

연구보고서

# 반도체산업 화학물질 독성발현경로 수준별 DB구축 연구

임경택 · 차호근 · 최혜연

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원





## 요 약 문

### 연구기간

2020년 01월 ~ 2020년 11월

### 핵심단어

반도체, 화학물질, 독성발현경로, DB

### 연구과제명

반도체산업 화학물질 독성발현경로 수준별 DB구축 연구

## 1. 연구배경

- 빅데이터를 활용한 사회이슈 해결, 반도체, 전자산업 관련 현안 해결 및 미래대응
- 반도체공정 화학물질 만성·발암성 흡입독성시험 대상물질 선정 효율화에 기여
- 사회적 이슈인 반도체, 전자산업 관련 화학물질(기존&신규) 노출에 대한 독성발현경로의 구축을 위한 각 수준별 시험자료 구축

## 2. 주요 연구내용

### □ 연구결과

- 선행연구 분석 및 세부 연구결과
  - 1) 반도체 공정별 화학물질 자료검색 및 입력으로, 반도체산업 공정별 자료검색 입력 및 분석내용을 정리, AOP 검색 및 분석(동일 AO, 공정, 유해성)을 수행하였고, 기존 AOPs의 검색 및 확인(AOPwiki, AOP-KB) 및 검증으로, 반도체산업 화학물질의 AOP 분석에 사용한 사이트들을 정리하였으며,
  - 2) 추진한 결과물의 정리를 Excel 파일에 하였으며, 정리 결과, 48종 화학물질에서 11개의 AOPs를 가짐을 알 수 있었으며, 벤젠(Benzene)의 노출로 인한 독성현상의 개략도는 있지만, 독성발현경로(AOP)는 아직

개발되어 있지 않았음

3) 반도체산업에서 발생한 업무상 질병에 대한 인정 사례와의 상관성에 대한 분석을 위해 위 참고문헌의 내용을 분석 고찰하였으며, 대표적인 인정 사례를 찾을 수 있었으며, AOP 추가 DB 검색으로 stressor AOP(sAOP) DB 내용의 입력을 수행하였으며, 103종의 화학물질이 AOPs를 갖으며, 26종은 사례증거(Case evidences)를 갖는다는 것을 알 수 있었음

4) AOP 분석 결과에 대한 엑셀 프로그램(.xlsx) 정리를 수행하였으며, 전체 320종의 화학물질은 42개 AOPs를 갖으며, 주요 190종 화학물질이 11개 AOPs에 해당함을 알 수 있었으며, '19년도 연구(*In silico* prediction) 결과물과의 비교를 통해,

- 변이원성(복귀돌연변이 by Derek & Sarah-Nexus, Danish, Vega, T.E.S.T.(EPA), OECD Toolbox)의 경우, ('19년도 연구의) 모든 프로그램에서 양성으로 예측된 물질 8종 중 4종이 해당 AOPs가 있음과, 발암성(By Derek & Sarah-Nexus, Danish, Vega)의 경우, 모든 프로그램에서 양성으로 예측된 물질 11종 중 2종이 해당 AOPs가 있음을 알게 되었음

○ 1차 자문회의('20. 6. 17) 기술자문 및 이를 반영한 보완 추진

1) AOPwiki에 AOP가 구축되어 있는 화학물질에 Weight of evidence(증거의 가중치)를 주어 resorting → 190개 물질에 대해, CTD, pathway studio, sAOP 상에서 검색되는 data 및 참고문헌 내용을 분석하여 KE로 사용하도록 하였으며,

2) 이 resorting 190개 물질에 대해, CTD 및 pathway studio 상에서 검색되는 data 및 참고문헌 내용을 분석하여 유사성(예, 동일 species, target organ, pathway 등) 분류하고, KER 타당성 분석 → 참고문헌의 실험적 결과 수집 및 분석을 KE, KER에 대한 근거자료 수집하였음

3) 추가적으로 각 화학물질들에 대한 정보 및 독성 기준별 분류(Categorizing)하여 증거의 가중치(WoE) 근거자료들을 별도 정리하였음

○ 추가 AOP 검색 및 교차검증을 위한 방법으로서 AOP Exploratory

Research Assistant(AOPERA) step 1~4의 tools을 활용하여 부가적인 연구결과들을 얻을 수 있었음

○ AOP 체계화를 위한 추가정보의 검색(190종에 대한 사람 및 실험동물 관련 문헌 등 자료 조사)을 CTD, ATSDR, sAOP 등의 DB를 활용하여 수행하였으며, 이상의 결과물들을 종합하여, AOP 자료의 체계화를 이루고자 하였음

○ AOP 자료의 체계화

1) 190종 화학물질과 사람 및 실험동물에서의 혈액·조직병리, 병변, 기관, 개체의 질병과 연계하여 자료의 구축(40종) 및 고찰하였으며, 공통인자(공정별 시험자료, 바이오마커, AOPs, 질병 등) 선별 고찰

2) 반도체산업 화학물질 관련 특이 바이오마커의 제안으로, AOPs에서 mRNA 발현의 응용과 더불어 바이오마커로서의 활용 가능성을 검증하였고, 직업성 질환 특이 AOPs 분석 및 Key events relationship 제시와 AOPs 분석에 대한 Taxanomic 분류, 그리고 화학물질 발암성 추정도구서의 AOPs 분석 결과를 제시하였음

3) 반도체산업 화학물질 직업성 질환 특이 Biomarkers 비교탐색(190종 중 41종)\_산안법 시행규칙 별표24 및 CTD 자료와의 교차검증(12개 biomarkers가 유방암 관련)

4) 반도체산업 화학물질(50종)로 인한 직업성 질환 특이 AOPs 분석 및 Key events relationship을 제시하였으며, 각 AOPs 분석에 대한 Taxanomic 분류를 찾을 수 있었음

○ 단일물질에 대한 AOP는 화학물질 관련 정보의 양과 질에 상당히 의존하며, 또한 동 AOP의 신뢰도가 높아야 이를 바탕으로 다른 화학물질의 AOP를 추론할 수 있는 feedback과 같은 양상을 보여, 마치 “피비우스의 띠”를 연상케 하였으나, 혼합물질의 AOP에서는 각 화학물질이 갖는 독성영향들의 관계성(KER) 및 종말점(AO)의 파악을 용이하게 하는 것으로 판단되었으며, 정보 및 독성 기준별 분류(Categorizing)를 통한 WoE 근거자료들을 별도 정리하였음

○ 2차 자문회의( '20.10.23) 기술자문 및 이를 반영한 보완 추진

1) 발암관련 AOP 개발은 low dose, long-term exposure가 고려되어야 하므로 실제 연구사업 시작 시에는 가능한 단순한 AOP부터 시작하는 것이 권장되며, 본 연구에서는 발암관련으로 AOPwiki에서 검색되는 AOP\_107과 AOP\_200을 기본 틀로 하여 추가적인 정보인 Key events를 데이터베이스화하였음

2) 산업현장에서 사용되는 화학물질에 대한 정보를 기반으로 복합 AOP 개발과 노출 시나리오(복합노출)의 확보가 필요하며, 참고문헌(김수근 등, 2007)에서 도출한 반도체산업 화학물질 중 그 노출 시나리오(Exposure scenario; ES)를 구체적으로 보일 수 있는 화학물질들에 대한 노출 시나리오를 나타냈음

□ 시사점

○ 반도체산업 화학물질 직업성 질환 특이 바이오마커의 비교탐색(190종 중 41종)으로 산안법 시행규칙 별표24 및 CTD 자료와의 교차검증으로 12개 biomarkers가 유방암 관련임을 알 수 있었고,

○ 직업성 질환 발생에 특이적인 50종의 화학물질에 대한 AOP를 제시

○ 화학물질 발암성 추정도구로서의 AOP 응용을 위해 단일물질과 혼합물질에서의 응용가능성을 고찰하였으며, 반도체산업 화학물질에 의한 직업병 발생의 병리학적&안전관리적 예방(안)을 제시, 화학물질 예측독성평가 사업에 활용가능함

**3. 연구 활용방안**

□ 제 언

○ 발암 위험요소의 식별을 위한 노동자 의료 및 건강 정책이 필요하며, 일차적 예방으로 개인 상담을 통한 고위험군 노동자의 평가 및 노동자 건강 스크리닝의 기본 목적인 암의 조기 발견, 암 사망 위험이 더 높

은 노동자와 낮은 노동자를 구분하여 선별 검사 등이 비용 효율적이며, 이에 따른 노동자의 인식 향상으로 참여도를 제고시키는 것이 중요함

○ 이를 위한 제언으로 산업안전보건법에서의 작업환경측정/특수건강검진/화학물질 관리제도, 즉 산업위생분야 일부 유해인자에 대한 정량적/기술적 측정을 관련 노동자 직무 활동 등(공정/직무/화학물질 취급방법 등)의 기록을 포함하여 관련 직업성 질환의 예방과 보상에 활용 필요

○ 특수건강검진분야도 반도체 공정에서 발생하는 유해인자에 맞는 검진 항목 및 방법 등을 작업환경측정과 같은 활동들과 연계 협력하여 반도체 공정 유해인자별 표적 조직 등을 확대 검진하는 전략이 필요할 것으로 판단됨

#### □ 개선방안

○ 위험에 대한 인식, 공학적 제어 및 작업관행 개선, 개인보호구 착용, 오염 제거 및 폐기물 처리 등

○ 암 예방 및 조기발견의 노력과 정밀(분자) 암 예방 연구의 활성화 필요

#### □ 활 용

○ 화학물질 취급사업장 노동자 및 안전보건관리자 등 화학물질 관련 정책입안 기관(고용노동부, 산업통상자원부 등)에 제공

○ 관련분야 SCI급 논문게재 및 국내외 학회발표, 제도화 방안 모색에 활용

○ 향후 전산기법을 활용한 화학물질 예측독성평가 교육 및 후속연구 추진에 활용

## 4. 연락처

- 연구책임자 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실 병리검사부장 임경택

■ Tel: 042-869-8531

■ E-mail: rim3249@kosha.or.kr



# 차례

<b>I. 서론</b> .....	<b>1</b>
1. 21세기 독성시험의 비전과 전략 .....	1
2. 반도체 산업의 특성 및 노동자 건강에 대한 사회이슈 .....	11
3. 연구 목표 .....	12
<b>II. 연구방법</b> .....	<b>15</b>
1. 연구방법 개요 .....	15
2. 세부 연구방법 .....	16
<b>III. 연구결과</b> .....	<b>21</b>
1. 선행연구 분석 .....	21
2. AOP DB 구축, AOP 제안 작업과정의 체계 .....	22
3. 세부 연구결과 .....	23
4. 1차 자문회의( '20. 6. 17) 기술자문 및 이를 반영한 보완 추진 .....	56
5. 추가 AOP 검색 및 교차검증 : AOP Exploratory Research Assistant (AOPERA) step 1~4의 tools 활용 .....	59
6. AOP 체계화를 위한 추가정보의 검색(190종에 대한 사람 및 실험동물 관련 문헌 등 자료 조사) : CTD, ATSDR, sAOP DB 활용 .....	60
7. AOP 자료의 체계화 .....	61
8. 2차 자문회의( '20.10.23) 기술자문 및 이를 반영한 보완 추진 .....	83

<b>IV. 고찰</b> .....	<b>87</b>
1. 독성발현경로(AOP) 기법 .....	87
3. 현재 AOPwiki의 구성 및 향후 활용방안 .....	90
4. AOP의 산업보건에 응용 .....	98
5. AOP의 흡입독성에 응용 .....	102
6. 정책적 시사점 .....	104
7. 제언 .....	114
8. 반도체산업 화학물질의 AOP 기반 유해성평가를 위해 제안되는 물질 목록 .....	142
9. 연구의 제한점 .....	151
<b>V. 결론</b> .....	<b>153</b>
1. 요약 .....	153
2. 제언 - 반도체산업 화학물질에 의한 직업병 발생의 예방(안) .....	155
<b>참고문헌</b> .....	<b>157</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>175</b>
<b>부록</b> .....	<b>177</b>
부록 1: 반도체산업 화학물질 AOP DB 구축을 위한 기존정보 조사내용(xlsx을 pdf로 변환한 파일 별도) .....	177

부록 2 반도체산업 화학물질 특이적 AOP 구축정보 모음(xlsx을 pdf로 변환한  
파일 별도) ..... 179

부록 3 반도체산업 화학물질의 정보 및 독성기준 분류(Categorizing)를 통한  
증거의 가중치(WoE) 자료 모음(xlsx을 pdf로 변환한 파일 별도) · 181

## 표 차 례

<표 III-1> AOP 36_Peroxisomal Fatty Acid Beta-Oxidation Inhibition Leading to Steatosis .....	26
<표 III-2> AOP 58_NRI3(CAR) suppression leading to hepatic steatosis .....	29
<표 III-3> AOP 60_NRI2(Pregnane X Receptor, PXR) activation leading to hepatic steatosis .....	31
<표 III-4> AOP 61_NFE2L2/FXR activation leading to hepatic steatosis .....	33
<표 III-5> AOP 66_Modulation of Adult Leydig Cell Function Subsequent Glucocorticoid Activation in the Fetal Testis .....	35
<표 III-6> AOP 107_Constitutive androstane receptor activation leading to hepatocellular adenomas and carcinomas in the mouse and the rat .....	37
<표 III-7> AOP 150_Aryl hydrocarbon receptor activation leading to early life stage mortality, via reduced VEGF .....	39
<표 III-8> AOP 153_Aromatase Inhibition leading to Ovulation Inhibition and Decreased Fertility in Female Rats .....	41
<표 III-9> AOP 163_PPARgamma activation leading to sarcomas in rats, mice, and hamsters .....	43
<표 III-10> AOP 187_Anticoagulant rodenticide inhibition of vitamin K epoxide reductase resulting coagulopathy and hemorrhage .....	45
<표 III-11> AOP 200_Estrogen receptor activation leading to breast cancer .....	47
<표 III-12> 반도체산업에서 발생한 업무상 질병에 대한 대표적인 인정사례들 ..	51
<표 III-13> 주요 190종 화학물질에 대한 AOP 분석 결과 .....	53

<표 III-14> 병리 자료 및 개체의 질병과 연계한 자료의 구축 .....	62
<표 III-15> 바이오마커와 AOPs 및 질병과 관련된 선별(1차) .....	65
<표 III-16> 바이오마커와 AOPs 및 질병과 관련된 선별(2차) .....	66
<표 III-17> 바이오마커와 AOPs 및 질병과 관련된 선별(3차) .....	68
<표 III-18> 직업성 질환 특이 바이오마커의 비교 .....	72
<표 III-19> 직업성 질환 특이 바이오마커의 검증 결과 .....	75
<표 III-20> 직업성 질환 특이 AOPs 분석 .....	76
<표 III-21> AOPs 분석한 반도체산업 화학물질 및 해당 공정들 .....	79
<표 III-22> 발암성 추정도구로서의 AOP 분석(일부 발취) .....	81
<표 III-23> 몇 가지 반도체산업 화학물질의 노출 시나리오(ES) .....	84
<표 IV-1> AOP-관련 OECD 연속간행물 .....	109
<표 IV-2> IATA 방법으로 AOP 표적 요소에 따른 적절한 전략시험의 예시 ....	114
<표 IV-3> 반도체 산업의 공학적 제어 및 작업관행 개선 .....	118
<표 IV-4> 예측 분자 시험 : 선택된 예들 .....	122
<표 IV-5> 미래 정밀 암 예방 전략의 예들 .....	128
<표 IV-6> 반도체 노동자 질병예방 산업보건 활동의 한계 .....	140
<표 IV-7> 반도체산업 화학물질 중 추가적인 AOP 기반 유해성평가를 위해 제안 되는 물질들 .....	142

## 그림 차례

[그림 III-1] 반도체산업 공정별 자료검색 입력 및 분석내용 .....	24
[그림 III-2] 반도체산업 화학물질의 AOP 분석 개요 .....	24
[그림 III-3] 반도체산업 화학물질의 AOP 분석에 사용한 사이트들 .....	25
[그림 III-4] AOP 36의 모식도 .....	28
[그림 III-5] AOP 58의 모식도 .....	30
[그림 III-6] AOP 60의 모식도 .....	32
[그림 III-7] AOP 61의 모식도 .....	34
[그림 III-8] AOP 66의 모식도 .....	36
[그림 III-9] AOP 107의 모식도 .....	38
[그림 III-11] AOP 153의 모식도 .....	42
[그림 III-12] AOP 163의 모식도 .....	44
[그림 III-13] AOP 187의 모식도 .....	46
[그림 III-14] AOP 200의 모식도 .....	48
[그림 III-15] Benzene의 노출로 인한 독성발현경로 개략도 .....	49
[그림 III-16] 업무상 질병 인정과의 상관성에 대한 참고문헌 .....	50
[그림 III-17] sAOP(Stressor AOP) 사이트 및 AOP 제공 일례 .....	52
[그림 III-18] '19년도 연구(In silico prediction) 결과물과의 비교를 통해 새롭게 알아낸 AOP들 .....	55
[그림 III-19] 증거비중법(Weight of evidence)의 개념 .....	57
[그림 III-20] 각 화학물질들에 대한 정보 및 독성 기준 분류(Categorizing) .....	58

[그림 III-21] 추가 AOP 검색 및 교차검증을 위한 방법으로서 AOP Exploratory Research Assistant(AOPERA) .....	59
[그림 III-22] 추가정보의 검색 .....	60
[그림 III-23] 혈액, 조직병리, 병변, 기관, 개체 질병과의 연계 - The Human Protein Atlas .....	61
[그림 III-24] 바이오마커와 관련된 pathway 선별(1차) .....	65
[그림 III-25] 바이오마커와 관련된 pathway 선별(2차) .....	67
[그림 III-26] 바이오마커와 관련된 pathway 선별(3차) .....	69
[그림 III-27] KEGG Cancer Network에서 검색된 바이오마커와 질병과의 관계 .....	70
[그림 III-28] AOPs에서 전사체(Transcriptomics)의 응용 .....	71
[그림 III-29] 바이오마커로서의 활용 가능성 검증(Comp. Toxicogenomics DB) ..	74
[그림 III-30] 직업성 질환 특이 AOPs 분석 및 Key events relationship 제시 ....	77
[그림 III-31] AOPs 분석에 대한 Taxonomic 분류 .....	77
[그림 III-32] 화학물질 발암성 추정도구서의 AOPs 분석 결과 .....	81
[그림 IV-1] AOP에서 독성작용 양상(Mode of action; MoA) 또는 분자개시사건(MIE)에 기초한 화학물질 라이브러리 준비의 예 .....	92
[그림 IV-2] 네 가지 주요사건(KE)과 관련된 피부감작성 .....	95
[그림 IV-3] AOP에서의 초기반응자 개념과 새로운 개념도 .....	105
[그림 IV-4] OECD 주도 AOP의 개발 과정 .....	106
[그림 IV-5] 규제기관 제출 자료에 대한 AOP의 역할과 IATA의 사례 .....	112
[그림 IV-6] 종양학의 분자 진단 .....	121
[그림 IV-7] 암 위험은 인구집단마다 다르다 .....	125
[그림 IV-8] 암 예방은 암 발병 및 진행 스펙트럼 전반에 걸쳐 수행할 수 있다	127
[그림 IV-9] 발암성 독성발현경로(AOP)의 예 .....	136
[그림 IV-10] 반도체 노동자의 질병예방 전략(안) .....	139



# I. 서론

## 1. 21세기 독성시험의 비전과 전략

미국 국가연구위원회(NRC)의 ‘21세기를 위한 독성시험: 비전과 전략’(2007)에서는 패러다임의 전환으로 전산생물학적인 새로운 시험법과 더불어 *in vitro* 시험을 더욱 확장하는 독성경로를 연구하고자 했으며, 이 “독성발현경로(Adverse outcome pathway; AOP)”는 독성을 유발하고 항상성을 교란시키는 생물학적 경로를 의미하며, 독성에 대한 설명은 화학적 특성분석을 비롯한 상호작용을 설명하는 것으로, 주요 경로의 영향을 설명하기 위한 표적시험과 그에 따른 인체노출을 추정하는 용량-반응 외삽을 포함하고 있다. 기존의 생물학적 지식을 체계화하는 개념적 틀로서 AOP는 분자개시사건(Molecular initiating event; MIE), 주요사건(Key event; KE) 및 독성발현(Adverse output; AO)으로 구성된다. 각각의 독립 사건들은 생물학적 반응을 나타내며 주요사건관계(Major event relations)라고 명명된다. 이 AOP 개념은 화학물질의 발암성 평가에 도움이 될 수 있는 직관적인 위험을 확인할 수 있으며, 화학물질의 발암성 예측 평가에 AOP 개념의 적용 및 암 예방을 위한 이 기법의 유용성이 부각되고 있다(Kang et al., 2018).

AOP는 분자개시사건(MIE), 주요사건(KE), 주요사건관계(KER) 및 독성발현(AO)으로 구성된다. MIE는 AOP의 초기 사건으로, 리간드-수용체 결합 또는 DNA 결합과 같은 분자들의 화학반응을 나타낸다. KE는 세포와 조직과 같은 다양한 수준에서 MIE에 의해 촉발되는 생물학적 변화이며, 특별한 형태의 KE로서 AO는 MIE로 인한 생물학적 변화들에 특이적인 종말점을 나타냄으로써 유해성평가 또는 규제 의사결정에 반영될 수 있다. MIE, KE 및 AO는 KER이라는 단방향 화살표로 연결되며, KER은 상부(Upstream) 및 하부(Downstream)

KE 간의 인과관계 또는 상호작용을 의미하므로 상부 KE의 하부 KE 상태에 대한 추측 또는 외삽을 용이하게 한다(OECD, 2016a).

AOP의 각 요소는 Bradford Hill 기준을 충족시키는 증거의 가중치(Weight of evidence; WoE)에 근거해야하며, 독성작용 양상(MoA) 가설의 근거를 확립하는 것은 인과관계 기준, 즉 결속력, 증거의 일관성, 관계의 특이성, 일관성 있는 용량-반응관계, 생물학적 타당성 및 대체적 설명에 대한 고려이다(OECD, 2012; Tollefsen *et al.*, 2014). 증거의 가중치(WoE)는 독립적인 출처의 정보를 사용하여 정보 요구사항을 충족하는 증거를 제공한다는 개념이다(ECHA, 2018). 하나의 AOP에서 중간 단계인 KE는 여러 가지일 수 있고, 각 KE는 다른 AOP에도 포함될 수 있다. AOP는 스트레스 요인에 의해 야기된 다양한 수준에서의 연쇄적 생물학적 반응의 인과관계를 기술하는 AO로 이어진다(Ankley *et al.*, 2010; Vinken, 2013; Villeneuve *et al.*, 2014a). 생물학적 반응과 관련된 임의유형의 정보(예를 들어 *in vivo*, *in vitro* 시험결과, 전자 데이터 및 생체지표 등)가 AOP에 적용될 수 있다(OECD, 2012). 따라서 AOP는 생물학적 반응을 관찰하는 데 사용되는 기술이 발전함에 따라 기존 정보가 보다 정확하게 변화될 수 있는 역동적인 기술이다(Villeneuve *et al.*, 2014b). AOP는 단순한 순서도로 표현되므로 화학물질의 부작용을 직관적으로 이해하기 쉽고, AOP 개념은 갑자기 생겨난 것이 아니라 독성기전과 관련된 기존 개념의 진화라고 할 수 있다(Ankley *et al.*, 2010; Leist *et al.*, 2017).

독성작용 양상 기법(Mode of Action(MoA) frameworks)은 사람에서도 같은 작용을 하는지 밝히기 위해 동물에서의 MoA를 기술하고 사람에서 가능한 MoA와 비교하는 과정체계를 의미한다. MoA는 완벽하지 않아도 되며, 한 가지 화학물질이 하나 이상의 MoA를 가질 수 있으므로 MoA의 적용을 위해 정량적 매개변수를 설정하고 그 생물학적 관련성을 확실히 해야 할 필요성이 있다. 이러한 맥락에서 작용양식은 작용 기전과 구별되며, 후자는 분자 상호작용을 포함하는 경로에 대한 보다 상세한 설명으로 정의된다(Meek *et al.*, 2014). 독성

작용 양상(MOA)은 일반적으로 유해성평가에 대한 경로기반 접근방식의 확대 적용에 쓰일 수 있도록 최신화 되었으며, 이 기법에서 MoA와 AOP는 개념적으로는 유사하지만 MoA가 반드시 독성발현을 의미하지는 않는다는(예를 들어 약물의 효능을 나타낼 수도 있음) 점에서 구별된다(Meek *et al.*, 2014). 지난 10여 년 동안 화학물질의 독성영향을 설명하고 예측하려는 노력들은 점차 기계화 자동화되어가는 추세로, 미국 NRC의 “21세기의 독성시험: 비전과 전략”이라는 보고서는 상당한 주목을 끌었으며, 또한 화학물질의 유해성·위험성 평가 “패러다임 전환”의 필요성에 대한 단초를 마련하게 되었다(Andersen *et al.*, 2010; Ankley *et al.*, 2010; Boekelheide & Andersen, 2010; Schultz, 2010; Hartung & McBride, 2011). NRC 보고에서는 사람의 세포와 조직에서 독성 분자기전에 의존하는 동물의 독성 변화를 의도하고 있으며, *in silico* 유해성평가로의 변환은 사람과 같은 포유류의 세포주, 세포 배양물과 더불어 대체조직을 이용하는 ‘높은 처리량 및 고효율시험법(HTS, HCS)’을 중심으로 *in vitro* 시험을 이용하여 독성물질과 분자표적 사이의 상호작용 모델링 등을 수행하는 수학적 응용에 대한 것이다. AOP 기법은 세포, 조직/장기, 유기체, 개체군 등의 여러 체계에서 그 생물학적 경로를 기술하고 독성발현경로를 예측하는 데 필요한 일련의 사건을 나열하여 핵심 반응 및 그 영향에 대한 이해를 높이고 궁극적으로는 생물체 및 개체군의 악영향을 조기에 예측할 수 있는 의사 결정에 활용하게 된다.

독성발현경로(AOP) 기법은 수많은 화학물질에 대한 불확실한 유해성을 해결하기 위해 생태독성학 분야를 중심으로 시작되었고, Ankley 등(2010)의 보고처럼 “인과적, 기계적, 추론적 또는 상관관계 기반의 연결을 포함할 수 있는 유연한 기술이며, 이들이 기반으로 하는 정보는 *in vitro*, *in vivo* 또는 전산시스템을 이용한 기전(Mechanism)과 MoA를 모두 포함할 수” 있다. AOP는 화학물질과 생체분자(예로서 단백질, 수용체 등) 상호간의 작용으로 시작하여 발생하는 분자개시사건(MIE)을 기술하고, 순차적으로 세포 및 사람에서의 건강유해성 등의 결과를 예측하기 위해 분자에서 개체에 이르기까지 모든 정보를 통합할 수

있게 한다. OECD와 미국 EPA 및 유럽연합(EC) 합동연구센터는 화학물질 ‘지식기반 독성발현경로(AOP-KB)’를 구축하였고, 관련 연구 결과가 행정부의 화학물질 규제에 직접 활용될 수 있는 접점을 제공하는 점에서 중요하다고 하겠다. AOP 개념은 여러 가지 방법으로 예측독성학적 기법을 개발하는 데 유용하며, 단기간에 불완전한 AOP조차도 화학물질 분류와 유해성 간의 관계를 보일 수 있고, 기존 정보와 새로운 정보 간 해석의 확실성을 높일 수 있어 유용한 정보를 극대화하는 통합적 시험전략으로 사용될 수 있다(OECD, 2017). 최근에는 AOP 개념이 화학물질의 인체(유해성·위험성)영향을 결정하기 위한 독성학의 실용적인 도구로 적용되었으며(Vinken, 2013), 화학물질의 유해성평가와 관련된 생물학적 수준에 대한 설명을 위한 개념으로(Ankley *et al.*, 2010), 2007년 미국 국가연구위원회(NRC)는 ‘21세기의 독성시험의 미래 비전’을 제시했다(Krewski *et al.*, 2010). 이 보고서는 기존 지식의 사용을 극대화하면서도 신속·정확한 독성평가법을 개발해야 할 필요성을 강조하며, 이러한 추세를 따라 AOP는 동물실험을 줄이고 시간과 비용을 절약할 수 있는 수많은 화학물질에 적용할 수 있는 효율적이고 예측 가능한 독성평가 방법의 필요성을 충족시킨다고 하였다(Edwards *et al.*, 2016). 화학물질 발암성 평가에 AOPs의 응용은 궁극적으로 암을 예측하여 선제적으로 예방하는 방법으로, 화학물질 유해성평가의 중점이 될 것이다. 핵심사건(Key event)의 연쇄적인 결과물은 분자, 세포, 구조 및 기능 변화를 포함하는 여러 가지 악영향을 낳게 되고, AOP는 구조가 유사한 화학물질의 영향을 예측하기 위한 기초로서 구조-활성관계(QSAR 및 QSTR)에 관련된 정보를 제공하며, 고처리량-고효율 시험법(High throughput screening; HTS 또는 HCS)을 통한 질적 및 양적 예측 모델링을 수행할 수 있게 한다. 이와 같은 AOP 기법(Framework)은 화학물질의 독성반응 경로를 이루는 주요 사건들(Main events)을 연결하는 데 있어 MoA 및 AOPs의 원리가 소개된 후 발달 또는 신경 독성에 대한 AOP 적용을 위해 기계적 정보를 입수하는 “통합시험전략(Integrated approaches to testing and assessment; IATA)”

을 개발하는 등 그 가능성을 높이고 있다(Silins & Högberg, 2011; Anna Bal-Pricea *et al.*, 2017). 많은 유해성·위험성평가 화학물질의 노출용량-반응에 관한 동물 및 역학 연구가 보고되었지만(Gollapudi *et al.*, 2013; Pletz *et al.*, 2016; Hernández & Tsatsakis, 2017), 동물시험을 지양하는 세계적 분위기와 함께 시간과 비용을 절약하기 위해 화학물질 유해성·위험성평가 방법과 모델을 개선하는 노력을 계속하고 있다.

AOP의 개념은 2018년 8월 현재 243개의 AOP와 1800개의 KE가 등록 및 개발 중에 있다. 이 AOP 정보는 경제협력개발기구(OECD)가 관리하는 주요 AOP 데이터베이스인 ‘지식기반 독성발현경로(AOP-KB)’에서 무료로 사용할 수 있으며, 이 사이트는 AOP 개발자들 간에 관련 정보를 공유하고 토론하기 위해 OECD는 미국 EPA, 유럽공동체(EC)의 공동연구센터 및 미육군 기술자 연구개발센터 등과 협력하여 시작하게 되었다(OECD, 2018). AOP-KB는 AOPwiki, Effectopedia, Intermediate Effects DB 및 AOP Explorer로 구성된다(OECD, 2018). AOPwiki는 AOP, KE, KER 및 stressors 각각에 대해 사용가능한 지식과 게시된 연구정보 등을 구성하는 시스템을 제공하며, Effectopedia는 AOP의 개발 및 응용을 위해 설계된 모델링 플랫폼이다. AOP-KB의 각 요소는 개별적, 독립적으로 배열되기 때문에 AOP-KB는 다양한 연구에서의 응용에 유용하다(Villeneuve *et al.*, 2014a). OECD는 AOP 개발 및 평가를 위한 포괄적 관리를 제공하며(OECD, 2016b), OECD 분자 스크리닝 및 독성유전체학(EAGMST)에 관한 OECD 확장 자문 그룹에 의해 감독되고, AOPwiki는 EAGMST의 지침에 따라 독성발현경로 진흥회에서 관리한다(OECD, 2018). “단백질에 공유결합에 의해 개시된 피부감작성 독성발현경로”라는 첫 번째 AOP가 OECD에 의해 발표된 이래 AOP에 관한 여러 보고서와 지침이 발표되었으며, OECD는 여덟 개의 AOP 관련 출판물을 제공하고 2018년 8월 현재 AOP 개발 프로그램 작업 계획서에는 60개의 프로젝트를 열거하고 있다(OECD, 2018).

호흡기 민감성은 산업보건에서 중요한 문제이며, 이에 대한 이해는 그 화학물질의 독성학적 평가도구의 개발을 지원하는 데 중요하다. 최근에는 화학물질의 호흡기 과민성에 대한 이해를 위한 정보들을 체계화하기 위해 독성발현경로(Adverse outcome pathway; AOP) 체계와 기법을 사용하기 시작하였다. 이런 AOP의 구성은 명확하지 않은 규제요구인 비피부 민감성으로부터 호흡기 민감성과의 차이 예측에 대한 통찰력을 제공할 수 있다(Sullivan *et al.*, 2017). 이런 AOP는 피부 및 호흡기과민성의 과정이 서로 어떻게 다른지에 대한 기계론적 이해를 제공할 뿐만 아니라 화학물질 호흡기과민성 대한 불확실성을 확인하는 추가연구의 필요성을 나타낸다(Kimber *et al.*, 2018). 최근 몇 년 동안 AOP 개념은 건강유해성으로 이어지는 주요 단계를 간략히 설명하는 한편 향후 연구에 초점을 맞출 수 있는 기틀을 마련하고 그 대안을 개발하기 위한 기초로서 독성학자 공동체간에 상당한 관심을 불러일으켰다(Kimber *et al.*, 2014). 알레르기성 접촉 피부염(ACD)은 작은 단백질에 의한 과민성 면역반응으로, 설치류 국소림프절 검사(LLNA) 등이 대표적이다. ACD의 복잡성을 감안할 때 LLNA를 대체할 수는 없지만 통합시험전략(ITS)을 통해 피부 민감성 관련 분자기전에 관한 정보를 모아 mouse *in vivo* 연구가 수행되었으며 ACD 분자지도도 작성되었다. 또한 분자지도와 사람에서의 독성유전체 데이터를 비교하면 특정 기전이 마우스와 사람에서 아주 작은 차이점을 확인하기 위해 추가적으로 사람에서의 데이터가 필요하며, 다양한 *in vitro* 분자기전 및 독성유전체(Toxicogenomic) 정보와의 비교를 통해 예측 및 새로운 분자기전의 *in vitro* 방법을 발견할 수 있게 될 것이다. 또한 *in silico*, *in chemico* 및 *in vitro* 방법에 의한 새로운 분류를 AOP 및 ACD 분자지도에 고정시킴으로써 보완할 수 있으며, 피부 민감성의 주요 사건을 정확하게 반영하는 시험전략 개발의 초석이 된다(Van der Veen, 2014). 이와 같은 여러 사례연구들은 화학물질 유해성평가에서 AOP 개발을 알리는 방법을 보이고 있다(Worth *et al.*, 2014). AOP는 독성기전에 대한 정보를 제공하는 수단이며, 화학과 전산학에 기초한 QSAR 및 독성시험 결과

들을 포함하는 *in vitro* 시험 및 통합기법(Integrated testing strategies; ITS)을 및 통합시험전략(IATA)이다. 최근에 발표된 OECD 지침서는 관련성 및 적합성 측면에서 AOP를 식별, 문서화하기 위해 어떤 정보가 필요한지에 대한 지침을 제공한다(OECD, 2013). 또한 OECD 지침 등에 따라 나노물질에 의한 생체 독성과 관련된 기계적 지식을 합리적으로 결합하여 정보격차(Data gap)를 메우고 독성시험 전략을 개발하는 데 사용될 수 있으며, 화학물질로 유발된 독성을 고려하여 선정한 AOPs에 의해 포착된 많은 기전(Mechanism)적 지식들은 나노물질 독성예측 모델링 및 유해성평가를 제공하는데 사용될 수 있을 것이다(Gerloff *et al.*, 2017). 배양된 사람(Human) 폐 세포를 이용한 다중매개변수 고효율 시험법(Multiparametric high-throughput screening)과 같은 신속하고 비용효율적인 안전한 시험법을 필요로 하며, 그 독성에 원인이 되는 기전을 설명하기 위한 것으로서 유전체(Genome)의 변화로 인한 다중벽 탄소나노튜브(Multi-walled carbon nanotubes; MWCNT)와 같은 제조나노물질에 대한 많은 악영향을 확인할 수 있는데, 그 중 하나의 특정 형태가 최근에 발암가능성으로 평가되었으며, 폐 질환에 집중하여 제조나노물질 노출에 의한 유전체 영향을 분석하기 위한 현재의 최첨단 전략으로 사용되고 있다(Nymark *et al.*, 2018a). 다양한 물리화학적 성질을 나타내는 제조나노물질(ENM)의 사용이 증가하고 있음에도 아직 ENM의 건강유해성평가(HHRA)를 위한 체계는 확립되지 않았다. 설치류 발암성시험(2년), 임상병리 및 조직병리학적 결과들은 동물모델에서 그 독성을 밝히는 'Golden standard'로 여겨져 왔지만, 유전체(Genome) 발현분석 및 *in vivo* 고효율 시험법(HTS)과 같은 대체시험 도구들로 얻어진 결과물들의 활용이 증가되고 있으며, 이런 시험법들은 제품개발에서 나노물질에 대한 노출수준을 파악하는 효과적인 기전기반 시험법들로 활용될 수 있음을 보여주었다. PubChem, TOXNET 및 INCHEM 등의 많은 화학물질 안전성평가 DB들이 제공되고 있지만, 이것들은 화학물질의 안전성을 완전히 평가하기에는 불충분한 실정이다. 미국 환경보호청(US EPA)은 일반적으로 화학물질의 유해성·

위험성 평가를 위험요소 식별, 용량-반응 평가, 노출평가, 위험특성 분석의 네 가지 프로세스로 정의, 수행하고 있다(US EPA, 2018). 유해성 확인의 주요 구성요소는 작용양식(Mode of action) 분석 및 증거의 가중치(Weight of evidence)를 포함하며, *in vivo* 및 *in vitro* 실험, 정량적 구조-활성관계 도구로 생성된 흡수, 분포, 대사 및 배설 데이터를 이용한 생리학 기반의 독성동태학적 모델링과 같은 수학적 통계모델을 기반으로 한다(Bessemers *et al.*, 2014). 장기 간에 걸친 부작용의 축적은 암을 종말점(End point)이 될 가능성을 증가시키는 유전적 불안정성을 증가시킴으로써 유전독성 또는 비유전적 손상을 유도할 수도 있다(Cohen & Arnold, 2011). 발암과정에서 유전적 또는 후성유전학적 변화로 인한 다양한 세포이상이 발생할 수 있다(American Cancer Society, 2018). 여러 국제기구가 발암물질을 지정하고 분류하는데, 예를 들어, 국제암연구소(International agency for research on cancer; IARC)는 발암물질을 다섯 단계로 분류한다(IARC, 2018). 발암 가능성은 화학물질마다 다르므로 노출기간과 강도 및 시험동물의 유전자 구성에 따라 암을 유발하지 않을 수도 있음을 이해해야 한다. AOP는 분자발생사건(MIE), 중간 효과(IE) 및 독성발현(AO)을 설명하는 정보의 생산이며, 이 정보의 수집 및 검색을 일관된 방식으로 쉽게 하기 위해 표준화된 방법을 만드는 데 많은 연구기관들이 참여하고 있다. OHT(OECD harmonized templates, 화학물질을 기술하는 100개 이상의 종말점에 대한 데이터 입력양식 모음)의 표준 데이터 형식을 개발하여 OECD가 채택한 이후, 모든 종류의 상황에서 유해성평가에 사용되는 중간효과(Intermediate effect; IE)에 대한 화학물질 특이적 데이터를 수집, OHT 201을 사용하여 보고된 중간효과들은 서로 연결되어 AOP를 작성했으며, OECD EAG MST(분자스크리닝 및 독성 유전체학에 대한 자문 그룹)와 WHO IPCS(세계보건기구 국제화학안전프로그램)의 요청에 따라 AOP 기술기반을 구성했다(OECD, 2013).

AOP는 MIE 및 AO를 연결하는 기존 정보들을 나타내는 것으로, 가슴기살균제(HD)의 경우, MIE는 ROS 생성, T세포 감소 및 대식세포로부터의 전염증성

사이토카인(Cytokine) 방출과 같은 주요사건(KE)과 관련될 수 있고, 가능한 독성발현(AO)은 간질 섬유증 및 폐렴, 천식, 알레르기성 비염과 피부염, 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 당뇨병, 자가면역질환, 간 독성, 신장 독성, 암 등과 같은 질병들이다. 국민건강보험자료 및 AOP 지식기반의 빅데이터(Big data)를 사용하는 역학 및 독성학적 연구를 통해 AO의 실제 위험을 검증할 수 있으며, AOP 기반의 차세대 독성학은 가습기살균제의 독성학적 효과를 명확히 하는 데 도움을 줄 수 있다. HD의 전반적인 영향을 파악하기 위해 새로운 접근방법으로 AOP가 추천되었으며, 국민건강보험 자료와 AOP 지식기반 빅데이터를 사용한 역학 및 독성연구를 통해 독성발현의 실제 위험을 확인할 수 있고, 이런 새로운 방법을 적용하면 HD에 노출되었을 때 잠재적인 질병 목록을 찾을 수 있다 (Leem & Chung, 2017). Song 등(2014)의 연구에 따르면 폐 조직이 PHMG에 노출되면 폐 염증 및 섬유화를 유발할 뿐만 아니라 세포면역이 감소함을 시사한다(Tang *et al.*, 2013; Korean Statistical Information Service, 2016).

산업보건분야에서 AOP의 응용은 더 많은 정의, 분류, 특성화 및 유해성평가를 돕기 위해 여러 과정의 화학적 지식을 사용하는 방법을 모색할 수 있으며, *in vitro* 및 *in silico* 독성학의 개발에서 MIE 연구의 역할을 제시하고, 생물학적 및 화학적 접근 방법의 조합으로 MIE를 식별하고 특성화하는 연구들이 진행되고 있다(Allen *et al.*, 2014). 궁극적으로, AOP의 향후 적용은 잠재적으로 해로운 흡입독성 물질에 노출된 사람의 폐 기능 감소를 예측할 수 있는 가능성과 동시에, 미래의 질병 또는 손상된 폐 기능과 관련된 사망 위험을 나타내는 전임상 종말점을 개발하기 위한 생체지표도 AOP에서 파생될 수 있다(Cahn & Siegel, 2011; Benowitz, 2014; McNeill, 2016; Meernik *et al.*, 2016). 또한 이러한 AOP 기반의 *in vitro* 시험은 궁극적으로 화학물질의 위험을 알고 사용을 감소시키는 데 유용할 수 있다(Scheffler *et al.*, 2015a; Scheffler *et al.*, 2015b; Shivalingappa *et al.*, 2016; Taylor *et al.*, 2016; Terron *et al.*, 2018). 이것은 양적 화학 및 현장 특이적 유해성평가뿐만 아니라 향후 중의 외삽에 대한

AOP 지식을 보다 효율적으로 적용하게 할 것이다(Groh *et al.*, 2015). 새롭게 제안된 AOP는 구조-활성관계의 확립, 새로운 *in vitro* 독성시험의 개발 및 우선순위 전략의 정교화를 포함하는 다양한 목적으로 제공될 수 있다(Vinken, 2013). 유전 및 후성유전적 데이터가 산업보건 평가 및 노출기준(OEL) 개발에 사용되기 전에 발표된 연구는 이러한 변화가 직업적 노출과 독성발현 간에 영향을 미친다는 것을 증명해야 하며(Gallo *et al.*, 2011), 전산생물학과 독성발현 경로의 사용은 점차적으로 비슷한 독성물질군 간에 일관된 생리적 변화에 초점을 맞추게 될 것이다(Jennings, 2013; MacKay *et al.*, 2013). 건강영향을 예측하기 위해 동물 데이터를 외삽하는 것은 종 전체의 생리적, 해부학적 및 대사적 차이(예: 세포의 유형 및 구성, 다른 생체 변형 효소 및 호흡패턴 및 대사율의 생리적 변화; BéruBé, K, 2013)로 인해, 사람에게 대한 잠재적 부작용을 예측하고 관리하기에 적절하거나 충분하지 않을 수 있다(Chapman *et al.*, 2010; Seidle *et al.*, 2010). 흡입노출 후 다양한 AOPs가 밝혀지면 그러한 AOP와 관련된 종말점을 평가하기 위한 *in vitro* 및 *in silico* 기법을 개발하는 기회가 생겨나며, 이는 유기체 또는 인구 수준에서 독성발현을 설명할 수 있게 될 것이다(Villeneuve *et al.*, 2014a; Villeneuve *et al.*, 2014b). 이러한 기법은 아직 국제 규제기관에 의해 받아들여지지 않는 않지만 유망한 연구 분야이다(Clippinger *et al.*, 2018a). 화학물질의 흡입독성을 평가하기 위해 IATA를 개발하는 데 필요한 활동에 대해 논의하고, 이는 기존의 역학 및 독성자료 등의 정보, 시험물질의 물리화학적 성질과 더불어 비시험 기법들의 조합을 포함하게 될 것이며, 이중 최적의 기법은 더 많은 데이터가 이용가능해지고, 독성 기전에 대한 우리의 이해가 발전함에 따라 계속 진화하게 될 것이다. 또한 급성 흡입독성 뿐만 아니라 여기에 설명된 많은 세포 시스템과 개념을 장기간 반복흡입 시험에 적용할 수도 있다(Clippinger *et al.*, 2018b).

흡입독성 물질 노동자 건강영향 평가를 위한 새로운 접근법은 독성의 기전, 용량 측정법, *in silico* 모델링 및 *in vitro* 시험법에 기초할 것이며, 이러한 기

법의 광범위한 구현을 위해 독성발현경로(AOP)의 개발은 정보격차(Data gap)를 해결하는 데 도움이 되는 주요 사건을 조사하는 비동물(Non-animal) 기법에 최적화될 것이다. 21세기 생명과학의 발전은 질병의 원인과 병태생리에 대한 역동적인 시스템 수준과 사람에 대한 구체적인 이해를 얻을 수 있는 전례 없는 기회를 제공하며, 건강 연구, 신약 개발 및 임상 활용의 지속적인 시행착오를 고려할 때 매우 중요하며(Langley *et al.*, 2015), 이제는 이와 관련된 해결해야 할 많은 과제와 질문을 파악하고 고려하기 위한 통합적인 담론이 시작되어야 할 때라고 판단된다. 또한 여러 가지 정보원으로부터 수집된 데이터를 사용하여 새 모델을 개발할 수 있으며, 미국 EPA 전산독성학센터(<https://comptox.epa.gov/dashboard/>)는 사용가능한 모델과 그 예측을 수용할 수 있는 편리한 플랫폼의 역할을 할 수 있다(Clippinger *et al.*, 2018a). 모델 예측과 관련된 불확실성을 정량화할 수 있도록 신모델 개발에 의존하는 *in vivo* 데이터와 관련된 가변성을 신중하게 평가하는 것이 중요하며, 다양한 종말점과 관련된 *in silico* 방법 개발을 위해 모범사례 프로토콜들이 개발되고 있다(Myatt *et al.*, 2018). 또한 흡입노출로 인한 독성발현을 구체적으로 표현하기 위한 추가 AOP의 개발이 필요하며, 흡입독성의 기전에 대한 AOP를 지속적으로 구축하는 데 활용되어야 한다.

## 2. 반도체 산업의 특성 및 노동자 건강에 대한 사회이슈

첨단산업의 결정체라 할 수 있는 반도체는 2 g의 반도체 칩을 제조하기 위해 사용되는 화석연료는 1,600 g, 화학물질(고체 및 액체)은 72 g, 물은 32,000 g, 가스상 물질은 700 g 등 총 34,372 g의 에너지와 화학물질이 투입되어야 하여 2 g의 반도체 칩에 비해 17,186 배의 많은 에너지가 투입되는 것으로 보고되었다(Williams *et al.*, 2002; 윤충식 등, 2020). 또한, 반도체산업 화학물질이 사회적으로 큰 이슈가 되었음에도, 그 화학물질의 사용실태와 위험성을 제대로

파악하기 어려운 이유들로는, 매년 반도체 기술이 발달함에 따라 사용되는 화학물질의 세부 특성이 달라질 수 있고, 기본적인 화학물질은 변하지 않지만 세부 특성에 영향을 주는 화학물질, 예를 들어 포토공정에 사용되는 미량 성분은 변하고, 대부분 영업비밀 물질로 지정되어 있어 알기 어려우며, 화학물질이 단일 성분으로 사용되기도 하지만 많은 제품은 혼합물의 형태로 사용되기 때문인 것으로 보고되었다. 또한 영업비밀 물질이 많이 포함되어 있는데, 반도체 공정 특성상 많은 영업비밀 물질을 포함하게 된다. 반도체 회사마다 사용하는 화학제품명이 다르고, 그 성분도 다르며, 반도체 산업의 기술보호 특성으로 인해 화학물질 정보 등이 잘 공개되지 않는다. 반도체의 생산량, 기술의 발전에 따라 화학제품의 종류와 양이 수시로 변한다. 반도체 산업에서는 고온이나 고에너지를 사용하게 되는데 이럴 경우 반응 부산물이 생성될 수 있다(윤충식 등, 2020). 기본적인 화학물질은 변하지 않지만 세부 특성에 영향을 주는 화학물질, 예를 들어 포토공정에 사용되는 미량 성분은 변하고, 대부분 영업비밀 물질로 지정되어 있어 알기 어렵다. 화학물질이 단일 성분으로 사용되기도 하지만 많은 제품은 혼합물의 형태로 사용되며, 영업비밀 물질이 많이 포함되어 있다. 반도체 공정 특성상 많은 영업비밀 물질을 포함하게 되는데, 이런 정보는 파악하기 어렵다. 반도체 회사마다 사용하는 화학제품명이 다르고 그 성분도 다르다. 반도체 산업의 기술보호 특성으로 인해 화학물질 정보 등이 잘 공개되지 않는다. 반도체의 생산량, 기술의 발전에 따라 화학제품의 종류와 양이 수시로 변한다. 반도체 산업에서는 고온이나 고에너지를 사용하게 되는데 이럴 경우 반응 부산물이 생성될 수 있다.

### 3. 연구 목표

본 연구에서는 이와 같은 반도체산업의 화학물질들의 안전보건상의 취약점들을 보완하고, 빅데이터를 활용한 사회이슈 해결에 기여하며, 반도체산업 화학

물질의 만성·발암성 흡입독성시험 대상물질 선정의 효율화를 기하기 위해, 반도체산업에서 취급하고 있는 기존 및 신규화학물질을 중심으로 그 화학물질의 생물학적 표적이 되는 “분자→유전자→세포→조직→병변→질병의” 각 수준별 주요현상관계(Key event relationship)에 대한 시험자료를 검색·분석 및 연계함으로써 인체 유해성평가의 효율화 방안을 마련하고자 하였다.



## II. 연구방법

### 1. 연구방법 개요

1) 반도체산업 화학물질의 생물학적 표적이 되는 “분자→유전자→세포→조직→병변→질병의” 각 수준별 주요현상관계(Key event relationship)에 대한 시험자료를 검색·분석 및 연계함으로써 인체 유해성평가의 효율화 방안 마련하고자 하였다.

대상물질의 선정으로는, 반도체 전자산업관련 기존&신규화학물질을 대상으로 하며,

- 가) NIH-NIEHS Haz-map category 중 반도체 제조공정 화학물질(230여종)
- 나) 연구원 자료(반도체산업 노동자를 위한 건강관리 길잡이, '12.09 발간) 중 공정별 화학물질
- 다) '19년 결과(독성관련 분자모델)에 해당하는 신규화학물질도 반영하였다.

반도체산업 공정별 유해화학물질 및 직업병과 연계된 독성발현경로(분자→유전자→세포→조직→병변→질병)의 근거 시험자료를 체계화하였으며,

병리학 시험자료(시험동물/사람의 혈액·조직병리, 병변, 기관, 개체의 질병)와 연계하여 체계화하였다.

반도체산업 화학물질 독성평가에서 독성발현경로 제시하기 위해,

- 가) 각 공정별, 화학물질군별 공통인자(시험자료, 바이오마커, 독성발현경로, 질병 등)를 선별하여,
- 나) 공통 독성발현(AO)을 갖는 화학물질 및 AOP를 구조화하였고,
- 다) 반도체산업 직업성 질환 발생에 특이적인 독성발현경로의 제시와 더불어

어, 사업장 활용도를 높이기 위한 AOP 검색 및 활용 Tools에 대한 고찰을 하였다.

마지막으로 반도체산업 화학물질에 의한 직업병 발생의 원인기전, 병리학적 예방(안)을 제시하였다.

## 2. 세부 연구방법

21세기 독성시험의 비전과 전략에 있어, 화학물질 유해성 평가에 활용하고자 독성발현경로(AOP)의 중요성이 대두되었으며, 본 연구에서는 반도체 산업의 특성 및 노동자 건강에 대한 사회이슈가 증대됨에 따라, 동 반도체산업의 화학물질들의 안전보건상의 취약점들을 보완하고, 빅데이터를 활용한 사회이슈 해결에 기여하며, 반도체산업 화학물질의 만성·발암성 흡입독성시험 대상물질 선정의 효율화를 기하기 위해, 반도체산업에서 취급하고 있는 기존 및 신규화학물질을 중심으로 그 화학물질의 생물학적 표적이 되는 각 수준별 주요현상관계(Key event relationship)에 대한 시험자료를 검색·분석 및 연계함으로써 인체 유해성평가의 효율화 방안을 마련하고자 하였다.

- 1) 먼저 관련된 국내외 연구자들의 선행연구들을 분석하였고,
- 2) AOP DB 구축 및 AOP 제안으로, 반도체산업 화학물질 관련 AOPs을 정리할 수 있었다(AOP 36\_AOP 58\_AOP 60\_AOP 61\_AOP 66\_AOP 107\_AOP 150\_AOP 153\_AOP 163\_AOP 187\_AOP 200 등). 반도체산업의 각 공정(웨이퍼 가공라인 및 칩 조립라인)에서 노동자에 노출되는 화학물질에 대한 개괄적인 독성발현경로의 예들을 수집하였으며, 각 경로들에 대한 모식도를 그림으로 나타내었다. 반도체산업 공정별 자료검색 입력 및 분석내용들을 통해 반도체산업 화학물질의 AOP 분석을 수행하였으며,

반도체산업 화학물질의 AOP 분석에 사용한 사이트들을 정리하였다.

- 3) 세부 연구내용으로는, 반도체산업에서 발생한 업무상 질병에 대한 대표적인 인정사례들을 정리하여 주요 190종 화학물질에 대한 AOP 분석을 하였는데, 이를 통해 Benzene의 노출로 인한 독성현상의 개략도는 있지만, 독성발현경로(AOP)는 아직 개발되어 있지 않음을 알 수 있었다. 업무상 질병 인정과의 상관성에 대한 참고문헌들을 중심으로 추가적인 AOP DB 개발에 도움이 되도록 하였으며, sAOP(Stressor AOP) 사이트 및 AOP 제공 일례를 바탕으로 본 연구에서 찾고자 하는 추가적인 정보들을 얻고자 하였으며, '19년도 자체연구과제(*In silico* prediction) 결과물과의 비교를 통해 새롭게 알아낸 AOP들의 설명 및 활용에 대해 고찰하였다.

증거비중법(Weight of evidence)의 개념에 대해 자세히 고찰하였고, 이를 통해 각 화학물질들에 대한 정보 및 독성 기준 분류(Categorizing)를 할 수 있었으며, 추가 AOP 검색 및 교차검증을 위한 방법으로서 AOP Exploratory Research Assistant(AOPERA)를 활용하여 부가적인 연구결과들을 얻을 수 있었다.

- 4) 두 차례(6월 및 10월)에 걸친 전문가 자문회의 및 이를 반영한 보완 추진 기술자문 및 이를 반영한 보완 추진 및 이를 반영한 보완 추진하였다.
- 5) 추가 AOP 검색 및 교차검증을 위하여, AOP Exploratory Research Assistant(AOPERA) step 1~4의 tools을 활용하였으며,
- 6) AOP 체계화를 위한 추가정보의 검색(190종에 대한 사람 및 실험동물 관련 문헌 등 자료 조사)을 CTD, ATSDR, sAOP 등의 DB를 활용하여 수행하였다. 이상의 결과물들을 종합하여, AOP 자료의 체계화를 이루고자

하였다.

- 7) AOP 자료의 체계화를 위해 각종 병리(조직 및 혈액)검사 자료 및 개체의 질병과 연계한 자료들을 구축하였고, 3차에 걸친 바이오마커와 AOPs 및 질병과 관련된 선별을 통해 반도체산업 관련 직업성 질환 특이 바이오마커의 비교를 수행하였고, 관련 직업성 질환 특이 바이오마커의 검증 및 직업성 질환 특이 AOPs 분석을 하였다. 이를 통해 AOPs 분석한 반도체산업 화학물질 및 해당 공정들을 제시하였으며, 혈액, 조직병리, 병변, 기관, 개체 질병과의 연계로 “The Human Protein Atlas” 및 “KEGG Cancer Network” 사이트를 이용하여 또한 3차에 걸친 바이오마커와 관련된 pathway 집중 선별을 하여, 검색된 바이오마커와 질병과의 관계를 살펴보았다.
- 8) 반도체산업 화학물질 관련 특이 바이오마커의 제안으로, AOPs에서 전사체(Transcriptomics) 즉 mRNA 발현의 응용과 더불어 바이오마커로서의 활용 가능성 검증을 Comp. Toxicogenomics 사이트 DB를 활용하였고, 직업성 질환 특이 AOPs 분석 및 Key events relationship 제시와 AOPs 분석에 대한 Taxonomic 분류, 그리고 화학물질 발암성 추정도구서의 AOPs 분석 결과를 제시하였다.
- 8) 결과에 따른 고찰로, 독성발현경로(AOP) 기법에 대한 자세한 고찰과 더불어, 독성발현경로(AOP)의 도입 배경 및 목적, 현재 AOPwiki의 구성 및 향후 활용방안에 대해 고찰하였으며, 이를 통한 AOP의 산업보건 및 흡입 독성에 응용과 정책적 시사점, 제언 등을 서술하였다. 발암성 추정도구서의 AOP 분석(일부 발체)을 설명하였으며, AOP-관련 OECD 연속간행물들을 제시, IATA 방법으로 AOP 표적 요소에 따른 적절한 전략시험의

예시를 나타냈다. 반도체산업의 공학적 제어 및 작업 관행을 고찰하였으며, 일부 예측 분자 시험 예들 및 미래 정밀 암 예방 전략의 예들을 설명하는 데 있어, 반도체 노동자 질병예방 산업보건 활동의 한계점을 제시하였으며, AOP에서 독성작용 양상(Mode of action; MoA) 또는 분자개시사건(MIE)에 기초한 화학물질 라이브러리 준비의 예와 피부감작성에서의 예시들을 통해 AOP에서의 초기반응자 개념과 새로운 개념도를 제시하였고, OECD 주도 AOP의 개발 과정, 규제기관 제출 자료에 대한 AOP의 역할과 IATA의 사례들을 고찰하였다. 끝으로, 종양학의 분자 진단과 암 예방을 위한 생활 검사를 위한 암 발병 및 진행 스펙트럼 전반에 대해 설명하고, 발암성 독성발현경로(AOP)의 예를 통한 반도체 노동자의 질병예방 전략(안)을 제시하였다.

- 9) 부록 1부터 3까지는, 반도체산업 화학물질 AOP DB 구축을 위한 기존정보 조사 내용(Xlsx 파일 별도) 및 반도체산업 화학물질 특이적 AOP 구축정보 모음(Xlsx 파일 별도)를 추가하였다.



## III. 연구결과

### 1. 선행연구 분석

- 1) 독성발현경로(AOP) 개념 및 화학물질 유해성평가에서의 역할, AOP의 현주소
- 2) AOP와 호흡기 독성, 나노물질, 화학물질 발암성 예측(AOP-KB의 개발)
- 3) 산업보건분야에서 AOP의 응용
  - 가) 노출에 관련된 많은 AOP들이 있지만, 더 많은 AOP의 개발이 필요하고, 흡입노출로 인한 독성발현의 가능성을 구체적으로 표현하기 위해 추가 AOP가 개발되어야 하고, 흡입독성의 기전에 대한 AOP를 지속적으로 구축하는 데 유용하게 활용될 것임.
  - 나) AOP 개발을 위한 대화형 가상 플랫폼 제공 등 개발된 AOP에 대한 국제 공감대를 조성하기 위해 만들어진 AOPwiki의 사용을 비롯 각 연구자들이 AOP 전문가와 연결하여 지식격차(Knowledge gap)를 메우기 위한 노력들도 장려해야 할 것임.
  - 다) 흡입독성시험을 위한 비동물 시험법의 개발은 다양한 이해 관계자간의 협력이 필요하며, 국제과학컨소시엄(International science consortium)과 미국동물대체시험법검증센터(NTP Interagency center for the evaluation of alternative toxicological methods; NICEATM)에서는 실무그룹을 구성하여 연구자의 참여를 권장하고 있음.
  - 라) 이 분야의 성공은 흡입노출로 인한 사망요인과 예방효과를 예측할 수 있게 될 것이며, 동물을 사용하지 않고 사람에게 대한 독성기전을 효과

적으로 알아낼 수 있는 노동자 건강보호의 잠재력을 발휘하게 될 것임.

마) AOP는 화학물질의 독성에 대한 직관적 이해를 기술하며, 이의 목표는 화학물질에 의한 독성발현을 정확히 예측하는 것임.

바) 사업장의 화학물질 사용과 관련 노동자의 질병(특히 발암)과 관련되는 만성독성 영향을 이해하기 위한 노력과 함께, AOP는 그 예측을 매우 유용하게 할 것이며, 궁극적으로 이러한 예측기술을 기반으로 직업성 및 환경성 질환의 예방에 발전을 가져올 수 있을 것으로 판단됨.

## 2. AOP DB 구축, AOP 제안 작업과정의 체계

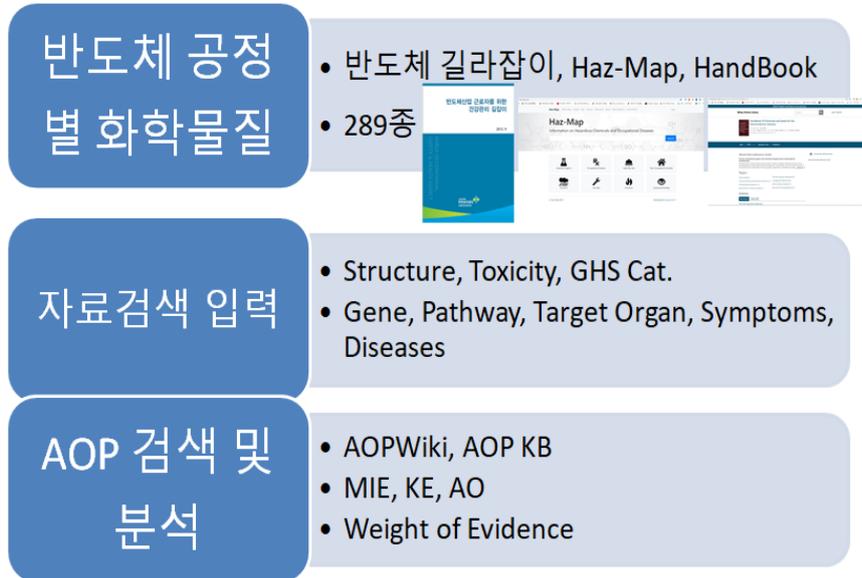
- 1) 1차 대상물질 목록 372종에서 중복되는 물질 필터링하고 320종을 모집단으로 하였다.
- 2) AOP 검색되는 물질만 필터링 후 190종이 되었다.
- 3) 추가 검색을 통한 AOP DB 구축으로 40종의 화학물질에 대한 AOP 제시하였다.
- 4) 위 (2)와 (3)의 합 230종 중 25종이 웨이퍼 가공라인에서 취급되는 물질, 26종이 칩 조립라인에서 취급되는 화학물질들이었다.
- 5) 위 50종을 KEGG에서 pathway 분석한 결과 29종이 cancer 관련으로 분석가능 하였다.
- 6) 위 50종을 Human Protein Atlas에서 관련 유전자 및 단백질에 대한 혈액

또는 피부조직 특이성(Tissue specificity) 41종이 필터링 되었으며, 이는 41종의 화학물질에 대한 혈액 또는 피부조직 특이적 바이오마커로 활용 할 수 있다는 것을 의미한다.

- 7) 위 41종 중 정보의 양 및 독성(발암성)에 증거가중을 두어 GHS 분류와 비교분석하였고, 이 중 2종(1-nitronaphthalene, CAS 86-57-7 및 9-Bromoanthracene, CAS No. 1564-64-3)이 ‘19년도 연구과제에서 발암성 예측되었던 화학물질들이었다.
- 8) 위 41종을 산안법 시행규칙 별표24 및 CTD 자료와의 교차검증으로 12개 biomarkers가 유방암 관련임을 알 수 있었다.

### 3. 세부 연구결과

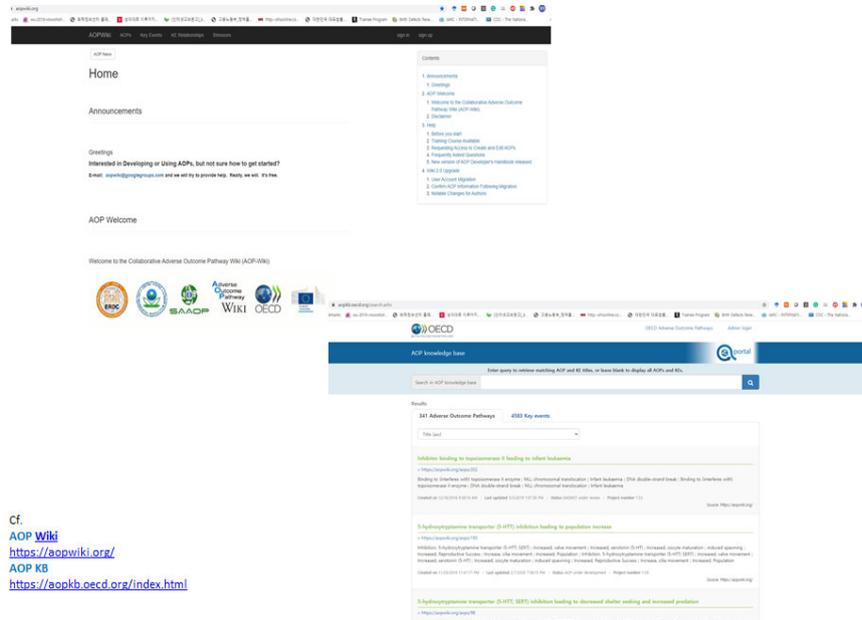
- 1) 반도체 공정별 화학물질 자료검색 및 입력으로, 그림 III-1과 같이 반도체 산업 공정별 자료검색 입력 및 분석내용을 정리하였다.
- 2) 위 화학물질 관련 AOP 검색 및 분석(동일 AO, 공정, 유해성)을 수행하였으며, 그림 III-2와 같이 반도체산업 화학물질의 AOP 분석 개요를 정리하였다.
- 3) 기존 AOPs의 검색 및 확인(AOPwiki, AOP-KB) 및 검증으로, 반도체산업 화학물질의 AOP 분석에 사용한 사이트들을 그림 III-3에 정리하였다.



[그림 III - 1] 반도체산업 공정별 자료검색 입력 및 분석내용



[그림 III - 2] 반도체산업 화학물질의 AOP 분석 개요



Cf.  
[AOP Wiki](https://aopwiki.org/)  
<https://aopwiki.org/>  
 AOP KB  
<https://aopkb.oecd.org/index.html>

**[그림 III - 3] 반도체산업 화학물질의 AOP 분석에 사용한 사이트들**

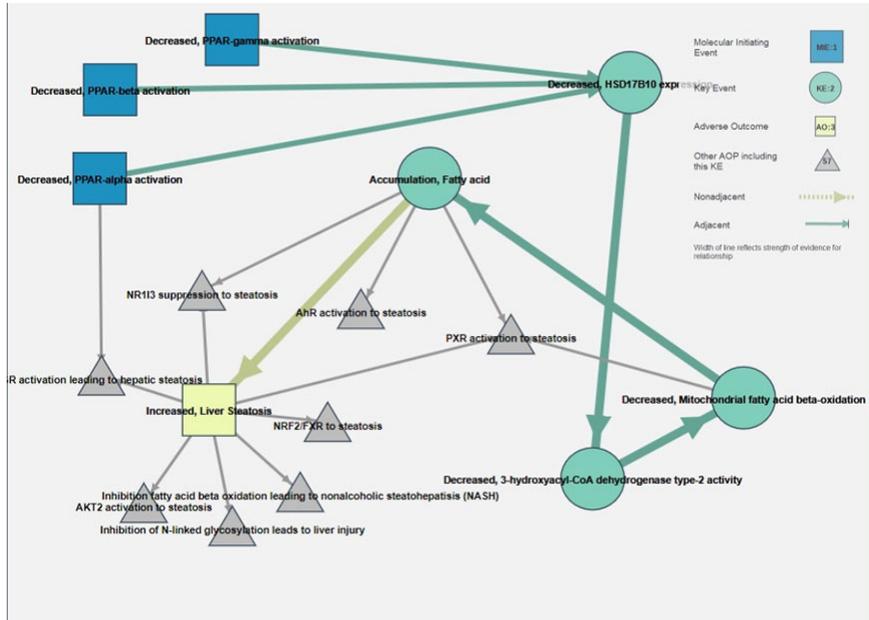
4) 추진한 결과물의 정리를 Excel 파일에 하였으며, 정리 결과, AOP\_36, 58, 60, 61, 66, 107, 150, 153, 163, 187, 200과 같이, 48종 화학물질에서 11개의 AOPs를 갖음을 알 수 있었다(표 III-1에서 11까지, 그림 III-4에서 14까지).

### <표 III - 1> AOP 36\_Peroxisomal Fatty Acid Beta-Oxidation Inhibition Leading to Steatosis

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Acetic acid	64-19-7	세척, 습식식각, 웨이퍼 가공라인
Antimony trichloride	10025-91-9	Semiconductor Manufacturing
Bisphenol A	80-05-7	packaging
2-Heptanone	110-43-0	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)
Phosphoric acid	7664-38-2	웨이퍼가공라인, 습식식각

SA : Endpoint	MIE	KE	AO	Occupational Diseases
		327 Accumulation, Fatty acid		
	231 Decreased, PPAR-alpha activation	140 Decreased, HSD17B10 expression		Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity	232 Decreased, PPAR-beta activation	179 Decreased, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation	459 Increased, Liver Steatosis	IARC Carcinogen Probable(2a)
<b>phenol</b> : Skin sensitization, Potential electrophilic agents	233 Decreased, PPAR-gamma activation	8 Decreased, 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase type-2 activity		Asthma Carcinoma Cardiomyopathy, Alcoholic Fatty Liver, Alcoholic Heart Diseases Hypotension Intestinal Neoplasms Lung Neoplasms Mammary Neoplasms, Animal Necrosis Nervous System Malformations Neuroectodermal Tumors, Primitive Rhinitis Stomach Neoplasms Tachycardia [in animals: nasal cancer / potential occupational carcinogen]
<b>aldehyde</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, Non-genotoxic carcinogenicity	"	"	"	
<b>carbonyl</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	
<b>ketone</b> : Potential electrophilic agents	"	"	"	
<b>carbonyl</b> :		860 Decreased, Mitochondrial Fatty Acid Beta Oxidation		Asthma, occupational
<b>carboxylic acid</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity		859 Decreased, Peroxisomal Fatty Acid Beta Oxidation of		

		Fatty Acids			
		451 Inhibition, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation			
		460 Increased, Fatty acid uptake			
		1096 Increased, blood uric acid concentration			
		1285 Up Regulation, Unsaturated fatty acid			
		1305 Increase, cytosolic fatty acid			
		1312 Induction, fatty acid beta-oxidation			
		1313 Decrease, cytosolic fatty acid			
		1424 Reduced, fatty acid beta oxidation			
		1490 Inhibition, Fatty Acid Beta Oxidation			
		1528 Fatty Acid Beta Oxidation, Decreased			
		1641 Decreased retinoic acid(RA) synthesis			
-	"	"	"	"	Toxic Pneumonitis Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion Skin burns
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity	"	"	"	"	Contact dermatitis, allergic Contact dermatitis, photoallergic
<b>phenol</b> : Skin sensitization, Potential electrophilic agents	"	"	"	"	
	"	1122 Under carboxylated clotting factors will not assemble on cell surfaces to form dot, Failure of secondary hemostasis	1136 Impaired recruitment , Population trajectory	"	-
<b>carbonyl</b> :	1134 Irreversible inhibition of hepatic VKOR by binding of AR at tyrosine 139, Failure to cycle vitamin K epoxide to vitamin K	1130 Failure in vascular repair mechanisms, Unresolved blood loss(Hemorrhage)			
<b>ketone</b> :					
<b>aldehyde</b> :					
	"	1122 Under carboxylated clotting factors will not assemble on cell surfaces to form dot, Failure of secondary hemostasis	1136 Impaired recruitment, Population trajectory	"	-
-	1134 Irreversible inhibition of hepatic VKOR by binding of AR at tyrosine 139, Failure to cycle vitamin K epoxide to vitamin K	1130 Failure in vascular repair mechanisms, Unresolved blood loss(Hemorrhage)			Toxic Pneumonitis Skin burns



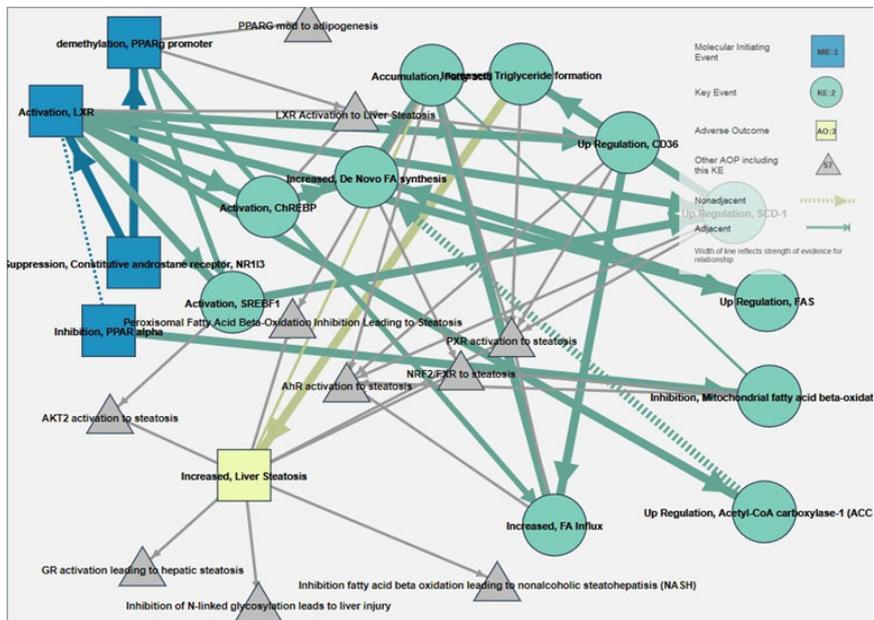
[그림 III-4] AOP 36의 모식도

## <표 III -2> AOP 58\_NR113(CAR) suppression leading to hepatic steatosis

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobispheno l A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
2-Butoxyethanol	111-76-2	칩 조립라인 전반
Antimony trichloride	10025-91-9	Semiconductor Manufacturing
Bisphenol A	80-05-7	packaging
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
	o-Cresol 95-48-7	
Cresol	p-Cresol 106-44-5	몰드공정, 웨이퍼 가공라인, 칩 조립라인, 포토(PR용제)
	m-Cresol 108-39-4	
Diethanolamine	111-42-2	Stripper : 반도체 포토 공정 중 포토레지스트(Photo-resist) 패터 닝 및 현상 후 불필요한 포토레지스트 층을 제거하는데 사용
Dimethylformamide	68-12-2	몰드공정
Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	photomicrolithography
Phenol	108-95-2	몰드공정, 칩 조립라인
Zinc chloride fume	7646-85-7	Semiconductor Manufacturing

SA : Endpoint	MIE	KE	AO	Occupational Diseases	
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Skin sensitization, Acute Aquatic Toxicity, Potential electrophilic agents, Idiosyncratic toxicity, Reactive, unstable, toxic	<u>456 Suppression</u> <u>Constitutive androstane receptor, NR113</u> <u>468 Inhibition, PPAR</u>	<u>457 Activation, SREBF1</u> <u>66 Activation, ChREBP</u> <u>458 Increased, De Novo FA synthesis</u> <u>454 Increased, Triglyceride formation</u>		Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion IARC Carcinogen Probable(2a)	
	<u>alpha</u> <u>167 Activation, LXR</u> <u>228 peroxisome proliferator activated receptor promoter demethylation</u>	<u>54 Up Regulation, CD36</u> <u>462 Up Regulation, SCD-1</u> <u>463 Up Regulation, FAS</u> <u>451 Inhibition, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation</u> <u>327 Accumulation, Fatty acid</u> <u>470 Up Regulation, Acetyl-CoA carboxylase-1(ACC-1)</u> <u>465 Increased, FA Influx</u>			<u>459 Increased</u> <u>Liver Steatosis</u>
<b>ether</b> : Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents		1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress		Encephalopathy, chronic solvent Solvents, acute toxic effect	
-				Toxic Pneumonitis Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion Skin burns	
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Skin sensitization, Potential electrophilic agents				Contact dermatitis, allergic Contact dermatitis, photoallergic	
<b>arene</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Skin sensitization, Potential electrophilic agents					

<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Skin sensitization, Potential electrophilic agents	"	"	"	Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion Nephrotoxin Skin burns IARC Carcinogen Possible (2b) Asthma, occupational Contact dermatitis, allergic
<b>amine</b> : Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress	"	
<b>aldehyde</b> : Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, Non-genotoxic carcinogenicity <b>carbonyl</b> : Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	Acute solvent syndrome Occupational hepatotoxin(Principal effect) Skin burns IARC Carcinogen Probable (2a) ACGIH Carcinogen Confirmed Animal Encephalopathy, chronic solvent Hepatitis, chemical Solvents, acute toxic effect
<b>alkyl halide</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Skin sensitization, Potential electrophilic agents	"	1181 Activation, Estrogen receptor 1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress	1193 N/A, Breast Cancer	
-	"	"	"	Toxic Pneumonitis Skin burns Asthma, occupational



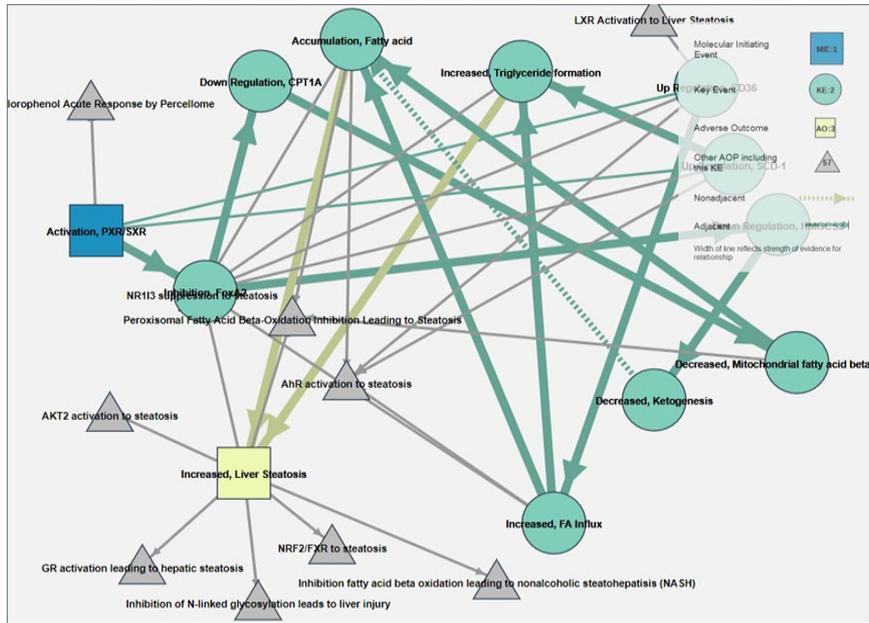
[그림 III -5] AOP 58의 모식도

**<표 III -3> AOP 60\_NR112(Pregnane X Receptor, PXR)  
activation leading to hepatic steatosis**

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
Bisphenol A	80-05-7	packaging
Methylchloro-isothiazolinone	26172-55-4	Semiconductor Manufacturing
Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	photomicrolithography
Polyethylene polypropylene glycol	9003-11-6	칩 조립라인
Pyrene	129-00-0	Spin-On-Hardmask 공정용 초고순도 소재
Tetrahydrofuran	109-99-9	몰드공정, 솔더불부착 공정, 칩 조립라인, 후면연마공정
Zinc chloride fume	7646-85-7	Semiconductor Manufacturing
1-nitronaphthalene	86-57-7	Small Molecule Semiconductor Building Blocks
2-Methoxyethanol	109-86-4	manufacture wafers for the semiconductor industry
Dimethyl acetamide	127-19-5	포토(희석제)
Ethyl acetate	141-78-6	칩 조립라인, 칩 접착, 몰드, 솔더불부착 공정 등
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	칩 조립라인, 몰드공정등

SA : Endpoint	MIE	KE	AO	Occupational Diseases
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Reactive, unstable, toxic, Idiosyncratic toxicity <b>phenol</b> : Skin sensitization, Acute Aquatic Toxicity, Potential electrophilic agents, Idiosyncratic toxicity, Reactive, unstable, toxic	245 Activation, PXR/SXR	471 Inhibition, FoxA2 179 Decreased, Mitochondrial fatty acid, beta-oxidation 472 Down Regulation, CPT1A 474 Down Regulation, HMGCS2	459 Increased, Liver Steatosis	Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion IARC Carcinogen Probable(2a)
		462 Up Regulation, SCD-1 54 Up Regulation, CD36 465 Increased, FA Influx 477 Decreased, Ketogenesis 454 Increased, Triglyceride formation 327 Accumulation, Fatty acid		
<b>arene</b> : <b>phenol</b> :	"	"	"	Contact dermatitis, allergic Contact dermatitis, photoallergic
<b>amine</b> : Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Reactive, unstable, toxic, Potential electrophilic agents, Idiosyncratic toxicity	"	"	"	Asthma, occupational Contact dermatitis, allergic
<b>alkyl halide</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion
<b>epoxide</b> : Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, Non-genotoxic carcinogenicity <b>ether</b> : Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	1122 Under carboxylated clotting factors will not assemble on cell surfaces to form dot, Failure of secondary hemostasis 1130 Failure in vascular repair mechanisms, Unresolved blood loss(Hemorrhage)	1136 Impaired recruitment, Population trajectory	-
<b>arene</b> : <b>ether</b> :	"	"	"	-
-	"	"	"	Toxic Pneumonitis Skin burns Asthma, occupational

<b>arene :</b> <b>nitro :</b> Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	716 Increase, Mitogenic cell proliferation(Hepatocytes) 1032 Increased, secretion of local growth factors	"	719 Increase, Adenomas/carcinomas(Hepatocellular) 947 Increase, Early Life Stage Mortality 351 Increased Mortality 361 Decline, Population 1164 Increased, Population 1193 N/A, Breast Cancer	-
<b>ether :</b>	"	1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress	"	1193 N/A, Breast Cancer	Aplastic anemia Encephalopathy, chronic solvent Solvents, acute toxic effect
<b>carbonyl :</b> Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents	"	1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress	"	1193 N/A, Breast Cancer	Acute solvent syndrome Occupational hepatotoxin(Principal effect) Nephrotoxin Reproductive Toxin IARC Carcinogen Possible(2b) ACGIH Carcinogen Confirmed Animal Hepatitis, chemical Solvents, acute toxic effect
<b>carbonyl :</b>	"	1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress	"	1193 N/A, Breast Cancer	-
<b>ketone :</b> Skin sensitization, Potential electrophilic agents	"	"	"	"	"
<b>aldehyde :</b> Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, Non-genotoxic carcinogenicity	"	"	"	"	"



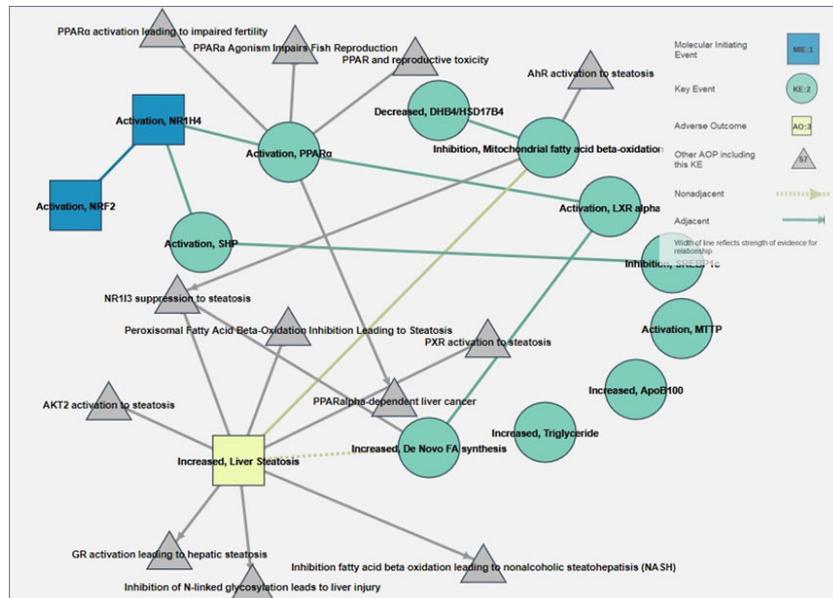
[그림 III -6] AOP 60의 모식도

### <표 III -4> AOP 61\_NFE2L2/FXR activation leading to hepatic steatosis

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
<u>Acetaldehyde</u>	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Antimony trichloride	10025-91-9	Semiconductor Manufacturing
Bisphenol A	80-05-7	Packaging
<u>Catechol</u>	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Cresol	o-Cresol 95-48-7	
	p-Cresol 106-44-5	몰드공정, 웨이퍼 가공라인, 칩 조립라인, 포토(PR용제)
	m-Cresol 108-39-4	
Isopropyl alcohol	67-63-0	세정, 세척제(PM작업), 웨이퍼 가공라인, 유지보수, 칩 조립라인, 포토(PR용제)
Zinc chloride fume	7646-85-7	Semiconductor Manufacturing
2-Heptanone	110-43-0	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)

SA : Endpoint	MIE	KE	AO	Occupational Diseases		
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> :Potential electrophilic agents  <b>aldehyde</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, Non-genotoxic carcinogenicity <b>carbonyl</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents <b>ketone</b> : Skin sensitization, Potential electrophilic agents  -  <b>arene</b> : Genotoxic	478 <u>Activation, NRF2</u> 479 <u>Activation, NR1H4</u>	480 <u>Activation, SHP</u> 227 <u>Activation, PPARα</u> 482 <u>Decreased, DHB4/HSD17B4</u> 451 <u>Inhibition, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation</u> 483 <u>Activation, LXR alpha</u> 878 <u>Inhibition, SREBP1c</u> 879 <u>Activation, MTPP</u> 880 <u>Increased, ApoB100</u> 881 <u>Increased, Triglyceride</u> 458 <u>Increased, De Novo FA synthesis</u>	459 <u>Increased, Liver Steatosis</u>	Hepatotoxic (a) from occupational exposure (Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion IARC Carcinogen Probable(2a)		
					Asthma Carcinoma Cardiomyopathy, Alcoholic Fatty Liver, Alcoholic Heart Diseases Hypotension Intestinal Neoplasms Lung Neoplasms Mammary Neoplasms, Animal Nervous System Malformations Neuroectodermal Tumors, Primitive Rhinitis Stomach Neoplasms Tachycardia [in animals: nasal cancer / potential occupational carcinogen]	
						Toxic Pneumonitis Hepatotoxic (a) from occupational exposure (Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion Skin burns Contact dermatitis, allergic

carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents				Contact dermatitis, photoallergic
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents	"	"	"	-
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents	"	"	"	-
-	"	"	"	Encephalopathy, chronic solvent Solvents, acute toxic effect
-	"	"	"	Toxic Pneumonitis Skin burns Asthma, occupational
	"	"	"	
	1134 Irreversible inhibition of hepatic VKOR by binding of AR at tyrosine 139,	"	"	
<b>carbonyl</b> : <b>ketone</b> : <b>aldehyde</b> :	1122 Under carboxylated clotting factors will not assemble on cell surfaces to form clot, Failure of vitamin K epoxide to 1130 Failure in vascular repair mechanisms, Unresolved blood loss(Hemorrhage)		1136 Impaired recruitment , Population trajectory	-



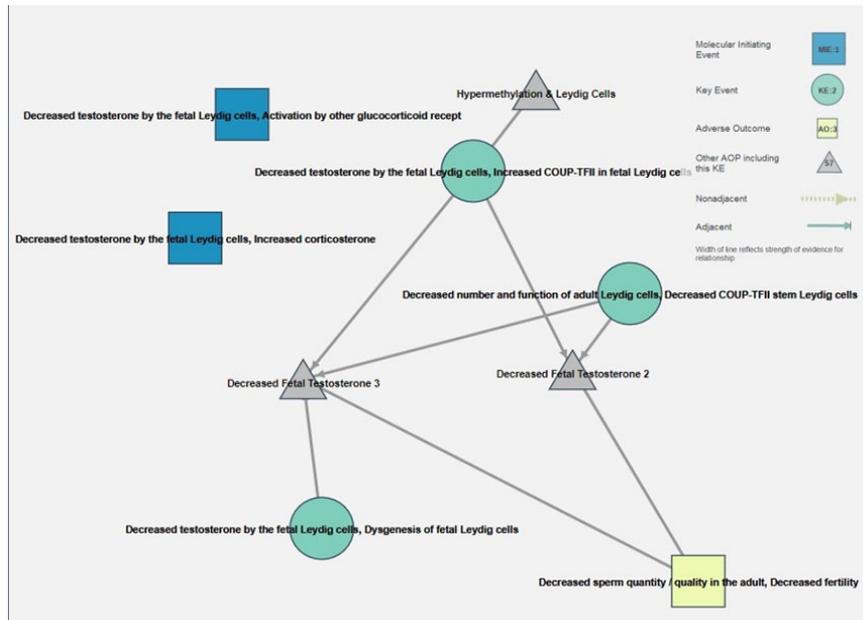
[그림 III - 7] AOP 61의 모식도

**<표 III-5> AOP 66\_Modulation of Adult Leydig Cell Function Subsequent Glucocorticoid Activation in the Fetal Testis**

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Antimony trichloride	10025-91-9	Semiconductor Manufacturing
Bisphenol A	80-05-7	packaging
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Glycerol	56-81-5	솔더볼부착 공정, 칩 조립라인
Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	photomicrolithography
Pyrene	129-00-0	Spin-On-Hardmask 공정용 초고순도 소재
Zinc chloride fume	7646-85-7	Semiconductor Manufacturing

SA : Endpoint	MIE	KE	AO	Occupational Diseases
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> :Potential electrophilic agents	653 Decreased testosterone by the fetal Leydig cells, Increased corticosterone 654 Decreased testosterone by the fetal Leydig cells, Activation by other glucocorticoid receptor agonists	655 Decreased testosterone by the fetal Leydig cells, Increased COUP-TFII in fetal Leydig cells 656 Decreased number and function of adult Leydig cells, Decreased COUP-TFII stem Leydig cells 657 Decreased testosterone by the fetal Leydig cells, Dysgenesis of fetal Leydig cells	505 Decreased sperm quantity / quality in the adult, Decreased fertility	
	<b>aldehyde</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, Non-genotoxic carcinogenicity <b>carbonyl</b> : Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents <b>ketone</b> :Potential electrophilic agents	"	"	"
-	"	"	"	Toxic Pneumonitis Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion Skin burns

<p><b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity  <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents</p>	"	"	"	Contact dermatitis, allergic Contact dermatitis, photoallergic
<p><b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity  <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents</p>	"	"	"	-
-	"	1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress	1193 N/A, Breast Cancer	-
<p><b>alkyl halide</b> :                  Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents</p>	"	"	"	Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion
<p><b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity</p>	"	"	"	-
-	"	"	"	Toxic Pneumonitis Skin burns Asthma, occupational



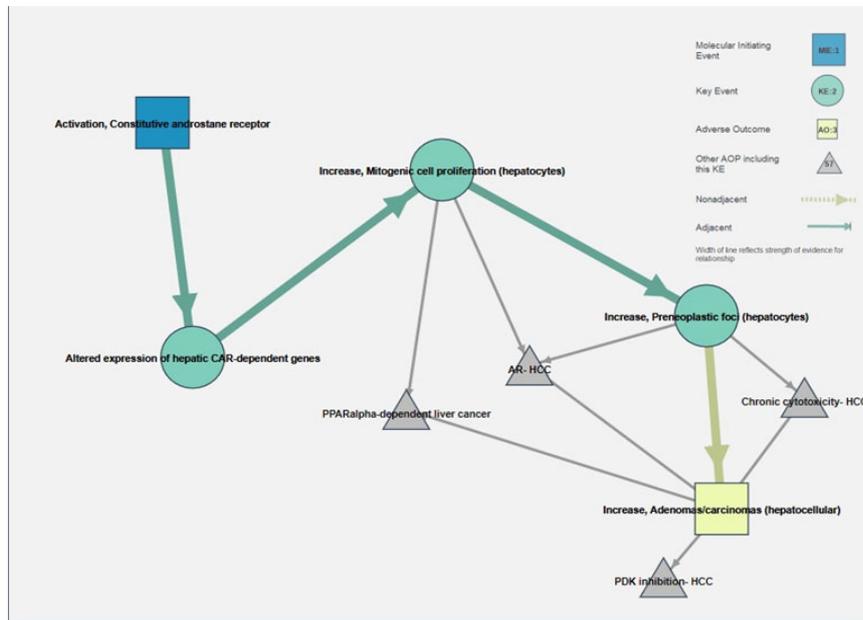
[그림 III -8] AOP 66의 모식도

**<표 III-6> AOP 107\_Constitutive androstane receptor activation leading to hepatocellular adenomas and carcinomas in the mouse and the rat**

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Bisphenol A	80-05-7	packaging
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	photomicrolithography
Pyrene	129-00-0	Spin-On-Hardmask공정용 초고순도 소재
1-nitronaphthalene	86-57-7	Small Molecule Semiconductor Building Blocks
2-(2-Aminoethoxy)-ethanol	929-06-6	웨이퍼 가공라인
Piperazine	110-85-0	칩 조립라인, 후면연마공정

SA : Endpoint	ME	KE	AO	Occupational Diseases
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents	456 Suppression, Constitutive androstane receptor, NR113	<u>1214 Altered gene expression specific to CAR activation, Hepatocytes</u>	<u>719 Increase, Adenomas/carcinomas(Hepatocellular)</u>	Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion IARC Carcinogen Probable(2a)
	654 Decreased testosterone by the fetal Leydig cells, Activation by other glucocorticoid receptors agonists	<u>716 Increase, Mitogenic cell proliferation(Hepatocytes)</u> <u>774 Increase, Preneoplastic foci(Hepatocytes)</u>		
<b>aldehyde</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, <b>carbonyl</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents <b>ketone</b> : Potential electrophilic agents	<u>715 Activation, Constitutive androstane receptor</u>			Carcinoma Cardiomyopathy, Alcoholic Fatty Liver, Alcoholic Intestinal Neoplasms Lung Neoplasms Mammary Neoplasms, Animal Neuroectodermal Tumors, Primitive Stomach Neoplasms [in animals: nasal cancer / potential occupational carcinogen]
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents				Contact dermatitis, allergic Contact dermatitis, photoallergic
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents				Stomach Neoplasms Chromosome Aberrations Micronuclei, Chromosome-Defective Occupational Diseases Hyperplasia
<b>alkyl halide</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents				Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity				Chemical and Drug Induced Liver Injury Liver Neoplasms, Experimental Acute Kidney Injury

				Hepatomegaly Heart Defects, Congenital Nervous System Malformations Prenatal Injuries Neoplasms Immune System Diseases Limb Deformities, Congenital
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity				Chemical and Drug Induced Liver Injury Lung Injury Acute Lung Injury Lung Diseases
<b>nitro</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	
<b>amine</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	
<b>ether</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	
<b>amine</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	1130 Failure in vascular repair mechanisms, Unresolved blood loss(Hemorrhage) 1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress	1136 Impaired recruitment, Population trajectory 1193 N/A, Breast Cancer	Catantonia Dermatitis, Irritant Paralysis Spasm Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous Arrhythmias, Cardiac



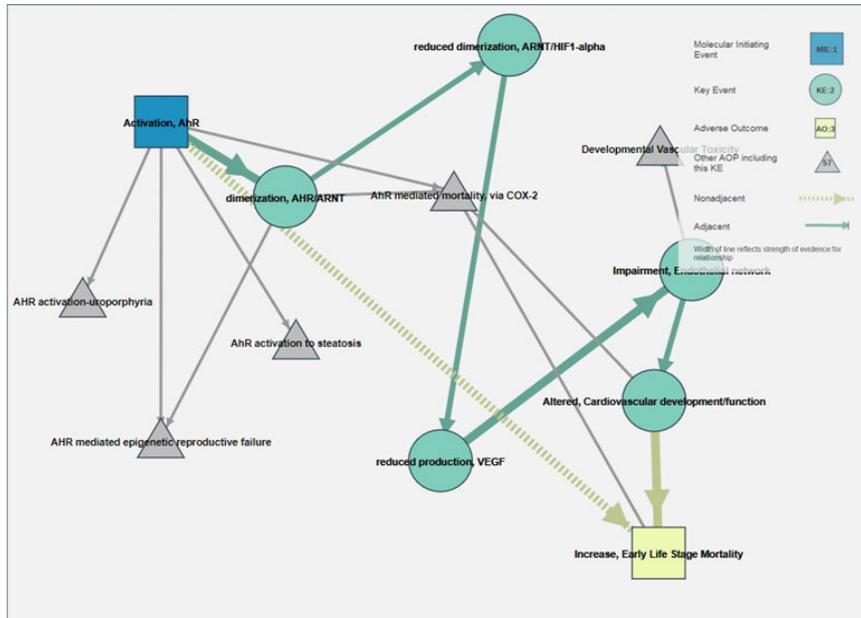
[그림 III -9] AOP 107의 모식도

<표 III -7> AOP 150\_Aryl hydrocarbon receptor activation leading to early life stage mortality, via reduced VEGF

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
Bisphenol A	80-05-7	packaging
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Dimethyl sulfoxide	67-68-5	Stripper : 반도체 포토 공정 중 포토레지스트(Photo-resist) 패터닝 및 현상 후 불필요한 포토레지스트 층을 제거하는데 사용
Methylchloro-isothiazolinone	26172-55-4	Semiconductor Manufacturing
Pyrene	129-00-0	Spin-On-Hardmask 공정용 초고순도 소재
Zinc chloride fume	7646-85-7	Semiconductor Manufacturing
1-Methoxy-2-propyl acetate	108-65-6	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(PR용제)
1-nitronaphthalene	86-57-7	Small Molecule Semiconductor Building Blocks
1-Nitropropane	108-03-2	Semiconductor Manufacturing

SA : Endpoint	MIE	KE	AO	Occupational Diseases
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> :Potential electrophilic agents	18 Activation, AhR	944 dimerization, AHR/ARNT 945 reduced dimerization, ARNT/HIF1-alpha 948 reduced production, VEGF 110 Impairment, Endothelial network 317 Altered, Cardiovascular development/function	947 Increase, Early Life Stage Mortality	Contact dermatitis, allergic Contact dermatitis, photoallergic
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents	"	"	"	Stomach Neoplasms Chromosome Aberrations Micronuclei, Chromosome-Defective Occupational Diseases Hyperplasia
<b>sulfoxide</b> : Potential electrophilic agents	"	"	"	Acute solvent syndrome Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion Solvents, acute toxic effect
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>amine</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	Asthma, occupational Contact dermatitis, allergic
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity	"	"	"	Chemical and Drug Induced Liver Injury Liver Neoplasms, Experimental Hepatomegaly Necrosis Heart Defects, Congenital Nervous System Malformations Prenatal Injuries Neoplasms Congenital Abnormalities Immune System Diseases Limb Deformities, Congenital Toxic Pneumonitis
-	"	"	"	

				Skin burns Asthma, occupational
<b>carbonyl</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents	"	1122 Under carboxylated clotting factors will not assemble on cell surfaces to form clot, Failure of secondary hemostasis	1136 Impaired recruitment, Population trajectory	Encephalopathy, chronic solvent Solvents, acute toxic effect
<b>ether</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	1130 Failure in vascular repair mechanisms, Unresolved blood loss(Hemorrhage)		
<b>aniline</b> : Acute Aquatic Toxicity, Idiosyncratic toxicity, Reactive, unstable, toxic	"	716 Increase, Mitogenic cell proliferation(Hepatocytes)	459 Increased, Liver Steatosis 719 Increase, Adenomas/carcinomas(Hepa tocellular)	
<b>arene</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity	"			
<b>nitro</b> :Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	1032 Increased, secretion of local growth factors	351 Increased Mortality 361 Decline, Population 1164 Increased, Population 1193 N/A, Breast Cancer	
<b>nitro</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	1106 Occurrence, cardiac arrhythmia 1096 Increased, blood uric acid concentration	351 Increased Mortality 361 Decline, Population	Other CNS neurotoxin Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion



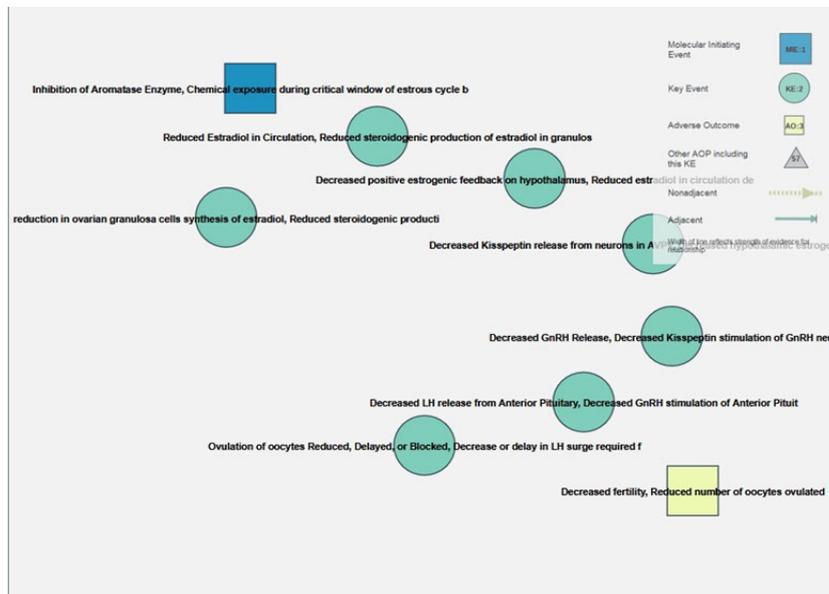
[그림 III -10] AOP 150의 모식도

### <표 III -8> AOP 153\_Aromatase Inhibition leading to Ovulation Inhibition and Decreased Fertility in Female Rats

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Dimethyl sulfoxide	67-68-5	Stripper : 반도체 포토 공정 중 포토레지스트(Photo-resist) 패턴 및 현상 후 불필요한 포토레지스트 층을 제거하는데 사용
Isopropyl alcohol	67-63-0	세정, 세척제(PM작업), 웨이퍼 가공라인, 유지보수, 칩 조립라인, 포토(PR용제)
Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	photomicroolithography
Diethylene glycol monobutyl ether	112-34-5	Semiconductor Manufacturing

SA : Endpoint	MIE	KE	AO	Occupational Diseases
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Reactive, unstable, toxic, Idiosyncratic toxicity <b>phenol</b> : Skin sensitization, Acute Aquatic Toxicity, Potential electrophilic agents, Idiosyncratic toxicity, Reactive, unstable, toxic	654 Decreased testosterone by fetal Leydig cells, Activation by other glucocorticoid receptor agonists 964 Inhibition of Aromatase Enzyme, Chemical exposure during critical window of estrous cycle between diestrus 2 and proestrus inhibits aromatase conversion of testosterone to estradiol	965 reduction in ovarian granulosa cells synthesis of estradiol, Reduced steroidogenic production of estradiol in granulosa cells 966 Reduced Estradiol in Circulation, Reduced steroidogenic production of estradiol in granulosa cells leading to decreased estradiol in circulation 967 Decreased positive estrogenic feedback on hypothalamus, Reduced estradiol in circulation decreases estrogen concentration at hypothalamus 968 Decreased Kisspeptin release from neurons in AVPV, Decreased hypothalamic estrogen reduces kisspeptinergic neuron response 969 Decreased GnRH Release, Decreased Kisspeptin stimulation of GnRH neurons 970 Decreased LH release from Anterior Pituitary, Decreased GnRH stimulation of Anterior Pituitary Gonadotrophs 971 Ovulation of oocytes Reduced, Delayed, or Blocked, Decrease or delay in LH surge required for ovulation	972 Decreased fertility, Reduced number of oocytes ovulated	Hepatotoxic (a) from occupational exposure (Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion IARC Carcinogen Probable(2a)
		<b>aldehyde</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, Non-genotoxic carcinogenicity <b>carbonyl</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents <b>ketone</b> : Potential electrophilic agents <b>arene</b> : Genotoxic	"	"
<b>arene</b> : Genotoxic	"	"	"	"

carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Skin sensitization, Acute Aquatic Toxicity, Potential electrophilic agents					
<b>sulfoxide</b> : Potential electrophilic agents	"	"	"	"	Acute solvent syndrome Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion Solvents, acute toxic effect
-	"	"	"	"	Encephalopathy, chronic solvent Solvents, acute toxic effect
<b>alkyl halide</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	"	"	"	Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion  Hemolytic anemia Skin Sensitizer Acute solvent syndrome Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion Contact dermatitis, allergic Encephalopathy, chronic solvent Solvents, acute toxic effect
<b>ether</b> :Skin sensitization, Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	1181 Activation, Estrogen receptor	593 Inhibition, Ether-a-go-go(ERG) voltage-gated potassium channel  1182 Increase, Cell Proliferation(Epithelial Cells) 1088 Increased, Oxidative Stress	"	1193 N/A, Breast Cancer	"



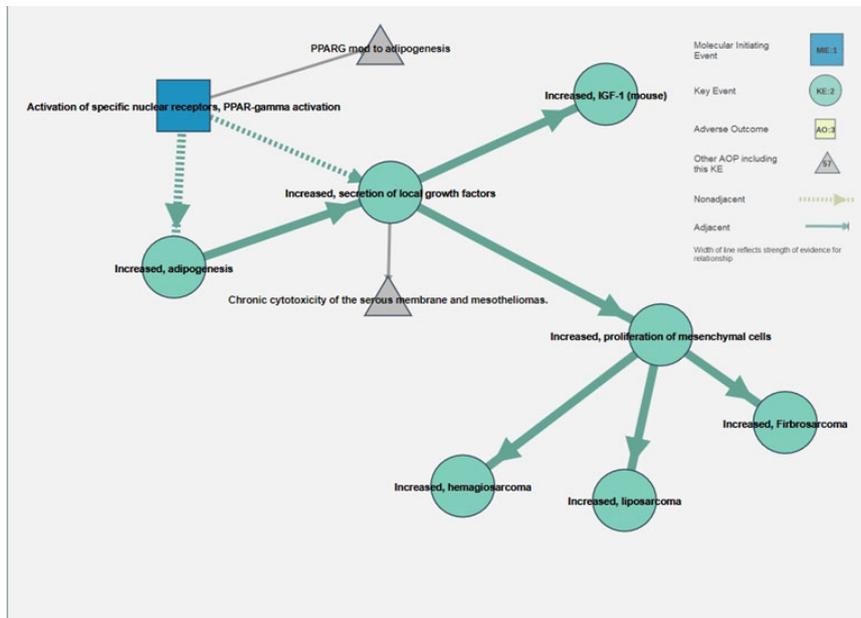
[그림 III -11] AOP 153의 모식도

**<표 III-9> AOP 163\_PPARgamma activation leading to sarcomas in rats, mice, and hamsters**

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Bisphenol A	80-05-7	packaging
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	photomicrolithography
1-nitronaphthalene	86-57-7	Small Molecule Semiconductor Building Blocks

SA : Endpoint	MIE	KE	AO	Occupational Diseases		
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents	233 Decreased, PPAR-gamma activation	<u>1029 Increased, adipogenesis</u> <u>1032 Increased, secretion of local growth factors</u> <u>1033 Increased, proliferation of mesenchymal cells</u>		Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion IARC Carcinogen Probable(2a)		
	654 Decreased testosterone by fetal Leydig cells, Activation by other glucocorticoid receptors	<u>1034 Increased, IGF-1(Mouse)</u> <u>1035 Increased, Fibrinogen</u>	-			
	1028 Activation of specific nuclear receptors, PPAR-gamma activation	<u>1036 Increased, liposarcoma</u> <u>1037 Increased, hemangiosarcoma</u>				
	<b>aldehyde</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents, Non-genotoxic carcinogenicity				Asthma Carcinoma Cardiomyopathy, Alcoholic Fatty Liver, Alcoholic Heart Diseases Intestinal Neoplasms Lung Neoplasms Mammary Neoplasms, Animal Nervous System Malformations Neuroectodermal Tumors, Primitive Rhinitis Stomach Neoplasms Tachycardia [in animals: nasal cancer / potential occupational carcinogen]	
	<b>carbonyl</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Non-genotoxic carcinogenicity, Potential electrophilic agents	"	"			-
	<b>ketone</b> : Potential electrophilic agents					
	<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity <b>phenol</b> : Potential electrophilic agents	"	"		-	Contact dermatitis, allergic Contact dermatitis, photoallergic

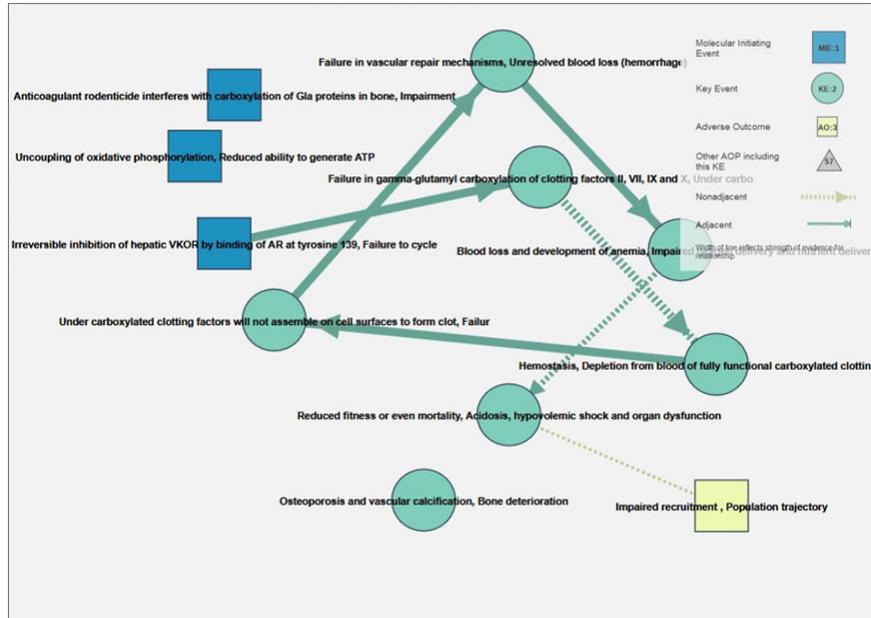
<b>arene</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity	"	"	-
<b>phenol</b> : Potential electrophilic agents			
<b>alkyl halide</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	"	- Hepatotoxic (a) from occupational exposure(Secondary effect) or (b) in animal studies or in humans after ingestion
<b>arene</b> : <b>nitro</b> : Genotoxic carcinogenicity, mutagenicity, Potential electrophilic agents	"	716 Increase, Mitogenic cell proliferation(Hepatocytes) "	459 Increased, Liver Steatosis 719 Increase, Adenomas/carcinomas(Hepatocellular) 947 Increase, Early Life Stage Mortality 351 Increased Mortality 361 Decline, Population 1164 Increased, Population 1193 N/A, Breast Cancer



[그림 III -12] AOP 163의 모식도

**<표 III -10> AOP 187\_Anticoagulant rodenticide inhibition of vitamin K epoxide reductase resulting coagulopathy and hemorrhage**

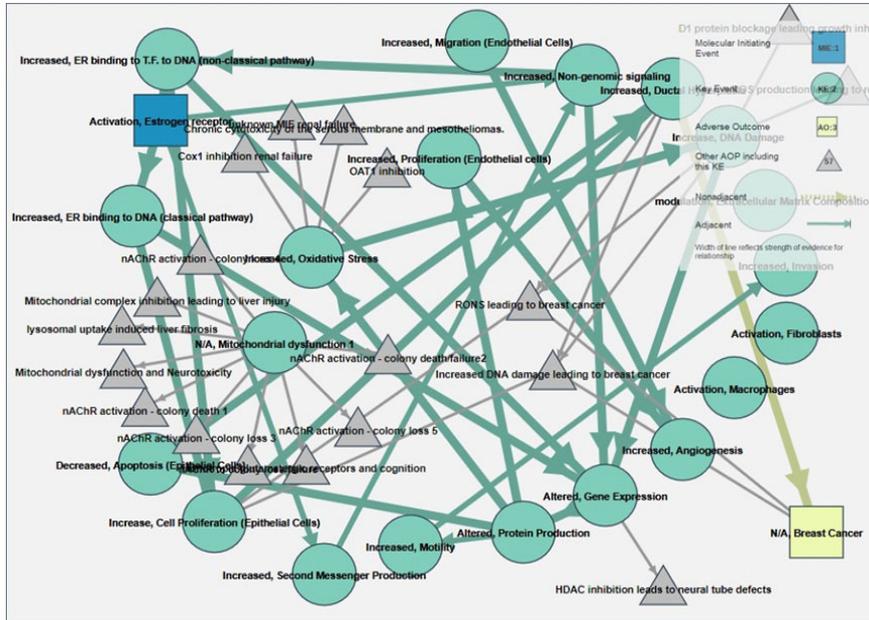
Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
	156-59-2	
1,2-Dichloroethylene, all isomers	156-60-5	세척
	540-59-0	
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Acetone	67-64-1	공정 전반, 몰드공정, 웨이퍼 가공라인, 인쇄공정, 칩 접착, 칩 조립라인
Antimony trichloride	10025-91-9	Semiconductor Manufacturing
Arsenic trioxide	1327-53-3	Semiconductor Manufacturing
Bisphenol A	80-05-7	packaging
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Ethylene glycol	107-21-1	CVD, 건식식각, 웨이퍼 가공라인, 이온주입 공정
Isopropyl alcohol	67-63-0	세정, 세척제(PM작업), 웨이퍼 가공라인, 유지보수, 칩 조립라인, 포토(PR용제)
Methylchloro-isothiazolinone	26172-55-4	Semiconductor Manufacturing
Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	Photomicroolithography
Polyethylene polypropylene glycol	9003-11-6	칩 조립라인
Pyrene	129-00-0	Spin-On-Hardmask공정용 초고순도 소재
Silica, amorphous	7631-86-9	Polycrystalline silicon and silicon dioxide materials are etched in semiconductor manufacturing
	112926-00-8	
Zinc chloride fume	7646-85-7	Semiconductor Manufacturing
1-Methoxy-2-propyl acetate	108-65-6	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(PR용제)
2-Heptanone	110-43-0	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)
4-Chloro-2-methylphenol	1570-64-5	Semiconductor Manufacturing
Epichlorohydrin	106-89-8	-
Heptane	142-82-5	칩 조립라인, 몰드공정등
Nitrobenzene	98-95-3	Semiconductor Manufacturing
Phosphoric acid	7664-38-2	웨이퍼가공라인, 습식식각
Piperazine	110-85-0	칩 조립라인, 후면연마공정



[그림 III - 13] AOP 187의 모식도

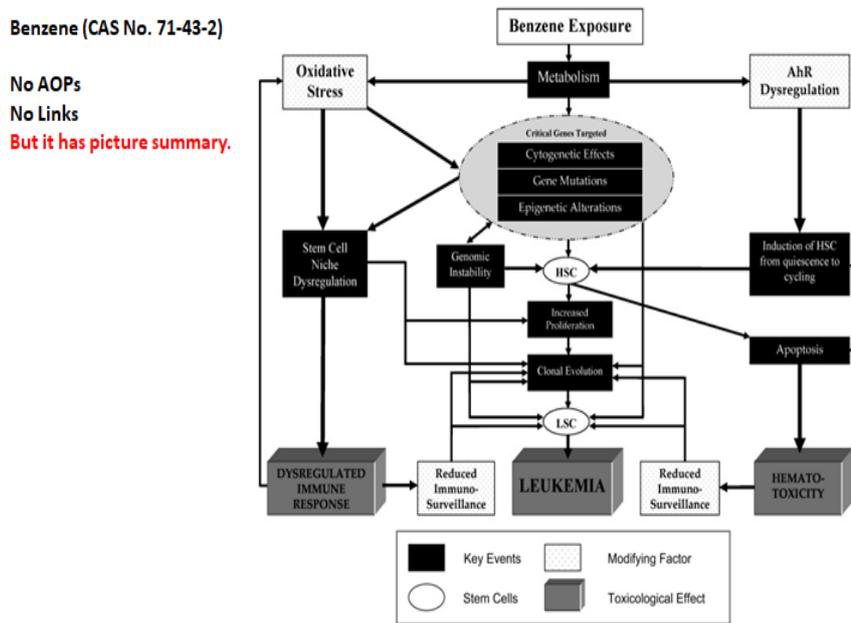
**<표 III-11> AOP 200\_Estrogen receptor activation leading to breast cancer**

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing
2-Butoxyethanol	111-76-2	칩 조립라인 전반
Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Antimony trichloride	10025-91-9	Semiconductor Manufacturing
Arsenic trioxide	1327-53-3	Semiconductor Manufacturing
Bisphenol A	80-05-7	Packaging
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Diethanolamine	111-42-2	Stripper : 반도체 포토 공정 중 포토레지스트(Photo-resist) 패터닝 및 현상 후 불필요한 포토레지스트 층을 제거하는데 사용
Ethylene glycol	107-21-1	CVD, 건식식각, 웨이퍼 가공라인, 이온주입 공정
Glycerol	56-81-5	솔더볼부착 공정, 칩 조립라인
n-Butyl alcohol	71-36-3	Semiconductor Manufacturing
Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	Photomicroolithography
Phenol	108-95-2	몰드공정, 칩 조립라인
Tetrachloroethylene	127-18-4	몰드공정, 칩 접착, 칩 조립라인, 테스트 공정
Zinc chloride fume	7646-85-7	Semiconductor Manufacturing
1-Methoxy-2-propanol	107-98-2	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)
1-nitronaphthalene	86-57-7	Small Molecule Semiconductor Building Blocks
2-Methoxyethanol	109-86-4	manufacture wafers for the semiconductor industry
4-Chloro-2-methylphenol	1570-64-5	Semiconductor Manufacturing
Diethylene glycol monobutyl ether	112-34-5	Semiconductor Manufacturing
Diethylene glycol monobutyl ether	112-34-5	Semiconductor Manufacturing
Dimethyl acetamide	127-19-5	포토(희석제)
Nitrobenzene	98-95-3	Semiconductor Manufacturing
Indium phosphide	22398-80-7	manufacture of semiconductor wafers
Methyl-3-methoxy propionate	3852-09-3	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)
Piperazine	110-85-0	칩 조립라인, 후면연마공정
	75-59-2	
	10424-66-5(Trihydrate)	
Tetramethyl ammonium hydroxide	10424-65-4(Pentahydrate)	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(현상액), 후면연마공정
Trimellitic anhydride	552-30-7	-



[그림 III -14] AOP 200의 모식도

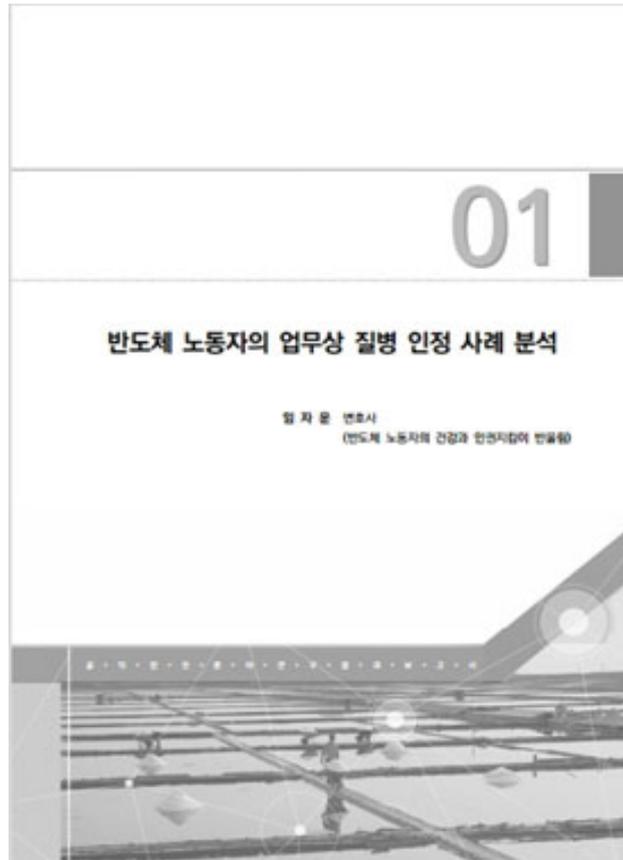
위의 연구결과 정리를 통해 알 수 있었던 사실은, 벤젠(Benzene)의 노출로 인한 독성현상의 개략도(그림 III-15)는 있지만, 독성발현경로(AOP)는 아직 개발되어 있지 않다는 것이었다.



**[그림 III-15] Benzene의 노출로 인한 독성발현경로 개략도**

Benzene의 노출로 인한 독성발현경로는 위와 같이 개략적으로 설명할 수 있는 증거가 충분하지만, AOPwiki 및 AOP-KB에서 검색되지 않았다.

### 5) 업무상 질병 인정과의 상관성 고찰



**[그림 III-16] 업무상 질병 인정과의 상관성에 대한 참고문헌**

\* 출처: 임자운(반올립), 반도체 노동자의 업무상 질병 인정 사례 분석, 201806, 서울지방변호사회 발표자료

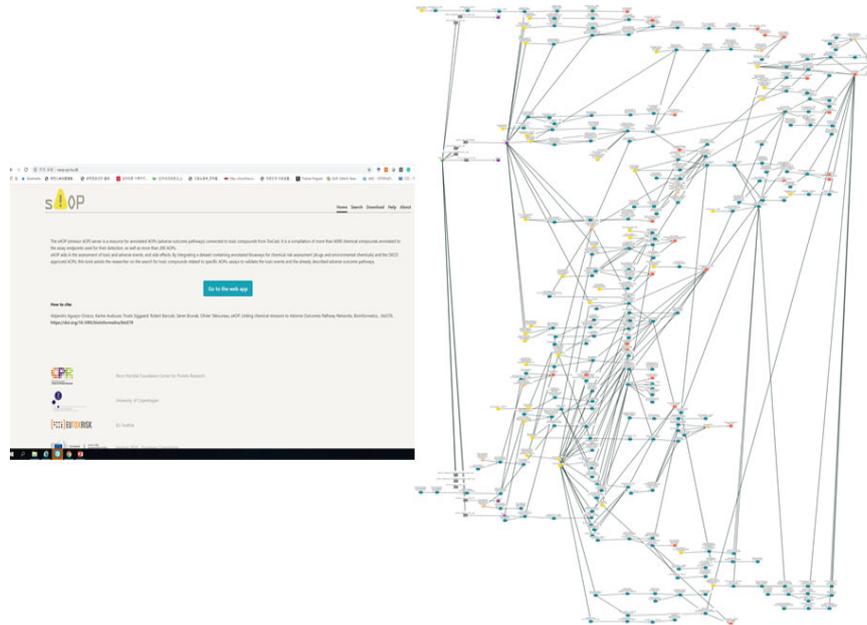
반도체산업에서 발생한 업무상 질병에 대한 인정 사례와의 상관성에 대한 분석을 위해 위 참고문헌(그림 III-16)의 내용을 분석 고찰하였으며, 이에 따르면 아래 표와 같은 대표적인 인정 사례를 찾을 수 있었다(표 III-12).

**<표 III-12> 반도체산업에서 발생한 업무상 질병에 대한 대표적인 인정사례들**

84년생, 여성(다발성경화증)	70년생, 남성(림프종)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼성전자(기흥)_반도체</li> <li>- CMP, 세정, Metal, 포토, CVD, 식각, 검사/오퍼레이터</li> <li>- 아세톤, 신너, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 페놀, 크레졸, 2-메톡시에탄올, 황산 등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 하이닉스(청주)_반도체</li> <li>- IMP, CMP, CVD/엔지니어</li> <li>- 포스핀, 아르신, 염소, IPA, 아세톤, 과산화수소, 불산, 에틸렌글리콜 등</li> <li>- 전리방사선</li> </ul>
78년생, 남성(재생불량성빈혈, 사망)	76년생, 여성(난소암, 사망)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼성전자(화성)_반도체</li> <li>- 클린/엔지니어</li> <li>- 불산, 황산, 질산, 과산화수소, 인산, 아세트산, IPA, 카테콜 등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼성전자(온양)_반도체</li> <li>- 와이어본딩/오퍼레이터</li> <li>- 1993.4 / 1999.6-2012.4 / 2013.2-2013.5 / 2017.7</li> <li>- 상대적으로 이른 나이에 난소암 발병. 다른 개인 요인 없음.</li> <li>- 삼성전자에서 난소암으로 보상 신청한 사람들의 비율이 이례적으로 높음</li> <li>- 포름알데히드, 페놀, 기타 생식세포변이원성·생식독성물질에 노출</li> <li>- 유해인자 복합 노출에 따른 유해성 상승작용 고려</li> <li>- 교대근무, 과로·스트레스도 발병 또는 악화에 영향</li> </ul>
84년생, 여성(다발성경화증)	84년생, 여성(다발성경화증)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼성전자(기흥)_반도체</li> <li>- CMP, 세정, Metal, 포토, CVD, 식각, 검사/오퍼레이터</li> <li>- 아세톤, 신너, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 페놀, 크레졸, 2-메톡시에탄올, 황산 등</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼성전자(기흥)_반도체</li> <li>- CMP, 세정, Metal, 포토, CVD, 식각, 검사/오퍼레이터</li> <li>- 아세톤, 신너, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 페놀, 크레졸, 2-메톡시에탄올, 황산 등</li> </ul>
78년생, 여성(불임)	78년생, 남성(재생불량성빈혈, 사망)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼성전자(기흥)_반도체</li> <li>- EDS/오퍼레이터</li> <li>- 1997.2/2012.4 - 2013.7/2017.2(역학조사 결과는 질병의 업무관련성을 부인하였으나)</li> <li>- 에틸렌글리콜과 같은 유기화합물 등에 노출</li> <li>- 장기간 교대근무로 인한 과로, 스트레스로 면역력 저하 등 신체기능 약화</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 삼성전자(화성)_반도체</li> <li>- 클린/엔지니어</li> <li>- 불산, 황산, 질산, 과산화수소, 인산, 아세트산, IPA, 카테콜 등</li> </ul>

\* 출처: 임자운(반올림), 반도체 노동자의 업무상 질병 인정 사례 분석. 201806. 서울지방변호사회 발표자료

- 6) AOP 추가 DB 검색으로, stressor AOP(sAOP, 그림 III-17) DB 내용의 입력을 수행하였으며, 새로운 AOPs를 만들 수 있도록 DB를 구축하는데 중점을 두었으며, 이를 통해 103종의 화학물질이 AOPs를 갖으며, 26종은 사례증거(Case evidences)를 갖는다는 것을 알 수 있었다.



**[그림 III - 17] sAOP(Stressor AOP) 사이트 및 AOP 제공 일례**

<http://saop.cpr.ku.dk/>

sAOP(Stressor AOP)는 ToxCast의 독성 화학물질에 연결된 주석이 달린 AOP를 위한 리소스이다. 검출에 사용되는 분석 종점에 주석이 달린 6000개 이상의 화학물질과 200개 이상의 AOP를 모아 놓은 것으로, sAOP는 독성 및 부작용, 부작용의 평가를 도우며, 이 도구는 화학물질 유해성·위험성 평가에 대한 OECD 승인 AOP를 포함하는 데이터 세트를 통합하여 특정 AOP와 관련된 독성 화학물질, 독성발현경로를 검증하기 위한 검정 및 이미 설명된 부작용을 확인하는데 도움을 준다.

7) AOP 분석 결과에 대한 엑셀 프로그램(.xlsx) 정리를 수행하였으며, 전체 320종의 화학물질은 42개 AOPs를 갖으며, 주요 190종 화학물질이 11개 AOPs에 해당함을 알 수 있었다(표 Ⅲ-13).

**<표 Ⅲ-13> 주요 190종 화학물질에 대한 AOP 분석 결과**

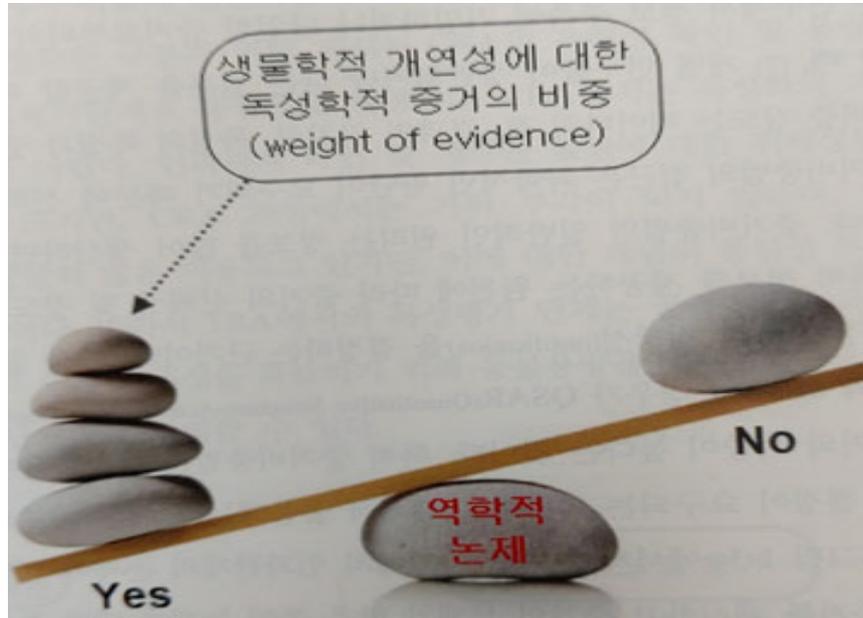
AOP Name	Counts
200 Estrogen receptor activation leading to breast cancer	37
187 Anticoagulant rodenticide inhibition of vitamin K epoxide reductase resulting coagulopathy and hemorrhage	31
60 NR1I2(Pregnane X Receptor, PXR) activation leading to hepatic steatosis	20
36 Peroxisomal Fatty Acid Beta-Oxidation Inhibition Leading to Steatosis	15
58 NR1I3(CAR) suppression leading to hepatic steatosis	15
66 Modulation of Adult Leydig Cell Function Subsequent Glucocorticoid Activation in the Fetal Testis	13
107 Constitutive androstane receptor activation leading to hepatocellular adenomas and carcinomas in the mouse and the rat	13
61 NFE2L2/FXR activation leading to hepatic steatosis	12
150 Aryl hydrocarbon receptor activation leading to early life stage mortality, via reduced VEGF	12
153 Aromatase Inhibition leading to Ovulation Inhibition and Decreased Fertility in Female Rats	12
163 PPARgamma activation leading to sarcomas in rats, mice, and hamsters	10
Etc.	minor

- 8) '19년도 연구(*In silico* prediction) 결과물과의 비교를 통해 알 수 있었던 결과로는,
- 변이원성(복귀돌연변이 by Derek & Sarah-Nexus, Danish, Vega, T.E.S.T.(EPA), OECD Toolbox)의 경우, ('19년도 연구의) 모든 프로그램에서 양성으로 예측된 물질 8종 중 4종이 해당 AOPs가 있음과,
  - 발암성(By Derek & Sarah-Nexus, Danish, Vega)의 경우, 모든 프로그램에서 양성으로 예측된 물질 11종 중 2종이 해당 AOPs가 있음을 알게 되었다(그림 III-18).



#### 4. 1차 자문회의('20. 6. 17) 기술자문 및 이를 반영한 보완 추진

- 1) AOPwiki에 AOP가 구축되어 있는 화학물질(Weight of evidence(증거의 가중치); 그림 III-19)를 주어 resorting → 190개 물질에 대해, CTD, pathway studio, sAOP 상에서 검색되는 data 및 참고문헌 내용을 분석하여 KE로 사용하도록 하였으며,
- 2) 이 resorting 190개 물질에 대해, CTD 및 pathway studio 상에서 검색되는 data 및 참고문헌 내용을 분석하여 유사성(예, 동일 species, target organ, pathway 등) 분류하고, KER 타당성 분석 → 참고문헌의 실험적 결과 수집 및 분석을 KE, KER에 대한 근거자료 수집하도록 하였다.
- 3) 추가적으로 그림 III-20과 같이 각 화학물질들에 대한 정보 및 독성 기준 분류(Categorizing)를 통한 증거의 가중치(WoE) 근거자료들을 별도 정리하였다.



**[그림 III-19] 증거비중법(Weight of evidence)의 개념**

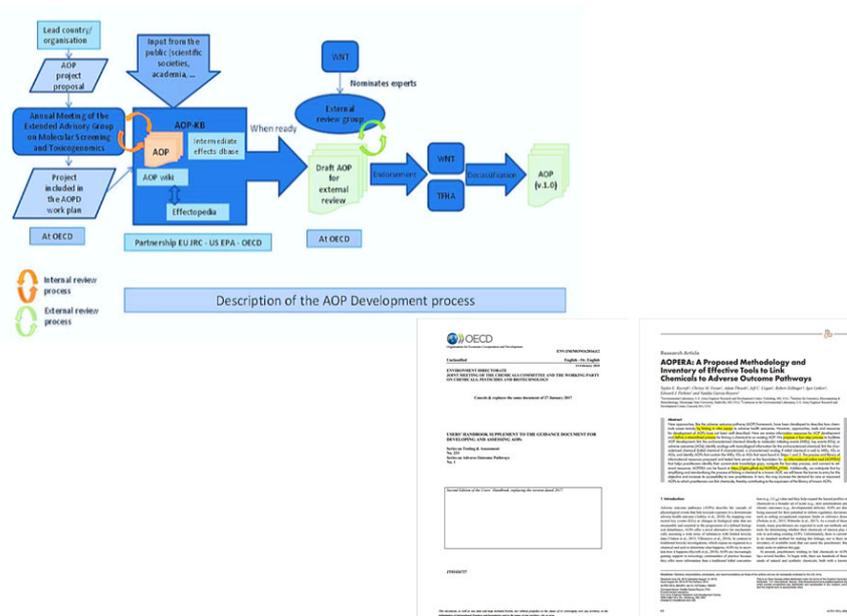
역학적 논제에 대해 "Yes" 또는 "No"를 결정하기 위한 독성학적 증거가 제시되고 증거의 무게가 더 큰 방향으로 결론이 기울어진다. 이는 동물 또는 생물체에 대한 독성이 생물학적 개연성을 통해 인체에도 발생할 가능성의 역학적 결론을 의미한다.

\* 출처: 박영철. 위해성평가를 위한 독성학, 2019. 한국학술정보. pp. 24 <그림 1-3 증거비중법의 개념>



### 5. 추가 AOP 검색 및 교차검증 : AOP Exploratory Research Assistant(AOPERA) step 1~4의 tools 활용

추가 AOP 검색 및 교차검증을 위한 방법으로서 AOP Exploratory Research Assistant(AOPERA) step 1~4의 tools를 활용하여 부가적인 연구결과들을 얻을 수 있었다(그림 III-21).



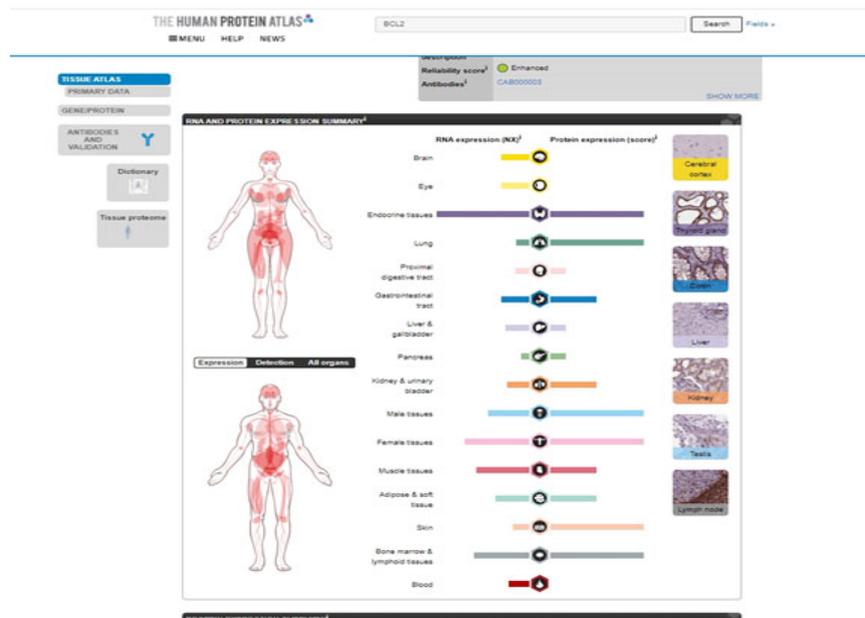
Making AOPs	AOP Exploratory ResearchAssistant(AOPERA)
Cases	Level 0 : I do not know anything about my chemical. Level 1 : I know my chemical causes an AO, but I do not know how Level 2 : I know my chemical causes a Key Event, but I do not know upstream or downstream MIE, KEs, or AOs. Level 3 : I know my chemical causes an MIE, but I do not know downstream key events or AO

[그림 III -21] 추가 AOP 검색 및 교차검증을 위한 방법으로서 AOP Exploratory Research Assistant(AOPERA)



## 7. AOP 자료의 체계화

- 1) 190종 화학물질과 사람 및 실험동물에서의 혈액·조직병리, 병변, 기관, 개체의 질병과 연계하여 자료의 구축(40종) 및 고찰하였으며, 그 결과, 웨이퍼 가공라인에 해당하는 물질은 1-Methoxy-2-propanol 등 25종, 칩 조립라인에 해당하는 물질은 2-(2-Ethoxyethoxy) ethanol 등 26종, 두 라인에 공통으로 해당하는 물질은 1-Methoxy-2-propyl acetate 등 11종이었다 (그림 III-23 및 표 III-14).



**[그림 III - 23] 혈액, 조직병리, 병변, 기관, 개체 질병과의 연계 - The Human Protein Atlas**

\* 출처: The Human Protein Atlas <https://www.proteinatlas.org/>

**<표 III-14> 병리 자료 및 개체의 질병과 연계한 자료의 구축**

웨이퍼 가공라인 1-Methoxy-2-propanol 등 25종, 칩 조립라인 1-Methoxy-2-propyl acetate 등 26종

Chemical Name	CAS No.	Process in Semiconductor
1-Methoxy-2-propyl acetate	108-65-6	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(PR용제)
Acetone	67-64-1	공정 전반, 웨이퍼 가공라인, 칩 조립라인, 몰드공정, 인쇄공정, 칩 접착
Cresol	o-Cresol 95-48-7	웨이퍼 가공라인, 칩 조립라인, 몰드공정, 포토(PR용제), 몰드공정
	p-Cresol 106-44-5	
	m-Cresol 108-39-4	
Ethanol	64-17-5	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(PR용제), 조립라인 전반(세척제)
Hydrogen peroxide	7722-84-1	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 칩 접착(액체), 습식식각, wet cleaning, 도금공정
Isopropyl alcohol	67-63-0	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(PR용제), 세척제(PM작업등), 유지보수, 세정, 확산(액체), 도금공정 등
n-Butyl acetate	123-86-4	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(PR용제), 테스트 공정 등
Nitric acid	7697-37-2	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 습식식각, 연마, wetcleaning, 도금공정
Potassium hydroxide	1310-58-3	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, BSG(연마), 도금공정
Sulfuric acid	7664-93-9	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 습식식각, wet cleaning, 도금공정
	75-59-2	
	10424-66-5	
Tetramethyl ammonium hydroxide	(Trihydrate) 10424-65-4 (Pentahydrate)	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(현상액), 후면연마공정
1-Methoxy-2-propanol	107-98-2	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)
2-(2-Aminoethoxy)-ethanol	929-06-6	웨이퍼 가공라인
2-Ethoxyethanol	110-80-5	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)
2-Heptanone	110-43-0	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)
Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Dibutyl ether	142-96-1	웨이퍼가공라인, CVD
Ethylene glycol	107-21-1	웨이퍼가공라인, 건식식각, CVD, 이온주입(과거 6인치)
gamma-Butyrolactone	96-48-0	웨이퍼 가공라인, 포토공정
Methyl-2-hydroxy isobutyrate	2110-78-3	웨이퍼 가공라인

Methyl-3-methoxy propionate	3852-09-3	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)
Nitric oxide(Nitrogen monoxide)	10102-43-9	웨이퍼가공라인, 확산
Phosphoric acid	7664-38-2	웨이퍼가공라인, 습식식각
Trimethyl phosphate	512-56-1	웨이퍼가공라인, CVD
2-(2-Ethoxyethoxy) ethanol	111-90-0	칩 조립라인, 몰드공정
2-Butoxyethanol	111-76-2	칩 조립라인 전반
Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인
Acetic acid	64-19-7	세척, 습식식각, 에칭(습식, 액체), 웨이퍼 가공라인, 세척(확산 등), 습식식각
Ethyl acetate	141-78-6	칩 조립라인, 칩 접착, 몰드, 솔더불부착공정, 인쇄(잉크 마킹) 세척제 등
Glycerol	56-81-5	솔더불부착 공정, 칩 조립라인
Heptane	142-82-5	칩 조립라인, 몰드공정, 포토(현상액) 등
Methanesulfonic acid	75-75-2	칩 조립라인, 도금공정
Methyl isobutyl ketone	108-10-1	칩 조립라인, 몰드공정등
N-Methyl-2-pyrrolidone	872-50-4	칩 조립라인, 포토(PR제거, 현상액)
Phenol	108-95-2	칩 조립라인, 몰드공정등
Piperazine	110-85-0	칩 조립라인, 후면연마공정
Polyethylene polypropylene glycol	9003-11-6	칩 조립라인
Tetrachloroethylene	127-18-4	몰드공정, 칩 접착, 칩 조립라인, 테스트 공정
Tetrahydrofuran	109-99-9	칩 조립라인, 후면연마, 솔더불부착, 몰드공정 등
Tin(II) methanesulfonate	53408-94-9	칩 조립라인, 도금공정

## 2) 공통인자(공정별 시험자료, 바이오마커, AOPs, 질병 등) 선별 고찰

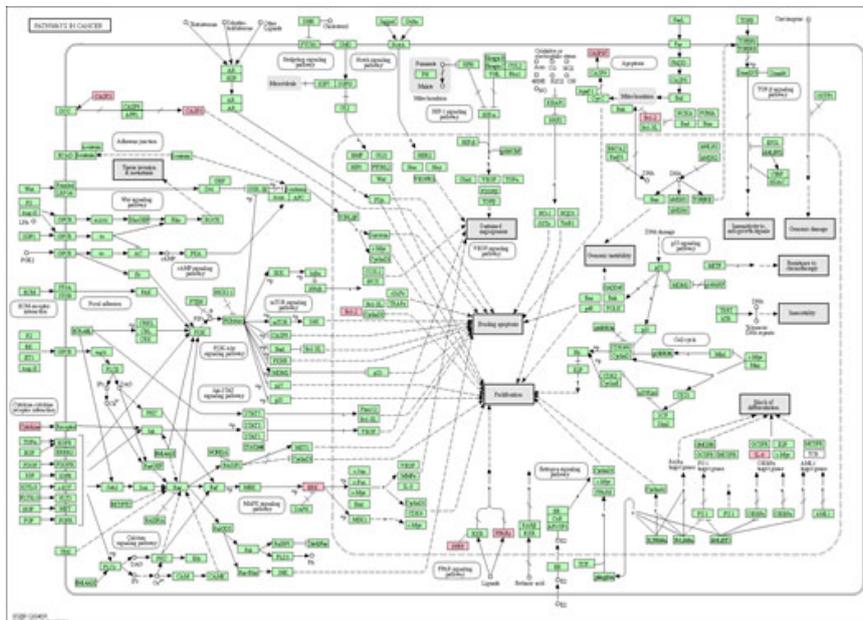
AOP 자료의 체계화를 위해 각종 병리(조직 및 혈액)검사 자료 및 개체의 질병과 연계한 자료들을 구축하였고, 3차에 걸친 바이오마커와 AOPs 및 질병과 관련된 선별을 통해 반도체산업 관련 직업성 질환 특이 바이오마커의 비교를 수행하였고, 관련 직업성 질환 특이 바이오마커의 검증 및 직업성 질환 특이 AOPs 분석을 하였다(표 III-15에서 17; 그림 III-26에서 26).

이를 통해 AOPs 분석한 반도체산업 화학물질 및 해당 공정들을 제시하였으며, 혈액, 조직병리, 병변, 기관, 개체 질병과의 연계로 “The Human Protein Atlas” 및 “KEGG Cancer Network” 사이트를 이용하여 또한 3차에 걸친 바이오마커와 관련된 pathway 집중 선별을 하여, 검색된 바이오마커와 질병과의 관계를 살펴보았다(그림 III-27).

3) 반도체산업 화학물질 관련 특이 바이오마커의 제안으로, AOPs에서 전사체(Transcriptomics) 즉 mRNA 발현의 응용과 더불어 바이오마커로서의 활용 가능성 검증(그림 III-28)을 Comp. Toxicogenomics 사이트 DB를 활용하였고, 직업성 질환 특이 AOPs 분석 및 Key events relationship 제시와 AOPs 분석에 대한 Taxonomic 분류, 그리고 화학물질 발암성 추정도구서의 AOPs 분석 결과를 제시하였다.

**<표 III - 15> 바이오마커와 AOPs 및 질병과 관련된 선별(1차)**

<b>BCL2</b>	<b>15</b>	BCL2, apoptosis regulator	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171791-BCL2">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171791-BCL2</a>
<b>CASP3</b>	<b>46</b>	Caspase 3	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000164305-CASP3">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000164305-CASP3</a>
<b>CAT</b>	<b>26</b>	Catalase	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121691-CAT">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121691-CAT</a>
<b>CYP2E1</b>	<b>23</b>	Cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130649-CYP2E1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130649-CYP2E1</a>
<b>IL6</b>	<b>31</b>	Interleukin 6	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000136244-IL6">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000136244-IL6</a>
<b>MAPK1</b>	<b>42</b>	Mitogen-activated protein kinase 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000100030-MAPK1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000100030-MAPK1</a>
<b>MAPK3</b>	<b>43</b>	Mitogen-activated protein kinase 3	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102882-MAPK3">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102882-MAPK3</a>
<b>PPARG</b>	<b>32</b>	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000132170-PPARG">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000132170-PPARG</a>
<b>TNF</b>	<b>26</b>	Tumor necrosis factor	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000232810-TNF">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000232810-TNF</a>
hsa05152	Tuberculosis - <i>Homo sapiens</i> (Human) (6)		<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05152.args">https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05152.args</a>
hsa05161	Hepatitis B - <i>Homo sapiens</i> (Human) (6)		<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05161.args">https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05161.args</a>
hsa05132	Salmonella infection - <i>Homo sapiens</i> (Human) (6)		<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05132.args">https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05132.args</a>
hsa05200	Pathways in cancer - <i>Homo sapiens</i> (Human) (6) [Cancer network viewer]		<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05200.args">https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05200.args</a>
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications - <i>Homo sapiens</i> (Human) (6)		<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa04933.args">https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa04933.args</a>



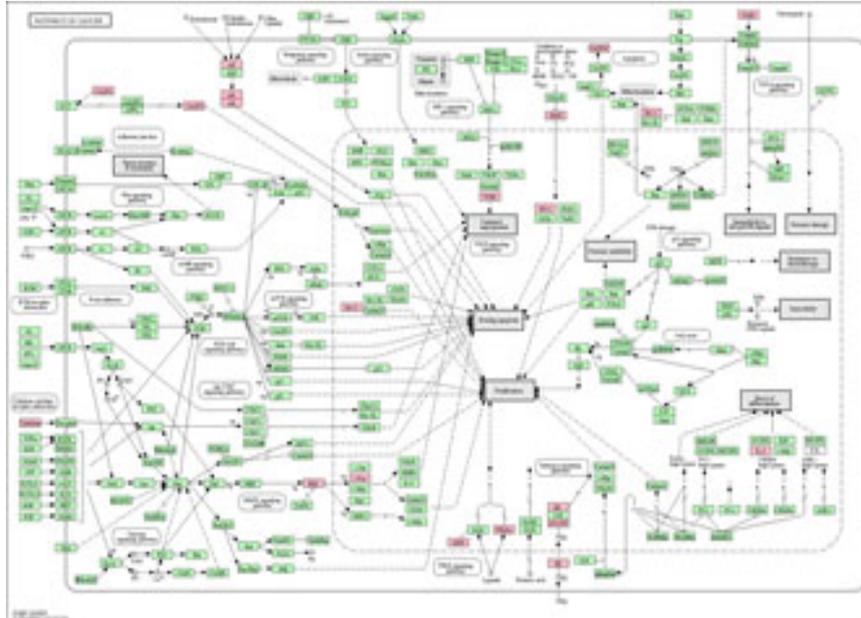
**[그림 III - 24] 바이오마커와 관련된 pathway 선별(1차)**

\* 출처: KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <https://www.kegg.jp/>

**<표 III - 16> 바이오마커와 AOPs 및 질병과 관련된 선별(2차)**

<b>BCL2</b>	<b>15</b>	BCL2, apoptosis regulator	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171791-BCL2">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171791-BCL2</a>
<b>CASP3</b>	<b>46</b>	Caspase 3	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000164305-CASP3">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000164305-CASP3</a>
<b>CAT</b>	<b>26</b>	Catalase	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121691-CAT">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121691-CAT</a>
<b>CYP2E1</b>	<b>23</b>	Cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130649-CYP2E1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130649-CYP2E1</a>
<b>IL6</b>	<b>31</b>	Interleukin 6	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000136244-IL6">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000136244-IL6</a>
<b>MAPK1</b>	<b>42</b>	Mitogen-activated protein kinase 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000100030-MAPK1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000100030-MAPK1</a>
<b>MAPK3</b>	<b>43</b>	Mitogen-activated protein kinase 3	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102882-MAPK3">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102882-MAPK3</a>
<b>PPARG</b>	<b>32</b>	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000132170-PPARG">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000132170-PPARG</a>
<b>TNF</b>	<b>26</b>	Tumor necrosis factor	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000232810-TNF">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000232810-TNF</a>
<b>ABCB1A</b>	<b>12</b>		
<b>ALAS2</b>	<b>10</b>	5'-aminolevulinatase synthase 2	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000158578-ALAS2">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000158578-ALAS2</a>
<b>AR</b>	<b>12</b>	Androgen receptor	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000169083-AR">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000169083-AR</a>
<b>CASP7</b>	<b>10</b>	Caspase 7	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000165806-CASP7">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000165806-CASP7</a>
<b>CYP19A1</b>	<b>11</b>	Cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000137869-CYP19A1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000137869-CYP19A1</a>
<b>ESR1</b>	<b>12</b>	Estrogen receptor 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000091831-ESR1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000091831-ESR1</a>
<b>FOS</b>	<b>11</b>	Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000170345-FOS">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000170345-FOS</a>
<b>GATA1</b>	<b>10</b>	GATA binding protein 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102145-GATA1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000102145-GATA1</a>
<b>HBB</b>	<b>10</b>	Hemoglobin subunit beta	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000244734-HBB">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000244734-HBB</a>
<b>HMBS</b>	<b>10</b>	Hydroxymethylbilane synthase	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000256269-HMBS">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000256269-HMBS</a>
<b>HMOX1</b>	<b>18</b>	Heme oxygenase 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000100292-HMOX1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000100292-HMOX1</a>
<b>INS</b>	<b>13</b>	Insulin	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000254647-INS">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000254647-INS</a>
<b>MYB</b>	<b>10</b>	MYB proto-oncogene, transcription factor	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000118513-MYB">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000118513-MYB</a>
<b>NFE2</b>	<b>10</b>	Nuclear factor, erythroid 2	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000123405-NFE2">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000123405-NFE2</a>
<b>NFE2L2</b>	<b>13</b>	Nuclear factor, erythroid 2 like 2	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000116044-NFE2L2">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000116044-NFE2L2</a>
<b>TGFB1</b>	<b>11</b>	Transforming growth factor beta 1	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000105329-TGFB1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000105329-TGFB1</a>
<b>THRA</b>	<b>12</b>	Thyroid hormone receptor, alpha	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000126351-THRA">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000126351-THRA</a>
<b>THRB</b>	<b>12</b>	Thyroid hormone receptor beta	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151090-THRB">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151090-THRB</a>
<b>THY1</b>	<b>12</b>	Thy-1 cell surface antigen	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000154096-THY1">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000154096-THY1</a>
<b>TTR</b>	<b>12</b>	Transthyretin	<a href="https://www.proteinatlas.org/ENSG00000118271-TTR">https://www.proteinatlas.org/ENSG00000118271-TTR</a>

hsa05200 Pathways in cancer - *Homo sapiens*(Human (13)) [https://www.genome.jp/kegg-bin/show\\_pathway?159651576418714/hsa05200.args](https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?159651576418714/hsa05200.args)  
[Cancer network viewer]

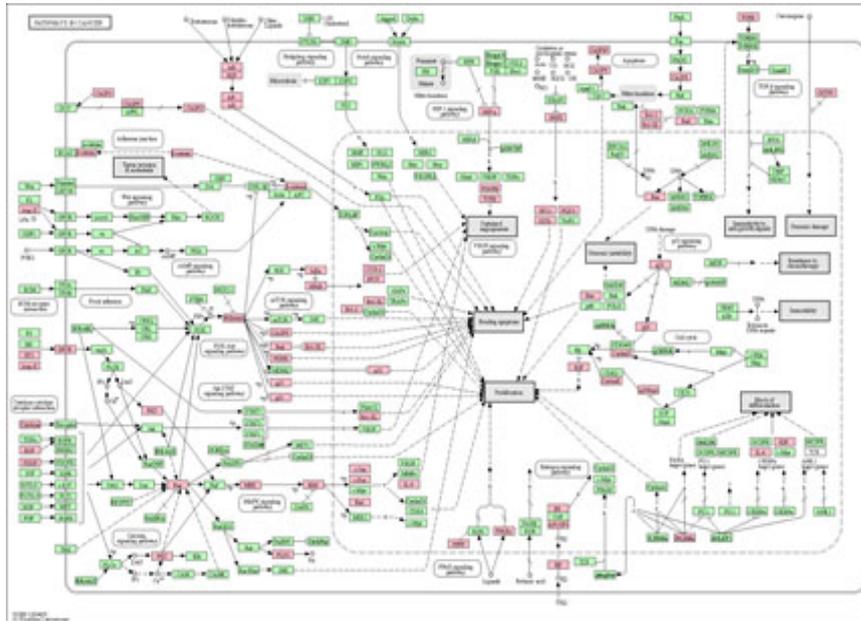
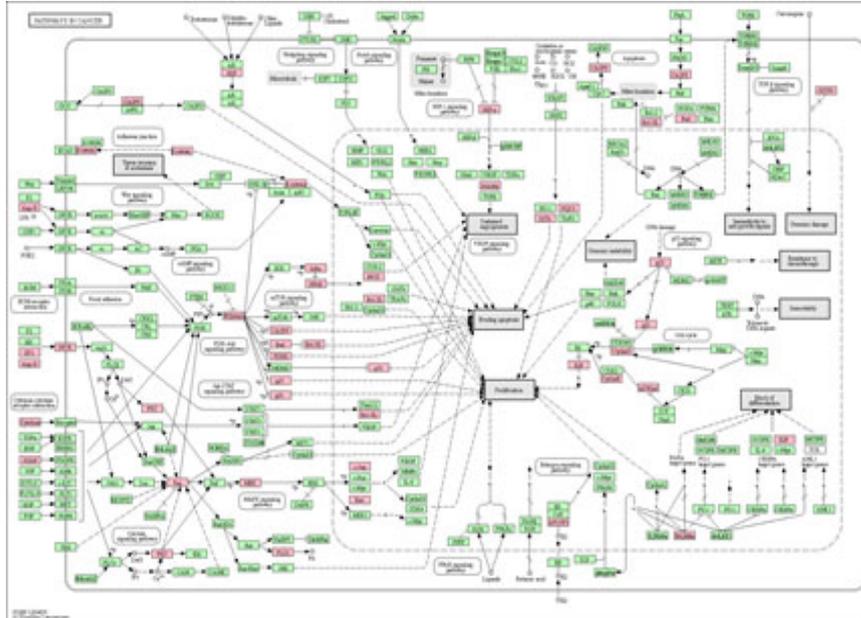


**[그림 III -25] 바이오마커와 관련된 pathway 선별(2차)**

\* 출처: KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <https://www.kegg.jp/>

**<표 III -17> 바이오마커와 AOPs 및 질병과 관련된 선별(3차)**

hsa05200 Pathways in cancer - <i>Homo sapiens</i> (Human (37) [Cancer network viewer]
hsa:183 AG1; angiotensinogen
hsa:207 AKT1; AKT serine/threonine kinase 1
hsa:208 AKT2; AKT serine/threonine kinase 2
hsa:572 BAD; BCL2 associated agonist of cell death
hsa:598 BCL2L1; BCL2 like 1
hsa:841 CASP8; caspase 8
hsa:842 CASP9; caspase 9
hsa:894 CCND2; cyclin D2
hsa:898 CCNE1; cyclin E1
hsa:1026 CDKN1A; cyclin dependent kinase inhibitor 1A
hsa:1027 CDKN1B; cyclin dependent kinase inhibitor 1B
hsa:1499 CTNNB1; catenin beta 1
hsa:1869 E2F1; E2F transcription factor 1
hsa:1906 EDN1; endothelin 1
hsa:1910 EDNRB; endothelin receptor type B
hsa:2113 ETS1; ETS proto-oncogene 1, transcription factor
hsa:2308 FOXO1; forkhead box O1
hsa:2950 GSTP1; glutathione S-transferase pi 1
hsa:3091 HIF1A; hypoxia inducible factor 1 subunit alpha
hsa:7184 HSP90B1; heat shock protein 90 beta family member 1
hsa:3458 IFNG; interferon gamma
hsa:3596 IL13; interleukin 13
hsa:3565 IL4; interleukin 4
hsa:3725 JUN; Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit
hsa:3845 KRAS; KRAS proto-oncogene, GTPase
hsa:5604 MAP2K1; mitogen-activated protein kinase 1
hsa:4790 NFKB1; nuclear factor kappa B subunit 1
hsa:4792 NFKBIA; NFKB inhibitor alpha
hsa:4843 NOS2; nitric oxide synthase 2
hsa:1728 NQO1; NAD(P)H quinone dehydrogenase 1
hsa:5155 PDGFB; platelet derived growth factor subunit B
hsa:5337 PLD1; phospholipase D1
hsa:5338 PLD2; phospholipase D2
hsa:5371 PML; PML nuclear body scaffold
hsa:5578 PRKCA; protein kinase C alpha
hsa:5970 RELA; RELA proto-oncogene, NF-kB subunit
hsa:7157 TP53; tumor protein p53
hsa05200 Pathways in cancer - <i>Homo sapiens</i> (Human (54) [Cancer network viewer]
hsa:183 AG1; angiotensinogen
hsa:207 AKT1; AKT serine/threonine kinase 1
hsa:208 AKT2; AKT serine/threonine kinase 2
hsa:367 AR; androgen receptor
hsa:572 BAD; BCL2 associated agonist of cell death
hsa:581 BAX; BCL2 associated X, apoptosis regulator
hsa:596 BCL2; BCL2 apoptosis regulator
hsa:598 BCL2L1; BCL2 like 1
hsa:836 CASP3; caspase 3
hsa:840 CASP7; caspase 7
hsa:841 CASP8; caspase 8
hsa:842 CASP9; caspase 9
hsa:894 CCND2; cyclin D2
hsa:898 CCNE1; cyclin E1
hsa:1026 CDKN1A; cyclin dependent kinase inhibitor 1A
hsa:1027 CDKN1B; cyclin dependent kinase inhibitor 1B
hsa:1499 CTNNB1; catenin beta 1
hsa:3576 CXCL8; C-X-C motif chemokine ligand 8
hsa:1869 E2F1; E2F transcription factor 1
hsa:1906 EDN1; endothelin 1
hsa:1910 EDNRB; endothelin receptor type B
hsa:1950 EGF; epidermal growth factor
hsa:2099 ESR1; estrogen receptor 1
hsa:2113 ETS1; ETS proto-oncogene 1, transcription factor
hsa:2353 FOS; Fos proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit
hsa:2308 FOXO1; forkhead box O1
hsa:2950 GSTP1; glutathione S-transferase pi 1
hsa:3091 HIF1A; hypoxia inducible factor 1 subunit alpha
hsa:3162 HMOX1; heme oxygenase 1
hsa:7184 HSP90B1; heat shock protein 90 beta family member 1
hsa:3458 IFNG; interferon gamma
hsa:3596 IL13; interleukin 13
hsa:3565 IL4; interleukin 4
hsa:3569 IL6; interleukin 6
hsa:3725 JUN; Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit
hsa:3845 KRAS; KRAS proto-oncogene, GTPase
hsa:5604 MAP2K1; mitogen-activated protein kinase 1
hsa:5594 MAPK1; mitogen-activated protein kinase 1
hsa:5595 MAPK3; mitogen-activated protein kinase 3
hsa:4780 NFE2L2; nuclear factor, erythroid 2 like 2
hsa:4790 NFKB1; nuclear factor kappa B subunit 1
hsa:4792 NFKBIA; NFKB inhibitor alpha
hsa:4843 NOS2; nitric oxide synthase 2
hsa:1728 NQO1; NAD(P)H quinone dehydrogenase 1
hsa:5155 PDGFB; platelet derived growth factor subunit B
hsa:5337 PLD1; phospholipase D1
hsa:5338 PLD2; phospholipase D2
hsa:5371 PML; PML nuclear body scaffold
hsa:5468 PPARG; peroxisome proliferator activated receptor gamma
hsa:5578 PRKCA; protein kinase C alpha
hsa:5743 PTGS2; prostaglandin-endoperoxide synthase 2
hsa:5970 RELA; RELA proto-oncogene, NF-kB subunit
hsa:7040 TGFB1; transforming growth factor beta 1
hsa:7157 TP53; tumor protein p53



**[그림 III -26] 바이오마커와 관련된 pathway 선별(3차)**

\* 출처: KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <https://www.kegg.jp/>

KEGG Cancer Networks([https://www.genome.jp/kegg-bin/network\\_viewer](https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer))  
에서는,

웨이퍼 가공라인		칩 조립라인	
<b>CASP3</b>	Acetic acid Catechol Ethanol gamma-Butyrolactone Hydrogen peroxide Nitric acid Nitric oxide	<b>CASP3</b>	Ethanol Hydrogen peroxide Nitric acid Polyethylene polypropylene glycol
<b>TGFβ</b>	gamma-Butyrolactone	<b>TGFβ</b>	Acetaldehyde
<b>BCL2</b>	Hydrogen peroxide Cresol	<b>BCL2</b>	Cresol Hydrogen peroxide Tetrachloroethylene
<b>IL6</b>	Ethanol Ethylene glycol Isopropyl alcohol Acetic acid	<b>IL6</b>	Ethanol Isopropyl alcohol
<b>FOS</b>	Isopropyl alcohol	<b>FOS</b>	Isopropyl alcohol Acetaldehyde
<b>PPARG</b>	Cresol	<b>PPARG</b>	Cresol

BCL2 : Apoptosis regulator

BCL2	Small cell lung cancer	<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer?org=hs&amp;map=hs05012">https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer?org=hs&amp;map=hs05012</a>
AR	Prostate cancer	<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer?org=hs&amp;map=hs05015">https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer?org=hs&amp;map=hs05015</a>
BAX	Colorectal cancer	<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer?org=hs&amp;map=hs05018">https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer?org=hs&amp;map=hs05018</a>
EGF	Colorectal cancer, Bladder cancer, Non-small cell lung cancer, Breast cancer, Glioma	<a href="https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer?org=hs&amp;map=hs05021">https://www.genome.jp/kegg-bin/network_viewer?org=hs&amp;map=hs05021</a>

**[그림 III - 27] KEGG Cancer Network에서 검색된 바이오마커와 질병과의 관계**

studies, and new discoveries will direct research towards targeted therapeutics for diseases. These studies will yield new insights into mechanisms underlying toxicity and guide approaches towards eliminating, minimizing, or by-passing normal cell responses to reduce adverse outcomes.

*Application of Transcriptomics Data to AOPs* The utility of microarrays has been demonstrated in countless applications, but the three most common applications are: grouping/classification of compounds, elucidation of mode-of-action, and biomarker identification. Others have reviewed and reported the application of transcriptomics data for hazard assessments (OECD 2013a, b; Thomas et al. 2013; US-EPA 2013). RNA-seq holds promise with improved sensitivity, better precision, a much greater dynamic range (microarrays lack sensitivity for genes expressed at either very low or very high levels), and better reproducibility.

*Application of Proteomics Data to AOPs* Proteomics are increasingly being used in toxicology and hazard assessment (Van Summeren et al. 2012). Some typical applications of proteomics to human hazard assessment of chemicals include: (1) the identification of toxicant protein targets to understand MOA; (2) biomarker discov-

**[그림 III -28] AOPs에서 전사체(Transcriptomics)의 응용**

바이오마커로서의 활용 가능성

\* 출처: Mary T. McBride. Chapter 9, The Application of Omics Data to the Development of AOPs: A Systems Biology Approach to Advancing Adverse Outcome Pathways for Risk Assessment. Natàlia Garcia-Reyero Cheryl A. Murphy Editors, pp.192

4) 반도체산업 화학물질 직업성 질환 특이 Biomarkers 비교탐색(190종 중 41종) \_ 산안법 시행규칙 별표24 및 CTD 자료와의 교차검증(12개 biomarkers가 유방암 관련; 표 III-18 및 그림 III-29)

<표 III - 18> 직업성 질환 특이 바이오마커의 비교

산안법 시행규칙 별표의 내용과 비교(41종 중 일부 발췌)

Chemical Name	CAS No.	■ 산업안전보건법 시행규칙 [별표 24] 특수건강진단·배치전건강진단·수시건강진단의 검사항목(제206조 관련)	Biomarker(Breast cancer specific in CTD verified)	Taxonomic Group(https://www.uniprot.org/ Expression)	MIE	KE	AO
						471 Inhibition, FoxA2 Inhibition, FoxA2 179 Decreased, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation 472 Down Regulation, CPT1A 474 Down Regulation, HMGCS2 462 Up Regulation, SCD-1 54 Up Regulation, CD36 465 Increased, FA Influx 477 Decreased, Ketogenesis 454 Increased, Triglyceride formation 245 Activation, PXR/SXR 327 Accumulation, Fatty acid	
		(1) 직업력 및 노출력 조사 (2) 주요 표적기관과 관련된 병력조사 (3) 임상검사 및 진찰 ① 조혈기계: 혈액소량, 혈구 용적지, 적혈구 수, 백혈구 수, 혈소판 수, 백혈구 백분율, 망상적혈구 수 ② 신경계: 신경계 증상 문진, 신경증상에 유의하여 진찰 ③ 생식계: 생식계 증상 문진, 임상검사 및 진찰 ④ 조혈기계: 혈액도말검사, 유산탈수소효소, 총빌리루빈, 직접빌리루빈 ⑤ 신경계: 신경행동검사, 임상심리검사, 신경학적 검사 ⑥ 생식계: 에스트로겐(여), 황체형성호르몬, 난포자극호르몬, 테스토스테론(남)	AKR1C3 exp_Blood RNA UniProtKB (AK1C3_HUMAN) - P42330 CTTN RNA exp_Skin UniProtKB (SRC8_HUMAN) - Q14247 GSTP1 RNA exp_Blood UniProtKB (GSTP1_HUMAN) - P09211 NR5A2 Protein exp_Nuclear receptor subfamily 5 group A member 2_Skin UniProtKB (NR5A2_HUMAN) - O00482		1181 Activation, Estrogen receptor N increased expression of CYP11A1 protein N increased expression of PRL protein N increased expression of SCARB1 protein N decreased expression of AKR1C3 mRNA N increased expression of AKT2 mRNA N increased expression of CHP1 mRNA N increased expression of CTTN protein N increased expression of GSTP1 mRNA N increased expression of NR5A2 mRNA	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1183 Decreased, Apoptosis (Epithelial Cells) 177 N/A, Mitochondrial dysfunction 1 1088 Increased, Oxidative Stress 1187 Increased, ER binding to DNA (classical pathway) 1188 Increased, ER binding to T.F. to DNA (non-classical pathway) 1189 Increased, Proliferation (Endothelial cells) 1190 Increased, Migration (Endothelial Cells) 1191 Increased, Non-genomic signaling 1192 Increased, Ductal Hyperplasia 1194 Increase, DNA damage modulation, Extracellular Matrix Composition 1196 Increased, Invasion 1197 Activation, Fibroblasts 1198 Activation, Macrophages 1213 Increased, Angiogenesis 1239 Altered, Gene Expression 1240 Altered, Protein Production 1241 Increased, Motility 1242 Increased, Second Messenger Production	459 Increased, Liver Steatosis 1193 N/A, Breast Cancer N Congenital Abnormalities N Prenatal Exposure Delayed Effects N Teratogenesis N Reproductive Failure N Necrosis
2-Methoxyethanol	109-86-4					471 Inhibition, FoxA2 Inhibition, FoxA2 179 Decreased, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation 472 Down Regulation, CPT1A 474 Down Regulation, HMGCS2 462 Up Regulation, SCD-1 54 Up Regulation, CD36 465 Increased, FA Influx 477 Decreased, Ketogenesis 454 Increased, Triglyceride formation 245 Activation, PXR/SXR 327 Accumulation, Fatty acid	
Acetaldehyde	75-07-0		TGFβ1 RNA exp_Skin, Blood UniProtKB (TGFβ1_HUMAN) - P01137		715 Activation, Constitutive androstane receptor N increased expression of COL1A1 protein N decreased expression of ALDH2 protein N increased expression of COL1A2 mRNA	1214 Altered gene expression specific to CAR activation, Adenomas/carcinomas (Hepatocytes) 716 Increase, Mitogenic cell proliferation (Hepatocytes) 774 Increase, Preneoplastic foci (Hepatocytes)	719 Increase, Adenomas/carcinomas (Hepatocellular) N Lung Neoplasms Colorectal cancer, Bladder cancer,

자극중상 문진  
 임상검사 및 진찰  
 ① 신경계: 신경행동검사, 임상심리검사, 신경학적 검사  
 ② 눈, 피부, 비강, 인두: 세극등현미경검사, KOH검사, 피부탄자시험, 비강 및 인두 검사

Acetic acid 64-19-7

				N affects the localization of TJP1 protein	
				N affects the localization of OCLN protein	
				N increased transport of Inulin	
				N increased expression of TGFβ1 protein	
				N increased secretion of and results in increased activity of TGFβ1 protein	
				N decreased expression of COL4A1 protein	N Decreased, Apoptosis
				N increased expression of (Epithelial Cells)	lung cancer, Breast cancer, Glioma
				PLAU protein	N Increased, Reactive Oxygen
				N increased expression of species	N Liver fibrosis
				FN1 protein	N Breast Cancer
				N increased expression of FOS protein	
				N increased expression of FOS protein	
				N increased activity of MAPK1 protein	
				N increased phosphorylation of MAPK1 protein	
				N increased activity of MAPK3 protein	
					327 Accumulation, Fatty acid
					Accumulation, Fatty acid
					140 Decreased, HSD17B10
					expression Decreased,
				231 Decreased, PPAR-alpha activation	HSD17B10 expression
				232 Decreased, PPAR-beta activation	179 Decreased, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation
				233 Decreased, PPAR-gamma activation	Decreased, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation
					8 Decreased,
				N increased expression of TNF protein	3 - h y d r o x y a c y l - C o A dehydrogenase type-2 activity
				N increased expression of IL1B protein	860 Decreased, Mitochondrial Fatty Acid Beta Oxidation
				N increased expression of PTGS2 protein	859 Decreased, Peroxisomal Fatty Acid Beta Oxidation of Fatty Acids
				N increased expression of CASP3 protein	451 Inhibition, Mitochondrial fatty acid beta-oxidation
				MPO protein	460 Increased, Fatty acid uptake
				N increased activity of MPO protein	1096 Increased, blood uric acid concentration
				N increased phosphorylation of RELA protein	1285 Up Regulation, Unsaturated fatty acid
				N increased expression of RELA protein	1305 Increase, cytosolic fatty acid
				N decreased activity of CAT protein	1312 Induction, fatty acid beta-oxidation
				N decreased expression of CAT mRNA	1313 Decrease, cytosolic fatty acid
				N increased expression of PCNA protein	1424 Reduced, fatty acid beta oxidation
				N increased expression of IL6 protein	1490 Inhibition, Fatty Acid Beta Oxidation
				N increased expression of NFKBIA mRNA	1528 Fatty Acid Beta Oxidation, Decreased
					1641 Decreased retinoic acid (RA) synthesis
					N Increase, Reactive oxygen species production
					Non-small cell lung cancer, Breast cancer, Glioma
					Liver Steatosis
					459 Increased, Liver Steatosis
					N Chemical and Drug Induced Liver Injury
					N Fatty Liver
					N Hepatomegaly
					N Hyperglycemia
					N Diabetes Mellitus, Type 2
					N Glucose Intolerance
					N Hyperglycemia
					N Inflammation
					N Non-alcoholic Fatty Liver Disease
					N Reduced, Reproductive Success
					N N/A, Breast Cancer
					N Increase, Adenomas/carcinomas (Hepatocellular)
					N Increased, Oxidative damage

The screenshot shows the CompTox Dashboard interface. The search results are filtered for 'Breast Neoplasms'. The table below represents the data shown in the screenshot.

Gene	Disease	Direct Evidence	Enrichment Analysis	Inference Network	Inference Score	References
501. MIR429	Breast Neoplasms	■	5 chemicals: Cupaen   Dietary Fats   Diethylhexyl Phthalate   Folic Acid   Orphen		9.76	36
502. TOX3	Breast Neoplasms, Male	■	2 chemicals: endosulfan   Tenuinifen		9.73	3
503. AR	Breast Neoplasms, Male	■	2 chemicals: endosulfan   Putamide   Tenuinifen		9.71	5
504. TRM12A	Breast Neoplasms	■	4 chemicals: Tenuinifen   Tetrahydrobenzodioxin   Targatein   Vehicle Emissions		9.43	192
505. CLUL1	Breast Neoplasms	■	4 chemicals: bisphenol A   Copper   Cotinine   Plant Extracts		9.18	15
506. LRRC37A	Breast Neoplasms	■	3 chemicals: 2,2',3',4,4',5'-hexachlorobiphenyl   2,4,4',5'-hexachlorobiphenyl   Dioxadione		8.94	127
507. PCDC6B6	Breast Neoplasms	■	2 chemicals: Atrazine   Ethanol   Tetrahydrobenzodioxin		8.39	7
508. CHEK2	Breast Neoplasms, Male	■	2 chemicals: endosulfan   Putamide		7.91	3
509. PRSS46	Breast Neoplasms	■	3 chemicals: bisphenol A   Copper   Desamethasone		7.78	12
510. YAP1	Triple Negative Breast Neoplasms	■	2 chemicals: Cupaen   genodione		7.60	3
511. NGRAD	Breast Neoplasms	■	2 chemicals: Dioxadione   Vonostat		7.04	127

A gene that may be a biomarker of a disease (e.g., increased expression of gene X correlates with breast cancer) or play a role in the etiology of a disease (e.g., mutations in gene X causes liver cancer).

[그림 III -29] 바이오마커로서의 활용 가능성 검증(Comp. Toxicogenomics DB)

**<표 III-19> 직업성 질환 특이 바이오마커의 검증 결과**

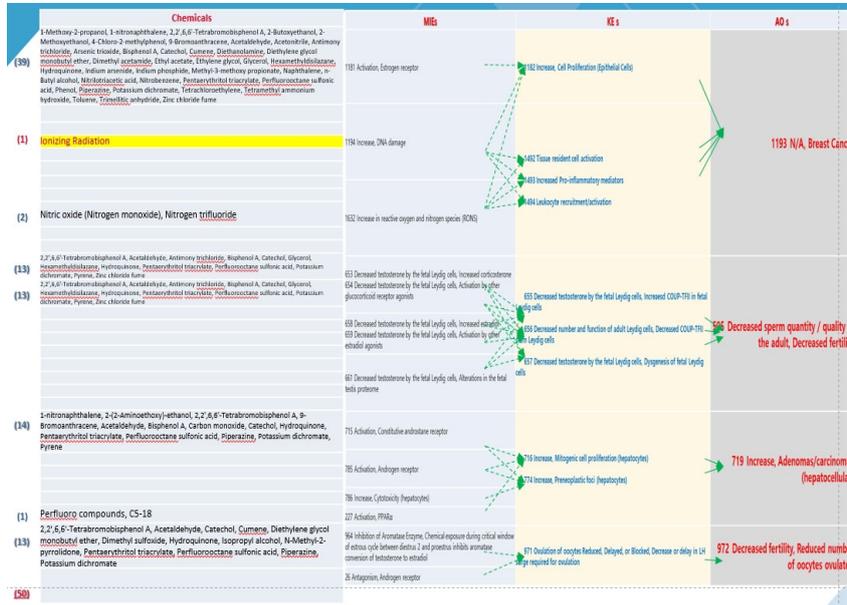
No.	Name	Disease	Direct Evidence	Inference Score	References
82	AHR	Breast Neoplasms	M	134.87	404
3	BCL2	Breast Neoplasms	M	307.33	742
5	PARP1	Breast Neoplasms	M	285	701
10	TNF	Breast Neoplasms	M	254.24	755
11	AKT1	Breast Neoplasms	M	250.16	704
14	CASP8	Breast Neoplasms	M	244.74	680
24	IFNG	Breast Neoplasms	M	217.06	619
27	SOD2	Breast Neoplasms	M	213.22	691
28	CXCL8	Breast Neoplasms	M	208.81	604
31	NFKBIA	Breast Neoplasms	M	204.82	647
37	CAT	Breast Neoplasms	M	198.96	658
43	GSTP1	Breast Neoplasms	M	179.83	610

위의 그림 III-29 및 표 III-19는 CTD 사이트에서 12개의 바이오마커들이 유방 종양(신생물)으로 확인할 수 있음을 나타냈다.

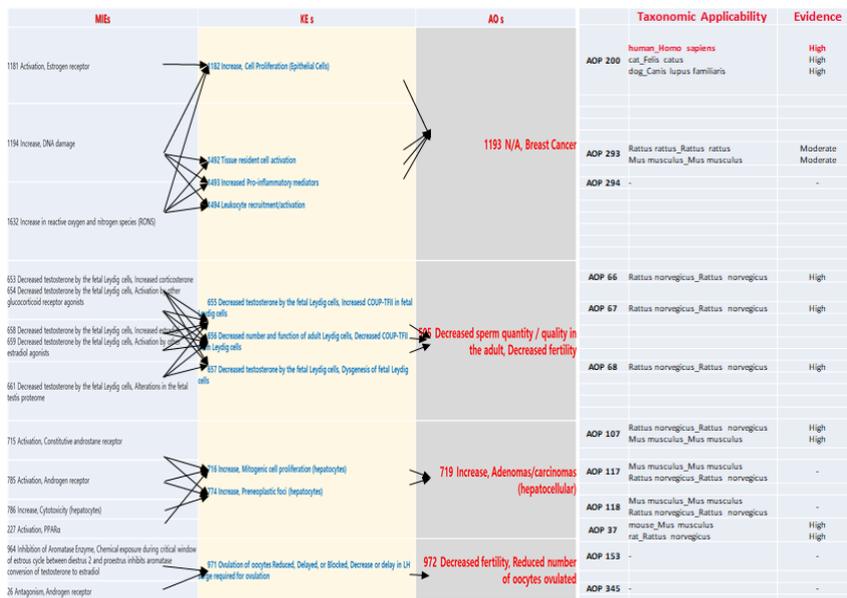
- 5) 반도체산업 화학물질(50종)로 인한 직업성 질환 발생에 특이적인 AOP를 표 III-20의 분석과정을 거쳐, 그림 III-30과 같은 직업성 질환 특이 AOPs 분석 및 Key events relationship을 제시하였으며, 그림 III-31과 같이 각 AOPs 분석에 대한 Taxanomic 분류를 찾을 수 있었다.

**<표 III - 20> 직업성 질환 특이 AOPs 분석**

AOPs	MIEs	KE s	AO s
AOP 200 Estrogen receptor activation leading to breast cancer	1181	1182 1183 177 1088 1187 1188 1189 1190 1191 1192 1194 1195 1196 1197 1198 1213 1239 1240 1241 1242	1193
AOP 293 Increased DNA damage leading to increased risk of breast cancer	1194	1492 1493 1632 1494 1182	185 1192 1193
AOP 294 Increased reactive oxygen and nitrogen species(RONS) leading to increased risk of breast cancer	1632	1182 1492 1493 1494	1194 185 1192 1193
AOP 66 Modulation of Adult Leydig Cell Function Subsequent Glucocorticoid Activation in the Fetal Testis	653 654	655 656 657	505
AOP 67 Modulation of Adult Leydig Cell Function Subsequent to Estradiol Activation in the Fetal Testis	658 659	655 660 656	505
AOP 68 Modulation of Adult Leydig Cell Function Subsequent to Alterations in the Fetal Testis Protome	661	655 657 656	505
AOP 107 Constitutive androstane receptor activation leading to hepatocellular adenomas and carcinomas in the mouse and the rat	715	1214 716 774	719
AOP 108 Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase leading to hepatocellular adenomas and carcinomas(In mouse and rat)	724	768 209 726 769	719
AOP 117 Androgen receptor activation leading to hepatocellular adenomas and carcinomas(In mouse and rat)	785	716 774	719
AOP 118 Chronic cytotoxicity leading to hepatocellular adenomas and carcinomas(In mouse and rat)	786	787 774	719
AOP 37 PPARalpha-dependent liver cancer	227	1170 716 1171	719
AOP 153 Aromatase Inhibition leading to Ovulation Inhibition and Decreased Fertility in Female Rats	964	965 966 967 968 969 970 971	972
AOP 345 Androgen receptor(AR) antagonism leading to decreased fertility in females	26	286 971	972



[그림 III - 30] 직업성 질환 특이 AOPs 분석 및 Key events relationship 제시



[그림 III - 31] AOPs 분석에 대한 Taxonomic 분류

임자운(반올림)의 ‘반도체 노동자의 업무상 질병 인정 사례 분석’(2018) 이라는 발표자료(그림 III-16)는 반도체산업에서 발생한 업무상 질병에 대한 인정 사례와의 상관성에 대한 분석을 한 것으로, 이에 따르면 아래와 같은 대표적인 인정 사례를 찾을 수 있었다.

“이들 인정 사례들을 종합하면, 성별로는 여성이 17명으로 남성(9명)보다 훨씬 많았고, 전체 26명 중 14명은 이미 고인이 되었다. 사업장으로는 ‘삼성전자 기흥공장’ 출신 노동자들(14명)이 제일 많고, 직책으로는 ‘오퍼레이터(17명)’ 출신이, 담당 공정으로는 ‘식각’ 공정(8명)이 제일 많았다. 근무기간은 1983. 9.부터 2014. 10. 사이에 짧게는 1년 8개월 길게는 22년 11개월까지 넓게 분포되어 있었다. 질병으로는 백혈병이 제일 많고(7명) 그 다음으로는 재생불량성빈혈·유방암·뇌종양·다발성경화증(각 3명), 림프종·폐암(각 2명), 난소암·불임·다발성경신경병증(각 1명) 순이다.”(임자운, 2018)

이상의 연구결과를 정리하여, AOPs 분석한 반도체산업 화학물질 및 해당 공정들을 표 III-21에 나타냈다.

<표 III - 21> AOPs 분석한 반도체산업 화학물질 및 해당 공정들

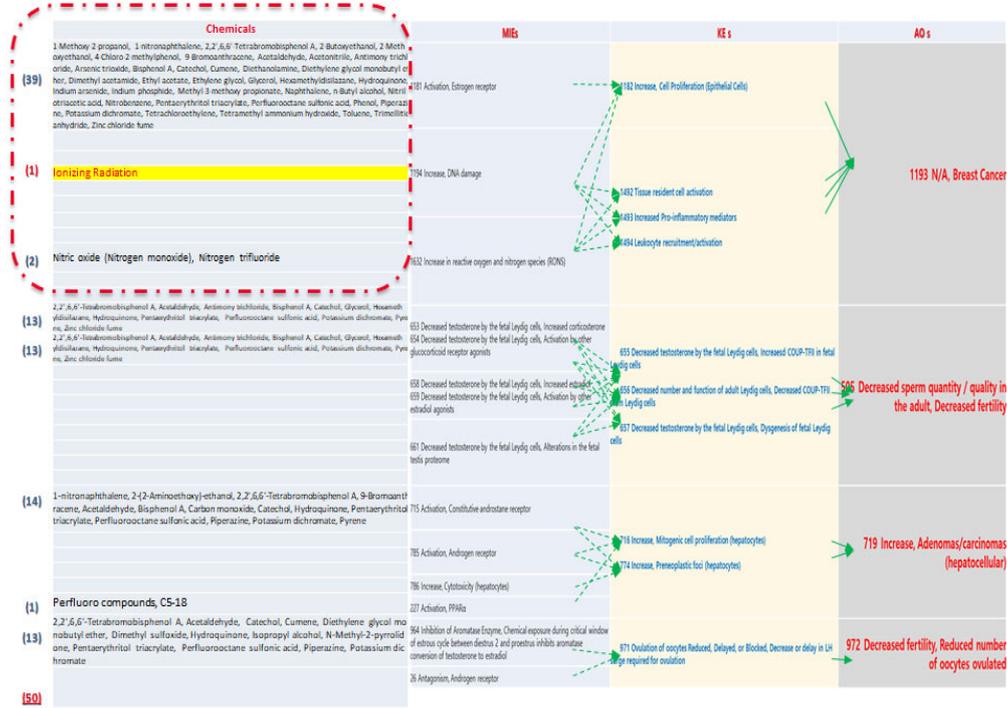
Chemicals	Processes
1-Methoxy-2-propanol	웨이퍼 가공라인, 포토(PR용제)
1-nitronaphthalene	Small Molecule Semiconductor Building Blocks
2-(2-Aminoethoxy)-ethanol	웨이퍼 가공라인
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	Semiconductor and other electronic component manufacturing
2-Butoxyethanol	칩 조립라인 전반
2-Methoxyethanol	manufacture wafers for the semiconductor industry
4-Chloro-2-methylphenol	Semiconductor Manufacturing
9-Bromoanthracene	OLED 발광체 제조용 중간체
Acetaldehyde	칩 조립라인, 몰드공정 등
Acetonitrile	Semiconductor Electrodes
Antimony trichloride	Semiconductor Manufacturing
Arsenic trioxide	Semiconductor Manufacturing
Bisphenol A	Packaging
Carbon monoxide	웨이퍼 가공라인
Catechol	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)
Cumene	반도체의 direct photocatalytic hydroxylation of benzene에서 benzene의 대체제 Stripper : 반도체 포토 공정 중 포토레지스트(Photo-resist) 패터닝 및 현상 후 불필요한 포토레지스트 층을 제거하는데 사용
Diethanolamine	
Diethylene glycol monobutyl ether	Semiconductor Manufacturing
Dimethyl acetamide	포토(희석제)
Dimethyl sulfoxide	Stripper : 반도체 포토 공정 중 포토레지스트(Photo-resist) 패터닝 및 현상 후 불필요한 포토레지스트 층을 제거하는데 사용
Ethyl acetate	칩 조립라인, 칩 접착, 몰드, 솔더불부착 공정 등
Ethylene glycol	웨이퍼 가공라인, 건식식각, CVD, 이온주입(과거 6인치)
Glycerol	칩 조립라인, 솔더불부착 공정
Hexamethyldisilazane	HMDS was used to silanize the surface of silicon wafer
Hydroquinone	A Semiconductor and Fluorescence Dual-Mode Room-Temperature Ammonia Sensor Achieved by Decorating Hydroquinone Into a Metal-Organic Framework
Indium arsenide	a semiconductor composed of indium and arsenic Electronic grade in semiconductor devices, injection lasers, and experimental solar cells. Single crystals of indium phosphide for the manufacture of semiconductor wafers are prepared by the liquid encapsulated Czochralski method.
Indium phosphide	Indium combines with several non-metallic elements, including phosphorus, to form semiconducting compounds. Gallium arsenide can substitute for indium phosphide in solar cells and in many semiconductor applications.
Ionizing Radiation	이온주입 장비에서 전리방사선(X-선 및 감마선) 발생, 장비 점검, 수리 및 교체 등을 위해 이온주입 장비에 접근하는 경우 전리방사선에 노출될 수 있음, 인터록을 해제한 상태에서 이온주입장비 내부로 신체가 들어갈 경우 전리방사선에 노출될 수 있음.
Isopropyl alcohol	웨이퍼 가공라인- 포토(PR용제), 세척제(PM작업등) 칩 조립라인 - 유지보수, 세정 등
Methyl-3-methoxy propionate	웨이퍼 가공라인, 포토(PR용제)
Naphthalene	simple organic semiconductor
n-Butyl alcohol	Semiconductor Manufacturing

Nitric oxide(Nitrogen monoxide)	웨이퍼 가공라인, 확산
Nitrilotriacetic acid	Chemical Bath Deposition Of Group II-vi Semiconductor Thin Films For Solar Cells Applications
Nitrobenzene	Semiconductor Manufacturing
Nitrogen trifluoride	a high purity special gas used as a cleaning agent for semiconductor and LCD manufacturing equipment, and as a dry etching agent.
N-Methyl-2-pyrrolidone	칩 조립라인, 웨이퍼 가공라인- 포토(PR제거, 현상액)
Pentaerythritoltriacylate	DIE ATTACH MATERIAL FOR MANUFACTURING SEMICONDUCTOR DEVICE
Perfluoro compounds, C5-18	Semiconductor Factory(Inverter, Electrical Panel, etc.)
Perfluorooctane sulfonic acid	Photomicroolithography
Phenol	칩 조립라인, 몰드공정 등
Piperazine	칩 조립라인, 후면연마공정
Potassium dichromate	Conversion of Cr(VI) to Cr(III) in an aqueous medium by photocatalytic reduction using UV radiation and ZnO semiconductor catalyst has been investigated using potassium dichromate as the model Compound. The initial rate of the photochemical method was found to be independent of the concentration of potassium dichromate.
Pyrene	Spin-On-Hardmask공정용 초고순도 소재
Tetrachloroethylene	칩 조립라인, 칩 접착, 몰드, 테스트 공정 등
Tetramethyl ammonium hydroxide	웨이퍼 가공라인- 포토(현상액) 칩 조립라인 - 후면연마공정
Toluene	칩 조립라인, 몰드공정 등
Trimellitic anhydride	Epoxy resin composition for encapsulation and semiconductor device
Zinc chloride fume	Semiconductor Manufacturing

##### 5) 화학물질 발암성 추정도구로서의 AOP : 단일물질 vs. 혼합물질에서

이상의 결과를 바탕으로 고찰해 보면, 단일물질에 대한 AOP는 화학물질 관련 정보의 양과 질에 상당히 의존하며, 또한 동 AOP의 신뢰도가 높아야 이를 바탕으로 다른 화학물질의 AOP를 추론할 수 있는 feedback과 같은 양상을 보임으로써 마치 “피비우스의 띠”를 연상케 하였다. 이에 반해, 혼합물질의 AOP에서는 각 화학물질이 갖는 독성영향들의 관계성(KER) 및 종말점(AO)의 파악을 용이하게 하는 것으로 판단되었다(그림 III-32).

추가적으로 그림 III-20과 같이 각 화학물질들에 대한 정보 및 독성 기준 분류(Categorizing)를 통한 WoE 근거자료들을 별도 정리하였으며, 그 결과의 일부를 표 III-22에 나타냈다. 전체 자료는 부록 3에 나타냈다.



[그림 III - 32] 화학물질 발암성 추정도구서의 AOPs 분석 결과

<표 III - 22> 발암성 추정도구로서의 AOP 분석(일부 발취)

Chemicals	CAS No.	WoE (Cat. Inf.)	WoE (Cat. Tox.)	GHS	In Process	Etc.
1-Methoxy-2-propanol	107-98-2	Cat. 4	Cat. VI	인화성 액체 : 구분3	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)	
1-nitronaphthalene	86-57-7	-	Cat. II	인화성 고체 : 구분2 급성 독성(경구) : 구분3 만성 수생환경 유해성 : 구분2	OLED 소자의 가지발광제 제조용 '19 과제 중간제	
2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Cat. 7	Cat. IV	특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기계 자극) 급성 수생환경 유해성 : 구분1 만성 수생환경 유해성 : 구분1	Semiconductor and other electronic manufacturing	component
2-Butoxyethanol	111-76-2	Cat. 4	Cat. I	급성 독성(경구) : 구분4 급성 독성(흡입: 증기) : 구분3 피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 발암성 : 구분2	칩 조립라인 전반	
2-Methoxyethanol	109-86-4	Cat. 6	Cat. II	인화성 액체 : 구분3 급성 독성(흡입: 증기) : 구분4 생식독성 : 구분1B 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분1 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분2	manufacture wafers for the semiconductor industry	

82... 반도체산업 화학물질 독성발현경로 수준별 DB구축 연구

4-Chloro-2-methylphenol	1570-64-5	Cat. 7	Cat. II	급성 독성(흡입: 분진/미스트) : 구분3 피부 부식성/피부 자극성 : 구분1 생식세포 변이원성 : 구분1B 급성 수생환경 유해성 : 구분1 만성 수생환경 유해성 : 구분1	Semiconductor Manufacturing	
9-Bromoanthracene	1564-64-3	-	Cat. II	자료없음	OLED 발광체 제조용 중간체	'19 과제
Acetaldehyde	75-07-0	<b>Cat. 5</b>	<b>Cat. I</b>	인화성 액체 : 구분1 급성 독성(경구) : 구분4 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 <b>발암성 : 구분1B</b> 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기계 자극)	몰드공정, 칩 조립라인	
Acetonitrile	75-05-8	Cat. 6	Cat. II	인화성 액체 : 구분2 급성 독성(경구) : 구분4 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기계 자극)		
Antimony trichloride	10025-91-9	Cat. 8	Cat. II	금속부식성물질 : 구분1 급성 독성(경구) : 구분4 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 만성 수생환경 유해성 : 구분2	Semiconductor Manufacturing	
Arsenic trioxide	1327-53-3	<b>Cat. 6</b>	<b>Cat. I</b>	급성 독성(경구) : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분1 <b>발암성 : 구분1A</b> 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기계 자극) 급성 수생환경 유해성 : 구분1 만성 수생환경 유해성 : 구분1	Semiconductor Manufacturing	
Bisphenol A	80-05-7	Cat. 5	Cat. III	심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분1 피부 과민성 : 구분1 생식독성 : 구분1B 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분2	Packaging	
Catechol	120-80-9	<b>Cat. 7</b>	<b>Cat. I</b>	급성 독성(경구) : 구분3 급성 독성(경피) : 구분3 피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분1 생식세포 변이원성 : 구분2 <b>발암성 : 구분2</b>	웨이퍼 가공라인, 포토(PR제거)	
Cumene	98-82-8	-	<b>Cat. I</b>	인화성 액체 : 구분3 <b>발암성 : 구분2</b> 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기계 자극) 흡인 유해성 : 구분1 만성 수생환경 유해성 : 구분2	반도체의 direct photocatalytic hydroxylation of benzene에서 benzene의 대체제	

## 8. 2차 자문회의('20.10.23) 기술자문 및 이를 반영한 보완 추진

- 1) 발암관련 AOP 개발은 low dose, long-term exposure가 고려되어야 되기 때문에 실제 연구사업 시작 시에는 가능한 단순한 AOP부터 시작하는 것을 권장하였으며, 실제 본 연구에서는 발암관련으로 AOPwiki에서 검색되는, AOP\_107(Constitutive androstane receptor activation leading to hepatocellular adenomas and carcinomas in the mouse and the rat)와 AOP\_200(Estrogen receptor activation leading to breast cancer)를 기본틀로 하여 추가적인 정보인 Key events를 데이터베이스화 하는 방법으로 수행하였다.
- 2) 산업현장에서 실제 사용되는 물질에 대한 정보를 기반으로 복합 AOP 개발과 노출 시나리오(복합노출)을 확보하는 것이 필요하며, 이와 관련해서는 '21년도 연구과제로 수행예정인 “생물정보학(Bioinformatics) 기법을 이용한 혼합물질 독성기전 연구”에서 구체적으로 연구할 계획이다. 다만, 본 연구에서 활용한 참고문헌(김수근 등, 2007)에서 도출한 반도체산업 화학물질 중 그 노출 시나리오(Exposure scenario; ES)를 구체적으로 보일 수 있는 몇 가지 화학물질들에 대한 노출 시나리오를 아래 표 III-23에 나타내었다.

화학물질관리는 위험성(Hazard) 관리에서 위해도(Risk) 관리로 전환되면서 노출 시나리오를 이용한 화학물질의 위해도 평가(Risk assesment)가 필요하게 되었다. REACH는 화학물질에 의한 인간과 환경에 있어서의 안전성의 입증 책임을 위해 유해성이 높고, 생산량이 많은 물질에 대해서 다양한 용도를 모두 등록하는 것이 필요하게 되었으며, 그 용도 마다 노출 시나리오를 개발하여 위해도 평가 보고서를 작성해야 한다.

반도체산업에서도 이를 기반으로 국내의 사업장과 노동자들에게 화학물질에

대한 위해도 평가를 지원할 수 있도록 하여야 할 것이며, 해당된 위해도 관리 기법을 제시하여야 하며, 화학물질 관리를 위한 타당한 위해도 평가체제를 구축하고, 화학물질의 생애 단계의 어느 단계에서도 노출 상황에 따른 위해도 평가와 위해도 관리방법을 제시하는 것이 필요하다. 화학물질 독성발현경로(AOP)를 작업장에 적용하기 위해 각 화학물질별 반도체산업에서의 노출 시나리오에 대한 자료를 제시함으로써 노동자 건강보호를 위한 화학물질 정보로 활용할 수 있도록 하는 것이 중요하다.

**<표 III -23> 몇 가지 반도체산업 화학물질의 노출 시나리오(ES)**

Chemicals	Exposure scenario(ES)
삼수소화 비소 Arsine (CAS No. 7784-42-1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>국내에서 삼수소화비소의 사업장은 반도체(전력용)제조, 반도체칩 제조, 기타 비금속 제련업에서만 사용되고 있는 실정이다. 삼수소화비소는 유기 합성과 전기 전도성을 증가시키기 위해 초고순도의 크리스탈에 사용하는 도핑제로 반도체 제조를 위한 전자 산업에서 사용한다.</li> <li>노출 시나리오(ES) : 반도체 제조(MP 공정) IMP 가공(이온주입)공정은 밀폐형 부스에서 작업이 자동으로 이루어지며, 작업자는 기계세팅 및 장비점검 등의 작업을 하고 있다. 작업자는 방진복, 마스크, 방진화 등을 착용하고 작업장에는 밀폐형 국소배기장치가 설치되어 있다.</li> </ul>
포스포러스 옥시클로라이드 Phosphorus oxychloride (CAS No. 10025-87-3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>가소제(Plasticizers) 및 수압액(Hydraulic fluids) 제조에 사용되며, 반도체급 실리콘에 첨가하는 미세한 불순물로 사용된다.</li> <li>노출 및 결정인자 : 직업적 노출군은 아세틸셀룰로오스 제조자, 청동 합금 제조자, 연막탄 및 발연제 제조자, 살충제 및 쥐약 제조자, 화학비료제조자, 전자 발광 코팅 제조자, 그리고 반도체 제조에 관련된 작업자들이다.</li> <li>노출 시나리오(ES) : 반도체 제조(현장점검) 포스포러스 옥시클로라이드는 반도체 공장에서 안정된 인의 공급체로서 사용된다. 인은 실리콘 웨이퍼에 N-type층을 만드는 데에 도펀트(Dopant)로 작용한다. 작업자는 반도체 제조 설비 및 공정을 점검 시 포스포러스 옥시클로라이드에 노출될 수 있다.</li> </ul>
디옥산 Dioxane(Diethyl dioxide) (CAS No. 123-91-1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>유기물질 및 일부 무기물질의 용제와 염소화 용제의 안정제 등으로 사용된다.</li> <li>노출 시나리오(ES) : 반도체 제조(현장 관리) 반도체 제조 공정 중 감광액(Photo resist, PR) 도포는 빛에 민감한 물질인 PR을 웨이퍼 표면에 고르게 도포시킨다. 이 단계에서 사용되는 감광제가 디옥산을 사용하여 PAC공정을 통해 만들어진 것이고, 감광액 도포의 공정에 사용되고, 노출이 발생할 수 있다. 현장 관리 중 노동자에게 누출로 인한 디옥산에 노출이 발생할 수 있다. 단결정성장 → 규소봉 절단 → 웨이퍼 표면연마 → 회로설계 → MASK제작 → 산화공정 → 감광액도포 → 노광 → 현상 → 식각 → 화학기상증착 → 금속배선 → 웨이퍼 → 자동선별 → 칩접착 → 금속연결 → 성형 → 최종검사</li> </ul>
염소 Chlorine (CAS No. 7782-50-5)	<ul style="list-style-type: none"> <li>내염성 물질 제조 시 사용, 리튬 또는 아연을 포함한 전지 등에 사용된다.</li> <li>노출 시나리오(ES) : 반도체 제조(식각 작업) 반도체 제조는 실리콘이나 게르마늄 등을 이용하여 결정품을 만들고 이를 필요한 크</li> </ul>

<p>1,1,2-트리클로로에탄 1,1,2-Trichloroethane (CAS No. 79-00-5)</p>	<p>기로 잘라 웨이퍼를 제조하고 이 웨이퍼를 산화, 에칭, 확산, 이온주입, 금속화 과정 등을 거치는 반도체 가공공정을 거쳐 각종 칩을 만든다. 이 중에서 염소에 노출될 수 있는 공정은 식각 공정이다. 그러나 공정은 밀폐공정이므로 호흡기, 피부 노출의 가능성은 낮다. 염소는 가스상으로 존재하거나 액상으로 노출되더라도 기화되기 쉬우므로 피부 등에 남아있을 가능성은 낮다.</p> <p>반도체 재료 → 화학적 정제 → 물리적 정제 → 주괴의 절단 → 웨이퍼 제조 → 표면처리 → 산화에피탁스 → 리소그래피 → 식각, 미세식각 → PN 접합 제작 → 배선형성(금속화) → 집적화 → 격자분리</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 지방, 수지, 왁스 등의 용제로도 일부 사용되고 있으나, 대부분은 염화 비닐리덴의 제조 등 화학공정의 중간물질로 사용되고 있다. 독성이 적은 대체물질이 많이 있으므로 전체적인 사용량은 많지 않다. 한 이성질체는 사염화탄소의 대체물로 쓰이는 1,1,1-트리클로로에탄으로 기계의 냉세척 용매로 쓰인다.</li> <li>▪ 노출 시나리오(ES) : 반도체 제조공정에서 세정제로 사용 트리클로로에틸렌이나 1,1,2-트리클로로에탄, 테트라클로로에틸렌 등은 반도체 제조공정에서 세정제로 사용된다. 제품을 세정액 속에 담가서 불순물을 제거한다. 1,1,2-트리클로로에탄을 이용하여 반도체 세정 시 작업자에게 노출될 수 있다.</li> <li>▪ 알킬화, 중합, 에스테르화, 축합, 고리화, 수화, 탈황, 질화, 할로겐화, 산화반응에서 촉매로 사용되며, P형의 도핑 팬더로서 이온주입법이나 광섬유 제조용, 반도체 제조용(도핑용)에 사용된다. 삼불화붕소는 무기화합물, 유기화합물과 착화합물을 만들기 쉽고, 단체나 액체, 고체를 임의의 형태로 사용할 수 있으므로 매우 편리하게 사용된다.</li> <li>▪ 노출 시나리오(ES) : 반도체 제조용(도핑) 게이트 스택(Stack) 및 소스-드레인 영역을 구비하는 표면층(A surface layer)에 도펀트 가스(Dopant gas)인 삼불화붕소를 도포하고, 소스-드레인 영역을 동시에 확산 도핑한다. 이렇게 도핑하는 공정에서 노동자에게 노출될 수 있다.</li> </ul>
<p>삼불화붕소 Boron trifluoride (CAS No. 7637-07-2)</p>	

\* 출처: 김수근 등. 화학물질 노출 시나리오 정보 제공을 위한 표준모델 작성. 2007. 산업안전보건연구원 위탁연구용역 과제(연구원 2007-110-1035)

3) 연구결과의 향후 활용으로, 발암성 물질로 예상되고 발암성 관련 AOP를 갖는 것으로 결과가 나온 화학물질들 중 information-based WoE가 낮은 물질들에 대한 새로운 정보생산(특히 만성발암성 흡입독성시험)이 필요하며, 취약한 정보가 어디인지를 알 수 있도록 정성분석을 통해 AOP 활용을 어디에 할 것인지를 구체화(첫째, 흡입독성시험 사업에서 시험대상물질 선정 등과 더불어 예측독성평가 사업에 활용하고, 둘째, 반도체산업 노동자 및 안전보건관리자와, 화학물질 관련 정책입안 기관(고용노동부 등)에서 관련 제도개선에 활용)하여 동 연구자료를 활용목적에 맞게 재정리할 것이다.



## IV. 고찰

### 1. 독성발현경로(AOP) 기법

화학물질 유해성·위험성을 평가하기 위한 화학 구조와 물리화학적 및 생물학적 데이터의 상관관계는 이제 정성적 및 정량적 구조-활동 관계(QSAR) 및 고급 계산방법을 이용하며, 결정지원 도구로서 독성예측을 위한 *in silico* 방법론의 채택은 이제 독성 종점(End point)에 대한 발달 및 규제 상황 모두에서 일반적인 관행이 되었다. 이러한 도구의 상대적 성공은 모델의 결과를 해석하고 적용하는 것과 관련된 추가 문제를 밝혀냈다. 여기에는 부정적인 예측의 개념과 정량적 예측을 위한 시험자료의 사용 탐색이 포함된다. 생물학적 시스템에서 기계적인 경로에 대한 이해부족을 포함한 여러 가지 요인으로 인해 장기독성(Organ toxicity)과 같은 복잡한 종말점을 모델링하면 새로운 과제가 발생하며, 이러한 과제를 해결하기 위해 모델과 데이터를 배열하는 구성으로 AOP(독성발현경로) 기법의 사용이 검토된다.

돌이켜 보면, *in silico* 모델에서 독성예측이 모델링되는 종말점이 하나(또는 소수)의 분자개시사건(MIE)에 의해 지배되고 흡수, 분포(ADME)가 제한되는 경우 가장 높은 수준의 수용 및 적용을 보여 주었다는 것이 분명해졌다. MIE는 화학물질과 생물학적 표적 간의 상호작용을 설명하며 독성발현경로(AOP)를 통해 독성 종말점에 연결된다(Ankley GT *et al.*, 2010). 피부감작 및 변이원성과 같은 종말점에 대해 독성은 화학 반응성에 의해 크게 좌우되며, 각각의 MIE인 단백질 또는 DNA 부가물의 형성을 초래한다. 대사활성화 및 비활성화가 이들 MIE의 선행자일 수 있지만 고려해야 할 ADME 요소는 비교적 적다. 따라서 이러한 경우에 광범위한 화학물질의 활성이 평가될 수 있는 모델(즉, 글로벌 모델)은 생물학적 설명의 수용 가능한 시뮬레이션을 제공하는 단일 표

현자(Descriptor) 세트(중중 화학적 단편)로부터 생성될 수 있다. 지난 10여 년 동안, 독성시험을 위한 혁신적인 *in vitro* 및 *in silico* 도구 및 방법을 개발하기 위한 많은 노력이 시작되었으며, 가장 눈에 띄는 것은 유도 만능 줄기세포(iPSC) 유래 사람세포의 사용, 3차원(3D) 세포/조직 모델의 개발, 조작된 사람 “유전자 칩” 마이크로-스케일 생리학적 시스템, 세포 과정 및 형태 형성의 수학적 모델링, 독성발현경로(AOP), 독성에 대한 분자 개시 사건(MIE) 아틀라스 및 차세대 정량적 구조-활동 관계(QSAR) 모델 등이 이에 해당된다(Knudsen TB *et al.*, 2015; Elmore SA *et al.*, 2014; OECD, 2013a,b,c).

## 2. 독성발현경로(AOP)의 도입 배경 및 목적

전통적인 독성평가 방법은 한 종의 화학물질을 하나의 실험동물에서 시험하는 방법(Whole animal toxicity)이었으나, 이러한 방법은 시간, 경제적인 문제로 한계점에 달해 화학물질의 독성발현(Adverse effect)을 예측할 수 있는 과학적인 모델과 방법론에 대한 필요성이 대두되었다. 최근 독성유전체, 생물정보학, 시스템생물학 및 전산독성학 등의 발달에 힘입어 효율적이고 경제적으로 세포와 조직 수준의 연구를 동시에 수행할 수 있게 되었으며, 이러한 새로운 접근법은 독성 예측에 혁명적인 변화를 일으키고 있다. 이러한 변화 속에서 독성발현경로(AOP)가 등장하였으며, AOP는 다중-오믹스 데이터를 수집하고 분석하여 분자 수준의 지표를 위해성평가와 같은 환경규제 정책에 활용할 수 있도록 하는 기법이다. AOP는 분자수준의 현상에서부터 관찰할 수 있는 최종 악영향까지의 기전을 묘사한 생물학적 지도라고 할 수 있으며 다음으로 구성되어 있다(OECD, 2013).

- 분자수준초기현상(MIE, Molecular initiating event): 화학물질과 생물학적 표적이 상호작용을 일으키는 분자수준초기현상에서 진행되는 경로(DNA 결합, 단백질 산화, 수용체/리간드 상호작용 등)

- 주요현상(KE, Key event): 순차적인 생물학적 활동을 통해 진행되는 경로 (유전자 활성화, 세포 화학의 변화, 조직 발달 등)
- 악영향 또는 독성발현(AO, Adverse outcome): 사람이나 생태학적 위해성 평가인자와 관련된 악영향(사망, 생식 장애, 암, 멸종 등)

분자 수준의 현상(MIE)에서 세포 및 조직 반응(KE)를 통해 눈으로 관찰할 수 있는 최종 단계의 악영향(AO)까지 모든 기전을 표현한 생물학적 지도로서 AOP 경로상 동일한 MIE/KE로 작용하는 화학물질 그룹 전체에 대한 독성을 예측가능하며, 분자 지표를 위해성 평가 등 규제 정책에 활용할 수 있도록 하는 기본 틀로 활용하게 된다.

AOP 사례로는 화학물질 그룹화, 위해요소 확인 및 우선순위화, 통합전략 구상, 정량적 위험평가 및 독성예측 시스템화 등이 있다. 지식기반 독성발현경로(AOP-KB)는 OECD 주관의 웹기반플랫폼 구축을 통해 데이터 수집 및 등록된 AOP들을 제공하는 사이트이다. AOP-KB의 데이터는 지속적으로 업데이트되어 OECD의 시험지침, 구조활성관계(QSAR) 및 화학물질시험평가 통합접근법(IATA)<sup>1)</sup> 등에 활용되며, 정부의 화학물질 규제에 AOP-KB의 정보를 활용하게 되면 과거 동물시험 기반의 화학물질 규제 결정 방식의 변화가 예상된다. 현재 AOP의 구축은 미국이 주도하는 가운데 EU, 스위스, 캐나다, 영국, 일본, 우리나라 및 벨기에, 핀란드, 노르웨이, 아일랜드 등이 참여하고 있다.

OECD는 독성발현경로(AOP)를 통해 화학물질이 사람이나 야생생물에 어떻게 악영향을 미치는지에 대한 지식을 보다 더 잘 활용하기 위해 노력 중이며, 규제가 필요한 화학물질의 확인은 AOP 지식에 기반을 두는데, AOP에 관한 지식은 화학물질이 어떠한 독성경로와 작용 기전을 거쳐 유해한 작용을 유발하는지를 이해하는 수단을 제공하고 있다. OECD AOP 개발프로그램에서는 2012년 이후 화학물질 규제와 관련한 의사결정에 보다 효과적으로 활용할 수 있도록 종합적 AOP 체계 구축을 선도해 왔으며, 그 주요한 성과로 OECD는 미국

1) IATA : Integrated Approaches to Testing and Assessment

환경보호처(EPA), 유럽연합 합동연구센터(JRC) 공동으로 AOP 지식베이스(Knowledge base)를 구축했다.

### 3. 현재 AOPwiki의 구성 및 향후 활용방안

AOPwiki 내에서의 전형적인 AOP는 분자적 초기 현상(MIE, Molecular initiating event), 부작용(AO, Adverse outcome), 연관된 일련의 중간 핵심현상(KE, Key event)을 설명하는 일련의 논문과 표, MIE, KE, AO를 연결하는 인과관계는 핵심현상관계(KER, Key event relationships) 페이지에 이를 뒷받침하는 증거와 함께 제시, AOPwiki는 기본값으로 읽기 전용으로 일반에 공개되며, 사용자 등록과 로그인 후 의견을 달거나 자료를 추가할 수 있다. 즉 새로운 AOP를 추가하고자 하는 경우에는 AOP 개발 프로그램에 먼저 프로젝트 제안을 해야 한다. 현재 AOPwiki는 초기단계로 다수의 AOP가 구축 중이며 제시된 의견이나 내용도 다소 제한적인 상황이나, 초기 단계의 AOP KB를 공개함으로써 더 많은 이해관계자의 참여를 촉진하고 있다.

#### (1) 독성발현경로의 개발 및 활용 가능성 : MIE, KE, AO의 확인

AOP는 MIE, KE, AO의 3가지 단위로 구성되며 모든 AOP는 이 3가지가 모두 명확히 확인되어야 하고, AOP를 개발하기 위해서는 다음을 포함하여 다양한 데이터를 사용할 수 있다.

- 경로를 시작할 수 있는 화학물질의 유형에 대한 구조적 정보
- 상대적 반응도나 화학-생물학 상호작용을 측정하는 *in chemico* 방법
- AO와 직접적으로 관련된 종말점을 측정하는 *in vivo* 실험

생물학적 시스템의 화학물질 교란은 분자수준에서 일어나며, 화학물질은 하나 이상의 분자 표적과 상호작용할 수 있다. MIE는 AOP의 기본적인 단계(Anchor)나 기초가 되므로 명확히 정의되어야 하는데 주로 수용체 결합이나

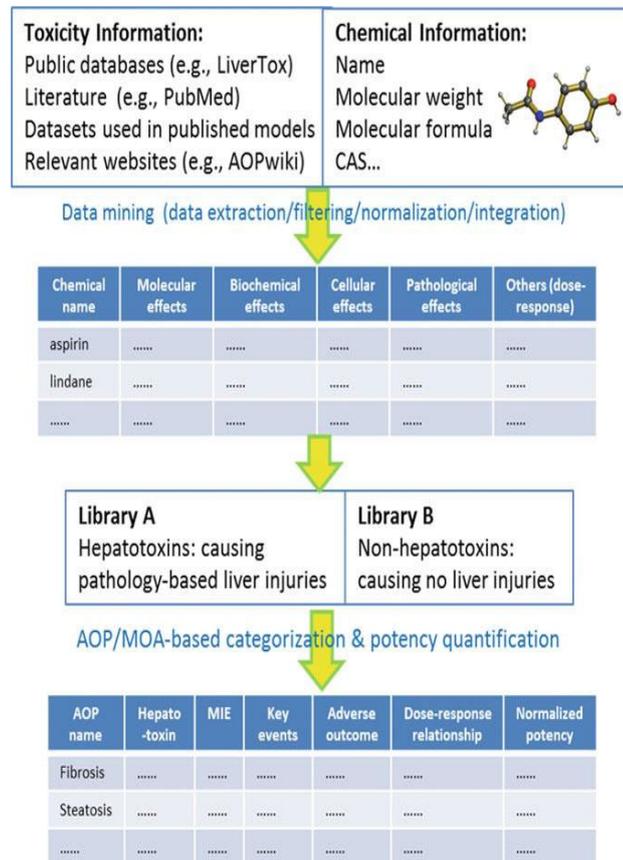
단백질 결합(효소 등), DNA 결합의 형태로 정의된다.

MIE와 AO 사이에 있는 KE의 모음을 반응 매트릭스라고 하는데 이것이 많아질수록 독성은 복잡해지게 된다. KE를 확인하기 위해서는 AOP의 생리학적 경로에 대한 이해가 필수적인데, KE에 대한 정보를 얻기 위해서는 기존 문헌 검토가 필요하며, 이것은 AOP 개발에서 매우 중요한 단계이다. KE가 되기 위해서는 실험적으로 평가될 수 있어야만 하며, 믿을 수 있고, 특정한 AO와 관련이 있어야 한다.

AO는 세포/조직, 기관, 기관계, 개체, 집단, 생태계 등 생물학적 조직의 여러 수준에 따라 정의될 수 있다. 다수의 현상(반복투여독성 등)이나 축적(신경독성 등) 또는 특정 생활 단계(발달독성 등)와 관련된 결과로 나타나는 장기적인 건강 종말점 등으로 나뉜다.

## (2) 활용 가능성

AOP는 위해성평가에 사용될 수 있는 정보를 제공하면서, 과학적 설명을 제시해 주지 못하는 한계로 인해 규제당국에 의해 널리 활용되지 못했던 비동물 대체시험법의 활용을 크게 증가시킬 수 있다. AOP는 *in chemico* 또는 *in vitro* 수준에서 측정된 현상이 *in vivo* 수준에서 측정된 현상과 이어진다는 상향식 접근법으로 (1) MIE와 KE로부터 관찰되는 최종 AO를 설명하는 방법과 (2) MIE와 KE를 결정한 후 AO를 예측하는 방법이 있을 수 있다. 두 번째 방법을 통해 위해성평가에서 전통적인 동물실험을 줄일 수 있으며, 화학물질에 대한 생물정보 수집에 *in silico*와 *in vitro*를 사용하는 방향으로 나아가게 한다 (Burden *et al.*, 2015; 그림 IV-1).



**[그림 IV-1] AOP에서 독성작용 양상(Mode of action; MoA) 또는 분자개시사건(MIE)에 기초한 화학물질 라이브러리 준비의 예**

번역 독성학 관점에서, 시험 시스템 간의 분석법을 포괄적으로 탐색하고 전 임상 독성 스크리닝에 유용한 정보를 제공하는 것이 매우 중요하다. 기존의 연구는 번역 과학의 관점에서 다음 다섯 가지 질문에 답하기 위해 독성유전체학 (TGx) 기술을 계산적으로 사용하는 것으로 보인다.

1. *in vitro* 분석으로 *in vivo* 결과를 예측할 수 있는가?
2. 단기 분석(하루)이 장기 분석(예 : 28 일 분석)을 대체할 수 있는가?

3. 분석 시스템 종점 사이의 외삽은 종속적인가?
4. 분석 시스템 사이의 외삽은 독성발현경로(AOP)와 관련이 있는가?
5. 독성유전체학(TGx) 시스템이 read-across에 추가 가치를 제공할 수 있는가?

분석 전이성이 AOP에 특이적인지 여부를 조사하기 위해, 상이한 AOP와 관련된 유전자 세트를 비교 독성유전체학 데이터베이스(CTD)로부터 추출하였다. CTD는 유전자, 화학물질 및 질병간의 상호 관계를 더 잘 이해하고 발전시키기 위한 포괄적인 자료를 제공하는 것을 목표로 한다. 본 연구에서는 <http://ctdbase.org/downloads/>에서 다운로드 한 CTD의 유전자 경로 연관 테이블을 사용했으며, 추가 분석을 위해 200개 이상의 유전자가 있는 경로들만 유지했다.

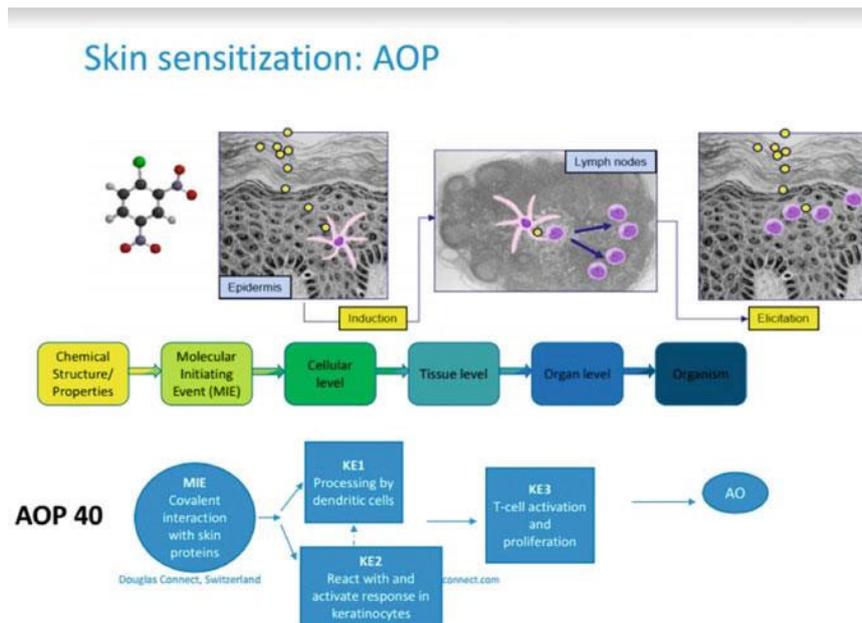
또 다른 중요한 발전은 독성발현경로(AOP)를 특성화하기 위한 조정된 노력이다(Ankley GT *et al.*, 2010; Villeneuve DL *et al.*, 2014). AOP는 주요 사건 관계(KER)로 지정된 일련의 주요 사건(KE)를 통해 분자 개시 사건(MIE)을 독성발현(AO)에 연결한다. 따라서 기계 정보는 공식적이고 품질 관리되며 투명한 방식으로 종말점에 연결될 수 있다. MIE 및 KE가 종종 특정 유전자, 단백질 또는 대사산물과 관련되어 있기 때문에 AOP는 전사체 및 *in vitro* 분석에 관한 기계 정보에 대한 생물학적 맥락을 기술하기 위한 귀중한 기법을 제공한다. 여기서 또 다른 개념인 독성작용 양상(MOA)를 언급하는 것이 유용하며, 이는 원칙적으로 AOP와 유사하지만 다른 강조점을 갖는다(Ankley GT *et al.*, 2010).

현재까지, 내분비장해물질(EDC)이 내분비 시스템에 영향을 미칠 수 있는 다양한 기전이 있다(Dayan & Panicker, 2009; Murk ATJ *et al.*, 2013; Gilbert ME *et al.*, 2012; Li F *et al.*, 2015). (a) 시상 하부-뇌하수체-생식선 / 갑상선 / 부신 축에서 거대분자 조절 기능에 영향을 미침, (b) 호르몬 합성 관련 효소 억제, (c) 호르몬 수송 단백질의 교란, (d) 호르몬 수용체의 활성화 / 억제 및/

또는 (e) 호르몬 대사 관련 효소의 억제. 따라서, 내분비 관련 질환 및 내분비 기능 장애를 유발하는 EDC의 내분비-연결 MOA는 소분자(독성 화학물질)와 생화학적 거대 분자들(표적) 사이의 상호 작용으로 요약될 수 있다(Gohlke & Hlebe, 2002; Rabinowitz JR *et al.*, 2009). 또한, EDC와 생물학적 표적 사이의 상호작용은 내분비-특이적 독성발현경로(AOP)의 중요한 분자개시사건(MIE)이었다(Allen TE *et al.*, 2014; Ankley & Edwards, 2018). 따라서, 내분비계 표적(호르몬 수용체, 합성 및 호르몬, 호르몬 수송 단백질 등의 신진대사 관련 효소)과 EDC의 상호작용을 연구하면 선별방법 개발, 우선순위 결정 및 내분비 관련 설명을 위한 길을 열게 될 것이다. 요컨대, 효소적 형질 전환은 이종 생물체제의 분포, 거동 및 독성학적 영향에 대한 결정적인 역할을 한다. 대체로, 이종 생물학의 효소 변형은 한 가지 장르의 분자개시사건(MIE)과 관련되며, 그 결과 독성 효과 또는 독성발현경로(AOP)를 초래한다. 따라서 대사 기전의 연구는 이종 환경오염물질의 독성 및 건강 위험 평가에 필수적이다.

통합시험전략(Integrated Testing Strategy, ITS)의 피부 감각 예인 피부감작 생물학은 피부의 화학적 노출에 대한 잠재적인 생물학적 활동 반응을 나타내는 일련의 주요 사건을 포함하는 독성발현경로(AOP)로 설명된다(그림 IV-2). 주요 사건에 대한 검증된 분석법은 ITS 목적을 위해 *in silico* 방법과 함께 사용될 수 있다. OECD 기법에는 “정의된 접근 방식”에 설명된 것처럼 다양한 전략 또는 알고리즘이 사용될 수 있는 ITS로 구성된 통합독성평가(Integrated Approaches to Test and Assessment, IATA)에 대한 지침이 있다. 최근 IATA를 재현하는 피부감작을 위한 ITS 애플리케이션 등이 개발되었으며(그림 IV-2; SaferSkin, 2017), Procter and Gamble에서 개발되고 베이지안 네트워크를 포함하는 정의된 접근 방식이 개발되었다. 베이지안 네트워크를 사용하면 누락된 정보를 극복할 수 있으며 데이터의 누적 증거를 기반으로 피부 민감성의 확률론적 가설을 전달할 수 있다(Jaworska JS *et al.*, 2015). ITS를 구축 할 때 더 클러스 커넥트(현재는 이름이 Edelweiss Connect(EwC)로 변경됨)가 오픈 소스

들을 선호했다. 과학 커뮤니티가 <https://its.douglasconnect.com>에서 평가할 수 있는 공개 오픈 액세스 참조 응용 프로그램이 제공된다.



**[그림 IV-2] 네 가지 주요사건(KE)과 관련된 피부감작성**

*In silico* 분석법을 의사 결정에 포함시키고 독성 시험에 대한 규제 수용을 가속화하는 또 다른 전략은 현재 시험 및 평가에 대한 통합 접근법(IATA)으로 대표되며(OECD, 2016a,b,c), 현재 이러한 대안적 방법을 통합하기 위한 실용적인 솔루션으로 제안되고 있으며, IATA는 weight of evidence 평가에서 물질에 관한 모든 이용 가능한 관련 정보를 고려하여 다양한 방법의 데이터를 결합하는 수단을 제공하여 규제 위험, 위해도 결정 또는 추가 시험의 필요성을 알리고 비동물적 접근법을 사용하여 위해도를 결정하고, 이와 동시에 규제의 부작용에 대한 정보를 제공하는 AOP(독성발현경로) 기법의 개발은 규제 의사결정을 위한 IATA의 개발을 용이하게 하는 생물학적 맥락을 제공한다(Tollefsen KE *et al.*, 2014). 예를 들어, 다른 경로에서 주요 사건을 예측하도록 설계된

QSAR과 같은 *in silico* 모델에서는 IATA의 유용한 정보 소스가 되어야 하며, 부작용을 직접 예측하는 QSAR은 WoE에 대한 신뢰를 높이는 데 유용할 수 있다(EC JRC Report, 2014). 그러나 규제 목적으로 비시험 방법을 적용할 때 위험성 평가자에게 중요한 질문은 모델의 재현성, 예측의 신뢰성에 관한 것이다.

EPA는 TSCA에 의해 규제되는 화학물질에 대한 동물실험을 줄이기 위한 전략에 대한 개요를 설명했으며, 척추동물 시험을 줄이기 위한 EPA의 전략을 마련하는 틀에는 새로운 접근 및 방법론(NAMs)이 주로 활용되고 있다. NAMs는 화학물질 유해성 및 위해성 평가에 대한 정보를 생산하는 데 사용할 수 있는 비동물 기술, 방법론, 접근법 또는 이들의 조합을 폭넓게 설명하는 용어로 채택되었다. TSCA 규제를 받는 신규 및 기존화학물질 모두 광범위하게 퍼져 있으며 표준화된 요구 정보가 부족하다. 그러므로 EPA는 이 전략 계획이 반드시 TSCA 결정을 내리는데 적절하고 목적에 적합한 NAMs를 채택하고 통합하는 다년간의 점진적 단계를 기술하고 있다(예 : 우선순위 선정을 위한 후보 선별, 우선순위 선정 및 위해성 평가). NAMs에는 위험(인체 건강 및 환경), 노출 및 환경 중 행적을 평가하는 방법과 의사결정을 위해 NAMs를 통합하는 다양한 접근 방법이 포함된다; 독성발현경로(AOP), 시험과 평가에 있어 통합적 접근법(IATA) 및 정의된 접근법(DA)과 같은 여러 가지 요소를 고려해야 한다.

2007년 미국 국립연구회의(NRC)에서 출판한 21세기의 독성연구에 대한 비전 보고서에서는 새로 등장한 기술을 기존의 독성평가에 적용하는 방안과 미래의 독성평가의 비전을 제시하였다. 이를 바탕으로 미국에서는 Tox21, ToxCast 등 최신 기술을 사용한 독성 스크리닝 프로그램을 수행 중이며, EU에서는 3R의 원칙에 따라 REACH에서 동물 실험을 최소화하고 대체시험법의 사용을 장려하고 있다. 이러한 흐름 속에서 OECD에서 화학물질의 악영향을 분자 수준에서 예측할 수 있는 기법인 독성발현경로(AOP) 개념을 확립하였다. AOP는 위해성평가에 사용될 수 있는 정보를 제공하면서, 과학적 설명을 제시해 주지 못

하는 한계로 인해 규제당국에 의해 널리 활용되지 못했던 비동물 대체시험법의 개발 및 활용을 크게 촉진할 수 있다. OECD에서는 이러한 대체시험법을 이용한 분자 수준의 지표를 위해성평가와 같은 환경규제 정책에 활용할 수 있도록 하는 기법으로 독성발현경로(AOP) 개념을 제시하고, AOP 및 *in silico*, *in vitro* 기법을 통합하여, 보다 복잡한 독성영향을 예측하고 독성평가지시스템을 투명하고 과학적으로 신뢰할 수 있는 방식으로 제공하기 위해 통합시험평가접근법(IATA)을 제시하였다. 현재까지는 유럽의 REACH만이 IATA 접근법과 근접한 대체시험 접근법을 사용하도록 장려하거나 요구하는 유연한 체계를 제공하고 있다. ToxCast에서는 *in vivo* 독성과 관련 있는 신뢰할만한 대체 *in vitro* 방법을 개발하고, 다중 분석에 근거하여 단일 분석이나 화학물질 구조만으로 예측한 것보다 예측력이 높은 독성 예측 모델을 개발하고, 이러한 *in silico* 및 *in vitro* 방법을 종합하여 독성시험이 필요한 수많은 화학물질의 스크리닝을 수행하는 것을 목표로 하고 있다. 스크리닝을 통해 얻은 정보는 심층 분석을 수행하기 위한 우선순위를 정하고, AOP와 같은 상위 수준의 분석에 사용할 수 있다. 여러 생물학적 수준에서 정확하게 기술된 현상으로 구축된 AOP는 다양한 목적으로 사용될 수 있는 기전 정보를 제공하며, 어떤 주요 현상이 과학적으로 확인되면 그 현상을 직접적으로 분석할 수 있는 *in vitro*와 *ex vivo* 분석법의 개발을 촉진하므로 OECD Test Guideline Programme에 기여할 수 있으며, 이러한 분석법을 연결하면 규제를 목적으로 사용할 수 있는 종말점과의 관계가 설립될 수 있다. 특히, AOP는 화학물질 분류와 구조-활성관계 수립, 기존의 정보나 새로운 정보의 해석에 대한 확실성 정립, 최소한의 실험으로 최대한의 유용한 정보를 얻을 수 있는 실험전략 개발, 기전 연구 및 비동물 화학물질 평가를 가능하게 하는 비동물 실험법의 개발, 불확실성이 낮고 사람과의 상관성은 높은 독성평가 기술 개발 등과 같은 분야에 장·단기적으로 활용될 수 있다.

김지영 등의 연구(2014)에 따르면 전자산업에서 사용하는 21종의 화학물질을 대상으로 확장된 TOPKAT 버전에서는 산화갈륨(Gallium oxide)과 같은 일부

무기화합물의 예측결과를 얻을 수 있었지만, 산화인듐(Indium oxide), 산화나트륨(Sodium oxide)은 여전히 적용되지 않는 등 아직은 프로그램으로만 무기화합물을 예측하기에는 한계가 있었으며, TOPKAT 발암성 예측의 적합성 및 신뢰성 등을 확인하기 위해 IARC Group 1인 25종의 화학물질에 대해 예측을 수행한 결과, 7종은 발암성 물질로 올바르게 예측하지 못했으며, 프로그램의 한계를 확인할 수 있었다. 따라서 TOPKAT 예측결과를 그대로 이용하는 것보다 분자 특성의 중요한 요인이 될 수 있는 전자적 효과, 구조적 효과 등을 나타내는 이론적 분자설명자(Descriptor) 적용이 필요할 것으로 보인다고 하였으며, 복수의 예측 프로그램 적용 및 read-across 등 다양한 예측 기법을 적용한 교차 검증을 활용하는 등 발암 잠재력에 대한 예측력을 향상시킬 수 있을 것이라고 하였다.

#### 4. AOP의 산업보건에 응용

제품 및 환경 안전을 위해 위험성 평가 도구를 사용하여 해석된 노출 및 위험 데이터를 기반으로 하는 AOP의 개념적 기법은 생물학적 시스템 내에서 일련의 사건 또는 과정으로서의 부작용을 이해하고 현재 위험성 평가를 개선하는데 사용될 수 있다. 화학물질 MIE의 정확한 정의는 아직 일반적인 합의점에 도달하지 못했지만, 분자와 생체분자 또는 생물학적 시스템 간의 초기 상호작용으로 경로, 사례 연구 및 문제를 통한 결과와 인과 관계가 있을 수 있다. 따라서 이 분야는 여러 가지 화학 지식 프로세스를 사용하여 추가 정의, 분류, 특성 분석 및 위험성 평가를 수행하는 방법을 모색할 수 있으며 *in vitro* 및 *in silico* 독성학에서 MIE 연구의 역할을 제안하고 있으며, 화학적 접근법의 조합에 의해 MIE를 식별하고 특성화하기 위한 연구가 진행되고 있다(Allen TEH *et al.*, 2012). 많은 연구에서, 신선한 공기에 비해 증가된 ROS 수준과 같은 후속 사건 AOP 기반 EGFR 활성화 및 이어지는 신호가 포함되는지 여부를 결정

하는 것이 중요하다. AOP는 적절한 *in vitro* 모델과 시험의 핵심 조합으로, 체계적인 주요 사건(KE)에 대한 기법을 제공할 수 있다. 또한, 이러한 AOP 기반 *in vitro* 시험은 화학물질의 위험을 파악하여 그 사용을 줄이는 데 유용할 수 있다.

향후 AOP의 적용 잠재력은 유해한 흡입독성 물질에 노출된 사람의 폐 기능 저하를 예측할 수 있는 것에 있으며, 이와 관련하여 제안된 AOP는 흡입 노출 동안 사람에게 위험할 수 있는 화합물을 스크리닝한다(Celli B *et al.*, 2003). 발생할 수 있는 독성의 정도에 따라 추가로 분류될 수 있는 비용효율적인 *in vitro* 방법이 개발되는 동시에, 미래 질병 또는 폐 기능 장애와 관련된 사망 위험을 나타내는 전임상 종말점을 개발하기 위한 바이오마커도 AOP로부터 유도될 수 있다(Cahn & Siegel, 2011; Benowitz, 2014; Meernik & Goldstein, 2016). AOP는 적절한 *in vitro* 모델과 시험법의 핵심 조합이다. 체계적인 주요 사건(KE)을 위한 기법을 제공할 수 있으며, AOP 기반 *in vitro* 시험은 위험한 화학물질의 사용을 줄이는 데 유용할 수 있다.

독성발현경로는 실험 데이터와 진화 기반 모델을 포함한 다양한 출처에서 파생된 지식을 통합하는 데 중요한 역할을 하며, 이를 통해 종의 향후 외삽법에 대한 AOP 지식을 보다 효율적으로 적용할 수 있을 뿐만 아니라 정량 화학 및 현장별 유해성 평가도 가능하다(Groh KJ *et al.*, 2015). 새로 제안된 AOP는 구조-활성 관계(SAR)의 확립, 새로운 *in vitro* 독성 연구 및 개발, 우선순위 전략의 개선을 포함하여 다양한 목적을 이룰 수 있다(Vinken M, 2013).

화학물질 위험의 예측 및 식별을 위한 유전자 및 후성유전적 데이터 사용이 증가하고 있지만, 용량-반응 모델링, 노출 및/또는 위험성 평가, 제한된 수준에서 MOA 및 AOP를 확인하기 위한 추가 연구가 필요하다. 유전자-환경 상호작용을 평가하는 것은 위험성 평가에 유전자 및 후성유전적 데이터를 사용할 수 있는 기초이다. *In vivo* 및 *in vitro* 데이터는 산업보건 및 분자역학 연구에서 수집한 사람 데이터로 보완되어야 하고, 유전적 및 후성유전적 돌연변이와 독

성 경로 사이의 관계에 대해 가능한 많은 정보를 제공하도록 연구를 설계해야 하며, 유전 및 후성유전적 데이터가 직업건강 문제에 사용될 때 사회윤리적 영향에 주의를 기울여야 한다. 궁극적으로 유전 및 후성유전학 자료 이전에 발표된 연구는 직업 건강을 평가하기 위해 사용되며, 직업 노출 수준(OEL)의 발달은 이러한 변화가 직업 노출 및 독성 발현에 영향을 미친다는 것을 입증해야 한다(Gallo V et al., 2011). 전산 생물학 및 독성 경로의 사용은 유사한 독성물질 그룹 사이의 일관된 생리학적 변화에 점점 더 초점을 맞출 것이다(Jennings P, 2013; MacKay C et al., 2013). 경로기반 기계 정보를 활용하는 비동물 시험법을 개발하면 잠재적 위험을 식별하기 위한 보다 예측가능한 도구와 LC<sub>50</sub> 또는 기타 *in vivo* 관찰에 대한 자세한 정보를 제공할 수 있다. 건강 영향을 예측하기 위해 동물 데이터를 외삽하는 것은 종들 사이의 생리학적, 해부학적 및 대사적 차이(예를 들어 세포 유형 및 구성, 다른 생체 변형된 효소 및 호흡 패턴, 대사율, 생리학적 변화)를 포함할 수 있으며(BéruBé K, 2013), 사람의 잠재적 부작용을 예측하고 관리하기에 충분해야 한다(Zbinden G, Flury-Roversi M, 1981; Chapman K et al., 2010; Seidle T et al., 2010).

반도체 제조공정에 바로 응용하기 위한 방안으로는, 화학물질 노출에 대한 상시 측정(예, AIoT 등의 첨단시설 등)으로 작업환경의 상시 모니터링(Smart sensor monitoring)을 이룸과 더불어 화학물질 AOPs과의 상시 적용으로 노동자의 건강장해 예방활동을 상시적으로 이룰 수 있으며, 추후 사업장에서 AOP-KB 등과 같은 웹기반 시스템으로 구축하여 효율적으로 활용할 수 있도록 하는 것도 필요하다. 지식기반 독성발현경로(AOP-KB)는 OECD 주관의 웹기반플랫폼 구축을 통해 데이터 수집 및 등록된 AOP들을 제공하는 사이트이다. 이를 위해서는 현재 AOP 구축을 주도하고 있는 EU, 스위스, 캐나다, 영국, 일본, 벨기에, 핀란드, 노르웨이, 아일랜드 등의 사례를 벤치마킹하는 것도 중요할 것이다.

2014년 OECD, EU 및 미국 EPA의 협력을 통해 시작된

AOPwiki(<https://aopwiki.org/>) 와 같이 연구자 간의 협업을 장려하고 협업 AOP 개발 및 사업장 관리자 및 노동자의 활용성을 극대화하는 모듈을 개발하는 것이 필요하며, 화학물질 유해성평가에 필요한 AOP 정보를 일관되고 효과적으로 수집하기 위한 웹 기반 오픈 소스 도구가 필요하다. 이 도구의 사용자는 익숙한 웹 기반 인터페이스를 사용하여 기존 지식이나 보고된 연구 정보를 AOP로 쉽게 가져올 수 있으며 등록 된 AOP에 대한 자유로운 의견 교환이 가능하게 될 것이다(Jeong & Choi, 2017). 이는 종이 기반 로그 북과 같은 단순한 시스템에서 컴퓨터, 웹 또는 네트워크 기반의 더 복잡한 시스템에 이르기까지 다양한 유형의 화학물질 목록 및 AOPs의 접근 방식이 있을 수 있으며, 사업장이나 연구소는 개별 화학물질 및 해당 AOPs를 평가하고 업데이트하는 관리 시스템을 마련할 수 있을 것이다. 이 모듈(소프트웨어)은 연구개발, 산업 및 교육용으로 화학물질 관리에 최적화되어야 한다. 이를 위해 화학물질관리시스템(CMS)은 Microsoft Windows 운영 체제(Windows)에서 작동하도록 개발되고, 사용자 로그인 기능 및 사용자의 컴퓨터와 호환되는 바코드 스캐너 등을 이용할 수 있다. 이 소프트웨어는 새로운 화학물질을 입력하고 관련된 AOPs 등의 정보를 검색하고 관리하는 데 유용하게 될 것이다(Maurice *et al.*, 2020). 또한 웹 기반 AOP 지식베이스 (AOP-KB)의 개발을 포함하여 AOP 개발 및 기술의 중요한 발전은 이해 관계자(사용자 및 AOP 개발자), 사업장 및 정부, 학계 등에서 최신의 정보를 반영하는 AOP 프레임 워크 및 그 사용을 발전시키기 위한 노력들을 필요로 할 것이다.

고용노동부와 안전보건공단에서는 AOP-KB 등의 공동 개발, 배포, 시각화 및 사용을 지원하기 위해 만들어진 웹 기반 인프라를 사업장에 배포하여, 국제 표준에 따라 수집된 AOP 지식을 전파하기 위해 접근 가능한 정보의 모음을 개발할 수 있을 것이다(Hecker & LaLone, 2019).

## 5. AOP의 흡입독성에 응용

흡입노출 후 다양한 AOP의 발견은 유기체 및/또는 개체군 수준에서 독성 발현을 설명할 수 있는 AOP 관련 중점을 평가하기 위해 *in vitro* 및 *in silico* 기술 개발의 문을 열게 될 것이며(Villeneuve DL *et al.*, 2014a,b), 이 AOP 도구는 보다 신뢰할 수 있는 정보를 제공하고 표적장기 영향을 평가하며 특정 독성 화학물질이 사람에게 미치는 영향을 더 잘 이해하는 데 도움이 될 것이다. 이 기술은 국제 규제 기관에 의해 아직 수용되지 않은 유망한 연구 분야가 되었으며(Clippinger AJ *et al.*, 2018a), 더 많은 데이터와 도구가 제공되고 독성 기전에 대한 이해가 진행됨에 따라 최적의 기술은 계속 발전할 것이다. 급성 흡입독성 이외에도 많은 세포 시스템과 개념을 장기 반복흡입 연구에 적용할 수 있다(Clippinger AJ *et al.*, 2018b).

노동자 건강에 대한 흡입독성 물질의 결과를 평가하기 위해서는 새로운 접근법이 필요하며, 이러한 기술은 독성 기전, 용량 측정에 대한 이해, *in silico* 모델링 및 *in vitro* 시험법을 기반으로 한다. AOP의 개발은 모델과 기전을 이해함으로써 데이터 격차를 해결하는 데 도움이 되고 주요 사건을 조사하고 최적화하는 데 사용될 수 있다. 21세기 생명과학의 발전은 질병의 원인과 병리학에 대한 역동적인 이해와 사람에 대한 구체적인 이해를 얻는 전례 없는 기회를 제공하고 진행 중인 연구, 약물 개발 및 임상에서의 시행착오를 고려하기 위한 전례 없는 기회를 제공하는 데 중요하다(Langley G *et al.*, 2015). 새로운 기술을 환경보건 및 질병에도 적용할 수 있지만 이러한 발전을 위해서는 새로운 의료 및 약물 개발 패러다임이 필요하다. 병리 및 생리적 원인에 대한 데이터를 통합하고 해석하기 위해 시스템 독물학 및 다른 생물학적 수준에서 AOP를 이해하기 위한 사람별 모델에 중점을 둔 연구가 필요하며(Jarabek AM, 1995; US EPA, 2009), 통합 담론이 해결해야 할 많은 과제와 질문을 식별하고 고려할 때

이다.

모델 예측과 관련된 불확실성을 정량화하기 위해 새로운 모델 개발에 의존하는 *in vivo* 데이터와 관련된 변동성을 신중하게 평가하는 것이 중요하며, 다양한 종말점을 포함하는 *in silico* 방법으로 모범 사례 프로토콜이 개발되고 있으며(Myatt GJ *et al.*, 2018), 노출과 관련된 많은 AOP와 더불어 추가 AOP는 흡입노출에서 발생할 수 있는 특정 독성표현자를 개발해야 한다. 이는 흡입독성 기전에 대한 AOP의 지속적인 구축에 유용하며, AOP 개발은 특정 독성을 유발할 가능성과 주요사건(KE)을 특성화하는 *in vitro* 시험에서 신뢰성을 확립하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 각 연구원은 AOP 전문가와 협력하여 개발된 AOP에 대한 국제적 합의를 창출하도록 설계된 AOPwiki를 사용하여 AOP를 위한 대화식 가상 플랫폼을 제공함으로써 AOP 개발과 지식의 격차를 해소하도록 장려해야 한다. 흡입 가능한 독성물질의 평가를 위해 세포 기반 시스템은 화학물질의 대사능력에 대해 구체적, 특히, 3차원(3D) 조직 및 lung-on-a-chip 모델이 사람의 특성을 잘 나타내는 것으로 보이지만, 실험실간 일관성을 유지하기 위해 표준화된 시험 프로토콜 등도 개발될 필요가 있다.

흡입 독성에 대한 포괄적인 분석법을 설계하려면 AOP, 대체 또는 비시험 방법 및 *in vitro* 분석법을 사용해야 한다. *In vitro*, *in vivo* 흡입 독성, 전산 모델링, 노출 과학 등의 다양한 전문지식을 가진 전문가들이 이 접근법을 설계하기 위해 협력해야 하며, 이 프로세스의 핵심 단계는 산업 및 환경독성 물질, 살충제, 담배 또는 제약과 같은 특정 화학물질에 중점을 둔 개념 증명 시험이며 특정 AOP에 대한 주요 사건을 설명하는 데 유용하다. 흡입독성 시험을 위한 비동물 분석법의 개발 및 구현과 세계 규정의 수용에는 많은 연구 인력의 참여가 권장된다. 이 분야의 성공은 흡입노출로 인한 예방효과를 예측할 수 있는 플랫폼을 개발할 것이며, 이러한 새로운 기술은 동물을 사용하지 않고도 독성 기전을 더 잘 이해하게 할 것이다.

화학물질 규제가 강화되며 빠른 시간에 수많은 화학물질(대체물질 포함)의

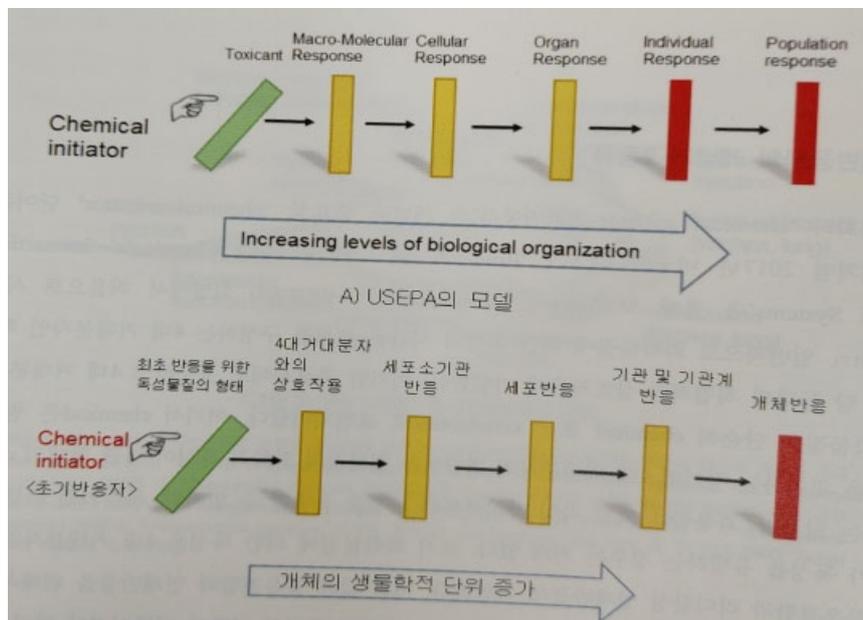
독성 평가 필요하게 되었고, 동물 사용량 감소 등 동물 복지에 대한 사회적 요구가 증대되고 있다. 기존 동물실험 독성평가 시스템은 한 종의 화학물질을 하나의 실험동물에 시험하는 것으로, 장기간/고비용/저효율로 수많은 화학물질의 유해성 규명에 어려움이 있다. 새로운 독성평가 시스템은 소수의 화학물질 실험을 통해 소속 그룹의 전반적 기전 분석 기반 평가방식으로 전환이 필요하며, 상대적 단기간/저비용/고효율로 독성유전체, 생물정보학, 시스템생물학, 계산독성학, 고속대량 스크리닝 등이 관련된다. 이는 데이터 획득 방식에 변화를 불러 빠르고 많은 데이터 획득을 위해 ‘*in silico*<sup>2)</sup>’와 ‘*in vitro*’ 데이터 기반 대체시험법을 적극 활용하게 되며, 화학물질의 유해성을 효과적으로 예측할 수 있는 과학적인 모델과 새로운 방법론에 대한 필요성을 이끌고 있다.

## 6. 정책적 시사점

최근 OECD 및 미국/EU에서는 규제독성 및 독성예측분야의 미래기술로 가장 핵심적으로 제시하고 있는 AOP 기반 독성평가기술은 화학물질의 최초 분자적 영향에서부터 집단 수준까지의 부작용을 다루며 각 단계에서의 생물학적 독성기전 등을 포함하는 부작용을 평가하는 기술로써 독성평가 분야의 가장 진보된 기술 중 한 분야이다. 현대독성학은 기능적 측면에서 기전독성학, 기술독성학, 그리고 규제독성학 등의 3대 독성학으로 구분되며 이를 통해 독성학의 기능과 역할을 이해할 수 있다. 기전독성학은 화학물질에 의한 생물학적 표적이 손상되는 기전을 분자 및 세포 수준에서의 이해를 다루는 독성학으로 ‘The molecular basis of how chemicals disrupt biological targets’로 정의된다. 이는 추상적인 정의로 기전독성학의 전반적인 과정은 (1) 초기반응자(chemical initiator) 생성 기전, (2) 초기반응자와 거대분자 사이 상호작용의 기전을 이해하는 MOA(Mechanism of action, 독성작용기전), (3) MOA에 의한 세포소기관

2) *in silico*: 컴퓨터를 이용한 가상의 연구 공간 또는 기법

의 기능장애에 대한 기전인 MoA(mode of action, 독성작용 양상), (4) MOA에 의한 세포 수준에서 독성기전인 toxicity pathway(TP, 독성경로), 그리고 (5) 조직과 기관의 독성에 의한 최종 adverse outcome 발생까지의 기전인 AOP(독성 발현경로) 등에 대한 설명이므로, 화학물질에 의한 독성은 최초 노출 후 초기 반응자의 생성부터 최종 독성발현까지 분자 수준에서 연속적 상호작용의 결과에 대한 이해이다.(그림 IV-3)

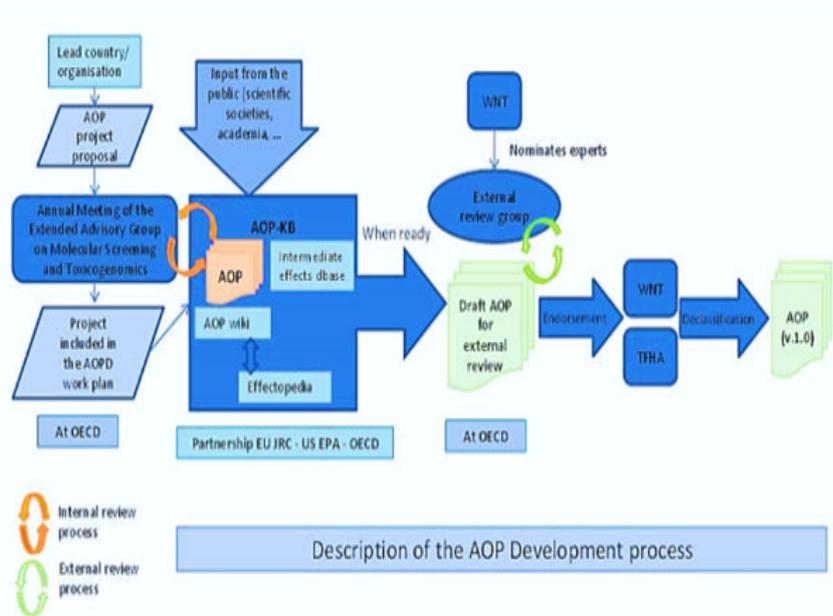


**[그림 IV-3] AOP에서의 초기반응자 개념과 새로운 개념도**

Chemical initiator는 A)에서처럼 2017년 미국 EPA의 AOP(독성발현경로) 소개란에서 처음으로 사용되었다. 여기서는 B) AOP의 생물학적 도미노 특성)에서처럼 chemical은 원물질, chemical initiator는 생체 내에서 자연분해 및 생화학적 전환 후 독성유발을 위해 4대 거대분자와 결합 또는 상호작용하는 전환체 또는 대사체와 같은 초기반응자로 새롭게 정의를 하였다 (USEPA, 2017).

\* 출처: 박영철, 위해성평가를 위한 독성학, 한국학술정보 2019, pp. 94

AOPwiki는 AOP 개발과 평가를 담당하고 분자 수준 탐색 및 독성유전체의 광역자문단인 OECD EAGMST(Extended advisory group on molecular screening and toxicogenomics)와 AOP 발전위원회인 SAAOP(Society for the advancement of adverse outcome pathways)에서 관리되고 있다. SAAOP는 AOPwiki에 등록된 AOP가 OECD에서 출판한 AOP 지침서 및 안내서와 일관성을 유지할 수 있도록 조율하는 기구이다. AOP 개발 절차는 아래 그림 IV-4와 같이 이루어진다.



[그림 IV-4] OECD 주도 AOP의 개발 과정

AOP 개발 계획서 제출 양식인 “OECD Adverse Outcome Pathway-Project Submission Form”을 작성하여 OECD 관련 부서에 제출하면 AOP-KB를 통해 보완 수정된 후 AOP draft가 완성되면 OECD의 시험가이드라인 제작 프로그램의 실무진인 WNT(Working group of national coordinators of the test guidelines programme)와 위해성평가를 위한 TFHA(Task force for hazard assessment)의 검토를 거친 후 공표가 이루어진다.

\* 출처: OECD-The AOP Development Programme, 2019.

공표된 Version 1.0의 AOP는 후에 수정이 될 수 있으며, OECD Series on Testing and Assessment와 Series on Adverse Outcome Pathway: OECD의 AOP와 관련된 문서는 OECD Series on Testing and Assessment(시험 및 평가 연속간행물), OECD Series on Adverse Outcome Pathways(AOP 연속간행물), 그리고 IATA(Series on testing and assessment) 등의 3종류로 AOP 개발의 방향과 현재 상황을 설명하고 있다. OECD Series on Testing and Assessment란 화학물질의 시험과 평가와 관련된 연속간행물로 OECD 시험가이드라인(Test guideline, TG)에 대한 검정보고서(Validation reports), 지침서(Guidance documents), 세부검토보고서(Detailed review papers) 등을 통해 지원해 주는 내용을 담은 문서이다(표 IV-1).

AOP와 관련하여 ‘OECD Series on Testing and Assessment’는 No. 168, 184, 233이 있다. 그리고 OECD Series on Adverse Outcome Pathways의 문서는 독성시험의 TG이며 이에 따라서 화학물질의 독성학적 평가가 수행되어 규제기관에 의해 공식적으로 인정받는 문서라고 할 수 있다. OECD Series on Testing and Assessment와 OECD Series on Adverse Outcome Pathways의 상호 관계는 OECD Series on Testing and Assessment가 먼저 고유의 번호를 가지면서 이 문서가 OECD Series on Adverse Outcome Pathways에 채택이 되면 이에 따라 또 다른 번호 부여가 이루어진다. 이러한 예는 OECD Series on Testing and Assessment에서 동일 문서의 제목을 가지고 있는 No. 184와 No. 233 문서로 들 수 있다. OECD Series on Testing and Assessment의 No. 233은 OECD Series on Adverse Outcome Pathways의 No. 1으로 시리즈 번호를 갖고 있다. 그러나 이전에는 OECD Series on Testing and Assessment의 No. 184가 OECD Series on Adverse Outcome Pathways의 No. 1의 번호를 가졌다. 이후 내용의 수정으로 No. 184는 제외되고 수정된 No. 233이 OECD Series on Adverse Outcome Pathways의 No. 1의 번호가 부여되었다. OECD Series on Testing and Assessment의 No. 184는 2012년에 발행된 “AOP 개발

및 평가에 대한 지침 문서”로 AOP의 개발에 대한 어휘, 개념 및 개발에 대한 소개를 제공하는 문서이지만 2017년에 OECD “AOP 사용자 안내서”라는 보완 문서가 추가되면서 AOP 개발에 대한 좀 더 심층적인 정보를 제공할 수 있는 No. 233으로 대체되었다. 반면에 2012년 가장 먼저 만들어진 OECD Series on Testing and Assessment의 No. 168인 ‘The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins’는 전문가의 검토를 통해 OECD Series on AOP 부류에서 제외되었는데 이는 이 문서에 의해 제출된 특정 화학물질에 평가는 규제기관에 의해 인정을 받기가 어렵다는 것을 의미한다. 현재까지 OECD Series on AOP는 AOP 지침서와 같은 역할을 하는 No. 1을 포함하여 아홉 개가 개발되었으며 69개의 잠재적 AOP가 OECD 개발 프로그램을 통해 개발 중에 있다(OECD library, 2019).

**<표 IV-1> AOP-관련 OECD 연속간행물**

Category	Year	No	Title
OECD Series on Testing and Assessment	2012	168	The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins
	2013	184	Guidance Document on developing and assessing Adverse Outcome Pathways
	2017	233	User's Handbook supplement to the Guidance Document for developing and assessing Adverse Outcome Pathways
OECD Series on AOP	2018	1	User's Handbook supplement to the Guidance Document for developing and assessing Adverse Outcome Pathways(Series on Testing and Assessment No. 233과 동일)
	2016	2	Adverse Outcome Pathway on Alkylation Leading to Liver Fibrosis
	2016	3	Adverse Outcome Pathway on Alkylation of DNA in Male Pre-Meiotic Germ Cells Leading to Heritable Mutations(OECD Series on Adverse Outcome Pathways No. 3)
	2016	4	Adverse Outcome Pathway on Aromatase Inhibition Leading to Reproductive Dysfunction(In Fish)
	2016	5	Adverse Outcome Pathway on chronic binding of antagonist to N-methyl-D-aspartate receptors(NMDARs) during brain development induces impairment of learning and memory abilities
	2016	6	Adverse Outcome Pathway on binding of agonists to ionotropic glutamate receptors in adult brain leading to excitotoxicity that mediates neuronal cell death, contributing to learning and memory impairment
	2018	7	Adverse Outcome Pathway on Inhibition of the mitochondrial complex I of nigro-striatal neurons leading to parkinsonian motor deficits
	2018	8	Adverse Outcome Pathway on chronic binding of antagonist to N-methyl-D-aspartate receptors during brain development leading to neurodegeneration with impairment in learning and memory in aging
	2018	9	Adverse Outcome Pathway on Androgen receptor agonism leading to reproductive dysfunction(In repeat-spawning fish)

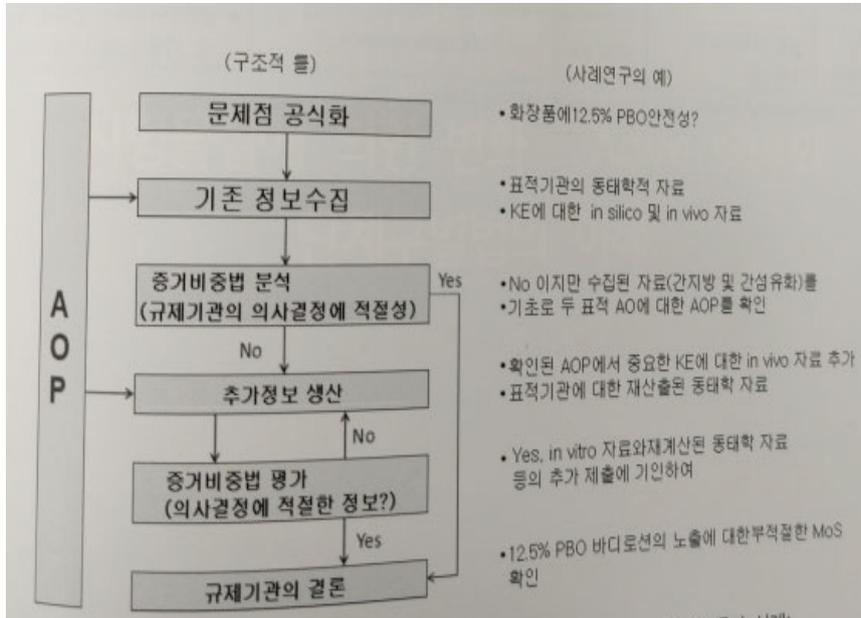
\* 출처: 박영철, 위해성평가를 위한 독성학. 한국학술정보 2019. pp. 189.

IATA(Integrated approaches to testing and assessment)는 ‘독성시험 및 평가에 통합 접근법’을 의미하며 간단히 ‘통합시험평가접근법’이라고 할 수 있다. 즉, IATA란 규제기관의 가이드라인에 따라 수행된 전통적 독성시험의 자료와 더불어 새롭게 생산된 독성정보를 통합하여 규제기관의 위해성평가에 대한 의사결정을 긍정적으로 유도하는 통합시험평가기법이다. IATA는 처음부터 전통적인 독성정보에 대한 불확실성이 존재하며 이를 보완하기 위해 수행되거나 규제기관의 요구에 부응하여 추가적 정보 생산을 통해 수행될 수 있다. 추가적인 정보를 얻기 위한 시험은 문제점의 정확한 파악과 더불어 규제기관에서 제시하는 불확실성을 제거할 수 있도록 시험전략을 계획하는 것이 중요하다. 일반적으로 규제기관에 제출된 위해성평가 자료의 불확실성 제거는 개발자의 의무이며, 불확실성을 제거하는 방안은 대부분 새로운 자료의 반복적 제출이다. 반복적인 제출을 줄이기 위해서는 기존 자료의 불확실성에 대한 정확한 파악과 과학적-기반 자료의 새로운 생산이 필요하며 이러한 과정이 IATA의 접근 방법이라고 할 수 있다. 따라서 규제기관의 불확실성을 극복할 수 있는 독성시험의 전략(Testing strategies) 계획 및 수행을 통해 새로운 정보의 생산, 그리고 기존에 존재하는 정보와의 통합적 분석을 통해 화학물질의 특정한 유해성이 제시되어 확인이 이루어지기 때문에 IATA는 과학-기반 접근의 실용적 접근이라고 할 수 있다. 특히 윤리적 문제로 동물을 이용한 독성시험을 억제하면서 동시에 화학물질의 세밀한 위해성평가에 요구되는 추가 자료와 이를 위한 복잡한 과정이 따르게 마련인 규제기관의 요구 때문에 IATA의 필요성이 제시되었다.

OECD는 2010년 IATA를 위한 AOP 응용의 필요성과 적절성을 다음과 같이 세 가지 측면에서 설명하였다. (1) AOP의 MIE가 규제의 핵심 사항인 *in vivo*의 결과와의 연관성 증명에 있어서 확실성을 줄 수 있는 수단으로의 AOP 가능성, (2) 독성발현에 있어서 개체 내 조직 및 기관에서의 차이 또는 불일치하는 정보를 조직화하여 작성된 개념적 흐름도(Conceptual framework)인 AOP가 독성발현경로의 차이에 대한 규제기관의 불확실성을 해소해 주는 자료의 증거

비중법(Weight of evidence) 활용, (3) AOP의 화학물질의 본질적 특성과 생물학적 활성의 연관성을 기반으로 독성물질 특성과 독성반응의 종류에 따른 분류화를 위한 수단으로 활용성 등과 같은 세 가지 이유로 OECD는 규제기관에 위해성평가 자료를 제출하는 방법 또는 보완 방법으로 AOP 활용한 IATA 개발이 이루어졌으며 가이드라인까지 제시되었다. OECD는 2016년 IATA 개발에 있어서 AOP를 어떻게 이용할 것인가를 제시한 IATA 지침서인 “Guidance Document on the Use of Adverse Outcome Pathways in Developing IATA”에 Series on Testing and Assessment No. 257과 No. 260 등의 두 개의 지침서를 포함하여 발간하였다(OECD, 2016a,b,c). 이 지침서의 목적은 IATA를 개발하고 사용하는 기법(Frame) 자체만 아니라 어떻게 IATA에서 AOP가 기반이 되어 역할을 하는가의 내용을 기술하고 있다. 예를 들어 특정 AOP 내의 KE를 평가하는 예측모델 또는 자료의 통합분석을 통해 규제기관에 의해서 제시된 불확실성 결과물을 극복하기 위한 시험전략을 어떻게 개발할 것인가의 질문에 대해 답을 줄 수 있는 AOP-기반 시험전략을 수립하기 위한 사례를 제시하고 있다.

아래 그림 IV-5는 규제기관 의사결정의 전반적인 과정에서 AOP가 어떤 상황에서 어떻게 개입 또는 연관되는지를 제시한 사례연구와 함께 IATA 지침서에 서술된 흐름도를 나타낸 것이다.



**[그림 IV-5] 규제기관 제출 자료에 대한 AOP의 역할과 IATA의 사례**

\* 출처: 박영철, 위해성평가를 위한 독성학, 한국학술정보 2019, pp. 191; PBO - Piperonyl butoxide

규제기관의 전반적인 의사결정 과정에서 AOP가 어떤 상황에서 어떻게 개입 또는 연관되는지를 사례연구와 함께 IATA 지침서에 서술된 흐름도를 나타낸 것이다. 규제 과정에서의 일회성이 아니라 AOP는 어느 정보가 유효하고 규제기관의 의사결정에 적절한 정보 생산을 위해 무엇을 수행할 것인가의 확인에 있어서 반복적 및 지속적 개입이 이루어진다(Sakuratani, 2018).

흐름도 및 규제기관 의사결정 과정에서 의문점과 더불어 위해성평가의 핵심적인 결과물에서 불확실한 상황의 사례연구와 함께 위 그림에 제시되었다. 일단 문제점이 제시되면 AOP는 대상 화학물질에 대한 획득 가능한 기존 정보를 AOP Frame의 방법으로 문제점을 평가한다. 그리고 기존 정보가 증거비중법 (Weight of evidence) 평가에 의한 의사결정에 적절한지를 확인한다. 만약 기존 정보가 적절하지 않으면 AOP는 어느 정보가 유효하고 규제기관의 의사결정에 적절한 정보 생산을 위한 방안 제시 등의 확인에 있어서 지속적 도움을 줄 수

있다. 위 그림의 사례 연구는 매일 사용하는 바디로션에 12.5%의 piperonyl butoxide(PBO)에 대한 규제기관의 안전성평가 과정에서 IATA 측면에서 AOP의 활용 및 과정을 나타낸 것이다. MIE-KE1-KE2-AO의 frame을 작성하기 위해 먼저 표적기관이 되는 간(Liver)과 관련된 동태학적 자료로 *in silico*와 *in vivo* 자료를 수집하여 여러 KE와 두 가지 AOP의 간지방 및 간섬유화에 대한 AOP를 설정한다. 기존 자료를 표적기관에서 PBO의 잠재적 전신 생체이용률(Potential systemic bioavailability)과 이에 의한 독성 유발의 MoA(Mode of action, 독성작용양상)와의 인과관계를 KER를 통해 확인하는 AOP를 작성하게 된다. 이를 통해 추정된 12.5% PBO에 대해 규제기관의 의사결정을 할 수 있도록 MOS(Margin of safety, 안전역)와 MOE(Margin of exposure, 노출 안전역) 등을 제시하는 것이 IATA에서의 AOP 역할이라고 할 수 있다.

아래 표 IV-2에는 화학물질 규제기관의 자료에 대한 불확실성을 극복하기 위해 AOP를 통해 IATA 방법으로 시험전략을 제시한 것이다. 제출된 기존의 자료를 AOP 분석을 통해 필요한 시험의 종류를 확인하여 AOP 표적에 적절한 시험전략을 제시한 것으로, 기본적으로 AOP는 생태독성시험의 예측을 위한 기법으로 출발하였기 때문에 생태시험의 IATA를 위한 AOP의 응용이다. MIE와 KE 등과 같은 AOP를 구성하는 각 표적 요소에 따라 확인된 시험의 종류는 화학적 반응을 통해 독성정보를 얻는 *in chemico*, 세포 및 동물 등을 이용하여 독성정보를 얻는 *in vitro* 수준의 다양한 시험기법, *C. elegans*와 같은 무척추 동물을 이용한 시험법, 그리고 어류와 양서류의 배아를 이용한 시험법 등이다. 이 시험들은 규제기관의 불확실성을 극복하기 위해 IATA 기법을 활용하여 얻을 수 있는 시험전략의 예시라고 할 수 있다. 무척추 동물을 이용한 시험을 통해 생산된 독성정보를 통합하여 규제기관의 위해성평가에 대한 의사결정을 유도하기 위해 사용하는 기법이 IATA의 수행기법이라고 할 수 있다.

**<표 IV-2> IATA 방법으로 AOP 표적 요소에 따른 적절한 전략시험의 예시**

접근법	활용	AOP 내의 표적	고용량-고집적 분석기법(HT/HC assay)*	AO
<i>In chemico</i>	4대 거대분자와 공유결합 및 활성 확인	MIE	Glutathione, DNA adduct 형성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 비특이적 독성, 유전독성, 면역 억제, 피부감작</li> </ul>
<i>In vitro</i>	독성기전 및 윗 단계 시험의 필요성 확인, 적절한 고용량-고집적 분석	MIE, KE	세포주 활성, 전사활성화 등을 위한 Reporter cell assay(예: 내분비계장애호르몬의 HTS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 특정 독성기전의 표적을 통해 광범위한 AO 표적화(예: 내분비계 장애와 성발달 및 생식 장애)</li> <li>• 특정 독성기전을 통해 다른 최종 독성결과물의 AO 가능</li> </ul>
무척추동물	척추동물의 대체시험	MIE, KE	<i>C. elegans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 급성독성, 발달독성, 신경독성, 유전독성</li> </ul>
어류 및 양서류 배아	성체 척추동물의 대체시험	MIE, KE	<i>D. rerio</i> embryos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 급만성어류독성, 간독성, 신경독성, 최기형성, 내분비계 장애 등</li> </ul>

\* 출처: HT/HC High-throughput/high-content, HTS High-throughput screening(Tollefsen, 2014)

## 7. 제언

### 가. 반도체산업 화학물질 직업병 발생의 병리학적&안전관리적 예방(안)

현재까지 대부분의 역학조사 증거는 반도체산업이 다양한 발달 및 생식 과정에 부정적인 영향을 미친다는 것을 나타낸다. 화학물질 노출, 특히 글리콜에테르에 대한 노출이 원인물질로 자주 의심되었지만 생식 문제와 그 기전에 기여하고 원인이 되는 특정 인자의 잠재적 스펙트럼에 대한 지식은 여전히 매우 제한되어있어 효과적인 예방 노력이 중요한 도전요소이다(Kim MH *et al.*, 2014). 반도체 산업의 다양한 직업병을 구별해야 하며, 오퍼레이터 노동자와 유지 보수 노동자 모두의 암과 여성 노동자의 생식 독성을 예방하려면 더 많은 연구와 정교한 예방 관리가 실행되어야 한다. 반도체 산업은 기술, 과학 및 지식의 최첨단에 있다. 이 최첨단 기술은 노동자의 건강과 환경을 보호하는 데에도 적용되어야 한다. 반도체 산업, 정부, 연구자, NGO, 노동자들이 협력하여보

다 건전하고 지속 가능한 근무 환경을 조성해야 한다(Yoon CS, 2012).

미국산업안전보건연구원(NIOSH; National institute for occupational safety and health)는 전자산업에서 갈륨비소 입자에 노출된 노동자의 암 발병 위험을 줄이는 데 노력하고 있으며, 최근 3건의 동물실험에 따르면 갈륨비소는 체내에서 해리되어 갈륨과 비소를 방출한다. 비소는 무기질로 생물학적으로 이용 가능하며 몸 전체에 분포한다. 무기 비소는 NIOSH에 의해 발암물질로 결정된 반면, 갈륨은 독성이 낮은 것으로 여겨진다. 갈륨비소에 대한 노출 가능성을 예방하거나 크게 줄이려면 공학적 제어, 적절한 작업관리 및 적절한 개인보호구를 사용해야 한다(DHHS NIOSH, 1987). 갈륨비소는 전자산업에서 특정 반도체 장치를 제조하는 데 사용된다. 제조 공정 중에 갈륨비소 입자에 노출될 가능성이 있다. 1986년에 약 94,000명의 미국 생산 노동자가 모든 유형의 반도체 장치 제조에 고용되었다. 갈륨비소 반도체 장치는 전체 반도체 시장의 약 5.5%를 차지한다(Wood 1986). 갈륨비소 반도체 장치 제조에 특별히 관여하는 노동자 수를 확인할 수 있는 데이터는 없다. 세 가지 동물 연구 결과에 따르면 갈륨비소는 생물학적 조직에서 갈륨과 비소로 분리된다. 연구자 중 두 명이 갈륨비소에 노출된 동물의 폐, 혈액, 소변 및 대변에서 결합되지 않은 무기 비소를 발견했다고 보고했다. 세 번째 연구자는 유기 화합물에 화학적으로 결합되거나 결합되지 않은 비소를 모두 발견했다고 보고했다. 이러한 데이터는 갈륨비소에 대한 노출이 비소 노출의 원인임을 보여 주지만, 비소가 갈륨비소에서 해리되는 정도와 이 해리가 발생하는 기전은 사람에서 결정되지 않았다. 무기 비소는 NIOSH(1975, 1982)에서 발암물질로 확인되었다. 따라서 갈륨비소는 갈륨과 비소로 해리될 수 있기 때문에 NIOSH는 갈륨비소를 잠재적인 발암물질로 간주할 것을 권장한다.

Webb 등(1984)은 다양한 이온 강도의 인산염 완충액(즉, 체액과 화학적으로 유사한 체액)에서 테스트했을 때 갈륨비소의 부분 용해를 보고했다. 단일 용량의 갈륨비소는 쥐에게 기관 내 또는 경구로 투여될 때 부분적으로 해리되어 투

여 경로에 따라 폐, 혈액, 소변 및/또는 대변으로 분배된 비소를 방출했다. 갈륨은 폐와 대변에서만 발견되었는데, 이는 해리된 갈륨의 일부가 폐에 남아 있고 일부가 점액 섬모 제거 기전에 의해 제거되었고 이후에 삼켰을 수 있음을 시사한다. 쥐에게 갈륨비소를 기관 내 투여 한 후 소변 포르피린의 정량 및 정성적 변화가 보고되었다. 또한 무기 비소를 쥐에게 투여했을 때 다른 연구자들이 소변 포르피린에서 유사한 변화를 발견했다고 언급했다(Martinez *et al.* 1983, Woods and Fowler 1978). Webb 등(1986)은 비소의 전신 분포와 갈륨비소의 용해를 확인하기 위해 쥐에게 단일 기관 내 용량의 갈륨비소 미립자를 투여했다. 갈륨비소와 비교를 위해 삼산화 갈륨과 삼산화비소도 쥐에게 기관 내 투여되었다. 삼산화 갈륨은 생물학적 활성이 거의 없는 것으로 관찰된 반면, 삼산화비소는 갈륨비소를 시험했을 때 언급한 것과 동일한 질적 효과를 일부 생성했다. 이 결과는 갈륨비소의 가장 유독성분인 갈륨비소가 쥐의 몸에 들어간 후 분리된 비소임을 시사한다. Yamauchi 등(1986)은 Webb 갈륨비소가 다양한 이온 강도의 인산염 완충액에 용해되는 것을 발견했다. 또한 햄스터에게 갈륨비소를 경구 또는 복강 내 투여 한 후, 비소 대사의 유기 생성물(dimethylarsinate 및 methylarsonic acid)이 소변 및 다양한 조직에서 무기 비소와 함께 발견되었음을 입증했다. 이러한 결과는 갈륨비소의 해리와 무기 비소의 전신 분포를 다시 보여준다.

특히 갈륨비소 또는 갈륨에 대한 NIOSH 또는 ACGIH 권장 사항 또는 OSHA 표준은 없다. 그러나 동물에 대한 세 가지 연구보고서(Webb *et al.* 1984, 1986; Yamauchi *et al.* 1986)는 전자산업에서 갈륨비소 노출의 결과로 비소 노출 가능성이 있음을 보여준다. 따라서 무기 비소에 대한 NIOSH 권장노출 한계(REL; 15분 천장값으로  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )를 적용해야 한다(NIOSH 1975, 1982). 이 단기 제한은 무기 비소의 자연적인 배경 농도에 의해 생성되는 가짜 샘플링 결과를 피하면서 노동자 노출을 최대한 줄일 수 있도록 하기 위한 것이다. 이상 발표된 세 가지 동물 연구(Webb *et al.* 1984; Yamauchi *et al.* 1986)에 대한

NIOSH 평가는 갈륨비소가 갈륨과 비소로 해리되고 무기 비소가 생물학적으로 이용가능하며 몸 전체에 분포되어 있다는 연구자들의 결론과 일치한다. 비소화 갈륨에 노출된 동물의 폐에 갈륨이 남아있는 것으로 보인다는 Webb 등(1984)의 발견은 명확하지 않으며 추가 조사가 필요하다. 갈륨비소가 사람에서 다르게 반응한다는 증거는 없으므로, 이 화합물은 노동자가 알려진 발암물질인 비소에 노출될 가능성을 제시한다. NIOSH는 무기 비소에 대한 NIOSH REL(15분 천장치로  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )을 관찰하여 갈륨비소에 대한 노동자 노출을 통제할 것을 권장한다(NIOSH 1975, 1982). NIOSH는 또한 비소 측정을 통해 공기 중 갈륨비소의 농도를 추정할 것을 권장한다. 이는 비소에 대한 NIOSH 방법 7900을 사용하여 수행할 수 있다(NIOSH 1984).

NIOSH는 갈륨비소에 대한 노출 위험을 최소화하기 위해 다음 권장 사항을 제시한다. 노동자는 갈륨비소 노출의 위험을 인식하고 인식하도록 교육을 받아야 하고, 갈륨비소 반도체 제조의 생산 영역에서 갈륨비소 및 비소 노출을 줄이기 위해 공학적 제어 및 작업 관행을 개선해야 한다. 노동자에게 개인 보호 복과 장비를 제공해야 하고, 오염된 물질에서 갈륨비소 또는 비소를 제거하기 위한 오염 제거, 폐기물 제거, 운송 및 폐기절차를 수립해야 한다.

#### (1) 위험에 대한 인식

갈륨비소의 적절한 취급을 다루는 정책은 자격을 갖춘 안전보건담당자가 개발하고 실행해야 한다. 노동자는 갈륨비소와 관련된 위험을 인식하고 적절한 작업 관행과 사용 가능한 공학적 제어를 사용하도록 교육을 받아야 한다. 노동자가 갈륨비소 입자에 노출될 가능성이 있거나 표면 오염 가능성이 있는 작업 영역에서 공기 및 닦아낸 샘플을 정기적으로 수집해야 한다. 이러한 영역에는 크리스탈 성장, 크리스탈 풀러 청소, 크리스탈 톱질, 웨이퍼 연마 및 다이싱이 포함된다. 샘플은 무기비소에 대해 분석되어야 한다. 분석 방법에 대한 설명은 NIOSH 분석 방법 매뉴얼, 방법 번호 7900(NIOSH 1984)에서 찾을 수 있다. 갈

룸비소 공정의 일부 영역에서는 비소 및 갈륨비소 입자가 모두 존재할 수 있다.

(2) 공학적 제어 및 작업관행 개선

공학적 제어 및 작업 관행에 대한 다음 권장 사항은 갈륨비소 반도체 제조의 생산 영역에서 갈륨비소 및 비소 노출을 줄이기 위한 것이다(표 IV-3).

**<표 IV-3> 반도체 산업의 공학적 제어 및 작업관행 개선**

해당 공정	공학적 제어
결정 성장	석영 앰플은 앰플 고장시 갈륨비소 또는 비소의 방출을 방지하기 위해 결정 성장 중에 밀폐되어야 하며, 고장이 발생하면 고효율 미립자 공기(HEPA) 필터를 사용하는 시스템에서 오염된 표면을 진공청소 또는 물로 닦거나 두 가지 모두를 수행해야 한다. HEPA 필터는 교체할 때 특별한 주의(개인보호구 및 적절한 필터 폐기)가 필요하다.
크리스탈 풀러 청소	크리스탈 풀러 영역은 다른 공정 영역과 물리적으로 격리되어야 하며 갈륨비소 및 비소 오염을 방지하기 위해 주변 영역보다 음압으로 유지되어야 한다. 풀러 영역에 대한 접근은 필요한 인원으로 제한되어야 하며, 갈륨비소 및 비소 노출을 최소화하기 위해 청소를 위해 풀러를 열기 전에 식혀야 한다. 크리스탈 풀러를 청소하는 동안 갈륨비소 미립자에 대한 잠재적 노출을 최소화하기 위해 국소배기장치를 사용해야 하며, 초기 청소에는 HEPA 필터 진공청소기를 사용해야 한다. 추가로 닦거나 문지르는 작업은 습식으로 해야 하며, 풀러 청소를 마친 후에는 바닥과 기타 노출된 표면을 젖은 걸레질을 해야 한다.
결정 표면 연마 및 톱질	결정 연마 및 톱질 영역은 다른 공정 영역과 물리적으로 격리되어야 하며, 갈륨비소 및 비소 오염을 방지하기 위해 주변 영역보다 음압으로 유지되어야 한다. 이 영역에 대한 접근은 필요한 인원으로 제한되어야 하며, 습식 분쇄 또는 절단은 이 공정에서 발생하는 미립자 배출을 줄일 수 있지만 갈륨비소로 오염된 냉각수 액체의 에어로졸화가 발생할 수 있으므로, 냉각수 집수통은 가능한 많이 밀폐해야 한다. 갈륨비소가 함유된 냉각액은 적절히 폐기해야 하고, 공기 및 닦아낸 샘플링이 불안정한 배출 제어를 나타내면 톱에 국소배기장치를 적용해야 한다. 바닥과 노출된 표면은 닦음 샘플링이 비소로 인한 표면 오염을 나타내지 않는 한 정기적으로 물걸레질을 해야 한다.
웨이퍼 폴리싱, 백래핑 및 다이싱	오염될 수 있는 표면은 닦아내는 샘플링이 비소로 인한 표면 오염이 없음을 나타내지 않는 한 정기적으로 습식청소를 해야 하며, 레이저 다이싱을 사용하는 경우 이 작업을 위해 국소배기장치가 제공되어야 한다.

(3) 개인보호구

노동자는 갈륨비소 미립자와의 피부 접촉을 방지하는 데 필요한 일회용 보호복, 장갑, 발 덮개 및 기타 적절한 보호구를 제공받아 사용해야 한다. 이 보호구는 크리스탈 풀러, 크리스탈 성장 앰플 고장 및 기타 갈륨비소 미립자에

노출될 수 있는 경우에 착용해야 한다. 공학적 제어가 갈륨비소 및 비소에 대한 노출로부터 노동자를 보호하기 위해 선호되는 방법이지만, NIOSH는 응급 상황 및 공학적 제어의 구현, 유지 보수 및 수리와 관련된 상황과 같은 특정 상황에서 보호하기 위해 호흡보호구가 필요할 수 있음을 인식한다. 공학적 제어가 비소에 대한 REL 미만의 노출을 적절히 줄일 수 없는 경우 노동자에게 적절한 호흡기를 제공해야 한다.

호흡보호구가 필요한 경우 사업주는 29 CFR 1910.134에 명시된 OSHA 요구 사항을 충족하는 호흡 보호 프로그램을 시작해야 한다. Mine Safety and Health Administration(MSHA) 및 NIOSH에서 승인한 호흡기 외에도 완전한 호흡보호 프로그램에는 최소한 호흡기를 착용한 상태에서 작업을 수행할 수 있는 노동자의 능력에 대한 평가, 인력 교육, 적합성 테스트, 주기적인 환경 모니터링, 유지 보수, 검사 및 호흡기 청소가 포함되어야 한다. 올바른 호흡기 선택을 포함하여 적절한 호흡 보호 프로그램을 실행하려면 지식이 있는 사람이 프로그램을 담당하고 프로그램을 정기적으로 평가해야 한다. NIOSH는 작업장 발암물질에 노출되지 않도록 노동자를 보호하기 위해 가장 신뢰할 수 있는 호흡기만 사용해야 한다고 권장한다. 이러한 인공 호흡기는 자급식 호흡장치가 장착된 공급 공기, 전면부, 양압 인공호흡기로 구성되는 다음의 호흡기를 권장한다. 압력 요구 양상으로 작동하는 전면형 자급식 호흡장치 또는 전면형 공기호흡기와 압력으로 작동하는 보조 자급식 호흡장치가 결합되어 있다.

#### (4) 오염 제거 및 폐기물 처리

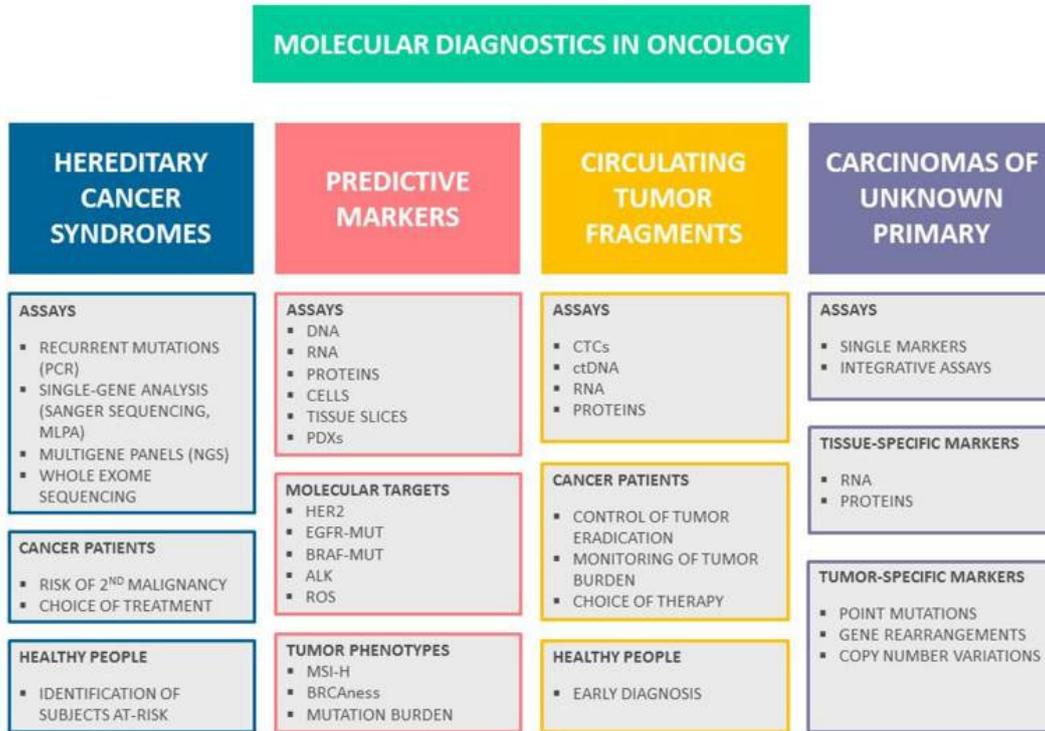
오염된 재료 및 장비에서 갈륨비소 또는 비소를 제거할 수 있는 경우 오염 제거절차를 수립하고 수행해야 한다. 오염 제거가 불가능하거나 실행 가능하지 않은 경우 갈륨비소 또는 비소로 오염된 물질의 제거, 운송 및 폐기는 미국 EPA, 미국 교통부 및/또는 주 및 지방 당국의 규정을 따라야 한다.

Carolina Negrei 등(2019)에 의하면, 발암 위험 요소의 식별을 위한 노동자

의료 및 건강 정책이 필요하며, 일차적 예방으로 개인 상담을 통한 고위험군 노동자의 평가 및 노동자 건강 스크리닝의 기본 목적인 암의 조기 발견, 암 사망 위험이 더 높은 노동자와 낮은 노동자를 구분하여 선별 검사 등이 비용 효율적이며, 이에 따른 노동자의 인식 향상으로 참여도를 제고시키는 것이 중요하다고 하였다.

#### (5) 분자 진단 및 생활 검사 : 액체생검(Liquid biopsy)의 활용

임상 종양학에서 분자 시험법의 여러 응용 프로그램은 돌연변이 분석 등 현재 유전성 암 증후군의 진단을 위해 일상적으로 활용되고 있다. 암에 걸리기 쉬운 돌연변이의 보유자는 엄격한 의료 감시와 다양한 예방 조치를 취해야 한다. 생식선 돌연변이로 인한 암은 종종 치료 전략의 상당한 수정이 필요하다. 가능한 돌연변이의 존재를 기반으로 한 맞춤형 항암제 선택은 암 치료의 필수적인 부분이 되었다. 분자 시험법은 *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *PARP* 억제제의 투여뿐만 아니라 다른 세포 독성 및 표적약물의 사용을 기반으로 한다. 종양은 거의 항상 단편(단일 세포 또는 클러스터, DNA, RNA, 단백질)을 다양한 체액으로 배출한다. 소위 액체 생검(Liquid biopsy), 즉 순환하는 DNA 또는 일부 다른 종양 유래 분자의 분석은 암 질환의 비침습적 모니터링, 약물 민감성 돌연변이 분석 및 조기 암 발견에 큰 가능성을 제공한다. 일부 종양 또는 조직 특이적 돌연변이 및 바이오마커는 원발성 불명의 암(CUP) 진단에 효율적으로 활용될 수 있다. 종양 분자 바이오마커의 체계적인 분류는 의학적으로 관련된 수많은 새로운 DNA 및 RNA 기반 마커를 발견할 가능성이 높다 (Sokolenko & Imyanitov, 2018; 그림 IV-6 및 표 IV-4).



[그림 IV-6] 종양학의 분자 진단

분자 기반 분석을 활용하는 암 의학에는 몇 가지 주요 방법이 있다. 유전성 암 증후군 검사는 현재 위험에 처한 사람을 식별하고 전신 치료를 개인화하기 위해 일상적으로 사용된다. 항암제의 선택을 돕는 개별 약물 표적의 분석이나 특정 종양 표현형의 식별을 포함하는 많은 예측 시험법이 있다. 악성 질환의 모니터링은 잔류 종양 조각의 분자 기반 검출을 통해 달성할 수 있다. 액체 생검은 향후 암의 조기 진단을 위한 도구로 활용될 것으로 기대된다. 최근 개발된 돌연변이 시험 및 RNA 분석은 알려지지 않은 원발성 부위의 암 진단을 위한 새로운 도구를 제공한다.

\* 출처: Sokolenko Anna P., Imyanitov Evgeny N. Molecular Diagnostics in Clinical Oncology. Frontiers in Molecular Biosciences. 2018;5:76. DOI=10.3389/fmolb.2018.00076

**<표 IV-4> 예측 분자 시험 : 선택된 예들**

Drugs	Markers	References
Tamoxifen and aromatase inhibitors	Estrogen receptor expression	Fujii <i>et al.</i> , 2017
HER2-directed therapies	<i>HER2</i> amplification and overexpression	Sartore-Bianchi <i>et al.</i> , 2016
ALK/ROS1 inhibitors	<i>ALK</i> and <i>ROS1</i> rearrangements	Soda <i>et al.</i> , 2007; Kwak <i>et al.</i> , 2009; Shaw <i>et al.</i> , 2014
EGFR-directed therapies(Sensitivity)	<i>EGFR</i> mutations	Lynch <i>et al.</i> , 2004; Paez <i>et al.</i> , 2004; Pao <i>et al.</i> , 2004
EGFR-directed therapies (Resistance)	<i>KRAS/NRAS/BRAF</i> mutations	Siddiqui and Piperdi, 2010; Waring <i>et al.</i> , 2016; van Brummelen <i>et al.</i> , 2017
PARP inhibitors	<i>BRCA1/2</i> mutations, BRCAness	Iyevleva and Imyanitov, 2016; Lord and Ashworth, 2016
Platinum compounds, mitomycin C	<i>BRCA1/2</i> mutations, BRCAness	Iyevleva and Imyanitov, 2016; Lord and Ashworth, 2016
PD1-directed therapies	High PD-L1 expression	Kumar <i>et al.</i> , 2017
Immune checkpoint inhibitors	Tumor mutation burden	Rizvi <i>et al.</i> , 2015
BRAF inhibitors	<i>BRAF</i> mutations	Ugurel <i>et al.</i> , 2017; Cheng <i>et al.</i> , 2018
mTOR inhibitors	<i>TSC1/2</i> mutations, <i>MTOR</i> mutations	Kwiatkowski <i>et al.</i> , 2016
MET inhibitors	<i>MET</i> exon 14 skipping	Pilotto <i>et al.</i> , 2017

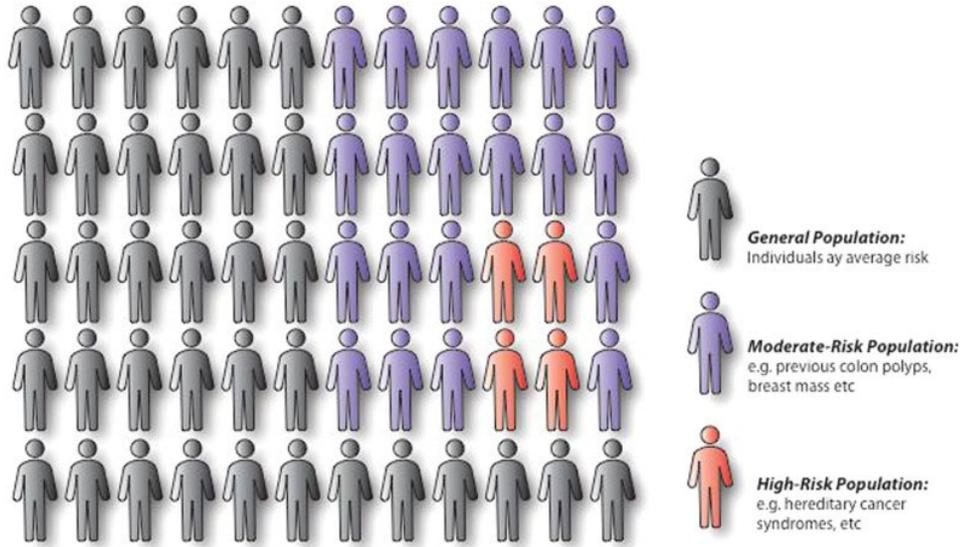
현재 의학연구의 혁명이 진행되고 있으며, 이는 발명과 차세대 염기 서열 분석에 대한 이해를 빠르게 증가시켰기 때문이다. NGS는 생식 계열 DNA에 대한 포괄적인 설명, 자연적으로 발생하는 종양의 체세포 돌연변이 및 RNA 프로파일 분석, 미생물 군집의 체계적인 분석 등을 가능하게 한다. 데이터가 지속적으로 축적되어 새로운 유전성 증후군을 식별할 수 있으며, 암 치료, 종양 특정 진단 마커 등. *BRCA1/2* 분석 또는 *EGFR* 돌연변이 검사와 같은 비교적 간단한 분석의 임상적 통합은 몇 년이 걸렸으며, 수많은 희귀하고 다양한 분자 사건으로 표현되어 개별적으로 임상적으로 검증될 수 없다는 점을 감안할 때 실용적인 의학이 새로운 바이오마커 후보들의 압도적 흐름을 관리하는 방법을 예측하기 어렵다. 이러한 진보는 임상 연구의 표준, 데이터 보급 및 임상 및 실험

실 전문가 간의 상호 작용을 논의하는 동안 고려해야 할 수도 있다. 액체 생검은 혈액, 소변, 뇌척수액, 타액 및 기타 흡인물과 같은 체액을 채취하여 순환 종양 DNA(ctDNA), 순환 종양 세포(CTC), 엑소좀 등 다양한 유형의 생체 분자를 분석하는 비침습적 기술이다. 액체 생검은 여러 암 유형에 대해 조사되었다. 그러나 이 시험법은 아직 널리 받아들여지지 않았다. 연구는 전통적인 생검 없이 치료 결정을 도울 수 있는 비침습적 방법에 대해 이 기술을 계속 연구하고 있다. Riediger 등(2016)은 혈장 DNA를 사용하여 시간에 따른 종양을 연구했다. 연구자들은 치료 반응 또는 종양 진행에 대한 조기 적응증을 확인하는 것을 목표로 했다. TKI로 치료받은 폐 선암 환자에서 연속 혈장 샘플을 채취했다. 디지털 PCR을 통해 순환하는 DNA에서 EGFR 및 KRAS 돌연변이를 정량화했다. DNA 수준은 치료 과정과 비교되었으며 15명의 환자에서 변이가 발견되었다. 이 연구는 이들 폐암 환자의 혈장에서 EGFR 돌연변이의 연속적인 평가가 다른 방법보다 더 일찍 치료 반응과 종양 진행을 결정할 수 있다는 결론을 내렸다.

미국에서 암 예방 및 조기 발견의 주요 방식은 광범위한 선별 검사이다. 조기 발견 및 예방을 위한 많은 전략을 사용할 수 있지만 이러한 접근 방식을 사용하는 사람들 사이에서 과다 진단 및 과잉 치료와 같은 부작용이 만연하다. 유방 조영술과 전립선 암 검진의 광범위한 사용은 늦게 나타나는 병변의 발견과 그에 따른 과잉 치료로 인한 잠재적인 위험을 보여주는 핵심 사례이다. 또한 현재 예방 전략이 존재하지 않는 여러 암이 있으며, 임상 및 실험적 증거는 암 발병 및 진행에 대한 우리의 이해를 넓혀 왔고, 암 예방 및 조기 발견의 기회를 앞당겼다. 최근 암 예방 및 조기 발견 혁신은 위험에 처한 개인을 보다 정확하게 표현할 수 있도록 분자예방적 지식과 위험 계층화 프로필을 통합하는 방향으로 이동하기 시작했다. 암 예방 및 조기 발견 노력의 미래는 알려진 게놈 및 환경 요인으로 인해 선별 및 암 예방 요법이 암 위험에 부합할 수 있는 정밀 암 예방의 통합을 강조하고 있다(Loomans-Kropp & Umar, 2019). 수십

년간의 기본적인 생물학적 및 임상 연구 결과 악성 병변의 발생에 긴 잠복기가 필요하다는 사실이 입증되었다. 담배나 인유두종 바이러스(HPV)와 같은 알려진 발암물질에 노출된 후에도 암 발생에는 상당한 시간이 필요하다(Nadler & Zurbenko, 2014). 따라서 발암 과정의 시작 및 촉진 단계에서 조기 전암 병변을 발견하고 개입할 수 있는 충분한 기회가 있으며, 선별 및 예방을 통해 암 진행 과정을 역전 시키거나 지연시킨다. 게놈 혁명과 기술 발전은 질병 진행에 기여하는 분자 사건을 해독하고 고위험 개인과 낙관적으로는 일반 인구를 위해 적용 영역 내에서 암 선별 및 예방을 정확하게 타겟팅하는 동인이다.

예방은 "개인적 및 지역 사회 차원의 노력에 의한 건강 보호"로 정의된다.6 이러한 노력은 암의 부담을 설명, 원인을 식별하고, 암 예방 개입을 평가하고 실행함으로써 달성된다(Stewart BW, *et al.* 2016). 암 예방 연구의 역사적 관점은 다음과 같다. 주로 발병률과 암 관련 사망률을 줄이는 데 중점을 둔다. 암 예방을 위한 초기 노력은 합성된 화학물질(예 : 레티노이드, 타목시펜 등)과 천연 화합물(예 :  $\beta$ -카로틴, 오메가-3 어유 등)에 초점을 맞추었다(Lippman, 2009). 최근에는 '질병 전 또는 발암을 지연시키기 위한 것'에 초점을 맞춘 개입을 포함하도록 노력이 확대되었다(Forman *et al.*, 2004; Foucar, 2005). NCI(National cancer institute), WHO(World health organization), IARC(International agency for research on cancer)와 같은 국가 및 글로벌 수준의 조직은 인구 수준을 정확하게 나타낼 수 있는 자원과 역량을 갖추고 있다(Arah, 2009). 암 발생은 행동, 생활 방식, 환경 노출과 같은 유전적 요인과 환경적 요인의 혼합에 의해 영향을 받는다. 개인의 위험은 이러한 다양한 요인의 합계이지만 단일 요인의 효과 크기는 정량화하기 어렵다(그림 IV-7). 시험관 내 및 생체 내 실험을 통해 FOXA2, PIK3CA 및 RB1과 같은 유전자를 식별할 수 있으며, 이는 암의 시작과 진행을 촉진할 수 있다(Tamborero D, *et al.*, 2013). 이 과정은 새로운 유전적 사건의 추가로 인해 더욱 복잡해진다(Alexandrov LB, *et al.*, 2013).

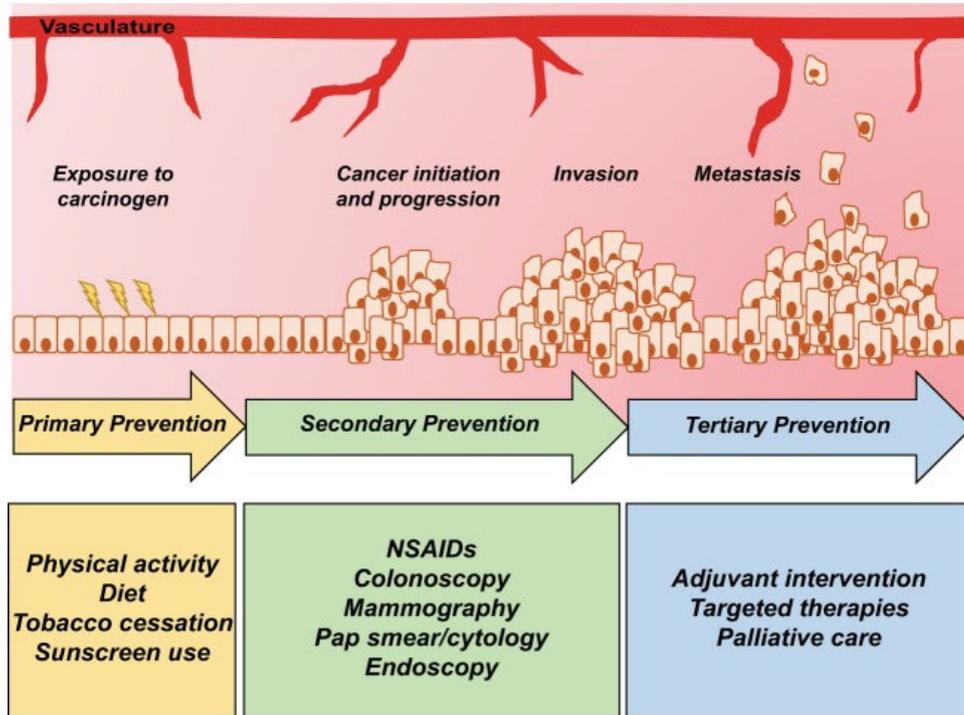


**[그림 IV-기] 암 위험은 인구집단마다 다르다**

집단 내 개인은 유전적 환경적 요인 또는 그들 요인의 상호작용에 의해 영향을 받을 수 있는 암 위험의 기준선 수준이 다르다. 일반인(흑인)은 평균 암 위험이 있는 개인으로 간주된다. 시간이 지남에 따라 나이 또는 노출(보라색)의 결과로 위험이 증가 할 수 있다. 그러나 연령이나 노출에도 불구하고 유전적 상태(예 : 린치 증후군), 유전적 감수성을 시사하는 암 가족력 또는 암의 개인 병력(빨간색)이 있는 경우 고위험 개인으로 간주될 수 있다. 고위험 인구는 또한 나이와 노출로 인해 시간이 지남에 따라 위험이 증가할 수 있다.

\* 출처: Holli A. Loomans-Kropp and Asad Umar. Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine. npj Precision Oncology(2019) 3

암 발병률을 줄이는 데 도움이 되는 몇 가지 예방 및 조기발견 기전이 확인 되었으며 1차, 2차 및 3차 과정을 포함하는 다단계이다(그림 IV-7). 1차 암 예방에는 알려진 발암 요인에 대한 노출을 직접 피하거나 줄이는 것이 포함되며, 주요 예로는 금연, 식이 변화(예 : 붉은 육류 소비 감소, 지방 음식 제한) 및 신체 활동 증가가 포함된다(Miller *et al.*, 2008; Stewart *et al.*, 2016). 1차 예방 방법에는 암 발병 위험을 부여하는 생활 습관 요소(예 : 운동, 금연 및 영양 보충제) 및 암 예방에 대한 장기적 효능을 입증한 보호 치료제(예 : 예방 접종) 등이 포함된다(Blot & Tarone, 2015; Meyskens *et al.*, 2016). 2차 예방은 발암을 억제하거나 역전시키고, 이러한 방법은 종종 전암 병변의 조기 발견, 치료 또는 제거를 포함하며(Meyskens *et al.*, 2016; Rebbeck, 2014), 예를 들어 대장 선종 또는 초기 결장 직장암은 2차 대장 내시경 검사를 통해 확인할 수 있다. 또한 HPV DNA 검사 또는 세포학 기반 Pap smear와의 공동 검사를 통해 자궁경부암 관련 HPV 감염을 탐지할 수 있다(Ogilvie G, *et al.*, 2017). 다양한 암 유형의 1차 및 2차 예방에 대한 미래전략은 표 IV-5에 자세히 설명하였다. 3차 예방은 암 진단 후 삶의 질과 생존을 향상시키기 위해 시작될 수 있다(Rebbeck, 2014). 1차, 2차, 3차 예방의 정의는 다를 수 있지만 전체적인 예방 메시지는 동일하다. 개인 및 인구 암 위험의 복잡성을 인식하고 다양한 예방 전략으로 무장하면 암 예방을 위한 최고의 방법이다(그림 IV-8).



**[그림 IV-8] 암 예방은 암 발병 및 진행 스펙트럼 전반에 걸쳐 수행할 수 있다**

예방 전략은 암 발병 및 진행 기간 동안 효과적일 수 있다. 신체 활동이나 식이 요법의 변화, 금연 또는 자외선 차단제 사용을 포함하는 1차 예방 기전은 암 발병에 대한 노출의 영향을 줄일 수 있다. 암 검진 또는 비스테로이드성 항염증제(NSAID) 사용과 같은 2차 예방 전략은 전 암 병변을 조기에 발견하거나 암으로의 진행을 억제하는 데 도움이 된다. 화학 요법 또는 표적 요법을 포함한 3차 예방 방법을 사용하여 국소 암이 퍼지거나 전이되는 것을 방지할 수 있다.

\* 출처: Holli A. Loomans-Kropp, and Asad Umar. Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine. npj Precision Oncology 2019:3

<표 IV-5> 미래 정밀 암 예방 전략의 예들

Cancer	Primary prevention strategies	Secondary prevention strategies	Precision prevention strategies
Colon	심혈관 질환 위험이 10년 증가한 50~59세 성인은 최소 10년 동안 매일 저용량 아스피린을 복용하는 것이 좋다.	50세에서 75세 사이의 사람들은 10년마다 대장 내시경, 5년마다 sigmoidoscopy, 3년마다 대변 잠혈 검사 또는 매년 대변 면역화학 검사를 받아야 한다.	대장 내시경 검사는 개별 위험 및/또는 유전 정보(예: 가족력, 린치 증후군, 대장암 특정 유전자의 돌연변이)를 기반으로 수행되어야 한다.
Breast	유방암 위험이 높은 여성의 경우, 타목시펜 또는 할록시펜과 같은 위험 감소 약물을 복용하기로 개별 결정을 내려야 한다.	50~74세 여성은 격년 유방 조영술을 받아야 한다.	유방 밀도, 가족력, 유전 정보(유방암 특정 유전자의 돌연변이) 또는 노출(예: 흉부 방사선 이력)과 같은 개별 위험요소를 기반으로 한 선별 권장 사항
Prostate	-	55~69세 남성은 전립선 특이 항원(PSA) 기반 선별 검사를 받기 위해 개별 결정을 내려야 한다.	전립선 암 특이 유전자의 돌연변이
Lung	담배 제품 금기, 석면 또는 라돈 노출 감소	30팩년 흡연력이 있고 현재 흡연자이거나 지난 15년 동안 흡연자였던 55~80세 성인을 위한 저선량 컴퓨터 단층 촬영	암 위험에 대한 분자 마커 식별 및 느린 병변 대 공격적인 병변 예측 가능
Skin	청소년, 어린이 및 부모는 자외선 노출 최소화에 대해 상담해야 한다.	점, 모반 또는 기타 색소 부위에 대한 신체 검사를 통한 선별 검사	일반적인 유전적 돌연변이에 대한 패널 테스트
Cervical		21~29세의 여성은 3년마다 자궁 경부 세포 검사를 받아야 하며, 30~65세의 여성은 3년마다 자궁 경부 세포 검사, 5년마다 HPV 검사 또는 5년마다 세포 검사/HPV 공동 검사를 받아야 한다.	자궁 경부암 검사(HPV 검사)는 생활 습관 요인이나 노출 및/또는 유전 정보의 영향을 받는 개인의 위험을 기반으로 수행되어야 한다.

유방 조영술, 대장 내시경 검사, 전립선 특이 항원(PSA) 스크리닝, 자궁 경부 세포 검사(Pap smear)와 같은 조기 암 검출이 널리 구현되었다. 유방 조영술은 자원을 사용할 수 있는 영역에서 상대적으로 높은 순응도를 보이는 관행적 방법들이다. 유방 조영술은 치료 가능한 단계의 유방암 조기 발견을 위한 'Golden standard'로 간주되지만 비용이 들지 않는 것은 아니다. 불필요한 환자 생검으로 이어지는 위양성(False positive)과 궁극적으로 암 관련 사망으로 이어지지 않는 병변의 검출 인과 진단은 높은 비율로 발생한다(Loberg *et al.*, 2015). 마찬가지로 전립선 암 검출을 위한 일상적인 PSA 테스트도 미국은 유사한 결과를 가져와 불필요한 후속 조치와 과잉 치료를 초래했다. 스크리닝에 PSA를 습관적으로 사용하지 않는 영국은 미국과 비슷한 전립선 암 발생률을 보이며 전립선 암 조기 발견에 PSA의 유용성에 의문을 제기한다(Foucar, 2005). 암 발병, 진행 및 전이와 관련된 경로를 조사하고 임상적 유용성을 위한 이러한 기전과 관련된 바이오마커를 식별하는 데 상당한 연구가 이루어졌다. 그러나 '바이오마커'라는 용어는 광범위하며 이미징 또는 방사선 조영, DNA 변형, 다양한 RNA 유형의 발현, 대사체 및 단백질체 변화와 같은 다양한 생물학적 특징 또는 분자를 포함한다. 바이오마커 유형에 관계없이 이상적인 바이오마커는 관심 질환과 직접 관련이 있고, 암 스펙트럼의 적어도 한 부분에 관여하고, 높은 민감도와 특이성을 제공해야 한다. 상대적으로 비침습적 검출이 가능하고, 합리적인 비용-편익 비율을 가져야 한다(Kohler *et al.*, 2011). 개별 바이오마커의 성공은 제한적이지만 유방암 및 흑색 종과 같은 여러 암의 조기 발견 및 정밀 치료를 위해 바이오마커 패널을 사용하는 데 진전이 있었다.

안타깝게도 암의 조기 발견 및 치료를 위한 이러한 분자 기전의 통합은 널리 알려져 있지 않지만 다양한 암의 유전체 분류는 암 예방 전략의 개선으로 이어지고 고위험 개체를 식별하는 데 도움이 될 수 있다(Stewart BW, *et al.*, 2016). 특히 암의 유전체 특성화는 표적 중재에 사용될 수 있는 실행가능한 변형을 정확히 찾아냈다(Deng & Nakamura, 2017). 대장암에 대한 선별 권장 사

항은 유사한 전략을 중심으로 진행되었다. 현재 대장암 검사 지침은 개인을 네 개의 위험 그룹으로 분류한다. ① 가족성 선종성 용종증 및 린치 증후군과 같은 유전 상태를 포함하는 고위험 그룹, ② 후천성 증가 위험을 포함하는 중등도 위험 그룹 염증성 장질환 또는 대장염과 같은 상태, ③ 평균 위험그룹(즉, 45세 또는 50세 이상의 개인) 및 ④ 다른 개요 그룹을 제외한 낮은 위험 그룹(Kohler *et al.*, 2011)에도 불구하고 계층화된 그룹 내 개별 질병 위험의 다른 수준을 참조하는 그룹 간 이질성이 남아 있으며, 이는 각 그룹 내에서 위험 요소의 추가 계층화에 의해 접근될 수 있다. 체질량 지수(BMI) 및 흡연 상태와 같은 라이프 스타일 및 행동 요인을 사용하여 평균 위험 개인의 진행성 신생물 발달에 대한 위험 지수를 조사하면 이 그룹 내에서 위험이 낮은 개인과 높은 위험을 식별할 수 있다. 이 정보는 선별 전략을 조언하는 데 추가로 사용될 수 있다(Imperiale *et al.*, 2015). 신속한 과학 및 기술 발전은 예방 전략의 혜택을 받을 수 있는 위험에 처한 개인을 보다 정확하게 계층화할 수 있어야 한다. 여기에는 선별 또는 감시 증가, 대체 치료 또는 조기 공격적 치료가 포함될 수 있다(Avital I, *et al.*, 2013). 이 방법에는 저위험군에 대한 선별 또는 감시 감소가 포함될 수도 있다.

암 예방의 이상적인 목표는 개시 전에 암 형성을 억제하는 것이므로 이 목표를 달성하기 위해서는 1차 예방이 중요하다. 정밀 예방은 정밀 의학 접근법과 개인의 위험 프로파일을 통합하며, 이는 유전체 및 라이프 스타일 위험 요인에 의해 정의된다(Le Magnen *et al.*, 2016). 현재 과학 혁신의 시대는 주로 암의 조기 발견 및 유전적 활용에서 우연한 몇 가지 기술을 확인했다. 예를 들어, 순환 무세포 DNA(cfDNA)는 혈장, 혈청, 소변 또는 기타 체액에서 대리 바이오마커(예 : mSEPT9, KRAS 및 CDKN2A)로 분리하여 전반적인 질병 부담을 검사하거나 수행할 수 있다(Salvi *et al.*, 2016). 일반적으로 cfDNA 및 순환 종양 DNA(ctDNA)의 상승된 수준은 암 환자에서 전신적으로 검출될 수 있지만 cfDNA는 암에 특이적이지 않으며 다른 병리와 관련될 수 있다(Kohler *et*

*al.*, 2011). 반면에, cfDNA가 서열분석될 수 있으므로 돌연변이(예 : *KRAS*, *TP53* 또는 *APC* 또는 미세 위성의 프레임 이동)와 같은 유전적 이상을 발견하면 초기 또는 이전에 발견되지 않은 암의 존재를 식별하는 보다 정확한 도구를 제공할 수 있다(Kohler *et al.*, 2011). 유사하게, ctDNA 및 순환 종양 세포(CTC)는 혈장 또는 혈청에서 분리하여 분자 변화에 대해 평가할 수 있다(Deng & Nakamura, 2017). 예를 들어, Morelli와 동료들은 전이성 결장 직장 환자로부터 치료 전 및 후 혈장을 조사했다. 암과 검출 가능한 *EGFR* 및 *KRAS* 돌연변이를 보였다. 치료 후 *EGFR*의 검출은 낮은 무진행 생존율과 상관관계가 있다(Morelli MP, *et al.*, 2015). 그러나 ctDNA 및 CTC의 검출은 현재 전암에서 종양세포의 부족으로 인해 초기 단계 질병의 검출에 신뢰할 수 없다. 그럼에도 불구하고 이 기술은 치료 후 재발 위험을 예측하는 데 어느 정도 유용함을 보여주었다(Avital I, *et al.*, 2013). 암의 조기 발견을 위한 cfDNA, ctDNA 및 CTC의 유용성은 가능성이 있지만 이러한 기술에는 몇 가지 제한 사항이 있다. 설명된 방법은 바이오마커의 낮은 전신 존재성과 분석 감도 및 재현성의 한계로 인해 전암 또는 초기 단계 질병을 탐지하는 데 거의 효과가 없다(Avital I, *et al.*, 2013). 개인 간의 다양한 발현과 같은 다른 문제는 종양 바이오마커의 신뢰성에 영향을 미칠 수 있다. 관심 있는 바이오마커는 종양 세포에 특이적이지 않고 정상 또는 비암성 세포에 의해 생성되거나 초기 병변에 의해 생성되지 않거나 모든 종양 세포에 의해 생성되지 않을 수 있다(Nagpal *et al.*, 2016). 따라서 초기 병변이 발생하는 몇 가지 시나리오가 있다. 또한 모든 새로운 기술과 마찬가지로 이러한 탐지 방식의 구현은 현재 대규모로 실행 가능하지 않다. 대부분의 임상에는 cfDNA, ctDNA 또는 CTC의 평가에 필요한 분석을 수행하는 데 사용할 수 있는 정보원이 없다. 이러한 분석은 실험적으로 어렵고 높은 변동성을 나타낼 뿐만 아니라 암의 정확한 조기 발견을 위해 검출 가능한 질병의 근본적인 분자 이상을 알아야 한다. 특정 암에 대한 발암 초기에 자주 발생하는 유전적 변화가 있지만 암의 유전체 환경은 방대하다(Ogino *et*

*al.*, 2012). 개인 종양의 고유한 유전학은 프로파일을 적절하게 식별하는 양식을 개발하는 우리의 능력을 복잡하게 만든다. 사람 종양 아틀라스와 전암 아틀라스, 이러한 질병 상태와 잠재적인 유전적 표적에 대한 지식이 확대되고 있지만 현재 인구 수준의 실행 가능성을 벗어났다.

암의 조기 발견 및 예방의 목표는 암 발병 및 사망 위험을 감소, 역전 또는 제거하는 것이다. 그러기 위해서는 암을 병리학 및 시스템으로 이해하고 평가해야 한다. 이를 위해서는 암(행동, 사회 경제적 요인 및 역학)과 인구 및 위험 기반 연관성 및 종양 발생의 기본 기전(유전학, 후성 유전학, 신호 전달, 종양 미세 환경 및 면역 요인)을 이해하고 이 지식을 실체에 통합해야 한다(Rebeck, 2014). 정밀 치료를 이루고 진단을 개선하기 위해 얻은 지식을 통합한 핵심 그림은 유방암용 MammaPrint, 폐암용 Therascreen® 및 흑색종용 cobas 4800 BRAF V600과 같은 유전자 검사를 개발하여 돌연변이 진단 및 치료를 위해 이러한 도구를 광범위하게 사용하는 것은 종양학 분야는 진단 및 치료의 정밀 의학에서 실질적으로 발전했지만 암 검진 및 예방은 이러한 발전을 따라가지 못했다. 그럼에도 불구하고 암 예방 및 조기 발견은 현재 정밀의학에서 일반적으로 사용되는 기술을 정밀 예방에 적용할 수 있으며 암 면역 예방과 면역 요법의 사용은 이미 정밀 예방의 방향으로 움직이기 시작했다. 암 예방을 위한 단 하나의 확실한 전략은 없을 것 같지만, 알려진 것과 아직 밝혀지지 않은 것에 대한 통합이 이 분야의 미래를 이끌어 갈 것이다.

현대 사회에서 산업이 발전함에 따라 많은 화학물질이 사용되고 있다. 인간은 일상생활에서 화학물질에 지속적으로 노출되기 때문에 화학물질의 안전성은 중요한 문제이다. 위해도 평가를 통해 화학물질의 유해한 인체 영향을 식별할 수 있다. 최근에 독성발현경로(AOP) 기법은 화학물질의 부작용을 예측하는 데 사용되었다. 기존의 생물학적 지식을 구성하기 위한 개념적 기법으로서 AOP는 분자 개시 사건, 주요 사건 및 독성발현으로 구성된다. 이러한 독립적인 요소들은 생물학적 반응을 나타내며 주요 사건 관계로 연결된다. 이 AOP 기법은 화

화학물질의 발암성 위해도 평가에 도움이 될 수 있는 직관적인 위험 식별을 제공한다(Kang, D. S. *et al.*, 2018). 화학물질의 위해도 평가에는 잠재적인 건강 또는 환경 영향의 특성, 규모 및 가능성을 이해하는 것이 포함되며, 위해도 평가는 화학물질이 특정 농도에서 얼마나 위험한지, 그리고 그것이 궁극적으로 인체에 미치는 영향을 식별함으로써 화학물질의 안전성을 평가하고 관련 규정을 수립하는 데 사용할 수 있지만, 많은 위해도 평가자들은 화학물질의 독성을 평가하는 전통적인 방법이 계속 증가하는 화학물질에 적합하지 않다는 문제에 직면해 있다. 최근에 독성발현경로(AOP) 개념은 화학물질의 사람에서의 유해성을 결정하기 위한 실용적인 도구가 되었다. 유해화학물질로 인한 인체 건강 영향은 노출 조건에 따라 다양하며, 낮은 확률로 발생하는 화학사고를 제외하고는 물론 중요하지만, 일상생활에서 화학물질에 지속적으로 노출되는 영향에 중점을 두게 된다. 인간은 흡입, 섭취 및 피부 접촉을 통해 화학물질에 노출되며, 대기오염물질, 담배 연기, 미세 먼지, 작업장 노출 등으로부터 만성적 노출이 될 수 있다. 화학물질에 만성적으로 노출되면 만성독성이 유발되어 부작용이 지연될 수 있으며, 장기간에 걸쳐 신체에 지연된 부작용이 축적되면 유전적 불안정성을 증가시켜 유전독성 또는 비유전독성 손상을 유발하여 그 종말점으로 암 발병 가능성을 높일 수 있다.

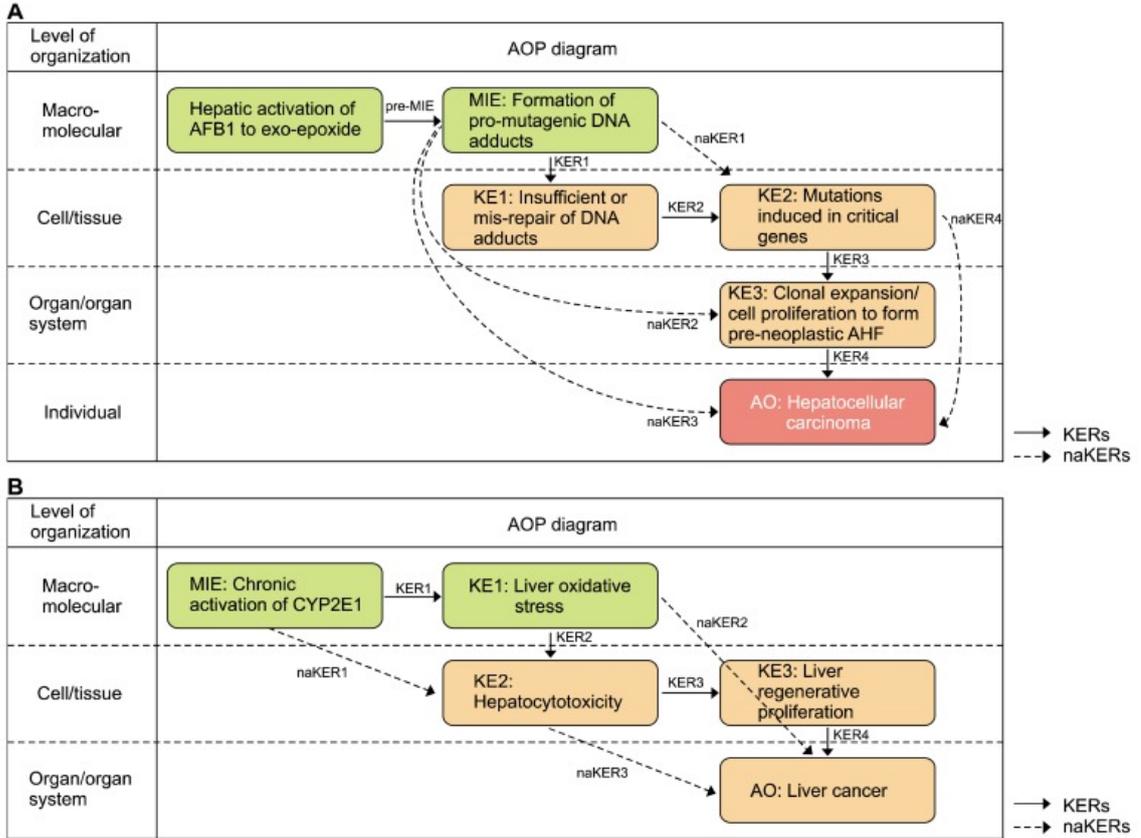
#### 나. 노동자 직업병 예방을 위한 AOP의 활용

수 년 동안 많은 연구자들은 인체에 악영향을 미치는 화학물질 노출의 농도 및 기타 측면을 연구했으며, 화학물질 노출 영향에 대한 수많은 위해도 평가 동물 및 역학 연구가 보고되었다. 동물 실험을 반대하는 사회 분위기와 더불어 시간과 비용을 절약하기 위해 연구자들은 화학적 위해도 평가 방법과 모델을 개선하기 위해 노력했다. 첫 번째 AOP 개념이 Ankley 등(2010)에 의해 보고된 후, 2018년 8월 현재 243개의 AOP와 1800개의 KE가 등록되었다. 이 AOP 정보는 경제 협력기구(OECD)가 관리하는 주요 AOP DB인 AOP-KB(Adverse

outcome pathway-Knowledge base)에서 자유롭게 활용, 운영 및 개발할 수 있으며, AOP 개발자간에 관련 정보를 공유하고 논의하기 위해 OECD는 미국 EPA, 유럽위원회의 공동 연구 센터 및 미 육군 엔지니어 연구 개발 센터와 협력하여 AOP-KB를 출시하기도 했다. AOPwiki는 각 AOP, KE, KER 및 스트레스 요인에 대한 사용가능한 지식과 게시된 연구 정보를 구성하는 시스템을 제공한다. Effectopedia는 AOP의 개발 및 적용을 위해 설계된 모델링 플랫폼으로, 실험 데이터를 사용하여 AOP 요소에 대한 정량적 정보를 제공한다. 현재 Effectopedia의 베타 버전을 사용할 수 있으며, Intermediate Effects DB는 화학물질 정보들을 처리하고 화학물질이 MIE 또는 KE를 유발하는 과정을 알려준다. AOP Explorer는 AOP의 그래픽 표현을 위한 계산 도구로서, Intermediate Effects DB와 AOP Explorer는 현재 개발 중이다. 네 개의 시스템 모두 AOP-KB 허브를 통해 정보 공유되며, AOP-KB의 각 요소는 개별적, 독립적으로 배열되므로 다양한 연구에서의 적용에 유용하게 된다. OECD는 AOP 개발과 평가를 위해 포괄적인 관리를 제공하며, AOP의 개발은 OECD 확장 자문 그룹(EAGMST)이 감독하고 AOPwiki는 Society for the Advancement of Adverse Outcome Pathways에서 관리한다. OECD는 "단백질에 대한 공유 결합에 의해 시작된 피부 감각에 대한 독성발현경로"라는 제목의 첫 번째 AOP가 발표된 이후 AOP에 대한 여러 보고서와 지침이 발표되었고, 2018년 8월 현재 AOP 관련 간행물 여덟 개를 제공하고 AOP 개발 프로그램 작업 계획에 60개 프로젝트들이 있다. AOP-KB에서 개발 중인 발암과 관련된 AOP의 두 가지 예는 AOP 46과 AOP 220이다. 이 두 AOP는 확정된 MIE와 각종 암들을 AO로 가지고 있다. 이들은 EAGMST 검토 상태에 있으며 인용 및 의견제출이 진행 중이다. AOP를 이용하여 발암물질에 의한 부작용을 예측하는 것은 암의 예방과 치료에 중요한 포인트를 제시한다.

## (1) 첫 번째 예시 : AOP 46

AOP 46은 “간세포 암종(HCC)으로 이어지는 변이원성 작용 기전”이라는 제목을 붙였다. 이 AOP는 아플라톡신 B1(AFB1)에 의해 암에 대한 돌연변이 유발성 MOA를 제시하며, AFB1은 HCC에 대한 돌연변이 유발 MOA를 갖는 것으로 간주된다. 변이원성 MOA는 암에 대한 다른 MOA와 구별되는 중요한 암 유전자에서 돌연변이를 유도하는 화학물질을 포함한다. 이 경우 중요한 암 유전자의 돌연변이는 AFB1에 의해 유도된 전돌연변이 유발 DNA 부가물의 결과이며, AFB1은 대사산물을 생산하는데, 그중 하나는 핵 DNA에 결합하여 전돌연변이 유발 DNA 부가물을 형성하는 중요한 반응성 대사산물인 엑소-8,9-에폭사이드이다. 화학물질에 돌연변이 유발성 MOA가 있다는 가장 확실한 증거는 화학물질이 특정 암에서 자주 관찰되는 특정 유전자 돌연변이를 유도할 수 있다는 것이다. p53 유전자에서 코돈 249의 특정 돌연변이는 종종 AFB1 유도 인간 HCC에서 볼 수 있으며, 이 돌연변이는 AFB1 유도 인간 HCC에서 중요한 KE로 간주되며 AFB1과 HCC의 높은 상관관계를 제공한다. HCC와 관련된 몇 가지 요인에는 AFB1 노출, B형 간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스 감염 및 알코올 음용이 포함된다. 간세포 암종의 일반적인 특징은 원인에 관계없이 간의 산화적 손상이 일어나며, 간세포 암종은 많은 위험 식별에서 부작용 종점으로 간주된다. 예를 들어 미국 Eus는 HCC와 관련된 111건의 위험 식별 사례를 제공하며, 이 AOP는 일련의 구성 요소를 포함하며 그림 IV-9A와 같이 나타낼 수 있다.



**[그림 IV-9] 발암성 독성발현경로(AOP)의 예**

(A) AOP 46의 그래픽 표현은 AOPwiki(<https://aopwiki.org/aops/46>)에서 채택되었으며, 이 AOP는 아플라톡신 B1(AFB1)이 다양한 수준의 생물학적 조직에서 간세포 암종을 유발하는 과정을 보여준다.

(B) AOP 220의 표현은 AOPwiki(<https://aopwiki.org/aops/220>)에서 채택되었으며, 이 AOP는 다양한 수준의 생물학적 조직에서 CYP2E1의 만성 활성화로 인한 간암의 과정을 보여준다(AHF, 변경된 간 초점).

\* 출처: Kang DS *et al.*, J Cancer Prev 2018;23(3):126-133

## (2) 두 번째 예시 : AOP 220

AOP 220의 제목은 “간암으로 이어지는 만성 CYP2E1 활성화”이며, 이 AOP는 만성 CYP2E1 활성화로 인한 간암의 과정을 보여준다. CYP2E1은 수많은 저 분자량 생체 이물질(Xenobiotics)의 산화를 촉매하여 산화적 스트레스를 유발하는 Cytochrome P450 monooxygenase의 한 종류이다. CYP2E1 활성화로 수반되는 산화적 스트레스는 간독성을 유발하여 간암을 유발할 수 있다. CYP2E1은 기질을 활성화하여 발암물질의 특징인 친전자성 대사산물을 생성하고, 세포 독성 및 DNA의 산화성 병변의 중요한 원인인 활성산소종을 생성한다. 간은 손상으로부터 보호하는 세포 증식을 통한 재생 능력을 가지고 있지만 만성 CYP2E1 활성화에서 통제되지 않은 세포 증식은 발암을 유발한다. 이 AOP에서 사염화탄소, 클로로포름 및 퓨란은 만성 CYP2E1 활성화의 효과를 프로파일링하기 위해 간 발암물질로 사용되었다. 80개 이상의 CYP2E1 기질이 알려져 있기 때문에 이러한 물질에 대한 노출은 비교적 흔할 수 있다. CYP2E1은 잘 연구되고 많은 기질의 대사와 관련이 있으므로 이 AOP는 이러한 기질의 유해한 영향에 대해 광범위하게 적용할 수 있는 정보를 제공한다(그림 IV-9B).

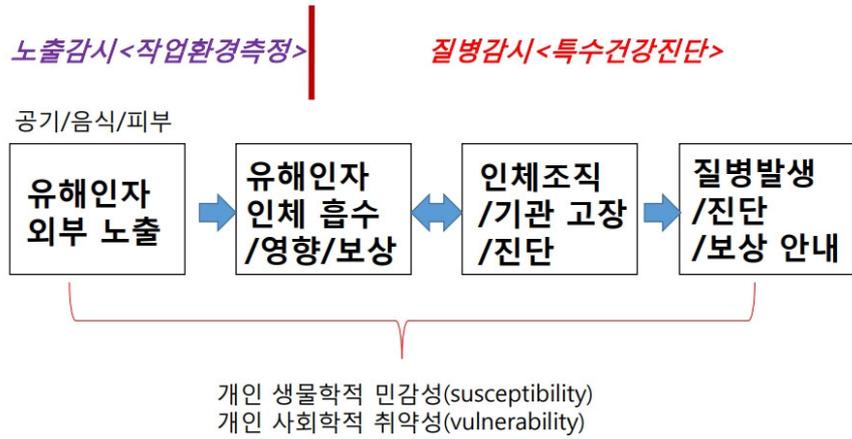
이 두 가지 AOP 예를 통해 MIE와 처음 몇 개의 KE가 발생할 때 AOP의 초기 단계를 이해하는 것이 중요하다는 것을 보여주며, 특정 화학물질/스트레스 요인으로 인한 주요 차이점은 MIE에 대한 작용일 수 있다. 결국 신체의 유해한 영향이 세포 이상을 통해 종양을 생성하는 유사한 KE로 수렴되기 때문이며, 따라서 AOP에서는 대상 화학물질의 구조, 특성 및 생체 내(유사한) 기전을 이해하는 것이 위해도 평가 및 예방과 추가 치료 적용을 위해 우선적으로 고려되어야 한다. 개념적 기법으로서 AOP는 화학물질의 부작용에 대한 직관적인 이해를 설명한다. AOP의 목표는 스트레스 요인으로 인한 AO를 정확하게 예측하는 것이며, AOP 접근 방식은 위해도 평가 분야의 기존 패러다임에 대한 미래 지향적 대안으로 부상했다. AOP 접근법은 생태 독성 위해도 평가를 위해 처음

도입되었지만 전반적인 위해도 평가 분야에서 광범위하게 사용되도록 지속적으로 개발되고 있다. 발암과 관련된 만성독성 화학물질 노출의 영향을 이해하기 위해 발암 위해도 평가에 적용된 AOP는 발암성을 예측하는 데 매우 유용한 도구가 될 것이며, 궁극적으로 이러한 예측을 바탕으로 암 예방에 돌파구를 제공할 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구결과, 식각과 세정 공정이 주요 직업병 발생공정이었는데, 이 식각과 세정 공정은 반도체 가공 과정에서 계속 반복되는 작업이며, 웨이퍼에 묻은 화학물질을 다른 화학물질로 씻어내는 공정의 특성상 여러 종류의 화학물질들이 복합적으로 사용된다. 암 피해제보가 밀집되어 있는 공정이기도 하다(공유정옥, 2012). 노출 예방관리에서 고려할 지점들은, ① 공간 특성, ② 사람 특성, ③ 유해인자의 종류이며(반도체, 전자산업은 급속도의 기술 혁신이 이루어지다 보니 화학물질 노출에 의한 급성, 만성 및 발암성 등의 건강영향을 연구할 만한 충분한 시간을 가질 수 없었다는 문제가 있어, 포괄적인 사전주의원칙(Precautionary principle)에 입각하여 획기적인 노출관리의 변화를 고려해야 함), ④ 현장 모니터링 시스템은 일반적으로 심각한 급성 독성에 대해서만 초점을 맞추고 있다. 많은 수의 화학물질이 그 유해성도 확인되지 않은 채 사용되고 있으며, 노출 허용농도도 존재하지 않는 등 법적 관리를 강제할 수 없는 실정이다.

그림 IV-10은 AOP를 응용하여, 반도체 제조공정에서 노동자의 직업병 예방을 위해 응용할 수 있는 전략(안)에 대해 설명한 것이다. 표 IV-6은 반도체 제조공정 노동자의 직업병 예방을 위한 산업보건 활동의 한계와, 산업안전보건법(입법 및 행정부) 및 기업에서 뒷받침해야 할 사안들에 대해 요약하였다.

## 노출<원인>부터 질병<영향>감시 스펙트럼



**[그림 IV-10] 반도체 노동자의 질병예방 전략(안)**

\* 출처: 박동욱, 반도체 노동자 질병 예방 한계

### <표 IV-6> 반도체 노동자 질병예방 산업보건 활동의 한계

작업환경측정	특수건강검진
반도체 공정 위험을 평가하지 못함 - 일부 화학물질에 대한 특정 시기 정량적 측정 자료만 존재 - 정성적 정보(공정/직무/화학물질 사용 등)에 대한 과거 기록 없음 - 2002년(공단 K2 전산자료) 이전 측정 자료 없음 - 2003-현재: 일부 인자 정량적 자료에 불과<모두 노출 기준 이하> → 과거 직무 연관 규명 활용 자료로서 한계 - 반도체 공정 특성에 맞는 작업환경측정/노출평가에는 한계	각종 암/희귀질환 예방 및 발생을 알아내지 못함 - 반도체 공정 질병 감시체계 한계 - 그동안 산재 신청한 여러 암/희귀질환 사전 발견하지 못함 - 반도체 공정 유해 인자 표적 조직 검진 한계 - 현 제도는 과거 소음/먼지 등 노출과 직업병 감시체계 중심 → 전자산업 감시체계 적용 한계
<b>반도체 노동자 건강 예방 측면 ↓</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 산업안전보건법                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 작업환경측정/특수건강검진 방법을 모든 산업에 획일적 적용</li> <li>- 반도체 공정/직무 평가에 맞지 않음 → 예방/보상 활용 한계</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 기업                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 산업안전보건법 작업환경측정/특수건강검진 표준에 따른 수동적 예방</li> <li>- 과거 직무 기록 없음</li> <li>- 반도체 공장 노동자 노출 및 질병 감시하지 못함</li> </ul> </li> </ul>

\* 출처: 박동욱, 반도체 노동자 질병 예방 한계, 본 보고서에서 수정 제시함.

반도체 산업을 비롯한 전자산업에서 기술개발 이후의 생산과정은 노동집약형 산업에 속하기 때문에 매우 유연한 값싼 노동력을 필요로 한다(권준희, 2018). 반도체 산업 생산직의 다수는 젊은 여성들로, 연령과 성별의 위계에서 상대적으로 하위인 자신의 작업환경에 대한 문제의 개선을 요구하는 데 많은 어려움을 겪는다. 이는 한 지역이나 국가에서 해결한다고 끝낼 수 있는 문제가 아니다(이진우, 2012). 현대 사회에서 반도체가 사용되는 이상 반도체를 생산하는 공정은 계속 유지될 것이고, 노동자가 온전히 기계 등으로 대체되지 않는 이상 사람은 화학물질에 노출될 것이며, 그에 따른 위험 이슈 또한 사라지지 않을 것이다(Yoon, 2012). 따라서 이후 생기는 문제를 예방하고 대비하기 위한 차원에서라도 한국의 사례는 각별히 살펴볼 필요가 있다.

또한, 윤충식 등(2020, 반도체 산업의 유해인자. 에피스테메)에 의하면, 반도체 산업에서의 영업비밀 물질 사용과 관련하여, 영업비밀이란 ‘공공연히 알려지지 아니하고 독립된 경제적 가치를 가지는 것으로서 상당한 노력에 의하여

비밀로 유지된 생산방법, 판매방법, 그 밖의 영업활동에 유용한 기술상 또는 경영상 정보'를 의미하여 비공지성(비밀성), 경제성(독립된 경제적 가치), 비밀유지성, 유용성 등의 네 가지 요건을 동시에 충족하여야 한다. 전면개정된 산업안전보건법에서는, 이제까지는 물질안전보건자료의 기재사항 중 화학물질의 명칭과 함유량에 대해 화학물질제조자가 자의적으로 영업비밀 여부를 판단하여 공개하지 않을 수 있었는데 2020년부터는 기업비밀을 이유로 화학물질의 명칭 및 함유량을 비공개하려면 고용노동부장관의 사전 심사를 받도록 했고(사전 심사 제도), 화학물질의 명칭 및 함유량을 비공개하여도 그 위험성을 유추할 수 있도록 대체명칭과 대체함유량(대체 자료)은 기재토록 하였다. 또한 영업비밀 물질에 대해서 대체자료를 제공했다 하더라도 노동자의 안전보건 유지 및 직업성 질환의 원인을 규명하기 위한 경우에는 정보를 제공하도록 하고 있다(산업안전보건법 제112조). 과거에 비해 유해하지 않은 화학물질은 물질안전보건자료의 표기를 안 해도 된다는 점과, 영업비밀에 대해서는 화학물질과 함유량을 대체자료로 기술하되 사전승인을 받도록 하는 점, 그리고 영업비밀 물질이라 할지라도 중대한 건강상 장애가 나타나 공개의 필요성이 있을 경우 공개하는 경우를 구체적으로 명시해 놓은 점이다. 과거에 영업비밀 물질을 제조사 또는 수입자가 미음대로 지정할 수 있었으나 향후는 사전승인을 받도록 하고 있고 대체자료(명칭 및 함유량)를 기입하도록 하였다.

결론적으로 본 연구에서는, 반도체 제조공정의 화학물질 노출에 대한 상시 측정(예, AIoT 등의 첨단시설 등)으로 작업환경의 상시 모니터링을 이룸과 더불어 화학물질 AOPs과의 상시 적용으로 노동자의 건강장애 예방활동을 상시적으로 이룰 수 있으며 생활 검진 측면의 분자 진단으로(직업성 암 등의) 조기에 효과적인 예방을 이룰 수 있게 되리라 확신한다.

## 8. 반도체산업 화학물질의 AOP 기반 유해성평가를 위해 제안되는 물질 목록

반도체산업에서 AOP 기반의 유해성평가를 시행하기 위해서는 우선적으로 완성도가 높은 AOP 프로젝트를 선정하여 실증자료의 생산이 중요하다. 아래 표 IV-7에는 반도체산업에서 AOP 기반 유해성평가를 위해 제안되는 물질 목록을 제안하였다.

**<표 IV-7> 반도체산업 화학물질 중 추가적인 AOP 기반 유해성평가를 위해 제안되는 물질들**

No.	Chemicals	CAS No.	In Process	MIEs	KEs	AOs	GHS category	산업안전보건법	화학물질관리법	위험물안전관리법	폐기물관리법
1	1-Methoxy-2-propanol	107-98-2	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	인화성 액체 : 구분3	공정안전보고서(PSM) 제출 대상물질 노출기준설정 물질	해당없음	4류 제2 석유류 (수용성) (2000L)	지정폐기물
2	1-nitronaphthalene	86-57-7	OLED 소자의 가지발광제 제조용 중간체	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	인화성 고체 : 구분2 급성독성(경구): 구분3 만성수생환경유해성:구분2	해당없음	유독물	해당없음	해당없음
3	2,2',6,6'-Tetrabromobisphenol A	79-94-7	Semiconductor and other electronic component manufacturing	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	생식독성 : 구분1B 급성수생환경유해성:구분1 만성수생환경유해성:구분1	해당없음	유독물	해당없음	해당없음
4	2-Butoxyethanol	111-76-2	칩 조립라인 전반	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분4 급성독성(흡입: 증기):구분3 피부부식성/피부자극성:구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분2 발암성:구분2	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 6개월) 관리대상유해물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기:12개월) 노출기준설정 물질	해당없음	4류 제2 석유류 (수용성) (2000L)	지정폐기물
5	2-Methoxyethanol	109-86-4	manufacture wafers for the semiconductor industry	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation	1193 N/A, Breast Cancer	인화성 액체 : 구분3 급성독성(경구): 구분4	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 6개월) 관리대상유해	유독물질	4류 제2 석유류 (수용성) (2000L)	지정폐기물

6	4-Chloro-2-methylphenol	1570-64-5	Semiconductor Manufacturing	1181 Activation, Estrogen receptor	(Epithelial Cells) 1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성독성(경피): 구분4 급성독성(흡입: 가스): 구분4 생식독성: 구분1B 특정표적장기독성(반복노출): 구분2  급성 독성(흡입: 분진/미스트): 구분3 피부부식성/피부자극성: 구분1 생식세포변이원성: 구분1B 급성수생환경유해성: 구분1 만성수생환경유해성: 구분1	물질 특수건강진단 대상물질(진단 주가:12개월) 특별관리물질 공정안전보고서(PSM)제출대상물질 노출기준설정 물질	해당없음	해당없음	해당없음	지정폐기물
7	9-Bromoanthracene	1564-64-3	OLED 발광체 제조용 중간체	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	자료없음	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음
8	Acetaldehyde	75-07-0	몰드공정, 칩 조립라인	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	인화성 액체 : 구분1 급성독성(경구): 구분4 심한눈손상성/눈자극성: 구분2 생식세포변이원성: 구분2 발암성: 구분1B 특정표적장기독성(1회노출): 구분3(호흡기계 자극)	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 6개월) 관리대상유해 물질 특수건강진단 대상물질(진단 주가:12개월) 공정안전보고서(PSM)제출대상물질 노출기준설정 물질	해당없음	4류 특수 인화물 (50L)	지정폐기물	
9	Acetonitrile	75-05-8	Semiconductor Electrodes	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	인화성 액체 : 구분2 급성독성(경구): 구분4 심한눈손상성/눈자극성: 구분2 특정표적장기독성(1회노출): 구분3(호흡기계 자극)	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 6개월) 관리대상유해 물질 특수건강진단 대상물질(진단 주가:12개월) 공정안전보고서(PSM)제출대상물질 노출기준설정 물질	해당없음	4류 제1 석유류 (수용성) (400L)	해당없음	
10	Antimony trichloride	10025-91-9	Semiconductor Manufacturing	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급속부식성 물질 : 구분1 급성독성(경구): 구분4 심한눈손상성/눈자극성: 구분2 만성수생환경유해성: 구분2	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 작업환경 측정대상물질 6개월) 관리대상유해 물질 특수건강진단	유독물질	해당없음	지정폐기물	

144.... 반도체산업 화학물질 독성발현경로 수준별 DB구축 연구

번호	화학물질명	CAS번호	산업/용도	주요 노출 경로	독성 경로	노출 수준	대상물질(진단 주기)	유독물질	해당없음	지정폐기물		
11	Arsenic trioxide	1327-53-3	Semiconductor Manufacturing	웨이퍼 가공 인, 포토(PR제거)	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분2 작업환경측정 대상물질(측정 주기:작업환경 측정대상물질6개월) 특수건강진단 대상물질(진단 주기:특수건강 진단대상물질 12개월) 노출기준설정 물질	유독물질	해당없음	지정폐기물	
12	Bisphenol A	80-05-7	Packaging	웨이퍼 가공 인, 포토(PR제거)	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분3 급성독성(경피): 구분3 피부부식성/피부자극성:구분1B 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기계자극) 만성수생환경유해성:구분1	해당없음	유독물	해당없음	해당없음
13	Catechol	120-80-9	웨이퍼 가공 인, 포토(PR제거)	웨이퍼 가공 인, 포토(PR제거)	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분3 급성독성(경피): 구분3 피부부식성/피부자극성:구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분1 생식세포변이원성:구분2 발암성:구분2 인화성 액체: 구분3 발암성:구분2 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기계자극) 흡인유해성:구분1 만성수생환경유해성:구분2	노출기준설정 물질	해당없음	해당없음	지정폐기물
14	Cumene	98-82-8	반도체의 direct photocatalytic hydroxylation of benzene에서 대체제	반도체의 direct photocatalytic hydroxylation of benzene에서 대체제	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분4 피부부식성/피부자극성:구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분2 발암성:구분2	공정안전보고서(PSM) 제출 대상물질 노출기준설정 물질	해당없음	4류 제2 석유류 (비수용성) (1000L)	지정폐기물
15	Diethanolamine	111-42-2	터닝 및 현상 후 불필요한 포토레지스트 층을 제거하는데 사용	터닝 및 현상 후 불필요한 포토레지스트 층을 제거하는데 사용	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분4 피부부식성/피부자극성:구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분2 발암성:구분2	작업환경측정 대상물질(측정 주기: 6개월) 관리대상유해물질 노출기준설정 물질	해당없음	4류 제3 석유류 (수용성) (4000L)	지정폐기물

16	Diethylene glycol monobutyl ether	112-34-5	Semiconductor Manufacturing	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기계자극) 특정표적장기독성(반복노출):구분2 만성수생환경유해성:구분3	심한 눈 손상성/ 눈 자극성 : 구분 2	노출기준설정 물질	해당없음	4류 제3 석유류 (수용성 액체) (4000ℓ)	해당없음
17	Dimethyl acetamide	127-19-5	포토(회석제)	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경피): 구분4 급성독성(흡입: 증가):구분3 심한눈손상성/ 눈자극성:구분2 발암성:구분2 생식독성:구분 1B	작업환경측정 대상물질(측정 주기: 6개월) 관리대상유해 물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기:6개월) 특별관리물질 노출기준설정 물질	유독물질	4류 제2 석유류 (수용성) (2000L)	해당없음	
18	Ethyl acetate	141-78-6	칩 조립라인, 칩 접착, 몰드, 솔더 불부착 공정 등	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	인화성 액체 : 구분2 심한눈손상성/ 눈자극성:구분2 특정표적장기독성(1회노출):구분3(마취작용) 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기계자극)	작업환경측정 대상물질(측정 주기: 6개월) 관리대상유해 물질 공정안전보고서(PSM)제출대상물질 노출기준설정 물질	유독물질 사고대비 물질	4류 제1 석유류 (비수용성)(200L)	지정폐기물	
19	Ethylene glycol	107-21-1	CVD, 건식식각, 웨이퍼 가공라인, 이온주입 공정	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기계자극) 특정표적장기독성(1회노출):구분2 특정표적장기독성(반복노출):구분2	작업환경측정 대상물질(측정 주기: 6개월) 관리대상유해 물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기:12개월) 노출기준설정 물질	해당없음	4류 제3 석유류 (수용성) (4000L)	지정폐기물	
20	Glycerol	56-81-5	칩 조립라인, 솔더불부착 공정	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	자료없음	노출기준설정 물질	해당없음	제4류: 제3석유류 (수용성) (4000 ℓ)	해당없음	
21	Hexamethyldisilazane	999-97-3	HMDS was used to silanize the surface of silicon	1181 Activation, Estrogen	1182 Increase, Cell	1193 N/A, Breast	인화성 액체 : 구분2 급성독성(경구):	공정안전보고서(PSM) 제출 대상물질	해당없음	4류 제1 석유류 (비수용성)	해당없음	

			wafer	receptor	Proliferation (Epithelial Cells)	Cancer	구분4 급성독성(경피): 구분3 급성독성(흡입: 증기):구분3 피부부식성/피 부자극성:구분1 심한눈손상성/ 눈자극성:구분1 특정표적장기독 성(1회노출):구 분3(호흡기계자 극) 만성수생환경유 해성:구분4				성액체 (200ℓ)			
22	Hydroquinone	123-31-9	A Semiconductor and Fluorescence Dual-Mode Room-Tempera ture Ammonia Sensor Achieved by Decorating Hydroquinone Into a Metal-Organic Framework	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	구분4 급성 독성(경구) : 구분4 심한눈손상성/ 눈자극성:구분1 피부과민성:구분 1 생식세포변이원 대상물질(측정 성:구분2 발암성:구분2 특정표적장기독 성(1회노출):구 분3(호흡기계자 극) 특정표적장기독 성(반복노출):구 분2 급성수생환경유 해성:구분1 만성수생환경유 해성:구분1	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 6개월) 관리대상유해 물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기:12개월) 노출기준설정 물질	유독물질	해당없음	지정폐기 물			
23	Indium arsenide	1303-11-3	a semiconductor composed of indium and arsenic	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	-	-	-	-	-	-	-	-
24	Indium phosphide	2398-80-7	manufacture of semiconductor wafers	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	발암성 : 구분1B 생식독성:구분2 특정표적장기독 성(1회노출):구 분2 특정표적장기독 성(반복노출):구 분1	관리대상유해 물질(인듐 및 그 화합물) 작업환경측정 대상물질(측정 주기:6개월)(인 듐및그화합물 (2021.1.1.부터 적용)) 특수건강진단 대상물질(진단 주기:12개월) (인듐및그화합 물(2021.1.1.부 터적용)) 노출기준설정 물질	해당없음	해당없음	해당없음			
25	Methyl-3-methoxy propionate	3852-09-3	웨이퍼가공라인, 포토(PR용제)	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation	1193 N/A, Breast Cancer	자료없음	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음	지정폐기 물		

No.	Chemical Name	EC No.	Category	1181	1182	1193	Other Info	1181	1182	1193	Other Info	1181	1182	1193	Other Info
26	Naphthalene	91-20-3	simple organic semiconductor	Activation, Estrogen receptor	Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	N/A, Breast Cancer	인화성 고체 : 구분2 급성독성(경구): 구분4 발암성:구분2 급성수생환경유해성:구분1 만성수생환경유해성:구분1	인화성 고체 : 구분2 급성독성(경구): 구분4 발암성:구분2 급성수생환경유해성:구분1 만성수생환경유해성:구분1	노출기준설정 물질	해당없음	해당없음	해당없음			
27	n-Butyl alcohol	71-36-3	Semiconductor Manufacturing	Activation, Estrogen receptor	Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	N/A, Breast Cancer	인화성 액체 : 구분3 피부부식성/피부자극성:구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분2 특정표적장기독성(1회노출):구분3(마취작용) 흡인유해성:구분2	인화성 액체 : 구분3 피부부식성/피부자극성:구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분2 특정표적장기독성(1회노출):구분3(마취작용) 흡인유해성:구분2	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 6개월) 관리대상유해물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기:12개월) 공정안전보고서(PSM)제출대상물질 노출기준설정 물질	해당없음	4류 제2 석유류 (비수용성) (1000L)	지정폐기물			
28	Nitrotriacetic acid	139-13-9	Chemical Bath Deposition Of Group II-vi Semiconductor Thin Films For Solar Cels Applications	Activation, Estrogen receptor	Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구) : 구분4 심한눈손상성/눈자극성:구분2 발암성:구분1B 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기계자극) 특정표적장기독성(반복노출):구분2 만성수생환경유해성:구분3	급성 독성(경구) : 구분4 심한눈손상성/눈자극성:구분2 발암성:구분1B 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기계자극) 특정표적장기독성(반복노출):구분2 만성수생환경유해성:구분3	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음			
29	Nitrobenzene	98-95-3	Semiconductor Manufacturing	Activation, Estrogen receptor	Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구) : 구분4 급성독성(경피): 구분3 급성독성(흡입:증기):구분3 발암성:구분2 생식독성:구분2 특정표적장기독성(반복노출):구분1 만성수생환경유해성:구분3	급성 독성(경구) : 구분4 급성독성(경피): 구분3 급성독성(흡입:증기):구분3 발암성:구분2 생식독성:구분2 특정표적장기독성(반복노출):구분1 만성수생환경유해성:구분3	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 6개월) 관리대상유해물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기:12개월) 노출기준설정 물질	유독물질 사고대비 물질	4류 제3 석유류 (비수용성) (2000L)	지정폐기물			
30	Pentaerythritol triacrylate	3524-68-3	organic semiconductor, CSA-doped PANI as a gate electrode, and cross-linked pentaerythritol triacrylate(PETA) as a gate insulator	Activation, Estrogen receptor	Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구) : 구분4 피부부식성/피부자극성:구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분2 피부과민성:구분1	급성 독성(경구) : 구분4 피부부식성/피부자극성:구분2 심한눈손상성/눈자극성:구분2 피부과민성:구분1	해당없음	해당없음	제4류 제4석유류 (6000 L)	해당없음			

31	Perfluorooctane sulfonic acid	1763-23-1	Photomicroolithography	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	인화성 액체 : 구분2 급성독성(경구): 구분4 급성독성(흡입: 가스): 구분4 급성독성(흡입: 분진/미스트): 구분4 심한눈손상성/ 눈자극성: 구분2 발암성: 구분2 생식독성: 구분1B 특정표적장기독성(반복노출): 구분1 만성수생환경유해성: 구분2	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음
32	Phenol	108-95-2	칩 조립라인, 드공정등	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분3 급성독성(경피): 구분3 급성독성(흡입: 분진/미스트): 구분3 피부부식성/피부자극성: 구분1 심한눈손상성/ 눈자극성: 구분1 생식세포변이원성: 구분2 특정표적장기독성(반복노출): 구분2 만성수생환경유해성: 구분2	작업환경측정 대상물질(측정 주기: 6개월) 관리대상유해물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기: 12개월) 특별관리물질 노출기준설정 물질	유독물질 사고대비 물질	해당없음	지정폐기물
33	Piperazine	110-85-0	칩 조립라인, 후면연마공정	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분4 급성독성(경피): 구분4 피부부식성/피부자극성: 구분1 심한눈손상성/ 눈자극성: 구분1 호흡기과민성: 구분1 피부과민성: 구분1 생식독성: 구분2 특정표적장기독성(1회노출): 구분2 특정표적장기독성(반복노출): 구분1	해당없음	해당없음	해당없음	해당없음
34	Potassium dichromate	7778-50-9	photocatalytic reduction using UV radiation and ZnO semiconductor catalyst has	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	산화성 고체 : 구분2 급성독성(경구): 구분3 급성독성(경피): 구분4 작업환경측정 대상물질(측정 주기: 작업환경 측정대상물질 6개월) 관리대상유해물질	제1류: 중 유독물질 제한물질	크롬산염 류(1000 kg)	지정폐기물	

			been investigated using potassium dichromate as the model Compound				급성독성(흡입: 가스):구분2 급성독성(흡입: 분진/미스트):구분2 심한눈손상성/ 눈자극성:구분2 호흡기과민성:구분1 피부과민성:구분1 생식세포변이원성:구분1B 발암성:구분1A 생식독성:구분1B 특정표적장기독성(반복노출):구분1 급성수생환경유해성:구분1 만성수생환경유해성:구분1							
35	Tetrachloroethylene	127-18-4	몰드공정, 칩 제작, 칩 조립라인, 테스트 공정	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성독성(흡입: 가스):구분2 급성독성(흡입: 분진/미스트):구분2 심한눈손상성/ 눈자극성:구분2 호흡기과민성:구분1 피부과민성:구분1 생식세포변이원성:구분1B 발암성:구분1A 생식독성:구분1B 특정표적장기독성(반복노출):구분1 급성수생환경유해성:구분1 만성수생환경유해성:구분1 작업환경측정 대상물질(측정 주기: 6개월) 관리대상유해 물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기:12개월) 주요:특수건강진단대상물질 특별관리물질 노출기준설정 물질 허용기준설정 물질 피부 부식성/피부 자극성: 구분2 발암성:구분1B 특정표적장기독성(1회노출):구분3(마취작용) 만성수생환경유해성:구분2	유독물질 제한물질	해당없음	지정폐기물				
36	Tetramethyl ammonium hydroxide	75-59-2 10424-6-5 (Trihydrate) 10424-65-4 (Pentahydrate)	웨이퍼가공라인, 칩 조립라인, 포토(현상액), 후면 연마공정	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분2 급성독성(경피): 구분1 피부부식성/피부자극성:구분1 심한눈손상성/ 눈자극성:구분1 만성수생환경유해성:구분2	유독물질	해당없음	지정폐기물				
37	Toluene	108-88-3	칩 조립라인, 몰드공정 등	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	1193 N/A, Breast Cancer	급성 독성(경구): 구분2 급성독성(경피): 구분1 피부부식성/피부자극성:구분1 심한눈손상성/ 눈자극성:구분1 만성수생환경유해성:구분2 인화성 액체: 구분2 피부부식성/피부자극성:구분2 생식독성:구분2 특정표적장기독성(1회노출):구분3(마취작용) 특정표적장기독성(반복노출):구분2 흡인유해성:구분1	유독물질 사고대비 물질	4류 제1 석유류 (비수용성)(200L)	지정폐기물				
38	Trimellitic anhydride	552-30-7	Semiconductor assemblies having	1181 Activation, Estrogen	1182 Increase, Cell	1193 N/A, Breast	심한 눈 손상성/ 눈 자극성: 구분1 노출기준설정 물질	해당없음	해당없음	지정폐기물				

150.... 반도체산업 화학물질 독성발현경로 수준별 DB구축 연구

39	Zinc chloride fume	7646-85-7	Semiconductor Manufacturing	electrophoretically insulated vias	receptor	Proliferation (Epithelial Cells)	Cancer	호흡기과민성:구분1 피부과민성:구분1 특정표적장기독성(1회노출):구분3(호흡기계 자극) 급성 독성(경구):구분4 심한눈손상성/눈자극성:구분1 생식세포변이원성:구분2 급성수생환경유해성:구분1 만성수생환경유해성:구분1	관리대상유해물질 노출기준설정 물질	유독물질	해당없음	지정폐기물
40	Nitric oxide(Nitrogen monoxide)	10102-43-9	웨이퍼 가공라인, 확산	웨이퍼 가공라인, 확산	1632 Increase in reactive oxygen and nitrogen species(RONS)	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1492Tissue residentcellactivation 1493IncreasedPro-inflammatory mediators 1494Leukocyte recruitment/activation	1193 N/A, Breast Cancer	산화성 가스 : 구분1 고압가스:압축가스 급성독성(흡입:가스):구분2 특정표적장기독성(1회노출):구분1	작업환경측정 대상물질(측정 주기 : 6개월) 관리대상유해물질 특수건강진단 대상물질(진단 주기:12개월) 공정안전보고서(PSM)제출대상물질 노출기준설정 물질	사고대비 물질	해당없음	해당없음
41	Nitrogen trifluoride	7783-54-2	semiconductor and LCD manufacturing equipment, and as a dry etching agent	a high purity special gas used as a cleaning agent for semiconductor and LCD manufacturing equipment, and as a dry etching agent	1632 Increase in reactive oxygen and nitrogen species(RONS)	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1492Tissue residentcellactivation 1493IncreasedPro-inflammatory mediators 1494Leukocyte recruitment/activation	1193 N/A, Breast Cancer	산화성 가스 : 구분1 고압가스:액화가스 급성독성(흡입:가스):구분4 특정표적장기독성(반복노출):구분2	공정안전보고서(PSM) 제출 대상물질 노출기준설정 물질	해당없음	해당없음	해당없음

## 9. 연구의 제한점

가. 수립된 정보자료의 신뢰성 제고 필요

*In silico* 분석법 등 규제 목적으로 비시험 방법을 적용할 때 위험성 평가자에게 중요한 질문으로 본 연구에서의 제한점이 된 것은 모델의 재현성, 예측의 신뢰성에 관한 것이다. 아직은 프로그램으로만 화학물질 및 그 혼합물의 유해성을 예측하기에는 한계가 있으며, 복수의 예측 프로그램 적용 및 read-across 등 다양한 예측 기법을 적용한 교차 검증을 활용하는 등 발암 잠재력에 대한 예측력을 향상시킬 수 있을 것이다. 다양한 종말점을 포함하는 *in silico* 방법으로 모범 사례 프로토콜이 개발되고 있으며, 노출과 관련된 많은 AOP와 더불어 추가 AOP는 흡입노출에서 발생할 수 있는 특정 독성표현자를 개발하여, 흡입 독성 기전에 대한 AOP의 지속적인 구축을 할 수 있으며, AOP 개발은 특정 독성을 유발할 가능성과 주요사건(KE)을 특성화하는 *in vitro* 시험에서 신뢰성을 확립하기 위해 사용될 수 있을 것이다.

나. AOP 정보가 마련된 target에 대해 집중하여 추가 검증연구 필요

반도체산업에서 AOP 기반의 유해성평가를 시행하기 위해서는 우선적으로 완성도가 높은 AOP 프로젝트를 선정하여 실증자료의 생산을 위한 추가 검증연구가 필요하며, 여러 가지 시스템을 이용한 *in vitro* 시험 등이 이에 해당할 것이다. 여기서는 위 표 IV-7에서 추가적인 AOP 기반 유해성평가를 위해 제안되는 물질 목록을 제안하였다.



## V. 결론

### 1. 요약

본 연구에서는 이와 같은 반도체산업의 화학물질들의 안전보건상의 취약점들을 보완하고, 빅데이터를 활용한 사회이슈 해결에 기여하며, 반도체산업 화학물질의 만성·발암성 흡입독성시험 대상물질 선정의 효율화를 기하기 위해, 반도체산업에서 취급하고 있는 기존 및 신규화학물질을 중심으로 그 화학물질의 생물학적 표적이 되는 “분자→유전자→세포→조직→병변→질병”의 각 수준별 주요현상관계(Key event relationship)에 대한 시험자료를 검색·분석 및 연계함으로써 인체 유해성평가의 효율화 방안을 마련하고자 하였다. 우선 반도체 공정별 화학물질 자료검색 및 입력을 통해, 화학물질 관련 AOP 검색 및 분석(동일 AO, 공정, 유해성)하고, 기존 AOP 유의 검색 및 확인(AOPwiki, AOP-KB) 검증하였다. 추진한 결과물의 Excel 파일 정리(AOP\_36, 58, 60, 61, 66, 107, 150, 153, 163, 187, 200)를 통해 48종 화학물질에서 11개 AOPs를 갖음을 알 수 있었다. 업무상 질병 인정과의 상관성 고찰을 위해, AOP 추가 DB 검색을 하였는데, stressor AOP(sAOP) DB 내용의 입력을 통해 103종의 화학물질이 AOPs를 갖으며, 26종은 사례증거(Case evidences)를 갖음을 알 수 있었다. AOP 분석 결과에 대한 xlsx 정리를 통해, 전체 300종의 화학물질은 42개 AOPs를 갖으며, 주요 190종 화학물질은 11개 AOPs를 갖음을 알 수 있었다. ‘19년도 연구(*In silico* prediction) 결과물과의 비교를 한 결과, Derek & Sarah-Nexus, Danish, Vega, T.E.S.T.(EPA), OECD Toolbox 등의 프로그램을 이용한 복귀돌연변이원성은 모든 프로그램에서 양성으로 예측된 물질 8종 중 4종이 AOPs 정보를 가지고 있었으며, Derek & Sarah-Nexus, Danish, Vega) 등의 프로그램을 이용한 발암성은 모든 프로그램에서 양성으로 예측된 물질 11

중 중 2종이 AOPs 정보를 가지고 있었다.

본 연구의 결과물에 대해 전문가 자문회의 의견을 반영하여 보완 추진하였으며, AOPwiki에 AOP가 구축되어 있는 화학물질(Weight of evidence(증거가중))를 주어 resorting한 결과, 190개 물질에 대해, CTD, pathway studio, sAOP 상에서 검색되는 data 및 참고문헌 등이 있었으며 그 내용을 분석하여 KE로 사용하였다. 이 resorting 190개 물질에 대해, CTD 및 pathway studio 상에서 검색되는 data 및 참고문헌 내용을 분석하여 유사성(예, 동일 species, target organ, pathway 등) 분류하고, KER 타당성을 분석한 결과 참고문헌의 실험적 결과 수집 및 분석을 KE, KER에 대한 근거자료를 수집할 수 있었다. 추가 AOP 검색 및 교차검증으로 AOP Exploratory Research Assistant(AOPERA) step 1~4의 tools을 활용하였으며, AOP 체계화를 위한 추가정보의 검색(190종에 대한 사람 및 실험동물 관련 문헌 등 자료 조사)으로는 CTD, ATSDR, sAOP DB 등을 활용하였다. 190종 화학물질과 사람 및 실험동물의 혈액·조직병리, 병변, 기관, 개체의 질병과 연계자료를 구축하여 고찰한 결과, 반도체산업의 웨이퍼 가공라인에서는 1-Methoxy-2-propanol 등 25종이, 칩 조립라인에서는 1-Methoxy-2-propyl acetate 등 26종이 공통인자(공정별 시험자료, 바이오마커, AOPs, 질병 등)를 선별 고찰할 수 있었다.

반도체산업 화학물질 직업성 질환 특이 바이오마커의 비교탐색(190종 중 41종)으로 산안법 시행규칙 별표24 및 CTD 자료와의 교차검증으로 12개 biomarkers가 유방암 관련임을 알 수 있었고, 반도체산업 화학물질로 인한 직업성 질환 발생에 특이적인 50종의 화학물질에 대한 AOP를 제시하였다. 또한 화학물질 발암성 추정도구로서의 AOP 응용을 위해 단일물질과 혼합물질에서의 응용가능성을 고찰하였다. 반도체산업 화학물질에 의한 직업병 발생의 병리학적&안전관리적 예방(안)을 제시하였으며, 이런 결과는 화학물질 예측독성평가 사업에 활용, 화학물질 취급사업장 노동자 및 안전보건관리자 등 화학물질 유해성 관련 정책입안 기관(고용노동부, 식품의약품안전처, 산업통상자원부 등)

에 제공, 관련분야 SCI급 논문게재 및 국내외 학회발표, 제도화 방안 모색에 활용하는 등 향후 전산기법을 활용한 화학물질 예측독성평가 교육 및 후속연구 추진에 활용할 수 있을 것으로 판단된다.

또한 본 연구를 통해 AOP 정보가 마련된 target에 대해 집중하여 추가 검증 연구가 필요하며, 추후 노동자, 역학·임상연구자 등이 쉽게 접근 및 활용 가능한 구체적인 성과물에 대한 계획이 향후 필요할 것으로 판단된다.

## 2. 제언 - 반도체산업 화학물질에 의한 직업병 발생의 예방(안)

Carolina Negrei 등(2019)은 발암 위험 요소의 식별을 위한 노동자 의료 및 건강 정책이 필요하며, 일차적 예방으로 개인 상담을 통한 고위험군 노동자의 평가 및 노동자 건강 스크리닝의 기본 목적인 암의 조기 발견, 암 사망 위험이 더 높은 노동자와 낮은 노동자를 구분하여 선별 검사 등이 비용 효율적이며, 이에 따른 노동자의 인식 향상으로 참여도를 제고시키는 것이 중요하다고 하였다. 이를 위한 제언으로 산업안전보건법에서의 작업환경측정/특수건강검진/화학물질 관리 등의 제도, 즉 산업위생분야 일부 유해인자에 대한 정량적/기술적 측정을 위험과 관련된 노동자 직무 활동 등(공정/직무/화학물질 취급방법 등)의 기록을 포함하여 관련 직업성 질환의 예방과 보상에 활용될 수 있도록 하는 것이 필요하고, 또한 특수건강검진분야도 반도체 공정에서 발생하는 유해인자에 맞는 검진 항목 및 방법 등을 작업환경측정과 같은 활동들과 연계 협력하여 반도체 공정 유해인자별 표적 조직 등을 확대 검진하는 전략이 필요할 것으로 판단된다.

전면개정된 산업안전보건법에서는, 이제까지는 물질안전보건자료의 기재사항 중 화학물질의 명칭과 함유량을 화학물질 제조자가 자의적으로 영업비밀 여부를 판단하여 공개하지 않을 수 있었는데 2020년부터는 기업비밀을 이유로 화학물질의 명칭 및 함유량을 비공개하기 위해서는 고용노동부장관의 사전 심사를

반도록 했고(사전 심사제도), 화학물질의 명칭 및 함유량을 비공개하더라도 그 위험성을 유추할 수 있도록 대체명칭과 대체함유량(대체 자료)은 기재하도록 하였다. 또한 영업비밀 물질에 대해서 대체자료를 제공했다 하더라도 노동자의 안전보건을 유지 및 질환 발생 원인을 규명하기 위하여 정보 제공이 요구되는 경우에는 정보를 제공하도록 하고 있다(산업안전보건법 제112조). 과거에 비해 비유해물질은 물질안전보건자료의 표기를 안 해도 된다는 점과, 영업비밀에 대해서는 화학물질과 함유량을 대체자료로 기술하되 사전승인을 받도록 하는 점, 그리고 영업비밀 물질이라 할지라도 중대한 건강상 장애가 나타나 공개의 필요성이 있을 경우 공개하는 경우를 구체적으로 명시해 놓은 점이다. 과거에 영업비밀 물질을 제조사 또는 수입자가 미음대로 지정할 수 있었으나 향후는 사전승인을 받도록 하고 있고 대체자료(명칭 및 함유량)를 기입하도록 하였다.

결론적으로 본 연구에서는, 반도체 제조공정의 화학물질 노출에 대한 상시 측정(예, AIoT 등의 첨단시설 등)으로 작업환경의 상시 모니터링(Smart sensor monitoring)을 이룸과 더불어 화학물질 AOPs과의 상시 적용으로 노동자의 건강장애 예방활동을 상시적으로 이룰 수 있으며, 추후 사업장에서 AOP-KB 등과 같은 웹기반 시스템으로 구축하여 효율적으로 활용할 수 있도록 하는 것도 필요하다. 지식기반 독성발현경로(AOP-KB)는 OECD 주관의 웹기반플랫폼 구축을 통해 데이터 수집 및 등록된 AOP들을 제공하는 사이트이다. 이를 위해서는 현재 AOP 구축을 주도하고 있는 EU, 스위스, 캐나다, 영국, 일본, 벨기에, 핀란드, 노르웨이, 아일랜드 등의 사례를 벤치마킹하는 것도 중요할 것이다. 또한 실질적인 노동자 건강관리를 위해 생활 검진 측면의 분자 진단으로 직업성 암 등의 조기에 효과적인 예방을 이룰 수 있을 것이다. AOP 연구는 빅데이터 분석을 위한 좋은 틀이 될 수 있어 지속발전이 기대되며, 반도체 산업에서 AOP 기반의 유해성평가를 시행하기 위해서는 우선적으로 완성도가 높은 AOP 프로젝트를 선정하여 실증자료를 생산하는 노력이 필요하다.

## 참고문헌

- Alexandrov LB, *et al.* Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500:415 - 421
- Allen TEH, Goodman JM, Gutsell S *et al.*, Defining molecular initiating events in the adverse outcome pathway framework for risk assessment. *Chem Res Toxicol* 2014;27(12):2100 - 2112
- American Cancer Society. Known and probable human carcinogens. Available from: URL:<https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/general-info/known-and-probable-human-carcinogens.html>
- Andersen ME, Al-Zoughool M, Croteau M *et al.*, The future of toxicity testing. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2010;13:163-196
- Ankley GT, Bennett RS, Erickson RJ *et al.*, Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem* 2010;29:730-741.
- Ankley GT, Edwards SW. The adverse outcome pathway: a multifaceted framework supporting 21st century toxicology. *Curr Opin Toxicol* 2018;9:1-7
- Anna Bal-Pricea, Pamela J. Lein, Kimberly P. Keil *et al.*, Developing and applying the adverse outcome pathway concept for

- understanding and predicting neurotoxicity. *NeuroToxicology* 2017;59:240-255
- Arah OA. On the relationship between individual and population health. *Med. Health Care. Philos.* 2009;12:235 - 244
- Avital I, *et al.* Evidence-based Guidelines for Precision Risk Stratification-Based Screening(PRSBS) for colorectal cancer: lessons learned from the US Armed Forces: consensus and future directions. *J. Cancer.* 2013;4:172 - 192
- Benowitz NL. Emerging nicotine delivery products. Implications for public health. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:231-235
- BéruBé K., 2013. Medical waste tissues-breathing life back into respiratory research. *Altern. Lab Anim* 2013;41(6):429-434
- Bessems JG, Loizou G, Krishnan K *et al.*, PBTK modelling platforms and parameter estimation tools to enable animal-free risk assessment: recommendations from a joint EPAA-EURL ECVAM ADME workshop. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;68:119-139
- Blot, W. J. & Tarone, R. E. Doll and Peto's quantitative estimates of cancer risks: holding generally true for 35 years. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107:djv044
- Boekelheide K, Andersen ME. A mechanistic redefinition of adverse effects-a key step in the toxicity testing paradigm shift. *ALTEX* 2010;27:243-252
- Browne P, Casey WM, Dix DJ. Use of high-throughput and

- computational approaches for endocrine pathway screening. In: Garcia-Reyero N, Murphy C(eds) A systems biology approach to advancing adverse outcome pathways for risk assessment. Springer, 2018
- Burden N, Sewell F, Andersen ME *et al.*, Adverse outcome pathways can drive non-animal approaches for safety assessment. *J Appl Toxicol.* 2015;35:971 - 975
- Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: A step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy* 2011;32:16-31
- Carolina Negrei, Bianca Galateanu. Ch. 46. Risk Factors as Biomarkers of Susceptibility in Breast Cancer. *BIOMARKERS IN TOXICOLOGY*. 2nd ed. Academic Press. Imprint of Elsevier. 2019, pp. 850
- Celli B, Halbert RJ, Isonaka S *et al.*, Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268 - 273
- Chapman K, Creton S, Kupferschmidt H *et al.*, The value of acute toxicity studies to support the clinical management of overdose and poisoning: a cross-discipline consensus. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010;58(3):354-359
- Clippinger AJ *et al.*, Alternative approaches for acute inhalation toxicity testing to address global regulatory and non-regulatory data requirements: an international workshop report. *Toxicol In Vitro* 2018a;48:53 - 70
- Clippinger AJ *et al.*, Pathway-based predictive approaches for

non-animal assessment of acute inhalation toxicity. *Toxicol In Vitro* 2018b;52:131 - 145

Clippinger AJ, Allen D, Jarabek AM *et al.*, Alternative approaches for acute inhalation toxicity testing to address global regulatory and non-regulatory data requirements: an international workshop report. *Toxicol in vitro* 2018c;48:53-70

Cohen SM, Arnold LL. Chemical carcinogenesis. *Toxicol Sci* 2011;120(Suppl 1):S76-92

Davis AP *et al.*, The comparative toxicogenomics database: update 2017. *Nucleic Acids Res* 2017;45:D972 - D978(Database issue)

Dayan CM, Panicker V. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(4):211 - 218

Deng X, Nakamura Y. Cancer precision medicine: from cancer screening to drug selection and personalized immunotherapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 2017;38:15 - 24

DHHS(NIOSH) Publication Number 88-100. Reducing the Potential Risk of Developing Cancer from Exposure to Gallium Arsenide in the Microelectronics Industry. October 1987

EC JRC Report, 2014. Available from: [http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC91361/echa\\_jrc\\_sla\\_report\\_public\\_05-09-14\\_withcover%20ipo.pdf](http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC91361/echa_jrc_sla_report_public_05-09-14_withcover%20ipo.pdf). Accessed on 30 Mar 2017

Edwards SW, Tan YM, Villeneuve DL *et al.*, Adverse outcome

- pathways-organizing toxicological information to improve decision making. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;356:170-181
- Elmore SA, Ryan AM, Wood CE *et al.*, FutureTox II: contemporary concepts in toxicology: pathways to prediction. *in vitro* and *in silico* models for predictive toxicology. *Toxicol Pathol* 2014;42:940 - 942
- European Chemicals Agency(ECHA), 2018. Weight of evidence. Available from:  
<https://echa.europa.eu/support/registration/how-to-avoid-unnecessary-testing-on-animals/weight-of-evidence>
- Forman MR, Hursting SD, Umar A *et al.*, Nutrition and cancer prevention: a multidisciplinary perspective on human trials. *Annu. Rev. Nutr.* 2004;24:223 - 254
- Foucar E. Diagnostic precision and accuracy in interpretation of specimens from cancer screening programs. *Semin. Diagn. Pathol.* 2005;22:147 - 155
- Gallo V, Egger M, McCormack V *et al.*, Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology - Molecular Epidemiology STROBE-ME: an extension of the STROBE statement. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1350-1363
- Gerloff K, Landesmann B, Worth A *et al.*, The Adverse Outcome Pathway approach in nanotoxicology. *Computational Toxicology* 2017;1:3-11
- Gilbert ME, Rovet J, Chen Z *et al.*, Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and

neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology* 2012;33(4):842 - 852

Gohlke H, Klebe G. Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41(15):2644 - 2676

Gollapudi BB, Johnson GE, Hernandez LG *et al.*, Quantitative approaches for assessing dose-response relationships in genetic toxicology studies. *Environ Mol Mutagen* 2013;54:8-18

Groh KJ, Carvalho RN, Chipman JK *et al.*, Development and application of the adverse outcome pathway framework for understanding and predicting chronic toxicity: I. Challenges and research needs in ecotoxicology. *Chemosphere* 2015;120:764-777

Hartung T, McBride M. Food for Thought ... on mapping the human toxome. *ALTEX* 2011;28:83-93

Hecker M, LaLone CA. Adverse Outcome Pathways: Moving from a Scientific Concept to an Internationally Accepted Framework. *Environ Toxicol Chem.* 2019;38(6):1152-1163

Hernández AF, Tsatsakis AM. Human exposure to chemical mixtures: challenges for the integration of toxicology with epidemiology data in risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2017;103:188-193

IARC(2018) Agents classified by the IARC monographs, volumes 1-122 Available from:  
<https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>

- Imperiale TF, Monahan PO, Stump TE *et al.*, Derivation and validation of a scoring system to stratify risk for advanced colorectal neoplasia in asymptomatic adults: a cross-sectional study. *Ann. Intern. Med.* 2015;163:339 - 346
- Jarabek AM. The application of dosimetry models to identify key processes and parameters for default dose-response assessment approaches. *Toxicol Lett* 1995;79:171 - 184
- Jaworska JS, Natsch A, Ryan C *et al.*, Bayesian integrated testing strategy(ITS) for skin sensitization potency assessment: a decision support system for quantitative weight of evidence and adaptive testing strategy. *Arch Toxicol* 2015;89:2355 - 2383
- Jennings P. Stress response pathways, toxicity pathways and adverse outcome pathways. *Arch Toxicol* 2013;87(1):13-14
- Jeong J, Choi J. Use of adverse outcome pathways in chemical toxicity testing: potential advantages and limitations. *Environ Health Toxicol.* 2017;33(1):e2018002
- Kang DS, Yang JH, Kim HS *et al.*, Application of the Adverse Outcome Pathway Framework to Risk Assessment for Predicting Carcinogenicity of Chemicals. *J Cancer Prev* 2018;23(3):126-133
- Kim MH, Kim H, Paek D. The health impacts of semiconductor production: an epidemiologic review. *Int J Occup Environ Health.* 2014;20(2):95-114
- Kimber I, Dearmana RJ, Basketter DA *et al.*, Chemical respiratory allergy: Reverse engineering an adverse outcome pathway.

Toxicology 2014;318:32-39

Knudsen TB, Keller DA, Sander M *et al.*, FutureTox II: in vitro data and in silico models for predictive toxicology. Toxicol Sci 2015;143:256 - 267

Kohler C, Barekati Z, Radpour Z *et al.*, Cell-free DNA in the circulation as a potential biomarker. Anticancer Res 2011;31:2623 - 2628

Korean Statistical Information Service. Age specific pneumonia mortality in South Korea during 1995-2015. 2016.

Krewski D, Acosta D, Andersen M *et al.* Toxicity testing in the 21st century: a vision and a strategy. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2010;13:51-138

Langley G *et al.*, The Humane Society Institute for Science and Policy – Animal Studies Repository 2015 Lessons from Toxicology: developing a 21st-century paradigm for medical research. Environ Health Perspect 2015;123:A268 - A272

Le Magnen C, Dutta A, Abate-Shen C. Optimizing mouse models for precision cancer prevention. Nat. Rev. Cancer. 2016;16:187 - 196

Leem JH, Chung KH. Combined approaches using adverse outcome pathways and big data to find potential diseases associated with humidifier disinfectant. Environ Health Toxicol 2017;32:e2017003

Leist M, Ghallab A, Graepel R *et al.*, Adverse outcome pathways: Opportunities, limitations and open questions. Arch Toxicol 2017;91(3):477-505

- Li F, Yang XH, Chen JW *et al.*, QSARs on the thyroid hormone effects of polybrominated diphenyl ether(PBDE) derivatives(Chapter 17), In: Zeng EY(ed) Persistent organic pollutants(POPs): analytical techniques, environmental processes and biological effects. *Compr Anal Chem* 2015;67:547 - 586
- Lippman SM. Cancer prevention research: back to the future. *Cancer Prev Res (Phila.)* 2009;2:503 - 513
- Loberg M, Lousdal ML, Bretthauer M *et al.*, Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* 2015;17:63
- Loomans-Kropp HA, Umar A. Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine. *NPJ Precis Oncol.* 2019;3:3
- MacKay C., Davies M, Summerfield V *et al.*, From Pathways to People: Applying the Adverse Outcome Pathway(AOP) for skin sensitization to risk assessment. *Altex-Altern Animal Exper* 2013;30(4):473-486
- Martinez G, Cebrian M, Chamorro G *et al.*, Urinary uroporphyrin as an indicator of arsenic exposure in rats. *Proc West Pharmacol Soc* 1983;26:171-174
- Maurice K. Payne, Andrew W. Nelson, Walter R. Humphrey *et al.*, The Chemical Management System(CMS): A Useful Tool for Inventory Management. *J. Chem. Educ.* 2020;97:1795-1798
- McNeill A. Should clinicians recommend e-cigarettes to their patients who smoke? Yes. *Ann Fam Med* 2016;14:300-301

- Meek ME, Boobis A, Cote I *et al.* New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. *J Appl Toxicol* 2014;34(1):1-18
- Meernik C, Goldstein AO. Should clinicians recommend e-cigarettes to their patients who smoke? No. *Ann Fam Med* 2016;14:302-303
- Meyskens, F. L., Jr. *et al.* Cancer prevention: obstacles, challenges and the road ahead. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016;108:djv309
- Miller SM, *et al.* Primary prevention, aging, and cancer: overview and future perspectives. *Cancer.* 2008;113:3484 - 3492
- Morelli MP, *et al.* Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann. Oncol.* 2015;26:731 - 736
- Murk ATJ, Rijntjes E, Blaauboer BJ *et al.*, Mechanism-based testing strategy using in vitro approaches for identification of thyroid hormone disrupting chemicals. *Toxicol Vitro* 2013;27(4):1320 - 1346
- Myatt GJ, Ahlberg E, Akahori Y *et al.*, In silico toxicology protocols. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;96:1-17
- Nadler DL, Zurbenko IG. Estimating cancer latency times using a weibull model. *Adv. Epidemiol.* 2014;2014:1 - 8
- Nagpal M, Singh S, Singh P *et al.*, Tumor markers: a diagnostic tool. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* 2016;7:17 - 20

- NIOSH. Criteria for a recommended standard... occupational exposure to inorganic arsenic; new criteria - 1975. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.
- NIOSH. NIOSH testimony to U.S. Department of Labor: comments at the OSHA arsenic hearing, July 14, 1982. NIOSH policy statement. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.
- NIOSH. NIOSH Manual of Analytical Methods. Volume 1, 3rd edition. 1984. Eller PM, ed. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.
- Nymark P *et al.*, A data fusion pipeline for generating and enriching adverse outcome pathway descriptions. *Toxicol Sci* 2018a;162(1):264 - 275
- Nymark P, Kohonen P, Hongisto V *et al.*, Toxic and genomic influences of inhaled nanomaterials as a basis for predicting adverse outcome. *Ann Am Thorac Soc* 2018b;15(2):S91-S97
- OECD. Proposal for a template, and guidance on developing and assessing the completeness of adverse outcome pathways. Paris, OECD Publishing, 2012
- OECD. Guidance document on developing and assessing adverse

outcome pathways. OECD environment, health and safety publications – series on testing and assessment, No. 184. Paris, France, 2013a

OECD. Adverse Outcome pathway knowledge base(AOP-KB). Series on Testing and Assessment No. 184. ENV/JM/MONO(2013)6, 2013b

OECD. Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 184. ENV/JM/MONO(2013)6, 2013c

OECD. AOP handbook, Users' Handbook Supplement to the Guidance Document for Developing and Assessing AOPs. ENV/JM/MONO(2016)12, 2016a

OECD. OECD Series on Testing and Assessment No. 260: Guidance Document on the Use of Adverse Outcome Pathways in Developing Integrated Approaches to Testing and Assessment(IATA). OECD, Paris, 2016b

OECD. 2016c. Available from:  
[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2016\)67&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2016)67&doclanguage=en)

OECD. Adverse outcome pathways, molecular screening and toxicogenomics, 2020. Available from:  
<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/adverse-outcome-pathways-molecular-screening-and-toxicogenomics.htm>

OECDiLibrary. OECD Series on Adverse Outcome Pathways, 2020.

Available from:  
[https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-series-on-adverse-outcome-pathways\\_2415170x](https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-series-on-adverse-outcome-pathways_2415170x)

Ogilvie G, *et al.* Optimizing secondary prevention of cervical cancer: recent advances and future challenges. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138:15 - 19

Ogino S, Fuchs CS, Giovannucci E. How many molecular subtypes? Implications of the unique tumor principle in personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;12:621 - 628

Pletz J, Sánchez-Bayo F, Tennekes HA. Dose-response analysis indicating time-dependent neurotoxicity caused by organic and inorganic mercury-implications for toxic effects in the developing brain. *Toxicology* 2016;347-349:1-5

Rabinowitz JR, Little SB, Laws SC *et al.*, Molecular modeling for screening environmental chemicals for estrogenicity: use of the toxicant-target approach. *Chem Res Toxicol* 2009;22(9):1594 - 1602

Rebbeck TR. Precision prevention of cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2014;23:2713 - 2715

Riediger AL, *et al.*, Mutation analysis of circulating plasma DNA to determine response to EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy of lung adenocarcinoma patients. *Sci. Rep.* 2016;6:33505

SaferSkin. 2017. Available from <https://its.douglasconnect.com>

Sakuratani Yuki, Horie Masashi, Leinala Eeva. Integrated Approaches

to Testing and Assessment: OECD Activities on the Development and Use of Adverse Outcome Pathways and Case Studies. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2018;123:20-28

Salvi S, *et al.* Cell-free DNA as a diagnostic marker for cancer: current insights. *Onco. Targets Ther.* 2016;9:6549 - 6559

Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O *et al.*, Cytotoxic evaluation of e-liquid aerosol using different lung-derived cell models. *Int J Environ Res Public Health* 2015a;12:12466-12474

Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O *et al.*, Evaluation of e-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health* 2015b;12:3915-3925

Schultz TW. Adverse outcome pathways: a way of linking chemical structure to in vivo toxicological hazards. In *in silico Toxicology: Principles and Applications*(ed. M.T.D. Cronin & J.C. Madden), p. 346-371. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry; Hartung T & McBride M(2011). Food for Thought on mapping the human toxome. *ALTEX* 2010;28:83-93

Seidle T, Robinson S, Holmes T *et al.*, Cross-sector review of drivers and available 3Rs approaches for acute systemic toxicity testing. *Toxicological Sciences*, 2010;116(2):382-396

Shivalingappa PC, Hole R, Westphal CV *et al.*, Airway exposure to e-cigarette vapors impairs autophagy and induces aggresome formation. *Antioxid Redox Signal* 2016;24:186-204

- Silins I, Högberg J. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:629-647
- Sokolenko AP, Imyanitov EN. Molecular Diagnostics in Clinical Oncology. *Front Mol Biosci*. 2018;5:76
- Song JA, Park HJ, Yang MJ *et al.*, Polyhexamethyleneguanidine phosphate induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy. *Food Chem Toxicol* 2014;69:267-275
- Stewart BW *et al.* Cancer prevention as part of precision medicine: 'plenty to be done' *Carcinogenesis*. 2016;37:2 - 9
- Sullivan KM, Enoch SJ, Ezendam J *et al.*, An adverse outcome pathway for sensitization of the respiratory tract by low-molecular-weight chemicals: Building evidence to support the utility of in vitro and in silico methods in a regulatory context. *Applied in vitro Toxicology* 2017;3(3)
- Tamborero D, *et al.* Comprehensive identification of mutational cancer driver genes across 12 tumor types. *Sci. Rep.* 2013;3:2650
- Tang S, Cui H, Yao L *et al.*, Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2013;8(4):e62385
- Taylor M, Carr T, Oke O *et al.*, E-cigarette aerosols induce lower oxidative stress in vitro when compared to tobacco smoke. *Toxicol Mech Methods* 2016;26(6):465-476
- Terron A, Bal-Pris A, Paini A *et al.*, An adverse outcome pathway

- for parkinsonian motor deficits associated with mitochondrial complex I inhibition. *Archives of Toxicology* 2018;92(1):41-82
- Tollefsen KE, Scholz S, Cronin MT *et al.* Applying Adverse Outcome Pathways(AOPs) to support Integrated Approaches to Testing and Assessment(IATA). *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;70:629-640
- U.S. EPA, 2018. Human health risk assessment. Available from: URL:<https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>
- US EPA. Risk and Technology Review(RTR) Risk Assessment Methodologies: For Review by the EPA's Science Advisory Board. Case Studies - MACT I Petroleum Refining Sources Portland Cement Manufacturing(EPA-452/R-09-006), 2009
- van der Veen JW, Soeteman-Hernández LG, Ezendam J *et al.*, Anchoring molecular mechanisms to the adverse outcome pathway for skin sensitization: Analysis of existing data. *Critical Reviews in Toxicology* 2014;44(7):590-599
- Villeneuve DL, Crump D, Garcia-Reyero N *et al.*, Adverse outcome pathway development II: best practices *Toxicol Sci* 2014b;142(2):321-330
- Villeneuve DL, Crump D, Garcia-Reyero N *et al.*, Adverse outcome pathway(AOP) development I: strategies and principles. *Toxicol Sci* 2014a;142(2):312-320
- Vinken M. The adverse outcome pathway concept: A pragmatic tool in toxicology. *Toxicology* 2013;312:158-165

- Webb DR, Sipes IG, Carter DE. *in vitro* solubility and *in vivo* toxicity of gallium arsenide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;76:96-104
- Webb DR, Wilson SE, Carter DE. Comparative pulmonary toxicity of gallium arsenide, gallium(III) oxide, or arsenic(III) oxide intratracheally instilled into rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;82:405-416
- Williams ED, Ayres RU, Heller M. The 1.7 kilogram microchip: Energy and material use in the production of semiconductor industry. *Environ. Sci. Technol.* 2002;36(24):5504 - 5510
- Wood PM. Living in a material world: the gallium arsenide wafer market. *Solid State Technology* 1986;29:120
- Woods TS, Fowler BA. Altered regulations of mammalian hepatic heme biosynthesis and urinary porphyrin excretion during prolonged exposure to sodium arsenate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;43:361-371
- Worth A, Barroso J, Bremer S *et al.*, Alternative methods for regulatory toxicology - a state-of-the-art review. European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing(EURL ECVAM), Systems Toxicology Unit, Institute for Health and Consumer Protection, European Commission Joint Research Centre, Ispra, Italy. 2014
- Yamauchi H, Takahashi K, Yamamura Y. Metabolism and excretion of orally and intraperitoneally administered gallium arsenide in the hamster. *Toxicology* 1986;40:237-246

Yoon CS. "Much Concern but Little Research on Semiconductor Occupational Health Issues", Journal of Korean Medical Science 2012;27(5):461-464

Zbinden G, Flury-Roversi M. Significance of the LD<sub>50</sub> test for the toxicological evaluation of chemical substances. Arch Toxicol 1981;47:77 - 99

공유정옥. 반도체 산업의 작업환경과 질병의 경험들. 한국산업보건학회지 2012;22(1):32-41

권준희. 산업재해로서 반도체 공장 노동자 희귀질환의 법적 인정: 대항적 지식 생산과 승인의 법사회학. 공익과 인권 2018;18

김수근 등. 화학물질 노출 시나리오 정보 제공을 위한 표준모델 작성. 안전보건공단 산업안전보건연구원 위탁연구용역과제(연구원 2007-110-1035), 2007

김지영 등. 전자산업에서 사용하는 화학물질의 독성예측을 위한 QSAR 접근법. 한국환경보건학회지 2014;40(2):105-113

윤충식 등. 반도체 산업의 유해인자. 에피스테메. 2020, 269~272쪽

이진우. "국경 없는 반도체 산업에 의한 직업병과 환경파괴", 사회운동 2012;107호:110-122

## Abstract

**Research on the construction of DB for Adverse Outcome Pathways of chemicals in semiconductor manufacturing industry.**

### **Objectives:**

In order to solve social issues using big data, to improve the efficiency of selection of substances subject to chronic and carcinogenic inhalation toxicity tests of semiconductor process chemicals, and to resolve issues related to the semiconductor and electronics industries. To establish a toxicity path for exposure, we tried to establish test data for each level.

### **Methods:**

Chemical data by semiconductor process were searched and entered, AOP related to the above chemicals was searched and analyzed(Same AO, process, harmfulness), and existing AOP oils were searched and verified(AOPwiki, AOP-KB) and verified.

### **Results:**

As a result of organizing the Excel file of the results of the promotion, there were 11 AOPs from 48 chemical substances, and the correlation with occupational disease recognition As a result of the review, 103 chemical substances had AOPs and 26 had case evidences by searching the additional AOP DB with entering the contents of the stressor AOP(sAOP) DB.

The results of the AOP analysis were summarized in xlsx and were compared with the results of the 2019 study(*in silico* prediction), and technical advice and supplementary measures were implemented. Additional AOP search and cross-validation were performed, and CTD, ATSDR, and sAOP DB were used to search for additional information for AOP systematization. Linkage with 190 chemical substances and blood and histopathology of humans and experimental animals, lesions, organs, and diseases of individual data were constructed and reviewed, and common factors(Test data by process, biomarkers, AOPs, diseases, etc.) were screened and reviewed.

#### **Conclusions:**

It was presented the chemicals with occupational disease-specific biomarkers were compared and searched, and AOP specific to occupational diseases caused by chemicals(50 chemicals). It was suggested the possibility of AOP as a tool for estimating carcinogenicity(Single substance vs. mixture) and pathological and safety management prevention(Proposal) of occupational diseases caused by chemical substances.

**Key words:** DB construction, adverse outcome pathway, chemicals, semiconductor industry

## 부록

부록 1: 반도체산업 화학물질 AOP DB 구축을 위한 기존정보 조사  
내용(xlsx을 pdf로 변환한 파일 별도)



**부록 2: 반도체산업 화학물질 특이적 AOP 구축정보 모음(xlsx을 pdf로 변환한 파일 별도)**



**부록 3: 반도체산업 화학물질의 정보 및 독성기준 분류 (Categorizing)를 통한 증거의 가중치(WoE) 자료 모음(xlsx을 pdf로 변환한 파일 별도)**



## 〈〈연 구 진〉〉

연 구 기 관 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

연구책임자 : 임경택 (산업화학연구실 병리검사부장)

연 구 원 : 차효근 (산업화학연구실 병리검사부 대리)

최혜연 (산업화학연구실 병리검사부 대리)

## 〈〈연 구 기 간〉〉

2020. 01.02 ~ 2020. 11. 30

본 연구는 산업안전보건연구원의 2020년도 자체연구에 의한 것임

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

**산업안전보건연구원장**

**반도체산업 화학물질 독성발현경로 수준별 DB구축 연구**  
(2020-산업안전보건연구원-821)

---

발 행 일 : 2020년 11월  
발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 고재철  
연구 책임자 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실 임경택  
발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원  
주 소 : (34122) 대전광역시 유성구 엑스포로 339번길30  
전 화 : (042) 869-8531  
팩 스 : (042) 869-8694  
누 리 집 : <http://www.kosha.or.kr/oshri>

---