

만성발암성 흡입독성시험 우선순위 물질 선정 연구

임경택*† · 임철홍* · 김현영* · 차신우** · 허용*** · 윤진하**** · 김형아*****

*안전보건공단 산업안전보건연구원 산업화학연구실, **한국화학연구원 부설 안전성평가연구소,
대구가톨릭대학교 산업보건학과, *연세대학교 의과대학, *****가톨릭대학교 의과대학

Prioritization of Chemicals for Chronic/Carcinogenic Inhalation Testing[#]

Kyung-Taek Rim*†, Cheol-Hong Lim*, Hyeon-Yeong Kim*, Shin-Woo Cha**,
Yong-Heo***, Jin-Ha Yoon****, and Hyung-A Kim*****

*Chemicals Research Bureau, Occupational Safety & Health Research Institute,
Korea Occupational Safety & Health Agency

**Korea Institute of Toxicology

***Department of Occupational Health, Catholic University of Daegu

****College of Medicine, Yonsei University

*****College of Medicine, The Catholic University of Korea

ABSTRACT

Objectives: In this study, we seek to perform a priority selection for test substances for chronic inhalation toxicity studies, including acute and subchronic inhalation toxicity studies, which are to be performed after the construction of a chronic/carcinogenicity inhalation toxicity study facility and enactment of pertinent legislation.

Methods: Through this study, qualitative and quantitative priority evaluation of test substances according to acute, subchronic and chronic categories were respectively performed and priorities were suggested by expert group review, redundancy and other methods. Meanwhile, a draft on test substance selection criteria, procedures and methods referring to the National Toxicology Program (NTP) system was proposed.

Results: This study selected priorities for candidate substances for chronic inhalation toxicity studies to be conducted from 2016.

Conclusions: In the future, by assessing in advance the toxicological effects of chemicals to which workers can be potentially exposed in the workplace via long-term inhalation, expected health disturbances among workers will be reduced and it is anticipated that occupational disease induced by chemicals will be effectively prevented.

Key words: Carcinogenicity, Chronic, Inhalation, Toxicity, Selection, Test substance

I. 서 론

암은 전 세계적으로 사망원인의 수위를 차지하고 있으며 시간이 흐를수록 발병률 및 유병률이 증가

하고 있으며, 전 세계적으로 매년 약 8백만명이 암으로 사망하고 있는 것으로 추산되고 있으며, 전체 암 발생 중 직업적 유해인자노출에 기인한 암 발생이 4~20%를 차지할 정도로 작업환경에서 각종 유

†Corresponding author: Chemicals Research Bureau, Occupational Safety & Health Research Institute, Korea Occupational Safety & Health Agency, Daejeon 34122, Republic of Korea, Tel: +82-42-869-0322, E-mail: rim3249@kosha.or.kr
Received: 01 September 2016, Revised: 25 January 2017, Accepted: 26 January 2017

[#]본 논문은 2015년도 안전보건공단 산업안전보건연구원 연구용역과제의 수행 결과보고서에서 발췌하여 정리된 내용을 밝힙니다.

해인자 노출과 암 발생과의 원인적 연관성이 지속적으로 보고되고 있다.¹⁾ 우리나라의 경우, 2012년 현재 인구 10만명당 445.3명의 암 발병률이 보고되었으며, 전체 인구 41명당 1명꼴로 암 치료를 받고 있는 것으로 발표된 바 있다.²⁾ 사망원인 중에서도 암에 의한 사망이 지속적으로 1위를 기록하고 있을 뿐만 아니라 암 사망률 자체도 증가하고 있는 추세이다.³⁾

우리나라의 경우에는 산업안전보건법(이하 “산안법”) 제39조 “유해인자의 관리” 및 시행규칙 제81조 “유해인자의 분류”를 위해 독성이 확인되지 않는 물질들에 대한 인체 위해성 및 위험성을 평가하고자 하고 있다. 안전보건공단 산업안전보건연구원은 2014년 4월에 화학물질센터 산하에 ‘만성·발암성 흡입독성시험시설’을 건립하기 시작하였으며, 당 시설 건축은 이와 같은 시대적 요구에 발맞춘 안전보건공단의 노력의 결실이라 여겨진다.

만성흡입독성시험을 수행하는데 있어서 우선적으로 고려해야 될 사항이 시험 대상 물질의 선정이다. 일반적으로 만성흡입독성시험을 수행하는데 소요되는 기간은 2년으로 한 가지 시험대상물질에 대한 만성흡입독성시험을 종료하는데 까지 투자되는 시간적 및 경제적 비용은 막대하다. 이러한 측면에서 미국, 일본 등 국외에서 이미 수행되었으며, 수행중인 만성흡입독성시험의 대상 물질에 대한 중복성 사전 검토도 반드시 고려되어야 한다.

안전보건공단 산업안전보건연구원에서는 ‘만성·발암성 흡입독성시험시설’의 효율적인 운영을 위하여 일차적으로 『흡입노출에 따른 만성·발암성시험 표준작업지침서 작성』 연구를 수행하였으며,⁴⁾ 아울러 『흡입노출에 의한 만성·발암성시험 대상물질 및 우선순위 선정』 연구를 수행하였다.⁵⁾ 이 두 연구에 따라 흡입노출에 의한 만성·발암성시험 대상물질 및 우선순위 검증 및 재선정연구를 통해 선정된 화학물질에 대해 객관적인 유해도 평가를 고려하여 타당하게 선정되었는지 여부와 만성·발암성시험 수행의 우선순위가 합리적으로 결정되었는지를 검토·고찰할 필요성이 제기되었다.

본 연구에서는 2014년에 산업안전보건연구원에서 수행한 “흡입노출에 의한 만성·발암성시험 대상물질 및 우선순위 선정 연구”의 시험물질 선정 타당성을 검증하고, 추가로 유통량 자료, 국내사업자 실태

조사 물질, 산안법 대상 물질들을 모집단으로 하고, 취급근로자 수, 노출기준, 직업병 발생 의심물질 등을 고려하여 최종적으로 목록화된 화학물질에 대한 정량·정성평가 및 중복성 검토 등을 이용한 타당성 검증 및 우선순위 산출을 위한 연구(위탁)과제를 수행하였으며, 관련 업계(노사) 및 관련 기관(환경부 등) 등 이해당사자들에 대한 협의·공청회 등 공론화 과정을 수행한 뒤 만성흡입독성시험 대상물질 우선순위를 확정하였다.

II. 연구 방법

1. 흡입독성시험 대상물질 선정

1) 후보물질

(1) 흡입독성시험 대상물질 모집단

본 연구에서는 국내에서 연간 100 kg 이상 제조 또는 생산되는 화학물질,⁶⁾ 국내사업장 실태조사 물질,⁷⁾ 산안법 시행규칙 제81조 3(유해성·위험성 평가 대상 선정 기준 등)에서 화학물질의 유해성 분류를 위해 유해성·위험성 평가가 필요한 화학물질, 유해 화학물질관리법 대상 화학물질, 위험물안전관리법 대상 화학물질, 노출 시 변이원성, 흡입독성, 생식독성, 발암성 등 근로자의 건강장해 발생이 의심되는 화학물질, 미국 2007년 CERCLA 유해화학물질, 우선순위물질, NIOSH PEL 대상 화학물질, 유럽 SVHC 화학물질 및 유해물질, 캐나다 위해성 기반 우선순위 화학물질, 일본 화심법 대상 화학물질, 후생노동성 관리대상 화학물질, IARC, US EPA, US NTP, ACGIH 발암성물질, 기타 국내·외 직업병 발생 및 의심 화학물질 등을 모집단으로 하였다.

(2) 발암성시험 모집단 및 목록화

본 연구에서는 Carcinogenic Potency DB, Comparative Toxicogenomics DB, 미국 환경청 ACToR DB에 제시된 데이터베이스를 이용하여 발암성이 우려되는 화학물질 목록을 작성하였으며, OECD SIDS Occupational Exposure 정보 반영, ECHA에서 그 발암성을 결정하는데 있어 근거 자료가 없거나 부족하여 확실한 결론을 내리지 못하고 있는 물질, ECHA의 유통량 확인에서 그 유통량이 많은(유통량 밴드 1,000톤 이상) 물질, Japan Challenge 프로그램에서 유해성을 평가하지 않은 물

질들 중 만성독성, 발암성 및 유전독성이 예측되는 물질과 같은 우선순위를 부여하여 최종적으로 발암성 흡입독성시험 후보물질 53종을 후보물질로 선정하였다.

2) EURAM scoring을 활용한 정량평가
 유럽연합의 EURAM(European Union risk ranking method)을 활용하여 환경위해성 점수(Environmental Score; ES)와 인체위해성 점수(Human health Score;

Table 1. Scoring of health hazards by EURAM method*

Carcinogenicity	Genetic toxicity	Reproductive toxicity	Respiratory sensitization	Repeated dose toxicity	Acute toxicity	Irritation	Skin sensitization	HEF
R45 or R49	R46	R47, R60, or R61	-	-	-	-	-	10
R40	R40	R62, R63, or R64	-	-	-	-	-	9
-	Positive in at least one <i>in vitro</i> test but no <i>in vivo</i> somatic cell test conducted	Positive in an <i>in vivo</i> screening test but no appropriate full <i>in vivo</i> test conducted or positive in OECD reproductive screening test	-	-	-	-	-	8
-	No test	No test and no repeat test or positive Chernoff/Kavlock screen test	R42	R48 (toxic)	-	-	-	7
-	-	No test but repeat test available or positive in screening test	-	R48 (harmful)	-	R34 R35 R41	R43	6
-	-	Negative in screening test	-	R33	-	R36 R37 R38	-	5
-	Positive in at least one <i>in vitro</i> test, with only one negative <i>in vivo</i> somatic cell test	Negative in OECD reproductive screening test	-	No test	-	-	-	4
-	-	Only negative in full <i>in vivo</i> test(s) for teratogenicity or in Chernoff/Kavalock teratology screening test	-	-	R26, R27, or R28	-	-	3
-	Only negative <i>in vitro</i> gene mutation test(s) or only negative test(s) for chromosomal aberrations in somatic cell (<i>in vitro</i> or <i>in vivo</i>)	Only negative in full <i>in vivo</i> test(s) for fertility	-	-	R23, R24, or R25	-	-	2
-	-	-	-	-	R20 or R21 or R22	-	-	1
No R-phrase	-	-	No R-phrase	No R-phrase and test performed	No R-phrase	No R-phrase	No R-phrase	0

*Accorded by EUROPEAN UNION risk ranking method, 1999

Table 2. Health hazard indices(Scoring) based on classification by KOSHA*

Carcino- genicity	Germ Cell Mutagenicity	Reproductive Toxicity	Respiratory System Irritative	Repeated Exposure Target Organ Toxicity	Acute Toxicity	Irritative	Skin Sensitive	Score
Category 1A 1B	Category 1A 1B	Category 1A 1B	-	-	-	-	-	10
Category 2	Category 2	Category 2, Lactation	-	-	-	-	-	9
-	-	-	-	-	-	-	-	8
-	-	-	Category 1	Category 1	-	-	-	7
-	-	-	-	Category 2	-	Skin : 1A, 1B Eye : Category 1	Category 1	6
-	-	-	-	Category 2	-	Skin : Category 2 Eye : Category 2 Target organ (1-time) : Category 3(H335)	-	5
-	-	-	-	-	-	-	-	4
-	-	-	-	-	Inhalation : Category 1, 2 Dermal : Category 1, 2 Oral : Category 1, 2	-	-	3
-	-	-	-	-	Inhalation : Category 3 Dermal : Category 3 Oral : Category 3	-	-	2
-	-	-	-	-	Inhalation : Category 4 Dermal : Category 4 Oral : Category 4	-	-	1
								0

*Accorded by Park SH et al., 2011

HS) 중 본 연구에서는 환경이 아닌 흡입독성시험을 위한 챔버(Chamber)에서의 발생을 통한 생체독성을 보기 때문에 인체위해성 점수만 산출하였으며, EURAM의 알고리즘 방법론에서 타당것으로 판단하였다(Table 1 및 2).

(1) 인체 노출

본 연구에서는 인체 노출 점수를 산출하기 위하여 후보 물질 별로 유통량과 분배(Distribution) 정도를 조사하여 점수화 하였다.

가) 유통량

기존 EURAM scoring의 인체노출파트 지표는 배출량(Emission)을 활용하여 수치화되지만, 국내에서 조사된 배출량 자료는 그 수가 많이 제한적이고 또한 자료를 제공받는데 어려움이 있어 배출량을 지표로 삼기에는 한계가 있었다. 본 연구와 같은 산업

장 화학물질의 유해성·위험성 평가와 관련된 연구 등에서는 유통량을 배출량으로 대체하여 점수를 부여하여 왔으며, 유통량은 제조량과 사용량의 합으로 결정하였다. 유통량은 2010년 환경부에서 조사한 자료⁹⁾를 활용하였다.

나) 분배(Distribution)

화학물질별 분배 점수를 산출하기 위하여 끓는점(Boiling point), 증기압(Vapor pressure), 옥탄올/물 분배계수(Octanol/water partition coefficients)를 이용하였으며, 끓는점과 증기압에 대해 점수를 부여한 후 둘 중에 큰 점수를 채택하고 이를 Log Kow에 대한 점수와 합산하여 Dist_{HHH}(Distribution for human health)을 산출하였다. 다만, 기존 EURAM scoring과 달리 물질의 끓는점이 200~1,500°C인 경우, 사실상 휘발이 어려워 흡입독성 시험이 불가하므로 Dist_{HHH} 비율을 0.25에서 0.05로 하향조정하고, 1,500°C 이

상의 물질은 시험불가 물질로 분류하였다. 증기압의 경우도 마찬가지로 0.5 hPa 이하의 경우 0.25가 아닌 0.05를 적용하고, 그 이하 물질의 경우는 시험불가 물질로 분류하였다. 기존 EURAM scoring은 환경의 배출에 대한 고려이므로 끓는점이나 증기압의 한계 개념이 필요했으나, 본 연구에서는 흡입독성시험을 위한 챔버(Chamber)에서의 발생이므로 이와 같은 한계 개념의 도입 및 비율조정이 필요하게 되었다.

가) 및 나)에 따라서 산출된 유통량과 분배 지표를 곱한 값을 인체노출지표(Human Exposure Value; HEXV)로 이용하여 최종적으로 0~10점 범위에서 인체 노출 점수(HEX)를 $(HEX=1.785[\log(HEXV)-0.398])$; $HEX=인체노출점수(Human Exposure score)$ 함수를 이용하여 산출하였다.

(2) 인체 유해영향

EURAM scoring의 인체건강영향점수(Human Health Effects; HEF)는 발암성, 유전독성, 생식독성, 호흡기 과민성, 반복독성, 급성독성, 자극성, 피부 과민성에 대한 유해성 문구(R-phrase)를 이용하여 0~10 점 사이의 점수를 부여한다. 한 물질에 대하여 여러 독성이 있다면 이중 가장 점수가 높은 결과를 취하는 한편 본 연구에서는 화학물질의 독성정보를 우선적으로 GHS 분류를 이용하여 인체건강영향점수를 산출하였다. Table 1은 GHS에 근거하여 만든 점수표이고, Table 2는 안전보건공단에서 제공하는 물질 안전보건자료(MSDS)에서의 유해성·위험성 구분에 근거한 점수표로서 EURAM에서 다루는 항목들을 모두 다루고 있고, 점수 부여 방식도 대부분 일치한다. 화학물질의 GHS 정보는 우리나라 국립환경과학원의 유독물 GHS지원시스템과 일본 NITE의 Chemical Risk Information Platform(CHRIP) 및 유럽 화학물질청(ECHA)으로부터 수집하였다.

후보물질 중 GHS 분류가 없는 경우는 공신력을 갖춘 검색사이트를 이용하여 인체유해영향 정보를 수집하였다. 국내 정보시스템으로는 NCIS와 KISChem을 활용하였고, 국제적 정보 사이트인 INCHEM과 TOXNET을 통해서도 인체유해영향 정보를 수집하였다. 이와 같은 방법으로도 독성정보가 검색되지 않은 물질들은 Pubmed, Google scholar 등을 통하여 정보를 수집하였다. 수집된 독성정보들은 안전보건공단 및 EURAM의 산출표에 있는 유해성 문구와

비교하여 기준에 따라 점수를 부여하였다. 본 연구에서는 특히 발암성의 경우 IARC, ACGIH 및 NTP에서 제공하는 발암물질 분류정보도 이용하였다.

(3) 최종 점수 및 우선순위 산출

본 연구에서는 최종적으로 인체에 대한 노출 및 영향 점수를 곱하여 인체위해성점수를 산출하였으며, 우선순위를 목록화하였다($HS = HEX \times HEF$ [range: 0~100]). 우선순위는 EURAM scoring과 유사하게 유통량이 1,000톤 이상인 물질을 대상으로 산출하였다.

3) 정성평가 및 최종우선순위 결정

EURAM scoring를 활용한 정량평가법의 목적은 독성평가의 우선순위가 아니라 관리 우선순위를 선정하는 것이다. 또한 EURAM 방법은 정량적 산출 방식으로 정량적 산출은 (화학물질의 독성에 대한 반영이 부족한)태생적 한계를 고려하여 독성평가 우선순위를 산출하여야 한다. 따라서 본 연구에서는 EURAM scoring 점수를 토대로 아래의 사항을 고려하여 정성평가(질적 평가)를 수행하고 최종 우선순위 물질을 선정하였다.

(1) 물질별 인체위해성점수(HS) 결과 및 우선순위에 대한 보정

본 연구에서는 EURAM scoring법을 활용하여 결정된 급성, 아만성 및 발암성, 흡입독성시험 대상 물질의 정량평가 결과에 대하여 다음과 같은 인자(Factor)들을 고려하여 보정 단계를 수행하였다.

- ① IARC(International Agency for Research on Cancer) 기준으로 발암성 분류가 Group 1 및 Group 2A에 해당하는 물질들이 제외
- ② 인체건강영향점수(HEF) 5점 이하 물질 및 독성학적 영향평가가 불필요한 물질들의 배제
- ③ 생식독성 및 발암성 영향이 높을 것으로 예상되며, 물질별 시험 수행의 필요성에 따른 이동

(2) 전문가 집단 의견 반영 및 최종 우선순위 결정
EURAM 방식은 국제적으로 공인된 우선순위 결정방법이지만 아래와 같은 단점이 있다. 첫째, 물질 취급 및 사용 방식과 용도에 따른 노출 수준 보정에 어려움이 있다. 둘째, 민감 집단의 노출로 인한 건강영향 수준을 고려하지 못한 다는 점이다. 또한,

사회적 중요성 및 연구의 발전성 등을 고려하지 못한다는 점이다. 즉, EURAM 방식의 정량적 점수 산출은 현장감에 대한 질적 보정이 필요하다. 따라서 본 연구에서는 흡입 만성·발암성시험 관련 정부 부처 기관, 노동계, 학계, 기타 민간 연구 기관이 포함되도록 자문진을 구성하여 동 전문가의 자문(중소작업장 관리실태를 고려해 물질선정 요망, 환경부 추진 국가 우선 관리대상 화학물질 사업결과를 참조 요망, 국민 생활화학물질에 대해서도 고려가 필요함, IARC 2B/3 category 물질에 대한 시험 우선순위 선정 고려가 필요, 혼합물에 대한 발암성 평가도 고려의 대상이 되어야 한다는 의견 등)을 통해 가중치를 변경함으로써 EURAM의 단점을 보완하였다. 정량평가 및 우선순위 보정을 통해 도출된 결과들에 대하여 산업계, 학계 및 연구계 전문가들을 통하여 본 연구진의 우선순위 산출 결과에 대한 검토를 수행하고 가중치를 수정하였다. 본 연구진의 급성, 아만성 및 발암성별 우선순위화된 각각의 물질들의 노출점수(HEX) 및 인체건강영향점수(HEF)에 대한 가중치 및 검토 의견을 수렴하여 인체위해성점수(HS)를 재조정하였으며, 우선순위를 최종화시켰다.

4) 흡입 발암성 연구에 대한 중복성 검토

(1) 독성자료 확인

본 연구에서는 화학물질의 만성흡입독성시험 및 발암성시험의 자료를 확보하기 위하여 아래의 인터넷 정보 사이트를 참고하여 물질의 독성자료를 수집하였다.

- ① 국제 암 연구기관(International Agency for Research on Cancer, IARC) [<http://www.iarc.fr>]
- ② 미국 국립보건원 산하 국립독성프로그램(National Toxicology Program, NTP) [<https://ntp.niehs.nih.gov>]
- ③ 미국 산업위생전문가협회(American Conference of Governmental Hygienists, ACGIH) [<http://www.acgih.org>]
- ④ 미국 노동부 산하 산업안전보건청(Occupational Safety and Health Administration, OSHA) [<https://www.osha.gov>]
- ⑤ 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) [<http://webnet.oecd.org/HPV/UI/Search.aspx>]



Fig. 1. Schematic procedure for verification of candidate materials

- ⑥ 일본 후생노동성(Ministry of Health, labour and Welfare, MHLW) [<http://anzeninfo.mhlw.go.jp>]
- ⑦ 한국산업안전보건공단(Korea Occupational Safety and Health Agency, KOSHA) [<http://www.kosha.or.kr/main.do?chk=1>]

(2) 만성 Inhalation·발암성 시험물질 중복성 검토
가) OECD SIDS와의 중복성 검토

OECD의 Cooperative Chemicals Assessment Programme(CoCAP)을 통해 선정되고 평가된 1,200종의 산업화학물질의 Screening Information Dataset (SIDS) 중 본 연구 대상인 발암성 Inhalation독성 후보물질 53종에 대한 독성시험자료와 발암성 시험자료가 있는지 여부를 검토하였다.

나) 직장안전사이트 등재 물질과의 중복성 검토
일본 후생노동성 직장안전사이트에 등재되어 있는 물질 중 본 연구대상 후보물질과의 중복 여부를 검토하였다.

III. 결 과

1. 흡입독성시험 대상물질 우선순위 선정

1) EURAM scoring을 통한 정량평가 및 인체위해성점수 산출

총 후보물질 410종 중 유통량이 1,000톤 이상으로 조사된 화학물질은 149종이고, 이 중 인체건강영향점수까지 산출이 가능하여 최종적으로 인체위해성점수(HS)가 결정된 물질은 121종이었다. 인체위해성점

수가 산출된 121종의 물질 중 GHS 분류에 따른 인체건강영향점수가 산출된 물질은 총 89종이었고, 나머지 32종의 물질은 KISChem, IARC 등 공신력 있는 사이트들을 통해 독성정보를 얻거나 Pubmed나 Google scholar을 활용하여 산출되었다.

(1) 인체노출점수(HEX)

본 연구에서는 앞서 기술한 바와 같이 2010년 환경부 유통량 자료, 물질별 끓는점, 증기압 및 옥탄올 물 분배계수를 바탕으로 EURAM scoring을 활용하여 총 후보물질 410종에 대한 인체노출점수(HEX)를 산출하였다.

(2) 인체건강영향점수(HEF)

본 연구에서는 총 후보물질 410종에 대한 인체건강영향점수 산출을 진행하였으며, 최종적으로 유통량이 1,000톤 이상인 물질(149종)에 대하여 인체건강영향점수를 목록화하였다. 인체건강영향점수(HEF)는 앞서 기술한 바와 같이 GHS 분류를 우선으로 하여 한국산업안전보건공단의 인체영향 지표를 이용하여 산출하였다.

(3) 인체위해성점수(HS) 산출

본 연구에서는 유통량 1,000톤 이상 물질 149종 중 인체건강영향점수가 산출된 121개 물질에 대하여 인체위해성점수(HS)를 산출하였다. 이 후 산출된 인체위해성점수가 높은 순서대로 급성, 아만성 및 발암성 시험별로 목록화하였다.

2) 정성평가 및 최종우선순위 결정

(1) 인체위해성점수(HS) 결과 및 우선순위에 대한 보정

가) IARC(International Agency for Research on Cancer) 발암성 분류에 따른 제외

본 연구에서는 인체위해성점수(HS)가 부여된 물질 중에서 발암성 정보가 충분하다고 판단된 물질은 목록에서 배제시켰다. 즉, IARC 기준으로 발암성 분류가 Group 1 및 Group 2A, GHS 1A, 1B, ACGIH A1, A2 및 NTP K 및 R 등급에 해당하는 물질도 배제시켰다. 기준에 따라 배제된 물질은 총 18종이었다(Table 3).

한편 Table 4에서는 우선순위 결정에서 배제된 물질들에 대하여 인체위해성 정보 및 각 기관별 발암

Table 3. Chemicals excluded from the priority ranking according to their carcinogenicity information

Order	Chemical Name	CAS No.	HEX	HEF	HS
1	Petroleum	8002-05-9	10.000	10	100.00
2	Fuel oil, residual	68476-33-5	10.000	10	100.00
3	1,3-Butadiene	106-99-0	10.000	10	100.00
4	Clarified oils(petroleum), catalytic cracked	64741-62-4	9.563	10	95.63
5	Coal tar	8007-45-2	9.497	10	94.97
6	Isoprene	78-79-5	8.238	10	82.38
7	Distillates(petroleum), heavy arom.	67891-79-6	8.082	10	80.82
8	Distillates(petroleum), heavy catalytic cracked	64741-61-3	7.931	10	79.31
9	Tar, coal, low-temp.	65996-90-9	7.858	10	78.58
10	Stoddard solvent	8052-41-3	7.421	10	74.21
11	Heavy alkylate naphtha(petroleum)	64741-65-7	7.360	10	73.60
12	Residues(petroleum), thermal cracked	64741-80-6	6.815	10	68.15
13	Extracts(petroleum), heavy paraffinic distillate solvent	64742-04-7	6.255	10	62.55
14	Hydrazine hydrate	7803-57-8	6.214	10	62.14
15	Naphtha(petroleum), solvent-refined heavy	64741-92-0	5.926	10	59.26
16	Sulfuric acid dimethyl ester ; Dimethyl sulfate	77-78-1	5.470	10	54.70
17	Slack wax(petroleum)	64742-61-6	5.456	10	54.56
18	Benzo[b]pyridine ; Quinoline	91-22-5	2.957	10	29.57

Table 4. Carcinogenicity classification of chemicals excluded from the priority ranking

Orde	Chemical Name	Hazard Classification	GHS	Carcinogenicity Classification			HEF
				IARC	NTP	ACGIH	
1	Petroleum	Acute-Inhalation Germ cell mutagenicity Carcinogenicity Target organ toxicity-Repeated exposure Eye Irritative	1	3	-	-	10
2	Fuel oil, residual	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
3	1,3-Butadiene	Germ cell mutagenicity Carcinogenicity	1	1	K	A2	10
4	Clarified oils(petroleum), catalytic cracked	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
5	Coal tar	Acute-Oral Serious Eye Damage Skin sensitive Germ cell mutagenicity Carcinogenicity Respiratory System Irritative Target organ toxicity-Repeated exposure	1	1	K	-	10
6	Isoprene	Carcinogenicity Eye Irritative/Corrosive Skin Irritative/Corrosive	1	2B	R	-	10
7	Distillates(petroleum), heavy aromatic	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
8	Distillates(petroleum), heavy catalytic cracked	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
9	Tar, coal, low-temp.	Carcinogenicity	1A	-	-	-	10
10	Stoddard solvent	Skin Irritative Respiratory System Irritative Target organ toxicity-Repeated exposure Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
11	Heavy alkylate naphtha(petroleum)	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
12	Residues(petroleum), thermal cracked	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
13	Extracts(petroleum), heavy paraffinic distillate solvent	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
14	Hydrazine monohydrate	Acute-Oral Acute-Dermal Acute-Inhalation Skin Corrosive/Irritative Skin sensitive Carcinogenicity	1	-	-	-	10
15	Naphtha(petroleum), solvent-refined heavy	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
16	Sulfuric acid dimethyl ester ; Dimethyl sulfate	Acute-Oral Acute-Inhalation Skin Corrosive/Irritative Skin sensitive Germ cell mutagenicity Carcinogenicity	1	2A	R	A3	10

Table 4. Continued

Orde	Chemical Name	Hazard Classification	GHS	Carcinogenicity Classification			HEF
				IARC	NTP	ACGIH	
17	Slack wax(petroleum)	Carcinogenicity	1B	-	-	-	10
18	Benzo[b]pyridine ; Quinoline	Acute-Oral Acute-Dermal Skin Corrosive/Irritative Serious Eye Damage/Irritative Germ cell mutagenicity Carcinogenicity	1	-	-	-	10

Table 5. List of chemicals with HEF below 5 in candidates for inhalation carcinogenicity test

Order	Chemical Name	CAS No.	Classification(Code)		Human Health Effect Indices (HEF)
			Item	Score	
1	p-Xylene ; 1,4-Dimethylbenzene	106-42-3	Acute-Dermal	1	5
			Acute-Inhalation	1	
			Skin Corrosive/Irritative	5	
			Serous Eye Damage/Eye Irritative	5	
			Reproductive toxic	5	
2	m-xylene ; 1,3-Dimethylbenzene	108-38-3	Skin Corrosive/Irritative	5	5
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	
			Reproductive toxic	5	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	5	
3	Hexahydrobenzene ; Cyclohexane	110-82-7	Skin Corrosive/Irritative	5	5
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	
			Respiratory SystemIrritative	5	
4	2-Methylbutane	78-78-4	Skin Corrosive/Irritative	5	5
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	
5	Cyclopentane	287-92-3	Skin Corrosive/Irritative	5	5
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	
			Respiratory SystemIrritative	5	
6	Methyl ethyl ketone ; MEK, 2-Butanone	78-93-3	Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	5
			Respiratory SystemIrritative	5	
7	n-Heptane ; Heptane	142-82-5	Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	5
			Respiratory System Irritative	5	
8	1-Octene	111-66-0	Acute-Inhalation	1	5
			Skin Corrosive/Irritative	5	
9	1-Hexene	592-41-6	Respiratory System Irritative	5	5
10	Methylcyclohexane	108-87-2	Skin Corrosive/Irritative	5	5
11	n-butyl acetate	123-86-4	Acute-Inhalation	2	2

성 분류 등급을 보여주고 있다.

나) 인체건강영향점수(HEF) 5점 이하 물질 및 독성학적 영향평가가 불필요한 물질 배제

본 연구에서는 인체건강영향점수가 산출된 1,000톤 이상 물질 중 인체건강영향점수(HEF)가 5점 이

하인 물질들에 대해서는 우선순위에서 배제하였다 (Table 5). 또한 palm oils(CAS No. 8002-75-3), petroleum(CAS No. 8002-05-9)와 같이 독성학적 영향평가가 불필요하다고 판단되는 물질들에 대해서도 우선순위에서 배제하였다.

Table 6. Candidates shifted from acute/subchronic to chronic/carcinogenic test

Order	Chemical Name	CAS No.	Classification(Code)		Human Health Effect Indices (HEF)
			Item	Score	
1	1,2-Ethanediol ; Ethylene glycol	107-21-1	Eye Irritative	5	10
			Reproductive toxic	10	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	
2	Dibutylbis[(1-oxododecyl)oxy]stannane ; Dibutyltin dilaurate	77-58-7	Acute-Oral	2	10
			Acute-Inhalation	3	
			Skin Irritative	5	
			Eye Irritative	5	
			Reproductive toxic	10	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	
3	Cyclohexanone	108-94-1	Acute-Oral	1	9
			Acute-Dermal	2	
			Acute-Inhalation	2	
			Skin/Eye Irritative	5	
			Skin sensitive	6	
			Germ cell mutagenicity	9	
			Reproductive toxic	9	
Target organ toxicity-Repeated exposure	7				
4	Distillates(petroleum), straight-run middle	64741-44-2	Acute-Inhalation	1	9
			Skin Corrosive/Irritative	5	
			Serious Eye Damage/Irritative	5	
			Carcinogenicity	9	
			Respiratory System Irritative	5	
Target organ toxicity-Repeated exposure	7				
5	1,1-Dichloro-1-fluoroethane ; HCFC-141b	1717-00-6	Reproductive toxic	9	9
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	
6	1,2,4-Benzenetricarboxylic acid tris(2-ethylhexyl) ester ; Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate	3319-31-1	Reproductive toxic	9	9
7	Chlorinated paraffin	63449-39-8	Carcinogenicity	9	9
8	2-Propenoic acid 2-(dimethylamino)ethyl ester ; Dimethylaminoethyl acrylate	2439-35-2	Acute-Oral	1	9
			Acute-Dermal	2	
			Acute-Inhalation	4	
			Skin Corrosive	6	
			Serious Eye Damage	6	
			Skin sensitive	6	
			Reproductive toxic	9	
Target organ toxicity-Repeated exposure	6				
9	Acetaldehyde ; Ethanal	75-07-0	Acute-Oral	1	9
			Acute-Inhalation	1	
			Eye Irritative	5	
			Skin sensitive	6	
			Carcinogenicity	9	
			Germ cell mutagenicity	9	
			Reproductive toxic	9	
Target organ toxicity-Repeated exposure	7				
10	N,N-Dimethyl-laurylamine ; Dimethyl-laurylamine	112-18-5	Reproductive toxic	9	9
			Acute-Oral	1	
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	6	
			Skin Corrosive/Irritative	6	

Table 6. Continued

Order	Chemical Name	CAS No.	Classification(Code)		Human Health Effect Indices (HEF)
			Item	Score	
11	Nonylphenol	25154-52-3	Acute-Oral	1	9
			Skin Corrosive/Irritative	6	
			Reproductive toxic	9	
12	Chloroalkanes(C=14-17)	85535-85-9	Reproductive toxic(Lactation)	9	9
13	Isocyanic acid polymethylenepolyphenylene ester ; Polymethylene polyphenylene isocyanate	9016-87-9	Respiratory System sensitive	7	9
			Carcinogenicity	9	

Table 7. Human health effect indices(HEF) of candidates for carcinogenic inhalation test

Order	Chemical Name	CAS No.	Classification(Code)		Human Health Effect Indices (HEF)
			Item	Score	
1	1,2-Ethanediol; Ethylene glycol	107-21-1	Eye Irritative	5	10
			Reproductive toxic	10	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	
2	Cyclohexanone	108-94-1	Acute-Oral	1	9
			Acute-Dermal	2	
			Acute-Inhalation	2	
			Skin/Eye Irritative	5	
			Skin sensitive	6	
			Germ cell mutagenicity	9	
			Reproductive toxic	9	
Target organ toxicity-Repeated exposure	7				
3	Isocyanic acid polymethylenepolyphenylene ester ; Polymethylene polyphenylene isocyanate	9016-87-9	Respiratory System sensitive	7	9
			Carcinogenicity	9	
4	2-Methylbut-2-ene	513-35-9	Acute-Oral	1	9
			Germ cell mutagenicity	9	
5	1-Propanol ; Propyl alcohol	71-23-8	Serious Eye Damage/Eye Irritative	6	8
			Reproductive toxic	8	
			Respiratory SystemIrritative	5	
6	1-Butanol	71-36-3	Skin Corrosive/Irritative	5	7
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	
			Respiratory SystemIrritative	5	
7	Dibutylbis[(1-oxododecyl)oxy]stannane ; Dibutyltin dilaurate	77-58-7	Acute-Oral	2	10
			Acute-Inhalation	3	
			Skin Irritative	5	
			Eye Irritative	5	
			Reproductive toxic	10	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	
8	2-Methoxyethanol ; Methyl Cellosolve	109-86-4	Acute-Oral	1	8
			Acute-Dermal	1	
			Acute-Inhalation	1	
			Reproductive toxic	8	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	

Table 7. Continued

Order	Chemical Name	CAS No.	Classification(Code)		Human Health Effect Indices (HEF)
			Item	Score	
9	1,1-Dichloro-1-fluoroethane ; HCFC-141b	1717-00-6	Reproductive toxic	9	9
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	
10	1,2,4-Benzenetricarboxylic acid tris(2-ethylhexyl) ester ; Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate	3319-31-1	Reproductive toxic	9	9
11	Chlorinated paraffin	63449-39-8	Carcinogenicity	9	9
12	2-Propenoic acid 2-(dimethylamino)ethyl ester; Dimethylaminoethyl acrylate	2439-35-2	Acute-Oral	1	9
			Acute-Dermal	2	
			Acute-Inhalation	4	
			Skin Corrosive	6	
			Serious Eye Damage	6	
			Skin sensitive	6	
			Reproductive toxic	9	
Target organ toxicity-Repeated exposure	6				
13	Acetaldehyde; Ethanal	75-07-0	Acute-Oral	1	9
			Acute-Inhalation	1	
			Eye Irritative	5	
			Skin sensitive	6	
			Carcinogenicity	9	
			Germ cell mutagenicity	9	
			Reproductive toxic	9	
Target organ toxicity-Repeated exposure	7				
14	N,N-Dimethyl-laurylamine ; Dimethyl-laurylamine	112-18-5	Reproductive toxic	9	9
			Acute-Oral	1	
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	6	
			Skin Corrosive/Irritative	6	
15	Nonylphenol	25154-52-3	Acute-Oral	1	9
			Skin Corrosive/Irritative	6	
			Reproductive toxic	9	
16	Chloroalkanes(C=14-17)	85535-85-9	Reproductive toxic(Lactation)	9	9
17	Dimethyl disulfide	624-92-0	Acute-Oral	2	8
			Acute-Inhalation	2	
			Skin Corrosive/Irritative	5	
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	5	
			Reproductive toxic	8	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	
18	1,1-Dimethylethyl hydroperoxide ; tert-Butyl hydroperoxide	75-91-2	Acute-Oral	1	8
			Acute-Dermal	2	
			Acute-Inhalation	2	
			Skin Corrosive/Irritative	6	
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	6	
			Reproductive toxic	8	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	
19	N,N-Diethylethanamine	121-44-8	Acute-Oral	1	7
			Acute-Dermal	2	
			Acute-Inhalation	2	
			Skin Corrosive/Irritative	6	
			Serious Eye Damage/Eye Irritative	6	
			Target organ toxicity-Repeated exposure	7	

다) 급성 및 아만성 흡입독성시험 대상물질 중 생식독성 및 발암성 점수가 높은 물질의 발암성 대상물질로의 분류화

본 연구에서는 급성 및 아만성 흡입독성시험 대상물질 중 생식독성 및 발암성 점수가 높은 물질의 발암성 대상물질로의 이동 및 발암성 대상물질 중 급성 또는 아만성 흡입독성시험을 우선적으로 고려할 물질들에 대한 분류화를 진행하였다. 이를 통해서 최종적으로 각 물질별로 우선 고려할 시험 유형 선정을 완료하였다(Table 6).

(2) 만성·발암성 흡입독성시험 대상물질 우선순위 결정

앞서 제시된 바와 같이 본 연구에서는 EURAM scoring을 활용한 정량평가 및 물질의 배제 및 이동 등의 정성평가(Table 7)를 완료한 후 만성·발암성시험 대상물질을 우선순위화 하였다. 한편 결정된 우선순위 결과에 대해서는 전문가들의 결과 검토 완료

후 의견을 반영하여 우선순위를 최종 보정하였다 (Table 8).

2) 흡입발암성 연구에 대한 중복성 검토

(1) 독성자료 확인

본 연구 대상에 있는 발암성 시험에 대한 후보물질에 대한 자료는 2014년 연구에서 만성·발암성시험시설 만성흡입독성시험 후보물질목록 초안⁵⁾을 활용하였으며, 이중 발암성 시험물질 54개의 물질에 대한 자료 중 40번의 4-Xylene과 42번의 p-Xylene의 CAS 번호가 동일하므로 같은 물질로 판단하였다. 우선적으로 발암성 시험 물질 53개의 물질에 대하여 발암성 자료 및 독성자료를 검토하였다. 발암성 자료에 대한 확인 결과 53종의 물질 모두 발암성에 대한 “구분외(No Classification)” 및 “구분되지 않음(Not Classified)”으로 부여되어 있었으며, 독성 자료에 분류기준은 GHS 분류기준에 따라 정리하였다. 또한 산안법에 대한 법적규제 물질 700가지에

Table 8. Priorities of candidates for chronic/carcinogenic inhalation test

Order	Chemical Name	CAS No.	HEX	HEF	HS
1	1,2-Ethandiol ; Ethylene glycol	107-21-1	10.000	10	100.00
2	Cyclohexanone	108-94-1	9.048	9	81.43
3	Isocyanic acid polymethylenepolyphenylene ester ; Polymethylene polyphenylene isocyanate	9016-87-9	8.984	9	80.85
4	2-Methylbut-2-ene	513-35-9	7.219	9	64.97
5	1-Propanol ; Propyl alcohol	71-23-8	7.029	8	56.23
6	1-Butanol	71-36-3	7.946	7	55.62
7	Dibutylbis[(1-oxododecyl)oxy]stannane ; Dibutyltin dilaurate	77-58-7	5.161	10	51.61
8	2-Methoxyethanol ; Methyl Cellosolve	109-86-4	6.423	8	51.39
9	1,1-Dichloro-1-fluoroethane ; HCFC-141b	1717-00-6	5.698	9	51.28
10	1,2,4-Benzenetricarboxylic acid tris(2-ethylhexyl) ester ; Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate	3319-31-1	5.697	9	51.27
11	Chlorinated paraffin	63449-39-8	5.189	9	46.70
12	2-Propenoic acid 2-(dimethylamino)ethyl ester ; Dimethylaminoethyl acrylate	2439-35-2	5.011	9	45.10
13	Acetaldehyde ; Ethanal	75-07-0	4.944	9	44.50
14	N,N-Dimethylaurylamine ; Dimethylaurylamine	112-18-5	4.918	9	44.26
15	Nonylphenol	25154-52-3	4.793	9	43.14
16	Chloroalkanes(C=14-17)	85535-85-9	4.671	9	42.04
17	Dimethyl disulfide	624-92-0	4.607	8	36.85
18	1,1-Dimethylethyl hydroperoxide ; tert-Butyl hydroperoxide	75-91-2	4.431	8	35.45
19	N,N-Diethylethanamine	121-44-8	5.050	7	35.35

대한 자료의 중복성 검토 결과, Ethyl mercaptan, 4-Xylene(p-Xylene), Allyl alcohol, Acetic anhydride 등 총 21종의 물질이 산안법 법적규제 물질에 포함되어 있었다.

(2) 만성흡입독성시험 대상 물질 중복성 검토
가) OECD SIDS 중복성 검토

본 연구대상의 후보물질 중에서 OECD SIDS와 중복되는지 여부를 검토한 결과, 급성 흡독성 후보물질(274종) 중 시험자료가 있는 물질은 44종이었으며 이중 발암성 시험자료가 있는 물질은 1,3-Butadiene, Isoprene, Heavy alkylate naphtha(petroleum), Methyl ethyl ketone 등 13종이었다. 아만성 흡입독성 후보물질(345종) 중 시험자료가 있는 물질은 71종이었으며 이중 발암성 시험자료가 있는 물질은 Heavy alkylate naphtha(petroleum), (E)-2-Butene, (Z)-2-

Butene 등 14종이었다. 발암성 후보물질(53종) 중 시험자료가 있는 물질은 37종이었으며, 이중 발암성 시험자료가 있는 물질은 없었다. 마지막으로 본 연구에서 제시한 발암성 흡입독성시험 대상물질의 우선순위 목록 19종 물질과 OECD SIDS 자료와 중복성을 검토한 결과에서는 총 3가지 물질이 중복되었다.

나) 일본 후생노동성 직장안전사이트 중복성 검토
일본 후생노동성 직장안전사이트(http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_digest.htm)에 후생노동성에서 위탁하여 수행된 발암원성 시험결과가 있는 물질목록은 Table 9와 같다. 1987년부터 2012년까지 흡입독성시험이 완료된 물질은 25종으로 본 연구 대상 후보물질과 중복되는 물질은 없다. 같은 기간 동안 25종의 화학물질에 대한 경구투여시험이 수행되었으며 역시 본 연구대상 물질과 중복되는 물

Table 9. Results of carcinogenic test by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan*

Reported year	Chemicals with inhalation test (CAS No.)	Chemicals with oral test (route, CAS No.?)
2012	N,N-Dimethylacetamide(127-19-5)	3-Aminophenol;m-Aminophenol(Drinking water, 591-27-5)
2011	Methylamine(74-89-5)	Diphenylamine(Feed, 122-39-4)
2010	Acrylic acid(79-10-7)	2-Aminoethanol(Drinking water, 141-43-5)
2009	2,4-Pentanedione(123-54-6)	2-Methyl-1-propanol(Feed, 78-83-1)
2008	Isopropyl acetate(108-21-4)	2-Amino-4-chlorophenol(Feed, 95-85-2)
2007	1-Bromobutane(109-65-9)	2-Phenoxyethanol(Drinking water, 122-99-6)
2006	Propionitrile(107-12-0)	1-Chloro-2-nitrobenzene(Feed, 88-73-3)
2005	Butyl glycidyl ether(2426-08-6) 1,2-Dichloropropane(78-87-5)	Methyl acetoacetate(Drinking water, 105-45-3)
2004	1-Bromo-3-chloropropane(109-70-6)	2,4-Dichloro-1-nitrobenzene(Feed, 611-06-3)
2003	Allyl chloride(107-05-1) Cyclohexene(110-83-8)	2-Hydroxyethyl acrylate(Drinking water, 818-61-1) o-Phenylenediamine dihydrochloride (Drinking water, 615-28-1) 4-Nitroanisole(Feed, 100-17-4)
2002	Glycidol(2,3-Epoxy-1-propanol, Glycerolglycide) (556-52-5)	Quinoline(Drinking water, 91-22-5) 1,4-Dichloro-2-nitrobenzene(Feed, 89-61-2)
2000	N,N-Dimethylformamide(68-12-2) Crotonaldehyde, mixture of <i>cis</i> and <i>trans</i> (4170-30-3)	Hydrazine monohydrate(Drinking water, 7803-57-8) Glyoxal solution(Drinking water, 107-22-2)
1999	Dichloromethane(75-09-2)	-
1998	3-Chloro-2-methyl-1-propene(563-47-3)	Anthracene(Feed, 120-12-7)
1997	Methyl chloride(Chloromethane)(74-87-3)	1,3,5,7-Tetraazatricyclo[3.3.1.1.3,7]decane, Hexamine, Methenamine, Urotropine(Drinking water, 100-97-0)

*Accorded from http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_digest.htm

질은 없다.

3) 국외 만성흡입독성시험 수행기관을 통한 중복성 검토

본 연구에서는 만성흡입독성시험 대상 후보 물질 74종(본 연구 후보물질 및 2014년도 산업안전보건연구원 우선순위 선정 연구 후보물질 포함)에 대하여 현재 만성흡입독성시험을 수행하고 있는 국외 5개 기관(독일 Fraunhofer ITEM, 미국 The Hamner Institutes for Health Sciences, 미국 Battelle, 영국 Huntingdon Life Sciences, 일본 Japan Bioassay Research Center)에 현재까지의 만성흡입독성시험 수행 여부 및 향후 계획에 대한 중복성 검토를 의뢰하였으며, 그 결과 다섯 개 기관 모두 공통적으로 본 중복성 검토의 경우 기관 내 비밀유지사항으로서 본 연구진이 요청한 사안에 대한 검토가 불가하다는 의견을 제시하였다. 이는 전 세계적으로 만성흡입독성시험을 수행할 수 있는 기관이 매우 제한적이며, 이에 따라서 산업안전보건연구원에서 추진하고 있는 만성·발암성 흡입독성시험 및 만성흡입독성시험에 대한 경쟁력 강화 차원에서 중복성 검토에 대하여 반려가 이루어진 것으로 판단된다.

3) 전문가 집단 의견 반영 및 최종 우선순위 결정

본 연구에서는 급성, 아만성 및 발암성별로 정량 평가 및 정성평가(우선순위 보정)를 통해 도출된 결과들에 대하여 산업계, 학계 및 연구계 전문가들을 통하여 본 연구진의 우선순위 산출 결과에 대한 검토 과정을 거쳤다. 급성, 아만성 및 발암성별 우선순위화된 각각의 물질들의 노출점수(HEX) 및 인체건강영향점수(HEF)에 대한 검토 의견을 수렴하여 인체위해성점수(HS)를 재조정하였으며, 이를 종합하여 급성, 아만성 및 발암성별로 우선순위를 최종화하였다(Table 10).

전문가 집단에서의 의견 반영 시 ① 실제 근로자 작업방식 및 노출환경에 따른 노출 빈도 고려, ② 취약 근로자의 건강 영향, ③ 독성학적 평가의 사회적 중요도, ④ 중복성 검토, ⑤ 기타(현장) 전문가 의견 및 요구도를 포함한 각 물질별 노출점수(HEX) 및 인체건강영향점수(HEF)에 대한 검토를 요청하였다.

4) 2014년도 산업안전보건연구원 연구와의 비교 및 시험대상물질 선정 프로세스의 도출

본 연구에서는 앞서 제시된 흡입독성시험 대상물질의 우선순위 산출 결과와 2014년도 산업안전보건

Table 10. Final priorities of candidates for carcinogenic inhalation test

Order	Chemical Name	CAS No.	HEX	HEF	HS
1	1,2-Ethanediol ; Ethylene glycol	107-21-1	10.000	10	100.00
2	Cyclohexanone	108-94-1	9.048	10	90.48
3	1-Butanol	71-36-3	8.740	7	61.18
4	2-Methylbut-2-ene	513-35-9	6.497	9	58.48
5	1-Propanol ; Propyl alcohol	71-23-8	7.029	8	56.23
6	2-Methoxyethanol ; Methyl Cellosolve	109-86-4	5.781	9	52.03
7	Nonylphenol	25154-52-3	5.272	9	47.45
8	Dibutylbis[(1-oxododecyl)oxy]stannane ; Dibutyltin dilaurate	77-58-7	4.645	10	46.45
9	Chloroalkanes(C=14-17)	85535-85-9	5.138	9	46.24
10	Acetaldehyde ; Ethanal	75-07-0	4.450	9	40.05
11	N,N-Dimethylaurylamine ; Dimethylaurylamine	112-18-5	4.426	9	39.84
12	1,2,4-Benzenetricarboxylic acid tris(2-ethylhexyl) ester ; Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate	3319-31-1	3.988	9	35.89
13	2-Propenoic acid 2-(dimethylamino)ethyl ester ; Dimethylaminoethyl acrylate	2439-35-2	3.508	9	31.57
14	Dimethyl disulfide	624-92-0	3.685	8	29.48
15	1,1-Dimethylethyl hydroperoxide ; tert-Butyl hydroperoxide	75-91-2	3.545	8	28.36
16	N,N-Diethylethanamine	121-44-8	4.040	7	28.28

Table 11. Comparison between the results of this study and 2014 study

Chemical Name	CAS No.	Orders in this study	Order Rim et al. (2014)
1,2-Ethanediol; Ethylene glycol	107-21-1	1	NA ^{b)}
Cyclohexanone	108-94-1	2	52, liquid
1-Butanol	71-36-3	3	9, liquid
2-Methylbut-2-ene	513-35-9	4	18, liquid
1-Propanol ; Propyl alcohol	71-23-8	5	45, liquid
2-Methoxyethanol; Methyl Cellosolve	109-86-4	6	48, liquid
Nonylphenol	25154-52-3	7	NA ^{b)}
Dibutylbis[(1-oxododecyl)oxy]stannane; Dibutyltin dilaurate	77-58-7	8	NA ^{b)}
Chloroalkanes(C=14-17)	85535-85-9	9	NA ^{b)}
Acetaldehyde; Ethanal	75-07-0	10	NA ^{b)}
N,N-Dimethylaurylamine; Dimethylaurylamine	112-18-5	11	NA ^{b)}
1,2,4-Benzenetricarboxylic acid tris(2-ethylhexyl) ester; Tris(2-ethylhexyl)benzene-1,2,4-tricarboxylate	3319-31-1	12	NA ^{b)}
2-Propenoic acid 2-(dimethylamino)ethyl ester; Dimethylaminoethyl acrylate	2439-35-2	13	NA ^{b)}
Dimethyl disulfide	624-92-0	14	1, liquid
1,1-Dimethylethyl hydroperoxide; tert-Butyl hydroperoxide	75-91-2	15	41, liquid
N,N-Diethylethanamine	121-44-8	16	73, liquid

^{b)}Chemicals added to the results of 2014 study

연구원에서 수행하였던 ‘흡입노출에 의한 만성 발암성 시험 대상물질 및 우선순위 선정 연구’⁵⁾에서 선정되었던 발암성 흡입독성시험 대상물질과의 비교 평가를 진행하였다. Table 11에 제시된 바와 같이 본 연구에서 도출된 만성흡입독성시험 대상물질의 우선순위와 2014년도 산업안전보건연구원에서 수행하였던 ‘흡입노출에 의한 만성 발암성 시험 대상물질 및 우선순위 선정 연구’⁵⁾에 제시된 대상물질 순위와의 비교평가를 진행하였다.

IV. 고 찰

본 연구에서는 53종의 만성흡입독성시험 후보물질에 대한 EURAM scoring을 이용한 정량평가를 통하여 인체위해성점수(HS)를 산출하고, 발암성 분류 기준, 생식독성 및 발암성 여부 등에 따라서 정성/질적 평가를 수행하여 대상물질의 우선순위를 목록화하였다. 이후 본 연구진이 선정한 대상물질의 우선순위에 대하여 전문가 검토 의견 통해 노출점수(HEX) 인체건강영향점수(HEF)를 조정하여 우선순

위를 최종 결정하였다. 먼저 만성흡입독성시험을 위한 19종의 물질이 우선적으로 목록화되었다.

한편 본 연구에서 EURAM scoring을 활용한 정량평가의 한계점인 실제 근로자 작업방식에 따른 노출 수준 보정, 취약 근로자 건강 영향 고려, 건강 수준의 사회적 중요성 고려 및 기타(현장) 전문가 의견 및 요구도 반영 등의 어려움을 극복하고자 정성(질적)평가를 수행하였다. 정성평가 수행 시 본 연구진은 일차적으로는 AHP(Analytic Hierarchy Process) 의사결정방법을 활용하고자 하였다. AHP 분석은 1970년대 초반에 Saaty가 개발한 방법⁶⁾으로, 의사결정과정에서 상호관련성을 갖는 요소들을 계층화하고 이를 쌍대비교(Pairwise Comparison)하여 정량적인 값을 도출해 의사결정을 돕는 방법이다. AHP는 의사 결정에 참여자들에게 설문지를 주고, 이를 통해 정량적 점수를 산출하게 되며, AHP를 위한 요소 산출은 사회적 이슈, 정책적 필요성, 실험의 현실성 등을 고려하여 물질별 쌍대비교를 통하여 일치성/일관성을 비교하고 최종적으로 우선순위를 산출하고자 하였다. 하지만 우선순위화된 물질의 총 수(Total

number)가 방대하였으며, AHP 분석을 기법 요소 산출의 객관화가 어려움에 따라서 최종적으로 우선순위화된 물질별 전문가 검토를 통하여 최종화를 진행하였다.

한편 2014년 연구결과와 비교해보면 본 연구의 결과는 다소 상이함을 알 수 있었다. 이는 본 연구에서는 정량·정성적 평가 및 전문가 의견 수렴을 통한 우선순위의 최종화를 진행하였으며, 또한 만성흡입 독성시험의 후보물질에 존재하지 않았으나 생식독성 또는 발암성 중요도가 높아 추가적으로 만성흡입독성시험 대상물질의 우선순위에 포함된 물질이 많았기 때문이다. 또한 본 연구의 연구대상 후보물질에 대하여 OECD SIDS를 중심으로 한 기존 제시된 발암성 정보에 대한 중복성 검토를 거침과 동시에 현재 국제적으로 흡입노출을 통한 발암성 연구를 수행하고 있는 5개 기관을 통해 만성흡입독성시험 대상물질에 대한 중복성 검토를 의뢰하였다. 다만 해외 기관을 통한 중복성 검토는 만족할만한 결과를 창출하지 못했는데, 이는 매우 제한적으로 수행되고 있는 만성흡입독성시험의 대상물질에 대한 정보는 각 기관의 기밀유지사항으로 유지되기 때문으로 판단된다. 본 연구에서는 CAS 번호가 부여된 단일 물질에 대한 우선순위 연구를 수행하였다. 이에 따라서 실제 작업환경에서 노출될 수 있는 가능성이 매우 높은 혼합물질에 대한 흡입독성시험 및 평가에 대해서는 고려되지 않은 제한점을 가지고 있다.

EURAM은 IUCLID(International Uniform Chemical Information Database)내 표시된 HPVCs(High production volume chemicals, 연간생산량 천 톤 이상 물질)의 유해화학물질 순위를 결정하기 위한 방법이다.⁹⁾ EURAM은 간단한 노출-영향 모델을 이용하여 인체 및 환경의 잠재적인 위해성을 평가하고 이를 바탕으로 물질의 우선순위를 선정한 뒤 최종적으로 전문가들의 판단을 거쳐 우선순위목록을 제안한다. EURAM은 인체와 환경에 대한 각각의 우선순위물질을 선정 후 전문가 협의를 통해 최종 우선순위목록을 도출하고 있으며 인체 독성평가지 유럽 연합에서 사용하고 있는 평가지표인 R-phrase를 이용하여 점수를 배점하고 있다. 또한 EURAM에서는 노출을 수용체에 따라 환경노출, 인체노출의 두 가지로 구분하여 평가하고 있다. 환경의 경우 배출(Emission), 분배(Distribution), 분해(Degradation)의

세 가지 노출인자를 고려하며 인체의 경우 배출, 분배의 두 가지 인자를 고려하여 노출량을 산출한다. 환경노출의 경우 배출은 화학물질의 이용 형태(TI, TII, TIII, TIV)에 따라 사용 비율을 적용한다. 분배의 경우 Mackay level I 모델을 이용하여 각 매체별(대기, 물, 토양, 퇴적물, 부유물, 생물) 분배 비율을 산출한다. 적용한다. 분해는 OECD의 고유 방법에 따른 결과를 토대로 환경내 생분해 후 배출 물질의 잔존 비율을 적용한다. 매체에 대한 환경 노출치는 배출, 분배, 분해의 세 가지 인자를 모두 곱하여 산출하며, 이를 0~10점으로 점수화한다. 인체노출의 경우 배출은 환경노출과 같은 방식으로 산출하며 분배의 경우 끓는점과 증기압 그리고 log Kow를 이용하여 산출한다. 환경 영향치는 다양한 생물종에 대한 독성 자료로부터 가용한 만성값이 있을 경우 이를 이용하고 만성값이 없을 경우 급성값을 이용하여 평가한다. 가용한 독성자료의 생물종 수에 따라 평가계수가 결정되며 수집된 독성자료의 최저값에 적용하여 0~10점의 환경영향치를 산출하게 된다.

화학물질 유해성·위험성 평가의 대상물질 선정과 관련된 국내 규정을 몇 가지 살펴보면, 고용노동부 예규 제66호(2014.2.25., 일부개정)인 「화학물질의 유해성·위험성 평가에 관한 규정」¹⁰⁾에서는 평가대상 화학물질의 제안 및 선정과 관련하여, 평가대상 제안을 안전보건공단, 근로자단체·사용자단체 및 화학물질, 산업의학, 작업환경 등 관련 분야의 지식과 경험이 풍부한 사람을 포함하여 누구든지 유해성·위험성을 평가할 화학물질을 고용노동부장관에게 제안할 수 있도록 하고 있으며, 고용노동부장관은 이에 따라 제안된 평가대상 화학물질을 공단에 송부하여 제안된 내용을 검토하도록 의뢰할 수 있다. 이렇게 제안된 화학물질을 포함하여 유해성·위험성 평가대상 화학물질을 선정하는 경우에는 외국에서 금지, 허가 등의 수단으로 규제하고 있는지, 산업안전보건법에 따른 관리 수준의 변경이 필요한지, 산업안전보건법에 따른 관리 대상으로 새롭게 추가할 필요가 있는지, 직업병 발생 등 사회적으로 문제가 되고 있는지, 용도, 유통량 등을 고려할 때 국내 산업계에서 널리 취급되고 있다고 판단되는지 등을 고려하여 선정하게 된다. 또한 국가화학물질관리의 또 다른 한 축인 환경부 국립환경과학원 고시 제2014-48호 「화학물질 위해성평가의 구체적 방법 등에 관한 규정」¹¹⁾에

서는, 제3조(위해성평가 대상물질 선정)에 위해성평가 대상물질 선정의 고려사항으로 제조 또는 수입되는 양이 연간 10톤 이상인 화학물질로서 위해성심사 결과 위해성평가가 필요하다고 인정하는 화학물질 중에서 유해화학물질이 함유된 화학물질별 총량이 연간 1톤을 초과하는 경우에 그 우선순위를 고려하도록 하고 있다. 여기서의 고려사항은, ① 국내에 제조·수입되는 양이 많아서 다른 화학물질에 비해서 인체 및 환경에 노출될 우려가 높은 화학물질, ② 발암성, 유전독성(변이원성), 생식독성, 내분비장애독성, 환경잔류성, 생물농축성 및 생물확장성으로 인해 사람과 환경에 중대한 문제를 일으킬 수 있는 화학물질, ③ 용도상 규모가 큰 집단에 노출 될 수 있거나, 환경에 직접 살포 또는 살포 될 가능성이 있는 화학물질, ④ 영유아 등과 같은 위해가 클 수 있는 민감 대상에게 노출되는 화학물질, ⑤ 동물시험자료, 노출량-반응 평가 결과 등 위해성평가에 이용 가능한 자료가 충분한 물질, ⑥ 기타 국제협약 규제대상물질 등 국제적으로 관심이 있는 화학물질 등이다.

선진국에서는 위해성이 높은 물질을 우선적으로 관리하기 위하여 각 나라에 맞는 우선순위 선정시스템(Chemical ranking and scoring system; CRS)을 개발하여 사용하고 있다.¹²⁻¹⁶⁾ 국내에서도 환경부가 유독물로 지정된 화학물질을 대상으로 CRS-Korea를 개발하였으며, 특정 환경매체(토양매체, 지하수매체) 관리를 위한 우선순위 선정에 활용하고 있다.¹⁷⁾ 식품의약품안전처에서는 환경유래 인체유해물질의 식품관리 위해 우선순위 예측을 위한 Food CRS-Korea 시스템을 개발하여 국내 환경 유해물질 중 식품 전이 가능 유해물질 우선 관리 목록을 제안하였고, 식품 중 화학물질 우선순위 관리시스템에 활용하고 있다.¹⁸⁾ 하지만 식의약품 중 위해관리에 있어서 현재 화학물질에 적용되고 있는 CRS의 개념만으로는 부족한 점이 있으며, 초기 위해관리활동은 독성을 비롯한 유해물질의 일반적 특성뿐만 아니라 사회경제적 영향, 소비자 관심 등을 포함하는 Risk profile을 토대로 수행되므로¹⁹⁾ CRS에서 산출된 단순한 수치 비교만으로 관리의 우선순위를 결정하는데에는 어려움이 계속되었다. 따라서 만성·발암성 흡입독성시험 대상물질의 선정기준이 확립되면 더욱 공정하고 효과적인 시험평가를 위해서는 이와 같은

국내외 관련 규정의 고찰 및 사례 등을 벤치마킹하여 효과적으로 적용함이 필요할 것으로 판단된다.

V. 결 론

기존 화학물질 및 신규 화학물질의 지속적인 증가에 따른 저농도, 장기간 노출 시 직업성 질환 유발과 이러한 화학물질로 인한 작업환경에서 노출되는 주요 경로는 흡입에 의한 호흡기 노출임에도 불구하고 이들 화학물질에 대한 저농도 및 장기간 호흡기 노출을 통한 인체 위해성 평가 특히 암 발생에 미치는 실험적 연구가 현재까지 국내에서는 전무하다는 시대적 요구에 발맞추어 안전보건공단 산업안전보건연구원은 2012년 12월 화학물질센터 산하에 “만성·발암성 흡입독성시험시설”의 건립이 시작되었으며, 2016년부터 본격적인 가동을 진행하고 있다. 이에 만성흡입독성시험을 수행하기에 앞서 대상물질에 대한 우선순위 선정 및 중복성 검토 등을 반드시 고려되어야 하며, 동 만성·발암성 흡입독성시험시설의 효율적인 활용을 위한 법정부적 활용방안, 산학연 협력방안 및 국제적 공조방안 등 당 시설의 가치를 극대화하기 위한 다각적인 검토를 통한 발전방안을 강구할 필요가 있었다. 본 연구에서는 만성·발암성 흡입독성시험 수행을 위하여 시험대상 후보물질을 선정 후 그 우선순위를 선정하였다. 우선순위 선정 시 일차적으로 EURAM scoring을 활용 정량평가를 수행하여 인체위해성점수를 산출하였으며, 이 후 국제암연구소(IARC) 발암성기준 Group 1 및 Group 2A에 따른 대상물질에서의 제외, 상대적으로 낮은 수준으로 인체건강영향점수가 산출된 물질 및 독성학적 영향평가가 불필요하다고 판단되는 물질들에 대한 배제 및 물질별 중복성 검토 등을 통한 정성평가를 수행하였다. 최종적으로 산학연 전문가들의 검토 후 인체위해성점수의 재조정을 통하여 우선순위를 최종화하였으며, 만성·발암성 흡입독성시험은 총 16종이 선정되었다. 최종 대상물질은 기존 시험대상 후보물질들과 더불어서 급성 및 아만성 시험대상 후보물질 중 생식독성 및 발암성 영향이 높을 것으로 예상되는 물질을 포함시켜 최종적으로 만성흡입독성시험 대상물질의 우선순위를 진행하였다. 연구대상 후보물질 410종에 대하여 독성자료를 검토하고, GHS 분류기준에 따른 목록화를 진행

하였으며, OECD SIDS 및 일본 후생노동성 정보를 기준으로 하여 대상 물질에 대한 만성흡입독성시험 여부에 대한 중복성 검토를 진행하였다. 향후 범국가적으로 사업장 근로자에 저농도 장기 흡입노출될 가능성이 높은 화학물질들에 대한 독성학적 영향을 사전에 평가함으로써, 사업장 근로자의 건강장해를 예측하고 화학물질로 인한 직업성 질환을 효과적으로 예방할 수 있을 것으로 기대된다.

References

1. World Health Organization(WHO). Global health estimates: Deaths by cause, age and country, 2000-2012. 2014.
2. National Cancer Information Center(NCIC). Statistics of Cancer in Korea [serial online] 2012 [cited 2016 May 24]. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/subview.jsp?id=cancer_040101000000
3. Statistics Korea. Cancer mortality(http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2770), 2015.
4. Rim KT, Kim SJ. Creating of Standard Operating Procedures for Chronic Inhalation and Carcinogenicity Test. Creating of Standard Operating Procedures for Chronic Inhalation and Carcinogenicity Test. *Journal of Korean Society of Occupational and Environmental Hygiene* 2014; 24(4): 578-586.
5. Rim KT, Lim CH, Ahn BJ. Selection of Candidate Materials and their Prioritization for Chronic Inhalation and Carcinogenicity Test. *Journal of Korean Society of Occupational and Environmental Hygiene* 2014; 24(4): 587-612.
6. Ministry of environment(ME). Investigation of chemicals in circulation. 2010.
7. Korea Occupational Safety and Health Agency (KOSHA). Domestic business survey. 2014.
8. Saaty TL. The analytic hierarchy process, McGraw-Hill, New York, 1980.
9. Hansen BG, van Haelst AG, van Leeuwen K et al. Priority setting for existing chemicals: European Union Risk Ranking Method. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1999; 18: 772-779.
10. Ministry of employment and labor(MOEL). Guideline for chemical hazard evaluation and risk assessment. 2014 An established rule No. 66.
11. National Institute of Environmental Research (NIER). Specific provisions for chemical risk assessment. 2014 An established rule No. 48.
12. Swanson MB, Davis GA, Kincaid LE, Schultz TW, Bartmess JE, John SL, George EL. A screening method for ranking and scoring chemicals by potential human health and environmental impacts. *Environ Toxicol & Chem*. 1997; 16(2): 372-383.
13. U.S. EPA. Chemical hazard evaluation for management strategies; A method for ranking and scoring chemicals by potential human and environmental impacts. 1994.
14. US EPA. Comparative evaluation of chemical ranking and scoring methodologies. 1994.
15. Environment Canada(EC). The ARET substance selection process and guidelines. 1994.
16. EU(European Union). General classification and labelling requirements for dangerous substances and preparations. *Official J European Communities L*. 2001; 225-263.
17. An YJ, Jeong SW, Kim TS, Lee WM, Nam SH et al. Assessment factors for the selection of priority soil contaminants based on the comparative analysis of chemical ranking and scoring systems. *Korean Soc Soil Groundwater Environ*. 2008; 13(6): 62-71.
18. Yang JY, Jang JY, Kim SH, Kim YK, Lee HM et al. Development of Korean Food-Chemical Ranking and Scoring System(Food-CRS-Korea) and its application to prioritizing food toxic chemicals associated with environmental pollutants. *J Environ Toxicol*. 2010; 25(1): 41-55.
19. World Health Organization(WHO). Risk management and food safety-FAO Food and nutrition. 1997.