NANOTECHNOLOGY POLICY REPORT

나노 정책 보고서

NANOTECHNOLOGY POLICY REPORT

IARC의 탄소나노튜브 발암성 물질 지정 영향 분석 연구

신 광 민

NNPC 국가나노기술정책센터
National Nanotechnology Policy Center

머 릿 말

우리나라를 비롯한 미국, 일본, EU 등 주요 선진국들은 지난 10여 년간 나노기술 개발을 위한 정책을 경쟁적으로 추진하여 왔으며, 이는 나노기술을 산업경쟁력 제고와 일자리 창출 등 사회문제 해결의 핵심수단으로 인식하고 있기 때문입니다. 2014년 Lux Research 보고서에 의하면, 2012년 전 세계의 나노분야 투자 규모는 약 185억 달러에 달하며, 나노기술 기반제품 매출규모도 2010년 3,390억 달러에서 116% 증가한 7,310억 달러, 그리고 나노물질의 가치도 2010년 대비 29%가 증가한 14억 달러로 평가하고 있습니다.

이러한 급속한 나노기술 개발 및 산업화와 함께 나노물질의 영향에 대한 우려도 증대되어 환경·보건·안전(EHS)에 대한 대응과 연구가 활발히 진행되고 있습니다. 우리나라도 2011년 범부처 차원의 종합대책인 '제1차 나노안전관리 종합계획'을 수립, 잠재적인 나노안전 문제에 대응하고 있습니다.

2014년 9월, 세계 보건기구(WHO) 산하 국제암연구소(IARC, International Agency for Research on Cancer)는 탄소나노튜브(CNT)를 포함한 3종의 나노물질을 발암물질로 지정하고자 전문가 평가를 진행하였습니다. 이는 나노물질이 처음으로 발암물질 평가대상에 포함된 것으로 평가 결과에 따라 나노물질에 대한 대중의 인식에 대한 영향을 줄 것이 자명합니다. 특히 나노기술 상용화를 적극 추진하고 있는 우리나라 입장에서는 이 결과가 국제적 규제로 발전하여 향후 나노제품의 수출에도 큰 영향을 미칠 것입니다.

이 보고서는 IARC의 역할과 발암성 평가 절차, CNT 관련 자료 및 CNT 발암물질 지정 결과 등에 대한 조사, 분석을 통해 향후 정부 및 산업계의 대응방향 등을 검토함으로써 정부 정책당국자 및 산업체와 연구계의 관련자들이 효율적으로 대응하는데 도움을 주고자 작성되었습니다. 보고서 작성에 도움을 주신 호서대학교 유일재 교수님의 노고에 감사드리며, 본 보고서가 관계자들에게 조금이나마 도움이 되기를 기대합니다.

2014. 11.

국가나노기술정책센터

소장 김 창 우

요 약 문

□ 개요

○ 국제암연구기구(IARC, International Agency for Research on Cancer)는 나노물질 중 처음으로 탄소나노튜브(CNT)의 발암성 물질 지정을 위한 움직임

- 탄소나노튜브의 높은 종횡비(석면과의 유사성)에 근거하여 발암성 평가대상 물질로 선정(2008년)
- 2014년 9월 평가회의를 위한 전문가 섭외 및 관련자료 분석(CNT와 관련하여 현재까지 출판된 약 700여 편에 달하는 논문, 보고서, 자료 등 분석)

  ※ 우리나라 유일재 교수(호서대학교 안전성평가센터)가 노출 관련 과학적 자료 분석, 평가 및 Monograph 작성 위원으로 위촉되어 참여

○ 2014년 9월 평가회의(2014.9.30-10.7, 프랑스 리옹)에서 탄소나노튜브의 발암성 평가 및 발암물질 지정 최종 결정(평가절차 : 붙임 1)

- **특정 다중벽 탄소나노튜브(MWCNT)는 인간에 대한 발암성 가능물질(그룹 2B)으로 지정,** 이외에 다른 CNT는 인간에 대한 발암성 확인불가 물질(그룹 3)으로 지정
- 평가회의 결과는 향후 공식적인 평가서(Monograph)로 발간되어 국제기관/국립기관이 안전성 평가 및 관련 예방대책의 판단을 위한 자료로 활용(권고 자료)

< ※ 발암물질 평가 등급 >
그룹 1. 인간에 대한 발암 물질
그룹 2. A. 인간에 대한 발암성 우려(Probably) 물질
B. 인간에 대한 발암성 가능(Possibly) 물질
그룹 3. 인간에 대한 발암성 확인 불가 물질
그룹 4. 인간에 대한 발암성이 없는 물질
※ 그룹 1 및 2A는 유독물, 2B는 관찰물질 기준에 해당

○ 하지만 MWCNT는 추후 재평가 될 예정(2015-2019년 IARC의 우선평가 대상물질로 선정)으로, 현재 일본에서 수행되고 있는 발암성시험 결과와 미국, EU에서 계획 중인 시험결과에 따라 그룹 2A로 상향될 가능성이 있음

□ 시사점 및 우리나라에 미치는 영향

○ 일부 MWCNT가 발암물질로 지정되었기 때문에 글로벌 규제 강화 및 관련 산업에 영향을 미칠 것으로 예상됨

- 한국은 세계 2위 나노물질관련 제품 생산국으로 현재 대기업 및 중소기업에서 다양한 종류의 CNT를 대량생산 중

※ 한국에서 제조하는 나노제품 수는 120종으로 미국 다음으로 나노제품을 다양하게 생산하는 국가(2009 우드로윌슨 센터), 또한 한화, 금호 등은 탄소나노튜브를 신성장동력으로 설정하고 대량생산 체계 구축 및 시장 선점 노력 중

○ 평가서(Monograph)는 향후 글로벌 규제의 참고자료로 활용되어, 발암 가능물질 대상 나노물질(MWCNT 등) 수출은 물론 관련 산업 위축 또는 사장될 가능성도 있음

○ 또한 현재 진행 중인 MWCNT 관련 보건 관련 자료(일본 등 주요국에서 보건 관련 2년 연구 진행 중)에 따라서 그룹 2A(발암성 우려물질)로도 재평가 될 수 있음

□ 건의 및 조치필요 사항

○ 범정부차원에서 CNT 발암물질 지정 결과에 대응 필요

○ 연구개발 초기단계부터 나노물질의 잠재적인 위험성에 대한 연구 강화 필요

□ CNT의 발암물질(그룹 2B) 지정에 대한 대응 논리

○ 현재 문제가 되고 있는 것은 일본 Mitstui사 MWCNT 제품의 흡입독성 결과 자료로, 국내에서 제조·판매되는 CNT들은 이와 다른 특성을 나타낸다는 것을 분석, 강조할 필요가 있음

※ 모든 MWCNT가 동일하게 독성이 나타나는 것은 아니며 변수에 따라 독성이 변화할 수 있기 때문에 국내 생산 제품의 비유해성 또는 관리 가능한 유해성을 입증할 수 있는 데이터 확보 필요

○ 또한 화학물질에 적용된 IARC의 평가원칙을 CNT에도 적용할 수 있는지 확인 필요

※ 2B로 지정된 Carbon Black, TiO_2 등은 CAS가 있는 1종의 화학물질로 대량으로 사용 중이나, CNT는 제조방법마다 다른 종류의 CNT가 생산되어 단일 종의 화학물질로 단정하기는 힘듬.

○ 관련 제조사업장 및 연구실 관리 필요

- 노출 저감활동, 안전교육 훈련 등의 활동은 물론, 연구개발 중 CNT 이탈 방지 방법 개발 및 다른 2B 물질도 안전하게 사용할 수 있다는 대국민 홍보 등의 사전적인 활동 필요

목 차

Ⅰ. 배경 및 목적 ····· 1

Ⅱ. IARC 조직 및 역할 ····· 2
1. 연혁 ····· 2
2. 조직 ····· 2
3. IARC 역할 ····· 3

Ⅲ. IARC의 발암물질 평가 프로세스 (세부사항 붙임1참조) ····· 4
1. IARC 발암성 물질 선정 절차 ····· 4
2. IARC Monographs의 구성 및 발암성 평가 지침 ····· 5
3. IARC Monographs의 발암성 등급 분류 및 설명 ····· 8

Ⅳ. 발암물질 평가회의(기초 자료) ····· 10
1. 평가회의 참가자의 구성 ····· 10
2. 평가회의 참가자의 역할 ····· 10
3. 평가 업무 절차 ····· 10
4. 2014년 9월 평가회의 실무 작업반(Working group)의 구성 ····· 11
5. 실무 작업반이 검토하는 자료의 수준 ····· 11
6. 각 실무 작업반이 작성하는 평가서 (monograph)의 내용 ····· 11

Ⅴ. CNT 발암성 관련 자료 ····· 13
1. CNT 발암물질 평가대상 설정배경 ····· 13
2. CNT의 발암성 평가에 영향을 미치는 출판물 ····· 14
3. CNT의 발암성 관련 논문 ····· 14
4. CNT의 사람에 대한 영향 논문 ····· 16
5. CNT의 단기 흡입독성시험 ····· 17
6. CNT의 독성기전 ····· 18

Ⅵ. IARC 발암성 평가 기준 ····· 19

Ⅶ. 탄소나노튜브(CNT)의 발암성 물질 평가 결과 ····· 20

Ⅷ. 탄소나노튜브(CNT) 발암성 평가의 문제점 및 한계점 ····· 21
1. 탄소나노튜브(CNT)가 모두 동일한가? ····· 21
2. 탄소나노튜브(CNT)와 석면이 유사한가? ····· 21
3. 동물실험이나 in vitro 에서 얻어진 결과가 실제 인간의 노출에 근거하고 있는가? ····· 21
4. 동물실험에서의 발암과 in vivo, in vitro 발견되는 독성기전에 실제 사람에게 나타나는가? ····· 21

Ⅸ. CNT 발암물질 분류 이후의 예상되는 영향 ····· 23
1. 유해등급에 따른 발암물질 관리 방안 ····· 23
2. 규제적 조치 ····· 23
3. CNT의 발암의심물질 지정이 다른 Group 2B 물질과의 차이점 ····· 24

Ⅹ. 향후 전망 ····· 25

Ⅺ. 대응방향 ····· 26
1. 정부의 대응방향 ····· 26
2. 기업의 대응방향 ····· 27

참고문헌 ····· 29

[부록] 발암물질 분류 평가 지침서(Preamble) ····· 30

그림 차례

<그림 1> IARC 조직 ····· 2
<그림 2> 입자의 흡입에 의한 발암기전 ····· 18
<그림 3> 역학자료, 동물실험자료 및 기타 자료를 종합(Siemiatycki 등, 2004) ·· 19

I. 배경 및 목적

국제보건기구(WHO) 산하 국제암연구소(IARC, International Agency for Research on Cancer)는 2014년 9월 30일부터 10월 7일까지 탄소나노튜브(CNT, Carbon Nanotube)를 포함한 3종의 물질에 대한 발암성평가를 실시하였다. 이는 나노물질이 처음으로 발암물질 평가대상에 포함된 것으로 평가 결과에 따라 나노물질에 대한 대중의 인식에 대한 영향을 줄 수 있으며, 특히 나노물질의 상용화 산업화를 추진하고 있는 우리나라의 산업계나 이를 지원하고 있는 정부의 추진방향에 지대한 영향을 줄 것이다. 게다가 이 결과에 따라 NGO들의 규제요구가 증대할 수 있으며, 규제관련 부처 (환경부, 고용노동부, 식약처 등)의 규제 움직임이 발생하여 향후 점차적으로 국제적인 규제도 예상된다.

이 보고서는 IARC의 역할과 발암성 평가 절차, CNT 관련 자료 및 CNT 발암물질 지정 결과 등에 대한 조사, 분석을 통해 향후 정부 및 산업계의 대응방향 등을 검토함으로써 정부 정책당국자 및 산업체와 연구계의 관련자들이 효율적으로 대응하는데 도움을 주고자 작성되었다.

II. IARC 조직 및 역할

1. 연혁

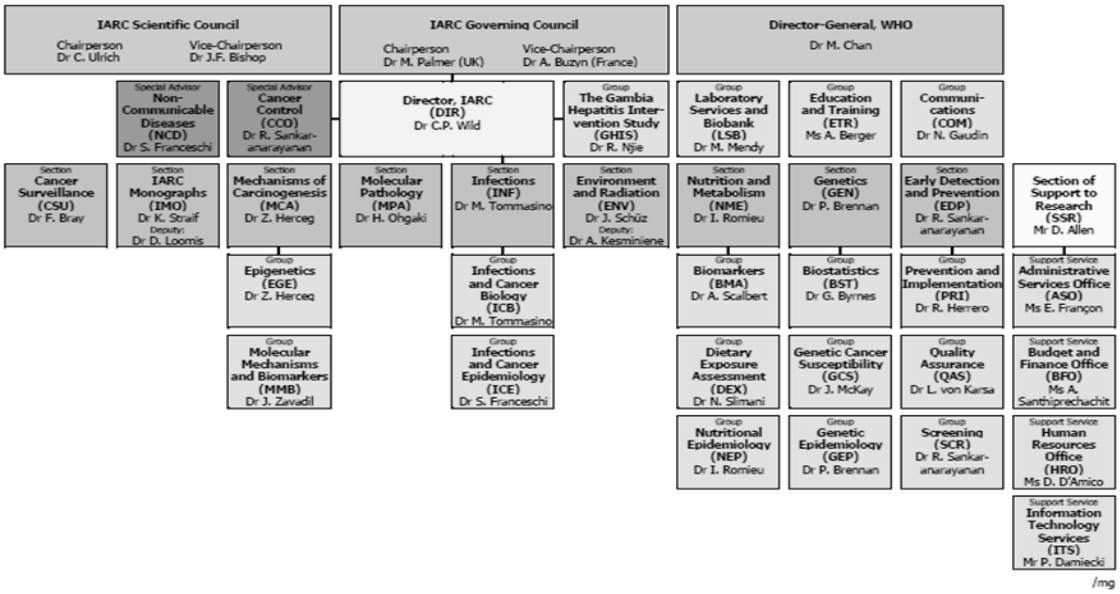
세계보건기구(WHO, World Health Organization) 산하 국제암연구소(IARC, International Agency for Research on Cancer)의 연혁은 아래와 같다.

- 설립연도: 1965.5월
- 위치: 프랑스, 리옹
- 인원: 300명
- 회원국: 우리나라 포함 24개국 (독일, 이태리, 프랑스, 영국, 미국, 오스트리아, 브라질, 카타르, 러시아, 터키, 호주, 벨기에, 캐나다, 덴마크, 핀란드, 네덜란드, 일본, 노르웨이 스페인, 스웨덴, 스위스, 인도, 아일랜드)
- 예산: 2014-2015년도 €40,424,491

2. 조직

IARC의 조직 구성은 아래와 같다.

- WHO 총장 Dr, M Chen 이하
- IARC 과학위원회 (의장 Dr. C. Ulrich, 부의장 Dr, J. F, Bishop)
- IARC 집행위원회 (Dr. M. Plamer (영국), 부의장 Dr, A. Buzyn (프랑스)
- IARC 원장 (Dr, C. P. Wild) 산하 조직



<그림 1> IARC 조직

3. IARC 역할

IARC는 아래와 같은 작업들을 포함하는, 암의 원인과 예방을 위한 역학조사와 실험실적 연구를 시행하고 조정하는 역할을 한다. 또한 발암성이 의심되는 물질에 대해서 발암물질 분류 평가 지침서(참고문헌 1)에 따라 발암물질 여부를 평가하고 공식적인 결과서(monograph)를 출판한다. 이러한 IARC의 성과는 발암 물질 관리· 사용 규제에 대한 기초 자료로서 활용된다.

- 암 발생원인과 예방
- 암 발생 정보의 세계적 정보 교류
- 세계적 암 바이오뱅크
- 교육 훈련
- 과학적 증거에 의한 세계적 암 관리 정책 도출

III. IARC의 발암물질 평가 프로세스
(세부사항 붙임1참조)

1. IARC 발암성 물질 선정 절차

IARC는 1965년 암의 원인을 규명하기 위한 국제연구기관으로 설립되어 현재까지 약 900개의 물질에 대해서 평가서(Monograph)형태로 발암성에 대해 평가 및 보고하였다.

가) 평가 대상물질(agent)의 선택

주요 2가지 기준(1)인간에 대한 노출의 증거, 2)발암성에 대한 일부 증거(의혹)가 있는 경우)에 따라 해당물질을 발암물질 평가대상으로 지정하고 발암성을 평가한다. 평가 대상물질(agent)은 작업그룹(평가) 회의 1년 전에 Monographs programme 웹사이트(http://monographs.iarc.fr)에 공지한다.

※ 평가 대상물질(agent) 단어는 평가서(Monograph)의 평가 대상이 되는 모든 실체 또는 환경을 의미한다. (특정 화학물질, 관련된 화학물질군, 화합물, 직업 또는 환경 포함)

나) 자료 수집

모든 적절한 역학 자료와 실험동물의 생물학적 검정(bioassay), 기계학적인(mechanistic) 자료와 기타 타당한 자료들을 수집하여 평가하게 된다.

다) 예비 보고서 작성

회의 6개월 전 수집된 자료들을 작업그룹(평가) 회의 참가자들에게 보내어 내용을 검토하고 예비보고서를 작성한다. 이렇게 작성된 예비보고서는 검토를 위해 작업그룹 구성원들(Working Group Members)과 초빙 전문가들(Invited Specialist)에게 송부된다.

라) 작업그룹(평가) 회의 (Working Group meeting)

일주일가량 진행되는 회의에서 첫 며칠 동안 작업그룹은 4개의 하위그룹(노출자료, 인체 발암성 연구, 실험동물 발암성 연구, 기계학 및 기타 적합한 자료)으로 나누어 분야별로 연구보고서를 재검토하고 각 하위 그룹의 초안과 요약을 작성한다. 이후 남은 기간 동안 작업그룹은 총회에서 모여 초안을 재검토하고 전체적인 평가를 하여 합의에 이른다.

마) 출판

작업그룹(평가) 회의 후 6개월 내에 검토대상물질에 대한 발암성 평가보고서를 출판한다.

2. IARC Monographs의 구성 및 발암성 평가 지침

가) 노출자료 (Exposure data)

(1) 물질 일반 정보: CAS번호, 구조, 물리화학적 특성 등의 일반적인 정보

(2) 분석과 검출: 물질의 검출과 분석방법 기술

(3) 생산과 사용: 물질의 첫 합성과 생산 일자, 또는 처음 인체에 노출된 시기 그리고 제조국가나 회사, 무역 정보 등을 제공

(4) 발생과 노출: 직업 환경, 공기, 물, 토양, 식물 등에서 물질의 노출수준과 노출원, 노출대상 등에 관한 정보 제시

(5) 규정과 가이드라인: 노출기준 등과 가이드라인에 관한 정보 기술

나) 인체대상 연구 (Studies of cancer in humans)

이용가능한 모든 적합한 역학적인 자료를 평가함에 있어서 다음과 같은 내용이 포함된다.

(1) 연구형태: 코호트 연구, 환자-대조군 연구, 상관성 연구, 개입연구, 사례보고서 같은 형태의 역학적 연구자료가 발암성 평가에 사용

(2) 연구의 질: 고려된 연구자료의 질적인 측면은 다음과 같다.

첫째, 연구집단, 질환, 노출이 명확하게 정의되어야한다.

둘째, 저자들은 연구설계와 분석에서 질환의 위험에 영향을 미치는 다른 변수들에 대해 고려해야한다.

셋째, 저자들은 결론이 근거하고 있는 기본적인 자료를 보고해야 한다.

넷째, 비교위험도, 암발생률, 신뢰구간, 유의성검정, 혼란변수 통제를 위해 사용한 통계학적 기법을 명확히 기술해야한다.

(3) 메타분석과 집합적 분석(Meta-analyses and pooled analyses): 동일 물질에 대한 개별적인 역학연구들은 해석이 어려운 결과들이 도출될 수도 있다. 이런 모호함을 해결하기 위해 결합된 분석(combined analysis)이 사용될 수도 있다.

(4) 시간적 영향: 첫 노출된 나이, 첫 노출된 후 경과된 시간, 노출기간, 누적된 노출, 최고노출, 노출 중단 후 경과된 시간 같은 시간적인(temporal) 변수와 관련된 비교/절대 위험의 세부적인 분석들을 검토 및 요약 기술한다.

(5) 역학적 연구에서 생물학적 표지자 사용: 생물학적 표지자(Biomarker)는 분자, 세포 또는 생물학적인 변화를 가리키며 물질의 발암성 평가에 유용하게 사용될 수 있다.

(6) 인과성의 기준: 발암성 증거의 강도(strength of evidence)에 대해 판단을 내리기 위해 작업그룹은 인과성에 대해 몇 가지 기준을 고려한다.

- 단독 관찰연구보다 여러 연구에서 재현된 관련성 일수록 인과관계를 더 나타낸다.
- 연구들 간에 연관성이 일치하지 않을 경우 가능한 이유가 설명되어야 한다.

- High quality의 연구결과가 방법론적으로 약한 연구의 결과보다 더 비중이 있다.
- 노출의 증가에 따라 위험이 증가된다면 인과관계를 강하게 나타내는 것으로 고려한다.
- 다수의 시나리오(가변성, 정확한 효과의 평가, 생물학적 개연성, 전체 데이터베이스의 응집성, 생물학적표지자 자료 등)는 인과관계의 신뢰를 높일 수 있다.

다) 동물 연구 (Studies of cancer in experimental animals)

실험동물에서 암을 유발하는 물질이 인간에서도 암을 유발한다고 확증할 수는 없지만, 실험동물에서 발암성의 증거가 충분한(sufficient evidence of carcinogenicity) 물질이 인간에게 발암 유해성(hazard)이 존재한다는 것은 생물학적으로 개연성이 있다. 따라서 종(種)특이적인 기전으로 동물에게는 암이 유발되지만 인간에서는 그런 기전이 작동하지 않는다는 추가적인 자료가 없거나 또는 실험동물에서와 같은 기전으로 인간에게 동일한 기전이 작동한다는 추가적인 과학적 자료가 있다면 이들 물질은 인간에게 발암성이 있는 것으로 간주된다.

(1) 질적인 측면: 발암성을 평가하는 데 다음과 같은 질적인 측면이 중요하게 고려된다.
  (가) 실험이 수행된 조건: 경로, 노출 스케줄과 기간, 종(species), 주(株)(가능하다면 유전적 배경을 포함), 성, 나이, 추적기간
  (나) 결과의 일관성
  (다) 종양성 반응의 스펙트럼: 종양전, 양성 종양, 악성 종양
  (라) 조절인자(modifying factor)의 가능한 역할
(2) 양적인 면: 종양이 생길 가능성은 종, 성, 주(strain), 유전적 배경, 동물의 나이, 노출 용량, 경로, 시기 및 기간에 의존적일 수 있다. 노출수준이 증가함에 따라 증가된 종양 발생의 증거가 있다면, 노출과 종양발현 사이의 인과관계 추론은 강해진다.
(3) 통계학적 분석: 사용된 통계학적 방법은 명확히 기술되어야하고 일반적으로 받아들여지는 기법이어야 한다.

라) 기전 자료와 기타 관련 자료 (Mechanistic and other relevant data)

기전적인 것과 그 외 적절한 자료는 발암성의 증거를 제공할 수도 있고 동물과 인간에서 암 발견의 적절성과 중요성을 평가하는데 도움을 줄 수도 있다. 독성동태학(toxicokinetics), 발암기전, 감수성이 높은 개인, 집단, 연령대(life stage), 그 외 적합한 자료나 부작용 등이 여기에 해당한다.

마) 요약

앞의 4가지 분야의 자료들을 요약 기술한다.

바) 평가 및 이론적 근거

인간과 실험동물 자료로부터 발암성의 증거 강도(strength of the evidence)를 평가한다. 기계학적 증거의 강도도 기술된다. 다음의 분류는 노출로 인한 발암성 증거의 강도에 대해서만 언급하고 있고 잠재력은 해당되지 않는다. 분류는 새로운 정보가 이용가능하면 변할 수도 있다.

항목	판단 내용	판단 기준
인체 발암성 (Carcinogenicity in humans)	발암성 증거 충분 (Sufficient evidence of carcinogenicity)	작업그룹이 물질의 노출과 인체 암 사이에 인과관계가 성립된다고 평가하며 우연, 바이어스, 혼란변수가 제외될 수 있는 경우
	발암성 증거 제한적 (Limited evidence of carcinogenicity)	양성 관계가 있으나 인과관계 해석에 있어서 우연, 바이어스, 혼란변수를 제외할 수 없는 경우
	발암성 증거 불충분 (Inadequate evidence of carcinogenicity)	질적인 측면, 일관성, 또는 통계학적 효력이 충분하지 않은 경우
	발암성 자료 부족 (Evidence suggesting lack of carcinogenicity)	발암성이 없다는 결론은 연구들이 수행한 범위에 국한된다.
실험동물 발암성 (Carcinogenicity in experimental animals) *	발암성 증거 충분 (Sufficient evidence of carcinogenicity)	1) 두 가지 이상의 종(species)에서, 또는 2) 다른 시간 또는 다른 연구소 또는 다른 프로토콜하에 시행된, 하나의 종에 대한 두 가지 이상의 개별적인 연구에서, 물질과 악성 종양 발생 증가의 인과관계가 있다고 고려되는 경우
	발암성 증거 제한적 (Limited evidence of carcinogenicity)	1) 발암성의 증거가 하나의 실험에 국한된 경우 2) 연구설계, 시행 또는 해석에 있어서 해결되지 않는 의문이 존재하는 경우 3) 양성 종양의 발생만 증가시키는 경우 4) 발암성의 증거가 좁은 범위의 조직(tissues)이나 기관(organs)에서만 활성을 촉진시키는 연구에 국한된 경우
	발암성 증거 불충분 (Inadequate evidence of carcinogenicity)	주요한 질적(qualitative) 또는 양적(quantitative)인 제한이 있거나 이용가능한 실험동물의 암에 관한 자료가 없는 경우
	발암성 자료 부족 (Evidence suggesting lack of carcinogenicity)	최소 2가지 이상의 종을 대상으로 한 실험 범위 내에서 발암성이 존재하지 않는 경우
기전적 자료와 그 외 관련 자료 (Mechanistic and other relevant data)	전체적인 평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 자료 - 전암성 병변, 병리학, 유전적 영향, 구조-활성 관계, 대사 및 독성동력학 등의 자료 - 이 언급되며 증거의 강도는 '약한(weak)', '중간의(moderate)', '강한(strong)'으로 평가된다.	
전체적인 평가	물질의 발암성 분류는 인간과 실험동물에서 수행된 연구와 기계학적 자료로부터 도출된 증거의 강도를 반영하는 과학적 판단의 문제이다.	
이론적 근거 (Rationale)	인간에서의 암 연구, 실험동물에서의 암 연구, 기계학적인 것과 그 외 다른 적합한 자료들에서의 주요한 발견들을 통합한다.	

* 생물학적 정량(Bioassay)결과를 이용

3. IARC Monographs의 발암성 등급 분류 및 설명

인체대상 연구자료와 동물실험자료 그리고 기타 자료에 대한 평가를 바탕으로 하여 전체 평가를 실시하게 되며 전체 평가에 따라 5개의 그룹으로 나뉘게 되며 세부사항은 아래와 같다

그룹 1 발암물질 :

인간에게 발암성의 증거가 충분한 경우에 사용된다. 예외적으로 인간에서의 발암성은 충분하지 않지만 실험동물에서 증거가 충분하고 노출된 인간에서 적절한 기전으로 발암성을 일으킨다는 충분한 증거가 있을 경우에는 이 분류에 해당될 수 있다.

그룹 2 :

이 분류는 한 극단으로는 인간에서의 발암성 증거의 강도가 거의 충분한 물질, 다른 극단으로는 인간에 대한 자료는 없지만, 실험동물에서 발암성 증거가 있는 물질들을 포함한다. 역학자료, 실험, 기계학적 자료에 근거하여 Group 2A 또는 Group 2B로 나누어진다.

그룹 2 발암 추정(A) 물질

인체 발암성의 제한된 증거(limited evidence of carcinogenicity) 와 실험동물에서 충분한 증거가 있을 때 사용된다. 일부 경우에서 인체 발암성의 증거가 불충분하지만(inadequate evidence of carcinogenicity) 실험동물에서는 충분한 증거가 있고 발암기전이 인간에서도 작용한다는 강력한 증거가 있을 때 이 분류에 해당될 수도 있다. 예외적으로 인체 발암성의 제한된 증거(limited evidence of carcinogenicity)에만 근거해서 이 분류에 들어가는 물질이 있을 수도 있다. 어떤 물질이 기계학적 측면에서 확실히 Group 1 또는 Group 2A로 분류되는 물질을 포함하고 있는 부류(class)에 속한다면이 이 분류에 해당될 수도 있다.

그룹 2 발암 의심(B) 물질

인체 발암성의 증거가 제한적(limited evidence of carcinogenicity)이고 실험동물에서의 증거가 덜 충분한(less than sufficient evidence of carcinogenicity) 경우에 사용된다. 또한 인체 발암성의 증거가 불충분하지만(inadequate evidence of carcinogenicity) 실험동물에서는 충분한 증거(sufficient evidence of carcinogenicity)가 있는 경우에 사용될 수도 있다. 일부 경우에서는 인체 발암성의 증거가 불충분하고(inadequate evidence of carcinogenicity) 실험동물에도 증거가 덜 충분하지만(less than sufficient evidence of carcinogenicity) 기전적 자료가 뒷받침하는 경우 이 분류에 들어올 수도 있다. 기계학적인 것과 그 외 적절한 다른 자료들로부터 강력한 증거가 있다면 이것에만 근거해서도 이 분류에 들어올 수도 있다.

그룹 3 발암성 확인불가 물질

발암성의 증거가 인체에서 불충분(inadequate)하고 실험동물에서 불충분(inadequate)하거나 제한적(limited)일 때 주로 사용된다. 예외적으로, 인체 발암성이 불충분하지만 실험동물에서 충분할 경우라도 발암기전이 인체에서 작동하지 않는다는 강력한 증거가 있다면 이 분류에 해당될 수 있다. 또한 다른 어떤 그룹에도 속하지 못하는 경우에 이 분류에 해당된다. Group 3라는 평가는 발암성이 없거나 종합적인 안전을 확정하는 것은 아니다. 이는 종종 더 연구가 필요함을 의미한다.

그룹 4 비발암성 추정 물질

인간과 실험동물에서 발암성이 없다고 제시하는 증거(evidence suggesting lack of carcinogenicity)가 있을 때 사용된다. 일부 경우에서, 인체 발암성은 불충분(inadequate)하지만 실험동물에서는 발암성의 증거가 없고 이것이 넓은 영역의 기계학적 자료에 의해 강력하게 뒷받침될 경우 이 분류에 해당될 수 있다.

Ⅳ. 발암물질 평가회의(기초 자료)

1. 평가회의 참가자의 구성

- 실무 작업반(working group)
- 국가 또는 국제기구의 대표
- IARC 사무국
- 옵저버로 구성

2. 평가회의 참가자의 역할

(가) 실무 작업반: 문헌을 찾아 관련 분야에 적절한 지식과 경험이 풍부하고 이해관계가 없는 전문가로 구성하며, Monograph 문건작성과 발암평가의 투표권

- 역할 (1) 적절한 데이터 수집, (2) 과학적 근거에 의한 평가관련 데이터 선정, (3) 실무그룹의 평가근거를 설명할 수 있게 정확하게 요약, (4) 암에 대한 역학조사와 실험적인 연구 결과를 평가, (5) 발암성의 기전을 이해에 관련된 데이터 평가, (6) 노출에 의한 전반적인 인간의 발암성을 평가

(나) 국가나 국제기구의 대표: 문건작성이나 투표자격이 없음

(다) IARC 사무국: 문헌조사를 시행하며, 전문가를 모집하고, 문건작성의 협력 및 출판, 투표자격 없음

(라) 옵저버: 평가과정을 관찰하며 참여가능하나, 영향을 미칠 수 없으며 투표자격 없음

(마) 초청전문가: 관련분야의 전문가로 전문적인 견해 피력, 투표자격 없음

3. 평가 업무 절차

(가) 6개월 전 관련 논문을 발송

※ IARC는 peer-review 완료된 문건만 검토

(나) 전문가들이 관련 논문을 review하여 예비보고서를 작성 발송함

(다) 예비보고서를 검토하여 취합 발송

(라) IARC 본부인 리옹에서 평가 총회 개최

- 실무 작업반이 매일 작업성과를 보고 함 (3.5일)
- 총회 (3.5일)

(마) 최종보고서 작성 및 평가 결과 투표 후 발암물질 분류 완료

※ 평가결과 요약은 IARC 홈페이지에 게시하며, Lancet oncology에 평가결과 출판, Monograph는 가능한 한 조속히 출판

4. 2014년 9월 평가회의 실무 작업반(Working group)의 구성

평가회의 의장: A. B. Kane(미국)

(가) 노출평가 그룹: 유일재(한국), T. F. Bateson(미국), K. Savolainen(핀란드), M. Debia (캐나다), C. Dion(캐나다), I. Gusava Canu(프랑스)

(나) 역학조사 그룹: P. Comba(이탈리아), L. Styner(미국), M. D. Bugge(노르웨이)

(다) 동물실험 그룹: D.L. Morgan(미국), H. Tsuda(일본), L.M. Sargent(미국)

(라) 기전 및 다른 관련자료 그룹: E.D. Kumpel(미국), R. Vermeulen(네델란드), N. Kobayasi(일본), Y. Morimoto(일본), B. Fubini(이탈리아), A.B. Kane (미국), P. Moller(덴마크), M.C. Jaurand(프랑스), K.E. Pinkerton(미국)

5. 실무 작업반이 검토하는 자료의 수준

(가) peer review 된 논문 및 보고서만 검토

6. 각 실무 작업반이 작성하는 평가서 (monograph)의 내용

(가) 노출평가그룹

(1) 대상물질의 일반적 정보

(2) 분석과 검출방법

(3) 생산량과 사용

(4) 노출빈도와 노출

(5) 규제와 지침

(나) 역학조사 그룹

(1) 역학조사의 종류

(2) 역학 조사의 질

(3) Meta 분석과 종합자료분석

(4) 시간적 효과

(5) 역학조사에서의 생물학적 지표자 사용

(6) 인과관계 판단기준

(다) 동물실험 그룹

(1) 동물실험의 질적인 면

(2) 동물실험의 양적인 면

(3) 통계분석

(라) 기전 및 다른 관련자료 그룹

(1) 독성동역학(Toxicokinetics) 자료

(2) 발암성 기전자료

(i) 생리학적인 변화, (ii) 세포수준의 변화, (iii) 분자적 수준의 변화

(3) 기전과 관련 있는 기타 자료

(4) 민감성 자료

(5) 악영향자료

(마) 요약

(1) 노출자료

(2) 인간에서의 발암

(3) 실험동물에서의 발암

(4) 기전과 다른 관련자료

V. CNT 발암성 관련 자료

1. CNT 발암물질 평가대상 설정배경

2008년 IARC는 향후 평가를 위한 물질 지명을 요청하였다. 지명의 기준은 a) 인간의 노출 가능성 및 b) 물질 노출에 의한 발암 증거나 의심이었으며, 두 가지 사항을 바탕으로 요청을 한 결과 51개 물질이 지명되었다. 이번 평가회의에 대상이 된 탄소나노튜브(CNT)는 David Coggon(영국), Jennifer Sass(미국), Paul A Schulte(미국)의 3명에 의해 지명이 되었으며, 이들이 지명한 이유는 나노기술이 발전함에 따라 많이 응용이 되고 있어 특히 근로자의 노출이 많이 예상되며, 물리적 성질이 석면과 유사하여 석면과 유사한 발암성의 개연이 있다는 것에 기인한다.

Name	David Coggon
Principal affiliation	MRC Epidemiology Resource Centre, University of Southampton, United Kingdom
Public health reason for IARC to undertake this review?	Nanotechnology is developing rapidly with many potential applications. Evidence is beginning to emerge that nanotubes could pose cancer risks similar to those from asbestos.

Name	Jennifer Sass
Principal affiliation	Natural Resources Defense Council
If the substance was previously reviewed, what new information would lead to a change in the evaluation?	Multiwalled Carbon Nanotubes (MWCNT): Substantial animal studies report that exposure to MWCNTs by tracheal installation induces progressive, irreversible lung fibrosis that would likely lead to cancer. New data strongly suggests the potential for single-walled carbon nanotubes (SWCNT) to cause lesions that may lead to mesothelioma. The potentially-widespread use of these new materials and allied potential for exposure and harm argue strongly for an evaluation of existing literature. Objective review of existing information is critical to support appropriate actions across the globe on this potential carcinogen.
Public health reason for IARC to undertake this review?	Widespread water contaminant.

Name	Paul A. Schulte, Ph.D.
Principal affiliation	National Institute for Occupational Safety and Health
Public health reason for IARC to undertake this review?	Carbon nanotubes are likely to be used increasingly in a large number of products. Therefore, increasing numbers of workers may be exposed to them. Preliminary information indicates that carbon nanotubes may have similar carcinogens potential as other durable natural or man-made fibers.

IARC에서 개최된 2010-2014년 IARC monograph 자문위원회(2008년 6.17-20일 프랑스 리옹)과 2015-2019년 IARC monograph 자문위원회(2014 4.7-9일 프랑스 리옹)에서 각각 탄소나노튜브와 다중벽 탄소나노튜브를 평가 우선순위 (high priority)가 높은 물질로 선정하였으며 이에 평가회의(2014.9.30-10.7일)에서 발암성 물질 등급 평가하고 결과를 발표하기로 하였다.(참고문헌 2)

- 선정사유 : 제조량이 많아지고, 근로자의 노출이 증가할 것이며, 환경에 유출될 위험이 있으며, 아직 MWCNT를 평가하지 않았으며, 관련 역학 자료가 없기 때문에 선정하였다. 또한 장기 발암성 시험이 2014년 일본에서 완료될 것이며, 유럽이나 미국에서도 시험을 시작하거나 계획 중으로 5년 내 관련 자료가 얻어질 것이라고 예상하였다. 그리고 MWCNT는 폐를 뚫고 중피에 위치할 수 있으며, 단기 in vivo와 in vitro 실험에서 fibre같이 모양, 크기, 견고성에 의해 생물학적인 영향이 결정되는 것으로 나타났다. (참고문헌 3).

2. CNT의 발암성 평가에 영향을 미치는 출판물

IARC는 CNT의 발암성 평가를 위해 실무 작업반 전문가들에게 700여 편의 논문을 발송하였다. 대부분 in-vitro 독성실험과 동물독성실험 논문이며 소수의 노출평가 논문이 있다. 사람에 대한 역학조사 논문은 현재 2편정도 출판되었다.

3. CNT의 발암성 관련 논문

가) CNT의 발암성 결과 동물실험

탄소나노튜브는 석면과 유사하게 Aspect ratio(길이 대비 직경)가 크고 biodurability (생체견고성)가 크며 biopersistent (생체지속성)이 길어 석면과 유사한 질환을 유발할 수 있다는 이론을 지지하는 논문들이 수편 발표되었다.

- Poland et al (Nature Nanotechnology 2008, 3(7);423-8)의 “Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a

pilot study" : CNT를 복강에 투여했을 때 석면과 유사한 질환을 유발한다는 논문 (참고문헌 4)

- Takagi et al (J. of Toxicological Sciences, 2008, 33 (1): 105-116) "Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube" : p53+/- 생쥐에게 MWCNT를 복강에 주입했더니 중피종이 유발했다는 논문(참고문헌 5)
- Tagai et al (J. of Cancer Science 2012, 103(8) 1440-1444) "Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice : 2008년 논문의 높은 용량 사용에 대한 반박자료로 300 ㎍에서 3 ㎍의 적은 용량을 복강에 투여하여 용량반응적인 중피종을 관찰하였다고 보고 (참고문헌 6)
- Sargent et al (Particle and Fibre Toxicology, 2014, 11:3) "Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes" : MWCNT는 종양 initiator인 methylcholanthrene (10 ㎍/g BW, ip)로 전처리 된 생쥐에게 5 mg/m3의 MWCNT를 흡입으로 하루에 5시간씩 3주 (15일) 처리한 후 17개월 후에 관찰하였더니 폐에서 선암(Adenocarcinoma)이 발견되어 MWCNT가 종양의 촉진제 (promotor)로 작용한다는 결과를 발표(참고문헌 7)

<주요 시사점>

CNT의 노출이 주요 노출경로인 흡입은 아니지만 복강투여에 의해 중피종이 발생하였다는 점으로, 중피세포의 중피종 생성은 석면특이적인 것으로 알려져 있어, CNT의 석면과 유사성을 보여주고 있으며, Sargent 등의 논문에서 MWCNT의 흡입노출이 종양의 촉진제로 작용하고 있음을 보여주고 있음

나) CNT가 DNA 손상 및 염색체에 영향을 유발한다는 in vitro 실험 및 동물실험

- Sargent et al (Nanotoxiology, 2010, 4(4): 396-408) "Potential pulmonary effects of engineered carbon nanobutes in vitro genotoxic effects" : 길고 가는 CNT가 세포 분열에 관여하는 microtubule과 유사하고 CNT의 노출이 중심체와 mitotic spindle (방추체)를 교란시켜 염색체 분열에 이상을 가져옴 (참고문헌 8)
- Sargent et al (Mutation Research 2012, 745: 28-37) "Single-walled carbon nanotube-induced mitotic disruption" : SWCNT의 세포 노출후 세포분열이 증가하였고, 방추체 및 중심체에 에 교란을 주어 이수성의 염색체를 양산하여 종양의 진행할 수 있음(참고문헌 9)
- Kim et al (Toxicological Sciences, 2012, 128(2) 439-448) "Persistent DNA Damage

Measured by Comet Assay of Sprague Dawley Rat Lung Cells after Five Days of Inhalation Exposure and 1 Month Post-Exposure to Dispersed Multi-Wall Carbon Nanotubes Generated by New MWCNT Aerosol Generation System" : 새로운 MWCNT 에어로졸 발생시스템을 이용하여 실험동물에 5일간 노출하고 1개월 관찰하였을 때, DNA 손상이 지속되었다" 는 내용으로 MWCNT 흡입독성에 의한 DNA 손상이 노출 후 뿐만 아니라 1개월 동안 지속되었으며 폐 조직에 MWCNT가 지속적으로 관찰(참고문헌 10).

- Kim et al (Inhalation Toxicology, 2014, 26 (4): 222-34) "In vivo genotoxicity evaluation of lung cells from Fischer 344 rats following 28 days of inhalation exposure to MWCNTs, plus 28 days and 90 days post-exposure" : MWCNT를 28일간 흡입으로 노출시켜 DNA 손상을 확인하였는데 노출 후 90일 까지 DNA 손상이 지속(참고문헌 11)
- Rittinghausen et al(Particle and Fibre Toxicology, 2014, 11(59) "The carcinogenic effect of various multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) after intraperitoneal injection in rats : MWCNT 4종에 대해 발암성 시험(평균 2년 정도 소요) 결과 모두 중피종을 유발하였다고 발표, 형태에 상관없이 중피종 유발(참고문헌 12)

<주요시사점>

CNT의 노출이 DNA에 손상을 주고 염색체 이상이 in vitro/in vivo에서 발생할 수 있으며 특히 흡입에 의하여서도 DNA 손상이 발생할 수 있으며, MWCNT는 폐에서 빨리 배출되지 않는 생체지속성을 보여주고 있음

4. CNT의 사람에 대한 영향 논문

앞서 언급한 것처럼 2편이 논문이 발표되었고 대만에서 14개 사업장의 227명의 나노물질 취급 근로자와 137명의 대조군 근로자의 건강영향을 조사한 논문이다.

- Liou et al, J Nanopart Res 2012, 14: 878) "Epidemiological study of health hazards among workers handling engineered nanomaterials": 나노물질 취급근로자에게서 항산화제 효소인 superoxide dismutase (SOD)와 glutathione peroxidase (GPX)의 수준이 감소하였다고 보고(참고문헌 13).
- Liao et al (Nanotoxicology, 2013, Epub) "Six-month follow-up study of health markers of nanomaterials among workers handling engineered nanomaterials" : 첫 번째 조사 이후 6개월 후 건강영향을 조사하였는데 CNT 노출에 의해 항산화제인 GPX의 감소와 Comet assy (L/H ratio) 그리고 폐기능의 변화를 가져왔다고 보고(참고문헌 14).

<주요시사점>

이 두 개의 논문은 나노물질의 노출평가를 시행하지 않아 나노물질의 노출에 의해 이런 변화가 기인한 것인지에 대한 한계점을 가지고 있음. 또한 CNT의 노출 여부는 불분명/CNT의 노출에 의해 건강영향의 변화는 뚜렷하지 않지만, GPX의 감소 및 DNA 손상, 그리고 폐기능의 변화가 관찰되었다는 점이 고려대상.

5. CNT의 단기 흡입독성시험

아래의 표와 같이 흡입독성시험이 다양한 형태의 MWCNT를 이용하여 수행되었다.

MWCNT	Baytube	Nanocyl	Mitstui-7	c
흡입	90 일 노출 /180 일회복	90 일노출/90 일 회복	11일 노출 17개월	90일 노출 / 90 일
Concentration	0, 0.10, 0.4, 1.5, 6.0 mg/m^3	0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/m^3	5 mg/m^3, (MCA injection)	0, 0.2, 0.5, 1.0 mg/m^3
폐의 반응	폐세포증식, Focal septal thickening	육아종 및 염증	폐선암	?
Intra-peritoneal injection	-	-	중피종	-
2 year carcinogenetic study	-	-	진행중	-

- Ma-Hock et al (Toxicological Sciences, 2009, 112 (2): 468-481) "Inhalation toxicity of multiwall coarbon nanotubes in rats exposed 3 months" : Nanocyl (NC 7000)의 MWCNT를 이용하여 0.1, 0.5, 2.5 mg/m3의 농도로 90일 아만성 흡입독성시험을 실시하였고 폐에서의 농도 의존적인 염증과 육아종이 발견되었으며, NOAEL (무영향농도)는 설정할 수가 없었음(참고문헌 15).
- Pauluhn et al (Toxicological Sciences, 2020, 113 (1):226-242) "Subchronic 13-Week Inhalation Exposure of Rats to Multiwalled Carbon Nanotubes: Baytube를 이용하여 0.1, 0.4, 1.5, 6 mg/m3의 농도의 90일 아만성 흡입독성시험을 실시하였고 0.4 mg/m3 이상의 농도에서 호흡기에 영향을 주어 상기도에서의 술잔세포의 증가 및 화생, 호산성 소구체 및 비갑계의 remodeling을 관찰할 수 있었으며, 하기도에서는 염증과 섬유화를 나타내는 collage의 증가를 발견하고 무영향농도 (NOAEK)은 0.1mg/m3 으로 나타났다. MWCNT의 독성은 낮은 밀도의 높은 부피적인 성질 때문이지 MWCNT의 내재적인 독성은 아니라고 추측하였음(참고문헌 16).
- Mercer et al (Particle and Fibre Toxicology 2013, 10:33) "Distribution and fibrotic

response following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes" : Hodogaya의 MWCNT-7을 5 mg/m3의 농도로 하루에 5시간씩 일주일에 4일, 3주간 (12번) 노출하고 나서, 1, 14, 84, 168, 336일 후에 폐를 관찰하였는데 염증과 염증 마크들이 농도 의존적으로 증가하였고, 폐의 섬유화가 진행되는 것을 발견하였으며 MWCNT의 폐지속성을 발견(참고문헌 17).

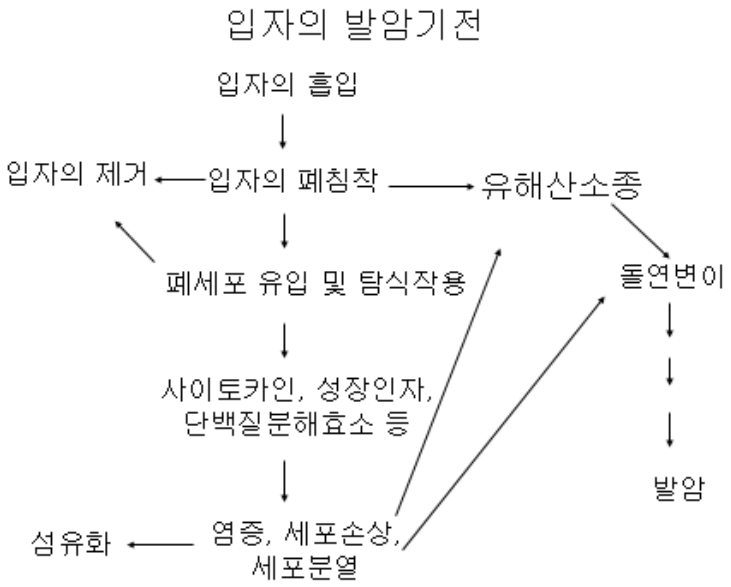
- 우리나라에서는 MWCNT에 대한 90일 흡입독성시험을 연구재단의 "흡입 독성을 통한 CNT 위해성평가" 과제로 수행하였는데, 뚜렷한 폐병리는 발견하지 못하였으나, MWCNT의 노출에 의해 DNA damage 발견하였음.

<시사점>

흡입독성연구에서 노출기간이 짧아 암은 발견하지 못하였지만, 농도의존적인 폐에서의 염증이 발견되었으며, 높은 농도에서는 섬유화 진행을 발견할 수 있었음. DNA 손상의 가능성을 제시하였음

6. CNT의 독성기전

입자 및 섬유상 형태의 fiber의 발암기전은 아래와 같은 거의 공통적인 발암기전을 가지고 있다.



<그림 2> 입자의 흡입에 의한 발암기전

VI. IARC 발암성 평가 기준

역학자료와 동물실험자료 그리고 기타자료를 분석하여 발암성 물질로 평가하게 되며 각 자료의 존재 유무 및 양을 기준으로 하여 발암성 물질로의 등급을 확정하게 된다.

Group	역학자료	동물실험자료	기타자료
1	Sufficient	Any	Any
	Less than sufficient	Sufficient	Strongly positive
2A	Limited	Sufficient	Less than strongly positive
	Inadequate or not available	Sufficient	Strongly positive
2B	Limited	Less than sufficient	Any
	Inadequate or not available	Sufficient	Less than strongly positive
	Inadequate or not available	Limited	Strongly positive
3	Inadequate or not available	Limited	Less than strongly positive
		Not elsewhere classified	
4	Suggesting lack of carcinogenicity	Suggesting lack of carcinogenicity	Any
	Inadequate or not available	Suggesting lack of carcinogenicity	Strongly negative

<그림 3> 역학자료, 동물실험자료 및 기타 자료를 종합(Siemiatycki 등, 2004)

VII. 탄소나노튜브(CNT)의 발암성 물질 평가 결과

2014년 10월, 프랑스 리옹에서 열린 IARC 평가회의에서 전세계 10개국 21명의 전문가들이 탄소나노튜브의 발암성 여부를 아래와 같이 평가하였으며 해당 결과는 Lancet Oncology저널 뉴스(붙임 18)에 간략히 요약되어 있으며 향후 IARC momograph의 111권(volume)으로 출판될 예정이다.

<결과>

탄소나노튜브는 외경이 1-3nm 정도의 원통형 단일 그래핀으로 이루어진 단일벽 탄소나노튜브(SWCNT)와 외경이 10-200nm 정도의 많은 단일 그래핀 층으로 이루어진 단일벽 탄소나노튜브 (SWCNT)와 다층벽 탄소나노튜브(MWCNT)로 구성된다. 일반적으로 탄소나노튜브의 길이는 수 마이크로미터 수준으로, 수백 나노미터부터 수십 마이크로미터까지 가능하다. 또한 물리화학적 성질은 생산방법에 따라서 많은 변화를 보인다. 다양한 응용분야(섬유, 플라스틱, 고무, 전자제품, 복합체등의 기계적 강도 증가)에 활용이 가능하다. 호흡기로 이동 가능한 뭉쳐있는 탄소나노튜브 덩어리의 가장 많은 유출은 생산과 취급 그리고 생산반응로 청소시 가장 많이 나타난다. 작업장 노출 측정결과는 제한적이며 소비자 노출 또한 정량화 되지 않았다. 현재까지는 탄소나노튜브의 인간 발암 관련 자료가 없기 때문에 인간에 발암성에 대한 불충분한 증거라고 볼 수 있다.

몇몇의 설치류 대상 동물실험가 수행되었으며, MWCNT-7의 경우 쥐의 복강내 주입실험에서 중피종이 발생하는 것으로 나타났다. 또한 MWCNT-7 흡입한 쥐의 폐에서 기관지폐포 선암과 기관지폐포암이 촉진되는 것이 밝혀졌다. 그리고 MWCNT와 물리적 특성이 비슷한 두 개의 다중벽나노튜브를 이용하여 복강에 주입하였을 때 중피종이 발생하였다. 따라서 워킹그룹은 MWCNT-7은 발암성이 있다는 충분한 증거, MWCNT-7와 유사한 다른 MWCNT는 제한적 증거, 또한 SWCNT의 경우 발암성에 평가에 대한 불충한 근거를 제시하였다.

또한 설치류를 이용한 연구에서, MWCNT가 흉막에서 이동하는 것을 확인하였다. 일부 탄소나노튜브의 흡입은 급성(지속성) 폐염증, 육아종 형성, 섬유화, 기관지 및 기관지폐포 세포증식을 유도하는 것으로 나타났다. 그리고 DNA 가닥 절단, DNA 염기산화, 돌연변이, 소핵형성, 염색체 이상 등의 유전적 병변을 유도하고 게다가 인간 폐상피세포에서 세포분열장치인 미세관과 중심체를 교란하는 것으로 나타났다.

다수의 워킹그룹은 탄소나노튜브의 독성메커니즘이 사람과 관련이 있다는 것을 인정하였지만 만성 종말점이 발암이라는 메커니즘은 인정하지 않았고, 게다가 각양각색의 특정 CNT를 일반화 할 수 있는 증거가 현시점에는 부족하드는 것을 고려하였다. **따라서 최종적으로 MWCT-7은 그룹 2B 발암성 의심(Possible)물질, MWCNT-7을 제외한 다중벽탄소나노튜브와 단일벽 탄소나노튜브는 그룹 3의 발암성 확인 불가 물질로 분류**되었다.

VIII. 탄소나노튜브(CNT) 발암성 평가의 문제점 및 한계점

1. 탄소나노튜브(CNT)가 모두 동일한가?

탄소나노튜브(CNT)는 단일벽(SWCNT), 이중벽(DWCNT), 다중벽(MWCNT)등 다양한 형태를 가지고 있으며 아직 화학물질에서 물질을 확인하는 CAS 번호도 부여되지 않고 있다. 화학물질인 경우에는 보통 한 물질이 한 CAS번호를 가지고 있지만 CNT는 제조 방법에 따라 다양한 형태(섬유형태, 뭉친 입자형태, 밤송이 형태, 볏짚형태 등)의 CNT가 제조될 수 있기 때문이다.

2. 탄소나노튜브(CNT)와 석면이 유사한가?

CNT와 석면은 aspect ratio(종횡비)가 크고, 생체견고성(biodurability)이 크고 생체지속성(biopersistent)이 긴 것에는 석면과 유사한 점이 있지만, 대부분의 석면이 섬유형태를 가지는 것이 비해 CNT는 뭉친 형태를 가지고 있어 공기 중에 비산되기 힘들어 섬유형태로 노출우려가 적으며, 일부 CNT는 생체에 의해 분해도 가능한 것으로 알려져 있다.

3. 동물실험이나 in vitro 에서 얻어진 결과가 실제 인간의 노출에 근거하고 있는가?

많은 동물실험결과가 사람의 노출경로(inhalation)을 반영하고 노출량이 인간의 노출과 비슷한가에 대한 문제로 실제로 근로자의 노출에 대한 data는 아주 부족한 형편이며, 어느 정도 노출되고 있는지도 아직 적절한 노출평가 방법의 부재로 정보가 부족한 형편이나, IARC의 평가는 노출량을 중요하게 생각하는 risk assessment가 아니라 유해성을 평가하는 hazard assessment에 기반을 두고 있다.

4. 동물실험에서의 발암과 in vivo, in vitro 발견되는 독성기전에 실제 사람에게 나타나는가?

아직 근로자나 노출된 사람에게서 나타나는 건강영향의 결과는 부족하다. 석면이 노출 후 20년 이후 건강영향이 나타나듯이 장기간의 노출 후 기간이 필요할 수 있지만, 아직 인간의 건강영향에 대한 자료가 부족하며, 독성기전에 사람에게 작동한다는 결정적인 증거가 부족한 형편이다.

	In vitro	In vivo 주입	28일 흡입	90일 흡입	근로자건강감시
노출용량	아주 높음	아주높음	인간노출 모사	인간노출모사	실제노출
세포/조직독성	+++	+++	? (-)	?	?
유전독성	-	++	++	?	?
발암성	N/A	+++	- (?)	-	?
폐기능	N/A	?	++	-	-
생체견고성	+++	N/A	N/A	N/A	N/A
생체지속성	N/A	+++	+++, 흉막	+++, 흉막	?
독성 메카니즘	ROS, Autophagy,	ROS, Autophagy, cell proliferation, angiogenesis. inflammtory response, Cytokine induction, liver lipid metabolism	ROS	ROS	Oxidative stress (?)
위해성평가에 적용성	?	+	+++	++++	++++

<시사점>

in vitro 연구로 CNT의 유해성에 자료가 많이 산출되었지만, 해당자료는 위해성 평가에는 사용되지 못하며 독성 메카니즘의 자료를 제공하고 있음, in vivo 주입시험은 간편하게 사용될 수 있지만 흡입시험을 대체할 수 없으며 노출용량이 아주 높아 위해성평가의 보조자료로 사용될 수 있음.

흡입독성시험이 인간의 노출을 모사하는 가장 이상적인 시험으로 노출에 의한 인체 위해성평가에 적합함. 현재 노출자료가 부족하여 좀더 많은 노출데이터가 산출되어야 할 것이라고 생각됨. 장기적인 CNT의 흡입독성시험이 필요하며, 이를 위한 정부의 예산지원이 필요함.

IX. CNT 발암물질 분류 이후의 예상되는 영향

1. 유해등급에 따른 발암물질 관리 방안

발암성 물질에 관한 정책은 나라 또는 국제기구마다 처한 상황에 따라 다르기 때문에 IARC 평가서(Monographs)에서는 발암성 물질에 관한 법률이나 규칙을 권고하고 있지 않다. 하지만 대부분의 국가는 IARC의 평가서 내용을 참고하여 현행법상 발암물질을 지정하고 있다.

참고문헌

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, WHO.
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Preamble. Lyon, France. 2006
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Available at http://www.iarc.fr/

2. 규제적 조치

Mitstui-7의 MWCNT는 발암성 가능물질(그룹 2B), 기타 탄소나노튜브는 발암성 확인 불가 물질(그룹 3)로 지정되었기 때문에 MWCNT, 특히 Mitstui-7과 유사한 물리화학적 성질을 나타내는 나노튜브의 경우 생산 및 사용과 관련 제제대상이 될 확률이 상당히 높은 상황이다. 이에 국내에서 생산하는 다양한 종류의 탄소나노튜브, 특히 MWCNT의 경우 물리화학적 성질 및 독성 평가를 거쳐서 Mitstui-7의 MWCNT와 다르다는 점을 부각시켜야 할 것이다.

뿐만 아니라, MWCNT는 2015-2019년 IARC의 우선평가 대상물질로 선정되어 재평가 될 예정이고 현재 일본에서 수행되고 있는 발암성 시험 결과와 향후 미국, 유럽 등에서 계획 중인 시험결과에 따라서 발암성 평가 결과가 더 제한적인 방향으로 변화 될 수 있다.

가) 국외

(1) EU의 규제조치

- REACH CLP(classification labelling packaging)에 따른 분류 표시, 물질안전보건자료(MSDS) 작성
- REACH 에 따른 독성정보 제공항목 증가
- EU RoHS(Restriction of Hazardous Substance) list에 등재 가능성 큼
  - ※ RoHS는 전자제품에 함유된 유해물질의 규제제도임. 우리나라 전자산업진행협회가 협회차원의 CNT 및 은나노의 RoHS 에 대해 EU에 대응한 적 있음
  - ※ 2010.6.2일 은나노와 MWCNT가 RoHS에 등재하기로 유럽의회를 통과하였으나 유럽연합 집행위원회에서 부결

(2) 미국의 규제조치

- OSHA (미국산업안전보건법)의 Hazard Communication standard에 의한 MSDS 및 CLP 강화
- EPA PMN 및 SNUR tonnage trigger(제조 수입량에 따른 자료 제출)강화

(3) 기타국의 규제조치

- 호주는 2012.10월 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)에 따라 탄소나노튜브를 GHS Carcinogene category 2(발암의심물질)로 분류하였으며 표적장기독성 (반복노출) Category 2로 분류하였음
- 캐나다도 미국과 비슷한 법체계로 CEPA의 규제에 의해 미국의 PMN과 SNUR 제도를 가지고 있음

나) 국내

(1) 발암의심물질(Group 2B) 지정 시 예상되는 규제 조치

- 산업안전보건법 및 유해화학물질관리법에 의한 발암 표시 및 분류
- 물질안전보건자료 (MSDS) 작성 시 발암성 정보제공
- CNT 함유 제품에 대한 발암 표시(품공법, 유해화학물질관리법, 화평법)
- 유해화학물질관리법에 의해 관찰물질 지정에 의한 조치
  제조 및 수입자 화학물질확인, 유통량과 배출량 조사, 관찰물질 제조 수입의 신고
- 화평법에 의한 독성자료 제출 요구
- 노출기준설정: 작업환경 및 소비자 노출기준
- 작업환경 노출저감정책/ 소비자 노출저감정책

3. CNT의 발암의심물질 지정이 다른 Group 2B 물질과의 차이점

이미 Group 2B 물질로 지정된 Carbon black, TiO_2의 경우 각각 타이어 제조와 화장품, 광촉매, 심지어는 식품까지 큰 문제없이 사용되고 있는데, 유독 CNT의 발암물질 지정이 문제가 될까라는 의문에 봉착하게 된다. 하지만 아래와 같은 이유로 인해 문제가 확대될 수 있다

- 나노물질 중 최초로 발암의심물질로 지정되어 대중의 인식에 큰 영향
- 발암물질로 대중에 널리 알려진 석면과의 모양 및 독성기전의 유사성
- NGO에 의한 규제 없이 사용되는 나노물질의 규제 요구
- 노출기준 차이는 작업환경 노출관리가 힘들고, 기준치 대비 독성이 높은 것을 암시
  ※ 현재 미국 산업안전보건청의 작업환경 허용기준 권고치
  TiO_2 10mg/m^3, 초미세 TiO_2 300μg/m^3, carbon black 3.5 mg/m^3, CNT 1μg/m^3
- 근로자 안전문제가 사업장의 중요문제로 대두되면서 CNT작업장에서 근로자의 호흡기 관련 직업병 발생 시 보상 문제 발생 가능
- 현재 나노기술의 산업화/상용화 문제가 화두로 대두되고 있는데, CNT의 발암물질 지정 시 산업화/상용화에 걸림돌이 되어 더 큰 장벽에 봉착할 가능성

X. 향후 전망

2014년 IARC의 CNT 발암성 평가는 서서히 다가오는 나노기술 규제의 시발점이 되리라고 본다. 현재는 다양한 동물실험결과가 존재하는 MWCNT만 발암성 가능물질로 지정되었다. 하지만 MWCNT는 IARC의 향후 5개년 계획(2015-2019)에 우선순위가 높은 물질로 선정되었고 재평가는 현재 일본에서 진행 중인 발암성시험(평균 2년 소요) 결과(2015년 3월 출판 예상)를 이용하여 진행될 것이다. 일본의 발암성 시험 결과에 따라서 CNT의 발암성 재평가가 앞당겨질 수도 있다.(인간 보건 영향에 우려가 인정되면 재평가를 앞당길 수 있음) 게다가 미국과 EU에서는 유사한 실험이 시행되고 있거나 계획되고 있다. 따라서 지금의 추세로 진행된다면 MWCNT는 Group 2B에서 2A로 발암성 등급이 상향 조정될 가능성이 매우 농후하다. Group 2A 물질이 되면 높은 수준의 규제가 예상되며 CNT의 상용화에 큰 걸림돌이 될 수밖에 없을 것이다. 따라서 향후 예상되는 국제적 규제를 위한 대응책을 수립하여야만, 이미 막대한 예산을 들여 CNT의 제조기술과 상용화 기술에 투자한 효과가 물거품이 되는 것을 방지할 수 있을 것이다.

XI. 대응방향

지속가능한 탄소나노튜브의 사용, 상용화/산업화를 위한 대책 수립이 조속히 시행되어야 할 것이며, 주요 대응 방향은 아래와 같다.

1. 정부의 대응방향

특정 탄소나노튜브의 발암물질 지정과 관련하여 정부의 대응방향(안)은 다음과 같다.

- IARC의 발암물질 지정이 예방적 차원임을 고려하여 규제조치 도입시 **나노기술의 발전**과 **근로자 및 국민건강보호** 양쪽 측면을 고려
- **CNT, 특히 MWCNT의 노출기준을 설정**하여 작업장에서 노출 저감활동을 장려하고, **노출평가 기술개발** 촉진
- CNT의 유해성자료가 아직도 많이 부족하여 위해성평가에 필수적인 **장기적 흡입독성시험**을 실시하여, 한국 국내생산 CNT의 유해성자료를 확보할 필요가 있음.
  ※ 관련 CNT 에어로졸 발생기술, 폐독성 평가기술 등의 확보가 필요하며, 현재 OECD 흡입독성시험지침이 개정되고 있어 조속한 대비가 필요
- 국내 사업장에서 제조 사용되는 다양한 CNT의 **물질안전보건자료** 확보로 근로자 및 소비자의 알권리를 보장하며, 사업장의 안전보건자료 기초자료를 확보 필요
- CNT 제품으로부터의 노출평가 기술, 위해성 평가기술 등을 확보하여 **제품의 안전기준을 설정**하고, 향후 **제품안전인증기술** 확보 필요

이러한 대응 이외에 중장기적인 연구개발 투자도 필요하다.

국내외 대응	**○ OECD 나노물질 흡입독성시험법 개정에 대한 대응:** 근거(사유): OECD는 나노물질 흡입독성시험법을 최우선으로 개정추진 중인데, 이는 나노물질의 주요 노출경로가 호흡기이기 때문 ※ 개정되는 흡입독성시험법에는 종래에 포함되어 있지 않던 폐기관지세척액 분석, 심혈관계 영향 파악, 에어로졸발생 및 모니터링방법 개선 등이 포함(선제대응 필요)
	○ 발암성 규제가 산업화/상용화에 미치는 영향과 대응 방안 연구 근거(사유): CNT의 산업화/상용화에 대해 미래부 및 산업부가 많은 R&D 자금을 투자하고 있으나, 발암물질로 지정시에는 산업화/상용화에 영향을 미칠 것으로 생각됨. - 이에 따라 상용화/산업화에 따른 영향을 파악하고, 정부 기업의 대응방향과 R&D 투자방향에 대한 검토가 필요함
CNT 안전성 관련 연구	**○ CNT 에어로졸 발생 및 측정연구** 근거(사유): 흡입독성시험을 위해서는 CNT의 에어로졸 발생이 선행되어야 하나, CNT 제조방법 및 물리화학적 성상에 따라 에어로졸 발생이 다를 수 있음.

	- 발생된 에어로졸을 측정하여 농도를 측정하여야 하나 농도 측정방법에 대한 정확한 기술 부재
	○ 국내 제조 CNT 장기 흡입독성연구 근거(사유): 국내에서 제조되는 CNT에 대한 인체의 노출 및 유해성 관련 흡입독성자료가 부족하며 특히 장기적 흡입독성연구를 통해 발암성 및 장기 노출 유해성에 대한 자료 확보 필요
	○ 작업환경 CNT 노출평가 방법 개발 연구 근거(사유): CNT 제조 및 취급 근로자의 CNT 노출의 정도 파악 연구 필요 ※ CNT의 노출평가연구는 가장 어려운 분야로 세계적으로 적절한 방법을 개발 중, 우리나라 작업환경 및 국내 생산 CNT에 적합한 노출평가방법 개발 필요
	○ 작업환경 CNT 노출저감 연구 근거(사유): 근로자의 건강보호를 위해서는 작업자에서의 노출을 줄일 수 있는 기술개발 필요 ※ CNT 사업자의 실태를 파악하고 적절한 노출저감방법을 고안하여, 사업장에 보급하고 근로자의 건강을 보호할 필요가 있음
	○ CNT 제조 근로자 건강 모니터링 연구 근거(사유): 석면의 경우 건강영향이 평균 20년 이후에 나타남. - CNT에 노출된 근로자도 장기적으로 건강에 대한 영향을 모니터링 하여 노출에 의해 발생되는 질환의 조기 발견 필요
	○ CNT 함유제품의 CNT 이탈락 측정 방법연구 근거(사유): 소비자의 건강보호를 위해 CNT가 함유된 복합체 제품의 제조, 사용 폐기로부터 CNT 제품으로부터 이탈되는 CNT를 측정하는 방법 개발이 필요
	○ CNT 작업환경 노출기준 설정연구 근거(사유): CNT를 제조 작업장의 근로자를 보호하기 위해 노출기준을 설정하여 기준 이하로 작업환경을 관리하고 근로자 보호
	○ CNT 함유제품의 안전기준 설정연구 근거(사유): 소비자의 신뢰를 확보하고 안전한 사용을 위해 CNT 함유제품의 안전기준을 설정하고 소비자를 보호
	○ LCA (life cycle assessment) of CNT 근거(사유): CNT 원재료 생산에서 판매, 이용, 재활용 및 폐기에 이르는 전주기 과정에서 평가를 실시하여 환경 및 보건에 대한 잠재적인 위험성을 확인하고 근로자와 사용자(소비자)를 보호하기 위한 연구가 필요

2. 기업의 대응방향

- **노출저감활동 전개**하여 공학적 대책, 보호구 사용, 관리적 접근방법으로 근로자의 노출을 줄일 것
- **근로자 안전보건 교육을 강화**하여 노출 저감 방법 및 안전 취급방법 교육
- 다른 group 2B 물질(Carbon black, TiO_2)도 안전하게 사용하고 있음을 홍보
- 국내 생산 중인 CNT가 IARC의 평가대상이 된 CNT(Mitsui-7 MWCNT 및 Hodgaya

MWCNT-7)와 다르다는 점 강조

- 제품개발 시 사용 중 이탈을 방지하고 이탈되는 양을 최소화
- 제품의 함유량 및 이탈량에 따른 제품 안전기준 설정
- IARC의 발암성 분류 결과는 사전 예방적 조치(참고 사항)로 활용하고, 국내 규제조치 도입을 위한 국내 생산 CNT의 유해성 확인 필요

  ※ 국내 기업에서 생산되는 CNT에 대한 유해성 데이터 확보

사카린의 예

식약처는 IARC의 발암성 의심(2B)물질로 지정되었던 사카린의 사용 범위를 2011년 12월부터는 어린이들도 많이 먹는 빵, 과자, 사탕 등 17개 식품으로 확대.

- 사카린이 인체에 암을 일으킨다는 확실한 과학적 근거는 밝혀진 적이 없었음. 2000년부터는 과거 쥐를 대상으로 했던 실험에서 투여한 사카린의 양이 지나치게 많았고, 방광에서의 종양 발생도 특정 종의 쥐에서만 나타나는 증상이라는 사실이 확인
- 방광암이 발생하는 종의 쥐에서는 비뇨기의 생리적 특성 때문에 소변 속의 인산칼슘이 사카린과 결합해서 만들어지는 작은 결정에 의한 방광 내벽의 상처가 종양으로 악화된다는 사실도 밝혀짐
- 따라서 국제암연구소에서도 사카린의 분류를 '인체 발암성이 없는 물질'을 뜻하는 '3군'으로 변경하고, 미국을 비롯한 많은 국가에서도 사카린의 사용에 대한 규제 폐지

참고문헌

1. IARC preamble, http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/
2. IARC internal report 08/001, Report of the Advisory group to Recommended priorities for IARC Monographs during 2010-2014, http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/internrep/08-001.pdf
3. IARC internal report 14/002, Report of the Advisory group to Recommended priorities for IARC Monographs during 2015-2019, http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/internrep/14-002.pdf
4. Nature Nanotechnology, 3, 423, 2008.
5. Journal of Toxicological sciences, 33, 105-116, 2008.
6. Cancer Science, 103, 1440-1444, 2012.
7. Particle and Fibre Toxicology, 11, 3, 2014.
8. Nanotoxicology, 4, 396-408, 2010.
9. Mutation Research 745, 28-37, 2012.
10. Toxicological Science 128(2), 439-448, 2012.
11. Inhalation Toxicology 26(4), 222-234, 2014.
12. Particle and Fibre Toxicology 2014, 11:59
13. Journal of Nanoparticles Research 14, 878, 2012.
14. Toxicology Sci, 112(2), 468-81, 2009.
15. Toxicological Science 112(2), 468-481, 2009.
16. Toxicological Science 113(1), 226-242, 2010.
17. Particle and Fibre Toxicology, 10, 33, 2013.
18. Lancet Oncology News (Carcinogenicity of fl uoro-edenite, silicon carbide fi bres and whiskers, and carbon nanotubes) Oct, 31, 2014.

부록

발암물질 분류 평가 지침서(Preamble)

발암물질 분류 평가 지침서에서는 목적과 범위, 지침서 발전의 과학적 원리와 진행, 고려되어지는 증거유형과 평가 지침의 과학적 기준을 서술하고 있다. 이 지침서는 평가목록을 읽을 때 참고 되어야 한다.

A. 일반원리와 진행

1. 배경

IARC가 1965년 설립된 이후 빈번하게 사람에게 알려진 발암물질과 의심되는 발암물질인 화학물질에 대한 발암위해성에 대한 자문을 요청받았다. 이용가능한 복잡한 정보를 수집하여 요약하는 것이 단순한 작업이 아닌 것을 파악하고, IARC는 이런 주제에 관해 국제적인 전문가들의 의견을 획득하는 것을 고려하게 되었다. 1970년에 IARC 환경성발암물질 자문위원회는 전문가에 의해 생물학적인 활성과 공중보건의 실제적 중요성에 대한 문헌을 고찰하고 문서화하고 발암물질의 개요를 작성하는 것을 권고하였다. IARC 집행위원회는 IARC의 역할이 참여 정부기관들이 독립적이고 환경성발암물질에 대한 과학적인 의견을 줄 수 있는 전문가들을 제공할 역할에 관란 결정사항을 채택하였다. 이런 목적을 수단으로 집행위원회는 IRAC가 화학물질의 발암위해성에 관한 모노그래프를 작성하도록 권고하였으며, 일련의 문서의 제목이 되었다. 시간의 흘러 모노그래프에서 취급하는 화학물질관련 대상은 확장되어 혼합물질, 직업적 노출, 물리 생물학적인 요인, 생활양항요인까지 확대되었다, 1988년에는 책의 제목에서 화학물질이라는 구절이 빠지고, 현재의 형태인 IARC 발암위해성평가서라는 제목으로 바뀌게 되었다. 모노그래프 프로그램을 통해 IARC는 암의 원인 확인을 추구하였는데 이런 작업은 IARC의 설립초기와 마찬가지로 현재에서도 암예방의 첫 번째 단계이다. 세계적인 암발생이 점점 증가하고 있으며, 2000년의 천만 건에서 202년에는 1500만 건으로 증가하리라고 추정된다. 최근의 암발생에 의한 부담은 선진국에서 후진국 및 중진국으로 변화하고 있다, 모노그래프의 평가결과에 따라 국가의 보건기구들은 과학적 근거에 의해 작업환경이나 환경에서 발암물질에 대한 노출을 저감살 수 있는 조치를 취할 수 있다. 1971년에 작성된 발암물질의 위해성평가 기준은 실무그룹에 의해 채택되어 16개의 모노그래프를 출판하게 되었으며, 이 기준은 자문위원회에 의해 지속적으로 up-date되었다. 침서는 작업 진행의 설명서이지만 발암물질의 등급화를 위한 과학적인 접근방법을 기술한 것으로 실무그룹이 작업하는 원리를 통한 진행은 세부적으로 상술하지 않으며 이런 절차들은 과거 작업을 통해 효율적으로 간주되는 절차들이지만, 각 실무 작업반에 따라 달라질 수 있다.

2. 목적과 범위

이 지침의 목적은 전문가로 구성된 실무 작업반 (Working Groups)의 노력으로 세계적으로 문제가 되는 발암물질의 비판적인 재검토와 사람에게 광범위하게 노출되는 발암성 증거의 평가를 평가서 형태로 출간 하는 것이다. 평가서는 사람에서 화학물질이 연령 특이적으로 암의 발병률을 변화 시킬 수 있는 유용한 증거의 의미를 평가하기 위해 모든 관련 정보의 시험을 포함한 발암물질 위해도 평가에서 첫 번째 단계를 대표한다. 평가서는 어디서 추가적인 연구 노력이 필요한지, 엄밀히 말하면 평가에 필요한 관련된 어떤 자료가 없는지를 표현할 수도 있다.

이 지침에서, 물질(agent)이라는 용어는 평가서에서 평가 받는 어떤 실체 또는 상황을 말한다. 평가 작업의 범위가 넓어지면, 현재 물질의 부문은 특별한 화학물질, 관련화학물질의 그룹, 복잡한 혼합물, 직업적 또는 환경적 노출, 문화적 또는 행동양식 습관, 생물학적 유기체와 물리적 물질을 포함한다. 이 부문의 목록은 원인과 감수성으로 넓어질 수 있고 악성질병을 보다 완전히 이해 할 수 있다.

암 '유해성(hazard)'은 어떤 환경에서 암을 일으킬 수 있는 물질이고, 반면 암 '위해성(risk)' 은 발암물질 암 유해성(hazard)에 대한 노출로부터 기대되는 발암물질 효과의 추정을 말한다. 평가서는 제목에 '위해성(risk)' 이라는 단어가 역사적으로 존재함에도 불구하고 암 유해성평가에 대한 지침이다. 유해성(hazard)과 위해성(risk)의 차이는 중요하다. 그리고 평가서에서는 현재 노출수준에서 위해성(risk)이 매우 낮은 시기에도 암 유해성(hazard)을 확인할 수는 있는데, 이는 새로운 용도 또는 뜻하지 않은 노출은 현저하게 높은 위해성(risk)을 발생하게 할 수 있기 때문이다.[그러나 이 지침서에서의 발암물질의 평가 및 등급화에서는 물질의 유해성뿐만 아니라 우리나라 노출 상황을 고려하여 위해성을 평가하도록 하여야 한다]

평가서에서, 물질(agent)이 만일 악성 신생물의 발병의 증가, 잠재기의 감소, 또는 질병의 심각도 또는 다중성의 증가 가능성이 있으면 발암성이라고 말한다. 양성 신생물의 유도는 몇몇의 상황에서(Part B, Section 3a 참조) 물질이 발암성인지를 평가하는데 기여한다. 신생물과 종양이라는 용어는 같이 사용된다.

평가서에서는 과거부터 사용되어온 "증거의 강도 (Strength of Proof)"란 용어를 지속적으로 사용하는데 이는 평가가 암 유해성(hazard)의 증거를 찾는 연구 뿐 아니라 그렇지 못한 증거를 밝히는 연구까지를 고려해야 하기 때문이다,

다소의 역학연구와 실험적 연구는 다른 물질(agents)이 발암과정에서 각각 다른 단계에서 작용 할 수 있는 것과 몇몇의 다른 기전이 연관되어 있을 것이라고 보여준다. 평가서

의 목적은, 근원적인 기전과는 관계없이 발암 진행 중 어떤 단계에서 발암성의 증거를 평가하는 것이지만, 기전 정보는 총체적인 평가에 사용될 수 있다 (IARC, 1991; Vainio et al., 1992; IARC, 2005, 2006; see also Part, Section 4 and 6). 발암성의 기전의 중요성이 밝혀지면서, IARC는 사람의 발암성 평가에서 기전정보가 인간의 발암평가에의 유용성에 대한 광범위한 학계의 합의가 있는지를 알아보기 위해 국제적 학술대회를 개최했으며 그 결과는 IARC 보고서로 출판되었는데, 그 결과는 최신의 과학적인 지식을 평가에 반영하여 실무그룹의 지침으로 사용할 수 있게 되었다,

비록 발암물질의 평가에서 유해성(hazard) 확인이 중요하지만 용량 반응 평가를 고려하여야 한다. 많은 경우에서, 암 유해성(hazard) 평가에 사용되는 같은 역학연구와 실험적 연구는 마찬가지로 용량 반응 관계 평가에 사용 될 수 있다. 발암물질의 평가는 사용가능한 역학자료 범위 내에서 용량 반응 관계를 평가 하거나, 실험적 또는 역학적 연구에서 용량 반응 정보를 비교할 수 있다. 어떤 경우에서는 정량적인 용량반응평가 전문가로 구성된 별도의 실무 작업반에 의해 관련된 문서를 출판 할 수도 있다.

이 평가서는 규제기관의 위해성평가에 사용되며, 예방 수단을 강구하게 하며, 효과적인 암 통제 프로그램 제공과 공중보건 결정을 위한 대안 선택들을 결정하게 할 것이다. 실무 작업반의 의 평가는 과학적이며, 제공되는 유용한 자료를 통해 발암성의 증거 및 발암성의 증가가 없는 것에 대한 질적인 판단을 하게한다. 평가서는 공중보건 결정에 기초가 되는 정보에서 일부분만을 나타내는데 공중보건 선택들은 상황에 따라, 국가간, 여러 요인, 사회경제적인 차이점 그리고 국제적 우선순위에 따라 달라질 수 있다. 따라서 각국 다른 규제기관의 규제 및 입법에 대해서는 권고하지 않는다.

3. 검토 물질의 선택

두 가지 주된 기준을 근거로 검토를 위한 물질 선택이 된다: (a) 사람에게 노출되는 증거가 있고 (b) 몇 가지 발암성의 증거나 의심이 있다. 혼합 노출은 직업적 그리고 환경적 배경과 개인적, 문화적 습관 (흡연과 식습관 등)의 결과로 일어날 수 있다. 발암성이 의심되는 물질과 비슷한 생물학적 또는 물리적 특성의 화학적 유사체 (아날로그)와 혼합물은 사람 또는 실험동물에서 발암효과 가능성 자료가 없음에도 불구하고 고려될 수 있다.

매년 IARC는 발암성 평가와 관련하여 발표된 자료들을 조사하여 시급하고 발암성에 대해 새로운 과학 자료가 도출된 물질이나 발암성과 관련되어 긴급하게 공중보건을 위해 평가될 필요가 있는 물질들을 추천받아 검토 할 수 있다. 또한 IARC는 사용형태, 사용량, 노출상황내국인의 감수성에 따라 적합한 발암성 평가가 필요하다고 인정될 때에도 재평가 할 수 있다,

재평가시에는 대상 물질에 대해 의미 있는 새로운 자료가 있으면 재평가가 될 수 있으며, 평가 후 새로운 평가서를 출판한다. 어떤 경우에는 지난번 평가 이후부터 공표된 자료만 재평가에 사용될 수 있다. 이것은 미결문제 또는 발암성 물질과 관련된 새로운 종양 부위를 확인하거나 또는 새로운 정보의 재평가 데이터 베이스를 업데이트 하는데 유용할 수 있다. 평가에서 주된 변화는 최대한 적절하게 재평가되야 한다.

4. 평가를 위한 자료

각각의 평가서는 관련된 모든 역학연구와 실험동물 암의 생물학적 검경을 재검토 하는데. 평가에서 부적당하고 불충분하다고 판단된 것들은 인용되지만 요약하지는 않는다. 유사한 연구들이 평가되지 않았다면, 그 이유를 밝혀야 한다.

기전연구 그리고 다른 관련 자료 역시 검토 되어야 한다. 평가서에서는 평가되는 물질에 관한 모든 기전연구 문헌을 반드시 열거하지 않아도 된다(see Part B, Section 4). 평가와 관련된 실무직업반에 의해 검토되는 자료에 대해서만 포함된다.

역학연구, 생물학적 발암성연구, 기전적연구 및 다른 관련된 자료에 대하여서는, 출판되거나, 출판예정이거나 공히 이용할 수 있는 과학 문헌에 출판이 인정된 보고서만 검토된다. meta-analyses 또는 pooled analyses 등도 위와 같은 기준을 적용한다. 공공이 이용할 수 있는 정부기관 보고서의 자료 또한 인용될 수 있다. 예외적으로, 박사학위 논문이나, 공공이 이용할 수 있는 최종보고서 형태의 다른 자료들도 검토되어 질 수 있다.

물질(agent) 고려중의 노출자료와 다른 정보 역시 재검토 된다. 화학적 그리고 물리적 특성, 분석, 생산 그리고 사용 그리고 발생 부분에서 출판되거나 출판되지 않은 정보도 검토되어 질 수 있다.

검토대상 연구는 연구 계획이나 결과 해석의 충분성을 수용한다는 의미가 아니며 연구의 제한점은 [ ]를 하여 연구 검토 서술의 끝부분에 기술하며, 그 이상의 고려를 하지 않는 연구에 대해서는 이유 또한 꺽쇠괄호에 기술한다.

5. 회의참여

다섯 가지 범주의 참여자가 평가회의에 참여 할 수 있다.

(a) 실무 작업반은 평가작업 동안 진행되는 중요한 검토 와 평가에 책임이 있다. 실무 작업반 일원의 책무는 : i) 적절한 자료가 모두 수집되었는지, ii) 과학적 장점에 근거한 평가에 있어서의 적절한 관련 자료의 선별;(iii) 독자가 실무 작업반의 논거를 이해할 수 있도록 자료를 정확하게 요약; (iv) 암 연구의 역학적 그리고 실험연구

결과의 평가; (v) 발암기전의 이해와 관련된 자료 평가; 그리고 (vi) 인간에게 노출된 발암성의 전반적인 평가이다. 실무 작업반의 일원은 일반적으로 재검토 되는 물질(agent)의 발암성과 관련된 의미 있는 연구를 발행하였고, IARC는 확인을 위해 전문적인 문헌검색을 한다. 실무 작업반 일원은 다음에 근거하여 선별 된다 (a) 지식과 경험 (b) 이해관계가 없는 사람. 학문의 다양성과 과학적 견해의 균형 역시 고려해야 한다.

(b) 초청전문가는 역시 중요한 지식과 경험이 있는 전문가지만 이해관계가 없는 사람이다. 이 전문가들은 소그룹과 본회의 논의동안 독특한 지식과 경험으로 실무 작업반에서 도움이 필요시 초청된다. 또한 이들은 물질 생산과 사용에 대한 일반적인 설명 자료와 같은(see Part B, Section 1) 노출 부문에서 크게 발암성평가에 영향을 주지 않는 부분에서 평가서 본문의 작성에 참여할 수 있다. 초청전문가는 평가회의 의장 또는 소그룹 의장, 암 자료에 대한 기술이나 해석과 관련된 본문작성이나, 발암성 평가는 할 수 없다.

(c) IARC 사무국은 그들 기관이 프로그램을 후원 하거나 평가회의 후원하거나 관심이 있기 때문에 회의에 참석한다. 이들 담당자은 평가회의 의장 또는 소그룹 의장, 평가서의 작성, 또는 발암성 평가는 할 수 없다.

(d) 관련된 분야에 자격이 있다고 인정된 옵저버 (Observers)는 제한된 인원이 평가회의에 참여할 수 있다. 이해당사자간의 균형을 위해 균형있게 옵저버를 참여시킬 수 있다. 옵저버들은 회의에 참여하여 의견을 개진할 수 있지만 평가에 영향을 미쳐서는 안 된다. 옵저버는 평가회의 의장 또는 소그룹 의장, 평가서 작성이나 발암성평가에 참여할 수 없다.

(e) 사무국에 의해 지명된 과학자와 관련된 전문적 기술이 있는 사람으로 구성된다. 발암성평가업무를 주관하며 모든 회의를 주관하며 참여한다. 회의 의장 그리고 소그룹 의장이 요구할 때 평가서 작성이나 표작성을 지원한다.

평가 시작전, 사무국직원를 포함한 각 주된 참석자는 평가에 이해관계 부존재 확인서(WHO Declaration of Interests 참조)에 재정적 이권, 회의의 주제와 관련된 고용과 자문, 그리고 개개인 또는 연구기관에 대한 연구 지원 보고를 확인한다. 사무국은 참여 제한의 근거에 상충되는 점이 있는지를 결정하기 위해 이런 이해관계를 평가한다. 확인서는 회의 시작할 때 다시 재 작성하여 최신화 한다.

평가자의 이름과 소속은 대체로 각 회의의 2달 전에 IARC 발암물질평가 프로그램 website 에 게시 할 수 있다. Observers 또는 제 3자가 회의 전에 평가자에게 사전작업을 하는 행위를 하기위해 평가자들과 접촉을 할 수 없다. 평가자들은 사전 작업을 하는 행위에 대해서는 사무국에 보고하여야 한다.

모든 참석자는 각 평가서의 첫장에 주요 이름과 소속을 기재하여 실무 작업반 일원으로 개개의 과학자로 역할을 하지만 어떤 조직, 정부 또는 기업의 대표역할은 할 수 없다.

6. 작업절차

실무 작업반은 각 평가서를 작성할 의무가 있다. 평가서는 단일 물질(agent) 또는 몇몇 관련 물질(agents)의 평가를 기술한다. 실무 작업반회의 전에 평가 되어질 물질은 공고되고 평가자들은 다른 전문가들과의 자문으로 사무국에 의해 선별된다. 다음으로, 관련된 생물학적 그리고 역학적 자료는 PubMed와 같은 데이터베이스를 이용하여 수집한다. 또한 평가자들은 예비보고서를 제출하기 위해 개별적으로 문헌 조사를 할 수 있다.

제품과 생산량, 무역에 관한 정보는 정부, 무역과 시장 연구 발표, 어떤 경우에는 기업이나 관련협회와 직접 접촉하여 얻는다. 사용 정보는 출판된 자료로 부터 얻을 수 있으나 생산자와 직접 접촉하면서 자주 보충된다. 노력의 성과는 다른 국가와 국제적 근거로부터 나온 자료와 함께 이 정보를 보충한다.

회의 6개월 전, 얻어진 재료는 사전에 예비보고서를 작성하기 위해 평가회의 참가자에게 보내진다. 그 예비보고서는 사무국 직원이 취합하고 실무 작업반원과 초청된 전문가들에게 검토를 위해 평가회의 전에 보내진다.

실무 작업반은 사무국이 주관하여 일정기간 (IARC 는7-8일) 동안 토론하여 평가서본문을 완성하고 평가를 공식화 하기위해 모인다. 모임의 목적은 상호평가와 합의를 이루기 위하여서이다. 첫 몇 일간, 4 소그룹 (노출, 역학, 실험동물을 이용한 발암시험, 기전과 다른 관련 자료를 포함하는)은 예비보고서를 재검토, 공동 소그룹 초안을 만들고 요약을 작성한다. 마지막 며칠 동안, 실무 작업반은 소그룹의 초안의 검토와 발암물질의 평가와 분류를 위한 평가회의에서 모이게 된다. 결론적으로, 전체 평가서는 실무 작업반 공동의 생산물이고, 개개의 저자 부문은 없다.

실무 작업반은 평가의 합의를 유도하기 위해 노력하며, 합의는 실무 작업반원들의 전반적인 합의이지 만장일치는 아니다. 의장은 다양한 의견에 의해 합의에 이르기가 어렵다고 판단되면 과학적 의견의 다양성을 결정하기 위해 실무 작업반원의 의견을 투표에 부칠 수 있다.

회의 후에, 작업반의 문서는 인용된 원문과 비교하여 확인하고 편집하여 출판한다.

B. 과학적 검토와 평가

유용한 연구는 아래에 제시하는 특정한 질적인 면에 관한 것에 중점을 두어 실무 작업반에 의해 요약된다. 일반적으로, 숫자로 나타낸 자료는 원본 보고서에 나온 것을 그대로 이용한다. 단위는 비교를 위해 필요시에는 변환된다. 실무 작업반은 발표된 자료의 추가적 분석을 하고 증거로 이용할 수 있다; 그런 보충 분석결과는 꺽쇠괄호에 쓴다. 해석에 직접적으로 영향을 미치는 연구의 중요한 면은 독자에게 주의를 주어야 한다. 실무 작업반 해설은 꺽쇠괄호에 쓴다.

발암물질 평가 및 등급화 프로그램의 범위는 혼합물, 직업적 노출, 물리적 그리고 생물학적 인자(agents), 생활습관과 다른 잠재적인 발암성 노출을 포함하여 화학물질의 범위를 넘어 확대한다. 그 외에, 평가서의 구조는 다음의 부문을 포함한다.

1. 노출 자료
2. 사람에서 암 연구
3. 실험동물에서 암 연구
4. 기전적 그리고 다른 관련 자료
5. 요약
6. 평가와 해석

그 외에, volume의 앞부분에 General Remarks 부문에서 물질(agent)이 평가된 이유와 실무 작업반이 평가회의 동안 부딪혔던 몇몇의 key issue에 대해 논의 했다.

평가지첨서 각 부문에서 고려되고 요약되는 증거의 유형을 다음과 같은 평가지침인 과학적 기준에 의해 논의한다.

1. 노출 자료

평가서는 물질(agent)에 대한 일반적인 정보를 포함 한다. 이 정보는 실제 물질들간에 상당히 다양할 수 있기 때문에 그에 맞추어 작성되어야 한다. 또한 생산정보와 사용(적절할 때), 분석방법과 검출, 발생, 그리고 발생원과 사람에게 직업상 그리고 환경에서 노출경로를 포함한다. 물질(agent)에 따라, 사용 규제와 지침이 존재 할 수 있다.

(a) 물질(agent)의 일반적인 정보

화학 물질(agent)은, 화학적 그리고 물리적 자료 부문이 포함 된다: Chemical Abstracts Service Registry Number, 최신의 첫 번째 명칭과 IUPAC 분류법 명칭을 기록한다. 동의어 (가능한한) 목록. 동적, 발생, 생물학적 활성과 관련된 화학적 그리고 물리적 특성에 대한 정보가 포함된다. 화학물질의 기술적인 제품의 상품명, 관련된 명세서와 구성과 불순물에 관한 가능한 정보를 포함한다. 상품명일 경우 제품을 이루고 있는 혼합물의 한 가지 물질이 평가되는 물질일 수 있다.

생물학적 요인들은, 분류법, 구조와 생물학이 서술되고, 다양성 정도를 서술한다. 복제 형식, 생활사, 표적세포, 지속성, 담복성, 숙주 반응과 암외의 다른 임상 질병 또한 기술한다.

물리적 요인(agent)은 방사선, 에너지와 방사선 범위가 포함된다. 이물은, 섬유와 호흡할 수 있는 입자, 크기 범위와 상대적 용적이 표시한다.

혼합물질, 약물 또는 생활습관 요인들은 물질(agent)의 서술하고 성분을 기술한다.
필요시, 역사적 견해 또는 기업의 설명 또는 습관 같은 다른 정보가 포함될 수 있다.

(b) 분석과 검출

물질(agent)의 감도, 특이성과 재현성을 포함 하여 분석과 검출 방법에 대한 개요를 기술한다. 규제 목적으로 널리 쓰여 지는 방법이 강조되어야 하고. 사람에게 노출을 모니터링하는 방법 역시 기술한다. 중요한 평가 방법이나 또는 어떤 방법의 권유를 할 수는 없다.

(c) 생산과 사용

가능하다면 첫 합성 날짜와 첫 화학물질, 혼합물 또는 다른 물질(agent)의 첫 상업적 제품 출시일을 기술한다; 자연적으로 발생하지 않는 물질(agent)은, 이러한 정보를 이용하여 물질(agent)이 사람에게 노출이 언제 발생하게 되었는지를 추정하게 한다. 노출 발생의 첫 보고가 된 날짜는 가능하다면 기술한다. 추가로, 서로 다른 불순물이 생성될 수 있는, 과거와 현재의 합성방법을 기술한다.

물질(agent)생산하고 있는 국가와 각 국의 회사 수를 기술한다. 생산 국제 무역과 사용 자료는 지역적 (예, 서울 경기, 아시아 유럽)으로 기술한다. 하지만, 그 지역이나 국가가 반드시 단독 또는 주된 출처 또는 물질(agent)의 사용자라고 추정되어서는 안 된다. 일부 사용은 현재 또는 주된 상용이 아닐 수 있고, 사용범위가 반드시 포괄적인 것은 아니다. 약물의 경우, 치료적 사용이 반드시 현재의 사용을 대표하는 것도 치료 효능에 대한 판단을 의미하는 것도 아니다.

(d) 발생과 노출

환경에서 평가물질(agent)의 발생 정보는 직업의 환경, 공기, 물, 토양, 식물, 음식과 동물 그리고 사람의 조직 수준의 감시 및 모니터링 자료로 부터 얻어진다. 가능하면, 물질(agent)의 발생, 지속성 그리고 생물농축성 관한 자료 또한 포함되어야 한다. 그런 자료는 국가 데이터베이스로부터 얻을 수 있다,

과거와 현재에 사람에게 노출 정도, 노출의 발생원, 노출이 성향이 많은 사람들과 노출에 기여하는 요인에 관한 자료를 기술한다. 직업적인 그리고 환경적인 노출을 포함하여 사람에게 노출되는 범위에 대한 정보를 기술한다. 선진국과 개발도상국에서의 노출양상을 기술하고 우리나라에서의 노출상황을 기술한다. 이들 자료 중 일부는 널리 알려져 있지 않고 정부 보고서와 다른 출처로부터의 자료일 수 있다. 혼합물의 경우, 산업, 직업, 공정 등, 현존하는 모든 자료를 기술한다. 산업적 직업적 공정에 대해서는 화학물질 구성, 물질적특성, 노출수준의 다양성을 고려하여 역사적인 발전을 기술한다, 생물학적 평가물질(agent)의 경우, 전염병의 역학이 서술되어야 한다.

(e) 규제와 지침

항상 가장 최근의 상황을 반영하는 것은 아니고 계속 검토되고 변경되지만, 규제와 지침과 관련된 것(e.g. 직업상 노출 기준, 식품과 음수에 허용된 최고용량, 살충제 등록)을 기술한다, 한 국가의 규제상황에 대한 정보가 없는 것이 그 나라가 노출에 대한 규제가 없는 것으로 의미되어서는 안 된다. 생물학적 평가물질(agent)의 경우, 예방주사와 치료를 포함한 규정과 관리가 서술되어야 한다.

2. 사람에서의 암 연구

이 부문은 모든 관련된 역학적 연구(see Part A, Section 4)를 포함한다. 생물학적지표 연구는 사람에 대한 발암성 평가에 관련되었을 때 포함된다.

(a) 고려해야 하는 연구 유형

역학연구의 몇 가지 유형은 인체 발암성 평가와 관련이 있는데-코호트 연구, 환자대조군 연구, 상관성연구(or ecological)와 개입연구(intervention studies). 때로는 무작위 시험의 결과가 이용될 수 있다. 인간암에 대한 사례보고와 연속사례보고 역시 검토 될 수 있다.

코호트연구와 환자대조군 연구는 발암 유발 연구에서 개인노출과 관련이 있고 주 평가방법인 상대위해도 (relative risk)로 평가한다. 개입연구는 원인을 추론을 할 수 있는 강한 증거(예로써 흡연자의 금연으로 수반되는 폐암에 대한 위해도 감소 등)를 제공 할 수도 있다.

상관성연구에서는 조사 단위가 일반적으로 전체인구(예, 특정지역 또는 특정시간)이고, 발암빈도율은 평가물질에 대한 노출인구의 측정과 관련이 있다. 그러나 상관성연구에서는 개인노출 자료는 혼란변수로 작용하므로 기술하지 않는다. 그러나 어떤 환경에서는 상관성연구가 분석연구보다 더 정보가 많을 수 있다(예, 음용수에서의 비소 평가보고서, IARC, 2004).

사례보고서와 연속사례연구는 몇몇 예시에서 평가물질의 발암성에 대한 중요한 정보를 제공하기도 하였다. 일반적으로 이런 연구는 특정노출과 발암유발의 동시발생이 기대이상으로 자주 발생되는 임상경험을 바탕으로 의구심이 생겨 수행하게 된다. 사례보고서와 연속사례연구는 일반적으로 어떤 인구, 사례의 정의 또는 인구 목록에서 위해성 사례에 대한 철저한 확인이 부족하고 비노출군에서 사례기대수의 평가가 부족하다.

사례보고서, 연속사례연구와 상관성연구의 해석에 있어서 불확도로 인하여 드문 경우를 제외하고 상관성을 추론하기 위해 단일로 사용하는 것은 부적합하다. 그러나 환자-대조군연구와 코호트 연구와 함께 적용하는 경우 이런 연구는 기존 상관성의 판단에 실질적으로 도움이 될 것이다.

암과 관련해 양성종양, 신생물의 생성 전 단계로 생각되는 병변(presumed preneoplastic lesions)과 다른 종말점의 역학적 연구도 평가될 수 있다. 몇몇 예에서, 이런 연구들은 암 자체의 연구의 추론을 강하게 뒷받침 하였다.

(b) 고려해야할 연구의 질

역학적 연구에서는, 바이어스, 혼란변수 및 우연성의 역할을 설명해야 할 필요가 있다. 바이어스는 물질과 질병사이에 존재하는 영향보다 강하거나 약한 연관을 이끄는 연구계획이나 실행에 영향을 미치는 요인으로 작용한다. 혼란변수는 질병발생률의 증가나 감소 중 하나에 연관된 원인과 다른 요인사이의 연관성 결과보다는 강하거나 약한 질병과 관련하여 발생하는 바이어스의 한 형태이다. 우연성은 정밀도에 영향을 주는 시료크기와 생물학적 다양성에 관련이 있다.

이런 요인들의 평가에서는 개별 연구를 최소화하고, 연구 보고서에 기술된 것처럼 디자인과 분석에서의 여러 관점을 고려해야한다. 예를 들면 한 개의 작은 연구로부터 발암성 의심 물질로 크게 부각된다면, 많은 연구에서 나온 자료를 포함하는 부가적인 연구들을 해석함으로써 주의 깊게 고려해야한다. 대부분의 이런 고려사항들은 환자-대조군, 코호트, 상관연구들에 맞추어 적용해야 된다. 연구 보고서내 이런 관점에서의 명확함의 부족은 마지막 노출평가에서 주어지는 신뢰도나 중요성이 감소될 수 있다.

첫 번째, 저자가 연구집단, 질병과 노출에 대해 잘 정의하였는지를 평가하고. 연구집단내 질병 사례는 대상 노출에 독립적이어야 하고, 노출은 질병상태에 관련이 없는 방법으로 평가되어야 한다.

두 번째, 저자가 연구 디자인과 분석에서 다음과 같은 사항을 고려한지를 살펴본다.-

질병 위험에 영향을 미칠 수 있고 대상 노출에 연관이 있는 여러 변수들. 이런 변수들에 의한 잠재적 혼란변수는 매칭에 의한 연구의 디자인이나 통계적 조정에 의한 분석시 다루어야 한다. 코호트 연구에서 질병의 지방발생률 비교는 국가발생률과 비교하는 것이 적절하거나 적절하지 않을 수 있다. 노출농도에 대한 개인적 차이에 의한 질병의 빈도의 내부적인 비교는 코호트연구에 적절하다. 왜냐하면 외부 대조군 집단과 연구 집단 사이의 위험 요인들의 차이에 연관된 혼란변수에 대한 잠재성을 최소화하기 때문이다.

세 번째, 저자는 결론을 얻기 위해 정교한 통계분석을 사용했더라도 결론을 내리기 위한 기본 자료를 보고서에 기술 했는지. 최소한 저자들은 환자대조군 연구에서는 노출군과 비노출군 및 대조군의 수, 코호트연구에서는 관찰되고 예상되는 경우의 수를 기술하여야 한다. 노출이 시작된 후 시간별 표 작성과 다른 시간적인 요인들도 역시 중요하다. 코호트연구에서, 모든 암의 부위에 대한 데이터와 사망의 모든 원인들이 주어져야하고 바이어스에 대한 가능성을 보고해야한다. 환자-대조군 연구에서, 노출보다는 관찰된 요인들의 영향에 대해 보고해야한다.

마지막으로, 통계적 방법은 상대적 위험률, 암의 절대률, 신뢰 구간, 중요한 자료를 평가하기 위해 사용하고, 저자들은 혼란변수에 대한 조정을 위해 명확하게 언급해야한다. 환자-대조군 연구(Breslow & Day, 1980)와 코호트 연구(Breslow & Day, 1987)에서는 이들 방법들을 검토해야한다.

(C) Meta-분석과 pooled 분석

같은 물질에 대한 독립적인 역학 연구에서는 해석하기 어려운 결과가 나타날 수도 있다. 다양한 연구로부터 연합 분석 자료(combined analysis of data)는 이런 모호함을 풀기 위한 수단으로 사용되고, 잘 수행된 분석을 고려해야한다. 연합 분석 자료에는 두 가지 형태가 있다. 첫 번째는 개별 연구로부터 상대 위험률과 같은 연합 요약 통계(combining summary statistics)를 포함하는 메타 분석과 (meta-analysis), 두 번째 개별 연구로부터 원자료의 집단 분석(pooled analysis)을 포함하는 pooled 분석(pooled analysis)이 있다 (Greenland, 1998).

연합 분석의 장점은 시료크기, 잠재적 혼란변수를 조사하기 위한 기회, 더 상세한 연구들 중 이종을 설명하기 위한 상호작용과 수정된 효과들로 인해 정밀성이 증가한다. 연합 분석의 단점은 연구들 사이의 차이점은 측정되지 않은 변수의 효과와 측정의 방법, 데이터 수집 과정, 연구대상 수집의 차이 때문에 여러 연구들로부터 자료의 호환성이 부족할 수 있다. 이런 제한에도 불구하고 잘 수행된 연합 분석은 물질의 잠재적 발암성에 대한 결론을 유도하기 위한 개별 연구보다 더 확고한 근거를 제공한다.

추가적으로 다양한 개별 연구 결과의 통찰수단으로 다른 연구들로부터 합쳐진 데이터의 특별한 계산은 평가회의 동안 실무 작업반에 의해 실행될 수 있다. 그런 초기 계산의 결과는 글을 꺽쇠 괄호내 표현함으로써 특성화하는 것과 현 연구나 새로운 분석의 결과를 포함하여 이전에 유도된 분석을 업데이트하는 것을 포함한다. meta-analyses와 pooled analyses에 대한 원 데이터에 상관없이 개별 연구에 적용되고 연구들 사이의 이질성의 원인을 고려하여 적용하는 데이터의 질에 대해 동일한 기준을 적용하는 것이 중요하다.

(d) 시간적인 효과

가능하다면 처음 노출나이, 처음 노출이후의 기간, 노출 기간, 누적 노출, 필요시 최대 노출, 노출을 중지한 이후의 기간과 같은 시간적인 변수들에 대한 관계에서 상대적, 절대적 위험률에 대한 상세한 분석들을 가능한 재검토하고 요약해야한다. 시간적인 관계에 대한 분석은 인과관계를 규명하는데 유용할 것이며, 더욱이 이런 분석들은 발암성 기전에 대한 간접적인 추론을 하게 하지만 발암물질이 발암 과정의 초기나 말기과정에서 작용하는지를 제안하게 한다.

(e) 역학연구에서의 생물학적 지표의 사용

분자, 세포수준이나 다른 생물학적 변화가 나타내는 생물학적 지표는 여러 목적에 의해 역학연구에서의 사용이 증가하고 있다(IARC, 1991; Vainio et al., 1992; Toniolo et al., 1997; Vineis et al., 1999; Buffler et al., 2004). 생물학적 지표는 노출 증거나, 초기 효과, 세포, 조직이나 유기체의 반응, 개별 감수성이나 숙주 반응, 기전의 영향 등의 증거를 포함할 수 있다(Part B, Section 4b). 이것은 게놈연구, 후생유전자연구(epigenomics)와 다른 최신 기술들의 발전을 포함하는 분야에서 빠르게 진화하고 있다.

유전적 다형성 사이의 연관성을 확인하고 평가된 물질들의 감수성의 개인간의 차이를 확인하는 분자 역학 자료는 사람에게 발암 유해성을 확인하는데 공헌할 수 있다. 만약 동질이상이 증가된 민감도에 일치하는 방법에서 사용된 유전자 산물의 기능적 활성을 제한하는 것이 실험적으로 논증된다면 이들 자료는 인과관계를 증명하는데 사용될 수 있다. 세포기능, 효소, 대사산물을 측정의 분자역학이 민감성의 근거가 된다면 생물학적인 지지의 증거가 될 수 있다. 소그룹 분석으로부터 다중비교에서 유래한 유전적 감수성에 대한 데이터는 false-positive 데이터를 산출할 수 있으며 연구 간의 일관성 부족을 야기할 수 있기 때문에 신중한 평가가 필요하다. 유전적 다형성의 알려진 표현형이 평가되는 물질의 발암성 기전을 설명할 수 있다면 이 표현형에 대한 자료는 인과관계의 규명에 유용하게 사용되어 질 수 있다.

(f) 인과관계에 대한 기준

암에 대한 개별 역학적 연구의 수준을 요약하고 평가한 후 사람에게 발암 의심물질인

지에 대한 증거의 정도를 판단하는 것이 중요하다. 그것을 판단하는데 실무 작업반은 인과관계에 대한 여러 기준들을 고려해야한다(Hill, 1965). 관련성이 강한 것은(예, 큰 상대위험률) 관련성이 약한 것보다 인과관계를 더 잘 나타낼 것이다. 소규모 영향의 추정치는 우연성이 아니라는 것을 의미하는 것이 아니고 만약 질환이나 노출이 일반적이라면 중요할 수 있다. 동일한 연구방법을 사용하거나 역학적 접근을 다르게 하거나 노출 환경이 다른 상태와 같이 여러 연구에서 재현된 관련성은 하나의 연구에서 분리하여 관찰하는 것보다 인과관계를 잘 나타낼 수 있다. 관찰 내용이 결과와 불일치한다면 가능한 이유를 찾아야하고(노출 차이 같은), 양질의 연구의 결과는 방법론적으로 부적하다고 판단하는 연구보다 더 중요하게 높은 가치를 인정해야한다

위험률이 노출에 의해 증가한다면 비록 반응정도가 없는 것이 원인관계에 반대되는 필요한 증거가 아니더라도 이것은 원인관계의 강한 증후로 고려된다. 중단후의 위험률 감소나 개별 혹은 전 집단에서의 노출의 감소에 대한 논증은 결과의 원인해석에 역시 사용된다.

시나리오의 수는 원인관계에 대한 신뢰성을 증대시킨다. 다른 한편으로 물질은 형태학상 구체적인 종양의 원인일 수 있다. 다른면에서 발암은 다양한 종양 형태의 원인관계를 통해 분명하게 나타나다. 시간적, 영향추정의 정확성, 생물학적 지지성, 전체적인 데이터베이스의 일관성 등을 고려해야한다. 생물학적 지표에 대한 데이터는 역학적 관찰에서의 생물학적 증거의 평가로 사용될 수 있다.

쉽게 얻을 수 없지만 노출군과 비노출군의 암 발생률의 차이를 보여주는 무작위 연구결과들은 특히 인과관계 대한 강한 증거를 준다.

여러 역학 연구들에서 노출과 암 사이의 관계가 거의 나타나지 않는다면, 총합적으로 발암이 부족하다고 판단하여야 한다. 이런 판단은 첫째 위에 묘사된 디자인과 분석의 표준, 충분한 정도의 요구조건을 충족시켜야 한다. 특히 바이어스, 혼란변수, 노출이나 결과의 오분류의 가능성이 관찰된 결과를 뒷받침하고 이렇게 관찰된 결과들은 배제되어야 한다. 모든 연구들은 다음과 같은 방법론적 조사로 판단해야한다. (a) 관찰된 노출의 정도에 대한 일관된 효과를 나타내는 지속성 (b) 모두 고려될 때 일관되게 비슷한 상대 위험성을 측정 (c) 충분한 집단 수 때문에 좁은 신뢰구간을 가진다. 개별연구나 모든 연구의 결과들에서 암의 상대위험률이 노출농도 증가에 의해 증가한다는 어떤 일관된 경향을 나타내지는 않는다. 여러 역학 연구에서 얻은 발암의 증거 부족은 연구된 암의 형태와 보고된 용량 수준, 이들 연구에서 관찰된 노출과 질병사이의 간격에만 적용할 수 있다. 사람에게 암을 유발시키는 경우는 처음 노출로부터 임상적으로 암이 발생할 때까지 때때로

20년 이상 걸릴 수도 있다; 실질적으로 30년보다 짧은 잠복기를 가진 경우는 발암이 없다는 증거를 주지는 않는다.

3. 실험동물에서의 암 연구

사람에게 발암을 일으킨다고 알려진 모든 발암물질들은 실험동물에서의 발암에 대한 충분한 연구 즉, 하나나 그 이상의 동물종에서 양성 결과를 나타낸다(Willbourn et al., 1986; Tomatis et al., 1989). 여러 물질들은 (예, aflatoxins, diethylstilbestrol, solar radiation, vinyl chloride) 역학 연구로 사람에게 발암이 있다고 확정하기 전에 실험동물에서 발암성이 확립되었거나 크게 의심되었다 (Vainio et al., 1995). 실험동물에서 암을 일으키는 모든 물질이 사람에게 암을 일으키는 원인 물질이라는 연관성은 없지만, 실험동물에서 암을 일으키는 충분한 증거(Part B, Section 6b)가 있다면 사람에게도 발암의 유해성이 나타날 수 있다. 따라서 추가적인 과학적 정보가 부족하더라도 이들 물질들은 사람에게 발암유해성이 있을 것이라는 것을 고려해야한다. 추가적인 과학적 정보의 예에는 사람에게 작용되지 않는 종-특이성 기전을 통해 동물에게 암을 유발하는 주어진 물질에 대한 관찰 데이터나 사람에게 적용되는 실험동물에서의 기전이 인간에서도 작용하는 데이터가 있다(Part B, Section6).

검토진행 물질의 실험동물에서 장기 발암성연구에 고려가 되어야 하는데 (Part A, Section 4), 가능하다면 모든 실험 설정에서, 평가물질에 존재하는 오염물질이나 불순물의 정도는 평가되어야 한다. 동물 종, 계통(유전적 배경 포함), 성, 집단의 수, 투여 개시시 나이, 노출경로, 용량수준, 노출 기간, 생존, 종양에 관한 정보(발병률, 잠복기, 종양이나 신생전단계의 병변(preneoplastic lesions)의 심각성이나 다양성)등을 보고해야한다. 실험동물에 의한 연구에서 평가에 부적절하거나 부적절하게 판단된(기간이 너무 짧거나 동물수가 너무 부족하거나 적은 생존률; 아래 참고) 것들은 생략할 수 있으며, OECD에서는 장기간 발암 실험에 관한 가이드라인이 출판되어져 있다(예, OECD, 2002).

이외 고려되는 다른 연구들은: 발암영향을 제한하는 인자(initiation-promotion 연구들, 공동 발암 연구, 유전자변형 동물에서의 연구)의 존재하에 투여되는 물질들의 시험; 종말점의 연구가 암이 아니고 정의된 전암증상의 병변 연구; 알려진 대사산물이나 유도체의 발암 실험; 물질에 노출된 비-실험 동물(예, 가축과 동물)에서의 암 연구 혼합물의 연구에서 개별물질의 물리화학적 속성의 변화는 포집, 저장, 추출, 농도, 이동에 의해 발생하는 가능성을 고려해야한다. 혼합물내 성분의 화학적, 독성학적 작용에 대한 고려는 용량-반응의 관계에 변화를 줄 수 있다. 동물실험에 사용되는 혼합물의 인간 노출과의 관련성 평가되어야한다. 이것은 다음 혼합물질을 실험시 고려사항으로는.; (i) 물리, 화학적 특성, (ii) 물질 종류 존재를 나타내는 성분확인 (iii) 유전 독성과 관련된 실험의 결과

유사한 물질(예, 구조 비슷하거나 바이러스 종이 비슷)에 의해 얻어진 결과를 평가시 고려해야하며. 그런 결과들은 사람에게서 발암 진행과정을 이해하도록 하기 위한 생물학적, 기전적 정보를 주고, 사람에게 발암성으로 평가된 물질의 생물학적 증거를 강화한다 (Part B, Section 2f).

(a) 정성적 관점

발암성 평가에서 정성적 중요성은 다음과 같은 여러 사항에서 고려해야한다 (i) 투여경로, 스케줄, 노출기간, 종, 계통(필요시 유전적 배경포함), 성, 나이, 추적시험기간을 포함하는 시험조건하에 수행중인 실험조건; (ii) 예를 들어 종과 표적기관을 교차하는 결과의 일관성; (iii) 신생물전단계의 병변과 양성 종양으로부터 악성신생물에 의한 신생물 반응의 스팩트럼; (iv) 제한 인자들의 역할

특별한 연구의 해석과 평가에서 중요하게 고려해야할 점은 다음과 같다:(i) 물질의 확실히 정의되었는가, 혼합물의 경우 어떻게 시료 특성화를 적절하게 보고하는가?; (ii) 용량이 적절하게 모니터링 되는지, 특히 흡입실험경우; (iii) 용량, 실험기간, 노출경로가 적절한지; (iv) 실험군과 대조군의 생존률이 비슷한가?; (v)집단별 동물 수가 적절한가?; (vi) 수컷과 암컷 모두 사용하는가?; (vii) 동물이 집단별 무작위하게 할당되었는가?; (viii) 관찰기간이 적절한가?; (ix) 적절하게 데이터가 보고되고 분석되었는가?

양성 종양이 (a) 특정 연구에서 기관이나 조직에 악성종양처럼 같은 세포형태로부터 동시에 발현되고 (b) 악성으로 발전하는 단계를 나타내므로, 그것들은 종양 발생률을 평가하는데 종합하여 평가된다(Huff et al., 1989). 신생물전단계로 여겨지는 변병의 발생률은 관찰된 어떤 신생물 반응의 생물학적 평가의 타당성 입증 예로 사용된다. 어떤 물질이 양성 신생물만 유도되는 물질이 종말점이 타나고 악성으로 쉽게 전이되지 않는다면 이 물질은 발암의심 물질임에도 불구하고 추가적인 연구가 필요하다.

(b) 정량적 관점

종양 발생 가능성은 종, 성, 계통, 유전적 배경, 동물의 나이, 복용량, 과정, 시간, 노출기간에 영향을 받는다. 노출농도의 증가에 따른 신생물 발생량의 증가에 대한 증거는 노출과 신생물의 발생 사이의 인과관계를 강화한다.

용량-반응 관계의 형태는 연구에 사용된 특정 물질과 표적장기에 따라 다양하게 변할 수 있고, DNA 손상 유도나 수복 억제, 세포분열 및 세포 사망률의 변화, 세포간 정보전달의 변화등의 기전들은 어떤 발암물질 대한 용량-반응 관계 결정에 중요하다. 많은 화학물질들은 반응성있는 중간물질로 변환시키기 전에 대사 활성을 요구하기 때문에 대사산

물과 독성역학적 관점 모두에서 용량-반응 양상을 결정하는 것은 중요하다. DNA 손상과 같은 과정이 포화되는 것 같이, 흡수, 활성, 불활성, 제거와 같은 포화 단계들은 비선형 용량-반응 관계를 보여주고 있다 (Hoel et al., 1983; Gart et al., 1986). 용량-반응 관계는 투여그룹내 생존률의 차이에 의해 영향을 받을 수 있다.

(c) 통계 분석

고려되어야할 요인들은 각 투여군에 대해 주어진 정보의 충분성을 포함하는데: (i) 연구에 사용된 동물의 수와 조직병리학적 검사된 수 (ii) 주어진 종양 형태를 가진 동물의 수 (iii) 생존 기간. 사용된 통계방법은 분명하게 언급해야하고 목적에 맞게 일반적으로 인정된 방법을 사용해야한다(Peto et al., 1980; Gart et al., 1986; Portier & Bailer, 1989; Bieler & Williams, 1993). 가장 적절한 통계 방법의 선택은 실험집단에서 생존률의 차이가 있는지 없는지를 고려하여 사용해야한다. 예를 들면, 종양에 관련이 없는 사망률은 노년기의 종양 발생이 배제되기 때문에 생존률이 감소할 수 있다. 생존에 대한 상세한 정보를 이용할 수 없다면 동물 수 중 종양을 일으키는 동물의 비율의 비교(첫 종양이 발견되는 시간에 생존)는 종양이 나타나기 전에 발생하는 생존의 차이가 나타날 때 유용하게 사용할 수 있다. 종양의 치사율 역시 다음과 같은 사항을 고려해야한다.: 빠르고 치명적인 종양에서의 사망시간은 종양발병의 시간을 나타내고 생명표 방법을 사용하여 평가할 수 있고; 생존에 영향을 주지 않는 부수적인 종양이거나 치명적이지 않은 종양은 종양 발생률의 변화에 대한 Mantel-Haenzel test와 같은 방법을 사용하여 평가할 수 있다. 종양 치사율은 결정하기에 종종 어렵기 때문에 그런 정보를 요구하지 않는 Poly-K test와 같은 방법을 사용할 수 있다. 실험동물에서 볼 수 있는 종양의 수와 크기를 사용하여(예, 마우스 피부의 유두종, 핵자기공명단층촬영을 통해 관찰된 간종양) 결과를 나타낼 때에는 더 복잡한 통계 방법이 필요하다(Sherman et al., 1994; Dunson et al., 2003).

공식적인 통계방법은 역사적 대조군 데이터 (historical control data)와 주어진 실험으로부터 분석한 자료를 모아 개발되어졌다. 이들 방법들은 연구간, 연구내 변이 정도에 기초하여 역사적 대조군과 동일 대조군의 가중치로 적절하게 표시한다. : 역사적 대조군 변이성의 높은 정도를 나타낼 때는 가중치를 낮게 주고 변이가 낮을 때는 가중치를 높이 준다. 특히 historical control의 변이가 시험마다 높고 따라서 현재의 실험과 별 상관이 없을 때에는 동일한 시험의 대조군의 종양반응이 역사적 대조군l의 종양반응 빈도범위 내에 있다고 해서 종양 반응을 일반적으로 과소평가해서는 안된다. 흔하지 않은 종양에 대한 결과 분석에서 분석은 특히 연구간 변이가 낮을 때 역사적대조군 데이터를 고려함으로써 향상될 수 있다. 역사적 대조군 대조군내 종양-반응률에 영향을 주는 일반적인 실험실 환경과 기본 음식과 같은 다른 요인들뿐만 아니라 종, 성별, 혈통에 가능한 가까운 동일 대조군을 선택해야한다(Hasenab et al., 1984; Fung et al., 1996; Greim et al., 2003).

meta-analyses와 combined analyses는 동물 혈통의 차이 때문에 동물실험이 역학적 연구보다는 덜 이루어지지만 실험 과정이 충분히 비슷하다면 동물데이터 해석에 유용하게 사용될 수 있다.

4. 기전과 다른 관련된 데이터

기전과 다른 관련된 데이터는 발암에 대한 증거를 주고 관련성을 평가하는데 도움을 주고, 동물에서나 사람에서 암 발견에 중요한 자료를 준다. 기전의 속성과 다른 관련데이터는 고려하는 물질의 생물학적 활성도에 영향을 받는다. 실무 작업반은 그들이 중요하게 고려하고 있는 데이터와 문제들을 간결하게 요약하기 위해 대표적인 연구들을 고려하기 때문에 이용할 수 있는 모든 연구를 인용하지는 않는다. 관련주제들은 toxicokinetics, 발암기전, 민감한 개인, 집단, 발달단계, 다른 관련데이터와 다른 장해를 포함한다. 생물학적 지표에 대한 데이터가 발암 기전에 대한 정보를 제공할 때에는 이 장에 포함해야한다.

이들 주제들은 상호 배제되어서는 안되며 동일한 연구 결과도 다른 분과에서 토의될 수 있다. 예를 들면, 대상물질을 대사하는 효소를 만드는 유전자의 돌연변이는 독성동역학과 기전 분과에서 토의될 수 있고, 이 유전자가 유전적인 다형질로 존재한다면 개개인의 민감성 관련 분과에서 토의될 수 있다.

(a) 독성동역학 자료(toxicokinetics data)

동역학 요인들은 흡입, 침착, 생체지속성, 조직에서의 반감기, 단백질 결합, 대사 활성, 해독을 포함하는 용량-반응 관계에 영향을 준다. 사람과 실험동물에서의 물질의 대사 거동을 나타내는 연구들은 간단하게 요약되고 가능하면 사람과 동물로부터의 데이터 비교한다. 표적 부위에 도달한 용량과 노출사이의 관계에 대한 정보 비교는 in-vitro의 역할을 명확히 설명하고 종들 사이의 유해성을 외삽하기 위해 중요할 수 있다.

(b) 발암기전에 대한 데이터

실무 작업반은 암 발생을 증가시키는 물질에 의한 가능한 기전의 확인에 초점을 맞추어야한다. 각각의 가능한 기전에 대해 사람과 실험계로부터 중요 데이터를 대표적으로 뽑아 요약해야한다. 데이터내 틈에 주의하고 한 가지 이상의 기전이 작동할 수 있다는 것에 주의해야한다. 특히 기전자료가 실험모델로부터 나왔다면 기전의 사람과의 관련성에 대해서 논의되어야 한다. 영향을 받은 기관, 조직이나 세포의 변화는 아래 묘사된 것처럼 3가지 배제할 수 없는 단계로 나뉜다.

(ⅰ) 생리적 변화

생리적 변화는 노출과 관련된 생리적 변화와 세포, 조직, 기관의 반응을 말한다.

잠재적으로 장애를 주는 생리적 변화의 예는 세포분열(mitogenesis), 보상성 세포분열, 세포사멸(apoptosis)이나 노화로 부터의 탈출, 감염의 존재, 비후(hyperplasia), 화생(metaplasia), 신생전단계(preneoplasia), 혈관생성(angiogenesis), 세포질 유착의 변경, 스테로이드 호르몬의 변화, 면역 감시의 변화 등이 포함된다.

(ii) 세포수준의 기능적 변화

기능적인 변화는 발암성을 증가시키는 것과 관련 있는 세포의 중요한 과정과 같은 신호전달계에 있어서의 노출-관련 변화를 말하는 것이다. 기능적 변화의 예로는 생체이물 (xenobiotics)의 대사기전에 관련된 효소의 활성도 변화, DNA 수선을 조절하는 키 유전자 표현의 변화, 세포 사이클 진행에 관여하는 cyclin-dependent kinases의 변화, 단백질의 전이후 변이(post-translational modifications) 양상 변화, 세포사멸률 변경의 조절 요인의 변화, DNA 복제와 복사의 자극에 관여하는 요인의 분비의 변화, gap-junction을 이용한 세포간 정보전달의 변화 등이 포함된다.

(iii) 분자수준의 변화

분자 변화는 특히 유전독성을 포함하여 분자레벨의 중심 세포질 구조에 있어서의 노출과 관련된 변화를 언급한다. 분자변화의 예로는 DNA 부가체 형성, DNA 가닥 깨짐, 유전자의 돌연변이, 염색체 이상, 이수성(aneuploidy), DNA 메틸레이션의 변화 등이 포함된다. 비가역적 효과를 더 중시해야한다.

발암 위해성을 확인하기 위한 기전자료의 사용은 대상이 되는 기전 특이적이며 위에서 언급한 모든 가능한 수준의 기전을 쉽게 기전에 설명살수는 없다.

여기서 논의되는 유전독성자료는 기전데이터 평가에 관련된 중요 문제를 조명하기 위함이다.

유전학적과 그에 관련된 효과에 대한 실험은 유전자 돌연변이와 염색체 이상/이수성과 발암에 관련된 관점에서 기술된다(Vainio et al., 1992; McGregor et al., 1999). 시료특성에 대한 보고서는 정확하게 고려되어야하고 언급되어야 한다.; 복잡한 혼합물에 관련하여 이런 언급들은 동물 발암 시험에 대해 기술된 것과 비슷하다. 이용가능한 데이터는 DNA 손상, 유전자 돌연변이, 염색분체 변화(sister chromatid exchange), 소핵 형성, 염색체 이상, 이수성을 포함하는 종말점에서 발견된 것들을 비평적으로 해석해야한다. 처리 농도를 밝히고 in-vitro에서 외인성 대사 시스템의 사용이 실험결과에 영향을 미치는 지를 언급해야한다. 이 데이터는 계통분류에 따라 표로 작성해야한다.

원핵생물, 더 낮은 진핵생물, 곤충, 식물, 배양된 포유류세포를 사용한 시험에서의 유전적이고 관련된 영향에서의 양성결과는 포유동물에서 발생 가능할 수 있다. 그런 시험으로부터 얻은 결과는 생산된 유전적 효과의 형태에 관한 정보와 대사 활성도에 관련된 정보를 준다. 몇몇 종말점은 분명한 유전 속성을 묘사하고(예, 유전자 돌연변이), 다른 것들은 유전적 효과에 대해 언급한다(예, 예정에 없는 DNA 합성). 종양 촉진, 세포 변형,

gap-junction 세포간 정보전달에 대한 in-vitro 시험은 유전적 변형 결과에 필수적이지는 않지만 발암성 과정에 특히 관련이 있기 때문에 변화에 민감하다. 이들 시험에 대한 비평적 논평이 출판되어있다(Montesano et al., 1986; McGregor et al., 1999).

사람과 실험 포유동물에서의 명백한 유전적이거나 다른 활성도는 다른 유기체보다 더 관련성이 있다고 나타나있다. 생체를 이용한 시험 (In vivo)에서 포유동물의 유전자와 염색체 돌연변이를 일으킬 수 있는 물질은 발암성이 있을 수 있다 것을 나타낸다. 생체를 l용한 실험에서 다루어진 동물로부터 선택된 조직에서의 돌연변이에 대한 실험에서의 음성 결과는 특히 조사한 것과는 다르게 조직에서의 영향 가능성을 배제할 수 없기 때문에 가중치를 낮게 둔다. 더욱이 단기간 실험에서의 유전적 종말점 음성 결과는 다른 기전을 통한 발암성을 배제할 수 있다는 증거를 제공하지는 않는다(예, 수용체를 통한 영향, 재생세포분열에서의 세포독성, 페록시좀 증식) (Vainio et al., 1992). 단기간 실험에서 오해를 일으키는 결과를 주는 요인들은 상세히 토론되어져야한다(Montesano et al., 1986; McGregor et al., 1999).

어떤 물질이 특정한 유전독성(즉 호르몬의 잘못된 조절(hormanal dysregulation), 면역억제, 요석, 담석(calculi) 같은 고형물질 형성, 장기적으로 염증을 일으키는 물질의 침착) 같은 기전이 관련이 없다면 증거를 제시하고 발암성의 기전 작동에 대해 철저히 검정되어야 한다(Capen et al., 1999).

바이러스, 박테리아, 기생충과 같은 생물학적 요인에 대해 발암성과 관련된 다른 데이터는 감염의 경로, 통합, 바이러스의 발현, 사람 종양에서의 유전적 변형을 포함 할 수 있다. 기타 관찰항목으로는 감염에 대한 세포와 조직반응, 면역반응, 종양 마커의 발현과 같은 다른 관찰들도 역시 고려해야한다.

방사선형태의 물리적 요인들에 대한 발암과 기타 발암과 관련된 데이터는 화학물질과 같이 생리적, 세포, 분자농도에 위험한 영향을 기술하고 이 영향들이 어떻게 발생하는지 기술해야한다. 물리적요인 여러종류의 외과 이식, 난용성 여러 크기의 섬유, 먼지, 입자를 포함하는 외부체 (foreign bodeis)로 이런 물체들의 조직이나 체강에서의 존재는 병리학적 영향을 나타낸다. 그런 물질들에 대한 다른 관련데이터에는 관련가능성이 있는 신생물 외에 이들 물질에 대한 세포, 조직, 생리적 반응의 특성화를 포함한다.

(c) 기전과 관련된 다른 자료

발암성 평가와 관련 있는 물리화학적 특성의 독성학적 의미의 구조-활성를 기술하고, 다른 곳에서 기술하지 않은 평가와 관련된 자료를 기술한다.

microarrays를 이용한 유전자 발현 같은 고출력데이터(high-output data)나 수 백가지의 물질들을 하나의 종말점을 이용하여 시험하는 고처리데이터(high- throughput data)

같은 것들은 발암유해성의 평가에 있어서 기전적인 데이터 사용의 독특한 문제를 제기한다. 고출력데이터의 경우에 다른 종말점(예, 전사 조절에 연관된 다른 유전자들)의 이런 정황들을 찾는 일관성을 고려하지 않으므로 각각의 종말점(예, 한 유전자의 발현의 변화)의 변화를 과대 해석될 가능성이 있다. 고출력데이터는 기전을 평가하는데 사용할 수 있지만 하나의 실험에서 측정된 모든 종말점은 적절한 정황을 고려할 필요가 있다. 고처리 데이터에 대해 관찰하는 수가 측정된 종말점의 수를 많이 초과한다면 다양한 물질의 공통된 기전을 확인하기 위한 유용성이 증진된다. 이들 자료는 기전의 확인을 지지하는데 사용될 수 있을 뿐만 아니라 관련된 모든 부류의 화합물에 대한 발암반응의 일관적 양상을 가지는 기전을 확인하기 위해 사용할 수 있다.

(d) 민감성 자료

개인, 인구집단, 발달단계는 독성동역학이나 발암기전 또는 다른 요인에 따라 독성물질에 대한 민감성이 증가하거나 감소할 수 있다. 개개인의 민감성에 영향을 주는 우리 몸의 유전적 요인들은 성별 유전적 평가대상이 되는 물질의 대사에 관련된 다형성 유전자, 그리고 발달단계나 병에 따른 대사능력차이, DNA 수복능력의 차이, 약의 복용이나 화학물질노출에 따른 대사능력의 변화나 경쟁관계, 화학물질노출에 의해 이미 존재하고 있는 호르몬의 불균형, 면역체계의 억제, 보통보다 높은 조직성장이나 재생 그리고 예를 들면 중독 같은 행동의 차이를 보여주는 유전적 다형성 등이 있다. 이런 데이터는 역학적 데이터와 in-vivo, in-vitro 실험연구의 인간에의 적용 연관성 증진시키고 증거 가중치를 높일 수 있다.

(e) 다른 장해에 대한 자료

암평가에 관련된 급성, 아만성, 만성장해에 대한 자료를 요약해야한다. 분포가 확인된 종양발생부위의 생물학적 영향과 종양 발생을 이끌 수 있는 생리학적변화를 강조하여 기술한다. 생식영향, 배아와 태아의 생존 및 발달을 간단하게 요약해야한다. 생식독성 및 유전 및 기타 사람에 관련된 영향 등의 역학적 연구의 타당성은 암에 대한 역학적 연구에 적용하는 것과 같은 기준에 의해 판단하고 여기에서 세부사항은 제시하지 않는다.

5. 요약

이 장은 이전의 장에서 나타낸 데이터를 요약한다.

(a) 노출 자료

요소들을 근거로 하여 적절하게 데이터를 요약한다. 정량적 자료와 시간적 경향은 사업장과 환경이 다른 노출을 비교하기 위해 이용된다. 생물학적 요인에 대한 노출은 전염, 발병률, 감염의 지속성과 같은 용어로 나타낸다.

(b) 사람에서의 암

사람에게 나타나는 발암성을 평가하기 위해 관련된 역학 연구의 결과를 요약한다. 관련 있는 사례 보고서와 상관성 연구들도 역시 요약한다. 암의 증가가 관찰된 표적 장기나 조직을 확인한다. 용량-반응과 다른 정량적 자료는 자료가 있다면 요약할 수 있다.

(c) 실험동물에서의 암

동물에서의 발암성 평가에 관련된 자료를 요약한다. 각 동물종, 연구 디자인, 투여경로에 대해 발생률 증가, 잠복기 감소, 또는 심각성의 증가, 신생물의 다양성이나 신생전단계 병변 등의 관찰항목의 빈도가 증가했는지를 기술하고 종양부위를 기술한다. 물질이 태아기노출이나 단 한 번의 복용실험 후 종양을 발생했다면 이것도 언급해야한다. 음성결과, 반대의 관계, 용량-반응, 다른 정량자료도 역시 요약한다.

(d) 기전과 다른 관련 자료

독성동역학(흡수, 분배, 대사, 배설)과 발암 기전(예, 유전 독성, epigenetic 효과)에 관련된 자료를 요약한다. 추가로 민감한 개인, 인구집단, 발달단계에 대한 정보도 요약한다. 부가적인 관련자료 뿐만 아니라 재생과 개발되는 효과를 포함하는 다른 독성효과의 보고서도 중요하게 고려해야한다.

6. 평가와 근거

사람과 실험동물 자료로부터 발생하는 발암성에 대한 증거에 가중치 평가는 표준용어를 사용하여 작성한다. 기전적 증거에 대한 강도도 특성화해야한다.

아래 설명한 이들 평가에 대한 기준을 인식하고, 발암 평가에 관련된 모든 요인들을 포함할 수 없음을 인식해야한다. 모든 관련된 과학적 자료를 고려하여 실무 작업반은 대상물질을 엄격한 해석보다는 높거나 낮은 구분을 할당할 수 있다.

이들 구분들은 노출을 발암성의 증거 자료만을 언급하지 발암 활동성(잠재성)의 정도는 언급하지 않는다. 분류는 새로운 정보가 도출되면 수정할 수 있다.

증거정도의 평가는 물리적, 화학적, 생물학적으로 정의한 시험을 한 물질로 제한된다. 평가된 물질들이 실무 작업반에서 서로 밀접하게 관련이 있다고 간주되면 그들은 증거정도의 단일 평가 목적을 위해 군별화 할 수 있다.

(a) 사람에 대한 발암물질

사람에 대한 연구로부터 발암성과 관련된 증거들은 다음의 구분으로 분류된다.:

암에 대한 충분한 증거(Sufficient evidence of carcinogenicity): 실무 작업반은 물질의 노출과 사람에 대한 발암 사이에 설정되는 인과관계를 고려한다. 연구에서 우연, 바이

어스와 혼란변수가 합리적인 확증으로 배제할 수 있는 노출과 발암사이에 양성결과가 관찰되었다다는 것으로, 충분한 증거(sufficient evidence)라는 말은 암의 위해성 증가가 사람에게서 관찰되었을 때 표적 장기이나 조직을 확인하여 분류하는 것을 말한다. 특별한 표적장기나 조직의 확인은 물질이 다른 부위의 암발생 가능성을 배제할 수 없다.

암에 대한 제한된 증거(Limited evidence of carcinogenicity): 인과관계 해석을 위한 물질의 노출과 암사이에 관찰된 양성관계는 실무 작업반에 의해 확인되었지만, 우연, 바이어스나 혼란변수는 합리적인 확증에서 배제할 수 없는 경우.

암에 대한 불충분한 증거(Inadequate evidence of carcinogenicity): 이용할 수 있는 연구들이 불충분한 품질이며, 일관성이나 통계적 강도가 부족하여 노출과 암사이의 인과관계가 있거나 없다는 결론을 도출하기 힘들거나 사람에게서 암에 대한 자료가 없는 경우.

암이 없음을 시사하는 증거(Evidence suggesting lack of carcinogenicity): 인간이 노출될 수 있는 전범위이 노출수준에서 노출과 물질사이에서 어떤 수준의 관찰된 노출동도에서도 상호일관성 있는 양성 관계를 보여주는 충분한 다수의 연구가 있는 것으로 하나나 여러개의 이런 연구들로부터의 결과는 0(예, 상대 위해성 1.0)에 가까운 상한치의 좁은 신뢰구간을 나타내며, 바이어스와 혼란변수는 합리적인 확증으로 배제되고, 연구들은 충분한 기간의 추적조사가 이루어져야한다. 암에 대한 부족한 증거의 결은 불가피하게 암의 부위, 상태, 노출농도, 이용가능한 연구의 관찰기간 등이 제한된다. 노출수준에서의 아주 적은 위해성에 대한 가능성도 배제해서는 안 된다.

어떤 경우에서는 위의 구분들이들은 특정 장기나 조직에서의 발암에 관련된 증거정도를 분류하는데 사용될 수 있다.

이용가능한 역학연구가 혼합물, 공정, 직업이나 산업에 관련된 역학 연구들을 포함한다면, 실무 작업반은 과도한 위해성에 관련되는 특별한 물질을 추적해야한다. 이 평가는 이용가능한 노출 자료와 다른 허용된 관련자료의 좁은 범위안에서 초점을 맞추어야한다.

(b) 실험동물에 대한 발암물질

실험동물에 대한 발암성은 고전적인 생물학적 실험(bioassay)이나, 유전자변형 동물을 이용한 실험, 하나나 그 이상의 발암물질의 중요 단계에 초점을 맞춘 in-vivo 생물학적 실험을 사용하여 평가할 수 있다. 고전적인 장기간 생물학적 실험이나 종말점으로 이 신생물형성에 대한 실험으로부터의 자료 부족의 경우, 발암의 다단계 과정에서의 여러 단계 조사의 여러 모델들에서의 지속적인 양성결과는 실험동물에 대한 발암 증거 정도를 평가하는데 고려해야 한다.

실험동물에서의 발암에 관련된 증거는 다음 목록 중 하나로 분류된다.:

암에 대한 충분한 증거: 실무 작업반은 (a) 두 개나 그 이상의 동물 종이나 (b) 다른 시간이나 다른 실험실, 다른 시험 계획하에서 수행되는 한 종에 대한 두 개나 그 이상의 독립된 연구에서 악성종양이나 양성과 악성 종양의 조합으로 발생률이 증가된 경우 인과관계가 있다고 본다. 이상적으로 GLP하에서 수행된 연구에서 하나의 종의 두 성별에서 종양발생 증가는 충분한 증거를 분류할 수 있다.

하나의 종과 성별에서 하나의 연구에서 발생률, 부위, 종양의 종류, 발생 나이에 비추어 악성종양이 유별나게 발생하거나 또는 여러 부위에서 종양이 강하게 발견될 때 발암에 대한 충분한 증거로 분류 할 수 있다.

암에 대한 제한된 증거: 자료가 (a) 암의 증거는 한 실험에 제한되고; (b) 연구의 디자인, 실행, 해석의 적절성에 대해 해결되지 않은 문제들이 있고; (c) 양성종양이나 불확실한 잠재적인 종양의 병변의 발생률이 증가하는 물질; (d) 암의 증거는 좁은 범위의 조직이나 장기의 촉진 활동d에 국한되는 연구이어서 발암성은 있지만 결정적인 평가를 내리기에는 제한적일 경우.

암에 대한 불충분한 자료: 연구는 발암성의 존재나 부재를 보여주는 것으로 해석할 수는 없다. 왜냐하면 질적 또는 양적인 제한이 있거나 이용가능한 실험동물에 대해 암에 대한 자료가 없기 때문이다.

암이 없음을 시사하는 증거: 최소 두 종을 대상으로 한 적절한 실험에서 시험 범위내에서 물질이 발암성이 없을 때. 암이 없음을 시사하는 증거의 결론은 불가피하게 종, 종양부위, 노출 나이, 조건 및 연구된 노출수준에 제한된다.

(c) 기전과 다른 관련 자료

기전과 다른 증거는 발암 평가에 관련이 있다고 판단되어지는 기전과 다른 증거는 전반적인 평가에 영향을 미치는 것으로 매우 중요한 내용이다. 이것은 신생전단계의 병변, 병리적 종양, 유전과 그에 관련된 효과, 구조-활성 관계, 대사와 독성동역학, 물리화학적 요인들 및 비슷한 생물학적 요인에 대한 자료를 포함한다.

관찰된 발암영향이 특별한 기전 때문이라는 증거의 강도는 '약함(weak)', '중간(moderate)', '강함(strong)'과 같은 용어를 사용하여 평가된다. 실무 작업반은 특별한 기전이 사람에게 작용 가능성이 있는지에 대한 영향을 평가해야한다. 특별한 기전이 사람에게 작용한다는 증후는 사람자료로부터 유도되거나 노출된 사람으로부터 얻어진 생물학적 표본의 자료로부터 나타난다. 문제가 되는 물질이 발암에 대한 인과관계로 노출된 사람을 변화시켰다는 자료는 특별히 관련이 있다고 고려해야한다. 그러나 이런 자료는 시험

계에서의 발암성이나 독성의 증거로 인간의 사용이 금지되어 질 수 있기 때문에 이용가능하지 않을 것이다.

실험동물에서 적용되는 기전에 대한 결론은 다른 시험계의 일관성 있는 결과나, 생물학적인 지지성과, 전반적인 데이터베이스의 일관성에 의해 증거가 강화될 수 있다. 강한 지지는 기전 가설 실험적 증명, 주요 기전경로를 억제함에 의한 기전발생의 억제 같은 연구로부터 얻을 수 있다. 실무 작업반은 다양한 기전이 종양 개발에 공헌하는지, 다른 기전들이 용량범위의 차이에 영향을 받는지, 다른 기전이 사람과 실험동물에게 작용하는지, 독특한 기전이 민감성 있는 집단에 작용하는지를 고려해야한다. 실험동물에서 관찰된 종양이 사람에게 관련이 없다고 결론내리기 전에 다른 기전의 가능성을 고려해야한다. 다른 기전에 대한 공평하지 않은 수준의 실험은 특정한 기전만을 선호하여 조사하는 불균형 자원의 사용을 반영할 수 있다.

직업과 산업노출을 포함하는 복잡한 노출에 대해서는 화학성분과 존재한다고 예상되는 발암물질의 잠재적 기여도를 사람에 대한 발암성을 인간에 대한 발암성을 전체적 평가할 때 실무 작업반이 고려해야한다. 실무 작업반은 시험계에서 노출된 물질이 사람에게 노출된 것과 관련성의 정도를 결정해야한다.

(d) 전반적인 평가

마지막으로, 사람에 대한 발암물질을 전반적으로 평가하기 위해서는 증거전체를 전반적으로 고려해야한다.

물질의 그룹에 대해 평가는 실무 작업반에 의해 이루질수가 있고 추가로 사람이나 동물에서 암을 유발하는 용량에 대한 직접적인 증거가 없을 경우, 다른 관련 물질 자료가 발암성을 나타낸다면 이라면 이 결론에 대해 합리적으로 기술하는 말은 평가서에 첨가해야한다.; 증거의 강도가 보증한다면 더 넓은 그룹에 대한 물질의 추가적인 평가가 이루어져야한다.

물질은 다음의 구분에 표현에 따라 기술하고 그룹을 지정한다. 물질의 구분화는 사람과 실험동물, 기전과 그 외 관련된 자료의 연구로부터 나타난 증거의 수준을 반영하여 과학적으로 판단할 문제이다.

Group 1: 사람에게 발암성을 나타내는 물질(The agent is carcinogenic to humans)

이 구분은 사람에 대한 발암성의 충분한 증거가 있는 경우에 사용된다. 예외적으로, 사람에 대한 발암증거가 충분하지 않지만, 실험동물에 대한 발암 증거가 충분하고 발암 물질에 노출된 사람에게서 물질이 관련 발암 기전에 통하여 작동한다는 강한 증거가 나타난 경우 이 물질은 이 목록에 해당한다.

Group 2.

이 분류는 한편으로는 사람에 대한 발암 증거정도가 거의 충분하고, 다른 한편으로는

사람에 자료가 없지만 실험동물에 대한 발암증거가 있는 경우의 물질들이 이 목록에 포함된다. 발암에 대한 실험증거와 기전, 다른 관련자료, 역학적 자료에 기초하여 Group 2A(probably carcinogenic to humans, 발암 추정물질) 또는 Group 2B(possibly carcinogenic to humans, 발암의심물질)로 물질을 구분한다. 발암추정물질과 발암의심물질 용어는 양적인 중요성은 없으며, 사람에 대한 발암 증거의 차이 수준을 표현하는 기술어로써 간단하게 사용할 수 있으며, 발암추정물질이 발암의심물질보다 더 높은 단계의 증거를 가지고 있다.

Group 2A: 사람에 대한 발암추정물질(The agent is probably carcinogenic to humans)

사람에 대한 발암 증거가 제한적이고 실험동물에 대한 발암 증거가 충분한 경우 이 구분에 해당한다. 어떤 경우에 사람에 대한 발암 증거가 불충분하고 실험동물에 대한 발암 증거가 충분하고, 암이 사람에서 작동되는 기전에 의해 메개된다는 강한 증거가 있을 때 이 물질은 이 구분으로 분류된다. 예외적으로 사람에 대한 발암 증거가 제한적인 것이라도 물질이 이 구분으로 분류될 수 있다. 어떤 물질이 기전의 고려사항에 기초하여 분명하게 Group1 또는 Group2A로 분류되는 물질을 포함하고 있는 부류에 속한다면 이 물질도 이 목록에 포함된다.

Group 2B: 사람에 대한 발암의심물질(The agent is possibly carcinogenic to humans)

사람에 대한 발암 증거가 제한적이고 실험동물에 대한 발암 증거가 불충분할 경우 이 구분에 해당한다. 사람에 대한 발암증거가 불충분하지만 실험동물에 대한 발암 증거가 충분하다면 사용할 수 있다. 몇몇 예에서 사람에 대한 발암증거가 불충분하고 실험동물에 대한 발암 증거가 덜 충분하지만 기전에 대한 자료가 지지할 수 있는 증거가 있고 이 그룹에 관련된 다른 관련 자료가 있다면 이 물질은 이 구분에 해당한다. 기전과 다른 관련 자료에 대한 강한 증거만 있더라도 이 물질은 이 구분에 해당한다.

Group 3: 사람에 대한 발암성 비분류 물질 (The agent is *not classifiable as to its carcinogenicity to humans*)

이 구분은 발암에 대한 증거가 사람에 대해 불충분하고 실험동물에서 불충분하거나 제한적인 경우에 해당하는 물질에 대해 가장 흔하게 사용된다.

예외적으로, 발암 증거는 사람에 대해서는 불충분하지만 실험동물에서는 충분하고 실험동물의 발암 기전이 사람에 대해서는 작동하지 않는데 대해서 강한 증거를 가지고 있다면 이 물질은 이 구분에 해당한다.

어떤 다른 그룹에 속하지 않는 물질이라면 이 목록에 해당한다.

Group 3에 대한 평가는 발암성이 없거나 전반적으로 안전하다는 것을 결정하지는 않는다. 특히 노출이 널리 퍼졌거나 암에 대한 자료가 다른 해석으로 일관성을 보여 준다면 더 많은 연구가 필요하다는 것을 의미한다.

Group 4: 사람에 대한 비발암성 추정 물질 (The agent is *probably not carcinogenic to humans*)

사람과 실험동물에 대한 발암성이 없다는 증거가 나타나는 물질은 이 구분에 해당한다. 몇몇 예에서, 사람에 대한 발암 증거는 불충분하지만 실험동물에 대한 발암 증거가 없고, 기전과 다른 관련자료가 넓은 범위에서 강하게 지지한다면 이 물질은 이 그룹으로 분류된다.

ⓔ 근거 (Rationale)

실무 작업반이 평가에 도달하기 위한 근거들을 제시하고 토론한다. 이 장은 사람에 대한 발암 연구, 실험동물에 대한 발암연구, 기전과 다른 관련 자료로부터 얻은 중요한 결과들을 통합한다. 이것은 논쟁에서 나타나는 주요한 부분을 간결하게 진술하고, 실무 작업반은 각 소그룹에서 연구한 증거들을 결론짓고, 이들 결론에서 중추가 되는 연구를 인용문에 인용하고, 가중 자료나 평가에 대한 실무 작업반의 논거를 설명하는 것을 포함한다. 실무 작업반원간의 과학적 해석에 중요한 차이가 있다면 그들의 과학적 이론적 근거와 함께 대안적 해석을 간단한 요약을 하고 각 대안에 대한 지지의 상대적 정도를 나타낸다.

참고자료

Bieler, G.S. & Williams, R.L. (1993) Ratio estimates, the delta method, and quantal response tests for increased carcinogenicity. Biometrics, 49(3), 793 – 801

Breslow, N.E. & Day, N.E. (1980) Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 1, The Analysis of Case-Control Studies (IARC Scientific Publications No. 32), Lyon, IARC

Breslow, N.E. & Day, N.E. (1987) Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 2, The Design and Analysis of Cohort Studies (IARC Scientific Publications No. 82), Lyon, IARC

Buffler, P., Rice, J., Baan, R., Bird, M. & Boffetta, P., eds (2004) Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology (IARC Scientific Publications No. 157), Lyon, IARC

Capen, C.C., Dybing, E., Rice, J.M. & Wilbourn, J.D. (1999) Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis (IARC Scientific Publications No. 147), Lyon, IARC

Cogliano, V.J., Baan, R.A., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, M.B., El Ghissassi, F. & Kleihues, P. (2004) The science and practice of carcinogen identification and evaluation. Environmental Health Perspect., 112(13), 1269 – 1274

Cogliano, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F. & Boyle, P. (2005) Transparency in IARC Monographs. Lancet Oncol., 6(10), 747

Dunson, D.B., Chen, Z. & Harry, J. (2003) A Bayesian approach for joint modeling of cluster size and subunit-specific outcomes. Biometrics, 59(3), 521 – 30

Fung, K.Y., Krewski, D. & Smythe, R.T. (1996) A comparison of tests for trend with historical controls in carcinogen bioassay. Can. J. Statist., 24, 431 – 454

Gart, J.J., Krewski, D., Lee, P.N., Tarone, R.E. & Wahrendorf, J. (1986) Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 3, The Design and Analysis of Long-term Animal Experiments (IARC Scientific Publications No. 79), Lyon, IARC

Greenland, S. (1998) Meta-analysis. In: Rothman, K.J. & Greenland, S., eds, Modern Epidemiology, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 643 – 673

Greim, H., Gelbke, H.-P., Reuter, U., Thielmann, H.W. & Edler, L. (2003) Evaluation of historical control data in carcinogenicity studies. Hum. exp. Toxicol., 22, 541 – 549

Haseman, J.K., Huff, J. & Boorman, G.A. (1984) Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents. Toxicol. Pathol., 12(2), 126 – 135

Hill, A.B. (1965) The environment and disease: Association or causation? Proc. R. Soc.

Med., 58, 295 – 300

Hoel, D.G., Kaplan, N.L. & Anderson, M.W. (1983) Implication of nonlinear kinetics on risk estimation in carcinogenesis. Science, 219, 1032 – 1037

Huff, J.E., Eustis, S.L. & Haseman, J.K. (1989) Occurrence and relevance of chemically induced benign neoplasms in long-term carcinogenicity studies. Cancer Metastasis Rev., 8, 1 – 21

IARC (1977) IARC Monographs Programme on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Preamble (IARC intern. tech. Rep. No. 77/002)

IARC (1978) Chemicals with Sufficient Evidence of Carcinogenicity in Experimental Animals – IARC Monographs Volumes 1-17 (IARC intern. tech. Rep. No. 78/003)

IARC (1979) Criteria to Select Chemicals for IARC Monographs (IARC intern. tech. Rep. No. 79/003)

IARC (1982) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl. 4, Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans (IARC Monographs, Volumes 1 to 29), Lyon, IARC

IARC (1983) Approaches to Classifying Chemical Carcinogens According to Mechanism of Action (IARC intern. tech. Rep. No. 83/001)

IARC (1987) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, Lyon, IARC

IARC (1988) Report of an IARC Working Group to Review the Approaches and Processes Used to Evaluate the Carcinogenicity of Mixtures and Groups of Chemicals (IARC intern. tech. Rep. No. 88/002)

IARC (1991) A Consensus Report of an IARC Monographs Working Group on the Use of Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification (IARC intern. tech. Rep. No. 91/002)

IARC (2004) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 84, Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic, Lyon, IARC, pp. 39 – 267

IARC (2005) Report of the Advisory Group to Recommend Updates to the Preamble to the IARC Monographs (IARC Int. Rep. No. 05/001)

IARC (2006) Report of the Advisory Group to Review the Amended Preamble to the IARC Monographs (IARC Int. Rep. No. 06/001)

IARC (2006) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans:

Preamble, Lyon, IARC

McGregor, D.B., Rice, J.M. & Venitt, S., eds (1999) The Use of Short- and Medium-term Tests for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation (IARC Scientific Publications No. 146), Lyon, IARC

Montesano, R., Bartsch, H., Vainio, H., Wilbourn, J. & Yamasaki, H., eds (1986) Long-term and Short-term Assays for Carcinogenesis－A Critical Appraisal (IARC Scientific Publications No. 83), Lyon, IARC

OECD (2002) Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies (Series on Testing and Assessment No. 35), Paris, OECD

Peto, R., Pike, M.C., Day, N.E., Gray, R.G., Lee, P.N., Parish, S., Peto, J., Richards, S. & Wahrendorf, J. (1980) Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl. 2, Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal, Lyon, IARC, pp. 311–426

Portier, C.J. & Bailer, A.J. (1989) Testing for increased carcinogenicity using a survival-adjusted quantal response test. Fundam. appl. Toxicol., 12(4), 731–737

Sherman, C.D., Portier, C.J. & Kopp-Schneider, A. (1994) Multistage models of carcinogenesis: an approximation for the size and number distribution of late-stage clones. Risk Anal., 14(6), 1039–1048

Stewart, B.W. & Kleihues, P., eds (2003) World Cancer Report, Lyon, IARC

Tomatis, L., Aitio, A., Wilbourn, J. & Shuker, L. (1989) Human carcinogens so far identified. Jpn. J. Cancer Res., 80, 795–807

Toniolo, P., Boffetta, P., Shuker, D.E.G., Rothman, N., Hulka, B. & Pearce, N., eds (1997) Application of Biomarkers in Cancer Epidemiology (IARC Scientific Publications No. 142), Lyon, IARC

Vainio, H., Magee, P., McGregor, D. & McMichael, A., eds (1992) Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification (IARC Scientific Publications No. 116), Lyon, IARC

Vainio, H., Wilbourn, J.D., Sasco, A.J., Partensky, C., Gaudin, N., Heseltine, E. & Eragne, I. (1995) [Identification of human carcinogenic risk in IARC Monographs.] Bull. Cancer, 82, 339–348 (in French)

Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J. & Boffetta, P., eds (1999) Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, IARC

Wilbourn, J., Haroun, L., Heseltine, E., Kaldor, J., Partensky, C. & Vainio, H. (1986) Response of experimental animals to human carcinogens: an analysis based upon the IARC Monographs Programme. Carcinogenesis, 7, 1853 – 1863

NANOTECHNOLOGY POLICY REPORT

NNPC
www.nnpc.re.kr
서울시 동대문구 회기로 66 한국과학기술정보연구원 국가나노기술정책센터
TEL : 02-3299-6021 FAX : 02-3299-6089