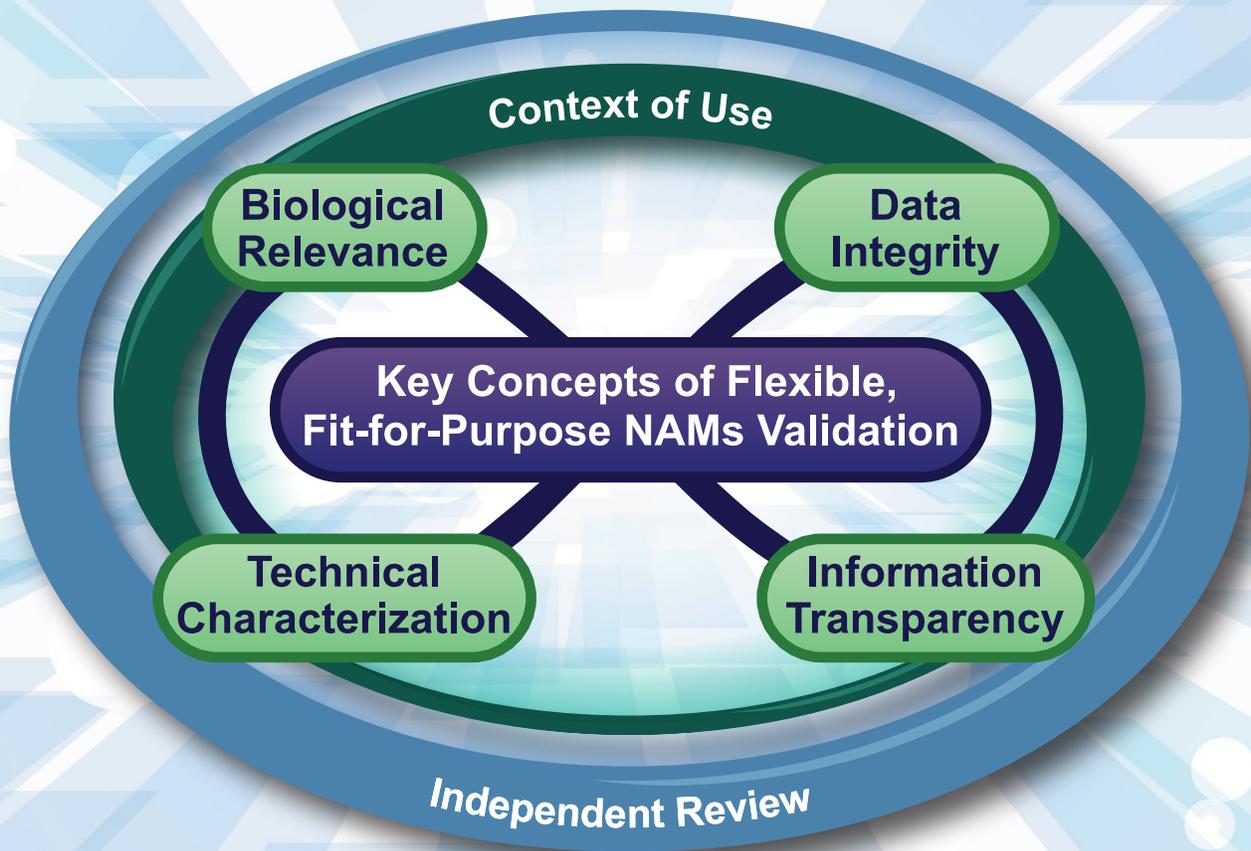


첨단 동물대체시험 방법론의 검증, 적격성 확인 및 규제 승인

2024년 3월



목차

표 목록.....	v
그림 목록.....	vi
약어 및 줄임말.....	vii
ICCVAM 검증 실무그룹.....	ix
ICCVAM 기관 대표자.....	xi
고지 사항.....	1
핵심 요약.....	1
1.0 소개.....	2
2.0 유연하고 목적에 적합한 NAMs 검증의 주요 개념.....	5
3.0 주요 개념을 적용한 NAMs의 신뢰 구축.....	7
3.1 적용 분야.....	7
3.2 생물학적 상관성.....	9
3.2.1 기전에 대한 이해.....	9
3.2.2 참고 화합물.....	12
3.2.3 기존 동물실험과의 비교.....	15
3.3 기술적 특성 규명.....	18
3.3.1 선별된 품질 도구의 통합.....	18
3.3.2 품질 관리 모범 사례.....	20
3.3.3 문서화.....	25
3.4 데이터 무결성.....	29
3.5 정보 투명성.....	29

3.6	독립적 검토.....	30
4.0	미국 연방기관의 NAMs 승인.....	31
4.1	규제 요구 사항 및 의사결정 맥락에 대한 이해.....	31
4.2	적용 분야 고려 사항.....	32
4.3	경험을 바탕으로 한 신뢰도의 증가.....	32
5.0	미국 및 국제 조화.....	33
5.1	미국 내 조화: ICCVAM 및 NICEATM의 역할.....	33
5.2	미국 내 조화: 3Rs 발전을 위한 추가적인 연방 협력.....	34
5.3	국제적 조화.....	34
6.0	NAMs 활용 장려를 위한 의사소통 및 교육.....	36
7.0	결론 및 이행.....	37
	참고문헌.....	38
	부록 A: 용어집.....	49
	부록 B: 품질 도구.....	55
1.0	순서도.....	55
2.0	인과 관계 분석.....	56
3.0	관리도.....	57
4.0	점검표.....	59
5.0	산점도.....	59
	부록 C: 시험법의 평가.....	61
1.0	검출 및 정량한계.....	61
2.0	간섭에 대한 식별.....	61

3.0	분석 정밀도 평가.....	61
4.0	재료의 안정성.....	61
5.0	강건성 시험.....	62
6.0	회수율 분석.....	63
7.0	적용 범위의 기술적 분석.....	63
8.0	양성대조군.....	64
9.0	기기 교정을 위한 표준품.....	64
10.0	사양 설정.....	64

표 목 록

표 1. NAMs의 검증, 적격성 확인 및 규제 관련 사용과 관련된 기존 미국 및 국제 문서의 예	3
표 2. ICCVAM 실무그룹에서 작성한, 선정된 주제별 기관의 시험 요구 사항에 관한 세부 정보를 제공하는 문헌	8
표 3. NAMs의 생물학적 및 기전적 상관성이 입증된 평가항목의 예시	10
표 4. 참고 화합물의 선택된 용도	13
표 5. NAMs의 기술적 특성 규명에 자주 사용되는 품질 도구	19
표 6. 분석 방법의 평가	23

그림 목록

그림 1. 유연하고 목적에 적합한 NAMs 검증 전략의 개발 및 구현 과정에서 고려해야 할 주요 개념.....	6
그림 2. 강건한 NAMs을 개발하기 위한 프레임워크.....	19
보충 그림 1. 수정된 MTS 시험방법을 설명하는 순서도	55
보충 그림 2. 인과 관계 다이어그램.....	56
보충 그림 3. 대조군 관리도.....	58
보충 그림 4. 황산카드뮴 EC ₅₀ 값의 상관관계.....	60

약어 및 줄임말

3Rs(replacement, reduction, or refinement of animal use): 실험동물을 사용하지 않는 방식으로 대체하거나 사용되는 실험동물의 수 감소 또는 실험동물의 고통개선

AOP(adverse outcome pathway): 독성발현경로

C&E(cause-and-effect): 인과 관계

COU(context of use): 적용 분야

CPSC(U.S. Consumer Product Safety Commission): 미국 소비자제품안전위원회

DA(defined approach): 정의된 접근법

EPA(U.S. Environmental Protection Agency): 미국 환경보호청

EURL ECVAM(European Union Reference Laboratory for the Validation of Alternative Methods): 유럽동물대체시험법검증센터

FDA(U.S. Food and Drug Administration): 미국 식품의약국

GD(guidance document): 지침서

GHS(Globally Harmonized System for Classification and Labelling of Chemicals): 화학물질의 분류 및 표시에 관한 국제조화시스템

GIVIMP(Guidance Document on Good In Vitro Method Practices): 생체외 시험법 관리 기준에 관한 지침서

GLP(Good Laboratory Practices): 비임상시험관리기준

IATA(Integrated Approaches to Testing and Assessment): 통합독성평가

ICATM(International Cooperation on Alternative Test Methods): 동물대체시험법 국제협력 협의체

ICCVAM(Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods): 미국동물대체시험법검증센터

ICH(International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use): 국제의약품규제조화위원회

IQ/OQ/PQ(Installation Quality/Operation Quality/Performance Quality): 설치 품질/운영 품질/성능 품질

JaCVAM(Japanese Center for the Validation of Alternatives Methods): 일본동물대체시험법검증센터

MTS(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium): (3-(4,5-디메틸티아졸-2-일) -5- (3-카르복시메톡시페닐) -2- (4-설포페닐) -2H-테트라졸륨)

NAMs(new approach methodologies): 첨단 대체시험 방법론(또는 새로운 접근 방법론)

NCATS(National Center for Advancing Translational Sciences): 미국 중개연구발전센터

NICEATM(National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods): 미국 대체독성시험방법평가 부처 간 센터

NIEHS(National Institute of Environmental Health Sciences): 미국 환경보건과학연구소

OD(optical density): 흡광도

OECD(Organisation for Economic Co-operation and Development): 경제협력개발기구

SOP(standard operating procedure): 표준작업지침서

TG(test guideline): 시험가이드라인

Tox21(Toxicology in the 21st Century): 21 세기 독성학 시험

TSAR(Tracking System for Alternative methods towards Regulatory acceptance): 대체시험법 규제 승인을 위한 추적 시스템

ICCVAM 검증 실무그룹

독성물질 및 질병 등록국

Moiz Mumtaz, PhD

소비자제품안전위원회

John Gordon, PhD(공동 의장)

국방부

Donald Cronce, PhD

Natalia Garcia-Reyero Vinas, PhD

Matthew Johnson, DVM, DACLAM(2022 년 6 월까지)

Emily N. Reinke, PhD(2022 년 4 월까지)

보훈부

George Lathrop, Jr., DVM, MS, DACLAM

환경보호청

농약 프로그램 부서

Anna Lowit, PhD

Scott Lynn, PhD

Monique Perron, ScD

연구개발국

Kelly Carstens, PhD

Alison Harrill, PhD

Nisha Sipes, PhD

식품의약국

의료기기 및 방사선 보건 센터

Jennifer Goode, BS

의약품 평가 및 연구 센터

Paul C. Brown, PhD

식품 안전 및 응용 영양 센터

Suzanne Fitzpatrick, PhD(공동 의장)

Anneliese Striz, PhD

담배 제품 센터

Jueichuan(Connie) Kang, PhD
수석과학관실
Tracy Chen, PhD

국립환경보건과학연구소

Warren Casey, PhD
국립 대체독성시험방법 평가 부처 간 센터(NICEATM)
Helena Hogberg, PhD
Nicole Kleinstreuer, PhD

국립보건원

중개연구 발전 센터
Menghang Xia, PhD

국립표준기술연구소

Elijah Petersen, PhD(공동 의장)

산업안전보건청

Janet Carter, MS

NICEATM 지원 계약 직원(Inotiv)

David Allen, PhD(2023 년 12 월까지)
Michaela Blaylock
Amber Daniel, MTox
Agnes Karmaus, PhD(2023 년 4 월까지)

ICCVAM 기관 대표자

본 보고서 발행 당시 ICCVAM 위원회 위원
*수석 기관 대표자,+대체 수석 기관 대표자

독성물질 및 질병 등록국

- * Moiz Mumtaz, PhD
Patricia Ruiz, PhD

미국 소비자제품안전위원회

- * John Gordon, PhD
- + Kristina Hatlelid, PhD, MPH
- + Eric Hooker, MS
- + Joanna Matheson, PhD

미국 농무부

- * Jessie Carder
- + Patrice Klein, MS, VMD, DACPV, DACVPM
Erika Edwards
Ben Green, PhD
Katherine Horak, PhD

미국 국방부

- * Shannon Marko, DVM, DACLAM
- + Natalia Garcia-Reyero Vinas, PhD(공동 의장)
- + Saber Hussain, PhD, ATS Fellow, AFRL Fellow
- + Elaine Merrill, PhD
Matthew Grogg, PhD
Donald Cronce, PhD

미국 에너지부

- R. Todd Anderson, PhD

미국 내무부

- * Barnett A. Rattner, PhD
- + Jessica K. Leet, PhD

미국 교통부

- * Steve Hwang, PhD
- + Rebecca Rothhaas
- + Ryan Vierling, PhD

미국 보건부 연구개발국

- * Holly Krull, PhD
- + George Lathrop, Jr., DVM, MS, DAACLAM

미국 환경보호청

화학 안전 및 오염 방지 연구소

Charles Kovatch

농약 프로그램 부서

Monique Perron, PhD

William(Bill) Eckel, PhD

Cecilia Tan, PhD

오염 방지 및 독성물질 연구소

- * Anna Lowit, PhD
- Louis(Gino) Scarano, PhD

연구개발국

- + Alison Harrill, PhD
- Kelly Carstens, PhD
- Grace Patlewicz, PhD

식품의약국

생물학적 제제 평가 및 연구센터

Leslie Wagner

Allen Wensky, PhD

의료기기 및 방사선 보건 센터

- + Jennifer Goode, BS
- Simona Bancos, PhD
- Rakhi M. Dalal-Panguluri, PhD

의약품 평가 및 연구 센터

Paul C. Brown, PhD
Nakissa Sadrieh, PhD

식품 안전 및 응용 영양 센터

- * Suzanne Fitzpatrick, PhD(공동 의장)
- Omari J. Bandele, PhD
- Patrick Crittenden, PhD
- Shruti Kabadi, PhD

담배 제품 센터

Jueichuan(Connie) Kang, PhD

수의학 센터

M. Cecilia Aguila, DVM

Li You, PhD

국립 독성학 연구 센터

Mugimane(Manju) Manjanatha, PhD

수석과학관실

Tracy Chen, PhD

Chad P. Nelson, PhD, MSPH

국립암연구소

- * Brian Cholewa, PhD
- + Ron Johnson, PhD
- Gary Robinson, PhD

국립산업안전보건연구소

- * Stephen Leonard, PhD

국립환경보건과학연구소

- * Warren Casey, PhD
- + Stephen Ferguson, PhD
- + David M. Reif, PhD
- Nicole Kleinstreuer, PhD

국립표준기술연구소

- * John Elliott, PhD
- + Elijah Petersen, PhD

국립보건원

- * Nicolette Petervary, VMD, MS, DACAW
- Michael Eichner, DVM, DACLAM

국립의학도서관

- * Dina N. Paltoo, PhD, MPH, CPI

산업안전보건청

- * Deana Holmes, MT
- + Janet Carter, MS

고지 사항

본 문서는 시험에서 실험동물의 사용을 대체하거나 사용되는 실험동물의 수 감소 또는 고통개선을 위해 개발된 첨단 대체시험에 대한 신뢰를 구축하고자 하는 미국 연방기관 및 이해관계자를 위한 자료로 개발되었습니다. 본 문서에 설명된 원칙은 17개 연방기관의 구성원, 여러 기관 간 실무그룹, 대중 및 대체독성시험법 과학자문위원회(Scientific Advisory Committee on Alternative Toxicological)의 의견을 바탕으로 개발되었습니다. 따라서 본 문서는 특정 기관이나 실무그룹의 의견 또는 정책을 반드시 반영하지 않습니다. 또한, 본 문서는 일체의 개인이나 당사자에게 권리를 부여하지 않으며 어떠한 연방기관의 약속으로 간주되어서도 안 됩니다. 본 문서는 법적으로 집행 가능한 어떠한 책임도 규정하지 않습니다. 그 대신 특정 주제에 대한 미국동물대체시험법검증센터(ICCVAM)의 현재 견해를 설명하고 있으므로, 구체적인 규제 또는 법적 요구사항이 거론되지 않는 한 권장사항으로만 간주해야 합니다. 본 문서의 ‘해야 한다(should)’라는 단어의 사용은 제안되거나 권장되지만 ‘필수(required)’는 아니라는 것을 의미합니다.

핵심 요약

첨단 대체시험 방법론(새로운 접근 방법론, *new approach methodologies*, NAMs)은 점점 더 높은 빈도로 개발되고 있으며 화학물질 및 제품이 인체건강과 환경에 미치는 잠재적 독성영향에 대한 규제 및 비규제 평가를 제공하는데 활용되고 있습니다. 이러한 NAMs는 독성학적 과정(*toxicological processes*)의 기초가 되는 생물학적 기전(메커니즘)을 조사하고, 신규·기존 제품의 평가를 지원하며, 보건·환경 유해성 분류 및 위험성 평가를 목적으로 유해성 식별 및 용량-반응 관계 정보를 생성하는데 사용됩니다. 본 문서는 개발자와 시험법의 최종 사용자로 하여금 NAMs에 대한 신뢰를 구축할 수 있도록 하기 위한 목적으로 ICCVAM에서 개발했습니다. 이러한 신뢰는 해당 NAMs의 의도된 적용 분야(*context of use*, COU)를 고려한, 유연하고 목적에 적합한 검증 전략을 구현함으로써 성취할 수 있습니다. 본 문서는 NAMs의 적용 분야, 생물학적 상관성 및 기술적 특성 규명과 같은 개념을 설명함으로써 신뢰 구축에 기여합니다. NAMs에 대한 미국 연방기관의 규제 승인 및 국제적 조화 가능성을 살펴보고 NAMs의 품질 도구 및 기술적 평가에 대한 모범 사례를 검토합니다. 또한, 이 문서에서는 개발자, 최종 사용자 및 규제 기관 간의 의사소통의 필요성을 강조하고 있습니다. 시대에 뒤떨어진 획일적인 검증 전략은 NAMs와 같은 선진 분야에서는 통하지 않습니다. ICCVAM은 검증 작업을 조정하고 연구 협력을 위한 기회를 마련하는 등의 자문 역량을 통해, 보다 현대적인 접근방식으로의 전환을 지원할 수 있는 조직입니다. 따라서 ICCVAM은 개발자, 최종 사용자 및 규제 기관이 NAMs에 대한 신뢰를 구축하여 규제 및 비규제 목적의 동물 시험을 보완하거나 대체하는 용도로 NAMs를 수행할 수 있도록 하고자, 본 문서를 17개 연방 규제기관 및 연구소와 협력하여 개발했습니다.

1.0 소개

미국동물대체시험법검증센터(Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods, ICCVAM)는 독성학 및 안전성 시험 정보를 요구, 사용, 생성 또는 보급하는 17개 미국 연방 규제기관 및 연구기관의 대표로 구성됩니다. ICCVAM은 규제 적용 가능성을 지닌 신규·개정 시험법, 및 대체 안전성 시험법과 통합시험전략에 대한 기술 평가를 수행합니다. 또한, ICCVAM은 실험동물의 사용을 대체하거나 사용되는 실험동물의 수 감소 또는 고통개선(동물복지를 향상시키고 실험동물의 통증·고통 경감 또는 방지)을 위한 노력의 일환으로 관련 제품의 화학적 안전성과 유해성을 정확하게 평가할 수 있는 시험법에 대한 과학적 검증(validation)·규제 승인(regulatory acceptance) 또는 적격성 확인(qualification)을 촉진하고 있습니다.

ICCVAM은 1997년 상임 위원회로 설립된 직후, 신규 및 대체시험법의 검증과 규제 승인을 위한 기준을 제시한 ‘독성 시험법의 검증 및 규제 승인(Validation and Regulatory Acceptance of Toxicological Test Methods)(ICCVAM, 1997)’이라는 보고서를 발표했습니다. 이후 2003년 간행물 ‘신규·개정 시험법 및 대체시험법의 지정 및 제출을 위한 ICCVAM 가이드라인(ICCVAM Guidelines for the Nomination and Submission of New, Revised, and Alternative Test Methods)’(ICCVAM, 2003)에 추가적인 지침이 제공되었습니다.

이 문서에 설명된 원칙은 경제협력개발기구(Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)의 ‘유해성 평가를 위한 신규 또는 개정 시험법의 검증 및 국제적 승인에 관한 지침서(GD) No. 34(Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment, OECD series on testing and assessment No. 34)’(OECD, 2005)에 설명된 국제적 시험법을 개발하기 위한 지침이 적용되어 있습니다. 이들 문서는 원론적으로는 유연하나, 실제로는 시간이 많이 걸리고 자원을 많이 소모하는 등의 다양한 한계가 있음이 드러난 검증 절차(프로세스)가 기술되어 있습니다. 일부 적용 분야(COU)에서는, 시험법이 연방기관에 가치 있는 정보(데이터)를 제공하기 위해 이 검증 절차의 모든 단계를 거칠 필요가 없을 수 있습니다. 또한, 이들 문서는 생체내(*in vivo*) 시험을 단일(single) 대체시험법으로 대체(replacement) 하는 것에 중점을 두기보다는 생체외(*in vitro*) 시험법, 화학적(*in chemico*) 분석법 및 인실리코(*in silico*) 접근법(예: 전산 기반 모델, computational models)의 결과들을 통합하는 것에 더욱 중점을 두고 있어, 독성시험을 위한 수많은 현대적 접근법들에 항상 적용되지는 않습니다. 2018년 ICCVAM 간행물인 ‘미국 내 화학제품 및 의약품 안전성 평가를 위한 첨단 대체시험법 확립을 위한 전략적 로드맵(A Strategic Roadmap for Establishing New Approaches to Evaluate the Safety of Chemicals and Medical Products in the United States)’(ICCVAM, 2018)은 첨단 대체시험법이 특정 응용 분야 또는 적용 분야(COU)에 대해 검증된 후 연방기관 및 규제 대상 산업에서 첨단 대체시험법을 채택할 수 있도록 하고자, 기관과 시험법 개발자 간의 더 나은 의사소통을 촉진하고 신뢰 구축에 있어 보다 유연한 접근방법을 사용하는 개념적 프레임워크를 제공합니다. 본 문서는 2018년 ICCVAM 로드맵에 설명된 원칙을 기반으로

첨단 대체시험 방법론(새로운 접근 방법론, new approach methodologies, NAMs)에 대한 신뢰 구축에 관한 보다 구체적인 통찰력을 제공합니다.

본 문서의 맥락에서 NAMs라는 용어는 화학적 유해성 및 위험성 평가에 대한 정보를 제공하고 실험동물을 사용하지 않는 방식으로 대체(replacement)하거나 사용되는 실험동물의 수 감소(reduction) 또는 실험동물의 고통개선(refinement)이라는 3Rs 원칙 지원에 사용할 수 있는 모든 기술, 방법론, 접근방식 또는 이들의 조합을 의미합니다. 이 문서는 NAMs에 대한 신뢰 구축을 위한 보다 유연한 접근방식을 지지하기 위해 미국 및 국제적으로 승인된 기존 지침 및 문서(표 1)에 명시된 원칙을 기반으로 합니다. 여기에서는 생물학적 시스템(예: 생체외, 특정 화학적, 소형 모델 유기체)에서의 시험을 포함한 NAMs에 적용되는 검증, 적격성 확인 및 규제 승인의 주요 개념을 제시하며, 전산 기반 모델(computational models) 예측과 같은 다른 유형의 NAMs에 대해서는 추가 고려 사항이 필요할 수 있습니다(OECD, 2007).

표 1. NAMs의 검증, 적격성 확인 및 규제 관련 사용과 관련된 기존 미국 및 국제 문서의 예

문서 제목	참고문헌
독성시험법의 검증 및 규제 승인(Validation and Regulatory Acceptance of Toxicological Test Methods) (본 보고서 발행 시점 기준 폐지됨)	ICCVAM, 1997
신규·개정 시험법 및 대체 시험법의 지명 및 제출에 관한 ICCVAM 가이드라인(ICCVAM Guidelines for the Nomination and Submission of New, Revised, and Alternative Test Methods)	ICCVAM, 2003
시험 및 평가에 관한 OECD 시리즈 번호 34: 유해성 평가를 위한 신규 또는 개정 시험법의 검증 및 국제적 승인에 관한 지침서 (OECD Series on Testing and Assessment No. 34: Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment)	OECD, 2005
CPSC 동물 시험 정책에 관한 권장 절차(Recommended Procedures Regarding the CPSC's Policy on Animal Testing)	CPSC, 2012

문서 제목	참고문헌
FDA 예측 독성학 로드맵(FDA Predictive Toxicology Roadmap)	FDA, 2017a
의료 기기 개발 도구의 적격성 확인: 산업 분야, 도구 개발자 및 식품의약국 관계자를 위한 지침(Qualification of Medical Device Development Tools: Guidance for Industry, Tool Developers, and Food and Drug Administration Staff)	FDA, 2017b
TSCA 프로그램 내에서 대체 시험법의 개발 및 구현을 촉진하기 위한 EPA 전략 계획(EPA Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program)	EPA, 2018
미국 내 화학 제품 및 의약품 안전 평가를 위한 첨단 동물대체시험법 확립을 위한 ICCVAM 전략적 로드맵(ICCVAM Strategic Roadmap for Establishing New Approaches to Evaluate the Safety of Chemicals and Medical Products in the United States)	ICCVAM, 2018
생체외 시험법 관리에 대한 지침서(GIVIMP)	OECD, 2018
산업 분야 및 시험법 개발자용 지침: FHSA 라벨 표시 요건을 지지하기 위한, 대체시험법 및 통합시험접근법과 그러한 방법으로 생성된 데이터에 대한 CPSC 관계자 평가(Guidance for Industry and Test Method Developers: CPSC Staff Evaluation of Alternative Test Methods and Integrated Testing Approaches and Data Generated from Such Methods to Support FHSA Labeling Requirements)	CPSC, 2020

문서 제목	참고문헌
산업 분야 및 FDA 관계자를 위한, 의약품 개발 도구 지침에 대한 적격성 확인 프로세스(Qualification Process for Drug Development Tools Guidance for Industry and FDA Staff)	FDA, 2020
EPA 첨단 대체시험법 실무 계획(EPA New Approach Methods Work Plan)	EPA, 2021a
화학 시험에서의 척추동물 사용 감소를 위한 EPA 전략 계획(EPA Strategic Plan to Reduce the Use of Vertebrate Animals in Chemical Testing)	EPA, 2021b
FDA의 첨단 대체시험 방법론 개발(Advancing New Alternative Methodologies at FDA)	FDA, 2021a

2.0 유연하고 목적에 적합한 NAMs 검증의 주요 개념

OECD GD 34에 설명된 검증의 기본 원칙은 여전히 필수적입니다. 그러나 검증에 적용되는 절차는 시험법의 목적에 적합하고 신뢰할 수 있으며 시험 적용 대상(인간, 동물 등 대상 생물 종)과 관련된 정보를 제공하는 NAMs의 효율적이고 시기적절한 개발을 가능하게 해야 합니다. 특히 OECD GD 34는 ‘신규 시험법이 과학적 타당성이 있고 규제 요구 사항을 충족하는지 확인하기 위해 검증을 거친다’라고 명시하고 있습니다. 즉, 해당 시험법이 목적에 적합한지를 확인하기 위함으로, 규제 관련 결정에 대한 정보를 제공하는 것 외에도 선별평가(스크리닝)나 사용 사례의 우선 순위 결정 등이 포함될 수 있습니다. 또한, 이 지침은 ‘검증 절차는 유연하고 조정 가능해야’하며 ‘일련의 참고 화학물질을 사용하여 성능을 입증’하고 ‘기존 관련 독성 데이터와 비교하여 평가’해야 한다고 명시하고 있습니다(OECD, 2005). 따라서 NAMs에 대한 신뢰는 특정 절차가 완료된 후 부여되는 보편적인 지위로 간주되어서는 안 됩니다(예: 실험실 간 비교시험(ring trial study)을 성공적으로 완료한 후 NAMs를 ‘검증된’ 것으로 간주하는 등). 대신 NAMs에 대한 신뢰 구축은 시험법 개발자, 규제 의사 결정자 및 검증기관 간의 의사소통을 필요로 하는 점진적이고 반복적인 과정으로 보아야 합니다(ICCVM, 2018).

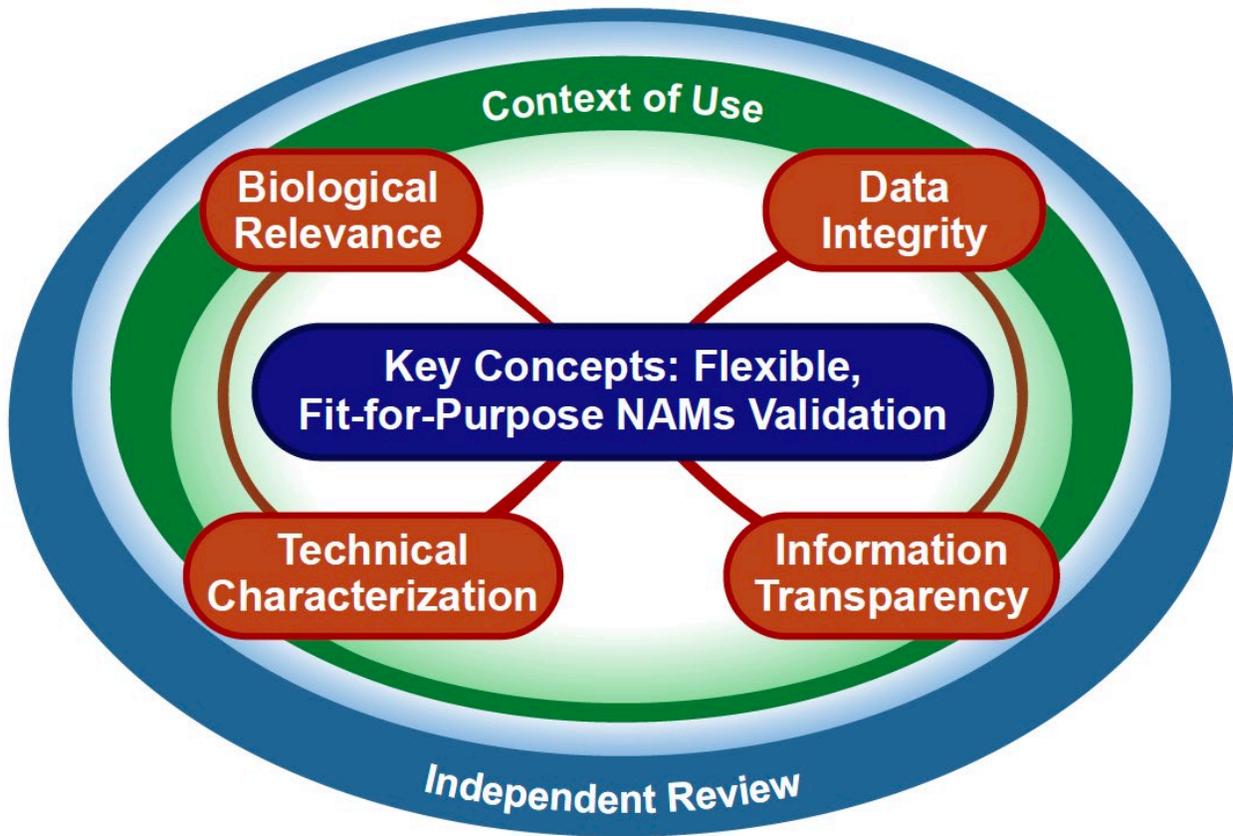


그림 1. 유연하고 목적에 적합한 NAMs 검증 전략의 개발 및 구현 과정에서 고려해야 할 주요 개념. van der Zalm et al.(2022)에서 인용.

유연하고 목적에 적합한 검증 전략을 설계하고 구현할 때 고려해야 할 몇 가지 주요 개념이 그림 1에 나와 있습니다. 이러한 개념은 다양한 용도의 NAMs 사용에 광범위하게 적용할 수 있으나 구체적인 시나리오와 적용 분야에 맞게 필요에 따라 조정해야 합니다. 고려해야 할 가장 중요한 개념 중 하나는 COU, 다시 말해 NAMs의 목적(예: 선별평가, 유해성 식별, 역가 평가, 정량적 위험성 평가를 위한 출발점 등)입니다. COU는 검증 절차의 유연성과 특정 COU에 대해, 해당 NAMs의 적합성이 어떻게 입증되는지를 결정하는 것에 중요한 기준이 됩니다. 이러한 유연하고 목적에 적합한 검증 절차에 고려되는 주요 개념은 생물학적 상관성, 기술적 특성 규명, 데이터 무결성 및 정보 투명성입니다. 그림에서 볼 수 있듯이 이러한 요소들은 서로 연관되어 있고 상호 의존적입니다. 마지막으로, 검증 절차의 모든 단계는 독립적인 검토를 거쳐야 합니다. 이러한 주요 개념은 van der Zalm et al.(2022)이 ‘NAMs에 대한 과학적 신뢰 구축을 위한 프레임워크’에서 제안한 필수 요소와 유사하나, 본 문서에서는 더욱 다양한 NAMs 적용 분야에 유용하도록 조정하여 제시하였습니다. 각 주요 개념은 단락 3.0에 자세히 설명되어 있습니다.

3.0 주요 개념을 적용한 NAMs의 신뢰 구축

검증은 NAMs가 특정 COU에 적합한지를 판단함으로써 과학적 신뢰를 구축하는 강건(견고)하면서도 유연한 절차여야 합니다. 가능하고 적절한 경우, 대체시험법의 사용이 기존 시험법과 동등하거나 더 나은 정보를 제공할 수 있다는 점, 그리고 그 정보를 바탕으로 한 규제 검토가 인체 건강을 보호 측면에서 기존 시험법과 동등한 수준의 결정을 도출할 수 있다는 근거가 제시되어야 합니다. 주요 개념들의 세부 기준과 구현은 COU에 의해 결정됩니다. NAMs가 특정 목적에 적합한지를 판단하기 위해서는 COU와 함께 해당 NAMs가 다루고자 하는 관련 생물학적 특성이 명확하게 정의되어야 합니다. NAMs는 명확하게 기술되어야 하며, 해당 평가항목(종말점, endpoint) 또는 생물학적 과정과 관련하여, 생물학적으로 의미 있고/또는 건강 보호에 기여할 수 있는 기술적으로 신뢰할 수 있는 정보를 제공해야 합니다. NAMs를 통해 제공되는 정보의 구성은 무결성과 신뢰성 확보를 위한 독립적인 검토가 가능할 정도로 충분히 투명해야 합니다. 적절하고 가능한 경우, 기존의 동물시험법이 제공하는 정보와 비교하여, NAMs가 규제 의사결정을 위해 동등하거나 더 우수한 품질과 시험 적용 대상과의 관련성을 지닌 정보를 제공한다는 점을 입증함으로써 NAMs에 대한 신뢰를 구축할 수 있습니다. 기존 방식에 얽매이지 않기 위해서는 NAMs가 기존의 동물시험법보다 규제 의사 결정에 있어 더욱 우수한 품질과 관련성 높은 정보를 제공할 수 있다는 가능성을 인정해야 합니다. 이를 위해서는 이러한 가능성을 수용하고, 기존의 동물시험법의 데이터와의 비교가 어려운 상황까지도 고려할 수 있는 검증 절차(또는 프레임워크)가 필요합니다.

3.1 적용 분야

어떠한 NAMs의 COU를 설정하는 것은 해당 NAMs가 사용될 방식(용도)과 그 규제 목적(해당하는 경우)을 완전하고 명확하게 설명하는 진술문을 작성하는 것을 포함합니다. 미국 연방기관들은 각 기관별로 고유한(특정) 법령 및 규정 하에 운영되므로(예: Shaffer, 2021 참조) NAMs가 각 기관의 개별 요구사항에 부합하고 적용 가능하다고 판단되는 기준이 서로 다를 수 있습니다. 경우에 따라 하나의 기관 내[예: 미국 식품의약국(FDA)내 여러 센터, 미국 환경보호청(EPA) 내 여러 사무소]에서도 규제 대상 분야(또는 품목)에 따라 요구사항이 다를 수 있습니다. 국제적으로는 이 문제가 더욱 복잡해질 수 있는데, 다른 국가의 규정이 미국 규정과 다를 수 있어 특정 COU에 대해 한 국가에서 허용되는 시험법이 다른 국가에서는 허용되지 않을 수 있습니다. 따라서 어떠한 NAMs가 특정 지침/규정 하에서는 하나(또는 여러 개)의 COU에 대해 특정 평가항목을 다루는 것으로 검증될 수 있겠으나, 다양한 기관, 규제 관할 구역 및 국가 간에 다른 지침/규정 하에서는 허용되는 것으로 간주되지 않을 수 있습니다. 이러한 다양한 규제 환경을 보다 잘 이해하기 위해, ICCVAM은 국내·외 여러 기관으로부터 정보를 수집하여 특정 독성 평가항목에 대한 기관별 요구사항을 특성화 하였습니다(NIEHS, 2023a, 표 2에 표시된 예).

표 2. ICCVAM 실무그룹에서 작성한, 선정된 주제별 기관의 시험 요구 사항에 관한 세부 정보를 제공하는 문헌

시험 요구 사항의 초점	참고문헌
급성 독성시험	Strickland et al., 2018
생태 독성시험	Ceger et al., 2022
생체외(<i>in vitro</i>)에서 생체내(<i>in vivo</i>)로의 외삽을 통한 추정	Chang et al., 2022
NAMs를 적용한 나노물질 시험	Petersen et al., 2022a
피부 감작성	Daniel et al., 2018; Strickland et al., 2019
피부 및 안 자극 시험	Choksi et al., 2019

선별평가/우선 순위 설정 및 유해성 식별과 같은 다양한 COU를 지닌 NAMs는 독성학적 기전에 대한 특정 질문에 답하거나 정량적 위험성 평가를 지원하도록 설계된 NAMs와는 다를 수 있으므로, 각 목적에 맞는 NAMs의 평가 및 검증에 적용할 수 있는 기준이 서로 다르게 개발되고 적용될 수 있습니다. 본질적으로 구체적이거나 탐색적일 수 있는 기본 연구 문제들을 해결하고자, 학문적 환경에서 많은 첨단 대체시험법이 개발되었습니다. 때때로 이러한 방법 중 하나가 기초연구 이외의, 예를 들어 규제 의사 결정과 같은 보다 응용된 분야에서의 역할을 수행할 가능성이 있음을 인정받기도 합니다. NAMs를 개발하는 개발자는 이를 검증하기 전에 연방기관 및/또는 대상 사용자나 이해관계자와 협의하여, 신뢰성을 구축하기 위한 검증연구가 의도된 COU에 적절하게 설계되었는지 확인하는 것이 중요합니다.

다른 NAMs들은 제품 발견 및 개발에 더 유용할 수도 있습니다. 이러한 NAMs는 새로운 화합물을 바람직한(예: 약리학적) 또는 잠재적으로 바람직하지 않은(독성) 활성에 대한 선별평가(스크리닝)를 위해 채택될 수 있습니다. 이러한 데이터는 어떤 화합물을 향후 개발 대상으로 선정할지에 대한 결정을 위해 사용될 수 있습니다. 시험법의 표준화는 시험법 개발이나 시험 수행보다는 새로운 기술 또는 치료 기술 발견에 노력과 자원을 집중하도록 함으로써 혁신을 지원할 수 있습니다. 이러한 NAMs의 사용은 대부분의 연방기관의 규제 권한 범위를 벗어나는 경향이 있습니다. 그럼에도 NAMs에 대한 과학적 신뢰를 구축하기 위한 주요 개념을 적용하여 고품질 데이터를 확보 하는 것이 권장됩니다. 이러한 NAMs의 사용은 3Rs을 직접 지원할 뿐만 아니라, 잠재적으로 해당 NAMs가 규제 목적으로 사용될 수 있도록 NAMs의 추가 개발을 뒷받침하는 예비 데이터 및 경험을 제공할 수 있다는 점에서도 중요합니다.

3.2 생물학적 상관성

NAMs의 상관성은 해당 시험법과 시험 적용 대상(대상 생물 종)에 미치는 영향 간의 관계, 그리고 대상 시험법이 정의된 목적에 대해 의미 있고 유용한지를 평가하는 것을 의미합니다. 이때 시험법의 제한(한계) 사항 또한 포함되어야 합니다. NAMs의 상관성이 충분히 입증되는 것은 해당 NAMs에 대한 신뢰 구축에 중요한 역할을 합니다. 생물학적 상관성은 사용 가능한 정보에 따라 다양한 방식으로 입증될 수 있으며, 이에 대한 자세한 내용은 아래에 설명되어 있습니다.

이어지는 하위 단락에서 자세히 설명하는 생물학적 상관성에 대한 고려 사항은 다음과 같습니다.

- 해당 NAMs는 어떤 유형의 정보를 제공합니까? 해당 결과 또는 평가항목에 이르는 생물학적 작용 및 기전에 대한 이해가 있습니까?
- NAMs를 통해 알아내고자 하는 결과를 벤치마킹할 수 있는 참고 데이터(reference data)에는 무엇이 있습니까?
- NAMs를 통한 결과를 기존에 확립된 실험실 시험법과 비교하여 벤치마킹할 수 있는지, 그렇다면 그 시험법에 대한 고려 사항은 무엇입니까?

이 외에도, 검증 진행 신청의 특정 상황에 따라 생물학적 상관성과 관련된 추가적인 고려사항 또한 중요할 수 있습니다.

3.2.1 기전에 대한 이해

NAMs의 관련성을 평가할 때는 시험 적용 대상(일반적으로 인간이지만 종종 다른 종)의 생물학적 작용을 고려하는 것이 중요합니다. NAMs가 제공하는 정보를 생체내 생물학적 작용과 비교하는 것은, 가능한 한 이미 존재하는 기전에 대한 지식[예: 독성발현경로(AOP) 또는 독성학적으로 관련 있는 생물학적 과정]에 의해 뒷받침되어야 합니다. 분자적 초기 현상 또는 하나 이상의 주요 사건을 통해 NAMs를 이미 확립된 AOP에 연결하는 것은 NAMs의 생물학적 상관성을 입증하는 데 도움이 될 수 있습니다. 반면, NAMs에 의해 예측되는 결과에 대한 확립된 AOP가 없다고 해서 NAMs의 잠재적 유용성이 반드시 배제되지는 않으며, 그러한 뒷받침 정보는 생체내 데이터를 통해 제공되는 기전적 통찰과 시험 적용 대상의 생물학적 작용에 대한 이해로부터 비롯할 수 있습니다. NAMs는 포괄적으로 특성화되어야 하며, 측정되는 생물학적 사건이 무엇인지, 그리고 그것이 독성 발현이나 우려되는 유해성과 어떤 관련이 있는지를 명확하게 설명하는 것이 중요합니다.

NAMs에 대한 설명은 생체내 결과를 예측하기 위한 모델의 생물학적 타당성을 다루거나, 생물학적 프로세스, 기전 또는 AOP에 대한 기전적 연결을 제공해야 합니다. 예를 들어 NAMs를 이용하여 인체 의약품의 태아 기형 또는 배·태자 치사율 유발 가능성을 예측하려는 경우, 배·태자 발생의 기전(예: 세포 이동, 분화, 혈관형성, 신경형성, 위장형성)과 이에 뒤 이은 발생독성과 해당 NAMs 간의 연관성을 이해할 수 있어야 합니다

(FDA, 2021b). 예측되는 생체내 효과와의 관계가 본질적으로 상관 관계를 가질 수 있지만, 상관 관계 또는 경험적 관계만으로 NAMs 예측에 대한 신뢰를 구축하는 것은 상대적으로 더 어려울 수 있습니다. 따라서 평가 대상 프로세스와 생물학적 관련성이 분명한 시험이 선호됩니다. NAMs의 생물학적 및 기전적 관련성에 대한 이해 부족은 NAMs 적용 범위를 해당 NAM의 검증에 사용된 데이터로 정의되는 범위로 제한할 수 있으며, NAMs 확립 및 검증에 사용된 화학물질 등급 외의 범주로 NAMs의 범위를 확장하는 데 어려움을 겪을 수 있습니다.

AOP는 분자 및 세포 교란을 인체독성발현과 연결하는 유용한 체계화된 프레임워크이며, 중요한 독성학적 프로세스를 나타내는 NAMs를 개발하고 연결하는 데 사용될 수 있습니다. 피부 감작성과 같이 AOP가 잘 정립된 평가항목의 예시도 존재합니다(Kleinstreuer et al., 2018). 잘 정립된 AOP가 존재하지 않는 평가항목의 경우, 대신 생물학적 경로 또는 프로세스와 같은 요소들을 기반으로 NAMs의 기전적 관련성을 고려할 수 있습니다(표 3).

표 3. NAMs의 생물학적 및 기전적 상관성이 입증된 평가항목의 예시*

평가항목	요약	참고문헌
피부 감작성	해당 평가항목(종말점, endpoint)에는 여러 NAMs를 결합한 정의된 접근 방식이 적용되어 있으며 OECD 가이드라인 497에 설명되어 있는 잘 개발된 인체 관련 AOP가 존재	Kleinstreuer et al., 2018; OECD, 2021a
내분비교란	에스트로겐 및 안드로겐 수용체 활성화에 대해, 통합 전략의 일환으로 상호 보완적인 NAMs를 사용하는 확립된 경로 모델이 사용 가능하다. EPA에서는 이러한 NAMs를 내분비교란물질 스크리닝 프로그램의 1단계 스크리닝으로 인정	Judson et al., 2015; Kleinstreuer et al., 2017; EPA, 2023
발생신경독성	이 복잡한 평가항목에 대해서는 존재하는 AOP가 제한적이다. 그 대신 인체 신경발생의 결정적 과정들을 다루는 NAMs 배터리(battery)가 개발되었다. 이 배터리에 대해 통합독성평가(IATA) 사례 연구가 포함된 OECD GD가 이용 가능하다.	Crofton and Mundy, 2021; OECD, 2022a; OECD, 2023

평가항목	요약	참고문헌
흡입독성	생체외 인간 세포 기반 시험법 및 전산 모델링을 사용한 대체 접근법을 사용하여 EPA 인체 건강 위험성 평가에 사용할 독성기준값(Point of Departure, POD)이 도출되었다. 이 접근법은 OECD IATA 사례 연구로도 발표되었다.	Corley et al., 2021; EPA, 2021c; OECD, 2022b
안 자극	살충제 및 살충제 제품의 안 자극 가능성을 평가하기 위한 대체 시험 프레임워크를 설명하는 지침서이다. 사용 가능한 생체내(<i>in vivo</i>), 생체외(<i>in vitro</i>) 및 체외(<i>ex vivo</i>) 시험법을 인간 안구 해부학 및 독성기전과의 관련성을 고려하여 검토했다.	EPA, 2015; Clippinger et al., 2021
피부 자극	기존 정보, 물리화학적 특성 및 기타 비시험 방법을 사용한 피부 부식성 및 자극에 대한 IATA를 제안하는 지침서이다.	OECD, 2014년

* 각 NAMs의 승인에 대해서는 기관별 지침을 참조하십시오.

NAMs가 평가하고자 하는 생물학적 영향과의 관계는 시험 적용 대상의 평가항목과 관련된 생물학적 또는 작용기전에 대한 가용한 정보를 바탕으로 설명하는 것이 가장 바람직합니다. 그러나, 어떤 경우에는 이것이 불가능할 수 있으며, 시험 적용 대상 외의 다른 종의 정보가 비교를 위한 유일한 근거가 될 수도 있습니다. 그럼에도 시험 적용 대상의 생리학이 기존에 존재하는 대리 시험 중(시험 적용 대상의 생리학적 반응을 모사하기 위해 사용되는 종)과는 다를 수 있으며, 이는 NAMs 평가에 기전적 이해를 통합할 필요성을 더욱 강조 합니다. 예를 들어, 토끼 눈의 해부학 및 생리학적 측면은 인간과 차이를 보이며(Clippinger et al., 2021), 뇌 발달 중의 독성에 취약한 시기(window of susceptibility)는 생물종마다 다릅니다(Smirnova et al., 2014; Tsuji and Crofton, 2012). 따라서 NAMs와 기존 참고 시험법 모두 시험 적용 대상과의 생물학적 상관성 및 노출과 관련된 주요 고려사항을 반영하여 평가해야 합니다. 생물학적 및 기전적 상관성에 대한 평가에서는 예를 들어, 사용된 세포 유형의 적합성, 연구 중인 관련 장기/조직의 생리학적 특성 또는 시험 물질과 연관된 종 특이적 대사산물의 존재 여부를 고려할 수 있습니다(하나의 종에서 발견되는 대사산물이 다른 종에서 발견된 것과 다를 수 있거나 NAMs에서 생성되는 것과 다를 수 있음에 유의). 또한, 특정 종에 특화된 작용 방식 또는 기전을 평가하는 시험법의 성능을 조사할 수도 있습니다(Hartung, 2010; Madia et al., 2021; Parish et al., 2020).

종간 전환을 넘어 개체 간 차이(예: 생체외 분석에 사용되는 세포 또는 조직의 기증자)는 측정된 반응에 영향을 줄 뿐만 아니라 개체 전반에 걸친 개체간 변이성을 더 잘 이해할 수 있게 해주는 생물학적 차이(biological variation)의 기초가 될 수 있습니다(Harrill, 2020). 본 문서에서는 이 내용이 광범위하게 다뤄지지 않았으나, NAMs 사용자와 개발자는 어떠한 효과에 대한 관찰(효과의 크기와 경우에 따라 관찰되는 효과의 존재)에 있어, 그리고 효과가 발생하는 독성기준값(POD) 또는 투여량이 여러 종류의 세포주 간의 유전자 염기서열 변이에 의해 조절될 수 있음을 알고 있어야 합니다(Chiu et al., 2017). 세포 기반 검사에서 유전적으로 다양한 세포주를 사용하는 것은 독성 및 표현형 반응의 개체군 역학을 이해하는 것에 장점을 제공할 수 있으며(Harrill and McAllister, 2017), 감수성(민감성)을 부여하는 유전자 염기서열 변이를 밝혀내고(Frick et al., 2015), 독특하게 고유한 감수성을 지닌 하위 개체군을 식별하고(Church et al., 2015), 독성동태학 및 독성역학적 변이성을 측정하는 데(Rusyn et al., 2022) 이점을 제공할 수 있습니다. 때때로 생체외 모델에서 종양 유래 세포주가 사용되지만, 그들의 유전자 구성은 해당 개체군의 유전적 변이를 적절히 대표하지 않을 수 있습니다. NAMs의 다양성을 통합하기 위한 구체적인 권장 사항은 상황에 따라 달라집니다. 따라서, 목적에 적합한 연구 설계를 개발할 때는 유전학자와 협력하여 시험 적용 대상의 변이를 충분히 반영할 수 있도록 해야 하며, 인간의 유전적 변이를 조사할 경우 생명윤리학자 및 관련 이해관계자그룹과도 협력해야 합니다(예시는 ICCVAM, 2022 참조). 개체 간 변이를 평가하기 위한 구체적인 권장 사항은 본 문서의 범위를 벗어나며 해당 분야에 새로 등장하는 과학과 함께 계속 발전할 것입니다.

경우에 따라, 복합적인 AOP 또는 하나 이상의 AOP로 인해 발생하는 결과의 경우 해당 결과에 대한 적절한 예측을 얻기 위해서 독성발현 기전의 여러 측면을 평가해야 할 수도 있습니다. 일반적으로 NAMs에는 모든 화학물질 범주에 대해 예측하거나 기술적으로 적용할 수 없는 한계가 존재합니다. 또한, NAMs는 해당 NAMs가 나타낼 수 있는 생물학적 작용의 복잡성에 대해서도 제한을 가질 수도 있습니다. 성능, 적용 가능성 및 생물학적 적용 범위가 서로 다른 둘 이상의 NAMs를 정의된 접근법(DA)으로 결합하면 결과 예측 능력을 향상시킬 수 있습니다(OECD, 2017). 이는 적절한 NAMs를 AOP 상의 핵심단계에 적용(매핑)함으로써 시험 적용 대상에 대한 독성발현을 예측하기에 충분한 기전적 표현을 보장함으로써 달성할 수 있습니다. AOP 상의 핵심단계에 NAMs를 적용하여 규제 관련 평가항목을 해결하기 위한 DA의 예시가 ‘OECD 가이드라인 No. 497: 피부 감작성에 대한 정의된 접근법(Guideline No. 497: Defined approaches on skin sensitisation)’(OECD, 2021a)에 나와 있습니다.

3.2.2 참고 화합물

참고 화합물은 표 4에 제시된 바와 같이 분석을 수행하는 것부터 기술적 품질 및 생물학적 상관성 평가에 이르기까지 광범위한 잠재적 목적을 지닐 수 있습니다. 참고 화합물은 한 가지 목적에는 효과가 있을 수 있으나 다른 목적에는 적절하지 않을 수 있습니다. 예를 들어, 어떠한 참고 화합물은 특정 시험법에서는 양성대조군으로서 원활히 작용할 수 있지만(예: 발생신경독성 시험법), 시험 적용 대상에서 관련된 독성을 초래하지 않을 수 있습니다(예:

혈액-뇌 장벽을 통과할 수 없기 때문에). 따라서 생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물로는 적합하지 않을 수 있습니다. COU에 따라 참고 화합물은 단일 성분 화학물질, 혼합물 또는 복합 추출물(예: 의료 기기에서 추출한 것)이 포함될 수 있습니다.

표 4. 참고 화합물의 선택된 용도

개별 화합물 세트*	목적	화합물 선택 기준
양성대조군	시험법이 예상대로 작동하는지 확인한다.	시험법의 조건 하에서 특정 시험법 판독값에 대해 신뢰할 수 있고 측정 가능하며 통계적으로 유의한 변화를 일으키는 것으로 확인된 화합물.
성능 화합물	첨단 동물대체시험법이나 수정된 시험법이 유사한 확립된 시험법과 어느 정도 비교되는지 평가한다 - ‘유사시험법(me-too)’.	이미 확립된 시험법에서 반응(또는 무반응)을 확실하게 유도하는 화합물 세트.
숙련도 화합물	확립된 시험법을 사용하여 신규 실험실의 수행능력을 평가한다.	확립된 시험법에서 반응(또는 무반응)을 확실하게 유도하는 화합물. 성능 화합물의 하위 집합일 수 있음.
생물학적 평가항목 참고 화합물	1) 시험법의 생물학적 관련성을 평가한다. 2) 동일한 생체내 평가항목과 관련이 있지만 서로 다른 맥락(예: 다른 종, 시험법 또는 측정 방식)을 사용하는 결과를 측정하도록 설계된 시험법에 대한 일치 여부를 비교한다.	1) 관심 평가항목에 대해 생체내 효과(양성) 또는 효과 없음(음성)의 증거가 있는 화합물(이상적으로는 관심 대상 유기체 또는 적절한 비교 대상 중에서 유래한). 2) 적어도 하나의 신뢰할 수 있는 시험법으로 관심 평가항목에 대해 시험이 이루어진 공통적 화합물 세트.

* 이들 세트 간에 적격 화합물이 중복될 수 있습니다.

NAMs의 과학적 타당성을 입증하는 주요 개념은 사용 중인 기존 시험법과 비교하여 NAMs의 성능을 평가하는 것으로, 주로 생물학적 활성이 잘 특정화되고 규명되어 이해되는

생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물을 사용하여 시험합니다. 일반적으로 생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물은 유해한 영향을 일으키는 것으로 입증된 화합물(이상적으로는 다양한 역가를 가진 화합물) 또는 그러한 독성을 일으키지 않는 화합물을 포함합니다(Browne et al., 2019).

생물학적 평가항목을 위한 특정 독성 결과에 대해 영향이 있는 것으로 알려진 참고 화합물을 식별하는 것은 어려울 수 있습니다. 독성학 분야는 잠재적 유해 화학물질에 대한 인체 노출을 방지하기 위해 적용되어 왔기 때문에, 인체에 대한 독성 정보가 부족한 경우가 많습니다. 잠재적 유해 화학물질에 대한 인체 노출을 막기 위한 노력으로 인해, 인체에 대한 독성 정보는 부족하거나 이러한 물질들이 인간 집단에 대해 적절하게 특성화되거나 측정되지 않는 경우가 많습니다. 인체 독성 정보를 이용할 수 있는 경우라면, 그것은 보통 우발적인 노출이나 낮은 수준의 노출에서 비롯된 것일 수 있으며, 이 두가지 경우 모두 노출 수준 또는 결과에 대해 제한된 정량적 데이터를 제공하는 경우가 많습니다. 사례연구는 유해성의 징후를 제공할 수 있지만 명확한 인과관계 확립에는 적합하지 않은 경우가 많습니다.

이러한 문제에도 불구하고, 개발 중인 NAMs가 예측하고자 하는 결과 또는 기전과 관련하여 인체에 영향을 미치는 화합물을 식별하기 위한 노력은 이루어져야 합니다. 비록 이러한 인체 데이터가 시험법의 정량적 평가를 뒷받침하기에는 제한적일 수 있지만, NAMs의 적합성을 질적으로 확인하는 것에 활용될 수 있습니다. 고품질의 인간 역학 정보는 확보 자체가 어렵고, 독성학 데이터와 일치시키는 것이 어려울 수 있습니다. 그럼에도 불구하고 역학 정보는 인체 건강에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 높은 환경 화학물질을 식별하는 데 유용한 정보를 제공합니다. 이러한 방대한 양의 정보를 체계적으로 수집하고, 그 중에서 관련성이 높은 정보를 투명하고 객관적으로 선별하여 데이터의 접근성을 높일 수 있도록 증거 기반 프레임워크들이 개발되어 왔습니다(Wikoff et al., 2020). 이러한 프레임워크에는 증거 기반 전체에 대한 포괄적인 개요를 제공하는 ‘체계적인 증거 지도’와 특정 연구 질문에 대해 보다 구체적이고 심층적인 평가를 제공하는 ‘체계적 문헌고찰’이 포함되어, 인간 역학 정보를 기존의 다양한 정보 출처와 보다 신속하고 효율적으로 통합할 수 있게 합니다(Wolffe et al., 2019). 이러한 인체 데이터를 기전 기반 증거나 기존 동물실험 정보와 함께 조합하여 활용하면, NAMs에 대한 과학적 신뢰성 구축에 활용할 수 있는 생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물을 정의하는 데 도움이 될 수 있습니다(예시: Krishna et al., 2021 참조).

가능한 경우, 시험 적용 대상에서 관련된 영향을 유발하는 것으로 입증된 화합물은 NAMs의 강건성 및 상관성을 평가할 때 양성대조군으로 사용되어야 합니다. Petersen(2021)은 양성대조군[예: 시험법이 수행될 때 마다 과정 내(in-process) 대조군 측정으로 시험되는 물질]을 선택할 때 고려해야 할 특성을 설명한 바 있으며, NAMs를 평가하기 위한 참고 화합물에 대해서도 동일한 고려사항 중 상당수가 적용될 수 있습니다. 양성 및 음성의 생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물, 성능 평가를 위한 화합물 및 숙련도 평가 화합물이 모두 포함되어야 하며, 동일한 수준의 주의를 기울여 선택되어야 합니다.

문헌에서 양성 결과를 더욱 강조해 온 역사적 편견(historical bias)이 존재해 왔기 때문에[문헌에 보고된 모든 양성이 실제양성(true positive)인 것은 아님을 인식하면서도], 목표 평가항목에 대해 음성인 신뢰할 수 있는 참고 화합물을 식별하는 것이 더 어려울 수 있습니다. 음성 결과에 초점을 맞춘 데이터 선별 및 정리 노력(data curation efforts)이 학술적으로 발표될 수 있도록 적극 검토되어야 하며, 다양한 표적에 대해 비교적 높은 농도까지 화합물을 시험하는 노력은 이 문제를 해결하는 데 도움이 되는 유용한 정보를 제공할 수 있습니다.

모든 COU를 단 하나의 확정적인 참고 화합물 목록으로 포괄하는 것은 어려울 수 있으며, 따라서, 참고 화합물을 선택할 때는 해당 COU에 대한 특정 규제적 요구를 고려해야 합니다. 경우에 따라, 하나의 배터리(시험군, battery) 내 각 NAMs에서 평가되는 기전(최종 평가항목이 아닌)에 따라 생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물의 하위 집합을 정의하는 것이 적절할 수도 있습니다. 예를 들어, 발생신경 독성에 대한 참고 화합물로 적합한 물질은 거의 없으며, 대신 배터리 내에서 평가되는 각 과정(예: 증식 또는 신경돌기 성장)에 대해 고유한 시험법별 생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물이 설정됩니다. 따라서, 하나의 생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물이 어떤 시험법에서는 양성이지만 다른 기전 또는 과정을 평가하는 또 다른 시험법에서는 음성일 수 있습니다.

OECD에서 제시한 공식 검증 절차에서는 참고 화합물 목록(예: 전수가능성 평가를 위한)이 요구됩니다. 그러나 신뢰할 수 있는 참고 화합물을 구축하는 것은 시간과 자원이 많이 소요되는 작업입니다. 가능한 경우, 철저한 체계적 문헌고찰 및 자동화 절차를 통해 선별된 참고 화합물 목록을 신속하게 개발하려는 노력은, NAMs의 민감도 및 특이도를 보다 견고하게 평가할 수 있게 하였습니다(Judson et al., 2019; Thomas et al., 2019). NAMs 적격성 평가를 위한 생물학적 평가항목을 위한 참고 화합물 목록의 예시는 2021년 미국 FDA가 개정한 ‘국제약품규제조화위원회(International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)의 S5(R3) 인간 의약품에 대한 생식 및 발생독성 검출에 대한 산업용 지침(Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals Guidance for Industry)(FDA, 2021b)’에서 확인할 수 있습니다. 이 목록에는 양성 및 음성 결과를 나타내는 화합물들이 포함되어 있습니다. 해당 지침에서는 이러한 화합물뿐만 아니라 다른 화합물 또한 특정 COU에 맞는 대체시험법 또는 일련의 시험법의 적격성을 뒷받침하는 데 사용될 수 있다고 명시하고 있습니다.

3.2.3 기존 동물시험법과의 비교

NAMs에 대한 과학적 신뢰를 구축하고 규제 승인을 얻기 위한 기준에는 일반적으로 NAMs가 기존의 규제 의사 결정에 사용되는 시험법(각 기관의 규제 프레임워크 내에서 적절한)과 비교하여 동등하거나 더 나은 유용성, 과학적 품질 및/또는 상관성에 대한 정보를 제공할 수 있는지에 대해 고려하는 것을 포함해 왔습니다. 예를 들어, OECD GD 34에서 새로운 시험법을 검증하기 위한 기준 중 하나는 다음과 같은 것이 있습니다. ‘해당 시험법이 위험성 평가 목적에 있어 기존 시험법을 사용하여 얻은 데이터와 최소한 동등하게 유용한,

바람직하게는 더 유용한 데이터를 생성해야 한다. 이는 인체 건강이나 환경에 대해 동등하거나 더 나은 수준의 보호를 제공할 수 있다'(OECD, 2005). 미국의 개정된 독성물질 관리법(Toxic Substances Control Act)(제 4 조(h)(1)(B))에는 NAMs에 대한 구체적인 고려사항이 포함되어 있으며 EPA는 '과학적으로 타당한 시험법 및 전략을 사용하되, 척추동물의 사용을 줄이거나 대체하면서도, 규제 결정을 뒷받침할 수 있는 동등하거나 더 나은 과학적 품질 및 상관성에 대한 정보를 제공해야 한다'를 장려하고 촉진할 것을 의무화하고 있습니다(15 USC §2601, 2016).

역사적으로 '동등하거나 더 나은'이라는 개념은 전통적인 동물시험 데이터와의 직접적인 비교에 의존해 왔습니다. 그러나 '더 나은' 정보를 제공한다는 목표를 달성하기 위해서는, NAMs가 전통적인 동물시험법에서 생성된 것과 동일한 정보를 제공하지 않을 수 있고 NAMs의 결과가 전통적인 동물시험 결과와 직접적으로 일치하지 않을 수 있다는 점을 인정해야 합니다(예시는 Clippinger et al., 2021; Hoffmann et al., 2018, 2008; ICCVAM, 2018; Kolle et al., 2017; Petersen et al., 2022b; Piersma et al., 2018; Prior et al., 2019; Sewell et al., 2017 참조). 경우에 따라, NAMs는 규제 의사 결정 프로세스에 적합한 생물학적으로 관련된 정보, 기전적 통찰 또는 충분히 민감한 평가항목을 제공할 수도 있으며, 전통적인 동물시험법의 데이터와의 비교가 반드시 필요하지 않을 수 있습니다. 예를 들어, 일부 약리학적 또는 독성학적 표적은 인간이 아닌 종(nonhuman species)에는 존재하지 않을 수 있으므로, 그러한 표적을 매개로한 잠재적인 인체의 영향을 평가하는 데 동물시험은 상관성이 없을 수 있습니다. 이러한 경우, 인체 기반 NAMs가 생물학적으로 관련 있는 정보를 제공할 수 있습니다. 더 나아가, NAMs는 동물시험법에서 측정되는 평가항목에 대한 데이터보다는 기전 중심의 정보를 제공하는 경우가 많습니다(예: 동물에서 관찰된 체중 감소는 독성의 근본적인 기전을 설명하지 못할 수 있으나, NAMs는 이러한 기전적 통찰을 제공할 수 있음). 또한 경우에 따라서는, 동물모델이 COU에 관련된 복잡한 생물학적 평가항목을 측정할 수 있지만, 해당 NAMs는 그 평가항목을 충분히 다루지 못할 수도 있습니다. 이러한 경우, 특히 기전이 완전히 이해되지 않은 경우에는 전통적인 동물 시험법과의 비교가 가장 편리한 대안일 수 있습니다. NAMs 평가의 궁극적인 목적은 기존 시험법에 근거하여 도출되는 규제 결정과 유사한 규제 결정을 이끌어내는 정보를 NAMs가 제공한다는 것을 입증하는 것입니다.

적절한 경우, NAMs와 기존의 실험동물 시험법 간의 비교는 기존 동물 참고시험법의 신뢰성과 재현성을 고려해야 하며, 가능하다면 두 가지 시험법 모두에서 관찰되는 변동성(편차)의 원인을 이해하는 것도 포함되어야 합니다. 사용 가능한 경우, 시험대상의 참고 데이터를 사용하면 해당 NAMs가 그 생물종에 관련된 반응(species-relevant response)을 얼마나 잘 재현하는지 평가할 수 있습니다. 만약 생체내 시간 경과(*in vivo* time-course) 데이터를 사용할 수 있는 경우, 미세생리학시스템(microphysiological systems)과 같은 NAMs를 활용하여 독성동태학을 시뮬레이션할 수 있고, 그 다음 미세생리학시스템의 전산적 외삽(computational extrapolation)을 동물 또는 인체 데이터와 비교할 수 있습니다. 생리학 기반 약물동태학(PBPK) 모델링은 참고 투여량으로부터 내부 농도를 추정하고, 이를 시험관 내(*in vivo*) 활성 농도와 비교할 수 있게 해줍니다. 또한, 이러한 모델은 역방향

용량 추정 접근법(reverse dosimetry approach)에도 적용될 수 있으며, 시험관 내에서 생체내로의 변환(IVIVE)를 수행하고, NAMs에서 생물학적 활성이 관찰되는 혈장 또는 표적 조직 내 농도를 유도할 수 있는 동등한 투여량을 예측할 수 있습니다. 시험대상이 인간일 경우, 고품질의 역학적, 임상적 또는 관찰적 효과 증거가 NAMs에 대한 과학적 신뢰를 구축함에 있어 통찰을 제공하는 데 유용할 수 있습니다. 그러나 이러한 인체 참고 데이터는 대부분의 평가항목과 화학물질에 대해 드물게 이용 가능하며, 비교는 종종 다른 생물종의 데이터를 사용하여 이루어져야 합니다. 동물 연구에서 얻은 데이터는 정리 및 비교되어 재현 가능하고 강건(견고)하며 상관성이 높은 결과를 얻기 위해 참고 표준품 목록을 만들 수 있습니다. 일부 맥락에서는, 생태학적 응용 분야와 같은 분자적 표적의 염기서열 상동성 또는 생물학적 기전의 보존이 다른 생물종에서 유래된 데이터와의 비교를 지원하는 데 유용할 수 있습니다(Farmahin et al., 2013; LaLone et al., 2016).

여러 출판물에서 다양한 평가항목에 대한 동물 기반 참고 시험법의 결과를 평가한 바 있으며, 이러한 시험에서 도출된 결과들은 다양한 수준의 재현성을 보인다고 보고했습니다(Browne et al., 2018; Dumont et al., 2016; Karmaus et al., 2022; Kleinstreuer et al., 2018; Luechtefeld et al., 2016; Pham et al., 2020; Rooney et al., 2021). 예를 들어, 관찰된 변동성은 고유한 생물학적 요인, 보고 오류, 시험방법 차이 또는 시험물질 순도 차이 등을 반영할 수 있습니다. 참고 동물시험법과 NAMs 데이터 간의 상반된 결과는 가능한 설명되어야 하며, 시험대상의 생물학적 작용과 관련된 참고자료를 포함해야 합니다. 이는 실험동물 데이터의 역량에 대한 현실적인 활용 가능성을 제공하기 위해 필요하며, 따라서 참고 시험법과 비교되는 NAMs의 최대 성능 수준(maximum performance capacity)에 대한 적절한 기대를 설정하는 데 중요합니다(Browne et al., 2019).

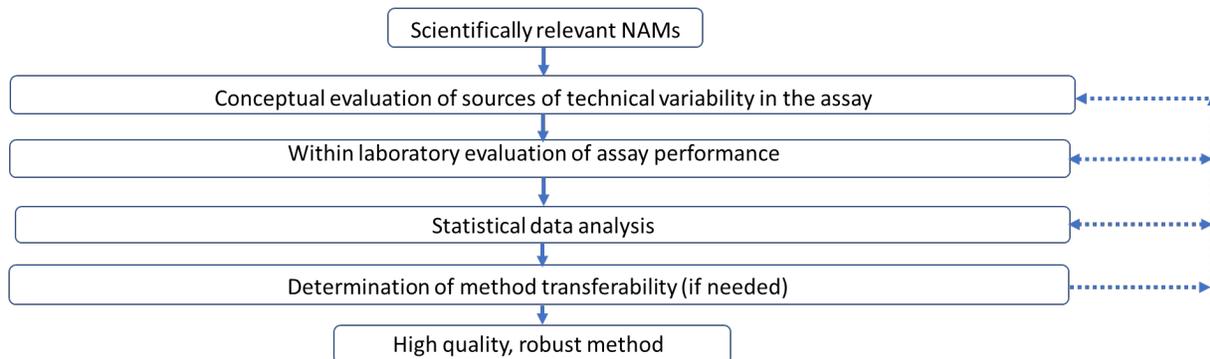
NAMs를 기존 동물시험과 비교하는 상대적인 가치는 이용 가능한 데이터의 품질을 기준으로 고려되어야 하며, NAMs의 생물학적 및 기전적 상관성은 시험대상에 맞게 검토되어야 합니다. 현실적으로 많은 경우 NAMs에 대한 신뢰를 구축하고자 하는 사람들은 동물 연구의 역사적 사용과 기존 시험법과의 비교 요구 사항을 중요한 증거 중 하나로 고려해야 합니다. 많은 법적 및 규제 요구 사항 하에서, NAMs에서 도출된 정보는 기존 시험법보다 보호성이 떨어져서는 안 됩니다. 이상적으로 이 시험법은 더 예측 가능하고, 데이터가 부족하거나 없는 많은 화학물질에 대해 보다 신속하고 포괄적인 관련 데이터를 생성할 수 있어야 하며, 규제 기관 및 이해관계자 커뮤니티 간에 신뢰를 구축할 수 있습니다. 이 규칙에 대한 예외를 허용하는 특정 COU가 있을 수 있습니다. 그러나 이러한 NAMs를 적절한 방법으로 승인하기 위해서는 관련 기관 또는 규제 기관의 특이적인 요구 사항들에 달려있습니다. 이러한 비교의 범위는 이용 가능한 데이터의 양과 질, 그리고 NAMs 및 참고 시험법 모두에 대한 시험대상과의 상관성에 대한 이해의 깊이에 따라 달라질 수 있습니다. NAMs 성능이 참고 동물시험법을 기준으로 평가될 때, NAMs에서 허용 가능한 변동성의 범위는 생체내 데이터에서 관찰된 변동성과 비교, 그리고 의도된 COU를 기준으로 하여 고려해야 합니다.

3.3 기술적 특성 규명

NAMs의 광범위한 적용을 위한 개발에 있어, 기술적 특성 규명은 핵심 요소입니다. 이는 NAMs에서의 변동성 원인에 대한 평가, 관련 있는 대조군 측정을 포함하도록 하는 시험법의 설계, 해당 시험법을 사용할 수 있는 시험물질의 범위(즉, 적용 범위) 평가, 그리고 적절한 통계적 데이터 분석 접근법을 개발하는 것을 포함합니다. NAMs의 과학적 타당성을 입증하는 핵심적인 측면은, 해당 시험법이 기술적 관점에서 충분히 특성화되어 있어 강건(견고)하고 신뢰할 수 있으며 재현 가능함을 보장하는 것입니다. NAMs은 시험계 자체와 평가항목의 측정 방법 양쪽을 모두 포함합니다. 기술적 특성 규명에는 생물학적 상관성과 같은, 앞서 언급된 주요 개념들과 겹치는 측면도 있으며, 이는 다양한 목적에 따라 참고 화합물을 선택하는 데 영향을 줍니다(표 4). 생물학적 평가항목에 대해 생물학적 활성을 가진 참고 화합물 집합을 바탕으로 NAMs의 성능을 평가하는 내용은 이미 제시되었으므로(단락 3.2.2), 이 단락에서는 품질 도구(Ishikawa, 1985), 시험법 개발, 문서화 및 표준과 같은 기술적 측면에 중점을 둘 것입니다.

3.3.1 선별된 품질 도구의 통합

전반적으로 NAMs의 기술적 특성 규명은 1) NAMs의 과학적 상관성에 대한 초기 심사, 2) 개념 평가, 3) 실험실 내 평가, 4) 통계 데이터 분석 및 보고, 5) 실험실 간 평가(필요한 경우)와 같은 주요 단계를 포함하는 프레임워크에 적합합니다(그림 2).¹ 2~5 단계까지의 결과는 상호 연관되어 있으며, 각 단계의 결과는 다른 모든 단계에 영향을 미칠 수 있습니다. 예를 들어, 실험실 간 평가 결과를 통해 추가적인 실험실 내 시험을 수행해야 하거나 새로운 대조군 측정을 포함하도록 시험방법을 수정해야 한다는 사실이 드러날 수도 있습니다.



¹이러한 방법 중에는 실험실 간 평가가 필요하지 않거나 실현 불가능한 방법의 사례로, 대규모의 로봇화된 고처리량 스크리닝 분석법 및 기계 학습 기반의 인실리코(*in silico*) 접근법과 같은 방법들이 있을 수 있습니다.

그림 2. 강건한 NAMs을 개발하기 위한 프레임워크. 실선은 제안된 순서대로 수행해야 하는 단계를 나타냅니다. 점선은 필요한 경우 이전 단계 중 어느 것이든 재평가하기 위해 선택할 수 있는 방향을 나타냅니다. Petersen et al.(2022b)의 허가를 받아 각색하여 게재하였습니다.

초기 심사 단계에는 시험법의 생물학적 상관성, 잠재적 COU 및 충분한 수준의 기술적 품질에 도달할 가능성에 대한 평가가 포함됩니다. NAMs이 명확한 COU 또는 생물학적 상관성이 부족하거나, 잠재적으로 해결이 어려운 중대한 기술적 품질 문제가 있는 경우에는 해당 NAMs는 규제 목적으로 적합하지 않을 수 있습니다. 개념 평가 단계에서는 NAMs은 예상되는 변동성의 원인을 평가하고, 대조군 측정을 설계하기 위해 검토됩니다. 실험실 내 평가에서는, 실험을 수행하여 시험법의 강건성을 평가하고, 대조군 측정값의 일반적인 범위(예: 음성, 부형제 및 양성대조군)를 설정하며, 대조군 측정값과 시험 결과 간에 상호작용이 있는지 확인할 수 있습니다. 개념 평가 및 실험실 내 평가에서 얻은 정보를 통해 분석 결과의 평균을 평가하고, 변동성의 특성을 규명하여, 양성 또는 음성 반응에 대한 판정 기준과 이 판정에 대한 통계적 신뢰도를 설정하기 위한 통계 모델을 설계하는 데 활용될 수 있습니다.

마지막으로, 일부 NAMs의 경우 실험실 간 시험을 통한 전수가능성 평가를 수행하는 것이 필요할 수도 있습니다. 실험실 간 시험은 통해서는 실험실마다 다르게 해석되는 실험방법의 절차나 NAMs의 기술적 품질을 개선하기 위해 수정할 수 있는 사항을 잠재적으로 확인할 수 있습니다. 또한, 전수가능성 평가는 시험방법의 기술적 구현 또는 수행방식에서의 차이(예: 한 실험실에서는 수동 파이펫팅을 사용하고 다른 실험실에서는 자동화 시스템 사용)로 인해 발생하는 문제들을 식별하고, 그러한 문제로 인해 변경이 필요한 부분들을 파악할 수 있습니다.

NAMs의 기술적 특성 규명에 도움이 될 수 있는 몇 가지 품질 도구가 표 5에 나열되어 있습니다. 이 주제에 대한 보다 자세한 내용은 Petersen et al.(2022b)에서 확인할 수 있습니다. 이러한 도구를 통해 생성된 정보 중 일부는 시험법 개발자 내부에 남아 있을 수 있으며, 반면에 다른 정보는 기관의 검토를 뒷받침하기 위해 요청 될 수 있습니다.

표 5. NAMs의 기술적 특성 규명에 자주 사용되는 품질 도구*

품질 도구	설명	이점/유용성
순서도	시험방법의 모든 단계를 도식화함.	제어 측정으로 모니터링 가능한 시험방법 단계의 식별 및 적용 범위 최적화.

품질 도구	설명	이점/유용성
인과 관계 분석	문헌 및 분석법 배경 검토. 모든 예상되는 변동성 원인을 도식화함.	변동성의 주요 원인과 시험법의 표준화하기 어려울 수 있는 면을 식별함. 강건성 시험 및 제어 측정 항목 선택에 도움을 제공함.
관리도	기술적 성능을 평가하기 위한 대조군 측정(일회성 예비 실험, 미리 정해진 빈도의 주기적 측정, 시험법이 수행될 때마다 실시되는 과정 내 제어 측정 포함). 관리도는 시간 경과에 따른 제어 측정치를 모니터링함.	잠재적 편향을 시험하고, 기기 성능 및 교정을 평가하고, 시간 경과에 따른 변동성 및 실험 간 변동성의 주요 원인을 측정함.
점검표	주요 데이터, 메타데이터 및 제어 측정을 기록함.	시험과정 내 측정을 모니터링하고 문제 발생 시 문제 해결을 지원하며 데이터 분석 및 재현성을 지원함.
산정도	제어 측정 및 시험 물질 결과의 모든 데이터를 플롯으로 작성함.	서로 다른 과정 내 대조군 측정 간 또는 대조군 측정과 시험물질 결과 간에 상호작용 유무를 평가함.

*세부 정보 및 예시는 부록 B에서 확인할 수 있습니다.

3.3.2 품질 관리에 대한 모범 사례

이 단락에서는 DA 및 통합독성평가(Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA)을 포함하여, 연방기관이 NAMs 평가의 모범 사례로 고려할 수 있는 기술적 요소에 대해 설명합니다. 여기에 나열된 요소는 모든 NAMs에 적용될 수도 있고 적용되지 않을 수도 있습니다. 또한, 기관이 NAMs을 평가할 때, 추가적인 정보 또는 시험과 같은 지침에 명시되지 않은 기타 요소가 필요할 수도 있습니다. 시험법이나 데이터를 제출하려는 연방기관과 직접 소통함으로써, 검토에 필요할 수 있는 추가 요소들을 확인하는 것이 개발자 및/또는 의뢰자에게 권장된다.

NAMs을 규제 평가를 위해 제출할 때, 제안서에는 실험실 내 또는 실험실 간 평가(수행한 경우)에 대한 설명이 포함되어야 합니다. NAMs이 참고 시험법(다른 NAMs, 생체내 동물

데이터 또는 인체 데이터)과 비교되었는지를 명시해야 합니다. 비교를 위해 사용된 기준 참고 시험법(즉, 참고 데이터 세트)에 대한 정보도 평가 시에 필요할 수 있습니다. NAMs 평가는 다양한 절차를 통해 이루어지며, 여기에는 의도한 응용 분야에 대해 시험법의 성능 특성이 적합하고 신뢰할 수 있다는 것을 문서화하는 구체적인 실험실 조사 작업이 포함됩니다. 데이터의 수용 가능성은 해당 시험법을 평가하는 데 사용되는 기준과 직접적인 관련이 있습니다.

NAMs의 성능을 문서화하고 적용 가능성을 특성화하는 역할 외에도, 우수한 과학적, 기술적 및 품질 관리 기준의 적용은 전체 평가 절차를 효율적이고 효과적일도록 보장하며, 제안된 시험법에 대한 신뢰 상승으로 이어집니다. 개발자는 장비를 교정, 운영 및 유지 관리하는 데 필요한 모든 정보를 보관해야 하는데, 여기에는 장비 및 소프트웨어 매뉴얼, 품질 및 안전성 확인서 및 보증서, 소프트웨어 버전 문서, 모델링 알고리즘, 정리된 데이터베이스, 교육 세트 등의 문서가 포함됩니다. 개발자는 NAMs의 평가와 관련이 있는 경우에는 재료, 세포 및 시약의 공급업체에 대한 문서도 보관해야 합니다(단락 3.3.3에서 상술). 품질 관리 기준, 장비 관련 절차 및 보존해야 할 문서에 대한 추가적인 세부사항은 생체외 시험법 관리기준에 대한 OECD 지침서(OECD Guidance Document on Good In Vitro Method Practices)(GIVIMP, OECD, 2018)를 참조하십시오. 사용된 각 기기에 대한 설치 품질/운영 품질/성능 품질(Installation Quality/Operation Quality/Performance Quality, IQ/OQ/PQ) 보고서가 권장되며, 비임상시험관리기준(GLP) 준수를 목표로 하는 연구의 경우에는 필수 사항입니다.

3.3.2.1 세포/조직 시험법 관련 정보

모든 시험법에 사용되는 세포 및 조직의 출처에 대한 기록문서가 반드시 보관되어야 합니다. 검토를 위해 보관되는 정보에는 다음이 포함되는 것이 이상적입니다(단, 이에 국한되지 않음).

- 윤리적, 법적 및 안전성 고려 사항
- 생물종/계통/성별
- 인구통계학적 정보(해당하는 경우)
- 출처/공급업체
- 공여자 수
- 장기/조직의 기원
- 분리된 세포 유형
- 적용 가능한 경우, 조작된 표적 분자의 (염기)서열
- 분리 기법 및 날짜
- 생물안전성 등급
- 세포주의 식별 및 인증 정보
- 감염원에 대한 혈청학적 시험(예: 마이코플라스마 검사)
- 세포 배양 계대(passage)/세포군 두배수 횟수

- 세포 두배 증가 시간
- 유전적 안정성
- 유전자 및 단백질 발현 정보(해당하는 경우)
- 전처리 정보

세포 및 조직 배양 관리 기준에 관한 보다 자세한 내용은 GD 2.0(GD on Good Cell and Tissue Culture Practice 2.0)(Pamies et al., 2022) 및 OECD GIVIMP 문서(OECD, 2018) 를 참조하십시오.

시험에 사용하기 전 실험실에서 새로운 세포 및 조직을 적절한 보관 조건 하에 격리하는 것에 관한 문서화가 필요합니다. 살아있는 세포 또는 조직을 이용한 시험에는 세포 생존율 분석이 포함되어야 합니다.

모든 참여 실험실에서는 모든 실험실 장비(플레이트 리더, 배양기, 냉장고/냉동고 등)의 성능에 대한 기록 및 문서를 관리해야 합니다.

세포를 세포 은행에 등록하면 추적 가능성과 장기적 가용성에 도움이 될 수 있습니다. 세포은행에는 세포 밀도와 계대 수에 대한 기록문서가 포함되어야 합니다. 시약 준비 과정에 대한 기록을 유지해야 합니다(예: 사용된 시약 또는 소모품을 추적하기 위한 점검표 작성 등). 이는 세포/조직을 사용하지 않는 생체외 시험법의 경우에도 해당되는 사항입니다. 기록 항목의 예시에는 다음이 포함됩니다(이에 국한되지는 않음).

- 공급업체
- 제품 번호
- 배치/로트 번호
- 준비된 날짜
- 유효기간
- 분석자 이름

시험법 또는 방법론을 개발하는 연구의 의뢰자 또는 개발자는, 개발 중인 시험법과 관련된 모든 안전 정보와 더불어 모든 유해물질의 사용, 운송 및 폐기에 관한 모든 관련 규정을 제공해야 합니다.

3.3.2.2 NAMs 에 사용되는 분석 방법의 평가

개발자는 검출되거나 정량된 물질이 의도한 화학물질 또는 분석 대상임을 명확히 입증하는 데이터를 제공해야 합니다. 표 6 에서는 분석 방법과 관련된 품질관리 모범 사례를 나열하고 설명합니다.

표 6. 분석 방법의 평가*

분석 방법의 평가	설명	이점/유용성
검출 및 정량한계	<p>분석 대상 물질의 가장 낮은 양 또는 농도는, 공시료 값을 초과, 표준 곡선 내에서 신뢰성 있게 검출되거나 정량될 수 있는 수준을 의미합니다. 표준곡선상의 최고 농도값은 정량한계의 상한을 결정합니다.</p>	<p>분석 방법의 범위를 설정.</p>
간섭에 대한 식별	<p>감지되는 신호를 분석 방법의 구성 요소가 잘못 변경하는 경우를 식별함.</p>	<p>분석 방법의 구성 요소 간에 상호 작용이 있는지 확인하고 인공적인 결과가 보고되는 것을 방지함.</p>
분석 정밀도 평가	<p>사용된 분석 방법의 정밀도 및 다른 정밀도 시험(예: 제안된 방법을 서로 다른 관계자가 사용하거나, 해당 방법에 다른 기기를 사용하는 경우 등의 성능 변동성 평가 시험)의 특성을 규명함. 이는 실험실 간 비교 연구를 통해 평가가 가능함.</p>	<p>분석 방법의 신뢰도를 높이고 실험실 변동성의 원인을 평가함.</p>
NAMs에 사용되는 재료의 안정성	<p>NAMs에 사용되는 재료(예: 시험 물질, 시험 기구, 노출 시스템, 시약 및 분석 물질)가 주어진 환경에서 일정 기간 동안 유사하고 허용 가능한 결과를 생성할 수 있는 능력.</p>	<p>분석 방법 재료의 특성을 규명하고 특정 방법에 있어 신뢰할 수 있는 데이터를 일관되게 얻을 수 있도록 함.</p>
강건성 시험	<p>도출된 결과에 예상치 못한 차이가 발생하지 않고 다양한 조건이나 상황에서 분석 방법을 재현할 수 있는지 시험함.</p>	<p>분석법이 허용 가능한 방식으로 작동하는 매개변수의 범위를 판단함.</p>

분석 방법의 평가	설명	이점/유용성
회수율 분석	추출된 시료의 결과를 유사한 기질의 스파이크 샘플 및/또는 스파이크 공시료의 결과와 비교하여 추출 방법을 시험함.	추출 방법의 효율성 및 재현성을 확인함.
적용 범위의 기술적 분석	해당 시험 제안이 목적으로 하는 특정 COU와 관련된 화학 물질 및/또는 제품에 대한 적절한 시험법 데이터를 확보하고 적용 범위의 물리화학적 특성을 명확하게 기술함.	다양한 화학 물질 및/또는 제품과 함께 사용할 시의 분석법의 성능에 관한 불확실성을 줄이고, 어떠한 화학 물질이 적용 범위 내에 있는지를 판단하기 위한 방법 및 기준을 제공함.
양성대조군	말단점과 관련이 있고 해당 분석법의 검출 구간 내에 있는 양성 대조군 화합물(들)을 식별함.	시험 물질 결과 비교를 위한 일관되고 신뢰할 수 있는 기준 제공.
기기 교정을 위한 표준품	교정 표준 및/또는 품질 관리 시료를 사용하여 기기를 교정하는 데 사용됨.	신뢰할 수 있는 측정치를 보장하고 불확실성의 잠재적 원인을 식별함.
사양 설정	통계적 접근법을 사용하여 실험실 내 및/또는 실험실 간 시험 결과를 기반으로 공정 내 제어 측정의 사양을 설정함.	제어 측정에 대해 충분히 엄격한 기준을 보장하여 강건한 시험 물질 결과 및 편향 방지를 보장함.

*세부 정보 및 예시는 부록 C에서 확인할 수 있습니다.

3.3.2.3 유사시험법평가기준을 통한 NAMs의 정확도 및/또는 일치도 평가

정확도(accuracy)와 일치도(concordance)는 그 정의상 매우 유사하며 주어진 문서나 구절의 문맥에 따라 상호 대체 가능한 것으로 간주되는 경우가 많습니다. 일치도는 도출된 결과를 기반으로 두 가지 방법 또는 시험결과를 비교하는 것으로 자주 정의되는 반면 정확도는

일반적으로 시험방법 또는 시험을 어떠한 참고 시험법 또는 시험결과와 비교하는 것으로 정의되는 경우가 많습니다. 정확도 및/또는 일치도 평가는 시험법 및 관련 데이터의 통계적 평가에 자주 사용됩니다. 해당 맥락에서 정확도는 전체 결과 수 중 정확한 예측의 비율로 정의됩니다. 시험법의 정확도 또는 일치도를 논할 때 사용되는 다른 통계적 매개변수에는 민감도, 특이도, 양성 및 음성예측도, 위양성 및 위음성률이 포함됩니다.

가능한 경우, 잘 정의된 유사시험법평가기준(예: 양성 결과 및 음성 결과를 산출하는 것으로 알려진, 균형이 맞추어진 참고 시험물질 세트)을 사용하여 반응 및 방법의 유효성을 확인할 수 있습니다. 일치도에 대한 정량적 측정(예: 민감도, 특이도, 양성 및 음성예측도, 위양성, 음성 비율)에 대한 보고가 이루어져야 합니다. 제안된 시험법을 기능적으로나 기전적으로 유사한 데이터를 생성하는 확립된 유사시험법평가기준[예: OECD 시험가이드라인(TG)의 유사('me-too')시험법]이 있는 방법과 비교할 때는 두 방법 모두 일치도(불일치 데이터 포함)를 서로 비교하고 참고 시험법과 비교하여 평가되어야 합니다.

3.3.2.4 표준작업지침서 및 시험법 세부 정보

제안된 시험법은 시험계 취급 및 장비 교정과 같은 관련 실험실 활동 및 시험법의 일관된 성능을 지원하기 위해서 잘 문서화된 표준작업지침서(standard operating procedures, SOP)를 마련하는 것이 권장됩니다. SOP는 시험 및 시험법의 모든 측면을 포함해야 하며, SOP에는 다음이 포함되어야 합니다.

- 시험항목의 무결성을 보장하는 책임 시스템(예: 기록 유지, 보안 및 시료 관리의 연속성).
- 시험방법, 시약(해당하는 경우 제조업체, 제품번호, 로트 번호 등 포함), 장비 및 기기와 같은 시료 준비 및 분석 도구.
- 품질 관리 및 결과 확인을 위한 절차.
- 완전한 제품 설명 및 제형, 노출 시스템, 시험물질의 부피/중량/용해도/투여 절차, 적절한 노출/투여량 범위를 포함한 시험법 세부 정보.

제출 당사자는 시험법의 성능 및 결과 판정을 위해 시험 수행 특성과 시험 수행 기준의 목록도 제공해야 합니다. NAMs을 구성하는 기술적 시스템의 작업 정보 및 기준은 다양할 수 있겠지만 기준에는 모든 대조군, 표준물질, 노출(용량 및 시간) 및 실험군에 대한 품질 관리 차트 또는 기타 성능 평가 기준이 포함될 수 있습니다. 데이터를 평가하는 데 사용되는 통계적 방법에 대한 설명도 포함되어야 합니다. 또한, 개발자는 실험적 불확실성, 통계적 불확실성, 간섭 및 배경값이 어떻게 평가되었는지를 설명해야 합니다.

3.3.3 문서화

이 단락에서는 NAMs 문서화에 대한 모범 사례를 설명합니다(DA 및 IATA 포함). 여기에 나열된 요소는 모든 NAMs에 적용될 수도 있고 적용되지 않을 수도 있습니다. 또한, NAMs을 평가하기 위해 규제기관에서 추가 문서를 요구할 수 있습니다. 개발자 및/또는

의뢰자는 시험법이나 데이터를 제출하려는 연방기관과 직접 소통하여, 검토를 위해 추가로 필요한 요소가 있는지를 확인하는 것이 권장됩니다. 일부 기관의 경우, 해당 기관의 검토에 앞서 NAMs 및 관련 데이터에 대한 독립적인 전문평가를 요구할 수 있습니다.

새로운 시험법의 경우, 제안된 시험법에 대한 설명과 해당 방법이 규제 목적과 어떻게 관련이 있는지 또는 특정 COU에 적합한지에 대한 설명을 문서에 포함해야 합니다. 관련 정보에는 시험법의 기전적 정보 및 생물학적 상관성과 제안된 COU(예: 위험성 평가에 적용)가 포함되지만 이에 국한되지는 않습니다. 인간 또는 적절한 분류군에 대한 적용 가능 범위가 문서에 포함되어야 합니다. 문서화와 관련된 기타 중요한 사항들이 아래에 자세히 설명되어 있습니다.

문서화에 대한 지침을 제공하는 추가 자료들도 이용할 수 있습니다. 생체외 시험법의 경우에 개발자는 OECD GIVIMP 문서(OECD, 2018)를 참고할 수 있습니다.

3.3.3.1 시험물질 식별 및 순도

NAMs에서 시험된 모든 물질(예: 대조군, 참고 화합물, 기타 시험물질)에 대해, 최소한 공급업체에서 제공한 물질의 식별정보, 이상적으로는 고유 식별자(예: CASRN, SMILES, InChiKey), 그리고 물질의 순도에 관한 정보를 보고해야 합니다. 실험실이 필요한 역량을 갖추고 있는 경우, 분석 방법을 사용하여 물질의 순도 및 식별정보를 평가하는 추가적인 품질 관리 조치를 수행하면 부가적인 이점이 있습니다. 일부 시험물질[조성이 불분명하거나 가변적인 복합 혼합물을 나타내는 일부 시험물질(예: 환경 시료)]은 충분히 특성 규명이 되지 않을 수도 있기 때문에, 이러한 정보를 수집하는 능력은 COU에 따라서도 달라질 수 있습니다.

3.3.3.2 시험법 개발

시험법에 대한 구체적이고 상세한 설명은 해당 시험법에서 생성된 데이터를 기반으로 기술해야 합니다. 이는 시험방법, 연구 계획, 보고서 및/또는 SOP의 형식일 수 있습니다. 시험법의 각 단계는 환경적, 기질 또는 절차적 변수가 분석물질의 검출 및/또는 정량에 미칠 수 있는 영향을 파악하기 위해 조사되어야 합니다.

개발 과정에는 다음과 같은 요소에 세심한 주의를 기울여야 합니다.

- 시약 선택(적절한 생물학적 상관성, 특이성 및 안정성을 갖출 것).
- 검출 방법 또는 기기(즉, 성능 및 교정 절차가 쉽게 이용 가능 할 것).
- 시험 측정값 및 시험물질에 영향을 주지 않는 일회용품(즉, 마이크로타이더 플레이트 및 기타 플라스틱)의 적절성 또는 호환성
- 분석 방법/통계 방법.
- 시험법의 변동성을 유발할 수 있는 단계 또는 절차

시험법의 적용 전반에 걸쳐 외부 영향 또는 기질의 영향을 최소화하기 위해(또는, 적어도 이러한 영향의 특성을 규명) 적절한 조치를 취해야 하며, 개발 중에 사용된 화합물, 기질 또는 장비가 해당 시험법의 기술적 특성 규명 과정에서 사용된 것과 다른 경우 그 영향을 신중히 다뤄야 합니다.

3.3.3.3 평가항목 및 매개변수 측정

각 평가항목 또는 분석대상의 측정은 충분히 시험되고 문서화되어야 합니다. NAMs에 대한 시험법 개발에는 해당 시험법이 모든 관련 매개변수를 성공적으로 측정할 수 있음을 입증하는 과정이 포함되어야 합니다. 각 실험에 대한 메타데이터(metadata)는 정량적 데이터를 실험 조건, 시험 화학물질 및 농도와 같은 정성적 정보와 연결짓고 시험법의 변동성이나 배치(batch)별로 영향을 줄 수 있는 외부요인(예: 실험을 수행한 날짜 또는 담당 실험자)을 추적하기 위해 수집 및 기록되어야 합니다. 이러한 데이터 및 메타데이터는 검증에 대한 독립적 검토 과정에서 참고 가능하도록 접근 가능한 형식으로 내보내고 저장해야 합니다. 이 주제는 부록 B의 관리도 및 점검표 단락에서도 설명됩니다.

3.3.3.4 사용의 제한점

시험법의 구체적인 강점과 한계를 명확하게 식별하고 설명해야 합니다. 잠재적인 간섭 원인을 모두 나열하고 시험에 간섭을 초래할 가능성이 있는 화학물질 또는 화학물질군을 식별해야 합니다. 또한, 문서에는 NAMs을 사용하여 시험할 수 있는 물질에 대한 알려진 제한 사항도 명시해야 합니다.

3.3.3.5 잘 정의된 평가항목

시험법을 통해 생성된 데이터는 대상이 되는 평가항목을 적절하게 측정하거나 예측해야 하며, 단락 3.2에 설명된 대로 생물학적 상관성에 대한 설명과 함께 해당 평가항목을 명확하게 정의해야 합니다. 이러한 예시로는 AOP의 특정 핵심단계에 대한 정보를 제공하는 NAMs이 있을 것입니다. 해당 데이터는 또한 첨단 동물대체시험법과 기존 시험법 간의 연관성 또는 새로운 시험법과 대상 종에 미치는 영향 간의 연관성을 설명해야 합니다. NAM의 양성, 음성 또는 명확한 예측이 불가능한 결과 등에 대한 기준을 명확하게 정의하고 시간이 지남에 따라 평가를 수행해 시스템의 안정성을 보장해야 합니다.

3.3.3.6 통계 모델 구축

실험실 내 시험 데이터를 사용하여 통계 모델을 구축할 수 있습니다. 이러한 모델은 베이지안(Bayesian) 또는 빈도주의적 통계 접근법(frequentist statistical approaches)을 사용하여 구축할 수 있습니다. 시험과정 내 대조군 측정에 대해 도출된 데이터의 분포를 평가하고 어떤 유형의 분포(예: 정규 분포)가 데이터에 부합하는지 평가하는 데 히스토그램을 활용할 수 있습니다(자세한 내용은 Petersen et al., 2022b 참고). 시험물질로부터의 변동성 데이터만 사용하는 대신 시험물질과 시험과정 내 대조군 측정

모두에서 NAMs의 누적 변동성을 계산하는 모델을 개발하는 것이 도움이 됩니다. 해당 정보는 판정(예: 시험물질의 양성 또는 음성 여부)과 해당 판정에 대한 통계적 신뢰도를 얻을 수 있는 통계 모델을 구축하는 데 사용될 수 있습니다. 시험물질 평가의 평균값을 임계값과 단순 비교하는 것은 시험결과의 변동성을 고려하지 않아 판정에 대한 통계적 신뢰도를 제공할 수 없습니다.

NAMs에 대한 통계 모델을 개발할 때의 주요 관심사 중 하나는 ‘음성’결과와 ‘약한 양성’ 결과를 구별하는 방법입니다. 통계 모델의 임계값은 생체내 데이터가 사용 가능한 경우 해당 데이터를 통해 결정할 수 있습니다(Friedman et al., 2023; Karmaus et al., 2022; Pham et al., 2020). 이를 위해서는 NAMs의 재현성을 평가하기 위해 ‘경계선’ 화합물에 대한 반복 시험이 필요할 수 있습니다. 예시는 OECD 시험가이드라인 No. 497(OECD, 2021a)을 참고하십시오. 예를 들어, 어떠한 정의된 효과를 유발하는 출발점 또는 농도(예: EC₅₀ 값) 및 해당 값에 대한 데이터 기반 신뢰 구간을 평가하는 용량-반응 관계를 평가하기 위해 통계 모델을 사용할 수 있습니다. T-검정(T-test), Z-요인(Z-factor) 또는 기타 적절한 통계 기준과 같은 통계적 접근법을 사용하여 NAMs의 품질을 평가하는 것도 적절할 수 있습니다(Zhang et al., 1999; Zhang, 2011).

3.3.3.7 분석 결과의 재현성

기술적 재현성에 대한 문서는 해당되는 경우, 제출된 정보와 함께 포함되어야 합니다. 시험법의 재현성은 품질 관리 및 시료를 포함한 반복 측정을 통해 평가할 수 있습니다. 이 평가는 재현성을 평가하는 데 사용된 물질 선택의 근거와(가능하다면 실시된 모든 실험실 내 및 실험실 간 평가에 대해) 이러한 물질이 도출 가능한 시험결과의 범위를 얼마나 잘 대표하고 있는지에 대한 논의가 포함되어야 합니다. 이상값(outlier)에 대한 식별 및 논의가 이루어져야 합니다. 실험실 내 및/또는 실험실 간 변동성 또는 변동 계수 분석의 범위에 대한 정량적 통계 분석이 포함되어야 합니다. 과거 대조군 데이터(해당하는 경우 음성, 양성 및 부형제)에 대한 중심경향치(measures of central tendency) 및 분산도 측정치를 요약해야 합니다. 동일한 화합물을 여러 번 시험할 때 그 비교는 정량적(예: 도출되는 EC₅₀ 값) 또는 정성적(예: 유해성 분류)으로 이루어질 수 있습니다. 제안하는 시험법이 기존 유사시험법평가기준(예: OECD TG로부터)을 사용하는 확립된 시험법과 기전적 및 기능적으로 유사한 경우, 두 시험법의 신뢰성을 비교하고 차이에 대해 그 잠재적 영향을 논의해야 합니다.

3.3.3.8 데이터 해석 절차

각 NAMs에 대해 양성 및 음성 반응의 기준을 포함하여 데이터 해석 절차를 명확하게 기술해야 합니다. NAMs을 DA로 결합하는 경우, 서로 다른 집단이 적용하더라도 동일한 결과를 도출할 수 있도록, 전문가의 판단을 포함하지 않고 객관적인 고정된 데이터 해석 절차가 필요합니다(OECD, 2017). 머신 러닝 모델 및 소프트웨어(버전 번호 포함)와 같은 계산 알고리즘의 사용은 결론의 재현성을 보장하기 위해 잘 문서화되어야 합니다.

3.4 데이터 무결성

데이터 무결성은 NAMs에서 도출된 정보가 신뢰할 수 있고 믿을 만한 것임을 보장하는 핵심적인 요소입니다. 시험법 개발자는 데이터 무결성과 결과의 신빙성을 보장하기 위해, 시험 기초자료를 외부 독립 기관에 평가 및 전문평가를 위해 제출하기에 전에, 시험 기초자료의 수집, 전송 및 처리 과정에 대한 내부 평가를 수행할 것이 권유됩니다. 요구되는 경우, 시험법은 가능한 한 GLP 원칙(21 CFR § 58; 40 CFR § 160; 40 CFR § 792; OECD, 1998)에 따라 시험을 수행해야 합니다. 또한, 국립 대체독성시험방법평가 부처 간 센터(National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, NICEATM)와 같은 평가기관에서 NAM 개발 과정의 품질 및 무결성에 대한 평가를 용이하게 해줄 수 있습니다(NIEHS, 2023b). 데이터 무결성을 극대화하기 위한 지침을 제공하는 다른 자료들도 이용할 수 있습니다. 생체의 시험법의 경우, 개발자는 OECD GIVIMP 문서(OECD, 2018)를 참고할 수 있습니다. 디지털 도구 및 디지털 데이터 관리에 대해서는 개발자는 2016년에 발표된 ‘과학적 데이터 관리 및 보존을 위한 FAIR 지침 원칙(FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship)’을 따를 수 있습니다(Wilkinson et al., 2016).

3.5 정보 투명성

투명성은 NAMs 사용에 대한 신뢰를 촉진시키며, 규제 기관의 규제 의사 결정 과정과 잠재적인 규제 승인 또는 적격성 확인의 속도를 가속화합니다. NAMs의 시험대상, COU 및 기술적 특성 규명에 대한 관련성은 전문평가자, 과학 커뮤니티 및 대중에게 투명하게 전달되어야 합니다. 적절한 경우, COU, 생물학적 상관성 및 기술적 특성을 설명하는 전문평가를 거친 논문 및 정보는 누구나 자유롭게 접근하고 이용할 수 있는 저널에 게재 및/또는 대중에게 공개되는 규제 문서에 요약되어야 합니다. 이상적으로는, NAMs의 원칙, 시험방법, 데이터 분석 및 시각화에 사용된 시험 기초자료 파일 및 문서, 보고 기준이 대중에게 공개되는 것이 가장 좋습니다. 지적재산권이 포함된 NAM의 경우에는 OECD에서 라이선스 약정에 대한 합리적이고 차별 없는 조건을 포함하여 투명성을 유지하기 위한 도구를 제공합니다(OECD, 2021b). 시험법에서 독점 또는 특허 받은 기술이나 장비의 사용은 시험 요구사항을 충족하는 데 사용될 수 있습니다. 일부 규제기관의 경우, NAMs의 규제 승인 또는 적격성 확인을 지원하기 위해, 개발자가 독점 또는 특허 정보를 제공해야 할 필요가 있을 수 있으며, 각 기관의 지침은 시험법 개발자에게 해당 기관이 요구하는 정보에 대해 안내할 수 있습니다.

대체시험법 국제협력(International Cooperation on Alternative Test Methods, ICATM; NIEHS, 2023c)의 회원국들은 규제 승인을 위한 대체시험법 추적 시스템(Tracking System for Alternative methods towards Regulatory acceptance, TSAR)(EURL ECVAM, 2021)을 통해 NAM 평가 및 전문평가에 관한 정보를 게시합니다. TSAR은 NAMs의 요약설명, 프로토콜 및 SOP와 함께, NAMs이 규제 분야에서 사용할 수 있는 공인 표준으로 승인됨에 있어 어느 단계에 도달했는지를 보여줍니다. 가능한 경우 TSAR에는 전체 과정의 서로 다른

단계(제출, 검증, 전문평가, 권장 사항, 규제 승인 또는 적격성 확인)에 연결된, NAMs 과 관련된 기록 및 문서도 포함되어 있습니다. 최종 사용자가 프로세스를 이해하고 실제 환경에 적용할 수 있도록, NAMs 이 생성하는 데이터를 해석하는 방법과 관련 허용 기준을 명확하게 전달해야 합니다.

3.6 독립적 검토

NAMs의 COU, 생물학적 상관성 및 기술적 특성을 뒷받침하는 정보 및 데이터는 독립적인 제 3자(구성원이 이해상충을 일으키지 않음)에 의해 과학적으로 검토될 수 있습니다. 그러나 필요한 검토 수준은 각 규제기관의 규정 및 정책에 따라 달라질 수 있습니다.

NAMs 평가는 여러가지 서로 다른 절차를 통해 수행될 수 있으며, 여기에는 시험법의 성능 특성을 문서화하여 시험법이 의도된 응용 분야에 적합하고 신뢰할 수 있는지를 판단하는 작업이 포함됩니다. 시험법의 신뢰성에는 재현성, 반복성 및 강건성이 포함되는 경우가 많지만 이에 국한되지는 않습니다. 그러나 이 문서에 나열되지 않은 추가 정보가 일부 시험법의 검토에 필요할 수 있습니다. NAMs의 성능 및 적용 가능성 외에도, 우수한 과학적, 기술적 및 품질 관리 기준의 적용은 독립적인 검토과정이 효율적이고 효과적일도록 보장해주어 제안된 시험법의 신뢰를 높여줄 수 있습니다. 실험실은 NAMs 수행에 사용된 장비를 운영 및 유지관리하는 데 필요한 정보(예: 장비 및 소프트웨어 매뉴얼, 품질 및 안전성 준수 인증서)와 더불어 재료, 세포 및 시약에 대한 공급업체 문서 등과 같이 NAMs 평가와 관련된 모든 정보를 보관해야 합니다. GLP 준수를 목표로 하는 연구의 경우 사용된 각 장비에 대한 IQ/OQ/PQ 보고서도 적절한 관련 자료가 될 수 있습니다. GLP 비적용(non-GLP) 연구의 경우 장비가 의도한 대로 작동하는지 보여주는 적절한 설치 및 시험 관련 문서를 보관해야 합니다.

NAMs의 시험 기초자료 및 설명 정보는 독립적인 제 3자 및/또는 규제기관 의사 결정권자가 검토할 수 있도록 접근 가능해야 합니다. NAMs에 대한 평가 및 독립적인 전문평가는 NICEATM, 유럽연합동물대체시험법검증센터(European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing, EURL ECVAM) 및 그 과학 자문위원회, 일본대체시험법검증센터(Japanese Center for the Validation of Alternative Methods, JacVAM)와 같은 검증 기관에 의해 조직될 수 있습니다. NAMs을 독립적으로 검토할 수 있는 기타 기관 또는 국제 기구로는 미국 연방 살충제·살균제·살서제법의 과학 자문패널(U.S. Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act Scientific Advisory Panel), 유럽 식품안전청 과학위원회(European Food Safety Authority Scientific Committee) 및 OECD 등이 있습니다. 그 밖에 개발자가 해당 시험법의 독립적인 검토를 위해 자금 지원을 할 수 있으나, 검토의 관리를 직접 주도할 수는 없습니다. 전문평가를 거친 출판물은 과학 커뮤니티에 시험법 정보를 공유하는 데 유용하며, 보다 공식적인 독립 제 3자의 검토를 보완하여 규제 맥락에서 해당 시험법의 승인 및 사용을 뒷받침 할 수 있습니다.

독립적인 검토의 범위는 COU, 규제 프레임워크, 그리고 평가 대상이 되는 구체적인 시험법에 따라 달라질 수 있습니다. 개발자가 독립적인 검토를 위해 제출하는 정보에는 해당 NAMs의 다른 NAM, 생체내 동물자료 또는 인체 데이터와 비교를 거쳤는지의 여부를 포함하여 실험실 내 또는 실험실 간 평가의 모든 기록이 포함됩니다. 이러한 평가는 NAMs의 실험실 간 전수가능성에 잠재적으로 도움이 될 수 있습니다.

4.0 미국 연방기관의 NAMs 승인

4.1 규제 요구 사항 및 의사결정 맥락에 대한 이해

연방기관마다 독성학 데이터를 요청, 입수 및 사용할 수 있는 권한이 서로 다릅니다. 이는 법령, 규정 및 제품 범주에 따라 다릅니다. 어떠한 NAM은 일부 법적 또는 규제적 맥락에서는 유용하고 적절할 수 있지만 다른 상황에서는 유용하지 않을 수 있습니다. 따라서 NAMs의 개발자와 사용자는 NAMs이 적용될 맥락을 고려해야 합니다. 가능성 있는 맥락으로는 DA, IATA 또는 단독 시험법(standalone method)이 포함되나 이에 국한되지는 않습니다.

NAMs이 규제 목적 또는 기타 목적에 적합한지는 내려져야 하는 결정의 성격, 의도된 사용 목적에 대한 NAMs의 적절성, 그리고 안전성, 유효성 및/또는 위험성 판단을 뒷받침하는 해당 규제 제출 자료가 NAMs 결과에 어느 정도까지 의존하는지에 따라 달라집니다. 높은 민감도와 낮은 특이도를 가진 NAMs는 관심 대상 반응(신호)을 식별할 수 있기 때문에, 다수의 화합물을 선별하여 추가 평가의 우선순위를 지정하기 위한 응용 분야에 유용할 수 있습니다. 이러한 NAMs는 어떠한 단일 화합물에 대해 노출에 있어 안전한 용량을 결정해야 하는 상황에서는 그 유용성이 제한적일 수 있습니다. 경우에 따라, 규제기관 데이터가 부족한 상황에서 주의 신호(주의 깊게 살펴봐야 할 신호)를 찾고자 할 수 있습니다(유해성 식별). 다른 경우에는 규제기관에서 화합물에 대해 보다 정량적인 결정(위험성 평가)을 내려야 하며, 이러한 결정을 내리는 데 사용되는 NAM의 산출물에 대해 높은 수준의 불확실성이 존재하는 것을 허용하지 않을 수 있습니다. 따라서, 성능 특성의 구현에는 해당 NAMs가 어떻게 사용되고 각 NAMs 및 해당 COU에 맞게 개별적으로 적용되어야 합니다.

이러한 절차를 용이하게 하기 위해 일부 기관에서는 NAMs를 규제 관련 의사결정 과정에 사용하기에 앞서 평가하고자 할 수 있습니다. 이 평가는 잘 정의된 COU를 갖춘 NAMs에 초점이 맞춰질 가능성이 높습니다. 평가의 목적 중 하나는 규제기관이 NAMs를 통해 생성된 모든 데이터를 적용할 수 있도록 하여, NAMs를 위한 모든 기초적인 지원 데이터를 다시 검토할 필요가 없도록 하는 것입니다(표 1에 인용된 문서 참고).

4.2 적용 분야 고려 사항

NAMs의 목적은 명확하게 전달되어야 하며(예: 유해성 식별, 유효성 평가, 정량적 위험성 평가를 위한 출발점 등) NAMs는 해당 목적을 기반으로 평가되어야 합니다. 새로 개발된 NAMs는 단일 COU에 집중하여 적용하는 것이 적절합니다. 그러나 추후에 적절한 뒷받침 데이터를 사용하여 COU를 추가할 수 있습니다. 하나의 COU는 일반적으로 특정 규제 요구 사항에 초점을 맞춰야 합니다. NAMs 적격성 확인을 위한 초기 시도는 COU가 좁을 경우에 가장 성공적일 수 있습니다. 적절한 경우 추가 데이터를 통해 COU를 확장할 수 있습니다. 규제 요구 사항은 기관마다 다르므로 특정 NAMs에 대한 COU도 다를 수 있습니다. 전체 적격성 확인을 수행하기에 앞서, 제안된 NAMs에 대한 적절한 COU를 설정하는 것이 필수적입니다.

적절한 COU에 대한 판단은 일반적으로 NAMs 개발자와 해당 COU와 관련된 규제기관 간에 논의되어야 합니다. 허용 가능한 COU가 정의되기까지 여러 번의 COU 반복 작업이 필요할 수도 있습니다. NAMs의 적용 가능성과 제한 사항이 추가로 정의됨에 따라, 데이터를 수집하는 동안에도 COU가 변경될 수 있습니다.

4.3 경험을 바탕으로 한 신뢰도의 증가

규제 용도로의 NAMs의 편입은 해당 시험법에 대한 규제 기관 및 규제 대상 산업분야의 충분한 신뢰를 필요로 합니다. 검증 및 적격성 확인은 이러한 신뢰를 지원하지만 이를 기반으로 한 구현을 보장하기는 충분하지 않을 수 있습니다. NAMs가 해당하는 목적에 있어 널리 수용되기 위해서는 일반적으로 먼저 NAMs에 대한 교육과 경험을 쌓는 것이 필요합니다. 비용, 복잡성, 시약의 가용성, NAMs의 수행 및 해석에 훈련된 인력이 필요하다는 점 등은 NAMs에 대한 검증 및 적격성 확인 데이터가 사용 가능한 경우에도 NAMs 채택을 제한할 수 있는 몇 가지 요인입니다.

기존 접근법(방법)을 보완하거나 대체하려는 NAMs의 성능은 일반적으로 해당 기존 접근법과 비교해야 합니다. 상당한 경험이 쌓인 기존 접근법은 신뢰가 높은 경우가 많습니다. 이러한 기존 접근법은 공식적인 검증을 거치지 않았을 수도 있으나, 기존 접근법의 반복적인 성공적 사용과 더불어 동물실험이 가진 고유한 유효성으로 인해 해당 접근법에 대한 상당한 신뢰가 형성되는 경우가 많습니다. 결과를 바탕으로 안전에 대한 결정을 내릴 때, 사용자는 NAMs이 기존 접근법과 동등하거나 더 우수하다는 것을 알 수 있어야 합니다. COU에 따라 허용될 수 있는 불확실성의 수준의 다를 수 있으며, 예를 들어, 우선순위 선정 및 스크리닝을 거쳐 유해성 특성 규명 및 유해성 평가로 나아감에 따라 COU에 대한 더 높은 신뢰가 필요합니다.

NAMs에 대한 신뢰를 높이는 한 가지 방법은 사용자가 해당 NAMs가 대체하거나 보완하려는 기존 접근법의 데이터와 함께 NAMs의 데이터를 제공하는 것입니다. 산업 내에서 및 산업 간에 NAMs에 대한 정보를 자발적으로 공유하는 것은 시험법에 대한 신뢰를 뒷받침할 수 있는 충분한 양의 데이터를 구축하는 데 도움이 될 수 있습니다. 시간이

지나면 NAMs가 안전성 기준에 대해 타협하지 않으면서 기존 평가 체계에 어떻게 적합할 수 있는지 기관 및 업계에서 알게 될 것입니다.

5.0 미국 및 국제 조화

미국 연방기관 간의, 그리고 보다 폭넓게는 국제 규제 당국과의 조율을 통해 NAMs 검증을 위한 접근방식을 조화시키고 NAMs의 적용 및 이행을 지원할 수 있습니다. ICCVAM과 NICEATM은 미국 내 및 전 세계적으로 의사소통 및 협업을 도모하는 데 중요한 역할을 합니다.

5.1 미국 내 조화: ICCVAM 및 NICEATM의 역할

ICCVAM 인가법(ICCVAM Authorization Act)에는 ICCVAM의 목적이 다음과 같이 제시되어 있습니다(42 U.S.C 2851-3, 2000; NIEHS, 2023d).

- 미국 연방기관 시험법 검토의 효율성 및 효과를 증진한다.
- 불필요한 중복 업무를 제거하고 미국 연방 규제 기관 간의 경험을 공유하도록 한다.
 - 이는 월간 회의, 실무그룹, 공개 회의(공개 포럼) 및 과학자문그룹(대체독성시험방법에 관한 과학자문위원회)과 같은 여러 수단을 통해 이루어진다.
- 미국 연방 정부 외부의 과학 전문 지식 활용을 최적화한다.
 - 이는 많은 경우 ICATM 파트너와의, 그리고 학회에서 수많은 과학자들과의 회의 및 워크숍을 개최함으로써 달성된다.
- 신규 및 개정된 시험법이 미국 연방 기관의 요구 사항을 충족하도록 검증되었는지 확인한다.
 - 연방 기관의 과학자 및 규제 기관으로 하여금 개발자와의 협력을 통해, 산출되는 시험법이 규제 요구 사항을 충족하는지 확인하도록 한다.
- 가능한 경우 시험에서 동물 사용을 줄이거나, 개선하거나, 대체한다.

ICCVAM은 동물시험법의 감소, 개선 또는 대체를 장려하는 대체시험의 개발, 규제 승인 또는 적격성 평가, 사용을 증진하는 기관 간 및 국제 협력을 촉진합니다. ICCVAM은 시험법 개발자에게 지침을 제공하고, 대체 독성 시험법에 대한 전문평가(peer review)의 권장 사항을 평가하고, 검토된 시험법 사용에 대한 권장 사항을 해당 연방 기관에 제공합니다. 동물 시험에 대한 대안 개발 또는 검증에 중요한 특정 작업들을 수행함에 있어, ICCVAM은 NICEATM에서 관리하는 임시 기술 실무 그룹을 통해 그 기능을 수행합니다. 진행 중인 사례 중 하나로는 화학물질 스크리닝을 위한 생체외 인간 감상선 미세조직 분석법을 기반으로 EPA에서 개발한 NAMs에 대한 실험실 간 사전 검증 연구 조정과 관련한 ICCVAM의 지원이 있습니다(Deisenroth et al., 2020).

국립환경보건과학연구소(National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS) 중개 독성학 부서 내 사무국인 NICEATM은 ICCVAM에 대한, 그리고 ICCVAM 실무 그룹 활동, 동료 평가 패널, 전문가 패널, 워크숍 및 검증 작업에 대한 기술적, 과학적 및 운영 지원을 제공합니다. ICCVAM을 지원하는 것 외에도 NICEATM은 다음과 같은 일을 합니다.

- 시험법 분석 및 평가를 수행하고 신규 및 우선순위가 높은 대체 시험 접근법에 대한 독립적인 검증 연구를 조정합니다.
- NICEATM 웹 사이트, Integrated Chemical Environment, 관심 주제에 대한 워크숍을 통해 시험법 개발자, 규제 기관 및 규제 산업 분야에 정보를 제공합니다.
- NIEHS 중개 독성학 부서의 활동, 특히 미국 정부의 부처 간 21세기 독성학 시험(Toxicology in the 21st Century, Tox21) 컨소시엄에 기여하는 활동을 지원합니다.

ICCVAM에서 제공하는 기관 간 소통 포럼과 NICEATM에서 제공하는 지원은 제한된 자원이 효과적으로 활용되도록 보장해 규제 관련 신청에 있어 NAMs를 검증하고 적격성을 확인하기 위한 미국 연방 기관의 노력을 조정하는 데 도움이 됩니다.

5.2 미국 내 조화: 3Rs 발전을 위한 추가적인 연방 협력

미국 연방기관은 ICCVAM에 참여하는 것 외에도 다양한 방식으로 NAMs에 대해 협력합니다. 예를 들어, Tox21(Tox21, n.d.)은 EPA, NIEHS 중개 독성학 부서, 국립 보건원 내 국립 중개연구 발전 센터(National Center for Advancing Translational Sciences, NCATS) 및 FDA 간의 연방협력입니다. Tox21의 목표는 특정 화합물이 인체의 생물학적 과정을 방해하고 건강에 부정적인 영향을 미칠 수 있는지 여부를 효율적으로 시험하기 위해 더 나은 독성평가법을 개발하는 것입니다. Tox21은 EPA의 내분비교란물질 스크리닝 프로그램(EPA, 2023)과 같이 규제 용도로 사용되는 다수의 중요한 간행물 및 분석결과를 발행했습니다. 또한 NICEATM과 EPA는 규제 목적의 시험에서 동물 사용을 감소 또는 대체하기 위한 여러 연구를 긴밀히 진행해 왔습니다. 여기에는 1) 살충제 및 살충제 제제에 대한 피부 급성 독성(EPA, 2020), 2) 생체외 데이터를 사용하는 것만으로도 농약의 인체 건강 위험성 평가를 위한 피부 흡수 인자 도출에 충분한지 여부의 판단(Allen et al., 2021), 3) 3종 미만의 어종에 대한 생체내 급성 독성 시험으로 비표적 수생 척추동물에 대한 동일한 수준의 보호를 달성할 수 있는지 여부의 판단(Ceger et al., 2023)과 관련한 동물 사용을 제거하기 위한 후향적 분석이 포함됩니다. FDA는 또한 NCATS와 협력하여 미세생리학적 시스템 기술을 계속해서 개발하여 미세생리학적 시스템 기술의 발전을 촉진하고 중개적 사용을 가속화합니다(FDA, 2023).

5.3 국제적 조화

ICCVAM을 통해 촉진되는 국제적 협력 노력 외에도 미국 내 기관들은 독자적으로 국제적 협력을 통해 NAMs 수용을 촉진합니다. 예시로는 ICATM, 미국의 UN 전문가 소위원회와의 화학물질 분류표시 국제조화시스템(Globally Harmonized System for Classification and

Labelling of Chemicals, GHS)에 관한 협력, NAMs 사용을 설명하는 지침 개발을 위한 ICH와의 협력, OECD 시험지침프로그램 및 유해성 평가 실무 당사자(Test Guidelines Programme and Working Party on Hazard Assessment)에 대한 참여 등이 있습니다.

ICATM은 미국(ICCVAM), 일본(JacVAM), 유럽연합(EURL ECVAM) 및 캐나다(캐나다 보건부 내 환경 보건 과학 및 연구국)의 검증 조직 간의 파트너십으로 설립되었습니다. 다른 참여 조직으로는 한국동물대체시험법검증센터(KoCVAM), 브라질대체시험법검증센터(BraCVAM), 중국 식품의약품 및 광동 질병 통제 및 예방 센터가 있습니다. 이 그룹의 가장 중요한 목표는 다음과 같습니다.

- 대체 시험법/전략이 전 세계적으로 보다 쉽게 받아들여질 수 있도록 하고자 검증 연구, 독립적인 전문평가 및 조화된 권장 사항 개발 등 중요한 영역에서 국제 협력을 구축합니다.
- 규제 용도로 채택된 첨단대체시험법/전략이 인간, 동물 및 환경에 대해 동등하거나 향상된 보호 기능을 제공하도록 보장하는 동시에 과학적으로 가능할 경우마다 실험동물 사용의 대체, 감소 또는 개선(통증 및 고통 감소)하도록 하는데 필요한 국제 협력을 구축합니다.

UN 내에서 GHS 소위원회는 다양한 유해성 등급(예: 피부 자극/부식, 안 자극/심한 안손상, 피부 감작성)에서 NAMs의 사용을 위한 구체적인 기준을 정립하기 위해 GHS의 여러 장(chapters)을 개정하는 실무그룹을 구성하였습니다. 이러한 노력은 국제적 수준에서 NAMs을 발전시키는 데 있어 성과를 도출하였으며, DAs를 유해성 판단을 위한 허용 가능한 방법으로 정립하는데 기여하였습니다. 이러한 국제적 노력은 NAMs의 발전뿐만 아니라, 해당 분야에 대해 충분한 자원이 없는 국제 지역에 전문 지식을 제공하는 측면에서도 중요합니다.

NAMs 활용에 대한 접근방식을 조화시키는 것의 중요성은 ICH 활동을 통해서도 확인할 수 있습니다. ICH가 개발한 여러 지침에는 전 세계 여러 규제 당국과 산업 집단이 수용 가능한 접근방식으로 간주되는 대체시험법의 사용이 명시되어 있습니다. 이러한 접근방식들은 ICH 절차 내의 전문가 실무그룹에 의한 평가를 거쳐, 적절한 방식으로 지침에 반영되었습니다. 예시로는 광독성 평가를 위한 화학적 방법(*in chemico*) 및 생체외(*in vitro*) 방법의 활용이 포함됩니다(ICH, 2013). 또한, 생식 및 발생독성에 관한 ICH 지침에는 대체시험법의 일부 적용 분야와 해당 시험법의 적합성 평가 접근법에 대한 권고사항, 그리고 생물학적 평가항목 기준 참고 화합물 목록 등이 포함되어 있습니다(FDA, 2021b).

OECD는 규제 시험지침 및 지침서를 조화시키기 위한 국제적 협의의 장(또는 협력 플랫폼) 역할을 한다. 최근에는 NAMs의 검증 및 활용에 더욱 집중하고 있다. ICCVAM은 OECD 건강 영향 시험지침프로그램(Health Effects Test Guidelines Programme)에 대한 미국의 입장을 조정하고 이에 기여하는 데 중요한 역할을 합니다. 이 역할을 수행하면서, 미국

국가조정자(National Coordinator)는 국가조정자 실무그룹(Working Group of National Coordinators)의 연례회의 및 기타 시험가이드라인 개발 활동에서 미국을 대표합니다. 해당 역할에 있어, 미국 국가조정자는 3Rs의 모든 측면을 포함하는 OECD TG 활동에 대해 ICCVAM 기관의 의견을 요청합니다. ICCVAM 기관의 주제별 전문가는 여러 OECD 전문가 그룹(expert group)에서 활동하며 시험가이드라인, DAs 및 지침서와 같은 OECD 산출물의 개발에 대한 과학적 자문을 제공합니다. OECD 시험가이드라인은 38개 OECD 회원국의 이해관계자들이 화학물질의 안전성을 평가하는 데 활용되고 있습니다. OECD 데이터상호인정(Mutual Acceptance of Data, MAD) 조항은 OECD 시험가이드라인을 사용하여 생성된 안전성 자료는 모든 회원국이 수용하도록 함으로써 중복시험을 피하도록 보장합니다. ICCVAM 소속 기관들은 또한 OECD IATA 사례연구 프로젝트에도 참여하고 있으며, 이 프로젝트를 통해 각국은 규제 맥락에서 화학적 안전성을 평가하기 위한 IATA의 새로운 방법론을 공유하고 이에 협력할 수 있습니다.

6.0 NAMs 활용 장려를 위한 의사소통 및 교육

특정 NAMs의 수용 가능성에 대한 기관의 의사소통과 NAMs에 대한 교육을 통해 NAMs의 활용을 촉진시킬 수 있습니다. 가능하고 적절한 경우, 각 기관은 해당 기관의 규정과 정책에 따라 NAMs가 어떤 상황에서, 어떤 방식으로 수용 가능한지를 대중에게 알릴 수 있습니다. 예를 들어, NAMs는 GDs나 일반에 공개된 웹 사이트에 기술될 수 있습니다. 규제 기관은 기존 교육 프로그램을 활용하거나 직원을 위한 새로운 프로그램을 도입하고 가능한 경우 첨단 대체시험 방법론에 대해 공개적으로 이용 가능한 교육을 제공할 수 있습니다. 새로운 접근법에 대한 신뢰 구축은 어떠한 NAMs에 대해 검증이 이루어지거나 적격성이 확인되기 전에도 과학 커뮤니티의 교육을 통해 시작할 수 있습니다. 이러한 초기 교육 노력은 새로운 접근법의 기초가 되는 과학에 초점을 맞출 수 있습니다. 접근법이 발달하고 해당 접근법의 타당성을 뒷받침하는 데이터가 축적되면, 교육의 초점은 이러한 데이터를 과학계가 숙지하고 이해할 수 있도록 돕는 방향으로 전환될 수 있습니다. 특정 COUs에 대해 NAMs가 평가를 받은 경우, 그 사용 및 결과 해석에 대한 구체적인 교육도 가능합니다. OECD, ICCVAM 및 기타 검증 기관과 같은 독립체 및 과학 학회 등에서 NAMs 활용에 대한 신뢰 구축을 지원하기 위해 교육 및 정보 접근 기회를 제공할 수 있습니다.

NAMs 개발자, 산업계 사용자 및 규제 기관 간의 상호작용은 시험법의 개발 및 채택을 촉진할 수 있습니다. 이러한 상호작용은 해당 시험법들에 대한 논의가 진행되는 과학 회의에 모든 당사자가 참여함으로써 이루어질 수 있으며, 각 기관의 절차에 따른 보다 공식적인 규제 관련 상호작용을 통해 이루어질 수 있습니다. 위에서 언급한 바와 같이, 적절한 COUs 및 적격성 확인 데이터 세트를 개발하는 것은 반복적인 과정을 통해 이루어질 수 있습니다. NAMs를 개발하고 탐색하는 동안 데이터가 축적됨에 따라 COUs와 적용 가능 범위가 변경될 수 있습니다. 이 과정에서 모든 당사자 간의 지속적인 의사소통은 NAMs의 승인을 위한 적절한 경로 마련에 도움이 될 수 있습니다.

어떠한 평가항목에 대해 NAMs이 사용 가능하고 규제 기관의 승인을 받은 경우에도 신청 의뢰자는 종래의 동물 시험과 같은 다른 접근법을 사용하기로 할 수도 있으며, 따라서 NAMs이 규제 관련 신청서에 항상 제출되는 것은 아닙니다. 여기에는 규제 당국의 통제 밖인 사유가 몇 가지 있을 수 있습니다. 규제 기관이 종래의 시험에 대해 하나 또는 여러 개의 NAMs으로 대체할 것을 제안하거나 권장할 수 있지만, 어떠한 화합물의 의뢰자가 항상 해당 제안을 따를 의무가 있는 것은 아닙니다. NAMs 채택에 대한 충분한 신뢰를 구축하기 위해서는 모든 이해관계자에게 NAMs에 대해 교육이 이루어지고 잘 알려지는 것이 필요합니다.

7.0 결론 및 이행

본 문서는 과학적으로 타당한 NAMs의 개발, 검증, 적격성 확인 및 승인에 있어 시험법 개발자, 규제 대상 산업 이해관계자 및 연방기관을 지원하기 위한 것입니다. 본 문서는 목적에 부합하고 신뢰할 수 있으며 시험 적용 대상과 관련된 정보를 제공하는 NAMs을 효율적이고 시기 적절하게 개발할 수 있도록 고려해야 하는 주요 개념을 여기에 설명했습니다. 이 정보들이 특정 시험법, DA 또는 IATA에 적용될 수도 있고 적용되지 않을 수도 있습니다. 또한, 본 문서에서 설명하지 않았지만, 특정 시험법이나 DA 또는 IATA에 적용될 수 있는 다른 개념들도 있을 수 있습니다. 개발자는 특히 규제 검토 시의 위험성 평가 신청서에 있어 NAMs의 사용 목적을 염두에 두고 연방기관 및 최종 사용자와 긴밀하게 협력하는 것이 중요합니다. NAMs에 대한 과학적 신뢰를 확립하고 특정 목적 및 COUs에 맞게 시험법을 검증 또는 적격성 확인을 하는 것은 이해관계자 간의 다방향적 의사소통을 통해 발전해 가는 반복적인 과정이어야 합니다.

NAMs 분야는 지속적으로 발전하고 있으며, 이 문서를 작성할 당시에는 예상하지 못했던 NAMs 검증 및 적격성 확인에 대한 새로운 고려 사항이 나타날 수도 있습니다. 따라서 NAMs 개발, 검증 및 적격성 확인에 관여하는 이해관계자들은 여기에 설명되지 않은 고려 사항을 유연하고 개방적으로 통합해야 할 수도 있습니다. 이 문서는 정기적으로 그리고 필요에 따라 개정될 예정입니다.

참고문헌

- 15 USC §2601, 2016. 15 USC §2601: Findings, policy, and intent [WWW Document]. URL [https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=\(title:15%20section:2601%20edition:prelim\)](https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:15%20section:2601%20edition:prelim)) (accessed 11.2.22).
- 21 CFR § 58, n.d. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 [WWW Document]. URL <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=58> (accessed 11.3.22).
- 40 CFR § 160, n.d. CFR - Code of Federal Regulations Title 40 [WWW Document]. URL <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-160> (accessed 5.9.23).
- 40 CFR § 792, n.d. CFR - Code of Federal Regulations Title 40 [WWW Document]. URL <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-R/part-792> (accessed 5.9.23).
- 42 U.S.C 2851-3, 2000. ICCVAM Authorization Act of 2000 [WWW Document]. 42 U.S.C. 2851-3 Public Law 106-545. URL <https://www.congress.gov/bill/106th-congress/house-bill/4281/text> (accessed 5.9.23).
- Allen, D.G., Rooney, J., Kleinstreuer, N., Lowit, A., Perron, M., 2021. Retrospective analysis of dermal absorption triple pack data. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation* 38, 463–476. <https://doi.org/10.14573/altex.2101121>
- Browne, P., Delrue, N., Gourmelon, A., 2019. Regulatory use and acceptance of alternative methods for chemical hazard identification. *Current Opinion in Toxicology* 15, 18–25.
- Browne, P., Kleinstreuer, N.C., Ceger, P., Deisenroth, C., Baker, N., Markey, K., Thomas, R.S., Judson, R.J., Casey, W., 2018. Development of a curated Hershberger database. *Reproductive Toxicology* 81, 259–271. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.08.016>
- Ceger, P., Allen, D., Blankinship, A., Choksi, N., Daniel, A., Eckel, W.P., Hamm, J., Harwood, D.E., Johnson, T., Kleinstreuer, N., Sprankle, C.S., Truax, J., Lowit, M., 2023. Evaluation of the fish acute toxicity test for pesticide registration. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 139, 105340. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105340>
- Ceger, P., Garcia-Reyero Vinas, N., Allen, D., Arnold, E., Bloom, R., Brennan, J.C., Clarke, C., Eisenreich, K., Fay, K., Hamm, J., Henry, P.F.P., Horak, K., Hunter, W., Judkins, D., Klein, P., Kleinstreuer, N., Koehn, K., LaLone, C.A., Laurensen, J.P., Leet, J.K., Lowit, A., Lynn, S.G., Norberg-King, T., Perkins, E.J., Petersen, E.J., Rattner, B.A., Sprankle, C.S., Steeger, T., Warren, J.E., Winfield, S., Odenkirchen, E., 2022. Current ecotoxicity testing needs among selected U.S. federal agencies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 133, 105195. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105195>

- Chang, X., Tan, Y.-M., Allen, D.G., Bell, S., Brown, P.C., Browning, L., Ceger, P., Gearhart, J., Hakkinen, P.J., Kabadi, S.V., Kleinstreuer, N.C., Lumen, A., Matheson, J., Paini, A., Pangburn, H.A., Petersen, E.J., Reinke, E.N., Ribeiro, A.J.S., Sipes, N., Sweeney, L.M., Wambaugh, J.F., Wange, R., Wetmore, B.A., Mumtaz, M., 2022. IVIVE: Facilitating the use of in vitro toxicity data in risk assessment and decision making. *Toxics* 10, 232. <https://doi.org/10.3390/toxics10050232>
- Chiu, W.A., Wright, F.A., Rusyn, I., 2017. A tiered, Bayesian approach to estimating of population variability for regulatory decision-making. *ALTEX* 34, 377–388. <https://doi.org/10.14573/altex.1608251>
- Choksi, N.Y., Truax, J., Layton, A., Matheson, J., Mattie, D., Varney, T., Tao, J., Yozzo, K., McDougal, A.J., Merrill, J., Lowther, D., Barroso, J., Linke, B., Casey, W., Allen, D., 2019. United States regulatory requirements for skin and eye irritation testing. *Cutan Ocul Toxicol* 38, 141–155. <https://doi.org/10.1080/15569527.2018.1540494>
- Church, R.J., Gatti, D.M., Urban, T.J., Long, N., Yang, X., Shi, Q., Eaddy, J.S., Mosedale, M., Ballard, S., Churchill, G.A., Navarro, V., Watkins, P.B., Threadgill, D.W., Harrill, A.H., 2015. Sensitivity to hepatotoxicity due to epigallocatechin gallate is affected by genetic background in diversity outbred mice. *Food Chem Toxicol* 76, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.11.008>
- Clippinger, A.J., Raabe, H.A., Allen, D.G., Choksi, N.Y., van der Zalm, A.J., Kleinstreuer, N.C., Barroso, J., Lowit, A.B., 2021. Human-relevant approaches to assess eye corrosion/irritation potential of agrochemical formulations. *Cutan Ocul Toxicol* 40, 145–167. <https://doi.org/10.1080/15569527.2021.1910291>
- Corley, R.A., Kuprat, A.P., Suffield, S.R., Kabilan, S., Hinderliter, P.M., Yugulis, K., Ramanarayanan, T.S., 2021. New approach methodology for assessing inhalation risks of a contact respiratory cytotoxicant: computational fluid dynamics-based aerosol dosimetry modeling for cross-species and in vitro comparisons. *Toxicological Sciences* 182, 243–259. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab062>
- CPSC, 2020. Proposed Guidance for Industry and Test Method Developers: CPSC Staff Evaluation of Alternative Test Methods and Integrated Testing Approaches and Data Generated from Such Methods to Support FHSA Labeling Requirements [WWW Document]. URL <https://www.regulations.gov/document/CPSC-2021-0006-0001> (accessed 5.4.22).
- CPSC, 2012. Recommended Procedures Regarding the CPSC’s Policy on Animal Testing [WWW Document]. URL <https://www.cpsc.gov/Business--Manufacturing/Testing-Certification/Recommended-Procedures-Regarding-the-CPSCs-Policy-on-Animal-Testing> (accessed 5.4.22).
- Crofton, K.M., Mundy, W.R., 2021. External Scientific Report on the Interpretation of Data from the Developmental Neurotoxicity In Vitro Testing Assays for Use in Integrated

- Approaches for Testing and Assessment. EFSA Supporting Publications 18, 6924E.
<https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6924>
- Daniel, A.B., Strickland, J., Allen, D., Casati, S., Zuang, V., Barroso, J., Whelan, M., Régimbald-Krnel, M.J., Kojima, H., Nishikawa, A., Park, H.-K., Lee, J.K., Kim, T.S., Delgado, I., Rios, L., Yang, Y., Wang, G., Kleinstreuer, N., 2018. International regulatory requirements for skin sensitization testing. *Regul Toxicol Pharmacol* 95, 52–65. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.03.003>
- Deisenroth, C., Soldatow, V.Y., Ford, J., Stewart, W., Brinkman, C., LeCluyse, E.L., MacMillan, D.K., Thomas, R.S., 2020. Development of an *In Vitro* Human Thyroid Microtissue Model for Chemical Screening. *Toxicological Sciences* 174, 63–78.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz238>
- Dumont, J., Eewart, D., Mei, B., Estes, S., Kshirsagar, R., 2016. Human cell lines for biopharmaceutical manufacturing: history, status, and future perspectives. *Crit Rev Biotechnol* 36, 1110–1122. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1084266>
- Elliott, J.T., Rösslein, M., Song, N.W., Toman, B., Ovaskainen, A.K.-, Maniratanachote, R., Salit, M.L., Petersen, E.J., Sequeira, F., Romsos, E., Kim, S.J., Lee, J., Moos, N.R. von, Rossi, F., Hirsch, C., Krug, H.F., Suchaoin, W., Wick, P., 2017. Toward achieving harmonization in a nanocytotoxicity assay measurement through an interlaboratory comparison study. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation* 34, 201–218.
<https://doi.org/10.14573/altex.1605021>
- EPA, 2023. Availability of New Approach Methodologies (NAMs) in the Endocrine Disruptor Screening Program (EDSP) [WWW Document]. URL <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2021-0756-0002> (accessed 2.20.23).
- EPA, 2021a. EPA New Approach Methods Work Plan [WWW Document]. URL https://www.epa.gov/system/files/documents/2021-11/nams-work-plan_11_15_21_508-tagged.pdf (accessed 5.5.22).
- EPA, 2021b. EPA Strategic Plan to Reduce the Use of Vertebrate Animals in Chemical Testing [WWW Document]. URL <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/strategic-plan-reduce-use-vertebrate-animals-chemical> (accessed 5.5.22).
- EPA, 2021c. Chlorothalonil: Revised Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review [WWW Document]. URL <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2011-0840-0080> (accessed 3.13.23).
- EPA, 2020. Guidance for Waiving Acute Dermal Toxicity Tests for Pesticide Technical Chemicals & Supporting Retrospective Analysis [WWW Document]. URL <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2016-0093-0181> (accessed 3.7.23).

- EPA, 2018. Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods Within the TSCA Program.
- EPA, 2015. Use of an Alternate testing framework for classification of eye irritation [WWW Document]. URL https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-05/documents/eye_policy2015update.pdf (accessed 11.13.23).
- EURL ECVAM, 2021. EU Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL ECVAM) [WWW Document]. URL https://joint-research-centre.ec.europa.eu/eu-reference-laboratory-alternatives-animal-testing-eurl-ecvam_en (accessed 11.3.22).
- Farmahin, R., Manning, G.E., Crump, D., Wu, D., Mundy, L.J., Jones, S.P., Hahn, M.E., Karchner, S.I., Giesy, J.P., Bursian, S.J., Zwiernik, M.J., Fredricks, T.B., Kennedy, S.W., 2013. Amino Acid Sequence of the Ligand-Binding Domain of the Aryl Hydrocarbon Receptor 1 Predicts Sensitivity of Wild Birds to Effects of Dioxin-Like Compounds. *Toxicological Sciences* 131, 139–152. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs259>
- FDA, 2023. MOU 225-23-003 Memorandum of understanding between the National Institutes of Health (NCATS) and the Food and Drug Administration (FDA) for the Microphysiological Systems Program [WWW Document]. FDA. URL <https://www.fda.gov/about-fda/domestic-mous/mou-225-23-003> (accessed 5.9.23).
- FDA, 2021a. Advancing New Alternative Methodologies at FDA [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/media/144891/download> (accessed 7.19.23).
- FDA, 2021b. S5(R3) Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals Guidance for Industry [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/media/148475/download>
- FDA, 2020. Qualification Process for Drug Development Tools Guidance for Industry and FDA Staff [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/media/133511/download> (accessed 7.19.23).
- FDA, 2018. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry> (accessed 7.31.23).
- FDA, 2017a. FDA’s Predictive Toxicology Roadmap [WWW Document]. URL <https://www.fda.gov/media/109634/download> (accessed 5.5.22).
- FDA, 2017b. Qualification of Medical Device Development Tools: Guidance for Industry, Tool Developers, and Food and Drug Administration Staff [WWW Document]. FDA. URL <https://www.fda.gov/medical-devices/science-and-research-medical-devices/medical-device-development-tools-mddt> (accessed 5.5.22).

- Frick, A., Suzuki, O.T., Benton, C., Parks, B., Fedoriw, Y., Richards, K.L., Thomas, R.S., Wiltshire, T., 2015. Identifying genes that mediate anthracycline toxicity in immune cells. *Front Pharmacol* 6, 62. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00062>
- Friedman, K.P., Foster, M.J., Pham, L.L., Feshuk, M., Watford, S.M., Wambaugh, J.F., Judson, R.S., Setzer, R.W., Thomas, R.S., 2023. Reproducibility of organ-level effects in repeat dose animal studies. *Comput Toxicol* 28, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2023.100287>
- Harrill, A.H., 2020. ToxPoint: In the era of precision medicine, diversity should not be neglected in chemical safety assessment. *Toxicol Sci* 173, 3–4. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz232>
- Harrill, A.H., McAllister, K.A., 2017. New rodent population models may inform human health risk assessment and identification of genetic susceptibility to environmental exposures. *Environ Health Perspect* 125, 086002. <https://doi.org/10.1289/EHP1274>
- Hartung, T., 2010. Evidence-based toxicology - the toolbox of validation for the 21st century? *ALTEX* 27, 253–263. <https://doi.org/10.14573/altex.2010.4.253>
- Hoffmann, S., Kleinstreuer, N., Alépée, N., Allen, D., Api, A.M., Ashikaga, T., Clouet, E., Cluzel, M., Desprez, B., Gellatly, N., Goebel, C., Kern, P.S., Klaric, M., Kühnl, J., Lalko, J.F., Martinozzi-Teissier, S., Mewes, K., Miyazawa, M., Parakhia, R., van Vliet, E., Zang, Q., Petersohn, D., 2018. Non-animal methods to predict skin sensitization (I): the Cosmetics Europe database. *Crit Rev Toxicol* 48, 344–358. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429385>
- Hoffmann, S., Saliner, A.G., Patlewicz, G., Eskes, C., Zuang, V., Worth, A.P., 2008. A feasibility study developing an integrated testing strategy assessing skin irritation potential of chemicals. *Toxicol Lett* 180, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.05.004>
- ICCVAM, 2022. Symposium Webinar: Using New Approach Methodologies to Address Variability and Susceptibility Across Populations [WWW Document]. URL <https://ntp.niehs.nih.gov/go/popvar> (accessed 3.13.23).
- ICCVAM, 2018. A Strategic Roadmap for Establishing New Approaches to Evaluate the Safety of Chemicals and Medical Products in the United States [WWW Document]. URL https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/roadmap/iccvam_strategicroadmap_january2018_document_508.pdf (accessed 5.3.22).
- ICCVAM, 2003. ICCVAM Guidelines for the Nomination and Submission of New, Revised, and Alternative Test Methods [WWW Document]. URL https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/subguidelines/sd_subg034508.pdf (accessed 5.3.22).

- ICCVAM, 1997. Validation and Regulatory Acceptance of Toxicological Test Methods [WWW Document]. URL https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/about_docs/validate.pdf (accessed 3.7.23).
- ICH, 2013. ICH Harmonized Tripartite Guideline Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals S10 [WWW Document]. URL https://database.ich.org/sites/default/files/S10_Guideline.pdf
- Ishikawa, K., 1985. What is Total Quality Control? The Japanese Way. Translated by Lu, David J., 1st ed. Prentice-Hall.
- Judson, R.S., Magpantay, F.M., Chickarmane, V., Haskell, C., Tania, N., Taylor, J., Xia, M., Huang, R., Rotroff, D.M., Filer, D.L., Houck, K.A., Martin, M.T., Sipes, N., Richard, A.M., Mansouri, K., Setzer, R.W., Knudsen, T.B., Crofton, K.M., Thomas, R.S., 2015. Integrated model of chemical perturbations of a biological pathway using 18 in vitro high-throughput screening assays for the estrogen receptor. *Toxicol Sci* 148, 137–154. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv168>
- Judson, R.S., Thomas, R.S., Baker, N., Simha, A., Howey, X.M., Marable, C., Kleinstreuer, N.C., Houck, K.A., 2019. Workflow for defining reference chemicals for assessing performance of in vitro assays. *ALTEX* 36, 261. <https://doi.org/10.14573/altex.1809281>
- Karmaus, A.L., Mansouri, K., To, K.T., Blake, B., Fitzpatrick, J., Strickland, J., Patlewicz, G., Allen, D., Casey, W., Kleinstreuer, N., 2022. Evaluation of variability across rat acute oral systemic toxicity studies. *Toxicological Sciences* 188, 34–47. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac042>
- Kleinstreuer, N.C., Ceger, P., Watt, E.D., Martin, M., Houck, K., Browne, P., Thomas, R.S., Casey, W.M., Dix, D.J., Allen, D., Sakamuru, S., Xia, M., Huang, R., Judson, R., 2017. Development and validation of a computational model for androgen receptor activity. *Chem. Res. Toxicol.* 30, 946–964. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00347>
- Kleinstreuer, N.C., Hoffmann, S., Alépée, N., Allen, D., Ashikaga, T., Casey, W., Clouet, E., Cluzel, M., Desprez, B., Gellatly, N., Göbel, C., Kern, P.S., Klaric, M., Kühnl, J., Martinozzi-Teissier, S., Mewes, K., Miyazawa, M., Strickland, J., van Vliet, E., Zang, Q., Petersohn, D., 2018. Non-animal methods to predict skin sensitization (II): an assessment of defined approaches *. *Crit Rev Toxicol* 48, 359–374. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429386>
- Kolle, S.N., Van Cott, A., van Ravenzwaay, B., Landsiedel, R., 2017. Lacking applicability of in vitro eye irritation methods to identify seriously eye irritating agrochemical formulations: Results of bovine cornea opacity and permeability assay, isolated chicken eye test and the EpiOcular; ET-50 method to classify according to UN GHS. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 85, 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.01.013>

- Krishna, S., Berridge, B., Kleinstreuer, N., 2021. High-throughput screening to identify chemical cardiotoxic potential. *Chem Res Toxicol* 34, 566–583. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00382>
- LaLone, C.A., Villeneuve, D.L., Lyons, D., Helgen, H.W., Robinson, S.L., Swintek, J.A., Saari, T.W., Ankley, G.T., 2016. Editor’s Highlight: Sequence Alignment to Predict Across Species Susceptibility (SeqAPASS): A Web-Based Tool for Addressing the Challenges of Cross-Species Extrapolation of Chemical Toxicity. *Toxicol. Sci.* 153, 228–245. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw119>
- Luechtefeld, T., Maertens, A., Russo, D.P., Rovida, C., Zhu, H., Hartung, T., 2016. Analysis of public oral toxicity data from REACH registrations 2008-2014. *ALTEX* 33, 111–122. <https://doi.org/10.14573/altex.1510054>
- Madia, F., Pillo, G., Worth, A., Corvi, R., Prieto, P., 2021. Integration of data across toxicity endpoints for improved safety assessment of chemicals: the example of carcinogenicity assessment. *Arch Toxicol* 95, 1971–1993. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03035-x>
- NIEHS, 2023a. Testing Regulations and Guidelines [WWW Document]. National Toxicology Program. URL <https://ntp.niehs.nih.gov/go/837330> (accessed 7.19.23).
- NIEHS, 2023b. Funding Opportunities for Test Method Developers [WWW Document]. Funding Opportunities for Test Method Developers. URL <https://ntp.niehs.nih.gov/go/alt-funding> (accessed 5.9.23).
- NIEHS, 2023c. International Cooperation on Alternative Test Methods [WWW Document]. International Cooperation on Alternative Test Methods. URL <https://ntp.niehs.nih.gov/go/icatm> (accessed 5.9.23).
- NIEHS, 2023d. About ICCVAM [WWW Document]. About ICCVAM. URL <https://ntp.niehs.nih.gov/go/iccvam> (accessed 5.9.23).
- OECD, 2023. No. 377: Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity (DNT) In-Vitro Testing Battery, OECD Series on Testing and Assessment. OECD Publishing, Paris.
- OECD, 2022a. No. 364: Case study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for DNT to prioritize a class of Organophosphorus flame retardants, Series on Testing and Assessment. OECD Publishing, Paris.
- OECD, 2022b. No. 367: Case Study on the use of an Integrated Approach for Testing and Assessment (IATA) for New Approach Methodology (NAM) for Refining Inhalation Risk Assessment from Point of Contact Toxicity of the Pesticide, Chlorothalonil, OECD Series on Testing and Assessment. OECD Publishing, Paris.

- OECD, 2021a. Guideline No. 497: Defined Approaches on Skin Sensitisation, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing, Paris.
- OECD, 2021b. No. 298: Guiding Principles on Good Practices for the Availability/Distribution of Protected Elements in OECD Test Guidelines, Series on Testing and Assessment. OECD Publishing.
- OECD, 2018. No. 286: Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP), OECD Series on Testing and Assessment. OECD Publishing.
<https://doi.org/10.1787/9789264304796-en>
- OECD, 2017. No. 255: Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches to be Used Within Integrated Approaches to Testing and Assessment, OECD Series on Testing and Assessment. OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264274822-en>
- OECD, 2014. No. 203: New Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Skin Corrosion and Irritation, OECD Series on Testing and Assessment. OECD Publishing, Paris.
- OECD, 2007. No. 69: Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models, OECD Series on Testing and Assessment. OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264085442-en>.
- OECD, 2005. No. 34: Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment, OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment. OECD Publishing, Paris.
- OECD, 1998. No. 1: OECD Principles of Good Laboratory Practice, Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. OECD Publishing, Paris.
- Pamies, D., Leist, M., Coecke, S., Bowe, G., Allen, D.G., Gstraunthaler, G., Bal-Price, A., Pistollato, F., Vries, R.B.M. de, Hogberg, H.T., Hartung, T., Stacey, G., 2022. Guidance document on Good Cell and Tissue Culture Practice 2.0 (GCCP 2.0). ALTEX - Alternatives to animal experimentation 39, 30–70.
<https://doi.org/10.14573/altex.2111011>
- Parish, S.T., Aschner, M., Casey, W., Corvaro, M., Embry, M.R., Fitzpatrick, S., Kidd, D., Kleinstreuer, N.C., Lima, B.S., Settivari, R.S., Wolf, D.C., Yamazaki, D., Boobis, A., 2020. An evaluation framework for new approach methodologies (NAMs) for human health safety assessment. Regulatory Toxicology and Pharmacology 112, 104592.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104592>
- Petersen, E., 2021. Characteristics to consider when selecting a positive control material for an in vitro assay. ALTEX. <https://doi.org/10.14573/altex.2102111>

- Petersen, E.J., Ceger, P., Allen, D.G., Coyle, J., Derk, R., Garcia-Reyero, N., Gordon, J., Kleinstreuer, N.C., Matheson, J., McShan, D., Nelson, B.C., Patri, A.K., Rice, P., Rojanasakul, L., Sasidharan, A., Scarano, L., Chang, X., 2022a. U.S. federal agency interests and key considerations for new approach methodologies for nanomaterials. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation* 39, 183–206. <https://doi.org/10.14573/altex.2105041>
- Petersen, E.J., Elliott, J.T., Gordon, J., Kleinstreuer, N.C., Reinke, E., Roesslein, M., Toman, B., 2022b. Technical framework for enabling high-quality measurements in new approach methodologies (NAMs). *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*. <https://doi.org/10.14573/altex.2205081>
- Petersen, E.J., Uhl, R., Toman, B., Elliott, J.T., Strickland, J., Truax, J., Gordon, J., 2022c. Development of a 96-well electrophilic allergen screening assay for skin sensitization using a measurement science approach. *Toxics* 10, 257. <https://doi.org/10.3390/toxics10050257>
- Pham, L.L., Watford, S., Pradeep, P., Martin, M.T., Thomas, R., Judson, R., Setzer, R.W., Paul Friedman, K., 2020. Variability in in vivo studies: Defining the upper limit of performance for predictions of systemic effect levels. *Comput Toxicol* 15, 1–100126. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2020.100126>
- Piersma, A.H., van Benthem, J., Ezendam, J., Kienhuis, A.S., 2018. Validation redefined. *Toxicol In Vitro* 46, 163–165. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.10.013>
- Prior, H., Casey, W., Kimber, I., Whelan, M., Sewell, F., 2019. Reflections on the progress towards non-animal methods for acute toxicity testing of chemicals. *Regul Toxicol Pharmacol* 102, 30–33. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.12.008>
- Rooney, J.P., Choksi, N.Y., Ceger, P., Daniel, A.B., Truax, J., Allen, D., Kleinstreuer, N., 2021. Analysis of variability in the rabbit skin irritation assay. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 122, 104920. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104920>
- Rösslein, M., Elliott, J.T., Salit, M., Petersen, E.J., Hirsch, C., Krug, H.F., Wick, P., 2015. Use of Cause-and-Effect Analysis to Design a High-Quality Nanocytotoxicology Assay. *Chem. Res. Toxicol.* 28, 21–30. <https://doi.org/10.1021/tx500327y>
- Rusyn, I., Chiu, W.A., Wright, F.A., 2022. Model systems and organisms for addressing inter- and intra-species variability in risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 132, 105197. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105197>
- Sewell, F., Doe, J., Gellatly, N., Ragan, I., Burden, N., 2017. Steps towards the international regulatory acceptance of non-animal methodology in safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 89, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.07.001>

- Shaffer, R.M., 2021. Environmental Health Risk Assessment in the Federal Government: A Visual Overview and a Renewed Call for Coordination. *Environ. Sci. Technol.* 55, 10923–10927. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c01955>
- Slezák, P., Waczulíková, I., 2011. Letter to the Editor: Reproducibility and Repeatability. *Physiol Res* 60, 203–205.
- Smirnova, L., Hogberg, H.T., Leist, M., Hartung, T., 2014. Developmental neurotoxicity - challenges in the 21st century and in vitro opportunities. *ALTEX* 31, 129–156. <https://doi.org/10.14573/altex.1403271>
- Strickland, J., Clippinger, A.J., Brown, J., Allen, D., Jacobs, A., Matheson, J., Lowit, A., Reinke, E.N., Johnson, M.S., Quinn, M.J., Mattie, D., Fitzpatrick, S.C., Ahir, S., Kleinstreuer, N., Casey, W., 2018. Status of acute systemic toxicity testing requirements and data uses by U.S. regulatory agencies. *Regul Toxicol Pharmacol* 94, 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.01.022>
- Strickland, J., Daniel, A.B., Allen, D., Aguila, C., Ahir, S., Bancos, S., Craig, E., Germolec, D., Ghosh, C., Hudson, N.L., Jacobs, A., Lehmann, D.M., Matheson, J., Reinke, E.N., Sadrieh, N., Vukmanovic, S., Kleinstreuer, N., 2019. Skin sensitization testing needs and data uses by US regulatory and research agencies. *Arch Toxicol* 93, 273–291. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2341-6>
- Thomas, R.S., Bahadori, T., Buckley, T.J., Cowden, J., Deisenroth, C., Dionisio, K.L., Frithsen, J.B., Grulke, C.M., Gwinn, M.R., Harrill, J.A., Higuchi, M., Houck, K.A., Hughes, M.F., Hunter, E.S., Isaacs, K.K., Judson, R.S., Knudsen, T.B., Lambert, J.C., Linnenbrink, M., Martin, T.M., Newton, S.R., Padilla, S., Patlewicz, G., Paul-Friedman, K., Phillips, K.A., Richard, A.M., Sams, R., Shafer, T.J., Setzer, R.W., Shah, I., Simmons, J.E., Simmons, S.O., Singh, A., Sobus, J.R., Strynar, M., Swank, A., Tornero-Valez, R., Ulrich, E.M., Villeneuve, D.L., Wambaugh, J.F., Wetmore, B.A., Williams, A.J., 2019. The next generation blueprint of computational toxicology at the U.S. Environmental Protection Agency. *Toxicol Sci* 169, 317–332. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz058>
- Tox21, n.d. Tox21 - Toxicology in the 21st Century [WWW Document]. Tox21. URL <https://tox21.gov/> (accessed 5.9.23).
- Tsuji, R., Crofton, K.M., 2012. Developmental neurotoxicity guideline study: issues with methodology, evaluation and regulation. *Congenit Anom (Kyoto)* 52, 122–128. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2012.00374.x>
- van der Zalm, A.J., Barroso, J., Browne, P., Casey, W., Gordon, J., Henry, T.R., Kleinstreuer, N.C., Lowit, A.B., Perron, M., Clippinger, A.J., 2022. A framework for establishing scientific confidence in new approach methodologies. *Arch Toxicol* 96, 2865–2879. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03365-4>

- Wikoff, D., Lewis, R.J., Erraguntla, N., Franzen, A., Foreman, J., 2020. Facilitation of risk assessment with evidence-based methods – A framework for use of systematic mapping and systematic reviews in determining hazard, developing toxicity values, and characterizing uncertainty. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 118, 104790. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104790>
- Wilkinson, M.D., Dumontier, M., Aalbersberg, I.J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., Blomberg, N., Boiten, J.-W., da Silva Santos, L.B., Bourne, P.E., Bouwman, J., Brookes, A.J., Clark, T., Crosas, M., Dillo, I., Dumon, O., Edmunds, S., Evelo, C.T., Finkers, R., Gonzalez-Beltran, A., Gray, A.J.G., Groth, P., Goble, C., Grethe, J.S., Heringa, J., Hoen, P.A.C., Hooft, R., Kuhn, T., Kok, R., Kok, J., Lusher, S.J., Martone, M.E., Mons, A., Packer, A.L., Persson, B., Rocca-Serra, P., Roos, M., van Schaik, R., Sansone, S.-A., Schultes, E., Sengstag, T., Slater, T., Strawn, G., Swertz, M.A., Thompson, M., van der Lei, J., van Mulligen, E., Velterop, J., Waagmeester, A., Wittenburg, P., Wolstencroft, K., Zhao, J., Mons, B., 2016. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 3, 160018. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>
- Wolffe, T.A.M., Whaley, P., Halsall, C., Rooney, A.A., Walker, V.R., 2019. Systematic evidence maps as a novel tool to support evidence-based decision-making in chemicals policy and risk management. *Environ Int* 130, 104871. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.065>
- Zhang, J.H., Chung, T.D., Oldenburg, K.R., 1999. A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays. *J Biomol Screen* 4, 67–73. <https://doi.org/10.1177/108705719900400206>
- Zhang, X.D., 2011. Illustration of SSMD, z score, SSMD*, z* score, and t statistic for hit selection in RNAi high-throughput screens. *J Biomol Screen* 16, 775–785. <https://doi.org/10.1177/1087057111405851>

부록 A: 용어집

고지 사항: 이 용어집은 본 보고서의 용어 사용을 지원하기 위한 것입니다. 특정 용어의 의미나 용도는 규제 기관마다 다를 수 있습니다.

3Rs: 인도적 실험 기법의 원칙으로, 특히 연구 및 화학 안전성 시험에서 동물 사용의 감소(reduction, 즉, 사용되는 동물 수의 최소화), 대체(replacement, 즉, 하위 종 또는 비동물 시험의 사용) 또는 개선(refinement, 즉, 특정 기법으로 인해 연구 동물이 겪어야 할 수도 있는 통증이나 고통의 최소화)에 관한 것.

정확도(Accuracy): 시험법의 결과와 허용되는 기준값 간의 합치 근접도.

독성발현경로(Adverse outcome pathway, AOP): 유기체가 물질에 노출되었을 때 생물학적 체계의 다양한 수준에서 발생하는, 유해효과를 초래하는 순차적 사건을 구조적으로 표현한 것.

적용 범위(Applicability domain): 시험법을 사용하여 시험할 수 있는 화학 물질의 유형 또는 해당 시험법으로 생성된 결과가 허용 가능한 것으로 간주되는 화학 물질의 유형.

분석법(Assay): 사용되는 실험 시스템. “시험(test)” 및 “시험법(test method)”과 상호 대체 가능한 의미로 자주 사용.

균형 정확도(Balanced accuracy): 하나의 “계열(class)”이 다른 “계열”보다 훨씬 더 많이 나타나는 불균형적인 데이터 세트를 설명하는 데 사용되는 통계 지표(예: 양성애에 비해 더 높은 음성의 수). 균형 정확도는 민감도와 특이도의 산술 평균으로 계산.

생물학적 상관성(Biological relevance): 관심 분류군 내에서 어떠한 화학물질의 영향 평가에 대한 적절성 척도.

일치도(Concordance): 두 변수 간의 합치 또는 일관성의 근접도. 일치도는 가능한 경우 참고 동물 시험법 및/또는 인체 참고 데이터와 비교하여 NAM의 생물학적 관련성을 질적으로 설명하는 데 사용될 수 있다. 일치도는 시험한 모든 화학 물질 중 양성 또는 음성으로 정확하게 분류되는 비율을 정량적으로 설명하는 데에도 사용될 수 있으며, 이러한 맥락에서 이 용어는 종종 “정확도”와 상호 대체 가능한 의미로 사용.

적용 분야(Context of use, COU): 특정 시험법, 접근 방식 또는 응용 분야에 대한 사용 양식과 목적을 명확하게 기술하는 설명.

정리된 데이터베이스/목록(Curated database/list): 신중하게 편집 및 유지 관리되는, 잘 특성이 규명되고 신뢰할 수 있는 구조화된 정보의 집합.

정의된 접근법(Defined approach, DA): 정의된 정보원 세트 및 고정적인 데이터 해석 절차를 사용해 생성된 입력 데이터로 구성되며, 단독으로 사용하거나 특정 규제 요구 사항을 충족하기 위해 IATA 내에서 다른 정보원과 함께 사용할 수 있는 결과를 도출. 시험 및 평가에 대한 정의된 접근법을 사용하여 화학물질의 유해성 식별, 유해성 특성 규명 및/또는 안전성 평가를 지원할 수 있음(OECD, 2017).

불일치(Discordance): 시험한 모든 화학 물질 중 양성 또는 음성으로 잘못 분류된 것의 비율.

평가항목(종말점, Endpoint): 어떠한 시험법을 통해 평가된 생물학적 또는 화학적 프로세스, 반응 또는 효과.

위음성(False negative): 지정된 참고 데이터를 기준으로, 시험법을 통해 음성으로 잘못 식별된 물질.

위양성(False positive): 지정된 참고 데이터를 기준으로, 시험법을 통해 양성으로 잘못 식별된 물질.

목적에 적합한(Fit-for-purpose): NAM(또는 NAM 세트)에서 제공하는 정보의 유형 및 확실성을 주어진 결정에 필요한 정보의 유형 및 확실성과 일치시키는 것(EPA, 2021a).

세포배양품질관리기준(Good Cell Culture Practice, GCCP): 생체외(세포 기반) 작업의 재현성을 보장하고 과학적 데이터의 품질을 향상시키기 위해 실험실에서 실용적으로 사용하도록 개발된 일련의 원칙(Pamies et al., 2022).

생체외 시험법 관리 기준(Good In Vitro Method Practices, GIVIMP): 생체외 시험법 관리 기준에 관한 OECD 지침서(OECD, 2018)에 설명된 포괄적인 프레임워크로, 생체외 시험법의 개발, 검증, 규제 승인 또는 적격성 확인 및 사용에 대한 권장 사항을 제공함.

비임상시험관리기준(Good Laboratory Practices, GLP): 미국 EPA, 미국 FDA, OECD와 같은 기관에서 공포한 규정으로서 국가 규제 기관에 대한 데이터 제출의 기반이 되는 실험실 기록에 대한 기록 보관 및 품질 보증 절차를 설명함.

유해성(Hazard): 건강 또는 생태학적으로 부정적이거나 유해한 영향을 미칠 수 있는 가능성.

유해성 분류(Hazard classification): 특정 독성 평가항목(종말점)에 대한 표준 시험법의 결과를 기반으로 화학물질 또는 제품의 유해성을 어떠한 범주에 할당하는 것. 가장 일반적으로 라벨링 목적으로 사용.

유해성 식별(Hazard identification): 위험성 평가의 일부로서 특정 물질에 대한 노출이 건강이나 생태학적으로 부정적인 영향을 미치는지 또는 그와 연관될 수 있는지 여부에 대한 판단.

통합독성평가(Integrated Approach to Testing and Assessment, IATA): 화학물질의 유해성 식별, 유해성 특성 규명 및/또는 안전성 평가에 사용되는, 여러 정보 출처를 기반으로 하는 접근 방식(OECD, 2017).

실험실 간 재현성(Integrated Approach to Testing and Assessment): 적격성이 확인된 여러 실험실에서 동일한 시험방법 및 시험 대상 화학 물질을 사용해 질적 및 양적으로 유사한 결과를 생성할 수 있는지 여부에 대한 척도. 실험실 간 재현성은 사전 검증 및 검증 절차 동안에 판단하며, 시험법을 실험실 간에 성공적으로 전수할 수 있는 정도를 나타냄.

기전적 상관성(Mechanistic relevance): 어떠한 화학물질이 영향을 일으킬 수 있는 생화학적 과정 또는 경로를 평가하기 위한 적절성의 척도.

음성예측도(Negative predictivity): 어떠한 시험법으로 음성 판정을 받은 물질 중 정의된 참조 데이터와 비교하여 올바른 음성 반응의 비율. 시험법의 정확도 지표 중 하나. 음성예측도는 시험법의 특이도와 시험 대상물질 중 음성 반응이 나타나는 빈도의 함수.

첨단 대체시험 방법론(새로운 접근 방법론; New approach methodology, NAM): 화학적 유해성 및 위험성 평가에 대한 정보를 제공하는 데 사용할 수 있고 실험동물을 사용하지 않는 방식으로 대체하거나 사용되는 실험동물의 수 감소 또는 고통개선(3Rs)을 지원하는 모든 기술, 방법론, 접근법 또는 이들의 조합에 대한 광범위한 방법론.

성능(Performance): 시험법의 정확도 및 신뢰성 특성[‘정확도(accuracy)’, ‘신뢰성(reliability)’ 참조].

유사시험법평가기준(Performance standards): 기전적으로나 기능적으로 유사한 제안된 시험법의 비교동등성을 평가하기 위한 기준을 제공하는, 검증된 시험법을 기반으로 하는 표준. 여기에는 (1) 필수 시험법 구성 요소, (2) 검증된 시험법의 허용 가능한 성능을 입증하기 위해 사용된 화학물질 중에서 선택한 참고 화학물질 목록, (3) 검증된 시험법에 대해 얻은 결과를 기반으로, 참고 화학물질의 최소 목록을 사용하여 평가할 때 제안된 시험법이 입증해야 하는 비교동등한 수준의 정확도 및 신뢰성 포함.

양성예측도(Positive predictivity): 어떠한 시험법으로 양성 판정을 받은 물질 중 정의된 참고 데이터와 비교하여 올바른 양성 반응의 비율. 시험법의 정확도 지표 중 하나. 양성예측도는 시험법의 민감도와 시험 대상물질 중 양성 반응이 나타나는 빈도의 함수.

역가(Potency): 물질의 상대적인 생물학적 또는 화학적 활성 측정치. 어떠한 단일 물질의 역가가 생물학적 효과 또는 생화학적 효과에 대해 다를 수 있음.

정밀도(Precision): 주로 단일 시료에 대한, 여러 분석 후에 분석 물질의 개별 측정치의 근접도. 정밀도는 종종 변동 계수로 표현된다.

시험방법(Protocol): 시험 데이터 생성 및 평가를 위해 필요한 모든 시약 목록과 모든 기준 및 절차를 포함하여 시험법에 대한 정밀한 단계별 설명.

적격성 확인(Qualification): 검증된 모델 또는 분석법을 사용한 어떠한 평가 결과가 제품 개발 및 규제 의사 결정에 있어 구체적으로 해석 및 적용될 수 있는 신뢰성을 지니고 있다는 결론.

품질 관리(Quality control): 제품 또는 시험법의 품질이 의도한 대로 유지되고 있는지 확인하는 데 사용되는 일련의 활동 또는 시료.

참고 화합물(Reference compounds): 참고 시험법 또는 시험대상(대상 생물종)에서의 반응이 알려져 있음에 따라, 제안된 시험법의 연구, 개발 또는 평가 과정에서 사용하기 위해 선택된 화학물질[‘참고 시험법(reference test method)’참조].

참고 시험법(Reference test method): 시험물질이 시험대상(대상 생물종)에 유해할 가능성을 평가하기 위한 규제 목적으로 사용되는 승인된 시험법.

신뢰성(Reliability): 시간이 지남에 따라 실험실 내에서 또는 실험실 간에 시험법을 재현 가능하게 수행할 수 있는 정도의 측정치. 실험실 내 및 실험실 간 재현성과 실험실 내 반복성을 계산하여 평가.

반복성(Repeatability): 특정 기간 내에 동일한 조건에서 동일한 물질에 대해 절차를 수행했을 때 얻어지는 시험결과와 일관성. ‘...동일한 시험법(또는 물체 또는 시험 물질)에 대해 동일한 조건 하에서, 동일한 시험법으로 얻은 독립적인 결과 간의 합치 근접도’(Slezák and Waczulíková, 2011).

재현성(Reproducibility): 동일한 시험방법 및 시험 시료를 사용하여 얻은 독립적인 시험 결과의 일관성. ‘...동일한 시험법(또는 물체 또는 시험 물질)에 대해 서로 다른 조건 하에서(다른 관찰자, 실험실 등), 동일한 시험법으로 얻은 독립적인 결과 간의 합치 근접도’(Slezák and Waczulíková, 2011).

회수율(Recovery): 추출된 시료의 결과를 유사한 기질(matrix)의 스파이크 샘플(표준 물질을 일정량 첨가한 시료) 및/또는 스파이크 공시료의 결과와 비교하여 추출 방법의 효율성 및 재현성을 확인하는 정량적 방법.

위험성 평가(Risk assessment): 외인성 물질 노출로 인한 시험대상(대상 생물종)에 대한 잠재적 건강 및 환경적 영향의 평가.

강건성(Robustness): 도출된 결과에 예상치 못한 차이가 발생하지 않고 다양한 조건이나 상황에서 시험법을 재현할 수 있는 능력.

민감도(Sensitivity): 어떠한 시험법에서 양성으로 올바르게 분류된 모든 양성 화학물질의 비율. 검출한계의 맥락에서 민감도는 허용 가능한 정확도 및/또는 정밀도로 측정될 수 있는 최저 분석물질 농도로 정의할 수도 있음.

특이도(Specificity): 어떠한 시험법에서 음성으로 올바르게 분류된 모든 음성 화학물질의 비율. 시험법 정확도의 척도. 이 단어는 특정 분석 물질을 검출하는 분석 방법의 능력을 설명하는 데에도 사용.

안정성(Stability): 시험 재료(예: 시험 물질, 시험 장치, 시약 또는 분석 물질)가 주어진 환경에서 일정 기간 동안 유사하고 허용 가능한 결과를 산출하는 능력.

표준 곡선(Standard curve): 알려지지 않은 시료를 알려진 농도의 표준 샘플과 비교(많은 경우 양성 대조군 물질 사용)하여 알려지지 않은 시료 내의 어떠한 물질의 농도를 판단하기 위해 분석 데이터를 플롯으로 제시하는 정량적 방법.

표준작업지침서(Standard operating procedures, SOP): 특정 실험실 작업을 수행하는 방법을 설명하는 공식 서면 절차. GLP 가이드라인에서 요구하는 사항.

표적장기(Target organ): 어떠한 화학물질의 잠재적 독성에 대한 정보를 얻고자 하는 대상 장기.

시험대상(대상 생물종, Target species): 어떠한 화학물질의 잠재적 독성에 대한 정보를 얻고자 하는 생물종.

시험(Test): 사용된 실험 시스템. ‘시험법(test method)’ 및 ‘분석법·시험법(assay)’과 상호 대체 가능한 의미로 사용된다.

시험법(Test method): 물질 또는 제제의 특성에 대한 정보를 얻는 데 사용되는 프로세스 또는 절차. 독성 시험법은 어떠한 물질 또는 제제가 특정 조건에서 특정 생물학적 효과를 내는 능력에 관한 정보를 생성한다. ‘시험(test)’ 및 ‘분석법·시험법(assay)’ 과 상호 대체 가능한 의미로 사용된다. ‘검증된 시험법(validated test method)’ 및 ‘참고 시험법(reference test method)’ 참고.

시험법 개발자(Test method developer): 시험법을 최초로 고안하고, 그 사용 목적에 맞는 재현성 및 적합성을 보장하는 조직 또는 개인.

시험법 의뢰자(Test method sponsor): 검토 대상으로서 시험법 제안서를 제출하는 조직 또는 개인. 시험법 개발자와 동일한 조직 또는 개인일 수도 있음.

시험법 제안서(Test method submission): 규제 또는 기타 정의된 응용 분야에 관해 제안된 시험법에 대한 지원 문서 개요서. 일반적으로 시험법 제안서에는 제안된 특정 규제 시험 요구 사항 또는 응용 분야에 대한 해당 시험법의 유용성 및 한계점 특성을 규명하기 위해 완료한 검증 연구 기록과 더불어 시험법 제안 가이드라인에 따라 작성된 과학적 타당성에 대한 기타 적절한 문서가 포함.

전수가능성(Transferability): 어떠한 시험법 또는 절차가 능력을 갖춘 다른 실험실에서도 정확하고 안정적으로 수행될 수 있는 능력. ‘실험실 간 재현성(interlaboratory reproducibility)’ 항목 참조.

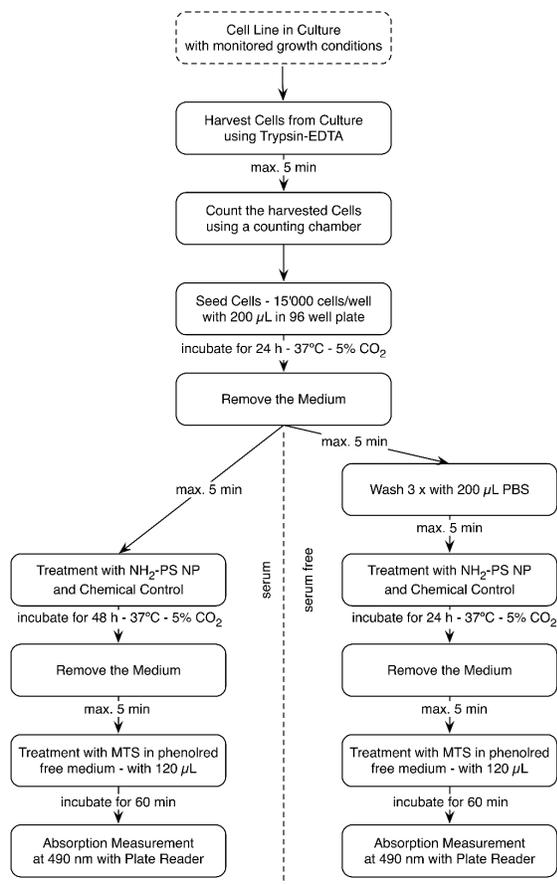
검증된 시험법(Validated test method): 제안된 특정 용도에 대해 해당 시험법의 정확도, 신뢰성 및 상관성을 판단하기 위해 검증 연구가 완료된 승인된 시험법.

검증(Validation): 특정 목적에 관해 어떠한 절차의 정확도, 신뢰성 및 관련성을 확립하는 과정. 하나의 특정 목적을 위한 검증이 곧 다른 특정 목적을 위한 검증을 의미하지는 않음. 어떠한 구체적인 적용 분야에 대해서는 추가적인 적격성 확인이 필요할 수 있음.

부록 B: 품질 도구

1.0 순서도

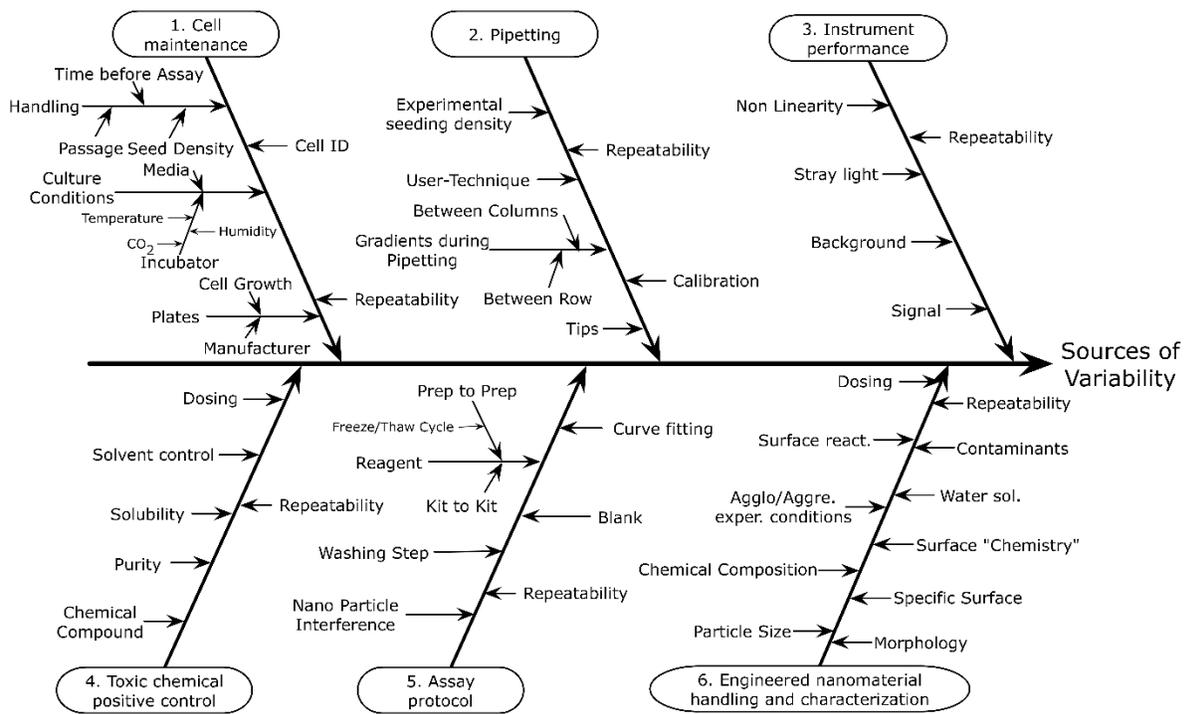
순서도에는 시험방법의 각 단계가 도표로 표시됩니다(예시는 그림 S1 참조). 이는 가능한 경우 각 단계를 다루고 추적할 수 있도록 보장해주어 실험의 제어 측정을 설계하는 데 도움이 될 수 있습니다. 단일 단계를 두 개 이상의 제어 측정으로 다룰 수도 있고, 반대로 하나의 제어 측정이 여러 단계를 포함할 수도 있습니다. 또한 NAMs 간의 제어 측정을 비교하 서로 다른 NAMs 간에 유사한 단계가 나타날 수 있습니다. 이러한 단계의 경우 변동성의 원인도 유사할 수 있습니다.



보충 그림 1. 실험실 간 평가를 위한 수정된 MTS(3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨) 시험방법을 설명하는 순서도. 이 그림은 Elliott et al.(2017)으로부터 허가를 받아 재출판 되었습니다.

2.0 인과 관계 분석

인과 관계(Cause-and-effect, C&E) 분석은 가능한 주요 변동성의 원인을 식별하고, 이를 피쉬본 다이어그램이라고도 불리는 C&E 다이어그램을 통해 표시하는 데 사용할 수 있는 개념적 도구입니다(예시는 그림 S2 참조). 이러한 도표를 개발하는 과정은 시험에 대한 브레인스토밍과 해당 분석법에 관한 문헌 검토가 포함될 수 있습니다. C&E 다이어그램의 각 가지는 예상되는 주요 변동성의 원인을 나타냅니다. C&E 다이어그램은 새로운 NAMs 개발도 지원할 수 있습니다. 왜냐하면, C&E 다이어그램의 공유된 가치(예: 동일한 유형의 세포독성 분석법을 사용한 측정 수행)는 더 빠르게 만들 수 있고, 유사한 제어 측정이 필요할 가능성이 높으며, 유사한 변동성 완화 전략을 사용할 가능성이 높기 때문입니다. C&E 다이어그램을 분석하면 시험법에서 표준화하기 어려울 수 있는(예: 교정이 어려운 기기 또는 불안정한 분석 시약) 측면을 식별하는 데 도움이 될 수 있습니다. C&E 다이어그램은 강건성 시험 및 제어 측정 선택을 진행하는 데 도움이 될 수 있으므로, 이상적으로는 C&E 다이어그램의 각 가지 및 하위 가지 내 변동성 원인을 분석하도록 합니다.

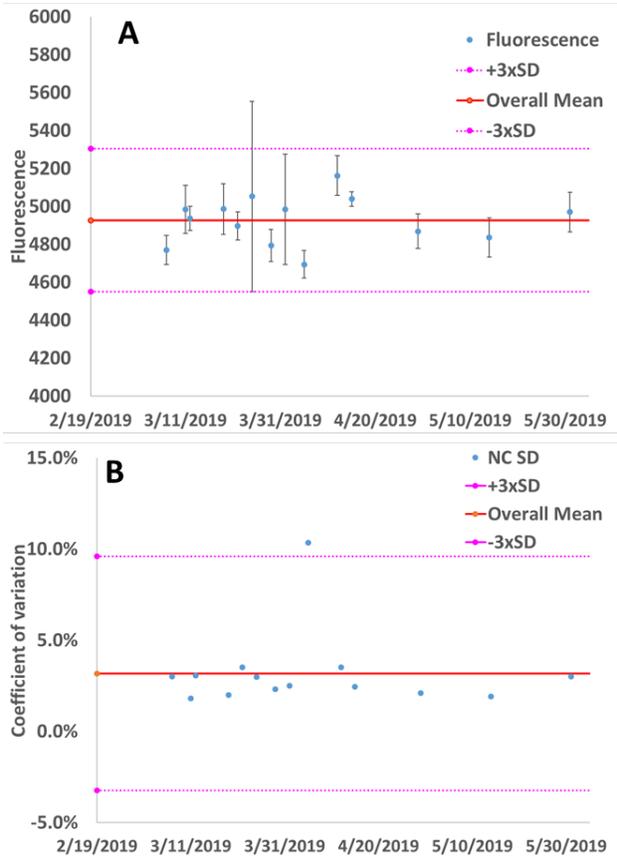


보충 그림 2. 조작된 나노물질과 함께 사용하도록 설계된 MTS 세포독성 시험법의 인과 관계 다이어그램. Rösslein et al.(2015)로부터 허가를 받아 재출판 되었습니다.

3.0 관리도

제어 측정은 일회성 예비 실험(예: 잠재적 편향 시험), 미리 정해진 빈도로 수행되는 주기적 측정(예: 기기 성능 평가 및 기기 교정), 그리고 시험법이 수행될 때마다 실시되는 시험과정 내 제어 측정일 수 있습니다. 제한된 수의 시료를 동시에 분석할 수 있는 일부 분석법(예: 플로우스루 노출 시스템을 사용하여 에어로졸화된 화학물질에 노출되는 흡입 분석)의 경우, 주기적인 측정이 도움이 될 수 있습니다. 예를 들어, 일회성 예비 실험은 나노입자가 주요 분석 시약을 흡착할 수 있는지 등과 같이 어떠한 시험물질이 편향을 일으킬 수 있는지를 평가하는 데 도움이 될 수 있습니다. 시험과정 내 제어 측정은 시험법이 수행될 때마다 주요 변동성 원인을 측정하는 데 사용할 수 있습니다. 예를 들어, 흔히 사용되는 시험과정 내 제어 측정 중 하나는 양성대조군입니다. 이 제어 측정은 최대 반응(100% 효과)에 도달했는지 확인시켜 주 수 있으며, 그보다 낮은, 중간 정도의 반응을 산출하는 화학 농도에 대한 시험법의 반응 민감도를 입증하는 데에도 사용할 수 있습니다. 양성대조군 선택에 대한 주요 고려 사항은 Petersen et al.(2021)에서 설명된 바 있습니다. 또 다른 흔히 사용되는 시험과정 내 제어 측정으로는 세포 및 추가 분석 시약이 없는 대조군과 세포 및 추가 분석 시약이 추가되었지만 시험물질은 없는 대조군이 있습니다. 모든 잠재적 시험과정 내 제어 측정을 포함하는 것은 불가능할 수 있으며, 포함시키게 되는 시험과정 내 제어 측정 측면에서 절충이 발생할 수 있습니다.

시험과정 내 제어 측정치의 평균값 및 변동성을 표시하는 관리도를 사용하면 시간 경과와 실험 간 변동성의 주요 원인을 모니터링할 수 있습니다(예시는 그림 S3 참조). 이는 시간 경과에 따른 평균 또는 변동성 값에 있어 시험법에서 어떠한 부분이 변경되었을 수 있음(예: 시약의 불안정성)을 시사하는 체계적인 변화가 있는지를 평가하는 데 도움이 될 수 있습니다. 변경이 발생한 이유를 파악하는 데는 점검표를 검토하는 것이 도움이 될 수 있습니다.



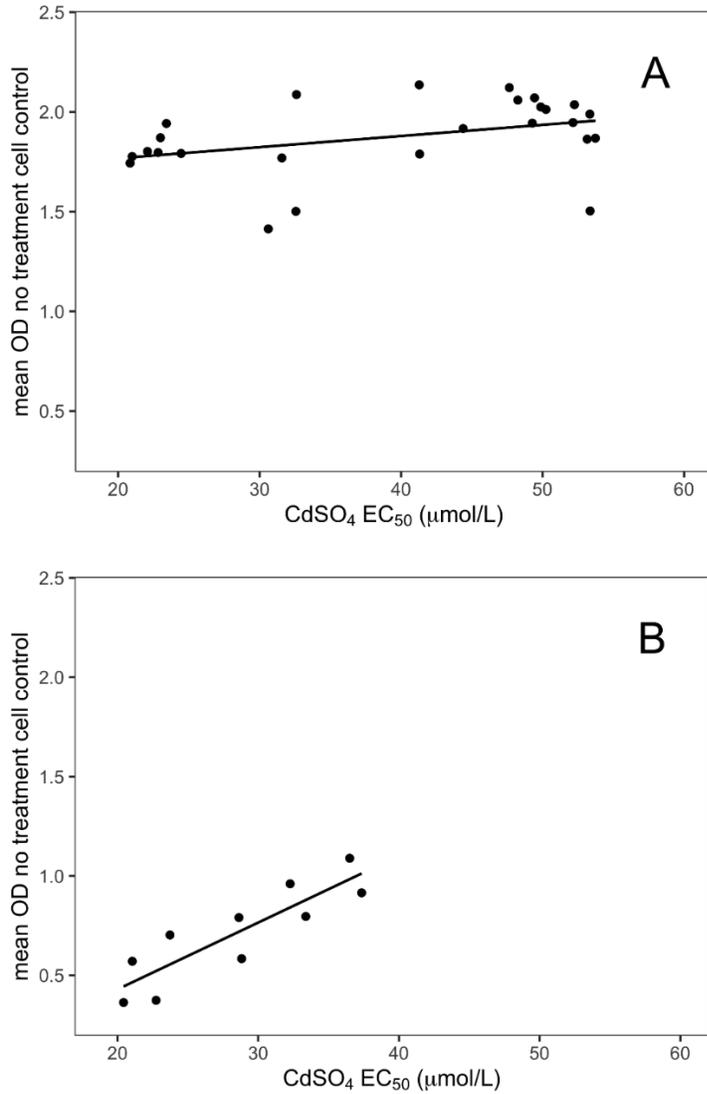
보충 그림 3. 친전자성 알레르겐 스크리닝 분석 형광시험법에서 음성대조군에 대한 관리도 데이터: 수행 날짜에 따른 모든 실험의 (A) 평균 및 (B) 변동계수. 그래프 B 에서 변동계수 값 한 건은 이상값이며 본 연구의 사양을 벗어납니다(전체 평균 ± 3 곱하기 평균 표준 편차 값). 또한 평균이나 변동계수 값에서 시간 경과에 따른 체계적인 추세가 나타나지 않습니다. 해당 그림은 Petersen et al.(2022c)로부터 허가를 재출판 되었으며, 그림의 설명문은 Petersen et al.(2022b)로부터 허가를 받아 재출판되었습니다.

4.0 점검표

주요 메타데이터(metadata)를 기록하고 GLP 요구사항을 충족하기 위해서는 점검표를 사용할 수 있습니다. 시험법을 개발할 때 GLP를 적용하지 않는 경우, 규제기관 제출 목적의 NAM이 GLP 준수를 요구할 수 있으므로, 점검표를 사용하여 주요 데이터를 기록하는 등의 GLP 원칙을 따르는 것이 중요할 것입니다. 시험법 개발과정에서 사용할 수 있는 관련 대체 자료는 세포 기반 작업에 특화된 GCCP 2.0(Pamies et al., 2022) 및 GIVIMP(OECD, 2018)의 지침서들이 있으며, 재현성 및 고품질 과학 데이터를 보장하기 위한 추가적인 품질 관리 목록이 포함됩니다. 점검표는 시험과정 내 제어 측정을 모니터링하고 문제 발생 시 문제 해결을 지원하는 데도 유용할 수 있습니다. 예를 들자면, 시약 및 소모품(예: 피펫 및 마이크로웰 플레이트)의 로트 번호 변경을 문서화하는 데에도 사용할 수 있습니다. 이는 특정 사양이 다른 사양에 비해 충족되지 않는 일이 잦은 경우 문제 해결에 유용할 수 있습니다. 또한, 데이터 계산기가 포함된 점검표를 사용하여 시험법 실시를 통해 얻은 데이터가 모든 사양을 충족하는지 평가하고 시험결과에 대한 통계적 평가를 수행할 수 있습니다. 서면 점검표 대신 전자 노트 및 실험실 정보 관리 시스템을 사용할 수도 있습니다(보관의 용이성, 실험실 간 전수가능성 및 검색 용이성과 같은 이점이 있음).

5.0 산점도

산점도를 사용하여 서로 다른 시험과정 내 제어 측정치 간에 상호작용이 있는지 또는 제어 측정치와 시험물질의 결과 간에 상호작용이 있는지 평가할 수 있습니다(예시는 그림 S4 참조). 시험물질의 결과는 규정된 범위 내에서 시험과정 중 제어 측정 결과와 독립적이어야 합니다.



보충 그림 4. MTS 분석법을 사용하여 측정된 황산카드뮴(CdSO₄)의 EC₅₀ 값과 시험물질 또는 양성대조군에 노출되지 않은 A549 세포의 평균 흡광도(OD) 값의 상관관계. 해당 데이터는 평균 OD 값의 범위에 따른 EC₅₀ 값의 상호작용 부재(파트 A) 또는 상호 작용(파트 B)을 보여줍니다. 실선은 선형 회귀 적합선입니다. 파트 B의 기울기는 통계적으로 0과 다르며, 이는 EC₅₀ 값이 OD 값과 상관관계가 있음을 나타냅니다. Petersen et al.(2022b)로부터 허가를 받아 재출판되었으며, 그림의 설명문은 Petersen et al.(2022b)로부터 허가를 받아 재출판 되었습니다.

부록 C: 시험법의 평가

부록 C의 정보는 ‘독성학 시험법의 검증 및 규제 승인(Validation and Regulatory Acceptance of Toxicological Test Methods)’(ICCVAM, 1997), ‘생물분석 방법 검증의 산업용 지침(Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry)’(FDA, 2018), OECD GD 34(OECD, 2005) 및 OECD GIVIMP 문서(OECD, 2018)를 포함한 여러 참고문헌에서 도출된 것입니다. 부록 C의 정보는 시험법의 평가를 위한 일반적인 프레임워크를 제공하기 위한 것입니다. 일부 측면은 모든 시험법에 적용될 수도 있고 적용되지 않을 수도 있습니다.

1.0 검출 및 정량한계

검출 및 정량한계는 시험법의 범위를 정의합니다. 시험법은 정량 하한 또는 검출한계 중 해당 시스템에 더 적합한 한계에서 시험되는 경우가 많습니다. 이 과정은 시약 공시료 초과 또는 표준곡선 내에서 안정적으로 검출(검출한계) 또는 정량화(정량 하한)할 수 있는 분석 물질의 최저 양 또는 농도를 정립하여 해당 시험법 범위의 하한선을 결정합니다. 표준곡선에서 가장 높은 농도가 정량 상한을 결정합니다.

2.0 간섭에 대한 식별

시험법 개발자는 해당 시험법의 검출된 신호(예: 형광/흡광도, 루시페레이스, 효소 신호)와의 간섭을 포함하여, 시험법의 중요 구성 요소 및 중요하지 않은 구성 요소에서 발생할 수 있는 간섭 물질을 문서화해야 합니다. 내분비교란물질 시험법에 사용되는 특정 플라스틱과 해당 시험법에 사용된 다른 시약들과 같은 소모품에 의해서도 간섭이 발생할 수 있습니다. 잠재적 간섭 물질에는 내인성 기질 구성 요소, 대사산물, 분해 산물 및 기타 생체이물이 포함되며 이에 국한되지 않습니다. 둘 이상의 분석 물질을 정량화하도록 의도된 시험법이라면 모든 의도된 시험물질을 시험하여 간섭이 없는지 확인해야 합니다. 간섭을 시험하는 데는 공시료가 종종 사용됩니다.

3.0 분석 정밀도 평가

사용된 시험법의 정밀도 및 다른 정밀도 시험(예: 제안된 방법을 서로 다른 관계자가 사용하거나, 해당 방법에 다른 기기를 사용하는 경우 등의 성능 변동성 평가 시험)에 대한 설명을 포함하고 가능하면 실험실 간 비교 연구에 참여하는 것이 유용합니다.

4.0 재료의 안정성

NAMs에 사용되는 재료(예: 시험물질, 시험 기구, 시약 및 분석 물질)와 관련된 안정성이란, 주어진 환경에서 일정 기간 동안 유사하고 허용 가능한 결과를 생성할 수 있는 재료의 능력을 의미합니다. NAMs 자체의 안정성에 대해서는 시간 경과에 따른 관리도 평가와 함께 앞서 설명한 바 있습니다(부록 B, 단락 3.0). 시료 채취, 취급 및 보관 조건이 미치는 영향에 대한 평가가 이루어져야 합니다. 안정성 문제의 영향을 받을 수 있는 재료는 적절히

유효기간을 지정해야 합니다. 분해산물로 인한 간섭과 적용되는 실제 투여량의 변동을 방지하기 위해 시험물질, 시약 및 시험 기구(예: 플라스틱 마이크로플레이트)의 안정성을 보장해야 합니다. 구성 요소에 대해 수행한 모든 안정성 연구를 보고서에 포함해야 합니다. 연구 당일 이전에 준비하게 되어 있는 화학 혼합물 또는 준비된 시료의 안정성은 개발, 검증 또는 적격성 확인 연구에서 사용되기 전에 안정성을 평가해야 합니다.

주어진 혼합물 또는 기질의 화학적 안정성은 특정 시간 간격 동안 특정 조건에서 여러 가지 방법으로 평가합니다. 연구 전 안정성 평가에는 시험 장소, 배송 중 및 기타 모든 2차 현장에서의 조건을 포함하여 연구 수행 중 예상되는 시료 취급 및 보관 조건이 포함되어야 합니다. 특정 혼합물, 기질 및 용기 시스템에서 분석 물질의 안정성은 해당 혼합물, 기질 및 용기 시스템에 대해서만 유관하며 다른 시스템으로 외삽해서는 안 됩니다. 안정성 시험은 장기 보관(의도한 보관 온도에서 동결) 및 단기 보관(벤치탑, 실온), 그리고 동결 및 해동 주기 후 및 분석 과정 후에 대한 분석 물질의 안정성을 평가해야 합니다. 안정성 실험에 사용되는 조건은 실제 시료 취급 및 분석 중에 발생할 가능성이 높은 상황을 반영해야 합니다. 만약 연구를 위한 시료 분석 과정에서 보관 조건이 변경되는 경우 및/또는 해당 분석 방법의 기술적 특성 규명 동안 평가된 시료 보관 조건이 초과된 경우, 이러한 새로운 조건에서 안정성을 확립해야 합니다. 독립적인 안정성 연구를 수행하여 중요한 시약이 처하게 될 수 있는 모든 조건을 포함하도록 합니다. 시약이나 재료의 안정성 시험은 동결-해동 주기 동안, 벤치탑에서의 사용, 저장용 용액 내, 가공된 시료 내, 장기 연구 등 다양한 상황에서 고려되어야 합니다.

5.0 강건성 시험

강건(견고)성은 도출된 결과에 예상치 못한 차이가 발생하지 않고 다양한 조건이나 상황에서 시험법을 재현할 수 있는 능력입니다. NAMs의 강건성 중 한 측면은 부록 B, 단락 3.0에 설명된 바와 같이 시간 경과에 따른 관리도 결과의 일관성입니다. 강건성 시험은 시약 또는 시험방법의 의도하지 않은 변동으로 인한 결과 변화를 감지하는 데 자주 사용됩니다. 시험방법의 모든 측면에 있어 강건성 시험을 권장하며, 모든 매개변수 및 측정치의 범위는 가능한 한 모든 시점, 모든 상황에서 정립하도록 해야 합니다.

예를 들어, 5분의 배양 시간이 어떠한 연구에 최적인 것으로 정립되어 있었으나 강건성 시험 후 데이터는 5분 ± 30초에서 모든 품질 관리 요구 사항을 통과했습니다. 따라서 강건성 시험을 거친 허용 가능한 배양 시간은 5분 ± 30초가 됩니다.

정립된 허용 범위가 있어야 하는 연구 매개변수 일부는 다음과 같습니다.

- 배양 시간
- 배양 온도
- pH
- 시약의 공급원

- 세포 밀도(해당하는 경우)
- 실험적 조건
- 분석 소프트웨어

모델의 설계에 따라 허용 범위가 필요한 실험 조건이 결정됩니다. 예를 들어, 유동 배지를 사용하는 모델의 경우, 유동과 관련된 매개변수의 허용 범위가 필요합니다. 모델이 복잡할수록 제어가 필요한 연구 매개변수가 존재할 가능성이 높습니다.

해당하는 경우, 중요 시약과 중요하지 않은 시약에 대한 강건성 시험결과도 보고해야 합니다. 시약을 한 공급업체로부터 구매해야 하는지 아니면 여러 공급업체를 이용해도 되는지 판단하기 위해서는 가능한 경우 여러 공급업체의 시약을 시험해야 합니다. 이는 공급망 중단 방지 측면에서나 제조업체가 특정 제품 생산을 중단하는 경우에도 도움이 될 수 있습니다.

기기 관련 강건성 시험도 해당되는 경우에는 실시해야 합니다. 실험실 간 평가에는 성능 매개변수 및 능력이 서로 다른 여러 브랜드의 기기가 포함되는 경우가 많으며, 이로 인해 데이터의 변동성이 증가하거나 수행되는 방법의 매개변수가 변경될 수 있습니다.

6.0 회수율 분석

특정 기질로부터 추출된 시료를 대상으로 시험을 수행하는 연구에서는 해당 추출 방법의 효율성 및 재현성을 확인하기 위한 회수율 연구를 수행해야 합니다. 회수율 연구는 추출된 시료의 결과를 유사한 기질에 분석 물질을 첨가한 시료 (spiked sample) 및/또는 첨가한 공시료(spiked blank)와 추출된 시료의 결과를 비교하는 방식으로 수행되는 경우가 많습니다.

7.0 적용 범위의 기술적 분석

제안된 시험이 적용될 특정 COU와 관련된 화학물질 및/또는 제품에 대한 적절한 시험법 데이터가 있어야 합니다. NAMs, DA 또는 IATA에 대한 문서에는 적용 범위의 물리화학적 특성이 명확하게 설명되어야 합니다. 여기에는 예를 들어 특정 분자량 범위, 휘발성, 용해도 또는 안정성을 띄는 화학물질과 같은, 해당 시험법의 제한 사항이 포함됩니다.

적용 범위는 시험법의 초기 개발 과정에서 분석적으로 평가되어야 하나, 해당 시험법의 광범위한 사용을 통해 추가 데이터가 사용 가능하게 될 수 있습니다. 이러한 데이터가 기술적으로 추가적인 해결이 필요할 수 있는 간섭을 발견할 수 있습니다(Petersen et al., 2022a). 어떠한 시험법을 특정 물리화학적 특성을 지닌 화학물질과 관련하여 평가하지 않는 경우, 이러한 화학물질에 있어 해당 시험법의 성능에 대한 불확실성이 분석(예: 시험법의 성능에 영향을 미치는 편향이 존재하는지 여부)과 잠재적 일치도(예: 해당 시험법이 생체내 시험과 유사한 결과를 산출하는지 여부) 고려 사항 모두에서 커집니다. 따라서 다양한

물리화학적 특성을 가진 화학물질 간의 분석 일치도를 평가하여 광범위한 화학물질에 대한 해당 시험법의 적용 가능성에 대한 신뢰를 높이는 것도 유용할 수 있습니다.

8.0 양성대조군

적어도 하나의 양성대조군이 시험법 개발 과정에 포함되어야 합니다. 이러한 대조군은 표준 곡선과 함께 사용하거나 양성대조군 단독으로 사용될 수 있습니다. 양성대조군은 해당 시험법에 있어 검출 평가항목과 관련이 있어야 합니다. 양성대조군의 농도는 해당 시험법의 검출 구간 내에 있어야 합니다. 단일 농도만 시험하고 최대 용량의 분해능에 대한 데이터가 사용 가능한 경우, 최대 검출 범위의 50%~80% 사이의 반응을 산출하도록 양성대조군 농도를 선택하는 경우가 많습니다. 표준곡선은 종종 해당 시스템에 적합한 양성대조군을 사용하여 작성되며, 이는 분석반응과 분석 대상물질의 알려진 농도 간의 관계를 나타냅니다. 표준곡선은 시간이 지나도 재현될 수 있어야 합니다. 표준곡선은 연구의 대상 시험 시료와 동일한 운반체 또는 용매 조건에서 작성되어야 합니다. 동일한 혼합물 또는 기질을 확보할 수 없는 경우, 적절한 문서화 및 정당성을 갖춘 대체 혼합물 또는 기질을 사용할 수 있습니다.

9.0 기기 교정을 위한 표준품

해당하는 경우, 교정 표준품 및/또는 품질 관리 시료를 사용하여 기기를 교정해야 합니다. 순도, 안정성, 출처, 로트 번호, 분석 인증서 및 유효기간을 포함하여 표준품 또는 품질 관리 시료의 출처를 문서화해야 합니다. 미국 약전 표준물질 및 순도가 문서화된 평판이 좋은 상업적 출처에서 확보된 상업적으로 공급되는 재료 등 여러 유형의 표준품이 있습니다.

이상적으로는 일부 기기(예: 질량분석기)의 경우, 시험에 사용되는 분석 대상 물질과 동일한 물질이 기준 표준물질로 사용되어야 합니다. 이것이 불가능한 경우가 많음에 따라, 순도가 확인된 검증된 화학적 형태를 사용할 수 있습니다.

10.0 사양 설정

실험실 내 또는 실험실 간 시험결과를 기반으로 시험과정 내 제어 측정에 대한 사양을 설정할 수 있습니다. 사용할 수 있는 접근법에는 여러 가지가 있습니다. 예를 들어, 일반적으로 사용되는 방법은 시험과정 내 제어 측정치에 95% 신뢰 구간을 적용하거나 평균 ± 표준 편차 값의 2배 또는 3배를 사용하는 것이지만, 다른 통계적 접근법도 자주 사용됩니다. 사양 설정에는 서로 다른 목표의 균형을 맞추는 작업이 포함됩니다. 시험법이 예상대로 작동하지 않거나, 시험 과정에서 제어 측정 데이터를 기반으로 시험물질 결과에 영향을 줄 수 있는 범위 내에 있는 경우 충분히 엄격한 사양을 갖추는 것이 중요합니다. 또한, 정상 범위로 간주될 수 있는 범위 내의 시험 데이터가 있을 경우 사양 충족에 실패하는 분석 실행 횟수가 지나치게 높게 나타날 정도로 사양을 너무 엄격하게 설정하지는 않도록 하는 것도 중요합니다.

한국어 번역 및 수정

강남희 연구사

식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 한국동물대체시험법검증센터(KoCVAM)

☎ 043-719-5506