

신규 농약의 독성평가 보고서

# Sulfentrazone의 독성평가 및 안전기준 설정

# 목 차

<b>1. 요 약</b>	<b>1</b>
<b>2. 개발경위</b>	<b>5</b>
1) 개요	5
2) 외국등록 및 사용상황	5
3) 안전성 등에 대한 국제적 평가 및 규제현황	5
4) 이화학적 특성	6
<b>3. 원제독성</b>	<b>7</b>
1) 원제에 대한 인축독성	7
가) 원제 독성성적 요약	7
2) 동물체내 대사시험	9
가) 배설	10
나) 분포	18
다) 흡수	19
라) 대사	20
3) 급성경구독성시험	21
4) 급성경피독성시험	22
5) 급성흡입독성시험	23
6) 피부자극성시험	25
7) 안점막자극성시험	26
8) 피부감작성시험	30
9) 급성신경독성시험	31
10) 90일 반복투여 신경독성시험(랫드)	43

11) 90일 반복투여 경구독성시험	47
가) 90일 반복투여 경구독성시험(랜드)	47
나) 90일 반복투여 경구독성시험(개)	67
12) 21일 반복투여 경피독성시험	82
13) 만성/발암성시험	84
가) 2년 만성/발암성 병합시험(랜드)	84
나) 18개월 발암성시험(마우스)	96
14) 번식독성시험	105
15) 기형독성시험	118
가) 기형독성시험(랜드)	118
나) 기형독성시험(토끼)	127
16) 유전독성시험	135
가) 복귀돌연변이시험	135
나) 유전자 돌연변이시험	137
다) 소핵시험	143

#### **4. 안전기준 설정 145**

1) 일일섭취허용량 설정	145
가) 최대무작용량 선정	145
나) 안전계수 설정	145
2) 농작업자노출허용량 설정	146
가) 최대무작용량 선정	146
나) 안전계수 설정	146

#### **5. 참고문헌 150**

## 1. 요 약

Sulfentrazone(CAS No. 122836-35-5)에 대한 일일섭취허용량(ADI) 및 농작업자 노출허용량(AOEL)을 설정하기 위하여 원제사로부터 제출받은 독성성적서들을 평가하였다. 독성시험 결과, Sulfentrazone 투여에 의한 주요 영향으로 증체량 감소, 빈혈소견의 혈액수치 감소 (MCV, MCH, HGB, HCT), 비장의 골수외조혈 등이 나타났다.

랫드 체내에서의 흡수, 분포, 배설, 생변환을 확인하기 위하여  $^{14}\text{C}$ -F6285를 이용하여 50 및 500 mg/kg bw으로 경구 처리하였다. 방사선 표지된 물질들은 모든 처리군에서 완전히 경구로 흡수되어 소변으로 배설되는 것으로 나타났으며 성별 간의 차이는 없었다. 조직에서의 농도는 매우 낮았으며 단지 사체와 간에서 검출 가능한 최소 농도의 시험물질이 발견되었다. 소변과 대변에서의 대사체가 동정되었는데 대부분( $\geq 98.9\%$ )은 3-hydroxymethyl-F6285이었고 나머지 1 % 미만이 3-carboxylic acid-F6285이었다. 따라서 F6285는 경구 투여에서 완전히 흡수되고 대부분은 대사되어 3-hydroxymethyl 대사체로 소변을 통해 배설된다. 기타 조직에서의 잔류는 없으면 단지 간과 사체에서 일부 농도가 남아 있었다. 따라서 경구흡수율은  $\geq 96.8\%$  이상이며, 체내 축적 가능성은 없다고 판단하였다.

랫드를 이용한 급성경구독성 LD<sub>50</sub>값은 2855 mg/kg bw (2283-3427 mg/kg, 95% 신뢰한계)으로 IV급(저독성)으로 토끼를 이용한 급성경피독성은 LD<sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw으로 IV급(저독성)으로 나타났다. 뱃드를 이용한 급성흡입독성은 최고농도 4.13 mg/L 처리에서 사망 동물이 발견되지 않아 흡입독성 물질이 아닌 것으로 판단하였으며, 토끼를 이용한 피부자극성시험 결과 자극성이 없어 피부자극성 물질 아닌 것으로 판단하였다. 토끼를 이용한 안점막자극성시험의 자극성은 비세척군에서 중도(mildly irritating), 세척군에서는 비자극(non-irritating)이 확인되었다. 기니픽을 이용한 피부감작성시험 결과 감작성이 없는 물질로 분류되었다. 뱃드를 이용한 급성신경독성에서 NOAEL은 250 mg/kg bw으로 나타났다.

랫드를 이용한 90일 반복투여 신경독성시험은 0, 500, 2500, 5000 ppm으로 실시되었으며, 5000 ppm의 수컷 7마리와 암컷 모두(10마리)가 69일에 사망하였고 2500 ppm의 암수에서 체중, 사료소비량 감소, 운동성 감소 등의 임상증상이 나타났다. 따라서 NOAEL은 500 ppm (수컷 29.7, 암컷 36.7 mg/kg bw/day)으로 판단된다.

랫드를 이용한 90일 반복투여경구독성시험은 0, 50, 100, 300, 1000, 3000, 7000 ppm으로 실시되었으며, 7000 ppm의 모든 동물이 42일에 사망하였으며, 3000 ppm의 암컷 1마리가 17일에 사망하였다. 3000 ppm 이상의 암수에서 운동성 감소 등의 임상증상이 나타났으며, 체중 및 사료섭취량 감소, WBC 증가, NRBCs 증가, 비장 및 간 무게 증가, 비장의 골수외조혈 등의 빈혈소견이 나타났다. 1000 ppm 이상의 암수에서 MCV, MCH, HGB, HCT 수치들의 감소가 나타났다. 따라서 NOAEL은 300 ppm (수컷 19.9, 암컷 23.1 mg/kg/day)으로 판단된다.

개를 이용한 90일 반복투여 경구독성시험은 0, 300, 800, 2000 ppm으로 실시되었으며, 치사한 개체는 없었다. 2000 ppm 암수에서 체중, 증체량, 사료섭취량, HBC, HCT, MCV, MCH 및 APTT 감소가 관찰되었으며, PLT, GPT, ALP, 및 간무게 증가가 나타났다. 또한 동용량 암수에서 간세포 비대와 간세포내 색소침착이 관찰되었다. 따라서 NOAEL은 800 ppm (암수 28 mg/kg/day)으로 판단된다.

토끼를 이용한 21일 반복투여 경피독성시험은 0, 10, 30, 100, 300, 1000 mg/kg bw/day로 실시되었으며 시험기간 중 사망하거나 임상증상을 나타낸 동물은 없었다. 체중변화, 피부자극성, 혈액학, 혈액생화학적 검사, 장기무게, 부검소견, 및 조직병리학적검사에서 약제 투여의 독성학적 영향이 관찰되지 않았다. 따라서 NOAEL은 1000 mg/kg bw/day로 판단하였다.

랫드를 이용한 2년 만성독성/발암성 병합시험은 수컷 0, 600, 1000, 2000, 3000 ppm, 암컷 0, 300, 600, 1000, 2000 ppm으로 실시하였다. 수컷 3000 ppm에서 체중 감소가 관찰되었으며, 수컷 2000 ppm 이상에서 HCT, HGB, MCV, MCH 수치

의 감소가 나타났다. 암컷 1000 ppm 이상에서 체중 및 사료섭취량 감소, HCT, HGB, MCV, MCH 수치의 감소가 나타났다. 따라서 랫드를 이용한 만성/발암성 병용시험에서의 NOAEL은 암컷 600 ppm (36.4 mg/kg bw/day), 수컷 1000 ppm (40 mg/kg bw/day)로 확인되었다.

마우스를 이용한 18개월 발암성시험은 0, 300, 600, 1000, 2000 ppm으로 실시하였으며 1000 ppm 이상의 암수에서 HGB, HCT, MCV, MCH 수치가 감소하였다. NOAEL은 수컷에서 600 ppm (수컷 93.9, 암컷 116.9 mg/kg bw/day)으로 판단된다.

랫드를 이용한 2세대 번식독성시험 결과, 부모세대(F0, F1)에서 체중 및 증체량 감소, 사료섭취량 감소, 임신기간 증가가 나타났으며, 차세대(F1, F2)에서 체중 감소, 생존율 감소, litter size 감소, 사산자수 증가가 나타났다. 따라서, 일반 독성, 번식독성 및 새끼 독성의 NOAEL은 암수 모두 200 ppm (수컷 14.12, 암컷 16.56 mg/kg bw/day)으로 판단되며, 본 시험 500 ppm 이상에서 번식독성이 확인되었다.

랫드를 이용한 기형독성시험 결과, 모동물 50 mg/kg bw/day에서 질출혈, 체중 및 증체량 감소, 임신자궁무게 감소, 비장의 상대무게 감소, 비장조직의 골수와 조혈이 관찰되었으며, 태자 25 mg/kg bw/day 이상에서 체중감소, 골화지연 및 골격발달이상, litter size /생존태자수/총태자수 감소, 태자흡수율, 사망태자수 증가가 관찰되었다. 따라서, 약제의 모체 NOAEL은 25 mg/kg bw/day으로, 태자 NOAEL은 10 mg/kg bw/day으로 판단되며, 본 시험 10 mg/kg bw/day에서 발달 독성(MEFL, malformations or embryo-fetal lethality)이 확인되었다.

토끼를 이용한 기형독성시험 결과, 모동물 375 mg/kg bw/day에서 유산/조산이 관찰되었으며, 250 mg/kg bw/day 이상에서 분변량 감소, 혈뇨, 체중/증체량/보정 증체량 감소, 임신자궁무게 감소가 관찰되었다. 태자 250 mg/kg bw/day 이상에서 외형이상, 골격이상, 초기흡수율 증가, 태자생존율/태자체중 감소가 관찰되었다. 따라서, 모체와 태자의 NOAEL은 모두 100 mg/kg bw/day으로 판단되며, 본

시험 350 mg/kg bw/day에서 모체의 유산/조산이 발생하며, 250 mg/kg bw/day 이상에서 태자의 발달독성이 확인되었다.

유전독성은 in vitro 시험으로 세균을 이용한 복귀돌연변이시험과 마우스 lymphoma를 이용한 변이원성시험, in vivo 시험으로 마우스를 이용한 소핵시험을 평가하였다. 모든 시험에서 음성으로 판정되어 Sulfentrazone은 유전독성이 없는 물질로 평가되었다.

농약등록을 위해 제출된 시험성적 중 감수성이 가장 높은 시험동물 종에서의 최대무작용량(NOAEL)은 랫드를 이용한 2세대 번식독성시험의 수컷 NOAEL로써, 14.1 mg/kg bw/day로 확인되었다. 따라서, 안전계수 100으로 나눈 0.14 mg/kg bw /day을 일일섭취허용량(ADI)으로 설정하였으며, 심각한 기형이나 발달독성이 나타나지 않아 보정계수는 부여하지 않았다.

농작업자노출허용량은 농약살포 농작업자의 위해성평가를 위하여 설정하는 기준으로, 제출된 아만성 또는 기형독성 시험성적 중 가장 낮은 NOAEL은 랫드를 이용한 기형독성시험 NOAEL로써, 10 mg/kg bw/day로 확인되었다. 선정된 NOAEL의 평가가 가능한 저농도의 경구흡수율은  $\geq 96.8\%$ 로 산출되었다. 따라서, 안전계수 100으로 나눈 0.1 mg/kg bw/day을 농작업자노출허용량(AOEL)으로 설정하였으며, 심각한 기형이나 발달독성이 나타나지 않아 보정계수는 부여하지 않았다.

## 2. 개발경위

### 1) 개요

Sulfentrazone은 1985년 FMC가 개발한 PPO (protoporphyrinogen oxidase) 계통의 신규 제초제로서, 다양한 광엽과 화본, 잡초를 방제할 수 있다. Sulfentrazone은 enzyme protoporphyrinogen oxidase를 저해하는 작용기작을 가지고 있어, ALS (acetolactate synthase) 등 저항성 잡초에 교차저항성이 없고 효과적이다.

Sulfentrazone은 빨아 전 처리 시 빨아되는 잡초를 효과적으로 방제하며, 경엽 처리에 비해 수월하게 처리가 가능하여 노동력을 절감할 수 있다.

### 2) 외국등록 및 사용상황

Sulfentrazone은 1995년 10월에 브라질에 최초 등록되어 사업을 시작하였으며 이후 미국에 1997년 2월에 등록되었다. 그 외 19개국(아르헨티나, 방글라데시, 볼리비아, 카메룬, 캐나다, 멕시코, 뉴질랜드, 파라과이, 필리핀, 남아프리카공화국, 우루과이, 짐바브웨)에 등록되어 사용되고 있다.

- ADI = 0.14 mg/kg bw/day (모든 국가 동일)

### 3) 안전성 등에 대한 국제적 평가 및 규제현황

- Toxicity Class EPA (formulation) : III

#### 4) 이화학적 특성

일 반 명	설펜트라존 (Sulfentrazone)		CAS No.	122836-35-5		
화 학 명 (IUPAC)	2', 4'-dichloro-5'-(4-difluoromethyl-4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl) methanesulfonanilide					
구 조 식			용 해 도			
			물: $4.0 \times 10^2$ ( $\mu\text{g/g}$ , 25°C)			
분 자 식	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	비 점	-			
분 자 량	387.2 g/mol	증 기 압	$8 \times 10^{-8}$ mmHg (25°C)			
외 관	황갈색 고상	Log P(Kow)	1.48			
용 점	121 ~ 123°C	비 중	1.21 g/ml (20°C)			
분 해 성	열	실온에서 안정				
	가수분해	산, 알칼리에 모두 안정				
	광분해	분해가 빠름				
	수중	안정				
	토양	DT <sub>50</sub> : 72 ~ 80일(국내)				

### 3. 원제독성

#### 1) 원제에 대한 인축독성

##### 가) 원제 독성성적 요약

시험항목	시험계	투여방법	투여량	시험결과	시험기관 (보고년도, 국가)
급성경구독성	Rat (SD)	경구	2000, 3000, 4000 mg/kg	LD <sub>50</sub> (mg/kg) 2855 (2283~3427) ♂ 3034 (2102~3967) ♀ 2689 (2008~3370)	FMC Toxicology Lab. (1988, 미국)
급성경피독성	Rabbit (NZW)	경피	2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	FMC Toxicology Lab. (1990, 미국)
급성흡입독성	Rat (SD)	흡입 (whole body)	4.13 mg/L	LC <sub>50</sub> (4hr) > 4.13 mg/L	FMC Toxicology Lab. (1991, 미국)
피부자극성	Rabbit (NZW)	피부도포	0.5 g	Non-irritant	FMC Toxicology Lab. (1990, 미국)
안점막자극성	Rabbit (NZW)	안점막 노출	0.1 g	비세척군 mild irritant 세척군 non-irritant	FMC Toxicology Lab. (1990, 미국)
피부감작성	Guinea Pig (Hartley)	Buehler	100%	Non-skin sensitizer	BIOAGRI Lab. (2005. 브라질)
급성신경독성	Rat (SD)	경구	0, 250, 750, 2000 mg/kg	NOAEL = 250 mg/kg	FMC Toxicology Lab. (1994, 미국)
90일 반복투여 신경독성	Rat (SD)	사료혼합	0, 500, 2500, 5000 ppm	NOAEL = 500 ppm (♂ 29.7, ♀ 36.7 mg/kg/day)	FMC Toxicology Lab. (1995, 미국)
90일반복투여 경구독성	Rat (F344F)	사료혼합	0, 50, 100, 300, 1000, 3000, 7000 ppm	NOAEL = 300ppm (♂ 19.9, ♀ 23.1 mg/kg/day)	FMC Toxicology Lab. (1993, 미국)
	Dog (Beagle)	사료혼합	0, 300, 800, 2000 ppm	NOAEL = 800ppm (28 mg/kg/day)	Bio/dynamics, Inc. (1992, 미국)
21일 반복투여 경피독성	Rabbit (NZW)	경피	0, 10, 30, 100, 300, 1000 mg/kg/day	NOAEL = 1000 mg/kg/day	FMC Toxicology Lab. (1996, 미국)
만성/발암성 (2년)	Rat (SD)	사료혼합	♂ 600, 1000, 2000, 3000 ppm ♀ 300, 600, 1000, 2000 ppm	NOAEL = ♂ 1000 ppm (40.0 mg/kg/day) ♀ 600 ppm (36.4 mg/kg/day)	FMC Toxicology Lab. (1994, 미국)

시험항목	시험계	투여방법	투여량	시험결과	시험기관 (보고년도, 국가)
별암성 (18개월)	Mouse (CD-1)	사료혼합	0, 300, 600, 1000, 2000 ppm	NOAEL = 600 ppm (♂ 93.9, ♀ 116.9 mg/kg/day)	FMC Toxicology Lab. (1994, 미국)
변식독성	Rat (SD)	사료혼합	0, 200, 500, 700ppm	NOAEL = 200 ppm (♂ 14.12, ♀ 16.56 mg/kg/day)	Pharmaco LSR Inc. (1994, 미국)
기형독성	Rabbit (NZW)	경구	0, 100, 250, 375mg/kg/day	NOAEL = 100 mg/kg/day (maternal, fetal)	FMC Toxicology Lab. (1993, 미국)
	Rat (CD <sup>®</sup> )	경구	0, 1, 10, 25, 50mg/kg/day	NOAEL = 25 mg/kg/day (maternal) 10 mg/kg/day (fetal)	FMC Toxicology Lab. (1993, 미국)
복귀돌연변이	<i>Salmonella</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	in vitro Ames test	10, 33.3, 66.7, 100, 333.3, 666.7, 1000, 3333.3, 6666.7, 10000 $\mu$ g/plate	Negative	FMC Toxicology Lab. (1990, 미국)
마우스 림포마 변이원성	L5178Y cell	in vitro	(without S-9) 1308, 1210, 1112, 1013, 915, 817, 718, 620, 522, 424 $\mu$ g/ml (with S-9) 1407, 1308, 1210, 1112, 1013, 915, 817, 620, 424 $\mu$ g/ml	Negative	Microbiology Associates, Inc. (1992, 미국)
소핵	Mouse (ICR)	in vivo, IP	85, 170, 340mg/kg	Negative	Microbiology Associates, Inc. (1994, 미국)
동물 체내대사	Rat (SD)	경구	phenyl- <sup>14</sup> C, carboxyl— <sup>14</sup> C 50, 500mg/kg	흡수: 경구로 거의 완전히 흡수 (96.8% 이상) 배설: 주로 소변, 일부 대변 (12시간 이내 대부분 배설) 분포: 뇨와 분변에서 대부분, 축적 가능성 없음 대사: 3-hydroxymethyl (98.9%), 3-carboxylic acid (<1%), 3-hydroxymethyl 형태로 소변을 통해 배설	Hazleton Wisconsin, Inc. (1994, 미국)

## 8 Sulfentrazone 독성평가 및 안전기준 설정

## 2) 동물체내 대사시험

### ○ 서론

랫드(SD)를 이용한 동물체내 대사시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA 85-1

Table 2-1. Radiolabelled sulfentrazone

Name	N-[2,4-dichloro-5-[4-(difluoromethyl)-4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phenyl]methanesulfonamide	
Chemical structure		<p>* Indicates position of <math>^{14}\text{C}</math> label.      1. Phenyl-<math>^{14}\text{C}</math> F6285      2. Carbonyl-<math>^{14}\text{C}</math> F6285</p>

### ○ 방법

약제  $^{14}\text{C}$ -F6285(Sulfentrazone)을 아래와 같이 경구투여하여 흡수, 분포, 배설 및 생변환을 확인하였다.

Table 2-2. Summary of study design

Group <sup>a</sup>	Dose level (mg/kg)	Dose volume	Dosing route	N. of male	N. of female
P1	50	5	Oral <sup>b</sup>	2	2
P2	50	5	Oral <sup>b</sup>	2	2
A	50	5	Oral <sup>b</sup>	5	5
B	50	5	Oral <sup>c</sup>	5	5
C	500	5	Oral <sup>b</sup>	5	5

a : Groups P1, A, B, and C used phenyl labeled  $^{14}\text{C}$ -F6285; Group P2 used carbonyl labeled  $^{14}\text{C}$ -F6285.

b : Single dose

c : Fourteen-day nonradiolabeled dose, followed by a single radiolabeled dose

## 가) 배설

경구투여된 sulfentrazone은 암수 투여량 및 표식체와 관계없이 주로 소변으로 배출되며, 일부가 대변으로 배출되었다. 본 시험 group A, B, C에서 배출된 총량은 소변에서 82.3-107 %로 대부분 투여 후 12시간 이내에 배설되었다.

예비시험 P1 및 P2 group에서의 전체 회수율은 수컷 99.7 및 104 %, 암컷 101 및 103 %로 각각 나타났으며, 시험동물이 호흡한 공기 중에 시험물질이 거의 검출되지 않았기 때문에 본 시험에서 공기는 포집하지 않았다.

Table 2-3. Amount of Radioactive Dose in Feces, Urine, Cage Wash, and Cage Wipe for Rats (Group P1) Dosed Orally with Phenyl-14C-F6285

Collection interval (Hours)	Percent of Radioactive Dose					
	Animal number (male)			Animal number (female)		
	C92951	C92952	Average	C92953	C92954	Average
Feces						
0-12	1.75	1.15	1.45	1.25	0.49	0.87
12-24	1.21	0.77	0.99	0.99	1.19	1.09
24-48	0.17	0.33	0.25	0.11	0.26	0.19
48-72	0.11	0.23	0.17	0.03	0.03	0.03
Total	3.24	2.48	2.86	2.38	1.97	2.18
Urine						
0-12	79.24	87.05	83.1	83.44	80.93	82.2
12-24	9.91	6.50	8.21	12.63	12.45	12.5
24-48	2.24	2.74	2.49	1.38	1.62	1.50
48-72	0.81	0.66	0.74	0.35	0.44	0.40
Total	92.20	96.95	94.6	97.80	95.44	96.6
Cage wash and cage wipe						
72 <sup>a</sup>	3.12	0.74	1.93	0.68	3.75	2.22
75 <sup>b</sup>	0.53	0.04	0.29	0.11	0.09	0.10
Total	3.65	0.78	2.22	0.79	3.84	2.32
Total excreted	99.09	100.21	99.7	100.97	101.25	101

a Cage wash (1% TSP).

b Cage wipe.

Table 2-4. Amount of Radioactive Dose in Feces, Urine, Cage Wash, and Cage Wipe for Rats(Group P2) Dosed Orally with Carbonyl-14C-F6285

Collection interval (Hours)	Percent of Radioactive Dose					
	Animal number (male)			Animal number (female)		
	C92955	C92956	Average	C92957	C92958	Average
Feces						
0-12	1.70	3.43	2.57	1.54	0.81	1.18
12-24	1.84	1.89	1.87	0.94	1.08	1.01
24-48	0.13	0.19	0.16	0.13	0.45	0.29
48-72	0.06	0.04	0.05	0.05	0.07	0.06
Total	3.73	5.55	4.64	2.66	2.41	2.54
Urine						
0-12	91.50	86.25	88.9	90.70	82.91	86.8
12-24	6.62	8.51	7.57	5.70	8.28	6.99
24-48	1.15	1.48	1.32	2.08	3.03	2.56
48-72	0.46	0.46	0.46	0.82	1.00	0.91
Total	99.73	96.70	98.2	99.30	95.22	97.3
Cage wash and cage wipe						
72 <sup>a</sup>	0.82	0.67	0.75	1.15	5.72	3.44
75 <sup>b</sup>	0.05	1.04	0.55	0.02	0.26	0.14
Total	0.87	1.71	1.29	1.17	5.98	3.58
Total excreted	104.33	103.96	104	103.13	103.61	103

a Cage wash (1% TSP).

b Cage wipe.

Table 2-5. Amount of Radioactive Dose in Feces, Urine, Cage Rinse, Cage Wash, and Cage Wipe for Male Rats(Group A) Dosed Orally with 14C-F6285

Collection interval (Hours)	Percent of Radioactive Dose						
	Animal number						
	C97761	C97762	C97763	C97764	C97765	Mean	SD
Feces							
0-6	NS	NS	NS	<0.01	NS	<0.01	NA
6-12	0.45	0.62	1.17	NS	1.11	0.67	0.486
12-24	1.99	1.50	2.09	0.95	1.60	1.63	0.453
24-48	0.35	0.53	0.62	1.38	0.68	0.71	0.394
48-72	0.04	0.12	0.34	0.09	0.05	0.13	0.123
Total	2.83	2.77	4.22	2.42	3.44	3.14	0.708
Urine							
0-6	37.26	39.98	61.48	68.74	36.57	48.8	15.16
6-12	59.12	18.74	26.88	12.09	46.56	32.7	19.64
12-24	8.57	14.16	10.85	8.12	20.82	12.5	5.23
24-48	2.41	4.38	4.61	15.41	1.36	5.63	5.631
48-72	0.07	0.47	0.12	0.26	0.14	0.21	0.160
Total	107.43	77.73	103.94	104.62	105.45	99.8	12.43
Cage wash and cage wipe							
24 <sup>a</sup>	2.53	3.72	3.32	5.69	3.85	3.82	1.164
48 <sup>a</sup>	0.14	0.32	0.17	0.75	0.28	0.33	0.245
72 <sup>b</sup>	0.07	0.11	0.21	0.08	0.07	0.11	0.059
72 <sup>c</sup>	0.31	0.28	0.20	0.11	0.38	0.26	0.104
Total	3.05	4.43	3.90	6.63	4.58	4.52	1.324
Total excreted	113.31	84.93	112.06	113.67	113.47	107	12.6

SD Standard deviation.

NS No sample.

NA Not applicable.

ND Not detectable.

a Cage rinse.

b Cage wash (1% TSP).

c Cage wipe

Table 2-6. Amount of Radioactive Dose in Feces, Urine, Cage Rinse, Cage Wash, and Cage Wipe for Fmele Rats (Group A) Dosed Orally with <sup>14</sup>C-F6285

Collection interval (Hours)	Percent of Radioactive Dose						
	Animal number						
	C97776	C97800	C97801	C97779	C97780	Mean	SD
Feces							
0-6	NS	NS	NS	0.01	NS	<0.01	NA
6-12	NS	1.72	0.58	0.95	0.13	0.68	0.694
12-24	1.44	0.48	0.85	0.61	1.98	1.07	0.627
24-48	0.17	0.09	0.14	0.17	0.20	0.15	0.042
48-72	0.06	0.02	0.04	0.02	0.07	0.04	0.023
Total	1.67	2.31	1.61	1.76	2.38	1.95	0.369
Urine							
0-6	81.35	75.37	75.76	67.92	67.93	73.7	5.75
6-12	16.12	29.02	24.50	23.72	26.95	24.1	4.91
12-24	7.77	6.37	9.05	9.60	7.64	8.09	1.271
24-48	0.92	0.38	0.74	0.90	1.47	0.88	0.394
48-72	0.35	0.03	0.07	0.21	0.21	0.17	0.128
Total	106.51	111.17	110.12	102.35	104.20	107	3.8
Cage wash and cage wipe							
24 <sup>a</sup>	4.19	1.54	2.32	8.24	7.96	4.85	3.121
48 <sup>a</sup>	0.56	0.07	0.09	0.36	0.91	0.40	0.351
72 <sup>b</sup>	0.11	0.06	0.10	0.29	0.09	0.13	0.091
72 <sup>c</sup>	0.66	0.06	0.16	0.08	0.06	0.20	0.258
Total	5.52	1.73	2.67	8.97	9.02	5.58	3.414
Total excreted	113.70	115.21	114.40	113.08	115.60	114	1.0

SD Standard deviation.

NS No sample.

NA Not applicable.

a Cage rinse.

b Cage wash (1% TSP).

c Cage wipe

Table 2-7. Amount of Radioactive Dose in Feces, Urine, Cage Rinse, Cage Wash, and Cage Wipe for Male Rats (Group B) Dosed Orally with 14C-F6285

Collection interval (Hours)	Percent of Radioactive Dose						
	Animal number						
	C97766	C97767	C97768	C97769	C97770	Mean	SD
Feces							
0-6	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
6-12	0.33	NS	0.10	1.81	0.87	0.62	0.745
12-24	1.29	2.36	2.29	1.35	1.01	1.66	0.621
24-48	1.09	0.71	0.47	0.11	0.26	0.53	0.387
48-72	0.17	0.02	0.06	0.02	0.03	0.06	0.064
Total	2.88	3.09	2.92	3.29	2.17	2.87	0.423
Urine							
0-6	54.65	68.49	66.70	80.06	59.49	65.9	9.69
6-12	20.27	25.10	18.57	17.32	35.14	23.3	7.26
12-24	9.99	4.33	12.08	2.67	5.86	6.99	3.935
24-48	1.80	0.54	1.56	0.36	0.78	1.01	0.637
48-72	0.23	0.05	0.05	0.08	0.11	0.10	0.075
Total	86.94	98.51	98.96	100.49	101.38	97.3	5.88
Cage wash and cage wipe							
24 <sup>a</sup>	10.45	2.16	1.61	1.26	1.75	3.45	3.929
48 <sup>a</sup>	0.62	0.10	0.05	0.06	0.11	0.19	0.243
72 <sup>b</sup>	0.36	0.06	0.05	0.06	0.04	0.11	0.138
72 <sup>c</sup>	0.20	0.07	0.20	0.04	0.03	0.11	0.085
Total	11.63	2.39	1.91	1.42	1.93	3.86	4.359
Total excreted	101.45	103.99	103.79	105.20	105.48	104	1.6

SD Standard deviation.

NS No sample.

NA Not applicable.

a Cage rinse.

b Cage wash (1% TSP).

c Cage wipe

Table 2-8. Amount of Radioactive Dose in Feces, Urine, Cage Rinse, Cage Wash, and Cage Wipe for Female Rats (Group B) Dosed Orally with 14C-F6285

Collection interval (Hours)	Percent of Radioactive Dose						
	Animal number						
	C97781	C97782	C97783	C97784	C97785	Mean	SD
Feces							
0-6	0.56	NS	NS	NS	NS	0.11	0.250
6-12	NS	0.20	1.03	0.60	0.60	0.49	0.400
12-24	1.93	1.42	1.13	0.76	0.29	1.11	0.625
24-48	0.23	0.19	0.16	0.21	0.59	0.28	0.177
48-72	0.03	0.02	0.02	0.03	0.05	0.03	0.012
Total	2.75	1.83	2.34	1.60	1.53	2.01	0.521
Urine							
0-6	43.89	59.72	70.19	65.86	58.72	59.7	9.99
6-12	22.79	22.95	21.99	18.56	15.66	20.4	3.19
12-24	15.05	7.86	6.28	4.85	7.05	8.22	3.977
24-48	2.78	1.55	0.67	1.29	2.04	1.67	0.795
48-72	0.40	0.25	0.06	0.08	0.24	0.21	0.140
Total	84.91	92.33	99.19	90.64	83.71	90.2	6.24
Cage Rinse, Cage wash and, Cage Wipe							
24 <sup>a</sup>	15.54	9.38	2.78	9.16	19.26	11.2	6.37
48 <sup>a</sup>	0.74	0.94	0.11	0.35	0.76	0.58	0.340
72 <sup>b</sup>	0.15	0.19	ND	0.12	0.17	0.13	0.075
72 <sup>c</sup>	0.41	0.09	0.04	0.14	0.19	0.17	0.143
Total	16.84	10.60	2.93	9.77	20.38	12.1	6.76
Total excreted	104.50	104.76	104.46	102.01	105.62	104	1.3

SD Standard deviation.

NS No sample.

ND Not detectable.

a Cage rinse.

b Cage wash (1% TSP).

c Cage wipe

Table 2-9. Amount of Radioactive Dose in Feces, Urine, Cage Rinse, Cage Wash, and Cage Wipe for Male Rats(Group C) Dosed Orally with 14C-F6285

Collection interval (Hours)	Percent of Radioactive Dose						
	Animal number						
	C97771	C97772	C97773	C97774	C97775	Mean	SD
Feces							
0-6	NS	NS	NS	0.02	NS	<0.01	NA
6-12	NS	1.58	NS	NS	1.10	0.54	0.753
12-24	3.04	2.36	3.69	2.83	3.96	3.18	0.649
24-48	3.22	1.78	2.58	1.58	1.44	2.12	0.757
48-72	0.13	0.14	0.18	0.06	0.07	0.12	0.050
72-96	0.03	0.04	0.03	0.01	0.04	0.03	0.012
Total	6.42	5.90	6.48	4.50	6.61	5.98	0.871
Urine							
0-6	15.52	20.29	23.12	21.02	6.58	17.3	6.61
6-12	26.13	26.23	11.79	13.44	43.24	24.2	12.65
12-24	27.48	29.00	38.45	34.65	22.16	30.3	6.35
24-48	19.08	17.72	15.94	19.19	12.78	16.9	2.67
48-72	0.48	0.28	0.11	0.58	0.25	0.34	0.188
72-96	0.10	0.06	0.02	0.13	0.04	0.07	0.045
Total	88.79	93.58	89.43	89.01	85.05	89.2	3.03
Cage Rinse, Cage wash and, Cage Wipe							
24 <sup>a</sup>	4.83	3.36	2.54	5.60	2.54	3.77	1.384
48 <sup>a</sup>	0.80	0.65	0.36	1.34	0.52	0.73	0.376
72 <sup>a</sup>	0.07	0.06	0.02	0.29	0.04	0.10	0.110
96 <sup>b</sup>	0.13	0.17	0.10	0.30	ND	0.14	0.109
96 <sup>c</sup>	0.16	0.17	0.19	0.10	0.12	0.15	0.037
Total	5.99	4.41	3.21	7.63	3.22	4.89	1.908
Total excreted	101.20	103.89	99.12	101.14	94.88	100	3.3

SD Standard deviation.

NS No sample.

NA Not applicable.

ND Not detectable.

a Cage rinse.

b Cage wash (1% TSP).

c Cage wipe

Table 2-10. Amount of Radioactive Dose in Feces, Urine, Cage Rinse, Cage Wash, and Cage Wipe for Female Rats (Group C) Dosed Orally with 14C-F6285

Collection interval (Hours)	Percent of Radioactive Dose						
	Animal number						
	C97786	C97787	C97788	C97789	C97790	Mean	SD
Feces							
0-6	NS	<0.01	NS	0.02	NS	<0.01	NA
6-12	<0.01	NS	NS	NS	NS	<0.01	NA
12-24	NS	NS	0.51	1.83	1.13	0.69	0.787
24-48	2.81	2.29	2.75	2.45	3.09	2.68	0.314
48-72	0.34	0.30	0.16	0.81	0.82	0.49	0.308
72-96	0.04	0.13	0.12	0.06	0.04	0.08	0.044
Total	3.19	2.72	3.54	5.17	5.08	3.94	1.121
Urine							
0-6	4.99	10.24	3.04	17.15	12.28	9.54	5.676
6-12	10.22	ND	3.39	13.13	22.10	9.77	8.656
12-24	35.60	33.43	53.01	17.79	22.27	32.4	13.71
24-48	23.93	29.03	18.91	31.37	24.19	25.5	4.86
48-72	3.72	1.69	1.12	8.73	9.24	4.90	3.856
72-96	0.15	0.14	0.31	0.16	0.08	0.17	0.086
Total	78.61	74.53	79.58	88.33	90.16	82.3	6.68
Cage Rinse, Cage wash and, Cage Wipe							
24 <sup>a</sup>	8.06	8.89	11.91	4.80	4.45	7.62	3.091
48 <sup>a</sup>	1.42	1.59	1.43	1.39	0.95	1.36	0.240
72 <sup>a</sup>	0.26	0.13	0.22	0.28	0.16	0.21	0.064
96 <sup>b</sup>	0.03	0.30	0.45	0.31	0.12	0.24	0.167
96 <sup>c</sup>	0.12	0.15	0.17	0.07	0.05	0.11	0.051
Total	9.89	11.06	14.18	6.85	5.73	9.54	3.381
Total excreted	91.69	88.31	97.50	100.35	100.97	95.8	5.55

SD Standard deviation.

NS No sample.

NA Not applicable.

ND Not detectable.

a Cage rinse.

b Cage wash (1% TSP).

c Cage wipe

## 나) 분포

약제는 암수 모든 투여군의 뇌와 분변에서 가장 높게 분포하였으며, 간과 사체를 제외한 나머지에서 검출한계 이하로 나타났다.

Group A와 B는 72시간에, Group C는 96시간에 뇌와 분변을 채취하였으며, 혈액, 대퇴골, 뇌, 지방, 난소, 정소, 심장, 간, 신장, 폐, 근육, 비장, 자궁, 사체 등을 분석하였다.

Table 2-11. Radioactive Dose (%) in Blood, Tissues and Excreta,  $^{14}\text{C}$ -F6285

Matrix	Percent of Radioactive Dose					
	Group A		Group B		Group C	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Urine	99.8	107	97.3	90.2	89.2	82.3
Feces	3.14	1.95	2.87	2.01	5.98	3.94
Cage Wash, Rinse & Wipe Tissue	4.52	5.58	3.86	12.1	4.89	9.54
Blood	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bone (femur)	<0.01	<0.01	ND	ND	ND	<0.01
Brain	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Carcass (residual)	0.12	0.11	0.08	0.16	0.10	0.23
Fat (reproductive)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Heart	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Kidney	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND
Liver	0.04	0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01
Lungs	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND
Muscle (thigh)	<0.01	ND	ND	ND	ND	ND
Ovaries	NA	ND	NA	ND	NA	ND
Spleen	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Testes	ND	NA	ND	NA	ND	NA
Uterus	NA	ND	NA	ND	NA	ND
Total	108	115	104	104	100	96.02

## 다) 흡수

암수 관련없이 거의 모든 약제는 경구투여 후 소변으로 배설되었으므로 96.8 % 이상의 경구흡수율을 나타낸다고 판단하였다.

Table 2-12. Average percent of dose recovered

Preliminary study		Average percent of dose recovered					
		Urine	Feces	CO2	Tissue	Carcass	Total
Phenyl P1	Male	96.8	2.86	ND	NA	NA	99.7
	Female	98.9	2.18	ND	NA	NA	101
Carbonyl P2	Male	99.5	4.64	ND	NA	NA	104
	Female	101	2.54	<0.01	NA	NA	103
Definitive study Phenyl Label		Average percent of dose recovered					
		Urine	Feces	CO2	Tissue	Carcass	Total
Group A	Male	104	3.14	NA	0.04	0.12	108
	Female	112	1.95	NA	0.01	0.11	115
Group B	Male	101	2.87	NA	0.02	0.08	104
	Female	102	2.01	NA	<0.01	0.16	104
Group C	Male	94.1	5.98	NA	ND	0.10	100
	Female	91.8	3.94	NA	0.01	0.23	96.0

a : Includes cage rinse, cage wash (1% TSP) and cage wipe for the definitive study

ND : Not detected, NA : Not applicable

## 라) 대사

아래 채취된 시료를 통해 대사물 동정·정량시험이 수행되었다.

- 소변 및 대변 중 배설시험으로 채취된 소변 및 대변

소변과 대변은 HPLC를 통해 분석되었으며 3-hydroxymethyl-F6285 (sulfentrazone)이 98.9 % 이상 관찰되어 대부분을 나타내었다.

Table 2-13. Metabolite identification on urine and feces

Group	Sex	Dose (mg/kg)	Column Recovery(%)	Percent as 3-Carboxylic acid-F6285	Percent as 3-hydroxymethy l-F6285
A	M	50	96.0	0.45	99.6
	F	50	90.5	ND	99.6
B	M	50	98.4	0.84	98.9
	F	50	98.3	ND	100.0
C	M	500	96.2	ND	100.0
	F	500	98.0	ND	100.0

결론적으로, 약제는 500 mg/kg 용량까지 경구로 투여되어었을 경우 거의 완벽하게 흡수되며, 대부분이 3-hydroxymethyl-F6285 (sulfentrazone)으로 대사된다. 또한 약제는 빠르게 분해되어 소변으로 배설되며 대부분의 조직에 검출한계 이하로 나타났다.

### 3) 급성경구독성시험

#### ○ 서론

랫드(SD)를 이용한 급성경구독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- OECD TG No. 401
- US EPA 81-1

#### ○ 방법

약제 2000, 3000, 및 4000 mg/kg bw 용량을 암수 각각 5마리에 경구투여한 후 14일 동안 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 부검소견
- 부형제 : corn oil

#### ○ 결과

사망률 결과, 4000 mg/kg bw에서 수컷 4마리, 암컷 5마리가 사망하였으며, 3000 mg/kg bw에서 수컷 2마리, 암컷 3마리가 사망하였다. 2000 mg/kg bw에서는 암수 각각 1마리씩 사망하였다.

임상증상 결과, 간헐적 경련, 운동실조, 호흡곤란, 과민성, 콧물과 입주위 분비물 등이 나타났으며, 모든 증상은 10일째 회복되었다.

부검소견 결과, 중도 사망한 개체 4마리에서 장내 출혈이 관찰되었으나 계획 도살한 개체에서는 나타나지 않았다.

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

#### ○ 결론

랫드에 대한 급성경구독성시험에서 약제의 반수치사량(LD<sub>50</sub>)은 수컷 3034 (2102-3967) mg/kg bw, 암컷 2689 (2008-3370) mg/kg bw, 합계 2855 (2283-3427) mg/kg bw으로 산출되며, 농약 원제의 독성구분 기준에 따라 “구분5”로 분류되었다.

#### 4) 급성경피독성시험

##### ○ 서론

토끼(NZW)를 이용한 급성경피독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- OECD TG No. 402
- US EPA 81-2

##### ○ 방법

약제 2000 mg/kg bw 용량을 암수 각각 5마리에 24시간 피부 노출한 후 14일 동안 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 피부자극, 체중변화, 부검소견

##### ○ 결과

임상증상 결과, 암컷 1마리에서 점액성 항문 분비물이 4-13일에 관찰되었다.

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

Table 4-1. Incidence of Clinical Signs Dosage Level 2000 mg/kg bw

Observation	Time After Treatment Day														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<u>Male</u>															
Death (cumulative)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>Female</u>															
Mucoid Anal Discharge	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Death (cumulative)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

##### ○ 결론

토끼에 대한 급성경피독성시험에서 약제의 반수치사량(LD<sub>50</sub>)은 2000 mg/kg bw 이상으로 판단되며, 농약 원제의 독성구분 기준에 따라 “구분5”로 분류되었다.

## 5) 급성흡입독성시험

### ○ 서론

랫드(SD)를 이용한 급성흡입독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- OECD TG No. 403
- US EPA 81-3

### ○ 방법

분진상태의 약제를 암수 각각 5마리에 4시간 동안 whole-body로 흡입 노출시킨 후 14일 동안 관찰하였다. 노출 농도는 조제 가능한 최대양으로 4.13 mg/L이었다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 부검소견

### ○ 결과

임상증상 결과, 복부생식기 탈색, 운동실조, 혈루, 콧물, 분변감소, 운동량감소, 유루, 코 분비물, 헐떡임, 안구위치이상이 노출 0-1일에 관찰되었다.

체중변화 결과, 노출 1일에 일시적으로 감소하였다.

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

### ○ 결론

랫드에 대한 급성흡입독성시험에서 약제의 반수치사농도(LC<sub>50</sub>)는 4.13 mg/L 이 상으로 판단되며, 농약 원제의 독성구분 기준에 따라 “구분4”로 분류되었다.

Table 5-1. Incidence of Clinical Signs Dosage Level 4.13 mg/L

Observation	Time After Treatment Day														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b><u>Male</u></b>															
Chromodacryorrhea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromorhinorrhea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased Locomotion	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dust on Fur	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal Discharge	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal Obscured by Test Atmosphere	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rales	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Squinting Eyes	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death (cumulative)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b><u>Female</u></b>															
Abdominogenital Staining	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ataxia	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromorhinorrhea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased Feces	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased Locomotion	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dust on Fur	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal Discharge	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Animal Obscured by Test Atmosphere	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rales	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Squinting Eyes	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death (cumulative)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 6) 피부자극성시험

### ○ 서론

토끼(NZW)를 이용한 피부자극성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- OECD TG No. 404
- US EPA 81-5

### ○ 방법

약제 0.5 g을 암수 각각 3마리에 4시간 동안 피부 노출시킨 후 72시간 동안 관찰하였다.

- 관찰항목 : 피부자극, 체중변화

### ○ 결과

관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

### ○ 결론

토끼에 대한 피부자극성시험에서 약제는 농약 원제의 독성구분 기준에 따라 피부자극성 물질로 분류되지 않았다.

## 7) 안점막자극성시험

### ○ 서론

토끼(Kbl:NZW)를 이용한 안점막자극성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- OECD TG No. 405
- US EPA 81-4

### ○ 방법

약제 0.1 g을 암컷 9마리의 안구에 투여한 후 72시간 동안 관찰하였다. 6마리는 비세척군으로, 나머지 3마리는 세척군으로 사용하였다.

- 관찰항목 : 안점막자극, 체중변화, 자극지수(eye irritating score)

### ○ 결과

안점막자극 결과, 비세척군에서 결막의 경도-중도의 자극과 각막의 혼탁이 관찰되었다. 세척군에서 결막의 경미한 자극이 관찰되었다.

자극지수는 비세척군 11.0(24h), 세척군 2.0(1h)으로 각각 산출되었다.

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

### ○ 결론

토끼에 대한 안점막자극성시험에서 약제는 비세척군에서 중등도 자극물로, 세척군은 무자극물로 판단되며, 농약 원제의 독성구분 기준에 따라 “구분2 (눈 자극성)”으로 분류되었다.

Table 7-1. Individual Eye Score (1 hour)

Animal No.	Cornea O/A	Iris Iritis	Conjunctivae			Other Comments
			Redness	Chemosis	Discharge	
B7447M	0/0	0	0	0	1	0
B7449M	0/0	0	0	1	2	0
B7454M	0/0	0	0	0	3	0
B7394F	0/0	0	0	1	1	0
B7468F	0/0	0	0	1	0	0
B7434F	0/0	0	1	1	3	0
B7392F (w)	0/0	0	0	1	0	0
B7405M (w)	0/0	0	0	1	0	0
B7518F (w)	0/0	0	0	1	0	0
Primary Eye Irritation Index (Unwashed) = 5.0/110, (Washed) = 2.0/110						

M : male, F : Female, O/A : Opacity/Area

Table 7-2. Individual Eye Score (24 hour)

Animal No.	Cornea O/A	Iris Iritis	Conjunctivae			Other Comments
			Redness	Chemosis	Discharge	
B7447M	0/0	0	1	0	0	0
B7449M	1/3	1	2	0	2	0
B7454M	0/0	0	1	0	0	0
B7394F	1/1	0	1	0	0	0
B7468F	1/2	0	2	0	0	0
B7434F	1/1	0	2	0	2	0
B7392F (w)	0/0	0	0	0	0	0
B7405M (w)	0/0	0	0	0	0	0
B7518F (w)	0/0	0	0	0	0	0
Primary Eye Irritation Index (Unwashed) = 11.0/110, (Washed) = 0/110						

Table 7-3. Individual Eye Score (48 hour)

Animal No.	Cornea O/A	Iris Iritis	Conjunctivae			Other Comments
			Redness	Chemosis	Discharge	
B7447M	0/0	0	0	0	0	0
B7449M	1/1	0	0	0	0	0
B7454M	0/0	0	0	0	0	0
B7394F	0/0	0	0	0	0	0
B7468F	0/0	0	0	0	0	0
B7434F	0/0	0	1	0	0	0
B7392F (w)	0/0	0	0	0	0	0
B7405M (w)	0/0	0	0	0	0	0
B7518F (w)	0/0	0	0	0	0	0
Primary Eye Irritation Index (Unwashed) = 1.8/110, (Washed) = 0/110						

Table 7-4. Individual Eye Score (72 hour)

Animal No.	Cornea O/A	Iris Iritis	Conjunctivae			Other Comments
			Redness	Chemosis	Discharge	
B7447M	0/0	0	0	0	0	0
B7449M	0/0	0	0	0	0	0
B7454M	0/0	0	0	0	0	0
B7394F	0/0	0	0	0	0	0
B7468F	0/0	0	0	0	0	0
B7434F	0/0	0	1	0	0	0
B7392F (w)	0/0	0	0	0	0	0
B7405M (w)	0/0	0	0	0	0	0
B7518F (w)	0/0	0	0	0	0	0
Primary Eye Irritation Index (Unwashed) = 0.3/110, (Washed) = 0/110						

Table 7-5. Individual Eye Score (Day 4)

Animal No.	Cornea O/A	Iris Iritis	Conjuntivae			Other Comments
			Redness	Chemosis	Discharge	
B7447M	0/0	0	0	0	0	0
B7449M	0/0	0	0	0	0	0
B7454M	0/0	0	0	0	0	0
B7394F	0/0	0	0	0	0	0
B7468F	0/0	0	0	0	0	0
B7434F	0/0	0	0	0	0	0
B7392F (w)	0/0	0	0	0	0	0
B7405M (w)	0/0	0	0	0	0	0
B7518F (w)	0/0	0	0	0	0	0
Primary Eye Irritation Index (Unwashed) = 0/110, (Washed) = 0/110						

Table 7-6. Eye Irritation Score

Scoring	Indexes	
	Unwashed	Washed
1 Hour	5.0	2.0
24 Hours	11.0	0
48 Hours	1.8	0
72 Hours	0.3	0
Day 4	0	0

## 8) 피부감작성시험

### ○ 서론

기니핀(Hartley)를 이용한 Buehler 피부감작성 시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- OECD TG No. 406

### ○ 방법

약제 100 %을 0.5 g 씩 20마리에 피부도포하여 감작과 야기한 후 관찰하였다. 대조군 10마리에 부형제로 동일하게 수행하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 피부반응

### ○ 결과

예비시험 결과, 100 %의 용량에서 피부반응이 관찰되지 않아 본 시험 최고 용량을 100 %로 설정하였다.

관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

### ○ 결론

기니핀에 대한 Buehler 피부감작성시험에서 약제는 농약 원제의 독성구분 기준에 따라 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

## 9) 급성신경독성시험

### ○ 서론

랫드(SD)를 이용한 급성신경독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA 81, 82, 83

### ○ 방법

약제 0, 250, 750, 및 2000 mg/kg bw으로 군당 암수 각각 10마리에 단회 경구 투여한 후 14일 동안 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 기능검사 (FOB) 및 활동성검사  
(motor activity), 부검소견, 신경조직병리

Table 9-1. FOB observation list

FOB	Observation (Day 0, 7, 14)
Home cage	Posture, Convulsions/tremors, Feces consistency, Biting, Palpebral(eyelid) closure
Handling	Ease of removal from cage, Lacrimation/chromodacryorrhea, Piloerection, Palpebral closure, Eye prominence, Red/crusty deposits, Ease of handling animal in hand, Salivation, Fur appearance, Respiratory rate/character, Mucous membranes/eye/skin color, Muscle tone
Open field	Mobility, Rearing, Convulsions/tremors, Grooming, Bizarre/stereotypic behavior, Time to first step (seconds), Gait, Arousal, Urination/defecation, Gait score, Backing
Sensory	Approach response, Startle response, Pupil response, Forelimb extension, Air righting reflex, Touch response, Tail pinch response, Eyeblink response, Hindlimb extension, Olfactory orientation
Neromuscular	Hindlimb extensor strength, Grip strength-hind and forelimb, Hindlimb foot splay Rotarod performance
Physiological	Catalepsy, Body weight, Body temperature

## ○ 결과

사망률 결과, 암컷 2000 mg/kg bw에서 0일에 2마리, 2일에 1마리가 사망하였으며, 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다.

임상증상 결과, 수컷 2000 mg/kg bw에서 비틀거림과 뒷다리를 벌리는 증상이 관찰되었으며, 복부 용크림, 콧물, 탈수, 운동성 감소, 입주변 분비물, 케이지의 적갈색 염색 등이 나타났다. 수컷 750 mg/kg bw에서 케이지의 적갈색 색변화가 나타났다.

암컷 2000 mg/kg bw에서 경련, 오른쪽 반사, 뒷다리 벌림, 비틀거림과 진전이 관찰되었으며, 복부 용크림, 분변 감소, 활동성 감소, 탈수, 호흡곤란, 입주변 분비물, 케이지의 적갈색 염색, 복부 생식기의 적황색 염색, 콧물, 산동, 엎드림, 헐떡임 등도 나타났다. 암컷 750 mg/kg bw에서 케이지의 적갈색 색변화와 1례에서 복부 용크림이 나타났다. 모든 임상증상은 14일에 회복되었다.

체중변화 결과, 수컷 2000 mg/kg bw에서 중체량 감소가 관찰되었다.

FOB 결과, 750과 2000 mg/kg bw에서 투여 0일에 이상증상이 관찰되었으나, 7, 14일에는 나타나지 않았다.

부검소견 결과, 암컷 2000 mg/kg bw에서 신우 팽창이 나타났고 동용량 다른 개체에서는 갈녹색 용액이 가득찬 방광의 팽창이 보였다.

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

Table 9-2. Summary of FOB data in males

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<b>Home cage behavior</b>												
Normal	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
Immobile, unusual posture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotyped behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Localized spasms/twitching	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Whole body tremors	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staggered gait	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Mobile, abnormal posture	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsions	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rolling over	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
uncoord. movement/ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Home cage gait</b>												
Normal	10	10	10	2	9	9	10	9	9	10	10	10
Uncoord, movement/ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Walking on toes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Splayed hindlimbs	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Exaggerated hindlimb flexion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staggered gait	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Dragging hindlimbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unable to walk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unable to describe	0	0	0	7	1	1	0	1	1	0	0	0
<b>Handling Base</b>												
Limp; no resistance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Tense, Rigid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aggressive	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Lacration</b>												
None	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Slight to moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Color of ocular discharge</b>												
None	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clear	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Palpebral closure</b>												
Eyelids wide open	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Eyelids slightly drooped	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
One-half closed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Completely closed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Exophthalmos</b>												
Absent	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Present	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Pupillary state</b>												
Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Salivation (degree)</b>												
None	10	10	10	6	10	10	10	10	10	10	10	10
Slight	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Salivation (color)</b>												
None	10	10	10	6	10	10	10	10	10	10	10	10
Red	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Clear	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Chromorhinorrhea</b>												

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Absent	10	10	10	8	10	10	10	10	10	10	10	10
present	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>General appearance</b>												
Healthy	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Unthrifty	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dehydrated/emaciated	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fur appearance</b>												
Clean/groomed	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Unkkmpt/rough coat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Solied by body fluids	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Alopecia</b>												
Absent	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Present	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Piloberction</b>												
Absent	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Present	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fecal boli</b>												
Mean:	3.10	4.70	0.60	2.00	1.70	1.00	1.10	0.60	1.80	1.60	2.80	2.30
STDERR:	1.08	0.67	0.34	0.71	0.54	0.37	0.53	0.22	0.44	0.56	0.66	0.87
P-value:		0.930	0.012	0.033				0.107				0.362
<b>Urine pools</b>												
Mean:	0.40	0.80	0.40	0.80	0.60	0.80	1.10	1.00	1.10	0.90	0.90	0.90
STDERR:	0.16	0.13	0.16	0.13	0.16	0.13	0.50	0.39	0.23	0.18	0.28	0.28
P-value:				0.238				0.326				0.587
<b>Open filed behavior</b>												
Normal	10	10	10	3	10	10	10	9	10	10	10	10
Immobile, unusual posture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotyped behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Localized spasms/twitching	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Whole body tremors	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Staggered gait	0	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	0
Mobile, abnormal posture	0	0	0	7	0	0	0	1	0	0	0	0
Convulsions	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rolling over	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
uncoord. movement/ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Arousal/aleriness</b>												
Comatose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased activity	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal activity	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
Increased activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsions	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gait description (open filed)</b>												
Normal	10	10	10	4	10	10	10	9	10	10	10	10
Uncoord, movement/ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Walking on toes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Splayed hindlimbs	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Exaggerated hindlimb flexion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staggered gait	0	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	0
Dragging hindlimbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unable to walk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unable to describe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gait impairment</b>												
Normal	10	10	10	4	10	10	10	9	10	10	10	10
Slightly impaired	0	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	0
Moderately impaired	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Severely impaired	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Auditory response</b>												
Absent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Startle response	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Exaggerated response	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Righting reflex</b>												
Lnds with feet on ground	10	10	10	8	10	10	10	10	10	10	10	10
Ucoordinated landing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lands on back	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Landing foot splay (cm)</b>												
Mean:	6.36	5.73	6.81	6.43	6.58	5.91	6.64	6.43	6.04	5.76	6.13	6.28
STEDRR:	0.39	0.31	0.35	0.46	0.30	0.27	0.49	0.33	0.24	0.28	0.32	0.28
P-value:				0.455				0.864				0.388
<b>Forelimb grip strength (kg)</b>												
Mean:	0.948	1.003	0.890	0.933	1.011	1.043	1.057	0.973	1.056	1.172	1.148	1.081
STEDRR:	0.021	0.029	0.019	0.044	0.051	0.030	0.029	0.027	0.046	0.051	0.037	0.053
P-value:				0.249				0.536				0.813
<b>Hindlimb grip strength (kg)</b>												
Mean:	0.760	0.805	0.789	0.782	0.935	0.878	0.857	0.809	0.904	0.986	1.030	0.948
STEDRR:	0.019	0.0422	0.038	0.047	0.040	0.043	0.021	0.037	0.023	0.054	0.064	0.043
P-value:				0.777			0.067	0.018				0.425
<b>Tail flick latency (sec)</b>												
Mean:	3.44	3.18	3.00	3.70	3.13	2.99	3.23	2.82	3.37	3.11	2.77	3.03
STEDRR:	0.22	0.18	0.09	0.38	0.14	0.13	0.25	0.15	0.28	0.23	0.19	0.12
P-value:				0.581				0.386				0.156

Table 9-3. Summary of FOB data in females

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
<b>Home cage behavior</b>												
Normal	10	10	10	8	10	10	10	7	10	10	10	7
Immobile, unusual posture	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotyped behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Localized spasms/twitching	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Whole body tremors	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Staggered gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mobile, abnormal posture	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsions	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rolling over	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
uncoord. movement/ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Home cage gait</b>												
Normal	9	10	8	2	9	8	8	4	10	10	10	7
Uncoord, movement/ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Walking on toes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Splayed hindlimbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exaggerated hindlimb flexion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staggered gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dragging hindlimbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unable to walk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unable to describe	1	0	2	7	1	2	2	3	0	0	0	0
<b>Handling Base</b>												
Limp; no resistance	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal	10	10	10	8	10	10	10	7	10	10	10	7

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Tense, Rigid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aggressive	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Lacration</b>												
None	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Slight to moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Color of ocular discharge</b>												
None	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clear	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Palpebral closure</b>												
Eyelids wide open	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Eyelids slightly drooped	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
One-half closed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Completely closed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Exophthalmos</b>												
Absent	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Present	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Pupillary state</b>												
Normal	10	10	10	8	10	10	10	7	10	10	10	7
Mydriasis	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Salivation (degree)</b>												
None	10	10	10	7	10	10	10	7	10	10	10	7
Slight	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Salivation (color)</b>												
None	10	10	10	7	10	10	10	7	10	10	10	7

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Red	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Clear	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Chromorhinorrhea</b>												
Absent	10	10	9	8	10	10	10	7	10	10	10	7
present	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>General appearance</b>												
Healthy	10	10	10	8	10	10	10	6	10	10	10	7
Unthrifty	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Dehydrated/emaciated	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fur apprearance</b>												
Clean/groomed	10	10	10	8	10	10	10	6	10	10	10	7
Unkkmpt/rough coat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Solied by body fluids	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
<b>Alopecia</b>												
Absent	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Present	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Piloberction</b>												
Absent	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Present	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fecal boli</b>												
Mean:	0.50	0.30	0.60	0.00	0.00	0.10	0.20	0.14	0.10	0.10	0.10	1.29
STDERR:	0.50	0.21	0.50	0.00	0.00	0.10	0.13	0.14	0.10	0.10	0.10	0.75
P-value:				0.489				0.291			0.500	0.014
<b>Urine pools</b>												
Mean:	0.10	0.50	0.20	0.33	0.70	0.30	0.30	0.00	0.50	0.00	0.10	0.29
STDERR:	0.10	0.31	0.13	0.17	0.21	0.21	0.21	0.00	0.22	0.00	0.10	0.18
P-value:				0.653			0.076	0.033				0.445
<b>Open filed behavior</b>												
Normal	10	10	9	2	10	10	10	3	10	10	10	7

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Immobile, unusual posture	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Stereotyped behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Localized spasms/twitching	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Whole body tremors	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Staggered gait	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0	0
Mobile, abnormal posture	0	0	1	6	0	0	0	3	0	0	0	0
Convulsions	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bizarre behavior	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rolling over	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
uncoord. movement/ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Arousal/alereness</b>												
Comatoses	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased activity	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Normal activity	10	10	10	6	10	10	10	7	10	10	10	7
Increased activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsions	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gait description (open filed)</b>												
Normal	10	10	10	3	10	10	10	3	10	10	10	7
Uncoord, movement/ataxia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Walking on toes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Splayed hindlimbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Exaggerated hindlimb flexion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staggered gait	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0	0
Dragging hindlimbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unable to walk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unable to describe	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gait impairment</b>												
Normal	10	10	10	3	10	10	10	3	10	10	10	7
Slightly impaired	0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0	0
Moderately impaired	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Group	Day 0				Day 7				Day 14			
	0	250	750	2000	0	250	750	2000	0	250	750	2000
Rat tested	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Severely impaired	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Auditory response</b>												
Absent	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Startle response	10	10	10	9	10	10	10	7	10	10	10	7
Exaggerated response	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Righting reflex</b>												
Lnds with feet on ground	10	10	10	7	10	10	10	7	10	10	10	7
Ucoordinated landing	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lands on back	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Landing foot splay (cm)</b>												
Mean:	6.10	6.72	5.62	5.30	5.44	6.01	5.30	5.82	5.51	6.88	5.61	5.49
STEDRR:	0.24	0.40	0.38	0.25	0.39	0.32	0.19	0.46	0.37	0.50	0.27	0.31
P-value:			0.156	0.031				0.784				0.463
<b>Forelimb grip strength (kg)</b>												
Mean:	0.723	0.732	0.699	0.619	0.749	0.770	0.759	0.690	0.840	0.817	0.860	0.749
STEDRR:	0.027	0.028	0.016	0.076	0.031	0.034	0.026	0.032	0.039	0.033	0.018	0.066
P-value:				0.074				0.208				0.210
<b>Hindlimb grip strength (kg)</b>												
Mean:	0.658	0.583	0.632	0.527	0.633	0.591	0.703	0.566	0.686	0.703	0.713	0.710
STEDRR:	0.031	0.022	0.029	0.060	0.032	0.022	0.028	0.039	0.032	0.027	0.037	0.035
P-value:				0.309	0.048			0.524				0.591
<b>Tail flick latency (sec)</b>												
Mean:	3.20	2.99	2.97	3.71	2.75	2.96	2.71	3.01	2.92	3.21	3.10	2.69
STEDRR:	0.17	0.07	0.08	0.80	0.10	0.11	0.18	0.23	0.18	0.22	0.13	0.24
P-value:				0.386				0.452				0.374

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

## ○ 결론

랫드에 대한 급성신경독성시험 결과, 750 mg/kg bw 이상에서 비틀거림 등의 FOB 이상증상이 투여 0일 관찰되었으며, 2000 mg/kg bw에서 증체량 감소가 관찰되었다. 따라서, 약제의 무해용량(NOAEL)은 암수 모두 250 mg/kg bw으로 판단되며, 본 시험 750 mg/kg bw 이상의 투여용량에서 신경독성을 유발하는 것으로 판단된다.

Table 9-4. Summary of acute neurotoxicity study in rats

Dose group (mg/kg bw)	Male	Female
2000	■ 증체량 감소	■ 사망
750 이상	■ 케이지 적갈색 색변화 ■ 비틀거림, 운동성 감소 등의 FOB 이상증상 (0일)	■ 케이지 적갈색 색변화 ■ 비틀거림, 운동성 감소 등의 FOB 이상증상 (0일)
250	독성소견 없음	독성소견 없음

## 10) 90일 반복투여 신경독성시험 (랫드)

### ○ 서론

랫드(SD)를 이용한 90일 반복투여 신경독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA Pesticide assessment, neurotoxicity series 81, 82, 83

### ○ 방법

약제 0, 500, 2500, 및 5000 ppm 용량을 사료에 혼합하여 군당 암수 각각 10 마리에 90일 동안 경구투여한 후 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 사료섭취량, 기능검사 (FOB) 및 활동성검사(motor activity), 부검소견, 신경조직병리

\* FOB & motor activity : 4, 8, 13주 수행

Table 10-1. FOB observation list

FOB	Observation
Home cage	Posture, Convulsions/tremors, Feces consistency, Biting, Palpebral(eyelid) closure
Handling	Ease of removal from cage, Lacrimation/chromodacryorrhea, Piloerection, Palpebral closure, Eye prominence, Red/crusty deposits, Ease of handling animal in hand, Salivation, Fur appearance, Respiratory rate/character, Mucous membranes/eye/skin color, Muscle tone
Open field	Mobility, Rearing, Convulsions/tremors, Grooming, Bizarre/stereotypic behavior, Time to first step (seconds), Gait, Arousal, Urination/defecation, Gait score, Backing
Sensory	Approach response, Startle response, Pupil response, Forelimb extension, Air righting reflex, Touch response, Tail pinch response, Eyeblink response, Hindlimb extension, Olfactory orientation
Neromuscular	Hindlimb extensor strength, Grip strength-hind and forelimb, Hindlimb foot splay Rotarod performance
Physiological	Catalepsy, Body weight, Body temperature

## ○ 결과

사망률 결과, 5000 ppm에서 수컷 7마리, 암컷 10마리가 69일까지 사망하였다.

500 ppm 수컷 1마리와, 2500 ppm 수컷 2마리가 이빨이 케이지에 끼어 안락사하였으며, 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

임상증상 결과, 5000 ppm에서 복부생식기 탈색, 복부 웅크림, 탈모, 콧물, 대변감소, 운동성 감소, 탈수, 호흡곤란, 소리에 대한 민감성, 오른쪽 반사 소실,

창백, 케이지의 분홍색 염색, 뒷다리 벌림, 비틀거림, 연축, 헝클어짐이 관찰되었다. 2500 ppm에서 케이지 분홍색 염색과 광범위한 복부 생식기 염색, 탈모가 관찰되었다.

체중변화 결과, 수컷 5000 ppm과 암컷 2500 ppm 이상에서 대조군 대비 체중감소가 관찰되었다.

사료섭취량 결과, 수컷 5000 ppm과 암컷 2500 ppm 이상에서 대조군 대비 사료섭취량 감소가 관찰되었다.

FOB와 motor activity 결과, 5000 ppm 수컷 8주까지 뒷다리힘과 꼬리움직임 감소가 나타났다. 5000 ppm 암컷 8주까지 비정상적인 자세, 발끝 걷기와 경미한 비정상적 걸음걸이, 소리에 대한 반응 부족과 착지에서 오른쪽 반사 불균형이 관찰되었다. 2500 ppm 암컷에서 13주까지 대조군 대비 활동성이 감소하였다.

부검소견 결과, 5000 ppm에서 방광에 붉은색 용액이 차 있는 것과 비장 종대가 관찰되었다. 5000ppm 수컷 1마리에서 심장 종대, 신장과 간장 변색, 비장 종대가 나타났으며, 암컷 1마리에서는 방광 결석이 관찰되었다.

신경조직병리검사 결과, 약제 투여의 독성학적 영향이 관찰되지 않았다.

## ○ 결론

랫드에 대한 90일 반복투여 신경독성시험 결과, 2500 ppm 이상에서 운동성 감소 등의 임상증상과 체중 및 사료섭취량 감소, 뒷다리힘 감소 등의 FOB 이상이 관찰되었다. 따라서, 약제의 무해용량 (NOAEL)은 암수 모두 500 ppm (수컷 29.7, 암컷 36.7 mg/kg bw/day)으로 판단되며, 본 시험에서 2500 ppm 이상의 투여용량에서 신경독성을 유발하는 것으로 판단된다.

Table 10-2. Summary of dose received in 90-day neurotoxicity study for rats

Parameter	Dietary concentration level (ppm)					
	Male			Female		
Daily intake (mg/kg bw/day)		149.5 24.65	264.6 31.17		180.2 20.80	292.4 97.87

Table 10-3. Summary of toxic effect in 90-day neurotoxicity study for rats

Dose group (ppm)	Male	Female
5000	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 사망</li> <li>■ 체중 감소</li> <li>■ 사료섭취량 감소</li> <li>■ FOB 이상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 사망</li> </ul>
2500 이상	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 운동성 감소 등의 임상증상</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 운동성 감소 등의 임상증상 관찰</li> <li>■ 체중 감소</li> <li>■ 사료섭취량 감소</li> <li>■ FOB 이상, motor activity 감소</li> </ul>
500	독성소견 없음	독성소견 없음

## 11) 90일 반복투여 경구독성시험

### 가) 90일 반복투여 경구독성시험 (랫드)

#### ○ 서론

랫드(F344)를 이용한 90일 반복투여 경구독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA 81-2

#### ○ 방법

약제 0, 50, 100, 300, 1000, 3000, 및 7000 ppm 용량을 사료에 혼합하여 군당 암수 각각 10마리에 90일 동안 경구투여한 후 관찰하였다. 추가로 0, 1000, 3000 ppm에서 10마리/sex의 랫드를 4주간 회복군으로 설정하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 상세관찰, 체중변화, 사료섭취량, FOB, 안검사, 혈액검사, 혈액생화학검사, 부검소견, 장기무게, 조직병리검사

#### ○ 결과

사망률 결과, 7000 ppm에서 모든 동물은 42일까지 사망하였으며, 3000 ppm에서 암컷 1마리가 17일에 사망하였다.

임상증상 결과, 3000 ppm 이상에서 갈색 분변, 운동성 감소, 탈수, 눈과 귀의 창백화, 탈모, 발끝 걷기 등이 관찰되었으며, 회복기간에는 어떠한 증상도 관찰되지 않았다.

Table 11-1. Clinical Observations Summary in male rats

Observation	Dietary Concentration level (ppm)						
	Male						
ABDOMINOGENITAL STAINING							48(10)
ABDOMINOGENITAL STAINING(RED)							101(10)
ALOPECIA(BACK)							
ALOPECIA(GENITAL AREA)							
ATAxia							
BLACKENED FECES							
BROWNISH- RED FECES							141(10)
BULGING EYE							
CHROMODACRYORRHEA							
CHROMORHINORRHEA							
DECREASED FECES							85(10)
DECREASED LOCOMOTION							71(10)
DEHYDRATION							166(10)
DISTAL END OF TAIL BROKEN							
DISTAL TAIL PURPLE IN COLOR							
HYERSENSITIVITY TO TOUCH							
NO FECES							
OPACITY	113(2)						
ORAL DISCHARGE							
PALE EARS							171(10)
PALE EYES							
PALE FEET							
PROTRUDING PENIS							
SCABON FOREHEAD							
SCAB ON TIP OF TAIL							
SHEDDING FUR							
SWOLLEN PENIS							
UNIHRIFTINESS							212(10)
WALKING ON TOES							162(9)
DEAD							
TERMINAL SACRIFICE							
RECOVERY PER100							
BULGING EYE							
CHROMODACRYORRHEA							
DISTAL END OF TAIL BROKEN							
GROWTH ON LOWER JAW							
OPACITY							
DEAD							
TERMINAL SACRIFICE							

\*Numbers in this table represent the total number of times that a given finding occurred during this study.  
The numbers in parentheses represent the number of animals that had a particular finding.

Table 11-2. Clinical Observations Summary in female rats

Observation	Dietary Concentration level (ppm)						
	Female						
ABDOMINOGENITAL STAINING						89(16)	31(10)
ABDOMINOGENITAL STAINING(RED)						150(15)	91(10)
ALOPECIA(BACK)							
ALOPECIA(GENITAL AREA)							
BLACKENED FECES							
BROWNISH- RED FECES						162(20)	
CHROMODACRYORRHEA	110(4)						
CYANOSIS							
DECREASED FECES						60(12)	107(10)
DECREASED LOCOMOTION							106(10)
DEHYDRATION							111(10)
DISTAL TAIL PURPLE IN COLOR							
DYSPINEA							
EYE CLOSED							
GENITAL AREA HARD							
GENITAL AREA SWOLLEN							
HYERSENSITIVITY TO TOUCH							
LACRIMATION							
NO FECES							
OPACITY						148(3)	
ORAL DISCHARGE							
PALE EARS							
PALE EYES							
PROTRUDING URETHRAL OPENING							
RECUMBENCY							
RED STAINING(VENTRAL SURFACE)							
SHEDDING FUR							
UNIHRIFTINESS						213(19)	114(10)
WALKING ON TOES						186(20)	
DEAD							
TERMINAL SACRIFICE							
RECOVERY PER100							
ABDOHINOGENITAL STAINING							
CHROMODACRYORRHEA							
LACRIMATION							
OPACITY							
TERMINAL SACRIFICE							

\* Numbers in this table represent the total number of times that a given finding occurred during this study.  
The numbers in parentheses represent the number of animals that had a particular finding.

체중변화 결과, 투여기간에 3000 ppm 이상 암수와 회복기간에 1000 ppm 이상 수컷에서 체중감소가 나타났다.

Table 11-3. Mean Body weights and Weight Change in male rats

Week	Dietary Concentration level (ppm)						
	Male						
							7000*
Day 1	128	128	130	128	128	128	127
Week 1	155	156	156	156	154	146	101
Week 2	181	180	179	185	177	164+	97++
Week 3	199	198	197	205	195	178++	101++
Week 4	213	211	210	221	208	190++	113++
Week 5	228	223	224	236	222	205++	95++
Week 6	240	234	237	248	232	216L++	
Week 7	249	242	245	258	240	223++	
Week 8	258	252	255	267	249	232++	
Week 9	269	264	266	279	260	243++	
Week 10	278	272	274	287	268	252++	
Week 11	284	281	282	294	275	259++	
Week 12	290	285	287	298	278	262++	
Week 13	296	290	292	304	284	267++	
CHANGE	168	161	163	176	156	140++	
Recovery phase							
Week 1	311	-	-	-	288+	276++	-
Week 2	318	-	-	-	298+	286++	-
Week 3	324	-	-	-	305+	296++	-
Week 4	328	-	-	-	309+	300++	-

+ significantly different from the control, P < 0.05

++ significantly different from the control, P < 0.01

Table 11-4. Body weights and Weight Change in female rats

Week	Dietary Concentration level (ppm)						
	Female						
							7000*
Day 1	114	114	115	115	114	115	115
Week 1	129	129	129	127	127	107++	95++
Week 2	139	140	138	137	137	93++	77++
Week 3	145	147	146	145	145	110++	84
Week 4	151	153	153	152	152	129++	101
Week 5	158	159	157	158	157	144++	101
Week 6	161	163	160	161	160	150	
Week 7	163	163	162	163	161	148	
Week 8	168	169	166	167	166	153	
Week 9	171	173	169	171	169	155	
Week 10	175	177	172	176	173	160++	
Week 11	178	179	175	179	176	161	
Week 12	180	181	178	181	178	163	
Week 13	181	181	179	183	179	163++	
CHANGE	67	68	64	68	65	48	
Recovery phase							
Week 1	188	-	-	-	190	169++	-
Week 2	192	-	-	-	193	174	-
Week 3	194	-	-	-	197	179++	-
Week 4	198	-	-	-	201	181	-
CHANGE**	78				82	62++	

+ significantly different from the control,  $P < 0.05$

++ significantly different from the control,  $P < 0.01$

사료섭취량 결과, 3000 ppm 이상 암수와 1000 ppm 이상 수컷의 회복시기에  
사료섭취량 감소가 나타났다.

Table 11-5. Mean Food Consumption in male rats

Week	Dietary Concentration level (ppm)						
	Male						
Week 1	101	101	103	103	101	94	47
Week 2	108	107	108	110	104	96++	50++
Week 3	110	107	110	113	106	97++	61++
Week 4	107	106	107	113	106	96+	75++
Week 5	103	101	105	110	103	96	37++
Week 6	105	102	106	112	104	96	-
Week 7	106	100	107	112	102	98	-
Week 8	105	102	107	111	104	98	-
Week 9	106	106	108	112	105	100	-
Week 10	107	107	108	112	105	100	-
Week 11	109	109	111	114	106	102	-
Week 12	107	108	110	115	107	104	-
Week 13	111	109	111	115	109	102	-
Recovery phase							
Week 1	116	-	-	-	109	108+	-
Week 2	117	-	-	-	112	113	-
Week 3	122	-	-	-	113+	115	-
Week 4	118	-	-	-	110+	112	-

+ significantly different from the control,  $P < 0.05$

++ significantly different from the control,  $P < 0.01$

Table 11-6. Mean Food consumption in female rats

Week	Dietary Concentration level (ppm)						
	Female						
Week 1	89	85	91	90	91	61	32
Week 2	91	97+	93	89	91	40++	40++
Week 3	95	95	92	91	92	77	57
Week 4	88	93	91	90	90	89	85
Week 5	86	87	84	85	86	86	59
Week 6	86	88	85	84	85	84	-
Week 7	83	87	84	85	84	83	-
Week 8	83	87	80	79	81	79	-
Week 9	85	91	83	84	84	78	-
Week 10	83	83	80	82	82	74	-
Week 11	85	89	86	86	84	76++	-
Week 12	85	87	84	85	85	76	-
Week 13	86	89	83	87	86	76++	-
Recovery phase							
Week 1	92	-	-	-	96	92	-
Week 2	91	-	-	-	91	90	-
Week 3	90	-	-	-	96	95	-
Week 4	91	-	-	-	94	88	-

+ significantly different from the control,  $P < 0.05$ ++ significantly different from the control,  $P < 0.01$

Table 11-7. Mean Nominal Compound Consumption in male rats

Week	Dietary Concentration level (ppm)						
	Male						
Week 1	-	4.6	9.5	28.3	93.8	277.4	460.6
Week 2	-	4.2	8.6	25.6	84.0	250.7	517.1
Week 3	-	3.9	8.0	23.6	77.7	234.0	607.2
Week 4	-	3.6	7.3	22.0	72.9	217.8	665.0
Week 5	-	3.2	6.6	19.9	66.5	200.5	391.7
Week 6	-	3.1	6.4	19.3	63.8	191.3	
Week 7	-	3.0	6.2	18.5	60.8	188.3	
Week 8	-	2.9	6.0	17.8	59.5	180.0	
Week 9	-	2.9	5.8	17.2	57.8	176.2	
Week 10	-	2.8	5.6	16.7	56.1	170.3	
Week 11	-	2.8	5.6	16.6	55.3	168.6	
Week 12	-	2.7	5.5	16.5	55.1	169.9	
Week 13	-	2.7	5.4	16.2	54.9	164.1	
MEAN	-	3.3	6.7	19.9	65.8	199.3	534.9

Table 11-8. Mean Nominal Compound Consumption in female rats

Week	Dietary Concentration level (ppm)						
	Female						
Week 1	-	4.7	10.1	30.2	101.9	245.5	334.8
Week 2	-	4.9	9.6	27.9	95.1	184.2	520.2
Week 3	-	4.6	9.0	27.1	91.3	299.7	678.6
Week 4	-	4.3	8.5	25.4	85.2	294.7	841.6
Week 5	-	3.9	7.6	23.1	78.1	254.5	584.2
Week 6	-	3.9	7.5	22.3	75.8	241.7	-
Week 7	-	3.8	7.4	22.2	74.2	240.5	-
Week 8	-	3.7	6.9	20.3	69.9	219.7	-
Week 9	-	3.8	7.0	20.9	70.7	216.3	-
Week 10	-	3.4	6.6	20.1	67.5	198.0	-
Week 11	-	3.6	7.0	20.5	68.1	202.8	-
Week 12	-	3.4	6.7	20.1	68.5	201.5	-
Week 13	-	3.5	6.6	20.5	68.8	198.8	-
MEAN	-	4.0	7.7	23.1	78.1	230.5	404.3++

++ significantly different from the control, P < 0.01

혈액검사 결과, 투여기간에 3000 ppm 암수에서 WBC 수 증가, 3000 ppm 수컷에서 NRBCs의 백분율 증가, 3000 ppm 암컷에서 NRBCs 증가, 1000 ppm 이상의 암수에서 MCV, MCH 수치 감소, 1000 ppm 이상의 수컷에서 HGB, HCT 수치 감소가 관찰되었다. 또한, 회복기간에 1000 ppm 이상의 암수에서 NRBCs가 감소하였다.

Table 11-9. Mean Hematology Values in male rats

Parameter	Dietary Concentration level (ppm)					
	Male					
RBC(10 $\mu\text{l}$ )	8.18	8.33	8.39	8.38	8.44	8.63
HGB(g/dl)	16.3	16.3	16.4	16.0	15.5++	13.5++
HCT(%)	49.4	49.8	50.1	49.4	47.8++	41.7++
MCV(fl)	60	60	60	59++	57++	48++
MCH(pg)	19.9	19.6	19.5	19.1	18.4	15.7
MCHC(g/dl)	32.9	32.8	32.7	32.5	32.5	32.5
PLT(10 $^3$ )	740	715	729	657T	611	669
WBC(10 $^3$ )	7.5	7.4	7.5	7.4	7.3	10.1++
	1109	1508	1537	1775++	1566	1337
Lymph(%)	6160	5679	5810	5526	5587	6417
BASO(10 $^3$ )	0.0	6.2	0.0	0.0	0.0	7.0
EOS(10 $^3$ )	63.9	125.7	85.0	62.3	58.2	107.6
NRBC	0.3	0.7	0.8	0.6	1.0	26.3
Mono(10 $^3$ )	116.9	91.6	68.4	77.1	56.7	111.3
Recovery phase						
	1602	-	-	-	1366	1117
LYMPH	6013	-	-	-	6322	6369
MONO	23.7	-	-	-	30.1	24.3
	61.0	-	-	-	62.2	60.2
NRBC	0.4	-	-	-	0.7	0.5

++ significantly different from the control, P < 0.01

Table 11-10. Mean Hematology Values in female rats

Parameter	Dietary Concentration level (ppm)					
	Female					
RBC(10 $\mu\text{l}$ )	7.66	7.65	7.76	7.79	7.86	7.74
HGB(g/dl)	16.1	15.9	16.2	16.2	14.9	11.6
HCT(%)	49.6	49.8	50.3	50.2	46.5	36.8
MCV(fL)	65	65	65	65	59L++	47++
MCH(pg)	21.0	20.9	20.9	20.8	18.9++	14.9++
MCHC(g/dl)	32.4	32.0	32.2	32.2	31.9	31.4
PLT(10 $^3$ )	773	728	785	739	657++	661++
WBC(10 $^3$ )	5.8	5.4	6.1	6.0	6.4	10.1++
	811	991	1032	863	949	1374
Lymph(%)	4906	4322	4960	4999	5357	4096
Mono(%)	73.9	45.9	28.1	43.5	20.2	42.2
EOS(10 $^3$ )	49.2	31.2	89.2	54.0	51.8	47.2
BAND	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1
NRBC	2.2	0.9	1.3	1.0	3.2	86.4
Recovery phase						
WBC	5.0	-	-	-	4.9	4.9
	7.88	-	-	-	8.21+	8.60++
HGB	16.6	-	-	-	16.4	17.1
	50.7	-	-	-	50.3	51.4
MCV	64	-	-	-	61	60
MCH	21.0	-	-	-	20.0++	19.8++
MCHC	32.7	-	-	-	32.6	33.2
	803	-	-	-	660	647
	835	-	-	-	743	649
LYMPH	4083	-	-	-	4103	4181
MONO	24.4	-	-	-	13.2	14.3
	37.5	-	-	-	61.2	25.1
NRBC	2.4	-	-	-	0.8	0.8

+ significantly different from the control,  $P < 0.05$ ++ significantly different from the control,  $P < 0.01$ 

혈액생화학검사 결과, 3000 ppm 이상의 수컷에서 투여기간 동안 ALT 수치가 감소하였다.

이외 관찰된 수치변화들은 용량상관성이 없고, 배경데이터 이내의 결과들로  
약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

Table 11-11. Mean Clinical Chemistry Values in male rats

Parameter	Dietary Concentration level (ppm)					
	Male					
CL(MMOL/L)	100.2	100.1	99.9	100.2	99.4	100.7
MMOL/L)	4.50	4.66	4.65	4.60	4.75	4.78
MMOL/L)	140.5	140.7	141.0	140.3	141.2	141.88++
CA(MG/DL)	12.0	12.2	12.3++	12.3++	12.2	12.2
PHOS(MG/DL)	8.5	8.2	8.5	8.4	8.0	8.6
GLU(MG/DL)	101	106	102	113+	100	97
CREA(MG/DL)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
BUN(MG/DL)	17	16	16	17	16	16
TBIL(MG/DL)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
TP(G/DL)	6.7	6.9	7.0+	7.1++	6.9	6.8
ALT(IU/L)	57	57	57	67	53	41
AST(IU/L)	98	101	95	111	93	89
ALB(G/DL)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
A/G(RATIO)	0.29	0.28	0.28	0.28	0.28	0.29
Recovery phase						
CL(MMOL/L)	104.8	-	-	-	106.0	107.0
MMOL/L)	6.94	-	-	-	7.49	8.01
MMOL/L)	144.4	-	-	-	145.7++	145.8++
CA(MG/DL)	12.2	-	-	-	12.5	12.5
PHOS(MG/DL)	9.1	-	-	-	9.3	9.3
GLU(MG/DL)	113	-	-	-	110	108
CREA(MG/DL)	0.6	-	-	-	0.7	0.6
BUN(MG/DL)	21	-	-	-	22	22
TBIL(MG/DL)	0.6	-	-	-	0.6	0.7
TP(G/DL)	7.3	-	-	-	7.4	7.6++
ALT(IU/L)	65	-	-	-	56+	54++
AST(IU/L)	132	-	-	-	120	112
ALB(G/DL)	1.6	-	-	-	1.6	1.7
A/G(RATIO)	0.28	-	-	-	0.29	0.29

+ significantly different from the control, P < 0.05

++ significantly different from the control, P < 0.01

Table 11-12. Mean Clinical Chemistry Values in female rats

Parameter	Dietary Concentration level (ppm)					
	Female					
CL(MMOL/L)	101.8	102.5	102.3	102.5	102.4	102.3
MMOL/L)	4.84	4.88	4.82	5.02	4.88	5.05
MMOL/L)	140.8	141.2	141.3	141.5	141.1	141.2
CA(MG/DL)	12.2	12.1	12.1	12.2	12.1	11.9
PHOS(MG/DL)	7.4	7.4	7.5	7.4	7.5	8.0
GLU(MG/DL)	94	99	105+	103	104+	99
CREA(MG/DL)	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6
BUN(MG/DL)	16	16	16	16	16	15
TBIL(MG/DL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4
TP(G/DL)	6.5	6.6	6.6	6.8+	6.8+	6.7
ALT(IU/L)	50	50	47	52	44	43
AST(IU/L)	94	93	92	94	91	90
ALB(G/DL)	1.5	1.5	1.5	1.6	1.6	1.6
A/G(RATIO)	0.30	0.31	0.30	0.30	0.31	0.31
Recovery phase						
CL(MMOL/L)	108.4	-	-	-	109.9	110.8++
MMOL/L)	8.95	-	-	-	8.12	9.47
MMOL/L)	144.5	-	-	-	145.9	146.6++
CA(MG/DL)	12.4	-	-	-	12.5	12.4
PHOS(MG/DL)	8.2	-	-	-	8.5	8.9
GLU(MG/DL)	109	-	-	-	112	108
CREA(MG/DL)	0.6	-	-	-	0.7	0.6
BUN(MG/DL)	19	-	-	-	20	20
TBIL(MG/DL)	0.8	-	-	-	0.8	0.9
TP(G/DL)	7.5	-	-	-	7.7	7.6
ALT(IU/L)	64	-	-	-	87	56
AST(IU/L)	118	-	-	-	150	119
ALB(G/DL)	1.8	-	-	-	1.8	1.8
A/G(RATIO)	0.31	-	-	-	0.30	0.31

+ significantly different from the control, P &lt; 0.05

++ significantly different from the control, P &lt; 0.01

장기무게 결과, 3000 ppm 암수에서 비장의 절대 및 상대(뇌, 체중 대비)무게가 증가하였다. 비장무게의 변화는 암컷에서 더 민감하게 관찰되었다. 체중대비 간 상대무게 증가는 3000 ppm 암수에서 투여기간동안 나타났으며, 뇌대비 간 상대 무게 300 ppm 암컷에서 회복기간동안 감소하였다.

이외 관찰된 장기무게 변화들은 체중증가 억제나 빈혈증상에 의해 2차적으로 발생된 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

Table 11-13. Mean Absolute Organ Weights in male rats

Organ	Dietary Concentration level (ppm)					
	Male					
Adrenals	0.046	0.047	0.051	0.052	0.054	0.049
Brain						
Heart						
Kidneys					1.98T	
Liver						
Spleen						0.82++
Testes						
Recovery Phase						
Adrenals	0.053				0.056	0.052
Brain						
Heart					0.90++	0.90++
Kidneys						
Liver	10.51					
Spleen					0.59++	0.59++
Testes						

++ significantly different from the control, P < 0.01

Table 11-14. Mean Absolute Organ Weights in female rats

Organ	Dietary Concentration level (ppm)					
	Female					
Adrenals	0.055	0.056	0.056	0.053	0.052	0.061
Brain						
Heart						
Kidneys						
Liver						
Spleen						1.45++
Ovaries						
Recovery Phase						
Adrenals	0.059				0.065	0.061
Brain						
Heart						
Kidneys						
Liver						6.10+
Spleen						0.64++
Ovaries						

+ significantly different from the control,  $P < 0.05$

++ significantly different from the control,  $P < 0.01$

Table 11-15. Mean Organ / Body Weight Ratio in male rats

Organ	Dietary Concentration level (ppm)					
	Male					
Adrenals	0.017	0.017	0.017	0.017	0.020	0.019
Brain	0.635	0.636	0.639	0.609	0.666	0.719++
Heart	0.318	0.314	0.306	0.310	0.328	0.338
Kidneys	0.642	0.682	0.669	0.665	0.670	0.681
Liver						3.49++
Spleen	0.232	0.231	0.235	0.226	0.246	0.323++
Testes	1.025	1.037	0.995	1.003	1.023	1.095
Recovery Phase						
Adrenals	0.017				0.019	0.018
Brain	0.586				0.614	0.644+
Heart	0.319				0.305	0.312
Kidneys	0.697				0.708	0.689
Liver						
Spleen	0.204				0.200	0.205
Testes	0.963				1.042+	1.045++

+ significantly different from the control, P < 0.05

++ significantly different from the control, P < 0.01

Table 11-16. Mean Organ / Body Weight Ratio in female rats

Organ	Dietary Concentration level (ppm)					
	Female					
Adrenals	0.032	0.031	0.032	0.030	0.031	0.038
Brain	0.978	0.980	0.970	0.967	0.989	1.058
Heart	0.366	0.380	0.364	0.367	0.388	0.433
Kidneys	0.730	0.771	0.716	0.758	0.715	0.854
Liver						4.26++
Spleen	0.363	0.365	0.363	0.378	0.411	0.902++
Ovaries	0.044	0.043	0.046	0.044	0.040	0.047
Recovery Phase						
Adrenals	0.031				0.034	0.035
Brain	0.917				0.875	1.010++
Heart	0.350				0.356	0.392++
Kidneys	0.726				0.709	0.754
Liver						
Spleen	0.298				0.293	0.366++
Ovaries	0.039				0.042	0.046

++ significantly different from the control, P < 0.01

Table 11-17. Mean Organ / Brain Weight Ratio in male rats

Organ	Dietary Concentration level (ppm)					
	Male					
Adrenals						
Heart	50.54	49.51	48.07	51.12	49.48	47.19
Kidneys	101.90	107.58	105.05	109.76	100.65	95.26
Liver	502.98	500.92	511.88	541.33	503.26	487.25
Spleen	36.94	36.40	36.93	37.40	36.95	45.19++
Testes	162.34	163.24	155.73	165.04	154.14	153.06
Recovery Phase						
Adrenals						
Heart	54.82				50.05	48.63+
Kidneys	119.79				115.75	107.42+
Liver	572.35				543.08	523.86
Spleen	34.92				32.75	31.98
Testes	165.01				170.40	162.55

+ significantly different from the control, P < 0.05

++ significantly different from the control, P < 0.01

Table 11-18. Mean Organ / Brain Weight Ratio in female rats

Organ	Dietary Concentration level (ppm)					
	Female					
Adrenals						
Heart	37.54	39.30	37.73	37.95	39.31	41.08
Kidneys	74.86	79.34	74.17	78.28	72.50	80.36
Liver	365.60	365.34	360.28	365.53	374.96	404.44
Spleen	37.26	37.48	37.69	39.15	41.57	86.13L++
Testes						
Recovery Phase						
Adrenals						
Heart	38.24				40.70	38.93
Kidneys	79.40				81.21	74.83
Liver	375.16				389.96	348.40+
Spleen	32.65				33.51	36.33
Testes						

+ significantly different from the control, P < 0.05

++ significantly different from the control, P < 0.01

조직병리검사 결과, 3000 ppm 이상에서 비장의 골수외조혈 소견이 관찰되었다. 7000 ppm의 모든 동물과 3000 ppm 암컷 1마리는 빈혈증상으로 사망한 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다.

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

## ○ 결론

약제는 protoporphyrinogen oxidase 효소를 억제하는 작용기작을 가지며, 결과적으로 protoporphyrin IX이 축적된다. 이러한 효소의 축적에 따라 heme 생성에 악영향을 주어 빈혈소견이 발생하는 것으로 판단된다.

랫드에 대한 90일 반복투여 경구독성시험 결과, 1000 ppm 이상에서 사망, 운동성 감소, 체중 및 사료섭취량 감소, WBC, NRBCs(%) 증가, MCV, MCH, HGB, HCT 수치 감소, ALT 수치 감소, 비장 및 간의 무게 증가, 비장조직의 골수외조혈이 관찰되었다. 따라서, 약제의 무해용량(NOAEL)은 300 ppm (수컷 19.9, 암컷 23.1 mg/kg bw/day)으로 판단된다.

Table 11-19. Summary of dose received in 90-day study for rats

Parameter	Dietary concentration level (ppm)											
	Male						Female					
Daily intake (mg/kg bw/day)												

Table 11-20. Summary of toxic effect in 90-day study for rats

Dose group (ppm)	Male	Female
7000	■ 사망	■ 사망
3000 이상	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 운동성 감소 등의 임상증상 관찰</li> <li>■ 체중 감소</li> <li>■ 사료섭취량 감소</li> <li>■ WBC 증가, NRBCs (%) 증가</li> <li>■ ALT 감소</li> <li>■ 비장 절대 및 상대무게 증가</li> <li>■ 간 상대무게 증가</li> <li>■ 비장의 골수외조혈 등 빈혈소견</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 사망 (1마리)</li> <li>■ 운동성 감소 등의 임상증상 관찰</li> <li>■ 체중 감소</li> <li>■ 사료섭취량 감소</li> <li>■ WBC 증가, NRBCs 증가</li> <li>■ 비장 절대 및 상대무게 증가</li> <li>■ 간 상대무게 증가</li> <li>■ 비장의 골수외조혈 등 빈혈소견</li> </ul>
1000 이상	■ MCV, MCH, HGB, HCT 감소	■ MCV, MCH 감소
300 이하	독성소견 없음	독성소견 없음

## 나) 90일 반복투여 경구독성 (개)

### ○ 서론

개(HRA Beagle)를 이용한 90일 반복투여 경구독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA 82-1

### ○ 방법

약제 0, 300, 800, 및 2000 ppm 용량을 균당 암수 각각 4마리에 94일 동안 캡슐로 경구투여한 후 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 사료섭취량, 안검사, 혈액생화학검사, 부검소견, 장기무게, 조직병리검사

### ○ 결과

임상증상 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

2000 ppm 암수 1마리씩에서 5-12주 야원이 관찰되었으며, 암컷 1마리는 7-8주에 잇몸의 창백도 관찰되었지만, 시험종료 시점에 정상으로 회복되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

체중변화 결과, 2000 ppm 암수에서 2마리가 7주까지 증체량이 감소하였다.

Table 11-21. Mean body weight in male dogs

	Mean Body Weight Values - Kilograms Males														
Group	I - 0 PPM														
Mean															
Group	II - 300 PPM														
Mean															
Group	III - 800 PPM														
Mean															
Group	IV - 2000 PPM														
Mean															

Table 11-22. Mean body weight in female dogs

	Mean Body Weight Values - Kilograms Females														
Group	I - 0 PPM														
Mean															
Group	II - 300 PPM														
Mean															
Group	III - 800 PPM														
Mean															
Group	IV - 2000 PPM														
Mean															

Table 11-23. Mean body weight change in male dogs

	Mean Body Weight change Values - Kilograms Males											
Group	I - 0 PPM											
Mean												
Group	II - 300 PPM											
Mean												
Group	III - 800 PPM											
Mean												
Group	IV - 2000 PPM											
Mean												

Table 11-24. Mean body weight change in female dogs

	Mean Body Weight change Values - Kilograms Females											
Group	I - 0 PPM											
Mean												
Group	II - 300 PPM											
Mean												
Group	III - 800 PPM											
Mean												
Group	IV - 2000 PPM											
Mean												

사료섭취량 결과, 2000 ppm 암수에서 1-5주까지 대조군 대비 사료섭취량 감소가 나타났다.

Table 11-25. Mean food consumption in male dogs

	Mean food consumption Values - Kilograms Males														
Group	I - 0 PPM														
Mean	32.3 5.0 4	34.2 2.0 4	32.9 6.4 4	35.5 6.3 4	32.9 4.1 4	36.2 3.2 4	35.2 6.2 4	33.5 13.6 4	34.3 3.1 4	33.0 5.0 4	33.7 8.7 4	33.6 8.2 4	32.0 9.3 4	34.2 7.7 4	35.2 7.7 4
Group	II - 300 PPM														
Mean	34.0 1.8 4	33.6 4.0 4	37.5 1.9 4	35.4 3.0 4	35.0 2.1 4	35.5 1.4 4	35.0 3.4 4	35.1 2.5 4	34.7 3.6 4	31.5 2.4 4	32.0 4.5 4	35.2 4.4 4	32.9 5.1 4	32.0 6.5 4	32.9 4.8 4
Group	III - 800 PPM														
Mean	32.2 5.8 4	36.5 2.6 4	35.7 3.6 4	35.6 2.6 4	35.3 1.7 4	37.1 1.9 4	37.8 1.8 4	37.3 3.0 4	35.6 2.9 4	33.0 2.5 4	32.0 3.0 4	33.1 1.9 4	34.0 2.8 4	34.1 2.3 4	33.6 2.5 4
Group	IV - 2000 PPM														
Mean	30.9 7.9 4	24.2** 1.6 4	21.8** 2.5 4	23.2** 4.0 4	22.7** 4.3 4	25.1** 5.8 4	28.3 1.3 4	26.1 11.1 4	31.5 2.9 4	31.5 3.4 4	32.1 2.7 4	32.2 4.5 4	32.2 1.3 4	33.6 3.0 4	35.7 4.2 4

Table 11-26. Mean food consumption in female dogs

	Mean food consumption Values - Kilograms Males														
Group	I - 0 PPM														
Mean															
Group	II - 300 PPM														
Mean															
Group	III - 800 PPM														
Mean															
Group	IV - 2000 PPM														
Mean															

혈액검사 결과, 2000 ppm에서 HGB, HCT, MCV, MCH의 수치가 3개월까지 감소하였다. 동용량에서 PLT 수치는 증가하였으며, APTT 수치가 1개월째 감소하였으며 2, 3개월에 유사한 경향을 나타내었다.

혈액생화학검사 결과, 2000 ppm 암수에서 GPT, ALP 수치가 증가하였다. 2000 ppm 수컷에서 TP, ALB 수치가 미약하게 감소하였다.

Table 11-27. Mean pretest Hematology Values in male dogs

Units >>>	Mean Hematology Values Pretest - Males										
	HGB g/dL	HCT %	RBC mL/uL	Ret %RBC	PLT thous/uL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PT sec	APTT sec	WBC thous/uL
Group I - 0 PPM											
Mean	14.5	43.0	6.58	1.1	383	65.4	22.0	33.7	5.7	10.3	11.97
S.D.	0.6	1.5	0.20	0.1	78	1.3	0.5	0.3	0.1	1.0	0.60
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM											
Mean	14.5	43.2	6.55	1.2	329	66.1	22.1	33.5	5.6	10.2	13.54
S.D.	0.9	2.7	0.48	0.4	116	1.2	0.5	0.2	0.2	0.9	3.26
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM											
Mean	14.0	41.3	6.38	1.4	454	64.7	22.0	34.0	5.6	10.2	13.12
S.D.	1.2	3.5	0.49	0.4	63	1.0	0.3	0.1	0.2	0.6	1.94
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM											
Mean	14.6	42.9	6.56	1.6	378	65.4	22.2	34.0	5.6	10.1	10.52
S.D.	0.6	1.6	0.24	0.3	95	1.7	0.7	0.4	0.3	0.5	1.19
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-28. Mean pretest Hematology Values in female dogs

Units >>>	Mean Hematology Values Pretest - Females										
	HGB g/dL	HCT %	RBC mL/uL	Ret %RBC	PLT thous/uL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PT sec	APTT sec	WBC thous/uL
Group I - 0 PPM											
Mean	14.3	42.2	6.26	1.4	363	67.6	23.0	33.9	5.4	10.0	11.62
S.D.	1.2	3.3	0.64	0.4	38	2.7	0.8	0.2	0.3	0.5	0.68
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM											
Mean	13.9	41.1	5.99	1.4	330	68.7	23.1	33.7	5.7	10.0	11.94
S.D.	0.5	1.4	0.11	0.6	76	2.1	0.7	0.5	0.2	0.2	2.10
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM											
Mean	14.3	42.3	6.34	1.2	482	66.8	22.6	33.8	5.6	10.5	12.41
S.D.	1.0	2.7	0.43	0.4	82	0.3	0.4	0.6	0.2	0.4	1.93
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM											
Mean	14.2	42.7	6.49	1.9	393	65.9	22.0	33.3	5.6	9.6	12.40
S.D.	1.3	4.0	0.78	0.8	94	2.0	0.9	0.5	0.2	0.2	3.26
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-29. Mean Month 1 Hematology Values in male dogs

Units >>>>	Mean Hematology Values Month 1 - Males										
	HGB g/dL	HCT %	RBC mL/uL	Ret %RBC	PLT thous/uL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PT sec	APTT sec	WBC thous/uL
Group I - 0 PPM											
Mean	15.5	44.7	6.81	1.2	341	65.7	22.7	34.6	5.8	9.8	11.44
S.D.	0.8	2.6	0.37	0.3	63	0.6	0.4	0.9	0.2	0.6	2.08
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM											
Mean	14.9	42.7	6.58	1.7	326	65.0	22.6	34.8	5.7	9.2	11.82
S.D.	0.9	2.0	0.37	0.7	108	1.3	0.2	0.7	0.3	0.3	2.26
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM											
Mean	14.5	42.3	6.49	1.4	436	65.2	22.3	34.3	5.5	9.2	13.11
S.D.	0.5	1.7	0.19	0.6	29	0.9	0.3	0.8	0.2	0.2	2.51
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM											
Mean	12.7*	36.3*	6.00	0.7	546	60.5**	21.0**	34.8	5.7	8.8*	13.55
S.D.	1.9	5.5	0.87	0.3	254	1.4	0.7	0.9	0.2	0.3	3.16
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-30. Mean Month 1 Hematology Values in female dogs

Units >>>>	Mean Hematology Values Month 1 - Females										
	HGB g/dL	HCT %	RBC mL/uL	Ret %RBC	PLT thous/uL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PT sec	APTT sec	WBC thous/uL
Group I - 0 PPM											
Mean	15.2	43.5	6.51	1.4	328	67.2	23.3	34.8	5.7	10.1	9.27
S.D.	0.9	2.7	0.65	0.1	32	3.7	1.3	0.2	0.1	0.9	1.02
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM											
Mean	15.8	46.1	6.70	1.2	312	68.7	23.6	34.3	5.6	9.6	9.49
S.D.	1.0	3.0	0.20	0.5	69	2.5	0.8	0.3	0.1	0.2	2.56
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM											
Mean	15.0	43.4	6.68	1.1	452	65.	22.4	34.4	5.7	9.6	11.06
S.D.	1.0	3.0	0.41	0.1	89	1.2	0.5	0.4	0.1	0.6	2.26
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM											
Mean	12.6*	37.0	6.07	0.8	383	60.8**	20.7**	34.1	5.6	8.7*	13.05
S.D.	1.7	5.1	0.80	0.4	50	1.3	0.4	0.4	0.2	0.2	3.64
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-31. Mean Month 2 Hematology Values in male dogs

Units >>>	Mean Hematology Values Month 2 - Males										
	HGB g/dL	HCT %	RBC mil/uL	Ret %RBC	PLT thous/uL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PT sec	APTT sec	WBC thous/uL
Group I - 0 PPM											
Mean	15.3	46.6	6.77	1.8	330	68.8	22.5	32.8	5.7	9.7	10.94
S.D.	0.6	1.9	0.23	0.4	98	1.0	0.3	0.2	0.1	0.3	1.67
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM											
Mean	15.1	46.2	6.78	1.6	339	68.1	22.2	32.6	5.8	9.1	11.62
S.D.	0.6	2.1	0.23	0.2	110	1.0	0.1	0.3	0.2	0.6	2.38
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM											
Mean	14.9	45.7	6.81	1.6	425	67.1	21.9	32.7	5.7	9.4	13.62
S.D.	0.4	0.9	0.13	0.1	36	0.8	0.3	0.8	0.2	0.4	3.08
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM											
Mean	10.0**	32.0*	5.65	2.4	809	56.5**	17.7**	31.4	6.2	9.4	31.18
S.D.	2.4	7.5	1.20	1.1	486	2.8	0.8	2.9	0.5	0.4	3.30
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-32. Mean Month 2 Hematology Values in female dogs

Units >>>	Mean Hematology Values Month 2 - Females										
	HGB g/dL	HCT %	RBC mil/uL	Ret %RBC	PLT thous/uL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PT sec	APTT sec	WBC thous/uL
Group I - 0 PPM											
Mean	15.4	47.5	6.70	1.8	343	70.8	23.0	32.4	5.7	9.9	10.54
S.D.	0.9	2.4	0.31	0.5	49	2.9	1.2	0.4	0.2	0.6	2.38
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM											
Mean	15.6	47.5	6.67	1.4	296	71.3	23.3	32.7	5.9	10.2	10.05
S.D.	0.2	0.6	0.26	0.2	66	2.2	0.8	0.1	0.2	0.7	2.63
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM											
Mean	15.8	48.6	7.21	1.5	417	67.4	21.9	32.5	5.7	9.9	9.54
S.D.	1.2	4.0	0.52	0.3	85	1.5	0.6	0.4	0.1	0.2	1.08
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM											
Mean	11.4**	37.6**	6.36	1.8	470	59.7**	18.0**	30.1**	5.7	9.1	12.89
S.D.	2.2	6.0	1.36	0.2	77	3.9	0.5	1.1	0.2	0.5	3.01
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-33. Mean Termination Hematology Values in male dogs

Units >>>>	Mean Hematology Values Termination - Males										
	HGB g/dL	HCT %	RBC mL/uL	Ret %RBC	PLT thous/uL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PT sec	APTT sec	WBC thous/uL
Group I - 0 PPM											
Mean	15.6	47.6	6.92	0.8	323	68.8	22.6	32.8	5.6	10.4	12.03
S.D.	0.2	0.6	0.14	0.3	77	0.5	0.3	0.3	0.2	1.1	2.40
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM											
Mean	15.2	45.6	6.76	0.9	307	67.4	22.4	33.2	5.7	9.4	11.59
S.D.	0.7	2.2	0.26	0.2	92	0.9	0.2	0.1	0.3	0.3	2.03
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM											
Mean	15.0	45.1	6.79	1.1	399	66.5	22.1	33.3	5.4	9.8	12.54
S.D.	0.6	1.5	0.24	0.4	28	1.0	0.3	0.4	0.2	1.2	1.20
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM											
Mean	10.9	36.4	6.96	2.1	623	52.5	15.6	29.8	5.9	9.6	12.88
S.D.	2.0	4.7	1.12	2.0	224	2.3	1.4	2.3	0.2	0.3	4.17
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-34. Mean Month 2 Hematology Values in female dogs

Units >>>>	Mean Hematology Values Termination - Females										
	HGB g/dL	HCT %	RBC mL/uL	Ret %RBC	PLT thous/uL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PT sec	APTT sec	WBC thous/uL
Group I - 0 PPM											
Mean	15.6	47.8	6.80	0.7	334	70.5	23.0	32.5	5.7	10.4	11.10
S.D.	1.1	3.7	0.62	0.3	61	3.2	1.0	0.5	0.3	1.8	1.73
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM											
Mean	16.1	49.0	6.94	1.0	289	70.6	23.2	32.9	5.7	10.2	10.31
S.D.	1.0	4.0	0.61	0.8	59	2.1	0.8	0.7	0.1	0.7	2.73
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM											
Mean	15.8	47.8	7.20	0.7	378	66.3	22.0	33.2	5.7	9.8	9.60
S.D.	1.5	4.7	0.68	0.2	67	1.2	0.6	0.4	0.1	0.6	0.85
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM											
Mean	11.8**	38.4*	6.99	1.2	504*	55.1**	16.9**	30.6**	5.9	8.9	12.51
S.D.	0.9	3.1	0.60	0.8	119	3.4	0.7	1.1	0.2	0.3	1.18
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-35. Mean Pretest Clinical Chemistry Values in male dogs

Units >>>	Mean Clinical Chemistry Values Pretest - Males															
	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	BUN mg/dL	CRE mg/dL	GLU mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	GLB g/dL	A/G %	TBIL mg/dl	NA+ mEq/l	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	Ca2+ mg/dl	P mg/dl
Group I - 0 PPM																
Mean	17	19	106	10.0	0.6	109	5.2	2.8	2.5	1.2	0.2	146	4.9	112	10.2	6.5
S.D.	2	4	30	2.6	0.1	6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	2	0.4	3	0.3	0.3
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM																
Mean	15	19	102	12.5	0.6	96	5.6	3.0	2.6	1.3	0.1	146	5.2	108	10.4	6.9
S.D.	4	3	25	3.5	0.1	6	0.4	0.1	0.4	0.2	0.1	1	0.4	3	0.1	0.5
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM																
Mean	16	15	96	11.5	0.7	104	5.7	2.9	2.8	1.1	0.1	146	5.0	110	10.4	6.9
S.D.	2	2	20	2.1	0.1	9	0.1	0.2	0.1	0.1	0.0	2	0.7	2	0.4	0.7
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM																
Mean	17	19	132	8.9	0.6	97	5.5	3.1	2.4	1.3	0.1	145	5.1	109	10.3	7.1
S.D.	3	1	37	1.4	0.1	6	0.6	0.2	0.4	0.2	0.1	1	0.5	2	0.3	0.4
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-36. Mean Pretest Clinical Chemistry Values in female dogs

Units >>>	Mean Clinical Chemistry Values Pretest - Females															
	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	BUN mg/dL	CRE mg/dL	GLU mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	GLB g/dL	A/G %	TBIL mg/dl	NA+ mEq/l	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	Ca2+ mg/dl	P mg/dl
Group I - 0 PPM																
Mean	19	18	103	10.1	0.6	107	5.6	3.1	2.5	1.2	0.2	146	4.7	110	10.4	6.7
S.D.	2	4	29	1.4	0.1	10	0.4	0.2	0.3	0.2	0.1	0	0.4	2	0.3	0.4
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM																
Mean	21	20	115	11.9	0.6	101	5.6	3.1	2.5	1.3	0.1	146	4.8	109	10.3	6.5
S.D.	3	1	23	1.9	0.1	7	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	1	0.3	1	0.4	0.5
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM																
Mean	22	19	129	12.4	0.6	101	5.4	3.0	2.5	1.2	0.1	146	4.8	109	10.2	6.2
S.D.	3	3	11	2.5	0.1	8	0.3	0.1	0.2	0.1	0.0	2	0.5	2	0.2	0.3
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM																
Mean	18	17	100	10.2	0.6	104	5.5	3.1	2.4	1.3	0.1	147	4.6	110	10.4	6.8
S.D.	4	5	20	1.8	0.0	21	0.1	0.2	0.2	0.2	0.0	1	0.2	1	0.3	0.5
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-37. Mean Month 1 Clinical Chemistry Values in male dogs

	Mean Clinical Chemistry Values Month 1 - Males															
	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	BUN mg/dL	CRE mg/dL	GLU mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	GLB g/dL	A/G %	TBIL mg/dl	NA+ mEq/l	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	Ca2+ mg/dl	P mg/dl
Units >>>	Group I - 0 PPM															
Mean	19	19	97	11.9	0.8	95	6.3	3.2	3.1	1.0	0.1	152	5.2	112	10.3	6.0
S.D.	2	5	25	0.8	0.1	9	0.6	0.2	0.4	0.1	0.1	2	0.5	3	0.4	0.9
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM																
Mean	18	21	96	12.5	0.8	95	6.3	3.3	3.0	1.1	0.1	151	5.0	111	10.4	6.2
S.D.	5	1	25	2.4	0.1	9	0.5	0.2	0.4	0.2	0.1	3	0.3	2	0.2	0.6
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM																
Mean	19	17	121	15.7	0.9	96	6.3	3.2	3.1	1.1	0.1	151	5.3	112	10.3	6.1
S.D.	1	2	8	4.0	0.1	8.	0.7	0.2	0.7	0.3	0.0	2	0.7	2	0.2	0.4
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM																
Mean	35	97	395*	15.4	0.9	87	5.3*	2.8**	2.5	1.1	0.2	154	4.8	117*	10.3	6.1
S.D.	33	85	225	5.7	0.1	20	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	1	0.4	2	0.7	0.8
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-38. Mean Month 1 Clinical Chemistry Values in female dogs

	Mean Clinical Chemistry Values Month 1 - Females															
	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	BUN mg/dL	CRE mg/dL	GLU mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	GLB g/dL	A/G %	TBIL mg/dl	NA+ mEq/l	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	Ca2+ mg/dl	P mg/dl
Units >>>	Group I - 0 PPM															
Mean	23	22	93	12.0	0.8	105	6.0	3.5	2.5	1.5	0.1	151	4.8	111	10.3	6.2
S.D.	2	3	12	0.8	0.1	13	0.4	0.2	0.5	0.4	0.0	2	0.3	1	0.2	0.4
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM																
Mean	22	25	104	14.6	0.1	101	5.9	3.5	2.4	1.5	0.2	151	4.5	112	10.4	5.4
S.D.	2	8	21	4.1	0.1	10	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	1	0.1	1	0.3	0.5
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM																
Mean	24	20	122	14.3	0.8	92	5.8	3.3	2.5	1.3	0.2	151	4.8	113	10.0	5.5
S.D.	2	2	24	1.6	0.1	8	0.2	0.3	0.5	0.3	0.1	2	0.5	1	0.5	0.2
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM																
Mean	27	74	334*	16.6	0.8	98	5.3*	2.9**	2.4	1.3	0.2	152	4.4	114*	9.9	5.8
S.D.	5	118	170	1.5	0.1	17	0.4	0.5	0.4	0.4	0.1	1	0.2	2	0.5	0.6
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-39. Mean Month 2 Clinical Chemistry Values in male dogs

	Mean Clinical Chemistry Values Month 2 - Males															
	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	BUN mg/dL	CRE mg/dL	GLU mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	GLB g/dL	A/G %	TBIL mg/dl	NA+ mEq/l	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	Ca2+ mg/dl	P mg/dl
Units >>>	Group I - 0 PPM															
Mean	23	23	87	11.8	0.8	94	6.3	3.3	3.0	1.1	0.1	150	4.9	114	10.4	5.7
S.D.	5	5	19	1.5	0.1	8	0.4	0.1	0.2	0.1	0.1	2	0.3	3	0.2	0.8
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM																
Mean	23	26	97	13.1	0.8	96	6.4	3.3	3.1	1.1	0.1	149	4.7	113	10.6	5.8
S.D.	5	1	29	2.8	0.1	10	0.4	0.1	0.4	0.1	0.0	1	0.2	2	0.2	0.3
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM																
Mean	23	21	134	13.0	0.8	102	6.3	3.2	3.1	1.1	0.1	149	5.0	113	10.6	5.8
S.D.	2	3	47	1.8	0.1	10	0.6	0.1	0.7	0.2	0.0	1	0.8	2	0.3	0.4
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM																
Mean	42	106*	495**	13.9	0.7	88	5.4*	2.3**	3.1	0.8	0.5	149	4.5	117	9.6**	5.9
S.D.	21	76	75	4.9	0.1	15	0.3	0.3	0.5	0.2	0.5	2	0.5	3	0.3	0.3
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-40. Mean Month 2 Clinical Chemistry Values in female dogs

	Mean Clinical Chemistry Values Month 2 - Females															
	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	BUN mg/dL	CRE mg/dL	GLU mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	GLB g/dL	A/G %	TBIL mg/dl	NA+ mEq/l	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	Ca2+ mg/dl	P mg/dl
Units >>>	Group I - 0 PPM															
Mean	28	26	88	14.1	0.7	90	6.3	3.5	2.8	1.3	0.1	149	4.8	112	10.7	5.9
S.D.	3	3	16	1.1	0.1	16	0.5	0.1	0.6	0.4	0.1	1	0.2	3	0.2	0.4
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM																
Mean	25	31	96	13.7	0.8	102	6.3	3.5	2.8	1.3	0.2	151	4.6	114	10.6	5.3
S.D.	3	13	20	3.7	0.1	9	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	2	0.3	1	0.3	0.5
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM																
Mean	27	23	109	12.9	0.9*	99	5.9	3.4	2.5	1.4	0.1	151	4.9	115	10.4	5.2
S.D.	3	5	8	1.8	0.1	10	0.2	0.2	0.4	0.3	0.0	2	0.5	2	0.4	0.2
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM																
Mean	31	41	401*	15.4	0.7	94	5.6	2.8	2.8	1.0	0.1	150	4.5	116*	10.1	6.4
S.D.	11	47	126	2.0	0.1	16	0.7	0.6	0.3	0.3	0.1	2	0.3	3	0.7	1.1
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-41. Mean Termination Clinical Chemistry Values in male dogs

	Mean Clinical Chemistry Values Termination - Males															
	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	BUN mg/dL	CRE mg/dL	GLU mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	GLB g/dL	A/G %	TBIL mg/dl	NA+ mEq/l	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	Ca2+ mg/dl	P mg/dl
Units >>>	Group I - 0 PPM															
Mean	23	21	76	13.4	0.8	94	6.0	3.2	2.8	1.1	0.2	148	4.5	111	10.3	4.7
S.D.	5	7	16	1.3	0.1	7	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1	2	0.4	1	0.3	0.7
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM																
Mean	21	24	91	15.2	0.8	93	6.0	3.2	2.8	1.2	0.1	148	4.6	112	10.5	5.0
S.D.	2	3	32	2.9	0.1	8	0.4	0.1	0.4	0.2	0.1	1	0.2	2	0.1	0.5
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM																
Mean	19	20	130	15.4	0.8	97	6.1	3.2	2.9	1.1	0.1	148	4.8	111	10.35	5.3
S.D.	3	4	48	1.8	0.1	7	0.5	0.2	0.5	0.2	0.1	2	0.5	3	0.4	0.6
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM																
Mean	27	37	358**	17.4	0.8	89	5.1*	2.4**	2.7	0.9	0.3	149	4.5	115	9.8	5.5
S.D.	8	27	45	2.4	0.1	11	0.4	0.4	0.5	0.3	0.2	1	0.4	3	0.5	0.2
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Table 11-42. Mean Pretest Clinical Chemistry Values in female dogs

	Mean Clinical Chemistry Values Pretest - Females															
	GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	BUN mg/dL	CRE mg/dL	GLU mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	GLB g/dL	A/G %	TBIL mg/dl	NA+ mEq/l	K+ mEq/L	Cl- mEq/L	Ca2+ mg/dl	P mg/dl
Units >>>	Group I - 0 PPM															
Mean	25	26	88	14.7	0.7	100	5.9	3.3	2.6	1.3	0.1	149	4.4	112	10.7	4.9
S.D.	2	5	21	1.6	0.1	6	0.4	0.2	0.5	0.3	0.0	1	0.2	2	0.3	0.2
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group II - 300 PPM																
Mean	27	28	87	14.7	0.8	95	5.9	3.3	2.6	1.3	0.2	148	4.5	113	10.5	4.8
S.D.	6	11	25	3.2	0.1	9	0.2	0.3	0.3	0.2	0.1	2	0.1	1	0.5	0.5
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group III - 800 PPM																
Mean	24	19	99	15.8	0.9	92	5.5	3.2	2.2	1.5	0.2	149	4.7	113	10.5	4.5
S.D.	3	6	6	2.1	0.1	11	0.3	0.2	0.3	0.3	0.1	2	0.4	2	0.4	0.5
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group IV - 2000 PPM																
Mean	25	20	330*	15.0	0.7	97	5.4	2.8	2.6	1.1	0.1	149	4.4	114	10.3	5.3
S.D.	7	4	131	1.4	0.1	14	0.4	0.2	0.3	0.2	0.1	1	0.1	2	0.4	0.4
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

장기무게 결과, 2000 ppm의 암수에서 간의 절대 및 상대무게가 증가하였다. 800 ppm 수컷에서 관찰된 간의 절대 및 상대무게 증가는 혈액생화학 수치의 이상과 간세포괴사 등의 조직병리 이상이 동반되지 않아 약제 투여의 독성학적 영향이 아닌 적응성 변화로 판단하였다.

Table 11-43. Absolute and relative liver weight in dogs

Group		Female			
			per BW	per Brain	
		286.8	2.81	3.84	249.4
		43.8	0.36	0.38	39.3
		4	4	4	4
		319.1	2.89	4.05	239.0
		44.7	0.33	0.70	19.2
		4	4	4	4
		352.3*	3.28	4.38	231.9
		0.6	15.8	0.20	20.2
		4	4	4	4
		360.3*	3.51*	4.79	308.3*
		22.0	0.30	0.33	13.3
		4	4	4	4

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

\*\* Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

조직병리검사 결과, 2000 ppm 암수에서 중심소엽성 간세포 비대가 관찰되었으며, 2000 ppm의 수컷 2마리와 암컷 1마리에서 간세포내 brown pigment가 관찰되었다.

800 ppm 수컷에서 관찰된 간세포비대는 혈액생화학수치 이상과 간세포괴사 등의 조직병리 이상이 동반되지 않아 약제 투여의 독성학적 영향이 아닌 적응성 변화로 판단하였다. 800 ppm 1마리와, 2000 ppm 2마리에서 방광의 요로상피 비후가 관찰되었으나 대조군 1마리에서도 나타나 용량상관성이 없는 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

## ○ 결론

개에 대한 90일 반복투여 경구독성시험 결과, 2000 ppm에서 체중, 증체량 및 사료섭취량 감소, HGB, HCT, MCV, MCH 수치 감소, PLT 증가, APTT 감소, GPT, ALP 증가, TP, ALB 감소, 간무게 증가 및 간세포비대, 간세포 내 색소침착이 관찰되었다. 따라서, 약제의 무해용량(NOAEL)은 암수 모두 800 ppm (28 mg/kg bw/day)으로 판단된다.

Table 11-44. Summary of dose received in 94-day study for dogs

Parameter	Dietary concentration level (ppm)					
	Male			Female		
Daily intake (mg/kg bw/day)						

Table 11-45. Summary of toxic effect in 94-day study for dogs

Dose group (ppm)	Male	Female
2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 체중, 증체량 감소</li> <li>■ 사료섭취량 감소</li> <li>■ HGB, HCT, MCV, MCH 감소</li> <li>■ PLT 증가, APTT 감소</li> <li>■ GPT, ALP 증가, TP, ALB 감소</li> <li>■ 간무게 증가</li> <li>■ 조직-간세포비대, 간세포 내 색소침착</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 체중, 증체량 감소</li> <li>■ 사료섭취량 감소</li> <li>■ HGB, HCT, MCV, MCH 감소</li> <li>■ PLT 증가, APTT 감소</li> <li>■ GPT, ALP 증가</li> <li>■ 간 무게 증가</li> <li>■ 조직-간세포비대, 간세포 내 색소침착</li> </ul>
800	독성소견 없음	독성소견 없음

## 12) 21일 반복투여 경피독성시험

### ○ 서론

토끼(NZW)를 이용한 21일 반복투여 경피독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA 82-2

### ○ 방법

약제 0, 10, 30, 100, 300, 및 1000 mg/kg bw/day 용량을 암수 각각 8마리에 매일 6시간씩 21일 동안 피부 노출한 후 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 피부자극, 체중변화, 사료섭취량, 혈액검사, 혈액생화학검사, 부검소견, 장기무게, 조직병리검사

### ○ 결과

사망률 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.  
1000 mg/kg bw/day에서 수컷 2마리가 물리적 상처와 등골절로 안락사하였으며 대조군에서도 1마리가 등골절되어 안락사하였다. 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

임상증상 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.  
10 mg/kg bw/day 수컷 1마리에서 혈변과 복부생식기 염색이 나타났지만 도포시 발생한 물리적 충격에 의한 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다. 10, 1000 mg/kg bw/day에서 식욕부진이 관찰되었으나 토끼에서 일반적으로 나타날 수 있는 현상으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

Table 12-1. Summary of clinical signs in males

Finding	0	10	30	100	300	1000
Abdominogenital staining	0	0	1	0	1	2
Anorexia	0	3	0	0	0	2
Blood in feces	0	2	0	0	0	0
Decreased feces	0	0	0	0	0	1
Dragging hindlims	0	0	0	0	0	1
Unscheduled sacrifice	0	0	0	0	0	2
Terminal sacrifice	8	8	8	8	8	6

8 animals / group

Table 12-2. Summary of clinical signs in females

Finding	0	10	30	100	300	1000
Abdominogenital staining	3	0	1	0	0	1
Dragging hindlims	1	0	0	0	0	0
Unscheduled sacrifice	1	0	0	0	0	0
Terminal sacrifice	7	8	8	8	8	8

8 animals / group

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

## ○ 결론

토끼에 대한 21일 반복투여 경피독성시험 결과, 모든 투여용량에서 약제 투여의 독성학적 영향이 관찰되지 않았다. 따라서, 약제의 무해용량(NOAEL)은 암수 모두 1000 mg/kg bw/day으로 판단된다.

Table 12-3. Summary of toxic effect in 21-day dermal study for rabbits

Dose group (mg/kg)	Male	Female
1000	독성소견 없음	독성소견 없음

### 13) 만성/발암성시험

#### 가) 2년 만성/발암성 병합시험 (랫드)

##### ○ 서론

랫드(SD)를 이용한 2년 만성/발암성 병합시험으로 아래의 시험 방법에 따라 수행하였다.

- US EPA OPPTS 870.4300

##### ○ 방법

약제 0, 600, 1000, 2000, 및 3000 ppm 용량을 수컷 사료에, 0, 300, 600, 1000, 및 2000 ppm 용량을 암컷 사료에 각각 혼합하여 군당 암수 각각 60마리에 104주 동안 경구투여한 후 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 사료섭취량, 안검사, 혈액검사, 혈액생화학검사, 뇨검사, 부검소견, 장기무게, 조직병리검사, 상세관찰, 종괴촉진

##### ○ 결과

사망률 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

Table 13-1. Survival (%) of Rats

Males				Females			
ppm	Week			ppm	Week		
	51	79	99		51	79	103
0	87%	74%	36%	0	90%	88%	34%
600	93%	72%	24%	300	98%	80%	47%
1000	87%	78%	26%	600	95%	86%	38%
2000	97%	74%	32%	1000	98%	84%	50%
3000	95%	84%	46%	2000	93%	88%	48%

임상증상 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

눈과 코 주변의 분비물, 부정교합, 발의 붓기 등이 관찰되었으나, 장기간 사육시 흔히 나타나는 증상들로 생각되어 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

Table 13-2. Abnormalities (%) of Rats

Abnormality	Males					Females				
	ppm					ppm				
	0	600	1000	2000	3000	0	300	600	1000	2000
Red Ocular Discharge	25.0	15.0	16.7	26.7	25.0	46.7	36.7	33.3	31.7	41.7
Red Nasal Discharge	43.3	33.3	28.3	21.7	13.3	51.7	23.3	28.3	26.7	23.3
Malocclusion	11.7	3.3	6.7	8.3	18.3	18.3	13.3	10.0	11.7	10.0
Sore/Swollen/Foot	35.0	30.0	21.7	33.3	36.7	3.3	6.7	13.3	10.0	5.0

안검사 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

백내장, 홍채유착, 각막흔탁 등이 관찰되었으나, 용량상관성이 없이 노화에 의해 발생한 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

Table 13-3. No. of Individual for Eye Abnormalities

Abnormality	Males		Females	
	0 ppm	3000 ppm	0 ppm	2000 ppm
Cataract	4	8	1	5
Corneal	1	1	0	0
Corneal Lesion/Vascularization	4	4	2	2
Synechiae	0	1	0	0
Hazy Lens	1	1	0	0
Opacity	0	1	1	7
Corneal Lesion	1	0	1	0
Phthisis bulbi	0	0	1	0

체중변화 결과, 수컷 3000 ppm과 암컷 1000 ppm 이상에서 투여 대부분의 기간 동안 대조군 대비 체중감소가 관찰되었다.

Table 13-4. Mean Body Weight for Male Rats

Group	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
	Day 1		Day 8		Day 15		Day 22		Day 29		Day 36	
Control	287.8	18.0	338.7	23.5	383.4	28.3	420.3	36.1	451.5	40.6	479.6	45.6
600	285.8	15.4	338.1	14.7	381.8	23.0	420.1	28.4	453.1	32.1	481.7	37.7
1000	285.6	18.2	336.1	19.9	383.0	26.3	420.2	31.1	455.3	34.6	483.8	37.7
2000	289.6	16.9	336.1	18.9	379.2	22.9	415.5	28.0	447.8	32.3	476.9	34.6
3000	275.7	17.1	3272 <sup>†</sup>	19.9	366.5 <sup>†</sup>	25.0	400.3 <sup>†</sup>	27.3	4310 <sup>†</sup>	32.0	4586 <sup>†</sup>	35.1
	Day 42		Day 50		Day 57		Day 64		Day 71		Day 78	
Control	504.4	45.8	523.7	48.6	544.8	52.1	526.7	55.4	57.6	59.1	594.5	61.2
600	504.8	39.4	527.2	43.4	550.2	45.6	568.9	48.5	581.3	50.7	598.3	53.6
1000	507.9	40.0	529.9	42.5	551.4	44.7	570.3	48.4	584.5	50.8	601.2	53.4
2000	500.0	36.6	518.5	39.6	540.3	41.8	560.0	44.2	576.0	49.7	591.0	51.0
3000	485.7*	38.6	504.3*	40.0	5180 <sup>†</sup>	41.8	5345 <sup>†</sup>	45.0	5517*	49.2	5631 <sup>†</sup>	50.8
	Day 85		Day 92		Day 120		Day 148		Day 176		Day 204	
Control	608.4	62.9	618.2	63.7	670.7	74.2	707.2	81.8	743.8	83.8	765.7	86.4
600	611.4	57.1	619.9	60.5	671.1	67.7	704.7	76.4	735.1	85.6	757.5	91.2
1000	613.0	55.8	628.0	58.8	674.8	68.6	714.0	78.5	749.6	86.8	771.8	91.2
2000	604.7	53.3	619.3	53.1	668.6	60.0	705.1	68.2	745.2	75.8	773.8	81.1
3000	578.6*	53.0	589.3*	54.6	639.9*	62.8	674.5	73.0	708.8	80.2	738.3	87.4
	Day 232		Day 260		Day 288		Day 316		Day 344		Day 372	
Control	787.7	86.7	812.0	94.1	832.1	105.0	856.9	104.9	876.0	109.7	884.1	103.0
600	780.8	96.4	801.6	107.1	823.2	110.4	839.4	114.9	858.9	117.9	873.5	124.9
1000	798.4	95.8	821.8	103.7	839.6	107.6	855.6	113.2	874.6	120.9	877.5	122.5
2000	802.4	84.4	826.1	90.1	851.0	94.0	867.2	92.4	884.7	90.9	892.2	92.4
3000	762.7	91.6	785.4	97.9	806.7	102.0	824.9	105.4	850.3	111.3	847.9	112.5
	Day 400		Day 428		Day 456		Day 484		Day 512		Day 540	
Control	894.7	103.1	900.9	111.5	914.9	107.9	907.8	119.3	909.2	107.8	884.6	130.9
600	884.7	126.4	881.5	120.8	885.6	133.0	879.8	139.3	879.9	140.7	878.7	115.4
1000	889.9	124.0	907.7	125.4	920.6	130.3	821.8	127.2	916.3	129.3	900.7	142.6
2000	907.5	91.2	912.6	89.3	907.8	117.3	910.7	109.5	935.6	87.6	927.6	92.6
3000	855.0	122.3	867.7	125.8	890.5	128.7	876.3	114.2	888.6	112.4	881.6	115.2
	Day 568		Day 596		Day 623		Day 651		Day 680		Day 694/695 <sup>(a)</sup>	
Control	894.0	152.8	908.2	139.1	896.6	154.0	880.9	139.0	836.7	140.8	819.3	136.9
600	882.8	110.6	864.0	121.9	804.9	127.0	815.1	114.5	792.6	118.6	762.9	112.9
1000	912.4	134.1	877.7	149.3	846.7	183.4	834.6	171.6	845.6	120.7	793.9	116.6
2000	935.1	106.3	929.5	115.5	904.7	134.4	890.8	110.8	864.0	88.5	788.7	112.2
3000	872.0	134.4	881.6	136.8	883.6	130.2	877.3	138.8	863.0	113.0	829.4	114.7

<sup>(a)</sup> Terminal Body Weight.\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

Table 13-5. Mean Body Weight for Female Rats

Group	Mean	SD	Mean	SD								
	Day 1		Day 8		Day 15		Day 22		Day 29		Day 36	
Control	205.1	14.9	230.5	16.9	251.8	20.4	270.0	20.3	284.0	22.4	300.6	25.1
300	1984*	12.9	223.4	16.6	242.9*	19.3	260.9	22.0	274.2	22.7	289.0*	24.6
600	200.7	15.1	227.0	18.0	246.7	21.7	260.9	23.2	276.4	25.4	293.0	27.1
1000	202.1	14.6	225.3	15.1	240.7†	16.4	256.1†	16.9	268.4†	18.2	281.2†	21.0
2000	199.7	15.6	2155†	16.6	230.1†	19.0	242.5†	20.0	252.5†	21.3	264.3†	22.8
	Day 43		Day 50		Day 57		Day 64		Day 71		Day 78	
Control	309.1	26.0	316.7	25.6	324.7	27.7	331.9	28.2	341.4	29.9	343.8	32.2
300	302.3	27.3	307.9	27.7	313.6	27.8	321.2	28.9	329.2	29.0	332.8	29.5
600	302.6	28.9	307.8	30.2	314.8	30.7	322.2	30.8	326.7*	32.0	333.4	32.1
1000	287.9†	22.2	292.4†	20.7	300.6†	21.3	307.1†	21.2	312.0†	23.5	315.5†	22.6
2000	271.6†	25.4	276.6†	25.3	280.6†	25.5	287.7†	25.4	294.2†	28.0	296.8†	27.5
	Day 85		Day 92		Day 120		Day 148		Day 176		Day 204	
Control	350.6	34.4	357.3	35.6	375.8	40.7	390.3	44.6	403.8	49.6	418.8	54.9
300	340.1	31.0	344.4	32.0	360.7*	26.2	375.8	38.3	389.5	44.3	403.6	50.5
600	340.8	34.3	345.2	35.1	359.6*	40.0	371.0*	43.2	389.3	51.1	402.6	55.4
1000	320.6†	24.1	326.0†	27.0	339.9†	28.0	352.5†	30.2	370.6†	35.4	384.4†	38.6
2000	301.2†	29.6	304.1†	28.2	313.5†	27.9	321.2†	32.6	334.0†	34.4	345.2†	36.2
	Day 232		Day 260		Day 288		Day 316		Day 344		Day 372	
Control	431.3	57.8	466.5	66.8	457.9	66.6	470.3	71.9	485.4	760.0	493.6	85.2
300	415.5	52.7	429.5	58.3	442.9	60.0	453.1	66.5	469.5	73.9	481.2	82.9
600	418.6	59.0	434.2	66.7	446.1	69.0	464.1	78.4	482.1	84.2	505.3	88.7
1000	399.1†	43.1	4100†	45.2	4180†	50.4	431.3†	83.8	443.4†	58.1	450.0†	60.3
2000	358.0†	41.2	363.0†	41.1	371.3†	43.6	382.4†	48.0	395.1†	52.8	403.6†	56.6
	Day 400		Day 428		Day 456		Day 484		Day 512		Day 540	
Control	505.0	89.3	522.4	95.9	540.6	99.5	545.4	101.8	556.5	117.8	558.4	105.5
300	473.4	84.1	493.7	91.9	507.2	99.2	520.9	103.2	529.8	110.0	539.2	104.0
600	515.3	87.2	526.1	93.2	532.0	97.1	547.0	104.6	543.4	122.1	559.4	104.4
1000	461.1†	64.7	475.5†	69.0	479.5†	75.4	501.0*	78.2	506.2*	83.2	505.7*	77.1
2000	411.6†	58.5	423.5†	60.9	431.9†	65.8	442.3†	70.4	450.3†	74.8	453.9†	68.5
	Day 568		Day 596		Day 623		Day 651		Day 680		Day 726/727 <sup>a)</sup>	
Control	556.8	95.2	558.2	107.2	556.1	112.7	558.4	129.6	552.0	142.7	536.9	120.7
300	546.8	103.4	556.3	98.9	552.1	103.8	553.0	104.1	540.7	107.6	536.1	125.6
600	561.0	108.9	561.4	121.1	562.8	123.1	560.8	119.6	552.6	114.8	511.7	133.4
1000	509.6*	81.3	513.8*	75.6	501.3*	80.1	517.2	83.1	521.1	76.6	499.0	89.5
2000	453.0†	70.4	454.0†	83.9	458.7†	80.4	466.3†	88.0	460.4†	100.1	442.6*	110.5

<sup>(a)</sup> Terminal Body Weight.\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

사료섭취량 결과, 암컷 1000 ppm 이상에서 10 % 이상의 사료섭취량 감소가 관찰되었으며, 이러한 경향은 596일부터 시험종료까지는 나타나지 않았다.

Table 13-6. Mean Food Consumption(g/day) for Male Rats

Group	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
	Day 8		Day 15		Day 29		Day 57		Day 85		Day 176	
Control	27.5	2.5	28.3	2.5	28.8	2.8	29.3	2.9	28.9	2.9	30.4	4.2
600	57.8	2.1	28.4	2.3	30.0	3.8	29.3	2.9	29.2	2.9	30.6	2.9
1000	28.3	2.4	29.1	2.7	30.2 <sup>†</sup>	2.7	29.0	2.5	29.3	2.7	31.6	3.3
2000	27.4	2.3	28.1	2.5	29.5	2.8	28.9	2.5	30.2*	2.8	32.5	3.0
3000	25.6 <sup>†</sup>	2.4	26.7 <sup>†</sup>	2.3	27.6*	2.2	27.6 <sup>†</sup>	3.0	29.2	2.5	31.6	3.6
	Day 288		Day 344		Day 428		Day 512		Day 596		Day 680	
Control	31.7	3.0	31.5	2.8	32.6	3.7	32.3	3.5	32.7	5.1	26.8	6.7
600	32.5	3.5	31.0	5.0	32.8	4.4	31.4	3.8	29.6	7.1	26.2	6.1
1000	32.1	3.1	31.4	4.5	33.8	3.1	30.5	4.8	30.1	8.6	26.9	4.9
2000	32.6	2.6	31.4	4.7	32.9	3.3	31.4	3.2	30.2	5.7	27.3	4.9
3000	32.2	3.5	31.6	3.7	33.4	3.9	30.7*	3.2	31.3	5.7	28.6	3.1

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

Table 13-7. Mean Food Consumption(g/day) for Female Rats.

Group	Mean	SD										
	Day 8		Day 15		Day 29		Day 57		Day 85		Day 176	
Control	19.5	1.9	21.1	2.3	21.6	2.9	20.9	2.0	20.7	3.2	23.0	3.1
300	18.8*	1.7	19.9 <sup>†</sup>	1.9	20.8	2.0	20.2	2.1	20.8	2.4	22.2	3.0
600	19.8	3.3	20.6	2.5	21.0	2.5	20.5	2.3	20.9	2.4	22.2	3.4
1000	18.8*	1.5	19.7 <sup>†</sup>	1.6	20.3*	1.8	20.3	1.7	19.5 <sup>†</sup>	1.7	22.1	2.3
2000	16.9 <sup>†</sup>	1.6	18.1 <sup>†</sup>	1.9	18.6 <sup>†</sup>	1.7	19.0 <sup>†</sup>	1.8	18.4 <sup>†</sup>	1.9	20.1 <sup>†</sup>	2.2
	Day 288		Day 344		Day 428		Day 512		Day 596		Day 708	
Control	25.3	5.3	24.1	5.0	27.1	5.2	26.2	4.8	22.8	6.3	25.1	6.0
300	24.0	2.6	23.3	3.4	25.7	4.1	24.4	5.6	26.1 <sup>†</sup>	2.9	26.2	5.3
600	24.1	3.3	24.0	3.7	26.6	4.9	24.2	6.3	24.6	5.1	23.5	8.6
1000	22.7 <sup>†</sup>	2.3	23.1	2.9	25.0*	3.7	24.6	4.9	23.5	5.5	22.9	7.1
2000	21.3 <sup>†</sup>	3.4	22.0*	2.9	23.2 <sup>†</sup>	3.1	23.8	4.5	21.7	5.3	23.2	4.5

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

혈액검사 결과, 2000 ppm 이상의 수컷과 1000 ppm 이상의 암컷에서 빈혈을 나타내는 HCT와 HGB 수치가 감소하였으며, 동용량에서 적혈구 지표인 MCV와 MCH 역시 감소하였다.

저용량군 및 최저용량군에서 발생한 수치변화는 용량상관성이 없어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

Table 13-8. HGB, HCT, MCH and MCV Value (%) - male

HGB					
ppm	Weeks				
	20	26	52	79	100
600	-3.7	-1.9	-2.5	-6.8	-9.2
1000	-4.9	-4.2	-0.2	-8.8	-1.6
2000	-10.5†	-12.9†	-6.0	-4.3	-6.0
3000	-16.1†	-15.5†	-10.8†	-8.5	-17.6†
HCT					
ppm	Weeks				
	20	26	52	79	100
600	-3.1	-1.7	-0.6	-7.8	-8.4
1000	-4.4	-3.9	1.0	-10.7	-0.5
2000	-6.6*	-11.6†	-3.2	-5.1	-4.6
3000	-12.2†	-12.8†	-7.5	-8.6	-15.7
MCH					
ppm	Weeks				
	20	26	52	79	100
600	-4.3	-2.8	-1.8	-2.0	-3.0
1000	-5.7†	-4.4*	-4.2	-3.4	-4.8
2000	-19.5†	-16.5†	-16.2†	-11.1†	-13.4†
3000	-24.1†	-23.0†	-17.7†	-17.5†	-17.8†
MCV					
ppm	Weeks				
	20	26	52	79	100
600	-3.5	-2.6	0.0	-2.9	-2.3
1000	-5.4†	-4.1	-3.2	-5.5	-3.8
2000	-16.2†	-15.1†	-13.8†	-11.5†	-12.2†
3000	-20.7†	-20.6†	-14.6†	-17.6†	-16.1†

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

Table 13-9. HGB, HCT, MCH and MCV Value (%) - female

HGB					
ppm	Weeks				
	20	26	52	79	100
300	-7.5 †	-5.4*	-6.0*	-0.5	4.1
600	-6.1*	-1.4	-2.3	-3.8	3.0
1000	-14.8 †	-8.8 †	-9.0 †	-3.5	-3.7
2000	-24.6 †	-19.3 †	-19.4 †	-15.4 †	-5.9
HCT					
ppm	Weeks				
	20	26	52	79	100
300	-6.1*	-5.1	-6.0*	-0.7	4.9
600	-5.7	-2.8	-3.0	-4.7	2.2
1000	-12.5 †	-7.7 †	-8.0 †	-3.4	-2.6
2000	-22.3 †	-18.5 †	-19.4 †	-16.0 †	-4.9
MCH					
ppm	Weeks				
	20	26	52	79	100
300	-4.9*	-2.6	2.6	3.8	-7.1
600	-8.8 †	-4.6*	-1.7	2.1	-5.2
1000	-23.5 †	-17.3 †	-10.1 †	-11.2 †	-10.5*
2000	-29.2 †	-24.8 †	-23.4 †	-19.4 †	-27.7 †
MCV					
ppm	Weeks				
	20	26	52	79	100
300	-3.5	-2.2	2.8	3.5	-5.9
600	-8.4 †	-5.9 †	-2.5	1.5	-5.7
1000	-21.4 †	-16.3 †	-9.0 †	-11.2	-9.2*
2000	-27.0 †	-24.1 †	-23.4 †	-19.9	-26.6 †

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

부검소견 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

종양을 포함한 많은 병변들이 관찰되었지만, 용량상관성이 없으며 우발적이고 일시적으로 발생한 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향이 아닌 것으로 판단하였다.

장기무게 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

암컷 600 ppm 이상에서 중간도살(interim sacrifice)시 신장과 간의 무게가 대조군 대비 감소하였으나, 최종도살(final sacrifice)에서는 동일한 변화가 관찰되지 않아 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

Table 13-10. Interim Necropsy Absolute Organ Weight - Male

Dose(ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Absolute Organ Weight(g)										
	Kidney		Testis		Brain		Spleen		Liver	
Control	6.33	0.00	3.86	0.00	2.42	0.00	1.67	0.00	32.43	0.00
600	5.21	1.02	2.94	1.44	2.36	0.18	1.15	0.23	30.44	8.01
1000	6.29	1.08	3.52	0.00	2.41	0.06	1.97	0.84	52.04	20.57
2000	5.52	0.78	3.76	0.49	2.30	0.15	1.16	0.20	32.10	5.76
3000	6.09	0.93	3.95	0.25	2.35	0.10	1.15	0.27	35.36	8.43
Organ-to-Body Weight(%)										
	Kidney		Testis		Brain		Spleen		Liver	
Control	0.598	0.000	0.364	0.000	0.228	0.000	0.158	0.000	3.06	0.00
600	0.631	0.086	0.347	0.162	0.291	0.042	0.140	0.029	3.62	0.56
1000	0.584	0.082	0.327	0.011	0.224	0.001	0.182	0.072	4.81	1.76
2000	0.620	0.083	0.422	0.046	0.262	0.053	0.130	0.022	5.59	0.54
3000	0.649	0.085	0.423	0.039	0.252	0.026	0.122	0.021	3.74	0.57
Organ-to-Brain Weight(%)										
	Kidney		Testis		Spleen		Liver			
Control	261.66	0.00	159.43	0.00	69.01	0.00	1341.21	0.00		
600	219.23	30.89	123.06	58.71	48.67	9.22	1280.27	294.31		
1000	260.99	38.28	146.07	3.90	81.47	32.59	2151.51	798.73		
2000	240.20	31.07	163.80	22.42	50.65	10.43	1403.01	263.64		
3000	259.61	41.86	168.16	9.66	48.87	11.04	1505.87	342.38		

No comparative statistical evaluation was performed.

Table 13-11. Interim Necropsy Absolute Organ Weight - Female

Dose(pp m)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Absolute Organ Weight(g)										
	Kidney		Ovary		Brain		Spleen		Liver	
Control	3.89	0.38	0.142	0.038	2.05	0.06	1.68	1.62	22.51	3.23
600	3.61	0.030	0.173	0.126	2.05	0.11	1.32	1.66	18.21	2.81
1000	2.92 <sup>†</sup>	0.53	0.140	0.035	2.05	0.08	0.64	0.14	15.28 <sup>†</sup>	3.56
2000	3.38	0.54	0.160	0.033	2.08	0.10	0.86	0.50	18.06*	2.11
3000	2.91 <sup>†</sup>	0.41	0.146	0.032	2.02	0.12	0.66	0.11	15.64 <sup>†</sup>	2.58
Organ-to-Body Weight(%)										
	Kidney		Ovary		Brain		Spleen		Liver	
Control	0.809	0.125	0.0303	0.0125	0.428	0.071	0.384	0.429	4.64	0.53
600	0.756	0.110	0.0369	0.0289	0.432	0.069	0.283	0.373	3.79	0.57
1000	0.690	0.077	0.0332	0.0076	0.495	0.090	0.152	0.027	3.57*	0.39
2000	0.754	0.133	0.0361	0.0101	0.469	0.077	0.194	0.128	4.04	0.65
3000	0.765	0.132	0.0388	0.0113	0.535	0.094	0.171	0.024	4.08	0.54
Organ-to-Brain Weight(%)										
	Kidney		Ovary		Spleen		Liver			
Control	189.89	18.96	6.90	1.72	81.35	76.55	1101.24	165.32		
600	176.35	18.54	8.49	6.29	65.13	82.27	888.50*	137.29		
1000	142.14 <sup>†</sup>	22.02	6.81	1.62	31.27	6.05	742.06 <sup>†</sup>	150.78		
2000	162.72	28.07	7.70	1.73	41.40	24.09	869.55*	118.60		
3000	143.78 <sup>†</sup>	15.32	7.24	1.52	32.49	4.40	774.95 <sup>†</sup>	111.93		

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

Table 13-12. Final Necropsy Absolute Organ Weight - Male

Dose(ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>Absolute Organ Weight(g)</b>										
	Kidney		Testis		Brain		Spleen		Liver	
Control	6.30	1.09	3.55	0.53	2.38	0.13	1.66	0.57	24.52	5.40
600	5.88	0.77	3.41	0.90	2.35	0.11	2.28	2.48	24.39	3.65
1000	7.25	2.29	3.76	0.50	2.32	0.12	1.39	0.25	27.05	8.59
2000	6.51	1.37	3.21	0.94	2.35	0.14	1.45	0.47	26.29	6.32
3000	6.61	1.50	3.62	0.82	2.37	0.09	1.53	0.62	25.71	3.67
<b>Organ-to-Body Weight(%)</b>										
	Kidney		Testis		Brain		Spleen		Liver	
Control	0.787	0.172	0.441	0.082	0.299	0.058	0.209	0.085	3.01	0.54
600	0.784	0.146	0.449	0.115	0.313	0.043	0.312	0.348	3.26	0.71
1000	0.925	0.279	0.481	0.082	0.298	0.044	0.178	0.044	3.52	1.58
2000	0.835	0.183	0.404	0.106	0.305	0.050	0.189	0.076	3.37	0.81
3000	0.811	0.212	0.445	0.128	0.291	0.045	0.193	0.109	3.13	0.51
<b>Organ-to-Brain Weight(%)</b>										
	Kidney		Testis		Spleen		Liver			
Control	265.10	45.68	149.02	20.43	69.69	23.01	1034.23	241.12		
600	250.45	31.78	145.24	38.37	95.67	100.97	1038.22	154.11		
1000	310.08	85.06	161.73	17.58	59.56	9.61	1161.87	356.07		
2000	276.66	56.33	136.62	41.06	61.20	17.44	1115.20	259.13		
3000	278.88	62.06	152.15	30.95	64.59	26.16	1084.05	149.46		

Table 13-13. Final Necropsy Absolute Organ Weight - Female

Dose(ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Absolute Organ Weight(g)										
	Kidney		Ovary		Brain		Spleen		Liver	
Control	3.94	0.69	0.147	0.060	2.05	0.12	1.23	0.83	18.70	4.74
600	3.97	0.55	0.284*	0.301	2.03	0.11	0.86	0.23	19.59	3.32
1000	3.82	0.75	0.162	0.067	2.04	0.10	1.57	1.85	18.42	5.50
2000	3.83	0.75	0.452	0.872	2.11	0.12	1.60	1.85	19.18	5.51
3000	3.60	0.54	0.185	0.095	2.05	0.10	0.88	0.38	16.60	4.57
Organ-to-Body Weight(%)										
	Kidney		Ovary		Brain		Spleen		Liver	
Control	0.072	0.215	0.0289	0.0129	0.404	0.108	0.228	0.149	3.55	0.80
600	0.785	0.241	0.0513*	0.0475	0.399	0.105	0.169	.065	3.78	0.83
1000	0.797	0.269	0.0321	0.0104	0.428	0.124	0.325	0.398	3.63	0.74
2000	0.780	0.134	0.0869	0.1482	0.436	0.084	0.321	0.340	3.84	0.85
3000	0.851	0.203	0.0429*	0.0223	0.491	0.121	0.201	0.069	3.78	0.71
Organ-to-Brain Weight(%)										
	Kidney		Ovary		Spleen		Liver		\	
Control	192.50	34.16	7.20	2.95	59.22	37.43	911.91	233.91		
600	196.60	31.31	13.75*	13.78	42.44	10.71	971.33	186.44		
1000	188.17	43.62	7.95	3.25	77.36	93.72	908.31	288.58		
2000	182.18	34.83	22.45	44.77	75.09	83.83	910.64	256.85		
3000	175.54	25.88	9.03	4.55	42.67	17.07	807.97	216.96		

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

조직병리검사 결과, 약제 투여의 독성학적 영향에 따른 종양성 또는 비종양성 병변이 관찰되지 않았다.

관찰된 임상병리검사 결과를 토대로, 빈혈에 대한 장기인 간, 비장, 골수를 표적장기로 유추하고 정밀검사를 하였다. 골수검사에서 대조군 대비 골수 내 변화

는 관찰되지 않았으며, 간과 비장에서 적혈구생성을 뜻하는 골수외조혈이 관찰되었으나 스트레스나 질병에 따른 변화 범위 내의 결과로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

## ○ 결론

랫드에 대한 2년 만성/발암성 병합시험 결과, 수컷 3000 ppm에서 체중 감소, 2000 ppm 이상에서 HCT, HGB, MCV, MCH 수치 감소가 관찰되었으며, 암컷 1000 ppm 이상에서 체중 및 사료섭취량 감소, HCT, HGB, MCV, MCH 수치 감소가 관찰되었다. 따라서, 약제의 무해용량(NOAEL)은 수컷 1000 ppm (40.0 mg/kg bw/day), 암컷 600 ppm (36.4 mg/kg bw/day)으로 판단되며, 발암성은 없는 것으로 판단된다.

Table 13-14. Summary of dose received in chronic/carcinogenicity study for rats

Parameter	Dietary concentration level (ppm)							
	Male				Female			
Daily intake (mg/kg bw/day)				123.5 113.5			152.7	124.7 175.6

Table 13-15. Summary of toxic effect in chronic/carcinogenicity study for rats

Dose group (ppm)	Male	Female
	■ 체중 감소	
2000 이상	■ HCT, HGB, MCV, MCH 감소	■ 체중 감소 ■ 사료섭취량 감소 ■ HCT, HGB, MCV, MCH 감소
1000 이상	독성소견 없음	독성 소견 없음
이하		

## 나) 18개월 발암성시험 (마우스)

### ○ 서론

마우스(CD-1)를 이용한 18개월 발암성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA OPPTS 870.4200

### ○ 방법

약제 0, 300, 600, 1000 및 2000 ppm 용량을 사료에 혼합하여 군당 암수 각각 50마리에 78주 동안 경구투여한 후 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 사료섭취량, 혈액검사, 혈액생화학 검사, 부검소견, 장기무게, 조직병리검사, 상세관찰, 종괴촉진

### ○ 결과

사망률 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

78주 암컷 투여군에서 용량의존적으로 사망률이 증가하였으나, 대조군의 생존율이 비정상적으로 높아 발생된 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

Table 13-16. Survival (%) of Rats for 52 and 78 Weeks

Dose (ppm)	% Surviving			
	Male		Female	
	Week 52	Week 78	Week 52	Week 78
0	82	44	96	84
300	76	34	88	64
600	80	48	94	64
1000	84	44	88	62
2000	76	30	84	50

임상증상 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

피부염 증상이 가장 많이 발생되었으나, 용량상관성이 없어 우발적으로 발생된 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

체중변화 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

수컷 투여군에서 체중감소가 관찰되었으나 용량의존성이 없어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

Table 13-17. Group Mean Body Weight(g) for Male

Dose (ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
	Day 1		Day 8		Day 15		Day 29		Day 64	
0	28.68	1.80	30.59	1.79	31.43	1.80	32.79	1.84	34.70	2.20
300	28.29	2.35	30.16	2.27	30.65	2.43	32.22	2.54	33.30 <sup>†</sup>	2.76
600	28.73	2.04	30.32	1.80	30.83	1.57	32.68	1.61	34.12	1.90
1000	27.57*	1.78	29.73	1.81	30.50*	2.02	31.92*	1.98	33.26 <sup>†</sup>	2.00
2000	28.54	1.67	29.48*	1.80	29.83 <sup>†</sup>	2.10	31.42 <sup>†</sup>	1.91	33.63	2.21
	Day 120		Day 176		Day 260		Day 400		Day 540	
0	35.96	2.68	37.41	3.15	38.41	3.49	39.76	4.69	40.14	4.71
300	34.76	2.75	35.17 <sup>†</sup>	3.43	35.50 <sup>†</sup>	4.28	37.46*	3.57	37.41*	3.52
600	35.77	2.77	36.96	2.90	37.17	2.77	38.57	3.21	36.90 <sup>†</sup>	3.73
1000	35.21	2.56	36.47	2.80	36.87	3.31	38.12	4.22	36.91 <sup>†</sup>	4.26
2000	34.48*	2.56	35.52*	3.11	36.00 <sup>†</sup>	3.15	36.76 <sup>†</sup>	3.81	36.95 <sup>†</sup>	3.20

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

Table 13-18. Group Mean Body Weight(g) for Female

Dose (ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
	Day 1		Day 8		Day 15		Day 29		Day 64	
0	21.50	1.20	22.87	1.45	24.28	1.71	25.72	1.79	28.16	2.14
300	21.70	1.55	23.60	1.28	24.41	1.53	25.84	2.09	29.04	1.85
600	21.57	1.33	22.92	1.46	24.05	1.45	25.03	1.63	27.71	1.97
1000	20.97	2.08	22.69	1.54	23.57	2.01	25.52	1.74	27.56	2.10
2000	21.09	2.06	22.34	1.69	23.31*	1.75	25.35	1.73	27.71	1.97
Day 120		Day 176		Day 260		Day 400		Day 540		
0	30.62	2.60	32.04	2.85	33.04	3.04	34.68	3.64	34.14	3.15
300	30.80	2.68	32.60	3.30	33.58	4.34	35.65	6.19	37.21*	6.02
600	30.53	2.54	31.90	3.51	33.30	2.89	34.53	3.38	34.37	3.96
1000	30.49	2.82	32.17	2.91	32.98	3.36	34.93	4.17	34.69	3.76
2000	29.94	2.60	31.74	2.57	32.34	3.10	33.30	4.33	35.01	5.31

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

사료섭취량 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

Table 13-19. Group Mean Food Consumption(g/day) for Male

Dose (ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
	Day 8		Day 15		Day 22		Day 29		Day 64	
0	6.23	0.97	6.74	1.17	6.34	1.08	6.09	1.00	5.88	0.89
300	6.31	1.13	6.34	0.89	4.14	0.92	6.06	1.08	5.98	1.08
600	6.40	1.04	6.24	1.03	5.97	0.85	6.03	0.92	6.17	1.34
1000	6.28	1.13	6.36	0.98	6.36	1.08	6.43	1.01	6.24	1.25
2000	6.68	1.23	6.33	1.23	6.16	1.08	6.27	1.03	6.42 <sup>†</sup>	1.03
Day 92		Day 183		Day 267		Day 407		Day 540		
0	5.77	0.84	5.84	0.82	5.60	0.96	5.28	0.71	5.42	0.67
300	5.86	1.20	5.65	1.03	5.40	0.76	5.16	0.74	5.40	0.76
600	5.90	1.10	5.80	0.97	5.76	0.62	5.74	0.82	5.25	0.82
1000	6.34*	1.38	5.59	1.24	5.67	0.76	5.60	0.91	5.50	1.23
2000	6.49 <sup>†</sup>	1.21	6.41*	0.96	5.87	0.98	5.56	1.00	5.44	0.84

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

Table 13-20. Group Mean Food Consumption(g/day) for Female

Dose (ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
	Day 8		Day 15		Day 22		Day 29		Day 64	
0	6.05	1.01	6.74	1.53	6.41	1.12	6.49	1.00	6.77	1.59
300	6.05	1.09	6.57	1.16	6.65	1.20	7.05*	1.51	7.10	1.31
600	5.97	1.00	6.27	1.18	6.41	1.20	6.91	1.37	6.80	1.55
1000	6.22	1.11	6.28	1.12	6.66	0.96	6.70	1.04	6.95	1.43
2000	6.49	1.25	6.87	1.24	6.77	0.93	6.99*	1.23	7.29	1.49
	Day 92		Day 183		Day 267		Day 407		Day 540	
0	6.91	1.57	6.70	1.20	6.20	1.23	5.91	1.02	5.84	0.98
300	7.33	1.55	6.67	1.07	6.24	1.40	6.03	1.12	5.85	1.19
600	7.21	1.94	6.22	1.31	5.96	0.95	5.93	0.92	5.97	1.10
1000	7.01	1.55	6.49	1.21	6.01	0.79	6.07	1.10	5.61	1.33
2000	7.53	1.84	6.32	1.12	6.32	1.38	5.77	0.93	5.81	1.02

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

혈액검사 결과, 빈혈지표들의 감소가 관찰되었다. 1000 ppm 이상의 수컷에서 HGB, HCT, MCV, MCH 수치가 감소하였다. 1000 ppm 이상의 암컷에서 MCV, HCT, HGB 수치가 감소하였으며, 2000 ppm 암컷에서 MCH 수치가 감소하였다. 600 ppm 이하의 암수에서 나타난 HCT과 HGB의 감소는 용량상관성이 없어 약제 투여의 독성학적 영향이 아닌 것으로 판단하였다.

Table 13-21. MCH, MCV, HCT and HGB Value (%) - male

MCH				
ppm	Days			
	93	184	366	546
300	-0.3	-5.0	-3.8	-0.9
600	-4.3	-3.1	-3.0	-2.0
1000	-9.5 <sup>†</sup>	-8.2 <sup>†</sup>	-7.7*	-5.6*
2000	-21.2 <sup>†</sup>	-18.4 <sup>†</sup>	-16.0 <sup>†</sup>	-8.9*
MCV				
ppm	Days			
	93	184	366	546
300	-2.9	-5.2*	-4.9	-1.2
600	-3.8	-4.0	-3.1	-1.1
1000	-8.3 <sup>†</sup>	-8.2 <sup>†</sup>	-7.6 <sup>†</sup>	-5.0*
2000	-17.1 <sup>†</sup>	-16.2 <sup>†</sup>	-14.6 <sup>†</sup>	-6.9
HCT				
ppm	Days			
	93	184	366	546
300	-6.6	-7.4*	-13.6	-12.2*
600	-6.2	-5.5	-8.9	-5.5
1000	-9.8 <sup>†</sup>	-10.5 <sup>†</sup>	-13.8 <sup>†</sup>	-10.3*
2000	-14.7 <sup>†</sup>	-17.1 <sup>†</sup>	-16.9 <sup>†</sup>	-16.3 <sup>†</sup>
HGB				
ppm	Days			
	93	184	366	546
300	-7.0*	-7.3*	-12.4 <sup>†</sup>	-11.7*
600	-6.8*	-4.8	-8.9	-6.6
1000	-11.2 <sup>†</sup>	-10.5 <sup>†</sup>	-14.0 <sup>†</sup>	-10.9*
2000	-19.0 <sup>†</sup>	-19.6 <sup>†</sup>	-18.2 <sup>†</sup>	-17.8 <sup>†</sup>

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

Table 13-22. MCH, MCV, HCT and HGB Value (%) - female

MCH				
ppm	Days			
	93	184	366	546
300	0.7	2.2	-0.2	1.7
600	-2.5	-0.1	-6.1*	0.4
1000	-3.4	-2.2	-3.5	-3.6
2000	-6.8 <sup>†</sup>	-8.7 <sup>†</sup>	-9.8 <sup>†</sup>	-8.6*
MCV				
ppm	Days			
	93	184	366	546
300	-0.3	0.3	-0.2	1.0
600	-2.5	-1.8	-3.6	0.2
1000	-3.0	-3.8 <sup>†</sup>	-3.4	-4.8*
2000	-6.7 <sup>†</sup>	-7.6 <sup>†</sup>	-7.6 <sup>†</sup>	-7.6*
HCT				
ppm	Days			
	93	184	366	546
300	-2.6	-4.3	-6.6	-9.5
600	-5.8*	-9.3*	-8.4	-21.0*
1000	-7.1 <sup>†</sup>	-4.6	-10.0	-10.3*
2000	-10.4 <sup>†</sup>	-6.2	-12.8*	-21.1 <sup>†</sup>
HGB				
ppm	Days			
	93	184	366	546
300	-1.8	-2.6	-6.7	-9.3
600	-5.9*	-8.0*	-10.8	-21.2*
1000	-7.6*	-3.2	-10.0	-9.1*
2000	-10.6 <sup>†</sup>	-7.3*	-14.8 <sup>†</sup>	-21.9 <sup>†</sup>

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

부검소견 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

관찰된 소견들은 CD-1 마우스 장기독성시험에서 자연발생할 수 있는 것들로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

장기무게 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

수컷은 체중대비/뇌대비 간 상대무게가 증가하는 경향이 있었으나, 용량의존성이 없었다.

Table 13-23. Final Necropsy Absolute Organ Weight - Male

Dose(ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Absolute Organ Weight(g)										
	Kidney		Testis		Brain		Spleen		Liver	
Control	0.857	0.132	0.224	0.029	0.502	0.016	0.094	0.024	2.07	0.14
300	0.880	0.135	0.207	0.028	0.496	0.037	0.116	0.048	2.17	0.34
600	0.922	0.190	0.196	0.036	0.517	0.025	0.148	0.106	2.54	1.14
1000	0.870	0.086	0.222	0.041	0.531	0.028	0.114	0.034	2.34*	0.22
2000	0.836	0.136	0.206	0.038	0.507	0.030	0.129	0.077	2.40	0.44
Organ-to-Body Weight(%)										
	Kidney		Testis		Brain		Spleen		Liver	
Control	2.22	0.31	0.581	0.066	1.31	0.08	0.244	0.066	5.38	0.37
300	0.50	0.35	0.590	0.077	1.41	0.10	0.341	0.192	6.17*	0.84
600	2.48	0.43	0.533	0.112	1.40	0.14	0.410	0.308	6.92	3.08
1000	2.33	0.31	0.599	0.141	1.42	0.13	0.306	0.104	6.25 <sup>†</sup>	0.69
2000	2.22	0.18	0.552	0.106	1.37	0.17	0.356	0.257	6.40*	0.93
Organ-to-Brain Weight(%)										
	Kidney		Testis		Spleen		Liver			
Control	171.15	28.93	44.78	6.99	18.62	4.72	413.33	36.63		
300	177.23	23.17	41.80	5.26	23.84	12.09	437.92	60.55		
600	179.54	42.51	38.03	7.58	29.17	21.75	497.45	241.27		
1000	164.08	18.18	41.82	7.95	21.34	6.05	440.67	46.26		
2000	165.08	26.40	40.60	7.48	25.44	15.86	471.80 <sup>†</sup>	69.51		

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

Table 13-24. Final Necropsy Absolute Organ Weight - Female

Dose(ppm)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Absolute Organ Weight(g)										
	Kidney		Ovary		Brain		Spleen		Liver	
Control	0.550	0.040	0.044	0.020	0.524	0.029	0.205	0.326	1.96	0.23
300	0.632	0.141	0.103	0.120	0.509	0.027	0.174	0.174	2.18	0.37
600	0.554	0.067	0.334	0.618	0.517	0.033	0.137	0.137	1.98	0.40
1000	0.569	0.080	0.038	0.018	0.502	0.032	0.131	0.131	2.03	0.26
2000	0.567	0.119	0.181	0.259	0.515	0.034	0.160	0.160	2.18	0.63
Organ-to-Body Weight(%)										
	Kidney		Ovary		Brain		Spleen		Liver	
Control	1.61	0.23	0.128	0.055	1.53	0.13	0.668	1.188	5.77	1.10
300	1.68	0.32	0.264	0.305	1.38	0.29	0.460	0.172	5.79	0.90
600	1.62	0.21	0.924	1.648	1.52	0.06	0.399	0.148	5.79	1.06
1000	1.64	0.17	0.107	0.042	1.46	0.16	0.379	0.214	5.89	0.70
2000	1.72	0.30	0.538	0.754	1.57	0.15	0.492	0.272	6.69	1.99
Organ-to-Brain Weight(%)										
	Kidney		Ovary		Spleen		Liver			
Control	105.09	8.30	8.49	3.86	39.47	62.80	374.67	43.29		
300	124.58	28.93	20.49	24.39	34.46	13.99	429.54	75.33		
600	107.17	12.20	61.93	112.08	26.33	9.70	381.89	66.73		
1000	113.70	17.56	7.57	3.47	26.30	15.81	405.99	53.44		
2000	109.60	17.69	36.98	54.89	31.16	16.12	422.79	114.05		

\* Statistically Significant at  $p \leq 0.05$ .

† Statistically Significant at  $p \leq 0.01$ .

조직병리검사 결과, 약제 투여의 독성학적 영향에 따른 종양성 또는 비종양성 병변이 관찰되지 않았다.

투여군에서 관찰된 신장과 부신 내 아밀로이드 침착은 CD-1 마우스의 노화에 따른 변화로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다. 수컷

투여군에서 머리와 얼굴부위에서 피부궤양이 발생하였으나 투여된 마우스에서 흔하게 발생하는 소견으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향이 아닌 것으로 판단하였다.

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

## ○ 결론

마우스에 대한 18개월 발암성시험 결과, 1000 ppm 이상의 암수에서 HGB, HCT, MCV, MCH 감소가 관찰되었다. 따라서, 약제의 무해용량 (NOAEL)은 암수 쟁 모두 600 ppm (수컷 93.9 mg/kg bw/day, 암컷 116.9 mg/kg bw/day)으로 판단되며 발암성은 없는 것으로 판단된다.

Table 13-25. Summary of dose received in carcinogenicity study for mice

Parameter	Dietary concentration level (ppm)							
	Male				Female			
Daily intake (mg/kg bw/day)			160.5	337.6 177.4		116.9	198.0 139.0	407.1 330.4

Table 13-26. Summary of toxic effect in carcinogenic study for mice

Dose group (ppm)	Male	Female
2000	■ HGB, HCT, MCV, MCH 감소	■ MCH 감소
1000 이상		■ HCT, HGB, MCV 감소
	독성소견 없음	

## 14) 번식독성시험

ADI 설정 근거

### ○ 서론

랫드(SD)를 이용한 2세대 번식독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA 83-4

### ○ 방법

약제 0, 200, 500, 및 700 ppm 용량을 사료에 혼합하여 F0와 F1세대의 군당 암수 각각 30마리에 경구투여한 후 관찰하였다.

※ F1 700 ppm - 암수 각각 19마리 설정 (낮은 생존율)

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 사료섭취량, 번식지표, 성주기, 혈액검사, 부검소견, 정자검사, 장기무게, 조직병리검사, 새끼의 임상증상, 새끼의 체중변화

### ○ 결과

사망률 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

F1세대 700 ppm 암컷 2마리가 교미직전과 임신 20일에 각각 사망하였으나 부검 결과 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 나타났다.

임상증상 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

보행장해가 1마리, 각막혼탁이 2마리에서 관찰되었으나 일시적으로 발생하거나 용량상관성이 없어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

F0세대 체중변화 결과, 암컷 500 ppm 이상에서 임신 20일에 체중 감소가, 임신 0-20일에 증체량 감소가 관찰되었다.

F0세대 암컷 200 ppm에서 수유기에 체중 감소가 관찰되었으나, 용량상관성이 없으며 수유 스트레스에 기인한 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

F1세대 체중변화 결과, 수컷 500 ppm 이상에서 교미 전에 증체량 감소가 관찰되었다. 암컷 500 ppm 이상에서 임신 20일에 체중 감소가, 임신 0-20일에 증체량 감소가 관찰되었다.

F1세대 수컷 500 ppm 이상에서 교미 및 이후 기간에 체중감소가 관찰되었으나, litter phase의 새끼체중 감소와 연관이 있는 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다. F1세대 암컷 500 ppm에서 수유기에 체중 감소가 관찰되었으나, 용량 상관성이 없으며 수유 스트레스에 기인한 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

Table 14-1. Body weight changes - F0 generation males (pre-mating)

Week	0 ppm	200 ppm	500 ppm	700 ppm
-1	0.0	0.1	0.0	0.1
0	0.0	-1.5	-1.6	-0.9
1	0.0	-1.7	-2.2	-1.0
2	0.0	-1.6	-2.2	-0.4
3	0.0	-0.7	-2.1	-0.4
4	0.0	-0.6	-1.6	0.0
5	0.0	-0.8	-1.6	-0.2
6	0.0	-0.1	-1.4	0.8
7	0.0	-0.2	-2.1	0.2
8	0.0	-0.1	-2.5	0.9
9	0.0	-0.1	-2.7	1.3
10	0.0	-0.5	-2.7	1.1
11	0.0	0.0	-3.1	0.9
12	0.0	0.2	-2.5	1.4
13	0.0	-0.1	-2.6	1.0
14	0.0	0.1	-2.8	0.5

G1, G2, G3, G4 = 30 animals / group

Table 14-2. Body weight changes - F0 generation males (mating and post-mating)

Week	0 ppm	200 ppm	500 ppm	700 ppm
15	0.0	0.1	-2.7	0.8
16	0.0	0.3	-2.8	1.4
17	0.0	0.7	-2.8	1.5
18	0.0	0.8	-2.6	1.5
19	0.0	0.6	-3.1	1.2
20	0.0	0.5	-3.4	0.7

G1, G2, G3, G4 = 30 animals / group

Table 14-3. Body weight changes - F0 generation females (pre-mating)

Week	0 ppm	200 ppm	500 ppm	700 ppm
-1	0.0	-0.1	-0.1	0.1
0	0.0	-1.9	-1.0	-1.7
1	0.0	-2.1	-0.7	-1.6
2	0.0	-2.7	-0.5	-3.3
3	0.0	-3.5	-1.1	-2.8
4	0.0	-3.9	-1.2	-2.6
5	0.0	-3.5	-0.9	-2.2
6	0.0	-3.9	-0.4	-2.8
7	0.0	-3.8	-0.7	-2.5
8	0.0	-3.3	-1.0	-2.2
9	0.0	-3.2	-1.7	-3.2
10	0.0	-3.6	-1.1	-4.6
11	0.0	-3.4	-1.4	-3.7
12	0.0	-3.1	-1.3	-3.1
13	0.0	-2.5	-1.2	-2.4
14	0.0	-2.6	-1.4	-3.3

G1, G2, G3, G4 = 30 animals / group

Table 14-4. Body weight changes - F1 generation males (pre-mating)

Week	0 ppm	200 ppm	500 ppm	700 ppm
24	0.0	-3.6	-14.6	-19.3
25	0.0	-3.6	-13.3	-18.7
26	0.0	-3.2	-12.4	-17.3
27	0.0	-1.8	-11.8	-16.4
28	0.0	-1.5	-11.9	-16.3
29	0.0	-1.7	-11.5	-16.5
30	0.0	-2.1	-12.4	-16.7
31	0.0	-1.6	-12.0	-16.4
32	0.0	-1.6	-11.9	-15.7
33	0.0	-1.9	-11.6	-15.2
34	0.0	-1.6	-11.7	-16.0
35	0.0	-2.0	-11.6	-15.9
36	0.0	-1.7	-11.7	-15.4
37	0.0	-1.9	-11.6	-15.7
38	0.0	-2.0	-11.6	-15.5

G1, G2, G3 = 30 animals / group, G4 - 19 animals

Table 14-5. Body weight changes - F1 generation males (mating and post-mating)

Week	0 ppm	200 ppm	500 ppm	700 ppm
39	0.0	-2.4	-11.9	-14.9
40	0.0	-2.7	-11.9	-14.4
41	0.0	-2.4	-12.0	-14.7
42	0.0	-2.7	-12.4	-15.6
43	0.0	-2.6	-12.6	-15.6
44	0.0	-2.3	-11.6	-15.3

G1, G2, G3 = 30 animals / group, G4 - 19 animals

Table 14-6. Body weight changes - F1 generation females (pre-mating)

Week	0 ppm	200 ppm	500 ppm	700 ppm
24	0.0	-4.7	-11.3	-8.8
25	0.0	-5.0	-9.1	-8.0
26	0.0	-4.8	-10.2	-8.2
27	0.0	-5.4	-10.0	-8.0
28	0.0	-4.7	-10.0	-7.8
29	0.0	-5.2	-10.3	-8.0
30	0.0	-5.2	-9.9	-8.4
31	0.0	-4.2	-10.1	-8.2
32	0.0	-4.6	-9.7	-7.7
33	0.0	-4.2	-9.6	-6.6
34	0.0	-4.1	-10.3	-7.9
35	0.0	-4.6	-10.6	-8.7
36	0.0	-3.7	-10.0	-7.7
37	0.0	-4.4	-11.0	-7.8
38	0.0	-3.7	-10.8	-7.5

G1, G2, G3 = 30 animals / group, G4 - 19 animals

F0세대 사료섭취량 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

수컷 500 ppm 이상에서 사료섭취량 감소가 첫 투여 후 2주 동안 관찰되었으나, 기호성 감소에 따른 발생으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

F1세대 사료섭취량 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

500 ppm 교미전에 모든 용량군에서 사료섭취량 증가가 관찰되었으나, 용량상 관성이 없어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

F1세대 임신율은 용량증가 순으로 82.8, 75.0, 72.2 %으로 산출되었으며, 대조군 96.3 %와 비교하여 감소가 관찰되었다. 임신율은 배경데이터 (71.4-100.0 %) 이내 범위에서 변화하였으나, 500 ppm 이상에서 나타난 임신율 감소는 사산자 수 감소와 임신기간 증가와 일치하는 결과를 나타니어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다.

이외 변식지표 결과, F0 및 F1세대에서 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

\* Pharmaco LSR Inc. Recent Historical Control date in CD rats

Table 14-7. Mating, Pregnancy and Fertility Rates, F0 Generation

Group	No. Animal		Mating				Pregnancy		Fertility	
			F		M		F		M	
ppm	F	M	Mated/Total		Mated/Total		Preg./Mated		Impreg./Mated	
			No	%	No	%	No	%	No	%
0	30	30	29/30	96.7	27/30	90.0	28/29	96.6	26/27	96.3
200	30	30	30/30	100.0	24/30	80.0	27/30	90.0	23/24	95.8
500	30	30	28/30	93.3	24/30	80.0	25/28	89.3	22/24	91.7
700	30	30	29/30	96.7	29/30	96.7	27/29	93.1	27/29	93.1

Table 14-8. Mating, Pregnancy and Fertility Rates, F1 Generation

Group	No. Animal		Mating				Pregnancy		Fertility	
			F		M		F		M	
ppm	F	M	Mated/Total		Mated/Total		Preg./Mated		Impreg./Mated	
			No	%	No	%	No	%	No	%
0	30	30	27/30	90.0	25/30	83.3	26/27	96.3	24/25	96.0
200	30	30	29/30	96.7	23/30	76.7	24/29	82.8	20/23	87.0
500	29	30	28/29	96.6	27/30	90.0	21/28	75.0	20/27	74.1
700	18	19	18/18	100.0	17.19	89.5	13/18	72.2	12/17	70.6

F0세대의 임신기간은 500 ppm 이상에서 증가하였으며, 기간은 용량증가 순으로 22.6일과 22.9일, 대조군은 22.2일로 나타났다.

F1세대의 임신기간은 500 ppm에서 증가하였으며, 기간은 22.8일로 대조군은 22.2일로 나타났다.

F0세대의 산자수(litter size)는 500 ppm 이상에서 감소하였으며, 용량증가 순으로 8.4 pups와 3.5 pups로, 대조군은 12.6 pups로 나타났다. 동 용량들에서 평균 사산자의 수는 증가하였다.

F1세대의 산자수(litter size)는 500 ppm 이상에서 증가하였으며, 용량증가 순으로 7.1 pups와 5.2 pups로, 대조군은 12.2 pups로 나타났다. 동 용량들에서 평균 사산자의 수는 증가하였다.

Table 14-9. Litter Data - F0 Generation

Gestation length (days)	Total pups	Day 0			Day 4			Day 7			Day 14			Day 0			
		alive			alive (Pre-cull)			alive (post-cull)			alive			alive			
		M	F	T	%	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T
<b>Group 1 - 0 ppm</b>																	
mean	22.2	12.9	6.3	6.3	12.6	0.3	6.0	6.1	12.1	4.1	3.9	8.0	4.1	3.9	8.0	4.0	3.8
SD	0.5	2.3	1.8	2.5	2.1	0.5	1.7	2.4	1.9	0.7	0.7	0.7	0.0	1.0	0.7	0.9	0.9
N	24	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
<b>Group 2 - 200 ppm</b>																	
mean	22.3	12.4	6.0	6.1	12.2	0.2	5.9	6.2	12.1	3.9	3.9	7.8	3.9	3.9	7.8	3.8	3.8
SD	0.5	2.6	1.9	1.8	2.5	0.6	1.9	1.8	2.5	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.7	0.6	0.8
N	25	27	25	25	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
<b>Group 3 - 500 ppm</b>																	
*	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*
mean	22.6	9.5	4.0	4.1	8.4	1.0	3.9	4.0	7.9	3.1	3.2	6.4	3.3	3.3	6.6	3.2	3.3
SD	0.5	4.2	2.6	2.5	4.3	1.6	2.4	2.4	3.8	1.5	1.5	2.3	1.3	1.5	2.0	1.2	1.6
N	18	22	21	21	22	22	21	21	21	21	21	21	20	20	20	20	20
<b>Group 4 - 700 ppm</b>																	
**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	*	**	**	**	**
mean	22.9	4.4	1.3	1.9	3.5	0.9	1.9	2.1	4.0	1.9	1.9	3.8	1.9	1.9	3.8	1.9	1.9
SD	0.5	3.1	1.3	2.1	3.1	1.2	1.1	2.2	2.8	1.1	1.8	2.4	1.1	1.8	2.4	1.1	1.8
N	14	14	13	13	14	14	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

\* P value &lt; 0.05, \*\* P value &lt; 0.01

Table 14-10. Litter Data - F1 Generation

Gestation length (days)	Total pups	Day 0			Day 4			Day 7			Day 14			Day 0			
		alive			dead			alive (Pre-cull)			alive (post-cull)			alive			
		M	F	T	%	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T
Group 1 - 0 ppm																	
mean	22.2	12.5	6.2	6.0	12.2	0.3	5.6	5.6	11.2	3.7	7.4	3.6	3.7	7.3	3.6	7.4	3.6
SD	0.4	2.8	2.2	2.1	2.8	0.5	2.4	2.3	3.5	1.0	0.9	1.7	1.1	0.9	1.8	1.0	0.7
N	24	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	25	25	25
Group 2 - 200 ppm																	
mean	22.3	12.4	6.7	5.4	12.0	0.3	6.5	5.3	11.8	4.1	3.8	7.8	4.0	3.7	7.8	4.0	3.7
SD	0.5	2.8	1.9	1.7	2.7	0.5	1.8	1.8	2.8	0.4	0.7	0.5	0.5	0.7	0.5	0.7	0.6
N	23	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Group 3 - 500 ppm																	
mean	22.8	7.9	3.2	4.0	7.1	0.8	3.2	3.2	6.4	2.6	2.8	5.4	2.8	2.9	5.7	2.9	2.9
SD	0.6	3.3	2.7	2.1	3.7	0.9	2.7	2.1	3.8	1.9	1.6	2.6	1.8	1.4	2.2	1.7	1.4
N	13	20	19	19	20	20	18	18	18	18	18	18	16	16	15	15	15
Group 4 - 700 ppm																	
mean	22.6	5.6	2.7	2.5	5.2	0.5	3.1	2.6	5.8	3.1	2.4	5.5	3.0	2.0	5.0	2.8	1.9
SD	0.5	2.8	2.1	3.4	1.0	1.0	1.4	2.2	2.3	1.4	1.7	1.8	1.3	1.9	1.0	1.6	1.8
N	9	11	11	11	11	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

M : male, F: female

\* P value &lt; 0.05, \*\* P value &lt; 0.01

F0세대 암컷 700 ppm에서 한배새끼의 생존율이 감소하였다. 대조군의 한배새끼는 수유 21일까지 모두 생존하였으나, 700 ppm에서는 14마리 중 10마리 만이 생존하여 생존율 71.4 %를 나타내었다. F1-F2세대에서 500 ppm 이상에서 한胎 새끼의 생존율이 감소하였다. 생존율은 대조군에서 25/26로 96.2 %를 나타내었으며, 500 ppm에서 15/20로 75.0 %, 700 ppm에서 8/11로 72.7 %를 나타내었다.

새끼의 체중변화 결과, F1 및 F2세대 500 ppm 이상에서 수유기 체중이 감소하였다. F1 새끼는 500 ppm에서 14.4-20.6 %, 700 ppm에서 19.4-26.9 %가 감소하였다. F2 새끼는 500 ppm에서 22.2-31.5 %, 700 ppm에서 19.7-36.4 % 감소하였다.

Table 14-11. Pup weights during lactation F0 generation - F1 litters

	Day0	Day4 (pre)	Day4 (post)	Day7	Day14	Day21
Group 1 - 0 ppm						
mean	6.2	9.7	9.7	15.6	31.0	48.3
SD	0.5	1.2	1.1	1.9	3.9	6.2
N	28	28	28	28	28	28
Group 2 - 200 ppm						
mean	6.0	9.6	9.6	15.3	30.8	47.2
SD	0.6	1.4	1.4	2.1	3.1	5.2
N	27	27	27	27	27	27
Group 3 - 500 ppm						
	**	**	**	**	**	**
mean	5.0	7.7	7.7	12.4	26.4	40.9
SD	0.7	1.7	1.7	2.7	5.3	7.0
N	21	21	21	20	20	20
Group 4 - 700 ppm						
	**	**	**	**	**	**
mean	5.0	7.6	7.7	11.4	22.7	37.6
SD	0.3	1.2	1.3	2.7	5.5	8.3
N	11	10	10	10	10	10

\* P value < 0.05, \*\* P value < 0.01

Table 14-12. Pup weights during lactation F1 generation - F2 litters

	Day0	Day4 (pre)	Day4 (post)	Day7	Day14	Day21
Group 1 - 0 ppm						
mean	6.1	9.2	9.2	14.3	30.5	47.2
SD	0.5	1.4	1.5	2.4	3.0	5.3
N	26	26	26	26	25	25
Group 2 - 200 ppm						
mean	5.7	8.7	8.8	13.7	29.3	45.1
SD	0.4	1.1	1.1	1.5	2.6	4.4
N	24	24	24	24	24	24
Group 3 - 500 ppm						
	**	**	**	**	**	**
mean	4.7	6.3	6.3	10.2	23.2	36.7
SD	0.5	1.6	1.6	2.8	4.4	6.5
N	20	18	18	16	15	15
Group 4 - 700 ppm						
	**	**	**	**	**	**
mean	4.9	6.6	6.6	9.1	20.2	33.4
SD	0.4	1.1	1.2	2.2	5.4	7.4
N	10	8	8	8	8	8

새끼의 생존율 결과, 500 ppm 이상에서 감소하는 경향을 나타냈다. F0-F1에서 대조군의 수유기 4일까지의 생존율은 96.0 %이었으며, 500 ppm과 700 ppm에서 각각 89.7와 81.6 %로 나타났다. F1-F2에서 대조군의 수유기 4일까지의 생존율은 92.1 %이었으며, 500 ppm과 700 ppm에서 각각 81.6와 80.7 %로 나타났다.

F0-F1에서 대조군의 수유기 21일까지의 생존율은 100 %이었으며, 500 ppm과 700 ppm에서 각각 91.0와 71.4 %로 나타났다. F1-F2에서 대조군의 수유기 21일까지의 생존율은 96.2 %이었으며, 500 ppm과 700 ppm에서 각각 75.0와 72.7 %로 나타났다.

Table 14-13. Pup and litter survival F0 generation - F1 litter

Group	Pup survival indices Lactation days				Litter survival index	
	Day 0-4		Day 4-21			
	No. <sup>a</sup>	%	No. <sup>b</sup>	%	No. <sup>c</sup>	%
1	333/353	96.0	219/224	97.8	28/28	100.0
2	327/330*	99.1	204/211	96.7	27/27	100.0
3	166/185*	89.7	128/134	95.5	20/22	91.0
4	40/49**	81.6	38/38	100.0	10/14*	71.4

a : Total number of live pups at day 4 (pre-cull) / total number of live pups at day 0

b : Total number of live pups at day 21 / total number of live pups at day 4 (post-cull)

c : Total number of litters at weaning (day 21) / total number of litters with live pups at day 0

Table 14-14. Pup and litter survival F1 generation - F2 litter

Group	Pup survival indices Lactation days				Litter survival index	
	Day 0-4		Day 4-21			
	No. <sup>a</sup>	%	No. <sup>b</sup>	%	No. <sup>c</sup>	%
1	291/316	92.1	184/193	95.3	25/26	96.2
2	284/289**	98.3	184/188	97.9	24/24	100.0
3	115/141**	81.6	86/97	88.6	15/20	75.0
4	46/57*	80.7	37/44*	84.1	8/11	72.7

a : Total number of live pups at day 4 (pre-cull) / total number of live pups at day 0

b : Total number of live pups at day 21 / total number of live pups at day 4 (post-cull)

c : Total number of litters at weaning (day 21) / total number of litters with live pups at day 0

이외 관찰항목 중 약제 투여의 영향은 없었다.

## ○ 결론

약제의 랫드에 대한 2세대 번식독성시험 결과, 부모세대(F0, F1)에서 체중 및 증체량 감소, 사료섭취량 감소, 임신기간 증가가 나타났으며, 차세대(F1, F2)에서 체중 감소, 생존율 감소, litter size 감소, 사산자수 증가가 나타났다. 따라서, 일반독성, 번식독성 및 새끼 독성의 NOAEL은 암수 모두 200 ppm (수컷 14.12, 암컷 16.56 mg/kg bw/day)으로 판단되며, 본 시험 500 ppm 이상에서 번식독성이 확인되었다.

Table 14-15. Summary of dose received in 2-generation reproductive toxicity study for rats

Parameter	generation	Dietary concentration level (ppm)						
		Male			Female			
Daily intake (mg/kg bw/day)	Premating	Premating	10-23	25-56	34-80	13-23	32-57	45-79
		Gestation				15-16	36-39	51-54
		Postmating		23-25	32-34			
	Postmating	Premating	11-24	28-61	39-82	14-24	36-63	48-80
		Gestation				16-17	38-40	53-56
		Postmating	10-11		36-37			

Table 14-16. Summary of toxic effect in 2-generation reproductive toxicity study for rats

Dose group (ppm)		부모: F0, 자: F1		부모: F1, 자: F2	
		Male	Female	Male	Female
부 모 동 물	이상	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 사료섭취량 감소</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 체중 및 증체량 감소</li> <li>■ 임신기간 증가</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 증체량 감소</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 체중 및 증체량 감소</li> <li>■ 임신기간 증가</li> <li>■ 임신율 감소</li> </ul>
새 끼		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 체중 감소</li> <li>■ 생존율 감소</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ litter 생존율 감소</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 체중 감소</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 체중 감소</li> <li>■ litter size 감소, 사산자수 증가</li> </ul>
	이상				
		독성소견 없음	독성소견 없음	독성소견 없음	독성소견 없음

## 15) 기형독성시험

### 가) 기형독성시험 (랫드)

AOEL 설정근거

#### ○ 서론

랫드(Crl:CD(SD))를 이용한 기형독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA 83-3

#### ○ 방법

약제 0, 1.0, 10.0, 25.0 및 50 mg/kg bw/day 용량을 군당 임신중인 암컷 25마리에 임신 6-15일까지 경구투여한 후 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 사료섭취량, 부검소견, 장기무게, 조직병리검사, 제왕절개검사, 태자외형 검사, 태자내장검사, 태자골격검사
- 부형제 : corn oil
- 투여액량 : 5.0 ml/kg/day

#### ○ 결과

사망률 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

대조군, 25 및 50 mg/kg bw/day에서 각각 임신 9, 11 및 12일에 1마리씩 사망하였으나 투여실수에 의한 것으로 판단하여 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

임상증상 결과, 50 mg/kg bw/day에서 질 출혈이 12마리에서 나타났으며, 태자흡수율 증가와 관련된 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다.

25 mg/kg bw/day에서 나타난 질 출혈은 단일개체에서만 발생하여 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다. 모든 투여군의 앞다리에서 발생된 탈모는 용량상관성이 없어 약제 투여에 의한 독성학적 영향으로 판단하지 않았다.

Table 15-1. Summary of Clinical Signs

Findings	0	1 mg/kg	10 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
N	25	25	25	25	25
Abdomino-genital Staining	0	0	1(1)	0	0
Alopecia (Abdomen)	15(4)	23(2)	0	11(1)	0
Alopecia (Flank)	0	0	8(1)	9(1)	0
Alopecia (Forelimbs)	67(8)	5(1)**	10(1)**	16(1)**	10(2)**
Alopecia (Hindlimbs)	0	18(2)	0	12(2)	5(1)
Alopecia (Side)	0	0	1(1)	0	0
Bleeding from Vagina	0	0	0	1(1)	12(10)**
Chromodacryorrhea	0	0	0	2(1)	1(1)
Chromorhinorrhea	1(1)	0	0	4(2)	1(1)
Decreased Feces	1(1)	0	0	1(1)	0
Decreased Locomotion	1(1)	0	0	0	0
Dried Blood around Vagina Opening	0	0	0	0	2(2)
Missing Teeth	0	0	0	12(1)	0
Scab on Forehead	0	0	0	4(1)	0
Swelling under Left Forelimbs	1(1)	0	0	0	0
Swelling Snout	0	0	0	4(1)	0
Unscheduled Sacrifice	1(1)	0	0	1(1)	1(1)
Terminal Sacrifice	24(24)	25(25)	25(25)	24(24)	24(24)

Number in this table represent the total number of times that a given finding occurred during this study. The number in parentheses represent the number of animals that had a particular finding

\*\* Significantly different from the vehicle control group value ( P≤0.01)

체중변화 결과, 50 mg/kg bw/day에서 임신 15-20일과 0-20일에 대조군 대비 증체량이 감소하였으며, 50 mg/kg bw/day에서 임신 20일에 대조군 대비 체중이 감소하였다. 이러한 체중감소는 태자흡수율 증가와 관련된 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다.

보정체중값(corrected body weight)은 모든 투여군에서 유사하게 나타났다.

Table 15-2. Mean Body Weight(g) and Weight Change

Dose	0 mg/kg/day		1 mg/kg/day		10 mg/kg/day		25 mg/kg/day		50 mg/kg/day	
Body Weight	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Day 0	243	8.7	248	11.2	246	10.8	242	10.9	241	11.5
Day 6	277	11.3	283	15.9	281	12.3	274	13.0	274	13.6
Day 15	313	13.6	316	21.7	318	13.9	310	17.5	306	15.7
Day 20	384	18.2	383	26.6	387	22.2	377	24.5	350	22.8**
Body Weight Change	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Day 0-6	34	5.7	35	8.0	35	4.9	32	6.9	33	7.2
Day 6-15	36	9.8	33	8.8	36	8.0	36	9.3	33	7.4
Day 15-20	71	11.2	68	9.0	69	11.6	67	9.2	44	18.5**
Day 0-20	141	14.6	136	19.5	141	18.9	135	19.6	109	17.4**

\*\* Significantly different from the vehicle control group value ( P≤0.01)

장기무게 결과, 50 mg/kg bw/day에서 임신자궁무게가 감소하였으며, 태자흡수율의 증가와 관련된 것으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다. 50 mg/kg bw/day에서 비장의 상대무게가 증가하였으며, 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다.

Table 15-3. Mean Absolute Organ Weight(g)

Dose	Gravid Uterine			Spleen		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
0 mg/kg	25	76	9.9	24	0.64	0.073
1 mg/kg	25	72	11.4	25	0.63	0.091
10 mg/kg	25	73	15.8	25	0.64	0.066
25 mg/kg	23	70	8.5	23	0.70	0.147
50 mg/kg	24	40**	21.7**	24	0.70	0.101

\*\* Significantly different from the vehicle control group value ( P≤0.01)

Table 15-4. Mean Organ/Brain Weight Ratio(%)

Dose	Spleen/Brain ratio		
	N	Mean	SD
0 mg/kg	24	32.59	3.965
1 mg/kg	25	32.98	5.013
10 mg/kg	25	32.44	3.191
25 mg/kg	23	36.23	7.894
50 mg/kg	24	36.71*	5.715

\* Significantly different from the vehicle control group value ( $P \leq 0.05$ ).

조직병리검사 결과, 50 mg/kg bw/day에서 비장의 골수외조혈이 관찰되었으며, 골수의 적혈구 생산의 생리학적 요구 증가에 따른 증상으로 생각되어 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다.

제왕절개검사 결과, 50 mg/kg bw/day에서 한배새끼수, 생존태자수, 총태자수가 감소하였으며, 초기 및 후기 태자흡수율과 사망태자수가 증가하였다.

임신율은 모든 투여군에서 유사하게 나타났다.

Table 15-5. Summary of Cesarean Section Data

Dose		0		1.0		10.0		25.0		50.0	
N		24		25		25		23		24	
Implantations	Mean SD	14.8	2.00	14.4	2.06	14.3	3.35	14.4	2.27	13.9	2.38
Corpora Lutea Implantations	Mean SD	2.7	3.05	1.2	1.29	1.8	3.40	1.3	1.21	2.2	2.26
Litter Size	Mean SD	14.5	1.98	13.4	2.02	13.6	3.13	14.0	1.92	7.9	4.96**
Live Fetuses	N(% IMP.)	349	98.3	336	93.6	341	95.5	321	97.0	186	55.9**
Dead Fetuses	N(% IMP.)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	0.9**
Total Fetuses	N(% IMP.)	349	98.3	336	93.6	341	95.5	321	97.0	189	56.8**
Resorptions	Mean SD	0.3	0.44	0.9	1.32	0.6	0.76	0.4	0.66	6.0	4.85**
Early Resorptions	N(% IMP.)	6	1.7	23	6.4	16	4.5	7	2.1	113	33.9**
Late Resorptions	N(% IMP.)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	0.9	31	9.3**
Total Resorptions	N(% IMP.)	6	1.7	23	6.4	16	4.5	10	3.0	144	43.2**
Rats with any resorption	N(%)	6	25.0	13	52.0	12	48.0	8	34.8	23	95.8**
Rats with all resorption	N(%)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2

\*\* Significantly different from the vehicle control group value ( $P \leq 0.01$ ).

25 mg/kg bw/day 이상에서 한배새끼의 생존태자체중 및 태자암수 각각의 체중이 감소하였다.

Table 15-6. Summary of Litter Data

Dose		0		1.0		10.0		25.0		50.0	
N		24		25		25		23		24	
Live Fetal BW(g)	Mean SD	3.35	0.324	3.47	0.343	3.41	0.374	3.12	0.332 <sup>**</sup>	2.71	0.365 <sup>**</sup>
Male BW(g)	Mean SD	3.43	0.282	3.60	0.323	3.52	0.392	3.21	0.316 <sup>**</sup>	2.83	0.348 <sup>**</sup>
Female BW(g)	Mean SD	3.27	0.340	3.33	.0305	3.30	0.321	3.03	0.324 <sup>**</sup>	2.63	0.354 <sup>**</sup>
Live Male Fetus	N	165		176		172		160		76	
Live Female Fetus	N	184		160		169		161		110	
Total Live Fetus	N	349		336		341		321		186	
Live Male/Total Live Fetus	%	47.3		52.4		50.4		49.8		40.9	

\*\* Significantly different from the vehicle control group value ( P≤0.01).

태자외형검사 결과, 50 mg/kg bw/day 태자 4마리에서 전신부종이 관찰되었다.

태자골격검사 결과, 25 mg/kg bw/day 이상에서 골화지연의 발생이 증가하였다. 50 mg/kg bw/day에서 short ribs, 요골/척골/비골의 구부러짐, 흉골분절융합, 골화지연 발생이 증가하였다.

Table 15-7. Summary of fetal skeletal alteration

Dose	0	1.0	10.0	25.0	50.0
Litters evaluated	24	25	25	23	21
Fetuses evaluated	173	169	170	158	91
Live fetuses	173	169	170	158	91
Dead fetuses	0	0	0	0	0
<b>SKULL</b>					
Eye socket, small (M)					
litter incidence	0	1	0	0	0
fetal incidence	0	1	0	0	0
Mandibles, short and/or fused (M)					
litter incidence	0	1	0	0	1
fetal incidence	0	1	0	0	1
Tympanic rings, fused (M)					
litter incidence	0	1	0	0	0
fetal incidence	0	1	0	0	0
Palate, incompletely ossified					
litter incidence	0	1	1	0	0
fetal incidence	0	1	1	0	0
<b>VETERBRAE</b>					
Thoracic, centra, bifid					
litter incidence	1	2	1	3	2
fetal incidence	1	2	1	3	2
Lumbar, arches, incompletely ossified (V)					
litter incidence	0	0	1	1	4**
fetal incidence	0	0	1	1	4**
<b>RIBS</b>					
Incompletely ossified (V)					

Dose	0	1.0	10.0	25.0	50.0
Litters evaluated	24	25	25	23	21
Fetuses evaluated	173	169	170	158	91
Live fetuses	173	169	170	158	91
Dead fetuses	0	0	0	0	0
litter incidence	0	1	1	0	3
fetal incidence	0	1	1	0	4**
Wavy (V)					
litter incidence	1	1	1	0	16**
fetal incidence	1	1	1	0	30**
Short (M)					
litter incidence	0	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	0	2**
Cervical rib at the 7th					
litter incidence	1	2	1	1	2
fetal incidence	1	2	1	1	3
STERNEBRAE SUMMARIZATION					
litter incidence	3	4	4	4	9
fetal incidence	4	6	4	7	13**
STENEBRAE					
Not ossified (V)					
litter incidence	1	1	1	1	2
fetal incidence	1	1	1	2	2
Incompletely ossified (V)					
litter incidence	3	4	3	3	8
fetal incidence	3	5	3	5	11**
Fused (V)					
litter incidence	0	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	0	1

Dose	0	1.0	10.0	25.0	50.0
Litters evaluated	24	25	25	23	21
Fetuses evaluated	173	169	170	158	91
Live fetuses	173	169	170	158	91
Dead fetuses	0	0	0	0	0
<b>FORELIMBS</b>					
Radius and ulna, bent (M)					
litter incidence	0	0	0	0	2
fetal incidence	0	0	0	0	3**
<b>PELVIS SUMMARIZATION</b>					
litter incidence	4	5	5	3	9
fetal incidence	6	6	7	7	16**
<b>PELVIS</b>					
Pubes, incompletely ossified (V)					
litter incidence	4	5	5	53	9
fetal incidence	6	6	6	7	16**
Ischia, incompletely ossified (V)					
litter incidence	1	3	1	2	8**
fetal incidence	1	3	1	6	10**
<b>HINDLIMB</b>					
Fibula, bent (M)					
litter incidence	0	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	0	1

(M) : malformation, (V) : variation

\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

## ○ 결론

랫드의 기형독성시험 결과, 모동물 50 mg/kg bw/day에서 질출혈, 체중 및 증체량 감소, 임신자궁무게 감소, 비장의 상대무게 감소, 비장조직의 골수외조혈이 관찰되었으며, 태자 25 mg/kg bw/day 이상에서 체중감소, 골화지연 및 골격발달 이상, litter size /생존태자수/총태자수 감소, 태자흡수율, 사망태자수 증가가 관찰되었다. 따라서, 약제의 모체 NOAEL은 25 mg/kg bw/day으로, 태자 NOAEL은 10 mg/kg bw/day으로 판단되며, 본 시험 10 mg/kg bw/day에서 발달독성(MEFL, malformations or embryo-fetal lethality)이 확인되었다.

Table 15-8. Summary of toxic effect in terogenicity study for rats

Dose group (mg/kg bw/day)	모동물	태자
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 질 출혈</li> <li>■ 체중 증체량 감소</li> <li>■ 임신자궁무게 감소</li> <li>■ 비장 상대무게 증가</li> <li>■ 조직 비장의 골수외조혈</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ litter size, 생존태자수, 총태자수 감소</li> <li>■ 태자흡수율 사망태자수 증가</li> <li>■ 전신부종</li> <li>■ 골격-short rib, 요골/척골/비골 구부러짐 흉골분절융합</li> </ul>
이상	독성소견 없음	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 태자체중 감소</li> <li>■ 골격 골화지연</li> </ul>
		독성소견 없음

## 나) 기형독성시험 (토끼)

### ○ 서론

토끼(Crl:KBL(NZW)를 이용한 기형독성시험으로 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA 83-3

### ○ 방법

약제 0, 100, 250, 및 375 mg/kg bw/day 용량을 군당 임신중인 암컷 20마리에 임신 7-19일까지 경구투여한 후 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 부검소견, 장기무게, 조직병리검사, 제왕절개검사, 태자외형검사, 태자 내장검사, 태자 골격검사
- 부형제 : corn oil
- 투여액량 : 2.0 ml/kg/day

### ○ 결과

375 mg/kg bw/day 5마리에서 임신 21-24일 사이에 유산/조산이 관찰되어 안락사하였다. 고용량에서 발생하였으며, 초기흡수율이 용량의존적으로 증가되었으므로 약제 투여의 독성학적 영향으로 판단하였다.

375 mg/kg bw/day 1마리, 250 mg/kg bw/day 2마리, 100 mg/kg bw/day 2마리가 투여 실수로 인해 사망하였으며 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

임상증상 결과, 250 mg/kg bw/day 이상에서 분변량감소와 혈뇨가 나타났다.

이외 생식기주위 오염, 설사, 항문주위 점액성 분비물, 질 팽창 등이 관찰되었으나 빈도가 낮고 용량상관성이 없어 약제 투여의 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였다.

Table 15-9. Summary of Clinical Signs

Findings	0	100	250	375
N	20	20	20	20
Abdomino-genital Staining	19(5)	31(6)	21(4)	11(2)
Clipped Incisors	0	0	0	1(1)
Decreased Feces	41(13)	28(13)	88(16)	156(18)
Diarrhea	12(7)	17(8)	11(7)	9(2)
Hematuria	0	0	3(1)	107(16)
Mucoid Discharge from Anus	8(1)	8(3)	2(1)	3(2)
No Feces	0	0	2(1)	8(6)
Vaginal Distention (1.5cm)	1(1)	0	0	0
Vaginal Distention (3cm), Red Fluid/Calcult Below Surface	0	0	0	5(1)
Vaginal Distention Reduced to 1.5cm	0	0	0	7(1)
Vaginal Swollen (1.5cm), Calcult Visible below Surface	1(1)	0	0	0
Vaginal Distended (2.5cm), Colored Bright Red	0	0	2(1)	0
Vaginal Distention Reduced to 1.0cm, Normal Color	0	0	2(1)	0
Unkempt	1(1)	10(2)	0	0
Aborted (Sacrifice)	0	0	0	5(5)
Dead (Mis-dosed)	0	2(2)	2(2)	0
Sacrifice (Dis-dosed)	0	0	0	1(1)
Terminal Sacrifice	20(20)	18(18)	18(18)	14(14)

Number in this table represent the total number of times that a given finding occurred during this study. The number in parentheses represent the number of animals that had a particular finding

체중변화 결과, 250 mg/kg bw/day 이상에서 임신 19-29일 사이에 체중감소가 관찰되었으며, 임신 7-19일과 전체기간 동안에 증체량 감소가 관찰되었다. 보정 증체량(corrected body weight gain)에서도 250 mg/kg bw/day 이상에서 감소하였다.

사료섭취량은 측정되지 않았다.

장기무게 결과, 250 mg/kg bw/day에서 임신자궁무게가 감소하였다.

Table 15-10. Summary of Mean Weight and Gravid Uterine Weight

Dose	Weight				Weight Gain				Gra. UT W	Ad. Gain
	D0	D7	D19	D29	D0-7	D7-19	D19-29	D0-29		
0mg/kg/day										
Mean	3.06	3.25	3.42	3.68	0.19	0.17	0.26	0.62	0.47	0.15
SD	0.04	0.04	0.04	0.03	0.01	0.03	0.02	0.04	0.02	0.03
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
100mg/kg/day										
Mean	3.04	.025	3.39	3.65	0.21	0.14	0.27	0.62	0.48	0.14
SD	0.05	0.04	0.05	0.05	0.02	0.03	0.02	0.04	0.02	0.03
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
250mg/kg/day										
Mean	3.01	3.21	3.25	3.53	0.19	0.05	0.28	0.52	0.45	0.06
SD	0.04	0.04	0.06	0.06	0.02	0.03	0.02	0.03	0.02	0.03
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
375mg/kg/day										
Mean	2.96	3.16	3.06	3.30	0.21	-0.11*	0.25	0.35*	0.32*	0.03*
SD	0.04	0.03	0.08	0.06	0.02	0.07	0.03	0.05	0.04	0.04
N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13

제왕절개검사 결과, 250 mg/kg bw/day 이상에서 초기흡수율이 증가하였으며, 태자생존율과 태자체중이 감소하였다.

태자외형검사 결과, 375 mg/kg bw/day 1마리에서 바깥뇌증 (exencephaly)이 관찰되었으며, 같은 모체의 다른 2마리 태자에서 앞다리의 비정형굴곡이 관찰되었다.

태자내부검사 결과, 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

대조군에서 좌측뇌실확장이 1마리에서 관찰되었다.

Table 15-11. Fetal External/Internal Evaluations

Group	Fetus No. and Sex	External	Internal
0 mg/kg/day	A-9 Female	Normal	Brain-dilated lateral ventricle (slight)
250 mg/kg/day	A-2 Female	Bulging eyes	Normal
	A-7 Female	Bulging eyes	Normal
	A-10 Female	Bulging eyes	Normal
	A-1 Female	Bulging eyes	Normal
	A-6 Female	Bulging eyes	Normal
375 mg/kg/day	A-4 Female	Tail short	Normal
	A-3 Female	Bulging eyes; right foreleg abnormal flexure	Normal
	A-4 Female	Exencephaly	Normal
	A-5 Female	Bulging eyes, both fore-limbs abnormal flexure	Normal
	A-6 Female	Bulging eyes	Normal
	A-7 Female	Bulging eyes, domed head	Normal

태자골격검사 결과, 375 mg/kg bw/day 1배에서 두개골 기형이 관찰되었으며, 동용량 3마리 다른 배의 각 1마리에서 미추의 기형이 관찰되었다.

※ 참고: Teratology Society 59<sup>th</sup> Annual Meeting, Tacey EK White

Table 15-12. Summary of fetal skeletal alteration

Dose	0	100	250	375
Litters evaluated	16	18	18	12
Fetuses evaluated				
Live fetuses	122	144	148	71
Dead fetuses	122	144	148	71
<b>SKULL - irregular ossification</b>				
SUMMARIZATION				
litter incidence	14	14	16	11
fetal incidence	30	49*	60**	28**
Nasal, irregular ossification				
litter incidence	12	14	15	10
fetal incidence	24	30	45**	24**
Nasal, internasal				
litter incidence	0	1	4	2
fetal incidence	0	1	5	2
Nasal, intranasal				
litter incidence	0	2	1	1
fetal incidence	0	2	2	1
Nasal, irregular suture				
litter incidence	1	2	6	3
fetal incidence	1	3	9	3
Nasal, partially fused				
litter incidence	0	0	1	3**
fetal incidence	0	0	1	5**
Nasal, midline suture displaed				
litter incidence	12	10	12	8
fetal incidence	23	18	26	14
Nasal, frontal, irregular suture				
litter incidence	0	6	5	4
fetal incidence	0	9	6	5**
Frontals, irregular ossification				

Dose	0	100	250	375
Litters evaluated	16	18	18	12
Fetuses evaluated				
Live fetuses	122	144	148	71
Dead fetuses	122	144	148	71
litter incidence	7	9	13	5
fetal incidence	10	25	23	10
Prontals, interfrontal				
litter incidence	3	3	5	1
fetal incidence	3	4	6	1
Prontals, intrafrontal				
litter incidence	0	2	4	2
fetal incidence	0	3	4	2
Prontals, irregular suture				
litter incidence	5	8	10	4
fetal incidence	7	18	15	6
Prontals, irregular ossified				
litter incidence	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	1
Parietal, incompletely ossified				
litter incidence	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	1
Interparietal, not ossified				
litter incidence	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	1
Supraoccipital, not ossified				
litter incidence	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	1
<b>SKULL - other alteration</b>				
Parietal, contains a hole				
litter incidence	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	1
<b>HYOID</b>				
Ala, angulated				
litter incidence	5	4	8	5
fetal incidence	6	5	11	9
<b>VETERBRAE</b>				
Caudal, Fused				

Dose	0	100	250	375
Litters evaluated	16	18	18	12
Fetuses evaluated				
Live fetuses	122	144	148	71
Dead fetuses	122	144	148	71
litter incidence	0	0	0	3**
fetal incidence	0	0	0	3**
Caudal, misaligned				
litter incidence	1	0	2	1
fetal incidence	1	0	2	2
Caudal, 11 present				
litter incidence	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	1
<b>RIBS</b>				
Thickened				
litter incidence	1	1	1	0
fetal incidence	1	1	1	0
Split				
litter incidence	0	1	0	0
fetal incidence	0	1	0	0
<b>MANUBRIUM</b>				
Fused	0	0	1	0
litter incidence	0	0	1	0
fetal incidence				
<b>STENEBRAE</b>				
Incompletely ossified (V)				
litter incidence	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	1
Fused (V)				
litter incidence	1	2	2	0
fetal incidence	1	2	2	0
Asymmetric				
litter incidence	0	0	1	1
fetal incidence	0	0	1	1
<b>SCAPULAE</b>				
Ala, irregularly shaped				
litter incidence	0	1	2	1
fetal incidence	0	1	2	2

Dose	0	100	250	375
Litters evaluated	16	18	18	12
Fetuses evaluated				
Live fetuses	122	144	148	71
Dead fetuses	122	144	148	71
Ala, wavy				
litter incidence	0	1	0	0
fetal incidence	0	1	0	0
PELVIS				
Pubes, not ossified				
litter incidence	0	0	0	1
fetal incidence	0	0	0	4**

\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$

이외 관찰항목 중 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

## ○ 결론

토끼의 기형독성시험 결과, 모동물 375 mg/kg bw/day에서 유산/조산이 관찰되었으며, 250 mg/kg bw/day 이상에서 분변량 감소, 혈뇨, 체중/증체량/보정증체량 감소, 임신자궁무게 감소가 관찰되었다. 태자 250 mg/kg bw/day 이상에서 외형 이상, 골격이상, 초기흡수율 증가, 태자생존율/태자체중 감소가 관찰되었다. 따라서, 모체와 태자의 NOAEL은 모두 100 mg/kg bw/day으로 판단되며, 본 시험 350 mg/kg bw/day에서 모체의 유산/조산이 발생하며, 250 mg/kg bw/day 이상에서 태자의 발달독성이 확인되었다.

Table 15-13. Summary of toxic effect in terogenicity study for rats

Dose group (mg/kg bw/day)	모동물	태자
	■ 유산	■ 외형-바깥뇌증, 앞다리 비정형굴곡 ■ 골격-두개골, 미추 기형
이상	■ 분변량 감소 혈뇨 ■ 체중, 증체량, 보정증체량 감소 ■ 임신자궁무게 감소	■ 초기흡수율 증가 ■ 태자생존율 태자체중 감소
	독성소견 없음	독성소견 없음

## 16) 유전독성시험

### 가) 복귀돌연변이시험

#### ○ 서론

Point mutagenic 효과를 확인하기 위해 5종의 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100, 및 TA1538)을 이용하여 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA OPPTS 870.5100

#### ○ 방법

약제는 DMSO를 용매로 하여 S9 mix 존재 또는 비존재 하에서 실시되었다. 모든 배양 평판은 37°C에서 72시간 동안 균주를 배양한 후 각 평판의 복귀돌연변이 콜로니 수를 계수하였다.

- 관찰항목 : 성장저해, 침전물, 세포독성, 복귀돌연변이 콜로니 수

#### ○ 결과

용량결정시험 결과, S9 mix 존재 또는 비존재 하에서 최고용량을 10000 ug/plate으로 선택하였으며, 양성 및 음성 대조에서는 타당한 반응이 유발되었다.

모든 실험에서 대사활성화 유무에 관계없이 용매 대조군의 2배가 넘는 복귀돌연변이 콜로니수의 증가는 관찰되지 않았다.

Table 16-1. Mean Summary Data with or without S-9 mix

Control						
		Spontaneous Revertant (Ave/Plate)				
Solvent Control	S-9	TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
DMSO	-	22	7	16	43	118
DMSO	+	18	6	21	61	117
Positive Control						
Sodium Azide 5 $\mu$ g/P	-	2001	-	-	-	2264
9-Aminoacridine 75 $\mu$ g/P	-	-	1202	-	-	-
2-Nitrofluorene 5 $\mu$ g/P	-	-	-	1461	1100	-
2-Anthramine 75 $\mu$ g/P	+	594	694	4988	5835	8173
Test Compound						
		Total Revertant Colonies/Plate (Ave)				
Dose Level ( $\mu$ g/P)	S-9	TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
100	-	27	5	11	41	105
333	-	25	8	12	38	103
1000	-	16	10	13	42	109
3333	-	19	7	13	40	107
10000	-	22	4	11	51	104
100	+	15	8	15	52	113
333	+	14	7	19	58	114
1000	+	14	8	22	60	129
3333	+	15	7	22	59	129
10000	+	15	7	24	66	146

## ○ 결론

5종의 strain을 이용한 복귀돌연변이시험에서 약제는 돌연변이 활성이 나타나지 않는 것으로 판단된다.

## 나) 유전자 돌연변이시험

### ○ 서론

마우스 림프종 세포(L5178Ytk<sup>+/−</sup>주)의 유전자 이상 유발을 확인하기 위하여 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA OPPTS 870.5300

### ○ 방법

약제는 DMSO를 용매로 하여 S9 mix 존재 또는 비존재 하에서 투여되었다.

- 관찰항목 : 침전률, 세포독성, 상대생존율(RS), 돌연변이빈도(MF)
- 양성대조물질 : EMS(ethyl methanesulfonate),  
7,12-DMBA(7,12-Dimethylbenzanthracene)

음성대조물질 : DMSO(dimethylsulfoxide)

Metabolic activation	Expression period	Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )
(−)	2 days	424, 522, 620, 718, 817, 925, 1013, 1112, 1210, 1308, 1407, 1603
(+)	2 days	424, 522, 620, 718, 817, 925, 1013, 1112, 1210, 1308, 1407, 1603

※ 용량결정시험: 0.5, 1.0, 5.0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000  $\mu\text{g/mL}$

### ○ 결과

초기시험에서, (−) S9 mix에서 424-1308  $\mu\text{g/mL}$ , (+) S9 mix에서 424-1407  $\mu\text{g/mL}$ 의 용량이 선택되었다.

유전자 변이발생은 대사활성화 유무에 관계없이, 약제 투여군에서 대조군 대비 2배 이상으로 증가하거나, 용량의존성이 나타나지 않았다.

Table 16-2. Initial Toxicity Test

Conc. ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Cell Conc. ( $\times 10^6$ )		Suspension Growth	
	Day 1	Day 2	Total	% Control
(-) Activation				
5000	0.003	0.019	0.0	0
1000	0.489	1.478	8.0	32
500	0.894	1.504	14.9	60
100	1.315	1.697	24.8	99
50	1.363	1.690	25.8	102
10	1.352	1.718	25.8	103
5.0	1.321	1.700	25.0	100
1.0	1.342	+		
0.5	1.318	1.708	25.0	100
Solvent 1	1.346	1.659	24.8	
Solvent 2	1.319	1.719	25.2	
(+) Activation				
5000	0.004	0.063	0.0	0
1000	0.782	1.570	13.6	67
500	0.938	1.679	17.5	86
100	1.081	1.738	20.9	102
50	1.068	1.692	20.1	99
10	1.041	1.693	19.6	96
5.0	1.029	1.655	18.9	96
1.0	1.071	1.712	20.4	100
0.5	1.055	1.715	20.1	99
Solvent 1	1.095	1.685	20.5	
Solvent 2	1.076	1.697	20.3	

+ Culture lost

Table 16-3. Total Compound Toxicity Data in (-)S9 Mix initial test

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cell Conc. ( $\times 10^6$ )		Suspension Growth		Cloning Growth		% Total Growth
	Day 1	Day 2	Total	% Cont.	Ave.	% Cont.	
1603	0.057	0.368	1.2	5	++		
1407	0.102	0.560	1.9	9	++		
1308	0.201	1.497	5.0	23	186	85	20
1210	0.321	1.519	5.4	25	188	86	22
1112	0.338	1.560	5.9	27	216	98	26
1013	0.512	1.529	8.7	40	183	83	33
925	0.573	1.530	9.7	44	171	78	34
817	0.580	1.463	9.4	43	189	86	37
718	0.642	1.426	10.2	47	210	96	45
620	0.756	1.451	12.2	56	177	81	45
522	0.853	1.489	14.1	64	215	98	63
424	1.245	1.561	21.6	99	194	88	87
Solvent 1	1.222	1.577	21.4		235		
Solvent 2	1.229	1.579	21.8		214		
Solvent 3	1.278	1.580	22.4		225		
Solvent 4	1.226	1.605	21.9		203		
Positive Control – Ethyl Methanesulfonate							
0.50	0.899	1.172	11.7	56	135	64	36
0.25	0.935	1.595	16.6	79	175	83	66
Solvent 1	1.189	1.572	20.8		204		
Solvent 2	1.177	1.623	21.2		219		

++ Too Toxic to Clone

Table 16-4. Total Compound Toxicity Data in (+)S9 Mix initial test

Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Cell Conc. ( $\times 10^6$ )		Suspension Growth		Cloning Growth		% Total Growth
	Day 1	Day 2	Total	% Cont.	Ave.	% Cont.	
1603	0.044	0.248	0.0	0	++		
1505	0.068	0.431	1.4	9	++		
1407	0.127	0.887	3.0	18	197	97	17
1308	0.298	1.456	4.9	30	172	84	25
1210	0.347	1.462	5.6	34	166	81	28
1112	0.542	1.556	9.4	58	173	85	49
1013	0.595	1.501	9.9	61	190	93	57
817	0.791	1.569	13.8	85	155	76	65
620	0.847	1.564	14.7	90	+		
424	0.930	1.383	14.3	88	203	100	88
Solvent 1	0.938	1.589	16.6		200		
Solvent 2	0.970	1.531	16.5		218		
Solvent 3	0.955	1.511	16.0		203		
Solvent 4	0.963	1.485	15.9		194		
Positive Control - 7,12 Dimethylbenz(a)anthracene							
0.50	0.357	0.693	2.7	17	39	23	4
0.25	0.678	1.496	11.3	72	199	116	84
Solvent 1	0.948	1.498	15.8		171		
Solvent 2	0.918	+					

+ Culture Lost

++ Too Toxic to Clone

확인시험에서, (-)S9 mix에서 718-3000  $\mu\text{g/mL}$ , (+)S9 mix에서 325-1800  $\mu\text{g/mL}$ 의 용량이 선택되었다. 유전자 변이발생은 대사활성화 유무에 관계없이, 약제 투여군에서 대조군 대비 2배 이상 증가하거나, 용량의존성이 나타나지 않았다.

Table 16-5. Total Compound Toxicity Data in (-)S9 Mix confirmatory test

Conc. ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Cell Conc. ( $\times 10^6$ )		Suspension Growth		Cloning Growth		% Total Growth
	Day 1	Day 2	Total	% Cont.	Ave.	% Cont.	
3000	0.301	0.796	2.7	15	168	78	12
2700	0.402	1.051	4.7	26	185	86	22
2400	0.485	1.235	6.7	37	178	83	31
2000	0.568	1.307	8.2	45	+		
1800	0.649	1.477	10.7	58	189	88	51
1702	0.664	1.438	10.6	58	195	90	52
1603	0.701	1.412	11.0	60	155	72	43
1505	0.648	1.493	10.7	58	170	79	46
1407	0.702	1.488	11.6	63	173	80	50
1308	0.719	1.435	11.5	63	190	88	55
Solvent 1	1.094	1.504	18.3		213		
Solvent 2	1.018	+					
Solvent 3	1.089	1.516	18.3		+		
Solvent 4	1.122	1.462	18.2		218		

Positive Control - 7,12 Dimethylbenz(a)anthracene

0.50	0.788	1.179	10.3	58	119	63	37
0.25	0.897	1.391	13.9	78	135	72	56
Solvent 1	1.012	1.515	17.0		190		
Solvent 2	1.111	1.518	18.7		185		

+ Culture Lost

Table 16-6. Total Compound Toxicity Data in (+)S9 Mix confirmatory test

Conc. ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	Cell Conc. ( $\times 10^6$ )		Suspension Growth		Cloning Growth		% Total Growth
	Day 1	Day 2	Total	% Cont.	Ave.	% Cont.	
1800	0.143	0.547	1.8	13	214	122	16
1702	0.168	0.858	2.9	21	155	89	19
1603	0.235	1.220	4.1	29	196	112	32
1505	0.289	1.391	4.6	33	162	93	31
1407	0.351	1.476	5.8	41	174	99	41
1308	0.475	1.491	7.9	56	168	96	54
1210	0.424	1.469	6.9	49	179	102	50
1112	0.642	1.500	10.7	76	168	96	73
1013	0.745	1.547	12.8	91	190	109	99
915	0.794	1.539	13.6	97	184	105	102
Solvent 1	0.862	1.518	14.5		178		
Solvent 2	0.854	1.532	14.5		+		
Solvent 3	0.828	1.433	13.2		173		
Solvent 4	0.825	1.511	13.9		174		
Positive Control - 7,12 Dimethylbenz(a)anthracene							
0.50	0.501	0.858	4.8	35	83	49	17
0.25	0.667	1.374	10.2	74	170	100	74
Solvent 1	0.834	1.510	14.0		169		
Solvent 2	0.847	1.431	13.5		171		

+ Culture Lost

양성 및 음성 대조에서는 타당한 반응이 유발되었다.

이외 관찰항목에서 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

## ○ 결론

약제는 본 시험 조건 하에서, 마우스 림프종 세포에서 돌연변이를 유발하지 않는 것으로 판단된다.

## 다) 소핵시험

### ○ 서론

포유류의 골수 및 말초혈액의 미성숙 적혈구에서 소핵 생성을 측정함으로써, 약제의 생체 내 노출에 의해 유발되는 염색체 또는 유사분열기관의 손상을 확인하기 위하여 마우스를 이용하여 아래의 시험방법에 따라 수행하였다.

- US EPA OPPTS 870.5395

### ○ 방법

약제 85, 170 및 340 mg/kg 농도를 수컷 군당 5마리에 단회 복강투여하였다. 투여 후 18~24시간 후 마우스의 골수를 채취하여 혼미경 하에서 골수세포내 다염성 적혈구의 소핵형성을 관찰하였다.

- 관찰항목 : 사망률, 임상증상, 체중변화, 사료섭취량, 골수검사
- 부형제 : corn oil

### ○ 결과

임상증상 결과, 암수 340 mg/kg에서 무기력 증상이 나타났다.

모든 약제 투여군에서 다염성적혈구가 증가하지 않았으며, 양성대조군에서는 타당한 반응이 유발되었다.

이외 관찰항목에서 약제 투여의 독성학적 영향은 없었다.

Table 16-7. Summary of Bone Marrow Micronucleus Study

Treatment	Sex	Time (Hr)	No. of Mice	PCE/Total	Micronucleated PCE	
					No./1000 PCE (Mean±SD)	No./PCE Scored
Corn Oil 20ml/kg	M	24	5	0.45	0.8 ± 0.84	4 / 5000
		48	5	0.40	0.6 ± 0.89	3 / 5000
		72	5	0.62	0.0 ± 0.00	0 / 5000
	F	24	5	0.64	0.4 ± 0.55	2 / 5000
		48	5	0.56	0.6 ± 0.89	3 / 5000
		72	5	0.63	0.2 ± 0.45	1 / 5000
85 mg/kg	M	24	5	0.54	0.2 ± 0.45	1 / 5000
		48	5	0.61	0.8 ± 0.45	4 / 5000
		72	5	0.60	0.6 ± 0.55	3 / 5000
	F	24	5	0.58	0.4 ± 0.89	2 / 5000
		48	5	0.64	0.0 ± 0.00	0 / 5000
		72	5	0.65	0.2 ± 0.45	1 / 5000
170 mg/kg	M	24	5	0.57	0.4 ± 0.55	2 / 5000
		48	5	0.53	0.6 ± 0.55	3 / 5000
		72	5	0.61	0.2 ± 0.45	1 / 5000
	F	24	5	0.68	0.4 ± 0.55	2 / 5000
		48	5	0.65	0.8 ± 0.84	4 / 5000
		72	5	0.64	0.8 ± 0.89	3 / 5000
340 mg/kg	M	24	5	0.52	0.4 ± 0.55	2 / 5000
		48	5	0.47	0.2 ± 0.45	1 / 5000
		72	5	0.61	0.4 ± 0.89	2 / 5000
	F	24	5	0.70	1.0 ± 0.71	5 / 5000
		48	5	0.65	1.4 ± 1.14	7 / 5000
		72	5	0.55	0.4 ± 0.55	2 / 5000
CP, 30 mg/kg	M	24	5	0.59	13.2 ± 3.27	66 / 5000*
	F	24	5	0.68	15.2 ± 2.28	76 / 5000*

\* p ≤ 0.05 (Kastenbaum-Bowman Tables)

## ○ 결론

마우스에 대한 소핵시험에서 약제는 유전독성이 나타나지 않는 것으로 판단된다.

## 4. 안전기준 설정

### 1) 일일섭취허용량 설정

#### 가) 최대무작용량 선정

농약등록을 위해 제출된 시험성적 중 감수성이 가장 높은 시험동물 종에서의 최대무작용량(NOAEL)은 아래의 사유로 랫드를 이용한 2세대 번식독성시험의 수컷 NOAEL 14.1 mg/kg bw/day로 확인되었다. 따라서, 일일섭취허용량 설정을 위한 NOAEL은 14.1 mg/kg bw/day를 채택하는 것이 바람직하다고 판단하였다.

- ① 약제의 반복노출 시나리오에 노출기간이 짧은 기형독성시험 보다 2세대 발생독성시험이 적합
- ② 기형독성시험의 LOAEL(25 mg/kg bw/day)에서 심각한 기형이나 발달독성이 나타나지 않음
- ③ 2세대 번식독성시험을 통해 세대별, 출산 전후의 독성확인 가능

#### 나) 안전계수 설정

일일섭취허용량 설정을 위한 안전계수는 동물시험성적을 인체에 적용하기 위하여 종간의 차이를 보증하는 ×10과 개체간의 차이를 보증하는 ×10을 두어 100이 합리적인 것으로 판단하였다. 또한, ADI에 영향을 주는 심각한 기형이나 발달독성이 나타나지 않아 보정계수를 미부여하였다.

- 일일섭취허용량(ADI) : 0.14 mg/kg bw/day
- 관련독성시험 : 랫드를 이용한 2세대 번식독성시험
  - 독성영향 : 체중, 증체량, 사료섭취량 감소, 태자사망률 증가
- NOAEL : 14.1 mg/kg bw/day
- 안전계수 : 100

## 2) 농작업자노출허용량 설정

### 가) 최대무작용량 (NOAEL) 선정

농작업자노출허용량은 농약살포 농작업자의 위해성평가를 위하여 설정하는 기준으로, 제출된 아만성 또는 기형독성 시험성적 중 가장 낮은 NOAEL은 랫드를 이용한 기형독성시험의 발달독성 NOAEL로써, 10 mg/kg bw/day로 확인되었다. 따라서, 농작업자 노출허용량 설정을 위한 NOAEL은 10 mg/kg bw/day을 채택하는 것이 바람직하다고 판단하였다.

### 나) 안전계수 설정

농작업자노출허용량 설정을 위한 안전계수는 동물시험성적을 인체에 적용하기 위하여 종간의 차이를 보정하는  $\times 10$ 과 개체간의 차이를 보정하는  $\times 10$ 을 두어 100이 합리적인 것으로 판단되었고 경구 흡수율은 선정된 NOAEL의 평가가 가능한 저농도의 흡수율  $\geq 96.8\%$ 를 적용하여, 별도로 보정은 실시하지 않았다. 또한, ADI에 영향을 주는 심각한 기형이나 발달독성이 나타나지 않아 보정계수를 미부여하였다.

- 농작업자노출허용량(AOEL) : 0.1 mg/kg bw/day
- 관련독성시험 : 랫드를 이용한 기형독성시험
  - 발달독성영향 : 착상수, 생존태자수 감소, 초기흡수율 증가, 태자체중 감소
- NOAEL : 10 mg/kg bw/day
- 안전계수 : 100
- 경구흡수율 :  $\geq 96.8\%$

## ○ Sulfentrazone의 일일섭취허용량 설정을 위한 독성평가 요약

### - 포유동물에 대한 흡수, 분포, 배설 및 대사

• 경구흡수율	$\geq 96.8\%$
• 분포	주로 소변과 대변에 분포
• 체내 축적가능성	없음
• 배설	phenyl labeled : 소변(99.7-104%) carbonyl labeled : 소변(101-103%)
• 대사	주요 대사물은 3-hydroxymethyl-F6285 (sulfentrazone)

### - 급성독성 / 자극성 / 피부감작성 시험

• 급성경구독성	LD50 = 2855 mg/kg bw
• 급성경피독성 (토끼)	LD50 > 2000 mg/kg bw
• 급성흡입독성	LC50 > 4.13 mg/L
• 피부자극성	자극성 없음
• 안점막자극성	중등도 자극물
• 피부감작성	감작성 없음

### - 단기독성시험

• 급성신경독성 (랫드)	
Target/Critical effects	영향 없음
NOAEL	250 mg/kg bw
• 90일 반복투여 신경경구독성 (랫드)	운동성 감소 등의 임상증상 체중, 사료섭취량 감소 FOB 이상
Target/Critical effects	500 ppm (♂ 29.7, ♀ 36.7 mg/kg bw/day)
NOAEL	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>90일 반복투여 경구독성시험 (랫드)</li> </ul>	
Target/Critical effects		<p>사망, 체중, 사료섭취량 감소 MCV, MCH, HGB, HCT 감소 (빈혈소견) 간, 비장 무게 증가 비장의 골수외조혈증상</p>
NOAEL		<p>300 ppm (♂ 19.9, ♀ 23.1 mg/kg bw/day)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>90일 반복투여 경구독성 (개)</li> </ul>	
Target/Critical effects		<p>증체량, 사료섭취량 감소 HGB, HCT, MCV, MCH 감소 PLT 증가, APTT 감소 GPT, ALP 증가 간 무게 증가 간세포비대, 간세포내 색소침착</p>
NOAEL		<p>800 ppm (♂♀ 28 mg/kg bw/day)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>21일 반복투여 경피독성 (토끼)</li> </ul>	
Target/Critical effects		영향 없음
NOAEL		♂♀ 1000 mg/kg bw/day
<b>- 장기독성 및 발암성시험</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>만성/발암성 병합시험 (랫드, 2년)</li> </ul>	
Target/critical effects		<p>체중 감소 HCT, HGB, MCV, MCH 감소</p>
NOAEL		<p>♂ 1000 ppm, ♀ 600 ppm (♂ 40.0, ♀ 36.4 mg/kg bw/day)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>발암성시험 (마우스, 18개월)</li> </ul>	
Target/critical effects		<p>HCT, HGB, MCV, MCH 감소</p>
NOAEL		<p>600 ppm (♂ 93.9, ♀ 116.9 mg/kg bw/day) 발암성 없음</p>

### - 번식독성 / 기형독성시험

• 번식독성시험 (랫드, 2세대)	부모 : 증체량, 사료섭취량 감소, 임신기간 증가, 임신율 감소 새끼 : 체중, 생존율, litter size 감소 번식독성 200 ppm ♂ 14.12, ♀ 16.56 mg/kg bw/day
Target/critical effects	
NOAEL	
• 기형독성시험 (랫드)	모체 : 질출혈, 체중 감소, 비장무게 증가, 비장의 골수외조혈증상 태자 : 태자체중, litter size, 생존태자수, 총태자수 감소, 태자흡수율, 사망태자수 증가, 골화지연
Target/critical effects	
NOAEL	모체 25 mg/kg bw/day 태자 10 mg/kg bw/day 태자 발달독성
• 기형독성시험 (토끼)	모체 : 유산/조산, 체중, 증체량 감소 태자 : 초기흡수율 증가, 태자생존율, 태자체중 감소
Target/critical effects	
NOAEL	모체 100 mg/kg bw/day 태자 100 mg/kg bw/day 모체 유산/조산, 태자 발달독성

### - 유전독성시험

• 복귀돌연변이시험	음성
• 유전자돌연변이시험	음성
• 소핵시험	음성

## 5. 참고문헌

Bigger, C. A. H and J. J. Clarke. 1992. L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay with a confirmatory assay. Study No. A91-3434. Microbiology Associates, Inc.

Carol, S. A. 1992. A subchronic (3-month) oral toxicity study of F6285 (FMC97285) in the dog via dietary administration. Project No. 91-3657. Bio/dynamics, Inc.

Donald, E. N. 1993. F6285 Technical &#8211; 90-Day Feeding study in rats. Study No. A89-2881. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Emmerling, D. C., M. Lynch, S. W. Graves, M. J. Ryan and A. W. Singer. 1994. A chronic oral toxicity and oncogenicity study of F6285 technical in the rat. Study No. SC910044. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Freeman, C. 1990. F6285 Technical &#8211; Acute dermal toxicity study in rabbits. Study No. A89-3085. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Freeman, C. 1990. F6285 Technical &#8211; Primary eye irritation study in rabbits. Study No. A89-3086. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Freeman, C. 1990. F6285 Technical &#8211; Primary skin irritation study in rabbits. Study No. A89-3087. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Freeman, C. 1993. F6285 Technical &#8211; Teratology study in rabbits (oral). Study No. A92-3540. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Freeman, C. 1993. F6285 Technical &#8211; Teratology study in rats (oral). Study No. A91-3410. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Freeman, C. 1994. F6285 Technical &#8211; Acute neurotoxicity screen in rats. Study No. A93-3857. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Freeman, C. 1995. F6285 Technical &#8211; Subchronic neurotoxicity screen in rats. Study No. A93-3856. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Freeman, C. 1996. F6285 Technical &#8211; 21-Day repeated-dos dermal study in rabbits. Study No. A96-4427. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

McCarty, J. D. 1988. F6285 Technical - Acute oral toxicity study in rats. Study No. A88-2587. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Mount, E. 1991. F6285 Technical &#8211; Acute inhalation toxicity screen in rats. Study No. A91-3400. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Penteado, F. G. 2005. Skin sensitization of BORAL TECNICO in guinea pigs (*Cavia porcellus*) (Buehler test method). Study No. 1213.318.204.04. Bioagri Laboratory.

Peters, A. C., A. J. Koester, M. J. Ryan and S. W. Graves. 1994. 18-Month chronic oral oncogenicity study in mice of F6285 technical. Study No. SC910095. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

Ponnock, K. S. 1994. A two-generation reproduction study in rats with F6285 technical. Project No. 92-3823. Pharmaco LSR Inc.

Putman, D. L. and R. R. Young. 1992. Micronucleus cytogenic assay in mice. Study No. A91-3433. Microbiology Associates, Inc.

Sharp, D. E. 1994. Metabolism of F6285 in rats. Study No. 162RAT92M1. Hazleton Wisconsin, Inc.

Wojciechowski, J. P. 1986. Salmonella/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test). Study No. A86-2033. FMC Corporation Toxicology Laboratory.

이 자료는 국립농업과학원 농산물안전성부 독성위해평가과에서 실시한 2021년 【제27차】농약기준전문위원회에서 평가한 신규농약원제의 독성평가 보고서입니다. 본 책자의 평가내용을 인용할 경우 출처 [국립농업과학원]을 명시하여 주시기 바라며, 무단복제 및 전제를 금합니다.

**신규 농약의 독성평가보고서**  
**Sulfentrazone의 독성평가 및 안전기준 설정**

발 행 : 2021년 6월

발 행 인 : 김원일

편 집 인 : 임정현, 박수진, 신지영, 박혜진, 박연기

발 행 처 : 국립농업과학원  
주소. 565-851 전북 완주군 이서면 농생명로 166  
TEL. (063) 238. 3368  
FAX. (063) 238. 3839  
Homepage. <http://www.nias.go.kr>

발간등록번호 : 11-1390802-001507-01

I S B N : 978-89-480-6860-3 94520,  
978-89-480-3513-1(세트)

인 쇄 : 체육장애인자활협회 TEL. (063)231-2267



농촌진흥청  
국립농업과학원