

## 새로운 반합성 Rifamycin 유도체 KTC-1의 랫트 수태능력 시험

김종춘 · 정문구\* · 노정구  
한국화학연구소 안전성연구센터

### Fertility Study of KTC-1, a New Semisynthetic Rifamycin Derivative, in Rats.

Jong-Choon Kim, Moon-Koo Chung\* and Jung-Koo Roh

Toxicology Research Center, Korea Research Institute  
of Chemical Technology, Daejeon 305-606, Korea

(Received May 10, 1996)

(Accepted May 22, 1996)

**ABSTRACT :** The effect of KTC-1, a new semisynthetic rifamycin antituberculous drug, on general toxicity, reproductive capability and fetal development was investigated in Sprague-Dawley rats. Male rats were administered KTC-1 with mashed feed from 63 days before mating to the end of mating period, and female rats were given from 14 days before mating to day 7 of gestation at dose levels of 0, 375, 750, and 1,500 ppm. The females were sacrificed on day 21 of gestation for examination of their fetuses. At 1,500 ppm, a reduction in body weight gain and testis atrophy were observed in male rats. Histological examination revealed testicular atrophy, absence or decrease of germinal cells, and vacuolization of Sertoli cells in testis. A reduction in body weight gain, a decrease in food consumption were found in female rats. In addition, decreases in the number of corpora lutea, implantations, and the litter size of live fetuses were seen. Mating, fertility, and pregnancy performances were also affected. There were no external abnormalities observed by examination of fetuses. At 750 ppm, a reduction in the body weight gain of male and female rats and decreases in the number of implantations and litter size were found. At 375 ppm, no treatment-related effects were observed. The results suggest that the no-effect dose levels (NOELs) of KTC-1 are 375 ppm for males and females on general toxicity, 750 ppm for males and females on reproductive capability, and 375 ppm for fetuses on embryonic development.

**Key Words :** KTC-1, Antituberculous drug, Fertility study, Rats

### I. 서 론

Rifampicin은 뛰어난 항균력과 빠른 체내 확산력 및 저독성 등의 특성을 가진 우수한 항결핵성 항생제이며, 경구투여시에도 흡수가 잘되어 균에 대한 최저발육억제농도(MIC)보다 수십배 높은 혈중농도를 얻을 수 있어서 결핵치료제로 널리 이용되고 있다(Maggi 등, 1966; Schlossberg, 1983). 반면 약제의 청소율(clearance)면에서 혈청중 반감기가 인체에서 단회 투여시 2.3~5.1시간으로 비교적 짧고, 연속 투여시 간장에서의 대사증가로 2~3시간으로 단축되는 단점을 갖고 있다(Kenny와 Strates, 1981). 또한 포유동물의 세포에

서 리보핵산(RNA)과 단백질의 합성을 억제하는데(Buss 등, 1978). 랫트에게 임상용량의 4~8배를 연속투여시 적혈구 수와 혈색소 양의 감소, 간 기능의 저하, 성장의 정지 및 간과 위 점막의 병리조직학적 변화 등을 초래하며(Bykova 등, 1977), 사람에서도 상기한 부작용들을 유발한다고 한다(Girling, 1982; Reynolds 등, 1993).

생식독성학적 측면에서 rifampicin은 랫트와 마우스의 태자에 기형을 유발하고(Jager 등, 1974; Steen과 Stainton-Ellis, 1977), *in vitro* 시험조건하에서 랫트 배아(embryo)에 발육지연을 야기하지만(Greenaway와 Fantel, 1983), 랫트가 교배전 및 임신초기 노출시 수태능력에 미치는 영향에 관한 연구결과는 아직 보고된 적이 없다.

\*To whom correspondence should be addressed.

KTC-1은 현재 종근당(주) 연구소(서울특별시 구로구 신도림동 410)에서 개발중에 있는 반합성 rifamycin계 항결핵성 항생제로서 대표적인 동일계 약물인 rifampicin의 결점을 보완하기 위해서 합성되었으며 rifampicin과 비교할 때 항균력이 2~10배 이상 높고 혈중반감기도 약 5배 정도 더 지속될 뿐만 아니라 반수치사량(LD<sub>50</sub>)도 훨씬 높은 것으로 보고되었다(Arioli 등, 1981).

본 연구는 화학물질의 생식독성학적 스크리닝(reproductive toxicological screening)의 일환으로서 새로운 반합성 rifamycin인 KTC-1이 랫트의 일반상태, 생식능력 및 배아발생에 미치는 영향을 조사하기 위하여 실시하였다. 본 시험은 일본 독성시험기준(Yakugyo Jiho Co., 1984)에 준하여 실시하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시험물질

본 시험에는 종근당(주) 연구소에서 합성한 KTC-1을 사용하였다. KTC-1의 구조식은 3-[(4-cyclopentyl-1-piperazinyl)imine]methyl}rifamycin SV이며 적갈색의 결정 또는 결정성 분말형 물질로서 물에 난용성이다. 시험물질을 용량별로 각각 막자사발에서 잘 교반시킨 후 분말사료에 혼합하여 사용하였으며 1주일 단위로 조제하였다.

### 2. 실험동물 및 사육환경

본 시험에는 한국화학연구소 안전성연구부 실험동물육종실(대전광역시 유성구 장동 100)로부터 입수한 Sprague-Dawley 랫트(SPF)를 사용하였다. 5주령의 암수 각각 100마리를 입수한 후 수컷은 약 1주간 그리고 암컷은 약 8주간 검역 및 순화를 거쳐 외견상 건강한 암수 각각 80마리를 선별해 시험에 사용하였다. 본 시험은 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%, 환기횟수 13~18회/hr, 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시), 조도 200~300럭스로 설정된 동물실에서 실시하였다. 시험기간중 사료는 실험동물용 분말사료(제일사료(주))를 방사선 조사(2.0 Mrad)멸균하여, 그리고 물은 상수도수를 자외선 유수살균기로 소독시킨 후 자유섭취시켰다.

### 3. 투여량의 설정과 시험군의 구성

KTC-1의 랫트 아급성독성 시험(김, 1986) 및 만성독

성 시험(김, 1988)을 참조하여 1,500 ppm을 고용량으로 정한 다음 공비 2로 중용량 및 저용량을 750 및 375 ppm으로 설정하였으며, 그 외에 매체대조군을 두었다. 각 군당 사용된 동물수는 암수 각각 20마리였다.

### 4. 투여방법 및 투여기간

시험물질을 각 용량별로 분말사료내에 혼합하여 투여하였으며, 수컷은 교배시작 63일 전부터 교배시작까지, 암컷은 교배시작 14일 전부터 임신 7일까지 연속 투여하였다.

### 5. 관찰 및 검사항목

**일반증상관찰:** 시험기간중 매일 동물의 일반증상, 중증증상 및 사망유무에 대하여 관찰하였다

**체중측정:** 시험기간중 교배전에는 암수 모두 시험시작시부터 주 1회 간격으로, 임신기간에는 임신 0, 7, 14 및 21일째에 체중을 측정하였다.

**사료 및 물 섭취량 측정:** 시험기간중 전 동물에 대하여 주 3회씩 사료 및 물 섭취량을 측정하였으며, 측정일에 사료 및 물을 정량급여한 후 익일 잔량을 측정하여 섭취량을 계산하였다.

**시험물질 섭취량 측정:** 시험기간중 전 동물에 대하여 사료 섭취량을 측정하여 투여기간 동안의 일일평균 사료 섭취량을 산출한 다음 이것을 근거로 일일평균 시험물질 섭취량을 계산하였다.

**교배의 방법 및 판정:** 교배전 투여기간이 끝났을 때 같은 군내의 동물끼리 암수 1:1로 동거시켜 2주간 교배의 유무를 확인하였다. 오후에 동거를 시켜서 익일 아침에 질전이 확인되거나 질도말에서 정자가 관찰되면 교미가 성립된 것으로 판정하고 이 날을 임신 0일로 하였다.

**부검:** 시험에 사용된 수컷은 교배종료후, 암컷은 임신 21일째 그리고 교미 미확인 동물들은 최종동거일에 부검하여 체표, 체강, 흉강 및 복강의 전 장기에 대해서 육안적인 검사를 실시하였다.

**병리조직학적 검사:** 2주간의 교배기간동안에 교미가 성립되지 않은 수컷동물에 대해서 정소를 10% 포르말린에 고정된 후 파라인 포매, 박절 및 hematoxylin-eosin 염색을 하여 검경하였다.

**제왕절개:** 각 군당 모든 임신동물들을 임신 21일째에 제왕절개하여 임신황체수, 착상수, 생존태자수, 사망태자수, 흡수배아(태아)수, 생존태자의 성별, 체중 및 외표이상유무 등을 조사하였다.

### 6. 통계학적 분석

얻어진 시험자료에 대한 통계분석은 SAS 프로그램 (SAS institute Inc., Ver. 6.04)을 이용하였으며, 체중과 사료 및 물 섭취량은 일원배치분산분석(ANOVA)과 Dunnett 다중비교검정을, 빈도수를 나타내는 시험자료는 Kruskal-Wallis(H) 검정과 Dunnett 다중비교검정법으로 각각 대조군과 유의차검정을 실시하였다. 태자에 대한 시험자료는 성비를 제외하고 한배에서 나온 태자들의 평균체중, 빈도수(황체수, 흡수배아수, 사망태자수)를 이용하여 통계분석하였고, 성비에 대한 분석은  $\chi^2$  검정을 실시하였다. 통계학적인 유의성은 1% 혹은 5%에서 검사하였다.

## III. 실험결과

### 1. 일반독성학적 영향

**일반증상:** 전 시험기간동안 일반증상관찰을 실시한 결과 375 ppm군에서는 전 동물에서 시험물질 투여 20일째부터 황적색 뇨가 관찰되었고, 30일째부터는 황적색 피모가 나타났다. 750 ppm군에서는 전 동물에서 투여 12일째부터 황적색 뇨가, 그리고 20일째부터는 황적색 피모가 관찰되었으며, 1,500 ppm군에서는 전 투여 동물에서 투여 10일째부터 황적색 뇨가 나타났고 16일째부터는 황적색 피모가 관찰되었다. 상기 소견들은 모두 시험물질의 투여에 기인한 것으로 판단되었다.

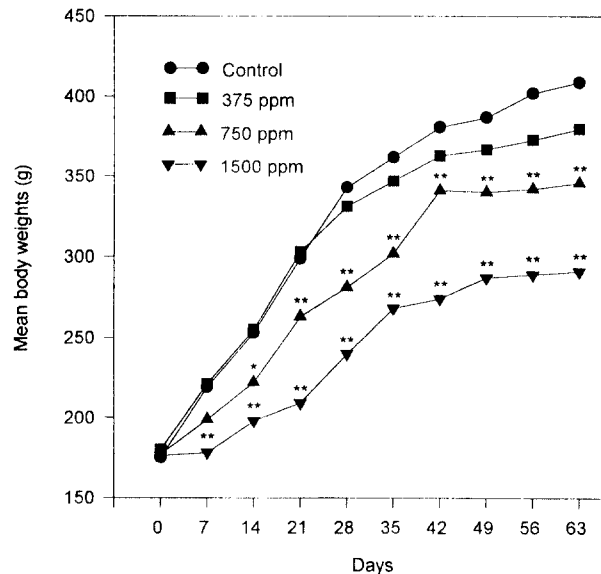


Fig. 1. Changes in body weight of male rats before mating. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01.

**수컷동물의 체중:** 수컷동물의 체중을 교배전 기간동안 측정된 결과 750 ppm군에서 투여후 14일째부터 교배시일인 투여후 63일째까지의 체중이 대조군에 비하여 통계학적으로 유의성있게 감소하였으며, 1,500 ppm군에서는 투여후 7일째부터 63일째까지의 체중이 대조군에 비해 유의성있게 감소하였는데, 이는 시험물질의 투여에 의한 변화로 사료되었다(Fig. 1).

**암컷동물의 체중:** 암컷동물의 체중을 교배전 및 임신기간 동안 측정된 결과 750 ppm군에서 임신 14일 및 21일째의 체중이 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였으며, 1,500 ppm군에서는 투여후 14일째와 임신전 기간동안의 체중이 대조군에 비해 유의성있게 감소하였는데, 이는 시험물질에 의한 영향으로 판단되었다(Fig. 2).

**사료 섭취량:** 시험기간중 사료 섭취량을 측정하여 투여기간 동안의 일일평균 섭취량을 산출한 결과 수컷동물에서는 투여군의 섭취량이 대조군에 비하여 통계학적인 유의성은 인정되지 않았으나 암컷동물에서는 1,500 ppm군의 섭취량이 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였는데, 이는 시험물질의 영향으로 판단되었다(Fig. 3).

**시험물질 섭취량:** 시험기간중 사료 섭취량을 측정하여 투여기간 동안의 일일평균 사료 섭취량을 산출한 다음 이것을 근거로 시험물질 섭취량을 산출한 결과 대조군, 375, 750 및 1,500 ppm군의 순서로 수컷동물은 0, 28.3, 63.7 및 147.4 mg/kg/day이었으며, 암컷동물은 0, 30.5, 58.4 및 94.4 mg/kg/day로 나타났다.

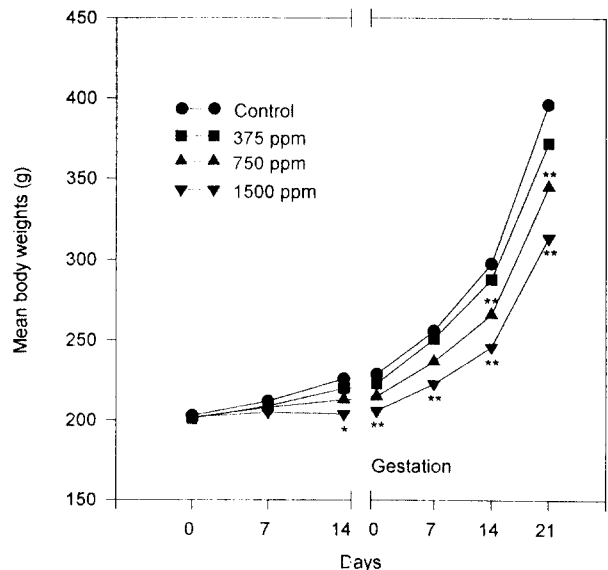
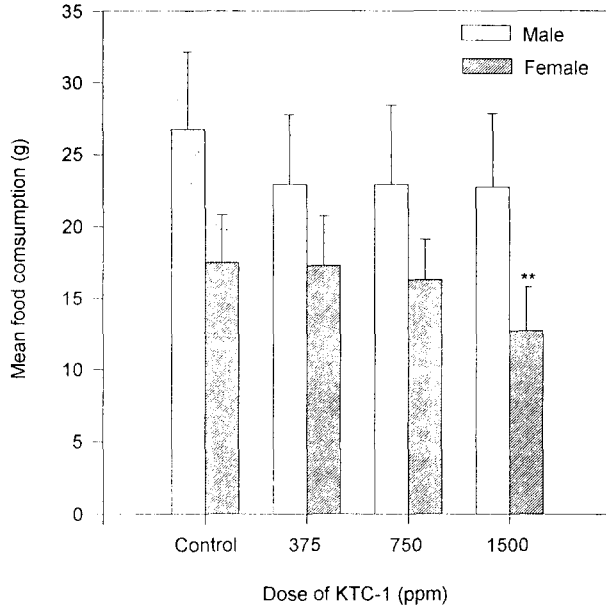


Fig. 2. Changes in body weight of female rats before mating and in gestation period. \*p < 0.05, \*\*p < 0.01.



**Fig. 3.** Mean food consumption during the administration period. \*\*p < 0.01.

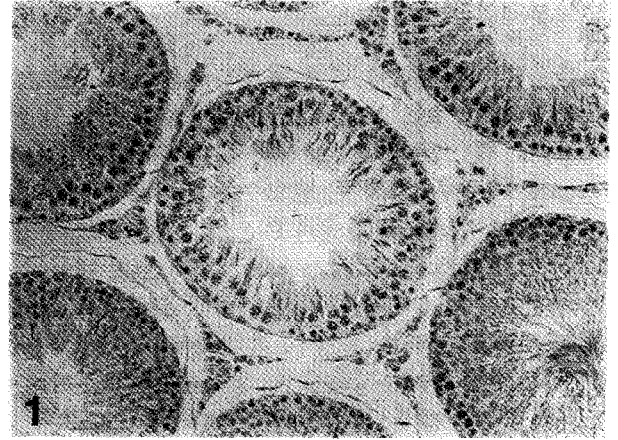
**물 섭취량:** 시험기간중 물 섭취량을 측정하여 투여 기간 동안의 일일평균 섭취량을 산출한 결과 모든 투여군에서 대조군에 대하여 통계학적인 유의성을 나타 내지 않았다.

**부검소견:** 수컷동물은 교배 종료후에, 암컷동물은 임신 21일째에 부검하여 관찰한 결과 전 시험군에서 육안적인 특이소견은 관찰되지 않았다.

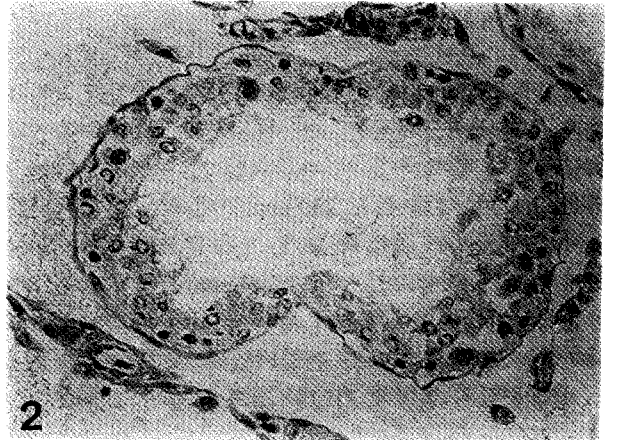
**병리조직학적 소견:** 교미 미성립수컷에 대한 정소의 병리조직검사 결과 대조군(Photo. 1)과는 달리 1,500 ppm군에서는 정세관(semiferous tubule)과 기저막(basement membrane)의 위축(atrophy)이 나타났고, 정자세포(spermatid)와 정모세포(spermatocyte)의 감소가 현저하여 단층 내지 소수의 정조세포(spermatogonia)와 지지세포(Sertoli cell)만이 관찰되었으며(photo. 2) 지지세포의 공포화(vacuolization)가 나타났는데, 이는 시험물질의 투여에 의한 변화로 판단되었다.

**2. 생식능력에 대한 영향**

**교배성적:** 교배전 투여기간이 끝났을 때 동일군내의 동물끼리 교배를 시킨 결과 1,500 ppm군에서 20마리의 동물중 9마리(45%)에서 교미가 성립되어 교미율이 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였으며, 또한 9마리의 교미동물중 2마리(22.2%)가 임신이 성립되어 수태율 및 임신율도 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였는데, 이들은 시험물질의 투여에 기인한 소견으로



**Photo. 1.** A cross-section of a rat testis in the control group. Seminiferous tubules were well developed and various stages of spermatocytes and spermatids were arranged in good order. H & E stain. × 200.



**Photo. 2.** A cross-section of a rat testis in the 1,500 ppm group. Atrophy of seminiferous tubules and decrease in germinal cells were seen. H & E stain. × 400.

판단되었다(Fig. 4).

**3. 태자에 대한 영향**

**제왕절개성적:** 모동물의 임신 21일째 제왕절개시 750 ppm군에서는 착상수와 착상율이 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였고 이에 따라 생존태자수가 유의성있게 감소하였으며, 1,500 ppm군에서는 임신황체수가 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였고 착상수, 착상율 및 생존태자수도 유의성있게 감소하였는데 (Table 1), 상기 소견들은 시험물질의 투여에 기인된 소견으로 판단되었다.

**외표검사:** 제왕절개시 생존태자의 외표이상 유무를 관찰한 결과 모든 시험군에서 어떠한 외표기형도 관찰

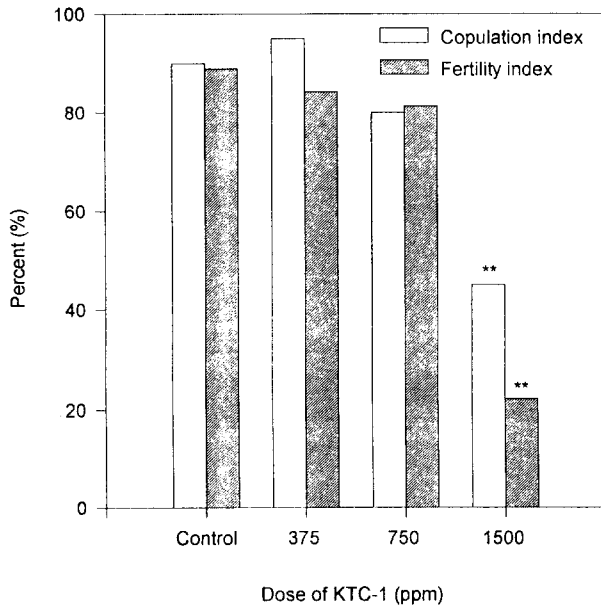


Fig. 4. Copulation and fertility index in rats. \*\*p < 0.01.

Table 1. Cesarean section data of dams treated with KTC-1

Parameter	Treatment (ppm)			
	0	375	750	1,500
No. of dams	16	16	13	2
Corpora lutea: mean ± S.D.	13.2 ± 2.1	12.3 ± 1.8	11.9 ± 2.4	6.0 ± 2.8**
Implantations: mean ± S.D.	12.3 ± 2.5	10.4 ± 2.6	9.1 ± 2.9**	4.0 ± 1.4**
% to corpora lutea	93.2	84.6	76.5**	66.7**
No. of fetal deaths (resorptions+dead fetuses)	3	5	4	1
No. of live fetuses	194	162	114	7
Litter size: mean ± S.D.	12.1 ± 2.8	10.1 ± 3.0	8.8 ± 3.3**	3.5 ± 2.1**
% to implantation	98.4	97.1	96.7	87.5
Male/Female	99/95	79.83	54/60	4/3
Sex ratio (male/female)	1.04	0.95	0.90	1.33
Body weights of live fetuses: mean ± S.D.	5.1 ± 0.7	5.4 ± 0.6	5.4 ± 0.7	5.6 ± 0.3

\*\*indicates significant difference at P < 0.01 level when compared with the control group.

되지 않았다.

#### IV. 고 찰

KTC-1은 현재 종근당(주) 연구소에서 개발중에 있는 항결핵성 항생제로서 동일계의 대표적인 항결핵제 rifampicin의 결점을 보완한 반합성 rifamycin 유도체이다. 이러한 KTC-1을 0, 375, 750 및 1,500 ppm의 용량으로 수컷은 교배시작 63일 전부터 교배성립시까지, 암컷은 교배시작 14일 전부터 임신 7일까지 사료내에 혼합투여하여 암수동물의 일반상태와 생식능력 및 배

아발생에 미치는 영향을 조사하였다.

모동물의 일반증상 관찰시 모든 투여군에서 나타난 황적색 뇨와 황적색 피모는 고용량으로 갈수록 그 정도가 심하였는데, KTC-1과 동일계 유도체인 rifampicin을 임상용량(정상성인: 10 mg/kg/day 이상)으로 사람에게 투약할 때 소변과 체액이 적색으로 착색된다는 Reynolds 등(1993)의 보고와 일치하는 소견으로서, 이것은 경구적으로 투여된 적갈색의 시험물질이 상피조직으로 침착되거나 요중으로 배설됨으로서 나타난 것으로 시험물질에 의한 독성소견으로는 판단되지 않는다.

암수동물의 체중에 있어서 수컷 750 ppm군의 투여 후 14일째부터 부검시까지와 1,500 ppm군의 투여 후 7일째부터 부검시까지 그리고 암컷 1,500 ppm군의 투여 후 14일째에 관찰된 체중증가의 억제는 시험물질의 투여에 따른 독성학적 영향으로 사료되며, 암컷 750 ppm군의 임신 14일 및 21일째와 1,500 ppm군의 임신 전 기간동안에 나타난 체중증가의 억제는 시험물질의 투여에 따른 모독성(maternal toxicity)과 착상수 및 생존태자수의 감소로 인하여 나타난 것으로 판단된다. 상기 소견들은 KTC-1의 랫트 최기형 시험(김 등, 1995)과 랫트 주산기 및 수유기 시험(김 등, 1995)에서도 관찰된 소견이며, KTC-1과 동일계 유도체인 rifampicin을 임상용량의 4~8배로 랫트에게 연속투여하면 성장의 지연 또는 정지를 유발한다는 Bykova 등(1977)의 보고와도 일치하는 결과로서 KTC-1이 랫트의 성장을 억제하는 것으로 확인되었다.

Rifampicin은 사람에게 위장관 출혈과 가막성 대장염(pseudomembranous colitis)을 일으키고 또한 오심, 구토, 식욕부진 및 설사 등을 유발한다고 한다(Zargar 등, 1990; Tajima 등, 1992). KTC-1을 투여한 본 시험에서도 1,500 ppm군의 암컷동물에서 일일평균 사료 섭취량의 감소가 나타났는데, 이는 시험물질의 투여에 따른 식욕부진(anorexia), 흡수장애 또는 대사장애에 의한 것으로서 사료섭취량의 감소가 체중증가 억제의 한 원인으로 작용한 것으로 사료된다.

시험물질 섭취량에 있어서 375 및 750 ppm군에서는 암수동물의 섭취량이 유사하게 나타났으나 1,500 ppm군에서는 수컷동물에 비하여 암컷동물의 시험물질 섭취량이 훨씬 적은 것으로 나타났는데, 이는 암컷동물의 사료섭취량 감소가 원인으로서 이러한 성간의 차이는 추후 세밀한 연구가 필요한 것으로 사료된다.

정소의 병리조직검사시 1,500 ppm군에서는 정세관과 기저막의 위축, 정자세포와 정모세포의 감소에 따른 정세포층의 폭의 감소 및 지지세포의 공포화 등이 광범위하게 관찰되었는데, 이러한 병리조직학적 이상

이 교배시 1,500 ppm군에서 나타난 교미율, 임신율 및 수태율의 감소에 직접적인 원인으로 판단된다. 또한 KTC-1의 랫트 아급성독성 시험(김, 1986) 및 만성독성 시험(김, 1988)에서도 정소의 병리조직학적 검사시 상기와 같은 소견이 관찰되었고 난소에서는 조직학적인 변화가 없었던 것으로 미루어 보아 KTC-1이 랫트의 정소에 조직학적 이상을 일으켜서 수태능력의 장애를 초래한 것으로 사료된다.

한편 정세관내의 생식세포(germinal cell)의 재생은 정조세포의 존재유무에 따라 좌우된다고 하는데(Boorman 등, 1990; Creasy와 Foster, 1991), 본 시험의 1,500 ppm군에서 관찰된 정소의 병리조직학적 이상은 그 범위가 광범위하게 나타났지만 정세관내에 소수의 정조세포와 지지세포가 존재하였고 또한 부분적으로는 정상적인 소견도 관찰된 것으로 미루어 보아 KTC-1의 투여가 중지되면 정상적인 정자발생이 이루어질 수 있는 가역적(reversible)인 변화로 판단된다.

임신허체(corpus luteum graviditatis)는 수정이 성립 하면서부터 성숙하기 시작하여 임신 13~14일째에 비약적으로 증가하였다가 분만후에는 퇴화하게 되는데, 임신 21일째 제왕절개시 1,500 ppm군에서 관찰된 임신허체수의 감소는 교미동물에 있어서 배란된 난자중 수정이 성립된 것이 적었음을 나타내는 것으로서 KTC-1이 랫트의 수정에 장애를 주는 것으로 판단된다.

랫트 배자의 착상(implantation)은 임신 5~6일경에 이루어 지는데(Manson과 Kang, 1994), 750 ppm군과 1,500 ppm군에서 관찰된 착상수의 감소는 같은 군내의 임신허체수가 적었던 것으로 보아 수정란수의 감소가 주요한 원인이며, 이와 함께 배아의 착상전 손실(preimplantation loss)의 증가로 임신허체에 대한 착상율의 감소가 동반되었고, 그 결과로서 생존태자수가 감소한 것으로 판단된다.

KTC-1의 랫트 최기형 시험(김 등, 1995)의 경우 63 mg/kg/day군에서 다수의 착상후 배아사망(postimplantation loss)이 나타났는데, 교배전 및 임신 초기에 KTC-1을 투여한 본 시험에서는 750 및 1,500 ppm군에서 많은 착상전 배아사망이 관찰되어, 본 시험물질이 랫트의 배아사망을 유발함을 알 수 있었다.

한편, 착상전의 배아세포(blastocyte)는 난관이나 자궁내에 위치하여 영양분을 그곳의 분비물에 의존하게 되는데, 본 시험에서 관찰된 착상전 배아사망은 배자의 유전적 손상, 모독성, 자궁내막(endometrial)의 변화, 난관액의 변화 등(Persaud, 1985; Zenick 등, 1994)에 기인한 것으로 추정된다.

결론적으로 KTC-1을 랫트의 교배전 및 임신 초기에

고농도로 투여할 경우 암수동물의 성장억제, 암컷동물의 사료섭취량 감소, 정소의 조직학적 이상, 사료섭취량의 감소, 교미율과 수태율의 감소 그리고 임신허체수 및 착상수의 감소에 따른 생존태자수의 감소를 유발하는 것으로 나타났다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 본 수태능력 시험에 의한 KTC-1의 무해용량(NOEL)은 암수동물의 일반독성에 있어서는 375 ppm, 암수동물의 생식능력에 있어서는 750 ppm, 그리고 배자발생에 있어서는 375 ppm 이라고 사료된다.

## 참고문헌

- Arioli, V., Berti, M., Carniti, G., Randisi, E., Rossi, E. and Scotti, R. (1981): Antibacterial activity of DL 473, a new semisynthetic rifamycin derivative. *J. of Antibiot.*, **34**, 1026-1032.
- Boorman, G.A., Chapin, R.E. and Mitsumori, K. (1990): Testis and epididymis in *Pathology of the Fischer rats* (Boorman, G.A. eds., Academic press, San Diego), pp. 405-418.
- Buss, W.C., Morgan, R., Guttman, J., Barela, T., Stalter, K. (1978): Rifampicin inhibition of protein synthesis in mammalian cells. *Science*, **200**, 432-434.
- Bykova, M.A., Solov'ev, V.N., Berezhinskaia, V.V., E-gorenko, G.G., Firsov, A.A. (1977): Pharmacology of rifampicin. *Antibiotiki*, **22**, 525-530.
- Creasy, D.M. and Foster, P.M.D. (1991): Male reproductive system in *Handbook of toxicologic pathology* (Haschek, W.M. eds., Academic press, San Diego), pp. 829-889.
- Girling, D.J. (1982): Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs*, **23**, 56-74.
- Greenaway, J.C. and Fantel, A.G. (1983): Enhancement of rifampin teratogenicity in cultured rat embryos. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **69**, 81-88.
- Jager, E., Merker, H.J. and Bass, R. (1974): Investigations on the mode of teratogenic action of high doses of rifampicin. *Teratology*, **10**, 312.
- Kenny, M. T. and Strates, B. (1981): Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metab. Rev.*, **12**(1), 159-218.
- Maggi, N. et al. (1966): Rifampicin, a new orally active rifamycin. *Chemotherapy*, **11**, 285.
- Manson, J.M. and Kang, Y.J. (1994): Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology in *Principles and methods of toxicology* (Hayes, A.W. ed., 3rd edition. Raven press, New York), pp. 989-1037.
- Persaud, T.V.N. (1985): Critical phases of in-

- trauterine development in *Basic Concepts in Teratology* (Persaud T.V.N. eds, Alan R. Liss, Inc., New York), pp. 23-29.
- Reynolds, J.E.F., Parfitt, K., Parsons, A.V. and Sweetman, S.C. (1993): *Martindale: The extra pharmacopoeia*. Thirtieth Edition (The pharmaceutical press, London). pp. 197-198.
- Schlossberg, D. (1983): Tuberculosis. Praeger monographs in infectious disease. Vol. 2 (Praeger Scientific, New York), pp. 73-75.
- Steen, J.S.M. and Stainton-Ellis, D.M. (1977): Rifampicin in pregnancy. *Lancet*, **2**, 604-605.
- Tajima, A. *et al.* (1992): Rifampicin-associated ulcerative colitis. *Ann. Intern. Med.*, **116**, 778-779.
- Yakugyo Jiho Co. (1984): Toxicity test guideline: Collection of notifications related to the pharmaceutical affairs laws(IV), Japan.
- Zargar, S.A. *et al.* (1990): Rifampicin-induced upper gastrointestinal bleeding. *Postgrad. Med. J.*, **66**, 310-311.
- Zenick, H., Clegg, E.D., Perreault, S.D., Klinefelter, G. R. and Gray, L.E. (1994): Assessment of male reproductive toxicity. A risk assessment approach in *Principles and methods of toxicology* (Hayes, A.W. ed., 3rd edition. Raven press, New York), pp. 937-988.
- 김종춘, 정문구, 박종일, 한상섭 (1995): 새로운 반합성 Rifampicin 유도체 KTC-1의 랫트 최기형 시험. *한국독성학회지*, **11**(1), 81-89.
- 김종춘, 정문구, 한상섭, 노정구 (1995): 새로운 반합성 Rifampicin 유도체 KTC-1의 랫트 주산기 및 수유기 시험. *한국독성학회지*, **11**(1), 91-101.
- 김형진(1986): 화학물질의 안전성평가연구(V): 랫트에 있어서 KTC-1의 13주간 아급 성독성 시험. *과학기술처*, pp. 1-93.
- 김형진(1988): 화학물질의 안전성평가연구(VII): 랫트에 있어서 KTC-1의 52주간 만성 독성 시험. *과학기술처*, pp. 1-76.