

피리미설판(Pyrimisulfan)의 독성평가와 일일섭취허용량 설정

정미혜* · 박경훈 · 박재읍 · 광승준¹ · 김용범² · 한범석³ · 손우찬⁴

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

(2011년 2월 10일 접수, 2011년 4월 6일 수리)

Toxicity Assessment and Establishment Acceptable Daily Intake of Pyrimisulfan

Mihye Jeong*, Kyung-Hun Park, Jae-Eup Park, Seung Jun Kwack¹, Young-Bum Kim², Bum Seok Han³ and Woo Chen Son⁴

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

Abstract

Pyrimisulfan is a herbicide. In order to register this new pesticide, the series of toxicity data on animal testing were reviewed to evaluate its hazards to consumers and also to determine its acceptable daily intake. Pyrimisulfan was excreted mostly by feces. It has low acute oral toxicity while it has no dermal, ocular irritation and skin sensitization (As the result of subchronic and chronic toxicity and carcinogenicity showed changes of hematology and liver.). Two-generation reproduction toxicity, genotoxicity, carcinogenicity and prenatal development toxicity were not proven. Therefore, the ADI for Pyrimisulfan is 0.1 mg/kg/ bw/day, based on the NOAEL of 10 mg/kg/ bw/day of 90-days repeated dose oral toxicity study in dogs while applying an uncertainty factor of 100.

Key words ADI, Herbicide, NOAEL, Pesticide, Pyrimisulfan

서 론

피리미설판(CAS No. 221205-90-9, (RS)-2'-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-6'-methoxymethyl-1,1-difluoromethanesulfonanilide)은 Kumiai사에서 개발한 sulfonanilide계 제초제로, C₁₆H₁₉F₂N₃O₆S, 분자량 419.40으로, 백색·무취의 결정체형태를 띠며 상온에서 안정하다. 피리미설판은 일년생 및 다년생잡초에 우수한 방제효과를 나타내

고, ALS inhibitor의 작용 및 문제시되고 있는 여러 저항성잡초에도 탁월한 효과가 있으며, 현재 일본에서는 농약으로의 등록을 검토 중에 있다.

국내에서 신규 농약을 등록하기 위해서는 농약관리법에 따라 이화학성적서, 독성성적서, 부성분의 종류와 함유량 및 주성분과 부성분의 분석에 필요한 자료를 등록신청자가 제출하여야 하며, 본 논문에서는 제출된 독성성적서를 평가하여 일일섭취허용량을 설정하였다.

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

*연락처 : Tel. +82-31-290-0593, Fax. +82-31-290-0508

E-mail: mhjeong@korea.kr

터 신규로 등록하는 농약을 대상으로 정하여왔으며, 2006년부터는 농약독성을 평가하는 국립농업과학원에서 독성시험 성적서를 평가하고 식약청, 관련전문 연구기관 및 대학교수로 구성된 일일섭취허용량 전문가 협의회의 협의를 거쳐 설정하여 이를 국내 잔류허용기준설정기관인 식약청에 통보하여 활용하고 있다.

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

재료 및 방법

피리미설판의 독성시험성적서평가

피리미설판의 농약등록을 위해 제출된 인축독성시험 성적서는 Table 1에 나타냈으며, 농약의 등록기준에 따라 평가하

였다(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 반수치사농도 등 시험물질의 치사율, 암·수간 독성반응차이, 독성영향의 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

Table 1. Reviewed data of Pyrimisulfan

Test Chemical	Test study	Experimental animals and microbials	Exposure route
Pyrimisulfan	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 28-day Oral Toxicity	Dog	Ooral
	Repeated Dose 90-day Oral Toxicity	Rat	Diet
	Repeated Dose 1-year Oral Toxicity	Dog	Oral
	Combined one-year repeated oral toxicity and carcinogenicity study in rats	Rat	Diet
	104 weeks Carcinogenicity	Mice	Diet
	Two-Generation Reproduction Toxicity	Rat	Diet
	Prenatal Development Toxicity	Rat, Rabbit	Oral
	Bacterial revers mutation test	<i>S. typhimurium</i> / <i>E. coli, WP2uvrA</i>	-
	In vitro mammalian chromosome aberration test	CHL/IU	In vitro
Micronucleus test in mice	Mice	Oral	
Metabolites			
M1, M14, M15	Acute Oral Toxicity	Rat	Oral
	Reverse Mutation Assay	<i>S. typhimurium</i> / <i>E. coli, WP2uvrA</i>	In vitro

Table 2. Classification systems of Acute toxicity for pesticides

Class ^{a)}	Classification criteria				GHS ^{b)}	LD ₅₀ (mg/kg bw) Acute Oral
	LD ₅₀ (mg/kg bw)		LD ₅₀ (mg/kg bw)			
	Acute Oral	Acute Dermal	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)

Table 3. Radioactivity in plasma and whole blood after single oral administration of [ben-¹⁴C]Pyrimisulfan

Parameter	5 mg/kg bw				300 mg/kg bw			
	Male		Female		Male		Female	
	plasma	whole blood	plasma	whole blood	plasma	whole blood	plasma	whole blood
T _{max} (H)	0.25	0.25	0.25	0.25	1	1	1	1
C _{max} (μg/g)	11.1	5.30	12.4	6.38	516	319	597	393
T _{1/2} (H)	20.8	14.9	6.4	5.9	31.9	27.9	15.7	19.9

a) T_{max} : Time to maximum plasma timeb) C_{max} : The maximum plasma concentrationc) T_{1/2} : Elimination half-life

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 독성반응성적표, 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

랫드(Fischer)에 [ben-¹⁴C]피리미설판을 5와 300 mg/kg bw농도로 1회 경구 투여 후혈장 및 전혈 속 방사능농도추이를 분석한 결과는 Table 3에 나타냈다(Blows, 2005).

암컷 혈장 및 전혈 속 최고농도(C_{max})는 수컷에 비해 높은 값을 나타냈고, 소실반말기(T_{1/2})는 수컷에서 길었으며, 혈구 속에 방사능은 거의 분포하지 않았다.

담즙, 소변 및 간장 등의 흡수율은 저용량군 89-91%와 고용량군 82-87%였다.

체내분포시험결과, T_{max}부근에서는 위, 소장, 간장 및 신장에서, 투여 120시간 후에는 간장, 신장 및 대장에서 비교적 높은 농도의 잔류방사능이 확인되었으며, 투여 120시간 후에는 대부분의 조직에서 방사능은 검출되지 않았다.

랫드(Fischer)에 [ben-¹⁴C]피리미설판과 [pyr-¹⁴C]피리미설판을 5 mg/kg bw와 [ben-¹⁴C]피리미설판을 5 및 300 mg/kg bw농도로 1회 경구 투여 후 배설시험을 실시하였으며, 투여

후 120시간이내의 소변 및 대변 속 배설율은 Table 4에 나타
냈다.

피리미설판 대사물들은 120시간에 모든 농도에서 95.6-98.5%

가 소변 및 대변으로 배설되었으며, 두 표식체 및 농도와 성
별 등의 차이는 없었다.

담관 캐놀러를 삽입한 랫드(Fischer)에 [ben-¹⁴C]피리미설

Table 4. Radioactivity in urine and feces after single oral administration of [ben-¹⁴C]Pyrimisulfan and [pyr-¹⁴C]Pyrimisulfan

Time (h)	[ben- ¹⁴ C]Pyrimisulfan				[pyr- ¹⁴ C]Pyrimisulfan				[ben- ¹⁴ C]Pyrimisulfan							
	5 mg/kg bw		5 mg/kg bw		5 mg/kg bw		5 mg/kg bw		300 mg/kg bw		300 mg/kg bw		300 mg/kg bw			
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female		
	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
24	33.5	51.1	40.3	26.0	36.3	42.7	47.6	32.9	42.7	44.6	44.3	46.4	47.1	26.5	47.9	22.8
48	34.6	55.7	41.3	47.9	37.5	57.4	48.3	46.9								
120	41.0	56.4	43.7	51.9	39.2	58.5	50.6	47.9	47.1	49.8	47.9	51.0	53.6	42.1	59.6	36.9
Total	97.4		95.6		97.7		98.5		96.9		98.9		95.7		96.5	

Table 5. Radioactivity in bile, urine and feces after 48 h single oral administration of [ben-¹⁴C]Pyrimisulfan and [pyr-¹⁴C]Pyrimisulfan

Matrix	[ben- ¹⁴ C]Pyrimisulfan				[pyr- ¹⁴ C]Pyrimisulfan
	5 mg/kg bw		300 mg/kg bw		5 mg/kg bw
	Male	Female	Male	Female	Male
Bile	44.2	31.0	39.4	31.6	47.0
Urine	47.0	57.3	46.8	48.5	42.6
Feces	2.7	2.5	5.5	4.4	4.3

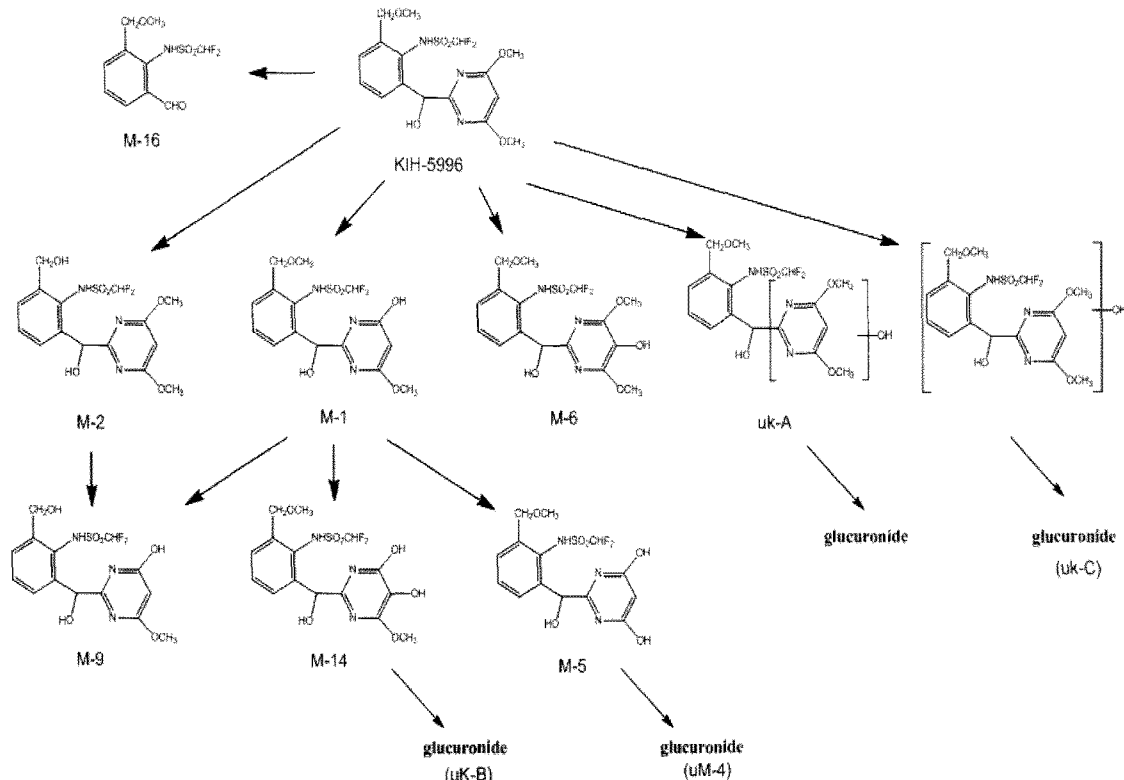


Fig. 1. Proposed metabolic Pyrimisulfan pathways of in rats.

판을 5와 300 mg/kg bw 및 농도별 수컷 5마리[pyr-¹⁴C]피리미살판을 5 mg/kg bw으로 1회 경구 투여하여 담즙 속 배설 시험을 실시하여 투여 후 48시간의 담즙과 소변 및 대변 속 배설율은 농도 및 성별에 따른 차이는 없었다(Table 5).

대사물 동정·정량시험결과, 모화합물 피리미살판은 소변, 대변 및 담즙 속에서는 검출되지 않았으나, 혈장 및 조직에서 많이 검출되었다. 대사물 표식위치 및 성별에 따라 큰 차이는 없었고, M-1이 비교적 많이 존재했다. [ben-¹⁴C]피리미살판 대변의 주요대사물은 M-16이었다. 피리미살판은 축쇄의 *o*-탈메틸화에 의해 대사물 M-1의 생성되고, 2차 대사물로 M-14, M-5 등이 생산되었으며, M-14는 담즙 및 장기에서 한 번 더 Glucuronic산으로 대사되었다. 그 외에 *o*-탈메틸화, 수산화 및 Glucuronic산 포함 등 복합적인 반응을 거쳐 많은 대사물을 생성하였다. 동물체내 대사과정은 Fig. 1에 나타내었다.

급성독성평가

피리미살판의 급성독성평가결과는 Table 6에 나타냈다.

급성경구독성 LD₅₀은 300-2,000 mg/kg/ bw/day이상이었으며, GHS Catalogs '4'로 분류되었으며, 급성경구독성시험 LD₅₀은 2,000 mg/kg/ bw/day이상으로 독성이 낮은 물질로 평가되었다(Brunt, 2004). 급성흡입독성시험 LC₅₀은 6.90 mg/L이상 이었고(Wesson, 2003), 피부와 안점막자극성평가에서 비자극성(Non-Irritant)물질로 평가되었으며, 피부감작성은 없는 것으로 나타났다(Brunt, 2004; Ott, 2004).

유전독성평가

복귀돌연변이시험과 염색체이상시험, 소핵시험을 검토한 결과 모두 음성으로 판정되어 유전독성영향은 없는 것으로 평가되었다(Furuya, et al., 2004).

단기독성평가

랫드를 이용한 90일 경구독성

랫드(F344/DuCrj)에 100, 500, 5,000 및 10,000 ppm(수

컷 6.7, 33.5, 342.8 및 671.6과 암컷 7.6, 37.9, 380.6 및 748.2 mg/kg/ bw/day)을 투여하여 90일 경구독성시험 수행 결과(Murata, 2002), 10,000 ppm 암컷에서 체중과 사료섭취량 감소가 관찰되었고, 암·수컷의 헤모글로빈, 적혈구수 등 혈액학적변화 및 AST, ALT 등 혈액생화학적변화가 관찰되었다. 장기무게는 수컷의 간과 신장 무게와 암컷의 간의 절대무게, 뇌, 신장 및 부신 무게가 증가하였고, 뇌의 절대무게, 비장의 무게는 감소하였다. 육안적 부검결과 암·수컷에서 dark discoloration liver 관찰되었고, 수컷에서 간 비대가 증가하였다. 조직병리학적 검사 결과 간세포 비대가 증가하였다.

5,000 ppm 수컷에서 헤모글로빈이 감소하였고, PT는 연장되었다. 혈액생화학적 검사 결과 수컷에서 요소, 질소 증가하였으며, 암컷에서 α-2 globulin, β-globulin이 증가하였다. 암·수컷에서 간 무게가 증가와 간세포 비대가 증가하였다.

따라서 랫드 90일 경구독성시험의 NOAEL은 500 ppm (♂: 33.5, ♀: 37.9 mg/kg/ bw/day)으로 설정되었다.

개를 이용한 28일 경구독성

비글개를 이용한 28일 경구독성시험은 20, 100, 200, 250 mg/kg/ bw/day 농도로 경구투여 하였다(Hasegawa, 2003). 투여 결과 250 mg/kg/ bw/day 암·수컷에서 붉은 변이 관찰되었고, 수컷에서 뇌하수체 낭포와 붉은 림프절, 갈색 반점의 큰 창자, 고환과 부정소 및 전립선왜소증을 보였다. 암컷에서는 폐의 유착증과 결절, 뇌하수체 낭포를 관찰 하였다. 체중, 혈액, 혈액응고, 혈액화학분석 및 serum protein electrophoresis와 뇨검사 결과 처리에 따른 영향은 없었다.

200 mg/kg/ bw/day 암·수컷에서 붉은 대변을 관찰하였고, 수컷에서 큰창자의 검은색과 갈색 반점 및 뇌하수체의 낭포를 관찰 하였다. 암컷의 비장 및 뇌하수체 낭포에서 유착증(adhesion)을 보였다. 일시적으로 타액분비, 간대성경련, 자발성 운동 활동, lateral position, 수전증을 나타냈다. 100 mg/kg/ bw/day 암·수컷에서 간의 절대·상대 무게가 증가하였고, 암컷에서 붉은 대변을 관찰하였다. Gross finding결과 수컷에

Table 6. Summary of Acute Toxicity Studies

Test study	Species	Results
Acute oral	Rat	> 300-2,000 mg/kg/ bw/day
Acute dermal	Rat	> 2,000 mg/kg/ bw/day
Inhalation	Rat	> 6.90 mg/L
Skin irritation	Rabbit	Non-irritant
Eye irritation	Rabbit	Non-irritant
Skin sensitisation (Maximisation test)	Guinea pig	Not a skin sensitiser

서 붉은색의 림프절, 큰창자에서의 검은색과 갈색 반점을 관찰하였다.

20 mg/kg/ bw/day 암컷에서 묽은 대변을 관찰하였고, 암·수컷에서 뇌하수체의 낭포(cyst)를 관찰하였다. 따라서 20 mg/kg/ bw/day 암컷에서 영향이 관찰되어 개를 이용한 28일 경구독성시험의 NOAEL은 설정하지 못하였다.

개를 이용한 90일 경구독성

비글개를 이용한 90일 경구독성시험은 10, 50 및 250 mg/kg/ bw/day 농도로 경구투여 하였다. 모든 농도에서 체중변화 및 사료섭취량의 영향은 없었다(Hasegawa, 2004). 250 mg/kg/ bw/day 암·수컷에서 타액분비, 수전증, 비정상적인 걸음걸이 관찰, 호흡률 증가와 빠른 호흡이 관찰되었다. 백혈구와 적혈구 등 혈액학적변화와 albumin 감소 등 혈액생화학적인 변화가 관찰되었다. 조직병리학적 검사 결과 암·수컷 간의 상대·절대무게 증가하였고, 암컷에서 좌우 갑상선 상대·절대무게와 이자의 상대무게가 증가하였다.

50 mg/kg/ bw/day 적혈구수와 중성지방이 감소하였으나 독성학적 의미는 없었다. 장기무게는 암컷의 갑상선의 절대 및 상대 무게, 흉선의 상대무게가 증가하였다. 따라서 개를 이용한 90일 경구독성시험의 NOAEL은 수컷 50 mg/kg/ bw/day, 암컷 10 mg/kg/ bw/day으로 설정되었다.

장기독성 및 발암성 평가

개를 이용한 12개월 만성독성

비글개를 이용한 만성독성시험을 농도별 암·수 각 4마리를 10, 50 및 250 mg/kg/ bw/day으로 12개월간 캡슐 경구투여하였다(Hasegawa, 2005).

250 mg/kg/ bw/day 처리에서 수전증, 자발운동성 감소, 비틀림, 간대성 경련, 긴장성 경련, 빠른 호흡이 관찰되었다. 혈액생화학분석 결과 수컷에서 albumin 감소하였고, 암·수컷에서 ALP 증가하였다. Stomach-nodule/red patch-zone, 뇌하수체 낭종(pituitary-gland cyst), gallbladder-bile sediment/red-patch 흉선위축, duodenum-white patch/zone 및 직장-reddish 관찰되었다. 수컷 4마리와 암컷 3마리에서 acute circulatory failure(폐부종, 림프구, 폐, 뇌 출혈/ 간, 뇌 및 직장 출혈) 사망하였고, 살아남은 암컷에서 ALP 증가, 간세포 비대, 간세포 호산성변화 등이 관찰되었다. 혈액화학 분석 결과 수컷에서 ALP는 증가하였고, Alb는 감소하였다.

250 mg/kg/ bw/day에서 수컷 4마리와 암컷 3마리가 초기에 치사되어 150 mg/kg/ bw/day 농도로 추가시험이 수행되었다. 150 mg/kg/ bw/day RBC, Ht 및 Hb의 경미한 감소,

ALP증가, Alb감소, 알부민 분획비율 및 A/G 비감소, 간 절대 및 상대무게가 증가되었다.

50 mg/kg/ bw/day 수컷 림프구 감소하였고, 암컷에서는 단핵백혈구 감소, 수컷에서 ALP 증가하였으나 독성학적인 의미는 없었다.

따라서 150 mg/kg/ bw/day에서 혈액 및 혈액생화학적인 변화로 개를 이용한 12개월 경구독성시험 NOAEL은 50 mg/kg/ bw/day으로 설정되었다.

랫드를 이용한 1년 만성독성/ 2년 발암성

랫드(F344/DuCrj)를 이용한 만성독성시험에서 암·수컷 각 20마리를 25, 500, 2,500, 5,000 ppm 투여하였다(수컷 : 1.4, 27.5, 135.3 및 269.9와 암컷 : 1.6, 32.7, 162.4 및 326.7 mg/kg/ bw/day). 5,000 ppm 은 암·수컷 각 30마리를 추가로 투여하여 26주에 암·수컷 각 10마리, 52주에 암·수컷 각 20마리씩 부검하였다. 치사율, 체중, 사료섭취, 사료효율, 임상증상과 뇨 및 안검사 결과 약제에 의한 영향은 없었다(Murata, 2006).

5,000 ppm 처리 암컷의 혈액분석 결과 백혈구와 적혈구가 감소하였으며, 약간의 빈혈을 보였다. 장기무게 검사 결과 암·수컷에서 간의 상대무게가 증가하였고, 수컷에서 신장의 상대무게가 증가하였으나 절대무게에는 차이가 없고 조직병리학적 검사에서 이상이 관찰되지 않았으므로 독성학적 의미는 없는 것으로 판단된다. 따라서 5,000 ppm 암컷에서 MCV, Ht, Hb, RBC, MCV 등이 감소되었기 때문에 랫드를 이용한 1년 만성독성시험의 최대무작용량(NOAEL)은 암컷 2,500 ppm (162 mg/kg/ bw/day)으로 설정되었고, 수컷 5,000 ppm (270 mg/kg/ bw/day) 설정되었다.

발암성시험에서 암·수 각 60마리에 0, 25, 500, 2,500, 5,000 ppm 투여 하였으며(수컷 : 1.2, 23.2, 116.6 및 235.7과 암컷 : 1.4, 29.4, 145.1 및 294.1 mg/kg/ bw/day), 농도별 암·수 각 10마리는 78주에 중간 부검하였다. 치사율, 체중, 사료섭취, 사료효율, 임상증상과 뇨 및 안검사 결과 약제에 의한 영향은 없었다. 5,000 ppm 78주 후 암·수컷에서 MCV 등이 감소하였다. 장기무게는 암컷에서 폐, 간, 신장과 뇌의 상대무게가 증가하였으나 절대무게에서 유의성이 없었다. 104주 후 혈액분석 결과 수컷에서 MCH 감소하였고, 암컷에서 hematocrit, hemoglobin, MCV와 neutrophil count 감소하였다. 장기무게는 수컷에서 폐와 심장 상대무게와 암컷 간 상대무게가 증가하였다.

조직병리학적 관찰 결과 satellite group에서는 처리에 따른 영향을 보이지 않았다. 104주 후 수컷에서 testis-hypertrophic

(고환비대)가 관찰되었으나 조직병리학적 이상은 없었다. 비종양성 병변은 약제에 의한 영향은 없었다.

종양성 병변에서 수컷 liver-adenoma와 hepatocellular가 증가하였으나 historical control 범위 안에 포함되므로 발암성의 가능성이 없었다. 암컷에서 간세포선종이 3마리 확인되었지만, 대조군(0마리)과 통계학적으로 유의한 차이는 확인되지 않았고 발생빈도(6%)는 historical data의 범위 내 (0-8%)였다. 그 외 대조군과 비교해서 투여군에서 발생률이 증가한 종양성 병변은 없었다.

따라서 발암성시험에 대한 발암성 최대무작용량(NOEL) 5,000 ppm(수컷 235.7과 암컷 294.1 mg/kg/ bw/day)이었으며, 발암성은 없었다.

마우스를 이용한 24개월 발암성

마우스를 이용한 발암성시험에서 농도별 암·수 각 70마리

Table 7. Historical control for incidence of liver-adenoma, hepatocellular

	104 weeks	
	Male	Female
No. of animals examined	450	450
No. of liver-adenoma, hepatocellular	33	18
Rate (%)	7.3	4.0
Range (%)	2.0-14.0	0.0-8.0

Table 8. Total number of tumors and the number of animals with tumors

Dose (ppm)	Male		Female	
	0	5,000	0	5,000
No. if animals examined	50	50	50	50
No. of benign tumors	109	89	60	52
No. of malignant tumors	16	16	16	11
Total No. of tumors	125	105	76	63
No. of animals with benign tumors	49	46	35	37
No. of animals with malignant tumors	15	15	16	11

Table 9. Total number of tumors and the number of animals with tumors

Dose (ppm)	Male		Female	
	0	3,500	0	3,500
No. of animals examined	50	50	50	50
No. of benign tumors	19	19	18	21
No. of malignant tumors	32	17	30	26
Total No. of tumors	51	36	48	47
No. of animals with benign tumors	16	18	14	19
No. of animals with malignant tumors	22	17	26	20

씩 0, 35, 350, 1,800, 3,500 ppm(수컷 : 5.04, 49.34, 258.33 및 522.60과 암컷 : 6.66, 67.34, 350.40 및 664.84 mg/kg/ bw/day)을 104주 동안 투여하였으며, 농도별 암·수 각 10마리씩 52와 78주에 중간부검을 하였다. 치사율, 임상증상, 사료섭취 및 사료효율은 약제에 의한 영향은 없었다(Murata, 2006).

3,500 ppm 수컷 체중이 5.9% 감소하였으나, 암컷 및 satellite group에서는 체중에 영향은 없었다. 혈액분석 결과 satellite group에서 헤모글로빈과 적혈구 등 혈액학적변화가 관찰되었다 Main group 수컷에서 헤모글로빈, 적혈구와 망상적혈구가 감소하였고, 암컷에서 MCHC 감소, MCV 및 망상적혈구는 증가하였다. 장기무게 측정 결과 satellite group 암컷에서 부신 절대무게가 증가하였고, main group 수컷에서 비장 절대무게 감소하였고, 심장 및 간의 상대무게는 증가하였다. 암컷에서는 자궁의 절대 및 상대무게가 증가하였다. 육안적 부검 결과 satellite group에서 차이 관찰하지 못했으며, main group 암컷에서 uterus-dilated lumen, 수컷에서 stomach-white patch/zone 감소하였다. 그러나 이러한 감소는 나이에 따른 일반적인 감소이기 때문에 처리에 따른 영향은 없었다. 조직병리학적 검사 결과 종양성 병변에 대한 결과를 Table 9에 나타내었으며, 대조군과의 차이는 없었다.

비종양성 병변으로는 암·수컷 부신에서 eosinophilic 변화 (zona fasciculata)가 증가하였고, 암컷 비장에서 hematopoiesis

Table 10. Treatment-related nonneoplastic findings

	Dose (ppm)	Males					Females				
		0	35	350	1,800	3,500	0	35	350	1,800	3,500
		50 ^{a)}	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Aderenals:	weeks										
Eosinophilic change, zona fasciculata	78	0	0	0	0	10**	1	1	1	7*	10**
	104	7	13	10	12	30**	10	7	10	33**	48**

a) No. of animals examined, *(p≤0.05); **(p≤0.01); Significantly different from controls

증가하였다. 1,800 ppm main group 수컷에서 체중 감소를 보였으며, 혈액분석 결과 satellite group 수컷에서 neutrophil count 감소하였으며, 암컷에서 헤모글로빈, 적혈구수가 감소하였다. Main group 암컷에서 망상적혈구비율이 증가하였다. 장기무게 검사 결과 satellite group 암컷에서 신장의 절대무게가 감소하였고, main group 암컷에서 자궁의 절대·상대무게가 감소하였다. 조직병리학적 검사 결과 암컷 부신에서 eosinophilic가 증가하였다. 따라서 마우스를 이용한 24개월 발암성시험의 NOAEL은 350 ppm(수컷: 49.3, 암컷: 67.3 mg/kg/ bw/day)이었으며, 발암성은 없었다.

번식독성 및 기형독성평가

번식독성

2세대 번식독성시험은 랫드(SD)를 농도별 암·수 각 26마리를 625, 2,500, 10,000 ppm농도로 사료혼합 경구투여 하였다(수컷 : F0 35.2, 143.5 및 572.4과 F1 43.55, 169.3 및 740.4 암컷 : F0 39.35, 155.5 및 606.2과 F1 45.73, 180.0 및 758.8).

10,000 ppm 모체 암·수컷 F0과 F1에서 성장이 늦어졌고, 체중 및 사료섭취는 감소하였다. F0 수컷에서 간 무게가 증가하였고, 암컷에서 난소, 자궁 무게가 감소하였다. 생식기관 변화관찰 결과 발정기에 무발정이 관찰되었다. F1 암컷에서 난소와 자궁 무게가 감소하였다. 일반적으로 수유기간 동안은 발정기가 재개되지 않았고, F0 암컷에서 수유기간 동안 발정기가 늦어졌다. 젖떼기 7일 후 발정기 재개 되었다. 생식기관 부검결과 무게 및 조직학적 차이를 나타내지 않았다.

이러한 F0과 F1의 생식기관 변화는 새끼들의 성장 지체와 관련한 수유기간의 연장 때문이다. F0, F1 암컷의 뇌하수체 무게가 감소하였고, F1 수컷의 갑상선 무게가 감소하였다. 또한 발정주기, 정자 검사, 교미율, 임신율, 출산율 및 태자수 등 번식능력에 약제에 의한 영향은 없었다.

F1, F2세대 태자 암·수컷의 출산 시 체중이 적었고, 성장

도 늦었다. 비장의 무게가 감소하였으며, 이러한 결과는 부모세대에서는 관찰되지 않았고, 발육의 지연에 따른 개체변화라고 판단된다. F1 수컷에서 음경표피분리 지연되었고, F2 암컷에서 질개구가 지연되었다.

2,500 ppm 암컷 F0에서 수유기간 동안 체중이 감소하였으며, 암컷 F0과 F1세대의 간 무게가 증가하였으며, 간세 비대가 관찰되었다. 발정기 때 생식기관을 부검한 결과 무게, 조직학적 차이는 나타나지 않았다.

F0과 F1 발정주기, 정자검사, 교미율, 임신율, 출산율 및 태자수 등 번식능력에 약제에 의한 영향은 없었다.

따라서 랫드를 이용한 2세대 번식독성 부모 NOAEL은 650 ppm (F0 수컷 : 35.20, 암컷 : 39.35, F1 수컷 : 43.55, 암컷 : 45.73 mg/kg/ bw/day)이고, 태자 NOAEL은 2,500 ppm (F0 수컷 : 143.5, 암컷 : 155.5, F1 수컷 : 169.3, 암컷 : 180.0 mg/kg/ bw/day) 설정되었다(Itoch, et al., 2003).

랫드를 이용한 기형독성

랫드를 이용한 기형독성시험은 랫드(SD)에 25, 100 및 400 mg/kg/ bw/day 농도로 1회 경구투여하여 수행하였다. 400 mg/kg/ bw/day처리의 체중 차이는 없었으나, 임신 5일 후부터 체중이 감소하는 경향을 보였으며, 사료섭취는 임신 5-14일 사이에 감소하였다. 생존 태아수, 성비율, 흡수 수, 죽은 태아수, 태아 및 태반무게 등은 약제에 의한 영향은 없었다.

400 mg/kg/ bw/day처리에서 경추추체 골화수 감소하였으며, unossified sternebra는 증가하였으나, 외관적 기형 및 골격 기형 등은 대조군과 차이가 없었다. 따라서 랫드를 이용한 기형독성시험의 최대무작용량(NOAEL)은 100 mg/kg/ bw/day로 설정하였으며, 기형독성은 없었다(Itoch, et al., 2003).

토끼 기형독성

토끼(Kbl:NZW)를 이용한 기형독성시험은 30, 120, 500 mg/kg/ bw/day농도로 경구투여하여 수행하였다. 500mg/kg/

Table 11. Summary of skeletal variations

mg/kg/ bw/day	control	30	120	500
skeletal variations	154 (90.5±12.7%)	140 (77.1±21.4%)	115 (76.8±20.9%)	63 (72.4±25.6%)

Table 12. Summary of Acute Oral Toxicity and Potential Genotoxicity for the metabolites of Pyrimisulfan

Metabolites	Acute Oral Toxicity (LD ₅₀ (mg/kg bw/day))	Potential Genotoxicity
M1	2,000 - 5,000	Negative
M14	2,000 - 5,000	Negative
M15	300 - 2,000	Negative

bw/day 처리군에서 사망 1마리, 조산 2마리 및 유산 4마리가 관찰 되었다. 이들 개체는 사료섭취량 감소 등으로 인한 모체 쇠약으로 임신유지가 어려운 것으로 판단된다. 임신 11-17일에 대조군에 비해 체중이 감소하였고, 임신 체중증가율도 6-29일에 감소하는 경향을 보였다. 일일 및 누적사료섭취량은 6-29일에 감소하였다. 모체 육안적 부검 결과, 흉선에서 atrophic, liver에서 fluid, white patch/zone, 배속에서 mass 신장에서 scarred 각 한 마리씩 관찰 되었고, 4마리의 쓸개에서 dilated lumen 관찰되었다. 500 mg/kg/ bw/day 처리군 중 조산한 모체 2마리에서 10마리 태자를 관찰하였다. 태자 한 마리는 무수정체(aphakia)였고, 태자 2마리는 뇌실(cerebral ventricle)이 확장되었으며, 착상적 배아사망이 증가하였다. Skeletal variations 발생은 처리그룹에서 대조군에 비해 감소하였다 (Itoch, et al., 2003).

착상 및 생존 태자 수, 성비율, 흡수, 사망 태자 수 및 태반 무게 등 차이가 없었다. 태반의 육안적 부검결과 약제에 따른 영향이 없었고, 생존한 태자의 외형적, 내장, 골격 기형도 처리에 따른 영향은 없었다. 500 mg/kg/ bw/day 처리에 따른 결과 사료섭취가 감소하여 어미 체중 증가율이 감소하였고, 사료섭취 감소의 2차 적인 영향으로 낙태, 조산 되었다. 따라서 토끼를 이용한 기형독성시험의 최대무작용량(NOEL)은 모체 120과 태자 500 mg/kg/ bw/day로 설정하였다.

대사물 급성경구독성 및 유전독성평가

급성경구독성시험은 ATCM으로 수행되었으며, 대사물에 대한 급성경구독성 및 유전독성평가결과는 Table 12에 나타났다.

M1과 M14의 급성경구독성 LD₅₀은 > 2,000-5,000 mg/kg/ bw/day으로 GHS Catalogs 5로 분류되었고, M15는 LD₅₀은 > 300-2,000 mg/kg/ bw/day, GHS catalogs 4로 분류되었

으며, LD₅₀ cut-off 1,000 mg/kg/ bw/day 이었다. M1, M14 및 M15에 대한 유전독성을 세균을 이용한 복귀돌연변이시험을 검토한 결과 유전독성영향은 없는 것으로 평가되었다(Bull, 2006; Misuhashi, et al., 2004).

피리미설판의 일일섭취허용량설정

일일섭취허용량을 설정하기 위해 독성성적서를 검토한 결과, 피리미설판에 의한 영향은 주로 혈액학적지표 및 간장에서 확인되었고 발암성, 번식독성과 기형독성 등에서 번식능력 및 기형에 대한 영향 및 유전독성은 확인되지 않았다. 피리미설판의 가장 낮은 최대무작용량은 개 90일 반복투여 경구독성시험의 10 mg/kg/ bw/day였다.

일일섭취허용량설정을 위한 안전계수는 동물시험성적 인체에 외삽하는데 필요하며, 안전계수 ×10과 개체간의 감수성 차이를 감안한 안전계수 ×10을 두어 100을 적용시키는 것이 합리적인 것으로 판단되었다. 따라서, 최대무작용량은 랫드 90일 반복투여 경구독성시험 10 mg/kg/ bw/day에 안전계수 100을 적용시켜 일일섭취허용량(ADI)을 0.1 mg/kg/ bw/day라 설정하였다.

이상의 검토결과를 근거로 국내 피리미설판의 일일섭취허용량 0.1 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 바이엘크롭사이언스(주)에서 원제등록을 위하여 제출한 자료이며, 본 논문을 게재하기 위하여 시험성적서 사용에 동의하여 주신 (주)바이엘크롭사이언스에 감사드립니다.

>> 인 / 용 / 문 / 헌

- Blows, M. (2005) KCI/271, KIH-5996 Metabolism in rats single oral administration, Biosafety Research Center. Japan
- Brunt, P. (2004) 3131561, Acute oral toxicity in the rats, Safepharm Laboratories Ltd., England.
- Brunt, P. (2004) 131/563 Acute dermal toxicity (limit test) in the rat, Safepharm Laboratories Ltd., England.
- Brunt, P. (2004) 131/564 Acute dermal irritation in the rabbit, Safepharm Laboratories Ltd., England.
- Brunt, P. (2004) 131/565 Acute eye irritation in the rabbit, Safepharm Laboratories Ltd., England.
- Bull, A. (2006) KCI0295/053651, KIH-5996 M-1 : Acute oral toxicity to the rat, Biosafety Research Center. Japan.
- Bull, A. (2006) KCI0295/053652/AC, KIH-5996 M-14 : Acute oral toxicity to the rat, Biosafety Research Center. Japan.
- Bull, A. (2006) KCI0295/053653, KIH-5996 M-15 : Acute oral toxicity to the rat, Biosafety Research Center. Japan.
- Furuya, Y., Nagai, M., Kikuchi, M. (2004) 7871(001-458) In vitro mammalian chromosome aberration test, Biosafety Research Center. Japan.
- Furuya, Y., Nagai, M., Kikuchi, M. (2004) 7871(001-459) Micro-nucleus test in mice, Biosafety Research Center. Japan.
- Itoch, K., Kido, R., Moriyama, T. (2003) 7011(001-394), KIH-5996 : Two generation reproduction study in rats, Biosafety Research Center. Japan.
- Itoch, K., Kido, R., Moriyama, T. (2003) 7011(001-408), KIH-5996 : Teratogenicity study in rabbit, Biosafety Research Center. Japan.
- Murata, K. (2002) 6114(001-342), KIH-5996 : 90-Day repeated oral dose toxicity study in rats, Biosafety Research Center. Japan.
- Hasegawa, K. (2003) 6517(001-367), KIH-5996 : Preliminary 28-Day repeated oral dose toxicity in beagle dogs, Biosafety Research Center. Japan.
- Hasegawa, K. (2003) 6517(001-367), Justification for the non-submission of 28-or 90-day dermal toxicity study.
- Hasegawa, K. (2004) 6518(001-368), KIH-5996 : 90-day repeated oral dose toxicity study in beagle dogs, Biosafety Research Center. Japan.
- Hasegawa, K. (2005) 7730(001-456), KIH-5996 : 1-year repeated oral dose toxicity in beagle dogs, Biosafety Research Center. Japan.
- Murata, K. (2002) 6114(001-342), KIH-5996 : 90-Day repeated oral dose toxicity study in rats-Amendment, Biosafety Research Center. Japan.
- Murata, K. (2006) 6891(001-390), KIH-5996 : Combined one-year repeated oral toxicity and carcinogenicity study in rats, Biosafety Research Center. Japan.
- Murata, K. (2006) 6891(001-391) KIH-5996 : Carcinogenicity study in rats, Biosafety Research Center. Japan.
- Misuhashi, F., Shohji, A., Ueda, M. (2004) 7869(001-457) KIH-5996 M-1 : Bacterial revers mutation test, Biosafety Research Center. Japan.
- Misuhashi, F., Shohji, A., Ueda, M. (2004) 7869(001-457) KIH-5996 M-14 : Bacterial revers mutation test, Biosafety Research Center. Japan.
- Misuhashi, F., Shohji, A., Ueda, M. (2004) 7869(001-457) KIH-5996 M-15 : Bacterial revers mutation test, Biosafety Research Center. Japan.
- Ott, M. (2004) 855301 Contact hypersensitivity in albino guinea pig, Maximization-test, RCC Ltd., Switzerland.
- Wesson, C.M. (2003) 131/562 Acute inhalation toxicity(nose only) study in the rat, Safepharm Laboratories Ltd., England.

피리미설판(Pyrimisulfan)의 독성평가와 일일섭취허용량 설정정미혜* · 박경훈 · 박재읍 · 광승준¹ · 김용범² · 한범석³ · 손우찬⁴국립농업과학원 농산물안전성부 농자재평가과, ¹식품의약품 안전평가원 독성평가연구부, ²한국화학연구원 안전성평가연구소, ³호서대학교 GLP센터, ⁴아산병원 아산생명과학연구소

요 약 피리미설판에 대한 독성을 평가하고 일일섭취허용량을 설정하기 위하여 다양한 인축독성 시험성적서를 검토하였다. 대사시험결과, 주로 대변을 통해 배설되었으며, 급성독성은 낮았고, 피부, 안점막자극성과 피부감작성은 없었다. 랫드 90일 반복투여 경구독성시험결과에서 피리미설판 투여에 따른 영향은 혈액학적지표 및 간장에서 확인되었고 발암성은 없었으며, 번식독성, 기형독성 등에서 번식능력 및 기형에 대한 영향 및 유전독성은 확인되지 않았다. 최대무작용량은 개 90일 반복투여 경구독성시험 10 mg/kg/day였으며, 안전계수 100으로 나눈 0.1 mg/kg/day을 일일섭취허용량(ADI)으로 설정하였다.

색인어 일일섭취허용량, 제초제, 피리미설판, 최대무작용량, 농약