

공중보건 위기대응 의약품 심사 가이드라인

- 동물규칙(Animal Rule) 적용 의약품 심사 가이드라인 -

2022. 3. 11.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

신속심사과

지침·안내서 제·개정 점검표

명칭

공중보건 위기 대응 의약품 심사 가이드라인 [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 3월		
담당자 확 인(부서장)		박 소 라 김 희 성

이 안내서는 공중보건 위기 대응 의약품 심사에 대한 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식(‘~한다’ 등)에도 불구하고 참고로만 활용하시기 바랍니다. 또한, 본 안내서는 2022년 2월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 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 지침서 등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대해 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 신속심사과로 문의하시기 바랍니다.

전화 : 043-719-5064

팩스 : 043-719-5060

제 · 개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1		2022.2	제정

목 차

1. 서론	1
2. 동물규칙	1
3. 규제기관 고려사항	6
3.1. 의약품 개발 계획	6
3.2. 공중보건 위기상황에서 시험약의 접근	7
3.3. 동물모델	8
4. 동물대상시험-일반적 사항	8
4.1. 시험에 사용될 동물	8
4.2. 시험 수행	9
4.3. 동물 관리 중재 유형	10
4.4. 시험보고서	11
4.5. 시험보고서와 자료 제출	11
5. 동물모델의 필수요건	11
5.1. 병인체 또는 유발물질에 의한 질병 또는 상태와 관련된 요소들	12
5.1.1. 질병 또는 상태를 일으키는 병인체 또는 유발물질의 특성	12
5.1.2. 숙주 민감성과 반응	15
5.1.3. 질병 및 상태의 자연 경과 연구-병태 생리학적 비교	16
5.1.4. 중재 개시	18
5.2. 시험약과 사람에서의 유효용량 설정과 관련된 요소	19
5.2.1. 시험약	19
5.2.2. 사람에서 유효용량의 설정	20

6. 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가 계획에서의 고려사항	25
6.1. 일반원칙	26
6.2. 동물에서의 용량설정	29
7. 예방백신에서의 고려사항	30
8. 사람에서의 안전성 정보	32
9. 동물모델의 구성요소에 대한 체크리스트	35
10. 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험계획서의 구성요소에 대한 체크리스트	36
부록A. 동물 관리 중재의 종류	37
부록B. 자연 경과 연구에 대한 일반적인 기대	39
11. 참고문헌	41

공중보건 위기대응 의약품 심사 가이드라인

- 동물규칙(Animal Rule) 적용 의약품 심사 가이드라인 -

1. 서론

본 가이드라인은 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법」에 따라 의약품 및 생물약품 개발 중에 사람을 대상으로 유효성을 확인하는 임상시험이 비윤리적이거나 수행이 불가능할 때 사용할 수 있는 정보와 권고에 대한 것이다.

본 가이드라인은 다음의 사항에는 적용되지 않는다.

- 의약품 개발에 필요한 합성, 제조 및 관리 또는 비임상 약리 및 독성시험
- 초기 개념-증명(proof-of-concept) 연구에 관한 사항
- 특정 의약품의 동물 대상 유효성 평가시험이나 사람 대상 약물동태학 및 안전성에 대한 임상시험 설계 및 실시에 대한 구체적인 사항
- 특정 대상(예, 소아, 고령자 및 임부)에 대한 의약품 개발
- 복합제 개발
- 독성 평가 등의 다른 목적을 위한 동물모델의 개발

2. 동물규칙

동물규칙에 따른 허가는 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법」에 따라, 사람이 치명적이거나 영구적인 장애를 유발할 수 있는 독성 물질에 노출되어 발생하는 중대한 또는 생명을 위협하는 상태를 개선시키거나 예방할 수 있는 의약품을 대상으로 한다. 임상시험 수행이 가능한 경우 긴급성만으로 동물규칙을 적용하지 않는다.

이러한 의약품에 대하여 사람을 대상으로 하는 유효성 평가시험의 진행이 비윤리적이고 돌발적인 또는 의도된 약물 노출에 따른 임상시험 수행이 불가능한 상황에서, 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 결과가 해당 의약품이 사람에게 임상적으로 유의성을 제공하는 타당한 가능성을 보일 때 해당 의약품의 시판 허가가 가능할 수도 있다. 동물규칙에 따라 유효성이 평가된 의약품은 안전성 측면에서 신약의 안전성

평가에 대한 요건을 만족해야 한다. 동물규칙은 다음의 모든 기준을 충족할 때 유효성에 대한 충분한 근거가 있다고 할 수 있다.

1. 해당 공중보건 위기대응 의약품이 독성물질의 독성을 감소 또는 예방하는 방법 등 그 의약품의 작용기전이 병태생리학 등의 관점에서 타당함을 설명하는 자료
 - 해당 질환을 유발하는 독성물질의 병태생리학적 기전과 신청 의약품이 이러한 독성을 감소시키거나 예방하는 기전을 타당하게 설명할 것

2. 동물시험 결과가 사람에게 대한 반응을 예측하기에 충분하다고 입증하는 자료
 - 사람에서의 반응이 예측 가능한 두 가지 이상의 동물종에서 유효성을 입증할 것. 단, 하나의 동물종에 대한 시험결과가 사람에게 대한 반응을 예측하기에 충분하다고 인정되는 경우는 예외로 함

3. 동물시험에서 사용된 평가변수가 사람의 생존가능성 향상 등 유익성과 관련이 있음을 명확하게 설명하는 자료
 - 동물시험에서 사용된 평가변수가 사람의 생존율의 향상, 주요 병적상태의 예방 (prevention of major morbidity) 등 유익성과 관련이 있음을 명확하게 설명할 것

4. 신청 의약품에 대한 동물 및 사람의 약물동태학 및 약물동력학자료 등이 사람에게 적용할 적절한 투여용량에 대해 설명 가능할 것

위와 같은 기준을 모두 만족했을 때, 동물에서 확인된 해당 의약품의 효과가 사람에서 효과에 대한 타당한 지표로써 사용될 수 있다고 할 수 있다.

의약품 허가단계에서 동물규칙의 적용은, 사람 대상 유효성 평가시험을 진행하는 것이 비윤리적이고 효과를 확인할 수 있는 임상시험을 수행하는 것이 불가능한 경우 의도적으로 노출될 수 있는 잠재적 위협작용제(예, 신경작용제, 탄저균) 또는 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 예방할 수 있는 의약품의 개발을 돕기 위한 것이다.

앞에서 기술한 기준을 충족하고 동물규칙 적용 가능 여부를 결정하는데 있어, 일반적으로 이러한 결정 과정에서 사람에 대한 의도된 노출시험이 어렵지 않은지, 사람을 대상으로 하는 임상시험이 가능한지 여부가 관건이 된다. 실시 가능성에 대한 문제는 시험이 수행되어야 할 해당 질병이나 상태가 고려되어야 하고 시대에 따라서 달라질 수도 있다. 예를 들면, 해당 질병이나 상태의 사람 대상 임상시험의 계획 및 실시 가능성에 영향을 미치는 환경에는 (1) 유병률 및/또는 발병률이 낮은 경우, (2) 매년 발병률의 예측이 불가능한 경우, (3) 질병 발생의 지리적 위치의 예측이 불가능한 경우, (4) 중요한 사회 기반시설이 부족한 지역에서의 제한적 발생, 그리고 (5) 시험대상자와 연구자의 안전에 특별한 위협이 있는 지역에서의 제한적 발생이 있다.

미국 FDA의 경우에는, 사람에서 얻어진 보조자료로써, 동물규칙에서 얻어진 자료와 동일한 효능효과로 사람에서 얻어진 자료(동물규칙에 근거한 2006년의 시안화물 중독의 치료제 시아노키트 (Cyanokit[®], hydroxocobalamin)에 대한 허가와 같은 경우) 또는 그와 무관한 효능효과에 대해 사람에서 얻어진 자료(동물규칙에 근거한 2012년의 페스트 균 (*Yersinia pestis*)에 의한 폐 페스트와 패혈성 페스트의 치료에 대한 레바퀸 (Levaquin[®], levofloxacin)의 허가)와 같은 경우가 임상 유효성 자료로 포함될 수 있다.

- 시아노키트 (Cyanokit[®], hydroxocobalamin)의 경우, 사람에서의 유효성을 예측하기에 충분히 잘 특징지어진 것으로 평가되는 시안화물 중독의 개 모델을 사용하여 유효성을 입증하였다. 기존의 연기흡입, 시안화물 복용 또는 시안화물 흡입에 의한 시안화물 중독의 치료제로써 히드록소코발아민 (hydroxocobalamin)을 사용한 공개, 비통제 임상시험에서 사람으로부터 얻어진 자료가 허가를 위한 추가적인 자료로 제공되었다.
- 레바퀸 (Levaquin[®], levofloxacin)의 경우, 확인된 효과가 사람에서의 효과를 예측하기에 충분히 잘 특징지어진 것으로 평가되는 폐 페스트의 아프리카초록원숭이 모델을 사용하여 유효성을 입증하였다. 기존에 이미 허가받은 다른 종류의 호흡기감염(예, 병원 내 감염 혹은 지역사회 감염 폐렴)에서의 사람에서 얻어진 자료가 폐 페스트와 패혈성 페스트에 대한 치료효과의 가능성을 지지하는 추가적인 자료로 제공되었다.

동물규칙에 근거하여 허가받기 위해서 관련 효능효과에 대하여 사람에서 얻어진 유효성 자료가 뒷받침 가능할 경우, 신청사는 전통적인 허가단계에서 사람에서의 자료를 얻을 수 있는 효능효과 내에서 평가할 것을 권장한다. 앞에서 기술한 미국의 사례인 레바퀸 (Levaquin[®], levofloxacin) 이외에 다른 예로, 사람에서 얻은 유효성 자료를, 동물

규칙을 근거로 한 효능효과에 대한 보조자료로써 사용할 수 있다. 이러한 예는 이전에 임상시험이 윤리적 및 현실적으로 가능했던 경우와 동일한 병태생리학적인 연쇄과정의 한 경로를 목표로 하는 경우이다.

동물규칙에서는 적절하고 잘 통제된 유효성 평가시험에 사용되는 동물종은 해당 질병 또는 상태와 시험약을 고려해서 적절히 선정되어야 한다. 특정한 동물종 사용에 대한 요건은 없다. 신청사가 선정한 각 동물종에 대해서, 선정된 해당 동물종에 유발물질¹⁾을 투여했을 때 사람에서의 질병과 상태의 특이적인 특징을 보여줄 수 있다는 과학적으로 타당한 근거가 제시되어야 한다. 또한, 동물종의 선정은 동물에서의 약물의 효과가 사람에서의 효과를 예측할 수 있고 동물자료의 외삽을 통해 사람에서의 유효용량을 설정할 수 있도록 약물의 작용기전에 대한 이해를 바탕으로 수행되어야 한다.

동물규칙을 통한 의약품 허가에 필요한 동물종의 수는 5항에서 기술하고 있는 필수적인 요소와 관련된 동물모델²⁾과 사람 사이의 특성과 임상적인 차이점을 통해 결정된다. 신청사는 관심대상인 사람에서의 질병 또는 상태와 관련된 각 동물모델의 병태생리학적으로 핵심적인 측면에 대한 자료와 각 동물모델에서의 시험약의 반응을 통해 사람에서의 반응을 예측할 수 있음을 보여야 한다.

각 사례별로 제안된 동물모델이 적절한 것인지 평가된다. 일반적으로 사람에서의 유효성을 예측하기 위해 두 종류 이상의 동물종에서 의약품의 유효성이 입증되어야 한다. 경우에 따라, 시험약의 사람에서의 질병 또는 상태에 대한 유효성을 보이기 위해 세 가지 이상의 동물종의 시험자료가 필요할 수도 있다. 만약 하나의 동물종에서의 효과가 충분히 잘 특징지어진 동물모델에서 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것으로 입증되었다면, 해당 동물종에서 얻어진 효과에 대해 입증된 자료를 통하여 동물규칙으로 허가가 가능할 수도 있다. 하나의 동물종을 통한 허가 가능성 여부에 대해서는 식약처와 해당 모델에서 보이는 증거의 적절성 등에 대하여 논의할 필요가 있다.

충분히 잘 통제된 하나의 동물모델 시험에서 유효성이 입증되었다면, 동물모델에서의

1) 본 가이드라인에서 ‘유발 물질(challenge agent)’은 동물시험에서 특정 질병 또는 상태(condition)를 유발하는 물질, ‘병인체(etiological agent)’는 사람에서 특정 질병 또는 상태를 유발키는 물질로써 정의한다.

2) 본 가이드라인의 목적에 따라, ‘동물모델’은 관심대상의 사람의 질병이나 상태의 다양하고 중요한 측면을 반영하는 질병 진행이나 병리학적 상태를 만들어 내기 위한 특정 동물종, 약물 투여, 투여경로의 조합으로 정의된다.

확증적 유효성 평가시험을 수행하는 것이 필요할 수 있다. 확증적 시험은 이상적으로는 별도의 실험실에서 수행되어야 하나, 동일한 실험실에서 수행하는 것도 허용 가능할 수 있다. 사람 대상 유효성 자료가 함께 제시되는 경우에는 미국에서의 사례와 같이 폐 페스트에 대한 레바퀸 (Levaquin[®], levofloxacin)과 시안화물 중독에 대한 시아노키트 (Cyanokit[®], hydroxocobalamin)과 마찬가지로 확증적 시험이 필요하지 않을 수도 있다.

동물규칙의 적용을 위해서는 좀 더 복잡한 개발계획이 필요할 수 있다. 예를 들면, 두창 바이러스 (variola virus, 천연두의 병원)는 사람이 유일한 숙주이고 다른 동물종에서 감수성을 확인하는 것이 불가능하며, 자연적으로 발생한 천연두는 근절되었다. 따라서 천연두 치료제 개발을 위한 시험약의 유효성을 확인하기 위해서는 다른 종류의 orthopoxvirus와 관련 있는 동물종(예, 영장류에서의 monkeypox, 토끼에서의 rabbitpox, 마우스에서의 ectromelia)을 이용하게 된다. 동물시험의 당위성과 다른 시험에서 확인된 유효성 등 함께 제시되는 근거자료는 두창 바이러스에 대한 의약품 허가 시 도움이 될 수 있다. 이러한 것을 고려하여 동물 대상 시험을 개시하기 이전에 식약처와 시험의 과학적인 접근에 대해 논의할 것을 권고한다.

동물규칙에 따른 의약품 허가 시 다음에 제시하는 세 가지 추가적인 요건이 필요하다.

1. 시험 수행이 윤리적이고 수행 가능성이 있는 상황이 되었을 때, 안전성과 임상적 유효성을 평가하기 위한 시판 후 연구(예, 응급상황에서 해당 의약품을 사용하게 되는 경우)
2. 필요한 경우, 안전한 사용 확보를 위한 제한(예, 특정한 훈련을 받거나 특정한 형태의 후속조치를 필요로 하거나, 기록 보관에 대한 요구를 통한 특정한 시설 및 의료인만을 대상으로 한 배포 또는 처방)
3. 사람에게 대한 임상시험이 윤리적인 이유나 수행 불가능하여 동물을 대상으로 하는 유효성 평가시험만을 근거로 해당 의약품이 허가된 사실에 대한 정보가 허가사항 등을 통해 환자에게 설명될 것. 이러한 허가사항은 허가 당시의 관련된 모든 정보를 포함하고 있어야 하며(예, 사용지침, 사용금지사유, 예측 가능한 위험성, 이상반응, 기대되는 효과, 약물상호작용) 필요하다면 이러한 자료는 의약품의 투여나 배포 이전에 제공되어야 한다.

동물규칙하에서 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법」에 따라 허가받은 모든 의약품 및 생물학의약품은 시판 후 기록점검과 안전성 보고의 대상이 된다. 해당 의약품의 동물규칙하에 따른 허가에 대한 허가철회 진행, 특정 허가조건의 종료와 관련된 자료는 관련 규정에 정의되어 있다.³⁾

3. 규제기관 고려사항

3.1 의약품 개발 계획

동물규칙에 따라 허가받기 위한 의약품의 핵심 근거를 얻는 과정은 복잡하고 반복적인 과정의 작업이다. 신청사는 조기에 지속적으로 식약처와 논의하는 것이 바람직하다. 이러한 의약품의 개발계획을 수립하는 과정은 다음에 제시된 것을 포함하여 중요한 사항들에 대한 논의에 도움이 된다.

- 제안된 효능효과 및 해당 의약품의 동물규칙에 따른 개발 가능성 여부
- 사건/사고 당시 해당 의약품의 임상적 사용과 관련된 동물시험 설계
- 동물모델의 개발 및 선정과 필요시 수행하게 될 질병의 자연 경과 연구 (natural history studies) 설계
- 개념-증명 연구 결과
- 사람에서의 유효용량 설정에 대한 방법 제시
- 의약품의 효능에 대한 기초적인 근거를 제시할 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 설계
- 완전하고 질이 보장된 자료를 확보하기 위한 방법 제안
- 사람에서의 안전성 자료의 규모와 구성
- 윤리적이고 수행 가능한 연구를 통해서 안전성과 임상적 유의성을 확인하기 위한 시판 후 연구에 필요한 계획 및 접근방법
- 추진된 개발의 적절성 평가 및 지정 프로그램의 검토

의약품 개발은 자료를 기반으로 하며 모든 의약품의 개발 계획은 새로 획득된 자료나

3) 「공중보건 위기대응 의료제품의 개발 촉진 및 긴급 공급을 위한 특별법」

예상 및 예측 변화에 의해 수정되거나 개선될 수 있어야 한다. 완전하고 정확한 자료의 제출은 신청사의 책임이다. 신청사는 본 가이드라인에서 제시된 권고사항에서 벗어나는 것에 대해서는 설명해야 한다. 의약품 개발 프로그램 과정 중에서 이러한 차이로 야기될 수 있는 효과에 대해서는 해당 연구를 수행하기 이전에 식약처와 상의한다.

동물 대상 유효성 평가시험으로 사람 대상 유효성 평가시험을 대체하게 되므로 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 설계에 대해(제6항 및 제10항 참고) 사전에 식약처와 논의할 것을 권고한다. 신청사는 해당 시험을 수행하기 이전에 해당 시험의 설계가 적절한지 식약처가 검토할 수 있도록 충분한 시간을 제공할 것을 권장한다.

또한 신청사는 유효성 평가시험에 사용될 모델(동물종, 시험약 투여와 관련된 자세한 내용, 투여조건 등 포함)과 동물에서 얻어진 자료를 통해 사람에게 적용될 유효용량을 설정하기 위해 외삽을 수행할 방법에 대해서 식약처와 논의해야 한다.

동물규칙과 관련하여, 동물규칙이 특정 효능효과에 대한 의약품 개발 단계의 규제로써 적절한지, 동물모델이 실제 질병 또는 상태와 일치하는지 여부, 특정 시험약에 대한 동물모델 적용 가능 여부, 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험의 설계 및 허가 시 제출된 자료의 적절성 여부 등이 주요 논의사항이 될 수 있다.

3.2 공중보건 위기상황에서 시험약의 접근

동물 대상 유효성 평가시험에서 얻어진 자료는 임상시험용의약품의 치료목적 사용승인 신청⁴⁾에 대한 근거로 사용될 수도 있다. 이러한 결정은 개별 사례에 따라 예상되거나 실제 발생한 응급상황에 대한 고려, 영향받는 인구의 규모, 제출된 자료, 위험성-유익성 분석 등을 고려하게 된다. 제출된 자료나 약물기전을 고려한 이러한 사용에 대한 결정은 해당 의약품에 대하여 식약처의 허가나 최종적으로 의약품 개발이 완료된 것으로 해석되어서는 안 된다. 해당 의약품의 허가와 관련한 시판 후 조건에 대한 핵심 근거자료는 지속적으로 수집되어야 하므로 해당 의약품의 개발에 관한 체계적인 자료 수집이 필요하다. 예상치 못한 유행병의 증가나 질병 또는 상태 발생 시 신청사는 당시에 임상시험이 윤리적이며 수행 가능한지에 대해 식약처와 논의하는 것이 필요하다.

4) 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제28조

3.3 동물모델

적절하고 잘 통제된 유효성 평가시험에서 질병 또는 상태에 대한 동물모델을 적용하기 전에, 신청사는 해당 모델이 약물의 작용기전과 관련된 숙주요인 및 동물에서 얻어진 자료를 통해서 사람 대상의 투여용량을 외삽할 수 있음을 입증해야 한다(5.2항 참고). 해당 모델에서 도출된 결과가 사람에서의 약물반응을 적절하게 예측할 수 있다는 충분한 증거가 있다고 볼 수 없는 경우 하나의 동물모델에서 확인된 시험약의 유효성에 대한 근거 자료는 적절하지 않을 수 있다. 의약품 허가 시 한 종의 동물모델만을 사용한 경우는 각 사례에 기반하여 평가된다(2항 참조).

적절한 동물모델을 위해 모델의 질병에 대한 자연 경과 연구(model-defining natural history studies)에 대하여 「비임상시험관리기준(Good Laboratory Practice, GLP)」(식품의약품안전처 고시)을 따를 것을 권장한다. 이는 자료의 질과 완전성이 보장되는 연구 수행을 촉진하기 위함이다.

4. 동물대상시험-일반적 사항

본 항에서 다루지는 일반적인 사항은 동물규칙에 따르는 시험(예, 유효성에 대한 기초적인 근거를 제공하여 허가를 뒷받침하게 될 적절한 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험에서 사용될 동물모델에 대해서 밝힐 자연 경과 연구와 사람에서의 용법용량 설정에 사용될 동물 대상 약물동태학(이하 약동학), 약물동력학(이하 약력학) 시험)에 적용된다. 자연 경과 연구에 대한 구체적인 사항은 부록 B를 참조한다. 동물 대상의 적절한 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험의 설계에 대한 구체적인 사항은 6항 및 10항에서 다루고 있으며, 백신에 대한 추가 정보는 7항에 기술되어 있다. 사람에서의 용법용량을 설정하기 위해 사용될 약동학 및 약력학 시험에 대한 구체적인 사항은 5.2.2항에서 다루고 있다.

4.1. 시험에 사용될 동물

동물규칙에 따른 시험에서 대상 동물은 이전 시험에 노출된 적이 없어야 한다. 대조군으로 사용되었다 하더라도 스트레스를 받았을 가능성이 있는 어떠한 종류의 경험이 있는 동물이라면 동물의 생리학적 반응에 변화가 나타날 수 있다. 사용되는

동물의 수는 과학적으로 유효한 결과를 얻을 수 있도록 결정되어야 한다. 잘 설계된 시험에서 과학적인 목적을 달성하기 위해서, 대조군을 포함한 적절한 통계 분석을 통해 충분한 수의 동물을 사용해야 한다. 또한 시험군 및 대조군의 각 군 내에서 암수의 성비가 정의되어야 하며 양성 모두가 적절히 배치되어야 한다.

적절히 설계된 계획서는 기본적으로 대상 동물의 나이, 체중, 건강상태, 물리적 환경에 대해 통제하고 있다. 동물모델 개발 과정 중 동물의 특성을 정의할 때와 그 동물모델을 사용한 유효성 평가시험에서 신청사는 동물모델의 적용 가능성과 다양한 인구 집단에서의 유효성 평가시험에서 얻어진 결과에 대해 식약처와 논의할 것을 권장한다.

시험에 사용될 동물에 대한 적절한 선정/제외기준에 대해서는 식약처와 시험 개시 전에 사전 논의되어야 한다. 이와 관련하여 시험에서 제공되어야 하는 정보(사용될 개별 동물의 정의)는 4.4항에 기술되어 있다.

4.2 시험 수행

사람에서의 용법용량을 결정하는데 사용될 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 및 약동학/약력학 시험은 전통적인 규제 단계를 통해 허가를 받는 의약품의 허가사항을 뒷받침하기 위해서 사람을 대상으로 하는 관련 시험을 수행하는 수준으로 자료의 질과 완전성을 확보해야 한다. 동물규칙에 따른 시험은 시험자료의 질과 완전성 확보를 위해 「비임상시험관리기준」(식품의약품안전처 고시)을 적용하도록 한다.

높은 등급의 방재시설이 있어야만 유발물질을 사용할 수 있는 등, 시험 수행 시 「비임상시험관리기준」 규정을 적용하는데 타당한 제한이 있을 수 있다. 이러한 시험을 개시하기 전에, 신청사는 「비임상시험관리기준」 규정을 적용한 시험에서 질 좋고 완전성 있는 결과를 얻어내기 위해서, 장애가 될 수 있는 부분들에 대해 확인해야 한다. 신청사는 이러한 시험을 개시하기 이전에 자료의 질과 완전성에 대한 계획에 관해 식약처와 논의하는 것이 바람직하다.

사람에서의 용법용량을 결정하는데 사용될 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가 시험 및 약동학/약력학 시험은 동물규칙 하에서 규제(예, 허가)의 기초자료가 된다. 따라서 식약처는 허가 이전에 이러한 시험들에 대한 점검을 할 수 있다. 점검은 시험

기초자료의 질과 완전성에 대한 확인, 근거 문서, 시설, 장비 및 식약처에 제출된 최종보고서 등에 대해 시행된다. 자료의 ‘질(Quality)’은 시험이 계획서, 표준작업지침서, 기타 시험의 표준에 따라 수행되었는지의 여부를 포함하는 개념이다. 자료의 ‘완전성(Integrity)’은 시험기초자료 및 기록이 보고된 결과와 일치하는지 여부를 포함하는 개념이다. 연구자가 사전에 작성된 자료의 질과 완전성 계획을 잘 준수하였는지 점검하며 점검에서 확인된 내용을 연구자들과 공유한다. 식약처에서는 그 내용을 평가하고 제출된 자료는 허가에 영향을 미치게 된다.

동물시험은 「동물보호법」, 「실험동물에 관한 법률」 등의 관련 법과 규정을 준수하여야 한다. 신청사는 모든 시험에서 필요한 경우 적절한 안전과 보안을 보장해야 한다. 예를 들면, 물질 및 독소 선정 시 신청사는 관련 규정을 준수해야 하며, 시험시설의 「안전관리등급」, 「유전자변형생물체의 국가 간 이동 등에 관한 법률」 등의 기준을 준수하여야 한다.

사람에서의 용법용량을 결정하는데 사용할 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가 시험 및 약동학/약력학 시험에 사용되는 시험약은 「의약품 제조 및 품질관리기준」⁵⁾에 적합하여야 한다. 시험약은 가능한 최종 시판약과 유사해야 하며 차이가 있을 경우 시험 개시 이전에 식약처와 상의해야 한다.

4.3 동물 관리 중재 유형

본 가이드라인에서는 동물시험에서의 동물 관리 중재를 그 필요에 따라서 다음의 3가지 유형으로 구분하였다. (1) 적절한 수의학적인 관리 중재, (2) 사람 임상 시나리오를 모방한 지지적 관리 중재, (3) 모델 개발을 목적으로 한, 관심대상 질병 또는 상태가 나타나도록 하는 중재. 이러한 중재 유형은 부록 A를 참조한다. 개별 시험의 계획과 해석에 있어 이러한 중재가 동물과 의약품의 약동학/약력학과 유효성에 미치는 잠재적 영향에 대해서 고려해야 한다. 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 계획서에는 동물에 따라 이러한 관리의 잠재적 차이의 영향을 확인할 계획이 포함되어야 한다.

4.4 시험보고서

시험보고서에는 다음의 사항들이 포함되어야 한다.

5) 의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표1 의약품 제조 및 품질관리 기준

- 통계 분석 계획을 포함한 전향적으로 설계된 시험계획서, 모든 시험계획서 변경서, 시험계획서로부터 모든 일탈에 대한 기술
- 시험에 사용된 동물의 특성을 포함한 시험계획서의 구성요소에 대한 구체적인 설명,⁶⁾ 시험약 및 대조약의 조성 및 투여에 대한 정보, 유발물질의 특성, 준비, 투여에 관한 정보
- 시험절차에 대한 포괄적인 설명
- 시험의 예정된 각 시기나 예정되지 않게 수행된 의학적 중재를 통해 얻어진 각 파라미터나 변수들의 결과값⁷⁾
- 시험자료에 대한 분석, 해석 및 사전에 작성된 자료의 질과 완전성 계획에 대한 위반사항에 대하여 설명을 포함한 최종 점검⁸⁾받은 시험 결과보고서

시험자료의 수집, 조직, 구성 및 상세함의 정도에 대한 초기계획에 대해서는 시험수행 이전에 식약처와 논의해야 한다. 신청사는 데이터셋의 최종 승인 이전에 데이터셋의 원형(prototype)을 제출하는 것이 바람직하다.

4.5 시험보고서와 자료의 제출

자료의 분석과 검토를 위해, 시험자료는 국제공통기술문서(CTD, 가능한 경우 표준화된 전자문서(eCTD))로 제출할 것을 권장하며 사전검토 등을 통하여 식약처와 논의할 것으로 권장한다.

5. 동물모델의 필수요건

유효성 평가시험의 동물모델 선택은 해당 모델이 사람의 질병 또는 상태의 핵심요소를 얼마나 적절하게 반영하는지와 시험약의 적절성에 기반해야 한다. 5.1항은 병인체나

6) 적절한 경우, 개별 동물에 대한 다음의 정보가 포함되어야 한다; 종(species); 계통(strains) 및 아계(substrains) (해당되는 경우); 교대(breed)(해당되는 경우); 나이; 성별; 체중; 공급처(vendor source); 기원(origin); 식별(identification) 및 개별 동물 식별을 위한 절차; 생리학적 상태(예를 들어, 성체, 발육기, 수유, 임신); 시험전 건강 스크리닝, 건강 기록 및 약물 또는 치료를 포함한 일상적인 사전 및 사후 계획서 수행 동안 수집된 자료; 사육 환경의 적절한 기술. 개별 동물 추적을 위하여, 시험, 처치군 배정 등의 정보가 포함된 상호 참조하는(cross-reference) 고유 동물 식별 번호의 표가 제출되어야 한다. 살아 있는 동안 하나 이상의 식별 번호를 부여 받은 동물에 대해, 다른 모든 식별 번호에 대한 표는 다른 식별 번호에 대한 정보 또한 포함되어야 한다.

7) 이러한 결과는 군별로 정리된 표, 개별 동물별로 정리된 결과, 동물별 증례보고서(case report form) (모든 수의학적 기록)의 사본, 해당 시험보고서의 중요한 분석과 평가를 제시하는데 필요한 주요 자료들을 포함해야 한다.

8) 최종 시험보고서는 연구자들이 시험계획서, 시험계획서 변경서, 표준작업지침서를 잘 준수하여, 자료의 질과 완전성 계획에 따른 자료의 질의 보장이 잘 준수되었는지, 시험기초자료가 정확하게 기록되어 시험보고서의 결과와 결론이 신뢰성이 있는지, 자료의 질과 완전성에 잠재적인 영향을 미칠 요소가 있었는지를 점검받아야 한다.

유발물질에 의해 유발된 질병 및 상태와 관련된 요소들에 대해 기술하고 있다. 병인체에 의해 발생하는 사람의 질병 또는 상태에 관한 자세한 정보와 제안하는 동물모델의 선정 이유에 대하여 기술해야 한다. 동물모델과 사람에서의 질병 또는 상태의 상관성에 대한 근거자료는 시험의 적절성(quality)에 관한 적절한 문헌 등을 통해서도 얻을 수 있다. 예를 들어, 동물모델의 적절성에 대한 정보가 있다면 문헌이나 이전 연구자료를 통해 사용하는 동물모델이 인정될 수 있다. 사용 가능한 연구자료의 출처, 구성, 형식 및 상세함의 정도에 대하여 자료 제출 이전에 식약처와 논의하여야 한다.

5.2항은 시험약과 사람에서의 유효용량에 관련된 요소에 대해 기술하고 있다. 신청사는 시험약의 작용기전, 제형, 투여경로 및 동물자료를 통해 용법용량을 설정하는데 있어 외삽을 수행한 방법에 근거하여 각 모델 적합성에 대한 타당한 이유를 제시해야 한다. 병용투여를 위한 한 가지 이상의 시험약을 개발하기 위한 동물모델 개발과 관련된 사항들은 본 가이드라인의 범위를 벗어나는 것이며, 식약처와 이에 대해 논의하여야 한다.

다음은 동물모델의 개발 및 모델 선정 시 고려해야 하는 필수요소에 대한 것이다⁹⁾. 병인체, 유발물질 또는 개발 중인 의약품에 있어서 수행할 수 없는 사항과 관련해서는 식약처와 논의가 필요하다.

5.1 병인체 또는 유발물질에 의한 질병 또는 상태와 관련된 요소들

5.1.1. 질병 또는 상태를 일으키는 병인체 또는 유발물질의 특성

질병 또는 상태를 일으키는 특정 병인체 또는 유발물질의 특징은 해당 물질의 독성 병태생리학적 기전, 투여경로, 노출량을 포함한다.

1) 유발물질

일반적으로 동물 대상 시험에서 질병 또는 상태를 유발하기 위해 사용된 유발물질은 사람에서 질병 또는 상태를 유발하는 병인체와 동일해야 한다. 만약 유발물질과 병인체가 다른 경우, 신청사는 유발물질의 사용에 대한 타당한 근거를 제시해야 한다. 또한 제시한 동물모델을 사용하는 이유 및 어떠한 경우에 해당 모델을 사용하는지 설명해야 한다. 유발물질은 사람에서 병인체에 반하는 효과를 입증하는데 적절해야 한다. 예를 들면, 급성방사선증후군의 위장관계 증상(Gastrointestinal Subsyndrome of

9) 9항 ‘동물모델의 구성요소에 대한 체크리스트 참조’

Acute Radiation Syndrome, 이하 GI-ARS) 치료를 위한 의약품의 허가를 위하여 동물 대상 유효성 평가시험 수행 시 신청사는 핵폭발 또는 후속 낙진에 의한 실제 방사선 노출량을 예측하기 힘들다. 이러한 경우, 신청사는 사용한 방사선 노출의 종류 및 선량과 실제 임상에서의 상관성에 대한 타당성을 제시하여야 한다.

생물학적 유발물질 선정은 알려진 발병요인을 통한 표준화되고 인정받는 시험방법과 계대이력(passage history)이 적은 것으로 해야 한다. 예를 들면, 동물 대상 페스트 시험의 경우, 색소가 있는 *Y. pestis* 균주가 색소가 없는 균주에 비해 병을 잘 일으키지 않기 때문에 선호된다. 일반적으로, 사람의 질병을 발생시키는 것으로 알려진 균과 바이러스의 균주를 자연 경과 연구와 동물 대상 유효성 평가시험에 사용해야 한다(예, 에볼라 감염으로 인해 사망한 사람에서 얻은 에볼라 바이러스 (Ebola Zaire virus)를 동물 대상 시험에서 사용해야 한다). 그러나 생물의약품의 균주나 혈청형에 따른 차이점에 따라서 임상적 활용을 위한 자료에 대한 관련성이 낮거나 사용할 수 없는 등의 문제가 있을 수 있다. 예를 들면, 균주에 따라서 표현되는 발병요인이 다른 균이 있다. 시험약이 특정한 발병요인이나 그에 관련된 병리기전을 표적으로 한다면, 해당하는 특정 발병요인을 표현하는 균주에 있어서만 효과를 나타낼 수 있으며, 해당 균의 모든 균주에 대해서 허가를 받지 못 할 수 있다.

유발물질과 이를 준비할 때에는 그 유형(예, 생물학적, 화학적, 방사선학적 또는 핵의학적)과 관련된 특성을 지녀야 한다. 생물학적 물질의 경우, 계대이력, 준비방법, 농도에 대한 정보가 필요하다. 화학적 물질의 경우 기원, 물질의 순도, 투여제형, 농도 및 안정성에 대한 정보가 필요하며 방사선학적 또는 핵의학적 노출에 대해서는 방사선의 선원과 종류에 대한 정보가 필요하다. 이러한 정보를 통해 다른 연구들과 비교할 수 있다.

2) 독성 및 병인의 병태생리학적 기전

동물모델에서 나타난 유발물질의 독성 및 병인의 병태생리학적 기전은 사람에서의 병인체와 유사해야 한다. 생물학적 물질의 경우, 독성 및 병인의 병태생리학적 기전은 해당 미생물의(예, 숙주에서 병을 일으키는 유전적, 생화학적 또는 구조적 특성) 병리학적 결정요인이다. 미생물의 병리학적 결정요인은 독, 외부 침입을 이끄는 물질, 염증 반응을 조절하는 물질, 숙주조직과 교차반응하는 물질, 숙주방어를 피하는 기전 등을

포함한다. 화학물질의 경우, 독성기전은 수용체 결합, 효소 억제, 세포 내부 물질과의 결합 등을 포함한다. 방사선 노출의 경우 DNA 손상과 유리기(free radical)에 의한 독성을 포함한다.

3) 노출경로

질병 또는 상태의 병리가 유발물질의 노출경로에 의해 결정될 때, 동물모델은 사람에서 질병을 일으킬 것으로 예상되는 경로와 동일한 노출경로를 이용해야 한다. 예를 들어, 사람은 벼룩에 물리거나 호흡을 통해 *Y. pestis*에 감염된다. 벼룩에 물려 감염되는 경우 일반적으로 림프절 페스트를 거쳐 패혈성 페스트로 진행할 수 있는 반면, 호흡을 통해 감염되는 경우 폐 페스트를 거쳐 패혈성 페스트로 진행할 수 있다. 따라서 폐 페스트에 대한 동물모델을 이용하기 위해서는 *Y. pestis*에 호흡으로 노출시키는 방법을 사용해야 한다.

유발물질의 노출에 의한 질병 또는 상태가 노출경로와 명백한 관련이 없는 경우, 다른 경로를 통한 노출도 허용될 수 있다. 신청사가 사람에서의 노출경로와 다른 노출경로로 유발물질 동물에 투여했다면, 과학적으로 타당한 근거가 제시되어야 한다. 만약 자연 경과 연구와 동물 대상 유효성 평가시험에서 대체 투여경로를 통한 투여를 고려 중인 경우, 시험 개시 이전에 식약처와 논의가 필요하다.

임상적 상황에서의 병인체와 그 노출경로에 대한 사람에서의 자료가 제한적이거나 없는 질병 또는 상태에 사용될 의약품을 개발하고자 하는 경우, 신청사는 가능한 노출 경로에 대해 식약처와 논의가 필요하다.

4) 노출량

이상적으로는, 신청사는 예상되는 사람에서의 질병 또는 상태의 범위와 중증도가 일치하는 동물에서의 질병 또는 상태를 유발하는 유발물질을 사용해야 한다. 핵사고에 따른 사람에서의 방사선 노출 경우와 같이, 사람에서 질병 또는 상태를 유발하는 병인체의 용량에 대한 정보가 없을 수 있으며, 노출에 대한 정량화가 완전하지 않을 수 있다. 예를 들어, 급성 방사선 증후군에서의 혈액학적 증상 (Hematopoietic subsyndrome of Acute Radiation Syndrome, 이하 H-ARS)을 치료하기 위한 의약품을 개발하는 경우 방사선 노출의 종류와 선원, 선량, 전신/부분 조사비, 임상과의 연관성

등 동물시험에서 사용한 방사선 노출의 방법에 대한 자세한 기술을 제공해야 한다.

유발물질을 투여하는 방법은 시험조건을 반복할 수 있을 만큼 자세한 정보를 기술하고 있어야 한다. 동물 대상 유효성 평가시험을 통하여 동물모델을 개발하는 과정에서 밸리데이션된 분석법을 사용한 신뢰성 있는 정량분석법과 투여한 유발물질의 용량이 재현성이 있음이 확인되어야 한다. 일반적으로 목표 용량과 실제 개별 동물에 투여된 용량은 명확히 확인할 수 있는 용어(예, 생물학적 물질에서의 집락 형성 단위 (CFU, colony forming unit)이나 플라크 형성 단위 (PFU, plaque forming units), 또는 그레이 (gray) 단위의 방사선량)와 유발물질의 독성과 발병력을 확인할 수 있는 용어(예, LD₅₀)로 표현되어야 한다.

5.1.2. 숙주 민감성과 반응

모델 개발을 위해 선정된 동물종은 유발물질에 민감해야 한다. 또한, 숙주 면역반응이 사람에서 질병 또는 상태에서의 병리의 일부라면 동물모델에서도 유사하게 나타나야 한다. 동물종에 따라 민감성이 다를 수도 있다. 예를 들면, H-ARS의 치료제의 유효성을 평가하는 시험에 사용한 동물종은 해당 증상을 일으키기 위해서(사람과 다른 한계점 (threshold)을 갖고 있다면) 한계점만큼의 방사선 노출량이 있어야 한다. 만약 사람과 동물모델에서 한계점의 차이가 크면, 해당 동물모델의 적절성에 대한 의문이 제기될 수 있으며, 이에 대해 식약처와 논의가 필요하다. 시험에서 확인된 동물에서의 질병 또는 상태의 병리와 그것의 진행이 사람과 유사하게 확인된다면 해당 동물종은 적절한 것으로 볼 수 있다. 민감성의 차이를 결정하는 요인들은 가능한 기술되어야 한다. 예를 들면, 신경독성물질인 소만(soman, O-Pinacolyl methylphosphonofluoridate)의 치명적 효과에 관한 시험의 동물모델 선정 시, 카르복실 에스테르 가수분해효소 (carboxylesterase)가 소만을 해독하는 효과가 있기 때문에 선정 동물종에서 이 효소의 체내 농도가 중요한 요인이다. 이 효소가 체내에 높은 농도로 존재하는 특정 동물종은 소만에 대해 덜 민감하다.

병인체에 민감하지 않은 동물종은 유효성 평가시험의 모델로 적절하지 않을 수 있다. 관련된 동물자료의 추가를 위한 다른 접근이 필요할 수 있다(2항 참고).

동물종에서 발생한 유발물질의 반응(예, 질병 또는 상태)은 임상에서의 적응증 측면

에서 사람에게 병인체를 투여한 결과와 유사하게 나타나야 한다. 예를 들면, 일반적으로 겨자가스(mustard gas)는 사람의 피부에 거대한 물집을 유발하는데 만약 겨자가스에 노출된 동물종에서 특징적인 양상의 물집이 나타나지 않는다면, 해당 동물모델은 겨자가스로 인한 피부손상에 대한 치료제 개발에 적합하지 않다. 이와 유사하게, 마우스가 탄저균 (*Bacillus anthracis*)에 민감한 것으로 알려져 있지만 병리는 사람과 다르다. 따라서, 마우스는 탄저병에 대한 유효성 평가시험의 모델로 적절하지 않다¹⁰. 만약 신청사가 이러한 모델이 해당 시험약의 연구에 도움이 된다고 생각할 경우, 사전에 식약처와 해당 모델의 유용함을 입증할 수 있도록 논의해야 한다.

5.1.3 질병 및 상태의 자연 경과 연구 - 병태생리학적 비교

동물 자연 경과 연구의 계획과 수행에 대한 기본적인 요건이 부록 B에 기술되어 있다. 선정된 동물종과 사람에서의 질병 또는 상태의 자연 경과에 대해 특성이 파악되어야 하며, 그 유사함과 차이점에 대해 비교되어야 한다. 이러한 정보는 유효성 평가시험 개시 전에 식약처와 논의해야 한다. 이러한 논의를 돕기 위해 신청사는 병인체에 의한 사람의 질병 또는 상태에 대한 결과와 이러한 자료가 어떻게 동물모델의 선정에 도움을 주는지에 대한 자세한 정보를 작성하여 제출해야 한다. 이러한 자료는 아래의 기준을 포함해야 한다.

- 노출 이후 질병 또는 손상의 발생까지의 소요 시간
- 질병양상의 진행 시간경과 및 순서
- 질병양상(예, 징후와 증상, 임상 및 병리학적 양상, 실험실 검사, 이환된 장기 범위, 사망률, 결과)

이러한 변수들은 병인체 또는 유발물질의 종류, 독성 또는 치명도, 노출경로, 농도, 숙주요인(면역상태 포함) 및 사람에 대한 의학적 처치와 동물의 관리 증재의 차이 등 많은 요인에 의해 결정된다. 유효성을 평가하기 위한 잠재적 평가변수에 대해서도 논의되어야 한다. 시험에서의 변수들이 사람에서 나타나는 질병 또는 상태를 유사하게 나타나게 하기 위해서나 또는 모델이 임상상태를 더 반영하도록 조정할 필요가 있다.

10) Leffel, EK and MLM Pitt, "Characterization of New and Advancement of Existing Animal Models of *Bacillus anthracis* Infection," in JR Swearingen (ed.), *Biodefense Research Methodology and Animal Models*, Boca Raton, FL: CRC Press, 2012, pp. 81-98.

사람과 동물모델의 질병 또는 상태에 대한 병태생리학을 비교하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 일부 질병 또는 상태의 경우 사람에서의 자료가 없거나 실제 환자에서의 말기 병리에 대한 정보가 제한되어 있다. 예를 들면, H-ARS의 병태생리에 대한 정보는 주로 사고로 인해 발생한 다양한 방사선에의 노출에 의해 얻어진 것들이다.

1) 발생 시간

동물에서의 질병 또는 상태의 발생 시간은 사람에서와 유사해야 한다. 모델 개발에 있어 노출경로, 노출정도(예, 용량, 농도) 및 감염성 미생물의 종 또는 균주와 같이 질병이 발생하는 시간에 영향을 미치는 요인들을 고려해야 한다.

2) 진행

이상적으로는, 동물모델에서의 질병 또는 상태의 증상의 진행(증상 및 징후의 순서를 포함하여)은 사람에서 나타나는 것과 유사해야 한다. 다른 경우에는 질병이나 상태 확인, 중재 및 치료에 의한 결과를 평가할 시간이 필요하다. 질병의 이환과 사망까지 걸리는 시간이 짧다면 관련한 시험약의 효과를 확인하는 것은 쉽지 않다. 예를 들면, *B. anthracis*에 감염된 햄스터는 질병 진행이 빠르기 때문에 해당 동물 종은 사람에서의 탄저를 치료하기 위한 의약품의 효과를 확인하기에 바람직하지 않다. 노출경로 역시 질병 또는 상태의 시간경과를 포함한 진행에 영향을 줄 수 있다.

3) 징후

검사 수치, 조직학적 소견, 육안 병리소견, 결과(빈사 또는 사망), 시간경과 등을 포함한 질병 또는 상태의 징후가 치료받지 않은 동물과 사람 사이에 비교되어야 한다 (예, 사람의 조직학적 정보). 가능한, 둘 사이의 차이는 명백하게 기술되어야 하며, 종간의 병태생리학적 차이에 대한 이해를 바탕으로 설명되어야 한다. 사람에서의 특정 징후들(예, 발열, 숨참)은 임상적인 관찰에서 알기 어렵기 때문에 신청사는 이환된 동물을 평가하기 위한 원격 측정 등의 정밀한 기법을 사용하는 것이 필요하다. 자연 경과 연구 및 유효성 평가시험의 동물은 시험기간 중에 대부분의 독성학적 관찰을 위한 동물 대상 시험에서 일반적으로 수행하는 것에 비해 더 자주 관찰할 필요가 있다. 일일 관찰의 빈도는 시험 경과에 따라 달라질 수 있으며, 동물의 종(species)과 계통(strain), 실험조건, 유발물질에 의한 질병 또는 손상 기전에 따라서 달라질 수

있다. 관찰빈도는 질병 또는 상태 경과의 특성을 확인하고 치료의 실마리와 효과 평가를 확인하기에 적절한 수준이어야 한다.

동물은 사전에 정의된 동물복지를 위한 안락사 기준의 맥락 내에서 평가되어야 한다. 시험결과는 안락사 기준에 의해 영향받을 수 있다. 만약 사망 또는 안락사 이전이나 그 직후에 검체를 취하지 못했다면, 샘플은 완결하지 못한 것으로 간주될 것이다. 연구자는 동물의 노출상태에 대해서 눈가림 상태여야 하며, 동물이 불필요하게 빈사 상태로 고통받을 가능성을 최소화하고 잠재적인 시험의 비뚤림(bias)이 발생하는 것을 최소화하기 위해서 관찰빈도 기준(paradigm)과 안락사 기준을 따라야 한다.

5.1.4. 중재(intervention) 개시

동물 대상 유효성 평가시험에서 필요시(예, 적응증이 노출 후 예방인 경우 또는 치료인 경우에 따라) 적절히 사용할 수 있도록 중재 개시기준이 명확하게 확립되어 있어야 한다. 중재 개시는 자연 경과 연구에 근거하여 확인되어야 한다. 적응증이 노출 후 예방인 경우, 유발물질의 노출 후 타당한 시간범위 이내에 질병이나 상태가 발생되기 이전에 중재를 위해 시험약이 사용될 수 있도록 미리 중재 개시기준을 마련해야 한다. 중재 시간범위는 사람에게 의약품이 투여되는 측면을 고려하여 타당하게 설정해야 한다. 적응증이 치료인 경우, 동물은 사람의 건강관리 행동을 따라할 수 없으므로, 질병 또는 손상의 진행이 이루어지기 이전에 시험약을 투여하지 않았다는 것을 보증할 수 있도록 명확하게 확립된 중재 개시기준을 사용하여야 한다. 만약에 동물 모델에서 확인된 징후가 사람과 유사하고 질병을 예측할 수 있다면, 그 징후를 중재 개시기준으로 사용할 수 있다.

질병 또는 상태를 정의할 수 있는 징후가 없다면, 신청사는 중재 개시를 위해 바이오마커를 제시할 수 있는데 이 경우 해당 바이오마커가 질병 또는 상태의 병태생리학적 으로 상관성이 있다는 정보를 함께 제시해야 한다. 바이오마커를 사용하기 위해서는 동물에서의 질병 또는 상태의 발생과 관련 변수들의 시간경과에 따른 변화와 바이오마커 간의 상관관계의 분석으로 바이오마커의 사용이 타당하다는 것이 확인되어야 한다. 동물시험에서 중재 개시를 위해 사용되는 바이오마커의 검사방법과 그 검사 특성은 적절하게 기술되어야 한다.

선택한 중재 개시기준의 유용성과 관련하여, 특히 동물에서의 질병 또는 상태의 징후가 사람에서의 양상과 다르거나, 바이오마커가 중재 개시기준으로 사용되어야 하는 경우에, 조기에 식약처와 논의할 것을 권장한다.

5.2 시험약과 사람에서의 유효용량 설정과 관련된 요소

본 항에서는 기본적으로 저분자의약품에 관한 사항을 기술한다. 예방백신에 관한 정보는 7항을 참조한다.

5.2.1 시험약

동물규칙 하에서 시험약의 성분, 농도, 순도, 조성 및 안정성에 관한 정의는 다른 허가 경로와 동일하다. 동물모델의 선정과정에서 고려하게 되는 시험약의 다른 요소에는 작용기전, 약물 계열(drug class), 제형 및 투여경로 등이 있다.

1) 작용기전

동물규칙을 통한 의약품의 허가를 위해서는 시험약의 유발물질의 독성작용을 예방하거나 독성작용을 감소시키는 효과의 확인을 통해 작용기전에 대한 타당한 이해가 필요하다. 신청사는 확인된 동물종에서의 의약품의 작용기전과 사람에서 예상되는 작용기전의 관련성을 입증해야 한다. 이러한 정보는 동물모델에서의 약물의 효과를 통해 사람에서의 효과를 합리적으로 추정할 수 있는지 확인하기 위해서 시험약의 효과를 확인하고 그 결과를 해석하여 적절한 동물종을 선정하는데 핵심적인 역할을 한다.

시험약의 작용기전을 이해하는 것은 특정한 안전성 또는 유효성에 관한 사항을 이해하고, 제안된 동물시험의 결과를 해석하며 추가적으로 수행해야 하는 시험을 이해하는데 도움이 된다. 이러한 이해는 관련된 바이오마커를 선정하고 사람에서의 용법용량을 설정하는데 도움을 준다.

2) 약물 계열

시험약과 치료 계열 또는 약리학적 계열이 동일한 다른 약물의 정보는 가능한 동물모델을 선정하는데 도움을 줄 수 있다. 이러한 정보는 제안된 동물모델과 향후 사람에서의 안전성 및 유효성 관련 문제점에 대한 대책을 수립하는데 도움을 준다.

3) 제형 및 투여경로

의약품 개발 시 적응증을 고려한 제형 및 투여경로의 적합성이 고려되어야 한다. 예를 들면, 경구투여 제형은 대규모 인구집단에서의 노출 후 예방에 적합하며, 정맥주사 제형은 중환자들에게 투여하는 제형으로 적합하다.

적용범위와 관련하여 동물 및 사람 대상 시험에서의 약물투여는 임상에서 사용할 약물(예, 제형, 투여경로, 향후 시판될 약물의 조성)과 동일해야 한다. 의약품 개발 과정 중에 제형을 변경하는 경우와 같은 상황에서 의약품의 생체이용률 정보가 시험 간 약동학 정보를 비교하는데 필요할 수 있다. 제형 및 투여경로를 다양하게 개발하는 경우, 신청사는 이에 대하여 필요한 약동학 자료의 종류에 대해 식약처와 논의할 필요가 있다.

5.2.2 사람에서 유효용량의 설정

동물규칙은 사람에서 유효성을 보일 것으로 예상되는 용법용량을 설정하는데 있어 약동학/약력학 또는 기타 관련 정보를 필요로 한다. 사람에서의 유효용량을 설정하기 위해 사용하는 방법은 시험약의 목표(target), 관련 적응증에 선행되었던 사람에서의 경험 및 관련 바이오마커의 사용 가능성 등에 따라 달라질 수 있다. 사람에서의 유효용량 설정에 관한 접근방법은 5.2.2.2)항을 참조한다.

시험약의 유효성과 관련된 동물모델의 적절성은 사람에서의 유효 용법용량을 결정하기 위한 동물자료로부터의 외삽 가능성에 따라서 결정된다. 식약처는 사람에서의 용량설정 근거에 대해 조기에 논의할 것을 권장한다. 동물에서의 약동학, 약력학 및 유효성 평가시험의 계획서는 의약품의 노출과 반응을 정의하기 위한 약동학 및 약력학 자료를 평가하기 위한 적절한 계획을 포함하고 있어야 한다.

의약품 및 생물학의약품의 용량설정을 위한 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가에 관련된 사항은 6.2항에서 기술하고 있으며, 백신의 경우 7항을 참조한다.

1) 동물과 사람에서의 약동학 및 약력학 자료

동물과 사람에서 시험약의 흡수·분포·대사·배설(absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME)이 확인되어야 한다. 또한, 단백결합과 생체 외 (*in vitro*) 에서의(저해, 유도 또는 수송을 통한) 약물상호작용 가능성이 확인되어야 한다. 전통적인 의약품 개발 패러다임 내에서, 개발 초기 단계에 약물이 미변화체로 배설되는지 혹은 하나

이상의 대사 경로를 통해 약물이 소실되는지에 대한 정보는 중요하다¹¹⁾. 시험약의 배설이 대사에 의존적이라면, 대사체 및 대사경로를 확인해야 한다. 이러한 정보는 임상에서 병용투여될 가능성이 있는 약물들과의 잠재적인 상호작용을 이해하고 개체 간 대사 차이를 예측하는데 도움이 된다.

단회 및 반복투여에 따른 약동학적 특성을 파악하기 위하여 건강한 동물¹²⁾과 건강한 대상자를 대상으로 시험을 수행해야 한다. 약물 농도 측정을 위한 분석법은 밸리데이션되어야 한다. 전통적인 의약품 개발 프로그램에서와 마찬가지로 건강한 사람을 대상으로 한 임상시험에서 용량에 따른 안전성과 약물의 체내 동태를 평가해야 한다. 비임상시험 및 임상시험 자료에 근거하여, 신청사는 사람에게 투여될 적절한 상한 용량에 대해 식약처와 논의해야 하며, 이러한 논의를 바탕으로 결정된 상한 용량은 최종적으로 결정될 사람에서의 투여용량을 설정하는데 고려되어야 한다(5.2.2.2항 참조). 적절하고 잘 통제된 동물을 대상으로 한 유효성 평가에서 유효성을 나타내는 약물 노출을 확인해야 한다. 이환된 동물¹³⁾¹⁴⁾에서 얻어진 약동학 정보는 유발물질에 의해 유도된 질병 또는 상태가 해당 시험약의 약동학에 영향을 미치는지 여부를 평가하기 위해 건강한 동물에서 얻어진 약동학 정보와 비교되어야 한다.

동물모델에서 약물노출에 관한 약동학 파라미터(예, AUC, C_{max} , C_{min} , C_{ss})와 약력학 파라미터(예, 유효성 평가변수, 가능한 바이오마커) 사이의 상관관계는 적어도 3가지 이상의 용량범위 내에서 분석되어야 하며, 용량범위 설정 시험에서 노출-반응(E/R) 곡선의 모양이 결정되어야 한다. 적용범위와 관련하여, 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 계획서에는 정량적인 노출-반응(E/R) 관계 분석이 가능하도록 약동학 및 약력학 평가 계획이 포함되어야 한다.

사람에서의 용량설정에서 바이오마커가 사용되는 경우, 동물종과 사람에 따른 바이오마커의 분석법과 그 특성에 대해서 기술되어 있어야 한다.

-
- 11) 신청사는 특정 인구집단(예, 신장에 또는 간장애)에서의 약물동태학 자료를 확보하는 것이 필요한지에 대해 식약처와 논의하는 것이 필요하다.
 - 12) 이러한 시험에 사용되는 건강한 동물은 해당 동물의 핵심 특징을 고려하여 유효성 평가시험에 사용할 것과 중/아중, 기원, 나이, 성별, 체중 범위 등에서 같은 특성을 가져야 한다.
 - 13) 이환된 동물(affected animals)은 적절하고 잘 통제된 유효성 평가시험에서 사용된 동물모델에서 유발물질(challenge agent)에 의해 유도된 질병 또는 상태(condition)에 걸린 동물을 의미한다.
 - 14) 이환된 동물에서 집중적인 약동학 채혈을 수행하는데 문제가 있다면, 간헐적 채혈(sparse sampling)을 사용하는 것도 가능하다.

2) 사람에서의 용량설정을 위한 약동학적/약력학적 고려사항

사람에서의 유효용량을 설정하는 접근방법 중 하나는 시험약의 효과가 숙주에 대한 효과인 것보다 병인체 또는 유발물질에 대한 효과인 것인지(예, 표적 미생물에 대한 항생제 또는 시안화물이나 신경독성물질에 대한 흡착 또는 해독을 위한 시험약) 평가하는 것이다. 이런 경우, 시험약의 목표 농도나 노출을 추정하는데 생체 외(*in vitro*) 시험에서 확보된 자료를 사용하는 것이 가능하다. 의약품의 유효성과 관련된 약동학/약력학 파라미터들은 동물모델에서 확인되어야 한다. 이 정보는 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험에서 용량설정 시 도움이 된다. 사람에서도 유사한 약동학/약력학 파라미터가 사람에서의 용량설정을 위해 확인되어야 한다. 예를 들면, 항생제의 경우, 생체 외(*in vitro*) 시험을 통해서 감수성(예, 최소저해농도, minimum inhibitory concentration, MIC) 등의 약력학적 특성을 평가할 수 있다. 비임상시험을 통해 유효성과 잠재적인 상관성이 있는 약동학/약력학 파라미터(예, C_{max}/MIC 비율, AUC/MIC 비율, MIC 이상의 농도를 유지하는 시간(the time the concentration remains above the MIC, T>MIC)를 확인할 수 있다.

만약 시험약이 다른 적응증으로 이미 허가되었다면, 기존의 사람에서의 약동학/약력학 정보가 동물 대상 유효성 평가의 용량설정에 도움이 되고 그에 따른 결과가 해당 적응증에서 사람에서의 용량설정에 도움이 될 수 있다. 예를 들면, 어떤 항생제가 사람에서 폐렴에 효과가 있다는 노출-반응 관계(E/R) 자료가 폐 폐스트의 치료를 위한 동물 대상 유효성 평가의 용량설정에 도움이 될 수 있다. 이렇게 설정된 용량(예, 사람에서 얻어진 동물 용량)의 유효성은 동물모델을 통해 평가되어야 한다. 일부 경우에 동물시험은 새로운 적응증에서(기존 적응증에 대한 용법용량과 다른) 사람에서의 용법용량을 제안할 수 있다.

사람에서의 용량설정을 위한 또 다른 접근방법은 적절한 바이오마커를 동정하여 사용하는 것이다. 바이오마커는 병인체또는 유발물질에 의한 질병 또는 상태를 예방하거나 개선시키고 우리가 원하는 임상적 결과(예, 사망률이나 주요 병적상태의 감소)를 나타내기 위한 작용기전과 관련있어야 한다. 또한, 적절하고 잘 통제된 동물시험에서 유효성과의 관계가 확인된 바이오마커 수준의 범위 정보를 활용하여 사람에서 용량을 결정할 수 있어야 한다.

일반적으로 발생하는 문제점은 동물에서 확인된 약물노출과 유효성의 상관성이

사람에서 유효한 약물노출을 예측하는데 상관성이 있는 증거의 연결고리(예, 바이오마커, AUC/MIC)가 없는 경우이다. 이런 경우, 사람에서의 노출-반응(E/R) 관계¹⁵⁾가 동물에서의 노출-반응(E/R) 관계와 유사할 것이라고 가정하는 것이 적절할 수 있으며, 동물에서의 노출-반응(E/R) 관계와 동물에서 최고의 효과를 보이는 용량의 약물노출¹⁶⁾(그림1 참고)과 사람에서 인정된 최고 용량에서의 노출을 기반으로 하여 사람에서의 용량설정을 보수적으로 접근하는 것이 가능하다. 사람에서의 용량설정을 위한 이러한 접근은 전적으로 사람과 동물 사이의 노출과 관련된 파라미터(예, AUC, C_{max} , C_{min} , C_{ss})를 비교하는 것이며, 더 나은 다른 방법이 없을 때에만 사용되어야 한다.

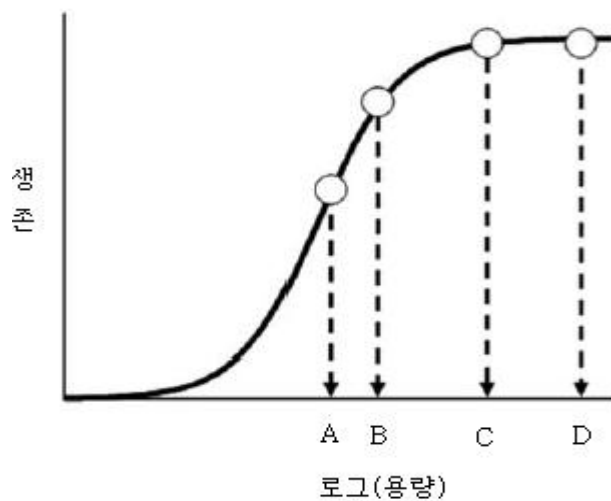


그림 1. 동물모델에서 시험약의 4가지 용량에 근거한 생존율에 대한 대표적인 용량-반응 곡선

그림1과 같이, (대조군과 대비하여) 시험약의 용량 A, B, C, D에서 생존율이 증가하지만 용량 C와 D 사이에 더 이상 생존율이 증가하지 않기 때문에, 용량 D의 결과를 통해 용량 C가 최대 유효성을 나타내는 최소 용량임을 확인할 수 있다. 사람에서의 적절한 약물노출을 설정하기 위한 근거로써 용량 C 투여로 인한 동물에서의 노출을 사용하는 것이 타당하더라도, 사람과 동물에서의 노출-반응(E/R) 관계의 유사성이 확실하지 않다면, 사람에서의 투여용량은 약물의 안전성 프로파일이 허용 가능한 용량일 경우 동물에서 확인된 최대 유효용량을 초과하는(이상적으로는 수 배) 노출까지 진행해야 한다. 유효 이하 노출의 가능성을 최소화하기 위해서, 사람에서의 용량설정은 사람과 건강한 또는 이환된 동물에서의 노출 파라미터의 변동성을 고려하여 사람에서의 적은 수준의 노출

15) 본 가이드라인의 목적에 따라, 노출-반응 관계(exposure-response relationship)는 용량-반응 관계를 포함하여 폭넓게 사용된다.

16) 대부분의 경우, 유효성을 확인하기 위한 최대 약물 노출을 요구한 동물종이 사람에서의 용량을 설정하는데 기초가 되어야 한다.

이라도 동물에서 확인된 것보다 더 큰 효과를 나타낼 수 있음을 주의해야 한다.

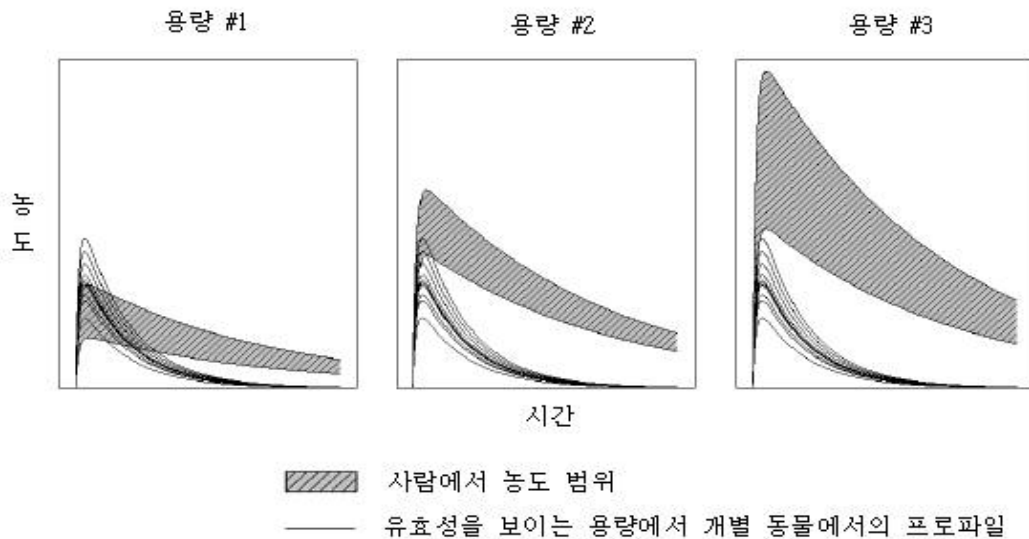


그림 2. 사람에서 유효 용량설정을 위한 동물 및 사람에서의 약물동태 비교

그림 2에서 사람에서 내약성(well-tolerated)이 있는 3가지 용량을 투여한 시간에 따른 약물농도 프로파일의 범위를 최대 유효용량을 투여받은 동물에서의 개체별 체내 노출 프로파일과 함께 나타내었다. 동물과 사람의 약동학 자료의 비교에 근거하여, 용량 3의 경우 사람에서 C_{max} 를 포함한 전반적인 노출정도가 동물 개체별 최대 유효용량에서의 최대 노출정도를 초과하는 이상적인 결과를 보였다. 만약 유효성이 해당 약물의 C_{max} 와 상관없다면, 용량 2 역시 이상적인 경우라 할 수 있다. 추가적으로 과학적인 타당한 근거가 없는 상태에서, 용량 1은 사람에서 나타난 전체 노출이 동물에서의 효과와 관련된 수준의 노출보다 크지 않기 때문에 적합하지 않다. 이러한 상황은 식약처와 각 사례별로 논의할 필요가 있다.

동물종 간의 흡수·분포·대사·배설의 차이는 사람에서의 용량을 설정하는 과정에서 고려되어야 한다. 동물과 사람 사이의 흡수·분포·대사·배설의 차이는 종간의 체내 약물농도-시간 프로파일에 차이를 일으키게 되고¹⁷⁾¹⁸⁾, 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가에서 확인된 것과 유사한 수준의 체내 약물농도-시간 프로파일을 사람에서 얻고자 할 때 용법용량의 조절이 필요할 수 있다. 약동학에서 종간 차이를 고려하지

17) Deziel, MR, et al., 2005, Effective Antimicrobial Regimens for Use in Humans for Therapy of *Bacillus anthracis* Infections and Postexposure Prophylaxis, *Antimicrob Agents Chemother*, 49(12):5099-5106.

18) Kao, LM, et al., 2006, Pharmacokinetic Considerations and Efficacy of Levofloxacin in an Inhalational Anthrax (Postexposure) Rhesus Monkey Model, *Antimicrob Agents Chemother*, 50(11):3535-3542

않으면, 동물에서의 노출정도가 사람에서 나타나지 않게 되어 사람에서의 유효용량을 설정하지 못하는 결과를 초래하게 된다(6.2항 관련 내용 참조). 비결합 약물만이 약리학적으로 활성을 갖기 때문에, 동물과 사람 간의 단백결합 특성 차이도 고려해야 한다. 만약 선정된 동물종과 사람 간의 단백결합의 특성이 다르다면, 용량설정과 관련하여 결합되지 않은 약물노출을 비교하는 것이 적절하다.

본 가이드라인에서 더 논의하지 않더라도, 약동학 모델링, 약동학/약력학 모델링, PBPK (physiologically-based pharmacokinetic modeling, 생리학적 체내 동태 모델), 집단 약동학 모델링과 같은 수리적 접근이 동물모델에서의 노출을 외삽하여 사람에서의 용량을 설정하는데 도움이 될 수 있다. 이러한 접근방법에 대하여 식약처와 논의할 것을 권장한다.

신청사는 사람에서 시험약이 임상에서 병용가능성이 있는 의약품과 약동학적인 상호작용을 일으킬 수 있음을 고려해야 한다. 시험약의 흡수·분포·대사·배설에 대한 정보가 있는 신청사가 임상에서 병용가능성이 있는 의약품에 대해 식약처와 논의해야 하며, 필요시 나타날 수 있는 사람에서의 약동학적 상호작용을 확인하기 위한 생체 외 (*in vitro*) 및 생체 내 (*in vivo*) 평가에 대한 계획을 개발해야 한다. 가능한 조합으로 인하여 서로의 약동학적 특성에 영향을 미칠 수 있는 의약품에 대한 상호작용 평가가 고려되어야 한다. 예를 들면, 시험약이 CYP450을 통해 대사되고, 시험약의 안전성 및 유효성이 CYP450의 저해제나 유도제에 의해서 영향을 받게 된다면, 해당 약물의 상호작용에 대해서 평가해야 한다. 생물의약품의 경우, 임상에서 나타날 수 있는 상호작용을 파악하기 위해 시행되는 관련 약물-생물학적 상호작용 시험의 계획과 수행에 관해 식약처와 논의할 것을 권장한다.

임상에서 병용투여되는 다른 약물과의 약력학적 상호작용(예, 흡수·분포·대사·배설에 근거하지 않은 상승작용이나 길항작용)이 확인되었다면, 신청사는 식약처와 관련 내용에 따른 사람에서의 용량설정에 미칠 영향에 대해서 논의해야 한다.

6. 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가 계획에서의 고려사항

동물 대상 유효성 평가가 사람에서의 유효성 평가시험을 대체하므로, 동물에서의

유효성 평가는 중요한 임상적 유의성(일반적으로 생존의 증가나 주요 병적상태의 예방)을 보여줄 수 있는 평가변수를 이용한 최고 수준의 적절하고 잘 통제된 사람 대상 유효성 평가의 사례를 따라야 한다. 단 한 번의 잘 특징지어진 동물모델을 통해서만 유효성이 확인되었다면, 해당 동물모델을 이용하여 확증적인 동물 대상 유효성 평가 시험을 수행해야 한다. 이상적인 확증적 시험은 별도의 실험실에서 수행되어야 하나, 타당한 근거가 있다면 동일한 실험실을 사용할 수 있다. 도움이 되는 사람에서의 유효성 자료가 있다면 확증적 시험을 수행하지 않을 수도 있다. 핵심 시험설계 요소와 시험수행에 대하여 식약처와 논의할 것을 권장한다. 논의 대상이 되는 핵심 요소들의 예로, 평가변수, 통계분석계획, 자료의 질과 완전성을 보증하기 위한 계획(4.2항의 자료의 질과 완전성 부분 참조)이 포함된다. 이러한 사항에 관한 논의 결과는 시험 개시 이전에 도출되어야 한다.

6.1 일반원칙

시험은 시험약이 실제 임상에서 사용될 환경과 사람에서 기대되는 효과와 유사하고, 사람에서 기대되는 효과와 유사한 의미있는 결과를 얻어낼 수 있도록 계획되어야 한다. 동물시험은 효과에 대한 유일한 증거로 대리평가변수 (surrogate endpoint)를 사용해서는 안 된다. 대리평가변수는 동물규칙에서 명백히 임상적인 유의성과 관련성이 있는 동물 대상 시험의 평가변수(일반적으로, 생존률을 높이거나 주요 병적상태 예방)가 요구되므로 적합하지 않다. 이차 평가변수의 분석은 질병 또는 상태에 대한 이해와 치료 효과에 대한 특성을 평가하는데 도움이 될 수 있다.

드물게, 기존 시험에서 유효용량이 설정되지 않았다면 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가에서 시험약의 노출-반응(E/R) 관계를 평가해야 한다. 동물에서의 용량설정에 관한 추가적인 내용은 6.2항을 참조한다. 시험기간은 제안된 적응증에서 선정된 평가 변수에 따라 달라지게 된다. 시험기간은 의약품 투여 완료 후 질병 또는 상태의 재발을 관찰할 수 있을 정도의 적절한 추적 관찰기간(follow-up time)을 고려해서 결정해야 한다. 동물에서의 시험약의 투여경로는 특별한 사유가 없는 한, 사람에서의 투여경로와 동일해야 한다. 약물노출을 유사한 수준으로 하기 위해서 동물과 사람 간의 다른 용법용량이 필요할 수 있다.

시험에는 동물의 암수 모두가 포함되어야 하며, 각 군 내의 암/수 성비가 타당해야 한다. 특정 종의 동물에서 성체 공급에 어려움이 있을 수도 있다. 신청사는 목표하는 인구

집단과 비교하여, 유효성 평가시험에서 사용될 동물의 나이와 면역상태에 대해 사전에 논의해야 한다. 시험에서 동물 사용을 위한 선정/제외기준은 적절해야 하며, 시험 개시 이전에 미리 정해야 한다.

증상 관찰기간은 실제 치료효과와 잠재적인 이상반응을 확인할 수 있도록 계획해야 한다. 동물은 자주 관찰해야 하며, 관찰주기는 질병 또는 손상의 실제 기전에 따른 시험의 진행경과에 따라서 변경될 수 있다. 평가변수로서 사망이나 주요 병적상태를 척도로 하는 이러한 연구들에서, 동물의 복지를 보장하고, 동물의 잠재적인 사망 가능성 및 자료의 소실을 최소화하기 위해 동물을 충분히 자주 관찰하여야 한다.

적절한 수준의 통계적 유의성을 평가할 수 있도록 사전에 계획된 통계분석 계획을 개발해야 하며, 무작위배정 과정과 결측자료(가능하다면 이상치(outlier) 자료 포함)를 처리하는 방법에 대해서도 계획되어 있어야 한다. 사람 대상 임상시험과 마찬가지로, 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험에서 비뚤림이 발생하지 않도록 해야 하며 무작위배정이 수행되어야 한다. 이러한 작은 규모의 동물 대상 시험에서 비뚤림을 최소화할 수 있는 방법으로 변수에 대한 블록 무작위배정(variable block randomization)을 사용할 수 있다. 안락사 기준이 사전에 구체화되어 있어야 하며, 신청사는 안락사 기준이 추후 결과의 해석에 미칠 수 있는 잠재적 효과에 대해서 논의해야 한다. 시험은 눈가림으로 진행되어야 한다. 동물 관리 중재와 안락사에 대한 결정을 내릴 모든 인력(예, 연구자, 수의사, 동물관리자, 기사 등)은 눈가림 상태여야 한다. 시험에서 자료수집, 평가 및 해석에 대한 책임이 있는 모든 인력(동물에서의 임상증상, 활력징후, 실험실 검사, 시술, 영상 검사, 부검, 육안 병리 및 조직병리 등에 참여하는 인력 포함) 역시 눈가림 상태여야 한다. 잠재적으로 시험의 해석에 영향을 미칠 수 있음을 고려하여, 연구자가 치료 배정에 노출된 상황이 발생했을 경우에 대하여 식약처와 사전에 협의하여야 한다.

동물규칙을 사용하는 거의 모든 경우에 유효성을 입증하기 위해 비열등성시험을 수행할 근거가 없으므로 동물 대상 유효성 평가시험에서는 위약대조군을 사용한 동물 시험을 수행하여 유효성을 입증해야 한다. 유효성 평가시험의 위약대조군에서 얻어진 자료는 동물모델을 입증하기 위해서 자연 경과 연구나 모델특정시험에서 얻어진 자료와 비교되어야 한다. 예를 들면, 위약대조군의 동물이 자연 경과 연구에서 보인 것과 동일한 수준의 빈사율이나 사망률을 보이지 않았다면, 이는 시험의 치료제 투여군에서의

결과를 해석할 수 없게 만들며, 유발물질을 준비하는 과정에서 문제가 있었음을 의미한다.

만약 다른 의약품이 동일한 적응증으로 허가받았다면, 해당 시험에서 허가받은 의약품은 치료군과 위약대조군 이외의 활성대조군을 설정하여야 하며 식약처와 논의하여야 한다. 활성대조군의 포함은 검사의 민감도에 대한 평가를 위해 사용될 수 있다(예, 시험 내에서 효과가 있는 의약품과 그렇지 않은 의약품을 구별해내는 능력).

시험약은 임상에서 사용될 상황을 고려하여 평가되어야 한다. 보조적 처치의 필요성에 대해서 의약품 개발 초기부터 식약처와 논의할 것을 권장한다(부록 A 참고)¹⁹⁾. 보조적 처치가 사용되면, 시험약과 보조적 처치를 병행하는 것이 위약대조군에 보조적 처치를 병행하는 것보다 우월함을 입증하여야 한다. 보조적 처치를 병행하는 경우에는 미리 정해진 스케줄에 따라 모든 동물에게 투여하거나, 또는 기존 연구나 문헌조사를 통해 사전에 정한 기준을 만족한 개별 동물에게만 보조적 처치를 투여한다. 보조적 처치가 사전에 정해진 기준에 따라 개별 동물을 대상으로 제공되는 경우, 동물별로 다른 보조적 처치를 제공하는 것이 평가변수에 미칠 수 있는 잠재적 영향에 대하여 평가할 수 있도록 미리 통계적인 계획을 준비해야 한다. 보조적 처치가 동물에 미치는 잠재적 영향과 시험약의 약물동태학/약물동력학에 미칠 수 있는 잠재적 영향을 고려하여 시험을 계획하고 결과를 해석해야 한다.

추가로, 신청사는 식약처와의 논의과정에서 임상에서 시험약과 함께 사용될 다른 의약품에 대해 고려하고, 이러한 병용투여에서 시험약 또는 병용투여된 의약품의 활성이 약력학적인 상호작용(예, 흡수·분포·대사·배설에 의하지 않은 상승작용 또는 길항작용)의 영향을 받는지에 대해 평가하며 이러한 상호작용의 가능성을 기술할 수 있는 계획을 준비해야 한다. 예를 들어, 탄저의 항독성 단일클론항체는 탄저의 치료를 위해 사용할 항생제의 활성에 영향을 줄 것인지, 또는 표적 미생물의 번식을 막는 의약품을 사용하였을 때 개체의 면역반응을 억제하여 해당 미생물에 대한 백신의 효과를 감소시키는지에 대해 알아야 한다.

19) 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험에서 보조적 처치가 필요한 상황이라면, 모델을 확정하는 자연 경과 연구를 포함한 모델의 개발 단계에서부터 유사한 수준의 보조적 처치의 평가에 대하여 식약처와 논의가 필요하다.

적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 계획서에 대한 체크리스트의 요소는 10항에 기술되어 있다. 일반적으로 특정한 적절하고 잘 통제된 동물에서의 유효성 평가시험의 설계에 대한 자세한 논의 이전에, 제시된 적응증, 동물모델, 동물에서의 유효노출을 통해 사람에서의 용법용량을 산출하는 방법에 대한 정보가 있어야 한다. 동물 대상 유효성 평가의 설계는 4항 및 5항에서 논의된 원칙에 따라야 한다. 이러한 시험 계획서에 대해 사전심사를 신청할 수 있다.

6.2 동물에서의 용량설정

적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험에서 시험약²⁰⁾의 용량선정은 제안된 동물모델에서의 노출-반응(E/R) 관계에 대한 이해를 기반으로 한다. 용량범위를 설정하는 시험은 노출-반응(E/R) 관계 곡선의 모양을 잘 만들어 시험약이 가진 최대 효과를 나타내는 용량을 확인할 수 있도록 적어도 3가지의 적절한 용량에서 수행되어야 한다 (5.2.2.2항의 그림1 참고). 최대 효과 용량을 확인하기 위해서는, 대부분의 경우에 더 고용량을 투여하여도 추가적인 이득이 없다는 것을 나타내는 시험을 수행해야 한다. 예를 들어, 그림1에서 용량 D의 생존율 결과를 보면 용량 C가 최대 효과를 보이는 최소 용량임을 확인할 수 있다. 적절하고 잘 통제된 유효성 평가시험에서는 평가한 투여 용량 중 최소한 하나의 용량이 최대 효과 용량이 되도록 용량을 선정해야 한다.

유효성 평가시험에서 용량설정 이전에, 신청사는 사람과 선정된 동물종에서의 흡수·분포·대사·배설의 차이에 대해 확인해야 한다. 동물과 사람 간의 흡수·분포·대사·배설의 차이는 체내 농도-시간 프로파일 양상의 차이를 나타낼 수 있다²¹⁾²²⁾. 중간 약동학적 특성의 차이가 확인되지 않으면, 동물에서의 약물노출이 사람에서 나타나지 않게 되어 사람에서의 유효용량을 선정하는 것이 불가능해진다. 동물과 사람 간의 체내 농도-시간 프로파일에 차이가 있을 경우, 동물 대상 유효성 평가에서 확인한 효과의 노출을 사람에서 구현하기 위해 용법을 조절해야 한다.

20) 본 항에서는 시험약의 활성성분에 대해 다루고 있다. 그러나 용량설정에 있어서 활성대사체 역시 고려해야 한다. 활성대사체 존재의 문제에 대해서는 식약처와 각 사례 별로 논의가 필요하다.

21) Deziel, MR, et al., 2005, Effective Antimicrobial Regimens for Use in Humans for Therapy of *Bacillus anthracis* Infections and Postexposure Prophylaxis, *Antimicrob Agents Chemother*, 49(12):5099-5106.

22) Kao, LM, et al., 2006, Pharmacokinetic Considerations and Efficacy of Levofloxacin in an Inhalational Anthrax (Postexposure) Rhesus Monkey Model, *Antimicrob Agents Chemother*, 50(11):3535-3542.

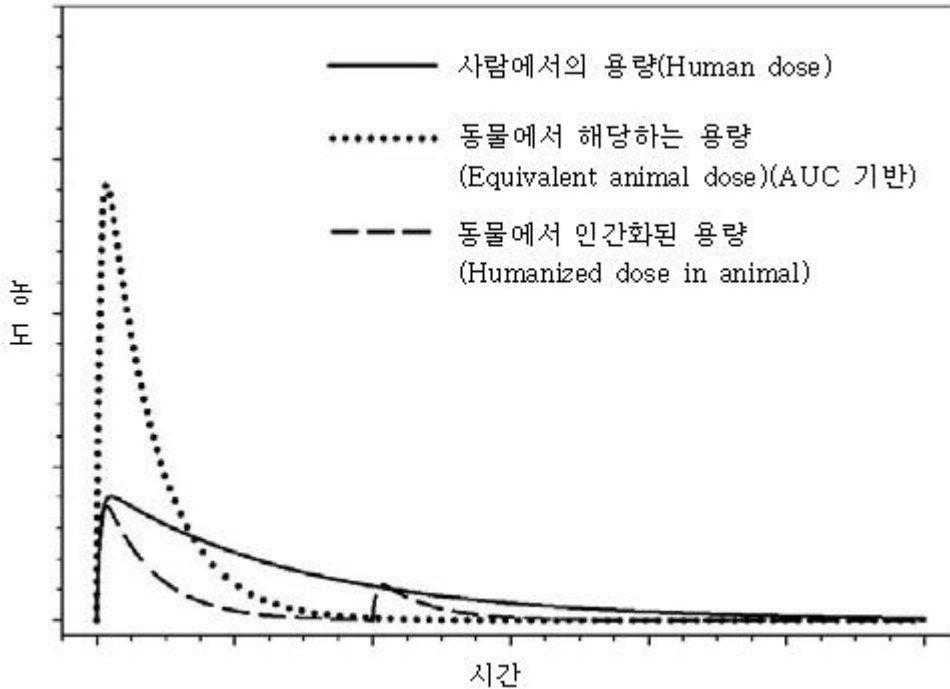


그림 3. 동물모델에서 유효성 평가를 위한 사람에서의 용법용량화 예시²³⁾

본 사례에서 동물에서의 반감기가 사람에서의 반감기보다 짧기 때문에, 1일 1회 투여 용법에서의 동물과 사람의 노출 프로파일의 모양은 유사하지 않다. 동물에서의 용법을 변경해서 투여해야 동물과 사람의 노출 프로파일이 유사하게 된다. 약동학적 특성의 차이를 근거로 한 동물시험에서 사용했던 용법을 조절하는 것은 동물과 사람 간의 노출 비교를 수월하게 해주기 때문에 사람에서의 유효용량을 선정하는데 더 신뢰할 수 있는 결과를 가질 수 있게 된다.

7. 예방백신²⁴⁾에서의 고려사항

본 가이드라인의 전반적인 원칙이 백신²⁵⁾에도 적용되나, 이러한 제품들의 생물학적 특성에 따라서 동물 대상 유효성 평가 시 추가적으로 고려해야 할 점이 있다. 본 항에서는 특히 백신에 대한 시험설계와 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가에서 적절한 동물종 선정 시 전반적으로 고려할 사항에 대해 기술하고 있다. 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가를 수행하기 이전에, 신청사는 동물시험에서 확인된

23) Bergman, KL, 2009, The Animal Rule and Emerging Infections: The Role of Clinical Pharmacology in Determining an Effective Dose, *Clin Pharmacol Ther*, 86(3):328-331.

24) 현재까지 미 FDA 허가 사례는 탄저백신 (BioThrax® (Anthrax vaccine adsorbed))에 한함

25) 암에 대한 백신은 본 가이드라인에서 제외된다.

효과를 보인 용량을 외삽하여 사람에서 사용될 용법용량을 설정하는 과정의 근거와 방법 등을 포함한 동물모델과 시험계획의 자세한 사항들에 대하여 식약처와 논의할 것을 권장한다.

식약처는 동물시험에서의 평가변수(일반적으로 사망률의 개선이나 주요 병적상태의 예방)가 사람에서 기대되는 이익과 명백히 상관성을 보이는 경우라면 동물규칙에 따른 백신 허가 시 동물에서의 유효성 자료를 활용할 수 있다. 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가에서 백신의 용량은 사람에서의 면역반응을 반영하는 동물에서의 면역반응을 유도해야 한다. 파일럿 연구와 개념-증명 연구를 통해서, 연구의 평가변수에 따라 백신의 용량과 기대되는 면역반응의 상관관계가 확인되어야 한다. 관련 면역반응이 유사하고 적절한 근거가 있다면, 백신의 용량, 투여경로 및 스케줄은 사람과 동물에서 다르게 적용될 수 있다.

신청사는 신중하게 적절한 면역지표를 선정하여 동물에서의 반응을 가교로 하여 사람에서의 반응을 확인할 수 있는 방법을 개발해야 한다. 신청사는 동물모델을 통해 이러한 면역반응의 자료를 가능한 축적하여, 질병 예방과 관련 있는 면역반응을 특정할 수 있어야 한다. 이렇게 도출된 자료는 사람에서 유사한 면역반응을 유도할 수 있는 백신의 용량과 접종 스케줄을 계획하는데 사용되게 된다. 신청사는 식약처와 백신 및 사용한 동물모델에서 확인된 면역지표 선정에 대해 논의할 것을 권장한다.

동물모델에서의 단일 면역지표는 사람에서의 방어 면역반응의 범위를 모두 반영하지 못할 수도 있다. 예를 들어, 세포 내 병원체에 대해서 사람에서와 유사하게 방어 항체 반응과 새로운 세포 면역반응이 유도되는 동물모델이 선정되어야 한다. 적절한 동물종을 선정하는 것은 전문가의 조언, 문헌 조사, 학회 및 식약처와의 논의를 기본으로 해야 한다.

백신에 대한 동물시험에서의 유발물질은 사람에서의 질병과 관련 있어야 한다. 병인체의 숙주범위 때문에 허용할 만한 동물모델을 개발하지 못할 경우에는 동물모델의 개발을 제한하게 되면, 중간 교차 면역지표(중간 교차반응 중화항체 등)를 통하여 사람에서의 면역반응으로 가교를 할 수 있는 상관성 있는 동물종에 대한 시험을 수행해야 한다. 이상적으로, 동물모델은 사람에서 나타나는 것과 유사한 병태생리학적 특징, 질병

진행, 증상 및 숙주 면역반응을 가져야 한다. 이러한 동물모델을 개발하기 위해 의약품의 유효성을 평가하고 시험의 평가변수를 해석하기 위한 다양한 용량의 유발물질 사용을 통해 파일럿 연구와 개념-증명 연구의 동물모델의 최적화가 요구될 수 있다. 이상적으로, 노출경로는 사람에서 예상되는 노출(특히, 노출경로가 질병의 병태생리학적 특성, 발생, 진행에 영향을 미치는 경우)의 경로를 반영해야 한다. 그러나 노출의 자연적인 경로가 알려져 있지 않거나, 동물에서 재현하는 것이 불가능하다면, 다른 경로의 노출을 통한 방어 면역반응을 확인하는 동물시험이 고려되어야 하며, 이에 대해 식약처와 논의가 필요하다. 적절한 동물 대상 유효성 평가는 백신의 방어효과의 지속기간에 대한 정보를 확인할 수 있도록 계획되어야 한다.

신청사는 공공보건기관과 전문가들의 계획된 백신 접종에 관한 가이드라인을 면밀하게 검토해야 한다. 노출 전/후의 예방에 대한 임상 적응증은 공중보건의 필요에 따라 결정될 수 있다. 적정 용량, 접종 스케줄, 최적의 접종시기 및 방어효과의 지속기간 등의 중요한 면역과 관련된 파라미터들은 적응증에 따라 달라질 수 있다. 노출 후 예방에 관한 시험은 동물모델에 따라서 시험 설계가 기술적으로 더 어려울 수 있다. 노출 후 예방에 사용되는 백신은 가능한 노출을 인지한 즉시 접종해야 한다. 따라서, 동물에서의 노출 후 접종 시험은 백신을 사람에서의 노출과 관련 있는 시점에서 접종하도록 계획하여, 면역반응의 유도가 실제 사람에서의 임상적 유의성으로 외삽될 수 있도록 해야 한다. 노출전 예방시험(pre-exposure study)으로부터 얻은 자료는 동물에서의 노출후 예방시험(post-exposure study)의 계획에 도움이 될 수 있는데 특히 시간 경과에 따른 면역반응의 변화와 최고 면역반응 도달 시점에 관한 자료가 도움이 된다. 신청사는 임상에서 노출 후 접종으로 사용될 백신의 시험을 계획하는 과정에서 병용투여될 가능성이 있는 치료제 및 항생제의 병용투여와 그것이 백신의 효과에 미치는 영향에 대해서 가능한 평가해야 한다.

8. 사람에서의 안전성 정보

동물규칙 적용에도 불구하고 의약품 개발에 있어 사람에서의 적절한 안전성 자료는 필요하다. 안전성은 신약(생물의약품 포함)의 안전성 확보를 위해 기존 요건에 따라 평가된다. 안전성 평가를 위한 비임상 및 임상시험 프로그램은 기존의 전통적인 규제 경로를 통한 의약품이 개발과 유사한 수준으로 진행되어야 한다. 일반적인 원칙은

다음과 같다.

- 비임상독성시험, 안전성약리시험, 약동학 시험은 사람 대상 임상시험 수행에 있어 적절한 안전성 자료를 제시하여야 한다.
- 개발 각 단계에서 사람 대상 임상시험 설계 시 위험성-유익성 평가와 윤리적 고려가 기본이 되어야 한다. 필요한 안전성 자료를 확립하는 과정에 있어 규제와 윤리적 문제의 복잡함에 대해서 가급적 개발 초기에 식약처와 논의하여야 한다.
- 사람에서의 안전성 자료의 규모와 구성은 의약품이 사용될 목적과 부합해야 한다.
- 이상반응을 평가하는 등급은 연구할 인구집단에 적절한 것이어야 한다(예, 건강한 성인 대상자)
- 동물 또는 사람 대상 시험에서 확인된 안전성 관련 징후(safety sign)는 규명되어야 하며, 필요시 비임상 및 임상시험 계획서에 구체적이고/또는 특정 시험설계 요소들을 포함시켜서 향후 수행될 시험들에서 독성이 발현되지 않도록 하거나 완화시킬 수 있도록 해야 한다.

의약품의 안전성 프로파일 정보의 축적으로 임상 개발 프로그램의 변경이 필요할 수 있다. 의약품 개발 단계의 주요 시점에서 동물 및 사람 대상 시험으로부터 얻은 자료를 평가할 때 신청사는 임상 개발 프로그램이 적절한 사람에서의 안전성 자료를 확보할 수 있는지 여부를 확인해야 하며 필요시 식약처와 논의해야 한다.

제시된 적응증, 의약품의 독성, 해당 약물 계열에 대한 정보 등에 따라 의약품 허가를 위한 사람에서의 안전성 자료의 규모와 구성이 결정된다. 특정한 생명을 위협할 수 있는 질병 또는 상태를 치료하고자 하는 의약품의 경우, 해당 의약품이 환자들에게 명백한 이익이 있다면 다소 위험하거나 불확실한 위험이 있더라도 위험성-유익성 평가를 통하여 허용될 수도 있다. 만약 특정한 이상반응이 사람 대상 시험에서 나타나지 않았다면, 95% 신뢰구간 내에서 1% 수준의 특정 이상반응(예, 간부전)이 나타나는 것을 확인하기 위해서는 최소한 300명의 자료가 필요하다. 반대로, 질병 또는 손상의 위험이 다양하거나 분명하지 않은 대규모 건강한 사람에서 예방 목적으로 사용되는 의약품은 이러한 건강한 사람에서는 독성 위험이 없거나 특정할 수 없는 수준이어야 문제가 없을 것이기 때문에, 긍정적인 위험성-유익성 평가를 얻기 위해서는 수천 명으로부터의 안전성 자료가 필요하다. 안전성 자료의 규모에 대해 제시된 대상자수는 의약품을 정

해진 투여경로, 제형, 용법용량 및 투여기간을 지켜서 투여받는 대상자이다.

일부 의약품의 경우 이미 사람에서 관련된 안전성 자료를 확보하고 있는 경우가 있다. 관심대상 의약품이 이미 허가받았다면, 기존에 확보되어 있는 안전성 자료의 일부가 동물규칙의 기준을 만족시킬 수도 있다. 예를 들어, 미국의 사례에서 페 페스트와 패혈성 페스트의 적응증을 허가받기 위해 사용한 레바퀸 (Levaquin[®], levofloxacin)의 안전성 정보는, 다른 적응증을 허가받기 위해 얻은 대규모의 안전성 정보이다. 이와 유사하게, 관심대상 의약품이 이미 다른 적응증으로 개발 중이라면, 기존에 축적된 안전성 자료가 동물규칙의 적용에 적합할 수 있다.

적절한 안전성 자료가 없고 사람에서의 안전성 평가가 요구될 때, 동물규칙을 사용한 의약품 개발에서 개별 대상자가 시험에 참여하여 의약품을 투여받아 얻을 수 있는 유익성의 가능성이 적은 편이기 때문에 해당 의약품을 투여해서 나타날 수 있는 위험성에 대해 신중하게 평가되어야 한다(예, 대상자가 병인체에 노출되는 것은 예상하지 못함). 의약품의 필요성이 강한 경우(예, 치명적이거나 영구적 장애를 유발하는 화학적, 생물학적, 방사선의학적 또는 핵의학 물질의 의도적 노출)라도, 해당 의약품의 개발과정에서 시험대상자가 얻을 수 있는 유익성에 비해 위험성이 더 크다면 정당화될 수 없다. 예상되는 위험이 적은 의약품만이 적절하게 동의를 얻은 성인을 대상으로 한 시험을 수행할 수 있다. 안전성 및/또는 관련 우려로 건강한 성인 대상자의 시험 범위 또는 유용성에 제한이 있는 경우, 신청사는 종합적인 안전성 자료 확보를 위한 대체 방안을 모색하고 식약처와 논의해야 한다. 일부 상황에서 의약품의 개발로 이익을 볼 수 있는 실제 환자집단(해당 집단이 목표로 하는 환자군과 다르더라도)에서 시험을 수행할 수도 있다.

일부 안전성 우려는 의약품이 시판되어 사용될 때까지 나타나지 않을 수도 있다. 약물상호작용(예, 숙주의 면역체계를 조절하는 집락 자극 인자 (colony-stimulating factor) 및 다른 의약품)과 약물과 질병 사이의 이상반응의 상호작용(기존에 있거나, 또는 약물에 의해 유도된)이 그 예이다. 이러한 이상반응의 상호작용은 시판 후 연구 수행의 중요한 근거 중 하나이다.

의약품의 유효성을 평가하기 위한 동물모델에서 사람에서 물질(agent)로 유도된 질병

또는 상태와 시험약 사이의 특정한 상호작용을 예측하지 못할 수 있다. 만약 유발물질을 투여한 동물에서 시험약 투여후 이상반응이 발생하였다면, 이후 연구는 이러한 예기치 못한 독성에 의한 이상반응의 병태생리학적 기전을 이해하고, 이와 관련하여 사람에서의 위험성 평가를 할 수 있도록 진행되어야 한다.

9. 동물모델의 구성요소에 대한 체크리스트

다음의 체크리스트는 동물모델 개발 시 확보해야 할 자료 구성 요소(그리고 본 가이드라인에서의 관련 항)들에 관한 것이다. 본 체크리스트의 목적은 신청사가 식약처에 자료를 제출할 때 사람에서의 질병 또는 상태에 대하여 확보한 자료 및 선정한 동물 종에서 필요한 자료의 구성을 비교해 볼 수 있도록 하기 위함이다. 신청사는 그 차이점에 대해 인지하고 설명해야 하며, 자료 해석에 있어 영향을 미칠 수 있는 차이점에 대해 설명해야 한다.

자료 구성 요소 (본 가이드라인에서 관련된 항)	동물	사람
병인체 또는 유발물질에 의해 유도된 질병 또는 상태에 관한 요소		
병인체 또는 유발물질 특성		
· 유발물질 (5.1.1.1)		
· 독성 및 병원성의 병태생리학적 기전 (5.1.1.2)		
· 노출경로 (5.1.1.3)		
· 노출용량 (5.1.1.4)		
숙주 민감성 및 반응 (5.1.2)		
질병 또는 상태의 자연 경과 - 병태생리학적 비교		
· 발생 시기 (5.1.3.1)		
· 진행 (5.1.3.2)		
· 징후 (5.1.3.3)		
중재 개시 (5.1.4)		
시험약과 사람에서의 유효용량의 설정과 관련된 요소들		
시험약		
· 작용기전 (5.2.1.1)		
· 약물 계열 (5.2.1.2)		
· 제형 및 투여경로 (5.2.1.3)		
사람에서 유효용량 선정 (*)		
· 동물과 사람에서 얻어져야 할 약물동태학 및 약물동력학 정보 (5.2.2.1)		
· 사람에서의 용량설정을 위해 고려해야 할 약물동태학/약물동력학적 특성 (5.2.2.2)		
(*) 백신에서의 용량설정에 대해서는 7.1항을 참조할 것		

10. 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 계획서의 구성요소에 대한 체크리스트

본 체크리스트는 신청사가 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험 계획서의 필수적인 정보에 대한 것이다(6항 참조).

계획서 고려사항		
· 적응증		
· 동물모델의 자세한 내용에 대한 기관(실험동물운영위원회)의 동의		
· 시험설계와 임상 사이의 비교		
시험설계 구성요소	기술됨	타당함
· 대조군		
· 각 군의 크기 및 암/수 성비		
· 동물 특성 (#) (예, 종, 나이, 무게, 기원)		
· 동물 선정/제외기준		
· 유발물질의 용량, 투여경로, 준비		
· 중재의 개시		
· 시험약의 용법용량 및 투여경로		
· 무작위배정		
· 눈가림		
· 통계 계획		
· 평가지표		
· 안락사 기준		
· 관찰주기 및 스케줄		
· 동물 관리 중재		
· 자료의 질과 완전성을 확보하기 위한 계획		
(#) 자세한 사항은 4.4항 참조		

부록 A : 동물 관리 중재의 종류

본 가이드라인에 기술된 바와 같이, 동물 대상 시험에서 사용되는 동물 관리 중재는 다음의 3가지 유형으로 분류된다. (1) 적절한 수의학적 관리의 일부로서의 중재, (2) 사람에서의 임상적 적용을 반영하기 위한 보조적 처치로서의 중재, (3) 모델 개발을 위해 질병 또는 상태의 징후를 일으키기 위한 중재.

1. 적절한 수의학적 관리의 일부로서의 중재

동물시험은 「동물보호법」 및 「실험동물에 관한 법률」의 관련 법과 규정을 준수하여야 한다. 이러한 법과 일반적 원칙을 따름으로써 잠깐의 통증이나 괴로움을 겪을 동물에 적절한 수준의 마취, 치료 또는 필요하다면 안락사까지의 적절한 수의학적 처치를 제공할 수 있다. 본 기준의 예외는 오직 과학적으로 타당할 때와 동물시험 윤리위원회 (IACUC, Institutional Animal Care and Use Committee)에서 승인했을 때이다. 적절한 수의학적 처치 기준에는 시험과 관련 없는 질병 또는 손상 등의 예기치 못한 사건에 대한 치료도 포함된다. 이런 적절한 수의학적 처치의 일부로서 중재의 예로, 발포제가 피부에 일으키는 손상에 대한 시험약의 유효성을 평가하는 시험에서 진통제의 투여가 있다.

2. 사람에서의 임상적 적용을 반영하기 위한 보조적 처치로서의 중재

본 가이드라인에서 정의된 보조적 처치는 사람에서의 임상적 적용을 반영하기 위한 것만을 의미한다. 이러한 보조적 처치는 일반적으로, 질병 또는 상태의 보조적 처치에 대한 연구나 동물모델을 기본으로 한 자연 경과 연구를 위해 계획된 유효성 평가시험에서만 적합하다. 동물의 보조적 처치는 중재를 최소화하는 것(일부 소형 설치류의 경우)에서부터 종합적인 의학적 처치까지의 범위를 갖지만, 이것이 사람의 임상에서의 환자에 대한 처치와 동일할 필요는 없고 대부분의 경우에 그보다 덜 집중적인 처치를 제공하고 있다. 어떠한 유형의 보조적 처치를 제공할지는 해당 종의 특성에 따라서 결정된다(예, 영장류 모델과 설치류 모델에서의 수혈을 제공할 수 있는지의 여부의 차이). 동물 대상 유효성 평가시험을 포함하여, 보조적 처치는 이상적으로 시험약을 사용하고자 하는 조건에 따라 결정되어야 한다. 사람에서의 임상적 상황이나 사건이 발생하였을 경우에 제공될 수 있는 의학적 중재의 종류, 제공 가능한 시기가 보조적 처치에 반영되어야 한다. 보조적 처치는 사람의 임상기준으로부터 사용된 동물종에 따라서 의약품의

투여용량 및 경로를 조정하거나, 특정한 의약품 투여 등의 적절하게 조정된 수준으로 제공되어야 한다.

유효성 평가시험 계획의 일부로서 동물에게 보조적 처치가 제공되는 경우, 해당 시험은 보조적 처치와 시험약이 함께 제공된 것이 보조적 처치와 대조약이 함께 제공된 것보다 우월함을 보여야 한다. 시험과 함께, 보조적 처치가 모든 동물을 대상으로 정해진 스케줄에 따라 또는 개별 동물들이 문헌이나 기초 연구를 통해서 사전에 정해진 기준에 따라 제공될 수 있다. 개별 동물들이 사전에 정해진 기준에 따라서 보조적 처치가 제공되는 경우 동물 별로 다르게 제공된 보조적 처치가 유효성 평가변수에 미칠 수 있는 잠재적인 영향에 대한 통계적인 대책이 필요하다. 제공된 보조적 처치의 동물에 대한 잠재적인 효과와 시험약의 약물동태학 및 약물동력학에 미치는 영향은 시험의 계획과 해석 시 고려되어야 한다.

3. 모델 개발을 위해 질병 또는 상태의 징후를 일으키기 위한 중재

특정 질병 또는 상태를 연구하기 위해, 해당 질병 또는 상태의 징후를 일으키기 위한 중재가 필요하다. 이런 경우에는 적용하는 중재가 모델 개발에 있어 핵심적인 부분이다. 예를 들어, GI-ARS의 모델을 개발하기 위해서, GI-ARS가 일어나기 이전 혹은 함께 발생하는 H-ARS에 의한 잠재적인 사망의 효과를 최소화하는 것이 필요하다. H-ARS를 감소시키기 위해 시행하는 중재(예, 방사선 조사 시 일부 골수에 대한 방어 또는 골수이식)가 모델 개발의 일부가 되어야 한다.

부록 B: 자연 경과 연구에 대한 일반적인 기대

자연 경과 연구는 유발물질에 노출된 동물을 관찰하여 그에 따라 발생하는 질병 또는 상태의 증상(예, 징후, 임상 및 병리학적 모습, 실험실 검사 결과, 영향받은 장기의 범위, 주요 병적상태, 결과), 노출로부터 증상이 나타나는 데까지 소요된 시간, 증상 진행의 시간경과와 순서 및 중증도 등의 척도를 포함한 발병과 진행에 대한 이해를 증진시키기 위한 연구이다. 이상적으로, 자연 경과 연구는 사전에 계획되어야 하고²⁶⁾, 적절히 통제되어야 하며, 잘 기록되고, 이환률과 사망률을 통계적으로 보일 수 있어야 한다. 또한, 연구에 잠재적인 치료개시나 질병 또는 상태에 대한 징후, 평가변수 또는 바이오마커 등의 중요한 진단에 대한 통계적 분석을 포함하고 있어야 한다. 자연 경과 연구에서 유발물질의 투여용량을 표준화할 필요가 있다.

일반적으로 자연 경과 연구에는 시험의 비뿔림(예, 나이와 성별을 일치한 대조군 배정 또는 에어로졸 투여 모델 실험동물의 호흡기에서의 수송체 효과 조절)을 감소시키기 위해 대조군(예, 비투여 대조군 동물군)을 포함한 무작위배정을 수행해야 한다. 연구자에 의한 비뿔림을 최소화하기 위해 눈가림해야 하며 관찰 시간과 횟수는 기존 정보와 예비시험에서 얻어진 정보를 이용하여 연구계획서에 정해져 있어야 한다. 질병 또는 손상의 진행을 특정할 수 있고 또한 바람직한 평가변수와 치료를 실시해야 할 징후(treatment trigger)를 알아낼 수 있도록 적절한 관찰 횟수를 정해야 한다. 관찰 횟수는 질병 또는 손상의 실제 기전에 따른 연구 진행에 따라 다양하게 정해질 수 있다. 주요 손상이나 사망이 나타날 것으로 예상되는 시점에서는 동물의 복지와 자료의 소실을 최소화하기 위해 관찰 횟수가 증가되어야 한다. 자연 경과 연구를 통해 얻은 정보는 동일한 연구나 관련 있는 다른 연구에서의 결과로 입증되어야 한다. 예를 들어, 특정 용량의 전신 방사선 조사에 따른 호중구감소증 발생의 발생시점에 따른 생존 중앙값은 해당 자연 경과 연구에서 방사선을 조사받은 붉은털 원숭이(rhesus macaques)에서의 결과와 다른 유효성 평가시험에서의 대조군의 결과가 유사해야 한다.

자연 경과 연구의 계획, 시행 및 보고는 적절히 수행되어야 한다. 이러한 동물규칙에 따른 의약품 개발을 위해 계획된 연구자료의 신뢰성에 대해 식약처의 확인이 필요하다.

26) 적절하고 잘 통제된 동물 대상 유효성 평가시험에서 보조적 처치가 제공될 때, 모델 개발을 위해 수행된 자연 경과 연구를 포함한 모델 개발 시에 유사한 수준의 보조적 처치에 대한 평가에 대해 식약처와 논의하여야 한다.

모델 입증 자연 경과 연구에서의 자료의 질과 완전성에 대하여 4.2항을 참조한다.

연구에 사용되는 동물, 연구 수행, 연구 보고, 연구보고서 및 자료 제출에 대해서는 4항을 참조한다.

11. 참고문헌

- 1) Product Development Under the Animal Rule(FDA, 2015)
- 2) Leffel, EK and MLM Pitt, “Characterization of New and Advancement of Existing Animal Models of *Bacillus anthracis* Infection,” in JR Swearingen (ed.), *Biodefense Research Methodology and Animal Models*, Boca Raton, FL: CRC Press, 2012, pp. 81-98.
- 3) Deziel, MR, et al., 2005, Effective Antimicrobial Regimens for Use in Humans for Therapy of *Bacillus anthracis* Infections and Postexposure Prophylaxis, *Antimicrob Agents Chemother*, 49(12):5099-5106.
- 4) Kao, LM, et al., 2006, Pharmacokinetic Considerations and Efficacy of Levofloxacin in an Inhalational Anthrax (Postexposure) Rhesus Monkey Model, *Antimicrob Agents Chemother*, 50(11):3535-3542
- 5) Bergman, KL, 2009, The Animal Rule and Emerging Infections: The Role of Clinical Pharmacology in Determining an Effective Dose, *Clin Pharmacol Ther*, 86(3):328-331.

공중보건 위기 대응 의약품 심사 가이드라인 -동물규칙(Animal Rule) 적용 의약품 심사 가이드라인-[민원인 안내서]

발행일	2022년 3월
발행인	식품의약품안전평가원장 서경원
편집위원장	식품의약품안전평가원 신속심사과장 김희성
편집위원	송영미, 김지현, 박소라, 강세구, 윤나영, 박혜원, 손상현
도움주신분	정은주, 황진아, 이상빈
발행부서	식품의약품안전평가원 신속심사과

공익신고자 보호제도란?

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

[공직자 부조리 및 공직신고안내]

- ▶ 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