

연구보고서

발암물질의 메커니즘 기반 위해성 평가에 관한 연구

서동석·임철홍

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약문

- 연구기간 2024년 03월 ~ 2024년 11월
- 핵심 단어 발암성, 유해성, 위해성, 작용기전, 메커니즘
- 연구과제명 발암물질의 메커니즘 기반 위해성 평가에 관한 연구

1. 연구배경

암은 전 세계적으로 사망의 주요 원인이다. WHO에 따른 암 발병자수는 2024년에 약 2,000만 명이며 2045년에는 3,260만 명으로 추정하고 있다. 일반적으로 이러한 원인은 인구의 노령화와 기대수명의 증가로 지속적으로 증가될 것으로 예측하고 있다.

우리나라에서도 암이 주요 사망 원인을 차지하고 있다. 현재 전체 암 환자 가운데 직업암 환자를 약 4% 정도로 추정하는 것이 정설로 되어있다. 그래서 매년 발생되고 있는 24만여 명의 국내 암 환자 중 직업성 암환자 수는 약 9,800명으로 추정되고 있다.

암의 발병 원인을 과학적으로 확인하는 일은 상당히 어렵고 시간 및 비용이 많이 소모되는 일이다. 현재까지 직업성 암의 발병 원인은 발병한 노동자들을 통해 알려진 것이 다수 있으며, 대부분의 암은 원인을 규명하는데 어려움이 많아 예방 방법을 마련하기에도 어렵다. 이에 비해 직업 암은 작업환경이라는 제한적 노출 환경에서 발암물질의 발생을 줄이거나 노출되지 않도록 하는 방안을 마련하는 등 예방할 수 있는 방법이 비교적 명확하다. 그러므로 직업암 발병을 줄이기 위해서는 암 유발 가능성이 있는 물질을 확인하는 것이 첫 번째로 해야 할 중요한 일이다.

최근에는 암에 대한 우리의 통찰력이 증가할수록 암 발생 원인에 대한 메커니즘기반 연구가 활발히 진행되고 있으며 이와 관련된 자료가 많이 생산되고 있다. 메커니즘 자료는 모든 암의 유해성 평가뿐만 아니라 인체 건강 위해성 평가의 필수적인 부분이지만(1-6), 방대한 양의 메커니즘 연구를 효율적으로 정리, 분석 및 해석하기 위한 표준화된 절차가 없기 때문에 위해성 평가자를 포함하여 의사 결정자에게는 어려운 문제가 있다. 따라서 본 연구는 발암물질의 유해성 평가를 위한 메커니즘 기반 접근방법에 대해 전반적으로 조사하였다.

2. 주요 연구내용

발암 메커니즘의 통찰력을 제공할 수 있는 새로운 과학적 발견을 인지하고 통합하는 것은 발암물질의 유해성 및 위해성 평가에서 점점 더 필수적으로 되어가고 있다.

인체 발암물질의 주요 특성을 파악하는데 도움이 되는 정보는 IARC의 모노그래프를 통해 얻었으며 10가지의 주요 특성을 확인하였다. 이러한 특성들은 메커니즘 자료를 식별하고 정리하기 위한 객관적인 접근 방식의 근거로 활용될 수 있다. 그런 다음 메커니즘 증거 기반의 강도를 구조적으로 평가하여 물질의 유해성 확인 및 발암물질 분류에 증거자료로 이용할 수 있을 것으로 판단된다.

발암 유해성에 대한 전반적인 평가와 이용 가능한 메커니즘 자료를 활용하기 위해서는 체계적인 정리와 접근 방식을 본 연구에서 설명하였다. 본 연구에서 설명된 발암 메커니즘에 대한 문헌 검색 및 분류 방식은 메커니즘 자료의 전반적인 장점을 고려하는 데도 도움이 될 수 있다. 특히 인체 및 실험 시스템에서 서로 상이한 메커니즘을 확인 할 수도 있고, 발암 메커니즘이 복잡한 경우 통합적인 방식으로 평가할 수 있도록 도움이 될 수 있으며, 발암물질간 비교를 용이 하게 할 수 있다.

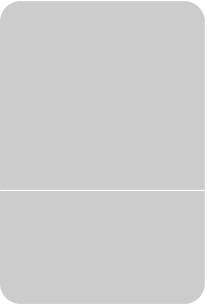
작업환경 내 발암 유해성 평가는 단일 화학물질의 유해성 평가보다는 더 많은 어려움 있다. 그러므로 작업환경 내 발암 유해성 확인을 위한 메커니즘 기반 연구를 위해서는 지속적인 연구 방법의 개선 및 발전이 필요하다고 생각한다. 또한 발암물질 관리를 위한 정량적인 발암 유해성 평가를 위한 연구가 필요하다고 판단된다.

3. 연구 활용방안

본 연구에서 메커니즘 기반 접근 방법은 유해성 평가에서 인체 발암관련성을 설명하는데 많은 과학적인 장점뿐만 아니라 매우 경제적인 방법이라고 생각한다. 또한, 발암 유해성 확인을 위한 물질 분류에서 메커니즘 자료를 객관적으로 식별 및 분류함으로써 유해성 평가에 활용을 용이하게 할 것으로 생각된다. 전반적으로 이러한 접근방법은 향후 발암성 평가에 주요 증거 가중치로 제공되는 자료를 포함하여 새로운 물질에 대한 유해성 평가의 발전 또는 개선에 도움이 될 것으로 판단된다.

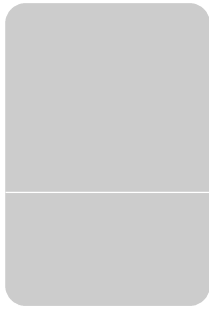
4. 연락처

- 연구책임자 : 산업안전보건연구원 흡입독성연구센터 연구위원 서동석
 - ☎ 042) 869. 8534
 - E-mail seeds@kosha.or.kr



목 차

I. 서 론	1
II. 연구방법	9
1. 발암물질의 법적관리 방안	11
2. 기관별 발암물질 위해성 평가 방법 비교 검토	11
3. 발암물질의 암 유발 관련 특성	12
4. IARC 1군 발암물질의 발암 메커니즘 조사 및 분류	12
5. 메커니즘 기반 접근 방식의 고려 요소	12
6. 발암물질의 메커니즘 기반 위해성 평가 사례 조사	13
III. 연구결과	15
1. 발암물질의 법적관리 방안	17
2. 기관별 발암물질 위해성 평가 방법 비교 검토	25



목 차

3. 메커니즘기반 발암물질의 주요 특성	48
4. IARC 1군 발암물질의 발암 메커니즘 조사 및 분류	57
5. 발암물질 위해성 평가를 위한 메커니즘 기반 접근에서 고려해야 할 요소	71
6. 발암물질의 메커니즘 기반 위해성 평가 사례 조사	76
IV. 고찰	91
V. 결론	99
참고문헌	103
Abstract	119

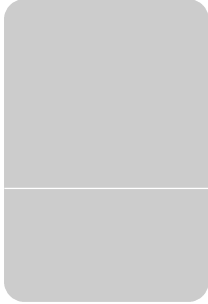
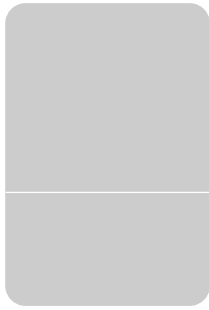


표 목차

〈표 Ⅰ-1〉 암발생자수, 조발생률, 연령표준화발생률:1999-2021	4
〈표 Ⅲ-1〉 단일물질의 발암성 구분	17
〈표 Ⅲ-2〉 혼합물질의 발암성 구분	18
〈표 Ⅲ-3〉 의약품 불순물의 위해성 평가에 따른 분류	19
〈표 Ⅲ-4〉 IARC 모노그래프의 평가	20
〈표 Ⅲ-5〉 EPA 발암물질 분류	22
〈표 Ⅲ-6〉 GHS 발암물질 분류	23
〈표 Ⅲ-7〉 ACGIH 발암물질 분류	24
〈표 Ⅲ-8〉 EU CLP 발암물질 분류	24
〈표 Ⅲ-9〉 외삽 모델의 생물학적 가정의 근거	26
〈표 Ⅲ-10〉 개별 불순물에 대한 섭취 허용량	32
〈표 Ⅲ-11〉 복합 불순물에 대한 섭취 허용량	32
〈표 Ⅲ-12〉 화학물질의 인체 유해성 확인 항목	33
〈표 Ⅲ-13〉 NTP 동물실험에 따른 발암성 분류 기준	45
〈표 Ⅲ-14〉 발암물질의 주요 특성	49
〈표 Ⅲ-15〉 IARC 모노그래프를 통해 발암성이 분류된 물질 수	57
〈표 Ⅲ-16〉 IARC 발암물질의 주요 특성관련 평가 변수	58
〈표 Ⅲ-17〉 IARC 발암물질의 주요 특성관련 검색어	62
〈표 Ⅲ-18〉 IARC 문헌 검토 절차	65
〈표 Ⅲ-19〉 IARC 모노그래프 회의 112-119의 메커니즘 평가 요약	67
〈표 Ⅲ-20〉 메커니즘 및 메커니즘 네트워크	73



그림목차

[그림 Ⅰ-1] 2024년 미국의 암 사망자 수	3
[그림 Ⅲ-1] IARC 문헌검색 결과 예	66
[그림 Ⅲ-2] 여러 평가에서 강력한 증거가 있는 발암 물질의 주요 특성	68

I. 서론

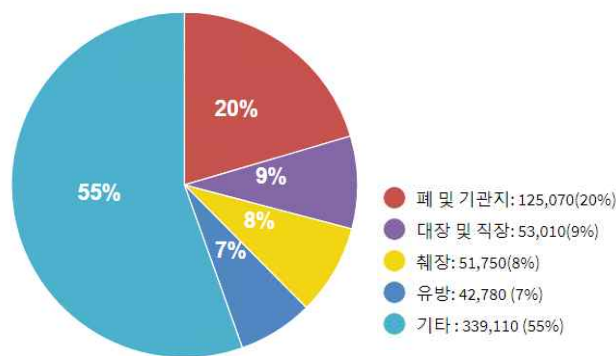




I. 서론

암은 신체의 어느 부위에나 영향을 미칠 수 있는 질병을 통틀어 부르는 일반적인 용어이다. 다른 용어로는 악성 종양과 신생물이 있다. 암의 뚜렷한 한 가지 특징은 비정상적 세포가 빠르게 성장하여 인접한 부위로 침범하고 다른 장기로 퍼질 수 있다는 것이다. 인접한 부위를 침범하는 것을 전이라 불리우며, 광범위한 전이는 암의 주요 사망 원인이 되고 있다.

암은 전 세계적으로 사망의 주요 원인으로 세계보건기구(WHO, World Health Organization)에서는 2020년에는 약 1,000만 명이 암으로 사망했으며, 이는 사망자 6명중에 1명에 해당된다. 가장 흔한 암으로는 유방암, 폐암, 대장암, 직장암, 전립선암이 있다. 미국보건복지부(NIH, National Institutes of Health) 국립암센터(National Cancer Institute)에 따르면 [그림 1-1]과 같이 폐암 및 기관지암, 대장암, 췌장암, 유방암이 모든 암 사망자의 거의 50%를 차지하고 있다.



[그림 1-1] 2024년 미국의 암 사망자 수

국가암정보센터에 따르면 2021년 국내 암 환자 발생 수는 총 277,523명이며, 남자는 143,723명, 여자는 133,800명이며, 국민들이 83.6세의 기대수명까지

생존할 경우 암에 걸릴 확률은 38.1%였으며, 남자(80.6세)는 5명중 2명(39.1%), 여자(86.6세)는 3명 중 1명(36.0%)으로 추정되고 있다. <표 I-1>에서 보는 바와 같이 암 환자 수는 점차 증가하고 있으며 WHO에 따르면 2045년도에는 약 3,260백만 명으로 추산되고 있다. 그러므로 암에 대한 관심은 점점 더 높아지고 있다.

<표 I-1> 암발생자수, 조발생률, 연령표준화발생률:1999-2021

(단위: 명, 명/10만명)

구분	성	1999년	2010년	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년	2020년	2021년
발생자수	남녀전체	101,857	208,777	218,748	233,426	237,181	247,251	258,121	250,521	277,526
	남자	57,891	106,359	115,369	122,293	124,800	130,556	135,955	131,931	143,723
	여자	43,966	102,418	103,379	111,133	112,381	116,695	122,166	118,590	133,800
조발생률	남녀전체	216.0	418.6	429.3	456.7	463.0	482.0	502.8	487.9	540.6
	남자	244.5	425.8	543.2	479.1	487.9	509.9	560.9	515.2	561.7
	여자	187.2	411.3	405.5	434.4	438.1	454.1	474.8	460.7	519.7
연령표준화발생률	남녀전체	402.7	548.2	493.1	511.0	503.4	509.3	517.0	487.9	526.7
	남자	573.4	675.8	604.0	616.3	604.9	608.6	609.8	569.6	596.7
	여자	294.7	477.2	425.8	447.6	442.5	449.6	462.1	440.2	489.5

반면, 우리나라에서는 직업 암 문제에 대한 관심은 상대적으로 낮은 것 같다. 이유는 직업암 사망자가 유럽국가에서는 53%를 차지하지만 국내에서는 6%(205명/2018년 기준)로 상대적으로 매우 낮기 때문인 것으로 생각한다. 현재 전체 암 환자 가운데 직업암 환자를 약 4% 정도로 추정하는 것이 정설로 되어있다. 이를 바탕으로 국내에서 매년 24만여 명의 암 환자가 발생하고 있다. 여기에 4%를 적용하면 직업암 환자 수는 약 9,800명에 달할 것으로 추정되고 있다. 그러나 국내에서 직업적 요인에 의해 발병된 것으로 추정되는 암은 2018년 1%이었습니다. 이러한 이유는 직업 암은 일반적인 비직업성 암과 검사로 구분할

수가 없기 때문입니다. 그러므로 직업 암의 원인이 되는 물질을 확인하고 규명하는 것이 매우 중요하고 어려운 일이라 생각된다.

암의 발병 원인을 과학적으로 확인하는 것은 매우 어렵고 시간이 많이 소모되는 일이다. 현재까지 직업 암의 발병 원인은 발병한 노동자를 통해 알려져 있다. 대부분 암의 원인을 규명하는데 어려움이 많아 예방하는 방법을 마련하기에도 어려움이 있다. 상대적으로 직업 암은 작업환경에서 노출되는 발암물질을 줄이거나 노출되지 않는 방안을 마련하는 등 예방할 수 있는 방법이 비교적 명확하다고 할 수 있다. 그래서 직업 암 발병을 줄이기 위해서는 암을 유발할 가능성이 있는 물질을 먼저 확인하고 규명하는 일을 무엇보다도 먼저 수행되어야 한다.

최근 암에 대한 우리의 이해가 증가할수록 암 발생의 원인에 대한 메커니즘기반 연구가 활발히 진행되고 있다. 지금까지 IARC에서 발행하고 있는 모노그래프는 독립적인 전문가들에 의해 발암 유해성을 과학적으로 검토 및 평가되고 있다. 체계적인 검토, 메커니즘 기반의 증거, 노출 평가 및 역학 연구의 평가에서는 자료의 질과 정보성을 고려하고, 다양한 증거에 대한 평가 기준의 조화, 사람에서의 암, 실험동물에서의 암, 전체적인 평가에 이르는 메커니즘에 대한 증거를 통합하는 단일 프로세스를 채택하고 있다. 전체적으로 모노그래프 전문은 암 예방에서 필수적인 첫 번째 단계인 발암 유해성 식별을 위해 보다 강력하고 투명한 방법을 지원하고 있다.

최근 연구에 따르면 IARC의 초기 연구에서 보고된 많은 발암 유해성이 이 후 다른 장기 또는 다른 노출 시나리오를 통해 암을 유발하는 것으로 보고되었습니다(7). 그리고 IARC 모노그래프 100A-F권의 정보를 수집하는 과정에서 두 가지 중요한 문제점을 인지하였다. 첫째는 암 유해성 식별에 대한 의사 결정을 목적으로 메커니즘 자료를 식별, 정리, 요약하는 데 체계적인 방법이 없었다. 둘째로는 인체 발암물질로 문서화되고 등재된 물질은 여러 발암 물질에서 공통적으로 나타나는 여러 특성을 보였다. 많은 인체 발암물질은 다단계 발암 과정에서 다양한 생물학적 변화를 유발하며 여러 메커니즘을 통해 작용한다. 실질적으로 예전에는 암을 원인 물질 기준으로 설명하였고, 종양의 다단계 발달은 암의 개시 및 촉진으로 설명되는

특정 화학물질의 영향에 의해 특징지어졌다. 그 후 암의 다단계 발달은 형태적 변화와 유전자 변형과의 상관관계가 확인되었다. 암의 특징에 대한 최근의 설명은 형태나 발암물질의 영향이 아니라 유전자 발현 및 세포 신호의 변화를 근거로 하고 있다(8). 이러한 특성은 암 세포와 신생물의 특성이며 발암물질의 특성이 아니다. 화학적 발암물질에 의한 종양은 돌연변이 분석을 통해 구분할 수 있으며(9), 모든 신생물에는 이러한 특성이 나타난다. 최근 전산 독성학 연구에 의하면 암의 특성 중 표적이나 경로를 변경하는 화학물질은 발암 가능성이 높다고 보고되어 있다(10). 또한 헬리팩스 프로젝트 태스크포스 위원들은 발암성에 대해 발표한 일련의 검토에서는 저용량 및 혼합 화학물질의 발암 가능성을 확인하기 위해 특성 프레임워크를 사용했다(11).

사람에서 발암물질은 주요 특성을 나타내며 다양한 유형의 메커니즘 종말점을 포함할 수도 있다. 이러한 특성은 그 자체로는 메커니즘도 AOP도 아다. 미국 국가연구위원회(NRC)는 발암물질에 대한 미국 EPA의 통합 위험 정보 시스템(IRIS) 평가 및 기타 인체 건강 위해성 평가에서 자료의 식별, 평가 및 통합을 위한 일관되고 투명하며 체계적인 접근법의 필요성을 강조했다(12). 미국 환경보호청(EPA), 미국독성학프로그램(NTP) 및 IARC는 이러한 접근법의 필요성을 인식하고 있다(13).

증거에 기반한 방법을 적용하여 환경 물질의 건강 악영향에 대해 발표된 증거를 체계적으로 평가하는 데 진전도 있었지만(14), 메커니즘 연구 자료는 일반적으로 수 많은 종말점과 독성 경로에 대해 보고된 연구가 많고 다양하다는 점에서 체계적인 검토에 어려움이 많이 있다. 최근 체계적인 접근 방식의 한 예로, 3,000편이 넘는 복잡한 연구 논문을 보유한 화학물질인 디(2-에틸헥실)프탈레이트[di(2-ethylhexyl) phthalate]에 대한 역학적 증거를 식별하고 제시하기 위해 9가지 암 관련 역학적 범주와 관련된 종말점에 대한 연구를 검색한 사례가 있었다(15). 이런 접근 방법은 논란의 여지가 있거나 메커니즘의 근거가 제한적 물질에 적용하는데 어려울 수도 있다. 또한 인체 발암 물질과의 유사점 또는 차이점을 이해하려는 시도를 포함하여 여러 물질을 비교하는 것도 허용되지

않았다. 또한 사전 전문가 검토를 거치지 않은 가장 최근의 역학 및 분자 역학 연구에 편향될 수도 있다.

발암 메커니즘 자료를 체계적이고 일관성 있게 정리하는 것은 발암 유해성 평가에서 매우 중요하다. 이러한 접근 방법의 장점은 1군 발암물질에 대한 IARC 모노그래프 검토를 통해 발암과 관련된 광범위한 종말점을 포괄할 수 있다고 확인되었다. 특정 화학물질에 대해 메커니즘 관련 주제를 포함할 경우 전문가 의견에 의존도를 낮출 수 있는 객관성을 가질 수 있고 여러 화학물질 간의 비교를 용이하게 할 수 있다. 또한, 본질적으로 이러한 접근 방법은 독립적인 메커니즘 가설이나 경로에 협소하게 초점을 맞추기 보다는 메커니즘 증거를 폭넓게 고려할 수 있다.

그러므로 본 연구는 먼저 발암물질의 각 기관별 법적 관리 방안 및 유해성 평가 방법을 비교 검토하였고, 발암물질의 주요 특성에 대해 설명하였다. 발암물질의 메커니즘 기반 유해성 평가에 필요한 문헌 검색 및 정리를 위한 체계적 전략 방법을 조사하여 레들 들어 설명하였다. 인체 발암물질의 주요 특성과 관련된 종말점에 대한 체계적인 문헌 검색을 실시하여 각 특성과 관련된 연구를 문헌 트리를 통해 제시하였다. 그런 다음 발암에 대한 잠재적 기여도를 더욱 명확히 나타내기 위해 이러한 특성을 메커니즘 경로를 나타내는 그래픽 네트워크로 설명하였다. 그리고, 이러한 메커니즘 기반 접근시 고려해야 할 사항을 조사하였으며, 마지막으로 메커니즘 기반 유해성 평가 사례로 최근 IARC에 의해 수행된 다양한 물질에 노출되는 소방관의 발암 유해성 평가에 대해 조사하였다.

II. 연구방법



II. 연구방법

1. 발암물질의 법적관리 방안

고용노동부, 식품의약품안전처, 환경부, 농촌진흥청, 세계보건기구(WHO, World Health Organization)산하 국제암연구소(IARC, International Agency for Research on Cancer), FOA/WHO 합동전문가 위원회(JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) 및 JMPR, 미국 환경보호청(EPA, Environmental Protection Agency), GHS 국제조화시스템(GHS, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals), 미국독성프로그램(NTP, National Toxicology Program), 미국산업위생전문가협회(ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists), 유럽연합의 분류 표시에 관한 규칙(EU CLP, European Regulation on the Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures), 인간용 의약품 기술 요건 조화 국제 위원회(ICH, International Council for Harmonisation)에서의 발암물질에 대한 관리 규정에 대해 조사하였다.

2. 기관별 발암물질 위해성 평가 방법 비교 검토

발암물질을 관리하기 위해서는 먼저 위해성 평가가 수행되어야 한다. 이러한 위해성 평가는 각 기관별 물질을 관리하는 목적을 가지고 있기 때문에 위해성 평가 수행 및 기준에 차이가 있다. 그래서 각 기관에서 작성한 발암물질의 목록에도 차이가 있다. 그러므로 국내 및 국외 각 기관별 발암물질 위해성 평가를 수행하는

방법에 대해 조사 비교 검토하였다.

3. 발암물질의 암 유발 관련 특성

발암관련 메커니즘을 체계적으로 검색하는 널리 통용되는 방법이 없으므로 발암성 평가 전반에서 다루는 메커니즘 주제에는 일관성이 부족하고, 방대한 양의 메커니즘 연구를 효율적으로 정리, 분석, 해석하는 절차가 없었다. 따라서 인체 발암물질의 주요 특성을 포함하여 암 유해성 식별을 지원하기 위한 메커니즘 증거를 검색, 정리 및 평가하는 통일된 접근 방식을 기초로 인체 발암물질의 주요 특성에 대해 조사하였다.

4. IARC 1군 발암물질의 발암 메커니즘 조사 및 분류

국제암연구소(IARC) 모노그래프 프로그램은 인체 발암 원인을 규명하고 있다. IARC는 이해관계가 없는 전문가 실무 그룹을 구성하여 인체 노출의 증거가 있고 발암물질로 의심되는 물질을 평가하고 있다. 발암물질의 메커니즘 기반 평가의 방법에 대해 IARC 모노그래프 대상으로 1군 발암물질을 대상으로 그 메커니즘을 조사하여 분류하였다.

5. 메커니즘 기반 접근 방식의 고려 요소

발암물질의 위해성 평가를 위한 메커니즘 기반 접근 방법은 경제적 및 시간적 등의 여러 장점이 있으나 그 자료가 방대하여 평가하는데 어려움이 있을 수 있다. 그러므로 발암물질의 위해성 평가를 위한 메커니즘 기반 접근 방식에서 고려해야 할 핵심 요소에 대해 조사하여 하였다.

6. 발암물질의 메커니즘 기반 위해성 평가 사례 조사

최근의 IARC 모노그래프이고, 노출 환경이 다양하고 복잡하며, 다양한 여러 물질에 노출 가능한 소방관의 사례를 선정하였다. 소방관의 직업 노출은 인간의 발암 물질 노출과 관련된 주요 특성을 나타낸다는 강력한 증거가 있는 IARC Monograph Vol. 132 소방관의 산업노출에 대한 위해성 평가 사례에 대해 검토하여 위해성 평가 방법 및 결과를 조사하였다.

Ⅲ. 연구결과



Ⅲ. 연구결과

1. 발암물질의 법적관리 방안

1) 고용노동부

고용노동부고시 “화학물질의 분류·표시 및 물질안전보건자료에 관한 기준”에는 다음과 같이 단일물질과 혼합물질로 분류하고 있다.

단일물질의 발암성 구분은 <표 Ⅲ-1>과 같이 구분 1A, 1B, 2를 원칙으로 하되, 구분 1A와 1B로의 구분이 어려운 경우에는 구분 1, 2로 통합 적용할 수 있도록 되어있다.

<표 Ⅲ-1> 단일물질의 발암성 구분

구분	구분 기준
1A	사람에게 충분한 발암성 증거가 있는 물질
1B	시험동물에서 발암성 증거가 충분히 있거나, 시험동물과 사람 모두에서 제한된 발암성 증거가 있는 물질
2	사람이나 동물에서 제한된 증거가 있지만, 구분 1로 분류하기에는 증거가 충분하지 않는 물질

주: 발암성 구분 1의 분류기준은 구분 1A 또는 1B에 속하는 것으로 인적 경험에 의해 발암성이 있다고 인정되거나 동물시험을 통해 인체에 대해 발암성이 있다고 추정되는 물질을 말한다.

혼합물은 구성성분의 발암성 자료가 있는 경우에는 우선적으로 한계 농도를 이용하여 <표 Ⅲ-2>와 같이 분류하고 있다. 구성성분에 대한 자료가 있는 경우에는 혼합물 전체로서 시험된 자료가 있거나 가교 원리를 적용할 수 있는 경우에는 전문가의 판단에 따라 다음과 같은 분류방법을 적용할 수 있다.

- (1) 혼합물 전체로 시험된 자료가 발암성 물질로 분류하기에 적절한 경우에는 혼합물 전체로 시험된 자료를 이용하여 분류한다.
- (2) 유사 혼합물에서 발암성 물질로 분류할 수 있는 근거자료가 있는 경우에는 가교 원리를 적용하여 분류할 수 있다.

〈표 III-2〉 혼합물질의 발암성 구분

구분	구분 기준
1A	발암성(구분 1A)인 성분의 함량이 0.1% 이상인 혼합물
1B	발암성(구분 1B)인 성분의 함량이 0.1% 이상인 혼합물
2	발암성(구분 2)인 성분의 함량이 1.0% 이상인 혼합물

2) 식품의약품안전처

의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인에서는 발암 잠재성이 있는 물질을 유전독성과 비유전독성 두 범주로 나누고 있다. 그러나 발암 위해성 평가는 평생 노출량을 기반으로 하고 있으므로 일생보다 짧은 기간 동안 노출되는 개발단계와 시판 의약품에서의 불순물 섭취 허용량은 더 높게 적용하여도 동등한 위해성을 가질 것이다. 발암 위해성의 독성학적 역치(TTC, Threshold of Toxicological Concern)는 보수적인 근거로 하고 있기 때문에 TTC를 초과했다고해서, 반드시 발암 위해성의 증가하는 것은 아니다. 암 발생률 증가는 실제적으로 10^{-5} 보다 훨씬 작다. 더구나 변이원성 물질이 비발암 물질로 확인된 경우, 발암 위해성은 증가되지 않을 것으로 예측하고 있다. 따라서 환자에 이미 노출된 불순물이 이후에 돌연변이원으로 확인되었다고 하더라도, 이로 인한 발암 위해성이 반드시 증가되었다고 할 수는 없다. 그러므로 위해성 평가 결과에 따라 〈표 III-3〉과 같이 5개 클래스 중 하나로 분류하고 있다. 불순물에 대한 잠재적 위해성이 확인된

경우, 변이원성 불순물이 발암 위해 허용치 이하인 것을 보장하기 위해, 제조 공정의 이해 및/또는 분석 관리를 활용한 적절한 관리 전략이 개발되어 있다.

〈표 III-3〉 의약품 불순물의 위해성 평가에 따른 분류

클래스	정의	관리를 위한 제안 조치
1	변이원성과 발암성이 확인된 물질	화합물; 특이적 허용 한계 수준 또는 그 이하로 관리
2	변이원성은 확인되고 발암성은 확인되지 않은 물질 (박테리아 변이원성 양성* 및 설치류 발암성 유발 데이터 없음)	허용 한계 수준 또는 그 이하로 관리 (일반적 혹은 조정된 TTC)
3	경고 구조가 있으나, 원료의약품 구조와 관련 없는 것; 변이원성 데이터 없음	허용 한계 수준 또는 그 이하로 관리 되거나 (일반적 혹은 조정된 TTC), 박테리아 변이원성 시험 시행; 만약, 비변이원성 = 클래스 5, 변이원성 = 클래스 2
4	경고 구조가 있으나, 검사된 원료 의약품 또는 원료 의약품과 관련된 화합물과 동일한 경고 구조가 있고 비변이원성임	비변이원성 불순물로서 관리
5	경고 구조 없음 또는 변이원성이 없음을 증명하기에 충분한 데이터를 가진 경고 구조	비변이원성 불순물로서 관리

3) 환경부

역치가 없는 발암 인체 위해도(저용량 노출에 대한 선형 외삽 여부)에 따라 “노출한계(MOE)[기준용량 하한값(BMDL)을 노출수준으로 나눈 값]”와 “대상 집단의 초과 발암확률”로 나타내고 있다. 발암성에 대한 위해도 판단은 노출한계(MOE) 값이 10,000 이하인 경우 위해가 있다고 판단하고 있다. 초과발암확률이 10^{-4} 이상인 경우는 위해가 있다고 판단하며, 10^{-6} 이하인 경우는 위해가 없다고 판단하고 있다.

4) 농촌진흥청

인체 및 가축에 대한 독성 및 위해성 평가에서 식이섭취 발암 위해성 평가는 해당 농약에 의한 부가적인 발암성 확률이 1×10^{-6} 이하일 때 이를 '무시할 수 있는 위해 기준'이라 하고 있으며, 평가대상 농약의 식이섭취 발암 위해성이 이 위해기준 이상이면 발암 우려가 있는 것으로 규제대상으로 규정하고 있다.

5) IARC

IARC는 인체 발암 원인에 대한 연구를 조화롭게 수행하고 암 예방 및 통제를 위한 과학적 전략을 개발하고 있다. IARC는 사람에게 노출될 수 있는 물질을 인체 발암 가능성에 대한 과학적 증거의 강도에 따라 인체 발암 물질로 분류하고 있다. 여기에는 화학물질, 혼합물, 공정, 직업 또는 환경 노출, 문화적 또는 행동, 생물학적 유기체, 물리적 물질 등이 포함된다. IARC는 인체에 대한 '위해성' 또는 유해 가능성을 고려하지 않는다. 암과의 연관성에 대한 과학적 증거의 강도만 고려하여 <표 III-4>와 모노그래프를 평가하고 있다. 중요한 것은 평가 대상 물질에 대한 일상적인 노출 수준에서는 위해성이 존재하지 않을 수 있다는 점이다. IARC 위해성 평가는 식이, 직업 등의 모든 유형의 노출을 고려하고 있다.

<표 III-4> IARC 모노그래프의 평가

그룹 1; 인체 발암성이 있음

인체 발암성이 있다는 충분한 증거가 있을 때 사용됨. 또한 노출된 사람에게서 발암물질의 주요 특징을 보인다는 강력한 증거와 실험동물에서 발암성이 있다는 충분한 증거가 모두 있을 때 이 그룹에 적용될 수 있음.

그룹 2A; 인체 발암성이 있을 가능성이 있음

이 그룹은 일반적으로 다음 평가 중 최소 두 가지 이상을 수행한 경우에 적용되며, 이 중 노출된 사람 또는 사람의 세포 또는 조직을 대상으로 한 평가가 하나 이상 포함되어야 함.

- 인체 발암성에 대한 제한적인 증거

<ul style="list-style-type: none"> · 실험동물에서 발암성에 대한 충분한 증거가 있음 · 해당 물질이 발암물질의 주요 특성을 나타낸다는 강력한 증거 <p>이와는 별도로, 이 그룹은 일반적으로 메커니즘 고려 사항에 따라 해당 물질이 하나 이상의 구성원이 그룹 1 또는 그룹 2A로 분류된 그룹에 속한다는 강력한 증거가 있는 경우에 적용됨.</p>
<p>그룹 2B; 인체 발암성을 일으킬 가능성이 있음</p> <p>이 그룹은 일반적으로 다음 평가 중 하나만 수행한 경우에 적용됨.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 인체 발암성에 대한 제한된 증거 · 실험동물에서의 발암성에 대한 충분한 증거 · 해당 물질이 발암 물질의 주요 특성을 나타낸다는 강력한 증거(노출된 사람이나 인간 세포 또는 실험 시스템에서 나온 것인지 여부에 관계없이)
<p>그룹 3; 인체 발암성 여부를 분류할 수 없음</p> <p>다른 그룹에 속하지 않는 물질이 일반적으로 이 그룹에 속함. 일반적으로 이 그룹은 동물과 사람에서 증거가 불충분할 때 사용됨. 이 범주는 실험동물에서 발암성 메커니즘이 인체에 작용하지 않는다는 강력한 증거가 있고, 사람에 대한 증거가 불충분한 경우에도 사용됨. 그러나 실험동물의 다른 종양 부위가 실험동물에서의 충분한 증거를 뒷받침하거나 사람에서의 증거가 제한적인 경우 위에 나열된 기준에 따라 더 높은 분류로 적용됨.</p>

6) JECFA 및 JMPR

JECFA는 식품 첨가물, 오염 물질 및 자연적으로 발생하는 독소 및 수의약품 잔류물을 평가하고 있습니다. JMPR은 농약에 대한 유해성을 평가하고 있다. ECFA는 현재의 위해성 평가의 사고방식과 같으며 독성학 및 기타 관련 과학의 발전을 고려하여 식품 내 화학물질의 안전성 평가에 대한 원칙을 개발하였다. JECFA의 위해성 평가는 특정 조건과 노출 수준에서 특정 유형의 암이 발생할 확률을 결정한다. JECFA의 심의에서도 IARC 분류를 종종 이용하고 있다.

7) EPA

EPA의 발암 위해성 평가 지침은 암 위해성을 평가할 때 다른 기관의 문서를 고려하는 것도 중요시하고 있다. 그래서 위해성 평가를 수행할 때 EPA의 모든 지침을 참고하여 <표 III-5>와 같이 분류하고 있으며, 발암물질의 분류기준은 IARC, NTP 등과 유사합니다.

〈표 III-5〉 EPA 발암물질 분류

<p>‘Carcinogenic to Humans’ 인체 발암성에 대한 강력한 증거를 나타냅니다. 다양한 증거 조합을 다루고 있음. 인체 노출과 암 사이의 인과 관계에 대한 설득력 있는 역학적 증거가 있는 경우에 적합함.</p>
<p>‘Likely to Be Carcinogenic to Humans’ 증거의 무게가 인체 발암 가능성을 입증하는 데 적합하지만 "인체 발암성"이라는 증거의 무게에 도달하지 않는 경우에 적합함.</p>
<p>‘Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential’ 증거의 무게가 발암 잠재성이 있는 경우에 적합함. 인체에 잠재적인 발암 우려가 제기되었으나 더 강력한 결론을 내리기에는 자료가 불충분한 것으로 판단됨.</p>
<p>‘Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential’ 사용 가능한 자료 중 하나를 적용하기에 부적절하다고 판단될 때 적합함. 일반적으로 추가 연구가 더 많은 통찰력을 제공할 것으로 예상됨.</p>

8) GHS

GHS는 발암물질을 1급, 2급으로 분류하고, 1급은 1A, 1B로 세분하여 분류하고 있으며, 분류된 물질은 모두 발암물질로 볼 수 있다.

〈표 III-6〉 GHS 발암물질 분류

그룹	정의
1	인체 발암물질 또는 발암성 추정물질
1A	사람에 발암성이 있다고 알려진 물질 (사람에서의 증거에 의함)
1B	인체 발암성 물질 또는 발암성 추정 물질 (동물에서의 증거에 의함)
2	인체 발암성 의심물질

9) NTP

NTP는 비교적 간단하게 두 가지로 분류하고 있다. 하나는 인체 발암물질로 알려진 것으로 이는 인체 발암성에 대한 충분한 증거가 있는 경우이다. 두 번째는 인체에 발암물질이라고 합리적으로 예상되는 것으로 인체에 암 발생의 제한적인 증거 있거나, 동물에서 암 발생의 충분한 증거가 있는 경우로 분류하고 있다.

10) ACGIH

ACGIH의 발암물질의 분류는 IARC의 분류와 비슷하며, A1, A2, A3는 발암성 물질로 분수 있다.

〈표 III-7〉 ACGIH 발암물질 분류

그룹	정의	기준
A1	인체 발암성 확인물질	인체에 대한 충분한 발암성 증거가 있음
A2	인체 발암성 의심물질	IARC 그룹 2A와 유사
A3	인체 발암성 모름	실험동물에서 발암성이 입증되었으나, 사람에서는 발암성을 입증하지 못함
A4	인체 발암성 미분류 물질	발암성은 의심되나 확실한 연구결과가 없음
A5	인체 발암성 미의심 물질	충분한 인체 연구결과 인체 발암물질이 아님

11) EU CLP

EU에서는 발암성 물질을 3개 그룹으로 분류하고 있으며, 분류된 물질은 모두 발암성 물질로 볼 수 있다.

〈표 III-8〉 EU CLP 발암물질 분류

그룹	정의	기준
Cat. 1	인체 발암성이 알려진 물질	물질에 대한 인체 노출과 발암 간에 인과관계를 입증할 수 있는 충분한 증거가 있음
Cat. 2	인체 발암성이 있다고 간주되고 있는 물질	물질에 대한 인체 노출이 발암을 초래할 수 있다는 강력한 추정을 제공할 수 있는 충분한 증거는 다음과 같음: - 적절한 장기 동물 연구 - 기타 관련 정보
Cat. 3	인체 발암성관련 정보가 충분하지 않으나 발암성이 우려되는 물질	적절한 동물 연구를 통해 일부 증거가 있지만, 해당 물질을 Cat. 2에 분류하기에는 불충분 함

2. 기관별 발암물질 위해성 평가 방법 비교 검토

1) 고용노동부

화학물질에 대한 위해성 평가는 노동자의 건강과 작업환경에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 잠재력을 결정합니다. 이러한 평가의 목적은 위해성을 감소시키기 위한 기술적인 배경을 제공하는 것이다.

유해성의 확인은 고용노동부 예규 “화학물질의 유해성·위험성 평가에 관한 규정”에 따르면 물리적·화학적 특성자료, 국내·외 독성시험 자료, 역학연구 자료 등 기존 자료를 활용하여 평가대상 화학물질의 유해성에 대한 정보를 수집·분석하고, 이를 토대로 1.급성독성, 2.생식세포 변이원성, 3.발암성, 4.생식독성, 5.특정표적장기 독성(1회 노출, 반복 노출)의 항목을 우선적으로 고려하여 유해성을 확인한다고 되어 있다.

용량-반응 평가는 발암물질을 역치가 없는 물질로 간주하고 있으며 발암잠재력(CPF)을 추정하는 방법 등을 활용하고 있다. 실험동물에서의 연구 결과가 있는 경우에는 사람에서의 용량-반응을 추정하기 위해서 동물실험에서 사용된 용량을 사람에게 해당하는 용량(Human equivalent dose)으로 전환하는 과정(Dose scaling)을 필요로 하고 있다. 용량-반응은 사람이나 동물이나 동일 용량에서는 동일한 영향(Equipotent)을 나타내는 것으로 가정하고 있다.

$$\left[\frac{\text{동물용량}}{\text{동물체중}} \right]^{3/4} = \left[\frac{\text{사람용량}}{\text{사람체중}} \right]^{3/4}$$

수학적 모델은 동물 생체 실험 또는 역학 자료로부터 추론하여 고농도에서 저농도로 외삽 하는데 사용되고 있다. 일차적인 용도로 노출용량으로부터 반응을 예측하는 목적 이외에 안정용량을 결정하는 도구로 이용된다. 따라서 용량-반응 평가에서 자주 이용되는 수학적 모델은 <표 III-9>와 같은 모델들이 있다. 외삽은 관찰된 자료를 수학적 모델에 적용하여 모델을 관찰 범위에서 저농도 노출에서

기대되는 위험성을 하향하여 확장함으로써 실행한다.

〈표 III-9〉 외삽 모델의 생물학적 가정의 근거

수학적 모델	생물학적 가정
Probit/Lognormal (Mantel-Bryan)	세포내로 들어온 발암물질의 용량이 역치보다 크면 암이 발생한다. M-B 모델은 Probit 모델의 수식 중 $\beta=1$ 인 경우임
Multihit / One-hit	한 정상세포가 암이 유발되기까지는 발암물질이 동일한 세기로 k번 /1번의 hit을 가하여야한다.
Weibull	n개의 세포로 이루어진 조직에서, 한 세포라도 암 세포이면 조직에도 암이 발생한다.
Multistage	하나의 정상세포가 암세포가 되기까진 다단계(k단계)가 필요하며 이 과정은 비가역적이다.

역치가 없는 발암 위험성(Risk)은 인체노출량의 비인 발암잠재력(CPF)과 평생일일평균노출량(LADD)의 곱인 대상 집단의 초과 발암확률로 나타낸다.

· 초과발암위험성(ECR, Excess cancer risk)

$$= \text{평생일일노출량(LADD)}(\text{mg/kg/day}) \times \text{발암잠재력(CPF)} [(\text{mg/kg/day})^{-1}]$$

발암성 물질의 위해성 결정은 용량-반응 평가를 통해 각 수학적 모델에서 산출된 발암잠재력 추계치중 가장 보수적인(Concervative : 동일 용량에서 더 높은 위해성을 나타내는 또는 동일 위해성에서 더 낮은 농도를 추정하는)모델에서 산출된 값을 이용하여 노출수준에서의 초과 발암 위험성을 산정하고 있다. 역치가 없는 발암성의 인체 위해성 평가 결과, 초과발암위험성(ECR)이 1×10^{-4} 즉, 직업적 노출에 의해 암이 초과로 발생할 확률이 인구 만 명당 1명 이상일 경우에는 잠재적인 위해성이 있다고 판단하여 관리대상물질, 허가 또는 금지물질 등 법적 관리를 위하여 다음 단계인 사회성·경제성 평가 단계를 수행한라고 되어 있다.

2) 식품의약품안전처

(1) 의약품 발암성시험 필요성에 대한 가이드라인(ICH S1A)

설치류 발암성시험은 환자가 평생 동안 규칙적으로 상당 기간 투여될 것으로 기대되는 의약품을 위해 제정되었다. 유전독성연구, 독성동태 및 메커니즘 연구의 결과는 전임상 안전성 평가에 일반적으로 적용될 수 있다. 이러한 자료들은 발암성 연구의 수행 여부의 고려와 인체 안전성 시험 결과의 해석에 중요하다. 발암성시험은 시간과 자원이 많이 소모되기 때문에 사람에서의 노출이 동물 평생 동안의 연구의 필요성이 타당할 때에 한하여 수행되어야 한다. 따라서 본 가이드라인의 목적은 불필요한 동물시험을 피하고 세계적인 규제 평가에 일관성을 제공하기 위해 발암성시험의 조건들을 정의하기 위하여 마련되었다.

발암성시험의 필요성을 평가하는데 고려사항으로는 ① 기간과 노출: 최소 6개월 이상 지속적으로 임상에 사용되는 모든 의약품에 대해 수행되어야 한다. ② 발암 가능성이 있는 의약품: 사람과 관련된 제품군의 발암 가능성이 사전에 증명된 경우, 구조-활성 관계에서 발암 위해성이 예견된 경우, 반복투여 독성시험에서 전암 병변이 증명된 경우, 모화합물이나 대사체가 장기간 조직에 축적되어 국소조직반응이나 다른 병리생리학적 반응을 유발할 수 있는 경우이다. ③ 유전독성 화합물은 종에 관계없이 발암물질이며 사람에게 위험성이 있는 것으로 추정되어 발암성시험의 수행이 필요하지 않다. ④ 의약품이 적용될 환자군의 기대 수명이 2, 3년 미만정도로 짧은 경우 장기 발암성시험은 요구되지 않는다. ⑤ 동물에서 노출 경로는 실행 가능한 한 임상적용 경로와 같아야 한다. ⑥ 국소적으로 적용된 의약품들은 발암성시험이 필요하나, 발암 우려가 없거나 또는 유의한 전신 노출이 없다면 발암성시험이 요구되지 않는다. ⑦ 생명공학 기술에 의해 생산된 내인성 펩타이드 또는 단백질 및 유사물질은 특별한 고려가 요구되고 있다. 임상 경험이 있는 내인성 물질들은 일반적으로 발암성 시험이 필요하지 않으나 처치기간, 임상 적응증 또는 환자군에 따라 권고된다면 상기 이외의 생명공학기술 제품은 설치류 장기 발암성시험을 고려하고 있다.

사람에서의 안전성을 평가하기 위한 동물 발암성시험으로부터 얻은 결과의 상관성은 종종 논쟁의 대상이 되고 있다. 메커니즘연구는 사람에서의 안전성을 위해 동물에서의 종양 발생과의 상관성을 평가하는데 유용하다.

(2) 의약품 불순물 유전독성 평가 가이드라인

네덜란드 국립보건환경연구소(RIVM)의 연구는 화학물질이 어떻게 발암성을 가질 수 있는지에 중점을 두고 있다. 이는 사람에서의 암과 비유전독성 메커니즘에 대한 생물학적 지식을 기반으로 하고 있다. 이러한 연구로부터 얻은 지식은 AOP(Adverse Outcome Pathways) 네트워크에서 서로 연결될 수 있는 AOP로 구성된다. 이러한 네트워크는 적절한 *in vitro* 및 *in silico* 방법을 안내하고 있다. 이는 유전독성 및 비유전독성 물질의 발암 특성을 시험하기 위한 시험 전략이다. 결과적으로 더 적은 수의 동물이 필요하며 화학물질 노출로 인한 비유전독성 발암 위해성에 더 나은 메커니즘 기반 예측으로 이어질 것이다.

발암성 또는 독성이 유발하지 않는 섭취 허용량을 규정하기 위하여 독성학적 역치(TTC : Threshold of Toxicological Concern) 개념이 개발 되었다. TTC에 기반한 방법은 감수성이 가장 높은 동물종과 종양유발부위의 TD50(종양발생률이 50%인 용량) 자료로부터 단순 선형 외삽에 의해 종양 발생률 10^{-6} 이므로 매우 보수적인 방법으로 생각되고 있다. TTC가 적용된 원료의약품 및 완제의약품의 변이원성 불순물의 허용 한계를 평가하는 경우에는 이론상 평생 동안 10^{-5} 발암율에 해당하는 값인 $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ 가 정당화되고 있다.

의약품개발에 있어 초기단계에는 관리전략과 방법이 충분히 개발되지 않았을 것으로 예상되어 이 가이드라인에서 변이원성 불순물에 대한 섭취 허용량은 10^{-6} 의 확률이다. 개발 후기단계 및 시판 의약품의 발암 위해성은 대략 10^{-5} 발생률의 수준으로 설정된다. 이러한 위해 수준은 어떠한 종류의 암이든 평생 동안 3명 중 1명이 암에 걸릴 확률과 비교했을 때, 이론상 경미한 위험의 증가일 뿐이다. 더욱이, 확립된 발암 위해성 평가는 평생 노출량에 기초하고 있으므로

평생보다 짧은 기간(less than lifetime) 노출되는 개발단계 및 시판 의약품에서 불순물의 섭취 허용량을 더 높게 적용하더라도 동등한 위해성을 가질 것이다. TTC 산출은 보수적인 가정에 근거하고 있기 때문에 TTC를 초과하여도 반드시 발암 위해성의 증가와 관계있는 것은 아니다.

암 발생률의 증가는 실제로 10^{-5} 보다 훨씬 작다. 더구나 변이원성 물질이 설치류를 이용한 시험에서 비발암 물질로 확인된 경우, 발암 위해성은 증가하지 않을 것으로 예측된다. 이러한 모든 사항을 고려하여, 이미 환자에 노출된 불순물이 이 후 돌연변이원으로 확인되었다고 하더라도, 이로 인한 발암 위해성이 반드시 증가되었다고 할 수는 없다. 위해성 평가 결과에 따라 이후에 어떤 조치를 취할 것인지가 결정된다.

불순물에 대한 잠재적 위해가 확인된 경우, 변이원성 불순물이 발암 위해 허용치 이하로 보장하기 위해, 제조 공정의 이해 또는 분석 관리를 활용한 적절한 관리 전략을 개발한다. 불순물이 원료의약품의 대사산물인 경우에는 대사산물의 변이원성 위해성 평가가 불순물 위해성 평가로 같음될 수 있다.

변이원성 불순물의 TTC에 기반한 섭취 허용량 $1.5\mu\text{g}/\text{사람}/\text{일}$ 에 따른 위해성은, 무시해도 좋을 정도(이론상 발암 위해성은 평생 노출된 경우 10만 명 중 1 미만)이고, 대부분의 의약품 관리에 이용되는 허용 한계를 계산하는 기본 값으로 사용된다. 일반적으로 장기투여(10년 초과)되는 의약품에 존재하는 변이원성 불순물의 발암성 자료를 얻을 수 없는 경우(클래스 2 및 3) 이러한 방법을 사용한다.

충분한 발암성 자료가 존재하는 경우 TTC에 기반한 섭취 허용량 대신, 화합물 특이적 위해성 평가에 기반한 섭취 허용량 계산을 적용할 경우에는 변이원성과 발암성이 확인된 물질에 대해서는 발암성 강도와 선형 외삽에 근거한 계산을 근거로 화합물 특이적 섭취 허용량을 산출할 수 있다. 또는 국제적인 규제 기관에서 사용하는 확립된 위해성 평가 기법을 이용해서 섭취 허용량을 산출하거나 또는 규제당국이 인정한 기준 값을 사용할 수 있다.

예로 TD50으로부터의 선형 외삽이 있습니다. TD50수치(종양발생률이 50%가 되는 용량이며, 발암 위해 확률이 1 : 2인 것과 동등)와 같은 설치류 발암성 자료로부터 화합물-특이적인 섭취 허용량을 계산 할 수 있다. 100,000 중에서 1(즉, 사용된 평생 허용 위해 수준)의 확률에 대한 선형 외삽은 TD50을 50,000으로 나누어 얻을 수 있다.

이것은 TTC의 계산에 사용되었던 방법과 유사하다. 예로 발암성 데이터베이스에 따른 Ethylene oxide의 TD50은 21.3 mg/kg body weight/day(랫드) 및 63.7 mg/kg body weight/day(마우스) 입니다. 섭취 허용량 계산에는 더 낮은 랫드 값을 사용한다. 동물 100,000분의 1의 비율로 종양을 일으키는 용량은 다음과 같이, 50,000으로 나누어 얻을 수 있다:

$$21.3 \text{ mg/kg} \div 50,000 = 0.426 \text{ } \mu\text{g/kg}$$

사람에 대한 1일 총 용량은 아래와 같이 얻을 수 있다:

$$0.426 \text{ } \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg body weight} = 21.3 \text{ } \mu\text{g/person/day}$$

이와 같이 평생에 걸친 Ethylene oxide의 1일 섭취량 21.3 μg 은 이론상 발암 위해 10^{-5} 에 해당되며 따라서 원료의약품 중 불순물로써 존재하는 경우 섭취허용량이 된다.

TD50수치를 이용하지 않는 선형 외삽의 기준점을 얻기 위한 근거로서는 사람 위해성 평가와 가장 관련이 높은 종, 장기 등을 초기에 확인하기 위해서 이용 가능한 발암성 자료의 세밀한 평가가 수행될 수 있다. 또한, 용량-반응 곡선 형태를 직접적으로 고려하기 위해 발암성에 대한 수치적 지표로서 TD50 대신에 BMDL10(benchmark dose lower confidence limit 10%, 설치류에서 10% 이하의 암 발생을 일으키는 95% 신뢰도를 가진 가장 낮은 용량 추정치)과 같은 벤치마크 용량을 사용할 수 있다. 그러면, 100,000 중 1의 확률 (즉, 사용된 평생 허용 위해 수준)로의 선형 외삽은 단순히 BMDL10을 10,000으로 나누어 얻어질 수 있다. 또한, 화합물-특이적인 섭취 허용량은 적절한 평생 위해 수준 10^{-5} 을 사용하여 세계보건기구(WHO) 등과 같은 국제적으로 인정된 기관에서

권장하는 수치로부터 얻을 수 있다. 일반적으로, 적용되는 규제 한계는 최신 과학으로 뒷받침되는 자료 또는 방법론을 근거로 하고 있다.

화학적 유사성에 대한 이론적 근거와 관련 자료를 입증할 수 있는 경우는 알려진 발암물질의 화합물 클래스와 화학적으로 유사한 불순물에 대한 화합물 특이적 섭취 허용량의 산출을 사례별로 적용할 수 있다. 변이원성 불순물에 대한 화합물-특이적인 섭취 허용량 계산은 화학적으로 정의된 알려진 발암물질의 클래스와 구조적으로 유사한 변이원성 불순물(발암성 자료 없이)을 적용할 수 있다.

예를 들어, 단일 작용기 화합물은 극히 약한 발암물질이며, TD50 값은 36~1,810 mg/kg/day 범위이다. 그러므로 36 mg/kg/day의 TD50 값은 단일 작용기 염화 알킬에 대한 섭취허용량 계산에 있어서 여전히 매우 보수적인 클래스-특이적인 발암성 기준점으로 사용할 수 있다. 이 발암 수준은 기본 값인 평생 TTC(1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$)에 해당하는 TD50, 1.25 mg/kg/day이 최소 10배 이상 낮으며, 따라서 단일 작용기 염화 알킬의 평생 및 평생보다 짧은 기간(less than lifetime) 1일 섭취량을 기본 값의 10배로 하는 것을 정당화한다.

DNA와 직접 반응하는 화합물도 용량-반응 관계가 비선형 또는 실행 역치를 가지는 메커니즘의 존재가 점차 인식되고 있다. 이 메커니즘은 DNA와의 접촉 전에 신속한 해독과 유도된 손상의 효과적인 복구 등에 의해 조절될 가능성이 있다. 이들 화합물은 자료가 있는 경우에는 1일 노출 허용량(PDE)을 계산하기 위해 최대 무작용량(NOEL: no-observed effect level)의 확인 및 불확실성 계수(ICH Q3C(R5))를 사용하는 것으로 규제에 대응을 할 수 있다. 화합물 특이적 위해성 평가에서 계산된 섭취 허용량은 단기간 사용에 있어서는 <표 III-10, 11>과 같은 비율로 조절하거나 또는 어느 쪽이든 0.5% 보다 크지 않도록 제한한다. 예를 들어, 화합물 특이적 허용 한도가 평생 노출 시 15 $\mu\text{g}/\text{일}$ 인 경우, LTL 허용 한도는 투여기간이 1~10년은 100 $\mu\text{g}/\text{일}$, 1~12개월은 200 $\mu\text{g}/\text{일}$, 1개월 이하는 1200 $\mu\text{g}/\text{일}$ 까지 증가될 수 있다. 그러나 1일 최대투여량이 100 mg인 의약품은 투여기간이 1개월 이하인 경우 허용한도는 1200 $\mu\text{g}/\text{일}$ 보다

0.5%(100,000 μg \times 0.005=500 $\mu\text{g}/\text{일}$)로 제한될 것이다.

〈표 III-10〉 개별 불순물에 대한 섭취 허용량

투여기간	≤1달	>1 -12달	>1 - 10년	>10년 - 평생
1일 섭취 [$\mu\text{g}/\text{day}$]	120	20	10	1.5

〈표 III-11〉 복합 불순물에 대한 섭취 허용량

투여기간	≤1달	>1 -12달	>1 - 10년	>10년 - 평생
1일 섭취 [$\mu\text{g}/\text{day}$]	120	60	30	5

발암성이 이미 알려진 물질에 대한 표준 위해성 평가는 축적량에 따라 발암 위해성이 증가된다는 것을 가정하고 있다. 그러므로 적은 양에 일생동안 지속적으로 노출되는 발암 위해성은 짧은 기간에 걸친 동일한 축적 노출량과 발암 위해성이 동등할 것으로 평가될 수 있다. TTC에 기초한 섭취 허용량 1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ 는 평생 동안 매일 노출되어도 안전하다고 생각된다. 의약품 변이원성 불순물의 평생보다 짧은 기간(LTL: less-than- lifetime)동안의 노출은 평생 누적 용량(1.5 $\mu\text{g}/\text{day} \times 25,550 \text{ days} = 38.3 \text{ mg}$)을 LTL 노출 기간 동안의 총 노출 일수에 균등하게 분산하여 계산하는 방법을 적용하고 있다. 그러면 변이원성 불순물의 1일 섭취량은 일생에 걸친 노출보다 높아지지만, 매일 투여와 간헐적 투여의 경우도 위해성 수준은 TTC 평생 노출과 동등하게 유지할 수 있다. 〈표 III-10, 11〉는 이러한 개념으로부터 만들어진 것으로 평생 노출에 대한 LTL 노출의 허용 한도를 나타내고 있다. 간헐적 노출에서 1일 허용한도는 투여되는 기간 대신에 투여일의 총 횟수를 기반으로 설정되어야 하며, 투여 일수는 〈표 III-10〉의 해당되는 투여기간과 관련 있다. 예를 들어 2년간 1주일에 1번 투여되는 의약품의 경우(즉 104일 투여)는 20 μg 를 허용한도로 설정하고 있다.

3) 환경부

화학물질의 위해성 평가는 유해성이 있는 화학물질이 사람과 환경에 노출될 때 사람이나 환경에 미치는 영향을 예측하기 위해 수행한다. 환경부에서는 화학물질 위해성 평가를 위하여 “화학물질 위해성 평가의 구체적 방법 등에 관한 규정”에 구체적으로 규정되어 있다.

사람에 대한 화학물질의 유해성 확인을 위한 평가항목은 <표 Ⅲ-12>와 같으며, 그 이외의 유해성 정보가 있는 경우 해당 항목을 포함 할 수 있도록 되어 있다. 인체 건강에 대한 화학물질의 유해성을 확인하는데 있어 인체 자료가 있을 경우 동물 자료보다 우선적으로 검토하고 있다. 이 경우 동물 유해성 자료와 시험관내 유해성 자료는 인체 연구 결과의 불충분한 증거를 보완할 수 있는 자료로 이용할 수 있다고 되어있습니다.

<표 Ⅲ-12> 화학물질의 인체 유해성 확인 항목

평가항목	세부시험 항목
1. 독성동태, 대사 및 분포	흡수, 분포, 대사, 배출
2. 급성독성	급성 경구/흡입/경피/기타 경로 독성
3. 자극/부식성/과민성	피부/눈 자극성/부식성, 피부/호흡기 과민성
4. 반복투여독성/만성독성	반복투여독성, 표적기관에 대한 독성
5. 생식/발생독성	생식독성, 발달독성/최기형성
6. 신경독성	신경독성 및 행동이상
7. 유전독성(변이원성)	시험관내시험, 생체내시험
8. 면역독성	세포매개성 면역시험, 체액성 면역시험, 대식세포 기능시험, 자연살해세포 기능시험
9. 발암성	동물실험(인체대상 포함), 발암기작 연구
10. 역학연구	코호트 연구, 환자-대조군 연구

기존의 유효한 노출량-반응 정보가 없고, 동물 유해성시험 자료나 역학 자료를 이용하여 새로이 노출량-반응관계를 추정하고자 할 때는 다음과 같이 고려하고 있다: ① 노출량-반응 평가를 수행하고자 할 경우 별도의 입증된 과학적 근거가 없는 경우 노출에 따른 역치를 가지고 있는 영향과 역치가 없는 영향을 구분하여 수행한다. ② 만성독성, 생식·발달 독성, 신경·행동 이상 등 어느 노출수준 이하에서 유해성이 관찰되지 않는 유해성 항목은 역치를 가지는 건강영향으로 가정하고 있다. ③ 돌연변이성·유전독성으로 인한 발암성 등의 모든 노출수준에서 유해 가능성을 보이는 유해성 항목은 역치가 없는 건강 영향으로 가정하라고 되어 있다. 그리고 화학물질은 독성학적 역치의 유·무를 평가하고, 독성학적 역치가 있는 무영향관찰용량 (NOAEL) 또는 기준용량 하한값(BMDL)을 산출하는 방법을 활용하고, 역치가 없는 경우 발암 잠재력을 추정하는 방법을 활용하고 있다.

4) 농촌진흥청

농약은 노출로 인한 농약 취급자, 환경 및 소비자들의 피해를 최소화하기 위해 농약이 가지고 있는 고유한 독성과 위해성 관리를 위해 독성평가를 수행해 오고 있다. 발암성에 대한 평가는 2006년부터 구체화되었으며 이때부터 유전독성 발암성 물질은 종양유발가능지수(Q1*)를 이용한 평가를 수행하고 있으며, 유전독성이 없는 발암성 물질은 노출한계(MOE: margin of exposure)를 이용한 평가를 수행하고 있다. 그 외에도 내분비계에 대한 영향, 임산부 등을 고려한 평가도 병행하여 수행하고 있다.

양적 위해성 평가는 주로 발암 위해성 농약의 안전성 평가를 위하여 이용되고 있다. 즉 미국 환경보호청(EPA)에서 분류한 발암위해성 농약은 농약의 노출량(총식이섭취량)에 종양유발가능지수(Q1*)를 곱하여 평가하고 있다.

농약의 노출량은 식품 소비량에 농약잔류량을 곱하여 산출하고 있으며

종양유발가능지수(Q1*) 값은 개개의 농약 특성에 의한 고유한 값으로 실험동물에서 종양유발반응을 선형다단계 위험성 모델로 계산된다. 이는 동물실험의 결과로부터 인체에서의 정량적 발암가능성을 예측하기 위한 수단으로서 주로 미국 EPA에서 계산되고 있으며 단위는 mg/kg/day으로 표시하고 있다.

5) IARC

WHO 산하 국제암연구소인 IARC는 인체 암의 원인에 대한 연구를 조화롭게 수행하고 암 예방 및 관리를 위한 과학적 전략을 개발하는 역할을 하고 있다. IARC는 사람에게 노출될 수 있는 물질을 인체 암 유발 가능성에 대한 과학적 증거의 강도에 따라 인체 발암물질로 분류하고 있다. 여기에는 화학물질, 복합물질, 공정, 직업 또는 환경 노출, 문화적 또는 행동적 관행, 생물학적 유기체, 물리적 물질 등이 포함된다.

IARC는 인체에 대한 위해성은 고려하지 않고 있습니다. 암과의 연관성에 대한 과학적 증거의 강도만 고려하고 있다. 중요한 것은 평가 대상 물질에 대한 일상적인 노출 수준에서는 위해성이 존재하지 않을 수 있다는 것이다.

연구 프로그램은 다양한 물질을 검토하는 데 필요한 과학적 증거를 생성한다. IARC가 특정 물질에 대해 이용 가능한 과학적 증거를 바탕으로 유해성 평가를 완료하면 WHO는 IARC 정보를 이용하여 인체 건강에 대한 위해성을 결정하기 위해 공식적인 건강 위해성 평가를 실시한다. 또한 국가 및 국제 당국의 위해성 평가 및 후속 위해성 관리 결정을 지원하기 위해 적절한 위해 관리 전략을 권고하고 있다.

IARC의 유해성 분류는 물질의 특별한 특성과 암과 같은 위해를 유발할 수 있는 잠재력을 파악하는 물질의 발암성을 이해하는 첫 번째 기본 단계이다. IARC 분류는 물질이 인간에게 암을 유발할 수 있는지에 대한 과학적 증거의 강도를 반영하지만, 주어진 노출 수준에서 암이 발생할 위해성은 반영하지 않고 있다.

IARC 위해성 평가는 모든 유형의 노출(식이, 직업)을 고려하고 있다. 그룹 2B의 증거 강도 분류는 4단계 중 3번째로 높은 수준으로, 일반적으로 인간에게 암을 유발한다는 증거가 제한적 또는 설득력이 없으나 실험동물에게 암을 유발한다는 증거가 설득력이 있는 경우 사용되도록 되어 있다.

IARC 위해성 분류 절차는 먼저 IARC는 물질 검토를 위해 실무 그룹을 구성하고 이 그룹은 회의를 통해 전체 증거를 고려한다. 실무 그룹은 증거의 적절성과 검토 중인 물질을 분류하는 방법에 대해 실무 그룹 구성원 간의 합의를 도출하는 것을 목표로 하고 있다. 두 번째로는 다음을 이용하여 가능한 암 위해성을 평가하고 있다:

- 1) 노출 자료; 사람에서 검토 중인 물질 또는 프로세스에서 노출.
- 2) 사람 대상 암 연구; 인구 연구 또는 실험 연구.
- 3) 실험동물 암 연구; 일반적으로 실험실 테스트에서 나온 연구.
- 4) 메커니즘 및 기타 자료의 증거; 연관성을 설명할 수 있는 알려진 물리적 과정이 존재하는가?

각 연구 유형에 대해 실무 그룹은 표준 용어를 사용하여 증거의 강도와 한 유형의 증거가 다른 유형의 증거를 뒷받침하는 정도를 검토한다. 예를 들어, 증거가 충분한지, 제한적인지 또는 불충분한지, 대조군 연구에서 보고된 연관성이 실험실 연구에 의해 뒷받침되는지 등을 검토한다. 마지막으로, 해당 물질의 인체 발암성에 대한 전반적인 평가를 위해 증거를 전체적으로 고려한다.

6) JECFA 및 JMPR

식품첨가물에 관한 FAO/WHO 합동 전문가 위원회(JECFA)와 농약 잔류에 관한 FAO/WHO 합동 회의(JMPR)는 1960년대부터 코덱스 식품위원회, 회원국

및 기타 이해 당사자들에게 과학 자문 기관으로 활동해 오고 있다. JECFA와 JMPR는 식품 내 화학물질의 위해성 평가 방법과 원칙에 대한 상세한 모노그래프를 2009년에 개발 및 출판하였으며, JECFA와 JMPR은 화학물질 위해성 평가에 동일한 일반 원칙과 방법을 따르고 있다.

FAO, WHO 및 기타 조직은 위해성 평가의 품질을 높이고, 다양한 노출원의 위해성 평가시 일관성을 높이며, 위해성 평가 프로세스의 투명성을 개선하고, 위해성 소통을 촉진하기 위해 위해성 평가 절차의 조화가 중요하다는 것을 인식하고 있다.

식품 화학물질의 위해성 평가는 유해성 식별, 유해성 특성화(용량-반응 평가 포함), 노출 평가 및 위해성 특성화의 4단계로 구성되어 있다. 위해성 평가는 식품 화학물질 안전을 위해 식품에 존재하는 화학물질 노출과 관련하여 건강 결과를 추정하는 것과 관련된 정보를 구조적으로 검토하는 메커니즘을 제공하는 개념적 프레임워크이다.

유해성 식별은 물질이 유기체, 시스템 또는 하위 집단에 유발할 수 있는 고유한 능력을 가진 부작용의 유형과 특성을 식별하는 것이다. 유해성 식별은 위해성 평가의 4단계 중 첫 번째 단계이다. 식품 화학물질 유해성 식별의 목적은 독성 및 작용 방식에 대한 모든 가용할 수 있는 자료를 평가하여 건강에 미치는 악영향에 대한 증거의 가중치를 평가하는 것이다. 이 평가는 주로 두 가지 질문을 해결하기 위해 제안되었다: 1) 물질이 인체에 미칠 수 있는 건강 유해성의 특성, 2) 확인된 유해성이 발현될 수 있는 상황. 유해성 식별은 사람 또는 가축에 대한 관찰, 실험동물 및 시험관 내 연구, 구조-활성 관계 분석에 이르기까지 다양한 자료 분석을 기반으로 하고 있다. 이용 가능한 다양한 연구와 관찰을 통해 독성 또는 건강에 미치는 악영향의 특성과 영향을 받는 표적 장기 또는 조직을 파악한다.

유해성 특성화는 부작용을 유발할 가능성이 있는 물질 또는 상황의 고유한 특성에 대한 정성적 또는 정량적 설명이다. 가능한 경우 용량-반응 평가와 그에 수반되는 불확실성을 포함하고 있다. 유해성 특성화는 유해성 평가 과정의 두

번째 단계이자 위해성 평가의 4단계 중 두 번째 단계이다. 위해성 특성화는 화학물질의 투여량 또는 노출량과 건강 유해 영향의 발생률 간의 관계를 설명하고 있다. 임계 영향, 즉 투여량 또는 노출이 증가함에 따라 관찰되는 첫 번째 부작용으로 정의되고 있다. 독성 영향에 임계값이 있다고 가정하는 경우, 위해성 특성화를 통해 일반적으로 건강 기반 지침 값(첨가제 또는 잔류물에 대한 일일 허용 섭취량(ADI) 또는 오염 물질에 대한 허용 섭취량(TI))을 설정한다.

노출평가는 "유기체, 시스템 또는 집단이 물질에 노출되는 것을 평가하는 것이다. 노출 평가는 위해성 평가 과정의 세 번째 단계이다." 국제식품 규격위원회(Codex Alimentarius Commission, CAC)에 따르면 식품 화학물질의 노출 평가는 "식품을 통한 화학물질의 섭취 가능성에 대한 정성적 및/또는 정량적 평가와 관련된 경우 다른 출처로부터의 노출"로 좀 더 협소하게 설명할 수 있다(16). 식품 화학물질의 경우 식이 노출 평가는 식단에서 화학물질의 발생 및 농도, 해당 화학물질이 포함된 식품의 소비 패턴, 소비자가 해당 식품을 다량 섭취할 가능성 및 해당 식품에 화학물질이 높은 수준으로 존재할 가능성 등을 고려한다. 일반적으로 다양한 섭취량 또는 노출 추정치가 제공되며(평균 소비자 및 고소비자), 추정치는 인구의 하위 그룹(유아, 어린이, 성인)별로 세분화될 수 있다.

위해성 특성화는 정의된 노출 조건 하에서 특정 유기체, 시스템 또는 하위 집단에서 물질의 알려진 및 잠재적 부작용이 발생할 확률과 수반되는 불확실성을 포함하여 정성적, 가능한 경우 정량적으로 결정하는 것이다.

위해성 특성화는 위해성 평가 프로세스의 네 번째 단계이다. 위해성 특성화에서는 섭취 또는 노출 평가와 위해성 특성화에서 얻은 정보를 통합하여 위해성 관리의 의사 결정에 적합한 조언을 제공한다. 위해성 특성화는 다양한 노출 시나리오 하에서 인체 건강에 대한 잠재적 위해의 추정치를 제공한다. 여기서는 모든 주요 가정이 포함되어야 하며 인체 건강에 대한 위해 성격, 관련성 및 규모를 설명해야 한다.

위해성 관리자에게 제공되는 정보 및 조언은 정성적 또는 정량적일 수 있다.

정성적 정보에는 화학물질이 높은 노출 수준에서도 독성이 없으므로 독성학적 우려가 없다는 진술 또는 증거, 화학물질이 특정 용도의 맥락에서 안전하다는 진술 또는 증거가 포함 될 수 있다.

노출을 피하거나 최소화하거나 줄이기 위한 권장 사항 및 정량적 정보에는 식이 노출량과 건강 기반 지침 값의 비교, 다양한 수준의 식이 노출에 따른 위해성 추정치, 최소 및 최대 식이 섭취량에 따른 위해성, 그리고 노출 한계치가 포함 될 수 있다.

위해성 특성화에는 과학적 근거의 차이로 인한 위해성 평가의 불확실성이 명확히 설명되어야 한다. 또한 해당되는 경우, 잠재적 노출 가능성이 높거나 특정 생리적 조건 또는 유전적 요인이 있는 사람을 포함한 취약한 하위 집단에 대한 정보도 포함해야 한다. 위해성 관리자를 위한 조언은 위해성 관리 옵션 간의 상대적 위험을 비교하는 형태로 제공될 수 있다.

7) EPA

EPA의 암 지침은 돌연변이 위해성 평가 지침(U.S. EPA, 1986b) 및 노출 평가 지침(U.S. EPA, 1992a)과 같은 다른 위해성 평가 지침과 함께 사용되고 있다. 암 위해성 평가에는 다른 기관의 문서를 고려하는 것도 중요시 하고 있다.

암 지침은 기관의 의사결정의 과학적 구성요소를 지원하는 절차적 일관성과 혁신 및 동시에 과학적 개념을 통합할 수 있는 유연성을 모두 장려한다. 이러한 목표의 균형을 맞추기 위해 기관은 확립된 과학적 동료 검토 프로세스에 의존하고 있다(17,18). 암 지침에는 현재 이용 가능한 정보의 평가를 바탕으로 기본 원칙과 과학 정책이 포함되어 있다.

EPA에서도 위해성 평가 정보는 유해성 식별, 용량-반응 평가, 노출 평가 및 위해성 특성화의 네 가지 영역으로 구성되어 있다. 본 암 지침에서의 위해성 평가를 위한 질문은 다음과 같다.

- 위해성; 확인된 물질이 인체 발암성 유해를 나타낼 수 있습니까? 그렇다면 어떤 상황에서 발생합니까?
- 용량-반응; 어떤 노출 수준에서 영향이 발생할 수 있습니까?
- 노출; 인체 노출 조건은 무엇입니까?
- 위해성; 위해성의 성격은 무엇입니까? 데이터는 다양한 노출로 인한 위해성의 성격과 범위는 결론을 얼마나 잘 뒷받침합니까?

유해성 평가의 목적은 다음 두 가지 질문과 관련된 자료를 검토하고 평가하는 것이다: (1) 물질이 인체에 발암 유해성을 초래할 수 있는지, (2) 어떤 상황에서 유해성이 나타날 수 있는지(NRC, 1994). 유해성 평가에는 종양 반응 관찰부터 구조-활동 관계(SAR) 분석에 이르기까지 다양한 자료의 분석이 포함된다. 평가의 목적은 단순히 이러한 개별 평가를 종합하는 것이 아니라 생물학적 자료가 발암성과 물질의 작용 방식, 그리고 인체 유해성과 용량-반응 평가에 미치는 영향에 대해 전반적으로 밝혀낸 내용을 검토하여 전체적인 분석을 구성하는 것이다. 결론은 이용 가능한 모든 정보에서 적절하게 도출된 추론과 결합된 강도와 일관성을 기반으로 한 증거의 가중치 평가로 부터 도출된다. 자료가 허용하는 한, 유해성 평가는 인체 유해 가능성을 식별하는 초기 단계와 용량-반응 평가에 대한 적절한 접근 방식을 고려하는 구성 요소로서 물질의 작용 방식을 다룬다.

용량-반응 평가는 특정 노출 수준에서 인간에 대한 잠재적 위해성을 평가한다. 특정 물질에 대한 용량-반응 평가 접근법은 각 종양 유형에 대한 잠재적인 메커니즘을 기초로 하고 있다. 물질은 다양한 종양을 유발할 수 있기 때문에 용량-반응 평가에는 모든 종양에 대한 분석이 포함되고 종양 전반에 걸친 위해성 추정치의 특성화, 각 종양 유형의 메커니즘 정보의 강도, 취약한 집단 및 생애 단계(소아기)를 포함하여 사람에서 각 종양 유형의 예상 관련성을 포함하는 전반적인 내용이 포함된다. 각 종양 유형에 대한 용량-반응 평가는 두 단계로 수행된다: 관찰된 자료를 평가하여 출발점(POD)을 도출한 다음 필요한 정도로 노출을 낮추기 위한 추정이다. 동물 연구가 분석의 기초인 경우, 사람 등가용량

추정은 적절한 자료가 있는 경우 중간 용량 조정을 위해 독성동태 자료를 활용해야 한다. 그렇지 않으면 기본 절차를 적용해야 한다. 현재 과학에 근거하여 경구 용량의 경우 적절한 기본 옵션은 체중에 비례하여 평생 동안 적용하는 일일 적용 용량을 3/4승으로 늘리는 것이다.

위해성 특성화 프로세스는 먼저 유해성, 용량-반응 및 노출 특성화에 대한 결과를 요약한 다음 전체 위해성 사례에 대한 통합 분석을 수행한다. 그런 다음 기술적인 위해성 특성화를 작성한다. 위해성 관리자 및 대중을 위한 요약본과 같은 위해성 특성화의 요점이 반영된 문서가 일반적으로 작성된다. 위해성 특성화 프로세스의 초기 단계는 유해, 용량-반응 및 노출 평가의 특성화 형태로 블록을 만드는 것이다. 그런 다음 개별적인 평가 및 특성화를 통합하여 관심 있는 노출 시나리오에 대한 위해성 추정치를 도출한다.

8) GHS

발암성 물질은 암을 유발하거나 그 발생률을 증가시키는 화학물질 또는 혼합물을 의미한다. 잘 수행된 동물시험에서 양성 및 악성종양을 유발하는 물질은, 종양형성 메커니즘이 사람과 관련이 없다는 증거가 없으면 발암성 물질로 추정되거나 의심을 하고 있다. 화학물질을 발암물질로 분류하는 것은 물질의 본질적인 특성을 근거로 하며 화학물질이 인체 발암 위해성 정보를 제공하는 것은 아니다.

발암성 분류는 화학물질의 증거 강도 및 추가 검토 사항(증거의 가중치)을 기초로 하여 2 종류 중 하나로 분류하고 있다. 발암성 물질의 분류는 증거에 근거하여 수행되고 있으며, 이러한 독성 영향을 일으키는 고유의 성질을 가지는 화학물질에 사용되기 위해 만들어졌다.

발암성 평가는 모든 자료, 잘 검토되어 발표된 연구 및 감독관청에서 추가적으로 확보된 자료를 근거로 수행되고 있다. 발암물질의 분류는 증거 강도 평가와

사람에서 발암성이 있는 화학물질을 유해성 분류에 포함시키는 모든 관련 정보를 고려하고 있다. 증거 강도는 사람 및 동물 연구에서 종양 수를 측정하여 통계적 유의 수준에 의해 결정되고 있다. 사람에서의 충분한 증거란 사람에서의 노출과 발암과의 인과 관계를 증명하는 것이며, 동물에 대한 충분한 증거란 화학물질과 종양발생 간에 인과 관계를 보이는 것이다. 사람에게 대한 제한된 증거란 노출과 암 발생 사이에 양성의 관계가 나타나지만, 인과 관계를 증명할 수 없는 경우이다. 동물에서의 제한된 증거란 제공된 자료가 발암성을 암시하지만, 증거가 충분하지 않은 경우이다.

발암성은 화학물질이 사람에서 암을 유발 가능성있는 모든 요인들을 고려하고 있다. 이러한 요인들은 사람에서의 발암 우려를 증대 또는 감소시키는 것이라고 볼 수 있다. 일반적으로 우려수준을 증가시키는 것보다 감소시키기 위해 더 완전한 정보가 요구되고 있다. 전체적으로 우려수준을 평가할 때 고려될 수 있는 중요한 요인으로는 종양의 종류와 자연 발생빈도, 여러 부위에서의 반응, 병변에서 악성 종양으로의 진행, 종양 발생의 단축된 잠복 기간이 있다. 그리고 우려를 증가 또는 감소시킬 수 있는 추가적인 요인들로는 반응이 암·수 한 성에서만 나타나는 것인지 또는 양측 두 성에서 나타나는지, 반응이 하나의 종에서만 나타나는지 다른 종에서도 나타나는지, 발암성의 명확한 증거가 있는 화학물질과 구조적으로 유사한지, 노출 경로, 시험동물과 사람 간의 흡수, 분포, 대사 및 배설의 비교, 시험 용량에서 과독성에 의한 교란요인이 있을 가능성, 변이원성, 성장 자극을 수반한 세포 독성, 유사분열 유발성, 면역 억제 등의 작용 메커니즘 및 사람과의 관련성이 있다.

유전자 수준에서의 변화는 발암 과정에서 핵심적 역할을 하고 있다는 것이 알려져 있다. 따라서 생체내 돌연변이 유발성에 대한 증거는 화학물질이 발암성을 가진다는 것을 나타낼 수 있다. 다음의 추가적인 검토 사항은, 화학물질을 구분 1 또는 2로 분류할 때에 적용되고 있다. 발암성 시험이 수행되지 않은 벤지딘계 염료와 같이 공통적인 주요 대사산물의 생성 등과 같은 중요한 요인에 대한 자료가 있는 경우, 구조 유사체로부터의 종양 자료를 근거로 구분 1 또는 2로

분류될 수도 있다.

발암성 분류에는 화학물질에 노출되는 경로에서 흡수가 되는지 또는 아닌지, 투여 경로에만 국한되어 종양이 발생하고, 다른 주요 경로에서는 발암성이 거의 없다는 것을 보이는 지도 고려해야한다.

발암성 물질을 분류할 때 물질의 화학적 유사체, 즉 구조-활성관계에 대한 유용한 관련 정보, 물리화학적 특성, 독성동력학적 및 독성동태학적 특성 등과 같은 모든 것을 고려하는 것이 중요하다. 화학물질의 상대적 유해 잠재력은 물질 고유의 잠재력과도 관련이 있다. 화학물질에 따라서 잠재력은 매우 다르기 때문에, 이러한 잠재력의 차이를 고려하는 것이 중요한 경우도 있다. 이러한 잠재력 평가 방법의 검토는 수행되어야 할 과제로 남겨져 있지만, 발암성 잠재력은 위해성 평가에서 제외되지는 않는다.

혼합물의 분류는 혼합물의 구성성분에 대한 시험자료를 근거로 하여, 각 성분의 한계값/농도한계를 사용하여 수행한다. 혼합물 그 자체에 대한 시험자료가 있는 경우 분류는 상황에 따라 조정되어 질수 있다. 이러한 경우 혼합물 그 자체의 시험 결과는 발암성시험에서 용량, 시험기간, 관찰, 분석 등의 요인이 고려되었다는 것이 입증되어야만 한다. 분류와 관련된 증빙 자료는 보관 유지되어 재검토를 위해 증빙자료가 요구될 경우 제시될 수 있어야 한다.

혼합물에 대한 시험 자료는 없으나, 개별 성분에 대한 자료가 충분하고 혼합물의 유해성을 결정하기에 충분할 정도로 유사한 혼합물의 시험결과가 있는 경우, 가교 원리에 따라 혼합물을 분류할 수 있다. 가교 원리는 추가적인 동물시험 없이 많은 자료를 이용하여 혼합물의 유해성을 분류할 수 있도록 하고 있다. 혼합물이 다른 성분의 발암성에 영향을 주지 않는 희석제로 사용될 경우, 새로운 혼합물은 원래의 혼합물과 동일하게 분류될 수 있다. 하나의 배치에서 생산된 혼합물의 발암성은 같은 생산업체에서 생산·관리되는 동종의(다른 제조 배치) 생산품의 발암성 정도와 실질적으로 동등하다고 간주할 수 있다. 그리고 실질적으로 유사한 혼합물은 동일한 유해성으로 분류된다.

혼합물의 구성성분 전체 또는 일부 구성성분에 대한 자료를 이용한 혼합물의 분류는 혼합물 내에 적어도 1개의 성분이 구분 1 또는 2의 발암성 물질로 분류되고, 구분 1과 2 각각에 대해서는 적절한 한계값/농도한계 이상으로 존재하는 경우 발암성 물질로 분류하고 있다.

9) NTP

발암 물질에 대한 연구는 미국의 국립암연구소(NCI, National Cancer Institute)에서 수행하고 있으며 NTP(미국독성프로그램)를 통하여 취합되어 제공되고 있다. NTP는 미국의 발암물질 연구결과를 통합하여 제시하고 근거에 기반한 발암물질 규제 정책 개발 및 시행을 지원하는 것을 목적으로 하고 있으며, 독성실험의 표준화와 발암성 평가 보고서(RoC) 작성을 주요 역할로 하고 있다.

동물시험을 이용한 발암성평가 프로그램이 NCI에서 NTP로 이전되면서, NTP는 화학물질 노출로 인한 질병을 예방하기 위하여 필요한 과학적 정보를 제공한다는 목적을 표명하고 있다. 물질의 독성평가에서 인체 역학연구와 설치류 동물실험이 현재까지는 가장 좋은 방법으로 인정되고 있으나 대부분의 화학물질은 인체 역학연구 자료가 부족하여 동물실험을 실시하여 독성을 평가하고 있다. 발암성 평가의 결과는 크게 음성과 양성으로 구분되고 있으며 음성 결과는 동물실험에서 대조군에 비해 악성 종양 발생률이 높게 나타나지 않은 경우이다. 그러나 이러한 음성 결과는 평가 대상물질을 특정한 제한 조건에서 수행되었기 때문에 음성 결과가 나왔다고 해서 반드시 발암성 물질이 아니라고 단정 지을 수는 없다고 설명하고 있다. 양성 결과는 동물시험에서 발암성을 나타낸 물질이며, 인체에 노출될 경우 발암 가능성이 있다고 해석할 수 있다고 설명하고 있으며, 독성기술 보고서에서는 관찰된 증거의 강도를 요약하기 위해 <표 III-13>에서와 같이 5가지의 증거 수준을 제시하고 있다.

〈표 III-13〉 NTP 동물실험에 따른 발암성 분류 기준

결과	증거수준	세부내용
양성	명확한 증거	- 악성종양 발생률 증가 - 악성/양성 발생률 증가 - 악성으로 진행될 수 있는 양성 종양의 증가
	약한 증거	명확한 증거 수준에 미치지 못하나 악성/양성/혼합(악성 및 양성) 종양의 발생률 증가
불확실한 결과	애매한 증거	종양 발생이 약간 증가
관찰된 영향 없음	증거 없음	양성 또는 악성 종양이 증가하지 않음
평가 불가	부적절한 연구	정량 또는 정성적 제한점으로 발암성을 제대로 평가 할 수 없음

1960~70년대에 FDA는 IARC의 모노그래프, NCI의 기술 보고서 및 자체 자료에 의존하였기 때문에 동일 물질에 대해 각기 다른 결론을 내렸다. 그래서 통일된 결론을 내리기 위해 규제기관의 기준 설정에 동물 실험 평가의 양성/음성의 결과뿐만 아니라 동물실험을 통한 인체 발암 가능성의 판단까지 필요했으며, 이를 RoC의 발간을 통해 해소하고 있다.

10) ACGIH

ACGIH(미국 산업위생사협회)는 산업위생사를 회원으로 하는 전문 단체이다. ACGIH의 화학물질 임계값 위원회는 산업 위생사를 위한 지침을 작성하며, 매년 임계값(TLV)을 발표하고 있다. 위원회의 목적은 현재의 과학적 판단에 근거하여 거의 모든 근로자를 위험으로부터 보호할 수 있는 직업적 노출에 대한 지침을 제공하는 것이다.

TLV 위원회는 화학물질이 인간에게 발암물질이 될 가능성을 나타내는 지표로 다음과 같은 연구 정보를 포함하고 있다: 상세한 노출 자료가 있는 역학 연구, 포유류를 이용한 전신 독성연구, 역학 연구, 임상 기록의 사례 이력, 유전독성에 대한 단기 생물학적 분석, 비포유류 종의 독성 연구, 화학 구조 유추.

대부분의 발암물질은 잠복기간이 길기 때문에 발암물질에 노출된 후 근로자 집단에서 첫 번째 암 발병 사례가 관찰되기까지 수 년이 걸리는 경우가 많다. 그래서 일반적으로 인체 데이터가 불완전하거나 부적절하거나 또는 부재한 경우 비인체 독성학 연구 결과를 바탕으로 신중하게 위원회가 결정을 내리고 있다. 서로 상이한 연구 결과가 일치할 경우 연구의 신뢰도는 높아진다.

연구 결과의 질적·양적 차이를 인정하기 위해 위원회는 발암물질을 두 가지 범주로 구분하고 있다: 그룹 A1 발암물질은 발암성 또는 발암 가능성이 있는 것으로 인체 발암물질로 위원회에서는 정의하고 있으며, 그룹 A2 발암물질은 제한된 역학적 증거 또는 비실험동물에서의 발암성에 근거하여 인체 발암이 의심되는 발암물질로 위원회에서 정의하고 있다.

적절한 메커니즘을 통해 화학물질이 실험동물에서 발암성이 있다고 판단되면, 작업자를 보호하기에 충분히 낮을 것으로 간주되는 노출 수준을 설정하는 것이 TLV 위원회의 정책이다. 이런 결정은 화학물질의 상대적인 영향과 작용 방식(직접 또는 간접)에도 영향을 받는다. 전통적으로 실험동물에서 암을 유발하는 것으로 알려진 가장 낮은 수준을 100 또는 1,000과 같은 임의 계수로 나누어 적절한 안전력을 허용하는 방식으로 결정해 왔다. 이는 식품 안전 분야에서 사용되는 '일일 허용 섭취량'과 유사하다(20).

발암물질 목록에서 TLV 위원회에서는 건강 영향만을 기준으로 노출 한도를 권고하고 있다. 위원회가 지정한 A1 및 A2 발암물질 목록은 TLV 문서의 부록으로 게시되고 있다(21).

11) EU CLP

유럽연합은 2009년부터 GHS를 반영하기 위하여 CLP라 불리는 'Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures'를 시행하고 있다. CLP의 발암물질 분류 기준은 발암물질을 '암을 일으키거나 암 발생을 증가시키는 물질 또는 혼합물'이라고 정의하고 있으며, 적절히 잘 수행된 동물실험에서 양성 및 악성 종양이 확인된 경우 사람에게서 암을 유발할 수 있는 물질이거나 의심물질로 해야 한다고 하고 있다.

유럽 연합의 발암물질 목록은 별도로 존재하지는 않으나 CLP 규제에서 분류한 8,000여 종에서 발암성 물질을 확인할 수 있다. CLP 목록은 모든 화학물질을 포함하는 것을 지향하고 있으며, 우선순위를 반영하지는 않는다. CLP 목록 중 발암성 Cat. 1, 2에 해당하는 물질은 별도로 정리되어 있으며, 유럽연합은 REACH 17 Restriction에 따라 발암성 Cat 1, 2로 분류된 물질은 소비자들에게 노출될 수 없도록 하고 있으며, 발암성 Cat 1, 2의 물질 목록은 법에 별도로 정리되어 있다.

기업들은 모든 화학물질을 REACH에 보고하고 ECHA(European Chemical Agency)가 신고된 자료를 받아서 인체와 환경에 미치는 영향 및 위해성을 평가하며 위해성 물질이 제대로 관리되지 못한다고 판단될 경우 이를 금지하거나 다른 물질로의 대체를 요구하고 있다.

유럽 연합은 GHS에 따라 유해성을 분류하고 있기 때문에 유럽 연합의 분류 결과가 국제 사회에 미치는 영향이 매우 크며 화학물질에 한해서 매우 체계적으로 정리하고 있다.

3. 메커니즘기반 발암물질의 주요 특성

IARC 1군 발암물질 중 개략적으로 절반은 발암성 평가에서 메커니즘 연구가 주목받기 25년 전에 검토된 물질들이다. 또한, 최근 연구에 따르면 초기 연구에서 보고된 많은 발암 유해성이 후에는 다른 장기 또는 다른 노출 시나리오를 통해서도 암을 유발하는 것으로 관찰되었다(22).

IARC 모노그래프 100A-F권의 정보를 수집하고 업데이트하는 과정에서 두 가지 중요한 문제가 알려 졌다. 첫째는 암 유해성 식별에 대한 의사 결정을 목적으로 메커니즘 데이터를 식별, 정리, 요약하는 데 널리 인정되는 체계적인 방법이 없는 것이다. 둘째는 인체 발암 물질로 등록된 물질은 다양한 발암물질에서 공통적으로 나타나는 여러 특성을 보였다.

많은 인체 발암물질은 다단계 발암 과정에서 다양한 생물학적 변화를 일으키는 다양한 메커니즘을 통해 작용한다. 실질적으로 암은 한때 원인 물질을 기준으로 설명되었으며 종양의 다단계 발달은 발암 개시자와 촉진자로 설명되는 특정 화학물질의 영향을 통해 특징지어 졌다. 그 후 암의 다단계 발달은 형태적 변화와 유전자 변형과의 상관관계가 확인되었다. 최근 암의 특징은 유전자 발현과 세포 신호의 변화에 근거하고 있다(8). 화학적 발암물질로 인한 종양은 돌연변이 분석을 통해 구분할 수 있지만(23), 모든 신생물에는 이러한 특징들이 나타난다. 전산 독성학 연구에 의하면 표적이나 경로를 변경하는 화학물질은 발암 가능성이 높다고 한다(24). 또한 헬리팩스 프로젝트 태스크포스 위원들이 발암성에 발표한 일련의 리뷰에서는 저용량 및 혼합 화학물질의 발암성을 확인하기 위해 특별한 프레임워크를 사용했다(11).

2012년 프랑스 리옹에서 열린 두 차례의 워크숍에서 인체 발암물질로 확인된 1군 발암물질이 암을 유발시키는 메커니즘에 대해 폭넓은 토론이 있었다. 이러한 발암물질들은 최종적으로 10가지 주요 특징 중 1개 이상을 나타내는 경우가

많은 결론을 내렸다<표 III-14>.

<표 III-14> 발암물질의 주요 특성

특성	관련 증거의 예
친전자성이거나 대사적으로 활성화될 수 있음	친전자성 구조를 가진 화합물 또는 대사산물(에폭사이드, 퀴논), DNA 및 단백질 부가체 형성
유전독성	DNA 손상(DNA 가닥 단절, DNA-단백질 가교, 예정되지 않은 DNA 합성), 인터칼레이션, 유전자 돌연변이, 세포 유전학적 변화 (염색체 이상, 소핵)
DNA 복구 변형, 게놈 불안정성	DNA 복제 또는 복구 변형(토포이소머라제 II, 염기 절제 또는 이중 가닥 끊김 복구)
후성유전학적 변화	DNA 메틸화, 히스톤 변형, miRNA 발현
산화적 스트레스	산소 라디칼, 산화 스트레스, 거대 분자(DNA, 지질)에 대한 산화 손상(DNA, 지질)
만성 염증	백혈구 증가, 미엘로퍼옥시다아제 활성화, 사이토카인 및/또는 케모카인 생성 변화
면역 억제	면역 감시 기능 저하, 면역 체계 기능 장애
수용체 매개 영향 조절	수용체 유입/활성화(ER, PPAR, AhR) 또는 내인성 리간드(호르몬 포함) 조절
불멸화 유도	노화, 세포 변형 억제
세포 증식, 세포 사멸, 영양 공급 변화	증식 증가, 세포사멸 감소, 성장 인자, 에너지 및 세포 복제 또는 세포 주기 조절과 관련된 신호 경로의 변화, 혈관 신생 억제

EPA, NTP 및 IARC는 메커니즘 정보를 체계적으로 식별, 정리 및 요약하기 위한 접근 방법의 필요성을 인지하고 있다(25).

또한 미국 국가연구위원회(NRC)는 발암물질에 대한 미국 EPA의 통합 위험 정보 시스템(IRIS)의 평가 및 기타 인체 건강 유해성 평가에서 자료의 식별, 평가 및 통합을 위한 일관되고 투명하며 체계적인 접근 방법을 강조했다(26).

메커니즘 연구 데이터는 일반적으로 수 많은 종말점과 독성 경로에 대한 연구가 많고 다양하기 때문에 체계적인 검토에 많은 어려움이 있다. 발암성 위해성 평가에서 발암물질과 관련된 메커니즘 데이터를 체계적이고 일관성있는 정리를 위해 발암 메커니즘 관련하여 과학적인 결과를 식별하고 분류하기 위한 인체 발암물질의 10가지 특성이 있다.

이러한 접근법은 발암관련 광범위한 종말점과 메커니즘과 관련된 주제를 포함하고 있다. 전문가 의견의 의존도를 낮출 수 있도록 객관성을 도입할 수 있으며, 여러 화학물질과의 비교에도 사용 할 수 있을 것이다. 또한, 메커니즘관련된 증거를 폭넓게 고려할 수 있다.

발암물질의 주요 특성에 대해서 2009년 Guyton 등은 인체 발암물질과 관련된 15가지 유형의 "주요 사건"을 설명하면서 여러 발암 메커니즘을 설명했다(27). 2012년 첫 번째 IARC 회의에서는 여러 하위 범주로 구성된 24개의 메커니즘 종말점을 확인했다. 이러한 분류는 너무 비현실적이라고 판단되어 2012년 이차회의에서 이러한 범주를 10개로 통합하여 인체 발암물질은 일반적으로 <표 III-14>에 나열된 10가지 주요 특성 중 1개 이상을 나타낸다는 결론을 내렸다. 이는 인체 발암물질의 확립된 특성 대부분을 나타내고 있다.

1) 친전자성이거나 대사적으로 친전자성으로 활성화

친전자성은 전자를 갖는 분자로, 일반적으로 DNA, RNA, 지질, 단백질 등 세포 고분자와 부가물을 형성한다. 일부 화학 발암물질은 직접 작용하는 친전자성인 반면, 다른 발암물질은 체내에서 화학적 전환이 필요하거나(28) 대사 활성화(29) 과정에서 효소에 의한 생체 변환이 필요하다. 직접 작용하는 친전자성 발암물질의 예로는 황산 머스터드와 에틸렌 옥사이드가 있다(30-33). 발암성이 되기 위한 대사 활성화가 필요한 화학물질의 대표적인 예로는 다환 방향족 탄화수소, 방향족 아민, N-니트로사민, 아플라톡신 및 벤젠이 있으며, 이들은 그 자체로는 비교적 불활성이다(34, 35). 시토크롬 P450, 플라빈 모노 옥시게나제,

프로스타글란딘 신타제, 다양한 퍼옥시다제 등 여러 효소는 상대적으로 불활성 화합물을 강력한 독성 및 발암성 대사산물이나 반응성 중간체로 생체 변환할 수 있다(36, 37). 핵산과 단백질에 부가물을 형성하는 능력은 친전자성 및/또는 대사적으로 활성화된 인체 발암물질의 공통적인 특성이다(38).

2) 유전독성

'유전독성'은 DNA 손상, 돌연변이 또는 둘다 유발하는 물질을 의미한다(39). DNA 손상은 핵산 대사의 오류로 인해 자연 발생하거나 내인성 또는 외인성 물질에 의해 유발될 수 있다. 어떤 경우에는 포름알데히드나 아세트알데히드와 같은 외인성 물질이 내인성적으로 생성되어 배경 수준의 DNA 손상을 유발할 수도 있다. DNA 손상의 예로는 DNA 부가물(DNA에 공유 결합된 분자), DNA 가닥 끊김(포스포디에스테르 결합의 끊김), DNA 가교, DNA 알킬화 등이 있다. DNA 손상 자체는 돌연변이가 아니며 일반적으로 DNA의 뉴클레오티드 (또는 염기)의 선형 서열을 변경시키지 않지만, 돌연변이는 DNA 서열의 변화이며 일반적으로 세포가 DNA 손상을 복구할 때 발생한다(40).

돌연변이는 게놈에서의 위치 또는 관련성에 따라 세 가지 그룹으로 분류할 수 있다. 유전자 또는 점 돌연변이는 유전자 내의 뉴클레오티드 서열의 변화이다(염기 치환, 프레임 이동, 작은 결실/중복). 염색체 돌연변이는 여러 유전자에 걸쳐 나타나는 뉴클레오티드 서열의 변화이다(염색체 이상, 전위, 큰 결실, 복제, 삽입, 반전 또는 염색체 파손으로 인한 소핵). 게놈 돌연변이는 전체 염색체 뉴클레오티드 서열의 복제 또는 결실을 포함하며, 그 예로는 이수성 또는 중심 염색체를 포함하는 소핵의 형성이다. 그룹 1 발암 물질의 대부분은 IARC 모노그래프 100 A-F에서와 같이 유전독성을 가지고 있다.

3) DNA 복구 변형 또는 게놈 불안정성

정상 세포는 높은 정확도로 게놈을 복제하여 해로운 돌연변이를 회피한다. 그러나 DNA 복제의 정확도는 DNA 중합 효소에 따라 크게 달라질 수 있으며, 이로 인해 오류가 발생할 가능성이 있다. 실제로 대부분의 자연 돌연변이는 중합효소 오류로 인해 발생한다(41). 오류의 특성, flanking sequence, DNA 손상 여부, 오류 수정 능력 모두 이 과정의 결과에 영향을 미친다(42). 결과적으로 DNA 복제 과정의 결함은 게놈 불안정성을 유발하는 강력한 돌연변이를 부여할 수 있다. 따라서 발암물질은 DNA 손상을 직접 유발 및 정상적인 DNA 복제 또는 DNA 손상 복구를 제어하는 과정을 변형하여 작용할 수 있다. 예를 들면 카드뮴(43)과 포름알데히드(44)에 의한 DNA 복구 저해가 있다.

유전체 불안정성은 많은 암에서 잘 알려진 특성이며(45), 암을 유발하는 특성 중 하나로 간주되고 있다(46). 전리방사선에 노출된 세포는 방사선 조사 후 몇 세대 후에 나타나는 유전적 불안정성을 가지며, 그 결과 유전자를 정확히 복제하는 능력이 감소한다(47). 게놈 불안정성을 나타내는 사건에는 염색체 이상, 유전자 돌연변이, 미소부수체 불안정성 및 세포 사멸이 포함된다. 이러한 이벤트는 비소(48)와 카드뮴(49)에 노출된 후 관찰된다.

4) 후성유전학적 변화

후성유전학은 히스톤 변형, DNA 메틸화 및 염색질 압축 상태의 변화로 유전자 발현 및 DNA 복구에 영향을 미쳐 발암에 영향을 미칠 수 있다(50). 많은 발암물질이 후성유전체 조절을 완화하는 것으로 나타났으며, 이러한 작용이 후성유전학적 메커니즘의 교란을 동반할 수 있다고 제안되어 있다(51). IARC 1군 발암물질 중 후성유전체에 영향은 발암의 이차적 메커니즘으로 간주되었다(52).

5) 산화 스트레스

많은 발암물질은 표적 세포 내의 산화·환원 균형에 영향을 줄 수 있다. 이러한 불균형은 해독하는데 피해를 주면서 활성 산소 및/또는 질소류의 형성을 촉진하며, 이를 산화 스트레스라고 합니다. 조직 염증, 이종 생물 대사, 미토콘드리아 산화 인산화 중단(53) 또는 산화된 세포 성분의 전환율 감소로 인해 발생하는 활성 산소류 및 기타 자유 라디칼은 정상 세포가 암세포로 전환하는 데 필요한 많은 과정에서 중요한 역할을 할 수 있다. 그러나 산화 스트레스는 발암에만 국한된 것이 아니며 심혈관 질환, 신경 퇴행성 질환, 만성 염증 등 여러 만성 질환 및 병리적 상태와도 관련이 있다(54-56). 산화 스트레스는 종양 조직에서도 흔히 발생하며 종양 환경의 일부가 될 수 있다(56).

산화적 손상은 DNA 돌연변이의 주요 요인으로 간주되며, 100가지 이상의 다양한 유형의 산화적 DNA 손상이 확인되었다(57). 활성 산소 중 뿐만 아니라 DNA-단백질 가교 및 기타 병변에 의해 적어도 24개의 염기 변형이 발생하며, 이 모든 것이 잠재적으로 게놈 불안정성을 초래할 수 있다(58). DNA의 산화적 손상은 점 돌연변이, 결실, 삽입 또는 염색체 전위로 이어질 수 있으며, 이는 발암 유전자 활성화 및 종양 억제 유전자 비활성화를 유발하고 잠재적으로 발암을 개시 또는 촉진할 수 있다(57, 58). 따라서 산소 라디칼에 의한 세포 손상의 유도는 방사선, 석면, 발암성 감염원 등 다양한 발암 물질의 특성이다.

6) 만성 염증

헬리코박터 파일로리균에 의한 감염과 실리카 또는 석면 섬유를 포함한 화학물질에 의한 만성 염증은 여러 형태의 암과 관련이 있다(59). 실제로 염증은 암 발생 및 진행에 여러 측면에 기여한다는 가설이 제기되었으며(60), 암을 가능하게 하는 특성이 있다(8). 염증은 내재적 경로와 외재적 경로를 통해 작용한다. 지속적인 감염과 만성 염증은 국소 조직의 항상성을 방해하고 세포

신호를 변화시켜 염증 세포의 집합과 활성화로 이어진다. 이러한 것은 염증과 암을 연결하는 외인성 경로를 구성한다(61). 반면에 종양 전 단계와 종양 세포에서 원발암 유전자의 활성화에 의해 주도되는 내재적 경로는 종양 촉진 및 진행을 가속화하는 숙주 유래 염증 세포를 집합시킨다(59). 염증과 산화 스트레스 및 게놈 불안정성의 유도 사이에는 강력한 연관성이 존재하기 때문에 이러한 각 메커니즘의 중요성을 구분하기 어려울 수 있다.

7) 면역 억제

면역 억제는 종양 세포의 항원을 포함한 외부 항원에 효과적으로 대응하는 면역 체계의 감소를 의미한다. 지속적인 면역 억제는 암, 특히 림프종에 대한 과도한 위해를 초래할 수 있다. 예를 들어 장기 이식 환자와 같이 외부 항원에 지속적으로 노출되거나 발암 바이러스에 감염된 사람에게서 면역 억제가 동반될 경우 상당한 위해를 초래한다(62, 63). 면역 억제는 면역 억제를 유발하는 물질이 정상 세포를 잠재적 종양 세포로 직접적으로 변환시키지 않을 수 있다는 점에서 다른 발암 메커니즘과 다르다. 자연적으로 발생하거나, 유전독성 또는 발암 바이러스 등 다양한 메커니즘에 의해 작용하는 발암물질에 의해 변형된 잠재적 종양 세포는 면역이 억제된 개인의 면역 감시를 회피할 수 있다. 결과적으로 이러한 세포의 생존과 종양 형성을 위한 복제는 면역 억제를 통해 크게 촉진된다. 일부 발암물질은 면역 억제에 의해 전체적으로 또는 대부분 작용하며, 종종 다른 1군 발암물질, 특히 발암 전염성 물질과 함께 작용한다. 면역억제 작용을 하는 1군 발암 물질에는 인간 면역결핍 바이러스(HIV-1)와 면역 억제 약물인 사이클로스포린이 있다(64).

8) 수용체 매개 영향 조절

폐경기 호르몬 요법, 2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-다이옥신 및 PCB를

포함한 수많은 발암물질은 수용체 단백질의 리간드로 작용한다(65). 수용체 매개 활성화는 다음과 같이 두 가지로 분류된다: a)핵으로 이동하여 전사 인자로 DNA에 작용하는 핵 수용체에 의해 매개되는 세포 내 활성화(66); b)신호 전달 경로를 유도하여 다양한 단백질 키나제를 포함하는 생물학적 반응을 유발하는 세포 표면 수용체의 활성화(67). 대부분의 외인성 물질은 내인성 리간드와의 결합을 위해 경쟁하여 작용제로 작용하지만, 아릴 탄화수소(Ah) 수용체와 같이 내인성 리간드가 거의 또는 전혀 확인되지 않은 수용체도 있다(68, 69). 수용체 매개 활성화는 대부분 유전자 전사의 변화를 초래한다. 리간드-수용체 상호작용을 통해 조절되고, 발암에 가장 관련이 있는 분자 경로에는 세포 증식, 외래 생물 대사, 아폽토시스, 생합성, 생체 활성화 및 분해에 영향을 미치는 내인성 리간드의 생체 이용률 조절(70) 등이 있다.

9) 불멸화

다양한 사람 유두종 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 카포시 육종 관련 헤르페스 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, HIV, 메르켈 세포 다형성 바이러스(MCpV), 인간 T-림프구 바이러스 1형(HTLV-1) 등 여러 사람 DNA 및 RNA 바이러스는 인체 발암성이 있다(71). 이러한 바이러스는 비정상적인 복제를 촉진하기 위해 특정 세포 경로를 방해하는 여러 분자 메커니즘을 진화시켰다. 발암 바이러스는 서로 다른 계열에 속하지만, 인체 암 발생에서 이들의 전략은 많은 유사성을 보이며 세포 성장을 조절하는 주요 세포 단백질을 표적으로 하는 바이러스 인코딩 종양 단백질을 포함한다(72). 최근 연구에 따르면 바이러스와 숙주의 상호작용은 후성 유전학적 수준에서도 발생한다(73). 이러한 바이러스 영향의 결과는 표적 조직 세포가 DNA 손상이나 단축된 텔로미어로 인해 세포가 더 이상 분열할 수 없는 지점인 헤이플릭(Hayflick) 한계에 걸리지 않도록 불멸화시키는 것이다(74).

10) 세포 증식, 세포 사멸, 영양분 공급의 영향

발암관련 시나리오는 최소 세가지가 있으며, 세포 복제 및/또는 세포 주기 조절의 변화이다. 하나는 복구되지 않은 DNA 손상이 복제 세포에서 암을 유발하는 돌연변이로 이어지고, 두 번째는 지속적인 복제를 핵심 메커니즘으로 규명하려는 시도였다. 세 번째는 변형된 세포가 정상적인 세포 주기 제어를 벗어나 복제를 계속하는 능력을 설명하는 것이다. 세가지 시나리오에서 공통적으로 나타나는 요소는 최소한 세포의 일부에서 세포 사멸 또는 자가 포식을 포함한 기타 종말 프로그래밍을 회피하는 것이다(75).

괴사 세포 사멸은 주변 조직 미세 환경으로 전 염증 신호를 방출하여 외상 부위에 염증성 면역 세포를 집합시켜 암세포의 증식을 강화하고 암 전이를 촉진할 수 있다(76-78). 반면, 다양한 형태의 세포 사멸과 자가포식(79)은 암 세포가 악성화되기 전에 제거될 수 있다. 많은 물질이 괴사, 세포사멸 및/또는 자가포식에 영향을 미치며 조직에 따라 암 유발에 다른 큰 영향을 미칠 수 있다.

물질 독성으로 인한 세포 사멸 외에도 종양 내 영양 공급 장애로 인해 세포사멸이 유발될 수 있다. 종양 세포 수가 기하급수적으로 증가하여 기존 조직 혈관계의 공급 능력을 빠르게 증가할 수 있다. 새로운 혈관이 종양으로 성장하는 신생 혈관 형성은 이러한 영양분 공급의 핵심이다. 따라서 혈관 신생을 촉진하거나 억제하는 물질은 종양 성장을 촉진하거나 지연시킬 수 있다(80).

암 세포는 일반적으로 무산소 조건에서도 에너지를 얻기 위해 심지어 해당 작용에 의존하는 세포 에너지 형태를 보인다(81). 암 유발 메커니즘보다는 돌연변이와 유전자 발현 변화의 결과일 가능성이 높지만, 세포 에너지의 변화는 세포 또는 조직의 대사 상태에서 암과 관련된 중요한 변화를 반영할 수 있다.

4. IARC 1군 발암물질의 발암 메커니즘 조사 및 분류

IARC 모노그래프 프로그램은 사람에서 암의 원인을 규명하고 있다. IARC는 이해관계가 없는 전문가로 실무 그룹을 구성하여 인체 노출의 증거가 있고 발암물질로 의심되는 물질을 평가하고 있다. 암 유해성 분류는 인체, 실험동물, 메커니즘에 대한 증거를 체계적으로 수집, 검토, 통합하여 수행하고 있다.

IARC에서 1군 발암물질로 분류된 대부분의 물질은 역학 연구를 통해 인체 발암성에 대한 '충분한' 증거를 확보하고 있다. 인체 바이오마커 연구, 생체 내 동물실험 및 시험관 내 세포 모델로부터 얻은 발암 메커니즘데이터는 증가하고 있다.

IARC 모노그래프 1-136권으로부터 발암성으로 분류된 물질의 수는 <표 III-15>와 같습니다. IARC 그룹 1 또는 2A로 알려진 인체 발암 가능성이 있는 발암 물질에 대한 여러 가지 주요 특성에 대한 강력한 증거가 있다. IARC에서는 발암물질의 주요 특성과 관련된 평가 변수의 목록을 <표 III-16>과 같이 개발하였고, <표 III-17>같은 검색어 목록을 이용하여 초기 문헌 검색을 수행하였다.

<표 III-15> IARC 모노그래프를 통해 발암성이 분류된 물질 수

그룹	기준	물질수
그룹 1	인체 발암성	129
그룹 2A	아마 인체에 발암성일 것임	96
그룹 2B	인체 발암성일 수 있음	321
그룹 3	인체 발암성 여부를 분류할 수 없음	499

〈표 III-16〉 IARC 발암물질의 주요 특성관련 평가 변수

주요 특성	종말점	분석	주요 특성 (있는 경우)
1. 친전자성이거나 대사적으로 활성화 될 수 있는가?	친전자성 구조		
	고분자 증거	헤모글로빈 부가물 DNA 부가물	
2. 유전독성이 있는가?	DNA 손상	DNA 가닥 끊김	
		DNA 교차 연결	5
		DNA 산화	
		예정 없는 DNA 합성	
		SOS 수선 검사	
		Poly(ADP-ribose)polymerase induction(PADPR)	
	돌연변이	마우스 반점 시험	
		마우스 특정 유전자 검사	
		우성 치사 검사	
		발암 유전자/종양 억제 유전자 돌연변이	
		Tk, Hprt, 다른 유전자 돌연변이	
		오아베인 저항	
		역 돌연변이	
		순방향 돌연변이	
		유전자 변환	
		SMART(효모)	
		성관련 열성 치사	
	유전적 전좌		
	염색체 손상	이형접합성 상실	
		염색체 이상	
		소핵 형성	
		자매 염색체 교환	
		이수성	
		염색체내 재조합	
		세포내 유사분열 재조합	
	염색체 이상 응집		

주요 특성	종말점	분석	주요 특성 (있는 경우)
3. DNA 복구 변형 또는 게놈 불안정 유발	DNA 복구	염기-삭제 복구	
		Topoisomerase II	
		이중 가닥 끊김 복구	
4. 후성유전학적 변형 유도	DNA 메틸화 유도	DNA 메틸화	
	히스톤 변형	히스톤 메틸화	
		히스톤 아세틸화	
5. 산화적 스트레스 유도	세포 산화 환원 상태	ROS 측정	
		GSH/GSSG 비율	
		Nrf2 변화	
		카탈라아제	
		슈퍼옥사이드 디스무타제	
		글루타티온 퍼옥시다아제	
		산화질소 합성 효소	
		퍼옥시다아제	
		미엘로퍼옥시다아제	6
	산화적 손상	산화 지질(TBARS)	
		산화 지질(4-HNE)	
산화 단백질			
산화적 스트레스	JUN		
	HIF1-A		
	MMP		
	열 쇼크 단백질		
6. 만성 염증 유도	림프구 활성화	백혈구 수치 상승	
		미엘로퍼옥시다아제 활성화	
		MHC 클래스 II	7
		플라스미노겐 활성화제	7
	사이클로옥시게나제	COX-1/COX-2	
		HETE	
염증 조절 인자	NF-kB	5	
7. 면역 억제제	면역시스템 기능 장애	내독소 무감각	
		감염에 대한 반응 감소	
		항체 생성 감소	

발암물질의 메커니즘 기반 위해성 평가에 관한 연구

주요 특성	종말점	분석	주요 특성 (있는 경우)	
	사이토카인	프로스타글란딘	6	
		인터루킨	6	
		류코트리엔	6	
		트롬복산	6	
		면역글로불린	8	
	사이토카인 수용체	프로스타글란딘 수용체		
		인터루킨 수용체	8	
		사이토카인 수용체	8	
	8. 수용체 매개 영향 조절	수용체 유입/ 활성화	에스트로겐 수용체	
안드로겐 수용체				
갑상선 호르몬 수용체				
AhR				
PPAR				
EGFR				
CAR				
RXR				
비타민 D				
비타민 A				
EGFR				
수용체 작용제 영향			에스트로겐	
			안드로겐	
		갑상선 호르몬		
9. 불멸화 원인	노화 유도	텔로미어 단축		
10. 세포증식, 세포 사망 또는 영양 공급 변화	세포 증식 증가	BrdU 라벨링		
		PCNA 라벨링		
		폴리아민 증가	세포 에너지학에 적용 될 수 있음	
		핵 크기		
		오르니틴 데카르복실라아제 유도		
	장기 크기/구조	비대		
섬유증				

주요 특성	종말점	분석	주요 특성 (있는 경우)
		지방증	
		증식	
		Alpha2u-globulin	
	세포사멸	TUNEL	
		DNA 라벨링/DNA 단편화	
		세포사멸 핵	
		아넥신-V(세포막 무결성)	
		Bcl-2/Bax 비율	
		카스파제-9	
		미토콘드리아 막	
	세포독성 및 세포 생존율	클론 생성 생존율	
		트리판 블루	
		LDH	
		MTT	
		괴사	
		콜로니 형성 단위	
	신호 전달 경로	MAP 키나아제 활성화	
		수용체 티로신 키나아제	8
		EGF	
	세포 주기 조절	사이클린 의존성 키나아제	
		p16	
		p21	
		p53	3
G1 정지			
G2 정지			
세포간 통신	GJIC		
세포 에너지	ATP 소비		
혈관신생	VEGF		
세포 변형	앵커리지 독립적 성장		
	접촉 손실 억제		

〈표 III-17〉 IARC 발암물질의 주요 특성관련 검색어

주요 특성	검색어
1. 친전자성이거나 대사적으로 활성화될수 있습니다.	pharmacokinetics[MeSH]
	pharmacokinetics[소제목]
	absorption[MeSH]
	excretion
1. 친전자성이거나 대사적으로 활성화될수 있습니다. 2. 유전독성 여부 3. DNA 수선 변경 또는 게놈 불안정성을 유발합니다.	Mutation[Mesh]
	Cytogenetic Analysis[Mesh]
	Mutagens[Mesh]
	Oncogenes[Mesh]
	Genetic Processes[Mesh]
	genomic instability[MesH]
	chromosome
	clastogen
	genetic toxicology
	strand break
	unscheduled DNA synthesis
	DNA adducts
	SCE
	chromatid
	micronucle
	mutagen
DNA repair	
DNA fragmentation	
DNA cleavage	
4. 후성유전학적 변화 유도	rna[MeSH]
	epigenesis, genetic[MesH]
	rna
	rna, messenger[MeSH]

주요 특성	검색어
	messenger rna histones[MeSH] histones epigenetic miRNA methylation
5. 산화적 스트레스 유도	reactive oxygen species[MeSH Terms] reactive oxygen species[All Fields] oxygen radicals[All Fields] oxidative stress[MeSH Terms] oxidative[All Fields] oxidative stress[All Fields] free radicals[All Fields]
6. 만성 염증 유도 7. 면역 억제제	inflamm* immun* chemokine cytokine leukocyte white blood cell
8. 수용체 매개 영향 조절	Hormones, Hormone Substitutes, and Hormone Antagonists[Mesh] Endocrine Disruptors[Mesh] Thyroid Hormones[Mesh] Estrogens[Mesh] Progesterone[Mesh] Receptors, Estrogen[Mesh] Receptors, Androgen[Mesh] Receptors, Progesterone[Mesh]

주요 특성	검색어
	Receptors, Thyroid Hormone[Mesh]
	Receptors, Aryl Hydrocarbon[Mesh]
	Peroxisome Proliferator-Activated Receptors[Mesh]
	constitutive androstane receptor"[Supplementary Concept]
	farnesoid X-activated receptor[Supplementary Concept]
	liver X receptor[Supplementary Concept]
	Retinoid X Receptors[Mesh]
9. 불멸화 원인 10. 세포증식, 세포 사망 또는 영양 공급 변화	Cell Transformation, Neoplastic[Mesh]
	Cell Proliferation[Mesh]
	apoptosis
	necrosis[MeSH]
	DNA Replication[Mesh]
	Cell Cycle[Mesh]
	brdu
	thymidine
	angiogenesis

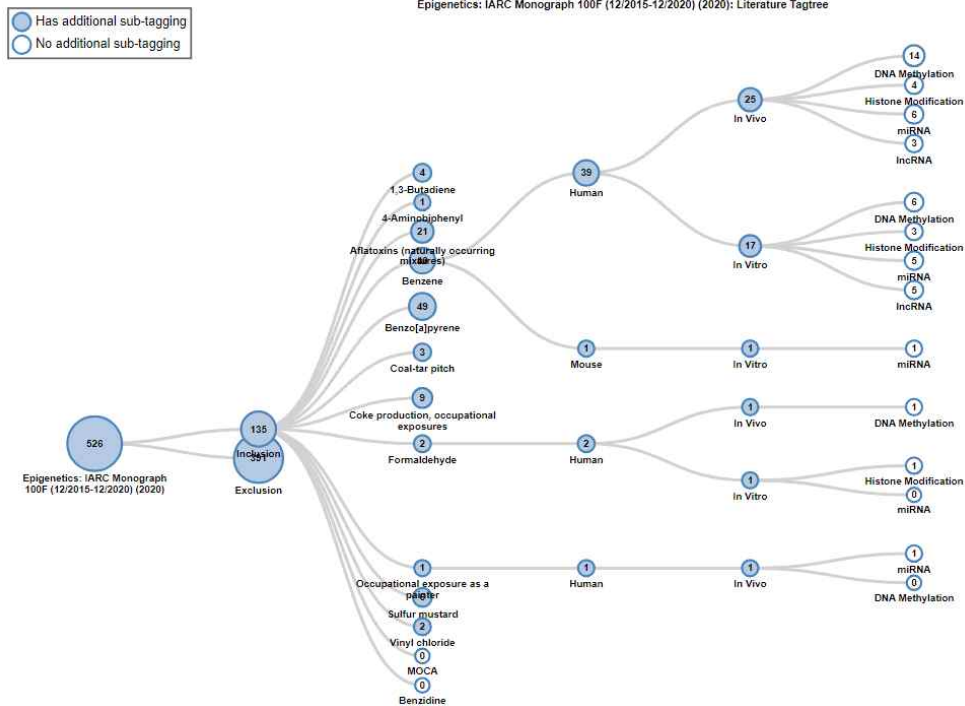
IARC 모노그래프 직원은 문헌을 검토하여 위해성 평가에 포함할 연구인지 제외할 연구인지를 분류하였다. 각 전문 실무 그룹에서 추가 검토 및 개선은 다음과 같은 절차로 수행되었다.

〈표 III-18〉 IARC 문헌 검토 절차

단계	내용
1	제목 및 요약 검토하여 물질에 대한 연구가 아니거나 메커니즘 또는 독성학적 평가 변수의 자료가 보고되지 않은 연구는 제외
2	포함된 연구는 메커니즘 평가 변수 및 종에 따라 10개의 주요 발암 특성의 카테고리로 분류
3	검색된 문헌이 방대한 경우 종(사람, 포유류, 비포유류) 및 연구 유형(in vitro, in vivo)에 따라 추가 분류
4	독성동태학, 독성 또는 감수성 관련된 리뷰, 유전자 발현 연구 및 논문 확인
5	문헌 검색어, 출처, 검색된 논문, 제외 기준 및 포함된 논문의 분류의 기록은 건강 평가 작업장 협력체(https://HAWCproject.org)를 사용하여 기록

이러한 절차에 따라 수행한 문헌 검색, 선별 및 정리 결과의 예는 [그림 III-1]과 같다. Epigenetics: IARC Monographs 100F는 인체 유전독성 발암성 화학물질(및 직업적 유해성)에 대한 사용 가능한 후성 유전학적 데이터를 검토한 것이다. IARC Monographs 100F권은 그룹 1 화학 발암물질에 노출되어 후성유전학적 변화를 설명하는 모든 사용 가능한 문헌을 수집하는데 사용되었다. 또한 발암성은 유전독성 메커니즘이 있는 것으로 보고되었다.

IARC에서는 메커니즘 이벤트들이 실험적으로 검증되었는지 여부, 다양한 실험 시스템에서의 결과의 일관성, 데이터베이스의 전반적인 일관성(1) 등을 포함하여 관련 메커니즘 이벤트들이 어느 정도 확립되었는지 고려했다. 그런 다음 이러한 정보를 바탕으로 전문가의 종합적인 판단에 따라 증거를 '강함, 보통 또는 약함'으로 분류했다. 이러한 분류는 시험된 연구 설계와 용량 범위를 다루며, 생리적, 세포 또는 분자 수준에서 영향이 관찰되는지 여부와 실험 설계 내 및 실험 설계 간에 결과의 일관성 또는 차이가 있는지 고려되었다.



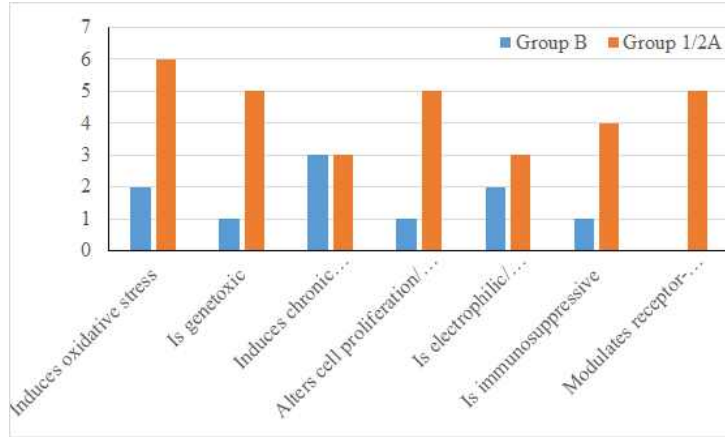
[그림 III-1] IARC 문헌검색 결과 예

인체 연구의 기존 메커니즘 자료에 중점을 두고 증거의 격차를 확인했다. 일반적으로 실험 시스템에서는 단일 용량 또는 시점에 대한 연구보다 반복 용량 및 만성 노출에 대한 연구가 더 중요하게 평가되었다. 또한 관찰된 독성의 정도도 고려되었다. 노출 경로는 실험 모델과 노출 대상 조직이 다를 수 있다는 점을 고려하여 실험 연구 평가에서 덜 중요한 요소로 간주되어 평가되었다.

IARC 모노그래프 워킹그룹 8차 회의(82, 83)까지 34개 물질이 암 유발 가능성으로 분류되어 주요 특성이 적용되었다. 이 중 20개 물질은 IARC 모노그래프 자문 그룹에 의해 신규 또는 업데이트 평가의 우선순위가 높거나 중간인 것으로 확인되었다(84). IARC 모노그래프 회의 112-119의 메커니즘 평가의 요약은 <표 III-19>와 같다.

〈표 III-19〉 IARC 모노그래프 회의 112-119의 메커니즘 평가 요약

물질	그룹	증거 강도		연구 갯수	주요 특성
		사람	동물		
PCP	1	충분함	충분함	239	KC1, KC2, KC5, KC8, KC10
Lindane	1	충분함	충분함	375	KC5, KC7
Welding fumes	1	충분함	충분함	189	KC6, KC7
Consumption of processed meat	1	충분함	충분함	144	적색 육류는 성분에 대한 강력한 메커니즘 증거가 있음
Malathion	2A	제한적	충분함	249	KC2, KC5, KC6, KC8, KC10
Hydrazine	2A	제한적	충분함	117	KC1, KC2, KC5, KC10
DDT	2A	제한적	충분함	745	KC5, KC7, KC8
N,N-DMF	2A	제한적	충분함	170	KC1, KC5, KC10
TCA	2A	부적절	충분함	22	KC2, KC8, KC10
Tetrabromo bisphenol	2A	부적절	충분함	147	KC5, KC7, KC8
Diazinon	2A	제한적	제한적	125	KC2, KC5
Glyphosate	2A	제한적	충분함	146	KC2, KC5
2-Mercaptobenzothiazole	2A	제한적	충분함	19	
Consumption of red meat	2A	제한적	부적절	144	
Dieldrin and aldrin metabolized to dieldrin	2A	제한적	충분함	237	
Very hot beverages	2A	제한적	충분함	30	
1-Bromopropane	2B	부적절	충분함	29	KC1, KC5, KC6, KC7, KC10
2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)	2B	부적절	제한적	269	KC5
3-Chloro-2-methylpropene (technical grade)	2B	부적절	충분함	11	KC2
Furfuryl alcohol	2B	부적절	충분함	21	KC1, KC6
Indium tin oxide	2B	부적절	충분함	22	KC6
Melamine	2B	부적절	충분함	78	KC6
1-tert-Butoxypropanol	2B	부적절	충분함	2	
2,4,6-Trichlorophenol	2B	부적절	충분함	35	
β-Myrcene	2B	부적절	충분함	34	
Molybdenum trioxide	2B	부적절	충분함	9	
N,N-Dimethyl-p-toluidine	2B	부적절	충분함	19	
Parathion	2B	부적절	충분함	209	
Pyridine	2B	부적절	충분함	45	
Tetrachlorvinphos	2B	부적절	충분함	29	
Tetrahydrofuran	2B	부적절	충분함	22	
Vinylidene chloride	2B	부적절	충분함	76	
Coffee drinking	3	부적절	부적절	304	
Mate (not very hot)	3	부적절	부적절	30	



[그림 III-2] 여러 평가에서 강력한 증거가 있는 발암 물질의 주요 특성

발암 메커니즘에 대한 증거의 강도는 평가된 물질에 따라 다양했다. 그룹 1로 분류된 물질은 그룹 2 또는 3으로 분류된 물질보다 더 광범위한 메커니즘 연구의 대상이었다. 그룹 2B 또는 3으로 평가된 대부분의 물질은 주요 특성에 대한 자료는 적었다. 사람 및 실험 연구의 대규모 데이터베이스의 일부로써 메커니즘 연구는 전체 평가에 영향을 미치지 않는다는(이는 사람에서의 “부적절한” 증거에 근거)(85). 모든 그룹1 및 대부분의 그룹 2A 물질에서 발암성 메커니즘에 대한 상당한 증거 데이터베이스가 확인 되었다.

그룹 1 및 그룹 2A 물질 중 일부는 발암 물질에 대한 강력한 증거를 보여주었다. PCP와 히드라진은 대사적으로 친전자성 부위로 활성화되고, 유전독성이 있으며, 산화 스트레스와 세포 증식 또는 사멸(PCP) 또는 영양 공급(히드라진) 변화를 유도하였습니다(86, 87). PCP는 수용체 매개 영향을 추가로 조절한다.

N,N-DMF는 이러한 주요 특성 중 일부(대사 활성화, 산화 스트레스 유도, 세포 증식 변화)를 공유하지만 유전독성에 대한 강력한 증거가 없는 것으로 평가되었다(86). 그러나 말라티온, 다이아지논, 글리포세이트의 경우 이러한 주요 특성 중 두 가지(유전 독성, 산화 스트레스 유발)의 강력한 증거가 발견되었으며, 말라티온은 추가로 3가지(만성 염증 유발, 수용체 매개 영향 조절, 세포 증식 변화)의 주요 특성을 보였다(88, 89).

다른 그룹 1 및 그룹 2A 물질은 뚜렷한 주요 특성에 대한 강력한 증거를 보여주었다. 예를 들어, 용접 흠은 만성 염증을 유발하고 면역 억제 작용을 한다(90). 노출된 근로자의 감염 위험성은 다양한 역학 연구에서 증가했다. 인체 연구로 부터의 용접공의 일관되고 논리적인 증거는 용접 흠이 폐 감염으로부터의 회복을 방해하고 만성 폐 염증을 유발한다는 실험 시스템의 발견에 의해 더욱 뒷받침되었다. 설치류를 이용한 만성 연구에서도 용접 흠과 마찬가지로 말라티온, TCAB, 인듐 주석 산화물, 멜라민 등의 만성 염증을 유발하는 다른 물질에 대한 강력한 증거가 제시되었다(87-91).

반면에 디클로로디페닐트리클로로에탄(DDT)과 테트라브로모비스페놀 A(86, 92)에 대해서는 다른 일련의 주요 특성(수용체 매개 영향 조절, 면역 억제, 산화 스트레스 유발)에 대한 강력한 증거가 있었다.

그룹 2B에서 평가된 물질은 여러 개의 주요 특성에 대한 강력한 증거가 있는 1-브로모프로판을 제외하고 최소 하나의 주요 특성 증거가 있었다(86). 그러나 IARC 모노그래프 서문에서는 '노출된 사람에서의 강력한 증거'(그룹 1) 또는 해당 메커니즘이 '인체에 작용한다고 입증'(그룹 2A)되어야 하므로 실험 시스템으로 부터의 이러한 강력한 증거는 1-브로모프로판의 분류를 변경할 필요는 없다(1).

그룹 1의 주요 특성에 대한 강력한 증거가 있는 물질로는 푸르푸릴 알코올이 있으며, 이는 대사적으로 친전자성의 2-설폭시메틸푸란으로 활성화되며, 2,4-D는 산화 스트레스를 유발하고, 인듐 주석 산화물은 만성 염증을 유발한다(90-92). 커피는 항산화 영향과 관련이 있다(85). 이런 주요 특성에 대한 자료는 일반적으로 만성 생물 검정과 함께 수행한 표준 유전독성 배터리 검정과 발표된 보고서에서 고려 중인 많은 화합물에 광범위하게 사용할 수 있었지만, 3-클로로-2-메틸프로펜만이 유전독성이 있는 것으로 판정되었다(86). 마찬가지로 일부 물질(멜라민, β -미르센)은 특별히 유전독성이 없는 것으로 언급되었다(91); 유전독성의 부족은 설치류 발암물질이 사람과 관련이 없는 메커니즘(방광의 침전물 또는 신장의 $\alpha 2\mu$ -글로불린)을 통해 작용한다고 결론 내리기 위해 모두

충족되어야 하는 7가지 기준 중 하나이다(93). 후자의 경우, 평가 대상 중 4가지 물질(1-티트-부톡시프로판올, β -미르센, 피리딘 및 테트라 하이드로푸란)이 수컷 랫드의 신장 $\alpha 2\mu$ -글로불린을 증가시켰지만 $\alpha 2\mu$ -글로불린관련 종양 유발 반응에 대한 7가지 IARC 기준을 충족한 물질은 없었다(91, 93).

평가된 34개 물질에서 '강력한' 증거를 가장 많이 보인 주요 특성은 '산화 스트레스 유발'(11개 물질)이었다. 산화 스트레스를 유발하는 물질은 항산화제 영향에 대한 실험 연구 또는 녀아웃 동물 실험이 강력한 증거 자료였다. 2,4-D를 제외한 모든 물질의 주요 특성은 하나 이상의 강력한 주요 특성이 동반되었다. 이것은 근본적으로 발암 메커니즘과의 밀접한 연관성이 있으며, 산화 스트레스의 유발은 다른 주요 특성(산화적으로 손상된 DNA)을 뒷받침한다. 그러나 산화 스트레스는 발암에만 국한되지 않으며, 2,4-D가 산화 스트레스를 유발한다는 강력한 증거가 있다고 해서 전체적으로 발암 유해성 분류에 변화가 생기지는 않았다. 여러 물질에서 나타난 다른 주요 특성들은 '유전독성'(6개 물질), '만성염증 유발'(6개 물질), '세포 증식, 세포 사멸 또는 영양공급 변화'(6개 물질), '친전자성이거나 대사 활성화 가능'(5개 물질), '면역 억제'(5개 물질), '수용체 매개 영향 조절'(5개 물질)이었다. 3가지 주요 특성(DNA 수선 변형 또는 게놈 불안정성, 후성유전학적 변화 및 불멸화 유발)에 대한 강력한 증거가 있는 물질은 없었다.

인체 발암 증거가 '충분함' 또는 '제한적'인 물질은 종종 여러 주요 특성에서 강력한 증거를 보였으나, 역학 자료는 이러한 물질의 전체 분류에 영향을 미치지 않았다. 그룹 1의 4가지 물질(PCP, 린단, 용접 흄, 가공육 섭취)은 인체 발암 '충분함' 증거를 기반으로 분류되었다(87, 90, 92, 94). 이용 가능한 경우, 인체 발암 '제한적'인 단독 증거(디아지논, 붉은 육류 섭취) 또는 실험동물에서의 '충분한' 증거와 함께(말라티온, 히드라진, DDT, DMF, 글리포세이트, 2-메르캡토벤조티아졸, 매우 뜨거운 음료, 디엘드린 및 디엘드린으로 대사되는 알드린) 그룹 2A 평가의 근거가 되었다(85-88, 90, 92). 메커니즘 자료는 34개 평가 중 테트라브로모비스페놀 A와 TCAB 등 소수의 물질에서만 전체 평가의 변화를 뒷받침했다. 두 경우 모두, 역학 자료는 여러 주요 특성에 대한 강력한

증거를 제공했으며 암 유해성 분류를 그룹 2B에서 그룹 2A로 상향 조정하는 것을 뒷받침했다(86, 87).

테트라브로모비스페놀 A는 동물에서의 충분한 증거와 인체에서도 작용하는 것으로 나타난 3가지 주요 특성(수용체 매개 영향 조절, 면역 억제, 산화 스트레스 유도)에 대한 강력한 메커니즘 증거를 근거로 그룹 2A로 분류되었다(1, 86). 그러나 TCAB는 메커니즘을 고려하여 AhR을 활성화하는 물질 계열에 속하기 때문에 그룹 2A로 분류되었으며, 이 계열의 일부 성분은 이전에 그룹 1 또는 그룹 2A 발암 물질로 평가된 바 있다(1, 87). 여러 주요 특성에 대한 강력한 증거 외에도 TCAB는 그룹 1로 분류된 AhR 작용제와 구조적으로 유사하여 실험동물에서 유사한 패턴의 종양을 유발하고 AhR 활성화에 대한 병리학적 반응(여러 종에서 클로라크네)을 유도한다.

5. 발암물질 위해성 평가를 위한 메커니즘 기반 접근에서 고려해야 할 요소

1) 규제요구 사항

새로운 접근 방식은 대도록 국제 규제 요건을 충족해야 합니다. 그러므로 이러한 메커니즘기반 접근법도 유해성 식별을 충족하면서 다양한 규제 요구 사항을 충족시키기 위한 정보를 제공해야 한다.

2) 노출

위해성 평가의 기본 요소로서 노출에 대한 고려가 필요하다. 따라서 메커니즘 접근 방식에는 과학적이고 규제에 적합한 위해성 평가를 위해 자료를 사용할 수 있는 가능성이 포함되어야 한다. 메커니즘 프레임워크에서 초기 주요 사건은

생체내 신생물 보다 낮은 농도의 스트레스 요인에서 발생하므로 위해성 평가를 위해 적절한 물질별 독성동력학 모델링이 제공 될 것이다.

3) 독성동력학적 특성

시험물질의 ADME(흡수, 분포, 대사, 배설) 프로파일과 독성동태학적 특성을 이해하면 인체노출과의 관련성, 즉 전신 노출수준과 기간 및 노출될 주요 장기에 대한 정보를 더 잘 이해할 수 있다. 따라서 노출 후 화학물질의 운명을 조사해야 하며, 여기에는 신진대사의 잠재적 종 차이, 신진대사 동역학, 다양한 용량에 걸친 잠재적 포화 및 경로 전환에 대한 통찰이 포함된다. 그러므로 이러한 매개변수를 평가하기 위한 적절한 분석의 틀박스에 포함되어야 한다. 일부 메커니즘의 경우 7일간의 반복 투여 독성 연구만으로는 모든 독성동태학적 측면을 평가하기에는 충분하지 않을 수 있으며, 정상적인 상태에 도달하기 위해서는 장기적인 연구가 필요할 수 있다.

4) 관련된 메커니즘

메커니즘기반 접근 방식은 새로운 연구가 수행된 후 사용 가능한 데이터에서 나중에 메커니즘을 추론하는 것이 아니라 미리 메커니즘을 고려하는 메커니즘 중심 접근 방식이다. 이를 위해서는 화학물질에 의한 발암관련 세포 증식에 대한 개요와 식별이 필요하다(95). 동물과 인체관련 경로를 모두 포함해야 하는지는 아직 논의 중에 있다. 인체 건강 위해성 평가를 위해 인체 경로만 포함해야 한다는 주장이 있는 반면, 메커니즘관련 주요 이벤트에 대한 광범위한 지식은 위해성 평가에 유용하며 대체 접근법으로의 전환을 용이하게 할 수 있다는 것이 입증되었습니다. 현재까지 EPAA 프로젝트에서 수행된 분석을 통해 9개의 메커니즘 또는 메커니즘 네트워크가 확인되었으며(96), <표 III-20>과 같다.

〈표 III-20〉 메커니즘 및 메커니즘 네트워크

메커니즘/메커니즘 네트워크	설명
핵 수용체 활성화로 인한 이종물질 대사관련 효소 유도	간세포선종/암으로 이어지는 지속적인 효소 유도
	간 갑상선 호르몬 이화 작용으로 갑상선 호르몬이 지속적으로 생성되어 여포 세포 선종/암으로 이어질 수 있음
	간 스테로이드 호르몬 이화 작용으로 인한 지속적인 호르몬 생성으로 라이디히 세포 선종/암 유발
	간 호르몬 이화 작용으로 인해 뇌하수체 선종/암으로 이어지는 HPT/HPG 축이 지속적으로 활성화됨
지속적인 세포독성	지속적인 세포독성으로 인해 재생 증식이 일어나 종양 형성이 일어남
지속적인 세포독성-산화 스트레스	지속적인 세포독성과 세포 증식으로 이어지는 산화 스트레스로 인해 종양 형성이 일어남
내분비 관련 작용기전	호르몬 신호 전달이 지속적으로 중단되면 호르몬 생성에 불균형이 생기고, 호르몬에 민감한 조직이 과도하게 자극되어 종양이 형성됨
PPAR α 활성화	PPAR α 활성화로 인해 세포가 증식하여 간세포 선종/암이 발생
갑상선 과산화효소 억제	갑상선 과산화효소 억제로 인해 갑상선 호르몬이 지속적으로 생산되어 여포 세포 선종/암으로 이어지는 갑상선 호르몬 생산이 지속됨

이러한 메커니즘 네트워크 중 일부는 대안적 접근 방식에 대한 논의를 촉진하는데 사용되었다. 모든 메커니즘이 잘 이해되거나 상호 작용이 똑같이 잘 이해되는 것은 아니며, 접근 방식에 포함되어야 하는 알려지지 않은 추가 메커니즘이 있을 수 있다. 추가해야 할 관련 메커니즘에는 독성시험에 일반적으로 사용되는 동물 모델이 예측력이 떨어지는 인체 암과 관련된 메커니즘도 포함될 수 있다. 따라서 접근법에 포함되는 메커니즘은 동물 연구 자료뿐만 아니라 임상 및 역학 자료에 기반을 두어야 한다. 또한 화합물이 혼합 메커니즘을 통해 작용할 수도 있고, 서로 다른 메커니즘이 서로 다른 용량 수준에서 활성화될 수도 있다. 따라서 메커니즘 기반 접근법의 확립과 최종 사용자의 신뢰 구축은 제안된 접근법의

수용과 실행을 보장하기 위한 중요한 단계이다. 후자는 제약 부문과 유사하게 메커니즘 정보에 기반한 증거의 가중치에 따른 면제를 사용하고 메커니즘을 식별하는 정보를 서류에 포함시키는 전환 기간을 두어 촉진할 수 있다.

5) 인체관련성

확인된 메커니즘은 인체 위해성 평가에 대한 관련성을 평가해야 한다. Constitutive androstane receptor(CAR) 매개 간 종양(97)과 같이 자료가 풍부한 메커니즘은 세계보건기구/국제 화학물질 안전 프로그램(WHO/IPCS)에서 개발한 프레임워크를 사용할 수 있다(98-100). 다른 메커니즘은 특히 종 관련성의 차이가 본질적으로 질보다는 양적인 경우가 대부분이기 때문에 추가 연구가 필요할 수 있다.

6) 주요 이벤트의 정량적 이해

처음 메커니즘 기반 접근 방식은 발암 가능성 유무와 같은 정성적 예측을 목표로 하였다. 이러한 접근 방식은 인체 건강을 보호하기 위해 높은 음의 예측 값과 높은 양의 예측 값을 결합해야 한다. 위해성 평가 목적에 적용하기 위해서는 각 메커니즘에서 주요 이벤트 간의 용량과 시간에 대한 정량적 이해가 포함되어야 한다. 이러한 이해를 통해 초기부터 후기까지의 주요 이벤트를 추정함으로써 암 위해성 평가를 위한 출발점(POD)을 도출할 수 있다. 또한 발암 메커니즘의 초기 주요 이벤트의 측정 시기를 알려줄 수도 있다. 예를 들어, CAR/PXR 활성화로 인한 미토겐 유도 세포 증식은 몇일 내에 발생하므로 90일 독성연구 대신 3일 또는 7일 반복투여 독성연구에서 측정해야 한다. 따라서 메커니즘의 용량과 시간 일치에 대한 정량화와 이해는 새로운 출발점을 정의하는 데 있어 매우 중요한 단계이다. 따라서 역학적 이해는 아만성 독성연구에서 특정 평가변수의 설계 및 측정을 위한 동일한 요인으로 작용하기 때문에 화학물질 개발 전략을 설계하는 데 있어 기본적인 단계이다.

7) 주요 특성 측정을 위한 툴박스 사용

메커니즘 기반 접근법에서는 도구 상자, 즉 인실리코 도구와 시험관 내 분석의 조합이 필요하다고 판단되는 경우 단기간의 생체 내 방법을 사용하여 관련된 메커니즘의 교란을 감지할 수 있다. 메커니즘을 규명하기 위해 관련된 모든 주요 이벤트를 측정해야 하는 것은 아니며, 불확실성을 최소화하거나 전혀 고려하지 않고 필요한 증거 가중치를 제공하는 주요 이벤트의 하위 집합이 필요할 수 있다. 도구와 방법은 발암 과정의 중요한 단계를 다루는 분자 개시 사건, 주요 이벤트 및/또는 특정 내재적 특성을 구체적으로 다루어야 하지만 반드시 엔드포인트 평가지표와 직접 연결되지는 않을 수 있다. 종양 형성이 거의 모든 조직이나 기관에서 발생할 수 있다는 점을 고려할 때, 툴박스는 아마도 다양한 세포 유형을 사용하는 체외 분석으로 구성될 것이다. 이러한 도구와 방법 중 일부는 이미 기존 데이터의 요구 사항을 충족하기 위해 일반적으로 사용되고 있을 수 있다. 그러나 ToxCast 프로그램의 고처리량 스크리닝 체외 분석(101-104)과 같은 QSAR(정량적 구조-활성 관계) 모델 및 분석도 가치가 있지만, 때로는 확실한 메커니즘보다는 '단서'를 제공할 수 있다. 또한, 가중치 부여 유전자 공동 조절 네트워크 분석을 적용하는 등(고처리량) 독성유전체학 접근법(105, 106)을 통해 메커니즘의 발병 가능성에 대한 통찰력을 얻을 수도 있다(107, 108). 이러한 분석 결과는 보다 광범위한 표적 테스트를 통해 확인해야 한다. 또한 도구 상자에는 독성 동역학 특성을 결정하는 데 필요한 분석이 포함되어야 한다. 특히 시험관 내 농도와 생체 내 농도를 비교하고 예측된 인체 노출량과의 관계를 비교할 때는 툴박스에 포함된 각 분석법에서 용량 선택과 대사 능력이 중요하다. 툴박스에 포함된 도구와 방법은 계층적 접근 방식으로 사용할 수 있으며, 각 계층은 분석 배터리로 구성될 수 있다. 각 분석법에 대해 과학적 근거, 프로토콜 표준화, 성능(예측 모델, 예측 능력, 재현성, 강점과 약점, 적용 가능성 영역), 증거 가중치 접근법(수용성, 신뢰성, 잔존 불확실성) 내에서 사용에 대한 정보가 제공되어야 한다. 이 툴박스의 구축은 동물 사용과 비용을 크게 줄이는 데 기여할 것이지만, 증거의 가중치 접근법을 평가하고 전문가의

판단을 적용하는 방법에 대한 기준이 필요할 것이다.

8) 불확실성

불확실성 요인의 평가는 가능한 경우 의미 있는 것으로 간주되는 경우 수행해야 한다. 이러한 분석은 노출, 독성동력학적 특성 및 리드-어크로스 또는 QSAR 적용을 포함하여 관련 메커니즘의 교란을 결정하는 데 사용되는 분석과 관련이 있다. 불확실성의 분석은 또한 증거 라인이 탐색되지 않는 대체 메커니즘이 존재할 가능성도 고려해야 한다. 또한 이러한 접근법을 기반으로 한 음성 결론에 대해 더 높은 수준의 신뢰도가 필요한지 여부이며, 이상적으로는 음성 결과도 양성인 결과만큼 신뢰할 수 있어야 한다.

6. 발암물질의 메커니즘 기반 위해성 평가 사례 조사

IARC 모노그래프 프로그램은 전문가로 구성된 국제적, 학제간 실무 그룹이 참여하여 광범위한 물질을 대상으로 발암성 증거에 대해 과학적 검토 및 평가를 하고 있다. 모노그래프는 사람에서의 암, 실험동물의 암 및 메커니즘 증거를 기반으로 물질이 인체에 암을 유발할 수 있다는 이용 가능한 증거의 강도를 평가하고, 각 물질에 대한 노출을 특성화합니다. 발암 유해성은 암을 유발할 수 있는 물질인 반면, 발암 위해성은 암 유해성에 일정 수준 노출되었을 때 암이 발생할 확률에 대한 추정이다. 모노그래프는 물질이 발암 위해성이라는 증거의 강도를 평가한다. 본 연구에는 최근의 메커니즘 기반 위해성을 평가한 모노그래프 사례를 조사하였다.

IARC 모노그래프 132는 소방관의 직업상 노출에 따른 발암 위해성을 평가한 것이다. 소방은 이전에는 IARC에 의해 인체 발암성에 제한된 증거와 실험동물에서의 발암성에 관한 부적절한 증거를 기반으로 인체 발암 가능성이 있는 것으로

분류되었다(그룹 2B)(109). 본 연구에서는 최근 다양한 혼합물질에 노출되는 소방관의 위해성을 메커니즘 기반으로 평가하였다.

1) 노출 특성

소방관의 직업적 노출은 매우 복잡하고 이질적이며 화재와 화재 이외의 사건 및 환경으로 부터 발생하는 화학적, 물리적, 생물학적, 심리사회적 위험을 포함하고 있다. 소방관은 다양한 역할과 책임, 교육 요구 사항, 자원, 고용주 유형(자원 봉사 기관 포함)이 있으며 이는 국가마다 다르고 경력에 따라 바뀔 수도 있다. 소방관은 다양한 유형의 화재(구조물, 산불, 차량 화재) 및 기타 사건(차량 사고, 의료 사고, 위험 물질 방출, 홍수, 건물 붕괴)에 대응하고 있다. 이러한 작업 요인 간의 가변성은 직업적 노출의 규모와 구성에 많은 영향을 미칠 수 있다.

소방관은 화재 폐수, 디젤 및 가솔린 엔진 배기가스(다환 방향족 탄화수소, 휘발성 유기 화합물, 할로젠화 화합물, 금속 및 미립자), 건축 자재 및 가구(석면, 실리카, 합성 섬유 및 난연제), 소방 및 훈련 중에 사용되는 화학물질(소방 품의 퍼플루오로알킬 물질) 및 기타 위험(열 스트레스, 탈수, 교대 근무, 감염원, 자외선 및 기타 방사선)에 노출될 수 있다. 소방관이 노출되는 화학물질의 전체 스펙트럼은 완전히 특성화되지 않았다. 화재 유출로 인한 노출 유형과 강도는 연소되는 물질, 환기 조건, 이동 또는 노출 기간에 따라 달라진다. 오늘날 구조물 화재는 지난 수십 년보다 더 빠르게 확산되고 더 다양하고 위험한 화합물을 생성할 수 있는 수많은 합성 물질(폼, 플라스틱, 접착제)이다.

소방 교관은 실 자격 훈련을 감독할 때 연소 생성물(나무, 짚 또는 공학 목재 제품을 연료로 포함할 수 있음)에 반복적으로 노출될 수 있다. 하루 또는 일주일 동안 여러 번 훈련이 가능하며 강사는 매년 몇 주간의 훈련에 참여할 수 있다.

산불 대응은 다른 많은 유형의 화재 대응보다 오래 지속되며 소방관은 몇 일 또는 몇 주 동안 화재 근방에 있어야 할 수도 있다. 산불 소방관은 1년 또는

계절에 걸쳐 여러 산불에 배치될 수 있으며 각 대응 사이에 짧은 휴식 시간이 있다. 도시 지역 화재에 대응하는 소방관은 식생 화재, 구조물 또는 차량 화재로 인한 유출수에 노출될 수 있다.

화재 폐수의 흡수는 흡입, 피부를 통해 흡수 및 섭취를 통해서도 발생할 수 있다. 소방관의 노출을 효과적으로 평가하려면 흡수, 분포, 대사 및 배출을 총괄적으로 관리하는 다양한 변수를 고려해야 한다(화학적 특성, 노출 기간, 접촉 부위, 개인 보호 장비 사용, 화재 진압시 역할, 성별이나 수분 공급량과 같은 개인 특성). 특정 잔류성 유기 오염물질은 생물에 축적될 수 있다. 화재 폐수 내 물질의 대사 및 배출은 생물학적 시료(혈액, 소변 및 호기) 내 물질 및/또는 대사산물의 수준에 영향을 미친다. 생물모니터링의 장점은 모든 진입 경로의 노출을 통합한다는 것이다.

소방관은 노출을 줄이기 위해 주로 개인 보호 장비에 의존한다. 적합한 자급식 호흡 장치는 공기 중의 화학물질의 흡입으로부터 보호하며 구조물이나 차량 화재 진압 활동 중에 소방관들이 주로 착용한다. 그러나 노출 가능성이 있는 모든 환경(정밀 검사, 펌프 작동 및 명령, 오염된 개인 보호구의 착용 등)에서 자급식 호흡 장치를 착용하지 않을 수도 있다. 일반적으로 호흡기 보호구는 도시 환경의 소방 활동 보다는 산불 진화 활동에서 착용을 덜하고 있다.

개인 보호 장비의 디자인, 적합성, 유지 관리 또는 오염물을 제거하는데 한계가 있어 개인 보호 장비를 사용한 소방관에서 화학물질의 피부 흡수가 발생할 수 있다. 또한 개인 보호 장비의 오염은 개인 보호 장비를 벗거나 취급하는 동안 소방관의 피부 및/또는 작업 표면으로 옮겨져 피부 흡수 또는 섭취로 이어질 수 있다. 노출을 통제하기 위한 조치(개인 보호 장비 포함)는 전반적인 소방 서비스에 걸쳐, 특히 자원이 부족한 지역이나 전 세계 지역에서 매우 다양할 수 있다.

2) 사람에서 암

2007년 IARC 모노그래 프로그램에 의해 평가된 후 소방관의 직업적 노출의 발암성을 평가하는 많은 새로운 연구가 발표되었다. 본 평가에서는 이용 가능한 모든 연구가 고려되었다. 그러나 이러한 연구 중 일부는 암 등록 또는 사망 진단서의 암 사례만 근거로한 것이다(암 또는 사망의 다른 원인과 비교). 이러한 연구는 선택 편향이 연구 결과에 영향을 미칠 가능성이 있기 때문에 평가 정보가 적은 것으로 나타났다. 또한 암 등록 및 사망 증명서에서 직업 보고가 부족하여 차등 노출 오분류 및 어느 방향으로든 편견이 발생할 수 있다. 따라서 평가에서는 코호트 연구에 더 많은 비중을 두었다. 이러한 연구는 일반적으로 성별, 연령 및 기간 이외의 교란 요인을 조정하지 않았다. 반복적인 후속 조치 또는 상당한 중복이 있는 연구는 가장 최근에 업데이트되었거나 또는 가장 유익한 출판물(노출 평가 품질을 기반으로 함)만 사용하였다. 평가에 가장 유익한 것으로 간주되는 코호트 연구는 호주, 캐나다, 덴마크, 핀란드, 아이슬란드, 노르웨이, 대한민국, 스웨덴 및 미국에서 수행되었다.

대부분 이용 가능한 연구에서 사용된 노출의 정의는 소방 노출이나 활동에 대한 추가 정보 없이 소방관으로 근무한 경험이 있었다. 여러 연구에서는 직무에 따라 소방관을 추가로 분류하고 소방관으로 근무한 기간을 평가했다. 화재 발생 횟수와 같은 보다 자세한 노출 지표를 보고한 연구는 소수에 불과했다. 이러한 연구는 가장 유익한 것으로 간주되어 평가에서 더 많은 비중을 차지했다.

소방관의 암 위해성에 대한 메타 분석은 이미 여러 차례 발표되었지만, 가장 최근의 연구 추정치는 포함되지 않았다. 이에 따라 실무그룹에서는 중피종, 피부 악성 흑색종, 방광암, 고환암, 전립선암, 결장암, 뇌암, 폐암, 갑상선암, 위암, 신장암, 비호지킨 림프종 및 모든 암을 합친 암 등의 기존 메타분석이나 최고 품질의 개별 연구에서 발병률이 높아진 것으로 나타난 암 부위의 공통적인 추정치를 만들기 위해 메타분석을 실시했다.

사람에서 암의 증거를 조사할 때 노출 오분류, 선택 편향, 감시 편향, 건강한

근로자 고용 및 생존자 편향, 교란과 같은 편향의 잠재적 원인을 고려했다. 이용 가능한 연구에서 정보가 부족하다는 점을 고려할 때, 소방 내 특정 노출(연기 노출 또는 기타 화학적 유해성)의 강도 및 기간에 대한 노출 오분류는 높은 것으로 추정되었다. 선택 편향의 주요 우려 요인은 건강한 근로자(고용) 영향이었으며, 이는 채용 전 직무에 대한 체력이 소방관들 사이에서는 상당할 수 있다. 이는 특히 채용 직후 몇 년 동안은 일반 사람들에 비해 소방관의 암 위해성 추정치를 낮추는 경향이 있다. 건강한 근로자 생존자 편향(노출 관련 이유로 일부 직원이 이탈하는 경우)도 소방관들 사이에서 상당할 수 있으며 특히 고용 기간을 기반으로 한 분석의 경우 위해성 추정치를 악화시킬 수 있다. 자원봉사 소방관에게도 비슷한 영향이 나타날 수 있다.

소방관들은 일반 인구보다 담배를 덜 피울 수 있다는 증거와 대부분의 연구에서 일반 사람들과 비교하여 소방관들 사이에서 폐암 발병률이 적다는 증거를 고려할 때, 담배 흡연은 강력한 양성의 교란 요인으로 간주되지 않았다. 직업적 노출과의 연관성을 혼동시킬 수 있는 일상생활에서의 다른 노출이나 위험 요인(비만, 신체 활동, 음주, 태양 노출 등)에 대한 가능성은 개별적인 혼란 요인이며 발암 부위에서 고려된 요인이었지만, 대상으로 사용할 수 있는 정보는 거의 없었다. 이러한 혼란의 정도나 방향을 판단하였다. 소방관이 소방 활동 외의 발암물질(석면, 태양 노출)에 노출되면 소방관으로서의 노출과 특정 암(중피종, 흑색종) 사이의 연관성이 혼동될 수 있다. 그러나 이러한 노출관련 정보는 매우 적었다.

주요 고려 사항은 감시 편향 가능성으로 소방관은 기준 집단보다 정기 건강 검진이나 암 검진을 받을 가능성이 높기 때문에 다른 집단 보다 발견되지 않았거나 조기에 발견될 수 있었던 암이 발견될 가능성이 더 높을 수 있다. 이러한 편향은 특히 일반 인구와 비교하여 소방관의 암 위해성 추정치를 부풀릴 수 있다. 검진이나 조기 발견 방법이 없거나 생존 가능성이 낮은 암에서는 감시 편향이 덜 우려된다.

소방관 코호트에서 중피종이 최근에야 보고된 여러 가지 이유가 있다: 구체적인 국제질병분류(ICD) 코드가 1990년대 후반 10차 개정판 (ICD-10)이 추가되면서 사용 가능해졌다; 진단의 정확도가 높아졌고, 석면 노출과 중피종 발생 사이의

긴 대기 시간을 고려할 때 장기간에 걸쳐 코호트를 추적 관찰했기 때문이다(석면 노출과 중피종 발생 사이의 오랜 시간이 필요). 질 높은 연구 중 7건(강한 편향의 가능성이 없는 연구)은 주로 직업 소방관으로 구성된 코호트에서 중피종 발생률을 조사했다(사망률을 조사한 연구는 더 적음). 한 연구(덴마크 코호트)를 제외하면 모든 연구에서 소방관에게서 중피종 위험이 높은 것으로 관찰되었다. 실무 그룹에서 수행한 메타 분석에서 메타 비율(메타-RR)은 1.58(95% 신뢰 구간, CI, 1.14-2.20)로 관찰되었다. 덴마크 연구를 제외하면 전반적인 이질성이 감소했고 메타-RR이 1.70(95% CI, 1.30-2.22)로 증가했다. 메타 회귀분석에서 근무 기간과 반대의 연관성이 관찰되었지만, 실무그룹은 근무 기간이 이용 가능한 연구 수가 적고, 건강한 근로자 생존자 편향의 잠재적 영향과 근무 기간이 노출의 대리 변수가 되지 못한다는 점을 고려하여 이러한 결과에 가중치를 덜 부여했다. 또한 기간을 기반으로 분석한 연구는 노출과 중피종 발생 사이의 긴 대기 시간을 고려하지 않았다. 전반적으로 연구 결과의 일관성, 연관성, 메타 추정치의 크기, 이러한 결과에 대한 설명으로서 편향 또는 혼동 가능성이 낮다는 점, 소방관이 직무 수행 과정에서 석면에 노출될 수 있다는 타당성을 바탕으로 실무 그룹은 증거 부문에서 중피종과 양의 연관성이 있으며 우연, 편향 및 혼동은 합리적인 확신을 가지고 배제할 수 있다고 결론지었다.

소방관의 방광암 발병률을 조사한 10건의 수준 높은 연구가 진행되었다. 메타 분석에서는 전반적으로 연구의 이질성이 낮은 가운데 완만하지만 비교적 정확한 연관성이 관찰되었다(메타-RR, 1.16; 95% CI, 1.08 -1.26). 이 추정치는 방광암의 정의를 약간 확장하여 사용한 다른 고품질의 암 발생률 연구 결과에 의해 뒷받침되었다. 방광암 발생률은 사망률 연구에서 관찰된 초과 위해성으로 뒷받침되었지만, 그 수가 적고 정밀도가 떨어졌다. 화재 반응 또는 노출 일수를 정량적으로 추정한 대부분의 연구에서는 방광암 발생률에서 양성의 경향을 발견하지 못했다. 그러나 내부 노출-반응 추정치를 고용 기간에 맞게 조정한 미국의 한 연구에서는 양의 연관성의 증거가 관찰되었으며, 이는 건강한 근로자 생존자 편향이 이러한 조정을 수행하지 않은 다른 연구의 결과에 영향을 미칠

수 있음을 시사한다. 두 연구에서 여성 소방관 사이에서 방광암이 과도하게 발생한다는 사실도 관찰되었다. 모든 증거를 고려하고 소방관이 노출되는 것으로 알려져 있거나 의심되는 많은 방광 발암물질에 주목하면서 실무 그룹은 방광암에 대한 증거에서 양의 연관성이 관찰되었으며 이러한 결과에 대한 설명으로 우연, 편향 및 혼란을 합리적으로 배제할 수 있다고 결론을 내렸다.

고환암 발생률은 11개의 수준 높은 코호트 연구에서 조사되었다. 이 중 8건의 연구에서는 일반 인구에 비해 소방관의 고환암 발생률이 증가하였지만 부정확한 추정치가 발견되었다. 메타 비율(메타-RR)이 1.37(95% CI, 1.03-1.82)이었으며 연구 전반에서 높은 이질성을 보였다. 이용 가능한 한 연구는 고용 기간과 고환암 발병률 사이의 연관성을 찾지 못했지만, 실무 그룹은 건강한 근로자 생존자 편향 가능성으로 인해 이 결과가 매우 유의하다고 생각하지 않았다. 표준화된 검진 방법은 없었으며 대부분의 고환암은 자가 또는 건강 검진을 통해 발견되고 있다. 종양의 작용과 진행을 고려할 때 조기 발견은 과도한 위해성을 설명하지 못할 가능성이 높다. 고환암에 대한 그럴듯한 노출에 대한 정보가 제한적이고, 영향이 미미하게만 관찰되었으며, 관련 연구 간 결과에 상당한 이질성이 있고, 사용 가능한 노출 대조군 간에 결과가 일관되지 않다는 점을 고려할 때, 관찰된 초과 위해성에 대한 대체 설명으로 우연과 편향을 합리적으로 배제할 수는 없다.

21개의 코호트 연구에서 소방관들의 비호지킨 림프종 위해성을 조사했다. 이러한 연구 결과의 해석은 이질적이고 진화하는 비호지킨 림프종 진단 기준으로 인해 복잡했다. 모든 연구에서 다발성 골수종과 림프구성 백혈병을 제외했지만, 각 연구에 포함된 진단 코드에는 여전히 변동성이 있었다. 메타 분석에서 비호지킨 림프종 발생률(13개 연구)과 사망률(4개 연구)에 대해 각각 1.12(95% CI, 1.01-1.25)와 1.20 (95% CI, 1.03-1.40)의 전체 메타 RR이 관찰되었다. 이러한 결과는 여성 자원 봉사 소방관을 대상으로 한 연구를 포함하여 메타 분석의 민감도 분석 전반에 걸쳐 견고하게 나타났다. 개별 연구 중 소수의 연구에서만 소방관의 근무한 기간과 NHL 발병률 사이에 연관성이 있다는 증거가 발견되었다. 실무 그룹은 소방관의 직업과 비호지킨 림프종에 대한 평가를 어렵게 만드는

여러 요인, 즉 비호지킨 림프종의 일관되지 않은 정의와 비호지킨 림프종 하위 유형의 병인학적 차이 등이 있다고 결론지었다. 잘 설계된 여러 연구에서 비호지킨 림프종 발병률과 사망률 모두 소폭 상승하는 것이 관찰되었지만 우연, 편향 또는 혼란의 역할을 배제할 수 없었다.

노출 평가가 양호하거나 만족스러운 20개 연구에서는 주로 소방관으로 구성된 집단에서 전립선암의 발생률이나 사망률을 조사했다. 이들 연구 중 9개에서는 남성 소방관의 전립선암 발병 위험이 높은 것으로 나타났다. 워킹 그룹에서 실시한 메타 분석에서는 발생률 연구에서 메타-RR이 1.21(95% CI, 1.12~1.32)이었지만 이질성이 높은 것으로 관찰되었다. 사망률 연구의 경우 메타-RR은 1.07(95% CI, 0.95~1.20)이었다. 실무 그룹은 전립선암 발병률의 증가가 일반 인구에 비해 소방관 그룹의 감시 증가로 인해 부분적으로 발생했을 가능성이 있다고 생각했습니다. 전반적으로, 실무 그룹은 전립선암 위험이 소방관으로서의 직업적 노출과 양의 관련이 있음을 시사하는 증거가 있음을 발견했다. 그러나 탐지 편향 가능성, 포함된 노출 지표와 일관된 관계 부족, 사망률 연구의 약한 결과(감시 편향에 덜 민감함)로 인해 우연, 편향 및 합리적인 신뢰도로 배제할 수 없었다.

실무 그룹이 수행한 메타 분석에서 흑색종 발생률(메타-RR, 1.36; 95% CI, 1.15~1.62; 12개 연구)에 대해서는 초과가 관찰되었지만 사망률(메타-RR, 1.05; 95% CI, 0.48~2.30; 4개 연구)에서는 초과가 관찰되지 않았다. 흑색종 발생률에 대한 위험 추정치에서 일부 이질성이 관찰되었다. "양호"로 분류된 노출 평가를 포함하고 흑색종 발병률에 대한 추정치를 보고한 4개의 코호트 연구 중 3개는 초과 위험을 보고했다. 소방관은 직업적으로 태양 복사에 노출될 수 있지만 비직업적 노출원이나 개인의 민감성으로 인한 잠재적인 혼란을 배제할 수는 없다. 또한 이러한 연구 결과는 감시 편향으로 설명될 가능성도 있었다. 전반적으로 실무 그룹은 소방관으로서의 직업적 노출과 흑색종 사이에 양성의 연관성이 있다고 결론지었다. 그러나 감시 편향, 교란 및 우연의 기여는 합리적인 확신을 가지고 배제될 수 없었다.

소방관의 대장암을 평가한 코호트 연구가 많이 있었다. 이 연구들은 엇갈린

결과를 가져왔다. 실무그룹이 수행한 메타분석에서는 대장암 발생률 (메타-RR, 1.19; 95% CI, 1.07~1.32; 10개 연구)에서 초과가 관찰되었으나 사망률(메타-RR, 1.03; 95% CI, 0.78~1.37; 9개 연구)에서는 초과가 관찰되지 않았다. 사망률이 아닌 발생 위험이 증가하기 때문에 감시 편향이 가능한 것으로 간주되었다. 소방관은 직업을 갖기 위해서는 높은 수준의 체력이 요구되며 더 높은 수준의 여가 신체 활동을 가질 수 있으며 이는 대장암 위험 감소와 관련이 있지만, 소방관들 사이에서 이것과 기타 비직업적 위험 요인에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 전반적으로 실무 그룹은 소방관으로서의 직업적 노출과 대장암 사이에 양의 연관성이 있다고 결론지었다. 그러나 우연, 편견 및 혼란은 합리적인 확신을 가지고 배제될 수 없었다.

소방관은 알려진 많은 폐암 물질에 노출되어 있기 때문에 폐암 위험에 대한 관심이 매우 높다. 34개의 연구는 주로 직업 소방관들 사이에서 폐암 발병률이나 사망률에 대한 정보를 제공했다. 발생률과 사망률 모두에서 대부분의 연구는 상대 위험 추정치가 1 미만이었다. 실무 그룹이 실시한 메타 분석에서 발생률이 낮은 메타-RR(높은 이질성)이 관찰되었다 (메타-RR, 0.85; 95% CI, 0.75~0.96). 사망률에 대해서는 영향이 관찰되지 않았다 (메타-RR, 0.96; 95% CI, 0.86~1.06). 일반 인구에 비해 소방관의 흡연율이 잠재적으로 낮다는 점을 감안할 때 흡연으로 인한 음성의 혼란으로 인해 소방관의 폐암 발생률이 낮아졌을 수 있다. 전반적으로, 실무 그룹은 폐암 위험이 소방관으로서의 직업적 노출과 양의 연관 증거를 거의 발견하지 못했다.

실무그룹은 소방관의 갑상선암 발병률이나 사망률에 대한 결과를 보고한 20개 연구를 검토했다. 실무그룹이 실시한 메타 분석에서는 일반 인구에 비해 소방관의 갑상선암 발생률이 전반적으로 증가한 것으로 나타났다(메타-RR, 1.28; 95% CI, 1.02~1.61). 그러나 대부분의 민감도 분석에서는 메타-RR이 약화되었다. 실무그룹은 갑상선암 발병률 증가에 기여하는 감시 편향의 강력한 가능성에 주목했다. 더욱이 노출 평가가 더 견고한 연구는 노출 평가가 약한 연구보다 갑상선암 위험이 더 낮은 것으로 보고되는 경향이 있었다. 그 결과 실무그룹은

소방관으로서의 직업적 노출과 갑상선암에 대해서는 인과관계가 있다는 결론에 도달할 수 없다고 판단했다.

뇌, 위, 후두, 신장, 백혈병, 다발성 골수종을 포함한 기타 암의 경우, 실무 그룹은 조사 결과가 영향이 없는 것에 가깝거나 일관성이 없거나 인과 관계 결론에 도달하기에는 감시 편향에 대한 주요 우려가 있다고 결론지었다.

모든 암의 발생률을 종합한 경우, 실무 그룹은 일반 인구에 비해 소방관의 발생률이 약간 더 높다는 점을 지적했지만, 이러한 초과는 아마도 위에서 설명한 암에 대한 양성 결과에 기인한다고 결론지었다.

3) 실험동물에서 암

실무그룹에서 이용할 수 있는 자료가 없었습니다.

4) 메커니즘 증거

인체 연구의 메커니즘 증거를 조사할 때 연구의 품질 측면과(연구 설계, 노출 전 샘플의 가용성, 대조군의 품질, 샘플 크기, 샘플 수집 시기 및 종말점 선택의 적절성) 소방관으로서의 직업적 노출과 메커니즘 종말점 사이에 인과관계가 확립될 수 있는지 여부가 고려되었다.

실무 그룹은 구조물 화재, 산불, 소방관으로서의 고용, 재난 및 소방관으로서의 직업적 노출과 관련된 기타 측면과 관련된 노출로부터 발암 메커니즘 증거에 대한 연구를 고려했다. 평가는 구조물 화재, 산불, 소방관 고용과 관련된 노출 증거 전체를 기반으로 했다. 이러한 노출 유형 전반에 걸쳐 메커니즘 증거가 유사하기 때문에 소방관을 포함하여 세계 무역 센터 재난의 최초 대응자의 연구에서도 유사한 메커니즘 증거가 있었다.

소방관으로서의 직업적 노출은 발암물질의 5가지 주요 특성을 나타낸다는

일관되고 논리적인 증거가 있다: 유전독성 유도, 후생적 변화 유도, 산화 스트레스 유발, 만성 염증 유발, 수용체 매개 영향 조절.

소방관으로서의 직업적 노출은 유전독성이 있다. 노출된 사람의 증거는 일관되고 논리적이었으며, 세 가지 노출 범주, 특히 구조물 화재, 산불 및 소방관 고용에 걸쳐 유전독성 영향을 보고한 여러 연구를 통해 증거가 일관되고 논리적이었다.

도시 소방관과 산불 소방관 모두에서 혈액 세포의 DNA 손상 증가가 발견되었다. 도시 소방관의 경우, DNA 손상 수준은 소변 내 1-하이드록시피렌, 피부 피렌, 피부 총 다환 방향족탄화수소(PAH)의 농도와 양의 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 구조물 화재와 산불 화재에 노출된 소방관에게서는 비노기 돌연변이 유발성이 증가하는 것이 관찰되었으며, 산불 화재 진압 연구에서는 비노기 돌연변이 유발성이 화재 진압 업무뿐만 아니라 연기 노출 기간과도 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 한 연구에서는 교란 요인을 통제한 후 도시 소방관의 혈액에서 PAH-DNA 부가체의 빈도가 유의미하게 증가한다는 사실을 발견했다. 한 연구에서는 도시 소방관의 구강 상피 세포에서 소핵 빈도가 증가하는 것을 발견했는데, 이러한 영향은 근무 연수에 따라 유의미했으며, 20년 이상 근무한 소방관이 20년 미만 근무한 소방관보다 소핵의 갯수가 더 많았다. 일부 연구에서는 음성인 결과가 보고되었지만, 이러한 연구에는 설계상의 문제가 있어 양성의 결과를 감지하는 데 한계가 있었을 수 있다. 통계적으로 유의미한 유전독성 증가를 발견하지 못한 연구 중 하나에서는 요로 돌연변이 유발성과 요로 1-하이드록시피렌 사이에 유의미한 양의 상관관계가 관찰되었다.

유전독성에 대한 일관되고 논리적인 증거는 시험관 내 사람 세포를 포함한 실험 시스템에서도 확인할 수 있었다. 특히 건기와 우기 동안 아마존에서 연소된 바이오 매스에서 추출한 유기 물질은 인간 폐 세포주에서 소핵과 대사 활성화 유무에 관계없이 살모넬라 티피무리움의 프레임 시프트 돌연변이를 유도했다. 다른 연구에서는 소방관으로서의 직업적 노출과 관련된 연소 배출물의 유기 추출물은 S. 티피무리움의 염기쌍 치환 및 프레임 시프트 돌연변이를 유도했다.

소방관으로서의 직업적 노출은 후성유전학적 변화를 유도한다. 노출된 사람을 대상으로 한 4건의 연구에서 발암관련 유전자 좌에서 혈중 DNA 메틸화에 변화를 보인 일관되고 논리적 증거를 보였다. 한 후성유전체 전반의 연관성 연구에서는 신입사원을 2년 동안 추적 관찰하여 DNA 메틸화의 지속적이고 누적 변화를 관찰했다. 메틸화된 유전자 좌 중 강화된 경로에는 발암관련 경로가 포함되었다. 이 연구에서는 DNA 메틸화 변화가 사격 횟수 및 총 사격 시간을 포함한 누적 노출과 연관되어 있음을 관찰했다. 두 건의 후성유전체 연관성 연구에서 소방관의 DNA 메틸화 변화는 근무 기간 또는 혈중 퍼플루오로알킬 물질의 농도와 관련이 있는 것으로 관찰되었다. 표적 유전자 분석을 사용한 한 연구에서는 소방관의 유전자 특이적 DNA 메틸화 변화가 근무 연수와 상관관계가 있다는 사실을 발견했다. 또한 소방관의 혈액 샘플에서 종양 억제 miRNA의 발현이 감소하였고 발암성 miRNA의 발현이 증가하는 것이 관찰되었다. 같은 집단을 대상으로 한 두 건의 연구에서 현직 소방관과 신입 소방관을 비교했을 때 9개의 변형된 miRNA가 보고되었으며, 이 중 3개의 miRNA의 발현 변화는 2년 후 추적 조사에서 기준 시점의 신입 소방관과 비교했을 때 반복적으로 나타났다. 신규 채용자를 대상으로 한 연구에서 고용 기간과 관련된 9개의 miRNA가 추가로 확인 되었다.

소방관으로서의 직업적 노출은 산화 스트레스를 유발한다. 노출된 사람의 산화 스트레스 유발에 대한 여러 연구에서 일관되고 논리적인 증거가 있다. 형성 분석법을 사용하여 포름아미도피리미딘 DNA 글리코실라아제(Fpg)에 민감한 부위에서 측정된 산화성 DNA 손상이 구조물 화재에 노출된 소방관의 혈액 샘플에서 검출되었다. 이러한 결과는 목에서 채취한 피부 물티슈의 PAH 농도와 양의 상관관계가 있었다. 또한 산불 노출로 인한 산화성 DNA 손상은 소변 내 2-하이드록시플루오렌 및 1-하이드록시피렌 수치와 양의 상관관계가 있었다. 또 다른 연구에서는 산불 노출 후 소변에서 산화 스트레스 표시자, 특히 산화 구아닌 종과 8-이소프로스탄이 증가하는 것으로 나타났다. 또한 말론다이알데히드 수치와 블랙카본 노출 전후의 변화 사이에는 양의 상관관계가 있는 것으로

보고되었다. 일부 연구에서는 샘플 수집 시점이 부적절하고 교란 요인을 통제하지 않아 산화 스트레스 마커 수치의 유의미한 변화를 관찰하지 못했다. 산화 스트레스에 대한 추가적인 증거는 포유류 실험 시스템에서 수행된 3가지 연구(생체 내 연구 2건, 시험관 내 연구 1건)에서 확인되었다. 태운 면 타월의 냉각된 연기에 노출된 성체 양은 대조군과 비교하여 다양한 조직에서 여러 산화 스트레스 마커에 변화가 나타났다. 과산화수소와 말론다이알데히드 수치는 깨끗한 공기 샘플에 비해 산불에서 채취한 연기 샘플의 미세먼지 물질에 노출된 시험관 내 마우스 복막 단핵구에서 증가했다. 또한 이러한 미세먼지 노출은 세포 시스템에서 산화성 DNA 손상을 유도하는 것으로 밝혀졌다.

소방관으로서의 직업적 노출은 만성 염증을 유발한다. 노출과 관련된 수많은 염증 지표 증가의 증거가 있다. 몇몇 연구에서는 노출 후 최대 1~3개월까지 기도 및 전신 염증이 지속되는 것으로 나타났으며, IL-6 및 IL-8과 같은 염증 지표는 노출 관련하여 증가도 관찰되었다. 또한 소방관을 대상으로 한 여러 연구에서 염증 지표(IL-6, IL-8)의 변화와 관련된 폐 기능 저하가 보고되었으며, 일부 연구에서는 폐 손상 및 만성 염증을 시사 하는 기관지 과민 반응이 보고되었다. 또한 한 횡단면 연구에서는 기관지 과민 반응과 12개월 동안 화재 노출 횟수 간에 연관성이 있는 것으로 나타났다. 이러한 연구 중 상당수는 노출 전 샘플의 가용성 부족, 대조군의 품질, 샘플 크기, 샘플 수집 시기의 적절성 등 설계상의 한계가 있었다. 그럼에도 불구하고 여러 연구를 통해 축적된 증거에 따르면 소방관 등 반복 노출이 잦고 회복 기간이 짧은 소방관에게 염증이 오래 지속될 수 있는 것으로 나타났다. 또한, 혈액 및 공기 중 IL-6 및/또는 IL-8의 증가와 같은 여러 염증 마커로 측정된 급성 염증을 보고한 연구에서도 압도적인 증거가 있었다. 이러한 데이터는 구조물 화재, 산불, 소방관 고용 등 다양한 노출 유형에 걸쳐 일관되게 나타났다.

소방관으로서의 직업적 노출은 수용체 매개 영향을 조절한다. 다양한 노출(실사격 훈련에서의 노출 전후 측정, 근무 기간, 소방관 경력)에 노출된 사람을 대상으로 한 3가지 연구에서 아릴 탄화수소 수용체의 활성화가 일관되고 논리적인

것이 입증되었다. 이 중 두 연구는 아릴 탄화수소 수용체 작용 영향을 보여주었고, 한 연구는 유전자형에 따른 하류 대사 효소 활성 증가와 연관성을 보여주었다. 테스토스테론, 코르티솔, 부신피질자극호르몬, 카테콜아민, 티록신의 변화된 수치를 관찰한 결과 사람에게 대한 추가적인 증거가 관찰되었다. 체외 실험 시스템에서 수행된 두 가지 연구에서 수용체 매개 영향의 조절에 대한 암시적인 증거가 발견되었다. 소방용 폼의 기술적 혼합물에 대한 한 연구에서는 인간 골육종 상피 세포주에서 갑상선 교란 가능성이 있는 것으로 나타났다. 두 번째 연구에서는 소방관의 장갑과 후드의 추출물이 효모 에스트로겐 분석에서 양성 결과를 보였다.

5) 평가

소방관으로서의 직업적 노출에 대한 그룹1 결정은 인체 발암에 대한 충분한 증거를 기반으로 하고 있다. 코호트 연구 결과를 바탕으로 증피종 및 방광암에 대한 충분한 증거가 관찰되었다. 실무 그룹은 노출 평가의 품질, 추적 기간 및 기타 연구 속성을 고려한 가장 유용한 연구를 포함하여 역학적 증거는 이러한 암에 대한 일관된 양성의 결과를 지적했다. 또한, 소방관이 증피종과 방광암을 유발하는 것으로 알려진 물질(석면, 다환 방향족 탄화수소 및 기타 연소 생성물)에 노출될 가능성은 양성의 결과를 뒷받침하였다. 대장암, 전립선암, 고환암, 흑색종 및 비호지킨 림프종에 대해 실무 그룹은 증거가 제한적이라고 결론지었다: 소방관에서 양성의 결과가 관찰되었지만 우연, 편견, 및/또는 일관성 없는 연관성, 감시 편향에 대한 우려(소방관은 일반 대중보다 더 자주 검사나 건강 검진을 받음), 혼란 가능성 및/또는 이들 암의 알려진 원인에 대한 노출 부족으로 인해 우연, 편향, 혼동을 합리적으로 배제할 수 없었다. 다른 암 부위의 경우 증거가 불충분하였다.

또한 소방관으로서의 직업적 노출이 발암물질의 여러 주요 특성을 나타낸다는 강력한 증거도 있었다; 소방관으로서의 직업적 노출은 유전독성이 있다. 후생학적 변화를 유도한다. 산화 스트레스를 유발한다. 만성 염증을 유발한다. 수용체 매개

영향을 조절한다. 실무 그룹의 소수는 만성 염증에 대한 증거가 단지 암시적일 뿐이라고 생각했으나, 실무 그룹의 대다수 의견은 증거가 이 주요 특성에 대해 일관되고 논리적 이었다. 소방관으로서의 직업적 노출이 이러한 주요 특성을 나타낸다는 증거는 주로 다양한 유형의 화재(구조, 훈련 및 산불 지역)에 노출된 사람의 연구와 소방관 직업(자원 봉사자 포함)으로 측정된 노출에서 관찰되었다. 실험동물의 암에 관한 증거는 실무그룹에서 이용할 수 있는 연구가 없기 때문에 불충분하였다.

이용 가능한 증거를 바탕으로 소방관의 직업적 노출에 따른 그룹1 분류는 소방관의 모든 범주와 유형, 남성과 여성에게 적용되는 것으로 추정되어야 한다고 평가되었다.

IV. 고찰



IV. 고찰

화학물질에 의해 유발된 암은 치료가 어려우며 사망할 가능성이 상당히 높다. 심지어 직업암의 발병률은 지속적으로 높아지고 있다. 발암물질에 노출된 경우 상당한 기간이 지난 후에 암이 발생하는 경향이 있다. 그래서 발암 메커니즘에 대한 통찰력을 주는 새로운 과학적 발견의 식별 및 통합은 발암물질의 유해성 식별 및 위해성 평가에서 점차 중요해지고 있다.

작업환경에서 노출될 수 있는 화학물질 중에는 발암성이 의심되는 화학물질은 발암성을 확인하여 노동자의 건강을 보호하기 위한 위해성 평가와 이를 이용한 관리가 필요하다. 최근에는 위해성 평가를 위해 메커니즘 자료의 활용이 증가되고 있으며, 추후 그 활용이 증가되고 확대 될 것으로 판단되므로 메커니즘 기반 자료의 유해성 평가에서의 활용 및 방안에 대해 조사하였다.

국·내외 발암물질에 대한 법적관리 방안을 조사한 결과 각 기관별로 발암물질 분류 방법 및 기준은 각 기관별 목적 특성에 따라 규정되어 있다고 생각한다. IARC는 세계적으로 가장 영향력 있는 분류기준 및 방법으로 평가되고 있다. IARC에서 발간한 모노그래프는 과학적인 근거에 기반하여 평가됨으로써 전 세계적으로 많이 활용되고 있다. IARC의 다른 기관의 분류 방법 및 기준과의 명확한 차이는 인체 발암 가능성을 중요시 하여 평가하고 있다는 것으로 생각한다. 인체 발암 가능성을 확인하기 위해서 제한적 또는 부족한 역학 자료를 강력하게 지원할 수 있는 메커니즘 자료가 보충되어 설명되어 질수 있다. 이러한 이유로 인하여 각 기관별 화학물질의 분류 목록이 다를 수 있을 것으로 생각된다. IARC의 이러한 발암물질 분류 방법은 GHS 분류 방법과 유사하나 분류기준에서 차이가 있다.

또한, EU는 GHS의 유해성 분류방법을 따르고 있으며 이러한 EU의 분류는 전 세계에 미치는 영향력이 상당할 것으로 판단되며 화학물질을 체계적으로

정리하고 있으며, 이러한 관점에서는 IARC 분류와 유사한 것으로 판단된다.

NTP에서는 IARC의 발암성 평가를 바탕으로 노출 및 인체 위해성 등을 반영하여 발암성 평가 보고서를 발행하고 있으며, 주기적으로 발암물질의 목록을 업데이트하고 있다. 미국의 FDA와 같은 규제 기관인 경우 IARC 모노그래프와 국립암연구소(NCI) 보고서 또는 자체적으로 생산한 자료를 사용하고 있다. 그러나 때로는 기술적인 한계로 인하여 동일한 물질에 대한 결론이 모든 기관에서 일치할 수 없다고 생각된다.

현재 국제적으로 여러 기관의 발암물질 목록과 발암성 평가 자료가 이용되고 있다. 직업환경내에서 다양한 물질에 노출되는 노동자의 발암 위해성을 평가하기 위해서는 가능한 한 여러 기관에서 과학적으로 평가된 자료 및 발암물질 목록을 사용하여야 한다. 특히 위해성 평가를 필요로 하는 경우에는 인체관련성을 포함하여 평가해야 한다. 노동자의 특성에 적합한 노출자료와 메커니즘적으로 인체 발암가능성을 지원할 수 있는 자료 등이 반영되어 평가된 위해성 평가 자료를 대도록 활용해야 한다.

그래서 발암 유해성에 대한 전반적인 평가를 위해서는 먼저 메커니즘 자료를 포함하여 이용 가능한 모든 자료를 검색해야 한다. 메커니즘 자료는 위해성 평가를 위해 필수적인 자료이나 검색된 자료가 부족한 물질도 있을 수 있으나 방대한 자료는 평가 전문가들에 의해 평가되기 위해서는 물질별로 잘 정리하여야 한다. 그러기 위해서는 메커니즘 연구 자료를 효율적으로 정리, 분석, 해석하는 절차가 없기 때문에 체계적인 접근 방법을 준비하는 것이 필요하다. 본 연구에서는 메커니즘 기반을 바탕으로 인체에서 암을 유발하는 물질의 주요 특성을 IARC의 모노그래프 자료를 기초로 조사 하였다.

이러한 메커니즘 연구를 검토하기 위한 체계적인 접근 방식을 확립하려는 노력이 시작되었다(110, 111). 암의 특성에 따라 발암 메커니즘에 대한 고려해야 할 범위를 넓히려는 별도의 접근 방식도 시도되었다(112). 이러한 특징은 발암 과정의 끝부분에 나타나는 종양의 특징이기 때문에(113, 114), 종양 발생 초기

또는 일시적으로 발생하는 중용한 메커니즘 영향을 인지하지 못할 수도 있다. 본 연구에서는 사람 또는 동물에서의 발암 메커니즘을 가정할 필요가 없는 새로운 체계의 접근 방식을 소개하였다. 이러한 접근법은 인체 발암물질의 주요 특성을 검색, 정리 및 평가하는 통일된 접근법으로 활용하는 것이다(115). 이러한 주요 특성은 알려진 인체 발암물질의 10가지 특성으로 구성되었다. 이러한 접근법은 특정 경로와 가설의 편협함을 피하고 메커니즘 증거는 광범위하고 전체적으로 고려할 수 있다고 한다(116). IARC 모노그래프 프로그램에서는 IARC 모노그래프 112-119회의(117, 118)에서 평가된 30개 이상의 물질로 부터 수집된 메커니즘 자료를 평가하는 데 주요 특성을 사용했다.

2017년 미국 국립과학원 보고서에서도 언급했듯이, 내분비계 장애 및 심혈관 질환(116)을 포함한 다른 평가변수로 이러한 접근법을 확장할 수 있다. 이러한 노력은 여기에서 설명된 경험과 다음과 같이 강조된 접근 방식의 장·단점을 통해 정보를 얻을 수 있다.

발암물질의 주요 특성과 관련된 문헌을 체계적으로 검색하고 수집하면 이후 연구를 쉽게 검토할 수 있는 그룹으로 정리하는 등 여러 가지 장점이 있다. 이러한 검토 과정에서 그룹 1 또는 2A의 상위 카테고리 분류된 많은 물질에서 강력한 주요 특성의 증거가 발견되었다(그림 III-2). 실질적으로 2개 이상의 주요 특성의 강력한 증거가 있는 12개 물질 중 11개 물질이 그룹 1 또는 2A로 분류되었다. 그러나 그룹 1 또는 2A의 다른 5가지의 분류(디엘드린, 디엘드린으로 대사된 알드린, 가공육 섭취 및 붉은 육류 섭취, 매우 뜨거운 음료, 2-메르캅토벤조티아졸)의 경우, 주요 특성에 대한 증거가 하나도 없었다.

총 34개 중 테트라브로모비스페놀 A와 TCAB라는 두 물질은 역학 결과가 부적절한 것으로 간주되었음에도 불구하고 명확한 주요 특성의 증거로 인해 그룹 2A로 분류되었다(86, 87). 산화 스트레스는 평가된 모든 물질에서 강력한 증거로 확인되는 가장 흔한 주요 특성이었지만, 2,4-D를 제외한 모든 경우에서 다른 주요 특성과 함께 관찰되었다. 2,4-D는 그룹 2B 발암물질로 분류되었으며(92), 후속 메타 분석에서 림프종과 2,4-D 노출 사이의 연관성에 대한 새로운 증거가

제시되었다(119). 그러나 비발암 물질도 산화 스트레스를 유발할 수 있으므로 이러한 주요 특성은 신중하게 해석되어야 한다고 생각된다.

전반적으로 주요 특성을 기반으로 한 접근 방식은 발암성을 평가하는 데 있어 효과적인 방법으로 판단된다. 발암성에 대한 가장 강력한 증거가 있는 물질은 주요 특성의 강력한 증거가 더 많았다. 위해성 평가를 위해 투명한 검색 도구를 사용하여 자료를 잘 분류하면 전문가 그룹이 메커니즘 자료를 구성하고 평가하는 데 많은 도움이 될 것으로 생각되며, 더욱이 다른 평가 변수로의 접근 방식을 확장하는데 중요 할 것으로 판단된다.

일반적으로 메커니즘 자료, 특히 대규모 독성시험 프로그램에서 나온 새로운 고처리량 데이터 스트림에는 중요한 한계가 없는 것이 아니다. 주요 기술적 한계로는 분석에서 대사 능력의 일반적인 결핍, 주요 특성에 대한 메커니즘 분석의 생물학적 범위 제한(101), 시험관 내 노출을 생체 내 노출로의 추정, 새로운 분석, 모델 및 시험 시스템의 개발 속도와 일치하지 않는 검증의 어려움 등이 있다. 물질의 메커니즘 평가에 전반적으로 거의 영향을 미치지 않을 뿐 아니라, ToxCast/Tox21 분석 결과 극소수의 주요 특성(101)에 대한 적절한 커버리지가 밝혀졌으며, 이는 이러한 분석법이 다른 독성 평가지표 평가에 적용할 때 고려해야 할 중요한 데이터의 차이라고 생각된다.

전반적으로 위해성 식별에 주요 특성을 적용하는 것은 발암관련 메커니즘 데이터를 정리하고 평가하는데 강력한 새로운 접근 방식으로 특정 경로와 가설을 식별할 필요가 없다. 알려진 발암물질 특성에 대한 경험적 관찰을 기반으로 하기 때문에 주요 특성은 메커니즘 자료를 편견 없이 조사하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

그러므로 발암 위해성 식별에 이러한 주요 특성을 활용하는 것은 암 예방의 첫 번째 단계인 인체 발암 원인을 규명하기 위한 훌륭한 접근 방법으로 생각한다. 2015년부터 IARC 모노그래프는 이러한 접근법을 이용해 왔으며, 전 세계의 많은 기관에서도 이러한 접근 방법을 적극적으로 활용하기 시작했다. 지금까지의

경험에 따르면 물질 간 및 주요 특성 간에 이용 가능한 메커니즘 정보의 범위가 매우 다양하다. 이러한 정보는 위해성 평가의 우선순위를 정하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각합니다.

메커니즘 기반 발암 위해성 평가에 대한 사례로 소방관을 대상으로 수행된 IARC 모노그래프 132를 기초로 하여 검토하였다. 소방은 이전에 IARC에서 인체 발암성에 제한된 증거와 실험동물에서의 발암성에 관한 부적절한 증거를 기반으로 인체 발암 가능성이 있는 것으로 분류되었다(그룹 2B)(109). 인체에 대한 자료에는 일반적으로 노출-반응 정보가 부족했다. 고환암과 전립선암, 비호지킨 림프종에 대한 초과 위해성의 증거가 가장 강한 것으로 나타났음에도 불구하고 여러 연구 결과는 일관성이 없었다. 그러므로 2019년에 IARC 모노그래프의 우선순위를 권장하는 자문 그룹은 소방관으로서의 직업적 노출을 높은 우선순위로 평가할 것을 권장했다(120, 121).

소방관의 직업상 노출은 인체에 미치는 발암성에 충분한 증거가 있었다. 소방관으로서의 직업적 노출은 증피종과 방광암을 유발하였다. 소방관 으로서의 직업적 노출과 결장암, 전립선암, 고환암, 피부의 악성 흑색종, 비호지킨 림프종 사이에는 양성의 연관성이 관찰되었다. 소방관으로서의 직업적 노출에 대한 발암성에 관한 실험동물의 증거는 불충분했다. 이러한 이유는 소방관은 다양한 직업노출 환경에서 다양한 물질에 노출되므로 실험동물의 자료 생산이 어려울 것으로 판단된다.

이와 같이 다양한 물질에 노출되는 직업환경에서는 실험동물을 이용한 자료 생산 자체가 불가능에 가까울 것으로 생각된다. 메커니즘 증거로서는 인체 발암물질의 5가지 주요 특성이 관찰되었다. 첫 번째는 유전독성을 유도하고, 두 번째는 후생적 변화를 유도이다. 세 번째는 산화 스트레스를 유발하며, 네 번째는 만성 염증을 유발하며, 다섯 번째는 수용체 매개 영향을 조절과 관련된 주요 특성이 관찰되었다. 이러한 증거를 바탕으로 IARC에서는 소방관의 직업적 노출은 인체 발암성이 있는 그룹 1로 평가하였다.

지금까지 인체 발암 위해성 평가에서 메커니즘의 자료는 그 증거의 강도에 따라 발암성 분류에 많은 영향을 줄 수 있는 것으로 조사되었다. 인체 발암 위해성을 평가하기 위한 메커니즘 기반 평가는 앞으로는 더욱 증가할 것으로 판단되며 그 중요성 또한 증대될 것으로 생각한다. 특히 인체 발암 위해성 규명이 요구되는 직업적 노출의 인체 발암성 평가에서는 더욱 중요할 것으로 판단된다.

V. 결론




V. 결론

암 발병률은 사람들의 수명의 증가와 더불어 미래에는 더욱 증가될 것으로 예상되고 있다. 우리나라의 산업발전과 더불어 작업 환경내에서는 다양한 발암 잠재 물질에 노출 가능성은 더욱 높아질 것으로 예측된다. 이러한 이유로 메커니즘 기반 발암 위해성 평가의 중요성은 더욱 증가할 것으로 생각된다.

유해성 식별에 주요 특성을 적용하는 것은 암 예방의 첫 단계인 인체 발암 원인 규명을 위한 강력한 접근 방식이다. IARC 모노그래프는 2015년부터 이러한 접근법을 성공적으로 사용해 왔으며, 전 세계의 다른 기관에서도 이러한 접근법을 활용하고 있다. 또한 메커니즘의 정보의 범위가 매우 다양하므로 연구 우선순위를 정하는 데 도움이 될 수 있으며, 발암물질의 식별을 위한 역학 데이터의 평가를 더욱 개선시키는데 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다.

발암 위해성 평가를 위해 본 연구에서 설명한 자료 검색 및 그 분류 방식은 포괄적이며 메커니즘 자료를 전반적으로 고려하는 데 도움이 될 수 있다. 특히 포괄적으로 다양한 증거를 포함하고 있기 때문에 인체 및 실험 시스템에서 서로 다르거나 관련된 메커니즘을 확인할 수 있다. 또한 복잡한 메커니즘이 있는 물질의 경우 통합적인 방식으로 평가할 수 있도록 도움이 될 수 있다. 현재 분류되어 있는 물질의 발암성 주요 특성을 물질간 비교를 용이하도록 할 수 있다. 이러한 방법은 발암 위해성 평가를 위해 인체 역학 자료, 실험동물 자료 및 메커니즘 자료를 식별하는 데 도움이 될 것으로 생각한다. 또한 작업환경 내 노출에서도 발암물질의 주요 특성을 분명하게 나타내는 것이 중요하다. 그러므로 이러한 방법은 메커니즘 자료가 발암성의 주요 증거로 제공되고 있는 물질을 포함하여 향후 새로이 평가할 물질에 많은 도움이 될 것으로 확신한다.



참고문헌

1. IARC. 2006. Preamble to the IARC Monographs. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>.
2. Guyton KZ, et al. Improving prediction of chemical carcinogenicity by considering multiple mechanisms and applying toxicogenomic approaches. *Mutat. Res.* 2009;681:230-240 p.
3. Coglianò VJ, et al. Use of mechanistic data in IARC evaluations. *Environ. Mol. Mutagen.* 2008;49:100-109 p.
4. Berggren E, et al. Chemical safety assessment using readacross: assessing the use of novel testing methods to strengthen the evidence base for decision making. *Environ. Health Perspect.* 2015;123:1232-1240 p.
5. Sturla SJ, et al. Systems toxicology: from basic research to risk assessment. *Chem. Res. Toxicol.* 2014;27:314-329 p.
6. Birnbaum LS, et al. Informing 21st-century risk assessments with 21st-century science. *Environ. Health Perspect.* 2016;124:A60-A63 p.
7. Coglianò VJ, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1827-1839 p.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-674 p.

9. Westcott PMK, et al. The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer. *Nature*. 2015;517:489-492 p.
10. Kleinstreuer NC, et al. In vitro perturbations of targets in cancer hallmark processes predict rodent chemical carcinogenesis. *Toxicol Sci*. 2013;131(1):40-55 p.
11. Harris CC. Cause and prevention of human cancer [Editorial]. *Carcinogenesis*; 2015.36(suppl 1):S1.
12. NRC (National Research Council). Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC:National Academies Press;2014.
13. Rooney AA, et al. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. *Environ Health Perspect*. 2014;122:711-718 p.
14. Koustas E, et al. The Navigation Guide—evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of nonhuman evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect*. 2014;122:1015-1027 p.
15. Kushman ME, et al. A systematic approach for identifying and presenting mechanistic evidence in human health assessments. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013;67:266-277 p.
16. FAO/WHO. 2008. Codex Alimentarius Commission procedural manual, 18th ed. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Codex Alimentarius Commission. Available from:

- https://ftp.fao.org/codex/Publications/ProcManuals/Manual_18e.pdf.
17. U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register. 1986a;51(185): 33992-34003 p. Available from: <http://www.epa.gov/ncea/raf/>.
 18. OMB (Office of Management and Budget). 2004. Revised information quality bulletin for peer review. Available from: http://www.whitehouse.gov/omb/inforeg/peer_review041404.pdf.
 19. Office of Science and Technology: Policy on: Chemical Carcinogens: A Review of the Science and its Associated Principles, February 1985. Federal Register March 14, 1985; 50:10372-10442 p.
 20. Khera KS. Distribution, metabolism, and perinatal toxicity of pesticides with reference to food safety evaluation: A review of selected literature. In: Melman MA, Shapiro RA, Blumenthal H, (eds): New Concepts in Safety Evaluation. New York: John Wiley & Sons, 1976.
 21. ACGIH. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Inc; 1986. Documentation of the Threshold Limit Values: Fifth Ed. ISBN: 0-036712-68-6.
 22. Coglianò VJ, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1827-1839 p.
 23. Westcott PMK, et al. The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer. Nature. 2015;517:489-492 p.

24. Kleinstreuer NC, et al. In vitro perturbations of targets in cancer hallmark processes predict rodent chemical carcinogenesis. *Toxicol Sci.* 2013;131(1):40-55 p.
25. Rooney AA, Boyles AL, Wolfe MS, Bucher JR, Thayer KA. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. *Environ Health Perspect.* 2014;122:711-718 p.
26. NRC (National Research Council). Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC:National Academies Press; 2014.
27. Guyton KZ, et al. Improving prediction of chemical carcinogenicity by considering multiple mechanisms and applying toxicogenomic approaches. *Mutat Res.* 2009;681:230-240 p.
28. Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol.* 2008;21:28-44 p.
29. Miller JA. Carcinogenesis by chemicals: an overview—G. H. A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res.* 1970;30:559-576 p.
30. Batal M, et al. DNA damage in internal organs after cutaneous exposure to sulphur mustard. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014;278:39-44 p.
31. Grosse Y, et al. Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide. *Lancet Oncol.* 2007;8:679-680 p.

32. IARC (International Agency for Research on Cancer). 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum. 2008;97:3-471 p.
33. Rusyn I, et al. Effects of ethylene oxide and ethylene inhalation on DNA adducts, apurinic/apyrimidinic sites and expression of base excision DNA repair genes in rat brain, spleen, and liver. DNA Repair (Amst). 2005;4:1099-1110 p.
34. Slaga TJ, Fischer SM, Weeks CE, Klein-Szanto AJ. Multistage chemical carcinogenesis in mouse skin. Curr Probl Dermatol. 1980;10:193-218 p.
35. Smith MT. The mechanism of benzene-induced leukemia: a hypothesis and speculations on the causes of leukemia. Environ Health Perspect. 1996;104(6):1219-1225 p.
36. Hecht SS. 2012. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. Int J Cancer. 2012;131:2724-2732 p.
37. O'Brien PJ. Peroxidases. Chem Biol Interact. 2000;129:113-139 p.
38. Ehrenberg L. Covalent binding of genotoxic agents to proteins and nucleic acids. IARC Sci Publ. 1984;59:107-114 p.
39. Ehrenberg L, Brookes P, Druckrey H, Lagerlof B, Litwin J, Williams G. 1973. The relation of cancer induction and genetic damage. In: Evaluation of Genetic Risks of Environmental Chemicals, Report of Group 3, Ambio Special Report No. 3. Stockholm:Royal Swedish Academy of Sciences, Universitetsfor laget.

40. Shaughnessy DT, DeMarini DM. 2009. Types and consequences of DNA damage. In: Chemoprevention of Cancer and DNA Damage by Dietary Factors (Knasmüller S, DeMarini DM, Johnson I, Gerhäuser C, eds). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
41. Preston BD, Albertson TM, Herr AJ. DNA replication fidelity and cancer. *Semin Cancer Biol.* 2010;20:281–293 p.
42. Arana ME, Kunkel TA. Mutator phenotypes due to DNA replication infidelity. *Semin Cancer Biol.* 2010;20:304–311 p.
43. Candéias S, Pons B, Viau M, Caillat S, Sauvaigo S. Direct inhibition of excision/synthesis DNA repair activities by cadmium: analysis on dedicated biochips. *Mutat Res.* 2010;694:53–59 p.
44. Luch A, Frey FC, Meier R, Fei J, Naegeli H. Low-dose formaldehyde delays DNA damage recognition and DNA excision repair in human cells. *PloS One* 2014;9:e94149.
45. Bielas JH, Loeb KR, Rubin BP, True LD, Loeb LA. Human cancers express a mutator phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:18238–18242 p.
46. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–674 p.
47. Kadhim M, et al. Non-targeted effects of ionising radiation—implications for low dose risk. *Mutat Res.* 2013;752:84–98 p.

48. Bhattacharjee P, Banerjee M, Giri AK. Role of genomic instability in arsenic-induced carcinogenicity. A review. *Environ Int.* 2013;53:29-40 p.
49. Filipic M. Mechanisms of cadmium induced genomic instability. *Mutat Res.* 2012;733:69-77 p.
50. Herceg Z, et al. Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation. *Carcinogenesis.* 2013;34:1955-1967 p.
51. Pogribny IP, Rusyn I. Environmental toxicants, epigenetics, and cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2013;754:215-232 p.
52. Herceg Z, et al. Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation. *Carcinogenesis.* 2013;34:1955-1967 p.
53. Figueira TR, et al. Mitochondria as a source of reactive oxygen and nitrogen species: from molecular mechanisms to human health. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18:2029-2074 p.
54. Kayama Y, et al. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2015;16:25234-25263 p.
55. Chen SH, Oyarzabal EA, Hong JS. Critical role of the Mac1/NOX2 pathway in mediating reactive microgliosis-generated chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;26:54-60 p.

56. Suman S, et al. Current perspectives of molecular pathways involved in chronic inflammation-mediated breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015.
57. Klaunig JE, Wang Z, Pu X, Zhou S. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;254:86-99 p.
58. Berquist BR, Wilson DM III. Pathways for repairing and tolerating the spectrum of oxidative DNA lesions. *Cancer Lett.* 2012;327:61-72 p.
59. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140:883-899 p.
60. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:677-706 p.
61. Multhoff G, Radons J. Radiation, inflammation, and immune responses in cancer. *Front Oncol.* 2012;2:58 p.
62. Hartge P, Smith MT. Environmental and behavioral factors and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:367-368 p.
63. Smith MT, Skibola CF, Allan JM, Morgan GJ. Causal models of leukaemia and lymphoma. *IARC Sci Publ.* 2004;157:373-392 p.
64. Rafferty P, et al. Immunotoxicologic effects of cyclosporine on tumor progression in models of squamous cell carcinoma and B-cell lymphoma in C3H mice. *J Immunotoxicol.* 2012;9:43-55 p.

65. Wallace BD, Redinbo MR. Xenobiotic-sensing nuclear receptors involved in drug metabolism: a structural perspective. *Drug Metab Rev.* 2013;45:79–100 p.
66. Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev.* 2001;81:1269–1304 p.
67. Griner EM, Kazanietz MG. Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:281–294 p.
68. Baek SH, Kim KI. Emerging roles of orphan nuclear receptors in cancer. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:177–195 p.
69. Ma Q. Influence of light on aryl hydrocarbon receptor signaling and consequences in drug metabolism, physiology and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:1267–1293 p.
70. Rushmore TH, Kong AN. Pharmacogenomics, regulation and signaling pathways of phase I and II drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab.* 2002;3:481–490 p.
71. Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321–322 p.
72. Saha A, Kaul R, Murakami M, Robertson ES. Tumor viruses and cancer biology: modulating signaling pathways for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther.* 2010;10:961–978 p.
73. Allday MJ. EBV finds a polycomb-mediated, epigenetic solution to the problem of oncogenic stress responses triggered by infection. *Front Genet.* 2013;4:212 p.

74. Klingelutz AJ. The roles of telomeres and telomerase in cellular immortalization and the development of cancer. *Anticancer Res.* 1999;19:4823-4830 p.
75. Ryter SW, Mizumura K, Choi AM. The impact of autophagy on cell death modalities. *Int J Cell Biol.* 2014;50:2676 p.
76. Coussens LM, Pollard JW. Leukocytes in mammary development and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3:a003285 p.
77. Pollard JW. Macrophages define the invasive microenvironment in breast cancer. *J Leukoc Biol.* 2008;84:623-630 p.
78. Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science.* 2013;339:286-291 p.
79. Galluzzi L, et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ.* 2015;22:58-73 p.
80. Hu Z, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: focus on the cancer hallmark of tumor angiogenesis. *Carcinogenesis.* 2015;36(1):S184-S202 p.
81. Rajendran JG, et al. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [18F] fluoromisonidazole and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2245-2252 p.
82. IARC. Past Meetings-Recently Evaluated. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/index1.php>.

83. IARC. 2017. Monographs and Supplements. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>.
84. Straif K, et al. Future priorities for the IARC monographs. *Lancet Oncol.* 2014;15:683-684 p.
85. Loomis D, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol.* 2016;17:877-878 p.
86. Grosse Y, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of some industrial chemicals. *Lancet Oncol.* 2016;17:419-420 p.
87. Guyton KZ, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of pentachlorophenol and some related compounds. *Lancet Oncol.* 2016;17:1637-1638 p.
88. Guyton KZ, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol.* 2015;16:490-491 p.
89. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2017. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
90. Guha N, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *Lancet Oncol.* 2017;18:581-582 p.

91. Grosse Y, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Some chemicals that cause tumours of the urinary tract in rodents. *Lancet Oncol.* 2017;18:1003–1004 p.
92. Loomis D, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France. Carcinogenicity of lindane, DDT, and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Lancet Oncol.* 2015;16:891–892 p.
93. IARC. 1999. Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis. Proceedings of a Consensus Conference. Lyon. France. 3–7 November 1997.
94. Bouvard V, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16:1599–1600 p.
95. Cohen SM, Ellwein LB. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Canc Res.* 1991;51:6493–6505 p.
96. Heusinkveld H, et al. 2020. Towards a Mechanism-Based Approach for the Prediction of Non-genotoxic Carcinogenic Potential of Agrochemicals. Submitted for publication.
97. Peffer RC, et al. Minimum datasets to establish a CAR-mediated mode of action for rodent liver tumors. *Regul Toxicol Pharmacol: RTP(Regul Toxicol Pharmacol).* 2018;96: 106–120 p.
98. Boobis AR, et al. IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006;36:781–792 p.

99. Meek ME, Palermo CM, Bachman AN, North CM, Jeffrey Lewis R. Mode of action human relevance (species concordance) framework: evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of weight of evidence. *J Appl Toxicol*. 2014;34:595-606 p.
100. Meek MEB, et al. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action. *Crit Rev Toxicol*. 2003;33:591-653 p.
101. Chiu WA, Guyton KZ, Martin MT, Reif DM, Rusyn I. Use of highthroughput in vitro toxicity screening data in cancer hazard evaluations by IARC Monograph Working Groups. *ALTEX*. 2018;35:51-64 p.
102. Judson RS, et al. 2010. In vitro screening of environmental chemicals for targeted testing prioritization: the ToxCast project. *EHP (Environ Health Perspect)*. 2010;118:485-492 p.
103. Liu J, Patlewicz G, Williams AJ, Thomas RS, Shah I. Predicting organ toxicity using in vitro bioactivity data and chemical structure. *Chem Res Toxicol*. 2017;30:2046-2059 p.
104. Sipes NS, et al. 2017. An intuitive approach for predicting potential human health risk with the Tox21 10k library. *Environ Sci Technol*. 2017;51:10786-10796 p.
105. Bhat VS, Hester SD, Nesnow S, Eastmond DA. Concordance of transcriptional and apical benchmark dose levels for conazole-induced liver effects in mice. *Toxicol Sci*. 2013;136: 205-215 p.

106. Cheung C, et al. 2019. Evaluation of the use of toxicogenomics in risk assessment at health. CanadaFebruary. 2019. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.02.005>.
107. Sutherland JJ, Jolly RA, Goldstein KM, Stevens JL. Assessing concordance of drug-induced transcriptional response in rodent liver and cultured hepatocytes. *PLoS Comput Biol*. 2016;12(3): e1004847 p.
108. Sutherland JJ, et al. Toxicogenomic module associations with pathogenesis: a network-based approach to understanding drug toxicity. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(3):377-390 p.
109. IARC. 2010a. Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 98:1-804. Available from: <https://publications.iarc.fr/116> PMID:21381544.
110. Harrison S, et al. The albatross plot: a novel graphical tool for presenting results of diversely reported studies in a systematic review. *Res Synth Methods*. 2017;8:281-289 p.
111. Harrison S, et al. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2017;28:497-528 p.
112. Goodson WH, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis*. 2015;36:S254-S296 p.

113. Hanahan D, et al. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674 p.
114. Hanahan D, et al. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57-70 p.
115. Smith MT, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 2016;124:713-721 p.
116. National Academy of Science. 2017. Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations. The National Academies Press. Washington DC.
117. IARC. Past Meetings-Recently Evaluated. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/index1.php>.
118. IARC. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>.
119. Smith AM, et al. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis accounting for exposure levels. *Ann Epidemiol*. 2017;27:281-289 p.
120. IARC. Styrene, styrene-7,8-oxide, and quinoline. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2019b;121:1-345 p. Available from: <https://publications.iarc.fr/582PMID:31967769>
121. Marques MM, et al. IARC Monographs Priorities Group. Advisory Group recommendations on priorities for the IARC Monographs. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):763-764 p.



Abstract

A study on mechanism-based risk assessment of carcinogens

Cancer is the leading cause of death worldwide. The incidence of cancer is predicted to continue to rise due to an ageing population and an increase in human life expectancy. The incidence of cancer is predicted to continue to rise due to an ageing population and an increase in human life expectancy. To date, many of the causes of occupational cancer have been identified in workers. Most cancers are very difficult to cause and therefore very difficult to prevent. But, because occupational cancers are limited to exposure within the workplace, there are relatively clear ways to prevent them, such as reducing or eliminating exposure to carcinogens. To reduce the incidence of these occupational cancers, the first step is to identify the substances that have the potential to cause cancer.

In recent years, as our insights into cancer have grown, so has the amount of mechanism-based research into the causes of cancer, and the amount of data produced. Mechanistic data are critical in the identification of cancer hazards and human risk assessment. However, the lack of standardized procedures for effectively organizing, analysing and interpreting the vast amount of mechanistic data is a challenge for risk assessors and decision makers. Therefore, this study investigated a mechanism-based approach for the risk assessment of carcinogens.

Information to help identify key characterizations of human carcinogens was obtained from the IARC monograph, which identified 10 key characteristics. These characteristics can be used as the basis for an objective approach to identifying and organizing mechanism data. Therefore, we believe that a structured assessment of the weight of the mechanism evidence base can be applied to hazard classification. Reorganizing and incorporating these key characterization-based mechanisms of carcinogenesis is becoming increasingly essential for the hazard identification and risk assessment of carcinogens. A method and approach to systematise the available mechanistic data for carcinogenic risk assessment was described in this study. We believe that the approach to searching for and categorizing data on carcinogenic mechanisms described in this study can be helpful in considering the overall strengths of mechanism data. In particular, you can identify mechanisms that may differ between humans and experimental systems. It can also help to evaluate complex mechanisms of carcinogenesis in an integrated way and can facilitate comparisons between carcinogens.

We believe that the objective identification and classification of mechanism data in the classification of agents for carcinogenicity will facilitate their use in risk assessment. Overall, we believe that this approach will help to advance or improve the hazard assessment of new substances, including those that serve as key evidence weights for future carcinogenicity assessments.

Key words: Cancer, Risk assessment, Mechanism, Mode of Action

연구진

연구기관: 산업안전보건연구원

연구책임자: 서동석(연구위원, 흡입독성연구센터)

연구원: 임철홍(선임연구위원, 흡입독성연구센터)

연구기간

2024. 03. 04. ~ 2024. 11. 30.

본 연구보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며,
우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

발암물질의 메커니즘 기반 위해성 평가에 관한 연구
(2024-산업안전보건연구원-665)

발 행 일 : 2024년 12월 31일
발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 박승현
연구책임자 : 산업안전보건연구원 선임연구위원 서동석
발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원
주 소 : (44429) 울산광역시 중구 중가로 400
전 화 : 042-869-8534
팩 스 : 042-869-8694
Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>
I S B N : 979-11-94453-30-7
공공안심글꼴 : 무료글꼴, 한국출판인회의, Kopub바탕체/돋움체