



독성자료를 활용한 식품첨가물의 ADI 평가

Acceptable Daily Intake Assessment Based on Toxicological Data of Food Additive

최찬웅, 박형수, 이효민*

Chan Woong Choi, Hyoung Su Park, Hyo Min Lee*

식품의약품안전평가원 위해분석연구과

Risk Analysis & Research Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation

I. 서론

식생활이 간편화, 다양화되고 식품의 생산, 저장, 가공, 포장기술이 발달함에 따라 식량 공급이 크게 증대되었다. 또한 경제발전과 더불어 저장성과 편리성을 갖춘 식품에 대한 요구가 커짐에 따라 대량 생산과 대량 소비되는 가공식품 및 인스턴트식품의 수요가 증가하고, 매일 새로운 종류의 식품들이 쏟아져 나오게 됨으로서 식품첨가물의 사용은 점차 증가하게 되었다 (1). 식품첨가물은 식품을 제조·가공 또는 보존하는 과정에서 식품에 첨가·혼합·침윤 및 기타의 방법에 의해 사용되는 물질로 기구 및 용기의 포장·살균·소독의 목적으로 사용되어 간접적으로 식품에 이행될 수 있는 물질들도 포함된다(2). 식품첨가물은 식품의 본래 성분이 아닌 미량성분으로 첨가되지만 음식물을 통해 일생동안 섭취하게 된다는 점에서 인체에 미치는 영향이 크다고 할 수 있다(1). 또한 첨가물을 통해 목적으로 하는 기능 외에 인체에 바람직하지 못한 부

작용을 일으키는 독성을 가질 수 있기 때문에, 이들의 안전성에 대한 문제가 최근 소비자들 사이에 커다란 관심이 되고 있다. 일반적으로 식품첨가물의 독성은 동물실험을 통하여 평가되며, 그 사용량은 대상 식품에 영양적 품질의 보존, 식품의 품질 및 안정성 증가, 관능적 특성 부여, 제조, 가공, 조리, 취급, 포장, 운송, 저장 시에 보조역할 제공 등과 같은 기술적 효과를 부여하기 위해 필요한 수준을 근거로 설정되나, 식품첨가물 섭취의 안전성을 확보하기 위하여 첨가물의 사용기준 설정 시 예상 일일섭취량을 고려하도록 권장하고 있다(3).

이처럼 식품첨가물은 다양한 독성자료와 섭취량자료에 기초하여 평가되고 있지만 최근에 마스크임 등을 통해 식품첨가물에 대한 잘못된 이해가 확산되고 있다. 이에 본고에서는 식품첨가물의 안전성을 평가하기 위해서 독성실험을 통한 독성자료를 근거로 일일섭취 허용량(ADI)을 설정하는 과정 및 평가사례 대해서 정리해보고자 한다.

Corresponding author: Hyo Min Lee
 Risk Analysis & Research Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation
 194, Tongil-ro, Eunpyung-gu, Seoul 122-704, Korea
 Tel: +82-2-380-1783~1784
 Fax: +82-2-389-7007
 email: hmlee@kfda.go.kr

II. 식품첨가물의 독성자료 평가

JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)에서는 식품첨가물의 독성을 평가하고자 할 때, 일생 동안 매일 섭취하여도 인지할 수 있는 건강상의 위해를 야기하지 않는 첨가물의 양을 체중 단위로 하여 추정하게 되는데 이때 결정되는 값이 일일섭취허용량(acceptable daily intake, ADI)이다(4).

일일섭취허용량을 설정하기 위해서 검토되는 가장 기본적인 자료는 독성실험에 근거한 독성자료들이다. 이러한 독성자료를 평가하여 선택하기 위해서는 관련된 많은 자료들이 수집되어야 하는데, 이런 자료들은 첨가물 제조자가 허가를 받기 위해 제출하는 자료, 국가기관에서 수행한 연구 및 모니터링 자료 그리고 다양한 대학, 연구소 등에서 수행된 연구 결과 등에서 얻을 수 있다. 이러한 문헌들로부터 얻을 수 있는 독성 자료는 다양한 정보를 포함하고 있는데 이 중 첫째, 생화학적 자료(biochemical data)는 생체 내에서 일어나는 첨가물의 흡수, 분포, 대사, 배설의 과정을 관찰하는 것을 목적으로 하며 동물실험 결과뿐만 아니라 사람에게 대하여 체내동태 및 유해한 작용 추정에 대한 자료도 필요시 검토되어질 수 있다. 또한 체내에서 대사과정을 거쳐 분해된 첨가물의 대사체(metabolite)가 정상적인 인체 구성성분(normal body constituent)이 아닐 경우 이러한 대사체에 의해서도 유해영향이 나타날 수 있기 때문에 이들에 관한 자료도 포함되어야 한다. 둘째, 동물 및 미생물 등을 이용한 독성시험은 식품 내 첨가물이 인체에 미칠 수 있는 유해성을 관찰하는 것으로 여기에는 다양한 시험법이 있다. 일반적인 독성을 제공하는 급성(acute toxicity), 아만성(sub-chronic toxicity), 만성독성시험(chronic toxicity) 및 발암성시험, 유전독성시험(*in vitro*, *in vivo*), 생식·발생독성시험 뿐만 아니라 특별한 장기나 조직에 관한 독성을 보기위하여 특수독성시험이 수행되기도 하는데 여기에는 신경독성시험, 면역독성시험, 감각성시험 등이 포함된다. 마지막으로 동물을 이용한 시험 외에 인간에게 직접 나타난 다양한 유해영향 등에 관한 자료가 검토되어야 하는데 여기에는 역학자료, 임상시험자료, 직업적 노출 등에 관한 자료가 포함된다. 이

**Guidelines for the preparation of
toxicological working papers for the
Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives**
Geneva, December 2000

<ol style="list-style-type: none"> 1. Title 2. Table of contents 3. Explanation 4. Biological data <ol style="list-style-type: none"> 4.1 Biochemical aspects <ol style="list-style-type: none"> 4.1.1 Absorption, distribution, and excretion 4.1.2 Biotransformation 4.1.3 Effects on enzymes and other biochemical parameters 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Toxicological studies <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Acute toxicity 5.2 Short-term toxicity 5.3 Long-term toxicity/carcinogenicity 5.4 Genotoxicity 5.5 Reproductive toxicity 5.6 Special studies 6. Observations in humans 7. Comments 8. Evaluation 9. References
--	---

그림 1. JECFA 독성자료 검토 시 고려사항

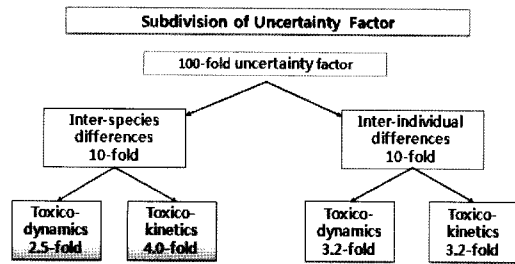
와 같은 다양한 독성자료는 개별적이 아닌 종합적인 관점에서 검토되어야 하며, 이 과정을 통해 식품첨가물의 평가 시 적용하기에 적절하다고 판단되는 자료를 선택하여 ADI 산출에 이용해야 한다. 그림 1은 JECFA에서 독성자료 검토 시 고려되어야 하는 목록을 나타내었다(5).

III. ADI 평가와 불확실성 계수

식품첨가물의 ADI 설정은 다양한 동물 종을 이용한 독성시험 중에서도 가장 민감도가 높은 동물에서 관찰된 최대무작용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)에 적절한 불확실성 계수(Uncertainty factor, UF)를 적용하여 결정된다. NOAEL은 다양한 농도를 설정하여 투여한 독성시험 결과에서 얻어진 수치로 이 값은 대상 동물에게 어떠한 유해 영향도 나타내지 않은 최고용량을 나타낸다(4). 이렇게 결정된 NOAEL은 대부분 동물독성시험의 결과이기 때문에 인간에게 외삽하기 위해서는 UF를 사용하여 조정해주어야 한다. 적용되는 UF의 크기는 독성작용의 특징, 관심대상 집단의 종류 및 크기 그리고 제공된 독성자료의 수준에 따라 결정되어 진다. 일반적으로 ADI를 설정할 때 적용되는 UF는, 보통 종간(species difference) 차이에 10, 사람간(human variability) 차이에 10을 적용하여 총 100을 적용한다. 또



Use of Chemical Specific Adjustment Factors



Chemical-Specific Adjustment Factors for Interspecies Differences and Human Variability: Guidance Document for Use of Data in Dose/Concentration-Response Assessment (WHO 2005)
http://www.who.int/pqs/methods/assessment/areas/uncertainty/en/index.html

그림 2. 종간 및 사람간 차이에 의한 불확실성 계수의 선택

한 만성독성시험 결과가 아닌 아만성독성시험 결과를 사용했을 경우, 그리고 NOAEL 대신 LOAEL(Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL) 값을 사용했을 경우 각각 추가적인 UF 10을 적용할 수 있다. 그러나 보다 신뢰성있는 자료로부터 UF를 산출하려는 노력들이 이뤄져왔는데 Renwick A.G.은 종간 및 사람간 차이에 적용되는 UF를 toxicokinetics와 toxicodynamics으로 나누어 고려하였다. 이는 다양한 독성 자료의 특별한 결과를 과학적인 방법으로 ADI의 산출과 연관 짓기 위한 노력으로 연구 초기 그는 종간 및 개체간 차이에 모두 toxicokinetics는 4, toxicodynamics는 2.5의 UF를 제안하였다. 그러나 추가적인 연구를 통해 종간 차이에는 위와 동일한 결과를 적용하지만 개체간 차이에는 toxicokinetics와 toxicodynamics 모두 3.2의 UF를 적용하게 되었다(그림 2). 이렇게 ADI 산출 시 보다 세분화된 불확실성 계수의 적용을 통해 한층 더 과학적인 결과를 얻을 수 있게 되었다(6).

IV. 다양한 ADI 평가 사례

JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)는 식품첨가물의 안전성을 평가하는 국제기구로, 이곳에서는 식품첨가물의 독성자료와 섭취량자료에 근거하여 식품첨가물의 위해성을 평가한다. JECFA에서는 식품첨가물의 위해성평가를 통해

최종적으로 ADI를 제안하며 ADI의 설정, ADI not specified, temporary ADI, group ADI 등의 결론 중 하나를 선택하게 된다. ADI는 최대무작용량(NOAEL)을 불확실성 계수(UF)로 나누어서 계산하는데 NOAEL이 동물실험으로부터 유도된 경우에는 일반적으로 UF 100을 적용하게 된다. 이러한 ADI의 산출에 있어서 동물을 이용한 독성시험은 가장 기본이 되는 자료로서 이를 검토하여 새로운 자료를 채택할 것인지 혹은 이 자료를 수용하고 기존의 독성자료(ADI)와 비교·검토 후 최적의 자료를 선별할 것인지를 결정하게 된다.

I. Acceptable Daily Intake(ADI)

ADI는 건강에 별다른 위해영향 없이 사람이 평생 동안 매일 섭취할 수 있는 음용수나 식품의 양을 체중에 대하여 나타낸 값(7)으로 일반적으로 단일 화학물질에 대한 최대 수용 가능 섭취량을 나타낸다(8). ADI는 장기간에 걸친 반복투여 독성시험 연구 결과에 근거한다. 또한 ADI 설정 시 높은 불확실성 계수는 짧은 기간 동안 어떠한 물질을 ADI 이상으로 섭취하는 경우에도 안전성 문제를 일으키지 않는다는 것을 보증한다(9).

Ethyl lauroyl arginate

Ethyl lauroyl arginate는 식품에서 미생물의 성장과 부패를 방지하기 위하여 보존제로 사용되는 식품첨가물로서 제 69차 JECFA 회의에 그 평가가 요청되었다. 본 평가를 위하여 독성동태와 관련된 자료에서부터 다세대 생식독성시험에 이르기까지 여러 독성자료가 제출되어졌다. 평가 결과 독성동태 및 일반독성시험에서는 특별한 부작용이 나타나지 않았다. 그러나 랫드를 이용한 두 종류 생식독성시험에서 1,500 mg/kg 농도의 ethyl lauroyl arginate 투여 시 일부 암컷산자에게서 vaginal opening(질구의 개공)이 지연되는 것이 관찰되었다. 이러한 독성시험 결과는 기능적인 변화에 끼치지 않는 영향을 주지 않은 것이지만 위원회는 이를 잠재적인 부작용이라고 판단하여 NOAEL을 442 mg/kg bw/day로 결정하였다. 이와 같은 독성

시험결과를 근거로 결정된 NOAEL인 442 mg/kg bw/day에 UF 100을 적용하여 ADI를 0~4 mg/kg bw/day로 설정하였다(10).

2. ADI “Not Specified”

낮은 잠재적 독성을 나타내는 물질을 식품첨가물로 사용할 경우, 해당 첨가물의 총량에 대하여 이용 가능한 모든 생물학적, 화학적, 독성 자료가 건강상 위험을 초래하지 않는다고 평가될 경우 첨가물로 사용된 독성물질은 수치로 표현된 ADI 값을 나타내는 것이 불필요하다고 판단될 수 있다. 이 경우 ADI “Not Specified”를 사용할 수 있다. 그러나 ADI “Not Specified”는 GMP(Good Manufacturing Practice)의 원칙에 근거하여 사용되는데, 이는 GMP의 기술적 효과 절차에 요구되는 가장 낮은 수준으로 사용되어야 한다는 의미를 내포한다(7-9).

Asparaginase

Asparaginase는 도넛이나 감자튀김의 제조 과정에서 acrylamide의 형성을 감소시키기 위하여 사용되는 식품첨가물로 제 68차 JECFA 회의에서 이 물질의 안전성 평가가 논의되었다. 랫드 13주 반복투여독성시험에서 total organic solids(TOS)를 880 mg/kg 이상 경구로 투여한 결과 유의적인 부작용이 나타나지 않았다. 따라서 최고 설정 농도인 880 mg TOS/kg bw/day를 NOEL로 설정하였다. 또한 GEMS/Food(Global Environment Monitoring System-Food Contamination Monitoring and Assessment Programme) 섭취량 자료를 근거로 60 kg 성인에 대해 보수적인 식이노출평가를 수행한 결과 0.4 mg TOS/kg bw/day 값이 산출되었다. 위에서 결정된 NOEL 값(880 mg TOS/kg bw/day)과 보수적으로 수행되어진 노출평가값(0.4 mg TOS/kg bw/day)을 비교한 결과, asparaginase는 안전마진(margin of safety, MOS)값이 2200으로 매우 안전한 물질로 평가되었다. 따라서 JECFA에서는 본 물질의 ADI를 “Not Specified”로 설정하였으며 본 평가에서 제시된 용도로만 사용할 것과 GMP 규정을 준수할 것을 함께 명

시하였다(11).

3. Temporary ADI

허가된 식품 첨가물에 대하여 새로운 의문점이 발생하였을 때 한정된 기간 동안 temporary ADI를 설정하여 사용하게 할 수 있고, 이 기간 동안 추가적인 연구를 수행하게 할 수 있다. 즉, 어떠한 물질에 대하여 제공된 독성자료가 충분하지 않아 안전마진이 더 큰 UF가 요구되어 이를 통해 ADI의 재검토 필요성이 언급될 때 temporary ADI를 설정할 수 있다. Temporary ADI는 재평가에 필요한 새로운 자료가 제공되어 검토된 후에 다음의 세가지 중 하나로 결정될 수 있는데 여기에는 temporary ADI 연장, full-ADI 재평가, ADI의 취소가 포함된다. 이런 과정 중에서 기억되어야 할 기본 원칙은 temporary ADI는 짧은 기간 동안의 사용은 허용될 수 있으나, 평생 동안의 안전성을 확보하기 위해서는 불충분하다는 것이다(8).

PDMS(polydimethylsiloxane)

본 첨가물은 과일 및 야채주스의 소포제, 과자류나 빵류의 뭉침 방지 및 식용지방의 유화제로 사용되며, 제 13차, 18차, 23차, 26차, 29차, 37차, 69차 JECFA 회의에서 논의되었다. 제 13차 회의에서는 silicon dioxide의 함유여부와 무관하게 거래될 수 있는 PDMS의 temporary ADI를 0~0.25 mg/kg bw/day로 설정하였으며, 이때 위원회는 교역이 되거나 유화제를 함유하는 제품은 본 temporary ADI에 포함되지 않는다고 제한하였다. 그 후 제 18차, 23차 회의에서는 tentative ADI를 0~1.5 mg/kg bw로 설정하고 추가적인 독성자료의 제출을 요구하였으나 명확한 분자량은 언급되지 않았다. 그리고 제 26차, 29차, 37차 회의에서는 specification 개정을 위한 논의가 진행되었고, 제 69차 회의에서는 제 23차 회의(1979)에서 설정된 ADI인 0~1.5 mg/kg bw/day에 원인이 확인되지 않은 안구독성에 대한 추가적인 UF 2를 적용하여 temporary ADI를 0~0.8 mg/kg bw/day로 설정하였다. 또한 이 때 문제점으로 논의가 이루어진 안구 독성에 대해서는 2010년까지 추가 독성시험 자료를 제



출하도록 요구하였다(10).

4. Group ADI

Group ADI는 일반적으로 유사한 화학 구조나 독성을 가진 화학물질의 그룹(복합물질)의 종합적인 평가에 사용될 수 있다. group ADI는 그 그룹에 속하는 모든 물질의 NOEL의 평균값으로부터 유도될 수 있지만, 일반적으로 그룹 내 물질 중 가장 낮은 NOEL값으로부터 유도되어진다. 만약 각각의 ADI값을 가진 10개의 유사한 물질을 섭취하였다면, 결합된 결과는 위해 영향의 가능성을 가진 각각의 ADI값의 10배를 섭취한 것과 동등하다. 따라서 10개 물질들의 총 섭취량을 조절하기 위하여 group ADI를 설정하는 것이 고려될 필요가 있다(8).

Lycopene

Lycopene은 야채, 과일에서 발견되는 천연 색소로 화학적으로 합성될 수 있으며, 많은 isomer composition 물질이 합성 lycopene으로 존재한다(all-trans-lycopene, 5-cis-lycopene, 9-cis-lycopene, 13-cis- and 15-cis-lycopene, other cis isomers of lycopene). 제 8차, 18차, 21차 회의에서 식품색소로 사용되는 lycopene의 ADI 설정에 관하여 논의하려 하였으나, 적절하게 이용 가능한 독성자료가 부족하여 평가에서 제외되었다. 그 후 제 67차 회의에서 lycopene 각각의 물질이 아닌 합성 lycopene과 진균류인 *Blakeslea trispora*로부터 생성되는 lycopene의 group ADI 대하여 논의하였다. 평가 결과 Acute toxicity, short-term toxicity에서는 특별한 부작용이 관찰되지 않았으며 104주 long-term toxicity 결과를 근거로 NOEL을 50 mg/kg bw/day로 결정하였고, UF 100을 적용하여, *Blakeslea trispora*로부터 분리된 것을 포함한 lycopene의 group ADI를 0~0.5 mg/kg bw/day로 설정하였다(12).

V. 맺음말

지속적인 경제성장과 더불어 식품관련 산업분야가

해마다 발전해가면서 다양한 식품첨가물의 사용은 필수불가하게 되었으며 이로 인한 위해 가능성도 점차 높아지게 되었다. 그러나 이러한 위험성에도 불구하고 식품에 사용되는 첨가물의 종류, 양 그리고 용도는 지속적으로 증가하고 있다. 우리나라에서 허용된 식품첨가물의 개수는 지속적으로 증가하여 현재 허용된 화학적 식품첨가물은 총 431품목이다(2). 이렇게 지속적으로 증가하는 식품첨가물의 사용 및 섭취로부터 소비자들을 안심시킬 뿐만 아니라 식품첨가물 사용에 의한 안전성을 국제적으로 인정받기 위해 식품첨가물의 위해성 평가는 매우 중요한 위치에 있다고 할 수 있다.

앞에서 살펴본 것처럼 식품첨가물의 ADI는 검토되는 독성시험자료의 양과 질에 따라 최종 평가가 결정되기 때문에 특별한 기준 없이 수행되어진 독성자료를 본 평가에 반영하는 것은 적절하지 못하다. 그렇기 때문에 적절하게 수행되어진 독성자료의 선별이 무엇보다 중요한데 다양한 독성시험자료 중에서 식품첨가물의 안전성을 평가하기 위한 자료를 선별하기 위해서는 가장 먼저 국제적으로 공인된 독성시험이어야 한다는 점을 고려해야 한다. 이는 시험기간, 투여기간, 노출경로 등에 대한 동물자료의 구체적 내용이 인간의 실생활로의 외삽에 적합한 자료로서 시험기간은 표준시험기간을 준수하고 시험기간이 상이한 자료는 개별 고려할 것, 투여기간은 일반적으로 매일 투여지만 그렇지 않을 경우 투여기간을 보정하여 고려할 것, 노출경로가 사람의 실생활에서의 주 노출경로와 일치한 자료일 것 등이 내용이 반영되어야 한다. 이것뿐만 아니라 해당 물질에 대한 독성이 가장 민감한 동물 종의 자료, 암수 자료를 개별 고려하되 반응이 보다 민감하고 분명한 자료, 다양한 독성종말점(toxicological end point) 존재 시 가장 낮은 용량에서 반응을 나타내는 critical effect를 선별하되 용량 반응 상관성이 분명한 자료 등이 식품첨가물의 안전성을 평가하는데 적절한 독성자료를 선별할 때 반드시 고려되어야 할 것이다.

참고문헌

1. 최성희. 식품첨가물 섭취량에 따른 안전성 평가. 한국보건산업진흥원 (2007)
2. 식품의약품안전청, 식품첨가물데이터베이스 Available from:

- <http://fa.kfda.go.kr/> Accessed June. 15, 2009.
3. 조양희. 한국인의 식품첨가물 일일섭취량 조사연구(I). 한국보건산업진흥원 (2004)
 4. JECFA. Project to update principles and methods for the risk assessment of chemical in food. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2008)
 5. World health organization. Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the Joint FAO/WHO expert committee on food additives, Geneva (2000)
 6. Renwick A.G. Guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. World Health Organization (2005)
 7. World health organization. World health organization. Food standards programme Codex committee on food additives, agenda item 4, 21-25 (2008)
 8. Daine B. The acceptable daily intake-a tool for ensuring food safety. ILSI Europe (2000)
 9. World health organization. Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food, environmental health criteria, No 70 (1987)
 10. IPCS. Safety evaluation of certain food additives. Prepared by the sixty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). WHO Food additives series: 60, World health organization, Geneva (2009)
 11. JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series: 947 (2008)
 12. JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series: 940 (2007)