

화장품 위해평가 가이드라인

NATIONAL INSTITUTE OF FOOD AND DRUG SAFETY EVALUATION
<http://www.nifds.go.kr>

2017. 3



식품의약품안전처
식품의약품안전평가원
의료제품연구부 화장품연구팀

화장품 의약외품 연구회
cosmetic and quasi-drug research group



이 가이드라인은 현재의 과학기술 수준에서 화장품 위해평가에 대한 일반적인 사항과 방법을 제시하고자 작성되었습니다. 화장품 위해평가에 대한 경험과 전문가의 의견을 바탕으로 식품의약품안전평가원의 최근 견해를 서술하였으며, 향후 과학기술의 발전에 따라 수정될 수 있습니다. 본 가이드라인은 법적 강제력이 없으며, 제시된 방법 등은 개별 사안에 따라 다르게 해석할 수도 있습니다.

※ 가이드라인이란 대외적으로 특정한 사안 등에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것임(식품의약품안전처 지침등의 관리에 관한 규정(식약처 예규))

※ 이 가이드라인에 대하여 의견이 있는 경우 아래로 문의하시기 바랍니다.

식품의약품안전평가원
의료제품연구부 화장품연구팀

T.043-719-4853

F.043-719-4855

개정 이력서

화장품 위해평가 가이드라인

제·개정번호	승인일자	주요 내용
B2-2011-4-005	2011.08.	화장품 위해평가 가이드라인 제정
B1-2013-4-002	2013.10.	화장품 위해평가 가이드라인 개정
B1-2016-4-001	2016.02.	화장품 위해평가 가이드라인 개정
B1-2016-4-002	2016.11.	화장품 위해평가 가이드라인 개정

Contents

제1장	화장품 위해평가 가이드라인의 목적	1
1.	목적	1
제2장	화장품 안전의 일반사항	2
1.	일반사항	2
2.	화장품 성분	4
3.	최종 제품	5
제3장	화장품 위해평가	6
1.	위해평가 정의 및 수행에 필요한 일반사항	6
1-1.	위해평가 정의	6
1-2.	위해평가 수행에 필요한 일반사항	7
1-3.	위해평가 필요성 검토	8
1-4.	위해요소별 위해평가 유형	9
2.	위해평가 방법	10
2-1.	위해평가 사전 검토사항	10
2-2.	위해평가 세부 수행절차	12
2-2-1.	위험성 확인	13
2-2-2.	위험성 결정	14
2-2-3.	노출평가	16
2-2-4.	위해도 결정	22
2-2-5.	결과보고서 작성	23
제4장	참고문헌	24

Contents



[붙임 자료]

붙임 1. 화장품 위해평가 보고서 양식	27
붙임 2. 화장품 위해평가를 위한 안전역 (Margin of Safety)과 평생발암위험도 (Lifetime-Cancer Risk)의 산출을 위한 일반사항	30
붙임 3. 화장품 노출 인자(피부 표면적)	36
붙임 4. 한국인의 화장품 사용량	39
붙임 5. 유럽의 화장품 사용량	42
붙임 6. 화장품 성분 위해평가용 독성자료 수집법	45
붙임 7. 화장품 위해성 평가 관련 용어집(Glossary)	56

제1장 화장품 위해평가 가이드라인의 목적

1. 목적

본 가이드라인은化粧품의 안전을 확보하기 위한 일반적인 사항과 化粧품 위해평가 시 고려해야 할 사항, 방법 및 절차를 제시하는 것을 목적으로 한다.

또한 본 가이드라인에는 化粧품 사용으로 인한 피부노출을 중심으로 위해평가에 필요한 관련 자료들을 수록하고 있어 소비자, 化粧품 제조업체 및 관련 단체들에게 도움이 될 것으로 생각된다.

제2장 화장품 안전의 일반사항

1. 일반사항

- 1) 화장품은 제품 설명서, 표시사항 등에 따라 정상적으로 사용하거나 또는 예측 가능한 사용 조건에 따라 사용하였을 때 인체에 안전하여야 한다.

[화장품법]

제2조(정의) 1. "화장품"이란 인체를 청결·미화하여 매력을 더하고 용모를 밝게 변화시키거나 피부·모발의 건강을 유지 또는 증진하기 위하여 인체에 바르고 문지르거나 뿌리는 등 이와 유사한 방법으로 사용되는 물품으로서 인체에 대한 작용이 경미한 것을 말한다. 다만, 「약사법」 제2조제4호의 의약품에 해당하는 물품은 제외한다.

제8조(화장품 안전기준 등) ③ 식품의약품안전처장은 국내외에서 유해물질이 포함되어 있는 것으로 알려지는 등 국민보건상 위해 우려가 제기되는 화장품 원료 등의 경우에는 총리령으로 정하는 바에 따라 위해요소를 신속히 평가하여 그 위해 여부를 결정하여야 한다. ④ 식품의약품안전처장은 제3항에 따라 위해 평가가 완료된 경우에는 해당 화장품 원료 등을 화장품의 제조에 사용할 수 없는 원료로 지정하거나 그 사용기준을 지정하여야 한다.

- 2) 화장품은 소비자뿐만 아니라化妆품을 직업적으로 사용하는 전문가 (예, 미용사, 피부미용사 등) 에게 안전해야 한다.
- 3) 화장품은 주로 피부에 적용하기 때문에 피부자극 및 감각이 우선적으로 고려될 수 있으며, 빛에 의한 광자극이나 광감작 역시 고려될 수 있다. 또한 두피 및 안면에 적용하는 제품들은 눈에 들어갈 가능성이 있으므로 안점막자극이 고려될 수 있다.

- 4) 화장품의 사용방법에 따라 피부 흡수 또는 예측 가능한 경구 섭취 (립스틱 등), 흡입독성 (스프레이 등)에 의한 전신독성이 고려될 수 있다.
- 5) 화장품 안전의 확인은 화장품 원료의 선정부터 사용기한까지 화장품의 전주기에 대한 전반적인 접근이 필요하다.
- 6) 제품에 대한 위해평가는 개개 제품에 따라 다를 수 있으나 일반적으로 화장품의 위험성은 각 원료성분의 독성자료에 기초한다.
- 7) 과학적 관점에서 모든 원료성분에 대해 독성자료가 필요한 것은 아니다. 현재 활용 가능한 자료가 우선적으로 검토될 수 있다.
- 8) 개인별 화장품 사용에 관한 편차를 고려하여 일반적으로 일어날 수 있는 최대 사용 환경에서 화장품 성분을 위해평가 한다.
필요하면 화장품에 많이 노출되는 연예인, 미용사 등 특수직 종사자뿐 아니라 어린이나 영유아에 영향이 있을 경우는 따로 고려할 수 있다. 또한 다양한 종류의 화장품을 동시에 사용하는 경우를 고려하여 가능한 경우 화장품의 동시사용이 최종 위해성에 미치는 결과도 고려하여 위해평가를 수행한다.
- 9) 화장품 제조업자는 사용하는 성분에 대한 안전성 자료를 확보하기 위해 최대한 노력을 기울여야 하며 또한 최대한 활용되도록 노력하여야 한다.
- 10) 독성자료는 OECD 가이드라인 등 국제적으로 인정된 프로토콜에 따른 시험을 우선적으로 고려할 수 있으며, 과학적으로 타당한 방법으로 수행된 자료이면 활용 가능하다. 또한 국제적으로 입증된 동물대체시험법으로 시험한 자료도 활용 가능하다.
- 11) 위해평가 시 본 가이드라인을 체크리스트로 간주할 수 없으며, 화장품 성분의 특성에 따라 사례별(case-by-case)로 평가하는 것이 바람직하다.

2. 화장품 성분

- 1) 화장품 성분은 화학물질 또는 천연물 등일 수 있으며, 경우에 따라 단독 또는 혼합물일 수 있다. 최종 제품의 안전성을 확보하기 위해서는 원료 성분의 안전성이 확보되어야 한다.
- 2) 사용하고자 하는 성분은 식약처장이化粧품의 제조에 사용할 수 없는 원료로 지정고시한 것이 아니어야 하고 또한 사용한도에 적합하여야 한다.
- 3) 미량의 중금속 등 불순물, 제조공정이나 보관 중에 생길 수 있는 비의도적 오염물질을 가능한 줄이기 위한 충분한 조치를 취하여야 한다. 그럼에도 오염물질이 존재할 경우 그 안전성은 노출량 등을 고려하여 사안별(case by case)로 검토되어야 한다.
- 4) 화장품 성분의 화학구조에 따라 물리·화학적 반응 및 생물학적 반응이 결정되며 화학적 순도, 조성 내의 다른 성분들과의 상호작용 및 피부 투과 등은 효능과 안전성 및 안정성에 영향을 미칠 수 있다.
- 5) 불순물간의 상호작용 (예를 들면 니트로스아민 형성) 가능성과 식물유래 및 동물에서 추출한 성분에 농약, 살충제, 금속물질 및 전염성 해면상 뇌병증(transmissible spongiform encephalopathy, TSE) 유발 물질 등의 생물학적 유해 인자가 함유되어 있을 가능성에 특별한 주의를 기울여야 한다.
- 6) 피부를 투과한 화장품 성분은 국소 및 전신작용에 영향을 미칠 수 있다. 다른 성분은 해당 성분의 피부투과에 영향을 줄 수 있으며, 감작성 평가에는 그 성분 자체만이 아니라 매질 등도 영향을 미칠 수 있다.
- 7) 화장품 성분의 안전성은 노출조건에 따라 달라질 수 있다. 노출조건은化粧품의 형태, 농도, 접촉 빈도 및 기간, 관련 체표면적, 햇빛의 영향 등에 따라 달라질 수 있다. 위해평가는 예측 가능한 다양한 노출조건과 고농도, 고용량의 최악의 노출조건까지 고려할 필요가 있다.

3. 최종 제품

- 1) 최종제품은 적절한 조건에서 보관할 때 사용기한 또는 유통기한 동안 안전하여야 한다.
- 2) 제품의 안전성은 각 성분의 독성학적 특징과 유사한 조성의 제품을 사용한 경험, 신물질의 함유 여부 등을 참고하여 전반적으로 검토한다.
- 3) 최종제품의 안전성 평가는 성분 평가가 원칙이지만, 제품의 제조, 유통 및 사용 시 발생할 수 있는 미생물의 오염에 대해 고려할 필요가 있다.

제3장 화장품 위해평가

1. 위해평가 정의 및 수행에 필요한 일반사항

1-1. 위해평가 정의

- 인체가 화장품에 존재하는 위해요소에 노출되었을 때 발생할 수 있는 유해영향과 발생확률을 과학적으로 예측하는 일련의 과정으로 위험성 확인, 위험성 결정, 노출평가, 위해도 결정 등 일련의 단계를 말한다.
- 1) 위험성 확인(Hazard Identification) : 위해요소에 노출됨에 따라 발생할 수 있는 독성의 정도와 영향의 종류 등을 파악하는 과정
- 2) 위험성 결정(Hazard Characterization) : 동물 실험결과 등으로 부터 독성기준값을 결정하는 과정
- 3) 노출평가(Exposure Assessment) : 화장품의 사용으로 인해 위해요소에 노출되는 양 또는 노출수준을 정량적 또는 정성적으로 산출하는 과정
- 4) 위해도 결정(Risk Characterization) : 위해요소 및 이를 함유한 화장품의 사용에 따른 건강상 영향을 인체노출허용량(독성기준값) 및 노출수준을 고려하여 사람에게 미칠 수 있는 위해의 정도와 발생빈도 등을 정량적으로 예측하는 과정

1-2. 위해평가 수행에 필요한 일반사항

○ 위해평가 수행에 필요한 일반사항은 다음과 같으며, 위해요소 특성에 따라 예외가 있을 수 있다.

- 1) 위해평가는 위험성 확인, 위험성 결정, 노출평가, 위해도 결정의 4단계에 따라 수행한다.
- 2) 위해평가는 우선적으로 국내 상황을 반영할 수 있는 자료를 이용하되, 국내자료가 없거나 불충분할 경우 국제기구, 외국 자료를 활용할 수 있다.
- 3) 노출평가 시에는 여러 상황을 고려하여 현실적인 노출시나리오를 작성한다.
 - 단, 평가대상물질에 민감한 집단 및 고위험 집단의 경우, 급성, 만성, 누적, 복합적 영향을 고려하며,
 - 임산부, 어린이등 취약집단의 경우에는 보다 신중한 자료 조사 및 분석이 필요하고, 시나리오 작성 시 충분히 상황을 고려한다.
- 4) 위해평가 결과보고서는 관련 자료의 불확실성 등을 고려하여 정량적 또는 정성적으로 표현할 수 있으나 과학적으로 가능한 범위 내에서 정량화한다.
- 5) 위해평가 결과보고서는 가능한 쉽게 이해할 수 있는 서식으로 작성한다.
- 6) 위해평가 결과는 고정 불변한 것이 아니며, 새로운 독성값이 보고되는 등 새로운 과학적 사실이 밝혀지는 경우 재평가 할 수 있다.

1-3. 위해평가 필요성 검토

화장품 위해평가 대상은 ‘위해평가 방법 및 절차 등에 관한 규정(식약처고시 제2015-53호)’에서 정하고 있고, 대상에 대한 위해평가 필요성은 아래와 같이 검토할 수 있다.

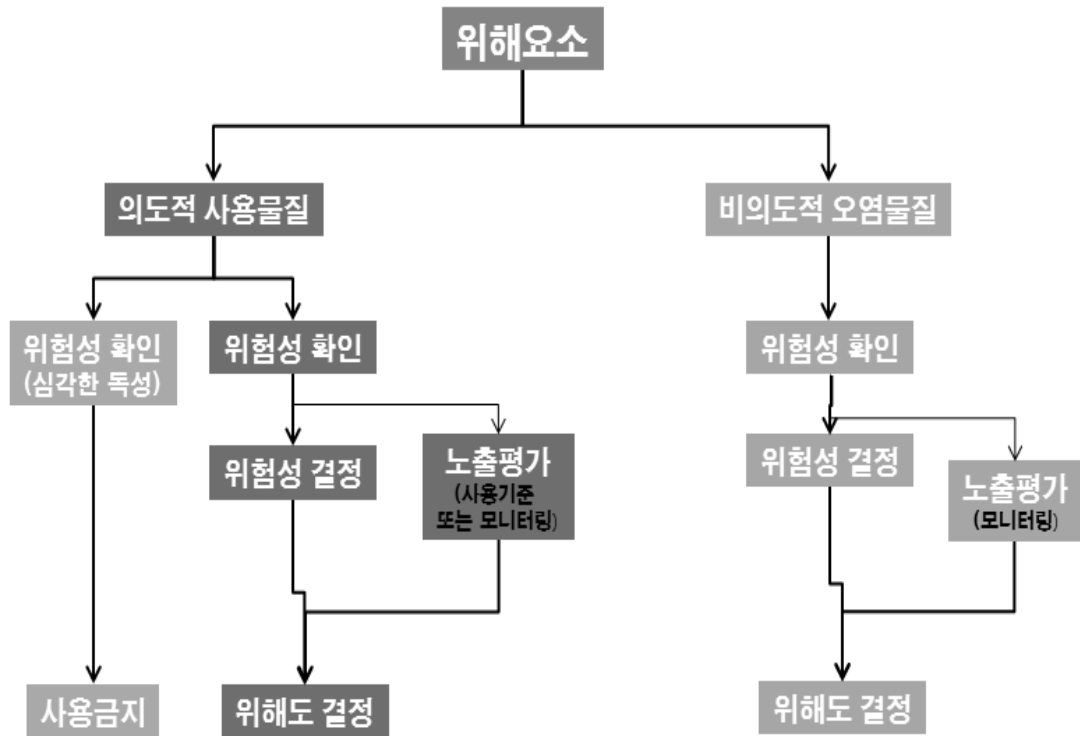
위해평가 필요한 경우

- 위해성에 근거하여 사용금지를 설정
 - 안전역을 근거로 사용한도를 설정
(살균보존성분 등)
 - 현 사용한도 성분의 기준 적절성
 - 비의도적 오염물질의 기준 설정
 - 화장품 안전 이슈 성분의 위해성
 - 위해관리 우선순위를 설정
 - 인체 위해의 유의한 증거가 없음을 검증
-

위해평가 불필요한 경우

- 불법으로 유해물질을 화장품에 혼입한 경우
 - 안전성, 유효성이 입증되어 기허가 된 기능성 화장품
 - 위험에 대한 충분한 정보가 부족한 경우
-

1-4. 위해요소별 위해평가 유형



2. 위해평가 방법

2-1. 위해평가 사전 검토사항

1. 위해평가 단계별 책임자 및 담당자 지정 등 역할을 분담한다.
2. 위해평가의 목적을 결정한다.
3. 위해평가에 필요한 정보를 확인한다.
 - ① 문제는 무엇인가?
 - ② 문제는 왜 발생되었는가?
 - ③ 문제는 어떻게 확인되었는가?
 - ④ 문제의 심각성은 어느 정도인가?
 - ⑤ 과거 유사한 문제가 있었는가? 또는 새로운 문제인가?
 - ⑥ 인체 건강에 어떤 영향을 주는가?
 - ⑦ 인체 건강에 미치는 심각성은 어느 정도인가?
 - ⑧ 노출집단과 노출정도가 확인 가능한가?
 - ⑨ 노출기간은 단기 또는 만성인가? 얼마나 자주 노출되었는가?
 - ⑩ 현재 우리나라 또는 외국에서의 규제 또는 안전관리 기준이 있는가?
4. 위해평가의 대상을 결정한다.
 - ① 주요 노출집단(어린이 등 민감집단, 고 노출집단, 주요 노출집단 등)을 검토하고 대상범위를 결정
 - ② 위해평가 가이드라인을 참고하여 전략 수립

5. 위해평가의 범위를 결정한다.

- ① 위해평가는 비발암위해평가와 발암위해평가로 구분되며 물질의 발암성여부에 따라 평가방법을 결정
- ② 대상 제품의 사용방법에 따라 시나리오를 결정
- ③ 위해평가 결과에 따라 제안 가능한 조치를 파악

6. 위해평가 소요기간을 정하고 위해관리자에게 소요기간에 대해 통보한다.

7. 위해평가 시 요구되는 관련 자료 등에 대해 검토한다.

- ① 화장품 사용량은 위해요소의 특성과 위해평가의 목적, 평가대상에 적합한 자료를 활용한다.(붙임3 참조)
- ② 인체노출량 산출에 사용하는 체중은 노출평가를 수행하는 대상 인구집단의 평균체중을 활용한다.
 - 성인평균체중 (19 세 이상, 60 kg)
- ③ 적합한 자료가 없는 경우, 평가의 제한점이나 문서 안에서의 충분한 설명과 함께 과거자료도 사용 가능하다.
- ④ 유해물질 모니터링 자료는 다음 사항을 고려한다.
 - 위해평가를 목적으로 생산된 자료를 활용하는 것이 가장 좋으나, 기존의 자료들도 활용할 수 있다.
 - 개별적으로 실시한 여러 시험결과를 하나의 위해평가에 활용할 경우에는 시험목적, 시료채취범위, 전처리방법, 분석기기, 정량한계 등을 고려하여 동질성이 인정된 값만 활용한다.
 - 정량한계(Limit of Quantification, LOQ) 이하 값인 경우 시료 수와 LOQ 이하 값의 분포에 따라 0 또는 LOQ/2 로 처리한다.
 - 특정목적으로 수행된 분석 자료는 일반적인 노출평가를 위한 자료에서 제외한다.

2-2. 위해평가 세부 수행절차

☐ 배경 및 목적

- 문제가 발생한 배경 등에 대하여 설명한다.

☐ 위해평가 수행

- 위해평가는 위험성 확인, 위험성 결정, 노출 평가, 위해도 결정 등 4단계로 수행되며, 단계별 목적, 평가방법 및 결과분석에 대한 내용을 서술한다.

☐ 보고서 작성 및 관리대안 제시

- 수행된 위해평가 결과 등을 보고서 양식에 따라 문서화하며, 필요시 관리대안을 제시한다.

☐ 전문가 검토

- 위해평가 과정에서 필요한 경우 관계 전문가의 의견을 청취할 수 있다.

2-2-1. 위험성 확인

- 1) 위험성 확인은 평가대상 물질에 대하여 최근까지 보고된 국내외 자료들을 조사·분석하여 위험성을 확인하는 과정이다.
- 2) 평가대상 물질의 독성자료는 현재 가능한 모든 자료를 고려해야 한다. *In vitro*, *in vivo* 및 임상자료, 가능하면 역학자료도 고려하며, 이들 자료는 반드시 출처가 명시되어야 한다.
- 3) 임상 및 역학자료는 동양인, 더 바람직하게는 한국인의 연구 결과를 우선 사용한다.
- 4) 독성학적 자료의 출처와 수집 방식은 보다 자세히 기술되어 있는 붙임 4) “화장품 위해평가 독성자료 수집법”을 참고할 수 있다.

□ 위험성 확인 방법

주요내용	검토방법	비고
○ 물리화학적 성질, 사용용도, 사용량, 사용현황 등 조사	○ 국제기구(WHO, FAO, IPCS, IARC) 및 관련기관(EPA, FDA, EU집행위, 일본후생성 등에서 발간된 보고서 등 - 관련분야 사이트 참조 ○ 외국의 SCI급 논문 등	임산부, 어린이 등 민감집단에 노출 우려시 더욱 신중하게 자료를 검토해야 함
○ ADME 자료(흡수, 분포, 대사, 배설, 체내 축적성), 피부흡수율 자료 조사		
○ 독성자료 조사 - 단기독성, 장기독성, 발암성, 유전독성, 생식독성, 면역독성 등 - 발암성이 있는 경우, 임상 및 동물실험 결과 등을 검토하여 발암성 판단 근거자료를 확보		
○ 인체역학연구 결과, 독성동태자료 등		

2-2-2. 위험성 결정

- 1) 위험성 결정은 평가대상 물질의 인체 또는 동물독성자료 등을 토대로 위해도 결정시 활용되는 독성기준값(NOAEL, NESIL, BMDL)을 설정하는 단계이다.
- 2) 화장품 사용에 따른 노출 경로와 같은 자료를 우선으로 고려할 수 있으나, 피부 독성자료가 없을 경우 경구독성 자료를 활용할 수 있다.
- 3) 아래 표와 같이 독성자료를 활용하여 피부노출에 필요한 위험성 결정 자료를 구할 수 있다.
- 4) 피부노출 상황에 상응하는 독성자료의 활용

노출기간	독성자료(용량-반응평가 자료)	비 고
급성	Acute Dermal Toxicity(24시간)	1일 또는 1회 노출 시 적용
단기	Short-term Dermal Toxicity 또는 Oral Toxicity(21일~28일) => NOAEL 확인	1일~2주 노출 시 적용
아만성	Subchronic Dermal Toxicity 또는 Oral Toxicity(90일) => NOAEL 확인	2주~13주 노출 시 적용
만성	Chronic Dermal NOAEL 또는 Oral Toxicity => NOAEL 확인	2년 이상 노출 시 적용

□ 위험성결정 방법

- 아래의 방법은 국제기구 및 신뢰성 있는 국내·외 위해평가기관 등에서 평가한 위험성 결정 방법을 인용한 것으로 이를 참고할 수 있다.

주요내용	검토방법
○ 물질에 대한 NOAEL, NESIL, LOAEL, BMDL 등 조사	○ WHO, 미국, 일본, 호주, 캐나다 등 선진국 자료 활용
○ 인체독성시험자료 또는 동물독성시험 자료를 활용하여 독성값(NOAEL, BMDL 등) 산출 - 동물실험자료를 이용하여 사람으로 외삽 적용 시 불확실성계수 10 ~ 10,000의 범위에서 적용 - 가장 타당한 독성시험으로부터 가장 민감한 독성 종말점 선택	○ 불확실성 계수 적용 - 동물과 사람 1~10, 사람간 민감도 1~10을 기본적으로 고려한다. 그 외 다음과 같은 경우에 불확실성 계수를 추가적으로 고려할 수 있다. 최소독성량 (LOAEL, Lowest observed adverse effect level)을 NOAEL 대신 사용할 경우, 계수 3을 고려하거나, 아만성독성시험(90일) 미만의 시험기간 자료만 있을 경우에도 계수 3을 추가적으로 고려할 수 있다. 단 이는 사례별(case-by-case)로 결정되며 추가적인 계수는 1~10을 사용한다. ○ 독성 종말점 선택은 체중감소, 장기무게 감소, 조직학적 변화, 그 밖의 독성시험결과 및 인체역학결과 등을 활용
○ 완전 발암물질은 아니나, NOAEL 설정을 위한 자료가 부족한 경우 BMDL을 이용한 평가 권장 ※ 소프트웨어제공: (BMDS v.2.0, www.epa.gov/NCEA/bmds)	○ 평생발암위험도(Lifetime Cancer Risk) 접근법에 기초하여 산출 - T25는 그 동물종의 평균수명기간 사이의 자연 발생적 발암률을 보정한 후에 실험동물 중 25 %에서 특정조직 부위에 종양이 발생하는 만성용량 비율임 ○ BMDL는 용량반응 모델링에 기초하여 산출 - BMD의 lower 95 % 신뢰구간에 해당하는 양을 BMDL이라 함 - 동물실험결과로부터 외삽된 그래프에서 통상 control로부터 10 %(BMDL10) 종양발생률을 나타내는 양을 산출(EFSA: 2005, 2009, SCCS/1564/15)
○ 유전독성, 발암성 유무에 따라 평가방법이 달라질 수 있음 - 유전독성, 발암성이 있어 NOAEL 값이 없는 경우 LOAEL 또는 BMDL값 사용 - 발암물질의 경우 평생발암위험도 (Lifetime Cancer Risk), BMDL10을 통한 안전역 등 산출	○ 경구 투여 시 생체이용률(Bioavailability)을 고려하여 적용 가능
○ 노출경로가 피부가 아닌 경구일 경우 피부 자료로 변환하여 사용	

2-2-3. 노출평가

- 1) 노출평가는 화장품 사용량, 피부흡수율 등의 관련 자료를 토대로 가상의 시나리오를 설정하여 이에 따른 인체노출량을 정량적으로 산출하는 과정이다.
- 2) 화장품의 유형은 다양하며 그 유형에 따라 사용방법도 다양하므로 화장품 위해 평가는 화장품 유형별 사용방법을 고려한 노출시나리오를 설정하여 노출평가를 하는 것을 권고하고 있으며, 노출시나리오는 아래의 수행방법 등을 참고한다.
 - 예를 들어 립스틱과 같은 입술 또는 입 주위에 사용되는 제품은 어느 정도의 경구 노출을 고려할 수 있으며, 아이섀도우와 같이 눈 주위에 사용하는 제품은 결막과의 접촉을 고려할 수 있다.
 - 샴푸, 린스 등은 사용시 물에 희석된 형태로 사용되고, 적용범위는 넓지만 사용 후 신속하게 씻어내는 점을 고려할 수 있다.
 - 바디로션 등은 신체의 넓은 범위에 적용되어 피부와 접촉한 상태로 잔류할 가능성이 있음을 고려할 수 있다.

□ 노출시나리오

주요내용	수행방법
○ 노출시나리오 작성	○ 위험에 노출된 대상이 누구이며, 어떻게 노출되었는지에 대해 보다 명확한 판단을 하기 위해 노출시나리오를 설정하고 노출량을 평가 - 단일 또는 함께 사용할 경우의 인체노출량을 제품별 특성에 따라 경구, 피부노출 경로를 고려하여 시나리오 설정 - 인체피부노출량 계산시에는 제품 사용시 접촉할 수 있는 피부면적(예; 입술, 손톱, 목 등)을 고려 - 유해성분의 오염도 자료는 제품의 종류, 제품 사용량을 고려하여 노출량 산출
○ 노출시나리오 작성 시 고려 사항	- 1 일 사용횟수 - 1 일 사용량 또는 1 회 사용량 - 피부흡수율 - 소비자 유형(예, 어린이) - 제품접촉 피부면적 - 적용방법(예, 씻어내는 제품, 바르는 제품 등)

□ 피부로 노출된 전신노출량 (systemic exposure dosage, SED) 산출

○ 피부로 노출된 경우의 전신노출량(SED) 산출은 다음과 같다

- 전신 노출량은 일정 시간 후에 흡수된 물질의 단위면적당 피부흡수량 또는 제품 중 적용물질의 양을 기초로 한 흡수율로부터 구할 수 있다. 흡수비율을 이용할 경우 결과수치는 피부에 적용되는 용량 및 면적에 따라 좌우된다. 아래의 두가지 방법이 있다(SCCS/1564/15)

① 단위면적당 피부흡수량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)을 기초로 한 전신노출량 산출

$$\text{SED} = \frac{\text{DA}_a(\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3}\text{mg}/\mu\text{g} \times \text{SSA}(\text{cm}^2) \times \text{F}(\text{day}^{-1})}{60 \text{ kg}}$$

SED (mg/kg bw/day) : 전신노출량(Systemic Exposure Dosage)

SAa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) : 평가대상 물질의 피부 흡수량

SSA (cm^2) : 평가 대상 물질이 함유된化粧품을 도포한 피부 표면적
(제형에 따른 skin surface area (SSA) 수치는 붙임 3을 참조)

F (day^{-1}) : 평가 대상 물질이 함유된化粧품의 사용 빈도

60 kg : 성인평균 체중

전신노출량 산출시 잔류지수(RF)를 고려할 수 있다. (붙임3 참조)

② 평가대상 물질의 제품 중 함유 양(%)을 기초로 한 전신노출량 산출

$$\text{SED} = \frac{\text{A}(\text{g}/\text{day}) \times 1000\text{mg}/\text{g} \times \text{C}(\%)/100 \times \text{DA}_p(\%)/100}{60 \text{ kg}}$$

SED (mg/kg bw/day) : 전신노출량(Systemic Exposure Dosage)

A (g/day) :化粧품의 1일사용량 (붙임 化粧품 제형에 따른 1일 사용량 참조)

C (%) :化粧품 중 평가 대상 물질의 농도

DA_p(%) : 평가 대상 물질의 피부 흡수율

60 kg : 성인 평균체중

전신노출량 산출시 잔류지수(RF)를 고려할 수 있다. (붙임3 참조)

- 자외선차단제 평가 시 일일 화장품사용량은 17 g/day를 적용할 수 있다 (붙임3.2항. 참조)
- 화장품 전유형 및 살균보존제에 대한 통합 일일 사용량은 16.9 g/day를 적용할 수 있다(붙임3, 표3 참조)
- 유형별로 화장품을 평가할 경우 붙임3, 표2에 따라 화장품 유형별 사용량을 고려하여 평가할 수 있다.
- 피부흡수율은 문헌에 보고된 값이나 실험값 중 신뢰성 있는 값을 선택하여 적용함. 다만, 자료가 없는 경우 보수적으로 50%로 적용할 수 있다.
- 피부 단위면적당 노출량을 평가할 경우 체표면적은 붙임3, 표1에서 제시된 값을 적용할 수 있다.

3) 영·유아 및 소아용 제품의 노출량은 다음의 사항을 고려할 수 있다.(Renwick, 1998, SCCS/1564/15)

- ① 모든 영·유아 및 소아용 제품 : 체중 대비 피부 표면적의 비율을 고려할 수 있다.
 - 출생 시 신생아의 경우 성인보다 2.3배 높음
 - 출생 후 6개월 후에는 1.8배 높음
 - 출생 후 12개월 후에는 1.6배 높음
 - 출생 후 5년 후에는 1.5배 높음
 - 출생 후 10년 후에는 1.3배 높음
- ② 엉덩이에 사용할 가능성이 높은 제품 : 체계적 노출 용량을 계산할 때, 엉덩이는 민감한 부분임을 고려하여, 100% 피부흡수율을 적용할 수 있다.
- ③ 엉덩이 도포용이 아닌 모든 제품 : 피부흡수에 대한 데이터를 이용할 수 없거나 모델링을 통한 예측만 존재하는 경우 100% 피부흡수율을 적용할 수 있다.
- ④ ‘씻어내는’ 제품 : 사용법에 따라 씻어내는 제품은 잔류지수(RF)을 측정할 수 있으며, 잔류인자를 이용할 수 없는 경우 10%의 잔류지수를 적용할 수 있다.
- ⑤ 일반적으로 10세 이하의 영·유아 및 소아에 대한 불확실성 계수의 추가는 이미 사람 간 변동성에서 고려되었으므로 필요가 없다.

4) 피부흡수율 평가

화장품 성분의 인체 노출은 주로 피부를 통해서 이뤄진다. 혈관과 림프관을 통하여 순환하기 위하여 화장품 성분은 흡수율 결정층(rate-determining layer)으로 고려되는 각질층의 피부 세포층을 통과하여야 한다. 이 과정에서 이들 화장품 성분의 분자량 및 전하량, 제형의 친유성, 각질의 두께 및 구성성분(신체 부위에 의존적임), 노출 기간, 피부 적용량, 적용 농도, 노출방법(차폐 또는 비차폐), 수용체와 같은 다양한 요소들이 중요한 역할을 한다(SCCS/1564/15, 2016).

피부흡수과정은 물질이 피부를 통과하는 일련의 과정을 설명하는 국제적인 용어로 이들 과정은 세 단계로 나뉜다(WHO, 2006):

- 통과(penetration)는 각질층으로 성분 물질이 들어가는 것처럼 물질이 특정 층이나 구조로 들어가는 것을 말한다.
- 침투(permeation)는 한층에서 다른층으로 통과하는 것을 말하며 이때 두 개의 층은 기능 및 구조적으로 다르다.
- 흡수(resorption)는 물질이 전신(lymph and/or blood vessel)으로 흡수되는 것을 말한다.

① 피부흡수율 대한 가이드라인

피부흡수율은 원칙적으로 생체내 또는 생체외 실험을 통해 얻어진다. 실험은 공식적인 식약처 생체외 피부흡수시험 가이드라인을 따르거나, EU 와 OECD 시험방법(EC, 2008; OECD, 2004a, b)을 따를 수 있다. 화장품 성분에 대한 생체외 피부흡수율 연구를 수행할 때 식약처 생체외 피부흡수시험 가이드라인과 SCCS의 기준(SCCS/1358/10)과 함께 EU와 OECD의 가이드라인을 고려할 수 있다.

생체내 연구의 경우 피부적용에 따른 생체이용률(Bioavailability) 산출이 가장 바람직한 연구 방법이나 필요에 따라, 피부흡수율 산정을 위한 과학적인 적용 방법도 가능하다.

② 피부흡수율에 대한 고려사항

피부흡수율을 고려할 때 제형이 성분들의 생체이용률에 영향을 줄 수 있는가에 대해 아는 것이 중요하다. 특정 성분의 피부흡수를 용이하게 하기 위하여 많은 흡수강화제와 첨가제(리포솜 등)를 화장품 제형에 첨가하고 있다.

그와 같은 제형에서 심층적인 연구가 부재한 성분의 경우 피부흡수율을 생체이용률 50%로 추정하여 적용할 수 있다. 이러한 보수적인 피부흡수율(50%)은 피부흡수율 자료가 없거나 기존에 보고된 자료가 적합하지 않을 경우 적용할 수 있다(SCCS/1564/15, 2016).

표피(각질 제외), 진피, 수용액에서 측정된 양을 피부에 흡수된 것으로 고려하고, 추가적인 수치를 산출을 하는데 있어 참작할 수 있다. 매우 낮은 피부흡수율을 나타내고 제한적으로 피부에 침투(permeation)하는 물질의 경우, 피부 (skin reservoir)에서 수용액으로 이동하지 않는 것이 증명되면 표피에서 측정된 양을 제외할 수 있다 (Yourick et al., 2004; WHO, 2006). 불순물이 아닌 활성물질에 대한 생체외 피부흡수율 연구에서 물에 거의 녹지 않는 물질을 적절하게 수용액에서 검출하는 것이 중요하다. 나노물질의 경우, 그 물질이 피부를 통해 나노입자로 흡수되는지 화학적으로 용해된 상태로 흡수되는지 확인하는 것이 중요하다.

연구가 식약처의 모든 기본요건을 충족하였을 때, 일반적으로 평균값 + 2×표준편차를 인체노출량 계산에 사용할 수 있다. 평균값을 사용하지 않는 이유는 생체외 피부 흡수율 분석 시 가변성이 크기 때문이다.

③ 피부흡수율이 매우 낮은 물질 (SCCS/1564/15, 2016)

유럽 소비자안전과학위원회(SCCS)는 2000~2014년까지 평가한 화장품 성분 의 피부 흡수율을 검토한 결과 피부흡수율이 매우 낮은 화장품 성분의 경우 일반적으로 다음과 같은 물리·화학적 성질을 갖는다고 평가하였다.

- 분자량 MW > 500 Da
- 높은 수준의 이온화(High degree of ionisation)
- Log Pow ≤ -1 또는 ≥ 4
- Topological polar surface area (TPSA) > 120 Å²
- 녹는점 (MP) > 200 °C

이와 반대로 피부흡수율이 높은 경향을 보이는 화장품 성분에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다 (Ates et al., 2016).

- 분자량 $MW < 180 \text{ Da}$
- $\log P \geq 0.3$
- 녹는점 $mp < 100 \text{ }^{\circ}\text{C}$
- $TPSA < 40 \text{ \AA}^2$

매우 낮은 생체이용률을 가진 화장품 원료 물질의 안전성 평가방법은 다음 자료들이 이용될 수 있다.

- 실험적으로 평가된 물리·화학적 데이터
- 국소독성
- 유전독성
- 식약처 가이드라인에 따른 고품질의 생체외 피부흡수 연구 결과

2-2-4. 위해도 결정

- 1) 위험성 결정과 노출평가 결과 얻어진 노출량을 비교하여 노출에 따른 사람에서 위해영향의 발생 가능성을 추정하는 과정이다.
- 2) 화장품 사용으로 인한 평가대상 물질의 노출로 위해 영향을 야기할 가능성은 안전역 (MOS, Margin of Safety)으로 나타낸다. (SCCS/1564/15)

$$\text{안전역(MOS)} = \text{NOAEL/SED}$$

* SED = Systemic Exposure Dosage, 전신노출량

- 3) 일반적으로 안전역(MOS)을 계산한 값이 100 이상이면 위해영향이 발생할 가능성이 낮다고 판정할 수 있다.
- 4) 발암물질의 위해도는 T_{25} 를 사용한 평생발암위험도 (Lifetime Cancer Risk) 또는 BMDL_{10} 을 이용한 MOE(Margin of exposure) 방법을 이용하여 평가한다. (SCCS/1564/15)
- 5) 위해도 평가를 위한 안전역의 산출을 위한 일반적 방식은 붙임 2) “화장품성분의 위해평가를 위한 안전역(Margin of Safety)과 평생발암위험도 (Lifetime Cancer Risk)의 산출을 위한 일반원칙”의 예시에 따른다.
- 6) 강한 감작성 물질로 알려진 경우 정량적 피부감작평가(QRA)를 통해 위해도를 결정할 수 있다(붙임 2 참조). (RIVM, 2008)

$$\text{피부감작 안전역 (MOS}_{\text{QR}}) = \text{AEL/CEL} \quad 1 \text{ 이상이면 안전}$$

* AEL ; Acceptable Exposure Level, 수용 가능한 노출수준

* CEL; Consumer Exposure Level, 소비자 노출수준

2-2-5. 결과보고서 작성

- 1) 결과보고서는 전체적인 위해평가 절차를 체계적으로 명확하게 문서화한다. 문서에는 아래의 내용을 참고하여 위해평가에 대한 상세자료와 종합의견이 포함되고, 절차 또는 결론사항에서 가정, 전문가 판단, 불확실성, 한계점 또는 취약점에 대하여 기술한다.

□ 결과보고서 작성 방법

결과보고서	비고
○ 위해평가보고서 양식에 따라 작성하되 자료 선택의 타당성, 불확실성 및 한계점 등을 명확히 기술	○ 위해평가 요약, 목적, 범위, 지침, 내용, 방법, 결론 및 참고문헌 등 작성하고 관련정보 첨부
	○ 위해의 특성과 발생 가능성에 대한 시나리오 및 활용된 자료 선택의 타당성을 가급적 명확하고 간략하게 기술
	○ 결과에 영향을 미치는 불확실성, 한계점 및 선택된 가정과 이에 따라 예상되는 영향도 기술
	○ 과학적 정보와 불확실성 등을 고려하여 정량적 또는 정성적으로 위해성을 명시하되, 과학적으로 가능한 범위 내에서 정량화
○ 평가결과를 근거로 충분한 안전역을 확보하는 수준으로 관리 기준(안) 또는 관리대책을 제안	○ 외국 선진국들의 기준치 비교

제4장 참고문헌

1. Dooms-Goossens, Cosmetics as causes of allergic contact dermatitis, *Cutis*, 52, pp.316-320
2. Loprieno, N., Guidelines for safety evaluation of cosmetic products in the EC countries, *Fd. Chem. Toxic.*, 30, pp.809-815
3. Human testing for skin compatibility of products or skin tolerance of potentially irritant cosmetic ingredients, SCAAT statement (ref 96/304), Colipa, 1996, Brussels
4. Baratt M.D., Quantitative Structure Activity Relationships for skin corrosivity of organic acids, bases and phenols, *Toxicology Letters*, 1995, 75, pp.169-176
5. Howes, D., Guy R., Hadgraft J. et al., Methods for assessing percutaneous absorption, *ATLA*, 24, pp.81-106
6. Colipa/EFFA, Guidelines on the exchange of information between fragrance suppliers and cosmetic manufacturers, Colipa, 1995
7. SCCNFP Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 6th revision
8. World Medical Association, Declaration of Helsinki, 1964&1989(revised), Fernay Voltaire, France
9. CIOMS/WHO, International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects, 1993, CIOMS, Geneva
10. ASEAN Cosmetic Directive. ASEAN Guidelines for safety evaluation of cosmetic products
11. CTFA, USA. CTFA Safety Evaluation Guidelines, 2007
12. SCCS's Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Substances and Their Safety Evaluation 8th Revision

붙임 자료

1. 화장품 위해평가 보고서 양식
2. 화장품 위해평가를 위한 안전역 (Margin of Safety)과 평생 발암위험도 (Lifetime-Cancer Risk)의 산출을 위한 일반사항
3. 화장품 노출 인자
4. 한국인의 화장품 사용량
5. 유럽의 화장품 사용량
6. 화장품 위해평가에 필요한 독성자료 수집법
7. 화장품 위해성 평가 관련 용어 설명 (Glossary)

√ 붙임 자료는 국외 자료 및 용역연구과제 등을 통해 제시한 것으로 향후 과학기술의 발전에 따라 변경될 수 있으며, 그 외 과학적으로 타당한 방법으로 수행된 자료도 사용할 수 있습니다.

붙임 1. 화장품 위해평가 보고서 양식

* 이 보고서 양식은 참고용이며, 제품에 맞게 재구성할 수 있음

제 목

<요약>

: 위해평가 내용을 요약함

<목차>

1. 위해평가 배경 및 목적

: 평가 배경 및 목적 기술

2. 위해 평가 방법

: 위해 평가에 사용된 방법을 간략하게 기술

2.1. 위험성 확인

2.2. 위험성 결정

2.3. 노출평가

2.4. 위해도 결정

3. 위해평가 결과

3.1 위험성 확인

3.1.1 물리·화학적 성질

[물질명, IUPAC명, CAS No., 화학식, 분자량, 순도(분석방법), 구조식(추출물의 경우, 추출방법과 정제법), 물리적 성상, 녹는점, 끓는점, 밀도, 용해도, Log P_{OW}, 헨리상수, 동의어]

3.1.2 사용현황

3.1.3 노출경로

3.1.4 독성학적 자료

3.1.4.1 동력학 정보

- 3.1.4.1.1. 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)
- 3.1.4.1.2. 경피흡수율
- 3.1.4.2 급성독성
- 3.1.4.3 피부자극성 및 부식성
 - 3.1.4.3.1. 피부자극성
 - 3.1.4.3.1.1. 인체 피부자극성
 - 3.1.4.3.1.2. 동물 피부자극성
 - 3.1.4.3.2. 점막자극
 - 3.1.4.3.3. 피부감작성
 - 3.1.4.3.3.1. 인체 피부감작성
 - 3.1.4.3.3.2. 동물 피부감작성
- 3.1.4.4. 반복투여독성
- 3.1.4.5. 면역독성
- 3.1.4.6. 신경독성
- 3.1.4.7. 생식발생독성
- 3.1.4.8. 유전독성
- 3.1.4.9. 발암성
- 3.1.4.10. 광독성
- 3.1.4.11. 기타 (임상자료 포함)
- 3.1.5 국내외 관련규정
- 3.2. 위험성 결정
 - 3.2.1. 최적 NOAEL 확인
- 3.3. 노출평가
 - 3.3.1 경피노출평가(경피를 통한 전신노출량 산출, 수식, 피부흡수율 평가 포함)
 - 3.3.2 노출시나리오
- 3.4 위해도 결정 (MOS 산출, 수식포함)

4. 위해관리의 기준(안) 제안

： 장기적 사용에 의한 안전역등을 종합적으로 고려하여 화장품 중 유해물질
기준(안) 제안

4.1. 위해관리를 위한 제안

5. 결론

6. 외국의 평가 사례

7. 제한점

8. 참고문헌

붙임 2. 화장품 위해평가를 위한 안전역 (Margin of Safety)과 평생발암 위험도 (Lifetime- Cancer Risk)의 산출을 위한 일반사항

아래의 방법은 국제기구 및 신뢰성 있는 국내·외 위해평가기관 등에서 평가한 위험성 확인 방법을 인용한 것으로 이를 참고하여 업체 품목 및 성분의 특성에 따라 자율적으로 평가할 수 있다.

화장품 성분의 독성자료 수집과 용량-독성관계 파악이 이루어진 후 노출도를 평가한다.

독성자료 수집 방식은 붙임자료 4에 기술되었고 이를 통해 용량-반응 분석이 이루어진다. 노출도의 결정을 위해서는 화장품 위해평가 가이드라인에 기술된 노출에 영향을 미치는 다양한 인자를 고려하여 실제 소비자의 화장품 사용으로 인한 유해물질 노출 정도를 결정한다.

다음으로 아래의 방식에 따라 화장품 사용에 의한 유해물질 노출량을 특정 독성 종말점과 비교하여 유의한 안전상의 문제를 야기하는지의 여부를 파악 (안전계수의 산출과 안전도 결정)하는 과정을 수행한다.

1) 정의 (Definition)

용량 (Dose) : 투여된 시험물질의 양.

투여량 (Dosage) : 용량과 투여간격 및 투여기간을 고려한 일반적인 용어.

최대무독성량 (NOAEL) : 최대무독성량 (No Observed Adverse Effect Level)은 랫드, 마우스, 토끼, 개 등에서의 28일 독성시험, 90일 독성시험과 만성독성시험, 발암성시험, 최기형성시험, 생식독성시험 등과 같은 장기간의 독성연구의 결과 유해 작용이 관찰되지 않는 최대 투여량.

최대무독성량은 mg/kg body weight/day로 나타내며 대부분의 경우 독성 관련 문헌 조사를 통해 확보할 수 있다.

전신 노출량 (SED) : 화장품 원료의 전신노출량 (Systemic Exposure Dosage)은 하루에 체중 당 혈류로 들어가서 전신적으로 작용할 것이 예상되는 양으로서 mg/kg body weight/day로 표현한다. 이 정의에서 사람의 평균체중 60kg이 일반적으로 사용된다. 화장품 위해 평가 시 피부노출량 또는 피부전신노출량이라 통칭한다.

2) 안전역 (Margin of Safety)

위해도 특성 규명에서, 화장품 원료의 위해평가를 하는 마지막 단계로 안전역(MOS)을 구한다. 일반적으로 물질의 안전역(MOS)은 최대무독성량(NOEL)을 전신노출량 (SED)으로 나눈 값이다.

$$\text{MOS} = \frac{\text{NOEL}}{\text{SED}}$$

일반적으로 안전역이 100 이상이면 안전한 것으로 평가하며 이는 동물과 사람간의 종간 차이 계수 10과 사람 개인 간 차이를 나타내는 계수 10을 곱한 값이다.

한편 일부의 독성자료는 최대무독성량을 기준으로 참고용량 (RfD)을 산출하여 나타내며 이 경우에는 비확실성 인자들이 이미 포함되어 있으므로 MOS를 따로 산출하지 않고 RfD와 SED를 직접 비교하여 SED가 RfD보다 작은 경우 안전한 것으로 평가할 수 있다.

화장품의 피부흡수율 자료가 없거나 적합하지 않을 경우에는 보수적으로 50%가 흡수된 것으로 가정하여 SED를 구할 수 있다. 이 경우 실제 위험도는 이를 통해 산출한 위험보다 훨씬 적을 것이다. 특정한 경우에는 투과계수를 통해 피부흡수율을 예측할 수 있으며 이러한 예측치를 사용할 경우에는 위해평가에 특별히 더 주의를 기울여야 할 것이다.

안전역의 계산 상 최대무독성량에 비교하여 매일 사용하지 않는 물질의 경우 실제 위험도는 더 낮을 가능성이 있으므로 근거가 있는 경우 이러한 점도 안전역 계산과 평가에 고려할 수 있다.

반면 새로운 연구 결과에 따라 이전에 사용되지 않던 낮은 용량의 최대무독성량이 제시될 수 있으며 이는 안전역의 변동을 야기할 수 있으며 이는 위해성 판정에 있어서도 유의해야 한다.

일부의 독성 자료는 독성용량 지표로 BMDL, BMCL을 이용한다. Benchmark Dose (BMD) 또는 Concentration (BMC)는 대조군에 비해 일정한 정도의 유해반응을 일으키는 유해물질의 용량 또는 농도를 의미하며 이는 대개 대조군에 비해 5~10% 이상의 반응을 일으키는 정도를 의미하기도 한다. 경우에 따라 최대무독성량대신 BMDL이나 BMCL을 이용하여 안전역의 산출을 시도할 수 있다.

경우에 따라 (특히 미국 환경청 자료 등) BMDL 및 BMCL은 RfD (또는 RfC)를 구하는데 사용되기도 한다. 이러한 경우에는 안전역의 계산보다 다양한 변동계수가 RfD (RfC)의 도출에 사용되며 이 경우에는 RfD (RfC)와 SED를 직접비교함으로써 위해성 여부를 판정할 수도 있다.

감작성 물질에 대해 정량적 피부감작평가를 이용하여 위해도를 평가할 경우 피부감작 안전역(MOS_{QR})은 수용 가능한 노출수준(AEL)을 소비자 노출수준(CEL)로 나눈 값이다.

$$\text{MOS} = \frac{\text{AEL}}{\text{CEL}}$$

일반적으로 안전역이 1 이상이면 안전한 것으로 평가하며, 수용 가능한 노출수준(AEL)은 최대무감작유도용량(NESIL)을 피부감작평가계수(Sensitization Assessment Factor)로 나눈 값이다.

3) 전신노출량 (SED) 산출 시 피부흡수의 고려

전신 노출량은 물질이 노출된 일정 시간 후에 단위면적당 피부흡수량 또는 제품 중 적용물질의 양에 비례한 흡수율로부터 구할 수 있다. 흡수율을 이용할 경우 결과수치는 피부에 적용되는 용량 및 면적에 따라 좌우된다.

대부분의 경우 실제 사용하는 화장품의 양과 적용 면적이 (1 mg/cm²) 피부 흡수 시험에 사용되는 면적 및 양보다 (고체의 경우 1-5 mg/cm², 액체의 경우 10 µL/cm²) 적은데 이렇게 실제 사용량보다 높은 용량의 화장품 성분을 사용한 *in vitro* 시험결과 얻어진 흡수량을 이용하여 전신노출량을 결정할 경우 실제보다 전신노출량이 더 적게 산출될 것이다. 따라서 피부 흡수를 퍼센트로 나타낼 때에는 *in vitro* 시험에 의해 얻어진 흡수량을 실제 사용에 의한 용량의 %로 나타내야 한다. 실제 조건에서 적용되는 용량은 제품의 사용량과 제품 형태별 사용되는 피부 표면적(SSA)의 기준치 (붙임 3 참조)로부터 예측할 수 있다.

이와 같은 시험을 통해 전신노출량을 산출하는 방법에는 화합물의 피부흡수 경로에 따라 두 가지 방법이 있다.

3-1) 단위면적당 피부흡수량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)을 기초로 한 전신노출량 산출

전신노출량을 산출하기 위해, 연구 중인 원료를 포함한 최종생산단계의 화장품을 피부표면에 처리한 후 관찰할 때는 처리한 표면적뿐 아니라 노출빈도와 체류율 (retention factor)도 고려해야 한다. 다른 모든 변수들도 피부흡수 연구 실험설계 시 고려되어야 한다 [SCCNFP/0750/03].

$$\text{SED} = \frac{\text{DAa}(\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3}\text{mg}/\mu\text{g} \times \text{SSA}(\text{cm}^2) \times \text{F}(\text{day}^{-1})}{60 \text{ kg}}$$

SED (mg/kg bw/day) = 전신노출량 (Systemic Exposure Dosage)

DAa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) = 피부 흡수량

SSA (cm^2) = 최종생산단계의 화장품을 처리한 피부 표면적 (제형에 따른 skin surface area (SSA) 수치는 붙임 3을 참조)

F (day^{-1}) = 최종생산단계의 화장품을 노출시킨 빈도

60kg = 기준 (default) 사람 체중

3-2) 제품 중 적용물의 양 (%)을 기초로 한 전신노출량 산출

제품 중 적용물의 양 (%)을 기초로 한 피부 흡수율은 실제사용 한도를 넘지 않는 유사한 (mimicking) 용량으로 한 in vitro 연구에서 계산된 것만이 가치가 있다. 보다 높은 고농도 피부흡수시험은 피부 침투력을 과소평가하는 결과를 초래할 수 있다.

전신노출량의 산출공식은 다음과 같다 :

$$\text{SED} = \frac{\text{A}(\text{g}/\text{day}) \times 1000\text{mg}/\text{g} \times \text{C}(\%)/100 \times \text{DAp}(\%)/100}{60 \text{ kg}}$$

SED (mg/kg bw/day) = 전신노출량 (Systemic Exposure Dosage)

A (g/day) = 화장品的 1일 사용량 : 붙임 화장품 제형에 따른 1일 사용량 참조

C (%) = 최종생산단계 화장품을 사용하는 부위에서 화장품 원료의 농도

DAp (%) = 실제 사용조건에서 사용한다고 가정한 시험용량의 백분율로
표현되는 피부 흡수율
60kg = 기준 (default) 사람 체중

만일 적용방식이 원래 제품 형태에 따른 적용방식과 다르다면, 전신노출량은 그에 맞게 적절히 조정해야 한다.

피부 흡수를 고려할 때 합성구조가 그 화합물 구성물질의 생체이용률에 영향을 미칠 수 있는지 아는 것은 중요하다. 특정 원료의 피부흡수를 촉진시키기 위해 화장품에 특별히 첨가하는 흡수촉진제와 부형제(리보솜 등)가 있다. 피부흡수율에 대한 자료가 없는 경우 피부 흡수 디폴트 값은 50 %로 가정할 수 있다. 이용할 수 있는 흡수데이터가 존재하지 않을 경우나 부적절한 경우에도 이 수치를 사용할 수 있다(SCCS, 2016).

유럽 소비자안전과학위원회(SCCS)는 2000~2014년 동안 평가한 화장품 성분 중 피부흡수율이 매우 낮은 화장품 성분의 경우 일반적으로 다음과 같은 물리화학적 성질을 갖는다고 평가하였다(SCCS, 2016).

- MW(분자량) > 500 Da
- High degree of ionisation(높은 이온화)
- Log P_{ow} ≤ -1 또는 ≥ 4
- Topological polar surface area(위상 극성표면적) > 120 Å²
- Melting point(녹는점) > 200°C

이와 반대로 피부흡수율이 높은 경향을 보이는 화장품 성분에 대한 물리화학적 특성은 다음과 같다(Ates et al., 2016).

- MW(분자량) < 180 Da
- Log P ≥ 0.3
- Topological polar surface area(위상 극성표면적) < 40 Å²
- Melting point(녹는점) < 100 °C

일반적으로 정상피부 상태일 때는 소아에게 불확실 계수 (uncertainty factor)를 추가하는 것은 불필요하다 [SCCNFP/0557/02].

독성학적 관심 역치 (The Threshold of Toxicological Concern, TTC): 예를 들어 미국 FDA는 식이 농도로서 $1.5\mu\text{g/kg/day}$ 는 공중보건을 위협하지 않는 충분히 무시할 수 있는 것으로 받아들이고 있다. 과학적인 근거에 의해 이러한 TTC 개념이 위해평가에도 적용될 수 있다.

4) 평생발암위험도 (Lifetime Cancer Risk)

평생발암 위험성의 판정을 위해서는 T25 또는 벤치마크 용량 (BMDL10, Benchmark Dose)법 등을 이용하여 평생 발암 위험률을 계산할 수 있다. 예를 들어 T25는 그 동물종의 평균수명기간 사이의 자연발생적 발암률을 보정한 후에 실험동물 중 25%에서 특정조직 부위에 종양이 발생하는 만성용량 비율로 정의한다. T25를 결정하는 방법은 EC 1999와 Dybing et al. [1997]에 자세히 설명되어 있다. 동물의 용량 (T25)은 상대적 대사속도에 기초하여 다음의 공식에 따라 사람 용량 (HT25)으로 전환된다 [Sanner et al. 2001].

$$\text{HT25} = \frac{\text{T25}}{(\text{사람체중/동물체중})^{0.25}}$$

1일 용량에 기초하여 평생발암위험도는 다음의 공식에 따라 선형 외삽법에 의해 산출된다.

$$\text{평생발암위험도(LCR)} = \frac{\text{SED}}{\text{HT25}/0.25}$$

전신노출량(SED)의 단위는 mg/kg bw/day 이다.

T25 방법을 이용하여 평생발암위험도(LCR)를 평가할 경우 일부국가 및 국제기구에서 10^{-5} 미만이면 일반적으로 위해 우려가 되지 않는다고 평가할 수 있다(SCCS/1486/12). REACH에서는 ‘잠재적 발암 위해도(indicative tolerable cancer risk level)’를 인구집단의 10^{-6} 미만으로 판정한다(ECHA 2012a). EFSA에서는 BMDL10 방법으로 평가할 경우 MOS 또는 MOE(Margin of exposure)가 10000 이상이면 일반적으로 위해 우려가 되지 않는다고 평가하고, T25를 기반으로 할 경우 25000 이상을 기준으로 한다(EFSA, 2005).

붙임 3. 화장품 노출 인자(피부 표면적)

1. 각 제품 형태별 평균 노출 피부 표면적은 다음과 같다.

표 1. 제품 형태별 평균노출 피부 표면적 [Bremmer et al. 2005(RIVM); US EPA 1997]

제품형태	피부 표면적 (RIVM)		EPA 등적표면적 (cm ²)
	표면적 (cm ²)	매개변수	
모발 관리 (Hair care)			
샴푸	1440	양손 면적 + 1/2 머리 면적	1430
헤어 컨디셔너	1440	양손 면적 + 1/2 머리 면적	1430
헤어 스프레이	565	여성의 1/2 머리 면적	555
헤어 스타일링 젤	1010	1/2 양손 면적, 1/2 머리 면적	1010
헤어 스타일링 무스	1010	1/2 양손 면적, 1/2 머리 면적	1010
반영구형 염모제 (로션)	580	1/2 머리 면적	590
산화성/영구적 염모제	580	1/2 머리 면적	590
모발 탈색제	580	1/2 머리 면적	590
모발 고정용 로션	580	1/2 머리 면적	590
목욕 및 샤워 (Bathing, showering)			
손세척용 액상 비누	860	양손 면적	840
손세척용 고형 비누	860	양손 면적	840
샤워용 액상 비누	17500	총 신체면적	19400
샤워용 고형 비누	17500	총 신체면적	19400
목욕용 거품제	16340	신체 면적 - 머리 면적	
목욕용 염제	16340	신체 면적 - 머리 면적	
목욕용 오일	16340	신체 면적 - 머리 면적	
피부 관리 (Skin care)			
얼굴용 크림	565	여성의 1/2 머리 면적	555
바디 로션	15670	신체 면적 - 여성의 머리 면적	
핸드 크림	860	양손 면적	840
벗기는/문지르는 젤	565	여성의 1/2 머리 면적	555

제품형태	피부 표면적 (RIVM)		EPA 등적표면적 (cm ²)
	표면적 (cm ²)	매개변수	
얼굴 팩	565	여성의 1/2 머리 면적	555
바디 팩	15670	신체 면적 - 여성의 머리 면적	
피부 미백 크림	565	1/2 머리 면적, 여성	555
메이크업 및 손톱 관리 (Make-up and nail care)			
액체 파운데이션	565	여성의 1/2 머리 면적	555
메이크업 리무버	565	여성의 1/2 머리 면적	555
아이섀도	24		
마스카라	1.6		
아이라이너	3.2		
아이 메이크업 리무버	50		
손톱 광택제	4		
손톱 광택제 제거제	11		
립스틱, 입술크림	4.8	cf) Ferrario et al. 2000	
방취제 (Deodorant)			
데오도란트 스틱형/ 롤러형	200	양쪽 겨드랑이	
데오도란트 스프레이 ¹⁾	200	양쪽 겨드랑이	
발 관리 (Foot care)			
제한용 풋크림	1170	양발 면적	1120
향균용 풋크림	1170	양발 면적	1120
방향제 (Fragrances)			
오드트왈렛 스프레이	200		
향수 스프레이	100		
남성용 화장품 (Men's cosmetics)			
면도용 크림	305	남성의 1/4 머리 면적	325
에프터쉐이브	305	남성의 1/4 머리 면적	325

1) 여기서는 피부노출만 고려된다.

제품형태	피부 표면적 (RIVM)		EPA 등적표면적 (cm ²)
	표면적 (cm ²)	매개변수	
햇빛 관리 화장품 (Sun care cosmetics)			
햇빛차단용 로션	17500	총 신체면적	19400
햇빛차단용 크림	17500	총 신체면적	19400
아기용품 (Baby care)			
베이비 크림	190		
베이비 오일	190		
베이비 파우더	190		
기타 (Miscellaneous)			
탈모용 크림	5530	여성의 다리 면적	5460
마사지용 정유	16340	신체 면적 - 머리 면적	
목욕용 정유	16340	신체 면적 - 머리 면적	
소아용 얼굴 물감	475	1/2 소아 머리 면적 (4.5세)	496
성인용 얼굴 물감	580	1/2 머리 면적	650

붙임 4. 한국인의 화장품 사용량

1. ‘2014년~2016년 화장품 위해평가 선진화 연구’ 결과에 근거한 화장품 유형별 추정 일일 노출치는 다음과 같다.

표 1. 한국인의 화장품 유형별 추정 일일 노출치

제품 유형	추정 일일 사용량 (g/day)(90%)	체중 당 일일사용량 (mg/kg bw/day)	잔류 지수 (Retention factor ¹)	계산된 일일 사용량 (g/day)	계산된 체중 당 일일사용량 (mg/kg bw/day)
목욕, 샤워 및 인체세정 제품					
샤워 젤	10.40	161.55	0.01	0.10	1.62
손 세척 비누	24.04	382.15	0.01	0.24	3.82
물휴지	4.57	71.15	1.0	4.57	71.15
모발 케어(남녀)					
샴푸	9.25	151.84	0.01	0.09	1.52
헤어 컨디셔너	6.10	102.88	0.01	0.06	1.03
헤어스타일링제품(남녀)	2.76	40.05	0.1	0.28	4.0
피부 관리(남녀)					
바디로션	5.48	92.23	1.0	5.48	92.23
얼굴크림	1.76	29.14	1.0	1.76	29.14
핸드 크림	1.38	23.59	1.0	1.38	23.59
메이크업(여성)					
액체 파운데이션	0.30	5.28	1.0	0.30	5.28
메이크업 리무버 (클렌징 크림/오일)	2.14	36.95	0.1	0.21	3.70
아이섀도	0.02	0.29	1.0	0.02	0.29
마스카라	0.03	0.50	1.0	0.03	0.50
아이라이너	0.01	0.23	1.0	0.01	0.23
립스틱, 입술보호제	0.05	0.87	1.0	0.05	0.87
데오도란트(남녀)					
비분무형 데오도란트	2.33	36.12	1.0	2.33	36.12

¹ 잔류지수 (retention factor)는 젖은 피부나 머리카락에 제품 (샤워 젤, 샴푸 등) 을 사용함으로써 발생하는 세척 및 희석 효과를 보정하기 위해 SCCNFP 에 의해 사용된 지수임 [SCCNFP/0321/00]

2. 자외선차단제의 경우, 한국인의 남성 평균 체표면적 $16,822 \text{ cm}^2$ 에 0.5 mg/cm^2 의 양을 적용하여 하루 2회 사용 할 경우를 가정할 때 일일 사용량인 17.0 g/일 을 적용할 수 있다.

² 위해평가를 위한 피부체표면적 조사집(식품의약품안전처, 2010)

3. 살균보존제와 같이 특별한 경우 검토 중인 최종 화장품에 사용될 뿐만 아니라 같은 소비자가 다수의 다른 화장품을 사용하고 그 안에도 사용될 수 있는 가능성이 있기 때문에 통합 사용량을 고려할 수 있다. SCCS는 살균보존제의 경우 한 사람이 하루 동안 피부에 적용하는 모든 화장품의 사용량을 통합적으로 계산하여 노출수치로 이용할 것을 제안하고 있는데 [SCCNFP/0321/00] 최신의 노출 자료와 최악의 경우까지 고려한 예측상황 (worst-case scenario)에서, 동일한 살균보존제를 포함하고 있는 화장품 세트를 사용하는 조사대상 소비자의 경우, 안전역 (MOS) 산출 시에 16.9 g/일 또는 275 mg/kg bw/day 의 수치를 사용할 수 있다. (표3). 자외선차단제품은 한 해의 특정 기간에만 사용되기 때문에 아래의 표에 추가되지 않았다.

표 2. 한국인의 화장품 사용으로 인한 살균보존제 통합 노출 계산

노출 유형	제품	g/day	mg/kg bw/day
사용 후 씻어내는 피부 및 모발 클렌징 제품	샤워 젤	0.10	1.62
	손 세척 비누	0.24	3.82
	샴푸	0.09	1.52
	헤어 컨디셔너	0.06	1.03
사용 후 씻어내지 않는 피부 및 모발 관리 제품	바디로션	5.48	92.23
	얼굴 크림	1.76	29.14
	핸드크림	1.38	23.59
	비 분무형 데오도란트	2.33	36.12
	헤어 스타일링	0.28	4.0
	물휴지	4.57	71.15
메이크업 제품	액체 파운데이션	0.30	5.28
	메이크업 리무버	0.21	3.70
	아이 메이크업	0.02	0.29
	마스카라	0.03	0.50
	립스틱	0.05	0.87
	아이라이너	0.01	0.23
TOTAL		± 16.9	275

* 2014~2016 화장품 위해평가 선진화 연구

4. 감작성 물질에 대해 정량적 피부감작성 위해평가가 필요한 경우 각각 유형의 화장품 사용량(g/day)과 적용되는 체표면적(cm^2)으로 나눈 값으로 체표면적을 고려한 사용량($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{day}$)을 구한다. 한 사람이 하루 동안 피부에 적용하는 모든 화장품의 사용량을 통합적으로 계산하여 노출수치로 이용할 경우 51.67438 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{day}$ 의 수치를 사용할 수 있다. (표4)

표 3. 피부감작성 위해평가를 위한 화장품 통합 노출 계산

노출 유형	제품	사용량 ³ (g/day)	적용되는 체표면적 (cm^2) ⁴	체표면적을 고려한 사용량 ($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{day}$)
사용 후 씻어내는 피부 및 모발 클렌징 제품	샤워 젤	0.10	17500	0.005714
	손 세척 비누	0.24	860	0.27907
	샴푸	0.09	1440	0.0625
	헤어 컨디셔너	0.06	1440	0.041667
사용 후 씻어내지 않는 피부 및 모발 케어 제품	바디로션	5.48	15670	0.349713
	얼굴 크림	1.76	565	3.115044
	핸드크림	1.38	860	1.604651
	비 분무형 데오도란트	2.33	200	11.65
	헤어 스타일링	0.28	1010	0.277228
	물휴지	4.57	17500	0.261143
메이크업 제품	액체 파운데이션	0.30	565	0.530973
	메이크업 리무버	0.21	565	0.371681
	아이 메이크업	0.02	24	0.833333
	마스카라	0.03	1.6	18.75
	립스틱	0.05	4.8	10.41667
	아이라이너	0.01	3.2	3.125
1일 총 화장품 사용량		± 16.9		51.67438

³ 2014~2016 화장품 위해평가 선진화 연구

⁴ 체표면적 : Bremmer et al. 2005(RIVM) 자료 적용

붙임 5. 유럽의 화장품 사용량

1. 유럽 SCCS 가이드라인에서 제시한 유럽의 화장품 유형별 추정 일일 노출치 및 살균보존제 통합 일일 사용량은 다음과 같다.

표 1. Colipa data에 근거한 화장품 유형별 추정 일일 노출치 [SCCNFP/0321/02; Hall et al. 2007, 2011]

제품 유형	추정 일일 사용량(g)	체중 당 일일사용량 (mg/kg bw/day)	잔류 지수 (Retention factor ¹)	계산된 일일 사용량 (g/day)	계산된 체중 당 일일사용량 (mg/kg bw/day)
목욕 및 샤워					
샤워 젤	18.67	279.20	0.01	0.19	2.79
손 세척 비누 ²	20.00	-	0.01	0.20 ³	3.33
모발 관리					
샴푸	10.46	150.49	0.01	0.11	1.51
헤어 컨디셔너 ²	3.92	-	0.01	0.04	0.60
헤어스타일링제품	4.00	57.40	0.1	0.40	5.74
반영구적 염색제 및 로션 ²	35mL (per application)	-	0.1	Not calculated	-
산화성/영구적 염색제 ²	100mL (per application)	-	0.1	Not calculated ⁴	-
피부 관리					
바디로션	7.82	123.20	1.0	7.82	123.20
얼굴 크림	1.54	24.14	1.0	1.54	24.14
핸드 크림	2.16	32.70	1.0	2.16	32.70
메이크업					
액체 파운데이션	0.51	7.90	1.0	0.51	7.90
메이크업 리무버 ²	5.00	-	0.1	0.50	8.33
아이섀도 ²	0.02	-	1.0	0.02	0.33
마스카라 ²	0.025	-	1.0	0.025	0.42
아이라이너 ²	0.005	-	1.0	0.005	0.08
립스틱, 입술보호제	0.057	0.90	1.0	0.057	0.90

제 품 유 형	추 정 일 일 사 용 량(g)	체 중 당 일 일 사 용 량 (mg/kg bw/day)	잔 류 지 수 (Retention factor ¹)	계 산 된 일 일 사 용 량 (g/day)	계 산 된 체 중 당 일 일 사 용 량 (mg/kg bw/day)
데오도란트					
비분무형 데오도란트	1.50	22.08	1.0	1.50	22.08
데오도란트 에어로졸 스프레이 (에탄올 기반제품) ⁵	1.43	20.63	1.0	1.43	20.63
데오도란트 에어로졸 스프레이 (에탄올 비기반제품)	0.69	10.00	1.0	0.69	10.00
구강 위생					
치약 (어른용)	2.75	43.29	0.05	0.138	2.16
구강세정액	21.62	325.40	0.10	2.16	32.54

¹ 잔류지수 (retention factor)는 젖은 피부나 머리카락에 제품 (샤워 젤, 샴푸 등) 을 사용함으로써 발생하는 세척 및 희석 효과를 보정하기 위해 SCCNFP 에 의해 사용된 지수임 [SCCNFP/0321/00]

² Colipa 연구에 포함되지 않은 제품 유형 : 기존의 일일 사용량을 사람의 평균 체중 60 kg 으로 나눈 값

³ Danish Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency : Survey of liquid hand soaps, including health and environmental assessments.

⁴ 일일 노출치는 노출 빈도가 너무 낮기 때문에 계산하지 않았음

⁵ Steiling et al. (publication in preparation); results presented to the SCCS.

'에탄올 사용 제품, ethanol-based'는 에탄올을 주된 성분으로 함유한 제품을 의미함

표 2. 유럽의 화장품 사용으로 인한 살균보존제 통합 노출 계산

노출 유형	제품	g/day	mg/kg bw/day
사용 후 씻어내는 피부 및 모발 클렌징 제품	샤워 젤	0.19	2.79
	손 세척 비누	0.20	3.33
	샴푸	0.11	1.51
	헤어 컨디셔너	0.04	0.67
사용 후 씻어내지 않는 피부 및 모발 관리 제품	바디로션	7.82	123.20
	얼굴 크림	1.54	24.14
	핸드크림	2.16	32.70
	비 분무형 데오도란트	1.50	22.08
	헤어 스타일링	0.40	5.74
메이크업 제품	액체 파운데이션	0.51	7.90
	메이크업 리무버	0.50	8.33
	아이 메이크업	0.02	0.33
	마스카라	0.025	0.42
	립스틱	0.06	0.90
	아이라이너	0.005	0.08
구강 제품	치약	0.14	2.16
	구강세정액	2.16	32.54
TOTAL		± 17.4	269

붙임 6. 화장품 성분 위해평가용 독성자료 수집법

조사하고자 하는 화장품 성분에 대해 독성 및 위해성 정보는 아래의 과정을 거쳐 조사가능하다.

□ 독성 및 위해성 정보 검색

1. 성분 및 일반사항

- 명칭 확인 과정은 쉽게 누락할 수 있으나 자료 검색 결과의 정확성과 효율성 등을 높일 수 있는 중요한 과정이다. 아래 대표적인 명칭 검색 사이트를 통해 성분 및 물질을 확인한다.

< 성분 및 물질의 대표적인 명칭 표현 및 검색 사이트 >

- CAS²⁾ number : <http://www.cas.org/expertise/cascontent/index.html>
- IUPAC³⁾ name : <http://www.iupac.org/Publications>
- CA Index Name from the CAS Chemical Registry System : www.cas.org
- INN⁴⁾
- Common name
- INCI name⁵⁾
- EINECS⁶⁾ 또는 ELINCS number⁷⁾

- 여러 검색 사이트에서의 물질에 대한 명칭 표현이 다양하기 때문에 최초 명칭 검색은 동의어 및 유사 number를 검색할 수 있는 **SciFinder(유료)** 또는 **ChemIDplus(무료)**를 이용하는 것을 권장한다.

※ SciFinder : <http://scifinder.cas.org/>

ChemIDplus : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CHEM/>

2) Chemical Abstracts Service

3) International Union of Pure and Applied Chemistry

4) International Non-proprietary Name

5) International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

6) European Inventory of Existing commercial Chemical Substance

7) European List of Notified Chemical Substances

- 정리가 체계적이고 사실적이며 가장 많은 자료를 바탕으로 구축된 CAS registry number가 가장 좋은 검색 방법으로 생각된다.
- 그 외 포털사이트에서도 일반사항을 검색 할 수 있다.
 - World Wide Web 검색 엔진을 통해 공개된 자료를 검색한다.
 - 대표적인 포털사이트 Naver, Daum, Google, Yahoo, MSN에 검색어를 입력하여 검색된 자료를 확인한다.
 - 검색된 자료들 중 신뢰성을 보장 할 수 없는 것이 있으므로 주의하여 평가하여야 한다.

2. 법률 규제 확인

- 화장품 성분에 대한 규제 사항을 확인해야 한다.

< 각 나라별 화장품관련 법률 >

□ 한국

- www.mfds.go.kr > 정보자료 > 법령자료

□ EU

- Cosmetics Regulation(No 1123/2009)
: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2009R1223:20130711:en:PDF>
- Directive 76/768/EEC(EU, 1976)
: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20100301:en:PDF>

□ 미국

- Title 21 Code of Federal Regulations, Cosmetic Products
: <http://www.fda.gov/cosmetics/guidancecomplianceregulatoryinformation/actsrulesregulations/regulationsfederalregisterdocuments/ucm126613.htm/>

□ 일본

- 의약외품/화장품 허가심사업무 관련정보
: <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyakubugai.html>(일어)
- 후생노동성(MHLW) 법령
: <http://www.mhlw.go.jp>(일어)

- 규제 사항뿐 아니라 화장품 배합 가능 성분에 대한 유용한 정보도 확인할 수 있다.

※ 식품첨가물 허가 사항 :

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/documents/classification/laboratory-practice/foodstuffs_en.htm

Annexes I, Biocidal Products Directive(EU, 1998) :

<http://ec.europa.eu/dgs/jrc/index.cfm>

Annex I Plant Protection Products Directive :

http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/publications_en.htm

3. 독성자료 검색

- 먼저 위해성 현황을 확인하기 위해 어떤 물질이 세계적인 전문위원회(SCCS, CIR) **website**에서 전문가들에 의해 논의되고 있는지 확인한다.

※ http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/sccp_opinions_en.htm

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/sccp_opinions_en.htm

<http://www.cir-safety.org/>

- 그 물질을 **TOXNET**(<http://nlm.nih.gov/>)에서 CAS number 등을 확인하고 다른 검색사이트를 통해 화학·물리적 성질 등을 더 조사한다.

※ <http://toxnet.nlm.nih.gov/>

- **PubMed**(www.pubmed.com)에서 그 물질에 대한 연구상황 및 최근동향 등을 조사한다. 검색어 및 조건 검색을 통해 결과물을 확인할 수 있다. 결과물은 무료로 공개되는 자료와 유료자료가 있어 자료 조사에 제한이 있을 수 있다.

- **IARC, IPSC, US EPA와 US NTP** 등 다양한 검색 **website**에서 많은 자료를 제공 받을 수 있으나 몇몇 물질들은 TOXNET에서 모든 자료를 얻을 수 있다.

※ IARC : www.iarc.fr

IPSC : <http://ipsc.jrc.ec.europa.eu/>

US EPA : <http://www.epa.gov/>

US NTP : <http://ntp-server.niehs.nih.gov/>

- 검색된 독성정보의 세부사항 및 추가 자료가 부족하거나 확인할 수 없을 때 유료 database 이용하여야 한다.
- CIR과 KOSMET 연구기관 자료를 추천하고 화장품에 알맞은 추가 자료는 무료 검색이 가능한 HSDB⁸⁾와 PubMed가 유용하다.

8) Hazardous Substances Data Bank, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

화장품관련 안전정보 검색 사이트

연번	사이트명	사이트주소	범위	코멘트	비고
1	Google™	http://www.google.be/	World Wide Web, 검색 키워드와 일치하는 링크 목록	- 검색결과가 키워드와 일치할수록 유효성이 높음 - 자료의 신뢰도는 보장할 수 없음	무료 사이트
2	Yahoo!	http://www.yahoo.com/	World Wide Web, 검색 키워드와 일치하는 링크 목록	- 검색결과가 키워드와 일치할수록 유효성이 높음 - 자료의 신뢰도는 보장할 수 없음	무료 사이트
3	MSN search	http://www.msn.com/	World Wide Web, 검색 키워드와 일치하는 링크 목록	- 검색결과가 키워드와 일치할수록 유효성이 높음 - 자료의 신뢰도는 보장할 수 없음	무료 사이트
4	EUR-Lex	http://eur-lex.europa.eu/en/index.htm (Legislation, case-law, consolidated versions) http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index_en.htm (proposals)	유럽 조약, 입법, 관례법 및 EU Directives 통합 안을 포함한 입법 등	입법상 원본에 있는 정확한 문장이 아니면 정보를 얻기 어렵다.	무료 사이트
5	Directorate General (DG) Enterprise, cosmetic section	http://ec.europa.eu/about/ds_en.htm	기존 또는 출시예정인 화장품과 관련된 입법 등 유용한 정보가 많음	과거 몇 년간 발전하였으며 EU 화장품 입법 후속조치의 중요한 요소이다.	무료 사이트
6	Directorate General Health and Consumer Protection (DG SANCO)	http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/index_en.htm http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scoop/scop_mittees_en.htm (SCCP opinions_en.htm) http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/scop/scop_mittees_en.htm (SCCNFP)	SCCP와 같은 위원회 의견의 링크 뿐 아니라 식품과 다른 생산품의 안전, 소비자들의 권리와 국민들의 건강보호에 대한 EU 법률의 전반적인 개관	SCCNFP의 의견이 있기 때문에 중요한 정보출처이나, 화장품 성분의 INCI 이름이 다르게 나타나는 경우도 있으므로 주의해야 한다.	무료 사이트
7	JRC Sciencelab	https://ec.europa.eu/jrc/	위험한 물질과 제조용 물질의 EU risk assessment 과정과 관련된 넓은 범위의 정보뿐 아니라 화학 분야의 모든 법률과 물리 화학, 독성학 및 환경생태독성학 시험에 대한 가장 최근 버전까지 링크	EU 화학물질 입법과 관련하여 미래 발전 방향 및 광범위한 정보를 제공하며 비교적 사용이 용이하다.	무료 사이트

연번	사이트명	사이트주소	범위	코멘트	비고
8	The personal care products council(formerly CTFA), PCPC	http://www.personalcarecouncil.org/	화장품 위해성 및 화장품 소비자 위한 정보. CIR과 연결되어 있음	CTFA가 PCPC로 변경. 화장품 배합 성분에 대한 위해평가에 대한 정보를 제공. 유료회원만 자세한 정보를 제공 받을 수 있다.	유료 사이트
9	CIR (Cosmetic Ingredient Review) conclusions-U.S.CTFA	http://www.cir-safety.org/	화장품성분의 위해평가	평가 결론은 화장품성분에만 초점이 맞추어져있기 때문에 위해평가를 위한 자세한 정보는 제공하지 않는다.	무료 사이트
10	U.S. National Library of Medicine	http://www.nlm.nih.gov/ http://www.nlm.nih.gov/databases/(Free+charge) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed(PubMed) http://toxnet.nlm.nih.gov/(TOXNET) http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/(ChemIDplus) http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB(HSDB)http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE(TOXLINE) http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CCRI(CCRIS) http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/dart.html(DART) http://toxnet.nlm.nih.gov/html/Multi.html(Multi-database)	PubMed처릴 자유롭게 이용 가능한 정보를 많이 보유하고 있는 의학 도서관. 그 외 ChemIDplus, HSDB, TOXLINE, CCRIS, DART 등 다양한 독성정보까지 확인할 수 있다.	TOXNET은 사실적이고 체계적인 database의 정리 및 검색의 편의성 때문에 광범위한 독성 자료 검색에 적합하다.	무료 사이트

연번	사이트명	사이트주소	범위	코멘트	비고
11	United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA)	http://www.epa.gov/ http://www.epa.gov/epahome/lawregs.htm (laws) http://www.epa.gov/iris/ (IRIS) http://www.epa.gov/hpvis/index.html (HPVIS) http://www.epa.gov/pesticides/science/handler-exposure-data.html (Exposure data) http://www.epa.gov/ebpages/human-toxicity.html (human toxicity) http://www.epa.gov/epahome/Standards.html (Test methods and guidelines)	• 미국의 현재 법률, 규정 및 사건알림 등에 대한 링크 • 인간이 환경에 존재하는 다양한 물질에 노출되었을 때 인간의 건강에 미치는 영향에 대한 정보(Integrated Risk Information System, IRIS) • 미국에서 대량 제조되는 화학제품에 환경생태 및 독성 자료를 제공(High production Volume Information System, HPVIS) • 위해평가 과정에서 개체 다양성에 대한 정보, 노출 정보와 같은 인간 독성에 대한 정보, 일반적인 시험 방법 및 가이드라인 등을 제공	• 정보에 대한 믿음만한 출처는 미국에서 판매되는 화학물질과 관련 있다. • EU의 분류 및 규제 체계와 다를 수 있다.	무료 사이트
12	U.S. National Toxicology Program (NTP)	http://ntp-server.niehs.nih.gov/	독성학, 분자생물학 및 발생 등을 포함해서 공공보건에 영향을 미치는 화학물질에 대한 평가 보고서 제공	NTP는 자체적인 시험 프로그램을 가지고 있으며 위해평가의 전반적인 실험을 실시하고 있기 때문에 NTP의 정보는 신뢰성이 높다.	무료 사이트
13	International Programme on Chemical Safety (IPCS)	http://www.who.int/ipcs/en/ http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/index.html (CICAD)	과학적인 근거를 바탕으로 화학물질에 대한 위해성 정보를 제공하고 인간과 환경에 미칠 수 있는 영향 화학물질에 대한 리뷰를 제공	CICADs는 화학물질 위해성에 대한 정보를 얻기에 충분하다.	무료 사이트
14	Australian National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) -Chemical Assessment Reports	http://www.nicnas.gov.au/chemical-information	물리화학적, 환경생태 독성 및 노출 data에 대한 보고에 따라 안전한 사용을 위해 권장함	환경생태 독성 연구에 대한 참고 문헌 및 유용한 설명이 포함된 보고서 원문을 받아볼 수 있다.	무료 사이트
15	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC)	http://www.ecetoc.org/index.php	화학물질의 기본적인 연구, 제조, 위해성평가, 독성학, 환경생태 독성학 등 화학물질에 대한 보고서	ECETOC 보고서는 많은 화학 회사의 노하우뿐 아니라 믿을 수 있는 유용한 정보를 대표한다.	무료 사이트

연번	사이트명	사이트주소	범위	코멘트	비고
16	The International Fragrance Association (IFRA) Code and Standards	http://www.ifraorg.org/	독성학 정보와 함께 130개 향수 성분에 대해 권장함	제공된 정보는 화장품업계에 큰 충격을 주었으나 미공개된 연구 결과로 구성되어 있어 개선이 필요하다.	무료 사이트
17	Human and Environmental Risk Assessment (HERA)	http://www.heraproject.com/RiskAssessment.cfm	생활용품에 사용되는 원료에 대한 위해 평가	본 홈페이지는 많은 산업업계에서 제공되는 data를 제공하나 그 화학 물질의 수는 제한적이다.	무료 사이트
18	International Agency for Research on Cancer (IARC)	http://www.iarc.fr/	암발생의 원인, 발암 기작과 암을 정복하기 위한 과학적 계획 등에 대한 자세한 정보와 같이 화학물질에 대한 발암성 관련 논문 제공	중요한 정보를 제공하는 홈페이지이나 연구된 화장품 성분 물질은 제한적이다.	무료 사이트
19	Occupational Safety & Health Administration (OSHA)	http://www.osha.gov/	직업공간의 안전과 건강에 대한 계속적인 향상을 강조하며 안전한 작업장에 대한 보고서	본 홈페이지는 안전한 작업장이 되기 위한 여러 요소들의 정보를 제공한다.	무료 사이트
20	SciFinder-Chemical Abstracts Service, U.S.A.	http://scifinder.cas.org/	생화학, 생물공학, 유기 및 무기 화학, macromolecular와 활용 화학, 생리 및 분석 화학, 독성학 및 환경 과학.	다양한 화학 관련된 화제에 정보를 찾아내는 유용한 데이터베이스이다. 위문정보검색을 위한 프로그램을 제공한다.	유료 사이트
21	CIR (Cosmetic Ingredient Review) full reports-U.S.CTFA	http://www.cir-safety.org/ http://www.cosmeticsinfo.org/	화장품 성분의 상세한 위해성 검토 및 평가.	CIR 원문 보고서는 기업들이 제공하는 정보이다. CIR는 기업에 의해 지원되지만, 독립적인 전문 위원회로 이루어져 있다.	유료 사이트
22	CTFA International Cosmetic Legal and Regulatory Database -CTFA	http://www.personalcarecouncil.org/	U.S. 화장품 관련된 규제를 포함하는 건강 법률, 개인관련제품 산업과 관련된 기업 지침서등, CIR 평가, 유럽 INCI 목록.	화장품 성분의 세계적인 동향을 연구할 때 유용하나 단 CTFA회원에게만 제공	유료 사이트
23	RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)-U.S. NIOSH	http://www.cdc.gov/niosh/	독성학정보, 돌연변이 발생, 발암성, 유전독성, 정기독성, 임법상 공식적으로 권장하는 인간의 최대허용 노출치, 법적제한	유용한 자료는 자세한 검토가 없어 비판적인 평가를 받는다.	유료 사이트

연번	사이트명	사이트주소	범위	코멘트	비고
24	Beilstein-Beilstein Chemical Data and Software, Germany	http://www.beilstein-journals.org/bjoc/home/home.htm	화학명, 분자량, 구조식, 제조방법, 물리 화학적 및 생물학적 특성, 자연에서 존재 상태 등을 포함한 유기화학. 제공된 정보는 Beilstein의 유기화학 책과 176개 저널에서 신중하게 검토된 보고서에서 제공되었음.		책 또는 논문
25	Gmelin-Gmelin Institute of Inorganic Chemistry, Germany		Beilstein과 비슷하나 Gmelin은 무기, 유기 금속 화학 위주로 110개 저널과 무기, 유기 금속 화학책으로부터 신중하게 검토된 보고서를 제공.	단점은 1997년도 이후부터 자료가 보충되지 않았음.	책 또는 논문
26	MSDS-OHS (Material Safety Data Sheet-Occupational Health& Safety)-MDL Information Systems, U.S.A.		59,000개가 넘는 물질이나 혼합물에 대한 안전정보가 기재된 문서	MSDS는 일반적인 독성 및 위험성 정보를 제공하나 물질의 중요한 독성 정보는 제공하지 않는다.	제품에 부착 또는 첨부되는 양식의 문서
27	Chemlist-Chemical Abstracts Service, U.S.A.	https://www.cas.org/content/regulated-chemicals	TSCA, DSL, NDSL, ECL, ENCS, EINECS, ELINCS, AICS 등의 국가별 화학물질 목록	인근된 목록은 규제 목적을 위해 유용하나 환경생태 독성학 자료로서는 사용하기 어렵다.	유료 사이트
28	Kosmet (Cosmetic & Perfume Science and Technology)-IFSCG, U.K.	http://www.ifscg.org/Resources/KOSMET	화장품 제품 개발, 건강한 피부, 화장품 수입, 원재료에 대한 연구에 대한 정보와 제조분석, 안전동향, 물리화학 및 생물학적 특성, 안정성과 포장.	화장품에 초점이 맞추어져 있어 매우 유용하다.	유료 사이트
29	TOXCENTER (Toxicology Center) -Chemical Abstracts Service, U.S.A.	https://www.cas.org/legal/keepshare/no-n-participating/toxcenter http://www.stn-international.de/index.php?id=123	약과 다른 화학물질에 대한 약리학, 생화학, 생리학 및 독성학적 효과 화학물질의 환경독성학부터 의약품의 인간 독성까지 넓은 범위에서 인공된 실험자료에 대한 참고문헌		유료 사이트
30	Medline-U.S. National Library of Medicine	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez / (Pubmed)	CA plus, Biosis와 Medline의 정보	의약과 관련된 모든 영역에 대한 정보	유료 사이트

연번	사이트명	사이트주소	범위	코멘트	비고
31	EMBASE (Excerpta Medica database)-Elsevier Science B.V., the Netherlands	http://www.excerptamedica.com/	생물학적 과학, 생화학, 인간의학, 법의학, 소아과학, 약학, 약리학과의 약물치료, 약물경제학, 신경정신과, 공중보건, 생명의학공학과 기기 및 환경과학 등을 포함하여 생명의학과 약물치료 분야에 관한 문헌		유료 사이트
32	IPA (International Pharmaceutical Abstracts)-ASHP, U.S.A.	https://www.lib.utexas.edu/indexes/title.s.php?id=205	약학과 건강에 관련된 주제		유료 사이트
33	HEALTHSAFE (Health and Safety Science Abstracts)-Cambridge Scientific Abstracts, U.S.		환경, 산업, 직업과 의학 안전에 대한 일반적인 정보와 운송, 항공, 우주 산업에 대한 정보		유료 사이트
34	SciSearch-Institute for Scientific Information, U.S.A.		과학, 기술 및 생명의학 등 다양한 분야에 대한 과학 문헌		유료 사이트
35	CA (Chemical Abstracts) Plus/Search-Chemical Abstracts Service, U.S.A.	http://www.videogateway.tv/cas/	2천5백만개가 넘는 문헌과 화학, 생화학 및 화학공학 등 모든 분야의 문헌		유료 사이트
36	CSNB (Chemical Safety News Base)-The Royal Society of Chemistry, U.K.	http://www.rsc.org/Publishing/CurrentAwareness/CSNB/	화학물질 관련 정보 제공; 화재, 폭발, 보관, 운송, 폐기처리, 실험동물연구, 건강과 안전 등		유료 사이트
37	LIFESCI (Lifescience Collection) -Cambridge Scientific Abstracts, U.S.A.		20개 이상의 다양한 분야: 생명 공학, 동물 행동학, 생화학, 생물공학, 생태학, 유전학 및 면역학 등		유료 사이트
38	Biosis-Biosis, U.S.A.		우주 생물학부터 동물학까지 넓은 범위를 포함해 생물학과 생물의학 영역에서의 본래 연구 결과, 리뷰, 미국 특허 등		유료 사이트

연번	사이트명	사이트주소	범위	코멘트	비고
39	AGRICOLA-National Agricultural Library, U.S. Department of Agriculture	http://agricola.nal.usda.gov/	농업 경제 및 시골 사회학, 농산물, 동물학, 화학, 곤충학, 음식 및 인간 영양, 임업, 국가 자원, 농약, 식물 과학, 토양 및 비료, 수자원, 생물학 및 생물공학, 식물학, 생태학 및 자연사		유료 사이트
40	Chembank-U.S. Department of Transportation, EPA, NIOSH and NLM	http://chembank.broadinstitute.org/	IRIS, RTECS, HSDB, OHMTADS, CHRIS, TSCA	현재까지 위험성 평가자들이 가장 많이 사용한 CD-ROM이다.	유료 사이트 및 CD-ROM 형태
41	IUCID (International Uniform Chemical Information Database) -ECB	http://iucid.eu/index.php?fuseaction=home.iucidHome	ECB에 제출된 물질의 일반적인 특성 정보, 등금표시, 작업장 노출 한계, 물리 화학적 특성, 독성학 및 생태독성학 등에 관한 자세한 자료 모음	대부분의 데이터 모음의 세부적인 내용은 제한적이다.	유료 사이트 및 CD-ROM 형태
42	Tox-Info	http://www.nifds.go.kr/toxinfo/index	식약처 소속 연구기관인 식품의약품 안전평가원에서 80,000여종 이상의 화학물질의 전반적인 독성작용 자료	독성물질 국가관리사업(KNTP)으로 독성물질관리의 체계를 확립하기 위한 기반을 마련하여 국가가 독성물질에 대한 총체적인 관리를 하도록 프로그램 운영을 함	
43	KRIS(Korea Risk information system)	 위해정보">http://nifds.go.kr > 위해정보	다양한 위해물질에 대한 모니터링		
44	NIHS(JAPAN)	http://www.nihs.go.jp/library/hakkoune.html (연구결과보고서) http://www.nihs.go.jp/library/monthly_report.html (월별 보고)	NIHS 연구결과와 연구성과 등 게재, 2009년 9월 이후부터 월별 보고		
45	PMDA(의약품의료기기 종합 기구), JAPAN	http://www.pmda.go.jp/operations/stoni/info/yakubugai.html (일어)	의약품 및 화장품의 허가사항에 대한 정보		
46	MHLW(후생노동성), JAPAN	http://www.mhlw.go.jp (일어)	각종 법령 및 기준 등에 관한 정보		

※ 참고문헌 : Marleen Pauwels and Vera Rogiers, Database search for safety information on cosmetics ingredients, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 49(2007):208-216.

붙임 7. 화장품 위해성 평가 관련 용어집(Glossary)

- **감작 (Sensitization)** : 생체 내에 이종항원을 투여하여 항체를 보유시키는 일. 일반적으로 면역 반응 활성화를 지칭함. 민감화
- **광감작(Photosensitization)** : 빛에 의해 활성화된 화학물질이 알러지성 물질을 형성하여 나타나는 획득성 면역반응
- **광알러지(Photoallergy)** : 빛에 의해 활성화된 화학물질에 의해 일어나는 민감성
- **광자극 (Photoirritation)** : 빛에 의해 유도된 비면역학적 피부반응으로 빛에 반응하는 화학물질에 의해 발생함
- **국소 내성 (Local tolerance)** : 주로 피부 등에 대한 약물의 반복 노출에 의해 발생하는 국소적인 효능, 효과 등의 감소 현상
- **급성독성 (Acute toxicity)** : 독성 물질에 대한 짧은 기간의 노출에 의해 발생하는 독성으로 일반적으로 24시간 이내의 노출에 의해 발생
- **급성참고용량 (Acute Reference dose, ARfD)** : 급성으로 독성 물질에 노출되었을 때 전 생애 동안 유의한 위해성을 유발하지 않는 독성물질의 최대 허용 경구 흡수 양
- **기준점, 벤치마크 (Benchmark)** :
 - a. 효과를 위해 사전에 설정한 변형된 반응을 나타내는 용량이 통계적 하한 신뢰 한계(USEPA, 1995 : Benchmark Dose)
 - b. (기준 농도(benchmark concentration, BMC)라고도 함) 배경에 대비하여 부정적 효과에 대한 반응률에 사전에 설정한 변화(기준 반응(benchmark response, BMR)를 나타내는 용량의 통계적 하한 신뢰 한계(IRIS, 1999, Glossary of IRIS Terms)

c. 어떤 독성에 대해 사전에 정한 확률이 작은 증분(통상 1~10%)만 그 발생률을 높이는 투여량에서의 물질에 의한 노출. 혹은 사전에 정한 척도나 생물학적 영향의 변화에 관련 있는 투여량. (농림수산성 및 후생노동성(일본), 2005: 식품 안전성에 관한 리스크 관리 표준 절차서(용어정의))

- **내성 (Tolerance)**: 생체가 의약품, 화학물질, 독성물질에 대한 노출, 특히 반복적 노출에 의해 원래의 반응에 비해 적은 반응을 나타내는 현상
- **노출시나리오 (Exposure scenario)**: 특정 물질의 생산부터 실사용까지 생체에 노출되는 방식을 가상적으로 규정한 것
- **노출역(Margin of exposure, MOE)**: 추정 노출치에 대한 NOAEL의 비율
- **대조군 (Control)**: 실험 결과의 판정을 위한 표준물질로 연구에 사용되는 물질 또는 샘플군
- **비임상시험관리기준 (Good laboratory practice)**: 동물 및 인간에 대한 실험을 통해 약리, 독성 작용을 연구하는 단계에서 실험에 사용되어야 할 방식에 관한 기준. 주로 비임상 단계에서 적용
- **만성독성 (Chronic toxicity)**: 물질의 만성적인 투여에 의해 나타나는 독성
- **최대무독성량 (No observed adverse effect level, NOAEL)**: 인간과 동물에게 부작용 및 독성학적 영향이 관측되지 않는 최대용량. mg/kg body weight/day로 나타냄
- **반수치사농도 (LC50)**: 급성 노출 시에 반수의 실험동물에서 치사를 유발할 수 있는 공기 중 농도
- **반수치사용량 (LD50)**: 급성 노출 시에 반수의 실험동물에서 치사를 유발할 수 있는 용량

- **발생 독성 (Developmental toxicity)** : 개체가 발생하는 동안에 노출된 물질에 의해 발생하는 자궁 내 사망, 기형, 성장저해 등을 포함하는 위해 반응. 가역적 또는 비가역적 반응이 가능함
- **벤치마크용량, 기준용량 (Benchmark dose, BMD)** : 특정 물질이 생체에 미리 정해진 수준의 반응 (기준 반응, Benchmark response level, BMR)을 야기할 것으로 예측되는 용량
- **부식성 (Corrosive)** : 투여 후 조직의 파괴 (necrosis)를 야기하는 성질. 일반적 산에서 부식성임
- **불확실성계수 (Uncertainty factor, UF)** :
 - a. NOAEL/LOAEL을 RfD로 전환할 때 사용되며, 일반적으로 10에 해당; (1) 종내 변이, (2) 종간 변이, (3) 다른 기간에 근거한 RfD 활용, 또는 (4) NOAEL이 아닌 LOAEL로 RfD 도출. [AIHA, 2000; Risk Assessment principles for the Industrial Hygienist] ;
 - b. 정황에 따라 다음 2가지 가운데 하나로 이 용어를 사용할 수 있다. (i) 높은 정밀도로도 평가될 수 없는 불확실 정도의 수학적 표현. (ii) 식품 첨가물 및 오염물질과 관련하여, ADI를 도출하기 위해 NOAEL에 적용하는 계수 (NOAEL을 안전계수로 나누어 ADI 계산). 안전 계수의 값은 독성 효과의 특성, 보호 대상 집단의 규모와 유형, 유용한 독성학적 정보의 질적 수준에 따라 달라진다. [Duffus, 2000; Univ. Edinburgh Med School On-line Chemical Safety Glossary] ;
 - c. 실험 데이터로부터 RfD와 RfC를 도출하는데 사용되는 계수 (일반적으로 10배). UF는 (1) 사람 집단 구성원 사이의 민감도 변이 (즉, 종내 변이 또는 사람간의 변이), (2) 동물 데이터를 사람에 외삽할 때의 불확실 정도 (즉, 종간 변이), (3) 일생보다 짧은 기간의 노출 실험 데이터를 일생 동안의 노출에 외삽할 때의 불확도(아만성 노출을 만성 노출에 외삽), (4) NOAEL이 아니라 LOAEL로 외삽할 때의 불확도, (5) 데이터베이스가 불완전함에도 동물 데이터를 외삽할 때의 불확실 정도를 정하기 위한 것이다. [IRIS, 1999; Glossary of IRIS Terms] ;

- d. 실험동물 데이터를 활용하여 사람에게 대한 효과를 예측할 때 (예, 중간 변이, 종내 편차, 상승 작용, 서로 다른 노출 경로(즉, 경구 노출 대 흡입 노출 발생할 수 있는 여러 불확실 정도 발생원을 감안한 조정)에 활용되는 계수. [REAP, 1995: Residential Exposure Assessment Project] ;
- e. 실험자료로부터 기준(참조)용량 (RfD)을 도출하는데 사용되는 계수(일반적으로 10배). UF는 (1) 사람 집단 구성원 사이의 민감도 변이, (2) 동물 자료를 사람의 경우에 외삽할 때의 불확실 정도, (3) 일생보다 짧은 기간의 노출 시험 자료를 외삽할 때의 불확도, (4) NOAEL이 아니라 LOAEL로 외삽할 때의 불확실 정도를 감안하기 위한 것이다. [USEPA, 1995: Benchmark Dose] [USEPA, 1997a:EPA Terms of Environment] [USDOE, 2000: RAIS Glossary]
- **생식독성 (Reproductive toxicity)** : 자손 생성을 위한 기관의 능력을 감소시키는 몸 또는 조직에 미치는 해로운 영향
- **생체 내 시험 (In vivo)** : 생체 내에서의 시험. 일반적으로 동물 및 인체 실험을 의미함
- **생체이용률 (Bioavailability)** : 투여 후 생체 내 특정 부위에서 작용할 수 있게 된 물질의 비율
- **시험관 시험 (In vitro)** : 생체 바깥의 인공적인 환경하에서의 시험
- **신뢰구간 (Confidence interval)** : 특정 확률로 참 값을 함유하고 있을 것으로 통계적으로 예측되는 변수의 구간
- **수동 경피 아나필락시스 시험 (Passive cutaneous anaphylaxis test)** : 마우스, 기니픽 등에 시험물질을 감작시킨 후 얻은 항혈청을 동종 또는 이종 동물의 등에 피내주사하고, 시험물질을 색소(Evans blue)와 혼합하여 꼬리 정맥에 투여한 후 항혈청 주사부위의 청색반(Blue spot)의 생성여부를 피부내면에서 관찰하는 시험으로서 청색반점의 크기가 5mm이상인 것을 양성으로 판정한다.

- **안전역(Margin of safety, MOS)** : 화장품에 존재하는 위해요소의 최대무독성용량을 일일인체노출량으로 나눈 값
- **역치용량 (Threshold dose)** : 효과가 나타나기 직전까지의 용량 또는 노출농도
- **용량 디스크립터 (Dose descriptor)** : 생체 또는 환경 독성 시험에서 얻어지는 수치로 특정 부작용을 일으키는 값 (예를 들면 반수 치사량) 또는 독성을 유발하지 않는 최대 농도 (예; NOAEL) 등의 수치를 일컬음
- **용량 반응 상관성 (Dose-response relationship)** : 물질의 다양한 투여양에 의한 반응의 차이. 물질의 효력에 관한 정보를 제공함
- **운반체 (Vehicle)** : 자체로는 의학적 효능이 없으나 활성 물질의 전달을 위해 사용되는 용매 등의 물질
- **위장관흡수계수(Gastro intestinal absorptivity, GIABS)** : 경구로 투여한 물질의 최종 전신 흡수율
- **위해 평가 (Risk assessment)** : 인체가 화장품에 존재하는 위해요소에 노출되었을 때 발생할 수 있는 유해영향과 발생확률을 과학적으로 예측하는 일련의 과정으로 위험성 확인, 위험성 결정, 노출평가, 위해도 결정 등 일련의 단계
- **위험 (Hazard)** : 물질의 내재적 독성
- **이환율 (Morbidity)** : 집단 중에서 어떤 병에 걸린 환자의 빈도를 백분율로 표시한 것
- **인실리코 (In silico)** : 생명정보학 용어로, 컴퓨터를 이용한 가상실험을 뜻함
- **일일섭취허용량 (Acceptable daily intake, ADI)** : 유해 물질 등을 매일 섭취해도 위해반응을 일으키지 않을 것으로 제시된 섭취량

- **일일섭취한계량 (Tolerable daily intake, TDI)** : 독성 물질을 섭취해도 인체에 무해한 1일 단위로 정해진 허용섭취량
- **임상시험관리기준(Good clinical practice, GCP)** : 사람을 대상으로 하는 임상시험을 설계, 수행, 기록 및 보고하는 데 관한 국제적으로 통용되는 윤리적, 과학적 기준
- **전신 노출량 (Systemic exposure dosage, SED)** : 화장품 원료의 전신노출량 (Systemic Exposure Dosage)은 하루에 체중 당 혈류로 들어가서 전신적으로 작용할 것이 예상되는 양으로서 mg/kg body weight/day로 표현함. 화장품 위해 평가 시 피부노출량 또는 피부전신노출량이라 통칭함
- **비임상 (Non-clinical)** : 사람에게 수행하는 임상시험 외에 시험관 내 시험법 또는 시험동물을 이용해 물질을 테스트하는 것을 말함
- **종말점 (Endpoint)** : 측정 및 관찰 가능한 물질의 성질을 의미하며 독성학적으로는 일반적으로 자극감, 발암성, 기관별 독성 등 특정 장기 및 기관에 대한 개별 생물학적 효능을 의미함
- **주간잠정섭취허용량 (Provisional tolerable weekly intake, PTWI)** : 독성 물질을 섭취해도 인체에 무해한 1주일 단위로 정해진 허용섭취량. 일반적으로 중금속 등 인체 축적 우려가 있는 독성 물질에 적용됨
- **참고용량 (Reference dose, RfD)** : 미국 환경청에서 제시하는 독성물질의 최대 허용 경구 흡수 양. 흡입물질의 경우 Reference concentration (RfC)로 표현함
- **최소독성량 (Lowest observed adverse effect level, LOAEL)** : 실험 동물 또는 사람에서 특정 물질에 의해 독성이 관찰되는 최소한의 농도
- **최대무감작유도용량 (No expected sensitization induced level, NESIL)** : 사람 또는 동물에게 감작이 나타나지 않는 최대용량

- **표적기관 (Target organ)** : 물질이 나타내는 독성효과를 보이는 기관
- **피부감작성시험 (Skin sensitization Test)** : 실험물질(외용으로 사용되는 의약품, 화장품 및 기타 물질)이 피부에 반복적으로 노출되었을 경우 나타날 수 있는 홍반 및 부종 등의 면역학적 피부과민반응을 평가하는 시험법으로 국소 림프절 검사(Local Lymph Node Assay(LLNA)), Magnusson Kligman 기니피그 최대화 시험(Magnusson Kligman Guinea Pig Maximisation Test, GPMT) 및 Buehler 시험이 있다. 국소 림프절 검사는 동종 번식된 생쥐를 사용하는 방법으로 대상 성분의 사용부위에서의 국소림프절의 림프구 증식에 기반하고 있다. 이는 자극성지수(stimulation index, SI)로 결과를 얻을 수 있는 객관적인 방법이며, 실험 물질에 의하여 야기된 자극과 기제를 적용한 대조 동물의 자극과의 비율로 나타낸다. Magnusson Kligman 기니피그 최대화 시험은 면역증강제 형태 시험이며 Freund's complete 면역증강제를 사용하거나 사용하지 않는 조건에서 대상 성분의 피내주사에 의한 알레르기 반응의 증가 여부로 판단한다. GPMT는 LLNA와 감도가 동등하다고 여겨진다. Buehler 시험은 국소에만 사용함으로써 면역증강제를 사용하지 않는 방법으로 GPMT와 비교할 때 감도가 낮다. Buehler 실험방법을 사용할 경우에는 과학적으로 정당한 근거를 제시해야 한다.
- **피부적합성시험 (Skin compatibility test)** : 일상적인 사용 조건, 또는 예측가능한 과용 조건에서 생체 피부에 대한 자극성의 여부를 측정하는 시험 방법. 객관적인 지표 외에도 피부에 찌르는 듯한 통증, 가려움, 작열감 등의 주관적인 지표가 포함되기도 함
- **피부 노출 (Dermal exposure)** : 화학물질을 함유하는 매체와 피부의 접촉을 통한 노출로서, 피부에 있어 흡착이나 흡수될 수 있는 양으로 정량
- **피부일차자극시험 (Primary skin irritation study)** : 국소적으로 피부에 적용하는 연고제 등 피부 또는 피부접촉 가능성이 있는 물질에 대한 자극성 시험으로 실험동물로는 백색토끼를 사용하여 약물도포 후 나타나는 홍반, 가피형성, 부종형성을 국소(접촉부위)에서 관찰하여 자극도를 판정하는 시험을 말함

- **한계시험 (Limit test)** : 급성 독성 시험으로 미리 정해진 최대 용량에서 이상 반응이 관찰되지 않을 경우 더 이상의 고용량 시험을 시행하지 않는 것
- **화학물질 요약 서비스 등록번호(Chemical abstracts service index number, CAS Number)** : CAS의 화학물질 분류 넘버

화장품 위해평가 가이드라인

발 행 년 월 : 2017년 3월

발 행 처 : 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원

발 행 인 : 손여원

편집위원장 : 서경원

편 집 위 원 : 최기환, 민충식, 이이다, 김상섭, 최용규, 박순영, 백은지, 강세진

문 의 처 : 식품의약품안전평가원

의료제품연구부 화장품연구팀(Tel. 043-719-4853)



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

우) 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

오송보건의료행정타운 식품의약품안전평가원

종합상담센터:1577-1255 <http://www.nifds.go.kr>



【공직자 부조리 및 공익신고안내】 신고자 및 신고내용은 보호됩니다.

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 > 공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 > 신고센터 > 부패·공익신고 상담” 코너