

# 등록화학물질 위해성평가(안)

o-페닐렌디아민 (1,2-Benzenediamine)

CAS No. 95-54-5

2023



**국립환경과학원**

National Institute of Environmental Research

## 〈목 차〉

<b>1장. 일반물질정보</b> .....	<b>1</b>
1절. 화학물질의 식별 정보 .....	1
2절. 순도, 불순물 등 .....	2
3절. 물리화학적 특성 .....	3
4절. 분류 .....	4
<b>2장. 노출평가를 위한 일반 정보</b> .....	<b>5</b>
1절. 제조(생산) .....	5
2절. 사용(용도) .....	6
3절. 배출 및 폐기 .....	7
4절. 관리법규 .....	8
1. 국내 규제현황 .....	8
2. 국외 규제현황 .....	9
<b>3장. 인체위해성평가</b> .....	<b>11</b>
1절. 유해성 확인 .....	11
1. 독성동태, 대사 및 분포 .....	11
2. 급성독성 .....	13
3. 자극성/부식성 .....	20
4. 과민성 .....	23
5. 반복투여독성 .....	25
6. 생식 및 발달독성 .....	29

7. 신경독성 .....	30
8. 유전독성(변이원성) .....	32
9. 면역독성 .....	36
10. 발암성 .....	37
11. 역학연구 .....	40
<b>2절. 노출량-반응 평가 .....</b>	<b>41</b>
1. 독성참고치 .....	41
2. 발암잠재력 .....	46
<b>3절. 인체노출평가 .....</b>	<b>47</b>
1. 작업자 노출 .....	47
2. 소비자 노출 .....	51
3. 환경을 통한 간접 노출(일반인) .....	51
<b>4절. 인체위해도 결정 .....</b>	<b>53</b>
1. 작업자 .....	53
2. 소비자 .....	54
3. 환경을 통한 간접 노출(일반인) .....	54
<b>4장. 생태위해성평가 .....</b>	<b>55</b>
<b>1절. 생태영향평가 .....</b>	<b>55</b>
1. 수생태계 .....	55
2. 육상생태계 .....	59
<b>2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정 .....</b>	<b>60</b>

1. 담수 .....	60
2. 저질 .....	61
3. 토양 .....	61
3절. 환경노출평가 .....	62
1. 환경거동 .....	62
2. 환경매체농도 .....	63
4절. 생태위해도 결정 .....	64
<b>5장. 종합결론 .....</b>	<b>65</b>
1절. 인체위해성평가 결과 .....	66
1. 작업자 .....	66
2. 소비자 .....	66
3. 환경을 통한 간접 노출(일반인) .....	66
2절. 생태위해성평가 결과 .....	67
1. 담수 .....	67
2. 저질 .....	67
3. 토양 .....	67
<b>6장. 참고문헌 .....</b>	<b>68</b>

## 〈표 목차〉

표 1-1. o-페닐렌디아민의 식별정보 .....	1
표 1-2. o-페닐렌디아민의 순도 .....	2
표 1-3. o-페닐렌디아민의 물리화학적 특성 .....	3
표 1-4. o-페닐렌디아민의 분류 기준 .....	4
표 2-1. o-페닐렌디아민의 제조·수입 현황 .....	5
표 2-2. o-페닐렌디아민의 국내 규제현황 .....	8
표 2-3. o-페닐렌디아민의 국외 규제현황 .....	10
표 3-1. o-페닐렌디아민에 대한 급성 경구 독성시험 결과 .....	14
표 3-2. o-페닐렌디아민에 대한 급성 경피 독성시험 결과 .....	16
표 3-3. o-페닐렌디아민에 대한 급성 흡입 독성시험 결과 .....	19
표 3-4. o-페닐렌디아민에 대한 피부 자극성 시험결과 .....	20
표 3-5. o-페닐렌디아민에 대한 눈 자극성 시험결과 .....	22
표 3-6. o-페닐렌디아민에 대한 피부 과민성 시험결과 .....	23
표 3-7. o-페닐렌디아민에 대한 반복경구투여독성 시험결과 .....	27
표 3-8. o-페닐렌디아민에 대한 생식독성시험 결과 .....	29
표 3-9. o-페닐렌디아민에 대한 신경독성시험 결과 .....	31
표 3-10. o-페닐렌디아민에 대한 시험관 내(in vitro) 유전독성시험 결과 .....	33
표 3-11. o-페닐렌디아민에 대한 생체 내(in vivo) 유전독성 시험결과 .....	36
표 3-12. o-페닐렌디아민에 대한 발암성 시험결과 .....	38

표 3-13. o-페닐렌디아민의 경로별 독성참고치 .....	41
표 3-14. o-페닐렌디아민의 일반인 경구 독성참고치 산출 .....	42
표 3-15. o-페닐렌디아민의 일반인 경피 독성참고치 산출 .....	43
표 3-16. o-페닐렌디아민의 작업자 경피 독성참고치 산출 .....	44
표 3-17. o-페닐렌디아민의 일반인 흡입 독성참고치 산출 .....	45
표 3-18. o-페닐렌디아민 산업적 사용 시 작업환경 노출 시나리오 .....	48
표 3-19. o-페닐렌디아민의 전국 규모의 대기 예측환경농도(PEC) .....	52
표 3-20. o-페닐렌디아민의 국지적 규모의 대기 예측환경농도(PEC) .....	52
표 3-21. o-페닐렌디아민의 제조 작업자에 대한 위해도 .....	53
표 3-22. o-페닐렌디아민의 공기 호흡으로 인한 위해도 .....	54
표 4-1. o-페닐렌디아민에 대한 조류성장저해시험 결과 .....	56
표 4-2. o-페닐렌디아민에 대한 수서무척추동물 급성독성 .....	57
표 4-3. o-페닐렌디아민에 대한 수서무척추동물 만성독성 .....	57
표 4-4. o-페닐렌디아민에 대한 어류 급성독성 .....	58
표 4-5. o-페닐렌디아민에 대한 수생환경 생물종별 대표 독성값 .....	60
표 4-6. o-페닐렌디아민의 전국 규모의 예측환경농도(PEC) .....	63
표 4-7. o-페닐렌디아민의 국지적 규모의 예측환경농도(PEC) .....	63
표 4-8. 모델추정치를 활용한 매체별 전국 규모 생태위해도 .....	64
표 4-9. 모델추정치를 활용한 매체별 국지적 규모 생태위해도 .....	64
표 5-1. o-페닐렌디아민의 위해성평가 결과 종합 .....	65

## <그림 목차>

그림 2-1. o-페닐렌디아민의 용도 현황 .....	6
그림 3-1. ECETOC TRA 모델에 의한 o-페닐렌디아민의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 미착용, 만성 흡입 노출) .....	49
그림 3-2. ECETOC TRA 모델에 의한 o-페닐렌디아민의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 미착용, 만성 경피 노출) .....	49
그림 3-3. ECETOC TRA 모델에 의한 o-페닐렌디아민의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 착용, 만성 흡입 노출) .....	50
그림 3-4. ECETOC TRA 모델에 의한 o-페닐렌디아민의 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용, 만성 경피 노출) .....	50

## <부 록>

표 1. o-페닐렌디아민의 물성정보 .....	75
표 2. o-페닐렌디아민의 노출 시나리오에 따른 배출정보 .....	75

# 위해성평가 종합결론

## 1. 평가대상물질

- 화학물질명 : o-페닐렌디아민 (1,2-Benzenediamine)
- CAS No. : 95-54-5
- KE No. : KE-02174
- IUPAC명 : Benzene-1,2-diamine

## 2. 인체위해성평가 결과

평가대상	결론	결과 요약
작업자	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 모델을 활용한 평가 결과, 흡입 및 경피 노출에 대한 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되며 현 시점에서 추가적인 위해 저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨</li> </ul>
소비자	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 현재 해당 물질이 함유된 소비자 제품 정보가 확인되지 않으므로, 인체 위해 가능성은 낮은 것으로 확인되며 현 시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨</li> <li>* 제품 추가 확인 시 평가 필요</li> </ul>
일반인 (환경을 통한 간접노출)	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 공기 호흡 등 환경을 통한 인체 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되어, 현 시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.</li> </ul>



### 3. 생태위해성평가 결과

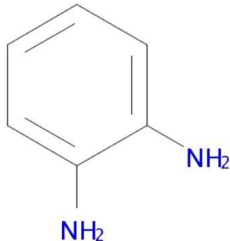
평가대상		결론	결과 요약
수생태계	담수생물	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>모델을 활용하여 얻은 예측환경농도 및 주요 지점의 실측 결과를 이용하여 위해성을 평가한 결과 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되었으며, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.</li> </ul>
	저서생물	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>모델을 활용하여 얻은 예측환경농도로부터 위해성을 평가한 결과 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되었음. 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.</li> </ul>
육상생태계	토양생물	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> <li>모델을 활용하여 얻은 예측환경농도 및 주요 지점의 실측 결과를 이용하여 위해성을 평가한 결과 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되었으며, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.</li> </ul>

## 1장. 일반물질정보

### 1절. 화학물질의 식별 정보

o-페닐렌디아민(1,2-Benzenediamine)과 관련된 일반물질 정보는 표 1-1과 같다.

표 1-1. o-페닐렌디아민의 식별정보

화학물질명	o-페닐렌디아민 (1,2-Benzenediamine)
IUPAC명	Benzene-1,2-diamine
KE No.	KE-02174
CAS No.	95-54-5
분자식	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub>
분자량	108.14 g/mol
구조식	
동의어	1,2-diaminobenzene; 1,2-phenylenediamine; 2,3-diaminobenzene; o-phenylenediamine; ortho-phenylenediamine; orthophenylenediamine

## 2절. 순도, 불순물 등

### 순도

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 o-페닐렌디아민의 순도는 99.0%이다(표 1-2).

표 1-2. o-페닐렌디아민의 순도

물질명	CAS No.	농도범위	비고
o-페닐렌디아민 [1,2-Benzenediamine]	95-54-5	99.0%	Lewis, 2007 (cited in HSDB)

### 불순물

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 o-페닐렌디아민의 불순물이 확인되지 않았다.

미국 환경보호청(US Environmental protection agency, EPA)의 Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values (PPRTVs) 보고서에서 인체 유해성 시험에 사용된 o-페닐렌디아민의 순도는 97~99.5%임을 보고하였고(US EPA PPRTVs, 2016), 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서는 99% 이상으로 보고하고 있다(IARC, 2020).

### 3절. 물리화학적 특성

o-페닐렌디아민의 물리화학적 특성은 표 1-3과 같다.

표 1-3. o-페닐렌디아민의 물리화학적 특성

특성	값	비고
외관	갈색 내지 노란색의 고체	NICNAS, 2018
녹는점/어는점	102.1°C	Haynes, 2010~2011
끓는점	257°C	Haynes, 2010~2011
상대밀도	1.14 (20°C)	IFA, 2018
증기압	0.275 Pa (25°C)	Yaws, 1994
물 용해도	40,700 mg/L (35°C)	Yalkowsky et al., 2010
옥탄올-물 분배계수	$K_{ow} = 1.41$	Hansch et al., 1995
점도	-	-
입도분석	-	-
해리상수	$pK_a(1) = <2$ ; $pK_a(2) = 4.47$ (25°C)	Dean, 1987
인화성	인화성 고체가 아님	NFPA, 1997
폭발성	분자 내 폭발성 관련 그룹 없음	-
산화성	분자 내 산화성 관련 그룹 없음	-

## 4절. 분류

「화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률」(법률 제18034호, 시행 2021. 10. 14) 및 「화학물질의 분류 및 표시 등에 관한 규정」(국립환경과학원고시 제 2023-65호, 시행 2023. 11. 17)에 따른 o-페닐렌디아민의 분류기준은 표 1-4와 같다.

표 1-4. o-페닐렌디아민의 분류 기준

유해성 항목		구분
인체건강 유해성	급성독성(경구)	3
	급성독성(경피)	4
	급성독성(흡입)	4
	심한 눈 손상/눈 자극성	2
	피부 과민성	1A
	생식세포 변이원성	2
	발암성	2
환경 유해성	수생환경 유해성 급성	1
	수생환경 유해성 만성	1

## 2장. 노출평가를 위한 일반 정보

### 1절. 제조(생산)

o-페닐렌디아민은 국내에서 직접 제조하지 않고 전량 수입하고 있으며, 농약 제조원료 합성을 위한 중간체로 사용된다. 국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, 총 수입량은 2,302톤으로 확인되었다(표 2-1).

표 2-1. o-페닐렌디아민의 제조·수입 현황

(단위: 톤/년)

물질명	제조	수입	합계	비고
o-페닐렌디아민	-	2,302	2,302	업체등록자료

o-페닐렌디아민은 2-클로로니트로벤젠과 암모니아를 아민화하여 얻은 2-니트로아닐린의 수소화 반응에 의해 생성된다. 수소화 반응은 팔라듐 촉매를 사용하지만 철, 히드라진 또는 황화수소도 사용할 수 있다(Smiley, 2002).

## 2절. 사용(용도)

국내 화학물질 등록을 위해 사업체에서 제출한 자료에 따르면, o-페닐렌디아민은 국내에서 산업적 용도로만 사용되며, 소비자 용도로는 사용되지 않는다. o-페닐렌디아민은 농약 제조업에서 농약원제인 톱신 제조원료 합성을 위한 중간체로 사용되고 있다.

화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 국내에서는 연간 2,302톤의 o-페닐렌디아민이 농약 제조의 원료 중간체로 사용되고 있다. 사용 가능한 용도를 수입자와 하위사용자별로 구분하면 그림 2-1과 같다.



그림 2-1. o-페닐렌디아민의 용도 현황

국외에서는 o-페닐렌디아민이 모피 및 모발 염색용 착색제로 사용되는 합성염료나 안료, 다양한 헤테로고리 화합물(heterocyclic compound)의 전구체(중간체)로 사용된다. 또한 고무 제품의 항산화제, 부식 억제제, 폴리아미드, 자외선 흡수제, 의약품 제조의 원료 중간체로 사용된다(HSDB, 2013). 일본에서는 수입된 o-페닐렌디아민을 농약, 방청제, 고무약, 의약, 안료 등의 원료 합성 시 중간체로 사용한다(NITE, 2014).

### 3절. 배출 및 폐기

현재 o-페닐렌디아민은 해당 물질을 취급하는 산업체에서 화학물질 배출·이동량 정보(Pollutant Release and Transfer Register, PRTR)를 의무적으로 제출해야 할 대상물질이 아니므로 매체별 배출량 및 이동량에 대한 관련 정보가 존재하지 않는다. 국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, o-페닐렌디아민의 사용과정에서 발생하는 폐수는 부지 내 설치된 하수처리장으로 이송하여 최종 처리되는 것으로 확인되었다. 사용과정에서 발생하는 모든 폐기물은 소각하여 처리하거나 전량 회수하여 전문 위탁처리를 통해 최종 폐기되는 것으로 조사되었다.



## 4절. 관리법규

### 1. 국내 규제현황

o-페닐렌디아민과 관련된 국내 규제현황은 표 2-2와 같다. o-페닐렌디아민은 유독물질의 지정고시에 따라 페닐렌디아민[Phenylenediamine; 25265-76-3] 및 이를 25% 이상 함유한 혼합물로서 고유번호 97-1-334로 지정되어 있다. 산업안전보건법에서는 작업자에 대한 o-페닐렌디아민의 노출기준이 시간가중평균노출기준(Time Weighted Average, TWA) 0.1 mg/m<sup>3</sup>로 설정하여 관리하고 있다. 화장품법에서는 o-페닐렌디아민 및 그 염류를 화장품에 사용할 수 없는 원료로 지정하고 있다.

표 2-2. o-페닐렌디아민의 국내 규제현황

부처	법률	구분	주요 내용
환경부	화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률	유독물질 [97-1-334]	유독물질의 지정고시(국립환경과학원고시) • 페닐렌디아민[Phenylenediamine; 25265-76-3]과 그 염류 및 이를 25% 이상 함유한 혼합물
고용노동부	산업안전보건법	노출기준설정물질	화학물질 및 물리적 인자의 노출기준 (고용노동부고시) • 시간가중평균노출기준(Time Weighted Average, TWA): 10 ppm
식약처	화장품법	사용금지물질	화장품 안전기준 등에 관한 규정 (식품의약품안전처고시) [별표 1] 사용할 수 없는 원료 • o-페닐렌디아민 및 그 염류

## 2. 국외 규제현황

미국 산업위생 전문가협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)에서는 o-페닐렌디아민의 TWA(8h)를  $0.1 \text{ mg/m}^3$ 로 제안하고 있다.

유럽에서는 o-페닐렌디아민을 화장품 금지물질(Cosmetic Products Regulation, Annex II - Prohibited Substances)로 설정하고 있으며, 캐나다에서는 o-페닐렌디아민을 화장품 내 사용 금지물질(Cosmetic Ingredient Hotlist)로 지정하고 있다. 캐나다 온타리오주에서의 o-페닐렌디아민에 대한 작업장 노출기준은  $0.1 \text{ mg/m}^3$ 로 설정되어 있고 호주에서의 작업장 노출기준(Workplace Exposure Standards)은 TWA  $0.1 \text{ mg/m}^3$ 로 설정되어 있다. 호주의 Standard for the Uniform Scheduling of Medicines and Poisons (SUSMP)에서는 o-페닐렌디아민을 화장품 사용 제한/금지물질로 Schedule 6 and Appendix C에 포함하여 관리하고 있다. 뉴질랜드 화장품 품목기준(2006)은 o-페닐렌디아민을 금지성분(Components cosmetic products must not contain)으로 지정하고 있고, 아세안화장품지침(ASEAN Cosmetic Directive)에서도 본 평가물질을 원료 관련 규정에서 배합금지(List of substances which must not form part of the composition of cosmetic products) 물질로 지정하였다. 일본산업위생학회에서 o-페닐렌디아민의 허용농도는  $0.1 \text{ mg/m}^3$  (0.023 ppm)로 지정되어 있다.

표 2-3. o-페닐렌디아민의 국외 규제현황

국가 등	주요 규제	내용
미국	미국산업위생전문가협회(ACGIH) /작업환경 노출허용기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 작업환경 노출허용기준 (Threshold Limit Value, TLV) TWA(8h) 0.1 mg/m<sup>3</sup></li> </ul>
유럽	REGULATION (EC) No 1223 / 2009 (화장품법)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 화장품 내 사용금지물질</li> </ul>
캐나다	Cosmetic Ingredient Hotlist	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 화장품 내 사용금지물질</li> </ul>
	온타리오 주 노출기준설정물질	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 온타리오 주 작업장 작업환경 노출기준 TWA 0.1 mg/m<sup>3</sup></li> </ul>
호주	작업환경노출기준	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 작업환경노출기준 o-Phenylenediamine TWA 0.1 mg/m<sup>3</sup></li> </ul>
	The Poisons Standard (the Standard for the Uniform Scheduling of Medicines and Poisons, SUSMP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schedule 10 (판매, 공급, 사용 금지의 정당한 이유가 되는 건강에 대한 위험성이있는 물질)</li> </ul>
뉴질랜드	화장품 그룹 기준 (Cosmetic Products Group Standard)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schedule 4: 금지성분 (Components cosmetic products must not contain)</li> </ul>
아세안	아세안화장품지침 Annex II Part 1: 아세안의 원료 관련 규정	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 배합금지 (List of substances which must not form part of the composition of cosmetic products)</li> </ul>
일본	일본산업위생학회	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 허용농도 0.1 mg/m<sup>3</sup> (0.023 ppm)</li> </ul>

## 3장. 인체위해성평가

### 1절. 유해성 확인

#### 1. 독성동태, 대사 및 분포

##### 가. 흡수

###### 인체

Bronaugh and Congdon(1984)에서는 염색약의 pH와 비슷한 알칼리 조건에서 인체 복부 피부조직을 사용하여 o-페닐렌디아민의 피부 흡수를 확인하였다. 피부투과상수는  $4.5 \times 10^{-4}$  cm/h로 추정되었고 각질층에서 o-페닐렌디아민이 농도 의존적으로 결합하였다. Km(결합/유리)값은 77.2-0.45  $M \times 10^5$  농도에서 6.86-45 범위로 확인되었다. 이러한 결과는 염료 사용 과정에서 o-페닐렌디아민이 피부에 흡수될 수 있음을 보여준다.

###### 동물

현재까지 동물에 대한 o-페닐렌디아민의 흡수와 관련된 자료는 확인되지 않았다.

##### 나. 분포

현재까지 o-페닐렌디아민의 분포와 관련된 자료는 확인되지 않았다.

##### 다. 대사

###### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 대사와 관련된 자료는 확인되지 않았다.

###### 동물

Tarcha et al.(1987)에서는 기질을 이용한 발색 시험을 통해

o-페닐렌디아민이 산화되어 2,3-디아미노페나진을 형성한다고 보고하였다.

랫드의 간 세포질에서의 o-페닐렌디아민의 N-아세틸화 효소반응시, 60분 간 배양에도 더 이상 대사되지 않았다(Nakao et al., 1990).

## 라. 배출

현재까지 o-페닐렌디아민의 배출과 관련된 자료는 확인되지 않았다.

## 2. 급성독성

### 가. 경구

#### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 경구 급성독성 자료는 확인되지 않았다.

#### 동물

Rhone-Polulene(1951) 및 Woodard(1951)에서는 노출군 당 10마리의 랫드를 대상으로 501, 562, 631, 708, 800, 891, 1,000, 1,122, 1,259 mg/kg의 o-페닐렌디아민을 위관 투여한 후 급성경구독성을 관찰하였다. 랫드는 노출군별로 각각 1, 0, 0, 2, 3, 4, 8, 8, 9마리 사망하였다. 이 실험의 LD<sub>50</sub>은 900 mg/kg이었다.

Rhone-Poulenc(1951), Woodard(1951)는 또한 노출군 당 10마리의 랫드를 대상으로 794, 841, 891, 944, 1,000, 1,059, 1,122, 1,259 mg/kg의 o-페닐렌디아민을 위관 투여한 후 급성경구독성을 관찰하였다. 랫드는 노출군별로 각각 5, 0, 1, 2, 5, 4, 9, 10마리 사망하였으며 이 실험의 LD<sub>50</sub>은 1,000 mg/kg로 확인되었다.

DuPont(1967a)에서는 수컷 ChR-CD 랫드를 대상으로 땅콩기름(peanut oil)에 o-페닐렌디아민을 450, 670, 1,000, 1,500, 2,250 mg/kg 단일용량으로 섞은 뒤 위관 투여하여 14일 동안 임상적 징후 및 사망률을 관찰하였다. 2,250 mg/kg에 노출된 랫드는 투여 후 1시간 후에 사망하였고, 생존 동물의 임상 징후로는 불규칙한 호흡, 창백함, 질은 적갈색 소변, 약한 근긴장, 무기력, 체중 감소가 나타났다. 이 실험에서 개략적 치사량(Approximate lethal dosage, ALD)은 2,250 mg/kg으로 확인되었다.

DuPont(1967b)에서는 수컷 ChR-CD 랫드를 대상으로 땅콩기름 또는 아세톤:땅콩기름(1:10)에 o-페닐렌디아민을 0, 300, 450, 670, 1,000, 1,500, 2,250, 3,400 mg/kg 단일용량으로 섞어 위관투여한 후, 14일동안 독성의 임상적 징후 및 사망률을 관찰하였다. 1,500 mg/kg 이상에서 투여 후 2일 이내에 사망하였고

죽은 동물의 병리학적 소견에는 지방질 변화(Fatty Changes)와 간 울혈(Congestion)이 포함되었다. 생존 동물의 임상 징후로는 체중 감소가 나타났고 450 mg/kg 이상의 농도에서 소변이 변색되었다. 1,000 mg/kg의 농도에 노출된 랫드를 부검했을 때에도 지방질 변화와 간 울혈이 관찰되었다. 670 mg/kg 이하의 농도에서는 투여물질로 인한 병리학적 변화가 보고되지 않았다. ALD는 1,500 mg/kg으로 확인되었다.

위 자료를 요약하면 표 3-과 같다.

표 3-1. o-페닐렌디아민에 대한 급성 경구 독성시험 결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 랫드</li> <li>성별: 명확하지 않음</li> <li>동물수: 10마리/군</li> <li>노출경로: 위관투여</li> <li>노출농도: 501, 562, 631, 708, 800, 891, 1,000, 1,122, 1,259 mg/kg</li> <li>GLP 여부: N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>사망률:</li> <li>501 mg/kg 1/10,</li> <li>562 mg/kg 0/10,</li> <li>631 mg/kg 0/10,</li> <li>708 mg/kg 2/10,</li> <li>800 mg/kg 3/10,</li> <li>891 mg/kg 4/10,</li> <li>1,000 mg/kg 8/10,</li> <li>1,122 mg/kg 8/10,</li> <li>1,259 mg/kg 9/10</li> </ul>	LD <sub>50</sub> = 900 mg/kg	Rhone-Poulenc, 1951; Woodard, 1951
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 랫드</li> <li>성별: 명확하지 않음</li> <li>동물수: 10마리/군</li> <li>노출경로: 위관투여</li> <li>노출농도: 794, 841, 891, 944, 1,000, 1,059, 1,122, 1,259 mg/kg</li> <li>GLP 여부: N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>사망률:</li> <li>794 mg/kg 5/10,</li> <li>841 mg/kg 0/10,</li> <li>891 mg/kg 1/10,</li> <li>944 mg/kg 2/10,</li> <li>1,000 mg/kg 5/10,</li> <li>1,059 mg/kg 4/10,</li> <li>1,122 mg/kg 9/10,</li> <li>1,259 mg/kg 10/10</li> </ul>	LD <sub>50</sub> = 1,000 mg/kg	Rhone-Poulenc, 1951; Woodard, 1951

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: ChR-CD 랫드</li> <li>• 성별: 수컷</li> <li>• 노출경로: 단회 위관투여</li> <li>• 관찰기간: 투여 후 14일</li> <li>• 노출농도: 450, 670, 1,000, 1,500, 2,250 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,250 mg/kg에 노출된 랫드는 투여 후 1시간 후에 사망함</li> <li>• 불규칙한 호흡, 체중 감소, 변색된 소변이 확인됨</li> </ul>	ALD = 2,250 mg/kg	DuPont, 1967a
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: ChR-CD 랫드</li> <li>• 성별: 수컷</li> <li>• 노출경로: 단회 위관투여</li> <li>• 관찰기간: 투여 후 14일</li> <li>• 노출농도: 0, 300, 450, 670, 1,000, 1,500, 2,250, 3,400 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,500 mg/kg 이상에 노출된 랫드는 투여 후 2일 이내에 사망함</li> <li>• 체중 감소, 변색된 소변이 확인됨</li> <li>• 지방 변화와 간 울혈이 관찰됨</li> </ul>	ALD = 1,500 mg/kg	DuPont, 1967b



## 나. 경피

### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 경피 급성독성 자료는 확인되지 않았다.

### 동물

Haskell Laboratories(1970b)에서는 수컷 Albino 토끼를 대상으로 o-페닐렌디아민을 최대 1,500 mg/kg의 농도로 24시간 피부에 노출시킨 후 2주 동안 관찰하였다. 수컷 토끼에서 개략적 치사량(ALD)은 1,500 mg/kg으로 확인되었다.

Haskell Laboratories(1982)에서는 수컷 Albino 토끼 6마리를 대상으로 200 mg/kg의 o-페닐렌디아민을 피부에 48시간 동안 노출하였다. 그 결과, 모든 시험 개체는 48시간 동안 생존하였으나, 투여 후 체중 감소가 확인되었다.

위 자료를 요약하면 표 3-2와 같다.

표 3-2. o-페닐렌디아민에 대한 급성 경피 독성시험 결과

방법	증상	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: Albino 토끼</li> <li>성별: 수컷</li> <li>노출경로: 피부, 폐쇄 첩포</li> <li>노출기간: 24시간 후 2주 관찰</li> </ul>	-	ALD= 1,500 mg/kg	Haskell Laboratories, 1970b
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: Albino 토끼</li> <li>성별: 수컷</li> <li>동물수: 6마리</li> <li>노출경로: 피부, 폐쇄 첩포</li> <li>노출기간: 48시간</li> <li>노출농도: 200 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>48시간 생존에 영향을 미치지 않았음</li> <li>투여 후 다음날 체중 감소됨</li> </ul>	-	Haskell Laboratories, 1982

## 다. 흡입

### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 흡입 급성독성 자료는 확인되지 않았다.

### 동물

DuPont(1969)은 노출군 당 6마리의 수컷 ChR-CD 랫드에 1.0, 1.3, 2.1, 3.1, 3.4, 9.2 mg/L (1,000, 1,300, 2,100, 3,100, 3,400, 9,200 mg/m<sup>3</sup>)의 o-페닐렌디아민을 4시간 동안 에어로졸(Aerosol) 형태로 노출시켰다. 사망 개체 수는 각 노출군에서 1, 2, 1, 3, 3, 6마리로 확인되었다. 모든 랫드에서 노출되는 동안 불규칙한 호흡이 관찰되었으며, 1,300 mg/m<sup>3</sup> 및 2,100 mg/m<sup>3</sup> 농도에 노출된 랫드는 소리 자극에 반응하지 않았다. 노출 기간 후 임상 징후로 과민증(Hypersensitivity), 공격성이 관찰되었고, 1,300 mg/m<sup>3</sup> 노출군에서는 피부의 황변이 나타났다. 2,100 mg/m<sup>3</sup> 이상 노출군에서는 소변색 변화, 떨림, 쇠약, 균형 상실, 협응 상실(Incoordination)이 관찰되었다. 2,100 mg/m<sup>3</sup>에 노출된 1마리의 생존 랫드와 3,100 mg/m<sup>3</sup> 및 3,400 mg/m<sup>3</sup> 농도군의 2마리 생존 랫드에서 뒷다리 마비가 일어났다. 2,100 mg/m<sup>3</sup> 이하로 노출된 랫드에서 10% 이하의 체중 감소가 확인되었고, 3,100 mg/m<sup>3</sup> 이상 농도에서는 체중 감소가 10~15%로 확인되었다. 조직병리학적 소견으로 호흡기 자극, 정자 형성(Sperm formation) 감소가 확인되었다. 노출 후 7, 14, 18 및 46일째에 시험 동물에서 고환 생식상피(Germinal epithelium)의 손상이 관찰되었다. 흡입을 통한 4시간 LC<sub>50</sub>은 3,600 mg/m<sup>3</sup> (95% CI 2,500-5,200 mg/m<sup>3</sup>)으로 확인되었다.

Sherwin(1992)에서는 Sprague-Dawley 랫드 암/수 각각 10마리를 대상으로 2.46 mg/L (2,460 mg/m<sup>3</sup>)의 o-페닐렌디아민을 1시간 동안 에어로졸(Aerosol) 형태로 노출시켰다. 사망 개체는 확인되지 않았으며 독성의 임상 징후는 암컷보다 수컷에서 더 뚜렷하거나 더 많이 발생하였다. 노출된 모든 수컷은 노출 2~5일에 과잉행동을 나타냈으며, 암/수컷 모두에서 공격성이 증가하였다. 다른 임상 징후로 호흡 곤란, 타액 분비, 신체 떨림이 나타났으며, 수컷 랫드 10마리 중 6마리는 2주에 탈모증이

발생하였다. 노출 10일째에 7마리의 수컷과 3마리의 암컷 랫드에서 뒷다리의 근육 협응이 상실되었고(muscle coordination), 암컷 1마리에서는 하반신 마비가 나타났다. 연구기간 동안 평균 체중 증가는 정상이었으며, 부검 결과 암 수 통틀어 1/3 가량의 개체에서 폐 표면의 젤라틴화와 경부 림프절 확대가 확인되었으며, 암컷 4마리에서는 부신 확대가 나타났다.

위 자료를 요약하면 표 3-3과 같다.

표 3-3. o-페닐렌디아민에 대한 급성 흡입 독성시험 결과

방법	증상	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: ChR-CD 랫드</li> <li>• 성별: 수컷</li> <li>• 노출경로: 에어로졸</li> <li>• 노출기간: 4시간</li> <li>• 노출농도: 1.0, 1.3, 2.1, 3.1, 3.4, 9.2 mg/L (1,000, 1,300, 2,100, 3,100, 3,400, 9,200 mg/m<sup>3</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 불규칙한 호흡</li> <li>• 과민증, 공격성, 소변색 변화, 떨림, 쇠약, 균형 및 협응 상실, 뒷다리 마비</li> </ul>	LC <sub>50</sub> (4시간)= 3,600 mg/m <sup>3</sup> (95% CI 2,500~5,200 mg/m <sup>3</sup> )	DuPont, 1969
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: Sprague-Dawley 랫드</li> <li>• 성별: 암/수컷</li> <li>• 동물수: 10마리/성별/군</li> <li>• 노출경로: 에어로졸</li> <li>• 노출기간: 1시간</li> <li>• 노출농도: 2.46 mg/L (2,460 mg/m<sup>3</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 수컷에서 더 뚜렷하고 많은 임상징후 발생</li> <li>• 수컷은 노출 2~5일에 과잉행동과 암 발생, 공격성 증가</li> <li>• 호흡 곤란, 타액 분비, 신체 떨림, 뒷다리 근육 협응력 감소</li> <li>• 관찰 2주차에 탈모 발생(수컷)</li> </ul>	-	Sherwin, 1992

### 3. 자극성/부식성

#### 가. 피부 자극성/부식성

##### 인체

DuPont(1984)에서는 페닐렌디아민 제조 공장 작업자의 의료 기록을 검토하였다. 1975년부터 1982년 사이에 페닐렌디아민 노출과 관련된 피부 자극 사례가 27건 보고되었다.

##### 동물

Haskell Laboratories(1981)에서는 Albino 토끼 6마리를 대상으로 o-페닐렌디아민 0.5 g의 용량을 4시간 동안 시험동물의 피부에 폐쇄 노출한 결과, 경미한 피부 자극성을 보였다고 보고하였다.

Haskell Laboratories(1967)에 따르면, 지방이 13% 함유된 다이옥산에 희석한 o-페닐렌디아민 한 방울을 수컷 기니피그(10마리)의 피부에 가볍게 문질러 자극성을 확인한 결과, 홍반의 발생률과 중증도가 증가하였다고 보고하였다. o-페닐렌디아민의 정확한 노출 농도는 확인되지 않는다.

위 자료를 요약하면 표 3-4와 같다.

표 3-4. o-페닐렌디아민에 대한 피부 자극성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: Albino 토끼</li> <li>동물수: 6마리</li> <li>노출경로: 폐쇄</li> <li>노출기간: 4시간</li> <li>노출농도: 0.5 g</li> <li>GLP 여부: N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>경미한 자극성이며, 부식성 아님</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>경미한 자극성</li> <li>부식성 물질 아님</li> </ul>	Haskell Laboratories, 1981
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 기니피그</li> <li>성별: 수컷</li> <li>동물수: 10마리</li> <li>노출경로: 피부에 가볍게 문지름(3주 관찰)</li> <li>노출농도: 기니피그 지방 13% 함유 다이옥산(한방울)</li> <li>GLP 여부: N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>홍반 발생률과 중증도 증가</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>약한~중증도의 자극성</li> </ul>	Haskell Laboratories, 1967

## 나. 눈 자극성/부식성

### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 눈 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았다.

### 동물

NICNAS(2018)에 인용된 GLP 시험자료에 따르면 New Zealand White 토끼 3마리를 대상으로 OECD TG 405 시험법에 따라 100 mg의 o-페닐렌디아민을 24시간 동안 시험동물의 눈에 노출 후 1, 24, 48, 72시간, 7일 및 14일 동안 관찰하였다. 24, 48, 72시간에 대한 결막부종(chemosis) 평균점수는 각각 2.9점(2.3~3.3점)으로 확인되었다. 결막발적(conjunctival redness), 각막 혼탁(corneal opacity), 홍채염(iritis)의 평균점수는 각각 3.0점, 2.1(2.0~2.3)점, 1.0점으로 확인되었다. 따라서 o-페닐렌디아민을 눈 자극성 물질로 평가하였다.

IBT Labs(1975)는 토끼의 눈에 o-페닐렌디아민을 고체상 또는 프로필렌 글리콜(propylene glycol)에 용해한 형태로 노출시킨 결과 경미하거나 보통의 자극 반응이 유발되었다고 보고하였다.

Haskell Laboratories(1970a)는 Albino 토끼 4마리를 대상으로 눈에 10 mg의 o-페닐렌디아민을 노출시켰다. 그 결과, 각막 혼탁(corneal haziness) 및 약간의 홍채 충혈(iris congestion)이 발생하였으며 해당 증상은 7일 이내에 완전히 회복되었다.

위 자료를 요약하면 표 3-5와 같다.

표 3-5. o-페닐렌디아민에 대한 눈 자극성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: New Zealand White 토끼</li> <li>동물수: 3마리</li> <li>노출경로: 눈</li> <li>노출기간: 24시간 노출 후 1, 24, 48, 72시간, 7일, 14일 관찰</li> <li>노출농도: 100 mg</li> <li>시험방법: OECD TG 405</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>각막 혼탁 평균점수 2.1(2.0~2.3)</li> <li>홍채염 평균점수 1.0</li> <li>결막부종 평균점수 2.9(2.3~3.3)</li> <li>결막발적 평균점수 3.0</li> </ul>	눈 자극성	NICNAS, 2018
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 토끼</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>경미하거나 보통 수준의 자극성</li> </ul>	눈 자극성	IBT Labs, 1975
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: Albino 토끼</li> <li>동물수: 4마리</li> <li>노출경로: 눈</li> <li>노출농도: 10 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>각막 혼탁</li> <li>약한 홍채 충혈</li> </ul>	눈 자극성	Haskell Laboratories, 1970a

#### 다. 호흡기 자극성

현재까지 o-페닐렌디아민의 호흡기 자극성 자료는 확인되지 않았다.

## 4. 과민성

### 가. 피부 과민성

#### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 피부 과민성 자료는 확인되지 않았다.

#### 동물

Haskell Laboratories(1967)는 수컷 기니피그의 피부에 1~25%의 o-페닐렌디아민을 9회 도포하여 피부 과민성을 평가하였다. 1차 감작시험에서 경증~중증도의 과민성이 확인되었으며, 2차 유발시험에서는 더 낮은 과민성이 확인되었다.

NICNAS(2018)에 인용된 시험자료에 따르면 기니피그 극대화시험법(modified guinea pig maximisation tests)에 따라 기니피그의 발바닥에 o-페닐렌디아민을 노출시킨 결과, 표피유도시험(epidermal induction test)에서 30%(7/24)의 양성반응이 관찰되었고 피내 시험(intradermal test)에서는 75%(18/24)의 양성반응이 확인되었다. 시험결과에 따라, o-페닐렌디아민은 피부 과민성 물질로 보고되었다.

위 자료를 요약하면 표 3-6과 같다.

표 3-6. o-페닐렌디아민에 대한 피부 과민성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 기니피그</li> <li>성별: 수컷</li> <li>노출농도: 1~25%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1차 감작시험: 경증~중등도 과민성</li> <li>2차 유발시험: 낮은 과민성</li> </ul>	피부 과민성 물질	Haskell Laboratories, 1967
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 기니피그</li> <li>노출경로: 기니피그 발바닥</li> <li>노출농도: 10 μL</li> <li>시험방법: modified guinea pig maximisation tests</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>표피유도시험: 감작율:30%</li> <li>피내시험: 감작율75%</li> </ul>	피부 과민성 물질	NICNAS, 2018



## 나. 호흡기 과민성

현재까지 o-페닐렌디아민의 호흡기 과민성 자료는 확인되지 않았다.

## 5. 반복투여독성

### 가. 경구

#### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 경구 반복투여독성 자료는 확인되지 않았다.

#### 동물

Matsumoto et al (2012)는 OECD TG 451(GLP 준수)에 따라 o-페닐렌디아민을 노출군 당 암/수 각각 50마리의 F344/DuCrj 랫드에 2년 동안 음용수(drinking water)를 통해 투여하였다. 수컷은 0, 500, 1,000, 2,000 ppm(= 0, 13, 25, 51 mg/kg/day)의 농도로, 암컷은 0, 250, 500, 1,000 ppm(= 0, 11, 20, 35 mg/kg/day)의 농도에 노출되었다. 25 mg/kg/day 이상의 o-페닐렌디아민에 노출된 수컷은 신우에 요로상피 증식을 보였고, 고농도에 노출된 수컷에서는 유두 괴사의 발생률이 증가하였다. 암컷에서 다른 신장 병변(유두 괴사 및 무기질화)은 고용량에서만 통계적으로 유의하게 발생률이 증가하였다. 고농도에 노출된 수컷에서만 방광 병변(과도 상피의 유두 및/또는 결절 증식) 발병률이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 수컷의 경우, 신장 유두 광물화(Renal papillary mineralization) 및 간의 호염기성 세포 병소의 발생률이 증가하였다. 암컷의 경우, 신우의 요로상피 증식증 및 간의 호염기성 병소의 발병률이 증가하였다. 이 연구에서 수컷의 LOAEL은 신장 유두 광물화와 호염기성 병소의 발병률 증가가 관찰된 13 mg/kg/day이었다. 암컷의 LOAEL은 신우의 요로상피 증식 및 간의 호염기성 병소의 발병률 증가에 따라 11 mg/kg/day으로 확인되었다.

Matsumoto et al (2012)은 OECD TG 451(GLP 준수)에 따라 노출군 당 암/수 각각 50마리의 Crj:BDF1 마우스를 대상으로 o-페닐렌디아민을 음용수(drinking water)를 통해 노출시켰다. 수컷은 0, 500, 1,000, 2,000 ppm(= 0, 27, 56, 106 mg/kg/day)의 농도로, 암컷은 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm(= 0, 63.3, 119, 234 mg/kg/day)의 농도로 노출되었다. 56 mg/kg/day 노출군 수컷과 119 mg/kg/day 이상 노출군 암컷에서 대조군에 비해 간 중량의 절대 증가량이 10%를

초과하였으나 통계적으로 유의한 수치는 아닌 것으로 확인되었다. 마우스의 간과 신장에서 조직병리학적 병변이 관찰되었으며, 담낭(Gall bladder), 비강(Nasal cavity) 및 비인두(Nasopharynx)에 미세한 병변이 발생하였다. 수컷의 경우, 말기에 체중 감소 및 담낭의 유두 증식증 발병률이 증가하였다. 암컷의 경우, 비강 호흡 상피의 심내막 심근(호산구성) 변화 및 신장의 수신증(Hydronephrosis)의 발생률이 증가하였다. LOEL은 혈청 내 ALP(Alkaline phosphatase) 증가, 수컷 담낭의 유두 증식 증가, 암컷의 신장의 수신증, 비인강 호흡기 상피의 호염기성 발병률 증가에 기반하여 27 mg/kg/day(수컷), 63.3 mg/kg/day(암컷)으로 확인되었다.

DuPont(1992)은 0, 20, 40, 80 mg/kg/day의 o-페닐렌디아민을 노출군 당 암/수 각각 10마리씩의 Cri:CD@BR 랫드에 90일 동안 위관 투여하였다. 80 mg/kg/day의 암/수컷에서 경미한 안검 폐쇄(palpebral closure)의 발생률이 증가하였고, 복부, 회음부, 서혜부 및 하체(암컷)의 황색 얼룩(yellow staining) 빈도가 증가하였다. 결과에 근거하여 NOAEL은 40 mg/kg/day로 확인되었다.

위 자료를 요약하면 표 3-7과 같다.

표 3-7. o-페닐렌디아민에 대한 반복경구투여독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: F344/DuCrj 랫드</li> <li>성별: 암/수컷</li> <li>동물수: 50마리/성별/군</li> <li>노출경로: 음용수(drinking water)</li> <li>노출기간: 2년</li> <li>노출농도: 수컷 0, 500, 1,000 2,000 ppm(= 0, 13, 25, 51 mg/kg/day), 암컷 0, 250, 500, 1,000 ppm(= 0, 11, 20, 35 mg/kg/day)</li> <li>시험방법: OECD TG 451</li> <li>GLP 여부: Y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>신우의 요로상피 증식증 및 간의 호염기성 병소의 발병률 증가(암컷)</li> <li>신장 유두 광물화 및 간의 호염기성 세포 병소의 발생률 증가(수컷)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LOAEL 11 mg/kg/day (암컷)</li> <li>LOAEL 13 mg/kg/day (수컷)</li> </ul>	Matsumoto et al., 2012
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: Crj:BDF1 마우스</li> <li>성별: 암/수컷</li> <li>동물수: 50마리/성별/군</li> <li>노출경로: 음용수(drinking water)</li> <li>노출기간: 2년</li> <li>노출농도: 수컷 0, 500, 1,000 2,000 ppm(= 0, 27, 56, 106 mg/kg/day) 암컷 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm(= 0, 63.3, 119, 234 mg/kg/day)</li> <li>시험방법: OECD TG 451</li> <li>GLP 여부: Y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>증가된 알칼리성 인산분해 효소(alkaline phosphatase, ALP) 및 상대 간 중량(암/수컷), 말기 체중 감소 및 담낭의 유두 증식증 발병률 증가(수컷)</li> <li>비강 호흡 상피의 심내막 심근(호산구성) 변화 및 신장의 수신증의 발생률 증가(암컷)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LOAEL 27 mg/kg/day (수컷)</li> <li>LOAEL 63.3 mg/kg/day (암컷)</li> </ul>	Matsumoto et al., 2012
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: ChR:CD(SD)BR 랫드</li> <li>성별: 암/수컷</li> <li>동물수: 10마리/성별/군</li> <li>노출경로: 위관투여</li> <li>노출기간: 90일 연속</li> <li>노출농도: 0, 20, 40, 80 mg/kg/day</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>경미한 안검 폐쇄의 발생률 증가(암/수컷); 복부(배), 회음부, 살(서혜) 및 하체(암컷)의 황색 얼룩 빈도 증가</li> </ul>	NOAEL 40 mg/kg/day	DuPont, 1992

## 나. 경피

현재까지 o-페닐렌디아민의 반복투여독성(경피) 자료는 확인되지 않았다.

## 다. 흡입

현재까지 o-페닐렌디아민의 반복투여독성(흡입) 자료는 확인되지 않았다.

## 6. 생식 및 발달독성

### 가. 생식독성

#### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 생식독성 자료는 확인되지 않았다.

#### 동물

Sprague-Dawley 랫드 360마리를 대상으로 등쪽 털을 제모한 부분의 피부에 1.0%의 o-페닐렌디아민이 포함된 모발 염색제 0.5 mL를 주 2회씩 도포하였고, 수유 0, 4, 14일째 관찰하였다. 모발 염색제를 국소 적용했을 때 시험동물의 각 세대에서 체중 증가, 음식 섭취, 생존율은 대조군과 유사하였다. 염료 적용과 관련된 약리독성학적 징후는 관찰되지 않았다. 생식능력, 임신, 각 세대의 각 한배 새끼에 대한 평균 이유 수, 평균 체중은 시험군과 대조군 사이에서 유사하였다. 한배 새끼(F2b)가 젖을 떼 후 채취한 5마리의 암/수컷 어미 동물(F1b)의 조직에 대한 현미경 검사에서도 피부도포와 관련된 병변이 관찰되지 않았다(Burnett and Goldenthal, 1988)(표 3-8).

표 3-8. o-페닐렌디아민에 대한 생식독성시험 결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: Sprague-Dawley 랫드</li> <li>성별: 암/수컷</li> <li>동물수: 360마리</li> <li>노출경로: 랫드 등의 털(면도한 부분, 피부)</li> <li>노출기간: 수유 0, 4, 14일째</li> <li>노출농도: 0.5 mL(용량) 주 2회 도포</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>모든 증상에 대해 대조군과의 유의한 차이 없었음</li> </ul>	생식 능력이나 발달 중인 태자 및 출생 후 동물의 건강과 생존에 악영향을 미치지 않는 것으로 보임 (종말점 없음)	Burnett and Goldenthal, 1988

### 나. 발달독성(최기형성)

현재까지 o-페닐렌디아민의 발달독성(최기형성) 자료는 확인되지 않았다.

## 7. 신경독성

### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 신경독성 자료는 확인되지 않았다.

### 동물

DuPont(1990)은 노출군 당 암/수 각각 12마리씩의 CrI:CD@BR 랫드에 0, 225, 450, 900 mg/kg의 o-페닐렌디아민을 단회 위관 투여하였다. 투여 전 체중 및 임상 징후, 투여 당일, 투여 후 1일, 4일, 7일째에 관찰하였고, 투여 1시간 후의 임상 징후도 관찰하였다. 모든 농도에서 안검 폐쇄(암/수컷), 변경된 자세(암컷)가 상당히 증가하였다. 450 mg/kg 노출군의 암/수컷 모두에서 각성 감소 및 가쁜 호흡이 나타났으며, 타액 분비(수컷)와 변형된 털 모양(암컷)이 900 mg/kg 농도군에서 나타났다. 앞다리와 뒷다리의 악력과 발 벌림은 변하지 않았다. 활동성은 투여 당일에 모든 투여군에서 유의하게 감소하였다. 저자는 o-페닐렌디아민이 특정 신경독성 효과보다는 노출된 동물에서 전반적인 불쾌감과 각성 감소를 유발한다고 결론지었다.

DuPont(1969)은 수컷 ChR-CD 랫드에 1.0, 1.3, 2.1, 3.1, 3.4, 9.2 mg/L (1,000, 1,300, 2,100, 3,100, 3,400, 9,200 mg/m<sup>3</sup>)의 o-페닐렌디아민을 4시간 동안 에어로졸(Aerosol) 형태로 노출시켰다. 2,100 mg/m<sup>3</sup> 이상 노출군에서는 소변색 변화, 떨림, 쇠약, 균형 상실, 협응 상실(Incoordination)이 관찰되었다. 2,100 mg/m<sup>3</sup>에 노출된 1마리의 생존 랫드와 3,100 mg/m<sup>3</sup> 및 3,400 mg/m<sup>3</sup> 농도군의 2마리 생존 랫드에서 뒷다리 마비가 일어났다.

Sherwin(1992)은 Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 암/수컷 각각 10마리를 대상으로 2.46 mg/L (2,460 mg/m<sup>3</sup>)의 o-페닐렌디아민을 1시간 동안 에어로졸(Aerosol) 형태로 노출시켰다. 노출된 모든 수컷은 노출 2일에 활동이 감소하고, 노출 2~5일에 과잉행동을 나타냈으며, 암/수컷 모두에서 공격성이 증가하였다. 다른 임상 징후로 호흡 곤란, 타액 분비, 신체 떨림이 나타났으며, 수컷 랫드 10마리 중 6마리는 2주에 탈모증이 발생하였다. 노출 10일째에 수컷 7마리와 암컷 3마리에게서 뒷다리의 근육 협응(muscle coordination) 상실이 발생하였고, 암컷 1마리에서는 하반신 마비가 나타났다

위 결과를 요약하면 표 3-9와 같다.

표 3-9. o-페닐렌디아민에 대한 신경독성시험 결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: CrI:CD 랫드</li> <li>• 성별: 암/수컷</li> <li>• 동물수: 12마리/성별/군</li> <li>• 노출경로: 단회 위관투여</li> <li>• 노출기간: 투여 후 1일, 4일, 7일</li> <li>• 노출농도: 0, 225, 450, 900 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 안검 폐쇄 및 변경된 자세가 증가함</li> <li>• 450 mg/kg 초과한 암수컷 모두에서 각성 감소, 가쁜 호흡, 타액 분비</li> <li>• 운동 활동은 투여 당일에 모든 투여군에서 유의하게 감소함</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 특정 신경독성 효과보다는 노출된 동물에서 전반적인 불쾌감과 각성 감소 유발</li> </ul>	DuPont, 1990
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: ChR-CD 랫드</li> <li>• 성별: 수컷</li> <li>• 동물수: 6마리</li> <li>• 노출경로: 에어로졸</li> <li>• 노출기간: 90일 연속</li> <li>• 노출농도: 1.0, 1.3, 2.1, 3.1, 3.4, 9.2 mg/L (1,000, 1,300, 2,100, 3,100, 3,400, 9,200 mg/m<sup>3</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 모든 농도에서 불규칙한 호흡</li> <li>• 과민증, 공격성, 소변색, 떨림, 쇠약, 균형 상실, 협응 상실(1.3/2.1 mg/L)</li> <li>• 뒷다리 마비(3.1/3.4 mg/L)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,300 mg/m<sup>3</sup> 이상(에어로졸)의 농도에 노출되면 신경독성 징후가 나타남</li> </ul>	DuPont, 1969
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: Sprague-Dawley 랫드</li> <li>• 성별: 암/수컷</li> <li>• 동물수: 10마리/성별</li> <li>• 노출경로: 에어로졸</li> <li>• 노출기간: 1시간</li> <li>• 노출농도: 2.46 mg/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상 징후는 수컷에서 더 뚜렷, 더 많이 발생</li> <li>• 노출 2일차에 활동 감소, 2~5일차에 과잉 행동 유발(수컷), 공격성 증가(암/수컷)</li> <li>• 2주차에 탈모증 발생(수컷 6/10마리)</li> <li>• 노출 10일째에 뒷다리의 근육 협응 상실(수컷 7/10마리, 암컷 3/10마리)</li> <li>• 하반신 마비(암컷 1마리)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 치명적 징후 없음</li> <li>• 신경독성 임상 징후 및 폐, 림프절 및 부신 비대 병변 확인</li> </ul>	Sherwin, 1992



## 8. 유전독성(변이원성)

### 가. 시험관 내(*in vitro*) 시험

Zeiger et al.(1988)은 *Salmonella typhimurium* strains TA100, TA1535, TA1537, TA1538을 대상으로 1, 10, 50, 100, 250, 500, 750, 1,000  $\mu\text{g}/\text{plate}$ 의 o-페닐렌디아민을 처리하여 박테리아 복귀돌연변이시험을 수행하였다. 대사활성계를 적용한(+S9) 조건에서 250  $\mu\text{g}/\text{plate}$  이상 처리된 TA1538에서만 돌연변이가 유발되었다.

Chung et al.(1996)은 시험균주 *Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, nitroreductase-deficient mutants TA98NR, TA100NR을 대상으로 1, 10, 30, 300, 1,000, 3,000  $\mu\text{g}/\text{plate}$ 의 o-페닐렌디아민을 처리하여 박테리아 복귀돌연변이시험을 수행하였다. 대사활성계를 적용한(+S9) 조건에서 TA98, TA98NR은 양성으로, TA100, TA100NR은 음성으로 확인되었다. 대사활성계를 적용하지 않은(-S9) 조건에서는 모든 시험균주에서 음성으로 확인되었다.

Thompson et al.(1983)에서는 C3076, D3052, G46, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538을 대상으로 0.1~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 o-페닐렌디아민을 처리하였다. 대사활성계를 적용한(+S9) 조건에서 D3052, G46, TA98, TA100, TA1537, TA1538은 양성으로, C3076, TA1535에서는 음성으로 확인되었다. 대사활성계를 적용하지 않은(-S9) 조건에서는 모든 시험균주에서 음성으로 확인되었다.

Asgård et al.(2013)에서는 마우스 림프종(lymphoma) L5178Y TK+/- 세포를 대상으로 0.04, 0.08, 0.12, 0.15, 1.0 mM의 o-페닐렌디아민을 처리하여 포유류 세포의 DNA 손상 시험을 수행하였다. 대사활성계가 없는(-S9) 조건에서 3시간 동안 o-페닐렌디아민에 노출된 마우스 림프종 세포에서는 일반적인 DNA 손상(단일 가닥 파손)이 증가되었다(LOEL 0.08 mM). 대사활성계를 적용한(+S9) 조건에서 o-페닐렌디아민의 DNA 손상에 대한 LOEL은 0.12 mM이었다. 소핵시험에서 산화된 DNA 손상이 대사활성계 적용과 관계없이 0.08 mM에서 증가하였고, 이러한 결과를 토대로 o-페닐렌디아민은 유전독성 양성으로 확인되었다.

Sofuni et al.(1990)에서는 Chinese hamster lung (CHL) 세포, Chinese hamster

ovary (CHO) 세포를 이용하여 염색체 이상 시험을 수행하였다. CHL 세포에서는 o-페닐렌디아민을 대사활성계가 없는(-S9) 조건에서 24시간 동안 0, 1.5, 3.0, 6.0 µg/mL로, 48시간 동안 0, 1.5, 3.0, 6.0 µg/mL로, 6~18시간 동안 0, 6.2, 12.5, 25.0 µg/mL로 처리한 결과 모두 양성으로 확인되었다. CHO 세포주에서는 대사활성계가 없는(-S9) 조건에서 o-페닐렌디아민을 8~12시간 동안 0, 7.5, 11.3, 15.0 µg/mL로, 대사활성계를 적용한(+S9) 조건에서 o-페닐렌디아민을 2~18시간 동안 0, 2,513, 3,750, 5,000 µg/mL로 처리한 결과, 모두 양성으로 확인되었다.

Cebulska-Wasilewska et al.(1998)에서는 인체 림프구(human lymphocytes)를 대상으로 o-페닐렌디아민 5, 10, 15 mM을 처리하였고, DNA 손상을 확인하기 위해 코멧시험을 진행하였다. 15 mM의 o-페닐렌디아민에서 평균 tail moment가 대조군에 비해 2배 증가하였으며, 시험 물질은 대사활성계 무(-S9)인 조건에서 유전독성 양성으로 확인되었다.

표 3-10. o-페닐렌디아민에 대한 시험관 내(*in vitro*) 유전독성시험 결과

방법	결과		비고
	+S9	-S9	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험방법: 복귀돌연변이</li> <li>• 시험종: <i>Salmonella typhimurium</i> strains TA100, TA1535, TA1537, TA1538</li> <li>• 노출농도: 1, 10, 50, 100, 250, 500, 750, 1,000 µg/plate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 음성(TA100, TA1535, TA1537)</li> <li>• 양성(TA1538)</li> </ul>	음성	Zeiger et al., 1988
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험방법: 복귀돌연변이</li> <li>• 시험종: <i>Salmonella typhimurium</i> strains TA98, TA100, Nitroreductase-deficient mutants TA98NR, TA100NR</li> <li>• 노출농도: 1, 10, 30, 300, 1,000, 3,000 µg/plate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 음성(TA 100, TA100NR)</li> <li>• 양성(TA98, TA98NR)</li> </ul>	음성	Chung et al., 1996
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험방법: 복귀돌연변이</li> <li>• 시험종: <i>Salmonella typhimurium</i> strains C3076, D3052, G46, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538</li> <li>• 노출농도: 0.1~100 µg/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 음성(C3076, TA1535)</li> <li>• 양성(D3052, G46, TA98, TA100, TA1537, TA 1538)</li> </ul>	음성	Thompson et al., 1983

방법	결과		비고
	+S9	-S9	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험방법: 포유류 세포 DNA 손상</li> <li>• 시험종: 마우스 lymphoma L5178Y TK+/- 세포</li> <li>• 노출농도: 0.04, 0.08, 0.12, 0.15, 1.0 mM</li> </ul>	양성	양성	Asgård et al., 2013
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험방법: 염색체 이상 시험</li> <li>• 시험종: CHL 세포, CHO 세포</li> <li>• 노출농도: [CHL 세포] DMSO, 1.5, 3.0, 6.0 µg/mL (24시간); -S9 DMSO, 1.5, 3.0, 6.0 µg/mL (48시간); -S9 DMSO, 6.2, 12.5, 25.0 µg/mL (6~18시간); -S9 [CHO 세포] Medium, DMSO, 7.5, 11.3, 15.0 µg/mL (8~12시간); -S9 Medium, DMSO, 2,513, 3,750, 5,000 µg/mL (2~18시간); +S9</li> </ul>	양성	양성	Sofuni et al., 1990
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험방법: 코멧시험</li> <li>• 시험종: 인체 림프구 (human lymphocytes)</li> <li>• 노출농도: 5, 10, 15 mM</li> </ul>	-	양성	Cebulska-Wasilewska et al., 1998

## 나. 생체 내(*in vivo*) 시험

Wild et al.(1980)는 NMRI 마우스, Chinese 햄스터, 알비노 기니피그를 대상으로 골수를 채취하여 소핵시험을 진행하였다. 노출군 당 암/수 각각 2마리씩의 NMRI 마우스에 0.9% NaCl에 녹인 o-페닐렌디아민을 0, 108, 216, 324 mg/kg의 용량으로 1시간, 24시간에 2회 경구투여하였고, 두 번째 노출(24시간) 6시간 후에 골수를 채취하였다. 그 결과, 108 mg/kg/dose 이상에서 소핵 빈도가 유의하게 증가하였다. 두 번째 실험에서는 o-페닐렌디아민 농도를 다르게 하여 (0, 27, 54, 108, 216, 324 mg/kg) 같은 조건 하에 복강 내 투여한 뒤 골수를 채취하였다. 이 실험에서도 108 mg/kg 이상에서 소핵 빈도가 유의하게 증가하였다. Chinese 햄스터에 군당 암/수컷 각각 2마리씩 0.9% NaCl을 이용해 54, 108, 216, 324 mg/kg/injection의 o-페닐렌디아민을 1시간, 24시간에 2회 복강 내 투여하였고, 두 번째 노출(24시간) 6시간 후에 골수를 채취하였다. 이 실험에서는 216 mg/kg 이상에서 소핵 빈도가 유의하게 증가하였다. 알비노 기니피그에 군당 암/수컷 3마리를 0.9% NaCl을 이용해 108, 216, 324 mg/kg/injection의 o-페닐렌디아민을 1시간, 24시간에 2회 복강 내 투여하였고, 두 번째 노출(24시간) 6시간 후에 골수를 채취하였다. 이 실험에서는 108 mg/kg/injection 이상에서 소핵 빈도가 유의하게 증가하였다.

Seiler(1977)에서는 수컷 마우스(3~4마리/군)를 대상으로 o-페닐렌디아민 0, 200 mg/kg을 경구 투여하였다. 대조군에 비해 고환 DNA 합성이 유의하게 저해되어 본 시험물질은 유전독성 양성으로 확인되었다.

Burnett et al.(1977)에서는 수컷 Charles River CD 랫드를 대상으로 군당 20마리씩 0.2% 수용액의 o-페닐렌디아민을 20 mg/kg의 용량으로 8주 동안 주 3회씩 복강 내 투여하여 우성치사시험을 수행하였다. 8주간 노출된 수컷과 노출되지 않은 암컷을 교미하였고, 17일 후 안락사하여 자궁을 검사하였다. o-페닐렌디아민으로 의해 배아 착상 후 유산 발생률이 증가하지 않았으며 해당 결과를 근거로 본 시험물질은 유전독성 음성으로 확인되었다.

위 자료를 요약하면 표 3-11과 같다.

표 3-11. o-페닐렌디아민에 대한 생체 내(*in vivo*) 유전독성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: NMRI 마우스, Chinese 햄스터, 알비노 기니피그</li> <li>• 성별: 암/수컷</li> <li>• 동물수: 2마리/성별/군(마우스 및 햄스터), 3마리/군(기니피그)</li> <li>• 노출경로: 경구 또는 복강 내 투여(i.p)</li> <li>• 노출농도:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 경구투여(마우스): 108, 216, 324 mg/kg</li> <li>- 복강내 투여(마우스) 27, 54, 108, 216, 324 mg/kg (햄스터) 54, 108, 216, 324 mg/kg (기니피그)108, 216, 324 mg/kg</li> </ul> </li> <li>• 노출시간: 1시간, 24시간에 2회 경구투여, 두 번째 노출(24시간) 6시간 후에 골수를 채취</li> <li>• 시험방법: 포유류 골수세포를 이용한 소핵시험</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 마우스 경구: 108 mg/kg 이상에서 소핵 빈도가 유의하게 증가</li> <li>• 마우스: 108 mg/kg 이상에서 소핵 빈도가 유의하게 증가</li> <li>• 햄스터 복강 내 투여: 216 mg/kg 이상에서 소핵 빈도가 유의하게 증가</li> <li>• 기니피그 복강 내 투여: 108 mg/kg 이상에서 소핵 빈도가 유의하게 증가</li> </ul>	양성	Wild et al., 1980
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 마우스</li> <li>• 성별: 수컷</li> <li>• 동물수: 3~4마리/군</li> <li>• 노출경로: 경구</li> <li>• 노출농도: 0, 200 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg/kg에서 고환 DNA 합성이 대조군에 비해 유의하게 감소</li> </ul>	양성	Seiler, 1977
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: Carles River CD 랫드</li> <li>• 성별: 수컷</li> <li>• 동물수: 20마리/군</li> <li>• 노출경로: 복강 내 투여</li> <li>• 노출농도: 20 mg/kg</li> <li>• 노출시간: 8주, 주 3회</li> <li>• 시험방법: 우성치사시험</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 착상 후 태자 손실이 증가한다는 증거 없음</li> </ul>	음성	Burnett et al., 1977

## 9. 면역독성

현재까지 o-페닐렌디아민의 면역독성 자료는 확인되지 않았다.

## 10. 발암성

### 인체

현재까지 인체에 대한 o-페닐렌디아민의 발암성 자료는 확인되지 않았다.

### 동물

Matsumoto et al.(2012)에서는 Crj:BDF1 마우스를 대상으로 군당 암/수컷 각각 50마리씩 OECD TG 451(GLP 준수) 시험법에 따라 o-페닐렌디아민 이염산염(o-Phenylenediamine dihydrochloride, CAS No. 615-28-1)의 발암성 시험을 수행하였다. 노출농도는 수컷에서 0, 500, 1,000, 2,000 ppm(= 0, 27, 56, 106 mg/kg/day)로, 암컷에서 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm(= 0, 63.3, 119, 234 mg/kg/day)로 음용수를 통해 2년 동안 투여하였다. 그 결과, 마우스 암/수컷에서 간세포 샘종 및/또는 암종의 발병률이 유의하게 증가하였다.

Matsumoto et al.(2012)에서는 F344/DuCrj 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각 50마리씩 OECD TG 451(GLP 준수) 시험법에 따라 o-페닐렌디아민 이염산염(o-Phenylenediamine dihydrochloride, CAS no. 615-28-4)의 발암성 시험을 수행하였다. 수컷은 0, 500, 1,000, 2,000 ppm(= 0, 13, 25, 51 mg/kg/day)의 농도로, 암컷은 0, 250, 500, 1,000 ppm(= 0, 11, 20, 35 mg/kg/day)의 농도로 음용수를 통해 2년 동안 노출시켰다. 그 결과, 간세포 선종 및 암종을 포함한 간 종양의 발생률은 암/수컷 랫드에서 모두 유의하게 증가하였다.

Saruta et al.(1962)에서는 Wistar-King 랫드를 군당 5마리씩 4개 그룹으로 하여 0.5 mL의 증류수에 o-페닐렌디아민을 용해하여 시험을 수행하였다. 첫 번째 실험에서는 0, 45 mg/kg의 용량으로, 두 번째 실험에서는 0, 90 mg/kg의 용량으로 17개월 동안 2일마다 피내 주사 하였다. 모든 시험군에서 피부나 피하 조직의 종양이 관찰되지 않았다.

위 자료의 세부 사항을 표 3-12에 나타내었다.

표 3-12. o-페닐렌디아민에 대한 발암성 시험결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: Crj:BDF1 마우스</li> <li>성별: 암/수컷</li> <li>동물수: 50마리/성별/군</li> <li>노출경로: 음용수(drinking water)</li> <li>노출기간: 2년</li> <li>노출농도: 수컷 0, 500, 1,000 2,000 ppm(= 0, 27, 56, 106 mg/kg/day), 암컷 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm (= 0, 63.3, 119, 234 mg/kg/day)</li> <li>시험방법: OECD TG 451</li> <li>시험물질: o-페닐렌디아민 이염산염(o-Phenylenediamine dihydrochloride)</li> <li>GLP 여부: Y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>모든 용량에서 암/수컷 마우스의 간세포 샘종, 암종의 발병률이 증가함</li> <li>BMDL<sub>10</sub>(HED)= 0.84 mg/kg/day (수컷)</li> <li>p-OSF= <math>1.2 \times 10^{-1}</math> (mg/kg/day)<sup>-1</sup></li> </ul>	Matsumoto et al., 2012
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: F344/DuCrj 랫드</li> <li>성별: 암/수컷</li> <li>동물수: 50마리/성별/군</li> <li>노출경로: 음용수(drinking water)</li> <li>노출기간: 2년</li> <li>노출농도: 수컷 0, 500, 1,000 2,000 ppm(= 0, 13, 25, 51 mg/kg/day), 암컷 0, 250, 500, 1,000 ppm (= 0, 11, 20, 35 mg/kg/day)</li> <li>시험방법: OECD TG 451</li> <li>시험물질: o-페닐렌디아민 이염산염(o-Phenylenediamine dihydrochloride)</li> <li>GLP 여부: Y</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>간 종양은 암/수컷 랫드에서 모두 유의하게 증가</li> <li>BMDL= 2.5 mg/kg/day (수컷)</li> <li>BMDL= 2.2 mg/kg/day (암컷)</li> </ul>	Matsumoto et al., 2012
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: Wistar-King 랫드</li> <li>동물수: 5마리/군</li> <li>노출경로: 피내 주사</li> <li>노출기간: 17개월 (2일마다)</li> <li>노출농도: 0, 45 mg/kg(첫번째 실험), 0, 90 mg/kg(두 번째 실험)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>어떤 그룹에서도 피부 또는 피하 조직의 종양이 관찰되지 않음</li> </ul> <p>발암성물질 아님</p>	Saruta et al., 1962
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: CD 랫드</li> <li>성별: 수컷</li> <li>동물수: 25마리/군</li> <li>노출경로: 경구(식이)</li> <li>노출기간: 18개월</li> <li>노출농도: 0, 2,000, 4,000 ppm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40.1 mg/kg/day (human equivalent dose)에서 간암의 발생률이 유의하게 증가</li> </ul>	Weisburger et al., 1978

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: CD-1 마우스</li> <li>• 성별: 암/수컷</li> <li>• 동물수: 25마리/군</li> <li>• 노출경로: 경구(식이)</li> <li>• 노출기간: 18개월</li> <li>• 노출농도: 0, 4,000, 8,000 ppm(5개월), 0, 8,000, 16,000 ppm(13개월)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 98.5 mg/kg/day(수컷), &gt;100 mg/kg/day(암컷) hepatomas 발생률이 유의하게 증가</li> </ul>	Weisburger et al., 1978



## 11. 역학연구

DuPont(1984)은 o-, m-, p-페닐렌디아민 제조 공장 근로자의 의료 기록을 분석하였다. DuPont 사에서는 산업보건관리를 위하여 o-, m-, p-페닐렌디아민을 사용하여 작업하는 모든 작업자와 작업 감독자를 대상으로 6개월 주기(또는 노출허용량 0.1 mg/m<sup>3</sup>를 초과하는 노출이 발생 시) 혈액 검사를 수행하여 혈중 혈색소(Hemoglobin, Hb) 수치와 산소 포화도를 측정하였다. 10년 이상 종사한 근로자 총 12명에 대해서 근무기간 중 혈중 Hb 수치의 이상 또는 산소 포화도 저하가 관찰되지 않았다. 평균 Hb 수치는 15.6 g/dL로 정상 범위(14~17.2 g/dL)에 해당하였고, 평균 혈중 산소 포화도 역시 93.9%로 정상 범위(≥92.0%)에 해당하였다. 추가적으로 1975년부터 1982년 사이의 기록을 검토한 결과 o-페닐렌디아민에 의한 피부 자극반응의 사례가 27건이 확인되었으나, 역시 해당 근로자 중 혈액학적 이상 소견을 보이는 경우(예: 산소 포화도가 90% 미만으로 저하)는 없었다.

## 2절. 노출량-반응 평가

### 1. 독성참고치

o-페닐렌디아민의 독성자료 중 급성독성 값은 인체 위해성 평가에 적용할 수 없으므로, 이를 제외한 아만성 및 만성 독성 시험 자료를 중심으로 노출 경로별로 시험 기간, 독성값 종류, 신뢰도, 보수성 등을 검토하여 독성자료를 선정하였다. 보정된 독성 종말점에 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」(국립환경과학원, 2021)에 제시된 평가계수와 상대성장 스케일링 인자를 참고하여 적절한 평가계수를 적용하였다. o-페닐렌디아민에 대한 일반인 및 소비자와 작업자의 노출경로별 독성참고치(무영향수준, Derived No-Effect Level, DNEL) 및 US EPA PPRTVs 독성참고치는 표 3-13에 요약하였다. 작업자의 흡입 경로에 대한 독성참고치는 국내 작업환경 내 시간가중평균노출기준(TWA)으로 고시되어있는 값인 0.1 mg/m<sup>3</sup>로 선정하였다.

표 3-13. o-페닐렌디아민의 경로별 독성참고치

노출대상	경구 (mg/kg/day)	경피 (mg/kg/day)	흡입 (mg/m <sup>3</sup> )	비 고
일반인	0.004	-	-	EPA PPRTV 산출값 (경구 독성참고치 최종 선정)
	0.037	0.037	0.064	본 연구의 산출값 (경피, 흡입 독성참고치 최종 선정)
작업자	-	0.073	0.1*	*국내 작업환경 내 시간가중평균노출기준

\* 고용노동부고시 제2020-48호 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」 8 h-TWA

o-페닐렌디아민의 경구 독성참고치 산출을 위해 랫드를 이용한 2년 반복경구투여독성 LOAEL 11 mg/kg/day(암컷)를 대표 용량기술자(Dose-response descriptor)로 선정하였다(Matsumoto et al., 2012). 용량기술자는 시험동물과 인체 사이의 생체이용률(랫드 경구 흡수율 100%, 인체 경구 흡수율 100%)을

고려하여 시작점 11 mg/kg/day로 보정되었다. 보정된 용량기술자에 불확실성에 대한 EU 평가계수 300(종간 10, 종내 10, LOAEL-NOAEL로 외삽 3)를 적용하여 일반인 경구 독성참고치는 0.037 mg/kg/day로 결정하였다(표 3-14).

표 3-14. o-페닐렌디아민의 일반인 경구 독성참고치 산출

구분		값 (일반인-경구노출)
용량기술자 결정	용량기술자 선정	o-페닐렌디아민, 랫드, 경구, 2년 LOAEL = 11 mg/kg bw/day (암컷)
	적절한 시작점으로 보정	흡수율(기본값): 100/100 - 랫드의 경구 흡수율: 100 % - 사람의 경구 흡수율: 100 %
	보정된 용량기술자	$11 \times 100/100 = 11 \text{ mg/kg bw/day}$
평가계수 적용	종간 다양성	$2.5 \times 4$ (랫드→사람)
	종내 다양성	10 (일반인)
	용량-반응 관계	3 (NOAEL-LOAEL 외삽)
	전체 평가계수(AF)	$2.5 \times 4 \times 10 \times 3 = 300$
무영향수준 도출		$11 / 300 = 0.037 \text{ mg/kg bw/day}$

미국 환경보호청(US EPA)에서는 2년간 o-페닐렌디아민을 노출시킨 수컷 랫드에서의 신장 유두 광물화(papillary mineralization)를 토대로 LOAEL 13 mg/kg/day, 10% 기준용량 하한값(BMDL<sub>10</sub>)은 1.2 mg/kg/day를 제시하였다. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values (PPRTVs)의 만성 p-RfD(독성참고치)는 10% 기준용량 하한값(BMDL<sub>10</sub>) 1.2 mg/kg/day에서 불확실성 계수(UF) 300(=UF<sub>A</sub>(종간) 3 × UF<sub>D</sub>(데이터 부족) 10 × UF<sub>H</sub>(종내) 10)을 나눈 0.004 mg/kg/day로 도출되었다. 해당 값은 앞서 산출된 경구 독성참고치(RfD)는 0.037 mg/kg/day보다 보수적인 독성참고치로 확인되어 0.004 mg/kg/day를 위해도 결정에 활용하였다.

일반인의 경피 노출 만성영향에 대한 독성참고치를 도출하는데 경피 만성독성 자료가 부족하여 반복투여독성(경구) 2년 시험의 LOEL 11 mg/kg/day를 대표 용량기술자로 선정하였다. 용량기술자는 보정 과정에서 랫드 경구 흡수율과 인체 경피 흡수율이 같다고 가정하였으며, 보정된 용량기술자에 불확실성에 대한 EU 평가계수를 300(종간 10, 종내 10, LOEL-NOAEL로 외삽 3)을 적용하였다. 경피 독성참고치는 일반인 0.037 mg/kg/day로 결정하였다(표 3-15).

표 3-15. o-페닐렌디아민의 일반인 경피 독성참고치 산출

구분		값 (일반인-경피노출)
용량기술자 결정	용량기술자 선정	o-페닐렌디아민, 랫드, 경구, 2년 LOEL = 11 mg/kg bw/day (암컷)
	적절한 시작점으로 보정	흡수율(기본값): 100/100 - 랫드의 경구 흡수율: 100 % - 사람의 경구 흡수율: 100 %
	보정된 용량기술자	$11 \times 100/100 = 11 \text{ mg/kg bw/day}$
평가계수 적용	종간 다양성	$2.5 \times 4$ (랫드→사람)
	종내 다양성	10 (일반인)
	용량-반응 관계	3 (NOAEL-LOAEL 외삽)
	전체 평가계수(AF)	$2.5 \times 4 \times 10 \times 3 = 300$
무영향수준 도출		$11 / 300 = 0.037 \text{ mg/kg bw/day}$

작업자의 경피 노출은 일반인과 동일한 과정으로 진행하였으며, 종내 평가계수만 10에서 5로 변경하였다(종간 10, 종내 5, NOAEL-LOAEL 외삽 3). 경피 독성참고치는 작업자 0.073 mg/kg/day로 결정하였다(표 3-16).

표 3-16. o-페닐렌디아민의 작업자 경피 독성참고치 산출

구분		값 (작업자-경피노출)
용량기술자 결정	용량기술자 선정	o-페닐렌디아민, 랫드, 경구, 2년 LOAEL = 11 mg/kg bw/day (암컷)
	적절한 시작점으로 보정	흡수율(기본값): 100/100 - 랫드의 경구 흡수율: 100 % - 사람의 경구 흡수율: 100 %
	보정된 용량기술자	$11 \times 100/100 = 11 \text{ mg/kg bw/day}$
평가계수 적용	종간 다양성	$2.5 \times 4$ (랫드→사람)
	종내 다양성	5 (작업자)
	용량-반응 관계	3 (NOAEL-LOAEL 외삽)
	전체 평가계수(AF)	$2.5 \times 4 \times 5 \times 3 = 150$
무영향수준 도출		$11 / 150 = 0.073 \text{ mg/kg bw/day}$

일반인의 흡입노출 만성영향에 대한 독성참고치를 도출하는데 o-페닐렌디아민에 대한 만성흡입독성 자료가 부재하여, 경구독성 자료를 이용하였다. 최종 선정된 만성 경구독성값 LOAEL 11 mg/kg/day(암컷)을 적절한 시작점으로 보정하기 위해 시험동물과 인체 사이의 생체이용률(랫드에서 경구 흡수율 50%, 인체에서 흡입 흡수율 100%), 상대성장 스케일링 인자(랫드 1/4), 인간의 표준 체중(70 kg), 소비자(일반인) 24시간 노출 지속 시 호흡량(1/20 m<sup>3</sup>) 계수를 고려하였고, 4.81 mg/m<sup>3</sup>로 보정되었다. 보정된 용량기술자에 불확실성에 대한 EU 평가계수 75(종 간 다양성 2.5, 종 내 다양성 10, NOAEL-LOAEL 외삽 3)을 적용하여 일반인의 흡입 독성참고치를 0.064 mg/m<sup>3</sup>로 결정하였다(표 3-18).

표 3-17. o-페닐렌디아민의 일반인 흡입 독성참고치 산출

구분		값 (일반인-흡입노출)
용량기술자 결정	용량기술자 선정	o-페닐렌디아민, 랫드, 경구, 2년 LOAEL = 11 mg/kg bw/day (암컷)
	적절한 시작점으로 보정	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 흡수율: 50/100               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 랫드의 흡입 흡수율: 50 %</li> <li>- 사람의 흡입 흡수율: 100 %</li> </ul> </li> <li>• 상대성장 스케일링 고려               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1/4(랫드)×70 kg</li> <li>- 사람 24시간 일반인 호흡량 20 m<sup>3</sup></li> </ul> </li> </ul>
	보정된 용량기술자	$11 \times 50/100 \times (1/4) \times 70 / 20$ $= 4.81 \text{ mg/m}^3$
평가계수 적용	종간 다양성	2.5
	종내 다양성	10 (일반인)
	용량-반응 관계	3 (NOAEL-LOAEL 외삽)
	전체 평가계수(AF)	$2.5 \times 10 \times 3 = 75$
무영향수준 도출		$4.81 / 75 = 0.064 \text{ mg/m}^3$

작업자에 대한 흡입 독성참고치는 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」(고용노동부 고시 제2020-48호, [별표 1])에 따라 작업환경 내 시간가중평균노출기준(TWA) 0.1 mg/m<sup>3</sup>으로 선정하였다.

## 2. 발암잠재력

EPA(2016)에 따르면 미국 환경보호청의 발암성 위험 평가 지침(US EPA, 2005)에 따라 랫드 및 마우스(암/수컷)에 대한 이용 가능한 자료를 바탕으로 o-페닐렌디아민에 대한 노출은 “인간에게 발암 가능성이 있음(likely to be carcinogenic to humans)”으로 확인되었다.

F344/DuCrj 랫드 및 Crj:BDF1 마우스 암/수컷의 종양에 대한 적합도 통계 및 BMD<sub>10</sub> 및 BMDL<sub>10</sub> 자료를 활용하여 얻은 0.84 mg/kg/day을 잠정적인 경구발암잠재력(provisional oral slope factor, p-OSF) 계산을 위한 독성시작점(Point of departure, POD)으로 선정하였다. o-페닐렌디아민 유발 종양과 관련되어 POD에서 기울기를 얻기 위해 저용량에 대한 선형 외삽법을 사용하였다. p-OSF는  $1.2 \times 10^{-1}(\text{mg/kg/day})^{-1}$ 로 산출되었다.

$$\begin{aligned} \text{p-OSF} &= \text{BMR}^* \div \text{BMDL}_{10} (\text{HED}^{**}) = 0.1 \div 0.84 \text{ mg/kg/day} \\ &= 1.2 \times 10^{-1} (\text{mg/kg/day})^{-1} \end{aligned}$$

\* BMR = Benchmark response

\*\* HED = Human equivalent dose

참조물질인 o-페닐렌디아민 이염산염(o-phenylenediamine HCl)에 대한 2년간 경구노출 결과, 모든 용량에서 암/수컷 마우스의 간세포 샘종 및/또는 암종의 발병률이 증가하여 사람에게 발암성이 의심되는 물질(발암성 구분 2)로 분류되었다. 국제암연구소(IARC)에서는 o-페닐렌디아민 및 그 화합물을 사람에게 암을 일으키는 가능성이 있는 물질(Group 2B)로 평가하였다(IARC, 2020). 미국 산업위생 전문가협회(ACGIH)에서는 o-페닐렌디아민을 인체에서는 발암성이 확인되지 않은 물질(발암성 등급 A3)로 설정하였다.

미국 산업안전보건청(American Occupational Safety & Health Administration, OSHA)에서는 o-페닐렌디아민의 발암등급을 TLV-A3(animal carcinogen)로 분류하였다.

### 3절. 인체노출평가

#### 1. 작업자 노출

##### 가. 제조 작업자

o-페닐렌디아민을 취급하는 사업장을 대상으로 ECETOC TRA 모델을 이용해 작업환경에서의 작업자 흡입 노출농도 및 경피 노출량을 예측하였다(그림 3-1~그림 3-4). 등록시 제출된 자료를 바탕으로 o-페닐렌디아민의 취급 용도 및 공정범주에 따라 노출시나리오를 구분하고, 표 3-18과 같이 작업환경조건을 설정하였다.

개인 보호구를 착용하지 않았을 경우 작업자의 흡입 노출농도는 중간체 사용공정에서 TWA  $0.1 \text{ mg/m}^3$ 보다 낮게 예측되었으며, 흡입 노출농도 범위는  $1.00\text{E-}02 \sim 5.00\text{E-}02 \text{ mg/m}^3$ 이었다. 경피 노출의 경우 물질의 중간체 사용공정(PROC 8a)에서 독성참고치 기준인  $0.073 \text{ mg/kg/day}$ 를 초과하는 것으로 예측되었으며, 경피 노출량 범위는  $3.43\text{E-}02 \sim 1.37\text{E+}00 \text{ mg/kg/day}$ 이었다(그림 3-1~그림 3-2).

한편, o-페닐렌디아민 취급사업장에서 제시한 저감방안에 따라 개인 보호구를 착용하였을 경우, 흡입 노출농도는  $1.00\text{E-}03 \sim 5.00\text{E-}03 \text{ mg/m}^3$ 로 모든 작업공정에서 TWA보다 낮은 것으로 예측되었다. 경피 노출량 범위는  $1.71\text{E-}03 \sim 6.86\text{E-}02 \text{ mg/kg/day}$ 으로 경피 독성참고치 기준  $0.073 \text{ mg/kg/day}$ 를 초과하는 작업공정은 없었다. (그림 3-3~그림 3-4).



표 3-18. o-페닐렌디아민 산업적 사용 시 작업환경 노출 시나리오

용도	시나리오	공정 범주	용도	물성	분진 정도	작업 시간	배기조건	호흡용 보호구	혼합물 조성	피부용 보호구	LEV의 경피적용	
제조 (농약)	원료합성 중간체로 사용	W1	PROC1	industrial	고체	low	>4시간	- 국소배기장치 - 실내	90%	No	장갑 APF20	Yes
		W2	PROC3	industrial	고체	low	>4시간	- 국소배기장치 - 실내	90%	No	장갑 APF20	Yes
		W3	PROC8a	industrial	고체	low	>4시간	- 국소배기장치 - 실내	90%	No	장갑 APF20	Yes

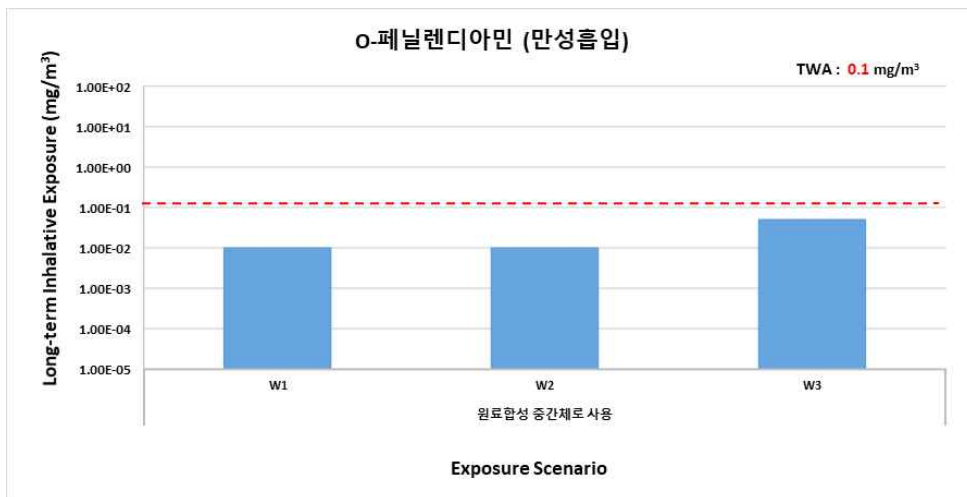


그림 3-1. ECETOC TRA 모델에 의한 o-페닐렌디아민의 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용, 만성 흡입 노출)

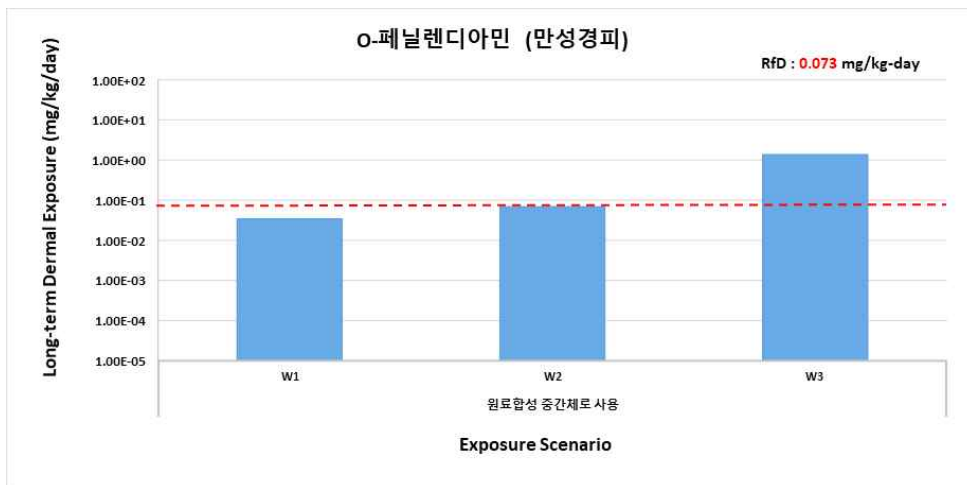


그림 3-2. ECETOC TRA 모델에 의한 o-페닐렌디아민의 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용, 만성 경피 노출)

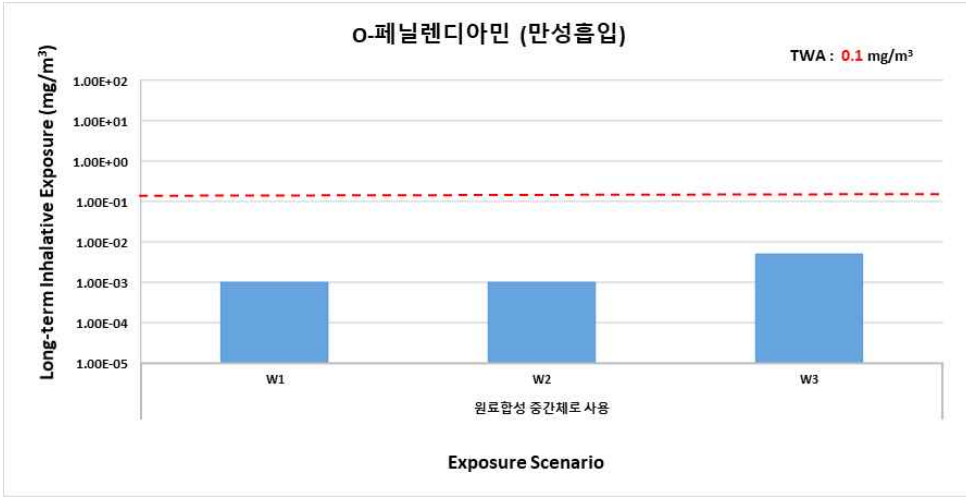


그림 3-3. ECETOC TRA 모델에 의한 o-페닐렌디아민의 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용, 만성 흡입 노출)

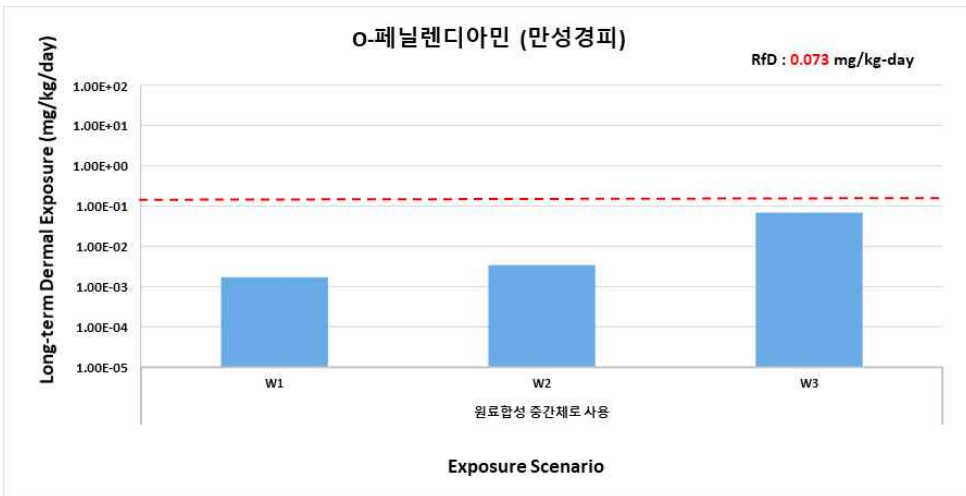


그림 3-4. ECETOC TRA 모델에 의한 o-페닐렌디아민의 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용, 만성 경피 노출)

## 2. 소비자 노출

o-페닐렌디아민은 국내에서 다른 화학물질을 제조하기 위한 중간체로 주로 사용되며, 등록 시 제출된 자료에 따르면 산업적 용도 외 소비자 용도가 확인되지 않으므로 일반인이 노출될 가능성은 거의 없을 것으로 사료된다.

국외에서는 호주에서 모발 염색제와 속눈썹 및 눈썹 착색 제품에 포함될 수 있도록 허용하고 있다(NICNAS, 2018).

## 3. 환경을 통한 간접 노출(일반인)

### 가. 음용수 섭취

현재까지 국내 음용수 섭취에 따른 o-페닐렌디아민의 노출 관련 정보는 확인되지 않았다.

### 나. 식품 섭취

현재까지 국내 식품 섭취에 따른 o-페닐렌디아민의 노출 관련 정보는 확인되지 않았다.

### 다. 공기 호흡

o-페닐렌디아민은 대기측정망의 모니터링 항목에 포함되지 않기 때문에 측정자료에 기반한 대기 노출량은 제시할 수 없었다. 국내 o-페닐렌디아민 등록시 제출된 자료 내 사용량 정보를 바탕으로 한국형 다매체동태모형(SimpleBox Korea v2.0)을 구동하여, 아래와 같이 사업장 주변(국지적) 및 전국적 규모의 대기 노출농도를 추정하였다. 전국 규모의 대기 농도는  $1.94E-12$  mg/m<sup>3</sup>로 예측되었다(표 3-19). 국지적 규모의 대기 농도는  $2.04E-06$  mg/m<sup>3</sup>로 예측되었다(표 3-20).

표 3-19. o-페닐렌디아민의 전국 규모의 대기 예측환경농도(PEC)

	대기 (mg/m <sup>3</sup> )
예측농도	1.94E-12

표 3-20. o-페닐렌디아민의 국지적 규모의 대기 예측환경농도(PEC)

사업장	대기 (mg/m <sup>3</sup> )
1	2.04E-06

## 4절. 인체위해도 결정

### 1. 작업자

#### 가. 제조작업자

##### 흡입

o-페닐렌디아민의 제조 작업자에 대한 흡입 위해도는 표 3-21과 같다. 흡입 독성참고치로 선정한 TWA 0.1 mg/m<sup>3</sup>를 기준으로 최대노출농도 5.00E-03 mg/m<sup>3</sup>와 비교하였을 때 유해지수는 1 미만(최대 5.00E-02)으로 나타났다.

##### 경피

o-페닐렌디아민의 제조 작업자에 대한 경피 위해도는 표 3-21과 같다. 도출된 경피 독성참고치(0.073 mg/kg/day)를 기준으로 최대 경피노출량 (6.86E-02 mg/kg/day)과 비교하였을 때 유해지수는 1 미만(최대 9.39E-01)으로 나타났다.

표 3-21. o-페닐렌디아민의 제조 작업자에 대한 위해도

노출 경로	독성참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	0.1 mg/m <sup>3</sup>	(최소) 1.00E-03 mg/m <sup>3</sup>	1.00E-02	모델예측농도
		(평균) 2.33E-03 mg/m <sup>3</sup>	2.33E-02	
		(최대) 5.00E-03 mg/m <sup>3</sup>	5.00E-02	
경피	0.073 mg/kg/day	(최소) 1.71E-03 mg/kg/day	2.35E-02	모델예측농도
		(평균) 2.46E-02 mg/kg/day	3.37E-01	
		(최대) 6.86E-02 mg/kg/day	9.39E-01	

## 2. 소비자

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 o-페닐렌디아민은 국내에서 산업적 용도로만 사용되며 일반 소비자 용도로 사용되고 있지 않으므로, 노출량 산정이 불가하여 본 보고서에서는 소비자 용도로서의 유해지수 산출을 생략하였다.

## 3. 환경을 통한 간접 노출(일반인)

### 가. 음용수 섭취

현재까지 국내 음용수 섭취에 따른 o-페닐렌디아민의 노출 관련 정보는 확인되지 않아, 위해 가능성을 평가할 수 없었다.

### 나. 식품 섭취

현재까지 국내 식품 섭취에 따른 o-페닐렌디아민의 노출 관련 정보는 확인되지 않아, 위해 가능성을 평가할 수 없었다.

### 다. 공기 호흡

o-페닐렌디아민에 대한 일반인 흡입 독성참고치  $6.41E-02 \text{ mg/m}^3$ 를 사용하여 공기 호흡에 따른 간접노출의 위해성을 평가하였다. 국지적 규모의 평균 대기 농도에 대한 유해지수는  $3.18E-05$ 로 산출되었으며 공기 호흡에 따른 위해 우려가 낮은 것으로 판정되었다(표 3-22).

표 3-22. o-페닐렌디아민의 공기 호흡으로 인한 위해도

노출 경로	독성참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	$6.41E-02 \text{ mg/m}^3$	$2.04E-06 \text{ mg/m}^3$	$3.18E-05$	모델예측농도

## 4장. 생태위해성평가

### 1절. 생태영향평가

#### 1. 수생태계

##### 가. 조류

담수조류(*Pseudokirchneriella subcapitata*)를 대상으로 OECD TG 201 시험법에 따라 지수식(static)으로 설정농도(0, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2 mg/L)에 72시간 동안 노출하였다. 성장률에 대한 반수영향농도( $E_rC_{50}$ )는 0.82 mg/L, 생물량에 대한  $E_bC_{50}$ 은 1.1 mg/L로 확인되었다. 생물량에 대한  $NOEC_b$ 는 0.37 mg/L로 확인되었다(MOE, 2001).

담수조류(*Selenastrum capricornutum*)를 대상으로 OECD TG 201 시험법에 따라 지수식(static)으로 설정농도(0, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2 mg/L)에 72시간 동안 노출하였다. 성장률에 대한  $E_rC_{50}$ 는 1.63 mg/L, 무영향관찰농도( $NOEC_r$ )는 1.0 mg/L, 생물량에 대한  $E_bC_{50}$ 는 1.14 mg/L,  $NOEC_b$ 는 0.56 mg/L으로 확인되었다(NITE, 1984a).

위 자료를 정리하면 표 4-1과 같다.



표 4-1. o-페닐렌디아민에 대한 조류성장저해시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 조류(<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)</li> <li>• 노출기간: 72시간</li> <li>• 노출방법: OECD TG 201</li> <li>• 노출농도: 0, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2 mg/L</li> <li>• 시험조건: 지수식(static)</li> <li>• 관찰항목: 성장률(Growth rate), 생물량(Biomass)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>E_rC_{50}(72\text{ h}) = 0.82\text{ mg/L}</math></li> <li>• <math>E_bC_{50}(72\text{ h}) = 1.10\text{ mg/L}</math></li> <li>• <math>NOEC_b(72\text{ h}) = 0.37\text{ mg/L}</math></li> </ul>	<p>MOE, 2001</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 조류(<i>Selenastrum capricornutum</i>)</li> <li>• 노출기간: 72시간</li> <li>• 노출방법: OECD TG 201</li> <li>• 노출농도: 0, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2, mg/L</li> <li>• 시험조건: 지수식(static), 진탕배양(100 rpm)</li> <li>• 관찰항목: 성장률(Growth rate), 생물량(Biomass)</li> </ul>	<p>&lt;성장률, Growth rate&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>E_rC_{50}(24\sim72\text{ h}) = 1.63\text{ mg/L}</math></li> <li>• <math>NOEC_r(24\sim72\text{ h}) = 1.0\text{ mg/L}</math></li> </ul> <p>&lt;생물량, Biomass&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>E_bC_{50}(0\sim72\text{ h}) = 1.14\text{ mg/L}</math></li> <li>• <math>NOEC_b(0\sim72\text{ h}) = 0.56\text{ mg/L}</math></li> </ul>	<p>NITE, 1984a</p>

## 나. 수서무척추동물

### 급성독성

물벼룩(*Daphnia magna*)을 대상으로 OECD TG 202 시험법에 따라 지수식으로 설정농도(0, 0.46, 1.0, 2.2, 4.6, 10 mg/L)에 노출하였을 때, 48시간 EC<sub>50</sub>은 1.4 mg/L(95% 신뢰구간 1.2~1.7 mg/L)으로 확인되었다(NITE, 1984b)(표 4-2).

표 4-2. o-페닐렌디아민에 대한 수서무척추동물 급성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 물벼룩(<i>Daphnia magna</i>)</li> <li>노출기간: 48시간</li> <li>노출방법: OECD TG 202</li> <li>노출농도: 0, 0.46, 1.0, 2.2, 4.6, 10 mg/L</li> <li>시험조건: 지수식(static)</li> <li>관찰항목: 유영저해(immobility)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EC<sub>50</sub>(48 h)= 1.4 mg/L (95% 신뢰구간: 1.2~1.7 mg/L)</li> </ul>	NITE, 1984b

### 만성독성

물벼룩(*Daphnia magna*)을 OECD TG 211 시험법에 따라 반지수식으로 0, 0.10, 0.22, 0.46, 1.0, 2.2 mg/L(설정농도)의 o-페닐렌디아민에 21일간 노출하여 만성독성을 확인하였다. NOEC 및 LOEC은 측정농도로 각각 0.083, 0.21 mg/L로 확인되었다(NITE, 1998)(표 4-3).

표 4-3. o-페닐렌디아민에 대한 수서무척추동물 만성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>시험종: 물벼룩(<i>Daphnia magna</i>)</li> <li>노출기간: 21일</li> <li>노출방법: OECD TG 211</li> <li>노출농도: 0, 0.10, 0.22, 0.46, 1.0, 2.2 mg/L</li> <li>시험조건: 반지수식(semi-static)</li> <li>관찰항목: 생식능</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NOEC(21 d)= 0.083 mg/L (측정농도)</li> <li>LOEC(21 d)= 0.21 mg/L (측정농도)</li> </ul>	NITE, 1998

## 다. 어류

### 급성독성

송사리(*Oryzias latipes*)을 대상으로 OECD TG 203 시험법에 따라 담수환경조건에서 반지수식으로 0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10 mg/L의 o-페닐렌디아민을 96시간 동안 노출하였다. 96시간에 대한 LC<sub>50</sub>은 4.6 mg/L(95% 신뢰구간 2.7~8.3 mg/L)로 확인되었다(NITE, 1992)(표 4-4).

표 4-4. o-페닐렌디아민에 대한 어류 급성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험종: 송사리(<i>Oryzias latipes</i>)</li> <li>• 노출기간: 96시간</li> <li>• 노출방법: OECD TG 203</li> <li>• 노출농도: 0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10 mg/L</li> <li>• 시험조건: 반지수식(semi-static)</li> <li>• 관찰항목: 사망률(mortality)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LC<sub>50</sub> (96 h)= 4.6 mg/L(95% 신뢰구간: 2.7~8.3 mg/L) (추정농도)</li> </ul>	NITE, 1992

### 만성독성

현재까지 어류에 대한 o-페닐렌디아민의 만성독성 자료는 확인되지 않았다.

## 라. 기타

현재까지 기타(미생물, 수생식물, 원생동물, 양서류)에 대한 o-페닐렌디아민의 유해성 자료(급성 및 만성독성)는 확인되지 않았다.

## 2. 육상생태계

### 가. 육상식물

현재까지 육상생태계에 대한 o-페닐렌디아민의 육상식물 자료는 확인되지 않았다.

### 나. 육상 무척추동물

현재까지 육상생태계에 대한 o-페닐렌디아민의 육상 무척추동물 자료는 확인되지 않았다.

### 다. 육생 미생물

현재까지 육상생태계에 대한 o-페닐렌디아민의 육상 미생물 자료는 확인되지 않았다.

## 2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정

### 1. 담수

o-페닐렌디아민에 대한 수생 환경 급/만성 독성자료 조사 결과 급성독성자료는 담수조류, 수서무척추동물, 어류에 대해 확보할 수 있었으며, 만성독성 자료는 담수조류, 수서무척추동물 2개의 영양단계에 대해 확보할 수 있었다(표 4-5).

표 4-5. o-페닐렌디아민에 대한 수생환경 생물종별 대표 독성값

생물종		독성값 (mg/L)		
급성	어류	<i>Oryzias latipes</i>	96h-LC <sub>50</sub>	4.6
	수서무척추동물	<i>Daphnia magna</i>	48h-EC <sub>50</sub>	1.4
	조류	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72h-E <sub>r</sub> C <sub>50</sub>	0.82
만성	어류	-	-	-
	수서무척추동물	<i>Daphnia magna</i>	21d-NOEC	0.083
	조류	<i>Selenastrum capricornutum</i>	72d-NOEC	1.0

수생 환경영역의 예측무영향농도(PNEC<sub>water</sub>)는 「화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정」 (국립환경과학원 고시 제2020-1호) 제6조6항에 따라 평가계수를 활용하여 산정하였다. 수서무척추동물의 21일 NOEC 0.083 mg/L가 가장 민감하고 신뢰성이 높아 핵심 자료(key data)로 선정하였다. 담수조류와 수서무척추동물 2개의 영양단계에서 만성독성 자료가 있으므로 평가계수는 50을 적용하였다. 최종적으로 o-페닐렌디아민의 수생환경 예측무영향농도(PNEC<sub>water</sub>)는 0.00166 mg/L로 산출되었다.

$$\begin{aligned}
 \text{PNEC}_{\text{water}} &= \text{Lowest NOEC} \div \text{Assessment factor} = 0.083 \text{ mg/L} \div 50 \\
 &= 0.00166 \text{ mg/L}
 \end{aligned}$$

## 2. 저질

o-페닐렌디아민의 저서생물에 대한 독성자료가 부재하여 평형분배방법으로 저질 예측무영향농도( $PNEC_{\text{sediment}}$ )를 산출하였다. 이를 위해 국립환경과학원 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」의 3장 7절[예측무영향농도( $PNEC_{\text{sediment}}$ ) 도출]에 제시된 내용을 참고하였다. 분배계수( $K_{oc} = 9.2236 \text{ L/kg}$ ) (EPI Suite™), 수생환경 예측무영향농도( $0.00166 \text{ mg/L}$ ), 습윤중량 보정값(표준 침전물의 경우 물 90%와 고형분 10%로 구성되어 있어 보정계수 4.6)을 적용하였다(ECETOC, 2020). 결과적으로 도출된 저질 예측무영향농도( $PNEC_{\text{sediment}}$ )는  $0.0075 \text{ mg/kg dw}$ 이다.

$$\begin{aligned}
 PNEC_{\text{sediment}} &= (0.783 + 0.0217 \times K_{oc}) \times PNEC_{\text{water}} \\
 &= (0.783 + 0.0217 \times 9.2236) \times 0.00166 \text{ mg/L} \times 4.6 = 0.0075 \text{ mg/kg dw}
 \end{aligned}$$

## 3. 토양

o-페닐렌디아민의 육상환경에 대한 동물 독성자료가 부재하여 평형분배방법으로 예측무영향농도를 산출하였다. 이를 위해 국립환경과학원 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」의 3장 7절[예측무영향농도( $PNEC_{\text{soil}}$ ) 도출]에 제시된 내용을 참고하였다. 분배계수( $K_{oc} = 9.2236 \text{ L/kg}$ ) (EPI Suite™), 수생환경 예측무영향농도( $0.00166 \text{ mg/L}$ ), 습윤중량 보정값(표준 토양의 경우 고형분 60%와 물 20%, 공기 20%로 구성되어 있어 보정계수 1.13)을 적용하였다(ECETOC, 2020). 결과적으로 도출된 토양 예측무영향농도( $PNEC_{\text{soil}}$ )는  $0.0005 \text{ mg/kg dw}$ 이다.

$$\begin{aligned}
 PNEC_{\text{soil}} &= (0.1176 + 0.01764 \times K_{oc}) \times PNEC_{\text{water}} \\
 &= (0.1176 + 0.01764 \times 9.2236) \times 0.00166 \text{ mg/L} \times 1.13 = 0.0005 \text{ mg/kg dw}
 \end{aligned}$$

### 3절. 환경노출평가

#### 1. 환경거동

##### 가. 배출

IARC(2020)에 따르면, o-페닐렌디아민은 환경중에서 자연적으로 발생하지 않는다. o-페닐렌디아민 제조 및 산업적 사용(하위사용자들의 원료 중간체 사용 포함) 시 여러 폐기물을 통해 환경으로의 배출이 발생할 수도 있지만, 유럽화학물질청(ECHA)에 환경 배출에 대하여 공개적으로 등록된 자료는 없었다(ECHA, 2018).

##### 나. 분포

o-페닐렌디아민은 낮은 증기압을 갖는 물질로서 수면 및 토양 표면에서 휘발은 낮을 것으로 예상된다. o-페닐렌디아민의 높은 수용해도와 낮은 옥탄올-물 분배계수 때문에 부유 고형물질과 저질에 대한 흡착 정도는 낮을 것으로 예상된다. 환경 분포에 대한 Level III fugacity model(EPISuite™)에 의한 예측 결과는 토양 72%, 수계 27.9%, 저질 0.0989%, 대기 0.0392%이었다(모델링의 가정된 배출속도= 1000 kg/h).

##### 다. 분해

대기에서 o-페닐렌디아민과 하이드록실 라디칼과의 반응에 대한 전체 OH 속도 상수는  $176.3599E-12 \text{ cm}^3/\text{molecule} \cdot \text{s}$ 이며, EPISuite™에 의해 예측된 대기 중 반감기는 0.73 시간이었다. 수중에서 o-페닐렌디아민의 생분해는 일본에서 수행한 미생물분해시험(이분해성)에서 4%(28일)(NITE, 2001), 일본 NITE 데이터베이스에서는 0%(28일)(PRICE et al., 1974)로 보고되었으며 이분해성 물질이 아니다.

##### 라. 축적

OECD TG 107 시험법(GLP 준수)에 따라 진탕 및 원심분리를 통해 측정된 옥탄올-물 분배계수 결과, o-페닐렌디아민의 log Kow 0.15로 확인되었다(NITE, 2002). 모델에 의해 예측된 o-페닐렌디아민의 생물축적계수(BCF)는 3.162 L/kg wet-wt이었으며, 생물축적이 낮을 것으로 예상되었다(EPISuite™ BCFBAF).

## 2. 환경매체농도

### 가. 매체별 모델 추정 농도

EU Simplebox를 바탕으로 국내 환경에 적합하도록 주요 매개변수들을 최적화한 한국형다매체동태모델(Simple Box Korea v2.0)을 활용하여 o-페닐렌디아민의 전국적, 국지적(사업장별) 규모에서의 환경 매체별 농도를 예측하였다. Simplebox 모델을 통해 산출된 토양 및 저질에서의 o-페닐렌디아민 농도는 습윤 중량을 기준으로 계산된 농도이므로, 건조 중량을 고려하기 위해 모델 구동 결과에 매체별 습윤 보정계수(토양: 1.13, 저질: 4.6)를 적용하여 산출하였다. 모델 구동을 위한 o-페닐렌디아민의 물성 정보는 부록의 표 1과 같으며, 취급량 및 매체별 배출량 정보는 부록의 표 2와 같다. 다매체동태모델의 구동 결과로 전국 규모의 수계 환경농도는 1.76E-08 mg/L로 예측되었다(표 4-6). 전국 규모의 자연지 및 농경지, 도시산업용지에서의 환경농도는 각각 4.14E-09와 3.29E-09, 4.97E-09 mg/kg dw으로 예측되었다(표 4-6).

표 4-6. o-페닐렌디아민의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)

담수 (mg/L)	자연지 (mg/kg dw)	농경지 (mg/kg dw)	도시산업용지 (mg/kg dw)
1.76E-08	4.14E-09	3.29E-09	4.97E-09

국지적 규모의 수계 예측환경농도의 평균값은 1.76E-08 mg/L로 예측되었으며 국지적 규모의 저질 예측환경농도는 7.96E-08 mg/kg dw로 예측되었다. 국지적 규모의 농경지 및 목초지 예측환경농도는 2.60E-06 mg/kg dw로 예측되었다(표 4-7).

표 4-7. o-페닐렌디아민의 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)

사업장	담수 (mg/L)	저질 (mg/kg dw)	농경지 (mg/kg dw)	목초지 (mg/kg dw)
1	1.76E-08	7.96E-08	2.60E-06	2.60E-06



## 4절. 생태위해도 결정

생태 유해지수는 환경매체별 예측환경농도와 예측무영향농도를 비교하여 산출되었다. 유해지수가 1 미만일 때는 해당 환경매체의 생태 위해성이 없다고 판정하고, 유해지수가 1 이상일 때는 생태적 위해 우려 가능성이 있는 것으로 판정하였다. o-페닐렌디아민의 전국 규모 예측환경농도에 대한 환경매체별 생태 유해지수는 모두 1 미만으로 전국 규모 환경에 대한 위해 우려가 낮은 것으로 확인되었다(표 4-8).

표 4-8. 모델추정치를 활용한 매체별 전국 규모 생태위해도

	담수	자연지	농경지	도시산업용지
유해지수	1.06E-05	5.51E-07	6.58E-06	9.94E-06

국지적 규모의 수계 예측환경농도 1.76E-08 mg/L에 대한 유해지수는 1.06E-05으로 산출되었다. 국지적 규모의 저질 예측환경농도 7.96E-08 mg/kg dw에 대한 유해지수는 1.06E-05로 산출되었다. 국지적 규모의 농경지와 목초지 예측환경농도 2.60E-06 mg/kg dw에 대한 유해지수는 5.20E-03으로 산출되었다. 따라서 모든 환경매체에서 유해지수는 1 미만으로 국지적 환경에 대한 위해 우려가 낮은 것으로 판정되었다(표 4-9).

표 4-9. 모델추정치를 활용한 매체별 국지적 규모 생태위해도

사업장	담수	저질	농경지	목초지
1	1.06E-05	1.06E-05	5.20E-03	5.20E-03

## 5장. 종합결론

o-페닐렌디아민의 인체 및 생태 위해성평가 결과를 표 5-1에 요약하였다.

표 5-1. o-페닐렌디아민의 위해성평가 결과 종합

o-페닐렌디아민(1,2-Benzenediamine)			노출경로			
대상 구분		노출 시나리오	세부 노출시나리오	경구	흡입	경피
인체 위해성	작업자 노출	제조 및 산업적 사용	원료합성 중간체로 사용	-	○	○
	소비자 노출	-	-	-	-	-
	환경을 통한 간접노출	음용수 섭취	-	-	-	-
		공기 호흡	일상 호흡	-	○	-

생태 위해성	수생태계	수생태	담수	○
			저질	○
	토양생태계	토양생태	목초지	○
			농경지	○
			자연지	○
			도시산업용지	○

○: 위해 없음, ×: 위해 우려, ✓: 재검토필요, -: 평가 제외

## 1절. 인체위해성평가 결과

### 1. 작업자

작업환경 내 노출농도를 예측하기 위하여 국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 제시되어 있는 작업환경 시나리오 조건을 활용하였으며, 취급용도 및 공정 범주에 따라 총 3개의 노출 시나리오로 구분하였다. 시나리오 공정상 o-페닐렌디아민에 의한 경구노출은 없는 것으로 판단되며 ECETOC TRA 모델을 통해 o-페닐렌디아민을 취급하는 사업장에서 작업자의 만성 흡입 및 경피 노출농도를 예측하였다.

경피·흡입 모두 보호구 착용시 유해지수 1 미만으로 위해가능성이 낮은 것으로 예측되었다. 따라서 작업자에는 추가적인 대책은 필요하지 않으나, 작업시 철저한 보호구 착용이 필요한 것으로 판단된다.

### 2. 소비자

o-페닐렌디아민은 농약원제 제조원료 합성을 위한 중간체로서 산업적 용도로만 사용되며, 소비자 용도로는 사용되지 않으므로 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 판단된다.

### 3. 환경을 통한 간접 노출(일반인)

환경매체를 통한 간접노출을 가정하여 수행한 일반인에 대한 인체위해성평가 결과, o-페닐렌디아민은 사업장에서 중간체로만 사용되어 일반인에게 노출될 개연성이 없으며, 또한 환경을 통한 인체 위해 가능성이 낮아 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

## 2절. 생태위해성평가 결과

### 1. 담수

0-페닐렌디아민 취급사업장 주변의 국지적 규모의 예측환경농도와 전국적 규모의 예측환경농도를 모델을 통하여 추정하고 위해성을 평가한 결과 모두 위해 가능성은 낮은 것으로 나타났다.

### 2. 저질

저질생물에 대한 생태위해성평가 결과 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다. 모델을 통한 예측환경농도를 이용하여 위해성을 평가한 결과 위해 가능성은 낮게 나타났다.

### 3. 토양

모델을 통한 예측환경농도에 대한 위해성평가 결과 전국적 및 국지적 규모에서의 유해지수는 1 미만으로 위해 가능성이 낮아 현시점에서 별도의 추가적인 위해관리 대책 마련이 필요하지는 않은 것으로 판단된다.

## 6장. 참고문헌

- 고용노동부 (2020). 화학물질 및 물리적 인자의 노출기준(고용노동부고시 제 2020-48호)
- 국립환경과학원 (2021). 화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침.
- Asgård R, Haghdoost S, Golkar SO, Hellman B, Czene S (2013). Evidence for different mechanisms of action behind the mutagenic effects of 4-NOPD and OPD: the role of DNA damage, oxidative stress and an imbalanced nucleotide pool. *Mutagenesis*, 28(6): 637-644. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Bronaugh RL, Congdon ER (1984). Percutaneous absorption of hair dyes: correlation with partition coefficients. *J Invest Dermatol*, 83(2): 124-127. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Burnett C, Goldenthal EI, Harris SB, Wazeter FX, Strausburg J, Kapp R, Voelker R (1976). Teratology and percutaneous toxicity studies on hair dyes. *J Toxicol Environ Health*, 1(6): 1027-1040.
- Burnett C, Loehr R, Corbett J (1977). Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol Environ Health*, 2(3): 657-662. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Burnett CM, Goldenthal EI (1988). Multigeneration reproduction and carcinogenicity studies in Sprague-Dawley rats exposed topically to oxidative hair-colouring formulations containing p-phenylenediamine and other aromatic amines. *Food Chem Toxicol*, 26(5): 467-474.
- Cebulska-Wasilewska A, Nowak D, Niedźwiedz, W, Anderson D (1998). Correlations between DNA and cytogenetic damage induced after chemical treatment and radiation. *Mutat Res*, 421(1): 83-91. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Chung KT, Murdock CA, Zhou Y, Stevens Jr SE, Li YS, Wei CI, Fernando SY, Chou MW (1996). Effects of the nitro-group on the mutagenicity and toxicity of some benzamines. *Environ Mol Mutagen*, 27(1): 67-74. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)

- Dean JA (1987). Handbook of Organic Chemistry. New York, NY: McGraw-Hill Book Co., p. 8-46.
- DuPont (E. I. du Pont de Nemours and Company) (1967a). Acute oral test [o-phenylenediamine (technical)]. (TSCATS/020614. OTS215307. Section 8D. Doc #878220623). Wilmington, DE: E. E. du Pont de Nemours and Company. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- DuPont (E. I. du Pont de Nemours and Company) (1967b). Acute oral test [o-phenylenediamine (technical)]. (TSCATS/020614. OTS215307. Section 8D. EPA Doc #878220624). Wilmington, DE: E. E. du Pont de Nemours and Company. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- DuPont (E. I. du Pont de Nemours and Company) (1969). Acute dust inhalation toxicity. In Cancer incidence and mortality of workers exposed to meta-toluenediamine: Preliminary findings with cover letter 6/24/1983. (TSCATS/020612. OTS0215307. Section 8D. 878220621). Wilmington, DE: E.I. du Pont de Nemours and Company. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- DuPont (E. I. du Pont de Nemours and Company). (1984). Methemoglobinemia among the workers manufacturing PDA with enclosed table. (TSCATS/031707. OTS0506100. EPA Doc No. 40-8436155). Wilmington, DE: E.I. du Pont de Nemours and Company.
- DuPont (E. I. du Pont de Nemours and Company) (1990). Acute oral neurotoxicity study of o-PDA in rats [TSCA Submission]. In Acute oral neurotoxicity studies of para, meta and ortho-phenylenediamine in rats with cover letter dated 091790. (TSCATS/413738. OTS0528739. Section 4). Haskell Laboratories Laboratory. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- DuPont (E. I. du Pont de Nemours and Company) (1992). Subchronic oral neurotoxicity study of H-18347 in rats. In Subchronic oral neurotoxicity study of ortho-, meta-, and para- phenylenediamine in rats with attachments and cover letter dated 06/30/92. (TSCATS/452725. OTS0572976. Section 4). Newark, DE: Haskell Laboratories Laboratory. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)

- ECHA REACH.; as cited in Inventory Multi-Tiered Assessment and Prioritisation (IMAP)-NICNAS (2018), 1,2-Benzenediamine: Human health tier II assessment, CAS Number: 95-54-5.
- ECHA (2018). Summary of classification and labelling: o-phenylenediamine dihydrochloride. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency.
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2020). Sufficiency of aquatic hazard data for environmental risk assessment in sediment and soil. ECETOC Technical Report No. 134.
- Hansch C, Leo A, D. Hoekman (1995). Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society., p. 21.
- Haskell Laboratories Laboratories (1967). Primary skin irritation and sensitization tests (In-2883) [TSCA Submission]. In Cancer incidence and mortality of workers exposed to meta- toluenediamine: Preliminary findings with cover letter. (TSCATS/020624. OTS0215307. EPA Document No. 878220630). Newark, DE: E. I. du Pont de Nemours and Company. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Haskell Laboratories Laboratories (1970a). Initial submission: Subacute skin absorption toxicity test of o-phenylenediamine in rabbits with cover letter dated 10/15/92. (TSCATS/440832. OTS0555823. EPA Document No. 88-920010554). Wilmington, DE: E. I. du Pont de Nemours and Company. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Haskell Laboratories Laboratories (1970b). Initial submission: Skin and eye tests in rabbits and guinea pigs with ortho-phenylenediamine (OPD) with cover letter dated 10/15/92. (TSCATS/450947. OTS0571626. EPA Document No. 88-920009968). Wilmington, DE: E. I. DuPont de Nemours and Company. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Haskell Laboratories Laboratories (1981). Department of transportation skin corrosion test on rabbit skin. In Cancer incidence and mortality of workers exposed to meta-toluenediamine: preliminary findings with cover letter 6/24/1983. (TSCATS/020622. OTS215307. EPA Document No.

0878220632). Wilmington, DE: E. I. du Pont de Nemours and Company. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)

Haskell Laboratories Laboratories (1982). Class B poison test on rabbit skin. In Cancer incidence and mortality of workers exposed to meta-toluenediamine: preliminary findings with cover letter. (TSCATS/020613. OTS215307. EPA Document No. 878220622). Newark, DE: E. I. du Pont de Nemours and Company. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)

Haynes WM. (ed.) CRC Handbook of Chemistry and Physics. 91st ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 2010-2011, p. 3-34.

HSDB (2013). o-Phenylenediamine. Hazardous Substances Data Bank. Bethesda (MD), USA: United States National Library of Medicine. available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov>. Assessed date: September 26, 2022.

IARC (International Agency for Research on Cancer) (2020). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic of Carcinogenic Risks to Human. Some Nitrobenzenes and Other Industrial Chemicals, Volume 123, LYON, FRANCE-2020.

IBT Labs (Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.) (1975). Acute vapor inhalation toxicity study with o-phenylene diamine cake in rats. (TSCATS/031945. OTS0506088. EPA40- 8336146). Ciba Geigy Corporation. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)

IFA (2018). GESTIS International Limit Values database. Germany: Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance). Available from: <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp>, accessed December 8, 2022.

Lewis RJ Sr (2007). Hawley's Condensed Chemical Dictionary 15th Edition. John Wiley & Sons, Inc. New York, NY 2007., p. 975.

Matsumoto M, Suzuki M, Kano H, Aiso S, Yamazaki K, Fukushima S (2012). Carcinogenicity of ortho-phenylenediamine dihydrochloride in rats and



- mice by two-year drinking water treatment. Arch Toxicol, 86(5): 791-804. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- MOE (Ministry of the Environment) (2001). Results of Aquatic Toxicity Tests of Chemicals conducted by Ministry of the Environment in Japan. <https://www.nite.go.jp/chem/english/ghs/19-mhlw-2008e.html>. Assessed date: September 26, 2022.
- Nakao M, Goto Y, Matsuki Y, Hiratsuka A, Watabe T (1990). Regioselective N-acetylation as a route of nitro-p-phenylenediamine metabolism by rat liver cytosol. Chem Pharm Bull, 38(9): 2561-2566.
- NICNAS (National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme) (2018). 1,2-Benzenediamine: Human health tier II assessment - IMAP report.
- NITE (National Institute of Technology and Evaluation) (1984a). o-Phenylenediamine의 조류 성장저해시험(Study No. 0113EAD).
- NITE (National Institute of Technology and Evaluation) (1984b). o-Phenylenediamine의 Daphnia magna 급성 유영저해시험(Study No. 0113EDI).
- NITE (National Institute of Technology and Evaluation) (1992). o-Phenylenediamine의 송사리 어류급성시험(Study No. 0113EFA).
- NITE (National Institute of Technology and Evaluation) (1998). o-Phenylenediamine의 번식 억제 시험(Study No. 0113EDR).
- NITE (National Institute of Technology and Evaluation) (2001). K-1550의 분해도 시험(Study No. A010190).
- NITE (National Institute of Technology and Evaluation) (2002). o-Phenylenediamine의 옥탄올-물 분배계수 시험(Study No. 81550).
- NITE (National Institute of Technology and Evaluation) (2014). initial risk assessment. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11201000-Roudoukijunkyoku-Soumuka/0000052057.pdf>, accessed July 2022.
- NFPA (1997). Fire Protection Guide to Hazardous Materials. 12<sup>th</sup> ed. Quincy, MA: National Fire Protection Association.
- Price KS, Waggy GT, Conway RA (1974). Brine shrimp bioassay and seawater

- BOD of petrochemicals. *J. Water Pollut. Control Fed.*, 46(1): 63-77.
- Rhone-Poulenc. (1951). Initial submission: Report on the toxicity, mechanism of action and metabolism of hydroquinone with cover letter dated 10/27/92. (TSCATS/440537. OTS0555537. EPA Document Number: 88-920010058). (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Saruta N, Yamaguchi S, Matsuoka T (1962). Sarcoma produced by subdermal administration of metaphenylenediamine and metaphenylenediamine hydro- chloride. *Kyushu J Med Sci*, 13: 175-179. (as cited in IARC, 2020)
- Seiler JP (1977). Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res* 46: 305-310. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Sherwin Williams (1992). Initial submission: letter from Sherwin Williams company to USEPA regarding toxicity studies of o-phenylenediamine and other chemicals with attachments and cover letter dated 09/09/1992. (OTS0571101. EPA Doc no. 88-920009445). (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Smiley RA (2002). Phenylene- and toluenediamines. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/14356007.a19\\_405](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/14356007.a19_405), Accessed Date: July 2022.
- Sofuni T, Matsuoka A, Sawada M, Motoi I, Zeiger E, Shelby MD (1990). A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two Chinese hamster cell (CHL and CHO) systems in culture. *Mutat Res Genet Toxicol*, 241(2): 175-213.
- Tarcha PJ, Chu VP, Whittern D (1987). 2,3-diaminophenazine is the product from the horseradish peroxidase-catalyzed oxidation of o-phenylenediamine. *Anal. Biochem*, 165(1): 230-233. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Thompson CZ, Hill LE, Epp JK, Probst GS (1983). The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ Mutagen*, 5: 803-811. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)

- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2005). Guidelines for carcinogen risk assessment [EPA Report] (pp. 1-166). (EPA/630/P-03/001F). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. <http://www2.epa.gov/osa/guidelines-carcinogen-risk-assessment>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2016). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for o-Phenylenediamine (CASRN 95-54-5). Superfund Health Risk Technical Support Center National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency Cincinnati, OH 45268, EPA/690/R-16/007F.
- Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, Van Dongen CG, Chu KC (1978). Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol*, 2: 325-356.
- Wild D, King MT, Eckhardt K (1980). Cytogenetic effect of ortho-phenylenediamine in the mouse, Chinese hamster, and Guinea pig and of derivatives, evaluated by the micronucleus test. *Arch Toxicol*, 43(4): 249-255. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Woodard, GDL. (1951). The toxicity, mechanism of action, and metabolism of hydroquinone with attachment. (OTS0517910. EPA Doc No. 405169110. Section 4). Washington, DC: George Washington University. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)
- Yalkowsky SH, He Yan Jain P. Handbook of Aqueous Solubility Data Second Edition. CRC Press, Boca Raton, FL 2010, p. 267.
- Yaws (editor) 1994. Handbook of Vapor Pressure. Vol 3: C8-C28 Compounds. Houston, TX: Gulf Pub Co.
- Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1988). Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen*, 11(S12): 2-141. (as cited in US EPA PPRTVs, 2016)

## 부록 (Appendix)

표 1. o-페닐렌디아민의 물성정보

항목	값
분자량(g/mol)	108.14
녹는점(°C)	102.1
옥탄올/물 분배계수	1.41
증기압(Pa)	0.275
증기압 측정온도(°C)	25
물 용해도(mg/L)	40,700
물 용해도 측정온도(°C)	35
생분해도	Not biodegradable
유기탄소 분배계수(K <sub>oc</sub> )	9.2236
STP 사용여부	No

표 2. o-페닐렌디아민의 노출 시나리오에 따른 배출정보

Site No.	취급특성	배출량 (톤/년)		
	조업일수(일)	대기	수질	토양
1	250	2.30E-03	0.00E+00	0.00E+00