

**공중보건 위기대응 의약품 심사
사례집(민원인 안내서)**
- 동물규칙(Animal Rule) 적용 의약품 -

2022. 5.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

혁신제품심사팀

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

공중보건 위기대응 의약품 심사 사례집[민원인 안내서]

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침·안내서 중 동일·유사한 내용의 지침·안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침·안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침·안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법·시행령·시행규칙) 또는 행정규칙(고시·훈령·예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 일회성 지시·명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
<input type="checkbox"/> 정보제공 등 직원 교육용 자료입니까?		<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침·안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침·안내서 제·개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞ 지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 법령, 고시·훈령·예규와 같은 규정 또는 식약처장이 정한 특정한 사안에 대하여 그 절차 등의 내용을 알기 쉽게 풀어 설명하거나 식약처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞ 안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설·강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침·안내서 제·개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음.		
2022 년 5 월 3 일		
담당자 확 인(부서장)		윤나영 김희성

본 안내서는 해외 규제기관의 공중보건 위기대응 의약품 심사 사례에 대한 분석 및 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

또한 이 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식('~한다' 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한 본 안내서는 2022년 5월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실 관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ "민원인 안내서"란 민원인들의 이해를 돕기 위하여 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 설명하거나 특정 민원업무에 대한 행정기관의 대외적인 입장을 기술하는 것(식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 혁신제품심사팀(신속심사과)으로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-5065

팩스 : 043-719-5060

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1		2022.5.	제정

목 차

1. 개요	1
2. 미국 FDA 동물규칙 적용 사례	3
1) 미국 FDA 동물규칙 적용 사례 요약표	3
2) 미국 FDA 동물규칙 적용 사례	5
사례 1. 브롬화스티그민(pyridostigmine bromide)	5
사례 2. 시아노키트(hydroxocobalamin)	10
사례 3. 레바퀸(levofloxacin)	15
사례 4. 락시바쿠맙(raxibacumab)	20
사례 5. 엔스라실(anthrax immune globulin IV)	27
사례 6. 안탐(obiltoxaximab)	34
사례 7. 티폭스(tecovirimat)	39
사례 8. 템백사(brincidofovir)	44
사례 9. 뉴라스타(pegfilgrastim)	49
사례10. 류킨(sargramostim)	54

부록1. 국외 공중보건 위기대응 의약품 허가 심사 규정

가. 미국

나. 유럽

다. 일본

부록2. 미국 FDA 동물규칙 적용 품목 현황

1. 개요

공중보건상의 위기¹⁾를 신속하게 극복하기 위하여 위기대응을 위한 의료제품의 개발을 촉진하고 긴급 사용을 위한 공급 기반을 조성하는데 필요한 사항을 정하기 위한 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법(이하 특별법)」이 2021년 3월 9일 제정되었다. 특별법(제11조 조건부 품목허가)에서는 핵물질·생화학무기 등에 대한 유효성을 연구하기 위한 임상시험을 실시할 수 없음이 명백하다고 인정하는 예비 위기대응 의료제품에 대하여 다음의 자료 등을 제출하는 경우에는 해당 의료제품의 안전성과 유효성을 확증할 수 있는 임상시험 자료등을 제출할 것을 조건으로 품목허가를 할 수 있도록 하고 있다.

- 해당 의약품이 독성물질을 감소시키는 방법 등 그 의약품의 작용기전(作用機轉)이 병태생리학 등의 관점에서 합리적임을 설명하는 자료
- 동물을 대상으로 한 비임상시험 결과가 사람에게 대한 반응을 예측하기에 충분하다고 입증하는 자료
- 동물을 대상으로 한 비임상시험에서 사용된 평가변수가 사람의 생존가능성 향상 등 유의성과 관련이 있음을 명확하게 설명하는 자료
- 신청된 의약품에 대한 사람 또는 동물의 약물동태(藥物動態)·약물동력(藥物動力) 자료 등이 사람에게 적용할 적절한 투여량임을 설명하는 자료
- 그 밖에 해당 의약품의 안전성·유효성 입증 등과 관련하여 총리령으로 정하는 자료

식품의약품안전평가원에서는 특별법에 따른 의약품 및 생물약품 개발 중에 사람을

1) '공중보건 위기상황'이란 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」에 따른 감염병의 대유행(대유행이 현저히 우려되는 감염병의 발생을 포함한다.) 또는 탄저균·독성화학물질 등 생화학무기의 사용 등으로 인한 병의 발생이나 「원자력시설 등의 방호 및 방사능 방재 대책법」에 따른 핵물질 위협, 방사선비상, 방사능재난 등으로 국민의 생명·신체가 심각한 피해를 입거나 입을 수 있어 국가가 긴급하게 대처할 필요가 있는 상황을 말한다.

대상으로 유효성을 확인하는 임상시험이 비윤리적이거나 수행이 불가능할 때 사용할 수 있는 정보와 권고를 제공하고자 「공중보건 위기대응 의약품 심사 가이드라인」을 마련²⁾하였다. 해외 규제기관에서도 사람에서 임상시험이 어려운 탄저균, 방사선 물질 노출 등의 치료제 개발에 동물시험에서 유효성 등을 근거로 품목허가할 수 있는 가이드라인을 운영하고 있다. 또한 미국 FDA에서는 동물규칙 가이드라인³⁾을 적용하여 소만 신경 가스 중독 예방 치료제, 페스트 치료제 등의 품목을 허가한 바 있다.

본 사례집에서는 미국 FDA에서 동물모델 유효성 등을 근거로 허가된 공중보건 위기대응 의약품 허가 사례를 동물모델 선정 및 유효성 입증, 동물실험에서 사용된 평가변수의 적절성, 사람에서의 유효용량을 선정하기 위한 동물 및 사람의 약동학 자료에 대한 결과 등을 분석하여 제시하였다. 다만, 사례집에서는 품목허가에 필요한 모든 자료를 설명하는 것이 아니며, 사람에서 유효성 시험이 불가능하거나 비윤리적인 경우의 동물 모델 선정, 동물 및 사람 약동학 비교를 통한 사람 용량 산정, 사람에서 안전성 확인 등 관련된 내용만을 설명한다. 이는 공중보건 위기대응 의약품 심사 가이드라인에서 안내되어 있는 내용을 구체적으로 적용할 수 있는 다양한 사례를 통하여, 국내 공중보건 위기대응 의약품 허가 자료 준비에 도움이 되고자 한다.

2) 식품의약품안전처 누리집> 법령/자료> 법령정보>공무원지침서/민원인안내서

3) Product Development Under the Animal Rule (FDA, 2015)

2. 미국 FDA 동물규칙 적용 사례

1) 미국 FDA 동물규칙 적용 사례 요약표

① 화학적 물질에 의한 중대하거나 또는 생명을 위협하는 상태 개선 의약품

번호	제품명 (성분명)	신청사	효능·효과
사례 1	브롬화피리도스티그민 (pyridostigmine bromide)	US Army	소만 신경 가스 중독 예방
사례 2	시아노키트 (hydroxocobalamin)	EMD Pharmaceuticals, Inc	시안 중독 치료

② 생물학적 물질에 의한 중대하거나 또는 생명을 위협하는 상태 개선 의약품

번호	제품명 (성분명)	신청사	효능·효과
사례 3	레바퀸 (levofloxacin)	Jassen Pharmaceuticals, Inc.	페스트의 치료
사례 4	락시바쿠맙 (raxibacumab)	Human Genome Science, Inc	탄저병의 치료
사례 5	엔스라실 (anthrax immune globulin IV)	Emergent BioSolutions	탄저병의 치료
사례 6	안티 (obiltoximab)	Elusys Therapeutics, Inc.	탄저병의 치료
사례 7	티폭스 (tecovirimat)	SIGA Technologies, Inc.	천연두의 치료
사례 8	템백사 (brincidofovir)	Chimerix, Inc.	천연두의 치료

③ 방사선/핵의학적 물질에 의한 중대하거나 또는 생명을 위협하는 상태 개선 의약품

번호	제품명 (성분명)	신청사	효능·효과
사례 9	뉴라스타 (pegfilgrastim)	Amgen Inc.	골수억제를 유발하는 방사선 노출 환자의 생존율 증가 (급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상)
사례 10	류킨 (sargramostim)	Sanofi-Aventis	골수억제를 유발하는 방사선 노출 환자의 생존율 증가 (급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상)

2) 미국 FDA 동물규칙 적용 사례

사례 1. 브롬화피리도스티그민(pyridostigmine bromide)

사례 요약	
허가일자/분류	2003.02.05./의약품허가(NDA)
신청사	US army
제형/용량	(정제) 30 mg
투여경로	경구
효능.효과	소만 신경 가스 중독 예방
투여용량	소만 신경 가스에 노출되기 전에 8시간마다 30mg을 복용
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> • 브롬화피리도스티그민이 소만 신경가스로 유도된 '혈액중 아세틸콜린에스테라제 억제'를 감소시키는 방법에 대하여 작용기전을 제출하였음 • 동물모델(원숭이, Rhesus Monkeys에서 유효성 확인) <ul style="list-style-type: none"> * 평가변수: 생존율, 혈액 중 아세틸콜린에스테라제 억제율 • 원숭이와 사람의 약동학 자료 제출함

■ 개요

피리도스티그민 60 mg 정제는 1955년부터 중증 근무력증(myasthenia gravis)의 치료 목적으로 허가되어 사용되었으며, 미 국방부에서는 신경 작용제인 소만(Soman) 신경 가스*의 노출에 대한 예방을 목적으로 브롬화피리도스티그민 30 mg 정제에 대한 별도 허가를 신청하여 관련 자료가 검토되었으며, 군용으로만 사용할 수 있다.

*소만신경가스: 비가역적 아세틸콜린에스테라제 억제제

소만 신경 가스에 노출된 원숭이(Rhesus monkey)를 동물 모델로 선정하였으며, 평가변수는 약물 투여 후 생존율, 혈중 아세틸콜린에스테라제(AChE) 억제율

이다. 원숭이 노출-반응(exposure-response relationship) 곡선과 사람 및 원숭이를 약동학 비교를 통하여 사람에서 적정 용량을 설정하였다.

■ 작용기전

피리도스티그민은 가역적 아세틸콜린에스터레이즈 억제제로서, 아트로핀(atropine)과 프랄리독심(2-Pralidoxime)을 병용하여 신경독성 물질의 치료에 사용된다.

피리도스티그민은 근무력증을 치료하기 위하여 1일 60 mg용량부터 사용되며, 반감기는 약 3시간이다.

* (참고) 국내 허가

(효능효과) 중증 근무력증

(용법용량) 브롬화피리도스티그민으로서 1일 60 ~ 180 mg을 3회 분할하여 경구 투여

■ 동물에서의 유효성

신경독성물질인 소만의 치명적 효과에 관한 시험의 동물모델 선정 시, 카르복실 에스테르 가수분해효소가 소만을 해독하는 효과가 있기 때문에 선정 동물종에서 이 효소의 체내 농도가 중요한 요인이며, 토끼, 래트, 기니아피그, 원숭이에 대한 카르복실 에스테르 가수분해효소 혈중 농도 연구 결과를 고려하여 원숭이(Rhesus monkeys)을 동물모델로 선정하였다. 원숭이 또는 기니아피그에서의 소만신경가스에 대한 효력이 토끼나 설치류의 피리도스티그민의 효력에 비하여 사람과 유사하다.

피리도스티그민의 유효성을 확인하기 위하여 소만 신경가스 노출 5시간전에 원숭이(Rhesus monkeys)에게 1) 저용량: 피리도스티그민 1.2 mg/kg을 경구로 8시간 마다 6회 투여, 2) 고용량: 피리도스티그민 1.2 mg/kg 경구 1회, 1.8 mg/kg 경구 1회, 2.4 mg/kg 경구 4회를 순서대로 매 8시간마다 투여한 다음, 1)군과 2)군에 소만 신경가스를 노출하고 아트로핀과 프랄리독심을 근육주사로 투여하였다. 대조군은 비처리군, 아트로핀과 프랄리독심 근육주사 투여군으로 설정하였다.

피리도스티그민 투약군은 대조군에 비하여 생존율이 높았으며, 피리도스티그민

저용량군의 생존율(97%)과 고용량군의 생존율(92%)로 유효성은 유사하였다. 혈액 중 AChE의 농도를 평가하였으며, 저용량군에서는 원숭이에서 AChE 억제율은 23%, 고용량군에서의 AChE 억제율은 37%, 비처리군과 아트로핀과 프랄리독심 투약군은 AChE 억제율 0%였다. 시험 결과를 바탕으로 원숭이에서의 피리도스티그민의 유효용량은 1.2 mg/kg로 선정하였다.

* 소만가스 등 신경가스 중독 시 아트로핀과 프랄리독심 두 가지 약물을 투한다. 아트로핀은 무스카린 수용체에 아세틸콜린과 경쟁적으로 결합하여 아세틸콜린이 무스카린 수용체에 결합하는 것을 억제한다. 프랄리독심은 아세틸콜린에스테라제를 재활성화한다.

소만 신경가스 노출 45분전에 원숭이(Rhesus monkeys)에게 피리도스티그민 0, 4.0, 8.4, 24 μ g/kg을 근육주사로 투여하였다. 예비연구에서 아세틸콜린 억제를 위한 피리도스티그민의 최고혈중농도 도달시간(T_{max})이 45분임을 확인하였다. 소만 신경가스 LD₅₀의 5배 용량인 32.5 μ g/kg을 노출하였으며, 아트로핀(0.4 mg/kg)과 프랄리독심(25.7 mg/kg)을 소만 신경가스 노출 1분후에 투여하였다. 48시간 후 대조군, 4.0, 8.4, 24 μ g/kg에서 개체의 생존은 각각 0/4, 8/10, 9/10, 7/10마리였다.

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 동물모델에서의 용량-반응 관계 확인

용량-반응 관계에 대한 시험은 기본적으로 원숭이에게 아트로핀과 2-프랄리독심을 병용 투여하였으며, 단회용량과 다회용량으로 나누어 실험하였다. 단회용량 연구 3개에서 브롬화피리도스티그민 4, 8.4, 12.2, 24 μ g/kg 근육주사(경구투여일 경우 13.1, 27.5, 40, 78.6 μ g/kg 해당 용량)로 투여하고 48시간 후 생존율을 확인하였다. 다회용량 연구에서 피리도스티그민 364, 728 μ g/kg 근육주사(경구투여로 1.2 mg/kg, 2.4 mg/kg 해당 용량)을 1일 3회 2일간 투여하였으며, 48시간 후 생존율을 확인하였다. 이 시험에서 용량과 생존과의 연관성을 나타내지 않았으며, 투여한 용량이 저용량일 경우 생존과의 연관성을 입증하기에는 적절하지 않은 것으로 판단하였다. 피리도스티그민 투여 후 80%의 생존을 확인하기 위해서는 근육주사 시 약 6 ~ 1000 μ g/kg의 용량범위를 설정해야

함을 확인하였다.

2) 동물모델에서의 피리도스티그민의 약동학

원숭이(Rhesus monkeys)에 0.3, 0.6, 1.2 mg/kg에 해당하는 양을 단회 경구 투여하여, 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)와 최고혈장농도(C_{max}), 클리어런스(CL)를 확인하였다.

용량(mg)	체중당 평균용량 (mg/kg)	AUC (ng*hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL (mL/min)	CL (L/hr/kg)
1.0	0.303	61.3±24.7	14.9±9.6	351.7±188	8.4±7.41
2.2	0.604	114.9±54	26.6±11.2	396.5±274	6.65±4.67
4.3	1.18	156.5±66	44.7±22.8	491.6±140.8	8.29±2.89

3) 사람에서의 피리도스티그민의 약동학

남성 30명, 여성 30명에서 피리도스티그민의 약동학을 확인하였다. 피리도스티그민 30mg을 경구로 8시간마다 21일동안 투여하였으며, 최초 투여와 마지막 투여 시에는 절식을 하였다. C_{max} 는 22.8±7.5 ng/mL, AUC는 110.6±40.8 ng·hr/mL이었다. 약동학 시험에서 C_{max} , AUC, CL에서 성별간의 차이는 없었으나, 1일째에 비하여 22일째 시험에서 남녀모두 AUC는 증가하고, CL은 34% 감소하였다.

4) 사람에서의 용량 예측

원숭이에서 피리도스티그민의 용량-반응 곡선, 사람과 원숭이의 피리도스티그민 약동학 특성을 통하여 사람에서의 용량을 예측하였다. 이때 외삽을 위해서 다음의 추정이 기본이 되며, 원숭이에서 선정된 용량 피리도스티그민 1.2 mg/kg 투여 시 AUC에 대한 사람에서의 CL 등 약동학 파라미터를 적용하여 유효 용량을 산출하였다. 사람에서의 용량은 1일 3회 피리도스티그민 30 mg 경구 투여로 선정하였으며, 투여 시 사람에서의 혈중 아세틸콜린에스터라제 억제율은 20 ~ 40%이다.

- 원숭이의 피리도스티그민 약동학은 사람의 약동학을 반영함

- 원숭이의 피리도스티그민 약력학은 사람의 약력학을 반영함
- 원숭이와 사람의 약동학은 선형성을 가짐

■ 사람에서 안전성 확인

사람에서의 안전성 확인에 대한 자료로서 전쟁 중 실사용(1 ~ 7일동안 브롬화 피리도스티그민 30 mg을 8시간마다 경구투여) 후 이상반응에 대한 자료를 제출하였다. 발생한 이상반응 고찰 결과, 심각하거나 예측불가능한 이상반응은 아니었으며, 오심과 설사와 같은 경미한 이상반응이 었다. 또한, 근무력증의 치료로 피리도스티그민의 용량은 1일 180 mg으로 소만신경가스 중독 치료에 비하여 높은 용량 및 장기간으로 투여하므로 안전성이 확립되었다고 판단되었다.

■ 기타사항

미국허가	<input type="checkbox"/> 패스트트랙	-
	<input checked="" type="checkbox"/> 우선심사	-
	<input type="checkbox"/> 희귀의약품	-
유럽허가	브롬화피리도스티그민은 유럽(독일)에서 저용량에서 근육이완제로 허가사항이 있으며 소만 신경가스의 중독치료에 대해서는 허가 없음	

사례 2. 시아노키트(hydroxocobalamin)

사례 요약	
허가일자/종류	2006.12.15./의약품허가(NDA)
신청사	EMD Pharmaceuticals, Inc
제형/용량	(주사제) 5 g/바이알, 2.5 g/바이알 히드록소코발라민 5 g 1바이알, 스파이크, 정맥 투여 세트로 구성
투여경로	정맥투여
효능.효과	시안 중독 치료
투여용량	성인에서 5 g을 15분 동안 정맥 점적투여로 시작용량 설정 (시아노키트 5 g에 0.9%염화나트륨 200 mL으로 희석하여 투여) 중독정도에 따라 5 g을 더 투여하여 총 10 g까지 투여할수 있음 환자상태에 따라 주입시간을 2시간까지 연장할 수 있음
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> • 시안중독치료에 대한 시아노키트의 작용기전을 제출함 • 동물모델(개, Beagle dogs에서 유효성 확인) * 평가변수: 생존율 • 개와 사람의 약동학 자료 제출함

■ 개요

시아노화물(cyanide)은 빌딩 건설, 자동차, 인테리어에 사용되는 물질의 제조과정에서 주로 사용된다. 시아노화물 중독은 화재현장에서 흔히 일어나며, 시아노화물은 합성 또는 플라스틱 물질뿐만 아니라 나무, 종이, 실크 같은 천연물질의 불완전 연소로 생성된다. 시아노화물은 화재 연기 독성물질로 일산화탄소(CO)만큼 위험하며, 중독 시 즉각적으로 치료해야 한다. 또한 시아노화물은 쉽게 이용가능하기 때문에 테러에 사용될 가능성도 있다. 시아노화물 중독은 흡입, 복용, 피부접촉을 통해 일어난다.

히드록소코발라민은 비타민12 결핍으로 인한 거대적아구성 빈혈(Megaloblastic anemia)과 관련된 다발성신경염(multiple sclerosis)의 치료에 사용된다.

* (참고) 국내 허가

(효능효과) 비타민 B12결핍으로 인한 거대적아구성 빈혈과 관련된 다발성신경염의 치료

(용법용량) 히드록소코발라민으로서 1일 5회 5,000 μ g을 근육주사 또는 정맥주사한다.

시아노키트의 유효성 평가를 위하여 개(Beagle dogs)를 동물 모델로 선정하였으며, 개의 노출-반응 곡선, 사람 및 개의 약동학 프로파일 비교, 후향적 연구 고찰을 통하여 사람에서의 적정 용량을 설정하였다.

동물시험은 사람에서의 반응이 예측 가능한 한가지 동물종(개)에서 유효성을 입증하였으며, 평가변수는 약물 투여 후 생존율이였다.

■ 작용기전

시아노키트의 주성분인 히드록소코발라민은 비타민 B12의 전구체로서, 시안화물과 직접 결합하여 비타민 B12 형태인 시아노코발라민으로 변한 다음 소변으로 배설된다. 히드록소코발라민의 장점은 메트헤모글로빈이 생성되지 않아 산소운반능력이 저하되지 않는다는 점이다.

■ 동물에서의 유효성

효력을 확인하기 위하여 시험동물은 개(Beagle dog)로 선정하였으며, 정맥으로 시안화칼륨을 투여하여 3분간 무호흡 상태가 되면 시안화칼륨 투여를 정지하고, 히드록소코발라민을 투여시작하면서, 동시에 기계호흡을 시킨다. 대조군은 식염수를 투여하고, 히드록소코발라민 투약군은 저용량(75 mg/kg), 고용량(150 mg/kg) 투여한다. 투여 후 4시간, 14일 후에 생존율을 확인하였다. 시험결과에서 히드록소코발라민의 유효성은 용량 의존적임을 입증하였다. 75 mg/kg, 150 mg/kg 투여량은 70 kg 성인의 5 g, 10 g 해당량이다.

	대조군 (n=17) 사망 개체수 (사망률, %)	시험군	
		75 mg/kg (n=19) 사망 개체수 (사망률, %)	150 mg/kg (n=18) 사망 개체수 (사망률, %)
1시간	3 (17.6%)	1 (5.3%)	0 (0%)
4시간	10 (58.8%)	1 (5.3%)	0 (0%)
8일	14 (82.4%)	4 (21.1%)	0 (0%)
15일	14 (82.4%)	4 (21.1%)	0 (0%)

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 동물모델에서의 약동학

동물모델을 개로 선정하고 히드록소코발라민 150 mg/kg을 정맥점적투여한 후 혈중의 유리 코발라민과 총 코발라민의 최고혈장농도(C_{max}), 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)을 분석하였다.

용량(mg/kg)	C_{max} (μ g/kg)	AUC(μ g · h/mL)
유리 코발라민		
150(M)	410±54	308±32
150(F)	429±31	304±22
총 코발라민		
150(M)	773±66	2350±180
150(F)	922±73	304±22

2) 사람에서의 약동학

사람에게 히드록소코발라민 75, 150 mg/kg을 정맥점적투여한 후 혈중의 유리 코발라민과 총 코발라민의 C_{max} , AUC를 분석하였다. 히드록소코발라민 75 mg/kg 투여군에서 유리 코발라민의 C_{max} 는 $112.7 \pm 20.8 \mu$ g/kg, AUC는 $394 \pm 36.9 \mu$ g · h/mL이며, 총 코발라민의 C_{max} 는 $579.0 \pm 112.6 \mu$ g/kg, AUC는 $9422.9 \pm 2991.6 \mu$ g · h/mL이었다. 히드록소코발라민 150 mg/kg 투여군에서 유리 코발라민의 C_{max} 는 $197.2 \pm 40.3 \mu$ g/kg, AUC는 $813.8 \pm 153.3 \mu$ g · h/mL이며, 총 코발라민의 C_{max} 는 $995.3 \pm 149.1 \mu$ g/kg, AUC는 $15681.1 \pm 2571.5 \mu$ g · h/mL이었다.

3) 사람에서의 용량 예측

동물 모델에서 히드록소코발라민의 투여 용량, 히드록소코발라민의 하이드록시기와 시안화물(1:1 결합)의 결합 정보, 사람에서 혈액 중 시안화물의 치사량(성인 70 kg에서의 치사량 약 2.7 mmol) 및 유효한 문헌 데이터, 후향적 연구를 기반으로 설정하였다. 추가적으로 동물모델에서의 독성동태를 확인하였으며, 동물모델에서의 최대무독성량(NOAEL)은 300 mg/kg이며 이는 사람에서는 20 g해당량이다.

또한, 후향적 연구 4편을 참고하였으며 간략한 개요는 다음과 같다.

- 후향적 연구 1에서 연기를 흡입한 69명의 환자(남성 33명, 여성 36명)에게 히드록소코발라민을 5.0 g에서 15.0 g을 30분동안 투여하였다. 이중 50명(72%)이 생존하였다.
- 후향적 연구 2에서 연기를 흡입한 61명의 환자(남성 30명, 여성 31명)에게 히드록소코발라민을 2.3 g에서 15.0 g을 투여하였다.
- 후향적 연구 3에서는 시안중독 환자 13명, 연기를 흡입한 환자 1명에 대하여 5 ~ 20 g을 투여하였다.
- 후향적 연구 4에서 연기를 흡입한 환자 101명에 대하여 시아노킷 1.0 ~ 10.0 g을 투여하였으며, 이중 84명은 생존하였으며, 17명은 사망하였다.

동물모델의 유효성과 사람에서 내약성을 고려하여 유익성-위험성을 판단하였을 때 히드록소코발라민 5 g투여는 적절하며, 10 g까지 증량이 필요한 경우 혈압, 과민반응 등이 나타날 수 있으므로 주의 깊게 모니터링이 필요하다.

■ 사람에서 안전성 확인

건강한 성인에서 안전성 및 시안노출이 없는 경우 히드록소코발라민 투여 시 위험성과 관련된 내약성을 확인하였다. 히드록소코발라민 투여 후 용량 의존적인 고혈압이 유발되었으나 히드록소코발라민 투여 중지 후 몇시간 내에 소실되었다. 시안중독환자에게서 전형적으로 나타나는 저혈압, 쇼크 등을 고려하면, 히드록소코발라민 투여 후 고혈압은 잠재적인 유익성으로 고려될 수 있다.

사람에서 안전성은 2.5, 5, 7.5, 10 g 투여시 5 g까지는 내약성이 우수하고 이상반응

발현 빈도가 낮았으나, 7.5 g, 10 g에서는 용량 의존적으로 이상사례 발현 빈도가 높아졌다.

고혈압 이외의 가장 흔한 이상반응은 발진, 과민반응, 피부 붉어짐, 뇨의 붉은 색 변화 등이며, 이러한 변화는 약물 투여 직후부터 나타난다.

■ 기타사항

미국FDA	<ul style="list-style-type: none"> ■ 패스트트랙 ■ 우선심사 	2006.3.24.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ 희귀의약품 	2003.11.25.
유럽EMA	<ul style="list-style-type: none"> • 허가일자: 2009.04.20. • 효능효과: 시안중독환자의 치료 • 동일 품목이 등록되어 있으며, 심사 시 검토된 자료 동일 	

사례 3. 레바퀸(levofloxacin)

사례 요약															
허가일자/종류	최초허가일자: 1996.12.20./의약품허가(NDA) 탄저병 추가: 2004.11.24 페스트 추가: 2012.04.27.														
신청사	Jassen Pharmaceuticals, Inc.														
제형/용량	(정제) 250 mg, 500 mg, 750 mg (주사제) 250 mg/50 mL, 500 mg/100 mL, 750 mg/150 mL (내용액제) 25 mg/mL														
투여경로	경구, 정맥투여														
효능.효과	세균감염에 의한 폐렴, 부비동염, 기관지염, 피부감염, 전립선염, 요로감염, 신우신염 탄저병 6개월 이상의 소아 및 성인의 <i>Yersinia pestis</i>(<i>Y.pestis</i>)에 의한 폐렴성 페스트 및 패혈증 페스트를 포함하는 페스트의 치료														
투여용량	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">24시간마다 투여량</th> <th style="text-align: center;">투여기간</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">탄저병</td> <td>노출후 50 kg이상 성인 및 소아 500 mg</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">60일</td> </tr> <tr> <td>50 kg미만의 소아 또는 6개월이상의 신생아 8 mg/kg 1일 2회 투여 (250 mg/dose를 초과하지 않는다.)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">페스트</td> <td>50 kg이상 성인 및 소아 500 mg</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">10~14일</td> </tr> <tr> <td>50 kg미만의 소아 또는 6개월이상의 신생아 8 mg/kg 1일 2회 투여 (250 mg/dose를 초과하지 않는다.)</td> </tr> <tr> <td>그 외 세균감염</td> <td>최대 750 mg</td> <td style="text-align: center;">최대 28일</td> </tr> </tbody> </table>		24시간마다 투여량	투여기간	탄저병	노출후 50 kg이상 성인 및 소아 500 mg	60일	50 kg미만의 소아 또는 6개월이상의 신생아 8 mg/kg 1일 2회 투여 (250 mg/dose를 초과하지 않는다.)	페스트	50 kg이상 성인 및 소아 500 mg	10~14일	50 kg미만의 소아 또는 6개월이상의 신생아 8 mg/kg 1일 2회 투여 (250 mg/dose를 초과하지 않는다.)	그 외 세균감염	최대 750 mg	최대 28일
	24시간마다 투여량	투여기간													
탄저병	노출후 50 kg이상 성인 및 소아 500 mg	60일													
	50 kg미만의 소아 또는 6개월이상의 신생아 8 mg/kg 1일 2회 투여 (250 mg/dose를 초과하지 않는다.)														
페스트	50 kg이상 성인 및 소아 500 mg	10~14일													
	50 kg미만의 소아 또는 6개월이상의 신생아 8 mg/kg 1일 2회 투여 (250 mg/dose를 초과하지 않는다.)														
그 외 세균감염	최대 750 mg	최대 28일													
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> • 레바퀸(레보플록사신)은 최초 허가 시 폐렴 등 세균성 감염질환을 적응증으로 하였으며, 이후 탄저병과 페스트를 추가하였음 • 페스트에 대한 레보플록사신의 작용기전을 제출하였음 • 동물모델(원숭이, Africa Green Monkeys에서 유효성 확인) * 평가변수: 생존율 • 원숭이에 대한 약동학 자료 제출함 														

■ 개요

레보플록사신은 플루오로퀴놀론계 항균제로 1996년에 시판 승인을 받았다. 다양한 세균감염에 광범위하게 사용되고 있다. 탄저병을 일으키는 *B.anthraxis*와 페스트의 원인인 *Y.pestis*는 생물학적 테러의 매개체로 사용될 가능성이 있어 미 FDA는 레바퀸의 적응증으로 탄저병과 페스트를 추가 승인하였다. 다음의 사례는 페스트를 적응증으로 추가할 때의 심사 사례이다. 이때 페스트의 유행률이 낮아 연구가 불가능하고 윤리적인 이유로 인하여 임상시험이 불가능 하므로 유효성을 확인하기 위하여 동물모델로 아프리카초록원숭이(Africa Green Monkeys)에 대한 유효성 평가자료를 제출하였으며 평가변수는 약물투여 후 생존율이다.

■ 작용기전

광범위한 그람 양성균 및 음성균에 대해 활성을 가지며 다양한 부위의 감염증 치료에 사용된다. 병원균의 DNA gyrase를 억제함으로써 DNA의 복제와 전사를 방해하고, 궁극적으로 병원균의 단백질 합성을 억제한다.

■ 동물에서의 유효성

<사람과 원숭이의 폐 페스트 발병 양상 비교>

	사람	원숭이
질병 경과 일자	2 ~ 9일	2 ~ 9일
발열 여부	모든 사례에서 발열 증상 발생	모든 사례에서 발열 증상 발생
<i>Y.pestis</i> 검출	객담에서 100%양성	혈액, 폐, 콧물에서 100%양성
맥박	상승	상승
흉부 방사선	양측 폐침윤(90%)	양측 폐침윤(80%)
폐조직 병리학	폐 경화, 염증침윤, 혈액성 삼출물, 기관지성폐렴, 간균	세균 감염, 부종, 출혈, 염증침윤, 기관지성폐렴, 녹막피브린

원숭이를 헤드 전용 에어로졸 챔버에 넣고 폐렴 페스트 환자에서 분리된 *Y.pestis* 균주 CO92를 100×50 LD₅₀(1 LD₅₀=*Y.pestis* 집락 형성 단위) 용량으로 노출시켰다.

페스트 균 노출직전에 체적 혈량 측정기로 측정된 사용하여 실제 노출량을 계산한 결과, 연구 전반에 걸친 실제 용량은 3 ~ 1150 LD₅₀ 범위였다. 원숭이를 대상 4개연구에서 최소 페스트균 20 LD₅₀ 노출 시 발병되었다.

질병의 가장 두드러진 특징으로는 발열과 균혈증이며 2-3일 이내에 증상이 발현된다. 일반적으로 빈호흡과 빈맥은 발열과 동시에 발생한다. 흉부 방사선 사진을 통해 초기에 국소 침범과 함께 작은 침윤으로 시작하여 사망 시 폐렴과 일치하는 다엽성 혼탁으로 진행된 폐침윤을 나타낸다.

각 동물에 대해 레보플록사신 투여방법은 사람에게 1일 1회 레보플록사신 500 mg 투여 했을 때 해당하는 혈중농도를 목표로 하였다.

39°C 이상 발열이 1시간 이상 지속되는 원숭이에 레보플록사신 80 mg/kg을 30분간 점적정맥주사 투여 후 12시간 후에 2 mg/kg 30분간 점적정맥주사 투여 (8/2 mg/kg 요법*)를 10일간 지속하였다. 동물은 매일 2회 관찰하고 이식된 텔레미터를 통해 노출 후 최대 28일 동안 심박수, 호흡수 및 온도를 지속적으로 모니터링 했다. 투여 후 28일째 레보플록사신 투여군과 대조군(생존률 0%)을 비교한 결과, 시험군은 17마리 중 16마리가 생존하는 94%의 생존률을 보였다.

* 8/2 mg/kg 요법: 80 mg/kg 30분 정맥주사 투여 후 12시간 후에 2 mg/kg 정맥주사로 30분간 투여하는 것이며, 사람에서 500 mg을 정맥주사로 1회 주사하는 것과 동일한 용량에 해당됨

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

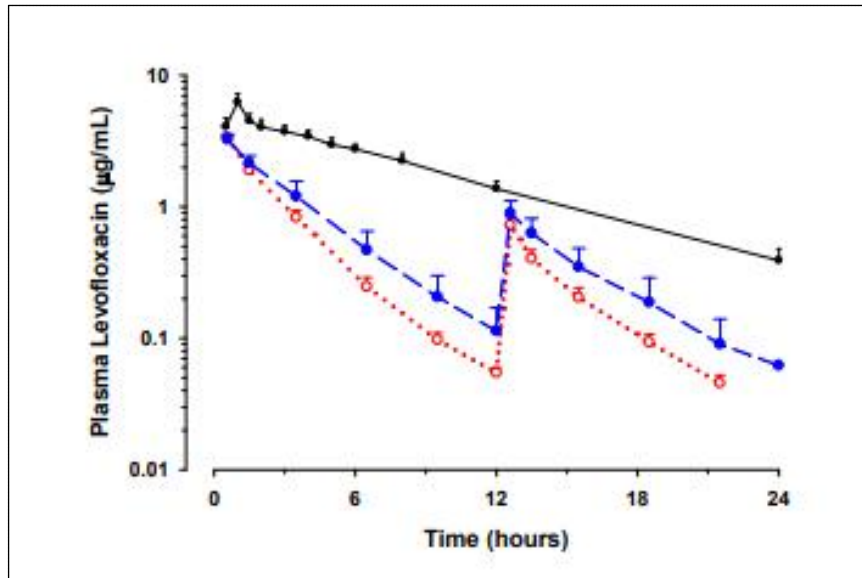
1) 동물모델에서의 레보플록사신의 약동학

원숭이에 8/2 mg/kg 정맥투여 요법 후 약물 투여 전 및 투여 5분, 1, 3, 6, 9, 12 시간 후 혈액에서 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)은 $11.9 \pm 3.13 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, 최고혈장농도(C_{max})은 $3.3 \pm 0.27 \mu\text{g/mL}$, 반감기(T_{1/2})는 2.69 ± 0.42 시간이었다.

2) 사람에서의 레보플록사신의 약동학

사람에게 레보플록사신 500 mg을 1일 1회 점적정맥투여하였을 때 혈중농도가 *Y.pestis*의 항생제최소억제농도(MIC) $0.03 \mu\text{g/mL}$ 을 상회하며, 원숭이에서의 반감기는 사람에서보다 짧았다. 혈액에서 AUC는 $48.3 \pm 5.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$, C_{max}는 $6.2 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$,

$T_{1/2}$ 는 6.4 ± 0.7 시간 이었다. 사람에서의 노출정도가 동물에서의 최대 노출정도를 초과하는 결과를 나타내었다. 또한 사람에서의 약동학 프로파일이 원숭이의 약동학 프로파일을 상회하였다. 원숭이의 C_{max} 는 사람의 C_{max} 의 50%였으며, 원숭이의 AUC는 사람의 AUC의 75%였다.



<사람과 동물에서 정맥투여 후 레보플록사신의 혈중 농도 비교>

검은색: 사람에서 레보플록사신 500mg 정맥주사 1회 투여 후 혈중 농도
 파란색: 수컷 원숭이에서 레보플록사신 8/2 mg/kg 요법 후 혈중 농도
 빨간색: 암컷 원숭이에서 레보플록사신 8/2 mg/kg 요법 후 혈중 농도

4) 사람에서의 용량 예측

페럼 페스트 병리 및 레보플록사신의 작용기전은 잘 알려져 있다. 아프리카 녹색원숭이는 사람과 비슷한 발병양상을 가지고 있어 생물 테러 관련 질병인 페스트에 대한 효력을 평가하는데 적합한 모델이다. 따라서, 동물모델에서의 유효성 및 약동학 자료와 사람에서 약동학 자료 시뮬레이션을 통하여 1일 1회 500 mg을 투여량으로 설정하였다.

■ 사람에서 안전성 확인

페스트 적응증 추가를 위한 사람에서 안전성 평가는 이루어지지 않았으나, 레보플록사신 투여시 안전성 프로파일은 29개 3상 임상시험을 통합한 7,537명에서 이루어진 바 있었다. 가장 흔한 약물이상반응(3%이상)은 구토, 두통, 설사, 불면, 변비, 현기증이며, 근무력증을 가진 환자에서 건염, 힘줄파열, 근육 약화의 악화가 관찰되어 경고항에 이상사례로 기재되었다.

또한, 사람에서는 FDA에서 최초 허가 시 안전성에 대한 평가를 하였으며, 이에 대한 결과는 품목 라벨에 반영되어 있다.

■ 기타사항

유럽허가현황	<ul style="list-style-type: none">• 동일품목에 대한 허가는 없음• 사노피사 Tavanic(레보플록사신) 허가 시 탄저병에 대하여 in vitro 자료, 비임상자료, 약물동태학 자료 제출하였으나 EMA허가는 계류중• 사노피사 Tavanic(레보플록사신)의 각 국가별 허가에서는 페스트 적응증 없음
---------------	--

사례 4. 락시바쿠맙(raxibacumab)

사례 요약	
허가일자/종류	2012.12.14./생물학적제제허가(BLA)
신청사	Human Genome Science, Inc
제형/용량	(주사제) 50 mg/mL
투여경로	정맥투여
효능.효과	소아와 성인에서 <i>Bacillus anthracis</i> 에 의한 흡입성 탄저병의 치료를 위하여 다른 항생제와의 병용요법 또는 가능하거나 적절한 치료법이 없을 경우 예방적 조치
투여용량	2시간 15분 동안 정맥점적 주사로 희석 투여 성인: 40 mg/kg 50 kg 이상의 소아: 40 mg/kg 15 ~ 50 kg 소아: 60 mg/kg 15 kg미만 소아: 80 mg/kg
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> 탄저병에 대한 락시바쿠맙의 작용기전 제출 동물모델: 원숭이(cynomolgus macaques), 토끼(New Zealand White rabbits) * 평가변수: 생존율 원숭이와 사람의 약동학 자료 제출함

■ 개요

탄저병은 외독소(exotoxin)를 생성하는 그람 양성 박테리아인 탄저균(*Bacillus anthracis*)에 의해 발생한다. 탄저병의 치료는 탄저균 사멸하는 항균 치료와 탄저균이 생성하는 독소인 치사 독소(Lethal factor, LF) 및 부종 독소(Edema factor, EF)를 중화하는 것을 목표로 한다. 따라서, 탄저병 치료를 위하여 재조합 인간 단일클론항체(recombinant, fully human, IgG1 λ monoclonal antibody)인 락시바쿠맙을 개발하였다.

락시바쿠맵이 탄저균이 생성하는 방어 항원(Protective antigen, PA)에 높은 친화력으로 결합하여 세포를 보호한다는 연구결과와 뉴질랜드 흰토끼(New Zealand White rabbits) 및 원숭이(cynomolgus macaques) 동물모델을 이용하여 탄저병 치료에서 락시바쿠맵 유효성을 평가하는데 사용했다.

동물시험은 사람에서의 반응이 예측 가능한 두가지 동물종(토끼, 원숭이)에서 유효성을 입증하였으며, 평가변수는 약물 투여 후 생존율이었다.

■ 작용기전

락시바쿠맵은 탄저균이 분비하는 방어 항원(PA)과 결합하여 탄저병 부종인자(EF) 및 치사인자(LF)의 방어항원 매개 세포 침입을 방지한다. 락시바쿠맵은 탄저균에 대한 직접적인 항균 활성이 알려져 있지 않기 때문에 적절한 항생제와 함께 투여한다.

■ 동물에서의 유효성

① 원숭이에서 유효성

㉠ 락시바쿠맵 단독 투여

건강한 원숭이에게 탄저균 $200 \times LD_{50}$ 을 흡입 노출 후 락시바쿠맵 20 mg/kg과 40 mg/kg을 정맥주사로 투여하고, 28일까지 투여군과 대조군의 생존율을 관찰하였다. 대조군은 28일에 모두 사망하였으며, 20 mg/kg투여군은 41.7%, 40 mg/kg투여군은 69.2%생존율을 나타내었다.

㉡ 락시바쿠맵과 시프로플록사신 병용 투여

건강한 원숭이에게 탄저균 흡입 노출 후 락시바쿠맵 40 mg/kg와 시프로플록사신 75 mg/kg을 정맥주사로 투여하고, 대조군은 시프로플록사신 75 mg/kg을 정맥주사로 투여하였다. 28일까지 투여군과 대조군의 생존율을 관찰하였다.

② 토끼에서 유효성

㉞ 락시바쿠맵 단독 투여

토끼에게 $200 \times LD_{50}$ 용량의 탄저균 포자에 노출시켜 흡입 탄저병 모델을 만들었다. 토끼모델에 락시바쿠맵 40 mg/kg 투여군 및 대조군 결과, 락시바쿠맵 투여군은 43% 생존했다. 락시바쿠맵 투여군 11마리는 14일째 균혈증이 없었지만 사망한 동물의 뇌척수액에서 탄저균이 발견되었다.

락시바쿠맵의 탄저병에 대한 예방효과를 평가하기 위하여 토끼에게 탄저균 노출 10, 12, 24, 36 시간 후에 락시바쿠맵 40 mg/kg 정맥주사를 투여하고 생존율을 확인하였다. 대조군에서는 1(생존개체수)/12, 0시간 투여군에서는 12/12, 12시간 투여군에서는 12/12, 24시간 투여군에서는 6/12, 36시간 투여군에서는 5/12의 생존율을 나타내었다.

㉟ 락시바쿠맵과 레보플록사신 병용 투여

뉴질랜드 흰토끼에 레보플록사신 50 mg/kg 정맥투여, 레보플록사신 50 mg/kg 및 락시바쿠맵 40 mg/kg 병용 투여하고 28일동안 관찰하였다. 레보플록사신 및 락시바쿠맵 투여군은 28일까지 82%생존, 레보플록사신 투여된 동물은 65%가 생존했다. 이 결과는 항생제와 락시바쿠맵을 함께 탄저병 치료에 사용할 때의 생존율 증가의 이점을 예측할 수 있게 한다.

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 동물모델에서의 락시바쿠맵의 약동학

① 원숭이에서 약동학

㉞ 락시바쿠맵 단독 투여

건강한 원숭이에게 탄저균 $200 \times LD_{50}$ 을 흡입 노출 후 락시바쿠맵 20 mg/kg과 40 mg/kg을 정맥주사로 투여하였다. 최고혈장농도(C_{max}), 최저혈중농도 비교(C_{min}), 일차 파라미터(V_1 , CL , V_2 , CLD_2 , 잔류변동성(residual variability)) 및 이차 파

라미터(AUC_{0-inf} , $T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$, MRT , V_{ss})를 비교 분석 하였다.

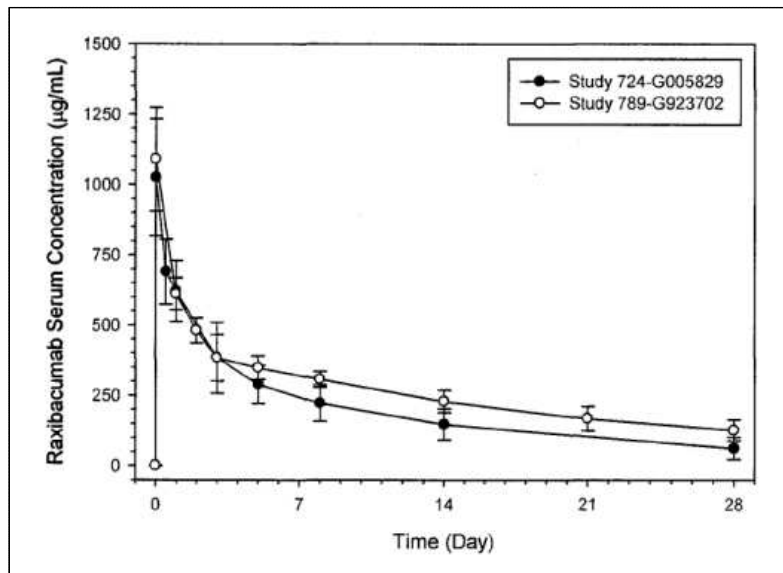
㉔ 락시바쿠맙과 시프로플록사신 병용 투여

건강한 원숭이에게 탄저균 흡입 노출 후 락시바쿠맙 40 mg/kg와 시프로플록사신 75 mg/kg을 정맥주사로 투여하고, 대조군은 시프로플록사신 75 mg/kg을 정맥 주사로 투여하였다. C_{max} , C_{min} 일차 파라미터(V_1 , CL , V_2 , CLD_2 , 잔류변동성(residual variability)) 및 이차 파라미터(AUC_{0-inf} , $T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$, MRT , V_{ss})를 비교 분석 하였다.

<락시바쿠맙 단독투여와 항생제 병용투여 시 약동학 비교>

파라미터	락시바쿠맙 단독투여	락시바쿠맙/시프로플록사신 병용투여
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	990	1060
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	6491	10782
$T_{1/2\beta}$ (day)	10.14	16.72
V_{ss} (mL)	288	256
CL (mL/day)	20	11

원숭이에서 락시바쿠맙과 시프로플록사신을 병용투여한 경우 락시바쿠맙을 단독 투여하였을 때에 비하여 CL 은 낮고 AUC 는 높았으며, C_{max} 의 차이는 없었다.



<시프로플록사신 병용투여에 대한 락시바쿠맙의 혈중 농도 비교 그래프>

② 토끼에서 약동학

㉠ 락시바쿠맵 단독 투여

뉴질랜드 흰토끼에게 200×LD₅₀ 용량의 탄저균 포자에 노출시켜 흡입 탄저병 모델을 만들었다. 토끼모델에 락시바쿠맵 40 mg/kg 투여 후 C_{max}, C_{min} 비교, 일차 파라미터 (V₁, CL, V₂, CLD₂, 잔류변동성(residual Variability)) 및 이차 파라미터(AUC_{0-inf}, T_{1/2α}, T_{1/2β}, MRT, V_{ss})를 비교 분석 하였다.

㉡ 락시바쿠맵와 레보플록사신 병용 투여

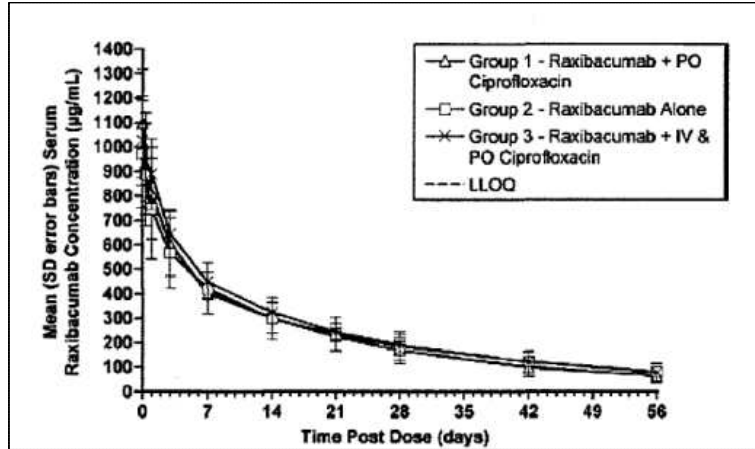
뉴질랜드 흰토끼에 레보플록사신 50 mg/kg 정맥투여, 레보플록사신 50 mg/kg 및 락시바쿠맵 40 mg/kg 병용 투여 후 C_{max}, C_{min} 비교, 일차 파라미터(V₁, CL, V₂, CLD₂, 잔류변동성(residual Variability)) 및 이차 파라미터(AUC_{0-inf}, T_{1/2α}, T_{1/2β}, MRT, V_{ss})를 비교 분석 하였다.

<락시바쿠맵 단독투여와 항생제 병용투여 시 약동학 비교>

파라미터	락시바쿠맵 단독투여	락시바쿠맵/레보플록사신 병용투여
C _{max} (μg/mL)	919	928
AUC _{0-∞} (μg · day/mL)	3424	4361
T _{1/2β} (day)	4.01	4.49
V _{ss} (mL)	196	59
CL(mL/day)	36	Ab negative: 32 Ab positive: 64

2) 사람에서의 약동학

락시바쿠맵 40 mg/kg를 정맥주사로 단일투여 받은 건강한 성인에 대한 약동학을 평가하였다. 이 분석을 기반으로 1) 성별(여성, 남성), 인종(비백인, 백인) 또는 연령(노인, 젊은층)에 따른 약동학 분석, 2) 1일째 락시바쿠맵 40 mg/kg 투여, 14일째 두 번째 40 mg/kg 투여 후 약동학 분석(반복투여에 대한 약동학) 3) 주로 병용되는 항생제인 시프로플록사신의 정맥 투여 또는 경구 투여 시와 40 mg/kg 락시바쿠맵 정맥 투여 후 시프로플록사신과의 상호작용에 대한 약동학 분석을 진행하였다.



<락시바쿠맙 단독투여와 항생제 병용투여 시 혈중 농도 비교>

<락시바쿠맙 단독투여와 항생제 병용투여 시 약동학 비교>

파라미터	락시바쿠맙 단독투여	락시바쿠맙/시프로플록사신 병용투여
$C_{max}(\mu\text{g/mL})$	1020.3±140.6	1143.3±169.5
$AUC_{inf}(\mu\text{g} \cdot \text{day/mL})$	15845.8±4333.5	14871.9±3821.1
$T_{1/2}(\text{day})$	20.6±6.54	19.86±8.18
$V_{ss}(\text{mL})$	69.7±13.7	64.9±11.9
$CL(\text{mL/day/kg})$	2.73±0.84	2.99±1.38

3) 사람에서의 용량 예측

탄저병 치료를 위한 사람의 유효 용량을 설정하기 위하여 토끼와 원숭이에서 락시바쿠맙에 대한 유효성 평가 연구 결과를 적용하였으며, 원숭이에서 투여한 용량 (40 kg/mg)과 동일하게 성인 사람에서의 용량을 40 mg/kg로 설정하였다. 락시바쿠맙 개발 기간 동안 소아 환자는 연구되지 않았다. 소아 용량은 다른 인간 단일클론 항체 제품에 대한 성인과 비교한 소아 환자의 약동학 또는 클리어러스에 대한 정보를 기반으로 하며, 성인에서 용량인 40 mg/kg에서 성인 노출과 일치하도록 설계된 시뮬레이션을 이용하여 설정했다.

■ 사람에서 안전성 확인

건강한 성인 326명을 대상으로 한 락시바쿠맙 40 mg/kg 정맥투여 시 일반적인 이상 반응은 발진, 두드러기, 소양증이며 락시바쿠맙의 투여 1시간 전 디펜히드라민 투여 하도록 시험 프로토콜의 변경 후 발진의 발생율이 22%에서 9%로 감소되었다. 락시바쿠맙 투여 1시간 전 디펜히드라민 25 ~ 50 mg을 투여하도록 라벨에 반영 되어 있다.

■ 기타사항

미국 FDA	<input checked="" type="checkbox"/> 패스트트랙 <input type="checkbox"/> 우선심사	2003.8.15.
	<input checked="" type="checkbox"/> 희귀의약품	2003.11.12.
유럽 EMA	<ul style="list-style-type: none"> • 희귀의약품 지정: 2014.10.15. • 허가사항 없음 	

사례 5. 엔스라실(anthrax immune globulin IV)

사례 요약																
허가일자/분류	2015.03.24. /생물학적제제허가(BLA)															
신청사	Emergent BioSolutions															
제형/용량	(주사제) 1바이알 중 역가 ≥ 60 units (독소 중화 분석(toxin neutralization assay)으로 측정)															
투여경로	정맥주사															
효능.효과	<i>Bacillus anthracis</i> 노출 위험이 높은 사람의 질병 사전 노출 예방 <i>Bacillus anthracis</i> 노출이 의심되거나 확인 된 후 질병의 노출 후 권장되는 항생제와 병용투여															
투여용량	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>용량</th> <th>시작 점적속도 (30분간)</th> <th>증가 점적속도 (매 30분마다)</th> <th>최대 점적속도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>성인</td> <td>7 바이알 (420 units)</td> <td>0.5 mL/min</td> <td>1 mL/min</td> <td>2 mL/min</td> </tr> <tr> <td>소아</td> <td>체중에 따라 1-7 바이알 (60-420units)</td> <td>0.01 mL/kg/min (성인의 속도를 초과해서는 안된다.)</td> <td>0.02 mL/kg/min</td> <td>0.04 mL/kg/min (성인의 속도를 초과해서는 안된다.)</td> </tr> </tbody> </table>		용량	시작 점적속도 (30분간)	증가 점적속도 (매 30분마다)	최대 점적속도	성인	7 바이알 (420 units)	0.5 mL/min	1 mL/min	2 mL/min	소아	체중에 따라 1-7 바이알 (60-420units)	0.01 mL/kg/min (성인의 속도를 초과해서는 안된다.)	0.02 mL/kg/min	0.04 mL/kg/min (성인의 속도를 초과해서는 안된다.)
	용량	시작 점적속도 (30분간)	증가 점적속도 (매 30분마다)	최대 점적속도												
성인	7 바이알 (420 units)	0.5 mL/min	1 mL/min	2 mL/min												
소아	체중에 따라 1-7 바이알 (60-420units)	0.01 mL/kg/min (성인의 속도를 초과해서는 안된다.)	0.02 mL/kg/min	0.04 mL/kg/min (성인의 속도를 초과해서는 안된다.)												
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> 탄저병에 대한 엔스라실(anthrax immune globulin IV)의 작용기전 제출 동물모델(원숭이, cynomolgus macaques)에서 유효성 확인) * 평가변수: 생존율 원숭이, 토끼, 사람의 약동학 자료 제출 															

■ 개요

탄저균 면역 글로불린 정맥주사(AIGIV 또는 NP-015)는 흡입 탄저병과 관련된 독소혈증의 치료를 위해 개발되었다. AIGIV는 탄저균 백신을 접종한 개인

혈청에서 생산된 인간 다클론 항혈청으로 방어항원(Protective Antigen, PA)에 대해 독소를 중화시키는 능력이 있다. 탄저병 환자에서 항균 요법과 함께 사용될 수 있으며, 사람을 대상으로 한 임상시험은 비윤리적이고 실현 가능하지 않기 때문에 탄저균에 노출된 토끼(New Zealand white rabbits)와 원숭이(cynomolgus macaques)를 동물모델로 선정하여 유효성을 확인하였으며, 평가변수는 생존율로 선정하였다.

■ 작용기전

엔스라실(탄저균 면역 글로블린, AIGIV)은 다클론 면역 글로블린으로서 탄저균의 독소를 중화시키는 수동 면역제(passive immunization)이다. AIGIV는 방어항원(PA)에 결합하여 탄저병 부종인자(Edema factor, EF) 및 치사인자(Lethal factor, LF)의 방어항원 매개 세포 침입을 방지한다. AIGIV는 탄저균에 대한 직접적인 항균 활성이 알려져 있지 않기 때문에 적절한 항생제와 함께 투여된다.

■ 동물에서의 유효성

① 토끼에서의 유효성

㉠ AIGIV 단독 투여

토끼에서 흡입을 통해 탄저균 $200 \times LD_{50}$ 투여 후, 20시간 또는 30시간 후 AIGIV 7.5, 15, 30 U/kg 투여하였다. 1차 유효성 평가변수는 노출 후 28일에서의 생존율을 확인하였다. 노출 20시간 후 7.5, 15, 30 U/kg 투여군에서 생존률은 각각 57, 79, 93%였다. 노출 30시간 후 7.5, 15, 30 U/kg 투여군에서 생존률은 각각 29, 43, 36%였다. 30 U/kg 투여군에서 15 U/kg 투여군보다 생존률이 높으나, 두군간 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 30 U/kg 용량이 임상적으로 더 관련성이 있는 것으로 판단되었다. 이 시험을 근거로 15 U/kg을 최소 유효용량(minimum efficacious dose)으로 판단하였다.

㉔ AIGIV와 레보플록사신 병용 투여

토끼에서 흡입을 통해 200×LD₅₀의 탄저균을 노출시키고 30, 36, 48, 60시간 후 약물 투여군에 AIGIV 15 U/kg와 레보플록사신 50 mg/kg을 투여하였다. 약물 투여 30일 후, 생존율, 체온, 균혈증 등 임상증상을 확인하였다. 대조군에서는 모든 토끼가 사망하였다. 30 시간 후 약물투여군의 생존율은 87.5%, 36 시간 후 약물 투여군의 생존율을 100%, 48 시간 후 약물투여군의 생존율은 100%, 60시간 후 약물투여군의 생존율은 75%를 나타냈다.

② 원숭이에서 유효성

㉓ AIGIV 단독 투여

사이노몰구스 원숭이를 흡입으로 200×LD₅₀ 포자 용량에 노출시킨 후 각군별 16 마리씩 배정하여 7.5, 15, 30 U/kg AIGIV 또는 IGIV(immune globulin IV, 위약)을 점적투여하였다. 위약 치료 동물의 6%(1/16)만이 생존했고, 3가지 용량 7.5, 15, 30 U/kg 용량에서 각각 27%(4/15), 44%(7/16), 71%(10/14) 생존율이 관찰되었다. 15, 30 U/kg 투여군은 위약군 대비 생존률이 높았으나, 두군간의 통계적인 유의적 차이는 없었다.

㉔ AIGIV와 시프로플록사신 병용 투여

원숭이에게 200×LD₅₀의 탄저균을 에어로졸로 노출시키고 64시간 후 AIGIV 15, 30 U/kg와 시프로플록사신(초회용량 32 mg/kg, 유지용량 12시간마다 16 mg/kg) 용량을 투여하였다. 동물을 탄저균 노출 73일째까지 관찰하였다.

<항생제 병용 시 동물모델에서 생존율 비교>

	총 원숭이 중 생존개체수 (생존율, %)	균혈증이 발생한 원숭이 중 생존개체수 (생존율, %)
미처리군	1/12(8%)	1/12(8%)
IGIV+시프로플록사신	12/19(63%)	9/12(75%)
AIGIV(15 U/kg)+시프로플록사신	11/18(61%)	10/12(83%)
AIGIV(30 U/kg)+시프로플록사신	12/19(63%)	11/14(79%)

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 건강한 동물에서의 약동학

토끼, 원숭이, 건강한 사람에서 혈중 anti-protective antigen(anti-PA)를 독소 중화 방법으로 분석하여 AIGIV 약동학 프로파일을 확인하였다.

① 토끼

토끼에게 5, 15, 30 U/kg 용량을 정맥주사로 투여했다. 혈액 시료는 약물 투여 전(투여 7일 전), 1, 8, 24, 48 시간 및 약물 투여 후 3, 5, 8, 11, 14, 21, 28일에 채취하고 anti-PA에 대한 약동학 파라미터(C_{max} , $T_{1/2}$, CL, V_d , AUC_{0-inf})를 분석하였다.

<토끼에서 AIGIV의 약동학 분석 결과>

	5 U/kg	15 U/kg	30 U/kg
C_{max} (mU/mL)	111±9	420±15	559±29
$T_{1/2}$ (days)	4.61±0.58	4.56±0.38	4.43±0.49
CL(mL/day/kg)	11.5±0.7	9.46±0.41	13.2±0.9
V_d (mL/kg)	75.6±9.9	55.2±2.70	80.2±5.9
AUC_{0-inf} (day · mU/mL)	475±32	1710±80	2450±180

② 원숭이

원숭이에게 5, 30 U/kg 용량을 정맥내 투여했다. 혈액 시료는 약물 투여 전(투여 7일 전, 투여 8일 전), 약물투여 후 1시간, 12시간 및 1, 5, 7, 14, 21, 28, 35, 45일에 채취하고 anti-PA에 대한 약동학 파라미터(C_{max} , $T_{1/2}$, CL, V_d , AUC_{0-inf})를 분석했다.

<원숭이에서 AIGIV의 약동학 분석 결과>

	5 U/kg	30 U/kg
C_{max} (mU/mL)	101±10	531±14
$T_{1/2}$ (days)	9.8	671±1.02
CL(mL/day/kg)	6.55	12.5±1.2
V_d (mL/kg)	92.6	112.0±12.0
AUC_{0-inf} (day · mU/mL)	752	2437±200

2) 탄저균에 노출된 동물에서 약동학

① 토끼

탄저균에 노출된 토끼에게 15 U/kg 용량을 정맥주사 투여 후의 AIGIV 약동학 프로파일을 분석하였다. $200 \times LD_{50}$ 흡입을 통해 토끼에서 노출시켰고, 110마리 중 34마리는 노출 7일 후 사망하여 약동학 분석에서 제외되었다. 탄저균에 노출되지 않은 토끼와 탄저균에 노출된 토끼에서 anti-PA의 $AUC_{(0-7)}$, $AUC_{(0-14)}$ 차이를 보여주었다.

② 원숭이

탄저균에 노출된 원숭이에서 AIGIV 7.5, 15, 30 U/kg 용량 투여 후 약동학 프로파일을 분석하였다. $200 \times LD_{50}$ 흡입한 원숭이에서 14일 이전에 사망한 경우가 있었고, 7일과 14일에 생존한 원숭이에서 약동학 프로파일이 분석되었다.

3) 사람에서 약동학

건강한 지원자(19 - 55세 총 72명의 성인 남성 및 여성)에게 210, 420, 840 U/kg 용량을 정맥 투여했다. 이중 눈가림 및 무작위 배정이며 대조군을 포함했다. 약물 투여 후 1, 3, 8시간 및 1, 3, 5, 7, 9, 11, 14, 21, 28, 42일에 혈액 샘플을 채취하고 anti-PA에 대한 약동학 파라미터(C_{max} , $T_{1/2}$, CL, V_d , AUC_{0-inf})를 분석했다.

건강한 토끼, 원숭이 및 사람에서의 약동학 시험 결과, 토끼와 원숭이에서 사람보다 최소 4-5배(kg 당 기준으로 평가) AIGIV 소실이 빠른 결과를 보여주었다. 사람에서 AIGIV의 반감기는 토끼와 동물에서보다 4-5배 더 길었으며, 이는 사람에서 클리어런스(CL)가 작기 때문이다. 반면에 분포용적은 체중에 대하여 환산할 때 모든 종에서 유사하였다.

$AUC_{(0-7)}$, $AUC_{(0-14)}$ 를 근거로 탄저균에 노출된 토끼에서는 노출되지 않은 토끼보다 AIGIV의 소실 속도가 2배정도 빨랐다. 원숭이에서는 탄저균 노출과 탄저균 노출되지 않은 경우에 AIGIV의 소실 속도의 차이가 없었다.

<사람에서 AIGIV의 약동학 분석 결과>

	210 U	420 U	840 U
C _{max} (mU/mL)	82.3±13.7	152.9±22.4	311.8±18.2
T _{1/2} (days)	24.3±33.3	28.3±19.9	28.0±25.2
CL(mL/day/kg)	2.34	2.33	2.48
V _d (mL/kg)	76.8	93.9	95.4
AUC _{0-inf} (day · mU/mL)	1239.4±26.5	2507.5±16.4	4624.2±28.5

4) 사람에서 용량 예측

토끼와 원숭이에 대한 AIGIV의 효능 연구는 AIGIV가 탄저병에 대해 효과적임을 나타낸다. 그러나 동물에서 AIGIV 15 U/kg용량보다 30 U/kg용량에서 개선된 치료 이점은 관찰되었지만, 두 용량 사이에 통계적으로 유의적인 차이가 없어 15 U/kg을 유효 용량으로 선정하였다. 토끼와 원숭이의 약동학 파라미터 자료를 참고하여 성인 기준(70 kg)으로 시뮬레이션하고 사람에서 AIGIV 용량을 예측하였다. 동물시험 결과를 통한 사람에 대한 최대 투여 용량은 336 U였으나, 신청사는 420 U를 제안하고 타당성을 입증할 수 있는 자료를 제출하였다. 신청사가 420 U을 사람에 대한 용량으로 선정한 것은 유효 동물 노출에서 얻은 1400mU · day/mL의 유효 노출을 기준으로 하였으며, 이론적인 사람에 대한 유효 용량 420 U은 동물시험의 문헌데이터와 사람을 대상으로 한 백신 접종데이터를 기초로 하였다. 또한, 비만 대상자 및 소아 투여용량에 대하여 시뮬레이션을 이용하여 설정하였다.

■ 사람에서 안전성 확인

건강한 성인을 대상으로한 임상시험에서 최대 AIGIV 840 U/kg투여하였을 때 시험자의 5%이상에서 이상반응을 나타내었으며, 주로 두통, 주사부위의 통증, 오심, 주사부위의 부종, 등부위의 통증이었다. 탄저병 환자에서의 이상반응의 양상은

건강한 성인에게 탄저균 면역 글로불린 정맥주사 투여 시 이상반응과 상이할 수 있다. 또한, 탄저균 면역 글로불린 정맥주사의 심각한 이상반응은 정맥투여 면역 글로불린 제제에서 단백질/다클론 항체의 투여와 관련된 것으로 예측하였다.

■ 기타사항

미국FDA	<input checked="" type="checkbox"/> 패스트트랙 <input type="checkbox"/> 우선심사	2006.12.21.
	<input checked="" type="checkbox"/> 희귀의약품	2008.07.29.
유럽EMA	<ul style="list-style-type: none"> • Anthrax Immune Globulin 제제 희귀의약품 지정 • 영국 등 유럽 허가품목은 없음 	

사례 6. 안티(obiltoxaximab)

허가일자/분류	2016.03.18. /생물학적제제허가(BLA)
신청사	Elusys Therapeutics, Inc.
제형/용량	(주사제) 600 mg/6 mL (100 mg/mL)
투여경로	정맥주사
효능.효과	<ul style="list-style-type: none"> • 적절한 항균제와 병용하여 탄저균으로 인한 흡입 탄저병의 치료 • 대체요법이 없거나 적절하지 않은 경우 탄저균으로 인한 흡입 탄저병 예방
투여용량	<ul style="list-style-type: none"> ○ 성인 환자 : 16 mg/kg ○ 소아 환자: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 40 kg 이상: 16 mg/kg ➢ 15 kg – 40 kg: 24 mg/kg ➢ 15 kg 이하: 32 mg/kg • 0.9% 염화나트륨으로 희석 후 1시간 30분 동안 정맥주사(IV)로 투여
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> • 탄저균에 감염된 원숭이, 토끼에서 효력시험을 실시하였으며, 동물을 통한 실험결과와 임상자료와의 상관성 고찰을 통하여 사람에 대한 반응 예측이 가능하였음 • 탄저병에 대하여 오블리톡사시맙의 작용기전을 제출함 • 동물모델(토끼, New zealand white rabbits, 원숭이, cynomolgus macaques 에서 유효성 확인) * 평가변수: 생존율 • 원숭이, 토끼, 사람의 약동학 자료 제출

■ 개요

탄저병은 포자를 형성하는 그람 양성균인 탄저균(*B. anthracis*)에 의해 생기는 병으로 동물에서 흔히 발생한다. 포자는 전염성이 있으며 열, 추위, 가뭄, 자외선에 매우 강하고 환경에서 장기간 지속될 수 있다. 인간은 주로 감염되거나 죽어가는 동물이나 사체에 노출됨으로써 감염되며, 탄저균은 노출 경로에 따라 피부, 위장, 흡입의 세 가지 형태로 발생할 수 있다.

현재 흡입 탄저균의 치료 및 예방을 위해 이용 가능한 치료법에는 여러 항균제, 탄저균 백신 흡착제(anthrax vaccine adsorbed, AVA), 탄저균 면역글로블린 정맥주사(anthrax immune globulin intravenous, AIGIV) 및 방어 항원(Protective antigen, PA)를 표적으로 하는 단클론항체인 락시바쿠맙(raxibacumab)이 포함된다.

오빌톡사시맙(obiltoxaximab, ETI-204)은 IgG1k isotype의 키메라(마우스/인간) 단클론항체로 흡입 탄저균의 치료 및 예방을 위해 개발되었다.

탄저균에 노출된 토끼(New zealand white rabbits)와 원숭이(cynomolgus macaques)를 동물모델로 선정하여 유효성을 확인하였으며, 평가변수는 생존율로 선정하였다.

■ 작용기전

오빌톡사시맙은 탄저균 독소의 방어항원(Protective antigen, PA)에 결합하여 PA가 탄저균 독소 수용체인 PAD4(receptor binding domain 4)에 결합하는 것을 억제하여, PA에 결합하여 탄저병 부종인자(Edema factor, EF) 및 치사인자(Lethal factor, LF)의 방어항원 매개 세포 침입을 방지한다.

■ 동물에서의 유효성

① 치료효과

㉠ 원숭이 모델

원숭이를 에어로졸화된 탄저균 포자에 노출시킨 후 오빌톡사시맙 4, 8, 16, 32 mg/kg을 정맥주사로 투여한 다음 유효성 평가를 실시하였다. 생물의약품의 특성상 제조사별 유효성을 비교하였다. 생존율은 변동성을 나타내었으나 신청용량인 오빌톡사시맙 16 mg/kg 정맥주사에서 28일째 생존율 결과 위약보다 우수한 결과를 보였다.

원숭이를 에어로졸화된 탄저균 포자에 노출시킨 후 오빌톡사시맙 8 mg/kg와 시프로플록사신 10 mg/kg을 정맥주사로 병용투여하고 대조군에는 시프로플록사신 10 mg/kg을 정맥주사로 투여한 후 28일째 생존율을 확인하였다. 병용투여군이 시프로플록사신 단독 투여군 대비 46% 더 우수한 효과를 보였다.

㉠ 토끼모델

토끼를 에어로졸화된 탄저균 포자에 노출시킨 후 오빌톡사시맵 1, 4, 8, 16 mg/kg을 정맥주사로 투여한 다음 유효성 평가를 실시하였다. 28일째 생존율을 평가하였을 때 토끼에 대한 오빌톡시맵의 유효용량을 16 mg/kg 정맥주사 용량으로 선정하였다.

토끼를 에어로졸화된 탄저균 포자에 노출시킨 후 오빌톡사시맵 4 ~ 16 mg/kg과 레보플록사신 6.5 ~ 50 mg/kg을 정맥주사로 병용투여하고 대조군에는 레보플록사신 6.5 ~ 50 mg/kg을 정맥주사로 투여한 후 28일째 생존율을 확인하였다. 병용투여군이 레보플록사신 투여군 대비 56% 더 우수한 효과를 보였다.

② 예방효과

㉠ 원숭이 모델

원숭이를 탄저균 포자에 노출 후 9, 18, 24, 36, 48 시간 후(감염 증상이 나타나기 전) 오빌톡사시맵을 1, 2, 4, 8, 16, 32 mg/kg 정맥 또는 근육주사로 투여하고 28일째 까지 생존율을 평가하였다. 탄저균 노출 18시간 또는 24시간 후 오빌톡사시맵을 8mg/kg, 16 mg/kg투여한 군에서 예방효과(생존율 83%이상)를 나타내었다.

원숭이에 탄저균 노출 24, 48, 72 시간 전 오빌톡사시맵 16 mg/kg을 근육주사하고 탄저균에 노출시켰다. 탄저균 노출 24시간 짜 원숭이의 혈액에서 400 cfu/mL 균혈증이 발생하였으나, 7, 14, 28, 56일째는 균혈증이 발견되지 않았다.

㉠ 토끼모델

토끼를 탄저균 포자에 노출하고 9 ~ 24시간 후 오빌톡사시맵을 4 ~ 8 mg/kg 정맥주사 또는 18, 24시간 후 16 mg/kg 근육주사로 투여한다. 28일째까지 생존율을 평가하였다. 탄저균 노출 18시간 또는 24시간 후 오빌톡사시맵을 16 mg/kg투여한 군에서 예방효과(생존율 66.7%이상)를 나타내었다.

토끼에 탄저균 노출 전 오빌톡사시맵 4 mg/kg을 점적정맥주사하고 탄저균에 노출시켰다. 오빌톡사시맵 투여군은 모든 개체가 생존하였으나, 대조군에서는 모두 사망하였다.

전반적으로 오빌톡사시맵 16 mg/kg 정맥주사와 근육주사와의 생존율은 유사하였다.

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 동물모델에서의 오빌톡사시맵의 약동학

① 원숭이에서 약동학

원숭이에서 건강군 3 ~ 30 mg/kg, 감염군 4 ~ 32 mg/kg 용량으로 정맥주사 단회투여 시 약동학 파라미터(V_1 , CL, V_2 , C_{max} , AUC_{0-inf} , $T_{1/2}$, V_{ss})를 비교 분석 하였다. 감염된 원숭이에게 오빌톡사시맵 16 mg/kg을 정맥주사로 투여하였을 때 최고혈장농도(C_{max})는 376 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었으며, 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC_{0-inf})는 1937 $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ 이었다.

② 토끼에서 약동학

토끼에서 건강군 3 ~ 30 mg/kg, 임신군 16 ~ 32 mg/kg, 감염군 1 ~ 16 mg/kg 용량으로 정맥주사 단회투여 시 약동학 파라미터(V_1 , CL, V_2 , C_{max} , AUC_{0-inf} , $T_{1/2}$, V_{ss})를 비교 분석 하였다. 감염된 원숭이에게 오빌톡사시맵 16 mg/kg을 정맥주사로 투여하였을 때 C_{max} 는 391 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이었으며, AUC_{0-inf} 는 958 $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ 이었다.

2) 사람에서의 오빌톡사시맵의 약동학

건강한 시험대상자에서 오빌톡사시맵을 정맥주사로 단회투여 후 4 mg/kg(최저 권장용량의 0.25배)에서 16 mg/kg까지의 용량 범위에서 선형성을 보였다. 건강한 남성과 여성 시험대상자에 오빌톡사시맵 16 mg/kg을 정맥주사로 단회투여한 후 평균 C_{max} 와 AUC_{inf} 는 각각 $400 \pm 91.2 \mu\text{g}/\text{mL}$, $5170 \pm 1360 \mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ 였다.

오빌톡사시맵은 1회 투여를 목적으로 하였지만, 65명의 건강한 시험대상자에서 16 mg/kg 정맥주사 투여 2주 또는 4개월 후 2차 투여한 오빌톡사시맵의 약동학을 평가한 결과, 2주 간격 투여 후의 AUC_{inf} 는 16 mg/kg 단일투여 1일 차 또는 120일차의 약 2배였다. 4개월 이상 간격으로 투여된 2회 용량 사이에 C_{max} , AUC_{inf} , CL 또는 반감기의 평균은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3) 사람에서의 용량 예측

오빌톡사시맵의 환자 대상 용량은 동물과 건강한 사람을 대상으로 한 시험결과 시뮬레이션을 통해 예측되었다. 감염 동물에서 클리어런스(clearance, CL)는 증가하였고, C_{max} 는 유사하였지만 AUC_{inf} 은 20%가량 낮아졌다. 이러한 동물에서의 결과로 사람에서 결과를 예측했을 때 건강한 사람과 환자에서의 투여용량 보정은 필요하지 않는 것으로 나타났다.

사람에서의 투여용량(16 mg/kg)은 원숭이 투여용량(16 mg/kg)과 비교했을 때 C_{max} 는 유사하였고 AUC_{inf} 는 더 높은 결과를 나타내었다. 사람과 원숭이의 노출이 일부 겹치므로 사람에서의 24 mg/kg에서의 노출량과 추가로 비교했을 때 C_{max} 중앙값이 원숭이 용량의 50%정도 완전히 상회하였다. 따라서 사람에서의 용량은 16 mg/kg로 선정되었다.

오빌톡사시맵을 사용한 소아 연구는 실시되지 않았다. 소아 투여 권고사항은 성인에서 16 mg/kg로 투여한 결과를 근거로 집단약동학(population PK)으로 평가하였으며 체중에 따른 소아 투여 권장량으로 설정하였다.

■ 사람에서 안전성 확인

사람에서의 이상반응은 건강한 성인 시험대상자에서 오빌톡사시맵 16 mg/kg 정맥주사로 투여 한 3건의 연구에서 평가되었다. 연구기간동안 사망자는 보고되지 않았으며, 가장 자주 보고된 부작용은 두통, 소양증, 상기도 감염, 기침, 주사부위 울혈, 주사부위 부종, 코막힘, 주사부위 통증, 두드러기 및 사지 통증이었다. 아나필락시스를 포함한 과민 반응에 대하여 면밀하게 모니터링하는 환경에서 사용되어야 한다.

■ 기타사항

미국FDA	<input checked="" type="checkbox"/> 패스트트랙	2016.4.18.
	<input type="checkbox"/> 우선심사	
	<input checked="" type="checkbox"/> 희귀의약품	2006.9.6.
유럽EMA	obiltoxaximab은 희귀의약품으로 유럽 허가가 있음(Obiltoxaximab SFL 100 mg/mL concentrate for solution for infusion)(허가일자 2020.11.18.)	

사례 7. 티폭스(tecovirimat)

사례 요약	
허가일자/종류	2018.07.13./의약품허가(NDA)
신청사	SIGA Technologies, Inc.
제형/용량	(캡슐제)200mg
투여경로	경구투여
효능.효과	최소 13kg이상 소아 및 성인에서 천연두의 치료
투여용량	1. 성인: 600mg을 1일 2회 14일 투여 2. 소아: (13 ~ 25 kg) 200 mg을 1일 2회 14일 투여 (25 ~ 40 kg) 400 mg을 1일 2회 14일 투여 (40 kg이상) 600 mg을 1일 2회 14일 투여
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> • 천연두에 대한 테코비리맷의 작용기전 제출 • 동물모델(원숭이, Cynomolgus macaques, 토끼, New Zealand white rabbits)에서 유효성 확인) <ul style="list-style-type: none"> * 평가변수: 생존율 • 원숭이, 토끼, 사람의 약동학 자료 제출

■ 개요

천연두는 오소폭스바이러스(orthopoxvirus)속의 천연두 바이러스(variola virus)의 감염으로 발생한다.

천연두는 중대하고 생명을 위협하는 질병이지만 자연적으로 발생하지 않기에 임상 효능 시험은 실현 가능하지 않으며, 건강한 피험자를 대상으로 한 인체 시험은 비윤리적이다.

동물시험은 사람에서의 반응이 예측 가능한 두가지 동물종(토끼, 원숭이)에서 유효성을 입증하였으며, 평가변수는 약물 투여 후 생존율이였다.

테코비리맷의 유효성 평가 시 원숭이(*Cynomolgus macaques*)와 토끼(*New Zealand white rabbits*)에서 천연두를 감염시키기 위하여 surrogate orthopox virus로서 원숭이 천연두 바이러스(*Monkeypox virus, MPXV*)와 토끼 천연두 바이러스(*Rabbitpox virus, RPXV*)를 이용하였다.

■ 작용기전

테코비리맷은 천연두 바이러스 증식에 관여하는 오소폭스바이러스(orthopoxvirus) 단백질(VP37)을 표적으로 하여 감염되지 않은 세포로 바이러스 유입을 억제하는 경구용 항바이러스제이다.

■ 동물에서의 유효성

유효성은 2가지 동물모델에서 수행되었다. 원숭이 천연두바이러스(MPXV)를 감염시킨 원숭이 모델 및 토끼 천연두바이러스(RPXV)로 감염시킨 토끼 모델에서 유효성을 확인하였다.

원숭이 천연두바이러스 모델에서 감염 4일째 나타나는 피부 병변 발현 시점이 테코비리맷 투여 시작 시점으로 선정되었다. 원숭이에 천연두 감염 4일째부터 14일 동안 3, 10, 20 mg/kg의 용량을 투약하였으며, 사람 용량 선정을 위한 최적 용량은 10 mg/kg/day으로 선정되었다.

토끼 천연두바이러스 모델에서 감염 4일째 나타나는 발열이 테코비리맷 투여 시작 시점으로 선정되었다. 또한 토끼에게 20, 40, 80, 120 mg/kg의 용량을 경구로 투약하였으며, 사람 용량 선정을 위한 최적 용량은 40 mg/kg/day으로 선정하였다.

원숭이 및 토끼에게 바이러스 감염 4일째부터 14일 동안 테코비리맷 투여 후 생존을 평가 결과는 다음과 같다.

〈원숭이와 토끼 모델에서 테코피리맷 투여시 생존율〉

	투약개시일 ^a	생존율 (생존개체수/시험개체수)		p-value	생존율차이 ^b (95% CI)
		대조군(위약)	시험군		
원숭이					
시험 1 ^c	4일	0%(0/7)	80%(4/5)	0.0038	80%(20.8%, 99.5%)
시험 2 ^c	4일	0%(0/6)	100%(6/6)	0.0002	100%(47.1%, 100%)
시험 3 ^c	4일	0%(0/3)	83%(5/6)	0.0151	83%(7.5%, 99.6%)
	5일		83%(5/6)	0.0151	83%(7.5%, 99.6%)
	6일		50%(3/6)	0.1231	50%(-28.3%, 90.2%)
토끼					
시험 4 ^c	4일	0%(0/10)	90%(9/10)	< 0.0001	90%(50.3%, 99.8%)
시험 5 ^c	4일	-	88%(7/8)	-	-

a 감염 후 테코비리맷 투여를 시작한 시점

b 시험군 생존율에서 대조군(위약) 생존율을 빼서 계산

c (시험1, 2) 3mg/kg/day투여, (시험 3) 10mg/kg/day투여, (시험 4) 20mg/kg/day투여, (시험 5) 40mg/kg/day투여

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 동물모델에서 약동학

① 원숭이에서 약동학

원숭이에게 3, 10, 30, 100 mg/kg의 용량을 경구로 단회투여한 후 최고혈장농도 (C_{max}), 최고혈장농도에 도달하는 시간(T_{max}), 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)를 확인하였다. 원숭이에게 10 mg/kg/day을 투여하였을 때 정상상태에서의 C_{max} 는 1403 ng/mL, AUC는 13650 ng/mL · hr이었다.

② 토끼에서 약동학

토끼에게 테코비리맷 10, 40, 100 mg/kg의 용량을 경구로 14일간 투약하였을 때 C_{max} , T_{max} , AUC를 확인하였다. 토끼에게 40 mg/kg/day로 투여하였을 때 정상상태에서의 C_{max} 는 596 ng/mL, AUC는 8025 ng/mL · hr이었다.

2) 사람에서 약동학

건강한 성인에게 테코비리맷 600 mg을 1일 2회 14일간 경구 투여하였을 때 C_{max} , T_{max} , AUC를 확인하였다. 정상상태에서의 C_{max} 는 2106 ng/mL, AUC는 28791 ng/mL · hr이었다.

<사람과 동물모델에서의 약동학 파라미터>

		최고혈장농도(C_{max}) (ng/mL)	혈중농도-시간반응곡선 하면적(AUC)(ng/mL · hr)	최저혈장농도(C_{min})
1일차	사람(n=48)	1516 (761-3290, 32%)	20879 (10627-45733, 35%)	477 (143-2020, 65%)
	원숭이(n=6)	749 (378-1320, 42%)	7629 (4577-1394, 39%)	134 (37.3-339, 56%)
	토끼(n=8)	518 (204-1180, 57%)	6771 (2349-14331, 53%)	144 (28-325, 55%)
정상상태 (Steady state)	사람(n=48)	2106 (1120-4460, 33%)	28791 (15504-73568, 35%)	587 (2.5-1360, 38%)
	원숭이(n=6)	1403 (936-2010, 27%)	13650 (6975-18614, 31%)	156 (88.7-344, 56%)
	토끼(n=8)	596 (319-1340, 49%)	8025 (4480-19330, 55%)	128 (25-386, 77%)

* 사람: 건강한 성인에게 테코비리맷 600mg을 1일 2회 14일간 투여
원숭이: 테코비리맷 10mg/kg/day 14일간 투여
토끼: 테코비리맷 40mg/kg/day 14일간 투여

3) 사람에서의 용량 예측

원숭이에서 선정된 테코비리맷의 용량 10 mg/kg/day 및 토끼에서 선정된 40 mg/kg/day 투여 시 약동학 프로파일과 사람에서 용량 600 mg/kg의 약동학 프로파일을 비교하였다. 사람에서의 약동학 연구에서 사람에 대한 혈중 프로파일은 동물모델의 혈중프로파일보다 높은 노출을 나타내었다. 이러한 약물동태학 결과 및 동물모델의 유효성 평가 결과를 기반으로 사람에서 용량은 테코비리맷 600 mg을 1일 2회 14일간 투여로 설정하였다.

■ 사람에서 안전성 확인

안전성 임상에서 359명의 건강한 성인 대상으로 테코비리맷 600 mg 1일 2회 14일간 투여되었으며, 90명은 위약을 투여 받았다. 가장 흔한 이상사례는 경증 정도였으며, 이상사례 빈도는 시험군과 위약군에서 유사하였다. 가장 흔한 약물이상반응은 두통, 오심, 복통, 구토, 설사이며, 약물과 관련된 사람 또는 중대한 이상사례는 없었다. 발작 또는 다른 중요한 신경학적 이상사례는 보고되지 않았다.

■ 기타사항

미국 FDA	<input checked="" type="checkbox"/> 패스트트랙 <input type="checkbox"/> 우선심사	지정일자: 2005.12. 2017년 rolling review 착수
	<input checked="" type="checkbox"/> 허귀약품	지정일자: 2006.12
유럽 EMA	<ul style="list-style-type: none"> 조건부허가 2022.1.28. 	

사례 8. 템벡사(brincidofovir)

사례 요약	
허가일자/종류	2021.06.04./의약품허가(NDA)
신청사	Chimerix, Inc.
제형/용량	(정제) 100 mg (내용액제) 10 mg/mL
투여경로	경구투여
효능.효과	성인, 소아 및 신생아에서 천연두의 치료
투여용량	48 kg이상의 성인 및 소아: 200 mg 주 1회 10 kg이상 48 kg미만의 성인 및 소아: 4 mg/kg 주 1회 투여 10 kg미만의 소아: 6 mg/kg 주 1회 투여
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> 천연두에 대한 브린시도포비르의 작용기전 제출 동물모델(마우스(Balb/c), 토끼(New Zealand white rabbits)에서 유효성 확인) * 평가변수: 생존율 마우스와 토끼, 사람의 약동학 자료 제출함

■ 개요

천연두는 오소폭스바이러스(orthopoxvirus)인 천연두 바이러스(variola virus)에 감염되어 발생하는 중대하고 생명을 위협하는 질병이다.

천연두는 중대하고 생명을 위협하는 질병이지만 현대에는 자연적으로 발생하지 않기에 임상 효능 시험은 실현가능하지 않으며, 건강한 피험자를 대상으로 한 인체 시험은 비윤리적이므로 미 FDA 동물규칙에 따라 평가되었다.

동물시험은 사람에서의 반응이 예측 가능한 두가지 동물종(토끼, 마우스)에서 유효성을 입증하였으며, 평가변수는 약물 투여 후 생존율이였다.

브린시도포비르의 유효성 평가 시 마우스(Balb/c)와 토끼(New Zealand white rabbits)에서 천연두를 감염시키기 위하여 surrogate orthopoxvirus로서 마우스

천연두 바이러스(Ectromelia virus)와 토끼 천연두 바이러스(Rabbitpox virus, RPXV)를 이용하였다.

■ 작용기전

템벡사(brincidofovir; 브린시도포비르)은 오소폭스바이러스 뉴클레오타이드 아날로그 DNA 중합효소(orthopoxvirus nucleotide analog DNA polymerase)를 저해하여 바이러스 전파를 억제하는 경구용 항바이러스제이다.

■ 동물에서의 유효성

토끼 천연두바이러스(Rabbitpox virus)에 감염된 토끼(Newzealand white rabbits)에 4~6일째 48시간 간격으로 브린시도포비르를 3회 용량(20/5/5 mg/kg)으로 투여한 결과, 생존율은 4일째 접종한 그룹에서 90%로 가장 높았으며, 5일째, 6일째 접종한 그룹에서 69%이었다.

* 20/5/5 mg/kg 요법 : 동물모델에서 브린시도포비르 대사체의 반감기를 고려하여 48시간 간격으로 20 mg, 5 mg, 5 mg 순서대로 경구 투여하는 것이며, 사람에서 200 mg을 경구로 1회 투여하는 것과 동일한 용량에 해당됨

마우스 천연두바이러스(Ectromelia virus)에 감염된 마우스(Balb/c)에 4~6일째 48시간 간격으로 브린시도포비르를 3회 용량(10/5/5 mg/kg)으로 경구 투여한 결과, 생존율은 4일째 78%, 5일째 66%, 6일째 34%이었다.

〈토끼와 마우스 모델에서의 브린시드포비르 투여시 생존율〉

	투약개시일 ^a	생존율 (생존개체수/시험개체수)		p-value	생존율차이 ^b (95% CI)
		대조군(위약)	시험군		
토끼					
시험 1 ^c	4일	29%(8/28)	90%(26/29)	<0.0001	61%(36%, 79%)
	5일		69%(20/29)	0.0151	40%(12%, 63%)
	6일		69%(20/29)	0.1231	40%(12%, 63%)
마우스					
시험 2 ^c	4일	13%(4/32)	78%(25/32)	<0.0001	66%(44%, 82%)
	5일		66%(21/32)	<0.0001	53%(29%, 72%)
	6일		34%(11/32)	0.0233	22%(1%, 43%)

a 감염 후 브린시드포비르 투여를 시작한 시점

b 시험군 생존율에서 대조군(위약) 생존율을 빼서 계산

c (시험 1) 20/5/5 mg/kg투여, (시험 2) 10/5/5 mg/kg

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 동물모델에서의 용량-반응 관계 확인

사람에 대한 유효량은 아래 표와 같이 토끼 및 마우스에 48시간 간격으로 3회 투여결과, 토끼 및 마우스의 생존율이 대조군과 비교하여 증가하였다.

〈토끼 및 마우스의 용량-반응 비교〉

동물종	용량	생존율
토끼	대조군(위약)	25%
	48시간 간격으로 3회 투여(5/5/5 mg/kg)	47%
	48시간 간격으로 3회 투여(20/5/5 mg/kg)	73%
	48시간 간격으로 3회 투여(20/20/20 mg/kg)	80%
마우스	대조군(위약)	13%
	48시간 간격으로 3회 투여(10/5/5 mg/kg)	78%
	48시간 간격으로 3회 투여(20/5/5 mg/kg)	84%

2) 동물모델에서의 브린시도포비르의 약동학

토끼에게 브린시도포비르 20/5/5 mg/kg을 경구로 투여한 후 최고혈장농도(C_{max})는 237 ng/mL이었으며, 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC)은 1490 ng · hr/mL이었다. 토끼에서의 C_{max} 및 AUC 값은 용량이 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였으나 용량-비례하지 않으며, 성별에 따른 유의한 차이는 없었다.

3) 사람에서의 브린시도포비르의 약동학

사람에서 브린시도포비르 투여 시 용량에 비례하여 C_{max} 및 AUC는 증가하였으며, 현탁액으로 투여할 경우 C_{max} 및 AUC는 정제 투여시 보다 높았으나 용량에 비례하여 노출이 증가하는 경향은 보이지 않았다. 체중은 브린시도포비르의 약동학에 영향을 미친다. 사람에게 선정된 유효용량인 브린시도포비르 200 mg 정제를 경구로 투여하였을 때 C_{max} 는 480 ng/mL, AUC는 3400 ng · hr/mL이며, 동물모델과의 약동학 파라미터는 다음표와 같다.

〈사람과 동물모델에서의 약동학 파라미터〉

	투여량	$C_{max}(ng/mL)$	$AUC_{0-168h}(h*ng/mL)$
사람	200 mg (경구투여)	480 (240 ~ 950, 70%)	3400 (1900 ~ 6300, 58%)
토끼	20/5/5 mg/kg (경구투여)	237 (67 ~ 649, 47%)	1490 (408 ~ 4110, 47%)

4) 사람에서의 용량 예측

사람용량 선정을 위하여 동물모델에서 토끼는 브린시도포비르 20/5/5 mg/kg 및 마우스는 10/5/5 mg/kg을 48시간 간격으로 경구 투여가 유효용량으로 선정되었다.

사람에게 200 mg 정제를 투여받은 건강한 성인의 브린시도포비르 노출은 동물 모델에서 유효 용량투여시 노출보다 높았다.

■ 사람에서의 안전성 확인

브린시도포비르 200 mg을 1일 1회 투여하였을 때 다빈도로 나타나는 이상 반응은 설사, 오심, 구토, 복통이었다. 브린시도포비르 100 mg을 1일 2회 투여한 경우 이상반응 발생율(15.3%)은 200 mg을 1회 투여하였을 때 이상 반응 발생율(12.8%)에 비하여 높았다.

■ 기타사항

미국FDA	<input type="checkbox"/> 패스트트랙	-
	<input checked="" type="checkbox"/> 우선심사	
	<input checked="" type="checkbox"/> 희귀의약품	지정일자: 2018.06.05.
유럽허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • 희귀의약품 지정: 2016.11.18. • 영국 등 유럽 허가사항은 없음 	

사례 9. 뉴라스타(pegfilgrastim)

사례 요약	
허가일자/분류	최초허가: 2002.01.31./생물학적제제허가(BLA) 방사선 노출 추가: 2015.11.13.
신청사	Amgen Inc.
제형/용량	(주사제) 6 mg/0.6 mL 프리필드시린지
투여경로	피하주사 또는 피하 주입기구(on body injector, OBI)
효능·효과	호중구감소증에서 백혈구 성장인자 골수억제를 유발하는 방사선 노출 환자의 생존률 증가(급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상)
투여용량	호중구 감소증: 단회 투여 6 mg 급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상: 일주일 간격으로 6 mg 2회 투여
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> 급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상에 대한 페그필그라스티움의 작용기전 제출 동물모델(원숭이(Rhesus macaque), 마우스(C57BL/6)에서 유효성 확인) * 평가변수: 생존율, 절대 호중구 수치(absolute neutrophil counts) 기제출된 사람의 약물동태학 자료 및 변경 시 제출된 동물의 약물동태학 자료 평가를 통해 사람에게 대한 적절한 투여용량을 설정하였음

■ 개요

방사능에 노출될 경우 골수를 포함하여 내부장기를 손상시키며, 골수를 억제시켜 혈액 세포의 생성을 차단한다. 페그필그라스티움은 호중구를 포함하여 골수 세포의 회복을 촉진하여 급성 방사선 증후군에서 혈액학적 증상(Hematopoietic subsyndrome of Acute Radiation Syndrome, H-ARS)이 나타난 환자의 치료에 도움을 준다.

급성 방사선 증후군에서 혈액학적 증상은 단기간(주로 몇 분)에 고용량의 투

과 방사선이 전신에 조사되어 발생하는 급성 질환이다. 방사선에 의한 골수 손상은 호중구감소증(neutropenia)과 혈소판감소증(thrombocytopenia)의 두가지 주요 임상 징후를 보인다. 중증 호중구 감소증은 패혈증 및 감염으로 인한 사망의 위험을 증가시키고, 혈소판 감소증은 출혈로 인한 출혈 및 사망의 위험을 증가시킨다.

동물시험은 사람에서 예측 가능한 두가지 동물종 원숭이(Rhesus macaque) 및 마우스(C57BL/6)에서 유효성을 입증하였으며, 평가변수는 약물 투여 후 생존율이었다.

■ 작용기전

페그필그라스티움은 호중구 수를 증진시키는 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)의 유사체인 필그라스티움 유도체화(pergilation)하여 반감기를 늘이고 투여횟수를 줄여 환자의 순응도를 높인 제품이다. 혈액중에서 조혈세포의 증식, 분화, 투입 및 말단 세포 기능 활성화를 자극하고 호중구 감소증에 투여된다. G-CSF는 종특이적으로 작용하지 않아 유사체인 필그라스티움과 페그필그라스티움은 급성 방사능 노출 후 여러 동물 모델에서 연구되었다.

■ 동물에서의 유효성

효력을 확인하기 위하여 시험동물은 원숭이(Rhesus macaque)로 선정하였고, 방사능 노출 후 60일 동안 생존율, 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count)를 평가하였다. 원숭이에게 방사능 노출(750 cGy) 후 20~28시간과 8일에 페그필그라스티움 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여하고, 60일동안 관찰하였다. 투여 용량은 뉴라스타의 기 승인 적응증인 호중구감소성 발열환자에게 투여되는 용량(6 mg)에 해당하는 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 적용하였다. 대조군의 생존율 48%에 비하여 약물투여군은 91%로 생존율이 높았다. 또한, 원숭이에서 용량-반응 평가결과 대조군에 비하여 약물투여군의 생존율이 40% 더 높았지만 저용량과 고용량간의 생존율의 차이는 없었다.

	생존 개체수 (생존율, %)	사망 개체수 (사망율, %)
대조군 (n=23)	11(48%)	12(52%)
페그필그라스팀 투여 군 (n=23)	21(91%)	2(9%)

바이오마커로서 절대 호중구 수치를 설정하였으며, 설정에 대한 타당성을 입증하는 자료로서 1차 평가변수인 생존율과 바이오마커로서 절대 호중구 수치와의 상관관계 분석을 제출하였다.

또한, 원숭이에 대한 결과를 뒷받침하기 위하여 설치류 모델(마우스, C57BL/6)을 대상으로 방사선 전신 또는 부분 노출 후 페그필그라스팀의 투여가 생존율에 미치는 영향을 평가하였다.

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 동물에서의 약동학

건강한 원숭이에게 10, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량을 투여(정맥, 경피)후 약물동태 프로파일을 분석하였다. 또한 원숭이에게 600 cGy의 방사능 노출하고 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량을 투여한 후 약물동태 프로파일을 분석하였다.

2) 사람에서 약동학

페그필그라스팀의 약동학 자료는 기승인시 제출한 화학요법 후 호중구 감소증 (chemotherapy induced neutropenia)을 가지고 있는 종양환자 총 379명 자료를 참고하였다. 페그필그라스팀의 약동학 프로파일은 변동성 큰 결과를 나타냈다. 피하주사를 하였을 때 반감기는 15 ~ 80시간이었다. 성별간의 차이 및 노인환자에서의 약동학 프로파일의 차이를 보이지는 않았다.

미FDA 동물규칙에서 사람에서의 최대혈장농도(C_{max})를 포함한 전반적인 노출 정도가 동물 개체별 최대 유효용량에서의 노출정도를 초과하는 결과를 권고하고 있으나, 페그필그라스팀의 경우 사람에서의 농도범위가 유효성을 보이는 용량에서 동물의 프로파일을 초과하는 결과를 보이지는 않았다. FDA의 요청에 따라 약동학

시뮬레이션을 수행하였으나, 사람에서의 용량인 페그필그라스티프 6 mg 단회 투여 시 노출 프로파일은 원숭이에서 평가된 유효 용량에 대한 노출 프로파일을 초과하지 않았기 때문에 방사선에 노출된 인간에게 최적 용량으로 적절하지 않을 수 있다. 그러나, 사람에서의 노출을 증가시키기 위하여 페그필그라스티프를 18 mg까지 투여한 경우에도 동물에서의 프로파일을 초과하지 않았으며, 오히려 페그필그라스티프를 18 mg이상 투여하였을 때 백혈구증가증(leukocytosis)과 같은 안전성 문제가 있을 수 있다. 따라서, 페그필그라스티프의 기전 및 약동학적으로 고려하여 절대 호중구 수치를 용량선정 지표로 설정하였다.

3) 사람에서의 용량 예측

페그필그라스티프의 작용기전을 고려하여 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Counts)*의 회복기간을 기반으로 원숭이에서의 용량인 페그필그라스티프 300 µg/kg을 적용하였다. 이 용량은 사람에서 페그필그라스티프 6 mg에 해당한다.

* 절대 호중구 수치(ANC) 기준: 정상수치 1800 ~ 7000/µl, 호중구감소증 1500/µl이하, 중증 호중구감소증 500/µl이하, 무과립구증 100/µl이하

■ 사람에서의 안전성 확인

페그필그라스티프의 안전성은 호중구 감소증에 대하여 페그필그라스티프 6 mg투여 시 이상반응에 대한 정보가 허가 라벨에 반영되어 있으며, 심각한 부작용으로는 비장파열(splenic rupture), 아나필락시스, 알러지반응, 급성 호흡기장애 증후군(acute respiratory distress syndrome), 피부혈관염(cutaneous vasculitis), 악성종양의 성장 촉진(promotion of growth of malignant cells), 백혈구증가증(leukocytosis)이 보고되었다. 흔한 이상반응은 뼈 통증(bone pain), 사지통증(pain in the extremities)이다.

■ 기타사항

미국 FDA	<input type="checkbox"/> 패스트트랙 <input checked="" type="checkbox"/> 우선심사	-
	<input checked="" type="checkbox"/> 희귀약품	2013.11.20.
유럽 EMA	<ul style="list-style-type: none"> • pegfilgrastim은 영국 등 유럽에서 방사능 노출에 대한 허가사항 없음 	

사례 10. 류킨(sargramostim)

사례 요약							
허가일자/분류	최초허가: 1991.3.5./생물학적제제허가(BLA) 방사능 노출 추가: 2018.03.29.						
신청사	Sanofi-Aventis						
제형/용량	(동결건조 주사제) 1바이알 250 µg (주사제) 1바이알 500 mg/mL						
투여경로	피하주사						
효능.효과	호중구 감소증(급성 골수성 백혈병 환자에서 호중구의 수를 감소시킬수 있는 화학요법 약물을 투여 시 호중구 수의 회복시간 감소) <u>신생아에서 17세까지의 소아청소년 및 성인에서 골수억제를 유발하는 방사선 노출 환자의 생존률 증가(급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상)</u>						
투여용량	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>투여량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>급성방사선증후군에서 혈액학적 증상</td> <td>성인 및 40 kg초과의 소아 7 µg/kg/일 15~40 kg의 소아 10 µg/kg/일 15 kg미만의 소아 12 µg/kg/일</td> </tr> <tr> <td>그 외 적응증</td> <td>250 µg/m²/일</td> </tr> </tbody> </table>		투여량	급성방사선증후군에서 혈액학적 증상	성인 및 40 kg초과의 소아 7 µg/kg/일 15~40 kg의 소아 10 µg/kg/일 15 kg미만의 소아 12 µg/kg/일	그 외 적응증	250 µg/m ² /일
	투여량						
급성방사선증후군에서 혈액학적 증상	성인 및 40 kg초과의 소아 7 µg/kg/일 15~40 kg의 소아 10 µg/kg/일 15 kg미만의 소아 12 µg/kg/일						
그 외 적응증	250 µg/m ² /일						
동물규칙 적용시 고려사항	<ul style="list-style-type: none"> 급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상에 대한 사그라모스팀의 작용기전 제출 동물모델(원숭이, Rhesus macaque에서 유효성 확인) * 평가변수: 생존율 원숭이에서 약동학 자료를 제출하였으며, 사람에게 대한 약동학 자료는 기 허가시 제출한 자료를 적용함 						

■ 개요

사그라모스팀은 미국에서 1991년 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia) 환자에서 화학요법 후 호중구의 회복시간을 단축하고 생명을 위협하는 심각한

감염의 발병율을 줄이기 위하여 허가되었다. 또한, 미FDA는 동물규칙에 따라 급성 방사선 증후군의 혈액학적 증상의 치료제로서 성인 및 소아환자의 생존을 증가시키기 위하여 뉴포젠, 뉴라스타에 이어 세 번째로 류킨의 사용을 승인했다. 사그라모스팀의 원숭이(Rhesus macaque)를 동물 모델로 선정하여 유효성을 검증하였으며, 평가변수는 약물투여 후 생존율이었다.

■ 작용기전

사그라모스팀은 재조합으로 제조한 사람 과립구 대식세포 집락자극인자(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)이며, 미FDA에서 1991년 승인받았다. 사그라모스팀은 조혈 전구 세포의 증식, 분화를 활성화한다. 특히 호중구의 화학주성 및 식세포 활성을 향상시키고 생존기간을 연장시킨다. 또한 성숙한 과립구와 대식세포를 활성화한다.

■ 동물에서의 유효성

원숭이에 LD_{50/60}(방사능 노출 60일 후 노출 동물의 50%가 사망하는 방사능 노출량) 655 cGy 또는 713 cGy 노출 48시간 후부터 1일 7 µg/kg용량을 피하주사로 투여하고, 방사능 노출 후 60일까지 관찰한다. 또한 절대호중구수치가 3일 연속 1000/µl되는 경우는 사그라모스팀의 투여를 중단한다. 655 cGy노출시험에서 대조군의 생존율 42%에 비하여 약물투여군은 78%로 높았다. 713 cGy노출에서도 대조군의 생존율 (17%)에 비하여 약물투여군의 생존율(61%)이 높았다.

* 기허가 중증 호중구 감소증에서의 투여량 250 µg/m²은 성인 70 kg의 7 µg/kg과 동일

■ 중간 모델링을 통한 사람의 유효용량 설정

1) 동물에서 약동학

원숭이에게 사그라모스팀 7.0, 20.8 µg/kg/day을 14일간 경피투여 한 후 혈중농도-시간반응곡선하면적(AUC) 및 반감기 등 약동학 프로파일을 확인하였다. 투여 1 일에서는 AUC가 용량에 비례하지 않았으나, 투여 14일에서는 AUC가 용량 비례

하였다. 7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 전신 노출이 1일차와 14일차가 유사하였으나, 20.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 투여군에서는 1일차 투여 시 전신노출과 비교하였을 때 14일차 투여 시에는 절반정도로 전신노출이 감소하였다. 반감기는 1.2 ~ 2.2 시간이었다.

2) 사람에서 약동학

사람에서의 급성방사선노출에 대한 단회투여 약동학 자료는 제출되지 않았으나, 건강한 성인에서 단회투여 후 약동학 연구자료를 제출하였다. 사그라모스팀을 경피 투여할 경우 최고혈장농도(C_{max})는 3.03 ng/mL이었으며, AUC는 21.3 ng·h/mL이었다. 단회투여 후 혈중농도의 축적은 없으며, 단회투여 후 정상상태(steady state)가 유지된다.

3) 사람에서 용량 예측

건강한 성인에서 사그라모스팀 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량 투여 후 약동학 프로파일은 원숭이에서의 사그라모스팀 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 용량 노출 후 C_{max} 와 AUC를 초과할 것으로 예측된다. 따라서 설정한 용량 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 은 적합한 것으로 판단된다. 또한 40 kg미만 소아 및 청소년에게 투여하였을 때 성인에서의 약동학 프로파일과 유사하였다.

■ 사람에서의 안전성 확인

사그라모스팀을 급성 방사선노출증후군에서 혈액학적 증상을 가진 환자에게 투여하였을 때 이상반응에 대한 자료는 제출되지 않았으나, 사그라모스팀 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ 을 투여하였을 때 일반적인 부작용은 발열, 오심, 설사, 구토, 주사부위 반응, 통증(흉부, 복부, 등, 관절), 혈전증, 호흡곤란이다. 대부분의 심각한 부작용은 과민 반응, 모세혈관 누출 증후군, 심실부정맥, 백혈구 증가, 악성 세포 자극 효과 등이다.

■ 기타사항

기타사항	<input type="checkbox"/> 패스트트랙 <input type="checkbox"/> 우선심사	-
	<input checked="" type="checkbox"/> 허위약품	1990.05.03. 지정 1998.05.03. 지정해제
유럽허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • 사그라모스팀의 허가사항 중 호중구감소증만 해당되며, 방사선 노출 허가사항 없음 	

<부록 1> 국외 공중보건 위기대응 의약품 허가 심사 규정

가 미국

○ 의약품 관리 및 허가·승인을 위한 규정

1) 보건안보와 바이오테러 대응 대비법(Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002)

- 2001년 9월 11일 이후로 연방 법률은 화학, 생물학, 방사능, 핵(Cheical, Biological, Radiological, Nuclear: CBRN)를 포함하는 공중보건 비상사태와 신종 감염병에 대응하기 위하여 2002년에 제정하였다.
- 적용범위는 공중보건 위기대응 시 '우선순위 의약품 및 치료제(priority medical countermeasure)'의 신속 승인이며, 보건안보와 바이오테러 대응 대비법에 따라 의약품의 관리 및 허가·승인 시 윤리적인 이유로 임상시험 연구의 효과성을 입증할 수 없는 경우에 동물모델로서 최종적으로 개발할 수 있는 규정(Animal rule)을 적용한다.

2) 동물규칙(Animal Rule)

- 미국 FDA는 아래와 같이 일반적인 의약품 개발과정으로 수행과 평가가 어려운 상황에서 근거법령(화학의약품: 21CFR314.600 ~ 314.650, 생물학적제제: 21CFR314.601.90 ~ 315.95)에 따라 의약품의 신속한 개발을 촉진하기 위하여 동물실험의 결과를 적용할 수 있다.

- 의도적으로 노출될 수 있는 잠재적 위협작용제(예, 신경작용제, 탄저균)
- 돌발적인 노출이 개인의 건강에 위협으로 작용할 수 있는 물질(예, 신종 감염 병원체, 사독, 산업화학물질) 등의 화학적, 생물학적, 방사선의학적, 핵의학적 물질에 의해 발생 가능한 중대한 또는 생명을 위협하는 상태를 개선하거나 예방하는 의약품

- 동물규칙을 적용하여 다음의 모든 기준을 충족할 때 유효성에 대한 근거로 간주한다.

- 해당 공중보건 위기대응 의약품이 독성물질을 감소시키는 방법 등 그 의약품의 작용기전이 병태생리학 등의 관점에서 합리적임을 설명하는 자료
- 돌발적인 노출이 개인의 건강에 위협으로 작용할 수 있는 물질(예, 신종 감염 병원체, 사독, 산업화학물질) 등의 화학적, 생물학적, 방사선의학적, 핵의학적 물질에 의해 발생 가능한 중대한 또는 생명을 위협하는 상태를 개선하거나 예방하는 의약품

○ 의약품 관리 및 허가·승인을 위한 규정

1) 조건부 허가

- 유럽의약품청(European Medicines Agency)는 생명을 위협하는 질환이나 공중 보건상 위급한 상황 또는 희귀질환 치료에 사용하는 의약품 개발을 지원하고 있으며 신청자는 허가 후 치료적 확증 임상시험 결과 제출을 조건으로 승인을 받을 수 있다. 공중보건 위기상황에서 의약품의 즉각적인 공급에 따른 이익이 조건부 허가에 따른 위험성보다 큰 경우에 적용한다.
- 조건부 판매허가의 법적 근거는 Regulation (EC) No 726/2004의 14(7)이며, Regulation (EC) No 507/2006에 따라 승인된다.
- EMA는 다음 기준이 적합할 때 조건부 판매허가를 진행할 수 있다

- 의약품의 이익이 위험성보다 높은 경우
- 신청자가 승인 후 추가자료를 제출 할 경우
- 충족되지 않은 의학적 필요를 충족시키는 경우
- 환자에 대한 의약품을 즉시 투여할 수 있다는 이점이 추가 데이터가 필요한 위험보다 큰 경우

- 코로나19 대유행 시 코로나19 치료제 및 백신은 조건부 판매허가를 진행할 수 있으며, 신속심사 및 롤링리뷰 절차를 통해 기존의 허가 절차보다 빠르게 승인할 수 있다.
- 조건부 승인은 1년 동안 유효하고 만료기간 6개월 전 이행사항에 관한 중간 보고서를 제출하여 허가를 갱신해야 한다.

○ 의약품 관리 및 허가·승인을 위한 규정

일본은 공중보건 위기대응 시 「의약품 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성 확보 등에 관한 법률 14조의3」에 따라 의약품을 승인한다.

<의약품 의료기기 등의 품질, 유효성 및 안전성 확보 등에 관한 법률 14조의3>

- ① 제14조의 승인의 신청인이 제조·판매를 하려는 물품이 다음에 해당하는 의약품으로서 정령으로 해당하는 것인 경우에는 후생노동대신은 동조 제2항, 제6항, 제7항 및 제11항에도 불구하고 약사·식품위생심의회의 의견을 듣고 그 품목과 관련된 동조의 승인을 할 수 있다.
1. 국민의 생명 및 건강에 중대한 영향을 미칠 수 있는 질병의 확산, 그 밖의 건강 피해의 확대를 방지하기 위하여 긴급히 사용되어야 할 필요가 있는 의약품으로서 해당 의약품의 사용 이외에 적당한 방법이 없을 것
 2. 그 용도에 관하여 외국(의약품의 품질 확보 측면에서 일본과 동등한 수준에 있다고 판단되는 의약품 제조·판매 승인 제도 또는 이에 상응하는 제도가 있는 국가로서 정령으로 정하는 것으로 한다)에 판매, 수여 또는 판매나 수여의 목적으로 저장하거나 진열하는 것이 인정된 의약품일 것
- ② 후생노동대신은 보건위생상 위해의 발생 또는 확대를 방지하기 위하여 필요하다고 판단한 때에는 제1항에 따라 제14조의 승인을 받은 자에게 해당 승인과 관련된 품목에 대하여 해당 품목의 사용으로 인한 것으로 의심되는 질병, 장애 또는 사망의 발생을 후생노동대신에게 보고할 것, 그 밖의 정령으로 정하는 조치를 강구할 의무를 부과할 수 있다.

○ 코로나19 관련 의약품의 심사

- 후생노동성은 코로나19 예방 및 치료를 위한 의약품, 의료기기에 대하여 우선적으로 신속하게 심사하고 2020년 4월 「코로나19 바이러스 감염 발생에 따라 해당 의약품, 의료기기, 체외 진단용 의약품 및 재생 의료 등 제품 승인 심사에 관한 취급 방침」을 발표하였다.

- 후생노동성은 「의약품 및 의료기기법 14조의 3」 및 「코로나19 바이러스 감염 발생에 따라 해당 의약품, 의료기기, 체외 진단용 의약품 및 재생 의료 등 제품 승인 심사에 관한 취급 방침」을 적용하여 2020년 5월 길리어드 사이언스의 렘데시비르 및 2021년 2월 화이자의 코미나티주에 대하여 질병의 확산 방지 등을 위한 긴급한 사용과 해당의약품의 사용 이외에 적절한 방법이 없는 상황을 고려하고 해외 판매 등을 인정하여 승인하였다.

〈부록 2〉 미국 FDA 동물규칙 적용 품목 현황

연번	업체명	품목명	허가일자	효능 효과
1	US army	브롬화피리도스티그민 (pyridostigmine bromide)	2002.02.05.	소만 신경가스 중독 예방
2	EMD Pharmaceuticals, Inc	시아노키트 (hydroxocobalamin)	2006.12.15.	시안 중독 치료
3	Jassen Pharmaceuticals, Inc.	레바퀸 (levofloxacin)	2004.11.24. (탄저병) 2012.04.27. (페스트)	탄저병
4	Human Genome Science, Inc	락시바쿠맙 (raxibacumab)	2012.12.14.	탄저병
5	Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc	시프로, 시프로 IV (ciprofloxacin)	2005.01.07. (탄저병) 2015.02.02. (페스트)	탄저병
6	Amgen Inc.	뉴포젠(filgrastim)	2015.03.30.	골수억제를 유발하는 방사선 노출 환자의 생존률 증가 (급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상)
7	Cangene Corporation	비에이티 (botulism antitoxin heptavalent(A, B, C, D, E, F, G))	2013.03.22.	botulinum neurotoxin serotypes A, B, C, D, E, F, G에 노출된 성인 또는 소아의 치료
8	Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc	아벨록스, 아벨록스 IV (moxifloxacin)	2015.05.08.	성인의 Yersinia pestis(Y.pestis)에 의한 페페스트 및 패혈증 페스트를 포함하는 페스트의 치료 또는 페스트의 예방적 조치
9	Amgen Inc.	뉴라스타 (pegfilgrastim)	2015.11.13.	골수억제를 유발하는 방사선 노출 환자의 생존률 증가 (급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상)
10	Emergent BioSolutions	안스라실 (anthrax immune globulin IV)	2015.03.25.	탄저병

연번	업체명	품목명	허가일자	효능 효과
11	Elusys Therapeutics, Inc.	안티 (obiltoxaximab injection)	2016.3.18.	탄저병
12	Sanofi-Aventis	류킨(sargramostim)	2018.03.29.	골수억제를 유발하는 방사선 노출 환자의 생존률 증가 (급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상)
13	SIGA Technologies, Inc.	티폭스(tecovirimat)	2018.07.13.	천연두
14	Amgen Inc	엔플레이트 (romiplostim)	2021.01.28.	골수억제를 유발하는 방사선 노출 환자의 생존률 증가 (급성방사선 증후군에서 혈액학적 증상)
15	Chimerix, Inc.	템백사(brincidofovir)	2021.06.04.	천연두

공중보건 위기대응 의약품 심사 사례집[민원인 안내서] - 동물규칙(Animal Rule) 적용 의약품 -

발 행 일 2022년 5월

발 행 인 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원장 서경원

편 집 위 원 장 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 혁신제품심사팀장 김희성

편 집 위 원 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 혁신제품심사팀

송영미, 김지현, 장정인, 윤나영, 강세구, 엄소영, 박혜원, 손상현,
정아영, 임지윤, 서지연

발 행 부 서 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 혁신제품심사팀

공익신고자 보호제도란?

- 공익신고자(친족 또는 동거인 포함)등이 공익신고 등으로 인하여 피해를 받지 않도록 비밀보장, 불이익보호조치, 신분보호조치 등을 통하여 보호하는 제도

[공직자 부조리 및 공익신고안내]

- ▶ 부조리 신고 : 식약처 홈페이지 “국민신문고 >공직자 부조리 신고” 코너
- ▶ 공익 신고 : 식약처 홈페이지 “국민소통 >신고 센터 >부패·공익신고 상담” 코너

♣ 보호조치 요구 방법

우편(30102) 세종특별자치시 도움5로 20 정부세종청사 7동, 국민권익위원회 공익보호지원과.
전화 044-200-7773