

등록화학물질 위해성평가(안)

4,4'-메틸렌디아닐린 (4,4'-Methylenedianiline)

CAS No. 101-77-9

2023



국립환경과학원

National Institute of Environmental Research

<목 차>

1장. 일반물질정보	1
1절. 화학물질의 식별 정보	1
2절. 순도, 불순물 등	2
3절. 물리화학적 특성	4
4절. 분류	5
2장. 노출평가를 위한 일반 정보	6
1절. 제조(생산)	6
2절. 사용(용도)	7
3절. 배출 및 폐기	11
4절. 관리법규	13
1. 국내 규제현황	13
2. 국외 규제현황	14
3장. 인체위해성평가	16
1절. 유해성 확인	16
1. 독성동태, 대사 및 분포	16
2. 급성독성	21
3. 자극성/부식성	28
4. 과민성	30
5. 반복투여독성	33
6. 생식 및 발달독성	38

7. 신경독성	39
8. 유전독성(변이원성)	39
9. 면역독성	43
10. 발암성	43
11. 역학연구	47
2절. 노출량-반응 평가	49
1. 독성참고치	49
2. 발암잠재력	53
3절. 인체노출평가	55
1. 작업자 노출	55
2. 소비자 노출	60
3. 일반인(환경을 통한 간접 노출)	61
4절. 인체위해도 결정	63
1. 작업자	63
2. 소비자 노출	64
3. 일반인(환경을 통한 간접 노출)	64
4장. 생태위해성평가	66
1절. 생태영향평가	66
1. 수생태계	66
2. 육상생태계	74
2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정	76

1. 담수	76
2. 저질	77
3. 토양	78
4. 하수처리시설	78
3절. 환경노출평가	80
1. 환경거동	80
2. 환경매체농도	83
4절. 생태위해도 결정	85
5장. 종합결론	86
1절. 인체위해성평가 결과	87
1. 작업자	87
2. 소비자	87
3. 일반인(환경을 통한 간접노출)	87
2절. 생태위해성평가 결과	88
1. 담수	88
2. 저질	88
3. 토양	88
3절. 위해저감방안	89
6장. 참고문헌	90

〈표 목차〉

표 1-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 식별정보	1
표 1-2. 4,4'-메틸렌디아닐린(technical grade)의 순도 및 불순물	3
표 1-3. 4,4'-메틸렌디아닐린(pure)의 순도 및 불순물	3
표 1-4. 4,4'-메틸렌디아닐린의 물리화학적 특성	4
표 1-5. 4,4'-메틸렌디아닐린의 분류 기준	5
표 2-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 제조·수입 현황	6
표 2-2. 4,4'-메틸렌디아닐린의 연도별 유통량 및 취급량 현황	8
표 2-3. 4,4'-메틸렌디아닐린의 용도별 취급량 현황	9
표 2-4. 4,4'-메틸렌디아닐린의 업종별 취급량 현황	10
표 2-5. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국내 배출량·이동량	12
표 2-6. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국내 규제현황	13
표 2-7. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국외 규제현황	14
표 3-1. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 급성 경구 독성 시험결과	23
표 3-2. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 급성 경피 독성 시험결과	25
표 3-3. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 급성 흡입 독성 시험결과	26
표 3-4. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 피부 자극성/부식성 시험결과	28
표 3-5. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 눈 자극성/부식성 시험결과	29
표 3-6. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 피부 과민성 시험결과	31
표 3-7. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 반복투여독성(경구) 시험결과	34
표 3-8. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 반복투여독성(경피) 시험결과	36

표 3-9. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 반복투여독성(흡입) 시험결과37

표 3-10. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 생식 및 발달독성 시험결과38

표 3-11. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 시험관 내(in vitro) 유전독성 시험결과39

표 3-12. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 생체 내(in vivo) 유전독성 시험결과42

표 3-13. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 발암성 시험결과45

표 3-14. 4,4'-메틸렌디아닐린의 경로별 독성참고치49

표 3-15. 4,4'-메틸렌디아닐린의 일반인 경구 독성참고치 산출50

표 3-16. 4,4'-메틸렌디아닐린의 일반인 경피 독성참고치 산출51

표 3-17. 4,4'-메틸렌디아닐린의 작업자 경피 독성참고치 산출51

표 3-18. 4,4'-메틸렌디아닐린의 일반인 흡입 독성참고치 산출52

표 3-19. 4,4'-메틸렌디아닐린의 발암 잠재력53

표 3-20. Technical MDA의 구성물 및 구성비54

표 3-21. Technical MDA의 발암위해도54

표 3-22. 4,4'-메틸렌디아닐린의 작업환경 노출 시나리오56

표 3-23. 4,4' -메틸렌디아닐린의 전국 규모의 대기 예측환경농도(PEC)61

표 3-24. 4,4' -메틸렌디아닐린의 국지적 규모의 대기 예측환경농도(PEC)62

표 3-25. 4,4'-메틸렌디아닐린 작업자에 대한 경로별 인체 위해도63

표 3-26. 4,4'-메틸렌디아닐린 작업자에 대한 노출시나리오별 인체 위해도64

표 3-27. 4,4'-메틸렌디아닐린의 공기 호흡으로 인한 위해도65

표 4-1. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 조류생장저해시험 결과67

표 4-2. 4,4' -메틸렌디아닐린에 대한 수서무척추동물 급성독성시험 결과69

표 4-3. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 수서무척추동물 만성독성시험 결과	70
표 4-4. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 어류 급성독성시험 결과	71
표 4-5. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 어류 만성독성시험 결과	72
표 4-6. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 저서생물 독성시험 결과	73
표 4-7. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 육상식물 독성시험 결과	74
표 4-8. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 육상 무척추동물 독성시험 결과	75
표 4-9. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 육상 미생물 독성시험 결과	75
표 4-10. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 수생환경 생물종별 대표 독성값	76
표 4-11. 4,4'-메틸렌디아닐린의 담수환경 예측무영향농도(PNEC)	77
표 4-12. 4,4'-메틸렌디아닐린의 저질환경 예측무영향농도(PNEC)	77
표 4-13. 4,4'-메틸렌디아닐린의 토양환경 예측무영향농도(PNEC)	78
표 4-14. 4,4'-메틸렌디아닐린의 하수처리시설 예측무영향농도(PNEC)	79
표 4-15. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 생물농축성시험 결과	82
표 4-16. 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)	83
표 4-17. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)	84
표 4-18. 모델추정치에 의한 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국 규모 매체별 생태위해도	85
표 4-19. 모델추정치에 의한 4,4'-메틸렌디아닐린의 국지적 규모 매체별 생태위해도	85
표 5-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 위해성평가 결과 종합	86

<그림 목차>

그림 2-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국내 사용 및 용도	8
그림 3-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 대사경로	18
그림 3-2. ECETOC TRA 모델에 의한 4,4' -메틸렌디아닐린의 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용)	58
그림 3-3. ECETOC TRA 모델에 의한 4,4' -메틸렌디아닐린의 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용)	59

<부 록>

표 1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 물성정보	100
표 2. 4,4'-메틸렌디아닐린의 노출시나리오에 따른 배출정보	100

위해성평가 종합결론

1. 평가대상물질

- 화학물질명 : 4,4'-메틸렌디아닐린(4,4'-Methylenedianiline)
- CAS No. : 101-77-9
- KE No. : KE-23803
- IUPAC명 : 4-[(4-aminophenyl)methyl]aniline

2. 인체위해성평가 결과

평가대상	결론	결과 요약
작업자	추가 정보 필요	<ul style="list-style-type: none"> • 모델을 활용한 평가 결과, 흡입노출에 대한 위해 가능성은 낮은 것으로 평가됨. • 모델을 활용한 평가 결과, 일부 공정에서 경피 노출량이 유해지수 1을 초과하였으므로, 작업 시 개인보호구 착용, 배기조건 개선, 작업시간 축소 등을 권장하며, 피부노출과 관련한 추가 자료 생산을 통한 재평가 필요함.
소비자	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> • 산업적 용도로 사용되어, 소비자가 노출될 가능성이 낮은 것으로 예상됨. 따라서 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨. * 제품 추가 확인 시 평가 필요
일반인 (환경을 통한 간접노출)	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> • 공기 호흡 등 환경을 통한 인체 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되어, 현 시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.

3. 생태위해성평가 결과

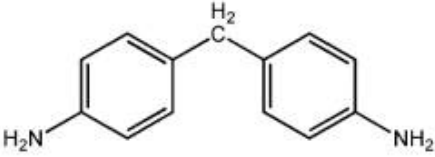
평가대상		결론	결과 요약
수생태계	담수생물	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> 모델을 활용하여 얻은 예측환경농도 및 주요 지점의 실측 결과를 이용하여 위해성을 평가한 결과 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되었으며, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.
	저서생물	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> 모델을 활용하여 얻은 예측환경농도로부터 위해성을 평가한 결과 위해 가능성이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

1장. 일반물질정보

1절. 화학물질의 식별 정보

4,4'-메틸렌디아닐린(4,4'-Methylenedianiline)과 관련된 일반물질 정보는 표 1-1과 같다.

표 1-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 식별정보

화학물질명	4,4'-메틸렌디아닐린(4,4'-Methylenedianiline)
IUPAC명	4-[(4-aminophenyl)methyl]aniline
KE No.	KE-23803
CAS No.	101-77-9
분자식	C ₁₃ H ₁₄ N ₂
분자량	198.26 g/mol
구조식	
동의어	Bis (4-aminophenyl)methane; 4,4'-Diaminodiphenylmethane; 4,4'-Diphenylmethane diamine; 4,4'-Methylenedibenzolamine; 4,4'-Methylenebisbenzeneamine; 4-(4-Aminobenzyl)aniline; MDA

2절. 순도, 불순물 등

순도

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 4,4'-메틸렌디아닐린의 순도는 $\geq 98\%$ 이다.

ECB (2001, OECD (2002에 따르면 technical-grade 메틸렌디아닐린에 포함된 4,4'-메틸렌디아닐린 순도는 59~61% w/w(생산공정에 따라 함량이 달라질 수 있고 최소 함량은 30~40%)이며(표 1-2), 순수한 4,4'-메틸렌디아닐린의 순도는 $\geq 98\%$ 이다(표 1-3).

NITE CHRIP(2007)의 化学物質評価研究機構(2002)에서는 4,4'-메틸렌디아닐린의 순도가 99% 이상으로 확인되었다.

불순물

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 4,4'-메틸렌디아닐린은 2,4'-메틸렌디아닐린(2,4'-methylenedianiline), 2,2'-메틸렌디아닐린(2,2'-methylenedianiline), 벤젠아민과의 포름알데하이드 중합체(formaldehyde polymer with benzenamine), 미량의 N-메틸-4,4'-메틸렌디아닐린 (N-methyl-4,4'-methylenedianiline), 아닐린(aniline), 물(water)로 구성되어 있으며 이는 표 1-2에 작성된 technical-grade 메틸렌디아닐린의 구성과 유사하다.

ECB (2001, OECD (2002에 따르면 순수한 4,4'-메틸렌디아닐린에는 불순물로 최대 2%의 2,4'-메틸렌디아닐린, 2,2'-메틸렌디아닐린, 미량의 4-아미노-4'-메틸아미노디페닐메탄(4-amino-4'-methylaminodiphenyl methane), 아닐린(aniline)이 포함될 수 있다(표 1-3).

NITE CHRIP(2007)에 따르면 4,4'-메틸렌디아닐린에는 불순물로 4,4'-디아미노-3,3'-디에틸디페닐메탄(4,4'-diamino-3,3'-diethyldiphenylmethane), 4,4'-디아미노디페닐메탄(4,4'-diaminodiphenylmethane)이 포함될 수 있다.

표 1-2. 4,4'-메틸렌디아닐린(technical grade)의 순도 및 불순물

물질명	농도 범위
4,4'-methylenedianiline	59~61%
MDA polymers	약 36%
2,4'-methylenedianiline	약 3.5%
2,2'-methylenedianiline	<0.1%
water	<300 ppm
aniline	<100 ppm

표 1-3. 4,4'-메틸렌디아닐린(pure)의 순도 및 불순물

물질명	농도 범위
4,4'-methylenedianiline	≥98%
2,4'-methylenedianiline 및 2,2'-methylenedianiline	최대 2%
4-amino-4'-methylaminodiphenyl methane	미량
aniline	미량

3절. 물리화학적 특성

4,4'-메틸렌디아닐린의 물리화학적 특성은 표 1-4와 같다.

표 1-4. 4,4'-메틸렌디아닐린의 물리화학적 특성

특성	값	비고
외관	크림색의 과립형 고체	Macnab JI, 1999
녹는점/어는점	92.5 °C	Lide, 2007
끓는점	393~403°C (1,013 hPa)	Macnab JI, 1999
상대밀도	1.15 g/cm ³ (20 °C)	Macnab JI, 1999
증기압	0.000027 Pa (20.5 °C)	Amini et al., 2003
물 용해도	1,000 mg/L (25 °C)	Moore, 1978
옥탄올-물 분배계수	Kow= 38.9 (log Kow: 1.59)	Hansch et al., 1985
점도	-	-
입도분석	-	-
해리상수	pKa= 4.96 (20 °C)	Macnab JI, 1999
인화성	인화성 고체 아님	Macnab JI, 1999
폭발성	폭발성과 관련 있는 화학 그룹을 포함하지 않음	-
산화성	산화성과 관련 있는 화학 그룹을 포함하지 않음	-

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 4,4'-메틸렌디아닐린의 분류기준은 표 1-5과 같다.

표 1-5. 4,4'-메틸렌디아닐린의 분류 기준

유해성 항목		구분
물리적 위험성	-	-
인체건강 유해성	급성독성-경구	3
	피부 과민성	1
	특정 표적장기 독성-1회 노출	1
	특정 표적장기 독성-반복노출	2
	생식세포 변이원성	2
	발암성	1B
환경 유해성	수생환경 유해성 급성	1
	수생환경 유해성 만성	1

※ 참고

· EU CLP: 피부과민성[구분1], 생식세포변이원성[구분2], 발암성[구분1B], 특정 표적장기 독성-1회 노출, 특정 표적장기 독성-반복노출

2장. 노출평가를 위한 일반 정보

1절. 제조(생산)

IARC(1986)에 언급된 US Tariff Commission(1922), Moore(1978)에 따르면 4,4'-메틸렌디아닐린은 1920년대 초부터 상업적으로 생산되었으며, 폼알데하이드와 아닐린의 산-축매 축합 반응으로 생성된다. 이 반응은 일련의 중간생성물을 통해 진행되며, N-(4-아미노벤질)아닐린을 생성한다. 이 생성물은 아닐린과 중간생성물로 분해되고, 이어서 아닐린을 알킬화하여 디아민(diamine) 생성물을 형성한다. 이 모든 반응단계는 하나의 반응 용기에서 수행될 수 있으며, 미반응 아닐린은 증류 과정을 통해 제거된다.

화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, 4,4'-메틸렌디아닐린은 국내에서 제조되지 않으며 전량 수입된다. 연간 수입량은 1,014.1톤이다(표 2-1).

표 2-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 제조·수입 현황

(단위: 톤/년)

물질명	제조	수입	합계	비고
4,4'-메틸렌디아닐린	0	1,014.1	1,014.1	업체등록자료

2절. 사용(용도)

ECB (2001, OECD (2002에 따르면 전체 생산량의 99% 이상이 메틸렌디이소시아네이트(methylenediisocyanate, MDI)로 가공되고, 이후 MDI는 폴리우레탄(polyurethane) 생산에 사용된다. 유럽 연합에서는 연간 약 4,000톤의 메틸렌디아닐린이 에폭시 수지의 경화제, 접착제의 경화제, 고성능 고분자 제조의 중간체로 사용되는것으로 보고되었다. 덴마크에서는 연간 175톤이 경화제, 접착제, 페인트, 옷칠, 바니시에 사용되었으며, 노르웨이에서는 연간 21톤, 스웨덴에서는 연간 2톤이 동일한 용도로 사용되었다. 비유럽연합 국가에서 유럽연합으로 수입되는 물질의 양은 연간 10톤 이상이다.

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, 4,4'-메틸렌디아닐린은 고분자 수지 합성용 단량체(중간체), 폴리아미드 필름 제조용 단량체(중간체), 고무제품 생산용 가황제로 사용되며 일반 소비자 용도로는 사용되지 않는다. 4,4'-메틸렌디아닐린은 중간체 용도로 사용 시 밀폐된 반응공정 내에서 기타 원료물질과 반응하여 전량 소모되므로 최종 완성 제품 내에 함유되지 않는다. 또한 가황제 용도로 고무제품 생산에 사용 시, 배합설비에 원료 고무와 함께 투입된 후 배합, 롤 작업, 건조 및 재단공정, 가황공정을 거치며 이에 따라 최종 제품 내에 함유되지 않는것으로 보고되었다.

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료를 통해 확인된 4,4'-메틸렌디아닐린의 용도도는 그림 2-1과 같다.

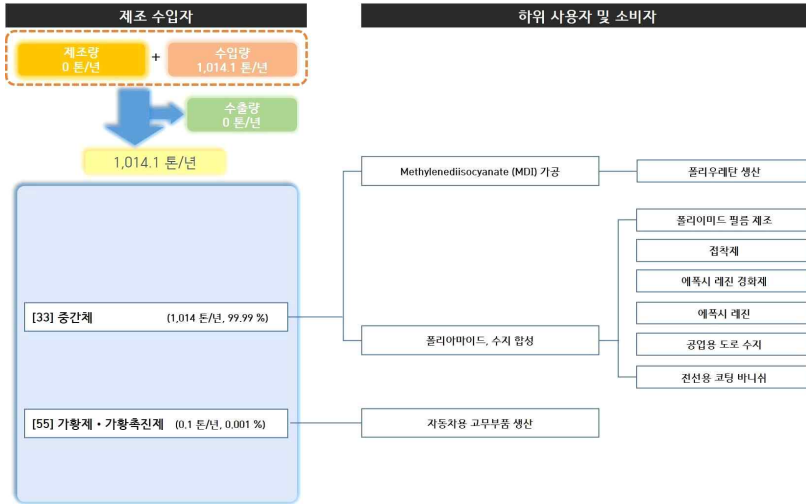


그림 2-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국내 사용 및 용도

화학물질안전원에서 진행된 화학물질통계조사에 의하면 국내 4,4'-메틸렌디아닐린 유통업체는 2018년 기준 총 49개소이며 연간 총 취급량은 제조, 수입, 사용, 판매, 수출을 모두 합하여 822,138 톤이다. 국내 취급량의 연도별 추이를 살펴보면 조사가 시작된 2002년 이후 2014년까지 증가하였다가, 2016년에 약간 감소한 이후 2018년을 기해 다시 증가한 것으로 나타났다(표 2-2).

표 2-2. 4,4'-메틸렌디아닐린의 연도별 유통량 및 취급량 현황

(단위 : 톤/년)

연도	업체수	제조	수입	사용	판매	수출
2002	22	131,980	60	132,108	35	0
2006	31	212,037	213	212,246	184	1
2010	47	278,428	226	278,527	334	13
2014	47	380,884	123	381,015	261	20
2016	42	203,860	99	374,327	150	9
2018	49	410,697	142	410,979	253	18
합 계		1,617,886	863	1,789,202	1,217	61

2018년 기준 4,4'-메틸렌디아닐린의 국내 용도는 모두 8가지이며, 대부분은 기타(62.03%), 중간체(37.95%), 절연체(0.02%)로 사용되고 있다(표 2-3). 취급 업종은 총 11종으로, 2018년도 기준 업종별 현황은 표 2-4와 같다.

표 2-3. 4,4'-메틸렌디아닐린의 용도별 취급량 현황

(단위: 톤/년)

용도	제조	수입	사용	판매	수출
[55] 기타(Others)	254,931.70	62.80	46.52	254,928.64	100.72
[33] 중간체(Intermediates)	155,727.77	2.00	143.35	155,963.98	41.49
[32] 절연체(Insulating materials)	37.50	55.50	63.31	76.44	82.34
[2] 접착제/결합제 (Adhesive, Binding agents)	-	0.82	7.22	7.08	3.70
[53] 가황(加黃)제/가황촉진제 (Vulcanizing agents)	-	<0.01*	7.11	3.31	3.78
[14] 부식방지제 (Corrosion inhibitors)	-	0.08	-	-	0.08
[34] 실험실용 물질 (Laboratory chemicals)	-	<0.01*	-	-	<0.01*
[30] 유압유 및 첨가제 (Hydraulic fluids and additives)	-	20.79	-	-	20.79
총 합계	410,697	142	268	410,979	253

*: 0.01 톤/년 미만은 부등호로 표시
합계는 소수점 첫째 자리에서 반올림

표 2-4. 4,4'-메틸렌디아닐린의 업종별 취급량 현황

(단위: 톤/년)

업종	제조	수입	사용	판매	수출
화학물질 및 화학제품 제조업; 의약품 제외	410,696.97	17.00	247.43	410,963.90	119.59
고무제품 및 플라스틱제품 제조업	-	<0.01*	9.24	9.01	-
금속가공제품 제조업; 기계 및 가구 제외	-	-	0.06	0.06	-
기타 기계 및 장비 제조업	-	0.02	0.35	0.37	-
기타 운송장비 제조업	-	-	0.16	0.39	0.02
기타 제품 제조업	-	0.60	0.00	-	0.60
도매 및 상품중개업	-	124.37	3.80	-	132.15
비금속 광물제품 제조업	-	-	0.56	0.55	-
전기장비 제조업	-	-	5.01	5.02	-
전자부품, 컴퓨터, 영상, 음향 및 통신장비 제조업	-	-	0.34	0.14	-
창고 및 운송관련 서비스업	-	-	0.53	0.00	0.53
총 합계	410,696.97	141.99	267.50	410,979.44	252.89

*: 0.01 톤/년 미만은 부등호로 표시
합계는 소수점 첫째 자리에서 반올림

3절. 배출 및 폐기

국내 화학물질 배출·이동량 정보(Pollutant Release and Transfer Register, PRTR)에 따르면, 2001~2020년까지 4,4'-메틸렌디아닐린이 환경 중 대기로 배출된 양은 10~1944 kg이다(표 2-2).

4,4'-메틸렌디아닐린은 폐기물관리법에 명시된 규정에 따라 내용물 및 용기를 폐기해야 한다. 폐기 시 빈 용기에도 남아있는 물질로 인한 화학적 유해성이나 위험성이 존재할 수 있으므로 가능하다면 재사용 또는 재활용을 위해 공급자에게 반환해야 한다. 세척 시 발생하는 세척수는 하수구로 흘려보내지 않아야 하며, 하수구로 폐기 시 그 지역의 법이나 규정을 고려해야 한다. 만약 다 쓴 빈 용기를 잔여물 없이 충분히 깨끗하게 세정할 수 없거나, 동일 물질을 저장하는 데 사용할 수 없다면, 재사용을 막기 위하여 용기에 구멍을 뚫고 허가된 매립지에 매립해야 한다. 가능한 라벨의 경고문과 물질안전보건자료(Material Safety Data Sheet, MSDS) 등의 내용에 따라 모든 고지사항을 준수해야 한다.

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, 공정에서 발생한 폐수 및 폐기물은 전량 하·폐수처리장 또는 폐기물 처리업체로 이송하여, 폐기물관리법에 따라 지정폐기물로 처리하는 것으로 보고되었다.

표 2-5. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국내 배출량·이동량

년도	배출 업체수	배출량 (kg/년)				이동량 (kg/년)			
		대기	수계	토양	소계	자가 매립량	폐수	폐기물	소계
2020	5	40	0	0	40	0	0	341	341
2019	5	36	0	0	36	0	0	384	384
2018	4	37	0	0	37	0	0	377	377
2017	5	61	0	0	61	0	0	605	605
2016	4	41	0	0	41	0	0	544	544
2015	5	33	0	0	33	0	0	1,581	1,581
2014	6	29	0	0	29	0	0	3,084	3,084
2013	4	10	0	0	10	0	0	3,071	3,071
2012	4	1,525	0	0	1,525	0	0	60	60
2011	4	1,413	0	0	1,413	0	0	2,749	2,749
2010	4	1,287	0	0	1,287	0	0	51	51
2009	4	1,174	0	0	1,174	0	0	48	48
2008	4	1,031	0	0	1,031	0	0	50	50
2007	3	1,011	0	0	1,011	0	0	0	0
2006	3	1,029	0	0	1,029	0	0	67	67
2005	4	939	0	0	939	0	0	889	889
2004	4	890	0	0	890	0	0	815	815
2003	2	1,865	0	0	1,865	0	0	0	0
2002	2	1,769	0	0	1,769	0	0	0	0
2001	2	1,944	0	0	1,944	0	0	0	0

4절. 관리법규

1. 국내 규제현황

4,4'-메틸렌디아닐린과 관련된 국내 규제현황은 표 2-6과 같다.

표 2-6. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국내 규제현황

부처	법률	구분	주요 내용
환경부	화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률	기존화학물질	<ul style="list-style-type: none"> 기존화학물질 (환경부고시 제2014-237호)
		중점관리물질 [별표-82]	<ul style="list-style-type: none"> 중점관리물질 지정고시 - CMR 물질
		유독물질 [2014-1-699]	<ul style="list-style-type: none"> 4,4'-메틸렌디아닐린 및 이를 0.1% 이상 함유한 혼합물
	화학물질관리법	유해화학물질	<ul style="list-style-type: none"> 화학물질관리법 시행규칙 - 유해화학물질 취급기준 준수
		배출량 조사 대상물질	<ul style="list-style-type: none"> 화학물질의 배출량조사 및 산정 계수에 관한 규정 - 취급량 10톤/년(1.0%) 이상인 배출량 조사대상 화학물질
	폐기물관리법	지정폐기물	<ul style="list-style-type: none"> 폐기물관리법 시행령 - 폐유독물질(화학물질관리법 제2조 제2호의 유독물질을 폐기하는 경우로 한정)에 해당됨 - 지정폐기물 관리기준 준수
환경보건법	유해화학물질	<ul style="list-style-type: none"> 위해성평가 실시 등의 대상이 되는 환경유해인자 	
고용노동부	산업안전보건법	노출기준설정물질	<ul style="list-style-type: none"> 화학물질 및 물리적 인자의 노출기준 작업장 내 노출기준 준수 - 시간가중평균노출기준(TWA): 0.1 ppm

2. 국외 규제현황

4,4'-메틸렌디아닐린은 미국, 유럽, 캐나다, 일본 등에서 표 2-4와 같이 지정하여 관리하고 있다.

표 2-7. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국외 규제현황

구분	주요 내용	
미국	작업환경노출기준	<ul style="list-style-type: none"> TWA 10 ppb (5 ppb Action Level) (미국산업안전보건청(OSHA)) TWA 0.1 ppm (미국산업위생전문가협회(ACGIH))
		<ul style="list-style-type: none"> Potential Occupational Carcinogens. Carcinogen (Ca); Reduce exposure to lowest feasible concentration (LOQ 0.03 mg/m³). (국립산업안전보건연구원 (NIOSH))
유럽	작업환경노출기준	<ul style="list-style-type: none"> European Union-OEL: 0.08 mg/m³ (skin) 영국-TWA 0.01 ppm (0.08 mg/m³) 독일-TWA: 0.7 mg/m³
	REACH	<ul style="list-style-type: none"> 금지물질: 소비자 용품 CMR 물질 Substances of Very High Concern (SVHC) 후보 물질
	Directive 2002/231/EC	<ul style="list-style-type: none"> 금지물질: 섬유, 신발 및 양말
	Directive 76/769/EEC	<ul style="list-style-type: none"> 특정 위험 물질 및 제재의 유통 및 사용 제한 법령 제한물질: 염료 (함량 제한)
캐나다	작업자 노출기준	<ul style="list-style-type: none"> Ontario-TWA: 0.04 mg/m³ Quebec-TWA: 0.1 ppm (0.81 mg/m³) (Skin)
	화장품법	<ul style="list-style-type: none"> 사용 금지물질 (Cosmetic Ingredient Hotlist)
일본	작업환경노출기준	<ul style="list-style-type: none"> TWA 0.4 mg/m³ 일본 직업 건강 학회(JSOH)

구분	주요 내용	
	화학물질의 심사 및 제조 등의 규제에 관한 법률(화심법)	<ul style="list-style-type: none"> 제한물질: 전체 매년 전년도에 제조 수량 또는 수입 수량 및 기타 경제 산업성령으로 정하는 사항을 경제 산업부 장관에 신고해야 함

- TWA (Time Weight Average): 시간 가중 평균노출기준
- STEL (Short Term Exposure Limit): 단시간노출기준
- OEL (Occupational Exposure Limit): 작업장노출기준

3장. 인체위해성평가

1절. 유해성 확인

1. 독성동태, 대사 및 분포

가. 흡수

인체

ECB (2001에 언급된 Brunmark et al.(1995)에서는 5명의 건강한 지원자를 대상으로 이소프로판올에 용해된 4,4'-메틸렌디아닐린 0.75~2.25 μmol 을 1시간 동안 피부에 노출하여 첩포(patch) 시험을 진행하였다. 노출 후 첩포에 남아있는 4,4'-메틸렌디아닐린을 측정하여 약 28%(25~29%)가 피부를 통해 흡수되었음을 확인하였다.

동물

ECB (2001에 언급된 El-Hawari et al.(1986)에서는 수컷 랫드와 기니피그에 ^{14}C -4,4'-메틸렌디아닐린을 저용량(2 mg/kg bw), 고용량(20 mg/kg bw)으로 국소 도포하였다. 저용량 그룹에 노출된 랫드에서는 96시간 동안 노출량의 43%, 10%가 소변 및 대변으로 배출되었고, 2%는 조직에 남아 있었으며, 피부 세척으로 투여량의 25%가 제거되었다. 랫드에서 흡수된 용량의 비율은 용량이 증가함에 따라 감소했지만, 흡수된 총량(약 0.225 mg/랫드)은 두 용량 모두 비슷했다. 저용량 그룹에 노출된 기니피그에서는 노출량의 10%, 18%가 소변 및 대변으로 배출되었고, 1%는 조직에 남아 있었으며, 피부 세척으로 투여량의 41%가 제거되었다. 기니피그에서 흡수된 용량의 비율은 용량이 증가함에 따라 감소했지만, 흡수된 양(mg/기니피그)은 두 배가 되었다.

ECB (2001에 언급된 Hotchkiss et al.(1993)에서는 전층(full-thickness) 랫드 피부를 사용하여 *in vitro*로 4,4'-메틸렌디아닐린의 피부 흡수를 조사하였다. 이 연구에서는 유동 확산 세포(flow-through diffusion cell)를 사용하여 폐색되지 않은 피부에 4,4'-메틸렌디아닐린(에탄올 내 17.7~40.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)을 국소 적용하였다. 72시간 후 $6.1 \pm 2.0\%$ 가 흡수되었고, 피부가 폐색되었을 때

흡수율이 13.3%로 크게 향상되었다.

나. 분포

인체

현재까지 인체에 대한 4,4'-메틸렌디아닐린의 분포 자료는 확인되지 않았다.

동물

ECB (2001에 언급된 Morgott (1984)에서는 수컷 SD랫드 4마리, 느린 아세틸화(slow acetylator) 수컷 토끼 1마리, 빠른 아세틸화(fast acetylator) 수컷 토끼 1마리를 대상으로 각각 30 mg/kg(랫드), 50 mg/kg(토끼)의 ^{14}C -4,4'-메틸렌디아닐린을 복강 내 투여(intraperitoneal route)하였다. 24시간, 96시간 모두에서 간, 신장, 비장, 갑상선에 방사선이 잔류하는 것으로 나타났다.

다. 대사

인체

ECB (2001 및 NITE CHRIP(2007)에서 언급된 Robert et al.(1995)의 연구에 따르면, 4,4'-메틸렌디아닐린에 노출된 63명의 근로자를 대상으로 교대 근무 후 소변 대사산물을 조사하였다. 알칼리성 가수분해 전/후의 소변 시료에서 4,4'-메틸렌디아닐린(MDA), N-acetyl-MDA (MAMDA), N,N'-diacetyl-MDA (DAMDA)의 농도를 측정하였다. 이들의 상대 농도(산술 평균)는 총 MDA > MAMDA > DAMDA 순으로 나타났으며, MAMDA는 총 MDA의 50% 이상을 차지하는 반면 MDA와 DAMDA는 각각 15%와 3% 미만이었다. MDA의 아세틸화는 특히 모노아세틸화 대사산물을 통한 인체에서 중요한 대사 경로인 것으로 확인된다.

동물

ECB (2001에 언급된 Morgott (1984)에서는 수컷 SD랫드 4마리를 대상으로 각각 30 mg/kg(랫드)의 ¹⁴C-4,4'-메틸렌디아닐린을 복강 내 투여하였다. 최소 17개의 소변 대사산물이 확인되었으며, 주로 아세틸화된 대사체(예: N-acetyl MDA, N,N-diacetyl MDA, N,N-diacetyl-3-hydroxy MDA, N-acetyl-4,4'-diaminobenzophenone, N,N-diacetyl-4,4'-diamino-benzhydrol)가 검출되었다. Tanaka et al.(1985)에서는 SD랫드를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린 50 mg/kg을 경구 투여한 결과, 소변에서 주요 대사체로 N-acetyl MDA, 소량으로 N,N-diacetyl MDA, free MDA가 검출되었다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007)에 언급된 Kajbaf et al.(1992)에서는 토끼 간 토끼의 간 마이크로솜(microsome)을 사용하여 4,4'-메틸렌디아닐린의 시험관 내(*in vitro*) 대사를 연구하였다. 3가지 대사산물(azo-MDA, azoxy-MDA, nitroso-MDA)이 검출되었으며, azo 및 azoxy-MDA는 효소 과정을 통해, nitroso-MDA는 비효소 과정을 통해 생성되었음을 확인하였다(그림 3-13).

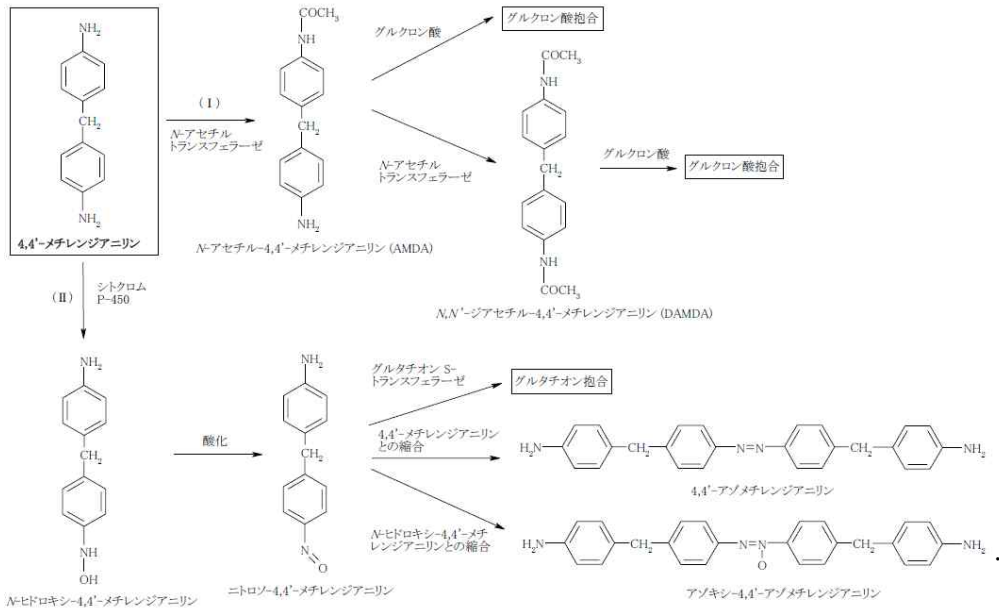


그림 3-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 대사경로

라. 배출

인체

ECB (2001에 언급된 Robert et al.(1996)에서는 프랑스 기업 10곳의 근로자를 대상으로 소변 중 4,4'-메틸렌디아닐린의 배출 농도를 측정하였다. 교대 근무 후 133명의 근로자에게서 채취한 368개의 소변 시료를 분석하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린 용액을 취급하는 근로자(소변 배출 농도가 50 $\mu\text{g/L}$ 를 초과하는 시료는 8%)보다 박편(flake)의 4,4'-메틸렌디아닐린을 취급하는 근로자(소변 배출 농도가 50 $\mu\text{g/L}$ 를 초과하는 시료는 44%)에게서 소변 배출이 훨씬 많았다.

ECB (2001에 언급된 Brunmark et al.(1992)에서는 4,4'-메틸렌디아닐린에 노출된 작업자의 소변에서 MDA와 N-acetyl-MDA를 측정하여 이 물질이 신장을 통해 배출됨을 확인하였다. 첩포(patch) 시험 동안 등 피부에 48시간 적용된 33 mg MDA의 약 13%가 57시간 이내에 소변에서 회수되었다. 교대 후 및 다음날 아침 교대 전 소변 시료에서의 대사체 농도를 토대로 이 물질이 소변으로 배출되는 생물학적 반감기는 9~14시간임을 추정할 수 있다.

ECB (2001에 언급된 Brunmark et al.(1995)에서는 5명의 건강한 지원자를 대상으로 이소프로판올에 용해된 4,4'-메틸렌디아닐린 0.75~2.25 μmol 을 1시간 동안 피부에 노출하여 첩포 시험을 진행하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린은 가수분해된 소변에서도 검출되었으며, 소변에서 확인된 4,4'-메틸렌디아닐린의 최대 배출 속도는 노출 시작 후 6~11시간이었다. 혈장과 소변의 반감기는 각각 13시간과 7시간이었으며, 9건 중 8건의 노출에서 소변보다 혈장의 반감기가 더 길었다. 48시간 동안 소변으로 배출된 총 4,4'-메틸렌디아닐린은 0.75 μmol 에 노출된 5명의 피험자에서 33 nmol이었고, 이는 흡수된 용량의 약 16%(2~26%)에 해당한다.

ECB (2001에 언급된 Cokker et al.(1994)는 흡입 경로를 통해 노출된 4,4'-메틸렌디아닐린은 대사 산물을 빠르게 배출하는 반면, 경피 경로로 노출될 경우에는 배출이 느려짐을 확인하였다. 이는 영국의 45개 공장에 근무하는 411명의 근로자에게서 교대 근무 전후로 소변 시료를 수집하고 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 노출을 평가한 단면 연구의 결과이다.

4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 노출이 흡입 경로로 이루어졌을 때, 교대 후 소변 시료에서 다음날 교대 전에 채취한 소변 시료보다 4,4'-메틸렌디아닐린 농도가 더 높았다. 노출이 피부 경로를 통해 이루어졌을 때에는 다음 날 교대 전에 채취한 소변 시료에서 교대 직후 채취한 소변시료보다 4,4'-메틸렌디아닐린 농도가 더 높았다. 피부를 통해 4,4'-메틸렌디아닐린에 상대적으로 많이 노출된 근로자에게서 배설이 훨씬 더 느렸으며, 반감기는 약 48시간으로 나타났다(Smith et al., 1990).

동물

ECB (2001)에 언급된 Morgott (1984)에서는 수컷 SD 랫드 4마리, 느린 아세틸화(slow acetylator) 수컷 토끼 1마리, 빠른 아세틸화(fast acetylator) 수컷 토끼 1마리를 대상으로 각각 30 mg/kg(랫드), 50 mg/kg(토끼) 농도의 ¹⁴C-4,4'-메틸렌디아닐린을 복강 내 투여하였다. 방사선이 소변과 대변으로 배출되는 것을 4일 동안 매일 추적했으며, 랫드과 토끼 모두에서 2일 이내에 방사능의 대부분이 배출되었다. 랫드의 주요 배설 경로는 대변(55.8%)과 소변(35.0%)이었고, 토끼는 약 80%를 소변으로 배출했다. 24시간, 96시간 모두에서 간, 신장, 비장, 갑상선에 방사선이 잔류하는 것으로 나타났다.

2. 급성독성

가. 경구

인체

IARC(1986), ECB (2001에 언급된 Kopelman(1966a, 1966b)에 따르면 가장 주목할 만한 4,4'-메틸렌디아닐린 중독 사례는 1965년 영국 에핑(Epping) 지역에 거주하는 84명이 운반 중 용기에서 유출된 4,4'-메틸렌디아닐린에 오염된 밀가루로 구워진 빵을 먹은 이후 황달 증상을 나타낸 사건이다. 빵 샘플의 4,4'-메틸렌디아닐린 함량을 분석하여 계산한 결과 개인별 노출 용량은 약 3 mg/kg으로 추정되었으며 섭취 후 수 시간~수일 사이에 증상이 나타났다. 주로 우측 상복부에서 강한 통증을 호소하였으며, 2~3일 후에는 오한을 동반하는 황달과 간 비대 등의 증상이 나타났다. 이후 4일에서 5일 동안 이 환자들은 호전되었으나 여전히 불편함을 느꼈고, 그들 중 많은 환자들이 독감과 같은 전신적인 통증, 경직, 황달, 화농증이 확인되었다. 혈액 생화학적 검사에서는 혈청 빌리루빈, 알칼리 인산분해효소(Alkaline phosphatase, ALP), 아스파르트산염 아미노전달효소 (Aspartate aminotransferase, AST)가 현저하게 상승하였다. 간 생검 결과 실질(parenchyma)과 담도계(biliary tree)의 손상이 확인되었다. 초기 단계에서 특징적인 병변은 염증이었고, 이는 나중에 소엽 중심성 담즙정체(centrilobular cholestasis) 및 간세포 괴사, 변성으로 진행되었다. 사망자는 없었고, 모든 환자들은 몇 주 안에 회복되었다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007), OECD (2002에 언급된 Roy et al.(1985)에 따르면 1981년 건강했던 28세 남성이 탄산칼륨과 부티로락톤에 함유된 4,4'-메틸렌디아닐린이 들어있는 병의 액체를 실수로 섭취한 후 심근 효과(ECG 변화, 서맥, 저혈압)가 나타났다. 또한 혈청 아미노전달효소(aminotransferase)와 빌리루빈 수치 상승을 동반한 황달, 혈뇨, 당뇨병이 나타났고, 망막 손상이 지속되었다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007), OECD (2002에 언급된 Tillmann et al.(1997)에 따르면 테크노파티에 참여한 6명(여성 1명, 남성 5명, 17~25세)이 메틸렌디옥시아페타민(methylenedioxyamphetamine) 대신 4,4'-메틸렌디아닐린이

첨가된 알코올 음료를 섭취한 후 심한 복통을 호소하였으며, 이후 간 독성을 나타냈다. 섭취 후 2일 이내에 급성 황달이 발생했다. 담즙 분비 중지(cholestasis)를 나타내는 효소는 7일 동안 꾸준히 증가하여 800 U/L 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase; AP) 및 Gamma-glutamyl transferase (GGT) 는 380 U/L의 피크값에 도달한 반면, 아미노기 전이효소(transaminases)는 약간 상승된 상태를 유지했다. 5일에서 7일 사이에 모든 환자는 하루 동안 열이 나고 체온이 40°C 까지 상승했다.

동물

NITE CHRIP(2007)는 4,4'-메틸렌디아닐린의 급성경구노출에 대한 LD₅₀을 랫드에서 334~830 mg/kg, 마우스에서 745~1,000 mg/kg, 기니피그에서 260 mg/kg, 토끼에서 620 mg/kg으로 보고하였다. ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Bayer(1974), BASF(1975)는 4,4'-메틸렌디아닐린의 급성경구노출에 대한 랫드의 LD₅₀을 350~450 mg/kg으로 보고하였다. IARC(1986)에 언급된 Pludro et al. (1969)에서는 Wistar 랫드의 4,4'-메틸렌디아닐린 급성경구 LD₅₀이 830 mg/kg이라고 보고하였다.

BASF AG(1961)는 고양이와 개를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린을 단회 위관 투여하여 급성경구독성시험을 수행하였다. 고양이의 경우 6개 용량(10, 25, 50, 100, 200, 400 mg/kg)의 4,4'-메틸렌디아닐린에 암/수 각각 2/1마리, 3/0마리, 2/1마리, 5/6마리, 5/2마리, 1/1마리를 노출하였다. 개의 경우 3개의 용량(50, 100, 200 mg/kg)의 4,4'-메틸렌디아닐린에 암/수 각각 2/1마리, 2/1마리, 1/1마리를 노출하였다. 10 mg/kg 이상에 노출된 고양이에서 간 손상이 관찰되었으며, 100 mg/kg 투여군에서는 메트헤모글로빈 수치가 최대 17% 증가하였다. 개에서도 경미한 간 손상 및 황달이 확인되었으며, 소변에서 빌리루빈 수치가 약간 증가하였다. 이 연구에서 도출된 고양이와 개의 LD₅₀은 >50 mg/kg ~ <100 mg/kg이다.

Baillie et al. (1993)은 24시간 동안 금식시킨 수컷 SD 랫드에 4,4'-메틸렌디아닐린을 25~225 mg/kg bw (2 mL/kg) 용량으로 옥수수 오일에 녹여 경구투여하였다. 노출 24시간 후 총담관에 캐놀라(cannula)를 삽입하고

담즙을 30분간 채취한 뒤 혈액을 채취하였다. 경구투여 결과 모든 간 손상 지표(ALT, 담즙의 흐름, 빌리루빈 농도, GGT 활성, 간 중량 변화 등)가 용량-의존적으로 변화하였으며, 독성에 대한 임계값(threshold)은 25~75 mg/kg이었다.

위 자료를 요약하면 표 3-1과 같다.

표 3-1. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 급성 경구 독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 고양이 성별: 암/수컷 동물수: 암/수컷 2/1마리, 3/0마리, 2/1마리, 5/6마리, 5/2마리, 1/1마리 노출경로: 경구 노출기간: - 노출농도: 10, 25, 50, 100, 200, 400 mg/kg 시험방법: 위관투여 GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg 이상 노출군부터 간 손상 관찰 100 mg/kg 노출군에서 메트헤모글로빈 수치 최대 17% 증가 	<ul style="list-style-type: none"> LD₅₀= >50 ~ <100 mg/kg 	BASF, 1961 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 개 성별: 암/수컷 동물수: 암/수컷 2/1마리, 2/1마리, 1/1마리 노출경로: 경구 노출기간: - 노출농도: 50, 100, 200 mg/kg 시험방법: 위관투여 GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 경미한 간 손상, 황달 관찰됨 소변에서 빌리루빈 수치 약간 증가 	<ul style="list-style-type: none"> LD₅₀= >50 ~ <100 mg/kg 	BASF, 1961 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 수컷 동물수: 노출경로: 경구 노출기간: 24시간 노출농도: 25~225 mg/kg bw 시험방법: 위관투여 GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 간 손상 지표의 용량 의존적 변화 	<ul style="list-style-type: none"> 독성 임계값(Threshold for toxicity) = 25~75 mg/kg 	Bailie et al., 1993 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)

나. 경피

인체

McGill and Motto(1974)는 1966~1972년에 에폭시 레진 제조를 위해 파우더 형의 4,4'-메틸렌디아닐린을 추가한 12명의 젊은 남성 작업자들에게서 황달 및 발진과 관련된 급성 열성 질환이 발생한 사례를 보고하였다. 이 사례에서는 경피 흡수가 주요 노출경로였다. 또 다른 사례로 박편(flake) 형태의 4,4'-메틸렌디아닐린 분쇄 작업자들에게서 작업을 시작한 지 3일 이내에 간염 발생이 보고되었다. 모든 사례에서 피험자는 증상이 시작된 후 10주 이내에 완전히 회복되어 직장에 복귀한 것으로 나타났다. 9개월~5.5년 후 재검사를 했을 때 모두 건강이 양호한 것으로 확인되었다.

ECB (2001에 언급된 Bastian(1984)은 에폭시 수지 바닥 깔기에 참여한 근로자 6명의 사례를 보고하였다. 이들 중 4명은 단일 노출 이후 급성 간질환이 발병하였으며 그중 2명은 몇 달 후 4,4'-메틸렌디아닐린에 다시 노출되면서 급성 간질환이 재발하였다. 이들은 메스꺼움, 근육통, 흉부 및 복부 통증을 호소하였으며 소변 색이 짙어졌다.

Dunn and Guirguis(1979)은 근로자의 피부를 통한 4,4'-메틸렌디아닐린의 흡수 사례 보고에서 황달의 징후와 심각성은 물질의 노출 정도와 분명히 연관이 있다고 하였다. 동일한 공장 내에서 황달은 11건이 발생했으며, 피부 흡수가 주요 체내 노출경로였고, 노출 기간은 1일에서 3주 사이였다.

동물

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 BASF(1976)에서는 SD 랫드에 50% 4,4'-메틸렌디아닐린 수용액 2,500 mg/kg을 피부에 도포한 결과 20마리의 랫드에서 사망 또는 임상적 징후가 확인되지 않았다고 보고하였다. 그러나 디메틸설폭사이드(Dimethylsulfoxide, DMSO)에 함유된 50% 4,4'-메틸렌디아닐린 용액 1,000 mg/kg에 노출된 암컷 랫드는 7일 이내에 10마리 중 5마리가 치사하였고, 임상 징후로 무관심(apathy), 색소과다액증(hyperchromodacryorrhea), 황달이 나타났다(표 3-2).

표 3-2. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 급성 경피 독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Sprague Dawley 랫드 • 성별: 암/수컷 • 동물수: 20마리(수용액), 10마리(DMSO 용액) • 노출경로: 피부 • 노출기간: 24시간 • 노출농도: 2,500 mg/kg bw(50% MDA 수용액), 1,000 mg/kg bw(50% MDA dimethylsulfoxide 용액) • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 2,500 mg/kg (50% MDA 수용액): 사망, 임상 증상 없음 • 1,000 mg/kg (50% MDA dimethylsulfoxide 용액): 7일 이내 암컷 개체 5마리 사망 	-	BASF, 1976 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)

다. 흡입

인체

Brooks et al. (1979)는 공기 필터 오작동으로 인해 4,4'-메틸렌디아닐린 먼지에 구강, 피부, 흡입 경로로 급성 노출된 젊은 남성의 사례를 보고하였다. 다음날 아침 해당 남성은 심각한 배꼽 위 통증을 호소했으며, 양쪽 아래팔에 발진이 나타났다. 또한 황달과 심근 손상을 암시하는 심전도 이상을 보였다.

동물

BASF(1977)는 암/수 각 10마리의 SD 랫드에 4,4'-메틸렌디아닐린 에어로졸을 0.46 mg/L 농도로 6시간 동안 전신노출하였다. 총지질, 빌리루빈, 글루탐산-옥살아세트산 전이효소(glutamate-oxalacetate-transaminase; GOT), 글루탐산-피루브산 전이효소(glutamate-pyruvate-transaminase; GPT), AP의 활성이 증가하였으며 총단백과 혈청-콜린스테라제 활성이 감소하였다. 이 영향은 노출 후 24~48시간이 경과한 시점에서 발생하였으며 7-14일의 관찰기간동안 회복되었다. 최종적으로 LC₅₀은 >0.46 mg/L로 제안되었다.

ECB (2001, NICNAS(2018), OECD (2002에 언급된 Ciba-Geigy(1976)에서는 7 마이크론 미만의 4,4'-메틸렌디아닐린 입자가 66% 포함된 먼지(총 0.837 mg/L)를 랫드 18마리에 비부노출하였다. 시험 결과 사망 개체는 발생하지 않았으며 노출된 랫드에서 안구돌출, 떨림, 구부정한 자세, 털 헝클어짐 등이 나타났으나 2일 이내에 회복되었다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Dow Chemical Company(1954)는 200°C로 가열한 4,4'-메틸렌디아닐린으로 포화된 수조에 랫드 3마리를 노출시켰다. 모든 랫드는 생존했으나 폐와 고환에 출혈과 괴사가 확인되었다.

위 연구자료를 요약하면 표 3-3와 같다.

표 3-3. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 급성 흡입 독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: SD 랫드 성별: - 동물수: 10마리 노출경로: 전신노출(에어로졸) 노출기간: 6시간 노출농도: 0.46 mg/L 시험방법: - GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> GOT, GPT, AP 증가 총단백, 혈청-콜린스테라제 활성 감소 	LC ₅₀ >0.46 mg/L	BASF, 1976
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: - 동물수: 18마리 노출경로: 비부 흡입 노출기간: 4시간 노출농도: 0.837 mg/L 시험방법: - GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 사망개체는 발행하지 않았으며 안구돌출, 떨림, 구부정한 자세, 헝클어진 털이 관찰되었으나 2일 이내에 회복됨 	-	Ciba-Geigy, 1976 (cited in ECB, 2001; NICNAS, 2018; OECD, 2002)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: - 동물수: 3마리 노출경로: 흡입 노출기간: - 노출농도: - 시험방법: - GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 모든 랫드는 생존했으나 폐와 고환에 출혈과 괴사가 확인 	-	Dow Chemical Company, 1954a (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)

3. 자극성/부식성

가. 피부 자극성/부식성

인체

현재까지 인체에 대한 4,4'-메틸렌디아닐린의 피부 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았다.

동물

ECB (2001, OECD (2002)는 Industrial Biotest Laboratories (1973)를 인용하여 4,4'-메틸렌디아닐린의 피부 자극성/부식성을 보고하였다. 폐색(occlusion) 상태에서 500 mg의 4,4'-메틸렌디아닐린을 토끼의 온전한 피부에 24시간 도포한 후, 첩포(patch)를 제거하여 최대 48시간까지 관찰하였다. 부종은 관찰되지 않았으며 경미한 홍반이 관찰되었다. 벗겨진 피부(abraded skin)에 적용해도 반응이 거의 증가하지 않았다(표 3-4).

표 3-4. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 피부 자극성/부식성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 토끼 • 성별: - • 동물수: - • 노출경로: 피부 • 노출기간: 24시간 • 노출농도: 500 mg • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 경미한 홍반 	-	Industrial Biotest Laboratories, 1973 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)

나. 눈 자극성/부식성

인체

현재까지 인체에 대한 4,4'-메틸렌디아닐린의 눈 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았다.

동물

ECB (2001, OECD (2002는 Industrial BIO-TEST Laboratories (1973)와 International Isocyanate Institute (1978a)를 인용하여, 토끼의 결막낭에 4,4'-메틸렌디아닐린 100 mg을 투여한 결과 경미한 안구 반응(상세 정보 불명)만 관찰되었다고 보고하였다. 투여한 후 3~7일 이내에 안구 반응은 다시 원 상태로 복구되었다.

또한 ECB (2001, OECD (2002에 인용되어 있는 Industrial BIO-TEST Laboratories (1973)와 Industrial Biotest Laboratories (1978b)의 시험보고서에 따르면 토끼의 눈에 4,4'-메틸렌디아닐린을 투여했을 때 부식성 영향이 관찰되지 않았다.

위 연구자료를 표 3-5에 요약하였다.

표 3-5. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 눈 자극성/부식성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 토끼 • 성별: - • 동물수: - • 노출경로: 결막낭 • 노출기간: - • 노출농도: 100 mg • 시험방법: 결막낭에 투여하여 자극성 관찰 • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 경미한 안구 반응 	-	Industrial BIO-TEST Laboratories, 1973; International Isocyanate Institute, 1978a (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 토끼 • 성별: - • 동물수: - • 노출경로: 눈 • 노출기간: - • 노출농도: - • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 부식성 없음 	-	Industrial BIO-TEST Laboratories, 1973; International Isocyanate Institute, 1978b (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)

4. 과민성

가. 피부 과민성

인체

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Gailhofer and Ludvan(1987)는 1975년부터 1984년까지 표준 첩포시험에 참여한 8,247명 환자 중 7.1~15%가 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 접촉성 알레르기 반응을 나타냈다고 보고하였다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Van Joost et al.(1987)는 4,4'-메틸렌디아닐린이 포함된 화학공장의 흠통(gutter)을 청소한 남성에게서 4,4'-메틸렌디아닐린에 의해 유발된 피부 반응의 사례를 보고했다. 해당 남성은 얼굴, 목, 손목을 포함하는 독성/알레르기 반응과 함께 붉은 피부와 가려움증, 발진을 나타냈다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Emmett(1976)에서는 소규모 폴리우레탄 성형공장에 고용된 두 명의 여성이 폴리우레탄 플라스틱을 성형할 때 얼굴과 목에 생긴 광범위한 소양증(pruritic)과 발진을 일으킨 사례를 보고했다. 첩포 시험에서 methylene bis(4-cyclohexylisocyanate) 기반의 프리폴리머(prepolymers)와 촉매로 사용된 4,4'-메틸렌디아닐린에도 양성 반응을 보였다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Angelini et al.(1985)에 따르면 총 8,230명의 습진성 피부염 환자 중 52명이 헤어 화장품에 의한 원발성 접촉 피부염으로 진단되었다. 34건에서 첩포 시험에서 양성을 보였으며, 그 중 15건은 4,4'-메틸렌디아닐린에 대해 양성을 나타냈다. 나머지 18건은 접촉 자극의 가능성이 있는 사례로 간주되었다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Romaguera et al.(1981)에 따르면 검사 대상 환자 2,490명 중 212명이 4,4'-메틸렌디아닐린 첩포 시험에서 양성 반응이 확인되었으며, 이 중 130명은 p-페닐렌디아민(p-phenylenediamine)도 양성 반응을 나타냈다..

동물

ECB (2001, OECD (2002는 기니피그 극대화시험(Guinea pig maximisation test, GPMT 결과를 인용하여 4,4'-메틸렌디아닐린이 접촉 과민증을 유발하는지 보고하였다. 군당 15마리의 기니피그를 대상으로 5% 4,4'-메틸렌디아닐린으로 유도하고, 2% 4,4'-메틸렌디아닐린을 노출하여 유발시킨 결과 시험 동물의 3/15(20%, mild)에서 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 피부 반응이 확인되었다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Dunn(1978)에서는 군당 10마리의 기니피그를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린의 피부 과민성을 시험하였다. 각 유도 단계 동안 4,4'-메틸렌디아닐린(0.1% in polyethyleneglycol)을 총 10회 피내 주사하였고, 2주 후 유발 단계에서는 1회 피내 주사하였다. 주사 부위 주변의 붉은 범위가 증가하여, 시험 결과는 양성으로 간주하였다.

위 연구자료를 표 3-6에 요약하였다.

표 3-6. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 피부 과민성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 기니피그 • 성별: - • 동물수: 15마리/군 • 노출경로: 피부 • 노출기간: - • 노출농도: 유도 5%, 유발 2% • 시험방법: Guinea pig maximization test • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 피부 반응 확인(3/15) 	양성	ECB, 2001; OECD, 2002
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 기니피그 • 성별: - • 동물수: 10마리/군 • 노출경로: 피부(피내주사) • 노출기간: - • 노출농도: 0.1% 4,4'-메틸렌디아닐린 in polyethyleneglycol • 시험방법: guinea pig skin hypersensitization test • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 주사 부위 주변의 붉은 범위가 증가함 	양성	Dunn, 1978 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)

나. 호흡기 과민성

현재까지 4,4'-메틸렌디아닐린의 호흡기 과민성 자료는 확인되지 않았다.

5. 반복투여독성

가. 경구

인체

현재까지 인체에 대한 4,4'-메틸렌디아닐린의 반복투여독성(경구) 자료는 확인되지 않았다.

동물

ECB (2001, OECD (2002)에 언급된 Ciba-Geigy(1982)에서는 3개월 동안 암/수컷 각각 80마리의 Tif: RAIf (SPF) 랫드에 0, 80, 400, 800 ppm(수컷 약 0, 7.5, 23, 31 mg/kg/day, 암컷 약 0, 8, 22, 32 mg/kg/day)의 4,4'-메틸렌디아닐린(>99%)을 경구 노출하여 만성경구독성을 평가하였다. 80마리 중 20마리는 4주간 회복기를 갖도록 하였고, 노출 완료 후와 회복기 후에 대해 각각 10마리씩 독성 영향을 조사하였다. 400 ppm 및 800 ppm의 4,4'-메틸렌디아닐린에 노출된 암/수컷 랫드는 시험 기간 동안 식이 섭취, 물 섭취, 체중 증가율이 감소하였으나, 회복 기간 동안 식이 및 물 섭취가 정상으로 돌아왔다. 400 ppm 및 800 ppm 노출군의 암/수컷 랫드에서는 노출 종료 시점과 회복기 후 빈혈이 관찰되었으며, 적혈구 수 감소, 헤모글로빈 및 헤마토크릿 농도 감소, 망상 적혈구 수 증가가 나타났다. 800 ppm 노출군에서 대조군에 비해 백혈구 수가 증가하였고, 노출 종료 시점의 800 ppm 노출군 암/수컷과 회복기의 400 ppm, 800 ppm 노출군 수컷에서 호중구의 상대적인 양이 증가하였다. 80 ppm 노출군에서는 간 병변이 관찰되지 않았지만, 수컷 2/20마리, 암컷 2/20마리의 갑상선 여포 상피에서 약간의 자극이 관찰되었다. 신장 광물화(mineralisation)는 대조군 수컷에서 0마리, 80 ppm 노출군 수컷에서 1마리, 400 ppm 노출군 수컷 모두, 800 ppm 노출군 수컷 21마리에서 관찰되었다. 시험 기간이 종료되었을 때 400 ppm, 800 ppm 노출군 수컷에서 AP, alanine aminotransferase (ALAT), AST, 요소, 빌리루빈, 콜레스테롤의 혈청 농도가 증가하였다. OECD (2002)는 본 연구 결과로부터 무영향관찰용량(No observed adverse effect level, NOAEL)을 도출할 수 없다고 결론짓고,

최소영향관찰용량(Lowest observed adverse effect level, LOAEL)을 갑상선 병변을 토대로 80 ppm(수컷 랫드의 경우 7.5 mg/kg/day, 암컷 랫드의 경우 8 mg/kg/day)으로 제안하였다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007), OECD (2002에 언급된 NTP(1983)에서는 90일 동안 군당 암/수컷 각각 10마리씩의 B6C3F1 마우스와 F344/N 랫드를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린 이염산염을 음용수(Drinking water)를 통해 경구 투여하였다. 마우스의 경우 0, 25, 50, 100, 200, 400 ppm(마우스 수컷은 약 0, 2.5, 5.7, 11.4, 26.5, 54.9 mg/kg/day, 마우스 암컷은 약 0, 3.5, 7.6, 14.4, 25.9, 52 mg/kg/day) 용량으로 투여하였으며 랫드의 경우 0, 50, 100, 200, 400, 800 ppm(랫드 수컷은 약 0, 3.8, 7.1, 13.2, 25.7, 38.7 mg/kg/day, 랫드 암컷은 약 0, 3.7, 7.1, 12.7, 20.4, 44.4 mg/kg/day) 용량으로 투여하였다. 모든 노출군에서 사망 개체는 발생하지 않았다. 800 ppm 노출군의 수컷 랫드와 400 ppm 노출군의 암컷 랫드에서 평균 체중이 감소했으며, 음용수 섭취량은 200 ppm 이상의 노출군 랫드 암/수컷 모두에서 10% 이상 감소했다. 마우스에서 평균 체중은 수컷(200 ppm)과 암컷(400 ppm)에서 감소했다. OECD (2002는 음용수 섭취량과 평균 체중 감소를 토대로 위 연구의 NOAEL 값을 100 ppm(수컷 마우스는 11.4 mg/kg/day, 암컷 마우스는 14.4 mg/kg/day, 수컷 랫드는 7.1 mg/kg/day, 암컷 랫드는 7.5 mg/kg/day)로 제안하였다.

위 연구내용은 표 3-7에 요약되었다.

표 3-7. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 반복투여독성(경구) 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Tif: RAIf 랫드 (F3-hybrid of RII 1/Tif x RII 2/Tif) • 성별: 암/수컷 • 동물수: 80마리/성별 • 노출경로: 음용수 • 노출기간: 3개월 • 노출농도: 0, 80, 400, 800 ppm(수컷 0, 7.5, 	<ul style="list-style-type: none"> • 80 ppm: 갑상선의 여포 상피에 약간의 자극이 확인 • 400 ppm 이상: 빈혈, 적혈구 수 감소, 헤모글로빈 및 헤마토크릿 농도 감소, 망상 적혈구 수 증가, 수컷의 신장 광물화, 간 	<ul style="list-style-type: none"> • LOAEL= 80 ppm (=수컷 7.5 mg/kg/day, 암컷 8 mg/kg/day) 	Ciba Geigy, 1982 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)

방법	증상	독성값	비고
23, 31 mg/kg/day, 암컷 0, 8, 22, 32 mg/kg/day) • 시험방법: - • GLP 여부: -	손상 지표(AP, ALT, AST 등) 증가		
• 시험종: Fischer 344/N 랫드, B6C3F1 마우스 • 성별: 암/수컷 • 동물수: 10마리/성별/노출군 • 노출경로: 음용수 • 노출기간: 90일 • 노출농도: 마우스 0, 25, 50, 100, 200, 400 ppm(수컷: 0, 2.5, 5.7, 11.4, 26.5, 54.9 mg/kg/day, 암컷: 0, 3.5, 7.6, 14.4, 25.9, 52 mg/kg/day), 랫드 0, 50, 100, 200, 400, 800 ppm(수컷: 0, 3.8, 7.1, 13.2, 25.7, 38.7 mg/kg/day, 암컷 0, 3.7, 7.1, 12.7, 20.4, 44.4 mg/kg/day) • 시험방법: - • GLP 여부: -	• 200 ppm 수컷 마우스, 400 ppm 암컷 마우스: 평균 체중 감소 • 200 ppm 이상 노출한 암/수컷 랫드: 음용수 섭취량 감소 • 400 ppm 암컷 랫드, 800 ppm 수컷 랫드 평균 체중 감소	• NOAEL= 랫드 100 ppm (=수컷 7.1 mg/kg/day, 암컷 7.5 mg/kg/day) • NOAEL= 마우스 100 ppm (=수컷 11.4 mg/kg/day, 암컷 14.4 mg/kg/day)	U.S. NTP, 1983 (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)

나. 경피

인체

현재까지 인체에 대한 4,4'-메틸렌디아닐린의 반복투여독성(경피) 자료는 확인되지 않았다.

동물

ECB (2001, NITE CHRIP(2007), OECD (2002에 언급된 Holland et al.(1987)에서는 군당 암/수컷 10마리의 C3Hf/Bd 마우스를 대상으로 피부에 2주(5일/주) 동안 용매(메탄올 또는 아세톤)와 10% 4,4'-메틸렌디아닐린 (100~150 mg/kg/day에 해당)이 혼합된 용액 50 µL를 경피 노출시켰다. 용매가 메탄올일 때에는 5마리(암컷 4/9, 수컷 1/9)가 사망하였고, 용매가 아세톤일 때에는 6마리(암컷 3/10, 수컷 3/10)가 사망하였다(표 3-8).

표 3-8. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 반복투여독성(경피) 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: C3Hf/Bd 마우스 • 성별: 암/수컷 • 동물수: 10마리/성별/군 • 노출경로: 경피 • 노출기간: 2주(5일/주) • 노출농도: 용매(메탄올 또는 아세톤)와 10% 4,4'-메틸렌디아닐린이 혼합된 용액의 50 µL • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 용매가 메탄올일 때: 암컷 4마리 사망, 수컷 1마리 사망 • 용매가 아세톤일 때: 암컷 3마리 사망, 수컷 3마리 사망 	-	Holland et al., 1987 (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)

다. 흡입

Leong et al.(1987)은 2가지 계통(albion hartely, pigmented mixed)의 수컷 기니피그 8마리를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린 0.44 g/m³을 14일 동안(4시간/일, 5일/주) 에어로졸 형태로 비부노출하여 유도 시험을 진행하였다. 이후 24시간동안 200 mg/ml 의 4,4'-메틸렌디아닐린을 에어로졸 형태로 0.01, 0.05 ml 노출하여 유발 시험을 진행하였다. 폐 흡입시의 압력을 측정하여 팽창능력을 확인하고 눈, 폐, 간, 신장독성을 조직병리학적으로 확인한 결과, 대조군에 비해 4,4'-메틸렌디아닐린 처리군에서 기니피그 계통 종류에 상관없이 망막의 광수용체 세포(photoreceptor cells)의 안과 바깥쪽 부분, 색소상피세포(pigment Epithelium cells)의 퇴화가 확인되었다. (표 3-9).

표 3-9. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 반복투여독성(흡입) 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 기니피그(albino Hartely strain, pigmented mixed variety) • 성별: 수컷 • 동물수: 8마리 • 노출경로: 비부노출 (에어로졸 형태) • 노출기간: 14일(4시간/일, 5일/주) 이후 24시간 추가 노출 • 노출농도: 0.44 g/m³ 노출 이후 200 mg/ml 농도로 0.01, 0.05 ml 노출 • 부형제: Polyethyleneglycol 200 (PEG) • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 모든 개체: 망막 광수용체 세포 내외부 퇴화 	-	<p>Leong et al., 1987 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)</p>

6. 생식 및 발달독성

가. 생식독성

현재까지 4,4'-메틸렌디아닐린의 생식독성 자료는 확인되지 않았다.

나. 발달독성(최기형성)

McLaughlin et al.(1963)는 배양 전 수정란 노른자에 4,4'-메틸렌디아닐린 용액(10% in ethanol) 0.05 mL를 주입하고 부화할 때까지 관찰한 결과, 부화가 30%로 감소하고 생존한 병아리의 90% 이상에서 이형성(malformation)이 유발되었다고 보고하였다. 다만 에탄올을 단독으로 노출하였을 때에도 부화율 감소가 확인되었으므로, 본 연구에서 확인된 기형성을 4,4'-메틸렌디아닐린의 단독영향으로 해석하기에는 어려울 것으로 사료된다(표 3-10).

표 3-10. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 생식 및 발달독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 수정란 노른자 • 성별: - • 동물수: 20개 이상의 수정란 • 노출경로: 주입(injection) • 노출기간: 부화 시까지 • 노출농도: 에탄올과 10% 4,4'-메틸렌디아닐린이 혼합된 용액의 0.05 mL • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 부화가 30%로 감소하고 생존한 병아리의 90% 이상에서 기형이 유발됨 	-	McLaughlin et al., 1963 (cited in IARC, 1986)

7. 신경독성

현재까지 4,4'-메틸렌디아닐린의 신경독성 자료는 확인되지 않았다.

8. 유전독성(변이원성)

가. 시험관 내 (*in vitro*) 시험

IARC(1986)에 언급된 Darby et al. (1978)은 박테리아(*Salmonella typhimurium*) 균주 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538을 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린 0, 50, 150 µg/plate를 노출하여 복귀돌연변이 시험을 진행하였다. 대사활성계 유/무에 관계없이 양성으로 확인되었다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007), OECD (2002)에 언급된 Zeiger et al. (1988)은 박테리아(*S. typhimurium*) 균주 TA98, TA100을 대상으로 3~333 µg/plate의 4,4'-메틸렌디아닐린을 노출하여 박테리아 유전자돌연변이 시험을 진행하였다. 대사활성계 적용 조건에서는 양성, 비적용 조건에서는 음성 결과가 관찰되었다.

Gulati et al. (1989)은 Chinese hamster ovary (CHO) 세포에 이염산염(dihychloride) 형태의 4,4'-메틸렌디아닐린을 0, 400, 600, 800, 1,000 µg/mL 농도로 처리하여 염색체 이상(Chromosomal Aberrations)시험과 자매염색체 교환(Sister Chromatid Exchanges)시험을 수행하였다. 대사활성계 존재 하에서는 양성이었으나 부재 하에서는 모호한 결과가 확인되었다. 세포독성에 대한 결과값이 부족함에 따라, ECB (2001, OECD (2002)는 이 연구를 인용하되 결과에 대한 통합적 결론을 도출하기에는 어려울 것으로 결론지었다.

ECB (2001, OECD (2002)에 언급된 McGregor et al.(1988)에서는 L5178Y(TK) 마우스 골수세포를 대상으로 대사활성계 부재 하에서 4,4'-메틸렌디아닐린 이염산염 노출에 따른 마우스 림프종 분석(mouse lymphoma assay)을 수행하였으며, 약한 양성 결과를 확인하였다.

위 자료를 표 3-11에 요약하였다.

표 3-11. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 시험관 내(*in vitro*) 유전독성 시험결과

방법	결과		비고
	+S9	-S9	
<ul style="list-style-type: none"> 시험방법: 박테리아 복귀돌연변이시험 시험종: <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 노출농도: 0, 50, 150 µg/plate 	양성	양성	Darby et al., 1978 (cited in IARC, 1986)
<ul style="list-style-type: none"> 시험방법: 박테리아 유전자돌연변이시험 시험종: <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100) 노출농도: 3~333 µg/plate 	양성	음성	Zeiger et al., 1988 (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)
<ul style="list-style-type: none"> 시험방법: 포유류 배양세포 염색체이상시험, 자매염색체 교환시험 시험종: Chinese hamster ovary (CHO) 세포 노출농도: 0, 400, 600, 800, 1,000 µg/mL 	양성	모호	Gulati et al. 1989 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)
<ul style="list-style-type: none"> 시험방법: Mouse lymphoma assay 시험종: L5178Y 마우스 림프종 세포 노출농도: 불명 	-	약한 양성	McGregor et al., 1988 (cited in ECB, 2001; OECD, 2002)

나. 생체 내(*in vivo*) 시험

ECB (2001, NITE CHRIP(2007), OECD (2002에 언급된 Morita et al.(1997)에 따르면 군당 5마리의 수컷 CD-1 마우스를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린의 노출에 따른 적혈구 소핵시험을 수행하였다. 총 2번의 시험 중 첫 번째 시험에서는 28, 56, 112 mg/kg을 노출하였고, 두 번째 시험에서는 28, 56, 112, 140 mg/kg을 각각 단회투여하였다. 첫 번째 노출 그룹에서는 미약하지만 소핵 발생이 용량 의존적으로 증가하였으며 다른 실험에서는 미미하게 증가하였다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007), OECD (2002에 언급된 Shelby et al.(1993)은 군당 5마리의 수컷 B6C3F1 마우스를 대상으로 골수 소핵시험을 수행하였다. 일일 3회씩 9.3, 18.5, 37.0 mg/kg 용량으로 투여한 결과, 소핵 빈도가 대조군 대비 2배 미만으로 증가하였다.

ECB (2001, IARC(1986), NITE CHRIP(2007) OECD (2002에 언급된 Parodi et al. (1981)은 SD 랫드의 간 조직 DNA를 사용하여 알칼리 용출 분석을 진행하였다. 74 mg/kg(= 0.37 mmol/kg)을 복강 내 단회 투여하였을 때, 4시간 및 24시간 동안 DNA의 절단성 손상이 뚜렷하게 증가하여 유전독성에 대한 양성 반응을 나타내었다. pH 12.3 조건에서 용출(elution)하였기 때문에 DNA에서 주로 단일 및 이중 가닥 손상이 감지되었다.

위 자료를 요약하면 표 3-12와 같다.

표 3-12. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 생체 내(*in vivo*) 유전독성 시험결과

방법	결과	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: CD-1 마우스 • 성별: 수컷 • 동물수: 5마리/군 • 노출경로: 복강 내 투여 • 노출농도: 28, 56, 112 mg/kg(단회), 28, 56, 112, 140 mg/kg(단회), 22.8, 45, 90 mg/kg(일일 2회 투여) • 노출시간: 단회 • 시험방법: OECD TG 474 (mammalian erythrocyte micronucleus test) • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 미미하지만 용량 의존적인 증가가 관찰됨(28~112 mg/kg) • 다른 실험에서는 미미한 증가가 관찰됨(28~140 mg/kg) • 22.8~90 mg/kg의 용량 투여에서는 음성을 보임 	<p>포유류 적혈구 소핵시험</p> <p>양성</p>	<p>Morita et al., 1997 (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP 2007; OECD, 2002)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: B6C3F1 마우스 • 성별: 수컷 • 동물수: 5마리/군 • 노출경로: 복강 내 투여 • 노출농도: 9.3, 18.5, 37.0 mg/kg • 노출시간: - • 시험방법: 일일 3회 투여하여 소핵 빈도 관찰 • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 음성 대조군(0.17, 0.19%)과 비교했을 때 소핵 빈도가 2배 미만(0.23~0.35%)으로 증가 	<p>소핵시험</p> <p>약한 양성</p>	<p>Shelby et al., 1993 (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Sprague-Dawley 랫드 • 성별: - • 동물수: - • 노출경로: 복강 내 투여 • 노출농도: 74 mg/kg • 노출시간: 4시간, 24시간 • 시험방법: 단회 투여 후 생체 내 알칼리 분석을 함 • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • DNA 단편화의 뚜렷한 증가를 유도함 • DNA에서 주로 단일 및 이중 가닥 파손이 감지됨 	<p><i>In vivo</i> alkaline elution assay</p> <p>양성</p>	<p>Parodi et al., 1981 (cited in ECB, 2001; IARC, 1986; OECD, 2002)</p>

9. 면역독성

현재까지 4,4'-메틸렌디아닐린의 면역독성 자료는 확인되지 않았다.

10. 발암성

인체

Selden et al. (1992)은 1963년과 1968년 사이에 4,4'-메틸렌디아닐린에 노출된 197명의 발전기 근로자들의 건강 상태를 조사했다. 4,4'-메틸렌디아닐린 농도 및 노출경로와 노출 시간은 등록되지 않았고 최종 검사 대상자의 수는 언급되지 않았다. 이 그룹에서 방광암 사례가 발생했지만, 전체 인구에 비해 방광암 위험이 증가했다는 통계적인 유의성이 없다고 결론지었다.

Liss and Giurguis (1994)는 1967년과 1976년 사이에 7일에서 2.5개월 동안 4,4'-메틸렌디아닐린에 노출된 10명의 근로자를 추적했다. 흡입된 것으로 추정되는 농도는 0.04~3.11 mg/m³이었다. 근로자들은 급성 황달이 발병한 후 공장을 떠났고, 근로자 중 한 명은 23년 후에 방광암 진단을 받았다. 방향족 아민에 의해 유도된 암의 평균 잠복기는 약 20년으로 제안되었다.

Liss and Chrostek(1983)에서는 4,4'-메틸렌디아닐린에 노출될 가능성이 있는 지역에서 1개월 이상 일한 적이 있고 에폭시 수지와 아민 경화제에 노출될 가능성이 있는 직원 중 백인 남성 사망자 179명을 추적 조사했다. 이 집단에서 46명이 악성종양으로 사망했다. 이 사람들의 비례 사망률은 전체 인구에 비해 대장암, 방광암, 림프육종, 세망육종(細網肉腫)이 통계적으로 유의미한 초과를 나타냈다. 비례 암 사망률 분석에서 방광암의 초과만 유의하게 증가된 상태로 유지되었다. 이러한 결과에 기초하여, 저자는 방광암과 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 과거 또는 현재 잠재적 노출이 있는 영역에서 작업 사이의 연관성을 제시하였다.

동물

NTP (1983), Weisburger et al. (1984), Lamb et al. (1986)은 F344 랫드와 B6C3F1 마우스를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린 0, 150, 300 ppm(수컷 랫드: 9 mg/kg/day, 16 mg/kg/day, 암컷 랫드: 10 mg/kg/day, 19 mg/kg/day, 수컷 마우스: 25 mg/kg/day, 58 mg/kg/day, 암컷 마우스: 19 mg/kg/day, 43 mg/kg/day)을 음용수에 2년간 투여하여 발암성을 연구하였다. 그 결과, 갑상선 및 간 종양이 발생하는 명백한 발암성이 나타났으며, 생존은 모든 그룹에서 비슷했다. 고용량 암컷 랫드는 대조군 랫드보다 평균 체중이 낮았다. 150, 300 ppm 노출군 랫드에서 확인된 일일 평균 음용수 소비량은 수컷의 경우 대조군 대비 87%, 75%였으며 암컷의 경우 대조군 대비 93%, 82%였다. 랫드에서 갑상선 여포 세포암(thyroid follicular cell carcinoma)의 발병률은 대조군보다 300 ppm 노출군 수컷에서 유의하게 높은 값을 나타냈다. 300 ppm 노출군 암컷은 대조군보다 난포 세포 선종(follicular cell adenomas)의 비율이 유의하게 높은 값을 나타냈다. 간의 종양성 결절은 150 및 300 ppm 노출군 수컷 랫드에서 대조군보다 유의하게 높은 발병률을 보였다. 한 마리의 300 ppm 노출군 수컷 랫드에게서 담관 선종(bile duct adenoma)이 발견되었다. 방광의 전이성 세포 유두종은 150 ppm 노출군 랫드 2마리/50마리, 300 ppm 노출군 랫드 1마리/50마리에게서 발견되었다. 마우스에서 여포 세포 선종 발병률은 300 ppm 노출군 수컷과 암컷에서 유의하게 나타났다. 간세포 암종은 150, 300 ppm 노출군 수컷과 300 ppm 노출군 암컷에서 유의하게 높은 발생을 나타냈다. 과형성 난포 갑상선 장애(hyperplastic follicular thyroid lesions)는 300 ppm 노출군의 암컷 랫드 및 수컷/암컷 마우스에서 증가했다. 또한 각 노출군의 랫드와 마우스 모두에서 간 독성 영향이 나타났고, 마우스 노출군에서는 신장 신병증 발병률 증가가 뚜렷하게 나타났다. 300 ppm 노출군의 수컷 랫드에서는 신장 무기물화(renal mineralisation)발병률이 높았다

IARC(1986)에 언급된 Griswold et al. (1968)에서는 암컷 SD 랫드를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린 이염산염을 3일 간격으로 30일 동안 개체 당 총 300mg 위관투여한 후 9개월을 관찰하였다. 참기름(용매)만 투여하는 14마리는 음성대조군으로, 7,12-dimethylbenz[α]anthracene (DBMA)를 투여하는 14마리는

양성대조군으로 설정하였다. 9개월 후 투여군의 생존율은 14/20 이었으며 유방 병변은 음성대조군 132마리 중 5마리에서(암종 3, 섬유선종 1, 증식증 5), 양성대조군 29마리 전체에서 나타났으며(암종 75, 섬유선종 10, 증식증 47), 처리군 14마리중에서는 1마리에서 과형성이 확인되었다. IARC (1986)은 위 연구의 목적이 랫드 유방에서의 발암성 탐지 체계를 정립하는 것인 만큼, 시험종의 성별, 노출 기간, 개체수 등에 제한이 있음에 유의할 것을 고지하였다.

ECB (2001, IARC(1986), NTP(1992). NITE CHRIP(2007)에 언급된 Steinhoff and Grundman(1970)에서는 암/수컷 Wistar 랫드를 대상으로 4,4'-메틸렌디아닐린 1.4 g/kg을 1~3주 간격으로 705일 동안 피하 주사하여 발암성을 관찰하였다. 대조군의 평균 생존기간인 1,007일에 비해 수컷 투여군의 경우 970일, 암컷 투여군의 경우 1,060일 생존을 보였다. 대조군에서는 양성종양 15종과 악성종양 16종이 나타났으며, 노출군에서는 총 29종의 양성종양과 총 33개의 악성종양이 발견되었다. 또한, 4개의 간종양도 확인되었다. IARC (1986)은 위 자료에서 확인 가능한 내용이 매우 제한적임을 고지하였다.

위 자료를 요약하면 표 3-13과 같다.

표 3-13. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 발암성 시험결과

방법	결과	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Fischer 344/N 랫드, B6C3F1 마우스 성별: 암/수컷 동물수: 50마리/군 노출경로: 음용수 노출농도: 150, 300 ppm (수컷 랫드: 9, 16 mg/kg/day, 암컷 랫드: 10, 19 mg/kg/day, 수컷 마우스: 25, 58 mg/kg/day, 암컷 마우스: 19, 43 mg/kg/day) 노출시간: 2년 시험방법: 발암성 시험 GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 랫드: 갑상선 여포 세포암, 난포 세포 선종, 간의 종양성 결절, 담관 선종, 방광의 전이성 세포 유두종 발생 마우스: 여포 세포 선종, 간세포 암종, 과형성 난포 갑상선 장애 발견 	-	NTP, 1983; Weisburger et al., 1984; Lamb et al., 1986 (cited in ECB, 2001; IARC, 1986; NTP, 1992; NITE CHRIP, 2007)

방법	결과	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Sprague-Dawley 랫드 • 성별: 암컷 • 동물수: 20마리/군 • 노출경로: 위관투여 • 노출기간: 30일간 3일 간격으로 투여, 9개월 관찰 • 노출농도: 300 mg • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 9개월 후 투여군 20마리 중 6마리 사망 • 유방 병변 발생: 음성 • 대조군 5마리(암종 3마리, 섬유선종 1마리, 증식증 5마리), 양성대조군(DBMA 투여) 29마리(암종 75마리, 섬유선종 10마리, 증식증 47마리), 노출군 1마리(과형성) 	-	Griswold et al., 1968 (cited in IARC, 1986)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Wistar 랫드 • 성별: 암/수컷 • 동물수: 25마리/성별/군 • 노출경로: 피내 주사 • 노출기간: 705일 • 노출농도: 1.4 g/kg(총용량) • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 대조군: 양성종양 15종, 악성종양 16종 (암종 특정되지 않음) • 노출군: 양성종양 29종, 악성종양 33종 (암종 특정되지 않음) 	-	Steinhoff and Grundman, 1970 (cited in RAR, 2001; IARC, 1986; NTP, 1992; NITE CHRIP, 2007)

11. 역학연구

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 McGill and Motto(1974)는 4,4'-메틸렌디아닐린이 함유된 단열재를 제조하는 종사자(12~100명)들이 황달 증세와 관련 있는 급성 열병을 경험했다고 보고하였다. 이들 중 12명의 제조기 보조자는 경화 에폭시 수지와 4,4'-메틸렌디아닐린을 혼합하여 고온으로 가열하는 작업을 수행하는 동안 손이 수지에 노출되었고 압연롤러에서 수지의 온도는 83°C였다. 장갑을 보호구로 착용하였으나 손상이 자주 발생하였다. 이와 달리 제조기 운전자들은 4,4'-메틸렌디아닐린을 직접 다루지 않아 그 영향이 적었다. 증상 발병 초기 단계에서 공기 중 4,4'-메틸렌디아닐린 농도는 0.1 ppm으로 측정되었으며, 이러한 경우의 임상 증상은 Kopelman (1966a, b) 등의 연구에서 보고된 것과 유사하였다. 고열과 함께 황달을 동반하는 오한 등의 증상이 나타났지만, 모든 환자들은 7주 내에 완전히 회복되었다.

Selden et al.(1992)에서는 1978년에 연간 약 2개월 동안 에폭시 시스템 작업에 종사한 근로자들을 대상으로 연구를 진행하였다. 작업장의 작업 외에도 일부 근로자들은 다양한 발전소에서 발전기 서비스 또는 수리 중에 에폭시 시스템에 노출되었으며, 이는 일반 작업장보다 더 높은 노출 수준을 수반하는 것으로 간주되었다. 회사 기록을 통해 에폭시에 가장 많이 노출된 근로자를 식별하고 국가 암 등록부와 매칭하여 1964년부터 1985년까지의 코호트 연구 자료를 얻었다. 코호트의 남성 근로자 집단에서 전체 표준화사망률(SIR)은 5건의 관찰된 사례를 기반으로 0.52 (95% CI 0.16~1.21)에 불과했으며 코일와인더에 노출되지 않은 그룹에서 방광암 사례가 나타났다. 노출된 192명의 남성 근로자 그룹에서 관찰기간 동안 암 사례가 나타나지 않았지만, 여성 근로자 45명 중 2건의 추가 암 사례가 확인되었으며 방광에 발생한 사례는 없었다.

Liss and Guirguis(1994)에서는 1967년에서 1976년 사이에 4,4'-메틸렌디아닐린 에폭시 경화제를 사용한 온타리오의 한 공장에서 급성 황달에 걸린 10명의 근로자를 대상으로 연구를 진행하였다. 온타리오주 암 등록부(Ontario Cancer Registry)를 확인하여 1991년 말까지 암 발병률을 추적하고 이전에 4,4'-메틸렌디아닐린에 노출된 온타리오주의 근로자 그룹에서 장기적인 영향이

나타났는지 조사했다. 4,4'-메틸렌디아닐린을 경화제로 사용하여 에폭시 콘크리트 표면재(내식성 시멘트)를 제조한 공장에서 1967년부터 1976년 사이에 근무한 11명의 남성 근로자[1967년(4명), 1974년(1명), 1975년(1명), 1976년(5명)]에게서 급성 황달, 복통, 메스꺼움, 구토 등의 증상이 나타났다. 고용 기간은 7일에서 2.5개월 사이였고, 작업 동안의 물질 흡입 농도는 0.04~3.11mg/m³로 추정되었다. 황달의 지속 기간은 3~5주였으며 대부분 입원했지만 간 조직검사를 받은 근로자는 없었다.

2절. 노출량-반응 평가

1. 독성참고치

4,4'-메틸렌디아닐린의 독성자료 중 아만성 및 만성독성 시험자료를 중심으로 노출경로 별 시험 기간, 독성값 종류, 신뢰도, 보수성 등을 검토하여 용량-반응값을 산출하였다. 이후 시작점 보정을 거쳐 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」(국립환경과학원, 2021)을 참고하여 적절한 평가계수를 적용하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 일반인 및 소비자와 작업자의 노출경로별 독성참고치를 표 3-14에 요약하였다. 작업자의 흡입 경로에 대한 독성참고치는 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」(고용노동부 고시 제2020호-48호, [별표 1])에 따라 작업환경 내 시간가중평균노출기준(8hr-TWA) 0.1 ppm (= 0.81 mg/m³)을 활용하였다.

표 3-14. 4,4'-메틸렌디아닐린의 경로별 독성참고치

노출대상	경구 (mg/kg/day)	경피 (mg/kg/day)	흡입 (mg/m ³)	비 고
일반인	0.0125	0.0125	0.022	Ciba Geigy, 1982
작업자	-	0.025	0.81* (= 0.1 ppm)	국내 작업환경 내 시간가중평균노출기준

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

경구 독성참고치의 경우, Tif:RAIf 랫드에 음용수를 통해 4,4'-메틸렌디아닐린을 90일간 경구투여하여 얻은 갑상선 병변에 대한 LOAEL 80 ppm(7.5 mg/kg/day) (Ciba-Geigy, 1982)을 용량기술자로 활용하였다. 시험동물과 인체 사이의 생체이용률 기본값(랫드 경구 흡수율 100%, 인체 경구 흡수율 100%)을 차용하여 용량기술자를 7.5 mg/kg/day로 보정하였다. 이후 불확실성에 대한 EU 평가계수 600(중간 10, 종내 10, 노출기간 2, LOAEL-NOAEL 전환 3)을 적용하여 일반인의 경구 독성참고치(RfD)는 0.0125 mg/kg/day로 산출되었다(표 3-15).

표 3-15. 4,4'-메틸렌디아닐린의 일반인 경구 독성참고치 산출

구분		값 (일반인-경구노출)
용량기술자 결정	용량기술자 선정	4,4'-메틸렌디아닐린, 랫드, 경구, 5일/주, 90일 NOAEL = 7.5 mg/kg bw/day
	적절한 시작점으로 보정	<ul style="list-style-type: none"> • 흡수율(기본값): 100/100 - 랫드의 경구 흡수율: 100 % - 사람의 경구 흡수율: 100 %
	보정된 용량기술자	$7.5 \times 100/100 = 7.5 \text{ mg/kg bw/day}$
평가계수 적용	종간 다양성	2.5×4 (랫드→사람)
	종내 다양성	10 (일반인)
	노출기간	2 (아만성→만성)
	LOAEL-NOAEL 전환	3
	전체 평가계수(AF)	$2.5 \times 4 \times 10 \times 2 \times 3 = 600$
독성참고치		$7.5 / 600 = 0.0125 \text{ mg/kg bw/day}$

경피 독성참고치의 경우, 일반인과 작업자의 무영향수준을 도출하기 위한 용량기술자로 활용할 수 있는 만성독성 자료가 부족하여 경구 반복투여독성 90일 시험의 LOAEL 7.5 mg/kg/day를 외삽하여 활용하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린의 경피 흡수율이 명확하게 알려지지 않았으므로, 시험동물과 인체 사이의 생체이용률 기본값(랫드 경구 흡수율 100%, 인체 경구 흡수율 100%)을 차용하여 용량기술자를 7.5 mg/kg/day로 보정하였다. 이후 불확실성에 대한 EU 평가계수를 일반인의 경우 600(종간 10, 종내 10, 노출기간 2, LOAEL-NOAEL 전환 3), 작업자의 경우 300(종간 10, 종내 5, 노출기간 2, LOAEL-NOAEL 전환 3)을 적용한 결과 일반인의 경피노출에 대한 독성참고치는 0.0125 mg/kg/day, 작업자의 경피노출에 대한 독성참고치는 0.025 mg/kg/day로 산출되었다(표 3-16, 17).

표 3-16. 4,4'-메틸렌디아닐린의 일반인 경피 독성참고치 산출

구분		값 (일반인-경피노출)
용량기술자 결정	용량기술자 선정	4,4'-메틸렌디아닐린, 랫드, 경구, 5일/주, 90일 NOAEL = 7.5 mg/kg bw/day
	적절한 시작점으로 보정	<ul style="list-style-type: none"> 흡수율(기본값): 100/100 - 랫드의 경구 흡수율: 100 % - 사람의 경구 흡수율: 100 %
	보정된 용량기술자	$7.5 \times 100/100 = 7.5 \text{ mg/kg bw/day}$
평가계수 적용	종간 다양성	2.5×4 (랫드→사람)
	종내 다양성	10 (일반인)
	노출기간	2 (아만성→만성)
	LOAEL-NOAEL 전환	3
	전체 평가계수(AF)	$2.5 \times 4 \times 10 \times 2 \times 3 = 600$
독성참고치		$7.5 / 600 = 0.0125 \text{ mg/kg bw/day}$

표 3-17. 4,4'-메틸렌디아닐린의 작업자 경피 독성참고치 산출

구분		값 (일반인-경피노출)
용량기술자 결정	용량기술자 선정	4,4'-메틸렌디아닐린, 랫드, 경구, 5일/주, 90일 NOAEL = 7.5 mg/kg bw/day
	적절한 시작점으로 보정	<ul style="list-style-type: none"> 흡수율(기본값): 100/100 - 랫드의 경구 흡수율: 100 % - 사람의 경구 흡수율: 100 %
	보정된 용량기술자	$7.5 \times 100/100 = 7.5 \text{ mg/kg bw/day}$
평가계수 적용	종간 다양성	2.5×4 (랫드→사람)
	종내 다양성	5 (작업자)
	노출기간	2 (아만성→만성)
	LOAEL-NOAEL 전환	3
	전체 평가계수(AF)	$2.5 \times 4 \times 5 \times 2 \times 3 = 300$
독성참고치		$7.5 / 300 = 0.025 \text{ mg/kg bw/day}$

흡입 독성참고치의 경우, 일반인과 작업자의 무영향수준을 도출하기 위한 용량기술자로 활용할 수 있는 만성독성 자료가 부족하여 경구 반복투여독성 90일 시험의 LOAEL 7.5 mg/kg/day를 외삽하여 활용하였다. 랫드와 인간에 대한 4,4'-메틸렌디아닐린의 흡수율 자료가 없으므로, 서로 흡수율이 다르다는 가정 하에 기본값(랫드 경구 흡수율 50%, 인체 흡입 흡수율은 100%)을 적용하였으며 상대성장 스케일링을 적용하여 용량기술자를 3.28로 보정하였다(표 3-18).

작업자의 흡입노출에 대한 독성참고치의 경우 고용노동부의 작업환경노출기준(time-weighted average, TWA)를 이용하여 산정하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린의 8시간 가중평균노출기준(8h-TWA)은 0.1 ppm(0.81 mg/m³)이므로 0.81 mg/m³를 작업자의 흡입 독성참고치로 이용하였다.

표 3-18. 4,4'-메틸렌디아닐린의 일반인 흡입 독성참고치 산출

구분		값 (일반인-흡입노출)
용량기술자 결정	용량기술자 선정	4,4'-메틸렌디아닐린, 랫드, 경구, 5일/주, 90일 NOAEL = 7.5 mg/kg bw/day
	적절한 시작점으로 보정	<ul style="list-style-type: none"> 생체이용률 고려: 50/100 <ul style="list-style-type: none"> - 랫드의 흡입 흡수율: 50% - 사람의 흡입 흡수율: 100% 상대성장 스케일링 <ul style="list-style-type: none"> - 상대성장 스케일링 인자 4 (랫드) - 인간의 표준 체중 70 kg - 일반인 24시간(표준 노출 시간) 노출 지속 시 호흡량 20 m³
		보정된 용량기술자
평가계수 적용	종간 다양성	2.5 (랫드→사람 불확실성계수)
	종내 다양성	10 (일반인)
	노출기간	2 (아만성→만성)
	LOAEL-NOAEL 전환	3
	전체 평가계수(AF)	$2.5 \times 10 \times 2 \times 3 = 150$
독성참고치		$3.28 \text{ mg/m}^3 / 150 = 0.22 \text{ mg/m}^3$

2. 발암잠재력

국제암연구소(IARC)는 4,4'-메틸렌디아닐린에 대해 인체에 대한 잠재적 발암 물질인 Group 2B로 분류하고 있으며 NTP와 ACGIH 또한 동물실험에서의 발암성 영향이 확인되었음을 근거로 인체 발암 예상물질(R)과 동물 발암성 물질(A3)로 각각 분류하고 있다.

미국 EPA(Environmental Protection Agency)에서는 발암성 분류 정보가 확인되지 않았다. 하지만 캘리포니아 주의 환경보건 위해성평가 기관(OEHHA)은 NTP(1983)의 발암 영향을 근거로 4,4'-메틸렌디아닐린의 경구 및 흡입 노출에 대한 발암 잠재력을 표 3-19와 같이 제시하였다. 하지만, 해당 값 산출에 사용된 방법론이 명확히 고지되지 않았기 때문에, 해당 값의 신뢰도를 확신하기는 어려울 것으로 사료된다..

표 3-19. 4,4'-메틸렌디아닐린의 발암 잠재력

노출경로	발암잠재력	비고
경구	Oral Slope Factor (mg/kg-day) ⁻¹ : 1.6E+0	OEHHA (2011)
흡입	Inhalation Unit Risk (µg/m ³) ⁻¹ : 4.6E-4 Inhalation Slope Factor (mg/kg-day) ⁻¹ : 1.6E+0	

가장 최근의 4,4'-메틸렌디아닐린 발암잠재력 값은 ECHA(European Chemicals Agency)의 RAC/32/2015/11 rev 1 보고서에서 확인되었다. 해당 보고서는 4,4'-메틸렌디아닐린에 대하여 단독으로 다루고 있는 것은 아니나, 4,4'-메틸렌디아닐린이 주성분으로 함유되어있는 산업적 용도의(Technical) MDA에 대하여 경구, 경피, 흡입 경로에 대한 발암잠재력을 산출하였다. Technical MDA의 구성 성분 및 비율은 표 3-20과 같다(ECHA, 2015).

표 3-20. Technical MDA의 구성물 및 구성비

구성물	% w/w
4,4'-Methylenedianiline (MDA)	47 - < 65
Higher oligomers of MDA (tri- and polynuclear amines)	~ 38.4 - < 65
2,4'- MDA	< 1.4 - ~10
2,2'- MDA	~ 0.2 - 3
Water	< 1

ECHA (2015)에 따르면 다핵성 아민이 포함된 MDA 올리고머는 4,4'-메틸렌디아닐린과 더불어 Technical MDA의 주요한 성분이지만(표 3-20), 타 성분에 비해 분자량이 크기 때문에 세포 내로 흡수되기 어려울 것으로 예상됨에 따라 독성동태학적 근거를 바탕으로 4,4'-메틸렌디아닐린에 비해 독성이 낮을 것으로 예측되었다. 비록 제품에 따라 4,4'-메틸렌디아닐린과 MDA 올리고머의 구성비가 다를 수 있고 그에 따른 독성 반응의 비례 관계를 파악하기 어려울 수 있다는 한계가 있으나, ECHA는 4,4'-메틸렌디아닐린을 대표 성분으로 간주하고 이에 대한 독성 정보를 바탕으로 Technical MDA의 발암잠재력을 평가하는 것으로 결론지었다. 4,4'-메틸렌디아닐린의 N-hydroxylation에 의해 형성된 대사 중간체가 DNA 및 헤모글로빈 부가물로 작용하며, 이로 인해 유전독성이 발생할 수 있음이 ECB (2001)과 ATSDR (1998)에서 인용한 다양한 동물 및 인체 자료에 의해 보고되었다. 이를 근거로 ECHA (2015)는 Technical MDA 또한 역치가 없는 유전독성영향을 가질 것으로 가정하고, NTP (1983)의 종양 형성 결과를 근거로 표 3-21과 같이 발암위해도를 제시하고 있다.

표 3-21. Technical MDA의 발암위해도

노출경로	대상	발암위해도 (Cancer risk for 1 unit amount)
경피	작업자	1.9E-05 (µg/kg bw/day) ⁻¹
흡입	일반인	3.2E-05 (µg/m ³) ⁻¹
	작업자	5.6E-06 (µg/m ³) ⁻¹

3절. 인체노출평가

1. 작업자 노출

가. 제조 작업자

모델에 의한 노출량 예측

유럽화학물질 생태독성 및 독성센터(European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, ECETOC)에서 개발한 작업자 및 소비자 노출 예측모델인 ECETOC TRA (Targeted Risk Assessment)를 이용하여, 4,4'-메틸렌디아닐린 취급 사업장을 대상으로 작업환경에서의 작업자 흡입노출 농도 및 경피 노출량을 예측하였다(그림 3-1~3-2). 작업환경에서의 노출농도 및 노출량을 산출하기 위하여 4,4'-메틸렌디아닐린 등록 시 제출된 자료에서 확인 가능한 작업환경 시나리오 조건을 사용하였다. 물질의 취급 용도 및 공정 범주에 따라 총 3개의 노출시나리오로 구분하였으며, 각각의 시나리오에 대해 아래 표 3-20과 같이 작업환경 조건을 설정하였다.

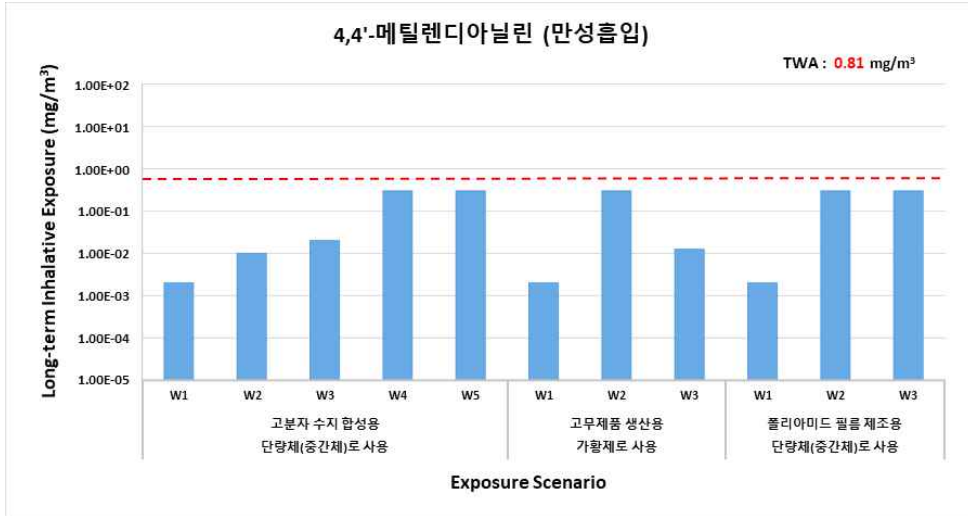
개인 보호구를 착용하지 않았을 경우 작업자의 흡입 노출농도는 고용노동부에서 제시하고 있는 작업환경노출기준인 TWA 0.1 ppm(= 0.81 mg/m³)보다 낮게 예측되었으며, 노출농도의 범위는 2.00E-03~3.00E-01 mg/m³였다. 경피 노출량의 경우 전체 공정에서 작업자 경피 독성참고치 값인 0.025 mg/kg/day를 초과하는 것으로 예측되었으며, 노출량의 범위는 3.43E-02~8.23E+00 mg/kg/day이었다(그림 3-1).

한편, 4,4'-메틸렌디아닐린 취급 사업장에서 제시한 저감 방안에 따라 개인 보호구를 착용하였을 경우, 작업자의 흡입 노출농도는 작업환경노출기준인 TWA 0.1 ppm(0.81 mg/m³)보다 낮게 예측되었으며, 노출농도 범위는 2.00E-04~3.00E-01 mg/m³이었다. 경피 노출량의 경우 일부 공정에서 작업자 경피 독성참고치 값인 0.025 mg/kg/day를 초과하는 것으로 예측되었으며, 작업자 경피 노출량 범위는 3.43E-03~8.23E-01 mg/kg/day이었다(그림 3-2).

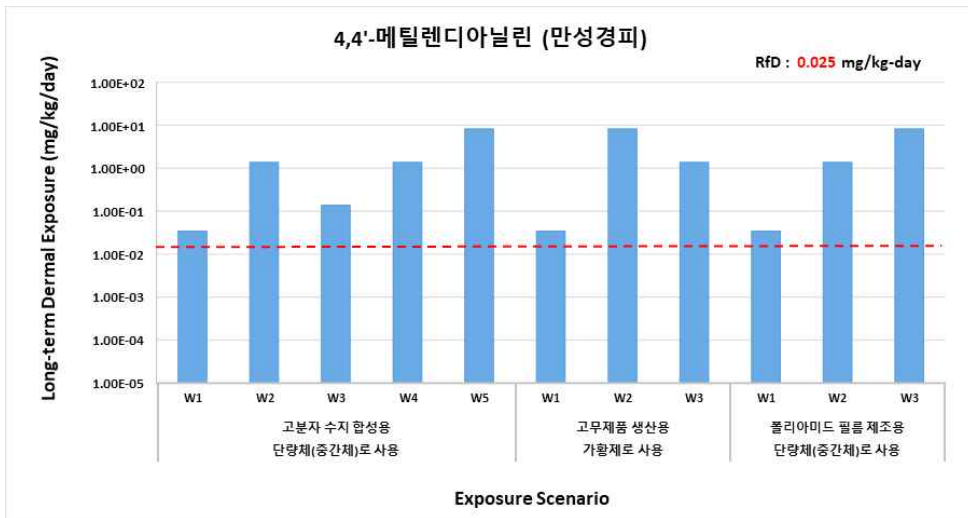
표 3-22. 4,4'-메틸렌디아닐린의 작업환경 노출 시나리오

용도	시나리오	공정 범주	용도	물성	작업 시간	배기조건	호흡용 보호구	혼합물 조성	피부용 보호구	LEV의 경피적용
고분자 수지 합성용 단량체(중간체)로 사용	노출 우려가 거의 없는 밀폐된 연속 공정(W1)	PROC 1	industrial	고체	15분~1시간	국소배기장치	90 %	>25%	장갑 APF10	No
	간헐적인 노출이 있는 밀폐된 연속 공정(W2)	PROC 2	industrial	고체	15분 미만	국소배기장치	90 %	>25%	장갑 APF10	No
	밀폐된 회분 공정 (합성 또는 배합)(W3)	PROC 3	industrial	고체	>4시간	국소배기장치	95%	1-5%	장갑 APF10	No
	간헐적인 노출이 있는 회분 또는 합성 공정(W4)	PROC 4	industrial	고체	1~4시간	국소배기장치	90%	1-5%	장갑 APF10	No
	비고정형 저장용기에 저장 또는 저장용기로부터 이송, 운반(W5)	PROC 8a	industrial	고체	15분 미만	국소배기장치	90%	5-25%	장갑 APF10	No
고무제품 생산용 가황제로 사용	노출 우려가 거의 없는 밀폐된 연속 공정(W1)	PROC 1	industrial	고체	15분~1시간	국소배기장치	No	>25%	장갑 APF10	No
	비고정형 저장용기에 저장 또는 저장용기로부터 이송, 운반(W2)	PROC 8a	industrial	고체	15분 미만	국소배기장치	90%	5-25%	장갑 APF10	No
	고정형 저장용기에 저장 또는 저장용기로부터 이송, 운반(W3)	PROC 8b	industrial	고체	15분 미만	국소배기장치	90%	<1%	장갑 APF10	No

용도	시나리오	공정 범주	용도	물성	작업 시간	배기조건	호흡용 보호구	혼합물 조성	피부용 보호구	LEV의 경피적용
폴리아미드 필름 제조용 단량체(중간체)로 사용	노출 우려가 거의 없는 밀폐된 연속 공정(W1)	PROC 1	industrial	고체	15분~1시간	국소배기장치	90%	>25%	장갑 APF10	No
	간헐적인 노출이 있는 회분 또는 합성 공정(W2)	PROC 4	industrial	고체	1~4시간	국소배기장치	90%	1-5%	장갑 APF10	No
	비고정형 저장용기에 저장 또는 저장용기로부터 이송, 운반(W3)	PROC 8a	industrial	고체	15분 미만	국소배기장치	No	5-25%	장갑 APF10	No

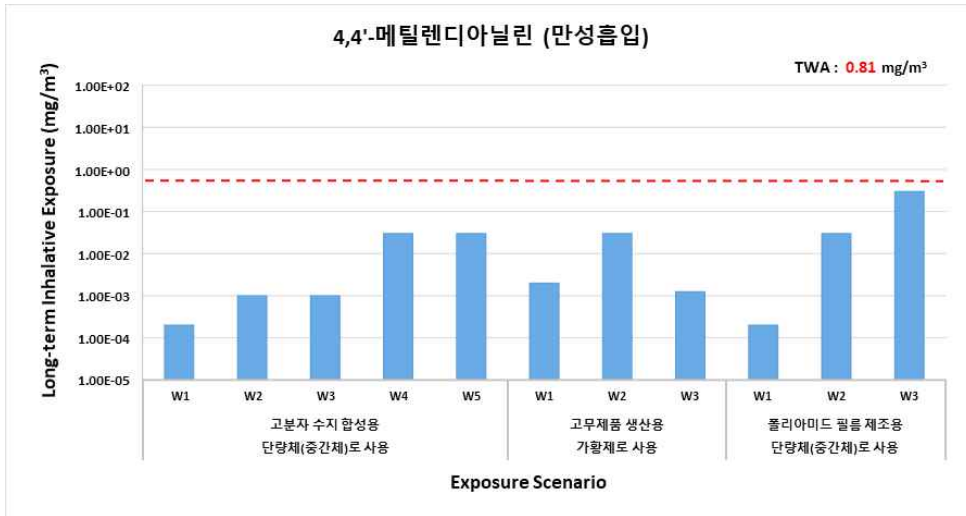


(a) 만성 흡입 노출

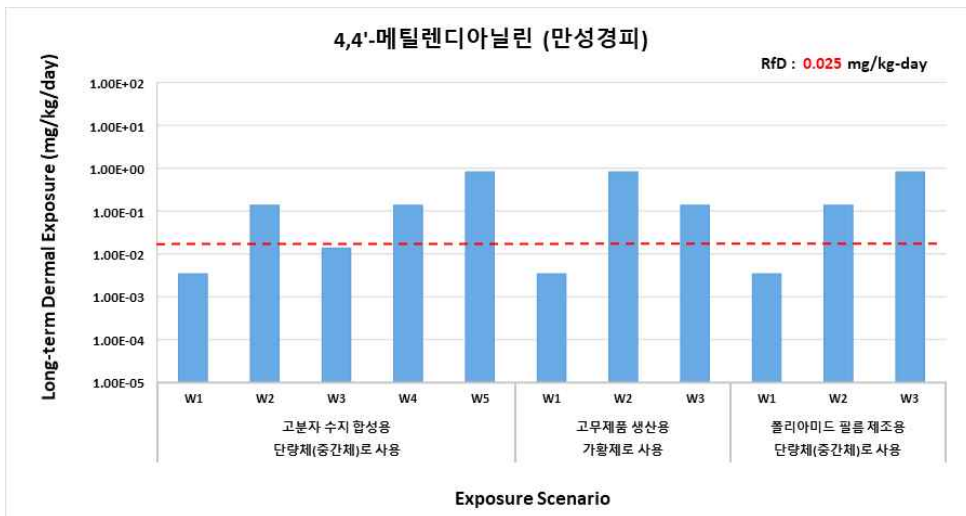


(b) 만성 경피 노출

그림 3-2. ECETOC TRA 모델에 의한 4,4'-메틸렌디아닐린의 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용)



(a) 만성 흡입 노출



(b) 만성 경피 노출

그림 3-3. ECETOC TRA 모델에 의한 4,4'-메틸렌디아닐린의 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용)

2. 소비자 노출

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, 4,4'-메틸렌디아닐린은 산업적 용도로만 사용되며 일반 소비자 용도가 확인되지 않으므로 노출량을 산정할 수 없었다.

3. 일반인(환경을 통한 간접 노출)

가. 음용수 섭취

현재까지 국내 음용수(먹는물) 섭취에 따른 4,4'-메틸렌디아닐린 노출에 대한 자료가 확인되지 않아 노출량을 산정할 수 없었다.

나. 식품 섭취

현재까지 국내 식품 섭취에 따른 4,4'-메틸렌디아닐린 노출에 대한 자료가 확인되지 않아 노출량을 산정할 수 없었다.

다. 공기 호흡

EU SimpleBox를 바탕으로 국내 환경에 적합하도록 주요 매개변수들을 최적화한 모형인 한국형 다매체 동태모델(Simple Box Korea v2.0)을 이용하여 전국 및 국지적 규모의 4,4'-메틸렌디아닐린 예측환경농도(Predicted Environmental Concentration, PEC)를 산출하였다. 전국 규모 농도는 $9.61E-13$ 으로 예측되었으며(표 3-23), 8개 사업장 주변에 대한 국지적 규모 농도는 표 3-24와 같이 예측되었다.

표 3-23. 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국 규모의 대기 예측환경농도(PEC)

	대기 (mg/m ³)
예측농도	9.61E-13

표 3-24. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국지적 규모의 대기 예측환경농도(PEC)

사업장	PEC (mg/m ³)	사업장	PEC (mg/m ³)	사업장	PEC (mg/m ³)
1	7.10E-06	4	1.69E-07	7	8.89E-10
2	9.61E-13	5	1.24E-07	8	7.99E-06
3	1.15E-07	6	1.86E-07	-	-

4절. 인체위해도 결정

1. 작업자

가. 제조작업자

흡입

4,4'-메틸렌디아닐린의 제조 작업자에 대한 흡입 위해도는 표 3-25와 같다. 작업환경노출기준인 TWA 0.1 ppm(= 0.81 mg/m³)을 기준으로 최대 흡입 노출농도 3.00E-01 mg/m³와 비교하였을 때 유해지수는 3.70E-01로 산출되었다.

경피

4,4'-메틸렌디아닐린의 제조 작업자에 대한 경피 위해도는 표 3-25와 같다. 작업자의 경피 독성참고치 0.025 mg/kg/day를 기준으로 최대 경피노출량 8.23E-01 mg/kg/day와 비교하였을 때 유해지수는 3.29E+01로 산출되었다.

표 3-25. 4,4'-메틸렌디아닐린 작업자에 대한 경로별 인체 위해도

노출 경로	독성참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	0.81mg/m ³	(최소) 2.00E-04 mg/m ³	2.47E-04	모델예측농도
		(평균) 3.87E-02 mg/m ³	4.78E-02	
		(최대) 3.00E-01 mg/m ³	3.70E-01	
경피	0.025 mg/kg/day	(최소) 3.43E-03 mg/kg/day	1.37E-01	모델예측농도
		(평균) 2.76E-01 mg/kg/day	1.11E+01	
		(최대) 8.23E-01 mg/kg/day	3.29E+01	

표 3-26. 4,4'-메틸렌디아닐린 작업자에 대한 노출시나리오별 인체 위해도

노출 시나리오	흡입			경피			
	노출농도 (mg/m ³)	독성참고치 (mg/m ³)	유해지수 (HQ)	만성경피 노출량 (mg/kg/day)	독성참고치 (mg/kg/day)	유해지수 (HQ)	
고분자 수지 합성용 단량체(중간체)로 사용	W1	2.00E-04	0.81	2.47E-04	0.025	3.43E-03	1.37E-01
	W2	1.00E-03		1.23E-03		1.37E-01	5.49E+00
	W3	1.00E-03		1.23E-03		1.37E-02	5.49E-01
	W4	3.00E-02		3.70E-02		1.37E-01	5.49E+00
	W5	3.00E-02		3.70E-02		8.23E-01	3.29E+01
고무제품 생산용 가황제로 사용	W1	2.00E-03	0.81	2.47E-03	0.025	3.43E-03	1.37E-01
	W2	3.00E-02		3.70E-02		8.23E-01	3.29E+01
	W3	1.25E-03		1.54E-03		1.37E-01	5.49E+00
폴리아미드 필름 제조용 단량체(중간체)로 사용	W1	2.00E-04	0.81	2.47E-04	0.025	3.43E-03	1.37E-01
	W2	3.00E-02		3.70E-02		1.37E-01	5.49E+00
	W3	3.00E-01		3.70E-01		8.23E-01	3.29E+01

2. 소비자 노출

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, 4,4'-메틸렌디아닐린은 산업적 용도로만 사용되며 일반 소비자 용도가 확인되지 않는다. 따라서 노출량 산정이 불가하므로, 위해 가능성을 평가할 수 없었다.

3. 일반인(환경을 통한 간접 노출)

가. 음용수 섭취

현재까지 음용수(먹는물) 섭취에 따른 4,4'-메틸렌디아닐린 노출에 대한 국내 자료가 확인되지 않아 위해 가능성을 평가할 수 없었다.

나. 식품 섭취

현재까지 식품 섭취에 따른 4,4'-메틸렌디아닐린 노출에 대한 국내 자료가 확인되지 않아 위해 가능성을 평가할 수 없었다.

다. 공기 호흡

전국 및 국지적 규모의 모델예측농도를 바탕으로 유해지수를 산정한 결과, 모두 유해지수 1 미만으로 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었다(표 3-27).

표 3-27. 4,4'-메틸렌디아닐린의 공기 호흡으로 인한 위해도

노출 경로	독성참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	2.20E-02 mg/m ³	(최소) 9.61E-13 mg/m ³	4.37E-11	모델예측농도
		(평균) 1.96E-06 mg/m ³	8.91E-05	
		(최대) 7.99E-06 mg/m ³	3.63E-04	

4장. 생태위해성평가

1절. 생태영향평가

1. 수생태계

가. 조류

環境省(2002a)은 *Selenastrum capricornutum*을 대상으로 OECD TG 201을 준수하여 조류생장저해 시험을 진행하였다. 0, 0.2, 0.43, 0.93, 2.0, 4.3, 9.3, 20 mg/L의 4,4'-메틸렌디아닐린을 지수식으로 72시간 동안 노출시킨 결과 생물량(biomass)에 대한 EC₅₀은 5.34 mg/L, 무영향관찰농도(No observed effect concentration, NOEC)는 0.93 mg/L, 성장속도에 대한 EC₅₀은 12.6 mg/L, NOEC는 2.00 mg/L로 평가되었다.

Bayer(1992)는 *Scenedesmus subspicatus*을 대상으로 조류생장저해 시험을 수행하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린을 지수식으로 72시간동안 노출시킨 결과 생물량(biomass)에 대한 EC₅₀은 9.8 mg/L, EC₁₀은 2.4 mg/L, 성장속도에 대한 EC₅₀은 11.0 mg/L, EC₁₀은 0.3 mg/L로 평가되었다.

Ciba-Geigy(1985)는 *Scenedesmus subspicatus*을 대상으로 조류생장저해 시험을 진행하였다. 0, 10, 20, 40, 80, 160 mg/L의 4,4'-메틸렌디아닐린을 지수식으로 72시간동안 노출시킨 결과, 성장저해에 대한 EC₅₀은 21 mg/L로 평가되었다.

위 자료를 정리하면 표 4-1과 같다.

표 4-1. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 조류성장저해시험 결과

방법	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Selenastrum capricornutum</i> 노출기간: 72시간 노출방법: OECD TG 201 노출농도: 0, 0.2, 0.43, 0.93, 2.0, 4.3, 9.3, 20 mg/L 시험조건: 지수식, 온도 23±2 °C 관찰항목: 생물량(biomass), 성장속도(growth rate) 	<ul style="list-style-type: none"> $E_bC_{50}(72\text{ h})= 5.34\text{ mg/L}$ $NOEC_b(72\text{ h})= 0.93\text{ mg/L}$ $E_rC_{50}(72\text{ h})= 12.6\text{ mg/L}$ $NOEC_r(72\text{ h})= 2.00\text{ mg/L}$ 	환경청, 2002a (cited in NITE CHRIP, 2007)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Scenedesmus subspicatus</i> 노출기간: 72시간 노출방법: - 노출농도: - 시험조건: 지수식 관찰항목: 생물량(biomass), 성장속도(growth rate) 	<ul style="list-style-type: none"> $E_bC_{50}(72\text{ h})= 9.8\text{ mg/L}$ $E_bC_{10}(72\text{ h})= 2.4\text{ mg/L}$ $E_rC_{50}(72\text{ h})= 11.0\text{ mg/L}$ $E_rC_{10}(72\text{ h})= 0.3\text{ mg/L}$ 	Bayer, 1992 (cited in NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Scenedesmus subspicatus</i> 노출기간: 72시간 노출방법: OECD TG 201 노출농도: 0, 10, 20, 40, 80, 160 mg/L 시험조건: 지수식 관찰항목: 성장저해(inhibition) 	<ul style="list-style-type: none"> $EC_{50}(72\text{ h})= 21\text{ mg/L}$ 	Ciba-Geigy, 1985 (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007)

나. 수서무척추동물

급성독성

NITE CHRIP(2007)에 언급된 環境省(2002b)에서는 *Daphnia magna*를 대상으로 OECD TG 202 방법을 준수하며 지수식으로 4,4'-메틸렌디아닐린에 48시간 노출하였다. 유영저해에 대한 24시간 EC₅₀은 8.08 mg/L, 48시간 EC₅₀은 2.47 mg/L로 평가되었다.

NITE CHRIP(2007)에 언급된 通商産業省(1993)에서는 *Daphnia magna*를 대상으로 OECD TG 202 방법을 준수하며 지수식으로 4,4'-메틸렌디아닐린에 48시간 노출하였다. 유영저해에 대한 48시간 EC₅₀은 0.105 mg/L로 평가되었다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007)에 언급된 Fujiwara(1982)에서는 *Moina macrocopa*를 대상으로 OECD TG 202 방법을 준수하여 반지수식으로 4,4'-메틸렌디아닐린 0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.8, 10.4 mg/L에 24시간 노출하였다. 유영저해에 대한 24시간 EC₅₀은 2.3 mg/L로 평가되었다.

위 자료를 정리하면 표 4-2와 같다.

표 4-2. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 수서무척추동물 급성독성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Daphnia magna</i> • 노출기간: 48시간 • 노출방법: OECD TG 202 • 노출농도: 0, 0.2, 0.63, 2.0, 6.3, 20, 63 mg/L • 시험조건: 지수식, 온도 19.0~20.4℃, 경도 >200 mg CaCO₃/L, pH 7.9~8.2 • 관찰항목: 유영저해(immobilization) 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(24 h)= 8.08 mg/L • EC₅₀(48 h)= 2.47 mg/L 	環境省, 2002b (cited in NITE CHRIP, 2007)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Daphnia magna</i> • 노출기간: 48시간 • 노출방법: OECD TG 202 • 노출농도: - • 시험조건: 지수식, 온도 20±1℃, 경도 100~150 mg CaCO₃/L, pH 7.7~7.8 • 관찰항목: 유영저해(immobilization) 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(48 h)= 0.105 mg/L 	通商産業省, 1993 (cited in NITE CHRIP, 2007)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Moina macrocopa</i> • 노출기간: 24시간 • 노출방법: OECD TG 202 • 노출농도: 0, 1.0, 1.8, 3.2, 5.8, 10.4 mg/L • 시험조건: 반지수식, 온도 20℃ • 관찰항목: 유영저해(immobilization) 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(24 h)= 2.3 mg/L 	Fujiwara, 1982(cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007)

만성독성

環境省(2002c)은 OECD TG 211 방법을 준수하며 *Daphnia magna*를 대상으로 만성독성시험을 수행하였다. 0, 0.006, 0.019, 0.06, 0.19, 0.6 mg/L 의 4,4'-메틸렌디아닐린을 반지수식으로 21일간 노출시킨 결과, 번식에 대한 21일 NOEC는 0.00525 mg/L, LOEC는 0.0182 mg/L로 확인되었다.

Fujiwara(1982)는 *Moina macrocopa*를 대상으로 0, 0.15, 0.3, 0.6, 1.2, 2.3 mg/L의 4,4'-메틸렌디아닐린을 14일간 반지수식으로 노출하였다. 번식에 대한 14일 NOEC는 0.15 mg/L로 평가되었다.

위 자료를 정리하면 표 4-3과 같다.

표 4-3. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 수서무척추동물 만성독성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Daphnia magna</i> • 노출기간: 21일 • 노출방법: OECD TG 211 • 노출농도: 0, 0.006, 0.019, 0.06, 0.19, 0.6 mg/L • 시험조건: 반지수식, 온도 20.1~20.4℃, 경도 250~260 mg CaCO₃/L, pH 7.3~8.3 • 관찰항목: 번식(reproduction) 	<ul style="list-style-type: none"> • NOEC(21 d)= 0.00525 mg/L • LOEC(21 d)= 0.0182 mg/L 	環境省, 2002c (cited in NITE CHRIP, 2007)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Moina macrocopa</i> • 노출기간: 14일 • 노출방법: OECD TG 202 • 노출농도: 0, 0.15, 0.3, 0.6, 1.2, 2.3 mg/L • 시험조건: 반지수식, 온도 20℃ • 관찰항목: 번식(reproduction) 	<ul style="list-style-type: none"> • NOEC(14 d)= 0.15 mg/L 	Fujiwara, 1982(cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007)

다. 어류

급성독성

NITE CHRIP(2007)에 언급된 環境省(2002d)에서는 *Oryzias latipes*를 대상으로 OECD TG 203 방법을 준수하여 반지수식으로 4,4'-메틸렌디아닐린 0, 14, 23, 37, 61, 100 mg/L에 96시간 노출하였다. 96시간 LC₅₀(96시간)은 20.6 mg/L로 평가되었다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007), OECD (2002)에 언급된 Ciba-Geigy(1985c)에서는 *Danio rerio*를 대상으로 OECD TG 203 방법을 준수하며 지수식으로 4,4'-메틸렌디아닐린 0, 10, 18, 32, 50, 100 mg/L에 96시간 노출하였다. 96시간 LC₅₀은 42 mg/L로 평가되었다.

ECB (2001, NITE CHRIP(2007)에 언급된 Ciba-Geigy(1985d)에서는 *Oncorhynchus mykiss*를 대상으로 OECD TG 203 방법을 준수하며 지수식으로 4,4'-메틸렌디아닐린 0, 10, 18, 32, 58, 100 mg/L에 96시간 노출하였다. 96시간 LC₅₀은 39 mg/L로 평가되었다.

표 4-4. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 어류 급성독성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Oryzias latipes</i> 노출기간: 96시간 노출방법: OECD TG 203 노출농도: 0, 14, 23, 37, 61, 100 mg/L 시험조건: 반지수식, 온도 23.1~24.5°C, 경도 68 mg CaCO₃/L, pH 6.8~7.5 관찰항목: 생존 	<ul style="list-style-type: none"> LC₅₀(96 h)= 20.6 mg/L 	環境省, 2002d (cited in NITE CHRIP, 2007)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Danio rerio</i> 노출기간: 96시간 노출방법: OECD TG 203 노출농도: 0, 10, 18, 32, 50, 100 mg/L 시험조건: 지수식, 온도 23±1°C, 경도 180 mg CaCO₃/L, pH 7.9~8.2 관찰항목: 생존 	<ul style="list-style-type: none"> LC₅₀(96 h)= 42 mg/L 	Ciba-Geigy, 1985c (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Oncorhynchus mykiss</i> • 노출기간: 96시간 • 노출방법: OECD TG 203 • 노출농도: 0, 10, 18, 32, 58, 100 mg/L • 시험조건: 지수식, 온도 15±1°C, 경도 172 mg CaCO₃/L, pH 8.0~8.2 • 관찰항목: 생존 	<ul style="list-style-type: none"> • LC₅₀(96 h)= 39 mg/L 	Ciba-Geigy, 1985d (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007)

만성독성

Bhuiyan et al (2021)은 *Danio rerio*를 대상으로 OECD TG 329를 준수하여 어류 만성독성시험을 수행하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린을 0.074, 0.58, 4.6 mg/L 농도로 21일간 반지수식으로 노출한 뒤 개체의 산란율과 혈중 호르몬 수치를 비교한 결과, 산란율 저하에 대한 NOEC 값은 0.58 mg/L, LOEC 값은 4.6 mg/L로 도출되었다(표 4-5).

표 4-5. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 어류 만성독성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Danio rerio</i> • 노출기간: 21일 • 노출방법: OECD TG 229 • 노출농도: 0, 0.074, 0.58, 4.6 mg/L • 시험조건: 반지수식 • 관찰항목: 번식, 혈중 호르몬 농도 	<ul style="list-style-type: none"> • NOEC (21d)= 0.58 mg/L • LOEC (21d)= 4.6 mg/L 	Bhuiyan et al (2021)

라. 저서생물

環境省(2010)은 *Chironomus yoshimatsui*를 대상으로 OECD TG 218을 준수하여 만성독성시험을 수행하였다. 28일 노출에 따른 EC₅₀은 >436 mg/kg로 보고되었다.

표 4-6. 4,4'-페틸렌디아닐린에 대한 저서생물 독성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Chironomus yoshimatsui</i> • 노출기간: 28일 • 노출방법: OECD TG 218 • 노출농도: - • 시험조건: 지수식, 온도 25±1 °C • 관찰항목: - 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(28 d) >436 mg/kg • NOEC(28 d)= 436 mg/kg 	環境省, 2010 (cited in NITE CHRIP, 2007)

2. 육상생태계

가. 육상식물

TNO(1992a)는 외떡잎식물의 귀리(*Avena sativa*) 종자, 쌍떡잎식물의 상추(*Lactuca sativa*) 종자를 이용하여 육상식물의 독성시험을 수행하였다. 귀리에 0, 10, 32, 100, 320, 1,000 mg/kg의 4,4'-메틸렌디아닐린을 14일간 노출하였을 때 생장에 대한 EC₅₀은 353 mg/kg, NOEC는 >1,000 mg/kg로 보고되었다. 상추에 0, 3.2, 10, 32, 100, 320 mg/kg의 4,4'-메틸렌디아닐린을 14일간 노출시킨 결과, 생장에 대한 EC₅₀은 128 mg/kg, NOEC는 >1,000 mg/kg로 평가되었다(표 4-7).

표 4-7. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 육상식물 독성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Avena sativa</i> • 노출기간: 14일 • 노출방법: - • 노출농도: 0, 10, 32, 100, 320, 1,000 mg/kg • 시험조건: 온도 19~25°C, pH 7.5~7.8 • 관찰항목: 발아, 생장 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(14 d, 생장)= 353 mg/kg • NOEC(14 d, 발아 후 생장) >1,000 mg/kg 	TNO, 1992a (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Lactuca sativa</i> • 노출기간: 14일 • 노출방법: - • 노출농도: 0, 3.2, 10, 32, 100, 320 mg/kg • 시험조건: 온도 19~25°C, pH 7.5~7.8 • 관찰항목: 발아, 생장 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(14 d, 생장)= 128 mg/kg • NOEC(14 d, 발아 후 생장) >1,000 mg/kg 	TNO, 1992a (cited in ECB, 2001; NITE CHRIP, 2007; OECD, 2002)

나. 육상 무척추동물

TNO(1992b)는 *Eisenia fetida*를 대상으로 OECD TG 207 방법을 준수하여 육상무척추동물의 급성독성시험을 수행하였다. 14일 동안 노출한 결과(노출 농도는 확인되지 않음), LC50은 444 mg/L, 생존에 대한 NOEC는 32 mg/kg로 평가되었다(표 4-8).

표 4-8. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 육상 무척추동물 독성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Eisenia fetida</i> 노출기간: 14일 노출방법: OECD TG 207 노출농도: - 시험조건: 인공토양 관찰항목: 생존 	<ul style="list-style-type: none"> LC₅₀(14 d)= 444 mg/kg NOEC(14 d)= 32 mg/kg 	TNO, 1992b (cited in NITE CHRIP, 2007)

다. 육생 미생물

Caspers et al (1986)은 OECD TG 209 방법을 준수하여 하수처리장에서 얻은 활성 슬러지(activated sludge)의 호흡저해시험을 수행하였다. 1, 10, 100 mg/L의 4,4'-메틸렌디아닐린을 노출시킨 후 3시간이 지난 시점에서, 호흡률 저해에 관한 EC50은 > 100 mg/L, NOEC는 = 100 mg/L로 평가되었다(표 4-9).

표 4-9. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 육생 미생물 독성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: activated sludge 노출기간: 3시간 노출방법: OECD TG 209 노출농도: 1, 10, 100 mg/L 시험조건: 수생, 하수처리장에서 얻은 활성 슬러지(접종물), 상온, 양성대조군 3,5-dichlorophenol 관찰항목: - 	<ul style="list-style-type: none"> NOEC= 100 mg/L EC₅₀ >100 mg/L 	Bayer, 1986 (cited in ECB, 2001)

2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정

1. 담수

4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 수생 환경 급/만성 독성자료 조사 결과 급성독성 자료는 담수조류, 수서무척추동물, 어류에 대해 확보할 수 있었으며, 만성독성 자료는 담수조류, 수서무척추동물 2개의 영양단계에 대해 확보할 수 있었다(표 4-9).

표 4-10. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 수생환경 생물종별 대표 독성값

생물 종			독성값 (mg/L)	
급성	조류	<i>Selenastrum capricornutum</i>	72h-EC ₅₀	5.34
	수서무척추동물	<i>Daphnia magna</i>	48h-EC ₅₀	0.105
	어류	<i>Oryzias latipes</i>	96h-LC ₅₀	20.6
만성	조류	<i>Scenedesmus subspicatus</i>	72h-EC ₁₀	0.3
	수서무척추동물	<i>Daphnia magna</i>	21d-NOEC	0.00525
	어류	<i>Danio rerio</i>	21d-NOEC	0.58

수생환경에 대한 예측무영향농도(PNEC_{water})는 「화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정」(국립환경과학원 고시 제2020-1호) 제6조6항에 따라 평가계수를 활용하여 산정하였다. 수서무척추동물의 21일 NOEC 0.00525 mg/L을 대표 독성값으로 선정하였다. 평가계수는 담수조류, 수서무척추동물, 어류 총 3개의 영양단계에서 만성독성자료가 확인되므로 평가계수 10을 적용하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린의 수생환경에 대한 예측무영향농도(PNEC_{water})는 0.000525 mg/L로 산출되었다.

표 4-11. 4,4'-메틸렌디아닐린의 담수환경 예측무영향농도(PNEC)

구분	값 (mg/L)	산출 과정
PNEC _{water}	0.000525	$PNEC_{water} = \frac{\text{Lowest } LC_{50} \text{ or } NOEC}{AF}$ $= \frac{0.00525 \text{ mg/L}}{10}$ $= 0.000525 \text{ mg/L}$

2. 저질

4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 독성자료가 부재하여 평형분배방법으로 저질 예측무영향농도(PNEC_{sediment})를 산출하였다. 이를 위해 국립환경과학원 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」의 3장 7절[예측무영향농도(PNEC_{sediment}) 도출]에 제시된 내용을 참고하였다. K_{oc} 값 3,831 L/kg (Cowen et al., 1998), 수생환경 예측무영향농도(0.000105 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_{sediment})는 0.0405 mg/kg dw이다.

표 4-12. 4,4'-메틸렌디아닐린의 저질환경 예측무영향농도(PNEC)

구분	값 (mg/kg dw)	산출 과정
PNEC _{sediment}	0.0405	$(0.783+0.0217 \times K_{oc}) \times PNEC_{water} \times \text{습윤중량보정계수}$ $= (0.783+0.0217 \times 3831) \times 0.000105 \times 4.6$ $= 0.0405$

3. 토양

4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 예측무영향농도(PNEC_{soil})를 산출하기 위해 가장 민감한 육상식물(*Lactuca sativa*)의 14일 NOEC 10 mg/kg을 대표 독성값으로 선정하였다. 「화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정(국립환경과학원 고시 제2021-13호)」 제6조 제6항에 따라 평가계수를 활용하였으며, 만성독성 값 1개에 해당되는 평가계수 100을 적용하였다. 4,4'-메틸렌디아닐린의 육생환경에 대한 예측무영향농도(PNEC_{soil})는 0.1 mg/kg이다.

표 4-13. 4,4'-메틸렌디아닐린의 토양환경 예측무영향농도(PNEC)

구분	값 (mg/kg dw)	산출 과정
PNEC _{soil}	0.1	$PNEC_{soil} = \frac{\text{Lowest } LC_{50} \text{ or } EC_{50} \text{ or } NOEC}{AF}$ $= \frac{10 \text{ mg/kg dw}}{100}$ $= 0.1 \text{ mg/kg dw}$

4. 하수처리시설

확보한 미생물활성 시험항목 독성자료들로부터 시험기간, 민감한 값 등의 조건 등을 검토하여 가장 낮은 영향 농도를 가진 activated sludge의 NOEC 100 mg/L (Caspers, 1986)를 PNEC 도출을 위한 대표 독성값으로 선정하였다. 「화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정 (국립환경과학원 고시 제 2021-13호)」 제6조제6항에 따라 평가계수를 활용하였다. 독성 값이 NOEC인 경우에 해당되므로 평가계수 10을 적용하여 아래와 같이 산정하였다.

표 4-14. 4,4'-메틸렌디아닐린의 하수처리시설 예측무영향농도(PNEC)

구분	값 (mg/L)	산출 과정
PNEC _{STP}	10	$PNEC_{STP} = \frac{\text{Lowest } LC_{50} \text{ or } NOEC}{AF}$ $= \frac{100 \text{ mg/L}}{10}$ $= 10 \text{ mg/L}$

3절. 환경노출평가

1. 환경거동

가. 배출

ECB (2001, OECD (2002에 따르면 4,4'-메틸렌디아닐린의 주요 배출은 수계에서 발생한다. 4,4'-메틸렌디아닐린은 염산이 존재할 때 아닐린과 폼알데하이드의 반응으로 합성된다. 회분식 반응기(batch reactor)나 연속 공정 내에서 축합 반응(condensation reaction)이 진행되며, 이 반응의 생성물을 과량의 가성소다(caustic soda)로 중화하고 침전시킨 후 유기층을 분리하여 뜨거운 물로 세척하고 증류하게 된다. 이 과정에서 회수된 물은 세척수로 재사용되며, 반응하지 않은 아닐린은 축합 단계에서 재활용된다. 중화 후 생성된 수용액층(aqueous layer)은 정제되지 않은 4,4'-메틸렌디아닐린의 수용성 세척액과 결합되고, 이 혼합물을 아닐린으로 세척하여 용해된 4,4'-메틸렌디아닐린을 제거한다. 남은 수용액층은 증류하여 아닐린을 제거한 후 하수구로 방류된다(HMSO, 1995). 세척수의 부피 뿐만 아니라 아닐린과 물에 4,4'-메틸렌디아닐린이 어느 정도 분배(partitioning)되는지 알려지지 않았기 때문에 정확한 배출량을 산정하기는 어렵다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 HMSO(1995), Gilbert International Isocyanates(1996)에 따르면, 4,4'-메틸렌디아닐린의 98% 이상이 포스겐과 반응하여 메틸렌디페닐디이오시아네이트(methylenediphenyldiisocyanate; MDI)로 처리된다. 제품 품질이 나빠지는 것을 방지하기 위해 세척수 사용을 철저히 피하기 때문에 4,4'-메틸렌디아닐린의 수계 배출은 무시할 수 있을만한 수준으로 보고되었다.

나. 분포

ECB (2001, OECD (2002에 따르면 4,4'-메틸렌디아닐린의 헨리상수는 $4.4E-07 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ 로 물에서의 휘발이 적을 것으로 예상된다. 방사성이 표지된 물질을 사용한 실험에서 4,4'-메틸렌디아닐린이 토양의 유기물과 공유 결합을

형성한다는 것이 밝혀졌다. 미사양토에서 4,4'-메틸렌디아닐린의 초기 흡착은 호기성 조건에서 4시간에 대부분 완료되었고, 혐기성 조건 하에서는 7일째에도 흡착이 진행 중인 것으로 나타났다. 호기성 조건에서 Koc 값은 8시간 후 4,848 L/kg, 7일 후 7,041 L/kg로 측정되었다. 혐기성 조건에서는 8시간 후 3,828 L/kg, 7일 후 10,729 L/kg로 나타났다.

다. 분해

ECB (2001, OECD (2002에 따르면, 4,4'-메틸렌디아닐린은 쉽게 생분해되지 않는다. OECD TG 301B와 301C에 따라 진행된 3가지 생분해 실험에서 4,4'-메틸렌디아닐린은 28일 후 0~19% 가량 분해되었다. 활성 슬러지에 10, 20, 100 mg/L의 4,4'-메틸렌디아닐린을 노출하였을 때 EC₅₀이 100 mg/L를 초과하였다(Ciba, 1985; MITI, 1993; Yakabe, 1993; Bayer, 1986). 수정된 MITI-II-Test (OECD 302C)를 사용하여 순도 99.7%의 4,4'-메틸렌디아닐린을 활성 슬러지에 노출하였을 때 28일 후 43%가 분해되었다(Bayer, 1986).

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 BASF(1988)에 따르면, 산업 폐수 처리장의 활성 슬러지를 사용한 생분해 시험(OECD TG 302B)에서 4,4'-메틸렌디아닐린(농도 389 mg/L은 14일 후 95%, 21일 후 97%가 분해되었다. BASF(1994)의 시험에서도 비슷한 결과가 확인되었는데, OECD TG 302B에 따라 산업 폐수 처리장의 활성 슬러지를 노출하였을 때 3일 후 4,4'-메틸렌디아닐린의 70% 이상이 분해되었다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 Ciba Geigy(1986)에서는 OECD TG 303A에 따라 혼합 시료(2차 방류수, 라인강물, 정원 토양의 현탁액)에 활성 슬러지를 접종하였을 때 34일 후 6.5%만 생분해됨을 확인하였다. 이 결과는 4,4'-메틸렌디아닐린이 쉽게 생분해되지 않음을 나타낸다.

ECB (2001, OECD (2002에 따르면 자외선(289 nm)을 조사할 때 물에 존재하는 4,4'-메틸렌디아닐린에서 광분해가 발생할 수 있다. GC-SOLAR 프로그램에 따르면 한계 조건(지표면에 가까운 순수한 물, 경도 10도, 위도 50도, 맑은 하늘, 전형적인 대기 중 오존 농도)에서 4,4'-메틸렌디아닐린의

반감기는 여름에 3일, 겨울에 52일이다(Bayer, 1996). Frank & Klöpffer 프로그램에 따르면 한계 조건(표면에 가까운 순수한 물, 고인 물, 위도 50도의 지리적 및 기후 조건, 다른 단분자 또는 이분자 제거 과정의 기여 없음)에서 반감기의 평균값이 6월에 4일, 12월에 190일로 다양하게 제시되었다.

ECB (2001, OECD (2002에 언급된 International Isocyanate Institute(1996)에서는 호기성 및 혐기성 조건의 토양에서 ^{14}C 가 표지된 4,4'-메틸렌디아닐린을 사용하여 미생물 분해를 조사하였다. 호기성 토양과 혼합된 직후에 4,4'-메틸렌디아닐린의 생분해가 시작되었고, 아민이 토양에 결합함에 따라 분해율이 감소하였다. 3일 후에 2.9%, 7일 후에 9.1%, 56일 후에 11.6%가 생분해되었다.

라. 축적

생물농축성

通商産業省(1982)는 OECD TG 305C 방법을 준수하여 *Cyprinus carpio*를 대상으로 BCF 값을 도출하여 4,4'-메틸렌디아닐린의 생물농축성을 평가하였다. 0.02, 0.2 mg/L의 4,4'-메틸렌디아닐린을 노출한 결과, 0.2 mg/L 노출 시의 BCF는 3.0~14, 0.02 mg/L 노출 시의 BCF는 <3.1~15로 확인되어, 농축성이 없거나 낮을 것으로 평가되었다(표 4-15).

표 4-15. 4,4'-메틸렌디아닐린에 대한 생물농축성시험 결과

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Cyprinus carpio</i> • 노출농도: 0.2 mg/L, 0.02 mg/L • 노출기간: 6주 • 시험조건: 지수식, 온도 $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ • 시험방법: OECD TG 305C 	<ul style="list-style-type: none"> • 0.2 mg/L 노출 시 BCF= 3.0~14 • 0.02 mg/L 노출 시 BCF= <3.1~15 • 생물농축성 없음 또는 낮음 	통상산업성, 1982 (cited in NITE CHRIP, 2007)

2. 환경매체농도

가. 매체별 모델 추정 농도

한국형 다매체동태모형(SimpleBox Korea v2.0)을 활용하여 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국적, 국지적(사업장별) 규모에서의 환경 매체별 농도를 예측하였다. Simple box 모델을 통해 산출된 토양 및 저질에서의 4,4'-메틸렌디아닐린 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 4,4'-메틸렌디아닐린의 물성 정보는 부록의 표 1과 같으며, 취급량 및 매체별 배출량 정보는 부록의 표 2와 같다.

모델 구동 결과, 전국 규모의 수계 환경농도는 5.25E-04 mg/L로 예측되었다. 전국 규모의 자연지 및 농경지, 도시산업용지에서의 4,4'-메틸렌디아닐린 농도는 각각 3.24E-07, 1.49E-07, 2.06E-05 mg/kg dw으로 예측되었다(표 4-16). 8개 사업장에 대한 국지적 규모에서의 환경 매체별 예측농도는 표 4-17과 같다.

표 4-16. 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)

담수 (mg/L)	자연지 (mg/kg(dw))	농경지 (mg/kg(dw))	도시산업용지 (mg/kg(dw))
5.25E-04	3.24E-07	1.49E-07	2.06E-05

표 4-17. 4,4'-메틸렌디아닐린의 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)

사업장	담수 (mg/L)	저질 (mg/kg(dw))	농경지 (mg/kg(dw))	목초지 (mg/kg(dw))
1	5.25E-04	2.12E-01	7.73E-04	1.51E-03
2	5.25E-04	2.12E-01	3.24E-07	3.24E-07
3	3.59E-02	2.63E+01	1.29E-05	2.49E-05
4	5.22E-02	3.84E+01	1.87E-05	3.63E-05
5	3.86E-02	6.27E+01	1.38E-05	2.68E-05
6	5.77E-02	7.05E+01	2.24E-05	4.19E-05
7	7.97E-04	3.80E-01	4.20E-07	5.13E-07
8	2.45E+00	3.01E+03	8.69E-04	1.70E-03

4절. 생태위해도 결정

매체별 모델링 추정치를 바탕으로 4,4'-메틸렌디아닐린의 생태위해도를 산정한 결과, 전국 규모의 경우 담수 매체의 유해지수가 1 이상인 것으로 확인되었으며(표 4-18). 국지적 규모의 경우 일부 지점의 담수 및 저질 매체에서 유해지수가 1 이상으로 예측되었다(표 4-19). 그러나 등록시 제출된 자료에서 확인 가능한 화학물질의 배출·이동량 정보, 배출 사업장 주변 하천 유무 등을 고려하여 주요 지점을 선정한 뒤 사업장 인근 하천수 시료를 채취하여 4,4'-메틸렌디아닐린의 농도를 실측한 결과, 모두 불검출로 확인되었다. 이에 따라 실질적으로 환경 중 4,4'-메틸렌디아닐린의 위해 가능성은 없을 것으로 사료된다(표 4-21).

표 4-18. 모델추정치에 의한 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국 규모 매체별 생태위해도

	담수	자연지	농경지	도시산업용지
유해지수	1.00E+00	3.24E-06	1.49E-06	2.06E-04

표 4-19. 모델추정치에 의한 4,4'-메틸렌디아닐린의 국지적 규모 매체별 생태위해도

사업장	담수	저질	농경지	목초지
1	1.00E+00	4.87E-02	7.52E-03	1.47E-02
2	1.00E+00	4.87E-02	3.15E-06	3.15E-06
3	6.84E+01	6.04E+00	1.25E-04	2.43E-04
4	9.95E+01	8.80E+00	1.82E-04	3.53E-04
5	7.36E+01	1.44E+01	1.35E-04	2.61E-04
6	1.10E+02	1.62E+01	2.18E-04	4.08E-04
7	1.52E+00	8.71E-02	4.09E-06	4.99E-06
8	4.67E+03	6.91E+02	8.46E-03	1.66E-02

5장. 종합결론

4,4'-메틸렌디아닐린의 인체 및 생태 위해성평가 결과를 표 5-1에 요약하였다.

표 5-1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 위해성평가 결과 종합

4,4'-메틸렌디아닐린 (4,4'-Methylenedianiline)			노출경로			
대상 구분	노출 시나리오	세부 노출시나리오	경구	흡입	경피	
인체 위해성	작업자 노출	고분자 수지 합성용 단량체(중간체)로서 사용	-	○	✓	
		고무제품 생산용 가황제로의 사용	-	○	✓	
		폴리이미드 필름 제조용 단량체(중간체)로의 사용	-	○	✓	
	소비자 노출	-	-	-	-	
	환경을 통한 간접노출	음용수 섭취	-	-	-	-
		식품 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

국내 4,4'-메틸렌디아닐린 취급 사업장을 대상으로 ECETOC TRA 모델링을 통해 작업자의 흡입 노출에 대한 위해도를 평가한 결과, 유해지수 1 미만 수준으로 평가되어 추가적인 위해저감조치는 필요하지 않을 것으로 판단된다. 그러나 경피 노출의 경우, 일부 공정에서 유해지수가 1을 초과하는 것으로 확인되어 4,4'-메틸렌디아닐린 취급 작업 시 적절한 성능을 갖춘 피부용 보호구(장갑)를 착용하는 것이 필요할 것으로 사료된다. 또한 작업자의 경피노출량 산정 시 보수적인 모델이 사용되었으므로, 보다 상세한 위해관리를 위해서는 실제 작업 환경에서의 노출량 등 추가적인 정보가 필요할 것으로 사료된다.

2. 소비자

화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 4,4'-메틸렌디아닐린은 국내에서 산업적 용도로만 사용되고 소비자 용도로의 사용은 확인되지 않는다. 따라서 현시점에서 소비자에 대한 위해 가능성은 낮을 것으로 판단되며, 추가적인 위해저감조치는 필요하지 않을 것으로 나타났다.

3. 일반인(환경을 통한 간접노출)

화학물질 등록을 위해 제출된 자료를 바탕으로 환경매체를 통한 간접노출을 가정하여 예측환경농도를 산출하고 일반인에 대한 위해성평가를 수행한 결과, 위해 가능성은 낮을 것으로 평가되었다. 따라서 현시점에서 추가적인 위해저감조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

2절. 생태위해성평가 결과

1. 담수

한국형 다매체 동태모델(SimpleBox Korea v2.0)을 활용하여 담수 매체에서 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국적 및 국지적 규모 환경농도를 예측한 결과, 유해지수가 1을 초과하는 것으로 나타났다. 이에 따라 등록시 제출된 자료에서 확인 가능한 화학물질의 배출·이동량 정보, 배출 사업장 주변 하천 유무 등을 고려하여 주요 지점을 선정한 뒤 사업장 인근 하천수 시료를 채취하여 4,4'-메틸렌디아닐린의 농도를 실측한 결과, 실제 환경 중 농도는 모두 불검출로 확인되었다. 이에 따라 실제 수계 환경에서의 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었으며, 현시점에서 추가적인 위해저감조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

2. 저질

한국형 다매체 동태모델(SimpleBox Korea v2.0)을 활용하여 저질 매체에서 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국적 및 국지적 규모 환경농도를 예측한 결과, 일부 지점에서 유해지수가 1을 초과하는 것으로 나타났다. 국내 화학물질 등록자료에 따르면 해당 사업장의 경우, 공정에서 발생하는 폐수를 자체적으로 처리한 후, 폐수처리업체에 위탁한다고 보고하고 있다. 또한 사업장 인근 하천수의 측정 결과 4,4'-메틸렌디아닐린의 실제 환경중 농도가 불검출됨에 따라, 실제 저질에서의 위해 가능성은 낮은 것으로 판단된다. 따라서 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

3. 토양

한국형 다매체 동태모델(SimpleBox Korea v2.0)을 활용하여 토양 매체에서 4,4'-메틸렌디아닐린의 전국적 및 국지적 규모 환경농도를 예측한 결과, 모두 유해지수 1 미만으로 위해 가능성이 낮은 것으로 평가되었다. 따라서 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

3절. 위해저감방안

4,4'-메틸렌디아닐린의 국내 등록시 제출된 자료를 바탕으로, ECETOC TRA (Targeted Risk Assessment)를 이용하여 물질의 취급 용도 및 공정 범주에 따른 작업환경시나리오에 대한 작업자 노출량을 예측한 뒤, 흡입 및 경피 독성참고치와의 비교를 통해 작업자 위해도 평가를 진행하였다. 흡입 노출에 대한 작업자의 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었으나 일부 공정에서 경피 노출에 대한 작업자의 유해지수가 1을 초과하는 것으로 평가되었다. 이는 모델을 이용하여 보수적으로 평가한 결과이므로, 공정별 세부 시나리오에 따른 경피 노출량 등 추가적인 정보 생산과 그에 따른 위해저감 방안에 대한 재검토가 필요할 것으로 판단된다. 또한 작업 시 피부 노출을 저감할 수 있도록 보호 장갑 등 적절한 등급의 개인보호구 착용이 필요할 것으로 생각된다.

한국형 다매체 동태모델(SimpleBox Korea v2.0)를 이용하여 예측환경농도를 도출한 뒤, 각 매체별 PNEC 값과의 비교를 통해 4,4'-메틸렌디아닐린의 생태위해성평가를 수행하였다. 국지적 규모에서 담수 매체와 일부 지점의 저질 매체에서 유해지수가 1을 초과하는 것으로 평가되었으며, 그에 따라 전국 규모의 담수 매체 또한 유해지수가 1을 초과하는 것으로 나타났다. 그러나 이는 모델을 이용하여 보수적으로 평가된 결과이므로, 이를 보완하기 위하여 주요 지점으로 선정된 사업장 인근 하천수 시료에서 실제 4,4'-메틸렌디아닐린의 농도를 측정하였다. 실측 결과 4,4'-메틸렌디아닐린의 농도가 모두 불검출로 확인됨에 따라 환경 중 4,4'-메틸렌디아닐린의 실질적인 위해 가능성은 거의 없을 것으로 사료된다.

6장. 참고문헌

- 국립환경과학원 (2019). 한국인의 노출계수 핸드북.
- 국립환경과학원 (2021). 화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침
- Agrup G (1968). Sensitization induced by patch testing. *Br J Derm*, 80(10): 631-634.
- Amini B, Lowenkron S (2003). *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. NY, NY: John Wiley & Sons; Aniline and Its Derivatives.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (1998) Toxicological profile for Methylenedianiline. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Angelini G, Vena GA, Giglio G, Fiordalisi F, Meneghini CL (1985). Contact dermatitis due to cosmetics. *J Appl Cosmetol*, 3: 223-236.
- Bailie MB, Mullaney TP, Roth RA (1993). Characterization of acute 4,4'-Methylene dianiline hepatotoxicity in the rat. *Environ Health Perspect*, 101(2): 130-133.
- BASF AG (1961): *Gewerbehygienisch-Pharmakologisches Institut*; 4,4'-Diaminodiphenyl-methan (= "Phenylbase"). Unpublished report Nr. IX/286 and XI/53 (17.08.1961) cited in ECB (2001, OECD (2002
- BASF AG (1975). *Medizinisch-Biologische Forschungslaboratorien*. *Gewerbehygiene und Toxikologie*; Bericht über die Prüfung der akuten oralen Toxizität von 4,4'-Diaminodiphenylmethan-Schuppen (= Epoxyhärter B 250 = Phenylbase) an der Ratte. Unpublished reports Nr. XXIII/539 (02.03.1975)
- BASF AG (1976). *Medizinisch-Biologische Forschungslaboratorien*. *Gewerbehygiene und Toxikologie*; Bericht über die Prüfung der akuten dermalen Toxizität von Phenylbase in 50 %iger wässriger Anreibung sowie in 50 %iger Lösung in Dimethylsulfoxid an der Ratte. Unpublished reports No. XXVI/17

5 and XXVI/190 (30.04.1976).

BASF AG (1977) Bericht über die Prüfung der Inhalationstoxizität von Phenylbase an Ratten bei einmaliger Exposition im Staubversuch. Report No. XXV I/175

BASF AG (1988). Abt. Toxikologie; unpublished report, (87/621), 17.03.1988

Bastian PG (1984). Occupational hepatitis caused by methylenedianiline, Med J Aust, 141(8): 533-535.

Bayer AG (1974). Institut für Toxikologie; Akute Toxizität von MDA und TDA. Unpublished report Nr. 24550 (28.06.1974)

Bayer (1992). Untersuchungen zum ökologischen Verhalten von Phenylbase MDA 70, Prüfnummer: 281 A/91.

Bayer AG (1996). Determination of the Quantum Yield and Assessment of the Environmental Half-life of the direct Photodegradation of 4,4' -Diaminodiphenylamine in Water, Report HPO-143 from 7.11.1996

Bhuiyan MNH, Kang H, Choi J, Lim S, Kho Y, Choi K. Effects of 3,4-dichloroaniline (3,4-DCA) and 4,4' -methylenedianiline (4,4' -MDA) on sex hormone regulation and reproduction of adult zebrafish (*Danio rerio*). Chemosphere. 2021; 269: 128768.

Brooks LJ, Neale JM, Pieron DR (1979). Acute myocardiopathy following tripathway exposure to methylenedianiline. J Amer Med Ass, 242: 1527-1528.

Brunmark P, Persson P, Skarping G (1992). Determination of 4,4'-methylenedianiline in hydrolysed human urine by micro liquid chromatography with ultraviolet detection, J Chromat, 579: 350-354.

Brunmark P, Bruze M, Skerfving S, Skarping G (1995). Biomonitoring of 4,4' -methylene dianiline by measurement in hydrolysed urine and plasma after epicutaneous exposure in humans. Int Arch Occup Environ Health, 67: 95-100.

Caspers N, Hamburger B, Kanne R & Klebert W (1986). Ecotoxicity of

- toluenediisocyanate (TDI), diphenylmethanediisocyanate (MDI),
toluenediamine (TDA), diphenylmethanediamine (MDA). III Report 10417
- Ciba-Geigy (1976). Acute inhalation toxicity in the rat of TK 10504.
Unpublished report Nr. Siss 5372 (30.03.1976)
- Ciba-Geigy (1982). 3 Month Toxicity Study in Rats (Drinking Water); TK 10504,
GU Project No. 791743; GU 2 Toxicology (25.06.1982)
- Ciba-Geigy (1985a). Project 85 07 33. Report on the Test for Acute Toxicity
of TK 10504 to Zebra Fish.
- Ciba-Geigy (1985b). Project 85 07 32. Report on the Test for Acute Toxicity
of TK 10504 to Rainbow Trout. Summary Result
- Ciba-Geigy (1985c). Project 85 07 31. Report on the Test for Acute Toxicity
of TK 10504 to Algae.
- Ciba-Geigy (1986): Project 86 06 30. Report on the Bioelimination Test of TK
10504 in the Simulation Test-Aerobic Sewage OECD Coupled Units Test
303A
- Cokker J, Nutley BP, Wilson HK(1994). A biological monitoring assessment of
exposure to methylene dianiline in manufacturers and users. Occup
Environ Med, 51(8): 519-522.
- Darby TD, Johnson HJ, Northup SJ (1978). An evaluation of a polyurethane
for use as a medical grade plastic. Toxicol Appl Pharmacol, 46(2):
449-453.
- Dow Chemical Company (1954). Biochemical Research Department, Results of
Range Finding Tests on Methylene Dianiline. Unpublished report Nr.
T27.2-5-3.
- Dunn BJ (1978): Guinea Pig Skin Hypersensitization Test, Methylene Dianiline,
Allied Chemical Corporation (18.09.1978)
- Dunn GW, and Guirguis SS (1979). p,p'-methylene dianiline (MDA) as an occup
ational health problem, A suggested time-weighted average exposure lev

- el and medical program, Arh Hig Rada Toksikol, 30: Suppl, 639-645.
- Salinas E (2011). 4,4'-MDA Acute toxicity (immobilisation) study in the water flea *Daphnia magna* STRAUS.
- El-Hawari M, Stoltz M, Czarnecki D, Aim P (1986). Dermal exposure of carbon-14-labelled 4, 4'-methylenedianiline (4, 4'-M DA) in rats, guinea pigs. and monkeys Report no EPA/560/5 86/011, US Environmental Protection Agency, Washington DC, USA.
- ECB (European Chemical Bureau) (2001). European Union Risk Assessment Report: 4,4'-methylenedianiline.
- European Chemicals Agency (ECHA) (2015). APPLICATION FOR AUTHORISATION: ESTABLISHING A REFERENCE DOSE RESPONSE RELATIONSHIP FOR CARCINOGENICITY OF TECHNICAL MDA. RAC/32/2015/11 rev1
- Emmett EA (1976). Allergic Contact Dermatitis In Polyurethane Plastic Moulders, J Occup Med, 18(12): 802-804.
- Gailhofer G and Ludvan M (1987). Zur Änderung des Allergenspektrums bei Kontaktexzemen in den Jahren 1975-1984. Dermatosen in Beruf und Umwelt, 35(1), 12-16.
- Gilbert International Isocyanates (1996): Statement to MDA releases from 2.12.1996
- Griswold, D.P. et al. (1968): The Carcinogenicity of Multiple Intra-gastric Doses of Aromatic and Heterocyclic Nitro or Amino Derivatives in Young Female Sprague-Dawley Rats, Cancer Research, 28, 924-933
- Gulati, D.K. et al. (1989): Chromosome Aberration and Sister Chromatid Exchange Tests in Chinese Hamster Ovary Cells In Vitro III: Results with 27 Chemicals, Environ. Mol. Mutagen., 13, 133-193
- HMSO (1995). "Di-isocyanate Manufacture", Chief Inspector's Guidance to Inspectors

- Hotchkiss, S. A. M., Hewitt. P., Caldwell, J. (1993): Percutaneous absorption of 4,4' -Methylene-bis-(2-chloroaniline) and 4,4' -methylenedianiline through rat and human skin in vitro. Toxicol. In Vitro 7, 141-148
- IARC (1981): IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF THE CARCINOGENIC RISK OF CHEMICALS TO HUMANS; Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers. Volume 39
- Industrial BIO-TEST Laboratories (1973): Report to CIBA-GEIGY Corporation. Acute Toxicity Studies with FA-56 and FA-57. Unpublished report Nr. IBT No. 601-03110 (24.04.1993) cited in ECB (2001) and OECD (2002).
- International Isocyanate Institute (1978a): Unpublished report Nr. MA-12-77-5 (08.09.1978) cited in ECB (2001) and OECD (2002).
- International Isocyanate Institute, Inc. (1978b): Unpublished report Nr. MA-12-77-6 (14.09.1978) cited in ECB (2001) and OECD (2002).
- International Isocyanate Institute (1996). Sorption and microbial degradation of Toluenediamines and Methylenedianiline in soil under aerobic and anaerobic conditions, Projekt number 116-AM-ENV.
- Kopelman, H. et al. (1966a): The Epping Jaundice, Brit. Med. J., 1(5486): 514-516
- Kopelman, H. et al. (1966b): The Liver Lesion of the Epping Jaundice, Quart. J. Med., 35(4): 553-564
- Lamb, J.C. et al. (1986): Carcinogenesis Studies of 4,4'-Methylenedianiline Dihydrochloride Given in Drinking Water to F344/N Rats and B6C3F1 Mice, J. Toxicol. Environ. Health, 18, 325-337
- Leong BK, Lund JE, Groehn JA, Coombs JK, Sabaitis CP, Weaver RJ, Griffin RL (1987): Retinopathy from Inhaling 4,4'-Methylenedianiline Aerosols, Fundam. Appl. Toxicol. 9, 645-658
- Liss, G.M., Chrostek, W. (1983): NIOSH Health Hazard Evaluation Report,

HEA 82-146-1388, Boeing Vertol Company

Liss, G.M., Guirguis, S.S. (1994): Follow-up of a Group of Workers Intoxicated with 4,4'-Methylenedianiline, *Am. J. Ind. Med.*, 26, 117-124

Macnab JI (1999) Determination of physical properties of 4,4' -MDA. III Report 11330. Manchester, UK: International Isocyanate Institute

McGill DB, and Motto JD (1974). An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline. *New England journal of medicine*, 291(6), 278-282.

McGregor, D.B. et al. (1988): Responses of the L5178Y tk+/tk- Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay: III. 72 Coded Chemicals, *Environ. Mol. Mutagen.*, 12, 85-154

McLaughlin Jr J, Marliac JP, Verrett MJ, Mutchler MK, Fitzhugh OG (1963). The injection of chemicals into the yolk sac of fertile eggs prior to incubation as a toxicity test. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 5(6), 760-771.

Meesters JA, te Biesebeek JD and ter Burg W (2021). Air Fresheners Fact Sheet: Default parameters for estimating consumer exposure - Version 2021. RVIM Report 2021-0233

MITI/CITI (1993): Biodegradation and Bioaccumulation Data on Existing Chemicals based on the CSCL, Japan (Extract: Communication to III, 1993).

Moore WM (1978). Methylenedianiline. cited in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd ed. New York.

Morgott DA (1984). The In Vivo Biotransformation and Acute Hepatotoxicity of Methylenedianiline, Summary and Conclusions, Dissertation, The University of Michigan.

Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M (1997): Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B); The summary report of the 6th collaborative study by

CSGMT/JEMS MMS, Mutat Res, 389: 3-122

NITE (National Institute of Technology and Evaluation) (2007). 4,4'-Methylenedianiline.

Notification and Assessment Scheme (NICNAS) (2018).

NTP (1983). Technical Report on the Carcinogenesis Studies of 4,4'-Methylenedianiline Dihydrochloride (CAS No. 13552-44-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies), National Toxicology Program, NTP-81-143, NIH Publication No. 83-2504, NTP TR 248, U.S. Department of Health and Human Services.

OECD (2002). SIDS Initial Assessment Profile 4,4'-Methylenedianiline (MDA) (CAS No. 101-77-9).

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) (2011). Air Toxics Hot Spots Program Technical Support Document for Cancer Potencies. Appendix B. Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values.

Parodi S, Taningher M, Russo P, Pala M, Tamaro M, Monti-Bragadin C (1981). DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to carcinogenicity, Carcinogenesis, 2(12): 1317-1326.

Pludro G, Kadowski K, Mankowska M, Woggon H, Uhde WJ (1969) Toxicological and chemical studies of some epoxy resins and hardeners. I. Determination of acute and subacute toxicity of phthalic acid anhydride, 4,4'-diaminodiphenylmethane and of the epoxy resin: Epilox EG-34. Acta Pol. Pharmacol, 26, 352-357.

Robert A, Ducos P, Francin JM (1995). Determination of urinary 4,4'-methylenedianiline and its acetylated metabolites by solid-phase extraction and HPLC analysis with UV and electrochemical detection. Int Arch Occupat Environment Health, 68: 44-51.

Robert A, DUCOS P, FRANCIN J (1996). Evaluation de l'exposition professionnelle

lle à la 4, 4'-méthylènedianiline (MDA) en France. Les Cahiers de notes documentaires-Institut national de sécurité, (165), 467-474.

Romaguera C, Garcia-Perez A, Martin-Pascual A, Miranda A (1981). Diaminodiphenylmethane in standard patch tests, Contact Dermatitis, 7: 347-348.

Roy CW, McSorley PD, Syme IG (1985). Methylene dianiline: a new toxic cause of visual failure with hepatitis. Human Toxicol, 4(1): 61-66.

Selden A, Berg P, Jakobsson R, de Laval J (1992). Methylene dianiline: assessment of exposure and cancer morbidity in power generator workers, Int Arch Occup Environ Health, 63: 403-408.

Shelby MD, Erexson GL, Hook GJ, Rice RR (1993). Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. Environ Mol Mutagen, 21(2): 160-179.

Smith et al. (1990): WHO Occupational Health in the chemical industry, Copenhagen, Denmark, 181-188.

Steinhoff D, Grundmann E (1970) Carcinogenic action of 4,4' -diaminodiphenyl methane and 2,4'-diaminodiphenylmethane (Ger.). Naturwissenschaften, 57, 247-248.

Tanaka K, Ino T, Sawahata T, Marui S, Igaki H, Yashima H (1985). Mutagenicity of N-acetyl and N,N' -diacetyl derivatives of 3 aromatic amines used as epoxy-resin hardeners, Mutat Res Lett, 143(1-2): 11-15.

Tillmann HL, van Pelt FNAM, Martz W, Luecke T, Welp H, Dörries F, Veuskens A, Fischer M, Manns MP (1997). Accidental intoxication with methylene dianiline p,p' -diaminodiphenylmethane: acute liver damage after presumed ecstasy consumption. J Toxicol Clin Toxicol, 35(1): 35-40.

TNO (1992a):Institute of Environmental Sciences. Report IMW-R92/188 to III; Project E-CE-96

TNO (1992b): Institute of Environmental Sciences. Report R92/201 to III,

Project E-CE-95.

US Tariff Commission (1922). Census of Dyes and Other Synthetic Chemicals 1921 (Tariff Information Series No. 26), Washington DC, US Government Printing Office, p. 23

Van Joost T, Heule F, de Boer J (1987). Sensitization to methylenedianiline and para-structures. Contact Dermatitis. 16(5): 246-248.

Weisburger EK, Murthy AS, Lilja HS, Lamb JC (1984). Neoplastic response of F344 rats and B6C3F1 mice to the polymer and dyestuffs intermediates 4,4'-methylenebis (N,N-dimethyl)-benzeneamine, 4,4'-oxydianiline, and 4,4'-methylenedianiline. J Natl Cancer Inst, 72(6): 1457-1463.

Yakabe et al. (1993). CITI, Japan. Draft preliminary report to III, Project 105-FE-ENV

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(12): 1-158.

通商産業省 (1982). 4,4'-ジアミノジフェニルメタン(Cyprinus carpio) 生物濃縮性. 化学物質評価研究機構 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課監修, 第一法規出版, 東京. (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_idx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり).

環境省 (2002a) 4,4'-メチレンビスベンゼンアミンの藻類 (Selenastrum capricornutum) に対する 繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010459-1, 2002年4月30日).

環境省 (2002b) 4,4'-メチレンビスベンゼンアミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する.

環境省 (2002c) 4,4'-メチレンビスベンゼンアミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号:

A010459-3, 2002 年11 月29 日).

環境省 (2002d) 4,4'-メチレンビスベンゼンアミンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A010459-4, 2002 年6 月28 日).

環境省. (2010). 4,4'-メチレンジアニリンの底質添加によるセスジユスリカ (*Chironomus yoshimatsui*) 毒性試験.

通商産業省 (1993). 平成 4 年度通商産業省委託研究 生態影響評価手法の検討、化学品検査協会.

부록 (Appendix)

표 1. 4,4'-메틸렌디아닐린의 물성정보

항목	값
분자량(g/mol)	198.26
녹는점(°C)	92.5
옥탄올/물 분배계수	38.9
증기압(Pa)	0.000027
증기압 측정온도(°C)	25
물 용해도(mg/L)	1,000
물 용해도 측정온도(°C)	25
생분해도	Not biodegradable
유기탄소 분배계수(K _{oc})	3,831
STP 사용여부	no

표 2. 4,4'-메틸렌디아닐린의 노출시나리오에 따른 배출정보

Site No.	취급특성	배출량 (톤/년)		
	조업일수(일)	대기	수질	토양
1	63	8.00E-03	0.00E+00	0.00E+00
2	32	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00
3	200	1.30E-04	2.60E-01	1.30E-03
4	200	1.90E-04	3.80E-01	1.90E-03
5	90	1.40E-04	2.80E-01	1.40E-03
6	120	2.10E-04	4.20E-01	2.10E-03
7	240	1.00E-06	2.00E-03	1.00E-05
8	120	9.00E-03	1.80E+01	9.00E-02