Journal of the Korean Chemical Society
2023, *Vol. 67, No. 1*
Printed in the Republic of Korea
https://doi.org/10.5012/jkcs.2023.67.1.19

신규접근법을 활용한 화학물질 차세대 위해성평가의 개념과 전망: Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA) 이니셔티브를 중심으로

김동현 · 최진희*
서울시립대학교 환경공학부
(접수 2023. 1. 2; 게재확정 2023. 1. 20)

Perspective of Next Generation Risk Assessment (NGRA) using New Approach Methodologies (NAMs) : Review on Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA) Initiative

Donghyeon Kim and Jinhee Choi*
School of Environmental Engineering, University of Seoul, 163 Seoulsiripdae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02504, Korea.
**E-mail: jinhchoi@uos.ac.kr*
(Received January 2, 2023; Accepted January 20, 2023)

요 약. 동물실험에 의존하는 전통적인 위해성평가 방법의 한계가 명확하게 드러나면서, 동물실험이 아닌 최첨단 기술을 활용한 화학물질 위해성평가 방법론들이 연구되고 있다. 이는 곧 신규접근법(New Approach Methodologies, NAMs)이라는 개념으로 구체화되었으며 차세대 위해성평가(Next generation risk assessment, NGRA) 프레임워크로 구현되었다. 하지만 신규접근법 데이터는 신뢰도 문제로 인해 극히 제한적으로 화학물질의 규제 의사결정과정에 활용되고있다. 이에 규제 공동협력기관 APCRA 이니셔티브는 화학물질 위해성평가에 신규접근법 데이터의 활용을 증진시키기 위해 여러 사례연구를 수행하였으며, 이를 바탕으로 차세대 위해성평가의 전망에 대해 논의한 바 있다. 따라서 본 총설에는 APCRA 이니셔티브가 수행한 사례연구 두 편을 중심으로 신규접근법을 활용한 차세대 위해성평가의 개념과 전망을 제시하였다.

주제어: 신규접근법, 화학물질 위해성평가 가속화, 차세대 위해성 평가, 화학물질 관리

ABSTRACT. During the past few decades, toxicity science is shifting from observative to predictive science. New approach methodologies (NAMs), including in chemico, in silico, in vitro approach, gain attention to reduce, refine, replace the whole animal toxicity testing. However, actual acceptances of NAMs in regulatory decision-making have been limited due to low confidence. To address the current constraints, Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA) initiative conducted several case studies and presented the perspectives of next generation risk assessment (NGRA). In this review, we suggested a concept and perspectives of NGRA through analysis on APCRA case studies.

Key words: New Approach Methodologies (NAMs), Accelerate the Pace of Chemical Risk Assessment (APCRA), Next Generation Risk Assessment (NGRA), Chemical management

차세대 위해성평가 개념의 등장배경

전 세계적인 화학물질 규제 강화

우리는 일상생활에서 수많은 화학물질들에 매순간 노출되고 있다. 삶을 영위하기 위해 사용하는 모든 것들은 다양한 화학물질들로 구성 돼 있기에 누구도 화학물질의 노출로부터 완전히 자유로워지는 것은 불가능하다. 뿐만 아니라 화학물질의 노출과 인체 질환 발생과의 관련성에 대한 역학적 증거들이 증가하면서,[1,2] 화학물질 관리 강화를 요구하는 목소리가 날이 갈수록 커지고 있다. 우리나라에서는 특히 가습기 살균제 사건('11)과 같은 전대미문의 화학물질 대참사가 발생하면서, 화학물질 관리체계의 문제점이 부각되었고 이를 해결하기 위한 노력들이 지속되고 있다. 가장 대표적으로, 화학물질 등록 및 평가에 관한 법률(이하 화평법)의 제정('15)을 들 수 있는데, 화평법은 유럽연합(EU)의 REACH(Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemical)법('07 제정)에 직접적인 영향을 받은 규제로서 세계적 화학물질 관리 흐름이 "No Data,

No Market!"의 원칙 하에 강화된 것을 반영한 결과다.[3]

전통적인 화학물질 유해성평가 방법의 한계

화학물질 규제 강화로 인해 독성(유해성) 평가가 필요한 화학물질의 수가 급격하게 증가되었으나, 현재의 화학물질 관리 체계는 이러한 독성시험 수요 증가를 감당하지 못하고 있다. 뿐만 아니라, 수십만종의 기존화학물질과 수백 종의 신규화학물질이 매년 새롭게 시장에 출시되고 있지만 유해성 정보를 정확히 알고 사용하고 있는 화학물질은 빙산의 일각에 불과하다. 그 이유는 현재 법적으로 규정돼 있는 전통적인 화학물질의 유해성 시험법에서 찾을 수 있다. 화학물질의 유해성은 인체독성 및 생태독성 시험으로 평가하고 있는데, 이 시험들 대부분은 동물실험 자료에 의존하고 있다. 동물실험은 동물을 실험체로 배양한 뒤 화학물질을 일정 기간이상 노출하고, 독성 영향을 관찰하는 긴 과정으로 이루어져 있다. 따라서 시험 과정에서만 설치류 시험의 경우 최소 30일에서 최대 720일까지의 장기간이 소요되기 때문에 물질이 생산되고 시장에 출시되는 속도에 비해 유해성을 확인하는 속도가 현저하게 떨어지게 된다. 또한 실험 자체가 전문적으로 숙련된 기술을 요구하고 고가의 장비를 필요로 하며 실험에 사용할 수 있는 정제된 물질들이 제한적으로 유통된다는 어려움도 있다. 뿐만 아니라, 동물 실험은 최근 대두되고 있는 동물권(animal rights) 신장에 반(反)하는 생명윤리적 문제를 가지며, 동물에서 나타나는 악영향을 인간에게 미치는 영향으로 추정(외삽)하는 과정에서 생기는 불확실성이 크다는 한계점도 지닌다.[4,5] 따라서 이러한 한계점들을 극복할 수 있는 새로운 유해성평가 방법론 개발의 필요성이 계속해서 대두되고 있다.[6,7]

첨단 테크놀로지 기술의 발전과 신규접근법(NAMs)의 등장

최근 의료/신약개발 분야에서는 맞춤형 의료가 주목을 받으면서 다양한 장기칩(organ-on-a-chip), 오가노이드(organoid), 생체물질/생체모사물질, 3D 인체조직(인공피부, 인공각막), 오믹스(OMICS) 등의 기술들이 빠르게 발전하고 있다.[8,9] 이러한 첨단 바이오테크놀로지 기술 발전의 물결 속에서 2007년 미국 National Research Council(NRC)는 21세기 독성 연구에 대한 비전을 제시한 연구 보고서인 "Toxicity Testing in the 21th Century: A vision and a Strategy"를 발표하였고, 해당 보고서에서는 독성 연구 패러다임 전환의 필요성을 역설하였다.[10] 이를 시작으로 화학물질 평가방법을 첨단 바이오테크놀로지 기술을 바탕으로 발전시키고자 하는 노력들이 활발하게 진행되었으며 이러한 노력은 이후 신규접근법(New Approach Methodologies, NAMs)이라는 개념으로 구체화되었다.[11] 신규접근법은 화학물질의 잠재적 독성을 효율적으로 스크리닝(screening) 할 목적으로 개발된 위해성평가에 활용되는 모든 새로운 방법을 포괄하는 개념이다.[12]

한편, 최근 빅데이터 기반 인공지능(AI) 기술이 4차 산업혁명을 주도하는 메가 트랜드로 대두되면서 산업 전반의 혁신과 사회, 경제적 생활양식에 근본적인 변화를 불러오고 있는 가운데, 화학물질 독성평가 분야에도 빅데이터 기반 인공지능 기술이 활발하게 연구되고 있다.[13] 이러한 인공지능 기술을 포함한 개별 기술로서의 신규접근법은 차세대 위해성평가(Next Generation Risk Assessment, NGRA)

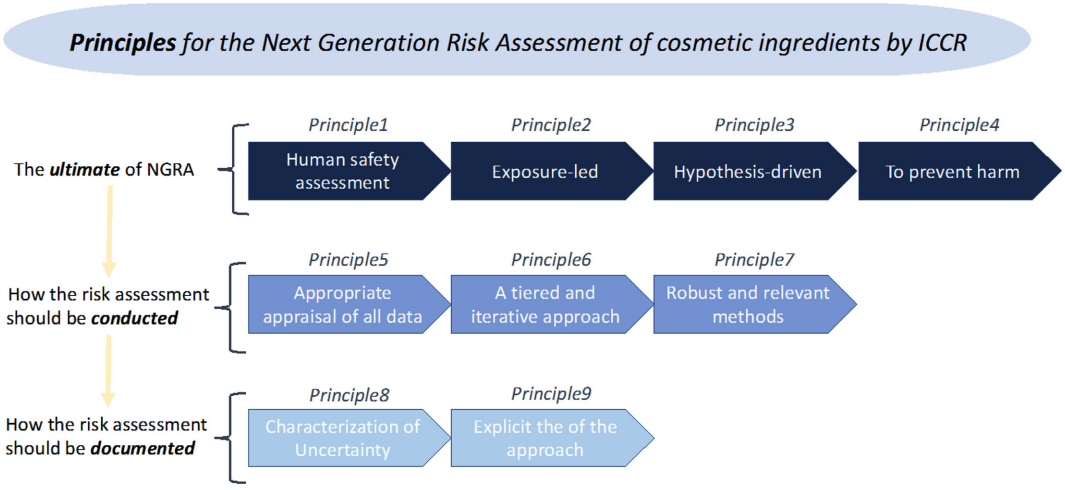

***Figure* 1.** Principles for the NGRA of cosmetic ingredients suggested by ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulation) modified based on nine principles to ultimately help those involved in cosmetic safety assessment build integrated safety assessments without generating animal data. (Dent et al., (2018) CompTox 7: 20–26).[16]

라는 화학물질 규제목적 프레임워크에 통합되어 구현되고 있다.[14] 이에 본 총설에서는 신규접근법을 활용한 차세대 위해성평가의 개념과 현황을 분석하고, 향후 전망을 제시하는 것을 목적으로 한다.

화학물질 차세대 위해성평가 개요 및 연구 현황

화학물질 차세대 위해성평가 개요

2013년 유럽에서 화장품 원료에 대한 동물 실험이 전면 금지된 이후, 화장품 안전관리 분야는 가장 빠르게 동물대체시험법을 개발하고 이를 활용하고 있다.[15] 화학물질 차세대 위해성평가 분야 역시 화장품 안전관리 분야에서 가장 활발하게 연구되고 있는데, 특히 미국, 일본, 유럽, 캐나다, 브라질 등 화장품 규제기관이 참여하는 국제 화장품 규제 조화 협의체인 화장품 글로벌 규제조화 지원센터(International Cooperation on Cosmetics Regulation, ICCR)는 화학물질 차세대 위해성평가에 대해 다음과 같이 정의하고 있다. 화학물질 차세대 위해성평가는 신규접근법 기반 *in silico*, *in chemico*, *in vitro* 데이터를 통합한, 인체 건강과 연관되며(human-relevant), 노출 개연성을 고려하며(exposure-led), 가설에 기반한(hypothesis-driven), 유해 예방(prevent harm) 위해성평가이다.[16] 뿐만 아니라, ICCR에서는 화학물질 차세대 위해성평가 프레임워크 개발을 위한 9가지 원칙을 제시하였고(*Fig.* 1), 9가지 원칙은 다시 세 가지 단계로 요약될 수 있다. 첫 번째 단계는 화학물질 차세대 위해성평가의 궁극적인 목적을 달성하기 위한 기본 설계 원칙에 해당하고, 두 번째 단계는 화학물질 차세대 위해성 평가 수행 원칙, 그리고 마지막 단계는 화학물질 차세대 위해성 평가가 문서화될 때 다뤄져야 할 원칙에 해당한다.

ICCR의 화학물질 차세대 위해성평가 설계 원칙

원칙 1은 화학물질 차세대 위해성평가가 물질의 "인체" 유해성을 판단할 수 있게끔 설계되어야 하고, 단순히 물질의 독성을 확인하는 동물실험 결과를 답습하는 방식으로 설계되어서는 안된다고 강조한다. 이를 위해서는 인체 내 생물학적 메커니즘 기반 평가가 필요하고, 해당 결과가 전통적인 동물실험의 결과로 검증되어서는 안된다고 주장하고 있다. 대신 메커니즘 기반 평가의 신뢰 수준은 생물학적 변화(perturbation)와 부정적인 영향(adverse outcome) 사이의 정량적 관계를 통해 확인될 수 있으며, 이러한 양적 관계를 알 수 없을 땐 유사한 반응을 보이는 다른 사례들을 증거로 활용하는 방식을 사용해야한다고 설명하고 있다.

원칙 2는 화학물질 차세대 위해성평가는 노출 주도(exposure-led)로, 즉 충분한 환경적 노출 개연성에 기반하여 이루어져야 한다는 것이다. 최근, 화학물질의 위해성평가가 기존의 유해성 주도에서 노출 주도로 전환되고 있으며 화학물질 위해성평가 초기에 인체 노출량을 추정하는 것은 매우 중요한 과정으로 인식되고 있다. 이는 노출량 결정단계가 물질의 유해성 확인 수준을 결정할 수 있고, 차후 화학물질 위해성평가 과정을 결정할 수 있는 단계가 되기 때문이다.

원칙 3은 화학물질 차세대 위해성평가는 가설 기반(hypothesis-driven)으로 진행되어야 한다는 것이다. 여기서 가설은 구체적으로 화학물질의 작용 메커니즘(Mode of Action, MoA)을 의미하며, 독성 발현경로(Adverse Outcome Pathway, AOP) 프레임워크에 기반한 평가로 이해할 수 있다.[17,18] 이때 가용한 동물실험 데이터는 작용 메커니즘에 해당하는 각 현상들을 설명하는데 도움을 주는 수준으로 활용되어야 한다고 강조하고 있다.

원칙 4는 화학물질 차세대 위해성평가는 유해를 예방(prevent harm)할 수 있도록 설계되어야 한다는 것이다. 전통적인 화학물질 유해성 평가에서 효과 수준(Effect level: EL)과 역효과, 즉 독성 수준(Adverse effect level: AEL)을 구별하는 것은 일반적이나 독성의 기초가 되는 생물학적 메커니즘이 거의 알려져 있지 않다는 한계를 가진다. 반대로 신규접근법 데이터의 경우 대부분 화학물질의 독성 이전 생물학적 효과를 정의하는 것을 기반으로 하지만, 이것을 독성과 구별하고 연결하는 데는 많은 제한점이 존재한다. 그럼에도 불구하고, 해당 원칙을 준수하기 위한 노력들(작용 기전 규명, 3D 시스템 개발, 전산 기반 예측)이 수반되어야 함을 강조하고 있다.

ICCR의 화학물질 차세대 위해성평가 수행 원칙

원칙 5는 화학물질 차세대 위해성평가는 가용한 모든 정보에 대한 체계적인 평가 과정을 수반해야 한다는 것이다. 데이터를 수집하고, 이에 대한 평가를 바탕으로 화학물질 위해성평가의 범위와 방향을 결정해야한다. 체계적인 검토를 통해 데이터의 중복 생산 및 수행을 방지하고, 신뢰도가 높은 데이터와 그렇지 않은 데이터를 구분해 전문가적 판단에 입각한 결론을 내려야 한다고 강조하고 있다.

원칙 6은 화학물질 차세대 위해성평가는 계층적, 반복적 접근법을 활용해야 한다는 것이다. 자원이 한정돼있기 때문에 화학물질의 우려 수준에 비례하게 할당되어야 한다고 주장하고 있다. 구체적으로, 낮은 계층의 추정치가 결정을 내리기에 충분하다면 추가적인 시험을 수행할 필요가 없고, 더욱 세분화된 시험이 필요한 경우에만 더 높은 계층의 시험을 수행해야한다고 강조하고 있다.

원칙 7은 화학물질 차세대 위해성평가는 신뢰도 제고를 위해 정보가 확실하게 공개돼 있는 방법으로 생산된 데이

터를 적극적으로 활용해야 한다는 것이다. Organization for Economic Cooperation and Development(OECD) Test Guidelines, Good Laboratory Practice(GLP), Good In Vitro Method Practices(GIVIMP)와 같이 데이터 생산의 과정과 한계, 신뢰도 모두가 투명하게 공개돼 있는 방법들을 사용해야 적절하게 정보를 활용할 수 있을 것이라고 강조하고 있다.[19]

ICCR의 화학물질 차세대 위해성평가 문서화 원칙

원칙 8,9는 화학물질 차세대 위해성평가의 결론을 문서화할 때 준수해야 할 원칙에 대해 이야기하고 있다. 결론을 내릴 땐 공신력 있는 정보를 우선적으로 이용해야 하고, 데이터의 불확실성에 대해 분명히 명시되어야 하며 접근법의 논리가 투명하고 구체적으로 나타나 있어야 한다고 강조하고 있다.

화학물질 차세대 위해성평가 (NGRA) 연구 현황

PubMed(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) 검색엔진에서 “New Approach Methodologies, NAMs”, “Next Generation Risk Assessment, NGRA”를 키워드로 검색한 결과 신규접근법 연구는 2018년 이후 그리고 화학물질 차세대 위해성평가 연구는 2019년도부터 꾸준히 증가하고 있음을 확인하였다(*Fig.* 2; 2022년 07월 검색 기준). 2018년부터 현재까지 신규접근법 논문은 130건, 화학물질 차세대 위해성평가는 2019년부터 현재(22년 7월) 까지 총 22건의 논문이 출판된 것으로 조사되었으며, 현재까지의 추세로 보아 신규접근법 기반 화학물질 차세대 위해성평가 연구는 계속해서 증가할 것으로 예상된다.

화학물질 규제기관 중심의 국제협력 이니셔티브 등장과 사례연구

신규접근법을 활용한 화학물질 차세대 위해성평가가 계속해서 규제 영역으로 확산되고 있다는 것은 다양한 규제기관 중심의 국제협력 이니셔티브의 등장을 통해서도 확인할 수 있다. 가장 대표적으로 2016년도에 유럽과 미국을 중심으로 시작된 APCRA(Accelerating the Pace of Chemical Risk Assessment) 이니셔티브가 있으며, APCRA 이니셔티브는 신규접근법을 화학물질 규제 의사결정에 직접적으로 활용할 수 있는 화학물질 차세대 위해성평가 프레임워크를 공동으로 개발하고 있다.[20] 이는 곧 전 세계적으로 화학물질 위해성평가의 패러다임을 전환하고자 하는 노력들이 확산되고 있음을 의미하며, 이외에도 다양한 규제기관에서 국제적인 공동연구를 수행하고 있다.[21–23]

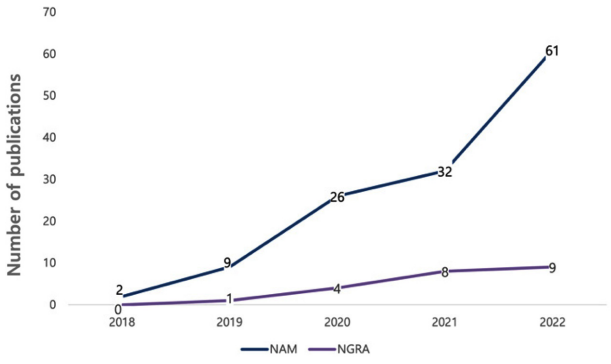

***Figure* 2.** Number of publications indexed by PubMed annually using search terms “New Approach Methodologies, NAMs” and “Next Generation Risk Assessment, NGRA”.

APCRA 이니셔티브

초기 APCRA 이니셔티브의 목적은 화학물질 규제 의사결정 과정에서 신규접근법의 활용을 가로막는 장애물을 직접적으로 식별 및 해결하고, 우려 물질에 대한 분석 결과를 공유하는 것이었다. 따라서 해당 회의에서는 각국에서 화학물질 차세대 위해성평가에 신규접근법을 적용하는데 있어 공통적으로 겪는 어려움과 앞으로 나아가야 할 방향에 대해 논의한 바 있다. 논의 결과, 화학물질 차세대 위해성평가가 규제 의사결정 과정에 적용되는데 있어 가장 큰 걸림돌이 되는 것은 신규접근법에 대한 신뢰도 부족으로 진단하였다. 그리고 이를 해결할 수 있는 가장 좋은 방법으로 다양한 사례연구를 제안하였다. 이와 같은 결론을 바탕으로 이듬해 2017년에는 EU 주최 하에 첫 번째 회의에서 나온 논의 사항들을 반영한 사례연구 결과를 공유하는 워크샵이 개최되었다. 워크샵에는 미국, 호주, 일본, 한국, 싱가포르, 캐나다 그리고 유럽 각 국의 규제기관 소속 과학자들이 참여하였고 워크샵에서 논의한 내용을 바탕으로 규제 의사 결정 과정에서 활용될 수 있는 프레임워크를 담은 논문들을 출판하였다. 이에 본 총설에서는 다양한 화학물질 차세대 위해성평가 사례연구 중 가장 대표적인 APCRA 사례연구 두 편을 분석하고, 향후 신규접근법을 활용한 화학물질 차세대 위해성평가 사례연구에 대한 전망을 제시하고자 한다.

APCRA 화학물질 차세대 위해성평가 사례연구 분석

APCRA 사례연구 개요

첫 번째 APCRA 사례연구는 미국, 캐나다, 싱가포르, 핀란드, 이탈리아 규제기관에서 차세대 위해성평가를 구현하기 위한 신규접근법 데이터를 모두 가지고 있는 448개의 물질을 대상으로 한 후향적 사례연구(Retrospective case study)이다.[24] 대상이 되는 화학물질 물질 목록은 EPA CompTox

Chemical Dashboard에서 공개하고 있는 화학물질 목록 중 APCRA Chemicals for Retrospective Analysis(https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical-lists/APCRARETRO)에서 확인할 수 있다. 그리고 두 번째 APCRA 사례연구는 미국과 캐나다 규제기관을 중심으로 수행한 연구로, 첫 번째 사례연구의 직접적인 후속연구이다.[25] 이 사례연구는 캐나다 국내 물질목록(Domestic Substances List, DSL) 중 5801개의 물질에 대해 계산독성학 접근법을 활용해 신규접근법 데이터의 결측 값을 보완한 뒤 화학물질 차세대 위해성평가 프레임워크를 구현하였다.

APCRA 사례연구 프레임워크

APCRA 이니셔티브에서 수행한 두 차례의 사례연구 워크플로우를 *Fig.* 3에 요약하여 나타냈다. 기존 화학물질 위해성평가 과정과 동일하게 유해성 평가, 노출 평가, 위해도 결정 세 단계로 구성되며 이를 구현하기 위한 각각의 신규접근법 데이터는 *in vitro* bioactivity, High-throughput toxicokinetics (HTTK), exposure prediction이다. 첫 번째 사례연구에서는 *in vitro* bioactivity값을 HTTK 데이터를 기반으로 정량화 하여 노출 예측 값과 비교하였고, 두 번째 사례연구에서는 데이터가 부족한 물질에 대해서 *in silico* approach를 통해 데이터를 보완하는 전략을 수행하였다.

In vitro in vivo Extrapolation(IVIVE)를 통한 *In vitro* bioactivity 데이터의 정량적 활용

화학물질 차세대 위해성평가 사례연구의 핵심은 유해성 용량-반응 평가 과정에 생체 분자 수준에서 일어나는 생물학적 반응인 *in vitro* bioactivity 데이터를 활용하는 것이다. 이러한 접근법은 우리의 이전 연구에서도 제안한 바 있으며,[26] 독성이 일어나기 전 사전 예방적인 지표로써 기존의 화학물질 독성 종말 점(endpoint)의 하한추정치를 정량적으로 예측하고자 하는 시도가 신규접근법 연구에서 중요하게 다뤄지고 있다.

이를 구현하기 위한 핵심적인 방법론은 독성 동태(Toxicokinetic, TK) 자료에 기반한 IVIVE(*in Vitro* to *in Vivo* Extrapolation) 접근법이다. IVIVE 접근법이 화학물질 차세대 위해성평가 프레임워크에 도입된 배경을 살펴보면, 먼저 화학물질의 위해성평가를 수행하기 위해서는 노출값과 비교하는 과정에서 독성시험의 용량-반응 자료를 수학적 모델로 산정하여 추정된 기준용량인 독성시작점(Point of Departure, POD)를 산출해야 한다.[27–29] 이때 *in vitro* bioactivity로부터 POD를 산출하기에는 *in vitro* bioactivity에 기반한 하한추정치가 분자 수준에서의 반응을 통해 계산되었기 때문에 개체 수준에서의 용량 값과 비교할 때 스케일(scale)이 다르다는 문제가 있었다. 따라서 이러한 문제를 해결하고자 생체 내 화학물질의 시간 경과에 따른 흡수(Absorption), 분포(Distribution), 대사(Metabolism) 및 배설(Excretion) 과정을 수학적으로 정량화하고, 외부 노출농도와 내부 노출(예: 특정 표적 조직 / 장기에서의 용량) 간의 관계를 고려하여 생체 외 용량-반응 곡선을 생체 내 용량-반응 곡선으로 변환하는 역선량 접근법(reverse dosimetry approach)이 적용되었다. 이러한 TK 데이터 기반 역선량 접

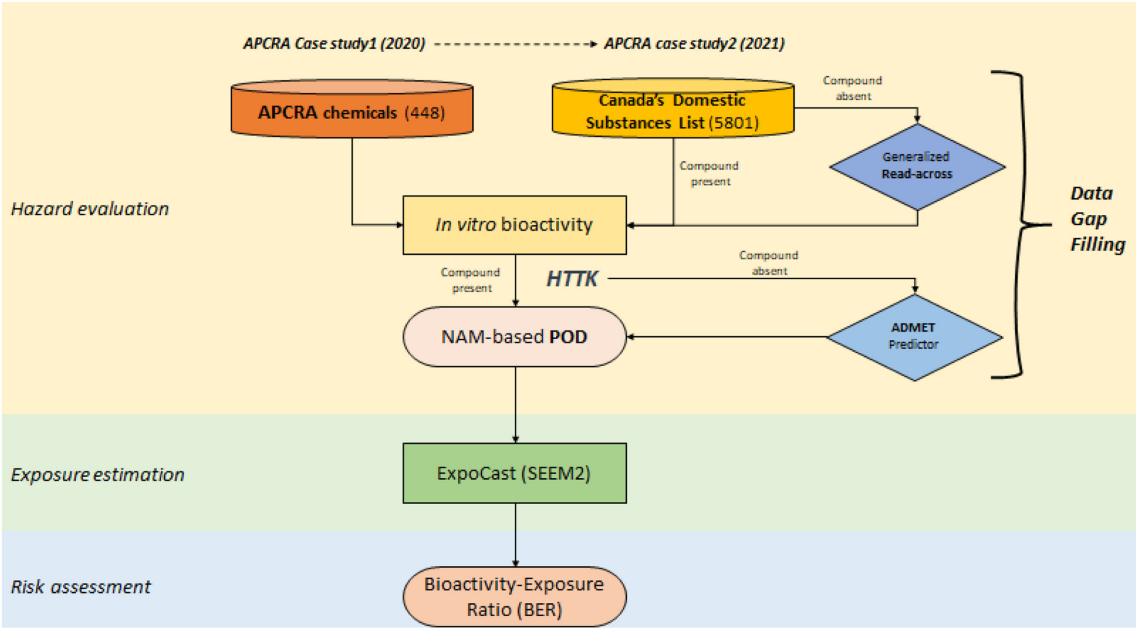

***Figure* 3.** The essential workflow of case studies of APCRA initiative.

근법을 IVIVE라고 하며, *in vitro* bioactivity에 기반해 산출된 POD는 투여 등가 용량(Administered Equivalent Doses, AEDs)으로 변환된 뒤 인체 노출량과 비교되어 화학물질의 허용 노출 수준을 결정하는데 사용될 수 있다. 따라서 이러한 과정은 신규접근법 데이터에 기반한 화학물질 차세대 위해성평가 구현에 핵심적인 요소라고 할 수 있으며 APCRA 사례연구에서는 Wetmore et al.(2012)이 사용한 모델(Eq. 1)을 사용해 AEDs 값을 도출하였다.[30]

$$\mathrm{AEDs}\left(\frac{\frac{mg}{kg}}{day}\right) = \text{minimum bioactivity value } (\mu\mathrm{M}) * \frac{\frac{1mg}{\frac{kg}{day}}}{Css(\mu\mathrm{M})} \quad (1)$$

예측 노출 값과의 비교를 통한 Hazard Quotient 기반 우선순위 설정

APCRA 사례연구에서의 노출량 산정 과정에서는 US EPA ExpoCast program에서 개발된 Systematic Empirical Evaluation of Models version 2 (SEEM2) model에 의해 예측된 값을 사용하였다.[31] 해당 노출 값은 화학물질 별 AEDs 값과의 비교를 통해 일종의 Hazard Quotient (HQ) 값인 Bioactivity-Exposure Ratio (BER) 계산에 활용되었다 (Eq. 2.). HQ는 노출과 유해성의 비율로 화학물질의 상대적인 위험도를 표현하는 파라미터이다. BER값을 통해 화학물질의 상대적인 위험도에 따른 우선순위를 설정할 수 있으며, 이를 통해 첫번째 사례연구에서 $log_{10}\ BER_{95}$ 값이 0보다 작은 11개의 물질을 선정할 수 있었다. 해당 화학물질들은 노출 값이 bioactive 반응을 일으킬 수 있는 농도 범위안에 존재한다는 것을 의미하고, 우선적으로 평가 및 관리돼야 할 물질임을 시사한다.

$$log_{10}\ BER_{95} = log_{10}\ AEDs - log_{10}\ ExpoCast \quad (2)$$

In silico 모델을 활용한 결측 데이터 보완

이처럼 다양한 *in vitro* bioactivity가 신규접근법 기반 POD를 도출하는데 활용되고 있으나 현재로서는 규제 인벤토리 물질의 규모에 비해 가용한 신규접근법 데이터가 매우 부족한 상황이다. 따라서 이를 더 광범위한 화학물질 인벤토리에 적용하기 위해서는 각 단계별 결측 데이터를 보완할 수 있는 방법론이 개발돼야한다. 이에 Health Canada에서 수행한 APCRA 두번째 사례연구에서는 결측 데이터 생산을 위한 계산독성학적 접근법을 제시하였다. 특히 bioactivity 자료가 없는 물질은 대체로 TK 자료도 없기 때문에, TK자료가 없는 물질에 대해서 먼저 예측 값을 생성하고 bioactivity 자료가 없는 물질에 대해 예측을 수행하였다. 예측에는 ADMET predictor와 모델과 EPA GenRA (Generalized Read-across) 모델이 사용되었으며, 이미 데이터가 존재하는 물질에 대해서도 예측 데이터를 생산한 뒤 비교하여, 모델의 신뢰 수준을 확인하였다. 해당 사례연구에서는 TK자료 예측에서 예측한 물질의 75.94%가 실제 TK자료와 10배 이하의 차이를 나타냈고, 94.31%가 100배 이하의 차이를 나타냈다. 또한 bioactivity 예측에서 79.48%에 해당하는 물질이 실제 bioactivity 값과 10배 이하의 차이를 나타냈고, 91.21%가 100배 이하의 차이를 나타냈다. 이를 통해, Health Canada 연구진은 *in silico* 접근법을 통한 데이터 결측 값 보완이 차세대 위해성평가 프레임워크 안에서 합리적으로 활용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

개별 물질에 대한 화학물질 차세대 위해성평가 사례연구

APCRA 사례연구 이외에도 다양한 연구에서 *in vitro* bioactivity가 신규접근법 기반 POD를 도출하는데 활용되었다(*Table* 1). 대상 화학물질 그룹에 따라 환경성물질(Environmental), 화장품(Cosmetic), 식품(Food), 의약품(Drug), APCRA 사례연구 물질(APCRA), ToxCast 라이브러리(ToxCast library)로 구분할 수 있다. 각 그룹별로 대표 사례연구들을 살펴보면, Lin and Lin et al.(2020)은 Bisphenol A와 유사체(bisphenols S, F, and AF)에 대해서 ER assay의 bioactivity 값을 AEDs로 변환하여 일일 섭취량에 근거한 확률론적 복합 노출 평가 결과와 비교하였다.[32] 그리고 Baltazar et al.(2020)은 화장품에 들어간 0.1% coumarin에 대해서 in vitro 배터리 시험법을 수행해 얻은 bioactivity값을 화장품 노출 시나리오에 기반해 추정된 노출 평가 결과와 비교하였다.[36] Yu et al.(2020) 은 프로토타입 약물(prototype drug) Troglitazone에 대해서 직접 Mitochondria-mediated *in vitro* 시험을 수행해서 얻은 bioactivity데이터를 약물의 부작용이 나타났던 용량과 비교하였다.[37] 이상의 세 연구를 포함해 *Table* 1에 나타난 사례연구 모두 bioactivity를 AEDs로 변환하는 과정에서 PB(P)K 모델을 이용했으며 연관된 메커니즘을 고려해서 *in vitro* assay를 선정했다는 공통점을 가진다.

화학물질 차세대 위해성평가의 향후 전망: 데이터 생산과 활용의 양방향 접근

APCRA 이니셔티브에서 수행한 두 차례의 사례연구는 신규접근법의 주요 데이터 중 하나인 *in vitro* bioactivity를 화학물질 위해성평가에 어떻게 활용할 수 있는지를 보여주었다. 구체적으로 전통적인 동물실험 자료로부터 나오

***Table* 1.** Studies on next generation risk assessment (NGRA) using new approach methodologies (NAMs)

Category	Chemical		Bioactivity	IVIVE	Exposure	Reference
	Library	Number				
APCRA	Canada's DSL (Domestic Substances List)	5801	General bioactivity (ToxCast) and *in silico*-based predicted bioactivity	HTTK R-package and *in silico*-based predicted values	EPA ExpoCast	25
	EPA CompTox Chemical Dashboard	448	General bioactivity (ToxCast)	HTTK R-package	EPA ExpoCast	24
Environment	Bisphenol A and its analogues (bisphenols S, F, and AF)	4	Estrogen receptors (ERs) agonist assays in the ER pathways	PBPK model	EDI (Estimated Daily Intake)	32
	A group of substituted phenols	3	EDSP212 (ToxCast) and CERAPP	HTTK R-package and ACD Percepta	EPA ExpoCast	33
	Chemicals revealed ER agonist bioactivity	22	General bioactivity (ToxCast)	HTTK R-package	EPA ExpoCast	34
	Naphthalene	1	General bioactivity (ToxCast)	PBPK model	Exposure scenario collect from literatures	35
Cosmetic	Cosmetic product (Coumarin 0.1%)	1	A battery of *in vitro* NAMs (receptor-mediated and immunomodulatory effects, and general bioactivity)	PBK model	Hypothetical use-case scenarios	36
Food	Chemicals in food and cosmetic	10	In vitro pharmacological profiling, Cell-stress panel, High-throughput transcriptomics	PBPK model	Hypothetical use-case scenarios	14
Drug	Troglitazone (Prototype drug)	1	Mitochondria-mediated toxicity endpoints (in house)	PBPK model	Clinical dose range where liver adverse effects have been observed	37
ToxCast library	EPA ToxCast chemical library	709	General bioactivity (ToxCast)	HTTK R-package	EPA ExpoCast	38

는 독성 값의 하한추정치를 도출하였고, 위해도 개념에 근거한 위해성평가 우선순위를 설정하였으며 데이터 갭을 파악해 *in silico* 접근법을 통해 보충하는 전략을 제시하였다. 이를 통해 APCRA 사례연구 초기 목표인 신규접근법의 신뢰도 제고와 활용 방안 구체화를 달성할 수 있었다. 뿐만 아니라, 두 사례연구는 앞으로 화학물질 차세대 위해성평가를 규제 의사결정과정에 구현하기 위해 진행되어야 할 후속 사례연구들의 방향성을 제시하였다는 점에서 중요한 의미를 가진다. 첫 번째 사례연구는 신규접근법 데이터가 풍부한 448개 물질을 활용한 후향적 분석(retrospective analysis)을 통해 일종의 화학물질 차세대 위해성평가의 프레임워크를 제안하였고, 두 번째 사례연구는 실제 규제 인벤토리 물질에 선행 연구에서 제안된 프레임워크를 적용하면서 결측 데이터를 파악하고 *in silico* 데이터를 생산하였다. 한 예로, 우리는 이전 연구에서 근래 독성 분야에서 인공지능 기반 모델 개발과 데이터 생산이 활발하게 진행되고 있으나, 구체적인 모델의 활용 영역은 제한적임을 확인하였다.[13] APCRA 이니셔티브가 수행한 두 차례의 사례연구가 보여주는 것처럼, 신규접근법을 통한 차세대 위해성평가를 실제적으로 구현하기 위해서는 신규데이터를 생산하는 연구와 생산된 데이터를 활용하는 사례연구가 양방향으로 균형있게 발전해서 목적 지향적으로 데이터를 생산해야할 것이다.

결 론

전통적인 동물실험에 기반한 위해성평가는 화학 물질의 위험을 식별하는데 한계가 있다는 것은 명백한 사실이다. 그리고 신규접근법은 화학물질의 생산과 평가의 지속적인 격차를 해소할 가능성을 보여주었다. 이에 본 총설에서는 신규접근법을 활용한 화학물질 차세대 위해성평가를 등장 배경, 확산, 한계, 전망 네 단계로 분석하였다. 이를 통해 화학물질 차세대 위해성평가의 현주소를 확인할 수 있었고, 이를 발전시키기 위한 방안을 모색하는데 필요한 질문들을 제시하였다는 점에서 의미를 지닌다.

사 사

본 연구는 환경부의 재원으로 한국환경산업기술원의 환경성질환 예방관리 핵심 기술개발사업(2021003310005)의 지원을 받아 수행하였습니다.

REFERENCES

1. Neutra, R., *Environmental Health Perspectives* **1983**, 48.
2. Chatterjee, N.; Jeong, J.; Park, M. S.; Ha, M.; Cheong, H. K.; Choi, J. *Environmental Pollution* **2020**, 263.
3. Maxim, L.; Berger, T. *Environ Sci Policy* **2020**, *114*, 403.
4. Kasteel, E. E. J.; Westerink, R. H. S. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* **2021**, *17*, 1007.
5. Dourson, M.; Ewart, L.; Fitzpatrick, S. C.; Barros, S. B. M.; Mahadevan, B.; Hayes, A. W. *Toxicological Sciences* **2022**, *186*, 12.
6. Höfer, T.; Gerner, I.; Gundert-Remy, U.; Liebsch, M.; Schulte, A.; Spielmann, H.; Vogel, R.; Wettig, K. *Archives of Toxicology* **2004**, *78*, 549.
7. Meigs, L.; Smirnova, L.; Rovida, C.; Leist, M.; Hartung, T. *ALTEX* **2018**, *35*, 275.
8. Conesa, A.; Beck, S. *Scientific Data. Nature Research* **2019**.
9. Kim, J.; Koo, B. K.; Knoblich, J. A. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020; p. 571.
10. Krewski, D.; Acosta, D.; Andersen, M.; Anderson, H.; Bailar, J. C.; Boekelheide, K.; Brent, R.; Charnley, G.; Cheung, V. G.; Green, S.; Kelsey, K. T.; Kerkvliet, N. I.; Li, A. A.; McCray, L.; Meyer, O.; Patterson, R. D.; Pennie, W.; Scala, R. A.; Solomon, G. M.; Stephens, M.; Yager, J.; Zeise, L. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews 2010; p 51.
11. Punt, A.; Bouwmeester, H.; Blaauboer, B. J.; Coecke, S.; Hakkert, B.; Hendriks, D. F. G.; Jennings, P.; Kramer, N. I.; Neuhoff, S.; Masereeuw, R.; Paini, A.; Peijnenburg, A. A. C. M.; Rooseboom, M.; Shuler, M. L.; Sorrell, I.; Spee, B.; Strikwold, M.; van der Meer, A. D.; van der Zande, M.; Vinken, M.; Yang, H.; Bos, P. M. J.; Heringa, M. B. *ALTEX* **2020**, *37*, 607.
12. Kavlock, R. J.; Bahadori, T.; Barton-Maclaren, T. S.; Gwinn, M. R.; Rasenberg, M.; Thomas, R. S. *Chemical Research in Toxicology* **2018**, *31*, 287.
13. Jeong, J.; Choi, J *Environmental Science & Technology* **2022**, *56*, 7532.
14. Middleton, A. M.; Reynolds, J.; Cable, S.; Baltazar, M. T.; Li, H.; Bevan, S.; Carmichael, P. L.; Dent, M. P.; Hatherell, S.; Houghton, J.; Kukic, P.; Liddell, M.; Malcomber, S.; Nicol, B.; Park, B.; Patel, H.; Scott, S.; Sparham, C.; Walker, P.; White, A. *Toxicol Sci* **2022**, *189*, 124.
15. Dent, M. P.; Vaillancourt, E.; Thomas, R. S.; Carmichael, P. L.; Ouedraogo, G.; Kojima, H.; Barroso, J.; Ansell, J.; Barton-Maclaren, T. S.; Bennekou, S. H.; Boekelheide, K.; Ezendam, J.; Field, J.; Fitzpatrick, S.; Hatao, M.; Kreiling, R.; Lorencini, M.; Mahony, C.; Montemayor, B.; Mazaro-Costa, R.; Oliveira, J.; Rogiers, V.; Smegal, D.; Taalman, R.; Tokura, Y.; Verma, R.; Willett, C.; Yang, C. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2021**, *125*, 105026.
16. Dent, M.; Amaral, R. T.; da Silva, P. A.; Ansell, J.; Boisleve, F.; Hatao, M.; Hirose, A.; Kasai, Y.; Kern, P.; Kreiling, R.; Milstein, S.; Montemayor, B.; Oliveira, J.; Richarz, A.; Taalman, R.; Vaillancourt, E.; Verma, R.; Posada, N. V. O. R. C.; Weiss, C.; Kojima, H. *Computational Toxicology* **2018**, *7*, 20.
17. Jeong, J.; Choi, J. *Environment International* **2020**, *137*, 105557
18. Jeong, J.; Choi, J. *Environmental Health and Toxicology* **2017**, *33*, 6.
19. Petersen, E. J.; Elliott, J. T.; Gordon, J.; Kleinstreuer, N. C.; Reinke, E.; Roesslein, M.; Toman, B. *ALTEX* **2022**.
20. Kavlock, R. J.; Bahadori, T.; Barton-Maclaren, T. S.; Gwinn, M. R.; Rasenberg, M.; Thomas, R. S. *Chemical Research in Toxicology* **2018**, p. 287.
21. Mondou, M.; Maguire, S.; Pain, G.; Crump, D.; Hecker, M.; Basu, N.; Hickey, G. M. *Environmental Advances* **2021**, 4.
22. Punt, A.; Bouwmeester, H.; Blaauboer, B. J.; Coecke, S.; Hakkert, B.; Hendriks, D. F. G.; Jennings, P.; Kramer, N. I.; Neuhoff, S.; Masereeuw, R.; Paini, A.; Peijnenburg, A. A. C. M.; Rooseboom, M.; Shuler, M. L.; Sorrell, I.; Spee, B.; Strikwold, M.; van der Meer, A. D.; van der Zande, M.; Vinken, M.; Yang, H.; Bos, P. M. J.; Heringa, M. B. *ALTEX* **2020**, *37*, 607.
23. Parish, S. T.; Aschner, M.; Casey, W.; Corvaro, M.; Embry, M. R.; Fitzpatrick, S.; Kidd, D.; Kleinstreuer, N. C.; Lima, B. S.; Settivari, R. S.; Wolf, D. C.; Yamazaki, D.; Boobis, A. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2020**, 112.
24. Paul Friedman, K.; Gagne, M.; Loo, L. H.; Karamertzanis, P.; Netzeva, T.; Sobanski, T.; Franzosa, J. A.; Richard, A. M.; Lougee, R. R.; Gissi, A.; Lee, J. Y. J.; Angrish, M.; Dorne, J. lou, Foster, S.; Raffaele, K.; Bahadori, T.; Gwinn, M. R.; Lambert, J.; Whelan, M.; Rasenberg, M.; Barton-Maclaren, T.; Thomas, R. S. *Toxicological Sciences* **2020**, *173*, 202.
25. Beal, M. A.; Gagne, M.; Kulkarni, S. A.; Patlewicz, G.; Thomas, R. S.; Barton-Maclaren, T. S. *ALTEX* **2022**, *39*, 123.
26. Jeong, J.; Kim, D.; Choi, J., *Toxicology in Vitro* **2022**, *84*, 105451.
27. van der Ven, L. T. M.; Rorije, E.; Sprong, R. C.; Zink, D.; Derr, R.; Hendriks, G.; Loo, L. H.; Luijten, M. *Chemical Research in Toxicology* **2020**, *33*, 834.
28. Paini, A.; Sala Benito, J. V.; Bessems, J.; Worth, A. P.; *Toxicology in Vitro* **2017**, *45*, 241.
29. Louisse, J.; Beekmann, K.; Rietjens, I. M. C. M. *Chemical Research in Toxicology* **2017**, *30*, 114.
30. Wetmore, B. A.; Wambaugh, J. F.; Ferguson, S. S.; Sochaski, M. A.; Rotroff, D. M.; Freeman, K.; Clewell, H. J.; Dix, D. J.; Andersen, M. E.; Houck, K. A.; Allen, B.; Judson, R. S.; Singh, R.; Kavlock, R. J.; Richard, A. M.; Thomas,

R. S. *Toxicological Sciences* **2012**, *125*, 157.
31. Wambaugh, J. F.; Wang, A.; Dionisio, K. L.; Frame, A.; Egeghy, P.; Judson, R.; Setzer, R. W. *Environmental Science and Technology* **2014**, *48*, 12760.
32. Lin, Y. J.; Lin, Z. *Journal of Hazardous Materials* **2020**, *399*, 122856.
33. Webster, F.; Gagné, M.; Patlewicz, G.; Pradeep, P.; Trefiak, N.; Judson, R. S.; Barton-Maclaren, T. S. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **2019**, *106*, 278.
34. Wegner, S.; Pinto, C.; Ring, C.; Wambaugh, J. *Environmental International*, **2020**, 137.
35. Bailey, L.; Rhomberg, L. *Toxicology In Vitro*, **2020**, 67.
36. Baltazar, M. T.; Cable, S.; Carmichael, P. L.; Cubberley, R.; Cull, T.; Delagrange, M.; Dent, M. P.; Hatherell, S.; Houghton, J.; Kukic, P.; Li, H.; Lee, M. Y.; Malcomber, S.; Middleton, A. M.; Moxon, T. E.; Nathanail, A. V.; Nicol, B.; Pendlington, R.; Reynolds, G.; Reynolds, J.; White, A.; Westmoreland, C. *Toxicological Sciences* **2020**, *176*, 236.
37. Yu, L.; Li, H.; Zhang, C.; Zhang, Q.; Guo, J.; Li, J.; Yuan, H.; Li, L.; Carmichael, P.; Peng, S. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **2020**, *74*, 103296.
38. Nicolas, C. I.; Linakis, M. W.; Minto, M. S.; Mansouri, K.; Clewell, R. A.; Yoon, M.; Wambaugh, J. F.; Patlewicz, G.; McMullen, P. D.; Andersen, M. E.; Clewell, H. J. *Front Pharmacol* **2022**, 13.