

중국식품약품검정연구원 “독성학적 관심 역치(TTC) 방법의  
응용기술지침” 등 3개 기술지침 발표 통지

[중국식품약품검정연구원, 2024년 4월 30일 발표]

관련 기관에 드리는 글:

중검역원에서는 화장품 업계의 화장품 안전성 평가 능력과 수준을 제고하고, 화장품 안전성 평가 작업을 규범화시키며, 화장품 안전성 평가 제도를 정상적으로 시행하기 위한 목적으로, “화장품감독관리조례”, “화장품안전성 평가기술지침(2021년도)” 및 “화장품 안전성 평가관리 최적화 관련 조치” 등 관련 법규와 규범성 문건의 요건에 따라, “독성학적 관심 역치(TTC) 방법 응용기술지침”, “상관성(Read-across)방법 응용기술지침”과 “화장품 원료 데이터 사용지침”(별첨 참조)을 제정하고 공표한다.

이에 특별히 통지한다.

별첨:

1. 독성학적 관심 역치(TTC) 방법의 응용기술지침
2. 상관성(Read-across)방법의 응용기술지침
3. 화장품 원료 데이터 사용지침중검원

2024년 4월 30일

## 독성학적 관심 역치법(TTC) 응용기술지침

중국식약품검정연구원

## 목차

1. 개요 .....	1
2. 적용 범위 .....	1
3. 용어 및 정의 .....	1
4. 물질 분류 .....	2
5. 평가 절차 .....	3
6. 혼합물 .....	4
부록1 .....	5
부록2 .....	13
부록3 .....	14
부록4 .....	17

## 1. 개요

독성학적 관심 역치(Threshold of Toxicological Concern, TTC) 방법은 화학 물질이 일정한 역치보다 낮은 노출량이 인체에 가해지는 위해 위험이 극히 낮은 기본 가설에 기반을 둔다. 핵심은 TTC에 적용 가능한지 여부를 확정하는 것이고, 노출량을 과소 평가해서는 안 된다.

본 지침은 화장품 안전성 평가에서 TTC의 응용을 소개하고, TTC 방법의 적용 범위, 용어 및 해석, 물질 분류, 평가 절차 및 혼합물의 사용 요건을 명확히 한다.

## 2. 적용 범위

본 지침은 화학 구조가 명확하고, 함량이 낮으며, 시스템 독성 연구 데이터가 부족한 화장품 원료 또는 위험 물질에 적용할 수 있다.

다음 원료 또는 위험 물질은 이 지침이 적용되지 않는다. 금속 또는 금속 화합물, 강력한 발암물질(예: 아플라톡신, 니트로소 화합물, 벤지딘류 등), 단백질, 스테로이드, 고분자량 물질, 강한 생물농축성 물질 및 방사성 화학 물질 등, 나노원료, 무기물, 흡입위험이 있는 원료의 흡입노출경로의 안전성 위험을 평가할 때 시, 그리고 방부, 자외선 차단, 착색, 염모 및 기미제거 및 미백기능이 있는 원료

## 3. 용어 및 정의

### (1) 독성학적 관심 역치법(Threshold of Toxicological Concern, TTC)

해당 노출 수준에서는 인간의 건강을 위협할 위험이 없을 것으로 예상된다.

### (2) 전신 노출량(Systemic Exposure Dosage, SED)

다양한 노출경로를 통해 체순환에 들어가는 평가 대상 물질의 예상 양은 일반적으로  $\mu\text{g/kg bw/day}$ 로 표시된다.

### (3) DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질(DNA-Reactive Mutagens/Carcinogens)

DNA에 직접 작용하여, DNA 손상 또는 복제 오류를 일으킬 수 있는 물질 또는 DNA와의 작용을 통해 세포암을 유발하는 물질

### (4) Cramer 유형(Cramer Class)

TTC평가에서 화학 물질은 분자 구조와 독성에 따라 화학 물질은 Cramer I,

Cramer II 및 Cramer III의 세 가지 범주로 나뉜다.

#### 4. 물질 분류

평가 대상 물질이 유전독성 또는 유전독성/DNA 반응성 정보 구조를 갖는지 여부에 따라, DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질과 Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질로 구분한다.

##### (1) DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질의 TTC 역치

DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질의 TTC는  $0.0025\mu\text{g/kg bw/day}$ 이고, 표준 성인의 체중  $60\text{kg}$ 을 기준으로 한다.

##### (2) Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질의 TTC 역치

평가 대상 물질의 화학적 구조 및 대사산물의 안전성과 관련된 문제 또는 국제적으로 공인된 화합물의 구조평가 소프트웨어에 따라 Cramer 유형을 판단하고, 분류흐름은 부록1을 참조한다. Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질은 Cramer I, Cramer II 및 Cramer III 물질로 구분된다.

Cramer I: 화학 구조가 간단하고, 효과적인 대사가 가능한 물질은 경구 독성이 비교적 낮다. 포함내용: 분지형 비고리형 지방족 탄화수소, 일반 탄수화물, 일반 테르펜류, 특정 작용기 지방족 화합물이 없는 술폰산염 또는 설페이트 등. 해당 유형 물질의 TTC는  $46\mu\text{g/kg bw/day}$ 이고, 표준 성인의 체중  $60\text{kg}$ 을 기준으로 한다.

Cramer III: 초기에 안전성이 높다고 가정할 수 없고 심각한 독성을 나타내거나 반응성 작용기를 함유할 수도 있는 화학 구조를 가진 물질을 말한다. 지방족 2차 아민, 시안, 니트로소, 디아조, 트리아젠 또는 4차 암모늄 질소 원자를 포함하는 화합물, 탄소, 수소, 산소, 질소 또는 황화물 이외의 원소를 포함하고, 이러한 원소는 단순한 음이온이나 양이온이 아닌 형태로 존재하는 물질, 일부 벤젠 유도체, 일부 헤테로고리형 물질, 3개 이상의 특정 작용기 및 자유 불포화 헤테로원자를 함유한 지방족 물질 등을 포함한다. 해당 유형 물질의 TTC는  $2.3\mu\text{g/kg bw/day}$ 이고, 표준 성인의 체중  $60\text{kg}$ 을 기준으로 한다.

Cramer II: Cramer I 물질보다 독성이 강하지만 Cramer III 물질과 같이 뚜렷한

독성 구조적 특징을 갖지 않는 물질을 말한다. 알코올, 알데히드, 측쇄 케톤, 산, 에스테르를 제외한 다른 관능기가 없는 물질을 포함한다. 단순 치환기의 단일 탄소고리를 함유하고 고리형 아세탈 또는 케탈이 없는 화합물, 단일고리 알카논 또는 환상 케톤의 유무에 상관없이 없는 이중고리 물질 등을 말한다. 해당 유형 물질의 TTC는  $2.3\mu\text{g/kg bw/day}$ 이고, 표준 성인의 체중 60kg을 기준으로 한다.

## 5. 평가 절차

평가는 다음 단계에 따라 수행되며, 평가 절차 흐름도는 부록2를 참조한다.

### (1) 평가 대상 물질이 TTC의 적용 범위에 부합되는지 여부를 판단한다.

평가 대상 물질이 TTC 방법의 적용 범위에 부합하는지 여부를 판단한다. 부합할 경우, TTC 방법을 사용하여 해당 물질에 대한 평가를 할 수 있다. 부합하지 않을 경우에는 “화장품 안전성 평가기술지침(2021년판)” (이하, “지침”)의 요건에 따라 안전성 평가를 실시해야 한다.

### (2) 전신 노출량(SED) 계산

“지침”의 4.3에 명시된 방법에 따라 평가 대상 물질의 SED를 계산한다.

### (3) 평가 대상 물질이 DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질인지 여부

평가대상 화학물질에 유전 독성 시험값이 없을 경우, (정량)구조활성관계 예측 방법학을 사용하여 유전독성/DNA 반응성 종말점 시험을 예측하거나 진행할 수 있다. (세균 복귀 돌연변이시험 또는 기타 DNA 반응성과 관련된 유전자 돌연변이시험)

(정량)구조 활성 관계 예측 방법을 사용하여 예측할 경우, 적어도 2가지 상호 보완적인 국제적으로 공인된 예측 방법을 사용해야 하고, 한 가지 방법은 전문가 지식과 규칙에 기반하고, 다른 한 가지 방법은 통계학에 기반을 두어야 한다. 만약 2가지 상호 보완적인 방법(전문가 지식과 규칙, 통계학)을 통한 예측 결과, 모두 정보 구조가 없으면, 해당 화학 물질이 Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질인 것으로 판정한다. 임의의 한 가지 예측 방법이 평가화학 물질이 유전독성/DNA 반응성을 가지고 있을 수 있는 것으로 경보를 보낼 경우, 유전독성/DNA 반응성 종말점시험을 진행해야 하고, 증거 가중치 원칙에 따라 DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질인지 여부를 판단해야 한다.

### (4) 평가 대상 물질이 DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질이다.

$\text{SED} > 0.0025\mu\text{g/kg bw/day}$ 인 경우, 해당 물질로 인해 암이 발생할 수 있는 위험이 비교적 높다.

$\text{SED} \leq 0.0025\mu\text{g/kg bw/day}$ 인 경우, 평가 대상 물질은 현재의 사용 조건에서

리스크는허용 가능한 범위 내에 있다.

**(5) 평가 대상 물질이 Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질이다.**

Cramer 유형을 판단하고, 해당하는 역치와 비교한다.

평가 대상 물질이 Cramer I 물질에 속하고,  $SED > 46 \mu\text{g/kg bw/day}$ 인 경우, 해당 물질은 “지침”에 따라 안전성 평가를 해야 한다.  $SED \leq 46 \mu\text{g/kg bw/day}$ 인 경우, 평가 대상 물질은 현재의 사용 조건에서 위험은 허용 가능한 범위 내에 있다.

평가 대상 물질이 Cramer II 또는 Cramer III 물질에 속하고,  $SED > 2.3 \mu\text{g/kg bw/day}$ 인 경우, 해당 물질은 “지침”에 따라 안전성 평가를 해야 한다;  $SED \leq 2.3 \mu\text{g/kg bw/day}$ 인 경우 평가 대상 물질은 현재의 사용 조건에서 위험은 허용 가능한 범위 내에 있다.

**6. 혼합물**

식물추출물 등의 혼합물은, 평가 대상 물질이 DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질인지 여부를 판단하고, 단일 또는 다량의 성분을 최대한 많이 식별하며, 생산과정에서 첨가하는 필요한 용제 또는 안정제, 방부제 및 향산화제 등을 제외하고, 성분함량이 50% 이상임을 확정해야 한다. 알려진 성분과 관련하여, 적당한 평가 방법을 통해 안전성 평가를 진행하여, 사용 안전을 확보하고, 구조가 유사한 성분이 포함되어 있을 경우, 용량 추가평가를 진행해야 한다. Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질에 속하는 미지의 성분은 Cramer 유형을 확정하지 못할 경우, 전체적인 Cramer 유형은 Cramer III에 따라 평가한다. DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질을 배제할 수 없는 미지의 성분은, DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질의 TTC 역치를 사용하여 평가한다.

## 부록1

### Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질 Cramer 유형의 분류

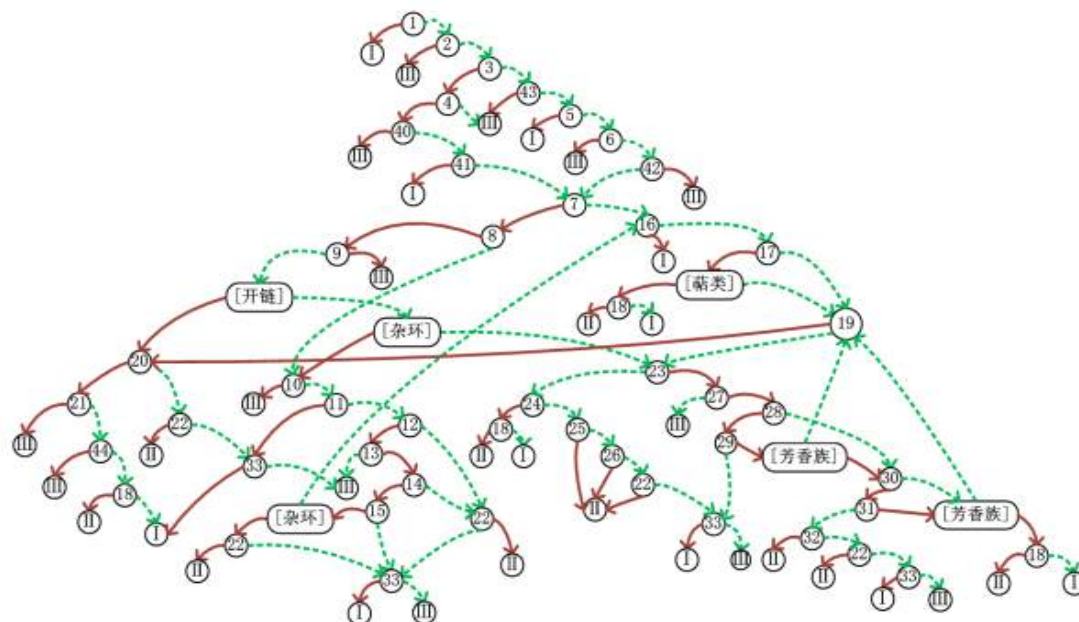


그림1 Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질 Cramer 유형의 분류 흐름도

그림1에서, 1-33, 40-44는 첨부-표1에서 해당하는 “문제 번호”의 “목표물 화학 구조 및(또는) 대사산물의 안전성과 관련된 문제”를 나타내고, I, II 및 III은 Cramer I, Cramer II 및 Cramer III를 나타낸다. 모든 문제의 판단결과가 “예”일 경우, 실선 화살표를 통해 아래의 문제 번호 또는 Cramer 유형을 향한다. 모든 문제의 판단결과가 “아니오”일 경우, 점선 화살표를 통해 아래의 문제 번호 또는 Cramer 유형을 향한다.

표1에서는 Cramer 결정트리의 문제 흐름초기 문제(Q 1-33)과 확장 문제(Q 40-44) 포함)을 보여준다.



표1 Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질 Cramer 유형의 분류 흐름표

문제 번호	목표물 화학 구조 및(또는) 대사산물의 안전성과 관련된 문제	‘예’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘예’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.	‘아니오’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘아니오’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.
1	유기체에 속하는 정상적인 성분 또는 광학이특성체(호르몬, 환경 및 음식물 오염물의 대사산물, 질병상태에서의 대사산물은 제외함)	I			2
2	독성을 증가하는 작용기[지방족 2차 아민 또는 그 염, 시안, N-니트로소, 디아조(예를 들어, $\text{CH}_2\text{N}_2$ ), 트리아젠( $\text{RN}=\text{NNH}_2$ ) 또는 4차 질소, 동시에, 아래 형식은 제외한다: $>\text{C}=\text{N}^+\text{R}_2$ , $>\text{C}=\text{N}^+\text{H}_2$ , 1차 아민 또는 3차 아민의 염산염 또는 황산염]을 포함함	III			3
3	탄소, 수소, 산소, 질소 및 황화물 이외의 기타 원소를 포함함		4		43
4	문제3에 열거되지 않은 원소를 포함하고, (1)카르복실산의 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄염형식, 또는 (2)아민의 황산염, 염산염형식, 또는 (3)나트륨, 칼륨 및 칼슘의 술폰산염, 아미노기 술폰산염, 황산염형식으로만 출현한다.		40	III	
40	유해할 수 있는 유기 인산에스테르류 또는 유기 티오 인산염류	III			41

문제 번호	목표물 화학 구조 및(또는) 대사산물의 안전성과 관련된 문제	‘예’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘예’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.	‘아니오’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘아니오’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.
41	인산에스테르(염)류를 배제함	I			7
7	헤테로고리		8		16
8	락톤 또는 환상 다이에스테르		9		10
9	다른 고리에 결합된 락톤, 또는 5차 또는 6차 $\alpha$ , $\beta$ -불포화 락톤	III			[열린 사슬]
[열린 사슬]	열린 사슬		20		[헤테로고리]
20	선형 또는 측쇄 지방족 화합물이고, 아래 작용기에서 임의의 한 가지 또는 조합만 포함한다: (1)히드록실기, 알데히드기, 카르복실산 또는 에스테르기 각 1개, 4가지 이하, 및/또는(2)한가지 또는 여러 종류의 작용기 포함, 종류별 1개: 아세탈, 케톤 또는 케탈(검유 불가), 메르캅탄, 황화물(모노 설파이드 또는 폴리 설파이드), 티오에스테르, 폴리에틸렌 글리콜[(-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -) <sub>x</sub> , $x \leq 4$ ], 1차 아민 또는 3차 아민		21		22
21	3가지 및 이상의 서로 다른 유형의 작용기(메톡실기를 포함하지 않고, 산과 에스테르를 같은 종류의 작용기로 간주함)을 포함함	III			44
44	유리 $\alpha$ , $\beta$ -불포화 작용기를 포함함	III			18

문제 번호	목표물 화학 구조 및(또는) 대사산물의 안전성과 관련된 문제	‘예’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘예’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.	‘아니오’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘아니오’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.
18	아래 물질에 속함: (1)케톤, 또는 비닐 말단에 연결되는 케톤 또는 케톤의 케탈; (2)말단 비닐에 연결되는 2차 알코올 또는 2차 알코올의 에스테르; (3)프로페놀 또는 아세탈, 케탈 또는 에스테르 유도체; (4)알릴기 메르캅탄, 알릴기 황화물, 알릴기 티오에스테르 또는 알릴아민; (5)아크릴알데히드, Methylacrolein 또는 아세탈; (6)아크릴산 또는 Methylacrolein; (7)아세틸렌 화합물; (8)기타 작용기를 포함하지 않는 비고리형 지방족 케톤, 케탈 또는 히드록시케톤, 그리고 케톤기 양측에 4개 이상의 탄소원자가 있음; (9)작용기는 모두 입체 장애를 받는 물질임	II		I종	
22	음식물에서 흔히 보는 성분 또는 이들 구조와 유사함	II			33
33	충분한 수량의 술폰산기 또는 술폰아마이드가 있음	I		III종	
[헤테로고리]	헤테로고리		10		23
10	3원 헤테로고리(예를 들어, 에폭시 화합물, 에틸렌이민(ethylenimine) 등)	III			11
11	복잡한 치환기를 함유한 헤테로고리, 또한: 간단		33		12

문제 번호	목표물 화학 구조 및(또는) 대사산물의 안전성과 관련된 문제	‘예’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘예’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.	‘아니오’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘아니오’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.
	한 측쇄 탄화수소(Bridge Chain 및 단일고리 아릴 기 또는 알킬기구조 포함), 알킬 알코올, 알데히 드, 아세탈, 케톤, 케탈, 산, 에스테르(락톤 이외의 환상 에스테르 포함), 메르캅탄, 황화물, 메틸에테 르, 히드록실기 또는 단일고리(이형유전자접합체 또는 아릴기)				
12	헤테로 방향고리		13		22
13	고리에 치환기가 있음		14	III종	
14	하나 이상의 방향족 고리가 함유됨		15		22
15	단핵 잔류물로 쉽게 가수 분해됨		[헤테로고리]		33
[헤테로고리]	헤테로고리		22		16
16	일반적인 테르펜류 화합물(예: 테르페노이드, 테르펜 알코올, 테르펜 알데히드 또는 테르펜 산, 단, 케톤이 아님)	I			17
17	일반적인 테르펜류 화합물(예: 테르페노이드, 테르펜 알코올, 테르펜 알데히드 또는 테르펜 산)로 쉽게 가수 분해됨		[테르펜류]		19
[테르펜류]	일반적인 테르펜류		18		19
19	열린 사슬 화합물		20		23
23	방향족 화합물		27		24
27	고리에 치환기가 있음		28	III종	
28	1개 이상의 방향족 고리를 함유함		29		30

문제 번호	목표물 화학 구조 및(또는) 대사산물의 안전성과 관련된 문제	‘예’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘예’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.	‘아니오’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘아니오’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.
29	단핵 잔류물로 쉽게 가수 분해됨		[방향족]		33
[방향족]	방향족		30		19
30	복잡한 치환기가 함유된 방향족 고리(고리에 있는 히드록실기 또는 메톡실기를 고려하지 않고, 고리에 1-5개 탄소의 지방족 그룹 이외의 치환기가 함유됨: 탄화수소 또는 알코올, 케톤, 알데히드, 카르복실기 또는 5개 이하 탄소의 환상 치환기가 함유된 단순 에스테르로 가수 분해될 수 있음)		31		[방향족]
31	문제30의 정의에 부합하는 비고리형 아세탈 또는 에스테르류 유도체		[방향족]		32
[방향족]	방향족		18		19
32	문제30에 열거된 작용기, 또는 문제31에 열거된 유도체만 함유하지만, 아래와 같이 1가지 또는 모든 상황을 갖는다: (1)단일 결합의 비방향족 탄소고리; (2)5개 탄소원자보다 긴 지방족이 탄소고리를 대체함, (3)방향족 고리 또는 지방족쇄에 폴리에틸렌 옥사이드 짧은 고리[(-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -) <sub>x</sub> , x≤4]가 있음.	II			22
24	단일고리 탄소고리(사이클로프로페인 또는 사이클로뷰테인 및 유도체를 포함하지 않음),		18		25

문제 번호	목표물 화학 구조 및(또는) 대사산물의 안전성과 관련된 문제	‘예’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘예’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.	‘아니오’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘아니오’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.
	고리 또는 지방족 측쇄가 있고, 치환기가 없거나 알코올, 알데히드, 측쇄 케톤, 산, 에스테르, 술폰산만 함유한 나트륨/칼륨/칼슘염 또는 술폰산만 함유한 나트륨/칼륨/칼슘염, 비고리형 아세탈 또는 케탈 치환기				
25	화합물은 (1)문제24에서 언급된 치환기만 함유된 사이클로프로페인, 사이클로뷰테인, 또는 (2)단일고리 또는 이중고리 황화물 또는 메르캅탄	II			26
26	문제24의 언급사항 이외의 치환기가 함유되지 않고, 단일고리 알카논 또는 이중고리 화합물(환상 케톤을 포함하거나 포함하지 않음)	II			22
43	비천연 황화물이 함유됨(문제3에 식별되지 않음)	III			5
5	단순 측쇄의 비고리형 지방족 탄화수소 또는 혼한 탄수화물	I			6
6	아래 치환기만 함유한 벤젠 유도체: (1)탄화수소사슬 또는 1'-히드록실기 또는 히드록실기 에스테르로 대체하는 탄화수소사슬, (2)1개 또는 여러 개의 알콕시기, 그 중에서, 한 개는 반드시 (1)의 탄화수소사슬과 대위위치를 유지해야 함	III			42
42	유해할 수 있는 벤젠 유사체(예: 0~6개 단일	III			7

문제 번호	목표물 화학 구조 및(또는) 대사산물의 안전성과 관련된 문제	‘예’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘예’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.	‘아니오’ 인 경우, Cramer 유형을 확정한다.	‘아니오’ 인 경우, 문제 번호로 전환한다.
	탄소 치환기가 있는 단일 방향족 고리 화합물)				

부록2

TTC 방법에 대한 평가 절차 흐름도

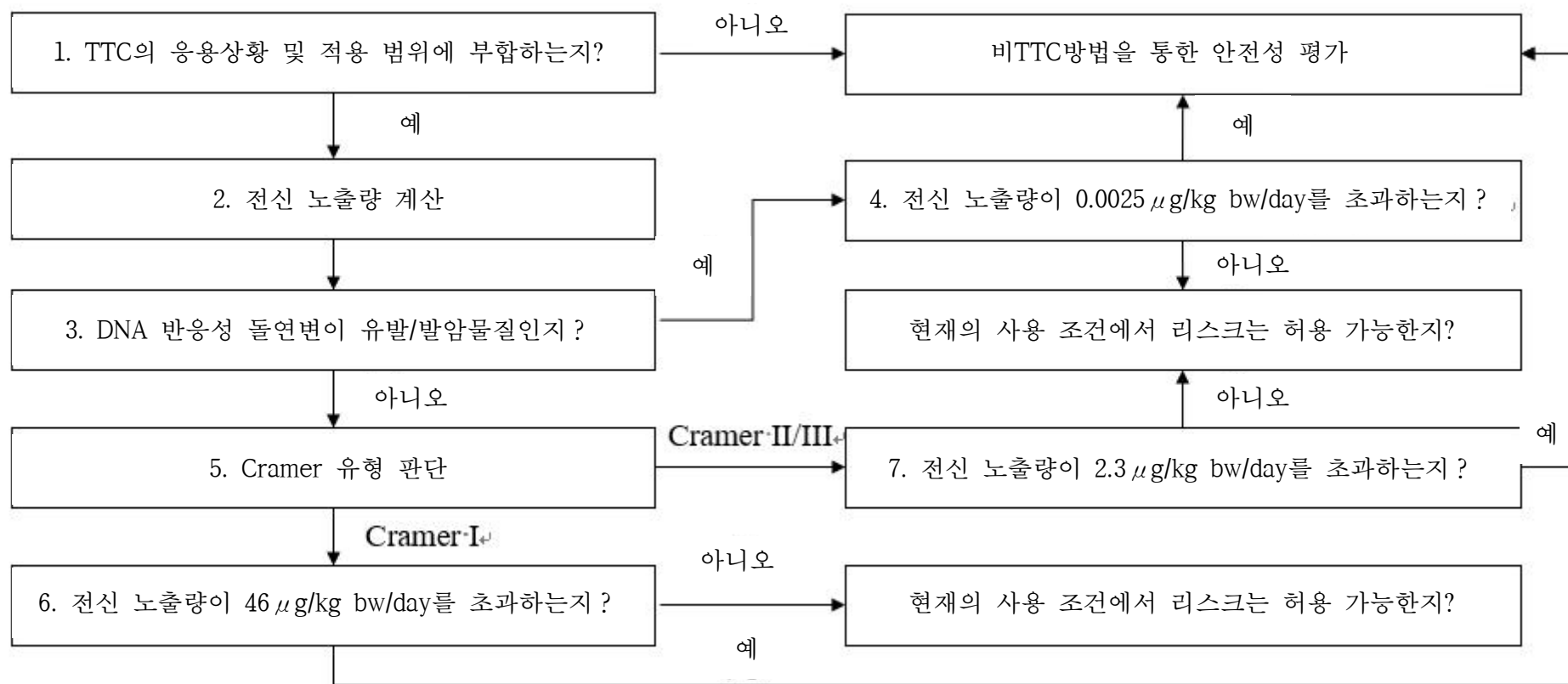


그림2 화장품 안전성 평가에 적용되는 TTC의 평가 절차 흐름도



### 부록3

#### 화장품 원료 안전성 평가에 TTC 방법을 적용한 사례 (화학물질)

주: 예제에 사용된 데이터는 실제 데이터가 아니며 방법 참고용으로만 사용된다.

##### 1. 평가 대상 물질의 정보

중문명칭: 헥실데칸올, “기사용화장품원료목록(2021년판)” 의 03202번

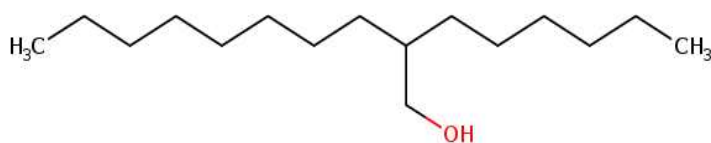
INCI명칭/영문명칭: HEXYLDECANOL

CAS 번호: 2425-77-6

화장품 중 농도 및 사용 제품군: 0.0001%, 바디로션

분자식:  $C_{16}H_{34}O$

구조식:



##### 2. 평가 대상 물질의 기본 물리화학적 특성

물리적 상태:	무색 액체
녹는점/응고점:	- 69℃
상대밀도:	0.8369, 20℃
끓는점:	300℃
증기압:	0.004 mbar, 38℃
용해도:	< 1mg/L
지질-물 분배계수:	6.66
인화점:	159℃
발화점:	238℃
점도:	41.1mPa s, 20℃

### 3. 평가 대상 물질의 독성학적 정보

급성 독성: 공급업체의 테스트에 따르면, 해당 원료는 쥐를 대상으로 한 급성 경구 독성 시험에서,  $LD_{50} > 5000 \text{mg/kg}$  및 동물 사망이 없으며, 해당 원료의 급성 경구 독성은 무독성 레벨로 나타났다.

피부 자극성: 집토끼를 대상으로 한 여러 차례의 피부 자극시험에서, 해당 원료의 0.1%를 사용하여 시험을 진행한 결과, 해당 성분은 자극성이 없음으로 나타났다.

피부 광독성 및 광알레르기: 독성학적 테스트 또는 분석판단 결과, 해당 원료는 광독성 및 광알레르기가 발견되지 않았다.

피부 감작성: 공급업체의 테스트에 따르면, Buehler Test(BT)에서, 해당 원료의 0.1%를 사용하여 시험을 진행한 결과, 피부 알레르기 반응이 발견되지 않았다.

유전독성/DNA 반응성 종말점: 세균 복귀 돌연변이시험 또는 소프트웨어(QSAR Toolbox와 VEGA)를 사용한 예측 및 분석결과, 해당 원료의 유전독성/DNA 반응성 종말점은 음성이다.

기타: 해당 성분의 기타 독성학적 정보는 수집되지 않았다.

### 4. 평가 절차

#### (1) 평가 대상 물질이 TTC 사용 범위에 적합한지 여부를 판단한다.

평가 대상 물질의 화학 구조가 알려져 있고, 제품에서 함량이 낮으며, 주요 노출경로는 경피이고, 노출량은 계산 가능하며, 시스템 독성학적 데이터가 부족하고, 배제할 필요가 없는 상황이므로, TTC 방법을 평가에 사용할 수 있다.

#### (2) 전신 노출량 계산

전신 노출량(SED):  $SED = \text{일평균사용량} \times \text{체류인자} \times \text{처방에서 성분의 백분율} \times \text{경피 흡수율} \div \text{체중}$

그 중에서: 일평균사용량은  $7.82 \text{g/day}$ 이고, “THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION(12TH REVISION)”을 참고한다.

체류인자: 1.00

체중은 일반적으로 기본적인 성인 체중: 60kg

경피 흡수율은 100%이다.

$$SED=7.82 \times 10^6 \times 1.00 \times 0.0001\% \times 100\% \div 60 = 0.13\mu\text{g/kg bw/day}$$

### (3) 평가 대상 물질이 DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질인지 여부

해당 물질은 Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질이다.

### (4) 결론

물질 분류 원칙이나 분류 소프트웨어(Toxtree 또는 QSAR Toolbox 등)를 사용하여 확인한 결과, 헥실데칸올은 Cramer I 물질에 속한다. 바디로션에서 농도가 0.0001%인 헥실데칸올의 전신 노출량은  $0.13\mu\text{g/kg bw/day}$ 이고, Cramer I 물질의 독성학적 관심 역치보다  $46\mu\text{g/kg bw/day}$  낮다.

앞서 말한 내용을 종합하면, 헥실데칸올의 독성학적 정보와 TTC 평가결과 등에 대한 종합적인 평가가 이루어졌다. 바디로션에서 농도가 0.0001%인 헥실데칸올을 사용할 경우, 정상적이고, 합리적이며 예측 가능한 사용 조건에서, 인간의 건강에 위해를 주지 않는 것으로 판단된다.

## 5. 참고문헌

생략

## 부록4

### 화장품 원료 안전성 평가에서 TTC 방법을 적용한 사례 (식물추출물)

주: 예제에 사용된 데이터는 실제 데이터가 아니며 방법 참고용으로만 사용된다.

#### 1. 평가 대상 물질의 정보

중문명칭: 식물 추출물, “기사용화장품원료목록(2021년판)”에서 ※번

INCI명칭/영문명칭: ※ EXTRACT

화장품 중 농도 및 사용 제품군: 0.1%, 페이스크림

#### 2. 평가 대상 물질의 기본 물리화학적 특성

생략

#### 3. 평가 대상 물질의 성분 분석

해당 물질은 식물추출물이며, 문헌검색이나 성분 분석을 통해 알 수 없는 성분이 8.16% 함유되어 있다. 자세한 내용은 표1을 참조한다.

표1 해당 식물추출물의 성분 및 함량표

성분	함량(%)
섬유소	25.45
자당	10.5
.....	.....
아시아틱애씨드	7.05
광물질	6.67
물	5
식물 스테롤	4.95
.....	.....
미지의 성분	8.16

#### 4. 평가 대상 물질의 독성학적 정보

급성 독성: 공급업체의 테스트에 따르면, 2.0% 해당 식물 추출물이 함유된 원료는 쥐를 대상으로 한 급성 경구 독성 시험에서, LD<sub>50</sub>>5000mg/kg 및 동물 사망이 없으며, 해당 원료의 급성 경구 독성이 없는 것으로 나타났다.

피부 자극성: 공급업체의 테스트에 따르면, 집토끼를 대상으로 한 여러 차례의 피부 자극시험에서, 2.0% 해당 식물 추출물이 함유된 원료를 사용한 시험 결과, 해당 성분은 자극성이 없음으로 나타났다.

피부 광독성 및 광알레르기: 공급업체의 테스트에 따르면, 2.0% 해당 식물 추출물이 함유된 원료를 사용한 시험결과, 피부 광독성 및 광알레르기가 관찰되지 않았다.

피부 감작성: 공급업체의 데이터에 따르면, Buehler Test(BT)에서, 2.0% 해당 식물 추출물이 함유된 원료를 사용한 시험결과, 피부 알레르기 반응이 관찰되지 않았다.

유전독성/DNA 반응성 종말점: 세균 복귀 돌연변이시험을 진행하고, 2.0% 해당 식물 추출물이 함유된 원료를 사용한 시험결과, 음성으로 나타났다.

기타: 해당 성분은 기타 독성학적 정보가 수집되지 않았다.

## 5. 평가 절차

### (1) 평가 대상 물질이 TTC 사용 범위에 적합한지 여부를 판단한다.

평가 대상 물질의 노출량은 계산 가능하고, 시스템 독성학적 데이터가 부족하며, 배제할 필요가 없는 상황이므로, TTC 방법을 평가에 사용할 수 있다.

### (2) 평가 대상 물질이 DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질인지 여부

해당 식물 추출물은 Non-DNA 반응성 돌연변이 유발/발암물질이다.

### (3) 성분이 방법의 적용요건을 충족하는지 확인

해당 식물 추출물에서 성분함량이 50%를 초과한 것으로 식별되고, 미지의 성분의 함량이 8.16%이면, 혼합물의 TTC 사용 기술 요건에 부합된다.

### (4) 알려진 성분의 위험성 평가

#### 1. 섬유소

섬유소, INCI명칭 CELLULOSE는, 일반적으로 안전하다고 인정되는 물질 (GRAS)이다. CIR평가결과, 섬유소의 사용 농도가 0.002%~99%일 경우, 사용후 씻어내지 않는 화장품에서 섬유소의 실제 사용은 모두 안전하다. 해당 식물 추출물에는 25.45%의 섬유소가 함유되어 있고, 제품에서 함량은 0.025%이다. 본 제품의 섬유소 사용과 관련된 위험은 허용 가능한 범위 내에 있다.

## 2. 기타 성분

적당한 평가 방법을 사용하여 안전성 평가를 진행하고, 구조가 유사한 성분이 함유되어 있을 경우, 용량 중첩평가를 진행한다.

각 성분의 평가 내용은 생략한다.

### (5) 미지의 성분의 위험성 평가

해당 식물 추출물의 유전독성/DNA 반응성 종말점은 음성이고, 미지의 성분의 함량은 8.16%이며, 미지의 성분을 전체로 간주하여 전신 노출량을 계산하고, TTC의 제일 낮은 Cramer III 유형과 비교한다. 제품에서 미지의 성분의 노출량은 아래와 같다:

$SED = 1.54 \times 10^6 \times 1.00 \times 0.1\% \times 8.16\% \times 100\% \div 60 = 2.09 \mu\text{g/kg bw/day}$ ,  $2.3 \mu\text{g/kg bw/day}$  미만, 현재의 사용 조건에서, 본 제품에서 미지의 성분을 사용할 경우 위험성은 허용 가능한 범위 내에 있다.

## 6. 종합 평가

증거의 가중치 접근에 따라, 해당 식물 추출물의 알려진 성분의 독성학적 결과, CIR평가보고서 및 식용 이력 등을 포함하고, 현재의 사용 조건에서는 알려진 성분의 위험이 허용 가능한 범위 내에 있는 것으로 입증되었다. 미지의 성분의 전신 노출량 SED는 Cramer III 유형의 역치보다  $2.3 \mu\text{g/kg bw/day}$  낮고, 이는 현재의 사용 조건에서, 미지의 성분의 위험은 허용 가능한 범위 내에 있음을 설명한다.

앞서 말한 내용을 종합하면, 해당 식물 추출물에서 알려진 성분과 미지의 성분의 평가결과에 대한 종합평가를 통해, 페이셜크림에서 해당 식물 추출물의 사용 농도가 0.1%일 때, 정상적이고 합리적이며 예측 가능한 사용 조건에서, 인간의 건강에 위해를 주지 않는 것으로 간주한다.

## 7. 참고 문헌

생략