

동물대체시험법의 기술과 미래 동향

지은이 권재성 김기석 김상화 김종운 김준철 김홍남
나이랑 박대의 박태은 배수현 석승혁 안 나
양세란 이지민 임기무 정형민



환경부

본 교재(강의자료)는 환경부 「2023년 화학물질 안전관리
특성화대학원 사업」의 지원을 받아 제작되었습니다.

동물대체시험법의 기술과 미래 동향

집행부 : 석승혁 (서울대학교 의과대학)
나이랑 (서울대병원)
이지민 (서울대학교)
김상화 (강원대학교)
안나 (경희대학교)

펴낸날 : 2024년 11월 11일
지은이 : 권재성 김기석 김상화 김종운 김준철 김홍남 나이랑 박대의
박태은 배수현 석승혁 안나 양세란 이지민 임기무 정형민
발행처 : 환경부
편집 & 인쇄처 : (주)라이프사이언스
서울시 광진구 독성로35길 9(자양동, 한라상가 A동 303호)

ISBN: 979-11-987275-0-3 03510

[비매품]

주요 차례

1	동물대체시험법의 미래 동향	0
2	혁신적 안정성평가기술(New Approach Methodologies, NAMs)	26
3	QSAR를 이용한 유해성 평가 프로그램의 발전	52
4	줄기세포를 이용한 동물대체시험법	70
5	오가노이드-3차원 인체조직 기반 시험법	90
6	생체조직칩을 이용한 동물대체시험법	110
7	오가노이드온칩을 이용한 대체시험법	126
8	3D 바이오프린팅 기술을 이용한 인공장기 개발	140
9	PBPK 모델을 이용한 유해성 분석법	164
10	전기생리학적 방법을 이용한 심독성평가법	186
11	인실리코(<i>in silico</i>) 기반 화학물질 심독성평가 프로그램	208
12	인공지능 기반의 화학물질 유해성예측 모델	234
13	의료기기 안전성평가에의 동물대체시험법 응용	256
	찾아보기(국문 · 영문)	276

차례

1	동물대체시험법의 미래 동향	0
	01 들어가기	0
	02 본론	2
	I. 대체시험법 미래 동향 파악을 위한 기존 시험법 도입 배경	2
	II. 기존 시험법의 개선점	5
	1. 대체시험법으로 인증된 시험법 중 동물을 사용하는 경우	5
	2. 각 부처별 제도화된 유해성평가 항목 중 대체시험법이 없는 경우	6
	3. 동물실험의 유용성과 한계점	7
	4. 새로운 화학물질과 화학물질 노출경로에 대한 대응	7
	III. 대체시험법 개발 및 정착을 위한 제도 변화	9
	1. 국외 제도 변화	9
	2. 국내 제도 변화	10
	3. 미래 정책 방향	11
	IV. 동물대체를 지향하기 위한 노력	12
	V. 대체시험법 기술 개발 전략	12
	1. 기술 개요	12
	2. 주요 기술 동향	14
	3. 기술 개발의 방향성	18
	03 마무리	23
	요약	23
	연습문제	23
	정답 및 해설	24
	참고문헌	24
2	혁신적 안정성평가기술(New Approach Methodologies, NAMs)	26
	01 들어가기	26
	01 본론	28

I. NAMs의 개념과 탄생 배경	28
1. NAMs의 정의	28
2. NAMs 형성 배경	28
II. NAMs 기술의 국내외 활용 현황	29
1. Tox21, ToxCast, Chemical Dashboard 등 데이터베이스 활용 기술	29
2. High-Throughput <i>In vitro</i> 스크리닝 기법	31
3. 인실리코(<i>In silico</i>), 인케미코(<i>In chemico</i>) 독성평가	32
4. 통합 오믹스 데이터 생산	34
5. 독성 데이터베이스를 활용한 통합기술	35
6. NAMs의 과학적 신뢰도 보증을 위한 체계 구축	42
III. 국가별 NAMs 적용 노력	43
1. 미국	43
2. 유럽	44
3. 일본	45
4. 한국	46
03 마무리	47
요약	47
연습문제	48
정답 및 해설	49
참고문헌	50
3 QSAR를 이용한 유해성 평가 프로그램의 발전	52
01 들어가기	52
02 본론	54
I. 기술원리 및 배경	54
1. QSAR 기술 원리	54
2. QSAR 기술의 연구 흐름	59
II. 대체시험법 모델로서의 QSAR의 장점	61
III. 인증 시험법 현황	61
ICH M7 가이드라인(유전독성 불순물)	62
IV. 개발 동향	63
V. 기술 개발 전략	64

03	마무리	67
	요약	67
	연습문제	68
	정답 및 해설	69
	참고문헌	69
4	줄기세포를 이용한 동물대체시험법	70
01	들어가기	70
02	본론	72
	I. 기술원리 및 배경	72
	1. 기술 원리	72
	2. 해당 기술의 대체시험법 적용 히스토리	75
	II. 대체시험법 모델로서의 장점	77
	1. 예측 독성을 위한 최적화된 체외 시스템(그림 4.2)	77
	2. 대체시험을 위한 체내 및 인간 세포 기반 플랫폼 제공	77
	3. 바이오마커 확립	78
	III. 인증 시험법 현황	79
	줄기세포 인증 시험법 현황	79
	IV. 개발 동향	81
	1. 줄기세포에 기반한 체외 모델	81
	2. 오가노이드	82
	V. 기술 개발 전략	85
	1. 줄기세포의 대량 생산	85
	2. 대량 생산된 줄기세포의 표준화	85
03	마무리	87
	요약	87
	연습문제	88
	정답 및 해설	89
	참고문헌	89
5	오가노이드-3차원 인체조직 기반 시험법	90
01	들어가기	90

02	본론	92
I.	기술원리 및 배경	92
1.	오가노이드 기술원리	92
2.	오가노이드의 대체시험법 적용 히스토리	93
II.	오가노이드의 장점	94
1.	장기 기반 오가노이드 장점	94
2.	시장분석을 통한 오가노이드 잠재력 입증	97
III.	인증시험법 현황	98
1.	신경독성평가법 현황	98
2.	심장독성평가법 현황	99
3.	폐독성평가법 현황	100
4.	간·장독성평가법 현황	101
IV.	오가노이드 개발 동향	101
1.	뇌 오가노이드(미니브레인) 연구 개발 동향	101
2.	심장 오가노이드 연구 개발 동향	102
3.	폐 오가노이드 연구 개발 동향	103
4.	간·장 오가노이드 연구 개발 동향	104
V.	오가노이드 기술개발 전략	105
	한계 및 보완 전략	105
03	마무리	107
	요약	107
	연습문제	107
	정답 및 해설	108
	참고문헌	109
6	생체조직칩을 이용한 동물대체시험법	110
01	들어가기	110
02	본론	112
I.	생체조직칩의 기술원리 및 배경	112
1.	기술 원리	112
2.	생체조직칩 기술의 대체시험법 적용 히스토리	114
II.	생체조직칩의 대체시험법 모델로서의 장점	116

1. 인간과의 유사성	116
2. 2차원 세포 배양 모델 대비 더욱 신뢰성 있는 데이터	116
3. 윤리 및 균질화 문제의 해결을 통한 동물시험 대체 가능성	117
III. 생체조직칩의 인증 시험법 현황	118
IV. 생체조직칩 개발 동향	120
1. 회사 동향	121
2. 규제 동향	121
V. 생체조직칩 기술 개발 전략	122
03 마무리	123
요약	123
연습문제	123
정답 및 해설	124
참고문헌	125
7 오가노이드온칩을 이용한 대체시험법	126
01 들어가기	126
02 본론	128
I. 오가노이드온칩의 기술원리 및 배경	128
1. 기술 원리	128
2. 장기칩 기술의 대체시험법 적용 히스토리	129
II. 장기칩의 대체시험법 모델로서의 장점	131
1. 인간 오가노이드 대비 더욱 신뢰성 있는 데이터	131
2. 세포주를 이용한 장기칩 대비 더욱 신뢰성 있는 데이터	132
3. 효율적인 약물 노출 및 판독	132
III. 오가노이드온칩의 인증 시험법 현황	133
IV. 오가노이드온칩 개발 동향	134
1. 회사 동향	134
2. 규제 동향	135
V. 장기칩 기술 개발 전략	135
03 마무리	136

요약	136
연습문제	136
정답 및 해설	137
참고문헌	138
8 3D 바이오프린팅 기술을 이용한 인공장기 개발	140
01 들어가기	140
02 본론	142
I. 기술원리 및 배경	142
1. 기술 원리	142
2. 배경	144
3. 대체시험법 적용 히스토리	145
II. 대체시험법 모델로서의 장점	148
1. 기술적 우수성	148
2. 편의성	149
3. 경제성	150
III. 인증시험법 현황	150
1. 개요	150
2. BICO와 CCS의 파트너십 그리고 FDA 현대화법	151
3. 3D 바이오프린팅 이용 시험	152
IV. 개발 동향	153
1. 3D 바이오프린팅 연구의 주요 참여국가와 기관 분석	153
2. 인공피부	154
3. 인공심장	154
4. 인공간	155
5. 호흡기	155
V. 기술 개발 전략	156
1. 3D 바이오프린팅의 공백과 한계	156
2. 한계 극복방안	157
03 마무리	159
요약	159
연습문제	159
정답 및 해설	161
참고문헌	161

9	PBPK 모델을 이용한 유해성 분석법	164
01	들어가기	164
02	본론	166
I.	PBPK 모델의 원리 및 개념	166
1.	생리학 기반 약동학(PBPK) 모델이란?	166
2.	생리학 기반 약동학(PBPK) 모델 소프트웨어	170
3.	PBPK 모델 활용 역사	171
4.	생리학 기반 약동학(PBPK) 모델 결과 및 해석	172
II.	대체시험법으로서의 PBPK 모델의 장점	172
1.	다양한 투여경로 및 용법 반영	172
2.	질병모델을 포함한 다양한 인구집단 특성 반영	174
3.	특정 조직에서의 물질 노출 확인	174
4.	대사체 노출 예측	174
5.	재현 가능한 결과 도출	174
6.	PBPK/PD 모델 구축	175
7.	동물실험의 감소에 기여	175
III.	모델 인증시험법 현황 및 활용	175
1.	인증시험법의 부재	175
2.	PBPK 모델의 활용	176
3.	PBPK 모델의 활용 예	177
IV.	PBPK 모델 개발 동향	178
1.	국내	178
2.	해외	179
V.	PBPK 모델기술 개발 전략	180
1.	PBPK 모델의 한계	180
2.	PBPK 모델의 한계 보완	181
03	마무리	182
	요약	182
	연습문제	183
	정답 및 해설	183
	참고문헌	184

10	전기생리학적 방법을 이용한 심독성평가법	186
01	들어가기	186
02	본론	188
I.	배경	188
	1. 심장의 기능	188
	2. 심독성	189
	3. 심독성 가이드라인의 이해	191
II.	현재 심독성평가에 대한 동향	192
	1. 현재 가이드라인에 대한 문제점 대두	192
	2. CiPA 프로젝트	192
III.	CiPA 신규 심독성 스크리닝 상세 내용	194
	1. 이온채널 실험을 통한 심근세포 활동전위 변화의 예측	194
	2. CiPA 인실리코(<i>in silico</i>) 모델 해석	202
	3. 줄기세포 유래 심근세포를 이용한 전기생리 실험과 해석	202
	4. 임상 심전도 평가와 적절한 마커의 선정	203
03	마무리	204
	요약	204
	연습문제	205
	정답 및 해설	205
	참고문헌	206
11	인실리코(<i>in silico</i>) 기반 화학물질 심독성평가 프로그램	208
01	들어가기	208
02	본론	210
I.	배경 및 기술 원리	210
	1. 배경	210
	2. 기술 원리	212
II.	대체모델로서의 장점(새로운 약물 심독성평가법에서 인실리코 모델의 출현)	220
	1. 기존 약물 심독성평가법의 문제점	220
	2. 새로운 약물 심독성 평가의 출현	221

III. 인증 시험법 현황	222
1. 개발자랩(Development Laboratory)	223
2. 사용자랩(Implementation Laboratory)	226
IV. 인실리코 모델의 개발 동향	227
1. O'Hara Rudy 심근세포 모델	227
2. 약동학적 모델의 추가(hERG 이온 채널)	227
3. 심근세포 모델(모델의 최적화; CiPAORdv1.0 모델)	228
4. Tor-ORd 모델(모델의 최적화)	228
03 마무리	230
요약	230
연습문제	231
정답 및 해설	232
참고문헌	233
12 인공지능 기반의 화학물질 유해성예측 모델	234
01 들어가기	234
02 본론	236
I. 인공지능 기술 개념 및 주요 알고리즘	236
1. 인공지능 기술 개념	236
2. 인공지능 주요 알고리즘	239
II. 인공지능 기반의 화학물질 설계 및 독성예측을 위한 요소 기술	246
1. 인공지능 기반의 신규 후보물질 탐색 프로세스	246
2. 화학물질 구조 표현 모델링	246
3. 화학물질 특성 및 독성에 대한 정량적 예측기술	247
4. 인공지능 예측 모델 성능 평가 및 최적화	247
III. 인공지능 기반의 독성예측 기술 연구 개발 동향	248
1. AnimalGAN	249
2. SafetAI	249
3. BERTox	250
4. PathologAI	251
03 마무리	252
요약	252
연습문제	253

정답 및 해설	253
참고문헌	254
13 의료기기 안전성평가에의 동물대체시험법 응용	256
01 들어가기	256
02 본론	258
I. 기술원리 및 배경	258
1. 기술원리	258
2. 해당 기술의 대체시험법 적용 히스토리	261
II. 대체시험법 모델로서의 장점	263
1. 시험기간의 단축	263
2. 시험의 재현성 확보	264
III. 인증시험법 현황	264
1. 의료기기 피부 자극성 시험 대체시험법	264
2. 의료기기의 생물학적 안전성 평가	267
IV. 개발 동향	267
1. 의료기기 피부 자극성 시험 대체시험법 적용	267
2. 의료기기의 눈 자극성 시험 대체시험법의 개발	268
3. 의료기기의 구강점막 자극시험 대체시험법의 개발	268
4. 의료기기의 과민성 시험 대체시험법의 개발	269
V. 기술 개발 전략	269
1. 대체시험법의 국제표준화 전략	269
2. 표준물질의 개발	270
03 마무리	271
요약	271
연습문제	272
정답 및 해설	273
참고문헌	274
찾아보기(국문 · 영문)	276