

등록화학물질 위해성평가(안)

1,3-벤젠디올 (1,3-Benzenediol)

CAS No. 108-46-3

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	17
3. 자극성/부식성	23
4. 과민성	27
5. 반복투여독성	30
6. 생식 및 발달독성	34
7. 신경독성	39
8. 유전독성(변이원성)	40

9. 면역독성	44
10. 발암성	45
11. 역학연구	47
2절. 노출량-반응 평가	49
1. 독성참고치	49
2. 발암잠재력	53
3절. 인체노출평가	54
1. 작업자 노출	54
2. 소비자 노출	59
3. 환경을 통한 간접 노출(일반인)	61
4절. 인체위해도 결정	62
1. 작업자	62
2. 소비자	63
3. 일반인(환경을 통한 간접노출)	63
4장. 생태위해성평가	64
1절. 생태영향평가	64
1. 수생태계	64
2. 육상생태계	71
3. 생물축적성	72
2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정	73
1. 담수	73
2. 저질	74
3. 토양	74

4. 하수처리시설	75
3절. 환경노출평가	76
1. 환경거동	76
2. 환경매체농도	79
4절. 생태위해도 결정	81
5장. 종합결론	83
1절. 인체위해성평가 결과	84
1. 작업자	84
2. 소비자	84
3. 일반인(환경을 통한 간접노출)	84
2절. 생태위해성평가 결과	85
1. 담수	85
2. 저질	85
3. 토양	85
3절. 위해저감방안	86
6장. 참고문헌	87

<표 목차>

표 1-1. 1,3-벤젠디올의 식별정보	1
표 1-2. 1,3-벤젠디올의 순도	2
표 1-3. 1,3-벤젠디올의 불순물	2
표 1-4. 1,3-벤젠디올의 물리화학적 특성	3
표 1-5. 1,3-벤젠디올의 분류 기준	4
표 2-1. 1,3-벤젠디올의 제조·수입 현황	5
표 2-2. 1,3-벤젠디올의 국내 규제현황	9
표 2-3. 1,3-벤젠디올의 국외 규제현황	11
표 3-1. 1,3-벤젠디올에 대한 급성 경구 독성 시험결과	18
표 3-2. 1,3-벤젠디올에 대한 급성 경피 독성 시험결과	20
표 3-3. 1,3-벤젠디올에 대한 급성 흡입 독성 시험결과	22
표 3-4. 1,3-벤젠디올에 대한 피부 자극성 시험결과	24
표 3-5. 1,3-벤젠디올에 대한 눈 자극성 시험결과	26
표 3-6. 1,3-벤젠디올에 대한 피부 과민성 시험결과	28
표 3-7. 1,3-벤젠디올에 대한 반복투여독성(경구) 시험결과	32
표 3-8. 1,3-벤젠디올에 대한 반복투여독성(흡입) 시험결과	33
표 3-9. 1,3-벤젠디올에 대한 생식독성 시험결과	36
표 3-10. 1,3-벤젠디올에 대한 발달독성 및 최기형성 시험결과	38
표 3-11. 1,3-벤젠디올에 대한 시험관 내(in vitro) 변이원성 및 유전독성 시험결과	41
표 3-12. 1,3-벤젠디올에 대한 생체 내 유전독성 시험결과	43
표 3-13. 1,3-벤젠디올에 대한 발암성 시험결과	46
표 3-14. 1,3-벤젠디올의 경로별 독성참고치	50

표 3-15. 1,3-벤젠디올의 경구 독성참고치의 산출	50
표 3-16. 1,3-벤젠디올의 경피 독성참고치의 산출	51
표 3-17. 1,3-벤젠디올의 흡입 독성참고치의 산출	52
표 3-18. 1,3-벤젠디올의 산업적 사용 시 작업환경 노출시나리오	55
표 3-19. 1,3-벤젠디올의 소비자(산화염모제) 노출 알고리즘(경피)	59
표 3-20. 1,3-벤젠디올의 소비자(산화염모제) 노출평가 결과(경피)	59
표 3-21. 1,3-벤젠디올의 전국 및 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)	61
표 3-22. 1,3-벤젠디올의 제조 작업자에 대한 위해도	62
표 3-23. 1,3-벤젠디올의 공기 호흡으로 인한 위해도	63
표 4-1. 1,3-벤젠디올에 대한 조류 독성	64
표 4-2. 1,3-벤젠디올에 대한 수서무척추동물 급성독성	66
표 4-3. 1,3-벤젠디올에 대한 수서무척추동물 만성독성	67
표 4-4. 1,3-벤젠디올에 대한 어류 급성독성	68
표 4-5. 1,3-벤젠디올에 대한 어류 만성독성	70
표 4-6. 1,3-벤젠디올에 대한 담수독성	73
표 4-7. 1,3-벤젠디올의 분해성 연구	77
표 4-8. 1,3-벤젠디올의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)	79
표 4-9. 1,3-벤젠디올의 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)	80
표 4-10. 모델추정치에 의한 1,3-벤젠디올의 매체별 전국 규모 생태위해도 ...	81
표 4-11. 모델추정치에 의한 1,3-벤젠디올의 매체별 국지적 규모 생태위해도 ...	82
표 5-1. 1,3-벤젠디올 위해성평가 결과 종합	83

<그림 목차>

그림 2-1. 1,3-벤젠디올의 용도 현황	6
그림 3-1. ECETOC TRA 모델에 의한 1,3-벤젠디올의 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용)	57
그림 3-2. ECETOC TRA 모델에 의한 1,3-벤젠디올의 사업장 작업자 노출농도(보호구 미착용)	57
그림 3-3. ECETOC TRA 모델에 의한 1,3-벤젠디올의 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용)	58
그림 3-4. ECETOC TRA 모델에 의한 1,3-벤젠디올의 사업장 작업자 노출농도(보호구 착용)	58

<부 록>

표 1. 1,3-벤젠디올의 물성정보	98
표 2. 1,3-벤젠디올의 노출시나리오에 따른 배출정보	99

위해성평가 종합결론

1. 평가대상물질

- 화학물질명 : 1,3-벤젠디올(1,3-Benzenediol)
- CAS No. : 108-46-3
- KE No. : KE-02557
- IUPAC명 : benzene-1,3-diol;

2. 인체위해성평가 결과

평가대상	결론	결과 요약
작업자	추가 정보 필요	<ul style="list-style-type: none">• 모델을 활용한 평가 결과, 작업자의 흡입 경로에 대한 위해 가능성은 낮은 것으로 나타남. 하지만 경피 경로의 경우 위해 가능성이 확인되어 추가 정보를 기반으로 한 평가가 필요함.
소비자	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none">• 환경부 생활화학제품과 관련된 정보는 확인되지 않았으며, 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">• 모델을 활용한 평가 결과, 위해 가능성은 낮은 것으로 나타남. 따라서 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨

3. 생태위해성평가 결과

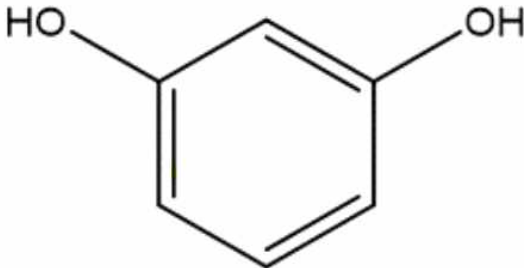
평가대상		결론	결과 요약
수생태계	담수생물	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> • 모델을 활용하여 확인한 예측환경농도 및 주요 지점의 실측 결과를 이용하여 위해성을 평가한 결과, 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되었다. 따라서 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.
	저서생물	현시점에서 추가 위해저감 조치 필요하지 않음	<ul style="list-style-type: none"> • 모델을 활용하여 확인한 예측환경농도 및 주요 내 담수 실측 결과를 이용하여 위해성을 평가한 결과 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되었다. 따라서 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 예측환경농도를 이용하여 위해성을 평가한 결과 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되었으며, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 평가됨.

1장. 일반물질정보

1절. 화학물질의 식별 정보

1,3-벤젠디올(1,3-Benzenediol)과 관련된 일반물질 정보는 표 1-1과 같다.

표 1-1. 1,3-벤젠디올의 식별정보

화학물질명	1,3-벤젠디올(1,3-Benzenediol)
IUPAC명	benzene-1,3-diol
KE No.	KE-02557
CAS No.	108-46-3
분자식	C ₆ H ₆ O ₂
분자량	110.11 g/mol
구조식	
동의어	Resorcin; Resorcinol; Resorcinol disodium salt; Resorcinol, monocopper (2+) salt 1,3-Benzenediol; 1,3-Benzenediol; 1,3-Dihydroxybenzol 1,3-Dihydroxybenzene

2절. 순도, 불순물 등

순도

화학물질 등록을 위해 제출된 자료에서는 1,3-벤젠디올의 순도는 99-100%이다(표 1-2).

표 1-2. 1,3-벤젠디올의 순도

물질명	CAS No.	농도범위	비고
1,3-벤젠디올 [1,3-Benzenediol]	108-46-3	99.0-100%	-

불순물

화학물질 등록을 위해 제출된 자료에서는 1,3-벤젠디올의 불순물은 표 1-3과 같다.

표 1-3. 1,3-벤젠디올의 불순물

물질명	CAS No.	농도범위	비고
Phenol	108-95-2	≤ 0.1%	유독물질(5%), 사고대비물질(5%)

OECD (2008).에 따르면, 1,3-벤젠디올의 최소 순도는 99.3% 이상이며, 불순물로서 0.2% 미만의 카테콜, 페놀, o-크레졸, m-/p-크레졸 및 3-머캅토페놀, 하이드로퀴논, 아세톤, 0.1% 가량의 아세틸페놀 등이 포함될 수 있는 것으로 기술하고 있다.

3절. 물리화학적 특성

1,3-벤젠디올의 물리화학적 특성은 표 1-4와 같다.

표 1-4. 1,3-벤젠디올의 물리화학적 특성

특성	값	비고
외관	흰색 바늘 모양 결정체, 고체	O'Neil, 2013
녹는점/어는점	109.8℃	Haynes, 2014
끓는점	280℃	Yaws, 1999
상대밀도	1.278 g/cm ³ (20℃)	Haynes, 2014
증기압	0.065 Pa (25℃)	Yaw, 1994
물 용해도	717,000 mg/L (25℃)	He et al., 2010
옥탄올-물 분배계수	K _{ow} 6.31 (20℃)	Hansch et al., 1995
점도	-	-
입도분석	-	-
해리상수	pKa = 9.81 (25℃)	Schultz, 1987
인화성	-	인화성 고체가 아님
폭발성	-	분자 내 폭발성 관련 그룹 없음
산화성	-	분자 내 산화성 관련 그룹 없음

4절. 분류

「화학물질의 분류 및 표시 등에 관한 규정」(국립환경과학원고시 제2023-65호, 시행 2023. 11. 17)에 따른 1,3-벤젠디올의 분류 기준은 표 1-3과 같다.

표 1-5. 1,3-벤젠디올의 분류 기준

유해성 항목		구분
환경 유해성	급성독성-경구	4
	피부 부식성/자극성	2
	심한 눈 손상/눈 자극성	2
	피부 과민성	1
건강 유해성	수생환경 유해성-급성	1
	수생환경 유해성-만성	3

2장. 노출평가를 위한 일반 정보

1절. 제조(생산)

국내 화학물질 등록을 위해 사업체가 제출한 자료에 따르면, 1,3-벤젠디올은 국외에서 제조되어 전량 수입되는 물질이다. 수입된 물질은 다른 기타 원료와 혼합하여 타이어 제조 공정에 사용되는 접착제와 RF (Resorcinol Formaldehyde) 및 PRF (Phenol Resorcinol Formaldehyde) 레진 제조를 위한 원료 중간체로 사용되며 주로 타이어 및 튜브 제조업과 합성수지 및 기타 플라스틱 제조업에서 최종 사용된 후 폐액으로 처리된다. 국내 화학물질 등록을 위해 사업체가 제출한 자료에서는 총 수입량은 연간 3,812.52톤으로 확인되었다(표 2-1).

표 2-1. 1,3-벤젠디올의 제조·수입 현황

(단위 : 톤/년)

물질명	제조	수입	합계	비고
1,3-벤젠디올	-	3,812.52	3,812.52	업체등록자료

1,3-벤젠디올은 일반적으로 벤젠(CAS No. 71-43-2)을 주원료로 사용하며 벤젠의 설폰화 반응 혹은 1,3-디이소프로필벤젠의 과산화수소화 반응을 통해 생산된다(OECD SIDS, 2008). 제조 공정은 밀폐 시스템으로 진행되고 노출 최소화를 위한 제어 장치 및 개인 보호구 착용 등과 같은 안전조치가 수행되는 것으로 확인되었다(OECD SIDS, 2008).

1,3-벤젠디올을 생산하는 국가는 독일, 이탈리아, 일본, 영국, 미국 등이 있으며, 전 세계 생산량은 30,000-35,000톤으로 추정되었다(IARC, 1999).

2절. 사용(용도)

국내 화학물질 등록을 위해 사업체에서 제출한 자료에서는 1,3-벤젠디올은 국내에서 산업적 용도 뿐만 아니라 소비자 용도(염모제 성분)로 지정되는 것으로 확인되었고 연간 3,812톤의 1,3-벤젠디올이 타이어나 튜브와 같은 고무제품 제조 시 접착제 혹은 RF, PRF 레진 제조를 위한 원료의 중간체로 사용되고 있다. 사업체 제공정보에 따라, 1,3-벤젠디올의 사용 가능한 용도를 수입자와 하위사용자로 구분하면 그림 2-1과 같다.

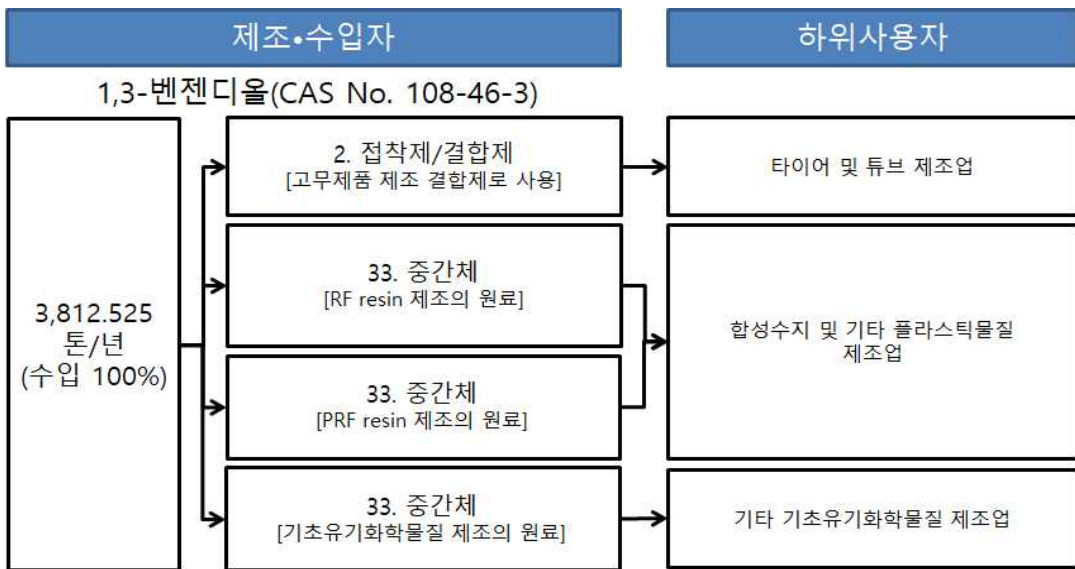


그림 2-1. 1,3-벤젠디올의 용도 현황

1,3-벤젠디올은 산화성 모발 염색 제품에 최대 농도 2.5%로 사용되며, 사용 직전에 과산화수소와 1:1 비율로 혼합한 후 적용 시 농도는 1.25%로 사용되었다. 1,3-벤젠디올은 식품 첨가물로도 사용되며 최근 EFSA에 의해 평가되었다. 1,3-벤젠디올은 폴리페놀 산화효소의 특정 억제제이므로 갑각류에서 갈변 방지제로 작용할 수 있다. EFSA 패널은 0.12 mg/kg/day의 Acceptable daily intake (ADI)를 설정하였다. 새우의 급성 섭취에 대한 보수적인 추정치는 전체 생새우의 1,3-벤젠디올 잔류 농도가 35 mg/kg 이상일 때 성인과

어린이의 1,3-벤젠디올에 대한 식이 노출이 ADI를 초과할 것임을 나타냈다. EFSA 패널은 이 값이 1,3-벤젠디올의 다른 용도가 제외된 경우에만 적용 가능하다는 것을 확인했다(EFSA, 2010).

미국과 서유럽에서 1,3-벤젠디올은 주로 특수 접착제 생산 및/또는 타이어 및 목재 제품의 접착 촉진제로 사용되었다. 1,3-벤젠디올 기반 수지는 고온에 대한 내성과 기계적 응력 하에서의 내구성 때문에 이러한 응용 분야에 사용되었다. 미국과 서유럽에서 1,3-벤젠디올은 이인산 에스테르 난연제에도 사용되었고, 일본에서 1,3-벤젠디올의 가장 큰 시장은 고무제품과 메타아미노페놀의 생산 공정이었다. 세계의 선진국에서는 소량의 1,3-벤젠디올이 UV 안정제, 기능성 및 섬유 염료, 의약품, 폭발물 및 제초제 생산의 화학 중간체로도 사용되었다. 미국, 서유럽 및 일본 이외의 지역에서 1,3-벤젠디올의 주요 용도는 타이어용 접착 수지 생산에 사용되고 있다(OECD SIDS, 2008).

1,3-벤젠디올은 화장품에 사용될 때 산화성 모발 염색의 커플러로 주로 사용되었다. 산화(영구) 모발 착색 시스템에서 색상은 무색 중간체의 산화에 의해 모발 섬유 내부에서 생성되었다. 색상 형성 반응을 수행하려면 1차 중간체, 산화제 및 커플러의 세 가지 종류의 화학 반응물이 필요하였다(OECD SIDS, 2008).

1,3-벤젠디올은 여드름 치료제 및 백선, 기생충 감염, 건선, 지루성 피부염, 율혈성 궤양 및 습진, 외이염, 만성 간질 피부염 및 표재성 진균과 같은 피부 질환 치료용 제품에서 살균 및 각질 용해 작용으로 사용되는 것으로 보고되었다. 또한, 비듬 방지 샴푸와 좌약에도 사용되었다. 과거에는 해열제 및 장 소독제로 사용되었으며 점막 소독제로도 사용되었다(OECD SIDS, 2008).

3절. 배출 및 폐기

현재 1,3-벤젠디올은 해당 물질을 취급하는 산업체에서 화학물질 배출·이동량 정보(Pollutant Release and Transfer Register, PRTR)를 의무적으로 제출해야 할 대상 물질이 아니다. 다만, 화학물질 등록을 위해 사업체에서 제출한 자료를 참고하면, 1,3-벤젠디올의 사용과정에서 발생하는 폐수는 부지 내 설치된 하수처리장으로 이송하여 최종 처리하는 것으로 확인하였고 사용과정에서 발생한 모든 폐기물은 자체 소각하여 처리하거나 위탁처리를 통해 최종 폐기하는 것으로 확인되었다.

4절. 관리법규

1. 국내 규제현황

1,3-벤젠디올과 관련된 국내 규제현황은 표 2-2와 같다. 1,3-벤젠디올은 유독물질의 지정고시에 따라 1,3-벤젠디올[1,3-Benzenediol; Resorcinol; CAS No.108-46-3] 및 이를 25% 이상 함유한 혼합물로서 고유번호 2021-1-1020으로 지정되었다. 산업안전보건법에 의거한 노출기준설정물질 시간가중평균노출기준(Time Weighted Average, TWA) 10 ppm으로 확인되었다. 화장품 안전기준 등에 관한 규정 [별표 2]에 따르면, 사용상의 제한이 필요한 원료로서 염모제 성분 산화염모제에 2.0% 이내로 사용을 제한하였다.

표 2-2. 1,3-벤젠디올의 국내 규제현황

부처	법률	구분	주요내용
환경부	화학물질 등록 및 평가 등에 관한 법률	유독물질 [2021-1-1020]	<ul style="list-style-type: none"> (유독물질의 지정고시) 1,3-벤젠디올[1,3-Benzenediol; Resorcinol; CAS No.108-46-3] 및 이를 25% 이상 함유한 혼합물
고용노동부	산업안전보건법	노출기준설정물질	<ul style="list-style-type: none"> (화학물질 및 물리적 인자의 노출기준 [별표 1] 화학물질의 노출기준) 작업장 내 노출기준 준수 - 시간가중평균노출기준(TWA): 10 ppm - 단시간노출기준(Short Term Exposure Limit, STEL): 20 ppm
식약처	화장품법	사용제한물질	<ul style="list-style-type: none"> (화장품 안전기준 등에 관한 규정 [별표 2] 사용상의 제한이 필요한 원료) - 염모제 성분(레조시놀) 산화염모제에 2.0%

2. 국외 규제현황

1,3-벤젠디올과 관련된 국외 규제현황은 표 2-3과 같다. 미국의 경우 작업환경 내 노출기준과 관련하여 미국산업위생전문가협회(America Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH), 미국국립산업안전보건연구원(National Institute for Occupational Safety & Health, NIOSH)에서 시간가중평균노출기준(TWA) 10 ppm(=45 mg/m³), 단시간 노출기준(STEL) 20 ppm(=90 mg/m³)으로 제안하고 있다.

유럽식품안전청(European Food Safety Authority, EFSA)에서는 1,3-벤젠디올을 식품접촉(Food Contact Materials) 허가물질로 규정하고 있으며, 사용제한기준(Specific Migration Limit, SML)이 2.4 mg/kg으로 지정되어 있다. 화장품 중에서 산화염모제로 사용 시 농도 상한(Maximum threshold) 1.25%로 제한되었다. 또한, 유럽화학물질청(European Chemicals Agency, ECHA)에서 본 평가물질의 작업환경노출기준(Indicative Occupational Exposure Limit, IOEL)은 장기간 노출기준(8 hours) 10 ppm(=45 mg/m³)으로 설정하고 있다(Directive 2006/15/EC).

캐나다에서는 1,3-벤젠디올을 화장품 내 사용 제한 물질로 지정하고 있고, 온타리오 주에서는 1,3-벤젠디올의 작업장 노출기준(TWA)을 10 ppm으로 설정하고 있다. 일본 후생노동성에서는 식품위생법(Food Sanitation Act)에 따라 본 평가물질을 식품접촉물질(FCM)로 지정하고 있으며, 호주에서는 1,3-벤젠디올의 작업장 노출기준(Workplace Exposure Standards)을 TWA(8시간) 10 ppm(=45 mg/m³), 단시간노출기준(Short Term Exposure Limit, STEL) 20 ppm(=90 mg/m³)으로 설정하고 있다.

표 2-3. 1,3-벤젠디올의 국외 규제현황

구분	주요 내용
미국	- 작업환경노출기준 미국 산업위생 전문가협회(ACGIH TLV (Threshold Limit Value) : TWA 10 ppm, STEL 20 ppm 미국 국립산업안전보건연구원(NIOSH REL (Recommended Exposure Limit): TWA 10 ppm(=45 mg/m ³), STEL 20 ppm(=90 mg/m ³)
유럽	- 식품접촉물질(FCM) 재활용 플라스틱 및 제품 규정(부속서 I-허가 사용) 특정이행량(Specific Migration Limit, SML) 2.4 mg/kg - 화장품(제한물질; 산화염모제, 농도 상한(Maximum threshold) 1.25%) - 작업환경노출기준[Indicative Occupational Exposure Limit (IOEL)] Directive 2006/15/EC(8 hours Value 10 ppm(=45 mg/m ³))
캐나다	- 화장품 사용 제한물질 (Cosmetic Ingredient Hotlist) (피부에 사용하는 화장품에는 허용하지 않음) - 온타리오 주 작업장 노출기준(TWA 10 ppm(=45 mg/m ³))
일본	- 일본 후생노동성, 식품위생법(Food Sanitation Act), 식품접촉물질(FCM) 사용가능 물질 :중합체(코팅)_페놀-포름알데하이드 공중합체, 기존 중합체에 미량으로 중합 가능한 단량체_페놀류
호주	- 작업장 노출기준(Workplace Exposure Standards) TWA 10 ppm(=45 mg/m ³), STEL 20 ppm(=90 mg/m ³)

3장. 인체위해성평가

1절. 유해성 확인

1. 독성동태, 대사 및 분포

가. 흡수

인체

Yeung et al.(1983)에서는 지원자(건강한 남성, 18세 이상)를 대상으로 대조군 1명, 시험군 3명에 대해 시험군 지원자의 얼굴, 어깨, 가슴, 등 피부에 1일 2회, 1주 6일, 4주 동안 국소적으로 최대 2% 1,3-벤젠디올, 800 mg/일(보고된 최대 사용의 10배, 정상 사용의 60배 용량)을 노출하였다. 해당 시험결과, 1,3-벤젠디올의 피부 투과속도(flux)는 $0.37 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 로 확인되었다.

Roberts et al.(1977)에서는 인간 피부를 사용한 *in vitro* 연구에서 10% 1,3-벤젠디올을 80분 동안 처리하였을 때, 투과계수(Kp)는 $0.00024 \text{ cm}/\text{h}$ 으로 확인되었다.

Scientific Committee on Consumer Safety(2021)에서는 인간 피부를 이용한 *in vitro* 시험에서 1,3-벤젠디올의 피부 흡수는 ^{14}C -1,3-벤젠디올이 함유된 대표적인 염모제(산화성 및 비산화성제)를 사용하여 평가되었고 확인된 피부 흡수율은 24시간 기준 산화성 제제는 0.32%, 비산화성 제제는 0.82%였다.

Hewitt et al.(2020)에서는 OECD TG 428 시험법에 따라 기증받은 인간 피부(남성 19명, 여성 229명)에서 화장품 관련 화학물질의 피부침투에 관한 연구를 수행하였다. ^{14}C -레조르시놀(1,3-벤젠디올)은 인산염 완충 식염수(phosphate buffered saline; PBS)에 용해 시켜 피부에 도포 하였고 노출 전 1시간, 노출 후 30분, 1, 2, 4, 6, 8, 24시간에 각각 피부에 흡수된 물질의 누적량을 측정하였다. 최종적으로 확인된 ^{14}C -레조르시놀의 피부 흡수량은 $72.6 \pm 8.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 이었다.

Génies et al.(2019)에서는 기증받은 인간 피부(남성 6명, 여성 34명)를 이용하여 화학물질의 피부 흡수 및 대사를 확인하기 위한 연구를 수행하였다. ^{14}C -레조르시놀(1,3-벤젠디올)은 배양된 인간 피부조직에 $8.7 \text{ nmole}/\text{cm}^2$ 로 처리되었고 24시간 후 피부조직 표면, 피부조직, 배양액에 잔류하는

^{14}C -레조르시놀을 측정하였다. 그 결과, ^{14}C -레조르시놀은 피부조직에서 약 $35.6 \pm 4.2\%$, 배양액에서 약 $54.4 \pm 1.5\%$ 가 잔류하는 것으로 확인되었다.

동물

CIT(2004a)에서는 Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각 10마리씩 OECD TG 408(GLP 준수)에 따라 13주 동안 매일 0, 40, 80, 250 mg/kg/day의 1,3-벤젠디올을 위관 투여하였다. 평가물질 투여 후, 1일차와 13주차 마지막 날의 0.5, 1, 2, 4, 8, 24시간에 혈액 시료를 채취하여 분석한 결과, 1일차 되는 날에는 40, 80, 250 mg/kg/day에 노출된 랫드에서 혈장 내 1,3-벤젠디올 수준을 정량할 수 있었으나, 13주차 마지막 날에는 80, 250 mg/kg/day에 노출된 랫드에서 0.5~2시간에서만 1,3-벤젠디올의 정량화가 가능하였다. 일반적으로 혈장 내 1,3-벤젠디올의 농도는 1일차의 0.5시간에 빠르게 증가하여 혈액 내 최고 농도(C_{\max})로 측정되었고 어떤 경우에는 8시간 또는 24시간에 두 번째 C_{\max} 가 관찰되었다. 다만, 1일차에는 1,3-벤젠디올의 투여 농도가 증가함에 따라 혈중 농도가 명확하게 증가하지는 않았다. 40, 80 mg/kg/day에 노출된 랫드에서 1,3-벤젠디올의 평균 농도는 24시간 동안 안정적으로 유지되었으며, 이는 장간 재순환이 일어났음을 나타낸다. 250 mg/kg/day에 노출된 랫드에서 1,3-벤젠디올의 C_{\max} 는 0.5시간에 도달했고, 이후 혈장 내의 평가물질의 농도는 점차 감소했다. 13주차에 1,3-벤젠디올의 C_{\max} 는 0.5시간에 도달했다. 경구투여 후 1,3-벤젠디올의 혈중 농도가 급격히 정점을 찍는 것은 1,3-벤젠디올이 장을 통해 빠르게 흡수됨을 나타낸다.

WIL Research Laboratories(2005)에서는 Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각 30마리씩 OECD TG 416에 따라 교배 전 최소 70일 동안 음용수 섭취를 통해 0, 120, 360, 1,000, 3,000 mg/L의 1,3-벤젠디올을 투여하였다. 혈장 내의 1,3-벤젠디올 농도 측정을 위한 혈액 시료는 시험물질 노출 종료 후 부검 시 무작위로 성별당 15마리씩 F1 세대 랫드에서 선정해 채취하였다. 3,000 mg/L에 노출된 일부의 랫드(3/15마리)에서는 혈중 1,3-벤젠디올이 116-621 mg/L로 검출되었으며, 나머지 농도에 노출된 랫드에서는 검출한계 또는 정량한계(100 ng/mL) 미만으로 검출되었다. 다른

연구 결과에서 1,3-벤젠디올은 체내로 빠르게 흡수되는 것으로 확인하였고 해당 연구에서는 최고 투여농도 시험군을 제외한 다른 투여군에서 본 평가물질의 혈장 농도가 낮다는 점에 근거하여 1,3-벤젠디올은 빠르게 흡수되고 빠르게 체내에서 제거되는 물질로 예상된다.

Kim and Matthews(1987)에서는 Fischer-344 랫드를 대상으로 암수컷 각각 3마리에 112 mg/kg의 ^{14}C -1,3-벤젠디올을 단회 경구 투여하였다. 1,3-벤젠디올은 위장관에서 쉽게 흡수되었고, 빠르게 대사 및 배설되어 주요 조직에 생물학적으로 축적될 가능성이 거의 없음을 확인하였다.

Géniès et al.(2019)에서는 돼지의 귀 피부를 이용한 1,3-벤젠디올의 피부 흡수 및 대사를 확인하기 위한 연구를 수행하였다. 배양된 돼지 피부 조직에 2.4 nmole/cm²의 1,3-벤젠디올을 도포하였고 24시간 후 피부 조직 표면, 피부 조직, 배양액에 잔류하는 1,3-벤젠디올을 측정하였다. 그 결과, ^{14}C -레조르시놀은 피부조직 표면에서 12.3±1.4%, 피부조직에서 9.5±1.1%, 배양액에서 71.0±7.1%가 잔류하는 것으로 확인되었다.

나. 분포

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 분포 자료는 확인되지 않았다.

동물

Kim and Matthews (1987)에서는 암/수 각각 3마리의 Fischer-344 랫드에게 112 mg/kg의 ^{14}C -1,3-벤젠디올을 단회 경구 투여하였을 때 24시간 이내에 투여된 용량의 대부분이 소변(90.8-92.8%)으로 배출되었고 일부 소량이 대변(1.5-2.1%)을 통해 배출되었으며, 나머지 1,3-벤젠디올은 혈액과 간, 피부, 지방, 근육, 대장, 갑상선과 같은 주요 조직에서 검출되었으나 생체에 축적되는 현상은 관찰되지 않았다.

Merker et al.(1982)에서는 수컷 Sprague-Dawley 랫드에게 ^{14}C -1,3-벤젠디올을 10, 50, 100 mg/kg의 농도로 피하 투여하였을 때 생체 축적의 징후 없이 근육, 신장, 간과 같은 주요 조직에 빠르게 분포되었다.

다. 대사

인체

Yeung et al.(1983)에서는 지원자 연구에서 1명의 대조군과 3명의 지원자에게 2% 1,3-벤젠디올(800 mg/일)을 2,600 cm² 피부 면적에 1일 2회, 1주일에 6일, 4주 동안 국소적으로 노출시켰고, 노출 2주 후 소변으로 투여량의 평균 1.64%가 글루쿠로나이드(glucuronide) 또는 황산염 결합체(sulfate conjugate)로 배출되는 것으로 확인되었다. 노출 후 1주, 2주, 3주, 4주 차에 채혈한 혈액에서는 1,3-벤젠디올이나 그 결합체가 검출되지 않았다.

Génies et al.(2019)에서는 기증받은 인간 피부(남성 6명, 여성 34명)를 이용하여, 화학물질의 피부 흡수 및 대사를 확인하기 위해 ¹⁴C-레조르시놀(1,3-벤젠디올)을 배양된 인간 피부조직에 8.7 nmole/cm²로 투여하였고 24시간 후 배양액에 잔류하는 ¹⁴C-레조르시놀 및 대사체를 분석하였다. 1,3-벤젠디올은 UGTs (UDP-glucuronyl transferase substrates)와 SULTs (sulfotransferase)에 의해 글루쿠로나이드와 황산염이 결합한 형태로 대사되는 것이 알려져 있으며 본 시험결과에서 확인된 배양액 내의 총 대사체 중 1,3-벤젠디올-글루쿠로나이드가 약 78%, 1,3-벤젠디올-황산염이 22%로 측정되었다.

동물

Kim and Matthews(1987)에서는 Fischer-344 랫드를 대상으로 암/수컷 각각 3마리씩 112 mg/kg의 ¹⁴C-1,3-벤젠디올을 단회 경구 투여하였을 때 빠르게 대사되었다. 약 65%에 해당되는 주요 대사산물은 모노글루쿠로나이드(monoglucuronide) 결합체였고, 그 외에도 모노설페이트(monosulphate) 결합체, 황산염-글루쿠로나이드 결합체, 디글루쿠로나이드(diglucuronide) 결합체가 포함되었다. 암컷에서는 황산염 결합체가 더 많은 비율로 배출된 반면, 수컷에서는 황산염 및 글루쿠로나이드 그룹의 이결합체(diconjugate)가 더 많이 배설되었다. 이는 수컷 랫드가 암컷 랫드보다 1,3-벤젠디올의 글루쿠론산화(glucuronidation) 능력이 더 높음을 나타낸다. 동일한 연구에서 5일 연속으로 225 mg/kg/day의 1,3-벤젠디올을 투여했을 때에도 유사한 결과가 관찰되었다.

Génies et al.(2019)에서는 돼지의 귀 피부를 이용한 화학물질의 피부 흡수 및 대사를 확인하기 위한 연구에서, ^{14}C -레조르시놀(1,3-벤젠디올)은 배양된 돼지 피부 조직에 2.4 nmole/cm^2 로 처리되었고 24시간 후 배양액에 잔류하는 ^{14}C -레조르시놀 및 대사체를 분석하였다. 1,3-벤젠디올은 UGTs(UDP-glucuronyl transferase substrates)와 SULTs(sulfotransferase)에 의해 glucuronide와 sulfate가 결합한 형태로 대사되는 것이 알려져 있으며 본 시험결과에서 확인된 배양액 내의 총 대사체 중 1,3-벤젠디올-glucuronide가 약 99%, 1,3-벤젠디올-sulfate가 1%로 측정되었다.

라. 배출

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 배출 자료는 확인되지 않았다.

동물

Kim and Matthews(1987)에서는 암/수 각각 3마리의 Fischer-344 랫드에게 112 mg/kg 의 ^{14}C -1,3-벤젠디올을 단회 경구 투여하였을 때 빠르게 배출되었다. 24시간 이내에 투여된 용량의 대부분이(90.8~92.8%) 소변을 통해 배출되었으며, 1.5~2.1% 가량은 대변을 통해 배출되었다. 배출된 용량의 최소 50%는 장간 흡수를 통해 소변으로 배출되었다.

Merker et al.(1982)에서는 수컷 Sprague-Dawley 랫드에게 ^{14}C -1,3-벤젠디올을 10, 50, 100 mg/kg/day 의 농도로 피하 투여하였을 때, 첫 2시간 이내에 약 90%가 제거되고 반감기는 18~21분, 8.6~10.5시간의 이상성(biphasic) 형태로 관찰되었다. 1,3-벤젠디올 10 mg/kg/day 을 투여한 후 24시간 이내에 투여한 용량의 98%가 소변으로, 1%가 대변으로 배출되었다.

Garton and Williams(1949)에서는 친칠라 토끼에 0.2 g/kg 1,3-벤젠디올을 위관 투여하였을 때 단일 접합체의 형태(monoconjugate)로 상당한 양이 배출되었다.

2. 급성독성

가. 경구

인체

Duran et al.(2004)에서는 임신 30주차의 27세 여성이 글루코스 대신 1,3-벤젠디올 50 g을 잘못 투약한 사고 사례에서, 주요 임상 소견은 무의식, 졸음, 호흡 부전, 강직-간대 발작(tonic-clonic seizures), 저체온이었고 실험적으로 확인된 증상은 백혈구 증가, 고농도의 빌리루빈 수치, 심각한 대사성 산증, 녹색 소변이었다. 또한, 관련 영향으로 태아는 분만 후 24시간에 사망한 것으로 간주되었다. 다만, 치료적 관리를 통해 산모의 중독 증상에 대한 예후는 좋은 것으로 확인되었다.

동물

설치류 급성 경구 노출 시험결과, 반수치사량(Lethal Dose, LD₅₀)의 범위는 489 mg/kg부터 980 mg/kg으로 나타났다(Flickinger, 1976; Koppers Company, 1962; NIOSH, 1992; Van den Heuvel et al., 1990). 수집된 자료를 토대로 1,3-벤젠디올의 급성 경구 독성시험결과를 아래 표 3-1에 요약하였다.

Van den Heuvel et al.(1990)에서는 Sprague-Dawley 랫드 총 370마리를 대상으로 OECD TG 401 시험법에 따라 0, 5, 50, 500, 2,000 mg/kg의 용량을 위관 투여하였다. 일반적인 임상 증상으로 안검하수, 호흡 영향, 혼수, 비정상적인 보행, 떨림, 경련, 타액 분비가 나타났다. 랫드의 LD₅₀은 510 mg/kg [LD₅₀ 489 mg/kg(암컷), LD₅₀ 533 mg/kg(수컷)]으로 확인되었다.

Flickinger(1976), Koppers Company(1962), NIOSH(1992)에서는 Albino(백색증) 랫드를 대상으로 군당 수컷 각 5마리씩 0, 398, 795, 1,580, 3,160 mg/kg의 1,3-벤젠디올[flaked(흰색 결정형) 혹은 산업용(페놀 4%, 카테콜 0.4% 함유) 등급]을 위관 투여하였다. 관찰기간 동안 사망한 동물에서 충혈 및 위와 장의 팽창이 관찰되었다. 시험결과 수컷 랫드의 LD₅₀은 980 mg/kg으로 확인되었다.

표 3-1. 1,3-벤젠디올에 대한 급성 경구 독성 시험결과

방법	증상	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Sprague-Dawley 랫드 성별: 암/수컷 동물수: 370마리 노출경로: 위관투여 노출기간: 단회 노출농도: 0, 5, 50, 500, 2,000 mg/kg 시험방법: OECD TG 401 	<ul style="list-style-type: none"> 안검하수, 호흡 영향, 혼수상태, 비정상적인 보행, 떨림, 경련, 타액 분비 	<p>LD₅₀= 510 mg/kg(암/수)</p> <p>LD₅₀= 489 mg/kg(암컷)</p> <p>LD₅₀= 533 mg/kg(수컷)</p>	<p>Van den Heuvel et al., 1990 (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 수컷 동물수: 5마리/군 노출경로: 위관투여 노출기간: 단회 노출농도: 0, 398, 795, 1,580, 3,160 mg/kg 시험방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> 관찰 기간 동안 사망한 동물에서 위와 장의 충혈 및 팽창이 관찰됨 	<p>LD₅₀= 980 mg/kg(수컷)</p>	<p>Flickinger, 1976; Koppers Company, 1962; NIOSH, 1992(cited in OECD, 2008)</p>

나. 경피

인체

OECD SIDS(2008)에서는 여러 인체 연구들을 정리하였으며, 인체 피부에 1,3-벤젠디올을 도포하였을 때 호흡곤란, 빈맥, 경련, 간 및 신장 손상, 메트헤모글로빈 형성, 용혈, 청색증, 용혈성 빈혈, 혈색소노증, 갑상선 기능 저하증, 국소적 갈색증(ochronosis) 및 점액수종(myxoedema)과 같은 전신 중독의 증상이 유발될 수 있다고 보고하였다(Becker, 1993; Berthezene et al, 1973; Bull, 1950; Cunningham, 1956; Garton, 1949; Guinet, 1967; Haenelt, 1925; Kalkoff, 1962; Katin et al., 1977; Luepke, 1979; Murray, 1926; Nothen, 1908; Thomas, 1961; and Wuethrich et al., 1970).

EC(2002)에서는 영유아의 피부에 1,3-벤젠디올을 과도하게 바르면 치명적일 수 있으며, 드물게는 사망하거나 중추신경계 영향이 나타남이 보고되었다. 문헌에서는 소수의 사망자만 보고되었고, 1,3-벤젠디올에 노출된 사람에게서 중추신경계 영향의 사례가 20건 미만으로 보고되었다. 다만, 중추신경계 영향을 전혀 보고하지 않은 고농도 인체 노출 사례에 대한 다수의 연구도 존재한다. 이러한 중추신경계 영향과 관련하여, 20세기 초 1,3-벤젠디올의 과다 사용(피부과용 시술제)이 해당 영향의 유발 원인으로 파악되었다.

동물

동물 급성 경피 독성시험결과 토끼 LD₅₀은 2,830 ~ 3,830 mg/kg으로 나타났다(Koppers Company, 1962; Koppers Company, 1970a). 수집된 자료를 토대로 1,3-벤젠디올의 급성 경피 독성 시험결과를 아래 표 3-2에 요약하였다.

Koppers Company(1962)에서는 급성 경피독성을 확인하기 위해 Albino 토끼(군당 수컷 4마리)를 대상으로 1,000, 2,000, 3,980, 7,950 mg/kg의 1,3-벤젠디올[플레이크(flaked; 흰색 결정형) 혹은 산업용(폐놀 4%, 카테콜 0.4% 함유) 등급]을 24시간 동안 거즈를 통해 몸통 정상 피부 및 찰과(손상)된 피부에 도포하고, 불침투성 플라스틱 필름을 덮어주었다. flaked 형태의 2,000, 3,980, 7,950 mg/kg 1,3-벤젠디올에 노출된 동물에서는 각각 1마리, 2마리, 4마리가 사망하였으며, 3,980 mg/kg 이상에 노출된 모든 시험동물에서 피부

괴사가 발생하였다. 산업용 등급의 3,980, 7,950 mg/kg 1,3-벤젠디올에 노출된 동물에서는 노출군 전체가 사망하였다. LD₅₀은 산업용 등급 2,830 mg/kg, flaked 등급 3,360 mg/kg으로 확인되었다.

Koppers Company(1970a)에서는 Albino 토끼(군당 5마리)를 대상으로 2,150, 3,160, 4,640, 6,810 mg/kg의 1,3-벤젠디올을 피부에 도포한 연구 결과에서 LD₅₀은 3,830 mg/kg으로 확인되었다(Koppers Company, 1970). 임상징후는 경피 투여 12시간 내에 발생하였으며, 사망 전에 타액 분비, 떨림, 경련이 나타났다. 2,150 mg/kg 노출군에서는 증상이 나타나지 않았지만 3,160 mg/kg, 4,640 mg/kg 군에서는 흥반과 건조가 관찰된 후 회복되기까지의 시간이 3일, 4일로 관찰되었다. 생존한 동물의 부검에서는 병리학적으로 유의미한 이상 소견은 없었으며, 사망한 동물에서는 위장관 출혈이 나타났다.

표 3-2. 1,3-벤젠디올에 대한 급성 경피 독성 시험결과

방법	증상	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Albino 토끼 • 성별: 수컷 • 동물수: 4마리/군 • 노출경로: 피부 • 노출기간: 24시간 • 노출농도: 1,000, 2,000, 3,980, 7,950 mg/kg • 시험방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> • Flaked 및 산업용 등급에서 피부 괴사 및 사망 발생 	<p>LD₅₀= 2,830 mg/kg(산업용 등급)</p> <p>LD₅₀= 3,360 mg/kg (flaked 등급)</p>	<p>Koppers Company, 1962</p> <p>Flickinger, 1976</p> <p>(cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Albino 토끼 • 성별: - • 동물수: 5마리/군 • 노출경로: 피부 • 노출기간: 12시간 • 노출농도: 2,150, 3,160, 4,640, 6,810 mg/kg • 시험방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 사망 전에 타액 분비, 떨림, 경련이 나타남. 매우 경미한 흥반과 극심한 건조가 관찰됨 	<p>LD₅₀= 3,830 mg/kg</p>	<p>Koppers Company, 1970a</p> <p>(cited in OECD, 2008)</p>

다. 흡입

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 급성 흡입 독성 자료는 확인되지 않았다.

동물

Koppers Company(1970b)에서는 Harlan-Wistar 랫드를 대상으로 군당 암컷 6마리씩 0, 2,000, 2,480, 2,800 mg/m³의 1,3-벤젠디올을 8시간 동안 에어로졸(aerosol) 형태에 노출하였다. 8시간 반수치사농도(Lethal Concentration, LC₅₀)는 > 2,800 mg/m³으로 확인되었다(표 3-3).

Flickinger(1976)에서는 Harlan-Wistar 랫드를 대상으로 군당 암컷 6마리씩 0, 2,000, 2,130, 2,480, 2,800, 7,800 mg/m³의 1,3-벤젠디올을 물에 용해시킨 후 1시간 또는 8시간 동안 에어로졸 형태로 노출시켰다. 2,480 mg/m³ 및 7,800 mg/m³에 1시간 노출되거나, 2,000-2,800 mg/m³에 8시간 동안 노출되었을 때 시험동물은 사망하지 않았다. 모든 시험동물은 14일 동안 정상적인 체중 증가를 보였으며, 부검에서 에어로졸 흡입으로 인한 병변은 관찰되지 않았다(표 3-3).

표 3-3. 1,3-벤젠디올에 대한 급성 흡입 독성 시험결과

방법	증상	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Harlan-Wistar 랫드 • 성별: 암컷 • 동물수: 6마리/군 • 노출경로: 흡입, 에어로졸 • 노출기간: 8시간 • 노출농도: 0, 2,000, 2,480, 2,800 mg/m³ • 시험방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 모든 동물은 정상적인 체중 증가를 보임 • 부검에서 에어로졸 흡입으로 인한 병변은 관찰되지 않음 	<p>LC₅₀(8시간) > 2,800 mg/m³</p>	<p>Koppers Company, 1970b (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Harlan-Wistar 랫드 • 성별: 암컷 • 동물수: 6마리/군 • 노출경로: 흡입, 에어로졸 • 노출기간: 1시간, 8시간 • 노출농도: 0, 2,000, 2,130, 2,480, 2,800, 7,800 mg/m³ • 시험방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 모든 동물은 정상적인 체중 증가를 보임 • 부검에서 에어로졸 흡입으로 인한 병변은 관찰되지 않음 	<p>LC₅₀(1시간, 8시간) > 7,800 mg/m³</p>	<p>Flickinger, 1976</p>

3. 자극성/부식성

가. 피부 자극성/부식성

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 피부 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았다.

동물

Flickinger(1976) 및 Koppers Company(1962)에서는 수컷 토끼 복부의 정상 피부와 손상된 피부에 flaked 등급 및 산업용 등급 1,3-벤젠디올 500 mg을 도포 후 24시간 관찰하였다. flaked 형태의 1,3-벤젠디올은 정상 피부에서 중간 정도의 자극 반응을 유발하였고 손상된 피부에서는 괴사를 유발하였다. 산업용 등급에서는 정상 피부에서 경미한 혹은 중증도의 자극 반응을 유발하였고 손상된 피부에서는 괴사를 유발하였다. 14일의 회복 기간 이후, 정상 피부 시험군의 자극 증상은 모두 회복되었으나 손상된 피부 시험군의 괴사 부위에는 여전히 박피와 흉터가 관찰되었다. flaked 형태 및 산업용 등급에 대한 1,3-벤젠디올의 1차 피부 자극지수는 각각 4.4 및 5.4이었다(표 3-4).

Koppers Company(1970b)에서는 Albino 토끼 6마리를 대상으로 500 mg의 1,3-벤젠디올을 물에 녹여 0.1 mL을 정상 피부와 손상 피부에 도포하였다. 24시간, 72시간에 정상 피부와 손상 피부 모두에서 홍반이 관찰되었으며, 자극성의 평균 점수는 2.0이었다(표 3-4).

표 3-4. 1,3-벤젠디올에 대한 피부 자극성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Albino 토끼 • 성별: 수컷 • 동물수: - • 노출경로: 피부도포 • 노출기간: 24, 72시간 • 투여량: 0.5 g • 시험방법: Federal Register Aug. 12, 1961, p 7333-7341 	<ul style="list-style-type: none"> • 정상피부: 중간 정도의 자극 • 손상피부: 괴사 발생(flaked 등급) • 정상피부: 경미한 및 심한 자극 • 손상피부: 괴사 발생(산업용 등급) 	<p>1차 피부 자극 점수 4.4(flaked 등급), 5.4(산업용 등급)</p>	<p>Flickinger, 1976 (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Albino 토끼 • 성별: - • 동물수: 6마리 • 노출경로: 폐쇄 • 노출기간: 24시간 • 투여량: 500 mg, 0.1mL(수용액) • 시험방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> • 24시간, 72시간에 정상 피부와 손상 피부 모두에서 홍반이 관찰됨 	<p>자극 총 평균 점수 2.0</p>	<p>Koppers Company, 1970b (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: New Zealand White 토끼 • 성별: 수컷 • 동물수: - • 노출경로: 반폐쇄 • 노출기간: 4시간 후 1, 24, 48, 72시간 관찰 • 투여량: 0.5 mL, 2.5%(w/w) • 시험방법: OECD TG 404 • GLP 여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> • 24시간, 48시간, 72시간에 대한 피부 자극성이 관찰되지 않음 	<p>0, 0, 0 홍반(24, 48, 72시간) 0, 0, 0 부종(24, 48, 72시간)</p>	<p>CIT, 2006a (cited in OECD, 2008)</p>

나. 눈 자극성/부식성

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 눈 자극성/부식성 자료는 확인되지 않았다.

동물

Flickinger(1976)에서는 Albino 토끼를 대상으로 수컷 6마리씩 미국 연방유해물질법(U.S. Federal Hazardous Substances Act (FHSA)) 지침에 따라 1,3-벤젠디올 0.1 g을 한쪽 눈에 투여하였고, 다른 쪽 눈은 대조군으로 적용하였다. 투여 후 결막에 염증이 생겼고 각막이 불투명해졌으며 토끼는 현저한 불편함을 나타냈다. 노출 24시간 후 심한 결막염, 홍채염, 각막 혼탁, 각막 궤양이 관찰되었다. 관찰기간 동안 눈의 상태는 개선되지 않았다. 14일째에는 1,3-벤젠디올을 투여한 모든 눈에서 비염증성 변형(원추각막)과 염증성 반응(판누스; pannus)이 관찰되었다. Draize 방법에 따른 눈 자극 점수는 24, 48, 72시간에 모두 105점/110점이었고, 1,3-벤젠디올은 심한 눈 자극성 물질로 평가하였다(표 3-5).

Koppers Company(1970b)에서는 Albino 랫드 6마리를 대상으로 건조 분말 상태의 1,3-벤젠디올 100 mg을 투여하였다. 눈 자극 점수는 24시간, 48시간, 72시간에 각각 56.3점/110점, 45.0점/110점, 39.9점/110점으로 확인되었다(표 3-5).

표 3-5. 1,3-벤젠디올에 대한 눈 자극성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Albino 토끼 성별: 수컷 동물수: 6마리 노출경로: 눈 노출기간: 24시간 노출농도: 0.1 g 시험방법: FHSA procedure 	<ul style="list-style-type: none"> 심한 결막염, 홍채염, 각막 혼탁, 각막 궤양 관찰됨 	눈 자극 평균 점수 24시간, 48시간, 72시간 모두 105점/110점 (눈 자극성 물질)	Flickinger, 1976
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Albino 랫드 성별: - 동물수: 6마리 노출경로: 눈 노출기간: 72시간 노출농도: 100 mg 건조분말 시험방법: - 	-	24시간 평균 점수= 56.3/110 48시간 평균 점수= 45.0/110 72시간 평균 점수= 39.9/110 (눈 자극성 물질)	Koppers Company, 1970b (cited in OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: New Zealand White 토끼 성별: - 동물수: 3마리 노출경로: 왼쪽 눈 노출기간: 72시간 노출농도: 0.1 mL(2.5% 수용액) 단회 투여 시험방법: OECD TG 405와 유사 	<ul style="list-style-type: none"> 눈 자극성이 없음 	결막부종, 홍채염, 각막혼탁 점수는 모두 0점 결막발적 점수 0점(24/48시간), 0.3점(72시간)	CIT, 2006b (cited in OECD, 2008)

다. 호흡기 자극성

1,3-벤젠디올의 호흡기 자극성 자료는 확인되지 않았다.

4. 과민성

가. 피부 과민성

인체

피부염 및 알레르기 환자를 대상으로 한 임상 사례가 존재하며 해당 사례의 분석을 통해 1,3-벤젠디올이 피부 과민성을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

OECD SIDS(2008)에서는 1,694명의 피부염 환자를 대상으로 한 첩포검사(patch test)에서 1,3-벤젠디올은 전체 피부염 환자 중 0.7-0.8%에서 알레르기성 피부 반응을 유발하였다. 34명의 피부염 환자의 추가 사례에서 피부 표피 검사 후 1,3-벤젠디올이 피부 과민 반응의 원인으로 확인되었다(Baer et al., 1995; Bandmann, 1966; Eiermann et al., 1982; Howell, 1946).

Guerra et al.(1992)에서는 접촉성 피부염을 가진 302명의 미용사를 대상으로 1,3-벤젠디올에 대한 첩포검사를 수행한 결과, 4명에게서 피부 과민반응이 관찰되었다.

Serrano et al.(1992)에서는 접촉성 피부염이 있는 세 명의 여성 여드름 환자를 대상으로 1,3-벤젠디올(2% in petrolatum)에 대한 첩포검사(48시간, 72시간)를 수행한 결과, 피부 과민반응이 확인되었다.

동물

CIT(2005)에서는 마우스를 대상으로 군당 각 4마리씩 OECD TG 429 시험법(GLP 준수)에 따라 0, 2.5, 5, 10, 25, 50%의 1,3-벤젠디올을 노출한 후 국소 림프절 시험(Local Lymph Node Assay, LLNA)을 수행하였다. 1차 감각 시험에서는 자극 지수(Stimulation Index, SI)가 용량에 따라 증가하지 않았으며 2차 감각(유도노출) 시험에서는 5% 노출군의 4마리중 1마리, 25% 노출군의 4마리 중 2마리가 3일째에 활동성 저하, 입모(piloerection), 호흡곤란을 나타냈다. 자극 지수(SI)는 최소 노출 시험군을 제외하고 농도 의존적으로 증가하여 1,3-벤젠디올은 국소 림프절 시험에서 피부 과민성 물질로 확인되었다(표 3-6).

Basketter et al.(2007)에서는 CBA/Ca 마우스 암컷 4마리를 대상으로 국소

림프절 시험법(LLNA, OECD TG 429)에 따라 0, 1, 5, 10, 25, 50%의 1,3-벤젠디올을 피부에 도포하였다. 최대 자극 지수(SI)는 10.4이었으며, EC₃값은 6.3%로 산출되었으며, 1,3-벤젠디올은 국소 림프절 시험에서 피부 과민성 양성으로 확인되어 약한 피부 과민성 물질로 확인되었다(표 3-6).

Hoechst(1989)에서는 Pirbright White 기니피그 시험군 10마리, 대조군 5마리를 대상으로 OECD TG 406 시험법(maximization test, GLP 준수)에 따라 연구를 수행하였다. 1,3-벤젠디올 2%를 피내 주사하여 1차 감각 후, 25% 1,3-벤젠디올을 외피에 폐쇄 칩포방식으로 노출시켜 2차 감각을 유도하였다. 1차 감각 이후 24~48시간 후에 노출군의 2-3마리에서 경미한 홍반이 관찰되었고 2차 감각 이후 24시간에 7마리, 48시간에 5마리의 기니피그에서 경미한 홍반이 관찰되었으며 1마리 동물에서는 2차 감각 이후 24시간에 약한 부종이 관찰되었다. 시험결과, 피부 과민에 대한 양성 반응의 상대 빈도는 양성 판정을 위한 한계값인 30%를 초과함에 따라, 1,3-벤젠디올은 과민성 물질로 확인되었다(표 3-6).

표 3-6. 1,3-벤젠디올에 대한 피부 과민성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 마우스 • 성별: - • 동물수: 4마리/군 • 노출경로: - • 노출기간: - • 노출농도: 첫 번째 실험(2.5, 5, 10, 25, 50%), 두 번째 실험(0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 25%) • 시험방법: OECD TG 429 • GLP여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> • 25% 노출군의 4마리 중 2마리가 3일째에 저활동성, 입모, 호흡곤란 	<p>국소 림프절 시험(LLNA)에서 피부 과민성 양성으로 확인</p>	<p>CIT, 2005 (cited in OECD, 2008)</p>

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: CBA/Ca 마우스 • 성별: 암컷 • 동물수: 4마리/군 • 노출경로: 양쪽 귀 등쪽 • 노출기간: - • 노출농도: 0, 1, 5, 10, 25, 50% • 시험방법: OECD TG 429 • GLP여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> • 최대 자극 지수(SI)는 10.4, EC₃값은 6.3%로 산출 	<ul style="list-style-type: none"> 국소 림프절 시험(LLNA)에서 피부 과민성 양성으로 확인 	<ul style="list-style-type: none"> Basketter et al., 2007 (cited in OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Pirbright White 기니피그 • 성별: - • 동물수: 시험군 10마리, 대조군 5마리 • 노출경로: 폐쇄 • 노출기간: - • 노출농도: 피내주사 2%, 표피 도포 25% • 시험방법: OECD TG 406 • GLP여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> • 경미한 홍반, 약한 부종이 관찰됨 	<ul style="list-style-type: none"> 피부 과민성으로 확인 	<ul style="list-style-type: none"> Hoechst, 1989 (cited in OECD, 2008)

나. 호흡기 과민성

현재까지 1,3-벤젠디올의 호흡기 과민성 자료는 확인되지 않았다.

5. 반복투여독성

가. 경구

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 반복투여독성(경구) 자료는 확인되지 않았다.

동물

NTP(1992)에서는 Fischer 344 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각 10마리씩 OECD TG 408 시험법(GLP 준수)에 따라 0, 32, 65, 130, 260, 520 mg/kg의 1,3-벤젠디올을 13주(5일/주) 동안 위관 투여하였다. 520 mg/kg에서 수컷 2마리를 제외한 모든 시험동물이 첫 투여 후 4주 이내에 사망하였다. 130 mg/kg, 260 mg/kg을 투여한 수컷과 65 mg/kg을 투여한 암컷은 절대 및 상대 간 중량이 유의하게 증가하였다. 역학연구 및 실험동물에서 갑상선 내분비계 교란이 우려된다는 보고가 증가하여 혈장 갑상선 호르몬 T3와 T4를 측정하였으나 노출군에서 갑상선 기능의 유의한 독성 영향은 관찰되지 않았다. 갑상선종 유발(goitrogenic)에 대한 조직학적 변화도 확인되지 않았다. NTP의 보고서 원문에서는 무영향관찰용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 값을 산출하고 있지 않으나 해당 원문을 인용한 OECD와 Lynch et al.(2002)에서는 상대적 및 절대적 간중량 증가 결과에 근거하여 암컷에서의 NOAEL은 32 mg/kg, 수컷에서의 NOAEL은 65 mg/kg으로 산정하였다. 해당 값은 보수적인 값으로 확인되어 독성참고치 도출에 활용되었다(표 3-7).

NTP(1992)에서는 Fischer 344 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각 60마리씩 OECD TG 408과 유사한 미국 NTP Board EPA/FDA 지침서(GLP 준수)에 따라 수컷은 0, 112, 225 mg/kg, 암컷은 0, 50, 100, 150 mg/kg의 1,3-벤젠디올을 104주(5일/주) 동안 위관 투여하였다. 112 mg/kg에서 수컷의 운동실조(ataxia), 탈진(prostration), 타액분비(salivation) 및 떨림(tremors) 증상이 확인되었고, 225 mg/kg에서는 수컷의 체중 감소와 개체 사망이 확인되었다. 암컷의 경우, 100 mg/kg에서 떨림이 확인되었고 150 mg/kg에서 체중 감소와 사망이 관찰되었다.

NTP의 보고서 원문에서는 NOAEL 값을 산출하고 있지 않으나 해당 원문을 인용한 OECD에서는 시험결과에 근거하여 암컷에서의 NOAEL은 50 mg/kg, 수컷에서의 최소영향관찰용량(Lowest Observable Adverse Effect Level, LOAEL)은 112 mg/kg으로 확인되었다(표 3-7).

CIT(2004a)에서는 Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각 10마리씩 OECD TG 408 시험법(GLP 준수)에 따라 0, 40, 80, 250 mg/kg/day의 1,3-벤젠디올을 13주(5일/주) 동안 위관 투여하였다. 0, 250 mg/kg/day에서 암수 각각 6마리는 13주 투여 이후 4주간의 회복기간을 두고 추가 증상을 관찰하였으며, 40, 80, 250 mg/kg/day 투여군의 암수 각각 6마리는 독성동태 조사에 사용되었다. 250 mg/kg/day에서 대부분의 개체는 약 7주차부터 투여 기간이 끝날 때까지 간헐적 경련 운동과 과도한 타액 분비를 보였고 일부 개체(수컷 2마리)는 과호흡 증상을 보였으며 암컷 랫드는 체중 증가율이 감소하였다. 해당 결과에 근거하여 NOAEL은 암수 모두 80 mg/kg/day로 확인되었다(표 3-7).

표 3-7. 1,3-벤젠디올에 대한 반복투여독성(경구) 시험결과

방법	증상	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Fischer 344 랫드 성별: 암/수컷 동물수: 10마리/성별/군 노출경로: 위관투여 노출기간: 13주(5회/주) 노출농도: 0, 32, 65, 130, 260, 520 mg/kg 시험방법: OECD TG 408 GLP여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> 130 또는 260 mg/kg을 투여한 수컷과 65 mg/kg를 투여한 암컷은 절대 및 상대 간 중량이 유의하게 증가함 	<ul style="list-style-type: none"> NOAEL= 32 mg/kg (암컷) NOAEL= 65 mg/kg (수컷) 	<p>NTP, 1992 (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Fischer 344 랫드 성별: 암/수컷 동물수: 60마리/성별/군 노출경로: 위관투여 노출기간: 104주 매일, 5회/주 노출농도: 0, 112, 225 mg/kg(수컷), 0, 50, 100, 150 mg/kg(암컷) 시험방법: OECD TG 408 유사한 NTP Board EPA/FDA guidelines GLP여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> 운동실조, 쇠약, 타액분비 및 떨림을 포함한 임상 소견이 100 및 150 mg/kg을 투여받은 암컷과 수컷에서 관찰됨 	<ul style="list-style-type: none"> NOAEL= 50 mg/kg (암컷) LOAEL= 112 mg/kg (수컷) 	<p>NTP, 1992 (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Sprague-Dawley 랫드 성별: 암/수컷 동물수: 10마리/성별/군 노출경로: 위관투여 노출기간: 13주(5일/주) 노출농도: 0, 40, 80, 250 mg/kg/day 시험방법: OECD TG 408 GLP여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> 250 mg/kg/day를 투여받은 동물에게 간헐적 경련 운동 및 타액 분비가 관찰됨 수컷 2마리가 6주 동안과 11주~13주 사이에 과호흡 증상을 보임 4-8주에 250 mg/kg/day를 투여받은 암컷 랫드에게서 체중 증가 감소 	<ul style="list-style-type: none"> NOAEL= 80 mg/kg/day (암/수) 	<p>CIT, 2004a (cited in OECD, 2008)</p>

나. 경피

현재까지 1,3-벤젠디올의 반복투여독성(경피) 자료는 확인되지 않았다.

다. 흡입

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 반복투여독성(흡입) 자료는 확인되지 않았다.

동물

Industrial Health Foundation(1977)에서는 90일 흡입 반복투여독성 시험의 용량 결정을 위해 수행된 사전 연구의 시험결과가 존재한다. Wistar 랫드 암/수 각각 5마리를 대상으로 220 ppm의 농도에 14일(8시간/일) 동안 흡입 노출하였다. 조직병리학적 검사는 수행되지 않았고 해당 시험군의 수컷 한 마리에서만 출현성 반점이 폐에서 관찰되었다. 해당 시험결과에 근거하여 90일 반복투여독성 시험에 220 ppm의 농도가 적절한 것으로 확인되었다(표 3-8).

표 3-8. 1,3-벤젠디올에 대한 반복투여독성(흡입) 시험결과

방법	증상	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Wistar 랫드 성별: 암 · 수컷 동물수: 5마리/성별/군 노출경로: 흡입 노출기간: 14일(8시간/일) 노출농도: 220 ppm 시험방법: 용량 결정시험 GLP여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 220 ppm에 노출된 한 마리의 수컷 랫드에서만 폐에 약간의 출혈성 반점이 관찰, 다른 개체에서는 독성증상 없음 	-	Industrial Health Foundation, 1977 (cited in OECD, 2008)

6. 생식 및 발달독성

가. 생식독성

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 생식독성 자료는 확인되지 않았다.

동물

WIL Research Laboratories(2005)에서는 Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각 30마리씩 OECD TG 416 시험법(GLP 준수; 2세대 생식독성 연구)에 따라 교미 70일 전부터 0, 120, 360, 1,000, 3,000 mg/L의 1,3-벤젠디올을 음용수를 통해 투여하였다. 1,3-벤젠디올 농도는 부모세대(F0) 및 자식세대(F1) 랫드의 평균 체중을 기준으로 부모세대의 수컷은 전체 시험기간 동안 약 0, 11, 31, 86 및 233 mg/kg/day로, 부모세대의 암컷은 사전교배 및 임신기간 동안 약 0, 16, 48, 126 및 304 mg/kg/day로, 수유기간에는 0, 28, 85, 225 및 660 mg/kg/day로 투여되었다. 수유기간동안 투여농도가 높게 나타나는 것은 이 기간에 물 섭취량의 증가로 인한 결과이다. 또한, 자식 세대의 수컷은 약 0, 11, 33, 93 및 245 mg/kg/day로, 자식 세대의 암컷은 약 0, 16, 41, 126 및 295 mg/kg/day로 투여되었다. 시험 결과, 생식 기능 및 정자 형성 종말점은 물질의 영향을 받지 않았으며, F1 및 F2 세대의 생존율 및 장기 중량, 육안검사 결과에서 또한 시험물질과 관련된 영향이 관찰되지 않았다. 결과에 근거하여 부모와 자식 세대의 전신 독성에 대한 NOAEL은 3,000 mg/L로 간주되고 실제 음용수 내의 1,3-벤젠디올 농도로 환산하면, 수컷의 NOAEL은 233 mg/kg/day, 암컷의 사전교배 및 임신에 대한 NOAEL은 304 mg/kg/day, 암컷의 수유에 대한 NOAEL은 660 mg/kg/day였다. 또한, 생식 독성(수정능력 및 발달정도)에 대한 NOAEL은 F1세대에서 3,000 mg/L로 간주되고 실제 음용수 내의 1,3-벤젠디올 농도로 환산하면, 수컷의 NOAEL은 245 mg/kg/day, 암컷의 NOAEL은 295 mg/kg/day로 확인되었다(표 3-9).

ECHA CoRAP (2017)에서는 CrI: CD(SD) 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각

14마리씩 용량결정시험(Dose range-finding)에 따라 0, 10, 40, 120, 360 mg/L의 1,3-벤젠디올을 음용수를 통해 모체동물의 교미 28일 전부터 수유 이후 안락사될 때까지 투여하였다. F0 세대에서는 체중, 먹이 및 수분 섭취량, 생식 행위에 대한 영향이 관찰되지 않았고 F1 세대에서도 확인되지 않았다. 해당 시험결과를 근거로 1,3-벤젠디올은 생식독성을 유발할 가능성이 있는 물질로 간주되지 않으며 전신독성과 생식독성에 대해 F0 세대와 F1 세대에 대한 NOAEL 은 360 mg/L 초과로 확인되었다(표 3-9).

표 3-9. 1,3-벤젠디올에 대한 생식독성 시험결과

방법	결과	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Sprague-Dawley 랫드 성별: 암/수컷 동물수: 30마리/성별/군 노출경로: 음용수 노출기간: 교미 전 70일전 노출농도: 0, 120, 360, 1,000, 3,000 mg/L 시험방법: OECD TG 416 GLP여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> 생식능력과 정자유전 말단은 1,3-벤젠디올의 영향을 받지 않았음 F1세대 및 F2세대 새끼의 생존, 거시적 소견 또는 장기 무게에 대한 효과는 관찰되지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> NOAEL= 233 mg/kg/day(수컷-전신) NOAEL= 304 mg/kg/day(암컷-사전교배 및 임신) NOAEL= 660 mg/kg/day(암컷-수유) NOAEL= 245mg/kg(수컷-수정능력, 발달) NOAEL= 295mg/kg(암컷-수정능력, 발달) 	<p>WIL Research Laboratories, 2005 (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 랫드 성별: 암/수컷 동물수: 14마리/성별/군 노출경로: 음용수 노출기간: 모체동물에 교미 28일 전부터 수유 후 안락사될 때까지, 출생 후 21일에 이유 시 F1 새끼에게 투여하고 출생 후 28일에 안락사될 때까지 노출농도: 0, 10, 40, 120, 360 mg/L 시험방법: 용량범위결정 (DRF, 생식독성 연구) 	<ul style="list-style-type: none"> 최종 F2세대 생식 독성 연구는 360 mg/L를 초과하는 농도가 권장됨 	<ul style="list-style-type: none"> NOAEL= 360 mg/L(암·수컷, 모체독성) NOAEL= 360 mg/L(암·수컷, 차산자) 	<p>ECHA CoRAP, 2017</p>

나. 발달독성(최기형성)

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 발달독성(최기형성) 자료는 확인되지 않았다.

동물

CIT(2004b)에서는 Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 군당 암컷 24마리씩 OECD TG 414 시험법(GLP 준수)에 따라 0, 40, 80, 250 mg/kg/day의 1,3-벤젠디올을 위관 투여하였다. 250 mg/kg/day에서 대조군 대비 19%의 체중 감소($p < 0.05\%$)가 확인되었으나 다른 투여 농도에서는 체중, 체중 증가율, 음식 섭취량에 대한 영향은 확인되지 않았다. 모든 투여군의 평균 착상 및 살아있는 태아수와 착상 전후 유산율은 대조군과 유사하였고, 평균 황체 수, 착상 부위, 살아있는 태아수 및 유산 개체수(조기 및 후기)도 대조군 값과 유사하였다. 따라서, 물질의 투여가 태아의 외형, 연조직, 골격의 기형이나 변형에 영향을 주지 않은 것으로 생각된다. 수컷과 암컷 태아의 평균 체중은 대조군과 비교할 때 250 mg/kg/day에서 유의하게 더 증가한 것으로 확인되었으나, 최종적으로 물질 투여와 관련된 유의미한 태아의 체중 변화는 없는 것으로 확인되었다. 해당 시험 결과를 근거로 모체의 전신독성에 대한 NOAEL은 80 mg/kg/day, 발달독성에 대한 NOAEL은 250 mg/kg/day로 확인되었다(표 3-10).

DiNardo et al.(1985)에서는 Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 군당 암컷 각 10~13마리씩 표준 지침(Standard guideline)과 유사한 방법에 따라 0, 125, 250, 500 mg/kg/day의 1,3-벤젠디올을 임신 6-15일 동안 위관 투여하였다. 최기형성은 500 mg/kg/day까지 관찰되지 않았으므로, 발달독성에 대한 NOAEL은 500 mg/kg/day로 확인되었다(표 3-10).

표 3-10. 1,3-벤젠디올에 대한 발달독성 및 최기형성 시험결과

방법	결과	독성값(결과)	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Sprague Dawley 랫드 • 성별: 암컷 • 동물수: 24마리/군 • 노출경로: 위관투여 • 노출기간: 임신 6-19일째 • 노출농도: 0, 40, 80, 250 mg/kg/day • 시험방법: OECD TG 414 • GLP 여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> • 250 mg/kg/day에서 순체중 변화량은 대조군 값보다 유의미하게 낮았음(p<0.05%, -19%) • 1,3-벤젠디올은 연구에서 발달독성 물질이 아님 	<ul style="list-style-type: none"> • NOAEL= 80 mg/kg/day (모체독성) • NOAEL= 250 mg/kg/day (발달독성) 	<p>CIT, 2004b (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: Sprague Dawley 랫드 • 성별: 암컷 • 동물수: 10-13마리/군 • 노출경로: 위관투여 • 노출기간: 임신 6-15일째 • 노출농도: 0, 125, 250, 500 mg/kg • 시험방법: 표준 지침과 유사 (similar to standard guideline studies) 	<ul style="list-style-type: none"> • 육안, 내장 또는 골격 기형 또는 조사된 다른 매개변수가 있는 태아의 발생률에서 추가적인 유의미한 차이는 관찰되지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> • NOAEL: 500 mg/kg (발달독성) 	<p>DiNardo et al., 1985 (cited in OECD, 2008)</p>

7. 신경독성

현재까지 1,3-벤젠디올의 신경독성 자료는 확인되지 않았다.

8. 유전독성(변이원성)

가. 시험관 내(*in vitro*) 시험

Covance Laboratories(2005a)에서는 OECD TG 471(GLP 준수)에 따라 *Salmonella typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 102를 대상으로 최고 5,000 µg/plate의 1,3-벤젠디올을 노출하였다. 대사활성계(S9 Mix) 적용 유·무와 관계없이 모든 시험군주에서 돌연변이를 유발하지 않아 유전독성에 대해 음성으로 확인되었다(표 3-11).

CIT(2004c)에서는 마우스 림프종 세포를 대상으로 OECD TG 476(GLP 준수)에 따라 1,3-벤젠디올을 최고 10 mM의 농도로 노출하였다. 대사활성계 무(-S9) 조건에서 유전자 변이가 확인되었으며, 1,3-벤젠디올은 유전독성에 양성으로 확인되었다(표 3-11).

Convance Laboratories(2004)에서는 포유류 세포 소핵시험에서 OECD TG 487(GLP 준수)에 따라 대사활성계 유(+S9) 조건에 94.49, 184.5, 704 µg/mL의 1,3-벤젠디올을 3 + 45시간 노출하였다. 대사활성계 무(-S9) 조건에서 704, 880, 1,100 µg/mL의 1,3-벤젠디올을 20 + 28시간 노출하였다. 대사활성계 유(+S9) 조건 94.49 µg/mL에서, 대사활성계가 무(-S9) 조건 704 µg/mL에서 세포독성이 관찰되었고 그 이하 농도로 처리된 시험군에서 대사활성계 유·무에 관계없이 소핵세포의 증가가 관찰되었다. 이에 따라, 1,3-벤젠디올은 해당 시험에서 유전독성 양성으로 판정되었다(표 3-11).

표 3-11. 1,3-벤젠디올에 대한 시험관 내(*in vitro*) 변이원성 및 유전독성 시험결과

방법	결과		비고
	+S9	-S9	
<ul style="list-style-type: none"> • 시험방법: OECD TG 471 • 시험균주: <i>Salmonella typhimurium</i> strains TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 • 노출농도: 5,000 μg/plate (최고농도) • GLP 여부: Y 	음성	음성	Covance Laboratories, 2005a (cited in OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험방법: OECD TG 476 • 시험세포: L5178Y mouse lymphoma cells • 노출농도: up to 10 mM • GLP 여부: Y 	-	양성	CIT, 2004c (cited in OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험방법: OECD TG 487 • 시험세포: - • 노출농도: 3+45 h with S9, 94.49, 184.5, 704 μg/ml; 20+28 h without S9, 704.0, 880.0, 1,100 μg/mL • 세포독성 농도: without S9: 704 ug/ml; with S9: 94.49 μg/mL • GLP 여부: Y 	양성	양성	Covance Laboratories, 2004 (cited in OECD, 2008)

나. 생체 내(*in vivo*) 시험

Convance Laboratories(2005b)에서는 Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 군당 암/수컷 각각 5마리씩 OECD TG 474(GLP 준수)에 따라 0, 125, 250, 500 mg/kg의 1,3-벤젠디올을 위관 투여하였다. 500 mg/kg에서 1마리가 사망하였으며, 임상 독성 징후로 떨림, 빠른 호흡, 타액 분비, 사시 등의 증상이 확인되었다. 모든 투여군에서 소핵이 발생한 적혈구 세포의 증가가 관찰되지 않아 1,3-벤젠디올의 유전독성은 음성으로 확인되었다(표 3-12).

NTP(1995)에서는 수컷 마우스(B6C3F1)를 대상으로 0, 18.75, 37.5, 75, 150, 300, 400, 500 mg/kg의 1,3-벤젠디올을 복강 내 주입하였다. 300, 400, 500 mg/kg에서는 각각 45분, 30분, 15분 내에 모든 실험동물이 사망하였다. 150 mg/kg에서는 소핵이 발생한 세포가 유의하게 증가하였고, 1,3-벤젠디올은 유전독성 양성으로 확인되었다(표 3-12).

Gocke et al.(1981)에서는 NMRI 마우스를 대상으로 군당 암/수컷 각 2마리씩 0, 55, 110, 220 mg/kg의 1,3-벤젠디올을 복강 내 주입하여 소핵시험을 수행하였다. 소핵이 발생한 적혈구의 생성률은 0 mg/kg에서 1.5%, 55 mg/kg에서 1.7%, 110 mg/kg에서 2.0%, 220 mg/kg에서 2.4%로 확인되었고 최종 유전독성 음성으로 확인되었다(표 3-12).

표 3-12. 1,3-벤젠디올에 대한 생체 내 유전독성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험형태: 소핵시험 성별 : 암/수컷 시험종: Sprague-Dawley 랫드 노출경로: 위관투여 노출농도: 0, 125, 250, 500 mg/kg 시험방법: OECD TG 474 GLP 여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> 500 mg/kg에서 사망 임상 독성 징후로 떨림, 빠른 호흡, 침샘 및 사시 	포유류 적혈구 소핵시험 음성	Covance Laboratories, 2005b (cited in OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> 시험형태: 소핵시험 성별 : 수컷 시험종 : B6C3F1 마우스 노출경로: 복강 내 주입 노출농도: 0, 18.75, 37.50, 75, 150, 300, 400 and 500 mg/kg 시험방법: - GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 첫 번째 복강 내 주입 후 45분 이내에 사망 두 번째 복강 내 주입 후 15분 이내에 20%가 관찰됨 150 mg/kg에서 MN-PCEs/1000 PCEs의 수는 유의하게 증가 	포유류 적혈구 소핵시험 양성	NTP, 1995 (cited in OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> 시험형태: 소핵시험 시험종: NMRI 마우스 성별 : 암·수컷 노출경로: 복강 내 주입 노출농도: 0, 55, 110, 220 mg/kg 노출시간: 30시간 시험방법: - GLP 여부: - 	<ul style="list-style-type: none"> 소핵 세포 발생률: 0 mg/kg, 1.5%; 55 mg/kg, 1.7%; 110 mg/kg, 2.0%; 220 mg/kg, 2.4% 	포유류 적혈구 소핵시험 음성	Gocke et al., 1981 (cited in OECD, 2008)

9. 면역독성

현재까지 1,3-벤젠디올의 면역독성 자료는 확인되지 않았다.

10. 발암성

인체

현재까지 인체에 대한 1,3-벤젠디올의 발암성 자료는 확인되지 않았다.

동물

NTP(1992)에서는 NTP Board EPA/FDA 지침서(GLP 준수)에 따라 Fischer 344 랫드 0, 112, 225 mg/kg(수컷 60마리), 0, 50, 100, 150(암컷 60마리), B6C3F1 마우스 0, 112, 225 mg/kg(암·수컷 60마리)에게 1,3-벤젠디올을 104주(5회/주) 동안 위관 투여하였다. 112, 225 mg/kg을 투여한 수컷 랫드 또는 50, 100 혹은 150 mg/kg을 투여한 암컷 랫드의 조직병리학적 검사에서 종양 발생의 유의미한 증상은 확인되지 않았다. 고용량 투여군에서는 종양 발생과 관련된 병변이 일부 확인되었으나 전신 독성증상도 함께 확인(개체 사망 등)되어 시험물질의 영향으로는 판단되지 않으며 그 이외의 모든 장기에서 종양 또는 비종양 병변의 발생률이 유의하게 증가하지 않았다. B6C3F1 마우스에서도 1,3-벤젠디올의 발암성에 관한 증거는 관찰되지 않았다(표 3-13).

Miyata(1985)에서는 6주령의 Fischer 344 랫드를 대상으로 군당 수컷 각 15마리씩 0, 0.2%의 1,3-벤젠디올을 22주 동안 식이 노출시킨 후 방광 발암을 촉진하기 위해 하나의 요관을 결찰하여 시험을 진행하였다. 양성 대조군으로는 0.05% N-nitroso-butyl-N-(4-hydroxybutyl)amine이 사용되었다. 모든 동물은 24주에 안락사하였고 1,3-벤젠디올 투여군에서는 체중 변화와 종양 발생의 증가가 확인되지 않았다(표 3-13).

Hirose et al.(1989)에서는 6주령의 Fischer 344 랫드를 대상으로 군당 수컷 각 16마리씩 0, 0.8%의 1,3-벤젠디올을 51주 동안 식이 섭취하였다. 발암의 유발은 50 mg/kg의 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine으로 위관 투여하여 수행하였다. 1,3-벤젠디올은 발암 유발과 관계없이 랫드의 체중을 감소시켰고 전위에서 경미한 조직 변이를 유발하였지만 최종 전위 종양은 유발하지 않았다(표 3-13).

표 3-13. 1,3-벤젠디올에 대한 발암성 시험결과

방법	증상	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Fischer 344 랫드 성별: 암/수컷 동물수: 60마리/성별/군 노출경로: 위관투여 노출기간: 104주, 매일, 5일/주 노출농도: 0, 112, 225 mg/kg(수컷), 0, 50, 100, 150 mg/kg(암컷) 시험방법:NTP Board EPA/NTP guidelines GLP 여부: Y 	<ul style="list-style-type: none"> 모든 장기에서 종양 또는 비종양 병변의 발생률이 통계적으로나 생물학적으로 유의하게 증가하지 않음 	발암 활성에 대한 증거 없음	NTP, 1992 (cited in OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: B6C3F1 마우스 성별: 암/수컷 동물수: 60마리/성별/군 노출경로: 위관영양 노출기간: 104주, 매일, 5일/주 노출농도: 0, 112, 225 mg/kg 시험방법:NTP Board EPA/NTP guidelines GLP 여부: Y 			
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Fischer 344 랫드 (6주령) 성별: 수컷 동물수: 15마리/군 노출경로: 식이 노출기간: 22주 노출농도: 0, 0.2% 시험방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> 체중 변화와 종양 발생의 증가 확인되지 않음 	발암성 물질 아님	Miyata et al., 1985 (cited in IARC, 1999)
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: Fischer 344 랫드 (6주령) 성별: 수컷 동물수: 16마리/군 노출경로: 식이 노출기간: 51주 노출농도: 0, 0.8% 시험방법: - 	<ul style="list-style-type: none"> 발암 유발과 관계없이 랫드의 체중을 감소 최종 전위 종양 유발하지 않음 	발암성 물질 아님	Hirose et al., 1989 (cited in IARC, 1999)

11. 역학연구

Lynch et al.(2002)에서는 1950년대 초부터 1,3-벤젠디올을 함유한 국소 연고를 적정 사용량 이상으로 사용하는 경우 갑상선기능장애(점액수종 및 갑상선종) 증상이 보고된 다수의 사례를 분석하였다. 각각의 사례들을 살펴보면 1,3-벤젠디올이 2-12.5%로 함유된 연고를 광범위한 피부 부위에 사용하거나 욕창이나 궤양이 발생한 부위에 장기간(수개월-수년)에 걸쳐 통상적으로 사용되는 용량을 초과(예시, 하루에 여러 개의 튜브)하여 사용한 경우들이었다. 이런 사례들 중 일부에서 혈장 내의 갑상선 호르몬 T3, T4 수치 감소 및 TSH 수치 증가, 갑상선종 등이 확인되었다. 이러한 증상은 1,3-벤젠디올이 함유된 연고의 사용 중단 이후 회복되었다. 사례 보고 자료들만으로는, 1,3-벤젠디올과 갑상선기능 장애와의 인과적 연관성의 근거로 활용되기는 어렵지만, 실험실적 연구 결과들과 1,3-벤젠디올이 함유된 연고의 사용을 중단한 이후 관련 증상이 회복되었다는 임상적인 근거들은 이러한 연관성을 뒷받침하는 근거로 보인다. 다만, 1,3-벤젠디올과 관련된 갑상선 기능 저하 사례는 약 10건으로 그 보고 사례의 수가 적고 주로 피부 궤양을 지속적으로 치료하기 위해 1,3-벤젠디올이 사용되는 사례(며칠 또는 몇 년 동안 34~122 mg/kg/day로 사용)에서 보고되었다. 저용량으로 사용하였을 때 이러한 효과가 있는지에 대해서는 근거가 충분하지 않다. Yeung et al.(1983)에서는 인간-지원자를 대상으로 4주 동안 2%의 1,3-벤젠디올 용액을 매일 2회씩 주 6회에 걸쳐 국소 노출(하루 평균 12 mg/kg)시켰으나 갑상선 기능 저하의 지표인 T3, T4, T7, TSH의 수치 변화에 영향을 주지 않았다.

Lynch et al.(2002)에서는 1,3-벤젠디올 제조공장의 근로자를 대상으로 조사된 작업환경에서의 사례 연구를 수행하였다. 1,3-벤젠디올에 노출된 근로자들 사이에서 확인된 갑상선기능 저하증의 유병률은 약 0-4% 수준으로, 이는 일반인구 집단에서 유병률과 유사한 수준으로 확인되었다. 1,3-벤젠디올의 직업적 노출이 갑상선기능 저하를 유발한다는 근거는 보고되지 않았다.

Tabershaw Occupational Medicine Associates (1980)에서는 1920-1977년의 기간 동안 Petrolia 공장에서 근무하는 남성 근로자 763명의 사망 원인에 대하여 조사하였다. 연구대상 근로자의 최소 43%가 1,3-벤젠디올에 잠재적으로

노출된 것으로 파악되었다. 전체 근로자 763명에서 일반인구집단과 비교하였을 때 전체 사망 및 암 사망은 유의하게 증가되어 있지 않았다. 다른 연구에서 1980-1981년의 기간 동안 1,3-벤젠디올이 함유된 접착제를 사용하는 공장의 근로자를 대상으로 갑상선 기능을 평가하였는데, 전체 근로자의 87%인 104명에 대해 평가한 결과 모두 T4, TSH 수치가 정상이었다.

Lynch et al.(2002)은 갑상선종의 발병률이 높은 지역의 음용수와 관련된 연구들을 검토한 결과, 식수 내에 함유된 1,3-벤젠디올과 갑상선종 또는 갑상선 기능 저하증과 인과관계를 지지하는 근거는 확인되지 않았다.

2절. 노출량-반응 평가

1. 독성참고치

1,3-벤젠디올의 독성자료 중 급성독성 값은 인체위해성평가에 적용할 수 없으므로, 이를 제외한 아만성 및 만성 독성 시험 자료를 중심으로 노출경로 별로 시험 기간, 독성값 종류, 신뢰도, 민감도 등을 검토하여 독성자료를 선정하였다. 보정된 독성 종말점에 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」(국립환경과학원, 2021) 3장. 8절(인체 건강에 대한 유해성) [표 14] EU의 불확실성 종류에 따른 평가계수와 [표 15] 상대성장 스케일링 인자를 참고하여 적절한 평가계수를 적용하였다. 1,3-벤젠디올에 대한 일반인 및 소비자와 작업자의 노출경로별 독성참고치를 표 3-14에 요약하였다. 작업자의 흡입 경로에 대한 독성참고치는 국내 작업환경 내 시간가중평균노출기준(TWA) 10 ppm(=45 mg/m³)으로 선정하였다.

참고로 유럽식품안전청(European Food Safety Authority; EFSA)에서는 1,3-벤젠디올을 섭취한 암수컷 랫드의 급성 신경학적 징후(운동실조, 쇠약, 타액분비, 떨림)에 대한 NOAEL 50 mg/kg/day를 기준으로 일일섭취허용량(acceptable daily intake; ADI)을 0.12 mg/kg/day로 설정하였다(EFSA, 2010). 이 NOAEL은 1,3-벤젠디올을 수컷 랫드에게 0, 112, 225 mg/kg/day, 암컷 랫드에게 0, 50, 100, 150 mg/kg/day로 5일/주, 2년간 음용수로 투여한 NTP의 발암성 연구(NTP, 1992)에서 확보된 것이며, 5일의 노출 기간을 7일간의 노출로 설명하기 위해 36 mg/kg/day로 시작점을 보정해 사용했다.

표 3-14. 1,3-벤젠디올의 경로별 독성참고치

노출대상	경구 (mg/kg/day)	경피 (mg/kg/day)	흡입 (mg/m ³)	비 고
일반인	0.114	0.114	0.198	NTP 자료 산출값 (독성참고치 최종 선정)
작업자	-	0.228	45* (10 ppm)	* 국내 작업환경 내 시간가중평균노출기준

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

1,3-벤젠디올의 경구 독성참고치는 13주 랫드 반복투여독성 연구(NTP, 1992)의 NOAEL 32 mg/kg(암컷)을 용량기술자(dose-response descriptor)로 선정하였으며, 주 5일의 투여 횟수를 고려하면 이는 22.86 mg/kg에 해당한다. 용량 기술자는 시험동물과 인체 사이의 생체이용률(랫드에서 경구 흡수율 50%. 인체 경구 흡수율 50%)을 고려하여 독성시작점(Point Of Departure, POD, 시작점) 22.86 mg/kg으로 보정되었다. 보정된 용량 기술자에 불확실성에 대한 EU 평가계수 200(중간 10, 종내 10, 노출기간 2)을 적용하여 일반인 경구 독성참고치는 0.114 mg/kg/day로 결정하였다(표 3-15).

표 3-15. 1,3-벤젠디올의 경구 독성참고치의 산출

구분	내용		값	
독성 종말점	랫드 반복투여독성(경구, 13주) NOAEL, 5일/7일		22.86	mg/kg/day
시작점 보정	일반인	생체이용률 고려: 50/50	22.86	mg/kg/day
	작업자	-		
평가계수 적용	일반인	중간(2.5×4), 종내(10), 노출기간(2)	0.114	mg/kg/day
	작업자	-	-	

일반인 및 작업자의 경피노출 만성영향에 대한 무영향수준은 독성참고치로 활용할 만한 경피 만성독성 자료가 부족하여 경구 반복투여독성 NOAEL 32 mg/kg(암컷)을 활용하였다. 주 5일의 투여 횟수를 고려하면 이는 22.86 mg/kg에 해당한다. 시작점으로 보정 과정에서 랫드 경구 흡수율과 인체 경피 흡수율이 같다고 가정하였으며, 보정된 용량기술자에 불확실성에 대한 EU 평가계수를 일반인 200(종간 10, 종내 10, 노출기간 2), 작업자 100(종간 10, 종내 5, 노출기간 2)으로 적용하였다. 경피 독성참고치는 일반인 0.114 mg/kg/day, 작업자 0.228 mg/kg/day로 결정하였다(표 3-16).

표 3-16. 1,3-벤젠디올의 경피 독성참고치의 산출

구분	내용		값	
	독성 종말점	랫드 반복투여독성(경구, 13주) NOAEL, 5일/7일		22.86
시작점 보정	일반인	생체이용률 고려: 50/50	22.86	mg/kg/day
	작업자	-		
평가계수 적용	일반인	종간(2.5×4), 종내(10), 노출기간(2)	0.114	mg/kg/day
	작업자	종간(2.5×4), 종내(5), 노출기간(2)	0.228	

일반인의 만성영향에 대한 흡입독성 자료의 부족으로, 경구독성 시험에서 얻어진 NOEL 32 mg/kg를 시작점으로 하여 흡입 경로를 외삽하였다. 주 5일의 투여 횟수를 고려하면 이는 22.86 mg/kg에 해당한다. 적절한 시작점으로 보정하기 위해 시험동물과 인체 사이의 생체이용률 고려(랫드에서 경구 흡수율 50%, 인체에서 흡입 흡수율 100%), 경로별 외삽(랫드의 24시간 노출시 체중 1 kg 당 호흡량 1.15 m³/kg)계수를 고려하여 19.88 mg/m³로 보정되었다. 보정된 용량기술자에 불확실성에 대한 EU 평가계수 50(중 간 다양성 2.5, 중 내 다양성 10, 노출기간 2)을 적용하여 일반인의 흡입 독성참고치를 0.198 mg/m³로 결정하였다(표 3-17).

작업자에 대한 흡입 독성참고치는 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」(고용노동부 고시 제2020-48호, [별표 1])에 따라 작업환경 내 시간가중평균노출기준 TWA 10 ppm(=45 mg/m³)으로 선정하였다(표 3-17).

표 3-17. 1,3-벤젠디올의 흡입 독성참고치의 산출

구분	내용		값	
독성 종말점	랫드 반복투여독성(경구, 13주) NOEL, 5일/7일		22.86	mg/kg/day
시작점 보정	일반인	생체이용률 고려: 랫드에서 경구 흡수율 50%, 인체에서 흡입 흡수율 100% 경로별 외삽: (1/1.15m ³ /kg; 랫드의 24시간 노출 시 체중 1 kg 호흡량 1.15 m ³ /kg)	9.93	mg/m ³
	작업자	-	-	
평가계수 적용	일반인	중간(2.5), 종내(10), 노출기간(2)	0.198	mg/m ³
	작업자	작업환경 내 시간가중평균노출기준 (10 ppm)	45	

2. 발암잠재력

현재까지 EPA(미국 환경보호청), ACGIH(미국 산업위생 전문가협회), OSHA(미국 산업안전보건청), NTP(국가독성관리프로그램)에서 1,3-벤젠디올의 발암잠재력이 확인되지 않는다. 국제암연구소(IARC)에서는 1,3-벤젠디올에 대해 인체 발암물질로 분류하기에는 자료가 충분하지 않음을 근거로 Group 3으로 평가하였다(IARC, 1999).

3절. 인체노출평가

1. 작업자 노출

가. 제조 작업자

모델에 의한 노출량 예측

1,3-벤젠디올을 취급하는 사업장을 대상으로 ECETOC TRA 모델을 이용한 작업환경에서의 작업자 흡입 노출농도 및 경피 노출량을 예측하였다(그림 3-1~그림 3-4). 작업환경에서의 노출농도를 산출하기 위하여 국내 1,3-벤젠디올 등록 시 제출한 자료 내 작업환경 시나리오 조건을 사용하였다. 1,3-벤젠디올의 취급 용도 및 공정범주에 따라 총 3개의 노출시나리오로 구분하였으며, 각각의 시나리오에 대해 표 3-18과 같이 작업환경 조건을 설정하였다.

개인 보호구를 착용하지 않았을 경우 작업자의 흡입 노출농도 범위는 $7.00E-03 \sim 3.50E+01 \text{ mg/m}^3$ 로, 모든 고무제품 제조 결합제, RF 레진 제조, 중간체 사용공정에서 시간가중평균노출기준 (TWA) 45 mg/m^3 이하로 예측되었다. 작업자의 경피 노출량 범위는 $3.43E-02 \sim 1.65E+01 \text{ mg/kg/day}$ 로, 고무제품 제조 결합제(PROC 3), 중간체 사용(PROC 1) 공정을 제외한 모든 공정에서 무영향수준(Derived No Effect Level, DNEL) 0.228 mg/kg/day 를 초과하는 것으로 예측되었다 (그림 3-1~그림 3-2).

한편, 1,3-벤젠디올 취급사업장에서 제시한 저감방안에 따라 개인 보호구를 착용하였을 경우, 작업자의 흡입 노출농도는 모든 작업공정에서 독성참고치 기준 45 mg/m^3 보다 낮게 예측되었으며, 노출범위는 $7.00E-03 \sim 3.50E+00 \text{ mg/m}^3$ 이었다. 작업자의 경피 노출농도는 시나리오 1 (W2-W5, W7-W8), 시나리오 2 (W2-W5) 및 시나리오 3 (W3-W4)의 특정 공정범주(PROC)에서 무영향수준 0.32 mg/kg/day 을 초과하는 경우가 나타났으며, 경피 노출량 범위는 $6.86E-03 \sim 3.29E+00 \text{ mg/kg/day}$ 이었다(그림 3-3~그림3-4).

표 3-18. 1,3-벤젠디올의 산업적 사용 시 작업환경 노출시나리오

시나리오	공정 범주	사용 여부	물성	분진도	작업 시간	배기조건	호흡용 보호구	혼합물 조성	피부용 보호구	LEV의 경피적 용	
고무제품 제조 결합제 사용	W1	PROC3	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W2	PROC5	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W3	PROC6	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W4	PROC8a	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W5	PROC8b	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W6	PROC9	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W7	PROC10	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W8	PROC13	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W9	PROC14	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W10	PROC21	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No
	W11	PROC24	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	1-5%	장갑 APF5	No

RF 레진 제조	W1	PROC3	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	5-25%	장갑 APF5	No
	W2	PROC6	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	5-25%	장갑 APF5	No
	W3	PROC8a	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	5-25%	장갑 APF5	No
	W4	PROC8b	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	5-25%	장갑 APF5	No
	W5	PROC21	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	5-25%	장갑 APF5	No
중간체로 사용(기초 유기화합물 제조)	W1	PROC1	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	No	장갑 APF5	No
	W2	PROC3	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	No	No	장갑 APF5	No
	W3	PROC8a	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	No	No	장갑 APF5	No
	W4	PROC8b	industrial	고체	high	>4시간	- 일반적인 환기가 이루어지는 실내	90%	No	장갑 APF5	No

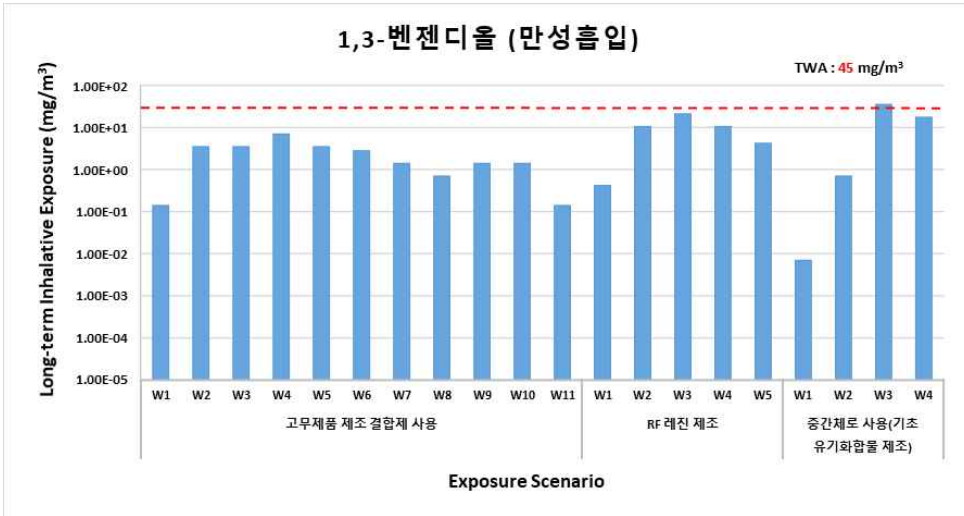


그림 3-1. ECETOC TRA 모델에 의한 1,3-벤젠디올의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 미착용)

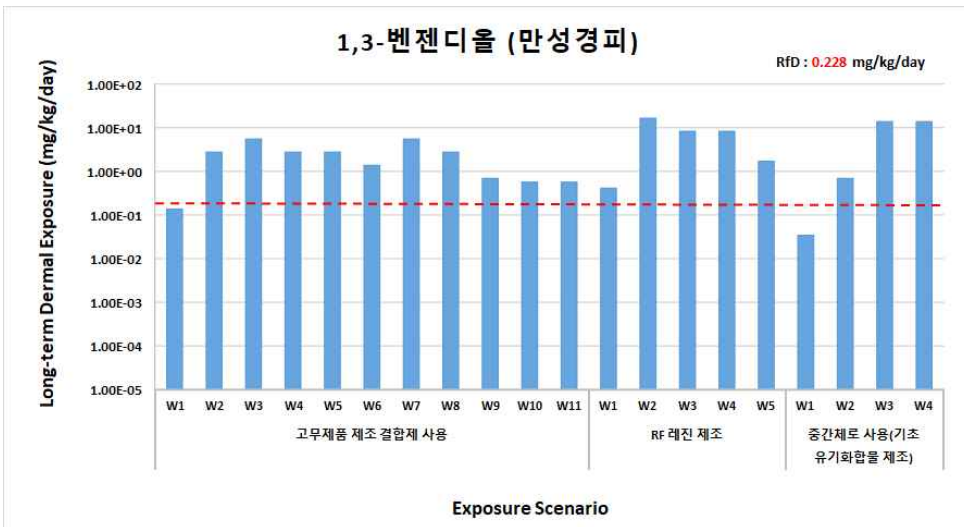


그림 3-2. ECETOC TRA 모델에 의한 1,3-벤젠디올의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 미착용)

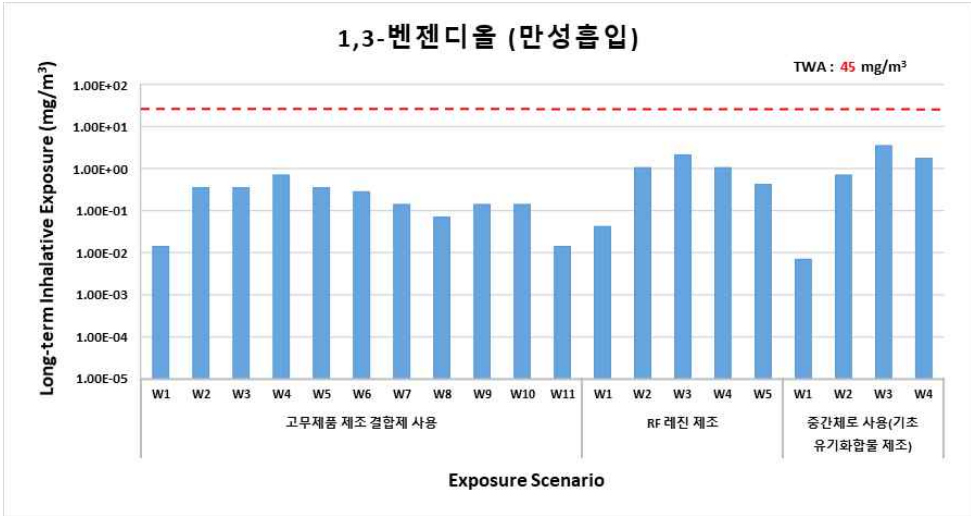


그림 3-3. ECETOC TRA 모델에 의한 1,3-벤젠디올의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 착용)

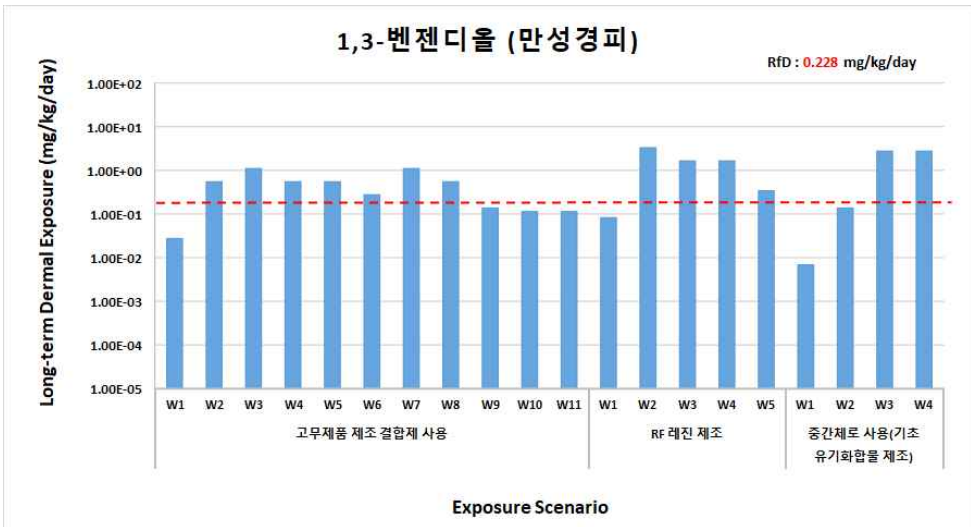


그림 3-4. ECETOC TRA 모델에 의한 1,3-벤젠디올의 사업장 작업자 노출농도 (보호구 착용)

2. 소비자 노출

1,3-벤젠디올의 소비자 노출은 산화염모제 내 함유되어 소비자에게 노출되는 시나리오를 고려하였다. 경피 노출 알고리즘은 화장품 위해평가 가이드라인(식약처, 2017)에 제시된 제품 중 적용물의 양(%)을 기초로 한 전신노출량을 산출하였다(표 3-19).

염모제 사용량은 산화성/영구적 염색제의 추정 일일 사용량(g) 100 g/day(100 mL)를 적용하였다(식약처, 2017). 제품 내 농도는 2%(산화염모제, 농도 상한) 함유된 것으로 가정하였다. 피부 흡수율은 0.32%(SCCS, 2020), 체중은 64.5 kg(국립환경과학원, 2019)을 적용하였다. 산화염모제 중 1,3-벤젠디올의 전신노출량(경피)은 9.92E-02 mg/kg/day로 산출되었다(표 3-20).

표 3-19. 1,3-벤젠디올의 소비자(산화염모제) 노출 알고리즘(경피)

경로	노출 알고리즘
노출량	$SED = \frac{A(g/day) \times 1000 mg/g \times C(\%)/100 \times DA_p(\%)/100}{64.5 kg}$
경피	SED(mg/kg/day): 전신노출량(Systemic Exposure Doseage)
	A(g/day): 산화염모제의 1일 사용량(100 mL per application)
	노출계수 C(%): 산화염모제 중 평가대상 물질(1,3-벤젠디올)의 농도
	D _{Ap} (%): 평가대상 물질(1,3-벤젠디올)의 피부 흡수율
	64.5 kg: 성인 평균체중

표 3-20. 1,3-벤젠디올의 소비자(산화염모제) 노출평가 결과(경피)

제품	화장품 사용량 (g/day)	제품 내 농도(%)	피부 흡수율 (%)	평균 체중 (kg)	경피 노출량 (mg/kg/day)
산화염모제	100	2	0.32	64.5	9.92E-02

국내외 염모제에 대한 모니터링 연구에서는 염모제 중 주요성분에 대하여 기기분석을 이용한 동시 분석과 정성 및 정량 분석방법을 개발하고자 하였다. 국내에 최초로 수입된 염모제 15종과 국내산 10종을 수거하여 시료로 사용하였다. 염모제 중 1,3-벤젠디올의 함량은 국내산 10종에서 28-76 mg/kg으로 확인되었고, 수입산 15종에서 12-1,286 mg/kg으로 확인되었다(경기도보건환경연구원보, 2006).

유럽연합에서 1,3-벤젠디올은 산화염모제 및 속눈썹 착색제 제품의 염모제로 사용할 수 있다. 이러한 제품의 산화 조건에서 혼합 후 머리카락이나 속눈썹에 적용되는 1,3-벤젠디올의 최대 허용농도는 1.25%이다. 속눈썹 착색용 제품은 전문가용으로만 허용되었다. 또한 1,3-벤젠디올은 즉시 사용 가능한 제제에서 최대 농도 0.5%로 헤어 로션 및 샴푸에 사용할 수 있다(ECHA, 2020).

소비자 조사 자료를 기반으로 Gans(1980)은 최대 사용 조건(사용자의 1% 미만)에서 여드름 치료를 위해 1,3-벤젠디올이 함유된 연고를 국소 도포하면 최대 노출량이 1.2 mg/kg/day(체중을 70 kg으로 가정하면 하루에 약 82 mg의 1,3-벤젠디올에 노출됨)이라고 보고하였다. 일반적인 사용 조건을 고려하면 노출량이 약 0.2 mg/kg/day으로 산출된다. 2%의 1,3-벤젠디올 연고를 사용할 때의 피부 침투율($0.37 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, Yeung et al., 1983)을 피부 노출량 산출에 활용하면 정상~과다 사용 조건에서 노출량이 더 낮아진다. 예를 들어, 어떤 사람이 피부 $1,000 \text{ cm}^2$ (체표면적의 5% 이상)에 연고를 바르고 피부 침투율이 24시간 일정하다고 가정하면 일일 노출량은 $1,000 \text{ cm}^2 \times 0.37 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h} \times 24 \text{ h} \div (70 \text{ kg} \times 1000 \mu\text{g}/\text{mg}) = 0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 정도가 된다.

EFSA(2010)에 따르면 염색약 사용으로 1,3-벤젠디올에 피부 노출이 가장 많이 발생한다. 1,3-벤젠디올을 10% 농도, 1일 사용빈도를 0.02회, 제품량 100 g, 피부 흡수율을 10%로 가정하면 영구 모발 염색에 따른 성인의 전신 노출량은 약 1.4 mg/kg/day이다.

3. 환경을 통한 간접 노출(일반인)

가. 공기 호흡

1,3-벤젠디올은 대기측정망에 모니터링 항목에 포함되지 않기 때문에 측정자료에 기반한 대기 노출량은 산출할 수 없었다. 대기에서의 1,3-벤젠디올 노출농도는 예측모델(SimpleBox_korea Ver.2)을 통해 표 3-21과 같이 추정되었다. 국내 1,3-벤젠디올 사용량 보고 자료로부터 사업장 주변 등 주요지점에서의 EU 배출계수에 의해 결정된 대기 배출계수는 0으로 나타났다. 따라서 전국 및 국지적 규모의 대기 농도는 $5.54E-15 \text{ mg/m}^3$ 로 예측되었다.

표 3-21. 1,3-벤젠디올의 전국 및 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)

	대기 (mg/m^3)
예측농도	$5.54E-15$

나. 음용수 섭취

1,3-벤젠디올은 수질측정망에 모니터링 항목에 포함되지 않기 때문에 측정자료에 기반한 음용수 노출량은 산출할 수 없었다.

다. 식품 섭취

1,3-벤젠디올은 식품 모니터링 항목에 포함되지 않기 때문에 측정자료에 기반한 식품 노출량은 산출할 수 없었다.

4절. 인체위해도 결정

1. 작업자

가. 제조작업자

흡입

1,3-벤젠디올의 제조 작업자에 대한 흡입 위해도는 표 3-22와 같다. 시간가중평균노출농도 TWA 45 mg/m³를 기준으로 최대 흡입 노출농도 3.50E+00 mg/m³에 대해 유해지수는 1 미만(7.78E-02)으로 산출되었다.

경피

1,3-벤젠디올의 제조 작업자에 대한 경피 위해도는 표 3-22와 같다. 도출된 독성참고치 0.228 mg/kg/day를 기준으로 최대 경피 노출량 3.29E+00 mg/kg/day에 대해 유해지수는 1을 초과(1.44E+01)하였다.

표 3-22. 1,3-벤젠디올의 제조 작업자에 대한 위해도

노출 경로	독성 참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	45 mg/m ³	(최소) 7.00E-03 mg/m ³	1.56E-04	모델예측농도
		(평균) 6.58E-01 mg/m ³	1.46E-02	
		(최대) 3.50E+00 mg/m ³	7.78E-02	
경피	0.228 mg/kg/day	(최소) 6.86E-03 mg/kg/day	3.01E-02	모델예측농도
		(평균) 8.84E-01 mg/kg/day	3.88E+00	
		(최대) 3.29E+00 mg/kg/day	1.44E+01	

2. 소비자

의약품 또는 화장품 사용을 통한 1,3-벤젠디올의 소비자 위해 평가는 식품의약품안전평가원에서 진행할 예정이다.

Lynch et al.(2002)에서는 국소 연고를 사용하여 1,3-벤젠디올에 노출되더라도 정상적인 사용조건에서는 갑상선 기능에 대한 부작용과 관련이 없을 것으로 보고하였다. 즉, 일반적인 사용조건에서 1,3-벤젠디올의 노출량 추정치는 약 0.2 mg/kg/day로 갑상선 부작용이 확인되는 수준(10 mg/kg/day)보다 훨씬 낮았다.

3. 일반인(환경을 통한 간접노출)

가. 공기호흡

1,3-벤젠디올에 대한 일반인 흡입 독성참고치 1.98E-01 mg/m³를 사용하여 공기 호흡에 따른 간접노출의 위해성을 평가하였다. 전국 및 국지적 규모의 평균 대기 농도에 대한 유해지수는 1.32E-14로 산출되었으며 공기호흡으로 인한 위해 가능성은 낮은 것으로 판정되었다(표 3-23).

표 3-23. 1,3-벤젠디올의 공기 호흡으로 인한 위해도

노출 경로	독성 참고치	노출농도	유해지수	비고
흡입	1.98E-01 mg/m ³	(평균) 5.84E-16 mg/m ³	1.32E-14	모델예측농도

나. 음용수 섭취

1,3-벤젠디올의 음용수 노출량을 산출하지 않아 위해성은 평가하지 않았다.

다. 식품 섭취

1,3-벤젠디올의 식품 노출량을 산출하지 않아 위해성은 평가하지 않았다.

4장. 생태위해성평가

1절. 생태영향평가

1. 수생태계

가. 조류

Springborn Smithers Laboratories(2006)에서는 녹조류(*Pseudokirchneriella subcapitata*)를 대상으로 OECD TG 201(GLP 준수)에 따라 멸균 이온수에서 지수식(static)으로 0, 3.0, 5.8, 12, 24, 47, 97 mg/L의 농도를 72시간 동안 노출시켰다. 성장률감소(reduction of growth rate)에 대한 EC₅₀ (E_rC₅₀) 및 무영향관찰농도(No Observed Effect Concentration, NOEC)는 각각 > 97 mg/L, 97 mg/L(측정농도)로 확인되었다. 생물량(Biomass)의 경우 72시간 반수영향농도(E_bC₅₀) 및 무영향관찰농도(NOEC)는 각각 > 97 mg/L, 47 mg/L(측정농도)로 확인되었다(표 4-1).

표 4-1. 1,3-벤젠디올에 대한 조류 독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: 녹조류 (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) 노출기간: 72시간 노출방법: OECD TG 201 노출농도: 0, 3.0, 5.8, 12, 24, 47, 97 mg/L (평균측정농도) 시험조건: 지수식(static) 노출환경: 멸균 이온수(sterile dionized water) 관찰항목: 성장률, 생물량 GLP 여부: Y 	<p><Growth rate> E_rC₅₀(72 h) > 97 mg/L NOEC_r= 97 mg/L (측정농도)</p> <p><Biomass> E_bC₅₀(72 h) > 97 mg/L NOEC_b= 47 mg/L (측정농도)</p>	<p>Springborn Smithers Laboratories, 2006(cited in OECD, 2008)</p>

나. 수서무척추동물

급성독성

물벼룩(*Daphnia magna*)을 대상으로 OECD TG 202 시험법(GLP 준수)에 따라 담수환경조건에서 반지수식(semi-static)으로 0.1, 0.18, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10 mg/L의 농도로 노출시켰을 때, 48시간 LC₅₀은 1.0 mg/L(측정농도)로 확인되었다(Harlan, 2010)(표 4-2).

Herbes and Beauchamp(1977)에서는 물벼룩(*Daphnia magna*)을 수온 20±0.5℃, pH 7.5, 광주기 12시간(light/dark), 지수식(static)으로 0, 1.2, 1.6, 2.0, 2.4, 2.8, 3.2 mg/L의 농도로 노출시켰을 때 48시간 LC₅₀은 1.28 mg/L(설정농도)로 확인되었다(표 4-2).

DeGraeve et al.(1980)에서는 물벼룩(*Daphnia pulex*)을 대상으로 1,3-벤젠디올을 유수식(flow-through)으로 노출시켰을 때 48시간 LC₅₀은 >100 mg/L로 확인되었다(표 4-2).

표 4-2. 1,3-벤젠디올에 대한 수서무척추동물 급성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 물벼룩(<i>Daphnia magna</i>) • 노출기간: 48시간 • 노출방법: OECD TG 202 • 노출농도: 0.1, 0.18, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10 mg/L(측정농도) • 시험조건: 반지수식 • 노출환경: 담수환경 • 관찰항목: 유영저해 • GLP 여부: Y 	<p>LC₅₀(48 h)= 1.0 mg/L (측정농도)</p>	<p>Harlan, 2010 (cited in ECHA REACH)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 물벼룩(<i>Daphnia magna</i>) • 노출기간: 48시간 • 노출조건: 수온 20±0.5°C, pH 7.5, 12시간(light/dark), 70 개체(2 반복구) • 노출농도: 0, 1.2, 1.6, 2.0, 2.4, 2.8, 3.2 mg/L • 시험조건: 지수식 • 관찰항목: 유영저해 	<p>LC₅₀(48 h)= 1.28 mg/L (설정농도)</p>	<p>Herbes and Beauchamp, 1977 (cited in OECD, 2008)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 물벼룩(<i>Daphnia pulicaria</i>) • 노출기간: 48시간 • 노출방법: other • 노출농도: 자료없음 • 시험조건: 유수식 • 관찰항목: 유영저해 	<p>LC₅₀(48 h) > 100 mg/L (설정농도)</p>	<p>DeGraeve et al., 1980 (cited in OECD, 2008)</p>

만성독성

Springborn Smithers Laboratories(2004)에서는 물벼룩(*Daphnia magna*)을 대상으로 OECD TG 211(GLP 준수)에 따라 유수식(flow-through)으로 0, 11, 35, 53, 111, 172 $\mu\text{g/L}$ 의 농도를 21일 동안 노출시켰으며, 그 결과 21일 반수영향농도 (Effective Concentration, EC_{50})는 $>172 \mu\text{g/L}$, 21일 NOEC는 $172 \mu\text{g/L}$ 로 확인되었다. 이 연구는 OECD TG 따라 수행한 결과이므로, 이 값을 수생환경 예측무영향농도 도출을 위한 값으로 활용하였다(표 4-3).

표 4-3. 1,3-벤젠디올에 대한 수서무척추동물 만성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: 물벼룩(<i>Daphnia magna</i>) • 노출기간: 21일 • 노출방법: OECD TG 211 • 노출농도: 0, 11, 35, 53, 111, 172 $\mu\text{g/L}$ (평균측정농도) • 시험조건: 유수식 • 관찰항목: 생존율/생식능력 • GLP 여부: Y 	$\text{EC}_{50}(21 \text{ d}) > 172 \mu\text{g/L}$ $\text{NOEC}(21 \text{ d}) = 172 \mu\text{g/L}$	Springborn Smithers Laboratories, 2004 (cited in OECD, 2008)

다. 어류

급성독성

Koppers Company(1981)에서는 북미산 잉어(*Pimephales promelas*)를 대상으로 EPA 시험방법에 따라 1,3-벤젠디올을 담수환경조건에서 유수식(Flow-through)으로 군별 10마리씩 2개의 농도구간별 시험군 1(0, 16.2, 25.8, 34, 39.6, 46.4 mg/L)과 시험군 2(0, 12.8, 22.8, 32, 40, 49.8 mg/L)의 평균측정농도를 설정하여 0, 24, 48, 72, 96시간 동안 노출시켰으며, 96시간 LC₅₀은 29.5 mg/L(시험군 1), 26.8 mg/L(시험군 2)으로 확인되었다.(표 4-4)

Hoechst(1981)에서는 금빛황어(*Leuciscus idus*)를 대상으로 1,3-벤젠디올(99%)을 10마리씩 담수환경조건에서 지수식으로 시험군 0, 10, 25, 31.5, 40, 63, 100 mg/L의 농도를 설정하여 48시간 및 96시간 노출시켰으며, 31.5-100 mg/L 노출군에서 5마리의 어류가 시험물질을 추가한 후 최대 95시간까지 사망하였으며 다음과 같은 증상이 있었다. 수면 수영, 조정되지 않은 수영 동작, 옆으로 표류, 과반사, 아가미 활동 빈도 감소로 나타났다. 25, 10 mg/L 노출군의 어류는 대조군의 어류와 움직임이 다르지 않았다. 100 mg/L 노출군의 어류는 몸 표면에 점 같은 붉은 반점이 나타났다. 96시간 노출에 대한 LC₅₀ 값과 NOEC값은 각각 34.7, 25 mg/L로 확인되었다(표 4-4).

Van Leeuwen et al.(1990)에서는 제브라피쉬(*Danio rerio*)를 대상으로 Draft OECD early life stage 시험지침에 따라 1,3-벤젠디올을 담수환경조건에서 반지수식으로 7일간 노출시켰다. 배아독성에 대한 7일 EC₅₀ 54.8 mg/L(범위: 38.2-78.5 mg/L)로, 7일 LC₅₀은 262 mg/L(설정농도)로 확인되었다. 사망률에 대한 7일 LOEC은 320 mg/L(설정농도)로, 배아독성에 대한 7일 LOEC는 100 mg/L(설정농도)로 확인되었다(표 4-4).

표 4-4. 1,3-벤젠디올에 대한 어류 급성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> 시험종: <i>Pimephales promelas</i> 노출기간: 0, 24, 48, 72, 96시간 노출방법: EPA-660/3/75-009, Methods 	<ul style="list-style-type: none"> LC₅₀(96 h)= 29.5 mg/L(test 1) LC₅₀(96 h)= 26.8 mg/L(test 2) 	Koppers Company, 1981 (cited in

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> of Acute Toxicity Tests with Fish • 노출농도: 0, 16.2, 25.8, 34, 39.6, 46.4 mg/L (test 1, 평균측정농도) 0, 12.8, 22.8, 32, 40, 49.8 mg/L (test 2, 평균측정농도) • 시험조건: 유수식 • 관찰항목: 치사 		OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Leuciscus idus</i> • 노출기간: 48, 96시간 • 노출방법: other than OECD method • 노출농도: 0, 10, 25, 31.5, 40, 63, 100 mg/L (nominal) • 시험조건: 지수식 • 관찰항목: 치사 	<ul style="list-style-type: none"> • LC₀(96 h)= 25 mg/L • LC₅₀(96 h)= 34.7 mg/L • LC₁₀₀(96 h)= 63 mg/L • NOEC(96 h)= 25 mg/L (설정농도) 	Hoechst, 1981 (cited in OECD, 2008)
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Danio rerio</i> • 노출기간: 7일 • 노출방법: Draft OECD Early life stage guidelines • 노출농도: - • 시험조건: 반지수식 • 관찰항목: 치사 및 배아독성 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(7 d)= 54.8 mg/L (설정농도) • LC₅₀(7 d)= 262 mg/L (설정농도) • LOEC(7 d) (치사)= 320 mg/L • LOEC(7 d) (배아독성)= 100 mg/L 	Van Leeuwen et al., 1990 (cited in OECD, 2008)

만성독성

Van Leeuwen et al.(1990)에서는 무지개송어(*Salmo gairdneri*)를 대상으로 초기생애단계 시험지침의 초안에 따라 1,3-벤젠디올을 60일간 노출하였다. EC₅₀은 260 mg/L(총 배아독성 치사율 및 기형), LOEC는 320 mg/L(치사), 320 mg/L(배아독성), 100 mg/L(전장), 32 mg/L(중량)로 확인되었다(표 4-5).

표 4-5. 1,3-벤젠디올에 대한 어류 만성독성

방법	결과	비고
<ul style="list-style-type: none"> • 시험종: <i>Salmo gairdneri</i> • 노출기간: 60일 • 노출방법: Draft OECD Early life stage guidelines • 노출농도: - • 시험조건: - • 관찰항목: 치사, 배아독성, 전장(length), 중량(weight) 	<ul style="list-style-type: none"> • EC₅₀(60 d) (총 배아독성 치사율 및 기형)= 260 mg/L • LOEC(60 d) (치사)= 320 mg/L • LOEC(60 d) (배아독성)= 320 mg/L • LOEC(60 d) (전장)= 100 mg/L • LOEC(60 d) (중량)= 32 mg/L 	<p>Van Leeuwen et al., 1990 (cited in OECD, 2008)</p>

라. 미생물(박테리아)

Blum and Speece(1991)에서는 3개 박테리아(호기성 종속 영양 생물, 메탄생성균, 니트로소모나스) 군으로 여러 화학물질에 대한 시험을 수행하였다. 그 중 메탄생성세균(methanogens)과 니트로소모나스(*Nitrosomonas*) 박테리아에 1,3-벤젠디올을 노출시켜 각각 96시간 IC₅₀ 1,600 mg/L(메탄생성균) 및 24시간 IC₅₀ 7.8 mg/L(니트로소모나스)로 나타났다.

2. 육상생태계

가. 육상식물

상추(*Lactuca sativa*) 발아(germination) 독성시험의 경우, 3일 EC_{50} 가 1.1 mM로 산정되었다(Reynolds, 1978). 흰꽃루핀(*Lupinus albus*)의 뿌리에서 2일까지의 영향을 관찰한 결과, 0.0008-0.002 M의 농도에서 축 늘어지는(Flaccid) 상태를 확인하였다(Chrysostom, 1936). 호밀풀(*Lolium perenne*)과 무(*Raphanus sativus*)에 대한 발아 및 초기 성장 영향을 각각 100 mg/L, 10 mg/L에 노출하여 평가하였으며, 뿌리 길이가 민감하게 반응하여 감소하였다(Gorsuch et al., 1990).

나. 육상 무척추동물

Hartenstein(1982)에서는 토양 내의 지렁이(*Eisenia fetida*)를 대상으로 0, 0.1, 1.0, 4, 8%(w/w) dry wt의 1,3-벤젠디올을 6주(42일) 동안 노출하였다. 대조군과 비교하여 성장률이나 체중에 영향을 미치지 않았으며, 대조군 중 사망률은 2% 미만이었다. 슬러지(w/w) 건조 중량 4%에서 유의한 사망률이 나타났다. 치사율(mortality)에 대한 42일 LC_{100} 는 40,000 mg/kg soil dw로, 성장(growth)에 대한 42일 LOEC 10,000 mg/kg soil dw로 확인되었다.

다. 육생 미생물

현재까지 1,3-벤젠디올의 육생 미생물 자료는 확인되지 않았다.

3. 생물축적성

가. 생물농축성

1,3-벤젠디올은 옥탄올-물 분배계수(log K_{ow}) 값이 0.8이며, 예측모델(EPI Suite v4.1)을 이용한 생물축적계수(bioconcentration factor; BCF)는 3.16(regression-based model), 1.116(Arnot-Gobas method)으로 산출되어 생물농축성이 낮은 것으로 판단된다(US EPA 2006, EPISUITE v3.12).

나. 생물확장성

현재까지 1,3-벤젠디올의 생물확장성 자료는 확인되지 않았다.

2절. 예측무영향농도(PNEC) 산정

1. 담수

1,3-벤젠디올에 대한 수생 환경 급/만성 독성자료 조사 결과 급성독성 자료는 어류, 수서무척추동물, 조류에 대해 확보할 수 있었으며, 만성독성 자료는 어류, 수서무척추동물, 조류 3개의 영양단계에 대해 확보할 수 있었다(표 4-6). 이 중 가장 보수적인 독성값으로 확인된 수서무척추동물의 무영향관찰농도(NOEC)값인 0.172 mg/L(21일)를 기준으로 계산하였다. 평가계수는 “화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침 (2021, 국립환경과학원)”의 3장 7절(환경에 대한 유해성 (생태영향))[표 10]을 참고하여 선정하였으며, 이용가능한 독성자료의 수가 만성독성 값 3개(3개 영양단계 각각)에 해당하므로 평가계수 10을 적용하였다. 따라서, 수생 환경영역의 예측무영향농도(PNEC_{water})는 가장 보수적인 독성값인 무영향관찰농도(NOEC) 0.172 mg/L에 평가계수 10을 나누어 0.0172 mg/L로 산출하였다.

표 4-6. 1,3-벤젠디올에 대한 담수독성

생물 종			독성값 (mg/L)	
급성	어류	<i>Pimephales promelas</i>	LC ₅₀ (96 h)	26.8
	수서무척추동물	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ (48 h)	1.0
	조류	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	EC ₅₀ (72 h)	97
만성	어류	<i>Salmo gairdneri</i>	LOEC(60 d)	32
	수서무척추동물	<i>Daphnia magna</i>	NOEC(21 d)	0.172
	조류	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	NOEC(72 h)	47

$$PNEC_{\text{water}} = \text{Lowest NOEC} \div \text{Assessment factor} = 0.172 \text{ mg/L} \div 10 = 0.0172 \text{ mg/L}$$

2. 저질

1,3-벤젠디올의 저서생물의 독성자료 부재로 평형분배법을 적용하여 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. 분배계수(K_{oc} = 10.36 L/kg) (Boyd, 1982)와 앞서 계산된 수생환경 예측무영향농도(0.0172 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 0.0797 mg/kg dw이다.

$$\begin{aligned} \text{PNEC}_{\text{sediment}} &= (0.783 + 0.0217 \times K_{oc}) \times \text{PNEC}_{\text{water}} = (0.783 + 0.0217 \times 10.36) \times 0.0172 \text{ mg/L} \times 4.6 \\ &= 0.0797 \text{ mg/kg dw} \end{aligned}$$

3. 토양

1,3-벤젠디올의 육생환경에 대한 독성자료가 부재하여 평형분배방법으로 예측무영향농도(PNEC_{soil})를 산출하였다. 이를 위해 국립환경과학원 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침」의 3장 7절[예측무영향농도(PNEC_{soil}) 도출]에 제시된 내용을 참고하였다. 분배계수(K_{oc} = 10.36 L/kg) (Boyd, 1982)와 앞서 계산된 수생환경 예측무영향농도(0.0172 mg/L), 습윤중량 보정값(표준 토양의 경우 고형분 60%와 물 20%, 공기 20%로 구성되어 있어 보정계수 1.13)을 적용하였다(ECETOC, 2020). 결과적으로 도출된 토양 예측무영향농도(PNEC_{soil})은 0.0058 mg/kg dw이다.

$$\begin{aligned} \text{PNEC}_{\text{soil}} &= (0.1176 + 0.01764 \times K_{oc}) \times \text{PNEC}_{\text{water}} = (0.1176 + 0.01764 \times 10.36) \times 0.0172 \text{ mg/L} \times 1.13 \\ &= 0.0058 \text{ mg/kg dw} \end{aligned}$$

4. 하수처리시설

1,3-벤젠디올의 하수처리시설의 미생물에 대한 독성시험은 활성슬러지 호흡저해 OECD TG 209 시험법(GLP 준수)에 따라 활성슬러지 내 10, 32, 100, 320, 1,000 mg/L의 농도로 3시간 동안 노출하였다. 그 결과, 3시간 EC₅₀은 79 mg/L로 도출되었다(Clarke, 2010). 평가계수는 「화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침 (2021, 국립환경과학원)」의 3장 7절(환경에 대한 유해성(생태영향))[표 11]을 참고하여 선정하였으며, 이용 가능한 독성값이 EC₅₀인 경우에 해당하므로 평가계수 100을 적용하였다. 따라서, 하수처리시설의 예측무영향농도(PNEC_{stp})는 EC₅₀ 79 mg/L에 평가계수 100을 나누어 0.79 mg/L로 산출하였다.

$$PNEC_{stp} = EC_{50} \div \text{Assessment factor} = 79 \text{ mg/L} \div 100 = 0.79 \text{ mg/L}$$

3절. 환경노출평가

1. 환경거동

가. 배출

Boyd et al.(1983) 및 Boule et al.(1982)에서는 1,3-벤젠디올은 타이어 제조과정, RF, PRF 제조 시 산업적 경로로 배출될 뿐 아니라 부식성 물질(humic substances)의 부산물로 환경 중으로 배출된다. 이 물질은 m-메톡시페놀의 혐기성 분해 중간체 또는 수용액에서 3-클로로페놀의 조사 생성물로도 검출되었다.

1,3-벤젠디올은 다양한 천연 제품에서 발견되었으며(Dressler, 1994), 특히 1,3-벤젠디올 고리 성분을 함유하는 식물성 페놀류는 자연에 많이 존재한다. 1,3-벤젠디올 에테르는 방향제의 성분이며, 식물과 박테리아에 긴 사슬 알케닐1,3-벤젠디올(alk(en)ylresorcinols)은 보고가 많다. 1,3-벤젠디올은 담배 잎 추출물에서 발견되었으며, 담배 연기의 구성 요소이기도 하다.

Cooksey et al.(1985)에 따르면 열분해로 인한 석탄 전환 공정의 폐수 유출물에서도 1,3-벤젠디올이 검출되었다. Chou and Patrick(1976)에서는 토양에 있는 옥수수 잔류물의 분해 산물로 1,3-벤젠디올이 검출되었다고 보고하였다.

나. 분포

OECD SIDS(2008)에서는 1,3-벤젠디올의 Henry 상수는 9.88×10^{-11} atm · m³/mol (US EPA, 2006)이며, 이 값으로 유추해보면 1,3-벤젠디올은 휘발성이 거의 없는 물질로 볼 수 있다. 유기탄소-물 분배계수(K_{oc})는 10.36 L/kg (Boyd, 1982)로, 이 값으로 보면 1,3-벤젠디올은 토양/퇴적토에 약간의 흡착성이 있는 물질로 볼 수 있다. 미국 환경보호청(US EPA, 2006)에서 EQC level III Fugacity 모델(EPI Suite v4.1)을 활용하여 환경 중 1,3-벤젠디올의 분포를 예측한 결과에서도 주로 토양과 물에 분포하는 것으로 나타났다.

모델링 내 1000 kg/h의 공기, 토양 및 물에 대한 부하율(loading rate)과 입력 매개변수를 사용(녹는점 110°C, 끓는점 277°C, 물 용해도 7.17×10^5 mg/L, 증기압 0.000489 mmHg, 옥탄올-물 분배계수 $\log K_{ow}$ 0.80)하였을 때, 공기

0.00174%, 물 17.6%, 토양 82.2%, 저질 0.193%의 분포로 나타났다.

다. 분해

Wellens(1990)에서는 OECD TG 302B에 따라 본질적 분해성 시험을 수행하였고, 1,3-벤젠디올은 4일 후 97%가 분해되는 것으로 평가되었다. OECD TG 302B와 유사하게 수행된 실험에서는 2-5일 후에 90% 이상의 제거율이 관찰되었다(Pitter, 1976; Singer et al., 1979). 5일 후 시험물질 138 mg/L, 500 mg/L는 분해율이 60-100%에 이르렀으며(Gubser, 1969), OECD TG 301C에 따른 수정된 MITI 테스트는 14일 후 생분해가 66.7%로 나타났다(MITI, 1992). OECD TG와 다른 방법으로 2일 후 95-98%의 분해도를 보였다(Tabak et al., 1964)(표 4-7).

Chou et al.(1979)에서는 Hungate serum bottle test에 따른 생분해 연구에서 1,3-벤젠디올은 순화(acclimation) 110일 후에 95%의 분해율이 나타났다(표 4-7).

표 4-7. 1,3-벤젠디올의 분해성 연구

방법	결과	비고
호기성(Aerobic)		
OECD TG 302B	97% degradation after 4 days	Wellens, 1990
Similar to OECD TG 302B	90% after 5 days	Pitter, 1976
OECD TG 301C, modified MITI	66.7% after 14 days	MITI, 1992
Other than OECD method	95-98% after 2 days	Tabak et al., 1964
Other than OECD method	99%	Singer et al., 1979
Other than OECD method	60-100% after 5 days	Gubser, 1969
혐기성(Anaerobic)		
Other than OECD method	95% after 110 days acclimation	Chou et al., 1979

공기 중 1,3-벤젠디올은 직접적인 광분해가 발생하지 않으나, 하이드록실 라디칼 산화를 통해 간접적인 광분해는 일어날 수 있다(OECD, 2008). 대사물질은 296 nm 이상의 파장에서 햇빛을 잘 흡수하지 않는다(Perbet et al., 1979). 하이드록실 라디칼 산화를 통한 간접 광분해는 AOPWIN v 1.91을 포함하는 EPIWIN v3.12를 통해 계산되었다. 결과는 전체 OH 속도 상수(Rate Constant)가 $200.2800E-12 \text{ cm}^3/\text{molecule}\cdot\text{sec}$ 이고 하이드록실 라디칼 농도가 $1.5 \times 10^6 \text{ OH-radicals}/\text{cm}^3$ 인 하루 12시간 동안 0.053일(38.16분)의 반감기를 나타냈다(US EPA, 2006, EPI Suite™ v3.12).

라. 축적

1,3-벤젠디올은 모델 구동 결과 생물축적계수(BCF)가 3.16으로 예측되었다(4장 1절 3. 생물축적성 참고). 물 용해도 717 g/L으로 확인되어 물속에 빠르게 용해되어 분해되며, 옥탄올-물 분배계수 $\log K_{ow}$ 0.8(20°C)도 1보다 작아 친수성으로 확인되었다. 이를 바탕으로 1,3-벤젠디올이 생물 내 농축성이 낮은 물질로 예상되어 환경에서 1,3-벤젠디올 축적에 의한 영향은 적을 것으로 판단하였다.

2. 환경매체농도

가. 매체별 모델 추정 농도

한국형 다매체동태모형(SimpleBox Korea v2.0)을 활용하여 1,3-벤젠디올의 전국적, 국지적(사업장별) 규모에서의 환경 매체별 농도를 예측하였다. Simple box 모델을 통해 산출된 토양 및 저질에서의 1,3-벤젠디올 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 1,3-벤젠디올의 물성 정보는 부록의 표 1과 같으며, 취급량 및 매체별 배출량 정보는 부록의 표 2와 같다. 다매체동태모델의 구동 결과로 전국 규모의 수계 환경농도는 3.07E-04 mg/L로 예측되었다(표 4-8). 전국 규모의 자연지 및 농경지, 도시산업용지에서의 환경농도는 각각 5.78E-10, 2.65E-10, 1.22E-05 mg/kg (dw)으로 예측되었다(표 4-8).

표 4-8. 1,3-벤젠디올의 전국 규모의 예측환경농도(PEC)

담수 (mg/L)	자연지 (mg/kg (dw))	농경지 (mg/kg (dw))	도시산업용지 (mg/kg (dw))
3.07E-04	5.78E-10	2.65E-10	1.22E-05

국지적 규모의 수계 예측환경농도의 평균값 및 최댓값은 3.37E-01, 6.95E+00 mg/L로 예측되었다. 국지적 규모의 저질 예측환경농도의 평균값 및 최댓값은 4.17E-01, 8.52E+00 mg/kg (dw)으로 예측되었다. 국지적 규모의 농경지 및 목초지 평균 예측환경농도는 5.78E-10 mg/kg (dw)으로 예측되었다(표 4-9).

표 4-9. 1,3-벤젠디올의 국지적 규모의 예측환경농도(PEC)

사업장	담수 (mg/L)	저질 (mg/kg (dw))	농경지 (mg/kg (dw))	목초지 (mg/kg (dw))
1	4.22E-01	5.18E-01	5.78E-10	5.78E-10
2	6.03E-01	7.40E-01	5.78E-10	5.78E-10
3	5.70E-01	6.99E-01	5.78E-10	5.78E-10
4	2.74E-01	3.36E-01	5.78E-10	5.78E-10
5	6.06E-02	7.42E-02	5.78E-10	5.78E-10
6	2.44E-02	2.99E-02	5.78E-10	5.78E-10
7	7.16E-03	8.71E-03	5.78E-10	5.78E-10
8	2.77E-03	3.33E-03	5.78E-10	5.78E-10
9	6.95E+00	8.52E+00	5.78E-10	5.78E-10
10	1.32E+00	1.61E+00	5.78E-10	5.78E-10
11	3.56E-02	5.23E-02	5.78E-10	5.78E-10
12	2.50E-02	3.66E-02	5.78E-10	5.78E-10
13	2.50E-02	3.66E-02	5.78E-10	5.78E-10
14	1.95E-02	2.85E-02	5.78E-10	5.78E-10
15	1.54E-02	2.25E-02	5.78E-10	5.78E-10
16	5.79E-03	8.37E-03	5.78E-10	5.78E-10
17	5.79E-03	8.37E-03	5.78E-10	5.78E-10
18	4.42E-03	6.36E-03	5.78E-10	5.78E-10
19	3.05E-03	4.34E-03	5.78E-10	5.78E-10
20	8.53E-03	1.24E-02	5.78E-10	5.78E-10
21	5.92E-03	8.58E-03	5.78E-10	5.78E-10
22	4.42E-03	6.36E-03	5.78E-10	5.78E-10
23	2.64E-03	3.74E-03	5.78E-10	5.78E-10
24	2.02E-03	2.83E-03	5.78E-10	5.78E-10
25	2.84E-03	4.04E-03	5.78E-10	5.78E-10
26	6.49E-04	8.13E-04	5.78E-10	5.78E-10
27	1.40E-02	2.05E-02	5.78E-10	5.78E-10
28	9.48E-03	1.38E-02	5.78E-10	5.78E-10
29	1.95E-03	2.05E-02	5.78E-10	5.78E-10
30	6.88E-03	4.20E-02	5.78E-10	5.78E-10
31	2.77E-02	5.07E-02	5.78E-10	5.78E-10

4절. 생태위해도 결정

생태 유해지수는 환경매체별 예측환경농도와 예측무영향농도를 비교하여 산출되었다(표 4-10). 유해지수가 1 미만일 때는 해당 환경매체의 생태 위해성이 없다고 판정하고, 유해지수가 1 이상일 때는 생태적 위해 가능성이 있는 것으로 판정하였다. 1,3-벤젠디올의 전국 규모 예측환경농도에 대한 환경매체별 생태 유해지수는 모두 1 미만으로 전국 규모 환경에 대한 위해 가능성이 낮은 것으로 확인되었다(표 4-10).

표 4-10. 모델추정치에 의한 1,3-벤젠디올의 매체별 전국 규모 생태위해도

	담수	자연지	농경지	도시산업용지
유해지수	3.07E-04	5.78E-10	2.65E-10	1.22E-05

국지적 규모의 환경매체별 예측환경농도에 대한 생태 유해지수는 아래와 같다(표 4-11). 국지적 규모의 수계 예측환경농도 최대값 6.95E+00 mg/L에 대한 유해지수는 4.04E+02로 산출되었다. 국지적 규모의 저질 예측환경농도 최대값 8.52E+00 mg/kg (dw)에 대한 유해지수는 4.92E+02로 산출되었다. 국지적 규모의 농경지와 목초지 예측환경농도 5.78E-10 mg/kg (dw)에 대한 유해지수는 1.31E-11로 산출되었다(표 4-11).

담수 내 유해지수 1을 초과한 지점 중 예측환경농도가 가장 높은 2곳을 대상으로 환경 모니터링을 연 2회 진행한 결과 모두 불검출되었다(정량한계 : 2.752 μ g/L). 따라서 실제 담수 내 유해지수 1을 초과한 사업장 인근 담수 내 농도는 모델을 활용해 확인된 예측환경농도가 보다 매우 낮을 것으로 사료된다. 또한, 해당 지점 담수 내 1,3-벤젠디올 농도가 정량한계 이하 수준이라 실제 저질 내 위해 가능성은 낮은 것으로 보인다.

표 4-11. 모델추정치에 의한 1,3-벤젠디올의 매체별 국지적 규모 생태위해도

사업장	담수 (mg/L)	저질 (mg/kg (dw))	농경지 (mg/kg (dw))	목초지 (mg/kg (dw))
1	2.45E+01	2.99E+01	1.31E-11	1.31E-11
2	3.51E+01	4.27E+01	1.31E-11	1.31E-11
3	3.31E+01	4.03E+01	1.31E-11	1.31E-11
4	1.59E+01	1.94E+01	1.31E-11	1.31E-11
5	3.52E+00	4.28E+00	1.31E-11	1.31E-11
6	1.42E+00	1.73E+00	1.31E-11	1.31E-11
7	4.16E-01	5.03E-01	1.31E-11	1.31E-11
8	1.61E-01	1.92E-01	1.31E-11	1.31E-11
9	4.04E+02	4.92E+02	1.31E-11	1.31E-11
10	7.67E+01	9.29E+01	1.31E-11	1.31E-11
11	2.07E+00	3.02E+00	1.31E-11	1.31E-11
12	1.45E+00	2.11E+00	1.31E-11	1.31E-11
13	1.45E+00	2.11E+00	1.31E-11	1.31E-11
14	1.13E+00	1.64E+00	1.31E-11	1.31E-11
15	8.95E-01	1.30E+00	1.31E-11	1.31E-11
16	3.37E-01	4.83E-01	1.31E-11	1.31E-11
17	3.37E-01	4.83E-01	1.31E-11	1.31E-11
18	2.57E-01	3.67E-01	1.31E-11	1.31E-11
19	1.77E-01	2.50E-01	1.31E-11	1.31E-11
20	4.96E-01	7.16E-01	1.31E-11	1.31E-11
21	3.44E-01	4.95E-01	1.31E-11	1.31E-11
22	2.57E-01	3.67E-01	1.31E-11	1.31E-11
23	1.53E-01	2.16E-01	1.31E-11	1.31E-11
24	1.17E-01	1.63E-01	1.31E-11	1.31E-11
25	1.65E-01	2.33E-01	1.31E-11	1.31E-11
26	3.77E-02	4.69E-02	1.31E-11	1.31E-11
27	8.14E-01	1.18E+00	1.31E-11	1.31E-11
28	5.51E-01	7.96E-01	1.31E-11	1.31E-11
29	1.13E-01	1.18E+00	1.31E-11	1.31E-11
30	4.00E-01	2.42E+00	1.31E-11	1.31E-11
31	1.61E+00	2.93E+00	1.31E-11	1.31E-11

5장. 종합결론

1,3-벤젠디올의 인체 및 생태 위해성평가 결과를 표 5-1에 요약하였다.

표 5-1. 1,3-벤젠디올 위해성평가 결과 종합

1,3-벤젠디올 (1,3-Benzenediol)			노출경로			
대상 구분	노출 시나리오	세부 노출시나리오	경구	흡입	경피	
인체 위해성	작업자 노출	제조 및 산업적 사용	고무제품 제조 결합제	-	○	✓
			RF레진 제조	-	○	✓
			중간체 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

국내 화학물질 등록을 위해 제출된 자료를 바탕으로 ECETOC TRA 모델을 통해 작업자에 대한 인체위해성평가를 실시하였다. 작업자의 흡입 노출의 인체위해도 평가 결과, 유해지수가 1 미만으로 나타났으므로 위해 가능성은 낮은 것으로 판단된다. 하지만 경피 경로는 적정 보호구 착용하여도 유해지수 1을 초과하는 것으로 나타났다. 따라서, 추가 정보(예: 경피 노출량 직접 측정 등)를 기반으로 한 평가가 필요할 것으로 판단된다.

2. 소비자

환경부 「안전확인대상생활화학제품 지정 및 안전·표시 기준」에 해당하는 소비자 제품을 확인할 수 없었다. 따라서 소비자 제품을 통한 위해 가능성은 낮으며, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 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 낮은 것으로 평가되었다. 따라서 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

2절. 생태위해성평가 결과

1. 담수

한국형 다매체 동태모델(SimpleBox Korea v2.0)를 활용하여 담수 내 1,3-벤젠디올의 농도를 확인한 결과 일부 지점에서 유해지수 1을 초과하였다. 하지만, 해당 지점을 대상으로 실측 모니터링을 연 2회 측정·분석한 모두 불검출(정량한계 : 2.752 $\mu\text{g/L}$)로 확인되었다. 이는 모델링의 보수적 평가로 인해 예측환경농도가 과대 평가된 것으로 사료된다. 따라서 담수 내 1,3-벤젠디올로 인한 위해 가능성은 낮아, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

2. 저질

한국형 다매체 동태모델(SimpleBox Korea v2.0)를 활용하여 저질 내 1,3-벤젠디올의 농도를 확인한 결과 일부 지점에서 유해지수 1을 초과하였다. 하지만, 해당 지점의 담수를 실측 모니터링을 연 2회 측정·분석한 모두 불검출(정량한계 : 2.752 $\mu\text{g/L}$)로 확인되었다. 이는 모델링의 보수적 평가로 인해 예측환경농도가 과대 평가된 것으로 사료된다. 따라서 저질 내 1,3-벤젠디올로 인한 위해 가능성은 낮아, 현시점에서 추가적인 위해저감 조치는 필요하지 않은 것으로 나타났다.

3. 토양

한국형 다매체 동태모델(SimpleBox Korea v2.0)을 활용하여 토양 내 1,3-벤젠디올의 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

국내 1,3-벤젠디올 사용에 및 노출에 따른 위해성평가 결과 위해 가능성은 낮은 것으로 평가되었다.

6장. 참고문헌

- 고용노동부 (2020). 화학물질 및 물리적 인자의 노출기준(고용노동부고시 제 2020-48호)
- 경기도보건환경연구원 (2006). 염모제중 주요성분 동시분석 방법 연구
- 국립환경과학원 (2019). 한국인의 노출계수 핸드북
- 국립환경과학원 (2021). 화학물질의 위해성에 관한 자료 작성지침
- 식약처 (2017). 화장품 위해평가 가이드라인
- Baer RL (1955). Studies on Allergic Sensitization to Certain Topical Therapeutic Agents. Arch Dermatol, 71(1): 19-23.
- Bandmann (1966) Pharm. Zeit. 40, 1470-1474. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Basketter DA, Sanders D, Jowsey IR (2007). The skin sensitization potential of resorcinol: experience with the local lymph node assay. Contact Derm, 56(4): 196-200. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Becker J (1933). Resorzin-Salbe verursacht tödliche Vergiftung bei einem Säugling. In: Fühner F, ed. Sammlung von Vergiftungsfällen. Vol 4, Berlin, Verlag von F.C.W. vogel in Berlin, 7-8. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Berthezene F, Fournier M, Bernier E, Mornex R (1973) L' hypothyroïdie induite par la résorcine (Hypothyroidism induced by resorcinol) (French). Lyon Med, 230: 319-323.
- Blum DJW, Speece RE (1991). A database of chemical toxicity to environmental bacteria and its use in interspecies comparisons and correlations. J Water Pollut Control, 63(3): 196-207. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Boule P, Guyon C, Lemaire J (1982). Photochemistry and environment IV- Photochemical behaviour of monochlorophenols in dilute aqueous solution. Chemosphere, 11(12): 1179-1188.

- Boyd SA, Shelton DR, Berry D, Tiedje JM (1983). Anaerobic biodegradation of phenolic compounds in digested sludge. *Appl Environ Microbiol*, 46: 50-54.
- Boyd SA (1982) Adsorption of substituted phenols by soil. *Soil Science* 134(5):337-343. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Bull GM, Fraser R (1950) Myxoedema from resorcinol ointment applied to leg ulcers. *Lancet*, 1(18): 851-855.
- Chou CH, Patrick ZA (1976). Identification and phytotoxic activity of compounds produced during decomposition of corn and rye residues in soil. *J Chem Ecol*, 2(3): 369-387.
- Chou WL, Speece RE, Siddiqi RH (1979). Acclimation and degradation of petrochemical wastewater components by methane fermentation. *Biotechnology and Bioengineering Symposium*, 8: 391-414.
- Chrysostom M (1936). The Influence of Several Benzene Derivatives on the Roots of *Lupinus albus*. *American Journal of Botany*, 23(7):461-471.
- CIT (2004a). Thirteen week toxicity study by oral route (gavage) in rats followed by a four week treatment free period. Study number 26890 TCR, Evreux, France. Study sponsor: L'Oreal. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- CIT (2004b). Prenatal Development study by oral route (gavage) in rats. CIT study number 26889 RSR, Evreux, France. Study sponsor: L'Oreal. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- CIT (2004c) In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test in L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Cells. CIT study number 27065 MLY RCS, Evreux, France. Study sponsor: L'Oreal. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008.)
- CIT (2005). Evaluation of Skin Sensitization Potential in Mice Using the Local Lymph Node Assay (LLNA). CIT, Evreux, France. Study Number: 26940 TSS. Study sponsor: L'Oreal. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

- CIT (2006a). Acute Dermal Irritation in Rabbits. Study number 26959 TAL. Study sponsor: L'Oreal. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- CIT (2006b) Acute Eye Irritation in Rabbits. Study Report No. 26938TAL CIT, Laboratory study: 26938TAL. Study sponsor: L'Oreal. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Clarke N. (2010). Resorcinol: Assessment of the inhibitory effect on the respiration of activated sewage sludge. Original Report. Testing laboratory: Harlan Laboratories. Report no.: 2976/0002. Owner company: REACH RC Ltd. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Cooksey RC, Gaitan E, Lindsay RH, Hill JB, Kelly K (1985). Humic substances, a possible source of environmental goitrogens. *Organic Geochemistry*: 8(1):77-80. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Covance Laboratories (2004). Resorcinol (A011): Induction of micronuclei in cultured human peripheral blood lymphocytes. Sponsor L'OREAL, Report Number 413/68-D6172. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Covance Laboratories (2005a). Resorcinol (AO11) Reverse Mutation in five Histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*. Study Sponsor: L'Oreal. Study/report No. 413/67-D6171. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Covance Laboratories (2005b). In vivo rat micronucleus assay in Resorcinol (AO11). Study number: 6182-114. Genetic toxicology Assay number 26557-0-454 OECD. Study sponsor: L'Oreal. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Cunningham AA (1956) Resorcin poisoning. *Archives of Disease In Childhood*: 31:173-176.
- DeGraeve GM, Geiger DL, Meyer JS, Bergman HL (1980). Acute and embryo-larval toxicity of phenolic compounds to aquatic biota. *Archives of*

- Environ Contam Toxicol, 9(5): 557-568. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- DiNardo JC, Picciano JC, Schnetzinger RW, Morris WE, Wolf BA (1985). Teratological assessment of five oxidative hair dyes in the rat. Toxicol Appl Pharmacol, 78(1): 163-166. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Dressler H (1994). Resorcinol, its uses and derivatives. New York, Plenum Press.
- Duran B, Gursoy S, Cetin M, Demirkoprulu N, Demirel Y, Gurelik B (2004). The oral toxicity of resorcinol during pregnancy: a case report. J Med Toxicol: Clinical Toxicology, 42(5): 663-666. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- EC (2002). Study on the scientific evaluation of 12 substances in the context of endocrine disrupter priority list of actions. European Commission, WRc-NSF Report: UC 6052, 1-613. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (2020). Sufficiency of aquatic hazard data for environmental risk assessment in sediment and soil. ECETOC Technical Report No. 134.
- ECHA CoRAP (2017). Substance Evaluation Conclusion as required by REACH Article 48 and Evaluation Report for Resorcinol. EC No 203-585-2, CAS No 108-46-3, Dated: 24 October 2017.
- ECHA (2020). Proposal for Identification of a Substance of Very High Concern on the Basis of the Criteria Set out in REACH ARTICLE 57. Substance Name: resorcinol, EC Number: 203-585-2, CAS Number: 108-46-3, France, February 2020.
- EFSA (2010). Scientific Opinion on the use of Resorcinol as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy.
- Eiermann HJ, Larsen W, Maibach HI, Taylor JS, Maibach HI, Adams, RM, Mally

- ZW (1982). Prospective study of cosmetic reactions: 1977-1980. *J Am Acad Dermatol*, 6(5): 909-917.
- Flickinger CW (1976). The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone - a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J*, 37: 596-606. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Gans EH (1980). Letter to Dr. Wallace Guess, Chairman of the Antimicrobial II, O-T-C Products Review Panel, Attachment: Draft report containing additional data. as cited in Lynch et al., 2002.
- Garton GA and Williams RT (1949). The Fates of Quinol and Resorcinol in the Rabbit in Relation to the Metabolism of Benzene. *Biochemical Journal*, Vol. 44, pages 234-238 (cited in BiblioLine(c) 1997-2006, NISC International, Inc. All Rights Reserved. www.nisc.com). (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Géniès C, Jamin EL, Debrauwer L, Zalko D, Person EN, Eilstein J, Grégoire S, Schepky A, Lange D, Ellison C, Roe A, Salhi S, Cubberley R, Hewitt NJ, Rothe H, Klaric M, Duplan H, Jacques-Jamin C (2019). Comparison of the metabolism of 10 chemicals in human and pig skin explants. *J Appl Toxicol*, 39(2): 385-397.
- Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D (1981). Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 90(2): 91-109. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Gorsuch JW, Kringle RO, Robillard, KA (1990). Chemical Effects on the Germination and Early Growth of Terrestrial Plants. *Plants for Toxicity Assessment*, 1: 49-58.
- Gubser H (1969). Probleme bei der Reinigung von Chemieabody weightässern. *Gas-Wasser-Abwasser* 49: 175-181. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Guerra L, Tosti A, Bardazzi F, Pigatto P, Lisi P, Santucci B, ... Kokeli F

- (1992). Contact dermatitis in hairdressers: the Italian experience: Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali. *Contact Dermatitis*, 26(2), 101-107. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Guinet P, Tourniaire J, Peyrin JO. (1967). Clinical and biological study of goiter caused by resorcin. *Ann Endocrinol (Paris)*: 28:199-206. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Haenelt (1925) Muench. Med. Wochenschr. 138:936-939. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995). Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American Chemical Society, p20. (as cited in HSDB)
- Harlan (2010). Acute toxicity to daphnia magna. Testing laboratory: Harlan Laboratories Ltd. Report no.: 2976/0001. Owner company: RRC Task Force. Report date: 2010-06-01. (as cited in ECHA REACH)
- Hartenstein R (1982). Effect of aromatic compounds, humic acids and lignins on growth of the earthworm *Eisenia foetida*. *Soil Biol Biochem*, 14(6): 595-599. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Haynes WM (2014). CRC Handbook of Chemistry and Physics 94th Edition Internet Version. (as cited in HSDB)
- He Y, Jain P, Yalkowsky SH (2010). Handbook of aqueous solubility data. CRC press. (as cited in HSDB)
- Herbes SE, Beauchamp JJ (1977). Toxic interaction of mixtures of two coal conversion effluent components (Resorcinol and 6-methylquinoline) to *Daphnia magna*. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 17(1): 25-32. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Hewitt NJ, Grégoire S, Cubberley R, Duplan H, Eilstein J, Ellison C, Lester C, Fabian E, Fernandez J, Génies C, Jacques-Jamin C, Klaric M, Rothe H, Sorrell I, Lange D, Schepky A (2020). Measurement of the penetration of 56 cosmetic relevant chemicals into and through human skin using a

standardized protocol. *J Appl Toxicol*, 40(3): 403-415.

Hirose M, Yamaguchi S, Fukushima S, Hasegawa R, Takahashi S, Ito N (1989). Promotion by dihydroxybenzene derivatives of N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine- induced F344 rats forestomach and glandular stomach carcinogenesis. *Cancer Res*, 49: 5143-5147. (as cited in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71, 1999)

Hoechst AG (1981). Acute Toxicity of Resorcin DS in Golden Ide (*Leuciscus idus f. melanotus*) (Report Number 200/81). (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Hoechst AG (1989). Unveröffentlichte Untersuchung (89.0483). (Translation: Unpublished investigation (89.0483)). (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Howell JB (1946) Contact Dermatitis. *Arch Dermatol Syp*, 53(3): 265-277.

IARC (1999). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 15, Some Fumigants, the Herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, Chlorinated Dibenzodioxins and Miscellaneous Industrial Chemicals, Lyon, pp. 155-175.

Industrial Health Foundation Inc. (1977). Final Report on 90 day Inhalation-Thyroid Exposure to Resorcinol; Industrial Health Foundation Inc. Feb 1977 American Industrial Hygiene Assoc. 37, Oct. 1976 (conducted for Koppers Company). (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Kalkoff (1962) *Fortschr. Prakt Derm Ven*, 4: 74-81. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Katin MJ, Teehan BP, Sigler MH, Schleifer CR, Gilgore CS (1977) Resorcinol-induced hypothyroidism in a patient on chronic hemodialysis. *Ann Int Med*, 86: 447-449.

Kim YC, Matthews HB (1987). Comparative metabolism and excretion of resorcinol in male and female F344 rats. *Fundam Appl Toxicol*, 9(3): 409-

414. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Koppers Company (1962). Range Finding Toxicity Tests on Flaked Grade Resorcinol; Industrial Hygiene Foundation of America Inc., Oct-Dec 1962. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Koppers Company (1970a). Internal Communication BIO-FAX Industrial Bio-Test laboratories report, internal records dated December 1970. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Koppers Company (1970b) Internal memo dated 6/8/70. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Koppers Company (1981). Fish Bioassay for resorcinol. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Luepke, Preusser (1979): *Aerztl. Kosmetol.* 9, 341-346. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Lynch BS, Delzell ES, Bechtel DH, (2002). Toxicology review and risk assessment of resorcinol: Thyroid effects. *Regul Toxicol Pharmacol*, 36(2): 198-210.
- Merker PC, Young DDD, Nacht S (1982). Pharmacokinetics of resorcinol in the rat. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*: 38(3):367-388. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- MITI (1992). Biodegradation; as cited in NITE CHRIP.
- Miyata Y, Fukushima S, Hirose M, Masui T, Ito N (1985). Short-term screening of promoters of bladder carcinogenesis in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-initiated, unilaterally ureter-ligated rats. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, 76, 828-834. (as cited in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71, 1999)
- Murray LM (1926) An analysis of sixty cases of drug poisoning. *Arch Pediat*, 43: 193-196.

- NIOSH (1992) Registry of toxic effects of chemical substances, STN online. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Nothen (1908) Medizinische Klinik 24:901-902. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- NTP (1992). TR403, Toxicology and Carcinogenesis Studies of Resorcinol (CAS No. 108-46-3) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice.(Gavage Studies). (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- NTP (1995). In vivo Bone Marrow Micronucleus Assay Tests 1 and Repeat In vivo Bone Marrow Micronucleus Assay Test 2. Contract Number: N-01-ES-15312 submitted by Novel Pharmaceutical, Inc. Durham, NC. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- OECD SIDS (2008) Initial Assessment Report For SIAM 27
- O'Neil MJ (Ed.). (2013). The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. RSC Publishing. (as cited in HSDB)
- Perbet G, Filiol C, Boule P, Lemaire J (1979). Photolyse et photoxydation des diphenols en solution aqueous diluee. Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique, 76:89-96.
- Pitter P (1976). Determination of biological degradability of organic substances. Water Res, 10(3): 231-235.
- Reynolds T (1978). Comparative Effects of Aromatic Compounds on Inhibition of Lettuce Fruit Germination. Ann Bot, 42(2): 419-427.
- Roberts MS, Anderson RA, Swarbrick J (1977) Permeability of human epidermis to phenolic compounds. Journal of Pharmaceutics and Pharmacology, 29:677-683. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)
- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) (2020). Opinion on Resorcinol (CAS No 108-46-3, EC No 203-585-2), preliminary version of 16 October 2020, final version of 30-31 March 2021, SCCS/1619/20.
- Serrano G, Fortea JM, Millan F, Botella R, Latasa JM (1992). Contact allergy

to resorcinol in acne medications: Report of three cases. *J Am Acad Dermatol*, 26(3): 502-504. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Singer PC, Lamb JC III, Pfaender FK and GOODMAN R. (1979) Treatability and Assessment of Coal Conversion Wastewaters: Phase I. EPA-600/7-79-248. Research Triangle Park, NC: U.S. EPA. PP.178 (cited in BiblioLine(c) 1997-2006, NISC International, Inc. All Rights Reserved. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Springborn Smithers Laboratories (2004) Resorcinol - Full life Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna* Under Flow-through conditions. Lab ID Number: Springborn Smithers Study No. 13048.6404. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Springborn Smithers Laboratories (2006). Resorcinol Acute Toxicity to Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneilla subcapitata*. Study no: 13048.6514, project no. T05351. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Tabak et al., (1964) Microbial Metabolism of Aromatic Compounds. *J. Bacteriol*, 87(4): 910-919.

Tabershaw Occupational Medicine Associates. (1980). Historical Prospective Mortality Study of Workers Employed at the Petrolia Plant of Koppers Company, Inc.

Thomas A E, Gisburn MA (1961). Exogenous Ochronosis and Myxoedema from Resorcinol. *Br J Dermatol*, 73(10): 378-381.

US EPA (2006). EPI SUITE v3.12.

Van den Heuvel MJ, Clark DG, Fielder RJ, Koundakjian PP, Oliver GJA, Pelling D, Tomlinson NJ, Walker A P (1990). The international validation of a fixed-dose procedure as an alternative to the classical LD50 test. *Food Chem Toxicol*, 28(7): 469-482. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Van Leeuwen CJ, Grootelaar EMM, Niebeek G (1990). Fish embryos as

teratogenicity screens: A comparison of embryotoxicity between fish and birds. *Ecotoxicol Environ Saf*, 20(1): 42-52. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Wellens H (1990). Zur biologischen Abbaubarkeit mono- und disubstituierter Benzolderivate. *Zeitschrift für Wasser und Abwasserforschung*, 23: 85-98. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

WIL Research Laboratories (2005). A drinking water two-generation reproductive toxicity study of resorcinol in rats. 44805-9281. Study Number 455003. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

Wuethrich B, Zabrodsky S, Storck H (1970) [Percutaneous poisoning by resorcinol, salicylic acid and white precipitated ointment.] *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 45(7): 453-460.

Yaws CL (1994). *Handbook of Vapor Pressure. Volume 2 - C5 to C7 Compounds*. Gulf Publishing Co: Houston, TX. (as cited in HSDB)

Yeung D, Kantor S, Nacht S, Gans EH (1983). Percutaneous Absorption, Blood Levels, and Urinary Excretion of Resorcinol Applied Topically in Humans. *Int J Dermatol*, 22(5): 321-324. (as cited in OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 27, 2008)

부록 (Appendix)

표 1. 1,3-벤젠디올의 물성정보

항목	값
분자량(g/mol)	110.11
녹는점(°C)	109.8
옥탄올/물 분배계수	6.31
증기압(Pa)	0.065
증기압 측정온도(°C)	25
물 용해도(mg/L)	717,000
물 용해도 측정온도(°C)	25
생분해도	Readily biodegradable
유기탄소 분배계수(K_{oc})	10.36
STP 사용여부	No

표 2. 1,3-벤젠디올의 노출시나리오에 따른 배출정보

Site No.	취급특성	배출량 (톤/년)		
	조업일수(일)	대기	수질	토양
1	300	0.00E+00	3.08E+00	1.54.E-02
2	300	0.00E+00	4.40E+00	2.20.E-02
3	300	0.00E+00	4.16E+00	2.08.E-02
4	300	0.00E+00	2.00E+00	1.00.E-02
5	300	0.00E+00	4.40E-01	2.20.E-03
6	300	0.00E+00	1.76E-01	8.80.E-04
7	300	0.00E+00	5.00E-02	2.50.E-04
8	300	0.00E+00	1.80E-02	9.00.E-05
9	300	0.00E+00	5.07E+01	2.54.E-01
10	300	0.00E+00	9.60E+00	4.80.E-02
11	250	0.00E+00	2.58E-01	1.29.E-03
12	250	0.00E+00	1.80E-01	9.00.E-04
13	250	0.00E+00	1.80E-01	9.00.E-04
14	250	0.00E+00	1.40E-01	7.00.E-04
15	250	0.00E+00	1.10E-01	5.50.E-04
16	250	0.00E+00	4.00E-02	2.00.E-04
17	250	0.00E+00	4.00E-02	2.00.E-04
18	250	0.00E+00	3.00E-02	1.50.E-04
19	250	0.00E+00	2.00E-02	1.00.E-04
20	250	0.00E+00	6.00E-02	3.00.E-04
21	250	0.00E+00	4.10E-02	2.05.E-04
22	250	0.00E+00	3.00E-02	1.50.E-04
23	250	0.00E+00	1.70E-02	8.50.E-05
24	250	0.00E+00	1.25E-02	6.25.E-05
25	250	0.00E+00	1.85E-02	9.25.E-05
26	250	0.00E+00	2.50E-03	1.25.E-05
27	250	0.00E+00	1.00E-01	5.00.E-04
28	250	0.00E+00	6.70E-02	3.35.E-04
29	30	0.00E+00	1.20E-02	6.00.E-05
30	58	0.00E+00	4.80E-02	2.40.E-04
31	200	0.00E+00	2.00E-01	1.00.E-03