발 간 등 록 번 호
11-1480523-004338-01

NIER-GP2021-007

제조나노물질 11종 안전성평가 보고서

국립환경과학원
National Institute of Environmental Research

이 책의 내용은 OECD WPMN(제조나노물질 작업반) 프로그램의 일환으로 작성된 11종 제조나노물질의 안전성평가 보고서(http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety)를 요약하고, 신뢰도 검증, 최신연구 자료보완, 유해성 평가 및 분류한 것입니다. 따라서 국문보고서의 내용은 OECD 공식견해와 다를 수 있습니다.

목 차

서론 ····· vii

1. Single-Wall Carbon Nano Tube, SWCNT 단일벽탄소나노튜브 ····· 1

2. Multi-Wall Carbon Nano Tube, MWCNT 다층벽탄소나노튜브 ····· 39

3. Gold Nanoparticles, AuNPs 금 나노입자 ····· 91

4. Silver Nanoparticles, AgNPs 은 나노입자 ····· 117

5. Cerium oxide, CeO_2 산화세륨 ····· 165

6. Nanoclays 나노클레이 ····· 201

7. Dendrimers 덴드리머 ····· 219

8. Fullerenes, C_{60} 풀러렌 ····· 239

9. Silica dioxide, SiO_2 이산화규소 ····· 267

10. Zinc oxide, ZnO 산화아연 ····· 373

11. Titanium oxide, TiO_2 이산화티타늄 ····· 425

서 론

’19년 1월 화평법 상 나노물질 정의가 마련됨에 따라 규제 대상 나노물질의 범위가 명확해지면서 국내에서 유통되고 있는 주요 나노물질에 대한 실효성 있는 관리제도 구축을 위한 유해성 평가 및 분류의 필요성이 제기되었다. 그러나 나노물질의 경우, 국제적으로 표준화된 시험법이 마련되어 있지 않아 신뢰성 있는 정보를 확인하는데 어려움이 있으며, 활용 가능하고 신뢰성 있는 유해성 자료가 부족한 실정이므로 OECD WPMN 안전성평가 프로그램의 Dossier만으로 나노물질의 유해성 평가 및 분류를 진행하는 것에는 한계가 있다.

이에 본 유해성평가 보고서에서는 OECD WPMN Dossier와 ECHA 등록 자료를 바탕으로 수집된 유해성 정보를 종합하여 국내 GHS 기준에 따라 유해성 평가 및 분류를 진행하였다. 제공되는 분류 및 표시는 CAS No.를 기준으로 벌크물질 및 나노물질의 시험자료가 모두 반영된 결과이므로 평가 자료를 활용하는 목적에 따른 추가적인 시험자료 확인이 필요하다.

1. 목적

본 보고서는 OECD WPMN Dossier 및 ECHA 등록 자료에서 제공하고 있는 나노물질의 유해성 시험자료 결과를 확인하고, 나노물질의 특이적인 물리화학적 특성 정보를 포함한 유해성 시험 결과, 유해성 평가 결과 및 UN GHS 분류 기준과 GHS MSDS 경고표지 양식을 바탕으로 한 분류표시(안)를 제공하는데 목적이 있다.

2. 제공범위

본 보고서는 다음과 같은 11개 제조나노물질을 대상으로 조사 및 평가하였으며, 이산화티타늄(TiO_2), 이산화규소(SiO_2), 산화아연(ZnO), 은나노(AgNPs), 단일벽탄소나노튜브(SWCNTs), 다층벽탄소나노튜브(MWCNTs), 이산화세륨(CeO2), 금나노(AuNPs), 풀러렌(C_{60}), 나노클레이(Nanoclay), 덴드리머(Dendrimer) 등이 포함된다.

물질명	CAS No.	물질명	CAS No.
이산화세륨(CeO_2)	1306-38-3	이산화규소(SiO_2)	7631-86-9
덴드리머(Dendrimer)	155773-72-1	은나노(AgNPs)	7440-22-4
풀러렌(C_{60})	99685-96-8	단일벽탄소나노튜브(SWCNTs)	308068-56-6
금나노(AuNPs)	7440-57-5	이산화티타늄(TiO_2)	13463-67-7
다층벽탄소나노튜브(MWCNTs)	7782-42-5	산화아연(ZnO)	1314-13-2
나노클레이(Nanoclay)	1302-78-9		

3. 고려사항

본 보고서에 제시된 11개 제조나노물질의 분류표시(안)는 OECD WPMN Dossier 및 ECHA 등록 자료에서 제공된 정보에 한하여 작성 및 평가된 결과이며, 나노 크기가 아닌 벌크 물질로의 평가 결과가 포함되어 있으므로 본 자료를 활용함에 있어 시험자료 사용자의 자료 확인이 필요하다.

4. 결과

본 보고서 본문에 서술된 11개 제조나노물질의 유해성평가 결과를 바탕으로 분류 및 표시가 제안된 물질은 다층벽탄소나노튜브(MWCNTs), 이산화티타늄(TiO_2), 산화아연(ZnO), 은나노(AgNPs), 금나노(AuNPs) 5종이며, 최종 결과는 아래 표와 같다.

물질명	최종 분류 결과	분류 근거	분류표시(안)
MWCNTs (7782-42-5)	심한 눈 손상/자극성 구분2 특정표적장기 반복 흡입 구분2 발암성 구분2(MWNT-7)	• 눈 손상/자극성 – 44 nm – Rabbit, 눈, 1회 – 약한 눈 자극성 관찰 • 특정표적장기 – 에어로졸 나노물질 – Rat, 흡입(90일) – LOAEL = 0.2 mg/m^3	
TiO_2 (13463-67-7)	발암성 구분 2	–	
AgNPs (7440-22-4)	수생 급성/만성 구분1(M=100) 특정표적장기 반복 흡입 구분2	• 수생 급성 – NM-300 – 물벼룩(48시간) – EC_{50} = 8.95 ug/L • 수생 만성 – 빠르게 분해되지 않음, 원소 – 어류, 35일 – NOEC = 5.9 ug/L • 특정표적장기 – 에어로졸 6 ~ 55 nm – Rat, 흡입(90일) – NOAEC = 100 ug/m^3	
AuNPs (7440-57-7)	특정표적장기 반복 흡입 구분2	• 특정표적장기 – 에어로졸 4 ~ 5 nm – Rat, 흡입(90일) – NOAEL = 0.38 ug/m^3	
ZnO (1314-13-2)	수생 급성/만성 구분1(M=10)	• 수생 급성 – nano ZnO 33 nm – 조류(72시간) – IC_{50} = 46 ~ 63 ug/L • 수생 만성 – 빠르게 분해되지 않음, 무기물 – 물벼룩(21일) – NOEC = 0.058 mg/L	

1. Single-Wall Carbon Nano Tube, SWCNT

단일벽탄소나노튜브

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호	308068-56-6
화학물질명	Single Wall Carbon Nanotubes (SWCNT)
EC 번호	943-098-9
EC 명	Single Wall Carbon Nanotubes (SWCNT)
분자식	C

표 1-1. 물질일반정보

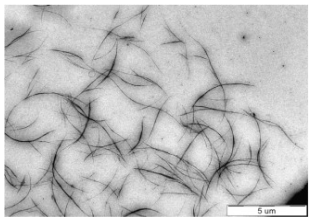
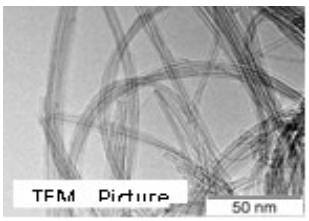
항목	값	참고
물질의 상태	검정색의 고체	ECHA, 2016
녹는점/어는점	> 400 ℃	ECHA, 2016
끓는점	-	-
밀도	0.0192 g/cm^3 (20.3 ℃)	OECD, 2015
증기압	-	-
물 용해도	1 mg/L	ECHA, 2016
입도분석	직경 : 2.7 ± 1.4 μm	ECHA, 2011
옥탄올/물 분배계수	-	-
점도	-	-
해리상수	-	-

1.2. 순도 / 불순물 / 첨가물

일부 SWCNT에는 금속 촉매제가 불순물 형태로 포함되어 있다. Nikkiso SWCNT는 4 wt%의 철과 기타 금속 불순물이 소량 함유되어 있다. Super Growth SWNCT는 순도가 99% 이상(탄소)이며, 금속 불순물이 소량 함유되어 있다.

1.3. 물리화학적 특성

표 1-2. SWCNT의 물리화학적 특성 요약

특성	Nikkiso SWCNT	Super Growth SWT	비고
응집/집적		입자들은 몇 개 또는 12개 단위의 묶음 형태로 존재함 평균 묶음 길이 : 0.28 μm (SD=0.17) 평균 묶음 직경 : 9.3 nm (SD=4.5)	TEM
수용해도	불용성	불용성	
결정상	G/D = 116 ± 21	G/D = 9.4 (SD = 3.4)	라만분광법 (구조적 안전성은 라만분광기기의 G 및 D 밴드 비율로 확인)
분진성	n/a	0.025 mg/m^3 (호흡성분진)	voltexing
결정 크기	1.86 ± 1.4 nm	3.03 ± 1.11 nm	TEM
TEM 사진			
입경 분포	직경 2.7 ± 1.4 μm	직경 8.2 ± 1.7 nm 길이 0.23 ± 1.8 μm	DLS(Nikkiso) TEM(Super Growth)
비표면적	877.7 m^2/g	1,064 m^2/g	ISO 9277(BET법)
제타전위	19.9 ± 5.5 *포유류 독성시험에 사용된 SWCNT	−14.7 ± 0.9 **in vitro* 시험에 사용된 SWCNT	전기영동법
표면화학	O/C 0.022 (XPS 측정)	O/C 0.003 (XPS 측정)	XPS 측정을 통한 작용기 및 결함 확인
광촉매활성	없음	없음	ISO 22197-1 JIS R 1701
유동 밀도	n/a (재료: 시트형태)	0.0192 g/cm^3	ASTM D 1513-05

특성	Nikkiso SWCNT	Super Growth SWT	비고
다공성	공극용적 30.5 mL/g Davg. 190 nm	–	–
옥탄올/물 분배계수	n/a	n/a	물에 불용성
산화환원전위	–	–	–
라디칼형성	–	–	측정 방법 없음

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표1-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성	분류되지 않음	LD_{50} > 50 mg/kg bw (Rat) 분류에 활용 가능한 자료 아님
피부 부식성/자극성	분류되지 않음	피부 자극성 없음 (자극지수 0)
심한 눈 손상성/자극성	분류되지 않음	눈 자극성 없음 (관련 증상 없음)
호흡기 또는 피부 과민성	분류되지 않음	피부 과민성 없음
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성 (*in vitro/in vivo*)
발암성	자료없음	자료없음
생식독성	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	분류되지 않음	폐포 대식세포에서 침윤 관찰 그 외 근거자료 부족
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	LC_{50} > 10 mg/L (어류, 96시간) EC_{50} > 10 mg/L (물벼룩, 48시간) EC_{50} > 10 mg/L (조류, 72시간)
오존층 유해성	분류되지 않음	오존층 유해성 물질에 해당하지 않음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어

해당 없음

유해·위험 문구

해당 없음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

GLP 준수 및 OECD TG 301에 따라 활성슬러지를 사용하여 Super Growth SWCNT에 대한 생분해 시험을 수행한 결과, 28일 BOD 생분해율은 0%로 이분해성은 관찰되지 않았다 (AIST, 2011a).

1) AIST, 2011a		
시험물질	: Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Activated Sludge (sewage, domestic)	
시험조건	: 혐기성, 25 ± 1 °C	
시험방법	: 28일	
시험농도	: ≥ 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 301 C (Ready Biodegradability : Modified MITI Test (I))	
시험결과	: BOD = 0%, 이분해성 없음	
주요영향	: -	
2) AIST, 2011b		
시험물질	: Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Activated Sludge (sewage, domestic)	
시험조건	: 혐기성, 25 ± 1 °C	
시험방법	: 28일	
시험농도	: ≥ 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 301 C (Ready Biodegradability : Modified MITI Test (I))	
시험결과	: BOD = 0%, 이분해성 없음	
주요영향	: -	
3) AIST, 2011c		
시험물질	: Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Returned sludge (sewage treatment plant)	
시험조건	: 혐기성, 22 ± 1 °C	
시험방법	: 28일	
시험농도	: ≥ 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 301 F (Ready Biodegradability: Manometric Respirometry Test)	
시험결과	: BOD = 0%, 이분해성 없음	
주요영향	: -	
4) AIST, 2011d		

시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Returned sludge (sewage treatment plant)		
시험조건 : 혐기성, 22 ± 1 °C		
시험방법 : 28일		
시험농도 : ≥ 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 301 F (Ready Biodegradability: Manometric Respirometry Test)		
시험결과 : BOD = 0%, 이분해성 없음		
주요영향 : -		
5) AIST, 2011e		
시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Activated Sludge (prepared according to the TG 301C)		
시험조건 : 혐기성, 25 ± 1 °C		
시험방법 : 28일		
시험농도 : ≥ 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 302 C (Inherent Biodegradability: Modified MITI Test (II))		
시험결과 : BOD = 0%, 이분해성 없음		
주요영향 : -		
6) AIST, 2011f		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Activated Sludge (prepared according to the TG 301C)		
시험조건 : 혐기성, 25 ± 1 °C		
시험방법 : 28일		
시험농도 : ≥ 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 302 C (Inherent Biodegradability: Modified MITI Test (II))		
시험결과 : BOD = 0%, 이분해성 없음		
주요영향 : -		

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

환경에 존재하는 SDS(Sodium Dodecyl Sulfate)-SWCNTs 장기 안정성을 연구하기 위해 Cheap Tubes Inc.의 SWCNT를 사용하여 용액 내 분산성과 칼럼 이동을 관찰한 결과, SWCNT는 수표면에서 6주 이상 분산 상태를 유지하고 고농도 SDS일 때 보다 저농도 SDS에서 더 오래 머물러 있는 것으로 확인되었다(Bouchard *et al.*, 2012).

1) Bouchard et al., 2012		
시험물질	: Cheap Tubes SWCNT	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: -	
시험조건	: Call Creek 시험수 (NaCl 10 mM, $CaCl_2$ 1.0 mM 포함)	
시험방법	: 6주 간 분산	
시험농도	: SDS 0.01, 0.001% (w/v)	
시험법	: 칼럼 이동 관찰 (담수 퇴적물 사용하여 포화상태에서 수행)	
시험결과	: 고농도 (0.1%) SDS에서 저농도 SDS보다 더 오래 머물렀음	
주요영향	: 환경 중 SWCNT의 안정성과 이동성은 저농도 계면활성제의 영향을 많이 받음	

3.2.2. 환경 매체 간 이동

관련 자료 없음

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

*Leptocheirus plumulosus*을 사용하여 ^{14}C로 표지된 SWCNT를 28일간 퇴적물 또는 식이(*Isochrysis galbana*, 조류)를 통해 지수식으로 노출시킨 결과, 사망한 개체는 없었다. 고농도 SWCNT 퇴적물을 사용한 시험에서는 체내 축적이 대조군에 비해 5배 증가하였으나, BAF[1)]는 1 이하로 생물농축성이 없는 것을 확인하였다(Park *et al.*, 2012)

1) Park et al., 2012		
시험물질	: US RTI SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Leptocheirus plumulosus*	
시험조건	: 퇴적물 또는 식이 (*Isochrysis galbana*, 조류)	
시험방법	: 지수식, 28일, ^{14}C로 표지된 SWCNT	

1) Bioaccumulation factor

시험농도 : -		
시험법 : -		
시험결과 : BAF는 1 이하로 생물농축성 없음		
주요영향 : 정화 24시간 후, 고농도 SWCNT 퇴적물(100 µg/g 퇴적물 + 대조군 조류 : 100 µg/g 퇴적물 + 100 µg/g 조류)을 사용한 시험에서는 체내 축적 유해물질이 대조군에 비해 5배 증가함, 다른 처리군(10 µg/g 퇴적물 : 10 µg/g 조류 건조중량)에서 생물농축성은 거의 관찰되지 않음, BAF는 1 이하였으며, 정화 후에 BAF는 한 자릿수로 감소함		
2) Schierz et al., 2012		
시험물질 : SWCNT (SWeNT)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Amperisca abdita*, *Americamysis bahia*		
시험조건 : 먹이 *Cyclotella sp.* 및 *Artemia salina*		
시험방법 : NIRF 분광 기법을 통해 영양단계 별로 SWCNT의 이동 관찰 ※ NIRF는 다른 물질과 구분되는 SWCNT의 직경, Chiral wrapping angle 및 excitation-emission spectrum에 기반하고 있으므로 모든 종류의 SWCNT 구분이 가능함, 이를 활용하여 퇴적물, 수계 및 조직에서 SWCNT를 추출하고 재분산함		
시험농도 : 1 µg/g		
시험법 : -		
시험결과 : 생물농축성 없음		
주요영향 : SWCNT는 저서 생물을 통해 섭취되고 정화 기간 중 빠르게 생물체 외로 배출되면서 생물농축성이 매우 낮음, 이에 소화관에서 CNT가 축적된 생물종을 포식자가 섭취했을 경우에 대한 연구 수행이 추가적으로 필요할 것으로 판단됨 ※ 일부 해양 생물종의 소화기관은 포식자들이 시험물질을 체내에서 이용할 수 있도록 만드는 SDS 등의 계면활성제 또는 아라비아 고무를 함유하고 있음		

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

관련 자료 없음

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT 2종은 모두 급성시험 결과, 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Oryzias latipes*, 96시간) > 10 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 EC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) > 10 mg/L, 조류에 대한 급성 EC_{50}(*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72시간) > 10 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

GLP 준수 및 OECD TG 203에 따라 *Oryzias latipes*를 사용하여 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWNCT의 어류 급성독성 시험을 수행한 결과, 어류에 대한 급성 LC_{50}(96시간) > 10 mg/L이었다(AIST, 2011j).

1) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Oryzias latipes*	
시험조건 : 담수, 24 ± 1 °C, pH 7.3, 경도 27 mg/L	
시험방법 : 지수식, 96시간	
시험농도 : 10 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과 : LC_{50} > 10 mg/L	
주요영향 : -	
2) AIST, 2011	
시험물질 : Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Oryzias latipes*	
시험조건 : 담수, 24 ± 1 °C, pH 7.3, 경도 27 mg/L	
시험방법 : 지수식, 96시간	
시험농도 : 10 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과 : LC_{50} > 10 mg/L	
주요영향 : -	
3) Cheng *et al.*, 2007	
시험물질 : Sigma-Aldrich SWCNT	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Zebrafish embryos	
시험조건 : 나노물질 현탁액 분산시험 수행	
시험방법 : 96시간	
시험농도 : 20, 40, 120, 240, 360 mg/L	

시험법 : OECD Test Guideline 236 (Fish Embryo Acute Toxicity Test)		
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)		
주요영향 : SEM 관찰을 통해 시험물질과 배아를 관찰한 결과, SWCNT 응집체는 마이크로 단위 크기, 배아의 융모막 기공은 이보다 작은 나노 단위 크기를 갖는 것을 확인함. 융모막이 CNT의 통과를 저해하며, 120 mg/L 이상 농도군에서 부화가 지연되는 것이 관찰되었음. 배아의 99%는 수정 75시간 후에 부화하였으며, 부화 지연은 제조공정 중 오염된 코발트와 니켈 촉매제의 영향으로 추정됨. 기존의 문헌에 따르면 부화 시간에 대한 니켈과 코발트의 NOEC은 각각 40 μg/L, 3,840 μg/L이었으며, 이에 반해 Cheng et al. (2007)에 따르면 니켈과 코발트의 NOEC은 각각 3 mg/L, 9 mg/L이었음.		
4) AIST, 2011		
시험물질 : NRC SWCNT E3 (크기 10 ~ 20 nm, 비표면적 190 m^2/g)		신뢰도 4 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Danio rerio*		
시험조건 : 해수, 28.5 °C, pH 7.2		
시험방법 : 지수식, 96시간		
시험농도 : 200 mg/L		
시험법 : 기타 (OECD Fish Embryo Toxicity Test (2006))		
시험결과 : -		
주요영향 : 시험물질 노출에 따른 시험종의 사망은 관찰되지 않음		

4.1.1.2. 물벼룩

GLP 준수 및 OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWNCT의에 대한 물벼룩류 급성독성 시험을 수행한 결과, 두 물질 모두 물벼룩에 대한 급성 EC_{50}(48시간) > 10 mg/L이었다(AIST, 2011i, 2011m).

1) AIST, 2011i		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 20 ± 1°C, pH 7.3, 16시간:8시간 (명:암)		
시험방법 : 지수식, 48시간		
시험농도 : 0.42, 0.94, 2.1, 4.5, 10 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : EC_{50} > 10 mg/L		
주요영향 : 유영저해		
2) AIST, 2011m		
시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 20 ± 1 °C, pH 7.3, 16시간:8시간 (명:암)		
시험방법 : 지수식, 48시간		

시험농도 : 0.42, 0.94, 2.1, 4.5, 10 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : EC_{50} > 10 mg/L		
주요영향 : 유영저해		
3) Zhu et al., 2009		
시험물질 : Shenzhen Nanotech Port SWCNT (직경 < 2 nm, 5 ~ 15 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가	
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 실온, 140 rpm으로 시험물질 분산 및 혼합		
시험방법 : 48시간, 시험법은 혼합물을 시험하기 위한 조건으로 일부 수정		
시험농도 : 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : -		
주요영향 : SWCNT의 설정농도가 증가함에 따라 유영저해 또는 치사와 같은 독성영향이 용량 의존적으로 증가하였으며, 많은 양의 SWCNT가 시험생물의 소화관에서 관찰됨		
4) Mwangi et al., 2012		
시험물질 : Shenzhen Nanotech Port SWCNT (직경 < 2 nm, 5 ~ 15 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가	
시험종 : 4종 물벼룩 (*H. azteca, C. dilutus, V. iris, L. variegatus*)		
시험조건 : 지수식, 65 W 조건으로 2분 간 sonication 및 stirring을 수행한 시험물질과 stirring만 수행한 시험물질로 나누어서 시험		
시험방법 : 14일		
시험농도 : 1,000 mg/L		
시험법 : 기타 (ASTM standard test protocols E1706-05 및 E729-96)		
시험결과 : -		
주요영향 : 물벼룩류의 부작용은 sonication과 stirring을 모두 수행한 시험물질이 stirring만 수행한 시험물질에 비해 높게 관찰됨		
5) ECHA, 2016		
시험물질 : SWCNT (Batch No. 73-27052015)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수	
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 20 ~ 22°C, pH 7.6 ~ 8.0		
시험방법 : 지수식, 48시간		
시험농도 : 10, 18, 32, 56, 100% (v/v)		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : EC_{50} > 100% (v/v) (약 1 mg/L 농도로 예상됨)		
주요영향 : 유영저해		

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

GLP 준수 및 OECD TG 201에 따라 담수조류종인 *Pseudokirchneriella subcapitata*를 사용하여 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWNCT의 조류 생장저해 시험을 수행한 결

과, 조류에 대한 생장저해 EC_{50}(72시간) > 10 mg/L, NOEC(72시간) = 0.32 mg/L이었다(AIST, 2011h, 2011l).

1) AIST, 2011h		
시험물질	: Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 22.2 ~ 23.2 °C, pH 7.8 ~ 8.0	
시험방법	: 지수식, 72시간	
시험농도	: 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과	: EC_{50} > 10 mg/L, NOEC = 0.32 mg/L	
주요영향	: 생장률	
2) AIST, 2011l		
시험물질	: Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 22.2 ~ 23.2 °C, pH 7.8 ~ 8.0	
시험방법	: 지수식, 72시간	
시험농도	: 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과	: EC_{50} > 10 mg/L, NOEC = 0.32 mg/L	
주요영향	: 생장률	
3) Toun et el., 2011		
시험물질	: Rice HPR 145.1 SWCNT (길이 300 ~ 1,200 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 1.5시간 동안 고속교반기와 10분 동안 ultra-sonication을 사용하여 균질화한 후, 20,000 rpm으로 2.5시간 동안 원심분리하여 튜브 바닥에 가라앉은 SWCNT와 상등액을 분리	
시험방법	: 지수식, 96시간	
시험농도	: 아라비아 고무 1% (최종 농도 0.023% v/v)	
시험법	: US EPA test method - P. subcapitata 96-h growth inhibition method 1003.0 (2002)	
시험결과	: NOEC > 0.5 mg/L	
주요영향	: 생장률	
4) ECHA, 2016		
시험물질	: SWCNT (Batch No. 73-27052015)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 24 ± 1°C, pH 8.1 ~ 8.9	
시험방법	: 반지수식, 72시간	

시험농도 : 100% (v/v)		
시험법 : OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)		
시험결과 : EC_{50} > 100% (v/v) (약 1 mg/L 농도로 예상됨)		
주요영향 : 생장률		

4.1.2. 만성독성시험

다음의 시험자료에 따라 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT 2종은 모두 만성시험 결과, 어류에 대한 만성 NOEC(*Oryzias latipes*, 14일) = 10 mg/L, 물벼룩에 대한 만성 NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 0.3 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단 SWCNT는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

4.1.2.1. 어류

GLP 준수 및 OECD TG 204에 따라 *Oryzias latipes*를 사용하여 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT의 어류 만성독성 시험을 수행한 결과, EC_{50}(14일) > 10 mg/L, NOEC(14일) = 10 mg/L이었다(AIST, 2011o, 2011p).

1) AIST, 2011o		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Oryzias latipes*		
시험조건 : 담수, 24 ± 1 °C, pH 7.5, 용존산소 5.5 ~ 8.4 mg/L		
시험방법 : 반지수식, 14일		
시험농도 : 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 204 (Fish, Prolonged Toxicity Test : 14-day Study)		
시험결과 : NOEC = 10 mg/L, LOEC > 10 mg/L, EC_{50} > 10 mg/L		
주요영향 : -		
2) AIST, 2011p		
시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Oryzias latipes*		
시험조건 : 담수, 24 ± 2 °C, pH 7.8, 용존산소 > 60%		
시험방법 : 반지수식, 14일		
시험농도 : 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 204 (Fish, Prolonged Toxicity Test : 14-day Study)		
시험결과 : NOEC = 10 mg/L, LOEC > 10 mg/L, EC_{50} > 10 mg/L		
주요영향 : -		
3) Smith et al., 2007		
시험물질 : Cheap Tubes SWCNT (직경 1.1 nm, 5 ~ 30 nm)		신뢰도 1 실험결과
시험종 : *Rainbow trout (juvenile)*		

시험조건 : 담수, 15 ± 0.3 °C, pH 6.72 ± 0.02, 용존산소 89.9 ± 0.37%		GLP 준수
시험방법 : 반지수식, 6주		
시험농도 : 0, 0.1, 0.25, 0.5 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)		
주요영향 : 임상 증상, 임상 화학, 혈액분석 및 조직학적 분석 등 다양한 지표를 관찰한 결과, SWCNT의 아가미 축적은 산소 흡수를 방해하여 뇌 및 아가미에 영향을 미칠 것으로 예상됨, SDS 또한 SWCNT 및 어류 조직과 상호작용하여 건강 유해를 유발할 것으로 추정됨, 환기율은 대조군 SDS에 비해 SWCNT 농도가 증가함에 따라 용량 의존적 반응이 확인되었으나, 아가미 기형은 용량 의존적 반응이 확인되지 않음, 호흡기 독성에 시험에서는 SWCNT-SDS 노출군에서 아가미 자극성 및 점액 분비가 관찰되었고, 4일 째에는 벗겨진 점액 섬유와 점액 양이 상당히 증가된 것이 관찰됨, 하지만 SWCNT와 SDS의 혼합 작용을 배제할 수 없기 때문에 SWCNT가 상기 결과에 대한 주원인이라고는 단정할 수 없음		

4.1.2.2. 물벼룩

GLP 준수 및 OECD TG 211에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT의 물벼룩류 만성독성 시험을 수행한 결과, Nikkiso SWCNT의 EC_{50}(21일) = 0.3 mg/L 및 NOEC(21일) = 0.3 mg/L, Super Growth SWCNT의 EC_{50}(21일) = 0.32 mg/L 및 NOEC = 0.32 mg/L이었다(TASC, 2011b, 2011a).

1) TASC, 2011b		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 수행
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 20 ± 1 °C, pH 6.0 ~ 9.0, 용존산소 > 3 mg/L		
시험방법 : 반지수식, 21일		
시험농도 : 0.0030, 0.0095, 0.030, 0.095, 0.30 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : NOEC = 0.3 mg/L, EC_{50} = 0.3 mg/L, LOEC = 0.3 mg/L		
주요영향 : 생장률		
2) TASC, 2011a		
시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 수행
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 20 ± 1 °C, pH 6.0 ~ 9.0, 용존산소 > 3 mg/L		
시험방법 : 반지수식, 21일		
시험농도 : 0.01, 0.032, 0.10, 0.32, 1.0 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : NOEC = 0.32 mg/L, EC_{50} = 0.32 mg/L, LOEC = 0.32 mg/L		
주요영향 : 생장률		

4.2. 육상생물 영향

GLP 준수 및 OECD TG 216에 따라 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWNCT의 미생물 독성시험을 수행한 결과, 2종 모두 미생물 독성 EC_{50}(인공토양, 28일) > 1,000 mg/L이었다 (AIST, 2011r, 2011q).

1) AIST, 2011r		
시험물질	: Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 수행
시험종	: 인공 토양	
시험조건	: 토양 수분 50 ± 5%, 20 ± 2 °C, 유기탄소 0.9%, 질소 0.122%	
시험방법	: 28일	
시험농도	: 0.1, 0.32, 1, 3.2, 10 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 216 (Soil Micro-Organisms, Nitrogen Transformation Test)	
시험결과	: EC_{50} > 1000 mg/kg	
주요영향	: -	
2) AIST, 2011q		
시험물질	: Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 수행
시험종	: 인공 토양	
시험조건	: 토양 수분 50 ± 5%, 20 ± 2 °C, 유기탄소 0.9%, 질소 0.122%	
시험방법	: 28일	
시험농도	: 0.1, 0.32, 1, 3.2, 10 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 216 (Soil Micro-Organisms, Nitrogen Transformation Test)	
시험결과	: EC_{50} > 1000 mg/kg	
주요영향	: -	
3) Canas et al., 2008		
시험물질	: P3-SWCNT (Carbon Solutions)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 농작물 3종 (Tomato, Onion, Cucumber)	
시험조건	: 100 mg CNT를 4 mL 물에 혼합시키고 30분 동안 sonication한 후, 16 mL의 물을 첨가하여 90분 동안 추가 sonication 수행	
시험방법	: 24, 48시간	
시험농도	: 56, 315, 1,750 mg/L	
시험법	: Recommended by the US EPA for phytotoxicity studies	
시험결과	: 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	: 뿌리생장 관찰, Tomato와 Onion의 뿌리신장은 각각 감소 및 증가 경향을 보였고, 24시간이 경과한 시점에는 Cucumber의 뿌리신장이 증가함, 전자현미경을 통해 뿌리 표면에 많은 양의 CNT가 덮여 있는 것을 확인하였으며, 이는 뿌리 및 식물 기능에 영향이 있을 것으로 예상되지만, 관련 증상을 확인할 수 없었음	
4) Liu et al., 2009		

시험물질 : Hipco SWCNT (Caron Nanotechnologies) (길이 < 500 nm)		신뢰도 4 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Nicotinana tabacum L.cv. bright Yellow (BY-2)		
시험조건 : SWCNT를 산화시킨 후, 원심분리와 sonication 수행을 통해 비공유 결합을 형성하는 fluorescein isothiocyanate로 표지		
시험방법 : 2시간		
시험농도 : 2, 10, 20, 40, 80 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)		
주요영향 : 미량의 SWCNT는 침투를 통한 세포 흡수와 관련되어 있음		

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

관련 자료 없음

4.3.2. 저서생물 만성독성

관련 자료 없음

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

수산화 SWCNT의 분포는 방사성 동위원소 ^{125}I(^{125}I-SWNTol)를 KM-마우스 수컷에 투여하여 관찰하였다. ^{125}I-SWNTol는 복강 내 투여, 피하 투여, 경구 투여 및 정맥 주사 등 4가지 방법으로 마우스에 투여하였다. 복강 내 투여한 결과, ^{125}I-SWNTol는 체내에서 뇌를 제외한 조직간 이동이 관찰되었으며, 뼈에 축적되는 것을 확인하였다. 약 80% 의 ^{125}I-SWNTol는 11일 동안 소변에서 94%, 대변에서 6% 배출되었다. 투여 방법에 따른 체내 분포 차이점은 없는 것으로 확인되었다(Wang *et al.*, 2004).

SWCNT를 New Zealand White 토끼에 75 μg(ca. 20 μg/kg)으로 정맥 주사하였다. SWCNT의 반감기는 1.0 ± 0.1시간이었으며, 혈액 내 SWCNT 농도는 기하급수적으로 감소하였다. 저용량 투여군에서는 행동학 및 병리학적 영향은 관찰되지 않았으나, 정맥 투여 후 24시간 시점에 간에서 유의한 농도의 SWCNT가 관찰되었다(Cherukuri *et al.*, 2006).

1) Wang et al., 2004			
시험물질	:	SWCNT	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	Mouse (KM), 수컷	
시험방법	:	방사성 동위원소 125I (125I-SWNTol) 표지 및 관찰, 복강, 피하, 경구, 정맥 투여	
시험농도	:	용량 100 uL, 농도 15 ug/mL	
시험법	:	-	
시험결과	:	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	:	복강 투여 결과, 방사성 표지 물질은 체내에서 뇌를 제외한 조직간 이동하는 것이 관찰되었으며, 뼈에 축적됨, 약 80%의 방사성 표지 물질이 11일 동안 소변에서 94%, 대변에서 6% 배설되었으며, 투여 방법에 따른 체내 분포에 대한 유의한 차이점은 없음	
2) Cherukuri et al., 2016			
시험물질	:	SWCNT	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	:	정맥 주사	
시험농도	:	용량 75 ug, 농도 20 ug/kg	
시험법	:	-	
시험결과	:	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	:	체내 반감기는 1.0 ± 0.1시간이었으며, 혈액 내 SWCNT 농도는 기하급수적으로 감소함, 저용량 시험군에서는 행동학 및 병리학적 영향이 관찰되지 않았으나, 투여 후 24시간 시점에 간에서 유의한 농도의 SWCNT가 관찰됨 ※ 근적외선 형광 스펙트럼(near-infrared fluorescence spectra)으로 관찰한 결과, 혈액 내 단백질이 나노튜브 표면을 코팅	

5.2. 급성독성

아래의 시험자료에 따라 Nikkiso SWCNT는 Rat를 사용한 급성경구독성 LD_{50} > 50 mg/kg, Super Growth SWCNT는 Mouse를 사용한 급성경구독성 LD_{50} > 50 mg/kg으로 물질 모두 인체 급성경구독성 구분3(50 ~ 300 mg/kg)으로 분류될 수 있으나, 시험 수행 농도가 단일 농도이므로 급성경구독성 물질 분류의 근거 자료로 활용할 수 없다. 급성경피 및 급성흡입에 대한 SWCNT 시험 결과는 확인되지 않았다.

5.2.1. 급성경구독성

GLP 준수 및 OECD TG 423에 따라 Nikkiso SWCNT의 급성경구독성 영향을 확인하기 위해 Sprague-Dawley 랫드에 SWCNT 현탁액을 1시간 간격으로 4회 경구 투여한 결과, 경구 투여에 대한 급성 LD_{50} > 50 mg/kg이었으며, 투여 및 관찰기간 동안의 사망은 관찰되지 않았다(Matsumoto *et al.*, 2012).

GLP 준수 및 OECD TG 474에 따라 Super Growth SWCNT의 유전독성 시험 결과를 바탕으로 급성경구독성 영향을 확인한 결과, ICP 마우스의 경구 투여에 대한 LD_{50} > 50 mg/kg이었으며, 투여 및 관찰기간 동안의 사망은 관찰되지 않았다(AIST, 2011).

1) Matsumoto et al., 2012		
시험물질	: Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Crl:CD(SD))	
시험방법	: 경구 (위장관), 4회 (1시간 간격으로)	
시험농도	: 농도 0.625 mg/mL, 용량 50 mg/kg bw (4회로 나누어 투여)	
시험법	: OECD Test Guideline 423 (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method)	
시험결과	: LD_{50} > 50 mg/kg bw	
주요영향	: 사망, 체중과 관련한 영향은 관찰되지 않았으며, 병리학적 관찰에 따른 외형적, 두개골, 흉부, 복부 등의 조직에서 이상 영향은 없음 ※ SWCNT는 입자의 응집으로 인해 OECD TG 423에 따라 최대 용량을 2,000 mg/kg으로 설정하여 시험을 수행하는 것이 불가능함	
2) AIST, 2011		
시험물질	: Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Mouse (Crlj:CDI(ICR)), 수컷	
시험방법	: 경구 (위장관), 2회 (24시간 간격으로)	
시험농도	: 5, 10, 20 mg/kg/day	
시험법	: OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) 유사 시험	
시험결과	: LD_{50} > 50 mg/kg bw	
주요영향	: 사망, 체중, 임상 증상, 병리학과 관련한 영향은 관찰되지 않음	
3) Naya et al., 2011		

시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Mouse (Crlj:CDI(ICR)), 수컷		
시험방법 : 경구 (위장관), 2회 (24시간 간격으로)		
시험농도 : 60, 200 mg/kg		
시험법 : OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) 유사 시험		
시험결과 : LD_{50} > 50 mg/kg		
주요영향 : 사망 또는 이상 증상은 관찰되지 않음		

5.2.2. 급성경피독성

관련 자료 없음

5.2.3. 급성흡입독성

관련 자료 없음

5.3. 자극성 및 부식성

아래의 시험자료에 따라 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT는 Rabbit을 사용한 피부 및 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

5.3.1. 피부

GLP 준수 및 OECD TG 404에 따라 New Zealand White 토끼 피부에 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT를 4시간 동안 폐쇄 첩포하여 피부자극성 시험을 수행한 결과, PDII = 0으로 피부에 자극성이 없음을 확인하였다(Ema *et al.*, 2011).

1) Ema et al., 2011		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피 (폐쇄 첩포), 4시간		
시험농도 : 올리브오일 0.1 wt%에 시험물질 0.5 g		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : PDII = 0, 시험에 따른 이상 증상은 관찰되지 않았으며, 모든 관찰 기간 및 용량에서 자극성과 관련된 결과는 없었음		
2) Ema et al., 2011		

시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피 (폐쇄 첩포), 4시간		
시험농도 : 올리브오일 0.1 wt%에 시험물질 0.5 g		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : PDII = 0, 시험에 따른 이상 증상은 관찰되지 않았으며, 모든 관찰 기간 및 용량에서 자극성과 관련된 결과는 없었음		
3) AIST, 2011		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피 (폐쇄 첩포), 4시간		
시험농도 : 실리콘오일 0.5 mL에 시험물질 0.02 g 혼합하여 사용 또는 0.3 wt% SWCNT 0.5 mL		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : 자극 스코어(부종 및 홍반) = 0		

5.3.2. 눈

GLP 준수 및 OECD TG 405에 따라 Nikkiso 및 Super Growth SWCNT를 New Zealand White 토끼 결막낭에 점적하고 72시간 동안 관찰한 결과, 체중 변화 및 임상 증상과 각막 혼탁, 결막 충혈, 홍채 이상 및 결막부종 등은 관찰되지 않았다(Ema *et al.*, 2011). 시험물질은 눈 자극성이 없음을 확인하였다.

1) Ema et al., 2011		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 점적 (결막낭), 1시간 노출, 72시간 관찰		
시험농도 : 올리브오일 0.1 wt%에 시험물질 혼합하여 0.1 mL로 제조		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)		
시험결과 : 눈 자극성 없음		
주요영향 : 관찰기간 동안 시험군에서 체중 변화 및 임상 증상과 각막 혼착, 결막 충혈, 홍채 이상 및 결막 부종 등은 관찰되지 않음		
2) Ema et al., 2011		
시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 점적 (결막낭), 1시간 노출, 72시간 관찰		

시험농도 : 올리브오일 0.1 wt%에 시험물질 혼합하여 0.1 mL로 제조		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)		
시험결과 : 눈 자극성 없음		
주요영향 : 관찰기간 동안 시험군에서 체중 변화 및 임상 증상과 각막 혼착, 결막 충혈, 홍채 이상 및 결막 부종 등은 관찰되지 않음		

5.4. 과민성

아래의 시험자료에 따라 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT는 Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

5.4.1. 피부

GLP 준수 및 OECD TG 406에 따라 Dunkin Hartley 기니피그 수컷에 Nikkiso 및 Super Growth SWCNT를 노출한 후, 유도(상피, 폐쇄 첩포) 및 유발(상피, 폐쇄 첩포)하여 영향을 관찰한 결과, 모든 시험군에서 임상 증상, 체중 변화, 홍반 및 부종 등은 관찰되지 않았다(Ema *et al.*, 2011). 시험물질은 피부 과민성이 없는 것을 확인하였다.

1) Ema et al., 2011		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Guinea pig (Hartley), 수컷		
시험방법 : 상피 폐쇄 첩포 (유도 및 유발시험), 6시간 패치 노출 후, 1회/주, 3회 (유도시험), 유도시험 종료 2주 후 (28일) 6시간 패치 노출 (유발시험)		
시험농도 : 1% SWCNT		
시험법 : OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)		
시험결과 : 피부 과민성 없음		
주요영향 : 관찰기간 동안 시험군에서 임상 증상, 체중 변화, 홍반 및 부종 등은 관찰되지 않음		
2) Ema et al., 2011		
시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Guinea pig (Hartley), 수컷		
시험방법 : 상피 폐쇄 첩포 (유도 및 유발시험), 6시간 패치 노출 후, 1회/주, 3회 (유도시험), 유도시험 종료 2주 후 (28일) 6시간 패치 노출 (유발시험)		
시험농도 : 1% SWCNT		
시험법 : OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)		
시험결과 : 피부 과민성 없음		
주요영향 : 관찰기간 동안 시험군에서 임상 증상, 체중 변화, 홍반 및 부종 등은 관찰되지 않음		

3) ECHA, 2016		
시험물질	: SWCNT (Batch No. 73-27052015)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Guinea pig (Hartley), 수컷	
시험방법	: 상피 폐쇄 첩포 (유도 및 유발시험), 6시간 (유도 및 유발시험)	
시험농도	: 바셀린에 20% 농도로 SWCNT 제조	
시험법	: OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)	
시험결과	: 종말점 확인할 수 없음	
주요영향	: -	

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 Super Growth SWCNT는 Rat를 사용한 28일 반복투여 흡입독성 시험 결과, NOAEC = 0.13 mg/m^{3}이며, 수치 결과와 임상증상(SWCNT가 침착된 폐포 대식세포가 관찰)을 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 2(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류될 수 있으나, 특정 표적장기 독성(반복 노출) 항목 특성 상 수치 결과만으로 분류할 수 없고 혈액학적 점사에서 유의미한 결과를 확인할 수 없는 등 분류에 활용 가능한 근거가 명확하지 않으므로 이를 고려하여 특정표적장기 독성(반복 노출)으로 분류하지 않는다.

5.5.1. 반복투여-28일

GLP 준수 및 OECD TG 412에 따라 Wistar 랫드에 대한 Super Growth SWCNT의 반복투여 흡입독성을 수행한 결과, 저용량 시험군 및 고용량 시험군에서 염증 세포 침윤, 폐 습윤 중량 증가 및 HO-1 유전자 발현 증가 등은 관찰되지 않았으나, 병리학적으로 폐포 대식세포에서의 SWCNT의 침윤이 관찰되었다. 랫드에서 SWCNT의 반복투여 흡입독성 NOAEC = 0.13 mg/m^{3}이었다(Morimoto *et al.*, 2011).

1) Morimoto et al., 2011		
시험물질	: Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	: 흡입 (에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 4주 (28일)	
시험농도	: 0.08 ± 0.014, 0.40 ± 0.11, 1.0 ± 0.4 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 412 (Repeated Dose Inhalation Toxicity: 28/14-Day)	

시험결과 : NOAEC = 0.13 mg/m^3		
주요영향 : 총세포수 및 호중구 수에서 투여 농도에 따른 유의한 증가는 관찰되지 않았으며, ALP의 유의한 방출은 관찰되지 않음. 폐에서의 CINC 농도 관찰에서는 노출 농도에 따른 CINC 농도와 폐 및 BALF에서 HO-1의 유의한 증가는 관찰되지 않음. 병리학적 관찰에서 호중구 침윤, 육아종성 병변, 콜라겐 침착, 폐기종 변성은 없었으며, SWCNT가 침착된 폐포 대식세포가 관찰		
2) Morimoto et al., 2012		
시험물질 : Nikkiso SWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague Dawely)		
시험방법 : 경구 (위장관), 1회/일, 28일		
시험농도 : 0, 0.125, 1.25, 12.5 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity in Rodents)		
시험결과 : NOEC > 12.5 mg/kg bw/day		
주요영향 : 백혈구 조성, 장기 무게, 소변 배출량 등에서 변화가 관찰되었으나, 관련된 병리학적 변화는 관찰되지 않음		
3) Morimoto et al., 2012		
시험물질 : SWCNT (CNI, HiPco)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Mouse (ApoE-/-)		
시험방법 : 인후부 내 흡인, 1회/주, 8주 간 격주		
시험농도 : 20 ug/mouse		
시험법 : -		
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)		
주요영향 : 시험동물의 지질대사 지표는 변화하지 않았으나, 동맥경화 유발 식이를 섭취한 시험동물에서는 플라크 발생이 가속화되는 것을 확인하였으며, 대동맥에서 플라크 영역은 en face 방법을 통해 측정됨, 어깨 쪽 동맥 조직을 통해 플라크 영역을 확인하였으며, 그 영역이 유의하게 증가하는 것을 확인		

5.5.2. 반복투여-90일

GLP 준수하여 Sprague Dawely 랫드 수컷에 대한 Super Growth SWCNT 0, 0.04 및 0.2 mg/kg 용량으로 5회 기도 내 점적한 결과, 시험군에서 백혈구 세포, 호산구, 단백질, LDH, IL-1β 등의 증가와 폐 중량의 증가, 대식세포 응집이 관찰되었다(Kobayashi, 2011)

1) Kobayashi et al., 20111		
시험물질 : Super Growth SWCNT		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague Dawely), 수컷		
시험방법 : 기도 내 점적, 1% Tween 80을 첨가한 PBS에 분산		
시험농도 : 0, 0.04, 0.2 mg/kg 용량으로 5회		
시험법 : -		

시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 : 체중 변화, 식이 섭취 등에는 영향이 없었으며, 최대 13주까지 관찰한 결과, 백혈구, 호산구, 단백질, LDH 등이 시험군에서 증가하는 것을 관찰, 시험군의 폐 중량 증가와 대식세포 응집이 관찰됨	

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

SWCNT에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험을 수행한 결과, Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT는 모두 음성 결과로 확인되었으며, 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다(Naya *et al.*, 2011).

5.6.1.1. 복귀돌연변이

OECD Guideline 471에 따라 *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 *E. coli* WP2*uvr*A 5종류 균주에서 Nikkiso SWCNT의 복귀돌연변이 시험을 수행하였다. SWCNT를 0.391 ~ 100 ㎍/plate 농도로 노출한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모든 농도 및 균주에서 돌연변이의 발현 및 발현 빈도 증가는 관찰되지 않았다(AIST, 2011).

1) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, *E. coli* WP2 uvrA	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간	
시험농도 : 0.391 ~ 100 ㎍/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : -	
2) Naya et al., 2011	
시험물질 : Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, *E. coli* WP2 uvrA	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간	
시험농도 : 12.5, 25, 50, 100, 500 ㎍/plate	
시험법 : 기타 (Ames test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : -	
3) ECHA, 2016	
시험물질 : SWCNT (Batch No. 73-27052015)	신뢰도 1 실험결과
시험종 : *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, *E. coli* WP2 uvrA	

시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간	GLP 준수
시험농도 : 1.5, 5, 15, 50, 150, 500, 1,500, 5,000 µg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : -	

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

GLP 준수 및 OECD TG 473에 따라 *Chinese Hamster CHL/IU* 세포에 대한 Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT의 염색체이상 시험을 수행한 결과, 구조적 염색체 이상 및 수적 염색체 이상 세포 발현 빈도는 5% 미만이었으며, 양성대조군은 염색체 이상을 유발하였다(Naya *et al.*, 2011).

1) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Chinese hamster CHL/IU	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 0.3% CMC-Na 용액에 분산	
시험농도 : 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : 구조적 염색체 이상 및 수적 염색체 이상 세포 발현 빈도는 5% 미만이었음	
2) Naya et al., 2011	
시험물질 : Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Chinese hamster CHL/IU	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 0.1% CMC-Na 용액에 분산	
시험농도 : 390, 500, 1,000 µg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : 구조적 염색체 이상 및 수적 염색체 이상 세포 발현 빈도는 5% 미만이었음	
3) Kisin et al., 2007	
시험물질 : SWCNT (CNI, HiPco)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster lung fibroblasts (V79)	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 24시간	
시험농도 : 0, 12, 24, 48, 96 µg/m^3	
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : 염색체 파괴 및 유사분열 방추체 손상 징후는 관찰되지 않음	

5.6.2. *in vivo* 시험

SWCNT에 대한 *in vivo* 유전독성을 확인하기 위해 소핵시험 및 DNA 손상/복귀 시험을 수행한 결과, Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT는 음성인 것을 확인하였다(Naya *et al.*, 2011).

1) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Mouse (ICR)	
시험방법 : 0.3% CMC-Na 용액에 분산	
시험농도 : 5, 10, 20 mg/kg/day	
시험법 : OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : 이상 증상 및 소핵형성은 관찰되지 않음	
2) Naya *et al.*, 2011	
시험물질 : Super Growth SWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Mouse (ICR)	
시험방법 : 1% Tween 80 PBS 용액에 분산	
시험농도 : 60, 200 mg/kg/day	
시험법 : OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : 이상 증상 및 소핵 형성은 관찰되지 않음	
3) Jacobsen *et al.*, 2009	
시험물질 : SWCNT (Elicarb, Tomas Swan)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (ApoE-/-)	
시험방법 : 점적	
시험농도 : 54 μg/mouse	
시험법 : 기타 (Comet assay)	
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 : 폐 세포에서 Il-6, Mip-2 및 Mcp-1 mRNA가 유의하게 증가함	
4) Ehvedova *et al.*, 2008	
시험물질 : SWCNT (CNI, HiPco)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (C57BL/6)	
시험방법 : 인후부 내 흡인	
시험농도 : 0 ~ 20 μg/mouse	
시험법 : 기타	
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 : 폐에서 K-ras 돌연변이 유전자 발현 관찰	
4) Li *et al.*, 2007	

시험물질 : SWCNT (CNI, HiPco) 시험종 : Mouse (C57BL/6) 시험방법 : 인후부 내 흡인 시험농도 : 10, 40 μg/mouse 시험법 : 기타 시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인) 주요영향 : 대동맥에서 mtDNA 손상 관찰	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가

5.7. 발암성

관련 자료 없음

5.8. 생식독성

5.8.1. 최기형성

관련 자료 없음

5.8.2. 2세대 생식독성

관련 자료 없음

5.9. 기타 독성 정보

1) Radomski et al., 2005	
시험물질 : SWCNT (SES Research) 시험종 : Rat (WK) 경동맥 및 인체 혈소판 시험방법 : 혈소판 응집 및 생체 내 혈전증 확인 시험농도 : - 시험법 : - 시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인) 주요영향 : 혈소판 응집 및 생체 내 혈전증 유도 기작 확인	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
2) Raja et al., 2016	
시험물질 : SWCNT (CNI, HiPco) 시험종 : Rat aortic smooth muscle cells (SMC, 대동맥 평활근 세포) 시험방법 : - 시험농도 : - 시험법 : -	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가

시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)		
주요영향 : 대동맥 평활근의 성장 변화 기작 확인		
3) Shvedova et al., 2008		
시험물질 : SWCNT (CNI, HiPco)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가	
시험종 : Mouse (C57BL/6)		
시험방법 : 흡입, 5시간/일, 4일		
시험농도 : 5.52 ± 1.37 mg/m^3		
시험법 : -		
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)		
주요영향 : 0 ~ 20 μg/mouse로 인후부 내 흡인시킨 결과와 유사한 폐 이상이 관찰되었으며, K-ras 유전자 돌연변이를 비롯하여 폐 염증 반응, 산화 스트레스, 콜라겐 침적, 섬유증 등이 흡인 노출보다 더 유의하게 관찰됨		
4) AIST, 2011		
시험물질 : Nikkiso SWCNT	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가	
시험종 : Rat (Wistar), 수컷		
시험방법 : 기도 내 점적		
시험농도 : 0.2, 0.4 mg/rat (0.67, 1.33 mg/kg)		
시험법 : -		
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)		
주요영향 : 모든 시험동물에서 염증 세포 침윤과 HO-1 유전자 발현 증가가 관찰되었으며, 고용량군에서 염증 세포 침윤이 관찰기간 6개월 간 지속됨		

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT 2종은 모두 급성시험 결과, 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Oryzias latipes,* 96시간) > 10 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 EC_{50}(*Daphnia magna,* 48시간) > 10 mg/L, 조류에 대한 급성 EC_{50}(*Pseudokirchneriella subcapitata,* 72시간) > 10 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

만성 수생환경유해성

Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT 2종은 모두 만성시험 결과, 어류에 대한 만성 NOEC(*Oryzias latipes,* 14일) > 10 mg/L, 물벼룩에 대한 만성 NOEC(*Daphnia magna,* 6주) > 10 mg/L, 조류(*Pseudokirchneriella subcapitata,* 72시간)에 대한 NOEC = 0.32 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단 SWCNT는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

오존층유해성

분류에 활용 가능 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

Nikkiso SWCNT는 급성독성 시험 결과, LD_{50}(Rat, 경구, 4회/4시간) > 50 mg/kg, Super Growth SWCNT는 급성독성 시험 결과, LD_{50}(Mouse, 경구) > 50 mg/kg으로 물질 모두 수치 결과를 바탕으로 인체 급성경구독성 구분3(50 ~ 300 mg/kg)으로 분류되지만, 시험 자료의 용량 설정 문제로 분류 결과를 활용할 수 없다.

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT 2종은 모두 피부 자극성/부식성 시험(Rabbit, 폐쇄 첩포, 4시간) 결과, PDII = 0으로 피부 자극성이 관찰되지 않았으므로 피부 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다. 또한, 눈 자극성/부식성 시험(Rabbit, 결막낭 점적,

단회) 결과, 눈 자극성이 관찰되지 않았으므로 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

호흡기 또는 피부 과민성

Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT 2종은 모두 피부 과민성 시험(Guinea pig, 상피 유도/상피 유발) 결과, 피부 과민성이 관찰되지 않았으므로 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

Super Growth SWCNT는 반복투여 시험 결과, NOAEC(Rat, 흡입, 28일)이 0.13 mg/m^3으로 수치 결과 및 임상증상을 바탕으로 특정표적장기독성(반복, 흡입) 구분2(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 ~ 0.2 mg/L/6시간/일)로 분류될 수 있으나, 특정표적장기독성(반복) 항목 특성상 수치 결과만으로 유해성 분류를 수행할 수 없고 제시된 임상증상의 근거가 명확하지 않으므로 특정표적장기 독성(반복 노출)으로 분류하지 않는다. 향후 주요 영향 등을 고려한 추가적인 확인이 필요하다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

Nikkiso SWCNT 및 Super Growth SWCNT 2종은 모두 *in vitro* 및 *in vivo* 유전독성 시험 결과, 음성이었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

생식독성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

흡인 유해성 물질

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

참고문헌

AIST, 2011a. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Maonometric respirometry test of Nikkiso SWCNT. CERI 15606.

AIST, 2011b. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Maonometric respirometry test of Nikkiso SWCNT. CERI 15607.

AIST, 2011c. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Biogradation test of Nikkiso SWCNT. CERI 15618.

AIST, 2011d. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Biogradation test of Nikkiso SWCNT. CERI 15619.

AIST, 2011e. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Biogradation test of Super Growth SWCNT. CERI 15652.

AIST, 2011f. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Biogradation test of Super Growth SWCNT. CERI 15653.

AIST, 2011g. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Respiration Inhibition test of Nikkiso SWCNT using activated sludge. CERI 95400.

AIST, 2011h. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Algae Growth Inhibition Test of Nikkiso SWCNT using *Pseudokirchneriella subcapitata*. CERI 95401.

AIST, 2011i. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. 48 hr Acute Immobilisation test of Nikkiso SWCNT using *Daphnis magna*. CERI 95402.

AIST, 2011j. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. 96 hr Acute Toxicity test of Nikkiso SWCNT using Rice fish. CERI 95403.

AIST, 2011k. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Respiration Inhibition test of Super Growth SWCNT using activated sludge. CERI 95404.

AIST, 2011l. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Algae Growth Inhibition Test of Super Growth SWCNT using *Pseudokirchneriella subcapitata*. CERI 95405.

AIST, 2011m. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. 48 hr Acute Immobilisation test of Super Growth SWCNT using *Daphnis magna*. CERI 95406.

AIST, 2011n. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. 96 hr Acute Toxicity test of Super Growth SWCNT using Rice fish. CERI 95407.

AIST, 2011o. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Prolonged

Toxicity test of Nikkiso SWCNT using *Oryzias latipes*. Mitsubishi Chemical Medience.Corp. A100698.

AIST, 2011p. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Prolonged Toxicity test of Super GRowth SWCNT using *Oryzias latipes*. Mitsubishi Chemical Medience Corp. A110430.

AIST, 2011q. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Nitrogen Transformation test for Soil Microorganisms of Super Growth SWCNT Mitsubishi Chemical Medience Corp. A100432.

AIST, 2011r. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Nitrogen Transformation test for Soil Microorganisms of Nikkiso SWCNT Mitsubishi Chemical Medience Corp. A100700.

Alloy M and Roberts A, 2011. Effects of suspended multi-walled carbon nanotubes on daphnid growth and reproduction. *Ecotox. & Env. Safety*, 74:1839-1843.

Blaise C, Gagne F, Ferard F and Eullaffroy P, 2008. Ecotoxicity of selected Nano-Materials to Aquatic Organisms. *Env. Toxicol.,* 23: 591-598.

Bouchard et al., 2012. Aggregation Kinetics and Transport of Single-Walled Carbon Nanotubes at Low Surfactant Concentrations. *Environ. Sci. and Technol.* 46 (8).

Caňas JE, Long M, Nations S, Vadan R, Dai L, Luo M, Ambikapathi R, Lee EH and Olszyk D, 2008. Effects of functionalized and nonfunctionalized single-walled carbon nanotubes on root elongation of select crop species. *Environ Toxicol Chem.,* 27(9):1922-31.

Cheng J, FlaHaut E and Cheng S, 2007. Effect of carbon nanotubes on developing zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Env. Tox & Chem.*, 26: 708-716.

Cherukuri *et al.*, 2006. Mammalian pharmacokinetics of carbon nanotubes using intrinsic near-infrared fluorescence. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 103(50):18882-18886.

Chou *et al.*, 2008. Single-walled carbon nanotubes can induce pulmonary injury in mouse model. *Nono let* 8: 437-445.

Cveticanin *et al.*, 2010. Using carbon nanotubes to induce micronuclei and double strand breaks of the DNA in human cells. *Nanotechnology.* 21-1.

ECHA, ECHA Registered data (SWCNT), 2016

Edgington A, Roberts A, Taylor L, Alloy M, Reppert J, Rao A, Mao J and Klaine S, 2010. The influence of natural organic matter on the toxicity of multiwalled carbon nanotubes. vol 29, *Env. Tox & Chem,* 29:2511-2518.

Ema *et al.*, 2011. Evaluation of dermal and eye irritation and skin sensitization due to carbon

nanotubes. *Reg Toxicol pharmacol* 61: 276-281.

Folkmann *et al.*, 2009. Oxidatively Damaged DNA in Rats Exposed by Oral Gavage to C60 Fullerenes and Single-Walled Carbon Nanotubes. *Environ Health Perspect.* 117(5): 703-708.

Fraser K, Reinardy H, Shaw B, Henry T and Handy R, 2011. Dietary toxicity of single-walled carbon nanotubes and fullerenes (C60) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Nanotoxicol.*, 5: 98-108.

Jacobsen *et al.*, 2008. Genotoxicity, cytotoxicity, and reactive oxygen species induced by single-walled carbon nanotubes and C(60) fullerenes in the FE1-Mutatrade markMouse lung epithelial cells. *Environ Mol Mutagen* 49(6):476-87.

Jacobsen *et al.*, 2009. Lung inflammation and genotoxicity following pulmonary exposure to nanoparticles in ApoE-/- mice. *Part Fibre Toxicol.* 6:2.

Kisin *et al.*, 2007. Single walled carbon nanotubes: Geno- and cytotoxic effects in lung figroblast V79 cells. *J Toxicol Environ Health Part A* 70:2071-2079.

Kobayashi *et al.*, 2011. Pulmonary and systemic responses of highly pure and well-dispersed single-wall carbon nanotubes after intratracheal instillation in rats. *Inhalation toxicology* 23, 13:814-828.

Lam *et al.*, 2004. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci.* 77(1):126-134.

Li *et al.*, 2007. Cardiovascular Effects of Pulmonary Exposure to Single-Wall Carbon Nanotubes. Environm. *Health Perspec.* 115(3): 377-382.

Lindberg *et a*l., 2009. Genotoxicity of nanomaterials: DNA damage and micronuclei induced by carbon nanotubes and graphite nanofibres in human bronchial epithelial cells *in vitro*. *Tox Lett.* 186:166-173.

Liu Q, Chen B, Wang Q, Shi X, Xiao Z, Lin J and Fang X. Carbon nanotubes as molecular transporters for walled plant cells. *Nano Letters,* 9: 1007-1010.

Mangum *et al.*, 2006. Single-walled carbon nanotube (SWCNT)-induced interstitial fibrosis in the lungs of rats is associated with increased levels of PDGF mRNA and the formation of unique intercellular carbon structures that bridge alveolar macrophages *in situ*. *Part Fibre Toxicol* 3:15.

Matsumoto M *et al.*, 2012. No toxicological effects on acute and repeated oral gavage doses of single-wall or multi-wall carbon nanotube in rats. *J Toxicol Sci.* 2012;37(3):463-74.

Mercer *et al.*, 2008. Alteration of deposition pattern and pulmonary response as a result of improved dispersion of aspirated single-walled carbon nanotubes in a mouse model. *Am J*

Physiol. :Lung Cell Mol. Physiol. 294:L87-L97.

Migliore *et al.*, 2010. Carbon nanotubes induce oxidative DNA damage in RAW 264.7 cells. *Environ Mol Mutagen* 51(4): 294-303.

Miyawaki *et al.*, 2008. Toxicity of single-walled carbon nanohorns. *ACS Nano* 2(2):213-26.

Morimoto *et al.*, 2011. Pulmonary toxicity of well-dispersed single-wall carbon nanotubes after inhalation. *Nanotoxicology,* Posted online on September 26, 2011.

Mwangi N, Wang N, Ingersoll C, Hardesty D, Brunson E, Li H and Deng B, 2012. Toxicity of carbon nanotubes to freshwater aquatic invertebrates. *Env. Tox & Chem,* 31:1823-1830.

Naya *et al.*, 2011. *In vivo* genotoxicity study of titanium dioxide nanoparticles using comet assay following intratracheal instillation in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 61(2):192-198.

OECD, 2000. Guidance document on aquatic toxicity testing of difficult substances and mixtures. OECD environmental health and safety Publications Series on Testing and Assessment No. 23.

Pacurai *et al.*, 2008. Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and activate MAPKs, AP-1, NF-kappaB, and Akt in normal and malignant human mesothelial cells. *Environ Health Perspect.* 116(9):1211-7.

Parks A, Portis L, Schierz A, Washburn K, Perron M, Burgess R, Ho K, Chandler T and Ferguson P, 2013. Bioaccumulation and toxicity of single walled carbon nanotubes (SWNT) to benthic organisms at the base of the marine food chain (in press, US EPA ORD).

Pietroiusti *et al.*, 2011. Low Doses of Pristine and Oxidized Single-Wall Carbon Nanotubes Affect Mammalian Embryonic Development. *ACS Nano* 5(6):4624-4633.

Radomski *et al.*, 2005. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis. Br. *J. Pharmacol.* 146(6):882-893.

Raja *et al.*, 2007. Impact of carbon nanotube exposure, dosage and aggregation on smooth muscle cells. *Toxicol. Lett.* 169(1): 51-63.

Schierz A, Parks A, Washburn K, Chandler G and Ferguson P, 2012. Characterization and quantitative analysis of single-walled carbon nanotubes in the aquatic environment using near-infrared fluorescence spectroscopy. *Environ Sci. & Technol.*, 46:12262-12271.

Shvedova *et al.*, 2005. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 289(5): L698-708.

Shvedova *et al.*, 2007. Vitamin E Deficiency Enhances Pulmonary Inflammatory Response and Oxidative Stress Induced by Single Walled Carbon Nanotubes in C57BL/6 Mice. *Toxicol*

Appl Pharmacol. 221(3): 339-348.

Shvedova *et al.*, 2008. Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice: inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis. *Am J Physiol: Lung Cell Mol.Physiol.* 295(4): L552-565.

Smith J, Shaw J and Handy D, 2007. Toxicity of single walled carbon nanotubes to rainbow trout, (*Oncorhychus mykiss*): Respiratory toxicity, organ pathologies, & other physiological effects. *Aquat. Toxicol.*, 82: 94-109.

SWCNT Dossier, "Transfer Marine System2; SWeNT SWCNT; Bioaccumulation: aquatic / sediment.002"

SWCNT Dossier, "NRC pristine SWCNTs SIDS Fish acute toxicity by Canada.001, 002 and 003"

TASC, 2011a. Technology Research Association for Single Wall Carbon Nanotubes. *Daphnia magna* Reproduction Test. Mitsubishi Chemical Medience Corp. A100699.

TASC, 2011b. Technology Research Association for Single Wall Carbon Nanotubes. *Daphnia magna* Reproduction Test. Mitsubishi Chemical Medience Corp. A110431.

Templeton R, Ferguson L, Washburn K, Scrivens W and Chandler T, 2006. Life-cycle effects of single-walled carbon nanotubes (SWNTs) on an Estuarine Meiobenthic copepod. *Env. Sci & Technol.*, 10-1021.

Wang *et al.*, 2004. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. *J Nanosci Nanotechnol.*;4(8):1019-1024.

Warheit *et al.*, 2004. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci.* 77(1):117-25.

Yang *et al.*, 2009. Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by four typical nanomaterials: the role of particle size, shape and composition. *J Appl Toxicol.* 29(1):69-78.

Youn S, Wang R, Gao J, Hovespyan A, Ziegler K, Bonzongo J and Britton G, 2011. Mitigation of the impact of single-walled carbon nanotubes on a freshwater green algae: *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Nanotoxicol.,* 5:1-12.

Zeni *et al.*, 2008. Cytotoxicity Investigation on Cultured Human Blood Cells Treated with Single-Wall Carbon Nanotubes. Sensors 8, 488-499.

Zhu X, Zhu L, Chen Y and Tian S, 2009. Acute toxicities of six manufactured nanomaterial suspensions to *Daphnia magna*. *Nanopart. Res,* 11:67-75

2. Multi-Wall Carbon Nano Tube, MWCNT
다층벽탄소나노튜브

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호	308068-56-6, 7782-42-5
화학물질명	Graphite
EC 번호	231-955-3
EC 명	Graphite
분자식	C

표 2-1. 물질일반정보

항목	값	참고
물질의 상태	고체	OECD, 2015
녹는점/어는점	> 600 ℃	ECHA, 2010
끓는점	–	–
밀도	2.162 g/cm^3 (25 ℃)	ECHA, 2010
증기압	–	–
물 용해도	0 mg/L (25 ℃)	ECHA, 2010
입도분석	D_{50} = 400 μm	OECD, 2015
옥탄올/물 분배계수	–	–
점도	–	–
해리상수	–	–

1.2. 순도 / 불순물 / 첨가물

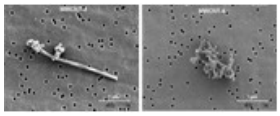
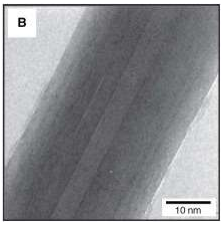
일부 MWCNT에는 금속 촉매제가 불순물로 포함되어 있다. Nikkiso MWCNT는 순도가 98% 이상이고, 그 외에는 92~95%이다.

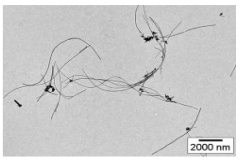
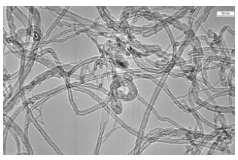
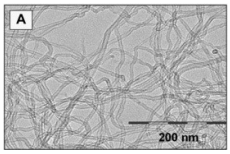
표 2-2. 순도 및 불순물 정보

물 질	순 도	불 순 물
Nikkiso MWCNT	> 98%	Ca, Al, Fe
Arkema Graphistrength C100	> 92%	–
Nanocyl NC7000	> 90%	–
Mitsui MWNT-7	> 95%	Fe, Cr, Ni
Baytubes	> 95%	–
Hanwha MWCNT	> 95%	Fe, Co, Al_2O_3

1.3. 물리화학적 특성

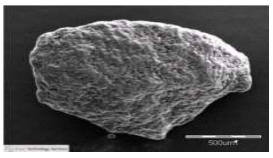
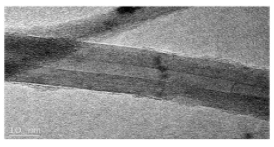
표 2-3. 주요 MWCNT의 물리화학적 특성

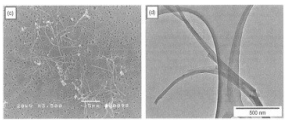
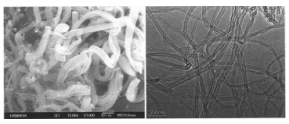
특성	구분	Nikkiso MWCNT	Graphistrength C100	Nanocyl NC7000
응집/집적	방법	SEM	SEM	-
	결과			-
수용해도	방법	-	-	-
	결과	-	-	-
결정상	방법	TEM	-	-
	결과		-	-
	방법	라만분광법	-	-
	결과	G/D 비율 = 8 ± 3	-	-
분진성	방법	Voltex shaker법	-	DIN 55992-2
	결과	호흡성분진 농도 = 0.061 mg/m^3	-	나노크기입자 없음 흡입가능입자 없음

특성	구분	Nikkiso MWCNT	Graphistrength C100	Nanocyl NC7000
결정 크기	방법	TEM	TEM	TEM
	결과	직경 = 48(1.1) nm 길이 = 0.94(2.3) μm	내부직경 = 4.8 nm 외부직경 = 11.7 nm 길이 = 1,097 nm 벽 개수 평균 = 10	외부직경 = 5~15 nm 평균외부직경 = 9 nm 길이 = 0.1~10 μm 평균길이 = 1.5 μm
TEM 사진	방법	TEM	-	TEM
	결과			
입경 분포	방법	TEM, SEM	NTC.DTC 06	Malvern 건조 분말
	결과	주요 MWCNT 구성비 (흡입시험에 사용) - 입자 형태 : 72% - 다발 형태 : 18% - 응집 형태 : 10%	D(v, 0.5) = 416.2 μm	D(v, 0.1) = 31.6 μm D(v, 0.5) = 85 μm D(v, 0.9) = 228 μm
비표면적	방법	BET(ISO 9277:1955)	CA.MDA.050	BET(DIN/ISO9277)
	결과	69.4 m^2/g	212 m^2/g	230 m^2/g
제타전위	방법	전기영동법	-	-
	결과	-14.7 ± 0.9 mV	-	-
표면화학	방법	XPS	-	-
	결과	O/C = 0.004	-	-
광촉매활성	방법	ISO 22197-1 JIS R 1701	SEM	-
	결과	광촉매활성 없음	-	-
유동 밀도	방법	ASTMD 1513-05	CaMDA 053 수은 공극률	DIN/ISO 9136
	결과	0.0038 g/cm^3	0.09 g/cm^3	0.06 g/cm^3
다공성	방법	JIS K 1150-1994 ISO 15901-1	-	-
	결과	공극용적 = 24.6 mL/g 직경평균 = 420 nm	-	-
옥탄올-물 분배계수	방법	-	-	-
	결과	-	-	-
산화환원 전위	방법	-	-	-
	결과	-	-	-

특성	구분	Nikkiso MWCNT	Graphistrength C100	Nanocyl NC7000
라디칼형성 가능성	방법	-	-	-
	결과	-	-	-

표 2-4. 대체 MWCNT의 물리화학적 특성

특성	구분	Mitsui MWNT-7	Baytubes	Hanwha CM100
응집/집적	방법	캐스케이드 임팩터	REM	-
	결과	MMAD = 1.5 μm GSD = 1.67 μm		-
수용해도	방법	-	-	산화 MWCNT 용액을 DW에 희석 후 여과
	결과	-	-	산화 MWCNT 용액이 완전히 분산됨
	방법	-	-	질산과 황산 혼합물 (3:1)에 MWCNT를 환류시킨 후, DW로 중화 및 분산
	결과	-	-	육안상 MWCNT의 분산성은 DW에서 7% 이하, DPPC에서 18%까지 증가
결정상	방법	고해상 TEM	-	라만분광법
	결과		-	MWCNT의 ID/IG는 1.238로 결함이 많은 것으로 판단됨
분진성	방법	-	EN-15051-B	-
	결과	-	흡입 가능성 낮음	-
결정 크기	방법	SEM	TEM	TEM 및 DLS
	결과	직경 = 88(5) nm 길이 = 5.0(4.5) nm	D_{50} = 11 nm 길이 = 380 ~ 902 nm	직경 = 10 ~ 15 nm 길이 < 20 μm
TEM 사진	방법	TEM, SEM	-	FESEM

특성	구분	Mitsui MWNT-7	Baytubes	Hanwha CM100
	결과		-	
입경 분포	방법	TEM	SEM	DLS
	결과	직경 = 70 ~ 170 nm 길이 = 1 ~ 19 μm (> 5 μm : 27.5%)	400 μm	길이 = 543.3 ± 230 nm 1,0451 ± 8,421.6 nm
비표면적	방법	BET	BET	BET
	결과	23 m^2/g	253 m^2/g	224.9 m^2/g
제타전위 (표면전하)	방법	-	Malvern Zetasizer를 이용하여 pH 2 ~ 11 범위에서 측정	ELS sepctrometer FT-IR
	결과	-	pH 5 ~ 6	-45 ~ -10 mV
표면화학	방법	-	-	-
	결과	-	-	-
광촉매활성	방법	-	-	-
	결과	-	-	-
유동 밀도	방법	-	DIN/ISO 9136	-
	결과	-	0.16 g/m^3	-
다공성	방법	-	응집밀도는 수은 다공성 측정법 (PASCAL 140/440, Thermo Electron Corp.)	-
	결과	-	Daggl = 0.32 g/cm^3	-
옥탄올-물 분배계수	방법	-	-	-
	결과	-	-	-
산화환원 전위	방법	-	-	-
	결과	-	-	-
라디칼형성 가능성	방법	ESR	-	-
	결과	MWCNT가 Fe^{2+}로 치환되었을 때, OH 기가 생성되지 않기 때문에 ROS 측정 불가	-	-

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 2-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	분류되지 않음	LC_{50} > 1.33 mg/m^3 air (Rat, 흡입) 최고농도까지 관련 영향 없음
피부 부식성/자극성	분류되지 않음	피부 자극성 없음 (자극지수 0)
심한 눈 손상성/자극성	구분 2	약한 눈 자극성 있음 (모든 시험자료)
호흡기 또는 피부 과민성	분류되지 않음	피부 과민성 없음
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성 (*in vitro*/*in vivo*)
발암성	구분 2 (MWNT-7)	폐암, 중피종 등 관찰 (Rat, Mouse)
생식독성	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	구분 2 (흡입)	LOAEL = 0.2 mg/m^3 (Rat, 90일) 아만성 독성영향 유도됨
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	급성/만성 구분 조건 충족하지 않음
오존층 유해성	분류되지 않음	오존층 유해성 물질에 해당하지 않음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어



유해 · 위험 문구

H319 - 눈에 심한 자극을 일으킴

H351 - 암을 일으킬 것으로 의심됨(MWNT-7에 한함, 흡입 경로)

H373 - 장기간 또는 반복 노출되면 장기(또는, 영향을 받은 알려진 모든 장기를 명시)에 손상을 일으킬 수 있음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

호기성 미생물분해시험법은 유기물의 산화작용 측정에 사용되며, 무기물에는 적합하지 않다.. MWCNT은 무기물로서 생분해성이 거의 없다고 판단된다.

3.1.1. 생물적 분해

GLP 준수 및 OECD TG 301F(호흡 측정법 : AIST 2011, CERI 15605)에 따라 Nikkiso MWCNT에 대한 미생물분해시험을 수행하였다. 미생물을 Nikkiso MWCNT 100 mg/L, 활성슬러지 현탁 고형물 30 mg/L 조건에서 28일 간 배양시킨 결과, 미생물 분해율 BOD = 0%로 이분해성이 없음을 확인하였다(AIST, 2011).

1) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Activated Sludge (sewage, domestic)	
시험조건 : 호기성	
시험방법 : 28일	
시험농도 : 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 301 F (Biodegradation Test - O2 Consumption)	
시험결과 : BOD = 0%, 이분해성 없음	
주요영향 : -	
2) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Activated Sludge (sewage, domestic)	
시험조건 : 호기성	
시험방법 : 28일	
시험농도 : 30 mg/L, 슬러지 고형물 100 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 302 C (Inherent Biodegradability: Modified MITI Test (II))	
시험결과 : BOD = 1%, 이분해성 없음	
주요영향 : -	
3) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Activated Sludge (sewage, domestic)	
시험조건 : 호기성	
시험방법 : 28일	
시험농도 : 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 301 C (MITI Biodegradation Test)	

시험결과 : BOD = 0%, 이분해성 없음	
주요영향 : -	
4) OECD (Arkema)	
시험물질 : Arkema Graphistrength C100	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 시험종 확인안됨	
시험조건 : 호기성	
시험방법 : 28일	
시험농도 : 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 301 F (Biodegradation Test - O2 Consumption)	
시험결과 : BOD5/COD 결과 확인되지 않음	
주요영향 : 시험종의 산소 소비에 의한 mineralization은 검출되지 않았으며, 준비되어있는 모든 호기성 생분해 시험법은 CNT가 아닌 유기물질(C-H 결합을 포함하는 물질)의 산화를 측정하기 위함	
5) OECD (Bayer MaterialScience)	
시험물질 : Baytubes	신뢰도 4 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 시험종 확인안됨	
시험조건 : 호기성	
시험방법 : 28일	
시험농도 : 100 mg/L, 슬러지 고형물 30 mg/L	
시험법 : OECD Guideline 301 F (Biodegradation Test - O2 Consumption)	
시험결과 : BOD = 0%, 이분해성 없음	
주요영향 : -	

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

관련 자료 없음

3.2.2. 환경 매체 간 이동

관련 자료 없음

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

관련 자료 없음

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

관련 자료 없음

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 MWCNTs는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Oryzias latipes*, 96시간) > 10 mg/L, 갑각류(물벼룩)에 대한 급성 EC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) > 10 mg/L, 조류에 대한 급성 EC_{50}(*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72시간) > 10 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

GLP 준수 및 OECD TG 203에 따라 *Oryzias latipes*를 사용하여 Nikkiso MWCNT에 대한 어류 급성독성 시험을 지수식으로 수행하였다. 시험 결과, 어류에 대한 급성(치사율) LC_{50}(96시간) > 10 mg/L이었다(AIST, 2011).

1) ECHA, 2010		
시험물질	: MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Danio rerio* (West Aquarium GmbH)	
시험조건	: 담수, 22.6 ~ 23.4 °C, pH 8.3, 실온에서 48시간 교반, 필터 여과	
시험방법	: 반지수식, 96시간	
시험농도	: 100 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test) EU Method C.1 (Acute Toxicity for Fish)	
시험결과	: LC_{50} > 100 mg/L, NOEC ≥ 100 mg/L	
주요영향	: 치사율	
2) AIST, 2011		
시험물질	: Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Oryzias latipes*	
시험조건	: 담수, 경도 27 mg/L($CaCO_3$), 24 ± 1 °C, pH 7.3	
시험방법	: 지수식, 96시간	
시험농도	: 10, 100 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	: LC_{50} > 10 mg/L	
주요영향	: 치사율	
3) OECD, 2010		
시험물질	: Graphistrength C100 (Arkema)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: *Danio rerio* (Aquatrade France)	
시험조건	: 담수, 20.1 ± 1 °C, pH 7.46 ~ 7.8, 용존산소 93 ~ 99%	
시험방법	: 지수식, 96시간	

시험농도 : 1, 35, 50, 100 mg/L	
시험법 : 기타 (OECD Fish Embryo Toxicity Test (2006))	
시험결과 : LC_{50} > 100 mg/L	
주요영향 : 시험물질 노출에 따른 시험종의 사망은 관찰되지 않음	

4.1.1.2. 물벼룩

GLP 준수 및 OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 Nikkiso MWCNT 갑각류(물벼룩) 급성독성 시험을 수행하였다. 시험종을 10 mg/L 농도로 48시간 동안 지수식으로 노출시킨 결과, 물벼룩에 대한 급성(치사율) EC_{50}(48시간) > 10 mg/L이었다(AIST 2011).

1) ECHA, 2010	
시험물질 : MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Daphnia magna* (German Federal Environment Agency)	
시험조건 : 담수, 20.2 ~ 20.3°C, pH 7.8 ~ 8.2 (대조군), pH 8.0 ~ 8.1 (시험군), 실온에서 48시간 교반, 필터 여과	
시험방법 : 지수식, 48시간	
시험농도 : 100 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test) EU Method C.2 (Daphnia SP. Acute Immobilisation test)	
시험결과 : EC_{50} > 100 mg/L, NOEC ≥ 100 mg/L	
주요영향 : 유영저해	
2) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 담수, 경도 27 mg/L($CaCO_3$), 24 ± 1 °C, pH 7.3	
시험방법 : 지수식	
시험농도 : 10, 100 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과 : EC_{50} > 10 mg/L	
주요영향 : 치사율	
3) OECD, 2010	
시험물질 : Graphistrength C100 (Arkema)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 담수, 18 ~ 22°C	
시험방법 : 지수식, 48시간	
시험농도 : 0.1, 1, 5, 10, 50, 100 mg/L	
시험법 : 기타 (OECD Fish Embryo Toxicity Test (2006))	
시험결과 : EC_{50} > 100 mg/L	

주요영향 : 치사율	

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

GLP 준수 및 OECD TG 201에 따라 *Pseudokirchneriella subcapitata*를 사용하여 Nikkiso MWCNT에 대한 72시간 담수조류생장저해시험을 수행하였다. .Nikkiso MWCNT와 폴리옥시에틸렌 castor oil(HCO-40)을 1:5의 비율로 교반하여 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10 mg/L 농도로 노출한 결과, 생장률에 대한 시험종의 72시간 EC_{50}은 > 10 mg/L이었다(AIST, 2011).

1) ECHA, 2010		
시험물질	: MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 22.0 ~ 22.5 °C, pH 7.63 ~ 7.79 (시험 초기), pH 8.13 ~ 8.45 (시험 종료), 실온에서 48시간 교반, 필터 여과	
시험방법	: 지수식, 72시간	
시험농도	: 6.25, 12.50, 25.00, 50.00, 100 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과	: NOEC ≥ 100 mg/L, LOEC > 100 mg/L, EC_{50} > 100 mg/L	
주요영향	: 생장률	
2) AIST, 2011		
시험물질	: Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 21 ~ 24°C	
시험방법	: 지수식	
시험농도	: -	
시험법	: OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과	: EC_{50} > 10 mg/L, NOEC = 0.32 mg/L	
주요영향	: 생장률	
3) OECD, 2010		
시험물질	: Graphistrength C100 (Arkema)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 23 ± 1 °C	
시험방법	: 지수식, 72시간	
시험농도	: 10, 22, 48, 105, 230, 500, 1,000 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과	: EC_{50} = 120 mg/L, NOEC < 10 mg/L	
주요영향	: 생장률	

4.1.2. 만성독성시험

다음의 시험자료에 따라 MWCNTs는 어류에 대한 만성 NOEC(*Oryzias latipes*, 14일) = 3.2 mg/L, 갑각류(물벼룩)에 대한 만성(생식) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 0.3 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단 MWCNT는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

4.1.2.1. 어류

GLP 준수 및 OECD TG 204에 따라 *Oryzias latipes*를 사용하여 Nikkiso MWCNT의 어류 만성독성 시험을 수행하였다. 시험 어류를 최대 100 mg/L 농도로 14일 동안 반지수식으로 노출시킨 결과, 어류에 대한 만성 LC_{50}(14일) > 10 mg/L, NOEC(14일) = 3.2 mg/L이었다(AIST, 2011).

1) AIST, 2011		
시험물질	: Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Oryzias latipes	
시험조건	: 담수, 24 ± 1 °C, pH 7.5	
시험방법	: 반지수식, 14일	
시험농도	: 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10, 100 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 204 (Fish, Prolonged Toxicity Test : 14-day Study)	
시험결과	: NOEC = 3.2 mg/L, LOEC = 10 mg/L, LC_{50} (치사율) > 10 mg/L	
주요영향	: 유영(거동)	

4.1.2.2. 물벼룩

GLP 준수 및 OECD TG 211에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 Nikkiso MWCNT의 갑각류(물벼룩) 만성독성 시험을 수행하였다. 0.0030, 0.00965, 0.030, 0.095, 0.30 mg/L 농도로 21일 동안 반지수식으로 노출시킨 결과, 물벼룩에 대한 만성(생식) NOEC(21일) = 0.3 mg/L이었다(AIST 2011).

1) AIST, 2011		
시험물질	: Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 담수, 20 ± 1 °C	
시험방법	: 반지수식, 21일	
시험농도	: 0.10, 0.32, 1.0, 3.2, 10, 100 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)	
시험결과	: NOEC = 0.3 mg/L, LOEC > 0.3 mg/L, EC_{50} > 0.3 mg/L, LC_{50} > 0.3 mg/L	
주요영향	: 생식	

2) OECD (Arkema), 2010	
시험물질 : Graphistrength C100 (Arkema)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 담수, 19.4 ± 2.6 °C, pH 7.8 ~ 8.1, 용존산소 8.9 ~ 9.3 mg/L	
시험방법 : 반지수식, 21일	
시험농도 : '0, 5, 10, 22, 47, 100 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)	
시험결과 : NOEC = 47 mg/L, EC_{50} = 317.75 mg/L, LOEC > 100 mg/L	
주요영향 : 생식	

4.2. 육상생물 영향

관련 자료 없음

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

GLP 준수 및 OECD TG 209에 따라 활성슬러지 호흡 저해 시험을 수행하였다. 활성슬러지 시료는 지역 하수처리장에서 채취하여, Nikkiso MWCNTs와 혼합하여 100 mg/L의 현탁 고형물로 제조하였으며, 호흡저해 관찰을 위해 산소 흡수 속도를 측정한 결과, 미생물활성저해 EC_{50}(3시간) > 100 mg/L이었다(AIST, 2011).

1) AIST, 2011	
시험물질 : Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Activated sludge (Domestic sewage)	
시험조건 : 20 ± 2 °C, pH 7.5	
시험방법 : 3시간	
시험농도 : -	
시험법 : OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation))	
시험결과 : EC_{50} > 100 mg/L	
주요영향 : -	
2) OECD (Arkema), 2010	
시험물질 : Graphistrength C100 (Arkema)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Activated sludge (Domestic sewage)	
시험조건 : 담수, 20 ± 2 °C	

시험방법 : 3시간		
시험농도 : 2.5, 6.4, 16, 40, 500, 5,000 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation))		
시험결과 : EC_{50} > 5,000 mg/L		
주요영향 : 호흡저해		
3) ECHA, 2010		
시험물질 : MWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Activated sludge (Domestic sewage)		
시험조건 : 담수, 21 °C, pH 6.8, 용존산소 8.11 ~ 8.47 mg/L (시험 초기), 3.12 ~ 6.91 mg/L (시험 종료)		
시험방법 : 지수식, 3시간, 24시간 Stirring		
시험농도 : 12.5, 37.5, 112.5, 337.5, 1012.5 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation)) EU Method C.11 (Biodegradation : Activated Sludge Respiration Inhibition Test)		
시험결과 : EC_{50} > 1,012.5 mg/L		
주요영향 : 호흡저해		

4.3.2. 저서생물 만성독성

GLP 준수 및 OECD TG 216에 따라 토양을 사용하여 Nikkiso MWCNT의 저서생물 만성독성 시험을 수행한 결과, 저서생물 만성 EC_{50}(28일) > 1,000 mg/L이었다(AIST, 2011).

1) AIST, 2011		
시험물질 : Nikkiso MWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Soil (모래, 유기탄소 및 생물량탄소가 각각 53.5%, 0.9% 및 88 mg/kg 함유된 점질 양토, pH 5.4)		
시험조건 : 20 ± 2 °C		
시험방법 : 28일		
시험농도 : 1,000 mg/kg		
시험법 : OECD Test Guideline 216 (Soil Micro-Organisms, Nitrogen Transformation Test)		
시험결과 : EC_{50} > 100 mg/L		
주요영향 : -		
2) OECD (Arkema), 2010		
시험물질 : Graphistrength C100 (Arkema)		신뢰도 3 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 시험종 확인안됨		
시험조건 : -		

시험방법 : 7일	
시험농도 : 0.1 ~ 50 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 219 (Sediment-Water Chironomid Toxicity Test Using Spiked Water) 유사 시험	
시험결과 : LC_{50} = 6.15 mg/L	
주요영향 : -	

4.4. 기타 환경 영향

ISO 221427-1(Arkema, [Graphistrength C100 *Xenopus laevi* 소핵시험법 (ISO21427-1)])[21]에 따라 Arkema Graphistrength C100 소핵시험(*Xenopus laevi*)을 수행한 결과, 유전독성은 관찰되지 않았다.

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

에어로졸 형태의 Nikkiso MWCNT를 0.37 mg/m^3 농도로 Wistar 랫드 수컷에 6시간/일, 5일/주, 4주 간 전신흡입 노출한 결과, 노출 3일 후에 시험동물에서의 MWCNT 양은 XRD로 분석한 경우 평균 68 μg/lung, ECA로 분석한 경우 평균 76 μg/lung이었으며, 흡입된 MWCNT의 침착율은 각각 18%, 20%이었다. 폐에 남아있는 MWCNT의 양은 흡입 노출 후 3개월까지 기하급수적으로 감소하였으며, MWCNT의 생물학적 반감기는 XRD에서 51일, ECA에서 54일이었다(Oyabu, T. *et al.*, 2011).

0.1% Tween 80을 첨가한 인산염 완충 생리식염수에 Mitsui MWNT-7을 0(대조군), 40 및 160 μg/rat 농도로 현탁하여 F344 랫드 수컷에 기도 내 점적하고 91일 후 시점에 부검 및 광학현미경을 사용한 폐 주변 림프절(LALN) 조직 확인을 수행하였다. 시험 결과, 부갑상선 림프절과 종격동 림프절에서 확인된 MWCNT 양은 노출 후 91일 동안 투여 용량에 비례하여 서서히 증가하였으며, MWCNT는 대식세포에 의해 파괴되고, 대식세포 내 일부 MWCNT는 응집된 것을 확인하였다(Aiso, S. *et al.*, 2011).

1) Oyabu T. et al., 2011		
시험물질	: Nikkiso MWCNT	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	: 흡입(에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 4주(28일), 4주 노출 후 3일, 1개월, 3개월에 각 군 별로 10마리씩 부검 수행함. 폐에서의 MWCNT 양은 XRD 및 탄소원소분석기(ECA) 사용	
시험농도	: 0.37 mg/m^3	
시험법	: -	
시험결과	: -	
주요영향	: 노출 3일 후에 XRD로 측정한 MWCNT 양은 평균 68 µg/lung, ECA로 측정한 MWCNT 양은 평균 76 µg/lung이었으며, 흡입된 MWCNT의 침착율은 각각 18%, 20%이었음. 폐에 남아있는 MWCNT의 양은 노출 3개월 후까지 기하급수적으로 감소하였으며, MWCNT의 생물학적 반감기는 XRD로 분석하였을 때 51일, ECA로 분석하였을 때 54일이었음	
2) Aiso S. et al., 2011		
시험물질	: Mitsui MWNT-7	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Fischer 344), 수컷	
시험방법	: 기도 내 점적, 단회, Ultra-sonication 20분 수행, 점적 1, 7, 28, 91일 후에 부검, 광학현미경으로 폐 주변 림프절(LALN) 조직 확인	
시험농도	: 0, 40, 160 µg/rat	
시험법	: -	
시험결과	: -	

주요영향 : 기도로 주입한 MWCNT에 의해 종격동 림프절 오른쪽과 왼쪽이 전좌되었음을 확인. 부갑상선 림프절보다 종격동 림프절에서 더 많은 양의 MWCNT가 확인되었으며, 두 림프절에서 확인된 MWCNT 양은 노출 후 91일 동안 투여 용량에 비례하여 서서히 증가하였다. MWCNT는 대식세포에 의해 파괴되었으며, 대식세포에 가득 찬 일부 MWCNT는 응집된 것을 확인		
3) Jacobsen et al., 2013		
시험물질 : Graphistrength C100 (NM-402), Nanocyl NC7000 (NM-400)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구/정맥, 단회, 0.05 wt% 랫드 혈청알부민(RSA)을 함유한 초순수 용액에 14C로 방사성 표지 물질 제조		
시험농도 : 수컷 9.6 ~ 10 mg/kg, 암컷 10.9 ~ 11.3 mg/kg		
시험법 : Georgin et al. (2009)에 따라 4C-Carboxylation 수행		
시험결과 : -		
주요영향 : ^{14}C-Graphistrength C100의 단회 정맥 투여 1일 후에 표적장기인 간에서 수컷은 투여량의 7%, 전체 장기에서 약 8%가 관찰되었으며, 암컷은 24%가 회수되었음. ^{14}C-Nanocyl NC7000의 단회 정맥 투여 1일 후에 투여량의 24%가 간에서, 25%가 폐에서 관찰되었으며, 비장, 신장, 심장, 고환 등에서 소량 관찰		
4) Jacobsen et al., 2013		
시험물질 : Graphistrength C100(NM-402), Nanocyl NC7000(NM-400)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구/정맥, 1회/일, 5일, 0.05 wt% 랫드 혈청알부민(RSA)을 함유한 초순수 용액에 ^{14}C로 방사성 표지 물질 제조		
시험농도 : 수컷 48 ~ 50 mg/kg, 암컷 54.5 ~ 56.5 mg/kg		
시험법 : Georgin *et al.* (2009)에 따라 4C-Carboxylation 수행		
시험결과 : -		
주요영향 : ^{14}C-Graphistrength C100의 정맥 투여 24시간 후에 시험동물의 혈액에서 방사성 표지 물질은 매우 낮게 관찰되었으며, Nanocyl NC7000의 단회 및 반복 정맥 투여 후 24시간 후에 채취한 혈액에서 ^{14}C 투여량의 최대 10%까지 측정됨		

5.2. 급성독성

아래의 시험자료에 따라 Nikkiso MWCNT의 급성경구독성 LD_{50}(Rat) > 200 mg/kg, Hanwha CM-100의 급성경피독성 LD_{50}(Rat) > 2,000 mg/kg, Hanwha CM-100의 급성흡입독성 LC_{50}(Rat) > 1.33 mg/m^{3}이므로 인체 급성경구독성 구분3(50 ~ 300 mg/kg) 및 급성흡입독성 구분1(0.05 mg/L 이하)로 분류될 수 있으나, 최고용량(농도) 시험군에서 관련된 영향이 관찰되지 않았으므로 주요자료로 활용할 수 없다.

5.2.1. 급성경구독성

GLP 준수 및 OECD TG 423에 따라 5% 아카시아 수용액에 현탁한 Nikkiso MWCNT를 SD 랫드에 경구 투여하였다. Nikkiso MWCNT 벌크는 밀도가 매우 높기 때문에, 적정한 분산 및 윤리에 근거한 투여량 제한으로 총 200 mg/kg 용량을 1시간 간격으로 50 mg/kg 용량씩 4회로 나누어 투여하였다. 시험 결과, 투여 다음 날 모든 시험동물에서 검은색 변이 관찰되었으나 다시 회복되었으며, 사망 및 독성 영향은 관찰되지 않았다. 급성경구독성 $LD_{50} \geq$ 200 mg/kg이었다(Matsumoto, M. *et al.*, 2012).

1) Matsumoto M. *et al.*, 2012			
시험물질	:	Nikkiso MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Crl:CD(SD)), 암컷	
시험방법	:	경구, 1시간 간격으로 총 4회 투여	
시험농도	:	50 mg/kg	
시험법	:	OECD Test Guideline 423 (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method)	
시험결과	:	LD_{50} > 200 mg/kg bw	
주요영향	:	경구 투여 다음 날 모든 시험동물에서 검은색 변이 관찰되었으나 다시 회복되었으며, 사망 및 독성 영향은 관찰되지 않음 ※ Nikkiso MWCNT 벌크 물질은 밀도가 매우 높으므로 시험에서 적정한 분산을 위해서 투여량을 분할하였으며, 1시간 간격으로 50 mg/kg 용량씩 4회 투여함	
2) Arkema, 2011			
시험물질	:	Arkema Graphistrength C100	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley), 암컷	
시험방법	:	경구, 0.5% 메틸 셀룰로오스 용액에 현탁	
시험농도	:	300, 2,000 mg/kg	
시험법	:	OECD Test Guideline 423 (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method)	
시험결과	:	$LD_0 \geq$ 2,000 mg/kg bw	
주요영향	:	투여 14일 후에 부검을 수행한 결과, 모든 시험군에서 사망은 관찰되지 않았으며, 임상 증상은 2,000 mg/kg 투여군에서 입모, 활동 저하, 호흡 곤란 등이 관찰	
3) MIKE(Korea), 2011			
시험물질	:	Hanhwa CM-100	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley), 암컷	
시험방법	:	경구, DPPC 용액(5.5 mM D-(+)-글루코스 + 0.6 mg/mL 소혈청 + 0.01 mg/kg DPPC)에 현탁	
시험농도	:	300 mg/kg	
시험법	:	OECD Test Guideline 423 (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method)	
시험결과	:	$LD_0 \geq$ 300 mg/kg bw	
주요영향	:	투여로 인한 독성 영향은 확인할 수 없음.	

4) Nanocyl, 2008		
시험물질	: Nanocyl NC7000	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 암컷	
시험방법	: 경구, HPC 용액(1% HPMC)에 현탁	
시험농도	: 0.5, 1, 5, 50, 100 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 420 (Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure)	
시험결과	: -	
주요영향	: 최대 100 mg/kg에서 24시간 동안 임상 증상은 관찰되지 않았으나, 간에서 육아종성 변화가 관찰	

5.2.2. 급성경피독성

GLP 준수 및 OECD TG 402에 따라 Hanwha CM-100을 SD 랫드에 0, 2,000 mg/kg으로 노출시켰다. MWCNT는 DPPC 용액(5.5 mM D-(+)-글루코스 + 0.6 mg/ml 소혈청)에 분산하여 24시간 동안 피부에 반폐색 첩포하였다. 14일 동안 독성 영향은 관찰되지 않았으며, 급성경피독성 $LD_0 \geq 2,000$ mg/kg이었다(MKE. Korea, 2011).

1) Arkema, 2011		
시험물질	: Arkema Graphistrength C100	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경피(반폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도	: 2,000 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 402 (Acute Dermal toxicity)	
시험결과	: $LD_0 \geq 2,000$ mg/kg bw	
주요영향	: 14일 동안 관찰한 후 부검한 결과, 시험군 피부에서 검은 착색이 관찰되었으며, 투여 후 11일 시점에 수컷 1마리와 암컷 2마리에서 가피 형성이 관찰	
2) MIKE(Korea), 2011		
시험물질	: Hanhwa CM-100	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경피(반폐쇄 첩포), 24시간, DPPC 용액(5.5mM D-(+)-글루코스 + 0.6 mg/mL 소혈청)에 현탁	
시험농도	: 0, 2,000 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 402 (Acute Dermal toxicity)	
시험결과	: LD_{50} > 2,000 mg/kg bw	
주요영향	: 14일 관찰기간 동안 관련된 독성 영향은 관찰되지 않음.	

5.2.3. 급성흡입독성

GLP 준수 및 OECD TG 403에 따라 Hanwha CM-100을 SD 랫드에 0, 0.15, 0.39 및 1.33

mg/m^3으로 6시간 동안 흡입 노출시켰다. 흡입 노출 후 14일 동안, 임상 증상과 독성 영향은 관찰되지 않았다. $LC_{50} \geq 1.33\ mg/m^3$이었다(MKE. Korea, 2011).

1) Baytubes, 2011		
시험물질	: Baytubes (MMAD 2 ~ 3 μm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar)	
시험방법	: 흡입(비부), 6시간	
시험농도	: 11, 241 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)	
시험결과	: LC_{50} > 241 mg/m^3 air	
주요영향	: 노출 후 90일까지 폐포세척액(BAL)에서 염증이 관찰되었으며, Baytubes의 불순물로 추정되는 코발트 추출물은 폐와 주변 림프절, 뇌, 신장, 고환, 간 등에서 확인되었으나 사망은 관찰되지 않음. 시험군 BAL에서의 염증은 시간이 지남에 따라 개선되었으며, 11 mg/m^3 농도로 투여 후 90일에 BAL에서의 염증을 관찰한 결과, 대조군과 거의 유사한 것을 확인함. MWCNT는 시간이 지남에 따라 간 조직에서 제거되었으나, 폐 세포에서 CO는 농도에 비례하여 증가하였음.	
2) MIKE(Korea), 2011		
시험물질	: Hanhwa CM-100	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입, 6시간	
시험농도	: 0, 0.15, 0.39, 1.33 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)	
시험결과	: LD_{50} > 1.33 mg/m^3 air	
주요영향	: 14일 관찰기간 동안 관련된 독성 영향은 관찰되지 않음.	
3) MIKE(Korea), 2011		
시험물질	: MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입, 6시간	
시험농도	: 2,000 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)	
시험결과	: LD_{50} > 2,000 mg/m^3 air	
주요영향	: 시험종에서 불편함 등이 관찰되었으며, 암컷에서는 체온이 2.5 °C 감소하였으나, 수컷에서는 관찰되지 않음. 모든 시험동물에서 14일 후에 완전히 회복된 상태였으며, 부검 결과 시험물질의 노출과 관련된 부작용은 관찰되지 않음	

5.3. 자극성 및 부식성

Nikkiso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7은 Rabbit을 사용한 피부 및 눈 자극성/부식성 시험

에서 자극성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

5.3.1. 피부

OECD TG 404에 따라 올리브 오일에 현탁한 Nikkiso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7을 New Zealand White 토끼 등에 4시간 동안 폐색 첩포한 결과, Nikkiso MWCNT 노출 24시간 및 48시간 후 3마리 토끼에서 약한 홍반이 관찰되었으나, 72시간 후 회복되었으며, 피부자극지수는 0.6으로 약한 피부 자극성이 있음을 확인하였다. Mitsui MWNT-7의 피부자극지수는 0.0으로 피부 자극성이 없음을 확인하였다(Ema, M. *et al.* 2011).

1) Ema M. et al., 2011	
시험물질 : Mitsui MWNT-7 (60 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White), 수컷	
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 4시간, 72시간 관찰, 올리브 오일에 현탁	
시험농도 : 0.5 g	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : PDII = 0	
2) Ema M. et al., 2011	
시험물질 : Nikkiso MWCNT (44 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White), 수컷	
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 4시간, 72시간 관찰, 올리브 오일에 현탁	
시험농도 : 0.5 g	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 약한 피부 자극성 있음	
주요영향 : PDII = 0.6	
3) Arkema., 2011	
시험물질 : Graphistrength C100 (30 µm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White), 수컷	
시험방법 : 경피(반폐쇄 첩포), 4시간, 최대 8일 관찰, 올리브 오일에 현탁	
시험농도 : 0.5 g	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 약한 피부 자극성 있음	
주요영향 : 72시간 동안 표피의 거무스름한 착색으로 인해 홍반 지수는 확인할 수 없었으나, 4 ~ 5일 후에 1개체에서 약한 홍반이 관찰됨. 관찰 기간 동안 모든 개체에서 부종은 관찰되지 않았으나, 착색으로 인해 홍반이 가려짐을 고려하여 관찰한 결과, 24, 48, 72시간 후 홍반 지수 평균은 각각 0.3, 1.0, 1.3이었음.	
4) ECHA, 2010	
시험물질 : MWCNT	신뢰도 1 실험결과
시험종 : Rabbit (Russian Crl:CHBB), 수컷	

시험방법 : 경피(반폐쇄 첩포), 4시간, 72시간 관찰	GLP 준수
시험농도 : 0.5 g	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) EU Method B.4 (Acute Toxicity: Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : 모든 개체에서 홍반, 부종 스코어가 0이었으며, 가역적이었음.	
5) Liebsch, M. et al., 2006	
시험물질 : MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : 시험종 확인안됨 (*in vitro* 시험)	
시험방법 : 세포생존율 확인, 3분 및 1시간	
시험농도 : 25 µg/ 25 µL water	
시험법 : OECD Test Guideline 431 (*in vitro* Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test) EU Method B.40 (*In Vitro* Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER))	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : 1) 3분 시험 - cell viability (% of Negative Control) = 104% - optical density (mean value after 3 min for tissue 1) = 2.055 - optical density (mean value after 3 min for tissue 2) = 2.001 2) 1시간 시험 - cell viability (% of Negative Control) = 99% - optical density (mean value after 1 hr for tissue 1) = 1.868 - optical density (mean value after 1 hr for tissue 2) = 1.816 - optical density (mean value after 1 hr) = 1.842	

5.3.2. 눈

OECD TG 405에 따라 올리브 오일에 현탁한 0.25% Nikkiso MWCNT 0.1 mL 및 1.0% Mitsui MWNT-7 0.1 mL를 *New Zealand White* 토끼 결막에 1초 간 점적하고 1시간 후 세척하였다. 시험 결과, Nikkiso MWCNT는 점적 1시간 후 모든 시험동물에서 충혈 score가 1이었으나 24시간 후 회복되었으며, 눈에 약한 자극성이 있음을 확인하였다. Mitsui MWNT-7은 시험동물 눈에 자극 반응을 유도하지 않았으며, 비자극성임을 확인하였다(Ema, M. *et al.*, 2011).

1) Ema M. et al., 2011	
시험물질 : Mitsui MWNT-7 (60 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White), 수컷	
시험방법 : 결막(점적), 1초, 1시간 후 세척, 72시간 관찰	
시험농도 : 올리브 오일에 현탁한 1.0% Mitsui MWNT-7 0.1 mL	

시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 자극과 관련된 반응은 관찰되지 않음	
2) Ema M. et al., 2011	
시험물질 : Nikkiso MWCNT (44 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White), 수컷	
시험방법 : 결막(점적), 1초, 1시간 후 세척, 72시간 관찰	
시험농도 : 올리브 오일에 현탁한 0.25% Nikkiso MWCNT 0.1 mL	
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 약한 눈 자극성 있음	
주요영향 : 점적 1시간 후 3마리 토끼 모두에서 충혈 정도가 score=1로 관찰되었으나, 24시간 후 회복되었다. 관찰 기간 동안 토끼에서 기타 이상 증상은 관찰되지 않았다. 이에 0.25% 현탁액은 눈에 약한 자극성이 있는 것으로 확인	
3) Arkema., 2011	
시험물질 : Graphistrength C100 (473 µm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 결막(점적), 24시간 후 세척, 21일 관찰	
시험농도 : 0.1 g	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 병변의 일부가 관찰기간 동안 지속되었으므로 눈 자극성 있음	
주요영향 : 24, 48 및 72시간 별 병변 평균 스코어 - 결막 부종 : 3.0, 2.0 및 2.7 - 결막 충혈 : 2.3, 2.0 및 2.7 - 홍채 병변 : 0.3, 0.7 및 1.0 - 각막 혼탁 : 3.0, 1.7 및 2.3	
4) Arkema., 2011	
시험물질 : Graphistrength C100 (473 µm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Corneas (Freshly slaughtered calves)	
시험방법 : 각막(도포), 4시간 도포 및 배양, BCOP assay	
시험농도 : 농도 확인안됨	
시험법 : OECD Test Guideline 437 (Bovine corneal opacity and permeability test method for identifying ocular corrosives and severe irritants)	
시험결과 : 눈자극성 또는 부식성 없음	
주요영향 : IVIS = 0.2, 배양 후 각막에서 시험물질 잔류가 관찰되었으나, IVIS가 55.1 미만이므로 눈 부식성 또는 자극성 없음	
5) ECHA, 2010	
시험물질 : MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (Russian Crl:CHBB), 수컷	
시험방법 : 결막(점적), 1시간, 1시간 후 0.9% NaCl로 세척, 7일 관찰	

시험농도 : 0.1 g	
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) EU Method B.5 (Acute Toxicity: Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 약한 자극성 반응이 있었으나, 가역적이었음.	

5.4. 과민성

아래의 시험자료에 따라 Nikisso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7는 Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

5.4.1. 피부

OECD TG 406에 따라 올리브 오일에 섞은 Nikisso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7 0.4 g을 Hartley 기니피그 피부에 0, 7 및 14일에 1회씩 총 3회(1회/주) 도포하였으며, 도포 종료 14일 후, 바셀린에 섞은 1% Nikkiso MWCNT 또는 2% Mitsui MWNT-7를 피부에 6시간 동안 도포한 결과, 피부 과민성 없음을 확인하였다(Ema, M. *et al.*, 2011).

1) Ema M. et al., 2011	
시험물질 : Mitsui MWNT-7 (60 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Guinea pig (Hartley), 수컷	
시험방법 : 경피(도포), 0, 7, 14일에 1회씩 총 3회(1회/주)(1차), 6시간(2차)	
시험농도 : 올리브 오일에 0.4 g 현탁(1차), 바셀린에 혼합한 2%(2차)	
시험법 : OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)	
시험결과 : 피부 과민성 없음	
주요영향 : -	
2) Ema M. et al., 2011	
시험물질 : Nikkiso MWCNT (44 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Guinea pig (Hartley), 수컷	
시험방법 : 경피(도포), 0, 7, 14일에 1회씩 총 3회(1회/주) (1차), 6시간 (2차)	
시험농도 : 올리브 오일에 0.4 g 현탁 (1차), 바셀린에 혼합한 1% (2차)	
시험법 : OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)	
시험결과 : 피부 과민성 없음	
주요영향 : -	
3) Arkema, 2011	
시험물질 : Graphistrength C100 (473 µm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Mouse (CBA), 암컷	
시험방법 : 귀(도포), LLN 시험	

시험농도 : Propylene glycol에 0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5% 현탁		
시험법 : OECD Test Guideline 429 (Skin Sensitisation : Local Lymph Node Assay)		
시험결과 : 피부 과민성 없음		
주요영향 : 양성대조군인 25% HCA는 림프구 확산 반응에서 차이를 보인 것과 달리, MWCNT 시험군에서 유의한 차이가 확인되지 않음		
4) ECHA, 2011		
시험물질 : MWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Mouse (Balb/c), 암컷		
시험방법 : 귀 및 복부(도포)		
시험농도 : 0.5, 1, 2.5, 5, 10%		
시험법 : OECD Test Guideline 429 (Skin Sensitisation : Local Lymph Node Assay) 유사 시험		
시험결과 : 피부 과민성 없음		
주요영향 : -		

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 Mitsui MWNT-7는 Rat를 사용한 90일 반복투여 흡입독성 시험 결과에서 육아종성 증상, 국소 섬유증 등 아만성 독성 영향이 관찰되었으며, 폐 부하가 농도 및 노출기간에 의존적으로 증가하는 것이 확인되었다. LOAEL = 0.2 mg/m^{3}으로 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류할 수 있으나, MWNT-7을 포함하여 다양한 종류의 MWCNT 별 독성시험 결과가 상이하고 특히 나노물질의 특성상 입자 크기, 형태 등 물리화학적 특성에 따라 독성이 다르게 나타날 수 있으므로 MWCNT의 독성을 일괄적으로 분류하여 표시하기에 명확한 근거가 부족하다. 다만, MWCNT의 반복투여에 따른 독성을 배제하기 어려우므로 확인된 임상증상을 바탕으로 특정표적장기 반복 흡입 구분 2[2)]로 분류하였다.

2) 실험동물을 이용한 적절한 시험으로부터 상대적으로 보통 수준의 노출농도에서 사람의 건강과 관련된 중대한 독성 영향을 일으켰다는 소견에 기초하여, 반복 노출에 의해 사람의 건강에 유해를 일으킬 가능성이 있다고 추정되는 물질 또는 분진/미스트/흄 흡입 시 기준값이 0.02 ~ 0.2 mg/L/6시간/일인 물질

5.5.1. 반복투여-28일

GLP 준수 및 OECD TG 412에 따라 MWCNT를 Wistar 랫드 암컷 및 수컷에 8, 24, 72 mg/m^{3}으로 6시간/일, 5일/주, 4주간 비부 흡입 노출시켰다. 시험 결과, 고용량 시험동물 수컷과 암컷에서 절대 및 상대 폐 중량이 유의하게 증가하고 폐에서 단핵세포 침윤 발생이 현저하게 증가하는 것이 관찰되었다. 또한, 섬유화와 같은 흡입 노출과 관련된 부작용이 고용량 시험동물에서 관찰되어 28일 반복투여 흡입 NOAEC = 8 mg/m^{3}인 것을 확인하였다(ECHA, 2010).

1) Morimoto Y. et al., 2012, Oyabu T. et al., 2011, Nakanishi J. et al., 2011		
시험물질	: Nikkiso MWCNT (직경 63 nm, 길이 1.1 μm, 순도 98% 이상)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	: 흡입 (에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 4주	
시험농도	: 0.37 ± 0.18 mg/m^3	
시험법	: -	
시험결과	: NOEC = 0.37 mg/m^3	
주요영향	: 폐 중량 및 호중구 세포 수는 노출 기간 종료 3일 후까지 증가하였다. 폐의 조직병리 검사결과, 폐포 대식 세포의 일부를 제외하고는 염증 변화가 관찰되지 않음.	
2) Arkema, 2011		
시험물질	: Graphistrength C100	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입 (비부), 6시간/일, 5일	
시험농도	: 0.066, 0.26, 1.30 mg/m^3	
시험법	: -	
시험결과	: 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	: 노출 종료 후, 1.30 mg/m^3 시험군에서 호중구 증가가 관찰되었으나, 4주 후에 회복됨. GGT 수치는 1.30 mg/m^3 시험군에서 유의하게 증가하였으나, 회복 기간 후에 회복됨. 단백질 수치는 0.26 및 1.30 mg/m^3 시험군에서 노출 기간 및 4주 회복 기간 후에 유의하게 증가함. 1.30 mg/m^3 용량으로 5일 간 투여한 후에 수컷 및 암컷 각각 3마리, 회복 기간 후 수컷 및 암컷 각각 4마리(등급 2)에서 폐 내 대식세포 침륜이 관찰됨. 1.30 mg/m^{3}으로 5일 간 투여한 후에 수컷 4마리(3마리 등급 1, 1마리 등급 2) 및 암컷 2마리(1마리 등급 1, 1마리 등급 2)에서 기관지 및 세기관지 세포의 비대가 관찰되었으며, 회복 기간 후에도 수컷 및 암컷 각각 2마리(등급 1)에서 관찰되었다. 현미경으로 관찰한 결과, 다른 장기에서 관찰되지 않음을 바탕으로 표적장기는 폐인 것을 확인함.	
3) Hanhwa CM-100, 2012		
시험물질	: Hanhwa CM-95 (직경 10 ~ 15 nm, 길이 ~ 20 μm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷	
시험방법	: 흡입 (전신), 6시간/일, 5일	
시험농도	: 0, 0.16, 0.34, 0.94 mg/m^3	

시험법 : -		
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)		
주요영향 : 시험 기간 동안 유의한 체중 변화, 비정상적인 임상 증상, 사망률 등은 관찰되지 않았으며, BAL 검사에서 과산화수소 농도는 모든 시험군에서 유의한 차이는 없었으나, 일부 개체에서 증가하는 경향이 확인됨. 노출 종료 1개월 후에 과산화수소 농도는 유의한 차이가 없었으나, 증가하는 경향이 확인됨. 폐포 상피세포 및 폐포 대식세포에서 MWCNT 침전(침윤)이 확인됨. 침전(침윤)된 양은 유의하게 감소하였으나, 노출 종료 30일 후까지 지속됨.		
4) Matsumoto, M. et al., 2012		
시험물질 : Hanhwa CM-95 (직경 10 ~ 15 nm, 길이 ~ 20 μm)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구, 1회/일, 28일, 용매 5% 아카시아 수용액		
시험농도 : 0, 0.5, 5, 50 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents)		
시험결과 : NOAEL ≥ 50 mg/kg bw/day		
주요영향 : 모든 시험동물에서 검은 변을 제외한 시험물질 투여에 의한 변화는 관찰되지 않았으며, 5 mg/kg 이상을 투여한 시험동물의 대장이 잿빛 또는 진녹색을 띠는 것을 확인하였으나, 이는 독성 영향과 관련이 없는 것을 확인함. 시험 결과, 최고용량에 대한 이상 증상 관찰되지 않음		
5) ECHA, 2010		
시험물질 : MWCNT (MMAD 2.16 ~ 2.34 μm)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입 (전신), 6시간/일, 5일/주, 4주		
시험농도 : 12, 36, 108 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 412 Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study		
시험결과 : NOAEC = 12 mg/m^3		
주요영향 : 폐 중량은 용량의존적으로 유의하게 증가하였으며, 폐암, 간질성 단핵 세포의 침윤 및 간질 섬유화의 현저한 증가가 관찰됨.		
6) ECHA, 2010		
시험물질 : MWCNT (MMAD 2.31 ~ 2.44 μm)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입 (전신), 6시간/일, 5일/주, 4주		
시험농도 : 8, 24, 72 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 412 Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study		
시험결과 : NOAEC = 8 mg/m^3		
주요영향 : 고용량에 노출된 수컷과, 중, 고용량에 노출된 암컷에서 절대 및 상대 폐 무게는 통계적으로 유의하게 증가함, 폐에서 간질 단핵 세포 침윤의 발생률이 현저하게 증가하고 간질 섬유증과 같은 명백한 부작용이 흑연 고용량 군에서 나타남		

5.5.2. 반복투여-90일

GLP 준수 및 OECD TG 413에 따라 F344/DuCrlCrlj 랫드에 Hodogaya(Mitsui) MWNT-7을 0, 0.2, 1 및 5 mg/m^3 농도로 6시간/일, 5일/주, 13주(90일)간 흡입 노출시킨 결과, 흉막 아래와 횡격막에서 MWCNT가 소량 관찰되었으며, MWCNT의 폐 피로도는 발생 빈도와 노출 농도, 기간 및 유지에 따른 독성 정도와 연관되어 있음을 확인하였다. LOAEL = 0.2 mg/m^{3}인 것으로 확인되었다(Kasai, T. *et al.,* 2014).

1) Ma-Hock L. et al., 2009		
시험물질	: Nanocyl NC7000	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입 (에어로졸, 비부/두부), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	: 0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study)	
시험결과	: 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	: 혈액학적 분석 결과, 2.5 mg/m^3 시험군의 수컷 및 암컷에서 호중구 증가와 림프구 감소로 인한 총 WBC 수의 증가가 관찰되었으며, 0.5 mg/m^3 이상 시험군의 수컷 및 암컷에서 폐의 상대 중량의 증가가 관찰됨. 0.5 및 2.5 mg/m^3 시험군의 수컷 및 암컷 모두 폐와 LALN에서 다초점 육아종성 염증, 조직구 및 호중구 염증 및 폐포 내 지질단백증이 관찰되었으며, 비강에서 염증성 변화가 관찰됨. 0.1 mg/m^3 시험군의 폐와 LALN에서 육아종성 염증 확인.	
2) Kasai T. et al., 2014		
시험물질	: Mitsui MWNT-7 (MMAD 1.4 ~ 1.6 mm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (F344/DuCrlCrlj), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입 (에어로졸), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	: 0.2 ± 0.02, 1.01 ± 0.11, 5.02 ± 0.25 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study)	
시험결과	: LOAEL = 0.2 mg/m^3	
주요영향	: 흉막 아래와 횡격막에서 MWCNT가 소량 확인되었으며, MWCNT의 폐 피로도는 발생 빈도와 노출 농도, 기간 및 유지에 따른 독성 정도와 연관되어 있음을 확인. 섬유형 MWCNT의 노출은 육아종성변화, 국소 섬유증 및 BALF 파라미터의 변경 등 아만성 독성 효과를 유도함.	
3) Pauluhn J., 2010a, 2010b		
시험물질	: Baytubes	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입 (비부), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	: 0, 0.1, 0.4, 1.5, 6 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study)	
시험결과	: NOAEL = 0.1 mg/m^3	
주요영향	: 폐 독성을 확인하기 위해 BLAF 검사를 수행한 결과, 호흡기에서	

	관련 영향이 관찰되었으며, 표적 장기가 폐인 것을 확인함. 0.4 mg/m^3 이상 시험군에서 폐와 LALN 중량이 유의하게 증가되었으며, 0.4 mg/m^3 이상 시험군에서 BLAF 내 다핵 호중구 및 수용성 콜라겐의 상승이 관찰됨. 0.4 mg/m^3 이상 시험군에서 상부 호흡기계(배상세포 과다형성/변질) 및 하부 호흡기계(기관지 폐포 염증 변화, 콜라겐 스테이닝 증가)의 주요 병변이 관찰됨. 6 mg/m^3 시험군에서 육아종성 변화 및 기관지 폐포 증식이 관찰됨.	

5.6. 유전독성

MWCNT에 대한 *in vitro* 및 *in vivo* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험, 동물시험을 수행한 결과, Nikkiso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7는 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모두 음성으로 확인되었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.1. *in vitro* 시험

5.6.1.1. 복귀돌연변이

OECD TG 471에 따라 복귀돌연변이 시험을 수행하기 위해 Nikkiso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7을 대사활성계 적용 여부에 관계없이 최대 100 μg/plate 농도로 *S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100 및 *E.coli*. WP2*uvr*A 5종 균주에 노출하였다. MWCNT는 대사활성계 적용 여부와 관계없이 모든 균주에서 음성으로 확인되었다 (Ema, M. *et al.*, 2012).

OECD TG 476에 따라 Mitsui MWNT-7의 돌연변이 발생을 확인하기 위해 배양된 Chinese hamster lung 세포(CHL/IU)에 대사활성계 비적용 조건에서 6.3 ~ 100 μg/mL 농도로 48시간 처리하였다. 그 결과, 세포 생존율이 시험물질 용량에 비례하여 감소함에도 불구하고, 돌연변이 발생률은 100 μg/mL 처리군까지 증가하지 않았다. 시험물질은 돌변연이를 유발하지 않음을 확인하였다(Asakura, M. *et al.*, 2010).

1) Ema M. et al., 2012		
시험물질 : Mitsui MWNT-7 (비표면적 23 m^2/g, 70 nm)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, *E. coli* WP2 uvrA		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간		
시험농도 : 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 μg/plate		
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)		
주요영향 : -		
2) Ema M. et al., 2012		
시험물질 : Nikkiso MWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, *E. coli* WP2 uvrA		

시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간	
시험농도 : 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 μg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : -	
3) METI, 2011	
시험물질 : Graphistrength C100	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48 ~ 72시간, 37 ℃	
시험농도 : 15.6, 31.3, 62.5, 125, 500 μg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : -	
4) METI, 2011	
시험물질 : Graphistrength C100	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse lymphoma L5178Y cells	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 3 또는 24시간, 37 ℃	
시험농도 : 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : 일부 침전이 관찰되었으나 돌연변이 발생률은 대조군에 비해 유의하지 않았으며, methyl methane sulfonate 및 cyclophosphamide 등 양성 대조군에서 돌연변이 발생을 확인	
5) Wirnitzer U. et al., 2009	
시험물질 : Baytube	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 3 또는 24시간, 37 ℃	
시험농도 : 최대 5,000 μg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : -	
6) Asakura M. et al., 2010	
시험물질 : Mitsui MWNT-7 (길이 5.0 ± 4.5 μm, 너비 88 ± 5 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster lung CHL/IU cells	
시험방법 : 대사활성계 비적용, 48시간	
시험농도 : 6.3, 12.5, 25, 50, 100 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 비적용)	

주요영향 : 세포생존율에 의한 106개 세포 당 6-TG의 계수를 통해 돌연변이 발생률을 확인한 결과, 세포생존율이 시험물질 용량에 비례하여 감소함에도 불구하고 돌연변이 발생률은 100 μg/mL 시험군까지 증가하지 않음.		
7) MKE. Korea, 2011, Kim, J. S. et al., 2011		
시험물질 : Hanwha CM-95		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, *E. coli* WP2 uvrA		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이		
시험농도 : 최대 333 μg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)		
주요영향 : -		

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

OECD TG 473에 따라 Nikkiso MWCNT 및 Mitsui N-MWNT의 염색체 이상 시험을 수행하기 위해 Chinese hamster lung fibroblast(*CHL/IU*) 세포주에 대사활성계 적용여부에 관계없이 최대 100 μg/mL 농도로 처리하였다. 두 종류의 MWCNT 모두 대사활성계 적용여부에 관계없이 염색체 구조 이상은 관찰되지 않았으나, 모든 Nikkiso MWNCT 처리군과 대사활성계 비적용 Mitsui N-MWNT 100 μg/mL 처리군에서 염색체 수 이상 세포 출현 빈도가 높았다(Ema, M. *et al.*, 2012).

GLP 준수 및 OECD TG 473에 따라 Hanwha CM-95의 염색체 이상 시험을 수행하기 위해 Chinese hamster lung fibroblast(*CHL/IU*) 세포주에 대사활성계 비적용 및 24시간 조건으로 최대 6.25 μg/mL, 6시간 조건으로 최대 25 μg/mL 처리하였다. 그 결과, 염색체 이상은 관찰되지 않았다(MKE. Korea, 2011, Kim, J.S. et al., 2011).

1) Ema M. et al., 2012		
시험물질 : Mitsui MWNT-7 (비표면적23 m^2/g, 70 nm)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster lung fibroblast cell line (CHL/IU)		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간		
시험농도 : 최대 100 μg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)		
주요영향 : 대사활성계 비적용 100 μg/mL 농도 처리군에서 염색체 수 이상 세포 출현 빈도가 높게 관찰되었음		
2) Ema M. et al., 2012		
시험물질 : Nikkiso MWCNT		신뢰도 1 실험결과
시험종 : Chinese hamster lung fibroblast cell line (CHL/IU)		

시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간		GLP 확인불가
시험농도 : 최대 100 ㎍/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)		
주요영향 : 염색체 수에 이상이 있는 세포 출현 빈도는 모든 처리군에서 높게 관찰되었음		
3) METI, 2011		
시험물질 : Graphistrength C100		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human lymphocytes		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 3 또는 24시간, 37 ℃		
시험농도 : 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50 ㎍/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)		
주요영향 : 25 ㎍/mL 이상에서 침전이 관찰되어, 12.5 ㎍/mL에서 시험을 수행하였으며, 염색체 구조 이상 출현 빈도는 관찰되지 않았음		
4) Wirnitzer U. et al., 2009		
시험물질 : Baytube		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster lung fibroblasts (V79)		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 4시간		
시험농도 : 2.5, 5.0, 10.0 ㎍/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)		
주요영향 : -		
5) Asakura M. et al., 2010		
시험물질 : Mitsui MWNT-7		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster lung CHL/IU cells		
시험방법 : 대사활성계 비적용, 24 및 48시간		
시험농도 : 24시간 1.3 ~ 80 ㎍/mL, 48시간 0.078 ~ 5.0 ㎍/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 비적용)		
주요영향 : 24시간 조건에서 5 ㎍/mL 이상 처리군과 48시간 조건에서 1.3 및 5.0 ㎍/mL 처리군에서 염색체이상 증가하였음		
6) MKE. Korea, 2011, Kim, J. S. et al., 2011		
시험물질 : Hanwha CM-95		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, *E. coli* WP2 uvrA		
시험방법 : 대사활성계 비적용, 6 및 24시간		

시험농도 : 6시간 최대 25 μg/mL, 24시간 최대 6.25 μg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 비적용)		
주요영향 : -		

5.6.2. *in vivo* 시험

OECD TG 474에 따라 Nikkiso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7의 소핵시험을 수행하기 위해 ICR 마우스에 0, 5, 10 및 20 mg/kg 용량으로 24시간 간격으로 2회 경구(위장관) 투여하였다. 그 결과, MNPCEs의 발생 빈도는 시험군과 음성대조군 간 차이가 없음을 확인하였다(Ema, M. *et al.,* 2012).

1) Ema M. et al., 2012		
시험물질 : Mitsui MWNT-7 (23 m^2/g, 70 nm)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (ICR), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구 (위장관), 24시간 간격 2회		
시험농도 : 0, 5, 10, 20 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Guideline 474 (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : MNPCEs의 발생 빈도는 시험군과 음성대조군 간 차이가 없었음 ※ 투여 종료 24시간 후에 시험동물을 부검하고 대퇴골에서 골수를 채취하여, 골수세포 준비. 소핵염성적혈구(MNPCEs) 비율 계산하여 2,000개의 미성숙 적혈구 확인. 양성대조군으로 Mitomycin C 사용.		
2) Ema M. et al., 2012		
시험물질 : Nikkiso MWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (ICR), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구(위장관), 24시간 간격 2회		
시험농도 : 0, 5, 10, 20 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Guideline 474 (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : MNPCEs의 발생 빈도는 시험군과 음성대조군 간 차이가 없었음 ※ 투여 종료 24시간 후에 시험동물을 부검하고 대퇴골에서 골수를 채취하여, 골수세포 준비. 소핵염성적혈구(MNPCEs) 비율 계산하여 2,000개의 미성숙 적혈구 확인. 양성대조군으로 Mitomycin C 사용.		
3) MKE. Korea, 2011, Kim, J.S. et al., 2011		
시험물질 : Hanwha CM-95 (직경 10 ~ 15 nm, 길이 ~ 20 μm)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (ICR), 수컷		
시험방법 : 복강 (주사)		
시험농도 : 12.5, 25, 50 mg/kg bw/day		

시험법 : OECD Guideline 474 (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : 소핵다염성적혈구(MWPCEs) 비율이 Mitomycin C 처리군(양성대조군)에서 증가하는 것과 달리 시험군에서는 증가하지 않았음 ※ 소핵염성적혈구(MNPCEs) 비율 계산하여 2,000개의 미성숙 적혈구 확인. 양성대조군으로 Mitomycin C 사용.		
4) Kim, J.S. et al., 2012		
시험물질 : Hanwha CM-95 (CM-100 대체, 직경 10~15 nm, 길이 ~20 μm)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷		
시험방법 : 흡입, 6시간/일, 5일		
시험농도 : 0, 0.16, 0.34, 0.97 mg/m^3		
시험법 : OECD Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)		
시험결과 : 주요영향 확인		
주요영향 : 시험동물에서 유의한 체중 변화, 비정상적 임상 증상 또는 사망은 관찰되지 않음. Olive tail Moments는 노출 일 후에 각각 대조군, 저농도, 중간농도 및 고농도군에서 23.00 ± 1.76, 30.39 ± 1.96, 22.96 ± 1.26 및 33.98 ± 2.2로 확인됨. 노출 1개월 후에 Olive tail Moments는 대조군, 저농도, 중간농도 및 고농도군에서 각각 25.00 ± 2.71, 28.39 ± 3.55, 22.56 ± 1.36 및 31.97 ± 3.16로 확인됨 ※ 노출 종료 1개월 후에 부검하여 폐세포 채취. comet assay를 통해 폐세포 DNA 손상 확인. 파라미터는 Olive Tail Moment (OTM)이며, 형광 마이크로미터 및 이미지 프로그램 통해 분석		

5.7. 발암성

GLP 준수 및 OECD TG 451에 따라 Hodogaya MWNT-7의 발암성 시험을 수행하기 위해 F344/DuCrlCrlj 랫드에 에어로졸 형태로 2년 간 전신 흡입 노출시킨 결과, 폐암, 기관지 폐포암, 폐암/폐선종이 시험동물에서 동시에 유의적으로 증가하여 MWNT-7의 발암성을 확인하였다(Tatsuya K., *et al.*, 2016).

구조적 결함이 있는 Nanocyl NC7000 입자(MWCNT(+))와 구조적 결함이 없는 입자(MWCNT(-))의 발암성 시험을 위해 Wistar 랫드 수컷에 MWCNT(+)는 2, 20 mg, MWCNT(-)는 20 mg 용량으로 2년 간 단회 복강 투여하였다. MWCNT(+)는 2, 20 mg, MWCNT(-)는 20 mg으로 투여하였다. MWCNT(+) 2 및 20 mg 시험군의 4 및 0%, MWCNT(-) 20 mg 시험군의 6%에서 복강 내 중피종 및 종양이 발생되었으나, 발암성은 없는 것을 확인하였다(Muller, J. *et al.*, 2009).

p53+/- 마우스에 Mitsui MWNT-7 3 mg(1 x 10^9 particles/head)을 단회 복강 투여한 결과, 관찰 84일 차에 관찰된 중피종 발생 빈도는 갈석면 시험군에서 14/18 (77.8%), MWCNT 시험군에서 14/16 (87.5%)이었다. MWCNT는 크기, 형태 및 생체지속력이 석면

과 유사하므로 시험동물에서 중피종을 유발하는 것을 확인하였다(Takagi, A. *et al.*, 2008).

상기 시험을 보완하여 용량 반응을 확인하기 위해 Mitsui MWNT-7을 p53+/- 마우스에 0, 3, 30 및 300 μg/head(1 × 10^6, 1 × 10^7, 1 × 10^8 particles/head) 용량으로 복강 투여하였다. 시험동물에서 중피종의 누적 발생률은 300, 30, 3 μg/mouse 용량에서 각각 19/20, 17/20 및 5/20이었으며, 복막 유착 및 육아종 형성의 중증도는 용량 의존적이며, 최저용량 그룹에서 최소인 것을 확인하였다(Takagi, A. *et al.*, 2012).

Mitsui MWNT-7의 발암성 시험을 위해 F344 랫드에 1 mg/kg 용량으로 단회 복강 투여한 결과, 투여 37 ~ 40주 후에 랫드의 사망과 출혈을 동반한 복막 중피종 발생이 관찰되었다 (Sakamoto *et al.*, 2009).

Mitsui MWNT-7 및 Nikkiso MWCNT을 500 μg/mL으로 현탁하여 F344 랫드 에 9일간 5회 분무 투여한 결과, MWCNT는 주로 폐포 대식세포 및 종격동 림프절에서 관찰되었으며, 흉막 세척액의 세포 펠렛에서 섬유화가 관찰되었다. 중피종 증식에 따른 섬유화는 관찰되지 않았으며, 흉강에서 주로 대식세포로 구성된 염증 세포 침윤이 관찰되었다(Xu *et al.*, 2012).

1) Muller J. et al., 2009		
시험물질	: Nanocyl NC7000 MWCNT (+ 구조결함 있음, - 구조결함 없음)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	: 복강 (주사), 2년 (24개월)	
시험농도	: MWCNT(+) 2, 20 mg, MWCNT(-) 20 mg	
시험법	: -	
시험결과	: 양성	
주요영향	: 노출 24개월 후에 갈석면 시험군에서 34.6%, 대조군에서 3.8%의 복막 내 중피종 및 기타 종양 발생이 관찰되었음. MWCNT(+)를 2 및 20 mg 투여한 시험군의 4 및 0%, MWCNT(-)를 20 mg 투여한 시험군의 6%에서 복막 내 중피종 및 종양 발생이 관찰되었으므로 시험무질은 발암성이 없는 것으로 확인됨. 종양 발생은 중피종과 비교하여 그룹 간 빈도의 증가는 관찰되지 않음. ※음성대조군 PBS, 양성대조군 갈석면 2 mg 투여	
2) Takagi A. et al., 2008		
시험물질	: Mitsui MWNT-7	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Mouse (p53+/-)	
시험방법	: 복강(주사), 52주	
시험농도	: 3 mg/mouse (1.00E+09 particles/mouse)	
시험법	: -	
시험결과	: 양성	
주요영향	: 중피종 발생 빈도는 관찰 84일 차에 갈석면 시험군에서 14/18 (77.8%), MWCNT 시험군에서 14/16 (87.5%)이었음. 음성대조군은 관찰 기간 중 사망 또는 종양 발생이 관찰되지 않음. MWCNT는 크기, 형태 및 생체지속력이 석면과 유사하기 때문에 시험동물에서	

	중피종을 유발하는 발암성이 확인됨. ※ 음성대조군 1.0% Tween 80 혼합한 0.5% CMC, 양성대조군 갈석면 3 mg (1.00E+10 particles/head) 투여	
3) Takagi A. et al., 2012		
시험물질 : Mitsui MWNT-7		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (p53+/-), 수컷		
시험방법 : 복강(주사), 1년		
시험농도 : 3, 30, 300 μg/mouse (1.00E+06, 1.00E+07, 1.00E+08 particles/mouse)		
시험법 : -		
시험결과 : 양성		
주요영향 : 시험동물에서 중피종의 누적 발생률은 300, 30, 3 μg/mouse 용량에서 각각 19/20, 17/20 및 5/20이었음. 복막 유착 및 육아종 형성의 중증도는 용량의존적이며, 최저용량 그룹에서 최소인 것으로 확인되었음. 종양 발병 시간은 용량과 무관함.		
4) Tatsuya K. et al., 2016		
시험물질 : Hodogaya MWNT-7		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (F344/DuCrlCrlj), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸, 전신), 2년		
시험농도 : 0, 0.02, 0.2, 2 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 451 (Carcinogenicity Studies)		
시험결과 : 양성		
주요영향 : 폐암, 기관지 폐포암, 폐선종은 0.2 및 2 mg/m^3 시험군의 수컷과 2 mg/m^3 시험군의 암컷에서 유의하게 증가함. 흉막 중피종 발생은 관찰되지 않았으며, 상피 증식, 육아종성 변화, 국소 섬유증 및 BALF 파라미터의 영향은 농도 의존적이었음. 흉막 및 복막을 포함한 다른 기관에서는 MWNT-7 특이적인 임상 소견이 없었으며, 0.2 및 2 mg/m^3 시험군의 수컷 및 모든 시험군의 암컷에서 절대 및 상대 폐 중량이 유의하게 상승한 것을 확인함. MWNT-7의 폐 부하는 농도-의존적이며, 지속적으로 증가함을 확인함. 이에 MWNT-7는 시험동물의 폐에서 발암을 유발할 수 있음.		
5) Sakamoto et al., 2009		
시험물질 : Mitsui MWNT-7		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (F344/DuCrlCrlj), 수컷		
시험방법 : 복강 (주사), 54주		
시험농도 : 1 mg/kg		
시험법 : -		
시험결과 : 양성		
주요영향 : 투여 37 ~ 40주 후에 시험동물에서 사망 또는 출혈을 동반한 복막 중피종 발생이 관찰됨. 복막 중피 세포의 크기 증가와 중피 세포 및 중피 조직에 거대 결절과 갑상선 악성종양이 관찰됨. 중피종 발생은 상대적으로 종양 발생 초기 단계에 우세하였으며, 발생 후		

	기 단계의 중피종 발생은 표면 중피성 세포와 방추사 모양의 육종 세포에 의해 형성된 2개의 구역에서 발생하였음. 종양의 조직 간 전이는 2개 구역에서 관찰되었으며, 인접한 장기 및 조직에 중피종이 침투하여 늑막에 전이되는 것이 관찰됨. 시험군 1마리는 52주간 생존하였으며, 중피종 발생을 제외하고는 유사한 결과가 관찰되었다. 양성대조군으로 청석면을 투여한 시험군과 대조군도 52주간 생존하였으며, 청석면 시험군에서 석면 증착을 제외한 변화는 관찰되지 않음	
6) Xu et al., 2012		
시험물질 :	Mitsui MWNT-7, Nikkiso MWCNT	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (F344/DuCrlCrlj), 수컷	
시험방법 :	분무 (폐), 9일 (5회)	
시험농도 :	500 μg/mL	
시험법 :	-	
시험결과 :	양성	
주요영향 :	MWCNT는 주로 폐포 대식세포 및 종격동 림프절에서 관찰되었으며, 흉막 세척액의 세포 펠렛에서 섬유화가 관찰되었음. MWCNT는 대조군에 비해 약 10배 높은 증식 세포핵 항원이 관찰되었으며, 내장 중피종의 과다형성을 유도하는 것이 관찰되었음. 증식은 염증 세포의 침윤과 흉막 조직의 염증에 의한 섬유증 병변과 관련이 있는 것으로 확인되었으며, 중피종 증식에 따른 섬유화는 관찰되지 않았음. 흉강에서는 주로 대식세포로 구성된 염증 세포 침윤이 관찰되었음.	

5.8. 생식독성

아래의 시험자료에 따라 MWCNT에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Mouse를 이용한 복강 투여 최기형성 시험 결과, 골격 및 장기 이상이 관찰된 태아의 수가 농도 의존적으로 증가하는 것을 확인하였다. Rat를 이용한 경구 투여 2세대 생식독성 시험 결과, 모체 독성으로는 유일하게 1,000 mg/kg 시험군에서 흉선의 중량 감소가 관찰되었으나, 태아의 형태학적 검사에 따른 이상 증상 발생 빈도는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 이에 MWCNT는 생식독성 구분2 (사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물 시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

5.8.1. 최기형성

2% CMC 용액에 현탁한 Mitsui MWNT-7를 ICR 마우스에 2, 3, 4 및 5 mg/kg 용량으로 복강 투여, 수정 후 9일 시점에 3, 4 및 5 mg/kg 용량으로 기도 내 점적한 결과, 복강 투여 시험군에서 다양한 기형이 관찰되었다. 이는 기도 내 점적 투여 3 mg/kg 시험군을 제외하고, 4, 5 mg/kg 시험군에서만 기형이 관찰된 것과 대조적이었으며, 본 시험을 통해 MWCNT로 인해 골격 및 장기 이상이 관찰된 태아 수가 농도 의존적으로 증가하는 것을 확인하였다(Fujitani, T. *et al.*,

2012).

1) Fujitani, T. et al., 2012		
시험물질	: Mitsui MWNT-7	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Mouse (ICR), 암컷	
시험방법	: 복강(주사) 단회, 기도 내 점적(수정 후 9일 시점) 단회 투여	
시험농도	: 복강 2, 3, 4, 5 mg/kg, 기도 내 점적 3, 4, 5 mg/kg	
시험법	: -	
시험결과	: 양성	
주요영향	: MWCNT를 복강 투여한 모든 시험군에서 다양한 기형이 관찰되었으며, 기도 내 점적한 3 mg/kg 시험군을 제외하고, 4 및 5 mg/kg 시험군에서만 기형이 관찰된 것과 대조적이었음. 본 연구를 통하여 MWCNT에 의해 골격 및 장기 이상이 관찰된 태아 수가 농도 의존적으로 증가하는 것이 확인됨. ※ 수정 후 18일 시점에 부검 수행하여 자궁에서 분리한 태아의 장기 형태 및 골격 이상을 관찰함	

5.8.2. 2세대 생식독성

OECD TG 414 유사 시험에 따라 Hanwha CM-95(CM-100 대체)를 SD 랫드 암컷에 수정 6일부터 19일까지 14일 간 0(용매 1% CMC 용액), 40, 200 및 1,000 mg/kg 용량으로 경구 투여한 결과, 모체 독성으로는 유일하게 1,000 mg/kg 시험군에서 흉선의 중량 감소가 관찰되었으나, 태아의 형태학적 검사에 따른 이상 증상 발생 빈도는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. NOAEL은 모체 독성에서 200 mg/kg, 배태자 발달 독성에서 1,000 mg/kg이었으며, 최기형성 발생 영향은 없는 것으로 확인되었다(Lim, J-H. *et al.*, 2011a, 2011b).

1) Lim, J-H. et al., 2011a, 2011b		
시험물질	: Hanwha CM-95 (직경 10 ~ 15 nm, 길이 > 20 μm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 암컷	
시험방법	: 경구 (위장관), 수정 (임신) 6 ~ 19일 (14일)	
시험농도	: 0, 8, 40, 200, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	: -	
시험결과	: NOAEL (발달) = 1,000 mg/kg, NOAEL (모체) = 200 mg/kg	
주요영향	: 모체 독성으로는 유일하게 1,000 mg/kg 시험군에서 흉선의 중량 감소가 관찰되었으며, 태아의 형태학적 검사 결과, 이상 증상 발생 빈도는 대조군과 유의한 차이를 나타내지 않았음. 최기형성 발생 영향은 없는 것으로 확인. ※ 수정 20일 후에 부검 수행, 태아의 형태학적 장기 및 골격 이상 관찰	
2) ECHA, 2010		
시험물질	: MWCNT	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 암컷	

시험방법 : 경구(식이)		
시험농도 : 0, 1,200, 3,600, 12,000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 422 (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)		
시험결과 : NOAEL (발달) = 930 mg/kg bw/day, NOAEL (모체) = 930 ~ 1,159 mg/kg bw/day		
주요영향 : 2세대 동물의 고환과 부고환의 크기 감소가 관찰되었으나, 대조군에서도 동일하게 관찰되었으므로 시험물질에 의한 부작용이 아닌 것으로 판단하였음		
3) ECHA, 2010		
시험물질 : MWCNT		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구(식이)		
시험농도 : 0, 1,200, 3,500, 12,000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 422 (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)		
시험결과 : NOAEL = 11,500 mg/kg bw/day (부모, 생식 및 발달)		
주요영향 : -		

5.9. 기타 독성 정보

관련 자료 없음

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

Nikkiso MWCNT 급성시험 결과, 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Oryzias latipes,* 96시간) > 10 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 EC_{50}(*Daphnia magna,* 48시간) > 10 mg/L, 조류에 대한 급성 EC_{50}(*Pseudokirchneriella subcapitata,* 72시간) > 10 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

만성 수생환경유해성

Nikkiso MWCNT 만성시험 결과, 어류의 만성 NOEC(*Oryzias latipes,* 14일) > 10 mg/L, 물벼룩의 만성 NOEC(*Daphnia magna,* 6주) > 10 mg/L, 조류의 NOEC (*Pseudokirchneriella subcapitata,* 72시간) = 0.32 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단 SWCNT는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

오존층유해성

분류에 활용 가능한 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

Nikkiso SWCNT는 Rat를 사용한 급성경구독성 LD_{50} > 200 mg/kg, Hanwha CM-100에 대해 Rat를 사용한 급성경피독성 LD_{50} > 2,000 mg/kg, Hanwha CM-100에 대해 Rat를 사용한 급성흡입독성 LC_{50} > 1.33 mg/m^3으로 인체 급성경구독성 구분3(50 ~ 300 mg/kg) 및 급성흡입독성 구분1(< 0.05 mg/L)로 분류될 수 있으나, 최고용량(농도) 시험군에서 관련된 영향이 관찰되지 않았으므로 주요자료로 활용할 수 없다.

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

Nikkiso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7 2종은 모두 피부 자극성/부식성 시험(Rabbit, 폐쇄첩포, 4시간) 결과, 약한 자극 스코어를 나타내어 피부 자극성이 관찰되지 않았으므로 피부 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다. 또한, 눈 자극성/부식성 시험(Rabbit, 결막낭 점적,

단회) 결과, 약한 눈 자극성이 관찰되었으나, 가역적인 반응으로 눈 자극성이 관찰되지 않았으므로 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

호흡기 또는 피부 과민성

Nikisso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7는 Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류에 활용 가능한 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

Mitsui MWNT-7는 Rat를 사용한 90일 반복투여 흡입독성 시험 결과에서 육아종성 증상, 국소 섬유증 등 아만성 독성 영향이 관찰되었으며, 폐 부하가 농도 및 노출기간에 의존적으로 증가하는 것이 확인되었다. 90일 반복투여 흡입 LOAEL = 0.2 mg/m^3으로 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류할 수 있으나, MWNT-7을 포함하여 다양한 종류의 MWCNT 별 독성시험 결과가 상이하고 특히 나노물질의 특성상 입자 크기, 형태 등 물리화학적 특성에 따라 독성이 다르게 나타날 수 있으므로 MWCNT의 독성을 일괄적으로 분류하여 표시하기에 명확한 근거가 부족하다. 다만, MWCNT의 반복투여에 따른 독성을 배제하기 어려우므로 확인된 임상증상을 바탕으로 특정표적장기 반복 흡입 구분2로 분류하였다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

MWCNT에 대한 *in vitro* 및 *in vivo* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험, 동물시험을 수행한 결과, Nikkiso MWCNT 및 Mitsui MWNT-7는 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모두 음성으로 확인되었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

MWCNT 중 에어로졸 형태의 Hodogaya MWNT-7의 발암성을 확인하기 위해 흡입 시험(Rat, 2년)을 수행한 결과, 폐암, 기관지 폐포암, 폐암/폐선종이 시험동물에서 동시에 유의적으로 증가하는 등 문헌 자료(본문 5.7. 참조)를 바탕으로 발암성 구분2로 분류하였다.

생식독성

MWCNT에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Mouse를 이용한 복강 투여 최기형성 시험 결과, 골격 및 장기 이상이 관찰된 태아의 수가 농도 의존적으로 증가하는 것을 확인하였다. Rat를 이용한 경구 투여 2세대 생식독성 시험 결과, 모체 독성으로는 유일하게 1,000 mg/kg 시험군에서 흉선의 중량 감소가 관찰되었으나, 태아의 형태학적 검사에 따른 이상 증상 발생 빈도는 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 이에 MWCNT는 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

흡인 유해성 물질

분류에 활용 가능한 정보 없음

참 고 문 헌

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. Biodegradation test of Nikkiso MWCNT. CERI 15605.

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. Biodegradation test of Nikkiso MWCNT. CERI 15621.

Arkema, WPMN Graphistrength C100 Dossier 5.2.1 Graphistrength C100 Biodegradation TG 301F

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. Biodegradation test of Nikkiso MWCNT. CERI 15622

Information from Bayer MaterialScience, MWCNT Dossier

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. Short-term toxicity to fish of Nikkiso MWCNT. CERI 95399.

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG 203) Short-term toxicity to fish.001]

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. Long term toxicity test to fish of Nikkiso MWCNT.MCM A100701.

Information from Nanocyl, MWCNT Dossier

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. Daphnia sp. Acute immobilisation test of Nikkiso MWCNT. CERI 95398.

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG 202) Short-term toxicity to aquatic invertebrates.001]

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. Algae growth inhibitation test of Nikkiso MWCNT. CERI 95397.

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG 201)Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.001]

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. Long-term toxicity test to aquatic invertebrates of Nikkiso MWCNT. MCM A100701

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG211) Long-term toxicity to aquatic invertebrates.001]

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. [Nikkiso MWCNT T(TG201) oxicity to aquatic algae and cyanobacteria.001] CERI 95397

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG201) Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.002]

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. [Nikkiso MWCNT (TG 209) Effect on activated sludge at WWTP.001], CERI 95936

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG 209) Effect on activated sludge at WWTP]

AIST, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2011. [Nikkiso MWCNT (TG 216) Toxicity to soil microorganisms.001], MCM A100703

Arkema, WPMN Dossier [Graphistrength C100 Xenopus laevi micronucleus assay (ISO21427-1)]

Oyabu, T. *et al.* (2011) Biopersistence of inhaled MWCNT in rat lungs in a 4-week well-characterized exposure. *Inhalation Toxicol.*, 23(13), 784-791

Taquahashi Y *et al.*, Improved dispersion method of multi-wall carbon nanotube for inhalation toxicity studies of experimental animals. *J Toxicol Sci.* 2013;38(4):619-28.

Ohnishi M *et al.*, Novel method using hybrid markers: development of an approach for pulmonary measurement of multi-walled carbon nanotubes. *J Occup Med Toxicol.* 2013, 25;8(1):30

Aiso, S. *et al.* (2011) Translocation of intratracheally instilled Multiwalled Carbon Nanotubes to lung-associated lymph nodes in rats. Industr. Health, 49, 215-220.

Jacobsen, NR. *et al.* (2013) WP 7: Toxicokinetics and tissue distribution of MNs for specification of organs at risk for genotoxicity testing. Deliverable 7: Identification of target organs and biodistribution including ADME parameters.

Georgin, D. *et al.* (2009) Preparation of 14C-labeled Multi-walled carbon nanotubes for biodistribution investigations. *J. Amer. Chem. Soc.,* 131, 14658-14659.

Jani, P., Halbert, G. W., Langridge, J., Florence, A. T.: "The uptake and translocation of latex nanospheres and microspheres after oral administration to rats", *J. Pharm. Pharmacol.* 41, p. 809-812 (1989)

Bayer Material Science, WPMN Baytubes Dossier; Baytubes: Acute toxicity: inhalation.001

MKE. Korea, 2011; Acute inhalation toxicity study of MWCNT in rats

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG 402) Acute toxicity: dermal. 001]

MKE. Korea, 2011; Acute dermal toxicity study of MWCNT in rats

Matsumoto, M. *et al.* (2012) No toxicological effects on acute and repeated oral gavage doses of single-wall or multi-wall carbon nanotube in rats. *J. Toxicol. Sci.*, 37(3), 346-474.

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG 423) Acute toxicity: oral. 001]

MKE. Korea, 2011; Acute oral toxicity study of MWCNT in rats

Nanocyl, REACH Dossier DISS [Supporting oral acute toxicity 003]

AIST 2010, Ina Research ZT 10127, Micronucleus assay of Multiwalled Carbon Nanotube B using mice

Morimoto, Y. *et al.* (2012) Pulmonary toxicity of well-dispersed multi-wall carbon nanotubes following inhalation and intratracheal instillation. Nanotoxicology. 6(6):587-599. *Nanotoxicology*, Early Online, 1-15.

Tabet, L. *et al.* (2011) Coating carbon nanotubes with a polystylene based polymer profiles against pulmonary toxicity. *Particle and Fibre Toxicol.*, 8, 3-16.

Wako, K. *et al.* (2010) Effects of preparation methods for multi-walled carbon nanotube (MWCNT) suspensions on MWCNT induced rat pulmonary toxicity. *J. Toxicol. Sci.*, 35(4), 437-446.

Kobayashi, N. *et al.* (2010) Biological response and morphological asessement of individually dispersed multi-wall carbon nanotubes in the lung after intratracheal instillation in rats. *Toxicology,* 276, 143-153.

Porter, D.W. *et al.* (2010) Mouse pulmonary dose- and time course-responses induced by exposure to multi-walled carbon anotubes. *Toxicology,* 269, 136-147.

Mercer, R.R. *et al.* (2011) Pulmonary fibrotic response to aspiration of multi-walled carbon nanotubes. *Particle and Fibre toxicol.*, 8, 21-32.

Pacurari, M. *et al.* (2011) Multi-walled carbon nanotube-induced gene expression in the mouse lung: Association with lung pathology. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, doi:10.1016/j.taap,2011.05.012.

Erdely, A. *et al.* (2011) Identification of systemic markers from a pulmonary carbon nanotube exposure. J. Occup. *Environ. Med.*, 53(6), S80-S86.

Osmond-McLeod, M.J. *et al.* (2011) Durability and inflammogenic impact of carbon nanotubes

compared with asbestos fibres. *Particle and Fibre Toxicol.*, 8, 15-33.

Ema, M. *et al.* (2011) Evaluation of dermal and eye irritation and skin sensitization due to carbon nanotube. Regul. *Toxicol. Pharmacol.,* 61, 276-281.

Arkema, REACH Dossier DISS [Graphistrength C100 (TG 404) Skin irritation / corrosion. 001]

Nanocyl, WPMN Nanocyl NC7000 Dossier; Nanocyl NC 7000: Skin irritation / corrosion. 001; Baytubes: Skin irritation / corrosion. 001

Bayer MaterialScience, WPMN Baytubes Dossier: Baytubes: Skin irritation / corrosion. 001

Arkema, REACH Dossier DISS[Graphistrength C100 (TG 405) Eye irritation. 001]

Arkema, REACH Dossier DISS[Graphistrength C100 (TG 437) Eye irritation. 002]

Arkema, REACH Dossier DISS[Graphistrength C100 (TG 429) Skin sensitisation. 001]

Umeda, Y. *et al.* (2013) Two-week toxicity of multi-walled carbon nanotubes by whole-body inhalation exposure in rats. *J. Toxicol., Pathol.*, 26(2), 131-140.

Kasai, T. *et al.* (2013) Development of a new multi-walled carbon nanotube (MWCNT) aerosol generation and exposure system and confirmation of suitability for conducting a single-exposure inhalation study of MWCNT in rats. *Nanotoxicology*, Early Online, 1-10 8, 169-178.

Morimoto Y. *et al.* (2012) Pulmonary toxicity of well-dispersed multi-wall carbon nanotubes following inhalation and intratracheal instillation. *Nanotoxicology*, 6 (6):587-599

Oyabu T. *et al.* (2011) Biopersistence of inhaled MWCNT in rat lungs in a 4-week well-characterized exposure. *Inhalation Toxicology,* 23 (13) 784-791

Nakanishi, J. (ed) (2011) Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials: Carbon Nanotubes (CNT). Final report issued on August 17, 2011. NEDO Project (P06401) "Research and Development Nanoparticle Characterization Methods"

Ma-Hock, L. *et al.* (2009) Inhalation toxicity of multiwall carbon nanotubes in rats exposed for 3 months. *Toxicol. Sci.*, 112, 468-481.

Pauluhn, J. (2010) Subchronic 13-week inhalation exposure of rats to multiwalled carbon nanotubes: Toxic effects are determined by density of agglomerate structures, not fibrillar structures. *Toxico. Sci.*, 113, 226-242

Pauluhn, J. (2010) Multi-walled carbon nanotubes (Baytubes): Approach for derivation of occupational exposure limit. *Regul. Toxicol. Phamacol.*, 57, 78-89.

Kasai, T. *et al.* (2014) Thirteen-week study of toxicity of fiber-like multi-walled carbon nanotubes

with whole-body inhalation exposure in rats. Nanotox (will be publish in 2014) *Nanotoxicology*, Eary Online, 1-10. DOI: 10.3109/17435390. 2014. 933903.

Arkema, REACH Dossier DISS[Graphistrength C100: Repeated dose toxicity inhalation 001]

Kim JS *et al.*, Persistent DNA damage measured by Cometassay of Sprague-Dawley rat lung cells after five days of inhalation exposure and 1 month post-exposure to dispersed multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs) generated by new MWCNT aerosol generation system, *Toxicol. Sci.*, 128 (2): 439-448, (2012)

Ema, M. *et al.* (2012) Evaluation of genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, YRTPH 2716, 11 April. 2012

Arkema, REACH Dossier DISS[Graphistrength C100 (TG 471) Genetic toxicity in vitro.001].

Wirnitzer, U. *et al.* (2009) Studies on the *in vitro* genotoxicity of Baytubes agglomerates of engineered multi-walled carbon nanotubes (MWCNT). *Toxicol. Lett.*, 186(3), 16

Kim, J.S. *et al.* (2011) Aspect ratio has no effect on genotoxicity of multiwall carbon nanotubes. *Arch. Toxicol.*, 85, 775-786.

Arkema, REACH Dossier DISS[Graphistrength C100 (TG 476) Genetic toxicity in vitro.002]

Asakura, M. *et al.* (2010) Genotoxicity and cytotoxicity of multi-wall carbon nanotubes in cultured Chinese hamster lung cells in comparison with Chrysotile A fibres. *J. Occup. Health*, 52, 155-166.

Ema, M. *et al.,* 2012; Nikkiso MWCNT: Genetic toxicity in vitro.002; Mitsui N-MWNT: Genetic toxicity in vitro.003

Arkema, REACH Dossier DISS[Graphistrength C100 (TG 473) Genetic toxicity in vitro.003]

Kim, J.S. *et al.* (2012) Persistent DNA damage measured by Comet assay of Sprague-Dawley rat lung cells after five days of inhalation exposure and 1 month post-exposure to dispersed multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs) generated by new MWCNT aerosol generation system. *Toxicol. Sci.*, 128(2), 439-448.

Muller, J. *et al.* (2009) Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a two year bioassay in the periotoneal cavity of the rat. *Toxicol. Sci.*, 110(2), 442-448.

Takagi, A, *et al.* (2008) Induction of methotelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J. Toxicol. Sci.*, 33(1), 105-116.

Takagi, A. *et al.*. (2012) Dose-dependent methothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice. *Cancer Sci.*,

103(8), 1440-1444.

Sakamoto Y. *et al.* Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci.* 2009 Feb;34(1):65-76.

Xu J. *et al.*, Multi-walled carbon nanotubes translocate into the pleural cavity and induce visceral mesothelial proliferation in rats, *Cancer Sci.* 2012; 103(12):2045-50.

Lim, J-H. *et al.*, 2011a; 2011b; Hanwha CM-100: Developmental toxicity / teratogenicity.001

Fujitani, T. *et al.*, 2012; Mitsui MWNT-7:Developmental toxicity / teratogenicity.001

3. Gold Nanoparticles, AuNPs

금 나노입자

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호	7440-57-5
화학물질명	Gold
EC 번호	231-165-9
EC 명	Gold
분자식	Au

표 3-1. 물질 일반 정보

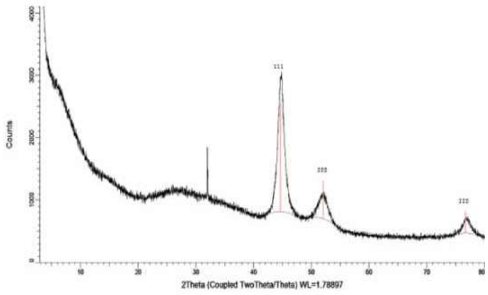
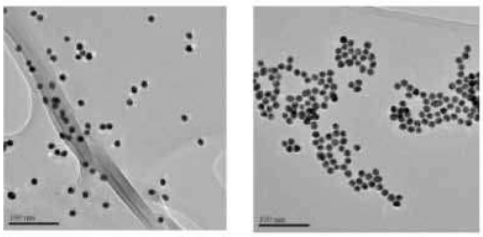
항목	값	참고
물질의 상태	노란색, 고체	ECHA, 2008
녹는점/어는점	1,064.18 ~ 1,064.76 ℃ (WoE)	ECHA, 2006
끓는점	2,700 ~ 2,856 ℃ (WoE)	-
밀도	19.3 g/cm^3 (WoE)	ECHA, 2006
증기압	-	-
물 용해도	< 0.3 μg/L (21.1 ℃)	ECHA, 2012
입도분석	-	-
옥탄올/물 분배계수	-	-
점도	-	-
해리상수	-	-

1.2. 순도 · 불순물 · 첨가물

금 나노입자의 확인된 순도 · 불순물 · 첨가물 정보 없음

1.3. 물리화학적 특성

표 3-2. 금 나노입자의 물리화학적 특성 정보

항목	결과	시험방법
응집/집적	TEM : 14 nm DLS : 33 nm AI (DLS/TEM) : 2.35 ※ AI가 1에 가까울수록 응집 현상이 없는 것으로 간주	TEM, DLS
수용해도	친수성 높은 입자	OECD TG 105 (Flask 법)
결정상	14 nm cAuNPs의 XRD 분석 결과 : (111), (200) 및 (220) 피크 확인  : 14 ± 2 nm (TEM) : 피크 폭이 넓어 명확하게 확인되지 않음 (XRD)	TEM, XRD
분진성	–	–
결정 크기	무정형 상태	XRD
TEM 사진	14 nm cAuNPs의 TEM 측정 결과 	TEM
입경 분포	–	–
비표면적	금 나노입자의 비표면적 BET법 측정 불가	SSA BET 법
제타전위	-32.2 mV (25 ℃) ※ 절댓값이 큰 표면전하를 띠는 입자는 용액 내에서 입자 간 반발력으로 인해 안정성이 높음	OECD ENV/JM/MONO(2009)20/REV Malvern zetasizer
표면화학	–	–

항목	결과	시험방법
광촉매 활성	–	–
유동 밀도	–	–
다공성	–	–
옥탄올–물 분배계수	친수성 높은 입자이지만, 옥탄올 층을 통과하지 못하는 특성으로 인해 LogP 값을 결정할 수 없음	–
산화환원전위	–	–
라디칼 형성 가능성	–	–

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 3-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	자료없음	자료없음
피부 부식성/자극성	자료없음	자료없음
심한 눈 손상성/자극성	자료없음	자료없음
호흡기 또는 피부 과민성	분류되지 않음	피부 과민성 없음
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성/자료없음 (*in vivo*/*in vitro*)
발암성	자료없음	자료없음
생식독성	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	구분 2(흡입)	NOAEL = 0.38 ug/m^3 (흡입, 90일)
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	LC_{50} > 45 mg/L (어류, 96시간) LC_{50} > 20 mg/L (물벼룩류, 48시간)
오존층 유해성	분류되지 않음	오존층 유해성 물질에 해당하지 않음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어



유해 · 위험 문구

H373 - 장기간 또는 반복 노출되면 장기(또는, 영향을 받은 알려진 모든 장기를 명시)에 손상을 일으킬 수 있음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

관련 자료 없음

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

관련 자료 없음

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

관련 자료 없음

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

GLP 준수 및 OECD TG 106에 따라 금 나노입자의 토양 및 퇴적물에서의 흡착 시험을

수행한 결과, 물리화학적 특성이 다른 3가지 토양에서의 48시간 노출에 따른 Lufa 2.3 토양 Koc = 2,415,679.1 cm^3/g, Lufa 2.4 토양 Koc = 94,864 cm^3/g, Lufa 6S 토양 Koc = 34,411.7 cm^3/g이었다(ECHA, 2016).

1) ECHA, 2016		
시험물질	: 금 나노입자	신뢰도 1 Read-across GLP 준수
시험종	: Lufa 2.3	
시험조건	: pH 4.7 ~ 7.2	
시험방법	: 48시간	
시험농도	: 10 µg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 106 (Adsorption - Desorption Using a Batch Equilibrium Method)	
시험결과	: Koc = 2,415,679.1 cm^3/g,	
주요영향	: Kd = 595.32 cm^3/g, % Adsorption = 99.8	
2) ECHA, 2016		
시험물질	: 금 나노입자	신뢰도 1 Read-across GLP 준수
시험종	: Lufa 2.4	
시험조건	: pH 4.7 ~ 7.2	
시험방법	: 48시간	
시험농도	: 10 µg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 106 (Adsorption - Desorption Using a Batch Equilibrium Method)	
시험결과	: Koc = 94,864 cm^3/g	
주요영향	: Kd = 1,878.31 cm^3/g, % Adsorption = 98.5	
3) ECHA, 2016		
시험물질	: 금 나노입자	신뢰도 1 Read-across GLP 준수
시험종	: Lufa 6S	
시험조건	: pH 4.7 ~ 7.2	
시험방법	: 48시간	
시험농도	: 10 µg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 106 (Adsorption - Desorption Using a Batch Equilibrium Method)	
시험결과	: Koc = 34,411.7 cm^3/g	
주요영향	: Kd = 595.32 cm^3/gm, % Adsorption = 95.8	

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 금 나노입자는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Danio rerio*, 96시간) > 45 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 LC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) > 20 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 구분되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

OECD TG 203에 따라 *Danio rerio*, *Poecilia reticulata*, *Pseudocrenilabrus philander*, *Tilapia sparrmanii* 및 *Labeobarbus aeneus* 총 5종의 어류를 사용하여 14 nm cAuNPs(citrate 코팅) 및 dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)의 96시간 어류급성독성 시험을 수행하였다. 시험 결과, LC_{50}(96시간) > 45 mg/L(설정농도)이었다(OECD, 2013a).

1) OECD, 2013a			
시험물질	:	cAuNPs (14 nm, Citrate coated)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	*Danio rerio, Poecilia reticulata, Pseudocrenilabrus philander, Tilapia sparrmanii, Labeobarbus aeneus*	
시험조건	:	담수 (ISO moderately hard water), 용존산소 76 ~ 100%, 전기전도도 271 ~ 328 µS/cm, 22 ± 2 ~ 26 ± 2 ℃, 광주기(명/암) 12/12시간	
시험방법	:	96시간	
시험농도	:	0.16 ~ 45 mg/L	
시험법	:	OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	:	LC_{50} > 45 mg/L	
주요영향	:	5종의 어류 모두 10 ~ 20 mg/L 농도범위에서 20 ~ 30%의 치사율이 관찰되었으며, 15 mg/L 이상의 노출 농도에서는 농도가 증가함에 따라 독성이 감소하였음. 이는 노출 농도 10 mg/L 이상의 시험수에서 시험물질의 응집으로 인해 금 나노입자의 평균 입자 크기가 증가한 것과 관련이 있는 것으로 판단됨.	
2) OECD, 2013a			
시험물질	:	dispersant cAuNPs DIS (citrate buffer)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	*Danio rerio, Poecilia reticulata, Pseudocrenilabrus philander, Tilapia sparrmanii, Labeobarbus aeneus*	
시험조건	:	담수 (ISO moderately hard water), 용존산소 76 ~ 100%, 전기전도도 271 ~ 328 µS/cm, 22 ~ 26 ± 2 ℃, 광주기(명/암) 12/12시간	
시험방법	:	지수식, 96시간	
시험농도	:	0.16 ~ 45 mg/L	
시험법	:	OECD Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	:	LC_{50} > 45 mg/L	

주요영향 :	5종의 어류 모두 10 ~ 20 mg/L 농도범위에서 20 ~ 30%의 치사율이 관찰되었으며, 15 mg/L 이상의 노출 농도에서는 농도가 증가함에 따라 독성이 감소하였음. 이는 노출 농도 10 mg/L 이상의 시험수에서 시험물질의 응집으로 인해 금 나노입자의 평균 입자 크기가 증가한 것과 관련이 있는 것으로 판단됨.	

4.1.1.2. 물벼룩

OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna* 및 *Daphnia pulex*를 사용하여 14 nm cAuNPs(citrate 코팅) 및 dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)의 48시간 물벼룩급성독성 시험을 지수식으로 수행하였다. 시험 결과, cAuNPs의 LC_{50}(48시간) > 20 mg/L(설정농도)이었으며, 노출 24시간까지는 유영저해가 관찰되지 않았으나, 48시간 후 시점에는 5%의 시험종에서 유영저해가 관찰되었고, 20 mg/L에서 최대 33%의 시험종에서 유영저해가 관찰되었다. Dispersant cAuNPs DIS 시험군에서는 농도 의존적으로 독성영향이 나타났으며, 시험 최대농도인 100%에서 cAuNPs보다 높은 독성이 관찰되었다(OECD, 2013c).

1) OECD, 2013c		
시험물질 :	cAuNPs (14 nm, Citrate coated)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 :	*Daphnia magna, Daphnia pulex*	
시험조건 :	담수 (ISO moderately hard water), 용존산소 76 ~ 100%, 전기전도도 271 ~ 328 µS/cm, 20 ~ 21 ± 1.5 ℃, 광주기(명/암) 12/12시간	
시험방법 :	지수식, 48시간	
시험농도 :	0.5 ~ 20 mg/L	
시험법 :	OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 :	LC_{50} > 20 mg/L	
주요영향 :	유영저해, 노출 24시간까지는 유영저해가 관찰되지 않았으나, 48시간 후 시점에는 5%의 시험종에서 유영저해가 관찰되었고, 20 mg/L 농도에서 최대 33%의 시험종에서 유영저해가 관찰됨.	
2) OECD, 2013c		
시험물질 :	dispersant cAuNPs DIS (citrate buffer)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 :	*Daphnia magna, Daphnia pulex*	
시험조건 :	담수 (ISO moderately hard water), 용존산소 76 ~ 100%, 전기전도도 271 ~ 328 µS/cm, 20 ~ 21 ± 1.5 ℃, 광주기(명/암) 12/12시간	
시험방법 :	지수식, 48시간	
시험농도 :	100%	
시험법 :	OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 :	-	
주요영향 :	농도 의존적으로 독성영향이 나타났으며, 시험 최대농도인 100%에서 cAuNPs보다 높은 독성이 관찰	

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

OECD TG 201에 따라 *Pseudokirchneriella subcapitata*를 사용하여 14 nm cAuNPs(citrate 코팅) 및 dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)의 72시간 담수조류생장저해시험을 수행한 결과, 형광 및 흡광강도 측정 시 나노입자에 의한 그림자 효과 때문에 초기의 낮은 형광강도는 독성 지표가 될 수 없음을 확인하였으며, 이에 OECD TG 201의 형광분석법을 이용한 금 나노입자의 EC_{50}는 산출할 수 없었다(OECD, 2013d).

1) OECD, 2013d			
시험물질	:	cAuNPs (14 nm, Citrate coated), dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	Pseudokirchneriella subcapitata	
시험조건	:	담수, 22.2 ~ 23.2 °C, pH 7.8 ~ 8.0	
시험방법	:	지수식, 72시간, 노출 0, 24, 48 및 72시간 후 시점에 각각 Tecan Spectrafluorplus microtiter plate reader로 형광 강도를 측정하고, 이를 검정선을 통해 세포수로 변환한 후, 조류의 생물량(biomass)을 계산	
시험농도	:	-	
시험법	:	OECD Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과	:	-	
주요영향	:	가장 높은 2개의 농도 시험군과 희석제인 3차 증류수 (ultrapure water; 초순수) 시험군에서는 노출 후 0일 시점에 형광강도가 기본값 (background value)까지 떨어졌으며, 기본값을 제외했을 때 음성값 (negative value)으로 검출되었음. 노출 후 24시간 시점에는 기본값보다 높은 형광강도가 검출되었으며, 이는 형광 및 흡광강도 측정 시 나노입자에 의한 그림자 영향으로 인해 초기의 낮은 형광강도는 독성 지표가 될 수 없음을 확인하였음. 이에 OECD TG 201의 형광분석법을 이용하여 cAuNPs의 EC_{50}은 산출할 수 없었음. 관련하여 cAuNPs의 조류에 대한 생장지표를 확인하기 위해서는 형광분석법 외에 엽록소 a의 생성량 측정 활용할 것을 추천함.	

4.1.2. 만성독성시험

다음의 시험자료에 따라 금 나노입자는 어류에 대한 만성 NOEC(*Danio rerio*, 96시간) > 22 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단, 금 나노입자는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

4.1.2.1. 어류

OECD 지침(안)(어류배아시험)에 따라 *Danio rerio* 배아를 사용하여 14 nm cAuNPs(citrate 코팅) 및 dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)의 96시간 어류만성독성시험을 수행한 결과, cAuNPs의 배아 기형 발생에 대한 NOEC(96시간) >22 mg/L이었으나, dispersant cAuNPs DIS의 배아 기형 발생 비율은 농도 의존적으로 증가하였으며, 50% 농도

의 모든 배아에서 사망이 관찰되었다(OECD, 2013b).

1) OECD, 2013b		
시험물질	: cAuNPs (14 nm, Citrate coated)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: *Danio rerio* (배아)	
시험조건	: 담수 (ISO moderately hard water), 용존산소 76 ~ 100%, 전기전도도 271 ~ 328 µS/cm, 26 ± 1 ℃, 광주기(명/암) 12/12시간	
시험방법	: 지수식, 96시간	
시험농도	: 0.004 ~ 22 mg/L	
시험법	: OECD Draft Test Guideline (Fish, test with fish embryos)	
시험결과	: NOEC > 22 mg/L	
주요영향	: 배아의 기형 발생, 24 및 48시간 후에 기형 물고기가 발생하지 않았으며, 심장박동과 부화율 또한 대조군과 유사하게 관찰됨	
2) OECD, 2013b		
시험물질	: dispersant cAuNPs DIS (citrate buffer)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: *Danio rerio* (배아)	
시험조건	: 담수 (ISO moderately hard water), 용존산소 76 ~ 100%, 전기전도도 271 ~ 328 µS/cm, 26 ± 1 ℃, 광주기(명/암) 12/12시간	
시험방법	: 지수식, 96시간	
시험농도	: 10, 50% (분산제 내 금 나노입자의 농도)	
시험법	: OECD Draft Test Guideline (Fish, test with fish embryos)	
시험결과	: -	
주요영향	: 농도 의존적으로 배아의 기형 발생비율이 증가하였으며, 50% 농도 시험군의 모든 배아에서 사망이 관찰됨. 10% 농도 시험군의 배아에서 배아 발생기간이 단축된 상태로 부화가 일어났고, 일부는 심장박동의 감소 및 혈액순환의 이상이 관찰됨	

4.1.2.2. 물벼룩

관련 자료 없음

4.2. 육상생물 영향

관련 자료 없음

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

ISO 11348-2:2007(발광박테리아시험)에 따라 *Vibrio fischeri*를 사용하여 30분 간 22 ± 1 ℃ 온도 조건에서 14 nm cAuNPs(citrate 코팅) 및 dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)의 미생물독성시험을 수행한 결과, 모든 농도의 시험군의 박테리아 생체 발광도가 증가하였으며, 이는 노출 배지의 나노입자가 발광강도에 영향을 미칠 수 있음을 의미하며, 본 시험방법으로는 미생물독성을 판단할 수 없었다(OECD, 2013e).

1) OECD, 2013e			
시험물질	:	cAuNPs (14 nm, Citrate coated), dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	*Vibrio fischeri*	
시험조건	:	22 ± 1 ℃	
시험방법	:	30분, Luminometer를 통해 생체 발광강도 측정	
시험농도	:	0.1, 0.21, 0.42, 0.83, 1.67 mg/L	
시험법	:	ISO 11348-2:2007 Water quality – Determination of the inhibitory effect of water samples on the light emission of Vibrio fischeri (Luminescent bacteria test) – Part 2 : Method using liquid-dried bacteria	
시험결과	:	모든 시험군에서 박테리아 생체 발광도 증가함	
주요영향	:	본 시험 결과는 노출 배지 내 나노입자가 발광 강도에 직접적으로 영향을 미칠 수 있음을 의미하며, 본 시험방법으로 금 나노입자의 미생물독성을 판단할 수 없음	

4.3.2. 저서생물 만성독성

OECD TG 219에 따라 *Chironomus riparius*를 사용하여 14 nm cAuNPs(citrate 코팅) 및 dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)의 28일 깔따구 만성독성시험(물에 시험물질을 첨가하는 시험)을 수행한 결과, 발생율, 발달기간 및 발달율에 대한 cAuNPs의 28일 NOEC은 50%이었다. 또한, 모든 농도의 cAuNPs 및 최고농도를 제외한 dispersant cAuNPs DIS 시험군에서 부화율 및 발달율에 대한 대조군과의 유의한 차이, 농도 의존적 또는 시험물질 간 유의한 차이는 관찰되지 않았다(OECD, 2013f).

1) OECD, 2013f			
시험물질	:	cAuNPs (14 nm, Citrate coated)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	*Chironomus riparius* (first instar larvae)	
시험조건	:	인공 퇴적물 (20 ± 2 ℃, pH 7.0 ± 0.5), 조도 500 ~ 1,000 lux 광주기(명/암) 16/8시간	
시험방법	:	28일	
시험농도	:	0.004 ~ 22 mg/L	

시험법 : OECD Test Guideline 219 (Sediment-Water Chironomid Toxicity Test Using Spiked Water)		
시험결과 : NOEC = 50%		
주요영향 : larvae의 발달에 있어 약간의 지연이 관찰되었으나, 유충은 완전하게 성장하였으며, 개체로 발생(발달)하기 이전 단계에서 부화 전 사망한 유충은 관찰되지 않음. 모든 농도에서 우화율 및 발달율에 대한 대조군과의 유의한 차이는 관찰되지 않음		
2) OECD, 2013f		
시험물질 : dispersant cAuNPs DIS(citrate buffer)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Chironomus riparius* (first instar larvae)		
시험조건 : 인공 퇴적물 (20 ± 2 ℃, pH 7.0 ± 0.5), 조도 500 ~ 1,000 lux 광주기(명/암) 16/8시간		
시험방법 : 28일		
시험농도 : 50% (분산제 내 금 나노입자의 농도)		
시험법 : OECD Test Guideline 219 (Sediment-Water Chironomid Toxicity Test Using Spiked Water)		
시험결과 : -		
주요영향 : 최고농도를 제외한 모든 농도에서 부화율 및 발달율에 대한 대조군과의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 농도 의존적 또는 시험물질 간 유의한 차이는 관찰되지 않음		

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

금 나노입자(cAuNPs)의 체내 영향을 확인하기 위해 PCB 95(2,2', 3,5', 6-pentachlorobiphenyl)의 생체 변환 시험에 사용되는 랫드의 CYP 2B1(cytochrome P-450 2B1)을 통한 phase I 생체변환 시험을 수행하였다. AuNPs는 20 μM 농도에서 PCB 95의 생체변환을 저해시켰지만, 1 μM 농도에서는 변환을 촉진하였으며, 국소 미소환경 조건에서 금 나노입자는 입자의 이중층 내에 있는 양이온 흡수 또는 분리를 통해 이온강도를 약화시킴을 확인하였다(Lu *et al.*, 2012).

1) Lu et al., 2012			
시험물질	:	cAuNPs	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	Rat의 CYP 2B1 (cytochrome P-450 2B1)	
시험방법	:	100 ng/mL의 PCB 95를 5 pmol의 CYP 2B1, 50 µL의 용액 A (31mM NADP+, 물에 66 mM gluclose-6- phosphate와 33 mM MgCl2), 10 µL의 용액 B (5 mM sodium citrate에 40 U/mL gluclose-6-phosphate dehydrogenase), 110 mM의 potassium phosphate buffer (pH 7.4)로 희석한 0, 10 및 200 µM의 AuNPs와 함께 배양, PCB 95의 생체변환 기작을 확립하기 위하여 샘플을 10분 간격으로 3 ~ 60분 동안 수집	
시험농도	:	0, 10 및 200 µM	
시험법	:	-	
시험결과	:	-	
주요영향	:	AuNPs는 20 µM에서 PCB 95의 생체변환을 저해시켰지만, 1 µM에서는 촉진함. 다양한 간접 시험을 통해 AuNPs는 국소적인 미소환경에서 금 나노입자 이중층 내에 있는 양이온 흡수 또는 분리를 통해 이온강도를 약화시킴을 확인	

5.2. 급성독성

5.2.1. 급성경구독성

관련 자료 없음

5.2.2. 급성경피독성

관련 자료 없음

5.2.3. 급성흡입독성

관련 자료 없음

5.3. 자극성 및 부식성

5.3.1. 피부

관련 자료 없음

5.3.2. 눈

관련 자료 없음

5.4. 과민성

5.4.1. 피부

관련 자료 없음

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 금 나노입자는 Rat를 사용한 반복투여 흡입독성 시험 결과, 모든 시험동물에서 용량 의존적인 국소 염증이 관찰되었으며, 폐 기능과 관련된 일호흡량 및 일분호흡용적의 유의미한 변화가 관찰되었다. 시험동물 수컷에서 용량 의존적인 일호흡량 변화는 고용량 시험군에서의 일분 호흡 용적 감소를 유도하는 것이 관찰되었으며, 폐, 신장, 간, 혈액, 뇌, 후각 신경에서의 농도 의존적인 시험물질의 조직 분포가 관찰되었다. 90일 반복흡입독성 NOAEL = 0.38 $\mu g/m^3$이며, 임상 증상 및 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, Rat, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 논의된 바 있으나, 구체적인 조직병리학적 근거 등이 명확하지 않아 특정 표적장기 흡입독성(반복 노출) 구분 2[3]로 분류하였다.

3) 실험동물을 이용한 적절한 시험으로부터 상대적으로 보통 수준의 노출농도에서 사람의 건강과 관련된 중대한 독성 영향을 일으켰다는 소견에 기초하여, 반복 노출에 의해 사람의 건강에 유해를 일으킬 가능성이 있다고 추정되는 물질 또는 분진/미스트/흄 흡입 시 기준값이 0.02 ~ 0.2 mg/L/6시간/일인 물질

5.5.1. 반복투여-28일

OECD TG 412 유사 시험에 따라 14 nm(CMC 12.8 nm, GSD 1.14) 및 95 nm(CMC 105.4 nm, GSD 1.29) 28일 반복투여 흡입독성시험을 수행하기 위해 Sprague-Dawley 랫드에 14 nm 및 95 nm cAuNPs를 각각 12.58 $\mu g/m^3$ 및 13.7 $\mu g/m^3$ 농도로 6시간/일, 5일/주, 28일 동안 노출하였다. 모든 시험군에서 사망 등 관련된 영향은 관찰되지 않았으나, 폐에서의 제거율은 95 nm 보다 14 nm 크기의 입자에서 더 높게 관찰되었다(OECD, 2012b).

1) OECD, 2012b		
시험물질	: cAuNPs (14 nm, 순도 99.99%), cAuNPs (95 nm, 순도 99.99%)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rats (Sprague-Dawley, 수컷)	
시험방법	: 흡입 (에어로졸), 6시간/일, 5일, 28일	
시험농도	: cAuNPs (14 nm) : 12.58 μg/m^3 (CMD 12.8 nm, GSD 1.14) cAuNPs (95 nm) : 13.7 μg/m^3 (CMD 105.4 nm, GSD 1.29)	
시험법	: OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study) 유사 시험	
시험결과	: -	
주요영향	: 모든 시험군에서 사망, 일반증상, 체중 증감, 먹이섭취량 증감, 육안 소견, 장기무게, 폐의 조직병리학적 증상은 관찰되지 않았으나, 폐에서의 입자 제거(소해)율은 95 nm 보다 14 nm 크기의 입자에서 더 높은 제거율이 관찰됨. 금 나노입자는 폐 조직 내에서 체내 지속성을 보였으며, 신장, 뇌, 고환과 같은 다른 조직으로의 이동은 관찰되지 않았으나, 일부 소량의 입자는 간과 비장으로 이동한 것을 확인	

5.5.2. 반복투여-90일

GLP 준수 및 OECD TG 413에 따라 4 ~ 5 nm 금 나노입자의 90일 아만성 흡입독성시험을 수행하기 위해 Sprague-Dawley 랫드에 대조군, 0.04 $\mu g/m^3$ (2.36×10^4 particles/cm^3, GMD 4.3 nm), 0.38 $\mu g/m^3$ (2.36×10^5 particles/cm^3, GMD 4.12 nm), 20.02 $\mu g/m^3$ (1.85×10^6 particles/cm^3, GMD 5.06 nm) 농도로 6시간/일, 5일/주, 90일간 금 나노입자를 노출하였다. 모든 시험군에서 사망, 일반증상, 먹이섭취량, 혈액학적 증상, 혈액생화학적 증상, 육안적 이상소견, 장기무게에 대한 영향은 관찰되지 않았으나, 조직병리학적 관점에서 모든 시험동물은 용량 의존적으로 경미한 국소 염증이 관찰되었으며, 폐 기능과 관련된 일호흡량 및 일분호흡용적의 유의미한 변화가 관찰되었다. 용량의존적인 일호흡량 변화는 고용량 시험군에서의 일분호흡용적 감소를 유도하였으며, 폐, 신장, 간, 혈액 등에서의 농도의존적인 조직 분포가 관찰되었다. 90일 반복흡입독성 NOAEL = 0.38 $\mu g/m^3$이었다(Sung *et al.*, 2011, Anonymous, 2009).

1) Sung et al., 2011, OECD, 2009			
시험물질	:	cAuNPs (4 ~ 5 nm, 순도 99.99%)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rats (Sprague-Dawley, 수컷/암컷)	
시험방법	:	흡입(에어로졸), 6시간/일, 5일, 90일	
시험농도	:	0.04 μg/m^3 (2.36.E+04 particles/cm^3, GMD 4.30 nm) 0.38 μg/m^3 (2.36.E+05 particles/cm^3, GMD 4.12 nm) 20.02 μg/m^3 (1.85.E+06 particles/cm^3, GMD 5.06 nm)	
시험법	:	OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study)	
시험결과	:	NOAEL = 0.38 μg/m^3, LOAEL = 20.02 μg/m^3	
주요영향	:	모든 시험군에서 사망, 임상 증상, 먹이섭취량, 혈액학적 증상, 혈액생화학적 증상, 육안적 이상 소견, 장기 무게에 대한 영향은 관찰되지 않음. 노출 4주 후 시험에 0.04 μg/m^3 농도를 노출한 암컷 랫드에서 체중이 유의하게 증가하였음. 조직병리학적 증상을 관찰한 결과, 수컷 및 암컷 랫드 모두에서 림프구, 호중구 및 대식세포가 혼합된 세포의 염증성 침윤과 미세한 국소적 염증을 확인할 수 있었으며, 이는 암컷 랫드에서 용량의존적 증가를 보였음. 폐 기능 검사에서는 노출 90일 동안 1회 호흡량 및 분당 호흡량에서 유의한 변화($p < 0.01 \sim 0.05$)가 관찰되었으며, 수컷 랫드의 고용량군에서는 분당 호흡량이 감소하고, 1회 호흡량은 투여 용량에 의존적으로 감소하였음. 암컷 랫드는 1회 호흡량 감소가 관찰되었으나, 통계적으로 유의한 영향은 관찰되지 않음	
2) OECD, 2011			
시험물질	:	cAuNPs (14 nm, 순도 99.99%)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	Rats (Sprague-Dawley, 수컷)	
시험방법	:	주사(정맥), 1회/일, 7일/주, 28일	
시험농도	:	10, 100 μg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	:	NOAEL = 100 μg/kg bw/day	
주요영향	:	치사율, 체중, 식이 및 물 섭취량, 혈액학적, 혈액생화학적, 육안적 이상소견, 장기무게, 조직병리학적 영향은 관찰되지 않음	

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

아래의 자료에 따라 금 나노입자에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 음성이었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.1.1. 복귀돌연변이

GLP 준수 및 OECD TG 471에 따라 *S. typhimurium* TA100, TA1535, TA102,

TA98, TA1537 균주에 대사활성계 적용여부와 관계없이 cAuNPs 추출물을 10, 20, 40, 60, 80, 100% 농도로 복귀돌연변이시험을 수행하였다. 대사활성계 적용여부와 관계없이 유전자 돌연변이를 유발하지 않았다(ECHA, 2008).

1) OECD, 2013h, Maron and Ames, 1983		
시험물질	: cAuNPs	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: *Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, TA102	
시험방법	: 대사활성계 비적용	
시험농도	: 10 ~ 162 μg/plate	
시험법	: OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과	: 음성(대사활성계 비적용)	
주요영향	: 박테리아를 dark-field microscopy 및 Hyperspectral imaging으로 관찰한 결과, cAuNPs는 박테리아 내에서 관찰되지 않았으므로 대사활성계 비적용 조건에서 cAuNPs는 복귀돌연변이를 유발하지 않음.	
2) ECHA, 2008		
시험물질	: cAuNPs (ISO 22674 및 ISO 9693법으로 제조)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA102, TA98, TA1537	
시험방법	: 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간	
시험농도	: 10, 20, 40, 60, 80, 100% (100% 추출물은 3 cm^2/mL 0.9% NaCl의 표면/부피 비율에 해당함)	
시험법	: OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test) EU Method B.13/14 (Mutagenicity-Reverse Mutation Test Using Bacteria) EPA OPPTS 870.5100-Bacterial Reverse Mutation Test (1998) ISO 10993-1:2003, ISO 10993-3:2003, ISO 10993-12:2007.	
시험결과	: 음성(대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향	: 시험 추출물의 독성 영향은 없었으며, 5개의 시험 균주 중 복귀돌연변이체 콜로니 수에서 생물학적 증가는 관찰되지 않음. 시험 추출물은 사용된 시험 균주의 유전자에서 염기쌍 변화 또는 frameshifts에 의한 유전자 변이를 유발하지 않았으며, 따라서 시험물질은 이 bacterial reverse mutation assay에서 돌연변이성이 없는 것으로 간주됨	

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

OECD TG 473에 따라 Chinese hamster ovary(CHO) 세포를 이용하여 cAuNPs의 염색체 이상시험을 수행하기 위해 cAuNPs 0.375, 0.75, 1.5 및 3 nM의 농도로 시험물질을 노출한 결과, 대사활성계 비적용 시 23 ~ 37%의 염색체이상을 유발하였으나, 농도 의존적인 증가는 관찰되지 않았다(OECD, 2013g).

1) OECD, 2013g		
시험물질	: cAuNPs	신뢰도 2 실험결과
시험종	: *Chinese hamster Ovary (CHO)*	

시험방법 : 대사활성계 비적용, 양성대조군 Ethylmethanesulfonate(EMS)		GLP 미준수
시험농도 : 0.375, 0.75, 1.5, 3 nM		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 모호함(대사활성계 비적용)		
주요영향 : 금 나노입자는 염색체 이상을 유도하지만, 농도 의존적인 증가는 관찰되지 않음. 시험 결과, 세포 독성은 관찰되지 않았음. cAuNPs 처리는 10%의 음성대조군 및 76%의 양성대조군과 비교했을 때 23 ~ 37%의 빈도로 염색체 이상을 유도함		

5.6.2. *in vivo* 시험

5.6.2.1. 소핵 시험

관련 자료 없음

5.6.2.2. DNA 손상 및 회복 시험

관련 자료 없음

5.7. 발암성

관련 자료 없음

5.8. 생식독성

5.8.1. 최기형성

관련 자료 없음

5.8.2. 2세대 생식독성

관련 자료 없음

5.9. 기타 독성 정보

관련 자료 없음

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

금 나노입자는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Danio rerio*, 96시간) > 45 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 LC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) >20 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 구분되지 않는다.

만성 수생환경유해성

금 나노입자는 어류에 대한 만성 NOEC(*Danio rerio*, 96시간) > 22 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단, 금 나노입자는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

오존층유해성

분류에 활용 가능한 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

분류에 활용 가능한 정보 없음

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

분류에 활용 가능한 정보 없음

호흡기 또는 피부 과민성

분류에 활용 가능한 정보 없음

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류에 활용 가능한 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

금 나노입자는 Rat를 사용한 반복투여 흡입독성시험 결과, 모든 시험동물에서 용량 의존적인 국소 염증이 관찰되었으며, 폐 기능과 관련된 일호흡량 및 일분호흡용적의 유의미한 변화가 관찰되었다. 용량의존적인 일호흡량 변화는 고용량 시험군에서의 일분호흡용적 감소를 유도하였으며, 폐, 신장, 간, 혈액 등에서 농도의존적인 조직 분포가 관찰되었다. 90일 반복흡입독성 NOAEL = 0.38 $\mu g/m^3$이며, 임상 증상 및 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, Rat, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 논의된 바 있으나, 구체적인 조직병리학적 근거 등이 명확하지 않아 특정 표적장기 흡입독성(반복 노출) 구분 2로 분류하였다. 다만, 금 나노입자에 대한 흡입독성 영향을 배제할 수 없기 때문에 향후 국외 평가자료 등 추가적인 자료 검토가 필요하다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

금 나노입자에 대한 *in vitro* 및 *in vivo* 유전독성 시험 결과, 음성이었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

분류에 활용 가능한 정보 없음

생식독성

분류에 활용 가능한 정보 없음

흡인 유해성 물질

분류에 활용 가능한 정보 없음

참 고 문 헌

Anonymous. (2009). Subchronic(90-Day) Inhalation Toxicity Study of Gold Nanoparticles in Rats. KCL(Korea Conformity Laboratory).

Anonymous. (2010). Study Report(제타전위시험, 보고서명 정보 없음).

Anonymous. (2011). *In Vivo* Toxicity Assessment using Standard Nanoparticles (Gold Nanoparticle). KRISS, Korea.

Anonymous. (2012a). Transmission Electron Microscopy Analysis of Nanoparticles.

Anonymous. (2012b). *In Vivo* Toxicity Assessment using Standard Nanoparticles (Gold Nanoparticle): Size Dependent Lung Deposition and Clearance of Gold Nanoparticles. KRISS, Korea.

Anonymous. (2013a). Study Report (어류급성독성시험, 보고서명 정보 없음).

Anonymous. (2013b). Study Report (어류만성독성시험, 보고서명 정보 없음).

Anonymous. (2013c). Study Report (물벼룩급성독성시험, 보고서명 정보 없음). Frauenhofer Institute.

Anonymous. (2013d). Study Report (조류생장저해시험, 보고서명 정보 없음). Fraunhofer Institute and University of Johannesburg.

Anonymous. (2013e). Study Report (미생물독성시험, 보고서명 정보 없음).

Anonymous. (2013f). Study Report (28일 깔따구 만성독성시험, 보고서명 정보 없음).

Anonymous. (2013g). Study Report (염색체이상시험, 보고서명 정보 없음).

Anonymous. (2013h). Study Report (복귀돌연변이시험, 보고서명 정보 없음).

ECHA. (2008). Study Report (복귀돌연변이시험, 보고서명 정보 없음).

Lu Z, Ma G, Veinot JGC and Wong CS. (2012). Influence of Nanoparticles on Phase I Biotransformation of Persistent Organic Pollutants by Cytochrome P-45. *Environmental Science & Technology*, submitted.

Maron DM and Ames BN. 1983. Revised Methods for the Salmonella Mutagenicity Test. *Mutation research* 113:173-215.

Sung JH, Ji JH, Park JD, Song MY, Song KS, Ryu HR, Yoon JU, Jeon KS, Jeong J, Han BS, Chung YH, Chang HK, Lee JH, Kim DW, Kelman BJ and Yu IJ. (2011). Subchronic Inhalation Toxicity of Gold Nanoparticles. *Particle and Fibre Toxicology* 8: 16.

Turkevich J, Stevenson PC and Hillier J. (1951). A Study of the Nucleation and Growth Process in the Synthesis of Colloidal Gold. *Discuss. Faraday Soc.* 11: 55-75.

4. Silver Nanoparticles, AgNPs

은 나노입자

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호 7440-22-4

화학물질명 Silver

EC 번호 231-131-3

EC 명 Silver

분자식 Ag

표 4-1. 물질 일반 정보

항목	값	참고
물질의 상태		
녹는점/어는점	961.9 ℃	Carpella *et al.*, 1979
끓는점	2,212 ℃ (1013.25 hPa)	Weast *et al.*, 1988
밀도	약 10.43~10.49 g/cm^3 (20 ℃)	Carpella *et al.*, 1979 Butts *et al.*, 1967
증기압	1,013 hPa (1,031 ℃)	Carpella *et al.*, 1979
물 용해도		
입도분석		
옥탄올/물 분배계수	-	-
점도	-	-
해리상수	-	-

본 보고서에서 사용한 은 나노물질(AgNPs)은 다음과 같으며, 표준물질은 구연산염(Citrate)으로 안정화시킨 cAgNPs 및 NM300 nano-silver이다.

표 4-2. 은 나노물질의 종류 및 특이사항

물질명	비고
cAgNPs	구연산염 (Citrate)으로 안정화시킨 AgNPs

물질명	비고
	(10 nm, −39 mV)
AgNPs	분말(6 ~ 55 nm)
PVP−AgNPs	12 nm, −10 mV
H2−AgNPs	13 nm, 22 mV
NanoComposix silver(미국)	코팅되지 않은 10, 20, 30, 50 nm
SARPU 200KW	−
BPEI−AgNPs	10 nm, +40 mV
NM300 Silver	< 20 nm

1.2. 순도/불순물/첨가물

관련 자료 없음

1.3. 물리화학적 특성

표 4−3. 은 나노물질의 물리화학적 특성 정보

항목	결과	시험법
응집/집적	분산 매질에서 뚜렷한 응집 상태, 물과 MEM에서 정전기적 및 전기 입체적 영향으로 인해 응집이 거의 관찰되지 않음 (cAgNPs) ※ 전기적으로 안정된 PVP−AgNPs는 전기적으로 안정된 AgNPs에 비해 환경 중의 이동성에서 더 유리	DLS, TEM
수용해도	유체역학적 직경 cAgNPs : 1 μm (pH 2), 직경 변화 없음 (pH 7), 가장 큰 정전기적 반발력으로 입자 분산 (pH 9) PVP−AgNPs : 85 nm (pH 2), 직경 변화 없음 (pH 7), 가장 큰 정전기적 반발력으로 입자 분산 (pH 9) ※ PVP−AgNPs의 입체장애 또는 cAgNPs의 카르복실기에 의한 정전기적 반발력과 같은 안정성 기전에 기인함. 입체장애로 안정화된 PVP−AgNPs는 정전기적 반발력에 의해 안정화된 cAgNPs보다 생물학적 매체에서 더 높은 분산 안전성을 나타냄	ELS, TEM

항목	결과	시험법
결정상	7.00 ± 2.25 nm (TEM, 433개 입자 확인) ※ 10 nm 초과하는 입자 거의 확인되지 않았으며, 결정 크기는 모두 동일 NM-111 : 18 nm (XRD 스펙트럼, 일차입자 크기) ※ 전형적인 금속 은의 XRD 피크 확인	TEM, XRD
결정상 크기	400 nm (UV-Vis) ※ pH, 온도, 염의 양 등과 같은 주변 조건으로 인해 입자 크기가 증가할 때, UV 스펙트럼 상에서 피크가 적외선 영역으로 이동	OECD TG 110 UV-Vis
입경분포	입자 크기 15 ~ 17 nm, D_{90} 3 ~ 20 nm (TEM, NM-300) 직경 중앙값 18.48 nm, SD 1.45 nm (SMPS)	TEM, SMPS
형태/성상/색상	ISO 10801에 따라 증발/응축 방식으로 은 나노입자 제조 구형이며, 직경이 55 nm 미만으로 응집/집적되지 않음 직경 6 ~ 55 nm, CM4.5D 18.84 nm, SD 1.45 nm	TEM
비표면적	-	-
제타전위	-60 mV (cAgNPs) -50 ~ -30 mV (pH 6 이상의 용액에 분산) 중성 (pH 2), 강한 응집 (PBS), -20 mV (MEM) ※ pH 및 용액 내에 포함된 염은 정전기적 반발을 통해 cAgNPs 안정화에 상당한 영향을 미침. 낮은 pH에서 제타 전위는 0으로 확인되어 응집/집적을 통해 입자크기가 증가	-
표면화학	-	-
광촉매활성		
다공성		
옥탄올/물 분배계수		
산화환원전위		
라디칼형성		

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 4-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	분류되지 않음	LD_{50} > 2,000 mg/kg (Rat, 경구) LD_{50} > 2,000 mg/kg (Rat, 경피) LC_{50} > 5.16 mg/L (Rat, 흡입)
피부 부식성/자극성	분류되지 않음	피부 자극성 없음 (자극지수 0)
심한 눈 손상성/자극성	분류되지 않음	눈 자극성 없음 (관련 증상 없음)
호흡기 또는 피부 과민성	분류되지 않음	약한 피부 과민성 있음 (근거자료 부족)
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성 (*in vitro/in vivo*)
발암성	자료없음	자료없음
생식독성	분류되지 않음	NOAEL > 250 mg/kg bw/day (Rat, 최기형성/2세대 생식독성) 생식독성 관련 영향 관찰되지 않음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	구분 2(반복, 흡입)	NOAEC = 100 ug/m^3 (Rat, 흡입) 농도 의존적인 장기 분포 관찰
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	급성/만성 구분 1	NOEC = 0.32 mg/L (조류, 72시간)
오존층 유해성	분류되지 않음	오존층 유해성 물질에 해당하지 않음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어



유해 · 위험 문구

H400 - 수생생물에 매우 유독함

H410 - 장기적 영향에 의해 수생생물에 매우 유독함

H373 - 장기간 또는 반복 노출되면 장기(또는, 영향을 받은 알려진 모든 장기를 명시)에 손상을 일으킬 수 있음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

관련 자료 없음

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

미국 EPA에서는 EPA QA/QC 지침에 따라 안정화 기전이 AgNPs의 응집 거동에 미치는 영향에 대한 연구를 수행하였으며, 표준 US EPA 또는 OECD TG를 일부 수정하여 시험하였다. 시험물질은 cAgNPs (Citrate coated Silver Nanoparticles), PVP-AgNPs (Polyvinylpyrrolidone coated Silver Nanoparticles), BPEI-AgNPs (Branched Polyethyleneimine coated Silver Nanoparticles), H_2-AgNPs (Hydrogen Reduced Silver Nanoparticles) 등 4종류를 사용하였다. 4종류의 AgNPs는 기존에 제시된 방법을 일부 변형시켜 자체적으로 제작하였다.

정전기적으로 안정된 H_2-AgNPs와 cAgNPs의 응집 거동은 DLVO(Derjagun-Landau-Vewery-Overbeek) 이론과 일치하였으며, H_2-AgNPs와 cAgNPs는 반응을 제한시킨 레진과 확산을 제한시킨 레진 모두에서 확인되었다. H_2-AgNPs는 $NaNO_3$, NaCl 및 $Ca(NO_3)_2$ 염 조건에서 각각 25, 30 및 3 mM의 임계응집농도(CCC, critical coagulation concentrations)를 나타내었다. 또한, cAgNPs는 $NaNO_3$, NaCl 및 $Ca(NO_3)_2$ 염 조건에서 각각 70, 70, 그리고 5 mM의 임계응집농도를 나타내었다. PVP-AgNPs와 BPEI-AgNPs의 응집 거동은 고전 DLVO 이론과 일치하지 않았다. 이온의 강도, 전해질 종류 및 원자가에 관계없이 PVP-AgNPs와 BPEI-AgNPs는 응집하지 않았으며, 해당 연구 시험 조건에서 임계응집농도를 확인할 수 없었다.

3.2.2. 환경 매체 간 이동

관련 자료 없음

3.3 생물농축성

3.3.1 수서 생물농축성

AgNPs의 생물 농축에 대한 연구는 *Mytilus edulis*를 대상으로 수행하였으나, 은 금속이 물에 녹지 않기 때문에 AgNPs의 생물 농축은 확인할 수 없다(Calabrese *et al.*, 1984).

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

OECD TG 106에 따라 cAgNPs(ABC Nanotech Co., Ltd) 흡착 및 탈착 시험을 수행하였다(NIER, 2010, NIER, 2011). 탈이온수로 희석된 cAgNPs 현탁액을 토양 흡착 및 탈착 시험에 사용하였으며, cAgNPs 용액(농도 1 ~ 83,000 mg/L) 3 mL를 1 g의 건조된 토양에 25 ℃ 조건에서 24시간 동안 노출시킨 결과, 흡착 반응이 평형 상태에 도달하였다. 탈착 시험은 흡착 시험과 같은 방식으로 수행하였으나 cAgNPs 용액 대신 탈이온수를 이용하였다. 그 결과, 다른 시험 토양 샘플과 비교하였을 때 석영 모래에서 흡착력이 더 낮은 것을 확인하였으며, 현장 토양 시료에서는 매우 높은 비율의 cAgNPs가 탈착된 것을 확인하였다. 토양의 낮은 흡착 특성과 높은 탈착 특성은 cAgNPs가 토양 환경에서 높은 이동성을 나타내는 것을 의미하며, 토양의 높은 흡착 특성과 낮은 탈착 특성은 토양 환경에서의 축적을 의미한다. 토양의 특성과 흡착/탈착과의 상관관계는 관찰되지 않았다.

1) NIER, 2010; NIER, 2011	
시험물질 : cAgNPs(ABC Nanotech Co., Ltd)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험조건 :	
시험방법 : 3 mL의 cAgNPs 용액과 1 g 용량의 건조 토양을 24시간 동안 시험	
시험농도 : 3 mL (1 ~ 83,000 mg/L)	
시험법 : OECD Test Guideline 106 (Adsorption-Desorption Using a Batch	

	Equilibrium Method)	
시험결과	: 높은 비율의 cAgNPs가 토양 시료에서 탈착되었음	
주요영향	: 석영 모래가 다른 토양 시료보다 흡착률이 낮았음	
2) Schekel *et al*., 2010		
시험물질	: Ag Organic (100 nm), Ag Uncoated (148 nm), ZnO (Sigma-Aldrich)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: -	
시험조건	: pH 6, 25 ℃	
시험방법	: -	
시험농도	: 3 mg/L	
시험법	: EPA QA/QC 지침	
시험결과	: 올린 및 은나노입자 표면에서 모두 음전하로 확인	
주요영향	: 물질의 직접적인 상호작용을 저해하는 것을 확인	
3) Hoppe *et al*., 2014,		
시험물질	: NM300K	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Cambisol (RefeSol 01A), Cambisol (RefeSol 01A), Luvisol (Holtensen)	
시험조건	: NM 300K를 토양에 스파이킹한 후 22.5 °C 암조건	
시험방법	: -	
시험농도	: -	
시험법	: DIN 19528	
시험결과	: RefeSol 01, Holtensen 토양에서 총 Ag의 회복률은 94% (87%), 98.5% (99.3%)이었음	
주요영향	: -	
4) Hoppe *et al*., 2015		
시험물질	: NM300K	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Soils (German farmland)	
시험조건	: NM 300K를 토양에 스파이킹한 후 22.5 °C 암조건	
시험방법	: -	
시험농도	: 0.2, 0.5, 2, 5, 10, 및 20 mg/L	
시험법	: DIN 19528	
시험결과	: 탄소 함량, 점토 함량 및 pH 값이 증가함에 따라 흡착률도 증가하는 것을 관찰하였으며, 토양에서의 잔류는 18개 토양에서 낮게, 6개 토양에서 높게 나타남	
주요영향	: -	

3.5. 환경 거동 추가 정보

OECD TG 303 및 TG 106에 따라 cAgNPs(ABC Nanotech Co., Ltd)의 활성슬러지 공정과 흡착 시험을 수행하였다(NIER, 2010; NIER, 2011). 활성슬러지는 한국에 위치한 김포하수 처리장에서 채취하였으며, 채취한 활성슬러지에 탈이온수로 희석한 cAgNPs 현탁액을 1

및 10 mg/L의 농도로 24시간 동안 25 ℃ 조건에서 노출하였다.

활성 슬러지 공정에서 cAgNPs의 거동에 대한 노출 농도와 시간의 영향

고농도(10 mg/L)의 cAgNPs 현탁액을 활성슬러지 공정에 노출한 경우, 저농도(1 mg/L) 처리군과 비교했을 때 저농도 처리군에 비해 고동도 처리군에서 cAgNPs의 흡착률이 더 낮은 것을 확인하였다. 10 mg/L 처리군에서는 68%의 cAgNPs가 슬러지에 흡착된 반면, 1 mg/L 처리군에서는 94%가 흡착되었으며, 또한, 시간이 경과함에 따라 방류수에서의 cAgNPs 농도와 비율이 점차 감소하였다. 제거율은 시험 물질 노출 후, 8시간부터 24시간까지 증가하였는데 1 및 10 mg/L 농도군에 대해 각각 약 5%와 22%였다.

방류수 속 cAgNPs 농도에 대한 인공 하수의 영향

cAgNPs를 활성 슬러지에 노출하였고, 인공 하수 유무에 따른 방류수 내에서의 농도를 비교하였다. 인공 하수가 있는 경우, 더 많은 cAgNPs(cAgNPs 1mg/L의 경우 대략 3.7%, 10 mg/L의 경우 24%로 나타남)가 활성 슬러지에 흡착되었다. 반면, 인공 하수가 없는 경우(탈이온수)에는 cAgNPs가 방류수에서 낮은 농도로 측정되었다.

방류수의 수질에 대한 cAgNPs의 영향

활성 슬러지 공정에서 cAgNPs 노출 후 방류수의 COD, NH_4-N, NO_2-N, 및 NO_3-N 농도를 모니터링 하였고, 각 수치들을 대조군과 비교하였다. 대조군과 cAgNPs 노출군 간 COD 농도 차가 크게 나타났으며, 질소 농도는 cAgNPs 노출에 유의한 영향을 받지 않았다. 결과적으로, cAgNPs의 거동은 노출 농도, 시간, 인공 하수 및 방류수의 COD에 의해 영향을 받았으며, 질소의 농도는 노출의 영향을 받지 않았다.

탈이온수 확인을 통해 활성슬러지가 제조 나노입자(Ag NPs, TiO_2 NPs, SiO_2 NPs)를 거르는 것으로 확인하였다(Park *et al.*, 2013). 제거율은 잔여물의 농도를 의미하며, 세 가지 나노입자의 초기 농도가 10 mg/L였을 때의 제거율(%)로 나타낸다. 결과적으로, 세 가지 나노입자 모두 활성슬러지에 의해 상당히 제거되었음을 관찰할 수 있었으며, 시간 의존적으로 변화하였다. 세 가지 제조 나노입자들의 90% 이상이 24시간 내에 제거되었다. 또한, 인공폐수 성분과 EPS 모두 나노입자의 제거효율을 매우 향상시켰다.

Cooper CF, Jolly WC (1969)와 Ward *et al.* (1979)은 *Lolium perenne L.*와 *Trifolium repens L.*의 은 흡수 정도를 관찰하였다. 식물에 의한 은 흡수는 토양 농도와 직접적으로 연관되어있는 것으로 확인되었다. 결과적으로, 잎에서 발견된 은은 대기 중에서 발생한 것이고, 뿌리에서 발견된 은은 토양에서의 흡수된 것임을 확인하였다.

1) NIER, 2010	
시험물질 : cAgNPs (ABC Nanotech Co., Ltd)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험조건 :	

시험방법 : 활성슬러지에 24시간 동안 노출		
시험농도 : 1 및 10 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 106 (Adsorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method) OECD Test Guideline 303 (Simulation Test - Aerobic Sewage Treatment - A: Activated Sludge Units, B: Biofilms)		
시험결과 : 1 및 10 mg/L 농도군에 대해 각각 약 5%와 22%로 제거됨		
주요영향 : -		
2) Park *et al*., 2013		
시험물질 : TiO_2 NPs, SiO_2 NPs, Ag NPs		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : -		
시험조건 : -		
시험방법 : 활성슬러지에 24시간 동안 노출		
시험농도 : 10 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 106 (Adsorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method) OECD Test Guideline 303 (Simulation Test - Aerobic Sewage Treatment - A : Activated Sludge Units, B: Biofilms)		
시험결과 : 활성슬러지에 의해 시간 의존적으로 제거되는 것을 확인		
주요영향 : -		
3) Cooper *et al*., 1969		
시험물질 : Silver		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : -		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : -		
시험법 : -		
시험결과 : *Lolium perenne L.* 및 *Trifolium repens L.*에 의한 은 흡수를 관찰한 결과, 식물 잎의 은은 대기에서 뿌리의 은은 토양 흡수에서 기인하는 것을 확인		
주요영향 : -		

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료의 $AgNO_3$, Silver Chloride 및 은나노 물질은 급성수생 독성시험 결과 따라 어류에 대한 급성 LC_{50}(96시간, *Pimephales promelas*) = 12 ㎍/L, 물벼룩에 대한 급성 EC_{50}(48시간, *Daphnia magna*) = 8.95 ㎍/L, 조류에 대한 생장저해 EC_{50}(72시간, *Anabaena flos-aquae*) = 0.0011 ~ 0.005 mg/L이었으며, 이에 따라 수생환경유해성(급성) 구분 1[4]로 분류된다.

4.1.1.1. 어류

*Pimephales promelas*를 사용하여 Ag에 대한 어류 급성독성 시험을 수행한 결과, 10 mg/L 농도로 반지수식으로 96시간 노출 결과, LC_{50}(96시간) = 12 ㎍/L이었다(Bielmyer *et al.*, 2007).

1) Bielmyer et al. 2007	
시험물질 : Ag (CAS No. 7440-22-4)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pimephales promelas*	
시험조건 : 담수, 26 ºC, pH 7.74, 76 mg/L $CaCO_3$	
시험방법 : 반지수식, 96시간	
시험농도 : 10 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} = 1.2 ㎍/L	
주요영향 :	
2) Bielmyer et al., 2008	
시험물질 : $AgNO_3$	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : pH 7.3 ~ 7.7	
시험방법 : 반지수식, 96시간	
시험농도 : 2 ~ 48 ㎍/L	
시험법 : US EPA. 1993. Methods for Measuring the Acute Toxicity of Effluents and Receiving Waters to Freshwater and Marine Organisms	
시험결과 : LC_{50} = 3.88 ㎍/L	
주요영향 : -	

4) 급성 1 분류기준 : 급성 수생생태독성이 다음에 해당되는 물질 ① 어류에 대한 LC_{50}(96hr)이 1 mg/L 이하 또는, ② 갑각류에 대한 EC_{50}(48hr)이 1 mg/L 이하 또는, ③ 조류 또는 기타 수생식물에 대한 EC_{50}(72 또는 96hr)이 1 mg/L 이하

3) Bilberg et al. 2012		
시험물질	: Ionic silver	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Danio rerio*	
시험조건	: 25 ~ 26 °C, pH 6.9 ± 0.1, 용존산소 91.2 ± 2.5%, 14시간:10시간 (명:암), 95 ~ 105 Lux	
시험방법	: 반지수식, 48시간	
시험농도	: 13, 21, 23, 25, 29, 37, 47 µg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	: LC_{50} = 25 µg/L	
주요영향	:	
4) Bury et al. 1999		
시험물질	: Ionic silver ($AgNO_3$)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Fathead minnow*	
시험조건	: 17 °C, pH 7.8 ~ 8.0, 용존산소 79.2 ± 14.3 ~ 94.9 ± 2.4, 16시간:8시간 (명:암)	
시험방법	: 반지수식, 96시간	
시험농도	: 1 M $AgNO_3$	
시험법	: ASTM 1993: E 729-88a	
시험결과	: LC_{50} = 0.4 ~ 8.4 µg/L	
주요영향	: 시험물질 노출에 따른 시험종의 사망은 관찰되지 않음	

4.1.1.2. 물벼룩

OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 NM-300에 대한 물벼룩류 급성독성 시험을 수행한 결과, EC_{50}(48시간) = 8.95 µg/L이었다(OECD, 2015).

1) OECD, 2015		
시험물질	: NM-300	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 담수, 20 ± 1 °C, pH 7 ~ 9, 용존산소 90%	
시험방법	: 지수식, 48시간	
시험농도	: 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50 µg/L	
시험법	: OECD Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과	: EC_{50} = 8.95 µg/L	
주요영향	: -	
2) Bianchini et al. 2002		
시험물질	: Ag	신뢰도 1

시험종 : *Daphnia magna*	실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : 담수, 20 ± 1 °C, pH 7.3, 16시간:8시간 (명:암), 경도 115 mg/L($CaCO_3$), 용존산소 PO_2 = 164.2 ± 1.9 mmHg	
시험방법 : 반지수식, 48시간	
시험농도 : 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 µg/L	
시험법 : -	
시험결과 : EC_{50} = 0.22 µg/L	
주요영향 :	
3) Asghari et al. 2012	
시험물질 : $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 담수, 20 ± 2 °C, pH 7.81 ± 0.13, 용존산소 7.44 ± 0.19 mg/L	
시험방법 : 반시수식, 48시간	
시험농도 : 0.001, 0.0012, 0.0015, 0.0018, 0.0021, 0.0024, 0.0027, 0.0029, 0.0032, 0.0034 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 : EC_{50} = 0.002 mg/L	
주요영향 :	
4) Bianchini and Wood. 2008	
시험물질 : $AgNO_3$	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 경도 0.971 mM Ca+(100 mg/L($CaCO_3$)), Hard water 4.028 mM Ca+, 20 ºC, pH 8.16 ± 0.07, 용존산소 90.1 ± 7.9%	
시험방법 : 담수, 반지수식	
시험농도 : 0.75 ~ 23 µg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 : LC_{50} = 6.88 ~ 8.2 µg/L	
주요영향 : -	

4.1.1.3. 조류

OECD TG 201에 따라 *Anabaena flos-aquae*를 사용하여 NM-300K에 대한 조류 급성 독성 시험을 수행한 결과, EC_{50}(72시간) = 0.0011 ~ 0.005 mg/L이었다(Federal Environment Agency Germany, 2013).

1) Federal Environment Agency Germany. 2013

시험물질 : NM-300K		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Anabaena flos-aquae*		
시험조건 : 현탁액은 시험 전에 셀룰로오스(0.45 μm)를 사용하여 여과, TUDr 제조 SOP에 따라 2% 은 함량을 갖는 현탁액을 제조 및 15분간 초음파 처리		
시험방법 : 지수식, 72시간		
시험농도 : 1차 0, 0.002, 0.004, 0.02, 0.1, 0.4 mg/L 2차 0, 0.0005, 0.0013, 0.0078, 0.0195, 0.0488 mg/L (0, 0.0004229, 0.0008777, 0.0017269, 0.0047055, 0.011810, 0.027295 mg/L)		
시험법 : OECD Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)		
시험결과 : EC_{50} = 0.0011 ~ 0.005 mg/L, NOEC (수율) = 0.004 mg/L Ag+이온 EC_{50} (수율) = 0.000024 mg/L		
주요영향 : 시험 시작 및 종료 시점에 관찰된 은 농도 평균 0.7878 mg/L		

4.1.2. 만성독성

아래 시험결과에 따르면 어류에 대한 만성 NOEC(35일, *Danio rerio*) = 5.9 μg/L, 물벼룩에 대한 만성 NOEC(21일, *Daphnia magna*) = 16.8 μg/L이므로 수생환경유해성(만성) 구분 1[5]로 분류된다(단, 은 나노입자는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

4.1.2.1. 어류

OECD TG 210에 따라 *Danio rerio*를 사용하여 Ag에 대한 어류 만성독성 시험을 수행한 결과, NOEC(35일) = 5.9 μg/L이었다(Report for German Federal Environment Agency).

1) Report for German Federal Environment Agency		
시험물질 : -		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Danio rerio*		
시험조건 : 담수, 경도 1.0 ~ 1.3 mmol/L, 25.0 ~ 27.3 °C, pH 8.2 ~ 8.7, 용존 산소 6.0 ~ 8.1 mg/L, Salinity 271 ~ 328 uS/cm (conductivity)		
시험방법 : 35일		
시험농도 : 1차 200, 100, 50, 25, 12.5 μg/L (136, 69.2, 34.3, 18.1, 8.95 μg/L) 2차 100, 50, 12.5 μg/L (47.4, 23.2, 5.9 μg/L)		
시험법 : OECD Test Guideline 210 (Fish, Early-Life Stage Toxicity Test)		

5) 만성 1 분류기준 : 만성 수생생태독성이 다음 ① 또는 ②에 해당되거나, 급성 수생생태독성이 다음 ②에 해당되는 물질 ① 빠르게 분해되지 않으며 다음에 해당되는 물질 (I) 어류에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.1 ㎎/L 이하. 또는, (II) 갑각류에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.1 ㎎/L 이하. 또는, (III) 조류 또는 기타 수생식물에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.1 ㎎/L 이하. ② 빠르게 분해되며 다음에 해당되는 물질 (I) 어류에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.01 ㎎/L 이하. 또는, (II) 갑각류에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.01 ㎎/L 이하. 또는, (III) 조류 또는 기타 수생식물에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.01 ㎎/L 이하. ③ 빠르게 분해되지 않거나 시험적으로 결정된 생물농축계수(BCF)가 500이상(BCF가 없다면 log Kow가 4이상)으로 다음에 해당되는 물질 (* 만성 수생생태독성 자료가 없는 경우) (I) 어류에 대한 LC50(96hr)이 1 ㎎/L 이하. 또는, (II) 갑각류에 대한 EC50(48hr)이 1 ㎎/L 이하. 또는 (III) 조류 또는 기타 수생식물에 대한 ErC50(72 또는 96hr)이 1 ㎎/L 이하.

시험결과 : NOEC = 5.9 μg/L		
주요영향 : 2차 시험에서 시험어류의 성장에 대한 NOEC = 5.9 μg/L, 부화 후 생존은 47 μg/L 이상에서 현저히 감소하였으며, 부화 후 생존에 대한 NOEC = 23 μg/L, 시험물질 현탁액에 노출된 알의 급성 사망에 대한 임계농도는 100 μg/L (은 60 μg/L), 어류 배아시험을 통해 부화에 미치는 민감도를 예측할 수 있었으나 다음 생애 단계에서의 민감도는 예측할 수 없었음, 추가 시험을 통해 체내에 침투한 은은 대부분 장기에 분포하는 것을 확인함		
2) Ward et al., 2006		
시험물질 : Ag (CAS No. 7440-22-4)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Menidia beryllina*		
시험조건 : 해수, 25 ± 2 ºC, pH 7.6 ~ 8.2, 용존산소 6.9 ~ 9.2 mg/L		
시험방법 : 28일, 유수식		
시험농도 :		
시험법 : ASTM E1191-97 (2003) and ASTM E1241-98 (2003)		
시험결과 : NOEC = 130 μg dissolved Ag/L		
주요영향 : -		
3) OECD, 1998		
시험물질 : Ag (CAS No. 7761-88-8)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Oncorhynchus mykiss*		
시험조건 : 경도 24.7 mg/L($CaCO_3$), 13.1 °C, pH 6.93, 용존산소 8.33 mg/L		
시험방법 : 유수식, 196일		
시험농도 : 0, 0.11, 0.2, 0.36, 0.64, 1.12, 1.5, 2.0 μg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 210 (Fish, Early-Life Stage Toxicity Test) 유사 시험		
시험결과 : EC_{10} = 0.17 μg/L (연수), EC_{10} = 0.3 μg/L (중수), EC_{10} = 0.63 μg/L (경수)		
주요영향 : 치사율		
4) A. Bianchini et al., 2008		
시험물질 : Ag (CAS No. 7761-88-8)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Salmo trutta*		
시험조건 : 경도 27.9 mg/L($CaCO_3$), 13.3 °C, pH 6.8, 용존산소 8.68 mg/L		
시험방법 : 유수식, 217일		
시험농도 : 0, 0.11, 0.2, 0.36, 0.64, 1.12, 1.5, 2.0 μg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 210 (Fish, Early-Life Stage Toxicity Test)		
시험결과 : EC_{10} = 0.19 μg/L (연수), EC_{10} = 0.75 μg/L (중수), EC_{10} = 1.23 μg/L (경수)		
주요영향 : 치사율		

4.1.2.2. 물벼룩

OECD TG 211에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 Ag에 대한 물벼룩류 만성독성 시험을

수행한 결과, EC_{10}(21일) = 0.6 ㎍/L, NOEC(21일) = 16.8 ㎍/L이었다(Federal Environment Agency Germany. 2013).

1) Federal Environment Agency Germany. 2013	
시험물질 : AgNPs	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 담수, UBA 프로토콜(DLS 측정 및 NNLS 알고리즘 사용)에 따른 시험물질의 유체역학적 직경 측정 결과, 55 ± 11 nm (0일), 57 ± 12 nm (1일), 52 ± 11 nm (3일)	
시험방법 : 21일, 반지수식, 현탁액은 시험 전에 셀룰로오스(0.45 µm)를 사용하여 여과, TUDr 제조 SOP에 따라 2% 은 함량을 갖는 현탁액을 제조 및 15분간 초음파 처리, 시험 배지에서 AgNP 샘플을 제조하기 전에 초음파 (VWR USC100T 45 kHz) 수행	
시험농도 : 0.1, 0.2, 0.5, 1.6, 5.2, 16.8 µg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)	
시험결과 : EC10(생식) = 0.6 µg/L, NOEC(생식) ≥ 16.8 µg/L	
주요영향 : -	
2) Bianchini and Wood. 2008	
시험물질 : AgNO3 (CAS No.r 7761-88-8)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 반지수식, 담수, 경도 37.79 ± 0.44 mg/L, 20 °C, pH 8.16 ± 0.07	
시험방법 : 21일	
시험농도 : 0.75 ~ 23 µg/L ($AgNO_3$ stock solution 10 mg/L), acidified with 1% HNO_3 0.21, 0.69, 1.16, 1.98, 2.80, 2.95, 3.56, 3.98, 10.11, 21.41 µg/L dissolved silver	
시험법 : ASTM standard guidelines for conducting D. magna life cycle test (ASTM 1997)	
시험결과 : EC_{10} = 2.14 µg/L	
주요영향 : 생장률	
3) Diamond *et al.*, 1990	
시험물질 : Reagent grade silver nitrate (CAS No. 7761-88-8)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Isonychia bicolour*	
시험조건 : 담수, 경도 35.2 mg/L($CaCO_3$), 20 ± 2 ºC, pH 7.7	
시험방법 : 반지수식, 20일	
시험농도 : < 0.1, 0.3, 1.6, 3.1, 9.3, 31 µg/L	
시험법 : -	
시험결과 : NOEC= 0.31 µg/L	
주요영향 : Moult production, 시험종의 무게 또는 길이는 생존에 영향을 미치지 않으므로 주요한 독성 지표로 활용할 수 없으며, 여과되지 않은 샘플에서의 nominal에 근거한 silver 회수율은 34 ~ 78%이었음	
4) Liu et al., 2009	

시험물질 : Reagent grade silver nitrate		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Stenonema modestum*		
시험조건 : 담수, 경도 48.5 mg/L($CaCO_3$), 12 ± 1 ºC, pH 7.7		
시험방법 : 반지수식, 14일		
시험농도 : total Ag (measured) 0, 0.9, 1.84, 3.4, 6.6, 12.9 µg/L dissolved Ag (measured) 0, 0.5, 1.0, 2.2, 3.7, 5.8 µg/L		
시험법 : -		
시험결과 : NOEC = 1 µg/L		
주요영향 : Moult production		
5) Geothe University Frankfurt Germany 1		
시험물질 : AgNPs		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 19 ~ 21 °C, pH 7 ~ 9, stirring 30초		
시험방법 : 21일		
시험농도 : 2.5, 5, 10 µg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : EC_{10} = 0.92 µg/L		
주요영향 : -		
6) Geothe University Frankfurt Germany 2		
시험물질 : AgNPs		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia galenta*		
시험조건 : 19 ~ 21 °C, pH 7 ~ 9, stirring 30초		
시험방법 : 21일		
시험농도 : 2.5, 5, 10 µg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : EC_{10} = 3.45 µg/L		
주요영향 : -		
7) ECHA, 1999		
시험물질 : AgNO3 (CAS No. 7761-88-8)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Chironomus tentans*		
시험조건 : 담수, 경도 52.1 ± 4.8 mg/L, 23 ± 0.2 °C, pH 7.4 ± 0.1, 용존산소 7.7 ± 0.4 mg/L		
시험방법 : 유수식, 10일		
시험농도 : 0, 12.5, 25.0, 50.0, 100.0, 200.0 µg/L (< 5, < 5, < 5, 13.0, 66.0, 155.0 µg/L)		
시험법 : -		
시험결과 : LC_{50} = 0.057 mg/L, EC_{10} = 0.014 mg/L, NOEC = 0.013 mg/L, LOEC = 0.066 mg/L		
주요영향 : -		
8) ECHA, 1999		

시험물질 : Reagent grade silver nitrate (CAS No. 7761-88-8)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Chironomus tentans*		
시험조건 : 담수, 경도 35.2 mg/L($CaCO_3$), 20 ± 2 ºC, pH 7.7		
시험방법 : 반지수식, 21일		
시험농도 : < 0.1, 0.3, 1.3, 2.6, 7.8, 26.1 μg/L		
시험법 : -		
시험결과 : NOEC = 2.6 μg/L, EC10 = 1.68 μg/L		
주요영향 : NOEC 시험종 무게 및 길이, EC10 시험종 무게		

4.1.2.3. 조류

OECD TG 201에 따라 *Lemna minor*를 사용하여 NM-300K에 대한 조류 급성독성 시험을 수행한 결과, NOEC(7일) = 2.37 ~ 3.05 mg/L이었다(Federal Environment Agency Germany. 2013).

1) ECHA (Unnamed). 1985		
시험물질 : Silver Chloride		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*		
시험조건 : 담수, Filter sterilised : 0.45 μm filter, 25 ± 1 °C, pH 7.5		
시험방법 : 지수식, 15일		
시험농도 : 0, 1.4, 2.8, 5.6 μg/L		
시험법 : -		
시험결과 : EC_{10} = 0.45 μg/L		
주요영향 : -		
2) Federal Environment Agency Germany. 2013		
시험물질 : NM-300K		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Lemna minor*		
시험조건 : 담수, 현탁액은 시험 전에 셀룰로오스 (0.45 μm)를 사용하여 여과, TUDr 제조 SOP에 따라 2% 은 함량을 갖는 현탁액을 제조 및 15분간 초음파 처리		
시험방법 : 지수식, 7일		
시험농도 : 1차 0, 0.002, 0.004, 0.02, 0.1, 0.4 mg/L 2차 0, 0.0005, 0.0013, 0.0078, 0.0195, 0.0488 mg/L (0, 0.0004229, 0.0008777, 0.0017269, 0.0047055, 0.011810, 0.027295 mg/L)		
시험법 : OECD Test Guideline 221 (Lemna sp. Growth Inhibition Test)		
시험결과 : NOEC = 2.37 ~ 3.05 mg/L		
주요영향 : 생장률		

4.2. 육상생물 독성

4.2.1. 급성독성

4.2.1.1. 육생식물 급성 독성

ISO 11269-1에 따라 $AgNO_3$의 육생식물 급성독성 시험을 수행한 결과, 육생식물에 대한 뿌리 생장률 EC_{10}(5일) = 13 mg/L이었다(Unnamed (ECHA). 2013).

1) ECHA. 2013		
시험물질	: $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Hordeum vulgare*	
시험조건	: Houthalen에서의 뿌리 생장저해 확인, 3 ± 3 °C(낮), 17 ± 3 °C (밤), pH 3.6, 수분 70%	
시험방법	: 5일	
시험농도	: 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 320 mg/kg	
시험법	: International Standard ISO 11269-1 (ISO, 1993)	
시험결과	: EC_{10} (뿌리 생장률) = 13 mg/kg, EC_{10} (shoot length) = 215 mg/kg	
주요영향	: -	
2) ECHA. 2013		
시험물질	: $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Hordeum vulgare*	
시험조건	: Bordeaux에서의 뿌리 생장저해 확인, 3 ± 3 °C (낮), 17 ± 3 °C (밤), pH 4.6, 수분 70%	
시험방법	: 5일	
시험농도	: 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 320 mg/kg	
시험법	: International Standard ISO 11269-1 (ISO, 1993)	
시험결과	: EC_{10} (뿌리 생장률) = 20 mg/kg, EC_{10} (shoot length) = 109 mg/kg	
주요영향	: -	
3) ECHA. 2013		
시험물질	: $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Hordeum vulgare*	
시험조건	: Inman Valley에서의 뿌리 생장저해 확인, 3 ± 3 °C(낮), 17 ± 3 °C (밤), pH 5.0, 수분 70%	
시험방법	: 5일	
시험농도	: 0, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600 mg/kg	
시험법	: International Standard ISO 11269-1 (ISO, 1993)	
시험결과	: EC_{10} (뿌리 생장률) = 146 mg/kg, EC_{10} (shoot length) = 130 mg/kg	
주요영향	: -	
4) ECHA. 2013		

시험물질 : $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Hordeum vulgare*	
시험조건 : 3 ± 3 °C (낮), 17 ± 3 °C (밤), pH 5.1, 수분 70%	
시험방법 : Charleston에서 뿌리 생장저해 확인, 5일	
시험농도 : 0, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600 mg/kg	
시험법 : International Standard ISO 11269-1 (ISO, 1993)	
시험결과 : EC_{10} = 60 mg/kg, EC_{10} (shoot length) = 131 mg/kg	
주요영향 : 뿌리 생장	
5) ECHA. 2013	
시험물질 : $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Hordeum vulgare*	
시험조건 : 3 ± 3 °C (낮), 17 ± 3 °C (밤), pH 5.5, 수분 70%	
시험방법 : Kingaroy에서의 뿌리 생장저해 확인, 5일	
시험농도 : 0, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600 mg/kg	
시험법 : International Standard ISO 11269-1 (ISO, 1993)	
시험결과 : EC_{10} = 25 mg/kg, EC_{10} (shoot length) = 62 mg/kg	
주요영향 : 뿌리 생장	
6) ECHA. 2013	
시험물질 : $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Hordeum vulgare*	
시험조건 : 3 ± 3 °C (낮), 17 ± 3 °C (밤), pH 6.6, 수분 70%	
시험방법 : Millicent에서의 뿌리 생장저해 확인, 5일	
시험농도 : 0, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600 mg/kg	
시험법 : International Standard ISO 11269-1 (ISO, 1993)	
시험결과 : EC_{10} = 176 mg/kg, EC_{10} (shoot length) = 2.3 mg/kg	
주요영향 : 뿌리 생장	
7) ECHA. 2013	
시험물질 : $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Hordeum vulgare*	
시험조건 : 3 ± 3 °C (낮), 17 ± 3 °C (밤), pH 5.5, 수분 70%	
시험방법 : Kingaroy에서의 뿌리 생장저해 확인, 5일	
시험농도 : 0, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600 mg/kg	
시험법 : International Standard ISO 11269-1 (ISO, 1993)	
시험결과 : EC_{10} = 25 mg/kg, EC_{10} (shoot length) = 62 mg/kg	
주요영향 : 뿌리 생장	
8) ECHA. 2013	
시험물질 : $AgNO_3$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Hordeum vulgare*	
시험조건 : 3 ± 3 °C (낮), 17 ± 3 °C (밤), pH 6.6, 수분 70%	

시험방법 : Millicent에서의 뿌리 생장저해 확인, 5일	
시험농도 : 0, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600 mg/kg	
시험법 : International Standard ISO 11269-1 (ISO, 1993)	
시험결과 : EC_{10} = 176 mg/kg, EC_{10} (shoot length) = 2.3 mg/kg	
주요영향 : 뿌리 생장-	

4.2.1.2. 육생 무척추동물 급성독성

Ag 나노입자(ABC NANOTECH)의 육생 무척추동물 급성독성 시험을 수행한 결과, 시험종 *Caenorhabditis elegans*에서 급성 LC_{50}(24시간) = 55.03 mg/L, NOEC(24시간) > 10 mg/L이었다(ASTM, 2008).

1) ASTM. 2008	
시험물질 : Ag 나노물질 (ABC NANOTECH)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Caenorhabditis elegans*	
시험조건 : -	
시험방법 : 24시간	
시험농도 : 최대 100 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} (치사율) = 55.03 mg/L, NOEC (치사율) < 10 mg/L	
주요영향 : EC_{50} (생식) > 100 mg/L, NOEC (생식) = 1 mg/L	
2) ASTM. 2008	
시험물질 : Ag 나노물질 (ABC NANOTECH)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Caenorhabditis elegans*	
시험조건 : Ag 이온	
시험방법 : 24시간	
시험농도 : 최대 100 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} (치사율) = 22.31 mg/L, NOEC (치사율) > 0.5 mg/L	
주요영향 : EC_{50} (생식) > 10 mg/L, NOEC (생식) = 1 mg/L	

4.2.2. 만성독성

4.2.2.1. 육생식물 만성독성

관련자료 없음

4.2.2.2. 육생 무척추동물 만성독성

은 나노입자(NM-300K)의 육생 무척추동물 만성독성 시험을 수행한 결과, 시험종 *Eisenia*

*andrei*에서 만성 EC_{50}(56일) =80.3 mg/kg, NOEC(56일) < 15 mg/kg이었다(AIST, 2011q).

1) AIST, 2011q		
시험물질	: NM-300K	신뢰도 1 실험결과 GLP 수행
시험종	: *Eisenia andrei*	
시험조건	: 19 ~ 21°C, pH 5.0 ~ 5.1 (시작), pH 6.8 ~ 7.1 (종료)	
시험방법	: spiked feed, 56일	
시험농도	: 15, 30, 60, 120, 200 mg/kg soil, dry mass	
시험법	: OECD Test Guideline 222 (Earthworm Reproduction Test (Eisenia fetida / Eisenia andrei))	
시험결과	: EC_{50} = 80.3 mg/kg, LOEC = 15 mg/kg, NOEC < 15 mg/kg	
주요영향	: -	
2) Pedobiologia. 2003		
시험물질	: Ag nanomaterial (ABC NANOTECH)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Perionyx excavatus*	
시험조건	: 인공토양, 25 °C	
시험방법	: 7일	
시험농도	: 최대 2000 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 207 (Earthworm, Acute Toxicity Tests)	
시험결과	: EC_{50} = 300 mg/kg	
주요영향	: -	

4.3. 미생물활성저해

은 나노입자(CAS No. 7761-88-8)에 대하여 미생물 활성저해 시험을 수행한 결과, 혼합 및 농축된 질산화 박테리아의 미생물 활성저해 LOEC = 0.05 mg/L, NOEC = 0.025 mg/L 이었다(ECHA. 2008).

1) ECHA (Unnamed), 2008		
시험물질	: AgNPs (CAS No. 7761-88-8)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Mixed and enriched nitrifying bacteria	
시험조건	: 담수, 25 ± 2 °C, pH 7.5	
시험방법	: 지수식, 13.33분 (800초)	
시험농도	: 0,0.05, 0.2, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8, 1.0 mg/L	
시험법	: -	
시험결과	: LOEC = 0.05 mg/L, NOEC = 0.025 mg/L	
주요영향	: -	
2) Proc. NatL Acad. Sci. USA. 1982		

시험물질 : cAgNPs		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Escherichia coli*		
시험조건 : 시험물질의 특성화, 균질성 및 안정성(단기)을 확인하기 위해 DLS 크기 측정, 제타전위 측정, TEM 측정, DLS, TEM 및 제타전위 측정을 통한 현탁액 내 입자 크기 및 응집도 측정		
시험방법 : 반지수식, 48시간		
시험농도 : cAgNP 0, 0.03, 0.32, 3.23, 16.13, 32.26 mg/L Ag+ 0, 0.03, 0.32, 3.23, 16.13, 32.26 mg/L		
시험법 : SOS chromotest		
시험결과 : IFmax(cAgNPs) = 0.94 mg/L		
주요영향 : SOS 반응은 β-galactosidase 활성이 증가함에 따라 4NQO에 노출된 *E.coli* PQ37에서 유도되었으나, cAgNPs 및 Ag+에 노출된 *E.coli* PQ37의 β-galactosidase 및 alkaline phosphatase 활성은 유지됨, cAgNP 및 Ag+는 유전독성 없음		
3) Journal of Hazardous Materials. 2012		
시험물질 : silver nitrate ($AgNO_3$)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : -		
시험조건 : 21 ± 1 °C, pH 7.5 (adding 2 M NaOH or 2 M HCl), 용존산소 6 mg/L		
시험방법 : 활성슬러지, 5시간		
시험농도 : 0.2, 0.4, 0.8, 2 mL of Ag+ stock solution(500 mg/L)		
시험법 : OECD Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : NOEC = 0.5 mg/L		
주요영향 : -		
5) Choi and Hu. 2009		
시험물질 : Silver nitrate solution		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mixed and enriched nitrifying bacteria		
시험조건 : 25 ± 2 °C, pH 7.5		
시험방법 : 담수, 지수식		
시험농도 : nominal 0, 1.0 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : LOEC = 1 mg/L		
주요영향 : -		

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태, 대사 및 분포

GLP 준수 및 OECD TG 417에 따라 독성동태 연구를 수행하였다(NIER, 2011, Lee *et al.*, 2013). cAgNPs(ABC Nanotech Co., Ltd., Korea)를 New Zealand White 토끼 수컷 4마리에 0.5 및 5 mg/kg bw 용량으로 단회 정맥 주사하였다. 정맥 주사 후, 0, 5, 10, 30 분, 1, 2, 6, 12시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21 및 28일 시점에 노출군 토끼 귀 정맥에서 혈액을 채취하였으며, 대조군 토끼 귀 정맥에서 1, 7 및 28일 시점에 채취하였다. 대변 및 소변 시료는 노출 후 24시간, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21 및 28일 시점에 수집하였다. 노출군 토끼 4마리에서 간, 신장, 비장, 폐, 뇌, 정소, 흉선 등 조직 시료를 확보하였으며, 정맥 주사 1, 7 및 28일 후 시점에 조직에서의 AgNPs 분포 분석을 진행하였다. 생체이용률, 조직 분포 및 배설률을 확인하였으며, 치사는 관찰되지 않았다. AgNPs의 혈중 농도는 감소하였으나, 체내에 쉽게 축적되는 것을 확인하였다. 0.5 및 5 mg/kg bw 처리군에서 AUE는 각각 0.90 ± 0.16 μg/mL 및 3.65 ± 00.68 μg/mL이었으며, t1/2는 16.3 ± 2.9일 및 11.7 ± 1.3일이었다. 시험 마지막 날인 28일까지 50% 이상의 AgNPs가 모든 조직에 잔류하는 것을 확인하였으며, 은이 조직에서 혈중으로 배출되는 반감기는 확인할 수 없었다. 주입 후 대변을 통한 배설은 AgNPs의 담즙 배설 가능성을 시사한다.

GLP 준수 및 OECD TG 417에 따라 독성동태 연구를 수행하였다(Park *et al.*, 2011). cAgNPs(ABC Nanotech Co., Ltd., Korea)를 4마리의 수컷 Sprague-Dawley 랫드에 1 및 10 mg/kg bw 용량으로 경구 및 정맥 주사로 단회 투여하였다. 투여 10분, 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 96시간 후 시점에 채혈하였으며, 간, 폐 및 신장 조직은 투여 24 및 96시간 후 시점에 확인하였다. AgNPs의 대변 및 소변을 통한 배설은 투여 24시간 후 시점에 결정하였다. 대조군 개체들은 음성대조군 투여 후, 즉시 안락사되었다. 생체이용률, 조직 분포 및 배설률을 확인하였다. 흡수된 은 나노입자들은 간에 주로 축적되는 것으로 나타났다. 투여된 대부분의 은 나노입자는 대변을 통해 배설되었다. cAgNPs의 위장관 흡수율은 1 및 10 mg/kg bw 처리군에서 각각 1.2%와 4.2%로 매우 낮은 생체이용률을 확인하였다. 경구 투여된 cAgNPs는 대부분 대변에서 발견되었고, 이는 낮은 흡수율을 나타내었다.

1) NIER. 2011	
시험물질 : cAgNPs (ABC Nanotech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White), 수컷	
시험방법 : 정맥(주사), 단회투여	
시험농도 : 0.5, 5 mg/kg bw/day	
시험법 : OECD Test Guideline 417 (Toxicokinetics)	
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 : 시험물질 노출에 따라 시험동물에서는 혈액 내 농도 감소가 관찰	

	되었으나, 체내에 축적되어 일정하게 유지되는 것이 관찰됨, 혈청에서의 시험물질 반감기는 5 mg/kg bw/day 노출군에서 11.7 ± 1.3일, 0.5 mg/kg bw/day 노출군에서 각각 16.3 ± 2.9일이었음, 장기에서 혈액으로 시험물질이 방출되는 반감기를 확인하였으나, 28일 관찰 기간 동안 모든 기관에서 시험물질의 잔류가 50% 이상이었으므로 확인할 수 없었으며, 대변을 통한 시험물질의 배설은 담즙으로 인한 것으로 판단되지만, 추가적인 시험이 필요함	
2) NIER. 2009		
시험물질 :	cAgNPs (ABC Nanotech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법 :	정맥(주사), 단회투여	
시험농도 :	0.5, 5 mg/kg bw/day	
시험법 :	OECD Test Guideline 417 (Toxicokinetics)	
시험결과 :	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 :	경구 위장관을 통한 시험물질의 흡수 속도는 매우 낮았으며, 생체이용률은 1 mg/kg bw/day 군에서 1.2%, 10 mg/kg bw/day 군에서 4.2%이었음, 경구로 노출된 대부분의 시험물질은 대변을 통해 배설되었으며, 체내에서 흡수 속도가 매우 느렸음.	

5.2. 급성 독성

아래의 시험자료에 따라 AgNPs(지름 10 nm)는 Rat를 사용한 급성경구독성 LD_{50} > 2,000 mg/kg, silver nanoparticles(SARPU 200KW)는 Rat를 사용한 급성경피독성 LD_{50} > 2,000 mg/kg, silver nanoparticles (18 ~ 20 nm)는 Rat을 통한 급성흡입독성시험에서 LC_{50} > 5.16 mg/L으로 급성경구독성으로 분류되지 않는다.

5.2.1. 급성경구독성

GLP 준수 및 OECD TG 423에 따라 AgNPs(직경 10 nm)의 급성경구독성 영향을 확인하기 위해 Sprague-Dawley 랫드에 경구(위장관) 투여한 결과, LD_{50} > 2,000 mg/kg이었다(ECHA, 2013).

1) ECHA (Unnamed). 2013		
시험물질 :	AgNPs (직경 10 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법 :	경구 (위장관)	
시험농도 :	300, 2,000 mg/kg bw/day	
시험법 :	OECD Test Guideline 423 (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method)	
시험결과 :	LD_{50} > 2,000 mg/kg bw	
주요영향 :	-	

2) Maneewattanapinyo *et al.* 2011		
시험물질	: AgNPs	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Mouse (ICR)	
시험방법	: 경구(음용수)	
시험농도	: 5,000 mg/kg bw/day	
시험법	: OECD Test Guideline 425 (Acute Oral toxicity : Up-and-down Procedure)	
시험결과	: LD_{50} > 5,000 mg/kg/day	
주요영향	: -	
3) Naya et al., 2011		
시험물질	: cAgNPs	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	: 경구 (위장관), 2회 (24시간 간격으로)	
시험농도	: 2,061 mg/kg bw/day	
시험법	: OECD Test Guideline 420 (Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure)	
시험결과	: LD_{50} > 2,061 mg/kg/day	
주요영향	: 사망 또는 이상 증상은 관찰되지 않음	
4) ECHA (Unnamed). 1989		
시험물질	: silver(I) oxide	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar Bor:WISW(SPFTNO))	
시험방법	: 경구 (위장관)	
시험농도	: 2370, 3480, 5110 mg/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)	
시험결과	: LD_{50} > 3,804 mg/kg bw (수컷/암컷), LD_{50} > 3,970 mg/kg bw (수컷), LD_{50} > 702 mg/kg bw (암컷)	
주요영향	: -	

5.2.2. 급성경피독성

GLP 준수 및 OECD TG 402에 따라 급성경피독성 시험을 수행하였다. 은 나노입자(SARPU 200KW)를 0 및 2,000 mg/kg bw 용량으로 Sprague-Dawley 랫드에 투여한 결과 노출과 관련된 사망, 임상증상, 체중 변화, 병리학적 영향 등은 관찰되지 않았으며, 급성경피독성 LD_{50} > 2,000 mg/kg이었다(ECHA. 2013).

1) ECHA (Unnamed). 2013		
시험물질	: silver nanoparticles (SARPU 200KW)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	: 경피	
시험농도	: 0, 2,000 mg/kg bw/day	

시험법 : OECD Test Guideline 402 (Acute Dermal toxicity)		
시험결과 : LD_{50} > 2,000 mg/kg bw		
주요영향 : 시험물질 노출과 관련하여 사망, 임상증상, 체중 변화, 병리학은 관찰되지 않음		
2) Maneewattanapinyo *et al.* 2011		
시험물질 : colloidal silver nanoparticles (지름 10 ~ 20 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가	
시험종 : Guinea pig, 수컷		
시험방법 : 경피 (반폐쇄 첩포), 24시간, 24 ± 1 °C, 상대습도 55 ± 10%, 12시간:12시간 (명:암)		
시험농도 : 2 mL of solutions containing 50 또는 100,000 ppm of silver		
시험법 : OECD Test Guideline 434 (Acute Dermal Toxicity - Fixed Dose Procedure)		
시험결과 : LD_{50} > 348 mg/kg/day		
주요영향 : -		
3) MIKE. 2010		
시험물질 : cAgNPs	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수	
시험종 : Rat (Sprague-Dawley)		
시험방법 : 경피, 24시간		
시험농도 : 2,000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 402 (Acute Dermal toxicity)		
시험결과 : LD_{50} > 2,000 mg/kg/day		
주요영향 : 사망 또는 이상 증상은 관찰되지 않음		
4) ECHA (Unnamed). 1989		
시험물질 : cAgNPs	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수	
시험종 : Rat (Sprague-Dawley)		
시험방법 : 경피, 24시간		
시험농도 : 0, 2,000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 402 (Acute Dermal toxicity)		
시험결과 : LD_{50} > 2,000 mg/kg/day		
주요영향 : 사망 또는 임상 증상 관찰되지 않음		

5.2.3. 급성흡입독성

GLP 준수 및 OECD TG 436(MKE, 2010)에 따라 급성 경구 흡입 시험을 수행하였다. silver powder (D_{50} = 1.9 μm)를 35.16 ± 0.01 mg/L 용량으로 Crj:CD 랫드에 투여하였다. 시험물질 노출로 인해 사망, 체중 변화, 병리학적 영향은 관찰되지 않았으며, 미비한 임상증상이 관찰되었으나 호흡기를 자극하는 것은 아닌 것으로 판단되었다. 급성흡입독성 LD_{50} > 5.16 mg/L이었다 (ECHA. 2012).

1) NIER. 2011		
시험물질	: cAgNPs (ABC Nanotech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 경피(패치), 4시간	
시험농도	: 5 mL, 6 cm^2	
시험법	: OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과	: 피부 자극성 없음	
주요영향	: 자극성 시험과 관련된 부종 및 홍반은 관찰되지 않음	
2) ECHA (Unnamed). 1993		
시험물질	: silver powder CAP9 (< 40 µm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 경피(반폐색 첩포), 4시간, 20 ~ 24°C, 습도 62 ~ 75%, 공기순환 15시간, 12시간:12시간 (명:암)	
시험농도	: 1 g/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과	: 피부 자극성 없음	
주요영향	: -	

5.3. 자극성/부식성

아래의 시험자료에 따라 cAgNPs(ABC Nanotech)는 Rabbit을 통한 피부자극성 시험결과 피부 자극성이 없음으로 나타났으며, 눈 자극성 시험결과 또한 눈 자극성 없음으로 나타났으므로 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

5.3.1. 피부

GLP 준수 및 OECD TG 404에 따라 피부 자극성 연구를 수행하였다. cAgNPs(ABC Nanotech Co., Ltd., Korea)를 3마리의 수컷 New Zealand White 토끼에 0.5 mL/6cm^2 용량으로 4시간 동안 경피 노출하였으며, 음성대조군은 1.0%의 citrate 용액을 노출하였다. 홍반, 가피 및 부종 형성을 노출 1, 24, 48 및 72시간 후 시점에 관찰한 결과, 모든 개체에서 홍반, 가피 및 부종 형성은 관찰되지 않았다. 초기 자극성 지수는 0.0으로, cAgNPs는 피부 자극성이 없는 것을 확인하였다(NIER, 2011).

1) ECHA (Unnamed). 2012		
시험물질	: silver powder (D_{50} = 1.9 µm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Crj: CD(SD))	
시험방법	: 흡입 (에어로졸, 비부), 4시간, 23.0 ± 0.1 °C, cascade impactor를 사용하여 챔버에서 2회 시험물질 분사, 5 L/min 유속 (5분 간), MMAD/GSD 2.270 ± 3.03 µm	

시험농도 : 시험군 actual 5.16 ± 0.01 mg/L (nominal 13.89 mg/L), 대조군 5.15 ± 0.01 mg/L (nominal 13.89 mg/L)		
시험법 : OECD Test Guideline 436 (Acute Inhalation toxicity : Acute Toxic Class (ATC) Method)		
시험결과 : LC_{50} > 5.16 mg/L		
주요영향 : 시험물질 노출로 인해 사망, 체중 변화, 병리학적 영향은 관찰되지 않았으며, 미비한 임상 증상이 관찰되었으나 호흡기를 자극하는 것은 아닌 것으로 판단됨		
2) ECHA (Unnamed). 2011		
시험물질 : silver nanoparticles (18 ~ 20 nm)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley)		
시험방법 : 흡입(에어로졸 전신), 4시간, 23 ± 2 °C, 습도 55 ± 7%, 12시간:12시간 (명:암)		
시험농도 : 2 mL of solutions containing 50 또는 100,000 ppm of silver		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)		
시험결과 : LD_{50} > 750 μg/m^3		
주요영향 : 시험물질 노출로 인한 사망, 체중 변화, 임상 증상, 병리학적 증상은 관찰되지 않음, 본 시험에서의 최고농도군은 실질적으로 작업장에서 노출되지 않는 수준일 것으로 예상됨		

5.3.2. 눈

GLP 준수 및 OECD TG 405에 따라 눈 자극성 연구를 수행하였다. 3마리의 수컷 New Zealand White 토끼를 대상으로 0.1 mL(약 0.02 g) 용량의 cAgNPs(ABC Nanotech)를 한 쪽 눈에 점적하였으며, 다른 쪽 눈을 대조군으로 활용하였다. 노출 1, 24, 48, 72시간 후 시점에 안구 검사 및 관찰을 수행하였으며, 대조군 안구와 비교하여 결막, 각막 및 홍채의 안구 반응을 수치화하였다. 1, 24시간 후에 부종을 관찰하였으며, 0시간 시점에 각막 및 홍채 안구 반응을 확인한 결과, 급성 눈 자극성 지수는 0.0으로 cAgNPs는 눈 자극성이 없는 것을 확인하였다(MKE, 2010, Kim *et al.*, 2013).

1) MIKE. 2010		
시험물질 : cAgNPs (ABC Nanotech)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : -		
시험농도 : 0.1 mL (0.02 g)		
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)		
시험결과 : 눈 자극성 없음		
주요영향 : conjunctivae, chemosis 스코어 0		
2) ECHA(Unnamed). 1993		

시험물질 : silver powder CAP9 (< 40 μm)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 1초 노출, 20 ~ 23 °C, 습도 62 ~ 68%, 12시간:12시간 (명:암)		
시험농도 : 100 mg		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)		
시험결과 : 눈 자극성 없음		
주요영향 : -		

5.4. 과민성

아래의 시험자료에 따라 cAgNPs (ABC Nanotech)는 Guinea pig를 통한 과민성 시험결과 약한 피부과민성 있음으로 나타났으며, 수집된 모든 시험 자료에서 약한 피부과민성이 관찰되었으나 관련하여 명확한 임상증상 등 근거 6)자료의 부족으로 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

5.4.1. 피부

GLP 준수 및 OECD TG 406에 따라 피부 과민성 연구를 수행하였다. CrlOri:HA 기니피그를 대상으로 0.4 mL의 cAgNPs(ABC Nanotech Co., Ltd., Korea)를 2.5 x 2.5 cm^2 크기의 폐색 패치를 이용하여 경피 노출하였다. 피부 반응은 OECD TG 406에 제시된 “Magnusson and Kligman grading scale for the evaluation of challenge patch test reactions” 에 따라 확인하였다. 24시간 및 48시간 후 시점에 피부 과민성과 관련된 영향은 관찰되지 않았으나, 1%(w/v) DNCB가 피부 과민성을 유발하는 것을 관찰하였으며, cAgNPs는 Guinea pig에서 약한 과민성이 있음을 확인하였다(NIER, 2011).

1) NIER. 2011		
시험물질 : cAgNPs (ABC Nanotech)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Guinea pig (CrlOri:HA), 수컷		
시험방법 : 경피(폐쇄 패치), 기니피그 극대화 시험		
시험농도 : 0.4 mL (유도 및 유발), 2.5 x 2.5 cm^2, 농도 20.48%		
시험법 : OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)		
시험결과 : 약한 피부 과민성 있음		
주요영향 : 관찰기간 24, 48시간 시점에 피부 과민성 반응은 관찰되지 않음		
2) MIKE. 2013		

6) 피부과민성 물질은 ① 다수의 사람에게 피부 접촉에 의해 과민증을 유발할 수 있다는 증거가 있는 물질 또는 ② 적절한 동물 시험에서 양성인 물질인 경우 분류된다.

시험물질 : cAgNPs (ABC Nanotech)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Guinea pig(Hartley)		
시험방법 : 경피(폐색 패치), 기니피그 극대화 시험		
시험농도 : 유도 (1차) 0.1 mL, 농도 20.48%, (2차) 0.5 mL, 2 x 4 cm^2, 농도 20.48%, 유발 0.5 mL, 2 x 4 cm^2, 농도 20.48%		
시험법 : OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)		
시험결과 : 약한 피부 과민성 있음		
주요영향 : 관찰기간 24시간 시점에 1마리 시험동물에서 부종 스코어가 1이 이었으나 그 외 시험동물에서 관련한 반응은 관찰되지 않음		
3) ECHA(Unnamed). 1999		
시험물질 : Axenohl		신뢰도 1 실험결과 GLP 해당없음
시험종 : Guinea pig (Hartley)		
시험방법 : 유도 (피하, 폐쇄 첩포), 유발 (피하, 폐쇄 첩포), 18 ~ 26 °C, 12시간:12시간 (명:암)		
시험농도 : -		
시험법 : EPA OPPTS 870.2600 (Skin Sensitisation)		
시험결과 : 약한 피부 과민성 있음		
주요영향 : -		

5.4.2. 호흡기

관련자료 없음

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 은 나노입자는 Rat를 사용한 90일 반복투여 흡입독성 시험 결과, 시험동물 수컷에서는 비장 비대, 방광 충혈성 반점, 장 결절, 및 뇌 수축이 관찰되었으며, 암컷에서는 난소 내 낭종, 비장 비대, 간 및 부신의 흑점 및 장의 결절이 관찰되었다. 은 나노입자의 표적 장기는 간과 폐이었으며, BAL 분석을 통해 시험동물 암컷에서 알부민, 젖산 탈수소효소 및 총 단백질이 농도 의존적으로 증가하였음을 확인하였으며, NOAEL = 100 $\mu g/m^3$이었다. 주요자료를 바탕으로 은 나노입자는 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 2(실험동물을 이용한 적절한 시험으로부터 상대적으로 보통 수준의 노출농도에서 사람의 건강과 관련된 중대한 독성 영향을 일으켰다는 소견에 기초하여, 반복 노출에 의해 사람의 건강에 유해를 일으킬 가능성이 있다고 추정되는 물질)로 분류할 수 있다.

5.5.1. 반복투여-28일

GLP 준수 및 OECD TG 412에 따라 Sprague-Dawley 랫드에 silver powder를 4주 간 흡입 노출한 결과, 시험에 따른 사망 또는 임상 증상은 관찰되지 않았다. 랫드의 반복투여 경구독성 NOAEL = 12,000 particles/cm^{3}이었다(Ji JH *et al.*, 2010).

1) Ji JH *et al.* 2007			
시험물질	:	silver powder (Daedeok Science)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	:	흡입, 6시간/일, 5일/주, 4주	
시험농도	:	12,000, 120,000, 1,200,000 particles/cm^3	
시험법	:	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity : 28-Day Study)	
시험결과	:	LOAEL = 12,000 particles/cm^3	
주요영향	:	시험에 따른 사망 또는 임상 증상은 관찰되지 않음	

5.5.2. 반복투여-90일

GLP 준수 및 OECD TG 408에 따라 반복투여 경구독성 시험을 수행하기 위해 silver powder(Namatech)를 Fischer 344 랫드에 90일 간 경구(위장관) 투여하였다. 시험 결과, 표적 장기는 간으로 125 mg/kg bw/day 이상 투여한 시험동물에서 간 손상 지표인 알칼리성 포스파타제 및 콜레스테롤 생성의 변화가 관찰되었다. 시험군의 모든 조직에서 은의 용량의존적인 축적과 괴사, 섬유증, 담관 과형성의 발생률이 대조군에 비해 약간 더 높게 관찰되었다. 90일 반복투여 경구독성 NOAEL = 30 mg/kg bw/day이었다.

GLP 준수 및 OECD TG 413에 따라 반복투여 흡입독성 시험을 수행하기 위해 silver powder를 Sprague-Dawley 랫드에 6시간/일, 5일/주, 90일 간 흡입 노출하였다. 시험동물 수컷에서는 비장 비대, 방광 충혈성 반점, 장 결절, 및 뇌 수축이 관찰되었으며, 암컷에서는 난소 내 낭종, 비장 비대, 간 및 부신의 흑점 및 장의 결절이 관찰되었다. 은 나노입자의 표적장기는 간과 폐이었으며, BAL 분석을 통해 시험동물 암컷에서 알부민, 젖산 탈수소효소 및 총 단백질이 농도 의존적으로 증가하였음을 확인하였다. 또한, 농도 의존적인 1회 호흡 부피(tidal volume)의 감소가 수컷 개체에서 발견되었다. AgNPs의 반복투여 흡입독성 NOAEL = 1.0 x 10^6 particles/cm^3 또는 100 μg/m^{3}이었다.

1) NIER. 2011			
시험물질	:	cAgNPs (ABC Nanotech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	:	경구, 42일(교배 전 14일, 교배 중 14일, 교배 후 14일), F : 46일(교배 전 14일, 교배 중 14일, 임신 중 14일, 수유 중 4일), 1일 투여된 부피(10 ml/kg)는 가장 최근 확인한 개체별 체중에 따라 양을 결정	

		함(대조군은 동일 부피의 증류수를 투여함), 임상 검사, 사망, 체중, 식이 및 음용수 섭취, 혈액학, 장기 중량, 육안 관찰, 조직병리학적 검사 수행	
시험농도	:	62.5, 125, 250 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 422 (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)	
시험결과	:	NOAEL > 250 mg/kg bw/day	
주요영향	:	독성 영향과 관련된 결과는 관찰되지 않음, 탈모 증상은 모든 시험 동물에서 관찰되었으며, 임신 중인 암컷 시험동물 1마리에서 타액 분비가 관찰됨, 증체량 증감, 먹이와 음용수 섭취 감소, 혈액학적 및 소변 분석에서 유의한 변화 또는 영향이 관찰되지 않음, 모든 시험 동물에서 IP와 AST 감소 및 Cl의 증가가 관찰되었으나 시험물질 노출 용량과는 관계없거나 정상 범위 내에 포함되지 않으므로 시험에 따른 결과로 활용할 수 없음	
2) ECHA(Unnamed). 2010			
시험물질	:	silver powder (Namatech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	Rat (Fischer 344)	
시험방법	:	경구(위장관), 90일	
시험농도	:	0, 30, 125, 500 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	:	NOAEL = 30 mg/kg bw/day, LOAEL = 125 mg/kg bw/day	
주요영향	:	표적 장기는 간이며, 125 mg/kg bw/day 이상에서 수컷 및 암컷 랫드의 알칼리성 포스파타제 및 콜레스테롤 수준에서 상당한 용량 관련 변화가 발견되었으며, 이는 약간의 간 손상을 의미함. 조직병리학은 시험된 모든 조직에서 은의 용량 의존적 축적과 함께 노출군에서 괴사, 섬유증 또는 색소 침착이 있거나 없는 담관 과형성의 발생률이 약간 더 높게 나타남	
3) KFDA. 2008			
시험물질	:	silver powder	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	:	흡입 노출, 6시간/일, 5일/주, 90일	
시험농도	:	2.85.E+06 (18.93 nm), 1.43.E+06 (18.33 nm), 6.64.E+05 (18.12 nm) particles/cm^3	
시험법	:	OECD Guideline 412 Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study	
시험결과	:	NOAEL = 100 $\mu g/m^3$	
주요영향	:	치사, 임상 관측, 체중 변화, 음식 및 물 섭취 모니터링, 혈액학, 혈액 임상 화학, 안과학 검사, 소변검사, 육안 검사, 기관 무게 측정 및 조직병리학적 검사를 수행한 결과, 치사 및 임상 증상은 나타나지 않음. 3주 노출 후, 1.4 x 10^6 particles/cm^3에 노출된 암컷 랫드에서 체중의 감소가 관찰되었으나, 식이 섭취 측면에서는 노출군 간 유의한 차이가 나타나지 않음. 혈액학 및 소변검사 측면에서도 대조군과 노출군 사이에서 유의한 차이는 없었음. 크레아티닌과 총 단백질의 증가, chloride의 감소는 암컷 랫드 0.6 x 10^6 particles/cm^3	

	노출군에서 관찰되었으나, 모든 값이 정상 범위에 포함되었고 용량-반응이 관찰되지 않음. 검안경 검사에서도 이상 사항을 관찰할 수 없었음. 수컷 랫드에서는 자궁경부 림프절 충혈성 반점, 비장 비대, 방광 충혈성 반점, 장 결절, 및 뇌수축을 관찰하였음. 암컷 랫드에서는 난소 내 낭종, 비장 비대, 간 및 부신의 흑점 및 장의 결절이 관찰됨. 기관 무게는 노출군에서 어떤 유의한 차이도 나타내지 않았으며, 간과 폐는 흡입된 AgNPs의 표적 기관으로 추정됨. BAL 분석을 통해 암컷 랫드에서 알부민, 젖산 탈수소효소 및 총 단백질이 농도 의존적으로 증가하였음을 확인하였으며, 1회 호흡 부피(tidal volume)의 감소가 수컷 개체에서 발견되고, 농도 의존적이었음. 암컷 개체의 경우에는 1.4 x 10^6 particles/cm^3 농도로 노출시켰을 때 이러한 감소를 관찰할 수 있었음. 프로트롬빈 활성 시간과 일부 프로트롬빈 활성 시간에는 유의한 변화가 없었으며, 3.0 x 10^6 particles/cm^3에 노출된 암컷 랫드에서 적혈구 응고가 유의하게 증가하였음. 농도의존적인 폐, 신장, 간, 혈액, 뇌 및 후각 신경에서의 분포가 관찰되었음.	
4) Ji, J.H. et al. 2007		
시험물질 :	silver powder (Daedeok Science)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법 :	에어로졸 흡입 노출, 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도 :	0, 49, 133, 515 μg/m^3	
시험법 :	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity : 28-Day Study)	
시험결과 :	NOAEC = 133 μg/m^3, LOAEC = 515 μg/m^3	
주요영향 :	표적장기는 폐 및 간으로 확인되었음	

5.6. 유전 독성

5.6.1. *in vitro* 시험

아래의 시험자료에 따라 은 나노입자에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모두 음성으로 확인되었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.1.1. 복귀돌연변이

GLP 준수 및 OECD TG 471에 따라 *S.typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, *E.coli* WP2uvrA 균주에서 cAgNPs(ABC Nanotech)의 복귀돌연변이 시험을 수행하였다. 시험 농도는 대사활성계 적용 조건에서 TA98, TA1537는 0.63 μL/plate 이상, TA100, TA1535, WP2uvrA는 1.25 μL/plate이었으며, 대사활성계 비적용 조건에서 TA100는 0.16 μL/plate 이상, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA는 0.31 μL/plate이었다. 복귀 돌연변이체 콜로니 수는 시험주 종류나 농도 조건, 대사활성계 적용 여부에 관계

없이 대조군과 비교하여 뚜렷한 증가를 보이지 않아 음성으로 확인되었다(KCL, 2011, Kim *et al.*, 2013).

1) MIKE. 2011			
시험물질	:	cAgNPs (ABC Nanotech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537	
시험방법	:	대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간	
시험농도	:	대사활성계 비적용(TA98, TA100, TA1535, TA1537) 0, 0.005, 0.01, 0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.31 μL/plate (0, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 62 μg/plate) 대사활성계 적용(TA98, TA1535, TA1537) 0, 0.04, 0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25, 2.5 μL/plate (0, 8, 16, 32, 62, 126, 250, 500 μg/plate) 대사활성계 적용(TA100) 0, 0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25 μL/plate (0, 4, 8, 16, 32, 62, 126, 250 μg/plate)	
시험법	:	OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과	:	음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향	:	세포독성 있음, 시험물질은 박테리아 콜로니 형성 증가를 유도하지 않았으므로 유전독성 없음	
2) MIKE. 2011			
시험물질	:	cAgNPs (ABC Nanotech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	*E. coli* WP2 uvrA	
시험방법	:	대사활성계 적용여부에 관계없이, 48시간	
시험농도	:	대사활성계 비적용 0, 0.005, 0.01, 0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.31 μL/plate (0, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 62 μg/plate) 대사활성계 적용 0, 0.04, 0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25, 2.5 μL/plate (0, 8, 16, 32, 62, 126, 250, 500 μg/plate)	
시험법	:	OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과	:	음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향	:	세포독성 있음, 시험물질은 박테리아 콜로니 형성 증가를 유도하지 않았으므로 유전독성 없음	

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

GLP 준수 및 OECD TG 473에 따라 Chinese hamster ovary fibroblast (CHO-K1) 세포에서 cAgNPs(ABC Nanotech)의 염색체 이상 시험을 수행하였다. 시험 농도는 대사활성계 적용 조건에서 0.156 μL/mL, 대사활성계 비적용 조건에서 0.078 μL/mL(6시간) 및 0.078 μL/mL(24시간)이었다. 대사활성계 비적용 조건에서 24시간 노출된 세포의 이상 중기 빈도는 0, 0.001, 0.003, 0.005 μL/mL의 처리군에 대해서, 0.5, 0.5, 0.0, 0.5이었다. 6시간 처리 후 18시간 동안 회복시킨 세포는 0, 0.005, 0.010, 0.019 μL/mL의 처리군에 대해서 각각 0.5, 2.0, 0.5, 1.5의 빈도를 나타내었다. 대사활성계 적용 조건에서 이상 중기의 빈도는 모든 농도군에서 0.5이었다. 염색체 이상은 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모든

농도군에서 유의한 증가가 관찰되지 않았다. cAgNPs는 대사활성계 적용 여부와 관계없이 염색체 이상 유발성을 나타내지 않았다(KCL, 2011, Kim *et al.*, 2013).

1) MIKE. 2011		
시험물질	: cAgNPs(ABC Nanotech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Chinese hamster ovary fibroblast (CHO-K1)	
시험방법	: 대사활성계 적용여부에 관계없이, 24 시간	
시험농도	: 대사활성계 비적용 (24시간) 0, 0.001, 0.003, 0.005 μL/mL 대사활성계 비적용 (6시간) 0, 0.005, 0.010, 0.019 μL/mL 대사활성계 적용 0, 0.039, 0.078, 0.156 μL/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 473 (*in vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과	: 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향	: 시험물질은 대사활성계의 유무에 관계없이 염색체 이상을 유발하지 않음	
2) ECHA(Unnamed), 2010		
시험물질	: Disilver(I)sulfate	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Lymphocytes	
시험방법	: 대사활성계 적용여부에 관계없이, 24 시간	
시험농도	: 3.265, 5.442, 9.07, 15.12, 25.19, 41.99, 69.98, 116.6, 194.4, 324.0, 540.0, 900.0 μg/mL	
시험법	: OECD Test guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과	: 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향	: 시험물질은 대사활성계의 유무에 관계없이 염색체 이상을 유발하지 않음	

5.6.2. *in vivo* 시험

은 나노입자에 대한 *in vivo* 유전독성을 확인하기 위해 시험동물을 이용한 *in vivo* 소핵시험을 수행한 결과, 음성이었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.2.1. 소핵시험

GLP 준수 및 OECD TG 474에 따라 *in vivo* 유전독성 소핵시험을 수행하기 위해 Sprague-Dawley 랫드에 AgNPs(ABC Nanotech)를 6시간/일, 5일/주, 13주(90일)간 흡입노출하였다. 시험 결과, 소핵화된 다염성 적혈구, 전체 적혈구에 대한 다염성 적혈구의 비에는 대조군 대비 유의한 차이가 발견되지 않았으며, LOAEL = 125 mg/kg bw/day, NOAEL = 30 mg/kg bw/day이었다. 해당 연구의 결과는 AgNPs에 90일간 흡입경로로 노출 시에 *in vivo* 수컷 및 암컷 랫드의 척수에서 유전독성을 유발하지 않는 것을 확인하였다(KCL, 2011, Kim *et al.*, 2011).

1) MIKE. 2011			
시험물질	:	Silver nanoparticles (ABC Nanotech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	:	흡입(에어로졸), 6시간/일, 5일/주, 13주, PCE와 PCE/NCE 적혈구 비를 이용하여 독성을 평가하였고, 미성숙 적혈구 중에서 소핵화된 미성숙 적혈구(MNPCE)의 발생률을 수치화	
시험농도	:	70,000 (47.02 ± 0.14 lpm), 140,000 (6.76 ± 0.16 lpm), 290,000 (5.42 ± 0.18 lpm) particles/cm^3	
시험법	:	OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	:	음성	
주요영향	:	시험물질의 흡입 노출에 따른 미세핵 형성 다색 적혈구 또는 다색 적혈구 형성 비율의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며, 임상 증상 또는 사망은 관찰되지 않음. LOAEL = 125 mg/kg bw/day, NOAEL = 30 mg/kg bw/day이었으며, 시험물질의 흡입 경로 90일 노출에 따른 수컷 및 암컷 시험동물에서 유전독성 없음. 해당 연구의 결과는 AgNPs에 90일간 흡입경로로 노출 시에 *in vivo* 수컷 및 암컷 랫드의 척수에서 유전독성을 유발하지 않음을 의미하지만, *in vivo* 골수 소핵 시험에 대해서, 시험물질이 표적 조직에 도달하였음이 증명되지 않는 한, 시험의 음성반응에 근거하여 유전독성이 없다고 결론지을 수는 없음	
2) MIKE. 2011			
시험물질	:	Silver nanoparticles (Namatech)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	:	경구(위장관), 28일	
시험농도	:	0, 30, 300, 1000 mg/kg bw/day	
시험법	:	-	
시험결과	:	음성	
주요영향	:	2,000개의 미성숙 적혈구로부터 MNPCE의 독성 및 발생률 결정을 위해 PCE 및 NCE 적혈구 비율 확인, 시험물질 노출에 따른 골수 세포의 세포독성은 관찰되지 않았으며, 모든 시험군에서 미세핵 형성의 유의한 증가는 관찰되지 않음, 노출에 따른 임상 증상 또는 사망은 관찰되지 않았으며, LOAEL = 300 mg/kg bw/day, NOAEL = 30 mg/kg bw/day, 시험물질의 경구 경로 노출은 미세핵 형성률을 증가시키지 않았으며, 유전독성 없음	
3) Kim, J.S. et al. 2011			
시험물질	:	Silver nanoparticles (Namatech)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	:	흡입(에어로졸), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	:	49, 133, 515 µg/m^3	
시험법	:	OECD Test Guideline 474 (Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	:	음성	
주요영향	:	대조군과 비교할 때 은나노 입자 노출 후 전체 적혈구 중 미세 핵성 다색 적혈구 또는 다색 적혈구의 비율에서 통계적으로 유의미한 차이는 없었음	

5.7. 발암독성

관련 자료 없음

5.8. 생식독성

아래의 시험자료에 따라 은 나노입자에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOEL(모체 및 태아)은 1,000 mg/kg bw/day로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

5.8.1. 최기형성

GLP 준수 및 OECD TG 422에 따라 최기형성 시험을 수행하기 위해 cAgNPs(ABC Nanotech)를 Sprague-Dawley 랫드에 42일간 경구 투여하였다. 시험 결과, 시험물질의 노출과 관련하여 임신 기간 등 생식 영향은 관찰되지 않았으며, F1 개체에서 일반 독성에 대한 NOAEL > 250 mg/kg bw/day, 태아 발달에 대한 NOAEL > 250 mg/kg bw/day이었다 (KTR, 2011, Hong *et al.*, 2014).

1) NIER. 2011			
시험물질	:	cAgNPs (ABC Nanotech)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	:	경구(음용수), 수컷 42일(교배 전 14일, 교배 중 14일, 교배 후 14일), 암컷 46일(교배 전 14일, 교배 중 14일, 임신 중 14일, 수유 중 4일), 공기순환 10 ~ 15시간	
시험농도	:	62.5, 125, 250 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 422 (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)	
시험결과	:	NOAEL > 250mg/kg bw/day, NOAEL(부모) > 250 mg/kg bw/day	
주요영향	:	시험물질 노출과 관련하여 임신 기간 등 생식 영향은 관찰되지 않음	

5.8.2. 2세대 생식독성

GLP 준수 및 OECD TG 422에 따라 최기형성 시험을 수행하기 위해 cAgNPs(ABC Nanotech)를 Sprague-Dawley 랫드에 42일간 경구 투여하였다. 시험 결과, 시험물질의 노출과 관련하여 임신 기간 등 생식 영향은 관찰되지 않았으며, F_1 개체에서 일반 독성에 대한 NOAEL > 250 mg/kg bw/day, 태아 발달에 대한 NOAEL > 250 mg/kg bw/day이었다 (KTR, 2011, Hong *et al.*, 2013).

1) NIER. 2011			
시험물질	:	cAgNPs (ABC Nanotech)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley)	
시험방법	:	경구(음용수), 수컷 42일(교배 전 14일, 교배 중 14일, 교배 후 14일), 암컷 46일(교배 전 14일, 교배 중 14일, 임신 중 14일, 수유 중 4일), 공기순환 10 ~ 15시간	
시험농도	:	62.5, 125, 250 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 422 (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)	
시험결과	:	NOAEL > 250mg/kg bw/day, NOAEL(부모) > 250 mg/kg bw/day	
주요영향	:	시험물질 노출과 관련하여 임신 기간 등 생식 영향은 관찰되지 않음	

5.9. 인체 노출 관찰 연구

5.9.1. 건강 감시 자료(Health surveillance data)

은 나노입자를 제조하는 작업장에서 건강 감시 연구를 수행하였다. 일반적으로 전체에서 5명이 은 나노물질 제조 작업에 관여하고 있었고(Lee *et al.*, 2011), 2명의 근로자만이 자원 바이오모니터링 프로그램에 참여하였다. 근로자들은 각각 37 및 42세의 남성으로 7년 동안 은나노입자 제조 산업에 종사하였다. 대기 시료는 Pall Corp.(P/N 64678 : Ann Arbor, MI)에서 제조한 sampling cassettes(직경 37 mm, 0.8 mm nominal pore-size, and 2 in. cowl)안에 있는 혼합 셀룰로스 에스터 필터(cellulose ester filter)를 통해 대기를 여과하여 준비하였다. 개인별로 샘플링을 하여 얻은 여과 시료는 작업 지속 시간이 짧을 때, MSA (Escort Elf pump)-operated sampling pumps를 1.5 ~ 2.0 L/min의 속도(flow rate)로, SKC (Leland Legacy pump)-operated sampling pumps를 6.9 ~ 7.3 L/min의 속도로 작동시켜 breathing zone에 수집하였다. 개인 샘플러를 이용한 샘플링은 일반적인 작업 시간(9:30 ~ 16:00)에 수행하였고, 159 ~ 350분 동안 지속하였다. 총 부유 입자 농도는 NIOSH 분석 방법 매뉴얼(NMAM) 0500(1994)에 근거하여 중량 측정에 의해 (gravimetrically) 결정하였다. 여과지의 은 농도는 ICP(inductive coupled plasma)-OES Plasma Spectrometer 방법으로 습식 분해를 진행한 후, NMAM 7300-ICP 방법(NIOSH, 2003)에 따라 ICP(Perkin Elmer optima 5300DV)를 이용하여 분석하였다. 혈액과 소변 중의 은 농도는 NIOSH 7300 방법에 따라 원자 흡수 분광계atomic absorption spectrophotometer equipped with a Zeeman graphite furnace(Perkin Elmer 5100ZL, Zeeman Furnace Module, USA)를 이용하여 flameless 방식으로 분석하였다. 두 명의 남성 근로자는 7년 동안 은 나노물질 제조 산업에 종사하였고, 총 부유 입자 농도는 0.15777 및

0.10869 mg/m^{3}로 나타났으나, 은의 농도는 0.35 및 1.35 mg/m^{3}로, 은 먼지 및 용해성의 은화합물의 현 직업 노출 한계보다 낮게 나타났다. 건강 감시 자료는 나노물질 제조 근로자들이 은먼지(100 mg/m^3)와 용해성 은(10 mg/m^3)의 작업장 대기에 대한 역치 한계 값 또는 100 mg/m^{3}에 해당하는 은나노입자 90일 호흡 독성의 NOAEL 값보다 훨씬 더 낮은 수준으로 노출되고 있음을 시사하였다(Sung *et al.*, 2009). 또한, 은의 혈액 및 소변 중 농도는 정상 범위 내에 들었으며, 혈액의 생화학 및 혈액학을 기반으로 하였을 때 건강 상태 역시 유의한 결과를 나타내지 않았다.

5.9.2. 인체 노출 관찰 연구: 기타 자료

나노물질을 다루는 작업장에서 SMPS(scanning mobility particle sizer)와 먼지 모니터를 이용하여 개인 샘플링, 지역 모니터링 및 실시간 모니터링을 수행하였고, 이를 통해 근로자들의 잠재적인 노출을 평가하였다. 대기 시료는 Pall Corp.(P/N 64678; Ann Arbor, MI)에서 제조한 sampling cassettes(직경 37 mm, 0.8 mm nominal pore-size, and 2 in. cowl)안에 있는 혼합 cellulose ester filter를 통해 대기를 여과하여 준비하였다. 개인별로 샘플링을 하여 얻은 여과 시료는 작업 지속 시간이 짧을 때, MSA(Escort Elf pump)-operated sampling pumps를 1.5 ~ 2.0 L/min의 속도(flow rate)로, SKC(Leland Legacy pump)-operated sampling pumps를 6.9 ~ 7.3 L/min의 속도로 작동시켜 breathing zone에 수집하였다. 개인 샘플러를 이용한 샘플링은 일반적인 작업 시간(9:30 ~ 16:00)에 수행하였고, 보통 159 ~ 350분 동안 지속하였다.

differential mobility analyser(DMA, 4220, HCT Co., Ltd., Korea)와 연결된 scanning mobility particle sizer (SMPS) 및 condensation particle counter(CPC, 4312, HCT Co., Ltd., 0 ~ 108 particles/cm^3 검출 범위)를 이용하여 15 ~ 710.5 nm의 범위에 이르는 전기적 이동성 직경(electrical mobility diameter)에 대한 입자크기 분포를 모니터링하였다. dust monitor (Model 1.108, Grimm)는 0.3 ~ 20 μm 범위의 직경에 대한 입자크기 분포를 관찰하는데 활용하였다. 여과지의 은 농도는 ICP-OES Plasma Spectrometer 방법으로 습식 분해를 진행한 후, NMAM 7300-ICP method(NIOSH, 2003)에 따라 ICP(Perkin Elmer optima 5300DV)를 이용하여 분석하였다.

AgNPs는 스캐닝 TEM을 이용하여 형태학적 분석을 진행하였다. 은 금속의 농도는 0.00002 ~ 0.00118 mg/m^{3}의 범위로 나타났고, 이는 ACGIH에서 제시한 은먼지(0.1 mg/m^3)와 은 용해성화합물(0.01 mg/m^3)의 직업 노출 한계보다 낮은 수준이었다. 마찬가지로, 은 나노입자 제조 작업장에서의 입자 농도는 sodium citrates의 무게를 측정하거나 silver nitrates와 반응하였을 때, 그리고 작업장을 청소할 때 증가하였다. 은 나노입자 제조 작업장에서 얻은 시료 속 은 나노입자의 수는 원자로 내부에서는 평균 20 ~ 30 nm 크기의

입자들이 57,789 ~ 2,373,309 particles/cm^3 수준으로 발견되었고, 나노입자가 작업장 대기로 방출된 후에는 응집이나 집적이 일어나 넓은 범위의 크기를 가진 입자들이 535 ~ 25,022 particles/cm^3 수준으로 관찰되었다. 반대로, 습식 방법으로 제조된 은 나노입자는 393 ~ 3526 particles/cm^3의 범위에 이르렀고, 이 때 평균 크기는 50 nm이었다. 은 나노입자의 농도는 현 직업 노출 한계보다 상대적으로 낮은 수준임을 확인할 수 있었다.

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

$AgNO_3$, Silver Chloride 및 은나노 물질은 급성수생 독성시험 결과 따라 어류에 대한 급성 LC_{50}(96시간, *Pimephales promelas*) = 12 ㎍/L, 물벼룩에 대한 급성 EC_{50}(48시간, *Daphnia magna*) = 8.95 ㎍/L, 조류에 대한 생장저해 EC_{50}(72시간, *Anabaena flos-aquae*) = 0.0011 ~ 0.005 mg/L이었으며, 이에 따라 수생환경유해성(급성) 구분 1로 분류된다.

만성 수생환경유해성

어류에 대한 만성 NOEC(35일, *Danio rerio*) = 5.9 ㎍/L, 물벼룩에 대한 만성 NOEC(21일, *Daphnia magna*) = 16.8 ㎍/L이므로 수생환경유해성(만성) 구분1로 분류된다(단, 은 나노입자는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

오존층유해성

분류에 활용 가능한 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

AgNPs(지름 10 nm)는 Rat를 사용한 급성경구독성 LD_{50} > 2,000 mg/kg, silver nanoparticles(SARPU 200KW)는 Rat를 사용한 급성경피독성 LD_{50} > 2,000 mg/kg, silver nanoparticles (18 ~ 20 nm)는 Rat을 통한 급성흡입독성시험에서 LC_{50} > 5.16 mg/L으로 급성경구독성으로 분류되지 않는다.

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

cAgNPs(ABC Nanotech)는 Rabbit을 통한 피부자극성 시험결과 피부 자극성이 없음으로 나타났으며, 눈 자극성 시험결과 또한 눈 자극성 없음으로 나타났으므로 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

호흡기 또는 피부 과민성

cAgNPs (ABC Nanotech)는 Guinea pig를 통한 과민성 시험결과 약한 피부과민성 있음으로 나타났으며, 수집된 모든 시험 자료에서 약한 피부과민성이 관찰되었으나 관련하여 명확한 임상증상 등 근거자료의 부족으로 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류에 활용 가능한 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

은 나노입자는 Rat를 사용한 90일 반복투여 흡입독성 시험 결과, 시험동물 수컷에서는 비장 비대, 방광 충혈성 반점, 장 결절, 및 뇌 수축이 관찰되었으며, 암컷에서는 난소 내 낭종, 비장 비대, 간 및 부신의 흑점 및 장의 결절이 관찰되었다. 은 나노입자의 표적 장기는 간과 폐이었으며, BAL 분석을 통해 시험동물 암컷에서 알부민, 젖산 탈수소효소 및 총 단백질이 농도 의존적으로 증가하였음을 확인하였으며, NOAEL = 100 $\mu g/m^3$이었다. 주요자료를 바탕으로 은 나노입자는 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 2(실험동물을 이용한 적절한 시험으로부터 상대적으로 보통 수준의 노출농도에서 사람의 건강과 관련된 중대한 독성 영향을 일으켰다는 소견에 기초하여, 반복 노출에 의해 사람의 건강에 유해를 일으킬 가능성이 있다고 추정되는 물질)로 분류할 수 있다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

은 나노입자에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모두 음성으로 확인되었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

분류에 활용 가능한 정보 없음

생식독성

은 나노입자에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOEL(모체 및 태아)은 1,000 mg/kg bw/day로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악

영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

흡인 유해성 물질

분류에 활용 가능한 정보 없음

참 고 문 헌

Anonymous. Study Report (수용해도 시험, 보고서명 정보 없음).

Brauer BJ and Amis EJ. (2001). Dendrimers and other Dendritic Polymers. Eds. Fréchet JMJ and Tomalia DA. *John Wiley & Sons. Ltd.* 256-307.

Giri J, Diallo MS, Goddard WA 3rd, Dalleska NF, Fang X and Tang Y. (2009). Partitioning of Poly(Amidoamine) Dendrimers between NOctanol and Water. *Environmental Science & Technology.* 43(13): 5123-5129.

Heiden TCK, Dengler E, Kao WJ, Heideman W and Peterson RE. (2007). Developmental Toxicity of Low Generation PAMAM Dendrimers in Zebrafish. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 225: 70-79.

Hernández-Ainsa S, Barberá J, Marcosa M and Serrano JL. (2011). Nanoobjects coming from Mesomorphic Ionic PAMAM Dendrimers. *Soft Matter.* 7: 2560-2568.

Hernando MD, Rosenkranz P, Ulaszewska MM, Fern□ndez-Cruz ML, Fern□ndez-Alba AR and Navas JM. (2012). *In Vitro* Dose-Response Effects of Poly(Amidoamine) Dendrimers [Amino-Terminated and Surfacemodified with n-(2-hydroxydodecyl) Groups] and Quantitative Determination by Liquid Chromatography-Hybrid Quadrupole/Time-of-Flight Mass Spectrometry based Method. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 404: 2749-2763.

Jackson CL, Chanzy HD, Booy FP, Drake BJ, Tomalia DA, Bauer BJ and Amis EJ. (1998). Visualization of Dendrimer Molecules by Transmission Electron Microscopy(TEM): Staining Methods and Cryo-TEM of Vitrified Solutions. *Macromolecules.* 31: 6259-6265.

Maiti PK, Cagın T, Wang G and Goddard III WA. (2004). Structure of PAMAM Dendrimers : Generation 1 through 11. *Macromolecules.* 37: 6236-6254.

Maiti PK, Messina R. (2008). Counterion Distribution and Zeta-Potential in PAMAM Dendrimer. *Macromolecules.* 41: 5002-5006.

Mukherjee SP, Davoren M and Byrne HJ. (2010). *In Vitro* Mammalian Cytotoxicological Study of Pamam Dendrimers - Towards Quantitative Structure Activity Relationships. *Toxicology In Vitro.* 24(1): 169-77.

Naha PC, Davoren M, Casey A and Byrne HJ. (2009). An Ecotoxicological Study of Poly(amidoamine) Dendrimers-Toward Quantitative Structure Activity Relationships. *Environmental Science and Technology.* 43: 6864-6869.

Petit A-N, Eullaffroy P, Debenest T and Gagné F. (2010). Toxicity of PAMAM dendrimers to

Chlamydomonas reinhardtii. *Aquatic toxicology.* 100: 187-193.

Sánchez-Méndez A, de Jesús E, Flores JC and Gómez-Sal P. (2007). Crystal Structures of Poly(aryl ether) Dendrons with Palladium Scorpionate Complexes at their Focal Point. *Inorganic Chemistry.* 46(12): 4793-4795.

Suárez IJ, Rosal R, Rodríguez A, Ucles A, Fernández-Alba AR, Hernando MD and García-Calvo E. (2011). Chemical and Ecotoxicological Assessment of Poly(amidoamine) Dendrimers in the Aquatic Environment. *Trends in analytical chemistry.* 30: 492-506.

Ulaszewska MM, Hernando MD, Moreno AU, Garc□a AV, García Calvo E and Fernández-Alba AR. (2013). Identification and Quantification of Poly(Amidoamine) PAMAM Dendrimers of Generations 0 to 3 by Liquid Chromatography/Hybrid Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry in Aqueous Medium. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 27(7): 747-762.

Wang BB, Zhang X, Jia XR, Li ZC, Ji Y, Yang L and Wei Y. (2004a). Fluorescence and Aggregation Behavior of Poly(amidoamine) Dendrimers Peripherally Modified with Aromatic Chromophores: the Effect of Dendritic Architectures. *Journal of the American Chemical Society.* 126(46): 15180-15194.

Wang BB, Zhang X, Jia XR, Luo YF, Sun Z, Yang L, Ji Yand Wei Y. (2004b). Poly(amidoamine) Dendrimers with Phenyl shells: Fluorescence and Aggregation Behavior. *Polymer.* 45(25): 8395-8402.

5. Cerium oxide, CeO_2

산화세륨

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호	1306-38-3
화학물질명	Cerium(IV) Oxide
EC 번호	215-150-4
EC 명	Cerium(IV) Oxide
구조식	O=Ce:O

표 5-1. 물질 일반 정보

항목	값	참고
물질의 상태	상아색의 분말 고체	ECHA, 2005/2006
녹는점/어는점	2600 ℃	CRC, 1991
끓는점	> 400 ℃	ECHA, 2006
밀도	7.2 g/cm^3 (20.3 ℃)	ECHA, 2006
증기압	-	-
물 용해도	물 또는 유기용매에 용해되지 않음	CRC, 1991
입도분석	-	1.3.2 참조
옥탄올/물 분배계수	-	-
점도	-	-
해리상수	-	-

1.2. 불순물 · 부산물

순도	NM-211 (Ceria dry CeO_2)	: > 99.5 %(w/w)
	NM-212 (Nanograin CeO_2)	: > 99.5 %(w/w)
	NM-213 (Micron CeO_2)	: > 99.9 %(w/w)

1.3. 물리 · 화학적 특성

표 5-2. 산화세륨의 물리화학적 특성

항목	결과			물질	참고
형태	구형에 가까운 규칙적인 형태			NM-211	CSIRO, 2012
	불규칙한 형태의 다면체 입자			NM-212	
	불규칙한 형태의 다면체 입자			NM-213	
수용해도	< 1 μg/L			NM-211	CSIRO, 2012
	-			NM-212	
	-			NM-213	
응집/집적	건조 분말 상태에서 높은 응집/집적 현상 관찰			NM-211	CSIRO, 2012
				NM-212	
				NM-213	
결정상	육면체의 cerionite 결정상			NM-211	CSIRO, 2012
				NM-212	
				NM-213	
분진성	흡입	흉부	호흡		NPL, 2011
	보통	보통	보통	NM-211	
	보통	보통	보통	NM-212	
	낮음	낮음	낮음	NM-213	
결정 크기	10.2 nm (XRD)			NM-211	Deakin Univ. 2012
	18.2 nm (XRD)			NM-212	
	22.2 nm (XRD)			NM-213	
입경 분포	225 ± 1.77 nm			NM-211	NPL, 2011
	359 ± 1.66 nm			NM-212	
	233 ± 1.63 nm			NM-213	
비표면적	65.9 ± 2.2 m^2/g			NM-211	NPL, 2010
	27.2 ± 0.9 m^2/g			NM-212	
	4.3 ± 0.1 m^2/g			NM-213	
제타전위	−17.35 ± 0.98 (pH 6.20)			NM-211	CSIRO, 2010
	−27.86 ± 3.09 (pH 6.20)			NM-212	
	−34.72 ± 1.51 (pH 6.20)			NM-213	

항목	결과	물질	참고
표면화학	Ce, Zn, O, C 함유 확인	NM-211	CSIRO, 2012
		NM-212	
		NM-213	
광촉매 활성	상대적으로 낮음	NM-211	
	상대적으로 높음	NM-212	
	상대적으로 높음	NM-213	
유동 밀도	낮음	NM-211	NPL, 2011
	보통	NM-212	
	아주 높음	NM-213	
다공성	0.207229 cm^3/g	NM-211	NPL, 2011
	0.118098 cm^3/g	NM-212	
	0.021829 cm^3/g	NM-213	
산화환원전위	414 (탈이온수)	NM-211	NPL, 2010
	416 (탈이온수)	NM-212	
	422 (탈이온수)	NM-213	
라디칼 형성 가능성	-	NM-211	
	-	NM-212	
	-	NM-213	
내열성	0.86% (공기-아르곤 무게변화)	NM-211	CSIRO, 2012
	0% (공기-아르곤 무게변화)	NM-212	
	2.8% (공기-아르곤 무게변화)	NM-213	

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 5-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	분류되지 않음	LD_{50} ≥ 5,000 mg/kg (Rat, 경구) LD_{50} ≥ 2,000 mg/kg (Rat, 경피) LC_{50} > 5.05 mg/L (Rat, 흡입)
피부 부식성/자극성	분류되지 않음	피부 자극성 없음 (피부에 대한 자극지수 0)
심한 눈 손상성/자극성	분류되지 않음	눈 자극성 없음 (일부 가역적이고 경미한 자극 관찰)
호흡기 또는 피부 과민성	자료없음	자료없음
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성 (*in vitro*/*in vivo*)
발암성	자료없음	자료없음
생식독성	분류되지 않음	NOEL = 1,000 mg/kg bw/day (Rat, 모체 및 태아 독성)
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	자료없음	자료없음
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	NOEC = 3.2 mg/L (조류, 72시간)
오존층 유해성	자료없음	자료없음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어

해당 없음

유해·위험 문구

해당 없음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

OECD TG 303A 및 TG 209에 따라 활성슬러지를 사용하여 NM-211의 호흡저해 시험을 수행하였다. CeO_2 나노입자를 혐기 조건의 챔버에 별도로 투입하고, ICP-OES를 이용하여 배출 농도를 측정한 결과, 코팅 처리하지 않은 대부분의 나노입자가 하수처리 부산물에 부착되어 포획되고, 코팅 처리한 나노입자는 대부분 처리 시스템을 통과하였다. 결론적으로 활성슬러지 미생물에 대한 급성 독성은 관찰되지 않았다(Kottelat *et al.*, 2010).

1) Kottelat et al., 2010			
시험물질	:	CeO_2 NM-211	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	Activated Sludge (ARA Werdhölzli, CH-8048, Zurich, Switzerland)	
시험조건	:	혐기성	
시험방법	:	ICP-OES를 이용하여 배출 농도를 측정, 응집/집적 상태를 구분하기 위해 원심분리 수행, 시험물질의 WWTP 제거율 측정하고 생분해성 및 난생분해성 계면활성제를 이용하여 코팅 처리한 동일 물질과의 제거율 비교함	
시험농도	:	-	
시험법	:	OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation)) OECD Guideline 303A (Simulation Test - Aerobic Sewage Treatment - A: Activated Sludge Units)	
시험결과	:	활성슬러지 미생물에 대한 급성 독성은 관찰되지 않음	
주요영향	:	코팅 처리하지 않은 대부분의 나노입자가 하수처리 부산물에 부착되어 포획되는 것을 확인할 수 있었으며, 코팅 처리한 나노입자는 대부분 처리 시스템을 통과하여, 약 6%의 CeO_2만이 모델 플랜트의 배출구에서 검출됨	

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

관련 자료 없음

3.2.2. 환경 매체 간 이동

관련 자료 없음

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

Danio rerio(Devon, UK)를 사용하여 25 nm 이하 크기의 CeO_2 나노물질(Sigma-Aldrich)의 생물농축성 시험을 수행하였다. 500 및 5,000 μg/L 농도의 담수에 시험어류를 노출시켰으며, Decon F51006 초음파기기를 이용하여 현탁액을 30분 간 초음파 처리하고 노출하였다. ICP-AES를 사용하여 Ce 입자를 확인한 결과, 시험어류 간 조직에서의 CeO_2 농도는 각각 1.35 및 1.01 mg/L이었으며, CeO_2는 생물농축성이 낮은 것으로 판단되었다(Johnston *et al.*, 2010).

1) Johnston et al., 2010		
시험물질	: CeO_2 나노 (Sigma-Aldrich, 25 nm 이하)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Danio rerio* (Devon, UK)	
시험조건	: 담수	
시험방법	: 반지수식, 7일, Decon F51006 ultrasonic bath에서 30분 sonication 아가미, 간, 뇌 및 피부를 제거하고 ICP-AES를 사용하여 Ce 입자 농도 확인	
시험농도	: 500, 5,000 µg/L	
시험법	: 가이드라인 정보 없음	
시험결과	: 생물농축성 낮음	
주요영향	: 시험어류 간 조직에서의 CeO_2 농도는 각각 1.35 및 1.01 mg/L이었으며, 높은 농도에 노출된 시험어류보다 낮은 농도에 노출된 시험어류에서 더 높은 Ce 입자의 흡수가 관찰되었으나, 개체 간 편차가 큰 것으로 보다 유의한 결과로 활용될 수 없으며, CeO_2는 생물농축성이 낮은 것으로 판단됨.	

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

OECD TG 106에 따라 NM-211 및 NM-212를 사용하여 물리화학적 특성이 서로 다른 5종의 토양에 대한 잔류성 시험을 수행한 결과, CeO_2 나노입자는 유의한 수준으로 토양에 흡착되지 않았지만, 집적체의 여과 등과 같은 다른 메카니즘을 통해 토양에 잔류될 수 있음을 확인하였다(Cornelis *et al.*, 2012).

1) Cornelis et al., 2012

신뢰도 2
실험결과
GLP 확인불가

시험물질	:	CeO_2 NM-211, NM-212
시험종	:	Soil (Mt Compass, Ingham, Emerald Black, Bute, Pt Kenny)
시험조건	:	담수
시험방법	:	현탁액의 불안정으로 인해 흡착률은 표준시료 대비 토양에 흡착된 물질의 비율(%)로 산출
시험농도	:	-
시험법	:	OECD Test Guideline 106 (Adsorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method)
시험결과	:	CeO_2 나노입자는 흡착보다 집적체의 여과 등과 같은 다른 메카니즘을 통해 토양에 잔류될 수도 있음
주요영향	:	스크리닝 시험 결과, 토양 흡착은 환경 중에서 CeO_2 나노입자의 거동 및 동태에 있어 응집보다 연관성이 낮을 것으로 판단됨. 본 시험 결과를 활용하기 위해서는 용해율, 자연 및 인공토양 모형(모래 또는 $CaCO_3$), 접촉시간 및 저농도의 나노입자 등 다양한 조건을 고려하여 토양에 대한 입증을 수행한 후, 판단이 필요함.

표. NM-211의 토양분배계수(K_d) 및 잔류계수(K_r)

토양	벌크 CeO_2	NM-211
	K_d(L/kg)	K_r(L/kg)
Mt Compass	6.2 ± 0.14	0.86 ± 0.01
Ingham	8.1 ± 0.09	1.73 ± 0.07
Emerald Black	8.1 ± 0.08	2.60 ± 0.03
Bute	8.1 ± 0.06	0.89 ± 0.08
Pt Kenny	8.2 ± 0.13	0.56 ± 0.09

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 CeO_2는 어류에 대한 급성 EC_{50}(72시간, *Danio rerio*) > 200 mg/L, 갑각류(물벼룩)에 대한 급성 EC_{50}(48시간, *Daphnia magna*) > 1,000 mg/L, 조류에 대한 생장저해 NOEC(72시간, *Pseudokirchneriella subcapitata*) = 3.2 mg/L이므로 수생환경 유해성 분류(급성) 조건에 부합하지 않으므로 급성 수생환경 유해성 물질로 구분되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

Draft OECD Guidance(2006)에 따라 *Danio rerio* 배아를 사용하여 14, 20, 29 nm 크기의 CeO_2의 어류 급성독성시험을 수행한 결과, 나노입자 크기에 관계없이 EC_{50}(72시간) > 200 mg/L, NOEC(72시간) ≥ 200 mg/L이었다(Van Hoecke K. *et al.*, 2009).

1) Van Hoecke K. *et al.*, 2009	
시험물질 : CeO2 나노 (크기 14, 20, 29 nm, 비표면적 61, 42, 29 m^2/g)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio* (Zebrafish embryos)	
시험조건 : 담수, 28 °C, pH 7.4	
시험방법 : 반지수식, 72시간, 나노물질 현탁액 분산시험 수행	
시험농도 : 0, 13, 25, 50, 100, 200 mg/L	
시험법 : Draft OECD guidance on fish embryo toxicity (FET) test	
시험결과 : EC_{50} > 200 mg/L, NOEC ≥ 200 mg/L (입자 크기에 관계없이)	
주요영향 : 치사율, 부화율	
2) ECHA, 2010	
시험물질 : CeO_2	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 담수, 28 °C, pH 7.4	
시험방법 : 지수식, 96시간, 나노물질 현탁액 분산시험 수행	
시험농도 : 100 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과 : LL_{50} > 100 mg/L, NOELR ≥ 100 mg/L	
주요영향 : 치사율	

4.1.1.2. 물벼룩

OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 14, 20, 29 nm 크기의 CeO_2 나노입자의 물벼룩 급성독성시험을 수행한 결과, EC_{50}(48시간) > 1,000 mg/L, NOEC(48시간) ≥ 1,000

mg/L이었다(Van Hoecke K. *et al.*, 2009).

1) Van Hoecke K. *et al.*, 2009		
시험물질	: CeO_2 나노 (크기 14, 20, 29 nm, 비표면적 61, 42, 29 m^2/g)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 담수, 20 ± 1 °C, pH 7.4, 12시간:12시간(명:암)	
시험방법	: 48시간, 나노물질 현탁액 분산시험 수행	
시험농도	: 10 ~ 1,000 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과	: EC_{50} > 1,000 mg/L, NOEC ≥ 1,000 mg/L (입자 크기에 관계없이)	
주요영향	: 유영저해	
2) ECHA, 2007		
시험물질	: CeO_2 (< 5 micron)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 담수, 20 °C, pH 7.8 경도 250 mg-$CaCO_3$/L, 용존산소 8.5 ~ 8.8 mg/L, 16시간:8시간 (명:암), 470 ~ 640 Lux	
시험방법	: 48시간	
시험농도	: 100 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과	: EL_{50} > 100 mg/L, NOEC ≥ 100 mg/L	
주요영향	: 유영저해	
3) ECHA, 2010		
시험물질	: CeO_2 NM-211	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 해수, 28 °C, pH 7.4	
시험방법	: 48시간	
시험농도	: 250, 500, 750, 1,500, 2,000 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	: EC_{50} = 926 mg/L	
주요영향	: 시험물질 노출에 따른 시험종의 사망은 관찰되지 않았으나, 48시간 후에 용량 의존적인 사망률 관찰 가능성이 있음	
4) ECHA, 2010		
시험물질	: CeO_2 NM-212	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 해수, 28 °C, pH 7.4	
시험방법	: 48시간	
시험농도	: 250, 500, 750, 1,500, 2,000 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	: EC_{50} = 1,814 mg/L	

주요영향 : 시험물질 노출에 따른 시험종의 사망은 관찰되지 않았으나, 48시간 후에 용량 의존적인 사망률 관찰 가능성이 있음	
5) ECHA, 2010	
시험물질 : CeO_2 NM-212	신뢰도 확인불가 참고자료 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 해수, 28 °C, pH 7.4	
시험방법 : 48시간	
시험농도 : 250, 500, 750, 1,500, 2,000 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과 : EC_{50} = 1,333 mg/L	
주요영향 : 시험물질 노출에 따른 시험종의 사망은 관찰되지 않았으나, 48시간 후에 용량 의존적인 사망률 관찰 가능성이 있음	

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

OECD TG 201에 따라 *Pseudokirchneriella subcapitata*를 사용하여 14, 20, 29 nm 크기의 CeO_2 나노입자의 담수조류 및 시아노박테리아 생장저해 시험을 수행한 결과, 나노입자 크기에 관계없이 NOEC(72시간) = 3.2 mg/L, LOEC(72시간) = 5.6 mg/L이었으며, 14, 20, 29 nm 크기에서 각각 조류 생장저해 EC_{50}(72시간) = 10.2 mg/L, EC_{50}(72시간) = 11.7 mg/L, EC_{50}(72시간) = 19.1 mg/L이었다(Van Hoecke K. *et al.*, 2009).

1) Van Hoecke K. *et al.*, 2009	
시험물질 : CeO_2 나노 (크기 14, 20, 29 nm, 비표면적 61, 42, 29 m^2/g)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건 : 담수, 25 °C, pH 7.4	
시험방법 : 72시간, 나노물질 현탁액 분산시험 수행	
시험농도 : 3.2, 5.6, 10, 18, 32 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과 : NOEC = 3.2 mg/L (입자 크기에 관계없이), LOEC = 5.6 mg/L (입자 크기에 관계없이), EC_{50} = 10.2 mg/L (14 nm), EC_{50} = 11.7 mg/L (20 nm), EC_{50} = 19.1 mg/L (29 nm)	
주요영향 : 생장률	
2) ECHA, 2010	
시험물질 : CeO_2 Test-material A	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건 : 담수, 25 °C, pH 8.16 ~ 9.67, 경도 80 ~ 110 mg/L($CaCO_3$), 용존산소 6.8 ~ 7.3 mg/L	
시험방법 : 지수식, 96시간, 나노물질 현탁액 분산시험 수행	
시험농도 : 2,500, 5,000, 12,500, 25,000, 50,000 mg/L	

시험법 : EPA-821-R-02-013.	
시험결과 : NOEC = 5 mg/L, IC_{25} = 33.631 mg/L	
주요영향 : 생장률	
3) ECHA, 2010	
시험물질 : CeO_2 Test-material B	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건 : 담수, 25 °C, pH 8.16 ~ 9.67, 경도 80 ~ 110 mg/L($CaCO_3$), 용존 산소 6.8 ~ 7.3 mg/L	
시험방법 : 지수식, 96시간, 나노물질 현탁액 분산시험 수행	
시험농도 : 2,500, 5,000, 12,500, 25,000, 50,000 mg/L	
시험법 : EPA-821-R-02-013.	
시험결과 : NOEC < 2.5 mg/L, IC_{25} = 36.607 mg/L	
주요영향 : 생장률	

4.1.2. 만성독성시험

다음의 시험자료에 따라 CeO_2 나노입자의 물벼룩 만성독성시험을 수행한 결과, 14 및 20 nm 크기 입자의 물벼룩에 대한 만성(생존) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 32 mg/L, 만성(생식) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) < 18 mg/L이며, 29 nm 크기 입자의 물벼룩에 대한 만성(생존) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 56 mg/L, NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 8 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 구분되지 않는다(단, 산화세륨은 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

4.1.2.1. 어류

관련 자료 없음

4.1.2.2. 물벼룩

OECD TG 211에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 14, 20, 29 nm 크기의 산화세륨 나노입자의 물벼룩 만성독성시험을 수행한 결과, 14 및 20 nm 크기 입자의 물벼룩에 대한 만성(생존) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 32 mg/L, 만성(생식) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) < 18 mg/L이며, 29 nm 크기 입자의 물벼룩에 대한 만성(생존) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 56 mg/L, NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 8 mg/L이었다(Van Hoecke K. *et al.*, 2009).

1) ECHA, 2007	
시험물질 : CeO_2	신뢰도 1 WoE
시험종 : *Daphnia magna*	

시험조건 : 담수, 20 °C, pH 7.5 ~ 8.0, 용존산소 7.9 mg/L		실험결과 GLP 수행
시험방법 : 반지수식, 22일, 현탁액 분산시험 수행		
시험농도 : 3.2, 10, 32, 100 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : NOELR ≥ 100 mg/L, LOELR < 100 mg/L,		
주요영향 : 생존율, 대조군 생존율 80%, 대조군 생식률 > 60%, 생존 및 생식에 영향을 미치지 않음		
2) Van Hoecke K. *et al.*, 2009		
시험물질 : CeO_2 나노 (크기 14, 20, 29 nm, 비표면적 61, 42, 29 m^2/g)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 20 ± 1 °C, pH 7.4, 12시간:12시간 (명:암)		
시험방법 : 반지수식, 21일		
시험농도 : 0, 18, 32, 56, 100 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : - 14 nm CeO_2 나노입자(생존율) NOEC = 32 mg/L, LOEC = 56 mg/L - 14 nm CeO_2 나노입자(생식률) NOEC < 18 mg/L, LOEC = 18 mg/L - 20 nm CeO_2 나노입자(생존율) NOEC = 32 mg/L, LOEC = 56 mg/L - 20 nm CeO_2 나노입자(생식률) NOEC < 18 mg/L, LOEC = 18 mg/L - 29 nm CeO_2 나노입자(생존율) NOEC = 56 mg/L, LOEC = 100 mg/L - 29 nm CeO_2 나노입자(생식률) NOEC = 18 mg/L, LOEC = 32 mg/L		
주요영향 : 생존율, 생식률		
3) OECD, 2016		
시험물질 : CeO_2 NM-211, NM-212, NM-213		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 해수, 20 ± 1 °C, pH 7.8 ~ 8.1, 용존산소 95 ~ 100%		
시험방법 : 반지수식, 21일		
시험농도 : -		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : LOEC = 30 mg/L (NM-211), LOEC = 30 mg/L (NM-212), LOEC > 30 mg/L (NM-213)		
주요영향 : 생존율		

4.2. 육상생물 영향

GLP 준수 및 OECD TG 207에 따라 *Eisenia fetida*를 사용하여 CeO_2의 육상생물 영향 시험을 수행한 결과, 육상생물에 대한 급성(치사율) LC_{50}(14일) > 1,000 mg/L, NOEC(14일) ≥ 1,000 mg/L이었다(ECHA, 1996).

1) ECHA, 2006		
시험물질	: CeO_2	신뢰도 1 WoE GLP 준수
시험종	: *Avena sativa, Brassica rapa, Lactuca sativa* 육생식물	
시험조건	: 21.0 ~ 24.5 °C, pH 7.2 ~ 7.8, Moisture 60 ~ 80%	
시험방법	: 인공/자연 토양 혼합, 17일	
시험농도	: 0, 1,000 mg/kg dry soil	
시험법	: OECD Test Guideline 208 (Terrestrial Plants Test : Seedling Emergence and Seedling Growth Test)	
시험결과	: NOEC ≥ 1,000 mg/kg	
주요영향	: 생장 및 생존률, 대조군의 종자 중 80% 이상이 발아하여 성장기간 동안 정상인 조건 하에 독성 영향이 관찰되지 않음	
2) Ma et al., 2010		
시험물질	: CeO_2 나노입자 (7.2 ± 0.7 nm, 유체역학적 44.8 ± 1.6 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Brassica napus, Triticum aestivum* 육생식물	
시험조건	: 25 °C	
시험방법	: 5일, ultrasonication (100 W, 40 kHz) 30분 및 stirring 수행	
시험농도	: 2,000 mg/L	
시험법	: 가이드라인 확인 안됨	
시험결과	: EC_{50} > 2,000 mg/kg, NOEC ≥ 2,000 mg/kg	
주요영향	: 뿌리 생장저해	
3) ECHA, 1996		
시험물질	: CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Eisenia fetida*	
시험조건	: 20.3 ~ 20.7 °C, pH 5.8, moisture 51.4 ~ 52.5%	
시험방법	: 인공토양, 14일	
시험농도	: 0, 1,000 mg/kg dry soil	
시험법	: OECD Test Guideline 207 (Earthworm, Acute Toxicity Tests)	
시험결과	: EC_{50} > 1,000 mg/L	
주요영향	: 치사율, NOEC ≥ 1,000 mg/L	

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

GLP 준수 및 OECD TG 209에 따라 활성슬러지(Domestic sewage)를 사용하여 CeO_2의 활성슬러지 호흡저해시험을 수행한 결과, 3시간 호흡률에 대한 EC_{50} 및 NOEC은 각각 ≥ 1,003.8 mg/L 및 > 1,003.8 mg/L이었다(ECHA, 2006).

1) ECHA, 2006		
시험물질	: CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Activated sludge (Domestic sewage)	
시험조건	: 담수, 19 ~ 20 °C, pH 7.3 ~ 8.2, 용존산소 7.1 ~ 8.6 mg/L	
시험방법	: 지수식, 3시간	
시험농도	: 1,003.8 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation))	
시험결과	: EC_{50} ≥ 1,003.8 mg/L	
주요영향	: 호흡률, NOEC > 1003.8 mg/L, 기준 물질의 EC50은 허용 범위에 있으며, 두 대조군의 산소 소비는 15 ± 0.6% 미만이었음. 한계 시험 농도에서 활성 슬러지 미생물의 호흡률에 영향을 미치지 않는 것을 확인	
2) Park et al., 2007		
시험물질	: CeO_2 나노입자 (9 nm, 비표면적 94.7 m^2/g)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Activated sewage sludge bacteria	
시험조건	: 담수, 19 ~ 20 °C, pH 7.3 ~ 8.2, 용존산소 7.1 ~ 8.6 mg/L	
시험방법	: 3시간	
시험농도	: 1,000 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation))	
시험결과	: EC_{50} > 1,000 mg/L	
주요영향	: 호흡률, NOEC = 1,000 mg/L, 한계 시험 농도에서 활성 슬러지 미생물의 호흡률에 유의한 영향을 미치지 않는 것을 확인.	

4.3.2. 저서생물 만성독성

GLP 준수 및 OECD TG 217 유사 시험에 따라 Micro-organism(토양)을 사용하여 CeO_2의 저서생물 만성독성시험을 수행한 결과, 저서생물에 대한 만성(호흡률) NOEC(28일) ≥ 1,000 mg/L이었으며, 장기적으로 탄소광물화에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되었다(ECHA, 1996).

1) ECHA, 1996		
시험물질	: CeO_2	신뢰도 1 WoE
시험종	: Soil micro-organisms	

시험조건 : 20 ± 2 °C		GLP 준수
시험방법 : 인공토양, 28일		
시험농도 : 0, 10, 32, 100, 320, 1,000 mg/kg dry soil		
시험법 : OECD Test Guideline 217 (Soil Microorganisms: Carbon Transformation Test) 유사 시험		
시험결과 : NOEC ≥ 1,000 mg/L		
주요영향 : 호흡률, CeO_2는 토양 내 미생물 바이오매스의 탄소광물 활성에 영향을 미치지 않으며, 토양의 탄소광물화에 장기적인 영향을 미치지 않을 것으로 예상됨		

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

관련 자료 없음

5.2. 급성독성

아래의 시험자료에 따라 산화세륨은 Rat를 사용한 급성경구독성 LD_{50} ≥ 5,000 mg/kg, Rat를 사용한 급성경피독성 LD_{50} > 2,000 mg/kg, Rat를 사용한 급성흡입독성 LC_{50} = 5.05 mg/L로 급성경구 및 급성경피 독성 구분 기준인 2,000 mg/kg 보다 높고, 급성흡입 독성(분진/미스트) 구분 기준인 5 mg/L 보다 높기 때문에 급성독성 물질로 구분되지 않는다.

5.2.1. 급성경구독성

OECD TG 401 유사 시험에 따라 산화세륨의 급성경구독성 영향을 확인하기 위해 Sprague-Dawley 랫드 수컷 및 암컷에 산화세륨 현탁액을 단회 경구 투여한 결과, LD_{50} ≥ 5,000 mg/kg이었으며, 투여 및 관찰기간 동안의 사망은 관찰되지 않았다(ECHA, 1983).

1) ECHA, 1963	
시험물질 : CeO_2	신뢰도 3 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 암컷	
시험방법 : 경구, 단회	
시험농도 : 1,000 mg/kg-bw	
시험법 : 가이드라인 정보 없음	
시험결과 : LD_{50} > 1,000 mg/kg bw	
주요영향 : 최고농도에서 시험동물에 대한 영향은 관찰되지 않음	
2) ECHA, 1983	
시험물질 : CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구, 단회	
시험농도 : 1,000, 2,500, 5,000 mg/kg (예비), 5,000 mg/kg (본시험)	
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험	
시험결과 : LD_{50} ≥ 5,000 mg/kg-bw	
주요영향 : 최고농도에서 시험동물에 대한 영향은 관찰되지 않음	

5.2.2. 급성경피독성

OECD TG 402 유사 시험에 따라 CeO_2의 급성경구독성 영향을 확인하기 위해

Sprague-Dawley 랫드에 CeO_2 현탁액을 24시간 동안 0, 2,000 mg/kg 용량으로 경피에 폐쇄 첩포하고 14일 동안 관찰한 결과, LD_{50} > 2,000 mg/kg이었으며, 투여 및 관찰기간 동안의 사망은 관찰되지 않았다(ECHA, 1983).

1) ECHA, 1983		
시험물질	: CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경피 (폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도	: 1,000, 2,000 mg/kg (예비), 0, 2,000 mg/kg (본시험)	
시험법	: OECD Test Guideline 402 (Acute Dermal toxicity) 유사 시험	
시험결과	: $LD_{50} \geq$ 2,000 mg/kg-bw	
주요영향	: 최고농도에서 시험동물에 대한 영향은 관찰되지 않음. 관찰 1일 시점에 시험동물의 활동 감소가 관찰되었으나, 대조군과 비교하여 피부 자극과 관련된 증상, 체중의 변화, 부검에서의 유의한 소견은 관찰되지 않음.	

5.2.3. 급성흡입독성

GLP 준수 및 OECD TG 403에 따라 Wistar 랫드 수컷 및 암컷에 산화세륨을 비부 노출하고 영향을 확인하였다. 에어로졸 형태의 산화세륨을 5.047 ± 0.93 mg/L air 농도로 4시간 동안 비부 노출하고 15일 동안 관찰한 결과, LC_{50} = 5.05 mg/L air이었으며, 투여 및 관찰기간 동안의 사망은 관찰되지 않았다. 노출 직후 시험동물 수컷 2마리에서 호흡 장애와 피부 주름이 관찰되었고 관찰기간 1일 동안 지속되었으나, 대조군과 비교하여 체중의 변화, 부검에서의 유의한 소견은 관찰되지 않았다(ECHA, 1993).

1) NanoCare project partners, 2009		
시험물질	: CeO_2 나노입자 (70 nm, Evonik)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	: 흡입(분진, 비부), 6시간/일, 5일	
시험농도	: 0.5, 2.5, 10 mg/m^3	
시험법	: -	
시험결과	: -	
주요영향	: 폐부하는 용량의존적으로 증가, 가장 낮은 용량에서도 염증 관찰	
2) NanoCare project partners, 2009		
시험물질	: CeO_2 나노입자 (14 nm, Evonik)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입(기도 내 점적), 시험1(3일), 시험2(21, 90일), BLAF 분석	
시험농도	: 시험1 (0.6, 4.8 mg), 시험2 (0.6, 1.2, 2.4, 4.8 mg)	
시험법	: -	
시험결과	: $LD_{50} \geq$ 2,000 mg/kg-bw	

주요영향 : 시험1에서는 BALF 단백질, fibronectic, 염증 세포(PMN, 다형 핵 호중구 세포) 및 상피 세포를 용량에 비례하여 증가, 시험2에서는 산화세륨 물질 투여 90일 후, 용량 의존적으로 염증관련 인자들이 모두 증가하는 것을 확인하였다. 따라서 산화세륨 나노물질 NOEL은 노출 최저농도인 0.6 mg보다 낮기 때문에 상대적으로 높은 독성이 있는 것을 확인하였으며, 조직분석학적으로 진행형 섬유증이 폐 전반에 걸쳐 분포하는 것을 확인	
3) ECHA, 1993		
시험물질 : CeO_2		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸, 비부), 4시간		
시험농도 : 5.047 ± 0.93 mg/L air		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)		
시험결과 : LC_{50} = 5.05 mg/L		
주요영향 : 투여 및 관찰기간 동안의 사망은 관찰되지 않음. 노출 직후 시험동물 수컷 2마리에서 호흡 장애와 피부 주름이 관찰되었으며, 1일 동안 지속되었으나, 대조군과 비교하여 체중의 변화, 부검에서의 유의한 소견은 관찰되지 않음.		
4) ECHA, 1983		
시험물질 : CeO_2		신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸, 전신), 4시간		
시험농도 : 2.01 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity) 유사 시험		
시험결과 : $LC_{50} \geq$ 2.01 mg/L		
주요영향 : 투여 및 관찰기간 동안의 사망은 관찰되지 않음. 대조군과 비교하여 흡입 노출에 따른 임상 증상, 체중의 변화, 부검에서의 유의한 소견은 관찰되지 않음		

5.3. 자극성 및 부식성

아래의 시험자료에 따라 산화세륨은 Rabbit을 사용한 피부 및 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

5.3.1. 피부

OECD TG 404에 따라 New Zealand White 토끼 피부에 산화세륨을 첩포한 후, 미치는 영향을 관찰하였다. 0.1 mL의 물에 적신 약 6 cm^2 면적의 거즈에 0.5 g의 산화세륨을 도포하여 면도한 시험동물 피부에 4시간 동안 반폐쇄 첩포하였으며, 거즈를 제거한 뒤 14일 동안 관찰하였다. 피부자극지수(Primary dermal irritation index, PDII)는 거즈 제거 1, 24, 48, 72시간 후 시점에 확인하였으며, 최대 스코어 8 중 0이었다. 홍반(erythema score)과 부종

(edema score) 스코어는 거즈 제거 24, 48, 72시간 후 시점에 확인하였으며, 최대 스코어 4 중 0이었다. 산화세륨은 피부에 자극성이 없는 것을 확인하였다(ECHA, 1983).

1) ECHA, 1983		
시험물질	: CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White), 수컷	
시험방법	: 경피 (반폐쇄 첩포), 4시간 (0.1 mL의 물에 적신 약 6 cm^2 면적의 거즈에 0.5 g의 산화세륨을 도포하여 면도한 시험동물 피부에 노출), 14일 관찰	
시험농도	: 0.5 g	
시험법	: OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과	: 피부 자극성 없음, PDII = 0 (최대스코어 8)	
주요영향	: 패치 제거 1, 24, 48, 72시간 후 시점에 PDII는 최대 스코어 8중 0이었으며, 홍반(erythema score)과 부종(edema score) 스코어는 24, 48, 72시간 후 시점에 최대 스코어 4 중 0이었음.	
2) ECHA, 2007, ECHA, 2008		
시험물질	: Cerium(IV) oxide (5 μm 미만, 분말, Sigma-Aldrich)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: non-transformed keratinocytes (reconstructed human epidermis)	
시험방법	: *in vitro* 시험, 16, 20, 24시간	
시험농도	: 50 mg	
시험법	: 활용 가능한 가이드라인 없음	
시험결과	: 피부 자극성 없음, mean irritation potential < 0.03	
주요영향	: mean irritation potential tmzhdjrk 0.8 미만이므로 자극성 없음	
3) ECHA, 1993		
시험물질	: CeO_2	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 경피 (폐쇄 첩포), 24시간 (약 2.5 cm^2 면적 거즈에 0.5 g의 산화세륨을 도포하여 면도한 시험동물 피부에 노출), 72시간 관찰	
시험농도	: 0.5 g	
시험법	: -	
시험결과	: 피부 자극성 없음, PDII = 0 (최대스코어 8)	
주요영향	: -	
4) ECHA, 2007, ECHA, 2008		
시험물질	: Cerium(IV) oxide	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 시험종 확인안됨	
시험방법	: *in vitro* 시험, 16, 20, 24시간	
시험농도	: 50 mg	
시험법	: 활용 가능한 가이드라인 없음	
시험결과	: 피부 자극성 없음, mean irritation potential < 0.01	
주요영향	: mean irritation potential tmzhdjrk 0.8 미만이므로 자극성 없음	

5.3.2. 눈

OECD TG 405에 따라 New Zealand White 토끼 눈에 산화세륨을 점적한 후 미치는 영향을 관찰하였다. 0.1 g의 산화세륨을 토끼 결막에 단회 점적 후, 세척하지 않고 7일 동안 관찰하였다. 약한 눈 자극성이 관찰되었으나, 관찰된 자극 관련 영향은 3일 후 시점부터 회복되는 것을 확인하였다(ECHA, 1983).

1) ECHA, 1983	
시험물질 : CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 점적(결막), 단회, 7일 관찰, 헹구지 않음	
시험농도 : 0.1 g	
시험법 : OECD Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 약한 눈 자극성 있음	
주요영향 : 약한 눈 자극성 있으나, 눈 자극성 물질로 분류되지 않으며, 3일 후 가역적이었음.	
2) ECHA, 1983	
시험물질 : CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 점적(결막), 단회, 72시간 관찰, 6마리 중 3마리는 헹구지 않음	
시험농도 : 0.1 g	
시험법 : OECD Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 약한 눈 자극성 있음	
주요영향 : 약한 눈 자극성 있으나, 눈 자극성 물질로 분류되지 않으며, 3일 후 가역적이었음.	

5.4. 과민성

아래의 시험자료에 따라 산화세륨은 Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

5.4.1. 피부

OECD TG 406에 따라 Dunkin Hartley 기니피그 수컷 및 암컷에 산화세륨을 노출한 후, 유도(피하, 상피) 및 유발(상피)하여 영향을 관찰하였다. 시험 결과, 유도 및 유발 단계에서 약한 홍반이 관찰되었으나, 조직병리학적으로 유의미한 영향과 피부 과민성과 관련된 피부 반응은 관찰되지 않았다(ECHA, 1983).

1) ECHA, 1983	
시험물질 : CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Guinea pig (Dunkin Hartley)	
시험방법 : 유도 (피하 : 주사, 상피 : 폐쇄 첩포), 48시간	

	유발 (상피 : 폐쇄 첩포), 24시간 거즈 제거 후 1, 6, 24, 48시간까지 관찰	
시험농도 :	유도 (피하 : 50% 산화세륨 0.1 mL 주사, 상피 : 0.1 mL 물에 적신 8 cm^2 면적의 거즈에 산화세륨 0.5 g 도포) 유발 (상피 : 4 cm^2 면적의 거즈에 산화세륨 0.5 g 도포)	
시험법 :	OECD Guideline 406 (Skin Sensitisation)	
시험결과 :	피부 과민성 없음	
주요영향 :	약한 홍반이 관찰되었으나, 조직 병리학적 피부 과민성 반응에서 음성으로 관찰됨.	
2) ECHA, 1983		
시험물질 :	CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Ra (Brown Norway), 수컷	
시험방법 :	Popliteal Lymph Node Assay combined with IgE determinations	
시험농도 :	PLNA : 1, 10, 100 mg/mL, Ig E assay : 300 mg/mL	
시험법 :	-	
시험결과 :	피부 과민성 없음	
주요영향 :	유의미한 부작용은 없었으며, 항원 특이적 면역 반응을 생성할 수 있는 징후는 없었음.	

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 산화세륨은 Rat를 사용한 28일 반복투여 경구독성 시험 결과, NOEL = 1,000 mg/kg bw/day, Rat를 사용한 90일 반복투여 흡입독성 시험 결과, 폐에서의 폐포 상피 증식이 고농도 시험군에서 유의하게 관찰됨을 바탕으로 NOEC = 0.507 mg/L(암컷), NOEC = 0.005 mg/L(수컷)인 것을 확인하였다. 수치 결과를 바탕으로 산화세륨은 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류될 수 있으나, 특정 표적장기 독성(반복 노출) 항목 특성 상 수치 결과만을 활용할 수 없으며, 시험 농도에서 관련된 유의한 영향이 관찰되지 않았으므로 반복투여독성 물질로 분류하지 않는다.

5.5.1. 반복투여-28일

GLP 준수 및 OECD TG 422에 따라 Sprague-Dawley 랫드에 산화세륨을 0, 150, 450, 1,000 mg/kg bw/day 용량으로 수컷에 교배 전 15일, 교배 중 최대 3주, 교배 후 최대 4주

간 1일 1회 경구 투여하였으며, 암컷에 교배 전 15일, 교배 중 최대 3주, 임신기간, 수유기간, 산후기간 5일 간 1일 1회 경구 투여하여 28일 반복투여독성 시험을 수행한 결과, NOEL = 1,000 mg/kg bw/day이었다(ECHA, 2010).

1) NanoCare project partners, 2009			
시험물질	:	CeO_2 나노입자 (70 nm, Evonik)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	:	흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 4주(28일)	
시험농도	:	0.5, 2.5, 10 mg/m^3	
시험법	:	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity : 28-Day Study)	
시험결과	:	-	
주요영향	:	CeO_2는 폐 및 폐 림프절에서 검출되었으며, 간, 신장, 비장 등 기타 조직에서는 검출되지 않음. 폐에서 검출된 CeO_2는 0.5 mg/m^3 농도군에서 평균 51.9 µg, 2.5 mg/m^3 농도군에서 평균 165.6 µg, 10 mg/m^3 농도군에서 평균 417.2 µg이었으며, 최저농도군의 투여 3일 시점에 PMN 수치가 증가하는 등 염증과 관련된 징후가 관찰됨. 이는 CeO_2 나노물질 영향임을 확인	
2) ECHA, 2010			
시험물질	:	CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	:	경구, 수컷 : 1회/일, 교배 전 15일, 교배 중 최대 3주(21일), 교배 후 최대 4주(28일), 암컷 : 1회/일, 교배 전 15일, 교배 중 최대 3주(21일), 임신기간, 수유기간, 산후기간 5일	
시험농도	:	밀도 측정의 오류로 인해 3일 차까지 0, 168, 509, 1150 mg/kg bw/day, 4일 차부터 150, 450, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 422 (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction / Developmental Toxicity Screening Test)	
시험결과	:	NOEL(모체 및 태아) = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	:	최고농도군에서 생식 및 발달과 관련된 영향 관찰되지 않음	
3) W. R. Pels Rjcken et al., 2011			
시험물질	:	Ceria Dry CeO_2 (5 ~ 10 nm, MMAD 1.0 ~ 1.2 µm, GSD 2.7 ~ 3.8)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	:	흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 4주(28일), 28일 후 시점에 부검하여 각 장기 조직 별 세륨 함유량을 확인하였으며, 혈액학적 검사, 임상 증상, 체중 증감, 음식 섭취, 혈액학, 임상 화학 등을 통해 조직병리학적 관찰을 수행	
시험농도	:	1.2, 3.5, 10.8 mg/m^3 (6시간 환산 기준) 40분 10.9 ± 1.8 mg/m^3, 2시간 10.6 ± 1.3 mg/m^3, 6시간 10.8 ± 0.8 mg/m^3 (실제 노출 기준)	
시험법	:	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day	

	Study)	
시험결과 :	-	
주요영향 :	시험 동물을 부검하여 우측 폐의 엽을 세척하여 백혈구 수의 차이 등을 확인한 결과, 나노물질 투여와 관련된 별도의 임상 징후는 관찰되지 않았으며, 체중 증감이나 음식 섭취에 대한 집단 차이 또한 관찰되지 않음. 혈액학적 검사 결과, 적혈구 및 총 백혈구 수의 변화는 관찰되지 않았으나, 중간 용량 투여군 및 최고용량 투여군의 수컷 랫드에서 호중구의 절대 및 상대 수가 증가하였으며, 상대적으로 림프구 수는 감소한 것을 확인함. 또한, 중간 용량 투여군 최저용량 군의 암컷 랫드에서 호중구 절대 수가 증가하였으며, 투여와 관련된 임상 화학적 증상도 관찰되지 않음. 최고 용량 투여군의 수컷 및 암컷 랫드의 기관지폐포세척액(BALF)에서 총 세포수가 유의하게 증가한 것을 확인하였으며, 이는 단핵세포/대식세포(최고 용량 투여군), 호중구(중간 용량 및 최저 용량 투여군) 림프구(중간 용량 및 최고 용량 투여군)의 증가로 인한 것으로 확인함. 호중구와 림프구는 회복 기간이 종료되는 시점에 상대 수와 절대 수가 각각 증가하였으며, 최고 용량 투여군에서는 단핵세포/대식세포의 상대 수가 미미하게 감소한 것을 확인하였음. ALP, GGT, LDH, NAG 및 총 단백질 등 생화학적 관찰을 통해 용량에 비례하여 수치가 증가하는 것을 확인하였으며, 이러한 증가는 ALP 및 총 단백질 수치에 대한 수컷 랫드의 최저 용량 투여군에서 관찰되었으며, ALP, GGT, LDH, 총 단백질 수치에 대한 암컷 랫드의 최저 용량 투여군에서 관찰되었음. 회복 기간 종료 시점에 좌측 폐의 절대 및 상대 무게는 수컷 랫드의 최고 용량 투여군에서 증가하는 것을 관찰하였으나, 정도는 미비한 것을 확인하였음. 또한, 부검을 통한 검사에서 암컷 랫드의 최고 용량 투여군에서 폐가 회색으로 변하는 것을 관찰하였으며, 대조군 및 최고 용량 투여군에서 조직 검사를 수행한 결과, 폐, 기관지, 후두 및 림프절에서 노출과 관련된 영향이 관찰됨. 갈색/녹색의 입자가 최고 용량 투여군의 폐포를 포함하여 폐 전체와 대식세포의 세포질에서 관찰됨. 같은 군에서 폐포 대식세포의 축적이 소량 관찰되었으며, 림프절에서는 갈색/녹색 입자의 축적 또는 응집이 관찰됨.	
4) L. Geraets et al., 2012		
시험물질 :	Ceria Dry CeO_2 (5 ~ 10 nm, Antaria), Nanograin Ceria(40 nm, Umicore), micro-CeO_2 (< 5 μm, Sigma)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Wistar), 수컷	
시험방법 :	흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 4주(28일)	
시험농도 :	-	
시험법 :	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과 :	-	
주요영향 :	시험물질 노출에 따른 폐 침착 영향은 크지 않았으며, 미세입자와 나노입자 간 침착 영향의 유의한 차이는 확인되지 않음. 또한, 뇌, 고환, 부고환 등 다양한 조직 분포를 확인하였으나, 입자 크기에 따른 유의한 영향은 관찰되지 않았으며, 반복적으로 노출된 경우 폐 조직에 입자가 침착되는 것이 확인됨. 노출 후 48 ~ 72시간 시점에 조직에 침착된 입자의 소해를 관찰하였으며, 소량 제거되는 것을 확인	

	※ 1회 노출 후, 흡입 노출된 입자 용량의 10%가 폐 조직에 분포할 수 있음을 MPPD(입자 용량 모델)를 사용하여 예상	
5) F. R. Cassee et al., 2011		
시험물질 :	CeO_2 (Envirox)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Mouse (ApoE-/- mice), 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입 (에어로졸, 비부), 20분, 1시간, 3시간/일, 5일/주, 4주(28일) 노출 샘플은 표준 디젤 연료(DE)에 9 ppm의 산화세륨를 함유한 DCeE를 희석하여 사용	
시험농도 :	1.7 mg/m^3	
시험법 :	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과 :	-	
주요영향 :	본 연구에서 사용한 샘플과 같이 CeO_2 나노물질을 엔진에 첨가한 경우, 배기가스 내 입자수가 감소하고, 동맥경화 부담을 감소시킬 수 있음을 확인함. 또한, DE에 노출된 후 동맥경화 플라크의 크기와 복잡성이 증가하는 양상이 관찰되었으나, DCeE에 노출된 군에서는 명확하게 관찰되지 않음. 각각의 투여군에서 관찰된 혈액학적 또는 병리학적 증상에 대한 유의한 변화는 관찰되지 않았으나, 전염증성 사이토카인 수치는 DCeE 투여군의 뇌 및 간에서 일부 제어되는 것을 확인. ※ 노출 종료 시점에 혈액학적 검사, 임상 화학, 조직 분포, 염증성 사이토카인 분비 및 조직 병리 등을 관찰	

5.5.2. 반복투여-90일

GLP 준수 및 OECD TG 413에 따라 Sprague-Dawley 랫드 수컷 및 암컷에 대한 산화세륨의 90일 반복투여 흡입독성 시험을 수행하였다. 에어로졸 형태의 산화세륨을 6시간/일, 5일/주, 13주 동안 0.005, 0.051, 0.507 mg/L 농도로 비부 노출한 결과, 조직병리학적 관찰에서는 NOEC 값을 확립할 수 없었으나, 폐에서의 폐포 상피증식이 고농도 시험군에서 유의하게 관찰됨을 바탕으로 NOEC = 0.507 mg/L(암컷), NOEC = 0.005 mg/L(수컷)이었다(ECHA, 1994).

1) ECHA, 1994		
시험물질 :	CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도 :	0.005, 0.051, 0.507 mg/L	
시험법 :	OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study)	
시험결과 :	NOEC = 0.507 mg/L(암컷), NOEC = 0.005 mg/L(수컷)	
주요영향 :	시험동물 암컷에서 혈액학적 변화 관찰됨. 부검 수행에서 거시적 관찰 및 최저농도 시험군의 조직 병리 결과에 기초한 경우, NOEC는 확	

	인할 수 없었음. 기관지 림프절의 림프 증식이 특정 독성 효과를 나타내는 것이 아니라 무기질 난용성 입자에 의한 폐포 대식세포의 과부하와 관련된 비특이적 적응 반응임을 고려하여 폐포 상피 증식이 매우 높은 미립자 농도를 기준으로 흡입 노출하여 랫드에서의 부작용보다 민감한 증상이 관찰되는 경우, LOAEC을 폐에서 폐포 상피 과형성의 발생률 및 심각도에 기초하여 0.0505 mg/L (50.5 mg/m^3)로 설정할 수 있음	

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

아래의 시험자료에 따라 CeO_2에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모두 음성으로 확인되었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.1.1. 복귀돌연변이

OECD TG 471에 따라 *S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102 등 5종류 균주에서 산화세륨 나노입자의 복귀돌연변이 시험을 수행하였다. 9 nm 크기의 산화세륨 나노입자를 50 ~ 5,000 μg/plate 농도로 노출한 결과, 대사활성계 적용 유무와 관계없이 모든 농도 및 균주에서 돌연변이의 발현 및 발현 빈도 증가는 관찰되지 않았다(ECHA, 2007, 2008).

1) ECHA, 2007, ECHA, 2008		
시험물질	: Cerium(IV) oxide (9 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102	
시험방법	: 대사활성계 적용여부에 관계없이	
시험농도	: 50 ~ 5,000 μg/plate	
시험법	: OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과	: 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향	: 대사활성계 적용여부에 관계없이 모든 농도 및 균주에서 돌연변이 발현 및 발현 빈도의 증가는 관찰되지 않음.	
2) ECHA, 2007		
시험물질	: Cerium Oxide (7.8 μm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, *E.coli* WP2uvrA	
시험방법	: 대사활성계 적용여부에 관계없이	
시험농도	: 1.58, 5, 15.8, 50, 158, 500, 1,581, 5,000 μg/plate	
시험법	: OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과	: 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	

주요영향 : 대사활성계 적용여부에 관계없이 모든 농도 및 균주에서 돌연변이 발현은 관찰되지 않음.		
3) ECHA, 2007, ECHA, 2008		
시험물질 : Cerium(IV) oxide (320 nm)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이		
시험농도 : 50 ~ 5,000 μg/plate		
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)		
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)		
주요영향 : 대사활성계 적용여부에 관계없이 모든 농도 및 균주에서 돌연변이 발현 및 발현 빈도의 증가는 관찰되지 않음.		
4) ECHA, 1985		
시험물질 : Cerium Oxide (Wako Pure Chemical Industries)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA1538, E.coli WP2uvrA		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이		
시험농도 : 0, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000 μg/plate		
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test) 유사 시험		
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)		
주요영향 : 대사활성계 적용여부에 관계없이 모든 농도 및 균주에서 돌연변이 발현은 관찰되지 않음.		

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

GLP 준수 및 OECD TG 473에 따라 Chinese hamster lung fibroblast (V79) 세포에서 산화세륨의 염색체이상 시험을 수행하였다. 시험1은 대사활성계 적용 유무와 관계없이 28.1, 56.3, 112.5, 225, 450, 1800 μg/mL 농도로 4시간 동안 노출하였으며, 시험2는 대사활성계 비적용 시 28.1, 56.3, 112.5, 225, 450, 1,800 μg/mL 농도로 24시간, 대사활성계 적용 시 14.1, 28.1, 56.3, 112.5, 225, 1,800 μg/mL 농도로 4시간 노출하였다. 그 결과, 모든 농도에서 구조적 염색체 이상 및 수적 염색체 이상 세포 발현은 관찰되지 않았다(ECHA, 2010).

1) ECHA, 2006		
시험물질 : CeO_2		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Chinese hamster lung fibroblasts (V79)		
시험방법 : 시험1 대사활성계 적용 유무와 관계없이 4시간 시험2 대사활성계 비적용 24시간, 적용 4시간		
시험농도 : 시험1 28.1, 56.3, 112.5, 225, 450, 1,800 μg/mL 시험2 비적용 28.1, 56.3, 112.5, 225, 450, 1,800 μg/mL		

	시험2 적용 14.1, 28.1, 56.3, 112.5, 225, 1,800 μg/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)	
시험결과	: 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향	: 대사활성계 적용여부에 관계없이 모든 농도에서 염색체 이상발현은 관찰되지 않음	

5.6.2. *in vivo* 시험

아래의 시험자료에 따라 CeO_2에 대한 *in vivo* 유전독성을 확인하기 위해 소핵시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 음성으로 확인되었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.2.1. 소핵시험

GLP 준수 및 OECD TG 474에 따라 Swiss 마우스 수컷 및 암컷에 산화세륨을 단회 경구 투여한 후, 적혈구 소핵시험을 수행하였다. 시험동물에 2,000 mg/kg bw/day 농도의 산화세륨을 투여하고 48시간 동안 관찰한 결과, 골수 미세 핵 분석에서 세포 유전학적 손상이 유도되지 않는 것을 확인하였다(ECHA, 2009).

1) ECHA, 1993		
시험물질	: CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Mouse (Swiss), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구, 단회	
시험농도	: 2,000 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	: 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향	: 골수 미세 핵 분석 결과, 세포 유전학적 손상을 유도하지 않음	

5.7. 발암성

관련 자료 없음

5.8. 생식독성

아래의 시험자료에 따라 CeO_2에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며,

NOEL(모체 및 태아) = 1,000 mg/kg bw/day로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

5.8.1. 최기형성

관련 자료 없음

5.8.2. 2세대 생식독성

GLP 준수 및 OECD TG 422에 따라 Sprague-Dawley 랫드 수컷 및 암컷에 산화세륨 현탁액을 경구 투여하여 생식독성시험을 수행하였다(ECHA, 2010). 0, 150, 450, 1,000 mg/kg bw/day 농도로 랫드 수컷에 교배 전 15일, 교배 중 최대 3주(21일), 교배 후 최대 4주(28일) 간 1일 1회 경구 투여하였으며, 암컷에 교배 전 15일, 교배 중 최대 3주(21일), 임신기간, 수유기간, 산후기간 5일 간 1일 1회 경구 투여하였다. 그 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOEL(모체 및 태아) = 1,000 mg/kg bw/day이었다.

1) ECHA, 2010			
시험물질	:	CeO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Mouse (Swiss), 수컷/암컷	
시험방법	:	경구, 수컷 : 1회/일, 교배 전 15일, 교배 중 최대 3주 (21일), 교배 후 최대 4주 (28일), 암컷 : 1회/일, 교배 전 15일, 교배 중 최대 3주 (21일), 임신기간, 수유기간, 산후기간 5일	
시험농도	:	밀도 측정의 오류로 인해 3일차까지 0, 168, 509, 1,150 mg/kg bw/day, 4일차부터 150, 450, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Guideline 422 (Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)	
시험결과	:	NOEL(모체 및 태아) = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	:	최고농도군에서 생식 및 발달과 관련된 영향 관찰되지 않음	

5.9. 기타 독성 정보

관련 자료 없음

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

CeO_2는 어류에 대한 급성 EC_{50}(72시간, *Danio rerio*) > 200 mg/L, 갑각류(물벼룩)에 대한 급성 EC_{50}(48시간, *Daphnia magna*) > 1,000 mg/L, 조류에 대한 생장저해 NOEC(72시간, *Pseudokirchneriella subcapitata*) = 3.2 mg/L이므로 수생환경 유해성 분류(급성) 조건에 부합하지 않으므로 급성 수생환경 유해성 물질로 구분되지 않는다.

만성 수생환경유해성

CeO_2 나노입자의 물벼룩 만성독성시험을 수행한 결과, 14 및 20 nm 크기 입자의 물벼룩에 대한 만성(생존) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 32 mg/L, 만성(생식) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) < 18 mg/L이며, 29 nm 크기 입자의 물벼룩에 대한 만성(생존) NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 56 mg/L, NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 8 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 구분되지 않는다(단, 산화세륨은 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

오존층유해성

분류에 활용 가능한 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

산화세륨은 Rat를 사용한 급성경구독성 $LD_{50} \geq 5{,}000$ mg/kg, Rat를 사용한 급성경피독성 $LD_{50} > 2{,}000$ mg/kg, Rat를 사용한 급성흡입독성 $LC_{50} = 5.05$ mg/L로 급성경구 및 급성경피 독성 구분 기준인 2,000 mg/kg 보다 높고, 급성흡입 독성(분진/미스트) 구분 기준인 5 mg/L 보다 높기 때문에 급성독성 물질로 구분되지 않는다.

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

Rabbit을 사용한 피부 및 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

호흡기 또는 피부 과민성

Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류에 활용 가능한 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

산화세륨은 Rat를 사용한 28일 반복투여 경구독성 시험 결과, NOEL = 1,000 mg/kg bw/day, Rat를 사용한 90일 반복투여 흡입독성 시험 결과, 폐에서의 폐포 상피 증식이 고농도 시험군에서 유의하게 관찰됨을 바탕으로 NOEC = 0.507 mg/L(암컷), NOEC = 0.005 mg/L(수컷)인 것을 확인하였다. 수치 결과를 바탕으로 산화세륨은 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류될 수 있으나, 특정 표적장기 독성(반복 노출) 항목 특성 상 수치 결과만을 활용할 수 없으며, 시험 농도에서 관련된 유의한 영향이 관찰되지 않았으므로 반복투여독성 물질로 분류하지 않는다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

산화세륨은 *in vitro* 및 *in vivo* 유전독성 시험 결과, 음성이었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

분류에 활용 가능한 정보 없음

생식독성

CeO_2에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOEL(모체 및 태아) = 1,000 mg/kg bw/day로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

흡인 유해성 물질

분류에 활용 가능한 정보 없음

참 고 문 헌

Anonymous. Study Report (수용해도 시험, 보고서명 정보 없음).

Angel *et al.* 2012. Toxicity of NM-211 to *P.subcapitata*. Sydney NSW, CSRIO.

Casey *et al.* 2012. Study Report (형태/성상 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report (입자 크기 분포 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report (내열성 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report (화학 조성 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report (응집/집적 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report. (결정크기 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report. (제타전위 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report. (표면화학 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report. (다공성 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report. (광촉매활성 시험, 보고서명 정보 없음).

Casey *et al.* 2012. Study Report. (비표면적 시험, 보고서명 정보 없음).

Cornelis *et al.* 2012. Dissolution NM-211 in artificial soil solutions at varying pH.

Cornelis *et al.* 2012. Retention on NM-211 in soils. Adelaide, SA, CSRIO.

F. R. Cassee *et al.* 2012. The biological effects of subacute inhalation of diesel exhaust following addition of cerium oxide nanoparticles in atherosclerosis-prone mice.

Kottelat *et al.* 2010. Adsorption of NM-211 to soils - Method development and screening of adsorption behaviour of NM-211 to three different soils. BMG Engineering AG, FOEN.

Kottelat *et al.* 2010. Elimination of CeO_2 nanoparticles in activated sludge units according to guideline OECD 303 A. BMG Engineering AG, FOEN.

L. Geraets et al. 2012. Tissue distribution of inhaled Micro- and Nano- sized cerium oxide Particles in rats: Results from a 28-day exposure study.

NanoCare Project. 2009. Study Report (급성흡입독성 시험, 보고서명 정보 없음).

P. Casey *et al.* 2012. Study Report. (결정상 시험, 보고서명 정보 없음).

Takuya Tsuzuki, Rongliang He. 2012. (비표면적 시험, 논문명 정보 없음).

Takuya Tsuzuki, Rongliang He. 2012. (결정상 시험, 논문명 정보 없음).

Takuya Tsuzuki, Rongliang He. 2012. (다공성 시험, 논문명 정보 없음).

Takuya Tsuzuki, Rongliang He. 2012. (결정크기 시험, 논문명 정보 없음).

T. Tsuzuki, J. Wang. 2012. (광촉매활성 시험, 논문명 정보 없음).

T Tsuzuki, R He, R Chaudgary. 2012. (형태/성상 시험, 논문명 정보 없음).

V.A. Coleman. 2012. Study Report (입자 크기 분포 시험, 보고서명 정보 없음).

V.A. Coleman. 2012. Study Report (비표면적 시험, 보고서명 정보 없음).

Van Hoecke K. et al., Fate and Effects of CeO2 Nanoparticles in Aquatic Ecotoxicity Tests, 2009, Environmental Science and Technology, 43:4537-4546

W. R. PelsRijcken *et al.* 2011. A subacute(28-day) inhalation toxicity study with Ceria Dry CeO_2 in rats.

ECHA 등록자료, 1983, Study Report (급성경구독성, 급성경피독성, 피부 자극성, 눈 자극성, 피부 과민성, 90일 반복투여독성 시험, 보고서명, 저자 정보 없음)

ECHA 등록자료, 2009, Study Report (물벼룩 만성독성 시험, 보고서명, 저자 정보 없음)

6. Nanoclays

나노클레이

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS No. : 1302-78-9

표준물질명 : Bentonite

EC No. : 215-108-5

EC명 : Bentonite

구조식/ 분자구조 : Hydrated Sodium Calcium Aluminium Magnesium Silicate Hydroxide

$C_x+[Si_{n1}Al_{8-n1}](Al_{n1+(n2-8)})Fe(III)_{n3}Fe(II)_{n4}\ Mg_{n5}M_{n6}O_{20}(OH)_4.nH_2O$

C는 구조적 음전하를 보상하는 양이온을 나타내며, 보통 0.5-1.2의 전하 x^+을 가진 Ca^{2+}, Mg^{2+}, Na^+을 의미한다. ni (i=1,2,3,4,5,6)은 구조적 양이온과 관련된 화학양론계수이다. 2가 M을 가진 이중 팔면체 점토의 경우, n's의 합은 12 이며, 1가 M을 가진 삼중 팔면체 점토의 경우, n's의 합은 14이다.

형태 : 건조 분말, 고순도 파우더

표 6-1. 물질 일반 정보

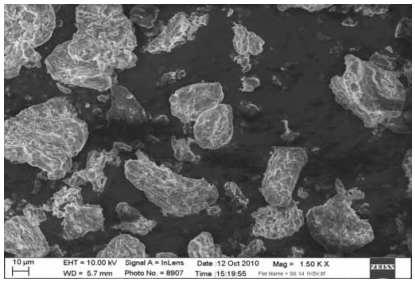
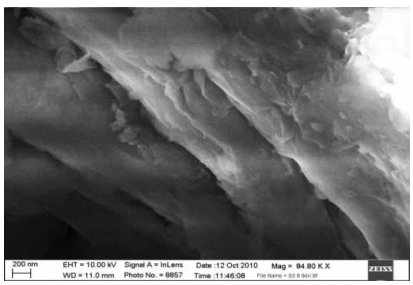
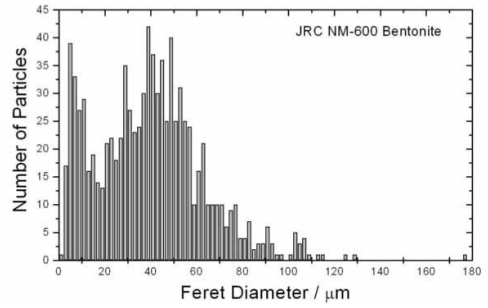
항목	값	참고
물질의 상태	검정색의 고체	ECHA, 2016
녹는점/어는점	-	-
끓는점	-	-
밀도	-	-
증기압	-	-
물 용해도	-	-
입도분석	직경 : 39.5 ± 23.8 μm	OECD, 2015
옥탄올/물 분배계수	-	-
점도	-	-
해리상수	-	-

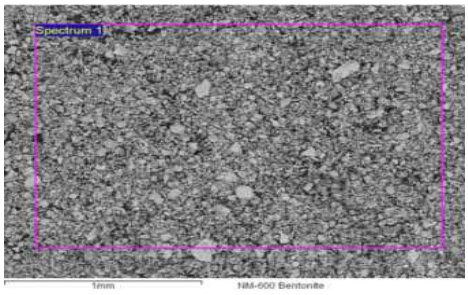
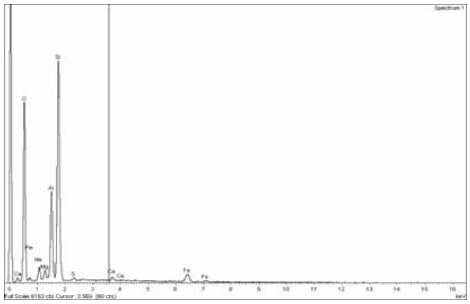
1.2. 순도 / 불순물 / 첨가물

Bentonite는 최대 3%까지 결정 실리카를 포함한다.

1.3. 물리화학적 특성

표 6-2. Nanoclay의 물리화학적 특성

항목	결과	시험방법
응집/집적	Feret 직경 평균 39.5 ± 23.8 μm (고분산성)	SEM
수용해도	-	-
결정상	-	-
분진성	-	-
결정 크기	-	-
TEM 사진	-	-
입경 분포	Bentonite clay NM-600(0153)의 SEM 이미지   : 시트 형상 단위로 구성 : Feret 직경 평균 39.5 ± 23.8 μm (고분산성)	SEM
	Bentonite clay NM-600(0153)의 입경분포  크기 백분위 : D_{10} (631 nm), D_{50} (166 nm), D_{90} (87 nm) 총 초음파 시간 증가에 따라 크기 증가	CPS 초원심분리

항목	결과	시험방법
비표면적	51.9 ± 1.6 m^2/g	ISO 9277(BET법)
제타전위	-	-
표면화학	NM-600(0153) Bentonite의 EDX 분석  NM-600(0153) Bentonite의 EDX 스펙트럼  : Ca, Fe, Na, Mg, Al, Si 및 S 포함 확인	SEM-EDX
광촉매 활성	-	-
유동 밀도	-	-
다공성	-	-
옥탄올-물 분배계수	-	-
산화환원전위	-	-
라디칼 형성	-	-
안정성 및 균질성	NM-600(0153) Bentonite의 혼탁도 : 분산액의 안정성(반감기가 짧음)이 낮고 빠른 속도로 침전됨	ISO 7027

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 6-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	자료없음	자료없음
피부 부식성/자극성	자료없음	자료없음
심한 눈 손상성/자극성	자료없음	자료없음
호흡기 또는 피부 과민성	자료없음	자료없음
생식세포 변이원성	자료없음	자료없음
발암성	자료없음	자료없음
생식독성	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	자료없음	자료없음
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	LC50 > 4.5 mg/L (어류, 48시간) NOEC = 500 mg/kg (어류, 14일)
오존층 유해성	자료없음	자료없음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어

해당 사항 없음

유해·위험 문구

해당 사항 없음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

관련 자료 없음

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

관련 자료 없음

3.2.2. 환경 매체 간 이동

관련 자료 없음

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

관련 자료 없음

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

관련 자료 없음

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 Bentonite(Nanoclay NM-600)는 어류에 대한 급성 NOEC(*Danio rerio*, 96시간) ≥ 100 mg/L, 갑각류(물벼룩)에 대한 급성 NOEC(*Daphnia magna*, 48시간, 유영저해) ≥ 100 mg/L, 조류에 대한 급성 NOEC(*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72시간) = 33.3 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

OECD TG 203에 따라 *Danio rerio*를 사용하여 Nanoclay NM-600(vessels no. 0006, 0676, 0691)의 어류 급성독성 시험을 수행한 결과, 96시간 동안 치사 및 독성에 의한 이상 증상은 관찰되지 않았으며, NOEC(96시간) ≥ 100 mg/L(설정농도)이었다(OECD, 2015).

1) OECD, 2015			
시험물질	:	Nanoclay NM-600 (vessels no. 0006, 0676, 0691)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	*Danio rerio* (Teleostei, Cyprinidae)	
시험조건	:	22.4 ~ 22.8 ℃, pH 8.1 ~ 8.7	
시험방법	:	지수식, 96시간, 분산액 1분 stirring 및 3분 sonication 수행, 입자크기 분포 및 제타전위는 시험 시작 후 0, 1, 2 및 4일(시험 종료)에 시료를 채취하여 Malvern Zeta-Sizer로 분석	
시험농도	:	control(0), 1, 10, 100 mg/L	
시험법	:	OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	:	LC_{50} > 100 mg/L	
주요영향	:	치사 및 독성에 의한 이상 증상은 관찰되지 않음	

4.1.1.2. 물벼룩

OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 Nanoclay NM-600(vessels no. 0002)의 물벼룩 급성독성시험을 수행한 결과, NOEC(48시간, 유영저해) ≥ 100 mg/L(설정농도)이었다(OECD, 2015).

1) OECD, 2015			
시험물질	:	Nanoclay NM-600 (vessels no. 0002)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	*Daphnia magna*	
시험조건	:	20.0 ~ 20.2 ℃ 및 pH 7.3 ~ 8.3	
시험방법	:	지수식, 48시간	
시험농도	:	control(0), 1.2, 3.7, 11, 33, 100 mg/L	
시험법	:	OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	

시험결과 : NOEC ≥ 100 mg/L		
주요영향 : 유영저해, 48시간 동안 33 및 100 mg/L 두 농도군에서 각각 1마리의 사망이 관찰되었으나 통계학적인 유의성 없음		

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

OECD TG 201에 따라 *Pseudokirchneriella subcapitata*를 이용하여 Nanoclay NM-600(vessels no. 0001)의 조류 생장저해 시험을 수행한 결과, 72시간 수율에 대한 EC_{50}(95% 신뢰한계) = 3.7 mg/L, NOEC = 33.3 mg/L이었다(OECD, 2015).

1) OECD, 2015		
시험물질 : Nanoclay NM-600 (vessels no. 0001)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*		
시험조건 : 21.8 ~ 22.6 ℃, pH 7.38 ~ 8.13, 초기 조류 농도 : 10,000 cells/mL		
시험방법 : 지수식, 72시간		
시험농도 : 0, 1.2, 3.7, 11, 33, 100 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)		
시험결과 : 수율, EC_{50} = 3.7 mg/L, NOEC = 33.3 mg/L 생장률, EC_{50} = 248.48 mg/L (172.64 ~ 502.62 mg/L), NOEC = 39.23 mg/L (27.04 ~ 60.64 mg/L)		
주요영향 : 조류 생장저해는 농도 의존적인 것으로 확인됨		

4.1.2. 만성독성시험

4.1.2.1. 어류

관련 자료 없음

4.1.2.2. 물벼룩

관련 자료 없음

4.2. 육상생물 영향

관련 자료 없음

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

관련 자료 없음

4.3.2. 저서생물 만성독성

OECD TG 219에 따라 *Chironomus riparius*를 이용하여 Nanoclay NM-600 (vessels no. 0017, 0007)의 깔따구 독성시험을 지수식으로 28일 동안 control(0), 1.2, 3.7, 11, 33 및 100 mg/L 농도로 노출시켜 생식독성을 관찰한 결과, 28일 깔따구 생식독성 EC_{10} ≥ 100 mg/L, EC_{20} ≥ 100 mg/L, EC_{50} ≥ 100 mg/L 및 NOEC≥ 100 mg/L(설정농도)이었다.

1) Suarez et al., 2011			
시험물질	:	Nanoclay NM-600 (vessels no. 0017, 0007)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	*Chironomus riparius*	
시험조건	:	20.3 ℃, pH 8.3 ~ 8.5	
시험방법	:	지수식, 28일, 인공퇴적물 구성 - 물이끼 토탄(5%), 카올리나이트(20%), 산업용 규사(75%), 인공퇴적물 수분함유 - 25 ~ 30%, 시험수의 입자크기 분포 및 제타전위는 채취 깊이가 4개 지점(2, 4, 5.5, 6.5 cm)으로 상이한 인공퇴적물을 사용하여 Malvern Zeta-Sizer를 통해 분석	
시험농도	:	0, 1.2, 3.7, 11, 33, 100 mg/L	
시험법	:	OECD Test Guideline 219 (Sediment-Water Chironomid Toxicity Test Using Spiked Water)	
시험결과	:	NOEC ≥ 100 mg/L, EC_{10}, EC_{20}, EC_{50} ≥ 100 mg/L	
주요영향	:	3.7 mg/L에서 18일에 1마리가 사망한 것을 제외하고 깔따구 상태는 매우 양호하였으며, 우화율, 발생률, 생리학적, 병리학적 및 행동학적 이상은 관찰되지 않음	

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

관련 자료 없음

5.2. 급성독성

5.2.1. 급성경구독성

관련 자료 없음

5.2.2. 급성경피독성

관련 자료 없음

5.2.3. 급성흡입독성

관련 자료 없음

5.3. 자극성 및 부식성

5.3.1. 피부

관련 자료 없음

5.3.2. 눈

관련 자료 없음

5.4. 과민성

5.4.1. 피부

관련 자료 없음

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

5.5.1. 반복투여-28일

관련 자료 없음

5.5.2. 반복투여-90일

관련 자료 없음

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

관련 자료 없음

5.6.2. *in vivo* 시험

관련 자료 없음

5.7. 발암성

관련 자료 없음

5.8. 생식독성

5.8.1. 최기형성

관련 자료 없음

5.8.2. 2세대 생식독성

관련 자료 없음

5.9. 기타 독성 정보

관련 자료 없음

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

BBentonite(Nanoclay NM-600)는 어류에 대한 급성 NOEC(*Danio rerio*, 96시간) ≥ 100 mg/L, 갑각류(물벼룩)에 대한 급성 NOEC(*Daphnia magna*, 48시간, 유영저해) ≥ 100 mg/L, 조류에 대한 급성 NOEC(*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72시간) = 33.3 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

만성 수생환경유해성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

오존층유해성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

호흡기 또는 피부 과민성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

발암성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

생식독성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

흡인 유해성 물질

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

참 고 문 헌

NIA,
http://www.nanotechiaprospect.org/managed_assets/files/prospect_dispersion_protocol.pdf.

NIA, http://www.nanotechia.org/.

Chang, H.W. and Okuyama, K. (2002). Optical properties of dense and porous spheroids consisting of primary silica nanoparticles. *Journal of Aerosol Science.* 33(12): 1701-1720.

7. Dendrimers

덴드리머

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호	155773-72-1
화학물질명	N-(2-aminoethyl)-3-[[3-(2-aminoethylamino)-3-oxopropyl]-[2-[bis[3-(2-aminoethylamino)-3-oxopropyl]amino]ethyl]amino]propanamide
EC 번호	-
EC 명	-
구조식	$C_{22}H_{48}N_{10}O_4$
유사물질명	Dendrimer PAMAM G0 generation-0 PAMAM dendrimer PAMAM Dendrimer (Generation=0) PAMAM dendrimer, ethylenediamine core, generation 0.0 solution N,N,N',N'-Tetrakis[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]ethylenediamine PAMAM dendrimer, ethylenediamine core, generation 0.0 solution, 20 wt. % in methanol 3,3',3'',3'''-(Ethane-1,2-diyldinitrilo)tetrakis[N-(2-aminoethyl)propanamide] (non-preferred name)

표 7-1. 물질 일반 정보

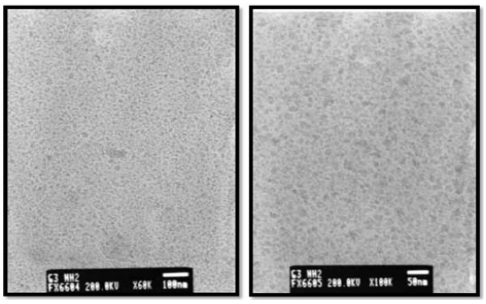
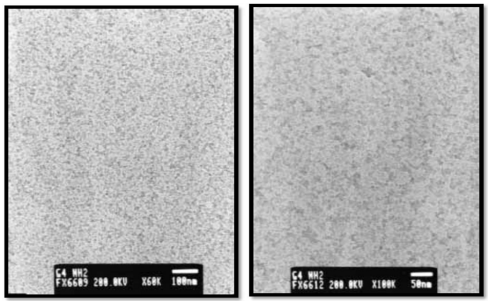
항목	값	참고
물질의 상태	-	-
녹는점/어는점	-	-
끓는점	-	-
밀도	-	-
증기압	-	-
물 용해도	불용성	ECHA, 2009
입도분석	2 ~ 4 nm	ECHA, 2007
옥탄올/물 분배계수	-	-
점도	-	-
해리상수	-	-

1.2. 불순물 · 부산물

Dendrimers의 확인된 불순물 · 부산물 정보 없음

1.3. 물리화학적 특성

표 7-2. Dendrimer의 물리화학적 특성

항목	결과	시험방법
응집/집적	PAMAM-50% C_{12} : 응집이 관찰됨 Gn-PAMAM-$(NH_2)_2^{(n+2)}$: 응집되지 않음 (거대 분자가 용매 내에서 용해)	TEM, DLS, DOSY NMR
수용해도	PAMAM-50% C_{12} : 혼합되지 않음 Gn-PAMAM-$(NH_2)_m$: 혼합됨	OECD TG 105 (Flask 법)
결정상	PAMAM Dendrimer : 비정형 점성 오일 형태 관찰 : 메소제닉 그룹은 액상형 결정 관찰	DSC, XRD, POM
분진성	-	-
결정 크기	-	-
TEM 사진	G3-PAMAM-$(NH_2)_{32}$의 TEM 사진  : 4.22 ± 1.5 nm : 9.2 nm 크기의 분리된 입자 관찰 (이합체) G3-PAMAM-$(NH_2)_{62}$의 TEM 사진 	TEM

항목	결과	시험방법
	: 5.26 ± 1.3 nm : 10.5 nm 크기의 분리된 입자 관찰 (이합체) Gn-PAMAM-50% C_{12}의 TEM 사진 : 응집 현상으로 인해 사진 확인 불가	
입경 분포	G3-PAMAM-$(NH_2)_{32}$의 입경분포 : 100 ~ 200 nm (응집) G4-PAMAM-$(NH_2)_{32}$의 입경분포 : 100 ~ 300 nm (응집) : 2개 시험법의 유체역학적 직경 결과 일치 ※ 고려사항 - DOSY NMR법으로 확산계수 산출 불가	DLS, DOSY NMR
비표면적	명확한 비표면적 시험 결과 확인되지 않음	-
제타전위	G3-PAMAM-$(NH_2)_2^{(n+2)}$: -4.07 ± 2.85 mV G4-PAMAM-$(NH_2)_2^{(n+2)}$: -5.12 ± 4.12 mV : Dendrimer 용액보다 안정적임	Zeta Sizer ZS NEN 3600
표면화학	G3-PAMAM-$(NH_2)_2^{(n+2)}$: pH 안정적 G3-PAMAM-$(NH_2)_2^{(n+2)}$: pH 안정적 친지질성 덴드리머 : pH 변화 (G3에서 증가, G4에서 감소)	-
광촉매 활성	-	-
유동 밀도	-	-
다공성	다공성은 없었으나, 유연 구조를 갖기 때문에 다양한 면적에서 간극 및 공극이 존재하므로 크기가 다양한 구멍이 관찰됨	-
옥탄올-물 분배계수	G0~G5 PAMAM Dendrimer의 log Kow : -2.39 ~ -1.48 (pH 7.4, 실온 조건) : 입자 크기 및 말단기 화학작용에 의해 결정 : 천연 유기매체와의 친화도 예측 자료 활용 불가 ※ 고려사항 - NH_2 말단기를 갖는 G1~G5 Dendrimer : log Kow 음의 값이 물에서 안정적 - G6-NH_2 및 G8-NH_2 Dendrimer : 옥탄올/물 계면에서 분리	OECD TG 107 OECD TG 117
산화환원전위	-	-
라디칼형성	-	-

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 7-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	자료없음	자료없음
피부 부식성/자극성	자료없음	자료없음
심한 눈 손상성/자극성	자료없음	자료없음
호흡기 또는 피부 과민성	자료없음	자료없음
생식세포 변이원성	자료없음	자료없음
발암성	자료없음	자료없음
생식독성	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	자료없음	자료없음
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	LC50 > 0.6 μM (어류, 72시간) LC50 = 0.68 μM (물벼룩류, 48시간) EC50 = 1.41 mg/L (조류, 72시간)
오존층 유해성	자료없음	자료없음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어

해당 사항 없음

유해·위험 문구

해당 사항 없음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

관련 자료 없음

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

관련 자료 없음

3.2.2. 환경 매체 간 이동

관련 자료 없음

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

관련 자료 없음

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

관련 자료 없음

3.5. 요약

관련 자료 없음

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Danio rerio* 배아 72시간) > 0.6 μM(3.10 mg/L), 갑각류(물벼룩)에 대한 급성 LC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) = 0.68 μM(3.51 mg/L), 조류에 대한 생장저해 EC_{50}(*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72시간) = 99 nM(1.41 mg/L)이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

Danio rerio 배아를 사용하여 G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer의 어류 급성독성시험을 수행하였다. 0, 0.2, 0.5, 1.2 μM의 농도에서 24, 72 및 120시간에 부화율, 치사율 및 치사 및 독성영향을 관찰한 결과, 어류에 대한 급성 LC_{50}(24시간) = 1 μM, LC_{50}(72시간) = 0.6 μM, LC_{50}(120시간) = 0.44 μM이었다(Heiden *et al.*, 2007).

1) Heiden et al., 2007		
시험물질	: G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Danio rerio*	
시험조건	: -	
시험방법	: 120시간, 96-well plate에 수정 후 2시간 내 배아를 well 당 1개씩 분주	
시험농도	: 0, 0.2, 0.5, 1.2 µM	
시험법	: -	
시험결과	: LC_{50}(72시간) > 0.6 µM	
주요영향	: 0.2 µM 농도 시험군에서 성장률 감소, 몸통 구부러짐, 작은 머리 및 눈 등이 관찰되었으며, 약한 심막 부종 및 꼬리지느러미 크기 감소 등이 관찰되었으나 통계적으로 유의하지 않음	
2) Oliveira et al., 2007		
시험물질	: G4-PAMAM-$(NH_2)_{32}$ Dendrimer	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Danio rerio*	
시험조건	: -	
시험방법	: 48시간, 24-well plate에 수정 후 1시간 내 배아를 well 당 1개씩 분주, Microarray를 이용하여 1.5 mg/L에서 전사체 분석	
시험농도	: -	
시험법	: ISO 15088 (2007)	
시험결과	: LC_{50} = 0.835 mg/L, NOEC = 1 mg/L, LOEC = 2 mg/L	
주요영향	: 478개 mRNA 발현량에 영향을 미쳤으며, 유전자 온톨로지 분석 결과에서 박테리아로 인한 염증 기작과 유사한 반응을 유발	
3) Oliveira et al., 2007		

시험물질 : G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio*		
시험조건 : -		
시험방법 : 48시간, 24-well plate에 수정 후 1시간 내 배아를 well 당 1개씩 분주, Microarray를 이용하여 1.5 mg/L에서 전사체 분석		
시험농도 : -		
시험법 : ISO 15088 (2007)		
시험결과 : LC_{50} = 2.725 mg/L, NOEC = 1 mg/L, LOEC = 2 mg/L		
시험조건 : 478개 mRNA 발현량에 영향을 미쳤으며, 유전자 온톨로지 분석 결과에서 박테리아로 인한 염증 기작과 유사한 반응을 유발		

4.1.1.2. 물벼룩

*Daphnia magna*를 사용하여 G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer의 물벼룩 급성독성 시험을 수행한 결과, LC_{50}(48시간) = 0.68 μM이었다(Naha *et al.*, 2009).

1) Naha et al., 2009	
시험물질 : G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 48시간 (노출), 24, 48시간 (관찰)	
시험방법 : 영국 표준 (BS 1996)에 따라 급성 고정 시험 수행	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50}(48시간) = 0.68 μM, LC_{50}(24시간) = 1.13 μM	
주요영향 : 유영저해	

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

OECD TG 201에 따라 담수조류종인 *Pseudokirchneriella subcapitata*를 사용하여 G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer의 조류생장 저해시험을 수행한 결과, EC_{10}(72시간) = 0.21 mg/L(15 nM), EC_{50}(72시간) = 1.41 mg/L(99 nM)이었다(Suarez *et al.*, 2011).

1) Suarez et al., 2011	
시험물질 : G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건 : 22 °C, 광도 100 μE/m^2/s	
시험방법 : 72시간, 96-well plate에 조류 210 μL 분주	
시험농도 : 0.21, 1.41 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	

시험결과 : EC_{50} =1.41 mg/L, EC_{10} = 0.21 mg/L	
주요영향 : 생장률	

4.1.2. 만성독성시험

4.1.2.1. 어류

관련 자료 없음

4.1.2.2. 물벼룩

관련 자료 없음

4.1.3. 기타 수서생물 영향

G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer를 해양세균(*Vibrio fischeri)*에 노출한 결과, EC_{50}(5분) = 15.18 μM, EC_{50}(15분) = 5.08 μM, EC_{50}(30분) = 1.64 μM이었으며, 민물새우(*Thamnocephalus platyurus*)에 24시간 노출한 결과, 치사율에 대한 EC_{50}(또는 IC_{50})(24시간) = 2.9 μM이었다. G4-PAMAM diaminobutane core $(NH_2)_{64}$ Dendrimer를 단세포 녹조류(*Chlamydomonas reinhardtii*)에 72시간 노출한 후 엽록소와 에스테리아제 활성을 측정한 결과, EC_{50}(또는 IC_{50}) = 2.97 mg/L이었다(Naha *et al.*, 2011; Peiti *et al.*, 2011).

4.2. 육상생물 영향

관련 자료 없음

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

관련 자료 없음

4.3.2. 저서생물 만성독성

관련 자료 없음

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

관련 자료 없음

5.2. 급성독성

5.2.1. 급성경구독성

관련 자료 없음

5.2.2. 급성경피독성

관련 자료 없음

5.2.3. 급성흡입독성

관련 자료 없음

5.3. 자극성 및 부식성

5.3.1. 피부

관련 자료 없음

5.3.2. 눈

관련 자료 없음

5.4. 과민성

5.4.1. 피부

관련 자료 없음

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

5.5.1. 반복투여-28일

관련 자료 없음

5.5.2. 반복투여-90일

관련 자료 없음

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

관련 자료 없음

5.6.2. *in vivo* 시험

관련 자료 없음

5.7. 발암성

관련 자료 없음

5.8. 생식독성

5.8.1. 최기형성

관련 자료 없음

5.8.2. 2세대 생식독성

관련 자료 없음

5.9. 기타 독성 정보

관련 자료 없음

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

G4-PAMAM-$(NH_2)_{64}$ Dendrimer는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Danio rerio* 배아 72시간) > 0.6 μM(3.10 mg/L), 갑각류(물벼룩)에 대한 급성 LC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) = 0.68 μM(3.51 mg/L), 조류에 대한 생장저해 EC_{50}(*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72시간) = 99 nM(1.41 mg/L)이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

만성 수생환경유해성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

오존층유해성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

호흡기 또는 피부 과민성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

발암성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

생식독성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

흡인 유해성 물질

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

참 고 문 헌

Anonymous. Study Report (수용해도 시험, 보고서명 정보 없음).

Brauer BJ and Amis EJ. (2001). Dendrimers and other Dendritic Polymers. Eds. Fréchet JMJ and Tomalia DA. *John Wiley & Sons. Ltd.* 256-307.

Giri J, Diallo MS, Goddard WA 3rd, Dalleska NF, Fang X and Tang Y. (2009). Partitioning of Poly(Amidoamine) Dendrimers between NOctanol and Water. *Environmental Science & Technology.* 43(13): 5123-5129.

Heiden TCK, Dengler E, Kao WJ, Heideman W and Peterson RE. (2007). Developmental Toxicity of Low Generation PAMAM Dendrimers in Zebrafish. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 225: 70-79.

Hernández-Ainsa S, Barberá J, Marcosa M and Serrano JL. (2011). Nanoobjects coming from Mesomorphic Ionic PAMAM Dendrimers. *Soft Matter.* 7: 2560-2568.

Hernando MD, Rosenkranz P, Ulaszewska MM, Fern□ndez-Cruz ML, Fern□ndez-Alba AR and Navas JM. (2012). *In Vitro* Dose-Response Effects of Poly(Amidoamine) Dendrimers [Amino-Terminated and Surfacemodified with n-(2-hydroxydodecyl) Groups] and Quantitative Determination by Liquid Chromatography-Hybrid Quadrupole/Time-of-Flight Mass Spectrometry based Method. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 404: 2749-2763.

Jackson CL, Chanzy HD, Booy FP, Drake BJ, Tomalia DA, Bauer BJ and Amis EJ. (1998). Visualization of Dendrimer Molecules by Transmission Electron Microscopy(TEM): Staining Methods and Cryo-TEM of Vitrified Solutions. *Macromolecules.* 31: 6259-6265.

Maiti PK, Cagın T, Wang G and Goddard III WA. (2004). Structure of PAMAM Dendrimers : Generation 1 through 11. *Macromolecules.* 37: 6236-6254.

Maiti PK, Messina R. (2008). Counterion Distribution and Zeta-Potential in PAMAM Dendrimer. *Macromolecules.* 41: 5002-5006.

Mukherjee SP, Davoren M and Byrne HJ. (2010). *In Vitro* Mammalian Cytotoxicological Study of Pamam Dendrimers - Towards Quantitative Structure Activity Relationships. *Toxicology In Vitro.* 24(1): 169-77.

Naha PC, Davoren M, Casey A and Byrne HJ. (2009). An Ecotoxicological Study of Poly(amidoamine) Dendrimers-Toward Quantitative Structure Activity Relationships. *Environmental Science and Technology.* 43: 6864-6869.

Petit A-N, Eullaffroy P, Debenest T and Gagné F. (2010). Toxicity of PAMAM dendrimers to

Chlamydomonas reinhardtii. *Aquatic toxicology.* 100: 187-193.

Sánchez-Méndez A, de Jesús E, Flores JC and Gómez-Sal P. (2007). Crystal Structures of Poly(aryl ether) Dendrons with Palladium Scorpionate Complexes at their Focal Point. *Inorganic Chemistry*. 46(12): 4793-4795.

Suárez IJ, Rosal R, Rodríguez A, Ucles A, Fernández-Alba AR, Hernando MD and García-Calvo E. (2011). Chemical and Ecotoxicological Assessment of Poly(amidoamine) Dendrimers in the Aquatic Environment. *Trends in analytical chemistry*. 30: 492-506.

Ulaszewska MM, Hernando MD, Moreno AU, Garc□a AV, García Calvo E and Fernández-Alba AR. (2013). Identification and Quantification of Poly(Amidoamine) PAMAM Dendrimers of Generations 0 to 3 by Liquid Chromatography/Hybrid Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry in Aqueous Medium. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 27(7): 747-762.

Wang BB, Zhang X, Jia XR, Li ZC, Ji Y, Yang L and Wei Y. (2004a). Fluorescence and Aggregation Behavior of Poly(amidoamine) Dendrimers Peripherally Modified with Aromatic Chromophores: the Effect of Dendritic Architectures. *Journal of the American Chemical Society*. 126(46): 15180-15194.

Wang BB, Zhang X, Jia XR, Luo YF, Sun Z, Yang L, Ji Yand Wei Y. (2004b). Poly(amidoamine) Dendrimers with Phenyl shells: Fluorescence and Aggregation Behavior. *Polymer.* 45(25): 8395-8402.

나노물질 유해성평가 보고서

Fullerenes, C60

풀러렌

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호 99685-96-8

화학물질명 (C60-Ih)[5,6]fullerene

EC 번호 628-630-7

EC 명 Fullerene

구조식

표 8-1. 물질 일반 정보

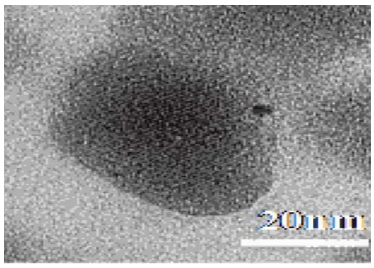
항목	값	참고
물질의 상태	검정색의 고체	OECD, 1996
녹는점/어는점	1,180 ℃	OECD, 2010
끓는점	-	-
밀도	-	-
증기압	0.001 mmHg (600 ℃)	OECD, 2010
물 용해도	0 mg/L (25 ℃)	OECD, 1996
입도분석	20 ~ 30 nm	OECD, 2010
옥탄올/물 분배계수	6.67 (Kow)	OECD, 2008
점도	-	-
해리상수	-	-

1.2. 순도 · 불순물 · 첨가물

Fullerene의 확인된 순도 · 불순물 · 첨가물 정보 없음

1.3. 물리화학적 특성

표 8-2. Fullerene의 물리화학적 특성 정보

항목	결과	시험방법
응집/집적	1차 입자 직경 : 약 30 nm 응집/집적 크기 : 약 500 nm 이상	TEM
수용해도	1.3 × 10^{-11} mg/L (각 알코올에 용해도 시험 결과 외삽)	Read-across (Heymann D, 1996)
결정상	fcc (면심 입방) 이상 260K sc (단순 입방) 이하 260K	Read-across (Fischer *et al.*, 1993)
분진성	0.65 mg/m^3 (GSD = 1.6) (호흡 가능한 입자)	Vortexing
결정 크기	직경 중앙값 : 20 ~ 30 nm	TEM
TEM 사진	Fullerene의 TEM 이미지 	TEM
입경 분포	직경 중앙값 : 20 ~ 30 nm	DLS
비표면적	0.87 m^2/g	ISO 9277 (BET법)
제타전위	-20 mV (포유류 독성시험에 사용된 시료)	전기영동법
표면화학	관련 없음	-
광촉매 활성	광촉매 활성 없음	ISO 22197-1 / JIS R 1701
유동 밀도	0.838 g/cm^3	ASTM D 1513-05
다공성	공극 용적 : 0.52 mL/g Davg : 88 nm	ISO 15901-1
옥탄올-물 분배계수	K_{ow} = 6.67	Read across (Jafvert CT *et al.*, 2009)
산화환원전위	-	-
라디칼형성 (표면독성 포함)	-	특정 방법 없음

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 8-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	분류되지 않음	LD50 > 1,000 mg/kg (경구) LC50 < 0.12 mg/m3 (흡입) 용량 설정(단일 용량) 문제로 인해 해당 결과를 분류에 활용하지 않음
피부 부식성/자극성	분류되지 않음	피부 자극성 없음 (PII = 0.0)
심한 눈 손상성/자극성	분류되지 않음	매우 약한 눈 자극성 있음 (자극 관찰 후, 24시간 내 회복)
호흡기 또는 피부 과민성	분류되지 않음	피부 과민성 없음
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성 (*in vitro/in vivo*)
발암성	자료없음	자료없음
생식독성	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	분류되지 않음	NOAEL > 0.12 mg/m3 (흡입, 랫드) 관련 임상 증상이 관찰되지 않음
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	LC50 > 4.5 mg/L (어류, 48시간) NOEC = 500 mg/kg (어류, 14일)
오존층 유해성	자료없음	자료없음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어

해당 사항 없음

유해·위험 문구

해당 사항 없음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

관련 자료 없음

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

OECD TG 316에 따라 자연광 모의실험 장치를 사용하여 Fullerene(MER Corp. 제공)의 자연광에 대한 영향을 확인한 결과, 빛, 산소 등과 같은 환경적인 조건이 Fullerene의 ROS 생성에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있음을 확인하였다(Kong L and RG Zepp, 2012).

1) Isaacson et al., 2011			
시험물질	:	Fullerene (MER Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	-	
시험조건	:	탈이온수, SRHA 용액, Calls Creek 용액 (분산), 암실 및 자연광 (450 W/m2)	
시험방법	:	200시간 분산, 다양한 매체에서 aqu/Fullerene 형성 관찰	
시험농도	:	Fullerene 분말 100 mg을 매체 400 mL 용량에 분산	
시험법	:	-	
시험결과	:	Calls Creek 용액을 제외하고 모든 암실 조건의 처리군에서 aqu/Fullerene 분산액 농도 증가	
주요영향	:	초기 100시간 동안 자연광 조건의 처리군에서 형성된 모든 aqu/Fullerene 분산액 농도가 증가하였으나, 이후 100시간 동안 일정하게 유지됨. aqu/Fullerene의 농도, 크기, 제타전위 조건은 자연광과 휴믹산의 영향을 받으며, 자연광은 aqu/Fullerene 분산량을 10배 이상 증가시키므로 water column 내에서 사용할 수 있는 aqu/Fullerene 양을 결정하는 중요한 요소로 작용함.	
2) Kong L and RG Zepp, 2012			
시험물질	:	Fullerene (MER Corp., 튜브 표면 290～700 nm)	신뢰도 4 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	-	
시험조건	:	조도 (0.0065 W/cm^2)	
시험방법	:	4주 분산, 5 mL 분산액을 8 mL 유리관에 담아 단색조사 수행	
시험농도	:	Fulleren 분말 400 mg을 초순수 1 L 용량에 분산	
시험법	:	OECD Test Guideline 316 (Phototransformation of Chemicals in Water – Direct Photolysis)	

시험결과 : 자연광 조사 후, nC60 (Fullerene)에서 생성된 일중항산소의 농도가 급격히 증가하였으며, 축적된 형광생성물질에 반응함		
주요영향 : 빛, 산소 등과 같은 자연환경 조건이 Fulleren의 ROS 생성에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있음		
3) Hou W-C et al., 2010		
시험물질 : Fullerene (MER Corp.)		신뢰도 4 실험결과 GLP 미준수
시험종 : -		
시험조건 : -		
시험방법 : 2주 분산, 0.7 ~ 0.045 μM 막여과 장치에 여과, 280 ~ 400 nm 크기의 절단용 여과장치를 사용하여 파장에 대한 영향 확인		
시험농도 : Fullerene 분말 80 mg을 초순수 1 L 용량에 분산		
시험법 : OECD Test Guideline 316 (Phototransformation of Chemicals in Water - Direct Photolysis)		
시험결과 : C60 (Fullerene)은 자연광이 조사되는 수중 환경(반감기 = 정오부터 하루 미만)에서는 잔류 가능성이 거의 없으며, 자연광 노출이 fullerol(예. polyhydroxlated C60)과 구조적으로 유사한 하이드록실화 또는 카르복실화되어진 C60(Fullerene)의 광변환에 따른 생성물 생성을 유도하는 것을 확인함		
주요영향 : 장파장(λ ≈ 400 nm)이 nC60(Fullerene)의 광변환과 일중항산소 생성에 많은 영향을 미치는 것을 확인함. 광변환에 따른 생성물에는 올레핀 탄소원자, 비닐에테르, 카보닐 및 카르복실(C60의 자연 pi-전자 시스템을 파괴하는 다양한 산소포함 작용기) 등이 포함		

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

관련 자료 없음

3.2.2. 환경 매체 간 이동

관련 자료 없음

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

*Thamnocephalus platyurus*를 사용하여 Fullerene(MER Corp. 제공)의 생물농축성 시험을 수행한 결과, aqu/C_{60}(Fullerene)은 시험종의 체내에서 응집체를 형성할 가능성이 있으며, 이

로 인해 물에서 퇴적물로 이동할 수 있음을 확인하였다(Patra *et al.*, 2011).

1) Patra et al., 2011		
시험물질	: Fullerene (MER Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Thamnocephalus platyurus*	
시험조건	: 탈이온수 (분산), aqu/Fullerene (유체역학 직경 517 ± 21 nm)	
시험방법	: 100일 분산, 현미경 (40배율)을 통해 시험종 소화기관 관찰, 액체 크로마토그래피 질량분석 (HPLC-MS)을 통해 섭취량 분석	
시험농도	: 3, 6 mg/L	
시험법	: -	
시험결과	: Fullerene은 시험종 체내에서 응집체를 형성할 가능성이 있으며, 이로 인해 물에서 퇴적물로 이동할 수 있음	
주요영향	: 현미경 관찰 결과, 시험종의 소화기관에서 검은 응집체가 관찰됨. 노출 1시간 후에 HPLC-MS를 사용하여 Fullerene 섭취량을 정량적으로 분석한 결과, 0 ~ 10분 사이에 두 농도군(3 mg/L, 6 mg/L)에서 aqu/C60(Fullerene)의 섭취가 활발하게 진행되었으며, 이후 1시간 동안 생체 단위질량 당 C60(Fullerene) 농도 변화는 관찰되지 않음. 1시간 동안 시험종을 분산액에 노출시킨 결과, aqu/C60 응집체는 각각 2.7 ± 0.4 µg/mg 및 6.8 ± 1.5 µg/mg의 습중량이 확인됨. 시험종의 신체 중 얇은 부위를 TEM으로 확인한 결과, 분산된 Fullerene 응집체보다 훨씬 큰 Fullerene 응집체 (5 ~ 10 µm)가 소화관에서 관찰되었으며, 배출된 Fullerene 응집체(10 ~ 70 µm)가 배양기 바닥에 부착된 형태로 관찰됨. 대조군과는 달리 aqu/C60 (Fullerene)은 6개월까지 분산된 Fullerene보다 2배 이상 큰 응집 상태를 유지함.	

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

Fullerene(MER Corp. 제공)을 사용하여 토양 및 퇴적물로의 유입을 관찰하기 위해 aqu/C_{60}(Fullerene) 분산액을 90일(단기), 309일(중기), 1,075일(장기) 동안 교반하였다. 3가지 aqu/C_{60}(Fullerene) 분산액은 충분히 습도를 머금은 모래 컬럼에서 잘 머무르지 않는 경향을 보였으며, 배출수에서 평균 질량 회수율은 78 ~ 94%이었다. 이를 통해 aqu/C_{60}(Fullerene)이 지하수나 하천의 퇴적물로 유입될 가능성이 높음을 확인하였다 (Issacson *et al.*, 2011).

1) Isaacson et al., 2011		
시험물질	: Fullerene (MER Corp.)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: -	
시험조건	: 광조건	
시험방법	: 90일 (단기), 309일 (중기), 1,075일 (장기) 분산	
시험농도	: Fullerene 분말 100 mg을 매체 400 mL 용량에 분산	
시험법	: -	
시험결과	: 단기, 중기, 장기 분산에 대한 3가지 aqu/C60(Fullerene) 분산액 시료는 충분히 젖은 모래 컬럼에서는 잘 머무르지 않는 경향을 보였으며, 배출수에서의 평균 질량 회수율은 78 ~ 94%이었음. 이는 aqu/C60(Fullerene)이 지하수나 하천의 퇴적물로 유입될 가능성이 높음을 시사함	
주요영향	: 비대칭 흐름-장흐름 분석기(AF4)를 사용하여 측정한 단기 분산 시 유체역학 직경은 220 ~ 360 nm, 장기 분산 시 유체역학 직경은 240 ~ 410 nm이었음. 분산 시간이 길어질수록 aqu/C60(Fullerene)의 입자 크기가 증가하는 것을 확인하였으며, 수정진동자저울(QCM)을 사용하여 침전 정도를 측정한 결과, 단기 분산을 수행한 aqu/C60(Fullerene)이 중기 분산을 수행한 aqu/C60 (Fullerene)보다 SiO_2 표면에 빨리 침전되었으며, 장기 분산을 수행한 경우에는 침전이 관찰되지 않음	

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 Fullerene은 어류에 대한 급성 LC_{50}(48시간, *Cyprinus carpio*) > 4.5 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

GLP 준수 및 OECD TG 203에 따라 *Cyprinus carpio*를 사용하여 Fullerene(Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)의 어류 급성독성 시험을 수행한 결과, LC_{50}(48시간) > 4.5 mg/L이었으며, 치사 및 독성학적 징후는 관찰되지 않았다. 또한, 뇌로의 전이 지표인 LPO(Lipid Peroxididation)를 확인한 결과, 극소량만이 뇌에 도달한 것을 확인하였다(Shinohara N *et al.*, 2009b).

1) Shinohara N et al., 2009b			
시험물질	:	Fullerenes (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	*Cyprinus carpio*	
시험조건	:	-	
시험방법	:	지수식, 48시간, 용매 0.1% Tween 80	
시험농도	:	4.5 mg/L	
시험법	:	OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	:	LC_{50}(48시간) > 4.5 mg/L, NOEC(48시간) = 4.5 mg/L	
주요영향	:	치사 및 독성학적 징후는 관찰되지 않음. 뇌로의 전이 지표인 LPO(Lipid Peroxididation)를 확인한 결과, Fullerenes의 농도는 증가하지 않았으며, 극소량만이 뇌에 도달한 것을 확인함	

4.1.1.2. 물벼룩

관련 자료 없음

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

관련 자료 없음

4.1.2. 만성독성시험

다음의 시험자료에 따라 Fullerene(SES Research)은 어류에 대한 만성 NOEC(6주, *Oncorhynchus mykiss*) = 500 mg/kg이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

4.1.2.1. 어류

OECD TG 203에 따라 *Oncorhynchus mykiss*를 사용하여 C_{60}(SES Research)의 식이 노출에 대한 어류 만성독성 시험을 수행한 결과, NOEC(6주) = 500 mg/kg이었으며, 성장, 혈액 및 기타 종말점에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Fraser K *et al.*, 2011).

1) Fraser K et al., 2011			
시험물질	:	Fullerenes (SES Reseach, 순도 99.9%)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	*Oncorhynchus mykiss*	
시험조건	:	sonication (2.5시간, 35 kHz) 및 stirring (3.5 ~ 5.5시간) 수행	
시험방법	:	식이 노출, 6주	
시험농도	:	500 mg/kg	
시험법	:	OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과	:	NOEC = 500 mg/kg	
주요영향	:	6주간의 식이 노출 결과, 성장 또는 혈액학적 영향은 관찰되지 않음. 티오바르비탈산 반응성 물질(TBARS)의 영향 지표인 지질과산화 농도에서도 대조군과 유의한 차이는 없었음. 본 시험에서는 탄소계열 물질인 SWCNT를 이용한 추가 시험을 수행하였으며, 그 결과 입자 모양에 따른 만성 영향은 확인할 수 없었음. 그러나 성장에 미치는 영향이 없다고 해서 식이 노출 연구에서 '영향 없음'을 의미하는 것은 아님	

4.1.2.2. 물벼룩

관련 자료 없음

4.2. 육상생물 영향

관련 자료 없음

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

관련 자료 없음

4.3.2. 저서생물 만성독성

관련 자료 없음

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

Fullerene C_{60}(Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)의 노출에 따른 체내 제거율 및 침적율을 평가하기 위해 Wistar 랫드를 사용하여 기도 내 점적 및 흡입 노출을 수행하고 폐, 간 및 뇌에서의 C_{60} 축적을 관찰하였다. 그 결과, 폐에서 C_{60}의 축적량은 시간 경과에 따라 감소되었으며, 투여 농도에 비례하였다. 간 및 뇌에서 C_{60}의 농도는 검출 한계 이하인 8.9 ng/g tissue이었으며, 폐에서 반감기는 15 ~ 28일이었다(Shinohara N *et al.* 2010).

Fullerene C_{60}(Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)의 체내 분포를 확인하기 위해 Wistar 랫드 꼬리에 C_{60}를 정맥 투여하였다. 그 결과, C_{60}은 뇌, 신장, 간, 폐 및 비장과 같은 다양한 조직에서 검출되었으나, 혈액 내에서는 검출되지 않았다. 최고농도 시험군의 폐에서 시험물질이 관찰되었으며, 비장, 간, 신장 및 뇌 순으로 관찰되었다. 이는 꼬리 정맥을 통해 투여된 C_{60}이 다른 조직에 분포되기 전에 폐 모세혈관에 우선적으로 분포함을 의미한다(Kubota R *et al.* 2011).

1) Shinohara N et al. 2010			
시험물질	:	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	Rats (Wistar, 수컷)	
시험방법	:	기도 내 점적 및 흡입(에어로졸), 6시간/일, 5일/주, 4주, 고성능 액체 크로마토그래피-자외선 흡수 검출법을 이용하여 다양한 측정값(1시간 ~ 6개월)에 대한 폐, 간 및 뇌에서의 축적량 확인, 폐로 흡입된 C_{60}의 제거율은 2가지 방법(폐 침적 후 고속 제거 및 상피 흡수 후 저속 제거)을 사용하여 평가	
시험농도	:	기도 내 점적 0.1, 0.2, 1.0 mg/kg, 흡입 0.12 ± 0.03 mg/m^3	
시험법	:	-	
시험결과	:	폐에서의 반감기 15 ~ 28일	
주요영향	:	폐에서의 Fullerene C_{60} 축적량은 시간에 반비례하였으며, 투여된 농도에 비례하였음. 간 및 뇌에서의 C_{60} 농도는 검출 한계(기도 내 점적 및 흡입 노출 후 조직 당 8.9 ng/g) 이하이었음. Mode 평가를 통해 주입된 대부분의 입자가 빠른 제거 경로를 통해 배출될 수 있음을 확인하였으며, 이는 투과전자현미경(TEM)으로 폐포 대식세포에 많은 양의 입자가 관찰된 결과를 뒷받침할 수 있음.	
2) Kubota R et al. 2011			
시험물질	:	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rats (Wistar, 수컷)	
시험방법	:	정맥 투여(꼬리), 1회/일, 4일(총 4회), LC-MS/M 관찰	
시험농도	:	올리브오일 0.1 wt%에 시험물질 0.5 g	
시험법	:	-	
시험결과	:	뇌, 신장, 간, 폐, 비장 등 다양한 장기에서 관찰되었으나, 혈액에서는 관찰되지 않았음. 최고농도는 폐에서 관찰되었으며, 비장, 간, 신장 및 뇌 순으로 높은 농도가 관찰됨	

주요영향	: 꼬리 정맥을 통해 투여된 C_{60}이 다른 장기에 분포되기 전에 폐 모세혈관에 의해 걸러지고 우선적으로 축적된다는 것을 의미하며, 폐에서의 여과를 통해 제거되어 혈액 내에서 검출되지 않는 것으로 예측할 수 있음. C_{60}의 체내 분포에 대해 시간 의존적인 변화를 평가한 결과, 비장을 제외한 모든 조직에서 C_{60} 농도가 시간에 반비례하는 것으로 확인되었으며, C_{60}의 감소 경향은 축적물의 차이로 인해 각 조직마다 다르게 나타남.	

5.2. 급성독성

아래의 시험자료에 따라 Fullerene은 급성경구독성 LD_{50} > 1,000 mg/kg이며, 급성흡입독성 LC_{50} ≤ 0.12 mg/m^3이므로 GHS 기준에 따라 Fullerene은 급성흡입독성 물질로 분류될 수 있으나, 용량 설정에의 한계(단일 용량 시험)가 있으므로 분류의 근거로 활용되지 않는다.

5.2.1. 급성경구독성

Fullerene C_{60} 나노입자의 급성 경구독성 시험 결과는 확인할 수 없으므로 반복투여 경구독성 시험 결과를 활용하였다. 그 결과, 최대 1,000 mg/kg 용량에서 사망은 관찰되지 않았으며, 랫드의 경구독성 LD_{50} ≥ 1,000 mg/kg이었다.

1) Doi Y et al. 2011; Takahashi M et al. 2012		
시험물질	: Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rats (Crl:CD(SD), 수컷 및 암컷)	
시험방법	: 경구(위장관), 1회/일, 29일, 각 투여 용액을 얼음으로 냉각된 비이커에서 3회(각 5분) sonication 수행. 용액이 충분히 냉각된 것을 확인한 후 5 ~ 10분 간격으로 sonication 수행. 투여 전까지 실온에서 stirring.	
시험농도	: 0, 1, 10, 100, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	: OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	: LD_{50} ≥ 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	: 1,000 mg/kg을 투여한 시험군의 수컷 및 암컷에서 검은색 변이 관찰되었으며, 위장 및 대장에서 검은색 내용물이 관찰되어, 다량의 Fullerene이 위장 및 변에 분포하는 것을 확인. 동일한 시험군에서 투여 종료 후 수컷의 알부민 수치 감소, 회복기간 종료 후 암컷의 총 단백질 수치 증가 등 임상적 변화가 관찰됨. 투여 종료 후 수컷의 신장 중량의 감소, 회복기간 종료 후 수컷의 간 및 비장 중량의 증가 등 장기 중량에서 변화가 관찰되었으나, 조직병리학적 변화는 미미하거나 관찰되지 않음.	

5.2.2. 급성경피독성

Fullerene C_{60} 나노입자의 급성 경피독성 시험 결과는 확인할 수 없으므로 피부 자극성 및 부

식성 시험 결과를 활용하였다. OECD TG 404에 따라 올리브 오일 0.5 g에 Fullerene 0.5 g을 분산시킨 물질 또는 5% 아라비아 고무 용액 0.2 mL에 Fullerene 0.02 g을 분산시킨 물질을 토끼에 4시간 동안 경피에 반폐쇄 첩포하여 노출한 결과, 피부 자극성 및 부식성과 관련한 증상은 관찰되지 않았으며, 급성 경피독성은 낮은 것을 확인하였다(Matsuda *et al.*, 2010a, Kawabe *et al.*, 2011a)

1) Matsuda A et al. 2010a	
시험물질 : Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White, 수컷)	
시험방법 : 경피(반폐쇄성), 4시간 노출, 72시간 관찰	
시험농도 : Fullerene 0.5 g을 올리브 오일 0.5 g에 분산	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : 1차 피부 자극지수(PII) = 0.0. 비자극성 물질로 분류.	
2) Kawabe M et al. 2011a	
시험물질 : Fullerene C_{60} (Frontier Carbon Co.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (JW, 수컷)	
시험방법 : 경피(반폐쇄성), 4시간 노출, 72시간 관찰	
시험농도 : Fullerene 0.5 g을 5% 아라비아 고무 용액 0.2 mL에 분산	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : 1차 피부 자극지수(PII) = 0.0. 물질의 직접 도포 또는 현탁액 노출에서 72시간 동안 홍반 및 부종은 관찰되지 않음	

5.2.3. 급성흡입독성

에어로졸 형태의 Fullerene C_{60} 나노입자에 대한 급성 흡입독성 시험을 적용할 수 없으므로 반복 흡입독성 시험 결과를 활용하였다. Wistar 랫드를 이용하여 28일간 반복 흡입(전신, 에어로졸) 노출시킨 결과, 0.12 mg/m^3 용량에서 사망은 관찰되지 않았으며, 반복 흡입에 대한 $LC_{50} \leq 0.12$ mg/m^{3}이었다. 기도 내 점적 투여 시험 결과, 최대 3.3 mg/kg 용량에서 사망은 관찰되지 않았다.

1) Morimoto Y et al., 2010, Ogami A et al., 2011, Fujita K et al., 2009	
시험물질 : Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rats (Wistar, 수컷)	
시험방법 : 흡입 (에어로졸 챔버 노출), 6시간/일, 5일/주, 4주	
시험농도 : 노출 챔버 내에서 0.12 ± 0.03 mg/m^3	
시험법 : -	
시험결과 : $LC_{50} \leq 0.12$ mg/m^3	
주요영향 : 노출 종료 3일, 1개월, 3개월 후에 부검하여, 조직병리학적 검사,	

	BALF(기관지 폐포세척액) 분석, 폐 세포 내 케모카인 분석 및 DNA 마이크로어레이 분석을 수행한 결과, 유의한 폐 독성 영향은 관찰되지 않음. 시험군의 폐에서 약한 염증 반응이 관찰되었으나, 간, 신장, 비장, 대뇌, 소뇌, 고환 및 비강 조직 모두에서 조직병리학적 이상은 관찰되지 않음.	

5.3. 자극성 및 부식성

아래의 시험자료에 따라 Fullerene은 Rabbit을 사용한 피부 및 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

5.3.1. 피부

OECD TG 404에 따라 New Zealand White 토끼를 사용하여 Fullerene C_{60}의 피부 자극성 및 부식성 시험을 수행하였다. 올리브 오일 0.5 g에 Fullerene 0.5 g을 분산하여 4시간 동안 등 부위에 반폐색 첩포 및 72시간 관찰한 결과, 1차 피부 자극 지수(PII)는 0.0으로 피부 자극성 영향은 관찰되지 않았다(Matsuda A *et al.* 2010a).

1) Matsuda A et al. 2010a		
시험물질 :	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 :	Rabbit (New Zealand White, 수컷)	
시험방법 :	경피(반폐쇄성), 4시간 노출, 72시간 관찰	
시험농도 :	Fullerene 0.5 g을 올리브 오일 0.5 g에 분산	
시험법 :	OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 :	피부 자극성 없음	
주요영향 :	1차 피부 자극지수(PII) = 0.0. 비자극성 물질로 분류.	
2) Kawabe M et al. 2011a		
시험물질 :	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 :	Rabbit (JW, 수컷)	
시험방법 :	경피(반폐쇄성 첩포), 4시간 노출, 72시간 관찰	
시험농도 :	Fullerene 0.5 g을 5% 아라비아 고무 용액 0.2 mL에 분산	
시험법 :	OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 :	피부 자극성 없음	
주요영향 :	1차 피부 자극지수(PII) = 0.0. 비자극성 물질로 분류.	

5.3.2. 눈

OECD TG 405에 따라 New Zealand White 토끼를 사용하여 Fullerene C_{60}의 눈 자극성 시험을 수행하였다. Fullerene 0.1 g을 좌안 결막낭에 투여하고 1초 간 유지시켰으며, 우안을 대조군으로 하였다. 노출 1시간 후에 시험군에서 결막 자극에 대한 score = 1이 관찰되었으나, 모두 24시간

이내에 회복되어 자극성이 매우 낮은 것을 확인하였다(Matsuda A *et al.* 2010b).

1) Matsuda A et al. 2010b		
시험물질	: Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White, 수컷)	
시험방법	: 점적(결막낭), 단회(1초), 72시간 관찰	
시험농도	: Fullerene 0.1 g	
시험법	: OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과	: 매우 약한 눈 자극성 있음	
주요영향	: 노출 후 1시간 시점에 자극 score 1 수준의 결막 자극이 모든 시험군에서 관찰되었지만 24시간 이내에 회복되었으며, 관찰기간 동안 어떤 동물에서도 기타 변화는 관찰되지 않음	

5.4. 과민성

아래의 시험자료에 따라 Fullerene은 Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

5.4.1. 피부

OECD TG 406에 따라 Hartley 기니피그를 사용하여 Fullerene C_{60}의 피부 과민성 시험을 수행하였다. Fullerene C_{60}을 올리브 오일에 10% 농도로 분산하여 바세린에 섞어 도포한 결과, 대조군과 시험군 모두에서 피부 과민성과 관련된 임상 증상, 부종 및 홍반은 관찰되지 않았다(Matsuda A *et al.* 2010c).

1) Matsuda A et al. 2010c		
시험물질	: Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Guinea pig (Hartley)	
시험방법	: 경피(도포)	
시험농도	: Fullerene을 올리브 오일에 10% 농도로 분산	
시험법	: OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)	
시험결과	: 피부 과민성 없음	
주요영향	: 임상 증상, 부종 및 홍반은 관찰되지 않음.	
2) Kawabe M et al. 2011b		
시험물질	: Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Guinea pig (Hartley)	
시험방법	: 경피(도포)	
시험농도	: Fullerene을 5% 아라비아 고무 용액에 20% 농도로 분산	
시험법	: OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)	
시험결과	: 피부 과민성 없음	

주요영향 : 임상 증상, 부종 및 홍반은 관찰되지 않음.	

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 Fullerne(C_{60})은 Rat를 사용한 28일 반복투여 흡입독성 시험 결과, NOAEL = 0.12 mg/m^3이었다. 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류될 수 있으나, 특정 표적장기 독성(반복 노출) 항목 특성 상 수치 결과만을 활용할 수 없으며, 간, 신장, 비장, 대뇌, 소뇌, 고환 및 비강 조직 모두에서 조직병리학적 이상은 관찰되지 않았으므로 반복투여독성 물질로 분류할 수 없다.

5.5.1. 반복투여-28일

에어로졸 형태 Fullerene C_{60}(Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.) 나노입자의 반복 흡입 독성시험은 입자중량 농도가 0.12 ± 0.03 mg/m^3인 노출 챔버 내에서 Wistar 랫드를 사용하여 28일 간 수행하였다. 시험군의 폐에서 약한 염증 반응이 관찰되었으나, 간, 신장, 비장, 대뇌, 소뇌, 고환 및 비강 조직 모두에서 조직병리학적 이상은 관찰되지 않았다. 시험 결과, 28일 반복투여 흡입독성 NOAEL = 0.12 mg/m^3이었다(Morimoto Y *et al.*, 2010, Ogami A *et al.* 2011, Fujita K *et al.* 2009).

OECD TG 407에 따라 Fullerene C_{60}(Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)의 반복 경구 독성시험을 SD 랫드를 사용하여 29일 간 수행하였다. 시험 결과, 조직병리학적 변화는 미미하거나 나타나지 않아 29일 반복투여에 따른 NOAEL은 1,000 mg/kg bw/day으로 확인되었다(Doi Y *et al.* 2011, Takahashi M *et al.* 2012).

1) Morimoto Y et al., 2010, Ogami A et al., 2011, Fujita K et al., 2009	
시험물질 : Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rats (Wistar, 수컷)	
시험방법 : 흡입 (에어로졸 챔버 노출), 6시간/일, 5일/주, 4주	
시험농도 : 노출 챔버 내에서 0.12 ± 0.03 mg/m^3	
시험법 : -	
시험결과 : NOAEL = 0.12 mg/m^3	
주요영향 : 노출 종료 3일, 1개월 및 3개월 후 시점에 부검하여, 조직병리학적 검사, BALF(기관지 폐포세척액) 시험, 폐 세포 내 케모카인 분석	

	및 DNA 마이크로어레이를 각각 분석한 결과, 유의한 폐 독성 영향은 관찰되지 않음. 시험군의 폐에서 약한 염증 반응이 관찰되었으나, 간, 신장, 비장, 대뇌, 소뇌, 고환 및 비강 조직 모두에서 조직병리학적 이상은 관찰되지 않음.	
2) Doi Y et al. 2011; Takahashi M et al. 2012		
시험물질 :	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 :	Rats (Crl:CD(SD), 수컷 및 암컷)	
시험방법 :	경구(위장관), 1회/일, 29일, 각 투여 용액을 얼음으로 냉각된 비이커에서 3회(각 5분) sonication 수행. 용액이 충분히 냉각된 것을 확인한 후 5 ~ 10분 간격으로 sonication 수행. 투여 전까지 실온에서 stirring.	
시험농도 :	0, 1, 10, 100, 10,00 mg/kg bw/day	
시험법 :	OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과 :	NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향 :	1,000 mg/kg을 투여한 시험군의 수컷 및 암컷에서 검은색 변이 관찰되었으며, 위장 및 대장에서 검은색 내용물이 관찰되어, 다량의 Fullerene이 위장 및 변에 분포하는 것을 확인. 동일한 시험군에서 투여 종료 후 수컷의 알부민 수치 감소, 회복기간 종료 후 암컷의 총 단백질 수치 증가 등 임상적 변화가 관찰됨. 투여 종료 후 수컷의 신장 중량 감소, 회복기간 종료 후 수컷의 간 및 비장 중량 증가 등 장기 중량에서 변화가 관찰되었으나, 조직병리학적 변화는 미미하거나 나타나지 않음.	

5.5.2. 반복투여-90일

관련 자료 없음

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

다음의 시험에 따라 Fullerene에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모두 음성이었으며, 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.1.1. 복귀돌연변이

OECD TG 471 및 일본 가이드라인(일본 화학물질관리법)에 따라 *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 및 *E. coli* WP2*uvrA*/pKM101을 사용하여 CMC-Na에 분산시킨 Fullerene C_{60} 나노입자의 유전자 복귀돌연변이 시험을 수행하였다. 50, 100, 200, 400 및 1,000 μg/plate 농도로 시험을 수행한 결과, 모든 균주, 용량 조건에서 대사활성계 및 광조사 조건과 관계없이 음성으로 관찰되

었다(Matsumoto K *et al.* 2008b, Matsumoto K *et al.* 2008c, Shinohara N *et al.*, 2009a).

1) Matsumoto K et al. 2008b; Matsumoto K et al. 2008c, Shinohara N et al., 2009a			
시험물질	:	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	*S. typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100, *E. coli* WP2uvrA/pKM101	
시험방법	:	대사활성계 적용 여부에 관계없이, 광 조사/비조사	
시험농도	:	50, 100, 200, 400, 1,000 µg/plates	
시험법	:	OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test), Japan Guidelines for screening Mutagenicity testing of chemicals	
시험결과	:	음성(대사활성계 적용 여부에 관계없이)	
주요영향	:	대사활성계 적용 및 광조사 여부에 관계없이 모든 균주 및 용량에서 성장 억제가 관찰되지 않음. 400, 1,000 µg/plate 농도에서 샘플 용액이 검은색이므로 시험물질의 침전을 판단하기에는 어려움이 있으며, 1,000 µg/plate 용량에서 광조사에 따른 침전이 관찰됨. 대사활성계 적용 및 광조사 여부와 관계없이 모든 시험균주 및 용량 수준에서 음성 대조군과 비교하여 2배 이상의 복귀돌연변이 콜로니는 관찰되지 않음.	

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

OECD TG 473 및 일본 가이드라인(일본 화학물질관리법)에 따라 Chinese hamster lung(CHL/IU) 세포를 사용하여 CMC-Na에 분산시킨 Fullerene C_{60} 나노입자의 염색체 이상 시험을 수행한 결과, 염색체 구조적 이상 및 배수체 수적 이상은 5% 미만으로 관찰되었다. 최고 농도에서 세포독성은 관찰되지 않았으며, 대사활성계 적용 및 광조사 여부에 관계없이 음성으로 관찰되었다(Matsumoto K *et al.*, 2008d, Matsumoto K *et al.*, 2008e, Shinohara N *et al.*, 2009a).

1) Matsumoto K et al., 2008d; Matsumoto K et al., 2008e, Shinohara N et al., 2009a			
시험물질	:	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	Chinese Hamster Lung (CHL/IU) cells	
시험방법	:	광 조사/비조사	
시험농도	:	-	
시험법	:	-	
시험결과	:	-	
주요영향	:	광 조사 시 85 µg/mL, 광 비조사 시 200 µg/mL에서 침전 관찰 , 농도 설정 시험(예비시험)	
2) Matsumoto K et al., 2008d, Matsumoto K et al., 2008e, Shinohara N et al., 2009a			
시험물질	:	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	Chinese Hamster Lung (CHL/IU) cells	
시험방법	:	대사활성계 적용/비적용, 광 조사/비조사, 0.1% CMC-Na 용액(음성	

	대조군), 마이토마이신 C(MMC), 벤조피렌(B[a]P), 아크리딘 오렌지(AO)(양성대조군)	
시험농도 :	광 비조사 및 대사활성계 비적용 시 12.5, 25, 50, 100 μg/mL 광 비조사 및 대사활성계 적용 시 25, 50, 100 μg/mL 광 조사 및 대사활성계 비적용 시 50, 100, 200 μg/mL 광 조사 및 대사활성계 적용 시 25, 50, 100, 200 μg/mL	
시험법 :	OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과 :	음성(대사활성계 적용 여부에 관계없이)	
주요영향 :	염색체 구조적 이상 및 배수체 수적 이상은 5% 미만이었으며, 가장 높은 농도에서도 세포독성은 관찰되지 않음. 양성대조군은 염색체 이상 유도에 효과적인 것을 확인	

5.6.2. *in vivo* 시험

Fullerene에 대한 *in vivo* 유전독성을 확인하기 위해 소핵시험, DNA 손상 및 회복 시험을 수행한 결과, 모두 음성이었으며, 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.2.1. 소핵 시험

OECD TG 474에 따라 ICR-마우스를 사용하여 Fullerene C_{60} 나노입자의 경구 노출에 대한 소핵시험을 수행하였다. 24시간 간격으로 2회 경구 투여하고, 24시간 후 대퇴골에서 골수세포를 채취하여 관찰한 결과, 이상 소견 및 소핵 형성은 관찰되지 않았다(Matsumoto K *et al.*, 2008e,Shinohara N *et al.*, 2009a).

1) Matsumoto K et al., 2008e; Shinohara N et al., 2009a		
시험물질 :	Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 :	Mouse (ICR)	
시험방법 :	경구(위장관), 24시간 간격으로 2회	
시험농도 :	0, 22, 45, 88 mg/kg bw/day	
시험법 :	OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과 :	음성	
주요영향 :	0.1% Tween 80에 분산한 Fullerene C_{60}의 최고농도는 약 4.4 mg이었으며, 본 시험에서는 88 mg/kg을 최고투여량으로 설정함. 골수세포를 채취하여 관찰한 결과, 모든 시험군에서 이상 소견 및 소핵 형성은 관찰되지 않음	

5.6.2.2. DNA 손상 및 회복 시험

Fullerene C_{60} 나노입자의 DNA 손상 및 회복 시험을 수행하기 위해 Crl:CD(SD) 랫드를 사용하여 Fullerene C_{60}을 0, 0.5 및 2.5 mg/kg 용량으로 단회 또는 0, 0.1, 0.5 mg/kg 용

량으로 1회/주, 5주(총 5회) 기관 내 점적 투여하였다. 투여 3(단회 및 반복) 및 24시간(단회) 후에 폐 조직에 대한 comet assay를 수행한 결과, DNA 백분율과 염증 유발에 영향을 미치지 않았으므로 DNA 손상 가능성은 없는 것을 확인하였다(Ema M *et al.*, 2012).

1) Ema M et al., 2012		
시험물질 : Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rats (Crl:CD(SD))		
시험방법 : 기도 내 점적, 단회		
시험농도 : 0, 0.5, 2,5 mg/kg		
시험법 : Comet assay, 일본 대체시험법 검증센터(JaCVAM) 표준 프로토콜 "International Validation of the *In Vivo* Rodent Alkaline Comet Assay for the Detection of Genotoxic Carcinogens"에 따라 수행		
시험결과 : 음성		
주요영향 : 투여 3 및 24시간 후에 폐 조직에 대한 comet assay를 수행한 결과, DNA 백분율과 염증 유발에 영향을 미치지 않았으므로 DNA 손상 가능성은 없음		
2) Ema M et al., 2012		
시험물질 : Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rats (Crl:CD(SD))		
시험방법 : 기도 내 점적, 1회/주, 5주(총 5회)		
시험농도 : 0, 0.1, 0.5 mg/kg		
시험법 : Comet assay, 일본 대체시험법 검증센터(JaCVAM) 표준 프로토콜 "International Validation of the *In Vivo* Rodent Alkaline Comet Assay for the Detection of Genotoxic Carcinogens"에 따라 수행		
시험결과 : 음성		
주요영향 : 투여 3시간 후에 폐 조직에 대한 comet assay를 수행한 결과, DNA 백분율과 염증 유발에 영향을 미치지 않았으므로 DNA 손상 가능성은 없음		

5.7. 발암성

관련 자료 없음

5.8. 생식독성

5.8.1. 최기형성

관련 자료 없음

5.8.2. 2세대 생식독성

관련 자료 없음

5.9. 기타 독성 정보

Fullerene C_{60} 나노입자를 Wistar 랫드에 0, 0.1, 0.2, 1 mg (0, 0.33, 0.66, 3.3 mg/kg bw) 용량으로 단회 기도 내 점적시킨 결과, 1 mg 용량에서 폐 염증이 관찰되었으나 폐에서 대식세포와 염증세포의 축적은 12개월 후에 관찰되었다(Morimoto Y *et al.*, 2010, Ogami A *et al.*, 2011, Fujita K *et al.*, 2010).

세포생존율, 산화 스트레스 및 세포자살 영향을 확인하기 위해 인체 폐선암세포(A549), 인체 케라틴 생성세포(HaCaT) 및 인체 단핵구 백혈병세포(THP-1)를 사용하여 *in vitro* 시험을 수행한 결과, Fullerene C_{60} 나노입자는 세포자살을 유도하지 않았으나, 세포증식률을 약간 감소시켰으며, 산화스트레스 마커와 DNA 손상을 유발하는 것을 확인하였다(Horie M *et al.*, 2010).

1) Morimoto Y et al., 2010; Ogami A et al., 2011; Fujita K et al., 2010		
시험물질	: Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rats (Wistar)	
시험방법	: 기도 내 점적, 단회	
시험농도	: 0, 0.1, 0.2, 1 mg (0, 0.33, 0.66, 3.3 mg/kg bw)	
시험법	: -	
시험결과	: 1 mg 용량에서 폐 염증이 관찰되었으나, 폐에서 대식세포와 염증세포의 축적은 12개월 후에 관찰됨	
주요영향	: 0.2 mg 용량에서 조직병리학 시험, BALF 시험, 폐 조직의 케모카인 및 DNA 소핵형성을 확인한 결과, 폐 염증 관찰됨.	
2) Ema M et al., 2012		
시험물질	: Fullerene C_{60} (Nanom Purple, Frontier Carbon Corp.)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 인체 폐선암세포 (A549), 인체 케라틴 생성세포 (HaCaT), 인체 단핵구 백혈병세포 (THP-1)	
시험방법	: -	
시험농도	: -	
시험법	: -	
시험결과	: 독성 영향은 관찰되지 않았으나, DNA 손상에 미치는 영향을 무시할 수 없으므로 장기 노출의 경우에는 영향 가능성이 있음.	
주요영향	: HaCaT 및 A549 세포에서 LDH 활성화 및 생존율에 영향을 미치지 않음, 세포자살 유발은 증가하지 않았으나, 세포증식 속도는 약간 감소하고, 산화 스트레스 마커와 DNA 손상 유발이 관찰됨.	

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

Fullerene의 어류에 대한 급성 LC_{50}(48시간, *Cyprinus carpio*) > 4.5 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 구분되지 않는다.

만성 수생환경유해성

Fullerene(SES Research)의 어류 만성에 대한 NOEC(42일, *Oncorhynchus mykiss*) = 500 mg/kg이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 구분되지 않는다.

오존층유해성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

Fullerene의 경구 노출에 대한 급성 LD_{50}(Rat) > 1,000 mg/kg, 흡입 노출에 대한 급성 LC_{50}(Rat) ≤ 0.12 mg/m^3이므로 GHS 기준에 따라 Fullerene은 급성흡입독성 물질로 분류될 수 있으나, 만성독성 자료를 활용한 결과이므로 분류의 근거로 활용되지 않았다.

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

Fullerene은 Rabbit을 사용한 피부 및 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

호흡기 또는 피부 과민성

Fullerene은 Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

Fullerne(C_{60})은 28일 반복투여 흡입독성 시험 결과, NOAEL(Rat) = 0.12 mg/m^3이므로 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류될 수 있으나, 특정 표적장기 독성(반복 노출) 항목 특성상 수치 결과만을 활용할 수 없으며, 간, 신장, 비장, 대뇌, 소뇌, 고환 및 비강 조직 모두에서 조직병리학적 이상은 관찰되지 않았으므로 반복투여독성 물질로 분류할 수 없다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

Fullerene은 모두 *in vitro* 및 *in vivo* 유전독성 시험 결과, 음성이었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

생식독성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

흡인 유해성 물질

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

참 고 문 헌

Doi Y *et al.*, 2011. Final report of 28-day repeated dose toxicity study and recovery study of Fullerene in rats(Japanese). *DIMS Institute of Medical Science,* Report No. 1029.

Ema M *et al.*, 2012. Genotoxicity evaluation of fullerene C_{60} nanoparticles in a comet assay using lung cells of intratracheally instilled rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol,*. 62:419-424.

Fischer *et al.*, 1993. "Order and disorder in fullerene and fulleride solids". *J. Phys. Chem. Solids*. 54(12):1725-1757.

Fraser K, Reinardy H, Shaw B, Henry T and Handy R, 2011. Dietary toxicity of single-walled carbon nanotubes and fullerenes(C_{60}) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), *Nanotoxicol.,* 5:98-108.

Fujita K *et al.*, 2009. Gene expression profiles in rat lung after inhalation exposure to C_{60} fullerene particles. *Toxicol.*, 258:47-55.

Fujita K *et al.*, 2010. Identification of potential biomarkers from gene expression profiles in rat lungs intratracheally instilled with C_{60} fullerenes. *Toxicol.*, 274:34-41.

Heymann D, 1996. Fullerenes. Nanotubes and Nanostructurers. Vol.4:509-515.

Horie M *et al.*, 2010. *In vitro* investigation of cellular responses induced by fullerene C_{60}. Free Radical Biology and Medicine. *J. Biochem.*, 148(3):289-298.

Hou W-C *et al.*, 2010. Photochemistry of Aqueous C_{60} Clusters: Wavelength Dependency and Product Characterization. *Environmental Science & Technology*, 44: 8121-8127.

Issacson *et al.*, 2011. Temporal Changes in Aqu/C_{60} Physical-Chemical, Deposition, and Transport Characteristics in Aqueous System. *Environ. Sci. Technol* , 45(12): 5170-5177.

Jafvert CT *et al.*, 2009. "Buckminster fullerene's(C_{60}) octanol-water partition coefficient(Kow) and aqueous solubility". *Environ. Sci. Tecnol.* 42(16): 5945-5950.

Kawabe M *et al.*, 2011a. Final report of skin irritation study of fullerene in rabbits(Japanese). *DIMS Institute of Medical Science,* Report No. 11104.

Kawabe M *et al.*, 2011b. Final report of skin sensitization study of fullerene in guinea pigs(Buehler test) (Japanese), *DIMS Institute of Medical Science*, Report No. 11105.

Kong L and RG Zepp, 2012. Production and Consumption of Reactive Oxygen Species by Fullerenes. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(1): 136-143.

Kubota R *et al.*, 2011. Time-dependent variation in the biodistribution of C_{60} in rats determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Toxicol. Lett.*, 206: 172-177.

Matsuda A *et al.*, 2010a. Final report of the primary skin irritation test of fullerene in rabbits (Japanese). Ina Research, Report No. ZT10140.

Matsuda A *et al.*, 2010b. Final report of the eye irritation test of fullerene in rabbits (Japanese). Ina Research, Report No. ZT10141.

Matsuda A *et al.*, 2010c. Final report of the skin sensitization test of fullerene in guinea pig (Japanese). Ina Research, Report No. ZT10142.

Matsumoto K *et al.*, 2008a. Final Report of Bacterial Reverse Mutation Test of Fullerene (with irradiation) (Japanese). The Institute of Environmental Toxicology, Report No. IET 07-0128.

Matsumoto K *et al.*, 2008b. Final Report of Bacterial Reverse Mutation Test of Fullerene (without irradiation) (Japanese). The Institute of Environmental Toxicology, Report No. IET 07-129.

Matsumoto K *et al.*, 2008c. Final Report of *in vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test (with irradiation) (Japanese). The Institute of Environmental Toxicology, Report No. IET 07-0130.

Matsumoto K *et al.*, 2008d. Final Report of *in vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test (without irradiation) (Japanese), The Institute of Environmental Toxicology, Report No. IET07-0131.

Matsumoto K *et al.*, 2008e. Final Report of Micronucleus Test of Fullerene In Mice (Japanese). The Institute of Environmental Toxicology, Report No. IET07-0092.

Morimoto Y *et al.*, 2010. Inflammogenic effect of well-characterized fullerenes in inhalation and intratracheal instillation studies. Part. Fibre. Toxicol., 7: 4.

Ogami A *et al.*, 2011. Pathological features of rat lung following inhalation and intratracheal instillation of C_{60} fullerene. *Inhal. Txicol.*, 23(7): 407-416.

Patra *et al.*, 2011. "Changes in agglomeration of fullerenes during igestion and excretion in Tamnocephhalus platyurus". *Env. Tox. Chem.*, Vol 30 (4).

Shinohara N *et al.*, 2009a. *In vitro* and *in vivo* genotoxicity tests on fullerene C60 nanoparticles. *Toxicol.* Lett., 191: 289-296.

Shinohara N *et al.*, 2009b. "Is Lipid peroxidation induced by the aqueous suspension of fullerene C_{60} nanoparticles in the brains of Cyprinus carpio?". *Environ. Sci. Tecnol.*, 43: 948-953.

Shinohara N *et al.*, 2010. Clearance kinetics of fullerene C_{60} nanoparticles from rat lungs after intratracheal C_{60} instillation and inhalation C_{60} exposure. *Toxicol. Sci.*, 118(2): 564-573.

Takahashi M *et al.*, 2012. Sub-acute oral toxicity study with fullerene C60 in rats. *J. Toxicol. Sci.*,

37(2): 353-361.

Zhang W, Isaacson C, Rattanaudompol U-sa, Powell T and Bouchard D, 2012. Fullerene Nanoparticles Exhibit Greater Retention in Freshwater Sediment than in Model Porous Media. *Water Res.,* 46(9): 2992-3004.

9. Silica dioxide, SiO_2

이산화규소

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호	7631-86-9 112926-00-8 112945-52-5
화학물질명	Silicon dioxide Precipitated silica (NM-200, NM-201, NM-204) Pyrogenic silica (NM-202, NM-203)
EC 번호	231-545-4
EC 명	Silicon dioxide
분자식	SiO_2

표 9-1. 물질 일반 정보(Silicon dioxide 기준)

항목	값	참고
물질의 상태	흰색의 고체	OECD, 2009
녹는점/어는점	1,713 ℃	ECHA, 2001
끓는점	> 1,700 ℃	-
밀도	182 g/L (NM-200)	OECD, 2009
증기압	7.14E-06 Pa (25 ℃, 예측결과)	EPA, 2014
물 용해도	210.9 mg/L (NM-203)	OECD, 2012
입도분석	2.4 ~ 2.5 μm	ECHA, 1996
옥탄올/물 분배계수	0.53 (예측결과)	EPA, 2014
점도	-	-
해리상수	9.8	ECHA, 2006

OECD WPMN Test Programme에서 사용한 주요물질 NM-200과 대체물질 NM-201, NM-204은 Precipitated silica이며, NM-202, NM-203은 Pyrogenic silica이다. NM 계열 물질 정보와 OECD WPMN Test Programme 샘플 정보는 [7]JRC Nanomaterials Repository에서 활인 가능하다. 본 보고서에서 활용된 자료는 한국((주)석경에이티)과 일본에서 제공된 물질 및 결과를 기반으로 한다.

7) http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/nanotechnology/nanomaterials-repository

1.2. 표면화학 / 순도

SAS NM의 표면에는 다음의 2가지 작용기가 있다. 첫째, 소수성 siloxane으로 산소와 규소가 공유결합을 형성한다. 둘째, 친수성 silanol(Si-OH)로 산소는 규소 및 수소와 결합을 형성한다. 단위 표면적(nm^2) 당 silanol기의 개수는 precipitated SiO_2의 경우 5.0 ~ 5.7개, pyrogenic SiO_2의 경우 1.25 ~ 2.5개로 다양하다. Silanol기는 친수성이기 때문에 SAS 수용해도는(단위 표면적 당) silanol기의 개수에 따라 달라진다(SiO_2 수용해도는 생산 공정에 따라 다름). Silanol의 3가지 구조는 다음과 같다(그림 1).

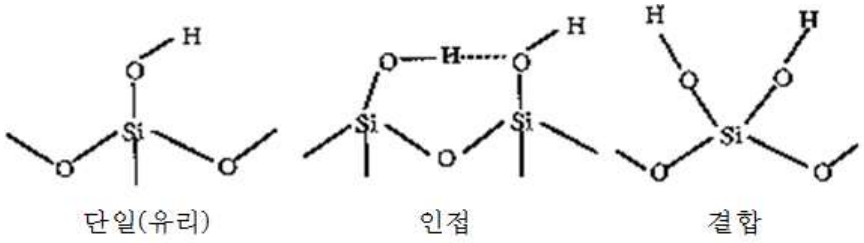


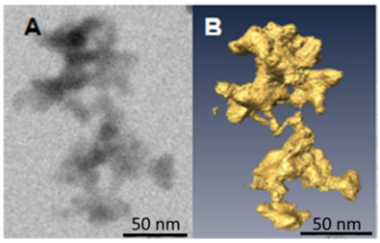
그림 9-1. Silanol 구조

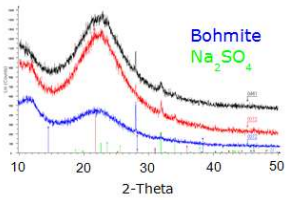
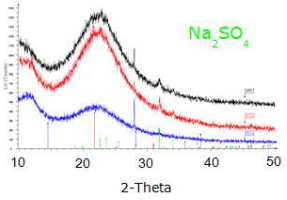
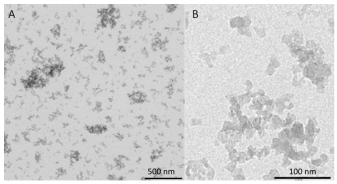
NANOGENOTOX 프로젝트는 물질의 순도를 96 ~ 99%로 제시하였다.

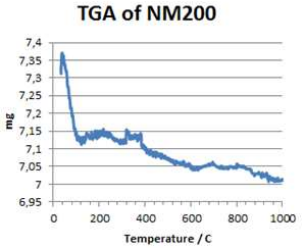
1.3. 물리화학적 특성

표 9-2. 주요 물질 NM-200의 물리화학적 특성 결과

방법	기관	결과
1) 균질성		
DLS	CEA, INRS, NRCWE	- 가변성 1) 바이알 간 가변성 : 2~3%로 매우 낮음 2) 바이알 내부 가변성 : 6~10%
2) 응집/집적		
SAXS	CEA	- 입자의 구조 및 크기 지표 확인 1) 일차 입자 및 응집체 회전 반경 : 18 및 440 nm 2) 프랙탈 차원 D_f : 2.45 3) 응집 당 입자 수 $N_{part/agg}$: 3,600
DLS	CEA	- 초순수 분산(intra vial 시험) 1) Z-평균 (nm) : 207.1±12.3 2) PdI : 0.390±0.041
	NRCWE	- 초순수 분산(intra vial 시험) :

방법	기관	결과
		1) Z-평균 (nm) : 181.5 ± 4.3 2) PdI : 0.238 ± 0.006
	INRS	- 초순수 분산(intra vial 시험) : 1) Z-평균 (nm) : 240.5 ± 2.3 2) PdI : 0.248 ± 0.006
	JRC	- Milli-Q water 분산 1) Z-평균 (nm) peak 1/peak 2 : 136/376 2) PdI : 0.524 - 배지 분산 1) Z-평균 (nm) peak 1/peak 2 : 144.4/2,611 2) PdI : 0.492 - PBS 분산 1) Z-평균 (nm) peak 1/peak 2 : 187.2/712.7 2) PdI : 0.532
TEM	CODA-CERV, IMC-BAS	- 1차 입자 응집체로 간주되는 고다공성 나노-구조체 1) 평균 직경 : 31 ± 3 nm 2) Feret 최소/최대 : 21.9 / 34.5 nm (8,005개 중앙값) 3) 응집/집적 형태 : 둥글게 각진 형태
TEM 이미지	CODA-CERVA	 - 복잡한 형태의 응집체 - 다수의 상호 연결된 기본구조체로 구성
AFM	CEA	- 응집체 크기(3차원 입체 측정) : 1,382개 중앙값 21.9 nm
3) 수용해도		
in vitro, 24시간 accellular incubation test	NRCWE	- 0.05% BSA, Gambles 용액, CaCo-2 3개 배지에서의 NM-200 24시간 용해율 : NM-200 및 Al 불순물은 모든 배지에서 일부 용해될 수 있지만, 용해된 Al 불순물 양과 용해된 Si의 양은 배지에 따라 다르므로 Al 불순물 및 NM-200의 용해는 배지에 의존함
4) 결정상		
XRD	JRC	- SAS - 결정성 물질을 나타내는 피크에서 Na_2SO_4 확인
	NRCWE	- SAS - Na_2SO_4 불순물 및 B□hmite(γ-AlO(OH)) 검출

방법	기관	결과
		
	IMC-BAS	- SAS
5) 분진성		
Small Rotating Drum	NRCWE	- 흡입가능 분진 지수 (n = 3) : 6,459 ± 273 - 호흡가능 분진 지수 (n = 3) : 293 ± 193 (mg/kg)
Vortex Shaker Method	INRS	- 호흡가능 분진 지수 (n = 1) : 34,000 ± 0.0304 (mg/kg)
6) 결정크기		
SAXS	CEA	- 비정질 물질의 1차 입자 크기 1) 등가 직경 : 22 nm 2) 2xRg_1 : 18 nm
XRD	JRC	- SAS - Na_2SO_4와 동일한 결정이 2-Theta의 32° 및 34° 에서 관찰
	IMC-BAS	- SAS
XRD	NRCWE	- SAS - Na_2SO_4 결정 불순물 
7) TEM 사진		
TEM	CODA-CERV, IMC-BAS	 - 복잡한 구조의 고밀도 응집체
8) 입자 크기 분포		
SAXS	CEA	- 일차 입자 크기 1) 등가 직경 : 22 nm 2) 2xRg_1 : 18 nm
DLS	CEA	- 다분산계 물질 - 2개의 주요 피크는 입경분포 세기는 광범위하며, 일부 미크

방법	기관	결과
		론의 거대 응집체 형성 여부를 의미함
	JRC	– 다분산계 물질 – 2개의 주요 피크는 입경분포 세기는 광범위하며, 일부 미크론의 거대 응집체 형성 여부를 의미함
	NRCWE	– 다분산계 물질 (응집/집적 결과 참고)
	INRS	– 다분산계 물질 (응집/집적 결과 참고)
CLS	JRC	– 입자 크기 1) Peak (nm) : 75 ~ 95 2) CLS PdI : 10.18
TEM	CODA-CERVA	– 1차 입자 크기 : 14 ± 7 nm
	IMC-BAS	– 1차 입자 크기 : 18 nm
	INRS	– 1차 입자 크기 : 23 ± 8 nm
TEM	CODA-CERVA, IMC-BAS	– SAS 입자 수(%) 1) < 100 nm : 88.7% 2) < 50 nm : 69.8% 3) < 10 nm : 1.7%
9) 비표면적		
BET	IMC-BAS	– 비표면적 : 189.16 (m^2/g)
SAXS	CEA	– 비표면적 : 123.3 ± 4.9 (m^2/g)
10) 비체적		
TEM 사진	CODA-CERVA	– 비체적 : 342 ± 36 (m^2/cm^3)
11) 제타전위 (표면전하)		
Zetametry	CEA	– NM-200은 안정한 현탁액 형성 및 중성 나노입자 – 제타전위 : pH 7에서 -45 mV – pH 작용으로 크게 변할 수 있음 : IEP < 2
	JRC	– 제타전위 (pH 7, milliQ water) : −47.5 mV – 제타전위 (pH 7.1, PBS) : −18 mV
12) 계면화학		
TGA	NRCWE	 – 유기화합물 함유 1) 100 ° C 보다 낮은 온도에서 질량 손실 관찰 2) 110 ° C에서 3 wt%의 점진적 질량 손실 관찰

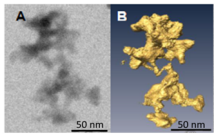
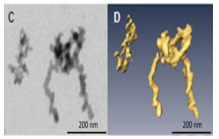
방법	기관	결과
XPS	JRC	– NM-200 표면에서 확인된 요소 1) O(70.8%), Si(24.1%), C(4.1%), Na(1.0%), S(0.1%) 2) C는 표면 오염에 의한 것으로 판단
13) 광촉매활성		
– SAS 관련 종말점 없음		
14) 유동밀도		
Weighing	INRS	– 밀도 : 0.12 g/cm^3 (8 wt% water content)
15) 다공성		
BET	IMC-BAS	– 미세공극 (mL/g) : 0.01181
16) 옥탄올-물 분배계수		
– 관련 종말점 없음		
17) 산화환원 전위		
OxoDish fluorescent sensor plate for O_2 검출	NRCWE	– 0.05% BSA, Gambles 용액, CaCo-2 3개 배지에서의 NM-200 24시간 O_2 값의 변화 : 각 배지에서 상이한 dO_2 값 관찰. NM-200은 0.05% BSA 및 Gambles 용액 배지에서 유의한 변화가 관찰되지 않음. Caco 2 배지에서는 NM-200의 농도가 증가함에 따라 용량에 반비례하여 dO_2 값이 감소하는 것이 관찰됨. 각 배지에서 NM-200은 비활성 또는 환원성이 있음.
18) 라디칼 형성		
HPLC + UV	NRCWE	– 4-히드록시 벤조산 형성을 위해 PBS에 벤조산 검출기를 이용한 결과, OH 라디컬 농도 검출되지 않음
19) 화학조성		
EDS	IMC-BAS	– Na : 8,800 ppm, Al : 4,600 ppm, S : 8,700 ppm – Si : 44.77 (wt%), O : 53.02 (wt%)
ICP-OES		– 불순물 1) > 0.1% : Na, S 2) > 0.01% : Al, Ca 3) 0.005~0.01% : Fe, K 4) 0.001~0.005% : Mg, Zr

표 9-3. SiO_2에 대한 나노물질 정보/특성

항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
CAS Number	SiO_2의 일반적인 CAS No. 7631-86-9				
CAS Number	112926-00-8 pyrogenic SiO_2	112926-00-8 pyrogenic SiO_2	112945-52-5 precipitated SiO_2	112945-52-5 precipitated SiO_2	112926-00-8 pyrogenic SiO_2
구조/분자식	SiO_2, 방향성 공유 결합 4개의 산소 원자가 실리카 원자를 중심으로 사면체 구조로 배열				
조성	SiO_2 : > 96% Na_2SO_4 : 2.7% AlO(OH) : 0.7%	SiO_2 : > 97% , Na_2SO_4 : 1.4% AlO(OH) : 1.2%	SiO_2 : > 99% AlO(OH) : 0.7%	SiO_2 : > 99% AlO(OH) : 0.7%	SiO_2 : > 98% Na_2SO_4 : 0.6% AlO(OH) : 0.8%
검출 분석법	NIOSH 분석법 매뉴얼, http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7501.pdf				
기초 형태학	백색, 솜털같이 부드러운, 비정질 파우더				
표면화학	코팅 및 변형 없음				코팅
용도	다용도. 자동차 타이어(고무), 프린트 잉크, 페인트 등과 같은 대량 생산(HPV) 화학물질				
	화장품, 식품, 동물 사료 등		화장품 등		다용도, 예) 의약품
광촉매 활성	–	–	–	–	–
제조 방법	침전/석출		화염가수분해/가열 처리		침전/석출

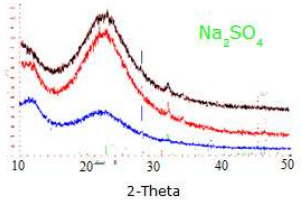
표 9-4. SAS-NMs에 대한 물질 특성 및 물리화학적 특성

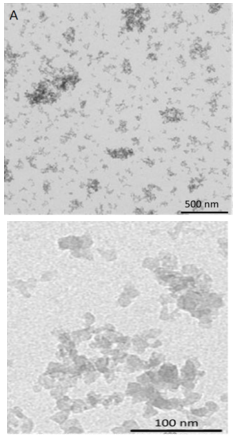
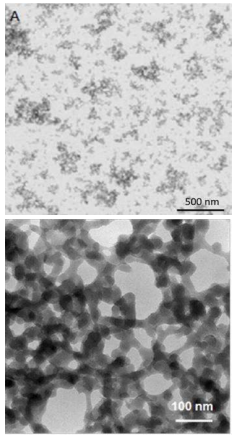
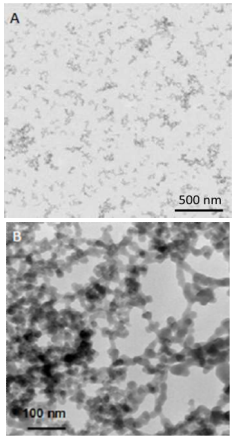
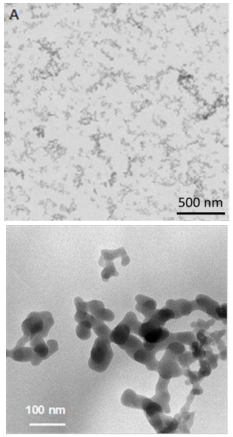
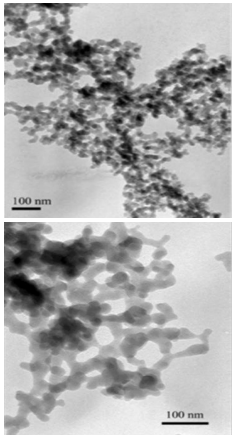
항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
1. 응집/집적					
DLS	초순수 현탁(3기관) 1) intra-vial Z-평균 207.1±11.9 PdI 0.390±0.041 2) inter-vial Z-평균 181.5±4.3 PdI 0.238±0.006 3) intra-vial Z-평균 240.5±2.3 PdI 0.248±0.006 ※ 단위 nm	초순수 현탁(1기관) 1) Z-평균 208.1±34.5 PdI 0.352±0.028 2) Z-평균 197.0±15.7 PdI 0.337±0.020 ※ 단위 nm	초순수 현탁(1기관) 1) Z-평균 175.9±4.5 PdI 0.355±0.001 ※ 단위 nm	초순수 현탁(1기관) 1) intra-vial Z-평균 172.9±9.2 PdI 0.427±0.025 2) intra-vial Z-평균 147.5±4.5 PdI 0.244±0.017 3) intra-vial Z-평균 146.8±0.6 PdI 0.229±0.015 4) intra-vial Z-평균 245.7±37.2 PdI 0.299±0.024 ※ 단위 nm	-
SAXS	- 측정 : SAXS 데이터를 통해 구조 및 입자 파라미터 확인				
	1) 회전반경(2xRg_1) 일차입자 18 nm 응집체 440 nm 2) 프랙탈차원(Df) 2.45 3) 응집체수(Npart/agg) 3,600	1) 회전반경(2xRg_1) 일차입자 20 nm 응집체 180 nm 2) 프랙탈차원(Df) 2.45 3) 응집체수(Npart/agg) 457	1) 회전반경(2xRg_1) 일차입자 16 nm 응집체 100 nm 2) 프랙탈차원(Df) 2.5 3) 응집체수(Npart/agg) 200	측정 불가	-

항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
TEM 사진	 복잡한 형태의 응집체는 상호 연결된 다수의 기본 구조체로 구성되어 있음	관련 정보 없음	관련 정보 없음	 복잡한 형태의 응집체는 상호 연결된 다수의 기본 구조체로 구성되어 있음	-
TEM	1) 직경 31 ± 3 nm 2) Feret 직경 min 21.9 nm max 34.5 nm 3) 응집체 형태 약간 둥근 형태	1) 직경 43 ± 4 nm 2) Feret 직경 min 25.4 nm max 38.5 nm 3) 응집체 형태 약간 둥근 형태 4) 100 nm 응집체 % 91 ± 2	1) 직경 53 ± 9 nm 2) Feret 직경 min 37.2 nm max 58.4 nm 3) 응집체 형태 약간 둥근 형태, 약간 각진 형태 복잡한 가지 형태 4) 100 nm 응집체 % 87 ± 2	1) 직경 48 ± 4 nm 2) Feret 직경 min 33.5 nm max 53.2 nm 3) 응집체 형태 약간 둥근 형태, 약간 각진 형태 복잡한 가지 형태 4) 100 nm 응집체 % 88 ± 2	1) 100 nm 응집체 % 71.2
AFM	1,382개의 중앙값 21.9 nm	1,275개의 중앙값 33.5 nm	1,103개의 중앙값 38.2 nm	593개의 중앙값 24.2 nm	

2. 수용해도/분산성

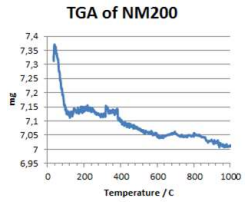
	- 측정 : 3가지 각각 다른 배지에서 24시간 용해율을 측정하였다(0.05% BSA, Gambles 용액 및 Caco 2 배지).				
	- NM-200과 Al 불순물은 모든 배지에서 일부 용해가 가능하지만, 용해된 Al 불순물의 상대 양과 용해된 Si의 양은 배	- NM-201과 Al 불순물은 Gambles 용액 및 Caco-2 배지에 일부 용해가 가능하지만, 용해된 양은 배지에 따라 다르게	- NM-202과 Al 불순물은 모든 배지에 일부 용해가 가능하지만, 용해된 Al 불순물의 상대 양과 용해된 Si의 양은 배지에	- NM-203 및 일부 Al 불순물은 모든 배지에서 일부 용해 가능하지만 용해된 Al 불순물의 상대적인 양과 용해된 Si의 양은	- NM-204 및 Al 불순물은 0.05% BSA 및 Caco-2 배지에 일부 용해 가능하나, 배지에 따라 용해율이 다르게 나타났으

항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
	지에 따라 다름. NM-200과 Al 불순물의 용해 작용은 배지에 따라 다르게 나타남	나타남. 일부 Al 불순물은 0.05% BSA 용액에서 확인되었으며, Si는 검출 한계보다 낮았음. 용해된 Al 불순물의 상대 양과 용해된 Si의 양은 배지에 따라 다르게 확인되었음. NM-201과 Al 불순물의 용해 작용은 배지에 따라 다르게 나타남	따라 다르게 나타남. Al 불순물 및 NM-202의 용해 작용은 배지에 따라 차이가 있음	배지에 따라 다르게 나타남. Al 불순물 및 NM-203의 용해 작용은 배지에 따라 다르게 나타남	며, Gambles 용액에 일부만 용해됨. 용해된 Al 불순물의 상대적인 양과 용해된 Si의 양은 배지에 따라 다르게 나타남. Al 불순물 및 NM-204의 용해 작용은 배지에 따라 다르게 나타남
3. 결정상					
XRD	불순물 Na_2SO_4와 동일 피크 관찰 	불순물 Na_2SO_4와 동일 피크, boehmite 관찰	비정질	비정질	비정질
4. 분진성					
Small Rotating drum	1) 흡입분진지수 6,459 ± 273 2) 호흡분진지수 293 ± 193	1) 흡입분진지수 6,034 ± 199 2) 호흡분진지수 218 ± 24	1) 흡입분진지수 4,988 ± 1,866 2) 호흡분진지수 91 ± 11	1) 흡입분진지수 5,800 ± 1,488 2) 호흡분진지수 354 ± 6	1) 흡입분진지수 24,969 ± 601 2) 호흡분진지수 1,058

항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
Vortex shaker method	호흡분진지수 34,000	호흡분진지수 6,500	호흡분진지수 17,000	호흡분진지수 51,000	호흡분진지수 14,000
5. 결정 크기					
XRD	SAS	SAS	SAS	SAS	SAS
6. TEM 사진					
TEM 사진	 복잡한 구조의 응집체	 복잡한 망 구조의 응집체	 가지 모양의 복잡한 응집체	 복잡한 구조의 가지형 응집체	 복잡하고 개방된 구조의 응집체
7. 입경분포					
SAXS	1차 입자 1) 직경 22 nm 2) 회전반경 ($2xRg_1$) 18 nm	1차 입자 1) 직경 22 nm 2) 회전반경 ($2xRg_1$) 20 nm	1차 입자 1) 직경 15 nm, 2) 회전반경 ($2xRg_1$) 16 nm	1차 입자 1) 직경 16 nm	1차 입자 1) 직경 21 nm

항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
TEM	1차 입자 1) 14 ± 7 nm 2) 23 ± 8 nm 3) 18 nm	1차 입자 1) 17 ± 8 nm 2) 19 ± 4 nm 3) 18 nm	1차 입자 1) 15 ± 7 nm 2) 18 ± 3 nm 3) 20 nm	1차 입자 1) 13 ± 6 nm 2) 16 ± 3 nm 3) 45 nm	1차 입자 1) 19 nm
DLS	- 다분산계 물질 - 주요 피크 2개 - 입경분포세기 광범위 - 거대 응집체 존재 - 초순수 현탁 1) Z-평균 207.1±12.3 PdI 0.390±0.041 FWHM 길이 max 159.8 ± 50.11 2) Z-평균 181.5±4.3 PdI 0.238±0.006 main peak 116.7±8.3 3) Z-평균 240.5±2.3 PdI 0.248±0.006 ※ 단위 nm	- 다분산계 물질 - 주요 피크 2개 - 입경분포세기 광범위 - 거대 응집체 존재 - 초순수 현탁 1) Z-평균 197.0±15.7 PdI 0.337±0.020 FWHM 길이 max 105.6 ± 49.3 ※ 단위 nm	- 다분산계 물질 - 주요 피크 2개 - 입경분포세기 광범위 - 거대 응집체 존재 - 초순수 현탁 1) Z-평균 175.9±4.5 PdI 0.355±0.001 FWHM 길이 max 56.2 ± 2.9 ※ 단위 nm	- 다분산계 물질 - 주요 피크 2개 - 입경분포세기 광범위 - 거대 응집체 존재 - 초순수 현탁 1) Z-평균 245.7±37.2 PdI 0.299±0.024 2) Z-평균 147.5±4.5 PdI 0.244±0.017 FWHM 길이 max 84.4 ± 10.4 3) Z-평균 146.8±0.6 PdI 0.229±0.015 FWHM 길이 max 83.8±0.6 ※ 단위 nm	-

항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
8. 비표면적					
BET	189.16 m^2/g	140.46 m^2/g	204.11 m^2/g	203.92 m^2/g	136.6 m^2/g
SAXS	123.3 ± 4.9 m^2/g	123.3 ± 8.3 m^2/g	184 ± 17.8 m^2/g	167.2 ± 13.4 m^2/g	131 ± 22.9 m^2/g
TEM(VSSA)	342 ± 36 m^2/cm^3	-	-	219 ± 23 m^2/cm^3	-
9. 표면전하					
Zeta-potential/ Electrical mobility	NM-200은 음전하를 띠는 안정한 현탁액 상태이며, 제타전위는 pH에 따라 변하거나 pH7에서 -45 mV로 유지됨. - IEP < 2	NM-201은 음전하를 띠는 안정한 현탁액 상태이며, 제타전위는 pH에 따라 변하거나 pH7에서 -40 mV로 유지됨. - IEP < 2	NM-202은 음전하를 띠는 안정한 현탁액 상태이며, 제타전위는 pH에 따라 변하거나 pH7에서 -40 mV로 유지됨. - IEP < 2	NM-203은 음전하를 띠는 안정한 현탁액 상태이며, 제타전위는 pH에 따라 변하거나 pH7에서 -35 mV로 유지됨. - IEP 2~4	-
10. 표면화학					
XPS	O 70.8%, Si 24.1%, C 4.1%, Na 1% - C 검출은 표면오염에 의한 것으로 판단됨	O 70.3%, Si 23.6%, C 4.5%, Na 1.5% - C 검출은 표면오염에 의한 것으로 판단됨	O 72.1%, Si 25%, C 2.9% - C 검출은 표면오염에 의한 것으로 판단됨	O 71.7%, Si 26%, C 2.3% - C 검출은 표면오염에 의한 것으로 판단됨	O 71.9%, Si 23.2%, Na 0.5%, C 4.3% - C 검출은 표면오염에 의한 것으로 판단됨
TGA	100° C 이하 물에서 4% 질량 손실 관찰 110° C 이하에서 점진적 질량 손실 관찰	100° C 이하 물에서 2% 질량 손실 관찰 110° C 이하에서 점진적 질량 손실 관찰	질량 손실 없음	질량 손실 없음 324° C 상태에서 상변화 관찰 (DTA)	100° C 이하 물에서 2% 질량 손실 관찰 110° C 상태에서 점진적 질량 손실 관찰 1% 이하의 질량 손실 관찰은 유기물 코팅임을 나타냄

항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
					
11. 밀도					
중량	0.12 g/cm^3 (8 wt%)	0.28 g/cm^3 (8 wt%)	0.13 g/cm^3 (1 wt%)	0.03 g/cm^3 (1 wt%)	0.16 g/cm^3 (6 wt%)
12. 공극					
BET(미세공극)	0.01181 mL/g	0.00916 mL/g	0.00084 mL/g	0.0 mL/g	0.00666 mL/g
13. 광촉매활성					
	-	-	-	-	-
14. 옥탄올-물 분배계수					
	-	-	-	-	-
15. 산화환원전위					
OxoDish fluorescent sensor plate for O_2 detection	- 3가지 각각 다른 배지에서 24시간 동안 O_2 값의 변화 관찰. 각각의 배지에서 다른 dO_2 값이 관찰됨.				
	Gambles 용액에서 dO_2의 농도는 NM-200의 농도와 함께 증가한 반면, Caco2 배지에서는 NM-200의 농도가 증가하는 동안 dO_2의 농도가 감소하였음. 0.05% BSA에서	Gambles 용액과 Caco2 배지에서 dO_2의 농도는 NM-201의 농도가 0.16 mg/mL일 때 최대였으며, 0.05% BSA에서 dO_2의 농도는 NM-201의 농도와 함께 증가하였음. NM	Caco2 배지에서 dO_2의 농도는 NM-202의 농도가 0.16 mg/mL일 때 최대였으며, Gambles 용액 및 0.05% BSA에서 dO_2 값은 NM-202 농도와 함께 증가하였음. NM-202	NM-203은 Gambles 용액, Caco2 배지 및 0.05% BSA에서 NM-203 농도와 함께 증가하였음. NM-203의 O_2 변화는 최대 40 μmol/mL이며, 입자 반응성은 1 μmol/	0.05% BSA와 Gambles 용액에서는 각각 다른 농도의 NM-204에서 dO_2 값이 약간 감소하였음. Caco2 배지의 경우, 가장 낮은 농도에서만 dO_2 값이 증가하였음. NM-2

항목	Silicon dioxide (SAS) NM-200	Silicon dioxide (SAS) NM-201	Silicon dioxide (SAS) NM-202	Silicon dioxide (SAS) NM-203	Silicon dioxide (SAS) NM-204
	dO_2의 농도는 거의 변하지 않았음. NM-200의 O_2 변화는 최대 40 μmol/mL이며, 입자 반응성은 1 μmol/mg을 초과할 수 있음.	-201의 O_2 변화는 최대 40 μmol/mL이며, 입자 반응성은 1 μmol/mg을 초과할 수 있음.	의 O_2 변화는 최대 40 μmol/mL이며, 입자 반응성은 1 μmol/mg을 초과할 수 있음.	mg을 초과할 수 있음.	04의 O_2 변화는 최대 40 μmol/mL이며, 입자 반응성은 1 μmol/mg을 초과할 수 있음.

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 9-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	분류되지 않음	LC50 ≥ 0.14 mg/L (Rat)
피부 부식성/자극성	분류되지 않음	피부 자극성 없음 (관련 증상 없음)
심한 눈 손상성/자극성	분류되지 않음	눈 자극성 없음 (관련 증상 없음)
호흡기 또는 피부 과민성	자료없음	자료없음
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성 (*in vitro/in vivo*)
발암성	분류되지 않음	발암성 증거 없음
생식독성	분류되지 않음	생식독성 관련 증상 없음
특정표적장기 독성(1회)	분류되지 않음	관련 증상 없음
특정표적장기 독성(반복)	분류되지 않음	관련 증상 없음
흡인 유해성	분류되지 않음	관련 증상 없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	신뢰할 수 있는 자료 없음
오존층 유해성	자료없음	자료없음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어

해당 없음

유해·위험 문구

해당 없음

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

관련 자료 없음

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

NM-200 및 NM-201의 pH에 따른 가수분해를 확인한 결과, Silanol 작용기의 각도(위치) 및 접근성에 따라 결과가 다르게 확인되었다(OECD, 2016). 침강을 통한 합성법으로 생성된 NM-200 및 NM-201은 열을 통해 합성된 NM-202, NM-203, NM-204보다 표면에 상대적으로 더 많은 silanol기를 가지므로 흡습성이 높은 것으로 확인되었다.

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

수계에서 초기 1시간 동안 약간의 퇴적 현상이 관찰되었으나, 이후 16시간 관찰 결과 안정적이었다(OECD, 2016).

3.2.2. 환경 매체 간 이동

SAS는 물에 거의 녹지 않는 물질(15 ~ 68 mg/L) (OECD, 2004a, OECD, 2004b)로 1,732 ℃에서 13.3 hPa의 증기압과 1,700 ℃의 녹는점을 갖는다(OECD, 2004a, OECD, 2004b). 또한 무기물로 전량 산화되기 때문에 생분해성은 확인할 수 없었다. 무기물이면서 Si-O 결합으로 인해 매우 안정적인 SiO_2는 광분해 및 화학적 분해가 일어나지 않는다.

위에서 언급된 물질 특성을 바탕으로 환경 중으로 배출된 SiO_2는 토양이나 퇴적물에 분포할 것으로 예상된다. 토양 또는 침전물의 주요 구성 성분 중 하나는 SiO_2(결정 또는 비정질 형태)이기 때문에 SAS를 표지하지 않을 경우, SAS와 환경 중 자연 발생되는 비정질 SiO_2를 구분하는 것은 불가능하다.

작용기 역할을 하는 siloxan기는 소수성을 띄며, 거의 반응성이 없다. siloxan기는 고온에

서 silica 건조 공정(예, 2가지 silanol의 응축)을 통해 생성된다.

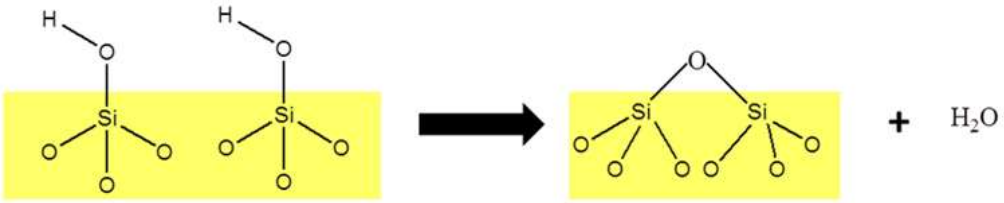


그림 2. 2개의 silanol기 응축을 통해 생성된 siloxan기

SAS 표면에 존재하는 다른 작용기로 silanol기가 있다. Silanol기는 서로 다른 반응성을 가진 3개의 구조가 있다(그림 3).

- 단일 작용기(유리 silanol)는 벌크 구조 내 3개 결합이 연결된 규소 원자로 구성되어 있으며, 4번째는 단일 OH기가 결합되어 있다(그림 3A).
- 인접 작용기(연결 silanol)에서 2개의 단일 작용기가 각각 다른 규소 원자에 결합되어 있으며, 2개의 작용기는 수소 결합을 형성할 정도로 충분히 인접해 있다(그림 3B).
- 결합 작용기는 1개의 규소 원자에 2개의 OH기가 연결되어 있다. 각 결합 작용기는 매우 인접해 있어 수소결합을 형성하지는 못하나 일정한 간격을 유지한다(그림 3C).

Silanol기는 siloxan기 보다 반응성이 크다. 활성이 큰 작용기의 분포 양상은 SiO_2 종류, 합성방법, 온도 및 수화도 등에 따라 차이를 나타낸다. Silanol의 구조적 특징(그림 3A, B, C 참고)으로 인해 분리(유리) silanol의 반응성이 가장 크게 나타난다.

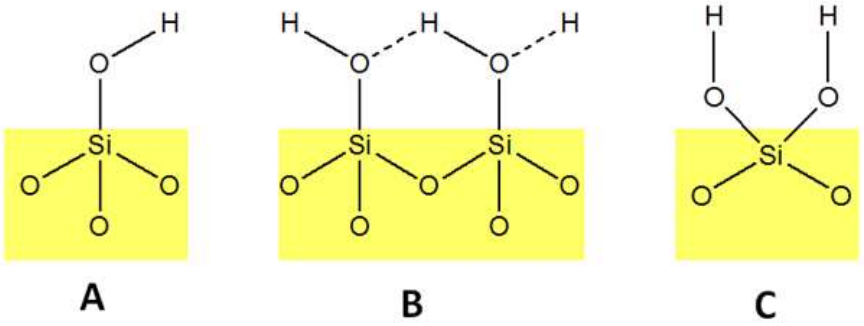


그림 3. Silanol의 주요 3가지 도식,
(A)분리(유리) silanol, (B)인접 silanol, (C)결합 silanol

SAS의 반응성은 silanol기, 특히 분리(유리) silanol기의 각도 및 접근성에 따라 다르며, pH 2 ~ 8 범위에서 안정적이고, pH 8 이상인 경우 반응은 더 높게 나타난다.

$$(SiO_2)_x + 2H_2O \rightleftharpoons (SiO_2)_{x-1} + Si(OH)_4$$

$$Si(OH)_4 \rightleftharpoons H_6Si_2O_7 + H_2O$$

OH기의 화학결합을 통해 monosilicic acid 분자가 방출된다.

pH가 9 이상인 경우, $Si(OH)_4$ 단량체에서 silicate 이온이 형성되고, silica는 급속도로 용해된다. 수산화물 이온의 촉매 작용은 상기 용해 반응을 가속화시킨다.

$$Si(OH)_4 \rightleftharpoons Si(OH)_5^- \rightleftharpoons H_3SiO_4^- + H_2O$$

SAS와 silicates가 생물학적으로 이용 가능한 형태가 되기 위해서는 자연상태의 pH 조건에서 monosilicic [$Si(OH)_4$] acid 형태가 되어야 한다(OECD, 2004a, OECD, 2004b). 약산 및 물과 약산 염의 일반적인 화학 반응과 유사하게 silica의 수용성 부분은 약한 산성을 띄어 pH를 낮춘다. 반면, silica의 일부 수용성 부분은 염기성을 띄어 양성자와 결합하고 hydroxyl 이온을 형성함으로써 pH를 높인다. 하지만 고농도 처리 시 측정 가능한 pH 이동은 환경 중에서 저용량으로 배출되는 SAS 및 silicates와 충분한 천연 완충제로 인해 수계 인공퇴적물에서 정확한 결과를 예측하기 어렵다. 결론적으로 이러한 물질은 무기질 토양과 화학적으로 유사하기 때문에 토양 및 퇴적물과 쉽게 결합될 것으로 예상된다. 용해된 silica는 구조적 특징으로 인해 자연적으로 해양 및 육상생물에 쉽게 흡수될 수 있다. 따라서 기존에 알려진 SiO_2 정보만으로 환경 거동과 물리학적 종말점 결과들을 판단할 수 없다.

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

시험물질은 친유성이 아니므로 생물농축성이 없다(OECD, 2016).

3.3.2. 육상 생물농축성

시험물질은 친유성이 아니므로 생물농축성이 없다(OECD, 2016).

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

시험물질은 토양의 주성분으로 본 시험을 수행하기에 부적합하다(OECD, 2016).

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 NM-200은 어류에 대한 급성 LL0(96시간, *Danio rerio*)이 = 10,000 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 EL_0(24시간, *Daphnia magna*) = 10,000 mg/L, Sodium aluminium silicate는 조류에 대한 NOELR(72시간, *Desmodesmus subspicatus*) = 10,000 mg/L로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

GLP 준수 및 OECD TG 203에 따라 *Danio rerio*를 사용하여 NM-200(CAS No. 112926-00-8)에 대한 어류 급성독성 시험을 수행한 결과, LL_0(96시간) = 10,000 mg/L 이었다(BIAC, 1992).

1) BIAC, 1992	
시험물질 : NM-200 (CAS No. 112926-00-8)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 담수, 24.2 ~ 25.3 °C, pH 7.3 ~ 8.3, 현탁액 분산시험 수행	
시험방법 : 지수식, 96시간	
시험농도 : 1,000, 10,000 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과 : LL_0 = 10,000 mg/L	
주요영향 : 치사율, 유영, 호흡, 형태 등이 대조군과 동일	
2) BIAC, 1992	
시험물질 : NM-201 (CAS No. 112926-00-8)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 담수, 24.2 ~ 25.3 °C, pH 7.3 ~ 8.3, 현탁액 분산시험 수행	
시험방법 : 지수식, 96시간	
시험농도 : 1,000, 10,000 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과 : LL_0 = 10,000 mg/L	
주요영향 : 치사율, 유영, 호흡, 형태 등이 대조군과 동일	
3) BIAC, 1992	
시험물질 : NM-202 (CAS-No. 112945-52-5)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 담수, 24.2 ~ 25.3 °C, pH 7.3 ~ 8.3, 현탁액 분산시험 수행	
시험방법 : 지수식, 96시간	
시험농도 : 1,000, 10,000 mg/L	

시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)	
시험결과 : LL_0 = 10,000 mg/L	
주요영향 : 치사율, 유영, 호흡, 형태 등이 대조군과 동일	
4) US EPA, 2014	
시험물질 : -	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : 어류, 시험종 확인안됨	
시험조건 : 해수	
시험방법 : 96시간, EPI Suite v 4.1. / EcoSAR ver.1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} = 1,033.016 mg/L	
주요영향 : QSAR를 이용한 예측 결과	
5) US EPA, 2014	
시험물질 : -	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : 어류, 시험종 확인안됨	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 96시간, EPI Suite v 4.1. / EcoSAR ver.1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} = 1,289.09 mg/L	
주요영향 : QSAR를 이용한 예측 결과	

4.1.1.2. 물벼룩

GLP 준수 및 OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 NM-200(CAS No. 112926-00-8)에 대한 물벼룩 급성독성 시험을 수행한 결과, EL_0(24시간) = 10,000 mg/L이었다(BIAC, 1992).

1) BIAC, 1992	
시험물질 : NM-200 (CAS No. 112926-00-8)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 담수, 20 ± 1 °C, pH 7.4 ~ 8.1	
시험방법 : 지수식, 24시간	
시험농도 : 1,000 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 : EL_0 = 10,000 mg/L	
주요영향 : 시험물질 노출에 따른 유의한 영향은 관찰되지 않음	
2) BIAC, 1992	
시험물질 : NM-201 (CAS No. 112926-00-8)	신뢰도 1

시험종 : *Daphnia magna*	실험결과 GLP 준수
시험조건 : 담수, 20 ± 1 °C, pH 7.4 ~ 8.1	
시험방법 : 지수식, 24시간	
시험농도 : 1,000 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 : EL_0 = 10,000 mg/L	
주요영향 : 시험물질 노출에 따른 유의한 영향은 관찰되지 않음	
3) BIAC, 1992	
시험물질 : NM-202 (CAS-No. 112945-52-5)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 담수, 20 ± 1 °C, pH 7.4 ~ 8.1	
시험방법 : 지수식, 24시간	
시험농도 : 1,000 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 : EL_0 = 10,000 mg/L	
주요영향 : 시험물질 노출에 따른 유의한 영향은 관찰되지 않음	
4) US EPA, 2014	
시험물질 : -	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : 물벼룩류, 시험종 확인안됨	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 48시간, EPI Suite v 4.1. / EcoSAR ver.1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} = 512.078 mg/L	
주요영향 : QSAR를 이용한 예측 결과	
5) Lee et al., 2009	
시험물질 : SiO_2 (Pyrogenic, 7 nm, 비표면적 644.44 m^2/g)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : -	
시험방법 : -	
시험농도 : 1 mg/L	
시험법 : OECD Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 : 치사율(%) = 10 ± 8	
주요영향 : Comet assay 결과, DNA 손상 등과 같은 유전독성과 관련된 영향은 관찰되지 않았으나, 시험종의 치사율을 증가시킴.	
6) Lee et al., 2009	
시험물질 : SiO_2 (Pyrogenic, 7 nm, 비표면적 644.44 m^2/g)	신뢰도 확인불가 실험결과
시험종 : *Chironomus riparius*	
시험조건 : -	

시험방법 : -		GLP 확인불가
시험농도 : 1 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : 치사율(%) = 5 ± 4		
주요영향 : Comet assay 결과, DNA 손상 등과 같은 유전독성과 관련된 영향은 관찰되지 않았으나, 시험종의 치사율을 증가시킴.		
7) Lee et al., 2009		
시험물질 : SiO_2 (Precipitated, 10 nm, 비표면적 349.71 m^2/g)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 1 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : 치사율(%) = 15 ± 4		
주요영향 : Comet assay 결과, DNA 손상 등과 같은 유전독성과 관련된 영향은 관찰되지 않았으나, 시험종의 치사율을 증가시킴.		
8) Lee et al., 2009		
시험물질 : SiO_2 (Precipitated, 10 nm, 비표면적 349.71 m^2/g)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Chironomus riparius*		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 1 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)		
시험결과 : 치사율(%) = 20 ± 0		
주요영향 : Comet assay 결과, DNA 손상 등과 같은 유전독성과 관련된 영향은 관찰되지 않았으나, 시험종의 치사율을 증가시킴.		
9) Casado et al., 2013		
시험물질 : 비정질 SiO_2 (Kisker Biotech GmbH), 비정질/단분산 silica 나노입자 (50, 100 nm), Plain/초록색 형광 표지된 silica 나노입자		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Daphnia Magna, Thamnoce-phalus platyurus		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 0.1 ~ 1,000 μg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : 생태 영향 관련 시험 결과, plain/형광표지 silica 나노입자는 독성 관련 영향이 관찰되지 않았으며, 비정질 silica는 독성이 낮아 (Barnes *et al*., 2008, Rabolli *et al*., 2010) 나노입자의 대표 음성 대조군으로 활용될 수 있음. 세포독성 시험 결과, 2건의 시험 모두 저용량 및 노출 시간 의존 반응이 나타났으며, silica 나노입자 크기를 100 nm보다 50 nm로 처리하였을 때 더 큰 영향을 미침		
주요영향 : -		

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

GLP 준수 및 OECD TG 201에 따라 담수조류종인 *Desmodesmus subspicatus*를 사용하여 Sodium aluminium silicate(CAS No. 1344-00-9)에 대한 read-across를 통해 조류 생장저해 시험을 확인한 결과, NOELR(72시간) = 10,000 mg/L 및 EL_{50}(72시간) > 10,000 mg/L이었다(BIAC, 2014).

1) BIAC, 1992	
시험물질 : Sodium aluminium silicate (CAS No. 1344-00-9)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수 read-across
시험종 : *Desmodesmus subspicatus*	
시험조건 : 담수, 24.9 ± 0.3 °C, pH 8.12 ~ 8.58, 현탁액 분산시험 수행	
시험방법 : 지수식, 72시간	
시험농도 : 96, 1,008, 10,000 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과 : NOELR = 10,000 mg/L, EL_{50} > 10,000 mg/L	
주요영향 : 생장률	
2) US EPA, 2014	
시험물질 : -	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : 녹조류, 시험종 확인안됨	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 96시간, EPI Suite v 4.1. / EcoSAR ver.1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : EC_{50} = 217.576 mg/L	
주요영향 : QSAR를 이용한 예측 결과	
3) US EPA, 2014	
시험물질 : -	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : 녹조류, 시험종 확인안됨	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 30일, EPI Suite v 4.1. / EcoSAR ver.1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : NOEC = 42.11 mg/L	
주요영향 : QSAR를 이용한 예측 결과	
4) Fujiwara et al., 2008	
시험물질 : Silica 나노입자 (Shokubai Kasei Industrial Co., 5, 26, 78 nm)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Chlorella kessleri*	
시험조건 : -	
시험방법 : -	

시험농도 : -		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : SiO_2 물성 정보는 제공되지 않았으며, 다양한 SAS의 생물 독성 연구가 필요함. 독성은 시험에 사용된 silica 나노입자 크기에 따라 상이하게 나타남 (세포 비정질 구조, 세포 분열 이상 및 엽록소 색깔이 옅어지는 현상 등이 관찰).		
5) van Hoecke et al., 2011		
시험물질 : Ludox® SiO_2 CL-X 나노입자 (22 nm, 표면적 102 m^2/g)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 4.6 ~ 1,000 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)		
시험결과 : -		
주요영향 : SiO_2 나노입자는 pH 6.0에서 농도가 220 mg/L로 증가할 때까지 독성이 관찰되지 않음. 조류 엽록소 분석 결과, 나노입자는 세포수보다 조류 생장에 더 큰 영향을 미쳤으며, 최고농도에서는 엽록소 결핍 현상이 관찰됨. 나노입자 독성은 pH (pH 6.8 이상 범위)에 따라 상이하였으며, SiO_2 나노입자는 엽록소 분해 및 합성 저해독성 기작과 연관성이 있음을 확인함. 분산제 또는 항 미생물제 독성에 대한 결과는 확인되지 않음.		
6) OECD, 2015		
시험물질 : Silica 나노입자 (10 ~ 20 nm, 99.5%, Sigma Aldrich)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Scenedesmus obliquus*		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 25 ~ 200 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : *S. obliquus*를 나노 silica (Sigma Aldrich) 및 벌크 silica (Shanghai Chemical Reagent, China)에 노출시킨 후에 SEM으로 관찰한 결과, 벌크 silica는 매우 각진 결정구조를 갖는 것을 확인하였음(기타 물성 정보는 없음). 조류에서의 생장률은 농도(50, 100, 200 mg/L)와 노출 시간(48, 72, 96시간)이 증가할수록 감소하였음. SiO_2 나노입자는 수계 환경에서 *S. obliquus*에 대한 독성을 유발하며, 최고농도에서 생장 저해율은 50% 이하였음. 광학현미경 관찰에서 조류 세포의 형태학적 이상은 없었으며, 이는 Van Hoecke *et al* .(2008)의 시험 결과와 일치함.		
7) van Hoecke et al., 2011		
시험물질 : Ludox® LS (125 nm, 표면적 236 m^2/g), TM 40 (27 nm, 표면적 236 m^2/g)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Pseudokirchneriella subcapitata		
시험조건 : -		
시험방법 : -		

시험농도 : 2.2 ~ 460 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)		
시험결과 : -		
주요영향 : 전자현미경을 이용하여 조류 세포를 관찰한 결과, 나노입자의 내포 및 세포에서 형태 이상은 관찰되지 않았으나, 세포 표면에 과량의 나노입자가 흡착되어 있음을 관찰함. $Na_2SiO_3 \cdot 5H_2O$를 사용하여 조류의 생장저해 반응성과 silica 농도를 비교한 결과, silica(SiO_2 4.14 mg/L)와 독성 반응은 무관한 것으로 예상하였으나, SiO_2 나노입자가 *P. subcapitata*에서 독성을 유발함을 확인함. 또한, 농도를 입자의 비표면적으로 환산할 경우, 독성에서의 차이는 사라졌지만 질량을 기준으로 입자가 작을수록 큰 독성이 유발되는 것을 확인함. 이에 SiO_2 나노입자의 총 표면적은 독성을 결정짓는 중요한 요소임을 확인.		
8) Oya San et al., 2014		
시험물질 : Silica 나노입자 (38 ~ 190 nm, Laser ablation)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chlorella vulgaris		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : -		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : Laser ablation 방법으로 제조된 Silica 나노입자는 *C. vulgaris*의 생장을 증가시키는 것이 관찰되었으나, 농도, 농도-영향 곡선그래프, 세포 형태 및 물질 내포 여부를 관찰한 TEM 이미지는 별도로 확인할 수 없음.		
9) Ji et al., 2011		
시험물질 : SiO_2 (20 ~ 50 nm) 4종류 SS1 (표면적 102 m^2/g), DS1 (표면적 221 m^2/g), SP1 (표면적 570 m^2/g), DP1 (표면적 675 m^2/g)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Chlorella sp.*		
시험조건 : 6일		
시험방법 : -		
시험농도 : 0.5 ~ 1,000 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : 최대 1,000 mg/L 농도로 6일간 노출시킨 결과, DSI, DPI 입자에서는 독성이 관찰되지 않았으며, SSI, SPI 입자에서는 노출 2일 차에 20% ($p < 0.05$)의 생장저해가 관찰됨.		
10) Metzler et al., 2012		
시험물질 : SiO_2 4종류 (Degussa Co.) Aerosil 90 (35.6 nm, 76.5 m^2/g), Aerosil 130 (26 nm, 105.1 m^2/g), Aerosil 200 (14.3 nm, 190.6 m^2/g), Aerosil 300 (9.6 nm, 248.8 m^2/g)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*		
시험조건 : 72시간		
시험방법 : -		

시험농도 : 100, 1,000 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : Van Hoecke *et al.*은 입자 크기가 12.5 및 27.0 nm인 SiO_2를 조류에 노출한 결과, EC_{20}(72시간, 12.5 nm) = 20.0 ± 5.0, EC_{20}(72시간, 27.0 nm) = 28.8 ± 3.2 mg/L이며, Si의 최고 용해도가 4.1 mg/L (pH 7.5) 이었음. 본 실험에서는 EC_{20}을 측정한 Si의 용해도가 234 mg/L로 조류 생장에 충분히 영향을 미칠 수 있는 농도임을 확인하였으며, Si의 용해도가 SiO_2 독성에 영향을 미치는 주요 인자가 아님을 확인하였음. 상기 2개의 시험에서 산출된 EC 값의 차이는 초기 조류 밀도의 차이에서 기인한 것으로 판단됨(초기 세포 밀도 - 본 실험 : 106 cell/mL, Van Hoecke *et al* : 105 cell/mL).		
11) Metzler et al., 2012		
시험물질 : SiO_2 4종류 (Degussa Co.) Aerosil 90 (35.6 nm, 76.5 m^2/g), Aerosil 130 (26 nm, 105.1 m^2/g), Aerosil 200 (14.3 nm, 190.6 m^2/g), Aerosil 300 (9.6 nm, 248.8 m^2/g)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 100, 1,000 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : SiO_2는 *P. subcapitata* 생장에 영향을 미치는 주요 인자가 아니며, 이는 *Chlorella sp.*을 사용하여 생장률을 관찰한 Ji *et al.*의 시험(1,000 mg/L, 20 ~ 50 nm) 결과와도 일치함. SiO_2는 지질과산화를 증가시키며, SiO_2가 증가할수록 정규화된 특정 지질과산화 작용도 증가하는 것을 관찰함. SiO_2는 광촉매는 아니지만, ROS 증가 및 glutathione 감소 등과 같은 감광 유사 효과를 발생시켜 광촉매 기능을 하며, 조류 세포 내 엽록소 함량을 변화시킴. 엽록소 농도는 나노입자가 저농도일 때 증가, 고농도일 때 감소되며, 제한된 빛 공급은 엽로소 함량에 영향을 미치는 주요 요소임을 확인. 또한, 가용할 수 있는 빛의 양이 감소할수록 조류 세포는 더 많은 엽록소를 생성함.		

4.1.2. 만성독성시험

다음의 QSAR 예측자료에 따라 SiO_2는 어류 만성독성 NOEC(30일, 담수) = 86.3 mg/L, 물벼룩 만성독성 NOEC(30일, 담수) = 34.223 mg/L이므로 어류, 물벼룩, 조류에 대한 만성 구분 기준에 부합하지 않으므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단, 산화세륨은 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

4.1.2.1. 어류

QSAR를 이용하여 SiO_2의 어류 만성독성 시험에 대한 영향을 예측한 결과, 30일 담수 조건에서 NOEC = 86.3 mg/L, 해수 조건에서 NOEC = 57.001 mg/L이었다(US EPA, 2014).

1) US EPA, 2014	
시험물질 : SiO_2	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : Fishes sp.	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 30일, EPI Suite v 4.1/ ECOSAR v1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : NOEC = 86.3 mg/L	
주요영향 : -	
2) US EPA, 2014	
시험물질 : SiO_2	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : Fishes sp.	
시험조건 : 해수	
시험방법 : 30일, EPI Suite v 4.1/ ECOSAR v1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : NOEC = 57.001 mg/L	
주요영향 : -	

4.1.2.2. 물벼룩

QSAR를 이용하여 SiO_2의 물벼룩 만성독성 시험에 대한 영향을 예측한 결과, 30일 담수 조건에서 *Daphnid sp.*의 NOEC = 34.223 mg/L, 해수 조건에서 *Mysid shrimp*의 NOEC = 346.737 mg/L이었다(US EPA, 2014).

1) US EPA, 2014	
시험물질 : SiO_2	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : *Daphnid sp.*	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 30일, EPI Suite v 4.1/ ECOSAR v1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : NOEC = 34.223 mg/L	
주요영향 : -	
2) US EPA, 2014	
시험물질 : SiO_2	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : *Mysid shrimp*	
시험조건 : 해수	
시험방법 : 30일, EPI Suite v 4.1/ ECOSAR v1.00	

시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : NOEC = 346.737 mg/L	
주요영향 : -	

4.2. 육상생물 영향

QSAR를 이용하여 SiO_2의 육상무척추 독성 영향을 예측한 결과, Earthworm의 14일 담수 조건에서 LC_{50} = 148.41 mg/kg이었다(US EPA, 2014). OECD WPMN에서 진행한 문헌 Review를 통해 육상식물에서의 영향을 확인한 결과, SiO_2는 식물의 발아, 생장 등 긍정적인 영향을 미치는 것을 확인하였다(Siddiqui and Al-Whaibi, 2014).

1) US EPA, 2014	
시험물질 : SiO_2	신뢰도 2 QSAR GLP 미준수
시험종 : Earthworm	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 14일, EPI Suite v 4.1/ ECOSAR v1.00	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} = 148.41 mg/kg	
주요영향 : -	
2) Liang et al., 2007	
시험물질 : Silicon	신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험조건 : -	
시험방법 : -	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : Si는 고등 식물의 필수 원소로 비생물적 스트레스 (망간, 알루미늄, 중금속, 염분, 가뭄, 냉기 및 동결로 인한 독성)를 효과적으로 감소시킬 수 있음. 본 문헌에서는 나노 Silica의 스트레스 경감 기전을 다루고 있으며, 식물 흡수 정보는 제공하지 않음.	
3) Siddiqui and Al-Whaibi, 2014	
시험물질 : Nano-SiO_2 Aerosil 200 (12 nm, 200 m^2/g, Degussa Evonik)	신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : Tomato (*Lycopersicum esculentum* Mill. cv Super Strain B)	
시험조건 : -	
시험방법 : -	
시험농도 : 2 ~ 10 g/L	
시험법 : -	

시험결과 : -		
주요영향 : SiO_2는 종자 발아(%), 평균 발아 시간, 발아 지수, 종자 신선도, 묘목 생체 및 건조 중량을 증가시켰으며, 식물의 기능을 향상시켰음. 상기 결과를 바탕으로 SiO_2는 종자 발아에 긍정적인 영향을 미치는 것을 확인함.		
4) Currie and Perry, 2007		
시험물질 : Silica		신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : -		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : -		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : 식물의 silicic acid 흡수를 관찰한 결과, Si는 생물 또는 비생물적 스트레스를 경감시키고 비료에 silicates가 결합하는 것을 확인함. 나노 silica의 흡수 정보는 제공하지 않음.		
5) Shah et al., 2009		
시험물질 : 3-aminopropyl 기능을 가진 silica 나노입자 (Sigma Aldrich)		신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : 상추 종자		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 0.013, 0.066% (w/w)		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : 토양에서의 나노입자는 콜로니 형성 단위인 지방산 methyl ester의 피크 면적 및 총 토양 군집 대사 지문에 영향을 미치지 않았음 ($P > 0.05$). 발아식물의 S/R(싹/뿌리) 비율을 관찰한 결과, 나노입자는 상추 종자 생장에 영향을 미침($P < 0.05$).		
5) Kalteh et al., 2014		
시험물질 : 벼 추출 나노입자 (silicium 1 g, 7 nm, 400 m^2)		신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : Basil (*Ocimum basilicum*)		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 실리카 나노입자 10 mL를 DW 1 L에 용해 후, 식물에 분무		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : Silica 나노입자는 Basil에서 염도 오염 영향을 감소시킴		

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

Ludox Cl(20 nm)와 micro 입자를 사용하여 3종 미생물(B. subtilis, E. coli, P. fluorescens)에 대한 급성 미생물 영향을 확인한 결과, SiO_2 나노입자에서는 관련 독성이 관찰되었으나, micro 입자에서는 독성이 관찰되지 않았다(Jiang et al., 2009).

1) Adams et al., 2006	
시험물질 : SiO_2 (14, 930 nm, 60 μm, Sigma Aldrich)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *B. subtilis, E. coli*	
시험조건 : -	
시험방법 : -	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : SiO_2의 물질 특성, 제조법, 결정/비결정 구조 여부 등 기타 정보는 별도로 제시되지 않음. 이에 입자 영향을 효과적으로 확인할 수 없었지만, 본 시험에서 독성이 관찰됨. 해당 결과는 보고서 작성에 활용하지 않음.	
2) Jiang et al., 2009	
시험물질 : Ludox Cl (20nm, Sigma Aldrich), 마이크로 입자 (Fisher Scientific Co.)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *B. subtilis, E. coli, P. fluorescens*	
시험조건 : -	
시험방법 : -	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : 본 시험 결과, SiO_2 나노입자에서는 미생물 독성이 관찰되었으나($p < 0.01$), micro SiO_2 입자에서는 독성이 관찰되지 않음(항미생물제 독성에 대한 언급 없음).	
3) Garcia-Saucedo *et al.*, 2011	
시험물질 : SiO_2 나노입자 (10 ~ 20 nm, American Elements)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Saccharo-myces cerevisiae*	
시험조건 : -	
시험방법 : -	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : 나노 산화물 SiO_2는 세포독성을 유발하지 않음.	
4) Cassado *et al.*, 2013	

시험물질 : 비정질 SiO_2 (Kisker Biotech GmbH), 비정질/단분산 silica 나노입자 (50, 100 nm), Plain/초록색 형광 표지된 silica 나노입자		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Vibrio Fischeri*		
시험조건 : -		
시험방법 : SDI Europe (MIcro-tox test)		
시험농도 : 0.1 ~ 1000 μg/mL		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : 2종의 생물종을 사용하여 급성생태독성 시험을 수행한 결과, 관련 독성은 관찰되지 않음.		

4.3.2. 저서생물 만성독성

저서생물 만성독성을 확인하기 위해 Caenorhabditis elegans에 50 nm 크기의 비정형 Silica 나노입자를 0.25, 0.5, 2.5, 5.0 mg/mL (7.1, 14.2, 71, 142 $\mu g/cm^2$) 농도로 식이 노출한 결과, 사망에 영향을 미치지 않았으나, 생식에 영향을 미치는 것을 확인하였으며, SiO_2 나노입자가 노화와 관련된 생식기관의 기능 저하를 유발할 것으로 예상하였다(Pluskota et al., 2009)

1) Canesi et al., 2010		
시험물질 : Nano-SiO_2 Aerosil 200 (12 nm, 205 m^2/g, Degussa Evonik)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Mytilus galloprovincialis*		
시험조건 : -		
시험방법 : -		
시험농도 : 0.05 ~ 5 mg/mL		
시험법 : -		
시험결과 : 나노입자의 표적 장기는 소화샘일 것으로 예측됨.		
주요영향 : 시험종의 사망 및 리소좀 막의 불안정 현상은 관찰되지 않음. 리소좀 라이포푸신 및 catalase 활성은 증가하였으나, GST (glutathione-S-transferase) 활성은 변하지 않음.		
2) Canesi et al., 2010		
시험물질 : Nano-SiO_2 Aerosil 200 (12 nm, 205 m^2/g, Degussa Evonik)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Mytilus hemocytes*		
시험조건 : -		
시험방법 : *in vitro*		
시험농도 : 1, 5, 10 μg/mL		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : 시험 결과, 세포독성은 없었으며, 리소좀 방출, 산화 분출 및 NO 생성 촉진이 관찰되었음.		

3) Pluskota et al., 2009		
시험물질	: Amorphous silica 나노입자 (50 nm), 비정질 벌크 (500 nm)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Caenorhabditis elegans*	
시험조건	: -	
시험방법	: 식이	
시험농도	: 0.25, 0.5, 2.5, 5.0 mg/mL (7.1, 14.2, 71, 142 μg/cm^2)	
시험법	: -	
시험결과	: -	
주요영향	: *Caenorhabditis elegans* 식이 중 형광표지 나노입자를 섭취하는 방법을 사용하여 관찰한 결과, 나노입자는 장 상피세포(1차) 및 생식기관(2차)으로 이동하는 것을 확인하였음. 대조군에 비해 시험군의 수명 기간은 영향을 받지 않았지만, 자손 수의 감소가 관찰되었으며, Silica 나노입자는 노화와 관련된 생식기관의 기능 저하를 유발할 것으로 예상됨.	

4.4. 기타 정보

OECD WPMN Testing Programme을 통해 나노무기산화물, 나노입자, 나노 크기 입자 등 다양한 형태의 Silicon dioxide에 대한 환경 영향 평가에 활용 가능한 시험을 수행 또는 Review를 진행하였다.

1) Yang et al., 2009		
시험물질	: 나노 무기산화물	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 부식산	
시험결과	: 부식산과 나노무기산화물(SiO_2)의 상호작용을 관찰한 결과, 부식산은 SiO_2를 흡수하지 않음. SiO_2는 S 또는 P 원자 상태이었으며, 제한적인 물성 정보로 인해 결정 여부는 확인할 수 없음. 보고서에 활용 가능한 자료가 아님.	
2) Reijnders, 2009		
시험물질	: SiO_2 나노입자	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 복합재료배출 나노입자	
시험결과	: 복합재료에서 배출된 나노입자는 환경에서 유해할 수 있으며, 본 문헌은 안전한 복합재료 제조법에 대한 정보를 제공함.	
3) Moore, 2006		
시험물질	: 나노입자	신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종	: -	
시험결과	: 본 문헌은 나노입자의 수서생물 노출로 인한 수계 생태독성 정보를 제공함	
4) Nowack and Bucheli, 2007		
시험물질	: 나노입자	신뢰도 확인불가

시험종 : -	Review 결과 GLP 확인불가
시험결과 : 본 문헌은 천연(자연발생) 및 제조나노입자의 환경 영향 정보를 제공하고 있으나, 인용된 SAS 연구는 매우 제한적임.	
5) Handy *et al*., 2008	
시험물질 : 나노입자/물질	신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험결과 : 본 문헌은 나노입자의 생태독성 시험 현황, 난제 및 개선점에 대한 내용을 다루고 있으나, SAS에 대한 정보는 충분하지 않음. 나노입자의 시험 결과는 반드시 다양한 환경 조건에서 시험을 수행한 후 도출해야 함. 예를 들어, 수계 환경에서 시험을 수행할 경우, 담수 및 해수 두 조건 모두에서 시험을 실시한 후 결과를 도출하여야 함.	
6) Klaine *et al*., 2008	
시험물질 : 나노물질	신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험결과 : 본 문헌은 환경 중 나노물질의 동태, 거동 및 생물학적 이용가능성에 대한 정보를 제공함. SAS 나노입자 세부정보는 충분하지 않으나, 탄소기반 물질 및 titanium dioxide에 대해서는 많은 연구가 수행됨.	
7) Stone *et al*., 2010	
시험물질 : 나노물질	신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험결과 : 본 문헌은 Environmental NanoImpactNet 2008 Workshop에서 논의한 결과를 제시함. NIN은 유럽위원회 Framework Programme 7 (FP7)에서 후원하는 프로젝트이며, 인간 및 환경 이슈와 연계된 나노물질 포럼을 개최함. 본 프로젝트에서는 다음의 3가지 문제를 제기하였으며, 일부 주제에 대해서 해결책을 제시함. 1) 필요한 나노물질 특성 정보는 무엇인가 2) 사용할 수 있는 표준 나노물질은 무엇인가 3) 다양한 나노물질을 분류하여 체계화하는 것이 가능한가	
8) Borm *et al*., 2006	
시험물질 : 나노크기 입자	신뢰도 확인불가 - GLP 확인불가
시험종 : -	
시험결과 : 본 문헌은 물질의 용해, 이동 및 기본 물성에 대한 정보를 제공함. 상기 특성은 물질의 거동과 인체 건강(입자/섬유소 흡입 시)에 영향을 미치는 주요 인자로 확인됨.	
9) Farré et al., 2009	
시험물질 : 나노크기 입자	신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험결과 : 본 문헌은 나노물질의 수계 생태독성 및 분석 정보를 제공함. NM 계열 물질에 대한 많은 연구가 수행되었으나, SAS 연구 결과는 충분하지 않음.	

5. 인체 건강 유해성

Crystalline silica의 폐 독성 영향은 silicosis와 같은 심각한 폐 병변과 관련되거나 광범위한 작업장에서의 노출로 경로가 명백히 설명되며, 흡입 노출은 SAS 입자(마이크로 또는 나노 크기 입자)의 인체 노출에서 주요 경로로 여겨진다. 피부 경로를 통한 SAS 흡수는 잘 이루어지지 않기 때문에 대부분의 연구에서 논의되지 않는다. *in vivo* 동물 시험에서 SAS는 폐에 강한 염증 반응을 유도하는 것으로 확인되었으며, 반응은 SAS의 초미립자에서 높게 나타났으나, 랫드 또는 마우스에서 3개월 회복 후에 그 영향은 일시적이고 가역적이었다. 이러한 일시적 영향은 폐에서 기타 장기까지 비정질 silica의 신속한 이동에 영향을 미칠 수 있지만, 일부 연구에서는 지속적인 콜라겐 증착 또는 일부 남아있는 조직병리학적 변화에 미치는 영향에 대해 논의하고 있다.

5.1. 독성동태

BIAC, Nanogenotox 등은 silicon dioxide에 대한 흡입, 경구, 정맥 주사 경로로의 노출 시 독성동태 영향을 확인하였으며, 이 중 BIAC에서 시험한 흡입, 경구, 독성은 OECD WPMN Testing Programme 진행 이전에 확인된 시험 결과이지만, OECD 프로그램에서 제공하는 물질과 동일한 물질로 시험하였음을 명시하고 있다(OECD, 2015). Silicon dioxide(NM-200, NM-201, NM-202, NM-203 등)는 경구, 흡입, 정맥 주사 경로로의 독성동태 평가에서 체내 축적성이 없으며, 흡입 노출에서의 주요 표적 장기는 폐, 반감기는 7주인 것으로 확인되었다.

1) BIAC, 1987			
시험물질	:	NM-200 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	:	흡입 (전신), 90일, 노출 후 1, 13, 29, 39, 52주 샘플링	
시험농도	:	35 mg/m^3	
시험법	:	OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험	
시험결과	:	반감기 = 7주, 체내 축적성 없음	
주요영향	:	노출 종료 후에 모든 시험동물의 폐에서 Silica가 검출되었으며, 모든 수컷에서 노출 후 6개월 동안 잔여량이 일정하게 유지됨. 대조적으로 암컷 1마리에서 Si가 검출되었으며, 노출 7일 후에 수컷 10마리 중 3마리, 암컷 10마리 중 5마리의 림프절에서 Si가 검출됨. 이는 회복기간 동안 느리게 감소함. ※ 표준시험과 비교하여 수정한 결과, 폐, 기도 및 림프절에서 Si가 관찰되었으며, 회복기간은 노출 후 최대 1년이었음.	
2) BIAC, 1987			
시험물질	:	NM-201 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	

시험방법 : 흡입 (전신), 90일, 노출 후 1, 13, 29, 39, 52주 샘플링		GLP 준수
시험농도 : 35 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험		
시험결과 : 반감기 = 7주, 체내 축적성 없음		
주요영향 : 노출 종료 후에 모든 시험동물의 폐에서 Silica가 검출되었으며, 모든 수컷에서 노출 후 6개월 동안 잔여량이 일정하게 유지됨. 대조적으로 암컷 1마리에서 Si가 검출되었으며, 노출 7일 후에 수컷 10마리 중 3마리, 암컷 10마리 중 5마리의 림프절에서 Si가 검출됨. 이는 회복기간 동안 느리게 감소함. ※ 표준시험과 비교하여 수정한 결과, 폐, 기도 및 림프절에서 Si가 관찰되었으며, 회복기간은 노출 후 최대 1년이었음.		
3) BIAC, 1987		
시험물질 : NM-202 (precipitated SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입 (전신), 90일, 노출 후 1, 13, 29, 39, 52주 샘플링		
시험농도 : 1.3, 5.9, 31 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험		
시험결과 : 반감기 = 7주, 체내 축적성 없음		
주요영향 : 노출 종료 후에 모든 시험동물의 폐에서 Silica가 검출되었으며, 모든 수컷에서 노출 후 6개월 동안 잔여량이 일정하게 유지됨. 대조적으로 암컷 1마리에서 Si가 검출되었으며, 노출 7일 후에 수컷 10마리 중 3마리, 암컷 10마리 중 5마리의 림프절에서 Si가 검출됨. 이는 회복기간 동안 느리게 감소함. ※ 표준시험과 비교하여 수정한 결과, 폐, 기도 및 림프절에서 Si가 관찰되었으며, 회복기간은 노출 후 최대 1년이었음.		
4) BIAC, 1987		
시험물질 : NM-203(precipitated SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입 (전신), 90일, 노출 후 1, 13, 29, 39, 52주 샘플링		
시험농도 : 1.3, 5.9, 31 mg/m^3		
시험법 : OECD Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험		
시험결과 : 반감기 = 7주, 체내 축적성 없음		
주요영향 : 노출 종료 1주 후에 시험동물 폐에서 소량의 Silica가 검출되었으며, 30 mg/m^3 시험군, 6 mg/m^3 시험군 수컷 10마리, 암컷 7마리, 1 mg/m^3 시험군 수컷 3마리, 암컷 3마리에서 평균 0.2 mg의 Silica가 검출됨. 대조군 수컷 1마리의 림프절에서 낮은 용량의 Si가 검출되었으며, 30 mg/m^3 시험군 수컷 1마리의 림프절에서 소량의 Si가 검출됨. 회복 기간 동안 Si의 증가는 관찰되지 않음 ※ 표준시험과 비교하여 수정한 결과, 폐, 기도 및 림프절에서 Si가 관찰되었으며, 회복기간은 노출 후 최대 1년이었음.		
5) BIAC, 1969		

시험물질 : NM-202 (precipitated SAS) 시험종 : Rat (Sprague Dawley), 암컷 시험방법 : 흡입 (분진), 6주, 18주 및 12개월 (6주 및 18주 후 부검), 초기에는 5시간/일 5회/주로 노출하였으나 화농성 기관지염과 심한 염증으로 2 ~ 3일/주로 횟수 감소, 회복기간 5개월 시험농도 : 50 ~ 55 mg/m^3 (Nominal), 30 mg/m^3 (Repirable) 시험법 : - 시험결과 : 반감기 = 7주, 체내 축적성 없음 주요영향 : 노출 18주 ~ 12개월에 폐 및 종격동 림프절에서 SiO_2 증착 증가는 관찰되지 않았으며, 5개월에 폐에서 약 90%, 종격동 림프절에서 50 ~ 60%의 SiO_2가 제거되었으며, 1차 대사를 기반으로 반감기는 7주인 것을 확인. 노출 20시간 후에 폐에서 0.25 mg, 3개월 후에 0.018 mg의 SiO_2가 검출됨. 노출 1개월 후에 림프절에서 0.018 mg, 3개월 후에 0.008 mg의 SiO_2가 검출됨.	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
6) BIAC, 1969	
시험물질 : NM-202(precipitated SAS) 시험종 : Rat (Sprague Dawley), 암컷 시험방법 : 경구(위장관), 20회/개월, 1개월 시험농도 : 100 mg (약 500 mg/kg) 시험법 : - 시험결과 : 체내 축적성 없음 주요영향 : 간 및 신장에서 조직 내 측정값이 약간 증가함. 간에서 4.2 μg (대조군 1.8 μg), 비장에서 5.5 μg (대조군 7.2 μg) 및 신장에서 14.2 μg (대조군 7.8 μg)이 검출됨.	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
7) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-200 (pyrogenic SAS) 시험종 : Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷 시험방법 : 경구(위장관), 5일 투여, 6, 14일 샘플링, 5, 6일 혈액샘플링 시험농도 : 20 mg/kg bw/day 시험법 : - 시험결과 : 체내 축적성 없음 주요영향 : 체내 축적성은 확인되지 않음. 간 및 비장에서 LOQ 및 LOD 수치와 비슷하게 매우 낮은 수치(장기무게 < 2 mg/kg)를 나타냈으며, 이는 위장관에서의 매우 낮은 흡착을 의미함.	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
8) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (precipitated SAS) 시험종 : Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷 시험방법 : 경구(위장관), 5일 투여, 6, 14일 샘플링, 5, 6일 혈액샘플링 시험농도 : 20 mg/kg bw/day 시험법 : - 시험결과 : 체내 축적성 없음	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가

주요영향 : 간과 비장에서 LOQ 및 LOD 수치와 비슷하게 매우 낮은 수치(장기 무게 < 2 mg/kg)를 나타냈으며, 이는 위장관에서의 매우 낮은 흡착을 의미함		
9) Nanogenotox, 2013		
시험물질 : NM-200 (pyrogenic SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 정맥(주사), 단회(1일) 또는 반복(5일 연속), 샘플링 단회(2일 및 90일), 반복(6, 14, 30 및 90일, 암컷은 6 및 90일), 샘플링 단회 및 반복(5, 10, 20, 30, 60분, 2, 4, 8, 24시간)		
시험농도 : 20 mg/kg bw/day		
시험법 : -		
시험결과 : 체내 축적성 없음		
주요영향 : Si 생물축적은 2, 6일 시점에 비장과 폐에서보다 간에서 높게 확인됨. 단회 투여 결과, 비장 및 폐보다 간에서 높게 확인되었으며, Si 값은 90일 시점에 모든 장기에서 LOQ와 비슷하거나 낮은 수치로 감소함. 반복 투여 결과, 6일 시점에 비장 및 폐보다 간에서 높게 확인되었으며, Si 값은 모든 장기에서 LOQ보다 높았으며, 90일 시점에 간 및 비장에서도 LOQ보다 높았음.		
10) Nanogenotox, 2013		
시험물질 : NM-203 (precipitated SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 정맥(주사), 단회(1일) 또는 반복(5일 연속)		
시험농도 : 20 mg/kg bw/day		
시험법 : -		
시험결과 : 90일 시점에 비장과 간에 육아종성 병변 관찰		
주요영향 : 단회 투여 결과, 투여 6일 후에 Si 값은 간, 폐에서 보다 비장에서 높았으며, 심장, 신장, 고환에서 대조군보다 높았으며, 투여 90일 후 비장과 간에서 Si 값은 대조군보다 높았음. 반복투여 결과, 투여 6일 후 Si 값은 간, 비장 및 폐에서 매우 높게 검출되었으며(간 > 비장, 폐), 기타 장기에서도 LOQ보다 높은 값이 검출됨. 노출 90일 후 간 및 비장에서 Si 값은 대조군보다 높게 검출됨.		
11) ECHA, 1987		
시험물질 : Aerosil 200		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸, 전신), 13주 투여, 52주 관찰		
시험농도 : 1, 3, 5, 9, 31 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험		
시험결과 : 체내 축적성 없음		
주요영향 : -		
12) ECHA, 1987		
시험물질 : SIPERNAT 22S		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸, 전신), 13주 투여, 52주 관찰		

시험농도 : 35 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험		
시험결과 : 반감기 < 7주, 체내 축적성 없음		
주요영향 : -		

5.2. 급성독성

아래의 시험자료에 따라 NM-200(Pyrogenic SAS)은 Rat에 대한 급성경구 LD_{50} > 5,000 mg/kg, Rabbit에 대한 급성경피 LD_{50} > 5,000 mg/kg으로 급성경구 및 급성경피독성 구분 기준인 2,000 mg/kg 보다 높기 때문에 급성독성 물질로 구분되지 않는다. Rat에 대한 급성흡입 LC_{50} ≥ 0.69 mg/L에 근거하여 급성독성(흡입) 구분3(분진/미스트 0.5 < LC50 < 1.0 mg/L)으로 분류할 수 있으나, 시험물질 노출과 관련된 영향을 확인할 수 없었으며, 흡입 챔버의 공기 교환량이 권장된 10 ~ 15/시간보다 낮은 0.8/시간으로 시험된 점을 근거로 급성흡입독성 물질로 분류되지 않는다.

5.2.1. 급성경구독성

GLP 준수 및 OECD TG 401에 따라 NM-200(Pyrogenic SAS)의 급성경구독성 영향을 확인하기 위해 Sprague-Dawley 랫드에 단회 경구 투여한 결과, LD_{50} ≥ 5,000 mg/kg이었다(BIAC, 1986).

1) BIAC, 1986		
시험물질 : NM-200 (pyrogenic SAS)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구(기도 삽관)		
시험농도 : 1,000, 2,500 및 5,000 mg/kg bw		
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)		
시험결과 : LD_{50} ≥ 5,000 mg/kg bw		
주요영향 : -		
2) BIAC, 1977		
시험물질 : NM-200 (pyrogenic SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구(기도 삽관)		
시험농도 : 2,000, 5,000 mg/kg bw		
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험		
시험결과 : LD_{50} ≥ 5,000 mg/kg bw		
주요영향 : -		

3) BIAC, 1986		
시험물질	: NM-201 (pyrogenic SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(기도 삽관)	
시험농도	: 5,000 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)	
시험결과	: $LD_{50} \geq$ 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: -	
4) BIAC, 1977		
시험물질	: NM-201 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(기도 삽관)	
시험농도	: 2,000 및 5,000 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험	
시험결과	: $LD_{50} \geq$ 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: -	
5) BIAC, 1977		
시험물질	: NM-202 (precipitated SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(기도 삽관)	
시험농도	: 2,000 및 3,300 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험	
시험결과	: $LD_{50} \geq$ 3,300 mg/kg bw	
주요영향	: 급성경구 독성과 관련된 증상은 관찰되지 않았으며, 1, 2, 14일에 시험동물의 체중 4 ~ 8%가 감소함. 2,000 mg 시험군에서 식이섭취량 10% 4% 및 6%가 각각 감소함.	
6) BIAC, 1964		
시험물질	: NM-202 (precipitated SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Mouse (Swiss), 수컷	
시험방법	: 경구(기도 삽관), 최대 10 mL/kg 투여	
시험농도	: 178, 316, 562, 1,000, 1,780, 3,160 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험	
시험결과	: $LD_{50} \geq$ 3,160 mg/kg bw	
주요영향	: 가역적인 독성 증상은 관찰되지 않았으며, 14일 관찰 후 부검 수행 결과, 육안으로 관찰된 병변은 없었음.	
7) BIAC, 1977		
시험물질	: NM-203 (precipitated SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(기도 삽관)	

시험농도 : 2,000 및 3,300 mg/kg bw		
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험		
시험결과 : $LD_{50} \geq$ 3,300 mg/kg bw		
주요영향 : 급성경구 독성과 관련된 증상은 관찰되지 않았으며, 1, 2, 14일에 시험동물의 체중 4 ~ 8%가 감소함. 2,000 mg 시험군에서 식이섭취량 10% 4% 및 6%가 각각 감소함.		
8) BIAC, 1977		
시험물질 : NM-203 (precipitated SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Mouse (Swiss), 수컷		
시험방법 : 경구(기도 삽관), 최대 10 mL/kg 투여		
시험농도 : 178, 316, 562, 1,000, 1,780, 3,160 mg/kg		
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험		
시험결과 : $LD_{50} \geq$ 3,160 mg/kg bw		
주요영향 : 가역적인 독성 증상은 관찰되지 않았으며, 14일 관찰 후 부검 수행결과, 육안으로 관찰된 병변은 없었음.		
9) BIAC, 1990		
시험물질 : NM-204 (pyrogenic SAS)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (WIstar), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구(기도 삽관), 단회 투여		
시험농도 : 5,110 mg/kg bw (237 mg/mL)		
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)		
시험결과 : $LD_{50} \geq$ 5,000 mg/kg bw		
주요영향 : 가역적인 독성 증상은 관찰되지 않았으며, 14일 관찰 후 부검 수행결과, 육안으로 관찰된 병변은 없었음.		
10) BIAC, 1978		
시험물질 : NM-204(pyrogenic SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구(기도 삽관)		
시험농도 : 10,000, 12,600, 15,800 및 20,000 mg/kg		
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험		
시험결과 : $LD_0 \geq$ 20,000 mg/kg bw		
주요영향 : 1일 후 대변에 흰색 착색 (2일 후에는 가역적)을 제외한 임상 증상은 관찰되지 않았음.		
11) ECHA,1990		
시험물질 : Sident 9		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (WIstar), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구		
시험농도 : 5,110 mg/kg bw		
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)		

시험결과 : LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향 : 독성 영향은 관찰되지 않음.	
12) ECHA,1986	
시험물질 : Tixosil 53	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구	
시험농도 : 5,000 mg/kg bw	
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)	
시험결과 : LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향 : 독성 영향은 관찰되지 않음.	
13) ECHA,1977	
시험물질 : Aerosil 200	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구	
시험농도 : 2,000 및 3,300 mg/kg bw	
시험법 : OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험	
시험결과 : LD_{50} > 3,300 mg/kg bw	
주요영향 : 독성 영향은 관찰되지 않음. 2,000 mg/kg 시험군에서 식이 섭취가 감소함.	
14) ECHA,1977	
시험물질 : Sipernat 22	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구	
시험농도 : 2,000 및 5,000 mg/kg bw	
시험법 : -	
시험결과 : LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향 : 독성 영향은 관찰되지 않음.	
15) ECHA,1974	
시험물질 : Sipernat 22	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷	
시험방법 : 경구	
시험농도 : 5,620 mg/kg bw	
시험법 : -	
시험결과 : LD_{50} > 5,620 mg/kg bw	
주요영향 : 독성 영향은 관찰되지 않음.	

5.2.2. 급성경피독성

NM-200(Pyrogenic SAS)의 급성경피독성 영향을 확인하기 위해 New Zealand White

토끼 피부에 24시간 동안 폐쇄 첩포한 결과, LD_{50} ≥ 5,000 mg/kg이었다(BIAC, 1978).

1) BIAC, 1978	
시험물질 : NM-204 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 WoE GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도 : 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 mg/kg	
시험법 : -	
시험결과 : LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향 : 독성 영향은 관찰되지 않음.	
2) BIAC, 1978	
시험물질 : ZEO 49, ZEOSYL 113, ZEOSYL 200, ZEOFREE 153	신뢰도 2 WoE GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도 : 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 mg/kg	
시험법 : -	
시험결과 : LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향 : 독성 영향은 관찰되지 않음.	
3) BIAC, 1976	
시험물질 : Syloid 244 (FDA 71-48)	신뢰도 2 WoE GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도 : 2,000 mg/kg	
시험법 : -	
시험결과 : LD_{50} > 2,000 mg/kg bw	
주요영향 : 독성 영향은 관찰되지 않음.	

5.2.3. 급성흡입독성

GLP 준수 및 OECD TG 403에 따라 NM-200(Pyrogenic SAS)의 급성흡입독성 영향을 확인하기 위해 Wistar 랫드에 4시간 동안 흡입(비부) 노출한 결과, LC_{50} ≥ 0.69 mg/L이었다. 시험 수행과 관련하여 흡입 챔버에서의 공기 교환량은 권장된 10 ~ 15/시간보다 낮은 0.8/시간이었다(BIAC, 1983).

1) BIAC, 1983	
시험물질 : NM-200 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (WIstar), 수컷/암컷	
시험방법 : 흡입(비부), 4시간	

시험농도 : 최대 농도 691 mg/m^3 (650 ~ 725 mg/m^3), 설정 농도 36.7 g/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)		
시험결과 : $LC_0 \geq 0.69$ mg/L, $LC_{50} \geq 0.69$ mg/L,		
주요영향 : 불안 증세 및 눈이 감기는 증상을 제외한 기타 이상 증상은 관찰되지 않았음. 수컷의 체중 증가는 시험물질 투여의 영향이 아닌 것을 확인하였으며, 암컷은 노출 2일 후까지 체중 증가가 관찰되지 않았으나 가역적이었음. 노출 14일 후에 부검을 수행하였으나, 관련된 병변은 관찰되지 않음. ※ 흡입챔버 공기 교환은 권장된 10 ~ 15/h 보다 낮은 0.8/h이었음		
2) BIAC, 1983		
시험물질 : NM-201 (pyrogenic SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (WIstar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(비부), 4시간		
시험농도 : 최대 농도 691 mg/m^3 (650 ~ 725 mg/m^3), 설정 농도 36.7 g/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)		
시험결과 : $LC_0 \geq 0.69$ mg/L, $LC_{50} \geq 0.69$ mg/L,		
주요영향 : 불안 증세 및 눈이 감기는 증상을 제외한 기타 이상 증상은 관찰되지 않았음. 수컷의 체중 증가는 시험물질 투여의 영향이 아 아닌 것을 확인하였으며, 암컷은 노출 2일 후까지 체중 증가가 관찰되지 않았으나 가역적이었음. 노출 14일 후에 부검을 수행하였으나, 관련된 병변은 관찰되지 않음. ※ 흡입챔버 공기 교환은 권장된 10 ~ 15/h 보다 낮은 0.8/h이었음		
3) BIAC, 1983		
시험물질 : NM-202 (precipitated SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (WIstar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(비부), 4시간		
시험농도 : 최대 농도 139 mg/L (110 ~ 190 mg/L), 설정 농도 16.7 mg/L)		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)		
시험결과 : $LC_0 \geq 0.14$ mg/L, $LC_{50} \geq 0.14$ mg/L,		
주요영향 : 불안 증세 및 눈이 감기는 증상을 제외한 기타 이상 증상은 관찰되지 않았음. 노출 2일 후까지 시험물질의 투여와 무관하게 체중 정체 또는 감소가 관찰되었으나, 이는 노출 직후 16시간 동안 물을 제공하지 않은 오류로 인함. 노출 14일 후에 부검을 수행하였으나, 관련된 병변은 관찰되지 않음. ※ 흡입챔버 공기 교환은 권장된 10~15/h보다 낮은 0.8/h이었음		
4) BIAC, 1981		
시험물질 : NM-202 (precipitated SAS)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(전신), 4시간		
시험농도 : 최대 농도 2.08 mg/L (1.63 ~ 2.70 mg/L), 설정 농도 58.8 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity) 유사 시험		
시험결과 : $LC_0 \geq 2.08$ mg/L, $LC_{50} \geq 2.08$ mg/L,		

주요영향 : 사망은 관찰되지 않았으나 콧물 흐르는 증상이 관찰되었음. 노출 종료 후에 눈 및 코에서 딱지 형성, 탈모 등이 관찰되었으며, 육안으로 확인되는 장기 병변은 없었으나, 1마리 시험동물에서 폐 장기의 변색이 관찰되었음. ※ 최고농도는 기술적인 이유로 노출에서 제외함		
5) BIAC, 1983		
시험물질 : NM-203 (precipitated SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (WIstar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(비부), 4시간		
시험농도 : 최대 농도 139 mg/L (110 ~ 190 mg/L), 설정 농도 16.7 mg/L)		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)		
시험결과 : $LC_0 \geq 0.14$ mg/L, $LC_{50} \geq 0.14$ mg/L,		
주요영향 : 불안 증세 및 눈이 감기는 증상을 제외한 기타 이상 증상은 관찰되지 않았음. 노출 2일 후까지 시험물질의 투여와 무관하게 체중 정체 또는 감소가 관찰되었으나, 이는 노출 직후 16시간 동안 물을 제공하지 않은 오류로 인함. 노출 14일 후에 부검을 수행하였으나, 관련된 병변은 관찰되지 않음. ※ 흡입챔버 공기 교환은 권장된 10 ~ 15/h 보다 낮은 0.8/h이었음		
6) BIAC, 1981		
시험물질 : NM-203 (precipitated SAS)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(전신), 4시간		
시험농도 : 최대 농도 2.08 mg/L, 설정 농도 58.8 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity) 유사 시험		
시험결과 : $LC_0 \geq 2.08$ mg/L, $LC_{50} \geq 2.08$ mg/L,		
주요영향 : 사망은 관찰되지 않았으나 콧물 흐르는 증상이 관찰되었음. 노출 종료 후에 눈 및 코에서 딱지 형성, 탈모 등이 관찰되었으며, 육안으로 확인되는 장기 병변은 없었으나, 1마리 시험동물에서 폐 장기의 변색이 관찰되었음. ※ 최고농도는 기술적인 이유로 노출에서 제외함		
7) Arts *et al.*, 2007		
시험물질 : Zeosil 45 Syloid 74 Cal-O-Sil M5		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Wistar)		
시험방법 : 흡입, 6시간/일, 5일		
시험농도 : 1, 5, 25 mg/m^3		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : BLAF에서 3개월의 회복기간 동안 세포독성 생체지표가 일시적이고 가역적으로 증가하였으며, 높은 농도에서 병리조직학적인 폐 변이가 약간 발생하였음		
8) Chen *et al.*, 2004		

시험물질 : SAS (Zhoushan Mingri Nanomaterial Limited Company 제공) 시험종 : Rat (Wistar) 시험방법 : 흡입, 40분/일, 4주(28일) 시험농도 : 24.1 mg/m^3 시험법 : - 시험결과 : - 주요영향 : 나노 SiO_2의 섬유조직 발생 영향은 micro SiO_2보다 낮았음.	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
9) Sayes *et al.*, 2007	
시험물질 : Zeofree 80 시험종 : Rat (Sprague-Dawley) 시험방법 : 기도 내 점적, 단회 시험농도 : 24.1 mg/m^3 시험법 : - 시험결과 : - 주요영향 : 폐에서 가역적이고 일시적인 염증 반응이 관찰됨.	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
10) Cho *et al.*, 2007	
시험물질 : SAS 입자(14 nm, Sigma Aldrich) 시험종 : Mouse (A/J) 시험방법 : 기도 내 점적, 단회 시험농도 : 2, 10, 50 mg/kg 시험법 : - 시험결과 : - 주요영향 : 초기 단계에 폐 중량, 총 BAL 세포 및 여러 염증 파라미터의 증가가 관찰되었으나, 1 ~ 4주 후까지 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았음. 시험물질의 점적으로 일시적이지만 심한 폐 염증 유발이 관찰됨.	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
11) Kaewamatawong *et al.*, 2005	
시험물질 : 14 nm (UF SAS), 213 nm (Fine SAS) (제조업체 사양) 시험종 : Mouse (ICR) 시험방법 : 기도 내 점적, 단회 시험농도 : 3 mg 시험법 : - 시험결과 : - 주요영향 : 노출 후 30분 및 24시간 동안 초미세 SAS는 미세 SAS보다 폐 염증 및 조직 손상을 유발하는 것이 관찰됨.	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
12) Kaewamatawong *et al.*, 2006	
시험물질 : 14 nm (Fuso Chemical Co., 비표면적 194 m^2/g) 시험종 : Mouse (ICR), 수컷 시험방법 : 기도 내 점적, 단회	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가

시험농도 : 0.3, 3, 10, 30 및 100 μg	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : 일시적인 급성 폐렴 및 조직 손상 발생이 관찰되었으며, 산화 스트레스 및 세포자살은 폐 조직 손상을 유도하였음. 본 연구는 급성 및 아급성 시험에서 마우스에 저용량 SiO_2를 기도 내 점적하였을 때, 폐에서의 생물학적 및 병리학적 반응을 관찰함. 저용량 SiO_2의 급성시험 동안 마우스 폐에서 일반적인 염증 및 조직 손상이 관찰되었으며, 이러한 반응들은 점적 후 30일의 회복기간 동안 회복되었으며, 아급성 단계에서 거의 회복되었음. 추가적으로 SiO_2 나노입자는 폐 조직 손상의 원인인 ROS 발현 및 세포자살을 유도할 수 있으며, 용량 및 시간 자료는 폐에서 SiO_2의 급성 및 아급성 영향을 예측하는데 유용할 것으로 예상되었음	
13) Choi *et al*., 2008	
시험물질 : SAS 입자 (14 nm, Sigma Aldrich)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (A/J)	
시험방법 : 기도 내 점적, 단회	
시험농도 : 2, 10, 50 mg/kg	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : 일시적인 섬유화 증상이 관찰됨.	
14) Park and Park, 2009	
시험물질 : SAS 입자 (12 nm, Degussa)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (ICR)	
시험방법 : 기도 내 점적, 단회	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : SiO_2 나노입자는 세포독성 T cell, NK cell 및 NKT cell의 분포를 증가시켰으며, 아만성 염증 반응을 유도하였음.	
15) ECHA, 1983	
시험물질 : Aerosil 200	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 : 흡입(비부), 4시간	
시험농도 : 16.7 g/m^3 (일반), 139 g/m^3 (기술 최고농도)	
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)	
시험결과 : $LC_{50} \geq 0.14$ mg/L	
주요영향 : 독성 영향이 없으며, 관련된 임상증상은 불안증세, 눈의 감김 등을 제외하고 관찰되지 않음, 체중은 2일 후에 경미한 감소 혹은 증가의 지연이 관찰되었으나 노출 관련 영향은 아니었음.	
16) ECHA, 1983	

시험물질 : Sipermat 22S		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(비부), 4시간		
시험농도 : 36.7 g/m^3 (일반), 691 g/m^3 (기술 최고농도)		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity) 유사 시험		
시험결과 : LC_{50} ≥ 0.69 mg/L		
주요영향 : 독성 영향이 없으며, 관련된 임상증상은 불안증세, 눈의 감김 등을 제외하고 관찰되지 않음. 체중은 수컷에서는 변화가 없었으나, 암컷에서 2일 후에 가역적이고 경미한 변화가 관찰됨.		
17) ECHA, 1981		
시험물질 : CAB-O-SIL M5		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷		
시험방법 : 흡입(전신), 4시간		
시험농도 : 55.8 mg/L (일반), 2.08 mg/L (기술)		
시험법 : OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity) 유사 시험		
시험결과 : LC_{50} ≥ 2.08 mg/L (기술 농도)		
주요영향 : LC_{50} ≥ 58.8 mg/L (일반 농도). 독성 영향이 없으며, 관련된 사망은 관찰되지 않음. 시험기간 동안 눈의 충혈과 시험기간 종료 후 탈모가 관찰됨. 장기에서의 유의한 이상은 관찰되지 않았으나, 폐에서 색변화가 관찰됨.		

5.2.4. 급성독성 - 기타 경로

OECD WPMN Dossier에서 제시한 Silicon dioxide에 대한 기타 경로 급성독성 시험 결과는 다음과 같다.

1) Park *et al.*, 2011		
시험물질 : SAS 나노입자 (12 nm, Degussa)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (ICR)		
시험방법 : 복강(주사), 단회		
시험농도 : 50 mg/kg		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : ROS 및 염증 반응 관찰		
2) Cho *et al.*, 2009a		
시험물질 : SiNPs (BITERIALS Co. Ltd. Korea 제공)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (BLAB/c)		
시험방법 : 정맥(주사), 단회		
시험농도 : 50 mg/kg		
시험법 : -		

시험결과 : -		
주요영향 : 염증 반응의 발생 빈도 및 정도는 200 및 100 nm SiNPs 투여 후 12시간 이내에 일시적으로 증가하는 것이 관찰되었으며, 50 nm SiNPs와 관련한 증상은 관찰되지 않았음. 50, 100 및 200 nm SiNPs는 소변과 담즙을 통해 제거되었으며, 비장 및 간에서 대식세포에 의해 제거되었으며, 이는 단회 투여 후 4주 동안 관찰되었음		
3) Merget *et al.*, 2002		
시험물질 : Aerosil R972, Aerosil 200, R974, Aerosil n.s., Hi-Sil 233, Sipernat 22S, Zeofree 80, Ludox, S.gel 및 precipitated n.s., fumed n.s., pyrogenic n.s.		신뢰도 확인불가 Review 결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat, Rabbit, Guinea pig, Monkey		
시험방법 : -		
시험농도 : -		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : 인공적으로 제조된 SAS는 폐에서 섬유증 영향을 유발하지 않는 것을 확인하였으며, 작업장에서는 발생하지 않는 고농도의 SAS에 대한 장기 흡입독성 시험 수행 결과, 시험동물에서 지속적인 규폐증 결절을 유발하지 않는 것을 확인하였음. 또한, 본 시험 결과에 대한 명확한 입증을 위해 결정 silica를 사용한 흡입독성 시험 결과와 대조하였음. 일부 콜라겐 형성은 SAS에 노출된 시험동물에서 관찰되었으나, 이는 노출 중단 후 가역적으로 발생한 증상이었음. 그러나 일부 시험에서는 지속적인 간질세포 내 콜라겐 증학이 미량 관찰되었음을 확인하였음. SAS에 노출된 작업자에서 기관지염, 기도 폐색, 폐기종 증상이 일부 연구에서 확인되었으나, 이 과정에서 변수(파라미터)의 중요성은 본 연구에서 정량화할 수 없었음. 염증 반응 및 폐기종은 다양한 동물 시험, 특히 Rat와 Monkey를 이용한 시험에서 확인되었으며, 기관지염, 기도 폐색 및 폐기종 평가를 위한 변수는 1차 결과 변수로서 역학조사 시 고려가 필요함.		
4) AIST, 2009		
시험물질 : UFP-80 (34 nm, 순도 > 99.5%), Nanotek (25 nm, 비정질/구형, 86.0 m^2/g, 순도 99.9%, 물리적 증발 합성(PVS) 방법)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : A549, HaCaT 및 THP-1을 포함한 10종류의 세포		
시험방법 : *in vitro*, 세포 생존율, 산화 스트레스, DNA 손상, 군집 형성력, 사이토카인 유전자 발현 및 세포자살 등을 관찰		
시험농도 : -		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)		
시험결과 : -		
주요영향 : SiO_2 나노입자는 세포 내 ROS를 유도하였으며, 세포 내에서 ROS 측정값은 SiO_2 노출로 인해 증가하였음. 세포 생존율은 감소하였으며, MTT 활성은 약 50 μg/mL에서 24시간 동안 노출한 결과, 대조군의 50% 정도로 감소한 것이 관찰되었음. 24시간 동안 노출한 결과, 세포자살과 연관된 caspase-3 효소의 활성이 증가한 것이 관찰되었음.		

5.3. 자극성 및 부식성

아래의 시험자료에 따라 Silicon dioxide(H-3040 MS)는 Rabbit을 사용한 피부 자극성/부식성 시험 및 Silicon dioxide(Britesorb A100)는 Rabbit을 사용한 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없음을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

5.3.1. 피부

GLP 준수 및 OECD TG 404/EPA OPPTS 870.2500에 따라 New Zealand White 토끼 피부에 Silicon dioxide(H-3040 MS)를 4시간 동안 경피에 반폐쇄 첩포하여 피부자극성 시험을 수행한 결과, PDII = 0으로 피부에 자극성이 없음을 확인하였다(ECHA, 2004).

1) BIAC, 1998		
시험물질	: NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 경피(폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도	: 농도 190 mg, 부피 0.5 mL	
시험법	: -	
시험결과	: 피부 자극성 없음	
주요영향	: PDII = 0.29 (max 8), 0.5시간 후에 4마리에서 약한 홍반이 관찰되었으며, 72시간 후에는 자극성 없음	
2) BIAC, 1978		
시험물질	: NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 경피(폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도	: 0.5 g	
시험법	: OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) 유사 시험	
시험결과	: 피부 자극성 없음	
주요영향	: PDII = 0 (max 8)	
3) BIAC, 1978		
시험물질	: NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 경피(폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도	: 0.5 g	
시험법	: OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) 유사 시험	
시험결과	: 피부 자극성 없음	
주요영향	: PDII = 0 (max 8)	
4) BIAC, 1978		
시험물질	: NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	

시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간		GLP 미준수
시험농도 : 0.5 g		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) 유사 시험		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : PDII = 0 (max 8)		
5) BIAC, 1978		
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간		
시험농도 : 0.5 g		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) 유사 시험		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : PDII = 0 (max 8)		
6) BIAC, 1991		
시험물질 : NM-204 (precipitated SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (White Russian)		
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간		
시험농도 : 0.5 g		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) 유사 시험		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : PDII = 0 (max 8). 시험물질 노출과 관련된 피부 자극성 영향은 관찰되지 않았으며, 관찰기간 동안 홍반 및 부종은 관찰되지 않았음.		
7) BIAC, 1992		
시험물질 : NM-204 (precipitated SAS)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간		
시험농도 : 190 mg		
시험법 : 국제 표준 프로토콜(No. IPC/05-92)(EPA)		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : PDII = 0. 노출 종료 30분 후에 4마리의 시험동물에서 약한 홍반이 관찰되었으며, 72시간까지 관련 증상은 관찰되지 않음		
8) ECHA, 2004		
시험물질 : H-3040 MS		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피(반폐쇄 첩포), 4시간		
시험농도 : 0.5 g		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) EPA OPPTS 870.2500 (Acute Dermal Irritation)		
시험결과 : 피부 자극성 없음		

주요영향 : PDII = 0	
9) ECHA, 1991	
시험물질 : Sident 9	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (White Russian)	
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 4시간	
시험농도 : 0.5 g	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : PDII = 0.0	
10) ECHA, 1992	
시험물질 : Tixosil 63	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간	
시험농도 : 0.5 g	
시험법 : National standard protocol (No. IPC/05-92) (US EPA)	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : PDII = 0.29 (max 8). 24, 48, 72시간별로 각각 홍반과 부종에 대한 점수를 확인한 결과, 평균적으로 홍반점수는 1점, 부종점수는 0.3점이었음. 이는 모두 가역적 반응이었음.	
11) ECHA, 2004	
시험물질 : Britesorb D-300CE	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 경피(반폐쇄 첩포), 4시간	
시험농도 : 0.5 g	
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) EPA OPPTS 870.2500 (Acute Dermal Irritation)	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : PDII = 2.0, 24, 48, 72시간별로 각각 홍반과 부종에 대한 점수를 확인한 결과, 홍반점수는 1점, 부종점수는 0.3점이었음. 이는 모두 가역적 반응이었음	

5.3.2. 눈

GLP 준수 및 OECD TG 405/EPA OPPTS 870.2400에 따라 Silicon dioxide(Britesorb A100)를 New Zealand White 토끼 결막낭에 점적하고 72시간 동안 관찰한 결과, 홍채와 결막에 약한 자극이 관찰되었으나 모두 가역적 반응으로 시험물질은 눈 자극성이 없음을 확인하였다(ECHA, 2004).

1) BIAC, 1978	
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : Draize test, 24시간, 세척하지 않음	
시험농도 : 100 mg	
시험법 : -	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 96시간까지 눈 자극성 관찰되지 않음	
2) BIAC, 1978	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : Draize test, 24시간	
시험농도 : 100 mg	
시험법 : -	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 96시간까지 눈 자극성 관찰되지 않음	
3) BIAC, 1998	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : Draize test, 24시간	
시험농도 : 100 mg	
시험법 : -	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 96시간까지 눈 자극성 관찰되지 않음	
4) BIAC, 1978	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : Draize test, 24시간	
시험농도 : 100 mg	
시험법 : -	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 96시간까지 눈 자극성 관찰되지 않음	
5) BIAC, 1991	
시험물질 : NM-204 (precipitated SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (White Russian)	
시험방법 : 24시간, 세척하지 않음	
시험농도 : 100 mg	
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	

시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 결막에서 약한 자극성이 관찰되었으며, 모든 시험동물에서 1시간 후 충혈 지수는 2(최대 4)였으며, 24시간 후 2, 72시간 후 1로 확인되었음. 노출 1시간 후에 약한 결막 부종 관찰됨.	
6) ECHA, 1991	
시험물질 : Sident 9	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (White Russian)	
시험방법 : 24시간	
시험농도 : 100 mg	
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 약한 결막 충혈이 관찰됨.	
7) ECHA, 2002	
시험물질 : Syloid C 803	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (Albino)	
시험방법 : 24시간	
시험농도 : 0.1 g	
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) EU Method B.5 (Acute Toxicity: Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : Overall irritation score = 0	
8) ECHA, 1991	
시험물질 : Britesorb D300 CE	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 24시간, 세척하지 않음	
시험농도 : 20 mg	
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) EPA OPPTS 870.2400 (Acute Eye Irritation)	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 결막과 동공에 약한 자극이 관찰되었으나, 가역적이었음.	
9 BIAC, 2002	
시험물질 : Britesorb A100	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 단회	
시험농도 : 20 mL	
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) EU Method B.5 (Acute Toxicity: Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과 : 눈 자극성 없음	
주요영향 : 홍채와 결막에 약한 자극이 관찰되었으나, 가역적이었음.	

5.4. 과민성

5.4.1. 피부

관련 자료 없음

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 NM-200은 Rat를 사용한 28일 반복투여 흡입독성 시험 결과, NOAEC = 5.39 mg/m^3 air이며, 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류될 수 있으나, 특정 표적장기 독성(반복 노출) 항목 특성 상 수치 결과만으로 분류할 수 없다. 이에 주요영향을 확인한 결과, 고농도 처리군에서 폐 중량, 효소와 단백질 수치의 유의한 증가가 관찰되었으나, 가역적인 증상이었으므로 특정표적장기 독성(반복 노출) 물질로 분류되지 않는다.

5.5.1. 반복투여-28일

GLP 준수 및 OECD TG 407에 따라 Wistar 랫드에 대한 NM-200의 반복투여 경구독성을 수행한 결과, 시험물질 투여로 인한 유의한 부작용은 관찰되지 않았으며, NOEL(28일) = 1,000 mg/kg bw/day이었다(OECD, 2011).

GLP 준수 및 OECD TG 412에 따라 Wistar 랫드에 대한 NM-200의 반복투여 흡입(비부)독성을 수행한 결과, 최고농도 시험군에서는 형태학적 조직반응과 연관된 염증반응이 관찰되었으며, 회복기간 내 가역적이었으나 완전히 회복되지는 않았다. 중간농도 시험군 수컷에서는 대식세포 수의 감소, 호중구 수의 증가가 관찰되었다. 시험물질 투여로 인한 유의한 부작용은 관찰되지 않았으며, NOAEC(28일) = 5.39 mg/m^3 air이었다(OECD, 2003).

1) Nanogenotox, 2013		
시험물질	: NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat, 수컷/암컷	
시험방법	: 경구, 1회/일, 5일	
시험농도	: 20 mg/kg bw/day (NaCl 0.9%w/v에 6.0 mg/mL로 제조)	
시험법	: -	
시험결과	: 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	: 총 100 mg/kg bw SAS의 경구 반복투여에 따른 장기 축적은 관찰되지 않음. 나노물질 흡수 한계로 인해 결론 도출이 어렵지만, 시험동물의 성별 또는 시험물질에 따라 약간의 차이가 나타날 수 있	

	음. 투여 6일 후에 부검한 결과, 간, 폐, 자궁 등 장기에서 무게 변화가 관찰되었음. 조직병리에 대한 사전시험 결과, NM-200을 투여한 암컷에서 비장 백수 및 적색비수 사이 비율의 증가와 혈관 분포 변화가 관찰됨	
2) Nanogenotox, 2013		
시험물질 :	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷/암컷	
시험방법 :	경구, 1회/일, 5일	
시험농도 :	20 mg/kg bw/day (NaCl 0.9%w/v에 6.0 mg/mL로 제조)	
시험법 :	-	
시험결과 :	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 :	SAS의 경구 반복투여에 따른 조직 축적은 관찰되지 않음. 나노물질의 흡수 한계로 인해 결론 도출이 어렵지만, 시험동물의 성별 또는 시험물질에 따라 약간의 차이가 나타날 수 있음. 투여 6일 후에 부검한 결과, 간, 폐, 자궁 등 장기에서 무게 변화가 관찰되었음. 조직병리에 대한 사전시험 결과, NM-203을 투여한 암컷에서 비장 백수 및 적색비수 사이 비율의 증가와 혈관 분포 변화가 관찰됨	
3) Nanogenotox, 2013		
시험물질 :	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷/암컷	
시험방법 :	정맥(주사), 1회/일, 5일	
시험농도 :	20 mg/kg bw/day (NaCl 0.9%w/v에 6.0 mg/mL로 제조)	
시험법 :	-	
시험결과 :	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 :	정맥 반복투여 20분 후에 시험동물 암컷의 혈중 Si 값이 최대였으며, 30분 시점에 수컷에서 최대로 관찰되었음. 투여 6일 후에 Si 농도는 간, 비장 및 폐에서 가장 높았으며, 입자 및 성별에 의한 차이가 명확하게 나타남. 기타 장기에서는 LOQ보다 높은 것을 확인하였음. Si의 대부분은 14일, 30일에 수컷의 간, 비장 및 폐에서 관찰됨. 암컷은 6일, 90일에 간에서 최고농도가 확인됨. 수컷의 간에서 최고농도가 확인되었으며, 90일 시점에 수컷 및 암컷의 간과 비장 세포에서 Si 농도는 대조군에 비해 여전히 높게 유지되는 것을 확인하였음. 90일에 시험동물을 부검한 결과, 간과 비장에 영향이 있음을 확인함. 정맥 반복투여 후, NM-200을 투여한 수컷 랫드에서 대조군에 비해 체중 증가가 약하게 관찰됨.	
4) Nanogenotox, 2013		
시험물질 :	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷/암컷	
시험방법 :	정맥(주사), 1회/일, 5일	
시험농도 :	20 mg/kg bw/day (NaCl 0.9%w/v에 6.0 mg/mL로 제조)	
시험법 :	-	
시험결과 :	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 :	정맥 반복투여 20분 후에 시험동물 암컷의 혈중 Si 값이 최대였으	

	며, 30분 시점에 수컷에서 최대로 관찰되었음. 투여 6일 후에 Si 농도는 간, 비장 및 폐에서 가장 높았으며, 입자 및 성별에 의한 차이가 명확하게 나타남. 기타 장기에서는 LOQ보다 높은 것을 확인하였음. Si의 대부분은 14일, 30일에 수컷의 간, 비장 및 폐에서 확인됨. 6일, 90일에 수컷은 NM-200이 간에서 최고 농도로 관찰된 반면, NM-203은 간 및 비장에서 비슷한 농도로 관찰됨. NM-203 반복 투여 6일 후에 암컷에 비해 수컷에서 더 높은 시험물질 분포가 확인되었음. 수컷과 암컷의 간 및 비장조직에서 Si 농도는 90일에 NM-200 및 NM-203 모두 대조군에 비해 높게 관찰된 것을 근거로 투여된 나노물질이 체내에서 완전히 제거되기 위해 상당한 시간이 요구되는 것을 확인하였음. 단회 및 반복 투여 90일 후에, 간 및 비장에서 시험물질 투여에 따른 유의한 영향이 관찰되었음. NM-200의 정맥주사 반복투여 후 암컷에서 대조군에 비해 미미한 체중 증가 감소가 관찰됨. ※ 5일 노출, 병리조직학 및 장기 독성 한계, 임상화학 및 혈액학 검사 대신 폐포세척세포학 + 생화학 검사 수행	
5) Nanogenotox, 2013		
시험물질 :	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷	
시험방법 :	기도 내 점적, 0, 24, 45시간에 단회 투여	
시험농도 :	1.15, 2.3, 4.6 mg/kg bw/day	
시험법 :	-	
시험결과 :	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 :	BAL에서 호중구 수가 용량에 비례한 증가가 관찰됨	
6) BIAC, 2003		
시험물질 :	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입, 6시간/일, 5일	
시험농도 :	1.16 ± 0.36, 5.39 ± 0.58, 25.2 ± 1.5 mg/m^3	
시험법 :	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과 :	NOAEC = 5.39 mg/m^3, NOEC = 1.16 mg/m^3	
주요영향 :	고용량 시험군의 암컷에서 기관지 림프절의 상대중량 증가와 폐중량의 소폭 증가가 관찰됨. 암컷의 상대중량 및 수컷의 절대중량에서 각각 유의한 차이가 관찰됨. 5일 후, 호중구 절대수치는 수컷 및 암컷의 고용량군에서 유의하게 증가하였으며, 대식세포의 상대수치는 감소하였음. 중간용량 시험군에서 호중구는 경미하게 증가하였으며, 회복기간 1개월에 세포자극에 대한 영향은 회복되었으나, 3개월에 수컷에서 관찰되었음. 중간용량 시험군에서 상대 호중구 수치가 소폭 증가하는 경향이 관찰되었음. 효소 및 단백질의 유의한 증가는 고용량 시험군에서만 관찰되었으며, 회복기간 후 다시 감소하였음. 기관지 상피세포의 비대 및 과형성은 수컷 5마리 중 1마리, 암컷 5마리 중 2마리에서 관찰됨. 이는 시험동물 주령에서 발생하는 희귀 병변이므로 시험물질의 투여와 상관성을 갖는 것으로 판단됨. 다형핵백혈구침윤(염증반응)이 모든 시험동물에서 경미하게 관찰됨. 백혈구침윤의 빈도 및 심각성은 용량과 상관성이 명	

	확하지 않았으며, 저용량 시험군의 수컷 및 암컷 각각 5마리 중 1마리에서 약한 반응이 관찰되었음. 이러한 영향은 대조군과 회복군에서 드물게 관찰되었음. 회복기간 중 고용량군 수컷 5마리 중 1마리에서 폐포 대식세포 및 모세혈관 과다충혈 II형 축적이 관찰되었음. ※ 5일 노출 ; 병리조직학 및 장기 독성 한계; 임상 화학 및 혈액학 검사 대신 폐포 세척 세포학 + 생화학 검사 수행	
7) BIAC, 2003		
시험물질 :	NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입, 6시간/일, 5일	
시험농도 :	1.16 ± 0.36, 5.39 ± 0.58, 25.2 ± 1.5 mg/m^3	
시험법 :	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과 :	NOAEC = 5.39 mg/m^3, NOEC = 1.16 mg/m^3	
주요영향 :	고용량 시험군 암컷의 기관지림프절 상대중량이 증가하였으며, 폐중량은 약간 증가하였음. 5일 후에 호중구 절대수치는 수컷 및 암컷의 고용량 시험군에서 유의하게 증가하였으며, 대식세포의 상대수치는 감소하였음. 중간용량 시험군에서 호중구 수치는 경미하게 증가하였음. 회복기간 3개월에 세포자극영향은 암컷에서 사라졌으나 수컷에서 관찰되었음. 중간용량 시험군에서 호중구 상대수치가 약간 증가하는 경향이 관찰되었으나, 효소 및 단백질 수치는 고용량 시험군에서 유의하게 증가하는 것이 관찰되었고, 회복기간 후 다시 감소하였음. 기관지 상피세포의 비대 및 과형성은 수컷 5마리 중 1마리, 암컷 5마리 중 2마리에서 관찰되었으며, 이는 시험동물 주령에서 발생하는 희귀 병변이므로 투여와 상관성을 갖는 것으로 판단됨. 다형핵백혈구침윤(염증반응)은 모든 시험동물에서 경미하게 관찰되었음. 백혈구침윤의 빈도 및 심각성은 용량과의 상관관계가 명확하지 않았으며, 저용량군 수컷 및 암컷 각각 5마리 중 1마리에서 경미한 반응이 대조군 및 회복군에서 드물게 관찰되었음. 회복기간 중 고용량 시험군 수컷 5마리 중 1마리에서 폐포 대식세포 및 모세혈관 과다충혈 II형 축적이 관찰되었음. ※ 5일 노출, 병리조직학 및 장기독성 한계, 임 화학 및 혈액학 검사 대신 폐포세척세포학 + 생화학 검사 수행	
8) BIAC, 2003		
시험물질 :	NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입, 6시간/일, 5일	
시험농도 :	1.39 ± 0.15, 5.41 ± 0.34, 25.3 ± 0.9 mg/m^3	
시험법 :	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과 :	LOAEC = 5.41 mg/m^3, NOEC = 1.39 mg/m^3	
주요영향 :	중간용량 및 고용량 시험군에서 절대 및 상대 폐중량이 유의하게 증가하였으나, 기관지 림프절 중량 증가는 관찰되지 않음. 중간용량 시험군 5마리 중 3마리, 고용량 시험군 5마리 중 4마리에서 기관지 상피세포 비대가 경미하게 관찰되었으며, 이는 회복군에서 관찰되지 않음. 고용량 시험군 5마리 중 5마리, 중간용량 시험군 5마	

	리 중 3마리에서 일부 과립구/호중구에 의한 폐포 대식세포의 축적이 관찰됨. 고용량 시험군 5마리 중 3마리에서 다형핵 백혈구의 침윤을 동반한 대식세포의 폐포 축적이 관찰되었다. 회복 기간 1개월 후, 고용량 시험군 5마리 중 3마리의 폐에서 대식세포 축적이 지속적으로 경미하게 관찰되었으나, 상피세포 변화와 백혈구 침윤은 관찰되지 않음. 또한, 고용량 시험군 5마리 중 5마리, 중간용량 시험군 5마리 중 1마리의 림프절에서 대식세포 응집이 관찰되었으며, 회복기간 3개월에 고용량 시험군 5마리 중 2마리의 폐에서 국소적인 대식세포 축적과 중간용량 시험군 5마리 중 1마리, 고용량 시험군 5마리 중 5마리의 림프절에서 대식세포 응집이 지속적으로 관찰됨. 5일 후에 호중구 절대 및 상대수치는 중간용량 시험군 및 고용량 시험군 모두에서 유의하게 증가하였으며, 동시에 대식세포 상대수치는 감소하였음. 회복기간 1개월에 세포 자극영향은 관찰되지 않았으며, 3개월 후까지 대식세포 상대수치 감소가 수반되면서 호중구 상대수치 비율은 경미하지만 통계적으로 유의하게 증가하였음. 고용량 및 중간용량 시험군에서 효소, 단백질 및 TNF-α 수치의 유의한 증가가 관찰됨. ※ 5일 노출, 병리조직학 및 장기 독성 한계, 임상화학 및 혈액학 검사 대신 폐포세척세포학 및 혈청생화학 검사 수행	
9) BIAC, 2003		
시험물질 :	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입, 6시간/일, 5일	
시험농도 :	1.39 ± 0.15, 5.41 ± 0.34, 25.3 ± 0.9 mg/m^3	
시험법 :	OECD Guideline Test 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과 :	LOAEC = 5.41 mg/m^3, NOEC = 1.39 mg/m^3	
주요영향 :	중간용량 및 고용량 시험군에서 절대 및 상대 폐 중량의 유의한 증가가 관찰되었으나, 기관지림프절 중량 증가는 관찰되지 않음. 중간용량 시험군 5마리 중 3마리, 고용량 시험군 5마리 중 4마리에서 경미한 기관지 상피세포 비대가 관찰되었으며, 회복군에서는 관찰되지 않음. 고용량 시험군 5마리 중 5마리, 중간용량 시험군 5마리 중 3마리에서 일부 과립구/호중구에 의한 폐포대식세포의 축적이 관찰됨. 고용량 시험군 5마리 중 3마리에서 다형핵백혈구침윤을 동반한 대식세포의 폐포 축적이 관찰되었으며, 회복기간 1개월에 고용량군 5마리 중 3마리의 폐에서 대식세포 축적이 지속적으로 경미하게 관찰되었으나, 상피세포 변화와 백혈구침윤은 관찰되지 않음. 또한, 고용량 시험군 모두와 중간용량 시험군 5마리 중 1마리의 림프절에서 대식세포 응집이 관찰됨. 회복기간 3개월에 고용량 시험군 5마리 중 2마리의 폐에서 국소적인 대식세포 축적과 중간용량 시험군 5마리 중 1마리, 고용량 시험군 모두의 림프절에서 대식세포 응집이 관찰됨. 5일 후 중간용량 및 고용량 시험군 모두에서 호중구 절대 및 상대 수치의 유의한 증가와 대식세포 상대수치의 감소가 관찰됨. 회복기간 1개월에 세포자극영향은 없었으나, 호중구 수치는 회복기간 3개월까지 대식세포 상대 수치 감소와 동시에 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 경미하게 지속되었음. 고용량 및 중간용량 시험군에서 효소, 단백질 및 TNF-α 수치의 유의한 증가가 관찰됨. ※ 5일 노출, 병리조직학 및 장기 독성 한계, 임상화학 및 혈액학	

검사 대신 폐포세척세포학 및 혈청생화학 검사 수행			
10) BIAC, 2003			
시험물질	:	NM-204 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	Rat, 수컷/암컷	
시험방법	:	흡입, 6시간/일, 5일	
시험농도	:	1.16 ± 0.36, 5.39 ± 0.58, 25.2 ± 1.5 mg/m^3	
시험법	:	OECD Guideline Test 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과	:	NOAEC = 5.39 mg/m^3, NOEC = 1.16 mg/m^3, LOAEC = 25.2 mg/m^3	
주요영향	:	고용량 시험군 암컷에서 기관지 림프절과 폐의 상대중량이 증가하였으며, 암컷 및 수컷의 절대중량 간 유의한 차이가 관찰됨. 5일 후에 호중구 절대수치는 고용량 시험군 모두에서 유의하게 증가하였으며, 대식세포 상대수치는 감소하였음. 중간용량 시험군에서 호중구 수치는 경미하게 증가하였음. 회복기간 1개월 및 3개월에 암컷에서 세포자극영향은 확인되지 않았으나, 수컷에서는 지속적으로 확인되었음. 중간용량 시험군에서 호중구 상대수치가 소폭 증가하는 경향을 보였으며, 효소 및 단백질 수치의 유의한 증가는 고용량 시험군에서만 관찰된 후 회복기간에 감소되었음. 기관지 상피세포의 비대 및 과형성은 고농도 시험군 수컷 5마리 중 1마리, 암컷 5마리 중 2마리에서 관찰되었으며, 이는 시험동물 주령에서 발생하는 희귀 병변이므로 시험물질 투여와 상관성을 갖는 것으로 판단됨. 다형핵 백혈구침윤(염증반응)은 모든 시험동물에서 경미하게 관찰되었으나, 백혈구침윤 빈도 및 심각성은 노출된 용량과 상관성이 명확하지 않고, 저용량 시험군 수컷 및 암컷 각각 5마리 중 1마리에서만 약하게 관찰되었음. 회복기간에 고용량 시험군 수컷 5마리 중 1마리에서 폐포 대식세포 및 모세혈관 과다충혈 II형 축적이 관찰되었음.	
11) BIAC, 2011			
시험물질	:	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	:	경구(위장관), 1회/일, 28일	
시험농도	:	100, 300, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	:	NOEL = 1,000 mg/mg bw/day	
주요영향	:	시험물질 노출에 따른 시험동물의 사망, 임상증상, 식이 섭취, 체중 관련 변화는 관찰되지 않음. 시험동물의 자발적 운동과 기능을 관찰한 결과, 시험군은 노출에 따른 영향을 받지 않았으며, 혈액학 및 임상화학 지표 분석에서도 시험군에서 유의한 차이는 없는 것으로 확인되었음. 중간용량 시험군의 28일 노출 시험 결과, PTT, WBC, LYMC, CHE, GLUC 수치는 감소하였으며, 이는 시험물질의 영향을 받지 않았음을 확인함. 회복기간 2주에 고용량 시험군에서 CK 및 혈중요소 수치가 약간 감소하였음. 부검 결과에서는 시험물질과 관련된 증상이 관찰되지 않았으며, 장기 중량 또는 체중 대비 장기 중량비에서 시험물질 노출에 따른 유의한 차이는 없음을 확인함. 대조군 및 고용량 시험군 수컷을 대상으로 병리조직학적 시험을 수행한 결과, 장기의 영향은 관찰되지 않음. 신장 및 간 조직,	

	혈중 실리카 이온 농도의 독성 분석 결과, 대조군과 고용량 시험군 간 유의한 차이는 없었으며, 이는 자연적으로 발생하는 실리카 기본 값이 높기 때문으로 판단하였음. 투과전자현미경 관찰 결과에서는 대조군 및 고용량 시험군 모두에서 장간막림프절세포, 간세포, 신장세포의 세포질에서 실리카가 관찰되었음. 이에 입도분석을 수행한 결과, 비정질 실리카와 같은 비정질의 성상을 갖지 않는 것을 확인함.	

5.5.2. 반복투여-90일

GLP 준수 및 OECD TG 413 유사 시험에 따라 Wistar 랫드에 대한 NM-202에 대한 90일 반복투여 흡입독성 시험을 수행한 결과, 회복기간 종료 후에 폐 부종 및 종격 림프절 비대가 관찰되었다. 1 mg/m^3 시험군에서 폐 중량과 관련된 영향은 관찰되지 않았으나, 6 mg/m^3(수컷 1.7배, 암컷 1.4배) 및 30 mg/m^3(수컷 2.3배, 암컷 2.0배)에서 폐 중량 증가가 관찰되었다. 6 및 30 mg/m^3에서 폐의 콜라겐 함량이 증가하였으며 이는 수컷에서 두드러지게 나타났다. 상기의 영향은 노출 종료 후에 점진적으로 가라앉았으나, 수컷의 경우 시험 종료 시점에 대조군보다 높게 유지되는 것을 확인하였다. 노출 종료 후와 13주의 회복기간 후에 시험 동물에서 육아종 병변이 관찰되었으며, 그들은 회복 기간 동안 섬유아세포 활성, hyanilisation을 보이지 않았고 퇴행했다. 종격동 림프절에서 대식세포 축적이 관찰되었으나, 39주 후에는 관찰되지 않았다. 노출 종료 후에 비강에서 투여와 관련된 후각 상피세포의 국소 괴사와 경미한 위축 등의 미세한 변화가 관찰되었다. 또한, 종료 직후에는 관찰되지 않은 간질성 섬유증이 노출 13주 후부터 관찰되었다. 발생 빈도의 증가는 30 mg/m^3 농도 시험군에서 가장 높았고, 6 mg/m^3 농도 시험군에서 가장 낮았으며, 종료 시점까지 발생 정도와 빈도는 감소하였다. 90일 반복투여 흡입독성 NOAEC = 1.3 mg/m^3 air, NOEC < 1.3 mg/m^3 air, LOAEC = 5.9 mg/m^3이었다(BIAC, 1987).

1) Ernst *et al.*, 2002			
시험물질	:	Aerosil 150 (Fumed SiO_2, 14 nm, 300 m^2/g)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	Rat (Wistar), 암컷	
시험방법	:	기도 내 점적	
시험농도	:	0.5 mg 용량으로 2주 간격 20 및 30회 점적	
시험법	:	-	
시험결과	:	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	:	반복기도 내 점적 노출 후, BALF에서 세포독성 지표의 상승이 관찰되었으며, 이로 인해 LPS(석영 및 카본 블랙)에 반응하는 폐세포의 기능에 영향을 미치지 않고 폐에서 비정질 SiO_2의 빠른 제거에 영향을 미치는 것을 확인함. 기도 내 점적 후, 2일 내 SAS의 85%가 제거되었으며, 반감기는 11일이었음. 발암성에 대한 결과에서 잔류성 분진을 제외한 만성 염증은 0.5 mg으로 2주 간격으로 20회 점적하였을 때 유발됨. SiO_2의 기도 내 점적은 모든 시험동물의	

	폐에서 염증성 병변을 유발하였으며, 비정질 SiO_2에 의해 유발된 염증은 폐포 단백증의 결핍과 폐포 간 대식세포 수 감소와 관련이 있음. 대식세포는 주로 거품 형태로 변하였으나 괴사는 발생하지 않음. 비정질 SiO_2는 매우 국소적인 간질성 섬유증(육아종)을 유발하며, 단회 투여로 인한 급성 폐포염 유발이 관찰됨.	
2) So *et al.*, 2008		
시험물질 :	나노 SiO_2 (30 nm), 마이크로 SiO_2 (30 μm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 :	Mouse (BALB/c), Mouse (C57BL 6J)	
시험방법 :	경구(식이), 10주	
시험농도 :	먹이에 1% 농도로 혼합	
시험법 :	-	
시험결과 :	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 :	나노 크기 Si 입자는 총 140 g Si/kg으로 투여하였을 때, 대조군과의 유의한 차이는 없었으나, 간에서 독성 영향이 관찰됨	
3) BIAC, 1987		
시험물질 :	나노 SiO_2 (30 nm), 마이크로 SiO_2 (30 μm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입(전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도 :	35 mg/m^3 (분석 농도 평균), 30 mg/m^3 (표적 농도)	
시험법 :	OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험	
시험결과 :	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 :	확인된 NOAEC은 없으며, 30 mg/m^3 농도로 시험한 결과, 관련된 영향은 경미하게 나타났으며, 노출기간 동안 신속하게 회복됨. 시험동물의 체중감소는 노출 13주 후에 5%, 노출 52주 후에 4%이었으며, 혈액학 분석에서 수컷 및 암컷 모두 노출 종료 후에 백혈구 수치가 증가한 것 이외의 유의한 영향은 관찰되지 않음. 13주 회복 기간 후, 호중구 수치는 수컷 및 암컷에서 높게 관찰되었으며, 28주 회복 기간 후에 회복되었음. 심장, 갑상선, 부신, 고환, 뇌, 비장 및 신장 중량의 변화는 관찰되지 않았으나, 폐 중량의 상대 평균은 약간 증가하였음(≈ x 1.3). 갑상선의 중량 증가, 폐 부종 및 종격동 림프절의 비대가 관찰되었으며, 노출 종료 후에 앞서 관찰된 영향과 폐 중량의 변화는 점차 회복되었음. 수컷 및 암컷의 폐에서 폐포 대식세포, 폐포 다형핵백혈구의 축적 및 중격 세포충실도 증가가 관찰됨. 노출 종료 후에 비중격에서 투여와 관련된 약한 국소부위 괴사, 후상피 위축 및 세포질 내 단백질 등 경미한 변화가 관찰되었으며, 노출 39주 후에 소멸된 대식세포의 축적은 종격 림프절에서 관찰되었음. 노출 종료 후에 폐의 콜라겐 함량은 경미하게 증가하였으며, 13 ~ 26주 회복기간 동안 모든 변화는 대부분 회복되었음. 노출 종료 후에 시험동물의 폐에서는 매우 적은 양의 Silica가 검출되었으며, 수컷에서 평균 0.5 mg, 암컷에서 평균 0.35 mg이 검출됨. 시간에 비례하여 감소하여 노출 39주 후에는 더 이상 측정할 수 없었음.	
4) BIAC, 1987		
시험물질 :	NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 1

시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	실험결과 GLP 준수
시험방법	:	흡입(전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	:	35 mg/m^3 (분석 농도 평균), 30 mg/m^3 (표적 농도)	
시험법	:	OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험	
시험결과	:	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	:	확인된 NOAEC은 없으며, 30 mg/m^3 농도로 시험한 결과, 관련된 영향은 경미하게 나타났으며, 노출기간 동안 신속하게 회복됨. 시험동물의 체중감소는 노출 13주 후에 5%, 노출 52주 후에 4%이었으며, 혈액학 분석에서 수컷 및 암컷 모두 노출 종료 후에 백혈구 수치가 증가한 것 이외의 유의한 영향은 관찰되지 않음. 13주 회복 기간 후, 호중구 수치는 수컷 및 암컷에서 높게 관찰되었으며, 28주 회복 기간 후에 회복되었음. 심장, 갑상선, 부신, 고환, 뇌, 비장 및 신장 중량의 변화는 관찰되지 않았으나, 폐 중량의 상대 평균은 약간 증가하였음(≈ x 1.3). 갑상선의 중량 증가, 폐 부종 및 종격동 림프절의 비대가 관찰되었으며, 노출 종료 후에 앞서 관찰된 영향과 폐 중량의 변화는 점차 회복되었음. 수컷 및 암컷의 폐에서 폐포 대식세포, 폐포 다형핵백혈구의 축적 및 중격 세포충실도 증가가 관찰됨. 노출 종료 후에 비중격에서 투여와 관련된 약한 국소부위 괴사, 후상피 위축 및 세포질 내 단백질 등 경미한 변화가 관찰되었으며, 노출 39주 후에 소멸된 대식세포의 축적은 종격 림프절에서 관찰되었음. 노출 종료 후에 폐의 콜라겐 함량은 경미하게 증가하였으며, 13 ~ 26주 회복기간 동안 모든 변화는 대부분 회복되었음. 노출 종료 후에 시험동물의 폐에서는 매우 적은 양의 Silica가 검출되었으며, 수컷에서 평균 0.5 mg, 암컷에서 평균 0.35 mg이 검출됨. 시간에 비례하여 감소하여 노출 39주 후에는 더 이상 측정할 수 없었음. ※ 표준시험 수정 : 폐, 호흡기계 및 림프절에 초점, 노출 후 최대 1년간 회복기간, 관련 연구에서 최고농도는 1개로 설정	
5) BIAC, 1987			
시험물질	:	NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	:	흡입(전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	:	1.3, 5.9, 31 mg/m^3 (분석농도 평균), 1, 6, 30 mg/m^3 (표적 농도)	
시험법	:	OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험	
시험결과	:	NOAEC = 1.3 mg/m^3 air, NOEC < 1.3 mg/m^3 air (분석값), LOAEC 5.9 mg/m^3 air (분석값)	
주요영향	:	호흡률은 농도에 비례하여 증가하였음. 1 mg/m^3 시험군에서 혈액학적 영향은 관찰되지 않았으며, 6 mg/m^3 시험군에서 호중구 백혈구 수치 증가로 인한 백혈구 수치 증가가 관찰되었으나 농도 상관관계는 낮은 것을 확인함. 3개월 회복 기간 후에 혈액 지표는 정상화되었으며, 30 mg/m^3 시험군의 수컷에서 적혈구 및 헤모글로빈이 암컷과 달리 통계적으로 높았음. 회복 기간 3개월에 수컷 및 암컷 모두에서 호중구 백혈구 수치의 증가로 인한 백혈구 수치 증가가 관찰되었음. 회복기간 6개월에 암컷의 백혈구 수치가 증가하였으며, 대조군의 백혈구 수치보다 높게 유지되었음. 회복기간 종	

	료 후에 폐 부종 및 종격 림프절 비대가 관찰되었으며(투여에 관련된 중증도), 1 mg/m^3 시험군에서 폐 중량 영향은 관찰되지 않았으나, 6 mg/m^3 (수컷 1.7배, 암컷 1.4배) 및 30 mg/m^3 (수컷 2.3배, 암컷 2.0배)에서 폐 중량 증가가 관찰되었음. 6 및 30 mg/m^{3}에서 폐의 콜라겐 함량이 증가하였으며 이는 수컷에서 두드러지게 나타남. 상기의 영향은 노출 종료 후에 점진적으로 가라앉았으나, 수컷의 경우 시험 종료 시점에 대조군보다 높게 유지되었음. 노출 종료 후와 13주의 회복기간 후에 시험동물에서 육아종 병변이 관찰되었으며, 회복기간 동안 섬유아세포 활성, hyanilisation은 관찰되지 않았음. 종격동 림프절에서 대식세포 축적이 관찰되었으며, 39주에는 관찰되지 않음. 노출 종료 시점에 비강 부위에서 투여와 관련된 후각 상피의 국소 괴사 및 경미한 위축 등의 미세한 변화가 관찰되었다. 노출 13주 후에 간질성 섬유증이 발병하였고, 30 mg/m^3 시험군에서 발생 빈도가 가장 높았으며, 6 mg/m^3 시험군에서 가장 낮았음. 발생 정도 및 빈도는 연구 종료 시까지 감소하였음. 모든 폐 병변은 암컷보다 수컷에서 발생 빈도가 높았음. 13주 노출 후 1.3 mg/m^3 시험군에서 통계학적으로 유의한 형태학적 변화와 경비한 폐 관련 영향이 관찰되었으나, 빠르게 회복하였음. 노출 종료 후에 30 mg/m^3 시험군 수컷의 국소 림프절에서 적은 양의 실리카가 관찰되었음. ※ 표준시험 수정 : 폐, 호흡기계 및 림프절에 초점, 노출 후 최대 1년간 회복기간, 관련 연구에서 최고농도는 1개로 설정	
6) BIAC, 1987		
시험물질 :	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입(전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도 :	1.3, 5.9, 31 mg/m^3 (분석농도 평균), 1, 6, 30 mg/m^3 (표적 농도)	
시험법 :	OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험	
시험결과 :	NOAEC = 1.3 mg/m^3 air, NOEC < 1.3 mg/m^3 air, LOAEC = 5.9 mg/m^3 air	
주요영향 :	호흡률은 농도에 비례하여 증가하였음. 1 mg/m^3 시험군에서 혈액학적 영향은 관찰되지 않았으며, 6 mg/m^3 시험군에서 호중구 백혈구 수치 증가로 인한 백혈구 수치 증가가 관찰되었으나 농도 상관관계는 낮은 것을 확인함. 3개월 회복 기간 후에 혈액 지표는 정상화되었으며, 30 mg/m^3 시험군의 수컷에서 적혈구 및 헤모글로빈이 암컷과 달리 통계적으로 높았음. 회복 기간 3개월에 수컷 및 암컷 모두에서 호중구 백혈구 수치의 증가로 인한 백혈구 수치 증가가 관찰되었음. 회복기간 6개월에 암컷의 백혈구 수치가 증가하였으며, 대조군의 백혈구 수치보다 높게 유지되었음. 회복기간 종료 후에 폐 부종 및 종격 림프절 비대가 관찰되었으며(투여에 관련된 중증도), 1 mg/m^3 시험군에서 폐 중량 영향은 관찰되지 않았으나, 6 mg/m^3(수컷 1.7배, 암컷 1.4배) 및 30 mg/m^3(수컷 2.3배, 암컷 2.0배)에서 폐 중량 증가가 관찰되었음. 6 및 30 mg/m^{3}에서 폐의 콜라겐 함량이 증가하였으며 이는 수컷에서 두드러지게 나타남. 상기의 영향은 노출 종료 후에 점진적으로 가라앉았으나, 수컷의 경우 시험 종료 시점에 대조군보다 높게 유지되었음. 노출 종료 후와 13주의 회복기간 후에 시험동물에서 육아종 병변이 관찰	

	되었으며, 회복기간 동안 섬유아세포 활성, hyanilisation은 관찰되지 않았음. 종격동 림프절에서 대식세포 축적이 관찰되었으며, 39주에는 관찰되지 않음. 노출 종료 시점에 비강 부위에서 투여와 관련된 후각 상피의 국소 괴사 및 경미한 위축 등의 미세한 변화가 관찰되었다. 노출 13주 후에 간질성 섬유증이 발병하였고, 30 mg/m^3 시험군에서 발생 빈도가 가장 높았으며, 6 mg/m^3 시험군에서 가장 낮았음. 발생 정도 및 빈도는 연구 종료 시까지 감소하였음. 모든 폐 병변은 암컷보다 수컷에서 발생 빈도가 높았음. 13주 노출 후 1.3 mg/m^3 시험군에서 통계학적으로 유의한 형태학적 변화와 경비한 폐 관련 영향이 관찰되었으나, 빠르게 회복하였음. 노출 종료 후에 30 mg/m^3 시험군 수컷의 국소 림프절에서 적은 양의 실리카가 관찰되었음. ※ 표준시험 수정 : 폐, 호흡기계 및 림프절에 초점, 노출 후 최대 1년간 회복기간, 관련 연구에서 최고농도는 1개로 설정	
7) BIAC, 1987		
시험물질 :	NM-204 (precipitated SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입(전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도 :	35 mg/m^3 (분석 농도 평균), 30 mg/m^3 (표적 농도)	
시험법 :	OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study) 유사 시험	
시험결과 :	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 :	확인된 NOAEC은 없으며, 30 mg/m^3 농도로 노출하는 기간 동안 관찰된 경미한 영향은 신속하게 회복되었음. 시험동물은 노출 13주에 5%의 체중감소와 노출 52주에 4%의 체중감소가 관찰되었음. 혈액학분석 결과, 수컷 및 암컷 모두에서 노출종료 후 백혈구 수가 증가한 것 외에 유의한 영향은 관찰되지 않음. 13주의 회복기간 후, 호중구 수치는 수컷 및 암컷에서 높게 관찰되었으며, 28주 회복기간 후에 정상화됨. 심장, 갑상선, 부신, 고환, 뇌, 비장 및 신장 중량의 변화는 관찰되지 않았으나, 폐 중량의 상대 평균은 약간 증가하였음(≈ x 1.3). 갑상선 중량은 증가하였으며, 폐부종 및 종격동 림프절의 비대가 관찰됨. 노출 종료 후, 영향은 점차 가라앉았으며, 폐 중량은 수컷 및 암컷에서 13주 회복 기간 후에 정상화됨. 수컷 및 암컷의 폐에서 폐포 대식세포, 폐포다형핵백혈구의 축적 및 중격 세포충실도 증가가 관찰됨. 노출 종료 후, 비부에서 투여와 관련된 약한 국소부위 괴사, 후상피 위축 및 세포질 내 단백질 등 미세한 변화가 관찰됨. 대식세포의 축적은 종격 림프절에서 관찰되었으며, 노출 39주 후에 소멸되었음. 노출 종료 후에 폐의 콜라겐 함량은 경미하게 증가하였으며, 노출 종료 후 13 ~ 26주 회복기간 동안 모든 변화는 대부분 회복되었음. 노출 종료 후에 매우 작은 양의 Silica가 폐에서 검출되었으며, 수컷에서 평균 0.5 mg, 암컷에서 평균 0.35 mg이 검출되었음. 시간에 비례하여 감소하여 노출 39주 후에는 더 이상 측정되지 않음. ※ 표준시험 수정 : 폐, 호흡기계 및 림프절에 초점, 노출 후 최대 1년간 회복기간, 관련 연구에서 최고농도는 1개로 설정	
8) BIAC, 1981		
시험물질 :	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 1

시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	실험결과 GLP 준수
시험방법	:	경구(식이), 1회/일, 90일(13주)	
시험농도	:	300 ~ 330, 1,200 ~ 1,400, 4,000 ~ 4,500 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	:	NOEL = 4,000 ~ 4,500 mg/kg bw/day	
주요영향	:	임상증상, 혈액생화학 및 소변 지표에서 유의한 영향은 관찰되지 않음. 4주 후에 최고용량 시험군 암컷의 평균 식이 섭취량은 약 5% 증가하였으나 이에 따른 체중 증가는 관찰되지 않았으며, 수컷에서는 관찰되지 않음. 식이 섭취량의 감소는 상당히 많은 양의 불활성을 띠는 시험물질의 영향으로 보이며, 음용수 섭취량은 시험기간 동안 정상 상태를 유지하였음. 육안 및 현미경 검사 결과, 시험물질의 섭취로 인한 조직병리학적 이상은 관찰되지 않음.	
9) BIAC, 1981			
시험물질	:	NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	:	경구(식이), 1회/일, 90일(13주)	
시험농도	:	300 ~ 330, 1,200 ~ 1,400, 4,000 ~ 4,500 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	:	NOEL = 4,000 ~ 4,500 mg/kg bw/day	
주요영향	:	임상증상, 혈액생화학 및 소변 지표에서 유의한 영향은 관찰되지 않음. 4주 후에 최고용량 시험군 암컷의 평균 식이 섭취량은 약 5% 증가하였으나 이에 따른 체중 증가는 관찰되지 않았으며, 수컷에서는 관찰되지 않음. 식이 섭취량의 감소는 상당히 많은 양의 불활성을 띠는 시험물질의 영향으로 보이며, 음용수 섭취량은 시험기간 동안 정상 상태를 유지하였음. 육안 및 현미경 검사 결과, 시험물질의 섭취로 인한 조직병리학적 이상은 관찰되지 않음.	
10) BIAC, 1981			
시험물질	:	NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	Rat (Sprague Dawley), 암컷	
시험방법	:	흡입(전신), 5시간/일, 5일/주(초기), 2 ~ 3일/주(후기), 6, 18, 48주	
시험농도	:	50 ~ 55 mg/m^3 (총 분진) = 30 mg/m^3 (호흡가능 분진)	
시험법	:	-	
시험결과	:	종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향	:	12개월 노출 후, 투여된 총 흡입가능 분진의 약 1%가 폐에 잔류하는 것이 관찰됨. 폐 침적량의 증가는 노출 18주 ~ 12개월까지 SiO_2가 1.2 ~ 1.37 mg으로 비교적 낮았으며, 12개월 후에는 종격동 림프절에서 약 0.13 mg의 SiO_2가 관찰됨. 노출 종료 5개월 후에 SiO_2는 폐에서 평균 0.16 mg, 림프절에서 평균 0.047 mg 분포하였으며, 림프절에서 50% 이상, 폐에서 88%가 감소하였음. 조직병리학 관찰에서 현미경으로 관찰 가능한 작은 dust foci가 흉막 하부에서 관찰되었으며, 종격동 림프절의 점진적인 비대가 관찰되었음. 혈관	

	주변 및 세기관지 대식 근원세포는 결합조직 형성에 관여하며, Belt&King의 등급 체계에 따라 grade I, II로 분류함. 폐포 중격에서 콜라겐 수치가 증가하였으며, 콜라겐성 섬유증이 일부 관찰되었음. 전형적인 규폐증은 관찰되지 않았으나, 일부 식세포 군집은 종격동 림프절에서 일부는 정상, 일부는 사멸 상태로 관찰됨.	

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

아래의 시험자료에 따라 SiO_2에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 복귀돌연변이, 염색체 이상시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모두 음성으로 확인되었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.1.1. 복귀돌연변이

GLP 준수 및 OECD TG 471에 따라 *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 4종류 균주에서 SiO_2(NM-202, NM-203)의 복귀돌연변이 시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부에 관계없이 모두 음성이었다(BIAC, 1989)

1) BIAC, 1989		
시험물질	: NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: S. *typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100	
시험방법	: 대사활성계 적용/비적용	
시험농도	: 대사활성계 적용 667, 1000, 3,333, 6,667, 10,000 µg/plate 대사활성계 비적용 667, 1000, 3,333, 6,667, 10,000 µg/plate	
시험법	: OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과	: 음성	
주요영향	: -	
2) BIAC, 1989		
시험물질	: NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: S. *typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100	
시험방법	: 대사활성계 적용/비적용	
시험농도	: 대사활성계 적용 667, 1000, 3,333, 6,667, 10,000 µg/plate 대사활성계 비적용 667, 1000, 3,333, 6,667, 10,000 µg/plate	
시험법	: OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과	: 음성	
주요영향	: -	

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

GLP 준수 및 OECD TG 473에 따라 Chinese hamster lung fibroblasts(V79) 세포에 대한 SiO_2(NM-202)의 염색체이상 시험을 수행한 결과, 세포독성은 대사활성계 적용(4시간) ≥ 500 ㎍/mL, 대사활성계 적용 여부에 관계없이(4시간) > 1000 ㎍/mL 대사활성계 비적용(24시간) ≥ 10 ㎍/mL이었으며, 음성이었다(BIAC, 2012).

1) BIAC, 2012			
시험물질	:	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Chinese hamster lung fibroblasts (V79)	
시험방법	:	대사활성계 적용여부에 관계없이, 24시간	
시험농도	:	600, 1,000, 1,500 ㎍/mL (대사활성계 적용, 4시간) 100, 200, 600, 1,800 ㎍/mL (대사활성계 비적용, 4시간) 2, 5, 16, 48 ㎍/mL (대사활성계 비적용 24시간)	
시험법	:	OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과	:	음성	
주요영향	:	세포독성 관찰 결과 (대사활성계 적용, 4시간) ≥ 500 ㎍/mL) (대사활성계 적용여부에 관계없이, 4시간) > 1000 ㎍/mL (대사활성계 비적용, 24시간) ≥ 10 ㎍/mL	
2) BIAC, 1990			
시험물질	:	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	Chinese hamster lung fibroblasts (V79)	
시험방법	:	대사활성계 적용/비적용	
시험농도	:	38, 75, 150 및 300 ㎍/mL (대사활성계 비적용, 18시간) 250, 500, 750 및 1,000 ㎍/mL (대사활성계 적용, 2시간)	
시험법	:	OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과	:	음성	
주요영향	:	S9 비첨가(30 ㎍/L) 및 S9 첨가(300 ㎍/L)에서 세포 증식 억제가 관찰되었으며, 동시에 세포 주기는 세포가 M1기에 축적이 되면서 지연되었음. DMSO 대조군을 제외하고 대조군 및 시험군에서 M3기가 관찰되지 않음	
3) Nanogenotox, 2013			
시험물질	:	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	:	L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells	
시험방법	:	대사활성계 적용여부에 관계없이, 24시간	
시험농도	:	32, 64, 128, 256, 625, 1,250, 2,500, 5,000 ㎍/mL	
시험법	:	OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)	
시험결과	:	음성	
주요영향	:	-	

4) BIAC, 2012	
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 4시간	
시험농도 : 10, 100, 300, 900, 2,700, 5,000 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : 초기 독성 2,700 μg/mL, 유표적 독성 5,000 μg/mL	
5) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 24시간	
시험농도 : 32, 64, 128, 256, 625, 1,250, 2,500, 5,000 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
6) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 24시간	
시험농도 : 32, 64, 128, 256, 625, 1,250, 2,500, 5,000 μg/mL	
시험법 : OECD Guideline Test 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
7) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203(pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 24시간	
시험농도 : 32, 64, 128, 256, 625, 1,250, 2,500, 5,000 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
8) BAIC, 1990	
시험물질 : NM-202(pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster ovary (CHO) cells	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 5시간	

시험농도 : 100, 200, 300, 400, 500 μg/mL (대사활성계 적용) 10, 50, 100, 150, 250 μg/mL (대사활성계 비적용)		
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : -		
9) BAIC, 1990		
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster ovary (CHO) cells		
시험방법 : 대사활성계 적용/비적용		
시험농도 : 250, 500, 750, 1,000 μg/mL (대사활성계 적용, 2시간) 38, 75, 150, 300 μg/mL (대사활성계 비적용, 18시간)		
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : S9 비첨가(30 μg/L) 및 S9 첨가(300 μg/L)에서 세포 증식 억제가 관찰되었다. 동시에 세포 주기는 세포가 M1기에 축적이 되면서 지연되었다. DMSO 대조군을 제외하고 대조군 및 시험군에서 M3기가 관찰되지 않음		
10) BAIC, 1990		
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster ovary (CHO) cells		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 5시간		
시험농도 : 100, 200, 300, 400, 500 μg/mL (대사활성계 적용) 10, 50, 100, 150, 250 μg/mL (대사활성계 비적용)		
시험법 : OECD Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : -		

5.6.1.3. 기타 시험

복귀돌연변이 및 염색체 이상 시험 결과 외에 *in vitro* 유전독성 시험 결과를 확인하였다. OECD TG 487에 따라 A549 세포를 사용하여 Comet assay를 수행한 인공 제조된 Silica 입자는 입자의 크기가 작을수록 소핵 발현을 더 높게 유도하는 것을 확인하였다(Gonzales, 2010).

1) BIAC, 2012		
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat alveolar macrophages		
시험방법 : Comet assay, 4, 24시간		
시험농도 : 10, 50, 250 μg/cm^2 (19, 95, 475 μg/mL)		

시험법 : -		
시험결과 : 음성		
주요영향 : 10 μg/cm^{2}를 제외한 세포독성은 없었으며, 투여와 연관된 유전독성은 관찰되지 않음. 입자의 영향으로 10 μg/cm^2 시험군에서 tail 강도가 대조군보다 높게 증가하였으며, DNA-glycosylase1 (hOGG1)에서 산화적 DNA 손상은 검출되지 않음.		
2) Nanogenotox, 2013		
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial 16-HBE cells		
시험방법 : Comet assay, 3, 24시간		
시험농도 : 5, 20, 40, 80, 100 μg/mL (1.31, 5.26, 10.5, 21, 26.3 μg/cm^2)		
시험법 : -		
시험결과 : 모호함 (3시간 양성, 24시간 음성)		
주요영향 : 3시간 시험군은 용량에 비례하여 양성 반응이 높아짐 ※ FpG-modified Comet assay 결과 음성		
3) Nanogenotox, 2013		
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial 16-HBE cells		
시험방법 : Comet assay, 41시간, 사이토칼라신 B 비적용		
시험농도 : 8, 16, 32 μg/mL		
시험법 : -		
시험결과 : 음성		
주요영향 : Cytikinesis-block 미세핵 분석에서 41시간 배양을 통해 협착성, 유전성 손상은 유발되지 않음을 확인함.		
4) Nanogenotox, 2013		
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells		
시험방법 : Comet assay, 3시간		
시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2)		
시험법 : -		
시험결과 : 모호함 (25.6, 256 μg/mL 양성)		
주요영향 : 3시간 후, % Tail DNA의 증가를 2개의 농도에서 보임 ※ FpG-modified Comet assay 결과 1개 양성, 모호함		
5) Nanogenotox, 2013		
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells		
시험방법 : 48시간		
시험농도 : 8, 16, 32, 64, 128 μg/mL (4, 8, 16, 32, 64 μg/cm^2)		
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)		

시험결과 : 음성	
주요영향 : Cytikinesis-block 미세핵 분석에서 48시간 배양을 통해 협착성, 유전성 손상은 유발되지 않음을 확인함. ※ 6시간 후에 사이토칼라신 B 적용 소핵시험 수행	
6) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells	
시험방법 : Comet assay, 3, 24시간	
시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 음성	
주요영향 : 3시간 명확하지 않음(모호함), 24시간 음성 ※ FpG-modified Comet assay 결과 음성	
7) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells	
시험방법 : 48시간	
시험농도 : 32, 64, 128, 256, 512 μg/mL (6.1, 12.2, 24.4, 48.8, 97.6 μg/cm^2)	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : 미세핵이 있는 이핵 세포의 빈도는 늘어나지 않음. Cytokinesis-block 미세핵 분석을 통해 협착성, 유전성 손상을 유발하지 않음 ※ 6시간 후에 사이토칼라신 B 적용 소핵시험 수행	
8) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line	
시험방법 : Comet assay, 3, 24시간	
시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 모호함 (25.6, 256 μg/mL 양성)	
주요영향 : ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간(모호함), 24시간(양성)	
9) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line	
시험방법 : 52시간	
시험농도 : 9.5, 28, 85, 128, 256 μg/mL (2.5, 7.5, 22, 34, 67 μg/cm^2)	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 양성	

주요영향 : 3번의 시험 중 2번의 시험에서 Cytokinesis-block 미세핵 분석을 통해 용량 의존적으로 염색체 손상을 유발하는 것을 관찰함. 고농도에서 유전독성이 있음 ※ 24시간 후, 사이토칼라신 B 적용	
10) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human primary peripheral blood lymphocytes	
시험방법 : 30시간	
시험농도 : 64, 128, 256 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : Cytikinesis-block 미세핵 분석에서 30시간 배양을 통해 협착성, 유전성 손상은 유발되지 않음을 확인함. ※ 6시간 후, 사이토칼라신 B 적용	
11) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial 16-HBE cells	
시험방법 : Comet assay, 3, 24시간	
시험농도 : 5, 10, 20, 40, 60 μg/mL (1.3, 2.63, 5.3, 10.4, 15.8 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 음성	
주요영향 : ※ FpG-modified Comet assay 결과 음성	
12) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial 16-HBE cells	
시험방법 : 41시간, 사이토칼라신 B 비적용	
시험농도 : 32, 64, 128, 256 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
14) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells	
시험방법 : Comet assay, 3시간	
시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 모호함	
주요영향 : 3시간(모호함), 256 μg/mL에서 % Tail DNA 증가	
15) Nanogenotox, 2013	

시험물질 : NM-201 (precipitated SAS) 시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells 시험방법 : 48시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용) 시험농도 : 4, 8, 16, 32, 64 μg/mL (2, 4, 8, 16, 32 μg/cm^2) 시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test) 시험결과 : 음성 주요영향 : -	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
16) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS) 시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells 시험방법 : Comet assay, 3, 24시간 시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2) 시험법 : - 시험결과 : 모호함 주요영향 : 3시간 256, 512 μg/mL에서 양성, 24시간 2.56 μg/mL에서 모호함 ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간 음성, 24시간 모호함	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
17) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS) 시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells 시험방법 : 48시간, * 6시간 후에 사이토칼라신 B 적용 시험농도 : 32, 64, 128, 256, 512 μg/mL (6.1, 12.2, 24.4, 48.8, 97.6 μg/cm^2) 시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test) 시험결과 : 양성 주요영향 : 1차 32, 64, 128, 256 μg/mL(양성), 2차 256, 512 μg/mL(양성)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
18) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS) 시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line 시험방법 : Comet assay, 3, 24시간 시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2) 시험법 : - 시험결과 : 모호함 (3시간 음성, 24시간 25.6 μg/mL 모호함) 주요영향 : ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간(음성), 24시간(양성)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
19) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS) 시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line 시험방법 : 52시간 (24시간 후에 사이토칼라신 B 적용) 시험농도 : 9.5, 28, 85, 128, 256 μg/mL (2.5, 7.5, 22, 34, 67 μg/cm^2) 시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가

시험결과 : 양성	
주요영향 : 3번의 시험 중 2번의 시험 양성, 용량에 비례하여 증가함. 실험 1 128, 256 μg/mL, 실험 2 28, 85, 128, 256 μg/mL	
20) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human primary peripheral blood lymphocytes	
시험방법 : 30시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용)	
시험농도 : 64, 128, 256 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
21) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial 16-HBE cells	
시험방법 : Comet assay, 3, 24시간	
시험농도 : 5, 10, 20, 40, 80 μg/mL (1.31, 2.63, 5.3, 10.4, 21 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 음성	
주요영향 : ※ FpG-modified Comet assay 결과 음성	
22) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial 16-HBE cells	
시험방법 : Comet assay, 41시간, 사이토칼라신 B 비적용	
시험농도 : 32, 64, 128 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
23) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells	
시험방법 : Comet assay, 3시간	
시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 양성	
주요영향 : 3시간 2.56, 25.6 및 256 μg/mL 양성 ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간(양성)	
24) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells	

시험방법 : 48시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용) 시험농도 : 4, 8, 16, 32, 64 μg/mL (2, 4, 8, 16, 32 μg/cm^2) 시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test) 시험결과 : 음성 주요영향 : -	실험결과 GLP 확인불가
25) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS) 시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells 시험방법 : Comet assay, 3, 24시간 시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2) 시험법 : - 시험결과 : 모호함 주요영향 : 3시간 25.6, 256 μg/mL 증가, 24시간 모호함(1개 농도 증가) ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간(양성), 24시간(음성)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
26) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS) 시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells 시험방법 : 48시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용) 시험농도 : 32, 64, 128, 256, 512 μg/mL (6.1, 12.2, 24.4, 48.8, 97.6 μg/cm^2) 시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test) 시험결과 : 음성 주요영향 : 1차 64, 128, 256, 512 μg/mL(양성), 2차 128, 256, 512 μg/mL(양성)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
27) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS) 시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line 시험방법 : Comet assay, 3, 24시간 시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2) 시험법 : - 시험결과 : 모호함 (25.6, 256 μg/mL 양성) 주요영향 : 3시간 25.6 μg/mL 모호함, 24시간 25.6 μg/mL 모호함 ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간(양성), 24시간(양성)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
28) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS) 시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line 시험방법 : 52시간 (24시간 후에 사이토칼라신 B 적용) 시험농도 : 9.5, 28, 85, 128, 256 μg/mL (2.5, 7.5, 22, 34, 67 μg/cm^2) 시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test) 시험결과 : 양성 주요영향 : 3번의 시험 중 2번의 양성(용량에 비례하여 증가)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가

※ 24시간 후, 사이토칼라신 B 적용	
29) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human primary peripheral blood lymphocytes	
시험방법 : 30시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용)	
시험농도 : 64, 128, 256, 312.5, 625, 1,250 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
30) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial 16-HBE cells	
시험방법 : Comet assay, 3, 24시간	
시험농도 : 5, 10, 20, 40, 60 μg/mL (1.3, 2.63, 5.3, 10.4, 15.8 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 음성	
주요영향 : ※ FpG-modified Comet assay 결과 음성	
31) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial 16-HBE cells	
시험방법 : 41시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용)	
시험농도 : 8, 12, 16 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
32) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells	
시험방법 : Comet assay, 24시간	
시험농도 : 8, 32, 64 μg/mL (4, 16, 32 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 모호함	
주요영향 : 3회(음성), 3회(양성)	
33) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells	
시험방법 : 48시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용)	
시험농도 : 4, 8, 16, 32, 64 μg/mL (2, 4, 8, 16, 32 μg/cm^2)	

시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test) 시험결과 : 모호함 주요영향 : -	
34) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS) 시험종 : Human bronchial epithelial BEAS 2B cells 시험방법 : 48시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용) 시험농도 : 8, 32, 64 μg/mL (4, 16, 32 μg/cm^2) 시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test) 시험결과 : 양성 주요영향 : 3시간 2.56, 25.6, 256 μg/mL 양성 ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간(양성), 24시간(양성)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
35) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS) 시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells 시험방법 : Comet assay, 3, 24시간 시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2) 시험법 : - 시험결과 : 모호함 주요영향 : 3시간 음성, 24시간 양성(25.6, 256 μg/mL 증가) ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간 음성, 24시간 양성	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
36) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS) 시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells 시험방법 : 48시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용) 시험농도 : 32, 64, 128, 256, 512 μg/mL (6.1, 12.2, 24.4, 48.8, 97.6 μg/cm^2) 시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test) 시험결과 : 모호함 주요영향 : 1차 음성, 2차 모호함	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
37) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS) 시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line 시험방법 : Comet assay, 3, 24시간 시험농도 : 2.56, 25.6, 256, 512 μg/mL (1.42, 14.2, 142, 284 μg/cm^2) 시험법 : - 시험결과 : 모호함 주요영향 : 3시간 양성 (2.56, 25.6 μg/mL), 24시간 양성 (25.6, 512 μg/mL) ※ FpG-modified Comet assay 결과 3시간(양성), 24시간(모호함)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가

38) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line	
시험방법 : Comet assay, 24시간	
시험농도 : 64, 128, 256 μg/mL (32, 64, 128 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 모호함	
주요영향 : 3시간 음성, 2회 양성	
39) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line	
시험방법 : 52시간 (24시간 후에 사이토칼라신 B 적용)	
시험농도 : 9.5, 28, 85, 128, 256 μg/mL (2.5, 7.5, 22, 34, 67 μg/cm^2)	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 양성	
주요영향 : 3회 시험 중 2회 양성	
40) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human intestinal Caco-2 cell line	
시험방법 : Comet assay, 48시간 (24시간 후에 사이토칼라신 B 적용)	
시험농도 : 64, 128, 256 μg/mL (32, 64, 128 μg/cm^2)	
시험법 : -	
시험결과 : 모호함	
주요영향 : 3회 양성, 3회 음성	
41) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human primary peripheral blood lymphocytes	
시험방법 : 30시간 (6시간 후에 사이토칼라신 B 적용)	
시험농도 : 256, 312.5, 625, 1,250 μg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
42) Barnes *et al.*, 2008	
시험물질 : 상업적 콜로이드, 인공 실리카	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse embryonic fibroblast	
시험방법 : Comet assay, 3, 6, 24시간	
시험농도 : 4, 40 μg/mL	
시험법 : -	

시험결과 : 음성		
주요영향 : -		
43) Gonzales, 2010		
시험물질 : Stöber SAS (16, 60, 104 nm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human alveolar epithelial A549 cells		
시험방법 : 사이토칼라신 B 적용 4시간, 비적용 40시간		
시험농도 : 45.9 µg/mL (16 nm), 48.9 µg/mL (60 nm), 165.3 µg/mL (104 nm)		
시험법 : OECD Test Guideline 487 (*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Test)		
시험결과 : -		
주요영향 : 세포독성이 관찰되지 않는 용량에서 입자가 작을수록 더 높은 소핵 발현이 확인되었음. 입자 수와 총 표면적을 바탕으로 뚜렷한 진폭 영향과 관련이 있는 소핵 발현을 관찰하였으며, 표준량이나 세포용량을 사용하는 것은 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 알칼리성 Comet assay와 소핵 FISH-동원체를 통한 검사 결과에서 통계적으로 유의한 산화적 DNA 손상 및 염색체 파손/손실은 관찰되지 않음.		
44) BIAC, 1989		
시험물질 : NM-202 (pyrogenic SAS)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat hepatocytes		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 18 ~ 20시간		
시험농도 : 10, 30, 100, 300, 1,000 µg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 482 (Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells *In Vitro*)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : 세포독성이 관찰되지 않는 용량에서 입자가 작을수록 더 높은 소핵 발현이 확인되었음. 입자 수와 총 표면적을 바탕으로 뚜렷한 진폭 영향과 관련이 있는 소핵 발현을 관찰하였으며, 표준량이나 세포용량을 사용하는 것은 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 알칼리성 Comet assay와 소핵 FISH-동원체를 통한 검사 결과에서 통계적으로 유의한 산화적 DNA 손상 및 염색체 파손/손실은 관찰되지 않음.		
45) BIAC, 1989		
시험물질 : NM-203 (pyrogenic SAS)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat hepatocytes		
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 18 ~ 20시간		
시험농도 : 10, 30, 100, 300, 1,000 µg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 482 (Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells *In Vitro*)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : -		

5.6.2. *in vivo* 시험

아래의 시험자료에 따라 SiO_2에 대한 *in vivo* 유전독성을 확인하기 위해 소핵시험을 수행

한 결과, 음성으로 확인되었으므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.2.1. 소핵시험

GLP 준수 및 OECD TG 474에 따라 *in vivo* 유전독성 시험을 수행하기 위해 Sprague-Dawely 랫드에 NM-202(pyrogenic SAS)를 경구 투여한 후, 적혈구 소핵시험을 수행하였다. 투여 3시간 후 시험동물을 부검하고 FpG-modified comet assay를 적용하여 확인한 결과, 음성이었다(Nanogenotox, 2013).

1) Johnston *et al.*, 2000		
시험물질 :	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Fischer 344), 수컷	
시험방법 :	흡입(전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도 :	50 mg/m^3 (기본 분석농도 50.4 ± 19 mg/m^3)	
시험법 :	-	
시험결과 :	음성	
주요영향 :	세포독성 없음. 50 mg/m^{3}에서 폐 상피조직 type-II 세포를 대조군과 비교한 결과, 돌연변이 발생 빈도는 증가하지 않음.	
2) Downs *et al.*, 2012		
시험물질 :	Lev 50 (55 nm, 50 m^2/g), Lev 200 (15 nm, 200 m^2/g)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat, 수컷	
시험방법 :	정맥(주사), Comet assay, 1회/일, 3일	
시험농도 :	25, 50, 125 mg/kg	
시험법 :	OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과 :	-	
주요영향 :	Lev 15 nm를 50 mg/kg 용량으로 투여한 결과, 간에서 DNA 손상이 관찰되었으며, 소핵망상적혈구(MN-RETs) %가 증가함. 또한 혈장으로 사이토카인이 방출되는 등의 염증반응이 증가함. 15 nm 실리카를 50 mg/kg으로 정맥 투여한 결과, 간과 폐 조직에서 DNA 손상 및 백혈구 세포의 경미한 증가가 관찰되었으며, 55 nm 실리카 나노입자 또는 동일 입자의 최소 용량에서는 관찰되지 않음. 이는 시험동물이 견딜 수 있는 최대용량(고용량)의 15 nm 실리카 나노입자보다 낮은 급성 독성을 보이는 것으로 입증됨. 55 nm 실리카 나노입자를 25 ~ 125 mg/kg 용량으로 시험하였을 때와 비교하여 15 nm 실리카 나노입자 50 mg/kg 용량을 투여했을 때 DNA 손상이 경미하게 증가하는 것이 관찰됨. 55 nm 실리카 입자를 최고농도로 투여한 시험군에서 간 조직의 DNA 손상이 1.5 ~ 1.7배 증가함. 간 조직병리 시험에서 대조군은 최소한의 단핵세포침윤 및 호중구침윤이 내재하는 반면, 단핵세포침윤 유도, Kupffer 세포 분열 상, 간세포 괴사 및 출혈의 증가가 유전독성 활성을 나타내는 실리카 나노입자 시험군에서 관찰되었음. 이러한 연구 결과는 가변하는 염증반응을 나타냄. 실리카 나노입자 처리 결과 혈장 수준에서 마커가 증가했고, 그 영향은 15 nm 입자에서 두드러지게 나타났으나 55 nm 입자 및 석영 입자에서도 나타남. 작은 크기의 나노입자는 큰 입자보다 조직 침투도가 크기 때문에 입자 크기에 의존적으로 염	

증마커가 유도되고, 염증 반응을 촉진할 수 있음.		
3) Nanogenotox, 2013		
시험물질	: NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷	
시험방법	: 기도 내 점적, 0, 24, 45시간	
시험농도	: 3, 6, 12 mg/kg bw/day	
시험법	: 1. Comet assay 2. OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	: -	
주요영향	: 1. BALF 세포 수 및 구성 변화는 독성학적 과정 및 과립성 백혈구 유입과 같은 염증 반응과 관련된 것으로 볼 수 있으며, 모든 농도에서 호중성 과립구 유입의 증가는 시험 동물의 BALF에서 용량에 비례하여 유의하게 나타남. 총 세포 수의 증가 또한 모든 종류의 SAS에서 나타났으나 NM-200의 최저용량에서는 대조군과 유의한 차이가 나타나지 않음. BALF에서 관찰된 주요 세포 종류는 대식세포 및 호중성 과립구 및 일부 림프구였으나, SAS에 노출된 시험동물에서 빈도 및 수치는 대조군과 유의한 차이가 없었음. 본 연구에서 대조군의 호중성 과립구 비율이 단회 기도 내 점적한 결과보다 높게 나타났으며, 반복적인 시험동물 노출로 인한 실험적 오류 때문으로 예상하였음. BALF에서 LDH, ALP 및 ANG 활성과 단백질 함량의 증가는 입자상 물질에 노출된 폐에서 폐 독성의 증상으로서 LDH 및 ANG 활성은 유의하게 증가하였으나, ALP 변화는 관찰되지 않음. 2. 기도 내 점적은 모든 장기에서 DNA 손상의 증가를 유도하지 않았으며, 시험에서 양성대조군(MMS 또는 ENU)은 분석 조직에서 유의한 DNA 가닥의 분열을 유도하는 것을 관찰하였음. ※ 투여 3시간 후 부검, FpG-modified comet assay 결과 모호함	
4) Nanogenotox, 2013		
시험물질	: NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷	
시험방법	: 경구, 0, 24, 45시간	
시험농도	: 5, 10, 20 mg/kg bw/day	
시험법	: 1. Comet assay 2. OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) 3. Micronucleus Test - 대장	
시험결과	: 음성	
주요영향	: ※ 투여 3시간 후 부검, FpG-modified comet assay 결과 음성	
5) Nanogenotox, 2013		
시험물질	: NM-201 (precipitated SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷	
시험방법	: 기도 내 점적, 0, 24, 45시간	

시험농도 : 3, 6, 12 mg/kg bw/day		
시험법 : 1. Comet assay 2. OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)		
시험결과 : -		
주요영향 : 1. BALF 세포 수 및 구성 변화는 독성학적 과정 및 과립성 백혈구 유입과 같은 염증 반응과 관련된 것으로 예상됨. 모든 시험농도에서 호중성 과립구 유입의 유의한 증가는 시험 동물의 BALF에서 용량에 비례하여 유의하게 증가하였음. 총 세포 수의 증가는 모든 종류의 SAS에서 관찰되었으며, BALF에서 관찰된 주요 세포 종류는 대식세포 및 호중성 과립구 및 일부 림프구였으나, SAS에 노출된 시험동물에서 발생 빈도 및 수치는 대조군과 유의한 차이가 없었음. 본 연구에서는 대조군의 호중성 과립구 비율이 단회 기도 내 점적 시험군보다 높았으며, 반복적인 시험동물 노출로 인한 실험적 오류 때문으로 예상하였음. BALF에서 LDH, ALP 및 ANG 활성과 단백질 함량의 증가는 입자상 물질에 노출된 폐에서 폐 독성의 증상으로서 LDH 및 ANG 활성은 유의하게 증가하였으나, ALP 변화는 관찰되지 않음. 2. 기도 내 점적은 모든 장기에서 DNA 손상의 증가를 유도하지 않았으며, 시험에서 양성대조군(MMS 또는 ENU)은 분석 조직에서 유의한 DNA 가닥의 분열을 유도하는 것을 관찰하였음. ※ 투여 3시간 후 부검, FpG-modified comet assay 결과 음성		
6) Nanogenotox, 2013		
시험물질 : NM-201 (precipitated SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Sprague Dawley), 수컷		
시험방법 : 경구, 0, 24, 45시간		
시험농도 : 5, 10, 20 mg/kg bw/day		
시험법 : 1. Comet assay 2. OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) 3. Micronucleus Test - 대장		
시험결과 : 음성		
주요영향 : ※ 투여 3시간 후 부검, FpG-modified comet assay 결과 음성		
7) Nanogenotox, 2013		
시험물질 : NM-202(pyrogenic SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Sprague Dawley), 수컷		
시험방법 : 기도 내 점적, 0, 24, 45시간		
시험농도 : 3, 6, 12 mg/kg bw/day		
시험법 : 1. Comet assay 2. OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)		
시험결과 : -		
주요영향 : 1. BALF 세포 수 및 구성 변화는 독성학적 과정 및 과립성 백혈구 유입과 같은 염증 반응과 관련된 것으로 예상됨. 모든 시험농도에서 호중성 과립구 유입의 유의한 증가는 시험 동물의 BALF에서 용		

	량에 비례하여 유의하게 증가하였음. 총 세포 수의 증가는 모든 종류의 SAS에서 관찰되었으며, BALF에서 관찰된 주요 세포 종류는 대식세포 및 호중성 과립구 및 일부 림프구였으나, SAS에 노출된 시험동물에서 발생 빈도 및 수치는 대조군과 유의한 차이가 없었음. 본 연구에서는 대조군의 호중성 과립구 비율이 단회 기도 내 점적 시험군보다 높았으며, 반복적인 시험동물 노출로 인한 실험적 오류 때문으로 예상하였음. BALF에서 LDH, ALP 및 ANG 활성과 단백질 함량의 증가는 입자상 물질에 노출된 폐에서 폐 독성의 증상으로서 LDH 및 ANG 활성은 유의하게 증가하였으나, ALP 변화는 관찰되지 않음. 2. 기도 내 점적은 모든 장기에서 DNA 손상의 증가를 유도하지 않았으며, 시험에서 양성대조군(MMS 또는 ENU)은 분석 조직에서 유의한 DNA 가닥의 분열을 유도하는 것을 관찰하였음. ※ 투여 3시간 후 부검, FpG-modified comet assay 결과 음성	
8) Nanogenotox, 2013		
시험물질 :	NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Sprague Dawley), 수컷	
시험방법 :	경구, 0, 24, 45시간	
시험농도 :	5, 10, 20 mg/kg bw/day	
시험법 :	1. Comet assay 2. OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) 3. Micronucleus Test - 대장	
시험결과 :	음성 (3번 시험 모호함, 5 μg/mL 증가)	
주요영향 :	※ 투여 3시간 후 부검, FpG-modified comet assay 결과 음성	
9) Nanogenotox, 2013		
시험물질 :	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Sprague Dawley), 수컷	
시험방법 :	경구, 0, 24, 45시간	
시험농도 :	5, 10, 20 mg/kg bw/day	
시험법 :	1. Comet assay 2. OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test) 3. Micronucleus Test - 대장	
시험결과 :	음성 (3번 시험 모호함, 5 μg/mL 증가)	
주요영향 :	※ 투여 3시간 후 부검, FpG-modified comet assay 결과 음성	
10) Nanogenotox, 2013		
시험물질 :	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Sprague Dawley), 수컷	
시험방법 :	정맥(주사), 0, 24, 45시간	
시험농도 :	5, 10, 20 mg/kg bw/day	
시험법 :	1. Comet assay 2. OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	

시험결과 : -		
주요영향 : 20 mg/kg(최고용량)으로 정맥 투여한 결과, 실험동물 6마리 중 3마리에서 사망이 관찰되었음. NM-203은 용량에 비례하여 비장 중량 증가 및 간 손상 증가를 유발하였으며, 간 손상은 GPT, GOT 등의 간 효소가 혈장으로 방출되는 것과 혈소판 감소로 확인하였음. Comet assay 및 FpG-modified comet assay를 통해 DNA 손상을 관찰한 결과, NM-203을 정맥 투여한 모든 장기에서 tail DNA 함량 비율은 증가하지 않았음. 20 mg/kg 용량 시험군에서 경미한 소핵 발현을 확인하였으나 치사로 인해 3마리 시험 동물에서만 결과를 확인하였다. ※ 투여 3시간 후 부검, FpG-modified comet assay 결과 음성		

5.7. 발암성

OECD TG 453에 따라 NM-204(Pyrogenic SAS)의 발암성을 확인하기 위해 B6C3F1 마우스에 시험물질을 93주 간 경구(식이) 노출한 결과, 일반 독성에 대한 NOAEL = 5,000 ~ 7,000 mg/kg bw/day이었으며, 발암성은 없는 것을 확인하였다(Takizawa *et al.*, 1988)

1) Takizawa *et al.*, 1988		
시험물질 : NM-204 (pyrogenic SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (B6C3F1), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구(식이), 93주 연속 노출, 6개월, 12개월에 부검		
시험농도 : 1.25, 2.5, 5%		
시험법 : OECD Test Guideline 453 (Combined Chronic Toxicity / Caracinogenicity Studies)		
시험결과 : NOAEL = 5,000 ~ 7,000 mg/kg bw/day		
주요영향 : 발암성 없음		
2) Takizawa *et al.*, 1988		
시험물질 : NM-204 (pyrogenic SAS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Fischer 344), 수컷/암컷		
시험방법 : 경구(식이), 103주 연속 노출, 6개월, 12개월에 부검		
시험농도 : 1.25, 2.5, 5%		
시험법 : OECD Test Guideline 453 (Combined Chronic Toxicity / Caracinogenicity Studies)		
시험결과 : NOAEL = 1,800 ~ 3,000 mg/kg bw/day		
주요영향 : 발암성 없음		
3) ECHA, 1995		
시험물질 : Crosfield ASA		신뢰도 2 Read-across GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷		
시험방법 : 흉막(주사), 3년(또는 수명)		

시험농도 : 20 mg	
시험법 : OECD Test Guideline 451 (Carcinogenicity Studies) 유사 시험	
시험결과 : 종말점 확인할 수 없음 (주요영향 확인)	
주요영향 : 발암성 없음	
4) Takizawa *et al.*, 1988	
시험물질 : Syloid 244	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (B6C3F1), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구(식이), 93주 연속 노출, 6개월, 12개월에 부검	
시험농도 : 1.25, 2.5, 5%	
시험법 : OECD Test Guideline 453 (Combined Chronic Toxicity / Caracinogenicity Studies) 유사 시험	
시험결과 : NOAEL = 5,000 ~ 7,000 mg/kg bw/day	
주요영향 : 발암성 없음	
5) Takizawa *et al.*, 1988	
시험물질 : Syloid 244	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Fischer 344), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구(식이), 103주 연속 노출, 6개월, 12개월에 부검	
시험농도 : 1.25, 2.5, 5%	
시험법 : OECD Test Guideline 453 (Combined Chronic Toxicity / Caracinogenicity Studies) 유사 시험	
시험결과 : NOAEL = 1,800 ~ 3,000 mg/kg bw/day	
주요영향 : 발암성 없음	

5.8. 생식독성

아래의 시험자료에 따라 NM-202(pyrogenic SAS)에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOAEL(F1) = 497 mg/kg bw/day로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

5.8.1. 최기형성

GLP 준수 및 OECD TG 416에 따라 NM-200(precipitated SAS)의 생식독성 시험을 수행하기 위해 Wistar 랫드를 이용하여 1회/일, 교배 전 10주, 교배 중, 출산 후 21일까지(F0) 또는 생후 22일까지(F1) 경구(위장관) 투여하였다. 시험물질 투여에 따른 생식(F0), 성장 및 발달 기능(F1)의 이상은 관찰되지 않았으며, NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day이었다(BIAC, 2012).

1) BIAC, 2012			
시험물질	:	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	:	경구(위장관), 1회/일, 교배 전 10주, 교배기간, 출산 후 21일까지(F0), 생후 22일까지(F1)	
시험농도	:	0, 100, 300, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 416 (Two-Generation Reproduction Toxicity)	
시험결과	:	NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	:	생식(F0), 성장 및 발달 기능(F1)의 이상이 관찰되지 않음.	

5.8.2. 2세대 생식독성

GLP 준수 및 OECD TG 415에 따라 NM-202(pyrogenic SAS)의 생식독성 시험을 수행하기 위해 Wistar 랫드를 이용하여 6개월 간 경구(식이) 투여하였다. P(부모)에서 임상 증상, 사망, 비정상적인 체중 증가, 먹이 섭취 및 혈액학적 이상은 관찰되지 않았으며, F1(자손)의 수유기간 동안 행동, 발달 및 형태학적 이상은 관찰되지 않았다. NOAEL(F1) = 497 mg/kg bw/day, NOAEL(P) = 497 mg/kg bw/day이었다. 그러나 시험 개체, 반복 횟수가 적고, 노출 농도군이 부족하여 명확하지 않은 저농도 조건에서 시험이 진행되었으며, 1세대 시험을 완료하지 못하였으므로 주요자료로 활용할 수 없다(BIAC, 1963).

1) BIAC, 2012			
시험물질	:	NM-200 (precipitated SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	:	경구(위장관), 1회/일, 10주간의 교배 전 기간, 교배기간, 임신 후 출산한 후 21일 까지(모체), 태어난 후 22일까지(태아)	
시험농도	:	0, 100, 300, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 416 (Two-Generation Reproduction Toxicity)	
시험결과	:	NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	:	생식(F0), 성장 및 발달 기능(F1)에서 영향은 관찰되지 않음	
2) BIAC, 1963			
시험물질	:	NM-202 (pyrogenic SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	:	경구(식이), 1회/일, 6개월, 교배 전 노출기간 4.5개월	
시험농도	:	수컷 497 mg/kg bw/day, 암컷 509 mg/kg bw/day	
시험법	:	OECD Test Guideline 415 (One-Generation Reproduction Toxicity Study) 유사 시험	
시험결과	:	NOAEL = 497 mg/kg bw/day (F1 세대) NOAEL = 497 mg/kg bw/day (P 세대)	
주요영향	:	P세대(부모)에서 임상 증상, 사망, 비정상적인 체중 증가, 먹이 섭	

	취 및 혈액학적 이상은 관찰되지 않았으며, F1세대(자손)의 수유기간 동안 행동, 발달 및 형태학적 이상은 관찰되지 않음. ※ 한계점 : 시험 개체수, 반복시험 횟수가 적고, 시험군이 부족하여 명확하지 않은 저농도 조건에서 주로 시험이 진행되었으며, 1세대 시험을 완료하지 못함	
3) BIAC, 1963		
시험물질 :	NM-203 (pyrogenic SAS)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 :	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 :	경구(식이), 1회/일, 6개월, 교배 전 노출기간 4.5개월	
시험농도 :	수컷 497 mg/kg bw/day, 암컷 509 mg/kg bw/day	
시험법 :	OECD Test Guideline 415 (One-Generation Reproduction Toxicity Study) 유사 시험	
시험결과 :	NOAEL = 497 mg/kg bw/day (F1 세대) NOAEL = 497 mg/kg bw/day (P 세대)	
주요영향 :	P세대(부모)에서 영향은 관찰되지 않음 ※ 한계점 : 시험 개체수, 반복시험 횟수가 적고, 시험군이 부족하여 명확하지 않은 저농도 조건에서 주로 시험이 진행되었으며, 1세대 시험을 완료하지 못함	

5.9. 기타 독성 정보

5.9.1 *in vitro* 포유류 독성

SAS의 *in vitro* 세포독성은 표면화학, 특히 표면활성이 큰 작용기 silanols (Si-OH) 및 siloxanes (Si-O-Si)에 따라 다른 양상을 나타낸다. SAS 표면에 작용기가 많을수록 SAS 반응이 활발해지며, 세포독성도 증가하게 된다. 이는 이온이 그들의 활성화 부위를 덮으면, 실리카 표면 특성이 변형되어 생물학적 활성을 감소시키기 때문으로 예상된다. SAS의 특정 표면은 세포독성에 영향을 미치는 것으로 확인되었으며(Chang *et al.*, 2007, Jin *et al.*, 2007, Lin *et al.*, 2006, Lison *et al.*, 2008, Napierska *et al.*, 2009, Sayes *et al.*, 2007), Sayes 등(2007)은 *in vivo*와 *in vitro* 시험의 연관성에 대해 연구하였다. *in vivo* 시험에서 SAS는 항상 세포독성을 보이지는 않지만, 산화스트레스 기작을 통해 염증을 유발할 가능성이 있다고 제시하였다.(Lin *et al.*, 2006; Park and Park, 2009; Choi *et al.*, 2009b). 염료 처리된 SAS에 다양한 상피세포를 노출시켰을 때 유전독성은 관찰되지 않았다(Jin *et al.*, 2007). Comet assay는 재현성 있는 시험 결과를 생성하였고, 섬유아세포에서 유전독성은 관찰되지 않았으나(Barnes *et al.*, 2008), 실리카 나노입자가 세포 내에서 핵 기능을 손상시키는 것을 확인하였다(Chen, 2005).

1) Lison *et al.*, 2008		
시험물질 :	Ludox HS-40 (TEM 29.3 ± 4.0 nm, DLS 35 nm)	신뢰도 확인불가

시험종 : 마우스 단핵구세포 (J774), 인체 기관지 폐선암세포 (A549), 인체 내피세포 (EAHY926)		실험결과 GLP 확인불가
시험방법 : MTT, LDH, 24시간		
시험농도 : 한 well 당 200 µL 용량으로 37 µg/mL (7.5 µg) 농도 현탁		
시험결과 : 세포독성 시험에서 나노입자의 총 질량/개수 또는 농도에 따라 각각 다른 결과가 관찰되었으며, 수용성 배지에 불용성 SiO_2 나노입자를 현탁하여 제조한 설정농도는 *in vitro* 독성시험에 가장 적합한 농도상태로 유지되는 것을 확인함		
2) Napierska *et al.*, 2009		
시험물질 : Ludox L-14/L-15 (13.8 ~ 335 nm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 인체 내피세포 (EAHY926)		
시험방법 : MTT, LDH		
시험농도 : -		
시험결과 : 동일한 형태의 단분산 비정질 실리카의 세포독성은 입자 크기와 밀접한 관련이 있음. 입자를 질량 농도로 노출하였을 때, 크기가 큰 입자보다 작은 입자에서 더 높은 독성이 관찰되었으며, 입자의 표면적은 독성을 결정짓는 중요한 지표로 작용함.		
3) Sayes *et al.*, 2007		
시험물질 : Zeofree 80 응집체(1 ~ 3 µm, DLS)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat 폐 상피세포 (L2) + 폐포 대식세포		
시험방법 : MTT, LDH, Cytokine assay, 1 ~ 48시간		
시험농도 : 0.0052 ~ 5,201 g/cm²		
시험결과 : 대식세포에서 미미한 세포독성 및 염증반응 유발		
4) Lin *et al.*, 2006		
시험물질 : SiO_2 (15, 46 nm, Degussa, TEM 15 ± 5 nm, 46 ± 12 nm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 인체 기관지 폐선암세포(A549)		
시험방법 : Cell viability assay, ROS, 24, 48, 72시간		
시험농도 : 10, 50, 100 µg/mL		
시험결과 : 세포 생존율은 용량 및 시간에 비례하여 감소하였으며, 세포독성은 양성대조군 Min-U-Sil 5보다 시험물질을 처리하였을 때 더 높게 나타났음. 15 nm 크기의 시험물질을 노출한 경우에 ROS 발생이 관찰되었으며, ROS가 산화 스트레스를 유발하여 GSH 농도를 감소시켜 MDA 및 LDH 생성을 증가시키는 것을 확인.		
5) Park and Park, 2009		
시험물질 : SAS-SiO_2 (12 nm, Degussa)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 마우스 대식세포 (RAW 264.7)		
시험방법 : Cytokine assay, ROS, 24시간		
시험농도 : 10, 50, 20, 40 µg/mL		
시험결과 : ROS 및 전염증성 반응 관찰		
6) Chang *et al.*, 2007		
시험물질 : precipitated SAS (Na silicate), 10 ~ 15 nm (SEM)		신뢰도 확인불가

시험종	: 인체 섬유아세포 (WS1, CCD-966sk, MRC-5, A549, MKN-28, HT-29)	실험결과 GLP 확인불가
시험방법	: MTT, LDH, 48시간	
시험농도	: 667 μg/mL	
시험결과	: 인체 세포에 대한 실리카의 세포독성은 물질의 대사활성과 관련이 있으며, 실리카와 키토산이 같이 합성될 때 독성이 감소되는 것이 관찰되었음.	
7) Jin *et al*., 2007		
시험물질	: 인공 염료처리 Silica (50 nm, TEOS)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 인체 기관지 폐선암세포(A549)	
시험방법	: MTT, 48, 72시간	
시험농도	: 0.1 μg/mL ~0.5 mg/mL	
시험결과	: 발광 나노입자 농도가 0.1 mg/mL 이하일 때, 분자 및 세포 수준에서 독성은 관찰되지 않았음.	
8) Wahl *et al*., 2008		
시험물질	: 에어로졸 200, SAS 나노입자(15 nm, Merk)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 인체 장선암세포(Caco-2)	
시험방법	: LDH	
시험농도	: -	
시험결과	: 동일한 입자인 경우에도 물질의 크기 단위(마이크로 혹은 나노미터)에 따라 서로 다른 생물학적 양상을 나타낼 수 있음. ※ LDH 분석에서 Silica와의 강한 상호작용을 확인하였으며, 나노입자로 시험을 수행하였을 경우에는 입자와의 상호작용에 대한 신중한 평가가 요구될 수 있음	
9) Ye *et al*.,, 2010		
시험물질	: SAS 콜로이드 (21, 48, 86 nm)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 인체 간세포 (L-02)	
시험방법	: MTT, LDH, ROS, Apoptosis, 12, 24, 36, 48시간	
시험농도	: 0.2, 0.4, 0.6 mg/mL	
시험결과	: 나노입자의 크기, 용량, 노출 시간에 따른 세포독성을 관찰한 결과, 21 nm의 SiO_2에서 ROS 및 Apoptosis 유도가 관찰됨	
10) Yang *et al*., 2010		
시험물질	: SAS (DLS, 13 ± 3.8, 20 ± 3.5, 50 ± 9.2, 365 ± 79 nm)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: 인체 각질형성세포(HaCaT)	
시험방법	: 단백질 유전정보 분석, 24시간	
시험농도	: 2.5 ~ 80 μg/mL	
시험결과	: ROS, 세포골격, 보호단백질, Apoptosis, 종양 및 대사와 관련하여 단백질 발현에 미치는 나노입자의 크기 영향이 관찰됨	
11) Eom and Choi, 2009		
시험물질	: 흄드 Silica (7 nm, Sigma), 다공성 Silica (5 ~ 15 nm, Sigma)	신뢰도 확인불가
시험종	: 인체 기관지 상피세포(BEAS-2B)	

시험방법 : ROS, Western-blot, 24시간		실험결과 GLP 확인불가
시험농도 : 40 mg/mL		
시험결과 : ROS로 인한 독성이 관찰되었으며, 세포는 Fumed Silica보다 다공성 Silica에 노출되었을 때 더 민감하게 반응함		
12) Choi *et al*., 2009b		
시험물질 : Aerosol 200 (14 nm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 인체 폐상피세포 (A549, L-132), 인체 상피세포 (HeLa), 인체 골육종 세포 (MNNG/HOS)		
시험방법 : Cell viability, ROS, Cytokine assay, 72시간		
시험농도 : 125, 250, 500 μg/mL		
시험결과 : 세포증식 및 생존율에 미치는 독성 영향은 매우 적었으나, A549 세포에서 ROS 생성, LDH 방출, IL-8 합성이 관찰되었음.		
13) Brown *et al*., 2007		
시험물질 : 합성 SAS (구형 > 100 nm, 막대형 200 nm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 인체 흉막중피세포(Met5A)		
시험방법 : LDH 발현, Cytokine assay, 72시간		
시험농도 : -		
시험결과 : 입자 형태와 상관없이 생리학적 반응이 일어나는 구간에서 LDH 및 IL-8 발현의 증가가 관찰되었으며, 형태에 따른 응집은 체내에서 입자를 제거하는데 영향을 미치는 것으로 예상됨.		
14) Lu, 2009		
시험물질 : 인공 다공성 실리카 (30, 50, 110, 170, 180 nm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : 인체 상피세포(HeLa)		
시험방법 : MTT assay		
시험농도 : -		
시험결과 : HeLa 세포는 다공성 실리카를 입자 크기에 의존적으로 흡수함. 입자가 50 nm 크기일 때, 흡수가 최대로 발생하며, 세포 흡수에서 입자 크기 영향은 생화학반응으로 이어질 수 있음.		
15) Slowing *et al*., 2009		
시험물질 : 인공 다공성 실리카 (TEM 100 ~ 300 nm, DLS ~ 300 nm) 비정질 SAS (DLS 459 nm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rabbit Erythrocyte cell		
시험방법 : -		
시험농도 : -		
시험결과 : RBCs에 대한 비정질 실리카의 세포독성과 대조적으로 MSNs은 약리 작용을 충분히 유발할 수 있는 농도조건에서 생체 적합성을 나타냄. MSNs의 용혈 특성은 PBCs 세포막에 접근할 수 있는 silinol기의 개수와 관련이 있음.		
16) Park *et al*., 2010		
시험물질 : SAS 입자 (Degussa), 7 nm, 10 ~ 20 nm (SEM)		신뢰도 확인불가

시험종 : 인체 각질형성세포 및 인공피부	실험결과 GLP 확인불가
시험방법 : Cell viability	
시험농도 : -	
시험결과 : 세포생존율은 감소하였으나, 급성 피부자극성은 관찰되지 않음	

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

NM-200은 어류에 대한 급성 LL0(96시간, *Danio rerio*)이 = 10,000 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 EL_0(24시간, *Daphnia magna*) = 10,000 mg/L, Sodium aluminium silicate는 조류에 대한 NOELR(72시간, *Desmodesmus subspicatus*) = 10,000 mg/L로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

만성 수생환경유해성

QSAR 예측자료에 따라 SiO_2는 어류 만성독성 NOEC(30일, 담수) = 86.3 mg/L, 물벼룩 만성독성 NOEC(30일, 담수) = 34.223 mg/L이므로 어류, 물벼룩, 조류에 대한 만성 구분 기준에 부합하지 않으므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단, 산화세륨은 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

오존층유해성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

NM-200(Pyrogenic SAS)은 Rat에 대한 급성경구 LD_{50} > 5,000 mg/kg, Rabbit에 대한 급성경피 LD_{50} > 5,000 mg/kg으로 급성경구 및 급성경피독성 구분 기준인 2,000 mg/kg 보다 높기 때문에 급성독성 물질로 구분되지 않는다. Rat에 대한 급성흡입 LC_{50} ≥ 0.69 mg/L에 근거하여 급성독성(흡입) 구분3(분진/미스트 0.5 < LC50 < 1.0 mg/L)으로 분류할 수 있으나, 시험물질 노출과 관련된 영향을 확인할 수 없었으며, 흡입 챔버의 공기 교환량이 권장된 10 ~ 15/시간보다 낮은 0.8/시간으로 시험된 점을 근거로 급성흡입독성 물질로 분류되지 않는다.

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

Silicon dioxide(H-3040 MS)는 Rabbit을 사용한 피부 자극성/부식성 시험 및 Silicon

dioxide(Britesorb A100)는 Rabbit을 사용한 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없음을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

호흡기 또는 피부 과민성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

NM-200은 Rat를 사용한 28일 반복투여 흡입독성 시험 결과, NOAEC = 5.39 mg/m^3 air이며, 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 1(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 mg/L/6시간/일 이하)로 분류될 수 있으나, 특정 표적장기 독성(반복 노출) 항목 특성 상 수치 결과만으로 분류할 수 없다. 이에 주요영향을 확인한 결과, 고농도 처리군에서 폐 중량, 효소와 단백질 수치의 유의한 증가가 관찰되었으나, 가역적인 증상이었으므로 특정표적장기 독성(반복 노출) 물질로 분류되지 않는다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

SiO_2는 *in vitro* 및 *in vivo* 유전독성 시험 결과, 음성이므로 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

NM-204에 대한 발암성 시험의 시험농도에서 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, 일반독성 NOAEL = 5,000 ~ 7,000 mg/kg bw/day이므로 발암물질로 분류되지 않는다.

생식독성

NM-202(pyrogenic SAS)에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOAEL(F1) = 497 mg/kg bw/day이므로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

흡인 유해성 물질

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

참 고 문 헌

http://timedomaincvd.com/CVD_Fundamentals/films/SiO2_properties.html

http://www.inchem.org/documents/sids/sids/SolubleSilicates.pdf

http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0552.html, consulted 24 Nov. 2009

Adams *et al.*, 2006. Adams LK, Lyon DY and Alvarez PJJ (2006). "Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO_2, SiO_2 and ZnO water suspensions." *Water Research,* vol. 40,(2006), pp. 3527-3532.

Arts *et al.*, 2007. Arts JH, Muijser H, Duistermaat E, Junker K and Kuper CF (2007). "Five-day inhalation toxicity study of three types of synthetic amorphous silicas in Wistar rats and post-exposure evaluations for up to 3 months." *Food Chem Toxicol* 2007 Oct; 45 (10): 1856-67.

Barnes *et al.*, 2008. Barnes CA, Elsaesser A, Arkusz J, Smok A, Palus J and Lesniak A (2008). "Reproducible comet assay of amorphous silica nanoparticles detects no genotoxicity." *Nano Lett* 8: 3069-3074.

Borm *et al.*, 2006. Borm P, Klaessig FC, Landry TD, Moudgil B, Pauluhn J, Thomas K, Trottier R and Wood S (2006). "Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part V: Role of Dissolution in Biological Fate and Effects of Nanoscale Particles." *Tox. Sci.,* vol. 90, iss. 1 (2006), pp. 23-32.

Brown *et al.*, 2007. Brown SC, Kamal M, Nasreen N, Baumuratov A, Sharma P, Antony Vb and Moudgil BM (2007). "Influence of shape, adhesion and simulated lung mechanics on amorphous silica nanoparticle toxicity." *Advanced Powder Technol* 18: 69-79.

Canesi *et al.*, 2010. Canesi L, Fabbri R, Gallo G, Vallotto D and Marcomini A (2010). "Biomarkers in *Mytilus galloprovincialis* exposed to suspensions of selected nanoparticles (C60 fullerene, Nano-TiO_2,Nano-SiO_2)." *Aquat Toxicol* 100: 168-177.

Casado *et al.*, 2013. Casado M, Macken A and Byrne HJ (2013) "Ecotoxicological Assessment of Silica and Polystyrene Nanoparticles Assessed by a Multitrophic Test Battery." *Environmental International,* Vol. 51 (2013), pp. 97-105.

Chang *et al.*, 2007. Chang JS, Chang KL, Hwang DF and Kong ZL (2007). "*In vitro*

cytotoxicitiy of silica nanoparticles at high concentrations strongly depends on the metabolic activity type of the cell line." *Environ Sci Technol* 41.

Chen *et al.*, 2004. Chen Y, Chen J, Dong J and Jin Y (2004). "Comparing study of the effect of nanosized silicon dioxide and microsized silicon dioxide on fibrogenesis in rats." *Toxicol Ind Health* 20: 21-27.

Cho *et al.*, 2007. Cho WS, Choi M, Han BS, Cho M, Oh J, Park K, Kim SJ, Kim SH and Jeong J (2007). "Inflammatory mediators induced by intratracheal instillation of ultrafine amorphous silica particles." *Toxicol. Lett.* Dec 10; 175(1-3): 24-33.

Cho *et al.*, 2009a. Cho M, Cho WS, Choi M, Kim SJ, Han BS, Kim SH, Kim HO, Sheen YY and Jeong J (2009). "The impact of size on tissue distribution and elimination by single intravenous injection of silica nanoparticles." *Toxicol Lett.* 189: 177-183.

Choi *et al.*, 2009b. Choi SJ, Oh JM and Choy JH (2009). "Toxicological effects of inorganic nanoparticles on human lung cancer A549 cells." *J Inorg Biochem* 103: 463-471.

Currie and Perry, 2007. Currie HA and Perry CC (2007). "Silica in plants: Biological, biochemical and chemical studies." *Annals of Botany* 100: 1383-1389.

Downs *et al.*, 2012. Downs TR, Crosby ME, Hu T, Kumar S, Sullivan A, Sarlo K, Reeder B, Lynch M, Wagner M, Mills T and Pfuhler S (2012). "Silica nanoparticles administered at the maximum tolerated dose induce genotoxic effects through an inflammatory reaction while gold nanoparticles do not." *Mutat Res* 745: 38-50.

Eom and Choi, 2009. Eom HJ and Choi J (2009). "Oxidative stress of silica nanoparticles in human bronchial epithelial cell, Beas-2B." *Toxicol In Vitro* 23: 1326-1332.

Ernst *et al.*, 2002. Ernst H, Rittinghausen S, Bartsch W, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Gorlitz BD, Hecht M, Kairies U, Muhle H, Műller M, Heinrich U and Pott F (2002). "Pulmonary inflammation in rats after intratracheal instillation of quartz, amorphous SiO_2, carbon black, and coal dust and the influence of poly-2-vinylpyridine-N-oxide (PVNO)." *Exp Toxicol Pathol* 54.

Farrè *et al.*, 2009. Farrè M, Gajda-Schrants K, Kantiani L and Barceló D (2009). "Ecotoxicity and analysis of nanomaterials in the aquatic environment." *Anal. Bioanal. Chem.,* vol. 393, (2009), pp. 81-95.

Fujiwara *et al.*, 2008. Fujiwara K, Suematsu H, Kiyomiya E, Aoki M, Sata M and Moritoki N (2008). "Size dependent toxicity of silica nano-particles to *Chlorella*

kessleri." J. *Environ. Sci. and Health, Part A,* vol. 43, iss. 10, (2008), pp. 1167-1173.

Garcia-Saucedo *et al.*, 2011. Garcia-Saucedo C, Field JA, Otero-Gonzalez L and Sierra-Alvarez R (2011). "Low Toxicity of HfO_2, SiO_2, $Al2O_3$ and CeO_2 nanoparticles to the yeast, *saccharomyces cerevisiae*." *J. Haz. Mat.* 192: 1572-1579.

Hamilton *et al.*, 2008. Hamilton RF, Jr. Thakur SA and Holian A (2008). "Silica binding and toxicity in alveolar macrophages." *Free Radic Biol Med* 44: 1246-1258.

Handy *et al.*, 2008. Handy RD, Owen R and Valsami-Jones E (2008). "The ecotoxicology of nanoparticles and nanomaterials: current status, knowledge gaps, challenges and future needs." *Ecotoxicology,* vol. 17, pp. 315-325.

Iyer *et al.*, 1996. Iyer R, Hamilton RF, Li L and Holian A (1996). "Silica-induced apoptosis mediated via scavenger receptor in human alveolar macrophages." *Toxicol Appl Pharmacol* 141: 84-92.

Ji *et al.*, 2011. Ji j, Long Z and Lin D (2011). "Toxicity of oxide nanoparticles to the green algae *Chlorella* sp." *Chemical Engeneering Journal* 170 (2011) 525-530.

Jiang *et al.*, 2009. Jiang W, Mashayekhi H and Xing B (2009). "Bacterial toxicity comparison between nano- and micro-sized oxide particles." *Environmnetal Pollution,* vol. 157, (2009), pp. 1619-1625.

Jin *et al.*, 2007. Jin Y, Kannan S, Wu M and Zhao J X (2007). "Toxicity of luminescent silica nanoparticles to living cells." *Chem Res Toxicol* 20.

Kaewamatawong *et al.*, 2005. Kaewamatawong T, Kawamura N, Okajima M, Sawada M, Morita T and Shimada A (2005). "Acute pulmonary toxicity caused by exposure to colloidal silica: particle size dependent pathological changes in mice." *Toxicol Pathol* 33 (7): 743-9.

Kalteh *et al.*, 2014. Kalteh M, Alipour ZT, Ashraf S, Aliabadi MM and Nosratabadi AF (2014). "Effect of silica Nanoparticles on Basil (Ocimum basilicum) Under Saline Stress." *Journal of Chemical Health Risks* (2014) 4(3), 49-55.

Klaine *et al.*, 2008. Klaine SJ, Alvarez PJJ, Batley GE, Fernandes TF, Handy RD, Lyon DY, Mahendra S, McLaughlin MJ and Lead JR (2008). "Nanomaterials in the Environment: Behaviour, fate bioavailability and effects." *Environ. Tox. Chem.,* vol. 27, iss. 9, (2008), pp. 1825-1851.

Lee *et al.*, 2009. Lee SW, Kim SM and Choi J (2009). "Genotoxicity and ecotoxicity assays using the freshwater crustacean *Daphnia Magna* and the larva of the aquatic midge *Chironomus riparius* to screen the ecological risks of nanoparticle exposure." *Environ. Tox. Pharm*, vol. 28, (2009), pp. 86-91.

Liang *et al.*, 2007. Liang Y, Sun W, Zhu Y-G and Christie P (2007). "Mechanisms of silicon-mediated alleviation of abiotic stresses in higher plants: A review." *Env. Poll.* 147: 422-428.

Lin *et al.*, 2006. Lin W, Huang YW, Zhou XD and Ma Y (2006). "In vitro toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells." *Toxicol Appl Pharmacol* 217.

Lison *et al.*, 2008. Lison D, Thomassen LC, Rabolli V, Gonzalez L, Napierska D and Seo J W (2008). "Nominal and effective dosimetry of silica nanoparticles in cytotoxicity assays." *Toxicol Sci* 104.

Lu *et al.*, 2009. Lu F, Wu SH, Hung Y and Mou CY (2009). "Size effect on cell uptake in well-suspended, uniform mesoporous silica nanoparticles." *Small* 5: 1408-1413.

Mankiewicz-Boczek *et al.*, 2009. Mankiewicz-Boczek J, Osiecki R and Rydzynski K (2009). "Effect of Ceria and Silica Nanoparticles on Pelagic (Thamnocephalus platyurus) and Benthic (Heterocypris incongruens) Crustaceans." Poster presented at the 14th International Symposium on Toxicity Assessment, Metz, France, August 30-September 4, 2009.

Merget *et al.*, 2002. Merget R, Bauer T, Kupper HU, Philippou S, Bauer HD, Breitstadt R and Bruening T (2002). "Health hazards due to the inhalation of amorphous silica." *Arch Toxicol* 75: 625-634.

Metzler *et al.*, 2012. Metzler DM, Erdem A, Tseng YH and Huang CP (2012). "Response of Algal Cells to Engineered Nanoparticles Measured as Algal Cell Population, Chlorophyll a, and Lipid Peroxidation: Effect of Particle Size and Type." *Journal of Nanotechnology,* Vol. 2012.

Moore, 2006. Moore MN (2006). "Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment?." *Env. Int.,* vol. 32, (2006), pp. 967-976.

Napierska *et al.*, 2009. Napierska D, Thomassen LC, Rabolli V, Lison D, Gonzalez L, Kirsch-Volders M, Martens JA and Hoet PH (2009). "Size-dependent cytotoxicity of monodisperse silica nanoparticles in human endothelial cells." *Small* 5. Apr; 5 (7): 846-53.

Nemmar *et al.*, 2006. Nemmar A, Hoet PH and Nemery B (2006). "Translocation of ultrafine particles." *Environ Health Perspect* 114: A211-A212.

Nowack and Bucheli, 2007. Nowack B and Bucheli TD (2007). "Occurrence, behaviour and effects of nanoparticles in the environment." *Environmental Pollution.* 150, (2007) pp. 5-22.

OECD, 2004a. OECD SIDS report (2004). "Synthetic Amorphous Silica and Silicates." UNEP publication.
Available from http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/sidspub.html
at http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/silicates.pdf.

OECD, 2004b. OECD SIDS report (2004). "Soluble Silicates." UNEP publication. Available from http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/sidspub.html
http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/silicates.pdf.

Oya San *et al.*, 2014. Oya San N, Kursungoz C, Tumtas Y, Yasa O, Ortac B and Tekinay T (2014). "Novel one-step synthesis of silica nanoparticles from sugarbeet bagasse by laser ablation and their effects on the growth of freshwater algae culture." *Particuology* (2014) in press.

Park and Park, 2009. Park EJ and Park K (2009). "Oxidative stress and pro-inflammatory responses induced by silica nanoparticles *in vivo* and *in vitro*." *Toxicol Lett* 184(1): 18-25.

Park *et al.*, 2010. Park YH, Kim JN, Jeong SH, Choi JE, Lee SH, Choi BH, Lee JP, Sohn KH, Park KL, Kim MK and Son SW (2010). "Assessment of dermal toxicity of nanosilica using cultured keratinocytes, a human skin equivalent model and an in vivo model." *Toxicology.* 267: 178-181.

Park *et al.*, 2011. Park EJ, Roh JK, Kim Y and Choi K (2011). "A single instillation of amorphous silica nanoparticles into mouse lungs induced subchronic inflammatory response." *Environ Res. J. Health Sci.* 57(1) 60-71.

Pluskota *et al.*, 2009. Pluskota A, Horzowski E, Bossinger O and von Mikecz A (2009). "In *caenorhabditis elegans* nanoparticle-bio-interactions become transparent: Silica nano-particles induce reproductive senescence." *PLoS ONE* 4(8): e6622.

Rabolli *et al.*, 2010. Rabolli V, Thomassen LC, Princen C, Napierska D, Gonzalez L and Kirsch-Volders M (2010). "Influence of size, surface area and microporosity on the in vitro cytotoxic activity of amorphous silica nanoparticles in different cell types." *Nanotoxicology* 2010 Sep; 4(3): 307-18.

Ramesh *et al.*, 2013. Ramesh R, Kavitha P, Kanipandian N, Arun S, Thirumurugan R and Subra P (2013). "Alteration of antioxidant enzymes and impairment of DNA in the SiO_2 nanoparticles exposed zebra fish (Danio rerio)." *Environ. Monit. Assess.* 185: 5873-5881.

Rasmussen *et al.*, 2013. Rasmussen K, Mech A, Mast J, De Temmerman P-J, Waegeneers N, Van Steen F, Pizzolon JC, De Temmerman L, Van Doren E, Jensen KA, Birkedal R, Levin M, Nielsen SH, Koponen IK, Clausen PA, Kembouche Y, Thieriet N, Spalla O, Giuot C, Rousset D, Witschger O, Bau S, Bianchi B, Shivachev B, Gilliland D, Pianella F, Ceccone G, Cotogno G, Rauscher H, Gibson N and Stamm H (2013). "Synthetic Amorphous Silicon Dioxide (NM-200, NM-201, NM-202, NM-203, NM-204). Characterisation and Physico-Chemical Properties." *European Commission, Joint Research Centre,* EUR 26046.

Reijnders, 2009. Reijnders L (2009). "The release of TiO_2 and SiO_2 nanoparticles from nano composites." *Polymer Degradation and Stability,* 94 (2009) pp. 873-876.

Reuzel *et al.*, 1991. Reuzel PG, Bruijntjes JP, Feron VJ and Woutersen RA (1991). "Subchronic inhalation toxicity of amorphous silicas and quartz dust in rats." *Food Chem Toxicol* 29: 341-354.

Sayes *et al.*, 2007. Sayes CM, Reed KL and Warheit DB (2007). "Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles." *Toxicol Sci* 97.

Sharif *et al.*, 2012. Sharif F, Porta F, Meijer AH, Kros A and Richardson MK (2012). "Mesoporous silica nanoparticles as a compound delivery system in zebrafish embryos." *Int. J. Nanomed.* 2012: 7, 1875-1890.

Siddiqui and Al-Whaibi, 2014. Siddiqui MH and Al-Whaibi MH (2014). "Role of nano-SiO_2 in germination of tomato(*Lycopersicum esculentum* seeds Mill.)." *Saudi Journal of Biological Sciences* (2014) 21, pp. 13-17.

Slowing *et al.*, 2009. Slowing II, Wu CW, Vivero-Escoto JL and Lin VS (2009). "Mesoporous silica nanoparticles for reducing hemolytic activity towards mammalian red blood cells." *Small* 5.

So *et al.*, 2008. So SJ, Jang IS and Han CS (2008). "Effect of micro/nano silica particle feeding for mice." *J Nanosci Nanotechnol.* 8(10): 5367-5371.

Stone *et al.*, 2010. Stone V, Nowack B, Baun A, van den Brink N, Von der Kammer F, Dusinska M, Handy R, Hankin S, Hassellöv M, Joner E and Fernandes TF (2010). "Nanomaterials for

environmental studies: Classification, reference materials issues and strategies for physico-chemical characterisation." *Sci. Total Environ* (2010) Mar 1; 408 (7): 1745-54.

Takizawa *et al.*, 1988. Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomi E, Aida M, Tsunoda H and Uesugi S (1988). "Oral ingestion to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity." *Acta Medica et Biologica,* 36, 27-56.

van Hoecke *et al.*, 2008. van Hoecke K, de Schamphelaere KAC, van der Meeren P, Lucas S and Janssen CR (2008). "Ecotoxicity of silica nanoparticles to the green alga *pseudokirchneriella subcapitata*: importance of surface area." *Environ. Tox. Chem.* vol. 27, iss. 9, (2008), pp. 1948-1957.

van Hoecke *et al.*, 2011. van Hoecke K, de Schamphelaere KAC, Ramirez-Garcia S, Smagghe G and Janssen CR (2011). "Influence of alumina coating on characteristics and effects of SiO_2 nanoparticles in algal growth inhibition assays at various pH and organic matter contents." *Environ. Int.,* 2011, 3: 1118-1125.

Wahl *et al.*, 2008. Wahl B, Daum N, Ohrem HL and Lehr CM (2008). "Novel luminescence assay offers new possibilities for the risk assessment of silica nanoparticles." *Nanotoxicology* 2: 243-251.

Warheit *et al.*, 1995. Warheit DB, McHugh TA and Hartsky MA (1995). "Differential pulmonary responses in rats inhaling crystalline, colloidal or amorphous silica dusts." *Scand J Work Environ Health* 21 Suppl 2: 19-21.

Warheit *et al.*, 2006. Warheit DB, Webb TR and Reed KL (2006). "Pulmonary toxicity screening studies in male rats with TiO2 particulates substantially encapsulated with pyrogenically deposited, amorphous silica." *Part Fibre Toxicol* 3.

Wei *et al.*, 2010. Wei C, Zhang Y, Guo J, Han B, Yang X and Yuan J (2010). "Effects of silica nanoparticles on growth and photo synthetic pigment contents of *Scenedesmus obliquus*." *J. Env. Sci.* 22(1): 155-160.

Yang *et al.*, 2009. Yang K, Lin D and Xing B (2009). "Interactions of Humic Acid with Nanosized Inorganic Oxides." *Langmuir*, 25 (2009), pp. 3571-3576.

Yang *et al.*, 2010. Yang X, Liu J, He H, Zhou L, Gong C and Wang X 2010). "SiO_2 nanoparticles induce cytotoxicity and protein expression alteration in HaCaT cells." *Part Fibre Toxicol* 7: 1.

Ye *et al.*, 2010. Ye Y, Liu J, Xu J, Sun L, Chen M and Lan M (2010). "Nano-SiO2 induces apoptosis via activation of p53 and Bax mediated by oxidative stress in human hepatic cell line." *Toxicol In Vitro* 24: 751-758.

10. Zinc oxide, ZnO

산화아연

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호	1314-13-2
화학물질명	Zinc oxide
EC 번호	215-222-5
EC 명	Zinc oxide
분자식	ZnO

표 10-1. NM 코드 별 기본 정보

NM 코드	제품명	표면처리	제공
NM-110	Z-cote	-	BASF
NM-111	Z-cote HP 1	triethoxycaprylylisilane(2%)	BASF
NM-112	Nanosun^{TM}	-	Micronisers
NM-113*	Micron ZnO, bulk	-	Sigma Aldrich

표 10-2. 물질 일반 정보

항목	값	참고
물질의 상태	고체 분말	ECHA, 2012
녹는점/어는점	> 1,000 ℃ (매우 안정적)	ECHA, 2010
끓는점	-	-
밀도	5.68 g/cm^3 (22 ℃)	ECHA, 2010
증기압	-	-
물 용해도	2.9 mg/L (20 ℃)	ECHA, 2010
입도분석	77.5 nm (NM-110)	OECD, 2012
옥탄올/물 분배계수	-	-
점도	-	-
해리상수	-	-

1.2. 순도 / 불순물 / 첨가물

관련 자료 없음

1.3. 물리화학적 특성 정보

표 10-3. 산화아연 나노입자의 물리화학적 특성 정보

항목	결과	물질	참고
형태	가변적 다면체 입자 형태	NM-110	CSIRO, 2012 NPL Report AS 53 Deakin Univ, 2012
	가변적 다면체 입자 형태	NM-111	
	구형입자	NM-112	
	가변적 다면체 입자 형태	NM-113	
용해	가장 빠르게 용해	NM-110	CSIRO, 2012 NPL Report AS 53
	-	NM-111	
	가장 느리게 용해	NM-112	
	-	NM-113	
입경 분포	77.5 ± 18 nm	NM-110	CSIRO, 2012
	75.2 ± 7.6 nm	NM-111	
	33.75 ± 6.2 nm	NM-112	
	149.7 ± 25 nm	NM-113	
내열성	가장 낮은 무게 감소	NM-110	CSIRO, 2012
	가장 높은 무게 감소	NM-111	
	비교적 낮은 무게 감소	NM-112	
	높은 무게 감소	NM-113	
산화환원전위	신뢰할 수 있는 자료 없음	NM-110	
		NM-111	
		NM-112	
		NM-113	
응집/집적	높은 응집/집적 현상과 입자의 다분산 분포 관찰	NM-110	CSIRO, 2012
		NM-111	
		NM-112	
		NM-113	

항목	결과			물질	참고
결정상	육면체의 섬아연광 결정상			NM-110	CSIRO, 2012 Deakin Univ., 2012
				NM-111	
				NM-112	
				NM-113	
결정크기	사용할 수 있는 자료 없음			NM-110	
				NM-111	
				NM-112	
				NM-113	
비표면적	12.4 ± 0.6			NM-110	NPL Report AS 53
	15.1 ± 0.6			NM-111	
	27.92 ± 1.2			NM-112	
	6.2 ± 0.3			NM-113	
표면전하	사용할 수 있는 자료 없음			NM-110	
				NM-111	
				NM-112	
				NM-113	
표면화학	사용할 수 있는 자료 없음			NM-110	
				NM-111	
				NM-112	
				NM-113	
다공성	사용할 수 있는 자료 없음			NM-110	
				NM-111	
				NM-112	
				NM-113	
분진성	흡입	흉부	호흡		NPL Report AS 53
	보통	보통	낮음	NM-110	
	높음	높음	보통	NM-111	
	보통	보통	낮음	NM-112	
	매우 낮음	매우 낮음	낮음	NM-113	
유동밀도	사용할 수 있는 자료 없음			NM-110	
				NM-111	
				NM-112	

항목	결과	물질	참고
		NM-113	
광촉매 활성	사용할 수 있는 자료 없음	NM-110	
		NM-111	
		NM-112	
		NM-113	
라디칼 형성 가능성	신뢰할 수 있는 자료 없음	NM-110	
		NM-111	
		NM-112	
		NM-113	

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 10-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	분류되지 않음	LD50 > 5,000 mg/kg (Rat, 경구) LD50 > 2,000 mg/kg (Rat, 경피) LC50 > 1.79 mg/m3 (Rat, 흡입) 용량 설정(단일 용량)의 문제로 주요자료로 활용할 수 없음
피부 부식성/자극성	분류되지 않음	피부 자극성 없음 (자극지수 0)
심한 눈 손상성/자극성	분류되지 않음	눈 자극성 없음 (관련 증상 없음)
호흡기 또는 피부 과민성	분류되지 않음	피부 과민성 없음
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성 (*in vitro/in vivo*)
발암성	자료없음	자료없음
생식독성	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	분류되지 않음	NOAEC = 1.5 mg/m^3 (Rat, 흡입, 에어로졸) 간질 단핵 세포 침윤 발생률 증가 관찰 명확한 근거 자료 부족
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	급성/만성 구분 1	IC_{50} = 44 ~ 60 ug/L (조류, 72시간) NOEC = 0.058 mg/L (물벼룩류, 21일)
오존층 유해성	분류되지 않음	오존층 유해성 물질에 해당하지 않음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어



유해 · 위험 문구

H400 - 수생생물에 매우 유독함

H410 - 장기적 영향에 의해 수생생물에 매우 유독함

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

관련 자료 없음

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

관련 자료 없음

3.2.2. 환경 매체 간 이동

관련 자료 없음

3.3. 생물농축성

시험물질은 환경 중에서 천연물 및 유기물 상태를 구분하기 어려우므로 ZnO에 대한 환경에서의 정확한 추적을 위해서는 동위원소 표지 나노물질 제조가 요구된다(OECD, 2015).

3.3.1. 수서 생물농축성

ZnO의 생물농축성을 확인하기 위해 *Danio rerio*를 이용하여 반지수식 조건으로 40일 간 250 μg/L 농도로 노출시킨 후, 2일의 정화기간을 거쳐 관찰한 결과, 생물농축계수 BCF = 0.002, DT(반감기) = 60일이었다(Memmert U., 1987).

1) Memmert U., 1987		
시험물질	: ZnO	신뢰도 2 read-across GLP 미준수
시험종	: *Danio rerio*	
시험조건	: 담수, 경도 2.5 mmol/L, 19 ~ 22 °C, pH 7.8 ± 0.3, 명/암 16/8시간	
시험방법	: 반지수식, 40일, 정화시간 2일	
시험농도	: 250 µg/L	
시험법	: -	
시험결과	: BCF = 0.002	
주요영향	: DT = 60일	
2) Murugan S. S. et al., 2008		
시험물질	: $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	신뢰도 2 read-across GLP 확인불가
시험종	: *Channa punctatus*	
시험조건	: 담수, 경도 185 ~ 200 mg/L, 27 ± 1 °C, pH 7.2 ~ 7.4, 용존산소 8.9 ± 0.1 mg/L, 명/암 12/12시간	
시험방법	: 반지수식, 45일, 정화시간 0일	
시험농도	: 1) 13.24 mg/L (Zinc 96시간 LC_{50} = 48.68 mg/L의 1/3) 2) 6.62 mg/L (Zinc 96시간 LC_{50} = 48.68 mg/L의 1/6)	
시험법	: -	
시험결과	: 1) BCF(아가미) = 3.81 2) BCF(아가미) = 4.98	
주요영향	: 1) BCF(간, 장, 신장, 근육) = 5.08, 3.18, 4.7, 0.4 2) BCF(간, 장, 신장, 근육) = 7.51, 5.84, 6.94, 0.75	
3) Pourkhabbaz A. et al., 2015		
시험물질	: ZnO	신뢰도 2 read-across GLP 확인불가
시험종	: *Capoeta fusca*	
시험조건	: 담수, 경도 302 ± 2 mg/L, 22 °C, pH 9 ± 0.2, 용존산소 8.9 ± 0.1 mg/L	
시험방법	: 지수식, 7 ~ 21일, 정화시간 10일	
시험농도	: 1) 3.6 mg/L 2) 9.75 mg/L	
시험법	: -	
시험결과	: 1) BCF(신장) = 69.48 2) BCF(신장) = 29.69	
주요영향	: 1) BCF(간, 아가미, 근육) = 20.5, 12.06, 6.88 2) BCF(간, 아가미, 근육) = 8.64, 5.79, 2.92	

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

물리화학적 특성이 다른 5가지 토양에서 표면처리 되지 않은 비나노 크기의 NM-110, 표면 처리된 나노 크기의 NM-111 및 표면 처리되지 않은 나노 크기의 NM-112에 대한 잔류성을 조사하였다. ZnO(NM-113) 및 수용성 Zn의 토양분배계수(K_d)를 NM-110, NM-111 및 NM-112의 잔류계수(K_r)와 비교한 결과, 두 수치는 비슷하게 나타났으며, 모든 시험항목에서 가장 높은 K_r 및 K_d 값은 영국 "Bute" 토양에서 관찰되었다(CSIRO, 2012).

1) CSIRO, 2012

신뢰도 2
실험결과
GLP 확인불가

시험물질 : ZnO (NM-110, NM-111, NM-112)

시험종 : Mt Compass, Ingham, Emerald Black, Bute, Pt Kenny

시험조건 : -

시험방법 : 잔류계수(Kr)는 Cornelis 등(2010)에 제시된 절차에 따라 결정
※ 다음의 공식 절차에 따라 산출
- Kr = Msolid/MNP × L/S (L/kg)
- MNP = 0.45 µm 여과막을 통과하는 작은 응집체
- Msolid = 0.45 µm 여과막을 통과할 수 없는 토양 응집 및 침전 제조 나노물질

시험농도 : -

시험법 : -

시험결과 : 물질의 표면처리 여부와 관계없이 나노 크기를 갖는 ZnO는 토양에서의 흡착 및 탈착 성질이 유사하게 관찰됨. 그러나 토양분배계수 및 잔류계수는 영국 "Bute" 토양에서 가장 높았음.

주요영향 : 표. bulk-ZnO(NM-113) 및 aqu-Zn의 토양분배계수(K_d)

토양	bulk-ZnO K_d(L/kg)	aqu-Zn K_d(L/kg)
Mt Compass	2.9 ± 0.06	2.3 ± 0.04
Ingham	2.3 ± 0.06	1.8 ± 0.04
Emerald Black	3.3 ± 0.04	2.8 ± 0.02
Bute	4.2 ± 0.04	> 5.6
Pt Kenny	3.8 ± 0.04	> 4.3

표. NM-110, NM-111 및 NM-112의 잔류계수(K_r)

토양	NM-110	NM-111	NM-112
Mt Compass	2.6 ± 0.27	2.0 ± 0.08	> 3.6
Ingham	> 4.5	2.4 ± 0.04	> 3.8
Emerald Black	2.4 ± 0.03	2.5 ± 0.22	> 3.6
Bute	> 4.5	> 3.9	> 3.4
Pt Kenny	2.9 ± 0.22	> 3.9	> 3.8

* BDL(below detectable limits) = 검출한계 이하

2) A.Turner, 1996

시험물질 : Zinc		신뢰도 2 read-across GLP 확인불가
시험종 : Clyde, Dee, Tweed		
시험조건 : -		
시험방법 : 이동 정보 확인 : 각각 다른 위치에서 Zinc에 대한 부유물질 및 몰 분율 측정, 토양분배계수(K_d)에 기초한 데이터 활용		
시험농도 : -		
시험법 : -		
시험결과 : 평균 토양분배계수(K_d) = 8,131 l/kg		
주요영향 : Clyde 토양분배계수(K_d) = 6,104 l/kg Dee 토양분배계수(K_d) = 8,898 l/kg Tweed 토양분배계수(K_d) = 9,899 l/kg		

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 ZnO는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Danio rerio*, 96시간) = 1.793 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 EC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) = 7.5 mg/L, 조류에 대한 급성 IC_{50}(72시간) = 44 ~ 60 ㎍/L로 조류에 대한 급성 분류 기준에 따라 수생환경 유해성 물질 급성 1[8]로 분류하였다.

4.1.1.1. 어류

Schulte *et al.*(1994)에서 제시된 시험방법에 따라 *Danio rerio* 배아를 사용하여 표면 처리되지 않은 nano-ZnO 및 bulk-ZnO의 96시간 배아 발달독성 시험을 수행하였다. 설정농도는 0.1, 0.5, 1, 10 및 50 mg/L이었으며, 표면처리가 되지 않은 nano ZnO와 bulk ZnO의 치사율에 대한 96시간 LC_{50}은 각각 1.793 mg/L 및 1.550 mg/L이었으며, 부화율에 의한 84시간 EC_{50}은 2.065 mg/L 및 2.066mg/L이었다(Zhu X *et al.*,2008).

1) Zhu X et al.,2008	
시험물질 : nano-ZnO (Nanjing High Technology NANO)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 담수, 26 ± 1 °C, 14시간 : 10시간 (명 : 암)	
시험방법 : 지수식, 96시간	
시험농도 : 50, 10, 5, 1, 0.5, 0.1, 0 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 204 (Fish, Prolonged Toxicity Test : 14-day Study)	
시험결과 : 치사율 LC_{50} = 1.793 mg/L	
주요영향 : 부화율(84시간) EC_{50} = 2.065 mg/L	
2) Zhu X et al.,2008	
시험물질 : bulk-ZnO (Third Chemical Regent Factory of Tianjin)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 담수, 26 ± 1 °C, 14시간 : 10시간 (명 : 암)	
시험방법 : 지수식, 96시간	
시험농도 : 50, 10, 5, 1, 0.5, 0.1, 0 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 204 (Fish, Prolonged Toxicity Test : 14-day Study)	
시험결과 : 치사율 LC_{50} = 1.55 mg/L	
주요영향 : 부화율(84시간) EC_{50} = 2.066 mg/L	
3) Zhu X et al.,2008	

8) 급성 1 분류기준 : 급성 수생생태독성이 다음에 해당되는 물질 ① 어류에 대한 LC_{50}(96hr)이 1 mg/L 이하 또는, ② 갑각류에 대한 EC_{50}(48hr)이 1 mg/L 이하 또는, ③ 조류 또는 기타 수생식물에 대한 ErC_{50}(72 또는 96hr)이 1 mg/L 이하

시험물질 : ZnO		신뢰도 2 Read-across GLP 확인불가
시험종 : *Oncorhynchus kisutch*		
시험조건 : 담수, 경도 41 mg/L($CaCO_3$), 12 ± 1 °C, pH 7.1 ~ 8.0		
시험방법 : 지수식, 96시간		
시험농도 : -		
시험법 : Method E-729-88 (ASTM)		
시험결과 : LC_{50} (juveniles) = 820 ~ 1,810 µg/L, LC_{50} (alevins) = 727 µg/L		
주요영향 : -		
4) Zhu X et al.,2008		
시험물질 : ZnO		신뢰도 2 Read-across GLP 확인불가
시험종 : *Oncorhynchus kisutch*		
시험조건 : 담수, 경도 41 mg/L ($CaCO_3$), 12 ± 1 °C, pH 7.1 ~ 8.0		
시험방법 : 지수식, 96시간		
시험농도 : -		
시험법 : Method E-729-88 (ASTM)		
시험결과 : LC_{50} (juveniles) = 820 ~ 1,810 µg/L, LC_{50} (alevins) = 727 µg/L, LC_{50} (swim-up fry) = 315 µg/L		
주요영향 : -		
5) ECHA, 2011		
시험물질 : nano ZnO (Nanjing High Technology NANO, uncoated), Bulk ZnO (Tianjin Guangcheng Chemical Reagent), ZnSO4 (Tianjin Guangcheng Chemical Reagent)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio*		
시험조건 : 담수		
시험방법 : 반지수식, 96시간, stirring 2시간		
시험농도 : 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : LC_{50} (nano ZnO) = 4.92 mg/L, LC_{50} (bulk ZnO) = 3.31 mg/L, LC_{50} (ZnSO4) = 8.062 mg/L		
주요영향 : 치사율, 나노입자 응집체의 평균 크기는 농도의존적으로 증가하였으며, 시험어류에 대한 nano-ZnO, bulk-ZnO, Zn2+ 이온의 급성독성은 입자농도에 따라 증가하여 용량 의존성을 나타냄. 2 mg/L 초과 농도에서 입자 농도가 증가함에 따라 시험어류의 치사율이 증가함		
6) ECHA, 2011		
시험물질 : nano ZnO (Nanjing High Technology NANO, uncoated), Bulk ZnO (Tianjin Guangcheng Chemical Reagent), $ZnSO_4$ (Tianjin Guangcheng Chemical Reagent)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio*		
시험조건 : 담수, 23 ± 2 °C, pH 6.8 ~ 7.2, 용존산소 5.10 mg/L		
시험방법 : 반지수식, 96시간, stirring 2시간		

시험농도 : 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} (nano ZnO) = 3.969 mg/L, LC_{50} (bulk ZnO) = 2.525 mg/L, LC_{50} ($ZnSO_4$) = 7.48 mg/L	
주요영향 : 치사율, 동일한 농도의 ZnO; nano ZnO 입자의 응집 및 침강은 고농도에서 nano ZnO의 독성을 상당히 감소시켰다; 명 조건에서 nano ZnO에 의해 생성된 _OH 라디칼은 급성 사망률을 유발하지 않으며, nano ZnO의 독성에 일부 영향을 미쳤으며, nano ZnO 및 벌크 ZnO로부터 용해된 Zn2+ 이온은 독성 영향에 기여하였으나, 시험 어류에 대한 주요 독성 메커니즘인 것을 확인할 수는 없었음. nano ZnO의 독성 메커니즘은 입자의 작은 크기 또는 나노 특이적인 영향으로 인한 것임을 확인할 수 없으며, nano ZnO 농도, 다른 매체에서의 용해도, 환경 노출 조건은 nano ZnO에서 관찰된 독성 영향과는 유의한 관련이 없음	

4.1.1.2. 물벼룩류

OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna*에 48시간 동안 0.01 ~ 100 mg/L의 NM-110 (순도 > 99%), NM-111(순도 96 ~ 99%), Z-COTE MAX(순도 96 ~ 99%) 및 나노 크기가 아닌 ZnO(< 1 μm, Sigma-Aldrich, NM-113)를 노출시켜 급성독성 시험을 수행하였다. 시험 결과, NM-110 EC_{50}(48시간) = 7.5 mg/L, NM-111 EC_{50}(48시간) = 1.1 mg/L, Z-COTE MAX EC_{50}(48시간) = 1.0 mg/L 비나노인 ZnO EC_{50}(48시간) = 1.0 mg/L이었다. 추가적으로 우물 및 연못 표면수에 NM-111을 희석하여 EC_{50}을 산정한 결과, 급성 독성값은 감소하였으며(Wiench *et al.*, 2009), nano-ZnO의 독성은 bulk-ZnO 독성과 동일하거나 작은 양상을 나타냈다.

1) University of Exeter, 2010	
시험물질 : NM-112 (Nanosun, ~ 30 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 20 °C, pH 7.5	
시험방법 : 지수식, 48시간	
시험농도 : 1 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test) 유사 시험	
시험결과 : LC_{50} = 1.55 mg/L	
주요영향 : 치사율	
2) University of Exeter, 2010	
시험물질 : NM-113 (bulk-ZnO)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 20 °C, pH 7.5	
시험방법 : 지수식, 48시간	
시험농도 : 1 mg/L	

시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test) 유사 시험		
시험결과 : LC_{50} = 3.32 mg/L		
주요영향 : 치사율		
3) Zhu et al., 2009		
시험물질 : NM-110 (Z-COTE, uncoated)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 경도 2.02 ~ 2.86 mmol/L, 20.0 ~ 21.0 °C, pH 7.1 ~ 8.7, 용존산소 ≥ 3 mg/L, Ultrasonication 5분, Stirring 20시간		
시험방법 : 지수식, 48시간		
시험농도 : 0.01, 0.1, 1, 10, 100 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : EC_{50} = 7.5 mg/L		
주요영향 : 유영저해		
4) Zhu et al., 2009		
시험물질 : NM-111 (Z-COTE-HP1, coated)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 경도 2.02 ~ 2.86 mmol/L, 20.0 ~ 21.0 °C, pH 7.1 ~ 8.7, 용존산소 ≥ 3 mg/L, Ultrasonication 5분		
시험방법 : 지수식, 48시간		
시험농도 : 0.01, 0.1, 1, 10, 100 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : EC_{50} = 1.1 mg/L		
주요영향 : 유영저해		
5) Zhu et al., 2009		
시험물질 : NM-113 (bulk-ZnO, coated)		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 담수, 경도 2.02 ~ 2.86 mmol/L, 20.0 ~ 21.0 °C, pH 7.1 ~ 8.7, 용존산소 ≥ 3 mg/L		
시험방법 : 지수식, 48시간		
시험농도 : 0.01, 0.1, 1, 10, 100 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)		
시험결과 : EC_{50} = 1 mg/L		
주요영향 : 유영저해		

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

ZnO 나노입자(nano-ZnO 분말 및 분산제)의 특성을 연구하기 위해 DLS(dynamic light scattering), TEM(transmission electron microscopy) 및 평형 투석법(equilibrium dialysis)을 사용시험을 수행하였다(GLP 및 OECD 지침 미준수, 비 OECD 나노물질 사용). ZnO 나노입

자 및 벌크 ZnO는 담수 배지(pH 7.6)에서 급속도로 용해되었다. ZnO 나노입자의 만성독성 시험은 표준물질 $ZnCl_2$ 및 벌크 ZnO 시험과 동일한 방법으로 *Pseudokirchneriella subcapitata*를 사용하여 수행되었다. nano-ZnO, bulk-ZnO 및 $ZnCl_2$의 조류 생장저해 IC_{50}(72시간) = 44 ~ 60 ㎍/L로 시험물질 간 독성 양상은 유사했으며, 이는 용해된 Zn으로 인한 결과로 보인다(Franklin, 2007).

1) Franklin, 2007		
시험물질	: nano-ZnO (~ 30 nm, Powder 또는 Dissolved)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 경도 15 mg/L, 24 °C, pH 7.5 ± 0.1	
시험방법	: 지수식, 72시간	
시험농도	: 25 ~ 600 ㎍/L	
시험법	: -	
시험결과	: Powder IC50 = 68 ㎍/L, Dissolved IC50 = 49 ㎍/L, Zn IC50 = 44 ~ 68 ㎍/L	
주요영향	: 생장률	
2) ECHA, 1994		
시험물질	: ZnO (Dissolved)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Pseudokirchneriella subcapitata*	
시험조건	: 담수, 0.45 ㎛ filter, 경도 24 mg/L($CaCO_3$), 25 ± 1 °C, pH 7.5	
시험방법	: 지수식, 72시간, ultra-sonicating probe (60 W, 20초)	
시험농도	: 0.95, 3.05, 9.76, 31.25%	
시험법	: OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)	
시험결과	: NOEC = 24 mg/L, IC50 = 136 mg/L	
주요영향	: 생장률	

4.1.2. 만성독성시험

NM-110의 어류에 대한 만성 NOEC(*Danio rerio*, 35일) ≥ 540 ㎍/L, ZnO 나노입자의 물벼룩류에 대한 만성 NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 0.058 mg/L로 물벼룩류에 대한 만성 분류 기준에 따라 수생환경 유해성 물질 만성 1[9]로 분류하였다(단, ZnO는 수생 환경 중

9) 만성 1 분류기준 : 만성 수생생태독성이 다음 ① 또는 ②에 해당되거나, 급성 수생생태독성이 다음 ②에 해당되는 물질 ① 빠르게 분해되지 않으며 다음에 해당되는 물질 (I) 어류에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.1 ㎎/L 이하. 또는, (II) 갑각류에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.1 ㎎/L 이하. 또는, (III) 조류 또는 기타 수생식물에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.1 ㎎/L 이하. ② 빠르게 분해되며 다음에 해당되는 물질 (I) 어류에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.01 ㎎/L 이하. 또는, (II) 갑각류에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.01 ㎎/L 이하. 또는, (III) 조류 또는 기타 수생식물에 대한 NOEC 또는 ECx이 0.01 ㎎/L 이하. ③ 빠르게 분해되지 않거나 시험적으로 결정된 생물농축계수(BCF)가 500이상(BCF가 없다면 log Kow가 4이상)으로 다음에 해당되는 물질 (* 만성 수생생태독성 자료가 없는 경우) (I) 어류에 대한 LC50(96hr)이 1 ㎎/L 이하. 또는, (II) 갑각류에 대한 EC50(48hr)이 1 ㎎/L 이하. 또는 (III) 조류 또는 기타 수생식물에 대한 ErC50(72 또는 96hr)이 1 ㎎/L 이하.

에서 빠르게 분해되지 않음).

4.1.2.1. 어류

GLP 준수 및 OECD TG 210에 따라 *Danio rerio* 배아를 사용하여 NM-110 및 NM-113에 대한 어류 만성독성 시험을 수행한 결과, NM-110 및 NM-113 모두 NOEC(35일) ≥ 540 μg/L이었다(University of Exeter, 2012).

1) University of Exeter, 2012		
시험물질	: NM-110 (Z-COTE), NM-113 (bulk-ZnO)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: *Danio rerio* (embryos)	
시험조건	: 담수, 경도 260 ± 20 mg/L, 25 ± 2 °C, pH 8.107 ~ 8.192, 용존산소 최대 80%, 1500 ~ 1900 lux	
시험방법	: 유수식, 35일	
시험농도	: Z-COTE : 7, 20, 60, 180, 540 μg/L, micro-ZnO : 180 μg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 210 (Fish, Early-Life Stage Toxicity Test)	
시험결과	: NOEC (larval 총 길이, NM-110) ≥ 540 μg/L, NOEC (larval 무게, NM-113) ≥ 540 μg/L	
주요영향	: 알이 부화하기 전 NOEC이며, 시험물벼룩의 성장 또는 생존에 대한 명확한 용량 의존적 영향은 관찰되지 않음. 부화 후 생존율은 OECD에서 제시한 75% 보다 낮았으나 성장 또는 생존에 대해 시험물질의 명확한 용량 의존적 영향이 관찰되지 않았으므로 시험용량 최댓값을 NOEC/LOEC으로 선정함	
2) ECHA, 1982		
시험물질	: $ZnSO_4$	신뢰도 2 Read-across GLP 확인불가
시험종	: *Oncorhynchus mykiss*	
시험조건	: 담수, 경도 27 mg/L($CaCO_3$), 12 °C, pH 7.0	
시험방법	: 유수식, 72일	
시험농도	: -	
시험법	: -	
시험결과	: NOEC = 440 μg/L	
주요영향	: 치사율	
3) ECHA, 2003		
시험물질	: $ZnSO_4$	신뢰도 1 Read-across GLP 확인불가
시험종	: *Oncorhynchus mykiss*	
시험조건	: 담수, 15 ± 1 °C	
시험방법	: 유수식, 30일	
시험농도	: -	
시험법	: OECD Test Guideline 215 (Fish, Juvenile Growth Test)	
시험결과	: NOEC = 324 μg/L	
주요영향	: 치사율	

4) Karel A. et al., 2005		
시험물질	: $ZnSO_4$	신뢰도 1 Read-across GLP 확인불가
시험종	: *Oncorhynchus mykiss*	
시험조건	: 담수, 경도 30 mg/L, 15 °C, pH 7.1	
시험방법	: 유수식, 30일	
시험농도	: -	
시험법	: OECD Test Guideline 215 (Fish, Juvenile Growth Test)	
시험결과	: NOEC = 199 µg/L	
주요영향	: 치사율	
5) Stephen B. et al., 2005		
시험물질	: $ZnSO_4$	신뢰도 2 Read-across GLP 확인불가
시험종	: *Cottus bairdi*	
시험조건	: 담수, 경도 150 mg/L, 11.8 ± 0.3 °C, pH 7.6, 용존산소 8.8 mg/L	
시험방법	: 유수식, 30일	
시험농도	: 0, 50, 100, 200, 400, 800 µg/L	
시험법	: -	
시험결과	: NOEC = 169 ~ 172 µg/L	
주요영향	: 치사율	
6) ECHA, 1976		
시험물질	: $ZnSO_4$	신뢰도 2 Read-across GLP 확인불가
시험종	: *Jordanella floridae*	
시험조건	: 담수, 경도 44 mg/L, 25 ± 2 °C, pH 7.5, 용존산소 8.3 (7.2 ~ 9.5) mg/L	
시험방법	: 유수식, 30일	
시험농도	: 0, 50, 100, 200, 400, 800 µg/L	
시험법	: -	
시험결과	: NOEC = 75 µg/L	
주요영향	: 치사율. 시험물질에 노출되지 않은 알에서의 유충에서 NOEC = 26 µg/L 이며, 동일 조건에서 LOEC(길이) = 41 µg/L, 유충의 생존 및 성장(길이)는 시험어류의 암컷에서 가장 민감하였으며, 표준 프로토콜에 따라 수행되지 않았으나 해당 시험 결과가 매우 명확하며 담수에서의 PNEC 설정에 유용하게 활용될 수 있음	

4.1.2.2. 물벼룩류

OECD TG 211에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 30 nm 이하 크기의 ZnO 나노입자에 대한 물벼룩류 만성독성 시험을 수행한 결과, 담수 및 반지수식 조건에서 EC_{50}(21일) = 0.112 mg/L, NOEC(21일) = 0.058 mg/L이었다(Nathalie A. *et al.*, 2014).

1) Nathalie A. et al., 2014		
시험물질	: ZnO nanopowder NanoSun (~ 30 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 담수, 경도 250 mg/L, pH 7.8 ~ 8.2	
시험방법	: 반지수식, 21일	
시험농도	: 0.0024, 0.008, 0.024, 0.064, 0.16 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)	
시험결과	: EC_{50} = 0.112 mg/L, EC_{10} = 0.03 mg/L, NOEC = 0.058 mg/L, LOEC = 0.131 mg/L	
주요영향	: 생식	
2) Nathalie A. et al., 2014		
시험물질	: $ZnCl_2$ (Sigma-Aldrich)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 담수, 경도 250 mg/L, pH 7.8 ~ 8.2	
시험방법	: 반지수식, 21일	
시험농도	: 0.01, 0.024, 0.048, 0.14, 0.38 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)	
시험결과	: EC_{50} = 0.082 mg/L, EC_{10} = 0.014 mg/L, NOEC = 0.04 mg/L, LOEC = 0.126 mg/L	
주요영향	: 생식	
3) Sílvia Lopes et al., 2014		
시험물질	: nano-ZnO, $ZnCl_2$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Daphnia magna*	
시험조건	: 담수, 19 ~ 21 °C, pH 7.9 ± 0.3	
시험방법	: 지수식, 21일, sonication 30분	
시험농도	: 0.125 ~ 0.75 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)	
시험결과	: LOEC (nano-ZnO) = 0.15 mg/L, LOEC ($ZnCl_2$) = 0.125 mg/L	
주요영향	: 생식. nano-ZnO 및 $ZnCl_2$에서 방출된 Zn^{2+} 이온은 환경에서 물벼룩에 만성독성을 유발함	

4.2. 육상생물 영향

4.2.1. 육생 무척추동물

*Eisenia fetida*를 사용하여 ZnO 나노입자와 Zn 이온에 대한 육생 무척추동물 급성독성 시험을 수행한 결과, LC_{50}(ZnO 나노입자, 96시간) = 232 mg/kg, LC_{50}(Zn 이온, 96시간) = 1.4 mg/kg이었다(LZ Li *et al.*, 2011).

1) LZ Li et al., 2011	
시험물질 : ZnO 나노입자 (30 ± 5 nm, 고체 분말), Zn	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Eisenia fetida*	
시험조건 : -	
시험방법 : 96시간	
시험농도 : 0, 50, 100, 200, 500, 1000 mg/kg	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} (ZnO 나노입자) = 232 mg/kg, LC_{50} (Zn) = 1.4 mg/kg	
주요영향 : 치사율	
2) Soltan Savoly et al., 2016	
시험물질 : ZnO 나노입자, $ZnSO_4$	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Xiphinema vuittenezi*	
시험조건 : 20 ± 1 °C	
시험방법 : 24시간	
시험농도 : 5, 25, 50 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} (ZnO 나노입자) = 5 ~ 25 mg/L LC_{100} ($ZnSO_4$) = 25 ~50 mg/L	
주요영향 : -	

4.2.2. 육생 식물

*Lolium perenne*를 사용하여 nZnO와 $ZnSO_4$에 대한 육생식물 급성독성 시험을 수행한 결과, IC_{50}(nZnO, 12일) = 51 mg/L, IC_{50}($ZnSO_4$, 12일) = 38 mg/L이었다(Daohui Lin *et al.*, 2008).

1) Daohui Lin et al., 2008	
시험물질 : nZnO, $ZnSO_4$	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Lolium perenne*	
시험조건 : 25 ~ 30 °C (16시간/24시간), 15 ~ 20 °C(8시간/24시간), pH 7	
시험방법 : 12일	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : IC_{50} (nZnO) = 51 mg/L, IC_{50} ($ZnSO_4$) = 38 mg/L	
주요영향 : 생장	
2) Talgar Shaymurat et al., 2012	
시험물질 : nZnO	신뢰도 2 실험결과
시험종 : *Allium sativum*	

시험조건 : 22 ± 1 °C	GLP 확인불가
시험방법 : 24시간	
시험농도 : 10, 20, 30, 40, 50 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : EC_{50} = 15 mg/L, LOEC = 10 mg/L	
주요영향 : -	
3) ECHA, 2012	
시험물질 : Zn	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Cucumis sativus*	
시험조건 : 25 °C	
시험방법 : 5일	
시험농도 : 0, 10, 50, 100, 500,1000 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : EC_{50} = 629 mg/L, LOEC = 10 mg/L	
주요영향 : Biomass	

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

GLP 준수 및 OECD TG 209에 따라 활성슬러지를 사용하여 NM-110의 미생물 호흡저해 시험을 수행한 결과, EC_{50}(3시간) > 1,000 mg/L이었다(BASF SE, 2012).

1) BASF SE 2012	
시험물질 : NM-110	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수 WoE
시험종 : *Activated sludge*	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 지수식, 3시간 (180분)	
시험농도 : 0.0030, 0.0095, 0.030, 0.095, 0.30 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation))	
시험결과 : EC_{50} > 1,000 mg/L, EC_{20} > 1,000 mg/L, EC_{10} = 720 mg/L	
주요영향 : 호흡률. 저농도에서 생물학적 처리공정이 도입되는 경우 활성슬러지의 분해율이 저해될 가능성 없음	
2) Adams LK et al., 2006	
시험물질 : ZnO (420 ~ 640 nm, 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수 WoE
시험종 : *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*	
시험조건 : 23 °C	

시험방법 : 6시간	
시험농도 : 0.04, 0.213, 0.42, 2.13, 4.26, 8.52, 21.3 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : B. subtilis보다 E. coli에서 나노입자 노출에 따른 민감도 낮음	
2) Adams LK et al., 2006	
시험물질 : nZnO (Sigma-Aldrich, ~ 70 nm), bulk-ZnO, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Tetrahymena sp.*	
시험조건 : 담수, 경도 294 mg/L, pH 7.5 ~ 8.2, 30 °C	
시험방법 : 지수식, 24시간	
시험농도 : 1.4 ~ 3.1 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : EC_{50} (nZnO) = 9.4 mg/L, EC_{50} (bulk-ZnO) = 27.1 mg/L, EC_{50} ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) = 7.1 mg/L	
주요영향 : -	

4.3.2. 저서생물 만성독성

*Corophium volutator*를 사용하여 30 nm 이하 크기의 NM-112의 저서생물 만성독성 시험을 수행한 결과, LOEC(성장, 100일) = 0.5 mg/L, LOEC(발달, 63일) = 0.2 mg/L이었다 (Julia Fabrega *et al.*, 2012).

1) University of Exeter, 2011	
시험물질 : NM-112 (Nanosun, ~ 30 nm), NM113 (bulk-ZnO), Zn	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수 WoE
시험종 : *Corophium volutator*	
시험조건 : Brackish water, 12 ± 0.6 °C, pH 8 ± 0.2	
시험방법 : 반지수식, 100일	
시험농도 : 0, 0.2, 0.5, 1 mg/L	
시험법 : PARCOM 1995/ASTM E1367-99 유사 시험	
시험결과 : -	
주요영향 : 모든 형태의 Zn은 0.2 ~ 1 mg/L에서 시험생물의 성장을 지연시켰으며, 생식 능력에 영향을 미치는 것으로 확인됨. 시험생물에서 확인된 원소 조성은 nano-ZnO, Zn^{2+} 이온, bulk-ZnO에서 큰 차이가 없었음	
2) Julia Fabrega et al., 2012	
시험물질 : NM-112 (Nanosun, ~ 30 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Corophium volutator*	
시험조건 : Brackish water, 12 ± 0.6 °C, pH 8 ± 0.2	
시험방법 : 반지수식, 100일	
시험농도 : -	

시험법 : -	
시험결과 : LOEC(성장, 100일) = 0.5 mg/L, LOEC(발달, 63일) = 0.2 mg/L	
주요영향 : -	
3) Julia Fabrega et al., 2012	
시험물질 : NM113 (bulk-ZnO)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Corophium volutator*	
시험조건 : Brackish water, 12 ± 0.6 °C, pH 8 ± 0.2	
시험방법 : 반지수식, 100일	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : LOEC(성장, 23일) = 1 mg/L, LOEC(발달, 63일) = 1 mg/L	
주요영향 : -	
4) Julia Fabrega et al., 2012	
시험물질 : $ZnCl_2$	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Corophium volutator*	
시험조건 : Brackish water, 12 ± 0.6 °C, pH 8 ± 0.2	
시험방법 : 반지수식, 100일	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : LOEC(성장, 23일) = 0.5 mg/L, LOEC(발달, 63일) = 0.5 mg/L	
주요영향 : -	
5) ECHA, 2009	
시험물질 : Zn	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Chironomus riparius*	
시험조건 : 담수	
시험방법 : 10일	
시험농도 : 0, 180, 320, 560, 1000, 1800, 3200, 5600, 10000, 18000 μg/g	
시험법 : -	
시험결과 : EC10 = 80 mg/kg dw, LC10 = 269 mg/kg dw	
주요영향 : 성장률	

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

GLP를 준수하고 OECD 407에 따라 NM-111(순도 > 97.1%, ZnO), NM-110(순도 정보 없음), ZnO 안료(순도 > 99%, NM-113 대체 가능 물질) 및 $ZnSO_4$ 7수화물(순도 100%)을 같은 몰 농도로 정맥 주사하여 비교하였다(COLIPA AISBL, 2009). 랫드 수컷/암컷에서 28일 독성 시험(subset 0)과 투여 1일 및 29일 후 랫드 수컷에서 장기 분포 시험(subset 1 및 2)을 수행하였다. Subset 0 또는 2의 시험 동물에서는 시험 물질과 관련된 영향은 관찰되지 않았다. 5 mg/kg bw 용량의 NM-110, NM-111 및 ZnO 안료(NM-113 대체 가능) 또는 등몰 용액인 $ZnSO_4$ 7수화물을 정맥 투여한 결과, 혈액 세포 수(단핵구, LUC)와 간 기능(NM-110, NM-111 및 ZnO 안료) 또는 신장 기능($ZnSO_4$ 7수화물)의 최소한의 손상을 나타내는 지표로 사용되는 임상 화학 파라미터의 매우 미미한 편차가 관찰되었다. 1 mg/kg bw에서 생물학적인 영향은 관찰되지 않았으며, 급성 반응의 중요한 지표인 감마글로불린이 증가하는 것을 관찰하였으나, α2-매크로글로불린 영향은 관찰되지 않았다. 시험 물질 처리 후 4주 시점에 투여된 ZnO의 사용량 및 용량 수준과 관계없이 나노입자, 안료 또는 $ZnSO_4$는 대조군과 비교해서 차이가 없는 것을 확인하였다.

1) BASF SE, 2005			
시험물질	:	NM-110	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 준수
시험종	:	*in vitro 시험*	
시험방법	:	돼지 피부를 피부투과장치의 공여칸과 수용 매개체로 채워져 있는 수용칸 사이의 확산 장벽으로 사용하여 시험물질 노출한 후, 피부투과장치에서 시험물질을 회수 및 AAS를 통한 Zn 분석 수행	
시험농도	:	10% NM-110를 함유한 oil/water 제형을 4 mg/cm^{2}의 설정 농도(약 400 µg/cm^2 ZnO 또는 320 µg/cm^2 Zn^{2+})	
시험법	:	OECD Test Guideline 428 (Skin Absorption: *In Vitro* Method)	
시험결과	:	NM-110에서 비롯된 Zn^{2+}는 돼지의 피부를 통해 침투되지 않음	
주요영향	:	ZnO 미립자가 분절된 돼지 피부에 침투할 수 없음을 확인	
2) BASF SE, 2009a, Monterio et al., 2011			
시험물질	:	NM-110, NM-111	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 미준수
시험종	:	*in vitro 시험*	
시험방법	:	UVB 노출(*in vivo*) 24시간 후, 관류 피부투과장치를 사용해 *in vitro*에서 분절된 돼지 피부를 통한 나노 입자의 침투를 시험 (관류액은 광학현미경, 주사전자현미경(SEM), 투과전자현미경(TEM), 비행시간형 이차이온질량분석(TOF-SIMS) 및 유도 결합 플라즈마 질량 분석기(ICP-MS)를 사용하여 분석)	
시험농도	:	5%의 NM-111 또는 5%의 NM-110를 함유한 oil/water 제형의 자외선 차단제	
시험법	:	-	
시험결과	:	경피 경로로 흡수되지 않음	

주요영향 : UVB에 노출되지 않은 피부에서 NM-111 및 NM-110은 표면에서 확인됨. TEM 및 TOF-SIMS를 사용하여 관찰한 결과, Zn은 각각 각질층 및 표피층에 침투하는 것을 확인하였으나, 나노입자가 관류액으로 침투하는 것을 광학적인 방법을 사용하여 증명할 수 없음		
3) CEFIC, 2013a		
시험물질 : NM-111(순도 98%)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 준수
시험종 : *in vivo* 경피 흡수시험		
시험방법 : 시험동물 피부에 시험물질을 도포한 후, 비폐색 거즈 부착		
시험농도 : 식용유를 용매로 사용하여 시험 물질 2 mg/cm^2		
시험법 : OECD Test Giudeline 427 (Skin Absorption: In Vivo Method)		
시험결과 : 피부를 통해 흡수되지 않음		
주요영향 : [^{65}Zn]으로 표지시킨 NM-111(순도 98%)을 확인한 결과, 대변, 소변, 케이지 세척, 기관 또는 조직 샘플에서 방사선 표지 물질이 확인되지 않음		
4) CEFIC, 2013b		
시험물질 : NM-110, NM-111, NM-113		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Rat*		
시험방법 : 6시간/일, 5일/주로 2주 동안 노출 (ICP-MS를 사용하여 폐림프절(LALN), 뇌, 신장, 간, 폐, 혈액, 소변에서 Zn 함량 분석)		
시험농도 : NM-111 0.5, 2, 8 mg/m^3, NM-110 8 mg/m^3, NM-113 8 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Giudeline 417 (Toxicokinetics)		
시험결과 : 투여된 시험 물질이 완전히 용해		
주요영향 : 노출 종료 1일 후 시점에 NM-111의 고농도군의 Zn 절대 함량은 깨끗한 공기에 노출시킨 대조군과 비교하여 폐에서 통계적으로 유의하게 365% 증가함. 기타 모든 장기에서 Zn 함량은 대조군과 거의 비슷하게 관찰되었으며, 10일 간의 노출 기간 동안 NM-111의 축적량은 약 290 ㎍/lung이었음. 증가된 NM-111의 양은 구획과 무관하게 빠른 속도로 소멸되는 것으로 관찰되었으며, 폐에서 Zn 절대 함량은 NM-110, NM-113 순으로 높게 관찰되었으나, 크게 증가하지 않음.		
5) COLIPA AISBL, 2009		
시험물질 : NM-111 (순도 > 97.1%, ZnO), NM-110, ZnO 안료 (순도 > 99%, NM-113 대체물질) 및 $ZnSO_4$ 7수화물 (순도 100%)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 준수
시험종 : *in vitro 시험*		
시험방법 : 각 시험군 별로 투여 시점, 관찰 기간을 다르게 하여 정맥주사		
시험농도 : 1) Subset 0 (0일에 투여) : 1 및 5 mg/kg bw (NM-111 및 NM-110), 5 mg/kg bw (ZnO 안료), 4.4 mg/kg bw ($ZnSO_4$ 7수화물) 2) Subset 1 : 1 및 5 mg/kg bw (NM-111 및 NM-110), 5 mg/kg bw (ZnO 안료), 17.6 mg/kg bw ($ZnSO_4$ 7수화물) 3) Subset 2 : 관류 고정을 통해 subset 0과 동일하게 투여		
시험법 : OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents)		
시험결과 : Subset 0 또는 2의 시험 동물에서는 시험 물질과 관련된 영향은 관찰되지 않음		

주요영향	: 5 mg/kg bw 용량의 NM-110, NM-111 및 ZnO 안료(NM-113) 또는 등몰 용액인 $ZnSO_4$ 7수화물을 정맥 투여한 결과, 혈액 세포 수(단핵구, LUC)와 간 기능(NM-110, NM-111 및 ZnO 안료) 또는 신장 기능($ZnSO_4$ 7수화물)의 최소한의 손상을 나타내는 지표로 사용되는 임상 화학 파라미터의 매우 미미한 편차가 관찰됨. 나노 크기 물질의 투여로 인한 독성 영향은 더 이상 증가되지 않았으며, 투여된 ZnO 형태에 따른 생물학적 영향의 차이는 관찰되지 않음. 시험물질 처리 후 4주 시점에 투여된 ZnO의 사용량 및 용량 수준과 관계없이 나노입자, 안료 또는 $ZnSO_4$는 대조군과 비교해서 차이가 없음	

5.2. 급성독성

아래의 시험자료에 따라 nano ZnO는 Rat에 대한 급성경구 LD_{50} = 2,000 ~ 5,000 mg/kg bw, 급성흡입 LC_{50} > 1.79 mg/L, NM-111은 Rat에 대한 급성경피 LD_{50} > 2,000 mg/kg으로 급성독성물질로 분류되지 않는다.

5.2.1. 급성경구독성

OECD TG 401에 따라 nano ZnO 분말(20 nm) 및 micro ZnO 분말(120 nm)을 1CD-ICR 마우스에 경구(위장관) 투여하였다(시험물질 중 20 nm 크기 ZnO는 NM-112, 120 nm 크기 ZnO는 NM-113과 유사). 14일 후에 nano ZnO의 LD_{50} = 2,000 ~ 5,000 mg/kg bw, micro ZnO의 LD_{50} > 5,000 mg/kg bw이었다(Wang *et al.*, 2008).

1) Wang et al., 2008		
시험물질	: nano ZnO (20 nm), micro ZnO (120 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Mouse (CD-ICR), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(위장관), 1회, 분산 수행 (15분 sonication)	
시험농도	: 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)	
시험결과	: LD_{50} (nano ZnO) > 5,000 mg/kg bw LD_{50} (micro ZnO) = 2,000 ~ 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: 체중 감소 및 육안 병리학적 영향이 확인되었으나, 노출에 따른 급성독성 영향은 없으며, 크기에 관계없이 ZnO는 분류되지 않음	
2) ECHA, 1997		
시험물질	: ZnO	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(음용수), 1회	
시험농도	: 5 g/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)	
시험결과	: LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: 1회 투여에 따른 부작용은 확인되지 않음	

3) ECHA, 2012		
시험물질	: ZnO (SEM 63 nm, DLS 224.7 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(음용수), 1회	
시험농도	: 0, 5, 50, 300, 1000, 2000 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 423 (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method)	
시험결과	: LD_{50} > 2,000 mg/kg bw	
주요영향	: 조직 병리학적 관찰 결과, 간, 췌장, 심장, 위에서 미세한 병변이 발생하였으며, 이는 고농도 시험군보다 저농도 시험군에서 더 많이 관찰되었음. 이는 낮은 농도의 나노입자가 덜 응집되어 세포까지 침투하였기 때문으로 판단됨.	
4) ECHA, 2012		
시험물질	: ZnO (50 nm), ZnO (> 100 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Mouse, 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(음용수), 1회	
시험농도	: 0, 5, 50, 300, 1000, 2000 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 423 (Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method)	
시험결과	: LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: 입자의 크기에 관계없이 투여에 따른 영향은 없었으며, 크기가 큰 입자에 의한 체중감소 영향이 관찰됨.	
5) Esmaeillou M. et al., 2013		
시험물질	: ZnO (20 ~ 30 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Mouse, 암컷	
시험방법	: 경구(음용수), 분산 수행 (sonication 15 ~ 20분, stirring 3분)	
시험농도	: 0, 333.33 mg/kg bw	
시험법	: -	
시험결과	: LD_{50} > 333.33 mg/kg bw	
주요영향	: 투여 3일 차에 시험동물 1마리가 사망하여, LD_{50}은 시험 농도 이상일 것으로 판단하였음. 투여 후에 구토, 식욕 저하 및 무기력 증상이 관찰되었으며, 노출된 모든 시험동물에서 알라닌 아미노 트랜스퍼라제 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 활성의 증가로 인한 간 손상이 관찰됨	
6) ECHA, 1996		
시험물질	: NanoGardTM ZnO (36 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Mouse (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(음용수), 1회	
시험농도	: 5,000 mg/kg bw	
시험법	: Federal hazardous substances Act Regulations (16CFR 1500.3)	
시험결과	: LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: 사망 또는 부작용은 관찰되지 않았으며, 약간의 우울증상이 있는 시험동물이 확인되었음	

5.2.2. 급성경피독성

GLP 준수 및 OECD TG 402에 따라 NM-111을 Wistar 랫드의 등 피부에 반폐쇄 첩포하여 24시간 동안 노출한 결과, 시험 기간 동안 사망 및 전신 독성은 관찰되지 않았으며, 체중 변화에 의한 영향, 임상 증상 및 조직 병리학적 관찰을 통한 이상은 확인되지 않았다. 랫드에서 급성경피독성 시험에 대한 LD_{50} > 2,000 mg/kg이었다(CEFIC, 2010a).

1) CEFIC, 2010a		
시험물질	: Z-COTE HP1 (NM-111)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 경피(반폐쇄 첩포), 24시간, 올리브 오일에 시험물질 분산하여 패치 노출 후, 탈이온수로 세척	
시험농도	: 2000 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 402 (Acute Dermal toxicity)	
시험결과	: LD_{50} > 2,000 mg/kg bw	
주요영향	: 사망, 체중 감소, 육안 병리학적 피해가 발생하지 않음	

5.2.3. 급성흡입독성

GLP 준수 및 EPA OPP 81-3에 따라 36 nm 크기의 ZnO를 Wistar 랫드 비부에 4시간 동안 흡입 노출하였다. 사망한 시험동물은 없었으나, 활동력 저하, 눈 및 코 주위에 부스럼 발생이 관찰되었으며, LC_{50} > 1.79 mg/L이었다(ECHA, 1997).

1) ECHA, 1997		
시험물질	: NanoGardTM ZnO (36 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입(비부), 4시간	
시험농도	: 1.79 mg/L air	
시험법	: EPA OPP 81-3 (Acute Inhalation Toxicity)	
시험결과	: LC_{50} > 1.79 mg/L air	
주요영향	: 사망한 시험동물은 없었으나, 활동력 저하, 눈 및 코 주위에 부스럼 발생이 관찰됨	

5.3. 자극성 및 부식성

아래의 시험자료에 따라 NM-111은 인체인공 피부세포 EpiDerm에서 피부 부식 반응이 관찰되지 않았으므로 피부 부식성/자극성 물질로 분류되지 않는다. 또한, ZnO(NM-110)은 소 각막 세포에서 손상/부식 반응이 관찰되지 않았으므로 심각한 눈 자극성/손상성 물질로 분류되지 않는다.

5.3.1. 피부

GLP 준수 및 OECD TG 431에 따라 인체 재생 피부를 사용하여 순도 98% NM-111의 *in vitro* 피부 부식성을 시험을 수행하였다. 2개의 EpiDerm 조직에 시험 물질(1 mg/μL)을 각각 3분 및 1시간 동안 처리하였으나, 표면 처리된 나노물질이 물에 완전히 용해되지 않았음을 확인하였다. 음성대조군은 물을 사용하였으며, 양성대조군은 8 N KOH를 사용하였다. 노출 종료 후, 세포의 세포생존율을 확인한 결과, 3분 노출에서 50% 이상, 1시간 노출에서 15% 이상이었으며, ZnO는 피부 부식성이 없음을 확인하였다(CEFIC, 2010b).

1) CEFIC, 2010b	
시험물질 : Z-COTE HP1 (NM 111, 코팅 처리)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : EpiDerm (Reconstructed human skin model)	
시험방법 : *in vitro* 시험, 3분 및 1시간	
시험농도 : 25 mg moistened /25 µL water	
시험법 : OECD Test Guideline 431 (*in vitro* Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test)	
시험결과 : 피부 부식성 없음	
주요영향 : Non-corrosive (3분) ≥ 50%, (60분) ≥ 15%	
2) ECHA, 1991	
시험물질 : ZnO	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rabbit (New Zealand White)	
시험방법 : 경피 (폐쇄 첩포 또는 개방 첩포), 5일	
시험농도 : 0.5 mL, 20%(w/v) zinc oxide suspension in 0.1% Tween 80	
시험법 : -	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : 조직학적 관찰 결과, 손상은 관찰되지 않음	
3) ECHA, 1991	
시험물질 : ZnO	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Guinea pig (Dunkin-Hartley)	
시험방법 : 경피 (개방 첩포), 5일	
시험농도 : 0.5 mL, 20%(w/v) zinc oxide suspension in 0.1% Tween 80	
시험법 : -	
시험결과 : 피부 자극성 없음	
주요영향 : 조직학적 관찰 결과, 손상은 관찰되지 않음	
4) ECHA, 1977	
시험물질 : ZnO	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (TO(outbred) strain), 수컷	
시험방법 : 경피 (개방 첩포), 5일	
시험농도 : 0.5 mL, 20%(w/v) zinc oxide suspension in 0.1% Tween 80	

시험법 : -		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : 조직학적 관찰 결과, 손상은 관찰되지 않음		
5) ECHA, 1996		
시험물질 : NanoGardTM ZnO (36 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수	
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피(폐쇄 첩포), 24시간		
시험농도 : 0.5 g		
시험법 : Federal hazardous substances Act Regulations (16CFR 1500.41)		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : Draize 시험법과 유사하게 평가한 결과, 일차자극지수는 0으로 계산되었음		

5.3.2. 눈

OECD TG 437에 따라 소 각막 혼탁도 및 투과성(BCOP) 시험을 수행하기 위해 순도 99% NM-110를 20%(w/v)로 조제하여 개방 챔버 방법으로 각막 상피 표면에 직접 도포하고, 32 ℃에서 4시간 동안 각막을 배양하였다. 시험 물질 제거 후, 각막 혼탁도 및 투과성을 측정한 결과, IVIS 값은 55 이상으로 NM-110은 BCOP 시험에서 심각한 눈 손상을 유발하지 않음을 확인하였다(BASF SE, 2011a).

1) BASF SE, 2011b		
시험물질 : Z-COTE (NM-110)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가 WoE	
시험종 : Isolated bovine cornea (Cattle)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 4시간		
시험농도 : 20% (w/v) test-substance preparation		
시험법 : OECD Test Guideline 437 (Bovine corneal opacity and permeability test method for identifying ocular corrosives and severe irritants)		
시험결과 : 눈 부식성 없음		
주요영향 : IVIS > 55. Z-COTE는 BCOP 테스트를 통해 눈에 심한 손상을 미치지 않음		
2) BASF SE, 2011c		
시험물질 : Z-COTE (NM-110)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가 WoE	
시험종 : Human cells (Reconstructed three dimensional human cornea model)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 90분		
시험농도 : 50 µL bulk volume (12 mg)		
시험법 : MatTek Corp. Guideline, 2010 Harbell J.W. et al., 2009		
시험결과 : 눈 자극성 없음		

주요영향 : 세포생존률과 관련하여 50% 이하는 자극성, 50~60%는 예측되지 않음, 60% 초과는 비자극성으로 예측하는데 시험결과로는 음성 100%, 테스트 물질 98%, 양성 21%이었음		
3) ECHA, 1999		
시험물질 : Z-COTE (NM-110)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 점적(결막 내), 24시간		
시험농도 : 64 mg ZnO		
시험법 : OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) EU Method B.5 (Acute Toxicity: Eye Irritation / Corrosion)		
시험결과 : 눈 자극성 없음		
주요영향 : Conjunctivae score = 0.7 ~ 1. 1마리의 시험동물에서 1시간 후에 약한 자극이 관찰되었으나, 72시간 후에 완전히 회복됨, 모든 시험동물에서 각막 불투명도, 상피 손상 관찰되지 않음		
4) ECHA, 2011		
시험물질 : Z-COTE (NM-110)		신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Isolated bovine cornea (Cattle)		
시험방법 : ex vivo 시험 - 점적(결막 내), 4시간		
시험농도 : 750 µL, 20%(w/v) test-substance preparation		
시험법 : OECD Test Guideline 437 (Bovine corneal opacity and permeability test method for identifying ocular corrosives and severe irritants)		
시험결과 : 눈 자극성 없음		
주요영향 : IVIS = 49.5 (1차), 16.1 (2차). 본 시험 수행에서는 심각한 눈 손상이 유발되지 않았으나, 명확한 자극성 평가를 위해서는 추가적인 연구결과가 필요할 것으로 판단됨.		
5) ECHA, 2011		
시험물질 : Z-COTE (NM-110)		신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Human cells (Reconstructed three dimensional human cornea model)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 90분		
시험농도 : 50 µL bulk volume (12 mg)		
시험법 : MatTek Corp. Guideline, 2010 Harbell J.W. et al., 2009		
시험결과 : 눈 자극성 없음		
주요영향 : 세포생존율 = 98%. 세포생존율이 60% 이상인 경우에는 피부 자극성이 없는 것으로 간주함		

5.4. 과민성

아래의 시험자료에 따라 ZnO는 Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

5.4.1. 피부

GLP 준수 및 OECD TG 406에 따라 Dunkin Hartley 기니피그에 ZnO에 대한 유도(피하) 및 유발(상피) 자극 시험을 수행한 결과, 2% 농도의 ZnO에서 시험동물의 자극은 관찰되지 않았으며, 피부 과민성이 없는 것을 확인하였다(ECHA, 1999).

1) ECHA, 1999			
시험물질	:	Zincweiß Pharma A	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Guinea pig (Dunkin Hartley), 암컷	
시험방법	:	유도(피하), 유발(상피)	
시험농도	:	-	
시험법	:	OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation) EU Method B.6 (Skin Sensitisation)	
시험결과	:	피부 과민성 없음	
주요영향	:	2% 농도에서 자극성 없음	
2) ECHA, 1999			
시험물질	:	ZnO	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Guinea pig (Dunkin Hartley), 암컷	
시험방법	:	유도(피하), 유발(상피)	
시험농도	:	-	
시험법	:	OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation) EU Method B.6 (Skin Sensitisation)	
시험결과	:	명확한 결과 확인할 수 없음	
주요영향	:	1차 시험에서 50% 농도로 투여한 결과, 24시간 후애 10마리 중 4마리에서 피부반응이 관찰되었음. 2차 시험에서 피부 반응이 관찰되지 않았음.	

5.4.2. 호흡기

관련 자료 없음

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 NM-111는 Rat를 사용한 90일 반복투여 흡입독성 시험 결과, NOAEC = 1.5 mg/m^{3}으로 시험물질 노출 종료 시에 간질 단핵 세포 침윤 발생률 증가가 관찰되었다. 또한, 일부 시험동물에서 무기 인산염의 유의미한 감소와 micro ZnO에 노출된 시험동물에서 유의미한 폐 중량 변화가 관찰되었으므로 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 2(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 ~ 0.2 mg/L/6시간/일 이하)로 분류할 수 있으나, 이를 뒷받침[10]하는 시험자료의 명확한 근거 제시가 부족하다. 시험자료에는 장기무게 및 체중변화 이

외 특정표적장기 독성으로 분류할만한 특이적인 독성이 관찰되지 않았으므로 분류하지 않는다.

5.5.1. 반복투여-28일

GLP 준수 및 OECD TG 412에 따라 ZnO를 Wistar 랫드에 에어로졸 형태로 6시간/일, 5일/주, 28일 간 비부 노출시킨 결과, 폐 중량의 증가, 비강 내 후각 기관의 퇴행, 재생 등이 관찰되었다. 28일 반복투여흡입 독성에 대한 NOAEC = 0.5 mg/m^{3}이었다(ECHA, 2014).

1) ECHA, 1993		
시험물질	: ZnO	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Sheep (Romney cross), 수컷	
시험방법	: 경구(위장관 내 삽관), 3회/주, 28일	
시험농도	: 240 mg/kg bw	
시험법	: -	
시험결과	: NOAEL = 240 mg/kg bw/day	
주요영향	: 조직 병리학적 영향 관찰에서 췌장 병변에 대한 NOAEL 값을 확인하였으나, 표적으로 한 독성 값은 아니었음. 28일 반복노출에 대한 표적기관은 췌장으로 확인됨	
2) ECHA, 2014		
시험물질	: ZnO	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 28일	
시험농도	: 0.5, 1.5, 3, 4.5 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과	: NOAEC = 0.5 mg/m^3 air	
주요영향	: 체중은 대조군과 비교하여 유의한 변화가 있었으며, 폐 무게 증가가 관찰되었음. 조직병리학적 관찰 결과, 비강 내 후각 기관의 퇴행, 재생이 관찰됨.	
3) Surekha P. et al., 2012		
시험물질	: ZnO (20 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경피(개방 첩포), 6시간/일, 5일/주, 18일	
시험농도	: 0, 75, 180, 360 mg/kg bw/day	
시험법	: OECD Test Guideline 410 (Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study)	
시험결과	: LOAEL = 75 mg/kg bw/day	
주요영향	: 임상 증상 관찰 결과, 유의한 영향은 없었으며, 피부 및 꼬리에서의 콜라겐 함량이 모든 시험동물에서 유의하게 감소함	

10) 실험동물을 이용한 적절한 시험으로부터 상대적으로 보통 수준의 노출농도에서 사람의 건강과 관련된 중대한 독성 영향을 일으켰다는 소견에 기초하여, 반복 노출에 의해 사람의 건강에 유해를 일으킬 가능성이 있다고 추정되는 물질 또는 분진/미스트/흄 흡입 시 기준값이 0.02 ~ 0.2 mg/L/6시간/일인 물질

5.5.2. 반복투여-90일

GLP 준수 및 OECD TG 413에 따라 Wistar 랫드에 Z-COTE HP1(NM 111)을 6시간/일, 5일/주, 90일 간 에어로졸 형태로 표면 처리된 나노 크기의 ZnO(NM-111)는 0.3, 1.5 및 4.5 mg/m^3 용량으로, 표면 처리되지 않은 마이크로 크기의 ZnO(NM-113)는 4.5 mg/m^3 용량으로 6시간/일, 5일/주, 90일 동안 흡입(비부) 노출한 결과, 두 나노물질 모두 고용량 시험군에서 비슷한 영향이 관찰되었다. 또한, 저용량으로 흡입시킨 시험 동물에서 통계적으로 유의한 결과는 관찰되지 않았으며, 회복 기간 후에 완전히 회복되거나 심각도가 완화되는 것을 확인하였다. 노출 기간 종료 후에 잔류 물질이 완전히 용해되거나 제거되었으며, 이에 따라 Zn 함량 증가는 어느 곳에서도 관찰되지 않았다. 또한, NM-111 및 NM-113 모두 폐에서 과다 증식 영향을 유발하지 않았으며, NM-111의 NOAEC = 1.5 mg/m^3이었다(CEFIC, 2011a).

1) ECHA, 1981		
시험물질	: Zinc sulphate heptahydrate	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(식이), 13주	
시험농도	: 0, 300, 3000, 3,0000 ppm	
시험법	: OECD Test Guideline 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	: NOEL = 3,000 ppm (234 mg/kg bw/day)	
주요영향	: 최고농도 시험군에서 식이 섭취 감소, 성장 지연, 혈액학적 파라미터의 비정상적 값 등 부작용이 확인되었음.	
2) ECHA, 1981		
시험물질	: Zinc sulphate heptahydrate	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Mouse (ICR), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(식이), 13주	
시험농도	: 0, 300, 3000, 3,0000 ppm	
시험법	: OECD Test Guideline 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	: NOEL = 3,000 ppm (234 mg/kg bw/day)	
주요영향	: 최고농도 시험군에서 식이 섭취 감소, 성장 지연, 혈액학적 파라미터의 비정상적 값 등 부작용이 확인되었음.	
3) ECHA, 1995		
시험물질	: ZnO	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(식이), 1회/일, 13주(90알)	
시험농도	: 수컷 0, 31.52, 127.52 mg/kg bw, 암컷 0, 35.78, 145.91 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 408 (Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents)	
시험결과	: NOAEL = 31.25 mg/kg bw/day	

주요영향 : 0.05% 농도 노출 시 유의한 영향은 관찰되지 않았으나, 비장, 신장, 앞니, 눈, 뼈에서의 병리학적 변화가 관찰되었음. 또한, 혈장 콜레스테롤 수치가 감소하였음.	
4) CEFIC, 2011a	
시험물질 : Z-COTE HP1(NM-111)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷	
시험방법 : 흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 3개월(90일)	
시험농도 : 0.3, 1.5, 4.5 mg/m^3	
시험법 : OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study)	
시험결과 : NOAEC = 1.5 mg/m^3 air	
주요영향 : 시험군의 무기인산염 수치가 유의하게 감소하였으며, 실험으로 인해 사망 또는 대조군과 비교하여 유의한 임상 증상이 관찰되는 개체는 없었음. 시험군에서는 대조군에 비해 유의한 식이 섭취 감소와 체중 감소가 관찰됨.	
5) ECHA, 2013	
시험물질 : Z-COTE HP1(NM-111)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷	
시험방법 : 흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 3개월(90일)	
시험농도 : 0.3, 1.5, 4.5 mg/m^3	
시험법 : OECD Test Guideline 413 (Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study)	
시험결과 : NOAEC = 1.5 mg/m^3 air	
주요영향 : 공기 공급 장치의 결함 및 기타 외부적 요인으로 인해 시험동물의 사망이 발생하였으나, 시험물질의 영향은 아니며, 임상화학적 관찰 결과, 일부 시험군에서 무기인산염이 유의하게 감소하고 유의한 체중 감소가 관찰되었음.	

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

다음의 시험자료에 따라 ZnO에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 NM-113의 복귀돌연변이, ZnO의 염색체 이상시험을 수행한 결과, 모두 음성이었으며, 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.1.1. 복귀돌연변이

GLP 준수 및 OECD 471에 따라 S. typhimurium TA1535, TA100, TA102, TA1537 및 TA98을 사용하여 NM-113의 박테리아 복귀돌연변이 시험을 수행한 결과, 복귀돌연변이체 수의 증가는 관찰되지 않았으며, 대사활성계 적용여부에 관계없이 음성이었다(BASF SE, 2012a).

1) BASF SE, 2012a	
시험물질 : NM-113 (71 nm, 비표면적 15 m^2/g, 고체 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102)	
시험방법 : *in vitro*, 대사활성계 적용여부에 관계없이, 48 ~ 72시간	
시험농도 : 0, 20, 100, 500, 2,500, 5,000 μg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
2) OECD, 2009	
시험물질 : Z-COTE MAX (< 200 nm, 비표면적 12 ~ 24 m^2/g)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : *S. typhimurium* (TA1535, TA100, TA102, TA1537, TA98)	
시험방법 : *in vitro*, 대사활성계 적용여부에 관계없이	
시험농도 : 20, 100, 500, 2,500, 5,000 μg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
3) Xiaoping Pan et al., 2009	
시험물질 : Zinc oxide (Nanopowder, < 100 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *E. coli* (WP2 uvr A)	
시험방법 : *in vitro*, 대사활성계 적용여부에 관계없이	
시험농도 : 0, 10, 100, 1,000 μg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test) 유사 시험	
시험결과 : 모호함	
주요영향 : 대사활성계 비적용시 음성, 대사활성계 적용시 양성	
4) Rober Landsiedel et al., 2010	
시험물질 : Z-COTE MAX (30 ~ 200 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102)	
시험방법 : *in vitro*, 대사활성계 적용여부에 관계없이	
시험농도 : 0, 20, 100, 500, 2,500, 5,000 μg/plate	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test)	
시험결과 : 음성	
주요영향 : -	
5) Rober Landsiedel et al., 2010	
시험물질 : ZnO nanoparticles (5.4 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *S. typhimurium* (TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100), *E. coli* (WP2)	
시험방법 : *in vitro*, 대사활성계 적용여부에 관계없이	
시험농도 : -	
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test) 유사 시험	

시험결과 : 음성	
주요영향 : -	

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

OECD TG 487에 따라 A549 human lung epithelial carcinoma cells에 대한 ZnO의 염색체이상 시험을 수행한 결과, 최고농도를 제외하고 미세핵 수치의 현저한 증가는 유도되지 않았으며, 음성이었다(Sara Corradi *et al.*, 2012).

1) OECD, 2010	
시험물질 : NM-111	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Chiness hamster lung fibroblasts (V79)	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 4, 24시간	
시험농도 : 1, 3, 5, 10, 12.5, 15, 20, 25, 50 µg/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : 세포독성 있음(최고농도, 대사활성계 적용여부에 관계없이). 구조적 염색체 수차를 유도하지 않음	
2) OECD, 2010	
시험물질 : Z-COTE HP1, Z-COTE, micro ZnO	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Chiness hamster lung fibroblasts (V79)	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이	
시험농도 : 0, 5, 10, 20 µg/mL (대사활성계 비적용, 4시간) 0, 1, 3, 10, 15 µg/mL (대사활성계 비적용, 24시간) 0, 12.5, 25, 50 µg/mL (대사활성계 적용, 4시간) ※ 참고물질 (Z-COTE® and micron-scaled ZnO) 1 µg/mL (대사활성계 비적용, 4시간) 12.5 µg/mL (대사활성계 적용, 4시간) 3 µg/mL (대사활성계 비적용, 24시간)	
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)	
시험결과 : 음성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : 구조적 염색체 이상을 유도하지 않음	
3) Duygu Gumus et al., 2014	
시험물질 : ZnO 나노입자 (45 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Lymphocytes: human peripheral	
시험방법 : 대사활성계 적용여부에 관계없이, 24시간	
시험농도 : 0, 1, 2, 5, 10, 15, 20 µg/mL	
시험법 : -	
시험결과 : 양성 (대사활성계 적용여부에 관계없이)	
주요영향 : 유전독성 있음. 비정상 세포의 염색체 수차 비율의 상당한 증가를 유도함	

4) OECD, 2011		
시험물질	: NM-110 (< 200 nm, 비표면적 12 ~ 24 m^2/g)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Mouse lymphoma L5178Y cells	
시험방법	: *in vitro*, 대사활성계 적용여부에 관계없이	
시험농도	: 대사활성계 비적용 1, 2, 4, 5, 6 μg/mL 대사활성계 적용 2.5, 5, 7.5, 10 μg/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)	
시험결과	: 모호함	
주요영향	: 세포독성과 관련된 돌연변이 빈도의 증가가 항상 연관되어 있기 때문에 결과 모호함	
5) Sara Corradi et al., 2012		
시험물질	: ZnO (20 ~ 350 nm)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: A549 human lung epithelial carcinoma cells	
시험방법	: *in vitro*, 분산시험 수행 (sonicaation 16분)	
시험농도	: 0, 5, 10, 25, 50, 75 μg/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 487 (*In vitro* mammalian cell micronucleus test)	
시험결과	: 음성	
주요영향	: 최고농도를 제외하고 미세 핵의 현저한 증가는 유도되지 않음	

5.6.2. *in vivo* 시험

GLP 준수 및 OECD TG 474에 따라 Z-COTE HP1 NM-111(순도 98%)을 0.5, 2.0, 8.0 mg/m^3, Z-COTE NM-110, 표준물질 micro ZnO NM-113을 8.0 mg/m^3 농도로 Wistar 랫드에 비부를 통해 6시간/일, 5일/주, 14일 동안 흡입 노출시켜 포유류 적혈구 소핵 시험을 수행하였다. 그 결과, 골수의 다염성 적혈구에서 소핵의 유의한 증가는 관찰되지 않았으며, 음성임을 확인하였다(CEFIC, 2013b).

1) BASF, 2009b		
시험물질	: Z-COTE HP1 (NM-111, < 200 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Mouse (NMRI), 수컷	
시험방법	: 복강(투여), 단회	
시험농도	: 15, 30, 60 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	: 음성	
주요영향	: 최고농도 시험군에서 사망은 관찰되지 않았으나, 임상 증상이 관찰되었음. 시험물질 투여 24시간 후(모든 시험군) 또는 48시간 후(대조군 및 고농도군)에 대퇴골 골수에서 다염성 적혈구(PCE) 및 정염성 적혈구(NCE)의 소핵 유무를 조사한 결과, 골수 세포에서 소핵이 증가되지 않음을 확인함	

2) CEFIC, 2013b		
시험물질	: Z-COTE HP1(NM-111), Z-COTE(NM-110), micro ZnO(NM-113)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입(비부), 6시간/일, 5일/주, 2주(14일)	
시험농도	: 0.5, 2.0, 8.0 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	: 음성	
주요영향	: 골수의 다염성 적혈구에서 소핵의 유의한 증가는 관찰되지 않았으며, PCE 비율을 통해 세포독성이 없음이 확인되었음	
3) Landsiedel R. et al., 2010		
시험물질	: Z-COTE HP1 (NM-111)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Mouse (NMRI), 수컷	
시험방법	: 복강(투여), 단회	
시험농도	: 15, 30, 60 mg/kg bw	
시험법	: OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	: 음성	
주요영향	: 골수 세포에서 소핵이 증가되지 않음을 확인함	
4) OECD, 2011		
시험물질	: Z-COTE HP1(NM-111), Z-COTE(NM-110), micro ZnO(NM-113)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 2주(14일)	
시험농도	: 0.5, 2.0, 8.0 mg/m^3	
시험법	: OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	: 음성	
주요영향	: 골수 미세핵 분석 결과, 염색체 돌연변이 유발 활성이 검출되지 않았으며, 관련된 임상 증상은 관찰되지 않음	
5) CEFIC, 2013b		
시험물질	: Z-COTE HP1(NM-111), Z-COTE(NM-110), micro ZnO(NM-113)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	: 흡입(비부), 6시간/일, 5일/주, 2주(14일)	
시험농도	: 0.5, 2.0, 8.0 mg/m^3	
시험법	: hOGG1 comet assay - BAL 세포에서 DNA 구조 파괴 및 산화적 DNA 손상(8-OH-dG)을 분석	
시험결과	: 모호함 ※ 6번 시험 결과와 종합 비교한 결과, 모호함	
주요영향	: NM-111 시험군은 투여 1일 후에 관찰되지 않았던 DNA 구조 파괴 및 산화적 DNA 염기 손상이 14일 후에 용량에 비례하여 관찰되었	

	으며, 이는 최고농도 시험군에서 통계적으로 유의하게 나타났음. NM-113 시험군은 대조군과 비교하여 tail 강도가 약하게 증가하는 것을 관찰하였으나, 시험법의 특성과 한정된 슬라이드 사용, 생존율/세포 독성에 대한 고려 누락, 상피세포가 아닌 폐포 대식세포 사용 등으로 인해 명확하지 않은 것으로 간주됨	
6) CEFIC, 2013b		
시험물질	: Z-COTE HP1(NM-111), Z-COTE(NM-110), micro ZnO(NM-113)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar), 수컷	
시험방법	: 흡입(비부), 6시간/일, 5일/주, 2주(14일)	
시험농도	: 0.5, 2.0, 8.0 mg/m^3	
시험법	: 포르말린으로 고정한 종말세기관지 및 폐 실질세포에서 항체 표지 기술을 사용하여 8-OH-dG 형성을 조사	
시험결과	: 음성	
주요영향	: NM-113 시험군은 노출 1일 후에 대조군과 비교하여 면적 당 8-OH-dG 양성 세포핵이 통계적으로 유의하지 않게 증가함	

5.7. 발암성

Zinc sulphate 발암성 시험 결과를 바탕으로 read-across 접근법을 적용하여 ZnO의 발암 영향을 확인하였다. 시험물질을 Chester Beatty stock 마우스에 12개월 동안 경구(음용수) 노출한 결과, 발암과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOAEL > 22,000 mg/L이었다 (Walters M. *et al.*, 1965).

1) Walters M. et al., 1965		
시험물질	: Zinc sulphate	신뢰도 2 GLP 확인불가 Read-across
시험종	: Mouse (Chester Beatty stock), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(음용수), 1회/일, 12개월	
시험농도	: 22 g/L (5000 ppm zinc), 4.4 g/L (1000 ppm zinc)	
시험법	: -	
시험결과	: NOAEL > 22,000 mg/L	
주요영향	: 노출에 따른 발암 영향 없었음	

5.8. 생식독성

아래의 시험자료에 따라 NM-111에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOAEC(태자, 발달) = 7.5 mg/m^3으로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이

나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

5.8.1. 최기형성

관련 자료 없음

5.8.2. 2세대 생식독성

GLP 준수 및 OECD TG 414에 따라 Wistar 랫드에서 NM-111의 생식독성 영향을 확인하였다. 시험 물질을 호흡 가능한 분진 에어로졸 형태로 임신한 Wistar 랫드에 6시간/일, 임신 6 ~ 19일까지 14일 동안 0, 0.3, 1.5, 7.5 mg/m^3 농도로 두부/비부 노출시켰다. 시험결과, 7.5 mg/m^3 시험군에서 폐포 지질단백증과 약한 염증 반응이 관찰되었으며, 모체 독성 NOAEC = 1.5 mg/m^3, 태자 발달 NOAEC = 7.5 mg/m^3이었다. 그 외 모든 시험 농도에서 태자에 대한 부작용은 관찰되지 않았다(BASF SE, 2013).

1) ECHA, 1995		
시험물질	: Zinc monoglycerolate	신뢰도 2 GLP 준수 Read-across
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(식이)	
시험농도	: 13, 60, 300, 335 mg/kg bw/day	
시험법	: -	
시험결과	: NOAEL = 60 mg/kg bw/day	
주요영향	: 13, 60 mg/kw bw/day 시험군의 모든 시험동물의 생식기관에서 부작용은 없었으며, 300, 335 mg/kg bw/day 시험군의 시험동물은 식이 섭취가 줄고 고환과 자궁에 부작용이 있었음.	
2) ECHA, 1996		
시험물질	: Anhydrous zinc sulphate	신뢰도 2 GLP 미준수 Read-across
시험종	: Rat (Charles-Foster), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구(식이), 수컷에 한해 교배 30 ~ 32일 전까지	
시험농도	: 4,000 ppm	
시험법	: -	
시험결과	: 종말점 확인할 수 없음(주요영향 확인)	
주요영향	: 시험물질은 시험동물의 생식능을 저하시켰으며, 시험물질의 노출이 생존에는 영향을 미치지 않았으나, 고환 및 정자(생식기관)에서의 아연 함량이 유의하게 증가하였음.	
3) Abu T. Khan et al., 2007		
시험물질	: Zinc chloride	신뢰도 2 GLP 미준수 Read-across
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구, 7일/주, 77일	
시험농도	: 7.5, 15, 30 mg/kg bw	

시험법 : OECD Test Guideline 416 (Two-Generation Reproduction Toxicity) 유사 시험		
시험결과 : NOAEL = 15 mg/kg bw/day (태아) LOAEL = 7.5 mg/kg bw/day (모체)		
주요영향 : 15, 30 mg/kg bw/day 시험군은 자식 세대에서 유의한 영향이 확인되었으며, 7.5 mg/kg bw/day 시험군에서도 유의한 영향이 확인되었으나, 독성학적으로 중요한 영향은 아님.		
4) BASF SE, 2013		
시험물질 : NM-111		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar), 암컷		
시험방법 : 흡입 (에어로졸, 두부/비부), 6시간/일, 임신 6~19일		
시험농도 : 0, 0.3, 1.5, 7.5 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 414 (Prenatal Development Toxicity Study)		
시험결과 : NOAEC = 7.5 mg/m^3 (발달), NOAEC = 1.5 mg/m^3 (모체)		
주요영향 : 7.5 mg/m^3 시험군에서 폐포 지질단백증과 약한 염증 발생이 관찰됨. 태자에서는 관련된 영향이 관찰되지 않음.		

5.9. 기타 독성 정보

NM-111, NM-110 및 NM-113 현탁액(15 ~ 15,000 μg/mL)을 24시간 노출한 후, 랫드 폐포 대식세포에서 활성산소의 형성과 사이토카인(IL-6, TNFα, CINC-1) 및 프로스타글란딘 E2의 생성을 각각 Lucigenin chemiluminescence assay 및 ELISA를 사용하여 확인하였다 (CEFIC, 2011b). GLP를 준수하여 세포 생존율을 평가하기 위해 테트라졸리움에서 포르마잔으로 전환을 관찰한 측광학적 분석(photometrical assay)을 통해 LDH 방출량을 측정하였다. 그 결과, ROS 및 사이토카인은 생성되지 않았으며, 세포독성이 발생한 최고농도에서 프로스타글란딘 E2가 증가된 것을 확인하였다.

랫드에 micro 및 nano 크기의 ZnO(1, 5 mg/kg)를 기도 내 점적하여 *in vitro* 스크리닝 시험을 수행하였다(Sayes *et al.*, 2007). 노출 종료 24시간, 1주, 1개월 및 3개월 후에 시험동물의 폐를 세척하고, 염증(호중구 침윤) 및 세포독성 증상(BALF 내 LDH수치)을 관찰하였다. *in vitro* 시험에서는 랫드 L2 폐 상피세포, 프라이머리 폐포대식세포(AMs) 및 AM-L2(공배양)에 상기 시험과 동일한 입자를 노출시켰다. 배양액은 Enzyme immunometric assay 키트를 사용하여 세포독성(LDH, MTT, 여러 번 측정) 및 염증성 사이토카인(MIP-2, TNF-alpha, IL-6, 1회 측정)을 확인하였다. *in vivo* 폐 독성 시험 결과, 노출 1개월 후에 염증반응이 회복되는 것으로 보아 micro 및 nano ZnO 입자는 잠재적이지만 가역적인 염증반응을 유발하는 것을 확인하였다. *in vitro* 폐 세포독성 시험 결과, LDH 결과를 바탕으로 상피세포가 micro 및 nano ZnO 입자에 가장 민감하게 반응하는 것을 확인하였다. 대식세포는 영향을 받지 않았으며, 공배양 시 배양 4시간 및 24시간 후에(48시간 제

외) 상피세포와 유사한 영향을 받는 것으로 확인하였다. micro 및 nano ZnO 입자는 대식세포 및 공배양에서 매우 적은 IL-6를 생성하였으나 이는 용량에 비례하지 않았으며, 세포독성 및 염증반응에 대해서는 2개의 ZnO 모두 비슷한 양상을 나타내었다.

표면처리 되지 않은 초미립자 ZnO(Z-Cote®, NM-110 대체 가능)를 사용하여 UV를 조사 여부에 따른 Chinese Hamster Ovary(CHO)의 *in vitro* 세포유전독성 시험을 수행하여, 암실 조건에서 관찰된 염색체이상유발 반응과 광유전독성 영향의 관계를 확인하였다. ZnO의 세포독성 영향은 암실(D), 사전 조사(PI, ZnO 처리 전 세포에 UV 조사) 및 동시 조사(SI, ZnO 처리 및 UV 조사 동시 수행) 등의 3가지 조건에서 확인되었으며, 서로 다른 조사 조건에서 ZnO의 CHO 세포독성은 SI > PI > D 순으로 나타났다. 암실(D) 조건에서는 ZnO 노출로 인해 농도에 비례한 염색체 이상 증상이 나타났으며, PI 및 SI 조건에서는 암실 조건에서의 영향 농도에 비해 훨씬 낮은 농도에서 염색체이상유발 반응이 관찰되었으며, 염색체 이상 증상의 빈도도 암실 조건에서보다 높게 나타났다(비슷한 ZnO 농도에서 염색체 이상 증상은 PI보다 SI 조건에서 높게 나타남). 하지만 유사한 세포독성 양상을 나타내었던 ZnO 농도군의 반응을 비교한 결과, PI 및 SI 조건에서의 염색체 이상 빈도는 유사하게 관찰되었다. 광유전독성 시험 조건에서 발생한 미미한 염색체이상유발 반응의 증가는 광유전독성의 영향 보다 UV 조사 후 시험 시스템의 민감성 증가가 주요 원인으로 작용했을 것으로 판단된다 (Dufour *et al.*, 2006).

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

<u>급성 수생환경유해성</u>

ZnO는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Danio rerio*, 96시간) = 1.793 mg/L, 물벼룩에 대한 급성 EC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) = 7.5 mg/L, 조류에 대한 급성 IC_{50}(72시간) = 44 ~ 60 ㎍/L로 조류에 대한 급성 분류 기준에 따라 수생환경 유해성 물질 급성 1로 분류하였다.

<u>만성 수생환경유해성</u>

NM-110의 어류에 대한 만성 NOEC(*Danio rerio*, 35일) ≥ 540 ㎍/L, ZnO 나노입자의 물벼룩류에 대한 만성 NOEC(*Daphnia magna*, 21일) = 0.058 mg/L로 물벼룩류에 대한 만성 분류 기준에 따라 수생환경 유해성 물질 만성 1로 분류하였다(단, ZnO는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

<u>오존층유해성</u>

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

6.2. 인체 유해성

<u>급성독성</u>

nano ZnO는 Rat에 대한 급성경구 LD_{50} = 2,000 ~ 5,000 mg/kg bw, 급성흡입 LC_{50} > 1.79 mg/L, NM-111은 Rat에 대한 급성경피 LD_{50} > 2,000 mg/kg으로 급성독성물질로 분류되지 않는다.

<u>피부 또는 눈 자극성 및 부식성</u>

NM-111은 인체인공 피부세포 EpiDerm에서 피부 부식 반응이 관찰되지 않았으므로 피부 부식성/자극성 물질로 분류되지 않는다. 또한, ZnO(NM-110)은 소 각막 세포에서 손상/부식 반응이 관찰되지 않았으므로 심각한 눈 자극성/손상성 물질로 분류되지 않는다.

<u>호흡기 또는 피부 과민성</u>

ZnO는 Guinea pig를 사용한 피부 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피

부 과민성 물질로 분류되지 않는다.

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

NM-111는 Rat를 사용한 90일 반복투여 흡입독성 시험 결과, NOAEC = 1.5 mg/m^3으로 시험물질 노출 종료 시에 간질 단핵 세포 침윤 발생률 증가가 관찰되어 수치 결과를 바탕으로 특정 표적장기 독성(반복 노출) 구분 2(분진/미스트/흄 흡입, 랫드, 0.02 ~ 0.2 mg/L/6시간/일 이하)로 분류할 수 있다. 그러나 장기무게 및 체중변화 이외 특정표적장기 독성으로 분류할만한 특이적인 독성이 관찰되지 않는 등 시험자료의 명확한 근거 제시가 부족하기 때문에 특정표적장기 흡입독성 물질로 분류하지 않는다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

NM-113의 복귀돌연변이, ZnO의 염색체 이상시험을 수행한 결과, 모두 음성이었으며, 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

Zinc sulphate 발암성 시험 결과를 바탕으로 read-across 접근법을 적용하여 ZnO의 발암 영향을 확인하였다. 시험물질을 Chester Beatty stock 마우스에 12개월 동안 경구(음용수) 노출한 결과, 발암과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOAEL > 22,000 mg/L로 발암성 물질로 분류되지 않는다.

생식독성

NM-111에 대한 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 최고농도에서 생식 및 발달과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, NOAEC(태자, 발달) = 7.5 mg/m^3으로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

흡인 유해성 물질

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

참 고 문 헌

Adams LK. *et al.*. (2006). Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO2, SiO2, and ZnO water suspensions. *Water Research.* 40(19), 3527-3532.

BASF SE (2005). Study of the penetration of zinc through dermatomed pig skin *in vitro* after treatment with a micro fine zinc oxide containing formulation (emulsion with Z-COTE (zinc oxide); 10%). Report No. 52H0546/032193, Department of Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, Ludwigshafen, Germany, unpublished report, 31 January 2005.

BASF SE (2009a). Flow-Through Studies on Excised UVB-Exposed Porcine Skin with BASF Formulations. Monteiro-Riviere NA and Inman A, Center for Chemical Toxicology Research and Pharmacokinetics, North Carolina State University, Raleigh, unpublished report, 16 June 2009.

BASF SE (2009b). Z-COTE HP1 Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of the Mouse. Report-No. 26M0488/064179, BASF SE, Ludwigshafen, Germany, unpublished report, 24 August 2009.

BASF SE (2009c). Report Z-COTE MAX *salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay (Standard Plate Test and Preincubation Test). Report No. 40M0620/064186 (unpublished study report), testing laboratory: BASF SE, Ludwigshafen, Germany, unpublished report, 09 March 2009.

BASF SE (2010). Z-COTE HP1 Subacute 5-day lung toxicity study in male Wistar rats dust aerosol exposure. Company study no. 99I0488/06051, Department of Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, Ludwigshafen, Germany, unpublished report, 10 March 2010

BASF SE (2011a). Report of NM-110 Zinc Oxide Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP Test). Company study no. 63V0656/ 10A319, Department of Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, Ludwigshafen, Germany, unpublished report, 29 July 2011.

BASF SE (2011b). Report NM-110 Zinc Oxide EpiOcular™ Eye Irritation Test. Company study no. 62V0656/10A349, Department of Experimental Toxicology and Ecology, BASF SE, Ludwigshafen, Germany, unpublished report, 21 July 2011.

BASF SE (2012a). Report of Zinc oxide nanopowder *salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay (Standard and Plate Preincubation Test). Report No. 40M0776/054171, testing laboratory: BASF SE, Ludwigshafen, Germany unpublished report

BASF SE (2012b). NM-110 Zinc Oxide - Determination of the Inhibition of Oxygen Consumption in the Activated Sludge Respiration Inhibition Test. Report No. 08G0656/10G095, Experimental, Toxicology and Ecology, BASF SE, Ludwigshafen, Germany, 08 November 2012.

BASF SE (2013). Report Z-COTE HP1 Prenatal Developmental Toxicity Study in Wistar rats Administration via Inhalation. Report No. 32R0488/06I005, testing laboratory: BASF SE, Experimental, Toxicology and Ecology. Owner company: CEFIC, Belgium

CEFIC (2009). 5-Day Nose-Only Inhalation Toxicity Study of Z-COTE HP1 in Wistar WU Rats (DRF Study), testing laboratory: Fraunhofer ITEM, Germany, Report No. 02N09515. Owner company: CEFIC, Brussels, Belgium

CEFIC (2010a). Acute dermal toxicity test with Z-COTE HP1 in Rat -Limit Test-, testing laboratory: Fraunhofer ITEM, Germany, Report No. 02G09021. Owner Company: CEFIC, Brussels, Belgium, 30 July 2010.

CEFIC (2010b). Z-COTE HP1 *in vitro* skin corrosion: human skin model test, testing laboratory: FREY TOX GmbH, Germany, Report No. 03330. Owner company: CEFIC, Brussels, Belgium, 12 May 2010.

CEFIC (2010c). *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test (V79 Cells) with Z-COTE HP1, testing laboratory: Fraunhofer ITEM, Report No. 17G09019. Owner company: CEFIC, Brussels, Belgium.

CEFIC (2011a). 3-Month Nose-Only Inhalation Toxicity Study of Z-COTE HP1 in Wistar WU Rats, testing laboratory: Fraunhofer ITEM, Hannover, Germany, Report No. 02G10024. Owner company: CEFIC, Brussels, Belgium.

CEFIC (2011b). Measurement of ROS formation and cytokines in rat alveolar macrophages after exposure to zinc oxide particles, testing laboratory: Fraunhofer ITEM, Germany, Report No. 18N11535. Owner company: CEFIC, 30 July 2011.

CEFIC (2011c). *In Vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test in Mouse Lymphoma L5178Y/TK Cells with Z-COTE HP1, testing laboratory: Fraunhofer ITEM, Report No. 02G09005. Owner company: CEFIC, Brussels, Belgium.

CEFIC (2013a). Dermal Absorption of [65Zn] Z-COTE HP1 in Rats, testing laboratory: Fraunhofer ITEM, Report No. 03G10027. Owner company: CEFIC, Belgium, 28 July 2011.

CEFIC (2013b). 14-day Nose-Only-Inhalation Toxicity Study of Z-COTE HP1 in Wistar

WU Rats, testing laboratory: Fraunhofer ITEM, Hannover, Germany, Report No. 02G09005 (Draft Report). Owner company: CEFIC, Brussels, Belgium. [SCC minor remark: In the meantime, there should be a final report available] Final Report available!

Cross S.E. *et al.* (2007). Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: *In vitro* assessment of a novel micronized zinc oxide formulation. Skin Pharmacology and Physiology 20, 148-154.

COLIPA AISBL (2009). Zinc Oxide - Comparative Study on the Toxicity of Nanoscale Zinc Oxides in Wistar Rats after i.v. Administration and Observation Period up to 4 Weeks, testing laboratory: BASF SE Experimental Toxicology and Ecology, Ludwigshafen, Germany, Report No. 38C0488/06106, 12 September 2009.

Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) (2012). Retention of NM-110 in soils. Testing laboratory: Adelaide SA.

Cornelis G. *et al.* (2010). A method for determination of retention of silver and cerium oxide manufactured nanoparticles in soils. *Environ. Chem.* 7, 298-308.

Daohui Lin *et al.* (2008). Root Uptake and Phytotoxicity of ZnO Nanoparticles. *Environ. Sci. Technol.* 42(15), 5580-5585.

Dufour E.K. *et al.* (2006). Clastogenicity, photo-clastogenicity or pseudo-photo-clastogenicity: Genotoxic effects of zinc oxide in the dark, in pre-irradiated or simultaneously irradiated Chinese hamster ovary cells, *Mutation Research* 607, 215-224

Duygu Gumus *et al.* (2014). In vitro genotoxic effects of ZnO nanomaterials in human peripheral lymphocytes. *Cytotechnology.* 66(2), 317-325.

Escubed Ltd., 2012

European Chemicals Agency (2012). ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance, ECHA-12-G-03-EN.

European Commission Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements (2011). NM-Series of Representative Manufactured Nanomaterials Zinc Oxide NM-110, NM-111, NM-112, NM-113 Characterisation and Test Item Preparation, JRC 64075 ISBN 978-92-79-22215-3, European Commission Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements.

Fabrega J. *et al.* (2010). Interim report for ecotoxicology testing of manufacturing ZnO and CeO_2 nanoparticles, testing laboratory: University of Exeter and Birmingham.

Owner company: University of Exeter.

Fabrega J. *et al.* (2012). Sequestration of zinc from zinc oxide nanoparticles and life cycle effects in the dediment dweller amphipod corophium volutator. *Environ. Sci. Technol.*

Franklin N.M. (2007). Comparative Toxicity of Nanoparticulate ZnO, Bulk ZnO, and $ZnCl_2$ to a Freshwater Microalga (Pseudokirchneriella subcapitata): The Importance of Particle Solubility. Environmental Science & Technology 41 (24), 8484-8490. *TOXICOLOGICAL SCIENCES* 118(1), 140-149.

Gulson B. *et al.* (2010). Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin.

Gulson B. *et al.* (2012). Comparison of dermal absorption of zinc from different sunscreen formulations and differing UV exposure based on stable isotope tracing, *Science of the Total Environment* 420, 313-318.

Harbell J.W. *et al.* (2009). COLIPA program on optimization of existing *in vitro* eye irritation assays for entry into formal validation: technology transfer and intra/inter laboratory evaluation of EpiOcular Assay for chemicals. Poster # 378, SOT 2009.

Heinlaan M. *et al.* (2008). Toxicity of nano sized and bulk ZnO, CuO and TiO_2 to bacteria Vibrio fischeri and crustaceans Daphnia magna and Thamnocephalus platyurus. *Chemosphere* 71, 1308-1316.

Julia Fabrega *et al.*. (2012). Sequestration of Zinc from Zinc Oxide Nanoparticles and Life Cycle Effects in the Sediment Dweller Amphipod Corophium volutator. *Environmental Science & Technology.* 46(2), 1128-1135.

Landsiedel R. *et al.* (2009). Genotoxicity Investigations on Nanomaterials: Methods, Preparation and Characterization Test Material, Potential Artifacts and Limitations - Many Questions, Some Answers. *Mutation Research* 681 (2-3), 241-58.

Lin D. *et al.* (2007). Phytotoxicity of nanoparticles: Inhibition of seed germination and root growth. *Environmental Pollution* 150, 243-250.

Lin D. *et al.* (2008). Root uptake and phytotoxicity of ZnO nanoparticles. *Environmental Science and Technology* 42, 5580-5585.

LZ Li *et al.*. (2011). Toxicity of zinc oxide nanoparticles in the earthworm, Eisenia fetida and subcellular fractionation of Zn. *Environment International.* 37, 1098-1104.

Ma-Hock, L. *et al.* (2008). Inhalation toxicity of nanoscale zinc oxide in comparison with pigmentary zinc oxide using short-term inhalation test protocol.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (Supplement 1), 354.

MatTek Corporation, Ashland, MA 01721, USA: EpiOcularTM human cell construct: Procedure details, Version 3.1a of February 10, 2010.

Monteiro-Riviere N.A. *et al.* (2011). Safety evaluation of sunscreen formulations containing titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in UVB sunburned skin: an *in vitro* and *in vivo* study. *Toxicological Sciences* 123 (1), 264-280.

Nathalie A. *et al.* (2014). The Chronic Toxicity of ZnO Nanoparticles and ZnCl2 to Daphnia Magna and the Use of Different Methods to Assess Nanoparticle Aggregation and Dissolution. *Nanotoxicology.* 8(7), 709-717.

National Physical Laboratory (NPL)(2010). Interim Report on the Physico-Chemical Characterisation of PROSPEcT Nanomaterials, *NPL REPORT AS* 53, ISSN 1754-2928.

OECD (2012). OECD Series on the Safety of Manufactured Nanomaterial No. 36 – ENV/JM/MONO(2012)40 Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials.

OECD (2014). OECD Series on the Safety of Manufactured Nanomaterial No. 41 – ENV/JM/MONO(2014)15 Report of the OECD expert meeting on the physical chemical properties of manufactured nanomaterials and test guidelines, *PROSPEcT*(2010), Protocol for Nanoparticle Dispersion.

Osmond-McLeod M.J. *et al.* (2014) Dermal absorption and short-term biological impact in hairless mice from sunscreens containing zinc oxide nano- or larger particles. *Nanotoxicology* 8(S1): 72-84.

Robert Landsiedel *et al.* (2010). Gene toxicity studies on titanium dioxide and zinc oxide nanomaterials used for UV-protection in cosmetic formulations. *Nanotoxicology*. 4(4), 364-381.

Rogers N. J. *et al.* (2010) Physico-chemical behaviour and algal toxicity of nanoparticulate CeO_2 in freshwater. *Environmental Chemistry*. 2010, 7, 50-60.

Sanders M.B. *et al.* (2012). Effects of zinc oxide nanoparticles on survival and growth of *Danio rerio*, testing laboratory: Cefas Weymouth, Report No. C5198. Owner company: University of Exeter.

Sara Corradi *et al.*. (2012). Influence of serum on in situ proliferation and genotoxicity in A549 human lung cells exposed to nanomaterials. *Mutation Research*. 745, 21- 27.

Sayes C.M. *et al*. (2007). Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing *in vitro* measurements to *in vivo* pulmonary toxicity profiles. *Toxicological Sciences* 97 (1), 163-180.

State Office for the Environment, Measurements and Nature Conservation of the Federal State of Baden-W□rttemberg (LUBW) (2014). "Nanomaterialien: Charakterisierung und Messung".

Talgar Shaymurat *et al.* (2012). Phytotoxic and Genotoxic Effects of ZnO Nanoparticles on Garlic (Allium Sativum L.): *A Morphological Study. Nanotoxicology*. 6(3), 241-248.

The scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers (2003), opinion concerning zinc oxide SCCNFP/0649/03.

Wang B. *et al*. (2008) Acute toxicological impact of nano- and submicro-scaled zinc oxide powder on healthy adult mice, *J. Nanopart Res.,* 10, 263-267.

Wiench *et al.* (2009). Acute and chronic effects of nano- and non-nanoscale TiO_2 and ZnO particles on mobility and reproduction of the freshwater invertebrate *Daphnia magna* (undated Draft Report). *Chemosphere* 76 (10), 1356-1365.

Xiaoping Pan *et al.* (2010). Mutagenicity Evaluation of Metal Oxide Nanoparticles by the Bacterial Reverse Mutation Assay. *Chemosphere*. 79(1), 113-116.

Zhu X. *et al.* (2008). Comparative toxicity of several metal oxide nanoparticle aqueous suspensions to zebrafish (*Danio rerio*) early developmental stage. *Journal of Environmental Science and Helath Part* A 43, 278-284.

Zoltan Savoly *et al.* (2016). Uptake and toxicity of nano-ZnO in the plant-feeding nematode, Xiphinema vuittenezi: the role of dissolved zinc and nanoparticle-specific effects. *Environmental Science and Pollution Research.* 23, 9669-9678.

Zvyagin A. *et al*. (2008). Imaging of zinc oxide nanoparticle penetration in human skin *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Biomedical Optics* 13(6) 064031.

11. Titanium oxide, TiO_2

이산화티타늄

1. 일반 정보

1.1. 물질 정보

CAS 번호	13463-67-7, Anatase(1317-70-0), Rutile(1317-80-2)
화학물질명	Titanium dioxide, Titanium(IV) oxide
EC 번호	236-675-5
EC 명	Titan dioxide
분자식	TiO_2

표 11-1. 물질 일반 정보

항목	값	참고
물질의 상태	흰색 결정상 고체	CRC, 2007
녹는점/어는점	1,560℃(A), 1,843℃(R)	CRC, 2007
끓는점	3,000℃(R)	CRC, 2007
밀도	3.9 g/cm^3(A), 4.17 g/cm^3(R)	CRC, 2007
증기압	-	-
물 용해도	-	-
입도분석	직경 ; 2.7 ± 1.4 μm	ECHA, 2011
옥탄올/물 분배계수	-	-
점도	-	-
해리상수	-	-

표 11-2. 물질 추가 정보

항목	값	참고
발화성	발화 관찰되지 않음 (Burning class 1)	EN14034 Part1-4, VDI2263-1
폭발성	탄진폭발 관찰되지 않음	EN14034 Part1-4, VDI2263-1

1.1.1. 주요물질 및 대체물질 정보

Titanium dioxide의 유해성평가에서는 Aeroxide®P25(P25)를 주요물질로 하여 평가를 수행한 모든 항목의 종말점을 확인하는데 활용하였으며, 시장에 출시된 Titanium dioxide는 조성 및 변형이 매우 다양하기 때문에 추가 물질 선택 시에 환경에 대한 모든 노출 시나리오

를 확인하고 다양한 물질 특성 결과를 반영하여야 한다. 이에 대체물질은 모든 종말점이 아닌 주요물질 결과 대비 비교를 위한 결과로 활용하였다.

표 11-3. 주요물질 및 대체물질 정보

No.	NM 코드	제품명	Lot No.	제공	비고
1	P25	Aeroxide®P25	4168112198	Degussa/Evonik	주요물질
2	NM-105	Aeroxide®P25	4168031098	EC/JRC	주요물질
3	-	SRM 1898	-	NIST	주요물질
4	NM-100	Tiona AT-1	6111007957	Cristal Global	대체물질
5	NM-101	Hombikat UV100	10780048	EC/JRC	대체물질
6	NM-102	PC105	6292000312	Cristal Global	대체물질
7	NM-103	UV TITAN M262	933002	EC/JRC	대체물질
8	NM-104	UV TITAN M212	808001	EC/JRC	대체물질

표 11-4. 화학조성 정보

No.	제공	비고
1	ICP, AAS	TiO_2 99.9%, HCl 0.138%
2	–	TiO_2 > 99.0%
3	–	–
4	Calculation, S analyser, XRF, AAS	TiO_2 98.7%, SO_3 ≤ 0.05%, K_2O 0.28%, P_2O_5 0.35%
5	–	TiO_2 91.7%, SO_4 0.3%
6	Calculation, S analyser, XRF, AAS	TiO_2 95.4%, SO_4 ≤ 0.3%, P_2O_5 0.04%
7	–	TiO_2 89.0%, Al_2O_3 6.2%
8	–	TiO_2 89.0%, Al_2O_3 6.2%

표 11-5. 제조방법, 기본형태, 표면처리, (광)촉매 활성

No.	제조방법	형태	표면처리	광촉매 활성
1	화염 가수분해	구형	-	광촉매
2	화염 가수분해	구형	-	광촉매
3	-	-	-	-
4	침강	구형	-	광촉매

No.	제조방법	형태	표면처리	광촉매 활성
5	-	구형	-	광촉매
6	침강	구형	-	광촉매
7	침강	구형	Al_2O_3, 디메티콘 (소수성)	-
8	침강	구형	Al_2O_3, 글리세린 (친수성)	-

표 11-6. 용도

No.	용도
1	광촉매, 촉매 운반체, 실리콘 고무 열 안정제, Evonik사 동의 없이 화장품에 사용
2	광촉매, 촉매 운반체, 실리콘 고무 열 안정제, Evonik사 동의 없이 화장품에 사용
3	-
4	다용도-: 페인트, 종이, 세라믹 등
5	광촉매 효과
6	광촉매 효과, Denox
7	화장품
8	화장품

1.2. 순도 / 불순물 / 첨가물

관련 자료 없음

1.3. 물리화학적 특성

표 11-7. 이산화티타늄의 과학적 근거자료를 바탕으로 한 물리화학적 특성 정보

항목		결과	시험방법
응집/집적	P25	D_{50} = 52.2 μm (P25)	ISO13320 665/0939
		DOC, 1가/2가 이온 및 pH에 강하게 영향을 미침	다차원시험
	NM101	DOC, 1가/2가 이온 및 pH에 강하게 영향을 미침	
수용해도	-	-	-
결정상	P25	Anatase:Rutile (88:12) (87:13) (83:17)	XRD
	NM102	Anatase 95	
	NM100	Anatase 98.7	
	NM105	AnataseLRutile 84:16	
분진성	-	-	-
결정 크기	P25	19.8 nm	TEM
TEM 사진	-	-	-
입경 분포	P25	D50 = 52.2 μm	ISO 13320
	NM102	D50 = 1 μm	DLS, sonication
비표면적	P25	57 m^2/g (35 ~ 65 m^2/g)	ISO 9277
	NM102	85 m^2/g	BET
제타전위	P25	pH 3.6	ISO 787-9
		DOC, 1가/2가 이온, NOM 안정화 및 pH 영향이 큼	다차원 시험
	NM101	DOC, 1가/2가 이온, NOM 안정화 및 pH 영향이 큼	
	NM102	10% aqueous dispersion pH 5.8	-
표면화학	-	-	-
광촉매 활성	-	-	-
유동 밀도	P25	Tamped 밀도 141 g/L, Bulk 밀도 107 g/L	ISO787-11
다공성	-	-	-
옥탄올/물 분배계수	-	-	-
산화환원전위	-	-	-
라디칼형성	-	-	-

표 11-8. 이산화티타늄 주요물질의 물리화학적 특성 정보

항목		결과	시험방법
응집/집적	P25	pH 5에서 24시간 동안 안정, 평균 220 nm	DLS
	NM100	296~357 nm (초순수 2~200 mg/L)	
	NM101	약 200~600 nm (0.01~100 mg/L)	
	NM102	pH 5에서 24시간 동안 안정, 평균 560 nm	
	NM103	113 ± 3 nm (산성), 194 ± 2 nm (BSA 0.05%)	
	NM104	pH 5에서 24시간 동안 안정, 평균 205.6 nm	
	NM105	125 ± 4 nm (산성), 155 ± 1 nm (BSA 0.05%)	
수용해도	-		
결정상	-	-	-
분진성	NM100	호흡분진 1,500 mg/kg	Vortex shaker
	NM101	흡입분진 728 ± 10 mg/kg, 호흡분진 24 ± 9 mg/kg	Rotating drum dustiness
	NM102	흡입분진 268 ± 39 mg/kg, 호흡분진 15 ± 2 mg/kg	
	NM104	흡입분진 3,911 ± 235 mg/kg, 호흡분진 38 ± 7 mg/kg	
	NM105	흡입분진 1,020 ± 20 mg/kg, 호흡분진 28 ± 10 mg/kg	
결정 크기	P25	15 nm	TEM
		34.1 nm	XRD
	NM100	90 ~ 230 nm	SEM
		56.7 ~ 100 nm	XRD
	NM101	< 10 nm	TEM
		6.9 ± 5.8 nm	XRD
	NM102	22.5 ± 18.3 nm	XRD
	NM103	평균 25 nm	TEM
		22.3 ± 21.5 nm	XRD
	NM104	평균 22 nm	TEM
		22.9 ± 21.1 nm	XRD
	NM105	16 nm	TEM
		Anatase 23.3 ± 19.3 nm, Rutile 56.9 ± 69.3 nm	XRD
TEM 사진	-	-	-
입경 분포	P25	log DMA (M 21.3 ± 1 nm, SD 0.71) nano DMA (M 22.6 ± 1 nm, SD 0.72) FMPS-atomizer (M 20.5 ± 2.5 nm, SD 0.75) FMPS-fluidized bed generator (M 158 ± 10 nm, SD 0.51) FMPS-electrospary (M 184 ± 10 nm, SD 0.51)	SMPS
비표면적	P25	60 m^2/g	BET
	NM100	9 m^2/g	

항목		결과	시험방법
	NM101	289 m^2/g	
	NM102	78 m^2/g	
	NM103	54 m^2/g	
	NM104	59 m^2/g	
	NM105	55 m^2/g	
제타전위	P25	> 20 mV (pH5)	DLS
	NM100	-48.42 ± 2.2 mV (H_2O)	
	NM101	-28.3 ~ -19.7 mV	
	NM102	> 25 mV (pH5)	
	NM103	-10.2 ~ 18 mV	
	NM104	-24.7 ~ 10.6 mV	
	NM105	-31.04 ~ 5.3 mV	
표면화학	NM100	Fe 0.49 wt%, Si 0.28 wt%, Al 0.09 wt%	EDS
	NM101	Si 0.29 wt%, Al 0.09 wt%	
	NM102	Si 0.08 wt%, Fe 0.07 wt%, Al 0.05 wt%	
	NM103	Al 3.43 wt%, Si 0.68 wt%, Fe 0.06 wt%	
	NM104	Al 3.22 wt%, Si 0.18 wt%	
	NM105	Si 0.07 wt%, Al 0.04 wt%	
광촉매 활성	P25	자외선 조사로 인해 수산화기 발생	EPR
	NM103	자외선 조사와 관계없이 수산화기 발생하지 않음	
	NM104	자외선 조사와 관계없이 수산화기 발생하지 않음	
유동 밀도	NM100	0.0324 mL/g (총 기공 부피)	BET
	NM101	0.3190 mL/g (총 기공 부피)	
	NM102	0.2996 mL/g (총 기공 부피)	
	NM103	0.2616 mL/g (총 기공 부피)	
	NM104	0.1935 mL/g (총 기공 부피)	
	NM105	0.1937 mL/g (총 기공 부피)	
다공성	NM100	0.0 mL/g (미세 기공 부피)	BET
	NM101	0.00179 mL/g (미세 기공 부피)	
	NM102	0.00034 mL/g (미세 기공 부피)	
	NM103	0.0 mL/g (미세 기공 부피)	
	NM104	0.0 mL/g (미세 기공 부피)	
	NM105	0.0 mL/g (미세 기공 부피)	
옥탄올/물 분배계수	-	-	-
산화환원전위	NM100	Gambles 용액, Caco2 배지 조건에서	O_2 검출을 위한

항목		결과	시험방법
	NM101	dO_2 감소, O_2 변화 최대 (40 µmol/mL)	OxoDish 형광 센서
	NM102	Gambles 용액, Caco2 배지 조건에서 dO_2 감소, O_2 변화 최대 (40 µmol/mL)	
	NM103		
	NM104	Gambles 용액, Caco2 배지 조건에서 반응성 낮음 BSA 배지 조건에서 반응성 관찰되지 않음	
	NM105		
라디칼형성	P25	자외선 조사로 인해 수산화기 발생	EPR
	NM103	자외선 조사와 관계없이 수산화기 발생하지 않음	
	NM104	자외선 조사와 관계없이 수산화기 발생하지 않음	

2. 분류 및 표시

2.1. 분류 및 표시

2.1.1. 분류

물리적 위험성

나노물질은 물질일반정보(표 11-1)로 물리화학적 특성 확인이 어려우므로 나노 특이적 특성을 고려하여 본 평가보고서에서는 물리적 위험성 항목에 대해서는 분류 결과를 제공하지 않음

인체 유해성

유해성 항목	결과	비고
급성독성물질	분류되지 않음	LD_{50} > 2,000 mg/kg (Rat, 경구) LC_{50} = 5.09 mg/L (Rat, 흡입)
피부 부식성/자극성	분류되지 않음	피부 자극성 없음 (자극지수 0)
심한 눈 손상성/자극성	분류되지 않음	눈 자극성 없음 (관련 증상 없음)
호흡기 또는 피부 과민성	분류되지 않음	피부 과민성 없음 호흡기 과민성 없음
생식세포 변이원성	분류되지 않음	음성 (*in vitro/in vivo*)
발암성	구분 2	경구, 24개월(18개월 후 P25에 의한 종양 발병률 증가 및 폐 과부하 관찰)
생식독성	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(1회)	자료없음	자료없음
특정표적장기 독성(반복)	구분되지 않음	NOAEC = 2.2 mg/m^3 (Rat, 흡입-에어로졸, 고농도에 노출된 시험동물에서 가역적 회복이 관찰됨)
흡인 유해성	자료없음	자료없음

환경 유해성

유해성 항목	결과	비고
수생환경유해성	분류되지 않음	LC_{50} > 10 mg/L (어류, 96시간) EC_{50} > 10 mg/L (물벼룩, 48시간) EC_{50} > 10 mg/L (조류, 72시간)
오존층 유해성	분류되지 않음	오존층 유해성 물질에 해당하지 않음

2.1.2. 표시

그림문자 및 신호어



유해·위험 문구

H351 - 암을 일으킬 것으로 의심됨

3. 환경 노출 및 거동평가

3.1. 분해성

3.1.1. 생물적 분해

WWTP에서 배치 흡착법을 이용하여 6일 간 모의실험을 수행한 결과, 생물량 농도가 증가할수록 흡착 반응이 증가하는 것을 관찰하였으며, 계면활성제로 나노물질이 제거되지 않고 폐수로 배출되는 것을 관찰하였다(Kiser *et al.*, 2009).

1) Kiser *et al.*, 2009	
시험물질 : NM-101	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험조건 : WWTP	
시험방법 : 배치 흡착, 모의실험(6일)	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : 생물량 농도 증가할수록 흡착 반응 증가 관찰	
주요영향 : 생물량 농도가 증가할수록 흡착반응이 증가(선형 흡착 등온선 관계 아님)하였으며, 계면활성제로 인해 나노물질은 제거되지 않고 폐수로 배출됨	
2) Wang *et al.*, 2009	
시험물질 : NM-101	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험조건 : WWTP	
시험방법 : 모의실험(6일)	
시험농도 : -	
시험법 : -	
시험결과 : 제거율 97%	
주요영향 : 2+ 양이온으로 인해 유입 용액에서 나노물질의 응집 현상 및 생물량 축적 현상이 관찰되었음.	
3) OECD, 2015	
시험물질 : P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : -	
시험조건 : -	
시험방법 : -	
시험농도 : -	
시험법 : OECD Test Guideline 303A (Simulation Test - Aerobic Sewage Treatment - A: Activated Sludge Units)	
시험결과 : 95% 이상이 활성 슬러지에 흡착되어, 수중에 4%가 존재하였다. 전반적으로 18%의 차이가 발생하였다.	
주요영향 : -	

4) OECD, 2015		
시험물질	: P25 (Evonik TiO_2)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: -	
시험조건	: 8시간	
시험방법	: -	
시험농도	: 10 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 303 (Simulation Test - Aerobic Sewage Treatment)	
시험결과	: 활성하수폐수로 0.05 mg/L 배출	
주요영향	: 거동은 노출시간 및 합성하수에 영향을 받으며, 폐수 내 COD 값에 영향을 미침.	

3.1.2. 비생물적 분해 및 거동

관련 자료 없음

3.1.3. 광분해

관련 자료 없음

3.2. 안정성

3.2.1. 수중 안정성

1 IUTA(GER)		
시험물질	: NM-103	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건	: -	
시험방법	: SEM-EDX, ICP-OES	
주요영향	: 수분 공급 및 현탁액 제조 후 소수성 성질을 잃고, 표면에 있는 대부분의 dimethicon이 배출됨(상등액에서 87% 검출). Al_2O_3 은 영향을 받지 않았으며, IEP pH는 8 ~ 9이었음	
2) Univ. Vienna(AT)		
시험물질	: P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건	: -	
시험방법	: 다차원 시험	
주요영향	: 1가/2가 이온이 영향을 미치고, 자연유기물질(NOM) 및 pH에 의해 안정화되었으며, OECD TiO_2 간에 명확한 차이가 관찰됨	
3) von der Kammer *et al.*, 2010		

시험물질 : P25, NM-101	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 다차원 시험	
주요영향 : 1가/2가 이온, 자연유기물질(NOM) 안정화 및 pH 영향이 큼	
4) Ministry of KR	
시험물질 : P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 모니터링 HHD	
주요영향 : 경수조건에서 55시간 이내에 HHD의 증가 또는 감소가 관찰되지 않음	
5) Ottofuelling *et al.*, 2011	
시험물질 : P25, NM-101	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 다차원 시험	
주요영향 : 용존유기물질(DOC), 1가/2가 이온 및 pH의 영향이 관찰됨	
6) University Vienna(AT)	
시험물질 : NM-101, NM-103, NM-104	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 다차원 시험	
주요영향 : 1가/2가 이온, 자연 유기물질(NOM) 안정화 및 pH 영향이 크다. OECD TiO_2 간에 명확한 차이가 관찰됨	
7) University Vienna(AT)	
시험물질 : NM-100, NM-102	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 다차원 시험	
주요영향 : 분산성이 관찰되지 않았다.	
8) IUTA(GER)	
시험물질 : NM-104	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : SEM-EDX, LC, MS, enzymatic UV test	
주요영향 : 글리세롤이 완전히 배출되었고, Al_2O_3 코팅은 영향 받지 않았으며, IEP pH는 8 ~ 9이었음	

3.2.2. 환경 매체 간 이동

1) Boncagni *et al.*, 2009	
시험물질 : P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 48 ~ 72시간, 플룸 모델에서 퇴적물과 이동, 퇴적물과 컬럼 및 배	

치 시험 수행	
주요영향 : 다른 TiO_2 물질에 비해 P25에서 응집 및 퇴적현상이 활발히 발생하였고, 산성 pH 조건에서는 응집 현상이 증가하였음. pH 11 조건에서 일부 재부유 현상이 발생하였으며, 유속이 증가하였음.	
2) Godinez *et al*., 2011	
시험물질 : P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 3시간, 포화 다공성 배지에서 응집 및 이동 양상 관찰	
주요영향 : pH 7에 비해 pH 9 조건에서 응집이 감소하였으며, 계면활성제는 응집 크기를 감소시키고 컬럼에서 유동성을 증가시켰음. 주요 프로세스로서 퇴적으로 인해 컬럼에서 잔류 현상이 발생하였음	
3) Battin *et al*., 2009	
시험물질 : P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 하천에서의 이동 모델링, 모델 플룸의 이동	
주요영향 : 순수한 물에서 하류까지 10 km 이동하였으며, 생물막은 이동거리를 2.7배 감소시켰음. 퇴적으로 인해 생물막의 축적 현상이 관찰되었음	
4) Battin *et al*., 2009	
시험물질 : P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : 하천에서의 이동 모델링, 모델 플룸의 이동	
주요영향 : 순수한 물에서 하류까지 12 km 이동하였으며, 생물막은 이동거리를 2.3배 감소시켰음. 퇴적으로 인해 생물막의 축적 현상이 관찰되었음	
5) IUTA(GER), Naresuan University(TH)	
시험물질 : P25, NM-103	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : OECD Test Guideline 106 (Adsorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method)	
주요영향 : 해당 없음 (응집 및 흡착된 입자 간에 차이가 발생하지 않음.)	
6) Ministry of KR	
시험물질 : P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : OECD Test Guideline 106 (Adsorption-Desorption Using a Batch Equilibrium Method)	
주요영향 : TiO_2 농도가 증가할수록 흡착이 증가하였음	
6) Ministry of KR	
시험물질 : P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건 : -	
시험방법 : OECD Test Guideline 312 (Leaching in Soil Columns)	
주요영향 : pH는 주요 영향 인자로서 pH가 증가할수록 유동성도 증가하였음	

7) IUTA(GER)		
시험물질	: P25, NM-102, NM-103	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험조건	: -	
시험방법	: OECD Test Guideline 312 (Leaching in Soil Columns)	
주요영향	: 상단 몇 cm 부분에 비해 뚜렷한 유동성 변화가 관찰되지 않았으며, SEM/EDX 측정 결과, 거의 모든 측정 지점에서 고립된 응집체의 이동 현상이 관찰되었음	

3.3. 생물농축성

3.3.1. 수서 생물농축성

*Oncorhynchus mykiss*를 사용하여 TiO_2의 어류에 대한 수서 생물농축성 시험을 수행한 결과, BAF(간) = 19 ~ 208 L/kg, BAF(근육) = 26 ~ 272 L/kg, BAF(뇌) = 34 ~ 352 L/kg, BAF(아가미) = 20 ~ 200 L/kg이었다(ECHA, 2007).

1) Sun *et al*., 2007		
시험물질	: P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *C. carpio*	
시험조건	: 퇴적물 또는 식이(*Isochrysis galbana*, 조류)	
시험방법	: 25일	
시험농도	: 10 mg/L	
시험법	: -	
시험결과	: TiO_2 나노입자로 인해 어류 체내 축적량이 증가 (BCF 55.6 : 22.7) 하였으며, As와 TiO_2는 내장, 위 및 아가미에 축적되고, 근육에서는 낮은 축적량을 나타냄	
주요영향	: As(V)에 대해 TiO_2 나노입자의 흡착 용량은 매우 컸다. 30분 이내에 평형상태에 도달하였으며, 프로인틀리히 등온선(Freundlich isotherm) 관계가 관찰되었음	
2) Zhu *et al*., 2010		
시험물질	: P25	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *D. rerio, D. magna*	
시험조건	: -	
시험방법	: 오염된 물벼룩 식이노출(14일) 오염되지 않은 물벼룩 식이노출(7일)	
시험농도	: 0.1, 1 mg/L	
시험법	: -	
시험결과	: BCF = 25.38	
주요영향	: $nTiO_2$는 식이노출을 통해 *D. magna*에서 *D. rerio*로 이동하였음, BMF 및 BCF는 각각 BMF = 0.024 / 0.009 (식이노출) 및 BCF (D.	

	rerio) = 25.38 (0.1 mg/L), 181.38 (1 mg/L)로 산정됨. 체내 축적량은 용액보다 식이로 노출하였을 때 더 높게 나타남	
3) ECHA, 2010		
시험물질 :	P25 (21 nm, 80/20 Anatase/Rutile)	신뢰도 3 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	*Daphnia magna*	
시험조건 :	담수, 22 ± 2 °C	
시험방법 :	지수식, 24시간, Sonication 수행 (50 W/L, 40kHz, 10분)	
시험농도 :	0.1 mg/L	
시험법 :	-	
시험결과 :	BAF = 56,562.5 L/kg	
주요영향 :	생물농축계수는 확인하였으나, 실제로 물벼룩에 TiO_2가 흡착되는 것을 배제할 수 없음. 실제 수생환경에서 물벼룩에 조류가 공급된다고 가정하면 1.0 mg/L에서 체내 농도가 현저히 낮아짐. 72시간 정화(정제) 후에 전신에 TiO_2 농도는 현저히 낮아짐	
4) ECHA, 2007		
시험물질 :	P25 (21 nm, 75/25 Anatase/Rutile)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	*Oncorhynchus mykiss*	
시험조건 :	담수, 14 ± 1 °C, 경도 50 mg/L, pH 7.11 ± 0.01	
시험방법 :	지수식, 14일	
시험농도 :	0.1 ~ 1.0 mg/L	
시험법 :	-	
시험결과 :	BAF(간) = 19 ~ 208 L/kg, BAF(근육) = 26 ~ 272 L/kg BAF(뇌) = 34 ~ 352 L/kg, BAF(아가미) = 20 ~ 200 L/kg	
주요영향 :	-	

3.3.2. 육상 생물농축성

관련 자료 없음

3.4. 흡착 및 탈착

3.4.1. 토양 및 퇴적물 흡착

관련 자료 없음

4. 환경에 대한 유해성(생태영향) 평가

4.1. 수서생물 영향

4.1.1. 급성독성시험

다음의 시험자료에 따라 TiO_2는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Danio rerio*, 72시간) > 100 mg/L, NM-104는 물벼룩류에 대한 급성 EC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) > 100 mg/L, NM-101은 조류에 대한 급성 NOEC(*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72시간) < 2.2 mg/L 이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

4.1.1.1. 어류

OECD TG 236에 따라 *Danio rerio*를 사용하여 Tiona AT 1 (200 ~ 220 nm, Anatase)의 어류 급성독성 시험을 수행한 결과, LC_{50}(*Daphnia magna*, 72시간) > 100 mg/L이었다(ECHA, 2014).

1) AIST, 2011	
시험물질 : Aeroxide P25 (Degussa Evonik, 25.1±8.2 nm)	신뢰도 3 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Oryzias latipes	
시험조건 : 22 ± 1 ℃, pH 6.7 ~ 7.8	
시험방법 : 반지수식, 96시간	
시험농도 : 0, 150, 300, 425, 550, 700 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test) 유사 시험	
시험결과 : LC_{50} = 294 mg/L	
주요영향 : -	
2) AIST, 2011	
시험물질 : TiO2 P-25 (Degussa Evonik, 20.5±6.7 nm)	신뢰도 3 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 경도 142 ± 2 mg/L($CaCO^3$), pH 8.2 ± 1, DO 8.5 ~ 8.9 mg/L	
시험방법 : 지수식, 48시간	
시험농도 : 10 mg/L	
시험법 : American Society of Testing and Materials (ASTM), 2002	
시험결과 : LC_{50} > 10 mg/L	
주요영향 : 최고농도에서 반수치사 관찰되지 않음	
3) ECHA, 2014	
시험물질 : Tiona AT 1 (Cristal Global, 200 ~ 220 nm, Anatase)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 26 ℃	
시험방법 : 지수식, 72시간	
시험농도 : 1, 10, 100 mg/L	

시험법 : OECD Test Guideline 236 (Fish Embryo Acute Toxicity Test)		
시험결과 : LC_{50} > 100 mg/L, NOEC ≥ 100 mg/L		
주요영향 : 배아에게 영향을 미치지 않음		
4) AIST, 2011		
시험물질 : Aeroxide P25 (Degussa Evonik, 21 nm)		신뢰도 3 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Oryzias latipes*		
시험조건 : 21.7 ~ 23 ℃, 용존산소 8.82 ~ 9.57 mg/L		
시험방법 : 지수식, 48시간		
시험농도 : 0, 167, 500 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : LC_{50} > 500 mg/L, NOEC ≥ 167 mg/L		
주요영향 : -		
5) AIST, 2011		
시험물질 : TiO_2 NPs (10 - 30 nm, 입경 분포 432 ± 32 nm)		신뢰도 3 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Carassius auratus*		
시험조건 : 23 ± 2 ℃, pH 6.03 ~ 6.63, 용존산소 6 ± 1 ppm		
시험방법 : 지수식, 96시간		
시험농도 : 10, 100 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 203 (Fish, Acute Toxicity Test)		
시험결과 : LC_{50} > 100 mg/L, NOEC ≥ 100 mg/L		
주요영향 : 유의한 영향은 관찰되지 않음		

4.1.1.2. 물벼룩

OECD TG 202에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 NM-104의 물벼룩류 급성독성 시험을 수행한 결과, EC_{50}(48시간) > 100 mg/L, EC_{10}(48시간) > 100 mg/L이었다(Zhu *et al.*, 2009).

1) AIST, 2011i		
시험물질 : Aeroxide P25 (25.1 ± 8.2 nm, 비표면적 51.1 m^2/g, 제타전위 16.5 mV)		신뢰도 3 실험결과 GLP 미준수
시험종 : *Daphnia magna*		
시험조건 : 22 ± 1 ℃, pH 6.7 ~ 7.8		
시험방법 : 지수식, 48시간		
시험농도 : 0, 150, 300, 600, 900, 1,200, 1,500 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test) 유사 시험		
시험결과 : LC_{50} > 500 mg/L		
주요영향 : 150 ~ 1,500 mg/L 범위의 시험물질은 유영저해를 유발, 치사율이 너무 낮기 때문에 농도-반응 관계에서 추정됨		
2) ECHA, 2014		
시험물질 : Tiona AT 1 (Cristal Global, 200 ~ 220 nm, Anatase)		신뢰도 3

시험종 : *Daphnia magna*	실험결과 GLP 미준수
시험조건 : 20 ± 1 ℃, pH 6.14 ~ 7.84, 용존산소 > 3 mg/L	
시험방법 : 지수식, 48시간	
시험농도 : -	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test) 유사 시험	
시험결과 : EC_{50} > 50 mg/L	
주요영향 : 유영저해	
3) Zhu et al., 2009	
시험물질 : NM-104 (25.0 ± 1.7 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 20 ± 2 ℃, pH 8.6 ± 0.2, 용존산소 9 ± 0.6 mg/L	
시험방법 : 지수식, 48시간	
시험농도 : 0.1~100 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test)	
시험결과 : EC_{50} > 100 mg/L, EC_{10} > 100 mg/L	
주요영향 : 유영저해	
4) Mwangi et al., 2012	
시험물질 : Aeroxide P25 (21 nm)	신뢰도 3 WoE GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 지수식, ISO(pH 7.54 용존산소 6.78 mg/L), 강물(pH 8.15, 용존산소 7.52 mg/L)	
시험방법 : 48시간, ISO 매체와 강물에서 각각 시험	
시험농도 : 0, 10, 18, 32, 58, 10 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 202 (Daphnia sp. Acute Immobilisation Test) 유사 시험	
시험결과 : ISO 매체 EC_{50} = 29.7 mg/L, 강물 EC_{50} = 33.6 mg/L	
주요영향 : 암조건 하에서 ISO물과 강물의 시험종의 유영저해 나타남	

4.1.1.3. 조류 및 시아노박테리아

OECD TG 201에 따라 *Pseudokirchneriella subcapitata*를 사용하여 NM-101의 담수조류 생장저해 시험을 수행한 결과, NOEC(72시간) < 2.2 mg/L, EC_{10}(72시간) = 2.1 mg/L, EC_{25}(72시간) = 10 mg/L, EC_{50}(72시간) > 50 mg/L이었다(ECHA, 2014).

1) ECHA, 2014	
시험물질 : Aeroxide P25 (27±4 nm, 비표면적 50 ±15 m^2/g)	신뢰도 2 WoE GLP 확인불가
시험종 : *Synedra ulna, Scenedesmus quadricauda, Stigeoclonium tenue*	
시험조건 : pH 6.81 ~ 7.45	
시험방법 : 32일	
시험농도 : 0, 0.1, 1 mg/L (시작), 0.015, 0.015, 0.026 mg/L (종료)	
시험법 : -	

시험결과 : NOEC ≥ 1 mg/L		
주요영향 : 시험농도에서 부작용 관찰되지 않음		
2) ECHA, 2014		
시험물질 : Aeroxide P25 (27±4 nm, 비표면적 50 ±15 m^2/g)		신뢰도 3 WoE GLP 확인불가
시험종 : *Thalassiosira pseudonana, Skeletonema marinoi, Dunaliella terlilecta, Isachrysis galbana*		
시험조건 : 15 ℃		
시험방법 : 지수식, 96시간		
시험농도 : 0, 0.01, 0.1, 0.5, 1 mg/L		
시험법 : -		
시험결과 : NOEC ≥ 1 mg/L		
주요영향 : 시험농도에서 부작용 관찰되지 않음		
3) ECHA, 2014		
시험물질 : HOMBIKAT UV100 (NM-101, < 10 nm, 비표면적 250 ~ 320 m^2/g, 제타전위 -27 mV), UV-Titan m212 (NM-104, 20 nm, 비표면적 60 m^2/g, 제타전위 23 mV)		신뢰도 3 WoE GLP 확인불가
시험종 : *Pseudokirchneriella subcapitata*		
시험조건 : 22 ± 1 ℃, pH 8.2		
시험방법 : 지수식, 72시간		
시험농도 : 0, 2.1 ~ 50 mg/L		
시험법 : OECD Test Guideline 201 (Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test)		
시험결과 : NM-101 NOEC < 2.2 mg/L, EC_{10} = 2.1 mg/L, EC_{25} = 10 mg/L, EC_{50} > 50 mg/L, NM-104 NOEC = 4.7 mg/L, EC_{25} = 28.7 mg/L, EC_{50} > 50 mg/L		
주요영향 : 시험 매체의 증발로 인해 농도가 상승할 수 있고, 교반을 통해 침전, 응집된 시험물질이 세포를 분쇄할 수 있기 때문에 생장저해 관찰		

4.1.2. 만성독성시험

다음의 시험자료에 따라 TiO_2는 어류에 대한 만성 NOEC(*Danio rerio*, 144시간) ≥ 160 mg/L, 물벼룩에 대한 만성 NOEC(*Daphnia magna*, 21일) ≥ 5 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단 TiO_2는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

4.1.2.1. 어류

OECD TG 210에 따라 *Danio rerio*를 사용하여 TiO_2의 어류 만성독성 시험을 수행한 결과, 치사에 대한 NOEC(96 및 144시간) ≥ 160 mg/L이었다(ECHA, 2016).

1) AIST, 2011		
시험물질 : Aeroxide P25 (Degussa Evonik, 21 nm		신뢰도 4 실험결과
시험종 : *Oncorhynchus mykiss*		

시험조건 : 21.7 ~ 23 ℃, 용존산소 8.82 ~ 9.57 mg/L	GLP 미준수
시험방법 : 지수식, 14일	
시험농도 : 0, 167, 500 mg/L	
시험법 : -	
시험결과 : LC_{50} > 1 mg/L, NOEC ≥ 1 mg/L	
주요영향 : 유의한 영향은 관찰되지 않음	
2) ECHA, 2013	
시험물질 : TiO_2	신뢰도 3 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 27 ~ 30 ℃	
시험방법 : 반지수식, 23일	
시험농도 : 1, 10, 100, 1000, 10000 ng/mL	
시험법 : OECD Test Guideline 210 (Fish, Early-Life Stage Toxicity Test) 유사 시험	
시험결과 : NOEC ≥ 10,000 µg/L	
주요영향 : 유의한 영향은 관찰되지 않음	
3) ECHA, 2016	
시험물질 : TiO_2	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : *Danio rerio*	
시험조건 : 경도 42.5 ± 5.82 mg/L, 27.13 ± 0.29 ℃, pH 7.29 ± 0.09, 용존산소 7.2 ± 0.1 mg/L	
시험방법 : 반지수식, 6일	
시험농도 : 0, 10, 20, 40, 80, 160 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 210 (Fish, Early-Life Stage Toxicity Test)	
시험결과 : LC_{50} (96시간) > 160 mg/L, NOEC (치사, 96 및 144시간) ≥ 160 mg/L, NOEC (부화, 96 및 144시간) ≥ 160 mg/L	
주요영향 : 유의한 영향은 관찰되지 않음	

4.1.2.2. 물벼룩

OECD TG 211에 따라 *Daphnia magna*를 사용하여 TiO_2의 물벼룩류 만성독성 시험을 수행한 결과, NOEC(21일) ≥ 5 mg/L, LOEC(21일) = 5 mg/L이었다(ECHA, 2013).

1) ECHA, 2013	
시험물질 : P25, NM-101	신뢰도 2 WoE GLP 미준수
시험종 : *Chironomus riparius*	
시험조건 : 경도 P25 110 ~ 150 mg/L, NM-101 140 mg/L, 20 ± 2 ℃, pH 6 ~ 9	
시험방법 : 지수식, 28일	
시험농도 : 15, 23, 39, 63, 100 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 219 (Sediment-Water Chironomid Toxicity Test Using Spiked Water)	

시험결과 : NOEC ≥ 100 mg/L, EC_{50} = 0.3 mg/L, LOEC = 0.3 mg/L	
주요영향 : -	
2) ECHA, 2013	
시험물질 : TiO_2	신뢰도 1 WoE GLP 미준수
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 20 ± 2 ℃, pH 7.8 ~ 8.8, 용존산소 8.6 mg/L	
시험방법 : 반지수식, 21일	
시험농도 : 0, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5 mg/L (시험1), 0, 1, 5 mg/L (시험2, 3)	
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)	
시험결과 : NOEC ≥ 5 mg/L, LOEC = 5 mg/L	
주요영향 : 생식, 유영저해	
3) ECHA, 2013	
시험물질 : TiO_2	신뢰도 2 WoE GLP 미준수
시험종 : *Lumbriculus variegatus*	
시험조건 : 20 ± 2 ℃, pH 7.5 ~ 8, 경도 178 ~ 267 mg/L	
시험방법 : 지수식, 28일	
시험농도 : 15, 23, 39, 63, 100 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test)	
시험결과 : NOEC ≥ 100 mg/L	
주요영향 : 생식	
4) ECHA, 2012	
시험물질 : TiO_2	신뢰도 2 WoE GLP 확인불가
시험종 : *Daphnia magna*	
시험조건 : 20 ± 1 ℃	
시험방법 : 우수식, 28일	
시험농도 : 0, 0.02, 2 mg/L	
시험법 : OECD Test Guideline 211 (Daphnia magna Reproduction Test) 유사 시험	
시험결과 : NOEC ≥ 2 mg/L	
주요영향 : 유의한 영향은 관찰되지 않음	

4.2. 육상생물 영향

4.2.1. 육생 무척추동물

ISO 17512-1(2008)에 따라 *Eisenia fetida*를 사용하여 TiO_2에 대한 육생 무척추동물 급성독성 시험을 수행한 결과, NOEC(48시간) ≥ 10,000 mg/kg이었다(ECHA, 2013).

1) ECHA, 2013		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 3 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Eisenia fetida*	
시험조건	: 20 ℃, pH 6.7(자연), pH 6.5 ~ 6.7(인공), 수분함유 65%	
시험방법	: 48시간	
시험농도	: 0, 50, 100, 200, 500, 1000 mg/kg	
시험법	: ISO 17512-1:2008(E). Soil quality - avoidance test for determining the quality of soils and effects of chemicals on behaviour - Part 1: Test with earthworms (Eisenia fetida and Eisenia andrei)	
시험결과	: NOEC ≥ 10,000 mg/kg	
주요영향	: -	

4.2.2. 육생 식물

OECD TG 208에 따라 *Phaseolus aureus, Avena sativa, Sinapis alba*를 사용하여 TiO2의 육생식물 만성독성 시험을 수행한 결과, NOEC(14일) ≥ 100 mg/kg이었다(ECHA, 2012).

1) ECHA, 2012		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 3 실험결과 GLP 미준수
시험종	: *Phaseolus aureus, Avena sativa, Sinapis alba*	
시험조건	: 20 ± 2 ℃, pH 5.7, 수분함량 70 ± 25 %	
시험방법	: 14일	
시험농도	: 10, 20, 30, 44, 67, 100 mg/kg(powder), 10, 20 mg/kg(dispersion)	
시험법	: OECD Test Guideline 208 (Terrestrial Plants Test : Seedling Emergence and Seedling Growth Test)	
시험결과	: NOEC ≥ 100 mg/kg	
주요영향	: 유의한 영향은 관찰되지 않음	
2) ECHA, 2012		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 3 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: *Triticum ssp.*	
시험조건	: 25 ℃(낮), 16 ℃(밤), pH 7.7	
시험방법	: 84일	
시험농도	: 1, 100, 1000 mg/kg(Nominal), 1.04, 104, 1004 mg/kg(Actual)	
시험법	: -	
시험결과	: NOEC ≥ 1,000 mg/kg	
주요영향	: 유의한 영향은 관찰되지 않음	

4.3. 미생물 영향

4.3.1. 미생물활성 저해(활성슬러지 호흡저해)

OECD TG 209에 따라 활성슬러지를 사용하여 NM-100의 미생물활성 저해 시험을 수행한 결과, NOEC(3시간) = 1,000 mg/L, LOEC > 1,000 mg/L이었다(UBA, RWTH Aachen, 2013).

1) UBA, RWTH Aachen, 2013		
시험물질	: NM-100	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: *Activated sludge*	
시험조건	: 담수	
시험방법	: 지수식, 3시간	
시험농도	: 10, 100, 1,000 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation))	
시험결과	: NOEC = 1,000 mg/L, LOEC > 1,000 mg/L	
주요영향	: 호흡저해	
2) ECHA, 2014		
시험물질	: NM-101, NM-102	신뢰도 2 WoE GLP 준수
시험종	: *Activated sludge*	
시험조건	: pH 7.4 ~ 8.1	
시험방법	: 3시간	
시험농도	: 10, 100, 1,000 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation))	
시험결과	: NOEC ≥ 1,000 mg/L, EC_{50} > 1,000 mg/L	
주요영향	: 호흡저해	
3) ECHA, 2009		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 2 WoE GLP 준수
시험종	: *Activated sludge*	
시험조건	: 20.7 ~ 21 ℃, pH 6.04	
시험방법	: 3시간	
시험농도	: 10, 32, 100, 320, 1,000 mg/L	
시험법	: OECD Test Guideline 209 (Activated Sludge, Respiration Inhibition Test (Carbon and Ammonium Oxidation))	
시험결과	: NOEC ≥ 1,000 mg/L, EC_{50} > 1,000 mg/L	
주요영향	: 호흡저해	

4.3.2. 저서생물 만성독성

관련 자료 없음

5. 인체 건강 유해성

5.1. 독성동태

P25(21 nm)의 독성동태 영향을 확인하기 위해 Rat(SPF Fischer 344/DuCrlCrl), 수컷 랫드에 정맥 투여한 후, 간, 비장, 폐, 신장, 심장 및 혈액에서 각각 투여된 TiO_2를 관찰한 결과, 투여량의 94%, 2.0%, 0.17%, 0.023%, 0.014% 및 0.026%가 관찰되었다. 30일 동안 간과 비장에서 TiO_2 농도의 변화는 없었으나, 폐, 신장 및 혈액에서 TiO_2 농도는 시간이 지남에 따라 경미하지만 통계적으로 유의하게 감소하였다(AIST, 2012).

1) Ferin *et al.*, 1992		
시험물질	: P25 (250 nm, Fisher)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Fisher 344)	
시험방법	: 1. 흡입, 6시간/일, 5일/주, 12주 2. 기도 내 점적, 6시간/일, 5일/주, 12주	
시험농도	: 1. 23 mg/m^3 2. 75 ~ 1,000 µg 또는 500 µg	
시험법	: -	
시험결과	: -	
주요영향	: 흡입 또는 기도 내 점적을 통해 노출된 나노입자는 마이크로입자보다 높은 비율(nano 입자 반감기 = 501일, micro 입자 반감기 = 174일)로 폐에 장기간 축적됨	
2) Bermudez *et al.*, 2004		
시험물질	: P25 (MMAD 1.4 µm)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (CDF F344/CrlBR), Mouse (B3C3F1/CrlBR), Hamster (Lak : LVG(SYR) BR)	
시험방법	: 흡입, 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	: 0.5, 2.0 10 mg/m^3	
시험법	: -	
시험결과	: 반감기는 저용량 시험군 63일, 중간용량 시험군 132일, 고용량 시험군 395일	
주요영향	: 최고용량에 노출된 Rat의 폐포에서 나노입자가 가장 오래 분포하였으며, Rat보다 Mouse에서 더 낮고, Hamster에서는 경미하게 확인됨.	
3) van Ravenzwaay *et al.*, 2009		
시험물질	: P25 (200 nm, Kronos)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar)	
시험방법	: 흡입, 6시간/일, 5일	
시험농도	: 100, 250 mg/m^3	
시험법	: -	
시험결과	: -	

주요영향 : 간, 신장, 비장 및 후각 신경구를 담당하는 뇌에서 나노입자는 관찰되지 않았으며, 폐 및 종격동 림프절에서 관찰됨. Ti 검출 한계는 0.5 µg/tissue이었으며, 200 nm 크기의 거대한 나노입자 응집체 형성으로 인해 효과적으로 전위되는 것이 확인됨.		
4) Creutzenberg *et al.*, 2012		
시험물질 : P25 (친수성, 21 nm, Evonik), T805 (소수성, 21 nm, Evonik)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Wistar)		
시험방법 : 기도 내 점적, 단회		
시험농도 : 0.3 mg/rat		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : P25는 폐에서 1,238 µg/lung 축적된 것을 확인하였으며, T805는 폐에서 5,760 µg/lung 축적된 것을 확인함. BAL 및 폐포에서 응집체 크기를 측정한 결과, 입자 형태는 시간이 지남에 따라 노출 후 1시간 ~ 28일까지 응집이 점차 증가하는 경향을 보였으며, 폐포 대식세포(AM)에 의해 축적되었음. 시간이 지남에 따라 P25 응집체는 더 커졌으며, 폐에 흡수된 후에 T805보다 빠르게 응집됨. 적용된 노출 조건에서 응집 분산과 상피세포로의 입자 통과는 유의한 차이가 관찰되지 않음.		
5) Eydner *et al.*, 2012		
시험물질 : P25 (Anatase/Rutile, 21 nm, MMAD 0.7 µm) Bayeritan (Rutile, 0.3 µm, MMAD 1.1 µm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar)		
시험방법 : 흡입, 6시간/일, 21일		
시험농도 : 10, 45 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)		
시험결과 : -		
주요영향 : micro 입자와 nano 입자는 고농도높은 흡입노출 조건에서 폐에서 입자 증착에 대한 유의한 차이가 없었으며, TEM 분석을 통해 나노입자 응집체의 주요 구획이 폐포 대식세포 내부와 Type I 폐포 세포에 있음을 확인하였음. 입자는 미토콘드리아 또는 핵에서 확인되지 않았으며, 폐 결합 조직에서 전위 반응의 차이는 확인되지 않았으나, 나노입자를 함유한 과립구는 모세관에서 확인되었음.		
6) Gontier *et al.*, 2008		
시험물질 : P25, Eurosolex T-2000, Anthelios® XL SPF60		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Human, Pig, Mouse (SCID)		
시험방법 : 경피(국소), 2시간		
시험농도 : 2 mg/cm^2 (5% formulation)		
시험법 : OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)		
시험결과 : -		
주요영향 : 전자 및 이온현미경을 통해 입자 제형과 피부 타입에 무관하게 각질층 밑으로 침투되지 않음을 확인함.		
7) Wu *et al.*, 2009		

시험물질 : P25 (4, 10, 25, 60, 90 nm)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mouse (BLAB/c), Pig		
시험방법 : 경피(국소, 반폐쇄 첩포), Mouse 60일, Pig 30일		
시험농도 : Mouse 400 μg/cm^2, Pig 5% formulation		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : AAS/TEM 분석 결과, 시험동물의 뇌를 포함한 여러 장기에서 나노입자가 검출되었으며, 여러 살아있는 피부층에 침투되어 피부에 흡수되었음. TiO_2 나노입자는 *in vivo* 노출 30일 후, 돼지 피부 표피에서 검출되었으나, 돼지 피부를 통해서 *in vitro*로 확산되지 않음		
8) Sadrieh *et al.*, 2010		
시험물질 : P25, T-Lite SF (coated, Bayer), Tipaque CR-50 (~ 400 nm, Ishihara)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Mini pig (Yucatan)		
시험방법 : 경피(국소), 4회/일, 5회/주, 4주		
시험농도 : 2 mg (~ 30 mg/g-Ti/cm^2)		
시험법 : -		
시험결과 : -		
주요영향 : 유도결합 플라즈마 질량분석 및 에너지 분산 전자현미경을 이용한 x-선 분석 결과, 원상태의 정상 표피에 장기적인 노출로 인한 침투는 없음을 확인함		
9) AIST, 2012		
시험물질 : P25 (21 nm, Anatase/Rutile 70/30)		신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (SPF Fischer 344/DuCrlCrl), 수컷		
시험방법 : 정맥(주사), 단회		
시험농도 : 1 mg/kg bw		
시험법 : -		
시험결과 : 체내 축적성은 본 연구 결과에 근거하여 판단할 수 없음		
주요영향 : 투여 6시간 후에 간, 비장, 폐, 신장, 심장 및 혈액에서 각각 투여된 TiO2의 94%, 2.0%, 0.17%, 0.023%, 0.014% 및 0.026%가 관찰되었음. 간과 비장에서 TiO_2는 30일 동안 변하지 않았으나, 폐, 신장 및 혈액에서 TiO2는 시간이 지남에 따라 경미하지만 통계적으로 유의하게 감소하였음.		
10) Fh-ITEM, 2013		
시험물질 : Aeroxide P25 (MN-105)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat(Wistar/'Crl:WI (Han)), 수컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸), 6시간/일, 5일/주, 28일		
시험농도 : 3, 12, 48 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)		
시험결과 : -		
주요영향 : 호흡기계, 폐에서 림프조직과 연관된 기관지의 작은 부분과 폐포 및 간극에서 입자로 가득한 대식세포 증착이 관찰되었음. 시간이		

	지남에 따라 입자로 찬 대식세포가 관찰되었으며, 입자의 전위가 관찰됨. 용량에 비례하여 폐에서 입자가 제거되었으며, 간에서 검출된 TiO_2는 검출한계 미만이었으나 고용량군의 일부 개체에서 45일 시점에 약 16 µg/liver 및 94일 시점에 약 67 µg/liver로 상당히 많은 양의 입자상 시험물질이 검출됨. 뇌에서 검출된 TiO_2는 검출한계 미만이었음.	
11) Fh-ITEM, 2013		
시험물질 :	UV TITAN M262 (NM-103)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Wistar/'Crl:WI (Han)), 수컷	
시험방법 :	흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 28일	
시험농도 :	3, 12, 48 mg/m^3	
시험법 :	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과 :	-	
주요영향 :	호흡기계, 폐에서 림프조직과 연관된 기관지의 작은 부분과 폐포 및 간극에서 입자로 가득한 대식세포 증착이 관찰되었음. 시간이 지남에 따라 입자로 찬 대식세포가 관찰되었으며, 입자의 전위가 관찰됨. 간 및 뇌에서 검출된 TiO_2는 검출 한계 미만이었으며, 뇌에서 검출된 TiO_2 또한 검출 한계 미만이었음.	
12) Fh-ITEM, 2013		
시험물질 :	UV TITAN M212 (NM-104)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Wistar/'Crl:WI (Han)), 수컷	
시험방법 :	흡입(에어로졸, 비부), 6시간/일, 5일/주, 28일	
시험농도 :	3, 12, 48 mg/m^3	
시험법 :	OECD Test Guideline 412 (Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study)	
시험결과 :	-	
주요영향 :	호흡기계 및 폐 림프조직과 연관된 기관지의 작은 부분인 폐포와 간극에서 입자로 가득한 대식세포 침적을 관찰하였음.	
13) NRCWE(DK) Nanogenotox, 2012		
시험물질 :	NM-101	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 :	경구(위장관), 5일	
시험농도 :	수컷 10.2 ~ 11.4 mg/kg-bw/day 암컷 13.1 ~ 15.2 mg/kg-bw/day	
시험법 :	-	
시험결과 :	체내 축적성 없음	
주요영향 :	체내에서 흡수 근거는 확인되지 않았으며, 대조군과 비교하여 소화기계에서 Ti의 농도는 약간 높게 관찰됨.	
14) NRCWE(DK) Nanogenotox, 2012		
시험물질 :	PC 105(NM-102)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 :	경구(위장관), 5일	

시험농도 : 수컷 10.2 ~ 11.4 mg/kg-bw/day 암컷 13.1 ~ 15.2 mg/kg-bw/day	
시험법 : -	
시험결과 : 체내 축적성 없음	
주요영향 : 체내에서 흡수 근거는 확인되지 않았으며, 대조군과 비교하여 소화기계에서 Ti의 농도는 약간 높게 관찰됨.	
15) NRCWE(DK) Nanogenotox, 2012	
시험물질 : UV TITAN M262 (NM-103)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구(위장관), 5일	
시험농도 : 수컷 10.2 ~ 11.4 mg/kg-bw/day 암컷 13.1 ~ 15.2 mg/kg-bw/day	
시험법 : -	
시험결과 : -	
주요영향 : 체내 흡수 근거는 확인되지 않았음	
16) NRCWE(DK) Nanogenotox, 2012	
시험물질 : UV TITAN M212 (NM-104)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구(위장관), 5일	
시험농도 : 수컷 10.2 ~ 11.4 mg/kg-bw/day 암컷 13.1 ~ 15.2 mg/kg-bw/day	
시험법 : -	
시험결과 : 체내 축적성 없음	
주요영향 : 체내 흡수 근거는 확인되지 않았음	
17) NRCWE(DK) Nanogenotox, 2012	
시험물질 : Aeroxide P25 (MN-105)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구(위장관), 5일	
시험농도 : 수컷 10.2 ~ 11.4 mg/kg-bw/day 암컷 13.1 ~ 15.2 mg/kg-bw/day	
시험법 : -	
시험결과 : 체내 축적성 없음	
주요영향 : 체내 흡수 근거는 확인되지 않았음	
18) RIVM(NL) Nanogenotox, 2013	
시험물질 : Tiona AT-1 (NM-100), PC 105 (NM-102), UV TITAN M262 (NM-103), UV TITAN M212 (NM-104)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법 : 정맥(주사), 5일	
시험농도 : 수컷 8.7 ~ 9.7 mg/kg bw/day	

	암컷 12.4 ~ 13.7 mg/kg bw/day	
시험법	: -	
시험결과	: -	
주요영향	: 시험물질은 장기 혈액 순환을 통해 간 > 비장 > 폐 > 신장순으로 빠르게 분산되며, 90일까지 체내에 분포하였음	
19) IMB-BAS(BG) Nanogenotox, 2013		
시험물질	: Aeroxide P25 (MN-105)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rat (Wistar), 수컷/암컷	
시험방법	: 정맥(주사), 5일	
시험농도	: 수컷 8.7 ~ 9.7 mg/kg bw/day 암컷 12.4 ~ 13.7 mg/kg bw/day	
시험법	: -	
시험결과	: -	
주요영향	: 시험물질은 장기 혈액 순환을 통해 간 > 비장 > 폐 > 신장순으로 빠르게 분산되며, 90일까지 체내에 분포하였음. 투여 후 6일 및 90일 사이에 모든 장기에서 Ti 수치 농도는 감소하였으나, 대조군의 간 및 비장보다 높은 것을 확인하였음.	

5.2. 급성독성

아래의 시험자료에 따라 에어로졸 형태의 P25(NM-105)는 Rat를 사용한 급성경구독성 LD_{50} > 25,000 mg/kg, Rat를 사용한 급성흡입독성 LC_{50} = 5.09 mg/L이므로 급성경구 독성 구분 기준인 2,000 mg/kg 보다 높고, 급성흡입 독성(분진/미스트) 구분 기준인 5 mg/L 보다 높기 때문에 급성독성 물질로 분류되지 않는다.

5.2.1. 급성경구독성

에어로졸 형태의 P25(NM-105)의 급성경구독성 영향을 확인하기 위해 ChR-CD 랫드에 1회 경구 투여한 결과, LD_{50} ≥ 25,000 mg/kg, 모든 시험군에서 시험기간 1 ~ 2일 간 체중 감소와 묽은 변 배설이 관찰되었다. 또한 투여 후에 최저용량 시험군을 제외한 모든 시험군의 회음부가 젖어있는 것을 확인하였다(OECD, ECHA, 1971).

1) OECD, 1996		
시험물질	: Aeroxide P25 (NM-105, Sukgyung)	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수 WoE
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구, 1회/일, 14일	
시험농도	: 200 mg/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity)	
시험결과	: LD_{50} > 2,000 mg/kg bw	
주요영향	: 독성과 관련된 임상 증상은 관찰되지 않음	

2) OECD, 1971		
시험물질	: Aeroxide P25 (NM-105, Sukgyung)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가 WoE
시험종	: Rat (ChR-CD), 수컷	
시험방법	: 경구	
시험농도	: 2,250, 5,000, 7,500, 11,000, 17,000, 25,000 mg/kg	
시험법	: -	
시험결과	: LD_{50} > 25,000 mg/kg bw	
주요영향	: 모든 시험군에서 시험기간 1~2일 간 체중감소가 관찰되었으며, 투여 후에 묽은 변을 배설하는 것이 관찰됨. 5,000 mg/kg 이상 시험군에서 투여 후에 회음부가 젖어있는 것이 관찰됨.	
3) Wang J. et al., 2007		
시험물질	: Fine TiO_2 (TEM 155 ± 33 nm, 고체 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수 WoE
시험종	: Rat (CD-1), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구	
시험농도	: 5,000 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 420 (Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure)	
시험결과	: LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: 시험동물 일부의 사망이 관찰되었으나 시험물질로 인한 것이 아니며, 식도 파열로 인한 것으로 판단됨	
4) ECHA, 1989		
시험물질	: ultra fine TiO_2 (고체 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수 WoE
시험종	: Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구, 1회	
시험농도	: 5,000 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 401 (Acute Oral toxicity) 유사 시험	
시험결과	: LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: 투여 후 0.5 ~ 7일 사이에 뇌척수에 한한 임상증상 관찰됨	
5) ECHA, 2006		
시험물질	: ultra fine TiO_2 (고체 분말)	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수 WoE
시험종	: Rat (Crl:CD(SD)), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구, 48시간 간격으로 1마리씩 투여	
시험농도	: 175, 550, 1,750, 5,000 mg/kg	
시험법	: OECD Test Guideline 425 (Acute Oral toxicity : Up-and-down Procedure)	
시험결과	: LD_{50} > 5,000 mg/kg bw	
주요영향	: 고농도 시험군에서 투여 후 5일까지 회색의 변이 관찰되었으며, 기타 유관 증상은 관찰되지 않음	
6) ECHA, 2006		
시험물질	: ultra fine TiO_2 (고체 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rat (Crl:DC BR), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구, 1회	

시험농도 : 2,300~11,000 mg/kg bw		WoE
시험법 : OECD Test Guideline 420 (Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure)		
시험결과 : LD_{50} > 11,000 mg/kg bw		
주요영향 : 고농도 시험군에서 투여 후 5일까지 회색의 변이 관찰되었으며, 기타 관련된 임상증상은 관찰되지 않음		

5.2.2. 급성경피독성

관련 자료 없음

5.2.3. 급성흡입독성

OECD TG 403에 따라 에어로졸 형태의 코팅되어 있는 TiO_2의 급성흡입독성 영향을 확인하기 위해 Sprague-Dawley 랫드에 4시간 동안 비부 노출한 결과, LC_{50} = 5.09 mg/L이었으며, 병리학 관찰 결과, 수컷 5마리 중 3마리, 암컷 5마리 중 1마리의 폐에서 염증이 관찰되었으며, 수컷 5마리 중 2마리, 암컷 5마리 중 3마리에서 결핵이 관찰되었다(ECHA, 1989).

1) OECD, 2011		
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Crl:CD(SD)), 수컷		
시험방법 : 기도 내 점적, 1회		
시험농도 : 5 mg/kg		
시험법 : 과학적 문헌에 근거하여 시험 설계		
시험결과 : -		
주요영향 : 기관지폐포세척액(BALF)에 포함되어 있는 백혈구수와 생화학지표, 조직병리 관찰을 통해 점적 3일 후에 폐에서 염증이 발생하며, 시간이 지남에 따라 점차 감소하는 것을 확인함. 시험물질 투여로 인한 사망은 관찰되지 않았으며, 모든 시험동물에서 폐 섬유화는 관찰되지 않음.		
2) OECD, 2015		
시험물질 : Hombikat UV 100, PC105, TIONA AT-1, NM-101, NM-103, NM-104, NM-105		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Wistar), 수컷		
시험방법 : 기도 내 점적, 1회/일, 2일		
시험농도 : 1.5 mg/kg		
시험법 : 과학적 문헌에 근거하여 시험 설계		
시험결과 : -		
주요영향 : 2회 투여 후, 3일 및 27일 차에 각 물질의 독성 영향을 확인하여 비교한 결과, 3일 차에는 NM-105 = NM-104 > NM-103 >> Hombikat > NM-101 = PC105 > TIONA AT-1 = 대조군 순으로 확인되었으며, 27일 차에는 NM-105 > NM-104 > NM-103 >> Hombikat > NM-101 = PC105 = TIONA AT-1 = 대조군 순으로 확		

	인되었음. Hombikat UV 100, NM-101, PC105, TIONA AT-1는 27일 후에 완전히 회복되었음	
3) ECHA, 1989		
시험물질 :	ultra fine TiO_2 (고체 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 :	Rat (Sprague-Dawley), 수컷/암컷	
시험방법 :	흡입(비부, 에어로졸), 4시간	
시험농도 :	NP 89/117 = 5.09 mg/L (MMD = 7 µm), NP 89/118 = 3.43 mg/L (MMD = 3.2 µm)	
시험법 :	OECD Test Guideline 403 (Acute Inhalation toxicity)	
시험결과 :	LC_{50} = 5.09 mg/L	
주요영향 :	병리학 관찰 결과, 수컷 5마리 중 3마리, 암컷 5마리 중 1마리의 폐에서 염증이 관찰되었으며, 수컷 5마리 중 2마리, 암컷 5마리 중 3마리에서 결핵이 관찰됨	
4) ECHA, 1979		
시험물질 :	ultra fine TiO_2 (고체 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (ChR-CD), 수컷	
시험방법 :	흡입(전신, 에어로졸), 4시간	
시험농도 :	4.99, 6.82 mg/L	
시험법 :	-	
시험결과 :	LC_{50} > 6.82 mg/L	
주요영향 :	높은 농도를 노출시킨 시험동물에서 불규칙한 호흡, 혼수 상태, 비강에서의 분비물 등이 관찰되었으며, 낮은 농도를 노출시킨 시험동물에서 눈에 띄는 증상은 관찰되지 않음	
5) ECHA, 1979		
시험물질 :	ultra fine TiO_2 (고체 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (ChR-CD), 수컷	
시험방법 :	흡입(두부, 에어로졸), 4시간	
시험농도 :	1.37, 1.94, 3.56 mg/L	
시험법 :	-	
시험결과 :	LC_{50} > 3.56 mg/L	
주요영향 :	저작 작용, 깜박거림 등의 임상증상이 관찰되었으며, 최고농도 시험군 일부에서 불규칙한 호흡 및 기면 증상이 관찰됨. 노출 후 1 ~ 2일 사이에 체중 감소가 관찰되었으며, 3일 후부터 정상으로 회복됨	
6) ECHA, 1979		
시험물질 :	ultra fine TiO_2 (고체 분말)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 :	Rat (ChR-CD), 수컷	
시험방법 :	흡입(두부, 에어로졸), 4시간	
시험농도 :	1.63, 1.87, 2.28 mg/L	
시험법 :	-	
시험결과 :	LC_{50} > 2.28 mg/L	
주요영향 :	병리학 결과, 수컷 5마리 중 3마리, 암컷 5마리 중 1마리의 폐에서	

염증이 관찰되었으며, 수컷 5마리 중 2마리, 암컷 5마리 중 3마리에서 결핵이 관찰됨	

5.3. 자극성 및 부식성

아래의 시험자료에 따라 에어로졸 형태의 Aeroxide P25(NM-105)는 Rabbit을 사용한 피부 및 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

5.3.1. 피부

OECD TG 404에 따라 Japanese White 토끼 피부에 에어로졸 형태의 TiO_2(NM-105)를 폐쇄 첩포하여 피부자극성 시험을 수행한 결과, PII = 0으로 피부에 자극성이 없는 것을 확인하였다(AIST, 2006).

1) AIST, 2006		
시험물질	: Aeroxide P25 (NM-105)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (Japanese White)	
시험방법	: 경피 (폐쇄 첩포), 240시간	
시험농도	: 0.5 g, 첩포 면적 2.5 X 2.5 cm^2	
시험법	: OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion)	
시험결과	: 피부 자극성 없음	
주요영향	: PII = 0.0으로 피부에 자극성 없음	
2) ECHA, 2003		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 경피 (폐쇄 첩포), 4시간	
시험농도	: 탈이온수 0.25 mL에 시험물질 0.5 g 분산	
시험법	: OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) 유사 시험	
시험결과	: 피부 자극성 및 부식성 없음	
주요영향	: 시험동물에서 홍반 점수는 0이었으며, 피부에 대한 부식성 또는 자극성은 없는 것으로 확인됨	
3) ECHA, 1994		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 경피 (폐쇄 첩포), 4시간, 시험물질 물로	
시험농도	: 탈이온수 0.25 mL에 시험물질 0.5 g 분산	
시험법	: OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) 유사 시험	

시험결과 : -		
주요영향 : 6마리의 시험동물 중 3마리에서는 피부 자극과 관련된 영향은 관찰되지 않았으며, 3마리에서는 경미한 홍반 반응이 관찰됨		
4) ECHA, 2006		
시험물질 : TiO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 미준수	
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피 (폐쇄 첩포), 4시간, 시험물질 물로		
시험농도 : 탈이온수 0.25 mL에 시험물질 0.5 g 분산		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) EEC 92/69/EEC (1992) EPA OPPTS 870.2500 (1998)		
시험결과 : 피부 자극성 및 부식성 없음		
주요영향 : 시험동물의 홍반 스코어는 0이었으며, 피부에 대한 부식성 또는 자극성은 없는 것으로 확인됨		
5) ECHA, 2004		
시험물질 : TiO_2	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수	
시험종 : Rabbit (New Zealand White)		
시험방법 : 경피 (폐쇄 첩포), 4시간, 시험물질 물로		
시험농도 : 오일에 시험물질 0.5 g(혼합물 : 0.63 g) 분산(80% w/w 제조)		
시험법 : OECD Test Guideline 404 (Acute Dermal Irritation / Corrosion) 유사 시험		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : 패치 제거 1시간 후에 경미한 홍반이 관찰되었으나(스코어 1), 72시간 관찰 결과, 피부 자극성은 없었음		
6) ECHA, 2017		
시험물질 : TiO_2 (a. Alfa Aesar 22 nm, b. Alfa Aesar 25 nm, c. Degussa 31 nm, d. NanoAmor 59 nm, e. Acros Organics 142 nm, f. Mknano 214 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가	
시험종 : Human skin model EpiDerm (EPI-200)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 1시간		
시험농도 : 1 mg/mL (총 30 µL)		
시험법 : OECD Test Guideline 439 (*in vitro* Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method) 유사 시험		
시험결과 : 피부 자극성 없음		
주요영향 : 세포생존률 93% 이상 124% 이하이므로 자극성 없음 (세포생존률 50% 이하일 경우, 자극성 물질로 간주할 수 있음)		

5.3.2. 눈

OECD TG 405에 따라 Japanese White 토끼 결막에 에어로졸 형태의 TiO_2(NM-105)를 약 1초 간 점적하고 관찰한 결과, 경미한 눈 자극성이 관찰되었으며, 시험물질은 눈 자극성이 없는 것을 확인하였다(AIST, 2011).

1) AIST, 2011		
시험물질	: Aeroxide P25 (NM-105)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (Japanese White)	
시험방법	: 점적(결막), 1초	
시험농도	: 0.1 g	
시험법	: OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과	: 눈 자극성 없음	
주요영향	: 경미한 자극성 관찰됨	
2) ECHA, 2006		
시험물질	: Ultrafine (H-27416)	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 점적(결막), 1회	
시험농도	: 57 mg	
시험법	: OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) EU Method B.5 (Acute Toxicity : Eye Irritation / Corrosion) EPA OPPTS 870.2400 (Acute Eye Irritation)	
시험결과	: 눈 자극성 없음	
주요영향	: 시험동물 모두 결막 충혈(스코어 1, 2)이 관찰되었으며, 노출 후 1 및 24시간에 충혈이 관찰되었으나, 24시간 이후 회복됨	
3) ECHA, 2004		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 점적(결막), 1회	
시험농도	: 100 mg	
시험법	: OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) 유사 시험	
시험결과	: 눈 자극성 없음	
주요영향	: 3마리 시험동물 모두에서 결막 충혈(스코어 1, 2)이 관찰되었으나, 모두 가역적으로 48시간 후 회복됨	
4) ECHA, 1996		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 점적(결막), 1회	
시험농도	: 98 mg	
시험법	: OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) EU Method B.5 (Acute Toxicity: Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과	: 눈 자극성 없음	
주요영향	: 노출 1시간 후에 모든 시험동물에서 약한 결막 충혈(스코어 1)이 관찰되었으며, 노출 24시간 후에 2마리의 시험동물에서 약한 결막 충혈(스코어 1)이 관찰됨. 24시간, 48시간 후 모두 정상으로 돌아왔으며, 가역적인 것이 확인됨	

5) ECHA, 1995		
시험물질	: ultrafine anatase TiO_2 (20 nm)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rabbit (New Zealand White)	
시험방법	: 점적(결막), 1회	
시험농도	: 100 mg	
시험법	: OECD Test Guideline 405 (Acute Eye Irritation / Corrosion) EU Method B.5 (Acute Toxicity: Eye Irritation / Corrosion)	
시험결과	: 눈 자극성 없음	
주요영향	: 1시간, 24시간 후에 약한 안구 자극(스코어 1)이 관찰되었으며, 48, 72시간 후에 회복되어 가역적인 것이 확인됨	

5.4. 과민성

아래의 시험자료에 따라 평균 15 nm 크기의 TiO_2 나노입자는 Mouse를 사용한 피부 및 호흡기 과민성 시험에서 과민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 호흡기 과민성 물질로 분류되지 않는다.

5.4.1. 피부

OECD TG 429 유사 시험에 따라 Balb/c 마우스에 평균 15 nm 크기의 TiO_2 나노입자를 노출하고 피부 과민성 영향을 관찰한 결과, 피부 자극지수(SI)는 2 미만으로 피부 과민성이 없는 것으로 확인되었다(S. Smulders et al., 2015).

1) ECHA, 2006		
시험물질	: Ultrafine TiO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Mouse (CBA/JHsd), 암컷	
시험방법	: 경피, 1회/일, 3일	
시험농도	: 25 µL	
시험법	: OECD Test Guideline 429 (Skin Sensitisation : Local Lymph Node Assay) 유사 시험	
시험결과	: 피부 과민성 없음	
주요영향	: 50, 100%의 농도에서 대조군과 비교하여 유의미한 세포 증식 결과가 나옴, 하지만 모든 시험 농도에서 자극지수 SI는 3.0을 넘지 않음	
2) ECHA, 1994		
시험물질	: Ultrafine TiO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Guinea pig (Hartley), 수컷	
시험방법	: 경피(폐쇄 첩포), 1.5 X 1.5 inch 패치, 유도/유발 6시간	
시험농도	: 유도/유발 100% w/w	
시험법	: OECD Test Guideline 406 (Skin Sensitisation)	

	EU Method B.6 (Skin Sensitisation) EPA OPP 81-6 (Skin Sensitisation)	
시험결과	: 피부 과민성 없음	
주요영향	: 48시간까지 관찰한 결과, 과민성과 관련된 반응 관찰되지 않음	
3) S. Smulders et al., 2015		
시험물질	: ENPs (15 nm)	신뢰도 3 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Mouse (Balb/c), 수컷	
시험방법	: 경피, 25 µL의 아세톤 올리브 오일을 시험동물 귀에 3일 연속으로 투여(1 ~ 3일), 4 ~ 5일 휴식, 6일 20 µCi의 티미딘(3HTdR) 정맥 주사, 5시간 후 부검	
시험농도	: 0, 0.4, 4(aged paint particles), 40 mg/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 429 (Skin Sensitisation : Local Lymph Node Assay) 유사 시험	
시험결과	: 피부 과민성 없음	
주요영향	: 자극지수(SI) < 2	
4) Salik Hussain et al., 2012		
시험물질	: NPs (10 ~ 25 nm, 평균 15 nm)	신뢰도 3 실험결과 GLP 미준수
시험종	: Mouse (Balb/c), 수컷	
시험방법	: 경피, 25 µL의 아세톤 올리브 오일을 시험동물 귀에 3일 연속으로 투여(1 ~ 3일), 4 ~ 5일 휴식, 6일 20 µCi의 티미딘(3HTdR) 정맥 주사, 5시간 후 부검	
시험농도	: 0, 0.004, 0.04(pigment suspension), 0.4 mg/mL	
시험법	: OECD Test Guideline 429 (Skin Sensitisation : Local Lymph Node Assay) 유사 시험	
시험결과	: 피부 과민성 없음	
주요영향	: 자극지수(SI) < 1.5	

5.4.2. 호흡기

Balb/c 마우스에 10 x 40 nm 크기의 TiO_2 나노입자를 노출하고 호흡기 과민성 영향을 관찰한 결과, 증가된 케모카인 CXCL5 발현을 동반한 폐 호중구 증가가 유도되었으며, 백혈구, 사이토카인, 케모카인 및 알러지성 천식에 특징적인 항체의 수준이 실질적으로 감소하는 것이 확인되었으나, 호흡기 과민성은 없는 것을 확인하였다(Elina M Rossi *et al.*, 2010).

1) Elina M Rossi et al., 2010		
시험물질	: nano TiO_2 (Sigma, 10 x 40 nm, 침상형, 코팅처리, 비표면적 132 m^2/g), fine TiO2 (Sigma, < 5 µm, rutile, 비표면적 2 m^2/g)	신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종	: Mouse (Balb/c), 암컷	
시험방법	: 유도 복강, 2시간/일, 3일/주, 유발 흡입, 20분/일, 3일	
시험농도	: 유도 10 ± 2 mg/m^3, 유발 1% ovalbumin solution	
시험법	: -	

시험결과 : 호흡기 과민성 없음		
주요영향 : 증가된 케모카인 CXCL5 발현을 동반한 폐 호중구 증가가 유도되었으며, fine TiO_2에 노출된 시험동물에서는 이와 같은 증상이 관찰되지 않았음. 백혈구, 사이토카인, 케모카인 및 알러지성 천식에 특징적인 항체의 수준이 실질적으로 감소하는 것이 확인됨		
2) Gustafsson A. et al., 2014		
시험물질 : TiO_2		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Rat (Dark Agouti & Brown Norway), 수컷		
시험방법 : 흡입		
시험농도 : 10 mg/mL		
시험법 : -		
시험결과 : 분류할 수 없음		
주요영향 : 폐포, 머리(비강), 기관지 순으로 침적량이 적으며, 시험물질로 인한 독성 영향은 관찰되지 않음, 알러지가 있는 시험동물에 노출하였을 때, 11 및 81일 시점에 균주 중 하나에서 시험 항목 노출 후 일반적인 건강 장애 영향 또는 체중 감소는 관찰되지 않음, 두 균주 모두 11일에 혈청에서 비슷한 수준의 알러지 특이적인 IgE가 검출됨. Brown 노르웨이 마우스에서 ovalbumin은 Dark Aguoti 시험동물에서 관찰되지 않은 ovalbumin 특이적인 IgE 항체의 증가를 유도함		

5.5. 반복투여독성

아래의 시험자료에 따라 TiO_2의 Rat를 사용한 28일 경구반복투여 독성의 NOEL은 24,000 mg/kg bw/day, 관련 영향은 관찰되지 않았으며, Mouse를 사용한 90일 흡입반복투여 독성 NOAEC = 2.2 mg/m^3 air로 고농도의 시험물질에 노출된 시험동물의 체내 입자 제거 기능이 현저히 감소된 것을 확인하였으며, 이는 최대허용용량인 MTD를 초과한 것을 확인하였다. 그러나 그 외에 경구 및 흡입 시험에서 시험농도와 관련된 유의한 영향이 관찰되지 않았으므로 TiO_2는 표적장기독성 물질로 분류되지 않는다.

5.5.1. 반복투여-28일

OECD TG 407에 따라 Crl:CD(SD)IGS BR 랫드에 대한 TiO_2의 28일 반복투여 경구독성을 수행한 결과, 탈모 등 임상 증상이 관찰되었으나, 시험물질 투여와는 관련 없는 것을 확인하였으며, 시험동물의 사망 또한 시험물질 투여와 관련된 것이 아닌 위관의 손상에 의한 것으로 확인되었다. 28일 경구투여 독성 NOEL = 24,000 mg/kg bw/day이었다(ECHA, 2006).

1) ECHA, 2006		
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 2 실험결과
시험종 : Rat(Crl:CD(SD)IGS BR), 수컷		

시험방법 : 경구(음용수), 28일		GLP 확인불가 WoE
시험농도 : 24 000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents)		
시험결과 : NOEL= 24,000 mg/kg/day		
주요영향 : 탈모 등 관련된 임상 증상이 관찰되었으나, 시험물질 투여와는 관련 없는 것을 확인하였으며, 시험동물의 사망이 있었으나 시험물질과 관련한 것이 아닌 위관의 손상에 의한 것으로 확인되었음		

5.5.2. 반복투여-90일

GLP 준수하여 B3C3F1/CrlBR 마우스에 대한 21 nm 크기의 TiO_2를 6시간/일, 5일/주, 13주 동안 에어로졸 형태로 전신 흡입 노출한 결과, 고농도의 시험물질에 노출된 시험동물의 체내 입자 제거 기능이 현저히 감소된 것을 확인하였으며, 이는 최대허용용량인 MTD를 초과한 것으로 확인되었다. 90일 흡입독성 NOAEC = 2.2 mg/m^3 air이었다(OECD, 2002).

1) OECD, 2004		
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 확인불가 GLP 확인불가
시험종 : Rat, Mouse, Hamster		
시험방법 : 흡입, 6시간/일, 5일/주, 13주		
시험농도 : 0.5, 2.0, 10 mg/m^3		
시험법 : OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents)		
시험결과 : LOAEC = 2 mg/m^3		
주요영향 : Mouse의 폐 염증 발생에 높은 영향을 주었으며, Rat에서 더욱 높은 영향을 주었음. Hamster는 영향을 받지 않음. Rat의 고농도군에서 메타플라시아를 포함한 점진적 상피 변화가 관찰됨.		
2) OECD, 1990		
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 확인불가 GLP 확인불가
시험종 : Rat		
시험방법 : 흡입, 19시간/일, 5일/주, 22개월		
시험농도 : 7.5 mg/m^3 (4개월), 15 mg/m^3 (4개월), 10 mg/m^3 (14개월)		
시험법 : OECD Test Guideline 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents)		
시험결과 : LOAEC < 10 mg/m^3		
주요영향 : 실질적으로 폐 무게가 증가하였으며, 18개월에 가장 높은 무게가 관찰됨. 조직병리학적 확인을 통해 폐 조직에서의 확산 반응이 관찰되었으며, 24개월에 수행된 폐 부하 관찰에서 39.3 mg으로 높게 관찰됨		
3) OECD, 1990		
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 확인불

시험종 : Rat		가 GLP 확인불가
시험방법 : 흡입, 95시간/주, 16개월		
시험농도 : 7.2 mg/m^3 (4개월), 14.8 mg/m^3 (8개월), 9.4 mg/m^3 (4개월)		
시험법 : OECD Test Guideline 453 (Combined Chronic Toxicity / Caracinogenicity Studies)		
시험결과 : LOAEC < 10 mg/m^3		
주요영향 : 12, 18개월 시점에 중증의 섬유화가 관찰되었으며, 22개월에 폐 기능 장애, 호흡 저하 및 입자 증착의 증상과 함께 폐 중량이 4.25배 증가된 것을 확인함		
4) ECHA, 2000		
시험물질 : pigmentary TiO_2 (MMAD 1.39 µm, GSD 1.72)		신뢰도 3 실험결과 GLP 준수
시험종 : Mouse (B3C3F1/CrlBR), 암컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 13주		
시험농도 : 9.5 ± 1.2, 47 ± 4.6, 240.3 ± 20.0 mg/m^3 air(analytical)		
시험법 : -		
시험결과 : NOAEC = 9.5 mg/m^3, LOAEC = 47 mg/m^3		
주요영향 : 반복투여독성 영향 여부는 확인할 수 없음. 시험동물의 사망이 관찰되었으나 시험수행과 관련된 사망은 아니었으며, 노출 후에 약 4 ~ 5%의 체중 감소가 관찰되었으나 3 ~ 4주 기간 동안 회복함. 시험동물의 장기 무게의 감소가 관찰되었으나 대조군 장기 무게 계량에 의한 오차인 것으로 판단됨. 시험으로 인해 유도된 폐 병변은 시험물질 노출 농도에 비례하여 나타났으며, 유도된 염증은 농도 의존적으로 47, 240.3 mg/m^3 시험군에서 관찰됨. 노출 시점부터 종료 시점까지(52주) BAL에 의해 회복된 호중구 수의 유의미한 증가($p < 0.05$)가 관찰됨. BAL에서의 젖산 탈수소효소는 노출 기간 말에 유의미하게 ($p < 0.05$) 증가하여 노출 후 26주까지 유지됨. BAL에서의 단백질은 노출 기간 말에 유의미하게($p < 0.05$) 증가하여, 노출 후 52주까지 상태를 유지함. 조직병리학적 관찰에서는 시험물질 투여와 관련된 폐포 II형 세포비대(중엽 소엽 영역)가 관찰됨.		
5) ECHA, 2000		
시험물질 : pigmentary TiO_2 (MMAD 1.44 µm, GSD 1.71)		신뢰도 3 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Fischer 344) 암컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 13주		
시험농도 : 9.6 ± 1.1, 47.7 ± 5.1, 239.1 ± 19.3 mg/m^3 air(analytical)		
시험법 : -		
시험결과 : NOAEC = 9.6 mg/m^3, LOAEC = 47.7 mg/m^3		
주요영향 : 반복투여독성 영향 여부는 확인할 수 없음. 시험동물 사망과 관련된 유의한 영향은 없었으며, 시험기간 동안 15마리의 시험동물이 사망하거나 부검됨(사망한 시험동물 7마리는 47.7 mg/m^3 그룹). 시험기간 종료 후 2 ~ 3%의 체중 감소가 관찰되었으며, 이후 3 ~ 4주 동안 회복이 관찰됨. TiO_2의 239.1 mg/m^3 농도에 노출된 시험동물은 회복기간 후기에 대조군과 비교하여 체중이 증가하는(10% 미만) 경향을 나타냄. 폐 기관과 관련된 림프절 습윤 중량은 239.1 mg/m^3 시험군에서 증가되었으며, 노출 후 52주까지 증가한 상태를		

	유지함. 47.7 및 239.1 mg/m^3 시험군에서 입자가 다수 포함되어 있는 대식세포가 집중적으로 축적되어 응집된 것이 관찰됨. 시험수행으로 유도된 폐 병변은 노출 농도가 증가함에 따라 영향이 증가하였으며, 입자가 함유된 대식세포의 응집이 관찰됨. 폐 병변과 관련하여 조직병리학적 관찰에서 BALF 염증 지수가 매우 밀접한 상관관계를 갖는 것을 확인함(염증은 농도 의존적이며, 호중구 침윤 관찰). 폐 병변은 잔류하는 TiO_2 입자의 조직병리학적 영향 발생과 상관관계가 있으며, 염증성 및 상피 증식성 병변에서 두드러짐(입자가 많은 대식세포의 중심부에서 관찰됨). 폐에서의 입자 침착 경향은 농도 및 시간 의존적이며, 노출 후 회복기간 동안 병변의 발생 경향은 입자 소해 경향과 밀접함. 폐에서의 염증 감소에도 불구하고, 노출 후 시간이 지남에 따라 47.7 및 239.1 mg/m^{3}에서 입자가 포함된 intraluminal 대식세포의 응집 관찰 등 특정 결과가 유의하게 증가함.	
5) ECHA, 2000		
시험물질	: pigmentary TiO_2 (MMAD 1.36 µm, GSD 1.5)	신뢰도 3 실험결과 GLP 준수
시험종	: Hamster (Lak:LVG), 암컷	
시험방법	: 흡입(에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	: 9.9 ± 1.0, 49.7 ± 4.0, 251.1 ± 17.3 mg/m^3 air(analytical)	
시험법	: -	
시험결과	: NOAEC = 9.9 mg/m^3, LOAEC = 49.7 mg/m^3	
주요영향	: 반복투여독성 여부 결정할 수 없음. 노출 종료 후에 폐포세척(BAL)에 의해 회수된 호중구 수가 관찰됨. 노출 후 particle-laden macrophages가 관찰되었으며, 조직병리학적 관점에서 시간이 증가함에 따라 발생률 및 심각도가 감소된 최소 유형 II 상피 세포 비대 및 과형성이 관찰됨	
6) ECHA, 2002		
시험물질	: TiO_2 (MMAD 1.44 µm, GSD 2.6)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Fischer 344), 암컷	
시험방법	: 흡입(에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	: 0.52 ± 0.03, 2.1 ± 0.1, 10.5 ± 0.7 mg/m^3 air (analytical)	
시험법	: -	
시험결과	: NOAEC = 2.1 mg/m^3, LOAEC = 10.5 mg/m^3	
주요영향	: 반복투여독성 여부 결정할 수 없음. 고농도에 노출된 시험동물에서 입자 제거 기능이 현저히 손상되었으며, MTD(최대허용용량)을 넘은 것으로 판단됨. 이는 가이드라인을 준수하지 않았으므로 신뢰할 수 없는 것으로 간주됨	
7) ECHA, 2002		
시험물질	: P25 (21 nm, MMAD 1.45 µm, GSD 2.46)	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종	: Mouse (B3C3F1/CrlBR), 암컷	
시험방법	: 흡입(에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 13주	
시험농도	: 0.54 ± 0.06, 2.2 ± 0.1, 10.8 ± 1.0 mg/m^3 air (analytical)	
시험법	: -	

시험결과 : NOAEC = 2.2 mg/m^3, LOAEC = 10.8 mg/m^3		
주요영향 : 반복투여독성 여부 결정할 수 없음. 고농도에 노출된 시험동물에서 입자 제거 기능이 현저히 손상되었으며, MTD(최대허용용량)을 넘은 것으로 판단됨. 사망한 시험동물이 있었으나, 다른 원인에 의한 사망인 것으로 판단되며, 체중 감소가 관찰되었으나, 3 ~ 4주 후 회복됨		
8) ECHA, 2002		
시험물질 : P25 (21 nm, MMAD 1.29 µm, GSD 3.65)		신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Hamster (Lak:LVG), 암컷		
시험방법 : 흡입(에어로졸, 전신), 6시간/일, 5일/주, 13주		
시험농도 : 0.53 ± 0.03, 2.1 ± 0.1, 10.7 ± 0.6 mg/m^3 air (analytical)		
시험법 : -		
시험결과 : NOAEC = 10.7 mg/m^3		
주요영향 : 반복투여독성 여부 결정할 수 없음. 폐부하는 용량 의존적으로 노출 종료 시 최대였으나, 시간이 지남에 따라 감소하였음		

5.6. 유전독성

5.6.1. *in vitro* 시험

아래의 시험자료에 따라 TiO_2에 대한 *in vitro* 유전독성을 확인하기 위해 Aeroxide P25(NM-105)의 복귀돌연변이, TiO_2의 염색체 이상시험을 수행한 결과, 모두 음성으로 확인되었으며, 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

5.6.1.1. 복귀돌연변이

GLP 준수 및 OECD TG 471에 따라 *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 4종류 균주에서 Aeroxide P25(NM-105)의 복귀돌연변이 시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부와 관계없이 음성인 것을 확인하였다(ECHA, 1996).

1) AIST, 2011		
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 대사활성계 적용여부에 관계없이		
시험농도 : 312.5, 625, 1,250, 2,500, 5,000 µg/plate		
시험법 : Guidelines for Screening Mutagenicity Testing Of Chemicals - bacterial reverse mutation assay (e.g. Ames test)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : -		
2) AIST, 2011		

시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : *E. coli* (WP2)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 대사활성계 적용여부에 관계없이		
시험농도 : 312.5, 625, 1,250, 2,500, 5,000 μg/plate		
시험법 : Guidelines for Screening Mutagenicity Testing Of Chemicals - bacterial reverse mutation assay (e.g. Ames test)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : -		
3) ECHA, 1996		
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수 WoE
시험종 : *S. typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 대사활성계 적용여부에 관계없이		
시험농도 : 100, 200, 500, 1,000, 2,500, 5,000 μg/plate		
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test) OECD Test Guideline 472 (Genetic Toxicology: Escherichia coli, Reverse Mutation Assay) EU Method B.13/14 (Mutagenicity - Reverse Mutation Test Using Bacteria)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : -		
4) ECHA, 1996		
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수 WoE
시험종 : *E. coli* (WP2)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 대사활성계 적용여부에 관계없이		
시험농도 : 100, 200, 500, 1000, 2500, 5000 μg/plate		
시험법 : OECD Test Guideline 471 (Bacterial Reverse Mutation Test) OECD Test Guideline 472 (Genetic Toxicology: Escherichia coli, Reverse Mutation Assay) EU Method B.13/14 (Mutagenicity - Reverse Mutation Test Using Bacteria)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : -		

5.6.1.2. 염색체 이상 시험

GLP 준수 및 OECD TG 473에 따라 Chinese Hamster Ovary 세포에 대한 TiO_2의 염색체이상 시험을 수행한 결과, 대사활성계 적용 여부와 관계없이 세포 내 염색체의 구조적, 수치적 염색체 이상은 유도되지 않았으며, 음성인 것을 확인하였다(ECHA, 2011).

1) OECD, 2013	
시험물질 : Aeroxide P25 (NM-105)	신뢰도 확인불가

시험종 : L5178Y TK +/-Mouse lymphoma cells		실험결과 GLP 준수
시험방법 : *in vitro* 시험, 24시간		
시험농도 : 32, 64, 128, 256, 312.5, 625, 1,250, 2,500 µg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : NM-105는 *in vitro* 포유류 세포 유전자 변이 검사에서 L5178Y TK +/-쥐 림프종 세포에서 돌연변이 유발이 관찰되지 않음		
2) OECD, 2013		
시험물질 : PC 105 (NM-102)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 준수
시험종 : L5178Y TK +/-Mouse lymphoma cells		
시험방법 : *in vitro* 시험, 24시간		
시험농도 : 32, 64, 128, 256, 312.5, 625, 1,250, 2,500 µg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : NM 102는 *in vitro* 포유류 세포 유전독성 테스트를 통해 L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells에서 유전독성이 관찰되지 않음		
3) ECHA, 1996		
시험물질 : UV TITAN M262 (NM-103)		신뢰도 확인불가 실험결과 GLP 준수 WoE
시험종 : L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells		
시험방법 : *in vitro* 시험, 24시간		
시험농도 : 32, 64, 128, 256, 312.5, 625, 1,250, 2,500 µg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : NM-103은 L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells에서 돌연변이 유발하지 않음		
4) ECHA, 1996		
시험물질 : UV TITAN M212 (NM-104)		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수 WoE
시험종 : L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells		
시험방법 : *in vitro* 시험, 24시간		
시험농도 : 100, 200, 500, 1,000, 2,500, 5,000 µg/plate		
시험법 : OECD Test Guideline 476 (*in vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xprt genes)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : NM-104는 L5178Y TK +/-mouse lymphoma cells에서 돌연변이 유발하지 않음		
5) ECHA, 2006		

시험물질 : TiO_2		신뢰도 2 실험결과 GLP 확인불가
시험종 : Chinese hamster Ovary (CHO)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 대사활성계 적용 4시간, 대사활성계 비적용 24시간		
시험농도 : 125, 250, 750, 1250, 2500 μg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test) EPA OPPTS 870.5375 - *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test EU Method B.10 (Mutagenicity - *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : TiO_2는 대사활성계 적용 여부에 관계없이 시험에서 세포 내 염색체의 구조적, 수치적 염색체 이상을 유도하지 않는 것을 확인함		
6) ECHA, 2011		
시험물질 : TiO_2		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Chinese hamster Ovary (CHO)		
시험방법 : *in vitro* 시험, 대사활성계 적용 4시간, 대사활성계 비적용 4, 20시간		
시험농도 : 25, 50, 75, 100, 150 μg/mL		
시험법 : OECD Test Guideline 473 (*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : TiO_2는 대사활성계 적용 여부에 관계없이 시험에서 세포 내 염색체의 구조적, 수치적 염색체 이상을 유도하지 않는 것을 확인함		

5.6.2. *in vivo* 시험

GLP 준수 및 OECD TG 474에 따라 TiO_2의 *in vivo* 유전독성을 확인하기 위해 소핵시험을 수행한 결과, 시험동물의 골수에서 미세핵 다색성 적혈구의 증가는 관찰되지 않았으며, 음성인 것을 확인하였다(ECHA, 2011, ECHA, 2014).

1) ECHA, 2011		
시험물질 : TiO_2		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Mouse (ICR)		
시험방법 : 경구, 단회		
시험농도 : 500, 1,000, 2,000 mg/kg bw		
시험법 : OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)		
시험결과 : 음성		
주요영향 : 마우스의 골수에서 미세핵 다색성 적혈구의 생물적인 증가를 유도하지 않음		
2) ECHA, 2014		

시험물질	:	TiO_2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	:	Rat (Crl:CD(SD))	
시험방법	:	경구, 단회	
시험농도	:	500, 1,000, 2,000 mg/kg bw	
시험법	:	OECD Test Guideline 474 (*in vivo* Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test)	
시험결과	:	음성	
주요영향	:	혈액 및 간에서 용량의존적 증가는 관찰되지 않았으며, 체중의 증감은 관찰되지 않음. 임상 증상 관찰에 따른 사망 발생은 없었으며, 임상 증상 관찰되지 않음	

5.7. 발암성

TiO_2는 IARC에서 발암성(흡입) 구분 2B로 분류한 물질로서 GLP 준수 및 OECD TG 453에 따라 TiO_2의 발암성을 확인하기 위해 Fischer 344 랫드를 이용하여 24개월 간 흡입 노출 시험을 수행하였다. 발암과 관련된 영향은 관찰되지 않았으나, NOAEC = 5 mg/m^3로 시험 최고농도인 것을 확인하였다(H. MUHLE et al., 1991).

P25(MN-105)를 랫드 및 마우스에 28개월 간 노출한 결과, 랫드에서 시험물질 노출 18개월 후에 종양 발병률이 증가하고 폐 과부하가 진행되는 것이 확인되었으며, 조직병리학적 분석에서 양성 및 악성 종양이 관찰되었다(Heinrich et al., 1995).

P25(MN-105, Anatase, 0.2 μm)를 랫드에 30개월 간 노출한 결과, 종양 발생은 마이크로 크기의 TiO_2보다 높았으며, 단기간 과부하 상태에서 악성 및 양성 종양의 발생 범위가 급격하게 늘어나는 것을 확인하였다(Pott and Roller, 2005).

1) OECD, 1995			
시험물질	:	Aeroxide P25 (NM-105)	신뢰도 확인불가 GLP 확인불가
시험종	:	Rat	
시험방법	:	28개월	
시험농도	:	7.2 (4개월), 14.8 (8개월), 9.4 (16개월) mg/m^3	
시험법	:	-	
시험결과	:	-	
주요영향	:	시험동물에서 18개월 후에 시험물질 노출에 의한 종양 발생률이 증가하였으며, 폐 과부하가 관찰됨.	
2) OECD, 2005			
시험물질	:	Aeroxide P25 (NM-105, Anatase, 0.2 µm)	신뢰도 확인불가 GLP 확인불가
시험종	:	Rat	
시험방법	:	기도 점적, 30개월	
시험농도	:	1.5 x 3, 2.5 x 6, 3.10 x 6 mg	
시험법	:	-	
시험결과	:	-	

주요영향 : P25 (1.52%, 2.67%, 3.70%)의 종양 발생은 마이크로 크기의 TiO_2보다 훨씬 많이 발생하였으며, 짧은 기간 과부하 상태 하에서 악성 및 양성 종양의 광범위한 스펙트럼은 신속히 늘어남. 이는 선량 반응 관계를 가정하였음.	
3) ECHA, 1979	
시험물질 : TiO_2 (Anatase)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Rat (Fischer 344), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구(식이), 7일/주, 103주	
시험농도 : 1,250, 2,500 mg/kg bw/day	
시험법 : -	
시험결과 : 발암성 없음	
주요영향 : 흰색 변을 배변한 것을 제외하고 관련 부작용은 없었음	
4) ECHA, 1979	
시험물질 : TiO_2 (Anatase)	신뢰도 2 실험결과 GLP 미준수
시험종 : Mouse (B6C3F1), 수컷/암컷	
시험방법 : 경구(식이), 7일/주, 103주	
시험농도 : 3,750, 7,500 mg/kg bw/day	
시험법 : -	
시험결과 : 발암성 없음	
주요영향 : 농도 의존적으로 사망률이 증가하였으나, 기타 영향 거의 없었음	
5) H. MUHLE et al., 1991	
시험물질 : TiO_2	신뢰도 2 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Fischer 344), 수컷/암컷	
시험방법 : 흡입(전신), 6시간/일, 5일/주, 24개월	
시험농도 : 5 mg/m^3	
시험법 : OECD Test Guideline 453 (Combined Chronic Toxicity / Caracinogenicity Studies)	
시험결과 : NOAEC = 5 mg/m^3	
주요영향 : 관련된 발암 관련 영향은 관찰되지 않음	

5.8. 생식독성

아래의 시험자료에 따라 TiO_2의 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 최기형성 및 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 부모 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 생식 관련 부작용은 관찰되지 않았으며, 일반독성에 대한 NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

5.8.1. 최기형성

GLP 준수 및 OECD TG 414에 따라 TiO_2 pg-2의 최기형성 시험을 위해 WIstar 랫드에 임신 5 ~ 19일 동안 시험물질을 경구 투여하였다. 태아의 발달독성은 관찰되지 않았으며, 부모(어미) 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 생식 관련 부작용은 관찰되지 않았다. 일반독성에 대한 NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day이었다(ECHA, 2014)

1) ECHA, 2014		
시험물질	: TiO_2 pg-2	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar)	
시험방법	: 경구, 1회/일, 7일/주, 임신 5 ~ 19일	
시험농도	: 100, 300, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	: OECD Test Guideline 414 (Prenatal Development Toxicity Study)	
시험결과	: NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	: 태아의 발달독성은 관찰되지 않았으며, 어미 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 부작용은 없었음.	
2) ECHA, 2014		
시험물질	: TiO_2 pg-1	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Crl:CD(SD))	
시험방법	: 경구, 1회/일, 임신 6 ~ 20일	
시험농도	: 100, 300, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	: OECD Test Guideline 414 (Prenatal Development Toxicity Study)	
시험결과	: NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	: 태아의 발달독성은 관찰되지 않았으며, 어미 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 부작용은 없었음.	
3) ECHA, 2014		
시험물질	: TiO_2 pg-3	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Wistar)	
시험방법	: 경구, 1회/일, 7일/주, 임신 5 ~ 19일	
시험농도	: 100, 300, 1,000 mg/kg bw/day	
시험법	: OECD Test Guideline 414 (Prenatal Development Toxicity Study)	
시험결과	: NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	: 태아의 발달독성은 관찰되지 않았으며, 어미 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 부작용은 없었음.	
4) ECHA, 2014		
시험물질	: TiO_2 uf-1	신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Crl:CD(SD))	
시험방법	: 경구, 1회/일, 임신 6 ~ 20일	

시험농도 : 100, 300, 1,000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 414 (Prenatal Development Toxicity Study)		
시험결과 : NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day		
주요영향 : 태아의 발달독성은 관찰되지 않았으며, 어미 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 부작용은 없었음.		
5) ECHA, 2014		
시험물질 : TiO_2 uf-3		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Crl:CD(SD))		
시험방법 : 경구, 1회/일, 임신 6 ~ 20일		
시험농도 : 100, 300, 1,000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 414 (Prenatal Development Toxicity Study)		
시험결과 : NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day		
주요영향 : 태아의 발달독성은 관찰되지 않았으며, 어미 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 부작용은 없었음.		
6) ECHA, 2014		
시험물질 : TiO_2 uf-2		신뢰도 1 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Wistar)		
시험방법 : 경구, 1회/일, 7일/주, 임신 5 ~ 19일		
시험농도 : 100, 300, 1,000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Test Guideline 414 (Prenatal Development Toxicity Study)		
시험결과 : NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day		
주요영향 : 태아의 발달독성은 관찰되지 않았으며, 어미 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 부작용은 없었음.		
7) ECHA, 2009		
시험물질 : TiO_2		신뢰도 4 실험결과 GLP 준수
시험종 : Rat (Sprague Dawley), 암컷		
시험방법 : 경구, 1회/일, 암컷 교배 전 2주, 교배 및 임신 기간 포함하여 수유 3일 전까지		
시험농도 : 1,000 mg/kg bw/day		
시험법 : OECD Tesst Guideline 421 (Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)		
시험결과 : NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day		
주요영향 : 태아의 발달독성은 관찰되지 않았으며, 어미 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 부작용은 없었음.		

5.8.2. 2세대 생식독성

GLP 준수 및 OECD TG 421에 따라 TiO_2의 2세대 생식독성 시험을 위해 Sprague-Dawley 랫드에 총 40일 간 시험물질을 경구 투여하였다. 부모 및 자식 세대에서 모두 체중의 증감이나 병리학적 영향, 사망 등의 유의한 영향은 확인되지 않았으며, 일반독성

에 대한 NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day이었다(ECHA, 2009)

1) ECHA, 2009		
시험물질	: TiO_2	신뢰도 4 실험결과 GLP 준수
시험종	: Rat (Sprague Dawley), 수컷/암컷	
시험방법	: 경구, 1회/일, 수컷 총 40일(교배 전 2주, 교미기간 2주, 교미 후 2주), 암컷 교배 전 2주, 교배 및 임신 기간 포함하여 수유 3일 전까지	
시험농도	: 1,000 mg/kg/day	
시험법	: OECD Tesst Guideline 421 (Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test)	
시험결과	: NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day	
주요영향	: 부모 및 자식 세대에서 모두 체중의 증감이나 병리학적 영향, 사망 등의 유의한 영향은 확인되지 않음	

5.9. 기타 독성 정보

관련 자료 없음

6. 유해성 평가

6.1. 환경 유해성

급성 수생환경유해성

TiO_2는 어류에 대한 급성 LC_{50}(*Danio rerio*, 72시간) > 100 mg/L, NM-104는 물벼룩류에 대한 급성 EC_{50}(*Daphnia magna*, 48시간) > 100 mg/L, NM-101은 조류에 대한 급성 NOEC(*Pseudokirchneriella subcapitata*, 72시간) < 2.2 mg/L이므로 급성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다.

만성 수생환경유해성

TiO_2는 어류에 대한 만성 NOEC(*Danio rerio*, 144시간) ≥ 160 mg/L, 물벼룩에 대한 만성 NOEC(*Daphnia magna*, 21일) ≥ 5 mg/L이므로 만성 수생환경 유해성 물질로 분류되지 않는다(단 TiO_2는 수생 환경 중에서 빠르게 분해되지 않음).

오존층유해성

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

6.2. 인체 유해성

급성독성

에어로졸 형태의 P25(NM-105)는 Rat를 사용한 급성경구독성 LD_{50} > 25,000 mg/kg, Rat를 사용한 급성흡입독성 LC_{50} = 5.09 mg/L이므로 급성경구 독성 구분 기준인 2,000 mg/kg 보다 높고, 급성흡입 독성(분진/미스트) 구분 기준인 5 mg/L 보다 높기 때문에 급성 독성 물질로 분류되지 않는다.

피부 또는 눈 자극성 및 부식성

에어로졸 형태의 Aeroxide P25(NM-105)는 Rabbit을 사용한 피부 및 눈 자극성/부식성 시험에서 자극성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 눈 자극성/부식성 물질로 분류되지 않는다.

호흡기 또는 피부 과민성

평균 15 nm 크기의 TiO_2 나노입자는 Mouse를 사용한 피부 및 호흡기 과민성 시험에서 과

민성이 없는 것을 확인하였으며, 피부 및 호흡기 과민성 물질로 분류되지 않는다.

특정표적장기독성 - 1회 노출

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

특정표적장기독성 - 반복 노출

TiO_2의 Rat를 사용한 28일 경구반복투여 독성의 NOEL은 24,000 mg/kg bw/day, 관련 영향은 관찰되지 않았으며, Mouse를 사용한 90일 흡입반복투여 독성 NOAEC = 2.2 mg/m^3 air로 고농도의 시험물질에 노출된 시험동물의 체내 입자 제거 기능이 현저히 감소된 것을 확인하였으며, 이는 최대허용용량인 MTD를 초과한 것을 확인하였다. 그러나 그 외에 경구 및 흡입 시험에서 시험농도와 관련된 유의한 영향이 관찰되지 않았으므로 TiO_2는 표적장기독성 물질로 분류되지 않는다.

생식세포 변이원성 (in vitro/in vivo)

Aeroxide P25(NM-105)의 복귀돌연변이, TiO_2의 염색체 이상시험을 수행한 결과, 모두 음성으로 확인되었으며, 생식세포 변이원성 물질로 분류되지 않는다.

발암성

TiO_2는 IARC에서 발암성(흡입) 구분 2B로 분류한 물질로서 P25(MN-105)를 Rat에 28개월 간 노출한 결과, 노출 18개월 후에 종양 발병률이 증가하고 폐 과부하가 진행되는 것이 확인되었으며, 조직병리학적 분석에서 양성 및 악성 종양이 관찰되었다. 또한, P25(MN-105)를 Rat에 30개월 간 노출한 결과, 종양 발생은 마이크로 크기의 TiO_2보다 높았으며, 단기간 과부하 상태에서 악성 및 양성 종양의 발생 범위가 급격하게 늘어나는 것이 관찰되었다. 이에 P25(MN-105)는 발암성 구분2로 분류된다.

생식독성

TiO_2의 생식독성을 확인하기 위해 Rat를 이용한 최기형성 및 2세대 생식독성 시험을 수행한 결과, 부모 또는 태아에서 시험물질 노출에 따른 생식 관련 부작용은 관찰되지 않았으며, 일반독성에 대한 NOAEL = 1,000 mg/kg bw/day로 생식독성 구분2(사람에게 성적기능, 생식능력이나 발육에 악영향을 주는 것으로 의심할 만한 사람 또는 동물시험 증거가 있는 물질) 기준에 해당되지 않으므로 생식독성 물질로 분류되지 않는다.

흡인 유해성 물질

분류를 위한 활용 가능 정보 없음

참 고 문 헌

Ahn M.H., Kang C.M., Park C.S., Park S.J., Rhim T., Yoon P.O., Chang H.S., Kim S.H., Kyono H., Kim K.C. (2005). Titanium dioxide particle-induced goblet cell hyperplasia: association with mast cells and IL-13. *Respir Res* 6, 34-43.

Al-Jubory A.R., Handy R. (2012). Uptake of titanium from TiO_2 nanoparticle exposure in the isolated perfused intestine of rainbow trout: nystatin, vanadate and novel CO_2-sensitive components. *Nanotoxicology* DOI: 10.3109/17435390.2012.735268

Baggs R.B., Ferin J., Oberdörster G. (1997). Regression of pulmonary lesions produced by inhaled titanium dioxide in rats. *Veterinary Pathology* 34(6), 592-597.

Bar-Ilan O., Louis K.M., Yang S.P., Pedersen J.A., Hamers R.J., Peterson R.E., Heideman W. (2012). Titanium dioxide nanoparticles produce phototoxicity in the developing zebrafish. *Nanotoxicology* 6(6), 670-679.

Bar-Ilan O., Chuang C.C., Schwahn D.J., Yang S., Joshi S., Hamers R.J., Peterson R.E., Heideman W. (2013). TiO_2 nanoparticle exposure and illumination during zebrafish development: mortality at parts per billion concentrations. *Environmental Science & Technology* 47, 4726-4733.

Barillet S., Simon-Deckers A., Herlin-Boime N., Mayne-L'hermite M., Reynaud C., Cassio D., Gouget B., Carriere M. (2010). Toxicological consequences of TiO_2, SiC nanoparticles and multi-walled carbon nanotubes exposure in several mammalian cell types: an *in vitro* study. *J. Nanopart. Res.* 12(1), 61-73.

Battin T.J., Kammer F., Weilhartner A., Ottofuelling S., Hofmann T. (2009). Nanostructured TiO_2: transport behavior and effects on aquatic microbial communities under environmental conditions. *Environmental Science & Technology* 43, 8098-8104.

Bermudez E., Mangum J.B., Wong B.A., Asgharian B., Hext P.M., Warheit D.B., Everitt J.I. (2004). Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol. Sci.* 77(2), 347-357.

Besov A.S., Krivova N.A., Vorontsov A.V., Zaeva O.B., Kozlov D.V., Vorozhtsov A.B., Parmon V.N., Sakovich G.V., Komarov V.F., Smirniotis P.G., Eisenreich N. (2010). Air detoxification with nanosize TiO_2 aerosol tested on mice. *Journal of Hazardous Materials* 173, 40-46.

Boncagni N.T., Otaegui J.M., Warner E., Curran T., Ren J., Cortalezzi M.M. (2009). Exchange of TiO_2 nanoparticles between streams and streambeds. *Environmental Science & Technology* 43, 7699 - 7705.

Boyle D., Al-Bairuty G.A., Ramsden C.S., Sloman K.A., Henry T.B., Handy R.D. (2013). Subtle alterations in swimming speed distributions of rainbow trout exposed to titanium dioxide nanoparticles are associated with gill rather than brain injury. *Aquatic Toxicology* 126, 116-127.

Bundschuh M., Zubrod J.P., Englert D., Seitz F., Rosenfeldt R.R., Schulz R. (2011). Effects of nano-TiO_2 in combination with ambient UV-irradiation on a leaf shredding amphipod. *Chemosphere* 85, 1563-1567.

Bundschuh M., Seitz F., Rosenfeldt R.R., Schulz R. (2012). Titanium dioxide nanoparticles increase sensitivity in the next generation of the water flea daphnia magna. *PlosOne* 7(11), e48956

Cai R., Kubota Y., Shuin T., Sakai H., Hashimoto K., Fujishima A. (1992). Induction of cytotoxicity by photoexcited TiO_2 particles. *Cancer Research* 52(8), 2346-2348.

Canesi L., Ciacci C., Vallotto D., Gallo G., Marcomini A., Pojana G. (2010b). In vitro effects of suspensions of selected nanoparticles (C60 fullerene, TiO_2, SiO_2) on Mytilus hemocytes. *Aquatic toxicology* 96, 151-158.

Canesi L., Fabbria R., Galloa G., Vallottob D., Marcominib A., Pojana G. (2010a). Biomarkers in Mytilus galloprovincialis exposed to suspensions of selected nanoparticles (nano carbon black, C60 fullerene, nano-TiO_2, nano-SiO_2). *Aquatic Toxicology* 100, 168-177.

Chen H.W., Su S.F., Chien C.T., Lin W.H., Yu S.L., Chou C.C., Chen J.J., Yang P.C. (2006). Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice. *FASEB J.* 20(13), 2393-2395.

Chen T.H., Lin C.Y., Tsng M.C. (2011). Behavioural effects of titanium dioxide nanoparticles on larval zebrafish (*Danio rerio*). *Marine Pollution Bulletin* 63, 303-308.

Creutzenberg O., Pohlmann G., Hansen T., Rittinghausen S., Taugner F., Ziemann C. (2009). Nano- and microscaled titanium dioxide: Comparative study on the inflammatory and genotoxic effects after a 3-week inhalation in rats. *Toxicology Letters* 189, S182

Creutzenberg O., Bellmann B., Korolewitz R., Koch W., Mangelsdorf I., Tillmann T., Schaudien, D. (2012). Change in agglomeration status and toxicokinetic fate of various nanoparticles in vivo following lung exposure in rats. *Inhalation Toxicology* 24, 821-830.

Creutzenberg O. (2012a). Biological interactions and toxicity of nanomaterials in the respiratory tract and various approaches of aerosol generation for toxicity testing. Archives of *Toxicology* 86, 1117-1122.

Driscoll K.E., Maurer J.K. (1991). Cytokine and growth factor release by alveolar macrophages:

potential biomarkers of pulmonary toxicity. *Toxicologic Pathology* 19(4-1), 398-405.

Eydner M., Schaudien D., Creutzenberg O., Ernst H., Hansen T., Baumgärtner W., Rittinghausen S. (2012). Impacts after inhalation of nano- and fine-sized titanium dioxide particles: morphological changes, translocation within the rat lung, and evaluation of particle deposition using the relative deposition index. *Inhalation Toxicology* (9), 557-69.

Fabian E., Landsiedel R., Ma-Hock L., Wiench K., Wohlleben W., van Ravenzwaay B. (2008). Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats. *Archives of Toxicology* 82(3), 151-157.

Ferin J., Oberdörster G., Penney D.P. (1992). Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 6(5), 535-542.

Ferin J., Oberdörster G., Soderholm S.C., Gelein R. (1991). Pulmonary tissue access of ultrafine particles. *Journal of Aerosol Medicine* 4(1), 57-68.

Federici G., Shaw B.J., Handy R.D. (2007). Toxicity of titanium dioxide nanoparticles to rainbow trout (Oncorhynchus mykiss): gill injury, oxidative stress, and other physiological effects. *Aquat Toxicol* 84, 415-430.

Gallagher J., Heinrich U., George M., Hendee L., Phillips D.H., Lewtas J. (1994). Formation of DNA-adducts in rat lung following chronic inhalation of diesel emissions, carbon-black and titanium-dioxide particles. *Carcinogenesis* 15(7), 1291-1299.

Ge Y., Schimel J.P., Holden P.A. (2011). Evidence for Negative Effects of TiO_2 and ZnO Nanoparticles on Soil Bacterial Communities. *Environmental Sci Technol* 45, 1659-1664.

Gerloff K., Albrecht C., Boots A.W., Förster I., Schins R.P.F. (2009). Cytotoxicity and oxidative DNA damage by nanoparticles in human intestinal Caco-2 cells. *Nanotoxicology* 3(4), 355-364.

Godinez I.G., Darnault C.J.G. (2011). Aggregation and transport of nano-TiO_2 in saturated porous media: effects of pH, surfactants and flow velocity. *Water Research* 45, 839-851.

Gontier E., Ynsa M.D., Bíró T., Hunyadi J., Kiss B., Gáspár K., Pinheiro T., Silva J.N., Filipe P., Stachura J., Dabros W., Reinert T., Butz T., Moretto P., Surlève-Bazeille J.E. (2008). Is there penetration of titania nanoparticles in sunscreens through skin? A comparative electron and ion microscopy study. *Nanotoxicology* 2(4), 218-231.

Grassian V.H., Adamcakova-Dodd A., Pettibone J.M., O'Shaughnessy P.I., Thorne P.S. (2007a). Inflammatory response of mice to manufactured titanium dioxide nanoparticles: comparison of size effects through different exposure routes. *Nanotoxicology* 1(3), 211-226.

Griffitt R.J., Luo J., Gao J., Bonzongo J.C., Barber D.S. (2008). Effects of particle composition and species on toxicity of metallic nanomaterials in aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem* 27,

1972-1978.

Guiot C., Spalla O. (2012). Stabilization of TiO_2 nanoparticles in complex medium through a pH adjustment protocol. *Environmetnal Science & Technology* 47, 1057-1064.

Gurr J.R., Wang A.S., Chen C.H., Jan K.Y. (2005). Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicology* 213(1-2), 66-73.

Gustafsson A., Lindstedt E., Elfsmark L.S., Bucht A. (2011). Lung exposure of titanium dioxide nanoparticles induces innate immune activation and long-lasting lymphocyte response in the Dark Agouti rat. *Journal of Immunotoxicology* 8(2), 111-121.

Hamzeh M., Sunahara G.I. (2013). In vitro cytotoxicity and genotoxicity studies of titanium dioxide (TiO_2) nanoparticles in Chinese hamster lung fibroblast cells. *Toxicology in Vitro* 27, 864-873.

Han W., Wang Y.D., Zheng Y.F. (2008). In vitro biocompatibility study of nano TiO_2 materials. *Advanced Materials Research* 47-50, 1438-1441.

Hartmann N.B., von der Kammer F., Hofmann T., Baalousha M., Ottofuelling S., Baun A. (2010). Algal testing of titanium dioxide nanoparticles-testing considerations, inhibitory effects and modification of cadmium bioavailability. *Toxicology*. 269, 190-197.

Hartmann N.B., Engelbrekt C., Zhang J., Ulstrup J., Kusk K.O., Baun A. (2012). The challenges of testing metal and metal oxide nanoparticles in algal bioassays: titanium dioxide and gold anoparticles as case studies. *Nanotoxicology* DOI: 10.3109/17435390.2012.710657

Heckmann L.H., Hovgaard M.B., Sutherland D.S., Autrup H., Besenbacher F., Scott-Fordsmand J.J. (2011). Limit-test toxicity screening of selected inorganic nanoparticle. *Ecotoxicology* 20, 226-233.

Heinrich U., Fuhst R., Rittinghausen S., Creutzenberg O., Bellmann B., Koch W., Levsen K. (1995). Chronic Inhalation exposure of wistar rats and 2 different strains of mice to diesel-engine exhaust, carbon-black, and titanium-dioxide. *Inhalation Toxicology* 7(4), 533-556.

Hund-Rinke K., Simon M. (2006). Ecotoxic effect of photocatalytic active nanoparticles (TiO_2) on algae and daphnids. *Environ. Sci Pollut. Res. Int* 13, 225-232.

Jugan M.L., Barillet S., Simon-Deckers A., Herlin-Boime N., Sauvaigo S., Douki T., Carriere M. (2012). Titanium dioxide nanoparticles exhibit genotoxicity and impair DNA repair activity in A549 cells. *Nanotoxicology.*

Kang J.L., Moon C., Lee H.S., Lee H.W., Park E.M., Kim H.S., Castranova V. (2008a). Comparison of the biological activity between ultrafine and fine titanium dioxide particles in RAW 264.7 cells

associated with oxidative stress. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A:* 71(8), 478-485.

Kang S.J., Kim B.M., Lee Y.J., Chung H.W. (2008b). Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.* 49, 399-405.

Kiser M.A., Westerhoff P., Benn T., Wang Y., Perez-Rivery J. Hristov K. (2009). Titanium Nanomaterial Removal and Release from Wastewater Treatment Plants. *Environmental Science & Technology* 43 (17), 6757 - 6763

Komatsu T., Tabata M., Kubo-Irie M., Shimizu T., Suzuki K.I., Nihei Y., Takeda K. (2008). The effects of nanoparticles on mouse testis Leydig cells in vitro. *Toxicology in Vitro* 22, 1825-1831.

Larune C., Khodja J., Herlin-Boime N., Brisset F., Flank A.M., Fayard B., Chaillou S., Carrière M. (2011). Investigation of titanium dioxide nanoparticles toxicity and uptake by plants. *J Phys Conference Series* 304, DOI: 10.1088/1742-6596/304/1/012057.

LeBlanc A.J., Cumpston J.L., Chen B.T., Frazer D., Castranova V., Nurkiewicz T.R. (2009). Nanoparticle inhalation impairs endothelium-dependent vasodilation in subepicardial arterioles. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A:* 72(24), 1576-1584.

Li M., Czymmek K.J., Huang C.P. (2011). Responses of ceriodaphnia dubia to TiO_2 and Al_2O_3 nanoparticles: a dynamic nano-toxicity assessment of energy budget distribution. *Journal of Hazardous Materials* 187, 502-508.

Li J., Li Q., Xu J., Li J., Cai X., Liu R., Li Y., Ma J., Li W. (2007). Comparative study on the acute pulmonary toxicity induced by 3 and 20 nm TiO_2 primary particles in mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 24(3), 239-244.

Linnainmaa K., Kivipensas P., Vainio H. (1997). Toxicity and cytogenetic studies of ultrafine titanium dioxide in cultured rat liver epithelial cells. *Toxicology in Vitro* 11(4), 329-335.

Liu S., Xu L., Zhang T., Ren G., Yang, Z. (2010). Oxidative stress and apoptosis induced by nanosized titanium dioxide in PC12 cells. *Toxicology* 267(1-3), 172-177.

Liu R., Yin L.H., Pu Y.P., Li Y.H., Zhang X.Q., Liang G.Y., Li X.B., Zhang J.A., Li Y.F., Zhang X.Y. (2010a). The immune toxicity of titanium dioxide on primary pulmonary alveolar macrophages relies on their surface area and crystal structure. *Journal of nanoscience and nanotechnology* 10(12), 8491-8499.

Long T.C., Saleh N., Tilton R.D., Lowry G.V., Veronesi B. (2006). Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): Implications for nanoparticle neurotoxicity. *Environmental Science and Technology* 40(14), 4346-4352.

Long T.C., Tajuba J., Sama P., Saleh N., Swartz C., Parker J., Hester S., Lowry G.V., Veronesi B. (2007). Nanosize titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neurons in vitro. *Environmental Health Perspectives* 115(11), 1631-1637.

Lu N., Zhu Z., Zhao X., Tao R., Yang X., Gao Z. (2008). Nano titanium dioxide photocatalytic protein tyrosine nitration: a potential hazard of TiO_2 on skin. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 370(4), 675-680.

Ma H., Brennan A., Diamond S.A. (2012). Phototoxicity of TiO_2 nanoparticles under solar radiation to two aquatic species: daphnia magna and japanese medaka. *Environmental Toxicology and Chemistry* 31(7), 1621-1629.

Ma-Hock L., Burkhardt S., Strauss V., Gamer A.O., Wiench K., van Ravenzwaay B., Landsiedel R. (2009). Development of a short-term inhalation test in the rat using nano-titanium dioxide as a model substance. *Inhalation Toxicology* 21(2), 102-118.

Marcone G.P., Oliveira A.C., Almeida G., Umbuzeiro G.A., Jardim W.F. (2012). Ecotoxicity of TiO_2 to daphnia similis under irradiation. *Journal of Hazardous Materials* 211-212, 436-442.

McShane J., Sarrazin M., Whalen J.K., Hendershop W.J., Sunahara G.I. (2011). Reproductive and behavioral responses of earthworms exposed to nano-sized titanium dioxide in soil. *Environ. Toxicol. Chem.* DOI: 10.10002/etc.714.

Metzler D.M., Li M., Erdem A., Huang C.P. (2011). Responses of algae to photocatalytic nano-TiO_2 particles with an emphasis on the effect of particle size. *Chemical Engineering Journal* 170, 538-546.

Miller R.J., Lenihan H.S., Muller E.B., Tseng N., Hanna S.K., Keller A.A. (2010). Impacts of metal oxide nanoparticles on marine phytoplankton. *Environ. Sci. Technol.,* 7329-7334.

Moon C., Park H.J., Choi Y.H., Park E.M., Castranova V., Kang J.L. (2010). Pulmonary inflammation after intraperitoneal administration of ultrafine titanium dioxide (TiO_2) at rest or in lungs primed with lipopolysaccharide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A:* Current Issues 73(5), 396-409.

Nakagawa Y., Wakuri S., Sakamoto K., Tanaka N. (1997). The photogenotoxicity of titanium dioxide particles. Mutation Research-Genetic *Toxicology and Environmental Mutagenesis* 394(1-3), 125-132.

NIST (2012). Preparation of a nanoscale TiO_2 aqueous dispersion for toxicological and environmental Testing. Version 1.2

NIST (2012). Preparation of nanoscale TiO_2 dispersions in biological test media for toxicological assessment. Version 1.1

NIST (2012). Preparation of nanoparticle dispersions from powdered materials using ultrasonic distsruption. Version 1.1

NIST (2012) Reporting guidlines for the preparation of nanoparticle dispersions from dry materials. Version 2.1

NIST (2013) Preparation of nanoscale TiO_2 dispersions in an environmental matrix for eco-toxicological assessment. Version 1.2

Nurkiewicz T.R., Porter D.W., Hubbs A.F., Cumpston J.L., Chen B.T., Frazer D.G., Castranova V. (2008). Nanoparticle inhalation augments particle-dependent systemic microvascular dysfunction. *Particle and Fibre Toxicology* 5, 1-12.

Nurkiewicz T.R., Porter D.W., Hubbs A.F., Stone S., Chen B.T., Frazer D.G., Boegehold M.A., Castranova V. (2009). Pulmonary nanoparticle exposure disrupts systemic microvascular nitric oxide signaling. *Toxicol. Sci.* 110(1), 191-203.

Oberdörster G. (2001). Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 74(1), 1-8.

Oberdörster G., Ferin J., Gelein R., Soderholm S.C., Finkelstein J. (1992). Role of the Alveolar Macrophage in Lung Injury - Studies with Ultrafine Particles. *Environmental Health Perspectives* 97, 193-199.

Oberdörster G., Ferin J., Lehnert B.E. (1994a). Correlation Between Particle-Size, In-Vivo Particle Persistence, and Lung Injury. *Environmental Health Perspectives* 102, 173-179.

Oberdörster G., Ferin J., Soderholm S., Gelein R., Cox C., Baggs R., Morrow P.E. (1994b). Increased Pulmonary Toxicity of Inhaled Ultrafine Particles: Due to Lung Overload Alone? Ann Occup Hyg 38(inhaled_particles_VII), 295-302.

Osier M., Baggs R.B., Oberdörster G. (1997). Intratracheal instillation versus intratracheal inhalation: influence of cytokines on inflammatory response. *Environmental Health Perspectives* 105, 1265-1271.

Ottofuelling S., Kammer F., Hofmann T. (2011). Commercial titanium dioxide nanoparticles in both natural and synthetic water: comprehensive multidimensional testing and prediction of aggregation behavior. *Environmental Science & Technology* 45 (23), 10045 - 10052

Park E.J., Yoon J., Choi K., Yi J., Park K. (2009). Induction of chronic inflammation in mice treated with titanium dioxide nanoparticles by intratracheal instillation. *Toxicology* 260(1-3), 37-46.

Paterson G., Ataria J.M., Hoque M.E., Burns D.C., Metcalfe C.D. (2011). The toxicity of titanium dioxide nanopowder to early life stages of the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 82, 1002-1009.

Petosa A.R., Brennan S.J., Rajput F., Tufenkji N. (2012). Transport of two metal oxide nanoparticles in saturated granular porous media: role of water chemistry and particle coating. *Water Research* 46, 1273-1285

Pott F., Roller M. (2005). Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *European Journal of Oncology* 10(4), 249-281.

Rahman Q., Lohani M., Dopp E., Pemsel H., Jonas L., Weiss D.G., Schiffmann D. (2002). Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ Health Perspect* 110, 797-800.

Ramsden C.S., Smith T.J., Shaw B.J., Handy R.D. (2009). Dietary exposure to titanium dixode nanoparticles in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss): no effect on growth, but subtle biochemical disturbances in the brain. *Ecotoxicology*, 18, 939-951.

Ramsden C.S., Henry T.B., Handy R.D. (2013). Sub-lethal effects of titanium dioxide nanoparticles on the physiology and reproduction of zebrafish. Aquatic *Toxicology* 126, 404-413.

Rehn B., Seiler F., Rehn S., Bruch J., Maier M. (2003). Investigations on the inflammatory and genotoxic lung effects of two types of titanium dioxide: untreated and surface treated. *Toxicology and Applied Pharmacology* 189(2), 84-95.

Renwick L.C., Brown D., Clouter A., Donaldson K. (2004). Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occupational and Environmental Medicine* 61(5), 442-447.

Renwick L.C., Donaldson K., Clouter A. (2001). Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicology and Applied Pharmacology* 172(2), 119-127.

Sadrieh N., Wokovich A.M., Gopee N.V., Zheng J., Haines D., Parmiter D., Siitonen P.H., Cozart C.R., Patri A.K., McNeil S.E., Howard P.C., Doub W.H., Buhse L.F. (2010). Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide (TiO_2) from sunscreen formulations containing nano- and sub-micron-size TiO_2 particles. *Toxicol. Sci.* 114, 156-166.

Sager T.M., Kommineni C., Castranova V. (2008). Pulmonary response to intratracheal instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide: role of particle surface area. *Particle and Fibre Toxicology* 5, 1-15.

Sakai A.H., Cai R.X., Yoshioka T., Kubota Y., Hashimoto K., Fujishima A. (1994). Intracellular Ca^{2+} concentration change of T24 cell under irradiation in the presence of TiO_2 ultrafine particles. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 1201(2), 259-265.

SCCNFP (2000). Opinion of the scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers concerning titanium dioxide (SCCNFP/0005/98). Colipa n° S75.

Scuri M., Chen B.T., Castranova V., Reynolds J.S., Johnson V.J., Samsell L., Walton C., Piedimonte G. (2010). Effects of titanium dioxide nanoparticle exposure on neuroimmune responses in rat airways. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues* 73(20), 1353-1369.

Shi Y., Zhang J.H., Jiang M., Zhu L.H., Tan H.Q., Lu B. (2010). Synergistic genotoxicity caused by low concentration of titanium dioxide nanoparticles and p,p′-DDT in human hepatocytes. *Environ Mol Mutagen.* 51, 192-204.

Shin J.A., Lee E.J., Seo S.M., Kim H.S., Kang J.L., Park, E.M. (2010). Nanosized titanium dioxide enhanced inflammatory responses in the septic brain of mouse. *Neuroscience* 165(2), 445-454.

Simon M., Barberet P., Delville M.H., Moretto P., Seznec H. (2010). Titanium dioxide nanoparticles induced intracellular calcium homeostasis modification in primary human keratinocytes. Towards an in vitro explanation of titanium dioxide nanoparticles toxicity. *Nanotoxicology* 0(0), 1-15.

Sun H., Zhang X., Niu Q., Chen Y., Crittenden J. (2007). Enhanced accumulation of arsenate in carp in the presence of titanium dioxide nanoparticles. *Water, Air, & Soil Pollution* 178, 245-254

Theogaraj E., Riley S., Hughes L., Maier M., Kirkland D. (2007). An investigation of the photo-clastogenic potential of ultrafine titanium dioxide particles. *Mutation Research* 634(1-2), 205-219.

Trouiller B., Reliene R., Westbrook A., Solaimani P., Schiestl R.H. (2009). Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer Research* 69(22), 8784-8789.

van Ravenzwaay B., Landsiedel R., Fabian E., Burkhardt S., Strauss V., Ma-Hock L. (2009). Comparing fate and effects of three particles of different surface properties: nano-TiO_2, pigmentary TiO_2 and quartz. *Toxicology Letters* 186(3), 152-159.

Vanwinkle B.A., de Mesy Bentley K.L., Malecki J.M., Gunter K.K., Evans I.M., Elder A., Finkelstein J.N., Oberdörster G., Gunter T.E. (2009). Nanoparticle (NP) uptake by type I alveolar epithelial cells and their oxidant stress response. *Nanotoxicology* 3(4), 307-318.

Vevers W.F., Jha A.N. (2008). Genotoxic and cytotoxic potential of titanium dioxide (TiO_2) nanoparticles on fish cells in vitro. *Ecotoxicology* 17, 410-420.

Virkutyte J., Al-Abed S.R. (2012). Statistical evaluation of potential damage to the $Al(OH)_3$ layer on $nTiO_2$ particles in the presence of swimming pool and seawater. *Journal of Nanoparticle Research* 14:787, 1-9

von der Kammer F., Ottofülling S., Hofmann T. (2010). Assessment of the physic-chemical behavior of titanium dioxide nanoparticles in aquatic environments using multi-dimensional

parameter testing. *Environmental Pollution* 12, 3472 - 3481

Wang J.X., Chen C.Y., Yu H.W., Sun J., Li B., Li Y.F., Gao Y.X., He W., Huang Y.Y., Chai Z.F., Zhao Y.L., Deng X.Y., Sun H.F. (2007c). Distribution of TiO_2 particles in the olfactory bulb of mice after nasal inhalation using microbeam SRXRF mapping techniques. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 272(3), 527-531.

Wang Y., Westerhoff P., Hristovski K. (2012). Fate and biological effects of silver, titanium dioxide, and C60 (fullerene) nanomaterials during simulated wastewater treatment processes. *Journal of Hazardous Materials* 201 - 202, 16 - 22

Wang J., Zhang X., Chen Y., Sommerfeld M., Hu Q. (2008). Toxicity assessment of manufactured nanomaterials using the unicellular green alga *Chlamydomonas reinhardtii*. *Chemosphere* 73, 1121-1128.

Warheit D.B., Hoke R.A., Finlay C., Donner E.M., Reed K.L., Sayes C.M. (2007). Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO_2 particles as a component of nanoparticle risk management. *Toxicol Lett.* 171, 99-110.

Warheit D.B., Hoke R.A., Finlay C., Donner E.M., Reed K.L., Sayes C.M. (2007a). Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO_2 particles as a component of nanoparticle risk management. *Toxicology Letters* 171(3), 99-110.

Warheit D.B., Webb T.R., Reed K.L., Frerichs S., Sayes C.M. (2007b). Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO_2 particles: differential responses related to surface properties. *Toxicology* 230(1), 90-104.

Windeatt K.M., Handy R.D. (2012). Effects of nanomaterials on the compound action potential of the shore carp, Carcinus maenas. *Nanotoxicology* DOI: 10.3109/17435390.2012.663809.

Winter M., Beer H.D., Hornung V., Krämer U., Schins R.P.F., Förster I. (2010). Activation of the inflammasome by amorphous silica and TiO_2 nanoparticles in murine dendritic cells. *Nanotoxicology* 0(0), 1-15.

Wu J., Liu W., Xue C., Zhou S., Lan F., Bi L., Xu H., Yang X., Zeng F.D. (2009). Toxicity and penetration of TiO_2 nanoparticles in hairless mice and porcine skin after subchronic dermal exposure. *Toxicology Letters* 191(1), 1-8.

Xia T., Kovochich M., Brant J., Hotze M., Sempf J., Oberley T., Sioutas C., Yeh J.I., Wiesner M.R., Nel A.E. (2006). Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Letters* 6(8), 1794-1807.

Yang S.P., Bar-Ilan O., Peterson E.R., Heideman W., Hamers R.J., Pedersen J.A. (2013). Influence of humic acid on titanium dioxide nanoparticle toxicity to developing zebrafish. *Environmental Science &*

Technology 47, 4718-4725.

Zhao J.S., Bowman L., Zhang X.D., Vallyathan V., Young S.H., Castranova V., Ding M. (2009). Titanium dioxide (TiO_2) nanoparticles induce JB6 Cell apoptosis through activation of the caspase-8/bid and mitochondrial pathways. *Journal of Toxicology and Environmental Health part A: Current Issues* 72(19), 1141-1149.

Zhu X., Wang J., Zhang X., Chang Y., Chen Y. (2010). Trophic transfer of TiO_2 nanoparticles from daphnia to zebrafish in a simplified freshwater food chain. *Chemosphere* 79, 928-933.

제조나노물질 11종 안전성평가 보고서

인 쇄 : 2021년 2월 1일
발 행 : 2021년 2월 1일
발행인 : 국립환경과학원장

편집인 : 서도연, 이혜진, 홍길상, 이병천, 김근배, 김필제, 정현미

(우) 22689 인천광역시 서구 환경로 42 종합환경연구단지
국립환경과학원 환경건강연구부 위해성평가연구과
전 화 ☎ 032)560-7161 팩스 032)568-2037
인터넷 홈페이지 : http://www.nier.go.kr