

산재예방 연구브리프

OSH Research Brief

2020년 제12호

발행일 2020년 9월 16일
발행인 고재철
주 소 44429 울산광역시 중구 종가로 400
산업안전보건연구원
자료문의 연구기획부 052-703-0813
발간번호 2020-산업안전보건연구원-560

제12호

예측 프로그램을 통한 급성독성 화학물질의 유해성 평가

최근 발생한 메탄올로 인한 시력손상, 가슴기살균제로 인한 폐손상, 소화약제(HCFC-123)로 인한 간손상 등의 중독사고는 화학물질의 유해성에 관한 정보 부족으로 발생하였다. 이러한 사고를 예방하기 위해서는 최우선적으로 화학물질의 유해성 정보를 확보할 필요가 있다. 이러한 문제를 해결하고자 컴퓨터 시뮬레이션 기반의 '인 실리코(In Silico) 독성예측' 연구가 활발하게 추진되고 있다. 유럽연합의 「신화학물질관리제도(REACH)」 및 우리나라 환경부의 「화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률」에서도 구조 활성관계 예측 프로그램(QSAR) 등을 통해 화학물질의 유해성 정보를 확보해나가는 추세이다.

본 연구는 유해성이 명확히 밝혀지지 않은 화학물질로 인한 중독사고를 예방하기 위하여 유해성 예측 프로그램을 적용할 수 있는 방안을 살펴보았다. 적용 분야로 반도체 및 LCD 등 전자산업에서 사용하는 신규화학물질을 대상으로 유해성을 평가하였다. 또한 향후 산업안전보건 분야에서 유해성 예측 프로그램을 활용하여 화학물질을 효율적으로 관리하는 방안에 대해 연구하였다.

보고서 제목 급성독성 화학물질의 유해성 예측 프로그램 적용연구(2019)

연구책임자 산업안전보건연구원 김현옥 부장

I. 서론

메탄올로 인한 시력손상, 가습기살균제로 인한 폐손상, 소화약제(HCFC-123)로 인한 간손상 등과 같이 화학물질의 유해성을 잘 모르거나 유해성 정보가 없어 환기나 보호구 착용 등의 안전조치를 제대로 하지 않고 사용하다 화학물질에 중독되는 사고가 빈번하게 발생하고 있다.

화학물질은 유해성 정보를 기반으로 안전조치 및 교육 등을 통해 중독사고 예방이 가능하지만, 유해성 정보가 없는 경우에는 근로자의 건강을 보호하거나 화학물질을 안전하게 관리하기 어렵다. 화학물질의 유해성 정보 확보가 무엇보다 중요한 이유이다.

유럽에서는 화학물질의 안전한 사용을 위하여 2006년 화학물질의 유해성·위험성 정보를 등록·평가하도록 신화학물질관리제도(이하 REACH)를 도입하였고, 우리나라 환경부도 2014년 화학물질의 등록 및 평가 등에 관한 법률(이하 화평법)을 제정하여 2015년부터 시행하고 있다.

화학물질의 유해성 평가를 위하여 살아있는 세포를 사용해 생체 내에서 실험하는 In Vivo 시험방법과 시험관 내(생체 외)에서 수행하는 In Vitro 시험방법, 그리고 첨단기술을 이용한 컴퓨터 시뮬레이션 기반의 인 실리코(In Silico) 및 독성발현경로(Adverse Outcome Pathway) 등의 방법이 사용되고 있다. 특히, 최근에는 4차 산업혁명에 따른 기술 발전에 의한 빅데이터 분석과 인공지능(AI) 등을 통해 컴퓨터 시뮬레이션기반의 인 실리코(In Silico) 관련 연구가 더욱 활발하게 추진되고 있으며, EU 또는 유럽연합 REACH 및 환경부의 화평법에서는

인체독성 및 환경독성 등록자료로 구조 활성관계 예측 프로그램(QSAR) 등을 도입해 활용하고 있다.

본 연구는 유해성이 명확히 밝혀지지 않은 화학물질로 인한 중독사고를 효율적으로 예방하기 위하여 '화학물질 유해성 예측 프로그램(전산예측 및 분자 모델링)'을 적용하여 반도체 및 LCD 등 전자산업에서 사용하는 신규화학물질의 유해성을 평가하였다. 이를 통해 향후 산업안전보건 분야에서 예측 프로그램을 활용하여 화학물질을 효율적으로 관리하는 방안에 대하여 연구하였다.

II. 연구내용

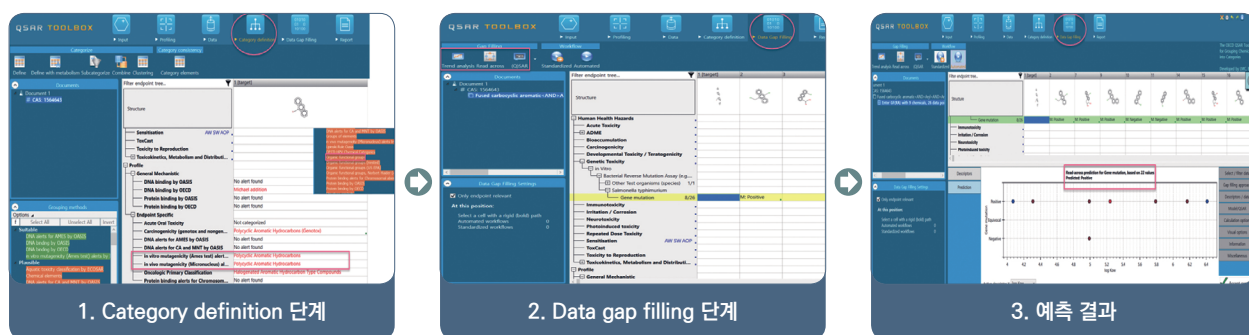
산업안전보건법 제108조(신규화학물질의 유해성·위험성 조사)에 따라 1992년부터 사업주가 고용노동부에 제출한 신규화학물질의 유해성·위험성 조사보고서를 토대로 하였다. 반도체 및 LCD 등 전자산업에서 사용되는 신규화학물질 1,754종 중 화학물질 등록번호인 CAS(Chemical Abstract Service) 번호가 없는 물질, 고분자화합물과 정보보호 요청 물질을 제외한 826종을 1차 연구대상 화학물질로 선정하였다.

문헌조사 및 기존 연구결과를 바탕으로 국제적으로 검증된 신뢰성 있는 예측 프로그램인 Derek Nexus, Danish QSAR, Vega QSAR, T.E.S.T (EPA), QSAR Toolbox를 선정하여 변이원성, 발암성, 급성독성(경구)을 예측하였다. 또한 화학물질의 독성을 나무 구조 의사결정법(Decision Tree)으로 오픈 소스 프로그램인 Toxtree를 사용하여 화학물질의 독성정도를 예측하였다. 각 프로그램들

[표 1] 화학물질 유해성 예측 프로그램의 특징 및 예측범위

모델명	특징	입력 쿼리	예측 범위	적용분야
Derek Nexus	- Knowledge 기반의 소프트웨어 - 독성을 나타내는 Fragment로부터 물질의 독성 가능성 평가 - 결과에 대한 근거 및 전문가 의견 제시	SMILES string, Mol file	변이원성, 발암성, 생식독성, 피부 및 호흡기 과민성	변이원성, 발암성
Danish QSAR	- Repository 기반의 모델 - 600,000종 이상의 화학물질 데이터 보유 - 200여개의 QSAR 모델 적용 가능	화학물질명, Structure, SMILES string, Mol file, CAS No.	물리·화학적 특성, 변이원성, 발암성, 급성독성, 피부 부식성 및 자극성, 환경독성	변이원성, 발암성, 급성독성(경구)
Vega QSAR	- REACH 요구 조건에 최적화된 예측결과 제공 - 40,000종의 화학물질 DB 보유 - Batch process 적용으로 물질 동시 예측 가능 - Read-across 방식 지원	SMILES string	변이원성, 발암성, 피부과민성, BCF, logP	변이원성, 발암성
T.E.S.T (EPA)	- The Chemistry Development Kit(CDK) 자바 오픈 소스 사이트와 화학물질 DB 연동 - 8개의 특징적 QSAR 방식 적용	화학물질명, Structure text file, CAS No.	급성독성, 환경독성	변이원성, 급성독성(경구)
QSAR Toolbox	- 화학물질의 구조적·메카니즘적 특징 이용 - 55개의 데이터베이스에서 7만여종의 2,116,700개 시험자료 탑재	화학물질명, SMILES string, CAS No.	급성독성, 변이원성, 피부과민성, 생식독성	변이원성, 급성독성(경구)
Toxtree	- Decision tree 형식으로 분자구조 독성 성질을 계산하는 오픈 소스 프로그램 - 14개 Plug-in으로 33개의 구조 규칙을 통해 독성 예측	SMILES string, CAS No.	유전독성, 발암성, 피부과민성, 화학물질의 독성정도	화학물질의 독성정도

[그림 1] QSAR Toolbox를 활용한 변이원성 예측 과정



의 유해성 예측범위는 [표 1]과 같다.

1차 연구대상으로 선정된 826종의 화학물질 중 Derek Nexus 등 모든 프로그램에서 분석 가능한 물질은 총 132종이었다. 이 132종의 예측 프로그램 적용 결과는 다음과 같다. 유전자 돌연변이를 유발하는 변이원성의 경우 5개 프로그램에서 모두 양성으로 나타난 물질은 총 9종으로 나타났다. 발암성은 총 11종이 3개 프로그램에서 모두 양성으로 나타났다. 3개의 예측 프로그램에서 모두 급성

경구독성($0 < LD50 \leq 2,000 \text{ mg/kg}$)으로 예측된 물질은 총 33종이었다. 추가로 화학물질의 독성정도를 예측하기 위하여 Toxtree를 활용한 결과, 변이원성 및 발암성에서 양성으로 예측된 물질은 모두 “Class 3”에 해당하는 것으로 나타났고, 급성독성물질로 예측된 물질도 93.9%(31종)이 “Class 3”으로 나타났다. Toxtree는 예측된 독성을 3개의 Class로 나누는데 “Class 3”은 확실한 독성 작용기가 있거나 중요한 독성을 가질 가능성이 있는 것을 의미한다.

[표 2] 예측 프로그램을 이용한 예측결과

	양성 예측 물질(CAS No.)	Toxtree 예측결과
변이원성	1-Piperidinecarboxylic acid, 4-hydroxy-, 1,1-dimethylethyl ester(110-57-6), pyrene(129-00-0), 9-bromoanthracene(1564-64-3), chloromethyl-1,1'-biphenyl(1667-10-3) 등 9종	"Class 3"
발암성	1-Piperidinecarboxylic acid, 4-hydroxy-, 1,1-dimethylethyl ester;N-boc-4-hydroxypiperidine(110-57-6), chloromethyl-1,1'-biphenyl(1667-10-3) 등 11종	"Class 3"
급성 경구독성	propanesulphonyl chloride(10147-36-1), p-Toluenethiol(106-45-6), chlorodiphenylphosphine(1079-66-9), 1-Piperidinecarboxylic acid, 4-hydroxy-, 1,1-dimethylethyl ester(110-57-6) 등 33종	"Class 3" 31종 "Class 1" 2종

※ 자세한 내용은 연구보고서 참조 (p29-31)

III. 결론 및 정책제언

본 연구결과는 유전독성(복귀돌연변이 및 소해) 시험성적서 제출이 생략되는 1톤 미만의 신규화학 물질을 대상으로 유전독성 관련 정보를 제공하는 데 활용할 수 있다. 2016년부터 2018년까지 3년 동안 고용노동부에 제출된 신규화학물질(1,198종) 중 1톤 미만의 신규화학물질이 58.4%(674종)를 차지하고 있으므로 향후 예측 프로그램을 적극 활용한다면 유전독성이 우려되는 신규화학물질로부터 근로자의 건강장해를 예방할 수 있을 것으로 기대된다.

신규화학물질의 변이원성 예측결과는 Derek Nexus 및 QSAR Toolbox를 활용한 기존 연구들에서도 예측 정확도가 85% 이상으로 나타나 신뢰할만한 수준으로 판단된다. 즉, 모든 프로그램에서 변이원성 양성으로 예측된 물질 9종은 향후 안전 보건공단 및 물질안전보건자료(MSDS) 등을 통하여 사업장 및 근로자에게 유해성 자료를 제공할 수 있을 것이다.

화학물질 유해성 예측 프로그램 결과는 산업안전 보건연구원에서 수행하고 있는 유전독성 및 발암성

흡입독성시험의 후보물질을 선정하기 위한 사전 스크리닝용이나 유해성 정보부족으로 인한 중독사고 발생 시 원인규명 등을 위한 유해성 예측 등에 사용할 수 있다. 제도적으로는 화평법에서 시행하는 것처럼 신규화학물질 유해성·위험성 조사보고서의 제출 서류로 허용할 수 있으나, 법 규제 목적으로 활용하기 위해서는 화학물질의 구조 특성에 따른 선별적 또는 배터리식 예측 프로그램 활용도 필요하다. 배터리식 예측 프로그램은 Toxtree 등으로 화학물질의 독성정도를 우선 평가한 후, 고독성 물질을 대상으로 2개 이상의 예측 프로그램 결과를 비교·분석하는 것이다. 배터리식 예측의 장점은 각 모델의 예측값 불일치를 감소시켜 결과의 정확성을 향상시킬 수 있다. 이러한 조사결과가 추가되어야 더 신뢰할 수 있는 유해성 예측결과를 사업장에 제공할 수 있다.

또한 음성으로 예측된 유해성 정보는 건강장해 발생 우려가 여전히 남아있기 때문에 독성시험을 통해 최종 확인 후 사업장 등에 제공하여야 할 것이다. 이에 대한 추가적인 연구를 비롯해 유해성 예측 프로그램 사용지침서 개발·보급 및 전문가 양성교육 등도 필요하다.

※ 위 연구보고서 전문은 산업안전보건연구원 홈페이지(<http://kosha.or.kr/oshri>)에서 다운로드 받으실 수 있습니다.