

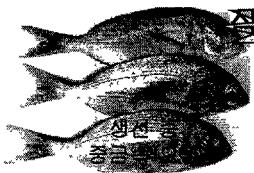
식품위해성 평가의 국내외 연구동향

식품 위해성평가의 국·내외 연구동향 Current Strategy for Dietary Risk Assessment

식품의약품안전청 국립독성연구원
위해성평가과
이 효 민

식품 위해성평가

예) 중금속



식품오염발생

모니터링 수행

오염도결과
(ppm, ppb, ppt...)

위해도결정

- ✓어린이
- ✓임산부
- ✓건강한 성인

✓독성값

PTWI (FAO/WHO)
RfD (U.S.EPA)
PTTIL(U.S.FDA)

인체노출평가

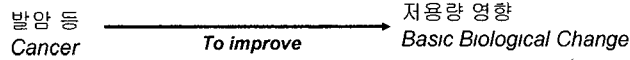
노출시나리오 고려
(매운탕, 찜, 구이, 조림 등)
추가노출 고려

안전여부판단

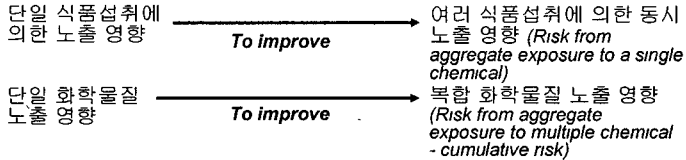
관리정보제공

식품 위해성평가 기술의 발전 방향

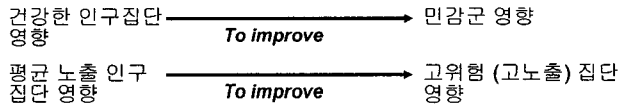
- **Human Health Endpoint**



- **Aggregate and Cumulative Risk**



- **Susceptibility and Highly Exposed Subpopulation**



노출평가전략의 발전

Market Survey 자료에 의존

- 식품 오염도자료의 단일값 (point value: 평균값, 최저값, 최고값 등) 활용
- Simulation을 통한 노출분포 추계 (확률적 평가, probabilistic assessment)
- 식품 오염도자료와 인구집단의 대표 식품소비량 자료로 인체 노출량 추계 (외적 용량산출, external dose)

- 실생활에서 있음직한 사실성 자료 확보
- 불확실성 요인 감소
- 정확한 노출자료 확보

Market Survey와 Human Study의 병행

- 다양한 인체섭취실태자료 반영
- 민감 그룹의 고려
- 고위험집단의 사실적 조사
- 역학조사기법 응용
- 인체노출량의 사실적 확인
- Biomarker 등을 활용한 인체 모니터링연구 실시 (내적용량 산출, internal dose)
- 다양한 경로의 동시노출 고려

소요예산 증가

용량-반응 평가전략의 발전

동물자료를 활용하여 인체노출안전수준 판단

- 고용량 • 만성적 영향 자료
- 건강한 대다수 인구집단의 안전수준 고려
- 발암 • 비발암 위해성평가 방법의 구분
- *저용량 영향 평가로 불확실성 요인 감소*
- *인체자료 활용으로 불확실성 요인 감소*
- *복합, 동시노출 등의 고려로 사실성이 향상된 유해영향 예측*

동물자료 산출 방향의 발전 및 인체자료 생산 • 활용

- 저용량 • 만성적 영향 고려
- 고위험(고노출)집단의 안전 고려
- 건강한 대다수 인구 집단을 포함한 민감군 안전 고려
- 복합오염물질의 동시노출 영향 고려 (cumulative risk)
- 인종간 반응차이 (population difference) 규명 연구
- Biomarker 등을 활용한 내적용량과 건강영향 상관관계 규명
- 발암, 비발암 위해성평가 방법의 harmonization (작용기전 자료의 활용)

Biomarker를 활용한 위해성평가 전략

- Body Fluids에서 유해물질 분석과 노출량 측정
 - Saccharin과 Acesulfame K의 urinary monitoring
- Comet assay를 활용한 DNA damage 측정 - Carcinogen
- DNA adduct과 haemoglobin adduct을 활용한 노출량 측정
 - PAHs and AFB1
- Health effects 와 관련된 기준 설정
- 생체 이용률 활용
- 인체 노출량 측정
- 인체 용량-반응관계 조사
- 내적용량 (internal dose) 산출

nitrosamines, PAHs,
AFB1, ochratoxin, patulin,
ethylcarbamate, benzene,
furfural, coumarin, dioxins 등

식품 위해성평가 사례

- 식품오염도자료를 활용한 노출평가에서 구체적 노출실태 파악을 위한 노출시나리오별 현장 연구

Bisphenol A

- 대다수 집단을 대상으로 한 노출평가에서 고위험 집단을 포함한 다양한 인구집단에 대한 노출 연구

**Acrylamide
Aflatoxin B₁**

- 인체 모니터링 자료로부터 내적용량 산출과 건강 영향 규명 연구

Lead

- 식품유해물질의 만성적 영향, 민감군(sensitive population) 반응, 저용량 노출영향(low dose impact), 동시노출영향(cumulative exposure impact) 반영 연구

**Dioxins
Organo phosphorus**

국외연구동향

Bisphenol A의 위해성평가

인체노출량평가 (영국, 2003)

• Bottle, Can에 담긴 음식물 섭취를 통한 노출시나리오를 설정하여 고위험집단(영·유아, 성인)을 대상으로 소비실태조사

Bottle feeding

1~2개월 : 0.035 mg/day
4~6개월 : 0.05 mg/day
어린이 : 0.01 mg/day

Epoxy resin food contact

어린이 : 0.2 mg/day
성인 : 0.1 mg/day
6~12개월 : 0.04 mg/day

Epoxy resin 테두리를 한 병에 저장된 포도주 섭취

성인 : 0.5 mg/day

독성값 RfD

- 특성종말점, 평균체중감소
- Rat chronic oral bioassay (NTP, 1982)
- LOAEL 1000 ppm 식이 (50mg/kg/day)
- UF · 1000
- RfD 5×10^{-2} mg/kg/day

$$\text{위해지수} = \frac{0.5 \text{ mg/day (0.0083 } \overset{60\text{kg 성인기준}}{\text{ug/kg/day)}}}{5 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/day}} = 0.166 \text{ (체중감소가 우려되지 않음)}$$

Acrylamide의 위해성평가

스웨덴

Food survey(1997~1998)
 1200여명(17~70세)을 대상으로 주당 식품소비량 조사 (24시간 diet record, 가정식 cooking 정보, 식품원료 저장조건에 따른 오염도, 식품가공과 정별 오염도)

평균 1일 인체노출량 35~40 ug/day
 (최대노출량 6배↑)

- * 노출기여도
- potato products 36% (french fries 16%, fried potatoes 10%, crisps 10%)
- bread 16%
- biscuits, cookies and wafers 5%
- breakfast cereals 3%
- remaining foodstuffs group 40%

- 독성값 RfD**
- 독성종말점 ; nerve damage
 - Rat subchronic drinking water Study (Burek et al., 1980)
 - NOAEL 0.2 mg/kg/day
 - UF . 1000
 - RfD . 2×10^{-4} mg/kg/day

위해지수 = $\frac{35-40 \text{ ug/day (0.58-0.67 ug/kg/day)}}{0.2 \text{ ug/kg/day}}$
 = 2.9 ~ 3.35



역학자료를 활용한 발암위해성평가

- 고위험집단 및 민감군 영향 고려 -

예) Aflatoxin B1

• 역학자료 (Yeh et al., 1985)
 ; 중국에서 aflatoxin B₁ 노출과 B형 간염 보균자간의 Primary Liver Cancer 유병률 관찰

평균수명 70년을 기준으로 multiplying low-dose slope에 의한 aflatoxin B₁의 lifetime cancer potency 도출 (Bowers et al., 1993)

Thailand의 노출량 평가
 (평생에 대한 평균 : average over the lifetime)
 5~45 ng/kg/day

초과발암위해도 = 인체노출량 × 발암력

- B형간염비보균자의 발암력 : $9 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$
- B형 간염 보균자의 발암력 : $230 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$

- B형간염 비보균자의 초과발암위해도 : $4.5 \times 10^{-5} \sim 4 \times 10^{-4}$
- B형 간염 보균자의 초과발암위해도 : $2.1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^{-2}$

인체모니터링 자료를 활용한 식품관리기준 설정 예

납(Pb)

♦ U.S.EPA & FDA

; Provisional total tolerable intake levels(PTTIL) 제시

(납에 대한 영향이 나타나는 최소 식이 섭취량(혈액농도로부터 유도)에 안전계수 10을 적용하여 산출)

노출집단	Lead blood level of concern ^a (ug Pb/dl)	Conversion factors	Dietary level effect ^b (ug Pb/day)	PTTIL ^c (ug Pb/day)
어린이(0-6세)	10	0.16	60	6
임산부	10	0.04	250	25
성인	30	0.04	750	75

a lowest observed adverse effect level

Children impaired neurobehavioral development

Adult increased blood pressure

b Dietary level effect = (lead blood level of concern) / (conversion factor)

c PTTIL = (Dietary level effect) / (safety factor 10)

♦ FAO/WHO (1993)

; PTWI(Provisional Tolerable Weekly Intake) **25 ug/kg BW/week**

→ 어린이와, 성인을 대상으로 하며 모든 노출경로를 통한 납노출에 근거

국내 다이옥신 1일 인체노출량 및 위해성평가

PCDDs/Fs+Co-PCBs

(단위 : pg TEQ/kg/day)

매체	PCDDs/Fs	Co-PCBs	PCDDs/Fs + Co-PCBs
식품	0.242*	0.585 *	0.827 (93.5%)
대기	0.0563**	-	0.0563 (6.4%)
토양	0.00097 **	-	0.00097(0.1%)
총계	0.299	0.585	0.884

* 식품의약품안전청, 1999~2002

** 환경부, 2001

인체노출량

$$\text{위해지수} = \frac{\text{인체노출량}}{\text{TDI (KFDA,2004)}} = \frac{0.884 \text{ pg TEQ/ kg/day}}{4 \text{ pg TEQ/ kg/day}} = 0.2$$

다이옥신 인체노출 허용수준 (TDI, PTWI, PTMI)

- **TDI** Tolerable Daily Intake
- **PTWI** Provisional Tolerable Weekly Intake
- **PTMI** Provisional Tolerable Monthly Intake

	Daily (pg-TEQ/kg/day)	Weekly (pg-TEQ/kg/week)	Monthly (pg-TEQ/kg/month)
WHO(1998)	1~4		
EC SCF (May, 2001)		14	
JECFA (June, 2001)			70
Korea(2000)	4		
Japan(1999)	4		
UK FSA (Oct, 2001)	2		

다이옥신

EC의 TWI 14 WHO-TEQ/kg bw 설정 근거 (May 2001)

$$\text{EHDl} = \frac{\text{Animal body burden} \times (\ln 2 / \text{half-life})}{\text{Absorption rate}}$$

Animal data (Faqi et al., 1998)
 ; Wistar rats (most sensitive strain)
 ; Decreased sperm production and altered sexual behavior in male offspring
 ; **LOAEL 25 ng/kg**

2 pg 2,3,7,8-TCDD/kg bw/day

Very long half-lives in Human bodies

Estimated human daily intake (EHDl)
 ; **20 pg 2,3,7,8-TCDD/kg bw/ day**

Uncertainty factor 9.6

- Potential variation in toxicokinetics 3.2
- size of body fat store,
- CYP1A2 concentration in liver
- rate of metabolism of 2,3,7,8-TCDD
- Use of LOAEL instead of NOAEL 3

14 pg 2,3,7,8-TCDD/kg bw/week

다이옥신

JECFA (FAO/WHO)의 PTMI 70 pg/kg/month 설정 근거

(June, 2001)

Toxic information	Linear model		Power model	
	Ohsako et al. (2001)	Faqi et al. (1998)	Ohsako et al. (2001)	Faqi et al. (1998)
Administered dose (ng/kg bw) ^a	12.5		12.5	
Maternal body burden(ng/kg bw) ^b	7.6	25 ^b	7.6	25 ^b
Equivalent maternal body burden with repeated dosing (ng/kg bw)	13 ^c	25 ^c	19 ^d	39 ^d
Body burden from feed (ng/kg bw)	3	3	3	3
Total body burden (ng/kg bw)	16	28	22	42
EHMI (pg/kg bw per month)	237	423	330	630
Safety factor	3.2	9.6	3.2	9.6
PTMI (pg/kg bw per month)	74	44	103	66

EHMI, equivalent human monthly intake

^a Bolus Dose (NOEL)

^b Target maternal body burden after repeated dosing (LOEL)

^c Linear relationship between fetal and maternal body burden

^d Non-linear relationship between fetal and maternal body burden

^e For humans, 7.6 year half-life and 50% uptake from food assumed

70 pg/kg/month

민감군 영향을 고려한 역학자료 활용 -Reference Dose (RfD) 산출과 비발암 위해성평가-

역학자료(Dow Chem., 1972)

- ; Volunteer를 활용한 실험 자료
- 노출 기간 : 20일
- 대상자 : 건강한 성인 남자
- 인원 : 16인

Critical Effects

; Plasma acetylcholine esterase 활성 저하

예) Chlorpyrifos

NOEL
0.03 mg/kg/day

$$RfD = \frac{NOEL}{UF} = 0.0003 \text{ mg/kg/day}$$

Uncertainty Factor

10 : human Sensitivity
10 : FQPA Safety factor

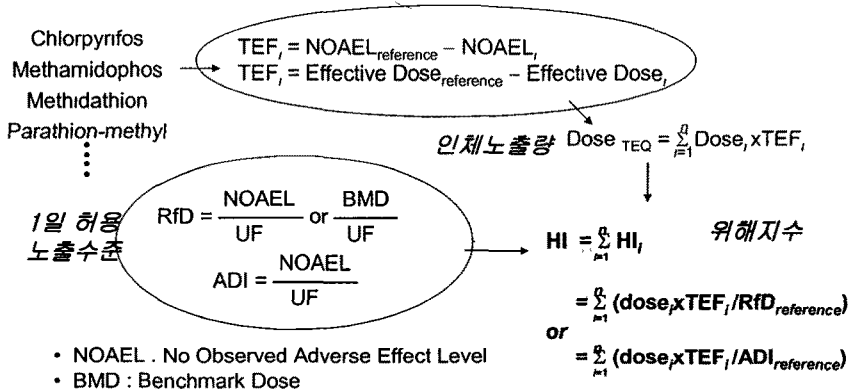
인체노출량(가상자료)
TEQ_{chlorpyrifos} = 0.0001 mg/kg/day

Food Quality protection Act Safety Factor
; 어린이와 신생아를 고려한 안전계수

$$\begin{aligned} \text{위해지수} &= \frac{0.0001 \text{ mg/kg/day}}{0.0003 \text{ mg/kg/day}} \\ &= 0.3 \text{ (plasma acetylcholine esterase의 활성저하가 우려되지 않음)} \end{aligned}$$

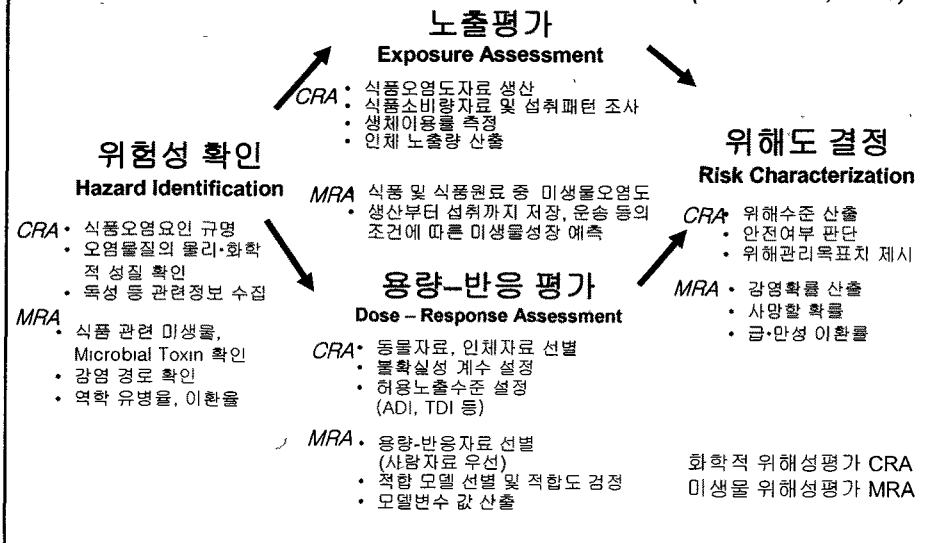
동시다중노출영향을 고려한 Cumulative Risk Assessment

- 동일한 독성기전(same mechanism of toxicity)을 나타내거나, 동일 대사체 (biological/molecular events) 등을 형성하는 다수 화학물질의 복합노출 (동시노출, 동일노출 경로) 평가에 적용
유기인계 농약류, 다이옥신류



화학적 위해성평가와 미생물 위해성 평가의 자료 흐름

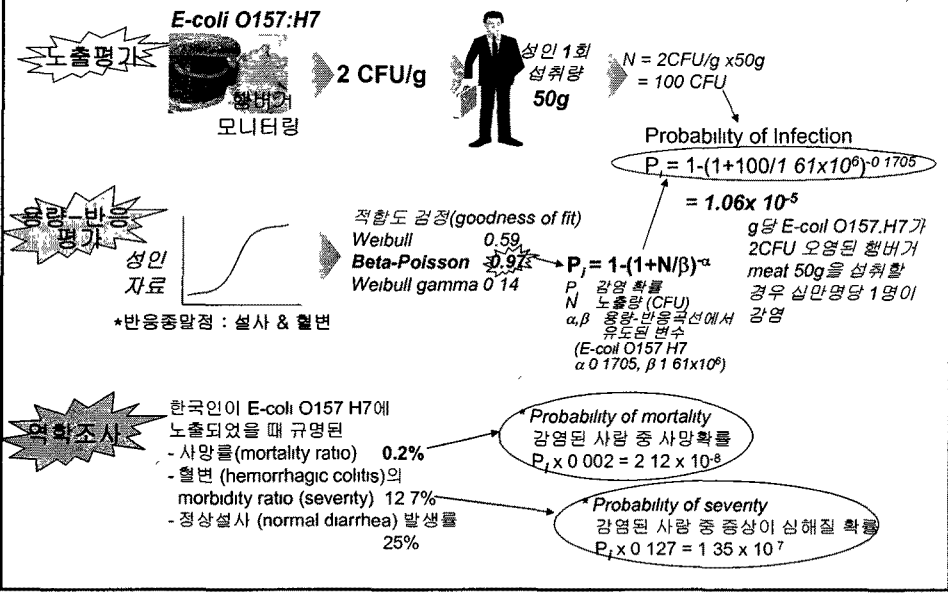
(FAO/WHO, 1999)



미생물 위해성평가

- E-coil O157:H7 bacteria를 중심으로 -

가상자료



국내 위해성평가의 발전방향

국내현황

- 모니터링 자료 생산 및 식품오염도 자료를 활용한 노출평가에 편중
- 위해성평가에 방향성을 둔 모니터링 자료 부족 (정도관리 미흡 등)
- 실질적 인체노출실태 조사 등의 Human Study 부족
- 위해성평가에 필요한 식품소비량 자료 부재
- 위해성평가 결과의 실제 적용을 위한 위해성관리 연구 부재
- 산발적 위해성평가 방법 적용

발전방향

- 위해성평가 목적의 모니터링 계획 설정으로 자료활용의 극대화
- 대표성 있는 오염도자료 생산 및 과학적 관리
- 역학연구기법 등을 활용한 인체노출 실태조사(human study)로 자료의 불확실성 요인 제거
- 위해성평가를 위한 식품 소비량 자료 생산
- 비용-효율 분석 등 구체적 위해성 관리 연구 수행
- 국내 식품 위해성평가 방법의 표준화