

## 식품속에 함유된 화학적 위해 물질

신혜승

한국과학기술연구원

## 1. 서론

현대 사회를 살아가면서 우리는 무수히 많은 위험에 노출되어 있다. 과거에는 볼 수 없었던 여러 가지 위험 인자는 최근에 우리가 섭취하는 음식물 에까지 노출된 것으로 알려졌다.

이러한 사실이 알려지면서 환경오염에 대하여 과거에는 피해의 유무, 즉 인과관계를 규명하는 것이 일차적 관심이었으나, 구체적이고 정량적인 정보를 요구하는 현대 사회에서는 오염피해의 정도와 심각성을 정량적으로 평가하고 이를 홍보하는 것이 중요한 관심의 대상이 되고 있다. 또한 고도로 산업화된 사회에서 환경오염이 필연적일 수밖에 없다면 과연 우리 사회에서 허용될 수 있는 오염수준이란 어느 정도인가 하는 문제가 매우 중요하고도 어려운 숙제로 떠오르고 있다. 이러한 복잡 다기화되어 가고 있는 사회현상 속에서 이해 관계와 불확실성으로 얽혀 있는 환경문제를 풀어나가기 위해서는 과학적이고 합리적인 방법론이 요구되고 있으며 이러한 방법론들이 환경관리정책

의 기본이 되고 있다. 환경 위해성 평가(Environmental health risk assessment) 혹은 위해성 평가는 이를 위해 제시될 수 있는 구체적 방법론으로 인식되고 있으며 환경오염 심화에 따른 인체건강영향에 대한 관심의 증대, 사회적·행정적으로 독성정보의 정량화 필요성 대두, 현실성 있는 오염 관리의 필요성, 기준치 제정, 제도시행 전후의 비용효과분석이 가능하다는 점 등에서 현대에 들어 가장 각광받고 있는 학문분야의 하나이다.

위해성평가 분야의 학문적 기원은 100년 전으로 거슬러 올라갈 수 있다. 그러나 이론적 방법과 응용이 이루어진 것은 불과 최근의 20년간으로 짧은 기간 동안의 발전임에도 불구하고 환경 분야의 새로운 패러다임으로 평가되고 있다. 80년대 초반부터 미국 EPA는 화학물질과 유해 폐기물 문제를 적극적으로 대응 해결하기 위하여 눈에는 보이지 않는 미량의 유해물질의 장기적 노출에 의한 건강 영향을 어떻게 평가할 것인가라고 하는 방법론에 관해 연구를 전개하였다. 이것이 소위 위해성 평가로서 극히 어렵고 복잡한 과학 분야이나 점진적

으로 실질적으로 발전해 나가고 있으며 정책에도 반영해 오고 있다. 또한 화학물질의 독성에 관한 대규모 국가 독성 프로젝트(NTP)를 가동시켜 독성평가를 착실하게 발전시켜 나가고 있다. 제도적으로 가장 큰 발전을 이룬 미국은 국민의 건강과 환경을 보호하기 위해 위해성평가를 연방법으로 제정, 통과한 후에 많은 분야 즉, 독성학, 산업위생분야, 작업장 안전, 환경영향평가, 공학분야, 기후예측분야, 역학분야, 사회·행동과학 분야 등에서 이를 적용하거나 응용하고 있다. 미국 환경보호청(EPA), 산업안전 보건청(OSHA), 환경보건과학 국립연구소(NIEHS), 국립산업안전 및 보건연구소(NIOSH), 소비자 제품 안전위원회(CPSC), 식품의약청(FDA) 그리고 독성물질 및 질병등록청(ATSDR) 외에도 세계보건기구(WHO), OECD와 같은 주로 화학물질의 규제와 관련된 기관에서는 위해성평가를 정책결정의 근간으로 하고 있다. 우리나라의 경우도 이미 1980년대 후반부터 위해성 평가 개념이 소개되기 시작하여 1990년대 초 G7국가 선도 기술로 선정되어 이에 대한 연구가 활발히 시도되고 있으며, 특히 수계 및 대기에서 검출 가능하고 잠재적인 위해성을 지니는 오염물질에 대해 전반적인 위해성을 평가하여 우리나라 환경관리정책에 유용한 기초자료들이 제시된 바 있다.

## 2. 화학적 위해도 평가

### 2.1. 위해성이란

위험은 우리가 사는 도처에 존재하며 모든 위험에 대한 위해를 평가할 분석방법은 현재로서는 없다. 여기서 유해성(hazard)이란 장해를 야기할 수 있는 물질이나 행동을 일컬으며 위해의 근원이라고 정의할 수 있으며, 위해도(risk)란 유해물질의 특정농도나 용량에 노출된 개인 혹은 집단에게 유해한 결과가 발생할 확률(probability) 또

는 가능성(likelihood)으로 정의된다. OECD에서는 위해도를 「위해도(Risk) = 유해성(Hazard) × 노출량(Exposure)」라고 표현하고 있다. 유해성 평가는 어떤 독성 물질이나 위험상황에 노출되어 나타날 수 있는 개인 혹은 집단의 건강 피해 확률을 추정하는 과학적인 과정이라고 정의할 수 있다. 다시 말하면 유해성 평가란 사람이 환경적 위험에 노출되었을 경우, 발생 가능한 영향을 정성 또는 정량적으로 추정하는 과정이다. 유해성 평가는 환경 또는 건강위해의 정도와 확률을 평가하기 위해 관련된 모든 정보를 분석하기 위하여 과학, 공학, 통계학 등의 다양한 학문분야를 도구로 종합적으로 사용하며 따라서 일정한 공식을 제시하기는 어렵다.

위해도는 크게 4가지-발암위해, 비발암위해, 생태학적 위해, 복지(welfare)위해로 구분되는데 유해성 평가는 처음에는 특정 기술에 대한 사고위험에 의한 위해 확률을 평가하기 위해 개발되었으나 유해성 평가 방법론은 실험실에서 시험된 화학물질로부터 발생하는 발암영향을 평가하면서 가장 많이 발달하였다. 유해성 평가는 종종 발암 유해성 평가로 동등시되는데 1983년 미국 국가연구위원회(NRC)에서는 유해성 평가에 대한 지침서를 발간하였으며 1986년 미국 EPA에서는 발암물질의 유해성 평가, 돌연변이 유해성 평가, 복합화학 물질의 건강 유해성 평가, 발육독성물질의 건강 유해성 평가, 노출평가 지침을 제정하였다. NRC에서는 유해성 평가 시 가장 중요하게 다루는 것으로 발암성을 들었다.

### 2.2. Hazard identification

Eisenbrand와 Balow 등은 (2002년) *in vitro* 실험과 *in vivo* 실험을 통하여 유해물질이 역학적으로 동물의 조직에 얼마나 많은 영향을 미치는가를 조사하였다. 유해성 확인 단계에서 수집한 자료는

과학적이고 통계학적인 질(quality)을 바탕으로 평가한다. 즉, 역학자료(epidemiological study), 독성자료(toxicological study), 인체를 대상으로 한 인위적 실험자료(controlled human experiments), *in vivo*, *in vitro* 실험자료, 물리화학적 성질에 관한 자료 등을 토대로 발암, 비발암물질에 대한 유해성 확인의 기본자료로 이용한다. 환경독성, 급성독성, 신경독성, 생식독성, 최기형성, 아급성, 만성독성, 유전독성, 발암성시험 등의 동물실험자료와 인구집단에서 나타나는 질병의 발생과 분포에 관한 역학조사자료 및 관련 보충자료를 통해 가능한 모든 유해성자료를 수집, 분류, 검토하여야 한다. 여러 영향 중 가장 낮은 최대무작용량(NOAEL)을 갖는 유해성자료에 관심을 가져야 하며 아울러 오염물질의 인체노출과 동물실험에서의 노출경로, 노출기간, 신뢰성 등을 고려한다.

### 2.3. Hazard characterisation

Hazard characterisation는 두 가지 측면으로 나누어 설명할 수 있다. Dybing과 Edler는 2002년도 (Food Chem Toxicolo.)에 발표한 논문에서 환경오염물질에 대한 인체영향을 역치(threshold) 존재의 유·무에 기본 가정을 두고 발암물질과 비발암물질로 나누어 평가했다. 발암의 진행과정에서는 비역치를 가정하고 있으나 실제로 이 메커니즘에 대한 과학적 증거자료에서는 역치 개념을 지지하고 있다. 역치의 개념은 용량-반응 모델링이나 평가에 영향을 준다. 용량-반응평가를 위해 가능한 방법 가운데 첫 번째는 EPA에서 제시된 용량-반응평가에 의하여 수행된 데이터베이스를 검토하는 것이다. 대표적으로 IRIS 데이터베이스가 있으며 대부분의 다단계모델로 수행된 단위위해도치가 제시되어 있다. 이때의 값은 EPA내의 역학자, 독성학자, 의학자, 생물학자, 통계학자, 다른 보건 관련 전문가로 구성된 평가단에 의해 기준에 따라 운영

되고 새로운 값들이 추가되고 있다. IRIS의 활용도는 자료의 검토과정을 줄임으로써 시간을 절약할 수 있다는 장점이 있는데 만약 없다면 다른 관련자료들을 이용해서 이들을 유도해야 한다. 인체에 유입되는 경로를 다음 Fig. 1에 나타내었다.

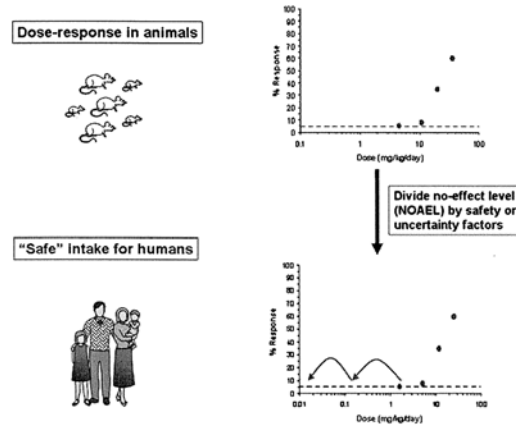


Fig. 1. The default approach to hazard characterisation for threshold effects.

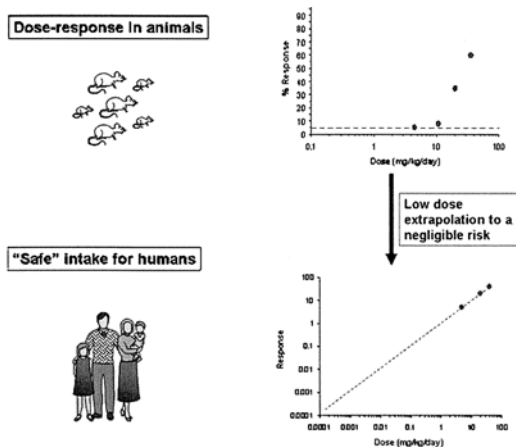


Fig. 2. The default approach to hazard characterisation for non-threshold effects.

발암성 물질의 용량-반응 곡선은 비발암성 물질과 같이 역치를 전제로 하지 않는다. 즉, 역치가 존재하지 않는다는 것은 아주 저농도에서도 유해

한 반응이 발생할 가능성이 존재한다는 것을 말한다. 이러한 근거는 “일반적으로 회복이 불가능한 손상은 단지 단일 용량투여 후에 따르는 단일 체세포내 돌연변이로부터 발생된다”는 사실에 입각한다. 그러나 발암물질이 대사를 통해 무독화되거나 또는 발암물질에 의해 손상된 DNA가 DNA 수복체계에 의해 복구되는 기전 때문에 발암성 물질의 역치의 유무에 대해 많은 논란이 있어 왔으나, 암은 일단 발생하면 회복이 불가능하므로 절대적인 안전은 노출이 없어야 가능하다는 이론을 전제로 발암성 물질의 경우는 비역치 모델을 사용하는 것이 일반적이다. 우선 발암성 물질의 동물실험에 의한 용량-반응 관계를 통계학적인 기법을 이용하여 사람의 경우로 적용해야 한다. 이때 두 가지 과정이 필요하다. 첫번째 과정은 고용량에서 저용량으로의 외삽인데 일반적으로 동물 중앙연구에 있어서는 최대 내성용량(MTD)이하에서 실험이 진행되는데 우리가 추정하고자 하는 영향은 환경중 저농도에서의 장기노출에 의한 것이므로 고용도에서 저농도로의 외삽이 필요하며 이때 비역치에 입각한 수학적 모델이 사용된다. 또 다른 과정은 사람에게 있어 용량에 따른 반응을 추정하기 위해서는 동물실험에서 사용된 용량을 사람에게 해당하는 용량으로 전환하는 과정이 필요하다. 이때는 체표면적에 입각하여 용량을 전환하는 것이 일반적이며 용량에 대한 반응은 사람이나 동물이나 동일 용량에 대해서는 동일한 영향을 나타내는 것을 가정으로 한다. 이러한 과정을 통해 궁극적으로 얻고자 하는 모수는 결국 인체 위해도 추정과 관련된 발암 잠재력(carcinogenic potency) 또는 단위 위해도 추계치(unit risk estimate)이다.

일반적으로 비발암 독성물질의 경우는 일정 용량, 즉 역치용량 이상에서 노출되어야 유해 영향이 관찰된다는 가정을 전제로 하고 있다. 다시 말하면, 일정 용량 이하로 노출이 되었을 경우는 유

해영향이 발생하지 않을 것으로 기대된다. 여기서 유해영향의 종말점들은 임의의 화학물질에 노출됨으로 발생가능한 그리고 정량 가능한 생리학적 및 생화학적 모수의 변화, 정신신경학적인 변화 또는 장기독성과 같은 측정을 통해 결정된다. 비발암 독성 물질에 대한 안전수준을 결정하기 위해서 동물실험에서 다양한 유해영향의 종말점에 대해 NOAEL을 찾게 된다. 이들 NOAEL 중 가장 낮은 NOAEL을 선택한다. 그러나 이 수준을 결정하기란 쉽지 않으므로 종종 영향이 관찰되는 최저수준(LOAEL)을 찾기도 한다(Table 1).

## 2.4. Exposure assessment

위의 결과로 타당한 결과를 얻으면 용량-반응 평가로부터 화학물질에 단위농도의 노출로 부과될 수 있는 위해도를 산출하고 실제적인 현 노출환경으로부터 노출 가능한 인구집단이 어느 정도의 위해에 처해 있는지를 알기 위해서는 노출량을 평가하여야 한다. 노출평가에는 노출된 인구집단의 크기, 노출의 강도(magnitude) 빈도(frequency) 및 기간(duration), 그리고 노출경로(monitored)를 통해 인체 노출량을 추정할 수 있다. 평가에는 과거 노출, 현재노출과 미래에 예상되는 노출을 포함할 수 있다. 일부 경우 인체노출량을 추정하기 위해서, 환경 매체내 또는 개인감시를 통해 유해물질을 직접적으로 측정하는 경우도 있으나, 대부분의 경우 노출시나리오를 가정하여 노출량을 산정하고 있다. 이 때 화학물질이 환경 중으로 배출 후 거동을 결정짓는 요소들을 포함하여 인체노출과 관련된 모든 요소들이 고려되어야 한다.

노출과 용량은 시간의 함수로서 표현한다. 이 때 노출은 농도와 시간으로 표현되는 반면, 용량은 양과 시간으로 표현된다. 이는 위해성 평가에서 매우 중요한데 영향의 정도가 총 노출량보다는

Table 1. Possible forms of the output of hazard characterisation

Abbreviation	Name	Main application	Definition	Reference
<b>Threshold effects</b>				
ADI	Acceptable daily intake	Additives or pesticides	An estimate of the amount of a food additive or pesticide, expressed on a body weight basis, that can be ingested daily over a lifetime without appreciable health risk	WHO (1987, 1990)
ADI	Acceptable daily intake	Pesticides	The amount of chemical which can be consumed every day of an individual's entire lifetime in the practical certainty, on the basis of all known facts, that no harm will result	PSD (2003)
t-ADI	Temporary acceptable daily intake	Additives or pesticides	As above but related to a finite period before which additional data must be supplied; often calculated using an additional two-fold uncertainty factor	WHO (1987, 1990)
ADI not specified	Acceptable daily intake not specified	Additives	A numerical ADI is not assigned because its use at the levels necessary to achieve the desired effect would not represent a hazard to health—applicable to a food substance of very low toxicity and used within the bounds of good manufacturing practice	WHO (1987)
RfD	Reference dose	Most chemicals	An estimate (with uncertainty spanning perhaps an order of magnitude) of a daily exposure to the human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during lifetime	EPA (2003)
ARfD	Acute reference dose	Pesticides	An estimate of the amount of a substance in food or drinking water, expressed on a body weight basis, that can be ingested over a short period of time, usually during one meal or one day, without appreciable health risk to the consumer on the basis of all the known facts at the time of the evaluation	JMPR (2002)
<b>Non-threshold effects</b>				
	Quantitative risk estimate	Genotoxins and carcinogens	An estimate of the lifetime risk associated with the estimated level of exposure; may be derived by extrapolation of the risk defined in epidemiology studies or by linear extrapolation of data from studies in rodents	
VSD	Virtually safe dose	Genotoxins and carcinogens	An estimate of the dose corresponding to a lifetime tumour risk of no more than one in a million in rodents based on a multistage model and linear extrapolation (note: this contains an element of societal acceptability and the term is not widely adopted in bodies such as the JECFA, the JMPR or the SCF)	Gaylor and Gold (1995)
ALARA (or ALARP)	As low as reasonably achievable (or practicable)	Genotoxins and carcinogens	Non-quantitative advice that gives no indication of the magnitude of any risk at current or future levels of exposure or the consequences of achievable exposure reduction	

노출의 패턴을 파악하는 것이 더 중요하게 고려될 수도 있기 때문이다. 특정 경로에 대한 총 노출이 필요할 때에는 통합된 노출이 유용하다. 한편, 시간가중 평균이 노출평가에서 폭넓게 사용되는데 예로 평생 일일 평균노출량(lifetime average daily dose, LADD)을 들 수 있다.

### 2.5. Risk characterisation – the comparison of exposure assessment with hazard characterisation

위해도 결정은 위해성평가 4단계의 마지막 과정으로, 일차적으로 앞의 3가지 단계의 모든 정보를 종합하는 과정이다. 위해도 결정은 이 과정만의 고유하고도 정형화된 방법을 갖고 있지 않

고 일반적인 특성과 제한된 기준만이 있을 뿐 많은 부분을 전문가의 결정에 따르도록 하고 있다. 따라서 위해도 결정과정에는 많은 다양성(variability)이 있을 수 있다. 발암물질의 위해도는 개인 위해도(individual risk) 또는 인구집단 위해도(population risk)로 나타낸다. 또한 주어진 인구집단내의 개인 위해도의 분포(distribution)로도 나타낼 수 있다. 평생 개인 위해도는 개인이 대상물질에 노출된 결과, 발암 영향을 받을 초과 확률을 말하며 이는 70년 동안 노출된다고 가정했을 때의 개인의 평생 최대 위해이며 10의 (-)지수값으로 나타낸다. 비발암성 물질의 노출에 따른 위해도 결정은 용량-반응 평가를 통해 산출된 참고치 또는 평생 건강 권고치와의 비교를 통해 실행한다.

발암위해도의 정량화란 실제 오염물질의 노출에 따른 초과 발암위해도를 산정한다. 이 때, 이들 두 과정을 진행하는 동안 사용된 가정들을 명시하고, 발생가능한 불확실성을 반드시 기술 또는 분석하여야 한다. 용량-반응 평가를 통해 각 수학적 모델에서 산출된 단위위해도 추계치 중 가장 보수적인(conservative: 동일용량에서 더 높은 위해도를 나타내는 또는 동일 위해도에서 더 낮은 농도를 추정하는) 모델에서 산출된 값을 이용하여 현 노출수준에서의 초과 발암 위해도를 산정하는 것이 일반적이다. 또한 초과 발암위해도가 일반적인 허용위해도로서 무시해도 좋은  $10^{-6}$ 의 위해도(*de minimis risk*)를 초과하면, 허용가능한 수준으로 간주하지 않는다.

비발암위해도의 정량화란 비발암성 물질의 노출에 따른 위해도 결정은 용량-반응 평가를 통해 산출된 기준노출량(RfD)과의 비교를 통해 실행한다. 현 오염수준을 평생 동안의 일일허용가능량인 RfD와 비교함으로써 현 오염수준이 '1'을 초과하는 경우에는 유해영향(독성)이 발생할 가능성이

있음을 제시해주며, '1' 이하인 경우에는 발생할 가능성이 없음을 제시해 준다. 여기서 상대적 기여율(RSC)은 특정물질에 알려진 값이 있을 경우에는 그 값을 사용하며 일반적으로는 무기물질인 경우 10%, 유기물질인 경우 20%를 적용한다. 위의 사항을 정리하여 Fig. 3에 표시하였다.

### 2.6. Formulation of advice to risk managers

위해성 평가는 궁극적으로 위해도 관리의 정책 결정을 위한 과학적인 자료를 제공하는데 있다. 위해도를 고려한 위해도 관리란 인체 및 생태의 위해를 감소시키기 위하여 조치를 만들고 분류하고 증명하고 선별하는 과정이다. 위해성 평가 결과들은 바로 정책결정을 위하여 위해도 관리자들에게 feed-back 되는데 정책결정은 4가지의 기본 타입으로 분류해 볼 수 있다. 즉, 우선순위의 결정, 허용 불가능한 위해수준의 결정, 위해도를 감소시키거나 예방하기 위한 가장 적절한 비용-효과적인

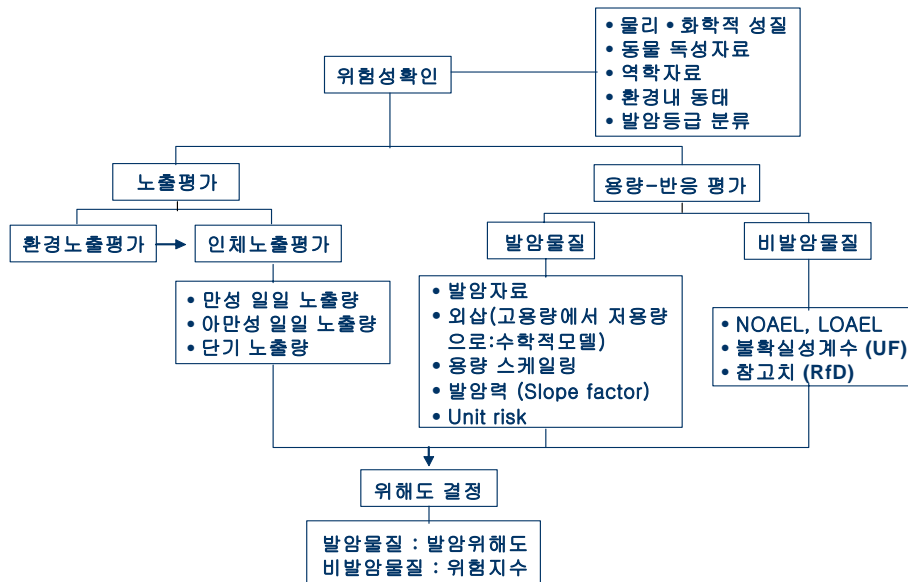


Fig. 3. 위해성 평가의 절차

방법의 선택, 위해를 저감시키고 없애기 위한 일련의 과정 등이다. 이 때 정책결정자들은 비용과 기술적 측면, 사회-정책적 측면에서 위해성 평가 결과를 재검토하게 된다. 따라서 위해도 관리의 최종 목표는 과학적으로 타당하며 비용-효과적이고 사회적, 문화적, 윤리적, 정책적, 법적인 고려를 통해 위해를 감소시키거나 예방하는 행동을 종합하는 것이다. 이러한 위해도 관리의 범위는 광범위하나 위해성 평가와 연계해서 이루어질 때 실천력있는 관리 수단으로서의 기능을 할 수 있다. 전통적으로 위해성평가는 단지 한 시점에서 한 매질에서, 한 종류의 화학물에 대한 위해도를 표현해왔다. 그러나 정책결정자들은 정책의 우선순위를 결정하기 위해 보다 여러 환경문제의 위해도에 대한 포괄적인 자료를 보기를 원한다. 따라서 최근 다중매체(multi-media)에서의 위해성평가가 강조되고 있는데 이러한 결과가 위해도 관리에서 이용되어질 수 있도록 위해도라는 잣대로 비교하여 연결해주는 방법이 비교위해도 평가(comparative risk assessment)이다. 여기에는 전문가와 비전문가로 구성된 이익단체들에 의해 과학적인 위해성평가 자료와 그들의 위해도 인식(risk perception)들을 토대로 하여 위해도의 우선순위를 도출하게 된다. 따라서 나라마다 지역마다 다른 우선순위가 도출될 수 있으며 이에 따라 사회가 요구하고 또 과학적인 방법론으로 우선적으로 투자하고 관리해야 할 오염문제를 정할 수 있다.

### 2.7. Non-threshold effects and Threshold effects

역치(threshold)란 사람이나 혹은 사람이 아닌 다른 종의 동물에서 섭취되었을 경우에 어떠한 반응을 일으킬 수 있는 최소의 용량을 의미한다. 다음은 식품을 섭취 하였을 때 노출되는 경로를 식으로 나타낸 것이다. 하루에 섭취하는 음식 중

위험물질에 오염된 식품을 섭취하였을 경우 그 양에 따라서 위해도가 다르게 나타날 것이다. 다음 식을 이용하여 위해물에 노출되는 경로를 알 수 있다.

$$\begin{aligned} & \cdot \text{Intake(mg/kg/day)} \\ & = \frac{\text{CF} \times \text{IR} \times \text{FI} \times \text{EF} \times \text{ED}}{\text{BW} \times \text{AT}} \end{aligned}$$

- CF : Contaminant Concentration Food(mg/kg)
- IR : Ingestion Rate(kg/meal)
- FI : Fraction Ingested from Contaminated Source(unitless)
- EF : Exposure Frequency(meals/year)
- ED : Exposure Duration(years)
- EW : Body Weight(kg)
- AT : Averaging(period over which exposure is averaged days)

예를 들어 Fig. 4를 보면 같은 위해물질을 섭취하였다 하더라도 사람마다 각자의 개별적인 차이에 의하여 위험도는 다르게 나타날 수 있다.

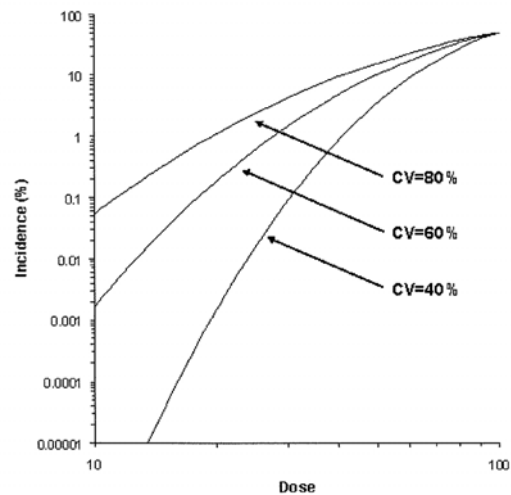


Fig. 4. Mathematical modelling of the incidence of an effect within the human population for a threshold effect with a median effective dose of 100 and with different coefficients of variation to represent human variability

또한 동물 실험 결과에 의한 데이터를 분석해 보면 독성물질을 610mg/kg 로 섭취시킨 결과 약 10% 정도만이 발병한 것으로 나타났으며, 그 결과를 다음 Fig. 5에 나타내었다.

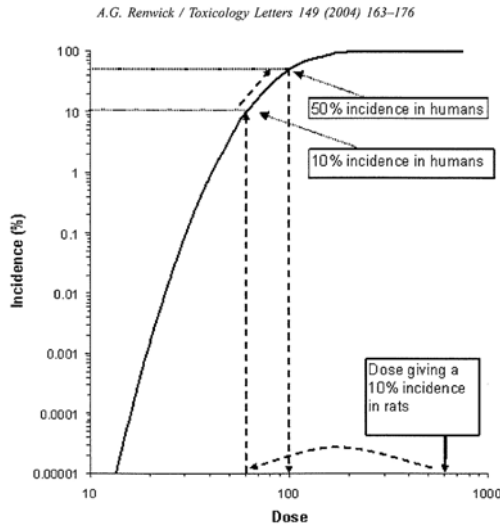


Fig. 5. The use of animal data to generate a distribution of risks for humans. The response in the animal study is converted to an equivalent human response by the use of the default factor for interspecies differences. The resulting response is used to derive the distribution within the human population, using a suitable coefficient of variation (940% was used in this example)

### 3. 결론

식품의 위해성 평가란 단순히 위험물질에 노출되어 있다는 것을 알리는 것에 국한되는 것은 아니다. 위해성이 의심되는 물질의 위험성을 확인하고 노출되어 있는 정도를 파악함과 동시에 그 물질을 정량적으로 측정하여 직접적인 노출량과 그 영향을 조사하여 그 물질의 역치를 조사하고, 여러 가지 모델을 기초로 하여 독성 정도를 정확히 파악하여야 한다. 이러한 위해성 평가를 토대로

하여 인간의 삶에 좀 더 나은 정보를 제공하여 질적인 향상을 이루어야 한다.

### 4. 참고문헌

1. Codex General Standards for Food Additives -Preamble, Codex STAN 192-1995 (Rev. 2-1999).
2. Codex General Standards for Contaminants and Toxins in Foods-Preamble, Codex STAN 193-1995 (Rev. 1-1997).
3. FAO/WHO (2000). Understanding the Codex Alimentarius. FAO, Rome.
4. Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Application of Risk Analysis to Food Standards Issue, 13-17 March 1995, Geneva.
5. WHO (1998). Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Food Additives Series 40. World Health Organization, Geneva, pp. 359-486
6. Barlow, S.M., Greig, J.B., Bridges, J.W., Carere, A., Carpy, A.J.M., Galli, C.L., Kleiner, J., Knudsen, I., Koeter, H.B.W.M., Levy, L.S., Madsen, C., Mayer, S., Narbonne, J.-F., Pfannkuch, F., Prodanchuk, M.G., Smith, M. R., Steinberg, P., 2002. Hazard identification by methods of animal-based toxicology. Food Chem. Toxicol. 40, 145-191.
7. Dorne, J.L.C.M., Walton, K., Renwick, A.G., 2001a. Uncertainty factors for chemical risk assessment: interspecies differences in the in vivo pharmacokinetics and metabolism of human CYP1A2 substrates. Food Chem. Toxicol. 39, 681-696.
8. Dorne, J.L.C.M., Walton, K., Renwick, A.G.,



- 2001b. Human variability in glucuronidation in relation to uncertainty factors for risk assessment. *Food Chem. Toxicol.* 39, 1153-1173.
9. Dorne, J.L.C.M., Walton, K., Slob, W., Renwick, A.G., 2002. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: is the kinetic default uncertainty factor adequate? *Food Chem. Toxicol.* 40, 1633-1656.
  10. Dybing, E., Doe, J., Groten, J., Kleiner, J., O'Brien, J., Renwick, A.G., Schlatters, J., Steinberg, P., Tritscher, A., Walker, R., Younes, M., 2002. Hazard characterisation of chemicals in food and diet: dose-response, mechanisms and extrapolation issues. *Food Chem. Toxicol.* 40, 237-282.
  11. Eisenbrand, G., Pool-Zobel, B., Baker, V., Balls, M., Blaauboer, B.J., Boobis, A., Carere, A., Kevekordes, S., Lhuguenot, J.-C., Pieters, R., Kleiner, J., 2002. Methods of in vitro toxicology. *Food Chem. Toxicol.* 40, 193-236.
  12. EPA, 2003. Reference dose (RfD): description and use in health risk assessments. <http://epa.gov/iris/rfd.htm>.
  13. Kroes, R., Galli, C., Munro, I., Schilter, B., Tran, L.-A., Walker, R., Würtzen, G., 2000. Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food Chem. Toxicol.* 38, 255-312.
  14. Renwick, A.G., Lazarus, N.R., 1998. Human variability and noncancer risk assessment—an analysis of the default uncertainty factor. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 27, 3-20.
  15. Scientific Steering Committee, 2000. First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures. Part 1. The Report of the Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment Procedures in the Scientific Committees Advising the European Commission in the Area of Human and Environmental Health. Part 2. Appendices, 26-27 October 2000 (published in the internet on 20 December 2000). [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out82\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out82_en.html).
  16. Van den Brandt, P., Voorrips, L., Hertz-Picciotti, I., Shuker, D., Boeing, H., Speijers, G., Guittard, C., Kleiner, J., Knowles, M., Wolk, A., Goldbohm, A., 2002. The contribution of epidemiology. *Food Chem. Toxicol.* 40, 387-424.
  17. WHO, 1994. Assessing human health risk of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. *Environmental Health Criteria*, vol. 170. World Health Organization, Geneva, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>.
  18. WHO, 1999. Principles for assessment of risk to human health from exposure to chemicals. *Environmental Health Criteria*, vol. 210. World Health Organization, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>
- <출처: Toxicology Letters, 149, 163-176, 2004>