

의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인(민원인 안내서)

2022. 3.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

의약품심사부

지침서·안내서 제·개정 점검표

명칭

의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인(민원인안내서)

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침서·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 :)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 단순 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 행정사무의 통일을 기하기 위하여 내부적으로 행정사무의 세부 기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. 2022년 3월 31일 <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> 담당자 확 인(부서장) 권경진 김미정 </div>		

이 안내서는 의약품 중 금속불순물 관리시 고려할 사항에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 22년 3월 31일 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-2968

팩스번호: 043-719-2950

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1	B2-2017-2-004	2017.4.24.	제정
2	안내서-0224-01	-	「식약처 지침서등의 관리에 관한 규정」 개정에 따른 등록번호 일괄 정비 (규제개혁담당관실-3761호, 2017.5.16.)
3	안내서-0224-02	2020.12.2	일부개정(카드뮴의 흡입 PDE 변경)
4	안내서-0224-03	2022.3.31	피부 및 경피경로 금속불순물 한계 부록 추가

목 차

1. 개요	1
2. 적용 범위	2
3. 금속불순물의 안전성 평가	3
3.1. 경구, 비경구, 흡입 투여경로에 대한 금속불순물의 안전성 평가 원칙	3
3.2. 기타 투여경로	4
3.3. PDE 설정값보다 높은 금속불순물 수준의 타당성 증명	5
3.4. 비경구 제품	6
4. 금속 분류	7
5. 금속불순물의 위해평가와 관리	8
5.1. 일반원칙	9
5.2. 금속불순물의 잠재적 기원	9
5.3. 잠재적 금속불순물의 확인	10
5.4. 위해평가 대상 금속에 관한 권고	12
5.5. 평가	13
5.6. 위해평가 과정 요약	14
5.7. 생명공학 유래 제품의 고려사항	15
6. 금속불순물의 관리	16
7. PDE와 농도기준 사이의 변환	16
8. 화학적 종 분석 및 기타 고려사항	19
9. 분석방법	20
10. 전주기적 관리	20
참고문헌	29
부록 1. 노출한계설정방법	30
부록 2. 금속불순물의 1일노출허용량(PDE)	34
부록 3. 개별 안전성 평가	36
부록 4. 적용 예시	101
부록 5. 피부 및 경피경로 금속불순물 한계	108

1. 개요

의약품에 존재하는 금속불순물(elemental impurities)의 출처는 다양하다. 합성 과정에서 의도적으로 투입된 촉매제의 잔류물이거나, 불순물(공정 장비나 용기마개 시스템과의 반응에 의해 생성되거나, 완제의약품의 원료약품 중 존재 등)일 수도 있다. 금속불순물은 환자에게 치료 효과를 제공하지 않으므로, 의약품 중의 금속 불순물 수준은 허용기준 이하로 관리해야 한다. 본 가이드라인은 다음의 3가지 요소로 구성되어 있다:

1. 잠재적 금속불순물에 대한 독성자료 평가
2. 독성이 우려되는 각 금속의 1일노출허용량(permitted daily exposure, 이하 PDE) 확립
3. 완제의약품에서 위해기반 금속불순물 관리 접근법.

완제의약품 중 금속불순물이 PDE를 초과하지 않는다면, 공정 능력에 따라 기준을 엄격하게 설정할 필요는 없다. 이 가이드라인에 제시된 PDE는 모든 환자군의 보호에 적절한 수준이다. 독성한계(toxicity threshold)보다 낮은 수준에서도 금속 불순물이 완제의약품의 품질 특성에 영향을 미치는 경우(예. 금속촉매에 의한 원료약품 분해, 등)에 금속불순물 수준을 더 낮게 설정해야 하는 경우도 있을 수 있다. 또한 PDE 값이 큰 금속의 경우, 완제의약품 품질 관리 측면에서 기준을 달리 설정할 필요도 있으며, 이런 경우에는 다른 가이드라인(예. ICH Q3A)을 참조한다.

본 가이드라인은 ICH Q9의 위해 관리 원칙에 의거하여 완제의약품에 존재하는 금속불순물의 평가 및 관리 방법을 제시한다. 이 방법은 완제의약품 중의 금속 불순물을 관리하기 위한 위해기반 관리 전략을 수립하는 기반이 된다.

2. 적용 범위

본 가이드라인은 새로운 완제의약품(ICH Q6A와 Q6B의 정의에 따름)과 기존 원료의약품을 함유하는 새로운 완제의약품에 적용한다. 정제 단백질과 폴리펩타이드(재조합 유래와 비재조합 유래의 단백질과 폴리펩타이드 포함) 및 이들의 유도체를 함유하는 완제의약품, 그리고 이 유도체를 구성성분(예. 접합체)으로 포함하는 완제의약품이 이 가이드라인의 적용 대상이다. 또한 합성 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 올리고사카라이드를 함유하는 완제의약품도 적용 대상에 속한다.

본 가이드라인은 생약제제, 방사성의약품, 백신, 세포대사물질, DNA 제제, 알레르기 유발 추출물, 세포, 전혈, 세포성 혈액성분 또는 혈장과 혈장 유래물질을 포함하는 혈액 제제, 전신 순환 용도가 아닌 투석액, 치료 효과를 위하여 의약품에 의도적으로 투입된 금속을 함유하는 제제에 적용되지 않는다. 또한 유전자 기반 제제(유전자 치료제), 세포 기반 제제(세포 치료제), 조직 기반 제품(조직 공학)도 적용 대상이 아니다. 일부 지역에서는 이들 제품을 첨단의료제품(advanced therapy medicinal products)이라고 부른다.

임상시험 단계의 완제의약품에는 이 가이드라인이 적용되지 않는다. 실생산 공정 개발 시에 본 가이드라인에 제시된 원칙은 새로운 완제의약품에 존재할 수 있는 금속불순물을 평가하는데 유용하게 적용할 수 있다.

3. 금속불순물의 안전성 평가

3.1. 경구, 비경구, 흡입 투여경로에 대한 금속불순물의 안전성 평가 원칙

각 금속불순물의 PDE 확립 방법은 부록 1에서 자세히 설명한다. 본 가이드라인에서 평가한 금속은 과학학술지, 정부 연구보고서, 국제 규제기준(완제의약품에 적용되는 기준)과 가이드라인, 규제기관의 연구 및 평가 보고서 등을 통해 공개된 자료를 토대로 평가하였다. 이 과정은 ICH Q3C: 잔류용매 가이드라인에 기술된 원칙에 따라 평가하였다. 활용 가능한 정보를 평가하여 경구, 비경구, 흡입 PDE를 확립하였다. 부록 2의 표 A.2.1에 정리된 PDE 값은 1 또는 2의 유효숫자로 반올림한 것이다.

각 금속의 PDE 설정에 핵심적인 연구를 파악하는 안전성 평가 요약이 부록 3에 포함되어 있다. 이리듐(Ir), 오스뮴(Os), 로듐(Rh), 루테튬(Ru)의 경우 투여경로별 PDE를 설정하는데 활용할 수 있는 자료가 충분하지 않다. 이들 금속은 팔라듐(Pd)과 유사하다는 점을 고려하여 PDE를 설정하였다.

PDE 설정을 위한 안전성 평가 시 고려사항은 중요도 순서에 따라 다음과 같다.

- 완제의약품 중 존재하는 금속의 산화 상태
- 인체 노출 및 안전성 관련 데이터(활용 가능한 자료 제공시)
- 가장 연관성이 있는 동물시험 자료
- 투여 경로
- 관련 평가변수(endpoints)

본 가이드라인에서 다루는 금속불순물 중 일부는 식품, 물, 공기, 직업적 노출에 대한 1일 섭취량 기준이 설정되어 있다. 적절한 경우, 이 기준을 고려하여 안전성 평가를 실시하고 PDE를 설정하였다.

가장 오랜기간 수행한 동물시험 자료를 바탕으로 PDE를 설정하였다. 더 짧게 수행한 동물시험 자료가 더 연관성이 있다고 판단되는 경우에는, 관련 고찰을 개별 안정성 평가에 제시하였다.

흡입 안전성 평가와 흡입 PDE 설정 시에 미립자를 이용한 시험보다 가용성 염을 이용한 흡입 시험(해당 자료가 있는 경우)을 선호하였다. 활용 가능한 자료에 따라 국소(호흡기) 또는 전신 독성자료를 토대로 흡입 PDE를 설정하였다. 흡입 경로(해당되는 경우에는 경구 또는 비경구 경로)에 대해 PDE 설정시, 용량을 24 시간, 7일 노출 상황으로 표준화하였다.

자료가 없거나, 자료는 있으나 비경구 또는 흡입 투여경로 제제의 안전성 평가에 충분하지 않다고 판단되는 경우에는, 경구 생체이용율(oral bioavailability)에 근거한 변형계수를 이용해 경구 PDE로부터 PDE를 도출하였다.

- 경구 생체이용율이 $< 1\%$ 인 경우: 변형계수 100으로 나눔
- 경구 생체이용율이 $\geq 1\%$ 이고 $< 50\%$ 인 경우: 변형계수 10으로 나눔
- 경구 생체이용율이 $\geq 50\%$ 이고 $< 90\%$ 인 경우: 변형계수 2로 나눔
- 경구 생체이용율이 $\geq 90\%$ 인 경우: 변형계수 1로 나눔

경구 생체이용율 자료나 직업적 흡입 노출한계 기준이 없는 경우에는, 경구 PDE를 변형계수 100으로 나누어 도출한 PDE 값을 사용하였다 (Ref. 1).

3.2. 기타 투여경로

경구, 비경구, 흡입 투여경로에 대해 PDE 값을 확립하였다. 기타 투여경로에 대해 PDE가 필요한 경우, 본 가이드라인에 기술된 개념을 적용하여 PDE를 도출할 수 있다. 평가에 따라 PDE 값이 커지거나 작아질 수 있다. 다음 사항을 고려하여 다른 투여경로에 대하여 PDE를 도출할 수 있다.

- 부록 3의 경구 PDE 값을 출발점으로 삼아 투여경로별 PDE를 도출한다. 과학적 평가 결과에 따라 비경구 PDE와 흡입 PDE가 출발점으로써 더 적절할 수 있다.
- 적용하고자 하는 경로로 투여할 때 금속불순물이 국소적 영향을 미칠 것으로 예상되는지 평가한다.
 - 국소적 영향이 예상된다면, PDE 값의 변형이 필요한지 평가한다.

- PDE 값의 설정에 사용했던 이상반응을 고려하여, 이와 같은 영향이 나타나리라고 예상되는 용량/노출 수준을 검토한다.
- 국소적 영향이 예상되지 않으면, PDE 값을 조정할 필요가 없다.
- 가능한 경우에는 예정된 투여경로를 통한 금속의 생체이용율을 평가하고, 동 결과를 설정된 PDE 값을 가진 투여경로를 통한 금속의 생체이용율과 비교한다.
 - 차이가 있을 경우 설정된 PDE 값에 보정계수를 적용할 수 있다. 예를 들어, 국소적 영향이 예상되지 않는 어떤 금속의 경구 생체이용율이 50%이고 예정된 경로에서 금속의 생체이용율이 10%라면, 보정계수 5를 적용할 수 있다.
- 기존 PDE 값에 비해 새로운 경로에 대한 PDE가 크다면, 품질 특성을 고려해야 할 수 있다.

3.3. PDE 설정값보다 높은 금속불순물 기준의 타당성 증명

경우에 따라 PDE 설정값(표 A.2.1 참조)보다 높은 금속불순물 기준도 인정될 수 있으며, 다음의 경우를 포함하나 이에 국한되지 않는다.

- 간헐적 투여
- 단기 투여(예. 30일 이하)
- 특정 적응증(예. 치명적인 질환, 미충족 의료수요, 희귀 질환)

변형계수의 하위계수(subfactor) 접근법으로 높은 금속불순물 기준의 타당성을 증명하는 방법의 예(Ref. 2,3)를 아래에서 설명한다. 다른 방법으로도 타당성을 증명할 수 있다. PDE 설정값보다 높은 기준의 타당성은 개별적으로 증명해야 한다.

예시 1: 금속 X가 경구제제에 존재한다. 부록 3의 금속 X 자료를 통해 최대무독성용량(NOEL) 값이 1.1 mg/kg/day인 것으로 확인되었다. 변형계수 F1 - F5는 각각 5, 10, 5, 1, 1로 설정되었다. 부록 1에 기술된 변형계수의 표준 접근법을 활용하여, PDE를 아래와 같이 계산할 수 있다.

$$\text{PDE} = 1.1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 220 \text{ } \mu\text{g/day}$$

변형계수 F2(기본값 = 10)를 독성동태학(toxicokinetics; TK) 및 독성동역학(toxicodynamics; TD)에 관한 2개의 하위계수로 나눌 수 있으며, 각각 범위는 1 ~ 3.16이다. 혈중 반감기 5일을 적용해 TK 조정계수를 주 1회 투여 시 1.58로(~1 반감기), 월 1회 투여 시 1로(~5 반감기) 감소시킬 수 있다. 주 1회 투여하는 경우, F2에 대한 하위계수 접근법을 이용하여 금속 X에 대한 제안 기준을 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$\text{제안 기준} = 1.1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times (1.6 \times 3.16) \times 5 \times 1 \times 1 = 440 \text{ } \mu\text{g/day}$$

실용적인 목적으로 이 값을 400 $\mu\text{g/day}$ 으로 반올림한다.

예시 2: 변형계수 방법을 이용하지 않은 금속불순물에도 TK 조정계수 방법이 적절할 수 있다. 금속 Z의 경우 최소위해용량(MRL) 0.02 mg/kg/day을 이용해 경구 PDE를 도출하였다. 참고문헌에 의하면 혈중 반감기가 4일이다. 이 금속은 3주에 1회 투여하는 경구제제의 불순물이다(~5 반감기). 1차 역학(first-order kinetics)을 이용해 PDE 설정값 1000 $\mu\text{g/day}$ 을 다음과 같이 변형한다.

$$\text{제안 기준} = 0.02 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 1 / 3.16 = 3.16 \text{ mg/day}$$

실용적인 목적으로 이 값을 3000 $\mu\text{g/day}$ 으로 반올림한다.

3.4. 비경구 제품

1일 최대용량이 2리터까지인 비경구 완제의약품은 PDE로부터 허용가능 농도(permissible concentration)를 계산하기 위해 1일최대용량을 사용할 수 있다. 임상 실무 중 사용하는 또는 라벨 중 명시된 1일최대용량이 2리터를 초과할 수 있는 제품(예: 식염수, 텍스트로스, 정맥영양요법, 세척용액)의 경우에는 PDE로부터 허용가능 농도를 계산할 때 2리터 용량을 사용할 수 있다 (Ref.4).

4. 금속 분류

본 가이드라인 중 포함된 금속은 각 독성 수준(PDE)과 완제의약품에 혼입될 가능성을 토대로 3가지 분류로 분류한다. 혼입 가능성은 제조공정 중 사용될 가능성, 제조공정에 사용되는 원료약품 중 다른 금속불순물과 함께 분리되는 불순물일 가능성, 자연적 존재량과 환경 분포도를 포함한 여러가지 요소를 토대로 검토한다. 본 가이드라인에서는 1원자/ 10^6 규소 원자 이하의 자연적 존재비를 나타내는 금속을 자연적 존재량이 적은 금속으로 분류한다 (Ref.5). 동 분류방법은 가장 독성이 크면서 완제의약품에 함유되어 있을 일정 확률이 있는 금속에 대해 위해평가를 중점적으로 실시하기 위한 방법이다(표 5.1 참조). 금속불순물 분류는 다음과 같다.

분류 1: As, Cd, Hg, Pb는 완제의약품 제조 시에 사용하지 않거나 제한적으로만 사용되는 인체 독성 물질이다. 일반적으로 많이 사용되는 원료약품(예. 채굴된 첨가제)에서 유래하여 동 금속들이 완제의약품 중 존재한다. 이 4개 금속은 독특한 특성을 갖기 때문에 위해평가지 금속불순물의 모든 출처와 투여경로에 대해 평가할 필요가 있다. 위해평가 결과는 추가적인 관리가 필요한 구성성분을 결정하며, 여기에 때로는 분류 1 금속에 대한 시험이 포함될 수 있다. 모든 구성성분에 대하여 분류 1 금속불순물 시험이 필요하지는 않으나, 위해평가를 거쳐 PDE를 충족하기 위한 적절한 조치로 파악된 경우에는 시험을 실시할 필요가 있다.

분류 2: 이 분류에 속하는 금속은 일반적으로 경로 의존적 인체 독성 물질로 간주된다. 완제의약품 중 혼입될 상대적 가능성을 고려하여 분류 2 금속은 다시 분류 2A와 2B로 나뉜다.

- **분류 2A** 금속은 완제의약품 중 혼입될 가능성이 상대적으로 크고, 위해평가지 금속불순물의 모든 출처와 투여경로에 대해 평가할 필요가 있다. Co, Ni, V가 분류 2A 금속에 해당된다.
- **분류 2B** 금속은 완제의약품에 혼입될 가능성이 상대적으로 적으며, 이는 자연적 존재량이 낮고 다른 물질과 함께 분리될 가능성이 낮기 때문이다.

따라서 원료의약품, 첨가제, 기타 원료약품의 제조시 의도적으로 투입한 경우가 아니라면 위해평가를 실시할 필요는 없다. Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Tl이 분류 2B 금속에 해당된다.

분류 3: 이 분류에 속하는 금속은 경구 투여 시의 독성이 상대적으로 적지만(높은 PDE, 일반적으로 > 500 µg/day), 흡입 경로와 비경구 경로에 대해서는 위해평가가 필요할 수 있다. 경구 투여인 경우 제조시 의도적으로 투입하지 않았다면, 위해평가지 고려하지 않아도 된다. 비경구 제품과 흡입 제품인 경우, 경로 특이적인 PDE 값이 500 µg/day 이상이 아니라면 위해평가지 금속불순물의 혼입 가능성을 평가해야 한다. 동 분류에는 Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn가 포함된다.

기타 금속: 독성 수준이 낮거나 지역별로 규정이 상이하여 PDE가 설정되지 않은 금속불순물은 본 가이드라인에서 다루지 않는다. 이러한 금속불순물이 완제의약품에 존재하거나 포함된 경우에는, 해당 금속에 적용되는 다른 가이드라인이나 지역별 규정 및 관행(practices)(예. Al - 신장 기능 손상; Mn, Zn - 간 기능 손상 환자)이나 최종 완제의약품의 품질 고려사항(예. 치료 단백질에 존재하는 W 불순물)에 따라 평가한다. 이와 같은 금속으로는 Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W, Zn를 고려한다.

5. 금속불순물의 위해평가와 관리

완제의약품 중 금속불순물의 관리전략 개발시 ICH Q9의 품질 위해관리 원칙을 고려하는 것이 바람직하다. 위해평가는 과학적 지식과 원칙을 토대로 수행하고, 의약품과 해당 제조공정에 대한 지식을 기반으로 환자의 안전에 관한 고려사항을 연계시켜야 한다(ICH Q8, Q11). 따라서 금속불순물의 경우 위해평가는 본 가이드라인에 제시된 PDE와 완제의약품 중 금속불순물의 기준을 평가하는데 중점을 둔다. 이 위해평가에 필요한 정보는 다음을 포함하나 이에 국한되지는 않는다.

1. 신청자의 작성 자료, 2. 원료의약품 또는 첨가제 제조업체가 제공한 정보, 3.

기타 참고문헌 등의 자료.

신청자는 위해평가 및 관리전략을 적절한 방법으로 문서화하는 것이 필요하다. 위해의 정도에 비례하여 위해평가의 수준과 형식을 정한다. 공식적인 위해관리 절차[인정되는 도구나 공식 절차(예. SOP) 사용]를 반드시 사용해야 하는 것은 아니며, 비공식적 위해관리 절차(경험적 도구나 내부절차 사용)도 인정될 수 있다. 위해평가에 유용한 도구는 ICH Q8과 Q9에 기술되어 있으며, 본 가이드라인에서는 다루지 않는다.

5.1. 일반 원칙

본 가이드라인에서는 위해평가 절차를 3단계로 설명한다.

- 완제의약품에 혼입될 가능성이 있는 금속불순물의 기원(잠재적 기원과 기지의 기원)을 파악한다.
- 완제의약품에 존재하는 특정 금속불순물의 예측값이나 실측값을 파악하고 이를 PDE 설정값과 비교한다.
- 위해평가 결과를 요약하고 문서화한다. 공정 중 관리 방법이 충분한지 평가하고, 완제의약품 중 금속불순물을 관리하기 위한 추가적인 관리 전략을 파악한다.

위 단계들은 주로 동시에 고려된다. 위해평가 결과는 금속불순물 수준이 PDE를 넘지 않도록 하는 최종 접근법을 개발하기 위한 반복된 결과일 수 있다.

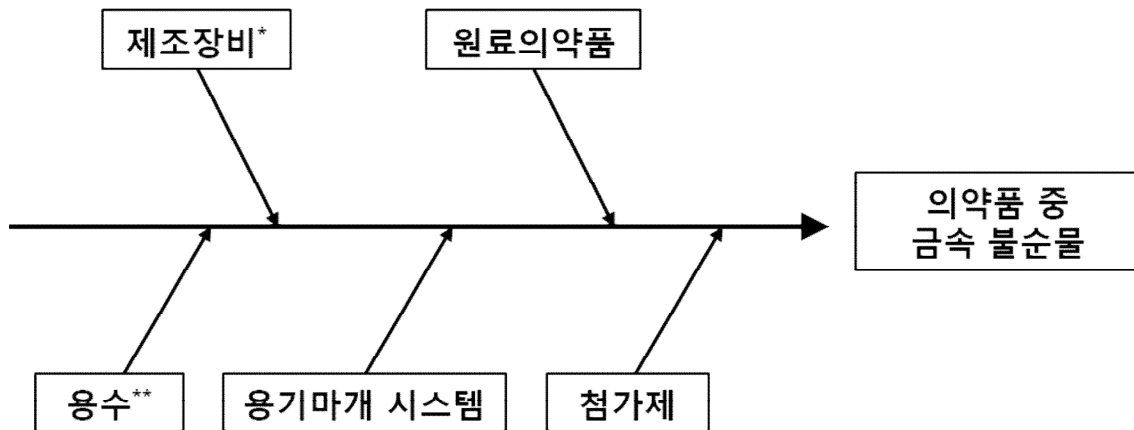
5.2. 금속불순물의 잠재적 기원

완제의약품 제조공정 고려시, 금속불순물의 잠재적 기원은 매우 다양하다.

- 원료의약품, 첨가제, 기타 완제의약품 구성성분의 제조시 의도적으로 투입된 금속(예. 촉매제)에서 유래한 잔류 불순물. 원료의약품의 위해평가는 완제의약품 중 금속불순물의 혼입 가능성을 다뤄야 한다.
- 의도적으로 투입하지 않았으나, 완제의약품 제조에 사용되는 원료의약품, 용수, 첨가제 등에 혼입될 가능성이 있는 금속불순물

- 제조장비로부터 원료의약품이나 완제의약품에 혼입될 가능성이 있는 금속불순물
- 용기마개 시스템으로부터 원료의약품과 완제의약품에 침출될 가능성이 있는 금속불순물

아래 그림은 완제의약품 제조에 사용되는 일반적인 원자재, 장비, 구성성분의 예를 보여 준다. 앞서 설명한 금속불순물의 개별 기원 또는 여러 기원의 조합이 금속불순물 발생에 기여할 수 있다. 위해평가지 기원별 기여도를 평가하고 완제의약품 중 금속불순물에 대한 종합적인 기여도를 파악한다.



* 공정 이해, 장비 선정, 장비 적격성평가, GMP 등을 통해 금속불순물 혼입 위험을 감소시킬 수 있다.

** 정제수나 주사용수가 제조공정에 사용될 경우 공정서(예. 유럽약전, 일본약전, 미국약전)의 용수 품질요건을 준수함으로써 용수에 의한 금속불순물 혼입 위험을 감소시킬 수 있다.

5.3. 잠재적 금속불순물의 확인

의도적으로 투입한 촉매제와 무기 시약 유래 금속불순물: 표 5.1의 금속이 의도적으로 투입되었을 경우, 위해평가 대상에 포함시킨다. 이와 같은 경우, 해당 금속이 무엇인지 알고 있으며, 동 금속불순물의 관리 방법도 용이하게 개발할 수 있다.

원료의약품이나 첨가제에 존재할 가능성이 있는 금속불순물: 의도적으로 투입되지 않았지만, 일부 원료의약품이나 첨가제에 금속불순물이 존재할 가능성이 있다. 위해평가지 이와 같은 금속이 완제의약품에 혼입될 가능성을 검토하는 것이 필요하다.

경구 투여인 경우에는 분류 1과 분류 2A 금속불순물이 완제의약품에 혼입될 가능성을 평가한다. 비경구 경로와 흡입 경로인 경우에는 분류 1, 분류 2A, 분류 3 금속불순물이 혼입될 가능성을 평가한다(표 5.1 참조).

제조 장비에서 유래하는 금속불순물: 제조장비에서 유래되는 금속불순물은 제한적일 수 있으며, 완제의약품 생산에 사용되는 장비에 따라 위해평가 대상으로 고려되는 금속불순물이 달라진다. 공정에 대한 이해, 장비의 선정, 장비의 적격성 평가, GMP 관리 등을 통해 제조장비 유래 금속불순물의 기여도를 최소화시킬 수 있다. 완제의약품 구성성분과 접촉하는 제조장비의 재질에 대한 정보를 바탕으로 우려 대상 금속불순물을 평가한다. 동 기원의 금속불순물 위해평가는 유사한 공정 흐름을 지닌 여러 완제의약품에도 사용될 수 있다.

제조장비로부터의 금속불순물 침출 가능성 측면에서, 일반적으로 완제의약품 제조보다 원료의약품 제조가 더 공격적인 공정이라고 볼 수 있다. 완제의약품 제조장비에 의한 금속불순물 기여도는 원료의약품 제조장비의 기여도보다 낮을 것으로 기대된다. 그러나 공정에 대한 지식이나 이해에 근거하여 위와 같지 않을 경우, 위해평가 중 완제의약품 제조장비에서 유래되는 금속불순물의 포함을 고려해야 한다(예. 고온 용융 압출법).

용기마개 시스템에서 침출되는 금속불순물: 완제의약품과 포장용기 사이의 반응성에 대한 과학적 지식을 바탕으로 용기마개 시스템으로부터 혼입될 가능성이 있는 금속불순물을 파악하는 것이 필요하다. 용기마개 시스템의 재질을 검토하였을 때 용기마개 시스템에 금속불순물이 함유되어 있지 않으면, 추가적인 위해평가를 실시할 필요는 없다. 금속불순물이 고형제제로 침출될 가능성은 매우 적으며, 위해평가지 추가적으로 고려하지 않아도 된다. 액제와 반고형제의 경우에는 제품의 사용기간 동안 용기마개 시스템에서 금속불순물이 침출될 가능성이 더 크다. 용기마개 시스템에서 침출될 가능성이 있는 물질에 대한 연구·시험이 수행되어야 한다(세척, 멸균, 방사선 조사 등 이후). 동 기원의 금속불순물은 일반적으로 완제의약품의 용기마개 시스템 평가 시에 다룬다.

(액제와 반고형제인 경우) 고려해야 할 요소는 다음과 같으나, 이에 국한되지 않는다.

- 친수성/소수성
- 이온 함량
- pH
- 온도(저온 vs. 실온, 공정 조건)
- 접촉 표면적
- 용기/구성성분의 조성
- 최종 멸균
- 포장 공정
- 구성성분 멸균
- 보관 기간

5.4. 위해평가 대상 금속에 관한 권고

위해평가지 포함되는 금속불순물에 관한 권고사항이 아래의 표에 정리되어 있다. 이 표는 완제의약품 중 모든 기원의 금속불순물에 적용할 수 있다.

표 5.1: 위해평가 대상 금속

금속	분류	의도적 투입 (모든 경로)	의도적으로 투입하지 않은 경우		
			경구	비경구	흡입
Cd	1	yes	yes	yes	yes
Pb	1	yes	yes	yes	yes
As	1	yes	yes	yes	yes
Hg	1	yes	yes	yes	yes
Co	2A	yes	yes	yes	yes
V	2A	yes	yes	yes	yes
Ni	2A	yes	yes	yes	yes
Tl	2B	yes	no	no	no
Au	2B	yes	no	no	no
Pd	2B	yes	no	no	no
Ir	2B	yes	no	no	no
Os	2B	yes	no	no	no
Rh	2B	yes	no	no	no
Ru	2B	yes	no	no	no
Se	2B	yes	no	no	no
Ag	2B	yes	no	no	no
Pt	2B	yes	no	no	no
Li	3	yes	no	yes	yes

Sb	3	yes	no	yes	yes
Ba	3	yes	no	no	yes
Mo	3	yes	no	no	yes
Cu	3	yes	no	yes	yes
Sn	3	yes	no	no	yes
Cr	3	yes	no	no	yes

5.5. 평가

잠재적 금속불순물의 확인 과정이 종료되면, 다음과 같은 2가지 결과 도출이 가능하다.

- 1) 위해평가로부터 잠재적 금속불순물이 파악되지 않는다. 위해평가 결과와 관련 근거자료 및 정보를 문서화한다.
- 2) 위해평가를 통해 1개 이상의 잠재적 금속불순물이 파악된다. 위해평가에서 파악된 금속불순물에 대하여 그 출처가 1가지 이상인지 평가하고 위해평가 결과와 근거자료를 문서화한다.

원료의약품, 첨가제, 용기마개 시스템, 제조장비 공급업체로부터 금속불순물 관련 정보 확보시 신청자의 위해평가는 보다 수월할 수 있다. 이 위해평가에 도움이 되는 자료는 다음을 포함하는 여러 출처로부터 확보할 수 있다.

- 선행 지식
- 발표된 문헌자료
- 유사한 제조공정에서 확보한 자료
- 공급업체가 제공한 정보나 자료
- 완제의약품 구성성분의 시험 자료
- 완제의약품의 시험 자료

완제의약품 중의 불순물 함량에 여러 요소가 영향을 미칠 수 있으며, 위해평가시 동 요소들을 평가하는 것이 필요하다. 여기에 다음과 같은 요소가 있으나 이에 국한되지 않는다.

- 추가적인 공정에 의한 금속불순물의 제거 효율

- 금속의 자연적 존재량(의도적으로 투입하지 않은 금속인 경우에 특히 중요)
- 특정 기원에서 유래한 금속불순물 농도 범위에 관한 선행 지식
- 완제의약품의 조성

5.6. 위해평가 과정 요약

위해평가 과정에서 확보한 모든 정보를 평가하여 완제의약품에 존재할 가능성이 있거나 존재하는 중요 금속불순물을 파악하며, 여러 제품이나 공정에 관한 정보와 지식, 해당 제품이나 구성성분에 관한 자료를 종합적으로 평가하여 완제의약품에 금속불순물이 혼입될 위해 수준을 파악하고 위해평가 결론을 내린다. 금속불순물의 PDE 값과 금속불순물의 예측치 또는 실측치를 비교평가한다. 금속불순물 실측치 평가시, PDE 설정값의 30%에 해당되는 수준을 '관리 한계(control threshold)'로 정의한다. 이 관리 한계를 이용하여 추가적인 관리전략이 필요한지 결정한다.

신청자가 금속불순물에 관한 자료를 타당하게 평가하고 적절한 관리를 제시하였을 때, 완제의약품 중 모든 기원으로부터 유래한 총 금속불순물 수준이 일관되게 PDE의 30%보다 낮을 것으로 기대되는 경우, 추가적인 관리는 요구되지 않는다. 만약 위해평가를 통해 금속불순물 수준이 일관되게 관리 한계보다 낮음을 증명하지 못할 경우, 완제의약품 중 금속불순물 수준이 PDE를 초과하지 않도록 관리 전략을 설정하는 것이 필요하다.(6항 참조).

관리 한계 적용시, 금속불순물 수준의 변동성(variability)도 고려되어야 한다. 변동성의 출처는 다음을 포함할 수 있다.

- 분석 방법의 변동성
- 특정 기원에서 유래하는 금속불순물 수준의 변동성
- 완제의약품 중 금속불순물 수준의 변동성

신청서 제출 시점에 달리 타당한 근거가 없으면, 완제의약품 또는 구성성분의 대표적인 실생산 크기 3 로트 또는 대표적인 파일럿 크기 6 로트에서 확보한 자료를 토대로 금속불순물의 수준과 변동성을 확립할 수 있다. 내재적 변동성(inherent variability)이 큰 구성성분인 경우(예. 채굴된 첨가제), 관리 한계 적용을

위해서 추가 자료가 필요할 수 있다.

위해평가 결과는 표, 검토사항 요약, 평가 결론 등 여러가지 방법으로 문서화하는 것이 필요하다. 이때 위해평가에서 파악된 금속불순물, 그 기원, 그리고 필요시 관리전략과 허용기준을 포함한다.

5.7. 생명공학 유래 제품의 고려사항

생명공학 유래 제품의 경우, 원료의약품 단계에서 금속불순물이 안전성 우려 수준으로 존재할 위해성은 낮다고 여겨진다. 이는, a) 생명공학 제품 제조시 일반적으로 금속이 촉매제나 시약으로 사용되지 않고, b) 세포배양 과정에서 배지에 첨가되는 금속의 양은 매우 적고 축적되지 않으며, 이후의 공정 단계에서 대부분 희석·제거되며, c) 생명공학 제품 제조 시 일반적으로 사용되는 정제방법(예. 추출, 크로마토그래피, 투석, UF/DF(Ultrafiltration-Diafiltration)는 세포 배양·발효 단계에서 투입된 금속이나 제조장비와 접촉하여 혼입된 금속을 거의 무시할 수 있는 수준까지 제거할 수 있기 때문이다. 그러므로 생명공학 유래 제품의 원료의약품 수준에서 금속불순물 관리전략은 일반적으로 필요하지 않다. 생명공학 유래 원료의약품에 합성 구조가 함유되는 경우(예. 항체-의약품 접합체), 저분자 구성성분에 대한 금속불순물 관리전략이 적절히 평가되어야 할 것이다.

그러나, 생명공학 유래 완제의약품의 경우 완제의약품 제조공정 시의 금속불순물 혼입 기원(예. 첨가제)과 기타 환경적 요소를 고려할 필요가 있다. 이런 부분에서 유래되는 금속불순물의 수준을 평가해야 한다. 일반적으로 이후의 금속불순물 제거 단계가 없는 시점에 금속불순물이 혼입되기 때문에 완제의약품 중 위와 같은 출처의 기여도를 평가해야 한다. 이때 고려해야 할 위해요소로는, 사용하는 첨가제의 유형, 공정 조건, 환경적 요소에 의한 오염 가능성(예. 무균 제조를 위한 청정도 관리 지역, 정제수 사용), 투여 빈도 등이 있다.

6. 금속불순물의 관리

금속불순물의 관리는 금속불순물 수준이 PDE를 넘지 않도록 하는 완제의약품의 관리전략의 일환이다. 금속불순물 수준이 관리 한계를 넘을 가능성이 있는 경우, 불순물 수준이 PDE를 넘지 않도록 하기 위한 관리 전략을 추가로 마련하는 것이 필요하다. 다음과 같은 접근방법을 고려할 수 있으나, 이에 국한되지 않는다.

- 제조공정을 변경하여, 특이적 또는 비특이적 정제 단계를 통해 금속불순물을 관리 한계 이하로 감소
- 공정 중 관리 또는 상위공정(upstream) 관리 설정을 통한 금속불순물의 관리 한계 이하로 감소
- 원료약품(예. 합성 반제품) 또는 첨가제 규격 중 기준 설정
- 원료의약품 규격 중 기준 설정
- 완제의약품 규격 중 기준 설정
- 적절한 용기마개 시스템 선정

ICH Q6A에 기술된 원칙에 의거하여 금속불순물에 주기적 시험을 적용할 수 있다. 규제기관에 제출하는 금속불순물 관리에 관한 정보는 위해평가 결과 요약자료, 필요시 적절한 자료, 그리고 금속불순물을 제한하기 위해 설정한 관리 전략 등을 포함한다.

7. PDE와 농도 기준 사이의 변환

PDE($\mu\text{g}/\text{day}$)는 완제의약품의 1일 최대 섭취량 중에 함유될 수 있는 각 금속불순물의 최대 허용량이다. PDE는 완제의약품에 의한 총 노출 수준만을 반영하므로, 완제의약품이나 완제의약품 구성성분 중의 금속불순물 평가 도구로써 PDE를 농도로 전환시키면 유용하다. 아래에는 완제의약품 중 금속불순물이 PDE를 넘지 않도록 하기 위해 완제의약품이나 구성성분 중의 금속불순물 농도를 계산하는 여러가지 방법을 설명한다. 아래에서 설명하는 여러가지 방법 중 적절한 것을 선

택할 수 있으며, 이때 계산된 허용 농도(permitted concentration)는 완제의약품 중 금속불순물이 PDE를 초과하지 않는다는 것을 증명해야 한다. 완제의약품의 1일 투여량에 대한 정보 또는 가정을 바탕으로 적절한 방법을 선택한다. 허용 농도 기준은 다음과 같은 목적으로 활용할 수 있다.

- 위해평가지 예측치 또는 실측치를 PDE와 비교하는 도구로 활용
- 공급업체와 협의시 완제의약품이 PDE를 넘지 않도록 하기 위한 상위공정(upstream) 관리를 설정하는데 활용
- 금속불순물의 공정 중 관리 방법 설정시, 목표 농도를 설정하는데 활용
- 금속불순물 관리와 관련된 정보를 규제기관 제출 문서에 기술하는데 활용

앞서 5.2항에서 기술한 바와 같이, 금속불순물의 기원은 다양하다. 아래의 방법을 적용할 때, 용기마개 시스템과 제조장비 유래 금속불순물을 먼저 검토하고, 나머지 구성성분(첨가제와 원료의약품) 중의 최대허용농도(maximum permitted concentration)를 계산한다. 위해평가 결과에 따라 용기마개 시스템과 제조장비가 완제의약품 중의 금속불순물 수준에 기여하지 않는다고 판단되면, 이에 대한 추가 검토는 필요 없다. 그러나 용기마개 시스템과 제조 장비에 의한 금속불순물 기여가 있을 경우, 동 출처에 의한 1일 투여량 추정치를 PDE에서 뺀 다음, 첨가제와 원료의약품의 허용 농도를 계산한다.

방법 1: 1일 투여량이 10 g 이하인 완제의약품 중 구성성분의 공통 허용 농도 기준
이 방법은 모든 금속이 동일한 농도로 존재한다는 것을 뜻하기 위함은 아니며, 보다 단순한 계산 방법을 제시하기 위한 것이다.

이 방법에서는 완제의약품 1일 투여량이 10 g 이하이고 위해평가지 확인된 금속 불순물(목표 금속)이 완제의약품의 모든 구성성분에 존재한다고 가정한다. 완제의약품 1일 투여량을 10 g으로 가정하고 아래의 공식 1을 적용하여, 완제의약품의 각 구성성분 중 금속불순물의 공통 허용 농도 목표값을 계산한다. 목표 금속별로 구성성분 중의 공통 최대 농도($\mu\text{g/g}$)를 구할 수 있다. 허용 농도 값은 부록 2의 표 A.2.2에 정리되어 있다.

$$\text{농도}(\mu\text{g/g}) = \frac{PDE(\mu\text{g/day})}{\text{완제의약품의 1일 투여량}(\text{g/day})} \quad (1)$$

위해평가지 파악된 모든 목표 금속에 대하여 완제의약품의 모든 구성성분이 방법 1에 의한 농도 수준을 넘지 않는다면, 동 구성성분들은 투입 비율에 관계 없이 완제의약품 중 사용할 수 있다. 이 방법의 적용 예시로 부록 4의 표 A.4.2를 참조한다. 부록 2 표 A.2.2의 허용 농도를 적용하지 않을 경우, 방법 2a, 방법 2b 방법, 방법 3을 적용한다.

방법 2a: 특정 1일 투여량을 지닌 완제의약품 중 구성성분의 공통 허용 농도 기준
 방법 1과 유사하지만, 완제의약품의 1일 투여량이 10 g이라고 가정하지 않는다. 공식 1과 실제 최대 1일 투여량을 적용하여 금속별 공통 허용 농도를 구한다.

목표 금속별로 실제 1일 투여량에 근거한 구성성분 각각의 공통 최대 농도($\mu\text{g/g}$)를 구할 수 있다. 이 방법의 적용 예시는 부록 4의 표 A.4.3을 참조한다.

위해평가에서 파악된 모든 목표 금속에 대하여 완제의약품의 모든 구성성분이 방법 2a의 농도를 넘지 않는다면, 동 구성성분들은 투입 비율에 관계 없이 완제의약품 중 사용할 수 있다.

방법 2b: 특정 1일 투여량을 지닌 완제의약품 중 각 구성성분의 허용 농도 기준
 이 방법에서는 특정 완제의약품 구성성분에 특정 금속불순물이 존재할 가능성에 관한 추가적인 정보가 필요하다. 신청자는 구성성분 중 금속의 분포에 따라 허용 농도를 설정할 수 있다(예. 해당 금속의 존재가 고려되는 구성성분은 보다 높은 농도 부여). 완제의약품 구성성분에 존재할 가능성이 있다고 파악된 금속 각각에 대하여, 신청자가 설정한 허용 농도와 각 구성성분의 질량을 곱하고 전체 구성성분에 대하여 그 값을 더해 최종 완제의약품 중 금속불순물의 예상 최대 질량을 계산할 수 있다(공식 2). 본 가이드라인의 다른 항목에서 설명한 바에 따라, 달리 타당성을 증명할 수 없다면 완제의약품 중 금속불순물의 총 양은 부록 2 표

A.2.1의 PDE 값에 부합해야 한다. 위해평가를 거쳐 특정 금속이 특정 구성성분에 존재할 가능성이 없다고 판단되면, 그 구성성분에 대해 해당 금속의 정량적 결과를 산출할 필요는 없다. 이 방법을 통해 특정 완제의약품 구성성분 중 특정 금속불순물의 최대 허용 농도 값이 방법 1이나 방법 2a로 정한 값보다 더 클 수 있으나, 이는 다른 구성성분의 더 낮은 허용 농도에 의해 보상되어야 한다. 공식 2를 이용하여 완제의약품 각 구성성분 중의 각 금속에 대한 구성성분-특이적인 기준이 PDE를 준수함을 증명할 수 있다.

$$PDE(\mu g/day) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

k = 의약품의 N 개 구성성분의 지수(index)

C_k = 구성성분 k 중 해당 금속불순물의 허용 농도($\mu g/g$)

M_k = 완제의약품의 최대 1일 투여량 중 구성성분 k 의 질량(g)

이 방법의 적용 예시는 부록 4의 표 A.4.4 - A.4.5를 참조한다.

방법 3: 최종 완제의약품 분석

최종 완제의약품 중의 각 금속 농도를 측정할 수 있다. 완제의약품의 최대 1일 투여량과 공식 1을 이용하여, 금속불순물의 최대 허용 농도를 계산할 수 있다. 이 방법의 적용 예시는 부록 4 표 A.4.6을 참조한다.

8. 화학적 종 분포 및 기타 고려 사항

화학적 종 분포(speciation)는 동위원소 조성, 전자 또는 산화 상태, 복잡한 구조 또는 분자 구조를 포함한 여러 화학적 종(species)에서의 금속 분포를 의미한다. 동일 금속의 서로 다른 종에 대한 독성 정보가 있는 경우, 의약품에 존재할 것으로 예상되는 종에 대한 독성 정보를 이용하여 PDE를 설정하였다.

위해평가지 금속불순물 분석 자료를 사용할 때, 완제의약품 중 총 금속불순물 수준을 토대로 PDE에 부합하는지 평가할 수 있다. 신청자는 화학적 종 분포에

관한 정보를 제공하지 않아도 되지만, 부록 3에 사용된 종에 비해 특정 화학적 종의 독성 수준이 높거나 낮을 경우, 해당 농도 기준을 더 높이거나 낮출 때 그 타당성 입증시 동 정보를 활용할 수 있다.

위해평가지 구성성분 중 총 금속불순물 수준을 사용할 때, 신청자는 해당 구성 성분으로부터의 금속불순물 방출에 대한 정보를 제공하지 않아도 된다. 다만, 완제의약품의 총 금속불순물 함량에 근거한 경우보다 더 높은 기준의 타당성을 증명하는데 동 정보를 활용할 수 있다.

9. 분석 방법

목적에 적합하고 타당한 방법으로 금속불순물을 시험하는 것이 필요하다. 별다른 타당성 자료가 없는 한, 위해평가 시에 파악된 개별 금속불순물에 특이적인 시험을 실시하는 것이 필요하다. 약전 시험법이나 다른 적합한 시험법으로 금속불순물 함량을 분석한다.

10. 전주기적 관리

ICH Q10의 품질 시스템과 경영자 책임은 의약품의 주기 단계마다 과학과 위해 기반 접근법을 활용하여 의약품의 전주기에 걸친 지속적인 개선을 촉진하기 위한 것이다. 의약품 및 공정 지식은 개발단계부터 실생산 제조 단계, 그리고 제품 중단 시점 동안 관리하는 것이 바람직하다.

개발 과정에서 축적한 지식과 실생산 제조 경험 및 관련 자료를 종합적으로 활용하여 공정에 대한 이해와 공정 성능을 개선시킬 수 있다. 이를 통해 금속불순물의 관리 방법도 개선시킬 수 있다. 본 가이드라인의 발표 시점에는 일부 구성 성분에 대한 금속불순물 자료가 제한적임을 인지하고 있으며, 이에 따라 신청자는 특정 관리전략을 선택해야할 수 있다. 추가적인 자료가 확보된다면, 관리 전략을 변경할 수 있다.

완제의약품이나 구성성분의 변경이 의약품 중의 금속불순물 함량을 변화시킬 가능성이 있다면, 금속불순물의 관리전략을 포함하여 위해평가를 다시 실시하는 것이 필요하다. 합성 경로, 첨가제 공급업체, 원료약품, 공정, 장비, 용기마개 시스템, 시설 등의 변경을 포함하되 이에 국한되지 않는 다양한 변경이 금속불순물에 영향을 미칠 수 있다. 모든 변경을 내부 변경 관리 절차(ICH Q10)에 따라 관리하며, 필요한 경우에는 규제기관의 승인을 받아야 한다.

용어해설

ACGIH:

American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ATSDR:

Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

CEC:

Commission of the European Community.

CFR:

Code of Federal Regulations (USA).

변경 관리(Change Management):

변경 사항의 제안, 평가, 승인, 이행, 검토에 관한 체계적인 접근법(ICH Q10).

CICAD:

Concise International Chemical Assessment Documents (WHO)

용기마개 시스템(Container Closure System):

의약품을 보관하고 보호하는 포장자재의 총합. 일차 포장자재와 추가적인 보호 기능을 갖는 이차 포장자재를 포함한다. 포장 시스템은 용기마개 시스템에 해당된다. (ICH Q1A)

관리 전략(Control Strategy):

공정 성능과 제품 품질을 보장하기 위해, 현재의 제품 및 공정에 대한 지식에서 도출한 관리 세트. 원료의약품과 의약품 원료 및 구성 물질과 관련된 변수와 특성 요소, 시설 및 설비 운전 조건, IPC, 최종 제품 규격, 모니터 및 관리 방법과 주기를 포함해 관리 전략을 수립할 수 있다. (ICH Q10)

관리 한계(Control Threshold):

금속불순물 평가 시 PDE를 넘지 않도록 추가적인 관리가 필요한지 판단하기 위해 적용하는 기준. 검토 대상 금속불순물의 PDE 값의 30%를 관리 한계로 정의한다.

1일 투여량(Daily Dose):

환자가 하루에 투약받는 의약품의 총량

EFSA:

European Food Safety Agency.

EHC:

Environmental Health Criteria. (IPCS, WHO)

EU SCOEL:

European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.

EU SEG:

European Union Scientific Expert Group

생약제제(Herbal Products):

전적으로 식물성 물질이나 식물성 의약품 조제물을 활성 성분으로 함유하는 의약품. 전통에 따라 무기물이나 동물 유래 물질이 존재할 수도 있다.

IARC:

International Agency for Research on Cancer.

흡입 단위 위해성(Inhalation Unit Risk):

물($1\text{ }\mu\text{g/L}$)이나 공기($1\text{ }\mu\text{g/m}^3$)에 있는 어떤 물질에 연속적으로 노출되는 경우에 발생할 위험이 있는 상한 초과 평생 암 발생 위험성. 흡입 단위 위해성을 다음과 같이 해석한다. 단위 위해성이 2×10^{-6} per $\mu\text{g/L}$ 이라면, 음용수 1 리터 중 해당

화학물질이 1 µg이 있는 상황에 일생 동안 매일 노출되는 경우, 인구 1,000,000 명 당 2건 초과 암 발생(상한 추정치)이 예상된다는 의미이다. (US EPA)

IPCS:

International Programme for Chemical Safety.

IUPAC:

International Union of Pure and Applied Chemistry.

IRIS:

Integrated Risk Identification System, United States Environmental Protection Agency.

LOAEL(Lowest-Observed-Adverse-Effect Level):

지정 노출 조건에서 동일한 종과 품종의 정상 (대조) 개체와 뚜렷하게 구분되는, 형태, 기능, 성장, 발달, 수명에 대한 부작용을 유발하는 것으로 실험이나 관찰을 통해 파악된 물질의 최저 농도 또는 양(용량)을 의미한다.

LoQ(Limit of Quantitation):

분석방법의 정량한계는 검체를 적절한 정밀성과 정확성을 가지고 정량화할 수 있는 최소량이다. 정량한계는 검체 매트릭스 중 화합물의 저농도를 정량하는 파라미터로, 특히 유연물질이나 분해생성물의 확인을 위해 사용된다. (ICH Q2)

LOEL(Lowest-Observed-Effect Level):

노출된 사람이나 동물에서 나타나는 영향의 심각성 또는 빈도를 생물학적으로 유의미하게 증가시키는 것으로 시험에서 조사된 최저 용량

변형 계수(Modifying Factor):

독성 전문가가 평가하여 설정한 계수로 생물분석 자료에 적용하여 동 자료를 인체 안전성과 관계 짓는데 사용한다. (ICH Q3C) (안전성 계수 참조)

MRL(Minimal Risk Level):

위험 성분에 매일 노출되어도 뚜렷한 위해성이 발생하지 않으리라고 예상되는 추정치 (ATSDR)

NAS:

National Academy of Science

NOAEL(No-Observed-Adverse-Effect Level):

지정 노출 조건에서 표적 개체의 형태, 기능, 성장, 발달, 수명에 검출 가능한 부정적 영향을 유발하지 않는 것으로 실험이나 관찰을 통해 파악된 어떤 성분의 최대 농도 또는 양을 의미한다.

NOEL(No-Observed-Effect Level):

노출된 사람이나 동물에서 나타나는 영향의 심각성 또는 빈도를 생물학적으로 유의미하게 증가시키지 않는 것으로 조사된 최고 용량

NTP:

National Toxicology Program.

OEHHA:

Office of Environmental Health Hazard Assessment (California, USA)

OELV:

Occupational Exposure Limit Value.

OSHA:

Occupational Safety and Health Administration (USA).

PEL:

Permitted Exposure Limit.

1일노출허용량(Permitted Daily Exposure, PDE):

의약품 중 금속불순물의 일일 최대 허용 섭취량

제품 전주기(Product Lifecycle):

초기 개발 단계부터 판매를 거쳐 그 제품이 중단되기까지 모든 전주기 단계(ICH Q9)

품질(Quality):

제품, 시스템 또는 공정의 내재적 특징이 기준을 충족하는 정도(ICH Q6A의 원료의약품 및 완제의약품 품질에 관한 정의 참조) (ICH Q9)

품질 위해 관리(Quality Risk Management):

제품 전주기에 걸쳐 의약품 품질에 대한 위해 평가, 관리, 커뮤니케이션, 검토를 위한 체계적인 절차 (ICH Q9)

품질 시스템(Quality System):

품질 방침을 이행하고 품질 목표를 달성하기 위한 시스템의 모든 부분 (ICH Q10)

위해(Risk):

위해 발생 확률과 위해 강도의 조합 (ISO/IEC 가이드 51, ICH Q9)

위해 수용(Risk Acceptance):

위해를 수용하기로 한 결정 (ISO 가이드 73)

위해 분석(Risk Analysis):

파악된 위해 요소와 관련된 위해의 추정 (ICH Q9)

위해 평가(Risk Assessment):

위해 관리 절차에서 정보를 정리하여 위해 관련 결정을 내리는 체계적인 절차. 위해 요소의 파악과 동 위해 요소에 노출되는 경우의 위해 분석 및 평가로 구성된다. (ICH Q9)

위해 통제(Risk Control):

위해 관리를 위한 결정 사항을 이행하는 활동 (ISO 가이드 73)

위해 확인(Risk Identification):

위해 질문이나 문제를 토대로 위해의 잠재적 요소(위해 요소)를 파악하는 위한 정보의 체계적 활용 (ICH Q9)

위해 관리(Risk Management):

위해평가, 통제, 전파, 검토를 위한 체계적인 품질 관리 방침, 절차, 업무 (ICH Q9)

안전성(Safety):

특정 상황에서 어떤 물질에 노출되어도 부정적 영향이 발생하지 않으리라는 확신 (Ref. 2)

안전성 평가(Safety Assessment):

화학적 위해 요소와 화학물질 노출에 대한 과학적 이해와 분석, 그리고 궁극적으로 그와 관련된 위해에 중점을 두어 평가하는 활동. 안전성 평가를 위해평가와 같은 의미로 사용하기도 한다.(Ref. 2)

안전 계수(Safety Factor):

위해평가 전문가가 NOAEL이나 기타 참고값(예, 벤치마크 용량이나 벤치마크 용량의 하한 신뢰 한계)에 적용해, ADI(acceptable daily intake)나 TDI(tolerable daily intake) 같이 안전하거나 뚜렷한 위해성이 없다고 판단되는 기준 용량을 도출하는데 사용하는 복합(전환) 계수(NOAEL이나 기타 참고값을 안전 계수로 나누어 참고용량 계산). 안전 계수 값은 독성 영향의 특성, 보호 대상 집단의 규모와 유형, 그리고 활용 가능한 독성학적 정보의 질적 수준에 따라 달라진다. 평가 계수(assessment factor)와 불확실성 계수(uncertainty factor)를 참고한다.(Ref. 2)

심각성(Severity):

위해 요소에 따라 발생하는 결과의 수준 (ICH Q9)

TLV(Threshold Limit Value):

대다수 작업자가 매일 노출되어도 부정적인 영향이 없다고 생각되는 공기 중의 농도(즉, 안전 농도와 위험 농도 사이의 한계 수준). ACGIH가 TLV 값을 설정했으며(매년 개정), 하루에 7시간 혹은 8시간 일하고 매주 40시간 일한다고 가정한 시간-가중 농도(time-weighted concentration; TWA)이고, 그러므로 만성 영향과 관련이 있다. (IUPAC)

TWA(Time Weighted Average):

ACGIH의 정의에 따르면, 일반적으로 하루 8시간, 1주에 40시간 일하는 경우의 시간 가중 평균 농도를 의미한다. (IUPAC)

URF:

Unit Risk Factor.

US DoL:

United States Department of Labor.

US EPA:

United States Environmental Protection Agency.

WHO:

World Health Organization.

참고문헌

1. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan R, McGovern T, Norwood DL et al. Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. Toxicol Sci 2007;97(2):226-36.
2. IPCS. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, chapter 5: dose-response assessment and derivation of health based guidance values. Environmental Health Criteria 240. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2009;Table 5.5.
3. US EPA. 0410 Boron and Compounds. Integrated Risk Management System (IRIS). 2004.
4. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957;19:823-32.
5. Haxel GB, Hedrick JB, Orris GJ. Rare earth elements-critical resources for high technology. US Geological Survey 2005;Fact Sheet 087-02.

부록 1: 노출한계설정방법

본 가이드라인에 제시된 금속불순물의 허용 노출 수준은 의약품의 노출 한계 기준 설정 방법(Ref. 1)과 화학물질의 인체 건강 위해평가에 대한 IPCS에 기술된 방법에 의거하여 PDE 값을 계산하여 설정했다(Ref. 2). 이 방법은 미국 EPA IRIS와 미국 FDA 에서 사용된 방법과 유사하다 (Ref. 3). PDE 값의 유래를 이해하는데 도움을 주고자 동 방법을 아래에서 설명한다. MRL을 이용해 PDE를 설정할 때, 변형 계수를 추가로 사용하지 않았으며 이는 MRL 산출시 이미 포함되었기 때문이다. 발암성 금속인 경우에 URF를 이용해 1:100000 위해 수준을 적용하여 PDE를 설정하였으며, 이는 부록 3에서 설명한다. 일부 흡입 PDE는 직업적 노출 한계 기준 및 변형 계수를 적용하고, 호흡기에 대한 특이적인 영향도 고려했다.

가장 관련성이 큰 동물시험 자료의 NO(A)EL 또는 LO(A)EL을 토대로 다음과 같이 PDE를 도출한다.

$$PDE = NO(A)EL \times \text{체중 조정} / [F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5] \quad (A.1.1)$$

PDE는 NO(A)EL으로부터 계산하는 것이 바람직하며, 만약 NO(A)EL 자료가 없는 경우 LO(A)EL을 사용할 수 있다. 사람에게 자료를 연계시키기 위해 사용되는 변형계수(modifying factor)는 환경보건기준(Environmental Health Criteria, EHC)의 “불확실성 계수(uncertainty factor)”(Ref. 2)와, 미국약전포럼(Pharmacopoeial Forum, PF)의 “변형 계수(modifying factor)” 혹은 “안전 계수(safety factor)”와 같다.

변형계수는 다음과 같다.

F1은 중간에 외삽을 하기 위한 계수이다.

인체 데이터인 경우 $F1 = 1$

랫트에서 사람으로 외삽하는 경우 $F1 = 5$

마우스에서 사람으로 외삽하는 경우 $F1 = 12$

개에서 사람으로 외삽하는 경우 $F1 = 2$

토끼에서 사람으로 외삽하는 경우 $F1 = 2.5$

원숭이에서 사람으로 외삽하는 경우 $F1 = 3$

그 외의 동물에서 사람으로 외삽하는 경우 $F1 = 10$

F1은 시험에 사용된 동물과 사람의 비표면적(체표면적 : 체중의 비)을 고려하여 설정하였다. 체표면적(S)은 다음과 같이 계산된다.

$$S = kM^{0.67} \quad (A.1.2)$$

M은 체중이며 상수 k는 10이다. 공식 A.1.2에서 체중은 아래의 표 A.1.1에 주어진 수치를 적용하였다.

F2는 개인간의 편차를 고려한 계수로 일반적으로 모든 금속불순물에 계수 10을 부여하며, 동 가이드라인에서도 일괄하여 10을 사용하였다.

F3은 독성시험의 기간이 짧은 경우 적용하는 계수이다.

적어도 수명의 절반(설치류 또는 토끼: 1년, 고양이, 개 및 원숭이: 7년)의 시험인 경우 $F3 = 1$

시험기간이 전체 기관형성 기간을 포함하는 생식독성시험인 경우 $F3 = 1$

시험기간이 설치류 6개월 또는 비설치류 3.5년 시험인 경우 $F3 = 2$

시험기간이 설치류 3개월 또는 비설치류 2년 시험인 경우 $F3 = 5$

시험기간이 보다 단기간인 경우 $F3 = 10$

모든 예에서 시험기간이 위의 기준시간 사이에 있을 경우에는 높은 쪽의 계수를 이용하였다. 예를 들어 설치류의 시험기간이 9개월인 경우에는 계수 2를 이용하였다.

F4는 중대한 독성, 예를 들어 유전독성을 동반하지 않는 발암성, 신경독성 또는 최기형성의 경우에 적용하는 계수이다. 생식독성시험에서는 다음의 계수가 이용된다.

모체독성을 동반하는 태자독성에는 $F4 = 1$

모체독성을 동반하지 않는 태자독성에는 $F4 = 5$

모체독성을 동반하는 최기형성에는 $F4 = 5$

모체독성을 동반하지 않는 최기형성에는 $F4 = 10$

F5는 NOEL이 확립되지 않은 경우에 적용하는 계수이다.

NOEL인 경우 $F5 = 1$

NOAEL인 경우 $F5 = 1-5$

LOEL인 경우 $F5 = 5-10$

LOAEL인 경우 $F5 = 10$

대다수 금속에 대하여 NOAEL을 이용해 경구 PDE를 설정했고, 이때 관련 연구 중 NOAEL과 NOEL의 차이가 조사되지 않았고 PDE에 해당되는 용량에서 독성이 “부정적”인 것으로 간주되지 않아서 F5를 1로 설정하였다.

체중 조정에서는 성인 남녀 체중을 50 kg으로 가정한다. 이렇게 상대적으로 낮은 체중을 사용하면, 이와 같은 유형의 계산에서 흔히 이용하는 표준체중(60 kg, 또는 70 kg)에 비하여 안전계수를 추가적으로 제공한다. 체중이 50 kg 미만인 성인 환자도 있으므로, 이 환자에 대해서는 PDE 산출시 사용된 안전계수 및 생애연구(lifetime studies)가 충분히 반영되었다고 간주된다. 남의 경우 소아가 가장 민감한 집단이라 고려되어, 소아의 자료를 이용해 PDE를 설정했다. 따라서 PDE는 소아 대상 의약품에도 적절하다고 볼 수 있다.

공식 A.1.1의 적용 사례로 자원자를 대상으로 실시한 코발트 독성 시험을 들 수 있다(Ref. 4). 적혈구증가증에 대한 NOAEL은 1 mg/day이다. 이 시험에서 코발트의 PDE는 다음과 같이 계산된다.

$$PDE = 1 \text{ mg/day} / [1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1] = 0.05 \text{ mg/day} = 50 \text{ } \mu\text{g/day}$$

이 예시에서 각 계수는 다음과 같이 정했다.

인체 시험이므로 $F1 = 1$

사람간 개체차로서 $F2 = 10$

시험기간이 90일이므로 $F3 = 2$

중대한 독성이 나타나지 않았으므로 $F4 = 1$

NOAEL을 사용했으므로 $F5 = 1$

표 A.1.1: 이 가이드라인에서 계산에 사용된 값

랫트의 체중	425 g	마우스의 호흡량	43 L/day
임신한 랫트의 체중	330 g	토끼의 호흡량	1440 L/day
마우스의 체중	28 g	기니픽의 호흡량	430 L/day
임신한 마우스의 체중	30 g	사람의 호흡량	28,800 L/day
기니픽의 체중	500 g	개의 호흡량	9,000 L/day
붉은털 원숭이의 체중	2.5 kg	원숭이의 호흡량	1,150 L/day
토끼의 체중(임신 또는 비임신)	4 kg	마우스의 물 섭취량	5 mL/day
비글견의 체중	11.5 kg	랫트의 물 섭취량	30 mL/day
랫트의 호흡량	290 L/day	랫트의 사료 섭취량	30 g/day

참고문헌

1. United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989.
2. IPCS. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits, Environmental Health Criteria 170. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1994.
3. US FDA, Guidance for Industry and Other Stakeholders: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients (Redbook 2000), available at <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2006826.htm>.
4. Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. Am J Clin Nutr 2014;99:632-46.

부록 2: 금속불순물의 1일노출허용량(PDE)

표 A.2.1: 금속불순물의 1일노출허용량¹

금속	분류 ²	경구 PDE (µg/day)	비경구 PDE (µg/day)	흡입 PDE (µg/day)
Cd	1	5	2	3
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	6
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	300	300	3
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	15	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

¹ 이 표의 PDE 값(µg/day)은 부록 3에 기술된 안전성 자료를 바탕으로 설정되었으며, 새로운 의약품에 적용된다. 부록의 PDE 값은 반올림되지 않았다. 실무적인 목적에서 이 표의 PDE 값을 1 또는 2의 유효숫자로 반올림했다. 10 미만의 PDE는 유효숫자가 1이며, 가장 가까운 단위로 반올림했다. 10보다 큰 PDE는 경우에 따라 1 또는 2의 유효숫자로 반올림했다. 이 표의 반올림 원칙을 다른 투여경로의 PDE 계산 시에 적용할 수 있다.

² 4항의 분류 방법 참조

표 A.2.2 : 방법 1에 따른 금속불순물의 허용농도

이 표는 완제의약품, 원료의약품, 첨가제 중 금속불순물에 대한 허용 농도($\mu\text{g/g}$)를 제시한다. 이 농도 기준은 방법 1을 이용하여 1일 투여량이 10 g을 넘지 않는 의약품 중의 금속불순물 함량을 평가하는 경우에 적용하기 위한 것이다. 이 표의 수치는 표 A.2.1을 토대로 한다.

금속	분류	경구 농도 ($\mu\text{g/g}$)	비경구 농도 ($\mu\text{g/g}$)	흡입 농도 ($\mu\text{g/g}$)
Cd	1	0.5	0.2	0.3
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.6
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	30	30	0.3
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1.5	0.7
Pt	2B	10	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

부록 3: 개별 안전성 평가

안티몬(ANTIMONY)

안티몬에 대한 PDE 요약

Antimony (Sb)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	1200	94	22

서론

안티몬(Sb)은 자연적으로 발생하는 은백색의 준금속 원소이며, 다양한 제조 공정에 사용된다. 소량의 안티몬이 지각에서 발견된다. 3가 및 5가의 원자가 상태로 존재한다. 준금속 안티몬과 일부 3가 안티몬 화합물이 노출 가능성과 독성 측면에서 가장 중요하다. Antimony Potassium Tartrate(APT)와 같은 일부 안티몬은 구충제로써 의학적으로 사용되었다. 삼산화안티몬은 촉매제로 사용되고 있다(예. 용기마개 시스템에 사용되는 PET(PolyEthylene Terephthalate) 제조에 사용). 안티몬은 영양학적으로 필수적이지 않고, 대사기능에 대해 알려진 바 없다(ATSDR, 1992). 안티몬과 삼산화안티몬은 물에 대한 용해성이 낮은 반면, APT는 수용성이다(WHO, 2003).

안전 제한 독성

APT는 S9가 있거나 없는 상태에서 살모넬라를 이용한 돌연변이성 시험에서 음성을 나타냈다(NTP, 1992). 유전독성 자료의 검토에서는 상반되는 결과가 나왔지만, Sb(3+)가 염색체 파손성(clastogenicity) 양성을 나타내는 것으로 보인다(WHO, 2003). 현재 활용 가능한 자료로는 경구 투여에 의한 발암성을 평가하기에 적절하지 않다고 생각된다(Lynch et al, 1999). 사람과 동물의 위장관이 경구 노출 이후의 1차 표적기관으로 보이며, 자극, 설사, 구토를 유발할 수 있다. 경구 투여 시에 안티몬은 잘 흡수되지 않는다(NTP, 1992). 랫트를 대상으로 실시한 아만성(subchronic) 시험에서 평균 체중 저하와 간 이상 반응이 가장 민감한 변수로 나타났다. 고농도의 Sb를 장기간에 걸쳐 흡입하는 경우에는, 발암성을 포함하여 사람과 동물의 호흡기에 이상반응이 유발될 수 있다. Newton 등이 실시한

흡입 발암성 시험(1994)에서, 랫트를 12개월 동안 삼산화안티몬에 노출시키고 그 이후 또 12개월 동안 관찰했다. 모든 집단에서 종양이 동등한 빈도로 관찰되었다. 이에 따라 삼산화안티몬은 발암성이 아니라는 결론을 내리고, 과거 실험에서 나타났던 발암성 양성 결과는 과도한 불용성 미립자에 의한 종양이 발생했기 때문이라는 의견을 제시했다(Newton et al, 1994; WHO, 2003).

PDE - 경구 노출

마우스와 랫트를 상대로 실시한 Sb 경구 노출 자료는 제한적이다(Schroeder et al., 1968; Schroeder et al, 1970; Poon et al, 1998). National Toxicology Program(NTP)는 APT를 음용수에 넣어 랫트와 마우스에 투여하여 14일간 실험을 실시했다. 이 실험에서 APT는 경구 투여 시에 상대적으로 독성을 나타내지 않는 것으로 밝혀졌다(NTP, 1992). Poon 등(1998)의 데이터를 재평가한 Lynch 등은 0.5~500 ppm의 APT를 이용해 랫트를 상대로 90일 동안 음용수 실험을 실시하고, 고용량에서 나타난 사료 섭취 감소와 평균 체중 저하 결과를 토대로 NOAEL이 50 ppm이라고 결론을 내렸다(Lynch et al, 1999). 이 결과는 Schroeder 등(1970)의 보고와 일치한다. 그러므로 경구 노출에 대한 PDE는 최저 NOAEL 50 ppm(6.0 mg Sb/kg/day에 해당)에 근거하여 결정되었다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 고려할 때, 경구 PDE는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{PDE} = 6000 \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 1200 \mu\text{g/day}$$

PDE - 비경구 노출

반복적으로 랫트 복강에 투여한 경우 간 이상 반응(간 피막 염증, 간 세포 괴사, 간 퇴화)이 가장 민감한 변수였다. 그러므로 최저 NOAEL 30 mg/APT/kg/day (1.1 mg Sb/kg/day에 해당)에 근거하여 비경구 PDE를 결정했다. 이 값은 랫트를 상대로 90일간 실시한 실험 결과이다(APT를 수컷 랫트에 6 mg/kg 복강 주사했을 때 나타난 간 이상 반응 결과)(NTP, 1992). 이 용량에서 전신 반응은 관찰되지 않았다.

변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 고려하고 주 3일 투약을 연속 투약(continuous dosing)으로 보정(계수 3/7)하여, 비경구 PDE는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{PDE} = 1100 \mu\text{g/kg/day} \times 3/7 \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 94 \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

아만성/만성 흡입 랫트 실험이 실시되었다. 여러 실험에서 폐에 대한 영향이 일관되게 관찰되었다. 노출 수준을 0.25, 1.08, 4.92, 23.46 mg/m³로 하여 삼산화안티몬 먼지를 13주간 랫트에 노출시켜 실시한 실험에서 얻은 데이터를 토대로 (Newton et al, 1994), NOAEL(1.08 mg/m³)을 이용해 흡입 PDE(~83% Sb)를 구했다. 더 높은 용량에서는 평균 폐 중량(절대값과 상대값)이 증가했으나, 노출 수준 0.06, 0.51, 4.5 mg/m³로 하여 1년 동안 실시한 종양성 실험에서는 이와 같은 결과가 나타나지 않았다. 이 실험에서 발암성이 관찰되지 않았다. 혈액 검사나 임상 화학검사에서도 이상 반응이 발생하지 않았다.

변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 고려하여 흡입 PDE를 다음과 같이 계산한다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{0.9\text{mg/m}^3 \times 6\text{h/d} \times 5\text{d/wk}}{24 \text{ h/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{0.16 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00016\text{mg/L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.00016\text{mg/L} \times 290\text{L/d}}{0.425 \text{ kg bw}} = 0.11\text{mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 0.11 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0.022 \text{ mg/day} = 22 \mu\text{g/day}$$

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for antimony and compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G, Deyo JA. Review of subchronic/chronic toxicity of antimony potassium tartrate. Reg Toxicol Pharmacol 1999;30(1):9-17.

Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew RT, et al. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. Fundam Appl Toxicol 1994;22:561-76.

NTP. Technical report on toxicity studies of antimony potassium tartrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water and intraperitoneal injection studies). National Toxicology

Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1992; NTP Toxicity Report Series No.11.

Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S, et al. Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. *Food Chem Toxicol* 1998;36:20 - 35.

Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP, Balassa JJ, Kanisawa M. Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: effects on growth, survival and tissue levels. *J Nutr* 1968;95:95-101.

Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP. Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rats: life term studies. *J. Nutr* 1970;100(1):59-68.

WHO. Antimony in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2003. WHO/SDE/WSH/03.04/74

비소(ARSENIC)

비소에 대한 PDE요약

Arsenic (As)			
	경구	비경구	흡입
PDE($\mu\text{g}/\text{day}$)	15	15	1.9

서론

비소(As)는 환경에 흔하게 존재하고, 음식, 토양, 음용수, 공기에도 있다. 무기 비소는 3가(예, 삼산화비소, 아비소산나트륨) 또는 5가(예, 비소산나트륨, 오산화비소, 비소산) 형태이다. 사람이나 포유류에서 비소는 유용한 생물학적 기능을 가지지 않는다. 무기 비소가 의약품과 가장 연관성이 있으므로, 무기 비소에 중점을 두어 평가한다.

안전 제한 독성

무기 비소는 유전 독성을 나타내지만 돌연변이성은 아니며, 인체 발암 물질로 알려져 있다(그룹 1; IARC, 2012).

비소와 비소 화합물이 흔하게 존재하고 특징적인 독성 프로파일을 지녀 여러 위해 평가가 실시되었는데, 주로 비역치, 선형 용량-반응 방법을 활용했다(Meharg and Raab, 2010).

사람에서의 비소 영향이 대부분 동물에서 재현되지 않아 위해평가는 주로 고농도 노출 집단의 역학 조사 자료에 의존했다(Schuhmacher-Wolz et al, 2009). 사람의 경우에 비소 노출은 암과 비암성(non-cancerous) 영향과 관련이 있다. 경구 노출은 피부, 간, 폐, 신장, 방광의 암과 연관이 있다. 흡입 노출 경우에는 폐암 위험이 증가한다는 증거가 있다(ATSDR, 2007; IARC, 2012; EU EFSA, 2009; WHO, 2011; US EPA, 2010).

피부(색소 침착 장애, 수장족 저각화증)와 위장관(예, 오심)이 경구 섭취 이후 비암성 영향에 가장 민감한 곳으로 보이며, 혈관 질환, 생식 관련 이상반응, 신경학적 영향도 비암성 영향 변수로 보고되었다(IARC, 2012; Schuhmacher-Wolz et al, 2009; US EPA, 2007). 경구 노출 실험에 의하면 0.02 mg As/kg/day 이상의

수준에서 피부 병변이 나타날 수 있다. 하지만 0.0004-0.01 mg As/kg/day 범위에서는 일반적으로 어떠한 영향도 관찰되지 않았다(ATSDR, 2007). 다른 변수에 대하여 LOEL이나 NOEL을 설정하기에는 역학 조사 자료가 충분하지 않다. 과각화증 부위는 피부암으로 진행될 수 있고(ATSDR, 2007), 피부암과 내부암, 그리고 비암성 장기 건강 문제의 유발 가능성을 보여준다고 생각할 수 있다(Chen et al, 2005; Hsu et al, 2013; Ahsan and Steinmaus, 2013).

대만 타이베이 남서부 지역에서 1000 µg/L 이상의 비소가 함유된 우물물을 마신 집단(~40,000명)을 상대로 조사한 결과는 피부암, 보다 최근에는 방광암 및 폐암의 위해 평가에 토대가 되었다(US EPA, 2010). 암 발생 위험성에 대한 최근의 메타 분석 결과에 의하면, 낮은 농도의 노출(<100 - 200 µg/L) 시에 추가적인 방광암 발생 위험은 나타나지 않았다(Chu and Crawford-Brown, 2006, 2007; Mink et al, 2008). 이는 Schuhmacher-Wolz et al,(2009)의 결과와 일치한다.

미국에 위치한 2개 제련소의 조사 자료에 근거하여 미국 EPA는 흡입에 의한 단위 암 발생 위험을 µg/m³당 0.0043으로 설정했다(US EPA, 2007). “환경품질에 관한 텍사스 위원회(Texas Commission on Environmental Quality)”는 미국 EPA의 추적 조사 자료와 영국과 스웨덴 출신 근로자의 조사 자료를 추가하여 미국 EPA의 URF(Unit Risk Factor)를 µg/m³당 0.0015로 개정했다. 이 URF는 0.067 µg/m³농도에서 100,000명 당 1명 이상이 폐암에 의해 사망할 위험이 있다는 의미이다(Erraguntla et al, 2012).

PDE - 경구 노출

경구 PDE는 비소가 피부에 미치는 만성 영향을 토대로 하며, Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR)의 MRL과 미국 EPA의 기준(0.0003 mg/kg/day)에 근거하여 15 µg/day를 기준으로 정했다(ATSDR, 2007; US EPA 2007; EU EFSA, 2009). ATSDR MRL을 토대로 계산한 PDE는 음용수 기준과 일치한다(WHO, 2011).

$$\text{PDE} = 0.0003 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} = 0.015 \text{ mg/day} = 15 \text{ µg/day}$$

MRL 도출 시에 반영되었으므로 변형 계수를 적용하지 않았다.

PDE - 비경구 노출

As의 경구 생체이용률은 ~95%이다. 가장 직접적인 증거는 고농도 비소가 검출된 곳에서 유래한 물(비소의 종류는 파악되지 않음)을 섭취한 건강한 사람을 상대로 6일 동안 비소 배출을 조사한 연구이며, 흡수율이 약 95%인 것으로 보고되었다(Zheng et al, 2002). 그러므로 PDE는 경구 PDE와 동일하다.

$$\text{PDE} = 15 \mu\text{g}/\text{day}$$

PDE - 흡입 노출

직장에서 흡입 경로로 노출된 이후에 폐암과 기타 호흡기 질환이 증가했다고 보고되었다. 경구 경로와 비교하여 흡입경로의 경우 선형-용량 외삽에 관한 정보가 상대적으로 부족하여 흡입 PDE 설정에 암 변수를 활용하였다. 일반 대중의 보호를 위해 URF를 정했으므로 변형 계수가 필요하지 않다. 1:100,000의 위험성에 근거하고 Erraguntla 등(2012)의 평가 결과를 토대로 흡입 PDE는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{PDE} = 0.067 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000\text{L}/\text{m}^3 \times 28800\text{L}/\text{day} = 1.9\mu\text{g}/\text{day}$$

Erraguntla 등(2012)이 기술한 복합 상대 위해성 모델로 구한 URF에 근거하여 PDE를 계산하므로 변형 계수를 적용하지 않았다.

참고문헌

Ahsan H, Steinmaus C. Invited commentary: use of arsenical skin lesions to predict risk of internal cancer-implications for prevention and future research. *Am J Epidemiol* 2013;177:213-16.

ATSDR. Toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

Chen CJ, Hsu LI, Wang CH, Shih WL, Hsu YH, Tseng MP, et al. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206:198-206.

Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2006;3:316-22.

Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a

metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2007;4:340-41.

Erraguntla NK, Sielken RL Jr, Valdez-Flores C, Grant RL. An updated inhalation unit risk factor for arsenic and inorganic arsenic compounds based on a combined analysis of epidemiology studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64: 329-41.

EU EFSA. Scientific opinion on arsenic in food. European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2009;7(10):1351.

Hsu LI, Chen GS, Lee CH, Yang TY, Chen YH, Wang YH, et al. Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. *Am J Epidemiol* 2013;173:202-12.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Meharg AA, Raab A. Getting to the bottom of arsenic standards and guidelines. *Environ Sci Technol* 2010;44:4395-99.

Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;58:299-310.

Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic: and evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:271-98.

US EPA. Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

US EPA. Inorganic arsenic. TEACH Chemical Summary. 2007.

US EPA. Toxicological review of inorganic arsenic (CAS No. 7440-38-2). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2010.

WHO. Arsenic in drinking-water. Background document of development of WHO Guidelines for Drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2011. WHO/SDE/WSH/03.04/75/Rev/1

Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett* 2002;133:77-82.

바륨(BARIUM)

바륨에 대한 PDE요약

Barium (Ba)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	1460	730	343

서론

바륨(Ba)은 습한 상황에서 용이하게 산화되고 물과 반응하는, 밀도 있는 은백색의 부드러운 알칼리 토원소이다. $\text{Ba}(2+)$ 이온과 바륨의 수용성 화합물(염화물, 질산염, 수산화)은 독성이 있다. 황산바륨 같은 바륨의 불용성 화합물은 위장관에서 유리 $\text{Ba}(2+)$ 이온을 생성하지 않기 때문에 사람에게 일반적으로 독성을 나타내지 않는다. 바륨은 영양학적으로 필수적이지 않고, 대사기능에 대해서 알려진 바가 없다. 황산바륨은 여러 가지 용도로 사용되는데, 예를 들어 방사성 조영 물질, 페인트의 색소, 유리 및 기타 제품 제조 등에 사용된다(ATSDR, 2007).

안전 제한 독성

동물과 사람의 신장이 용해성 바륨염의 반복 섭취에 따른 독성에 가장 민감한 곳으로 보인다. 만성 설치류 시험 결과는 바륨 노출과 신장 독성 사이의 연관성을 뒷받침한다(NTP, 1994). 세뇨관 확장, 신세뇨관 확장증, 세뇨관 세포 재생, 유리 원기둥 형성, 다소성 간질성 섬유증, 그리고 주로 신세뇨관 내부에 결정 존재 등의 특성을 보이는 병변이 나타난다. 일반적으로 노화 마우스에서 관찰되는 자연적 퇴행성 신장 병소와 형태학적으로 뚜렷하게 구분되는 것이다. 혈압에 대한 영향이 환경 노출 이후 사람에서 관찰되는 가장 민감한 변수이다(WHO, 2004). 흡입 경로에 의한 바륨 산화물에 반복적으로 노출되면, 기침, 가래, 숨가쁨을 포함한 기관지염이 발생할 수 있다(CICAD, 2001).

PDE - 경구 노출

일리노이의 마을 두 곳에서 실시한 평가 결과에 의하면, 평균 바륨 농도가 7.3 mg/L 또는 0.1 mg/L인 물을 마신 집단 사이에 신장 질환이나 심혈관 유병률

또는 혈압에 있어서 유의미한 차이가 발견되지 않았다(WHO, 2004). 이 연구에서 구한 NOAEL(7.3 mg/L) 데이터와 물 섭취량 추정치 2 L/day를 이용해, 경구 PDE를 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$PDE = 14.6 \text{ mg/day} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 1.46 \text{ mg/day} = 1460 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 비경구 노출

바륨 화합물의 비경구 노출에 관한 자료가 거의 없다. 바륨의 생체이용률은 성인과 유아에서 20-60%일 것으로 추정된다(ATSDR, 2007). 그러므로 경구 PDE를 변형 계수 2(3.1항 참조)로 나누어 비경구 PDE를 계산했다.

$$PDE = 1460 \text{ } \mu\text{g/day} / 2 = 730 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

바륨 화합물의 흡입 노출에 관한 자료는 거의 없다. 미국 미국노동부(US DoL, 2013)는 용해성 바륨염에 대하여 Time Weighted Average(TWA)가 0.5 mg/m³이라고 보고했다.

변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용해 흡입 PDE를 다음과 같이 계산했다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{500 \mu\text{g/m}^3 \times 8 \text{ hr/d} \times 5 \text{ d/wk}}{24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{119 \mu\text{g/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.119 \mu\text{g/L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.119 \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 68.6 \mu\text{g/kg}$$

$$PDE = 68.6 \text{ } \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 343 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for barium and barium compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

CICAD. Barium and barium compounds. Concise International Chemical Assessment

Document 33. World Health Organization, Geneva. 2001.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1994;NTP TR 432.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

WHO. Barium in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2004. WHO/SDE/WSH/03.04/76

카드뮴(CADMIUM)

카드뮴에 대한 PDE 요약

Cadmium (Cd)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	5.0	1.7	3.4

서론

카드뮴(Cd)은 전이 원소로, 자연 상태에서 풍부하게 존재하는 동위원소는 비방사성이다. 자연에서는 미네랄 형태로 발견되며, 주로 카드뮴 광석에서 상업적 용도로 확보한다(ATSDR, 2012). 카드뮴은 +2 산화 상태의 염 형태로만 존재한다. 염화카드뮴, 황산카드뮴 및 질산카드뮴 등 일부 카드뮴 염은 수용성이다. 다른 불용성 염은 산, 빛 또는 산소와 상호작용을 통해 수용성이 될 수 있다. 카드뮴, 카드뮴 산화물, 붕규산염 매개체의 카드뮴 염은 유기 합성에 촉매제로 사용된다. 은 카드뮴 합금은 카르보닐 화합물의 선택적 수소화 반응에 사용된다.

안전 제한 독성

카드뮴은 유전독성을 나타내지만 돌연변이성은 없고, 인체 발암 물질로 알려져 있다(그룹 1; IARC, 2012). 카드뮴과 카드뮴 화합물은 폐암을 일으킨다. 또한 카드뮴 및 카드뮴 화합물 노출과 신장/전립선 암 사이에 직접적인 연관성이 관찰되었다.

카드뮴과 카드뮴 염에 대한 경구 노출에 민감한 변수는 신장 독성이다(Buchet et al. 1990). 유사한 노출 농도에서 골격과 신장에 대한 영향이 관찰되었고, 이는 카드뮴 노출의 민감한 지표이다(ATSDR, 2012).

산업 현장과 환경 등 두 가지 경로를 통한 카드뮴 흡입 노출을 평가했던 많은 역학 연구의 결과에 의하면, 카드뮴의 흡입 노출과 암(주로 폐) 발생 위험성 증가 사이에 관련성이 있는 것으로 밝혀졌다(IARC, 2012; NTP 1995). ATSDR(2012)은 산업현장에서의 노출과 폐암 발생의 인과성이 분명하지 않다고 결론지었다. 카드뮴은 랫트에서는 폐 종양에 분명히 양성이나, 마우스에서는 유의적이지 않고, 용량 의존적이지도 않았으며, 햄스터에서는 종양이 관찰되지 않았다. 미국 EPA(1992)는

흡입 단위 위해성을 $0.0018/\mu\text{g}/\text{m}^3$ 로 추정했으나, 비돌연변이성 발암물질에는 변형계수방법을 적용할 수 있다. US DoL에서는 카드뮴의 PEL을 $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 보고했다.(Cadmium OSHA, 2004)

PDE - 경구 노출

카드뮴과 카드뮴 염에 대한 경구 노출에 민감한 변수는 신장 독성이다(Buchet et al. 1990). 유사한 노출 농도에서 골격과 신장에 대한 영향이 관찰되었고, 이는 카드뮴 노출의 민감한 지표이다(ATSDR, 2012). 랫트와 마우스를 상대로 실시한 카드뮴 경구 노출 실험에서 발암성 증거는 나타나지 않았다. 그러므로 신장 독성 변수를 이용해 카드뮴의 경구 PDE를 구했다. ATSDR의 권고에 따라 만성 노출에 대하여 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 의 MRL을 적용해 경구 PDE를 정했다. 이는 WHO의 음용수 기준인 $0.003 \text{ mg}/\text{L}/\text{day}$ 와 일치한다(WHO, 2011).

$$\text{PDE} = 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 50 \text{ kg} = 5.0 \mu\text{g}/\text{day}$$

MRL의 도출 시에 이미 반영했으므로 변형 계수를 적용하지 않았다.

PDE - 비경구 노출

매주 5일 동안 $0.6 \text{ mg}/\text{kg}$ 용량으로 매일 랫트에 피하 주사하여 12주간 실시한 실험에서, 7주차 이후부터 신장 손상이 나타났다(Prozialeck et al, 2009). 이 실험 시에 단일 용량 수준을 적용했다. 이 용량 수준에서 나타난 체중 감소, 소변량 증가, 소변 바이오마커 결과에 근거하여 LOAEL은 $0.6 \text{ mg}/\text{kg}$ 이다. 이 연구 결과를 바탕으로 비경구 PDE를 설정했다. 또한 피하 경로로 염화카드뮴을 0, 1, 2, 4, 8, 16, 32 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 용량으로 랫트에 투여한 별도의 단일 용량 투여 실험에서, 72주 관찰 기간 종료 시에 2개 최고 용량 수준에서 주사 부위에 육종이 관찰되었다(Waalkes et al, 1999). 시간 경과에 따라 주사 부위에서 발생한 육아종에 카드뮴이 일정 부분 함유되어 있는지는 확실하지 않다. 이러한 현상 때문에 계산에 의한 비경구 카드뮴 용량에 비해 실제 투여된 비경구 카드뮴 용량이 적을 수 있다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용하고 1주에 5일에서 7일 동안 연속 투여하는 상황을 반영해, 비경구 PDE를 다음과 같이 계산한다.

$$\text{PDE} = 0.6 \text{ mg}/\text{kg} \times 5/7 \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 5 \times 10 = 1.7 \mu\text{g}/\text{day}$$

카드뮴은 흡입 경로 노출 시에 발암성을 나타내고, 피하 경로 투여시 육아종이 관찰되어 F4에 대해 5의 계수를 선택했다. 이러한 결과의 연관성은 확실하지 않다. LOAEL을 이용해 PDE를 설정했으므로 F5에 대하여 10의 계수를 선택했다.

PDE - 흡입 노출

US DoL OSHA는 카드뮴의 PEL을 $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 개발했다.

변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용해 흡입 PDE를 다음과 같이 계산했다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{5\mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8\text{hr}/\text{d} \times 5\text{d}/\text{wk}}{24 \text{ hr}/\text{d} \times 7 \text{ d}/\text{wk}} = \frac{1.19 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0.00119\mu\text{g}/\text{L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.00119\mu\text{g}/\text{L} \times 28800\text{L}/\text{d}}{50 \text{ kg}} = 0.685\mu\text{g}/\text{kg}$$

$$\text{PDE} = 0.685\mu\text{g}/\text{kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 3.43 \mu\text{g}/\text{day}$$

변형 계수 F4는 종양 발생 가능한 종 특이성, 불확실한 산업 현장 근로자의 종양 발생, 건강에 위해성이 있을 것으로 예상되지 않는 대기중 노출 및 안전할 것으로 예상되는 작업장 노출 수준에 의해 완화될 독성의 잠재력을 기반으로 1을 선택했다. PDE는 PEL을 기반으로 하여 산정하였으므로, 더 큰 계수의 F4는 필요하지 않다고 간주하였다.

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile of cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, et al. Renal effects of cadmium body burden of the general population. Lancet 1990;336:699-702.

Cadmium: OSHA 3136-06R, 2004. (available ICHQ3D(R1)Guideline at <https://www.osha.gov/Publications/osha3136.pdf>; accessed October 10, 2017)

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on

Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

NTP. Technical report on toxicity studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0) administered by inhalation to F344/N Rats and B6C3F1mice. National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1995.

Prozialeck WC, Edwards JR, Vaidya VS, Bonventre JV. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238:301-305.

US EPA. Cadmium. Integrated Risk Information System (IRIS). 1992.

Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the Noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. *Toxicol Sci* 1999;52:154-161.

WHO. Cadmium in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 2011;WHO/SDE/WSH/03.04/80/Rev/1.

크롬(CHROMIUM)

크롬에 대한 PDE요약

Chromium (Cr)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g/day}$)	10700	1070	2.9

서론

크롬(Cr)은 다양한 산화 상태로 존재하며, 가장 중요한 것은 크롬(0)(스테인리스강에 존재), 크롬(2+), 크롬(3+) 및 크롬(6+)이다. 크롬(2+)는 용이하게 산화되고, 화학 합성에서 환원제로 사용된다. 크롬(6+)는 강력한 산화제이며, 크롬산염, CrO_4^{2-} 및 중크롬산염, $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ 은 가장 잘 알려진 옥시음이온(oxyanion)이다. 자연에서 가장 많이 존재하는 형태인 크롬(3+)은 포도당 대사에 중요한 역할을 하는 필수 원소로, 가장 자연적으로 많이 존재한다. 크롬 결핍 시에 포도당과 지질의 대사에 변화가 발생하며, 성인기 발병 당뇨병, 심혈관 질환, 신경계 장애와 관련이 있다고 생각된다(Anderson, 1993, 1995). 의약품의 크롬 불순물은 착색제, 장비 또는 용기마개 시스템의 침출물, 촉매제에서 유래할 수 있다. 촉매로 사용되는 것을 제외하고, 의약품에 의해 섭취되는 크롬은 독성이 더 큰 크롬(6+)보다 금속 형태의 (크롬(0)) 또는 크롬(3+))이며 따라서 의약품의 안전성 평가는 크롬(3+)의 알려진 독성을 바탕으로 하고, 크롬(6+)는 이 평가에서 제외한다. 크롬(6+)를 촉매제로 사용한다면, 평가 대상에 포함시켜야 한다. 착색제로 존재하는 크롬(예, 산화크롬 그린, 수산화크롬 그린)은 의도적으로 첨가되므로, 이 가이드라인의 범위를 벗어난다.

안전 제한 독성

전생애주기 동안 5% Cr_2O_3 (1468mg Cr/kg/day에 해당)까지 함유하는 식이를 랫트에 먹인 실험에서 이상 반응이 나타나지 않았다. 최근 랫트를 이용해 실시한 연구(Anderson et al, 1997)에서도 15 mg Cr(3+)/kg/day 수준에서 이상 반응이 관찰되지 않았다. 크롬 경구 섭취시 특이적인 표적장기 독성이 발견되지 않았다. 일반적으로 1.5 mg/kg/day Cr(3+) 수준의 경구 섭취(US EPA, 1998) 시에 이상 반응이 나타나리라고 예상되지 않는다. 동 자료를 검토하여 투여 경로별 안전

제한 독성을 파악했다.

PDE - 경구 노출

2000, 10000, 50000 ppm 용량의 피콜린산크롬(3+)을 사료에 섞어 랫트와 마우스에 투여하여 발암성을 2년 동안 조사한 NTP(2010) 연구가 의약품에 존재하는 크롬의 안전성과 가장 연관성 있는 정보를 제공하였다. 460 mg/kg에서 수컷 랫트의 포피샘 선종의 발생률 증가를 토대로, 랫트에서 피콜린산크롬(3+)의 NOAEL 값은 90 mg/kg(11.9 weight%; 10.7 mg/kg/day Cr(3+))로 계산되었다. 이 결과는 용량 의존적이지 않았고 연구자들은 확실하지 않은 결과라고 보았다. 수컷 마우스와 암컷 마우스/랫트에서 이와 같은 결과가 관찰되지 않았다(음핵선). 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 고려할 때, 경구 PDE는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{PDE} = 10.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 10.7 \text{ mg/day}$$

PDE - 비경구 노출

크롬(3+)의 영양학적 정맥 투여에 대한 권고사항은 연령대에 따라 다양하다. 미숙아는 0.05 µg/kg/day이고 성인은 15 µg/kg/day이다(Moukazel, 2009). 이와 같은 일일 권장 용량을 벗어나는 경우에 이상 반응이 발생할지 여부(예, 특히 신생아와 미숙아의 신장)를 평가하기에는 정보가 충분하지 않다.

크롬의 안전성 검토로는 비경구 노출 경로에 대한 PDE를 계산하는데 유의미한 평가 자료를 파악할 수 없었다. 크롬과 무기 크롬 화합물의 경구 생체이용률(약 10%)에 근거하여(ATSDR, 2012), 경구 PDE를 변형 계수 10(3.1항 참조)으로 나누어 비경구 PDE를 계산했다. 이에 따라 비경구 노출에 대한 권장 PDE는 다음과 같다.

$$\text{PDE} = 10700 \text{ µg/day} / 10 = 1070 \text{ µg/day}$$

PDE - 흡입 노출

Derelenko 등(1999)은 13주 동안(6시간/일, 5일/주) 황산크롬(3+) 입자를 이용한 흡입 실험을 실시했으며, 이 실험에서 폐포벽의 국소적 두꺼워짐과 기도의 만성 염증(특정 물질의 단핵 침윤)이 주로 관찰되었다. 모든 용량에서 이와 같은 영향이 나타났다. LOAEL은 17 mg/m³(3mg(3+)/m³)이었다. 용해성 또는 불용성 크롬

(3+)을 랫트에 투여한 13주 흡입 실험에서 전신 독성의 결여가 관찰되었다. 이 자료에 근거하여 흡입 MRL 0.1 µg/m³을 적용하여 PDE를 설정했다(ATSDR, 2012).

$$\text{PDE} = 0.0001 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 28800 \text{ L/day} = 2.9 \mu\text{g/day}$$

MRL 도출 시에 반영되었으므로 변형 계수를 적용하지 않았다.

참고문헌

Anderson RA. Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency. Prog Clin Biol Res 1993;380:221-34.

Anderson RA. Chromium and parenteral nutrition. Nutr 1995;11(1 suppl.):83-6.

ATSDR. Toxicological profile of chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, Thompson RB, Löser E. Thirteen week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. Toxicol Sci 1999;52:278-88.

Glaser U, Hochrainer D, Klöppel H, Oldiges H. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. Toxicology. 1986;42(2-3):219-32.

Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much. Gastroenterology 2009;137:S18-S28.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS NO. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 2010;NTP TR 556.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Chromium (III), insoluble salts. Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

코발트(COBALT)

코발트에 대한 PDE 요약

Cobalt (Co)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g/day}$)	50	5.0	2.9

서론

코발트(Co)는 자연적으로 발생하는 원소로, 산소, 황, 비소 등 다른 원소와 주로 결합한다. 코발트는 비타민 B12의 필수적인 요소이고, 헤모글로빈 합성 및 악성 빈혈 예방에 중요한 여러 효소의 조효소로 작용하기 때문에 인체에 필수적이다. 평균적인 사람이 식사를 통해 약 11 $\mu\text{g Co/day}$ 를 섭취한다(ATSDR, 2004). 비타민 B12의 RDA(Recommended Dietary Allowance)는 0.7-2.4 $\mu\text{g/일}$ 이고(NAS, 2010), 이는 코발트 0.03-0.1 μg 에 해당한다. 인체에서 무기 코발트의 생물학적 필수 기능은 파악되지 않았다. 코발트 화합물(예, 코발트 옥타노네이트)은 선택적 수소화 반응에서 촉매로 사용된다.

안전 제한 독성

국제암연구소는 황산코발트와 다른 용해성 코발트(+2) 염이 인체 발암가능 물질(그룹 2B)이라고 결론을 내렸다(IARC, 2006). 자료에 의하면 랫트와 사람의 폐에 국한하여 종양이 발생하는 것으로 보인다. 코발트 원소는 *in vitro* 돌연변이시험에서 양성을 나타냈으나, *in vivo* 염색체이상시험에서 음성을 나타냈다. NTP는 암컷과 수컷 마우스와 랫트에서 발암성을 나타낸다고 결론을 내렸다(NTP, 2013). 흡입에 의한 인체 발암성 실험의 결론은 확정적이지 않으며 발암성 여부는 분류되지 않았다(US EPA, 2000). 인체의 반복 경구노출 이후 가장 민감하게 나타나는 것은 적혈구 증가증으로 여겨진다(ATSDR, 2004). 코발트의 인체 흡입 노출은 천식, 접촉성피부염, 중원소 진폐증으로 알려진 심각한 진행성 호흡기 질환과 연관이 있다.

PDE - 경구 노출

활용 가능한 인체 자료를 바탕으로 경구 PDE를 구했다. 22일 동안 염화코발트 150 mg까지 반복적으로 경구 노출된 경우 민감 종말점은 적혈구 증가증이었다 (~1 mg Co/kg/day; WHO, 2006; ATSDR, 2004). 지원자 10명(남성 5명과 여성 5명)에게 1 mg/Co(CoCl₂로써)를 매일 88-90일 동안 투여한 실험에서는 적혈구 증가증이나 기타 영향이 관찰되지 않았다(Tvermoes et al, 2014). NOAEL 1 mg/day을 토대로 경구 PDE를 구했다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 감안하면 경구 PDE가 다음과 같이 계산된다.

$$\text{PDE} = 1 \text{ mg/day} / 1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1 = 0.05 \text{ mg/day} = 50 \text{ } \mu\text{g/day}$$

단기 인체 실험 데이터를 이용해 PDE를 설정했으므로 F3에 2의 계수를 선택했다.

PDE - 비경구 노출

코발트 화합물의 비경구 노출과 관련된 자료는 거의 없다. 코발트와 무기 코발트 화합물에 대한 경구 생체이용률 범위가 18-97%이다(ATSDR, 2004). 그러므로 낮은 생체 이용률을 고려하여 변형 계수 10(3.1항 참조)으로 경구 PDE를 나누어 비경구 PDE를 계산했다. 비경구 노출에 대한 코발트의 PDE는 다음과 같다.

$$\text{PDE} = 50 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 5.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

황산코발트와 다른 용해성 코발트 (2+) 염은 폐 종양을 유발할 수 있는 인체 발암 가능 물질(그룹 2B)이다.

진폐증, 천식 및 접촉성 피부염은 만성 흡입 이후 사람에서 발생할 수 있는 주요 비암성 증상이다. 코발트에 대해서는 MRL 방식이 보다 적합하다고 생각했는데, 이는 동 자료가 더 신뢰성이 있고 황산코발트의 발암성에 대한 인체 자료가 없기 때문이다. 인체 암 발생 위해성에 대한 최선의 추정치는 MRL을 이용해 도출한 PDE와 거의 같다(WHO, 2006). 만성 흡입 MRL 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 을 사용해 흡입 PDE를 계산했다(ATSDR, 2004).

$$\text{PDE} = 0.0001 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 28800 \text{ L/day} = 2.9 \mu\text{g/day}$$

MRL 도출 시에 이미 반영했기 때문에 변형 계수를 적용하지 않았다.

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004.

IARC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2003;86, updated in 2006.

NAS.IOM. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: RDA and AI for vitamins and elemnents. Institute of Medicine National Academies. Summary Tables, 2010. (available online at <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables>;accessedMay27,2014)

NTP. Technical report on the toxicology studies of cobalt metal (CAS No. 7440-48-4) in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of cobalt metal in F344/NTac rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 2013;NTP TR 581.

Tvermoes BE, Unice KM, PaustenbachDJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. Am J Clin Nutr 2014;99:632-646.

US EPA. Cobalt compounds: technology transfer network air toxics web site: Hazard summary. 2000 (<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/cobalt.html>;accessedApril23,2014).

WHO. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International Chemical Assessment Document. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC). World Health Organization. 2006;69.

구리(COPPER)

구리에 대한 PDE요약

Copper (Cu)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	3400	340	34

서론

구리(Cu)는 구리(1+)와 구리(2+)의 두 가지 산화 상태를 가지는 첫 번째 전이 원소의 11족 원소이다. 구리는 동물과 사람 모두에게 필수적인 미량 원소이다. 구리는 많은 주요 효소 시스템에서 필수적인 역할을 하며 정상적인 조혈작용과 세포 대사 작용과 밀접하게 연관되어 있다. 구리 화합물(예, 구리크로마이트)은 가수소분해와 탈탄산 반응에서 촉매로 사용된다.

안전 제한 독성

동물과 사람에서 확보한 안전성 자료의 검토 결과에 의하면, 구리는 독성 용량 섭취 시에 위장관, 간, 신장에 이상 반응을 일으킬 수 있다(Araya et al, 2003).

PDE - 경구 노출

마우스, 랫트, 개를 상대로 황산구리와 구리 8-퀴놀리놀산을 연구했다(IPCS, 1998). 신장과 간에 미친 영향으로는 랫트가 이 가운데 가장 민감한 동물인 것으로 밝혀졌다. 500-8000 ppm의 황산구리오수화물을 랫트에 투여하며 13주간 실시한 실험에서, 전위 점막의 비대증과 과다각화증에 대한 NOEL이 1000 ppm이었다. 2000 ppm 이상부터 간 독성과 신장 독성이 관찰되었다. NOEL은 1000 ppm이었고, 이는 64 mg $\text{CuSO}_4/\text{kg}/\text{day}$ (17mgCu/kg/day)에 해당된다(Hébert et al, 1993 IPCS, 1998). 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 고려하면, 경구 PDE는 다음과 계산된다.

$$\text{PDE} = 17 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 3400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 비경구 노출

구리의 안전성 자료 검토로는 비경구 노출에 대한 PDE를 계산하는데 유의미한 평가 자료를 파악할 수 없었다. 선진국의 일반적인 식사에서 섭취된 구리 중 인체 위장관은 약 30-40%를 흡수할 수 있다(Wapnir, 1998). 구리와 무기 구리 염의 경구 생체 이용률이 제한적(30-40%)임을 감안하여, 경구 PDE를 변형 계수 10(3.1항 참조)으로 나누어 비경구 PDE를 계산했다. 비경구 노출에 대한 권장 PDE는 다음과 같다.

$$\text{PDE} = 3400 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 340 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

흡입된 구리의 독성에 대해 현재 활용 가능한 자료로는 급성, 중간 또는 만성 흡입 MRL을 도출하기에 적절하지 않다고 판단되었다(ATSDR, 2004). 경구 PDE를 변형 계수 100(3.1항 참조)으로 나누어 흡입 PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 3400 \text{ } \mu\text{g/day} / 100 = 34 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H, Uauy R. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr* 2003;77(3):646-50.

ATSDR. Profile for copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004

Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, Bucher JR. Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1993;21:461-475.

IPCS. Copper. Environmental Health Criteria 200. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1998.

Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):1054S-60S.

금(GOLD)

금에 대한 PDE요약

Gold (Au)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g/day}$)	322	322	3.2

서론

금(Au)은 원소로 +1에서 +5까지 산화 상태로 존재하며, 1가와 3가 형태가 가장 일반적이다. 금 원소는 거의 흡수되지 않으며 결과적으로 생물학적으로 활성이 있다고 생각되지 않는다. 금은 운반체나 염화금과 L-Au^+ (L은 포스페인, 포스파이트, 혹은 아르신이다; Telles, 1998) 같은 복합체 상태로 유기 합성에 촉매제 용도로 사용된다. 의약품에서 금의 유일한 기원은 촉매제이다. 금(1+) 염이 치료 용도로 사용된다.

안전 제한 독성

금 독성에 대한 대다수 정보는 치료 목적의 사용을 바탕으로 한다. 현재 활용 가능한 치료제는 1가 금(1+) 과 황 리간드의 금 염(Au-S)이지만, 원소성 금(metallic gold)도 연구되었다. 30 mg/일 용량으로 콜로이드성 원소 금을 1주일 동안 환자 10명에게 투여하고, 다음 주에는 60 mg/일 용량으로 투여하거나, 그 반대 방식으로 투여한 실험에서 독성이 관찰되지 않았다. 이 환자들은 추가로 2년 동안 30 mg/일의 용량을 투여받으며 계속해서 실험에 참여했다. 혈액, 신장, 간 독성 증거가 발견되지 않았으며, 류마티스 관절염의 임상 증상과 사이토카인 변수가 일부 개선되었다(Abraham and Himmel, 1997).

금 화합물에 대해 장기 동물 및 인체 자료가 있다. 금 화합물을 랫트에 주사했을 때 신장 병변이 발생했고(Payne and Saunders, 1978), 사람에서도 유사한 영향이 나타났으며(Lee et al, 1965), 개에서는 위장관 독성이 관찰되었다(Payne and Arena, 1978). 하지만 이 실험들은 1가 금(Au(1+)) 또는 의약품 불순물과 관련이 없는 형태의 금으로 실시한 것으로, 의약품 중의 금 불순물에 대한 PDE를 구하는데 충분한 연관성이 있다고 생각되지 않는다.

의약품에 존재할 가능성이 있는 금 형태를 사람이나 동물에 투여하여 독성을 연구해 금의 경구 PDE를 설정하는데 활용할 수 있는 자료는 없다. 금(3+)이 독성을 나타내는 것으로 생각되며, 촉매 반응에 사용된다(예, 삼염화금). 금(3+) 복합체에 대한 자료는 제한적이다. 한 연구에서 금(3+)화합물 $[\text{Au}(\text{en})\text{Cl}_2]\text{Cl}$ (dichloro(ethylenediamine-aurate³⁺ion))을 랫트의 신장과 간에서 최소한의 조직학적 변화를 유발했으며, 이 화합물을 32.2 mg/kg 용량으로 랫트 복강에 14일간 투여했을 때는 신세뇨관 괴사는 발견되지 않았다(Ahmed et al, 2012).

PDE - 경구 노출

금 노출에 따른 독성학적으로 유의미한 종말점은 신장 독성이다. 신장 독성 종말점이 금 독성의 민감성 종말점이기 때문에, 복강 경로로 금(3+)을 랫트에 투여한 실험은 경구 PDE 설정에 적합한 것으로 생각되었다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 감안하면, 경구 PDE는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{PDE} = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10 = 322 \text{ } \mu\text{g/day}$$

LOAEL을 사용해 PDE를 설정하고 독성학적 평가가 완벽하지 않으므로 F5에 10의 계수를 선택했다.

PDE - 비경구 노출

Gold sodium thiomalate 50 mg을 사람에게 근육 주사했을 때 >95%의 생체이용률을 나타냈다(Blocka et al, 1986). 2/mg/kg 용량의 Gold sodium thiomalate를 토끼에게 근육 주사한 경우 약 70%가 흡수되었다(Melethil and Schoepp, 1987). 생체이용률이 높다는 점과 복강 경로에 의한 연구 결과를 이용해 경구 PDE를 설정했다는 점을 감안하여, 비경구 PDE는 경구 PDE와 동일하게 설정한다.

$$\text{PDE} = 322 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

폐에서 금의 국소조직 독성영향을 포함한 관련 흡입 및 비경구 자료가 없는 상태이므로, 경구 PDE를 변형 계수 100(3.1항 참조)으로 나누어 흡입 노출 PDE를

계산했다.

$$\text{PDE} = 322 \text{ } \mu\text{g/day} / 100 = 3.22 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

Abraham GE, Himmel PB. Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal metallic gold. J Nutr Environ Med 1997;7:295-305.

Ahmed A, Al Tamimi DM, Isab AA, Alkhawajah AMM, Shawarby MA. Histological changes in kidney and liver of rats due to gold (III) compound [Au(en)Cl₂]Cl. PLoS ONE 2012;7(12):1-11.

Blocka KL, Paulus HE, Furst DE. Clinical pharmacokinetics of oral and injectable gold compounds. Clin Pharmacokinet 1986;11:133-43.

Lee JC, Dushkin M, Eyring EJ, Engleman EP, Hopper J Jr. Renal Lesions Associated with Gold Therapy: Light and Electron Microscopic Studies. Arthr Rheum 1965;8(5):1-13.

Melethil S, Schoepp D. Pharmacokinetics of gold sodium thiomalate in rabbits. Pharm Res 1987;4(4):332-6.

Payne BJ, Arena E. The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. Vet Pathol 1978;15(suppl 5): 9-12.

Payne BJ, Saunders LZ. Heavy metal nephropathy of rodents. Vet Pathol 1978;15(suppl 5):51-87.

Telles JH, Brode S, Chabanas M. Cationic gold (I) complexes: highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes. Angew Chem Int Ed 1998;37:1415-18.

납(LEAD)

납에 대한 PDE 요약

Lead (Pb)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g/day}$)	5.0	5.0	5.0

서론

납(Pb)은 유기 형태와 무기 형태로 존재한다. 일반적으로 2가 납 화합물로는 납 아세테이트 같은 수용성 염과 납 산화물과 같은 불용성 염이 있다. 유기 납 화합물로는 가솔린 첨가제인 테트라메틸납과 테트라에틸납이 있다. 유기 납 화합물은 대기에서 상당히 빠르게 분해되고, 물과 토양에서는 무기 납 화합물을 형성한다. 사람이나 포유류에서 납의 알려진 생물학적으로 유용한 기능은 없다(ATSDR, 2007).

안전 제한 독성

사람과 동물이 납에 노출되면, 신경, 생식, 발생, 면역, 심혈관, 신장 부위에 영향이 발생할 수 있다. 일반적으로 성인과 비교해 어린이와 태아 시기에 노출되는 경우에 납 독성에 대한 민감성이 더 크다. 목표 혈중 농도 1-2 $\mu\text{g/dL}$ 을 설정했고, 모델링 프로그램(US EPA, 2009)을 이용하여 생체이용률을 100으로 가정하고 다른 노출이 없다고 가정해 PDE를 구했다. 이러한 이유로 PDE는 투여 경로에 관계없이 동일하다.

PDE - 경구 노출

경구 노출 이후 사람에서 나타나는 가장 민감하고 연관성이 큰 변수는 이상 신경 행동 영향이라 할 수 있다. 역학 조사 결과에 의하면 혈중 납 농도가 < 5 $\mu\text{g/dL}$ 인 경우에 아이에서 신경 행동 문제가 발생할 수 있다(NTP, 2011).

US EPA 모델(IEUBK(Integrated Exposure Uptake Biokinetic) 모델, 1994)(100% 흡수, 다른 납 기원이 없다고 가정)에 의하면, 5 $\mu\text{g/일}$ 경구 섭취시 0-7세(0-82개월)

어린이의 혈중 농도는 1-2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 로 환산된다(US EPA, 2007, 2009).

$\text{PDE} = 5.0 \mu\text{g}/\text{day}$

PDE - 비경구 노출

납의 경구 노출에 따른 영향은 혈중 농도를 토대로 한다. 그러므로 비경구 PDE는 경구 PDE와 같다.

$\text{PDE} = 5.0 \mu\text{g}/\text{day}$

PDE - 흡입 노출

납의 경구 노출에 따른 영향은 혈중 농도를 토대로 한다. 그러므로 흡입 PDE는 경구 PDE와 같다.

$\text{PDE} = 5.0 \mu\text{g}/\text{day}$

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

NTP. Monograph on health effects of low-level lead. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2012.

US EPA. User's Guide for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children (IEUBK) Windows. 2007.

US EPA. Integrated Exposure Uptake Biokinetic (IEUBK) Model for Lead. 1994, updated 2009. (<http://www.epa.gov/superfund/health/contaminants/lead/products.htm>; Accessed March 25, 2014)

리튬(LITHIUM)

리튬에 대한 PDE 요약

Lithium (Li)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	560	280	25

서론

리튬(Li)은 식물과 동물 조직에 존재하는 일반적인 원소이다. 리튬만 단독으로 사용되거나 다른 원소와 결합하여 촉매제로 사용되고 있다. 리튬 화합물(예, 수소화알루미늄리튬)은 유기 합성에 시약으로 사용되고 있다. 리튬은 보통 +1 산화 상태인 염으로 주로 존재한다.

안전 제한 독성

리튬은 치료제로 사용되며 조증, 양극성 장애, 재발성 단극성 우울증 치료에 리튬염 투여에 대한 인체 자료가 상당히 많다. 리튬염 치료를 위해서는 리튬 농도 측정을 포함한 의사의 잦은 모니터링이 필요하다. 투여 제형에 따라 리튬의 치료 범위는 0.6 - 1 mmol/L의 혈청 농도로 설정되었다(Grandjean and Aubry, 2009). 치료영역은 좁으며 치료용량에서 리튬 독성이 나타날 수 있다. 사람에게 리튬 투여시 노 농축 능력 감소, 갑상선 기능 저하증, 부갑상선 기능 항진증, 체중 증가 등의 위험이 증가와 연관된다(McKnight et al, 2012). 일반적인 권장 용량은 300-600 mg을 하루 3-4회 투여하는 것이다(US FDA, 2011). 동 자료를 검토하여 투여 경로별 안전 제한 독성을 파악했다.

PDE - 경구 노출

리튬의 인체 투여 경험을 PDE 산출의 출발점으로 삼았다. 최저 인체 단일 경구 투여 용량(탄산리튬 300 mg(56 mg Li))을 이용해 경구 PDE를 아래와 같이 계산했다.

$$\text{PDE} = 56 \text{ mg/day} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 0.56 \text{ mg/day} = 560 \text{ } \mu\text{g/day}$$

LOAEL(권장 일일 용량의 1/3)을 이용해 PDE를 설정했으므로 F5에 10의 계수를 선택했다.

PDE - 비경구 노출

비경구 PDE를 구하는데 활용할 수 있는 적절한 자료가 없다. 하지만 경구 생체이용률(85%) 데이터에 근거하여(Grandjean and Aubry, 2009), 경구 PDE를 변형계수 2(3.1항 참조)로 나누어 비경구 PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 560 \mu\text{g/day} / 2 = 280 \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

염화리튬 0.6 mg/m³과 1.9 mg/m³ 용량에 4-8주 동안(5일/주, 6시간/일) 토끼를 노출시켰다(Johansson et al. 1988). 광학현미경과 전자현미경으로 폐를 조사했으며, 이때 염증 변화에 중점을 두어 관찰했다. 유의미한 영향이 보고되지 않았으므로, 최고 용량을 이용해 PDE를 설정했다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 고려할 때, 흡입 PDE는 다음과 같이 계산된다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{1.9\text{mg/m}^3 \times 6\text{h/d} \times 5\text{d/wk}}{24 \text{ h/d} \times 7\text{d/wk}} = \frac{0.34\text{mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00034\text{mg/L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.00034\text{mg/L} \times 1440\text{L/d}}{4 \text{ kg}} = 122.04\mu\text{g/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 122.04 \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 2.5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 = 25 \mu\text{g/day}$$

참고문헌

Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. CNS Drugs 2009;23(4):331-49.

Johansson A, Camner P, Curstedt T, Jarstrand C, Robertson B, Urban T. Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. J Appl Toxicol 1988;8:373-5.

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379:721-728.

US FDA. Lithium carbonate product label, 2011. (available at drugs@fda; accessed May 1, 2014)

수은(MERCURY)

수은에 대한 PDE 요약

Mercury (Hg)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	30	3.0	1.2

서론

수은(Hg)은 환경에 널리 존재하는 원소이다. 수은은 원소 수은, 무기 수은, 유기 수은의 세 가지 형태로 존재한다. 완제의약품에 잔류할 가능성이 가장 큰 형태는 무기 수은이다. 그러므로 이 안전성 평가는 원소 수은이나 무기 수은과 관련된 독성학적 데이터를 바탕으로 한다. 이 안전성 평가와 그에 따라 도출한 PDE는 유기 수은에 적용되지 않는다.

안전 제한 독성

무기 수은이 인체에서 발암성을 나타낸다는 자료는 없다. 염화수은의 발암성에 대한 동물 자료도 제한적이다. 국제암연구소(IARC)는 인체 발암성과 관련하여 무기 수은 화합물을 분류할 수 없다고 결론 내렸다(그룹 3; IARC, 1997).

유기 수은과 비교하여 무기 수은 화합물은 유의미하게 낮은 경구 생체이용률을 보이며, 신경, 부식성, 조혈, 신장 영향과 피부 질환(지단 동통)을 포함한 여러 가지 독성학적 영향을 유발한다. 무기 수은과 염에 대한 안전 제한 독성은 신장 독성이다. 후각 경로를 통해 뇌에 직접 흡수된 사례가 보고되었다(Shimada et al, 2005).

PDE - 경구 노출

염화수은을 랫트와 마우스에 2년동안 투여하여 조사한 NTP 실험 결과가 있다. 랫트를 상대로 6개월 동안 위관 영양 공급 실험을 선택했는데, 2년 실험 자료에 비하여 임상 병리학적 평가 자료가 더 구체적이고 용량 범위도 더 넓었기 때문이다($0.312 - 5 \text{ mg HgCl}_2/\text{kg}/5\text{d per week}$). 절대 및 상대(체중 대비) 신장 중량이 $0.625 \text{ mg}/\text{kg}$ 부터 증가했다. 임상 화학 변수 가운데 일부 항목이 모든 수컷에서

관찰되었다(크레아티닌, 칼륨, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase 감소). 이와 같은 결과는 용량 의존성을 보이지 않았다. 염화수은 0.625 mg 수준부터 신장병 발생 빈도와 심각성(최소 수준에서 경증) 증가가 나타났다. JECFA 평가(JECFA, 2011)에 의하면, 6개월 랫트 실험에서 나타난 신장 이상 반응(체중 증가)에 근거하여 BMDL₁₀ 0.06 mg Hg/kg/day(주5일 투여 결과를 토대로 조정)을 도출했다(NTP, 1993). 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 이용하여 경구 PDE를 다음과 같이 계산한다.

$$PDE = 0.06 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1 = 0.03 \text{ mg/day} = 30 \text{ } \mu\text{g/day}$$

최저 용량 수준에서 6개월 실험 결과와 2년 실험 결과가 유의미하지 않다고 판단되므로 F4를 1로 설정했고, BMDL₁₀을 NOAEL로 간주하므로 F5를 1로 설정했다(Sargent et al, 2013).

PDE - 비경구 노출

동물 실험에서 무기 수은의 경구 생체이용률이 10-30% 범위인 것으로 보여진다(ATSDR, 1999). 그러므로 경구 PDE를 변형 계수 10(3.1항 참조)으로 나누어 비경구 PDE를 계산했다.

$$PDE = 30 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 3.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

14~20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 공기 TWA 범위에서 조사한 결과에서 알 수 있는 바와 같이, 흡입 노출 이후 가장 민감한 변수는 신경 행동학적 이상이다(US EPA, 1995; EU SCOEL, 2007). 치과 의사가 저농도 수은에 노출되었을 때(14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)보인 신경 행동학적 영향(Ngim et al. 1992)을 감안하면, TWA를 LOAEL로 간주할 필요가 있다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 감안하고 원소 수은 증기에 대한 장기 흡입 노출을 기준으로 흡입 PDE를 계산한다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{14 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ hr/d} \times 6 \text{ d/wk}}{24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{4 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0.004 \mu\text{g/L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.004 \mu\text{g/L} \times 28800 \text{ L}}{50 \text{ kg}} = 2.30 \mu\text{g/kg}$$

$$\text{PDE} = 2.30 \text{ } \mu\text{g/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 1.2 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE 설정에 LOAEL을 사용했으며 후각 경로를 통해 수은이 뇌에 직접 전달될 가능성을 고려하여 F5에 10의 계수를 선택했다.

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for mercury. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1999.

EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2007;SCOEL/SUM/84.

IARC. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1993;58, updated in 1997.

JECFA. Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additive Series 63. Joint Expert Committee on Food Additives. Rome, 2011.

Ngim CH, Foo SC, Boey KW, and Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. Br J Ind Med 1992;49(11):782-90.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS No. 7487-94-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1993;NTP TR 408.

Sargent EV, Faria E, Pfister T, Sussman RG. Guidance on the establishment of daily exposure limits (ADE) to support risk-based manufacture of pharmaceutical products. Reg Toxicol Pharmacol 2013;65:242-250.

Shimada A, Nagayama Y, Morita T et al. Localization and role of metallothioneins in the olfactory pathway after exposure to mercury vapor. Exp Toxicol Pathol 2005;57:117-125.

US EPA. Mercuric chloride (HgCl₂)(CASRN7487-94-7). Integrated Risk Information System (IRIS). 1995.

몰리브덴(MOLYBDENUM)

몰리브덴에 대한 PDE 요약

Molybdenum (Mo)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	3400	1700	11

서론

몰리브덴(Mo)의 주요 산화 상태는 +4와 +6이고, 이 가운데 가장 일반적인 형태가 옥시음이온(oxyanion)이다. 토양과 자연수에서 발생하는 몰리브덴의 주된 형태는 몰리브데이트 이온, MoO_4^{2-} 이고, MoO_4^{2-} 는 K^+ , NH_4^+ 및 Ca^{2+} 를 포함해 다양한 양이온과 용해성 화합물을 형성한다. 몰리브덴은 0.1 - 10 mg/kg의 농도로 토양에 다양한 형태로 존재한다. MoO_2 및 MoS_2 는 물에 녹지 않는다. 채소, 유제품, 육류에 널리 존재한다. 몰리브덴 화합물(예, Bi-Mo, Fe-Mo, 산화몰리브덴, Mo 복합체)이 유기 합성에서 촉매제로 사용된다.

몰리브덴은 유아부터 성인까지 상위레벨 섭취 범위가 100-600 $\mu\text{g}/\text{일}$ 로 추산되는 필수 원소이다(EC Scientific Committee on Food, 2000). 몰리브덴 결핍 시에 야맹증, 메스꺼움, 방향 감각 상실, 혼수상태, 심박 급속증 및 급속 호흡(빈호흡)을 나타낼 수 있고, 높은 혈중 메티오닌을 포함한 다양한 생화학적 이상 증상을 보이기도 한다. 또한 영양 수액제를 투여 받은 환자에서 거의 검출되지 않는 혈청 요산 농도가 보고되었다(Abumrad et al. 1981).

안전 제한 독성

삼산화물로서 몰리브덴은 돌연변이성이 없고(NTP, 1997), 네델란드 국립 공중보건 환경 연구소(RIVM) 평가에서 유전독성이 없는 것으로 결론이 내려졌다(RIVM, 2001). IARC나 미국 EPA에 의해 발암성이 평가되지 않았다. 경구 경로에 의한 독성은 낮다. 몰리브덴을 흡입 경로로 마우스에 투여했을 때, 발암성을 나타냈다는 증거가 일부 있다. 이 노출 경로에서 독성학적 연관성이 가장 큰 변수는 발암성 영향이라 할 수 있다.

PDE - 경구 노출

몰리브덴산나트륨 2수화물을 60mg Mo/kg/day 용량 수준을 사료에 섞어 랫트에 주어 90일간 독성을 조사한 실험시 체중, 체중 증가, 사료 전환 효율, 일부 장기 중량(절대 중량과 체중 대비 상대 중량), 신장 조직 병리학(암컷 2마리의 근위요세관에서 약간의 미만성 증식증 발생)과 관련된 영향을 포함한 여러 가지 영향이 관찰되었다(Murray et al, 2014). 60일 동안 회복 기간을 거친 다음에는 수컷 랫트의 체중 감소를 제외하고 이상 반응이 발견되지 않았다. 생식 기관, 발정 주기, 정자 변수 등에 대한 이상 반응은 관찰되지 않았다. 이에 따라 NOAEL이 17mg Mo/kg/day라고 결론을 내렸다. 이 용량에서 독성이 전혀 관찰되지 않았다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 이용해 경구 PDE를 다음과 같이 계산한다.

$$\text{PDE} = 17 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 3.4 \text{ mg/day} = 3400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 비경구 노출

Vyskocil & Viau(1999)는 인체에서 경구 생체 이용률이 28-77% 범위라고 보고했다. Turnland 등(2005)은 건강한 사람의 몰리브덴 흡수율이 약 90%라고 보고했다. 그러므로 경구 PDE를 변형 계수 2(3.1항 참조)로 나누어 비경구 PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 3400 \text{ } \mu\text{g/day} / 2 = 1700 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

흡입된 삼산화몰리브덴은 수컷과 암컷 마우스에서 암을 유발했다(NTP, 1997). 또한 여러 가지 자료를 고려하면, 몰리브덴산칼슘과 몰리브덴산아연은 사람에게 암을 유발할 가능성이 있다(NAS, 2000). 암컷 마우스의 선종/암종 발병률 데이터(종합)(0, 10, 30, 100 mg/m³ 노출 집단에서 각기 3/50, 6/50, 8/49, 15/49)를 이용하여 모델링을 실시하고 선형 외삽을 했으며, 폐암 단위 위해성이 2.6 x 10⁻⁵/μg/m³미만으로 산출되었다(NAS, 2000). 1:100000의 위해성 수준을 적용해 흡입 PDE를 다음과 같이 계산했다.

$$\text{흡입 PDE} = \frac{1 \times 10^{-5}}{2.6 \times 10^{-5} / \mu\text{g/m}^3} = 0.38 \mu\text{g/m}^3$$

$$\text{PDE} = 0.38 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000\text{L}/\text{m}^3 \times 28800\text{L}/\text{day} = 10.9\mu\text{g}/\text{day}$$

단위 위해성 방법으로 도출한 PDE를 조정하는데 변형계수를 사용되지 않는다.

참고문헌

Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr* 1981;34(11):2551-9.

EC Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of molybdenum. European Commission Committee on Food, 2000 (available at ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h_en.pdf; accessed March 21, 2014).

Miller RF, Price NO, Engel RW. Added dietary inorganic sulfate and its effect upon rats fed molybdenum. *J Nutr* 1956;60(4):539-47.

Murray FJ, Sullivan FM, Tiwary AK, Carey S. 90-Day subchronic toxicity study of sodium molybdate dihydrate in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013: (need to get this information; not yet available)

NAS. Toxicological risks of selected flame-retardant chemicals: Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Academy of Sciences National Research Council; 2000. (available at <http://www.nap.edu/catalog/9841.html> accessed March 21, 2014)

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of molybdenum trioxide (CAS No. 1313-27-5) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1997.

RIVM. RIVM Report 711701025: Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Ruksinstutuut Voor Volksgezondheid En Milieu (National Institute of Public Health and the Environment). 2001

Turnland JR, Keyes WR, Peiffer GL. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am J Clin Nutr* 1995;62:790-796.

Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol* 1999;19:185-192.

니켈(NICKEL)

니켈에 대한 PDE 요약

Nickel (Ni)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	220	22	6.0

서론

니켈(Ni)은 첫 번째 전이 원소의 10족 원소이다. 니켈이 0, +1, +2, +3의 원자가를 가질 수 있지만, 주요 산화 상태는 +2이다. 니켈은 다양한 미네랄 형태로 존재하는 자연적으로 발생하는 원소이다. 일반적으로 수용성을 토대로 니켈 화합물을 분류하며, 염화니켈, 황산니켈, 질산니켈을 포함한 용해성이 큰 니켈 화합물일수록, 산화니켈과 황화니켈과 같은 용해성이 낮은 형태보다 독성이 더 큰 경향이 있다(ATSDR, 2005). 니켈은 영양학적으로 사람에게 필수적이지 않지만, 니켈 결핍 시에 동물에게 이상 반응을 유발할 수 있다. 니켈-알루미늄 합금 같은 니켈은 수소화 반응에 촉매제로 사용된다. 정량 분무 흡입 성분에 사용되기도 하는 스테인리스스틸은 크롬을 함유하는 철 기반 합금이며, 산화물로서 니켈(<1-38%)도 함유할 수 있다(Stockmann-Juvala et al, 2013; NTP, 2006). 1일 니켈 섭취량은 100-300 $\mu\text{g}/\text{day}$ 이다(US EPA, 1996).

안전 제한 독성

니켈은 유전 독성이 있으나 돌연변이성은 없다(IARC, 2012). 니켈 염의 경구 투여시 발암성을 보이지 않았다(Heim et al, 2007). 염의 종류에 따라 일부 설치류 흡입 실험에서 종양 증가가 나타났다(ATSDR, 2005; EU EFSA, 2005). 미국 EPA는 니켈 제련 분진의 발암성에 대한 증거가 충분하다고 결론을 내렸다(US EPA, 2012). 니켈 제련 분진과 달리 니켈 합금이나 스테인리스스틸 생산 현장에서 일하는 작업자에서는 암 위험의 유의미한 증가가 발견되지 않았다(ATSDR, 2005). 모든 종류의 니켈을 종합하여 IARC(2012)는 니켈을 인체 발암물질(그룹 1)로 분류했다.

사람과 동물이 다량의 니켈을 섭취하면, 복통, 체중 감소, 혈액과 신장에 대한 이상 반응이 발생할 수 있다. 사람은 일반적으로 장기간 피부 접촉 시에 니켈에

민감성을 나타낸다. 니켈이 함유된 물을 단회 경구 투여했을시 니켈 민감성 사람에서 피부염이 발생될 수 있다는 자료가 있다(Nielsen et al, 1999). 용해성 니켈 염의 oral reference dose (US EPA, 1996) 도출 시에, 니켈 과민성인 사람은 고려하지 않았다. 만성 흡입 시에는 사람과 동물 모두에서 폐와 비강 부위의 염증 등 이상 변화가 발생할 수 있다. 니켈 제련소와 주물 공장 작업자에서 기관지염, 기종, 섬유증, 폐 기능 손상 등이 발견되었다(ATSDR, 2005). 용해성 황산 니켈을 투여 받은 랫트에서 발생한 염증성 폐 병변은 전반적으로 유사했지만, 불용성 산화니켈을 투여 받은 랫트에서 발생한 병변보다 심각성이 덜 했다(Benson, 1995). 용해성 니켈의 독성이 더 큰 것으로 보이며, 용해성 니켈이 폐에 보다 빨리 흡수된다(Schaumlöffel, 2012).

PDE - 경구 노출

황산니켈 육수화물을 10, 30, 50 mg/kg/day의 용량으로 랫트에 2년 동안 투여한 발암성 실험에서, 투여 관련 종양이 관찰되지 않았다. 모든 용량 수준에서 0-105주 동안 암컷의 사망률은 유의미한 노출-반응을 나타냈고, 103주차에 암컷과 수컷 모두에서 용량 의존적 체중 감소가 관찰되고 이는 30과 50 mg/kg/day 용량 투여군에서 유의미한 결과가 나왔다(Heim et al, 2007). LOAEL(10 mg/kg/day; 2.2 mg Ni/kg/d)을 적용하고 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 감안하여 경구 PDE를 다음과 같이 계산할 수 있다.

$$\text{PDE} = 2.2 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 = 0.22 \text{ mg/day} = 220 \text{ } \mu\text{g/day}$$

LOAEL을 PDE 설정에 사용했으므로 F5에 10의 계수를 선택했다.

PDE - 비경구 노출

안정적인 니켈 동위원소를 이용한 인체 실험에서, 섭취한 양의 29-40%가 흡수되었다(분변 배출 자료 기준)(Patriarca et al. 1997). 음식이 니켈 흡수에 미치는 영향을 조사한 다른 실험에서는, 투여량의 2-23%가 흡수되는 것으로 나타났다(Nielsen et al, 1999). 그러므로 니켈과 수용성 니켈 화합물의 제한적인 경구 생체 이용률을 토대로, 경구 PDE를 변형 계수 10(3.1항 참조)으로 나누어 비경구 PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 220 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 22 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

흡입 PDE 계산을 위하여 활용 가능한 자료에서 연관성 있는 니켈 형태에 대한 자료를 선택했다. 산화니켈을 햄스터(Wehner et al. 1984)나 마우스(NTP, 2006)에 2년 동안 투여한 실험에서 종양이 관찰되지 않았다. 랫트에서 암을 유발한다는 증거가 일부 있으나(NTP, 2006), 원소 니켈 흡입 시의 발암성에 대한 증거는 없다(Oller et al, 2008). 니켈의 경우에는 변형 계수 방법이 적합하다고 생각했는데, 흡입 의약품에 존재할 가능성이 있는 형태와 수준에서는 발암성에 대한 증거가 없기 때문이다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)와 랫트 실험에서 구한 NOAEL(0.5 mg Ni/m³/day)을 토대로 계산한 흡입 PDE는 다음과 같다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{0.5\text{mg/m}^3 \times 6\text{hr/d} \times 5\text{d/wk}}{24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{0.089\text{mg/m}^3}{1000\text{L/m}^3} = 0.000089\text{mg/L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.000089\text{mg/L} \times 290\text{L/d}}{0.425 \text{ kg bw}} = 0.060\text{mg/kg}$$

$$\text{PDE} = 0.060 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1 = 6.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

상대적으로 불용성 형태의 니켈이 폐에 축적될 가능성과, 모든 형태의 니켈 흡입시 조직 병리학적 검사에서 폐에서 염증이 관찰되었으므로 F4에 대해 10의 계수를 선택했다.

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for nickel. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

Benson J, Chang I-Y, Cheny YS, Hahn FF, Kennedy CH, et al. Fundam Appl Toxicol 1995;28:232-244.

EU EFSA. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the Commission related to the tolerable upper intake level of nickel. European Food Safety Authority. EFSA Journal 2005;146:1-21.

Haney JY, McCant DD, Sielken RL, Valdez-Flores C, Grant RL. Development of a unit risk factor for nickel and inorganic nickel compounds based on an updated carcinogenicity toxicity assessment. Reg Toxicol Pharmacol 2012;62: 191-201.

Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR. Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 2007;224:126-37.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, et al. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;154:67-75.

NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide (CAS NO. 1313-99-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services. 2006;Technical Report Series No. 451.

Oller AR, Kirkpatrick DT, Radovsky A, Bates HK. Inhalation carcinogenicity study with nickel metal powder in Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:262-75.

Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, Falk HL, MacFarland HN, et al. Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. *J Natl Cancer Inst* 1974;54:1165-72.

Patriarca M, Lyon TD, Fell GS. Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *Am J Clin Nutr* 1997;66:616-21.

Schaumlöffel D. Nickel species: analysis and toxic effects. *J Trace Elements Med Biol* 2012;26:1-6.

Stockmann-Juvala H, Hedberg Y, Dhinsa NK, Griffiths DR, Brooks PN, Zitting A, Odnevall Wallinder, I Santonen T. Inhalation toxicity of 316L stainless steel powder in relation to bioaccessibility. *Human Exp Toxicol* 2013;32(11):1137-1154.

US EPA. Nickel, soluble salts (CASRN various). Integrated Risk Information System (IRIS). 1996.

US EPA. Nickel refinery dust (no CASRN). Integrated Risk Information System (IRIS). 2012.

Wehner AP, Dagle GE, Busch RH. Pathogenicity of inhaled nickel compounds in hamsters. *IARC Sci Publ* 1984;(53):143-51.

팔라듐(PALLADIUM)

팔라듐에 대한 PDE 요약

Palladium (Pd)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	100	10	1.0

서론

팔라듐(Pd)은 연성의 강철-백색 원소이고, 다른 백금류 원소 및 니켈과 유사하며 이들과 함께 존재한다. 팔라듐은 Pd(0)(원소성), Pd(2+) 및 Pd(4+)의 세 가지 상태로 존재한다. 팔라듐은 유기 원소 화합물을 형성할 수 있고, 이 가운데 일부만 산업적으로 사용된다. 팔라듐(다양한 지지체의 팔라듐)은 수소화 반응에 촉매제로 사용되고 있다. 팔라듐 원소는 공기 중에서 안정하고, 왕수와 질산을 제외한 대부분의 시약에 대하여 저항력이 있다.

안전 제한 독성

팔라듐을 음용수에 용해하여 10, 100, 250 ng/mL 용량으로 수컷 랫트에 투여한 90일 실험에서 신장에 팔라듐이 축적되지만 간, 폐, 비장, 뼈에서는 축적되지 않는 것으로 나타났다. 주로 분변 경로로 배출되었다(Iavicoli et al, 2010). 세균이나 포유류 세포를 이용한 다양한 팔라듐 화합물의 돌연변이성을 조사한 결과(*Salmonella typhimurium*을 이용한 Ames test; *Escherichia coli*을 이용한 SOS chromotest; human lymphocytes을 이용한 micronucleus test) 모두 음성으로 나타났다(IPCS, 2002; Kielhorn et al, 2002). 동 자료를 검토하여 투여 경로별 안전 제한 독성을 파악했다.

PDE - 경구 노출

팔라듐 염의 독성과 발암성을 조사한 장기 동물 실험이 많이 실시되었다. 하지만 현재까지 독성학적 실험에 대한 현행 가이드라인에 따라 실시된 것은 없다. 활용 가능한 자료에 의하면 팔라듐의 NOAEL은 0.8-1.5 mg/kg 범위이다. 염화팔라듐(2+)을 식수에 넣어 약 1.2mg Pd/kg/day 용량으로 마우스에 투여하며 일생동안 조사한 결과, 암컷과 수컷의 여러 내부 장기에서 아밀로이드증 발병률이 유의미

하게 높았고, 수컷은 성장 억제가 나타났으나 암컷은 그렇지 않았다(Schroeder and Mitchner, 1971; IPCS, 2002). 또한 발암성 변수와 관련된 징후도 있었지만, 실험 방법(단일 용량 수준, 암컷과 수컷 랫트의 종양 비율의 풀링(pooling), 투여 군과 대조군 연령의 유의미한 증가)을 고려했을때 발암성을 평가하기에 자료의 유용성이 제한적이었다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)와 LOEL(1.2 mg/kg/day)를 토대로 경구 PDE를 계산했다.

$$PDE = 1.2 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5 = 0.1 \text{ mg/day} = 100 \text{ } \mu\text{g/day}$$

LOEL을 이용해 PDE를 도출했으므로 F5에 5의 계수를 선택했다.

PDE - 비경구 노출

팔라듐의 안전성 자료검토로는 비경구 노출에 대한 PDE를 계산하는데 활용할 수 있는 유의미한 평가 자료를 파악할 수 없었다.

염화팔라듐(2+)(PdCl₂)는 소화관에서 잘 흡수되지 않았다(아직 젖이 떨어지지 않은 3-4일 지난 새끼랫트는 약 5%, 성인 랫트는 초기 경구 용량의 < 0.5%). 기관 삼관 또는 정맥 노출 이후 성체 랫트의 흡수/유지 비율이 더 높아, 투여 이후 40일 뒤에 투여량의 총 체내 부담 비율이 각각 5%와 20%를 나타냈다(IPCS, 2002). 팔라듐의 제한적인 경구 생체 이용률을 감안하여, 경구 PDE를 변형 계수 10(3.1항 참조)으로 나눠 비경구 PDE를 계산했다.

$$PDE = 100 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 10 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

적절한 팔라듐 흡입 노출 자료가 없다. 그러므로 경구 PDE를 변형 계수 100(3.1항 참조)으로 나누어 흡입 PDE를 계산했다.

$$PDE = 100 \text{ } \mu\text{g/day} / 100 = 1.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

Iavicoli I, Bocca B, Fontana L, Caimi S, Bergamaschi A, Alimonti A. Distribution and elimination of palladium in rats after 90-day oral administration. Toxicol Ind Health 2010;26:

IPCS. Palladium. Environmental Health Criteria 226. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2002.

Kielhorn J, Møller C, Keller D, Mangelsdorf I. Palladium - a review of exposure and effects to human health. Int J Hyg Environ Health 2002;205:417-432.

Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. J Nutr 1971;101:1431-8.

백금(PLATINUM)

백금에 대한 PDE 요약

Platinum (Pt)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	108	10.8	1.4

서론

백금(Pt)은 세 번째 전이 원소류의 8족 원소이다. 8족 원소의 6가지 무거운 원소들인 “백금류 원소” 또는 “백금족”이라 불리리는 팔라듐, 오스뮴, 로듐, 루테튬, 이리듐 중 가장 중요한 원소이다. 원소 백금은 여러 산화-환원 반응과 분해 반응을 촉매하며, 백금의 주요 산업적 용도는 촉매제이다. 다양한 산화상태의 백금 복합체가 있지만, 백금의 산화 상태는 주로 +2와 +4이다. Pt(2+)는 4개의 물 분자와 결합한 아쿠아 이온 $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ 을 형성한다. 가장 일반적인 Pt IV 촉매제는 테트라 및 헥사클로로백금 이온과 같은 클로로백금염이다.

안전 제한 독성

의약품에 불순물로 존재할 가능성이 있는 백금 화합물과 백금의 발암성에 관한 실험 자료가 없고 독성 자료도 제한적이다(US EPA, 2009).

백금의 염소화염이 백금 관련 과민반응을 유발하며, 산업 보건 측면에서 중요한 문제이다(US EPA, 2009). 적어도 흡입 경로에 의한 클로로백금 노출 중 과민반응이 가장 민감한 변수라 할 수 있다. 두드러기, 접촉성 피부염, 호흡기 질환(재채기, 호흡 곤란, 청색증부터 중증 천식까지 다양한 질환)이 나타날 수 있다(IPCS, 1991). 증상 해결에는 노출 감소가 효과적이었다(Merget et al, 2001). 중성 복합체와 할로젠화 리간드가 없는 복합체는 알레르기 반응을 나타내지 않는 것으로 보인다(US EPA, 2009; EU SCOEL, 2011). 과민 반응 위험성은 감작성 용량, 용량, 노출기간(IPCS, 1991; US EPA, 2009; Arts et al, 2006), 그리고 흡연(US EPA, 2009; Merget et al, 2000; Caverley et al, 1995)과 관련이 있는 것으로 생각된다. 동 자료를 검토하여 경로별 안전 제한 독성을 파악했다.

PDE - 경구 노출

PtCl₂(상대적으로 불용성)와 PtCl₄(용해성)를 사료에 넣어 수컷 랫트에 4주간 투여한 연구에서 PtCl₂에 대해서는 조직학적 변수와 임상 화학 변수에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 최고용량으로 시험 즉, PtCl₄ 50mg Pt/kg를 4주간 투여한 동물에게는 혈장 크레아티닌 증가와 적혈구용적률 및 적혈구 파라미터가 감소되었다. 또한 두 화합물 모두에서 조직(특히 신장)의 백금 농도 증가가 관찰되었다(Reichlmayr-Lais et al, 1992). 동 연구에서 주요 축적 부위인 신장에서 백금 화합물로 인한 독성이 관찰되었기 때문에 이 결과를 PDE를 결정하는데 사용되었다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)와 NOAEL 10 mg Pt/kg(28일 동안 4.1mg의 Pt 섭취; 0.146mg/d)을 바탕으로 PDE를 다음과 같이 계산한다. 연구 초기에 랫트의 체중은 35g이고, 연구기간 동안 평균 체중증량은 235g였으며, 아래 계산에서는 평균 체중 135g를 사용하였다.

$$0.146\text{mg/d}/0.135\text{kg} = 1.08\text{mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 1.08 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 = 108 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 비경구 노출

백금 안전성 자료 검토로는 비경구 투여 경로에 대한 백금 염의 독성을 평가하는데 제한이 있었다. 백금 염의 경구 흡수율은 랫트의 경우 매우 낮고(위관 투여할 경우 < 1%) 사람의 경우 더 높다(식이 Pt의 경우 42~60%; US EPA, 2009). 그러므로 경구 PDE를 10의 계수(3.1항 참조)로 나누어 비경구 PDE를 구했다.

$$\text{PDE} = 108 \text{ } \mu\text{g/d}/10 = 10.8 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

축매 전환 장치에 클로로백금이 사용되므로, 동물 실험(Biagini et al, 1983)과 인체 실험(Pepys et al, 1972; Pickering 1972; Merget et al, 2000; Cristaudo et al, 2007)이 많이 진행되었다. 미국 EPA(1977; 2009)와 European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (EU SCOEL, 2011)도 민감성에 근거하여 클로로백금의 안전성을 조사했다. EU SCOEL은 현재의 데이터베이스로는 용해성 백금 염의 작업장 노출 한계 기준을 설정기 어렵다고 결론을 내렸다. 미국 DoL(2013)은

용해성 백금 염의 작업장 노출 기준을 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 으로 설정했다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용해 흡입 PDE를 다음과 같이 계산한다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{2\mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8\text{hr}/\text{d} \times 5\text{d}/\text{wk}}{24 \text{ hr}/\text{d} \times 7 \text{ d}/\text{wk}} = \frac{0.48\mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ m}^3/\text{L}} = 0.00048\mu\text{g}/\text{L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.00048\mu\text{g}/\text{L} \times 28800\text{L}/\text{d}}{50 \text{ kg}} = 0.27\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$$

$$\text{PDE} = 0.27 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 1.4 \mu\text{g}/\text{day}$$

참고문헌

Arts JHE, Mommers C, de Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36:219-51.

Biagini RE, Moorman WJ, Smith RJ, Lewis TR, Bernstein IL. Pulmonary hyperreactivity in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) from nose-only inhalation exposure to disodium hexachloroplatinate, Na_2PtCl_6 . *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;69:377-84.

Caverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ, Linnett PJ, Kielkowski D. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Int J Occup Environ Med* 1995;52:661-66.

Cristaudo A, Picardo M, Petrucci F, Forte G, Violante N, Senofonte O, Alimonti A. Clinical and allergological biomonitoring of occupational hypersensitivity to platinum group elements. *Anal Lett* 2007;40:3343-59.

EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for platinum and platinum compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. 2011;SCOEL/SUM/150.

IPCS. Platinum. Environmental Health Criteria 125. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1991.

Merget R; Kulzer R; Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP, Alt F, Vormberg R, Baur X, Schultze-Werninghaus G. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:364-370.

Merget R, Caspari C, Kulzer SA, Dierkes-Globisch R, Kniffka A, Degens P, et al. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case control study. *J Allergy Clin Immunol*

2001;107:707-12.

Pepys J, Pickering CAC, Hughes EG. Asthma due to inhaled chemical agents--complex salts of platinum. *Clin Exp Allergy* 1972;2:391-96.

Pickering CAC. Inhalation tests with chemical allergens: complex salts of platinum. *Proc R Soc Med* 1972;65:2-4.

Reichlmayr-Lais AM, Kirchgessner M, Bader R. Dose-response relationships of alimentary PtCl₂ and PtCl₄ in growing rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992;6(3):183-7.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Platinum-group metals. *Environmental Health Effects Research Series* 1977;EPA-600/1-77-040.

US EPA. Toxicological review of halogenated platinum salts and platinum compounds. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2009. EPA/635/R-08/018

백금족 원소(Platinum-Group Elements)

백금족 원소에 대한 PDE요약

이리듐(Ir), 오스뮴(Os), 로듐(Rh), 루테튬(Ru)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	100	10	1.0

서론

백금과 팔라듐을 제외하고 다른 백금족 원소(platinum-group elements; PGE)의 독성 자료는 제한적이다. 산업 현장에서 PGE에 노출되면 접촉성 피부염과 호흡기 증상을 동반하는 과민 반응이 나타날 수 있다(Goossens et al, 2011). 일부 백금족 원소에 대한 급성 LD₅₀자료가 있으나, PDE를 설정하기에는 충분하지 않으며, 장기 독성시험 자료는 없다. 적어도 조직 고정에 사용될 때는, RuO₄가 OsO₄보다 더 강력한 산화제로 보인다(Gaylarde and Sarkany, 1968; Swartzendruber et al, 1995). PGE의 용해성 염이 원소보다 독성을 더 나타내는 것으로 생각된다(Wiseman and Zereini, 2009).

PGE의 독성 정보가 부족하므로 보다 보수적인 방법을 채택하여 백금보다는 팔라듐 PDE 자료에 근거해 투여경로별 PDE를 설정한다. PGE의 제한적인 안전성 정보를 아래에서 정리한다.

안전성 평가

이리듐, 오스뮴, 로듐, 루테튬의 안전성 자료는 제한적이다.

- 이리듐
 - Comet assay 중 랫트의 섬유아세포를 염화이리듐(3+) 수화물로 24시간 배양했을 때 이리듐에 의한 DNA single strand 절단이 발생하였다. 2시간 동안 배양했을 때에는 strand 절단이 발생하지 않았다(Iavicoli et al, 2012).
 - 염화이리듐(3+) 수화물을 물에 용해시켜(0, 0.019, 0.19, 1.9, 9.5, 19 μg Ir/d), 랫트(Wistar rat)에 90일간 투여하고 신장 독성을 평가했다(Iavicoli et al, 2011). 0.19 $\mu\text{g}/\text{d}$ 용량부터 신장 독성 징후가 나타났지만, 이 연구는 경구 PDE를 설정하기에는 적절하지 않았다.

- 오스뮴

- 사산화오스뮴은 물에 잘 녹지 않는다(Luttrell and Giles, 2007). 원소성 오스뮴은 독성을 나타내지 않는다(McLaughlin et al, 1946).
- 사산화오스뮴은 관절염 치료에 사용된다. OsO₄ 증기는 심각한 눈 손상과 눈, 코, 목, 기관지, 폐, 피부, 간, 신장 자극과 손상을 유발할 수 있다(USDOL, 1978; Luttrell and Giles, 2007).
- 사산화오스뮴의 Permitted Exposure Limit (PEL) TWA(오스뮴으로써)는 0.002 mg/m³이다(UsDoL, 2013).

- 로듐

- 로듐 염(K₂RhCl₅, (NH₄)₃RhCl₆)은 *Salmonella typhimurium*에서 유전 독성을 나타냈다(Bünger et al, 1996). 이 시험에서 로듐은 세포 독성과 유전 독성이 팔라듐과 비슷했고, 백금에 비해서는 독성이 적었다. Comet assay 중 랫트의 섬유아세포에 염화로듐(3+) 수화물을 2시간 또는 24시간 배양하고 분석했을 때 DNA single strand 절단이 발생하였다(Iavicoli et al, 2012). RhCl₃는 사람 림프구 소핵 시험에서 유전 독성을 나타냈고, 백혈구에서 DNA migration이 증가(Comet assay)했다 (Migliore et al, 2002).
- 염화로듐을 마우스에 투여하고 일생에 걸쳐 발암성을 조사한 연구에서 음용수 농도가 5 ppm 수준인 경우에 대조군과 비교하여 시험군의 종양 발생 빈도가 더 컸다. 팔라듐과 유사하게 종양에 관한 자료는 발암성에 관한 결론을 내리기에 너무 제한적이였다(Schroeder and Mitchener, 1971).
- 로듐(Rh로써) 원소 가스와 불용성 화합물의 PEL TWA는 0.1 mg/m³이다. 로듐의 용해성 화합물의 PEL TWA는 0.001 mg/m³이다 (UsDoL, 2013).

- 루테튬

- 여러 가지 루테튬 복합체가 *Salmonella typhimurium* 균주 TA98과 TA100에서 유전 독성 반응을 보였다(Monti-Bragadin et al, 1975; Yasbin et al, 1980; Benkli et al, 2009).
- 루테튬의 경구 흡수율은 낮다(약 4%). 비경구 투여시 반감기는 약 200일이다. 섭취된 루테튬 화합물은 뼈에 축적된다(Furchner et al, 1971).

참고문헌

- Benkli K, Tunali Y, Cantürk S, Artagan O, Alanyali F. Cytotoxic and genotoxic effects of $[\text{Ru}(\text{phi})_3]^{2+}$ evaluated by Ames/Salmonella and MTT methods. *Europ J Medic Chem* 2009;44:2601-5.
- Bünger J, Stork J, Stalder K. Cyto- and genotoxic effects of coordination complexes of platinum, palladium and rhodium in vitro. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;69(1):33-8.
- Furchner JE, Richmond CR, Drake GA. Comparative Metabolism of Radionuclides in Mammals - VII. Retention of ^{106}Ru in the Mouse, Rat, Monkey and Dog. *Health Physics* 1971;21(3):355-65.
- Gaylarde P, Sarkany I. Ruthenium tetroxide for fixing and staining cytoplasmic membranes. *Science* 1968;161(3846):1157-8.
- Goossens A, Cattaert N, Nemery B, Boey L, De Graef E. Occupational allergic contact dermatitis caused by rhodium solutions. *Contact dermatitis* 2011;64:158-61.
- Iavicoli I, Fontana L, Marinaccio A, Calabrese EJ, Alimonti M, Pino A et al. The effects of iridium on the renal function of female Wistar rats. *Ecotoxicol Environ Safety* 2011;74:1795-9.
- Iavicoli I, Cufino V, Corbi M, Goracci M, Caredda E, Cittadini A et al. Rhodium and iridium salts inhibit proliferation and induce DNA damage in rat fibroblasts in vitro. *Toxicol in vitro* 2012;26(6):963-9.
- Luttrell WE, Giles CB. Toxic tips: Osmium tetroxide. *J Chemical Health Safety* 2007;Sept/Oct:40-1.
- McLaughlin AIG, Milton R, Perry KMA. Toxic manifestations of osmium tetroxide. *Brit J Ind Med* 1946;3:183-6.
- Migliore L, Frenzilli G, Nesti C, Fortaner S, Sabbioni E. Cytogenic and oxidative damage induced in human lymphocytes by platinum, rhodium and palladium compounds. *Mutagenesis* 2002;17:411-7.
- Monti-Bragadin C, Tamaro M, Banfi E. Mutagenic activity of platinum and ruthenium complexes. *Chem Biol Interact* 1975;11:469-72.
- Schroeder HA, Mitchener M. Scandium, chromium (VI), gallium, yttrium, rhodium, palladium, indium in mice: Effects on growth and life span. *J Nutr* 1971;101:1431-8.
- Swartzendruber DC, Burnett IH, Wertz PW, Madison KC, Squier CA. Osmium tetroxide and ruthenium tetroxide are complementary reagents for the preparation of epidermal samples for transmission electron microscopy. *J Invest Dermatol* 1995;104(3):417-20.
- USDoL (OHSa). Occupational health guideline for osmium tetroxide. U.S. Department of

Labor. 1978.

USDoL (OHSA). 29 CRF 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013

Wiseman CLS, Sereini F. Airborne particulate matter, platinum group elements and human health: A review of recent evidence. *Sci Total Environ* 20009;407:2493-500.

Yasbin RE, Matthews CR, Clarke MJ. Mutagenic and toxic effects of ruthenium. *Chem Biol Interact* 1980;31:355-65.

셀레늄(SELENIUM)

셀레늄에 대한 PDE요약

Selenium (Se)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	170	85	135

서론

셀레늄(Se)은 지각에 존재하고, 황 함유 미네랄과 연계되어 존재한다. 셀레늄은 4종의 산화 상태(-2, 0, +4 및 +6)를 갖고, 원소 셀레늄, 셀레나이트, 셀레네이트를 포함한 다양한 형태로 존재한다. 셀레늄은 사람을 포함해 여러 종에게 꼭 필요한 필수 미량 원소이다. 셀레늄은 특정 셀레노시스테인 tRNA를 통해 단백질에 통합된다. 셀레늄은 고무 제조시 촉매제로 사용되고 있다. Ru-Se 촉매제가 산소 환원 반응에 사용된다. 아릴- 및 알킬-셀레늄 시약이 유기 합성에서 다양하게 사용되고 있다.

안전 제한 독성

IARC는 셀레늄을 그룹 3 화합물(발암성에 대해 분류하지 않음)로 정했다(1987). 동물에서 발암성을 나타냈던 유일한 셀레늄 화합물은 황화셀레늄이다(NTP, 1980). 미국 EPA에 의하면 황화셀레늄은 그룹 B2(인체 발암 가능 물질)에 해당된다(US EPA, 2002). 다른 셀레늄 화합물은 그룹 D로 분류된다(인체 발암성과 관련해 분류되지 않음).

과도한 셀레늄 노출 시에 가장 유의미한 독성 반응은 셀레늄 중독증인데, 불안 보행과 마비를 포함한 피부와 신경계 증상이 주로 나타난다(ATSDR, 2003). 음식을 통한 과도한 셀레늄 양의 노출에 일부 우려가 있다. 셀레늄 총 노출 수준을 제한하기 위하여, 여러 기관이 상한 기준을 400 $\mu\text{g}/\text{day}$ 로 설정했다(WHO, 2011). 산업 현장의 조사 결과에 의하면, 이산화셀레늄이나 셀레늄 원소 먼지에 만성적으로 노출되는 경우, 코와 호흡기, 폐의 자극과 기관지 경련, 기침 등 다양한 호흡기 증상이 나타난다. 산업 환경에 노출된 사람에서 나타났던 것과 유사한 호흡기 증상이 고농도의 원소 셀레늄 먼지나 증기를 흡입한 동물에서도 관찰되었다.

셀렌화수소나 원소 셀레늄 증기 또는 먼지에 급성 흡입 노출시킨 동물에서는 간세포 퇴화와 간 위축증이 나타났다. 흡입 노출 이후 흡수량은 확실하지 않다(ATSDR, 2003).

PDE - 경구 노출

황화셀레늄을 이용한 랫트 발암성 실험에서, 간세포 암종의 NOAEL이 3 mg/kg/day(1.7 mg Se/kg/day)였다(NTP, 1980). 다른 형태의 셀레늄에 대하여 발암성을 평가한 자료가 충분하지 않고, 설치류 간 종양 발생의 사람과의 연관성이 의문이지만(IARC, 1999), 이것이 현재로써는 최선의 자료이다. 인체 자료가 일부 있으나, 피험자 수가 상당히 적다(ATSDR, 2003). PDE 계산 결과는 MRL(5 µg/kg/day)을 따른다(ATSDR, 2003). 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 반영해 경구 PDE를 아래와 같이 계산했다.

$$\text{PDE} = 1.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1 = 170 \text{ } \mu\text{g/day}$$

셀레늄 중독증 위험을 고려하여 F4에 10의 계수를 선택했다.

PDE - 비경구 노출

인체 및 동물 실험 결과에 의하면, 셀레나이트, 셀레네이트, 셀레노메티오닌을 포함한 여러 셀레늄 화합물 섭취시 용이하게 흡수되며, 흡수율이 투여량의 80%를 넘기도 한다(ATSDR, 2003). 경구 생체이용률(~80%)을 감안해 경구 PDE를 변형 계수 2(3.1항 참조)로 나누어 비경구 PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 170 \text{ } \mu\text{g/day} / 2 = 85 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

산업 현장 조사에서 흡입 노출의 가장 민감한 지표는 호흡기 변수였다. 셀레늄 노출에 대한 산업 현장의 시간 가중 평균 기준이 0.2 mg/m³(US DoL, 2013)과 0.07(EU SEG, 1992)로 설정되었다. 하지만 EU SEG Occupation Exposure Limits (OEL)은 셀렌화수소를 바탕으로 하는데, 이는 흡입 제품에 존재할 가능성이 적다. 그러므로 US DoL의 OEL 결과와 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용해 흡입 PDE를 다음과 같이 계산했다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{0.2\text{mg/m}^3 \times 8\text{hr/d} \times 5\text{d/wk}}{24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{0.048\text{mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.000048\text{mg/L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.000048\text{mg/L} \times 28800\text{L}}{50 \text{ kg}} = 0.027\text{mg/kg}$$

$$\text{PDE} = 0.027 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 0.135 \text{ mg/day} = 135 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for selenium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2003.

EU SEG. Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupation Exposure Limits for Hydrogen selenide. European Union Scientific Expert Group. 1992;SEG/SUM/22C

IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An update of IARC monographs volumes 1 to 42. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon.1987;Suppl 7.

IARC. Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. Summary of data reported and evaluation. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 1999.

NTP. Bioassay of selenium sulfide (gavage) for possible carcinogenicity. National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. 1980;Technical Report Series No 194.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Selenium and compounds (CAS No. 7782-49-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 2002.

WHO. Selenium in Drinking-water; Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, Geneva. 2011. WHO/HSE/WSH/10.01/14

은(SILVER)

은에 대한 PDE 요약

Silver (Ag)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	167	16.7	7.0

서론

은(Ag)은 주로 +1가 산화 상태의 은 화합물로 존재하고, +2가 산화 상태도 일부 존재한다. 은은 주로 매우 불용성 및 비유동성인 산화물, 황화물 및 일부 염 형태로 자연적으로 존재한다. 식수에서 가장 중요한 은 화합물은 질산은과 염화은이다. 대부분의 식품에는 10 - 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 범위의 은이 미량으로 함유되어 있다. 은은 영양학적으로 필수적인 것은 아니며, 대사 기능도 알려진 바가 없다. 은은 에틸렌을 에틸렌옥사이드로 산화시키는 반응에서 촉매제로 사용되고 있다. 은-카드뮴 합금은 불포화 카르보닐 화합물의 선택적 수소화 반응에 사용된다. 산화 은은 유기 합성에서 중등도 산화제로 사용된다.

안전 제한 독성

은은 돌연변이를 일으키지 않는다. 동물 독성실험과 작업장 조사(인체)에서 은의 발암성에 대한 충분한 증거가 확보되지 않았다. 이러한 자료를 근거로 은은 사람에게 암을 유발하지 않는다고 판단된다(ATSDR 1990).

은피증은 은 섭취에 대한 반응에서 가장 민감한 임상 반응으로 보인다. 초산은 캔디(silver acetate lozenge)가 금연에 사용된다(Hymowitz and Eckholdt, 1996). 피부를 영구적으로 푸른빛이 도는 회색으로 변색시키는 은피증은, 은에 의한 멜라닌 생성과 진피층 중 은의 축적이 의해 발생한다. 고농도의 은을 흡입하는 경우 폐 및 인후 자극과 복통이 유발될 수 있다(ATSDR, 1990).

PDE - 경구 노출

질산은(0.015%)을 물에 넣고 암컷 마우스(0.9g/mouse: 32.14mg/kg 질산은; 64% 은)에게 125일간 먹여 은의 신경 독성 가능성과 그에 따른 동물의 신경 행동학적

변화를 조사했다(Rungby and Danscher, 1984). 시험군은 대조군에 비하여 저활동성을 나타냈고, 다른 임상적 증상은 나타나지 않았다. 또한 1 mg/kg의 젖산은을 마우스에게 복강 주사한 실험에서는 은이 뇌에서 발견되었다(Rungby and Danscher, 1983). 경구 PDE는 참조 용량(5µg/kg/day)과 따른다(US EPA, 2003). 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용해 경구 PDE를 다음과 같이 계산했다.

$$\text{PDE} = 20 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 10 = 167 \text{ } \mu\text{g/day}$$

독성학적 변수를 많이 조사되지 않았고 LOAEL을 PDE 설정에 활용했으므로 F5에 10의 계수를 선택했다.

PDE - 비경구 노출

1935년 Gaul and Staud가 발표한 인체 정맥투여 시험에서 은의 안전성에 대해 확인했다. 이 시험에서 실버 아스페나민을 12명의 환자에게 2~9.75년 동안 31~100회 투여했다. 이 시험에 제시된 사례에 따르면 은피증을 유발하는 은의 최저 농도는 1 g 금속은이었다. 은의 축적 용량이 높은 환자에서 은피증이 보고되었다. 이 시험을 활용하여 US EPA(2003)은 이 용량을 LOAEL로 설정했다. 이 시험에 참여한 환자의 수가 적고 투여에 대해 적절히 기술되어 있지 않으므로 비경구 PDE를 설정하기에 이 시험은 부적절한 것으로 여겨진다. 그러나 용량 누적으로 인한 은피증이 확인되었으므로 이 시험은 유용하다.

은의 경우 점막표면으로 흡수되는 것으로 알려져 있다. 1주 간 유지되는 용량의 약 21%로 방사선표지 은의 투여 후 초산은 흡수가 발생했다(ATSDR, 1990). 은의 경구독성 검사에서 Hadrup and Lam(2014)은 종에 따라 은의 방사성핵종(질산은으로) 흡수는 0.4~18%로 사람의 경우 18%를 기록했다. 은의 경구 생체이용률 1~50%를 기반으로 비경구 PDE는 변형 계수 10으로 경구 PDE를 나누어 계산했다(3.1항 참조). 은의 비경구 노출에 대한 권장 PDE는 다음과 같다:

$$\text{PDE} = 167 \text{ } \mu\text{g/d} / 10 = 16.7 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

고농도의 은을 흡입한 경우에 폐 및 인후 자극과 복통이 주로 발생했다. 은 원소와 용해성 화합물의 Threshold Limit Value(0.01 mg/m^3)(US DoL, 2013)와 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용해, 흡입 PDE를 다음과 같이 계산했다.

$$\text{연속 투여 시} = \frac{0.01\text{mg/m}^3 \times 8\text{hr/d} \times 5\text{d/wk}}{24 \text{ hr/d} \times 7 \text{ d/wk}} = \frac{0.0024\text{mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00000238\text{mg/L}$$

$$\text{일일 용량} = \frac{0.0000024\text{mg/L} \times 28800\text{L/day}}{50 \text{ kg}} = 0.0014\text{mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 0.0014 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 0.007 \text{ mg/day} = 7.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

ATSDR. Toxicological Profile for Silver. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1990.

Gaul LE, Staud AH. Clinical spectroscopy. Seventy cases of generalized argyrosis following organic and colloidal Ag medication. JAMA. 1935, 104:1387 - 1390.

Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver - A review. Regul Toxicol Pharmacol. 2014 68(1):1-7.

Hymowitz N, Eckholt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. Prev Med 1996;25:537-46.

Rungby J, Danscher G. Hypoactivity in silver exposed mice. Acta Pharmacol Toxicol 1984;55:398-401.

Rungby J, Danscher G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. Acta Neuropathol 1983;60(1-2):92-98.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System (IRIS). 2003.

탈륨(THALLIUM)

탈륨에 대한 PDE 요약

Thallium (Tl)			
	경구	비경구	흡입
PDE (μg/day)	8.0	8.0	8.0

서론

순수한 탈륨(Tl)은 푸른빛이 도는 백색 원소이다. 탈륨은 주로 +1와 +3 두 가지 상태로 존재 한다. 1가 탈륨은 이온 반경과 전하가 칼륨(K+)과 비슷하고, 이것이 독성에 기여한다. 많은 탈륨 염이 수용성이지만, 산화탈륨(3+)은 그렇지 않다. 황산탈륨은 주로 제모제로 의약품에 사용되었으며, 그외 성병, 두피백선, 발진티푸스, 결핵, 말라리아 등 감염증 치료에도 사용된다. 탈륨 염(3+)은 유기 합성에 사용된다. 탈륨은 영양학적으로 필수적이지 않고 대사 기능 역시 알려진 바가 없다(ATSDR, 1992).

안전 제한 독성

사람과 동물의 피부, 특히 모낭이 반복적인 탈륨 경구 노출에 따른 독성에 가장 민감한 부위로 보인다(US EPA, 1992; US EPA, 2009). 수용성 염(황산, 초산, 탄산)이 다른 형태에 비하여 독성이 크다(Moore et al, 1993).

PDE - 경구 노출

황산탈륨을 90일 동안 랫트에 투여하여 독성을 조사한 실험 결과에 따라, 사람과 동물의 피부(특히 모낭)가 탈륨의 경구 노출 시에 일차 표적기관이다. 고용량 수준에서 탈모증 발병률이 증가한 점을 고려하여 NOAEL을 0.04 mg/kg으로 정했다(OEHHA, 1999 US EPA, 2009). 그러므로 랫트의 NOAEL(0.04 mg/kg)에 근거해 경구 PDE를 계산했다.

변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용하여 경구 PDE를 다음과 같이 계산했다.

$$\text{PDE} = 0.04 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0.008 \text{ mg/day} = 8.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 비경구 노출

탈륨 화합물의 비경구 노출과 관련된 자료가 거의 없다. 용해성 탈륨 염의 생체 이용률은 높다(>80%)(US EPA, 2009). 그러므로 비경구 PDE를 경구 PDE와 동일하게 정했다.

$$\text{PDE} = 8.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

탈륨 화합물의 흡입 노출과 관련된 자료가 거의 없다. 미국 EPA는 흡입 RfD를 산출하는데 탈륨의 흡입 독성 자료가 충분하지 않다고 결론을 내렸다. 탈륨 흡입 노출 가능성에 대한 산업 현장의 역학 조사 결과도 제한적이며, 뚜렷한 결론을 내리지 못했다(US EPA, 2009). 사람과 동물에서 발견된 주요 독성은 탈모이고, 흡입 경로에 의한 흡수와 독성은 상당히 크다고 생각된다(IPCS, 1996). 경구와 호흡 경로에 의한 탈륨 노출에서도 유사한 결과를 예상할 수 있다. 그렇기 때문에 흡입 PDE를 비경구 PDE와 동일하게 설정했다.

$$\text{PDE} = 8.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for thallium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

IPCS. Thallium and thallium salts: health and safety guide. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 1996. Health and Safety Guide No. 102.

Moore D, House I, Dixon A. Thallium poisoning. Br Med J 1993;306:1527-1529.

OEHHA. Public health goal for thallium in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Berkeley and Sacramento, CA. 1999.

US EPA. Drinking water criteria document for thallium. Health and Ecological Criteria Division; Office of Science and Technology; Office of Water; U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 1992.

US EPA. Toxicological review of thallium and compounds (CAS No. 7440-28-0). Integrated Risk Information System (IRIS). 2009.EPA/635/R-08/001F

주석(TIN)

주석에 대한 PDE요약

Tin (Sn)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	6400	640	64

서론

주석(Sn)은 +2와 +4 산화상태로 존재하는 은백색 원소이다. 주석의 가장 중요한 무기 화합물은 산화주석, 염화주석, 불화주석과 할로겐화나트륨 주석산염 및 아 주석산염이다. 주석은 일부 종합 비타민과 미네랄 식품 보조제에 함유되어 있다 (최대 10 μg Sn/정). 주석은 일부 동물에게 영양학적으로 필수적이거나, 사람에게 는 필수적이지 않은 것으로 보여진다. 염화주석(+2)은 환원제와 폴리염화비닐 (PVC)의 안정화제로 사용되고 있다. 의약품 중 금속불순물 측면에서 유기 주석 화합물보다 무기 주석이 더욱 빈번하게 발생할 수 있으므로, 이 안전성 평가에 서는 무기 주석에 중점을 둔다.

안전 제한 독성

주석과 주석 염이 유전 독성이나 발암성을 지닌다는 증거는 없다. 랫트를 대 상으로 실시한 여러 실험에서 빈혈의 초기 징후인 헤모글로빈 감소가 가장 민감한 변수였다. 일반적으로 체외 돌연변이성 실험에서 주석과 주석 염은 음성을 나타 냈지만, 염색체 이상 시험에서 양성을 보인 것도 일부 있었다(CICAD, 2005). 마 우스나 랫트를 상대로 2년 동안 실시한 실험에서 염화주석은 발암성을 보이지 않았다(NTP, 1982).

PDE - 경구 노출

반복적인 경구 투여 이후 랫트에서 발생한 가장 민감한 변수는 빈혈이었다. 그 러므로 최저 NOAEL(150 ppm; 32 mg Sn/kg/day에 해당)에 근거하여 경구 노출 PDE를 구했다(ATSDR, 2005). 이 값은 랫트를 상대로 90일간 실시한 실험에서, 사료를 통해 염화주석에 노출된 랫트가 500 ppm부터 시작하여 빈혈 징후를 보

이기 시작했다는 결과를 토대로 구한 것이다(de Groot et al, 1973). 이 실험은 경구 PDE 계산에 있어서 NTP 자료(NTP, 1982)보다 더 연관성이 있다고 생각되는데, 13주간 실시한 NTP의 용량 범위 탐색 실험은 de Groot 등의 실험에 비해 독성학적 평가가 제한적으로 진행되었기 때문이다(예, 헤모글로빈에 대한 영향을 포함한 임상 화학 검사를 실시하지 않음). 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용하여 경구 PDE를 다음과 같이 계산했다.

$$\text{PDE} = 32 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 6.4 \text{ mg/day} = 6400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 비경구 노출

주석의 안전성 자료를 검토했으나 비경구 노출에 대한 PDE를 계산하는데 유의미한 평가 자료를 파악하지 못했다. 주석과 무기 주석 화합물의 경구 생체이용률이 약 5%임을 감안하여(ATSDR, 2005), 경구 PDE를 변형 계수 10(3.1항 참조)으로 나누어 비경구 PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 6400 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 640 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

주석의 안전성 자료를 검토했으나 흡입 경로의 노출에 대한 PDE를 계산하는데 유의미한 평가 자료를 파악하지 못했다. 주석의 TLV 자료가 있으나(2 mg/m^3 ; US DoL, 2013), MRL 설정을 위한 자료로는 충분하지 않다(ATSDR 2005; EU SCOEL 2003). 그러므로 100의 계수를 이용해 경구 PDE를 흡입 PDE로 전환시켜(3.1항 참조) PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 6400 \text{ } \mu\text{g/day} / 100 = 64 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for tin and tin compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2005.

CICAD. Tin and inorganic compounds. Concise International Chemical Assessment Document. World Health Organization, Geneva, 2005. Document 65.

De Groot AP, Feron V, Til H. Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats. Food Cos Toxicol 1973;11:19-30.

EU SCOEL. Recommendation from the scientific committee on occupational exposure limits for tin and inorganic tin compounds. European Union Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.2003;SCOEL/SUM/97.

NTP. Technical report on the carcinogenesis bioassay of stannous chloride (CAS NO. 7772-99-8) in F344/N and B6C3F1/N mice (feed study). National Toxicology Program.U.S. Department of Health and Human Services. 1982; Technical Report Series No. 231.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

Ress NB, Chou BJ, Renne RA, Dill JA, Miller RA, Roycroft JH, et al. Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/Nrats and B6C3F1 mice. Toxicol Sci 2003;74(2):287-96.

바나듐(VANADIUM)

바나듐에 대한 PDE요약

Vanadium (V)			
	경구	비경구	흡입
PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	120	12	1.2

서론

바나듐(V)은 지각에 미량 원소로 존재하고, 다양한 산화 상태(-1, 0, +2, +3, +4, +5)로 존재할 수 있다. 또한, 바나듐은 바나듐산염(VO_3^-) 및 바나딜(VO_2^+)과 같은 이온 형태로 대부분의 생물체에 미량으로 존재한다. 위장관을 통한 바나듐 흡수는 좋지 않다. 사람의 바나듐 전체 식이 섭취량은 10 - 60 $\mu\text{g}/\text{일}$ 범위로 추정된다. 음용수를 통한 섭취는 물의 출처에 따라 다르나, 최대 140 $\mu\text{g}/\text{일}$ 로 추정된다. 사람의 바나듐 혈중 농도는 다양하며, 정상 범위에서 가장 높은 수치는 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 이다. 체내에 흔하게 존재함에도 불구하고, 바나듐의 생물학적 역할은 확인되지 않았다.

안전 제한 독성

바나듐은 유전 독성을 나타내지만 돌연변이성은 없다(ATSDR, 2012). 오산화바나듐은 인체 발암 가능 물질로 분류된다(그룹 2B, IARC, 2012).

PDE - 경구 노출

동물과 사람에게 경구 투여했을 때, 위장관, 심혈관, 혈액에서 주로 독성을 나타낸다. 경구 투여 시의 바나듐 독성을 평가하기 위하여 12주 동안 사람에게 바나듐을 노출시켜 조사했다. 이때 6-12주 동안 바나딜암모늄타르타르산염 또는 황산바나딜 캡슐(0.12 또는 0.19 mg 바나듐)을 투여했을 때, 혈액학적 변수, 간 기능(혈청 효소 조사), 콜레스테롤과 중성 지방 수치, 신장 기능(혈중 요소 질소 검사), 체중, 혈압 등의 유의미한 변화가 관찰되지 않았다(ATSDR, 2012). 혈액과 혈압에 대한 영향의 경구 NOAEL(0.12 mg vanadium/kg/day)을 이용하여 경구 PDE를 계산했다. 변형 계수(부록 1의 F1-F5)를 적용해 경구 PDE를 아래와 같이 계산했다.

$$\text{PDE} = 0.12 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 1 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 = 0.12 \text{ mg/day} = 120 \mu\text{g/day}$$

PDE - 비경구 노출

바나듐의 안전성 자료를 검토했으나 비경구 노출에 대한 PDE를 계산하는데 유의미한 평가 자료를 파악하지 못했다. 바나듐과 무기 바나듐 화합물의 경구 생체이용률 추정치(<1 - 10%)에 근거하여(ATSDR, 2012), 경구 PDE를 변형 계수 10(3.1항 참조)으로 나누어 비경구 PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 120 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 12 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE - 흡입 노출

랫트를 상대로 2년 동안 실시한 만성 흡입 노출 실험 자료를 바나듐의 흡입 PDE 계산에 활용했다. 오산화바나듐 최저 용량(0.5 mg/m^3) 수준에서 발암 영향이 관찰되었다(Ress et al. 2003). 오산화바나듐은 가성제이며 의약품에 존재하지 않을 것으로 고려된다. 그러므로 경구 PDE를 변형 계수 100(3.1항 참조)으로 나누어 바나듐의 흡입 PDE를 계산했다.

$$\text{PDE} = 120 \text{ } \mu\text{g/day} / 100 = 1.2 \text{ } \mu\text{g/day}$$

참고문헌

ATSDR. Toxicological profile for vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Ress NB, Chou BJ, Renne RA, Dill JA, Miller RA, Roycroft JH et al. Carcinogenicity of inhaled vanadium pentoxide in F344/N rats and B6C3F1 mice. Toxicol Sci 2003;74(2):287-96.

부록 4: 적용 예시 - PDE를 금속불순물 허용 농도로 변환하는 예시

방법 1: 1일 투여량이 10 g 이하인 완제의약품 중 구성성분의 공통 허용 농도 기준

9개 구성성분(원료의약품 1개와 첨가제 8개, 표 A.4.1 참조)을 함유하는 최대 1일 투여량이 2.5 g인 내용 고형제를 예로 들어 설명한다. 이 의약품은 최대 1일 투여량이 10 g을 넘지 않으므로, 표 A.2.2의 농도를 적용할 수 있다. 방법 1은 공통 허용 농도를 사용하므로, 9개 구성성분은 그 어떠한 투입 비율로 사용할 수 있다. 원료의약품 합성 시에 Pd와 Ni 촉매제를 사용하며, 위해평가 결과에 의거해 Pb, As, Cd, Hg, V가 우려 대상이다. 각 금속불순물이 표 A.2.2의 농도로 존재한다고 가정했을 때 의약품 중 각 금속불순물의 최대 1일 섭취량이 표 A.4.2에 정리되어 있다. 실제 의약품 1일 투여량과 표 A.2.2의 금속불순물 농도 기준을 이용해 금속불순물의 최대 1일 잠재 섭취량을 구한다(실제 의약품 1일 투여량 2.5 g을 농도와 곱하여 구함). 각 금속불순물의 최대 1일 섭취량은 표 A.4.2의 각 열(column)의 값을 합친 값이 아니다.

이 계산을 통해 각 PDE를 초과하는 금속불순물이 없음이 확인된다. 따라서 각 구성성분 중 금속불순물이 동 농도 기준을 넘지 않으면, 해당 의약품은 각 금속불순물의 PDE를 넘지 않는다는 것이 보증된다.

표 A.4.1: 완제의약품 구성성분의 1일 최대 투여량

구성성분	1일 투여량 (g)
원료의약품	0.200
미결정셀룰로오스	1.100
유당	0.450
인산칼슘	0.350
크로스포비돈	0.265
스테아르산마그네슘	0.035
히프로멜로오스	0.060
산화티탄	0.025
산화철	0.015
완제의약품	2.500

표 A.4.2: 표 A.2.2에 의한 허용 농도 (공통 농도 및 1일 투여량 10 g으로 가정)

구성성분	최대 허용농도($\mu\text{g/g}$)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
원료의약품	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
미결정셀룰로오스	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
유당	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
인산칼슘	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
크로스포비돈	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
스테아르산마그네슘	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
히프로멜로오스	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
산화티탄	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
산화철	0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
1일 최대투여량 (μg)	1.25	3.75	1.25	7.5	25	25	50
PDE ($\mu\text{g/day}$)	5	15	5	30	100	100	200

방법 2a: 1일 투여량이 규정된 제품의 구성성분 중 금속불순물의 공통 허용 농도 기준 9개 구성성분(원료의약품 1개와 첨가제 8개, 표 A.4.1 참조)을 함유하는 최대 1일 투여량이 2.5 g인 내용 고형제(방법 1과 동일한 제품)를 예로 들어 설명한다. 방법 2a는 공통 허용 농도를 사용하므로, 9개 구성성분은 그 어떠한 투입 비율로 사용할 수 있다. 원료의약품 합성 시에 Pd와 Ni 촉매제를 사용하며, 위해평가 결과에 의거해 Pb, As, Cd, Hg, V가 우려 대상이다. 위해평가를 통해 파악한 각 금속불순물의 최대 농도는 공식 1과 표 A.2.1의 PDE를 이용해 계산할 수 있다.

실제 의약품의 1일 투여량과 표 A.4.3의 금속불순물 농도 기준을 이용해 금속불순물 각각의 최대 잠재 1일 섭취량을 구한다(실제 의약품 1일 투여량 2.5 g을 농도와 곱하여 구함). 각 금속불순물의 최대 1일 섭취량은 표 A.4.3의 각 열(column)의 값을 합친 값이 아니다.

이 계산을 통해 각 PDE를 초과하는 금속불순물이 없음이 확인된다. 따라서 각 구성성분 중 금속불순물이 동 농도 기준을 넘지 않으면, 해당 의약품은 각 금속불순물의 PDE를 넘지 않는다는 것이 보증된다.

방법 1과 방법 2a의 농도 기준을 비교하면, 방법 2a의 허용 농도 수준이 4배 증가하였는데, 이는 의약품 1일 투여량을 각각 10 g과 2.5 g으로 적용했기 때문이다.

표 A.4.3. 특정 1일 투여량의 완제의약품에서 공통농도로 가정하여 최대허용농도 계산

구성성분	최대 허용농도(μg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
원료의약품	2	6	2	12	40	40	80
미결정셀룰로오스	2	6	2	12	40	40	80
유당	2	6	2	12	40	40	80
인산칼슘	2	6	2	12	40	40	80
크로스포비돈	2	6	2	12	40	40	80
스테아르산마그네슘	2	6	2	12	40	40	80
히프로멜로오스	2	6	2	12	40	40	80
산화티탄	2	6	2	12	40	40	80
산화철	2	6	2	12	40	40	80
1일 최대투여량 (μg)	5.0	15	5	30	100	100	200
PDE (μg/day)	5.0	15	5	30	100	100	200

방법 2b: 1일 투여량이 규정된 제품의 구성성분 중 금속불순물의 허용 농도 기준

9개 구성성분(원료의약품 1개와 첨가제 8개, 표 A.4.1 참조)을 함유하는 최대 1일 투여량이 2.5 g인 내용 고형제(방법 1과 방법 2a와 동일한 제품)를 예로 들어 설명한다. 원료의약품 합성 시에 Pd와 Ni 촉매제를 사용하며, 위해평가 결과에 의거해 Pb, As, Cd, Hg, V가 우려 대상이다. 방법 2b를 사용하기 위해서는 구성 성분 중의 각 금속불순물 함량에 대한 정보와 완제의약품 조성 정보가 필요하다. 아래 표는 5.5항에 기술된 기원별 금속불순물 정보의 예시이다.

표 A.4.4: 구성성분 중 금속불순물의 농도 (μg/g)

구성성분	농도(μg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
원료의약품	<LoQ	0.5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50
미결정셀룰로오스	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
유당	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
인산칼슘	1	1	1	1	*	10	5
크로스포비돈	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
스테아르산마그네슘	0.5	0.5	0.5	0.5	*	<LoQ	0.5
히프로멜로오스	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ
산화티탄	20	1	1	1	*	1	<LoQ
산화철	10	10	10	10	*	2000	50

* = 위해평가를 통해 Pd는 잠재 금속불순물이 아닌 것으로 파악되어 정량결과 확보하지 않음.

표 A.4.4의 정보를 이용해 각 구성성분에 존재하는 금속불순물 각각의 농도를 평가할 수 있다. 표 A.4.5은 이와 같은 금속불순물 농도의 하나의 예이다. 이 경우 산화티탄의 납 농도를 높게 부여했으나, 완제의약품 중의 산화티탄 비율이 낮고 다른 구성성분 중의 납 농도가 낮아서 PDE를 초과하지 않는다. 동 농도와 구성 성분 비율 자료(표 A.4.1)를 이용하여, 공식 2를 이용해 완제의약품 중 금속불순물 수준을 구하고 이를 PDE와 비교할 수 있다. 표 A.4.5의 농도는 표 A.4.1에 제시된 구성성분 비율에만 적합하다.

표 A.4.5: 구성성분 중 금속불순물의 잠재적 농도의 예시

구성성분	잠재적 농도(µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
원료의약품	<LoQ	5	<LoQ	<LoQ	500	<LoQ	750
미결정셀룰로오스	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
유당	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
인산칼슘	5	5	5	35	*	70	80
크로스포비돈	0.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
스테아르산마그네슘	5	10	5	125	*	<LoQ	100
히프로멜로오스	2.5	5	1	5	*	<LoQ	<LoQ
산화티탄	50	40	10	35	*	20	<LoQ
산화철	50	100	50	200	*	5000	1200

* = 위해평가를 통해 Pd는 잠재 금속불순물이 아닌 것으로 파악되어 정량결과 확보하지 않음.

방법 3: 최종 완제의약품 분석

9개 구성성분(원료의약품 1개와 첨가제 8개)을 함유하는 최대 1일 투여량이 2.5 g인 내용 고형제(방법 1, 2a, 2b와 동일한 제품)를 예로 들어 설명한다. 원료의약품 합성 시에 Pd와 Ni 촉매제를 사용하며, 위해평가 결과에 의거해 Pb, As, Cd, Hg, V가 우려 대상이다. 완제의약품의 1일 투여량, 금속불순물의 PDE, 그리고 공식 1을 이용하여 완제의약품 중 각 금속불순물의 최대 농도를 계산할 수 있다. 각 금속불순물의 총 질량은 PDE 이하여야 한다.

표 A.4.6: 최종 완제의약품의 농도 계산

		최대허용농도 (µg/g)						
	1일 투여량(g)	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
완제의약품	2.5	2	6	2	12	40	40	80
1일 최대 투여량(µg)		5	15	5	30	100	100	200

사례 예시 - 금속불순물 평가

아래는 금속불순물 위해평가의 예시를 제시하기 위한 것이다. 이 사례는 예시를 목적으로 하며, 위해평가 문서화의 유일한 방법은 아니다. 위해평가 방법과 위해평가 결과의 문서화 방법은 다양하다.

이 사례는 부록 4에서 제시된 내용제제를 대상으로 한다. 9개 구성성분(원료의약품 1개와 첨가제 8개)을 함유하는 최대 1일 투여량이 2.5 g인 내용 고형제를 예로 들어 설명한다. 원료의약품 합성 시에 Pd와 Ni 촉매제를 사용한다.

신청자는 5항에 제시된 절차에 따라 위해평가를 실시하며, 먼저 잠재 금속불순물을 파악했다. 완제의약품에 사용되는 첨가제에 대한 자료가 충분하지 않았기 때문에, 신청자는 평가시 분류 1 금속(As, Cd, Hg, Pb)을 포함하기로 결정했다. 아래의 표는 위해평가 중 잠재적 금속불순물 파악 결과를 요약한 것이다.

표 A.4.7: 잠재적인 금속불순물의 확인

구성성분	잠재적인 금속불순물			
	의도적으로 투입	상대적으로 많이 분포된 잠재 금속불순물 또는 첨가제 중의 불순물	제조장비 유래 잠재 금속불순물	용기마개 시스템 유래 잠재 금속불순물
원료의약품	Pd, Ni	As	Ni	없음
미결정셀룰로오스	없음	As, Cd, Hg, Pb	없음	없음
유당	없음	As, Cd, Hg, Pb	없음	없음
인산칼슘	없음	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	없음
크로스포비돈	없음	As, Cd, Hg, Pb	없음	없음
스테아르산마그네슘	없음	As, Cd, Hg, Pb	Ni	없음
히프로멜로오스	없음	As, Cd, Hg, Pb	없음	없음
산화티탄	없음	As, Cd, Hg, Pb	V	없음
산화철	없음	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	없음

추가적인 평가가 필요한 잠재 금속불순물 7개가 확인되었다. 이 가운데 3개는 여러 구성성분에서 발견되었다. 신청자는 공급업체, 공개된 문헌 및 자료 등을 통해 추가 정보를 수집했다. 위해평가 과정 중의 개별 구성성분의 자료가 표 A.4.8에 정리되어 있다. 금속불순물의 1일 총 질량은 구성성분의 1일 투여량과 농도의 곱으로 계산된다.

표 A.4.8: 금속불순물 평가 - 완제의약품 중 금속불순물 총 질량의 1일 기여도 평가

구성성분	1일 투여량 (g)	측정된 농도(µg/g)							금속불순물의 1일 질량 (µg)						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
원료의약품	0.2	<LoQ	0.5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50	0	0.1	0	0	4	0	10
미결정셀룰로오스	1.1	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ	0.11	0.11	0.11	0.11	0	0	0
유당	0.45	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ	0.045	0.045	0.045	0.045	0	0	0
인산칼슘	0.35	1	1	1	1	*	10	5	0.35	0.35	0.35	0.35	0	3.5	1.75
크로스포비돈	0.265	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ	0.0265	0.0265	0.0265	0.0265	0	0	0
스테아르산마그네슘	0.035	0.5	0.5	0.5	0.5	*	<LoQ	0.5	0.0175	0.0175	0.0175	0.0175	0	0	0.0175
히프로멜로오스	0.06	0.1	0.1	0.1	0.1	*	<LoQ	<LoQ	0.006	0.006	0.006	0.006	0	0	0
산화티탄	0.025	20	1	1	1	*	1	<LoQ	0.5	0.025	0.025	0.025	0	0.025	0
산화철	0.015	10	10	10	10	*	400	50	0.15	0.15	0.15	0.15	0	6	0.75
총	2.5 g	-	-	-	-	-	-	-	1.2 µg	0.8 µg	0.7 µg	0.7 µg	4 µg	9.5 µg	12.5 µg

* 위해평가를 통해 Pd는 잠재 금속불순물이 아닌 것으로 파악되어 정량결과 확보하지 않음.

위해평가의 다음 단계에서는 표 A.4.8의 정보를 이용해 완제의약품 중 실측치 또는 예측치를 관리 한계와 비교하여, 적절한 조치를 취한다.

표 A.4.9: 평가 예시 - 자료 입력

- 열 1: 의약품 구성성분을 검토하여 제조 공정에서 의도적으로 첨가된 금속이 있는지 파악한다(주로 원료의약품에서 유래). 의도적으로 첨가된 경우, 해당 금속을 추가 평가 대상 금속으로 표기한다.
- 열 2: 의약품 제조에 사용되는 첨가제와 관련된 잠재 금속 또는 불순물을 파악한다. 해당 출처를 추가 평가 대상으로 기록한다.
- 열 3: 제조장비에서 침출되거나 침출될 것으로 예상되는 금속불순물을 파악한다. 해당 금속을 추가 평가 대상으로 기록한다.
- 열 4: 용기마개 시스템에서 침출되거나 침출될 것으로 예상되는 금속불순물을 파악한다. 해당 금속을 추가 평가 대상으로 기록한다.
- 열 5: 의약품 구성성분별 기여도를 합산하여 잠재 금속불순물의 총 기여도를 계산한다.

열 6: 구성성분 중 금속불순물 수준의 변동성을 평가한다.

열 7: 잠재 금속불순물 각각의 관리 한계를 기재한다. 변동성이 알려져 있고 허용 기준 이내이면, 각 금속불순물의 관리 한계(PDE의 30%)를 적용할 수 있다.

열 8: 조치 사항을 기술한다. 열5의 값이 관리 한계(열7) 이하인 경우에는 없다. 변동성이 크거나 관리 한계를 벗어나는 경우에는 관리 사항을 규정한다.

원소	1	2	3	4	5	6	7	8
	의도적으로 첨가 (공정에 사용한 경우)	상대적으로 많이 분포된 금속불순물 및/또는 첨가제 중의 불순물	제조장비 유래	용기마개 시스템에서 침출	금속불순물의 총 기여도 (µg/day)	금속불순물 기여도 변동성 수용 가능 여부	관리 한계 (Control threshold)	조치 (Action)
As	없음	모든 첨가제와 원료의약품에서 불순물 검출	없음	없음	0.8	가능	4.5	추가 관리 필요 없음
Cd	없음	모든 첨가제에서 불순물 검출	없음	없음	0.7	가능	1.5	추가 관리 필요 없음
Hg	없음	모든 첨가제에서 불순물 검출	없음	없음	0.7	가능	9	추가 관리 필요 없음
Pb	없음	모든 첨가제에서 불순물 검출	없음	없음	1.2	가능	1.5	추가 관리 필요 없음
Pd	API 촉매	없음	없음	없음	4.0	가능	30	추가 관리 필요 없음
Ni	API 촉매	3개 첨가제에서 검출	없음	없음	12.5	가능	60	추가 관리 필요 없음
V	없음	3개 첨가제에서 검출	없음	없음	9.5	가능	30	추가 관리 필요 없음

부록 5: 적용 예시 - 피부 및 경피 경로 금속불순물 한계

목 차

1. 배경
2. 범위
3. 피부 제품에 대한 안전성 평가 원칙
 - 3.1 금속불순물(EI) 경피 흡수
 - 3.2 진피에 직접 적용하는 제품의 PDE
4. 피부 1일노출허용량(PDE) 설정
 - 4.1 피부보정계수(CMF) 설정
 - 4.2 피부 PDE
 - 4.2.1 금속불순물의 PDE 산출 (탈륨(Tl), 비소(As) 제외)
 - 4.2.2 비소의 PDE 산출
 - 4.2.3 탈륨의 PDE 산출
5. 니켈(Ni), 코발트(Co) 피부 농도 제한
6. 제품위해평가
7. 피부 PDE 값
8. 참고문헌

1. 배경

2014년 12월 ICH는 전문가위원회에서 개발한 ICH Q3D 금속불순물 가이드라인을 승인했다. 경구, 비경구, 흡입 투여경로에 대해 24개 금속불순물(EI)의 1일노출허용량(PDE)을 제시한다. 가이드라인의 3.2항에 다른 투여경로에 대한 PDE 설정 원칙이 기술되어 있다. 피부와 경피 적용 제품은 금속불순물의 PDE가 공식적으로 설정되지 않은 가장 중요한 분야로 Q3D 개발 과정에서 피부 및 피하 경로 PDE 개발에 관심이 발생했다.

피부와 경피 투여 한계를 설정하는 데 있어 피부가 하는 역할이 매우 많다는 것을 알 수 있다. 피부는 면역 기관으로써 외인성 물질 침입 제한, 대사, 수분 손실 방지, 온도 조절 등 다양한 기능을 지닌 환경적 장벽이자 복잡한

기관이다(Monteiro-Riviere and Filon, 2017). 피부는 외피와 진피로 구성되고 각각은 여러 세포층으로 구성되어 있다. 진피(또는 경피) 흡수는 화학물질이 피부 외부표면에서 전신순환으로 이동하는 것으로써 피부의 특징, 해부학적 부위, 적용되는 화학물질의 특성, 적용의 특징에 따라 달라진다.

흡수의 1차 장벽은 가장 바깥층인 외피(각질층)로 일반적으로 15~20층의 비생존 세포로 구성된다. 각질층은 금속이온과 같은 대전 분자와 소수성 화합물에 대한 매우 효과적인 장벽 역할을 한다. 이러한 이유로 활성약리성분(API) 등 물질의 전신순환으로 경피 전달에는 일반적으로 주성분의 경피 흡수를 돕는 물리적, 화학적 인자(예. 침투 증진제)가 필요하다.

“침투 증진제”의 경우 API 침투를 증진시키는 인자가 물리화학적 특성이 근본적으로 다르기 때문에 금속불순물에 대개는 적용할 수 없다. 피부에 적용되는 금속불순물의 전신 흡수를 평가하는 연구가 많이 수행되지 않았다. 피부는 다양한 방식으로 노출에 반응할 수 있다. 예를 들어, 피부에서 받아들이는 수은증기의 약 절반(용량의 1~4%)은 노출 후 수 주 동안 표피세포의 표피탈락으로 빠져나갔지만 피부의 잔류물은 서서히 일반순환계로 방출되었다(Hursh et al., 1989). Hostýnek et al. (1993)은 은(Ag)이 피부에 축적되는 경향이 있고 방출되지 않는다고 설명한다. 이용가능한 자료에 따르면 금(Au)은 체액으로 인한 이온화 부족과 불활성으로 인해 피부에서 즉각 흡수되지 않는다(Lansdown, 2012). 염 형태의 금은 표피 케라틴의 설프하이드릴기에 즉각 결합하고 피부에 잔류하는 것으로 나타났다(Lansdown, 2012). 금속결합단백질은 일부 태아와 성인 피부에 존재하지만(예. 표피의 기저각질세포, 외측모근초) 다른 세포 유형에는 존재하지 않으므로(예. 에크린선의 외분비부), 피부는 금속 결합 및 금속대사 가능성을 보여준다(van den Oord and De Ley, 1994).

피부층의 이러한 특성 전체가 Hostýnek et al. (1993)이 검토한 정량적 흡수 자료가 기술하는 바와 같이 전신노출에 대해 중요한 장벽 역할을 한다. 이러한 전신노출은 이 가이드라인 범위에 속하는 평가된 금속불순물 대부분에서 < 1% 흡수인 것으로 보고되었다. 금속불순물의 경피 흡수는 3항에 보다 자세히 기술되어 있다.

이 가이드라인에 포함된 금속은 과학 저널, 정부 연구 보고서 및 연구, 규제당국 연구 및 평가 보고서에 포함된 공개적으로 이용가능한 자료를 검토하여 평가한 것이다. 일반적으로 과학 문헌의 연구는 경피 흡수 보다 피부층에서 금속불순물의 소멸을 단순히 보고한 것이다(Hostynek, 2003). 거기에 더해 경피 경로에 대한 위해평가에 대한 직업적 노출을 평가하는 적합한 표준이 없다. 결론적으로 금속마다 한계를 설정하는 일반 접근법을 채택했다.

2. 범위

Q3D의 이 부록은 국소 또는 전신 효과를 의도한 피부 및 경피 의약품에 적용된다(이 부록에서 “피부 제품(cutaneous products)”으로 칭함). 이 부록은 점막투여(경구, 비강, 질내), 국소 점안, 직장, 또는 피하 및 경피하 투여 경로에는 적용되지 않는다.

3. 피부 제품에 대한 안전성 평가 원칙

문헌 검토에서는 의약품에 존재할 가능성이 있는 형태에 집중했으므로(가이드라인 본문 참조) 금속불순물의 무기형태에 관한 자료 평가와 다음과 같은 순서(인체 *in vivo* 자료, 동물 *in vivo* 자료, *in vitro* 자료)로 자료의 상관성 순위 설정에 의존해서 평가가 이루어졌다.

국소 및 전신 독성도 고려되었다. 일반적으로 감작을 제외하고 피부에 국소독성의 징후는 없다. 진피 경로 전신 독성 검토 결과 탈륨의 중대한 전신 독성이 있었다. 이 부록에서 다루는 금속의 경피 흡수에 관한 이용할 수 있는 자료가 제한적이기 때문에 금속별 흡수율에 대해 다루기가 불가능하고 금속별 접근방식을 뒷받침할 수 있도록 기존 PDE의 진피 경로로 전환하는 것이 불가능하다. 그러므로 피부보정계수(CMF)를 사용하여 피부 PDE를 산출하기 위해 100% 생체이용률을 추정된 비경구 PDE의 체계적 보정(systematic adjustment)을 기반으로 일반 접근법이 개발되었다(4항 참조). 피부 PDE는 피부에 일일 만성 적용에 대해 산출되었다.

3.1 금속불순물(EI) 경피 흡수

전신 순환으로 흡수되는 정도(전신 흡수)는 금속의 안전성 평가의 중요한 요소로 고려된다. 금속의 피부 침투, 흡수, 전신 생체이용률, 독성에 관한 연구 검토에서 많은 금속에 대한 자료가 부족하다는 것을 보여준다. 경피 흡수 및/또는 독성에 관해 연구된 금속의 경우 이용 가능한 자료가 적절한 정량적 분석에 적합한 경우가 드물어 다양한 실험 설계에서 시험 간 또는 금속 간 비교가능성이 배제된다.(Hostynek, 2003). 이용가능한 자료에 따르면 증진제가 있는 경우에도 일반적으로 정상피부를 통해 잘 흡수되지 않는다. 예를 들어, 랫트에서 폐색 중 산화납의 산화 흡수에 대해 노출 후 12일 간 요의 납을 측정된 결과 0.005% 미만을 기록했다. 산화납의 침투는 인체 피부의 *in vitro* 시스템에서 검출되지 않았다(ATSDR, 2019).

물질의 피부 투여 후 경피 흡수와 전신 생체이용률에 영향을 미칠 수 있는 요인은 다양하다. 요인들은 다음과 같이 분류될 수 있다:

- 화합물 관련 요인(예. 물리적 상태, 이온화, 용해도, 결합 특성, 반응성, 반대이온) 및/또는
- 적용 관련 요인(예. 적용된 농도 및 총 용량, 적용/노출 기간, 적용 간 세척, 표면 부분, 동시 적용 물질/첨가제, 폐색 상태),
- 피험자 관련 요인(예. 비교 중 차이점, 신체 부위, 피부/연령별 수분, 온도)

피부를 통한 경피 침투는 금속 및 화학적으로 종 특이적이며 각 금속은 효과적인 모델 개발을 위해 여러 조건에서 실험적으로 평가될 필요가 있다. 이와 같이 복잡하기 때문에 각 의약품에서 각각의 금속불순물에 대한 가능한 모든 시나리오에 대해 검토하는 것은 실현 불가능하다.

설계가 잘 된 시험에서 생성된 피부 투여를 통한 경피 흡수와 독성에 대한 자료의 양이 제한적이기 때문에 이용가능한 자료를 기반으로 일반적이며 보수적인 접근법을 개발했다. 피부 PDE는 적절한 독성 자료가 있는 기준에 설정된 금속 특이적 비경구 PDE에서 산출한다. 낮을 것으로 추정되나 비정량화된 경피 흡수를 다루기 위해, 이 흡수에 영향을 미칠 수 있는 모든 잠재적 요인을 고려했을 때 대부분의 금속불순물에 대한 비경구 PDE에 10배 계수가 적용될

것이다. 계수 10의 산출과 적용은 4항에 보다 자세하게 기술되어 있다.

3.2 진피에 직접 적용하는 제품의 PDE

손상된 기저 세포층은 진피와 연관된 혈관으로 직접 금속불순물이 투입되는 것을 촉진시킬 수 있다(전신 흡수의 잠재적인 증가). 그러므로 이 부록에 기술된 피부 투여에 대한 일반 PDE는 표피의 기저 세포층에 상당한 훼손이 발생한 피부를 치료할 목적의 의약품에 적용해서는 안 된다. 의약품이 의도적으로 진피에 접촉하는 적응증의 경우(예. 피부 궤양, 2도 및 3도 화상, 표피성수포박리증) ICH Q3D 3.3항에 기술된 원칙을 기반으로 사례 특이적 타당성을 입증할 것이 권장된다. 비경구 PDE는 일반적으로 이러한 의약품에 대한 적절한 시작점이 된다.

가벼운 베인 상처, 찢린 상처, 피부 찰과상, 빠르게 회복되는 일상의 피부 상해는 위에 정의한 표피의 기저 세포층의 상당한 훼손과 관련이 없다. 진피와 접촉할 수 있는 총 의약품 양은 무시할만한 수준으로 간주된다. 그러므로 피부 PDE는 이러한 피부 찰과상 또는 빠르게 회복되는 급성 상해 치료를 의도한 제품에 적용될 것이다.

4. 피부 1일노출허용량(PDE) 설정

관련된 모든 금속불순물의 피부 PDE는 각 금속불순물에 대한 비경구 PDE에 피부변형계수(CMF)를 적용하여 산출한다.

4.1 피부보정계수(CMF) 설정

제한된 자료에 따르면 정상피부에 시험한 대부분의 금속불순물의 피부 흡수는 이전에 기술된 바와 같이 1% 미만이었다(1항, 3항). 3.1항에 제시된 바와 같이 이러한 흡수에 영향을 미칠 수 있는 요인은 다양하다. 이 요인을 개별적으로 설명하는 대신 신뢰할 수 있는 정량적인 경피 흡수 자료가 상대적으로 부족한 점을 고려하여 피부 PDE 산출에 대한 접근법을 채택했고 잠재적인 전신

독성으로부터 보호하는 것을 고려했다. 이러한 불확실성에 대응하고자 아래 기술된 방법을 사용하여 CMF를 설정한다.

1. 비소(As), 탈륨(Tl)을 제외한 금속불순물의 경우 최대 피부 생체이용률(CBA) 1%가 사용된다.
2. CBA를 증진시킬 수 있는 여러 인자를 고려하여 계수 10이 CBA 증가시키기 위해 적용된다(보정된 CBA).
3. CMF를 산출하기 위해 비경구 BA(100%)를 보정된 CBA로 나눈다.

4.2 피부 PDE

피부 PDE는 다음과 같이 계산한다:

$$\text{피부 PDE} = \text{비경구 PDE} \times \text{CMF}$$

비경구 PDE 계산에는 이미 안전 계수 F1-F5가 포함되어 있거나 경구 PDE로부터 산출되고 변동성과 외삽을 고려하여 경구 PDE에 안전계수(ICH Q3D 부록 1 참조)가 포함되어 있다. 그러므로 피부 PDE에 대한 추가 보정은 필요하지 않다.

산출된 피부 PDE는 표 1에 제시되어 있다.

4.2.1 금속불순물의 PDE 산출(탈륨(Tl), 비소(As) 제외)

CBA가 낮은 금속불순물($\leq 1\%$)의 경우, CMF 10이 적용된다.

$$\leq 1\% \text{ CBA인 금속불순물의 경우 보정 CBA는 } 1\% \times 10 = 10\%$$

CMF 산출을 위해 비경구 BA를 보정 CBA로 나눔

$$100\%/10\% = 10$$

피부 PDE는 다음과 같이 계산한다:

$$\text{피부 PDE} = \text{비경구 PDE} \times \text{CMF}$$

$$\text{피부 PDE} = \text{비경구 PDE} \times 10$$

개별 금속불순물에 대한 피부 PDE는 표 1에 제시되어 있다.

4.2.2 비소의 PDE 산출

무기비소의 경우 이용가능한 자료에 따르면 경피 흡수율이 대부분의 다른 금속불순물에서 관찰된 것보다 더 높다(약 5%)(ATSDR, 2016). 이를 기반으로 비소의 CMF는 2이고 계산 방법이 아래 제시되어 있다.

$$\text{보정 CBA 산출} : 5\% \times 10 = 50\%$$

CMF 산출을 위해 비경구 BA를 보정 CBA로 나눔

$$100\%/50\% = 2$$

피부 PDE는 다음과 같이 계산한다:

$$\text{피부 PDE} = \text{비경구 PDE} \times \text{CMF}$$

$$\text{피부 PDE} = 15\mu\text{g/day} \times 2 = 30 \mu\text{g/day}$$

4.2.3 탈륨의 PDE 산출

탈륨은 피부에서 매우 잘 흡수된다. 정량적 자료가 없으므로 비경구 수준과 사실상 등가로 추정한다. 보정 PDE는 비경구 PDE와 동일하고 CMF 1이 사용된다.

피부 PDE는 다음과 같이 계산한다:

$$\text{비경구 PDE} = 8 \mu\text{g/day}$$

$$\text{피부 PDE} = 8 \mu\text{g/day} \times 1 = 8 \mu\text{g/day}$$

5. 니켈(NI), 코발트(CO) 피부 농도 제한

일반적으로 피부 제품에 불순물로 존재하는 금속불순물의 농도는 감작을 발생시킬 수준이 아닌 것으로 여겨진다. 그러나 이미 민감한 사람들에서 피부 반응을 일으킬 가능성을 낮추는 데 있어 니켈(Ni)과 코발트(Co)에 대한 PDE 및 농도 제한 설정은 타당하다. 농도 제한은 피부 및 경피 농도 제한(CTCL)을 의미한다. 크롬(Cr) 등 다른 금속불순물의 경우 감작 반응을 일으키는 역치가 피부 PDE(Cr)와 어느정도 동일하거나 피부 PDE보다 훨씬 높다. 그러므로 추가 관리가 필요하지 않다(Nethercott et al., 1994).

니켈의 진피 농도 제한 $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ 은 원래 디메틸글리옥심(DMG) 시험에서 검출 한계로 Menné et al.,(1987)이 설정했다. 직접 및 장기간 피부 접촉이 발생하는 소비자 제품(예. 장신구)에 니켈을 사용하는 경우 EU 국가의 니켈 규정과 니켈 지침 하에서(현재 REACH, Entry 27, Annex XVII) 이 한계를 기준으로 규제가 이루어진다. 지침 이행 후 니켈의 알레르기 발생이 상당히 감소했다(Thyssen et al., 2011; Ahlström et al., 2019). 이 한계는 의약품 내 니켈의 피부 농도를 설정하기 위해 적용된다. 의약품을 0.5 g 용량으로 250 cm^2 피부 표면에 적용하는 것이 기준일 때(Long and Finlay, 1991) 의약품의 CTCL $35 \mu\text{g}/\text{g}/\text{day}$ 은 다음과 같이 산출된다. 코발트의 알레르기 발생 최소화를 위해 최근 산출된 한계값은 31~259 ppm의 한계와 유사하다(Fischer et al., 2015).

$$\begin{aligned} 0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week} &= 0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day} \\ 0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day} \times 250\text{cm}^2 &= 17.5 \mu\text{g}/\text{day} \\ 17.5 \mu\text{g}/\text{day}/0.5 \text{ g} &= 35 \mu\text{g}/\text{g}/\text{day} \end{aligned}$$

6. 제품위해평가

피부용 의약품의 제품 평가는 ICH Q3D 5항에 제시된 지침을 준수하여 준비해야 한다. 금속불순물의 잠재적 출처에 대한 고려사항, 산출 옵션, 추가 관리 고려사항은 경구, 비경구, 흡입 경로 제품과 피부 투여경로 제품이 동일하다.

니켈과 코발트의 경우 PDE와 관련하여 의약품의 금속불순물 수준을 고려하는 것과 더불어 의약품에서 이 금속불순물의 농도($\mu\text{g/g}$)가 표 1에 명시된 CTCL과 관련하여 평가되어야 한다. 따라서 제품위해평가에서 총 니켈, 코발트 수준($\mu\text{g/day}$)이 PDE 이하이고 의약품에서 그 농도가 표 1에 제시된 CTCL을 초과하지 않다는 것을 확실히 보장해야 한다.

ICH Q3D 5.2항에 기술되어 있듯이 의약품 위해평가는 제품 전반에 대한 정보와 지식을 종합하여 관련 제품 및 성분 특이적 정보 또는 의약품에서 관찰될 수 있는 발생할 가능성이 있는 중대한 금속불순물을 확인하는 절차를 검토하여 요약된다.

요약에는 상응하는 PDE와 관련하여 금속불순물에 대해 관찰되거나 예측한 수준의 중대성이 포함되어야 하고 니켈과 코발트의 경우 Ni-CTCL, Co-CTCL이 된다. 관찰된 금속불순물 수준의 중대성의 기준으로써 관리 역치는 의약품에 대해 설정된 PDE(및 Ni, Co 경우 CTCL)의 30% 수준으로 정의한다. 관리 역치는 추가 관리가 필요하지 여부를 결정하는 데 사용될 수 있다. 의약품의 모든 출처의 총 금속불순물 수준(관찰된 또는 예측한 금속불순물 수준($\mu\text{g/day}$) 또는 CTCL($\mu\text{g/g}$))이 설정된 PDE의 30% 미만을 일관되게 기록하는 경우 추가 관리가 필요하지 않다. 단, 신청자가 자료를 적절히 평가했고 금속불순물에 관한 적절한 관리를 증명했을 경우로 제한한다.

피부 제품의 최대 총 1일 용량이 항상 명확히 명시되어 있지 않으므로 제품위해평가의 필수요건은 평가의 근거가 될 수 있는 최악의 노출 사례에 대한 타당성이 입증된 추정이다(SCCP, 2006; Long, 1991, Api et al., 2008).

피부 제품은 적용 부위에서 제거 또는 세척이 가능하다는 점에서 경구, 비경구 또는 흡입 제품과는 차이가 있다. 환자가 노출될 수 있는 잠재적인 금속불순물 평가에서 일반적인 사용 조건 하 의약품의 유지기간에 대한 평가가 중요할 수 있다. 예를 들어, 샴푸와 같은 특정 제품은 적용 지속 시간이 짧다. 그러므로 위해 평가는 유지 인자를 사용하여 보정해야할 수 있다(유지 시간에 관한 더 많은 정보는 ICH Q3D 교육 패키지의 모듈 1 참고;

<https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
PDE가 이와 같이 보정되면 제안한 새로운 수준이 허용수준이 되고 사례별로
관련 당국에서 고려할 대상이 된다.

7. 피부 PDE 값

피부 및 경피 경로에 대한 산출된 PDE는 표 1에 제시되어 있다. Q3D를 준수할
수 있도록 감작 발생 금속불순물(니켈, 코발트)의 경우 두 번째 제한값(CTCL
($\mu\text{g/g/day}$)) 역시 충족되어야 한다.

이리듐, 오스뮴, 로듐, 루테튬의 경우 어떠한 투여 경로에 대해서도 PDE 설정에
관한 자료가 충분하지 않다. 이러한 금속의 경우 해당 경로에 관한 팔라듐
PDE가 적용될 것이다.

표 2에서 1일 용량이 10g인 의약품에 대한 예시 농도가 제시되어 있다.

표 1: 피부 제품 - PDE, CTCL, 위해평가에 포함된 금속

금속	분류	비교용 ICH Q3D(R1) 자료			피부 제품		
		PDE($\mu\text{g/day}$)			PDE ($\mu\text{g/day}$)	감작발생 CTCL($\mu\text{g/g}$)	의도적으로 첨가되지 않은 경우 위해 평가에 포함 ^{1,2,3}
		경구	비경구	흡입			
Cd	1	5	2	3	20	-	예
Pb	1	5	5	5	50	-	예
As	1	15	15	2	30	-	예
Hg	1	30	3	1	30	-	예
Co	2A	50	5	3	50	35	예
V	2A	100	10	1	100	-	예
Ni	2A	200	20	6	200	35	예
Tl	2B	8	8	8	8	-	아니오
Au	2B	300	300	3	3000	-	아니오
Pd ⁴	2B	100	10	1	100	-	아니오
Se	2B	150	80	130	800	-	아니오
Ag	2B	150	15	7	150	-	아니오
Pt	2B	100	10	1	100	-	아니오
Li	3	550	250	25	2500	-	아니오
Sb	3	1200	90	20	900	-	아니오
Ba	3	1400	700	300	7000	-	아니오

Mo	3	3000	1500	10	15000	-	아니오
Cu	3	3000	300	30	3000	-	아니오
Sn	3	6000	600	60	6000	-	아니오
Cr	3	11000	1100	3	11000	-	아니오

¹의도적으로 첨가된 금속은 항상 위해평가에 포함되어야 한다.

²Class 2B 금속은 의도적으로 첨가되지 않은 경우 존재할 가능성이 낮으므로 경구, 비경구, 흡입 제품의 평가에서 제외된다.

³피부 PDE가 500 $\mu\text{g/day}$ 인 Class 3 금속은 의도적으로 첨가되는 경우를 제외하고 위해 평가에 포함되지 않아도 된다.

⁴Pd PDE는 이리듐, 오스뮴, 로듐, 루테튬에 적용될 것이다.

표 2: 피부 PDE 및 10g 용량인 경우 농도 제한

금속	분류	피부 PDE ($\mu\text{g/day}$)	1일 용량 10g 피부 농도 ¹ ($\mu\text{g/g}$)	감작 발생 CTCL ($\mu\text{g/g}$)
Cd	1	20	2	-
Pb	1	50	5	-
As	1	30	3	-
Hg	1	30	3	-
Co	2A	50	5 ^b	35
V	2A	100	10	-
Ni	2A	200	20 ²	35
Tl	2B	8	0.8	-
Au	2B	3000	300	-
Pd ³	2B	100	10	-
Se	2B	800	80	-
Ag	2B	150	15	-
Pt	2B	100	10	-
Li	3	2500	250	-
Sb	3	900	90	-
Ba	3	7000	700	-
Mo	3	15000	1500	-
Cu	3	3000	300	-
Sn	3	6000	600	-
Cr	3	11000	1100	-

¹PDE를 1일 용량 10g을 사용하여 산출하여 농도 기준으로 표현

²피부 PDE와 CTCL 모두 있는 금속의 경우, 두 제한값을 모두 충족해야 한다. 두 결과가 상충하는 경우 최저값이 적용되어야 한다. 예 : 코발트(Co)의 경우 10 g 용량일 때 산출된 피부 농도는 5 $\mu\text{g/g}$ 이다. 하지만 1 g 용량일 때는 1일 농도는 50 $\mu\text{g/g}$ 으로 CTCL 35 $\mu\text{g/g}$ 을 초과하므로 이런 경우에는 CTCL값이 사용되어야 한다.

³Pd PDE는 이리듐, 오스뮴, 로듐, 루테튬에 적용될 것이다.

8. 참고문헌

Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure and treatment. *Contact Dermatitis* 2019; 1-15.

Api AA, Basketter DA, Cadby PA, Cano MF, Ellis G, Gerberick ZF, Griem P, McNamee PM, Ryan CA, Safford R. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Reg Toxicol Pharmacol* 52 (1) 2008, 3-23.

ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. 2019.

ATSDR. Addendum to the toxicological profile for arsenic Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. 2016.

Fischer LA, Johansen JD, Voelund A, Lidén C, et al. Elicitation threshold of cobalt chloride: analysis of patch test dose-response studies. *Contact Dermatitis* 2015; 74: 105-109.

Hostýnek JJ, Hinz RS, Lorence CR, Price M, Guy RH. Metals and the skin. *Critical Reviews in Toxicology* 1993; 23(2): 171-235.

Hostynek JJ. Factors determining percutaneous metal absorption. *Food Chem Toxicol* 2003; 41 (3): 327 - 345.

Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA. Percutaneous absorption of mercury vapor by man. *Arch Environ Health* 1989; 44(2): 120-127.

Lansdown ABG. Silver and Gold. In *Patty's Toxicology* 6th Edition. Ed Bingham E., Cohns B; John Wiley & Sons 2012; pp 75-112

Long CC, and Finlay AY. The Finger-Tip Unit-a New Practical Measure. *Clinical and experimental dermatology*. 1991; 16.6: 444 - 447.

Menné T, Brandup F, Thestrup-Pedersen K et al. Patch test reactivity to nickel alloys. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 255-259.

Monteiro-Riviere NA, Filon, FL. Skin. In B Badeel, A Pietroiusti and Anna A. Shvedova Adverse Effects of Engineered Nanomaterials. Exposure, Toxicology and Impact on human Health 2nd Edition 2017: 357-380 Elsevier

Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, Fowler J, et al. A study of chromium induced allergic contact with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment. Occup Environ Med 1994; 51: 371-380.

SCCP's (European Commission Scientific Committee on Consumer Products) Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation, sixth revision, 2006. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_03j.pdf .

Thyssen JP, Uter W, McFadden J, Menné T, Spiewalk R, Vigan M, Gimenez-525 Arnau A, Lidén C. The EU Nickel Directive revisited—future steps towards better protection against nickel allergy. Contact Dermatitis. 2011; 64(3): 121-125.

Van den Oord JJ and De Ley M. Distribution of metallothionein in normal and pathological human skin. Arch Dermatol Res 1994; 286: 62-8.

“의약품 금속불순물 평가 및 관리 가이드라인”

발행일 2022월 3월

발행인 서경원

편집위원장 박윤주

편집위원 김미정, 박재현, 우선욱, 강현경, 강나루,
권경진, 김우성, 정수양, 김지은, 박혜진,
이소영

발행처 식품의약품안전평가원 의약품심사부 의약품규격과
