

작업장에서 취급하는 CMR물질의 용량반응평가 방법 비교

이경화¹ · 최한영 · 김치년² · 노영만³ · 최희진³ · 박채리^{3*}

¹울지대학교 보건환경안전과, ²연세대학교 의과대학 산업보건연구소, ³알켄송현(주)

A Comparison of Dose-Response Assessments for CMR Materials in the Workplace

Kyung Hwa Lee¹ · Han Young Choi · Chi Nyon Kim² ·
Young Man Roh³ · Hee Jin Choi³ · Chae Ri Park^{3*}

¹Department of Health Environmental Safety, Eulji University

²Yonsei University of Medicine Institute for Occupational Health

³REACH Chem Song Hyun

ABSTRACT

Objectives: Currently, there is only limited knowledge regarding the hazard of low-level exposure to CMR materials in workplaces. To overcome this limitation, a reference concentration for workers(RfC_w) from among the risk assessment tools proposed by the US EPA is widely used to set a provisional workplace exposure level(PWEL) for CMR materials for which there are no established Korea Occupational Exposure Limits(KOELs) or subjective chemicals for work environment measurements as regulated by Korea Ministry of Employment and Labor(KMOEL). A simple European calculator of derived no effect level(SECO-DNEL) as proposed by REACH can also be used in place of RfC_w to set the PWEL for chemicals. This study was performed to test the acceptability of using SECO-DNEL as an alternative to RfC_w when setting a PWEL for low-level exposures.

Methods: The RfC_w and DNEL for the five CMR materials of dinitrogen oxide, catechol, 2-phenoxy ethanol, carbitol, and carbon black were calculated using the dose-response assessments of the US EPA for RfC_w and REACH guidance for SECO-DNEL, respectively. They were compared using paired t-tests to determine the statistical differences between them.

Results: For the five chemicals, the RfC_w were 2.53 ppm, 0.10 ppm, 1.73 ppm, 1.66 ppm, and 0.05 mg/m³, respectively, while the SECO-DNEL were 2.01 ppm, 0.11 ppm, 1.83 ppm, 1.77 ppm, 0.14 mg/m³, respectively. There was no statistically significant difference between RfC_w and SECO-DNEL.

Conclusions: This study suggests that the SECO-DNEL could be applied in place of RfC_w to set a PWEL for low-level exposure to chemicals, especially CMR materials. To further ensure the reliability of SECO-DNEL as an alternative tool, more chemicals should be applied for calculation and comparison with RfC_w.

Key words: CMR, dose-response, OEL, REACH, RfC_w, SECO-DNEL

I 서 론

유럽 연합(European Union, EU)의 화학물질 법규(Registration, Evaluation, Authorization, and restriction of Chemicals, REACH)는 화학물질의 등록, 평가, 허

가 및 제한을 의미한다. 화학 물질의 위험으로부터 인간의 건강과 환경을 보호하고 EU 화학 산업의 혁신과 경쟁력을 향상시키고자 2007년 6월에 발효되었다(EC, 2006; Schenk et al., 2015). REACH는 연간 10톤 이상의 양으로 제조 또는 수입 된 화학물질에 대한

*Corresponding author: Chae Ri Park, Tel: 02-3144-0974, E-mail: pcr@rcsh.co.kr
2F 44-7, World Cup buk-ro 4-gil, Mapo-gu, 03993, Seoul

Received: February 7, 2018, Revised: March 10, 2018, Accepted: March 27, 2018

 Kyung Hwa Lee <https://orcid.org/0000-0001-9503-0656>

 Chi Nyon Kim <https://orcid.org/0000-0002-5693-3307>

 Hee Jin Choi <https://orcid.org/0000-0001-6755-9130>

 Han Young Choi <https://orcid.org/0000-0003-0374-3013>

 Young Man Roh <https://orcid.org/0000-0002-9176-7738>

 Chae Ri Park <https://orcid.org/0000-0002-1739-7337>

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

모든 용도에 대해 인체 또는 환경의 잠재적 위험을 입증 할 수 있는 화학물질 안전성 보고서(Chemical Safety Report, CSR)를 제출해야하며, 위험도 결정(risk characterization)을 수행하기 위하여 무영향도출수준(Derived No Effect Level, DNEL)을 요구하고 있다(EC, 2006; ECHA, 2008b; ECHA, 2009; Williams et al., 2009; Kreider & Williams, 2010). DNEL값은 EU에서 수행된 용량-반응평가 값인데 작업장근로자에게 적용하기 위한 값과 일반인에게 적용하기 위한 값이 있다.

화학물질의 위해성을 평가하는 제도가 도입된 이유는 작업환경의 유해물질이 인체에 영향을 미치는 것을 판단하고 영향을 주지 않는 수준으로 관리하는 것이다. 고용노동부에서는 화학물질의 유해성위험성 평가에 관한 규정(MoEL, 2017)을 제정하고, 흡입노출참고치(Referenc Concentration, RfC)에 대하여 정의를 하고, RfC는 미국 환경보호청(Environmental Protection Agency, EPA)에서 제시한 독성참고치(Reference Dose, RfD와 동일한 개념으로 사용할 수 있음을 “화학물질의 유해성위험성 평가지침”에서 언급하고 있다(KOSHA, 2016).

저농도 노출수준의 작업장에서는 노출기준(TLV)과의 비교가 어렵고, 노출기준이하라고 할지라도 작업자의 건강에 영향을 주지 않는 농도라고 단정할 수 없어 무영향관찰용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)에 근거한 DNEL값 또는 RfC를 산출, 이를 적절한 관리수준으로 적용하는 방법이 제안된 바 있다(Lim, 2012). 노출기준이 없는 화학물질에 대하여 작업자 DNEL을 산출하여 사업장 내 임시관리기준으로 적용 가능 한지 확인하는 연구도 수행되었다(Yoon, 2013).

따라서 본 연구는 국내 발암성·생식세포변이원성·생식독성(Carcinogenic, Mutagenic, Reproductive, 이

하 CMR)으로 지정된 물질 중 노출기준 미설정 물질 또는 작업환경측정대상 유해인자 미설정 물질에 대하여 용량반응평가에 근거한 작업장의 관리기준 값으로 제시되고 있는 RfC_w값과 EU에서 수행된 용량-반응평가값인 DNEL을 비교하여 DNEL값이 작업장 관리기준의 설정도구로 적용할 수 있는지의 여부를 확인하고 이를 효율적인 작업환경관리에 적용하고자 본 연구를 실시하였다.

II. 연구대상 및 연구방법

1. 연구 대상물질 선정

본 연구의 대상물질은 고용노동부 고시 「화학물질 및 물리적 인자의 노출기준」에 따른 CMR 물질 중 노출기준 미설정 물질과 「산업안전보건법 시행규칙」에 근거하여 작업환경측정대상 유해인자로 미설정된 물질을 파악하였다(MoL No.41, 2016; MoL No.197). 총 5종의 물질[Dinitrogen oxide(CAS No. 10024-97-2), 1,2-Benzenediol; Catechol(CAS No. 120-80-9), 2-Phenoxyethanol(CAS No. 122-99-6), Diethylene glycol monoethyl ether; 2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol; Carbitol(Cas No. 111-90-0), Carbon black;Acetylene black(CAS No. 1333-86-4)을 연구대상물질로 선정하였다(Table 1).

2. 연구 방법

1) 용량반응평가 기준용량값 산출

선정된 물질의 RfC_w(Reference Concentration for workers)와 DNEL(Derived No Effect Level)을 산출하기 위해서는 독성시험 평가에 따라 도출된 무영향관찰용량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 또는 최소독성량(Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)의 근거가 되는 기준 용량 값(dose descriptor)을 시작값(Point of Departure, POD)으로 하였다. 대상

Table 1. CMR materials for dose-response assessments

Chemical name	CAS No	GHS Classification	TLV	Chemical for work environment measurement
Dinitrogen oxide	10024-97-2	Repr. 1A	×	×
Catechol	120-80-9	Carc. 2	O	×
2-Phenoxyethanol	122-99-6	Repr. 2	×	×
Carbitol	111-90-0	Muta. 2	×	×
Carbon black	1333-86-4	Carc. 2	O	×

* CMR : carcinogenic(Carc.), mutagenic(Muta.), reproductive(Repr.)

물질별 기준 용량 값은 유럽 화학물질안전청(European Chemicals Agency, ECHA)의 데이터베이스(Database, DB)를 활용하였으며, 그 외 신뢰성 있는 데이터베이스(U.S. National Library of Medicine Toxicology Data Network, NIM TOXNET)와 ACGIH TLV Document를 참고하였다. GLP 기관의 자료 등 데이터의 신뢰성이 있는 자료를 우선으로 선택하여 적용하였다.

2) RfC_w 산출

RfC(Reference Concentration) 방법론은 흡입 화학물질의 비발암성 독성에 대한 허용한계 값을 산정하는 방법으로 위해성평가에서 용량-반응 평가를 위하여 사용한다(U.S. EPA., 1994). REACH는 인간이 노출되어서는 안되는 물질에 대한 노출 수준으로 도출된 무영향 수준을 정의하며, 역치가 존재하는 경우(예. 비발암 물질)에 무영향관찰용량(NOAEL), 최소독성량(LOAEL) 등의 기준용량 값을 활용한다(REACH Annex 1.0.1). 비발암물질에 대한 RfC_w(Reference Concentration for workers)는 기준 용량 값에 따른 POD를 이용하여, 근로자의 변수와 불확실성 계수(uncertainty factor, UF), 첨가계수(modifying factor, MF)의 보정계수를 적용하여 산출하였고, RfC_w 산출방법을 (1)의 모식도로 나타내었다. 보정계수의 적용은 미국 EPA, 유럽 ECHA, 일본 후생노동성의 각 국가 기관별로 차이가 있어 그 편차를 줄이기 위하여 한국산업안전보건공단(KOSHA)

Table 2. Uncertainty correction for dose-response evaluations

		Correction factors	
Uncertainty correction	Interspecies	3	
	Intraspecies	5	
	Duration	≥ 4 week	6
		≥ 13 week	2
		≥ 6 month	1
	Severity	NOAEL, BMD	1
LOAEL		5	
Quality		1	

에서 제안하고 있는 KOSHA GUIDE(W-6-2011) 「화학물질의 유해성·위험성 평가지침」의 적용기준을 참고하여 Table 2와 같이 보정계수를 통일화하도록 적용하였다. 산출된 RfC_w값은 고용노동부 노출기준과 비교하였다.

$$RfC = NOAEL*_{[HEC]} / (UF \times MF) \tag{1}$$

3) DNEL 산출

DNEL은 물질 각각의 확인된 용도 및 노출 시나리오에 대해 측정되거나 모델링된 노출 데이터를 비교하는 위해도 결정 과정에서 허용한계 값을 제공하는 중요한 역할을 하며(Peter et al., 2012), REACH는 DNEL을 도출되지 않은 영향 수준, 즉 인간이 노출되어서는 안되

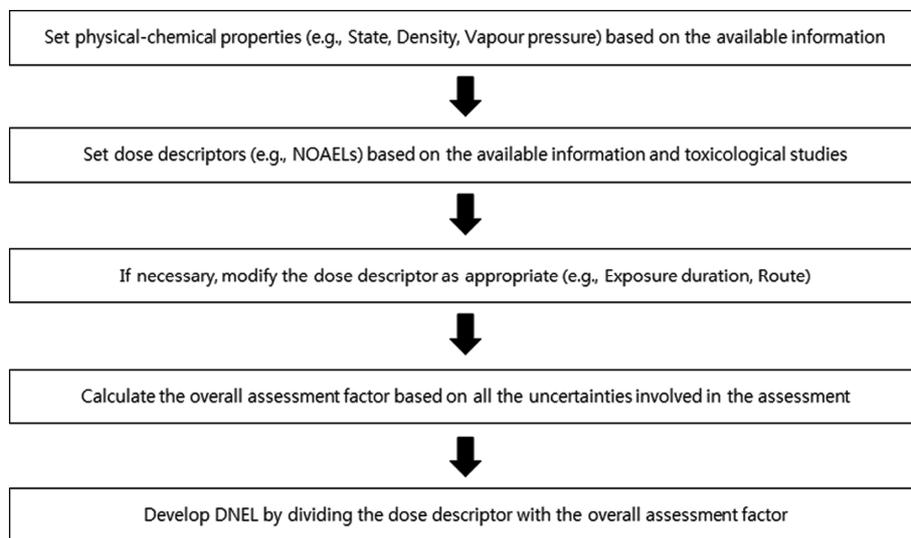


Figure 1. Flow diagram of process for generating DNEL and use of DNEL in risk characterization. Adapted from Fig. B.7-1 of guidance on information requirements and chemical safety assessments part B: hazard assessment (ECHA, 2008a; Kreider et al., 2010)

Table 3. Default assessment factors implemented in the SECO-DNEL tool 1.0

Assessment factors		Value
1. Interspecies variability		
Allometric scaling factor(not applied for inhalation route)	rat	4
	mouse	7
	hamster	5
	guinea pig	3
	rabbit	2.4
	monkey	2
	dog	1.4
Remaining differences(applied for all experimental animals)		2.5
2. Intraspecies variability		
	worker	5
	consumer	10
	human via the environment	10
3. Differences in exposure duration		
	subacute to chronic N(L)OEL(C)	6
	subacute to subchronic N(L)OEL(C)	3
	subchronic to chronic N(L)OEL(C)	2
	chronic N(L)OEL(C)	1
4. Issues related to dose-response		
	NOEL(C) to NAEL	1
	LOEL(C) to NAEL	3(default)
5. Quality of the whole database		
	Good/standard quality of the database	1

는 노출 수준으로 정의하고 있다(ECHA, 2012). DNEL은 먼저 노출된 개체군과 노출 경로 및 기간(급성, 반복 독성 등)을 식별하고(Peter et al., 2012), 독성시험 평가에서의 N(L)OEL 등의 기준 용량 값을 확인한다. 이 데이터를 실제 인간 노출 시나리오에 가정했을 때의 차이를 보정하기 위해 실험동물 종간의 다양성과 불확실성을 고려하여 평가 계수(assessment factor, AF)를 적용하여 산출한다(ECHA, 2012). 본 연구에서는 ECHA Guidance R.8(ECHA, 2012)을 따라 정확한 DNEL을 유도할 수 있도록 SECO(Swiss State Secretariat for Economic Affairs)에서 제작한 SECO-DNEL(Simple European Calculator Of DNEL) tool 1.0 프로그램을 이용하여 DNEL을 산출하였다. SECO-DNEL tool은 반복 노출로 인한 전신 효과의 계산에 사용되었고 엑셀을 기반으로 한 DNEL을 산출할 수 있도록 스위스 연방에 의해 2015년 발표된 프로그램이다. 동물 연구에서의 기준 용량 값을 인간 NOAEC에 맞춰 조정하여 평가 계수를 결

정하여 최종 DNEL을 산출하였다. SECO-DNEL을 이용한 DNEL의 전체적인 산출과정은 Figure 1, 실험 조건에 따라 적용하는 평가 계수는 Table 3과 같다. 산출된 DNEL값은 고용노동부 노출기준과 비교하였다.

4) 통계처리

제시한 방법을 적용하여 각 연구대상물질별로 도출한 RfC_w 와 DNEL은 SAS 통계 프로그램(SAS ver. 9.4)을 이용하였고, 두 값의 차이를 비교하기 위하여 대응표본 t-검정(paired t-test) 방법을 실시하여 통계처리하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 용량반응평가 기준용량값 산출

RfC_w 와 작업자 DNEL을 산출하여 두 값을 비교하기 위해서 동일한 POD값을 적용하였다. Dinitrogen oxide

Table 4. Point of Departures (PODs) and basis of 5 chemicals for risk assessment

Chemical Name	POD	Values	Basis for POD	Effect
Dinitrogen oxide	NOAEC	500 ppm	Rat, 12 of animals, 6hr per day, 5days per weeks, 19days	Reproductive toxicity (Ref. ECHA DB)
Catechol	NOAEL	30 mg/kg	Rat, 20 of animals, 7days per weeks, 7weeks	Reproductive toxicity (Ref. ECHA DB)
2-Phenoxy ethanol	NOAEL	1875 mg/kg	Mouse, 60 of animals, 7days	Reproductive toxicity (Ref. ECHA DB)
Carbitol	NOAEL	1000 mg/kg	Rat, 25 of animals, 7days per weeks, 12days	Reproductive toxicity (Ref. ECHA DB)
Carbon black	NOAEC	7 mg/m ³	Hamsters, 15 of animals, 6hr per day, 5days per weeks, 13weeks	Systemic (Ref. ECHA DB)

Table 5. Results of Reference Concentration for workers(RfC_w) calculation of 5 chemicals

	Chemical Name	Dinitrogen oxide	Catechol	2-Phenoxy ethanol	Carbitol	Carbon black	Unit
	Dose descriptor	NOAEC =500 ppm	NOAEL =30 mg/kg	NOAEL =1875 mg/kg	NOAEL =1000 mg/kg	NOAEC 7 mg/m ³	
	POD	NOAEL(C)	500	30	1875	1000	ppm mg/kg mg/m ³
						7	
S T E P 1	Dose scaling from animal to human	Mouse :7 , Rat: 4, Hamster: 5 Guinea pig: 3, Rabbit: 2.4 Monkey: 2, Dog: 1.4	4	4	7	4	5
	Extrapolation from oral to inhalation	Extrathoracic region: 0.14 Tracheobronchial: 1.5 Systemic toxicity of particulate matter: 1.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	Unit Conversation	60 kg/(10 m ³ /8hrs) mg/m ³	6	6	6	6	
	Step 1 correction summary	POD (inhalation)	1125	67.5	2410.71	2250	2.1 mg/m ³
S T E P 2	POD adj	8hrs/8hrs*5days/ 5days*0.83/1.25	0.664	0.664	0.664	0.664	0.664
	POD hec	1	1	1	1	1	1
	Step 2 correction summary	POD worker (inhalation)	747	44.82	1600.71	1494	1.3944 mg/m ³
	Interspecies	3	3	3	3	3	
	Intraspecies	5	5	5	5	5	
	Duration	>4week : 6 >13week: 2 >6months: 1	10	6	10	10	2
S T E P 3	Severity	NOAEL : 1 LOAEL and BMDL: 5 LD50: 300	1	1	1	1	1
	Quality	1	1	1	1	1	1
	Step 3 correction summary	RfC _w (mg/m ³)	4.98	0.50	10.67	9.96	0.05 mg/m ³
		RfC _w (ppm)	2.53	0.10	1.73	1.66	0.09 ppm

은 ECHA DB에서 생식독성/발달독성 자료 NOAEC=500 ppm(6hr/day, 5day/weeks, 19days, rat) 자료를 찾아 근거로 활용하였다. Catechol은 ECHA DB에서 생식독성/반복독성 NOAEL=30 mg/kg/day(7day/weeks, 7weeks, rat(male/female)) 자료를 찾아 활용하였다. 2-Phenoxyethanol은 ECHA DB에서 생식독성 NOAEL=1875 mg/kg/day(7days, mouse(male/female)) 자료를 찾아 활용하였다. Carbitol은 ECHA DB에서 생식독성/발달독성 NOAEL=1000 mg/kg/day(7day/weeks, 12days, rat) 자료를 찾아

활용하였다. Carbon black은 ECHA DB에서 만성독성 NOAEC=7 mg/m³(6hr/day, 5day/weeks, 13weeks, hamsters (female)) 자료를 찾아 근거로 활용하였다(Table 4).

2. RfC_w 산출

Table 5에서는 NOAEL(C)의 POD를 기준으로 하여 Table 2에서와 같이 제시된 보정계수 적용방법에 따라 물질별 RfC_w 산출결과를 제시하였다. Step 1 과정에서는 Route-to-Route extrapolation 과정으로 각각의 독성자

Table 6. Results of Derived No Effect Level(DNEL) calculation of 5 chemicals

Chemical Name	Dinitrogen oxide	Catechol	2-Phenoxy ethanol	Carbitol	Carbon black	Unit
Select the relevant dose descriptor for the toxicological endpoint concerned						
S T E P 1 Toxicological endpoint:	Reprotoxic effect	Reprotoxic effect	Reprotoxic effect	Reprotoxic effect	Other effect - systemic	
NOAEC devel. - inhalation route:	500 ppm	30 mg/kg	1875 mg/kg	1000 mg/kg	7 mg/m ³	
Modify the relevant dose descriptor per endpoint of the correct starting point						
Starting point correction formula:corr inh NOAEC devel. = inh NOAEC devel. x Diff. exp. cond. x (ABSinh,an/ABSinh,hu) x sRVhu/wRV						
Relevant human exposure route:	inhalation	inhalation	inhalation	inhalation	inhalation	
ABS,an/ABS,hu (inh-inh:1 / oral-inh:0.5)	1	0.5	0.5	0.5	1	
Experimental animal:	rat	rat	mouse	rat	hamster	
S T E P 2 Standard respiratory volume, animal (sRVan)		0.38	0.67	0.38		m ³ /kg bw/8 h
Standard respiratory volume, human (sRVHuman)	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	
Worker respiratory volume (wRV)	10	10	10	10	10	
Differences experimental/human exposure conditions	0.75	1.4	1.4	1.4	0.75	
Corrected dose descriptor						
corr inh NOAEC devel.:	251.25	8.0909	228.58	221.33	3.52 mg/m ³	ppm
Select assessment factors						
Interspecies, AS	1	1	1	1	1	
Interspecies, remaining differences	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	
S T E P 3 AF1: Interspecies, total	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	
AF2: Intraspecies	5	5	5	5	5	
AF3: Exposure duration	10	6	10	10	2	
AF4: Dose response-relationship	1	1	1	1	1	
AF5: Quality of the whole data base	1	1	1	1	1	
Overall AF (= AF1xAF2xAF3xAF4xAF5)	125	75	125	125	25	
DNEL Results						
worker-DNEL long-term for inhalation route-reprotoxic:	2.01	0.11	1.83	1.77	0.14 mg/m ³	ppm

Table 7. Comparison between RfC_w and DNEL with TLV

Substance Name	RfC _w *	DNEL*	TLV	unit
Dinitrogen oxide	2.53	2.01	-	ppm
Catechol	0.10	0.11	5	ppm
2-Phenoxyethanol	1.73	1.83	-	ppm
Carbitol	1.66	1.77	-	ppm
Carbon black	0.05	0.14	3.5	mg/m ³

*: p Value >0.05 between RfC_w and DNEL

료값을 흡입독성자료로 변환해주었다. Step 2는 Quantitative 과정으로 일 노출시간과 주 노출시간을 국내 근로자들의 평균 근무시간을 고려하여 하루 8시간, 주 5일을 기준으로 모든 물질에 동일하게 적용하였다. Step 3에서는 Uncertain correction 과정으로 보정계수(UF, MF)를 적용하여 불확실한 값을 보정해주었다. 모든 과정을 통해 산출된 RfC_w(mg/m³) 값은 분자량을 고려하여 ppm 단위로도 환산하였다. RfC_w 산출결과, Dinitrogen oxide은 2.53 ppm이었고, Catechol은 0.10 ppm으로 TLV 5 ppm보다 낮은 수준이었다. 2-Phenoxyethanol은 1.73 ppm이었고, Carbitol은 1.66 ppm이었다. Carbon black의 RfC_w는 0.05 mg/m³으로 TLV 3.5 mg/m³보다 매우 낮은 수준으로 산출되었다. 연구대상물질 중 국내 노출기준이 설정된 Catechol과 Carbon black의 RfC_w은 모두 국내 노출기준 TLV보다 낮은 수준임을 확인하였다(Table 7).

3. DNEL 산출

Table 6에서는 RfC_w 산출과정과 동일하게 NOAEL(C)의 POD를 기준으로 하여 Table 3에서와 같이 제시된 보정계수 적용방법에 따라 물질별 DNEL 산출결과를 제시하였다. 물질정보 수집/분석 과정에서는 각 물질의 상태, 분자량, 증기압, KOW(옥탄올/물 분배계수), 독성정보 등의 물리화학적 정보를 파악하였다. Step 1 과정은 독성값과 그에 대한 Toxicological endpoint를 적용한다. Step 2는 Route-to-Route extrapolation 과정으로 각각의 독성자료값을 실험동물과 사람의 노출경로에 따라 변환해주었고, 일 노출시간과 주 노출시간을 국내 근로자들의 근무시간을 고려하여 하루 8시간, 주 5일을 기준으로 모든 물질에 흡입 노출되었을 때를 가정하여 적용되었다. Step 3에서는 보정계수(AF)를 적용하여 불확실한 값을 보정해주었다. DNEL 산출결과, Dinitrogen oxide은 2.01 ppm이었고, Catechol은 0.11 ppm으로 TLV 5 ppm보다 낮은 수준이었다. 2-Phenoxyethanol은 1.83

ppm이었고, Carbitol은 1.77 ppm이었다. Carbon black의 DNEL는 0.14 mg/m³으로 TLV 3.5 mg/m³보다 매우 낮은 수준으로 산출되었다. 연구대상물질 중 국내 노출기준이 설정된 Catechol과 Carbon black의 DNEL은 모두 노출기준 TLV보다 낮은 수준임을 확인하였다(Table 7).

4. 통계 처리

RfC_w값과 DNEL값을 Paired t-test 통계방법으로 비교한 결과, DNEL은 RfC_w와 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05). 이는 RfC_w와 DNEL의 두 값에 있어서 차이가 없는 것을 나타내고 있다.

IV. 고 찰

본 연구에서는 국내 발암성·생식세포변이원성·생식독성(CMR물질)으로 지정된 물질 중 노출기준 미설정 물질 또는 작업환경측정대상 유해인자 미설정 물질에 대하여 RfC_w와 DNEL을 산출 및 비교하여 작업장 관리기준으로 적용할 수 있는지의 여부를 확인하고 효율적인 작업환경관리에 적용하고자 하였다. 우리나라에서는 CMR 물질의 경우 국외 공인기관의 자료를 참고하여 각 물질별 CMR 정보를 고용노동부 고시를 통해 제공하고 있고, 한국산업안전보건공단에서는 폭넓은 국외 DB정보를 활용하여 더 많은 CMR 정보를 주기적으로 최신화하여 제공하고 있다. 하지만 이들 정보가 법상 규제 목적이 아닌 정보제공 목적으로 제공하는 것이어서 좀 더 상세한 정보제공이 필요하다. 또한 산업위생학적 관점에서 중점적으로 관리해야 할 유해인자의 특성은 독성이나 유해성 그 자체 뿐 아니라 화학물질에 대한 근로자의 노출 가능성을 고려한 위해성이다(Kim et al., 2009). 본 연구에서 검토된 화학물질은 발암성 물질 2종, 생식세포변이원성 물질 1종, 생식독성 물질 2종이다. 다르게 보

면, 노출기준 미설정 물질 3종, 작업환경측정대상유해인자 미설정 물질 5종이다.

검토된 연구대상물질은 모두 실험동물을 이용한 독성자료를 이용하여 RfC_w 와 DNEL의 참고농도를 구하였다. RfC_w 산출 방법은 발암성 물질 및 비발암성 물질에 대하여 별도로 산출하게 되는데 발암성 물질의 흡입단위위험도(Inhalation Unit Risk, IUR)를 이용한 산출방법이 가장 신뢰도가 높은 방법이라고 판단하여 적용하고자 하였다. 하지만 Catechol, Carbon black의 경우 미국 환경보호청(US EPA) IRIS(Integrated Risk Information System)에서 제공하는 IUR 값이 존재하지 않았고 추가적으로 동물실험자료에서의 기준용량값 또한 자료가 부족하였기 때문에 발암성 RfC_w 는 산출할 수 없었다. DNEL 산출시에도 마찬가지로 발암성 및 생식세포변이원성 물질의 역치가 없는(non-threshold) 화학물질에 대해서는 기본적으로 SECO-DNEL 프로그램에서는 적용하지 않기 때문에 발암성 DNEL은 산출할 수 없었다. Peter et al.(2012)에 따르면 발암성 1a 또는 1b(EC, 2008)와 같은 일부 물질들의 경우 비역치(non-threshold) 매커니즘으로 간주되어 결과적으로는 종말점에 대한 NOAEL의 확인이 불가능하여 DNEL을 산출할 수 없고, 이러한 경우에는 적절한 용량반응평가 자료 이용이 가능한 경우 DNEL보다 Derived Minimal-Effect Level (DMEL)이 유도되거나, 정량적 접근이 필요하다고 하였다. 따라서 본 연구에서는 비발암물질에 대한 RfC_w 와 DNEL만 산출하여 비교하였다(Table 7). 비발암성 물질에 대한 최종 RfC_w 를 산출한 결과, Dinitrogen oxide은 2.53 ppm, Catechol은 0.10 ppm, 2-Phenoxyethanol은 1.73 ppm, Carbitol은 1.66 ppm, Carbon black은 0.05 mg/m³로 계산되었다. 산출된 RfC_w 를 고용노동부 노출기준과 비교해보면 Catechol은 노출기준 5 ppm의 2% 이하 수준이었고, Carbon black은 노출기준 3.5 mg/m³의 1.4% 이하 수준이었다. 최종 DNEL를 산출한 결과, Dinitrogen oxide은 2.01 ppm, Catechol은 0.11 ppm, 2-Phenoxyethanol은 1.83 ppm, Carbitol은 1.77 ppm, Carbon black은 0.14 mg/m³로 계산되었다. 산출된 DNEL를 고용노동부 노출기준과 비교해보면 Catechol은 노출기준 5 ppm의 2.2% 이하 수준이었고, Carbon black은 노출기준 3.5 mg/m³의 4% 이하 수준이었다.

Kim et al.(2011)은 작업장의 위해성을 관리하기 위한 값으로 노출기준(Occupational Exposure Limit, OEL)

을 권고하기 위해서는 흡입노출참고치(RfC)와 같은 용량반응평가를 반드시 수행해야 하고(US EPA, 1994), 그 외 많은 연구자들이 용량반응평가를 거친 위해성 평가를 통해 근로자 노출수준을 제시하고 있다고 하였다. RfC 는 평생 동안 유해한 영향을 미치지 않는 인구 집단(민감 집단 포함)에 대한 지속적인 흡입 노출에 대한 추정치를 의미한다. 흡입 경로를 통한 사람의 노출 위험은 흡입 RfC 를 유도함으로써 평가된다. 흡입 RfC 는 호흡기와 호흡기 주변 모두의 독성 영향을 고려하며 경구 RfD 와 유사하게 역치를 통해 추정되는 건강 영향에 대한 위험성 평가에 사용되고 있다(U.S. EPA IRIS). Lim et al.(2012)은 산업안전보건연구원에서 실시한 유해성·위험성 평가 연구에서 수행한 대상물질 중 3종을 대상으로 RfC_w 를 산출하였고 이는 노출기준보다 약 5~11배 낮은 수준으로 나타났다고 하였다. NOAEL값을 POD로 사용하여 RfC_w 를 구하는 절차에서 연구자간의 변이를 줄이기 위해서는 보정계수의 통일화가 필요하다고 하며 ECHA 방법을 기준으로 적용된 보정값은 본 연구에서 적용한 값과 같았다. 또한 Moon et al.(2013)은 고용노동부 작업환경실태조사 결과자료를 근거로 선정한 물질에 대해 흡입 RfC_w 를 산출하였는데 RfC_w 값은 산출과정에서 기관별 보정방식 또는 보정계수의 선택에 따라 차이가 발생할 수 있고 연구결과의 편차가 클 수 있으므로 새로운 연구와 반복된 신뢰도 검증으로 추후 보완이 필요할 것이라고 하였다. Kreider et al. (2010)은 만성 노출의 DNEL_w는 OSHA-PEL, ACGIH-TLV, NIOSH-REL의 8시간 기준 노출기준보다 50~250배 낮고 단기 노출의 DNEL 역시 15분 기준 노출기준보다 약 15-80배 낮다고 하였다. Yoon et al.(2013)은 노출기준이 없는 물질에 대하여 산출한 DNEL이 기존 노출기준보다 보수적으로 산출되어 사업장 내 참고기준으로 사용할 수 있다는 결론을 도출하였다. 국내 노출기준과 작업자 DNEL이 차이가 나는 이유는 각 기준 산출시 적용되는 기준 용량 값의 선택기준이 다르고 각 기준에 적용하는 안전계수의 차이를 비교했을 때 REACH에서 권고한 평가계수가 더 크게 나타난 것을 고려해 볼 수 있다고 하였다. 또한 Yoon et al.(2013)에 따르면 ECETOC (2010)에서 NOAELs값이 낮을 수록, 독성이 큰 물질일 수록 작업자 DNEL은 보수적으로 산출되어 더 낮은 결과를 나타낸 것으로 보아 노출기준이 없는 물질에 대하여 참고기준으로 사용할 수 있다. 본 연구에서는

작업장 근로자들에게서 가장 노출이 클 것으로 예상되는 흡입 노출로 인한 RfC_w와 DNEL만을 산출하였지만 연구 대상물질의 유해성에 따라서 다른 경로의 접촉을 통해서도 체내 흡수가 가능하다는 점을 고려할 때, 산출된 값은 근로자의 모든 위험성을 표현하지 못하였다고도 할 수 있다. 따라서 POD가 제시된 다양한 경로의 노출로의 RfC_w와 DNEL을 추가로 산출할 필요가 있다. 하지만 용량반응평가 단계에서 사용하고 있는 RfC_w와 DNEL의 위험값을 산출하였고 이를 비교하는데 큰 의미가 있다고 판단된다. 앞서 언급하였던 내용과 같이 유해성 평가를 위한 용량반응 평가의 적용 방법에 대한 연구가 최근 많이 수행되고 있는 것으로 생각된다. 앞으로 독성 또는 유해성이 많이 알려지지 않은 화학물질에 대해서도 용량반응 평가에 적용되는 위험값을 비교 및 평가, 산업별 관리기준 적용 가능 여부 등의 연구가 추가적으로 이루어질 필요가 있다.

V. 결 론

본 연구에서 CMR 물질 중 노출기준 미설정 물질 또는 작업환경측정대상 유해인자 미설정 물질에 대하여 RfC_w와 DNEL을 산출하였다. SECO-DNEL을 통해 산출한 DNEL값을 RfC_w와 비교하여 DNEL값을 작업장 관리기준으로 적용할 수 있는지의 여부를 확인하기 위해 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 독성시험 평가에 따라 도출된 NOAEL(C)을 POD로 하여 산출한 RfC_w는 5가지의 물질 각각 2.53 ppm, 0.10 ppm, 1.73 ppm, 1.66 ppm, 0.05 mg/m³로 산출되었다.
2. 동일한 POD를 SECO-DNEL tool 1.0 프로그램을 이용하여 산출한 DNEL은 5가지의 물질 각각 2.01 ppm, 0.11 ppm, 1.83 ppm, 1.77 ppm, 0.14 mg/m³로 산출되었다.
3. 5가지의 물질에 대하여 산출된 RfC_w와 DNEL을 Paired t-test 결과, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.(p>0.05).

따라서, SECO-DNEL tool을 활용하여 산출한 DNEL 값이 저농도 노출의 다양한 화학물질을 사용하는 작업장에서 용량반응평가 값인 RfC_w와 유사한 결과를 보이는 것으로 판단할 수 있다. 그러므로 EU에서 제시하고

있는 용량-반응평가값인 DNEL을 RfC_w의 값으로 대체 가능한 것으로 판단될 수 있으나 좀 더 많은 물질에 대하여 RfC_w와 DNEL을 산출 및 비교함으로써 DNEL값 적용의 신뢰성을 높일 수 있을 것으로 판단된다.

References

- Boojaard PJ, Banton MI, Dalbey W, Hedelin AS, Riley AJ et al. A consistent and transparent approach for calculation of Derived No-Effect Levels (DNELs) for petroleum substances. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2012;62:85-98
- European Commission (EC). Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH) Regulation (EC) No. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council. *Off. J. Eur. Commun* 2006;L396/17:1.849
- European Commission (EC). Regulation (EC) No. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2001/21/EC. Vol. 1907/2006, 2006
- European Chemicals Agency(ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Part A: Introduction to the Guidance Document. 2008
- European Chemicals Agency(ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Part B: Hazard Assessment. 2008
- European Chemicals Agency(ECHA). List of pre-registered substances. [cited 2009 Jul 1] Available from:URL: <http://apps.echa.europa.eu/preregistered/pre-registered-sub.aspx/>
- European Chemicals Agency(ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose[concentration]-response for human health. 2011
- European Chemicals Agency(ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Part B: Hazard Assessment. 2012
- European Chemicals Agency(ECHA). Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. [cited 2014 Nov 19] Available from:URL: http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_

- requirements_r8_en.pdf
- Gift JS, McGaughy R, Singh DV, Sonawane B. Health assessment of phosgene: Approaches for derivation of reference concentration. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 51 2008;98-107
- Kim YM, Kim HW. The assessment of health risk and subjective symptoms of printing workers exposed to mixed organic solvents. *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 2009;19(3):270-279
- Kreider ML, Williams ES. Interpreting REACH guidance in the determination of the derived no effect level (DNEL). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010;58:323-329
- Kim HJ, Shin DC, Lim YW, Yang JY, Lee YJ. Dose-Response Assessment of Isoprene for Occupational Health Protection Target Level. *J Health Info Stat* 2011;36(1):63-75
- Kim CN, Roh JH, Won JU, KIM TH, Yang JY et al. Hazard assessment of hazardous chemical substances (Ⅱ). Occupational Safety and Health Research Institute Korea Occupational Safety & Health Agency, 2012
- Korea Occupational Safety & Health Agency. Guidelines for evaluating the hazard of chemical substances. 2016
- Lim CH, Yang JS, Park SY. A Harmonized Method for Dose-response Risk Assessment Based on the Hazard & Risk Evaluation of Chemicals (HREC) According to the Industrial Safety and Health Act (ISHA). *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 2012;22(3):175-183
- Lim YW, Roh YM, Shin YC, Yang JY, Lee YJ et al. Detailed review of management standard for high risk chemicals. Korea Occupational Safety & Health Agency(KOSHA) 2012
- Ministry of Employment and Labor. Enforcement rule of the Occupational Safety and Health act. (MoL Public Notice No. 2016-197) 2016
- Ministry of Employment and Labor. Exposure limits for Chemical Substances and Physical Agents. (MoL Public Notice No. 2016-41) 2016
- Ministry of Employment and Labor, Regulation on hazard assessment of chemical substances. (MoL Public Notice No. 2017-125) 2017
- Moon HI, Choi HI, Sin SM, Byeon SH. Human Health Risk Assessment of n-Butyl Glycidyl Ether from Occupational Workplaces. *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 2013;23(1):20-26
- Boogaard PJ, Banton Mi, Dalbey W, Hedelin AS, Riley AJ et al. A consistent and transparent approach for calculation of Derived No-Effect Levels (DNELs) for petroleum substances. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2012;62:85-98
- Schenk L, Deng U, Johanson G. Derived No-effect Levels (DNELs) under the European Chemicals Regulation REACH- An Analysis of Long-term Inhalation Worker-DNELs Presented by Industry. *Ann. Occup. Hyg* 2015;59(4):416-438
- US Environmental Protection Agency(U.S. EPA). Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F [cited 2014] Available from:URL:National Technical Information Service, Springfield, VA
- Williams, ES, Panko, JM, Paustenbach, DJ. The European Union's REACH regulation: a review of its history and requirements. *Crit. Rev. Toxicol* 2009;39:553-575
- Yoon YH, Lee SW, Jung HH, Kim KS. Evaluation of the Application of worker-DNELs under REACH Guidance as Provisional Occupational Exposure Limits in the Workplace. *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 2013;23(1):27-34