

## Phthalate의 피부자극시험 및 안점막자극시험에 관한 연구

이종권\* · 김주환 · 이은희 · 김용규 · 홍진태 · 박기숙 · 안광수 · 정수연 · 이선희  
식품의약품안전청 국립독성연구소 독성부

### Dermal and Ocular Irritation Studies of Some Phthalates in Rabbits

Jong Kwon Lee\*, Ju Hwan Kim, Eun Hee Lee, Yong Kyu Kim, Jin Tae Hong, Ki Sook Park,  
Kwang Soo Ahn, Soo Youn Chung and Sun Hee Lee

\*Department of Toxicology, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and  
Drug Administration 5 Nokbun-Dong, Eunpyung-Gu, Seoul, 122-704, Korea  
(Received April 10, 2001)  
(Accepted May 10, 2001)

**ABSTRACT** : Phthalates are widely used as plasticizers to impart softness and flexibility to normally rigid polyvinylchloride products. However, there are not much studies for dermal and ocular irritation toxicity of phthalates. So we investigated the skin or eye irritation effect of some phthalates which was not reported. The primary skin irritation of diethyl phthalate (DEP), diisodecyl phthalate (DIDP), diisononyl phthalate (DINP), dipropyl phthalate (DPP) and dipropyl phthalate (DPrP) was studied. The ocular irritation of dibutyl phthalate (DBP), DIDP, DINP, DPP and DPrP was also studied. DEP, DIDP, DINP, DPP, and DPrP were found to be non-irritating to the skin of the test animals. DBP, DIDP, DINP and DPP were found to be non-irritating to the eye of the rabbits. DPrP caused the slight irritations to the eye in 1 or 2 days after treatment but irritation of the animals was soon recovered.

**Key Words** : Phthalate, Skin irritation, Eye irritation, Rabbit

#### I. 서 론

Phthalate는 우리 생활환경에 필수적인 polyvinyl chloride (PVC) 제품의 유연성을 부여하기 위해서 사용하는 물질로서 어린이 장난감, 일회용 식품포장용기, 의료용구, 화장품 용기 및 원료, 각종 생활용품 등으로부터 직·간접으로 인체에 노출되고 있는 물질이다. 이러한 물질들은 간이나 생식기관에 영향을 줄 수 있을 뿐만 아니라 피부에 지속적으로 노출될 가능성이 있어 이에 대한 연구가 절실히 요구된다(Scott *et al.*, 1987; Elsisi *et al.*, 1989; Wilkinson and Lamb, 1999). Phthalate 중에서 우리 실생활에 노출 가능성이 있는 종류로는 대표적으로 DEHP(di-2-ethylhexyl phthalate), DEP(diethyl phthalate), DBP(dibutyl phthalate), DINP(diisononyl phthalate), DIDP(diisodecyl phthalate), DPrP(di-propyl phthalate), DPP(dipropyl phthalate), BBP(butyl benzyl phthalate) 등이 있다. 이 중 우리에게 비교적 잘 알려져 있는 DEHP(일명, DOP)는 비닐장식품, 혈액

백, 어린이 장난감 등에 쓰이는 phthalate로서 생식독성이 있고 IARC(International agency for research on cancer)에서는 사람의 간암을 일으킬 수 있는 물질(2B)로 분류하고 있으며(ATSDR, 1999; IARC, 2000), 미국 EPA에서는 DEHP를 사람에게 암을 일으킬지 모르는 것(B2)으로 분류하고 있는 대표적인 phthalate 이다(Wilkinson and Lamb, 1999). DEHP는 주로 물, 음식 등으로 인체에 섭취되며 피부를 통해 소량 흡수될 수도 있다고 하는데, 토끼를 이용한 피부자극에서 DEHP는 피부자극을 거의 일으키지 않았으며 피부로는 약간만 흡수되었지만, 안점막자극시험에서 안점막의 발적을 일으켜 자극을 일으킨다고 하였다(Scott *et al.*, 1987; Doull *et al.*, 1999; NTP, 2000). 다른 phthalate의 피부자극시험을 한 것을 보면, DBP의 경우 사람에게 약간의 피부자극을 일으킬 수 있다고 하였다(ATSDR, 1999). 그러나 우리생활에 밀접하게 관련되어있는 phthalate의 피부독성 관련 실험을 한 보고는 거의 없으며, DEHP나 DBP 외에 phthalate류에 대한 피부자극시험이나 안점막자극시험을 한 보고는 없다.

따라서 본 연구는 기존에 보고되지 않은 물질 중에서 우

\*To whom correspondence should be addressed

선 우리생활에 노출될 가능성이 있는 phthalate에 대하여 피부자극이나 안점막자극을 평가하고자 하였다. 피부자극 시험은 DEP, DIDP, DINP, DPP 및 DPrP를 선정하여 평가하였으며, 안점막자극시험은 DBP, DIDP, DINP, DPP 및 DPrP를 사용하여 실험하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시험물질

시험에 사용한 DEP(diethyl phthalate), DBP(dibutyl phthalate), DINP(diisononyl phthalate), DIDP(diisodecyl phthalate), DPrP(di-propyl phthalate), DPP(dipropyl phthalate) 및 Sodium fluorescein은 Sigma(U.S.A.)에서 구입하여 사용하였다.

### 2. 실험동물

실험동물은 2.5~3.0 kg의 New Zeland White계 토끼를 식품약품안전청 실험동물자원실로부터 공급받아서 1주일간 순화기간을 두어 사용하였다. 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였으며 온도 23±2°C, 습도 55±10%, 12시간 명암주기의 사육조건을 유지하였다. 피부자극시험을 위한 동물은 외견상 건강한 동물 중에서 피부 병변이 없는 동물만을 선정하여 사용하였으며, 안자극시험을 위한 동물은 외견상 건강한 동물중에서 안병변이 없는 동물만을 선정하여 사용하였다.

### 3. 시험방법

#### 1) 피부자극시험

피부자극시험은 OECD(2000) 기준에 따라 Draize(1944) 방법을 변형하여 각군당 3마리씩 두어 다음과 같이 실시하였다. 실험개시 약 24시간전에 토끼의 등부위 털을 전기 제모기(Oster, USA)로 상처가 나지 않도록 완전히 제모하였다. 제모된 토끼의 등피부를 좌우로 나누어 좌를 투여구획 우를 대조구획, 또는 좌를 대조구획 우를 투여구획으로 하고, 투여구획과 대조구획의 건강피부 또는 찰과피부가 서로 대각선으로 분포하도록 구분하여, 2.5×2.5 cm의 건강(비찰과) 피부 2개소와 찰과 피부 2개소를 두어 찰과피부 1개소와 건강피부 1개소에 각각의 시험물질(DBP, DIDP, DINP, DPP, DPrP)을 0.5 ml씩 24시간 폐쇄 철폐하였다. 시험물질 도포 30분, 1시간, 1일, 2일, 3일, 7일째에 체중 및 임상증상의 변화를 관찰하고 국립독성연구소(1999) 표준작업지침서에 의해 흥반 및 가피형성에 따라 최대 4점, 부중형성에 따라 최대 4점을 주고 피부반응에 대한 평점을 매겨 24시간 그리고 72시간째의 평점으로 1차 피부자

**Table 1.** Evaluation of primary skin irritation in rabbits

PII (primary irritation index)	Classification
0.0~0.5	Non-irritant
0.6~2.0	Weak irritant
2.1~5.0	Moderate irritant
5.1~8.0	Severe irritant

**Table 2.** Scale for interpretation of ocular irritation evaluations

Classification	Values of indices		
	IAOI	MIOI	Day-7 IIOI
Non-irritant	0~5	0 after 48 hr	
Slightly irritant	5~15	≤ 5 after 48 hr	
Irritant	15~30	≤ 5 after 4 days	
Very irritant	30~60	≤ 20 after 7 days	≤ 30 in all 6 rabbits ≤ 10 in at least 4/6
Severely irritant	60~80	≤ 40 after 7 days	≤ 60 in all 6 rabbits ≤ 30 in at least 4/6
Extremely irritant	80~110		

극지수(PII, primary irritation index)를 구하여 Table 1과 같이 평가하였다.

#### 2) 안점막자극시험

안점막자극시험은 OECD(2000) 기준에 따라 Draize (1944) 방법을 변형하여 각군당 6마리씩 두어 다음과 같이 실시하였다. 실험개시전에 토끼의 눈을 0.5%의 Sodium fluorescein 용액을 점안하여 각막의 손상부위를 명확히 관찰한 후 각막에 손상이 없는 동물을 대상으로 시험을 실시하였다. 각 시험물질(DBP, DIDP, DINP, DPP, DPrP) 0.1 ml을 토끼의 결막낭(conjunctival sac)에 투여하여 1시간, 1일, 2일, 3일, 7일째에 체중 및 임상증상의 변화를 관찰하고 국립독성연구소 표준작업지침서에 의해 안구의 각막반응을 최대 80점, 홍채 반응을 최대 10점 그리고 결막 반응을 최대 20점을 주어 총점이 최대 110점으로 안점막 자극 반응을 평가하였다. 관찰결과와 판정은 각각의 판정일 각 마리 총점[0~110점 범위, The Individual Index of Ocular Irritation (IIOI)]의 합을 마리수로 나눈 평균 값인 Mean Index of Ocular Irritation(MIOI), 관찰기간중 MIOI의 최대값인 The Index of Acute Ocular Irritation(IAOI) 및 Day-7 IIOI(Individual ocular irritation index : 7일째의 각각 동물의 득점) 등의 값으로 안점막자극성의 강도를 Table 2의 안점막자극표에 의해 구분하여 평가하였다.

## III. 결 과

### 1. Phthalate에 대한 피부자극

Phthalate류 중 DEP, DIDP, DINP, DPP, DPrP에 대하여

**Table 3.** Results of skin irritation test in New Zealand white rabbits treated with 5 phthalates

Test chemical	Scoring at	Erythema		Edema		Average score	PII*	Classification
		Intact	Abraded	Intact	Abraded			
DEP	30 min	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	Non-Irritant
	1 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	24 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	48 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	72 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	7 day	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
DIDP	30 min	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	Non-Irritant
	1 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	24 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	48 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	72 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	7 day	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
DINP	30 min	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	Non-Irritant
	1 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	24 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	48 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	72 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	7 day	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
DPP	30 min	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	Non-Irritant
	1 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	24 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	48 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	72 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	7 day	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
DprP	30 min	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	Non-Irritant
	1 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	24 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	48 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	72 hr	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	
	7 day	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	0	0	

\*PII : Primary Irritation Index.

(n = 3)

홍반, 부종 등을 기준으로 피부자극에 대하여 평가한 결과를 Table 3에 제시하였다. DEP, DIDP, DINP, DPP, DPrP 군 모두 피부도포에 의한 임상증상의 변화를 관찰할 수 없었으며, 실험기간 동안의 체중증감에 있어서 유의한 변화가 없었다. DEP, DIDP, DINP, DPP, DPrP 투여군 모두에서 찰과 및 비찰과피부에서 투여에 관련하여 변화된 피부 반응은 관찰할 수 없었다. 투여 30분후부터, 7일까지 피부에 대한 변화는 찰과 피부 및 비찰과 피부에서 모두 나타나지 않아서 7일째 시험을 종료하였다.

## 2. Phthalate에 대한 안점막자극

Phthalate 중 DBP, DIDP, DINP, DPP, DPrP에 대하여 각막의 혼탁 및 각막의 범위, 홍채의 반응, 결막의 발적, 부종 및 배출물 유무등을 기준으로 안점막자극에 대하여 평가한 결과를 Table 4에 표시하였다. DBP, DIDP, DINP,

DPP, DPrP군 모두 실험물질 투여에 의한 일반 임상증상의 변화를 관찰할 수 없었으며, 실험기간 동안의 체중증감에 있어서 유의한 변화가 없었다. DBP, DPP 투여군에서 1시간째에 결막에서 약간의 발적이 나타났으나 시간이 경과함에 따라 회복되어서 전체적인 자극을 평가하는 IAOI는 각각 2.7로 나타나 자극이 거의 없는 것으로 관찰되었다. DIDP, DINP 투여군에서도 1시간째에 1시간째에 결막에서 약간의 발적이 나타났으나 시간이 경과함에 따라 회복되어서 전체적인 자극을 평가하는 IAOI는 각각 2.3으로 나타나 자극이 거의 없는 것으로 관찰되었다. DPrP 투여군에서는 1시간째에는 DBP, DIDP, DINP, DPP 투여군에 비해 결막의 발적이 약했으나, 한 두 마리에서 1일, 2일, 3일째 결막의 반응이 나타난 경우가 있었다. 그러나 7일째에 결막반응은 모두 회복되어 전체적인 자극을 평가하는 IAOI는 각각 0.67로 나타나 자극이 거의 없는 것으로 관찰되었다. 전 투여군에서 7일째에 안점막 반응이 나타나지

**Table 4.** Results of eye irritation test in New Zealand white rabbits treated with 5 phthalates

Test chemical	Scoring time	Cornea	Conjunctivae	Iris	IIOI	MIOI	IAOI	Classification
DBP	1 hr	0/0/0/0/0	2/4/4/2/2	0/0/0/0/0	16	2.7		Non-Irritant
	24 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
	48 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0	2.7	
	72 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
	7 day	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
DIDP	1 hr	0/0/0/0/0	2/2/2/2/4	0/0/0/0/0	14	2.3		Non-Irritant
	24 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
	48 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0	2.3	
	72 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
	7 day	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
DINP	1 hr	0/0/0/0/0	2/4/2/2/2	0/0/0/0/0	14	2.3		Non-Irritant
	24 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
	48 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0	2.3	
	72 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
	7 day	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
DPP	1 hr	0/0/0/0/0	4/2/2/2/4	0/0/0/0/0	16	2.7		Non-Irritant
	24 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
	48 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0	2.7	
	72 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
	7 day	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		
DPrP	1 hr	0/0/0/0/0	0/0/2/2/0	0/0/0/0/0	4	0.67		Non-Irritant
	24 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/2/0	0/0/0/0/0	2	0.33		
	48 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/2/2	0/0/0/0/0	4	0.67	0.67	
	72 hr	0/0/0/0/0	0/0/0/2/0	0/0/0/0/0	2	0.33		
	7 day	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0/0/0/0/0	0	0		

IIOI : The Individual Index of Ocular Irritation, MIOI : Mean Index of Ocular Irritation, IAOI : The Index of Acute Ocular Irritation. (n = 6)

않아서 실험을 종료하였다.

**IV. 고 찰**

Phthalate는 대개 간장, 신장, 생식기 등의 독성을 일으킨다고 보고된 바 있으나 피부독성에 대한 정보는 거의 없었으며(ATSDR, 1999; Wilkinson and Lamb, 1999; NTP, 2000), 특히 피부자극시험이나 안점막자극시험 보고가 거의 없어 본 실험을 실시한 결과 DEP, DIDP, DINP, DPP, DPrP는 피부자극을 일으키지 않는 것으로 관찰되었다. DEP는 칫솔, 자동차 부품, 화장품, 플라스틱 유연제 등에 사용되며, 동물에서 약간의 안자극이 있다고 보고된 바 있었지만(ATSDR, 1999; Wilkinson and Lamb, 1999; NTP, 2000), 본 실험결과 토끼에서 피부자극이 관찰되지 않았다. DIDP는 플라스틱 유연제로 사용되며 간장, 신장의 무게가 증가한다는 보고가 있었지만 피부자극 및 안점막자극 보고는 없었다(NTP, 2000). 본 실험결과 토끼에서 피부자극 및 안점막자극은 유발하지 않는 것으로 관찰되었다. DINP는 비닐장식품, 필름, 유아용품 등에 널리 쓰이는 가소제로서 중국제 장난감(치아보정기 등)에서 발견되어 덴마크 등에서 문제 제기하고 있는 phthalate이다(Wilkinson and Lamb, 1999). DINP는 간세포의 비대, 간암 등을 일으킬

수 있는 것으로 보고되고 있는데(NTP, 2000), 본 실험결과 토끼에서 피부자극 및 안점막자극은 유발하지 않는 것으로 관찰되었다. DPP는 나이트로셀룰로오스와 레진을 위한 가소제로 사용되며 신장무게 감소, 생식독성 등이 보고되고 있는데(NTP, 2000), 본 실험결과 토끼에서 피부자극 및 안점막자극은 유발하지 않는 것으로 관찰되었다. DPrP는 플라스틱 가소제로 쓰이며 간장의 무게를 증가시키는 것으로 보고되고 있는데(NTP, 2000), 본 실험결과 토끼에서 피부자극 및 안점막자극은 유발하지 않는 것으로 관찰되었다. DBP는 PVC, 페인트 등에 사용되고 헤어스프레이 등 화장품원료에도 사용되는 물질로서 사람에게 약간의 피부자극을 일으킨다고 보고된 물질인데(ATSDR, 1999), 본 실험결과 토끼에서 안점막자극을 유발하지 않는 것으로 관찰되었다.

화학물질의 피부독성을 평가하기 위하여 1차적으로 시험하는 것이 피부 자극(부식)시험이다. 피부자극시험은 1944년 Draize가 6마리의 토끼를 사용하여 고체일 경우 0.5 g, 액체일 경우 0.5 ml을 찰과 및 비찰과 피부에 투여하여 홍반과 부종으로 평가한 이래, 각국에서 사용되는 동물수는 조금씩 상이해도, 그 근본은 이것을 모델로 피부반응을 평가하고 있다(Bosshard, 1985; Gfeller *et al.*, 1985; Bagely *et al.*, 1996). OECD 규정은 찰과 및 비찰과 피부

를 구분하지 않고 피부의 일정 면적(약 6 cm<sup>2</sup>)에 도포 한 후 1, 24, 48, 72시간 투여 흥반과 부종을 관찰하도록 되어 있다. 최근에는 화학물질의 특성을 파악하여 시험물질이 pH 2.0 이하 또는 pH 11.5 이상의 화학물질에 대하여는 피부 자극시험을 하지 않도록 권고하고 있으며, 피부자극(부식) 시험에 대한 전체적인 접근 방안을 제시하고 있다(Sugai *et al.*, 1990; Golberg and Maibach, 1998). 이렇게 하는 이유는 강산 또는 강알카리의 경우는 명백히 부식을 일으키기 때문에 인도적인 측면에서 동물실험을 제한하고 있으며, 또 한편으로는 1960년대부터 제창한 3Rs[Replacement (동물실험대체), Reduction(실험규모, 기간 축소), Refinement(실험방법 증진)] 운동의 일환이라고 생각되어진다. 이러한 접근 방법은 먼저 시험물질의 구조적 특성(SAR, Structure-activity relationship)을 파악하여 부식성이나 자극성 물질이면 시험을 종료하고 이 단계에서 잘 모를 때는 시험물질의 pH가 2.0 이하 또는 11.5 이상 인지를 파악하여 실험을 종료하고 그밖의 정보가 없으면 먼저 *In vitro* 피부부식성시험(skin corrosion test)을 실시하며, 단계적으로 *In vitro* 피부자극성시험(skin irritation test)을 실시하는 것으로 되어 있다. 이 단계에서도 잘 모르면 윤리위원회를 통과하여 사람의 패취시험(human patch test)을 실시하며, 이 단계에서 잘 모를 경우는 토끼를 이용한 피부자극·부식성시험을 1마리로 시작하고 여기서 부식성 물질이 아니면 3마리로 피부자극성을 평가하도록 하는 전체적인 시험 단계 전략을 제안하고 있다(Goldberg and Maibach, 1998; Gerner *et al.*, 2000). 본 실험은 동물수를 전체적으로 줄이고자 하는 국제적인 흐름에 맞추어 OECD 규정에 의하여 피부자극에 사용한 토끼의 수를 3마리로 사용하여 실험하였다. 안점막자극시험은 점막에 노출될 가능성이 있는 물질의 점막독성 평가에 대한 대표적인 평가방법으로 Draize (1944)에 의하여 제안된 이래 각국이 마리수는 상이하지만 토끼를 이용하여 평가하고 있다(Bruner *et al.*, 1998; Balls *et al.*, 1999). Draize법은 토끼 6마리 또는 9마리로 교체일 경우는 0.1 g, 액체일 경우는 0.1 ml을 결막낭에 투여하여 1, 2, 3, 4, 7일에 결막, 각막, 홍채반응으로 평가하도록 되어 있다. 일본의 농림수산성(Japan-MAFF), 미국의 FHSA (Federal Hazardous Substance Act)에서는 6마리를 사용하여 안점막자극 시험을 평가하도록 되어있으며, OECD에서는 3마리 이상을 사용하도록 되어있다(Chan and Hayes, 1994; OECD, 2000). 본 실험에서는 Draize법과 국제적인 흐름에 맞추어 6마리를 사용하여 안점막자극시험을 평가하였다.

본 연구는 기존에 보고가 안된 phthalate 중에서 DBP, DEP, DIDP, DINP, DPP, DPfP의 토끼에 대한 피부자극 시험 또는 안점막자극시험을 실시하였으며, 본 실험결과와 phthalate의 피부독성 파악에 대한 기초적인 자료로 활용

될 수 있으리라고 사료된다.

## 참고문헌

- ATSDR (1999): ATSDR Toxicological Profiles on CD-ROM, DBP, DEP, DEHP, CRC Press LLC, US Public Health Services.
- Bagely, D.M., Gardner, J.R., Holland, G., Lewis, R.W., Regnier, J.F., Stringer, D.A. and Walker, A.P. (1996): Skin irritation : Reference chemicals data bank. *Toxic. In vitro*, **10**, 1-6.
- Balls, M., Berg, N., Bruner, L.H., Curren, R.D., de Silva, O., Earl, L.K., Esdaile, D.J., Fentem, J.H., Liebsch, M., Ohno, Y., Prinsen, M.K., Spielmann, H. and Worth, A.P. (1999): Eye irritation testing : The way forward. *ATLA*, **27**, 53-77.
- Bosshard, E. (1985): Review on skin and mucous-membrane irritation tests and their application. *Fd. Chem. Toxic.*, **23**(2), 149-154.
- Botham, P.A., Earl, L.K., Fentem, J.H., Rouget, R. and van de Sandt, J.J.M. (1998): Alternative methods for skin irritation testing : the Current Status. *ATLA*, **26**, 195-211.
- Bruner, L.H., de Silva, O., Earl, L.K., Easty, D.L., Pape, W. and Spielmann, H. (1998): Report on the COLIPA workshop on mechanisms of eye irritation. *ATLA*, **26**, 811-820.
- Chan, K.P. and Hayes, A.W. (1994): Acute toxicity and eye irritancy in principles and methods of toxicology. Raven Press Ltd, New York, pp. 600-647.
- Doull, J., Cattley, R., Elcombe, C., Lake, B.G., Swenberg, J., Wilkinson, C., Williams, G. and Gemert, M. (1999): A cancer risk assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate: Application of the new U.S. EPA risk assessment guidelines. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **29**, 327-357.
- Draize, J.H., Woodard, G. and Calvery, H.O. (1944): Methods for the studying of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **82**, 377-390.
- Elsisi, A.E., Carter, D.E. and Sipes, I.G. (1989): Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fund. Appl. Pharmacol.*, **12**, 70-77.
- Gerner, I., Graetschel, G., Kahl, J. and Schleder, E. (2000): Development of a decision support system for the introduction of alternative methods into local irritancy/corrosivity testing strategies. Development of a relational database. *ATLA*, **28**, 11-28.
- Gfeller W., Kobel, W. and Seifert, G. (1985): Overview of animal test methods for skin irritation. *Fd. Chem. Toxic.*, **23**(2), 165-168.
- Goldberg, A.M. and Maibach H.I. (1998): Dermal Toxicity : Alternative methods for risk assessment. *Environ.*

- Health Perspect*, **106**(Suppl. 2), 493-496.
- IARC (2000): Some Industrial Chemicals (Volume 77)  
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC Press.
- NTP (2000): Phthalates, NTP Publications.
- OECD (2000): OECD Guidelines for the testing of chemicals 404, 405, OECD Publications service, Paris.
- Scott, R.C., Dugard, P.H., Ramsey, J.D. and Rhodes, C. (1987): *In vitro* absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ. Health Perspect*, **74**, 223-227.
- Sugai, S., Murata, K., Kitagaki, T. and Tomita, I. (1990): Studies on eye irritation caused by chemicals in rabbits - A quantitative structure activity relationships approach to primary eye irritation of chemicals in rabbits. *J. Toxicol. Sci.*, **15**, 245-262.
- Wilkinson, C.F. and Lamb, J.C. (1999): The potential health effects of phthalate esters in children's toys : a review and risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **30**, 140-155.
- 국립독성연구소 (1999): 독성·약리·병리 표준작업지침서, 식품의약품안전청 국립독성연구소, pp. 493-501.