

KOSHA GUIDE

T - 33 - 2023

화학물질 독성발현경로(AOP)의 개발 및 이해에 관한 지침

2023. 8.

한국산업안전보건공단

안전보건기술지침은 산업안전보건기준에 관한 규칙 등 산업안전보건법령의 요구사항을 이행하는데 참고하거나 사업장 안전·보건 수준향상에 필요한 기술적 권고 지침임

안전보건기술지침의 개요

- 작성자 : 한국산업안전보건공단 산업안전보건연구원 임경택
- 제 · 개정 경과
 - 2023년 7월 산업독성분야 산업안전·보건표준제정위원회 심의(제정)
- 관련규격 및 자료
 - ENV/JM/MONO(2013)6 OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 184 Revised Guidance Document on Developing and Assessing Adverse Outcome Pathways
- 관련법규 · 규칙 · 고시 등
 - 「산업안전보건법」 제105조(유해인자의 유해성·위험성 평가 및 관리), 제108조(신규화학물질의 유해성·위험성 조사)
 - 「산업안전보건법 시행규칙」 제141조(유해인자의 분류기준), 제143조(유해인자의 관리 등)
 - 국립환경과학원 고시(화학물질의 시험방법에 관한 규정)
- 안전보건기술지침의 적용 및 문의
 - 이 기술지침에 대한 의견 또는 문의는 한국산업안전보건공단 홈페이지(www.kosha.or.kr)의 안전보건기술지침 소관 분야별 문의처 안내를 참고하시기 바랍니다.
 - 동 지침 내에서 인용된 관련규격 및 자료, 법규 등에 관하여 최근 개정본이 있을 경우에는 해당 개정본의 내용을 참고하시기 바랍니다.

공표일자 : 2023년 8월 24일

제 정 자 : 한국산업안전보건공단 이사장

목 차

1. 목적	1
2. 적용범위	1
3. 용어의 정의	1
4. 독성발현경로(AOP)의 개발	5
4.1 정보의 주요 구성요소 식별	5
4.2 분자 개시 사건의 정의(작용부위에서)	6
4.3 독성 발현의 확인	7
4.4 독성 발현을 초래하는 주요 사건의 식별	8
4.5 주요 사건 관계의 식별	9
5. 독성발현경로(AOP)의 평가	10
6. 참고문헌	11

화학물질 독성발현경로(AOP)의 개발 및 이해에 관한 지침

1. 목적

이 지침은 「산업안전보건법」 제105조(유해인자의 유해성·위험성 평가 및 관리), 제108조(신규화학물질의 유해성·위험성 조사), 산업안전보건법 시행규칙 제141조(유해인자의 분류기준), 제143조(유해인자의 관리)에 따라, 화학물질의 독성발현경로(AOP)의 개발 및 그 이해에 대한 소개와 AOP 관련 용어에 대한 정의를 포함하여 일관된 정보 수집 및 구성을 위한 프레임워크를 제공하며, AOP의 규제 결정과 관련된 생물학적 수준의 조직에서 분자 개시 사건(MIE)과 독성 발현(AO) 사이 인과 관계의 개념적 구성 및 그 이해에 관한 정보를 제공하기 위한 가이드를 정함을 목적으로 한다.

2. 적용범위

이 지침은 산업안전보건법 제105조(유해인자의 유해성·위험성 평가 및 관리), 제108조(신규화학물질의 유해성·위험성 조사) 및 국립환경과학원 고시(화학물질의 시험방법에 관한 규정)에 의거 화학물질의 독성발현경로(AOP)의 개발 및 그 이해에 적용한다.

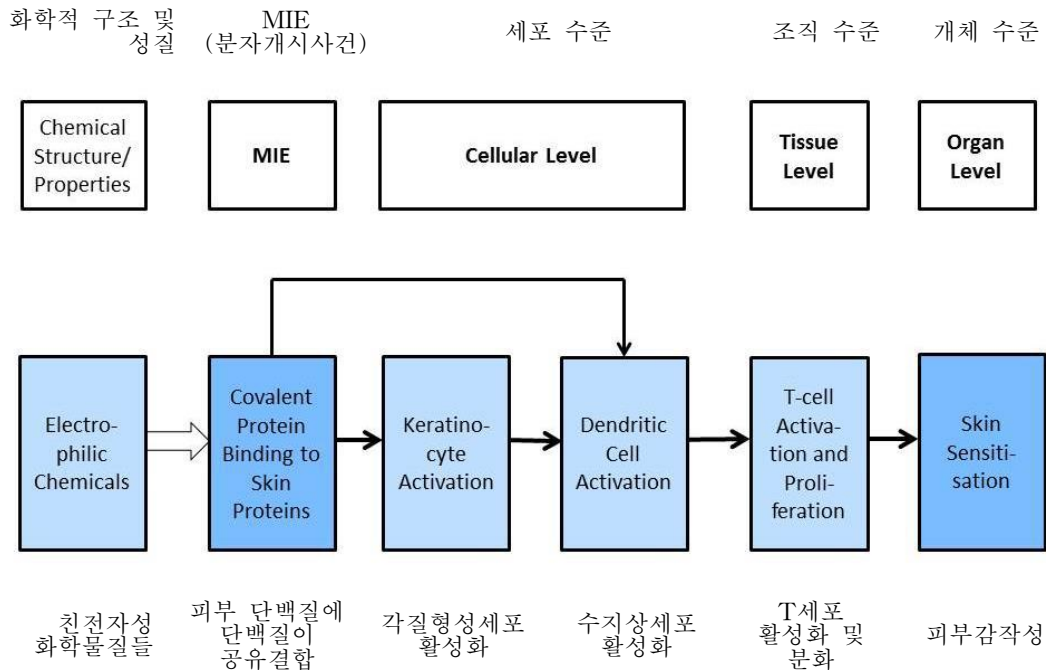
3. 용어의 정의

(1) 이 지침에서 사용하는 용어의 정의는 다음과 같다.

(가) “독성 발현(Adverse outcome)”이란 승인된 규제 지침 독성 시험에서 확립된 보호 목표 또는 정점 종말점에 대한 동등성에 기초하여 규제 중요성이 있는 것으로 일반적으로 인정되는 특수 유형의 주요 사건을 말한다.¹⁾

1) 보호 목표가 인체 건강인지 생태학적 건강인지에 따라 고려되는 종말점이 다를 수 있다.

(나) “독성발현경로(Adverse outcome pathway; AOP)”란 개념적으로 스트레스 요인과 표적 세포 또는 조직의 생체 분자(즉, 분자 개시 사건)의 초기 상호작용으로 시작하여 종속적인 일련의 중간 사건을 거쳐 진행되어 불리한 결과로 절정에 이르는 일련의 사건을 말한다. AOP는 일반적으로 보상 기전과 피드백 루프가 극복됨에 따라 하나의 주요 사건에서 다른 주요 사건으로 이동하면서 순차적으로 표시된다. <그림 1>



<그림 1> 피부 감작성과 관련된 AOP의 예시
(OECD 2012, ENV/JM/MONO(2012)10/PART1)

(다) “정점 끝점(Apical endpoints)”이란 사망, 발달 이상, 번식 행동, 생식 장애, 신체적 변화, 임상 징후 또는 병리학적 상태를 포함한 장기의 크기 및 조직병리학적 변화와 같이 질병 상태를 나타내는 노출의 경험적으로 검증 가능한 결과를 말한다.²⁾ (Krewski et al., 2011; Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)

(라) “세포 반응(Cellular response)”이란 세포 내에서 화학 신호를 해당 수용체에 결합하고 궁극적으로 세포의 행동을 변화시키는 사건이 유도되는 것을 말한다. 이러한 세포 내 사건의 성격은 수용체의 유형에 따라 다르며, 또한 동일한 화학 신호가 다른 세포 유형에서 다른 반응을 유발할 수 있다.

2) 정점으로 간주되는 끝점(결과)은 인간 건강 대 생태 건강의 대리인으로 사용되는 경우 다를 수 있다.

- (마) “화학적 카테고리(Chemical category)”란 물리화학적 및 인체 건강 및/또는 환경 독성학적 특성 및/또는 환경적 운명 특성이 유사하거나 구조적 유사성(또는 기타 유사성 특성)의 결과로 규칙적인 패턴을 따를 가능성이 있는 화학물질 그룹을 말한다. (OECD, 2007)
- (바) “끝점(Endpoint)이란 *in chemico* 방법, *in vitro* 또는 *in vivo* 분석에서 나온 기록된 관찰점을 말한다. (OECD, 2011)
- (사) “시험 및 평가에 대한 통합 접근 방식(Integrated Approaches to Testing and Assessment; IATA)”이란 화학물질의 위험 식별, 위험 특성화 및/또는 안전성 평가에 사용되는 여러 정보원을 기반으로 하는 접근 방식을 말한다. IATA는 모든 관련 기존 증거를 통합하고 가중치를 부여하며 잠재적인 위험 및/또는 위험에 관한 규제 의사 결정을 알리기 위해 필요한 경우 새로운 자료의 생성을 안내한다. IATA 내에서 다양한 정보원들(예: 물리화학적 특성, *in silico* 모델, 그룹화 및 read-across 접근 방식, 시험관 내 방법, 생체 내 시험 및 인체 자료)의 자료를 평가하고 통합하여 화학물질의 위험 및/또는 위험에 대한 결론을 도출한다. 이 과정에서 비동물 실험과 비실험 방법으로 생성된 자료를 통합하면 동물 실험을 줄이는 데 크게 기여할 것으로 기대된다. IATA의 결과는 다른 고려 사항과 함께 규제 의사 결정에 정보를 제공하는 결론이다. (OECD, 2016b)
- (아) “통합 시험 전략(Integrated Testing Strategy; ITS)”이란 시험 및 평가에 대한 정의된 접근 방식으로 다양한 방식으로 설계할 수 있으며 예를 들어 STS(순차 시험 전략) 또는 ITS(통합 시험 전략)의 형태를 말한다. ITS는 다양한 특정 방법론을 적용하여 다양한 정보원의 입력을 예측으로 변환하여 여러 자료원 또는 정보를 동시에 평가하는 접근 방식이다. 이를 위해 통계 및 수학적 모델과 같은 다양한 특정 방법론을 적용할 수 있다.
- (자) “주요 사건(Key event; KE)”이란 특정한 불리한 결과를 초래하는 정의된 생물학적 교란의 진행에 대해 측정 가능하고 필수적인 생물학적 상태의 변화이다. (OECD, 2016a)
- (차) “주요 사건 관계(Key event relationship; KER)”란 하나의 주요 사건을 다른 사건에 연결하고, 둘 사이의 방향 관계를 말한다(즉, 하나는 윗방향으로, 다른 하나는 아랫방향으로 식별). 아랫방향 주요 상태의 추론 또는 외삽을 용이하게 하는 과학적 기반 관계이다. 윗방향 주요 사건의 알려진, 측정 또는 예측된 상태의 사건이다. (OECD, 2016a)

- (카) “생물학적 조직의 수준(Levels of biological organization)”이란 원자, 분자, 세포, 조직, 기관, 기관계, 유기체(개인), 인구, 집단 등의 순차적 수준을 말한다.
- (타) “작용 기전(Mechanism of action; MoA)”이란 암 유도 또는 기타 건강 종말점의 주요 사건에 대한 상세한 분자 설명을 말한다. 작용 기전은 작용 방식이 의미하는 것보다 사건에 대한 더 자세한 이해와 설명을 나타낸다. (NAFTA, 2011)
- (파) “작용 방식(Mode of action; MOA)”이란 WHO에 의해 “강력한 실험적 관찰 및 기계론적 자료에 의해 뒷받침되는 관찰된 효과로 이어지는 생물학적으로 그럴듯한 주요 사건 순서”로 정의되며, 논리적인 틀에서 주요 세포학적 및 생화학적 사건, 즉 측정가능하고 관찰된 효과에 필요한 사건을 말한다.
- (하) “분자 개시 사건(Molecular Initiating Event; MIE)”이란 AOP를 시작하는 교란을 초래하는 유기체 내의 분자 수준에서 화학적 상호작용의 초기 지점을 나타내는 특수 유형의 핵심 사건을 말한다.
- (거) “분자 스크리닝(Molecular screening)”이란 범주 분석에 생화학적 및 세포 계층 방법을 적용하는 목적과 함께 신속한 스크리닝 방법과 독성유전체학을 결합한 것을 말한다. 분자 독성 스크리닝의 전제는 한 형태 또는 다른 세포 표적과 화학물질의 상호작용에 의해 주도된다. 처음에 독성을 평가하려면 적절한 관심 대상을 식별해야 하며 해당 화학물질과의 상호작용 가능성을 평가하기 위해 적절한 분석이 필요하다. (OECD, 2008)
- (너) “경로 교란(Pathway perturbation)”이란 유해한 건강 영향이 발생할 수 있는 정도로 정상적인 생물학적 기능을 손상시킬 수 있는 환경 인자 또는 그 대사체에 의한 독성 경로의 치명적인 변경을 말한다.
- (더) “작용 부위(Site of action)”란 화학물질과 상호작용하는 생물학적 분자이거나 수용체의 리간드 결합 도메인과 같은 관심 거대분자의 보다 구체적인 부위를 말한다. 작용 부위는 또한 분자 개시 사건이 일어나는 특정 세포 또는 조직 유형의 맥락에서 볼 수 있다. 작용 부위는 종에 따라 다를 수 있다.
- (러) “구조적 경고(Structural alerts)”란 분자에 존재할 때 화합물이 특정 범주에 포함될 수 있음을 나타내는 원자의 단편(Fragment)을 말한다. (Schultz, 2010)

(머) “시스템 생물학(Systems biology)”이란 동적 상호작용 네트워크의 생물학을 말한다.³⁾ (Duffs et al., 2007; Jain, 2010)

(버) “독성 경로(Toxicity pathway)”란 충분히 교란되었을 때 건강에 악영향을 미칠 것으로 예상되는 세포 반응 경로를 말한다. 독성 경로는 분자 개시 사건에서 세포 효과까지 정상적인 생화학적 경로의 교란과 관련이 있다. 그것이 작용 모드와 AOP 개념의 핵심이지만 정점 효과와 직접적으로 연결되지는 않는다. (NRC, 2007)

(서) “증거의 가중치(Weight of evidence; WoE)”란 상황에 따라 접근 방식과 도구가 달라지는 가설을 뒷받침하는 정보의 범위와 품질에 대한 포괄적이고 통합된 정성적 판단을 말한다. AOP의 경우 WoE는 작용 방식 분석의 이전 경험을 바탕으로 역학 연구의 인과 관계 평가를 위해 Bradford Hill(B/H)이 제안한 고려 사항에서 수정된 특정 고려 사항을 기반으로 처리된다. (Hill, 1965; Weed, 2005; WHO-UNEP, 2012)

(2) 그 밖에 이 지침에서 사용하는 용어의 정의는 특별한 규정이 있는 경우를 제외하고는 산업안전보건법, 같은 법 시행령, 같은 법 시행규칙, 산업안전보건기준에 관한 규칙 및 고용노동부 고시에서 정하는 바에 따른다.

4. 독성발현경로(AOP)의 개발

화학물질 독성발현경로(AOP)의 개발에 대한 방법은 다음과 같다.

4.1 정보의 주요 구성요소 식별

- (1) AOP의 기본 구성요소는 일반적으로 생물학적 조직의 다른 수준에 있는 주요 사건(KE)이다. 이러한 KE는 고려중인 AO에 인과적으로 연결되고 필수적이며 측정 가능하다
- (2) 분자 개시 사건(MIE) 및 독성 발현(AO)은 단일 AOP 전후관계 내에서 특정한 KE를 나타낸다.

3) 생물의 전체를 구성하는 네트워크가 부분의 합 이상이라는 이해에서 출발하여 생물 시스템의 복잡성을 해독하는 것을 목표로 하는 생물 의학의 전체론적 접근 방식이다. 시스템 생물학은 생물학, 컴퓨터 과학, 공학, 생물 정보학, 물리학 및 기타 분야의 접근 방식을 통합하여 이러한 시스템과 네트워크가 시간이 지남에 따라 그리고 화학물질 노출을 포함한 다양한 조건에서 어떻게 변하는지 예측한다. 다양한 분석 플랫폼과 생물정보학, 자료 통합 및 모델링을 사용해야 한다.

- (3) AOP는 한쪽 끝에는 화학물질과 생물학적 표적의 직접적인 상호작용을 나타내는 MIE에 의해 고정되고, 다른 쪽 끝에는 규제 결정과 관련된 모든 생물학적 조직 수준에 있을 수 있는 AO에 의해 고정된다.
- (4) AOP의 두 번째 기본 구성 요소는 KER(주요 사건 관계)이다.
- (5) KER은 AOP에서 윗방향 KE와 아랫방향 KE 간의 연결을 나타낸다. 이러한 각 정보는 AOP 개발 중에 명확하게 식별되고 설명되어야 한다.
- (6) AOP를 개발하기 위해 다음을 포함한 다양한 유형의 자료가 활용될 수 있다. 반응성 또는 화학적-생물학적 상호작용, 후속 세포 반응(예: 유전자 발현)에 대해 알려주는 시험관 내 분석, 생체 외 및 생체 내 역학 시험, AO와 직접적으로 관련된 종말점을 측정하는 생체 내 시험 규제 의사 결정을 주도한다.
- (7) AOP는 화학적 특이적이지 않으며 경로 설명은 특정 화학적 개시제와 독립적이어야 한다는 점을 반복할 가치가 있다. 그럼에도 불구하고 특정 AO의 맥락으로 화학물질에 대한 노출에서 파생된 실험 자료는 생물학적 반응 패턴을 이해하는 데 유용하다.
- (8) 이 정보는 AOP에서 KE와 KER을 식별하고 AOP를 뒷받침하는 과학적 증거를 제공하는 데 사용된다. 따라서 AOP는 다양한 차원(예: 생물학적 조직의 다양한 수준에서)의 효과를 AOP의 최종 종료점에 연결하기 위한 과학적 근거를 제공한다.

4.2 분자 개시 사건(MIE)의 정의(작용 부위에서)

- (1) 생물학적 시스템의 화학적 유발 교란은 분자 수준이다. 대부분의 화학물질은 하나 이상의 분자 표적과 상호작용할 수 있다.
- (2) MIE는 AOP의 기본 앵커 또는 "기초"이다. 따라서 특히 MIE/AOP가 *in silico* 또는 *in chemico* 예측을 지원하는 데 사용되는 경우 평가와 관련된 지정된 최종 AO로 이어지는 캐스케이드의 시작을 명확하게 식별하는 것이 중요하다.
- (3) 많은 MIE는 단백질 및/또는 DNA에 대한 공유 결합의 형태로 정의된다. 이러한 유형의 MIE는 유기화학의 원리(즉, 친전자체-친핵체 반응성)를 기반으로 한다.

- (4) 대조적으로, '수용체 결합' 또는 효소에 대한 결합은 본질적으로 더 선택적인 비공유 상호작용을 기반으로 하는 경우가 많다.
- (5) 화학물질은 서로 다른 대상에 대해 서로 다른 친화력을 가지고 있다. 내부 노출이 수용체나 효소의 결합 부위를 포화시키기에 충분하다면 활성 또는 활성 억제의 효능이 독성을 유발할 수 있다.
- (6) MIE를 이해하면 생체 이용률, 구조적 요구 사항(특히 수용체 결합에 대한) 및 대사 변형과 같은 교란을 유발할 가능성이 가장 큰 화학물질의 특성을 식별하고 정의할 수 있다.
- (7) 잠재적인 유도 물질의 화학을 이해하면 유사한 방식으로 작용하는 화학 범주 구성원에 대한 분자 구조 제한을 정의하는 데 도움이 된다.
- (8) 이상적인 시나리오에서 MIE가 잘 정의된 경우 해당 사건을 유발하는 화학 물질의 잠재력뿐만 아니라 가능한 작용 부위도 인식해야 한다. 예를 들어, 물질의 친전자성 종으로의 대사 변형은 피부 감각 및 간 섬유증에 대해 동일화할 수 있지만 작용 부위는 다르다.
- (9) 일부 종점의 경우, 특히 수용체 결합 메커니즘을 기반으로 하는 작용 부위의 식별은 수용체의 '형태' 및 기타 특성이 결합할 수 있는 분자 유형을 구조적으로 정의하기 때문에 매우 중요하다.
- (10) 그러나 MIE 작용 부위의 식별이 상당히 어려울 수 있거나(예: 반복 투여) 정확하게 정의되지 않은(예: 물고기의 단순 마취) 많은 AO가 있다. 그러나 이것이 잘못 정의된 작용 부위가 있는 AOP가 유용하지 않다는 것을 반드시 의미하지는 않는다.

4.3 독성 발현(AO)의 확인

- (1) AO는 승인된 규제 지침 독성 시험에서 확립된 보호 목표 또는 정점 끝점에 대한 동등성에 기초하여 규제적 중요성으로 일반적으로 인정되는 특수 유형의 주요 사건이다.
- (2) AO는 다양한 차원(예: 노출 기간, 성별, 종 등)을 기반으로 정의할 수 있다. 최종 AO는 특히 개인 또는 인구 수준에서 특정 AOP의 앵커이다. 규제 의

사 결정과 관련된 최종 AO를 명확하게 정의하는 것이 필수적이다(즉, 확립된 규제 지침에서 승인된 보호 목표 또는 공통 정점 끝점에 해당).

- (3) 이것은 인간 건강의 경우 개인 또는 전체 또는 특정 집단의 특정 기관 또는 기관계에서 의학적 상태의 위험 증가를 구성할 수 있는 AO로 이어지는 사건의 기계적 순서를 설명하는 데 도움이 된다.
- (4) 반면, 생태계에서 이것은 야생 동물 개체군의 지속 가능성 평가 측면에서 의미가 있는 인구 통계학적 중요성의 결과인 경우가 가장 많다. 생존, 번식력 또는 성장과 관련된 결과는 인구 지속 가능성과 쉽게 연결될 수 있다.
- (5) 그러나 유기체의 많은 구조적(예: 총체적 이상) 및 기능적(예: 행동 이상) 변화는 다른 요인과 결합될 때 규제적 중요성을 가질 수 있으며 인간 및 생태학적 위험 평가에서 가치 있는 증거 라인을 추가할 수 있다.
- (6) 최소한 AOP는 조직 또는 그 이상의 기관 수준에서 규제적으로 중요한 하나 이상의 AO와 연결되어야 한다. 가능할 때마다 KER의 순서는 인간 건강 및 생태학적 위험 평가를 위한 AOP의 효용을 극대화하기 위해 인구 수준으로 확장되어야 한다(적용 범위에 따라).

4.4 독성 발현을 초래하는 주요 사건(KE)의 식별

- (1) KE는 일반적으로 생물학적 조직의 다른 수준에서 중간 사건을 나타내는 경로에 따른 단계로 정의된다. KE가 되려면 중간 단계가 AOP에 필수적이어야 하며 실험적으로 측정할 수 있어야 한다. 사용자 핸드북은 AOP에 KE를 포함하는 것을 지원하는 데 사용할 수 있는 자료 유형에 대한 추가 고려 사항과 예를 제공한다.
- (2) AOP에는 평가와 관련된 최종 AO와 MIE 사이에 있는 KE 모음이 포함된다. 인접 사건 간의 관계는 모든 단일 중간 사건을 설명하기 보다는 경로를 따라 발생하는 주요 효과를 포착하는 필수적이고 측정 가능한 KE를 포함할 수 있는 방식으로 정의될 수 있다.
- (3) 이상적인 시나리오에서 AOP는 MIE(앵커 1)와 최종 AO(앵커 2) 사이의 인과 관계(연결)를 설정하는 데 필요한 상대적으로 적거나 최소한의 KE를 포함해야 한다.

- (4) AOP를 평가하기 위한 지원 및 자료, KE 및 KER에 대한 다양한 생체의 및 시험관 내 정보, HTS(고속 다중 스크리닝 기술) 분석, HCS(대량 정보 스크리닝 기술)의 종료점, 오믹스(Omics) 접근 방식의 정보 제공 심지어 *in silico* 방법도 사용할 수 있다. KE의 수가 증가함에 따라 독성학적 복잡성이 분명해진다.
- (5) AO로 이어지는 KE를 식별하기 전에 정상적인 생리학적 경로(예: 생식 과정, 간 기능)에 대한 이해가 필수적이다. 이것은 생물학적 조직의 다양한 수준에서 중단될 수 있는 복잡한 프로세스 네트워크를 인식하는 데 도움이 된다.
- (6) KE를 식별하는 동안 기존 문헌을 검토하여 최종 독성 발현으로 이어지는 그럴듯한 메커니즘과 중간 단계에 대해 가능한 한 많은 정보를 평가해야 한다. 사용 가능한 문헌에서 KE 자료의 신뢰성과 관련성을 판단하는 것은 최종 AO에 대한 비교 및 해석을 위해 연구 설계의 중요한 매개변수(예: 노출 방식, 노출 기간, 샘플링 시간)를 평가하는 것을 포함할 수 있다.
- (7) 체계적인 검토를 포함한 자동화된 문헌 탐색 및 평가 도구는 AOP의 개발을 가속화하고 자료 평가의 객관성과 투명성을 향상시키는데 도움이 될 수 있지만 필수는 아니다.
- (8) 중요한 점은 AOP 개발이 과학 문헌에 의해 지원되어야 하고 그것이 달성되는 방법은 사용자 핸드북에서 논의된 주요 고려 사항이 다루어진다면 AOP를 개발하는 사람들에게 달려 있다는 것이다. 일반적으로 주어진 AOP를 구성하는 동안 여러 중간 사건과 식별된다.
- (9) 따라서 수집된 지식은 관심 있는 특정 AOP에 적합하도록 걸러내야 한다. 하나 이상의 AOP에 KE가 있는 경우 AOP 간에 정보를 공유할 수 있다.

4.5 주요 사건 관계(KER)의 식별

- (1) AOP에서 식별된 모든 KE는 KER에서 연결 및 정의된다. AOP에서 KER을 기술하는 것은 윗방향 KE의 알려진 또는 측정된 상태에서부터 아랫방향 KE의 가능한 변화 또는 상태를 추론하기 위한 과학적 근거를 정의하는 정보 및 증거 유형을 조합하고 구성하는 것을 포함한다.

- (2) 관례에 따라 KER은 두 가지 형식 중 하나를 취할 수 있다. KER을 통해 연결된 KE 쌍은 주어진 AOP를 정의하는 KE 순서에서 서로 인접할 수 있다.
- (3) 대안적으로, KER은 관계가 다른 KE(즉, AOP에서 인접하지 않은 KE)를 통해 실행되는 것으로 생각되는 KE 쌍을 참조할 수 있다. 인접하지 않을 수 있는 모든 가능한 KE들에 대해 KER을 설명할 필요는 없다.
- (4) 그러나 인접하지 않은 KE에 대한 KER 설명을 제공하는 옵션은 AOP Wiki 내에서 특히 유용하다. 인접 KE 간의 연결을 지원하는 경험적 증거를 사용할 수 없거나 직접 인접하지 않은 KE에 대해서만 사용할 수 있기 때문이다.
- (5) 예를 들어, 일부 KE의 측정은 일상적인 연구에서 거의 이루어지지 않을 정도로 만들기가 상당히 어려울 수 있다.
- (6) KE를 AOP의 일부로 설정하기에 충분한 자료가 있을 수 있지만 사용가능한 WoE의 대부분은 특정 KE를 무시하거나 건너뛰게 할 수 있다.
- (7) 인접하지 않은 KE 설명을 포함하면 이러한 관계에 대한 WoE가 설명되고 다른 AOP에 연결될 수 있다.
- (8) AOP 개발의 중요한 구성 요소는 KER에 대한 증거의 가중치(WoE)를 평가하는 것이다. 여기에는 관계의 생물학적 타당성 평가, 첫 번째 KE가 후속 KE 이하에서 발생하고 아랫방향 KE보다 더 이른 시점에 발생한다는 것을 뒷받침하는 실험적 증거 조사가 포함된다.

5. 독성발현경로(AOP)의 평가

- (1) 규제 목적으로 사용하기 위해 의도적으로 개발된 주어진 AOP의 기초가 되는 증거는 MOA 맥락에서 WoE의 비교 분석에 사용되는 진화된 Bradford Hill 고려 사항⁴⁾을 기반으로 평가된다.
- (2) 그러나 화학적 AOP에 대한 전후 관계를 다루기 위해 적절하게 수정될 수 있다.

4) 역학에서 인과성을 밝히기 위하여 검토할 기준들 9가지

(3) 세 가지 기본 고려 사항은 다음과 같다.

(가) 관련된 기본적인 생물학적 과정과 AOP에서 제안하는 인과 관계와 일치하는지에 대한 이해에 의존하는 KER의 생물학적 타당성;

(나) 전체 AOP의 맥락에서 고려되고 윗방향 사건이 차단되는 경우 아랫방향 KE 또는 AO가 방지되거나 수정되는지 여부에 대한 실험 자료를 참조하는 KE의 필수성(예: 녹아웃 모델에서 시험 또는 가역성);

(다) KE 쌍에 대한 용량-반응 및 시간적 일치를 평가할 수 있는 하나 이상의 참조 화학물질에서 파생된 독성 자료를 기반으로 하는 KER의 경험적 지원.

(4) AOP를 평가할 때 생물학적 타당성과 경험적 뒷받침은 모두 각 KER에 대해 개별적으로 평가되는 반면, 필수성은 각 KE에 대한 지원 정보를 기반으로 AOP의 맥락에서 고려된다.

(5) 이 과정은 앞서 설명한 AOP 간의 구성 요소 공유를 지원할 뿐만 아니라 AOP 내의 중요한 자료 격차와 불확실성을 명시적으로 식별하여 가능한 규제 적용을 위한 표적 연구 및 평가를 촉진하는 데 도움이 된다.

(6) 일단 WoE(생물학적 타당성과 경험적 지원으로 구성)가 각 KER에 대해 평가되고 각 KE에 대한 필수성이 평가된다.

6. 참고문헌

- Duffus, J.H., Nordberg, M., Templeton, D.M. (2007). Glossary of terms used in toxicology, 2nd edition. Pure Appl. Chem. 79: 1153-1344.
- Hill, A.B. (1965). The environment and disease: An association of causation. Proc. R. Soc. Med. 58: 295-300.
- Jain, K.K. (2010). The Handbook of Biomarkers. London, Humana Press.
- Keller, D.A., Juberg, D.R., Catlin, N., Farland, W.H., Hess, F.G., Wolf, D.C., Doerr, N.G. (2012). Identification and Characterization of Adverse Effects in 21st Century Toxicology. Tox. Sci. 126: 291-297.
- Krewski, D., Westphal, M., Al-Zoughool, M., Croteau, M.C., Andersen, M.E.

- (2011). New directions in toxicity testing. *Annu. Rev. Public Health* 32: 161-178.
- North American Free Trade Agreement (NAFTA), Technical Working Group on Pesticides (TWG). (2011). (Quantitative) Structure Activity Relationship ((Q)SAR) Guidance Document.
- NRC (2007). *Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy*. Washington, DC: The National Academies Press.
- OECD (2007). Guidance on grouping of chemicals ENV/JM/MONO(2007)28.
- OECD (2008). Report of the Second Survey on Available Omics Tools. OECD-Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 100. ENV/JM/MONO(2008)35.
- OECD (2011). Report of the Workshop on Using Mechanistic Information in Forming Chemical Categories. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 138. ENV/JM/MONO(2011)8.
- OECD (2016a). Users' Handbook supplement to the Guidance Document for developing and assessing Adverse Outcome Pathways. OECD Series on Adverse Outcome Pathways, No. 1, OECD Publishing, Paris.
- OECD (2016b). Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches to be used within Integrated Approaches to Testing and Assessment. ENV/JM/MONO(2016)28.
- Schultz, T.W. (2010). Adverse outcome pathways: A way of linking chemical structure to in vivo toxicological hazards. In: Cronin, M.T.D. and Madden, J.C. eds., *In Silico Toxicology: Principles and Applications*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, pp. 346-371.
- Villeneuve, D.L. and Garcia-Reyero, N. (2011). A vision and strategy for predictive ecotoxicology testing in the 21st century. *Environ. Toxicol. Chem.* 30: 1-8.
- Weed D.L. (2005). Weight of evidence: a review of concept and methods. *Risk. Anal.* 25: 1545-1557.
- World Health Organization-United Nations Environment Programme (WHO-UNEP) (2012). Bergman, A., Heindel, J.J., Jobling, S., Kidd, K.A., Zoeller, R.T. (Eds.), *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012. Summary for Decision-Makers*. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html> Accessed January 9, 2017.