 피부, 안점막자극성과 피부감작성은 없었다. 90일 반복투여경구독성(랫드, 개, 마우스), 만성독성(랫드, 개), 발암성시험(랫드)에서 혈액 및 혈액 생화학적변화를 나타냈으나, 번식독성, 유전독성, 발암성 및 기형독성은 없는 것으로 평가되었다. 따라서, 레피멕틴의 최대무작용량(NOAEL)은 랫드 2년 발암성시험의 최대무작용량 2.02 mg/kg bw/day로 안전계수 100을 설정하여 일일섭취허용량 0.02 mg/kg bw/day로 설정하였다.

**색인어** 일일섭취허용량, 살충제, 레피멕틴, 최대무작용량, 농약