



흡입독성시험 결과 활용도 제고를 위한 Benchmark dose 도입 연구(Ⅱ)

OSHRI

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



연구보고서

흡입독성시험 결과 활용도 제고를 위한 Benchmark dose 도입 연구(II)

이미주·김민하·장자영

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약문

- 연구기간 2023년 01월 ~ 2023년 11월
- 핵심단어 BMD, 흡입독성, 표준절차, 분석기준
- 연구과제명 흡입독성시험결과 활용도 제고를 위한 Benchmark dose 도입 연구(II)

1. 연구배경

사람의 독성평가 자료로 활용하기 위하여 수행하는 흡입독성시험결과의 활용성을 높일 필요성이 있다. 미국 EPA, EU의 EFSA, JECFA, WHO 등의 기관에서는 사람의 위해성 평가(risk assessment) 단계에서 NOAEL/LOAEL보다 BMD가 더 유용하며 이를 사용할 것을 권장하고 있어 흡입독성시험 결과에 대한 BMD 도입 방법을 모색하고자 하였다.

2. 주요 연구내용

1) BMD 분석 절차 수립

- BMD 분석은 데이터에 대한 BMD 분석 가능성 평가, BMR 선택, 데이터 모델링, 결과의 리포팅 순으로 진행한다.
- BMDS 프로그램을 이용한 실무적 관점에서는 데이터의 평가, 데이터 입력, 분석정보입력, BMR 선택, 리포팅옵션설정, 데이터 모델링, 리포팅으로 세분화할 수 있다.

2) BMD 분석

- 자체 수행한 흡입독성시험 결과 중 14개 물질, 19개 시험, 307개 변수에 대하여 분석을 수행하였으며 235개의 변수(76.5%)에서 적절한 model fit이 도출되었다.
- 72개의 변수에서 적절한 model fit을 찾을 수 없었던 가장 큰 원인은 데이터 평가 단계에서 용량-반응 관계에 대한 평가가 부족했기 때문인 것으로 사료된다.
- 이분형 데이터의 분석시에는 데이터의 형태를 결정해야 하며 이 때 발생률(incidence) 뿐 아니라 정도(severity)까지 함께 고려할 필요가 있다.

3) BMD분석 표준작업수순서 제안

반복독성시험 결과에 적용할 수 있도록 BMD 분석 절차 및 방법에 대한 조사결과와 실제 BMD 분석 결과를 토대로 표준작업수순서를 제안하였다.

3. 연구 활용방안

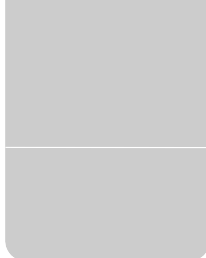
흡입독성연구사업에 적용하고 논문게재 및 학술대회 발표, 기술지침·매뉴얼개발 등에 활용한다.

4. 연락처

- 연구책임자 : 산업안전보건연구원 흡입독성시험부 연구위원 이미주
 - ☎ 042) 869. 8512
 - E-mail mjlee@kosha.or.kr

목 차

I. 서 론	1
II. 연구 방법	9
1. BMD 분석 절차 조사	11
2. BMD 분석	11
3. 표준작업수순서 제안	11
III. 결과	13
1. BMD 분석절차	15
2. BMDS 소프트웨어를 이용한 BMD 분석방법	44
3. BMD 분석	46
4. 표준작업수순서 제안	161



목 차

IV. 고찰	165
참고문헌	171
Abstract	173

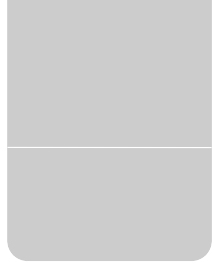
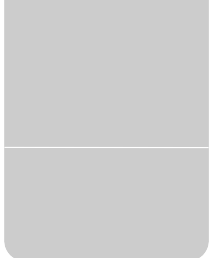


표 목차

〈표 Ⅰ-1〉 각 기관별 허용노출수준(acceptable exposure levels)과 BMD ..	5
〈표 Ⅰ-2〉 국내외 TG에서 권장하는 일반/흡입 독성시험의 POD 표현값	7
〈표 Ⅲ-1〉 데이터 유형별 BMR의 선택	21
〈표 Ⅲ-2〉 흡입시험별 BMD 분석 항목	48
〈표 Ⅲ-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과	54



그림목차

[그림 Ⅲ-1] BMD 모델링 가능성 점검을 위한 데이터평가 흐름도	16
[그림 Ⅲ-2] BMDS 3.2를 이용한 이분형 데이터의 분석조건 설정	19
[그림 Ⅲ-3] BMDS 3.2를 이용한 이분형 데이터의 BMR 설정	19
[그림 Ⅲ-4] BMDS 3.2를 이용한 연속형 데이터의 분석조건 설정	24
[그림 Ⅲ-5] BMDS 3.2를 이용한 연속형 데이터의 BMR 설정	24
[그림 Ⅲ-6] BMD 결정 순서(EPA, 2012)	44
[그림 Ⅲ-7] BMD 분석절차와 BMDS의 연계	46
[그림 Ⅲ-8] 이분형 데이터의 모델 선택	52
[그림 Ⅲ-9] 연속형 데이터의 모델 선택	53

I. 서론

.....

I. 서론

BMD(benchmark dose)는 농도증가에 따른 노출과 관련된 변화가 일정하게 관찰될 때 적용할 수 있다. 이들 값은 노출-반응 모델링(exposure-response modeling)과 통계를 이용하여 도출되는데 그렇기 때문에 실험의 질(quality)과 노출-반응 관계의 형태가 중요하며, 이러한 특징은 cancer potency factor의 도출과정과 유사하다.

EPA(Environmental Protection Agency, 미국 환경보호국)는 이분형 데이터(quantal data)에서는 BMR(benchmark response) 10%를 적용할 것을 추천하고 있는데 이는 대부분의 암(cancer) 및 일부 비종양성 병변(noncancer)의 생물검정 감수성의 한계에 근접한 값이다. 연속형 데이터에 대해서는 EPA는 어떤 항목에 있어 생물학적으로 유의하다고 판단되는 수준에 상응하는 BMR을 확인하도록 권고하고 있다.

Benchmark 접근법은 기존 AEL(adverse effect level, NOAEL, LOAEL 등) 접근법의 약점을 극복했다. Benchmark value는 노출-반응 데이터의 통계적 모델링에 근거하여 결정되고, 샘플크기와 노출-반응 곡선의 기울기(slope)를 설명해준다. NOAEL이나 LOAEL과 다르게 benchmark value는 실험적인 노출 수준 중 하나의 값으로만 표현되지 않고 따라서 시험디자인에 좀 더 독립적이다. BMDs/BMCs가 POD(point of departure)를 표현하는데 더 적절함에도 불구하고 NOAEL/LOAEL이 사용되는 경우가 있다. 이는 몇몇 화학물질은 BMD/BMC를 확인하는데 필요한 최소한의 노출-반응 데이터가 부족하기 때문이다. 실제 사람에의 위험성 평가 시에도 BMD는 활용되고 있다.

미국 OSHA에서는 PEL, ACGIH에서 TLV, TWA, Ceiling value, STEL 등 근로환경에서의 노출허용농도 기준에 대한 개념을 정립하였다. 이는 캐나다, 한국을 비롯한 많은 나라에서 차용하여 사용하고 있다. 고용노동부고시에서는 이들의 개념을 아래와 같이 정의하고 있다(고용노동부, 2020). 고용노동

부 고시를 비롯한 국내 관계법령에서 정의하고 있지 않은 PEL, TLV, surface limit의 개념은 OSHA 및 ACGIH 에서 제공하는 정의 및 개념설명을 번역하여 인용하였다.

- PEL(Permissible Exposure Limit, 허용노출기준). 공기 중 물질의 양 또는 농도에 대한 규제이며 강제력이 있다. 공기 중 유해물질의 허용농도를 말하며(CDC-NIOSH), 달리 명시되지 않는 한 8시간의 시간 가중 평균(TWA)을 말한다.
- TLV(Threshold Limit Value, 화학물질 허용농도). 화학물질의 공기 중 농도를 나타내며, 근로기간동안 매일 반복적으로 노출되더라도 거의 모든 근로자가 건강에 악영향이 없을 것으로 여겨지는 농도를 말한다. TLV에는 time-weighted average(TWA), ceiling value(C), surface limit(SL), short-term exposure limit(STEL)로 분류된다. 표준이 아니며 다양한 화학물질 등에 대한 안전한 노출수준에 관한 결정을 내릴 때 사용하도록 고안된 지침이다. 전적으로 건강요인에 기반하며 경제적 또는 기술적 타당성은 고려하지 않았다(ACGIH).
- TWA (Time-weighted Average, 시간가중평균노출기준). 1일 8시간 작업을 기준으로 하여 유해인자의 측정치에 발생시간을 곱하여 8시간으로 나눈 값을 말한다. 즉, 시간가중 평균농도는 1일 8시간, 주 40시간을 위한 시간가중 평균치이며 거의 모든 근로자가 건강에 나쁜 영향을 받지 않고 매일 반복하여 노출될 수 있는 농도이다.

$$TWA\text{환산값} = \frac{C_1T_1 + C_2T_2 + \dots + C_nT_n}{8}$$

주) C : 유해인자의 측정치(단위: ppm, mg/m³ 또는 개/cm³)

T : 유해인자의 발생시간(단위: 시간)

- Ceiling Value(C, 최고노출기준). 근로자가 1일 작업시간동안 잠시라도 노출되어서는 안 되는 기준.

- Surface Limit(SL), 직간접적 접촉 후에 부작용을 일으키지 않는 장비 및 시설의 표면 농도.
- STEL(Short-term Exposure Limit, 단시간 노출기준). 15분간의 시간가중 평균 노출값으로써 노출농도가 시간가중평균노출기준(TWA)을 초과하고 단시간노출기준(STEL) 이하인 경우에는 1회 노출 지속시간이 15분 미만이어야 하고, 이러한 상태가 1일 4회 이하로 발생하여야 하며, 각 노출의 간격은 60분 이상이어야 한다.

〈표 I -1〉 각 기관별 허용노출수준(acceptable exposure levels)과 BMD

(Beck et al, 2014)

값	정의	사용	POD	UFs
RfD/RfC (U.S. EPA)	사람이 매일 경구 노출(RfD) 또는 지속적으로 흡입노출(RfC)되어도 유해한 영향을 미칠 큰 위험이 없을 것이라 평가한 량(농도)	remediation 등의 규제활동	NOAEL, LOAEL, BMDL	종간, 종내, LOAEL/NOAEL, subchronic/chronic, 데이터베이스부족
MRL (ATSDR)	사람이 특정기간동안 매일 노출되어도 암을 제외한 다른 부작용을 겪을 위험이 없을 것으로 평가한 량	일반 대중이 관여될 수도 있는 유해물질 폐기장과 관련된 오염물을 확인하기 위한 스크리닝 수준	NOAEL, LOAEL	종간, 종내, LOAEL/NOAEL, subchronic/chronic, 데이터베이스 부족 (ATSDR에서는 MF로 표현)

* RfD: Reference Dose, RfC: Reference Concentration, MRL: Maximum Residue Limit(잔류 허용 기준), ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry(미 보건복지부), MF: Modifying Factor

〈표 I-1〉 계속

값	정의	사용	POD	UFs
ADI (U.S.FDA)	EDI가 ADI와 비슷하거나 더 작은 경우에 사용법을 지킨다면 식품첨가물은 보통 안전하다고 여겨짐. 왜냐하면 ADI는 대부분의 예민한 부작용과 재료로부터 발생할 수 있는 부작용을 예방하는 방향으로 계산하기 때문임.	식품첨가물의 safe level	NOEL NOAEL	미 FDA는 동물실험에서 유도된 ADI에 safety factor를 100을 적용함. 이 safety factor는 잠재적으로 감수성있는 집단이 있다면 수정될 수 있음.
ADI (WHO)	음식 혹은 음수 속에 포함이 되어 있으며, 일생동안 매일 섭취해도 건강에 큰 위협이 되지 않는 추정량. 평가시 알려진 모든 정보를 활용함. 체중 kg당 화학물질 mg으로 표현함.	식품첨가물과 살충제 잔존물	NOAEL, LOAEL, BMDL	종간, 종내, 적절한 시험 또는 데이터베이스, 특성과 영향의 정도(severity)
TDI (WHO)	음식과 음수속에 있는 존재하며, safety margin이 있고 건강에 큰 위협 없이 일생동안 섭취할 수 있는 물질량 추정치.	화학적 오염물질	NOAEL, LOAEL, BMDL	종간, 종내, 적절한 시험 또는 데이터베이스, 특성과 영향의 정도(severity)

* ADI: Acceptable Daily Intake; EDI: Estimated Daily Intake; TDI: Tolerable Daily Intake

실험동물을 이용한 독성평가에 대한 기준에서도 〈표1-2〉에서와 같이 NOAEL/LOAEL과 함께 POD를 BMD로 제시할 것을 명시하고 있다.

〈표 I-2〉 국내외 TG에서 권장하는 일반/흡입 독성시험의 POD 표현값

TG	POD
OECD TG412 28-day(subacute) inhalation toxicity study	BMC, NOAEC, LOAEC
OECD TG413 90-day(subchronic) inhalation toxicity study	BMC, NOAEC, LOAEC
OECD · TG451 Carcinogenicity studies	BMD, NOAEL, LOAEL
OECD TG452 Chronic toxicity studies	BMD, NOAEL, LOAEL
OECD TG453 Combined chronic toxicity/carcinogenicity studies	BMD, NOAEL, LOAEL
식품의약품안전처고시 제2017-71호 의약품등의 독성시험기준	NOAEL, LOAEL
국립환경과학원고시 제2023-19호 화학물질의 시험방법에 관한 규정	BMD, NOAEL, LOAEL

* TG: Test Guideline, BMC: benchmark concentration

이처럼 BMD는 보편적인 POD 표현값으로 인정받고 있다. 다만 NOAEL/LOAEL과 달리 BMD를 적용하기 위해서는 통계 및 프로그램에 대한 지식과 연구가 필요하다. 그러나 아직 국내에서는 이에 대한 표준이나 매뉴얼 등이 부족하다. 본 연구는 BMD 도입을 위한 2차년도 연구이며 1차년도에 BMD의 개념, GLP 적용을 위한 필요사항, BMD 분석 프로그램의 소개 및 매뉴얼 등을 제공하였다. 1차년도에 이어 본 연구에서는 보다 쉽게 BMD 분석에 접근하기 위하여 BMD분석을 위한 표준절차의 확립이 가능한지를 확인하고, 이를 통해 표준절차를 제시하고자 한다.

II. 연구 방법

.....

II. 연구 방법

1. BMD 분석 절차 조사

문헌조사를 통해 BMD 분석절차를 정리하고 1차년도 연구에서 수행했던 BMDS 3.2 프로그램과의 상호관련성을 나타내었다.

2. BMD 분석

1) 시험 및 데이터의 선택

EPA(Environmental Protection Agency, 미국 환경보호국)에서 발행한 guidance를 기반으로 BMD 모델링에 적합한 데이터를 선택하였다.

2) 절차에 따른 BMD 분석

BMD 분석절차 조사 결과에 따라 연속형 및 이분형 데이터의 각 데이터별로 BMD 분석을 실시하였다.

3. 표준작업수순서 제안

자료조사 결과 및 실제 분석결과를 토대로 BMD 분석 방법 및 절차, 보고서 기술을 위한 표준작업수순서(안)를 제안하였다.

Ⅲ. 결과

.....

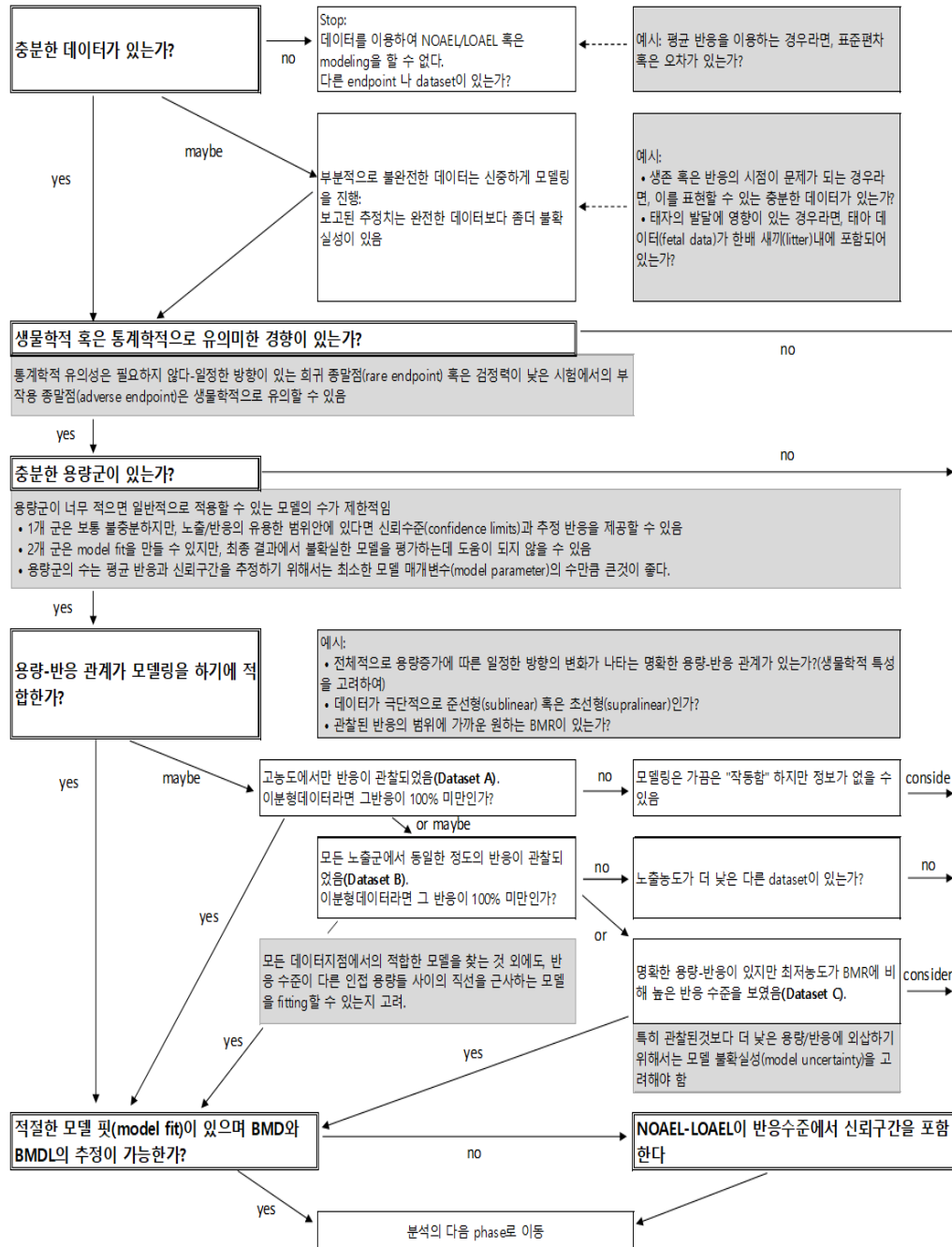
Ⅲ. 결과

1. BMD 분석절차

EPA의 guidance를 비롯한 여러 논문을 분석하여 BMD 분석절차를 정리하고 BMDS 3.2와의 상호관련성을 나타내었다.

1) 데이터의 평가

유해성 확인(hazard characterization) 과정의 첫 번째 단계는 특정 화학 물질 또는 노출 상황과 관련된 위험을 식별하고 특성화하기 위해 물질에 대해 사용 가능한 독성 데이터를 완전히 검토하는 것이다. 여기에는 NOAEL 또는 BMD의 기반이 되는 모든 이용 가능한 데이터 및 가장 관련성이 높은 종말점에서 부작용 또는 부작용의 전구체를 결정하는 것이 포함된다. 미 EPA에서는 Benchmark dose Technical Guidance (2012)를 통해 BMD 접근법을 사용할 때의 시험 디자인 및 데이터 리포팅과 관련된 데이터 평가 과정을 제시하였으며, 본 연구에서는 [그림 III-1]에 이해하기 좀 더 쉬운 표현으로 나타내었다. 이를 통해 용량-반응 모델링에 가장 적합한 데이터 유형 및 연구 설계에 대해 설명하였으며, NOAEL/LOAEL이 일부 데이터 세트에서는 계속 사용될 수 있음도 설명하였다.



[그림 III-1] BMD 모델링 가능성 점검을 위한 데이터평가 흐름도

(EPA Benchmark dose technical guidance, 2012)

2) BMR 선택

BMR을 선택할 때는 데이터세트의 통계학적 및 생물학적 특성 및 BMDs/BMDLs 결과의 적용에 대한 판단이 포함되어야 한다. EPA는 response level 혹은 BMR을 선택한시 판단을 보조할 만한 가이드선을 가지고 있지 않다. 미 EPA의 Guidelines for carcinogen risk assessment (EPA, 2005)에서 암 위험성 평가를 위한 BMR을 언급하고 있다. BMR 선택시 일반적으로 고려해야할 몇 가지 일반원칙을 소개하고자 한다.

일반적으로 관찰 가능한 범위의 하한(low end)에 가까운 BMR은 잠정적인 POD의 역할을 하는 BMDs와 BMDLs를 얻기 위한 기초로 선택되어진다. 화학물질, 시험, 혹은 종말점에 걸친 일반적인 반응 수준에 따라 유효한 용량의 비교를 위해 관찰된 범위 이하의 정량적 평가를 유도한다.

시험에 따라 투여용량과 관찰되는 부작용에 대한 감수성(statistical power 등)이 다르기 때문에 관측치의 하한은 시험 전반에 걸쳐 각기 다른 반응 수준에 해당할 수도 있다. BMR은 생물학적으로 유의하다면 통계적으로 유의하지 않아도 무방하다.

(1) 이분형 데이터 Quantal(dichotomous) data

이분형 데이터에 대한 화학물질 또는 종말점 전반에 대한 비교를 위하여(예를 들어 chemical ranking 등), 10%의 extra risk를 반영한 반응 수준이 일반적으로 사용되는데 이를 effective dose(ED_{10s})라 한다. 이 반응 수준은 일반적인 시험 디자인의 관찰 가능한 범위의 하한에 가깝기 때문에 이들 비교를 위해 사용된다. 일반적으로 화학물질/시험/종말점 간의 비교는 중앙 추정값(central estimates)을 기반으로 하는 것이 추천된다. 이는 참고치(reference values) 또는 발암 잠재력 평가(cancer potency estimates)를 위한 PODs의 하한값(lower bounds)을 사용하는 것과 대조된다.

즉, 10%의 extra risk는 화학물질 또는 종말점을 비교하기 위한 목적으로 이분형 데이터의 표준보고 수준으로 권장된다. 10% 반응 수준은 비교를 위해 관례적으로 사용되어져 왔는데 이는 대부분의 종양 및 비종양 생물검정(bioassay)에서 감수성의 경계에 있거나 경계에 근접하기 때문이다. 이 수준은 POD의 확인 등을 위한 기본 BMR이 아님을 주의한다.

생물학적 고려사항은 참고치를 위한 POD의 기반으로 5% 이하(예를 들어 frank effect) 혹은 10%이상의 BMR사용(예를 들어 조기 전구 효과(early precursor effects))을 보증할 수도 있다.

때로는 10%미만의 BMR(생물학적 고려에 기반하여)이 관측 가능한 범위내에 들어오기도 한다. 통계적 관점에서, 대부분의 등지형 시험 디자인으로 설계된 생식 및 발달시험은 쉽게 5%의 BMR을 지지한다. 유사하게 1%의 BMR은 일반적으로 역학 연구에서 양분형의 사람 데이터에 사용되었다. 다른 경우에 하나의 모델이 관측 가능한 범위 미만인 경우 추정치의 불확실성(uncertainty) 정도가 증가한다는 점을 염두에 둘 필요가 있다. 이러한 경우, BMD와 BMDL은 과도한 차이(divergence)에 대해 비교할 수 있다. 또한 모델 불확실성(model uncertainty)은 데이터 범위의 아래 값일 때 증가한다.

BMDS 3.2
Define Analysis

Analysis Name:

Select Output Directory:

Analysis Description:

Select Model Type:

Load Analysis Save Analysis Run Analysis

Model Name	MLE		Alternatives		Prior Weights
	Frequentist Restricted	Frequentist Unrestricted	Bayesian	Bayesian Model Average	
Dichotomous Hill	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Gamma	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Logistic	☐	☒	☐	☐	0.0000%
Log-Logistic	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Log-Probit	☐	☒	☐	☐	0.0000%
Multistage	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Probit	☐	☒	☐	☐	0.0000%
Quantal Linear	☐	☐	☐	☐	0.0000%
Weibull	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Total Weight					0.0000%

Enable	DataSets
☒	Harder_Degeneration_M
☒	Harder_single_cell_M
☒	Harder_Degeneration_F
☒	Harder_Inflammatory_F
☒	Harder_single_cell_F

Option Set #	Risk Type	BMR	Confidence Level	Background
1	Extra Risk	0.1	0.95	Estimated

Add Option Set

[그림 III-2] BMDS 3.2를 이용한 이분형 데이터의 분석조건 설정

Option Set #	Risk Type	BMR	Confidence Level
1	Extra Risk	0.1	0.95

Set

[그림 III-3] BMDS 3.2를 이용한 이분형 데이터의 BMR 설정

이분형 데이터의 BMR type은 Extra risk와 Added risk 중 하나를 선택한다.

최초에 BMD 접근법은 이분형 데이터에 주로 적용이 되었으며, 동물실험에서 1, 5, 10%의 extra risk를 가지는 BMR값이 제안되었다(Crump, 1984; EFSA, 2009).

EFSA와 EPA에서 이분형 데이터에 대해 강조하는 분야는 다르지만 BMR에 대한 관점은 많은 부분 일치한다. BMR은 생물학적으로 합리적이고 가장

낮은값의 POD에 근거해야 하며 1, 5, 10%의 표준반응과 관련된 BMDL을 나타낼 수 있다. EFSA(2017)와 EPA(2012)는 이분형 데이터의 BMR을 10%의 반응 범위에서 결정하는 것에 중점을 두고 있다. EFSA에서는 다양한 연구 결과 BMR이 5%나 1%보다는 10%일 때 extra risk의 상한(upper bound)의 중앙값(median)이 NOAEL과 인접했기 때문에 BMDL₁₀을 제안하고 있다. 미국의 EPA는 BMR의 기본값은 제시하지 않지만 아래와 같이 이분형 데이터의 BMR을 결정하는 기준을 제시하고 있다.

- 이분형 데이터에서는 10%의 extra risk를 표준으로 권장한다. 10% 반응 수준은 관례적으로 비교에 사용되고 있다. 왜냐하면 이는 대부분의 종양 생물검정(cancer bioassay)분석 및 비종양성 생물검정(noncancer bioassay)에서 감수성을 보이는 한계값 또는 그 근처의 값이기 때문이다. 다만 이는 발달시험이나 다른 목적의 시험에 대해서는 BMR의 기본값으로 적용하기에 적절하지 않다.
- 참조값(reference value)에 대한 POD의 기초로 생물학적 특성을 고려하여 5%이하(예: frank effect)나 10%를 넘는(예: early precursor effect) BMR을 사용할 수도 있다.
- 관찰가능 범위 내에 속하는 BMR이 10% 미만인 경우도 있다. 통계적 관점에서 등지형 시험디자인이 있는 생식 및 발달시험은 대부분 5%의 BMR이 적합하다. 역학연구에서 사람의 이분형 데이터는 1%의 BMR을 사용한다. 관찰가능범위보다 낮은 모델이 있는 경우에는 추정치가 증가할 때 불확실도(degree of uncertainty)에 유의해야 한다. 그러한 경우 BMD와 BMDL은 과도한 발산(divergence)을 비교할 수 있다. 게다가 모델 불확실성은 데이터의 범위수준 아래로 증가한다.

결론적으로, EFSA에서는 동물실험의 이분형 데이터에 대해서는 10%의 BMR을, 연속형 데이터에 대해서는 5%의 BMR을 기본값(default)로 권장하고 있으며, EPA에서는 이분형 데이터에 대해서는 10%의 BMR을, 연속형 데

이터에 대해서는 명확한 지침을 제시하지는 않으나 2012년 발표한 Benchmark dose Technical Guidance에서 표준화된 BMR값으로 대조군의 1SD값을 언급하였으며 EPA에서 제작 배포한 BMDS 3.2프로그램에서도 표준값으로 1SD(standard deviation)가 설정되어 있다(표 III-1).

〈표 III-1〉 데이터 유형별 BMR의 선택

데이터 유형	EPA (EPA, 2012)	EFSA (EFSA, 2022)
이분형 데이터 (Dichotomous data)	10 %	10 %
연속형 데이터 (Continuous data)	1 control standard deviation	5 %

(2) 연속형 데이터 Continuous data

연속형 데이터에서 BMR을 선택할 때 가장 선호되는 방식은 생물학적으로 유의한 종말점에서 최소한의 변화가 있는 경우에 그 변화량을 BMR을 정의하는 데 사용하는 것이다.

개체데이터를 사용할 수 있고 개체 수준이 합리적으로 부작용으로 판단된다면, 그 데이터는 hybrid model을 이용하여 묵시적 이분형(implicit dichotomization)으로 나타내거나 해당 절단값(cutoff value)을 기반으로 명시적 이분형(explicit dichotomization)으로 나타내어 BMR을 이분형 데이터로 설정할 수 있다. 양분형 데이터의 경우에 묵시적 이분법(implicit dichotomization)이 명시적 이분법(explicit dichotomization)보다 선호되는데 이는 명시적 이분법에서는 관련된 정보가 손실되기 때문이다.

부작용을 고려해야 할 반응 수준에 대한 다른 아이디어가 없는 경우, 대조군 평균에서 한 대조군의 표준편차(또는 더 낮은, 예를 들어 더 심각한 영향의 경우 0.5 표준편차)와 동일한 평균의 변화를 사용해야 한다.

연속형 데이터의 BMR을 정의하는 데 있어 EU의 EFSA와 미국의EPA는 다소 반대되는 입장을 취하고 있다. 두 기관 모두 독성학적 근거, 즉, 생물학적 유의성을 고려한 변화의 정도에 대한 일반적인 합의에 기반한 연속형 데이터의 BMR을 허용한다. 그러나 미 EPA(2012)는 이를 연속형 데이터에 대한 이상적인 접근법으로 간주하는데 반해 EFSA(2017)와는 이를 기본값에 대한 잠재적인 변형으로 언급하고 있다. 생물학적 유의성의 중요성에 대한 예를 들자면, 혈액학에서 매우 작은 변동은 통계적으로 유의할 수 있지만 그 변화의 정도가 부작용으로 간주하기에는 충분하지 않은 경우가 있다.

EFSA는 연속형 종말점에 대한 BMR을 평균반응의 백분율변화로 정의할 것을 권장하고 있다. EFSA는 종말점 특이적인 조건이 없는 경우 평균 반응에서 5% 변화를 기본값으로 제안하고 있다. 이는 미 National Toxicology Program(NTP) 시험의 데이터를 재분석 결과, 즉, $BMDL_{05}$ 값이 평균적으로 NOAEL과 유사하다는 분석결과에 기반하고 있다. EFSA는 또한 군 내 다양성이 큰 종말점에 대해서는 더 높은 BMR을 선택하는 것이 적절할 수 있다고 언급한다. 이는 1SD의 변화로 정의된 BMD를 사용하는 것과 유사한 상황이다.

유사한 용량에서 다양한 변화가 나타나는지의 여부는 특정 변화에 대한 BMD와 관련된 전체적인 부작용을 조절할 수도 있고 잠재적으로 BMR선택과 정에서의 고려사항과 관련이 있을 수도 있다. 이상적으로, BMR은 숫자로 설정되고 사람에서의 잠재적인 부작용의 발생을 반영하기 때문에, BMR을 넘는 반응은 부작용으로 간주된다. BMR에 의해 정의된 증가 혹은 감소는 외삽을 피하기 위해 실험적 반응의 관찰된 범위내의 값이다. BMR에 의해 정의된 증가가 관찰된 반응 범위를 벗어나는 경우 해당 연구가 RP를 도출하는 데 적합하지 여부를 고려해야 한다. 연속형데이터에 대한 BMD를 선택할 때, EFSA는 단계형 접근방식(tiered approach)을 권장한다.

Tier 1: 종말점(endpoint)에 대해 생물학적으로 의미있는(biologically relevant) BMR이 이미 확립되어 있는지 여부(예: EFSA에서 이전에 사용되었는지, 국제적으로 동의되었는지 등)와 그 값이 여전히 적절한지 여부를 고

려한다. 이러한 BMR 값의 도출과 관련된 과제 및 지침 정보를 포함한 토론은 Dekkers, de Heer & Rennen(2001) 및 WHO(2020)의 간행물에서 찾을 수 있습니다.

Tier 2: 이미 확립된 BMR이 없는 경우 전문가가 고려된 평가변수에 대한 BMR 선택을 알리기 위해 정량적으로 ‘생물학적인 의미(biologically relevant)’를 정의하는 것이 가능한지 고려해야 한다. BMR은 문헌에서 이용 가능한 임의의 방법(예: 전문지식 도출(EKE, expert knowledge elicitation, 효과 크기 이론(the effect size theory; Slob, 2017), 백그라운드 반응의 1SD(US-EPA, 2012), 하이브리드 접근 방식 또는 기타 정의)을 사용하여 정의할 수 있으며 생물학적 관련성을 고려한다. 이 단계에서는 부작용의 최소값은 알 수 없으나 부작용의 수준(level)은 식별할 수 있다고 가정한다. 따라서 생물학적으로 의미있는 BMR은 한 점(single point)이 아닌 범위로 표시될 수도 있다.

종말점에 대해 특이한 생물학적으로 의미있는 BMR(또는 생물학적으로 의미있는 BMRs)에 대한 논거를 제공할 수 없는 경우, 이 종말점을 HBGV (health-based guidance value) 설정에 사용해서는 안 된다(WHO 2020). 생물학적으로 의미있는 BMR이 있는 종말점이 없는 경우에도 실험에 사용된 전체 용량 세트를 확률을 조사하기 위한 민감도 분석(sensitivity analysis)에 사용하여 다음을 조사할 수 있다. 선형적으로(*a priori*) 선택된 여러 BMR에 대해 이와 관련된 BMD 값은 테스트된 용량보다 낮거나 높을 가능성이 있다. 이 정보는 MOE(margin of exposure) 범위를 계산할 때 추가로 고려할 수 있다.

또 다른 가능성은 테스트한 각 용량을 사용하고 상대적인 변화를 계산한 뒤, BMD분포를 평가하기 위하여 BMR로 이러한 상대적인 변화를 사용하는 것이다. 이는 각 BMD 분포와 관련된 불확실성을 정의하는 데 유용하고, 결과적으로 용량-반응 최적화에 포함된 정보에 대한 통찰력을 제공한다.

BMDS 3.2
Define Analysis

Analysis Name: Continuous.male

Select Output Directory: C:\새업무관련\연구과제\W2022\data\BMDS 분석결과 및 분석데이터\연속형

Analysis Description: Std Dev/Normal/Non-constant

Select Model Type: Continuous

Load Analysis Save Analysis Run Analysis

Model Name	MLE		Alternatives		Model Averaging Variance Models		
	Frequentist Restricted	Frequentist Unrestricted	Bayesian (review)	Bayesian Model Average (review)	Normal Constant Variance	Normal Nonconstant Variance	Lognormal Constant Variance
Exponential	☒	☐	☐	☐	0.0000%	0.0000%	0.0000%
HS	☒	☐	☐	☐	0.0000%	0.0000%	0.0000%
Linear	☐	☒	☐	☐	0.0000%	0.0000%	0.0000%
Polynomial	☒	☐	☐	☐	0.0000%	0.0000%	0.0000%
Power	☒	☐	☐	☐	0.0000%	0.0000%	0.0000%
Total Weight	0.0000%				0.0000%	0.0000%	0.0000%

Option Set #	BMR Type	BMRF	Tail Probability	Confidence Level	Polynomial Restriction	Background	Applies Only to Individual Models	
							Distribution	Variance
1	Std. Dev.	1	0.01	0.95	Use dataset adverse direction		Normal	Non-Constant

Add Option Set

Enable	Datasets	Adverse Direction
☒	ALB_M	automatic
☒	ALT_M	automatic
☒	AST_M	automatic
☒	BUN_M	automatic
☒	TCHO_M	automatic

[그림 III-4] BMDS 3.2를 이용한 연속형 데이터의 분석조건 설정

(이미주, 2022)

Option Set #	BMR Type	BMRF	Tail Probability	Confidence Level	Polynomial Restriction	Background	Applies Only to Individual Models	
							Distribution	Variance
1	Std. Dev.	1	0.01	0.95	Use dataset adverse direction		Normal	Constant

Std. Dev. Rel. Dev. Abs. Dev. Point Hybrid - extra risk

[그림 III-5] BMDS 3.2를 이용한 연속형 데이터의 BMR 설정

(이미주, 2022)

연속형 데이터의 BMR type은 standard deviation, relative deviation, absolute deviation, point, hybrid-extra risk 중 하나를 선택한다.

3) 데이터의 모델링

(1) 모델 선택을 위한 배경

적합한 모델을 선택할 때 선호하는 것은 특정한 경우에 작동하는 것으로 이해되는 생물학적 프로세스와 일치하는 모델을 사용하고 명확하게 일치하지 않는 모델을 피하는 것이다. 용량 반응 모델에서 다룰 수 있는 특성에는 생물학적 과정의 명시적 표현, 반응의 주요 공변량(key covariates) 등이 있으며, 전자는 Moolgavkar, Jnudson, Chen, Farland의 2단계 클론 확장 모델

(two-stage clonal expansion model), Michaelis-Menten model의 포화 과정 등이 해당되고, 후자에는 다단계 Weibull 모델의 반응 시간, 발달 시험의 중첩 모델에서 투여 전 모체 체중 등이 이에 해당된다.

생물학적 기반 모델이 없는 경우, 용량-반응 모델링은 주로 사용 가능한 다양한 경험적 모델 중에서 곡선을 맞추게 된다(curve fitting). 현재 용량-반응 패턴에 영향을 미치는 다양한 유형의 데이터 세트 및 연구디자인으로 인해 모델 선택과정을 단축할 수 있는 권장 모델 계층 구조는 존재하지 않는다. 보다 유연한 모델이 개발됨에 따라 종말점의 일부 범주에 대한 계층 구조의 적용이 더 실현 가능할 것이다. 종말점의 종류에 따른 선호되는 일부 모델 계층은 있다. 예를 들어, 미국 EPA의 IRIS 프로그램에서는 암 생물분석 데이터의 암 용량-반응 모델링을 위해 관행적으로 다단계 모델을 선호한다(Gehlhaus et al., 2011). 다단계 모델(실제로 다른 단계 다항식 모델 집단)은 대부분의 암 생물 검정 데이터에 대해 충분히 유연하며, 그 사용은 암 용량-반응 분석 전반에 걸쳐 일관성이 있다. 본 연구에서는 POD로 사용할 BMDL을 도출하기 위해 분석 하는 데이터에 대한 모델 구조 선택, 모델 피팅, 모델 비교 및 신뢰 한계 계산에 대해 조사하여 기술하였다.

(2) 모델 선택

데이터에 맞는 모델의 초기 선택은 관심 종말점(endpoint)을 표현하는 측정값의 특성과 데이터를 생성하는데 적용된 실험 디자인에 따라 결정된다. 또한 모델이나 해당 매개변수 값에 대한 특정 제약 조건(constraint)을 관찰해야 하는 경우가 있으며 이는 모델 선택에 영향을 미칠 수 있다. 마지막으로, 동시에 여러 종말점을 모델링하는 것이 적절할 수 있다. 각각의 물질에 대한 용량-반응 관계의 가능한 종말점과 형태가 다양하기 때문에 BMD 계산에 사용할 소규모 모델 세트를 지정하는 것은 불가능하다. 이는 용량-반응 평가를 위한 최종 모델 및 BMD/BMDL을 선택할 때 필연적으로 판단이 필요함을 의

미한다. 용량-반응 평가에서 BMD 방법론을 사용한 경험이 축적될수록 특정 시나리오에 대해 지정하기에 충분히 유연하고 중복되지 않는 몇 가지 모델로 모델 수를 줄일 수 있다.

가) 종말점의 유형 Type of endpoint

종말점을 표현하는 측정 변수의 종류는 수학적 모델을 선택할 때의 중요한 고려사항이다. 보통은 이러한 변수는 간의 중량이나 특정 간 효소의 활성 등과 같은 연속형 데이터이거나 간의 병변 유무 등과 같은 이분형(비연속적) 데이터이다. 그러나 생물학 데이터에서는 정상을 1로 두고 매우 심한 비정상을 5로 두는 조직학적 평가 등과 같이 범주형 카테고리가 발생하는 등 다양한 데이터가 발생할 수 있다.

이분형 변수 Dichotomous variables 이분형 변수에 대한 데이터는 일반적으로 주어진 용량 또는 노출 수준에서 주어진 조건을 나타내는 개체를 분율(fraction) 또는 백분율(percent)로 표시되며, 이분형 데이터 모델링을 할 경우에는 정확한 수를 사용한다. 이러한 종말점의 경우 일반적으로 logistic, probit, Weibull 등과 같은 확률밀도모델(probability density model)을 선택하고 0인 용량을 포함하여 가능한 모든 용량에 대해 0과 1 사이의 예측을 사용한다.

연속형 변수 Continuous variables 연속형 변수에 대한 데이터는 보통 평균과 표준 편차(또는 표준오차)로 표시되지만 대조군에 대한 백분율 또는 기타 방법으로 표시될 수도 있다. 모델링의 관점에서는 가장 바람직한 데이터의 형태는 개체 데이터이다. 일반적인 이분형 변수와 달리 연속형 변수를 요약하면 해당 변수의 분포에 대한 정보가 손실된다. 또한 분석에서 공변량(covariates)을 사용하려면 개체별 데이터가 필요하다. BMR을 설정하는 데 사용되는 접근 방식이 연속 데이터를 모델링하는 접근 방식을 결정한다고 볼 수도 있다. 관련하여 현재 제안된 방식으로는 크게 2가지가 있다.

- BMR이 연속형 종말점의 변화 수준으로 정의되는 경우(일반적으로 평균

반응에서의 특정한 변화, 대조군 평균의 분율(fraction), 무처리 개체의 표준편차의 분율(fraction)로 표현되며, 연속형 모델을 사용할 수 있다. 일반적인 연속형 모델에는 다항식 모델(polynomial model), 거듭제곱 모델(power models) 및 Hill 모델(Hill model) 등이 있다.

- 데이터를 이분화한다면, BMR을 연속형 종말점에서 특정 수준 이상의 변화가 있는 개체의 비율로 정의하면, 결과 변수를 이분형으로 모델링할 수 있다. 그러나 이분법은 정보 손실을 초래하므로 일반적으로는 피하는 것이 좋다.

제 3의 대안은 Gaylor와 Slikker(1990), Kodell (1995), Crump(1995) 등이 설명한 것과 같은 하이브리드 접근 방식을 사용하는 것이다. 이는 연속형 모델로 연속형 데이터를 맞추고, 데이터의 분포를 추정하고, 영향 받은 분율로 BMD를 계산하는 방법이다. 이 접근법을 사용하면 부작용에 대한 개체별 확률(위험)을 용량의 함수로 직접 추정할 수 있다. 하이브리드 접근 방식은 아래와 같이 4단계로 요약할 수 있다.

1단계. 대조군의 개체별 연속형 측정값의 분포를 특성화한다. 이 과정에서 대략적인 대수정규분포(log-normal)가 자주 나타난다(즉, 생물학적 측정치의 로그값은 정규분포를 보인다). 대부분의 생물학적 변화는 음의 값을 가정하지 않기 때문에 대수정규분포는 이 조건을 만족한다. 높은 값이 부작용인 경우 분포의 큰 백분위수(예: 99번째 백분위수)가 정상 수준에 대한 컷오프(cutoff) 값으로 선택되며, 이보다 더 큰 값은 부작용으로 간주한다. 반대로, 낮은 값이 부작용인 경우 작은 백분위수(예: 첫번째 백분위수)가 개체를 분류하기 위한 컷오프값으로 선택되며, 이보다 낮은 값은 부작용으로 간주된다.

2단계. 평균값이 용량의 함수로 어떻게 변하는지를 설정하기 위해 용량-반응 모델을 데이터에 맞춘다.

3단계. 평균값에 대한 개체별 변동성을 계산한다. 평균값에 대한 표준편차로 간단히 표현할 수 있다. 생물학적 측정값의 표준편차는 평균에 비례 즉,

일정한 변동 계수를 가지는 것이 일반적이다. 이것은 대수정규분포의 속성이다. 그러나 변동계수는 용량에 따라 변할 수 있으므로 데이터 분석이 더 복잡해진다. 이 경우 분산을 거듭제곱한 평균에 비례하는 것으로 모델링하는 것이 유용하다. 이러한 방식으로 분산을 모델링하면 변동 계수가 일정하고 분산이 평균의 제곱에 비례하며 변동 계수가 비례 상수의 제곱근인 상황을 수용할 수 있다.

4단계. 2단계에서 용량-반응모형으로부터 추정된 평균값과 3단계에서 추정된 평균값에 대한 값의 변동성으로부터 4단계에서는 모든 용량에 대해 한 개체가 1단계에서 설정한 부작용의 범위 내에 있을 확률을 추정할 수 있다. 따라서 지정한 BMR에 대한 BMD 및 BMDL을 추정할 수 있다.

나) 실험 디자인 Experimental design

모델 선택과 관련된 실험 디자인에는 사용된 용량군의 총 수와 실험 대상의 클러스터링(clustering)이 포함된다. 용량군의 수는 추정할 수 있는 매개변수(parameter)의 수와 관련이 있다. 용량-반응 곡선의 전체 모양에 영향을 미치는 매개변수의 수는 일반적으로 용량군의 수를 초과할 수 없다. 실험 대상의 클러스터링은 실제로 모델 형식 자체의 선택보다 모델을 맞추는 방법에 대한 문제이다. 클러스터링이 발생하는 가장 일반적인 상황은 발달 독성 실험에서 시험물질을 어미에게 투여하고 한배새끼들 각각에 대한 부작용을 검사하는 것이다. 클러스터링은 한 개체에 대해 반복 측정을 실시하는 디자인에서도 수행할 수 있다. 예를 들어 각 피험자가 처치와 통제를 모두 받는 경우(사람을 피험자로 한 연구에서 일반적) 또는 각 피험자에 대해 처치 후 여러 번의 관찰을 수행하는 경우(예: 신경독성 연구)에 발생할 수 있다. 이 모든 상황의 문제는 개별 관찰이 서로 독립적인 것으로 간주될 수 없다는 것이다. 모델 피팅(model fitting)에 사용되는 대부분의 방법은 데이터가 독립적이라는 가정에 크게 의존하며, 더 복잡한 종속 패턴을 나타내는 데이터 세트에는 특수 피팅 방법을 사용해야 한다.

다) 제약 조건 Constraints 및 공변량 covariates

용량-반응 모델링에서 일반적으로 결과의 생물학적 타당성을 강화하기 위해 수치적으로 가능한 매개변수 값 세트를 제한하는 선택을 고려해야 할 수 있다.

이분형 데이터의 모델에 대한 제한점은 확률이 1보다 크지 않은 양수로 제한된다는 점이다. 그러나 생물학적 현실은 모델에 또 다른 명확한 제약을 부여한다. 예를 들어, 대부분의 생물학적 데이터는 양수이므로 적어도 적용 영역에서 예측 값이 해당 제약 조건을 준수하도록 모델을 선택해야 한다.

다른 선택은 용량-반응 패턴의 생물학적 타당성과 관련이 있다. 많은 독성 변화의 경우 용량에 따라 반응이 단조롭게 증가할 것으로 예상된다. 즉, 더 높은 용량이 더 낮은 용량과 비슷하거나 더 큰 변화를 나타낸다. 따라서 많은 기존 관행에 따라 모델을 단조롭게 제한했다. 예를 들어 다단계 모델의 피팅에서 매개변수는 음수가 아닌 수로 제한된다. 어떤 상황에서는 단조롭지 않은 관계가 보일 수 있는데, 생물학적 기전이 질적으로 변경되었거나 고용량 데이터의 관찰 한계가 있을 때 등이 일반적이다.

일부 매개변수값이 경사가 급한 초선형인 모델에서는 다른 의문점이 발생한다. 추정할 매개변수인 거듭제곱까지 용량을 올리는 모델(예: Weibull 모델)에서는 검정력 매개변수(power parameter) 값이 1 미만인 낮은 용량에서 용량-반응 곡선의 기울기가 매우 가파르게 된다. 이는 평가자에게는 매우 어려운 문제이다. 한편으로 관찰된 범위의 데이터가 초선형 반응 패턴(예: Michaelis-Menten 관계의 모양)을 나타내는 것은 드문 일이 아니므로 1 미만의 검정력 매개변수를 제외하면 데이터에 가장 적합하지 않거나 관찰된 범위에서 반응의 불확실성(uncertainty)을 적절하게 평가할 수 없다. 원칙적으로 BMD 모델링은 일반적으로 매우 낮은 용량으로 외삽하려고 하지 않기 때문에, 그 원점(origin) 근처의 일부 비제약 모델(unconstrained models)에서 보이는 높은 기울기 그 자체는 근본적인 문제가 아니다. 반면에 어떤 경우에는 검정력 매개변수가 1 미만일 때 계산된 BMD 및 BMDL이 매우 낮을 수

있다. 이는 데이터가 용량-반응 곡선의 하한(lower end)을 제한하지 않는다는 것을 반영한다. 예를 들어, 모든 투여 용량의 반응수준이 BMR을 상회하고 반응이 편평(flat)하거나 얕은(shallow) 데이터 세트에서 특정 문제가 발생한다. 이분형 데이터에서 이러한 상황이 발생하는 경우, 특히 최대 반응이 100% 미만인 경우 검정력 매개변수(power parameter)에 대한 제한이 없는 Weibull과 같은 모델을 사용하고 싶어지는데, 이는 이들 모델은 100% 미만의 정체기(plateau)에 도달하고 대부분의 모델링 프로그램에는 이러한 속성을 가진 양분형 데이터에 대한 다른 모델이 없기 때문이다. 그러나, 이러한 비제약 모델을 사용하면 반응의 모든 변화가 발생하는 더 낮은 용량범위에서 데이터가 용량-반응 곡선을 구속하지 않기 때문에 BMD가 매우 부정확할 수 있다. 이론적으로는 BMD가 최저 BMDL과 최저 투여 용량 사이에 있도록 강제하는 다른 모델을 찾을 수 있다. 따라서 여기에서 계산된 BMD는 선택한 모델에만 의존하며 적합도(goodness-of-fit)는 가능성 중에서 선택하는 데 도움이 되지 않는다. 그러한 상황에서 불행한 현실은 데이터가 용량-반응 관계에 대한 유용한 정보를 거의 제공하지 않는다는 것이다. 이상적인 해결방법은 연구에서 놓친 용량 범위에서 추가 데이터를 수집하는 것이다.

일반적으로 모델링을 할 때 검정력 매개변수(power parameter)를 1 이상으로 제한하는 것을 고려해야 한다(BMDS 소프트웨어의 기본값임). 그러나 관찰된 데이터가 초선형으로 나타나는 경우 비제약 모델(unconstrained model) 또는 점근선 항(asymptote term)을 포함하는 모델(예: Hill 모델)이 합리적인 BMD 및 BMDL 값을 지원할 수 있는지 여부를 확인하기 위한 조사가 필요하다. 그렇지 않다면 POD에 대해 다른 모델 형식을 고려해야 한다. 때로는 모델링이 유용한 결과를 산출하지 못할 것이며, NOAEL/LOAEL 접근법에 데이터 격차와 태생적 한계가 있지만 그럼에도 불구하고 이러한 접근법도 고려해야 한다.

양분형 모델에서 배경 매개변수(background parameter)는 모델링되는 결과가 시험물질에 노출되지 않아도 발생할 수 있는 확률을 정량화하기도 한

다. 배경 매개변수의 값을 0으로 고정하여 추정할 매개변수의 수를 줄이고 싶을 수 있다. 그러나 시험물질에 노출되지 않으면 결과가 발생하지 않을 것이 분명한 경우에만 배경 값을 0으로 고정하는 것이 적절하다.

모델에 “역치(threshold)”라는 용어를 적용하는 것은 일반적으로 BMD 분석에서 권장되지 않는다. 매개변수가 생물학적 역치의 추정치가 아님에도 불구하고 이런 용어로 인해 혼동을 줄 수 있기 때문이다. 또한 대부분의 데이터 세트는 이 매개변수 및 관련 자유도(degree of freedom)의 손실 없이 적절하게 맞출 수 있다. 그러나 드물게 반응의 증가가 너무 급격하여 용량-반응 모델링을 위해 역치를 포함시켜야 할 필요도 있으며 이러한 경우 매개변수를 포함하는 것이 허용된다.

각 개체에 공변량(covariates)을 포함하는 것은 용량-반응 모델을 피팅할 때 바람직하다. 예를 들어 발달 독성 시험에서 실험동물 데이터를 모델링할 때 산자 수를 공변량으로 포함시키고 있다. 또 다른 예는 결과에 영향을 미칠 것으로 예상되고 시험물질 노출과 상관관계가 있을 수 있는 특정 공변량(예: 연령, 동등성(parity))이 포함된 역학 데이터 모델링이다. 공변량이 응답에 영향을 미치는 경우 모델에 공변량을 포함하면 나머지 분산(residual variance)으로 끝날 변동을 설명하여 전체 추정치의 정확도를 향상시킬 수 있다. 용량과 상관관계가 있고(비인과적으로) 결과에 영향을 미치는 모든 변수는 공변량으로 간주해야 한다.

(3) 모델 피팅 Model fitting

피팅 프로세스의 목표는 모든 모델 매개변수에 대한 값을 찾아 피팅(fitting)된 모델이 해당 데이터를 가능한 잘 설명하도록 하는 것이다. 이를 “파라미터 추정(parameter estimation)”이라고 한다. 이를 달성하는 한 가지 방법은 모든 매개변수의 함수(목적 함수(objective function))와 함수의 전체 최소값(혹은 전체 최대값)에 상응하는 매개변수값이 원하는 모델예측을

제공하는 속성을 가진 모든 데이터를 식별하는 것이다.

목적 함수(objective function)를 구성하고 최적화하는 가장 일반적인 방법에는 최대 우도 방법(maximum likelihood), 비선형 최소 제곱법(nonlinear least square) 및 일반화 추정 방정식(generalized estimating equations, GEE)이 포함된다. 목적 함수의 선택은 종말점의 특성과 피팅된 모델 주변의 데이터 가변성에 의해 대부분 결정되므로 데이터 유형에 맞는 방법이 한 가지밖에 없을 때도 있다. 그 방법은 일반적인 데이터 유형과 몇 가지 제한 사항과 함께 아래에 기술하였다.

- 이분형 데이터: 개별적으로 독립적으로 시험물질을 처리한 동물에서 하나의 반응을 점수화한 경우가 이에 해당한다. 여기서 반응하는 동물의 수가 용량의 함수로 표현되는 반응 확률(probability)과 함께 이항 분포(binomial distribution)를 따른다고 가정하는 것이 합리적이다.
- 연속형 변수: 많은 관찰값의 평균은 정규(Gaussian) 또는 대수정규(log-normal)를 따른다. 변수가 일정한 분산(constant variance)으로 정규 분포된 경우 제곱합을 최소화하는 것은 우도(likelihood)를 최대화하는 것과 같으며, 이는 최소 제곱법이 연속형 변수에서 자주 사용되는 이유가 되기도 한다.

최대 우도(maximum likelihood)는 데이터 분포에 대한 합리적인 가정을 할 수 있을 때 목적 함수를 유도하는 일반적인 방법이다. 최대우도법으로 도출한 추정치는 점근적 정규성(asymptotic normality, 특정 규칙성 조건 하에서)을 갖기 때문에 해당 가정이 합리적으로 진실에 가까울 때는 추정 형식으로 최대 우도를 선호하는 경우가 많다.

목적 함수가 관찰된 데이터 값과 모델 예측 값 사이의 제곱 차이의 합인 비선형 최소 제곱 방법(nonlinear least squares)은 관찰값이 독립적인 연속형 변수에 대한 일반적인 방법이다. 이 방법에서는 용량군 평균 주변의 개별 관측값의 분산이 용량에 따라 일정하다고 가정한다. 이 가정이 위반될 때(일반

적으로 연속형 변수의 분산이 평균에 대한 함수로 변경되고 평균의 제곱에 비례하여 일정한 변동 계수를 제공할 때) 수정된 방법인 일반화된 비선형 최소 제곱(eneralized nonlinear least squares)이 적합 평균의 함수로써 모델링 되어 분산에 사용될 수 있다. 이 방법은 피팅할 데이터가 적어도 거의 정규 분포를 따른다고 가정할 수 있는 경우에 특히 적합하다.

모수 추정에 대한 세 번째 접근 방식은 연관된 준우도 방법(related-likelihood method)와 GEE 방법으로, 평균, 분산 및 특정된 데이터의 구조 상관관계(correlation structure)만 필요하다. GEE 방법은 반복 솔루션이 필요하고 근사정규분포(asymptotically normal)를 따르는 모수 추정치, 표준 오차 추정치 및 모수 추정치의 상관관계를 제공한다는 점에서 최대 우도 추정 절차와 유사하다. 일반적으로 가장 광범위한 데이터 유형에 적용할 수 있지만 GEE는 잘 알려지지 않았으며 지금까지 GEE는 한배새끼 데이터에서와 같이 독립성이 결여된 형태를 처리하는 데 주로 사용되었다. 이러한 방법은 또한 임상 연구 및 반복된 신경 행동 테스트에서 발생하는 것과 같은 반복 측정이 필요한 시험에서 유용할 것이다.

일단 적합한 목적 함수(objective function)가 확인되면 모델 피팅(fitting)을 위한 “최상의” 매개변수를 결정하는 데 있어서 실제적인 문제는 실제 피팅(fitting) 과정이 어떻게 시작되는지에 관한 것이다. 일반적으로 소프트웨어 루틴은 매개변수 값에 대한 초기 “추측”으로 시작한다. 이 추측은 수렴하는 일련의 추정값을 생성하기 위해 반복적으로 업데이트된다. 많은 모델이 합리적인 초기 매개변수 값 세트에서 대부분의 데이터 세트에 대한 올바른 추정치로 수렴한다. 그러나 일부 모델 및 일부 데이터 세트는 모델이 수렴되기 전에 초기 값에서 여러 추측이 필요할 수 있다. 피팅 절차가 다른 초기 추측에서 다른 추정치로 수렴하는 경우도 발생하곤 한다. 이러한 추정 세트 중 하나만이 “최상”이다. 경우에 따라 다른 초기 값을 시도하기 위해 매개변수가 비선형인 모델을 피팅할 때 항상 좋은 습관이다. 이 상황에서는 전문가의 판단이 유용할 수 있다.

(4) 모델이 데이터를 얼마나 잘 설명하는지를 평가

적합한 모델을 선택하기 위한 중요한 기준은 모델이 특히 BMR 영역에서 데이터에 대한 적절한 설명을 제공해야한다는 점이다. 대부분의 피팅(fitting) 방법은 일반적으로 적합도(goodness-of-fit)측정을 위해 보통 p-값을 사용한다. 이는 모델에 의해 예측되는 용량군 평균이 실제 용량군 평균과의 차이를 정량화한다. 작은 p-값은 이 극단적인 적합도 통계값이 달성될 가능성이 낮으며, 결과적으로 그 모델이 데이터에 적합하지 않음을 나타낸다. BMD 모델링은 일반적으로 일련의 모델을 포함하는 곡선 맞춤 연습(curve-fitting exercise)이고 BMD 계산을 위해 데이터를 적절하게 모델링하는 것이 중요하므로 보다 일반적인 값인 0.05이나 0.01보다는 $\alpha=0.1$ 을 사용하여 적합도에 대한 임계값(critical value)을 계산하는 것이 좋다. 예외적으로 특정 모델을 선호하는 선험적 이유가 있는 경우에는 $\alpha=0.05$ 또는 $\alpha=0.01$ 을 고려할 수 있다. 각기 다른 모델들이 정확하다는 가정하에 추정하기 때문에 모델간의 P-값은 서로 비교할 수 없으며 실험 결과와 일치하는 모델만 확인할 수 있다. 모델에 산자수와 같은 다른 공변량이 있는 경우 개념은 동일하지만 계산이 더 복잡하다. 이 경우 용량 및 기타 공변량의 범위는 셀로 나뉘고 각 셀에 해당하는 관측값의 수는 모델에서 예측한 것과 비교된다.

모델이 데이터 포인트에서 멀지 않지만(따라서 적합도 통계의 p-값이 너무 작지 않음) 항상 용량군 평균의 한쪽 또는 다른 쪽에 있을 수 있다. 또한 반응 범위가 넓을 수 있고, 모델은 고용량군의 반응을 잘 예측할 수 있지만 저용량군의 반응은 놓칠 수 있다. 이러한 경우 적합도(goodness-of-fit) 통계에서는 유의성이 없을 수 있지만 적합도(fit)는 주의해서 처리해야 한다. 이러한 상황을 파악하려면 실제 데이터에서 모델에 의해 예측된 반응의 편차 측정값인 잔차(residuals)의 표 또는 플롯(plot)을 이용하면 된다. 잔차(residuals)가 추정된 변동(표준오차)에 의해 척도화되는 경우에 절대값에서 2를 초과하는 잔차(residuals)는 모델 적합도(model fit)에 대한 추가 검사를 보증한다. 적

합도(fit)에서 이러한 편차(deviation)의 형태를 감지하는 또 다른 방법은 그래픽 디스플레이(graphical display)를 사용하는 것이다. 플롯(plots)은 항상 적합도(goodness-of-fit) 테스트를 보완해야 한다. 데이터 포인트를 포함하는 플롯에 신뢰 한계(confidence limits)와 같은 해당 데이터 포인트의 분산 측정도 포함되어 있으면 매우 유용하다.

가) 모델 적합도 개선

사용 가능한 모델 중 어느 것도 분석하고자 하는 데이터 세트에 적합하지 않을 수 있다. 예를 들어, 데이터가 용량-반응 관계가 단조롭지 않을 것 같다는 것을 나타내거나 백그라운드 반응만 제공하는 일부 낮은 용량 후에 반응이 갑자기 증가하는 경우 표준 연구 설계에 대한 일반적인 모델을 관찰된 데이터와 함께 사용할 수 없다.

사용 가능한 모델 중 어느 것도 데이터에 적합하지 않을 때마다 데이터 품질 또는 초기 연구 평가에서 놓쳤을 수 있는 실험적 문제(예: 기회 감염, 투약 오류)를 먼저 (재)고려해야 한다. 경우에 따라 데이터 조정(예: 용량의 로그 변환 또는 관련 없는 사망에 대한 조정)이 필요할 수 있다. 일부 안정기 또는 비단조적 반응 패턴은 더 높은 노출에서 더 널리 퍼진 다른 반응으로의 진행 또는 차폐의 맥락에서 더 잘 이해될 수 있으며, 이는 반응의 더 넓은 정의가 고려되어야 함을 시사한다. 더 복잡한 모델(예: 응답 시간을 설명하는 모델)의 사용은 사용 가능한 데이터에 의해 뒷받침될 수 있다. 또는 관련 약동학 데이터 또는 모델(예: 최종 독성 물질에 대한 대사 시스템 또는 전달 시스템의 포화 또는 기타 복잡한 약동학 문제 해결)이 있을 수 있다.

때때로 적합성 부족은 모델 적합 프로세스의 측면, 예를 들어 비선형 적합 절차가 실제로 “최상의” 추정치에 도달했는지 여부 또는 이중 분산의 영향이 적절하게 고려되었는지 여부로 인해 발생할 수 있다. 추정 프로세스가 덜 대표적인 매개변수 추정 세트로 수렴된 경우에 대비하여 다른 초기 값을 시도하기 위해 매개변수가 비선형인 모델을 피팅할 때 항상 좋은 방법이 된다.

이기종 분산은 BMR로 사용되는 표준 편차의 추정치를 포함하여 연속 모델 적합성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 한 가지 접근 방식은 분산을 거듭제곱한 평균에 비례하도록 모델링하는 것이다. 이러한 방식으로 분산을 모델링하면 변동 계수가 일정하고 분산이 비례하는 상황을 수용할 수 있다. 평균의 제곱과 변동 계수는 비례 상수의 제곱근이다. 가중 최소 제곱 및 일반화된 비선형 최소 제곱과 같은 다른 접근법을 고려할 수 있다.

적합성 부족이 지속되는 경우 한 가지 옵션은 용량-반응 관계를 적절하게 설명할 수 있는 보다 유연한 경험적 모델을 찾는 것이다. 이 접근 방식의 결보기 이점은 모든 데이터를 분석에 통합할 수 있다는 것이다. 이 접근법의 위험은 용량 범위의 특정 부분에 데이터를 맞추려는 시도가 보다 직접적인 관심 용량 범위에서 용량-반응 곡선을 왜곡할 수 있다는 것이다. 많은 상황에서 BMD는 연구에서 가장 낮은 용량에 가깝고 따라서 모델러는 BMD 영역에서 모델의 적합도를 평가할 수 있다.

용량-반응 패턴에 그럴듯한 생물학적 설명이 있을 수 있지만(예: 고용량 그룹이 생존 또는 체중 증가에서 저용량 그룹과 현저하게 다른 경우) 생물학적 메커니즘을 다루는 모델을 사용할 수 없는 경우가 많으며 이러한 패턴에 맞는 충분한 추가 데이터가 있다. 적절한 모델을 사용할 수 없다. 독성 물질에 대한 생물학적 반응에 대한 기계적 이해가 없는 경우, BMR보다 훨씬 더 극단적인 반응을 나타내는 노출 데이터는 BMR 영역의 반응 형태에 대해 많은 것을 알려주지 않을 수 있다. 그러나 그러한 노출은 가장 높은 용량이 최대 반응을 나타내는 경우와 같이 BMD 영역에서 피팅된 모델의 모양에 강한 영향을 미칠 수 있다.

응용 프로그램이 저용량 외삽과 관련된 경우 사용 가능한 모델 중 어느 것도 적절한 적합성을 제공하지 않는 경우(일부 객관적인 기준에 따라, 적합도 테스트의 경우 $p < 0.10$ 과 같은) 고려하는 접근 방식은 데이터를 생략하는 것이다. 그리고 모델을 나머지 데이터에 다시 맞춘다. 그러나 이미 적절한 적합도를 개선하기 위해 수행해서는 안 된다. 최고 용량에서 데이터를 제거하는

과정은 충분한 용량 그룹이 있는 경우 적절한 적합도를 얻을 때까지 반복할 수 있다. 독성 테스트 데이터에 이 프로세스를 적용하는 것은 이러한 실험에서 일반적으로 나타나는 적은 수의 투여량으로 인해 크게 제한된다. 관행은 자유도의 손실과 다양한 적합한 모델의 부수적 손실을 수반한다. 또한 연속 종료점에 대한 모델을 피팅할 때 높은(중간) 용량을 떨어뜨리면 분산 모델링을 위한 정보가 손실될 수 있다.

점적 투여 그룹은 신중하게 수행되고 수행되어야 하며 투명하게 제시되어야 한다. 용량 그룹 삭제에 대한 명확한 근거가 항상 제공되어야 한다. 이 접근법과 관련된 모델링 보고서는 어떤 그룹이 삭제되었는지 명확하게 표시해야 하며 결과는 모델링된 데이터 범위로 제한된다는 점에 유의해야 한다. 또한 모델링시에는 감소된 용량을 포함하거나 제외하는 결과를 제시하고 데이터 제외의 영향을 논의해야 한다.

(5) 모델 비교

종종 여러 모델이 주어진 데이터 세트에 적합한 적합성을 제공한다. 데이터가 각 모델에 대해 제안하는 지원을 고려하는 적절하게 맞는 모델 모음에서 최종적으로 추정치를 합성할 수 있는 모델 평균화 접근 방식이 고려되고 있다. 이러한 접근법은 베이지안 또는 다른 방법으로 각 모델의 추정치에 가중치를 부여하여 위험 추정치의 합성을 허용한다. 모델 평균은 식품의 유전 독성 발암 물질에 대한 사례 연구에서 사용되었다. 그러나 이러한 접근 방식은 위험 추정치에 대한 모델 불확실성의 영향을 설명하는 데 도움이 될 수 있지만 적용이 간단하지 않고 다양한 결과를 가져올 수 있으므로 명확한 지침이 필요하다.

적절하게 피팅된 모델 세트는 본질적으로 서로 관련이 없을 수 있다(예를 들어, 로지스틱 모델과 프로빗 모델은 종종 이분법 데이터를 피팅할 때도 마찬가지로이다). 어떤 매개변수가 일부 기본값으로 고정되어 있는지가 다른 동일

한 제품군이다. 예를 들어 로그 로지스틱, 배경이 0이 아닌 로그 로지스틱, 임계값과 배경이 0이 아닌 로그 로지스틱을 모두 동일한 모델 제품군의 구성원으로 간주할 수 있다. 적합도 통계는 다른 모델을 비교하도록 설계되지 않았다. 특히 한 모델에 대한 적합도 p-값이 높다고 해서 반드시 p-값이 낮은 다른 모델보다 더 적합하다는 것을 나타내지는 않는다. BMD 계산에 사용할 모델을 선택해야 한다.

용량-반응 모델 계열 내에서 추가 매개변수가 도입됨에 따라 일반적으로 적합도가 향상된다. 우도비 검정을 사용하여 추가 매개변수를 추정하여 적합도를 개선한 것이 정당한지 여부를 평가할 수 있다. 이러한 테스트는 다른 계열(대수정규 혹은 정규)의 통계 모델을 비교하는 데 적용할 수 없다.

유사한 종말점에 대한 다른 데이터 세트가 있는 경우 외부 고려 사항을 적용할 수 있다. 모든 데이터 세트를 설명하는 모델을 찾을 수 있다고 가정하고 동일한 형태의 모델을 사용하여 모든 데이터가 적합한 경우 연구 간에 BMD 계산 결과를 비교할 수 있다. 또 다른 고려 사항은 특정 종류의 데이터를 맞추는 기존의 접근 방식이 있다는 것이다. 이러한 고려 사항 중 어느 것도 적합하지 않은 모델을 사용하는 것에 대한 정당성으로 간주되어서는 안 된다. 마지막으로 가능하면 매개변수가 적은 모델을 사용하는 것이 바람직하다고 여겨지는 경우가 많다.

(6) BMDL을 얻기 위한 신뢰한계(confidence limits)의 계산

주어진 반응(즉, BMD)과 관련된 용량에 대한 신뢰 한계는 대부분의 통계 소프트웨어 패키지에서 제공되지 않는다. 이러한 결과를 얻으려면 통계 문제를 올바르게 구성하고 특수 프로그램을 작성해야 한다. 이러한 프로그램은 올바른 결과를 생성하는지 확인하기 위해 테스트해야 한다. 따라서 기관의 BMDS 패키지와 같이 잘 문서화된 방법론을 갖춘 소프트웨어를 사용하고 특별히 작성된 프로그램을 잘 문서화하는 것이 바람직하다.

BMDL은 다음에 의해 결정된다.

- 종말점 선택
- BMR(대조군과 비교하여 사전 결정된 수준의 변화) 확인
- 적절한 추정 절차를 통해 데이터에 적절하게 맞는 모델을 설정한다.
- 단측 또는 양측 신뢰 한계(confidence limit) 및 신뢰 수준(예: 95%) 지정
- BMD에 대한 모델 및 동일한 추정 절차를 사용하여 선택된 BMR에서 신뢰 한계를 계산한다.

(7) POD 계산에 사용할 모델 선택

특정 데이터 세트에 대한 POD 역할을 할 BMDL을 계산하는 데 사용할 모델을 선택하는 데 다음 접근 방식이 권장된다. 앞서 언급한 바와 같이 이러한 결정 중 일부는 이러한 유형의 분석의 통계적 절차 및 잠재적인 위험에 대해 전문가에 의해 또는 전문가와 협력하는 것이 가장 적절하다.

- 임계값을 결정하기 위해 $\alpha=0.1$ 값을 사용하여 적합도를 평가한다(또는 모델 세트를 피팅하는 대신 특정 모델을 사용할 이유가 있는 경우 $\alpha=0.05$ 또는 $\alpha=0.01$).
- 모델과 데이터의 잔차(residuals) 및 그래프를 검토하여 용량-반응 관계의 관련 저용량 부분을 적절하게 설명하지 못하는 추가 모델을 배제한다.
- 나머지 모델은 적합성에 대한 권장 기본 통계 기준을 충족하고 데이터를 시각적으로 적합하므로 이론적으로 BMDL을 결정하는 데 사용할 수 있다. BMDL을 선택하기 위한 나머지 기준은 필연적으로 다소 임의적이며 기본값으로 제안된다.
- 나머지 모델의 BMDL 추정치가 개별 모델의 특별한 영향을 반영하지 않고 충분히 근접한 경우(평가의 필요성을 감안할 때) AIC가 가장 낮은 모델을 사용하여 POD에 대한 BMDL을 계산할 수 있다. 이 기준은 객관적

이고 재현 가능한 방식으로 단일 BMDL 값에 도달하는 데 도움을 주기 위한 것이다. 둘 이상의 모델이 가장 낮은 AIC를 공유하는 경우 AIC가 가장 낮은 BMDL의 단순 평균 또는 기하 평균을 사용할 수 있다. 이것은 적절하게 맞는 모델의 전체 세트에 가중치를 부여하는 “모델 평균화”와 동일하지 않다는 점에 유의한다. 또한 이러한 평균에는 95% 하한(평균 BMD 기준)이 아니라는 사실을 포함하여 단점이 있다. 고려 중인 특정 BMDL의 평균일 뿐이다(즉, 평균은 개별 추정치의 통계적 특성을 상실).

- 나머지 모델의 BMDL 추정치가 충분히 근접하지 않은 경우 추정치의 일부 모델 의존성을 가정할 수 있다. 전문가의 통계적 판단은 이 시점에서 모델 불확실성이 너무 커서 결과의 일부 또는 전부에 의존할 수 없는지 판단하는 데 도움이 될 수 있다. 결과의 범위가 타당하다고 판단되는 경우에는 이들 중에서 선택할 수 있는 명확한 생물학적 또는 통계적 근거가 남아 있지 않으며 가장 낮은 BMDL을 합리적이고 보수적인 추정치로 선택할 수 있다. 추가 분석 및 논의에는 추가 모델 고려, 사용된 모델에 대한 매개변수 값 검사 또는 BMDL과 동일한 패턴이 존재하는지 확인하기 위한 BMD 평가가 포함될 수 있다. 결정 절차에 대한 논의는 항상 제공되어야 한다.
- 경우에 따라 모델링 시도가 유용한 결과를 얻지 못할 수 있다. 이것이 발생하고 생물학적으로 가장 관련이 있는 효과가 적절하다고 여겨지지만 모델링에 적합하지 않은 연구에서 나온 경우 NOAEL(또는 LOAEL)을 POD로 사용할 수 있다. 발생한 모델링 문제는 대체 NOAEL/LOAEL 접근법의 결과에 대한 관련 데이터 제한의 영향과 함께 평가에서 논의되어야 한다.

4) 추천 리포팅

선택한 접근법과 데이터에 대한 정당성이 제시되어야 한다. 포함되어야 하는 추천 내용을 나타내었다.

(1) BMD 계산을 하고자 하는 시험(연구)

- 가) 시험 선택의 합리성
- 나) 종말점(영향) 선택의 합리성
- 다) 사용된 용량-반응 데이터

(2) 각 케이스별 선택된 용량-반응 모델

- 가) 합리성
- 나) 추정 절차(예: 최대 우도, 최소 제곱(least squares), 일반화된 추정 방정식 등)
- 다) 모델 매개변수의 추정치
- 라) 적합도(예: 카이제곱 통계), 로그 우도 및 AIC
- 마) 표준화된 잔차(관찰값에서 예측 반응/표준오차를 뺀 값)

(3) 각 케이스별 BMR 선택

- 가) 합리성
- 나) 연속형 데이터인 경우 사용되는 절차

(4) 각 케이스별 BMD의 계산

- (5) 각 케이스별 BMD에 대한 신뢰한계의 하한(lower confidence limit) 즉, BMDL

가) 신뢰 한계 절차(예: 우도 프로파일, 델타법, bootstrap)

나) BMDL 값

(6) 각 케이스별 그래픽

가) 데이터 포인트 및 오차(SD) 막대가 있는 적합 용량-반응 곡선(fitted dose-response curve)의 플롯(plot)

나) 적합 곡선에 대한 신뢰 한계 플롯

다) BMD 및 BMDL의 식별

(7) 표준화된 BMR에 대한 BMD 및 BMDL

가) 이분형 데이터의 경우, extra risk 0.10의 BMD 및 BMDL

나) 연속형 데이터의 경우, 대조군 평균값의 1 표준편차(1 SD)와 동일한 평균 반응의 변화에 해당하는 BMD 및 BMDL

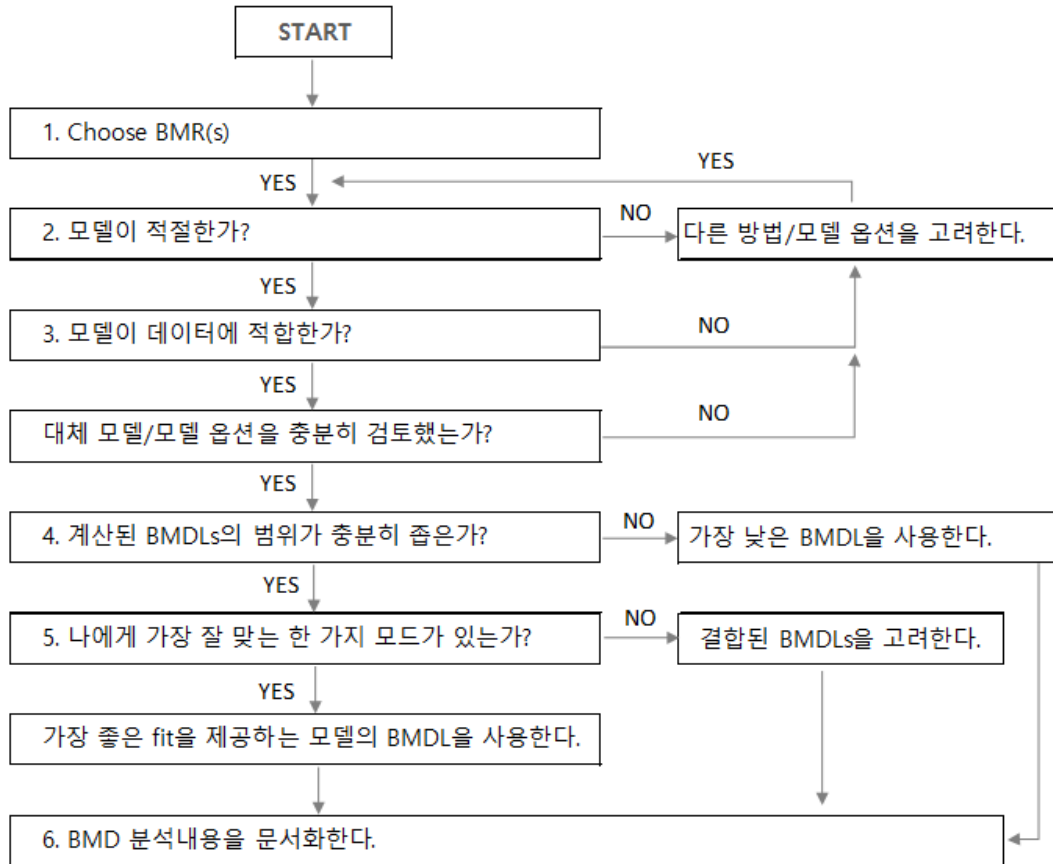
(8) 추정의 타당성과 적용에 따른 BMDU(BMD의 신뢰한계의 상한)

5) 결정 순서 Decision tree

[그림 III-6]에 초기 데이터 평가가 완료된 후 BMD/BMDL 계산 단계의 일반적인 진행 순서를 요약하여 나타내었다. 별도의 BMD 계산은 최종 정량적 위험 추정을 위한 합당한 후보인 각 종말점/시험 조합을 지원한다. 종말점이나 연구에서 NOAEL 또는 LOAEL을 비교하는 것과 달리 잠재적 BMD의 상대값은 모델링이 완료될 때까지 쉽게 밝혀지지 않는다.

(1) 데이터 유형(양분형 혹은 연속형), 시험 디자인의 민감도, 독성 종말점, 연속형인 경우 종말점에서 지정된 변화 수준의 부작용에 대한 판단에 따라 BMR을 선택한다.

- (2) 데이터 유형(즉, BMR이 정의되는 방식에 따라 양분형 혹은 연속형) 및 연구 설계(예: 등지형)에 특정한 모델 구조를 사용하여 용량-반응 데이터를 모델링한다. 암 생물검정(bioassay) 데이터를 모델링하기 위해 대체 모델이 더 우월할 수 있는 사례별 상황(예: 종양까지의 시간 모델 또는 생물학적 기반 모델)을 제외하고 특이 기본 알고리즘이 일반적으로 사용된다. 다른 유형의 실험동물 데이터의 경우 다양한 모델로 curve-fitting을 시도할 수 있다.
- (3) 모델의 적합성을 평가한다. 0.1의 p-값을 사용하여 기각되지 않은 모델을 유지한다(선택적 모델 선호도가 있는 경우 제외). 잔차를 조사하고 데이터와 모델을 플로팅한다. 모델이 특히 BMR 영역에서 데이터를 적절하게 설명하는지 확인한다. 경우에 따라 적절한 데이터를 얻기 위해 어떤 방식으로든 데이터를 변환하거나 추가 통계적 평가를 수행해야 할 수 있다.
- (4) 데이터에 적절하게 맞는 모델을 사용하여 후보 BMD에 대한 95% 하한 신뢰 한계(즉, BMDL)를 계산한다.
- (5) 데이터에 적절하게 맞는 모델 중에서 선택한다. 이러한 나머지 모델의 BMDL 값이 충분히 근접한 경우(평가 요구 사항을 고려할 때) AIC가 가장 낮은 모델을 선택하여 BMDL을 제공할 수 있다. BMDL 값이 충분히 가깝지 않으면 일부 모델 종속성이 가정되고 과학 정책 판단이 필요할 수 있다.
- (6) BMD 분석을 문서화한다.



[그림 III-6] BMD 결정 순서(EPA, 2012)

2. BMDS 소프트웨어를 이용한 BMD 분석방법

1) BMDS를 실행한다.

2) 데이터 입력 및 출력 설정

(1) Data 탭에서 “Insert New Dataset” 버튼을 클릭하여 분석하고자 하는 데이터세트의 유형과 데이터를 입력한다. 선택할 수 있는 데이

터세트 유형은 Continuous-summarized, Continuous-individual, Dichotomous, Nested가 있다. 기 분석데이터를 저장해두었다면 이 절차는 생략한다.

- (2) Main탭에서 “Analysis name”란에 분석명을 기록하고, “Select Output Directory” 버튼을 클릭하여 결과를 저장할 경로를 지정한다. 추가하고 싶은 설명이 있다면 “Analysis description”란에 기록한다.
- (3) Data탭에서 “Insert New Dataset”를 눌러 새로운 데이터세트를 입력하거나 “Import Dataset” 버튼을 눌러 저장한 데이터세트를 불러온다.
- (4) Report Options 탭에서는 결과물의 출력범위와 데이터의 유형을 설정한다. 기본적으로는 엑셀로 출력되나 워드로도 추가적인 출력이 가능하다.

3) 분석 조건 설정

- (1) Main 탭에서 분석조건을 설정한다.

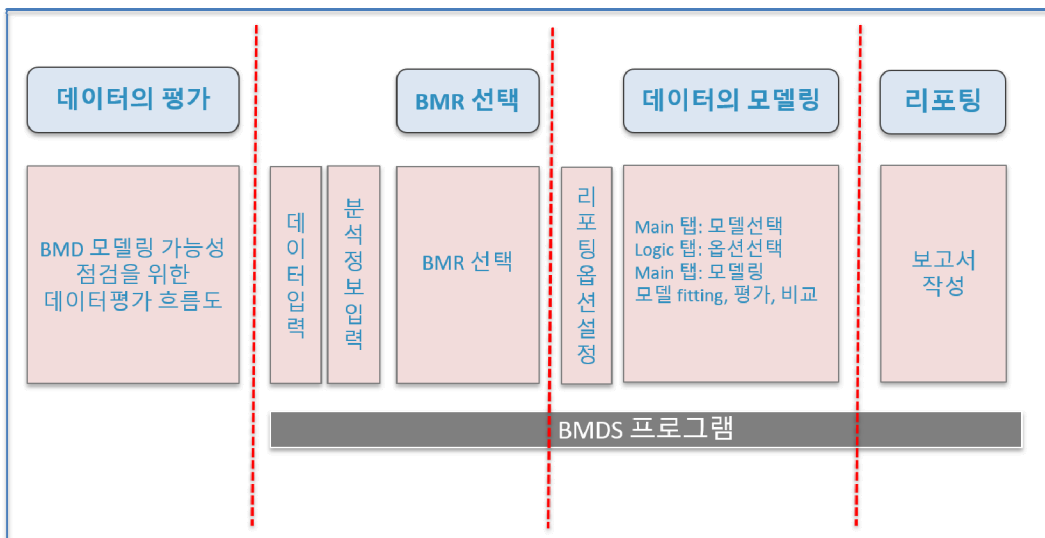
“Select Model Type”에서 분석하고자 하는 데이터의 유형을 선택한다. 이에 따라 적용할 수 있는 모델의 종류가 바뀌게 된다. 이 탭에서 BMR과 적용할 모델 등을 선택한다.

- (2) Logic 탭에서는 모델 결정 로직을 선택할 수 있다. 이를 기반으로 BMDS는 자동적으로 각 모델을 Viable, Questionable, Unusable로 분류하여 제시한다. BMDU는 기본 옵션이 아니므로 필요한 경우 추가 선택한다.

4) Main 탭의 “Run Analysis”를 눌러 분석을 실행한다.

주의: BMDS 프로그램의 모든 명령어와 설명은 영어로 되어 있고, 제목, 설명 등 기록내용은 영어로 작성해야 한다.

BMD 분석절차와 BMDS 프로그램과의 관계는 [그림 III-7] 과 같이 정리할 수 있다.



[그림 III-7] BMD 분석절차와 BMDS의 연계

3. BMD 분석

본문에서 제안한 표준작업수순서의 방법에 따라 흡입독성연구센터 설립 후 수행했던 흡입독성시험을 대상으로 데이터 평가 단계에 맞추어 BMD 분석을 실시하였다.

1) 데이터의 평가 및 선택

(1) 1단계: 충분한 데이터가 있는가?

흡입독성시험은 13주 시험은 군당 10마리, 4주 및 2주 시험은 군당 5마리의 데이터가 있다.

(2) 2단계: 생물학적 혹은 통계학적으로 유의미한 경향이 있는가?

1차년도 연구에서 조사한 결과에 따라 화학물질에 의한 변화가 관찰된 시험을 선택하였다.

(3) 3단계: 충분한 용량군이 있는가?

흡입독성시험은 용량군을 기본적으로 3개로 설정하고 있고, 대조군까지 모두 4개의 군이 존재한다. 본 연구에서는 2단계에서 선택한 시험의 데이터를 확인하여 전군이 사망하는 등의 변화로 용량군이 3개 미만이거나 군당 3마리가 되지 않는 시험은 제외하였다. BMD 분석대상 시험 및 데이터의 종류는 <표 III-2>에 나타내었다. 분석은 14개 물질, 19개 시험, 307개 변수에 대하여 실시하였다.

(4) 4단계: 용량-반응 관계가 모델링을 하기에 적합한가?

시험물질의 영향인 변화 중에서 고농도에서는 관찰되지 않거나 고농도에서만 관찰되는 등 용량-반응 관계가 명확히 없다고 판단되는 변화는 제외하였다. 그 외 용량-반응 관계가 명확하지 않을 경우 발생할 수 있는 오류를 고려하여 3단계까지 확인된 데이터는 모두 데이터 평가 대상으로 분류하였다.

〈표 III-2〉 흡입시험별 BMD 분석 항목

화학물질	노출 기간	분석항목
Acetyl acetone	4주	수컷: 체중, 사료섭취량, 사망률, 조직병리(비강)
		암컷: 체중, 사료섭취량, 사망률, 조직병리(후두, 비강)
Acetyl acetone	13주	수컷: 체중, 사료섭취량, MCH, MCV, Reti%, RetiA, 조직병리(비강)
		암컷: 체중, 사료섭취량, HCT, HGB, MCH, MCV, Reti%, RetiA, WBC, LYMA, EOS%, PLT, 조직병리(비강)
Anisole	4주	수컷: 체중, 사료섭취량
		암컷: 체중, 사료섭취량, 간중량, 조직병리(간)
Anisole	13주	수컷: 체중, 사료섭취량, ALT, WBC, LYMA, NEUA, 신장 중량, 간 중량, 조직병리(하더선)
		암컷: 체중, 사료섭취량, ALT, WBC, LYMA, MONA, NEUA, 신장 중량, 간 중량, 조직병리(하더선, 간)

〈표 III-2〉 흡입시험별 BMD 분석 항목(계속)

화학물질	노출 기간	분석항목
Benzalkonium chloride	2주	수컷: 체중, 사료섭취량, ALP, ALT, APTT, PT, RBC, HCT, HGB, MCHC, MCV, Reti%, RetiA, PLT
		암컷: 체중, 사료섭취량, ALP, ALT, APTT, PT, RBC, HCT, HGB, MCHC, MCV, Reti%, RetiA, PLT, 조직병리(비강)
Benzalkonium chloride	13주	수컷: 체중, 사료섭취량, EOS%, EOSA, 조직병리(폐, 비강, 기관)
		암컷: 체중, 사료섭취량, EOS%, EOSA, 조직병리(폐, 비강, 기관)
Mono methyl formamide	2주	수컷: ALP, TCHO, 간 중량, 조직병리(비강)
		암컷: 사망률, ALB, ALP, ALT, AST, Na, RBC, HGB, TCHO, 간 중량, 조직병리(비강)
Mono methyl formamide	13주	수컷: ALT, AST, BUN, TCHO, 간 중량
		암컷: ALB, ALP, TCHO, TP, 간 중량
2-Chlorotoluene	4주	수컷: 조직병리(신장)
2-Chlorotoluene	13주	수컷: 신장 중량, 조직병리(신장)
		암컷: 조직병리(신장)
Cyclohexanone	13주	수컷: ALB, ALP, ALT, AST, BUN, TP, TCHO, 간 중량, 조직병리(신장, 간)
		암컷: ALB, ALP, ALT, AST, BUN, TP, TCHO, 간 중량

〈표 III-2〉 흡입시험별 BMD 분석 항목(계속)

화학물질	노출 기간	분석항목
Ethyl formate	13주	수컷: 체중, 사료섭취량, 부신중량, 흉선 중량, 조직병리(비강)
		암컷: 체중, 사료섭취량, 부신중량, 흉선 중량, 조직병리(비강)
PHMG·HCl	13주	수컷: 사망율
		암컷: 사망율
1-Ethoxy-2-propanol	13주	수컷: 신장 중량, 조직병리(신장)
1-Methylnaphthalene	13주	수컷: APTT, PT, 조직병리(비강)
		암컷: APTT, PT, 조직병리(비강)
Barium nitrate*	4주	수컷: 사망률, 조직병리(후두)
		암컷: 사망률, 조직병리(후두)
Dimethyl carbonate	4주	수컷: ALP, AST, APTT, PT
		암컷: ALP, AST, APTT, PT
1,2-Dichlorobenzene	4주	수컷: ALB, ALT, GLU, TP, 간 중량, 조직병리(간, 비강)
		암컷: ALB, ALT, GLU, TP, 간 중량, 조직병리(간)

〈표 III-2〉 흡입시험별 BMD 분석 항목(계속)

화학물질	노출 기간	분석항목
2-Methoxyethanol	4주	수컷: 체중, 사료섭취량, A/G ratio, ALB, ALP, Na, T-Bili, TCHO, TG, TP, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, Reti%, RetiA, WBC, BAS%, BASA, EOS%, EOSA, LYM%, LYMA, PLT, 조직병리(장간막림프절, 비장, 흉선, 부신)
		암컷: 체중, 사료섭취량, A/G ratio, ALB, ALP, Na, TP, T-Bili, TCHO, TG, HCT, HGB, MCH, MCHC, Reti%, RetiA, WBC, BAS%, BASA, EOS%, EOSA, LYM%, LYMA, PLT, 조직병리(골수, 간, 장간막림프절, 비장, 흉선)

ALB: albumin, 알부민;

ALT: Alanine aminotransferase, 알라닌 아미노기전이효소;

ALP: Alkaline phosphatase, 알칼라인 포스파타제;

APTT: Activated partial thromboplastin time, 부분활성트롬보플라스틴시간;

AST: Aspartate aminotransferase, 아스파테이트 아미노기전이효소;

BAS: Basophils, 호염기구(%: 상대, A: 절대);

BUN: Blood urea nitrogen, 혈액요소질소;

EOS: Eosinophils, 호산구(%:상대, A: 절대);

LYM: Lymphocytes, 림프구(%: 상대, A: 절대); TP: Total protein, 총단백;

TCHO: Total cholesterol, 총콜레스테롤; GLU: Glucose, 혈당;

PLT: Platelet count, 혈소판수; PT: Prothrombin time, 프로트롬빈시간;

RBC: Red blood cell, 적혈구; HCT: Hematocrit, 헤마토크리트치;

HGB: Hemoglobin, 혈색소량; MCH: 평균적혈구헤모글로빈량;

MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, 평균적혈구헤모글로빈농도;

MCV: Mean corpuscular volume, 평균적혈구용적; Na: Sodium, 나트륨;

Reti: Reticulocyte count, 망상적혈구 (%: 상대, A: 절대);

T-Bili: Total bilirubin, 총빌리루빈; TG: Triglyceride, 중성지방;

TP: Total protein, 총단백; WBC: White blood cell, 총백혈구수

* Barium nitrate는 고농도에서만 관찰된 간, 폐, 비강, 심장, 신장의 병변은 분석에서 제외하였음.

2) 데이터의 모델링

(1) BMR의 선택

이분형 데이터는 extra risk 10%, 연속형 데이터는 1SD를 적용하였다.

(2) 모델 선택

가) 이분형 데이터

BMDS에서는 Non-Bayesian 접근법을 MLE (Maximum-likelihood estimation, 최대우도추정) 또는 Frequentist 라고 하며, 이분형 데이터는 non-Bayesian 접근법과 Bayesian 접근법 모두를 선택할 수 있다. 본 연구에서는 실험적 접근이 가능한 흡입독성시험의 데이터 특성을 고려하여 non-Bayesian 접근법 및 그 중에서도 용량-반응 기울기가 무한대가 되는 것을 방지할 수 있는 모델을 선택하고자 하였다. 본 시험에서는 [그림 III-8]과 같이 기본 추천 모델을 선택하였다.

Reset to Default Models	MLE		Alternatives		
	Frequentist Restricted	Frequentist Unrestricted	Bayesian	Bayesian Model Average	
Model Name	Enable ☐	Enable ☐	Enable ☐	Enable ☐	Prior Weights
Dichotomous Hill	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Gamma	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Logistic	☒	☒	☐	☐	0.0000%
Log-Logistic	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Log-Probit	☐	☒	☐	☐	0.0000%
Multistage	☒	☐	☐	☐	0.0000%
Probit	☒	☒	☐	☐	0.0000%
Quantal Linear	☒	☒	☐	☐	0.0000%
Weibull	☒	☐	☐	☐	0.0000%
				Total Weight	0.000%

[그림 III-8] 이분형 데이터의 모델 선택

나) 연속형 데이터

연속형 데이터에 대해서는 [그림 III-9]과 같이 다항식 모델(polynomial model), 거듭제곱 모델(power models) 및 Hill 모델(Hill model) 등을 선택하였다.

Reset to Default Models	MLE	
	Frequentist Restricted	Frequentist Unrestricted
Model Name	Enabl ☒	Enabl ☐
Exponential	☒	☒
Hill	☒	☐
Linear	☒	☒
Polynomial	☒	☐
Power	☒	☐

[그림 III-9] 연속형 데이터의 모델 선택

(3) 모델 피팅, 모델 평가, 모델 비교

피팅의 목적은 앞서도 기술했듯이 모든 모델 매개변수(목적 함수)에 대한 값을 찾아 어떤 모델이 데이터를 가능한 한 잘 설명하도록 하는 것이다. 모델 피팅 검정값을 토대로 모델이 데이터를 얼마나 잘 설명하는지를 평가, 확인하였다.

3) 데이터의 BMD분석 결과

데이터 평가 시 선택한 시험에 대하여 BMD 분석을 실시하고 그 결과를 <표 III-3>에 나타내었다.

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과

Acetyl acetone, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 사망율	Dichotomous: incidence	216.7655	112.7953	337.5823	9.203977	0.241712	3	4.189537	0.000887	NOAEC 200 ppm 이하
암컷 사망율		216.7655	112.7953	337.5823	9.203977	0.241712	3	4.189537	0.000887	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Acetyl acetone, 13w		데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	Continuous: Individual	110.4243	81.78608	112.7101	326.0524	0.689616	2	NOAEC 100 ppm
	사료섭취량		182.414	129.403	315.7306	237.3426	0.478967	2	
	MCH		244.0678	164.3334	444.8161	30.36781	0.924764	2	
	MCV		257.3	172.7239	502.1586	93.36522	0.888385	2	
	RET(A 및 %)		-	-	-	-	-	-	
	체중	Continuous: Group summary	144.0156	90.8333	215.7194	327.3099	0.979217	1	
	사료섭취량		175.3267	125.5056	302.0832	123.3535	0.451658	2	
	MCH		240.2401	164.3629	444.7848	30.35997	0.924055	2	
	MCV		257.2647	172.7078	502.0179	93.35425	0.888356	2	
	RET(A 및 %)		-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Acetyl acetone, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	296.1338	210.1703	338.0049	284.4991	0.324032	2	NOAEC 100 ppm
	사료섭취량	188.753	121.3362	207.4167	235.1758	0.594806	1	
	HCT	219.0059	153.3809	381.3546	115.8727	0.703108	2	
	HGB	102.4927	26.84632	280.5747	28.23008	0.614377	1	
	MCH	247.1969	49.85196	252.3139	9.648382	0.551684	1	
	MCV	244.3774	152.2547	386.6477	87.74264	0.130725	2	
	RET(A 및 %)	-	-	-	-	-	-	
	PLT	197.3376	142.3847	254.7533	424.1472	0.653888	1	
	WBC	299.4812	259.5091	340.4459	57.26843	0.105014	3	
	LYMA	289.5449	243.9528	326.147	35.25745	0.279655	3	
EOS%	201.8952	119.127	342.9348	56.37539	0.100457	1		

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Acetyl acetone, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	297.4547	210.2116	337.7939	282.4964	0.521951	3	
	사료섭취량	192.0947	133.2008	202.7058	121.091	0.581071	1	
	HCT	219.0307	153.3947	381.4186	115.8818	0.703165	2	
	HGB	102.5766	26.83567	280.8911	28.27392	0.614571	1	
	MCH	268.0667	177.8956	541.7928	7.771051	0.758862	2	
	MCV, RET (A 및 %)	-	-	-	-	-	-	NOAEC 100 ppm
	PLT	197.3382	142.3366	209.6489	424.1503	0.653901	1	
	WBC	299.3838	259.506	340.4557	57.26667	0.105001	3	
	LYMA	289.5346	243.9494	326.1403	35.25418	0.279617	3	
	EOS%	201.895	119.126	342.8943	56.37446	0.100452	1	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Acetyl acetone, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 비강: Transitional cell hyperplasia	Dichotomous: incidence	561.2131	344.1436	817.9156	13.14424	0.972794	4	0.507226	0.000291	NOAEC 100 ppm
	Fraction	1264.925	629.2553	Infinity	2.774921	0.999773	4	0.04288	0.000159	
	Fraction with severity	1147.539	600.6722	Infinity	3.466168	0.999595	4	0.057489	0.000166	
	Incidence with severity	499.8917	321.5685	687.8093	14.77953	0.947688	4	0.729138	0.000311	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Acetyl acetone, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 비강: Mucous cell hyperplasia	Dichotomous: incidence	250.5063	129.4953	580.8043	22.93944	0.17477	3	4.959733	0.000772	NOAEC 100 ppm
	Fraction	1063.672	577.0469	Infinity	4.105064	0.999363	4	0.072262	0.000173	
	Fraction with severity	999.431	556.8618	Infinity	4.701855	0.999077	4	0.087202	0.00018	
	Incidence with severity	709.4205	382.998	741.3712	15.4603	1	3	3.54E-05	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Acetyl acetone, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 비강: Transitional cell hyperplasia	Dichotomous: incidence	499.8917	321.5685	687.8093	14.77953	0.947688	4	0.729138	0.000311	NOAEC 100 ppm
	Fraction	1147.539	600.6722	Infinity	3.466168	0.999595	4	0.057489	0.000166	
	Fraction with severity	1063.672	577.0469	Infinity	4.105064	0.999363	4	0.072262	0.000173	
	Incidence with severity	250.5063	129.4953	580.8043	22.93944	0.17477	3	4.959733	0.000772	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Acetyl acetone, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 비강: Transitional cell metaplasia	Dichotomous: incidence	654.0686	381.703	1449.306	10.59087	0.988749	4	0.316127	0.000262	NOAEC 100 ppm
	Fraction	1450.135	665.4907	Infinity	2.013913	0.9999	4	0.028431	0.00015	
	Fraction with severity	1264.925	629.2553	Infinity	2.774921	0.999773	4	0.04288	0.000159	
	Incidence with severity	561.2131	344.1436	817.9156	13.14424	0.972794	4	0.507226	0.000291	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 4w		데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	Continuous: Individual	632.3268	399.248	1502.604	180.4381	0.757077	2	NOAEC 1222.24 ppm
	사료섭취량		1088.455	534.7372	3533.879	183.7492	0.93735	2	
	체중	Continuous: Group summary	632.3266	399.2479	1502.678	180.4381	0.757077	2	
	사료섭취량		698.6516	561.655	951.368	70.46771	0.116982	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 4w		데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중, 시료섭취량	Continuous: Individual	-	-	-	-	-	-	NOAEC 1222.24 ppm
	간 절대 중량		205.4162	143.0383	492.5349	36.79746	0.931302	3	
	간 상대 중량		206.0635	116.166	479.5793	0.565446	0.890768	2	
	체중, 시료섭취량	Continuous: Group summary	-	-	-	-	-	-	
	간 절대 중량		204.6694	161.4061	318.5617	40.83405	0.488791	1	
	간 상대 중량		206.1753	116.2658	480.1914	0.573027	0.890736	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 간: Hepatocellular hypertrophy	Dichotomous: incidence	550.7228	125.2297	740.0539	14.3097	0.953545	4	0.681875	0.000799	NOAEC 1222.24 ppm
	Fraction	1052.308	344.1746	Infinity	6.641296	0.997764	4	0.136827	0.000291	
	Fraction with severity	979.4952	319.9773	Infinity	7.314723	0.998776	4	0.100616	0.000313	
	Incidence with severity	147.237	78.80246	318.3324	17.74539	0.438873	3	2.707977	0.001269	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	1106.121	662.5023	3337.686	396.1481	0.591137	2	LOAEC 402.27 ppm
	사료섭취량	2209.557	961.4471	Infinity	367.9908	0.871738	2	
	ALT	-	-	-	-	-	-	
	WBC	696.9432	176.1925	14740.35	116.0775	0.210997	1	
	LYMA	1094.285	649.4545	2854.721	106.7278	0.516419	2	
	NEUA	202.9375	82.15134	500.6515	-6.00823	0.928766	1	
	신장 절대 종량	893.5318	543.5553	912.0279	3.696967	0.952566	2	
	신장 상대 종량	656.5315	421.8743	780.3509	-141.389	0.510437	2	
	간 절대 종량	2520.63	1017.461	Infinity	154.4843	0.443514	2	
	간 상대 종량	820.8147	542.6573	1677.885	4.550453	0.304131	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	1106.121	662.4923	3337.955	396.1481	0.591138	2	LOAEC 402.27 ppm
	사료섭취량	678.2975	421.8919	692.3382	124.6724	0.388263	2	
	ALT	-	-	-	-	-	-	
	WBC	696.9088	176.2056	15382.16	116.074	0.210976	1	
	LYMA	1094.464	649.4639	2854.994	106.7285	0.516415	2	
	NEUA	199.1699	60.89657	500.0244	-6.00958	0.95065	1	
	신장 절대 종량	915.2813	543.9631	1459.399	3.686433	0.957492	2	
	신장 상대 종량	664.6591	422.2677	780.8179	-143.494	0.720245	3	
	간 절대 종량	2520.627	1017.439	Infinity	154.4842	0.443514	2	
	간 상대 종량	452.0858	396.7566	Infinity	4.243528	0.803324	1	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 하대선: Degeneration/ Regeneration	Dichotomous: incidence	655.5496	396.8324	700.8475	12.01174	0.999979	3	0.001844	-	LOAEC 402.27 ppm
	Fraction	1119.393	509.4443	Infinity	12.49957	0.98926	4	0.30848	0.000196	
	Fraction with severity	560.9103	232.3147	Infinity	15.71143	0.977461	4	0.457972	0.00043	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 하대선: Single cell necrosis	Dichotomous: incidence	400	83.94701	554.6267	40.22755	0.999596	1	2.56E-07	-	LOAEC 402.27 ppm
	Fraction	1518.154	692.0654	Infinity	8.252574	0.991965	4	0.264919	0.000144	
	Fraction with severity	2002.056	617.5581	Infinity	11.80151	0.981847	3	0.172862	0.000162	
	Incidence with severity	294.4397	74.69341	523.5667	39.95262	0.346549	2	2.119464	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	1717.882	1111.153	1753.443	341.3517	0.878704	2	LOAEC 402.27 ppm
	사료섭취량	1216.961	1173.466	1257.422	335.6448	0.220414	3	
	ALT	-	-	-	-	-	-	
	WBC	302.9222	192.5585	549.0147	115.0932	0.626508	2	
	LYMA	-	-	-	-	-	-	
	MONA	699.3164	364.8541	1202.809	-157.418	0.648811	2	
	NEUA	-	-	-	-	-	-	
	신장 절대 종량	736.3672	443.4587	751.61	-48.0122	0.67863	2	
	신장 상대 종량	900.1076	534.0511	1425.675	-114.235	0.396981	2	
	간 절대 종량	406.0969	269.0859	674.7764	100.2099	0.234189	2	
	간 상대 종량	237.3387	157.2728	376.0025	23.53126	0.185075	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	3056.082	1096.505	Infinity	341.4602	0.832328	2	LOAEC 402.27 ppm
	사료섭취량	1108.527	934.1334	1442.385	148.9452	0.228351	3	
	ALT	-	-	-	-	-	-	
	WBC	302.947	192.5771	549.0596	115.0948	0.626577	2	
	LYMA	-	-	-	-	-	-	
	MONA	699.8886	365.1926	1203.888	-157.383	0.652572	2	
	NEUA	-	-	-	-	-	-	
	신장 절대 종량	726.646	443.154	741.6876	-48.0065	0.676414	2	
	신장 상대 종량	895.6329	534.6007	1433.221	-114.061	0.398602	2	
	간 절대 종량	385.0462	268.8997	393.0167	100.2257	0.232351	2	
	간 상대 종량	237.2818	157.2401	480.516	23.50403	0.1851	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 하대선: Inflammatory infiltration	Dichotomous: Incidence	105.8816	69.65199	169.9845	34.23599	0.22027	3	4.412054	0.001436	LOAEC 402.27 ppm
	Fraction	1245.968	557.1785	Infinity	13.15354	0.999631	3	0.01248	-	
	Fraction with severity	1103.072	512.7518	Infinity	12.42961	1	4	0.00077	0.000195	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 히다선: Degeneration	Dichotomous: incidence	351.1728	121.1904	373.397	15.86294	1	3	3.05E-07	-	LOAEC 402.27 ppm
	Fraction	964.012	368.8358	Infinity	19.05717	0.99379	3	0.083061	-	
	Fraction with severity	618.611	255.4804	1708.072	26.09987	1	3	0.000114	0.000391	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 하대선: Single cell necrosis	Dichotomous: incidence	220.1719	57.6206	328.9507	24.66796	0.906405	2	0.196539	-	
	Fraction	1008.414	380.3165	Infinity	18.57595	0.996792	3	0.053161	-	LOAEC 402.27 ppm
	Fraction with severity	775.5521	311.329	Infinity	21.50328	0.999799	3	0.008298	-	
	Incidence with severity	343.4366	224.9841	364.1125	-168.747	1	3	2.2E-07	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Anisole, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 간: Centrilobular hypertrophy	Dichotomous: incidence	1038.578	640.0157	2656.844	11.27224	0.945052	4	0.749772	0.000156	LOAEC 402.27 ppm
	Fraction	3424.087	1078.746	Infinity	2.138961	0.998482	4	0.112268	9.27E-05	
	Fraction with severity	1814.824	983.7208	Infinity	3.593125	0.99778	4	0.13631	0.000102	
	Incidence with severity	1099.294	762.5613	1158.443	15.46714	0.999946	3	0.003458	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	0.694815	0.165123	1.175425	162.6151	0.369718	1	NOAEC 0.8 mg/㎥미만
	사료섭취량	0.607622	0.422343	1.093955	70.36997	0.11573	1	
	ALP	-	-	-	-	-	-	
	ALT	15.25183	14.8745	19.18695	121.3923	0.194213	2	
	PT	1.764299	0.998257	1.80082	36.64335	0.275861	1	
	APTT	-	-	-	-	-	-	
	PLT	1.269867	0.985847	2.524969	203.9326	0.771152	2	
Continuous: Group summary								

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	RBC	1.111641	0.673185	2.496021	-1.92725	0.216425	1	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	HGB	0.84175	0.473523	1.840567	11.5902	0.159436	1	
	HCT	1.037511	0.147491	4.997222	64.1369	0.670323	1	
	MCV	1.189509	0.32655	4.960379	45.84245	0.767983	1	
	MCHC	1.283018	0.155449	Infinity	31.77675	0.952282	1	
	RetiA	1.185851	0.479271	2.596333	172.0608	0.828796	1	
	Reti%	1.394012	0.290081	2.515415	-2.79581	0.351839	1	
Continuous: Group summary								

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 폐: Degeneration	Dichotomous: incidence	0.726617	0.34487	1.630179	10.48895	0.816068	3	0.938749	0.289964	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	8.035194	2.099798	Infinity	9.976538	0.986626	3	0.140091	-	
	Fraction with severity	6.459076	1.685043	Infinity	12.85121	0.957232	2	0.08742	-	
	Incidence with severity	2.371547	0.48801	3.575821	-64.912	0.999226	3	0.020474	0.204914	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Fraction with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: incidence	0.535021	0.252513	1.193522	10.5635	0.798056	3	1.013208	-	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	6.81486	1.870304	Infinity	11.10092	0.935545	3	0.422553	-	
	Fraction with severity	7.159714	1.701103	Infinity	14.73843	0.842006	2	0.343936	-	
	Incidence with severity	0.559321	0.099188	1.597364	16.34485	0.811051	2	0.418848	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 비강: Mucous cell hypertrophy	Dichotomous: incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	14.64179	1.568718	Infinity	20.64823	0.56635	2	1.137086	-	
	Fraction with severity	3.755373	0.27441	Infinity	29.51176	0.162277	2	3.636897	-	
	Incidence with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 비강: Mucous cell metaplasia	Dichotomous: incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	78.95258	19.60484	Infinity	19.00332	0.136037	1	2.222222	-	
	Fraction with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	1.158676	0.14016	5.728943	137.1999	0.612393	1	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	사료섭취량	1.376885	0.316599	4.888095	70.64905	0.560009	1	
	ALT	15.25183	14.8745	19.18695	121.3923	0.194213	2	
	ALP	1.095053	0.180577	4.689713	227.1471	0.183008	1	
	PT	0.74017	0.484872	2.933611	25.04879	0.992893	1	
	APTT	8.368017	5.716829	19.76975	58.46755	0.453664	2	
	PLT	73.81476	16.93289	Infinity	225.7829	0.537075	2	
	Continuous: Group summary							

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	RBC	-	-	-	-	-	-	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	HGB	7.853979	4.035138	17.23471	27.73294	0.132301	2	
	HCT	-	-	-	-	-	-	
	MCV	26.52639	4.676844	Infinity	35.133	0.281333	1	
	MCHC	-	-	-	-	-	-	
	RetiA	0.79896	0.199736	31.15075	192.2216	0.975174	1	
	Reti%	2.731156	0.721603	Infinity	5.902816	0.874567	1	
Continuous: Group summary								

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 폐: Degeneration	Dichotomous: incidence	3.185992	1.370072	9.956272	10.58857	0.774375	3	1.111183	0.072989	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	19.74413	10.61908	Infinity	5.669254	1	3	2.09E-06	-	
	Fraction with severity	19.74413	10.61908	Infinity	5.669254	1	3	2.09E-06	-	
	Incidence with severity	3.185992	1.370072	9.956272	10.58857	0.774375	3	1.111183	0.072989	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 폐: Eosinophilic infiltration	Dichotomous: incidence	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	15.38848	3.15158	Infinity	8.074926	0.891883	3	0.619808	-	
	Fraction with severity	15.38848	3.15158	Infinity	8.074926	0.891883	3	0.619808	-	
	Incidence with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 비강: Mucous hypertrophy	Dichotomous: incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	14.64179	1.568718	Infinity	20.64823	0.56635	2	1.137086	-	
	Fraction with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 비강: Mucous metaplasia	Dichotomous: incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	NOAEC 0.8 mg/m ³ 미만
	Fraction	78.95258	19.60484	Infinity	19.00332	0.136037	1	2.222222	-	
	Fraction with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	0.862545	0.62862	1.36648	349.5103	0.711563	2	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	사료섭취량	1.853005	1.670708	Infinity	282.6577	0.443552	2	
	EOSA	-	-	-	-	-	-	
	EOS%	-	-	-	-	-	-	
	체중	0.862544	0.628619	1.366481	349.5102	0.711563	2	
	사료섭취량	1.853004	1.670683	Infinity	282.6566	0.443541	2	
	EOSA	-	-	-	-	-	-	
	EOS%	0.547477	0.367301	0.936433	53.36087	0.190859	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: Incidence	0.3429	0.185468	0.547384	33.54017	0.643497	1	0.214198	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	3.05577	0.739802	Infinity	9.850761	0.908859	3	0.545179	-	
	Fraction with severity	3.05577	0.739802	Infinity	9.850761	0.908859	3	0.545179	-	
	Incidence with severity	0.3429	0.185468	0.547384	33.54017	0.643497	1	0.214198	-	
수컷	Dichotomous: Incidence	0.446355	0.230136	1.03653	20.63429	0.383883	3	3.050642	0.434526	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.873442	1.091588	Infinity	3.970306	1	4	4.58E-07	-	
	Fraction with severity	1.873442	1.091588	Infinity	3.970306	1	4	4.58E-07	-	
	Incidence with severity	0.446355	0.230136	1.03653	20.63429	0.383883	3	3.050642	0.434526	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichoto-mous: Incidence	0.919811	0.588263	1.43095	2.002033	0.999991	3	0.001017	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.8	0.852278	Infinity	8.50166	1	3	4.6E-07	-	
	Fraction with severity	1.737785	0.681204	3.783975	11.42787	1	3	4.62E-07	-	
	Incidence with severity	0.903628	0.593258	1.238246	-290.731	1	2	4.57E-07	-	
수컷	Dichoto-mous: Incidence	1.7265	0.65776	2.960384	12.00805	1	3	4.63E-07	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.972971	1.35392	Infinity	1.960783	1	4	4.57E-07	-	
	Fraction with severity	1.972971	1.35392	Infinity	1.960783	1	4	4.57E-07	-	
	Incidence with severity	1.7265	0.65776	2.960384	12.00805	1	3	4.63E-07	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: Incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.986841	0.356172	Infinity	24.90395	0.588594	2	1.060039	-	
	Fraction with severity	0.233668	0.115044	0.526637	37.00349	0.626983	3	1.744969	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
수컷	Dichotomous: Incidence	0.919811	0.588263	1.43095	2.002033	0.999991	3	0.001017	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.8	0.852278	Infinity	8.50166	1	3	4.6E-07	-	
	Fraction with severity	1.7265	0.65776	2.960384	12.00805	1	3	4.63E-07	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
비강: Mucous cell hypertrophy	Dichotomous: Incidence	0.153157	0.048109	0.171979	17.46068	0.999888	2	0.000224	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.395703	0.370763	Infinity	22.43764	0.686669	2	0.751807	-	
	Fraction with severity	0.336572	0.158632	0.804907	29.27818	0.995493	3	0.066866	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
수컷 비강: Mucous metaplasia	Dichotomous: Incidence	0.120951	0.027931	0.146819	10.50435	0.999328	2	0.001345	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.814915	0.358059	Infinity	24.31941	0.615991	2	0.969045	-	
	Fraction with severity	0.307266	0.146619	0.706887	31.41566	0.967378	3	0.259941	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: Incidence	1.8	0.852278	Infinity	8.50166	1	3	4.6E-07	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	2.051006	1.481668	Infinity	1.120032	1	4	4.57E-07	-	
	Fraction with severity	2.051006	1.481668	Infinity	1.120032	1	4	4.57E-07	-	
	Incidence with severity	1.8	0.852278	Infinity	8.50166	1	3	4.6E-07	-	
기관: Epithelial Hyperplasia	Dichotomous: Incidence	0.086062	0.054037	0.142873	23.11606	0.258054	3	4.03177	1.850572	
	Fraction	751.1797	326.1643	Infinity	10.76082	0.993403	4	0.239013	0.000307	
	Fraction with severity	490.8298	220.9134	674.4058	18.32301	0.998441	4	0.113801	0.000453	
	Incidence with severity	343.8756	268.7932	376.6659	-941.658	1	2	3.05E-07	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 기관: Mucous hyperplasia	Dichotomous: Incidence	1.7265	0.65776	2.960384	12.00805	1	3	4.63E-07	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.972971	1.35392	Infinity	1.960783	1	4	4.57E-07	-	
	Fraction with severity	1.972971	1.35392	Infinity	1.960783	1	4	4.57E-07	-	
	Incidence with severity	1.7265	0.65776	2.960384	12.00805	1	3	4.63E-07	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	1.843803	0.899979	1.885465	316.049	0.834215	2	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	사료섭취량	1.981733	1.815701	2.077473	264.3014	0.385297	2	
	EOSA	-	-	-	-	-	-	
	EOS%	1.377958	0.790926	1.931196	82.72432	0.913231	2	
	체중	2.226723	1.315264	49.1362	316.09	0.817208	2	
	사료섭취량	1.981727	1.817786	2.071327	264.2976	0.38526	2	
	EOSA	-	-	-	-	-	-	
	EOS%	1.377763	0.791047	1.930701	82.69471	0.912113	2	
	Continuous: individual							
	Continuous: Group summary							

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
폐: Eosinophilic globule	Dichotomous: Incidence	0.319569	0.18958	0.511184	33.56249	0.173945	1	1.848607	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	2.472485	0.660416	Infinity	11.33709	0.79795	3	1.013644	-	
	Fraction with severity	2.068776	0.596625	Infinity	12.5261	0.783042	3	1.075289	-	
	Incidence with severity	0.312693	0.190557	0.49582	31.94404	0.155769	1	2.01483	-	
폐: Smooth cell hypertrophy	Dichotomous: Incidence	0.907934	0.086903	1.777161	16.00805	0.999689	1	1.52E-07	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.83097	0.31956	Infinity	9.575388	1	2	4.6E-07	-	
	Fraction with severity	1.772318	0.769689	Infinity	9.727735	1	3	4.6E-07	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
비강: Atrophy	Dichotomous: Incidence	1.682095	0.599302	1.791342	14.21729	1	3	4.66E-07	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.928478	1.251231	Infinity	2.694844	1	4	4.58E-07	-	
	Fraction with severity	1.928478	1.251231	Infinity	2.694844	1	4	4.58E-07	-	
	Incidence with severity	1.682095	0.599302	1.791342	14.21729	1	3	4.66E-07	-	
비강: Eosinophilic globule	Dichotomous: Incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Fraction	1.986841	0.356172	Infinity	24.90395	0.588594	2	1.060039	-	
	Fraction with severity	0.190261	0.099702	0.193411	37.14008	0.812498	3	0.953514	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
비강: Eosinophilic infiltration	Dichotomous: Incidence	0.919811	0.588263	1.43095	2.002033	0.999991	3	0.001017	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.8	0.852278	Infinity	8.50166	1	3	4.6E-07	-	
	Fraction with severity	1.732003	0.668726	3.336278	11.72446	1	3	4.62E-07	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
비강: Respiratory hyperplasia	Dichotomous: Incidence	0.570714	0.345087	0.700236	12.00813	1	3	3.89E-05	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	2.197361	0.659261	Infinity	10.71969	0.983591	3	0.161231	0.151685	
	Fraction with severity	0.963596	0.391599	1.621866	17.3587	0.994251	3	0.07883	0.255363	
	Incidence with severity	0.564939	0.450442	0.598159	-794.293	1	2	3.05E-07	-	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
비강: Mucous hypertrophy	Dichotomous: Incidence	0.135514	0.035019	0.156663	14.00924	0.999701	2	0.000598	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	
	Fraction with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
비강: Mucous metaplasia	Dichotomous: Incidence	0.120951	0.027931	0.146819	10.50435	0.999328	2	0.001345	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	471.0782	188.2028	Infinity	21.73602	0.860857	3	0.752222	-	
	Fraction with severity	214.8785	109.3907	588.5749	30.84621	0.999964	3	0.002631	0.000914	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
기관: Atrophy	Dichotomous: Incidence	1.8	0.852278	Infinity	8.50166	1	3	4.6E-07	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	2.051006	1.481668	Infinity	1.120032	1	4	4.57E-07	-	
	Fraction with severity	2.051006	1.481668	Infinity	1.120032	1	4	4.57E-07	-	
	Incidence with severity	1.8	0.852278	Infinity	8.50166	1	3	4.6E-07	-	
기관: Epithelial Hyperplasia	Dichotomous: Incidence	0.086062	0.054037	0.142873	23.11606	0.258054	3	4.03177	1.850572	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.751293	0.583229	Infinity	12.76845	0.980179	3	0.183684	0.171459	
	Fraction with severity	0.737515	0.227996	1.279773	22.63733	0.96525	2	0.070736	-	
	Incidence with severity	0.489092	0.251846	0.521183	-909.026	1	3	9.77E-05	-	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Benzalkonium chloride, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 기관: Mucous hyperplasia	Dichotomous: Incidence	1.7265	0.65776	2.960384	12.00805	1	3	4.63E-07	-	NOAEC 0.22 mg/m ³ 미만
	Fraction	1.972971	1.35392	Infinity	1.960783	1	4	4.57E-07	-	
	Fraction with severity	1.972971	1.35392	Infinity	1.960783	1	4	4.57E-07	-	
	Incidence with severity	1.7265	0.65776	2.960384	12.00805	1	3	4.63E-07	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 2w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
ALP	Continuous: Individual	21.67383	16.53525	35.01352	214.3017	0.217092	2	NOAEC 30 ppm
TCHO		5.595233	3.908559	8.674062	140.2255	0.485748	2	
간 절대 중량		-	-	-	-	-	-	
간 상대 중량		-	-	-	-	-	-	
ALP	Continuous: Group summary	21.86977	16.53702	35.02999	214.3098	0.216205	2	NOAEC 30 ppm
TCHO		5.595166	3.908418	8.6741	140.2252	0.485756	2	
간 절대 중량		-	-	-	-	-	-	
간 상대 중량		-	-	-	-	-	-	

수컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 2w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷 비강: Mononuclear infiltration	Dichotomous: incidence	29.31605	14.66194	69.30237	13.83172	0.740206	3	1.25349	0.00682	NOAEC 30 ppm
	Fraction	230.3702	59.03538	234.1851	8.173545	0.996315	3	0.058359	0.001694	
	Fraction with severity	145.3557	36.85955	Infinity	12.43709	0.95481	2	0.092487	-	
	Incidence with severity	72.15041	36.65072	97.93907	-28.0957	0.999815	3	0.007871	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 2w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
ALT	Continuous: Individual	-	-	-	-	-	-	NOAEC 30 ppm
AST		-	-	-	-	-	-	
ALP		-	-	-	-	-	-	
ALB		-	-	-	-	-	-	
TCHO		-	-	-	-	-	-	
Na		-	-	-	-	-	-	
RBC		63.73876	46.47013	127.0077	5.382657	0.322588	2	
HGB		88.63889	61.68246	207.7395	24.56578	0.880257	2	
간 절대 중량		-	-	-	-	-	-	
간 상대 중량		-	-	-	-	-	-	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 2w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	ALT	-	-	-	-	-	-	NOAEC 30 ppm
	AST	-	-	-	-	-	-	
	ALP	-	-	-	-	-	-	
	ALB	-	-	-	-	-	-	
	TCHO	-	-	-	-	-	-	
	Na	-	-	-	-	-	-	
	RBC	71.04649	52.66388	142.053	9.087975	0.392351	2	
	HGB	103.1334	72.6259	248.0388	32.48955	0.908777	2	
	간 절대 중량	-	-	-	-	-	-	
	간 상대 중량	-	-	-	-	-	-	
Continuous: Group summary								

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 2w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷	Dichotomous: incidence	96.59813	36.16301	447.8789	10.48637	0.775635	3	1.105961	-	NOAEC 30 ppm

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	ALT	11.71249	10.93289	25.81229	296.9093	0.428857	1	NOAEC 30 ppm
	AST	-	-	-	-	-	-	
	TCHO	4.596039	3.488701	8.065606	308.8628	0.797972	1	
	BUN	60.21591	40.51878	116.695	184.1335	0.153472	2	
	간 절대 종량	10.85554	9.389561	Infinity	99.72755	0.943121	1	
	간 상대 종량	9.466471	6.013339	16.45535	-31.3279	0.273379	1	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	ALT	13.41938	11.28779	25.2886	296.9097	0.428943	1	NOAEC 30 ppm
	AST	-	-	-	-	-	-	
	TCHO	4.595983	3.488693	8.065638	308.8618	0.797969	1	
	BUN	-	-	-	-	-	-	
	간 절대 중량	10.85555	9.362906	Infinity	99.72778	0.943121	1	
	간 상대 중량	9.751489	6.267474	16.73724	-31.2373	0.250219	1	
Continuous: Group summary								

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	ALP	17.11772	6.904095	44.00491	393.5862	0.48916	1	NOAEC 30 ppm
	TP	-	-	-	-	-	-	
	ALB	-	-	-	-	-	-	
	TCHO	5.557792	4.260693	7.507799	309.5379	0.745379	2	
	간 절대 중량	1368.42	122.2186	Infinity	20.18446	0.134122	2	
	간 상대 중량	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Mono methyl formamide, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	ALP	121.7131	76.20058	Infinity	409.1059	0.875527	2	NOAEC 30 ppm
	TP	18.20267	7.363815	46.9492	6.764212	0.679418	1	
	ALB	7.982702	4.244614	17.50144	-45.4205	0.955683	1	
	TCHO	5.557678	4.260621	7.507559	309.5375	0.745355	2	
	간 절대 중량	1368.423	122.2189	Infinity	20.18464	0.134123	2	
	간 상대 중량	27.04067	21.19129	40.67197	-53.4603	0.358234	2	
Continuous: Group summary								

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Chlorotoluene, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: incidence	122.2728	18.25604	133.3629	7.004024	1	3	8.09E-08	-	NOAEC 150.27 ppm
	Fraction	160.3204	57.63386	Infinity	16.87338	0.920446	3	0.492913	-	
	Fraction with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	
	Incidence with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	
수컷	Dichotomous: incidence	38.50369	15.83642	105.66	25.28649	0.338603	3	3.365695	-	NOAEC 150.27 ppm
	Fraction	537.7235	104.606	Infinity	13.94901	0.699771	2	0.714004	-	
	Fraction with severity	775.7796	64.25778	Infinity	19.41894	0.41935	2	1.738099	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Chlorotoluene, 13w		데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	신장 절대 중량	Continuous: individual	585.6165	385.043	871.2428	-35.6852	0.986228	3	NOAEC 149.18 ppm 미만
	신장 상대 중량		149.7094	119.0887	246.9457	-146.662	0.693043		
	신장 절대 중량	Continuous: Group summary	223.3832	168.9943	376.1703	-0.62316	0.605956	2	
	신장 상대 중량		150.2301	119.4625	247.9772	-146.422	0.698883	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Chlorotoluene, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: incidence	34.4902	15.60189	181.4055	40.40965	0.723315	2	0.64782	0.006409	NOAEC 149.18 ppm 미만
	Fraction	710.5361	185.573	Infinity	22.12656	0.973547	2	0.053618	-	
	Fraction with severity	220.9406	91.2394	Infinity	32.66354	0.943127	2	0.117109	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Dichotomous: incidence	23.48406	15.66997	36.19236	29.48541	0.769496	3	1.131416	0.006382	
	Fraction	506.2824	180.7411	Infinity	16.99156	0.996244	3	0.059121	-	
	Fraction with severity	323.4028	141.3706	Infinity	21.59804	0.999608	3	0.012989	0.000707	
	Incidence with severity	134.7246	80.12278	143.8359	-316.112	1	3	4.95E-07	-	
신장: Hyaline deposition										
신장: Tubular basophilia										

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Chlorotoluene, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: incidence	25.64626	17.06857	39.74148	29.28375	0.580019	3	1.963489	0.005859	NOAEC 149.18 ppm 미만
	Fraction	534.025	187.1612	Infinity	16.30353	0.998267	3	0.035129	-	
	Fraction with severity	283.5264	132.6859	Infinity	23.06443	0.998503	3	0.031845	0.000754	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
암컷	Dichotomous: incidence	490.5515	286.2772	1086.98	10.59087	0.988749	4	0.316127	0.000349	
	Fraction	1087.601	499.118	Infinity	2.013913	0.9999	4	0.028431	0.0002	
	Fraction with severity	948.6942	471.9415	Infinity	2.774921	0.999773	4	0.04288	0.000212	
	Incidence with severity	420.9098	258.1077	613.4367	13.14424	0.972794	4	0.507226	0.000387	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Cyclohexanone, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
ALT	Continuous: individual	-	-	-	-	-	-	NOAEC 100 ppm
AST		-	-	-	-	-	-	
ALP		-	-	-	-	-	-	
TP		352.0209	245.978	616.311	23.15629	0.73053	2	
ALB		247.7475	62.94848	567.069	-38.6989	0.485588	1	
TCHO		112.4584	91.60487	179.3903	290.2694	0.203862	2	
BUN		-	-	-	-	-	-	
간 절대 종량		203.7758	157.7713	336.5306	77.52679	0.838845	2	
간 상대 종량		-	-	-	-	-	-	

수컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Cyclohexanone, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	ALT	-	-	-	-	-	-	
	AST	-	-	-	-	-	-	
	ALP	215.0118	194.373	Infinity	386.95	0.164056	2	
	TP	217.106	47.92568	506.2707	22.0145	0.719637	1	
	ALB	-	-	-	-	-	-	NOAEC 100 ppm
	TCHO	112.5383	91.66644	173.1886	290.414	0.171068	2	
	BUN	282.0612	43.59483	1014.067	160.7607	0.556038	1	
	간 절대 종량	166.5201	71.11637	322.3595	81.23949	NA	0	
	간 상대 종량	-	-	-	-	-	-	
	Continuous: group summary							

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Cyclohexanone, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
신장: Tubular basophilia	Dichotomous: incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	NOAEC 100 ppm
	Fraction	4215.283	216.8001	Infinity	29.10381	0.988412	2	0.023312	-	
	Fraction with severity	649.0162	108.966	Infinity	40.53701	0.962372	2	0.076708	-	
	Incidence with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	
간: Bile duct hyperplasia	Dichotomous: incidence	268.6074	45.35666	621.6596	38.05646	0.240461	1	1.37789	-	NOAEC 100 ppm
	Fraction	1173.182	363.7808	Infinity	10.64172	0.937009	2	0.130124	-	
	Fraction with severity	857.7104	299.962	Infinity	12.62435	0.913126	2	0.181764	0.000333	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

수컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Cyclohexanone, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	ALT	-	-	-	-	-	-	NOAEC 100 ppm
	AST	-	-	-	-	-	-	
	ALP	330.5073	23.26654	461.597	409.3041	0.129762	1	
	TP	636.0888	423.1505	4822.811	30.72305	0.173833	2	
	ALB	634.0632	388.5149	647.1883	-44.9076	0.190546	2	
	TCHO	-	-	-	-	-	-	
	BUN	-	-	-	-	-	-	
	간 절대 종량	-	-	-	-	-	-	
	간 상대 종량	374.9585	211.1798	382.7202	-55.9745	0.897952	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Cyclohexanone, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	ALT	66.38352	50.59874	99.13677	279.8131	0.452888	3	NOAEC 100 ppm
	AST	-	-	-	-	-	-	
	ALP	-	-	-	-	-	-	
	TP	217.5493	47.58155	513.9995	22.83934	0.723543	1	
	ALB	-	-	-	-	-	-	
	TCHO	111.9318	91.22469	176.6599	290.2074	0.172375	2	
	BUN	295.1718	49.93121	1067.84	161.9899	0.565427	1	
	간 절대 종량	501.7172	290.8397	512.1027	22.84761	0.921441	2	
	간 상대 종량	349.7595	205.9208	356.9995	-56.7899	0.87789	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Ethyl formate, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	846.1703	490.9672	928.3856	398.7806	0.587887	3	NOAEC 1.0 mg/L (300 ppm) 미만
	사료섭취량	2043.032	1379.169	Infinity	207.7319	0.769469	3	
	부신 절대 중량	999.8715	655.3326	2098.047	-268.125	0.811709	2	
	부신 상대 중량	427.6465	221.8052	748.9952	-395.754	0.897861	2	
	흉선 절대 중량	1110.942	625.3221	1319.171	-76.2301	0.951404	3	
	흉선 상대 중량	1352.418	860.7788	3746.618	-218.679	0.890505	3	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Ethyl formate, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	845.4154	490.9845	928.3107	398.7802	0.586969	3	NOAEC 1.0 mg/L (300 ppm) 미만
	사료섭취량	555.3841	354.955	1030.323	201.1925	0.716324	2	
	부신 절대 중량	933.3487	217.774	2316.874	-265.911	0.447392	1	
	부신 상대 중량	995.9516	653.5303	2084.579	-267.783	0.702845	2	
	흉선 절대 중량	1109.967	623.1965	1317.518	-76.2607	0.956589	3	
	흉선 상대 중량	1383.199	913.6057	4550.778	-214.738	0.863703	3	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Ethyl formate, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
비강: Olfactory epithelial degeneration	Dichotomous: incidence	145.5512	83.34006	282.1521	19.32324	0.201188	3	4.627587	0.0012	NOAEC 1.0 mg/L (300 ppm) 미만
	Fraction	1320	119.7035	Infinity	12.50166	0.999461	1	4.57E-07	-	
	Fraction with severity	1128.93	127.2242	Infinity	12.45418	1	2	4.58E-07	-	
	Incidence with severity	631.8368	326.2936	Infinity	-290.731	1	2	4.57E-07	-	
수컷 비강: Squamous metaplasia	Dichotomous: incidence	1033.881	379.8976	2401.663	10.07773	0.999847	4	0.035203	0.000263	NOAEC 1.0 mg/L (300 ppm) 미만
	Fraction	2301.169	915.5214	Infinity	1.967097	0.999999	4	0.003183	0.000109	
	Fraction with severity	1439.98	356.1406	Infinity	8.694844	0.999461	1	4.57E-07	-	
	Incidence with severity	884.6182	313.2552	1289.636	12.32859	0.999611	4	0.056323	0.000319	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Ethyl formate, 13w	데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	1054.656	707.9903	1221.964	357.843	0.525381	3	NOAEC 0.2 mg/L (66 ppm) 미만
	사료섭취량	-	-	-	-	-	-	
	부신 절대 중량	544.4817	67.02445	1709.299	-263.206	0.561305	1	
	부신 상대 중량	794.1229	408.353	1001.748	-335.168	0.999281	3	
	흉선 절대 중량	1501.364	1062.924	17440.18	-7.15739	0.648131	3	
	흉선 상대 중량	2116.429	1394.218	Infinity	-83.9767	0.800752	3	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Ethyl formate, 13w		데이터 종류	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	Continuous: group summary	1043.255	700.0517	1064.851	359.949	0.310591	2	NOAEC 0.2 mg/L (66 ppm) 미만
	사료섭취량		-	-	-	-	-	-	
	부신 절대 중량		569.4775	109.5126	2115.798	-262.973	0.440799	1	
	부신 상대 중량		683.606	391.288	994.2461	-325.062	0.996357	2	
	흉선 절대 중량		1001.196	736.5763	1138.871	-141.055	0.427144	3	
	흉선 상대 중량		1173.158	848.5368	1462.89	-217.377	0.343194	3	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Ethyl formate, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
비강: Olfactory epithelial degeneration	Dichotomous: incidence	439.1322	53.22708	1273.082	6	0.999689	1	1.52E-07	-	NOAEC 0.2 mg/L (66 ppm) 미만
	Fraction	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Fraction with severity	386.8612	47.80281	Infinity	17.38865	0.99956	1	3.05E-07	-	
	Incidence with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
비강: Squamous metaplasia	Dichotomous: incidence	1320	119.7035	Infinity	12.50166	0.999461	1	4.57E-07	-	NOAEC 0.2 mg/L (66 ppm) 미만
	Fraction	1509.393	388.736	Infinity	7.120032	0.999461	1	4.57E-07	-	
	Fraction with severity	1509.393	388.736	Infinity	7.120032	0.999461	1	4.57E-07	-	
	Incidence with severity	1320	119.7035	Infinity	12.50166	0.999461	1	4.57E-07	-	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

PHMG·HCl, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: incidence 사망율	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NOAEC 0.13 mg/m ³ 미만
암컷		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1-Ethoxy-2-propanol, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	Continuous : Individual	908.1059	573.7921	1427.02	-135.781	0.440604	2	NOAEC 1,520 ppm 상회
	Continuous : Group summary	915.4673	573.0575	1424.565	-135.751	0.445845	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1-Ethoxy-2-propanol, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: incidence	539.7093	253.1825	1342.285	28.65535	0.98699	3	0.137469	-	NOAEC 1,520 ppm 상회
	Fraction	6537.302	1151.802	Infinity	7.061015	0.999292	3	0.019286	-	
	Fraction with severity	6537.302	1151.802	Infinity	7.061015	0.999292	3	0.019286	-	
	Incidence with severity	539.7093	253.1825	1342.285	28.65535	0.98699	3	0.137469	-	
	Dichotomous: incidence	427.1171	84.74486	719.2577	38.7067	0.307556	2	2.358194	-	
	Fraction	1900.804	814.1614	Infinity	11.08899	0.992912	3	0.090856	0.000123	
	Fraction with severity	1756.534	781.9216	Infinity	11.61247	0.990646	3	0.109722	0.000128	
	Incidence with severity	452.7954	102.54	675.3403	37.87603	0.163676	2	3.619735	-	
신장: Tubular basophilia										
신장: Hyaline droplets										

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1-Methylnaphthalene, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	APTT	-	-	-	-	-	-	NOAEC 4 ppm
	PT	3.693067	0.335776	17.80905	43.43647	0.370145	1	
	APTT	-	-	-	-	-	-	
	PT	2.994143	0.231425	15.98291	48.28527	0.401651	1	
암컷	APTT	-	-	-	-	-	-	NOAEC 4 ppm
	PT	-	-	-	-	-	-	
	APTT	-	-	-	-	-	-	
	PT	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1-Methylnaphthalene, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
비강: Mucous hyperplasia	Dichotomous: incidence	0.331778	0.114279	0.453658	-20.4761	1	2	2.33E-07	-	NOAEC 4 ppm
	Fraction	35.443	6.210966	Infinity	21.59112	0.605083	2	1.00478	-	
	Fraction with severity	6.262739	2.171917	41.60418	29.56458	0.576633	2	1.101097	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
수컷 비강: Transitional hyperplasia	Dichotomous: incidence	0.650969	0.326694	1.593141	31.82017	0.640232	2	0.89185	-	
	Fraction	46.36371	8.800381	Infinity	12.78626	0.600932	2	1.018547	-	
	Fraction with severity	46.36371	8.800381	Infinity	12.78626	0.600932	2	1.018547	-	
	Incidence with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1-Methylnaphthalene, 13w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 비강: Mucous hyperplasia	Dichotomous: incidence	0.954925	0.521858	1.771154	16.20911	0.780248	3	1.086856	0.191623	NOAEC 4 ppm
	Fraction	26.57203	7.380387	Infinity	11.34335	0.985564	3	0.147633	-	
	Fraction with severity	4.754125	0.713061	29.85983	18.97398	0.999559	1	3.05E-07	-	
	Incidence with severity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Barium nitrate, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	사망율	0.228343	0.071556	Infinity	12.82841	0.871996	3	0.705133	-	NOAEC 0.08 mg/L 미만
	후두: Erosion	0.05492	0.0097	0.066267	9.004459	0.999891	2	0.000218	-	
		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	
		0.024465	0.013339	0.056161	17.39659	0.465486	3	2.554703	7.496986	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Barium nitrate, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
후두: Granulomatous inflammation	Dichotomous: Incidence	0.05492	0.0097	0.066267	9.004459	0.999891	2	0.000218	-	NOAEC 0.08 mg/L 미만
	Fraction	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	
	Fraction with severity	0.020664	0.010323	0.04407	11.44802	0.808218	3	0.971209	9.687471	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
수컷 Squamous metaplasia	Dichotomous: Incidence	-	-	-	-	-	-	-	-	NOAEC 0.08 mg/L 미만
	Fraction	0.141213	0.03456	Infinity	19.26334	0.555543	2	1.17562	-	
	Fraction with severity	0.024036	0.008735	0.101392	18.02769	0.972974	3	0.22784	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Barium nitrate, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷	Dichotomous: incidence	0.071222	0.03572	0.168097	14.06955	0.698067	3	1.43193	2.799579	NOAEC 0.08 mg/L 미만

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Dimethyl carbonate, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
ALP	Continuous : Individual	7816.734	4304.018	Infinity	203.2344	0.703119	3	NOEC 600 ppm 미만
AST		5553.513	3929.051	5668.471	122.748	0.173252	3	
APTT		-	-	-	-	-	-	
PT		1426.275	1032.386	3161.093	20.29224	0.856397	2	
ALP	Continuous : Group summary	9725.425	4300.749	Infinity	203.2394	0.702007	3	
AST		5442.816	3987.772	Infinity	122.5743	0.186557	3	
APTT		-	-	-	-	-	-	
PT		1426.561	1032.569	3161.831	20.30027	0.856451	2	

수컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

Dimethyl carbonate, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
ALP	Continuous : Individual	-	-	-	-	-	-	NOEC 600 ppm 미만
AST		2813.802	1761.325	6910.908	145.5029	0.221027	2	
APTT		-	-	-	-	-	-	
PT		-	-	-	-	-	-	
ALP	Continuous : Group summary	-	-	-	-	-	-	
AST		2813.773	1761.342	6910.305	145.5025	0.221019	2	
APTT		-	-	-	-	-	-	
PT		-	-	-	-	-	-	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1,2-Dichlorobenzene, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	ALB	85.52564	64.60968	150.3083	-39.8829	0.588795	2	NOAEC 150 ppm
	ALT	315.565	150.8068	373.8398	90.68141	0.938104	3	
	GLU	85.50358	64.59487	123.6316	161.0776	0.77365	2	
	TP	113.9224	83.77084	212.0339	-19.5988	0.503375	2	
	간 절대중량	77.28728	25.53222	253.9455	23.20946	0.703513	1	
	간 상대중량	19.03639	12.82634	39.9202	-32.9356	0.131185	1	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1,2-Dichlorobenzene, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	ALB	85.31535	64.4633	149.7997	-39.9813	0.587216	2	NOAEC 150 ppm
	ALT	315.5643	150.8229	373.8257	92.68148	0.814692	2	
	GLU	85.50179	64.59352	123.629	161.0768	0.773641	2	
	TP	113.8287	83.70607	174.4906	-19.6318	0.502786	2	
	간 절대중량	77.28323	25.53195	253.9418	23.20966	0.703515	1	
	간 상대중량	19.01633	12.83729	39.91768	-32.8956	0.129851	1	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1,2-Dichlorobenzene, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
간: Karyomegaly	Dichotomous: Incidence	40.22571	19.74603	96.06418	10.91571	0.14929	3	5.328083	-	NOAEC 150 ppm
	Fraction	355.3654	101.2816	Infinity	5.087939	0.999772	4	0.043003	0.000987	
	Fraction with severity	130.5079	50.70978	532.447	10.87935	0.733347	3	1.282272	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
수컷 간: Mucosal hyperplasia	Dichotomous: Incidence	355.3654	101.2816	Infinity	5.087939	0.999772	4	0.043003	0.000987	NOAEC 150 ppm
	Fraction	492.9094	143.4201	Infinity	2.819095	0.999968	4	0.016034	0.000697	
	Fraction with severity	492.9094	143.4201	Infinity	2.819095	0.999968	4	0.016034	0.000697	
	Incidence with severity	412.2151	79.3625	446.7893	8.730117	1	3	2.35E-07	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1,2-Dichlorobenzene, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	ALB	304.5809	185.5821	360.2119	-38.6352	0.208662	3	NOAEC 150 ppm
	ALT	-	-	-	-	-	-	
	GLU	135.5304	95.89517	226.8809	158.1097	0.850814	2	
	TP	-	-	-	-	-	-	
	간 절대중량	75.8357	57.73277	107.8377	0.479874	0.855757	2	
	간 상대중량	36.53707	28.51276	65.26327	-23.4066	0.846285	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1,2-Dichlorobenzene, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	ALB	300.9406	186.6918	349.2104	-43.6514	0.336106	4	NOAEC 150 ppm
	ALT	-	-	-	-	-	-	
	GLU	135.8653	97.62064	219.7485	166.2699	0.851773	2	
	TP	-	-	-	-	-	-	
	간 절대중량	75.83667	57.73316	107.8407	0.480366	0.85576	2	
	간 상대중량	36.51786	28.49799	65.19943	-23.4259	0.845672	2	
	Continuous : Group summary							

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1,2-Dichlorobenzene, 4w		데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
간: Karyomegaly	암컷	Dichotomous: Incidence	111.5889	57.53391	259.1325	20.63429	0.383883	3	3.050642	0.001738	NOAEC 150 ppm
		Fraction	355.3654	101.2816	Infinity	5.087939	0.999772	4	0.043003	0.000987	
		Fraction with severity	146.2259	54.74727	682.5778	10.52257	0.769271	3	1.132352	0.001827	
		Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
간: Single cell necrosis	Dichotomous: Incidence	355.3654	157.4605	795.5553	10.17588	0.999101	4	0.086006	0.000635		
	Fraction	492.9094	143.4201	Infinity	2.819095	0.999968	4	0.016034	0.000697		
	Fraction with severity	427.5988	124.4874	Infinity	3.71737	0.999925	4	0.024599	0.000803		
	Incidence with severity	88.32365	38.29294	274.9077	11.80429	0.574743	3	1.988758	0.002611		

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

1,2-Dichlorobenzene, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 간: Vacuolation	Dichotomous: incidence	355.3654	157.4605	795.5553	10.17588	0.999101	4	0.086006	0.000635	NOAEC 150 ppm
	Fraction	492.9094	143.4201	Infinity	2.819095	0.999968	4	0.016034	0.000697	
	Fraction with severity	427.5988	124.4874	Infinity	3.71737	0.999925	4	0.024599	0.000803	
	Incidence with severity	88.32365	38.29294	274.9077	11.80429	0.574743	3	1.988758	0.002611	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	202.2844	136.4111	385.9031	192.8399	0.794045	2	NOAEC 125.91 ppm
	사료섭취량	-	-	-	-	-	-	
	A/G ratio	134.8457	97.51709	296.8808	-23.5613	0.8905	2	
	ALB	328.2962	175.5954	719.9919	-37.6313	0.987619	2	
	ALP	-	-	-	-	-	-	
	Na	-	-	-	-	-	-	
	T-Bili	417.3222	215.5523	948.7677	-80.6329	0.841925	3	
	TCHO	250.7359	160.1751	570.0174	161.8347	0.476139	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	TG	-	-	-	-	-	-	
	TP	155.6973	110.4582	259.3646	-7.5958	0.913076	2	
	HGB	141.7733	90.26213	144.7081	26.77599	0.926884	2	
	HCT	307.4315	146.7477	401.441	76.93156	0.99533	2	NOAEC 125.91 ppm
	MCV	425.1192	221.7113	1605.835	74.49964	0.628701	2	
	MCH	339.7924	192.9237	1286.632	39.40368	0.291444	2	
	MCHC	496.9583	243.5334	23229.8	35.02099	0.214344	2	
	Reti%	166.7203	107.8157	361.5291	15.75818	0.283265	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	RetiA	-	-	-	-	-	-	NOAEC 125.91 ppm
	WBC	242.7892	155.3231	314.5238	51.18971	0.514667	1	
	BAS%	-	-	-	-	-	-	
	BASA	-	-	-	-	-	-	
	EOS%	-	-	-	-	-	-	
	EOSA	-	-	-	-	-	-	
	LYM%	402.8601	314.8603	517.7443	117.9908	0.292019	3	
	LYMA	244.1463	172.6431	344.5554	42.55108	0.268015	1	
	PLT	448.5633	217.2168	472.7438	228.6577	0.813941	1	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	체중	202.2846	136.4095	385.9165	192.8399	0.794045	2	NOAEC 125.91 ppm
	사료섭취량	-	-	-	-	-	-	
	A/G ratio	136.6932	97.35698	296.3107	-23.6394	0.890258	2	
	ALB	306.1962	175.4862	312.5345	-37.6089	0.980806	2	
	ALP	-	-	-	-	-	-	
	Na	-	-	-	-	-	-	
	T-Bili	417.5358	215.5617	949.3752	-80.6252	0.842005	3	
	TCHO	250.736	160.1759	570.0175	161.8347	0.476139	2	
	Continuous : Group summary							

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
수컷	TG	-	-	-	-	-	-	
	TP	155.5493	110.3696	259.0196	-7.63385	0.912917	2	
	HGB	154.694	91.02786	157.8962	26.64511	0.988473	2	
	HCT	293.8192	146.7165	299.9013	76.93819	0.994601	2	NOAEC 125.91 ppm
	MCV	423.9825	221.6862	2399.43	74.4987	0.629003	2	
	MCH	339.6832	192.8851	1285.315	39.39103	0.291202	2	
	MCHC	499.4881	246.3086	778200.7	35.03637	0.213117	2	
	Reti%	191.0949	130.5119	374.6288	16.01572	0.24884	2	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
RetiA	Continuous : Group summary	-	-	-	-	-	-	NOAEC 125.91 ppm
WBC		239.1088	153.2546	292.4311	48.33712	0.483719	1	
BAS%		-	-	-	-	-	-	
BASA		-	-	-	-	-	-	
EOS%		-	-	-	-	-	-	
EOSA		-	-	-	-	-	-	
LYM%		481.0737	337.4605	502.4006	118.9929	0.255107	2	
LYMA		245.2909	174.7552	343.3027	42.55237	0.268033	1	
PLT		368.217	201.4675	541.2827	227.1284	0.768361	2	

수컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: Incidence	135.4785	70.49706	210.989	9.203977	0.241712	3	4.189537	0.001418	NOAEC 125.91 ppm
	Fraction	408.7929	145.2904	Infinity	5.295433	0.997037	4	0.158064	0.000688	
	Fraction with severity	341.9904	123.8407	707.2106	6.769269	0.991404	4	0.274432	0.000807	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Dichotomous: Incidence	32.24672	17.97389	63.62549	16.85793	0.545723	3	2.130719	0.005564	
	Fraction	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	
	Fraction with severity	103.5417	28.92101	449.1741	20.5273	0.997474	2	0.005058	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
부신: Atrophy										
골수: Decreased cellularity										

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
장간막 림프절: Decreased cellularity	Dichotomous: Incidence	32.24672	17.97389	63.62549	16.85793	0.545723	3	2.130719	0.005564	NOAEC 125.91 ppm
	Fraction	288.3295	91.8343	293.1042	11.47318	0.999976	3	0.002022	0.001089	
	Fraction with severity	255.1275	70.39221	558.3001	13.2251	0.998769	3	0.02793	0.001421	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
비장: Decreased cellularity	Dichotomous: Incidence	312.4323	118.7033	505.9321	7.389763	0.985274	4	0.364569	0.000842	
	Fraction	565.7814	198.1705	Infinity	2.89711	0.999576	4	0.058798	0.000505	
	Fraction with severity	565.7814	198.1705	Infinity	2.89711	0.999576	4	0.058798	0.000505	
	Incidence with severity	312.4323	118.7033	505.9321	7.389763	0.985274	4	0.364569	0.000842	

수컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
수컷	Dichotomous: Incidence	94.31951	16.95093	136.8303	12.00808	1	3	1.83E-05	0.005899	
	Fraction	210.7148	79.26199	Infinity	13.21492	0.987006	3	0.137353	-	NOAEC 125.91 ppm
	Fraction with severity	143.2219	23.0445	253.2821	18.99118	0.997363	2	0.005282	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	1587.484	492.3426	Infinity	158.2798	0.852614	2	NOAEC 125.91 ppm
	사료섭취량	-	-	-	-	-	-	
	A/G ratio	-	-	-	-	-	-	
	ALB	20.28042	13.42018	52.94564	-33.6701	0.620027	1	
	ALP	376.4283	209.8265	1805.795	200.3126	0.734964	2	
	Na	-	-	-	-	-	-	
	TP	-	-	-	-	-	-	
	T-Bili	170.7339	119.2261	347.8088	-80.0139	0.796228	2	
Continuous : Individual								

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	TCHO	331.7615	165.6834	459.6236	144.7909	0.268661	2	NOAEC 125.91 ppm
	TG	-	-	-	-	-	-	
	HCT	620.0756	269.2379	116839.1	80.35292	0.895931	2	
	MCV	-	-	-	-	-	-	
	HGB	295.5977	174.8301	872.8779	41.99141	0.348149	2	
	MCH	-	-	-	-	-	-	
	MCHC	120.8298	33.95929	136.1069	34.94222	0.78962	1	
	Reti%	717.4263	244.1769	Infinity	52.57395	0.174741	2	
	RetiA	768.1307	251.7738	Infinity	229.0785	0.219175	2	
	Continuous : Individual							

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	WBC	-	-	-	-	-	-	NOAEC 125.91 ppm
	BAS%	536.6113	298.1251	Infinity	-32.9436	0.916807	3	
	BASA	238.9145	131.5562	Infinity	-142.238	0.255888	1	
	EOS%	226.9557	148.8915	471.7275	9.883379	0.603873	2	
	EOSA	232.2321	131.6377	249.2046	-112.648	0.41972	1	
	LYM%	341.728	230.4736	399.3736	120.1343	0.93091	3	
	LYMA	-	-	-	-	-	-	
	PLT	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	체중	1638.498	492.1929	2440920	158.2799	0.852562	2	NOAEC 125.91 ppm
	사료섭취량	-	-	-	-	-	-	
	A/G ratio	-	-	-	-	-	-	
	ALB	20.29303	13.42689	53.01881	-33.6471	0.62023	1	
	ALP	376.4294	209.8306	1805.533	200.3127	0.734965	2	
	Na	-	-	-	-	-	-	
	TP	-	-	-	-	-	-	
	T-Bili	170.7449	119.2336	347.5392	-80.0113	0.796251	2	
	Continuous : Group summary							

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	TCHO	331.2781	165.6801	459.6563	144.7906	0.268637	2	NOAEC 125.91 ppm
	TG	-	-	-	-	-	-	
	HCT	650.5892	272.665	664.0564	80.40291	0.870909	2	
	MCV	-	-	-	-	-	-	
	HGB	300.5323	174.5235	879.6174	42.01728	0.344597	2	
	MCH	-	-	-	-	-	-	
	MCHC	-	-	-	-	-	-	
	Reti%	754.8236	299.0178	Infinity	52.68682	0.165062	2	
	RetiA	768.1334	251.7745	Infinity	229.0786	0.219177	2	
	Continuous : Group summary							

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	Test4 p-value	D.O.F	POD
암컷	WBC	-	-	-	-	-	-	
	BAS%	536.7889	298.2733	Infinity	-32.8796	0.91717	3	
	BASA	239.2311	131.814	Infinity	-142.075	0.257891	1	
	EOS%	227.0906	148.9568	472.2107	9.907163	0.604244	2	NOAEC 125.91 ppm
	EOSA	232.2364	134.4981	249.1765	-112.639	0.419834	1	
	LYM%	340.451	230.495	399.4191	120.1308	0.931748	3	
	LYMA	-	-	-	-	-	-	
	PLT	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
간: Pigmentation	Dichotomous: incidence	216.56	61.81648	458.4127	14.28771	0.939046	3	0.405782	0.001618	NOAEC 125.91 ppm
	Fraction	527.328	156.966	Infinity	4.582982	0.998873	4	0.096502	0.000637	
	Fraction with severity	322.7637	97.70359	Infinity	8.475066	0.998451	4	0.11342	0.001024	
	Incidence with severity	221.439	155.1274	247.7733	-26.1112	0.999997	2	5E-06	-	
암컷	Dichotomous: incidence	32.24672	17.97389	63.62549	16.85793	0.545723	3	2.130719	0.005564	NOAEC 125.91 ppm
	Fraction	288.3295	91.8343	293.1042	11.47318	0.999976	3	0.002022	0.001089	
	Fraction with severity	255.1275	70.39221	558.3001	13.2251	0.998769	3	0.02793	0.001421	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
장간막림프절: Decreased cellularity	Dichotomous: incidence	48.59239	25.61186	105.8362	14.91708	0.165168	3	5.092216	0.003904	NOAEC 125.91 ppm
	Fraction	383.9218	119.6944	Infinity	6.742098	0.999787	4	0.041598	0.000835	
	Fraction with severity	291.0527	97.22459	454.2502	8.69366	0.998643	4	0.106052	0.001029	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	
비장: Decreased cellularity	Dichotomous: incidence	408.7929	145.2904	Infinity	5.295433	0.997037	4	0.158064	0.000688	NOAEC 125.91 ppm
	Fraction	717.2118	237.5133	Infinity	1.733084	0.999898	4	0.028745	0.000421	
	Fraction with severity	717.2118	237.5133	Infinity	1.733084	0.999898	4	0.028745	0.000421	
	Incidence with severity	408.7929	145.2904	Infinity	5.295433	0.997037	4	0.158064	0.000688	

암컷

〈표 III-3〉 흡입독성시험별 BMD 분석결과(계속)

2-Methoxyethanol, 4w	데이터 유형	BMD	BMDL	BMDU	AIC	p-value	D.O.F	Chi ²	Slope factor	POD
암컷 홍신: Decreased cellularity	Dichotomous: incidence	63.5855	23.62337	95.12394	8.270429	0.290873	3	3.740586	0.004233	NOAEC 125.91 ppm
	Fraction	218.9223	79.02072	Infinity	12.92271	0.876091	3	0.68771	0.001265	
	Fraction with severity	159.4824	33.4919	279.8039	18.42133	0.681421	2	0.76715	-	
	Incidence with severity	-	-	-	-	-	-	-	-	

4. 표준작업수순서 제안

1) BMD 분석절차의 수정

문헌조사와 실제 BMD 분석사례를 통해 다음과 같이 BMDS 프로그램을 이용한 BMD 분석절차를 제시하였다.

- (1) BMD 분석여부를 결정한다.
- (2) 데이터를 분석하고자 하는 형태에 맞게 변환/입력한다.
- (3) 시험정보, 데이터 유형, 리포팅 조건 등을 설정한다.
- (4) BMR을 선택한다.
- (5) 모델을 선택한다.
- (6) 모델링을 실시한다.
- (7) 적절한 모델 핏이 있는지 확인하고, 모델링 결과를 확인하여 모델핏의 데이터 적합성 등을 평가한다.
- (9) 필요한 형태로 리포팅한다.

2) 표준작업수순서 제안

본 연구의 자료조사 결과, BMD 분석 결과, 분석절차의 수정안을 토대로 아래와 같이 표준작업수순서를 제안하였다.

1. 목적
2. 적용범위

흡입을 비롯한 다양한 경로의 반복독성시험에서 발생하는 데이터에 대하여 적용한다.

3. 책임과 권한

4. 용어정의

5. 절차

5.1 데이터의 평가

BMD의 모델링 가능성을 점검하기 위해 아래의 기준에 따라 데이터를 평가한다.

5.1.1. 1단계: 충분한 데이터가 있는가?

5.1.2. 2단계: 생물학적 또는 통계학적으로 유의미한 경향이 있는가?

5.1.3. 3단계: 충분한 용량군이 있는가?

5.1.4. 4단계: 용량-반응 관계가 모델링을 하기에 적합한가?

5.2 데이터의 입력

5.2.1. 이분형 데이터는 각 용량군별 발생율(incidence)로 표시하며, 분율 또는 백분율로 나타낸다. 이 때 각 개체별 변화의 정도(severity)에 대한 정보가 있는 경우에는 이를 반영하여 보정된 값을 적용할 수 있다. 변화의 정도는 변화없음은 0, minimal은 1, mild는 2, moderate는 3, marked는 4, severe는 5를 기본으로 한다.

5.2.2. 연속형 데이터는 변수의 분포에 대한 정보를 보존하기 위하여 각 용량별 개체데이터(individual data)를 우선적으로 적용한다.

5.3 데이터의 모델링

5.3.1 Benchmark response(BMR) 선택

5.3.1.1 이분형 데이터(dichotomous data)는 표준값으로 10%를 지정하며, 연속형 데이터(continuous data)는 표준값으로 대조군의 1SD 혹은 5%를 지정한다.

5.3.1.2 종말점의 유형과 결과 값에 따라 표준값이 부적절하다고 판단되면

BMR의 값을 적절히 지정한다.

5.3.2 모델 선택

이분형 데이터는 일반적으로 logistic, probit, Weibull 등과 같은 확률밀도모델(probability density model)을 선택한다. 연속형 데이터는 일반적으로 다항식 모델(polynomial model), 거듭제곱 모델(power models) 및 Hill 모델(Hill model) 등을 선택한다.

5.3.3 모델 피팅, 평가, 비교

적절한 모델 핏(model fit)이 있으며 BMD와 BMDL의 추정이 가능한지를 판단한다.

6. 결과 및 보고

6.1 종말점의 대푯값을 선택해야 하는 경우에는 가장 낮은 BMD를 나타내는 종말점을 선택한다.

6.2 보고서에는 선택한 접근법과 값에 대한 정당성을 제시해야 하며 이에 따라 아래의 내용이 포함되도록 한다.

6.2.1 선택한 용량-반응 모델에 대한 정보 즉, 추정절차(최대 우도, 최소 제곱 등), 모델 매개변수의 추정치, 적합도, 로그우도, AIC, 표준화된 잔차(관찰값에서 예측반응/표준오차를 뺀 값) 등

6.2.2 BMR 선택 정보

6.2.3 BMD의 계산

6.2.4 BMD에 대한 신뢰한계의 하한(BMDL)

6.2.5 데이터 포인트 및 오차막대가 있는 적합한 용량-반응 곡선의 플롯, 신뢰 한계 플롯, BMD 및 BMDL의 표시 등의 그래픽

6.2.6 표준화 BMR을 사용하지 않은 경우에 표준화 BMR에 대한 BMD 및 BMDL

6.2.7 BMD에 대한 신뢰한계의 상한(BMDU)

IV. 고찰

.....

IV. 고찰

흡입독성시험은 최종적으로는 화학물질이 사람에게 미치는 영향을 평가하기 위한 자료를 생산하기 위하여 수행하고 있다. 미국 EPA, EU의 EFSA, JECFA, WHO 등의 기관에서는 사람의 위해성 평가(risk assessment) 단계에서 NOAEL/LOAEL보다 BMD가 더 유용하다는 입장을 표명하고 이를 사용할 것을 권장하고 있다. 따라서 본 연구에서는 흡입독성시험 결과의 활용도를 높이기 위하여 흡입독성시험 결과에 대한 BMD 도입 방법을 모색하고자 하였다.

BMD 분석을 할 때 용량군이 많을수록 더 정확한 정보를 얻을 수 있는 것은 분명하며 이러한 관점에서 보자면 과연 3개의 용량군과 1개의 대조군으로 구성된 데이터에 대한 BMD 분석이 가능한가에 대한 의문이 제기될 수 있다. 흡입 뿐 아니라 동물을 이용한 대부분의 독성시험은 3개 용량군으로 구성되며, 현재 확립된 시험가이드라인과 동물윤리 등의 문제를 고려할 때 용량군을 추가하기 어렵기 때문에 이러한 의문은 동물을 이용한 독성시험에서 BMD분석이 가능한가에 대한 질문으로도 이해할 수 있을 것이다. 물론 EPA 등에서 제시한 데이터 검토 절차에 따르면 3개의 용량군으로도 BMD분석이 가능하고, 이에 대해서는 1차년도 연구에서도 고찰한 바가 있으나, 이번 연구에서는 더 많은 데이터에 대한 분석을 통해 실제적으로 3개의 용량군과 1개의 대조군을 이용한 BMD 분석의 가능 정도를 확인할 수 있었다. 본 연구에서 수행한 전체 BMD 분석 수는 연속형 400개, 이분형 319개, 총합 719개였으며, 이 중 분석프로그램의 구동이 되지 않았던 항목은 모두 14개로 연속형 데이터 1개, 이분형 데이터 13개이었다. 분석프로그램 구동이 되지 않았던 항목을 포함하여 적절한 model fit을 찾을 수 없는 분석의 수는 연속형 130개, 이분형 67개로 모두 197개이었다. 즉, 분석 가능했던 수는 연속형 270개, 이분형 252개, 총 522개이었다. 이상의 결과로 BMD 분석을 수행했던 모든 데

이터 중 연속형 데이터는 67.5%, 이분형 데이터는 78.9 %, 총 72.6%의 데이터에서 분석이 가능함을 확인하였다. 이는 동일 항목에서 분석의 종류가 다양할 때의 결과이며, 동일 항목을 분석 1개로 고정하면 총 분석 수는 307개, 연속형은 216개, 이분형은 91개이었다. 분석 프로그램 구동이 되지 않았던 분석 수는 이분형에서 2건이 있었으며 이를 포함하여 적절한 model fit을 찾을 수 없었던 분석 수는 연속형 71개, 이분형 1개, 총합 72개이었다. 즉, 분석이 가능했던 데이터 수는 연속형은 145개, 이분형은 90개, 총합 235개이었다. 결과적으로 연속형은 67.1%, 이분형은 98.9%, 총합 76.5%의 데이터에 대하여 BMD 분석이 가능함을 확인할 수 있었다. 이 중 적절한 model fit을 찾을 수 없었던 데이터는 고농도군에서만 변화가 관찰되었거나 저농도부터 고농도까지 변화의 정도가 비슷한 등 용량의존성이 명확하지 않은 경우가 대부분이었다. 이를 통해 용량군 3개를 이용한 BMD 분석은 가능함을 확인하였으나, 분석 전 데이터의 충분한 검토가 필요함을 알 수 있었다.

데이터의 입력 형태는 연속형의 경우에는 서론에서 언급하였듯 개체별 데이터를 이용하는 것이 더 적절하나, 결과에서 확인할 수 있듯 대부분의 데이터에서 개체별 데이터와 군 평균 데이터가 유사한 경우가 많아 개체 데이터를 이용할 수 없는 경우에는 평균 데이터를 선택적으로 활용할 수 있을 것으로 생각된다.

이분형 데이터는 사망률이나 일반 증상, 부검소견과 같이 단순히 있다 없기로 결과를 표시하는 경우에는 그 incidence를 데이터로 사용하면 될 것이나, incidence와 severity가 독성판단에 모두 영향을 주는 조직병리 결과의 경우에는 데이터의 입력 형태에 대하여 고민할 필요가 있다. 본 연구에서는 조직병리 결과에 대하여 incidence, incidence with severity, fraction(발생수/전체 개체 수), fraction with severity 등 4가지 경우에 대하여 모두 분석을 실시하였다. 당초에는 fraction with severity가 모델링에 가장 적합할 것이라 예상하였으나, 실제로 동일한 데이터에 대해 분석을 한 결과 적절한 model fit이 도출된 분석의 수는 조직병리 전체 분석 수 312개 중 247개이

었으며, 분석방법별로는 incidence 68개, fraction 73개, fraction with severity 72개, incidence with severity 38개이었다. Incidence와 fraction의 분석 가능 수는 비슷했지만 severity를 반영하여 분석할 때는 fraction의 분석 가능 수가 incidence 수보다 1.89배 많았다. BMD 값은 분석 데이터 형태별 비교할 때 incidence가 fraction보다 더 낮게, incidence with severity가 fraction with severity 보다 더 낮게 산출되어 incidence 기반 데이터가 fraction 기반 데이터보다 더 낮게 산출됨을 알 수 있었다. 이상의 결과에서 유추할 수 있는 것은 모델핏 도출 여부 자체나 낮은 BMD값이라고 하여 무조건 그 방법을 선택하는 것이 적절하지 않다는 점이다. 즉 중요한 것은 적절한 모델링을 위해서는 충분한 데이터 검토를 통해 적절한 데이터의 형태를 선택하는 것이며, I최소한 incidence가 중요한 결과와 incidence와 severity로 독성을 판단하는 경우를 구분하여 BMD평가에 적합한 데이터를 사용하는 것도 고려해 볼 수 있다.

BMDS 프로그램을 사용할 때 주로 이분형데이터에서 프로그램 구동이 되지 않는 경우가 발생하였다. 본 연구의 결과만으로는 원인을 확인할 수 없었으나 주로 이분형데이터에서 발생한다는 점을 고려할 때 프로그램 안정성, 데이터의 특성 등의 가능성이 제기되었다. 이에 대하여는 추가적인 데이터 축적 등을 통해 원인을 확인하고 대책을 마련할 필요가 있다.

연속형 데이터와 이분형 데이터의 BMD를 분석하기 위한 표준작업수순서를 제안하여 절차를 표준화하고자 하였다. 이 절차에 따른 BMD 분석 시 특히 주의해야할 것은 데이터의 BMD 분석 가능성을 사전에 충분히 검토해야 하며, 분석에 적절한 데이터 형태를 취해야 한다는 것, 그리고 분석 후 도출된 모델 fit에 대하여 그 BMD를 그대로 쓸 것인지를 데이터의 특성과 그래프를 이용하여 최종 확인하여야 한다는 점이다.

본 연구에서는 통계학적 개념과 독성학의 접목 등의 어려움으로 인해 본 연구에서는 모두를 담지 못했으나 향후에는 각 분석단계에서 제시되는 개념의 의미를 더 이해하기 쉽도록 설명을 추가하고 영문용어의 적절한 한글화를

모색하는 것이 필요하다고 하겠다.

지금까지 BMD는 그 기본적인 개념과 유용성에 대해서만 언급이 될 뿐 실제 분석방법과 적용방법에 대해서는 정리하거나 설명된 한글자료가 존재하지 않았다. 본 연구는 BMD의 도입가능성을 확인하기 위하여 BMD분석방법에 대하여 상세히 하고자 하였으며 그 구체적인 분석방법을 기술한 최초의 한글 자료이다. 또한 본 연구는 유해성 등의 평가자가 아닌 독성데이터의 생산자의 입장에서 활용할 수 있는 가이드를 제공하였다. 본 연구결과를 통해 기존 NOAEL을 설정하기 어려웠던 시험이나 장기시험 수행 전 용량설정 참고자료로도 활용하는 것은 물론 사람 유해성 평가에서도 기여할 수 있기를 기대한다.

참고문헌

- ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists).
<https://www.acgih.org/science/tlv-bei-guidelines/tlv-chemical-substances-introduction/> accessed July, 17, 2023.
- Beck BD, Seeley M, Calabrese EJ. Use of toxicology in the regulatory process. In: Hayes' principles and methods of toxicology, 6/e. CRC press. FL, US. pp.35-88. 2014.
- CDC(Centers for disease control and prevention)-NIOSH (The National institute for occupational safety and health. accessed July, 18, 2023. <https://www.cdc.gov/niosh/pel88/pelstart.html>
- Crump, KS. (1995) Calculation of benchmark doses from continuous data. Risk Anal 15:79-89.
- EPA(Environmental Protection Agency). Benchmark dose Technical Guidance. <https://www.epa.gov/risk/benchmark-dose-technical-guidance> [accessed Jan 14, 2022]. 2012.
- Gaylor, D; Slikker, W, Jr. (1990) Risk assessment for neurotoxic effects. Neurotoxicology 11:211-218.
- Kodell, RL; Chen, JJ; Gaylor, DW. (1995) Neurotoxicity modeling for risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol 22:24-29.
- National Oceanic and Atmospheric Administration(NOAA, 미국해양 대기청). <https://response.restoration.noaa.gov/oil-and-chemical-spills/chemical-spills/threshold-limit-values-tlvs>. US. accessed

July, 17, 2023.

National Research Council (NRC, 전미연구평의회). 2000. Methods for Developing Spacecraft Water Exposure Guidelines. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/9892>.pp.131-148

고용노동부. 화학물질 및 물리적 인자의 노출기준(고용노동부 고시 2020-48 호). 고용노동부. 2020.

이미주. 흡입독성시험 결과 활용도 제고를 위한 Benchmark dose 도입 연구. 산업안전보건연구원. 2022.



Abstract

A Study on the Introduction of Benchmark dose for Enhancing the Applicability of the Inhalation toxicity study(II)

We conduct an inhalation toxicity test to provide data for evaluating the risk of chemicals to humans. It is necessary to find ways to better utilize the results of the inhalation toxicity studies. Institutions such as the US EPA, EU EFSA, JECFA, and WHO recommended that BMD is more useful than NOAEL/LOAEL in risk assessment, so we tried to find ways to apply BMD in inhalation toxicity studies.

We investigated BMD analysis procedures and details, and analyzed BMD using inhalation toxicity test results and BMDS 3.2 program performed by the Inhalation Toxicity Research Center according to this procedure. Based on these results, we proposed a standard operating procedure for BMD analysis.

BMD analysis procedures are summarized in the order of data evaluation, BMR selection, data modeling (model selection, model fitting, model evaluation, model comparison), and reporting. The software for BMD analysis was used during the analysis procedure after

data evaluation, that is, during the process from data input to reporting. BMD analysis was conducted on 14 chemicals, 19 studies, and 307 parameters selected through the evaluation and selection process of data according to the results of the literature survey. BMR was selected by data type (dichotomous and continuous data), followed by modeling and reporting. A standard operating procedure was proposed by reflecting the results of literature research and data analysis to make BMD analysis easier.

In this study, it was confirmed that BMD analysis was possible using the results of toxicity tests including inhalation toxicity tests, and the analysis method was presented. This study could contribute to the assessment of the hazards of chemicals to humans.

연구진

연구기관 : 산업안전보건연구원

연구책임자 : 이미주 (연구위원, 흡입독성시험부)

연구원 : 장자영 (과장, 흡입독성시험부)

연구원 : 김민하 (주임, 흡입독성시험부)

연구기간

2023. 01. 01. ~ 2023. 11. 30.

본 연구보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며,
우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

**흡입독성시험결과 활용도 제고를 위한
Benchmark dose 도입 연구(II)
(2023-산업안전보건연구원-998)**

발 행 일 : 2023년 12월 31일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 김은아

연구책임자 : 산업안전보건연구원 연구위원 이미주

발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주 소 : (44429) 울산광역시 중구 종가로 400

전 화 : 042-869-8512

팩 스 : 042-869-8696

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>

I S B N : 979-11-93642-47-4

공공안심글꼴 : 무료글꼴, 한국출판인회의, Kopub바탕체/돋움체

흡입독성시험 결과 활용도 제고를 위한 Benchmark dose 도입 연구(Ⅱ)

표지

량데뷰 226g(인쇄용지)

내지

네오스타 미색 80g(인쇄용지)
저탄소제품 708kg CO₂ eq./ton

환경보호를 위해
저탄소용지(친환경용지)를
사용하였습니다.

