

등록화학물질 위해성평가(안)

p-톨루이딘 (4-methylbenzenamine; p-Toluidine)

CAS No. 106-49-0

2023



국립환경과학원

National Institute of Environmental Research

서 문

우리나라는 화학 산업 비중이 높고 화학물질 취급량이 많아 유해화학물질에 노출될 가능성이 높은 환경에 놓여 있다. 따라서 국내에 유통 중인 유해화학물질로 인한 위해를 사전에 예방하기 위해서는 제도에 근거한 체계적인 위해성평가와 효과적인 노출저감 대책 수립이 필요하다.

이를 위해, 우리나라에서는 2015년부터 유럽연합(European Union, EU)의 신화학물질관리제도(Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals, REACH)를 모델로 하여 한국형 제도인 「화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률」(이하, 화평법)을 제정하여 시행하고 있다. 특히 화평법 제24조에서는 연간 10톤 이상 제조·수입되는 등록화학물질 중 유해성심사결과를 기초로 환경부장관이 위해성평가를 수행하도록 하고 있다.

본 보고서(안)는 화평법 제24조에 따라 등록·심사가 완료된 화학물질 가운데 유해성, 배출량, 노출가능성을 종합적으로 고려하여 우선적으로 선정된 물질을 대상으로 위해성평가를 수행한 결과다.

위해성평가 방법은 기본적으로 국립환경과학원의 「화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정」을 준용하여 수행하였다. 이외에 독성자료에 대한 신뢰도 평가, 노출량-반응평가에 활용되는 불확실성계수 사용 등 세부적인 사항들은 국립환경과학원에서 발행한 ‘위해성에 관한 자료작성지침’을 활용하였다. 본 보고서는 화학물질등록 시 기업체에서 제출한 유해성 정보, 위해성에 관한 자료와 국내·외 논문 및 국외 연구결과 등을 참고로 작성하였다.

국립환경과학원에서는 본 보고서(안)과 관련하여 앞으로 새로운 사용용도가 추가되거나 평가에 영향을 미치는 신뢰성이 높은 신규 자료가 있을 경우 평가 내용을 정기적으로 수정해 나갈 계획이다.

보고서(안)은 현재 관련 전문가 및 이해당사자들을 대상으로 심층 검토 중에 있으므로 불가피하게 관련 내용을 인용하고자 하는 경우에는 미리 국립환경과학원 위해성평가연구과에 연락하여 협의해 주시기를 당부드린다.

<목 차>

1장. 일반물질정보	1
1절. 화학물질의 식별 정보	1
2절. 순도, 불순물 등	2
3절. 물리화학적 특성	3
4절. 분류	4
2장. 노출평가를 위한 일반 정보	5
1절. 제조(생산)	5
2절. 사용(용도)	6
3절. 배출 및 폐기	8
4절. 관리법규	9
1. 국내 규제현황	9
2. 국외 규제현황	10
3장. 인체위해성평가	12
1절. 유해성 확인	12
1. 독성동태, 대사 및 분포	12
2. 급성독성	19
3. 자극성/부식성	26
4. 과민성	30
5. 반복투여독성	32
6. 생식 및 발달독성	36
7. 신경독성	38
8. 유전독성(변이원성)	39
9. 면역독성	44
10. 발암성	45

11. 역학연구	47
2절. 노출량-반응 평가	48
1. 독성참고치	48
2. 발암잠재력	53
3절. 인체노출평가	54
1. 작업자 노출	54
2. 소비자 노출	58
3. 일반인(환경을 통한 간접노출)	58
4절. 인체위해도 결정	59
1. 작업자	59
2. 소비자	59
3. 일반인(환경을 통한 간접노출)	60
4장. 생태위해성평가	61
1절. 생태영향평가	61
1. 수생태계	61
2. 육상생태계	67
3. 생물축적성	68
2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정	69
1. 담수	69
2. 저질	70
3. 토양	70
4. 하수처리시설	71
3절. 환경노출평가	72
1. 환경거동	72
2. 환경매체농도	77
4절. 생태위해도 결정	78

5장. 종합결론	79
1절. 인체위해성평가 결과	80
1. 작업자	80
2. 소비자	80
3. 일반인(환경을 통한 간접노출)	80
2절. 생태위해성평가 결과	81
1. 담수	81
2. 저질	81
3. 토양	81
3절. 위해저감방안	82
6장. 참고문헌	83

〈표 목차〉

표 1-1. p-톨루이딘의 식별정보	1
표 1-2. p-톨루이딘의 불순물	2
표 1-3. p-톨루이딘의 물리화학적 특성	3
표 1-4. p-톨루이딘의 분류 기준	4
표 2-1. p-톨루이딘의 제조·수입 현황	5
표 2-2. p-톨루이딘의 국내 규제현황	9
표 2-3. p-톨루이딘의 국외 규제현황	10
표 3-1. o-톨루이딘 및 p-톨루이딘의 단일 경구 투여 후 조직 및 장기 농도	14
표 3-2. p-톨루이딘의 대사	16
표 3-3. p-톨루이딘에 대한 급성 경구독성 시험결과	20
표 3-4. p-톨루이딘에 대한 급성 경피독성 시험결과	22
표 3-5. p-톨루이딘에 대한 급성 흡입독성 시험결과	25
표 3-6. p-톨루이딘에 대한 피부 자극성 시험결과	27
표 3-7. p-톨루이딘에 대한 눈 자극성 시험결과	29
표 3-8. p-톨루이딘에 대한 피부 과민성 시험결과	31
표 3-9. p-톨루이딘에 대한 반복투여독성(경구) 시험결과	34
표 3-10. p-톨루이딘에 대한 반복투여독성(경피) 시험결과	35
표 3-11. p-톨루이딘에 대한 생식독성 시험결과	37
표 3-12. p-톨루이딘에 대한 시험관 내(<i>in vitro</i>) 유전독성 시험결과	41
표 3-13. p-톨루이딘에 대한 생체 내(<i>in vivo</i>) 유전독성 시험결과	43
표 3-14. p-톨루이딘에 대한 발암성 시험결과	46
표 3-15. p-톨루이딘의 경로별 독성참고치	48
표 3-16. p-톨루이딘의 경구 독성참고치의 산출	49
표 3-17. p-톨루이딘의 경구 독성참고치의 산출(US EPA PPRTVs)	50

표 3-18. p-톨루이딘의 경피 독성참고치의 산출	51
표 3-19. p-톨루이딘의 흡입 독성참고치의 산출	52
표 3-20. p-톨루이딘의 발암잠재력	53
표 3-21. p-톨루이딘 작업환경 노출시나리오	55
표 3-22. p-톨루이딘의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)	58
표 3-23. p-톨루이딘의 국지적 규모의 대기 예측환경농도(PEC)	58
표 3-24. p-톨루이딘의 제조 작업자에 대한 위해도	59
표 3-25. p-톨루이딘의 공기 호흡으로 인한 위해도	60
표 4-1. p-톨루이딘에 대한 조류 독성	61
표 4-2. p-톨루이딘에 대한 수서무척추동물 급성독성	63
표 4-3. p-톨루이딘에 대한 수서무척추동물 만성독성	64
표 4-4. p-톨루이딘에 대한 어류 급성독성	65
표 4-5. p-톨루이딘에 대한 활성슬러지 호흡저해	66
표 4-6. p-톨루이딘에 대한 독성	69
표 4-7. p-톨루이딘의 환경 중 분포 분석 결과	73
표 4-8. p-톨루이딘의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)	77
표 4-9. p-톨루이딘의 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)	77
표 4-10. 모델추정치에 의한 매체별 전국 규모 생태위해도	78
표 4-11. 모델추정치에 의한 매체별 국지적 규모 생태위해도	78
표 5-1. p-톨루이딘의 위해성평가 결과 종합	79

<그림 목차>

그림 2-1. p-톨루이딘 사용 공정	6
그림 3-1. o-톨루이딘 및 p-톨루이딘 방사능 혈장 농도	12
그림 3-2. p-톨루이딘 500 mg/kg 투여 후 랫드 소변에서 분리된 2-아미노-5-메틸 페놀과 대사물의 질량 스펙트럼 비교	16
그림 3-3. p-톨루이딘 대사경로	17
그림 3-4. 개 혈액에서의 톨루이딘 농도	18
그림 3-5. 개 혈액에서의 니트로소톨루엔 농도	18
그림 3-6. ECETOC TRA 모델에 의한 p-톨루이딘의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 미착용)	56
그림 3-7. ECETOC TRA 모델에 의한 p-톨루이딘의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 착용)	57

<부 록>

표 1. p-톨루이딘의 물성정보	92
표 2. p-톨루이딘의 노출시나리오에 따른 배출정보	92

위해성평가 종합결론

1. 평가대상물질

- 화학물질명 : p-톨루이딘(4-Methylbenzenamine; p-Toluidine)
- CAS No. : 106-49-0
- KE No. : KE-23448
- IUPAC명 : 4-methylaniline

2. 인체위해성평가 결과

평가대상	결론	결과 요약
작업자	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none">• 제조 및 사용 작업자의 경피 및 흡입에 대한 위해 가능성이 낮았음. 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 불필요한 것으로 평가됨.
소비자	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none">• 산업적 용도로만 사용되므로 소비자 제품으로 인한 위해 가능성이 낮았음. 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.* 추가 제품 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 낮았음. 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.

3. 생태위해성평가 결과

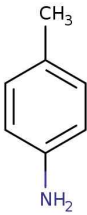
평가대상		결 론	결과 요약
수생태계	담수생물	현시점에서 추가위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> • 모델을 활용한 예측환경농도, 현장 모니터링(배출 정보) 등을 고려하여 평가한 결과, 위해 가능성이 낮았음. 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 불필요한 것으로 평가됨.
	저서생물	현시점에서 추가위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> • 모델을 활용한 예측환경농도, 현장 모니터링(배출 정보) 등을 고려하여 평가한 결과, 위해 가능성이 낮았음. 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 불필요한 것으로 평가됨.
육상생태계	토양생물	현시점에서 추가위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> • 모델을 활용한 예측환경농도, 현장 모니터링(배출 정보), 환경거동 등을 고려하여 평가한 결과, 위해 가능성이 낮았음. 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 불필요한 것으로 평가됨.

1장. 일반물질정보

1절. 화학물질의 식별 정보

p-톨루이딘과 관련된 일반물질 정보는 표 1-1과 같다.

표 1-1. p-톨루이딘의 식별정보

화학물질명	p-톨루이딘(4-Methylbenzenamine; p-Toluidine)
IUPAC명	4-methylaniline
KE No.	KE-23448
CAS No.	106-49-0
분자식	C ₇ H ₉ N
분자량	107.15 g/mol
구조식	
동의어	<p>1-Amino-4-methylbenzene; 4-Amino-1-methylbenzene; 4-Aminotoluene; 4-Methylaniline; 4-Methylbenzenamine; 4-Methylphenylamine; 4-Toluidine; Benzenamine, 4-methyl-; C.I. 37107; C.I. Azoic Coupling Component 107; p-Aminotoluene; p-Methylaniline; p-Methylbenzenamine; p-Methylphenylamine; p-Tolylamine; TOLUENE, 4-AMINO-; TOLUIDINE, P-; p-Toluidin; p-toluidina; TOLUENE, 4-AMINO-; 4-Methyl-1-aminobenzene; 4-Tolylamine; Naphthol AS-KG; Naphtol AS-KG; Naphtol AS-KGLL; NSC 114040; NSC 15350; UN 1708</p>

2절. 순도, 불순물 등

순도

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 p-톨루이딘의 순도는 > 99 %이다.

일본 NITE CHRIP 사이트에 게재된 평가서 203번인 有害性評価書(2006)에서는 p-톨루이딘의 순도가 99.0 % 이상으로, OECD SIDS(2005)에서는 ≥ 99.5 %(w/w)라고 보고하였다.

불순물

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면 p-톨루이딘의 불순물은 m-톨루이딘이며 농도는 0.3 %로 확인되었다(표 1-2).

일본 有害性評価書(2003)에서는 p-톨루이딘의 불순물이 m-톨루이딘과 o-톨루이딘이라고 보고하였으며, OECD SIDS(2002)에서는 p-톨루이딘의 불순물로 m-톨루이딘과 o-톨루이딘 <0.5 %(w/w)로 보고하였다.

표 1-2. p-톨루이딘의 불순물

물질명	CAS No.	농도 범위	비고
m-Toluidine	108-44-1	0.3 %	유독물질(기준함량: 25 %)
o-Toluidine	95-53-4	<0.5 %	유독물질(기준함량: 0.1 %)

3절. 물리화학적 특성

p-톨루이딘의 물리화학적 특성은 표 1-3과 같다.

표 1-3. p-톨루이딘의 물리화학적 특성

특성	값	비고
외관	흰색의 고체	Bowers, 2002
녹는점/어는점	44 °C	Bowers, 2002
끓는점	200.5°C (1,013 hPa)	Bowers, 2002
상대밀도	0.9619 g/cm ³ (20 °C); 1.046 g/cm ³ (20 °C)	Bowers, 2002; Roempp, 1999
증기압	38.1 Pa(25 °C)	Chao et al., 1983
물 용해도	7,400 mg/L(20 °C)	Merck index, 2001
옥탄올-물 분배계수	24.54	Hansch et al., 1995
점도	-	-
입도분석	D ₅₀ =4040.4 μM(>880 μM, 99.61 %) D ₅₀ =34.8 μM(<880 μM, 0.39 %)	Karbach, 2009
해리상수	5.1	Gonzalez-Pradas et al., 1999
인화성	인화성 물질 아님	Keldenich and Colianni, 2009
폭발성	-	분자 내 폭발성과 관련 있는 화학그룹이 없는 물질
산화성	-	분자 내 산화성과 관련 있는 화학그룹을 포함하고 있지 않으므로 가연성 물질과 발열반응을 할 수 없음

4절. 분류

「화학물질의 분류 및 표시 등에 관한 규정」(국립환경과학원고시 제2023-65호, 시행 2023. 11. 17)에 따른 p-톨루이딘 분류 기준은 표 1-4와 같다.

표 1-4. p-톨루이딘의 분류 기준

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

2장. 노출평가를 위한 일반 정보

1절. 제조(생산)

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, p-톨루이딘은 국내에서 제조되지 않고 전량 수입되며, 연간 수입량은 5,099톤이다(표 2-1).

일본 NITE CHRIP에 개재된 有害性評価書(2005a)평가서 내에 언급된 經濟産業省(2005)에서는 2004년도 제조·수입량이 1,617톤이라고 보고하였다. 또한 製品評価技術基盤機構(2004)가 별도 조사한 바에 따르면, p-톨루이딘의 2002년 일본 내 공급량은 약 700톤이었다. 1998년 이후, 공급량은 매년 감소해, 5년 사이에 절반으로 감소한 것으로 확인되었다.

OECD SIDS(2005)에서 언급된 Bowers(2002)에 따르면 톨루이딘 제조는 혼합산(질산/황산)에 의한 톨루엔의 모노니트로화(mononitration)로 시작하며, 니트로톨루엔의 이성질체(대부분 o-및 p-니트로톨루엔)를 생성하고 m-니트로톨루엔을 추가 생성하는 것으로 확인되었다. 일반적으로 니트로톨루엔 이성질체는 니트로 그룹이 환원되기 전에 증류 과정에서 분리된다. 또한 p-톨루이딘의 제조를 위한 가장 중요한 방법은 다음 반응식과 같이 수소와 p-니트로톨루엔의 증기 상 촉매 환원법(catalytic vapor-phase reduction)이다.

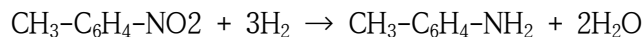


표 2-1. p-톨루이딘의 제조·수입 현황

(단위 : 톤/년)

물질명	제조	수입	합계	비고
p-톨루이딘	0	5,099	5,099	업체등록자료

2절. 사용(용도)

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료에 따르면, p-톨루이딘은 국내에서 산업적 용도로만 사용되며, 소비자 용도로는 사용되지 않는다. p-톨루이딘은 제조과정 중 반응기에 원료로 투입된 후, 반응공정에서 전량 소멸되어 후속공정 및 최종 제품에는 잔류하지 않는다(그림 2-1).

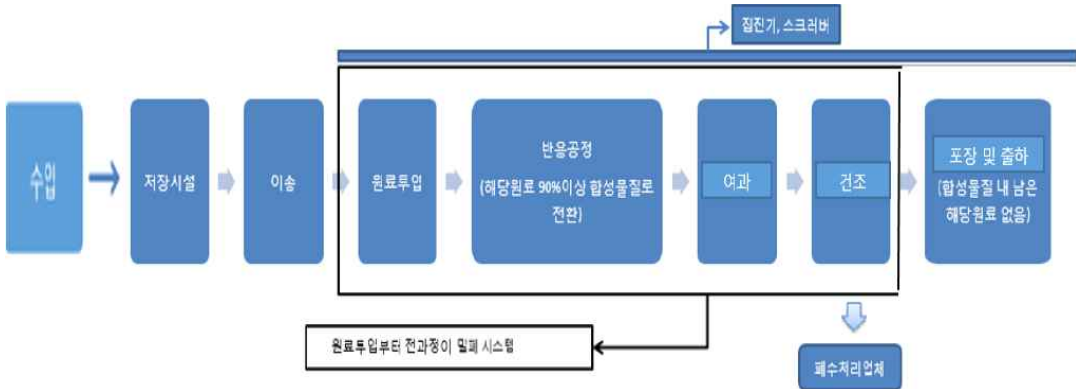


그림 2-1. p-톨루이딘 사용 공정

일본 NITE CHRIP에 개재된 有害性評価書(2006)에 언급된 製品評価技術基盤機構(2006)에 따르면 p-톨루이딘은 안료 및 농약의 합성원료 중간체로 사용된다.

OECD SIDS(2005)에 따르면 p-톨루이딘은 유럽에서 색소, 염료 등을 제조할 때 중간체 용도로써 사용된다. 살충제, 살균제, 의약품 등의 중간체 용도로도 사용되지만, p-톨루이딘과 그 염, 할로젠화, 설펜화 유도체는 화장품에 사용할 수 없는 것으로 확인되었다.

OECD SIDS(2005)에 언급된 Bowers(2002)와 Srour(2002)에 따르면 p-톨루이딘은 화학 공정의 중간체로만 사용되며, 아래 3가지 생산 공정에서 소량 사용된다.

- 1) 안료 생산의 중간체로써 m-니트로-p-톨루이딘(m-Nitro-p-toluidine), 아세토아세테이트-p-톨루이딘(acetoacetate-p-toluidine), 디-p-톨루이디노테레프탈산 (di-p-toluidinoterephthalic acid)

2) 염료 생산의 중간체인 디하이드로-p-톨루이딘(Dehydro-p-toluidine)

3) 살충제 및 의약품 중간체, 기타 중간체

OECD SIDS(2005)에 언급된 Srour(2002)에 따르면 서유럽에서는 p-톨루이딘의 총수요(5,700톤/년)는 전적으로 화학 합성의 중간체로 사용되는 것으로 확인되었다.

3절. 배출 및 폐기

현재 p-톨루이딘은 해당 물질을 취급하는 산업체에서 화학물질 배출·이동량 정보(Pollutant Release and Transfer Register; 이하 PRTR)를 의무적으로 제출해야 할 대상 물질이 아니므로 매체별 배출량 및 이동량에 대한 관련 정보가 없다. 하지만 화학물질 등록을 위해 사업체로부터 제출된 자료를 참고하면, 사용 과정에서 발생하는 모든 폐수 및 폐기물은 대행업체에 전량 위탁하여 처리 및 폐기되는 것으로 조사되었다.

일본 NITE CHRIP에 개재된 有害性評價書(2005a)에 언급된 經濟産業省, 環境省(2005)에 따르면 2003년도 화학물질 배출·이동량 정보(PRTR)에서 p-톨루이딘의 배출량은 대기 91 kg/년, 공공용수역 431 kg/년이고, 토양에서 배출은 없는 것으로 확인되었다.

4절. 관리법규

1. 국내 규제현황

p-톨루이딘은 국내에서 화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률, 화학물질관리법, 폐기물관리법 등에서 규제되는 것으로 확인되었다. 화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률에서는 유독물질[97-1-300]로 관리되며, 화학물질관리법에서는 유해화학물질에 해당되어 취급기준을 준수하도록 관리되고 있다. 폐기물관리법에서는 폐유독물질에 해당되어 지정폐기물관리기준을 준수하도록 관리되고 있으며 그 외 법규 규제현황은 표 2-3과 같다.

표 2-2. p-톨루이딘의 국내 규제현황

부처	법률	구분	주요내용
환경부	화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률	유독물질 [97-1-300]	<ul style="list-style-type: none"> 유독물질의 지정고시 톨루이딘[Toluidine]과 그 염류 및 그 중 하나를 25% 이상 함유한 혼합물. 다만, o-톨루이딘(o-Toluidine)의 경우 이를 0.1 % 이상 함유한 혼합물
	화학물질관리법	유해화학물질	<ul style="list-style-type: none"> 화학물질관리법 시행규칙 유해화학물질 취급기준 준수
	폐기물관리법	지정폐기물	<ul style="list-style-type: none"> 폐기물관리법 시행령 폐유독물질(「화학물질관리법」 제2조제2호의 유독물질을 폐기하는 경우로 한정)에 해당됨 지정폐기물 관리기준 준수
고용노동부	산업안전보건법	노출기준설정물질	<ul style="list-style-type: none"> 화학물질 및 물리적 인자의 노출기준 작업장 내 노출기준 준수 - 시간가중평균노출기준(TWA): 2 ppm (발암성 2, Skin)
식약처	화장품법	사용금지물질	<ul style="list-style-type: none"> 화장품 안전기준 등에 관한 규정 사용할 수 없는 원료

2. 국외 규제현황

p-톨루이딘은 미국 정부 산업위생전문가 협회(ACGIH)와 캘리포니아 산업안전보건청(CAL/OSHA)에서 규제현황을 확인할 수 있다. 미국 정부 산업위생전문가 협회(ACGIH)와 캘리포니아 산업안전보건청(CAL/OSHA)에 따르면 작업환경노출기준은 시간가중평균노출기준(Time weighted average, TWA) 2 ppm으로 동일하였다.

유럽의 작업환경노출기준은 대부분 TWA 1~2 ppm으로 유사하였으며, 캐나다의 작업환경노출기준은 TWA 2 ppm으로 확인되었다. 일본의 경우, p-톨루이딘의 규제현황은 확인되지 않았다(표 2-4).

표 2-3. p-톨루이딘의 국외 규제현황

구분	주요 내용
미국	<ul style="list-style-type: none"> • 종합환경대응배상책임법(CERCLA) 보고수량 RQ CFR 302.4. 100 lb(45.4 kg)/년 이상 • 작업환경노출기준 미국 정부 산업위생전문가 협회(ACGIH): TWA 2 ppm 캘리포니아 산업안전보건청(CAL/OSHA): TWA 2 ppm(=9 mg/m³)
유럽	<ul style="list-style-type: none"> • 규제관리조치분석(Regulatory Management Option Analysis, RMOA) • 작업환경노출기준 호주-TWA: 2 ppm (=8.8 mg/m³) 오스트리아-TWA: 0.2 ppm(1=mg/m³) 벨기에-TWA: 1 ppm (=4.46 mg/m³), (Skin) 덴마크-TWA: 2 ppm (=4.46 mg/m³), (Skin, Carcinogenic) 아일랜드-TWA: 1 ppm (=4.46 mg/m³), (Skin) 루마니아-TWA: 1 ppm (=4.46 mg/m³) 스페인-TWA: 2 ppm (=8.9 mg/m³) 스웨덴-TWA: 1 ppm (=4.46 mg/m³), (Skin) 스위스-TWA: 1 ppm (=4.5 mg/m³) European Union-TWA: 1 ppm (=4.46 mg/m³), (Skin) 독일-TWA: 1 ppm (=4.46 mg/m³) (Skin) 뉴질랜드-TWA: 2 ppm (=8.8 mg/m³) 폴란드-TWA: 8 mg/m³ • EU 작업장 노출기준(Occupational Exposure Limit; OEL) Long-term Exposure Limit (LTEL): 4.46 mg/mg³(=1.0 ppm) Short-term Exposure Limit (STEL): 8.92 mg/mg³(=2.0 ppm)

구분	주요 내용
캐나다	<ul style="list-style-type: none"> • 작업환경노출기준 Ontario-TWA: 2 ppm Quebec-TWA: 2 ppm (=8.8 mg/m³) (Skin)
일본	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음

· TWA(Time Weight Average): 시간 가중 평균노출기준

3장. 인체위해성평가

1절. 유해성 확인

1. 독성동태, 대사 및 분포

가. 흡수

현재까지 인체에 및 동물 대한 p-톨루이딘의 흡수 자료는 확인되지 않았다.

나. 분포

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 분포 자료는 확인되지 않았다.

동물

OECD SIDS(2005)에 언급된 Brock(1990)에서는 수컷 랫드 4마리를 대상으로 옥수수기름과 메탄올을 8:2 비율로 혼합한 용액을 부형제로 하여 p-톨루이딘을 500 mg/kg 농도로 위관 투여하였다. 투여 후 30분, 2, 6, 12, 24, 36, 48, 72시간에 걸쳐 경정맥 캐놀라(Cannula) 를 이용하여 4마리의 랫드로부터 혈액 샘플 1 mL를 채취하였으며, 클로로포름(Chloroform) 마취를 한 후 72시간 만에 사망하였다. 선택된 장기와 조직을 제거하고, 조직 연소(Packard Model 306 Tissue Oxidizer)와 섬광 계수를 사용하여 대표샘플(0.5 g 이하)의 방사능에 대해 분석하였다. 분석결과 정점 혈중 농도는 각각 24시간과 12시간에 ortho- 및 para-이성질체에 대해 관찰되었으며, o-톨루이딘의 ACU는 p-톨루이딘보다 약 1.8배 더 큰 것으로 확인되었다(그림 3-1). 또한, 대부분의 방사능은 소변에서 제거되었으며, 두 이성질체의 혈장 제거 반감기는 12~15시간으로 확인되었다. 랫드 사망 시점에서 p-톨루이딘보다 o-톨루이딘의 혈액 방사능 농도가 약 2배 정도 더 높았다. 또한 조직 및 장기에서 확인되는 o-톨루이딘과 p-톨루이딘의 농도는 표 3-1과 같다.

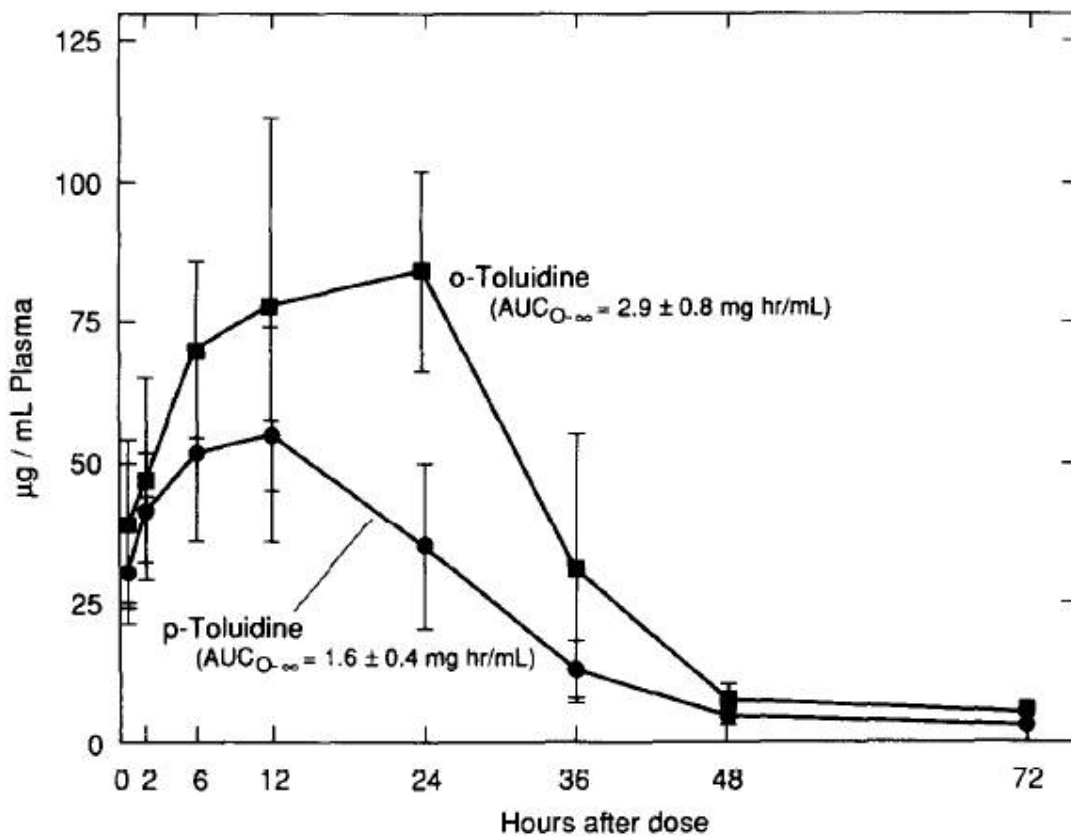


그림 3-1. o-톨루이딘 및 p-톨루이딘 방사능 혈장 농도(Brock, 1990)

표 3-1. o-톨루이딘 및 p-톨루이딘의 단일 경구 투여 후 조직 및 장기 농도(Brock, 1990)

조직 또는 기관	농도 ($\mu\text{g Eq./g tissue}$)	
	o-톨루이딘	p-톨루이딘
Whole blood	22.6 \pm 6.8	10.3 \pm 1.8
Heart	4.8 \pm 1.4	2.9 \pm 1.0
Lungs	6.8 \pm 2.1	5.1 \pm 1.2
Liver	16.3 \pm 3.2	18.8 \pm 1.5
Spleen	19.2 \pm 10.8	8.9 \pm 2.6
Kidneys	17.2 \pm 2.5	15.5 \pm 2.1
Brain	1.6 \pm 0.6	0.9 \pm 0.2
Testes	1.0 \pm 0.3	0.9 \pm 0.1
Bone marrow (femoral)	2.2 \pm 1.1	1.4 \pm 0.4
Bladder	3.7 \pm 1.0	7.7 \pm 3.4
G.O.tract	2.7 \pm 0.8	4.3 \pm 0.2
Subcutaneous abdominal fat	6.9 \pm 5.4	26.4 \pm 14.7
Abdominal skin	4.4 \pm 0.7	18.2 \pm 13.2
Muscle (thigh)	1.5 \pm 0.3	1.1 \pm 0.1

다. 대사

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 대사 자료는 확인되지 않았다.

동물

OECD SIDS(2005)에 언급된 Cheever et al.(1980)에서는 수컷 랫드(380~440 g) 4마리를 대상으로 p-톨루이딘 500 mg/kg 용량을 투여한 뒤 24시간 후의 소변을 수집하였다. 가수분해 후 소변 추출물을 GLC(Gas-Liquid Chromatography) 혹은 TIC(Total Ion Chromatography) 분석을 진행한 결과, 정량화되지 않은 대사산물인 2-아미노-5-메틸페놀이 확인되었다(그림 3-2). 또한, 해당 연구를 통해 랫드에서의 p-톨루이딘의 대사는 주로 링하이드록실화를 통해 진행되고 후속 접합이 이루어짐을 확인할 수 있었다. p-톨루이딘을 다른 시험종에 투여했을 때의 대사산물은 표 3-2에서 확인할 수 있다.

일본 NITE CHRIP에 개재된 有害性評価書(2006)에 언급된 Hook et al.(1967)에서는 성체 알비노(Albino) 랫드를 대상으로 p-톨루이딘 0.5 g 용량을 투여한 뒤 0 °C에서 0.25 % 수크로스를 첨가하고 1000 g에서 10분 동안 원심분리하였으며, 상등액은 150 mL에서 pH 7.4 조건에서 효소로 사용하였다. 600 분광광도계를 통해 40분 후에 색상을 측정하여, p-톨루이딘의 대사를 확인할 수 있었다.

일본 NITE CHRIP에 개재된 有害性評価書(2006)에 언급된 Hook et al.(1967)에서는 수컷 마우스 간을 대상으로 p-톨루이딘 0.25 g 용량을 투여한 뒤 0 °C에서 0.25 % 수크로스를 첨가하고 1000 g에서 10분 동안 원심분리하였으며, 상등액은 150 mL에서 pH 7.4 조건에서 효소로 사용하였다. 600 분광광도계를 통해 40분 후에 색상을 측정하여, p-톨루이딘의 대사를 확인할 수 있었다.

일본 NITE CHRIP에 개재된 有害性評価書(2006)에 언급된 Daly(1968)에서는 토끼의 간을 대상으로 마이크로솜분획을 이용하여 p-톨루이딘의 대사를 확인하였다. 상기의 시험조건에서 수행한 결과, 4-aminobenzyl alcohol 및

4-aminobenzaldehyde가 검출되었다. p-톨루이딘의 대사경로는 그림 3-3에서 확인할 수 있다.

표 3-2. p-톨루이딘의 대사

대사체	시험종	비고
para-Toluidine-N-β-DGlucuronide	Rabbit	Mayuzumi et al., 1960(cited in OECD SIDS, 2005)
para-Nitrosotoluene	Dog	Kiese, 1963
para-Aminobenzoic acid	Rat, mouse	Hook and Smith., 1967
para-Aminobenzaldehyde	Rabbit	Daly et al., 1968
2-Amino-5-methylphenol	Rat	Cheever et al., 1980

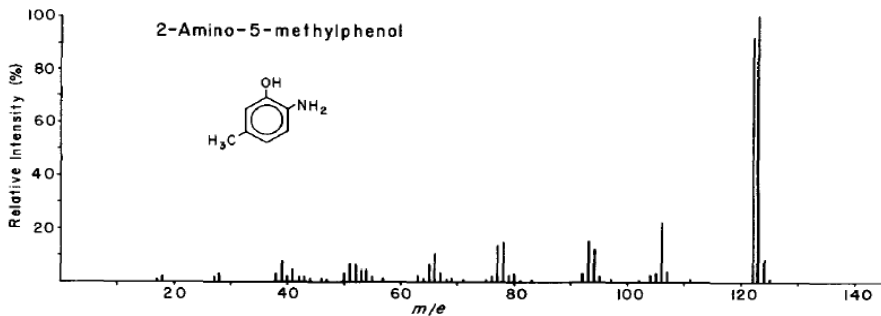
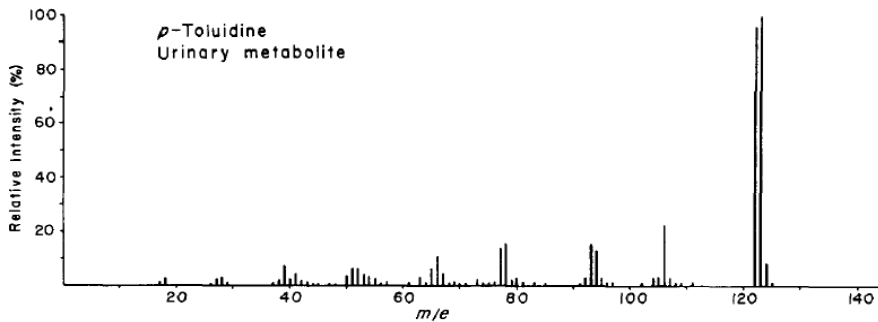


그림 3-2. p-톨루이딘 500 mg/kg 투여 후 랫드 소변에서 분리된 2-아미노-5-메틸페놀과 대사물의 질량 스펙트럼 비교(Cheever et al., 1980)

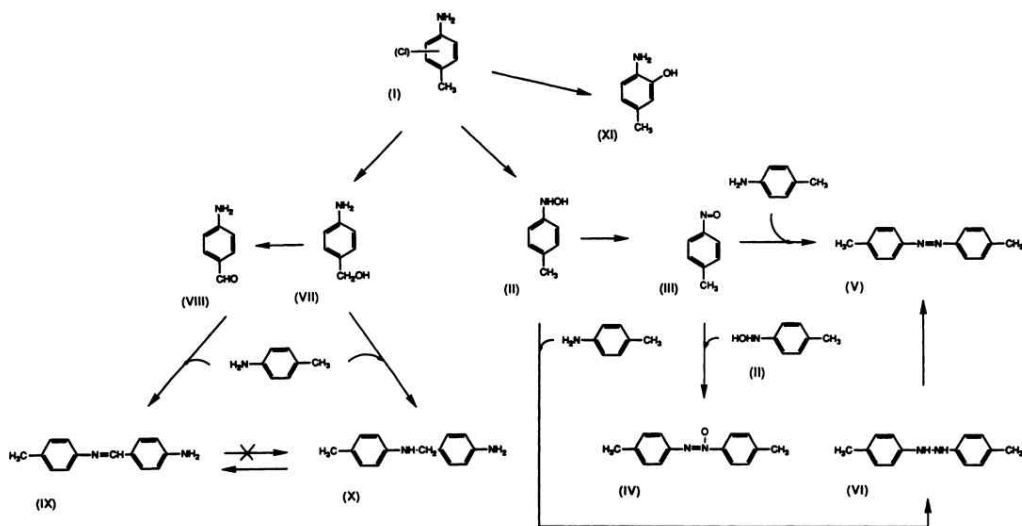


그림 3-3. p-톨루이딘 대사경로(Tyrakowska et al., 1993)

OECD SIDS(2005)에 언급된 Kiese (1963)에서는 수컷 개(최소 50주령, 약 1년) 4마리를 대상으로 톨루이딘 111.1 mg/kg(=0.77 mmol)을 정맥 주사로 투여하였다. 투여 후 톨루이딘 이성질체의 혈중 농도는 거의 같은 비율로 감소하였으며, 투여 7시간 후 혈액에서 12 $\mu\text{g/mL}$ 의 p-톨루이딘이 발견되었다(그림 3-4). 또한, p-톨루이딘 투여 후 5일차에 채취한 혈액의 첫 번째 샘플에서 p-니트로소톨루엔 1.3 $\mu\text{g/mL}$ 을 확인하였다(그림 3-5). 수컷 개를 대상으로 p-톨루이딘을 투여한 후 혈액에서 사염화탄소 추출물의 소멸을 확인하였다. p-톨루이딘을 투여한 후 혈액의 니트로소톨루엔은 m-니트로소톨루엔보다 훨씬 느린 속도로 헤모글로빈을 생성하였다. 톨루이딘 투여 후 1시간 동안의 p-니트로소톨루엔의 농도는 m-니트로소톨루엔 농도의 약 1/3이었지만, 초기 헤모글로빈 생성 속도는 m-니트로소톨루엔을 함유한 혈액의 1/7에 불과하였다.

OECD SIDS(2005)에 언급된 Cheever et al.(1980)에서는 수컷 랫드(380-440 g) 4마리를 대상으로 p-톨루이딘 500 mg/kg 용량을 투여한 뒤 24시간 후의 소변을 수집하였다. p-톨루이딘을 투여한 랫드의 소변에서 추출물의 초기

크로마토그래피 분리는 대조 소변 샘플에서 발견되지 않는 단일 성분을 보여주었으며, GLC 분석결과, p-톨루이딘의 2.5 %는 변하지 않은 것으로 확인하였다.

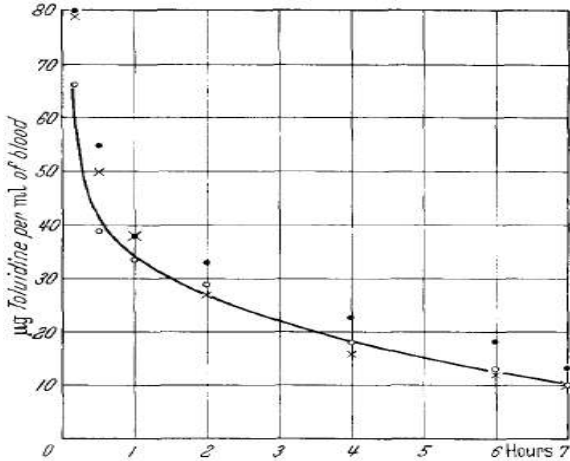


그림 3-4. 개 혈액에서의 톨루이딘 농도
 (○: o-톨루이딘, ●: p-톨루이딘, X: m-톨루이딘)

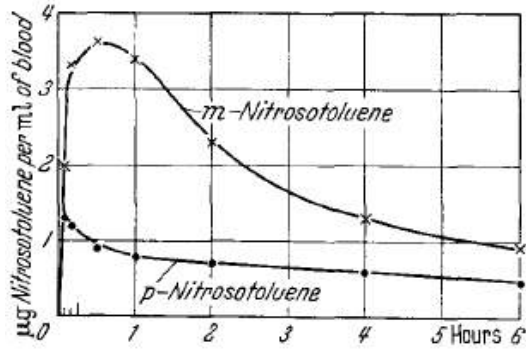


그림 3-5. 개 혈액에서의 니트로소톨루엔 농도

라. 배출

현재까지 인체 및 동물에 대한 p-톨루이딘의 배출 자료는 확인되지 않았다.

2. 급성독성

가. 경구

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 급성 경구독성 자료는 확인되지 않았다.

동물

p-톨루이딘의 급성독성은 랫드로 위관 투여하여, 14일간 관찰한 연구가 다수를 차지하였으며, 반수치사량(Lethal Dose, LD₅₀)은 620~1,285 mg/kg으로 나타났다(표 3-3).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Bayer and Löser(1978)에서는 p-톨루이딘의 급성 경구 독성을 확인하기 위해 수컷 랫드 10마리를 대상으로 100, 500, 600, 650, 700, 900 mg/kg의 p-톨루이딘을 위관 투여하여 14일간 관찰하였다. 그 결과 랫드에서 반사작용 저하, 소변 및 배설 증가, 쇠약, 안구 충혈, 마취, 청색증 등의 징후를 발견할 수 있었으며, 급성독성 LD₅₀ 값은 620 mg/kg으로 확인되었다. 100 mg/kg를 투여하였을 때 사망한 개체는 발생하지 않았다. 500 mg/kg를 투여하고 2~3일 차에 랫드 2마리가 사망하였으며, 600 mg/kg를 투여하고 3시간~5일에 걸쳐 랫드 4마리가 사망하였다. 650 mg/kg를 투여하고 2~3시간 차에 랫드 4마리가 사망하였으며, 700 mg/kg를 투여하고 2~3일 차에 9마리가 사망하였다. 900 mg/kg를 투여하고 3시간-3일에 걸쳐 10마리 모두 사망한 것으로 확인되었다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Industrial Bio-Test Laboratory Inc.(1973)에 따르면 p-톨루이딘의 급성 경구 독성을 확인하기 위해 수컷 랫드 5마리를 대상으로 316, 464, 681, 1,000 mg/kg의 p-톨루이딘을 위관 투여하여 14일간 관찰하였다. 그 결과 랫드에서 활동저하, 청색증, 식욕부진 등의 징후를 발견할 수 있었으며, 급성독성 LD₅₀ 값은 656 mg/kg으로 확인되었다. 투여량에 따른 증상, 사망 개체 수는 다음과 같다. 316 mg/kg를 투여하고 0~4시간 이내에 독성징후의 증상이 발견되었으며, 사망 개체는 발견되지 않았다. 464, 681, 1,000 mg/kg를 투여하고 0~4시간 이내 독성징후의 증상이 발견되었으며,

5마리 모두 사망하였다.

OECD SIDS(2005)에 언급된 Lindstrom et al.(1969)에서는 p-톨루이딘의 급성 경구 독성을 확인하기 위해 체중 250 g인 수컷 랫드 10마리를 대상으로 위관에 수용액을 투여(water solutions by stomach tubes)하였다. 그 결과, 높은 사망률, 성장 억제, 간 및 신장 무게 증가, 간 종양을 발견하였다. 또한, 관찰기간인 14일이 끝나기 전 랫드의 사망을 확인하였으며, 급성독성 LD₅₀은 1,285 mg/kg으로 확인되었다.

표 3-3. p-톨루이딘에 대한 급성 경구독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 수컷 동물수: 10마리/군 노출경로: 위관투여 관찰기간: 14일 노출농도: 100, 500, 600, 650, 700, 900 mg/kg 시험방법: - GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 반사작용 저하, 소변 및 배설 증가, 쇠약, 안구 충혈, 마취, 청색증 	LD ₅₀ = 620 mg/kg	Bayer and Löser, 1978 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 수컷 동물수: 5마리/군 노출경로: 위관투여 관찰기간: 14일 노출농도: 316, 464, 681, 1000 mg/kg 시험방법: - GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 활동저하, 청색증, 식욕부진 관찰 	LD ₅₀ = 656 mg/kg	Industrial Bio-Test Laboratory Inc., 1973(cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 수컷 동물수: 10마리/군 노출경로: 위관투여 관찰기간: 14일 노출농도: - 시험방법: - GLP 여부: N 	<ul style="list-style-type: none"> 높은 사망률, 성장 억제, 간 및 신장 무게 증가, 간 종양 발견 	LD ₅₀ = 1,285 mg/kg	Lindstrom et al., 1969 (cited in OECD SIDS, 2005)

나. 경피

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 급성 경피 독성 자료는 확인되지 않았다.

동물

OECD SIDS(2005)에서는 p-톨루이딘의 급성 경피 독성을 확인하기 위해 토끼 5마리를 대상으로 464, 691, 1,000, 1,470 mg/kg의 p-톨루이딘을 투여 후 14일간 관찰하였다. 그 결과 중독징후로 활동저하, 근육약화, 경련 등의 증상이 관찰되었으며, 피부에서는 중간-심각한 정도의 홍반, 가벼운 부종, 국소적인 화학적 화상, 피하 출혈이 발견되었다. 464 mg/kg를 투여하고 증상은 관찰되지 않았지만, 4일차에 토끼 1마리가 사망하였다. 691 mg/kg를 투여하고 4~12시간만에 증상이 관찰되었으며, 4일 차에 토끼 1마리가 사망하였다. 1,000 mg/kg를 투여하고 0~4시간 후에 증상이 관찰되었으며, 12~24시간에 걸쳐 토끼 3마리가 사망하였다. 1,470 mg/kg를 투여하고 0~4시간 후에 증상이 관찰되었으며, 12~24시간 및 4일차에 걸쳐 토끼 5마리 모두 사망하였다. 사망개체를 대상으로 부검하여 육안으로 확인한 결과, 과립형 간이 발견되었다. 급성독성 LD₅₀은 890 mg/kg로 확인되었다(표 3-4).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Senczuk and Rucinska(1984)에서는 p-톨루이딘의 급성 경피 독성을 확인하기 위해 암컷 랫드를 대상으로 0.5, 0.75, 1, 1.25 % p-톨루이딘 수용액을 피부에 도포하여 2~6시간동안 노출시킨 후 Evelyn-Malloy에 따라 메트헤모글로빈을 측정하였다. 피부에 단일용량의 p-톨루이딘 수용액을 도포한 후 메트헤모글로빈이 발생한 것을 확인할 수 있었으며, 약 20 %까지 수치가 올라갔으나 48시간 이내에 정상 수치로 돌아왔다. 여러 용량의 p-톨루이딘 수용액을 피부에 도포하였을 때 메트헤모글로빈혈증을 40 %까지 증가시켰으며, 노출 기간에 따라 메트헤모글로빈 수치도 증가한 것이 확인되었다(표 3-4).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Bayer et al.(1981)에서는 p-톨루이딘의 급성 경피 독성을 확인하기 위해 암컷 Sprague-Dawley 랫드(6주령)를 대상으로

p-톨루이딘을 피하주사로 단일투여한 후 3주 동안 관찰하였다. 투여결과 증상은 확인되지 않았지만, 급성독성 LD₅₀은 1,012 mg/kg로 확인되었다(표 3-4).

표 3-4. p-톨루이딘에 대한 급성 경피독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 토끼 성별: - 동물수: 5마리/군 노출경로: 경피 관찰기간: 14일 노출농도: 464, 691, 1000, 1470 mg/kg 시험방법: - GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 중독 징후: 저활동, 근육약화, 경련 피부자극: 중간-심각한 정도 흥반, 가벼운 부종, 국소적인 화학적 화상, 피하출혈 육안병리학: 생존: - 사망: 과립형 간 	LD ₅₀ = 890 mg/kg	Industrial Bio-Test Laboratory Inc., 1973 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 암컷 동물수: - 노출경로: 경피 노출기간: 2~6시간 노출농도: 0.5, 0.75, 1, 1.25% p-톨루이딘 수용액 시험방법: - GLP 여부: N 	<ul style="list-style-type: none"> methemoglobinemia 치수가 40%까지 증가, Methemoglobin 수준도 노출기간에 따라 증가 	-	Senczuk and Rucinska, 1984 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 암컷 동물수: - 노출경로: 피하 관찰기간: 3주 노출농도: - 시험방법: - GLP 여부: no data 	-	LD ₅₀ = 1,012 mg/kg	Bayer AG et al., 1981 (cited in OECD SIDS, 2005)

다. 흡입

인체

OECD SIDS(2005)에 언급된 Smyth(1931)에서는 톨루이딘(이성질체는 특정화되지 않음)은 메트헤모글로빈 형성으로 인해 아닐린의 독성과 같은 증상을 일으키며, 청색증은 적게 발생되지만 통증 배뇨와 혈색소뇨증이 더 많이 발생한 것으로 확인되었다.

OECD SIDS(2005)에 언급된 Goldblatt(1955)에서는 톨루이딘의 대사산물이 헤모글로빈에 미치는 영향으로 인해 대기 중 440 ppm (농도의) 톨루이딘에 60분 이상 노출되면 근로자에게 심각한 독성 증상이 발현되었다. 근로자의 경우 10 ppm(=44 mg/m³)을 흡입하였을 때 질병 증상이 나타났고, 5 ppm(=22 mg/m³) 이상 흡입하였을 때는 불편감을 느끼는 것으로 확인되었다.

동물

OECD SIDS(2004)에서 인용한 DuPont Chem(1981)에서는 p-톨루이딘의 이성질체인 o-톨루이딘의 경우 랫드를 대상으로 흡입독성 평가를 진행하였다. 수컷 랫드 10마리를 4시간동안 492, 606, 722, 799, 848, 931, 1000 ppm (2184, 2691, 3206, 3548, 3765, 4134, 4440 mg/m³)에 노출시켰다. 492, 606 ppm에서는 사망한 동물이 없으며, 722 ppm에서 1마리, 799 ppm에서 2마리, 848 ppm에서 6마리, 931 ppm에서 5마리, 1000 ppm에서 모든 동물이 사망하였다. o-톨루이딘에 노출된 랫드에게서는 청색증, 호흡곤란, 무기력, 적갈색 비강 분비물, 얼룩진 회음부가 관찰되었으며, 반수치사농도(Lethal Concentration, LC₅₀)는 862 ppm(=3,827mg/m³)으로 판단되었다(표 3-5). 급성흡입독성의 분류는 구조적으로 유사성을 보이며, 물리적 성질이 비슷한 o-톨루이딘의 LC₅₀ 862 ppm을 근거로 하였다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Industrial Bio-Test Laboratory Inc.(1973)에서는 p-톨루이딘의 급성 흡입 독성을 확인하기 위해 수컷 랫드 6마리를 대상으로 p-톨루이딘 0.64 mg/L를 실온에서 증기로 1시간 동안 흡입시켰다. 흡입 후 14일의 관찰기간을 가졌으며, 노출 중 사망 개체는 확인되지 않았으나 중독 징후는 0-4시간 내 시작되었다. 중독 증상으로는 활동저하, 비염, 눈물과잉

등의 징후가 발견되었으며, 하루 만에 증상은 멈추었다. 급성독성 LC_{50} 값은 0.64 mg/L 초과로 확인되었다(표 3-5).

일본 有害性評価書(2006)에 언급된 Phillips Petroleum(1992)에서는 p-톨루이딘의 급성 흡입 독성을 확인하기 위해 수컷 랫드를 대상으로 p-톨루이딘을 173 ppm 농도로 1시간 동안 흡입시켰다. 흡입결과 랫드에서 비염 및 눈물과잉 등의 징후가 발견되었으며, 급성독성 LC_{50} 는 ND(데이터 없음)로 확인되었다(표 3-5).

표 3-5. p-톨루이딘에 대한 급성 흡입독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 수컷 동물수: 10마리/군 노출경로: 흡입 노출기간: 4시간 노출농도: (o-톨루이딘)492, 606, 722, 799, 848, 931, 1000 ppm (2184, 2691, 3206, 3548, 3765, 4134, 4440mg/m³) 시험방법: - GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 청색증, 호흡곤란, 무기력, 적갈색 비강 분비물, 얼룩진 회음부 	$LC_{50} = 862$ ppm(3,827 mg/mg ³)	DuPont Chem, 1981(cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 수컷 동물수: 6마리/군 노출경로: 흡입 노출기간: 1시간 노출농도: 0.64 mg/L 시험방법: 188-260g의 수컷 랫드를 실온에서 증기 투여 하였으며 분당 10리터의 양으로 1시간 노출시키고 14일 동안 관찰 GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 활동저하, 비염, 눈물 	$LC_{50} > 0.64$ mg/L	Industrial Bio-Test Laboratory Inc., 1973 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: - 동물수: - 노출경로: - 노출기간: 1시간 노출농도: 173 ppm 시험방법: - GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 비염 및 눈물과잉 	$LC_{50} = ND$ (ND: 데이터 없음)	Phillips Petroleum, 1992 (cited in NITE CHRIP, 2009)

3. 자극성/부식성

가. 피부 자극성/부식성

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 피부 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았다.

동물

Hofmann and Weigand(1986)에서는 p-톨루이딘의 피부 자극성/부식성을 확인하기 위해 토끼(3-4주령) 3마리를 대상으로 OECD TG 404에 따라 p-톨루이딘 500 mg을 면도한 등 부위에 반폐쇄 도포한 후 4시간동안 노출시켰다. 노출 후 p-톨루이딘을 미지근한 수돗물로 세척하였다. 붕대 제거 72시간 후, 모든 기간동안 피부에는 어떠한 자극 효과도 나타나지 않았다(표 3-6).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Bayer and Thyssen(1979)에서는 p-톨루이딘의 피부 자극성/부식성을 확인하기 위해 토끼 2마리를 대상으로 물에 적신 귀 안쪽 표면을 석고로 고정한 후 p-톨루이딘 500 mg를 폐색 도포하여 24시간 동안 노출시켰다. 노출 후 p-톨루이딘을 비누와 식물성 오일로 세척하였다. 7일간 관찰한 결과, 피부에는 어떠한 자극 효과도 나타나지 않았다(표 3-6).

OECD SIDS(2005)에서 언급된 First Mississippi Corporation(1997)에 따르면 p-톨루이딘의 피부 자극성/부식성을 확인하기 위해 EPA OTS 798.4470에 따라 시험을 진행하였다. 수컷 토끼 2마리, 암컷 토끼 4마리를 대상으로 p-톨루이딘 500 mg를 면도한 등에 폐색 도포한 후 4시간 동안 노출시킨 다음 물로 세척하였다. 72시간 동안 관찰한 결과, 매우 경미한 홍반과 부종 등의 징후가 발견되었으나, 이를 제외한 경우에는 피부에 자극적이지 않은 것으로 확인되었다. 일차 자극점수는 0.15로 확인되었다(표 3-6).

표 3-6. p-톨루이딘에 대한 피부 자극성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 토끼 성별: - 동물수: 3마리/군 노출경로: 경피(반폐색) 노출기간: 4시간 노출농도: 500 mg 시험방법: OECD TG 404 GLP 여부: Y 	• -	• 자극성 아님	Hofmann and Weigand, 1986
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 토끼 성별: - 동물수: 2마리/군 노출경로: 경피(폐색) 노출기간: 24시간 노출농도: 500 mg 시험방법: - GLP 여부: no data 	• -	• 자극성 아님	Bayer and Thyssen, 1979 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 토끼 성별: 암·수컷 동물수: 수컷 2마리, 암컷 4마리 노출경로: 경피(폐색) 노출기간: 4시간 노출농도: 500 mg 시험방법: EPA OTS 798.4470 GLP 여부: no data 	• 매우 경미한 홍반과 부종 등 관찰	• 일차 자극 점수 = 0.15	First Mississippi Corporation, 1997 (cited in OECD SIDS, 2005)

나. 눈 자극성/부식성

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 눈 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았다.

동물

Hofmann and Hollander(1986)에서는 p-톨루이딘의 눈 자극성/부식성을 확인하기 위해 토끼 3마리를 대상으로 OECD TG 405 및 EU Method B.5에 따라 p-톨루이딘 100 mg을 24시간 동안 토끼의 결막낭에 노출하였으며, 노출 후 1, 24, 48, 72시간, 7, 14일까지 각막혼탁, 홍채 반응, 결막충혈, 결막부종을 관찰하였다. 노출 후 24시간일 때 분비물이 관찰되었으며, 48~72시간 사이에 토끼 2마리에서 결막 충혈과 부종을 관찰하였다. 노출 후 72시간 동안 일부 혈관계 및 홍채가 충혈되었다(표 3-7).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Bayer and Thyssen(1979)에서는 p-톨루이딘의 눈 자극성/부식성을 확인하기 위해 토끼 2마리를 대상으로 p-톨루이딘 50 mg을 노출하였으며, 노출 후 7일 동안 증상을 관찰하였다. 노출 후 24시간 동안 두 토끼 모두에게서 결막 충혈이 관찰되었으며, 토끼 한 마리에서 눈 부종이 관찰되었으나 24시간 이내 회복되었다. p-톨루이딘을 노출한 직후 눈물이 관찰되었으나 관찰기간 종료 후 24시간 이내에 회복되었으며 자극 징후는 없는 것으로 확인되었다(표 3-7).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Chem First Inc(1997)에서는 p-톨루이딘의 눈 자극성/부식성을 확인하기 위해 EPA OTS 798.4500에 따라 암컷 토끼 6마리를 대상으로 p-톨루이딘 원액 0.1 g을 오른쪽 결막낭에 투여 후 24시간 동안 노출시켰다. 48시간, 72시간 판독 시, 4~5마리에서 각막 혼탁의 징후가 발견되었고, 48시간, 72시간, 7일간의 판독 시, 1~3마리에서 홍채 자극 징후가 발견되었다. 또한 노출 1시간, 24시간 후에는 모든 토끼에서 홍반과 화학 종양, 분비물 등의 징후가 발견되었고 7일 후 판독 시 2마리에서 결막 홍반, 1마리에서는 결막부종을 관찰하였다. 노출 14일 후 모든 토끼에서 발견된 안구 자극의 징후는 완전히 회복한 것으로 확인되었다(표 3-7).

표 3-7. p-톨루이딘에 대한 눈 자극성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 토끼 성별: - 동물수: 3마리/군 노출경로: 결막낭 노출기간: 24시간 노출농도: 100 mg 시험방법: OECD TG 405, EU Method B.5 GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 혈관계 및 홍채 충혈, 분비물 발생, 결막과 공막 제거 	눈 자극성	Hofmann and Hollander, 1986
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 토끼 성별: - 동물수: 2마리/군 노출경로: 결막낭 노출기간: 7일(관찰기간) 노출농도: 50 mg 시험방법: - GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 결막 충혈, 부종, 눈물 관찰 	약한 눈자극성 물질	Bayer and Thyssen, 1979 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 토끼 성별: 암컷 동물수: 6마리/군 노출경로: 오른쪽 결막낭 노출기간: 24시간 노출농도: 원액 0.1 g 시험방법: EPA OTS 798.4500 GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 각막 혼탁, 홍채 자극, 홍반, 결막부종 등 관찰 	자극성 아님	Chem First Inc, 1997 (cited in OECD SIDS, 2005)

다. 호흡기 자극성

현재까지 p-톨루이딘의 호흡기 자극성 자료는 확인되지 않았다.

4. 과민성

가. 피부 과민성

인체

OECD SIDS(2005) 등에 언급된 Kleniewska(1975)에서는 p-톨루이딘의 피부 과민성을 확인하기 위해 p-페닐렌-디아민(p-phenylene-diamine)에 과민한 것으로 알려진 환자 58명을 대상으로 피부 과민성 시험을 수행하였다. 직경 10 mm의 첩포를 사용하여 팔의 측면에 황색 파라핀을 용매로 사용한 2 % p-톨루이딘을 도포한 후 패치보다 5 mm 큰 셀로판으로 덮고 접착테이프로 고정시켜 첩포시험을 진행하였다. 48, 96시간동안 노출 시킨 후 결과를 확인하였으며, 홍반과 침윤이 관찰되었다. 또한, 환자의 63.8 %에서 양성반응이 관찰되었다. 다만 해당 실험은 피부염 환자만 실험에 포함되었다는 제한점이 존재한다.

동물

OECD SIDS(2005) 등에 언급된 Kleniewska et al.(1980)에서는 p-톨루이딘의 피부 과민성을 확인하기 위해 알비노 Hartley strain 기니피그 10마리를 대상으로 첩포검사(patch test)를 수행하였다. 견갑골 측면을 면도한 후, 24시간마다 4회 동안 0.25, 0.5, 1, 2 %의 p-톨루이딘을 도포하고 격일로 플라스틱 테이프로 폐색 패치를 부착하였다. 그 결과 0.25 % 투여 시 증상은 나타나지 않았지만, 0.5 % 투여 시 4마리, 1 % 투여 시 6마리, 2 % 투여 시 8마리에게서 홍반 등의 피부 과민 증상이 발견되었다(표 3-8).

표 3-8. p-톨루이딘에 대한 피부 과민성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 기니피그 • 성별: - • 동물수: 10마리/군 • 노출경로: 경피 • 노출기간: 격일로 4회 • 노출농도: 0.25, 0.5, 1, 2 % • 시험방법: - • GLP 여부: N 	<ul style="list-style-type: none"> • 홍반 관찰 	피부 과민성	Kleniewska et al., 1980 (cited in NITE CHRIP, 2009, cited in OECD SIDS, 2005)

나. 호흡기 과민성

현재까지 p-톨루이딘의 호흡기 과민성 자료는 확인되지 않았다.

5. 반복투여독성

가. 경구

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 반복투여독성(경구) 자료는 확인되지 않았다.

동물

EPA PPRTVs(2012)에서 인용한 Malik-Bryś and Seńczuk (1995a, 1995b, 1995c)에 따르면 암컷 Wistar 랫드(8마리/군)에 ortho-, meta-, para-톨루이딘 0, 40, 80, 160 mg/kg/day를 6개월 투여하거나 60 mg/kg/day로 12개월을 식이로 노출하였다. 식이 투여는 24 % 또는 8 % 단백질 식이를 통해 이루어졌다. p-톨루이딘 노출 6개월 후 메트헤모글로빈 함량이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 투여 용량이 증가함에 따라 혈액 및 소변 내 p-톨루이딘 농도 증가가 관찰되었다. 8 % 단백질 식이를 통해 노출한 40, 80, 160 mg/kg/day 노출군에서는 각각 2.2 %, 6.7 %, 10.5 %의 메트헤모글로빈이 생성되었다. 24 % 단백질 식이를 통해 노출한 40, 80, 160 mg/kg/day 노출군에서는 각각 4.7 %, 7.0 %, 10.4 %의 메트헤모글로빈혈증이 발생했다. 대조군의 메트헤모글로빈 값은 0.5 %였다. 혈소판, 적혈구, 백혈구의 양이 현저하게 감소하고 망상 적혈구의 수가 증가했다. 본 실험에서는 40 mg/kg/day에서 메트헤모글로빈 수준이 증가를 확인하고 이를 토대로 LOAEL을 40 mg/kg/day으로 제시하였다. 해당 값은 보수적인 값으로 확인되어 독성참고치 도출에 활용되었다.

EPA Provisional Peer Reviewed Toxicity Values (PPRTVs)(2012)에서 인용한 Jodynis-Liebert and Bennisir(2005)에 따르면 반복투여독성(경구)을 확인하기 위하여 수컷 Wistar 랫드에 0, 40, 80, 160 mg/kg/day로 순도 99.7 %의 p-톨루이딘을 여러 농도와 식이타입에 따라 8마리씩 1개월 혹은 3개월간 노출하였다. 식이타입은 2종류로, 4 %의 지방이 포함된 식이와 해바라기씨유가 첨가된 14 % 지방이 포함된 식이로 나뉘었다. 식이 중 톨루이딘의 함량 및

균질성은 2주마다 측정하였고, 체중, 음식 섭취량, 음용수 섭취량은 3일마다 측정하였다. 랫드는 매주(1개월 처리) 또는 2주(3개월 처리)마다 대사 케이지(metabolic cages)에 넣고 가스 크로마토그래피로 톨루이딘의 정량화를 위해 소변을 24시간 동안 수집하였다. 랫드는 안락사 후 혈액 역시 채취되었다. 저자는 랫드의 일반적인 모습에 현저한 변화가 없다고 언급하였다. 3개월 실험에서 평균 체중 증가는 40, 80, 160 mg/kg/day에서 각각 29~31 %, 21~27 %, 62~80 %로 감소하였다. 체중 감소는 160 mg/kg/day에서 드물게 관찰되었다. 저자는 1개월 연구 동물에서도 비슷한 효과가 나타났다고 언급했다. 메트헤모글로빈 함량은 모든 농도군에서 113~843 %까지 증가하였다. 용량 관련 효과는 표준 식이요법, 1개월 노출군에서만 분명하게 나타났다. 본 실험에서는 40 mg/kg/day에서 메트헤모글로빈 수준이 증가함을 확인하였고 이를 토대로 최소영향관찰용량(Lowest observed adverse effect level, LOAEL)을 40 mg/kg/day으로 제시하였다(표 3-9).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Weisburger et al. (1978)에서는 수컷 랫드(6-8주령) 25마리를 대상으로 0, 1,000, 2,000 ppm(=0, 75, 150 mg/kg)을 18개월간 경구(식이)를 통해 투여하였다. 투여결과 사망 개체는 발생하지 않았으며, 독성징후도 발생되지 않았다. p-톨루이딘의 반복경구투여 독성값은 무영향관찰용량(No observed adverse effect level, NOAEL)(전신독성) 2000 ppm(=150 mg/kg)으로 확인되었다(표 3-9).

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Industrial Bio-Test Laboratory Inc.(1973)에 따르면 p-톨루이딘의 반복투여독성(경구)을 확인하기 위해 군당 수컷 랫드를 대상으로 0, 165, 825, 1,650ppm(=0, 13.8, 66.8, 125.7 mg/kg/day)의 용량을 먹이혼합법으로 경구 투여한 후 28일 동안 노출시켰다. 부검 소견상 중대한 병리학적 병변은 관찰되지 않았으며, 장기(간, 신장, 부신, 고환) 무게 측정결과 825, 1,650 ppm을 투여하였을 때 간의 무게가 유의하게 증가하였다. 또한, 1,650 ppm을 투여하였을 때 체중 감소가 관찰되었다. p-톨루이딘의 반복투여독성(경구) 독성값은 NOAEL 165 ppm으로 확인되었다(표 3-9).

표 3-9. p-톨루이딘에 대한 반복투여독성(경구) 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Wistar 랫드 성별: 수컷 동물수: 8마리/군 노출경로: 경구 노출기간: 1, 3개월 노출농도: 0, 40, 80, 160 mg/kg/day 시험방법: - GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 메트헤모글로빈 수준이 증가 	LOAEL = 40 mg/kg/day	Jodynys-Liebert and Bennasir, 2005(cited in EPA PPRTVs, 2012)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Wistar 랫드 성별: 암컷 동물수: 8마리/군 노출경로: 경구 노출기간: 6, 12개월 노출농도: 0, 40, 80, 160 mg/kg/day 시험방법: - GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 메트헤모글로빈 수준이 증가 	LOAEL = 40 mg/kg/day	Malik-Bryś and Seńczuk, 1995a, 1995b, 1995c (cited in EPA PPRTVs, 2012)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 수컷 동물수: 25마리/군 노출경로: 경구 노출기간: 18개월 노출농도: <ul style="list-style-type: none"> - 6개월: 0, 1000, 2000 ppm (0, 150, 300 mg/kg) - 12개월: 0, 500, 1000 ppm (0, 75, 150 ppm) 시험방법: TG452 유사 GLP 여부: N 	<ul style="list-style-type: none"> 부검결과를 통한 병리학적 관찰 및 조직 병리학적 검사(비정상기관, 종양, 폐, 간, 비장, 신장 등 기관)에서 중대한 병변이 관찰되지 않음 	NOAEL = 150 mg/kg/day (2000 ppm)	Weisburger et al., 1978 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 마우스 성별: 암/수컷 동물수: 25마리/군 노출경로: 경구 노출기간: 28일 노출농도: 0, 165, 825, 1650 ppm (=0, 13.8, 66.8, 125.7 mg/kg/day) 시험방법: - GLP 여부: N 	<ul style="list-style-type: none"> 825, 1,650 ppm: 간의 무게 증가 1,650 ppm: 체중 감소 	NOAEL = 165 ppm (=13.8 mg/kg/day)	Industrial Bio-Test Laboratory Inc., 1973(cited in OECD SIDS, 2005)

나. 경피

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 반복투여독성(경피) 자료는 확인되지 않았다.

동물

일본 有害性評価書(2006)에서는 p-톨루이딘의 반복투여독성(경피)을 확인하기 위해 랫드 30마리를 대상으로 0, 25, 75 mg/kg의 p-톨루이딘을 24개월 동안 피하투여하여 노출시켰다. 25 mg/kg 이상 투여한 랫드에게서 체중 증가 억제와 간장 괴사가 관찰되었으며, 반복투여독성(경피) 독성값은 별도로 확인되지 않았다(표 3-10).

표 3-10. p-톨루이딘에 대한 반복투여독성(경피) 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 랫드 • 성별: - • 동물수: 30마리/군 • 노출경로: 피하 • 노출기간: 24개월 • 노출농도: 0, 25, 75 mg/kg • 시험방법: - • GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mg/kg 이상 투여 시 체중 증가가 억제되는 증상과 간장 괴사 관찰 	-	有害性評価書, 2006

다. 흡입

현재까지 p-톨루이딘의 반복투여독성(흡입) 자료는 확인되지 않았다.

6. 생식 및 발달독성

가. 생식독성

인체

현재까지 인체에 대한 p-톨루이딘의 생식독성 자료는 확인되지 않았다.

동물

p-톨루이딘의 생식독성 관련 자료는 존재하지 않으나, 28일 및 만성 반복투여독성 시험 결과 사망한 동물이 관찰되지 않았고 특별한 생식기관의 병리학적 병변이 관찰되지 않았다.

아래에는 p-톨루이딘과 구조적 유사성을 보이며 물리적 성질이 비슷한 p-isopropylaniline의 생식독성 자료를 정리하였다(표 3-11). OECD SIDS(2005)에 언급된 Ministry of Health and Welfare Japan(1999)에서는 p-톨루이딘의 이성질체인 p-isopropylaniline (CAS No. 99-88-7)을 대상으로 실험을 진행하였다. 실험은 군당 생후 8주의 암/수컷 랫드 각 12마리를 대상으로 옥수수기름에 용해한 p-isopropylaniline을 0, 6, 20, 60 mg/kg/day를 OECD TG 422에 따라 위관 투여하였다. 수컷은 48일간, 암컷은 짝짓기 15일 전부터 임신 3일차까지 p-isopropylaniline에 노출되었으며, 용량 및 성별에 따라 다양한 결과를 확인하였다. 임신 25일차에 60 mg/kg/day에 노출된 1마리의 암컷이 사망한 것이 관찰되었으며, 20 mg/kg/day 이상을 투여한 암/수컷 모두에서 빈혈 증상 시 안구 및 타액 분비가 관찰되었다. 육안 부검 소견상 20 mg/kg/day 이상을 투여한 암/수컷에서 모두 비장의 흑색화 및 비대화가 관찰되었다. 조직학적 소견으로는 암/수컷 모두 20 mg/kg/day 이상을 투여한 군에서 모두 골수의 조혈 증가, 울혈, 색소침착, 비장 골수 외 조혈이 관찰되었다. 수컷에게 60 mg/kg/day, 암컷에게 20 mg/kg/day 이상을 투여할 경우, 간에서 골수 외 조혈이 관찰되었다. 60 mg/kg/day를 투여한 암/수컷 모두에서 색소 침착과 간세포의 비대가 관찰되었다. 생식독성과 관련하여 부모세대의 발정주기 길이, 교미지수, 출산자수는 영향이 없었으나, 60 mg/kg/day 노출군에서 체중이 감소하였고 수유 4일째 수컷 태자의 생존능력이 감소하였다. p-isopropylaniline의

생식독성값은 NOEL(전신독성) 6 mg/kg/day, NOEL(생식독성) 60 mg/kg/day, NOEL(발달독성) 20 mg/kg/day로 확인되었다.

표 3-11. p-톨루이딘에 대한 생식독성 시험결과

방법	결과	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 랫드 • 성별: 암/수컷 • 동물수: 12마리/군 • 노출경로: 위관투여 • 노출기간: 수컷: 48일, 암컷: 짝짓기 15일 전 - 임신 3일차까지 • 노출농도: 0, 6, 20, 60 mg/kg/day dissolved in corn oil • 시험방법: OECD TG 422 • GLP 여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/kg/day(암/수컷): 비장이 검게 변하고 비대해지는 현상 관찰, 골수의 조혈증가, 울혈, 색소침착, 비장의 골수 외 조혈 관찰 • 20 mg/kg/day(암컷): 간에서 골수 외 조혈 관찰 • 60 mg/kg/day(수컷): 간에서 골수 외 조혈 관찰 • 60 mg/kg/day(암컷/수컷): 색소 침착, 간세포의 비대화 	<p>(p-Isopropylaniline)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NOEL(systemic toxicity male, female) = 6 mg/kg/day • NOEL(parental toxicity) = 60 mg/kgbw/day • NOEL(developmental toxicity) = 20 mg/kg/day 	<p>MHW Japan, 1999 (cited in OECD SIDS, 2005)</p>

나. 발달독성(최기형성)

현재까지 p-톨루이딘의 발달독성(최기형성) 자료는 확인되지 않았다.

7. 신경독성

현재까지 p-톨루이딘의 신경독성 자료는 확인되지 않았다.

8. 유전독성(변이원성)

가. 시험관 내(*in vitro*) 시험

OECD SIDS(2005)에 언급된 JETOC(1997)에서는 *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102, TA104, *Escherichia coli* WP2urA, WP2 urA/pKM101을 시험 균주로 선정하여 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이시험을 대사활성계(S9)의 유무에 따라 수행하였다. 0.0763~5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 용량의 p-톨루이딘을 투여한 결과, p-톨루이딘은 모든 균주에서 돌연변이를 유발하지 않았다(표 3-12).

OECD SIDS(2005)와 일본 NITE CHRIP에 게재된 有害性評価書(2006)에 언급된 Simmon(1979)에서는 *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538을 시험 균주로 선정하여 1,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 까지의 p-톨루이딘 용량을 투여해 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험을 수행하였다. 대사활성계 유무와는 관계없이 *Salmonella typhimurium* TA1535와 TA100은 37 °C의 영양 배지에서 대수적으로 성장하였으며, 개별적으로 원심분리되어 일반 식염수의 1/4 부피에서 재현탁되었다. 액체 배양 혼합물은 0.1 mL의 재현탁된 박테리아($\approx 4 \times 10^8$ 세포), 0.3 mL의 대사활성계 혼합물, 0.6 mL의 인산완충제(phosphate buffer) 및 니트로사민(nitrosamine, diethyl- 또는 diphenyl-) 50 mM의 스크류탑 튜브로 구성하였다. 튜브를 37 °C 배양기의 롤러 드럼(roller drum)에 넣은 후, 여러 시간동안 0.1 mL의 분취량을 제거하였다. 0.5 mM 히스티딘 및 0.5 mM 비오틴을 함유하는 2 mL 상부 한천에 첨가하였고, 얇게 편 뒤(플레이팅하여) 복귀 콜로니의 수를 측정하였다. 상기의 시험조건에서 수행한 결과, p-톨루이딘은 모든 균주에서 돌연변이를 유발하지 않았다(표 3-12).

일본 NITE CHRIP에 게재된 有害性評価書(2006)에 언급된 Thompson et al. (1983)에서는 p-톨루이딘의 유전독성(변이원성)을 확인하기 위해 *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, G46, C3076, D3052 및 *Escherichia coli* WP2, WP2 uvrA를 시험 균주로 선정하였다. 선정한 시험 균주로 세균 돌연변이에 대한 기울기 플레이트 시험 방법에 따라 0.05~107

$\mu\text{g/mL}$ 용량의 p-톨루이딘을 투여하였다. 박테리아 돌연변이 분석을 위해 Streptozotocin(STZ)(Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) 및 2-acetylaminofluorene(2-AAF)(Sigma Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI)을 양성 대조군으로 사용했으며 직접 작용 및 활성화 의존성 양성 대조군의 시험을 통해 돌연변이를 확인하였다. 상기의 시험조건에서 수행한 결과, p-톨루이딘은 모든 균주에서 돌연변이를 유발하지 않는 것으로 확인되었다.

일본 NITE CHRIP에 게재된 有害性評価書(2006)에 언급된 Ishidate(1988)에서는 Chinese hamster lung (CHL) 세포를 시험 균주로 선정하여 포유류 염색체 이상시험에 따라 0.0125, 0.025, 0.05 mg/mL를 투여하였고, 용매로 DMSO를 사용하였다. 시험물질과의 배양시간은 대사활성계의 유무에 따라 3시간, 원심분리 후 다시 21시간 더 배양하였다. 중기(metaphase)에 있는 세포를 정지시키기 위해 종료 2시간 전에 모든 배양물에 콜세미드(colcemid)를 첨가하였으며, p-톨루이딘은 대사 활성화 시스템이 있는 경우에만 수차율 증가를 유도했다. 상기의 시험조건에서 수행한 결과, p-톨루이딘에 대한 유전독성 영향은 양성으로 나타났다(표 3-12).

일본 NITE CHRIP에 게재된 有害性評価書(2006)에 언급된 Thompson et al(1983)에서는 랫드 간세포를 시험균주로 선정하여 포유류세포 유전자돌연변이시험에 따라 0.0~107 $\mu\text{g/mL}$ 의 p-톨루이딘을 투여하였다. 포유류세포 유전자돌연변이시험 분석을 위해 N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidin(eM NNG) and 2-AAF를 양성 대조군으로 사용했으며 직접 작용 및 활성화 의존성 양성 대조군의 시험을 통해 돌연변이를 확인하였다. 성체 랫드 간세포의 1차 배양액은 150~170 g 수컷 Fischer 344 랫드의 간을 현장 관류함으로써 준비하였으며, 예상되지 않은 유전자돌연변이에 대한 분석은 자동 방사선 분석 방법을 통해 수행하여 포유류세포 유전자돌연변이를 확인하였다. 상기의 시험조건에서 수행한 결과, p-톨루이딘에 대한 유전독성 영향은 5.4~54 $\mu\text{g/mL}$ 의 농도범위에서 양성, 10.7 $\mu\text{g/mL}$ 에서 가장 강한 양성으로 나타났다(표 3-12).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Ishidate(1987)에서는 Chinese hamster lung (CHL) 세포를 시험 균주로 선정하여 포유류 염색체 이상시험 가이드라인에 따라

1,000 $\mu\text{g/mL}$ 까지의 p-톨루이딘을 투여하였다. 처리시간은 3시간이었으며, 샘플링 및 평가하기 21시간 전에는 회복기간도 가졌다. 상기의 시험조건에서 수행한 결과, 대사활성계 유(+S9) 조건에서 최고 용량인 1,000 $\mu\text{g/mL}$ 까지 염색체 이상이 없음이 확인되었다(표 3-12).

표 3-12. p-톨루이딘에 대한 시험관 내(*in vitro*) 유전독성 시험결과

방법	결과		비고
	+S9	-S9	
<ul style="list-style-type: none"> 시험방법: 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 시험종: <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102, TA104, <i>Escherichia coli</i> WP2 urA, WP2 urA/pKM101 노출농도: 대사활성계 유(+S9)/무(-S9) <ol style="list-style-type: none"> 0.0763, 0.305, 1.22, 4.88, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 $\mu\text{g/plate}$ 78.1, 156, 313, 625, 1,250, 2,500, 5,000 $\mu\text{g/plate}$, 대사활성계 무(-S9), TA102, TA104: 19.5, 39.1 $\mu\text{g/plate}$ GLP 여부: - 	음성		JETOC, 1997 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험방법: 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 시험종: <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 노출농도: 1,000 $\mu\text{g/plate}$까지 GLP 여부: - 	음성		Simmon, 1979 (cited in OECD SIDS, 2005;害性評價書, 2006)
<ul style="list-style-type: none"> 시험방법: 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 시험종: <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, G46, C3076, D3052, <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA 노출농도: 1,000 $\mu\text{g/mL}$ GLP 여부: - 	음성	음성	Thompson et al., 1983 (cited in OECD SIDS, 2005;害性評價書, 2006)
<ul style="list-style-type: none"> 시험방법: 포유류 염색체이상시험 시험종: Chinese hamster lung (CHL) 세포 노출농도: 0.05, 0.025, 0.0125 mg/mL in DMSO GLP 여부: - 	양성	양성	Ishidate, 1988 (cited in OECD SIDS, 2005)

방법	결과		비고
	+S9	-S9	
<ul style="list-style-type: none"> • 시험방법: 포유류세포 유전자돌연변이시험 • 시험종: 랫드 간장세포 • 노출농도: 0.05-107 $\mu\text{g}/\text{mL}$ • GLP 여부: - 	양성	양성	Thompson et al., 1983 (cited in OECD SIDS, 2005;害性評価書, 2006)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험방법: 포유류세포 유전자돌연변이시험 • 시험종: Chinese hamster lung (CHL) 세포 • 노출농도: 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ • GLP 여부: - 	양성	양성	Ishdate, 1987(cited in OECD SIDS, 2005)

나. 생체 내(*in vivo*) 시험

OECD SIDS(2005)에 언급된 Bolognesi et al.(1980), Cesarone et al.(1982)에 따르면 p-톨루이딘의 생체 내 유전독성을 확인하기 위해, 수컷 Swiss CD-1 마우스를 대상으로 35 mg/kg의 p-톨루이딘을 복강 내 주사(i.p.)로 투여한 후 4시간 동안 노출하였다. 투여결과 간과 신장 핵의 DNA에서 단일 가닥이 파괴된 것을 관찰하였으며, 이는 마우스 생체 내 DNA 합성을 억제하는 것으로 간주할 수 있다. 상기의 시험조건에서 수행한 결과, p-톨루이딘의 생체 내 유전독성은 양성으로 확인되었다(표 3-13).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Seiler(1977)에서는 수컷 마우스 3~4마리를 대상으로 0, 200 mg/kg의 p-톨루이딘을 구강 투여 또는 복강 내 주사하였다. Friedman and Staub(1976)에 따라 시험을 수행하였고, 고환 내 DNA 합성의 억제를 확인하였다. 자세한 증상은 확인할 수 없지만 p-톨루이딘의 생체 내 유전독성은 양성으로 확인되었다(표 3-13).

표 3-13. p-톨루이딘에 대한 생체 내(*in vivo*) 유전독성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 마우스 성별: 수컷 동물수: - 노출경로: 복강내주사(i.p) 노출농도: 35 mg/kg 노출기간: 4시간 시험방법: Cesarone et al.(1979), Anal Biochem 100: 188~197에 따른 알칼리성 용출 GLP 여부: no data 	<ul style="list-style-type: none"> 간과 신장 핵의 DNA에서 단일 가닥 파괴 관찰 	유전독성: 양성	Bolognesi et al., 1980 Cesarone et al., 1982 (cited in OECD SIDS, 2005)

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 마우스 • 성별: 수컷 • 동물수: 3~4마리 • 노출경로: 경구, 복강내 주사 • 노출농도: 0, 200 mg/kg • 노출시간: - • 시험방법: - • GLP 여부: - 	-	유전독성: 양성	Seiler, 1977 (cited in OECD SIDS, 2005)

9. 면역독성

현재까지 p-톨루이딘의 면역독성 자료는 확인되지 않았다.

10. 발암성

인체

OECD SIDS(2005)에서 언급된 Khlebnikova et al.(1970)에 따르면 75명의 작업자를 대상으로 한 세포경 검사(cytoscopic examination)에서 방광 유두종 사례가 2건 발견되었다. 그 중 1건은 1년 8개월 동안 p-톨루이딘에 노출된 23세 작업자와 23년 동안 o-톨루이딘과 p-톨루이딘에 노출된 49세 근로자였다.

동물

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Bayer et al.(1981)에 따르면 p-톨루이딘의 발암성을 확인하기 위하여 Sprague-Dawley 랫드를 군당 암/수컷 랫드(6주) 각 30마리를 대상으로 0, 25, 75 mg/kg/day 땅콩오일(peanut oil)의 p-톨루이딘을 피하 주사로 24개월간 주 1회 투여하였다. 대조군과 비교하여 암/수컷에서 주사 부위의 악성 종양 수가 약간 증가하고(수컷: 대조군 0마리/30마리, 땅콩오일(peanut oil) 투여군 6마리/30마리, 25 mg/kg/day 노출군 9마리/30마리, 75 mg/kg/day 노출군 8마리/30마리; 암컷: 대조군 0마리/30마리, 땅콩오일(peanut oil)투여군 1마리/30마리, 25 mg/kg/day 노출군 2마리/30마리, 75 mg/kg/day 노출군 5마리/30마리) 양성의 간 종양이 발견되었다. 악성 종양이 발생한 동물의 수는 노출군과 땅콩오일(peanut oil) 투여군을 비교하였을 때 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았다(표 3-14).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Weisburger et al.(1978)에서는 p-톨루이딘의 발암성을 확인하기 위해 군당 암/수컷 마우스(6-8주) 각 25마리를 대상으로 시험을 수행하였다. 6개월 동안은 0, 1000, 2000 ppm(0, 150, 300 mg/kg), 12개월동안 0, 500, 1000 ppm(0, 75, 150 mg/kg) 의 용량을 목탄 처리로 정제 및 박층 크로마토그래피로 순도 조절하여 경구투여하였다. 노출결과, 수컷에서 간세포암, 암컷에서 간 종양이 관찰되었다(표 3-14).

표 3-14. p-톨루이딘에 대한 발암성 시험결과

방법	증상	독성값	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 암/수컷 동물수: 30마리/군 노출경로: 피하주사 노출기간: 24개월(주 1회) 노출농도: 0, 25, 75 mg/kg (in peanut oil) 시험방법: - GLP 여부: no data 결과도출방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> 투여부위 악성종양 및 간장의 양성종양발생율 약간 증가 	-	Bayer et al., 1981(cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 마우스 성별: 암/수컷 동물수: 25마리/군 노출경로: 경구 노출기간: 6, 12개월 노출농도: <ul style="list-style-type: none"> - 6개월: 0, 1000, 2000 ppm(0, 150, 300 mg/kg) - 12개월: 0, 500, 1000 ppm(0, 75, 150 mg/kg) 시험방법: 목탄 처리로 정제 및 박층 크로마토그래피로 순도 조절 GLP 여부: no data 결과도출방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> 암컷: 간 종양 수컷: 간세포암 	양성	Weisburger et al., 1978 (cited in OECD SIDS, 2005)

11. 역학연구

일본 有害性評価書(2006)에 언급된 Scott et al(1983)에 따르면 p-톨루이딘에 노출된 인체에게서 메트헤모글로빈혈증과 혈뇨의 증독증상이 발견되었다.

일본 有害性評価書(2006)에 언급된 Sekimpi and Jones(1986)에 따르면 영국에서 1961~1980년 사이에 니트로화합물과 아미노화합물을 흡입 또는 경피 노출되어 발생한 청색증이 325건이나 신고되었다. 그중 약 40건이 p-톨루이딘의 노출에 의한 것으로 추정되었다. 발현 시기가 확실한 36건 중 34건에서는 노출 당일, 2건에서는 노출일 이후 두통, 피로, 현기증, 구역질이 관찰되었다.

사람에서 청색증과 혈뇨도 관찰되었는데, p-톨루이딘에 의해 발생한 메모글로빈산화작용에 따른 것으로 추측되어진다.

일본 有害性評価書(2006)에 언급된 Goldblatt(1955)에 따르면 대기 중 농도 40 ppm의 p-톨루이딘에서 60분간 노출된 사람에게서 중등도의 증독증상이 관찰되었으며, 대기 중 농도 10 ppm에 장기 노출될 시 증독증상을 일으킨다고 보고되었다. 그러나 증독증상에 관한 구체적인 내용은 확인할 수 없었다.

Riffelmann et al.(1995)에 따르면 담배 연기 흡입으로 인해 서로 다른 방향족 아민에 노출된 3개의 화학 공장 근로자 45명을 대상으로 소변검사를 통해 p-톨루이딘 검출을 시도하였다. 소변 내 p-톨루이딘의 농도는 직업적으로 노출된 흡연자와 비흡연자에서 각각 2.1 $\mu\text{g/L}$ 및 2.4 $\mu\text{g/L}$ 로 서로 유사함을 보였다. 이는 직업적으로 노출된 흡연자, 비노출 흡연자와 비흡연자 사이에서 p-톨루이딘의 신장 배설에는 유의한 차이가 없음을 나타낸다. 그러나 비노출 비흡연자에게서 검출된 p-톨루이딘 농도 1.3 $\mu\text{g/L}$ 에 비해 비노출 흡연자에서 검출된 p-톨루이딘 농도인 평균 2.2 $\mu\text{g/L}$ 를 확인하였을 때, 소변 내 p-톨루이딘 농도가 0.666배 증가하였다.

2절. 노출량-반응 평가

1. 독성참고치

p-톨루이딘의 독성자료 중 급성독성 값은 인체위해성평가에 적용할 수 없으므로, 이를 제외한 아만성 및 만성독성 시험자료를 중심으로 노출경로별로 시험 기간, 독성값 종류, 신뢰도, 보수성 등을 검토하여 독성자료를 선정하였다. p-톨루이딘에 대한 일반인 및 소비자와 작업자의 노출경로별 독성참고치를 표 3-15에 요약하였다.

작업자의 흡입 경로에 대한 독성참고치는 국내 작업환경 내 시간가중평균노출기준(TWA) 2 ppm(=8.77 mg/m³)으로 선정하였다.

표 3-15. p-톨루이딘의 경로별 독성참고치

노출대상	경구 (mg/kg/day)	경피 (mg/kg/day)	흡입 (mg/m ³)	비 고
일반인	0.004	-	-	US EPA PPRTV 산출값
	0.066	0.066	0.23	본 연구의 산출값 (독성참고치 최종 선정)
작업자	-	0.133	8.77* (= 2 ppm)	* 국내 작업환경 내 시간가중평균노출기준

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

가. 경구

본 연구에서는 암컷 Wister 랫드에 p-톨루이딘을 0, 40, 80, 160 mg/kg/day로 6개월 경구 노출하였을 때 40 mg/kg/day에서 메트헤모글로빈 수준이 증가를 확인하고 이를 토대로 제시한 LOAEL 40 mg/kg/day (Malik-Bryś and Seńczuk, 1995a, 1995b, 1995c)를 핵심 자료로 활용하여 경구 독성참고치를 산출하였다. 시험동물과 인체 사이의 생체이용률은 랫드 경구 흡수율 50 %, 인체 경구 흡수율 50 %를 고려하였으며, 불확실성에 대한 EU 평가계수는 600(중간 2.5×4, 종내 10, 기간 2, NOAEL 전환 3)을 적용하여 경구 독성참고치 0.066 mg/kg/day을 산출하였다(표 3-16).

표 3-16. p-톨루이딘의 경구 독성참고치의 산출

구분	내용		값	
독성 종말점	랫드 반복투여독성(경구, 6개월) LOAEL		40	mg/kg/day
시작점 보정	일반인	생체이용률(50/50)	40	mg/kg/day
	작업자	-	-	
평가계수 적용	일반인	중간(2.5×4), 종내(10), 기간 (2), NOAEL 전환(3)	0.066	mg/kg/day
	작업자	-	-	

참고로, 미국 환경보호청(US EPA)의 PPRTVs에서는 chronic p-RfD를 0.004 mg/kg/day로 제시하고 있다. 미국 환경보호청(US EPA)에서는 Malik-Bryś and Seńczuk (1995a, 1995b, 1995c)의 연구에서 도출된 LOAEL 40 mg/kg/day를 용량기술자(dose-response descriptor)로 선정하고 불확실성 계수 10,000(중간 10, 종내 10, NOAEL 변환 10, 자료 불확실성 10, 노출기간 1)을 적용하여 p-RfD를 산출하였다(표 3-17).

표 3-17. p-톨루이딘의 경구 독성참고치의 산출(US EPA PPRTVs)

구분	내용		값	
독성 종말점	랫드 반복투여독성(경구, 46일)		40	mg/kg/day
시작점 보정	-		40	mg/kg/day
평가계수 적용	일반인	중간(10), 종내(10), NOAEL 변환(10), 자료 불확실성(10), 노출기간(1)	0.004	mg/kg/day

나. 경피

경피 독성참고치는 활용할 만한 경피 만성독성 자료가 부족하여 경구독성 시험자료 중에서 신뢰성 있는 핵심 자료로 선정된 LOAEL 값을 경피 경로로 외삽하여 독성참고치를 산출하였다. 핵심독성 자료는 Malik-Bryś and Seńczuk(1995a, 1995b, 1995c)의 연구에서 도출된 LOAEL 40 mg/kg/day를 사용하였다. 독성시작점(Point Of Departure, POD, 시작점) 보정을 위해 랫드 경구 흡수율과 인체 경피 흡수율이 같다고 가정하였다. 보정된 용량기술자에 불확실성에 대한 EU 평가계수를 일반인 600(중간 2.5×4, 종내 10, 기간 2, NOAEL 전환 3), 작업자 300(중간 2.5×4, 종내 5, 기간 2, NOAEL 전환 3)을 적용하여 산출한 경피 독성참고치는 일반인 0.066 mg/kg/day, 작업자 0.133 mg/kg/day이다(표 3-18).

표 3-18. p-톨루이딘의 경피 독성참고치의 산출

구분	내용		값	
독성 종말점	랫드 반복투여독성(경구, 6개월) LOAEL		40	mg/kg/day
시작점 보정	일반인	생체이용률(50/50)	40	mg/kg/day
	작업자	생체이용률(50/50)	40	y
평가계수 적용	일반인	중간(2.5×4), 종내(10), 기간(2), NOAEL 전환(3)	0.066	mg/kg/day
	작업자	중간(2.5×4), 종내(5), 기간(2), NOAEL 전환(3)	0.133	y

다. 흡입

본 연구에서는 일반인의 흡입 독성참고치는 랫드의 6개월 노출에 관한 Malik-Bryś and Seńczuk(1995a, 1995b, 1995c)의 연구에서 도출된 LOAEL 40 mg/kg/day를 핵심 자료(key study)로 활용하여 흡입 독성참고치를 산출하였다(표 3-19). 시작점은 생체이용률(랫드 경구에 대한 생체이용률 50 %, 인체 흡입에 대한 생체이용률 100 %), 호흡량 1/20 m³, 상대성장스케일링 0.25, 인간표중체중 70 kg을 고려해 적절한 시작점인 17.5 mg/kg/day로 보정하였다. 보정된 용량기술자에 불확실성에 대한 평가계수 75(중간 2.5, 종내 10, NOAEL 전환 3)을 적용하여 일반인에 대한 흡입 독성참고치는 0.23 mg/m³로 도출되었다.

작업자에 대한 흡입 독성참고치는 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」(고용노동부 고시 [별표 1])에 따라 작업환경 내 시간가중평균노출기준(TWA) 2 ppm(=8.77 mg/m³)로 선정하였다.

표 3-19. p-톨루이딘의 흡입 독성참고치의 산출

구분	내용		값	
	독성 종말점	일반인	랫드 반복투여독성(경구, 6개월) LOAEL	40
작업자		작업환경 내 국내 시간가중평균노출기준	8.77	mg/m ³
시작점 보정	일반인	생체이용률(50/100), 호흡량(1/20 m ³), 상대성장스케일링(0.25), 인간표중체중(70 kg)	17.5	mg/m ³
	작업자	-	-	
평가계수 적용	일반인	종간(2.5), 종내(10), 노출기간(6)	0.23	mg/m ³
	작업자	-	-	

2. 발암잠재력

p-톨루이딘은 인체에 장기적으로 노출되었을 때, 방광, 유두종이 발생하였다. 또한, 동물 시험에서는 종양, 피부유두종 및 피부암 등이 발견되었으며, 간암, 악성종양 및 간장의 양성종양 발생율이 증가되는 것이 관찰되었으므로 「화학물질의 분류 및 표시 등에 관한 규정」에 따라 발암성 구분 2에 해당된다.

ACGIH에서는 “동물 발암성 물질(A3)”로 분류하였으며, 미국 환경보호청(US EPA) PPRTVs에서는 발암잠재력을 $3 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 로 발표하였다(표 3-20).

표 3-20. p-톨루이딘의 발암잠재력

노출경로	발암잠재력	비고
경구	provisioal oral slope factor = $\text{BMR} \div \text{BMDL}_{10\text{HED}}$ = $0.1 \div 3.0 \text{ mg/kg/day}$ = $3 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg-day)}^{-1}$	US EPA PPRTV, 2012

3절. 인체노출평가

1. 작업자 노출

가. 제조 작업자

모델을 활용한 노출량 예측

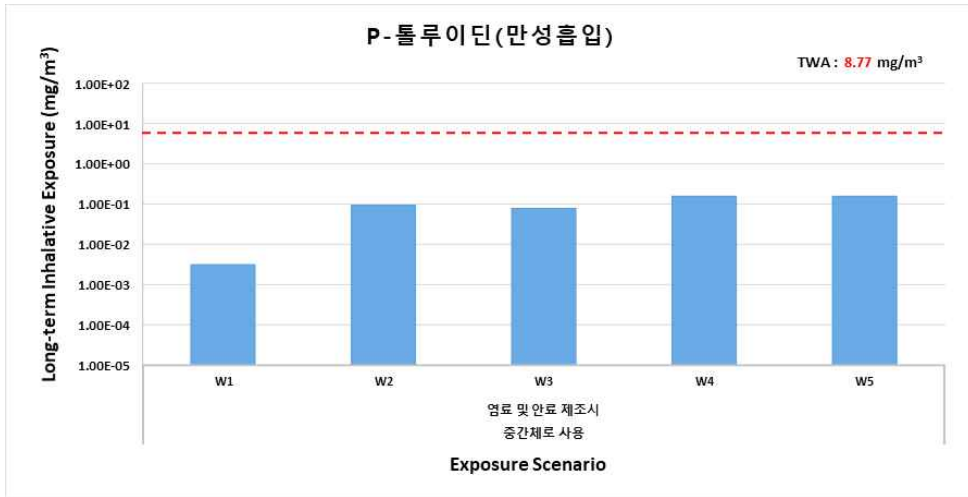
p-톨루이딘 취급사업장을 대상으로 ECETOC TRA 모델을 이용한 작업환경에서의 작업자의 경피 및 흡입 노출 농도를 예측하였다. 작업환경에서의 노출 농도를 산출하기 위하여 p-톨루이딘의 국내 화학물질 등록 시 제출한 자료 내 작업환경 시나리오 조건을 활용하였다. p-톨루이딘의 취급 용도 및 공정 범주에 따라 총 1개의 노출시나리오가 확인되었으며, 시나리오에 대해 아래 표와 같이 작업환경 조건을 설정하였다(표 3-21).

개인 보호구를 착용하지 않았을 경우 작업자의 흡입 노출농도는 고용노동부에서 제시하고 있는 작업환경노출기준인 TWA 8.77 mg/m³(=2 ppm)를 초과하지 않는 것을 확인하였으며, 노출범위는 3.13E-03~1.56E-01 mg/kg/day이었다. 경피 노출농도는 독성참고치 기준인 0.028 mg/kg/day를 모든 공정범주에서 초과하는 것으로 나타났으며, 노출범위는 3.43E-02~6.86E-01 mg/kg/day이었다(그림 3-6).

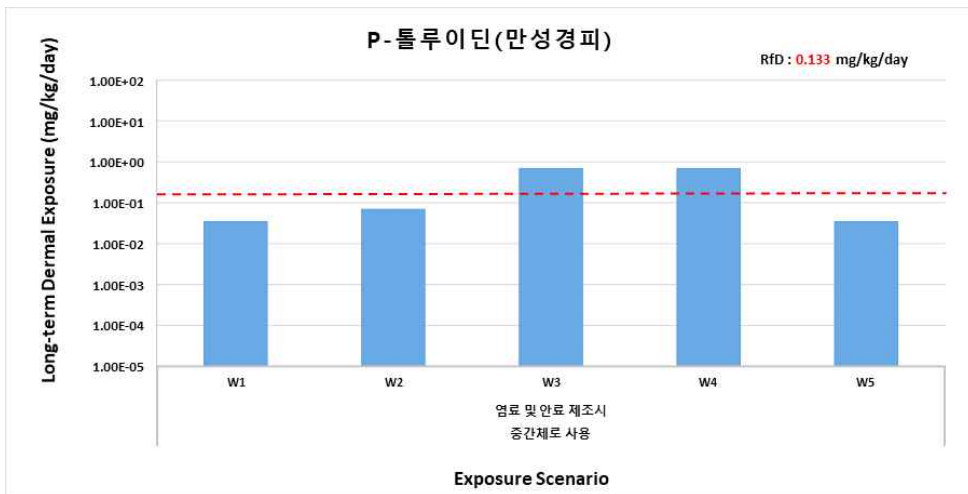
한편, p-톨루이딘 취급사업장에서 제시한 저감방안에 따라 개인보호구를 착용하였을 경우, 작업자의 흡입 노출농도는 노출 기준에 만족하는 것으로 나타났으며, 노출범위는 1.56E-04~7.81E-03 mg/m³이었다. 경피 노출농도는 저감대책에 따라 수행할 경우 일부 공정범주에서 초과하는 것으로 나타났으며, 노출범위는 3.43E-03~3.43E-02 mg/kg/day이었다(그림 3-7).

표 3-21. p-톨루이딘 작업환경 노출시나리오

용도	시나리오	공정 범주	용도	물성	작업 시간	배기조건	호흡용 보호구	혼합물 조성	피부용 보호구	LEV의 경피 적용
염료 및 안료 제조시 중간체로 사용	밀폐된 연속 공정 (합성 또는 배합)(W1)	PROC 1	industrial	액체	15분 미만	- 국소배기장치 - 환기좋은실내	95%	No	장갑 APF20	Yes
	밀폐된 회분 공정 (W3)	PROC 3	industrial	액체	15분 미만	- 국소배기장치 - 환기좋은실내	95%	No	장갑 APF20	Yes
	비고정형 저장용기에 저장 또는 저장용기로부터 이송, 운반 (합성 또는 배합)(W3)	PROC 8b	industrial	액체	15분 미만	- 국소배기장치 - 환기좋은실내	95%	No	장갑 APF20	Yes
	소형 용기 주입 공정(W4)	PROC 9	industrial	액체	15분 미만	- 국소배기장치 - 환기좋은실내	95%	No	장갑 APF20	Yes
	소규모 연구소에 실험실 시약으로 사용(W5)	PROC 15	industrial	액체	15분 미만	- 국소배기장치 - 환기좋은실내	95%	No	장갑 APF20	Yes

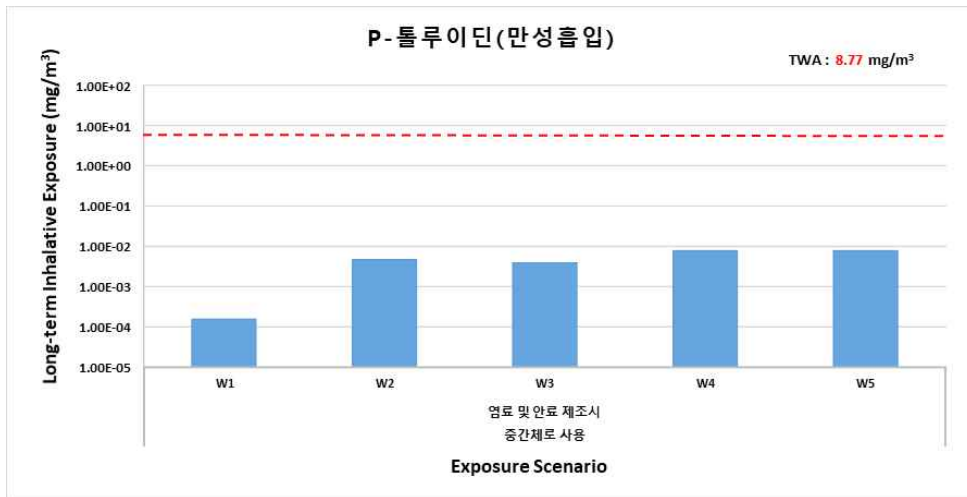


(a) 만성 흡입 노출

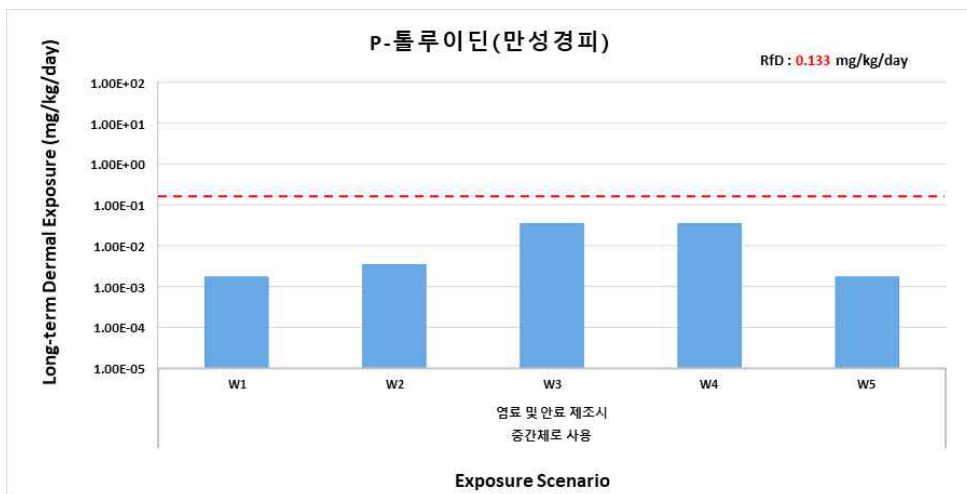


(b) 만성 경피 노출

그림 3-6. ECETOC TRA 모델에 의한 p-톨루이딘의 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용)



(a) 만성 흡입 노출



(b) 만성 경피 노출

그림 3-7. ECETOC TRA 모델에 의한 p-톨루이딘의 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용)

2. 소비자 노출

p-톨루이딘은 주로 산업적 용도로만 사용되는 것으로 확인되었기 때문에 소비자 제품 사용에 의한 노출평가를 수행할 수 없었다.

3. 일반인(환경을 통한 간접노출)

가. 음용수 섭취

현재까지 국내 음용수 섭취와 관련된 정보가 확인되지 않았다.

나. 식품 섭취

현재까지 국내 식품 섭취와 관련된 정보가 확인되지 않았다.

다. 공기 호흡

p-톨루이딘은 대기 측정망의 모니터링 항목에 포함되지 않기 때문에 측정자료에 기반한 대기 노출량은 제시할 수 없었다. 국내 p-톨루이딘 사용량 보고 자료로부터 사업장 주변 등 주요 지점에서의 대기 노출농도는 한국형 다매체동태모델(SimpleBox Korea v2.0)을 통해 아래와 같이 추정되었다. 전국 규모의 대기 농도는 $1.79\text{E-}07 \text{ mg/m}^3$ 으로 예측되었다(표 3-22). 국지적 규모의 대기 농도의 평균값은 $2.26\text{E-}04 \text{ mg/m}^3$, 범위는 $8.96\text{E-}06 \text{ mg/m}^3 \sim 4.44\text{E-}04 \text{ mg/m}^3$ 로 예측되었다(표 3-23).

표 3-22. p-톨루이딘의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)

	대기 (mg/m^3)
예측농도	$1.79\text{E-}07$

표 3-23. p-톨루이딘의 국지적 규모의 대기 예측환경농도(PEC)

사업장	대기 (mg/m^3)	사업장	대기 (mg/m^3)
1	$4.44\text{E-}04$	2	$8.96\text{E-}06$

4절. 인체위해도 결정

1. 작업자

가. 제조작업자

흡입

p-톨루이딘의 제조 작업자에 대한 흡입 위해도는 표 3-24와 같다. 흡입 독성 참고치로 선정한 TWA 8.77 mg/m³를 기준으로 최대 노출농도 7.81E-03 mg/m³와 비교하였을 때 유해지수는 1 미만(8.91E-04)으로 나타났다.

경피

p-톨루이딘의 제조 작업자에 대한 경피 위해도는 표 3-24와 같다. 도출된 경피 독성참고치(0.133 mg/kg/day)를 기준으로 최대 경피노출량(3.43E-02 mg/kg/day)과 비교하였을 때 유해지수는 1 미만(2.58E-01)으로 나타났다.

표 3-24. p-톨루이딘의 제조 작업자에 대한 위해도

노출 경로	독성 참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	8.77 mg/m ³	(최소) 1.56E-04 mg/m ³	1.78E-05	모델예측농도
		(평균) 4.88E-03 mg/m ³	5.56E-04	
		(최대) 7.81E-03 mg/m ³	8.91E-04	
경피	0.133 mg/kg/day	(최소) 1.71E-03 mg/m ³	1.29E-02	모델예측농도
		(평균) 1.51E-02 mg/m ³	1.13E-01	
		(최대) 3.43E-02 mg/m ³	2.58E-01	

2. 소비자

화학물질 등록을 위해 제출한 자료에 따르면 p-톨루이딘은 산업용으로만 사용되는 것으로 확인되어, 소비자 노출에 따른 위해우려 가능성은 낮을 것으로 판단된다.

3. 일반인(환경을 통한 간접노출)

가. 음용수 섭취

현재까지 국내 음용수 섭취와 관련된 정보가 확인되지 않아, 위해도를 확인할 수 없었다.

나. 식품 섭취

현재까지 국내 식품 섭취와 관련된 정보가 확인되지 않아, 위해도를 확인할 수 없었다.

다. 공기호흡

p-톨루이딘에 대한 일반인 흡입 독성참고치 $2.30E-01 \text{ mg/m}^3$ 를 사용하여 공기 호흡에 따른 간접노출의 위해성을 평가하였다. 국지적 규모의 평균 대기 농도에 대한 유해지수는 $9.85E-04$, 최댓값에 대한 유해지수는 $1.93E-03$ 으로 나타났다(표 3-25).

표 3-25. p-톨루이딘의 공기 호흡으로 인한 위해도

노출 경로	독성 참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	$2.30E-01 \text{ mg/m}^3$	(최소) $8.96E-06 \text{ mg/m}^3$	$3.90E-05$	모델예측농도
		(평균) $2.26E-04 \text{ mg/m}^3$	$9.85E-04$	
		(최대) $4.44E-04 \text{ mg/m}^3$	$1.93E-03$	

4장. 생태위해성평가

1절. 생태영향평가

1. 수생태계

가. 조류

일본 有害性評價書(2009)에 언급된 p-톨루이딘에 대한 담수조류 성장저해 독성 값을 조사한 결과, *Pseudokirchnerella subcapitata*를 대상으로 OECD TG 201에 따라 72시간 노출 시, 바이오매스성장 감소(reduction in biomass growth)에 대한 EC₅₀ (E_bC₅₀) 10 mg/L, 성장률감소(reduction of growth rate)에 대한 EC₅₀ (E_rC₅₀) 24 mg/L, 무영향관찰농도(No observed effect concentration, NOEC) 3.1 mg/L(growth rate), NOEC 3.12 mg/L(Biomass)로 확인되었다(표 4-1).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Lu et al.(2001)에서는 *Scenedesmus obliquus*를 대상으로 OECD TG 201에 따라 48시간 노출시켰을 때, 반수영향농도(Effective Concentration, EC₅₀) 62.9 mg/L (growth rate)로 확인되었다.

OECD SIDS(2005)에 언급된 Gaur(1988)에서는 *Scenedesmus subspicatus*을 대상으로 14일간 노출시켰을 때 EC₁₀ = 0.067 mg/L, EC₅₀ = 0.203 mg/L, EC₉₀ = 0.617 mg/L (growth rate)로 확인되었다.

표 4-1. p-톨루이딘에 대한 조류 독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> 노출기간: 72 h 노출방법: OECD TG 201 노출농도: - 시험조건: 지수 관찰항목: growth rate, biomass 	<ul style="list-style-type: none"> Biomass E_bC₅₀ = 10 mg/L NOEC_b = 3.12 mg/L growth rate E_rC₅₀ = 24 mg/L NOEC_r = 3.1 mg/L 	有害性評價書, 2009
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Scenedesmus obliquus</i> 노출기간: 48 h 노출방법: OECD TG 201 노출농도: - 시험조건: - 관찰항목: growth rate 	<ul style="list-style-type: none"> EC₅₀ = 62.9 mg/L 	Lu et al., 2001 (cited in OECD SIDS, 2005)

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Scenedesmus subspicatus</i> • 노출기간: 14 d • 노출방법: other • 노출농도: - • 시험조건: - • 관찰항목: growth rate 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₁₀ = 0.067 mg/L • EC₅₀ = 0.203 mg/L • EC₉₀ = 0.617 mg/L 	<p>Gaur, 1988 (cited in OECD SIDS, 2005)</p>

나. 수서무척추동물

급성독성

OECD SIDS(2005)에 언급된 Pedersen et al.(1998)에서는 p-톨루이딘에 대한 수서무척추동물의 급성독성을 확인하기 위해 *Daphnia magna*에 p-톨루이딘 0.02~1.6 mg/L의 농도로 OECD TG 202에 따라 반지수식으로 48시간 노출하였다. 시험 결과, EC₅₀(24 h) 0.67 mg/L, EC₅₀(48 h) 0.12 mg/L로 확인되었다(표 4-2).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Abe et al.(2001)에서는 *Daphnia magna*에 지수식으로 OECD TG 202에 따라 48시간 노출시켰다. 시험 결과, EC₅₀ 5 mg/L로 확인되었다(표 4-2).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Cronin et al.(2000)에서는 *Daphnia magna*에 지수식으로 24시간 노출하였고, pH에 따라 EC₅₀ 2.3 mg/L (pH 9), 3.2 mg/L (pH 7.8), 4.6 mg/L (pH 6)로 확인되었다(표 4-2).

표 4-2. p-톨루이딘에 대한 수서무척추동물 급성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Daphnia magna</i> • 노출기간: 48 h • 노출방법: OECD TG 202 • 노출농도: 0.02 - 1.6 mg/L • 시험조건: Semistatic 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(24 h): 0.67 mg/L(0.57~0.81 mg/L) • EC₅₀ (48 h): 0.12 mg/L(0.10~0.16 mg/L) 	Pedersen et al., 1998 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Daphnia magna</i> • 노출기간: 48 h • 노출방법: OECD TG 202 • 노출농도: - • 시험조건: static 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀ = 5 mg/L 	Abe et al., 2001 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Daphnia magna</i> • 노출기간: 24 h • 노출방법: other • 노출농도: - • 시험조건: static 	(산출값) <ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀ = 4.6 mg/L (pH 6) • EC₅₀ = 3.2 mg/L (pH 7.8) • EC₅₀ = 2.3 mg/L (pH 9) 	Cronin et al., 2000 (cited in OECD SIDS, 2005)

만성독성

일본 NITE CHRIP에 게재된 有害性評価書(2009)에서 인용한 環境庁(1996c)에서는 OECD TG 211에 따라 *Daphnia magna*에 21일간 p-톨루이딘을 노출하였다. 그 결과 독성값은 21 d NOEC 0.011 mg/L, 21 d EC₅₀ 0.021 mg/L로 확인되었다. p-톨루이딘에 대한 수서무척추동물 만성독성 시험자료는 표 4-3에 요약하였다.

표 4-3. p-톨루이딘에 대한 수서무척추동물 만성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Daphnia magna</i> • 노출기간: 21d • 노출방법: OECD TG 211 • 노출농도: - • 시험조건: - • 관찰항목: - 	<ul style="list-style-type: none"> • NOEC = 0.011 mg/L • EC₅₀ = 0.021 mg/L 	環境庁, 1996c (cited in 有害性評価書, 2009; NITE CHRIP)

다. 어류

급성독성

OECD SIDS(2005)에 언급된 Hoechst(1990)에서는 p-톨루이딘에 대한 어류 급성독성을 확인하기 위해, *Brachydanio rerio*에 지수식으로 50, 100, 220 mg/L의 p-톨루이딘을 OECD TG 203에 따라 96시간 동안 노출시켰다. 시험 결과 p-톨루이딘의 어류 급성독성값은 NOEC < 50 mg/L, LC₀ 50 mg/L, LC₅₀ 115 mg/L, EC₅₀ 220 mg/L로 확인되었다(표 4-4).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Geiger et al.(1986)에서는 *Pimephales promelas*를 대상으로 노출농도에 차이를 두어 어류 급성독성을 연구하였다. *Pimephales promelas*에 유수식으로 61.2, 94.2, 145, 223, 343 mg/L의 p-톨루이딘을 96시간 동안 노출시켰다. 시험 결과 p-톨루이딘의 어류 급성독성값은 LC₅₀ 149 mg/L, EC₅₀ 137 mg/L로 확인되었다(표 4-4).

OECD SIDS(2005)에 언급된 Geiger et al.(1990)에서는 *Pimephales promelas*를 대상으로 노출농도에 차이를 두어 어류 급성독성을 연구하였다. *Pimephales promelas*에 유수식으로 37.6, 57.8, 89, 137, 210 mg/L의 p-톨루이딘을 96시간 동안 노출시켰다. 시험 결과 p-톨루이딘의 어류 급성독성값은 LC₅₀ 171 mg/L로 확인되었다(표 4-4).

표 4-4. p-톨루이딘에 대한 어류 급성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Brachydanio rerio</i> • 노출기간: 96h • 노출방법: OECD TG 203 • 노출농도: 50, 100, 220 mg/L • 시험조건: 지수식 • 관찰항목: - • 결과도출방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> • NOEC < 50 mg/L • LC₀ = 50 mg/L • LC₅₀ = 115 mg/L • EC₅₀ = 220 mg/L 	Hoechst, 1990 (cited in OECD SIDS, 2005)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Pimephales promelas</i> • 노출기간: 96h • 노출방법: - • 노출농도: 61.2, 94.2, 145, 223, 343 	<ul style="list-style-type: none"> • LC₅₀ = 149 mg/L • EC₅₀ = 137 mg/L 	Geige et al., 1986 (cited in OECD SIDS,

방법	결과	비고
mg/L • 시험조건: 유수식 • 관찰항목: 행동 • 결과도출방법: -		2005)
• 시험종: <i>Pimephales promelas</i> • 노출기간: 96h • 노출방법: - • 노출농도: 37.6, 57.8, 89, 137, 210 mg/L	• LC ₅₀ = 171 mg/L	Geige et al., 1990 (cited in OECD SIDS, 2005)
• 시험조건: 유수식 • 관찰항목: - • 결과도출방법: -		

만성독성

현재까지 p-톨루이딘에 대한 어류 만성독성 자료는 확인할 수 없었다.

라. 미생물(박테리아)

OECD SIDS(2005)에 언급된 Yoshioka et al.(1986)에서는 OECD TG 209에 따라 활성슬러지 호흡저해 시험을 진행하였다. 3시간에 대한 EC₅₀은 100 mg/L으로 확인되었다(표 4-5).

표 4-5. p-톨루이딘에 대한 활성슬러지 호흡저해

방법	결과	비고
• 시험종: activated sludge • 노출기간: 3시간 • 노출방법: OECD TG 209 • 노출농도: - • 시험조건: - • 관찰항목: -	• EC ₅₀ (3 h) = 100 mg/L	Yoshioka et al.(1986) (cited in OECD SIDS, 2005)

2. 육상생태계

가. 육상식물

OECD SIDS(2005)에 언급된 Feng et al.(1996)에 따르면 p-톨루이딘에 관한 육상식물 독성값을 조사하기 위해 *Brassica campestris var. chinensis*를 대상으로 OECD TG 208에 따라 5일간 노출하였다. 노출결과 독성값은 LC₅₀ 102.2 mg/L로 확인되었다.

나. 육상 무척추동물

현재까지 p-톨루이딘의 육상 무척추동물 자료는 확인되지 않는다.

다. 육생 미생물

현재까지 p-톨루이딘의 육생 미생물 자료는 확인되지 않는다.

3. 생물축적성

가. 생물농축성

Bayer Industry Services(2004)에서는 p-톨루이딘의 생물농축계수 (bioconcentration factor; BCF)가 2.35로 제안하였다. $\log K_{ow}$ 가 3 미만 값을 갖고, BCF가 500 이하(2.34)이므로 p-톨루이딘은 생물농축성이 낮은 것으로 판단된다.

나. 생물확장성

현재까지 p-톨루이딘의 인체 및 동물 생물확장성 자료는 확인되지 않는다.

2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정

1. 담수

수생환경에 대한 p-톨루이딘의 독성영향을 조사한 결과, 담수조류·수서무척추동물·어류에 대한 급성독성 및 만성독성 자료는 아래와 같이 확인되었다(표 4-6).

수생환경에 대한 예측무영향농도(PNEC_{water}) 산출에는 가장 민감한 독성값인 수서무척추동물의 NOEC 0.011 mg/L를 대표 독성값으로 선정하였다. 평가계수는 「화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정(국립환경과학원 고시 제2021-13호)」 제6조 제6항에 따라 활용하였으며, 2개의 영양단계에서 확보된 만성독성 자료가 2개이므로 50을 적용하였다. 이와 같이 도출된 수생환경에 대한 예측무영향농도(PNEC_{water})는 0.00022 mg/L이다.

표 4-6. p-톨루이딘에 대한 독성

생물 종			독성값 (mg/L)	
급성	담수조류	<i>Pseudokirchnerella subcapitata</i>	EC ₅₀ (72 h)	10
	수서무척추동물	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (48 h)	0.12
	어류	<i>Brachydanio rerio</i>	LC ₅₀ (96 h)	115
만성	담수조류	<i>Pseudokirchnerella subcapitata</i>	NOEC(72 h)	3.12
	수서무척추동물	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (21 d)	0.011

$$PNEC_{water} = \text{Lowest NOEC} \div \text{Assessment factor} = 0.011 \text{ mg/L} \div 50 = 0.00022 \text{ mg/L}$$

2. 저질

p-톨루이딘의 침전물에 대한 독성자료의 부재로 평형분배방법으로 예측무영향농도(PNEC_{sediment})를 아래와 같이 산출하였다. 이를 위해 국립환경과학원 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」의 7절(환경에 대한 유해성(생태영향)) 평형분배방법에 제시된 내용을 참고하여 계산하였다. K_{oc} 값 78.8 L/kg (Briggs, 1981)과 앞서 계산된 수생환경 예측무영향농도 0.00022 mg/L를 적용하였다. 표준 침전물의 경우 물 90 %(v/v, 밀도=1,000 kg/m³)와 고형분 10 %(v/v, 밀도=2,500 kg/m³)로 구성되어 있어서, 습윤중량 보정계수 4.6을 사용하여 건조 침전물의 무영향농도로 환산하였다(ECETOC, 2020). 결과적으로 도출된 침전물 예측무영향농도는 0.0025 mg/kg dw이다.

$$\begin{aligned} \text{PNEC}_{\text{sediment}} &= (0.783 + 0.0217 \times K_{oc}) \times \text{PNEC}_{\text{water}} = (0.783 + 0.0217 \times 78.8) \times 0.00022 \text{ mg/L} \times 4.6 \\ &= 0.0025 \text{ mg/kg dw} \end{aligned}$$

3. 토양

p-톨루이딘의 육생환경에 대한 독성자료의 부재로 평형분배방법으로 예측무영향농도(PNEC_{soil})를 아래와 같이 산출하였다. 이를 위해 국립환경과학원 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」의 7절(환경에 대한 유해성(생태영향)) 평형분배방법에 제시된 내용을 참고하여 계산하였다. K_{oc} 값 78.8 L/kg (Briggs, 1981)과 앞서 계산된 수생환경 예측무영향농도 0.00022 mg/L를 적용하였다. 표준 토양의 경우 고형분 60 % (v/v, 밀도=2,500 kg/m³)와 물 20 %(v/v, 밀도=1,000 kg/m³), 공기 20 %(v/v)로 구성되어 있어서, 습윤중량 보정계수 1.13을 사용하여 건조 토양의 무영향농도로 환산하였다(ECETOC, 2020). 결과적으로 도출된 p-톨루이딘의 PNEC_{soil}은 0.00037 mg/kg dw 이다.

$$\begin{aligned} \text{PNEC}_{\text{soil}} &= (0.1176 + 0.01764 \times K_{oc}) \times \text{PNEC}_{\text{water}} = (0.1176 + 0.01764 \times 78.8) \times 0.00022 \text{ mg/L} \times 1.13 = \\ &0.00037 \text{ mg/kg dw} \end{aligned}$$

4. 하수처리시설

확보한 미생물활성 시험항목 독성자료들로부터 시험기간, 민감한 값 등의 조건 등을 검토하여 활성슬러지의 EC₅₀ 100 mg/L를 PNEC 도출을 위한 독성값으로 선정하였다. 「화학물질 위해성 자료 해설서」의 1절(필요정보 확인) 내 [표 5] 수생생물의 이용 가능한 독성자료별 평가계수(US EPA)에 따라 평가계수 100을 적용하여 PNEC_{stp}는 1 mg/L로 산출되었다.

$$PNEC_{stp} = \text{Lowest } EC_{50} \div \text{Assessment factor} = 100 \text{ mg/L} \div \text{AF } 100 = 1 \text{ mg/L}$$

3절. 환경노출평가

1. 환경거동

가. 배출

p-톨루이딘은 주로 화학 공정의 중간체로 사용되며 주요 후속 생성 물질은 4B acid(4-toluidine-3-sulphonic acid, an intermediate for pigment production)로 알려져 있다. p-톨루이딘의 잠재적 배출경로는 폐쇄 시스템에서 제조 및 처리 과정에서의 대기 및 폐수 배출이 있으며, 폐기물 소각으로 인한 대기 배출도 존재할 수 있다. 국내에서 p-톨루이딘은 대기 및 방류수 배출허용기준에 포함되지 않는 물질로서 측정자료는 확인되지 않았다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Bayer Chemicals(2004)에 의하면 p-톨루이딘은 독일의 Bayer Chemicals 공장에서 제조 및 처리에 대한 환경 정보를 확인할 수 있으며, p-톨루이딘은 폐쇄된 시스템에서 제조 및 처리가 진행된다. 수소화, 증류 및 처리 과정에서 발생하는 배출물은 열 배출 정화 시설 및 공기 세척 장치에 연결되기 때문에 Bayer Chemicals의 생산 공정 중 p-톨루이딘은 대기 중으로 방출되지 않는다고 기술되었다. 2000년도의 공식 배출 선언(Official Emission Declaration)에 따르면 p-톨루이딘(<25 kg/a)은 대기 중으로 배출되지 않았고 제조 공정에서 발생하는 폐기물은 유해 폐기물 소각로에서 소각되었다. 공장에서 발생한 수소화로 인한 폐수는 제거공정을 거쳐 Leverkusen 산업 및 도시 폐수 처리장으로 보내지며 24시간/일, 365일 동안 Bayer Chemicals의 생산 현장의 대기 및 수질 배출은 모든 제조 단위와 독립적으로 운영되는 환경 감시 그룹에 의해 모니터링된다. 모니터링 과정에서 p-톨루이딘은 폐수 처리장의 폐수에서 검출되지 않았으며 검출한계는 20 $\mu\text{g/L}$ 이었다. Leverkusen 폐수처리장의 폐수는 라인강으로 방류된다. Bayer Chemicals 공장 이외의 다른 회사의 노출 정보는 공개되지 않았다.

나. 분포

p-톨루이딘은 낮은 증기압을 갖는 물질로써 수면 및 토양 표면에서 휘발될 가능성이 낮은 물질이다. p-톨루이딘의 높은 수용해도와 낮은 $\log K_{ow}$ 때문에

퇴적물 또는 토양에 대한 흡착 정도는 낮을 것으로 예상되었다. 환경 분포에 대한 Level III fugacity model(EPISuite™)의 예측 결과는 토양에서 71.7 %, 수계에서 27.9 %, 대기에서 0.21 %이었다 (모델링의 가정된 배출속도 = 1000 kg/h).

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Bayer Industry Services(2004)에서는 Mackay Fugacity Model Level I(v. 2.11)에 따라 환경 구획 사이의 p-톨루이딘 분포를 계산했다. p-톨루이딘의 주요 대상 구획은 83.7 %의 물과 16.0 %의 대기이며 해당 내용은 표 4-7에 제시되어 있다.

표 4-7. p-톨루이딘의 환경 중 분포 분석 결과

매질별 분배 비율(%)						
물	공기	침전물	토양	부유 침전물	어류	에어로졸
83.69 %	15.98 %	0.16 %	<0.01 %	<0.01 %	<0.01 %	<0.01 %

다. 분해

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Bayer Industry Services(2004)에 따르면 대기 중으로 유입되는 p-톨루이딘은 OH-라디칼에 의해 $1.32E-11 \text{ cm}^3/\text{molecule} \cdot \text{sec}$ 속도로 분해가 예상된다. 간접 광분해로 인해 대기 중 p-톨루이딘의 반감기는 $t_{1/2\text{air}} = 2.9$ 시간으로 계산되며, 이때 일일 평균 OH-라디칼 농도는 cm^3 당 500,000 라디칼로 고려하였다. p-톨루이딘은 290 nm (Méallier, 1969)를 넘어 확장되는 UV를 흡수하며 환경 중 UV 빛의 흡수로 인해 직접적인 광분해를 겪을 수 있다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Harris(1990)에 따르면 p-톨루이딘은 가수분해가 가능한 작용기가 없기 때문에 환경에서 가수분해되지 않을 것으로 예상된다.

라. 축적

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Gawlik et al. (1998)에서는 OECD TG 106에 따라 4가지 토양 유형을 p-톨루이딘 용액으로 처리하였다. 3개의 토양은 pH 5.2~7.4에서 K_{oc} 가 102.2~200.2 범위로 나타났다. 이는 Litz(1990)에 따르면 p-톨루이딘이 낮은 지질 부하(geoaccumulation) 가능성을 가진 물질임을 나타낸다. 또한 Briggs(1981)가 도출한 4개의 미사질 양토 토양(silt loam soils)에 대한 p-톨루이딘의 평균 K_{oc} 는 79로 기술되었다. 토양의 pH는 6.1에서 7.5 사이였다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Bayer Industry Services(2004)에서는 토양 또는 퇴적물의 유기상(organic phase)과 공극수(pore water) 사이의 p-톨루이딘 분포는 QSAR을 사용하여 계산하였다. PCKOCWIN v. 1.66에 1.39 K_{ow} 값을 하여 K_{oc} 값을 72.5로 도출하였다. 72.5의 K_{oc} 는 PCKOCWIN v. 1.66으로 계산되었다(Bayer Industry Services, 2004).

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Graveel et al. (1985)에서는 p-톨루이딘이 두 단계로 토양에 결합한다는 것을 보여주기 위해 순차적인 추출 절차가 사용되었으며 고리 표지(ring-labeled) p-톨루이딘으로 실험을 진행되었다. 토양에 대한 결합은 정전기적 상호작용, 소수성 결합 또는 비가역적 이민(imine) 연결 후 토양 유기물에 대한 물질의 공유 결합을 포함하는 신속한 가역적 평형을 제공하였다. 63일 인큐베이션 기간 동안 CO_2 변화에 의해 분해를 측정된 결과 15 % CO_2 가 방출되었다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Bayer(1974)에 따르면 p-톨루이딘은 생분해성 관련 여러 실험들이 가능하며, 몇몇 실험 데이터는 p-톨루이딘이 본질적으로 생분해가 가능하다고 언급하였다. OECD TG 301D Closed Bottle 실험법과 유사한 절차에 따라 활성 슬러지로 예비 실험을 수행하였다. 해당 연구는 제대로 문서화되지 않았고 원본 데이터만 사용할 수 있지만 실험 결과는 p-톨루이딘의 생분해성을 고려하기 위하여 사용되었다. 해당 시험에서 p-톨루이딘은 완화(emulgated)되었다. 초기 농도는 3 mg/L로, 스탁 용액의 BOD(초기 농도 1,000 mg/L = 2,470 mg COD/L)는 1,670 mg/L로 20일 후 계산되었으며, 생분해율 68 %로 결정되었다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Sasaki(1978)에 따르면 OECD TG 301 C 가이드라인에 필적하는 일본 표준 실험방법에 따라 호기성 예비 실험(aerobic ready test)을 진행하였다. 산소 소모량을 통하여 결정된 생분해율은 실험 시작 후 2주 후에 30 %를 초과하였고 이를 통해 p-톨루이딘은 생분해가 잘 된다(well biodegradable)고 판단되었다. 또한 OECD SIDS(2005)에서 인용한 NITE(2002)의 데이터베이스에는 MITI I-실험의 생분해에 대한 정보에 1 %, 6 % 및 98 %의 TOC가 28일 후에 제거된다고 기술되어있다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Wellens(1990)에서는 유기물 고유의 생분해성을 평가하기 위해 고안된 OECD TG 302 B 가이드라인에 따라 산업 활성 슬러지로 p-톨루이딘의 생분해성을 평가하였다. 초기 물질 농도는 50~400 mg/L DOC 범위였으며 유도기(Lag phase) 기간은 3일이었다. 물리적 메커니즘에 의한 p-톨루이딘의 제거는 약 10 %였고 4일동안 지속되는 유도기에 79 %의 p-톨루이딘이 제거되었다. 8일 후에는 총 94 %가 제거되었다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 Hoechst(1986)에서는 Zahn-Wellens 실험(OECD TG 302 B)을 진행하였고 p-톨루이딘의 농도는 각각 189.9 mg/L, 383.6 mg/L로 설정하였다. 189.9 mg/L는 10일, 383.6 mg/L는 13일이 지난 후에 실험 물질의 94 %가 분해되었다. 또한 Pitter(1976)에서는 동일한 실험으로 100 mg/L dry matter로 접종물(inoculum)을 사용하였고, 미리 20일 동안 실험 물질에 적응시켰다. 5일 후 유일한 탄소 공급원인 초기 농도(200 mg/L COD)의 97.7 %가 제거되었다.

OECD SIDS(2005)에서 인용한 다양한 연구들은 다음과 같다. NITE(2002)에 따르면 잉어(*Cyprinus carpio*)에 대한 연구에서 생물농축 계수는 100 µg/L에서 <1.3, 10 µg/L에서 <13으로 나타났다. 또한 옥탄올-물 분배 계수를 고려하여 도출한 생물농축계수(BCF)는 BCFWIN 프로그램(v. 2.15)으로 계산하였다. $\log K_{ow} = 1.39$ 를 사용하여 계산된 BCF는 2.35($\log BCF = 0.37$)로 나타났다(Bayer Industry Services, 2004). Knezovich et al. (1988)은 해양 홍합 *Mytilus edulis*에서 ^{14}C 표지된 p-톨루이딘의 흡수, 고갈 및 대사를 연구했다. 홍합은 해양 환경 조건에서 $2E-05$ mol/L 농도의 p-톨루이딘에 노출되었으며 노출 4시간 후에 신체 부하의 정상 상태에 도달했지만 정상 상태에 대한 “정적” BCF(“static”

BCF)는 사용할 수 없었다. 신속한 제거가 관찰되어 4시간 이내 조직내 잔류물의 85 %이상이 정화되었다. *Mytilus edulis*에서 p-톨루이딘의 대사와 관련하여 정상 상태 바디버든(body burden)의 17.5 %가 유일한 대사산물로서 상응하는 N-acetyl 유도체로 전환되었다.

2. 환경매체농도

가. 매체별 모델 추정 농도

환경 매체별 농도를 예측하기 위하여 한국형 다매체 동태 모델(Simple box Korea v.2.0)을 이용하였으며, 모델 구동을 위해 입력한 물성 정보는 부록의 표 1과 같다. p-톨루이딘의 취급량 및 매체별 배출량 정보는 부록의 표 2와 같다. Simple box 모델을 통해 산출된 토양 및 저질에서의 p-톨루이딘 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 구동 결과에 따른 전국 및 국지적 규모의 예측환경농도는 표 4-8 및 표 4-9와 같다.

표 4-8. p-톨루이딘의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)

담수 (mg/L)	자연지 (mg/kg(dw))	농경지 (mg/kg(dw))	도시산업용지 (mg/kg(dw))
1.70E-04	7.66E-06	1.67E-05	3.45E-05

표 4-9. p-톨루이딘의 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)

사업장	담수 (mg/L)	저질 (mg/kg(dw))	농경지 (mg/kg(dw))	목초지 (mg/kg(dw))
1	2.05E+00	5.83E+00	3.18E-03	3.62E-03
2	4.08E-02	1.16E-01	6.48E-05	7.35E-05

4절. 생태위해도 결정

생태 유해지수는 환경매체별 예측환경농도와 예측무영향농도를 비교하여 산출되었다. 유해지수가 1 미만일 때는 해당 환경매체의 생태 위해성이 없다고 판정하고, 유해지수가 1 이상일 때는 생태적 위해 가능성이 있는 것으로 판정되었다. p-톨루이딘의 전국 규모 예측환경농도에 대한 환경매체별 생태 유해지수는 모두 1 미만으로 전국 규모 환경에 대한 위해 우려가 낮은 것으로 확인되었다(표 4-10).

표 4-10. 모델추정치에 의한 매체별 전국 규모 생태위해도

	담수	자연지	농경지	도시산업용지
유해지수	7.73E-01	2.34E-02	5.10E-02	1.05E-01

국지적 규모의 환경매체별 예측환경농도에 대한 생태 유해지수는 표 4-11과 같다. 유해지수 1 초과 사업장을 방문하여 실제 p-톨루이딘의 환경 중 배출 가능성을 조사한 결과, 공정에서 발생하는 폐수 및 폐기물은 모두 자체 정화처리 후 해양으로 방류하거나(폐수) 위탁처리업체를 통해 소각 처리(폐수, 폐기물)하는 것으로 확인되었다. 따라서 실제 담수 및 저질 환경에서 p-톨루이딘으로 인한 위해 가능성은 낮은 것으로 보인다.

토양 매체의 예측환경농도에 의해 유해지수가 1을 초과한 사업장 1의 경우 인근 지역을 확인한 결과, 모델 구동 결과와 관련된 토지(농경지 및 목초지)가 확인되지 않아, 실제 토양 환경 내 p-톨루이딘으로 인한 위해 가능성은 낮은 것으로 보인다.

표 4-11. 모델추정치에 의한 매체별 국지적 규모 생태위해도

사업장	담수	저질	농경지	목초지
1	9.32E+03	1.07E+04	9.71E+00	1.11E+01
2	1.85E+02	2.13E+02	1.98E-01	2.24E-01

5장. 종합결론

p-톨루이딘의 인체 및 생태 위해성평가 결과를 표 5-1에 요약하였다.

표 5-1. p-톨루이딘의 위해성평가 결과 종합

p-톨루이딘(p-Toluidine)			노출경로			
대상 구분	노출 시나리오	세부 노출시나리오	경구	흡입	경피	
인체 위해성	작업자 노출	중간체 사용	밀폐된 연속 공정 (합성또는 배합)	-	○	○
			밀폐된 회분 공정	-	○	○
			이송, 운반	-	○	○
			소형 용기 중비	-	○	○
			연구소 시약 사용	-	○	○
	소비자 노출	-	-	-	-	-
환경을 통한 간접노출	음용수 섭취	-	-	-	-	
	공기 호흡	일상 호흡	-	○	-	
생태 위해성	수생태계	수생태	담수	○		
			저질	○		
	토양생태계	토양생태	목초지	○		
			농경지	○		
			자연지	○		
			도시산업용지	○		

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

1절. 인체위해성평가 결과

1. 작업자

작업자에 대한 인체위해성평가 결과, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가되었다. 5가지 노출시나리오에 기반한 5개의 공정의 흡입 및 경피 노출평가 결과, 개인 보호구 착용 시 노출농도가 노출기준 이하로 확인되었고, 흡입 및 경피 모두 유해지수가 1 미만으로 나타났다. 또한, 작업공정의 중간체로 사용되어 실제 작업환경에서 직접적인 노출이 일어날 가능성이 작아, 작업자의 p-톨루이딘에 대한 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었다.

2. 소비자

소비자에 대한 인체위해성평가 결과, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가되었다. p-톨루이딘 함유 소비자제품은 확인되지 않았으며, 산업적 용도로만 사용되는 것으로 확인되어 소비자제품 사용으로 인한 노출 가능성은 낮은 것으로 평가되었다.

3. 일반인(환경을 통한 간접노출)

환경매체를 통한 간접노출을 가정하여 수행한 일반인에 대한 인체위해성평가 결과, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가되었다. 국내 음용수 및 식품 섭취에 의한 p-톨루이딘의 노출량 자료를 확인할 수 없었으므로 위해 가능성을 평가할 수 없었다. 사업장 인근 공기 호흡(흡입)을 통한 일반인의 간접 노출을 가정하고 모델링을 통해 p-톨루이딘의 흡입 노출량을 구하여 인체위해도를 평가한 결과, 공기 호흡으로 인한 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었다.

2절. 생태위해성평가 결과

1. 담수

모델을 활용한 위해성평가 결과 모두 유해지수 1을 초과하였지만, p-톨루이딘 취급사업장을 방문하여 담수 환경 내 배출 현황을 확인한 결과, 공정 과정에서 발생하는 폐수 및 폐기물은 모두 위탁 후 소각 처리하거나, 처리시설을 통해 정화 후 해양 방류하는 것으로 확인되었다. 예측 모델의 알고리즘으로는 이러한 현황 등을 반영할 수 없어 예측환경농도가 보수적으로 평가된 것으로 추정된다. 따라서 실제 환경 배출 가능성을 고려한다면 담수환경 내 p-톨루이딘 배출로 인한 위해 가능성은 낮을 것으로 사료되며, 현시점에서 추가 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 판단된다.

2. 저질

모델을 활용한 위해성평가 결과 모두 유해지수 1을 초과하였으나, 이는 사용 모델의 보수적 알고리즘으로 인해 담수 매체의 예측환경농도가 과대평가되면서 저질 매체의 예측환경농도 또한 보수적으로 평가된 것으로 보인다. p-톨루이딘 취급사업장을 방문하여 환경 중 배출 현황을 확인한 결과, 공정 과정에서 발생하는 폐수 및 폐기물은 전량 위탁 후 소각 처리하거나, 처리시설을 통해 정화 후 해양 방류하는 것으로 확인되었다. 따라서 실제 환경 배출 가능성을 고려한다면 저질 환경 내 p-톨루이딘 배출로 인한 위해 가능성은 낮을 것으로 사료되며, 현시점에서 추가 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 판단된다.

3. 토양

모델을 활용한 위해성평가 결과 사업장 1에서 유해지수 1을 초과하는 것으로 예측되었다. 하지만 해당 사업장 인근을 조사한 결과, 모델링 결과에 해당하는 토지(농경지 및 목초지)가 확인되지 않았다. 또한 p-톨루이딘의 환경 거동 특성상 대기와 물에 주로 분포하며 토양 흡착성이 매우 낮음(OECD, 2015)을 고려할 때, 실제 토양 환경 내 p-톨루이딘 배출로 인한 위해 가능성은 낮을 것으로 사료된다. 따라서 현시점에서 추가 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 판단된다.

3절. 위해저감방안

작업장에서의 p-톨루이딘의 경피 및 흡입 노출, 소비자 제품 및 환경을 통한 간접노출(공기호흡)에 대한 인체위해성평가 결과, 현시점에서 추가적인 저감조치가 필요하지는 않은 것으로 평가되었다.

또한 모델을 활용한 예측환경농도, p-톨루이딘 배출 현황 및 환경 거동을 고려하여 생태위해성을 평가한 결과, 실제 담수, 토양, 저질에 대한 위해 가능성은 낮아 현시점에서 추가적인 저감조치는 필요하지 않은 것으로 판단된다.

6장. 참고문헌

- Abe T, Saito H, Niikura Y, Shigeoka T, Nakano Y(2001). Embryonic development assay with *Daphnia magna*: Application to toxicity of aniline derivatives. *Chemosphere*. 45(4-5): 487-495.
- Bayer AG (1974). Internal study: Biodegradation of p-toluidine (report rewritten 22.03.2004)
- Bayer AG, Löser E (1978). Akute orale Toxizität: p-Toluidin. Short report, November 09, 1978.
- Bayer AG, Thyssen J(1979). Untersuchungen zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit.
- Bayer(1981). Vergleichende Kanzerogenese-Versuche mit 2,4-Toluyldiamin, 2,4/2,6-Toluyldiamin 8/20, m-Phenylendiamin, o-Toluidin, p-Toluidin, 4,4' -Diaminodiphenylamin. Benzidin bei subkutaner Applikation an Ratten.
- Bayer Chemicals (2004). p-Toluidine - Internal Data on Production, Processing, Use pattern, and Workplace Exposure (unpublished).
- Bayer Industry Services (2004). p-Toluidine, CAS-No. 106-49-0. Calculation of Log Octanol-Water Partition Coefficient with KOWWIN v. 1.67, 2000. Henry's Law Constant with HENRYWIN v. 3.10, 2000. Henry's Law Constant according to TGD, 2003. Indirect Photodegradation with AOPWIN v. 1.91, 2000. Soil Adsorption Coefficient with PCKOCWIN v. 1.66, 2000. Soil Adsorption Coefficient according to TGD, 2003. Bioconcentration Factor with BCFWIN v.2.15, 2000. Water solubility with WSKOW v.1.41, 2000. Vapour pressure with MPBPWIN v.1.41, 2000. Mackay-Distribution Level I according to Mackay D., 1991.
- Bolognesi C, Cesarone CF, Santi L (1980). INFLUENZA DELLA STRUTTURA CHIMICA DELLE AMMINE AROMATICHE SULL'INDUZIONE DELLA

ELUIBILITA'IN ALCALI DEL DNA. Bollettino della Societa Italiana di Biologia Sperimentale, 56(23), 2480-2485.

Bowers Jr JS(2002). Toluidines. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry(electronic release).

Brock WJ, Hundley SG, Lieder PH(1990). Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho- and para-toluidine in rats. Toxicol Lett, 54(2-3): 317-325.

Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L(1982). Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals, Arch Toxicol, 5(Suppl. 5): 355-359.

Chao J, Lin CT, Chung TH(1983). Vapor pressure of coal chemicals. Journal of Physical and Chemical Reference Data. 12(4):1033-1063.

Cheever KL, Richards DE, Plotnick HB(1980). Metabolism of ortho-, meta-, and paratoluidine in the adult male rat. Toxicol Appl Pharmacol, 56(3): 361-369.

Chem First Inc.(1997). IIT Research Institute: Primary eye irritancy study of para-toluidine in rabbits. IITRI Project No. L08604. 35.

Cronin MTD, Zhao YH, Yu RL(2000). pH-dependence and QSAR analysis of the toxicity of phenols and anilines to *Daphnia magna*. Environ Toxicol, 15(2): 140-148.

Daly JW, Guroff G, Udenfriend S, Witkop B(1968). Biochem. Pharmacol. 17. 31. (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1992 から引用).

Dupont Chem (1981).

EPA (1988). US EPA Agency, Research and Development: Evaluation of Potential Carcinogenicity of p-Toluidine: NTIS/PB93-201192.

EPA PPRTVs (2012). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values. p-Toluidine (CASRN 106-49-0).

- Feng L, Wang L, Zhao Y, Bong S(1996). Effects of substituted anilines and phenols on root elongation of cabbage seed. *Chemosphere*. 32(8): 1575-1584.
- First Mississippi Corporation(1997). IIT Reseach Institute:Primary dermal irritation study of para-toluidine in rabbits.
- Friedman MA, Staub J (1976). Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 37(1), 67-76.
- Gaur JP(1988). Toxicity of some oil constituents to *Selenastrum capricornutum*. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*. 16(6): 617-620.
- Gawlik BM, Feicht EA, Karcher W, Kettrup A, Muntau H (1998). Application of the European reference soil set (Eurosoils) to a HPLC-screening method for the estimation of soil adsorption coefficients of organic compounds. *Chemosphere* 36 (4), 2903-2919.
- Geiger DL, Poirier SH, Brooke LT, Call DJ(1986). Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*). University of Wisconsin-Superior, Center for Lake Superior Environmental Studies.
- Geiger DL, Brooke LT, Call DJ (1990). Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*) Volume V. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior.
- Goldblatt MW(1955). Research in industrial health in the chemical industry. *British Journal of Industrial Medicine*. 12(1): 1-20.
- Gonzalez-Pradas E, Villafranca-Sanchez M, Del Rey Bueno F, Garcia-Rodriguez A, Urena-Amate MD(1999). Removal of aromatic amines from water by montmorillonite-(Cerium or Zirconium) phosphate crosslinked compounds. *J Environ Qual*, 28:115-120.

- Graveel JG, Sommers LE and Nelson W (1985). Sites of benzidine, alpha-naphthylamine and p-toluidine retention in soils. *Environ. Toxicol. Chem.* 4, 607-613.
- Hansch C, Leo A, Hoekman D(1995). Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. ACS Professional Reference Book.
- Harris JC (1990). Rate of Hydrolysis. In: Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH (eds.) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. American Chemical Society, Washington, part 7.
- Hoechst AG (1986). Internal report: Degradation of p-toluidine in the Zahn-Wellens-Test according to the OECD TG 302 B. Report No. W 86-0337-56.
- Hoechst AG(1990). Acute toxicity of p-toluidine to *Brachydanio rerio*. Unpublished report no. (90.0582).
- Hofmann H(1986). p-toluidin Prüfung auf Augenreizung am Kaninchen.
- Hofmann & Weigand (1986). Prüfung auf Hautreizung am Kaninchen.
- Hook GER, Smith JN(1967). *Biochem. J.* 102. 504. (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 1992 から引用)
- Industrial Bio-Test Laboratory Inc. (1973). Datasheet for p-Toluidine. BIO-FAX 31-4/73.
- Ishidate Jr M, Harnois MC, Sofuni T(1988). A comparative analysis of data on clastogenicity of 951 chemical substances tested in mammalian cell cultures. *Mutat Res*, 195(2): 151-213.
- Jap Chem Ind Ecolog Toxicol Inform Center(JETOC)(1997). Mutagenicity test data of existing chemical substances based on the toxicity investigation system of the industrial safety and health law. Supplement. Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center (JETOC). 33-39: 247-249.

- Jodynis-Liebert, J; Bennisir, HA. (2005) Effect of dietary fat on selected parameters of toxicity following 1- or 3-month exposure of rats to toluidine isomers. *Int J Toxicol* 24(5):365–376. 626734.
- Karbach A, Peters M(2009). Particle size distribution p-Toluidin.
- Keldenich HP, Colianni T(2009). Study report Standard information requirements (REACH) for p-Toluidin CAS-No 106-49-0.
- Khlebnikova MI, Gladkova EV, Kurenko LT, Pshenizyn AV and Shalin BM(1970). Die Arbeitshygiene und der gesundheitliche Zustand der Beschäftigten in o-Toluidin-Betrieben. *Gigiena truda i professional'nye zabolovaniia*. 8: 7-10.
- Kiese M(1963). The effect of certain substituents upon the N-oxidation of aniline *in vivo*. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 244: 387-404.
- Kleniewska D(1975). Studies on hypersensitivity to “para-group“. *Berufsdermatosen*. 23(1): 31-36.
- Kleniewska D, Maibach H(1980). Allergenicity of aminobenzene compounds: structure function relationships, *Dermatosen in Beruf und Umwelt*. Occupation and Environment. 28(1): 11-13.
- Knezovich JP, Lawton MP, Harrison FL (1988). In vivo metabolism of aromatic amines by the bay mussel, *Mytilus edulis*. *Mar. Environ. Res*. 24, 89-91.
- Lindstrom HV, Bowie WC, Wallace WC, Nelson AA.(1969). The toxicity and metabolism of Mesidine and Pseudocumidine in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 167(2): 223-234.
- Lu GH, Yuan X, Zhao Y-H(2001). QSAR study on the toxicity of substituted benzenes to the algae (*Scenedesmus obliquus*). *Chemosphere*. 44(3): 437-440.

- Malik-Bryś M, Seńczuk W (1995a). Toxicodynamic properties of toluidines in chronic poisoning. Part I. Experiments on animals maintained on protein-rich diet. *Bromatol Chem Toksykol*, 28(3): 67-72. (Translated by Maritza Rivas, ScienceDocs Inc.) 597310.
- Malik-Bryś M, Seńczuk W (1995b). Toxicodynamic properties of toluidines in chronic poisoning. Part II. Experiments on animals maintained on protein-rich diet. *Bromatol Chem Toksykol*, 28(3): 175-178. (Translated by Maritza Rivas, ScienceDocs Inc.) 684245.
- Malik-Bryś M, Seńczuk W (1995c). Toxicodynamic properties of toluidines in chronic poisoning. Part III. The effects of the diet on the course of poisoning. *Bromatol Chem Toksykol*, 28(3): 275-281. (Translated by Winnie Tsui, RIC International, Inc.) 673405.
- Marhold, J. (1986) *Prehled Prumyslove Toxikologie; Organické Latky*. Avicenum, Prague, Czechoslovakia. (U.S. NIOSH, 2002 から引用)
- Mayuzumi Y, Motoike H, Adachi R, Shirai Y (1960). The relation between the glucorogenic activity of aromatic amines and the lability of their n-glucuronosides. *Seikagaku* 32, 279-284; cited in *Chem. Abstracts* (1961) 61, 1130.
- Merck(2001). *The Merck Index*, 13th. Ed. (electronic release).
- McLean S, Starmer GA, Thomas J(1969). Methaemoglobin formation by aromatic amines. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 21(7): 441-450.
- Ministry of Health and Welfare Japan(1999). 4-Isopropylaniline (CAS-No. 88-99-7): Acute oral toxicity test, Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats, Reverse mutation assay in bacteria, Chromosomal aberration test in cultured mammalian cells, *Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals*. 7: 323-353, 713-716, 726-737, 752-753.
- Ishidate Jr M(1987). Chromosomal aberration test *in vitro*.

- NITE (2002) National Institute of Technology and Evaluation. Biodegradation and bioconcentration of existing chemical substances under the Chemical Substances Control Law: p-toluidine [Class-Reference No. : 3-186]. Online available: http://www.safe.nite.go.jp/english/kizon/KIZON_start_hazkizon.html.
- NITE CHRIP(2009). NITE Chemical Risk Information Platform, 109-49-0.
- OECD SIDS (2004). Organization for Economic Cooperation and Development; Screening Information Data Set for o-Toluidine (95-53-4) p.25 (October,2004).
- OECD SIDS (2005). Organization for Economic Cooperation and Development; Screening Information Data Set for p-Toluidine, CAS #106-49-0 p.23 (October, 2005).
- Pedersen F, Bjornestad E, Vulpius T, Beck Rasmussen H(1998). Immobilisation test of aniline compounds with the crustacean *Daphnia magna*. Danish Environmental Protection Agency. 308209(609-625): 1-104.
- Phillips Petroleum(1992). Initial submission: letter from Phillips Petroleum Co. to USEPA regarding toxicity studies of p-toluidine with attachments and cover letter dated 08/24/92. (EPA-88-920009003; NTIS OTS0555319).
- Pitter P (1976). Determination of biological degradability of organic substances. Water Res. 10, 231-235.
- Riffelmann M, Mueller G, Schmieding W, Popp W, Norpoth K(1995). Biomonitoring of urinary aromatic amines and arylamine hemoglobin adducts in exposed workers and nonexposed control persons. Arch Occup Environ Health, 68. 36-43.
- Russfield AB, Homburger F, Weisburger EK, Weisburger JH (1973). Further studies on carcinogenicity of environmental chemicals including simple aromatic amines. Toxicol. Appl. Pharmacol. 25, 446-447.

- Roempp(1999). Lexikon Chemie(10th ed.).
- Sasaki S (1978). The scientific aspects of the chemical substances control law in Japan. Pergamon series on environmental science. 283-298.
- Scott TS, Munn A, Smagghe G(1983). Amines, aromatic, Encyclopaedia of Occupational Health and Safety 3ed. 1: 141-147.
- Seiler JP(1977). Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. Mutat Res, 46(4): 305-310.
- Sekimpi DK, Jones RD(1986). Notifications of industrial chemical cyanosis poisoning in the United Kingdom. British Journal of Industrial Medicine. 43(4): 272-279.
- Senczuk W, Rucinska H(1984). Toxicodynamic properties of toluidines and cumulation coefficient. Part I. Toxicity of toluidnes. Bromatologia i Chemia Toksykologiczna. 17: 51-52.
- Simmon VF(1979). *in vitro* mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. Journal of the National Cancer Institute. 62(4): 893-899.
- Smyth HF(1931). The toxicity of certain benzene derivatives and related compounds. J Ind Hyg, 13(3): 87-96.
- Srour R(2002). Mononitrotoluenes and Derivatives: A.VII. p-Toluidine. Paris.
- Tyrakowska B, Boeren S, Geurtsen B, Rietjens IMCM (1993) Qualitative and quantitative influences of ortho chlorine substituents on the microsomal metabolism of 4-toluidines. Drug Metab. Dispos., 21, 508-519.
- Thompson CZ, Hill LE, Epp JK, Probst GS(1983). The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. Environ Mutagen, 5(6): 803-811.
- UNEP (2003). OECD SIDS: m-Toluidine (CAS_Nr. 95-53-4) UNEP (United

Nations Environmental Program)-Publication.

US EPA Agency(1988) Research and Development: Evaluation of Potential Carcinogenicity of p-Toluidine: NTIS/PB93-201192.

Weisburger EK, Russfield AB, Homburger F, Weisburger JH, Boger E, van Dongen CG, Chu KC(1978). Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. J Environ Pathol Toxicol, 2(2): 325-356.

Wellens H (1990). Zur biologischen Abbaubarkeit mono- und disubstituierter Benzolderivate. Z. Wasser- Abwasser Forsch. 23 (3), 85-98.

Yoshioka Y, Nagase H, Ose Y, Sato T (1986). Evaluation of the test method “activated sludge, respiration inhibition test” proposed by the OECD. Ecotoxicol. Environ. Saf. 12 (3), 206-212.

經濟産業省 (2005). NITE CHRIP(2009).

有害性評価書 (2003). NITE CHRIP(2009).

有害性評価書 (2005a). NITE CHRIP(2009).

有害性評価書 (2006). NITE CHRIP(2009).

有害性評価書 (2009). NITE CHRIP(2009).

環境省 (2005). NITE CHRIP(2009).

부록 (Appendix)

표 1. p-톨루이딘의 물성정보

항목	값
분자량(g/mol)	107.15
녹는점(°C)	44
옥탄올/물 분배계수	24.54
증기압(Pa)	38.1
증기압 측정온도(°C)	25
물 용해도(mg/L)	7,400
물 용해도 측정온도(°C)	20
생분해도	Inherently biodegradable
유기탄소 분배계수(K_{oc})	78.8
STP 사용여부	No

표 2. p-톨루이딘의 노출시나리오에 따른 배출정보

Site No.	취급특성	배출량 (톤/년)		
	조업일수(일)	대기	수질	토양
1	330	5.00E-01	1.50E+01	5.00E+01
2	330	9.90E-03	2.97E-01	9.90E-03