

브로모벤젠

Bromobenzene

CAS No. 108-86-1

2023. 12.

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약(Summary)

본 독성정보 조사보고서는 브로모벤젠에 대한 독성정보를 누구나 쉽게 이용할 수 있도록 제공하고자 국내외 문헌정보를 조사하여 정리하였다.

브로모벤젠은 엔진오일 및 윤활유 첨가제, 유기합성 및 대용량 결정화 반응에 사용된다. 작업환경에서 피부 및 흡입 경로로 노출될 수 있으며, 일반인은 흡입 및 섭취를 통해 노출될 수 있다.

인체에서 브로모벤젠으로 인해 간 중심소엽 괴사가 유발된 사례가 있으며, 브로모벤젠의 구조에 의한 것으로 추측되었다.

브로모벤젠은 폐, 위장관, 피부를 통해 흡수되어 에폭사이드로 대사된다. 에폭사이드 대사체는 담즙을 통해 배설되며, 장간순환으로 재흡수 되고 몇 단계의 대사를 거쳐 소변으로 배설된다. 브로모벤젠의 대사산물은 DNA, RNA 및 단백질을 변형하거나 알킬화하여 간 독성을 유발한다. 인간과 마우스의 간 미세소체에서 브로모벤젠의 대사를 비교한 결과, 인간이 마우스보다 브로모벤젠 유발 간 독성에 더 취약할 것으로 추측되었다.

랫드에 대한 급성 흡입독성은 클로로벤젠을 Read-across한 결과 반수치사농도 (Lethal Concentration for 50 percent kill, LC₅₀) 29.7 mg/L로 제시되었다. 경구 및 복강 투여 등의 경로로 수행된 급성·아급성 독성시험에서 간 독성이 평가되었으며, 간 조직 괴사가 관찰되었다. 아만성 경구 독성시험(랫드)에서 최소영향관찰용량(Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)은 간세포 비대에 근거하여 200 mg/kg으로 제시되었다.

브로모벤젠의 인체 및 동물 발암성에 관한 증거는 현재 없다. 복귀돌연변이 시험 및 염색체 이상 시험 결과는 음성이었으나, 자매염색분체 교환 시험 및 부정기 DNA 합성 시험에서 양성이었다.

피부 자극성·부식성·과민성 및 눈 자극성은 클로로벤젠을 Read-across한 결과 피부 자극만을 유발하는 것으로 분류 되었다.

중심단어 : 브로모벤젠(Bromobenzene), 모노브로모벤젠(Monobromobenzene), 페닐브로마이드(Phenyl bromide), 108-86-1

차례(Contents)

요약(Summary)	1
약어(Abbreviations)	3
1. 일반 정보(General information)	4
1.1. 물리·화학적 특성(Physical & Chemical properties)	4
1.2. 사용 및 노출(Uses & Exposure)	5
2. 인체 연구(Human Studies)	6
2.1. 사례 연구(Case Reports)	6
2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)	6
3. 독성 연구(Toxicological Studies)	7
3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)	7
3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)	11
3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)	14
3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)	15
3.5. 만성 독성 및 발암성(Chronic Toxicology & Cancer Information)	16
3.6. 생식·발생 독성(Reproductive & Developmental Toxicology)	16
3.7. 유전 독성 및 변이원성(Genotoxicity & Mutagenicity)	16
3.8. 그 외 독성 정보(Others)	17
4. 유해성·위험성 분류(Hazard Classification)	18
5. 규제 및 관리(Regulation & Management)	20
참고문헌(References)	21

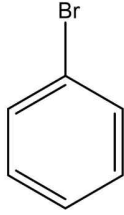
약어(Abbreviations)

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 미국 산업위생가협회
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, 흡수, 분포, 대사, 배설
ECHA	European Chemicals Agency, 유럽 화학물질청
LC ₅₀	Lethal Concentration for 50 percent kill, 반수치사농도
LD ₅₀	Lethal Dose for 50 percent kill, 반수치사용량
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health, 미국 산업안전보건연구원
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level, 무영향관찰용량
OSHA	Occupational Safety and Health Administration, 미국 산업안전보건청

1. 일반 정보(General information)

1.1. 물리·화학적 특성(Physical & Chemical properties)

브로모벤젠은 다음과 같은 물리화학적 특성을 가지고 있다.

구조 ^a	
영문 물질명	Bromobenzene
국문 물질명	브로모벤젠
이명	모노브로모벤젠(Monobromobenzene), 페닐브로마이드(Phenyl bromide) ^a
CAS No.	108-86-1
분자식	C ₆ H ₅ Br ^a
분자량	157.02 ^a
색깔 및 성상	무색 액체 ^a
끓는점	156.2 °C @ 101,325 Pa
어는점	-30.73 °C @ 101,325 Pa
인화점	51 °C @ 101,325 Pa
자연발화온도	565 °C @ 101,325 Pa
증기압	9.97 hPa @ 35 °C
밀도/비중	1.496 @ 20 °C
점도	1.124 CP @ 20 °C ^b
옥탄올-물 분배계수	3.14 @ 25 °C
용해도	424 mg/L @ 20 °C

※ 출처 : ECHA, ^aTox-Info, ^bPubChem

1.2. 사용 및 노출(Uses & Exposure)

브로모벤젠은 엔진오일 및 윤활유 첨가제, 페닐 브롬화 마그네슘 제조 등의 유기합성 및 대용량 결정화 반응에 사용된다(Tox-Info, 2023). 브로모벤젠의 소비자 용도를 고려하면 인체 노출은 작업환경에서 피부 및 흡입 경로로 발생할 수 있으며, 엔진오일로 소비자 노출이 발생할 가능성이 있다. 대기, 식품, 물에 존재할 수 있기 때문에 일반인은 흡입 및 섭취를 통해 노출될 수 있다(PubChem, 2023).

2020년 화학물질안전원에서 조사한 국내 브로모벤젠의 유통량 및 취급업체의 수는 다음과 같다.

제조·합성량 [톤/년]	수입량 [톤/년]	수출량 [톤/년]	사용량 [톤/년]	취급업체 [개소]
-	14.5	-	7.7	12

* 화학물질안전원, 2020년 화학물질 통계조사 결과

환경부 기존화학물질 사전(변경)신고 정보공개 목록 중 브로모벤젠의 내용은 다음과 같다.

KE No.	신고건수	최대 제조·수입 톤수범위	소비자 용도 여부
KE-03624	23	10~100톤	○

* 환경부, 기존화학물질 사전(변경)신고 정보공개(11차)

2. 인체 연구(Human Studies)

2.1. 사례 연구(Case Reports)

- 피부 자극성이 있다. 고농도 증기 노출은 마취 효과가 있다(Tox-Info, 2023).
- 브로모벤젠에 의해 유발된 간 중심소엽 괴사는 브로모벤젠의 구조에 의한 것으로 추측되었다. 간 괴사 부위에서 산화물 자체 또는 간 내 단백질과 산화물의 반응 생성물이 발견되었다(Tox-Info, 2023).
- 사람에서 경구 치사량은 50~500 mg/kg으로, 70 kg 성인 기준 1 티스푼에서 1 온스 사이로 추정된다(PubChem, 2023).

2.2. 역학 연구(Epidemiologic Studies)

해당 자료 없음

3. 독성 연구(Toxicological Studies)

3.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)

1) 흡수 : 폐, 위장관 및 피부를 통해 흡수된다(PubChem, 2023).

2) 분포 : 해당 자료 없음

3) 대사

- 브로모벤젠 투여 후 간 괴사를 유발하는 물질은 브로모벤젠 에폭사이드(Epoxide) 대사체, 특히 3,4-에폭사이드이다. 에폭사이드 대사체는 글루타치온 전이효소와 에폭사이드 수화효소에 의해 분해된다(Tox-Info, 2023).

- 브로모벤젠은 간 내 혼합기능 산화효소(Mixed-function oxidase)에 의하여 반응성 중간체인 2,3- 및 3,4-브로모벤젠 에폭사이드로 대사된다. 이들 대사체는 조직의 거대분자에 결합하는 것으로 추측된다. 단백질의 결합 부위를 연구한 결과, 3,4-에폭사이드는 반응성이 더 높아서 해당 물질이 합성되는 부위의 미세소체 단백질(Microsomal protein)에 공유결합하는 반면, 2,3-에폭사이드는 더 안정적이어서 미세소체 단백질 부위를 떠나 헤모글로빈 베타 사슬과 같은 혈중 단백질과 공유결합한다(Lau and Zannoni, 1981, Tox-Info, 2023 재인용).

- 토끼 및 랫드에서 브로모벤젠은 대사되어 N-acetyl-S-(4-bromo-1,2-dihydro-2-hydroxyphenyl)-L-cysteine을 형성하고, 개와 마우스에서는 N-acetyl-S-(P-bromophenyl)-L-cysteine을 형성한다(Tox-Info, 2023).

- (14)C-표지된 브로모벤젠은 랫드의 간 미세소체에서 NADPH(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) 존재 하에 활성화되어 단백질과 공유결합한다. 대사체로는 1-브로모벤젠-2,3-디하이드로다이올, 1-브로모벤젠-3,4-디하이드로다이올, 2-브로모페놀, 4-브로모페놀이 있다(Tox-Info, 2023).

- 수컷 Wistar 랫드에 브로모벤젠 40, 120 mg을 복강 투여하였다. 대사체를 분리한 결과, 브로모(메틸티오)벤젠 이성질체가 검출되었다. 또한 알칼리 처리를

통해 메틸티오 대사체를 생성하는 용매로 추출할 수 없는 전구체의 존재가 확인되었다(Mizutani et al., 1978, Tox-Info, 2023 재인용).

- 브로모벤젠은 랫드와 기니피그에서 2-, 3-, 4-브로모페놀로 대사되었다. 3-브로모페놀은 황이 관여하는 대사 경로를 통하여 생성되었다. 해당 경로는 장간순환을 포함하며, 주요 중간체는 3,4-옥사이드의 4-S-글루타치온 포합체 (Glutathione conjugate)로부터 유래된 S-(2-hydroxy-4-bromocyclohexa-3,5-dienyl)-L-cysteine이었다. 황화 이온 C-S 분해효소(Sulfonium ion C-S lyase)는 인의존성 피리독살 분해(Pyridoxal phosphate-dependent cleavage), 방향족화 및 브로모디하이드로벤젠 티올롤(Bromodihydrobenzene thiolol)의 형성을 매개할 것이라 여겨졌다. 페놀을 형성하는 위의 반응은 방향족 탄화수소 및 아렌 산화물 (Arene oxide)로 글루타치온과 포합되는 화합물을 생성하는 일반적인 경로일 것이라 여겨졌다. 2-브로모페놀은 대부분 2,3-옥사이드의 자발적인 이성질화에 의하여 생성되었다. 4-브로모페놀은 S-(2-hydroxy-5-bromocyclohexa-3,5-dienyl)-L-cysteine으로부터 황이 관여하는 대사경로를 거쳐 생성되었다. 3-, 4-브로모페놀을 생성하는 또 다른 생체 내 대사경로는 3,4-디하이드로-3,4-다이올 (3,4-Dihydro-3,4-diol)의 탈수 및 방향족화를 포함하였다. 이 반응은 포합 반응을 통하여 일어날 것으로 여겨졌으며, 일시적인 케톤 중간체가 생성되었다. 브로모벤젠으로부터 페놀과 머캡투르산의 전구체(Premercapturic acid) 유래 황 함유 대사체가 생성되는 경로는 실험동물의 종과 투여량에 따라 달랐다 (Lertratanangkoon et al., 1993, Tox-Info, 2023 재인용).

- 생체 내 브로모벤젠의 대사를 통해 귀논 유래 머캡투르산 대사체 생성 여부를 측정하였다. 페노바비탈(Phenobarbital)을 수컷 Sprague-Dawley(SD) 랫드에 50 mg/kg으로 3일간 매일 복강 투여하였다. 다음날 1.5 mm/kg의 브로모벤젠, 1.0 mmol/kg의 2-, 3-, 4-브로모페놀, 0.5 mm/kg의 3-, 4-브로모카테콜, 2-브로모히드로퀴논을 복강 투여하였다. 투여 24시간 후 소변 시료를 채취하고 알칼리를 처리하여 퍼메틸화하였다. 이 과정에서 대사체는 티오아니솔 유도체로 전환되었다. 기체크로마토그래피와 질량분석법을 이용하여 분석한 결과, 11개의 대사체가 확인되었다. 주요 대사체는 2,5-디메톡시티오아니솔이었고, 2,3-디메톡시티오아니솔과 3,4-디메톡시티오아니솔이 뒤를 이었다. 소변에서 검출된 주요 대사체

는 2,5-디메톡시티오아니솔이었다. 해당 물질은 (2,5-디하이드록시)머캅투르산으로부터 생성되었으며, 최초의 탈브롬화 대사체였다. 소변에서 퀴논 유래 머캅투르산의 상대적인 양은 브로모벤젠 투여량의 1% 미만이었다(Tox-Info, 2023).

- 브로모벤젠은 주로 페노바비탈 유도 사이토크롬 동위효소(예: CYP 450 1A2, 2A6, 2B6 및 3A4)에 의해 촉매되는 3,4-산화물 유도체로 전환되거나, 3-메틸콜란트렌(3-Methylcholanthrene)과 β -나프토플라본(β -Naphthoflavone) 유도 CYP 동종효소(예: CYP 450 1A1, 1A2 및 1B1)에 의해 촉매되는 2,3-산화물 유도체로 전환된다. 그 후 프리머캅투르산과 머캅투르산으로 소변을 통해 배설된다(T3DB, 2023).

- 랫드의 간세포에서 브로모벤젠의 대사는 글루타치온 고갈로 이어졌고, 코엔자임 A 및 니코틴아미드 뉴클레오티드(Nicotinamid nucleotide)의 점진적인 감소가 나타났으며, 단백질에 공유결합된 대사산물의 생성이 보통 수준으로 증가했다(Thor H. et al., 1978).

4) 배설

- 브로모벤젠은 에폭사이드로 대사되었다. 담즙을 통하여 배설되며 장간순환을 통하여 재흡수 되었다. 몇 단계의 대사를 거쳐 S-(파라-브로모페닐)머캅투르산(S-(P-Bromophenyl)mercapturic acid) 형태로 소변을 통해 배설된다(Tox-Info, 2023).

- 랫드에서 브로모벤젠의 독성과 대사를 변화시키는 것으로 알려진 CYP 유도제 또는 억제제 등의 화합물이 브로모벤젠-글루타치온 포합체의 담즙 배설에 미치는 영향을 측정함으로써, 담즙 배설 중의 브로모벤젠-글루타치온 포합체가 브로모벤젠의 체내 활성화 지표로 사용될 수 있는지를 시험하였다. 브로모벤젠-글루타치온 포합체는 담즙에서 검출되는 주요 대사체이다. 브로모벤젠-글루타치온 포합체의 담즙 배설은 250 $\mu\text{mol/kg}$ 까지 투여량과 비례하였다. 브로모벤젠의 독성을 증가시키는 것으로 알려진 CYP450 유도제인 페노바비탈을 투여한 동물에서 브로모벤젠-글루타치온 포합체의 담즙 배설 속도가 대조군 대비 1,700 mL 증가하였다. 반대로, 브로모벤젠에 의한 간독성을 감소시키는 것으로 알려진 3-메틸콜란트렌(3-methylcholanthrene)을 투여했을 때는 브로모벤젠-글루타치온 포합체의 담즙 배설량이 56%로 감소하였다. CYP450 억제제인 SKF 525-A와 피페로닐

부톡사이드(Piperonyl butoxide)는 브로모벤젠의 활성화 및 간 독성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그리고 이 화합물은 브로모벤젠-글루타치온 포합체의 담즙 배설을 감소시켰다. 따라서, 브로모벤젠-글루타치온 포합체의 담즙 배설은 간에서 반응성 대사체가 형성되었음을 의미하고, 담즙 배설 속도는 브로모벤젠의 독성에 대한 중요한 지표로 사용될 수 있는 것으로 보고하였다(Tox-Info, 2023).

- 유리형, 황산 및 머캅투르산 포합체 형태의 카테콜 유도체로 배설된다(Tox-Info, 2023).

5) 기타

- 랫드의 간세포에 브로모벤젠 1.0 mmol을 투여한 결과 지질 과산화는 후기 단계인 세포사멸 후에만 발생하였다. 브로모벤젠의 독성과 관련된 지질 과산화는 글루타치온 고갈과 세포사멸의 결과였다. 브로모벤젠의 간 독성에서 치명적인 세포 친핵체의 아릴화(Arylation of critical cellular nucleophiles)는 지질 과산화보다 더 주요하게 작용하였다(PubChem, 2023).

- 페노바비탈이 투여된 랫드로부터 분리한 간세포를 세포 외에 칼슘이 존재하거나 존재하지 않는 상태에서 브로모벤젠과 함께 배양하였다. 칼슘이 없는 상태가 훨씬 더 강한 세포독성이 있었다. 이 결과는 간세포의 독성 손상의 마지막 단계로 세포 외 칼슘의 유입이 필요하다는 가설과 일치하지 않았다(Smith M.T. et al., 1981).

- 랫드 간세포의 미소소체에서 거대분자에 대한 브로모벤젠의 공유결합을 측정하였다. 간세포에 대한 공유결합은 20,000~40,000 달톤 범위의 거대분자에서 처음 발생하는 것으로 보고되었다(PubChem, 2023).

- 브로모벤젠의 간 독성은 DNA, RNA 및 단백질을 변형하거나 알킬화하는 반응성 대사산물의 생성으로 인해 발생한다. 브로모벤젠의 2,3- 및 3,4-산화물, 브로모페놀의 산화물, 1,4-벤조퀴논, 2- 및 4-브로모카테콜 등의 반응성 대사산물은 간에 집중되어 산화환원 순환에서 파생된 라디칼과 퀴논과 같이 세포독성 물질을 생성하는 CYP 효소의 작용으로 인해 발생한다. 이외 유사한 반응성 대사산물은 더 높은 용량에도 간 독성보다는 신장 손상을 유발한다(T3DB, 2023).

- 인간과 마우스의 간 미세소체에서 브로모벤젠 및 클로로벤젠의 2- 및 4-할로페놀(Halophenol)로의 대사를 비교하였다. 인간의 간 미세소체는 마우스에 비해 간 독성이 있는 3,4-에폭사이드로의 생체 변환에 대해 더 큰 친화력을 가지고, 2배 더 빠른 속도로 간 독성 대사산물을 생성하며, 간 독성이 없는 대사산물을 적게 생산하는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 인간의 할로벤젠 대사에 3,4-에폭사이드 대사 경로가 우선적으로 작용함을 나타내며, 이는 인간이 마우스 보다 할로벤젠 유발 간 독성에 더 취약할 수 있음을 시사한다(Kerger B.D. et al., 1988).

3.2. 급성 독성(Acute Toxicology)

1) 랫드에 브로모벤젠 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 를 흡입 노출 시켰을 때 독성이 관찰되었으나, 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 를 4시간 노출 시켰을 때는 독성이 관찰되지 않았다(Tox-Info, 2023).

2) 유사한 화학구조를 가진 클로로벤젠(Cas No. 108-90-7)의 흡입독성시험 결과를 Read-across 자료로 활용하였다. 랫드(암수 각 3마리)를 클로로벤젠 66 mg/L (명목 농도)에 노출 시킨 후 LT_0 ¹⁾ 및 LT_{50} ²⁾를 계산하였다. LT_0 는 0.17시간, LT_{50} 는 1.8시간이었다. LC_{50} 은 하버의 법칙(Haber's law)에 따라 계산되어 29.7 mg/L으로 제시되었다($LC_{50} = 66 \text{ mg/L} \times (1.8 \text{ h} / 4 \text{ h}) = 29.7 \text{ mg/L}$)(Klimisch H.-J., 1988, ECHA, 2023 재인용).

3) 수컷 Crl-CD 랫드를 6개 실험군(각 군별 10마리)으로 나누어 위관투여법으로 단회 경구 투여하였다. 투여 용량은 절식한 실험군에서 2,000, 2,800, 3,500 mg/kg bw, 절식을 하지 않은 실험군에서 3,000, 3,500, 4,000 mg/kg 이었다. 절식한 실험군은 2~4일의 관찰기간 동안 3,500 mg/kg 투여군에서 10마리 모두, 2,800 mg/kg 투여군에서 6마리, 2,000 mg/kg 투여군에서 2마리 사망하여, LD_{50} 은 2,383 mg/kg bw으로 제시되었다. 절식하지 않은 실험군은 3~4일의 관찰기간 동안 4,000 mg/kg 투여군에서 8마리, 3,500 mg/kg 투여군에서 4마리, 3,000 mg/kg 투여군에서 1마리가 사망하여 LD_{50} 은 3,591 mg/kg bw으로 제시되었다.

1) 노출 후 14일의 관찰 기간 이내에 실험동물이 사망하지 않은 시간

2) 노출 후 14일의 관찰 기간 이내에 실험동물의 50%가 사망한 시간

임상 증상으로는 눈물흘림, 오염되고 젖은 회음부, 얼굴 오염, 안구 포피린증, 설사, 울혈, 타액 분비, 떨림, 탈진, 쇠약 및 기면이 포함되었다. 모든 실험군에서 체중 감소가 관찰되었다. 부검 육안소견은 보고되지 않았다(PubChem, 2023).

4) 수컷 Crl-CD 랫드를 절식한 실험군과 절식하지 않은 실험군 각 4개(각 군별 10마리)로 분류하여 위관투여법으로 단회 경구 투여하였다. 투여 용량은 절식한 실험군에서 2,600, 3,000, 3,500, 3,600 mg/kg bw, 절식을 하지 않은 실험군에서 2,900, 3,400, 3,700, 4,000 mg/kg 이었다. 사망은 투여 4일 이내에 발생하였으며, 절식한 실험군에서는 3,600 mg/kg에서 8마리, 3,500 mg/kg에서 6마리, 3,000 mg/kg에서 7마리, 2,600에서 1마리가 사망하였고, 절식하지 않은 실험군에서는 4,000 mg/kg에서 8마리, 3,700 mg/kg에서 4마리, 3,400 mg/kg에서 4마리, 2,900에서 1마리가 사망하였다. LD₅₀은 절식한 실험군에서 3,068 mg/kg bw로, 절식하지 않은 실험군에서 3,629mg/kg bw으로 제시되었다. 모든 용량군의 모든 동물에서 체중 감소가 나타났다. 임상 증상에는 쇠약, 오염된 얼굴, 오염되고 젖은 회음부, 안구 포르피린증, 빈사 상태, 경련, 눈물흘림, 울혈, 설사, 등 굽음 자세, 떨림, 경련, 창백함, 탈진, 기면 및 혈떡거림이 포함되었다. 부검 육안소견은 평가되지 않았다(PubChem, 2023).

5) 개에게 브로모벤젠 3~5g을 경구 투여하고 며칠 후 구토, 설사 등의 증상이 나타났고 결국 사망하였다. 랫드에게 3 g/kg을 투여한 결과 6~10일 후 독성증상이 나타났다. 간 내 정맥 주변 조직의 광범위한 괴사가 관찰되었는데, 병변은 티오아세트아마이드(Thioacetamid)나 탄닌산(Tannic acid)에 의한 것과 유사하였다(Tox-Info, 2023).

6) 브로모벤젠을 햄스터에 1.5, 3.0 g/kg 용량으로 경구 투여한 결과, Aminopyrine N-demethylase 수치가 감소하였고 과산화수소 생성이 증가하였다. 3.0 g/kg 투여군에서 Ketamine N-demethylase, Methylxanthine O-demethylase, Coumarin 7-hydroxylase를 제외한 대부분의 혼합기능 산화효소가 억제되었다. 지질 과산화 반응은 감소하였다(Tox-Info, 2023).

7) 브로모벤젠을 수컷 SD 랫드에 복강 투여한 후, 간 단백질에서 브로모벤젠과 히스티딘 및 리신 잔기와의 공유결합 형성 여부와 생성된 대사체의 독성을 연구

하였다. 방사성 표지된 브로모벤젠을 랫드에게 2.5 mmol/kg 투여하고 4시간 후 간을 분리하여 브로모벤젠 부가물의 존재 여부를 검사하였다. 이는 합성된 N(tau)-(p-bromophenyl)histidine과 N(epsilon)-(p-bromophenyl)lysine을 이용하여 크로마토그래프로 분석하였다. 방사성 액체 크로마토그래프, 기체 크로마토그래프/질량 분석법을 이용한 분석 결과, 소량(모든 공유결합 중 1% 미만)의 에폭사이드 결합물이 검출되었다. 모든 공유결합 화합물 중 에폭사이드 부가물이 퀴논 대사체에 비하여 매우 적은 양을 차지하지만, 독성에 있어 에폭사이드 결합물이 상대적으로 덜 중요하다는 것을 의미하지는 않으며, 친전자성 대사체의 종류와 마찬가지로 대사체의 표적 단백질을 확인하는 것이 중요하다고 보고하였다 (Bambal and Hanzlik, 1995, Tox-Info, 2023 재인용).

8) 랫드에 브로모벤젠 5.0 mmol/kg을 복강 투여하고 24시간이 지난 후 담관-췌장액의 흐름이 증가하였고, 해당 소화액의 단백질 농도가 감소하였다(Yang et al., 1979, Tox-Info, 2023 재인용).

9) 브로모벤젠을 랫드에게 복강 투여했을 때 간과 신장 내 글루타치온 수치가 감소하였다. 투여 6시간 후, 메탈로티오네인(metallothionein) 수치가 간에서 2배, 신장에서 40% 증가하였다(Wong and Klaassen, 1981, Tox-Info, 2023 재인용).

10) 랫드에서 브로모벤젠이 유발하는 간 조직 괴사의 시간에 따른 양상과 세엽 분포를 광학·전자 현미경을 이용하여 측정하였다. 투여 6시간 후 Zone 3(중심소엽)의 활면소포체에서 형태학적 변화가 관찰되었다. 또한, 48시간 후 간세포 세포질의 공포성 변성과 괴사가 관찰되었다(Miller et al., 1978, Tox-Info, 2023 재인용).

11) 정상적으로 사료를 공급한 마우스와 24시간 절식한 마우스를 이용하여 브로모벤젠의 간 독성을 연구하였다. 간 독성의 지표로 혈청 GOT(Glutamic Oxaloacetic Transaminase), GPT(Glutamic-Pyruvic Transaminase), SDH(Sorbitol dehydrogenase) 활성을 측정하였다. 절식한 실험군에서 브로모벤젠에 의한 효소 증가에 상승효과를 보였지만, 알릴 알콜(Allyl alcohol)에 의한 효소 증가에는 중등도의 상승효과만 보였다. 절식한 실험군에서 간 내 글루타치온이 50% 감소되었다(Strubelt et al., 1981, Tox-Info, 2023 재인용).

브로모벤젠의 주요 급성 독성시험 결과는 다음과 같다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
랫드	흡입	LC ₅₀ = 29.7 mg/L	Klimisch H.-J., 1988,
랫드	흡입	LC ₅₀ = 20,411 mg/m ³	PubChem, 2023
마우스	흡입	LC ₅₀ = 21 mg/m ³ /2H	PubChem, 2023
포유류 (종 불특정)	흡입	LC ₅₀ = 14,400 mg/m ³	PubChem, 2023
랫드	경구	(절식) LD ₅₀ = 2,383 mg/kg (사료급여) LD ₅₀ = 3,591 mg/kg	Dashiell and Kennedy, 1984,
마우스	경구	LD ₅₀ = 2,700 mg/kg	PubChem, 2023
토끼	경구	LD ₅₀ = 3,300 mg/kg	Izmerov N.F. et al., 1982
기니피그	경구	LD ₅₀ = 1,700 mg/kg	Izmerov N.F. et al., 1982
포유류 (종 불특정)	경구	LD ₅₀ = 2,700 mg/kg	PubChem, 2023
랫드	복강	LD ₅₀ = 3,882 mg/kg	PubChem, 2023
마우스	복강	LD ₅₀ = 817 mg/kg	PubChem, 2023
마우스	피하	LD ₅₀ = 2 g/kg	PubChem, 2023

3.3. 아급성 독성(Subacute Toxicology)

브로모벤젠을 수컷 SD 랫드에 0, 0.3, 0.5 mmol/kg으로 1회/일, 5일/주, 4주 동안 복강 투여 후, 0, 2.5 mmol/kg을 추가 투여하였다. 24시간 동안 소변 시료를 채취하여 브로모벤젠의 대사체를 분석하였다. 간 독성은 GOT, GPT, SDH의 활성, 간 조직의 조직병리학적 검사를 통하여 평가하였다. 혈청 GOT, GPT, SDH 활성이 2.5 mmol/kg 투여군에서 증가하였고, 이 효과는 브로모벤젠 0.5 mmol/kg을 사전 투여한 그룹에서 감소하였다. SDH와 GPT 활성은 0.3, 0.5 mmol/kg 용량의 단독 투여군에서 변화하지 않았다. 브로모벤젠을 단회 투여한 랫드의 간에서 눈

에 띄는 중심소엽 괴사, 중등도의 핵농축(Pyknosis), 경미한 세포질 공포화가 관찰되었다. 이러한 변화는 0.5 mmol/kg 브로모벤젠을 전처리한 랫드에서는 관찰되지 않았다. 2.5 mmol/kg 브로모벤젠만 투여한 랫드에서 티오에테르(Thioether)의 소변 배설이 현저히 증가하였고, o-, m-, p-브로모페놀, p-브로모카테콜의 배설이 약간 증가하였다. 0.5 mmol/kg 브로모벤젠의 전처리는 티오에테르, p-브로모카테콜의 배설을 현저히 증가시켰다. 저용량의 브로모벤젠의 전처리는 브로모벤젠에 의한 간 독성을 일부 차단하며, 이는 전처리에 의한 티오에테르와 p-브로모카테콜 형성의 증가에 기인하는 것으로 보고하였다(Chakrabarti, 1991, Tox-Info, 2023 재인용).

3.4. 아만성 독성(Subchronic Toxicology)

1) 수컷 Fischer 344(F344) 랫드에 5일, 2주, 4주, 13주 동안 0, 25, 100, 200, 300, 400 mg/kg의 브로모벤젠을 위관투여법으로 경구 투여하였다. 400 mg/kg 투여군에서 평균 체중이 대조군에 비해 5~10% 감소하였다. 간 중량의 증가는 투여량 및 노출 시간과 관련이 있었고, 25 mg/kg 이상의 투여군에서 통계적으로 유의하였다. 간 소엽 중심 세포질 변화 및 간세포 비대의 발생률과 심각도는 투여량 및 노출 시간과 관련이 있었다. 300 및 400 mg/kg 투여군의 5일 및 2주 노출 시험에서 육아종성 부위를 포함한 간 소엽 중심의 염증과 괴사성·이핵성 간세포가 관찰되었다. 혈중 브로모벤젠 농도는 투여량에 따라 선형적으로 증가하였으며, 13주 동안 8~136 µg/mL(하루 25~400 mg/kg)이었다. 결론적으로 브로모벤젠은 랫드 간에 가벼운 영향을 미치는 것으로 판단되었다. 400 mg/kg 이상의 투여군에서 간세포 비대의 통계적으로 유의한 발생률을 기반으로 NOAEL은 200 mg/kg으로 제시되었다(Dodd D.E. et al., 2013)

2) 브로모벤젠을 랫드에 250 mg/m³로 반복 노출 시킨 후, 신경계 독성, 호중구 감소증, 림프구 감소증이 유발되었다. 20 mg/m³ 브로모벤젠을 4.5개월 노출시킨 결과 성장 지연, 신경 억제, 간 기능 장애, 혈청·간·혈청 알부민 내 설프하이드릴 그룹(Sulfhydryl group)의 감소가 관찰되었다(Tox-Info, 2023).

브로모벤젠의 주요 아만성 독성시험 결과는 다음과 같다.

동물종	투여경로	시험 결과	참고문헌
랫드	경구	NOAEL = 200 mg/kg bw/day (간세포 비대)	Dodd D.E. et al., 2013

3.5. 만성 독성 및 발암성(Chronic Toxicology & Cancer Information)

브로모벤젠의 인체 및 동물 발암성에 관한 증거는 없다(Tox-Info, 2023).

3.6. 생식·발생 독성(Reproductive & Developmental Toxicology)

해당 자료 없음

3.7. 유전 독성 및 변이원성(Genotoxicity & Mutagenicity)

1) Salmonella typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100 균주 및 Escherichia coli WP2 uvrA를 이용한 박테리아 복귀돌연변이 시험에서 브로모벤젠은 돌연변이를 유발하지 않았다(ECHA, 2023).

2) 브로모벤젠의 박테리아 복귀돌연변이 시험 및 염색체 이상 시험 결과는 음성이었으며, 자매염색분체교환(Sister Chromatid Exchange) 시험 결과는 약한 양성(Weakly Positive)이었다(NTP, 2023).

3) Human Passage 23 WI-38 fibroblasts에 브로모벤젠을 30분간 노출 시킨 후 3시간 동안 티미딘(Thymidine)에 노출 시켜 유전독성을 평가하였다. 간세포에서 부정기 DNA 합성(Unscheduled DNA Synthesis, UDS) 속도는 방사선 촬영을 통해 표지된 티미딘이 DNA에 결합되는 정도로 측정하였다. 배양된 세포에서 UDS의 최대비율(2.3 net grains/nucleus)은 음성 대조군(<1 net grain/ nucleus)의 비율보다 더 높았으며, 이는 브로모벤젠이 실험조건에서 인간 섬유아세포

(Fibroblast)의 UDS에 대해 양성임을 나타낸다. 이 결과는 S9 대사 활성화가 없을 때 얻어졌다(Mitchell, A.D., 1976).

브로모벤젠의 주요 유전 독성 및 변이원성 시험 결과는 다음과 같다.

시험법	시험계(종)	시험 결과	참고문헌
복귀돌연변이 시험	Salmonella typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100 및 Escherichia coli WP2 uvrA	음성	ECHA, 2023
복귀돌연변이 시험	Salmonella typhimurium TA1535, TA1537, TA98, TA100	음성	NTP, 2023
염색체 이상 시험	Chinese Hamster Ovary Cell	음성	NTP, 2023
자매염색분체 교환 시험	Chinese Hamster Ovary Cell	약한 양성	NTP, 2023
부정기 DNA 합성 시험	Human Passage 23 WI-38 fibroblasts	대사 활성화가 없는 경우 양성	Mitchell, A.D., 1976, PubChem, 2023 재인용

3.8. 그 외 독성 정보(Others)

3.8.1. 피부 자극성·부식성

유사한 화학구조를 가진 클로로벤젠의 피부 자극성 시험 결과를 Read-across한 결과, 브로모벤젠은 피부 자극을 유발하는 것으로 분류 되었다(ECHA, 2023).

3.8.2. 눈 자극성

클로로벤젠의 눈 자극성 시험 결과를 Read-across한 결과, 브로모벤젠은 눈에 자극을 주지 않는 것으로 간주 되었다(ECHA, 2023).

3.8.3. 피부 과민성

클로로벤젠의 피부 과민성 시험(국소림프절 시험) 결과를 Read-across한 결과, 브로모벤젠은 피부 과민성을 나타내지 않는 것으로 간주 되었다(Basketter et al., 2012, Lee et al., 2017, ECHA, 2023 재인용).

4. 유해성·위험성 분류(Hazard Classification)

유해성·위험성 분류	인화성 액체 : 구분3 피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2(2A/2B) 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분2 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분2 흡인 유해성 : 구분2 만성 수생환경 유해성 : 구분2
예방조치문구를 포함한 경고표지 항목	- 그림문자  - 유해·위험문구 H226 : 인화성 액체 및 증기 H305 : 삼켜서 기도로 유입되면 유해할 수 있음 H315 : 피부에 자극을 일으킴 H319 : 눈에 심한 자극을 일으킴 H371 : 장기에 손상을 일으킬 수 있음 H373 : 장기간 또는 반복노출 되면 장기에 손상을 일으킬 수 있음 H411 : 장기적인 영향에 의해 수생생물에게 유독함 - 예방조치문구 · 예방 P210 : 열, 고온의 표면, 스파크, 화염 및 그 밖의 점화원으로부터 멀리하시오. P233 : 용기를 단단히 밀폐하시오. P240 : 용기와 수용설비를 접지하시오. P241 : 방폭형[전기/환기/조명] 설비를 사용하시오. P242 : 스파크가 발생하지 않는 도구를 사용하시오. P243 : 정전기 방지 조치를 취하시오. P260 : 분진/흙/가스/미스트/증기/스프레이를 흡입하지 마시오. P264 : 취급 후에는 철저히 씻으시오. P270 : 이 제품을 사용할 때에는 먹거나, 마시거나 흡연하지 마시오. P273 : 환경으로 배출하지 마시오. P280 : 보호장갑/보호의/보안경/안면보호구를 착용하시오. · 대응 P301+P310 : 삼켰다면 즉시 의료기관/의사의 진찰을 받으시오. P302+P352 : 피부에 묻으면 다량의 물로 씻으시오. P303+P361+P353 : 피부(또는 머리카락)에 묻으면 오염된 모든 의류를 즉시 벗으시오. 피부를 물로 씻으시오[또는 샤워하시오]. P305+P351+P338 : 눈에 묻으면 몇 분간 물로 조심해서 씻으시오. 가능하면 콘택트렌즈를 제거하시오. 계속 씻으시오. P308+P311 : 노출되거나 노출이 우려되면 의료기관/의사의 진찰을 받으시오.

	P314 : 불편함을 느끼면 의학적인 조치/조언을 받으시오. P321 : 처치를 하시오. P331 : 토하게 하지 마시오. P332+P313 : 피부 자극이 나타나면 의학적인 조치/조언을 받으시오. P337+P313 : 눈에 자극이 지속되면 의학적인 조치/조언을 받으시오. P362+P364 : 오염된 의류를 벗고 다시 사용 전 세척하십시오. P370+P378 : 화재 시 불을 끄기 위해 적절한 소화용구를 사용하십시오. P391 : 누출물을 모으시오. · 저장 P403+P235 : 환기가 잘 되는 곳에 보관하십시오. 저온으로 유지하십시오. P405 : 잠금장치를 하여 저장하십시오. · 폐기 P501 : 폐기물 관련 법령에 따라 내용물/용기를 폐기하십시오
유해성·위험성 분류기준에 포함되지 않는 기타 유해성·위험성	해당 자료 없음
참고문헌	안전보건공단 화학물질정보

5. 규제 및 관리(Regulation & Management)

5.1. 규제(Regulation)

국가	기관	내용
한국	고용노동부	공정안전보고서(PSM) 제출 대상물질
	환경부	기준화학물질(KE-03624)
미국	OSHA	해당 없음
	NIOSH	해당 없음
	ACGIH	해당 없음
EU	ECHA	해당 없음

5.2. 관리(Management)

해당 자료 없음

참고문헌(References)

1. 식품의약품안전평가원 독성정보제공시스템(Tox-Info). Available from: <https://nifds.go.kr/toxinfo/tcd/info/tcdDetailPop.do?toxicCode=T1596027420407> [2023.12.22. 인용]
2. 안전보건공단 화학물질정보. Available from: <https://msds.kosha.or.kr/MSDSInfo/> [2023.12.22. 인용]
3. 화학물질안전원. 2020 화학물질 통계조사.
4. 환경부. 기존화학물질 사전신고 결과 공개('22.8). Available from: https://me.go.kr/home/web/public_info/read.do?pagerOffset=0&maxPageItems=10&maxIndexPages=10&searchKey=all&searchValue=&menuId=10123&orgCd=&condition.deleteYn=N&publicInfold=1153&menuId=10123 [2023.12.14. 인용]
5. 환경부 화학물질정보처리/시스템. Available from: <https://kreach.me.go.kr/repwrt/mttr/kr/mttrList.do?searchKeyword=108-86-1> [2023.12.22. 인용]
6. Bambal, R. B., & Hanzlik, R. P. (1995). Bromobenzene 3, 4-oxide alkylates histidine and lysine side chains of rat liver proteins in vivo. Chemical research in toxicology, 8(5), 729-735.
7. Basketter, D., Kolle, S. N., Schrage, A., Honarvar, N., Gamer, A. O., van Ravenzwaay, B., & Landsiedel, R. (2012). Experience with local lymph node assay performance standards using standard radioactivity and nonradioactive cell count measurements. Journal of Applied Toxicology, 32(8), 590-596.
8. Chakrabarti, S. (1991). Potential tolerance against bromobenzene-induced acute hepatotoxicity due to prior subchronic exposure. Archives of toxicology, 65, 681-684.

9. Dashiell, O. L., & Kennedy Jr, G. L. (1984). The effects of fasting on the acute oral toxicity of nine chemicals in the rat. *Journal of applied toxicology*, 4(6), 320-325.
10. Dodd, D. E., Pluta, L. J., Sochaski, M. A., Banas, D. A., & Thomas, R. S. (2013). Subchronic hepatotoxicity evaluation of bromobenzene in Fischer 344 rats. *Journal of Applied Toxicology*, 33(5), 370-377.
11. European Chemicals Agency(ECHA). Available from:
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/19680>
[2023.12.26. 인용]
12. Izmerov, N. F., Sanotsky, I. V., & Sidorov, K. K. (1982). Toxicometric parameters of industrial toxic chemicals under single exposure (Vol. 35). Moscow.
13. Kerger, B. D., Roberts, S. M., & James, R. C. (1988). Comparison of human and mouse liver microsomal metabolism of bromobenzene and chlorobenzene to 2-and 4-halophenols. *Drug metabolism and disposition*, 16(5), 672-677.
14. Klimisch, H. J. (1988). The inhalation hazard test; principle and method. *Archives of toxicology*, 61, 411-416.
15. Lau, S. S., & Zannoni, V. G. (1981). Bromobenzene epoxidation leading to binding on macromolecular protein sites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 219(2), 563-572.
16. Lertratanangkoon, K., Horning, E. C., & Horning, M. G. (1993). Pathways of formation of 2-, 3-and 4-bromophenol from bromobenzene. Proposed mechanism for CS lyase reactions of cysteine conjugates. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*, 80(3), 259-282.
17. Miller, D. L., Harasin, J. M., & Gumcio, J. J. (1978). Bromobenzene-induced zonal necrosis in the hepatic acinus. *Experimental and Molecular Pathology*, 29(3), 358-370.
18. Mitchell, A.D. (1976). Potential Prescreens for Chemical Carcinogens: Unscheduled DNA Synthesis. Task 2.

19. Mizutani, T., Yamamoto, K., & Tajima, K. (1978). Bromo (methylthio) benzenes and related sulfur-containing compounds: minor urinary metabolites of bromobenzene in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 82(3), 805-810.
20. NTP. Bromobenzene (108-86-1). Chemical Effects in Biological Systems (CEBS). Research Triangle Park, NC (USA): National Toxicology Program (NTP). Accessed 2023-12-29. DOI: <https://doi.org/10.22427/NTP-DATA-DTXSID5024637>
21. PubChem. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7961> [2023.12.28. 인용]
22. Reid, W. D., Christie, B., Eichelbaum, M., & Krishna, G. (1971). 3-Methylcholanthrene blocks hepatic necrosis induced by administration of bromobenzene or carbon tetrachloride. *Experimental and Molecular Pathology*, 15(3), 363-372.
23. Smith, M. T., Thor, H., & Orrenius, S. (1981). Toxic injury to isolated hepatocytes is not dependent on extracellular calcium. *Science*, 213(4513), 1257-1259.
24. Strubelt, O., Dost-Kempf, E., Siegers, C. P., Younes, M., Völpel, M., Preuss, U., & Dreckmann, J. G. (1981). The influence of fasting on the susceptibility of mice to hepatotoxic injury. *Toxicology and applied pharmacology*, 60(1), 66-77.
25. Thor, H., Moldéus, P., Hermanson, R., Högberg, J., Reed, D. J., & Orrenius, S. (1978). Metabolic activation and hepatotoxicity: toxicity of bromobenzene in hepatocytes isolated from phenobarbital-and diethylmaleate-treated rats. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 188(1), 122-129.
26. Toxin and Toxin Target Database(T3DB). Available from: <http://www.t3db.ca/toxins/T3D1779> [2023.12.26. 인용]
27. Weller, P. E., & Hanzlik, R. P. (1991). Isolation of S-(bromophenyl) cysteine isomers from liver proteins of bromobenzene-treated rats. *Chemical research in toxicology*, 4(1), 17-20.

28. Wong, K. L., & Klaassen, C. D. (1981). Relationship between liver and kidney levels of glutathione and metallothionein in rats. *Toxicology*, 19(1), 39-47.
29. Yang, K. H., Peterson, R. E., & Fujimoto, J. M. (1979). Increased bile duct-pancreatic fluid flow in benzene and halogenated benzene-treated rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 47(3), 505-514.

본 독성정보 조사보고서는 보고서에 표시된 시점에서 조사된
화학물질 정보를 정리한 자료이며,
산업안전보건연구원의 공식견해를 대표하지 않음을 알려드립니다.