OECD QSAR Application Toolbox를 이용한 화학물질의 건강유해성 및 생태독성 예측

김정곤 · 서정관[†] · 김탁수 · 김현경 · 박상희* · 김필제

국립환경과학원, ^(주)켄토피아

Prediction of Human Health and Ecotoxicity of Chemical Substances Using the OECD QSAR Application Toolbox

Jungkon Kim, Jung-Kwan Seo[†], Taksoo Kim, Hyun-Kyung Kim, Sanghee Park*, and Pil-Je Kim

National Institute of Environmental Research, Incheon, Korea

*Chemtopia Co. Ltd., Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives: The OECD QSAR Application Toolbox was developed by the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) to facilitate the practical use of QSAR approaches in regulatory contexts as well as to reduce the need for additional animal testing. In this study, human health and the ecotoxicity of chemicals were predicted by applying the OECD QSAR Application Toolbox and the results were compared with experimental data in order to evaluate the applicability of this program.

Methods: Read-across, trend analysis, and QSAR of OECD QSAR Application Toolbox were used for the prediction of toxicity.

Results: The toxicity prediction was conducted on 6,354 chemicals for which toxicity data have been produced on the six endpoints of skin sensitization, skin irritation, eye irritation, mutagenicity, and acute toxicities of fish and *Daphnia*. From the total of 6,354, we obtained prediction results for 1,621 chemicals (25.5%).

Conclusions: The predicted properties of mutagenicity, skin sensitization, and acute aquatic toxicities were reasonably good when compared with experimental data, but other endpoints were not due to the limitation of applicable chemical groups.

Keywords: categorisation, non-testing methods, OECD QSAR application toolbox, REACH, read-across

I. 서 론

물질의 물성이나 독성에 대한 가장 신뢰할 수 있는 값은 우수시험실 기준(GLP, Good Laboratory Practice)을 준수하는 시험기관에서 생산되는 시험을 통해서 얻어질 수 있다. 그러나 물질의 유해성을 판단하기 위한 물질정보를 직접 시험하는 것은 많은 비용과 시간이 필요하므로 산업계에 큰 부담으로 작용할 수 있다

. 뿐만 아니라 시험동물의 복지문제가 사회적으로 부각되면서 미국 및 유럽 등 선진국에서는 지난 20여 년 동안 비시험 자료에 대한 활발한 연구가 진행되어 왔다.^{1,2)} 특히, OECD는 기존 유해물질의 분자구조 정보를 이용해 화학물질의 독성을 예측할 수 있는 정량적 구조-활성 관계(QSAR, Quantitative structure-activity relationship)와 같은 비시험 물질 자료를 이용하는 방법이 대안으로 제시되고,³⁾ 회원국을 중심으로

[†]Corresponding author: Risk Assessment Division, National Institute of Environmental Research, Kyungseo-Dong, Seo-gu, Incheon, 440-170, Korea, Tel: 032-560-7179, E-mail: jkseo@me.go.kr

Received: 13 March 2012, Revised: 14 April 2013, Accepted: 22 April 2013

QSAR 사용을 의무화하고 있는 독성예측 방법이다.⁴⁾

현재 QSAR, Read-across 및 Categorization은 화학물질 관리를 위해 가장 보편적으로 사용되고 있다.^{2,5-12)} QSAR은 물질의 구조와 생리활성간의 정량적 상관 관계를 나타내는 방법으로서, 유사한 화합물은 서로 유사한 물성 또는 독성을 갖는다는 전제하에 해당 화학물질의 범주를 이해하고 가장 투명하고 적절한 분자표현자(molecular descriptor)와 관찰점(endpoint)을 이용하여 활성인 물질과 비활성인 물질을 가려내기 위해 사용되고 있는 모델이다. 여기서 말하는 분자표현자는 분자를 설명하는 인자로서 분자량, 수용해도, 옥탄올-물 분배계수와 같은 물리화학적 성질 뿐 아니라, 2차원 또는 3차원적인 구조적 인자, 전기적, 자기적인 특성, 양자화학적 인자, 열역학적 인자 등의 화학물질의 특정 구조와 상호 연관관계를 나타내는 수치로써 화학물질의 구조적인 특징을 나타낸다고 볼 수 있다.¹³⁾ Read-across는 QSAR 모델을 단순화시킨 형태로써, Read-across 역시 화학물질의 구조적 특성과 활성 정보를 이용하여 유사한 화학물질의 독성을 예측한다.¹⁴⁾ 화학물질 카테고리는 구조적 유사성으로 인해 이화학적 특성과 인체 및 생태독성학적 특성 그리고 환경 거동이 유사하거나 정형화된 형식을 따르는 화학물질 그룹을 일컫는다.⁴⁾ 구조적 유사성은 일반적인 기능 그룹(aldehyde, epoxide, ester, 특정 금속 이온 등), 탄소 결합수, 그리고 공통 전구체 및 분해 산물 등에 의해 결정되고, 이에 기초하여 동일한 그룹으로 분류된 화학물질 군을 화학물질 카테고리라 한다. 화학물질 평가시 해당 화학물질이 속하는 카테고리를 확인함으로써, Read-across와 QSAR에 사용할 수 있는 유사한 화학물질에 대한 정보를 얻을 수 있다. 따라서, 일반적으로 Read-across와 QSAR 수행 전에 해당 화학물질이 속하는 카테고리 확인작업이 선행되며 이러한 과정을 Categorisation이라 한다.²⁾

OECD에서는 법적 규제 목적으로 정부, 산업체 및 기타 실무자가 화학물질의 유해성 평가를 위한 독성 및 수생태독성의 누락된 데이터를 예측하는데 QSAR을 활용할 수 있도록 하기 위해서 OECD QSAR Application Toolbox를 개발하였다.¹⁴⁾ OECD QSAR Application Toolbox는 다양한 법적 규제에서 일반적으로 쓰이는 평가항목에 대한 예측과 더불어 예측된 데이터의 해석에 대한 지침을 함께 제공한다. 뿐

만 아니라, 화학물질 관리를 위한 가장 보편적인 비시험적 방법인 QSAR, Read-across 및 Categorization을 모두 적용할 수 있고, 다양한 화학물질 데이터베이스와 연계가 가능하다. 따라서, OECD QSAR Application Toolbox는 QSAR 방법 및 데이터베이스의 접근성이 높고, 예측하고자 하는 물질에 대한 유사화학물질 및 카테고리 선택이 가능하다.

본 연구는 법적 규제를 목적으로 하는 화학물질 평가에 있어서 OECD QSAR Application Toolbox의 활용 범위와 정확성을 검토하고자 변이원성, 피부과민성, 피부자극성, 눈자극성, 어류 및 물벼룩류에 대한 수생태독성이 평가된 일반화학물질 6,354 종을 대상으로 OECD QSAR Application Toolbox를 이용하여 해당 독성을 예측하고 이를 시험값과 비교하였다.

II. 재료 및 방법

본 연구에서 사용된 OECD QSAR Application Toolbox는 ver 2.0이다.¹⁴⁾ 독성값 예측과정은 화학물질 정보입력 → 프로파일링 → 독성항목 지정 → 카테고리 정의 → 데이터값 채우기 → 분석 순으로 진행되었으며, 이 6단계 작업모듈에 따라 각 독성항목 별로 Table 1과 같이 설정하여 예측을 수행하였다.

A. 사용 데이터

국립환경과학원에서 확보하고 있는 산업용 화학물질 총 6,354종에 대해 6가지 항목의 독성평가를 수행하여 생산한 독성값을 사용하였다 (Table 2). 독성평가 항목은 변이원성,¹⁵⁾ 피부자극성,¹⁶⁾ 눈자극성,¹⁷⁾ 피부과민성,¹⁸⁾ 급성어독성,¹⁹⁾ 및 급성물벼룩독성²⁰⁾이며, OECD 시험지침에 준하여 수행되었다.

B. 데이터 입력 및 프로파일링

대상물질 중 CAS No.는 부여되어 있으나 OECD QSAR Application Toolbox의 데이터베이스에 물질 정보가 존재하지 않을 경우, 우선 EPA SRS(EPA Substance Registry System)에 등재된 SMILES 코드로 검색하였고, 만일 검색되지 않을 경우에는 OECD QSAR Application Toolbox의 “화학물질 정보입력” 모듈 중 “Drawing” 기능을 이용하여 해당 물질의 구조식에 따른 SMILES 코드를 도출하였다.

프로파일링 단계에서 “No binding”이거나, 유사구

Table 1. Parameters and setup methods for toxicity prediction using OECD QSAR Application Toolbox

Profiler	Profiling	Database	Endpoint	Category grouping	Filling data gaps
Skin sensitization	- Protein binding by OASIS - Protein binding by OECD - Protein binding potency	- Skin sensitization - Skin sensitization ECETOC	- Sensitization	- Protein binding by OASIS - Protein binding by OECD - Protein binding potency	- Read-across
Skin irritation for skin and eye irritation corrosion	- BFR rule bases - Skin irritation/corrosion exclusion rules by BFR - Skin irritation/corrosion inclusion rules by BFR	- Skin irritation	- Irritation - Corrosion	- Skin irritation/corrosion exclusion rules by BFR - Skin irritation/corrosion inclusion rules by BFR	- Read-across
Eye irritation for skin and eye irritation corrosion	- BFR rule bases - Eye irritation/corrosion exclusion rules by BFR - Eye irritation/corrosion inclusion rules by BFR	- Eye irritation ECETOC	- Irritation - Corrosion	- Eye irritation/corrosion exclusion rules by BFR - Eye irritation/corrosion inclusion rules by BFR	- Read-across
Mutagenicity	- DNA binding - DNA binding by OASIS - DNA binding by OECD	- Genotoxicity OASIS - Carcinogenicity & Mutagenicity ISSCAN	- Genetic toxicity	- DNA binding by OASIS - DNA binding by OECE	- Read-across
Aquatic toxicity	- Protein binding - Verhaar classification - OASIS acute toxicity MOA - ECOSAR classification - Protein binding by OASIS - Acute aquatic toxicity classification by Verhaar - Acute aquatic toxicity MOA by OASIS - Aquatic toxicity classification by ECOSAR	- Aquatic ECETOC - Aquatic Japan MOE - Aquatic US EPA ECOTOX - Aquatic OASIS	- Aquatic toxicity	- ECOSAR classification	- Read-across - Trend analysis - QSAR

Abbreviation: BFR= Risikobewertung; OASIS = Optimized Approach based on Structural Indices Set; MOA = mode of action; OECD = Organisation for Economic Cooperation and Development; ECOSAR = Ecological Structure-Activity Relationship Model; ECETOC = European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals; ISSCAN = Istituto Superiore di Sanita, "CHEMICAL CARCINOGENS: STRUCTURES AND EXPERIMENTAL DATA"; US EPA = United States Environmental Protection Agency; QSAR = Quantitative Structure-Activity Relationship

Table 2. Result of toxicity prediction using profilers according to toxicities

Endpoints	Profiler	No. of subject	No. of predicted chemicals (ratio)
Mutagenicity	DNA binding	3,156	825 (26.2%)*
	Protein binding		
Skin sensitization	Protein binding	703	73 (10.4%)
Skin irritation	BFR rule base	363	35 (9.6%)
Eye irritation	BFR rule base	1,250	4 (0.3%)
Aquatic toxicity (Fish)	EcoSAR classification	485	428 (88.2%)*†
Aquatic toxicity (Water flea)	EcoSAR classification	397	256 (64.5%)*†
Summary		6,354	1,621

*"DNA binding" was firstly applied as a primary profiler to predict mutagenicity and "Protein binding" was next when first prediction resulted in "No binding". From the procedure, we obtained 656 (20.8%) and 169 (5.4%) chemicals, respectively.

†Chemicals below validation criteria ($R^2 < 0.7$) were excluded.

Table 3. Comparison of experimental and predicted data according to different four toxicity categories (human health effects)

Endpoint	Prediction			Accuracy		
	No. of predicted chemical	No. of positive	No. of negative	Correct (%)	False positive (%)	False negative (%)
Mutagenicity	825	268	557	530 (64.2%)	238 (28.8%)	57 (6.9%)
Skin sensitization	73	59	14	33 (45.2%)	36 (49.3%)	4 (5.5%)
Skin irritation	35	18	17	16 (45.7%)	12 (34.3%)	7 (20.0%)
Eye irritation	4	4	0	0 (0.0%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)

조물질이 없는 물질 그리고 카테고리 정의단계에서 “Nth on target profiles”으로 확인된 물질은 예측 불가로 분류하였다. 또한, 수생태독성의 경우 상기의 “No binding”, 유사구조물질이 없는 물질 및 “Nth on target profiles”과 같이 예측 결과가 얻어지지 않는 물질은 제외되었다.

C. 카테고리 정의와 데이터갭 채우기 및 분석

OECD QSAR Application Toolbox에 내장된 적절한 메커니즘과 데이터베이스를 각 독성항목에 따라 선택하고, 예측하고자 하는 독성항목에 대해 대상물질을 의미 있는 카테고리로서 그룹핑하여 유사물질의 독성데이터로부터 대상물질에 대한 독성을 예측하였다. 데이터갭 채우기를 위해 Read-across 방법을 기본적으로 사용하였고, 비교적 실험값이 많은 보고된 생태독성의 경우는 Trend analysis 및 QSAR을 병행하였다(Table 1). 또한, 예측 정확도를 검증하기 위해, 실제 독성평가 결과와 일치 여부로 정확도를 분석하였다. 생태독성의 경우, 대상물질의 독성을 화학물질의 분류 및 표지에 관한 세계조화시스템(GHS, Globally Harmonized System of Classification and Labeling Chemicals)에 따라 구분 1~4로 카테고리화하고 예측된 독성값이 해당 카테고리의 범위내인지 여부로 예측 정확도를 검증하였다. GHS 구분은 급·만성독성값, 분해성 그리고 생축적성으로 결정된다(Table 5 각주).

III. 결과 및 고찰

A. 각 독성 항목별 예측

독성 시험 자료가 확보된 6,354종(건강유해성 5,472종과 수생태독성 882종)의 화학물질을 대상으로 건강유해성 및 수생태독성의 6가지 항목에 대하여 독

성 예측을 수행하여 건강유해성 940종과 수생태독성 684종의 물질에 대하여 결과를 도출할 수 있었다(Table 2).

B. 건강 유해성

건강 유해성은 예측 대상물질의 선정에 따라 총 5,472종의 물질에 대해 각 독성 항목별로 OECD QSAR Application Toolbox에 의한 예측을 실시하였다. 일부 독성항목의 경우에는 동일한 물질에 대해서도 사용된 프로파일러의 종류에 따라 예측 결과를 도출하지 못 하는 경우도 있었다. 그 결과 Table 2와 같이 940종의 물질에 대한 예측 결과를 얻을 수 있었고, 각각의 독성항목별로 최대 26.2%에서 최소 0.3%의 예측값을 얻을 수 있었다. 독성항목별로는 변이원성(26.2%), 피부자극성(10.5%), 피부과민성(9.6%), 눈자극성(0.3%)의 순으로 예측결과를 얻을 수 있었다. 이러한 낮은 예측률은 예측되지 않은 물질들이 이온성물질, 고분자물질, 무기물질, 반응생성물 등 예측이 불가능하거나 구조가 불분명하기 때문으로 여겨진다. 또 다른 원인으로 applicability domain의 제약을 들 수 있는데, OECD QSAR Application Toolbox에서 예측하고자 하는 목표물질이 해당 applicability domain에 목적물질과 유사한 물질에 대한 데이터가 부족하거나 제공되지 않는 경우 예측자체가 불가능하거나 예측능이 떨어지게 된다.²¹⁾ OECD에서는 여러 기관이나 국가들의 협조를 받아 OECD QSAR Application Toolbox를 지속적으로 개선시키고, 관련 데이터베이스를 제공받아 이러한 문제를 해결하고자 노력하고 있다.²²⁾

각 독성 항목별 대상물질에 대한 예측결과(Table 3), 변이원성(64.2%)이 시험값과 가장 높은 일치율을 보였으며, 피부자극성(50.0%)과 피부과민성(45.2%)

Table 4. Comparison of QSAR prediction data with Ames test results

Chemical groups	# of chemical	Correct (%)	False positive rate (%)	False negative rate (%)
Aldehydes	13	84.6	0.0	15.4
Aliphatic amines	78	76.9	11.5	11.5
Alkyl phenols	25	84	12.0	4.0
Amines	38	31.6	68.4	0.0
Arenes	45	64.4	33.3	2.2
Aromatic amine	23	73.9	8.7	17.4
Azo compounds	69	46.4	49.3	4.3
Dihaloalkanes	14	92.9	7.1	0.0
Epoxides	21	28.6	66.7	4.8
Halocarbons	54	31.5	61.1	7.4
Nitro compounds	25	56	40.0	4.0
Nitroso compounds	11	81.8	18.2	0.0
Quinones	16	37.5	62.5	0.0
Unsaturated carbonyls	33	81.4	4.7	14.0
Unsaturated functional compounds	11	81.8	9.1	9.1
Ureides and other urea derivatives	31	77.4	12.9	9.7
Rest	139	70.5	24.5	5.0
Summary	646			

이 그 다음으로 높았다. 시험값이 음성인 결과를 양성으로 판정한 가양성의 경우는 피부과민성(49.3%), 피부자극성(34.3%), 변이원성(28.8%) 그리고 시험값이 양성인 결과를 음성으로 판정한 가음성은 눈자극성(25.0%), 피부자극성(20.0%), 변이원성(6.9%), 피부과민성(5.5%)의 순이었다. OECD QSAR Application Toolbox에 내장된 데이터가 충분한 변이원성과 피부과민성의 경우 비교적 신뢰할 만한 결과를 얻을 수 있었다. 예측결과를 법적으로 활용하는데 있어서 실측값에 근접하게 예측하는 것 외에도 실측값보다 보수적으로 예측하는 것도 의미가 있다. 즉 변이원성과 피부과민성의 일치율과 가양성을 합하였을 경우가 각각 93% 및 94.5%로 이 두 가지 관찰점에 대해서는 OECD QSAR Application Toolbox의 법적 적용 가능성은 높다 할 수 있다. 그러나 나머지 피부자극성이나 눈자극성에 대해서는 향후 OECD에서 예측능 향상으로 위한 보완이 필요할 것이다.

화학물질 그룹별 OECD QSAR Application Toolbox의 예측능으로 알아보기 위해, 건강영향 항목 중 물질수가 가장 많은 변이원성을 대상으로 분석하였다(Table 4). 예측된 825종의 화학물질 중 카테

고리로 구분이 가능한 646종이 대상이 되었다. 그 결과 azo compounds(46.4%), quinones(37.5%), amines(31.6%), halocarbons(31.5%), epoxides(28.6%)를 제외한 대부분의 물질군에서 50% 이상의 높은 일치율이 나타났다. 또한, 상기의 물질군을 대상으로 가양성과 일치율의 비율 합계가 82.6~100%의 범위 내인 것으로 나타났다. Aromatic amine의 경우 기존 연구와 유사한 예측 일치율을 보였다. Devillers와 Mombelli⁸⁾은 145종의 aromatic amine을 OECD QSAR Application Toolbox(ver 1.1.01)를 이용하여 변이원성을 예측한 결과 64.83%가 일치하여, 본 연구의 결과(73.9% 정확도)와 유사하였다. 위 결과로 미루어 볼 때, 상기 물질군에 대해서는 OECD QSAR Application Toolbox의 예측 결과가 양호한 성적인 것으로 나타났으나, 예측율이 낮은 물질군에 대해서는 관련 데이터 또는 메카니즘이 보강되어야 하며, 궁극적으로는 이들 물질군에 대해서는 해당 applicability domain에 대한 QSAR 개발이 필요할 것으로 판단된다.

C. 수생태독성

Table 5. Comparison of experimental and predicted data based on Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (ecotoxicity)

Experiment data		Prediction				Accuracy (%)		
Categories*	No. of chemicals	Category 1	Category 2	Category 3	Category 4	Correct	False positive	False negative
Fish	428					20.8	50.0	29.2
Category 1	44	30	9	5	0	0.0	68.2	31.8
Category 2	136	27	71	31	7	19.9	52.2	27.9
Category 3	219	20	33	93	73	24.2	42.5	33.3
Category 4	29	1	2	6	20	31.0	69.0	0.0
Water flea	256					19.5	61.7	18.8
Category 1	55	37	13	4	1	0.0	67.3	32.7
Category 2	86	13	61	9	3	15.1	70.9	14.0
Category 3	104	6	26	54	18	30.8	51.9	17.3
Category 4	11	1	2	2	6	45.5	54.5	0.0

*Chemicals were divided into categories using GHS classification criteria for aquatic toxicity based on the trends in toxicity and biodegradability: Category 1 = Acute toxicity ≤ 1.00 mg/l and lack of rapid degradability and $\log K_{ow} \geq 4$ unless $BCF < 500$; Category 2 = Acute toxicity > 1.00 but ≤ 10.0 mg/l and lack of rapid degradability and $\log K_{ow} \geq 4$ unless $BCF < 500$ and unless chronic toxicity > 1 mg/l; Category 3 = Acute toxicity > 10.0 but ≤ 100.0 mg/l and lack of rapid degradability and $\log K_{ow} \geq 4$ unless $BCF < 500$ and unless chronic toxicity > 1 mg/l; Category 4 = Acute toxicity > 100 mg/l and lack of rapid degradability and $\log K_{ow} \geq 4$ unless $BCF < 500$ and unless chronic toxicity > 1 mg/l.

Table 6. Comparison of QSAR prediction data with ecotoxicity test results

Chemical groups	# of chemical	Fish			# of chemical	Water flea		
		Correct (%)	False positive rate (%)	False negative rate (%)		Correct (%)	False positive rate (%)	False negative rate (%)
Acrylates	10	40.0	50.0	10.0	3	100	0.0	0.0
Aliphatic amines	40	47.5	20.0	32.5	24	66.7	4.2	29.2
Amides	26	26.9	23.1	50.0	17	47.1	35.3	17.6
Anilines	28	46.4	21.4	32.1	10	30.0	30.0	40.0
Esters	36	44.4	36.1	19.4	23	69.6	4.3	26.1
Phosphoric esters	12	16.7	50.0	33.3	7	42.9	14.3	42.9
Neutral organics	146	54.8	10.3	34.9	100	66.0	22.0	12.0
Phenols	39	79.5	5.1	15.4	31	58.1	22.6	19.4
Polyphenols	9	44.4	33.3	22.2	10	50.0	30.0	20.0
Vinyl/allyl halides	3	66.7	0.0	33.3	4	75.0	0.0	25.0
Others	79	45.6	31.6	22.8	27	63.0	18.5	18.5
Summary	428				256			

수생태독성은 예측 대상물질의 선정에 따라 총 882종의 물질에 대해 각 독성 항목별로 OECD QSAR Application Toolbox를 이용하여 예측을 실시하였다. 그 결과 Table 2와 같이 684종의 물질에 대한 예측 결과를 얻을 수 있었고, 독성항목별로 어류 88.2%, 물벼룩류 64.5%인 것으로 나타났다.

1. GHS 분류기준에 의한 시험값과 예측값의 비교

어류 및 물벼룩의 시험값과 예측값을 각각 GHS 분류기준에 의해 구분 1에서 구분 4까지 4단계로 분류하여, Table 5에 제시하였다. GHS 기준에 의해 분류한 구분에 대해 각 구분별로 0.0~45.5%가 시험값과 일치하였다. 시험값과 예측값에 의한 분류결과가

일치하지 않는 가양성과 가음성의 경우, 각 구분별로 42.5~70.9%, 0.0~33.3%인 것으로 나타났다. 가양성의 평균값은 물벼룩이 어류보다 다소 높았고, 가음성은 어류에서 조금 더 높은 것으로 나타났다. 일치율과 함께 보수적으로 예측하는 가양성을 함께 고려한다면, 급성어독성 및 급성물벼룩독성에 대해 각각 70.8%와 81.2%로 높은 예측률이라 할 수 있다. 다만, 현재 유해화학물질관리법 유독물 지정기준 중 수생태독성에 대한 cut off 값인 구분 1에 해당하는 예측능 향상이 필요할 것이며, 보완적으로는 OECD에서 권장하는 대로 복수의 QSAR 방법을 활용하며 예측능을 향상시키는 방법도 고려되어야 한다.

2. 수생생태독성의 물질군별 시험값과 예측값의 비교

어류 및 물벼룩의 시험값과 예측값을 각각 GHS 분류기준에 의해 분류한 후, 예측시 선택한 화학물질의 관능기에 따른 물질군 별로 예측도를 분석하였다(Table 6). 전체 물질군 중에서 해당 물질수가 최소 5개 이상이면서 예측결과와 일치율이 높은 물질군을 살펴보면, 어류의 경우 phenols(79.5%), neutral organics(54.8%), aliphatic amines(47.5%), anilines(46.4%), esters(44.4%), polyphenols(44.4%), 물벼룩의 경우 esters(69.6%), aliphatic amines(66.7%), neutral organics(66.0%), phenols(58.1%), polyphenols(50.0%), amides(47.1%) 순으로 나타났다. 가양성과 일치율의 합산값이 높은 물질군을 살펴보면 어류의 경우 acrylates(90%), phenols(84.6%), esters(80.6%), polyphenols(77.8%), 물벼룩의 경우 neutral organics(88%), amides(82.4%), phenols(80.6%), polyphenols(80%) 순으로 높게 나타났다.

IV. 결 론

본 연구를 통해 다음과 같은 결론을 도출하였다. 먼저, 건강유해성 중 변이원성과 피부과민성에 대해서는 OECD QSAR Application Toolbox의 예측능이 상대적으로 높게 나타났다. 그러나 피부자극성 및 눈자극성에 대해서는 예측능이 현저히 낮아, 이들 독성항목에 대해서는 추가적인 QSAR 개발이 필요하다. 다음으로 수생태독성은 GHS 분류를 기초로 예측능을 검토한 결과, 급성어독성 및 급성물벼룩독성에 대해서 예측능이 모두 높게 나타났지만, 법적 유

독물 지정기준에 해당하는 구분1에서의 예측능 향상이 필요하다. 또한, 일부 화학물질 물질군에 대해서 높은 예측능이 확인되었지만, 예측능이 낮은 물질군도 있어, 현재로써는 OECD QSAR Application Toolbox를 활용하여 평가하는데 신중을 기해야 할 것으로 보인다. 지금까지 내려진 결론으로 미루어 볼 때, OECD QSAR Application Toolbox의 적용 범위를 확대하기 위해서는 예측능이 낮은 물질군에 대한 세부 카테고리화 QSAR 개발이 필요한 것으로 판단된다. 마지막으로, 비시험적 방법을 이용하여 화학물질을 관리해야 한다는 큰 흐름에 따라, 많은 시간, 노력 그리고 비용을 투자하여 OECD QSAR Application Toolbox를 개발되었으나, 그 활용성을 검증한 연구 보고의 사례가 적을 뿐만 아니라, 수십에서 수백 종의 화학물질로 검증되어 확고한 결론을 짓기에는 부족한 실정이다. 이러한 측면에서 볼 때, 6,300여 종의 화학물질을 대상으로 도출된 본 연구의 결과는 OECD QSAR Application Toolbox의 활용성을 심도있게 검증한 사례가 될 것이며, 향후 이 프로그램의 개선에 기여가 될 것으로 여겨진다.

감사의 글

본 연구는 2013년도 국립환경과학원 박사후연구과정 지원사업에 의해 이루어진 것임.

참고문헌

1. EC, Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. In European Commission, Ed. 1986.
2. Ha M-H, Kim S: Current uses and research activity regarding non-testing methods including (Q)SARs in various chemical regulatory programs. *Environmental Health and Toxicology*, 2009; 24: 261-270.
3. Tropsha A: Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation. *Molecular Informatics*, 2010; 29: 476-488.
4. EC (European Commission): Registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals (REACH), regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council. 2006.

5. ECB (European Chemical Bureau): Three point three-A Project for the Information Requirements of REACH. Lot 3: Scoping study on the Development of a Technical Guidance Document on Information Requirements on Intrinsic Properties of Substances (RIP 3.3-1). 2005.
6. Kim JH: Is it possible to predict the ADI of pesticides using the QSAR approach? *Journal of Environmental Science and Health*, 2012; 38: 550-560.
7. Rim K, Kim H, Kim Y, Cho H, Ma Y, Lee K, et al.: Development and Use of Data for Chemical Risk Assessment. *Environmental Health and Toxicology*, 2007; 22: 91-101.
8. Devillers J, Mombelli E: Evaluation of the OECD QSAR Application Toolbox and Toxtree for estimating the mutagenicity of chemicals. Part 2. α - β unsaturated aliphatic aldehydes. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2010; 21: 771-783.
9. Devillers J, Mombelli E, Samserà R: Structural alerts for estimating the carcinogenicity of pesticides and biocides. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2011; 22: 89-106.
10. Mombelli E: Evaluation of the OECD (Q)SAR Application Toolbox for the profiling of estrogen receptor binding affinities. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2011; 23: 37-57.
11. Tebby C, Mombelli E, Pandard P, Péry ARR: Exploring an ecotoxicity database with the OECD (Q)SAR Toolbox and DRAGON descriptors in order to prioritise testing on algae, daphnids, and fish. *Science of The Total Environment*, 2011; 409: 3334-3343.
12. Song IS, Cha JY, Lee JK: Prediction and analysis of acute fish toxicity of pesticides to the rainbow trout using 2D-QSAR. *Analytical Science & Technology*, 2011; 24: 544-555.
13. Brown AC, Fraser TR: On the connection between chemical constitution and physiological action; with special reference to the physiological action of the salts of the ammonium bases derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. *Journal of Anatomy and Physiology*, 1868; 2: 224-242.
14. OECD: OECD QSAR Application Toolbox, software available at <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm>.
15. OECD: Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test. OECD Publishing.
16. OECD: Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion. OECD Publishing.
17. OECD: Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion. OECD Publishing.
18. OECD: Test No. 406: Skin Sensitisation. OECD Publishing.
19. OECD; Guideline for testing of chemicals, guideline 203. Fish, acute toxicity test. Organization of Economic Cooperation, Development, Paris, 1992.
20. OECD; Guidelines for the testing of chemicals, Proposal for updating guideline 201, Freshwater alga and cyanobacteria, Growth Inhibition Test. Organization for Economic Co-operation and Development, Paris, France, 2002.
21. Johnson SR: The trouble with QSAR (or How I learned to stop worrying and embrace fallacy). *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2007; 48: 25-26.
22. van Leeuwen K, Schultz TW, Henry T, Diderich B, Veith GD: Using chemical categories to fill data gaps in hazard assessment. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2009; 20: 207-220.