

국외 화학물질 관리 제도 내에서의 (Q)SARs 및 비-시험 방법 사용과 관련 연구 현황

하 미 희^{1,2,*}, 김 상 현¹

¹한국과학기술연구원 유럽연구소, 지식연구그룹, 자브뤼켄, 독일

²베를린공대, 생태연구소, 생태독성학과, 베를린, 독일

Current Uses and Research Activity Regarding Non-testing Methods Including (Q)SARs in Various Chemical Regulatory Programs

Mi-Hee Ha^{1,2,*} and Sanghun Kim¹

¹Knowledge Research Group, KIST Europe Forschungsgesellschaft mbH,
Saarlandes University, Campus E7.1, 66123 Saarbruecken, Germany

²Department of Ecotoxicology, Institute for Ecology, Technical University of Berlin,
Franklin Street 29, D-10587 Berlin, Germany

ABSTRACT

To make measurable regulatory decisions of chemicals, it is necessary to consider their effect on the human health and ecosystem. In principle, this is based on relevant toxicity studies conducted by accepted guidelines. However, current regulatory programs in various countries confront challenges related to risk assessment of large numbers of chemicals within the restricted resources and time. Therefore there is a need for more efficient approach to limit the number of tests to be conducted. This promotes the development of powerful non-testing methods (e.g. (Q)SARs) and permits to use the predicted data for regulatory purpose.

In this article, current status of non-testing methods in various chemical regulatory programs was reviewed in terms of their application and research activity on them. Finally, their usefulness associated with development of domestic regulatory program was suggested.

Key words : chemicals, regulatory programs, risk assessment, non-testing methods

서 론

현대 사회에서 다양한 분야가 산업화되어 가고

있으며, 거의 모든 분야에 대해 환경규제가 이루어지고 있는 실정이다. 그 중에서 가장 엄격한 규제가 이루어지고 있는 분야 중 하나가 바로 화학 산업이다. 화학물질은 사람의 건강과 환경에 직접·간접적인 피해를 미치는 원인 물질로, 결국 대부분의 환경오염 피해는 화학물질에 의해 발생한다고 해도 과언이 아니다. 이에 따라 세계 각국에서는

※ To whom correspondence should be addressed.
Tel: +49-681-9382-341, Fax: +49-681-9382-319
E-mail: m.ha@kist-europe.de

화학물질에 대한 안정성 및 그 영향에 대한 정보 수집과 이를 기반으로 한 정확한 평가와 관리를 통해 안전한 화학물질 생산과 사용을 유도하고 위해성을 최소화하려는 노력을 기울이고 있다.

하지만, 매년 늘어나는 방대한 신규물질에 대해서만이 아니라 현재 생산 및 사용되고 있는 대다수 기존화학물질에 대해서도 확보할 수 있는 기초 자료가 매우 부족한 상황이다 (EC, 2006; NRC, 2007). 물질 관련 자료는 크게 시험을 통한 방법과, 비-시험 방법을 활용하여 생산될 수 있다. 전통적인 물질기반의 시험 (*in vitro* 및 *in vivo*)을 통해 필요 자료를 확보할 경우 상당한 비용과 시간이 소요되게 되는데, 고부가가치 물질이라면 큰 문제가 없을 수도 있지만 모든 물질에 대해 이러한 시험을 진행한다는 것은 비효율적이라 할 수 있을 것이다. 또한, 유럽 국가들과 OECD를 중심으로 실험 동물 사용에 대한 윤리적 문제가 지속적으로 제기됨에 따라, 새로운 비-시험 방법의 개발과 이를 사용한 자료 확보 기술이 절실히 요구되고 있다 (RRR-Reduce-Refine-Replace, EC, 1986). 이에, 기초 자료가 확보된 기존화학물질의 분자구조 및 물리, 화학적, 생물학적 특성 정보에 기반하여 신규화학물질의 성질을 예측하는 (Q)SARs 시스템과 같은 비-시험 방법의 이용이 장려되고 있으며, 다양한 용도로 세계 각국의 화학물질 등록 심사에 활용되고 있다. 따라서, 본 원고에서는, (Q)SARs 및 비-시험 방법에 대한 구체적 설명과 국외 화학물질 관리 체계 내에서의 사용 현황 및 관련 연구 동향에 대해 소개하고, 이들이 갖는 의미와 시사점에 대해 논의하도록 하겠다.

본 론

1. (Q)SARs 및 비-시험 방법의 개념

현재까지 가장 정형화되고, 화학물질 관리 프로그램 내에서 보편적으로 사용되고 있는 비-시험 방법으로 (Q)SARs, Read-across 및 Categorization을 고려할 수 있다 (ECB, 2005). (Q)SARs (Quantitative Structure Activity Relationships)는 구조-활성 관계 (SARs)와 정량적 구조-활성 관계 (QSARs)를 총체적으로 다루는 용어로서, 화학 물질의 구조적 특징으로부터 물리화학적, 생물학적 (독성학적) 및 환경

적인 성질들을 정성적, 또는 정량적 수준에서 예측하기 위하여 사용되는 개념이다.

SARs는 화학물질 하부구조와 생물학적 활성/효과 사이의 정성적 관계 (성질의 유무)를 의미하며, 활성/효과의 유무에 따라 양성 관계 (화학물질 하부구조에 따른 효과/활성도 존재) 또는 음성 관계 (화학물질 하부구조에 따른 효과/활성도 부재)로 나타내어진다. 구조-활성 관계는 structural alerts와 하부구조 단편들의 집합체 또는 pharmacophore에 기반한다. Structural alerts는 화학물질 구조상으로, 효과/활성도의 존재 (또는 부재)를 나타내는 하부구조 단편을 포함하는 화학물질들은 일반적으로 공통된 특성을 가지고 있다는 가설에 기초하며, 방향족 아민 그룹에 포함되는 새로운 화학물질에 대해 피부 감각 효과가 있을 것으로 판단하는 것을 예로 들 수 있다. Pharmacophore는 화학물질 구조상의 3차원적 공간 배치와 전하의 분포와 관련하여 유사화학물질을 확인하는 분자 모델링 연구에 기초하는 것으로, 스테로이드 분자들의 에스트로겐화 (estrogenicity) 예측을 위한 Pharmacophore를 예로 들 수 있다.

QSARs는 화학물질 구조와 활성 사이의 정량적 (수학적) 상관관계를 의미한다. 이에 따라 구조와 물리화학적 성질상의 서술자 (descriptor; property)가 존재하며, 이것은 소수성, 물질의 형태, 전자적 성질 또는 원자의 공간적 배치 등을 설명하는 매개 변수를 포함한다. 유도된 하나 혹은 그 이상의 매개변수와 관련된 다양한 수학적 예측 모델을 QSAR 모델이라고 하며, 주로 회기 방정식의 형태로 표현되어, 연속적 또는 분류적 범위에서 활성/효과 값을 예측한다.

SARs와 유사한 개념인 Read-across는 어떤 화학물질의 특성/활성 정보를 이용하여, 유사하다고 여겨지는 다른 화학물질의 동일한 성질을 예측하는 과정으로, 정성적인 접근과 정량적인 접근이 있다. (Q)SARs와 Read-across는 화학물질 간의 유사성에 기초한다는 점에서는 동일하나, Read-across는 유사한 화학물질 (source chemicals)을 사용하여 대상이 되는 화학물질 (target chemicals)의 활성을 예측하는 반면, (Q)SARs는 이보다 훨씬 일반적으로 동일한 구조를 가진 모든 화학물질에 대해 적용할 수 있다 (Fig. 1). 화학물질 간의 유사성은 물리화학적 특성 및 독성 특성을 고려하여 제안된 다양한

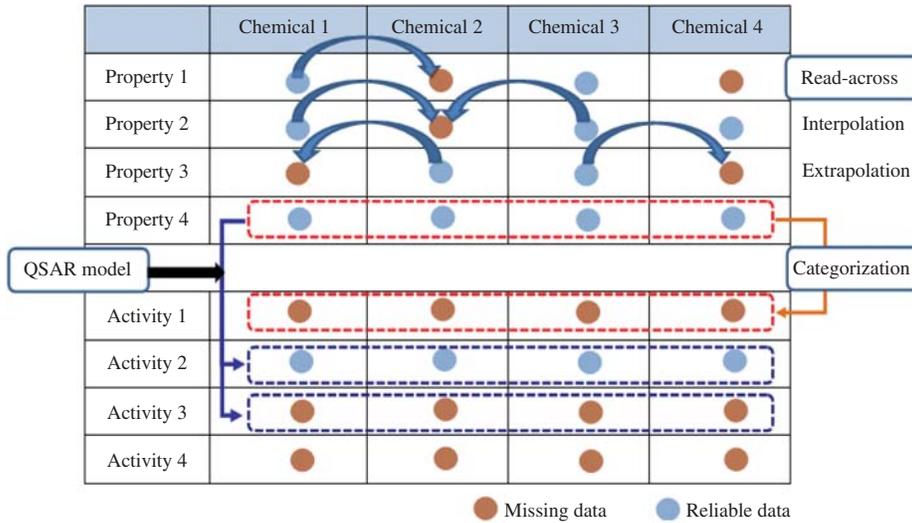


Fig. 1. Basic concepts of non-testing methods.

기준에 따라 판단되며, 이에 기초하여 동일한 그룹으로 분류된 화학물질 군을 화학물질 Category라 한다. 화학물질 평가 시 해당 화학물질이 속하는 Category를 확인함으로써, 기본적인 물질 스크리닝 및 Read-across를 사용할 수 있는 유사한 화학물질 (source chemicals)에 대한 정보를 얻을 수 있다. 따라서, 일반적으로 (Q)SARs와 Read-across 사용 이전에 해당 화학물질이 속하는 카테고리 확인 작업이 선행돼서 이루어지며, 이러한 과정을 Categorization이라 한다.

2. (Q)SARs 및 비-시험 방법 사용 현황

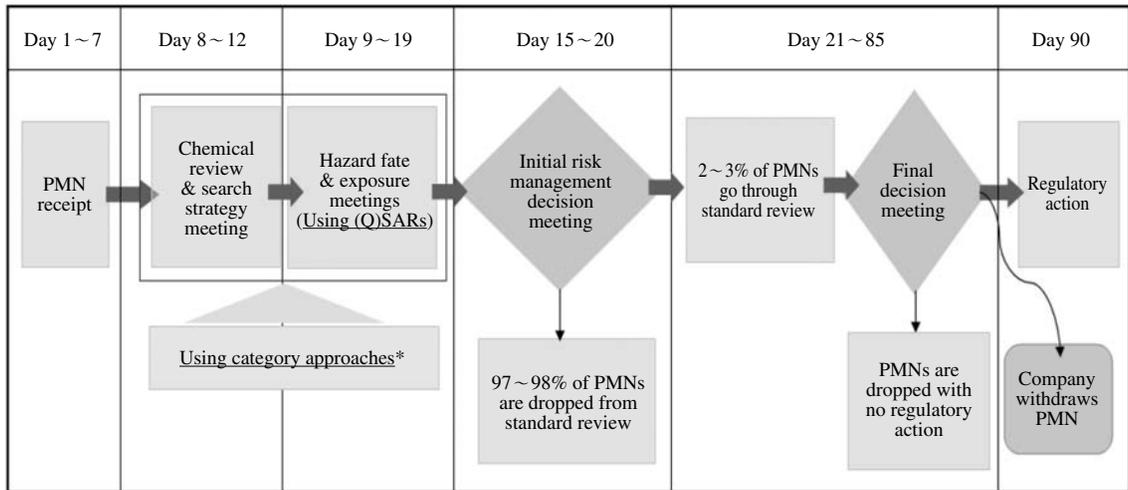
1) 미국

(Q)SARs와 같은 비-시험 방법의 개념을 화학물질 평가에 처음 도입한 국가는 미국으로, 1979년 TSCA (Toxic Substances Control Act) 시행과 동시에 법적으로 활용하고 있으며 현재는 거의 모든 시험항목에 대하여 적용하고 있다. TSCA 인벤토리에 수록된 기존화학물질의 경우 잔류성, 생물 농축성 및 화학적, 독성학적 특성에 기반한 화학물질 분류(classification) 시 (Q)SARs를 사용한다. TSCA 목록(Confidential part 포함)에 등재되지 않은 신규 물질은, 제조 또는 수입 90일 전에 미국 EPA (Environmental Protection Agency)에 PMN (PreManufacture Notice)을 제출하여 심사(New Chemicals

Program: NCP)를 거쳐야 하며, 매년 2,200여 종의 물질이 평가되고 있다(Fig. 2) (Zeeman *et al.*, 1995). PMN에는 물질명, 분자 구조 및 유통량과 같은 기초적인 물질 정보만이 기재되며, EPA에서 비-시험 방법을 사용하여 해당 물질을 평가하고 추가 검토가 필요한 경우에 한해 제출자에게 인체 및 생태 유해성 시험 자료가 요구된다 (US EPA, 2002). 이와 같이, 비-시험 방법은 미국 화학물질 관리 시스템 내에서 주요한 역할을 담당하고 있으며, 이를 뒷받침하기 위해 다양한 소프트웨어들이 개발되었다(e.g. EPIWIN package).

2) 캐나다

캐나다의 화학물질 관리는 1988년 제정된 캐나다 환경보호법 (Canadian Environmental Protection Act: CEPA)과 1994년부터 시행된 신규물질 신고 규정 Part II (New Substance Notification Regulations: NSNR)에 따라 발간된 캐나다 국내 화학물질 목록 (Domestic Substances List: DSL)과 비-국내 화학물질 목록 (Non-Domestic Substances List: NDSL)의 등재 여부와 유통 톤 수 등에 기초하여 이루어진다 (EC, 2005). 1999년부터 국내 화학물질 목록에 등재된 기존 화학물질 평가 시 시험 데이터가 부족한 경우, 화학물질 분류와 관리 우선순위 선정을 위해 물리화학적 특성 및 환경 거동과 독성 시험 자료 생산에 (Q)SARs와 Read-across를 사용하고 있다.



*Prior to establishing chemical categories, nearly 20% of PMNs submitted underwent a standard review. Based on categories information (Currently, 55 Chemical Categories were established), only 2~3% of the total number of PMNs submitted now undergo a standard review.

Fig. 2. Use of non-testing methods within the US EPA's NCP under TSCA.

캐나다 환경청은 본 작업을 과학적이고 합리적으로 수행하기 위해 정부, 산업계 및 환경 단체의 전문가들로 구성된 Technical Advisory Group (TAG)을 구성하여 지원하고 있다. 신규 화학물질의 경우 비-국내 화학물질 목록에 등재되어 있다면, 신고 시 요구되는 자료의 양이 상당히 감소할 뿐만 아니라, 환경부 정책의 일환인 대체 (surrogate) 자료의 활용이 가능하다. 대체자료는 (Q)SARs와 Read-across를 사용하여 예측된 자료와 OECD protocol 또는 GLP에 부합하지 않은 조건에서 생산된 자료가 포함된다.

3) 유럽

EU에서는 1981년부터 기존물질 목록 (European Inventory of Existing Chemicals Substances: EINECS)에 등재되지 않은, 신규물질에 대해 유통량에 따라 작성 범위가 규정되는 기본 자료 (Base Set) 제출이 요구되었다. 신규물질 심사 시 비-시험 방법을 최우선적으로 활용하는 미국과 달리 EU에서는 보수적 입장에서 시험자료의 보완 또는 추가 시험자료의 필요성 여부 등을 결정하는 경우에 한해 비-시험 자료를 법적으로 허용하였으며, 기존물질에 대해서도 화학물질 우선순위 선정 (Europe Union Risk Ranking Method: EURAM) 및 PBT (Persistent, Bio-

accumulative, Toxic substances) 평가 등에 한해서 비-시험 자료를 제한적으로 사용하였다 (Nendza and Hermens, 1995). 하지만, 2007년 6월부터 본격 발효된 REACH (Registration, Evaluation, Authorization of CHemicals) 제도의 도입으로, 화학물질 등록 시 요구되는 물리화학적 특성 및 독성 자료 생산을 위한 비-시험 방법의 사용이 적극 권장되면서 이에 따른 다양한 관련 분야 연구가 국가 전문기관 및 연구소를 중심으로 활발히 이루어지고 있다 (EC, 2006).

4) 일본

일본의 경우 화학물질심사규제법 (화심법) 아래 통상산업성 (Ministry of International Trade and Industry: MITI)과 후생성 (Ministry of Health and Welfare: MHW) 두 부처에서 화학물질 평가를 수행하고 있으며, 기존화학물질의 생분해성, 생물농축성, 가수분해성 평가에 통상산업성 주관 아래 내부적으로 자체 개발된 (Q)SARs를 활용하고 있다 (NITE, 2006). 일본은 기존화학물질 이외에 심사 받은 물질이 별도로 구분되어 있으며, 이들 두 목록에 포함되지 않은 신규화학물질 심사 시에도 (Q)SARs 예측 자료가 어느 정도 인정될 수 있다고 명시되어 있다. 일본은 미국, EU와 공동으로 기존화학물

질 평가를 위한 (Q)SARs 활용 프로젝트에 적극적으로 참여하였으며, 자국 내에서도 화학물질 평가와 관련된 비-시험 방법 개발을 진행하고 있다.

5) OECD

OECD의 경우 1990년 초부터 (Q)SARs의 활용성에 대한 폭넓은 논의를 진행하였으며, 수서환경 영향평가, 생분해성, 독성 및 생태독성 등을 예측하기 위한 (Q)SARs 활용에 관한 문서를 발행하였다(OECD, 1992). 이와 관련하여 US EPA 및 EC와 Joint Project 등을 수행하는 한편, 대량생산화학물질의 위해성평가(SIDS사업)에서 (Q)SARs와 Read-across의 사용을 권장하고 있다.

3. (Q)SARs 및 비-시험 자료의 유효성

OECD에서는 위해성평가 기초 자료로 활용 가능한 신뢰성 있는 (Q)SARs 예측 자료 생산을 위해, (Q)SAR 모델 사용 시 고려해야 할 5가지 평가원칙과 모델 검증을 위한 지침서를 발행하였다(OECD, 2007). 국제적으로, (Q)SAR 모델의 유효성 여부 판단은 OECD 평가 원칙에 기초하여 이루어지며, 자세한 사항은 아래와 같다.

1) 정의된 평가항목 (a defined endpoint)

평가항목은 측정 가능하면서 모델화될 수 있는 물리화학적, 생물학적 특성 또는 환경적 영향을 의

미한다. 평가항목은 특정 시험 조건과 방법을 명시함으로써 정의될 수 있으며, (Q)SAR 모델 사용 시 해당 모델을 사용하여 예측 가능한 평가항목이 명확하게 표현되어 있어야 한다.

2) 명확한 알고리즘 (an unambiguous algorithm)

(Q)SAR는 화학구조를 묘사하는 매개변수들의 조합에 의한 수학적 알고리즘의 적용결과로써, 화학구조와 물리화학적 성질들로부터 평가항목을 예측하는 모델 알고리즘은 명료하고, 정확하게 표현되어야 한다. (Q)SAR 예측 결과의 재현성에 대한 평가는 이 원칙에서 다루어진다.

3) 정의된 적용범위 (a defined of applicability)

(Q)SAR 모델이 신뢰도 있는 예측 자료를 생산할 수 있는 화학물질의 경계를 의미한다. 이상적으로, 적용 범위는 화학물질의 구조와 물리화학적 특성 및 물질 대사 과정을 고려하여 해당 모델과의 대응 공간이 표현되어야 한다.

4) 통계적 검증 (appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity)

(Q)SAR 모델의 적용 가능성을 확립하기 위한 통계적 검증의 필요성을 의미하며, 모델 개발 시 사용한 기초 데이터를 대상으로 이루어지는 內적 타당성 검증 (Goodness-of-Fit, robustness)과 외부 데이터에 대한 外적 타당성 검증 (Predictivity) 결과가

- The model endpoint should be relevant for the regulatory purpose ⇒ QMRF¹⁾
- The estimate should be generated by a valid (reliable) model ⇒ QPRE²⁾
- The model should be applicable to the chemical of interest with the necessary level of reliability ⇒ QPRE²⁾

¹⁾QSAR Model Reporting Format: QMRF

²⁾QSAR Prediction Reporting Format: QPRF

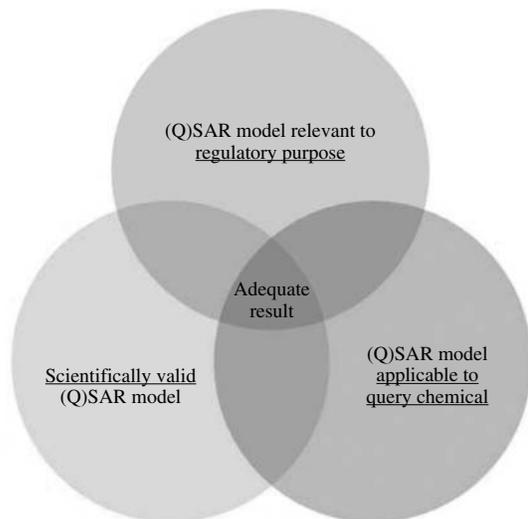


Fig. 3. Evaluation of the adequacy of (Q)SAR estimates with QRFs.

확보되어야 한다.

5) 역학적 해석 (a mechanistic interpretation)

(Q)SAR 모델 시스템을 구성하는 서술자(descriptor)들에 대해 물리화학적/생물학적 의미를 정의하는 것을 의미한다. 모델 시스템은 반드시 명확한 수학적식으로 표현되어야 한다.

EU에서는 REACH 제도 도입과 함께, 화학물질 등록 시 비-시험 방법의 활용을 권장하고 있으며, 생산된 예측 결과의 유효성 여부를 판단하기 위한 기준을 제시하고 있다. 비-시험 자료의 법적 사용은 적용한 비-시험 방법에 대해 상세히 기술한 신뢰할 수 있는 문서가 함께 제공되었을 경우에 가능하다 (Fig. 3). (QSARs의 경우 문서 내 포함되어야 할 정보와 그 구성 형식에 대한 논의가 진행되어, 구체적인 양식 (QSAR Reporting Formats: QRFs) 이 결정되었다. 해당 문서는 사용한 (Q)SAR 모델에 대하여 기술한 QMRF (QSAR Model Reporting Format)와 예측된 결과에 대한 설명인 QPRF (QSAR Prediction Reporting Format)로 구분된다 (Pavan,

2008).

QMRF는 해당 (Q)SAR 모델이 OECD (Q)SAR 모델 시스템 평가 원칙을 준수하였는지 검증하기 위한 10개의 항목으로 구성되어 있으며, 모델의 제안자와 개발자로부터의 입력 자료 및 모델을 사용하여 수행된 연구 자료들을 포함하고 있다. 본 문서는 QSAR Model Reporting Format (QMRF), version 1.2 (<http://nina.acad.bg/qmrf/help.html>) 프로그램을 사용하여 작성된다.

QPRF는 대상화학물질에 대한 예측 결과(비-시험 자료)를 설명하는 문서로써, 해당 (Q)SAR 모델을 사용하는 과정에서의 합리성을 표현하고 있어야 하며, 결과값의 신뢰도 또한 제공할 수 있어야 한다. 본 문서에는 대상화학물질과 해당 (Q)SAR 모델의 확인된 적용 범위 (applicable domain)와의 관련성 및 예측된 시험 항목 자료와 생산하고자 했던 시험 항목 자료와의 연관성 등에 대한 정보가 포함되게 된다.

Read-across와 Categorization의 경우 아직까지 완벽한 형태로 정형화되지 않았기 때문에, 유효성

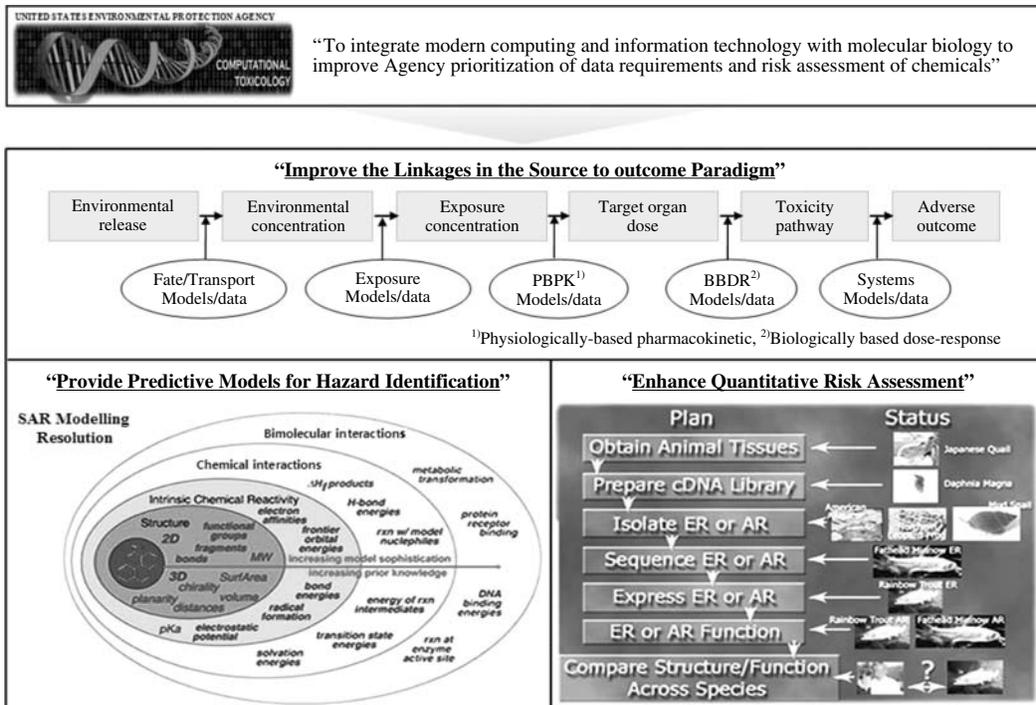


Fig. 4. U.S. EPA, NCCT's mission and primary goals.

입증과 관련된 정확한 참고자료가 미비하다. 하지만, 생산된 예측 자료가 법적인 틀에서 사용되기 위해서는 QRFs와 같이 수행 과정에 대한 과학적 증빙 자료가 제공되어야 할 것이다.

4. (Q)SARs 및 비-시험 방법 관련 연구 동향

미국은 비-시험 방법을 이용한 효율적인 위해성 평가 기법을 개발하고자, 2004년 EPA 산하 ORD (Office of Research and Development)의 한 파트로서 NCCT (National Center for Computational Toxicology)를 설립하였다 (Fig. 4). NCCT에서는 2007년부터 화학물질 스크리닝과 위해성 평가 시 필요 시험항목의 우선 순위 선정을 위해 ToxCast™ 연구 개발 프로젝트를 진행하고 있다. 본 프로그램은 화학물질의 특성과 예상되는 생물학적 활성 정도를 (Q)SAR 및 Omics 툴과 같은 다양한 정보원에 기초하여 추정하는 것을 목표로 하고 있다 (Dix et al., 2007).

유럽에서는 REACH 제도 시행을 계기로 비-시험

방법 개발과 관련 연구에 대한 움직임이 두드러지게 나타나고 있다. 동물 시험 저감 및 대체를 위해 설치된 ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods)에서는 (Q)SARs의 개발과 검증 업무를 담당하고 있으며, TCNES (Technical Committee on New and Existing Substances) 산하 QSAR 그룹은 비-시험 자료의 정규 사용을 위한 지침서 개발을 진행하고 있다. 또한, 유럽 내 다수의 연구 기관이 상호 협력하여 신뢰성 있는 비-시험 자료 생산 및 사용을 지원하기 위해 EU FP (Framework Program) 6 프로그램의 일환으로 CAESAR (Computer Assisted Evaluation of industrial chemical Substances According to Regulations)와 OSIRIS (Optimized Strategies for Risk Assessment of Industrial Chemicals through Integration of Non-Test and Test Information)로 불리는 2개의 대규모 연구 프로젝트를 진행하고 있다. CAESAR 프로젝트에는 6개 국가의 9개 연구기관이 참여하고 있으며, 생물농축성, 피부 민감성 및 발암성을 포함하는 5개 항목에 대해 법적으로 사용 가능한 예측 자료를 생산할

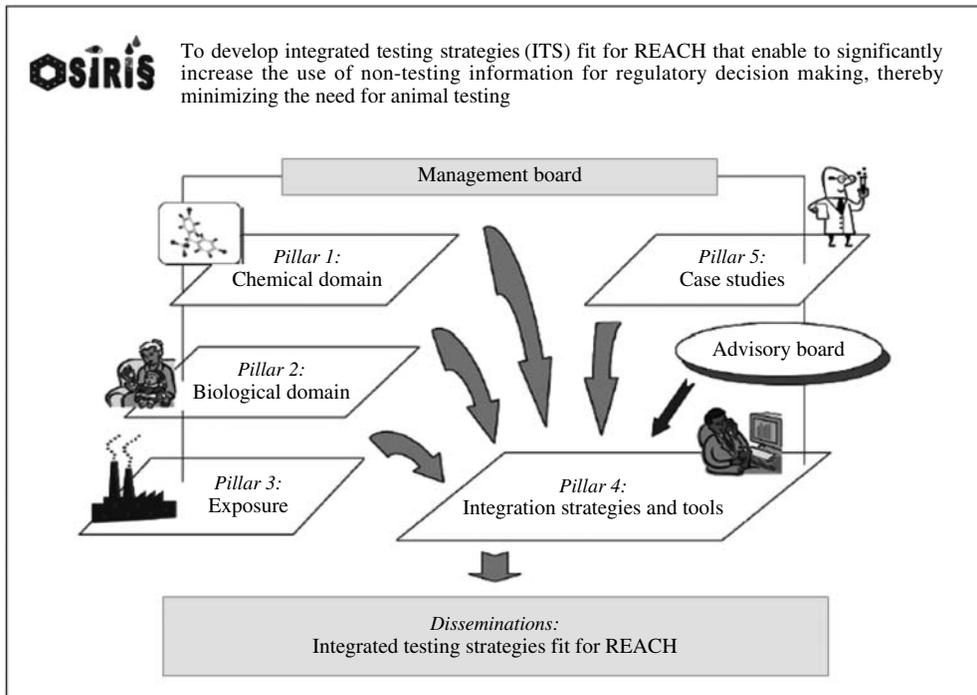


Fig. 5. Research objectives and structure of the OSIRIS project.

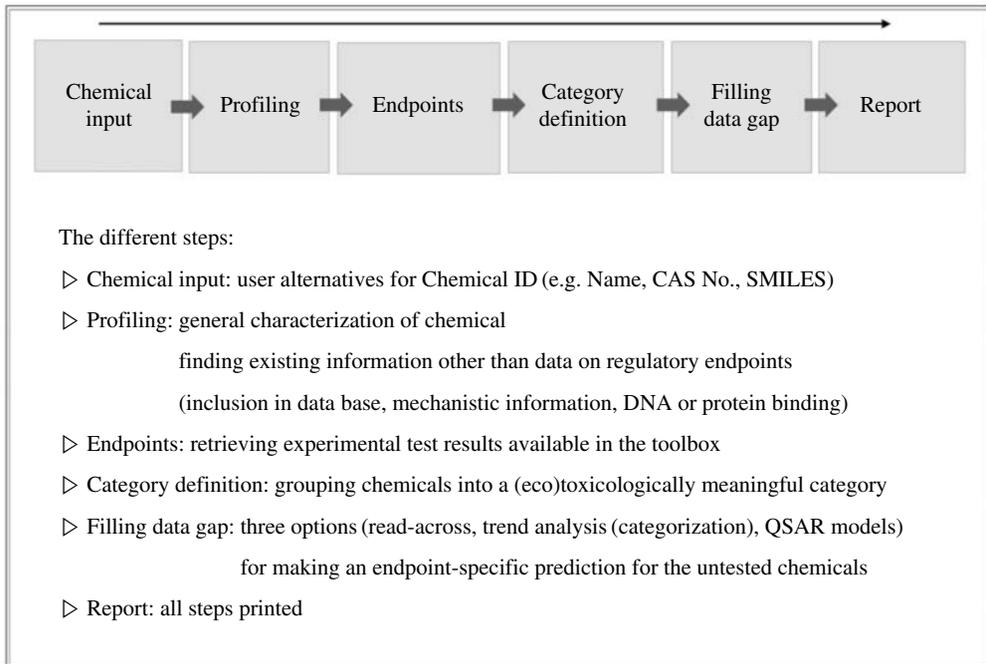


Fig. 6. Logical work flow included in OECD (Q)SAR Application Toolbox.

수 있는 (Q)SAR 모델을 개발하고 있다. OSIRIS는 국제 협력 프로젝트 중 가장 큰 규모로 진행되는 형태로서, 유럽 14개 국가에 위치한 31개 기관(24개의 연구소 및 대학, 5개의 중/소 기업, 2개의 화학물질 및 제품 생산자가 참여)이 참여하고 있다. REACH 제도 아래 신뢰성 있는 비-시험 자료의 생산 및 사용과 동물 시험 저감을 목표로 하고 있으며, 연구 개발과 함께 트레이닝 프로그램을 함께 진행하여 연구 결과물을 널리 보급하려고 노력하고 있다(Fig. 5) (Kroese, 2008).

이와 함께, EU JRC (Joint Research Center)에서는 신뢰도 있고 필요한 시험항목과 관련된 (Q)SAR 모델 검색을 지원하기 위해 ECB QSAR Inventory (<http://qsar.db.jrc.it>)를 구축하였다. 해당 웹사이트에서는 기존 (Q)SAR 모델 시스템들에 대한 정보를 표준 (Q)SAR 보고서 형식 (QMRF)으로 저장하여 제공함으로써, 사용자가 대상 화학물질에 대한 필요 자료 생산 시 적합한 (Q)SAR 모델을 선택할 수 있도록 지원하고 있다.

한편, 2005년 12월, OECD와 유럽의회에서 회원 국내 비-시험 자료 생산 지원 및 (Q)SAR를 활용한

독성자료의 상호승인을 위해 통합적인 (Q)SARs 프로그램 (Toolbox) 개발을 결정하였다. 유럽의회의 재정적 지원으로, OECD에서 진행한 본 프로젝트에는 불가리아의 Laboratory of Mathematical Chemistry (<http://toolbox.oasis-lmc.org/>)에서 개발을 담당하였으며, 유럽화학물질 사무국 (European Chemical Bureau: ECB), 덴마크/미국/캐나다 환경청, 일본 국립기술평가연구소 등이 개발에 참여하였다. (Q)SAR Application Toolbox는 Danish EPA, ECETOC, ECOTOX 등 다양한 기존 Database를 포함하고 있으며, 사용자가 3가지 비-시험 방법 (QSAR, Read-across, Categorization)을 합리적으로 적용할 수 있도록 구성되어 있다(Fig. 6) (OECD, 2008).

본 프로그램은 2008년 3월에 처음 공개 (v 1.0) 되어 OECD 웹사이트에서 무료로 제공되고 있으며, 2009년 2월 기능 및 포함 자료가 한 차례 업데이트 (v 1.1)되었다. 현재 발표된 계획에 따르면, 2010년 (v 2.0)과 2012년 (v 3.0) 10월을 기준으로 업데이트가 지속적으로 진행되어, 활용능이 보다 향상될 예정이다. OECD (Q)SAR Application Tool-

box는 국제 화학물질 규제 및 각국의 화학물질 관리 제도 안에서 일반적으로 제출이 요구되는 시험항목에 대한 예측 자료 생산 시 (Q)SARs 및 비-시험 방법의 사용을 지원할 수 있는 유용한 도구가 될 것으로 사료된다.

결 론

비-시험 방법은 동물 시험 및 비용 저감이라는 이점에 기반하여, 그 활용 범위가 더욱더 확대될 것으로 기대되고 있다. 이에 따라, 신뢰성 있는 예측 자료 생산을 지원하는 (Q)SAR 모델 및 비-시험 방법들과 관련 지침서들이 다양한 연구 기관과, 각국 정부 및 국제기구 차원에서 지속적으로 개발되고 있으며, 이를 화학물질 관리 제도 안에서 정기적으로 사용하는 현상이 증가하고 있다. 오늘날 국제사회에서 화학물질 평가 및 관리 시의 비-시험 방법의 활용은 더 이상 선택이 아닌 필수 사항이라 말할 수 있을 것이다.

국내의 화학물질 관리 제도는 유해성 평가 시 요구 시험 항목 수와 위해성 평가 프로그램 내의 산업계 참여도 등에 있어 선진국과 큰 격차를 보이고 있다. 최근 전세계적으로 화학물질 관련 국제협약과 규제들이 강화되면서, 국내에서도 이에 대응하기 위한 제도 개선 움직임이 일어나고 있다. 비-시험 방법을 강화되는 국내 제도 안에서 적절하게 활용할 수 있다면, 앞으로 발생하게 되는 산업계의 경제적 부담을 경감시킬 수 있을 뿐만 아니라, 관리 측면에서도 보다 과학적이고 효율적일 수 있을 것이다. 이를 위해서는 비-시험 자료를 유해성심사 신청 등에 활용할 수 있는 법적 활용 방안이 구체적으로 마련되어야 하며, 이와 함께 대체 가능한 시험 및 예측 결과의 제출 서식과 유효성 평가에 대한 국내 실정에 맞는 지침서 개발 및 보급이 요구된다.

국내에서 수행된 비-시험 방법에 관한 기존의 연구들은 (Q)SARs가 중심이 되었으며, 대다수가 신약 개발을 목적으로 하는 연구팀들에 의해 진행되었다. 이에 따라 적용하는 주요 대상 물질은 신약 후보 화학물질이며, 예측 가능 항목 역시 대부분 약효 관련 필요 자료에 한정되어 있다. 본 원고에 소개된 비-시험 방법들과 같은 목적의 연구들은 최

근에서야 일부 연구소, 대학 등에서 이루어지기 시작했다. 따라서, 이러한 시도가 체계적이고, 광범위한 규모로 발전되기 위해서는 OECD, EU 등에서 진행되고 있는 평가기법의 검증 및 활용 기술 개발프로그램에 지속적으로 참여하여 최신 연구 동향을 파악하고, 기술 개발 사례 등을 국내에 소개할 필요성이 있다고 판단된다. 또한, 이와 함께 국내 전문가 간의 협력 네트워크 구축을 통해 습득한 관련 기술의 공유가 반드시 이루어져야 할 것이다.

감사의 글

본 연구는 한국과학기술연구원 국제협력연구과제 (과제번호: 2Z03250)의 연구비 지원에 의하여 수행된 연구결과의 일부이며 이에 감사 드립니다.

참 고 문 헌

- Dix DJ, Houck KA, Martin MT, Richard AM, Setzer RW and Kavlock RJ. The ToxCast program for prioritizing toxicity testing of environmental chemicals, *Toxicol Sci* 2007; 95: 5-12.
- EC (Environment Canada). Environment Canada. Existing substances evaluation, 2005.
- EC (European Commission). Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes, 1986.
- EC (European Commission). Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council, 2006.
- ECB (European Chemical Bureau). Three point three-A Project for the Information Requirements of REACH. Lot 3: Scoping study on the Development of a Technical Guidance Document on Information requirements on Intrinsic Properties of Substances (RIP 3.3-1), 2005.
- Kroese ED. Feasibility of non-testing approaches in human health assessment. *Toxicol Lett* 2008; 180: S17.
- Nendza M and Hermens JLM. Properties of chemicals and estimation methodologies. In: Risk Assessment of Chemicals. An Introduction (van Leeuwen CJ and Hermens JLM,

- eds). Dordrecht:Kluwer Academic Publishers, 1995; 239-292.
- NITE (National Institute of Technology and Evaluation). Biodegradation and bioconcentration database of the Existing Chemical Substances, 2006.
- NRC (National Research Council). Toxicity testing in the 21st Century: A vision and a Strategy. Washington, DC; National Academy Press, 2007.
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). Report of the OECD Workshop on Application of Quantitative Structure Activity Relationships (QSARs) in Aquatic Effects Assessment, OECD Environment Monographs, no 58. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development, 1992.
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). Guidance document on the validation on the validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] models, 2007.
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). Overview of the OECD (Q)SAR Application Toolbox, 2008.
- Pavan M and Worth AP. Publicly-accessible QSAR software tools developed by the Joint Research Centre, SAR QSAR Environ Res 2008; 19: 785-799.
- US EPA (United States Environmental Protection Agency). TSCA New Chemicals Program (NCP) Chemical Categories, 2002.
- Zeeman M, Auer CM, Clements RG, Nabholz JV and Boethling RS. US EPA regulatory perspectives on the use of (Q)SAR for new and existing chemical evaluations, SAR QSAR Environ Res 1995; 3: 179-201.