

별첨 1

상관성 방식(Read-across)응용기술지침

중국식약품검정연구원

## 목 차

1. 개요 .....	1
2. 적용 범위 .....	1
3. 용어 및 해석 .....	1
4. 기본 원칙 .....	2
5. 평가 절차 .....	2
부록1 .....	8
부록2 .....	9

## 1. 개요

상관성방식(Read-across)은 화학 구조 또는 생물학적 활성의 유사성을 기반으로 하나 이상의 유사한 화학물질(유사체)의 독성학적 종말점 데이터를 사용하여 유사한 구조를 가진 다른 물질 또는 특정 유형의 특정 화학 물질(대상 화학 물질)의 동일한 독성학적 종말점 정보를 예측하는 방법을 말한다.

본 지침은 화장품 안전성 평가에서 상관성방식의 적용을 소개하고, 상관성방식의 적용 범위, 평가 절차 및 단계를 명확히 하며, 보고서 예시를 제공한다.

## 2. 적용 범위

본 지침은 구조가 명확하고, 시스템 독성학적 데이터가 부족한 비기능성 성분 또는 위험 물질에 적용된다.

본 지침은 방부, 자외선 차단, 착색, 염모, 기미제거 및 미백 기능이 있는 원료에 적용되지 않는다.

## 3 용어 및 정의

### (1) 대상 화학 물질(Target Chemical)

시스템 독성 연구 데이터가 부족하고, 예측이 필요한 비효능 성분 또는 위험 물질

### (2) 유사 화학 물질(Source Chemical)

대상 화학 물질을 예측할 때 참조로 하는 시험 데이터가 있는 유사한 화학 물질

### (3) 유사물 접근법(Analogue Approach)

하나 이상의 유사 화학 물질과 하나의 대상 화학 물질에 대한 상관성방식을 말한다. 이 방법에서, 대상 화학 물질과 유사 화학 물질은 구조적 유사성, 대사 유사성 및/또는 공통 작용 방식/기전을 갖지만, 관련

특성에 추세 변화가 없거나, 대상 화학 물질의 독성이 유사 화학 물질의 독성보다 낮다.

#### (4) 카테고리 접근법(Category Approach)

여러 유사 화학 물질은 구조, 물리화학적 또는 독성학적 특성에서 유사성을 나타내고, 유사성과 차이점을 기준으로 그룹화되는 상관성방식이다. 이러한 유사성으로 인해, 하나 이상의 특성(독성학적 또는 기타)이 유사한 것으로 간주되는 규칙적인 패턴을 따른다. 관찰된 규칙적인 패턴을 기반으로 그룹 내 대상 화학 물질에 대한 시스템 독성학적 종말점에 따라 예측을 진행한다.

### 4. 기본 원칙

상관성방식은 대상 화학 물질과 유사 화학 물질 간의 유사성과 특정 상관관계를 갖도록 요구하고 있다. 상관성방식은 유사물 접근법과 카테고리 접근법을 포함한다. 유사물 접근법은 대상 화학 물질을 하나 이상의 유사 화학 물질과 비교하고 상호 참조하는 것을 기반으로 한다. 카테고리 접근법은 화학 물질을 그룹화한 후, 이를 기반으로 상호 참조하는 것을 기반으로 한다.

상관성방식 과정에서 사용된 화학 물질의 물리화학적 및 독성학적 데이터의 진위성, 완전성, 신뢰성 및 타당성이 보장되어 대상물질의 안전성 평가 요구를 충족할 수 있어야 한다.

### 5. 평가 절차

평가는 다음 단계에 따라 수행되며 평가 절차 흐름도는 부록1을 참조한다.

#### 절차 1: 대상 화학 물질의 정보 수집

대상 화학 물질의 정보(구조정보, 물리화학적 특성, 독성학적 데이터, 대사경로와 대사물질 및 반응성 등 포함)를 수집 및 정리한다. 수집한 독성학적 데이터에 따라, 데이터 결함을 확인한다. 상관성방식이 여러

독성학적 종말점에 사용될지 아니면 특정 독성학적 종말점으로 제한되는지 명확히 하여 유사체의 식별 전략을 제정한다.

## 절차 2: 잠재적 유사체 식별 및 확정

대상 화학 물질과 유사성을 갖는 잠재적 유사체를 식별하고, 참조한 화학 물질/유사 화학물질은 해당 원료 또는 위험 물질과 유사한 화학 구조와 물리화학적 특성, 유사한 대사경로와 화학/생물학적 반응성을 가지며, 구조적 유사성은 다음 중 하나 이상이다:

1. 각 화학 물질은 동일한 작용기(예: 알데히드, 에폭시드, 에스테르류 및 특수 금속이온물질) 또는 모핵을 갖는다.
2. 각 화학 물질은 동일한 성분을 가지고 있거나 동일한 화학유형을 갖는다. 예를 들어, 유사한 탄소사슬 길이를 가지고 있다.
3. 각 화학 물질은 구조적으로(예: 탄소사슬 길이 증가 등) 규칙적인 변화 또는 변하지 않는 특징을 보여주고, 이러한 특징은 각 화학 물질의 물리화학적 특성에 대한 관찰을 통해 얻을 수 있다.
4. 각 화학 물질은 구조적인 유사성으로 인해, 화학 물질의 대사 또는 생물학적 작용 후, 동일한 전구체 또는 분해산물 가능성이 있다. (예: 산, 지질, 염 등 대사경로법 연구와 관련된 화학물질)

또한, 목표 화합물의 유사체를 찾으려면 분자크기와 구조의 복잡도에 따라 종합적으로 판단해야 한다. 권위적 기관이 화학유형 또는 생물경로에 따라 한 개 그룹의 화학 물질에 대한 안전성 평가 및 그룹화를 할 경우, 데이터 분석결과 신뢰성이 있으면, 권위기관의 결론을 사용하여 유사체를 판단할 수 있다.

하나 이상의 대상 화학 물질의 유사체를 찾을 수 없을 경우, 데이터 공백을 메우기 위해 다른 방법을 사용해야 한다.

## 절차 3: 유사 화학 물질의 데이터 수집 및 유사물 접근법 또는 카테고리 접근법 중 선택

판단을 통해 대상 화학 물질의 잠재적 유사체를 식별한 후, 잠재적 유사 화학 물질/유사체의 물리화학적 특성과 독성학적 데이터 등을 수집하고, 화학 구조, 반응성, 대사와 물리화학적 특성 유사성 판단 등 측면에서, 대상

화학 물질에 대한 데이터 비교를 하며, 유사 화학 물질로 적합한 유사체를 식별한다. 많은 유사체가 있을 경우, 화학 물질 그룹화를 할 수 있다. 세분화를 통해 유형의 성립여부를 판단하고, 데이터 그룹의 불확실성을 낮추며, 대상 화학 물질이 기전 및/또는 구조적, 물리화학적 특성, 대사 또는 반응성 측면에서 서로 다른 일부 유사물을 제거하고, 잠재적 유사체의 사유를 기록 선택 또는 배제한다.

#### 절차 4: 데이터 매트릭스(워크시트) 구축, 데이터 갭 평가 및 분석

수집된 데이터에 대한 추가 분류 및 분석을 통해, 유사 화학 물질이 신뢰할 수 있고 충분한 독성데이터가 있는지 여부를 판단하여 대상 화학 물질의 데이터 공백을 메운다. 대상 화학 물질과 독성학적 종말점 및 기타 관련 종말점(예: 물리화학적 특성)에 대한 데이터 매트릭스를 구축한다.

유사 화학 물질의 독성데이터에 신뢰성이나 연관성이 없거나, 대상 화학 물질의 데이터 갭을 메울 정도로 충분하지 않을 경우, 다른 방법을 사용하여 데이터 공백을 메워야 한다.

#### 절차 5: 상관성방식의 적합성 및 불확실성 평가 검증

기존 증거가 상관성방식의 합리성을 입증할 수 있는지 여부, 즉 유사체의 평가가 효과적이고 합리적인지 여부를 판단하는 것은, 다음 경로를 통해 검증할 수 있으며 이에 국한되지 않는다:

1. 화학 물질의 식별과 구성: 화학 구조, 구성, 작용기, 분자 기술자 등
2. 물리화학적 특성
3. 독성 동태학: 흡수, 분포, 대사 및 배설
4. 작용 방식/기전 또는 유해한 결과통로(MOA/AOP)
5. 화학적/생물학적 상호작용
6. 체외 유전자/대사체학 연구
7. 기타 독성학적 종말점, 종 또는 다른 투약경로에서 얻은 정보

#### 절차 6: 데이터 갭 메우기

상관성방식에 합리성이 있다고 판단하고, 유사 화학물질 데이터를 사용할 수 있을 경우, 상관성방식을 통해 대상 화학 물질의 데이터 갭을 메울 수

있다; 동시에, 전문가의 판단을 통해, 그룹 내 다른 데이터와 충돌하거나 일치하지 않는 데이터를 분석 및 취사선택하고, 상관성방식 시 존재할 수 있는 불확실성과 상관성방식에 미치는 영향을 분석하여, 최종 데이터 선택의 합리성을 설명한다.

대상 화학 물질에 대한 상관성방식의 사용이 합리적이지 않다고 판단되는 경우, 데이터 갭을 메우기 위해 다른 방법을 사용해야 한다.

#### **절차 7: 결론 도출 및 보고서 작성**

상기 작업을 통해 엄격하고 신뢰할 수 있으며 정확한 상관성방식 평가보고서를 작성한다. 보고서는 상관성방식을 지원하는 요소, 예를 들어, 대상 화학 물질과 유사 화학 물질의 화학 기술자, 구조 및 /또는 기전의 유사성과 상관성방식을 지원하는 가설을 포함해야 한다. 또한, 보고서는 평가에 사용되는 관련 물리화학적 및 독성학적 종말점, 상관성방식의 합리성에 대한 기술과 불확실성 평가 및 평가결론을 기술해야 한다.

## 부록 1

### 화장품 안전성 평가에 적용되는 상관성방식의 흐름도

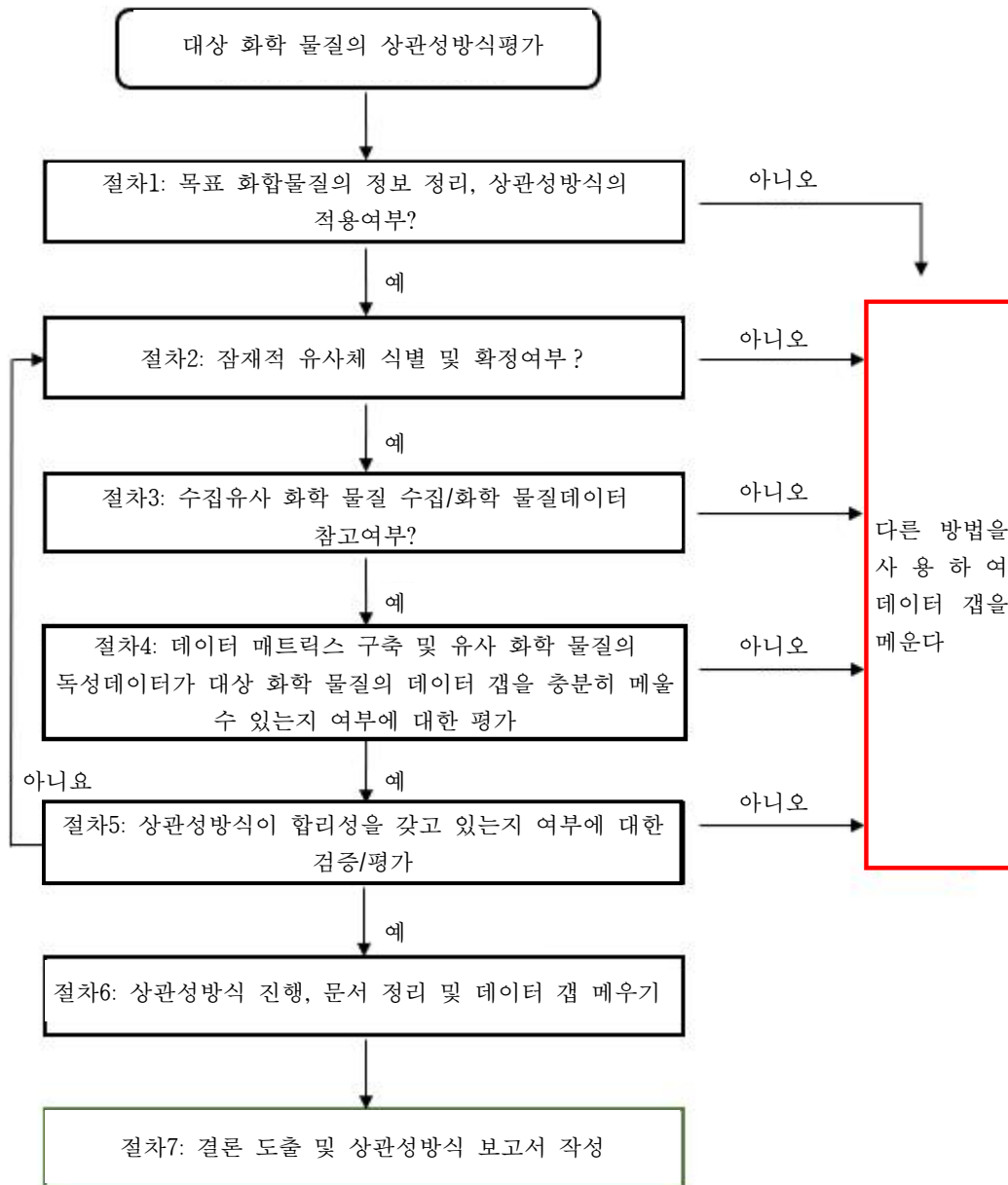


그림1 화장품 안전성 평가에 적용되는 상관성방식의 흐름도



## 부록 2

### 화장품 원료 안전성 평가에서 상관성방식법의 응용 예시

#### (카테고리 접근법)

주: 예시에 사용된 데이터는 참고용으로 실제 데이터가 아님

#### 1. 평가 대상물질 정보

중국어명칭: 데칸올, “기사용화장품원료목록(2021년판) “의 제02678번

INCI명칭: DECYL ALCOHOL

#### 2. 평가 대상물질의 안전정보

급성 독성: 해당 원료는 쥐를 대상으로 한 급성경구독성시험에서,  $LD_{50} > 5000 \text{mg/kg bw/day}$ , 동물 사망이 없으며, 해당 원료의 급성 경구 독성은 무독성으로 판명된다.

피부 자극성: 집토끼의 여러 차례 피부 자극시험에서, 5%의 해당 원료를 사용하여 시험을 진행하고, 해당 원료는 자극성이 관찰되지 않았다.

눈 자극성: 공급업체의 테스트에 따르면, 5%의 해당 원료를 사용하여 집토끼를 대상으로 급성 눈 자극성 시험을 진행하고, 세척을 하지 않는 조건에서 미세한 자극성을 보여준다.

피부 광독성 및 광감작성: 5%의 해당 원료를 사용하여 시험을 진행하고, 피부 광독성 및 광감작 반응은 관찰되지 않았다.

피부 감작성: 공급업체의 테스트에 따르면, Buehler Test(BT)에서, 해당 원료의 1%를 사용하여 접촉 유도 및 접촉 자극으로 피부 트러블이 발생하지 않았다.

유전독성: 세균 복귀 돌연변이 시험과 체외 염색체의 이상 시험 결과 유전자

돌연변이와 염색체 이상을 일으키지 않은 것으로 나타났다.

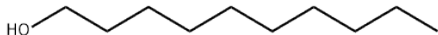
생식 발달 독성: 발달 독성이 관찰되지 않았다.

분석 결과, 상관성방식(카테고리 접근법)방법을 통해 데칸올의 반복 용량 독성 데이터, 생식독성 데이터와 발암성 데이터를 보완하였다.

### 3. 대상 화학 물질 정보의 정리

데칸올의 상세 정보(구조, 물리화학적 특성 및 독성데이터 등 포함)를 아래와 같이 정리한다

표 1 데칸올의 기본 정보표

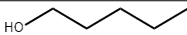
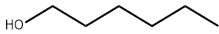
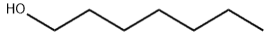
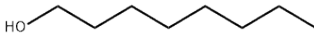

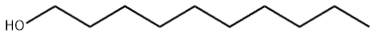
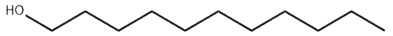
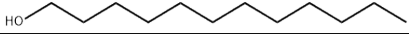
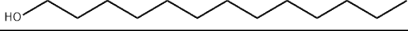
목표 화합물명칭	데칸올
화학명칭	1-Decanol
INCI명칭/영문명칭	DECYL ALCOHOL
구조식	
CAS 번호	112-30-1
분자식	C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> O
분자질량	158.28
녹는점/℃	6.9
증기압/ Pa	1.13(25℃)
수용성/mg/L	37mg/L(25℃)
분배계수(Log Pow)	4.5(25℃)
산도계수(pKa)	15.21(25℃)
급성 독성	LD <sub>50</sub> : >5000mg/kg bw/day(쥐 경구) LD <sub>50</sub> : >5000mg/kg bw/day(쥐 경피)
자극성/부식성	자극성 없음
피부 감작성	감작성 없음
유전독성	잠재적 유전자 돌연변이성 또는 염색체 이상 없음
중복 용량 독성	데이터 없음
생식 발달 독성	발달 독성이 관찰되지 않음
만성 독성/발암성	데이터 없음

### 4. 잠재적 유사체의 식별 및 확정

관련 소프트웨어를 통해(예: 경제협력개발기구에서 개발한 QSAR Toolbox 등) 데칸올 구조와 유사한 화합물을 식별하고, 관련 물리화학적 특성과

독성학적 데이터 등을 조회하며, 판단 및 선별 후, 목표 화합물구조와 유사한 유사체를 얻는다. 선별 후 구조 유사체는 아래와 같다.

표 2 데칸올 및 구조 유사체 목록

No.	명칭	분자식	CAS	구조식
1	1-Pentanol	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> O	71-41-0	
2	1-Hexanol	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O	111-27-3	
3	1-Heptanol	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> O	111-70-6	
4	1-Octanol	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> O	111-87-5	
5	1-Nonanol	C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> O	143-08-8	
6	1-Decanol	C <sub>10</sub> H <sub>22</sub> O	112-30-1	
7	1-Undecanol	C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> O	112-42-5	
8	1-Dodecanol	C <sub>12</sub> H <sub>26</sub> O	112-53-8	
9	1-Tridecanol	C <sub>13</sub> H <sub>28</sub> O	112-70-9	

선별된 데칸올 구조 유사체는 C<sub>5</sub>~C<sub>13</sub>사슬 길이에 국한되고, 이는 물리화학적 특성과 생물학적 활성을 비교를 통해, 아래 내용을 발견했기 때문이다:

1. 탄소사슬 길이>C<sub>13</sub>의 유도체와 단쇄 알칸올은 투과에 의한 막횡단 수송과 다르고, 장쇄 알칸올은 운반체에 의한 수송이다.
2. 탄소사슬 길이<C<sub>5</sub>인 물질은 쉽게 휘발된다.
3. 분지쇄 알코올은 선형고리 알코올과 상이한 독성 동태학적 특징을 보여줄 수 있다.

선별한 구조 유사체와 데칸올은 모두 알칸올류 화합물에 속하고, 다음과 같은 구조적 유사성을 가지고 있다:

1. 모두 하나의 히드록실기 작용기를 가지고 있다.
2. 모두 1차 알코올에 속한다.
3. 유사한 분자골격(탄소 선형 골격)을 가지며, 탄소사슬 길이가 증가하는 패턴을 나타낸다.

따라서 최종적으로 상기 8가지 유사한 화학 물질을 얻고 목표 화학 물질은

한 개 유형을 구성하고, 카테고리 접근법을 통해 상관성방식을 적용할 수 있다.

## 5. 유사 화학 물질/참조 화학 물질의 데이터 수집 및 유사물 접근법 또는 카테고리 접근법 중 선택 확정

상기 8가지 유사체의 물리화학적 특성과 독성학적 데이터 등 정보를 수집하여 표로 요약하고, 카테고리 접근법 선택을 확정한다. 물리화학적 특성정보는 다음과 같다:

표 3 데칸올 및 유사 화학 물질의 물리화학적 특성 데이터 목록

명칭	분자 질량	밀도 (g/cm <sup>3</sup> )	녹는 점(°C)	끓는 점 (°C)	증기압 (Pa, 25°C)	수용성(mg/L, 25°C)	Log Pow	pKa (25°C)
1-Pentanol	88.15	0.8148	-78.9	137.8	293	21000	1.51	15.24
1-Hexanol	102.17	0.8198	-44.0	157.0	124	5900	2.03	15.38
1-Heptanol	116.2	0.8223	-34.0	176.3	31.2	1670	2.62	15.38
1-Octanol	130.23	0.8258	-15.5	195.2	10.6	540	3.00	15.27
1-Nonanol	144.25	0.8280	-5.0	213.1	3.03	140	3.77	16.1
1-Decanol	158.28	0.8297	6.9	230.2	1.13	37	4.5	15.21
1-Undecanol	172.31	0.8324	15.9	242.8	0.396	43.04	4.72	15.2
1-Dodecanol	186.33	0.8343	23.8	138.2	0.113	4	5.13	15.2
1-Tridecanol	200.36	0.8165	30.6	148	0.0581	1	5.82	15.2

독성학적 데이터는 아래와 같다

표 4 데칸올 및 유사 화학 물질의 독성학 데이터 시트

명칭	급성 독성 LD <sub>50</sub> /경구 (mg/kg bw/day)	급성 독성 LD <sub>50</sub> /경피 (mg/kg bw/day)	반복투여독성 NOAEL/경구 (mg/kg bw/day)	생식과 발달독성	발암성
1-Pentanol	3645	2292	1000 (OECD TG 408)	생식기능이 있는 기관에 악영향이 발견되지 않음	—
1-Hexanol	>3210	1500-2000	1127 (OECD TG 408)	생식독성이 관찰되지 않음; 쥐를 대상으로 한 흡입시험에서, 발달독성이 관찰되지 않음	어떠한 발암 가능성도 나타나지 않음
1-Heptanol	5500	>2000	1000 (OECD TG 422)	1000mg/kg bw/day에서 생육능력, 생식기관과 출산전 매개변수에 영향이 없음	—
1-Octanol	>5000	2000-4000	—	쥐를 대상으로 한 흡입시험에서, 발달독성이 관찰되지 않음	—
1-Nonanol	>5000	>5000	—	쥐를 대상으로 한 흡입시험에서, 발달독성이 관찰되지 않음	—
1-Decanol	>5000	>5000	—	쥐를 대상으로 한 흡입시험에서, 발달독성이 관찰되지 않음	—
1-Undecanol	>3000	>5010	2000 (OECD TG 422)	—	—
1-Dodecanol	>2000	8000-12000	2000 (OECD TG 422)	1000mg/kg bw/day에서 생식 및 발달독성이 없음	어떠한 발암 가능성도 나타나지 않음

명칭	급성 독성 LD <sub>50</sub> /경구 (mg/kg bw/day)	급성 독성 LD <sub>50</sub> /경구 (mg/kg bw/day)	반복투여독성 NOAEL/경구 (mg/kg bw/day)	생식과 발달독성	발암성
1-Tridecanol	>4750	>2600	—	1000mg/kg bw/day에서 생식 및 발달독성이 없음	

지방 알코올과 관련된 기존 데이터에 따르면, 사슬 길이는 독성에 반비례하는 것으로 나타났다. 사슬이 짧은 알코올은 사슬 길이가 긴 물질보다 더 분명한 효과를 내는 경향이 있다.

독성 동태학 정보:

1. 알칸올은 장에서 빠르게 흡수될 수 있고, 거의 완전히 흡수될 수 있다.
2. 알칸올의 대사는 매우 효율적이고, 상기 구성원의 대사반응은 모두 매우 유사하다. 이 유형의 모든 물질은 산화 및 수산화반응을 일으킬 수 있다. 간에서 발생하는 첫 번째 대사(first pass metabolism)는 2단계 산화 대사반응을 포함하여, 해당하는 탄소사슬 길이의 카르복실산을 생성한 다음 미토콘드리아에서  $\beta$ -산화를 일으켜 CO<sub>2</sub> 및 소량의 글루쿠론산 대사산물을 생성하고, 후자는 소변으로 체외에 배출된다.
3. 해당 유형의 알칸올물질은 트리카르복실산(TCA) 순환을 통해 충분히 대사될 것으로 예상된다. (>90%)
4. 상기 정보에 따르면 이러한 중간 사슬 길이(C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub>)의 알칸올물질은 대사 활성화를 일으키지 않는다. 즉 이러한 물질은 대사산물이 아니라 직접적인 “독성물질”이다.
5. 유형의 탄소사슬 길이범위가 좁기 때문에, 해당하는 물리화학적 특성의 차이는 흡수, 분포, 대사 및 배설(즉, ADME)에 대한 영향이 작다.

#### 6. 데이터 매트릭스(워크시트) 구축, 데이터 갭 평가 및 분석

데이터 분석 후, C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub>알칸올류 물질은 구조, 물리화학적 특성 및

대사경로 등이 매우 유사하여 한 유형의 화학물질로 분류될 수 있는 것으로 여겨진다. 해당 유형의 물질은 독성 대사산물을 형성하지 않으며, 해당 유형의 화학물질은 유사하며 또한 낮은 급성 독성과 반복투여독성을 보여주고, 추세에 큰 변화가 없다. 따라서, 해당 그룹의 물질은 상관성방식 카테고리 접근법을 통해 반복투여 독성, 생식발달 독성과 발암성 데이터의 부족을 메울 수 있다.

## 7. 상관성방식의 적합성 검증 및 불확실성 평가

해당 사례의 알칸올류 물질은 단일 히드록실기(-OH) 치환기를 가진 선형 탄화수소의 구조적 유사성을 기반으로 하며, 해당 유형은 중간 사슬 길이(C<sub>5</sub>~C<sub>13</sub>)의 물질에만 국한된다.

1. 탄소사슬 길이는 물리화학적 특성에 일정한 영향을 미치고, 예를 들어, Log Pow값은 사슬 길이의 증가에 따라 커진다. 소수성 측면에서 변화 경향은 어류 독성과 체외시험에서 일정한 독성학적 상관성을 보여주지만, 포유동물의 경구 노출의 급성 및 만성 독성에서는 상관관계가 없다.

2. 중간 사슬 길이의 알칸올은 직접적인 “독성물질” 이고, 즉, 대사 활성화는 독성을 발생하는 요인이 아니다. 매우 높은 용량 조건에서, 이러한 물질은 유사한 작용 방식을 보여준다. 예를 들어, 무극성 마취 또는 감각 상실을 일으키지만 반응은 가역적이다.

3. 독성 동태학 측면에서, 알칸올은 장에서 빠르게 완전히 흡수된다. 간에서 발생하는 첫 번째 대사는 산화반응을 통해 카르복실산을 생성한 후, 미토콘드리아에서 β-산화가 발생하고 CO<sub>2</sub>가 만들어진다. 이들은 트리카르복실산 순환을 통해 거의 완전히 대사될 수 있다.

4. 독성학 측면에서 보면 알칸올류 물질은 매우 유사하고, 한계 용량에서 만성 독성을 보여주지 않는다. 체외시험에서도 화학 반응성 또는 수용체 매개 상호작용을 보여주지 않는다.

5. 해당 사례에서 C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub>의 알칸올 화학 물질에서 C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>11</sub>과 C<sub>12</sub>는 모두 경구 반복투여독성의 시험 값을 가지고 있고, 결과가 매우 일치하다.

6. 기존 시험 값에서 한계 용량에서 모두 시스템 독성이 관찰되지 않았다.

7. 1-Pentanol(C<sub>5</sub>)와 1-Hexanol(C<sub>6</sub>)의 90일 경구 반복투여독성 시험 값에서 보여주는 바와 같이, NOAEL ≥ 1000mg/kg bw/day. 해당 데이터를 사용하여 유형에서 기타 알칸올류 물질의 90일 경구 반복투여독성을 상관성방식을 통해 예측 가능하다. 같은 원리로 1-Hexanol(C<sub>6</sub>)의 생식독성과 발암성데이터에 따라 유형에서 기타 알칸올류 물질의 관련 독성을 예측할 수 있다.

## 8. 종합평가 및 결론

데칸올의 종합평가:

데칸올, 1-데카놀(1-Decanol, CAS 번호112-30-1)은 탄소원자 10개를 포함하는 포화지방 알코올이고, 선형 포화지방 1차 알코올류 물질에 속한다. 이러한 물질은 모두 선형 탄소 사슬구조를 보여주고, 말단 알코올 수산기 작용기를 갖고 있으며, 화학 구조의 차이점은 탄소사슬의 길이가 다르다는 것이다. OECD와 미국환경보호청에서는 2006년과 2009년에 장쇄 알코올류 화학 물질(예: C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> 1차 지방 알코올)에 대한 안전성 평가를 진행한 바 있다.

목표 화학 물질 데칸올의 경우, 화학 물질의 구조특징, 물리화학적 특성, 대사과정 및 위해특징 등 분석을 통해, C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub> 선형 포화지방 1차 알코올류 등 물질을 유사체로 사용 가능하고, 상관성방식을 통해 데칸올의 독성을 예측한다. 해당 구성원 간의 상관성방식은 다음과 같은 유사성을 기반으로 할 수 있다.

1. 모든 화학 물질은 유사한 화학 구조를 보여주고, 선형 탄소 사슬구조 및 1차 수산기 작용기를 가지고 있으며, 불포화 결합이 없다.
2. 화학 구조(탄소사슬 길이)가 C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub>의 점진적인 증가에 따라, 물리화학적 특성도 규칙적으로 변경되고, 예를 들어 Log Kow의 질서 있는 증가와 수용성의 질서 있는 감소와 같이 단일 변화 경향을 나타낸다.
3. 모든 화학 물질은 유사한 대사경로를 가지고 있다. 포유동물의 체내에서,



대사의 첫 번째 단계에서는 알코올이 상응하는 카르복실산으로 산화된 후, 미토콘드리아  $\beta$ -산화과정에서  $C_2$  단위를 점진적으로 제거한다.

4. 기존 독성데이터에 따르면, 모든 화학 물질은 유사한 독성학적특징을 보여준다. 예를 들어, 모두 낮은 급성 독성 등 특성을 가지고 있다.

따라서, 데칸올을 포함하는  $C_5$ - $C_{13}$  선형 포화지방 1차 알코올유형에서, 데칸올은 다른 구성원(유사체)의 독성데이터 상관성방식을 통해 데이터 갭을 메울 수 있다.  $C_5$ - $C_{13}$ 탄소사슬의 길이가 증가함에 따라, 수용성이 점차 감소하고, 생물 이용율이 점차 감소하며, 독성이 탄소사슬 길이의 증가에 따라 줄어든다. 따라서, 목표 화학 물질 데칸올( $C_{10}$ )의 경우, 짧은 탄소사슬 유사체에서 상관성방식 독성데이터에 상관성방식을 적용하는 것은 매우 보수적이다. 앞서 말한 내용을 종합하면 주로 1-Hexanol( $C_6$ )을 이용하여 유사체로 삼고, 목표 화학 물질 데칸올( $C_{10}$ )을 대상으로 상관성방식을 진행한다.

데이터 공백을 보완하면, 데칸올의 독성학적 종말점 정보를 아래와 같이 요약할 수 있다: 상관성방식과, 데칸올의 구조 유사체1-헥실알코올을 통해 데이터 갭을 메운다. 데이터결과에 따르면, 1-헥실알코올의 90일 경구 반복투여독성 시험에서  $NOAEL \geq 1000\text{mg/kg bw/day}$ 인 것으로 나타났다. 상기 분석을 바탕으로 1-헥실알코올의 독성은 n-데칸올보다 높기 때문에 시험  $NOAEL$   $1000\text{mg/kg bw/day}$ 를 데칸올의 시스템 독성안전 값으로 사용할 수 있다. 생식과 발달독성: 쥐와 개의 유사체1-헥실알코올을 사용한 반복투여독성 시험에서, 성선에 독성학적 의미가 있는 어떠한 반응도 발생하지 않고, 상관성방식에 따라 데칸올은 생식독성이 없다. 흡입경로의 발달독성 시험에서, 데칸올의 발달독성이 관찰되지 않았다. 또한, 유사체1-옥타놀의 쥐를 대상으로 한 경구발달독성 시험에서도 발달독성이 관찰되지 않았으며, 데칸올의 증거 가중치 자료로 사용될 수 있다. 발암성: 생쥐 발암시험에서 데칸올의 유사체1-헥실알코올은 어떠한 발암반응도 나타나지 않았으며, 상관성방식에 따라데칸올은 발암독성이 없어야 한다.

요약하면, 안전성 평가에서 경구 반복 투여 독성 시험의  $NOAEL$   $1000\text{mg/kg bw/일}$ 을 사용하여 안전역을 계산할 수 있다.

## 9. 참고문헌

생략