

121007-
1

고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한 대량생산 공정 확립 및 독성시험 자료 구축

2021

농림축산식품부
농림식품기술기획평가원

보안 과제(), 일반 과제(O) / 공개(O), 비공개() 발간등록번호(O)
가축질병대응기술개발사업 2021년도 최종보고서

발간등록번호

11-1543000-004162-01

고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한
대량생산공정 확립 및 독성시험자료 구축

2022. 9. 7.

주관연구기관 / (주) 휴벳

농림축산식품부
(전문기관)농림식품기술기획평가원

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한 대량생산공정 확립 및 독성시험자료 구축”(개발기간 : 2021. 04. ~ 2022. 03.)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2022. 9. 7.

주관연구기관명 : (주)휴벳

(대표자) 오홍근



주관연구책임자 : 오홍근

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의합니다.

■ 농림축산식품연구개발사업 관리기준 [별지 제17호 서식] <제23조제3호 관련>

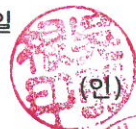
최종보고서										보안등급	
										일반[√], 보안[]	
중앙행정기관명		농림축산식품부			사업명		사업명			2021 가축질병대응기술개발사업	
전문기관명 (해당 시 작성)		농림식품기술기획평가원			내역사업명 (해당 시 작성)		동물의약품 개발				
공고번호		제 농축2021-23호			총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)						
					연구개발과제번호		121007-1				
기술분류	국가과학기술 표준분류	LC0399	50%	LC0301	30%	LC1501	20%				
	농림식품과학기술분류	RB0201	50%	RB0201	30%	RB0102	30%				
총괄연구개발명 (해당 시 작성)		국문									
		영문									
연구개발과제명		국문		고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한 대량생산공정 확립 및 독성시험자료 구축							
		영문		Establishment of mass production process and assessment of toxicity for animal medicines development of feline infectious peritonitis							
주관연구개발기관		기관명		(주)휴벳		사업자등록번호		403-81-45544			
		주소		(56212)전북 정읍시 임신길 181, 바이오이노비즈센터 1303호		법인등록번호		214911-0026586			
연구책임자		성명		오홍근		직위		대표이사			
		연락처		직장전화 063-851-7061		휴대전화					
				전자우편		국가연구자번호					
연구개발기간		전체		2021. 04. 01 - 2022. 03. 31(1년 0개월)							
		단계 (해당 시 작성)		1단계		2021. 04. 01 - 2022. 03. 31(1년 0개월)					
연구개발비 (단위: 천원)		정부지원 연구개발비		기관부담 연구개발비		그 외 기관 등의 지원금 지방자치단체 기타()		합계			연구개발비 외 지원금
		현금		현금		현금		현금		합계	
총계		207,000		0		69,000		0		0	
1단계		207,000		0		69,000		0		0	
1년차		207,000		0		69,000		0		0	
공동연구개발기관 등 (해당 시 작성)		기관명		책임자		직위		휴대전화		전자우편	
										비고	
										역할	
										기관유형	
연구개발담당자 실무담당자		성명		김영필		직위		이사			
		연락처		직장전화 063-851-7061		휴대전화					
				전자우편		국가연구자번호					

이 최종보고서에 기재된 내용이 사실임을 확인하며, 만약 사실이 아닌 경우 관련 법령 및 규정에 따라 제재처분 등의 불이익도 감수하겠습니다.

2022 년 9 월 7 일

연구책임자: 오 홍 근

주관연구개발기관의 장: (주)휴벳



농림축산식품부장관·농림식품기술기획평가원장 귀하

■ 농림축산식품연구개발사업 관리기준 [별지 제17호 서식] <제23조제3호 관련>

최종보고서							보안등급					
							일반[√], 보안[]					
중앙행정기관명		농림축산식품부			사업명	사업명		2021 가축질병대응기술개발사업				
전문기관명 (해당 시 작성)		농림식품기술기획평가원				내역사업명 (해당 시 작성)		동물의약품 개발				
공고번호		제 농축2021-23호			총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)							
					연구개발과제번호		121007-1					
기술분류	국가과학기술 표준분류	LC0399	50%	LC0301	30%	LC1501	20%					
	농림식품과학기술분류	RB0201	50%	RB0201	30%	RB0102	30%					
총괄연구개발명 (해당 시 작성)		국문										
		영문										
연구개발과제명		국문	고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한 대량생산공정 확립 및 독성시험자료 구축									
		영문	Establishment of mass production process and assessment of toxicity for animal medicines development of feline infectious peritonitis									
주관연구개발기관		기관명	(주)휴벳		사업자등록번호		403-81-45544					
		주소	(56212)전북 정읍시 임신길 181, 바이오이노비즈센터 1303호		법인등록번호		214911-0026586					
연구책임자		성명	오홍근		직위		대표이사					
		연락처	직장전화	063-851-7061		휴대전화						
			전자우편			국가연구자번호						
연구개발기간		전체		2021. 04. 01 - 2022. 03. 31(1년 0개월)								
		단계 (해당 시 작성)	1단계	2021. 04. 01 - 2022. 03. 31(1년 0개월)								
연구개발비 (단위: 천원)		정부지원 연구개발비	기관부담 연구개발비	그 외 기관 등의 지원금 지방자치단체 기타()				합계		연구개발비 외 지원금		
		현금	현금	현물	현금	현물	현금	현물	합계	지원금		
총계		207,000	0	69,000	0	0	0	0	207,000	69,000	276,000	0
1단계 1년차		207,000	0	69,000	0	0	0	0	207,000	69,000	276,000	0
공동연구개발기관 등 (해당 시 작성)		기관명	책임자	직위	휴대전화	전자우편	비고					
							역할	기관유형				
공동연구개발기관												
위탁연구개발기관												
연구개발기관 외 기관												
연구개발담당자 실무담당자		성명	김영필		직위		이사					
		연락처	직장전화	063-851-7061		휴대전화						
			전자우편			국가연구자번호						

이 최종보고서에 기재된 내용이 사실임을 확인하며, 만약 사실이 아닌 경우 관련 법령 및 규정에 따라 제재처분 등의 불이익도 감수하겠습니다.

2022 년 9 월 7 일

연구책임자: 오 홍 근 (인)

주관연구개발기관의 장: (주)휴벳 (직인)

농림축산식품부장관·농림식품기술기획평가원장 귀하

< 요약 문 >

※ 요약문은 5쪽 이내로 작성합니다.

사업명		2021 가축질병대응기술개발사업		총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)			
내역사업명 (해당 시 작성)		동물의약품 개발		연구개발과제번호		121007-1	
기술 분류	국가과학기술 표준분류	LC0399	50%	LC0301	30%	LC1501	20%
	농림식품 과학기술분류	RB0201	50%	RB0201	30%	RB0102	30%
총괄연구개발명 (해당 시 작성)							
연구개발과제명		고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한 대량생산공정 확립 및 독성시험자료 구축					
전체 연구개발기간		2021. 04. 01 - 2022. 03. 31					
총 연구개발비		총 276,000천원 (정부지원연구개발비: 207,000 천원, 기관부담연구개발비 : 69,000 천원)					
연구개발단계		기초[] 응용[] 개발[<input checked="" type="checkbox"/>]		기술성숙도 (해당 시 기재)		착수시점 기준() 종료시점 목표()	
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)							
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)							
연구개발 목표 및 내용	최종 목표	본 연구는 고양이 코로나바이러스에 의해 발생하는 고양이 전염성 복막염 치료제의 생산공정 확립과 안전성을 평가하고 이를 바탕으로 고양이전염성복막염 치료용 동물용의약품을 개발하는 것을 최종 목표로 함					
	전체 내용	<p>1. 필요성</p> <p>1) 시장현황</p> <p>(1) 반려동물시장</p> <ul style="list-style-type: none"> - 국내 반려동물시장은 연 14.5%씩 성장하고 있으며, 2027년 6조 원 규모 성장 전망 - 미국, 유럽, 중국 반려동물시장은 COVID-19로 인해 성장이 지속 될 것으로 예측 <p>(2) 동물용의약품 시장</p> <ul style="list-style-type: none"> - 국내 동물용의약품 시장규모는 1조 2040억 원 규모 - 세계 동물용의약품 시장규모는 39조 원 규모 - 국내 동물약품 지원은 해외수출 및 인프라구축에 편향되어 R&D 투자지원이 필요함. <p>2) 고양이 전염성복막염 치료제</p> <p>(1) 고양이 전염성복막염</p> <ul style="list-style-type: none"> - 고양이 전염성복막염은 매우 높은 치사율을 보이는 질환으로, 명확한 치료법이 없음. <p>(2) 고양이 전염성복막염 실태</p> <ul style="list-style-type: none"> - 국내 고양이마리수로 추정한 고양이 전염성복막염 양성 추정치는 30만 마리임. - 치료물질이 동물용의약품으로 허가 받지 않아 품질관 					

리가 필요하고, 불법 유통과 불법 자가진료가 행해지고 있음.

2. 연구개발 목표 및 내용

- 1) 동물용 의약품 원료 대량생산 공정 확립
 - 동물용 의약품 원료 합성 및 공정 축소 연구
 - 동물용 의약품 원료 합성의 대량생산(kg 단위) 및 순도 확인
- 2) 동물용 의약품 독성시험 중 만성독성시험(90일 반복, 설치류) 수행 및 결과 확인
 - 만성독성시험 수행에 필요한 원료 확보 및 원료의 시험성적서 확보
 - 만성독성시험 수행 프로토콜 개발
 - 만성독성시험 결과 확보
- 3) 동물용 의약품 인허가
 - 동물용 의약품 인허가 관련 컨설팅 및 전략 수립
 - 동물용 의약품 인허가 서류 준비 및 인허가 신청
- 4) 동물용 의약품 인허가 진행 사항('22년 08월 기준)
 - 동물용 의약품 인허가 서류 준비 현황

번호	시험항목		비고(현황)
1	독성 시험	급성독성시험	완료
2		유전독성시험	완료
3		피부감작성시험	완료
4		만성독성시험	완료(본사업 추진)
5	유효성 평가	In-vitro	완료
6		약물동태	완료
7		대상동물안전성	실험완료 (보고서 작성 중)
8		대상동물효능	실험완료 (보고서 작성 중)

<동물용 의약품의 독성시험 및 유효성평가 항목>

- 임상시험 완료(최종보고서 작성 중)
- 22년 동물용 의약품 인허가(NDA) 신청 예정

1단계 (해당 시 작성)	목표	
	내용	
n단계 (해당 시 작성)	목표	
	내용	

연구개발성과	<p>연구개발 성과</p> <p>1) 동물용의약품 원료 대량생산 공정 확립 완료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 동물용의약품 원료 합성 및 공정 축소 연구 완료 - 동물용의약품 원료 합성의 대량생산(kg 단위) 및 순도 확인 완료 <p>2) 동물용의약품 독성시험 중 만성독성시험(90일 반복, 설치류) 수행완료</p> <ul style="list-style-type: none"> - 만성독성시험 수행에 필요한 원료 확보 및 원료의 시험성적서 확보 - 만성독성시험 수행 프로토콜 개발완료 - 만성독성시험 결과보고서
--------	---

연구개발성과 활용계획 및 기대 효과	<p>1. 연구개발성과 활용계획</p> <ul style="list-style-type: none"> - 본 과제를 통해 확립된 동물용의약품 원료의 대량생산공정은 향후 대량 생산함에 있어 기준이 되며, 동물용의약품 원료의 안정적인 확보를 위해 필수적인 요소임. 또한 확립된 생산공정에 대한 자료를 동물용의약품 인허가 신청에 필요한 자료로 활용될 것이며, 장기적으로는 기술적인 노하우의 축적과 이를 바탕으로 한 생산성 향상으로 이어질 것으로 예상됨. - 고양이전염성복막염 치료제의 만성독성시험 자료는 국내 동물용의약품 인허가 자료로 활용될 뿐만 아니라 국외 판매를 위한 인증에도 활용되며, 추가적으로 대상동물(고양이)에 대한 임상시험에 앞서 치료제의 안전성 및 임상투여량을 판단하는 근거 자료로 활용 가능함. <p>2. 연구개발성과 기대 효과</p> <p>1) 과학·기술적 측면</p> <ul style="list-style-type: none"> - 동물용의약품 개발은 국내 고유의 생산라인 확보를 통해 해외수입에 의존하였던 동물용의약품 원료 수급에 있어 독립적인 위치를 갖출 수 있음. 또한, 축적된 노하우와 기술적인역량 확보는 선진국과의 기술격차를 줄이고, 동물용의약품 기술개발의 발전동력이 될 수 있음. - 원료의 대량생산 기술의 확보는 향후 BT, NT 등 첨단기술과의 접목을 통해 고부가가치 기술확보에 기초가 될 수 있음. - 기존 동물용의약품 시장에서 선진국에 비해 부족했던 반려동물용 의약품 R&D 역량의 성장은 향후 산업에 활력을 가져다 줄 것으로 기대됨. <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <pre> graph LR A[동물용의약품 개발 GS-441524] --> B[1. 원료의 국내 생산라인 확보 2. 노하우&기술역량 확보 3. 반려동물 신약 개발] B --> C[1. 원료 수급 문제 해결 2. 첨단기술(BT, NT)과 융합 3. 반려동물용 의약품 R&D 역량 강화] C --> D[반려동물용의약품 시장 성장동력] </pre> </div> <p style="text-align: center;"><동물용의약품 과학·기술적 측면 기대효과></p> <p>2) 산업·사회적 측면</p> <ul style="list-style-type: none"> - 동물용의약품 원료 생산공정 확립과 대량생산은 원료의 생산비용 절감으로 이어지며, 이를 통해 제품의 가격경쟁력 확보가 가능해짐. - 반려동물 시장의 동향을 살펴보면 반려동물 시장 통계가 작성된 이후 지속적인 성장세에 있으며, 국내 반려동물시장은 아직 포화상태에 이르지 못한 것으로 확인됨. 이러한 시장 동향에 비추어 이전에는 뚜렷한 치료법이 없던 반려동물 질환에 대한 해결책 제시가 필요함.
---------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - 고양이전염성복막염은 고양이에 있어서 매우 치명적인 질병으로 이를 치료하기 위한 공식적인 치료제가 없음. 중국 등에서 불법적인 유통을 통해 치료제가 국내에서 사용되고 있는 것으로 파악되고 있으며, 치료제의 품질과 효과를 보장하지 못하는 문제점이 있음. - 농림축산검역본부에서도 동물용의약품의 불법적인 유통을 막기위해 신고센터의 운영을 시작하였으며, 이에 대한 규제는 더욱 강화될 것으로 예상됨에 따라 정상적인 유통채널을 통한 동물용의약품 공급이 불법적인 유통과 자가치료를 예방하는 데 막대한 영향력을 가질 것으로 기대됨.
--	---

연구개발성과의 비공개여부 및 사유	해당사항 없음
--------------------	---------

연구개발성과의 등록·기탁 건수	논문	특허	보고서 원문	연구 시설·장비	기술 요약 정보	소프트 웨어	표준	생명자원		화합물	신품종	
								생명 정보	생물 자원		정보	실물
연구시설·장비 종합정보시스템 등록 현황	구입 기관	연구시설·장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	ZEUS 등록번호			
국문핵심어 (5개 이내)	동물용의약품		반려동물		고양이		코로나바이러스		고양이전염성복막염			
영문핵심어 (5개 이내)	Animal medicines		Companion animal		Cat(Feline)		Corona virus		Feline infectious peritonitis			

< 목 차 >

1. 연구개발과제의 개요 7

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용 14

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도 60

4. 목표 미달 시 원인분석(해당 시 작성) 66

5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 정도 66

6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획 66

별첨 자료 (참고 문헌 등) 69

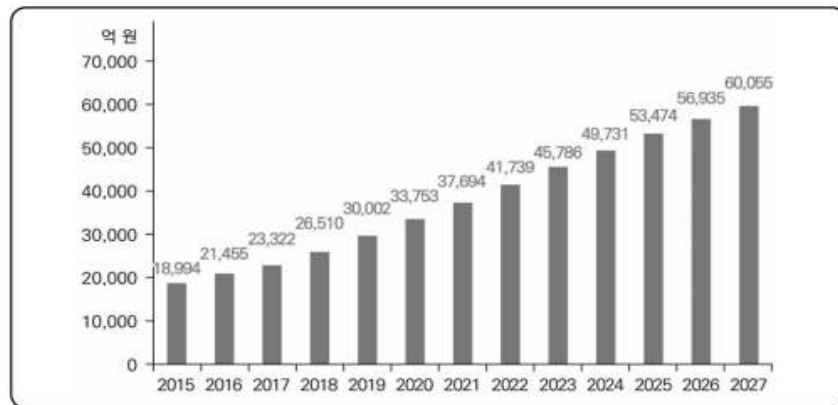
1. 연구개발과제의 개요

1) 국내외 반려동물 시장

(1) 국내 반려동물 시장

- 핵가족화와 1인가구의 비중이 계속해서 증가함에 따라 반려동물을 기르는 가구가 빠르게 증가하고 있음. 그에 발맞춰 국내의 반려동물 관련 통계가 최근에 본격적으로 수집되고 정리되고 있음.
- 한국농촌경제연구원의 ‘반려동물 연관산업 발전방안 연구’에 따르면 2017년 기준, 574만 가구에서 개 632만 마리, 고양이 243만 마리를 기르고 있는 것으로 추정하였으며, 반려동물을 기르는 가구에서, **고양이를 기르는 가구수(424.7% 증가)의 증가율이 개를 기르는 가구 수(50.7% 증가)보다 더욱 빠르게 나타나고 있음.**
- 2014년 기준 반려동물 연관산업의 규모가 1조 5,684억 원으로 연평균 14.5% 씩 성장하고 있으며, 2027년 6조원 이상으로 성장할 것으로 전망하였음.

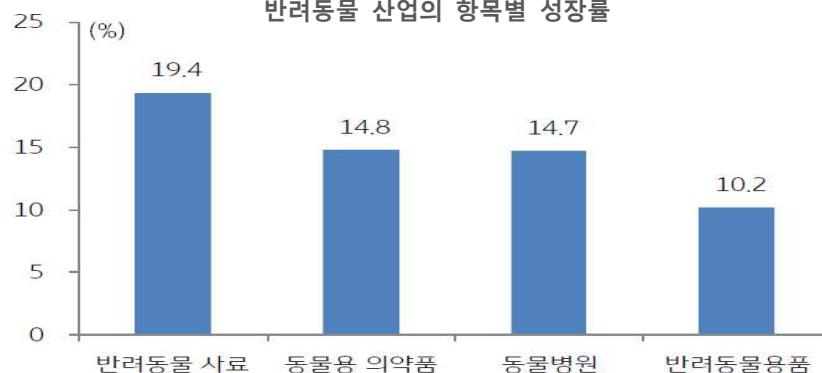
<반려동물 연관산업 규모 전망>



<출처: ‘반려동물 연관사업 발전방안 연구’, 한국농촌경제연구원>

- 반려동물에 대한 인식이 변화하고, 반려동물의 건강관리(아토피 피부염, 비만, 알레르기 등)를 위한 의료서비스 분야가 함께 성장하면서 일반적으로 인체의료분야 보다 뒤쳐져 있던 **동물의료분야에서 혁신적인 기술과 아이디어로 신시장을 개척을 위한 움직임이 활발**해지고 있으며 이를 반려동물 산업의 지속적인 발전을 위한 원동력으로 삼고 있음.
- 항목별 성장률은 반려동물용 사료 > 동물용 의약품 > 동물병원 > 반려동물용품 순임.

반려동물 산업의 항목별 성장률



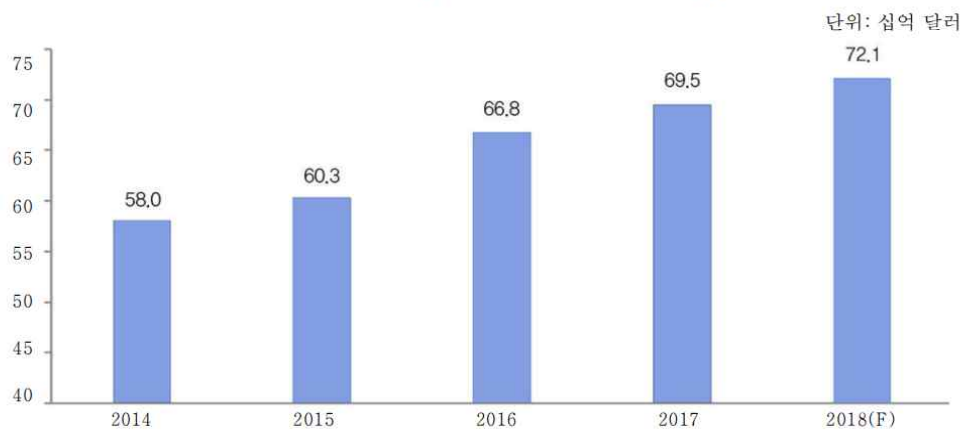
<반려동물 산업 성장률> 출처: 2018 반려동물보고서, KB금융지주

(2) 국외 반려동물 시장

① 미국

- 대한무역투자진흥공사(KOTRA)에 따르면 최근 COVID-19로 인해 외부와 물리적인 접촉이 줄고, 집안에서 보내는 시간이 늘어나고 있으며 도시에서 교외로 이사하는 미국인들이 늘어나면서 미국 내 반려동물을 기르는 가구가 빠르게 증가하고 있음.
- 미국 반려동물산업협회(APPA)에 따르면 미국의 반려동물 관련 시장의 규모는 2017년 695억 달러에서 2019년 957억 달러 규모로 성장하였고, 2020년 990억 달러(한화 약 110조 원)에 이를 것으로 추정하였음
- 2017년 기준으로 미국 내 반려견 9,000만 마리, 반려묘 9,500만 마리로 추정하고 있으며,뱅크오브아메리카는 반려동물 붐이 COVID-19로 인해 지속될 것으로 전망하였음.

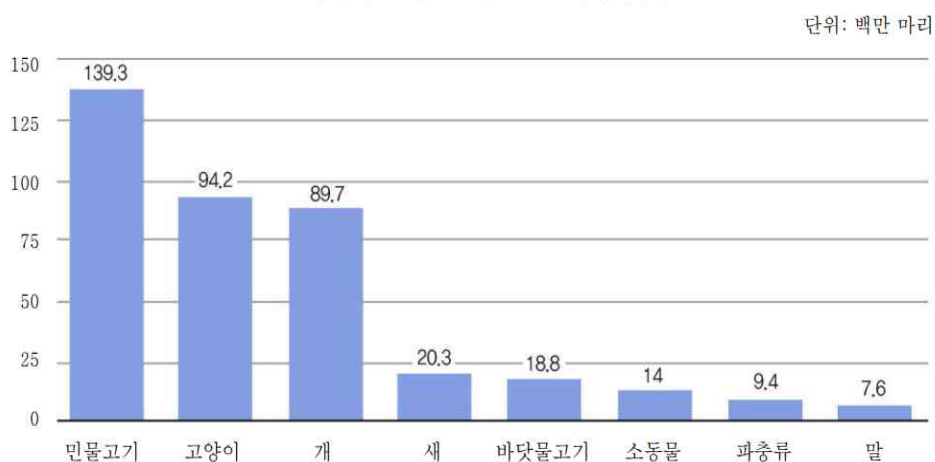
미국의 반려동물 관련 소비지출 금액 규모



자료: 미국 반려동물 산업협회(American Pet Product Association)

<출처: 세계농업 제224호(세계농식품 산업동향 : 반려동물산업), 한국농촌경제연구원>

미국의 반려동물 품종별 사육마릿수(2017)

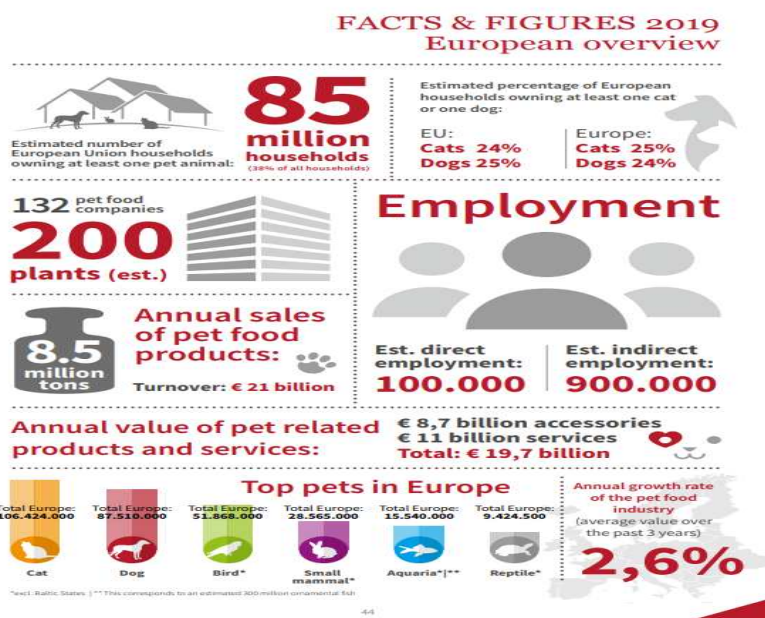


자료: Statista.

<출처: 세계농업 제224호(세계농식품 산업동향 : 반려동물산업), 한국농촌경제연구원>

② 유럽

- 유럽펫푸드산업협회(FEDIAF)의 2019년 통계에 따르면 반려견 8,750만 마리, 반려묘 1억 640만 마리를 사육하고 있으며, 그 외에도 반려동물로 새(5,180만 마리), 물고기(1,550만 마리), 소형 포유류(토끼, 햄스터 등, 2,850만 마리), 파충류(940만 마리) 등을 기르는 것으로 추정하였음.
- 반려동물 관련 산업의 규모는 펫푸드 210억 유로, 펫서비스(의료, 케어) 110억 유로, 반려동물용품 87억 유로로 총 407억 유로(한화 55조 원) 규모로 추정하였음.



<출처: European Fact & Figures, 유럽펫푸드산업협회(FEDIAF)>

③ 중국

- 대한무역투자진흥공사(KOTRA)의 자료에 따르면 2019년 기준 중국의 반려동물 수는 9,915만 마리이며, 반려견은 5,503만 마리, 반려묘는 4412만 마리를 기르고 있는 것으로 추정.
- 또한 반려동물 산업의 규모는 2018년 1,776억 위안에서 2019년 2,007억 위안(한화 35조 원)으로 성장할 것으로 예측 하였음. 향후 빠르게 성장하고 있는 반려동물 시장을 고려할 때 사료, 간식, 의료, 미용, 반려동물 용품 등의 다양한 분야의 성장이 꾸준할 것으로 전망하였음.



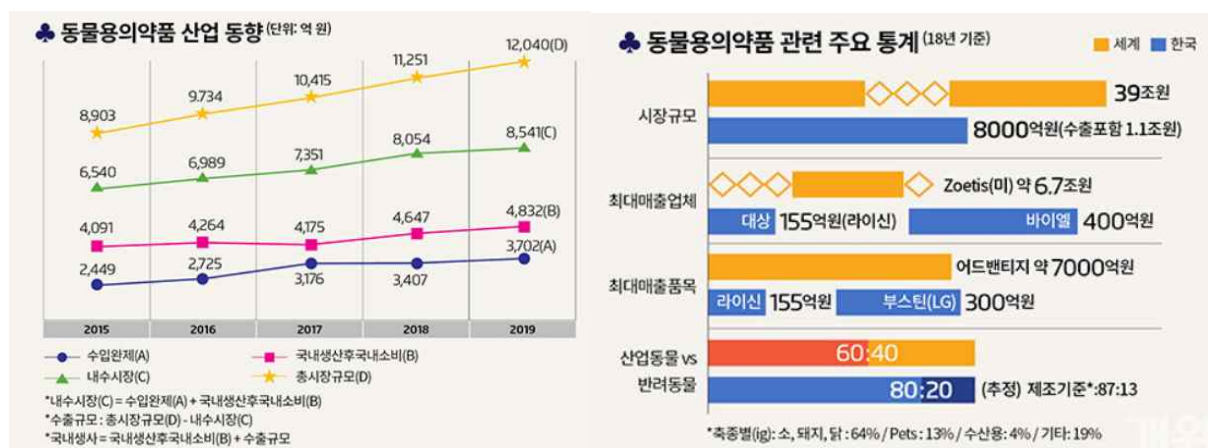
자료: 반려동물산업백서(宠物行业白皮书)



자료: 첸잔산업연구원(前瞻产业研究院)

2) 국내외 동물용의약품 시장

- 한국동물약품협회에 따르면 국내 동물용의약품 산업규모는 2019년 기준 1조 2,040억 원 규모로 국내생산이 8,338 억 원이고, 수입이 3,702 억 원 규모임. 국내 동물용의약품의 규모의 비중은 산업동물(소, 돼지, 닭 등)이 80%, 반려동물이 20%를 차지하는 것으로 추정됨.



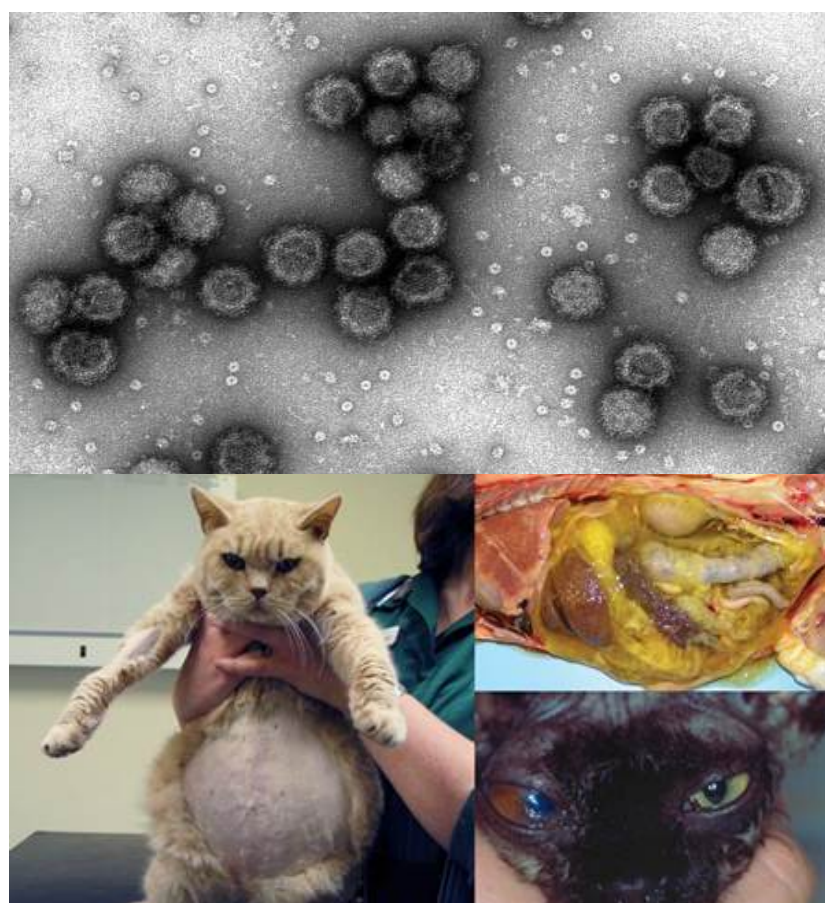
<출처: 한국동물약품협회>

- 세계 동물약품의 규모는 2018년 기준 340억 달러(한화 39조 원)규모로 시장 점유율은 북미 33%, 유럽 31%, 남미 13%이며, 산업동물용 의약품이 60%, 반려동물 등이 40%를 차지하는 것으로 나타남.
- 국내 동물약품 시장은 현재 산업동물(소, 돼지, 닭 등)에 사용되는 동물약품의 성장세가 둔화 하는 반면, **반려동물용 의약품의 성장세**로 인해 꾸준하게 성장하고 있음. 또한 한국 동물약품협회의 자료에 의하면 국내 동물약품 시장의 성장세에서 내수의 성장률(2011~2016년, 평균 38%)인 것과 비교하여, 수출은 185% 성장을 기록하여, 향후 국내 내수 시장뿐만 아니라 해외로 수출하는 것에 대한 전략도 필요함.
- 또한 농림축산검역본부의 자료에 의하면, 국내 동물약품 업체의 규모는 선진국에 비해 영세한 수준이며 국내 동물약품 R&D 투자 비용은 선진국에 비해 매우 낮은 수준(선진국 7.6%, 국내 4.7%)으로 규모와 R&D 투자 비율을 보면 선진국에 비해 국내 동물약품업체의 낮은 R&D 투자 비용은 지속적인 성장세를 이어나가는데 어려움이 있음.
- 동물약품에 대한 정부 지원은 2020년 81억원에서 2021년 90억원 규모로 증가하였지만 **대부분의 예산이 해외수출, 인프라 구축에 대한 지원이며, 정작 R&D 투자에 대한 지원은 전무함.**

3) 고양이 전염성 복막염 치료제

(1) 고양이 전염성 복막염

- 고양이 전염성 복막염(FIP)은 고양이에서 치명적이고 치료가 불가능하다고 알려진 질환으로 **매우 높은 치사율을 보이며, 명확한 치료법이 없음.**
- 고양이 전염성 복막염은 고양이 장관 코로나바이러스(FECV)가 변이된 고양이 복막염 바이러스(FIPV)에 의하여 발생하고, 바이러스는 대식세포 내에 침입하고 감염된 대식세포는 강한 염증성 반응을 일으켜 고양이복막염이 발생함.
- 고양이 장관 코로나바이러스는 전염성이 매우 높기 때문에 한 마리가 증상을 보인다면 같이 키우는 다른 고양이나 접촉한 고양이는 이미 장관 코로나바이러스에 감염되었을 확률이 매우 높음. 다만, 고양이 전염성 복막염으로 진행되는 데 장관코로나바이러스가 고양이 전염성 복막염 바이러스로의 변이가 필요하기 때문에 바로 증상이 보이지 않는 경우도 있음.
- 고양이 전염성 복막염은 유출형(습식)과 비유출형(건식)으로 나누어지는데 2가지 모두 매우 치명적이지만, 유출형이 60~70%로 나타나며 병의 진행이 더 빠름.
- 유출형은 복강이나 흉강에 유출액의 축적이 발생하여 호흡곤란과 발열, 체중감소, 황달, 설사 등의 증상이 나타나며, 비유출형은 유출형과 비슷한 증상을 보이지만 유출액의 축적이 발생하지 않고, 안질환과 신경증상이 발생함.
- 유출형의 경우 복강이나 흉강에 유출액이 축적이 되면 매우 빠른 시간(수주 이내)에 사망에 이르게 되며, 비유출형의 경우 관리에 따라 수개월에서 1~2년 까지 생존이 가능하나 결국엔 대부분이 사망에 이르게 됨.



<코로나 바이러스와 고양이 복막염 증상>

(2) 고양이 전염성 복막염 실태

- 국내 고양이 수는 2,580,000마리(2019 반려묘 수 조사결과, 검역본부)로 고양이 장관 코로나 바이러스는 1-2년령의 어린 고양이에서 전체 고양이 수의 80~90%가 감염된다고 밝혀져 있으며, 고양이 감염성 복막염의 경우, 고양이 장관 코로나 바이러스의 변이에 의해 발생하는데, 변이 비율이 13%로 밝혀져 있음.
- 변이 비율을 기준으로, 국내 고양이중 301,860마리의 고양이가 고양이 감염성 복막염에 감염되어 죽어가고 있음을 예상할 수 있음.

<국내·외 고양이 마리수 및 FIPV 양성 고양이 추정치>

2019년도 기준	고양이 마리수
전 세계 고양이 마리수 (2020, 유로모니터 조사결과)	373,000,000
국내 고양이 마리수 (2019, 검역본부 조사결과)	2,580,000
FECV 양성 고양이 마리수 (90% 기준 추정치)	2,322,000
FIPV 양성 고양이 마리수 (13% 기준 추정치)	301,860

- 치사율 100%에 가까운 고양이 감염성 복막염의 치료제 개발은 연평균 15%씩 증가하는 **동물용의약품 시장에서 높은 제품 시장 경쟁력**을 가질 것으로 판단 됨.
- 현재 시장에 유통되는 치료제의 경우, 치료물질이 정식으로 동물용의약품으로써 허가받지 않고, Black market을 통해 유통되는 실정으로 이에 대하여 약품의 품질과 효과에 대한 우려를 보이는 시각이 많음.
- 또한 치료물질이 정상적인 유통경로를 통해 공급되지 못하기 때문에 보호자들이 치료물질을 직접 구입하여 자가진료를 통해 치료하는 경우가 발생하고 있는데, 2017년 개정된 수의사법 시행령에 의해 수의사 자격이 없는 사람의 반려동물에 대한 진료 행위는 불법행위임.
- 앞서 말한 바와 같이 고양이 전염성 복막염은 고양이에 있어서 사형 선고와 다름없는 매우 치명적인 질병으로 보호자들은 자가진료가 불법행위임을 알고도 반려동물을 살리기 위해 불법 자가진료를 행하고 있음.

산업 > 바이오&ICT

단속 사각지대에 놓인 동물용의약품 온라인 거래

입력 2019-05-09 17:16:46 수정 2019.05.09 17:16:45 이지성 기자

구충제·백신·아토피 치료제 등 커뮤니티에 하루 수십건 올라와
시중 병원보다 20~70% 가격 저렴 불량제품으로 반려견 피해 늘어
식약처로 규제 일원화해 관리해야

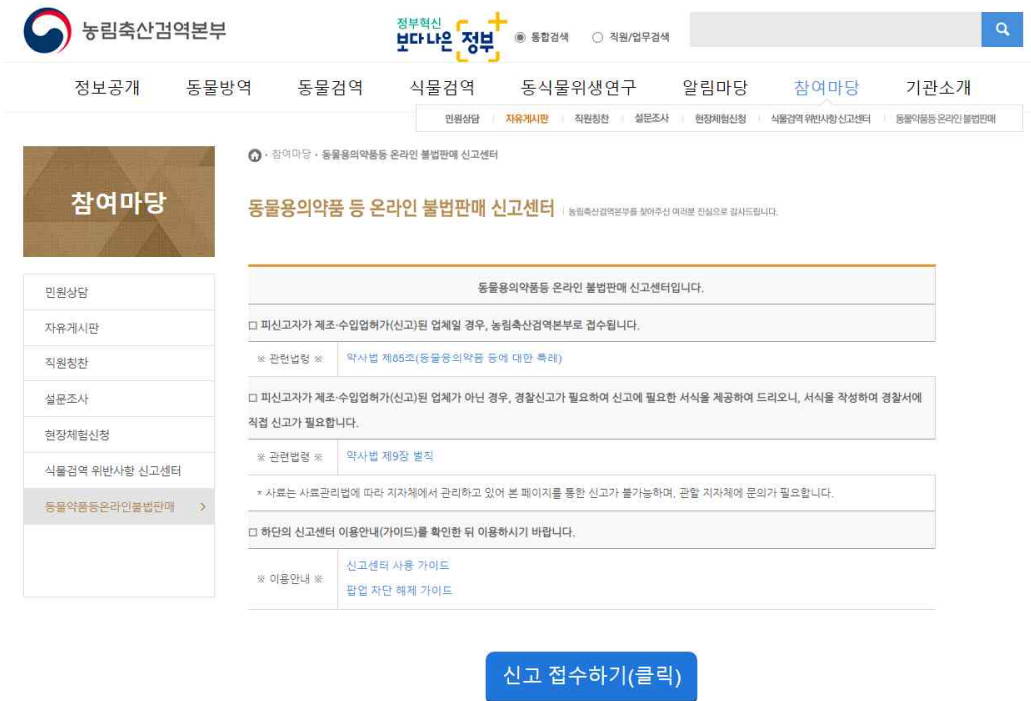


전문 동물용의약품의 불법 유통이 잇따르고 있지만 정부는 제대로 된 통계조차 파악하지 못하고 있다. 사람용 의약품은 식품의약품안전처가 관할하지만 동물용의약품은 농림축산식품부 소관이고 이마저도 축산용 의약품에 인력과 예산이 집중돼있어서다.

업계에서는 국내 반려동물 의약품 시장이 연간 2,000억원 수준에 달할 것으로 추정한다. 여기에 해외 직구나 불법 수입 등으로 판매되는 금액까지 더하면 3,000억원을 훌쩍 넘을 것이라는 전망이다. 전문 동물용의약품의 온라인 거래 자체가 불법이기 때문에 불량 제품으로 인해 피해를 입어도 보상받을 길이 없다는 것도 문제다.

<서울경제 기사 발췌>

- 2021년 1월 농림축산검역본부에서 ‘동물용의약품 등 온라인 불법판매 신고센터’를 개설하고 운영에 들어갔으며, 온라인을 통한 동물약품에 대한 불법유통에 대한 규제가 더욱 강화될 것으로 예상됨.
- 고양이 전염성 복막염이 고양이에 있어 매우 치명적인 질병이고, 치료가 불법적으로 이루어지고 있는 현재 상황과 함께 해당기관의 규제가 강화되고 있어 시급히 고양이 전염성 복막염 치료제가 정상적이고 안전한 루트를 통해 공급될 필요성이 있음.



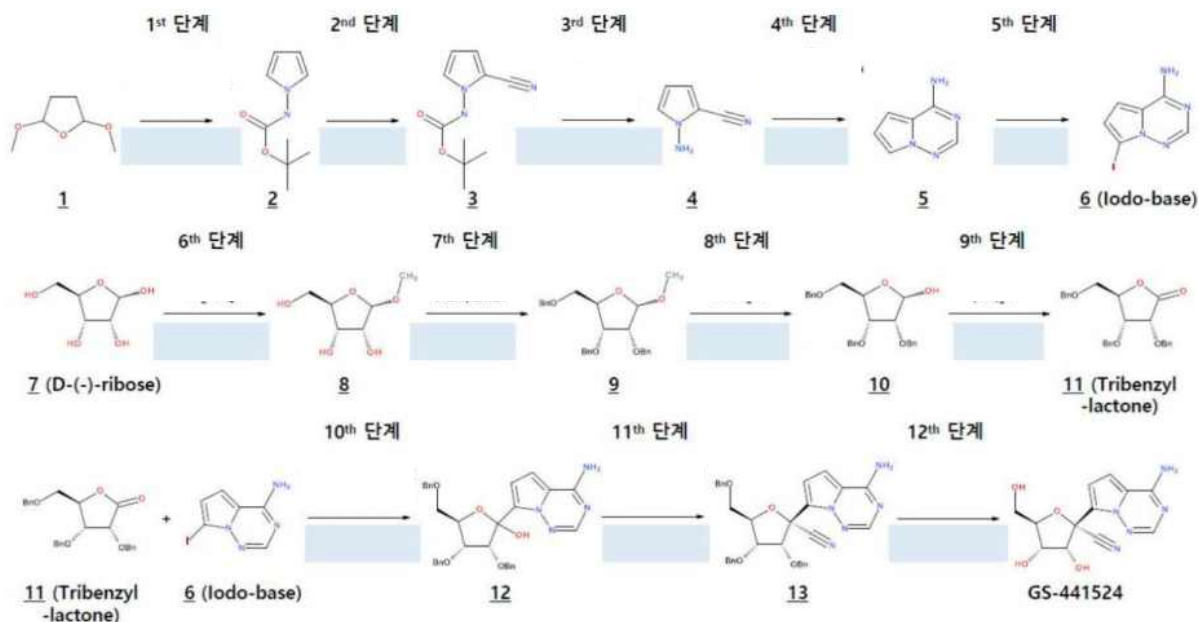
<농림축산검역본부의 동물용의약품 등 온라인 불법판매 신고센터>

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

1) 동물용의약품 원료 대량생산 공정 확립

(1) 동물용의약품 생산공정(기존)

- 동물용의약품 원료의 개발은 기존에 **100g 수준의 생산공정이 확립**되었으며, 생산이 총 12단계의 공정을 거쳐 생산되어 공정을 축소하기 위한 연구를 진행하였음.



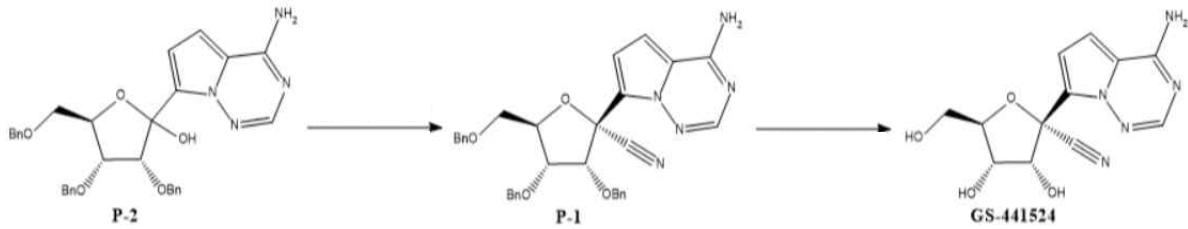
<원료의 12단계 제조공정(2021.3 기준)>

- 원료의 합성공정은 염기(Iodo-base) 합성에 5단계 공정, 당(sugar) 합성에 4단계 공정이 소요되며, 각각 합성된 염기와 당을 합성하여 최종 화합물을 합성하는데 3단계 공정이 추가되어 총 12 단계 공정을 거쳐 원료인 뉴클레오시드 유사체(C-adenosine nucleoside analogue)를 합성하였음.
- 총 12 단계의 원료 생산에는 최초 합성부터 최종 합성물의 순도확인까지 4~6주의 기간이 걸리며, 원료 생산에 대한 경쟁력을 확보하기 위하여 생산공정의 축소(3~5단계)와 생산기간의 단축에 대한 연구를 진행하였음.

(2) 동물용의약품 생산공정 개선 및 대량생산(KG 단위)

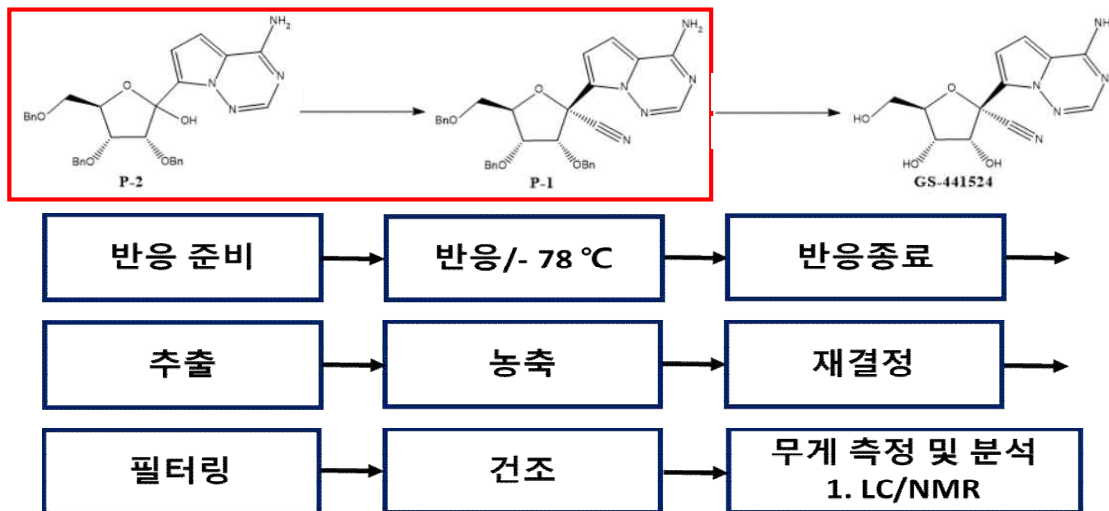
- 기존의 총 12 단계의 원료 생산공정을 개선하기 위해 방안으로 염기와 당을 합성하는 3단계 공정(12단계 공정 중 10~12단계 공정)과 염기와 당의 합성물로부터 시작하는 2단계 공정(12단계 공정 중 11~12단계 공정)을 검토하였으며, 두 가지 방안을 진행하여 합성 난이도, 경제성 등을 고려하여 최종 생산공정을 2단계 합성공정으로 결정하였음.
- 3단계 공정의 경우, 첫 공정에서 반응이 4가지 이상이 존재하여 변수가 많이 발생하였으며, 최적조건에서 반응하였을 때 산물의 수율이 40% 이하로 합성의 난이도가 높고, 경제성이 떨어짐.

- 합성공정의 최적화를 위해 출발물질(P-2)에서 최종물질(P, C-adenosine nucleoside analogue)합성을 진행하였으며, 최종물질의 수율 개선을 위한 연구를 진행하였음.
- 최초 합성 진행시 1단계 공정과 2단계 공정 각각의 수율은 70%, 40% 수준으로 최종수율은 25~30%로 합성공정 개선을 통해 수율을 높일 필요성이 있었음.



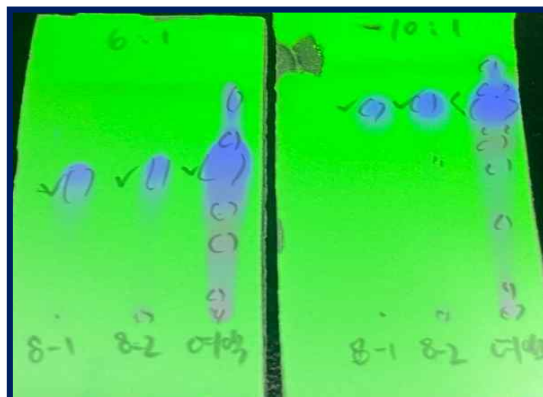
<원료의 2단계 제조공정>

- 생산공정 개선을 통해 출발물질(P-2)에서 중간물질(P-1)로의 반응 단계에서 반응용매의 비율과 시간을 조절하여 1단계 공정의 수율을 기존 70%에서 81%로 개선하였음.



<원료의 1단계(P-2 → P-1) 제조공정>

- 원료의 1단계 합성공정은 재료투여, 냉각 및 반응, 반응종료, 추출, 농축, 재결정, 필터링, 건조 순으로 진행되며, 1단계 반응 진행을 박막 크로마토그래피(TLC)를 통해 확인하였음. 박막 크로마토그래피를 통해 확인된 1단계 반응 후 대부분의 P-2가 P-1으로 전환되는 것을 확인하였음.



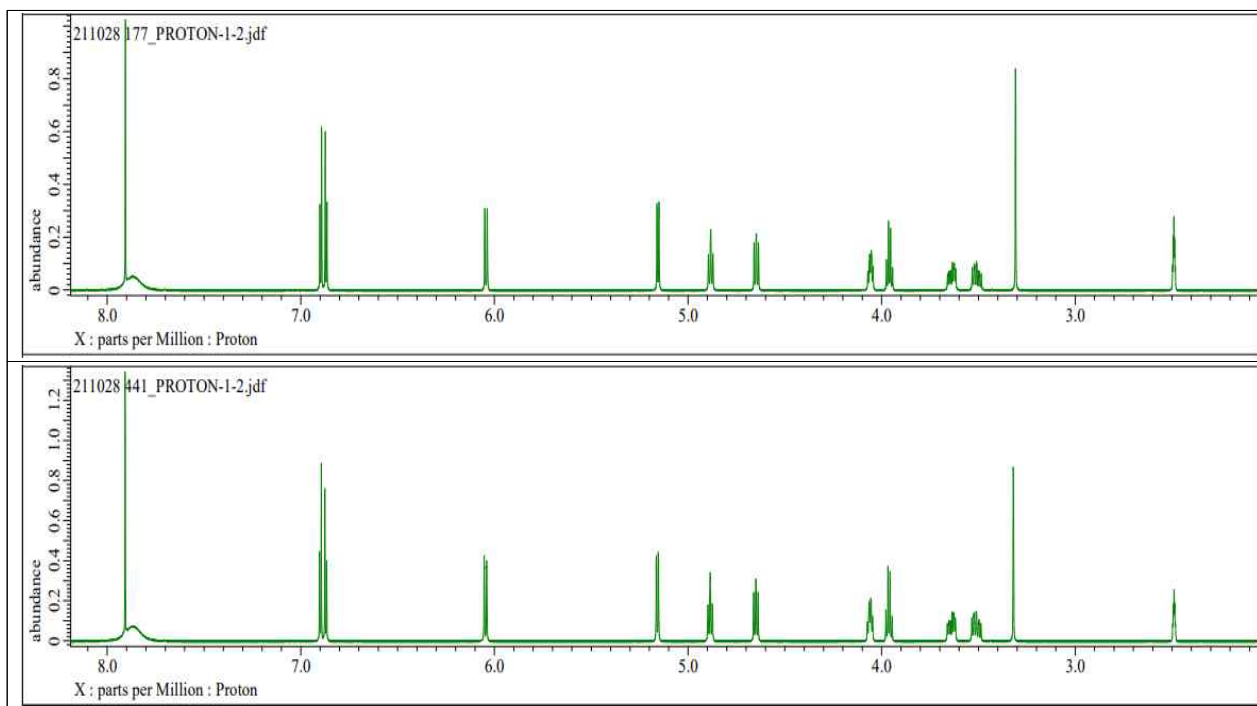
<1단계 공정 TLC 검사>

- 1차 반응 산물인 P-1을 최종산물인 P로 합성하는 반응은 원료투입, 반응, 켄칭(반응종료), 농축, 세척, 결정화, 필터링 및 건조 순으로 진행되며, 합성단계별 박막크로마토그래피의 결과는 다음과 같음.



<2단계 합성공정 단계별 TLC 검사>

- 반응시간은 2시간 이상으로 하였을 때, 모든 반응이 진행되는 것을 확인하였으며 최종산물인 P에 대하여, NMR 및 HPLC를 통해 구조 및 순도를 확인하였음.



<최종물질(P)의 NMR 분석 결과(위: 표준물질, 아래:합성물질)>

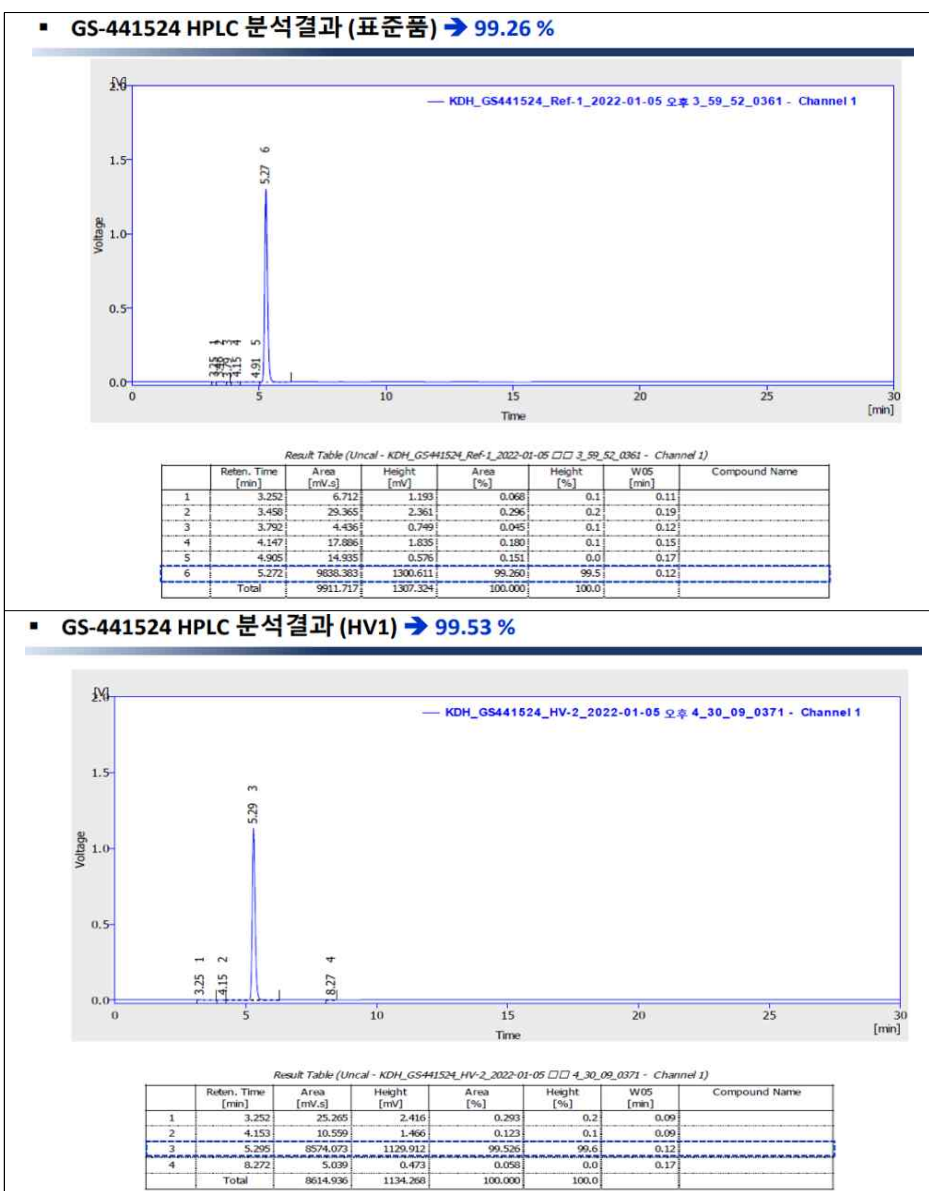
- 합성을 통해 얻은 최종물질(P)을 표준물질(GS-441524)의 NMR과 비교하였을 때 동일한 구조의 화합물임을 확인할 수 있었음.
- 동시에 최종물질(P)에 대하여 순도를 확인하기 위해 다음과 같은 조건으로 HPLC 분석을 진행하였음.

조작조건

검출기 : 자외부흡광도계 (측정파장 254 nm)
 칼럼 : ODS(250 X 4.6 mm, 5 μm) 이와 동등한 칼럼
 칼럼온도 : 35℃ 부근의 일정온도
 이동상 : 아세토나이트릴 · 0.1% 트리플루오로아세트산/물 · 0.1% 트리플루오로아세트산 (1 : 19)
 유 량 : 1.0 mL/분

<최종물질(P)의 HPLC 분석조건>

- 위 분석조건으로 최종물질(P)을 분석한 결과 표준물질과 동일한 머무름시간에서 피크가 확인 되었으며, 순도 99% 이상으로 확인되었음.



<최종물질(P)의 HPLC 분석 결과(위: 표준물질, 아래: 합성물질)>

- 최종적으로 중간물질(P-1)에서 최종물질(P)로의 반응 단계에서 반응온도와 시간을 변경하여 2단계 수율을 기존 40%에서 68%로 개선하여 최종수율을 약 55%로 기존의 수율보다 약 2배 향상되었음.



- 개선된 공정을 통해 뉴클레오시드 유사체(C-adenosine nucleoside analogue)를 1KG 생산하고, 원료에 대한 공인시험성적서(한국화학연구원)를 확보하였음.

KRICT
한국화학연구원

분석결과성적서

접수번호	2021-06-183 (1)	소속기관	(주)유형
주소	신라북도 정읍시 영인길 381		
성명	최유진		
시료명	GS-441524		

결과: 명함용소

비고: 상기 분석은 Agilent 1200 Series Liquid Chromatograph(LC)를 사용하여 다음 조건에서 분석한 결과임.

- Column: Eclipse Plus C18 (4.6 mm x 250 mm, 5 um)
- Eluent: 0.1% Trifluoroacetic acid in acetonitrile / 0.1% Trifluoroacetic acid in water = 5 / 95
- Flow rate: 1 ml/min
- Injection volume: 20 µl
- Detection: UV 254 nm

법명: 1. 시료 GS-441524의 분석결과. 문.

본 분석결과 정리는 의뢰자가 제공한 시료의 분석결과이며, 일체(제3) 및 상송(贈送) 증가자료로 사용할 수 없음.

2021. 06. 29

한국화학연구원

File Name: C:\CHEMS\1\104714-29-000001.D
Sample Name: GS-441524

Run Operator: SMC
Acq. Instrument: Instrument 1
Injection Date: 6/29/2021 3:48:23 PM
Injection Volume: 10 µl
Acq. Method: C:\CHEMS\1\METHODS\SYSTEMER.M

Last changed: 6/29/2021 3:51:53 PM by SMC
Analysis Method: C:\CHEMS\1\104714-29-000001.D\AN.M (CUSTOMER.H) (Method after loading)
Last changed: 6/29/2021 4:11:55 PM by SMC

Sample Info
Name: Eclipse plus C18 (4.6mm x 250mm, 5um)
Column: AG15.1N75A / DRG.1N75A * 5 / 95
Flow: 1 ml/min

Area Percent Report

Sorted By	Signal
1	Signal1
1	1.0000
1	1.0000
1	1.0000
1	1.0000

Signal 1: 10.112099 83.4044

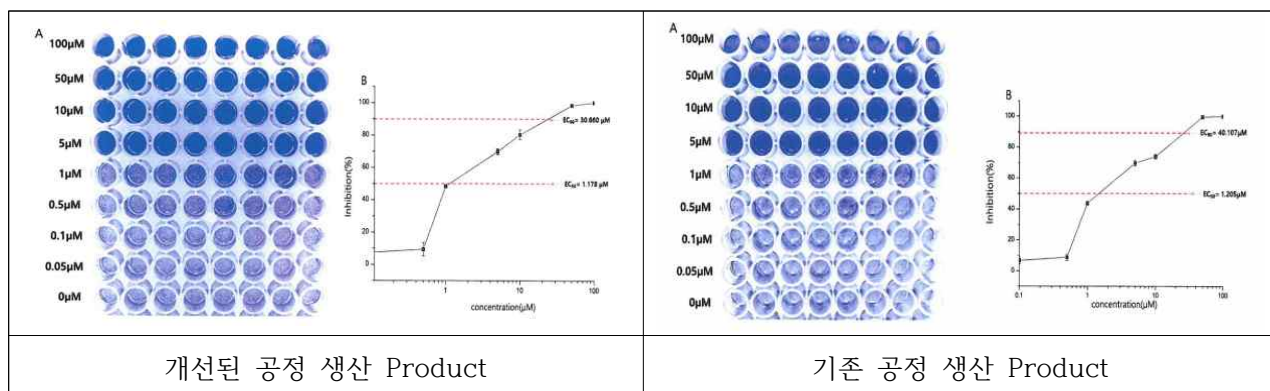
Peak	RetTime	Type	Width	Area	Height	Area %
1	10.1121	UV	0.0074	83404.4	83404.4	100.0000

Total: 10.112099 83.4044

*** End of Report ***

Instrument 1 6/29/2021 4:12:21 PM SMC Page 1 of 1

- 개선된 공정을 통해 생산된 뉴클레오시드 유사체에 대한 In-vitro 시험을 진행하였으며, 기존 공정을 통해 생산된 물질과 비교하였을 때 유사한 결과를 얻을 수 있었음.



2) 동물용의약품 안정성 평가

- 최종 제품에 대한 생산을 국내 동물용의약품 GMP 제조 업체(EU-GMP 인증업체)인 (주)이글벳과 계약을 하였으며, 제품에 대한 안정성시험을 수행중에 있음.
- 품목허가를 위해서는 신약의 경우, 최소 12개월 이상의 안정성시험(장기보존시험) 자료가 요구됨.
- 현재까지 안정성시험은 12개월까지 안정성 자료가 확보되었으며, 품목허가 시점까지 지속적으로 안정성시험을 진행할 계획임.
- 안정성시험 진행 결과, 현시점(12개월)까지 제품의 품질의 변화는 관찰되지 않았음.

구분	장기보존시험	가속시험	가속시험
검 체 수	3개 로트이상		3개 로트이상
보존조건 (실온)	25±2°C/상대습도 60±5% 또는 30±2°C/상대습도 65±5% (반투과 용기의 경우, 25±2°C/상대습도 40±5% 또는 30±2°C/상대습도 35±5%)	광선, 온도, 습도의 3조건을 설정	40±2°C/상대습도 75±5% 장기보존시험보다 15°C 이상 (반투과 용기의 경우, 40±2°C/상대습도 25% 이하)
보존조건 (냉장 / 냉동)	5±3°C / 20±5°C		25±2°C / 60±5°C
시험기간	신약 : 최소 12개월	검체의 특성 및 시험 조건에 따라 적절히 설정	6개월 이상
측정시기	시험개시, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36개월 등		시험개시, 3, 6, 9, 12 개월 등
시험항목	기준 및 시험방법에 설정한 전 항목	분해 산물 생성 유무, 그에 대한 물리 화학적 성질, 독성 및 약리 시험자료 등을 제출	장기보존시험의 기준
시험횟수	각 시험 항목별로 3회 이상		

The image shows a detailed stability test report for Eagle Vet products. It consists of a large table with multiple columns and rows. The columns include product information (e.g., 'Eagle Vet - 1000mg/500ml', 'Eagle Vet - 1000mg/100ml'), test conditions (e.g., '25±2°C/상대습도 60±5%', '40±2°C/상대습도 75±5%'), and test results for various parameters (e.g., 'pH', '투과율', '외관', '분해 산물'). The data is presented in a grid format, with rows representing different test points and columns representing different parameters. The report also includes a header section with product details and a footer with the Eagle Vet logo.

<동물용의약품의 안정성시험기준 및 시험결과(12개월)>

- 안정성시험 계획은 (주)이글벳과 협의를 통해 진행하였으며, 의약품(동물용의약품) 안정성시험 기준에 따라 수행되었음.
- 안정성시험의 목적은 의약품 등의 저장 조건하에서 사용기간(또는 유효기간)을 설정하기 위하여 장기간에 걸쳐 의약품의 물리화학 및 생물학적 안정성을 입증하기 위함임.
- 안정성 시험 항목 및 기준은 다음과 같으며, 기준의 설정 근거는 동물용의약품공정서 주사제의 시험기준에 따름.

8. 시험 항목 및 기준(Test items & Specifications)

검사항목	허용기준
성상	백색 또는 미황색의 분말
pH	0.5 - 1.5 (100mg/5mL 용해보조제 희석)
확인시험 (HPLC)	HPLC시험법에 따라 측정할 때 자외부흡광광도계에서 표준품의 주피크 유지시간이 같아야 한다.
함량 (C-nucleoside adenosine analogue)	90.0% ~120.0%
질량편차시험	개개 중량의 편차가 평균 중량의 10.0% 이하
무균시험	무균이어야 한다.
엔도톡신시험	40 EU/mL 이하
수분	2.0% 이하

검사항목	허용기준
성상	무색 또는 미황색의 투명한 액체
pH	0.5 - 1.5
비중	1.000 - 1.150 (20°C)
주사제 실용량시험	5.0 mL 이상
무균시험	무균이어야 한다.
불용성 이물시험	불용성 이물이 없어야 한다.
주사제의 불용성 미립자시험	용기 당 10 µm 이상이 6,000개 이하, 용기 당 25 µm 이상이 600 개 이하

<동물용의약품의 안정성시험 항목 및 기준(위:분말, 아래:주사용매)>


3) 동물용의약품 독성시험(만성독성시험) 수행 및 결과 확인

- 동물용의약품 제출자료와 현황은 다음과 같음.

번호	시험항목		시험물질	비고(현황)
1	독성시험	급성독성시험	유효성분, 완제의약품	완료
2		유전독성시험	유효성분	완료
3		피부감작성시험	완제의약품	완료
4		만성독성시험	완제의약품	완료(본사업 추진)
5		생식독성시험	완제의약품	농림축산검역본부 검토, 제외
6	유효성평가	In-vitro	유효성분	완료
7		약물동태	완제의약품	완료
8		대상동물안전성	완제의약품	실험완료 (보고서 작성 중)
9		대상동물효능	완제의약품	진행 중 (75%)

<동물용의약품의 독성시험 및 유효성평가 항목>

- 본 과제를 통해 수행한 독성시험은 만성독성시험(랫드)로 동물용의약품 비임상시험실시기 관인 DT&CRO에서 진행하였음.
- 독성시험 용역계약 체결(DT&CRO)



비임상시험 용역계약서

[과제명 : 동물용의약품 설치류 13주 반복독성시험]

시험 의뢰자 : ㈜유넷
시험 기관 : ㈜디티앤씨알오

ONE-STOP TOTAL CRO
비임상/분석/생물/임상인허가
www.dtcro.com

ONE-STOP TOTAL CRO
비임상/분석/생물/임상인허가
www.dtcro.com

㈜유넷 (이하 '갑')과 주식회사 디티앤씨알오 (이하 '을')는 다음과 같은 조건으로 용역 계약을 체결한다.

제 1 조 연구용역 대상
연구용역은 "갑"에서 동물용의약품 설치류 13주 반복독성시험으로 한다.
1. 조제물분석 Validation
2. 4주 용량설정시험
3. 13주 반복투여독성시험+4주 회복

제 2 조 연구용역의 목적
연구용역의 목적은 "을"이 "갑"의 동물용의약품 설치류 13주 반복독성시험에 대한 비임상시험을 위탁받아 수행하고, 이를 통하여 "갑"의 연구수행에 적정한(적합한) 결과물을 확보하는데 있다.

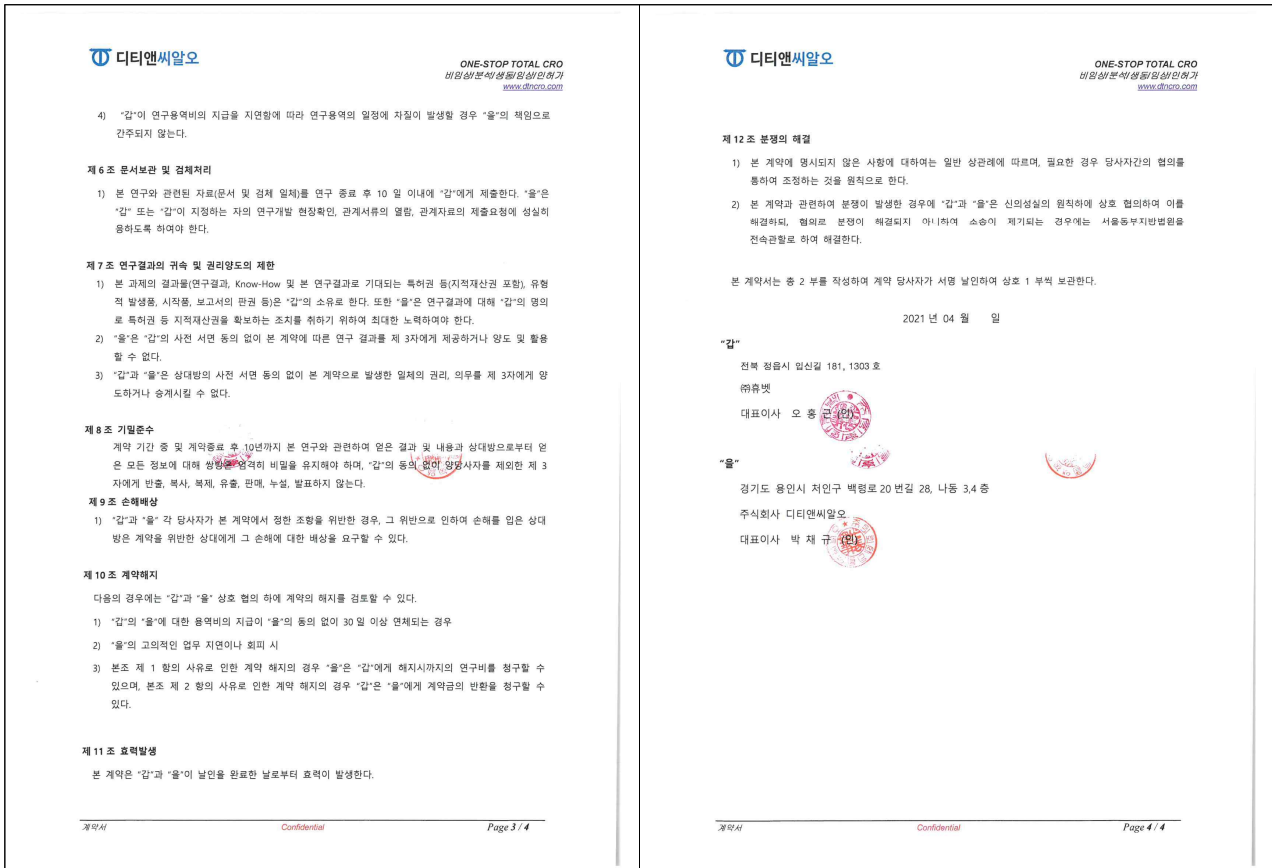
제 3 조 용역비용
"갑"은 "을"에게 지급하기로 한 연구비 총액 일억오천만원정 [₩ 150,000,000(VAT 별도)]을 다음과 같이 지급한다.

구분	연구비(VAT 별도)	지급시기
계약금 (30%)	45,000,000 원	계약시 총액의 30% 지급
중도금 (40%)	60,000,000 원	4주 용량설정시험 최종보고서(안) 제출시 총액의 40% 지급
잔금 (30%)	45,000,000 원	최종보고서 발행 후 총액의 30% 지급
총액	150,000,000 원	

[입금계좌 : 하나은행 346-910014-87704, 예금주 : ㈜디티앤씨알오]

제 4 조 용역기간
1) "본 과제"의 용역기간은 [2021년 10월 04일] [20]일부터 [2022년 02월 28일]까지 정한다.
2) 본조 제 1)항의 용역기간에도 불구하고 "본 과제"가 조속히 성공적으로 완료될 시에는 "갑"과 "을" 상호 합의 하에 완료일로서 용역업무를 종료한다.
3) 본조 제 1)항의 기간이 경과하여도 본 용역업무가 완료되지 못했을 시에는 "갑"과 "을" 상호 합의 하에 기간을 연장할 수 있다.

제 5 조 용역업무절차
1) "갑"과 "을"은 본 업무 착수 전에 충분한 협의를 한다.
2) "을"은 연구용역의 시작부터 종료까지 전 과정의 진행상황을 "갑"이 지정한 사람에게 말해서 당사간에 업무의 효율성을 높이고자 한다.
3) 원활한 연구수행을 위하여 "갑"은 "을"에게 시험의 수행에 필요한 정보 및 시험물질을 제공한다.



① 용량결정시험(DRF) 시험계획 및 시험수행 결과

- 시험의 목적은 시험물질인 GS-441524를 암수 랫드에 1일 1회, 4주간 반복 피하투여하였을 때 나타나는 독성반응과 안전성을 평가하고, 13주 반복독성시험의 용량설정에 참고자료를 확보하기 위함임.
- 시험계획은 통상적으로 랫드에 피하로 투여가능한 최대주입량인 5mL/kg을 기준으로 하였으며, 이때 GS-441524는 투여용매에 최대 20mg/mL을 녹일 수 있어 최대 투여용량을 100mg/kg 으로 하고 공비를 2로 하여 25, 50mg/kg을 저용량, 중용량 군으로 설정하였음.

2.5.1. 군설정

군	투여용량 ^{하)} (mg/kg/day)	투여액량 ^{바)} (mL/kg)	동물수(개체번호)	
			수컷	암컷
G1 대조군	0	5/2.5	5 (1101-1105)	5 (2101-2105)
G2 저용량군	25/12.5	5/2.5	5 (1201-1205)	5 (2201-2205)
G3 중용량군	50/25	5/2.5	5 (1301-1305)	5 (2301-2305)
G4 고용량군	100/50	5/2.5	5 (1401-1405)	5 (2401-2405)

하) 투여 1-10 일에 25, 50 및 100 mg/kg/day, 투여 11-28 일에 12.5, 25 및 50 mg/kg/day 로 투여
 바) 투여 1-10 일에 5 mL/kg, 투여 11-28 일에 2.5 mL/kg 으로 투여

<용량결정시험의 군설정 및 투여용량>

- 주사용매의 특성(pH 2.0 이하)으로 인하여 투여부위에 대한 자극이 예상되어 투여부위를 경배부를 좌우(좌 4곳, 우 3곳)로 나누어 분할 투여 하였음.(동일 투여 부위 7일 간격)

- 관찰 및 검사 항목은 일반증상관찰, 체중 측정, 사료섭취량 및 음수량 측정, 임상병리검사, 부검 및 병리조직 검사 등을 포함하였음.
- 시험수행 10일차에 투여부위 괴사 및 궤양이 유효성분의 용량에 관계 없이 심각한 수준으로 발생하여 투여용량을 기존 5mL/kg에서 2.5mL/kg으로 변경하여 시험을 수행하였음.



Dt&CRO

시험계획서 변경기록서
Protocol Amendment

GS-441524의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4주 반복 피하투여 용량결정시험

시험번호: DTN210315
 변경번호: 1
 변경일자: 2021.05.21
 시험기관: ㈜디앤씨알오 비임상센터
 우 17042 경기도 용인시 처인구 용인로 154 번길 46, 4동 비임상센터(유병동)
 우 17042 경기도 용인시 처인구 백현로 20 번길 28, 나동 4동(유병동)

시험의뢰자: ㈜유넷
 우 56212 전라북도 정읍시 입신길 181, 한국생명공학연구원 전북분원 바이오이노베이션센터 1303호

시험책임자: 한중덕 (2021.05.21) 날짜
 ㈜디앤씨알오 비임상센터

운영책임자: 김광정 (2021.05.21) 날짜
 ㈜유넷

시험의뢰자 (또는 모니터): 최한영 (2021.05.21) 날짜
 ㈜유넷 기업부설연구소 연구원

CONFIDENTIAL Page 1/2

Dt&CRO
Study No.: DTN210315
Protocol Amendment

1. 변경사유 : 투여 10 일까지의 시험 결과, 투여부위에서 종상(괴사, 궤양, 궤양 등)이 심하게 관찰되어 투여용량 및 투여역량을 다음과 같이 변경한다.

페이지 10 :

2. 시험재료 및 방법

2.5.1 군설정 및 투여

2.5.1.1 군설정

군	투여용량 A (mg/kg/day)	투여역량 B (mL/kg)	동물수(개체번호)	
			수컷	암컷
G1 대조군	0	5/2.5	5 (1101-1105)	5 (2101-2105)
G2 저용량군	25/12.5	5/2.5	5 (1201-1205)	5 (2201-2205)
G3 중용량군	50/25	5/2.5	5 (1301-1305)	5 (2301-2305)
G4 고용량군	100/50	5/2.5	5 (1401-1405)	5 (2401-2405)

※ 투여 1-10 일에 25.50 및 100 mg/kg/day, 투여 11-28 일에 12.5, 25 및 50 mg/kg/day 로 투여
 ※ 투여 1-10 일에 5 mL/kg, 투여 11-28 일에 2.5 mL/kg 으로 투여

2.5.2.2 투여용량 설정

본 시험의 투여용량은 시험의뢰자와의 협의에 따라, 시험물질의 존재특성 상 투여가능한 최대 투여용량인 100 mg/kg/day 를 고용량으로 설정하고, 공비 2 를 적용하여 50 및 25 mg/kg/day 를 중용량 및 저용량으로 설정한다. 투여 10 일까지의 시험 결과, 투여부위에서의 종상(괴사, 궤양 등)이 심하게 관찰되어 투여 11일부터 저용량, 중용량 및 고용량군의 투여용량을 각각 12.5, 25 및 50 mg/kg/day 로, 투여역량을 2.5 mL/kg 으로 낮춰서 설정한다. 대조군에는 시험물질 투여군과 동일한 역량의 투여제를 투여한다.

Page 2/2

<용량결정시험의 투여부위 괴사/궤양 발생 사진 및 변경기록서>

요약

본 시험은 시험물질인 GS-441524를 Sprague-Dawley 랫드에 4주간 1일 1회 반복 피하투여 시 나타나는 독성반응과 안전성을 평가하고 반복투여 독성시험의 용량설정에 참고자료로 활용하기 위하여 실시하였다.

군구성은 시험물질 GS-441524를 25/12.5, 50/25 및 100/50 mg/kg/day 투여군(투여용량: 투여 1-10일에 25, 50 및 100 mg/kg/5 mL/day, 투여 11-28일에 12.5, 25 및 50 mg/kg/2.5 mL/day로 투여) 및 대조군[10% EtOH, 60% Propylene glycol (PG) 및 10% 1 N HCl 수용액 (pH 1.5-1.8)]으로 구성하고, 군당 암수 각 5마리에 4주간 반복 피하투여 [경배부를 좌우(좌측 4곳, 우측 3곳)로 나누어 투여부위 당 약 2.0 cm 간격으로 분할 투여 (동일 부위 7일 간격으로 총 4회 투여)] 하였다.

관찰기간 동안, 일반증상 관찰, 체중 및 사료섭취량 측정을 실시하였고, 관찰기간 종료 후 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 부검 및 장기의 중량 측정을 실시하였다.

본 시험에서 사망동물은 관찰되지 않았고, 체중, 사료섭취량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 및 장기의 중량 측정 결과에서 시험물질의 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다.

일반증상 관찰 결과, 암수 대조군, 25/12.5, 50/25 및 100/50 mg/kg/day 투여군에서 투여기간에 주로 투여부위에서 가피형성(crust formation)이 높은 빈도로 지속적으로 관찰되었고, 궤양(ulceration)이 일부 개체에서 산발적으로 관찰되었다.

부검 결과, 투여부위에서의 가피(crust), 물질 저류(retention, yellow, black, green or brown) 및 궤양(ulceration)이 암수 대조군, 25/12.5, 50/25 및 100/50 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다

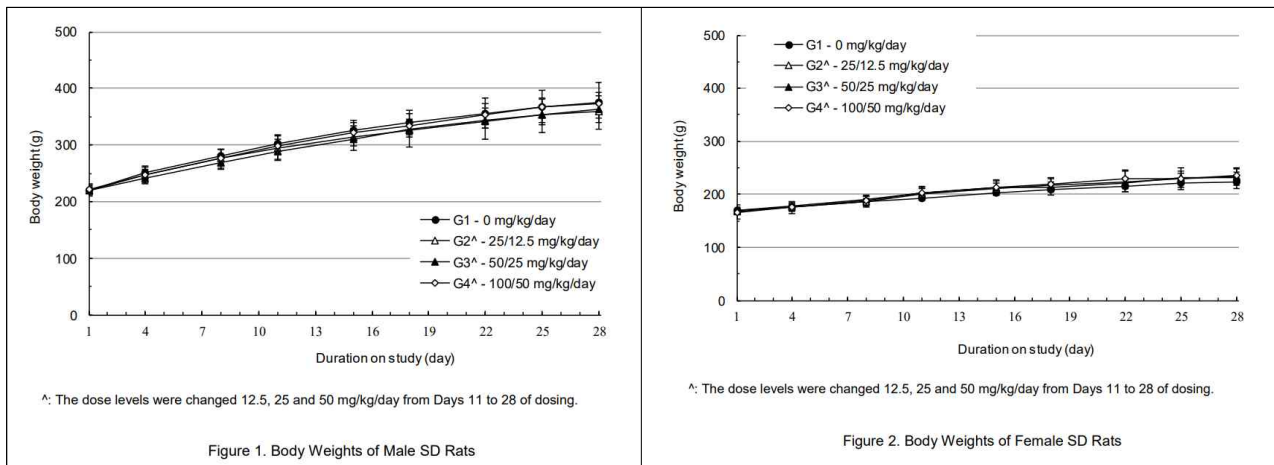
상기의 변화들은 대조군을 포함하여 시험물질 투여군 암수 모두에서 용량상관성이 없이 관찰되었다.

이는 주로 시험물질의 조제 특성상 투여부위 당 낮은 pH (2.0 이하) 조제물의 과량 투여에 의한 투여부위에서의 국소자극에 의한 영향으로 사료된다.

본 시험에서 시험물질의 투여와 관련된 전신독성은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로부터, 반복 피하투여 독성시험의 고용량은 조제물의 투여부위에서의 국소자극을 최소화(투여액량을 3 mL/kg/day)하면서도 최대한 투여가능한 투여용량인 **40 mg/kg/day를 고용량으로 설정**하는 것이 타당할 것으로 판단한다.

- 용량결정시험결과 체중변화량은 대조군과 투약군 모두에서 유의적인 차이를 보이지 않았고, 정상적인 체중 증가를 보였음



<용량결정시험의 체중변화량(좌:수컷, 우:암컷)>

- 용량결정시험기간 동안 사료섭취량은 수컷 약 30g, 암컷 약 20g으로 대조군과 투약군에서 유의적인 차이를 보이지 않았음.

Sex Male		(g/day)				
Group / Dose [^] (mg/kg/day)		Week				
		0	1	2	3	4
G1 0	Mean	30.4	30.1	31.6	31.7	31.5
	S.D.	2.8	1.5	2.1	2.3	2.6
	N	5	5	5	5	5
G2 25/12.5	Mean	28.5	29.5	30.6	30.2	30.4
	S.D.	2.4	2.0	2.3	1.9	1.6
	N	5	5	5	5	5
G3 50/25	Mean	28.3	28.0	29.3	30.1	30.5
	S.D.	2.1	2.4	2.0	1.6	1.6
	N	5	5	5	5	5
G4 100/50	Mean	32.3	29.5	31.6	32.1	32.8
	S.D.	3.2	1.9	1.1	0.9	0.8
	N	5	5	5	5	5

Sex Female		(g/day)				
Group / Dose [^] (mg/kg/day)		Week				
		0	1	2	3	4
G1 0	Mean	19.5	21.0	22.5	23.0	23.3
	S.D.	4.6	0.5	0.9	0.8	1.0
	N	5	5	5	5	5
G2 25/12.5	Mean	19.6	20.6	23.0	22.4	23.4
	S.D.	3.9	2.1	1.8	1.7	2.0
	N	5	5	5	5	5
G3 50/25	Mean	20.7	24.4	23.3	34.7	25.7
	S.D.	1.8	8.6	2.6	24.9	4.5
	N	5	5	5	5	5
G4 100/50	Mean	18.4	20.7	23.1	23.5	24.5
	S.D.	4.8	0.9	1.2	1.2	1.9
	N	5	5	5	5	5

[^]: The dose levels were changed 12.5, 25 and 50 mg/kg/day from Days 11 to 28 of dosing.

<용량결정시험의 체중변화량(위:수컷, 아래:암컷)>

- 용량결정시험기간 동안 임상증상을 평가하였을 때 초기 2~3일 동안 육안적으로 관찰되는 증상은 없었으나, 대조군과 투약군 모두에서 유효성분의 용량에 관계없이 주사부위 궤양 및 괴사가 발생하였음.

Group / Dose ^A (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
G1 0	5	NOA	5	5	2	2						1	1	1	1			
		Crust formation (injection site)			3	3	5	5	5	5	5	5	4	4	4	5		
		Ulceration (injection site)														1		
G2 25/12.5	5	NOA	5	5	1	1	1	1			1	1	1	1				
		Crust formation (injection site)			4	4	4	4	5	5	4	4	4	4	4	4		
		Ulceration (injection site)													1	1		
G3 50/25	5	NOA	5	5	4						1	1	3	3	3			
		Crust formation (injection site)			1	5	5	5	5	5	5	5	4	2	2	2		
		Ulceration (injection site)																
G4 100/50	5	NOA	5	5	5	3	4	4	3	3	2	3	3	3	3			
		Crust formation (injection site)				2	1	1	2	2	3	2	2	2	2	2		
		Ulceration (injection site)												1	1	2		
Group / Dose ^A (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
G1 0	5	NOA	5	5														
		Crust formation (injection site)			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
		Ulceration (injection site)											1	2	2	2	2	2
G2 25/12.5	5	NOA	5	5														
		Crust formation (injection site)			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
		Ulceration (injection site)												1	1	1	1	1
G3 50/25	5	NOA	5	5	3						1	1	1	1	1	2	1	1
		Crust formation (injection site)			2	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4
		Ulceration (injection site)																
G4 100/50	5	NOA	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
		Crust formation (injection site)			4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5
		Ulceration (injection site)											1	1	2	2	3	2
		Soiled hypogastric region															1	

<용량결정시험의 임상증상 관찰 결과(좌:수컷, 우:암컷)>

- 용량결정시험 종료 후 채취한 혈액에 대한 혈액검사 결과(Complete blood count)는 아래와 같으며, 암수 모두에서 독성학적인 변화는 관찰되지 않았음.

Group / Dose ^A (mg/kg/day)		RBC ×10 ¹² /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PLT ×10 ⁹ /μL	MPV fL
G1 0	Mean	7.65	14.6	41.6	54.4	19.1	35.1	1302	7.3
	S.D.	0.29	0.4	1.1	1.0	0.5	0.2	121	0.1
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
G2 25/12.5	Mean	7.45	14.4	40.8	54.9	19.4	35.3	1527	7.4
	S.D.	0.97	1.8	4.9	0.8	0.3	0.4	491	0.2
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
G3 50/25	Mean	7.52	14.5	41.4	55.0	19.3	35.1	1350	7.2
	S.D.	0.42	0.8	2.3	1.4	0.5	0.2	215	0.2
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
G4 100/50	Mean	7.63	14.9	42.2	55.5	19.5	35.2	1322	7.3
	S.D.	0.53	0.5	1.6	2.9	1.1	0.4	94	0.1
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
Group / Dose ^A (mg/kg/day)		RET %	WBC ×10 ³ /μL	NEU %	LYM %	MONO %	EOS %	BASO %	
G1 0	Mean	4.03	11.48	21.6	68.6	8.7	0.8	0.3	
	S.D.	0.54	3.39	6.6	6.5	1.0	0.4	0.0	
	N	5	5	5	5	5	5	5	
G2 25/12.5	Mean	4.25	12.29	22.3	69.1	7.7	0.7	0.1 **	
	S.D.	1.11	2.72	13.7	14.2	0.8	0.3	0.1	
	N	5	5	5	5	5	5	5	
G3 50/25	Mean	3.93	14.04	26.6	64.3	7.6	1.3	0.2	
	S.D.	0.70	5.31	11.8	11.6	1.9	1.0	0.1	
	N	5	5	5	5	5	5	5	
G4 100/50	Mean	3.82	9.23	20.8	68.7	9.2	1.0	0.2	
	S.D.	0.43	2.29	6.2	7.0	1.4	0.4	0.1	
	N	5	5	5	5	5	5	5	
Group / Dose ^A (mg/kg/day)		RBC ×10 ¹² /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	PLT ×10 ⁹ /μL	MPV fL
G1 0	Mean	6.33	12.9	36.8	59.6	20.7	34.9	1308	7.5
	S.D.	1.73	3.1	7.4	7.1	1.2	1.9	184	0.3
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
G2 25/12.5	Mean	7.54	14.7	40.9	54.2 #	19.5	35.9	1268	7.3
	S.D.	0.33	0.9	1.8	0.3	0.4	0.5	219	0.1
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
G3 50/25	Mean	7.41	14.6	41.1	55.6	19.7	35.5	1343	7.2
	S.D.	0.65	0.5	1.2	3.7	1.2	0.4	165	0.2
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
G4 100/50	Mean	6.98	13.9	39.7	57.2	20.0	34.9	1575	7.4
	S.D.	0.71	0.6	1.7	4.8	1.5	0.6	159	0.2
	N	5	5	5	5	5	5	5	5
Group / Dose ^A (mg/kg/day)		RET %	WBC ×10 ³ /μL	NEU %	LYM %	MONO %	EOS %	BASO %	
G1 0	Mean	10.37	5.65	25.9	62.5	9.5	1.9	0.2	
	S.D.	12.52	0.91	3.3	5.9	4.1	0.9	0.0	
	N	5	5	5	5	5	5	5	
G2 25/12.5	Mean	4.23	7.56	24.0	66.3	7.6	1.9	0.2	
	S.D.	0.58	0.82	6.6	8.7	1.9	0.4	0.1	
	N	5	5	5	5	5	5	5	
G3 50/25	Mean	4.04	8.48 **	22.4	68.5	7.0	1.8	0.3	
	S.D.	1.29	1.68	8.6	8.1	2.2	0.4	0.2	
	N	5	5	5	5	5	5	5	
G4 100/50	Mean	7.70	8.74 **	28.4	60.0	9.8	1.5	0.3	
	S.D.	5.49	1.29	5.7	3.2	2.9	0.6	0.1	
	N	5	5	5	5	5	5	5	

<용량결정시험의 혈액검사 결과(좌:수컷, 우:암컷)>

- 용량결정시험 종료 후 채취한 혈액에 대한 혈액화학검사 결과는 아래와 같으며, 암수 모두에서 독성학적인 변화는 관찰되지 않았음.

Sex Male								Sex Female							
Group / Dose [△] (mg/kg/day)		AST U/L	ALT U/L	ALP U/L	T-BIL mg/dL	T-CHO mg/dL	TG mg/dL	Group / Dose [△] (mg/kg/day)		AST U/L	ALT U/L	ALP U/L	T-BIL mg/dL	T-CHO mg/dL	TG mg/dL
G1 0	Mean	70.6	34.8	424.3	0.00	89	31	G1 0	Mean	79.1	28.9	272.0	0.01	74	12
	S.D.	8.4	9.9	72.4	0.00	12	11		S.D.	11.7	7.4	46.4	0.02	8	3
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G2 25/12.5	Mean	72.1	30.1	413.1	0.01	84	24	G2 25/12.5	Mean	85.4	30.1	296.3	0.03	74	15
	S.D.	19.6	4.5	51.9	0.02	5	4		S.D.	13.3	4.3	46.5	0.02	7	2
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G3 50/25	Mean	71.3	29.8	397.9	0.02	85	28	G3 50/25	Mean	80.6	31.6	364.0	0.03	98	14
	S.D.	14.9	3.5	68.1	0.03	2	2		S.D.	15.1	4.8	77.0	0.02	6	4
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G4 100/50	Mean	66.2	28.4	408.6	0.02	93	26	G4 100/50	Mean	81.3	27.4	302.0	0.01	79	13
	S.D.	7.6	3.3	51.7	0.01	13	14		S.D.	12.4	2.8	87.6	0.02	8	2
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5

Group / Dose [△] (mg/kg/day)		GLU mg/dL	BUN mg/dL	CREA mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	AVG ratio	Group / Dose [△] (mg/kg/day)		GLU mg/dL	BUN mg/dL	CREA mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	AVG ratio
G1 0	Mean	149	15.4	0.45	5.6	2.1	0.61	G1 0	Mean	123	18.4	0.41	5.6	2.2	0.66
	S.D.	18	2.2	0.05	0.2	0.1	0.06		S.D.	16	3.0	0.02	0.3	0.3	0.10
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G2 25/12.5	Mean	140	15.9	0.44	5.6	2.1	0.61	G2 25/12.5	Mean	107	20.0	0.45	5.7	2.4	0.70
	S.D.	19	2.0	0.02	0.3	0.2	0.06		S.D.	7	1.4	0.03	0.2	0.2	0.08
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G3 50/25	Mean	137	17.1	0.41	5.6	2.1	0.62	G3 50/25	Mean	114	17.8	0.43	5.9	2.3	0.64
	S.D.	11	1.4	0.05	0.3	0.1	0.04		S.D.	7	1.6	0.03	0.2	0.2	0.05
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G4 100/50	Mean	145	17.2	0.45	5.7	2.2	0.62	G4 100/50	Mean	108	19.9	0.41	5.4	2.1	0.63
	S.D.	19	1.6	0.04	0.3	0.1	0.05		S.D.	12	2.1	0.07	0.2	0.1	0.03
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5

[△]: The dose levels were changed 12.5, 25 and 50 mg/kg/day from Days 11 to 28 of dosing.

<용량결정시험의 혈액화학검사 결과(좌:수컷, 우:암컷)>

- 용량결정시험 종료 후 장기중량을 측정하였으며, 암수 모두에서 독성학적인 변화는 관찰되지 않았음.

Sex Male								Sex Female							
Group / Dose [△] (mg/kg/day)		Body weight	Brain	Heart	Liver	Spleen	Kidney	Group / Dose [△] (mg/kg/day)		Body weight	Brain	Heart	Liver	Spleen	Kidney
G1 0	Mean	346.3	2.01	1.21	11.20	0.85	2.47	G1 0	Mean	206.6	1.86	0.88	6.39	0.68	1.68
	S.D.	33.5	0.10	0.09	1.07	0.02	0.22		S.D.	11.0	0.07	0.04	0.45	0.17	0.07
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G2 25/12.5	Mean	331.9	1.98	1.23	10.61	0.92	2.48	G2 25/12.5	Mean	216.0	1.89	0.87	6.60	0.69	1.68
	S.D.	28.3	0.11	0.04	1.64	0.18	0.17		S.D.	9.2	0.06	0.04	0.37	0.07	0.19
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G3 50/25	Mean	332.9	1.98	1.15	10.40	0.89	2.48	G3 50/25	Mean	217.3	1.84	0.89	6.85	0.68	1.77
	S.D.	13.6	0.11	0.12	0.50	0.07	0.19		S.D.	12.7	0.07	0.11	0.48	0.10	0.15
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5
G4 100/50	Mean	344.4	1.92	1.25	10.76	0.87	2.44	G4 100/50	Mean	217.5	1.86	0.89	6.91	0.82	1.78
	S.D.	15.2	0.05	0.10	0.81	0.07	0.13		S.D.	15.1	0.04	0.07	0.62	0.10	0.20
	N	5	5	5	5	5	5		N	5	5	5	5	5	5

[△]: The dose levels were changed 12.5, 25 and 50 mg/kg/day from Days 11 to 28 of dosing.

<용량결정시험의 장기중량 측정 결과(위:수컷, 아래:암컷)>

- 용량결정시험 종료 후 부검을 진행하였으며, 주사부위의 괴사 및 염증반응 등이 확인되었고 그 외 특이적인 반응은 확인되지 않았음.

Sex: Male		Group / Dose [^] (mg/kg/day)			
Necropsy findings		G1	G2	G3	G4
		0	25/12.5	50/25	100/50
Number of animals		5	5	5	5
Number of sacrificed animals		5	5	5	5
Sex: Male					
Injection site	Crust	5	4	4	2
	Hard	1	0	0	0
	Retention (yellow, black or green material)	3	4	5	5
	Ulceration	1	1	1	1
Liver	Adhesion	0	0	0	1
	No remarkable findings	0	1	0	0
Sex: Female					
Injection site	Crust	4	5	5	2
	Retention (yellow, black or brown material)	3	2	1	5
	Ulceration	3	0	2	2
Liver	Adhesion	0	0	2	0
Uterus	Cyst	0	0	0	1
Adrenal gland	Spot	1	0	0	0
No remarkable findings		0	0	0	0

[^]: The dose levels were changed 12.5, 25 and 50 mg/kg/day from Days 11 to 28 of dosing.

<용량결정시험의 부검 결과(위:수컷, 아래:암컷)>

- ② 시험물질의 조제물 분석법 밸리데이션 및 안정성 확인 시험계획 및 시험수행 결과
- 시험물질의 조제물에 대한 분석법 보증을 위한 밸리데이션 및 안정성 확인시험을 수행하였음.
 - 분석법 보증을 위한 밸리데이션은 시스템 적합성, 직선성, 특이성, 일내 재현성, 균질성 및 품질관리를 확인하였고, 조제물을 실온조건(1-30℃)에서 4시간(투약시간 동안 물질의 안정성확인), 냉장(2~8℃)에서 3일, 8일간(조제물 조제 후 보관기간 동안 물질의 안정성확인) 조제물의 안정성을 확인하였음.
 - 분석법 밸리데이션에 대한 항목 및 기준은 아래와 같음.

<p>4. 조제물 분석법 밸리데이션 항목</p> <p>4.1. 시스템 적합성(System suitability)</p> <p>QC 시료를 전처리 후 6회 반복 주입하여 정밀성을 산출하였다. 판정기준은 피크면적과 retention time의 정밀성이 5% 이내인 것으로 하였다.</p> <p>4.2. 직선성(Linearity)</p> <p>검량선 시료를 각 농도별로 1회 측정하여 분석물질의 농도와 피크면적의 상관계수를 산출하였다. 판정기준은 상관계수 r=0.9950 이상, 각 농도에서의 정확성은 85-115%로 하였다.</p>
--

4.3. 특이성(Specificity)

이동상, 희석용액, 부형제 및 검량선 최저농도 표준용액을 확립된 분석조건에 따라 각 1회 측정하였다. 판정기준은 분석물질의 피크가 정량에 충분한 형상을 나타내며, 분석물질과 동일한 retention time에서 간섭피크가 없는 것으로 간섭 성분은 정량한계 면적의 1/5 이하인 것으로 하였다.

4.4. 일내 재현성(Intra-day reproducibility)

각 농도별 조제물의 중층에서 3회 채취하여 샘플당 1회 측정하였다. 판정기준은 정량값의 정밀성은 10% 이하, 정확성은 85-115% 인 것으로 하였다.

4.5. 균질성(Homogeneity)

각 농도별 조제물의 상층, 중층 및 하층에서 각 3회 채취하여 각 1회 측정하였다. 중층의 결과는 일내재현성 항목의 분석 결과 및 안정성 항목의 조제 직후 분석 결과(초기농도)로 사용하였다. 판정기준은 정량값의 정밀성은 10% 이하, 정확성은 85-115% 인 것으로 하였다.

4.6. 안정성(Stability)

4.6.1. 실온 안정성(Stability at room temperature)

각 농도별 조제물을 실온(1-30°C)에서 2 시간 이상 4 시간 이하 방치 후 중층에서 각 3회 채취하고 각 1회 측정하여 안정성을 확인하였다. 판정기준은 정량값의 정밀성은 10% 이하, 초기 농도에 대한 변동률은 초기 농도 기준 $\pm 15\%$ 이내로 하였다.

4.6.2. 냉장 안정성(Stability following storage under refrigeration at 2-8°C)

각 농도별 조제물을 냉장(2-8°C)에서 2 일 이상 8 일 이하 방치 후 중층에서 각 3회 채취하고 각 1회 측정하여 안정성을 확인하였다. 판정기준은 정량값의 정밀성은 10% 이하, 초기 농도에 대한 변동률은 초기 농도 기준 $\pm 15\%$ 이내로 하였다.

4.6.3. Auto-sampler내 안정성(Auto-sampler stability)

일내 재현성에서 사용한 시료를 auto-sampler 내에서 일정시간 이상 보관 후 측정하였다. 판정기준은 정량값의 정밀성은 10% 이하, 변동률은 초기 농도 기준 $\pm 15\%$ 이내로 하였다.

4.7. QC 샘플(Quality control)

QC 시료를 분석 종료 시에 3회 측정하였다. 판정기준은 분석결과의 정밀성은 10% 이하, 정확성은 85-115%로 하였다.

<조제물 분석법 밸리데이션 항목 및 판정 기준>

- 조제물 분석법 밸리데이션 및 안정성시험 결과 모든 밸리데이션 항목에 판정 기준을 만족 하였으며, 조제물의 안정성(실온 4시간, 냉장 3, 8일) 또한 확인 되었음.

- 조제물 분석법 밸리데이션 항목 중 시스템 적합성 결과 피크면적에 대한 정밀성은 1.40~3.46%, 머무름시간(retention time)dp 대한 정밀성은 0.02~0.04%로 판정기준인 5%이내로 확인되었음.

Table 1. System Suitability

Analyzed date	Classification	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	Mean	SD	Precision (%)
2021.07.05	Peak area	15,493	15,599	15,751	15,686	15,527	14,989	15,508	272	1.75
	Retention Time (min)	5.720	5.718	5.720	5.717	5.720	5.718	5.719	0.001	0.02
2021.07.06	Peak area	14,065	14,195	14,305	14,422	14,458	14,629	14,346	201	1.40
	Retention Time (min)	5.719	5.721	5.717	5.719	5.720	5.716	5.719	0.002	0.03
2021.07.08	Peak area	13,050	13,053	12,385	12,028	12,186	12,484	12,531	433	3.46
	Retention Time (min)	5.703	5.705	5.701	5.699	5.699	5.701	5.701	0.002	0.04
2021.07.13	Peak area	12,575	12,353	12,626	13,072	13,188	12,597	12,735	323	2.54
	Retention Time (min)	5.644	5.645	5.643	5.640	5.641	5.645	5.643	0.002	0.04

SD: standard deviation
Precision (%) = (standard deviation (SD) / mean) x 100

<조제물 밸리데이션 시스템적합성 결과>

- 조제물 분석법 밸리데이션 항목 중 직선성을 확인하기 위해 2, 5, 10, 50 및 100 µg/mL의 시료를 각 농도별로 측정하여 농도와 피크면적에 대한 상관계수(r)를 확인하였고, 상관계수 r=0.9995~1.0000, 각 농도별 정확성은 94.3~113.3%로 판정기준인 상관계수 r=0.9950 이상, 정확성 85~115%를 만족하였음.

Table 2. Linearity

Analyzed date	Nominal Concentration (µg/mL)	Peak area	Measured Concentration (µg/mL)	Accuracy (%)
2021.07.05	2	3,038	2.047	102.4
	5	7,386	4.828	96.6
	10	14,579	9.427	94.3
	50	80,012	51.266	102.5
	100	155,338	99.432	99.4
y = 1,563.9042x-163.7637, r = 0.9998, Weigh: None				
2021.07.06	2	3,045	2.202	110.1
	5	6,861	4.855	97.1
	10	14,456	10.134	101.3
	50	71,295	49.640	99.3
	100	143,993	100.170	100.2
y = 1,438.7196x-123.1957, r = 1.0000, Weigh: None				
2021.07.08	2	1,751	2.256	112.8
	5	6,229	5.665	113.3
	10	12,232	10.237	102.4
	50	61,564	47.808	95.6
	100	131,455	101.034	101.0
y = 1,313.0735x-1,210.4365, r = 0.9995, Weigh: None				
2021.07.13	2	2,466	2.079	104.0
	5	5,894	4.810	96.2
	10	12,682	10.217	102.2
	50	62,392	49.815	99.6
	100	125,492	100.079	100.1
y = 1,255.3700x-144.0456, r = 1.0000, Weigh: None				

Accuracy(%) = (measured concentration / nominal concentration) x 100

<조제물 밸리데이션 직선성 결과>

- 조제물 분석법 밸리데이션 항목 중 특이성을 확인하기 위해 이동상, 희석용액, 부형제 및 최저농도의 표준용액(2 µg/mL)을 측정하였으며, 시험물질의 피크가 해당 머무름시간 (retention time)에서 정량에 충분한 형상을 나타내었고 간섭 피크가 없는 것을 확인하였음.

Table 3. Specificity

Classification	Sample name	Peak area	% of standard peak area*
The lowest concentration of standard solution	Standard Solution 2 µg/mL	3,038	-
Mobile phase A	0.1% Formic acid in water	0	0
Mobile phase B	0.1% Formic acid in acetonitrile	0	0
Dilution solution	1% Trifluoroacetic acid in methanol	0	0
Vehicle	70% Propylene glycol (PG) 및 10% 0.5 N HCl 수용액 (pH 1.5-2.0)	0	0

* (control peak area + standard peak area) x 100

<조제물 밸리데이션 특이성 결과>

- 조제물 분석법 밸리데이션 항목 중 일내 재현성을 확인하기 위해 저농도 조제물 (0.1mg/mL)과 고농도 조제물(13.33mg/mL)에 대한 정량값의 정밀성은 각각 1.30%와 1.93%, 정확성은 각각 97.0%와 96.5%로 판정 기준인 정밀성 10% 이하, 정확성 85-115%를 만족하였음.

Table 4. Intra-day Reproducibility

Classification	Nominal concentration (mg/mL)	Measured concentration (mg/mL)			Mean (mg/mL)	SD (mg/mL)	Precision (%)	Accuracy (%)
		No. 1	No. 2	No. 3				
Low concentration	0.1	0.098	0.097	0.096	0.097	0.001	1.30	97.0
High concentration	13.33	12.787	12.663	13.141	12.864	0.248	1.93	96.5

SD: standard deviation
Precision (%) = (standard deviation (SD) / mean) x 100
Accuracy (%) = (mean of measured concentration / nominal concentration) x 100

<조제물 밸리데이션 일내 재현성 결과>

- 조제물 분석법 밸리데이션 항목 중 균질성을 확인하기 위해 저농도 조제물(0.1mg/mL)과 고농도 조제물(13.33mg/mL)에서 상층, 중층, 하층의 조제물을 채취하였고, 정량값의 정밀성은 각각 1.57%와 2.27%, 정확성은 각각 98.2%와 96.5%로 판정 기준인 정밀성 10% 이하, 정확성 85-115%를 만족하였음.

Table 5. Homogeneity

Classification	Nominal concentration (mg/mL)	Layer	Measured concentration (mg/mL)			Mean (mg/mL)	SD (mg/mL)	Precision (%)	Accuracy (%)
			No. 1	No. 2	No. 3				
Low concentration	0.1	Top	0.098	0.098	0.098	0.098	0.002	1.57	98.2
		Middle	0.098	0.097	0.096				
		Bottom	0.100	0.100	0.100				
High concentration	13.33	Top	12.512	12.737	12.520	12.860	0.292	2.27	96.5
		Middle	12.787	12.663	13.141				
		Bottom	13.348	13.116	12.915				

SD: standard deviation
Precision (%) = (standard deviation (SD) / mean) x 100
Accuracy (%) = (mean of measured concentration / nominal concentration) x 100

<조제물 밸리데이션 균일성 결과>

- 조제물 분석법 밸리데이션 항목 중 안정성을 확인하기 위해 저농도 조제물(0.1mg/mL)과 고농도 조제물(13.3mg/mL)을 실온 4시간, 냉장 3, 8일간 보관하였고, 각각에 대한 정밀성과 정확성은 판정기준인 10%와 85~115%를 만족하였음. 또한 초기농도에 대한 변동률은 판정기준인 ±15%를 만족하였음.

Table 6. Stability

Classification	Nominal concentration (mg/mL)	Storage condition	Measured concentration (mg/mL)			Mean (mg/mL)	SD (mg/mL)	Precision (%)	Variation (%)
			No. 1	No. 2	No. 3				
Low concentration	0.1	Initial	0.098	0.097	0.096	0.097	0.001	1.30	-
		Room temperature, 4 hrs	0.100	0.098	0.099	0.099	0.001	0.67	2.0
		Refrigerator, 2-8°C, 3 days	0.111	0.106	0.109	0.109	0.002	2.15	12.0
		Refrigerator, 2-8°C, 8 days	0.116	0.107	0.107	0.110	0.005	4.66	13.0
		Auto-sampler, 15°C, 25 hrs	0.096	0.094	0.097	0.095	0.002	1.77	-1.6
High concentration	13.33	Initial	12.787	12.663	13.141	12.864	0.248	1.93	-
		Room temperature, 4 hrs	13.182	13.025	12.556	12.921	0.326	2.52	0.4
		Refrigerator, 2-8°C, 3 days	13.952	14.256	13.945	14.051	0.178	1.26	9.2
		Refrigerator, 2-8°C, 8 days	13.905	14.098	13.989	13.997	0.097	0.69	8.8
		Auto-sampler, 15°C, 24 hrs	13.248	13.474	13.724	13.482	0.238	1.77	4.8

SD: standard deviation
 Precision (%) = (standard deviation (SD) / mean) x 100
 Variation (%) = [(mean of measured concentration after storage - mean of measured concentration immediately after dosing formulation preparation) / mean of measured concentration immediately after dosing formulation preparation] x 100

<조제물 밸리데이션 안정성 결과>

- 조제물 분석법 밸리데이션 항목 중 품질관리(QC) 샘플은 분석 종료시 3회 측정하였으며, 모든 QC 샘플은 정밀성 0.53~2.78%, 정확성 97.4~110.9%로 확인 되어 판정 기준인 정밀성 10% 이내, 정확성 85~115%를 만족하였음.

Table 7. QC Samples

Analyzed date	Nominal concentration (µg/mL)	Measured concentration (µg/mL)			Mean (µg/mL)	SD (µg/mL)	Precision (%)	Accuracy (%)
		No. 1	No. 2	No. 3				
2021.07.05	10	9.537	9.856	9.826	9.740	0.176	1.81	97.4
2021.07.06	10	10.144	10.013	10.559	10.239	0.285	2.78	102.4
2021.07.08	10	10.960	10.663	10.756	10.793	0.152	1.41	107.9
2021.07.13	10	11.025	11.142	11.097	11.088	0.059	0.53	110.9

SD: standard deviation
 Precision (%) = (standard deviation (SD) / mean) x 100
 Accuracy (%) = (mean of measured concentration / nominal concentration) x 100

<조제물 밸리데이션 안정성 결과>

③ 만성독성시험(13주 반복독성시험) 시험계획 및 시험수행 결과

- 시험의 목적은 시험물질인 GS-441524를 암수 랫드에 1일 1회, 13주간 반복 피하투여하였을 때 나타나는 독성반응과 안전성을 평가하고, 4주간의 회복기간을 설정하여 독성변화의 가역성 여부를 확인하기 위함임.
- 용량결정시험 결과를 토대로 만성독성시험(13주 반복독성시험, 4주 회복시험)에 대한 시험군 구성을 다음과 같이 설계하였음. 부형제에 대한 피부 자극에 대한 대조를 위해 음성 대조군을 추가로 설정하였음.

2.8. 군 구성 및 투여

2.8.1. 군 구성

군	투여용량 (mg/kg/day)	투여역량 (mL/kg/day)	동물수(개체번호)	
			수컷	암컷
G1 음성 대조군	0	3	10 (1101-1110) +5# (1111-1115)	10 (2101-2110) +5# (2111-2115)
G2 부형제 대조군	0	3	10 (1201-1210) +5# (1211-1215)	10 (2201-2210) +5# (2211-2215)
G3 저용량군	10	3	10 (1301-1310)	10 (2301-2310)
G4 중용량군	20	3	10 (1401-1410)	10 (2401-2410)
G5 고용량군	40	3	10 (1501-1510) +5# (1511-1515)	10 (2501-2510) +5# (2511-2515)

#: 회복군.

<동물용의약품의 만성독성시험 시험군 구성>

- 만성독성시험(13주 반복독성, 4주 회복시험)결과, 사망동물은 관찰되지 않았으며, 투여부위의 병변 및 비장의 비대 등이 관찰되었으나 주성분에 의한 독성반응이 아닌 주사용매에 대한 반응으로 확인되었음.
- 또한 4주간 회복시험을 통해 해당 증상이 회복되는 경향을 보였으며, 뉴클레오시드 유사체(C-adenosine nucleoside analogue)의 무독성량(NOEL)은 최대투여용량인 40mg/kg/day로 확인되었음.

요약

본 시험은 시험물질인 GS-441524를 Sprague-Dawley 랫드에 13주간 반복 피하투여 시 나타나는 독성반응과 그 안전성을 평가하고, 4주간의 회복기간을 설정하여 독성변화의 가역성 여부를 확인하기 위하여 실시하였다.

군구성은 시험물질 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군과 부형제 대조군[(70% Propylene glycol (PG) 및 10% 0.5 N HCl 수용액 (pH 1.5-2.0)] 및 음성 대조군(생리식염주사액)의 5개 군(군 당 암수 각 10마리)으로 구성하였다. 또한, 음성 대조군, 부형제 대조군 및 40 mg/kg/day 투여군에 군 당 암수 각 5마리씩 추가하여 13주간 투여 후 4주간의 회복기간을 두었다.

관찰기간 동안, 일반증상(상세증상 관찰 포함) 관찰, 체중 측정, 사료섭취량 측정, 기능검사, 안과학적 검사 및 요검사를 실시하였고, 관찰기간 종료 후 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 측정, 부검 및 병리조직학적 검사를 실시하였다.

본 시험에서 사망동물은 관찰되지 않았고, 체중 측정, 사료섭취량 측정, 기능검사, 안과학적 검사, 요검사 및 혈액생화학적 검사 결과에서도 시험물질의 투여와 관련된 독성학적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

일반증상 관찰 결과, 투여부위에서의 가피형성(crust formation) 또는 궤양(ulceration)이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군의 일부 개체들에서 투여기간에 용량상관성이 없이 산발적으로 관찰되었고, 4주 회복기간에 회복경향을 나타내었다.

혈액학적 검사 결과, 주시험군에서 총적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB) 및 헤마토크리트치(HCT)의 감소 또는 감소경향이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 부분활성트롬보플라스틴 시간(APTT)의 감소 또는 감소경향이 수컷 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 망상적혈구(RET) 및 총백혈구수(WBC)의 증가 또는 증가경향이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다.

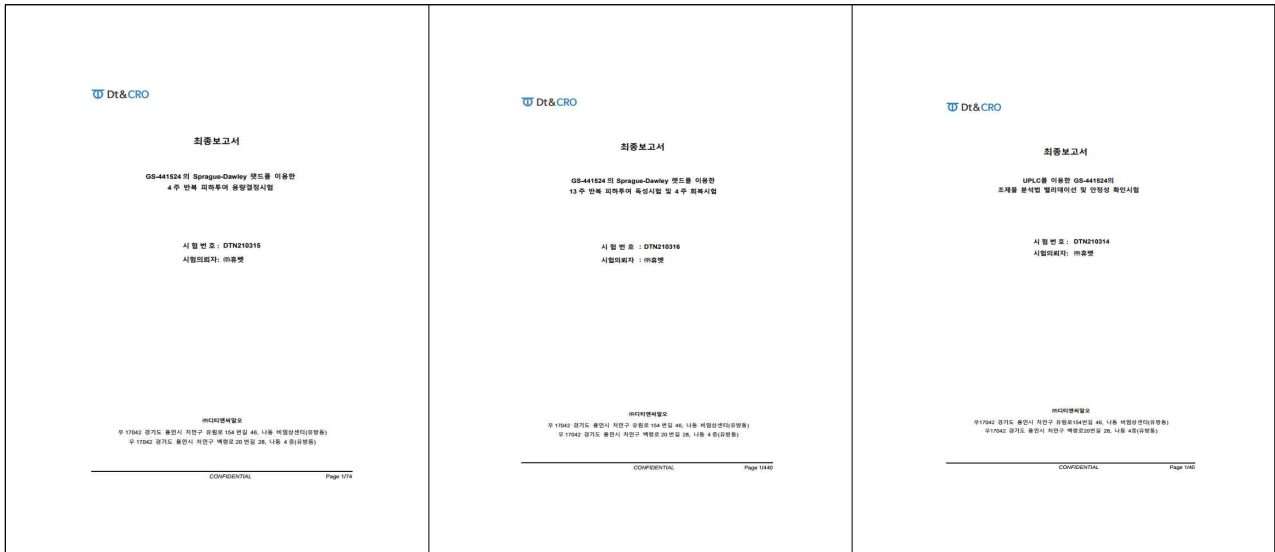
장기중량 측정 결과, 비장의 절대 및 상대중량의 증가 또는 증가경향이 주시험군의 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군과 회복군의 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다.

부검 결과, 투여부위에서 가피(crust) 또는 변색(discoloration)이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 황색 물질의 저류(retention)가 수컷 40 mg/kg/day 투여군에서, 비후(thickening) 또는 결절(nodule)이 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다. 상기의 변화들은 회복군의 암수 40 mg/kg/day 투여군에서는 관찰되지 않았다.

병리조직학적 검사 결과, 시험물질 투여와 관련된 변화가 투여부위, 대퇴골 및 골수, 비장 및 부신에서 관찰되었는데, 투여부위에서 부속기관 위축(atrophy, adnexal), 근육변성(degeneration, muscle), 섬유화(fibrosis), 출혈(hemorrhage), 편평세포 과다형성(hyperplasia, squamous cell), 단핵세포침윤(infiltrate, mononuclear cell), 피하조직 괴사(necrosis, subcutis), 고름물집(pustule) 및 궤양(ulcer), 대퇴골 및 골수에서 세포충실성증가(increased, cellularity), 비장에서 골수외조혈증가 (extramedullary hematopoiesis, increased), 부신에서 사구층 공포화(vacuolation, zona glomerulosa)가 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다. 상기의 변화들은 4주 회복기간 후에는 완전히 소실되거나 또는 경감되어 회복성이 인정되었다.

부형제 대조군 및 모든 시험물질 투여군의 투여부위에서 관찰된 변화들은 주로 시험물질의 조제 특성상 낮은 pH(2.0 이하) 조제물의 과량 투여에 의한 국소자극성에 의한 것으로 사료되며, 혈액학적 검사, 장기중량, 대퇴골, 골수 및 비장에서 관찰된 적혈구 계열 관련 변화들은 주로 부형제에 포함되어 있는 propylene glycol에 의한 영향으로 사료된다. 본 시험에서 시험물질의 투여와 관련된 독성학적 영향은 관찰되지 않았다.

이상으로, 본 시험 조건하에서 **GS-441524의 무독성량(NOAEL)은 암수 모두 40 mg/kg/day로 판단**한다.



<동물용의약품의 만성독성시험 최종보고서>

- 만성독성시험 결과 임상증상에서 사망동물은 관찰되지 않았으며, 투여부위에서의 가피형성 또는 궤양이 음성대조군을 제외한 모든 실험군에서 관찰되었고 용량상관성이 없이 산발적으로 관찰되었음. 또한 4주의 회복기간에도 관찰되었으나 발생빈도, 분포 및 정도로 보았을 때 암수 모두에서 회복성이 있었음. 결과적으로 조제물질의 용매 특성(pH 2.0이하)에 의한 국소자극성 변화로 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였음.
- 투여부위를 제외한 임상증상의 변화는 없었음. 세부관찰항목은 Body posture, Grooming, Vocalization, Piloerection, Color of skin, Cyanosis, Exophthalmos, Ptosis, Lacrimation, Salivation, Color of oral mucous membrane, Respiration rate, Tremor, Convulsion, Spontaneous activity, Stereotypy, Abnormal gait, Aggression, Alertness, Passivity, Touch response, Pain response, Pupil size, Pupil reflex 으로 모든 항목이 정상으로 확인 되었음.

Sex: Male																			
Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
G1 NC: 0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
G2 VC: 0	15	NOA Crust formation Ulceration	15	15	15	15	15	15	15	11	11	8	7	6	1	1	1	14	14
G3 10	10	NOA Crust formation Ulceration	10	10	10	10	10	10	10	8	8	8	6	6	4	4	1	6	6
G4 20	10	NOA Crust formation	10	10	10	10	10	10	10	7	7	5	5	3	2	3	5	5	7
G5 40	15	NOA Crust formation	15	15	15	15	15	15	15	12	13	12	8	4	5	3	2	3	7

Sex: Male																			
Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																
			15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28			
G1 NC: 0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
G2 VC: 0	15	NOA Crust formation Ulceration	1	1	1	1	1	1	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
G3 10	10	NOA Crust formation Ulceration	4	4	3	3	3	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	9	9
G4 20	10	NOA Crust formation Ulceration	4	4	4	3	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
G5 40	15	NOA Crust formation Ulceration	5	5	5	4	5	5	7	6	8	8	8	8	7	7	7	8	8

Sex: Male																			
Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																
			29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42			
G1 NC: 0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
G2 VC: 0	15	NOA Crust formation Ulceration	5	6	7	6	5	5	5	4	4	4	4	4	3	3	10	9	8
G3 10	10	NOA Crust formation Ulceration	2	2	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	4	4	8	7
G4 20	10	NOA Crust formation Ulceration	3	6	6	6	7	7	7	3	3	3	3	3	1	4	7	7	8
G5 40	15	NOA Crust formation Ulceration	9	11	11	9	9	9	9	10	10	10	10	10	6	6	6	4	4

Sex: Male																			
Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																
			43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56			
G1 NC: 0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
G2 VC: 0	15	NOA Crust formation Ulceration	3	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
G3 10	10	NOA Crust formation Ulceration	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
G4 20	10	NOA Crust formation Ulceration	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	4	4	4	4	3	6	6
G5 40	15	NOA Crust formation Ulceration	6	9	9	8	8	8	11	10	10	10	11	11	11	10	10	11	11

NOA: No observable abnormality, NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Sex: Male		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day															
G1	NC:0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	2	3	3	3	3	3	3	9	9	9	9	9	8	8	8	7	7
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	4	4	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	5	3	5	5	5	4	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	10	8	10	11	11	11	11	10	9	10	10	11	11	11	11	11	11

Sex: Male		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day															
G1	NC:0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	8	8	8	8	8	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	1	1	1	1	1	1	1
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	4	4	4
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	10	10	10	10	10	10	11	11	11	11	8	8	8	8	8	8	8

NOA: No observable abnormality, NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Sex: Male		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day							
G1	NC:0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	3	3	3	3	3	5	8	8	
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	1	1	1	1	2	2	7	7	
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	4	4	4	4	4	6	6	2	
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	8	9	9	9	7	8	12	1	

NOA: No observable abnormality, NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Sex: Female		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																	
G1	NC:0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15		
G2	VC:0	15	NOA Ulceration Crust formation	15	15	15	14	14	13	9	6	5	3	4	1	1	1	1	4	5	5	
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	10	10	10	10	10	10	3	1	1	10	1	1	1	1	10	10	10	10	
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	10	10	10	10	10	10	8	4	3	4	4	1	1	2	6	7	6	9	8
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	15	15	15	15	15	15	11	5	5	5	4	3	2	3	10	11	12	13	12

Sex: Female		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																	
G1	NC:0	15	NOA	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28					
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	1	1					1	1	1	1	1	1	1	1	14	14	13	14	14
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	10	10	10	10	10	10	8	8	8	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	2	2	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	3	2	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	4	4	4	4

NOA: No observable abnormality, NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Sex: Female		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																		
G1	NC:0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15		
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	14	14	14	12	14	14	14	14	13	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration Hemorrhage	1	1	1	1	1	10	9	9	7	7	10	10	9	9	9	6	9	8	7	7
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	2	2	1				2	3	3	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	6	5	3	1	1	1	4	4	4	4	4	6	5	5	5	5	5	5	5	5

Sex: Female		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																		
G1	NC:0	15	NOA	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56						
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	3	4	3	3			15	12	11	12	15	14	14	14	12	12	12	12	12	12
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3	4	4	3	3	3
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	5	5	5	5	6	7	7	7	5	6	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	4	7	7	7	8	10	10	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	8	8	8

NOA: No observable abnormality, NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Sex: Female		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																		
G1	NC:0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15		
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	5	4	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	5	5	5	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	7	8	9	8	7	8	8	10	10	10	10	10	10	11	11	11	11	11	11	11

Sex: Female		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day																		
G1	NC:0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	1	1	2	1	1	1	1	1	1	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	9	7	7	7	7	9	9	9	9	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	6	3	3	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	10	11	11	11	11	11	11	12	11	11	12	9	9	9	9	9	9	9	9	9

NOA: No observable abnormality, NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Sex: Female		Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Clinical sign	Day							
G1	NC:0	15	NOA	15	15	15	15	15	15	15	15	
G2	VC:0	15	NOA Crust formation Ulceration	5	5	5	4	4	3	3	3	
G3	10	10	NOA Crust formation Ulceration	3	3	3	3	4	3	1	1	
G4	20	10	NOA Crust formation Ulceration	7	8	7	7	7	7	5	5	
G5	40	15	NOA Crust formation Ulceration	11	11	11	12	12	11	11	11	

NOA: No observable abnormality, NC: Negative control, VC: Vehicle control.

<만성독성시험 임상증상 결과(위:수컷, 아래:암컷)>

- 만성독성시험결과 체중변화량은 투약기간동안 모든 시험군에서 유의적인 차이를 보이지 않았고, 정상적인 체중 증가를 보였음. 투약 종료 후 4주 회복기간 동안 수컷 40mg/kg 투여군에서 경미한 체중감소가 있었으나 시험물질과는 무관한 변화로 판단됨.

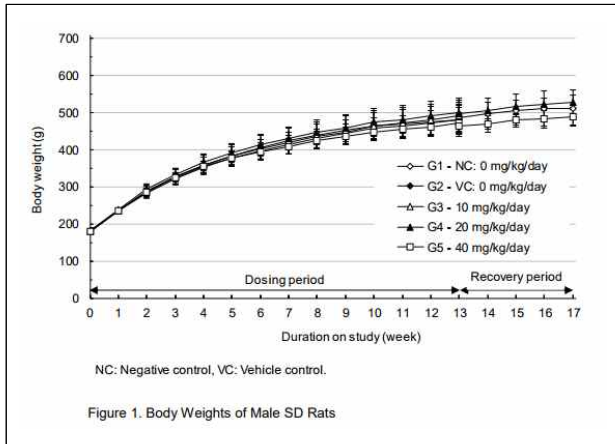


Figure 1. Body Weights of Male SD Rats

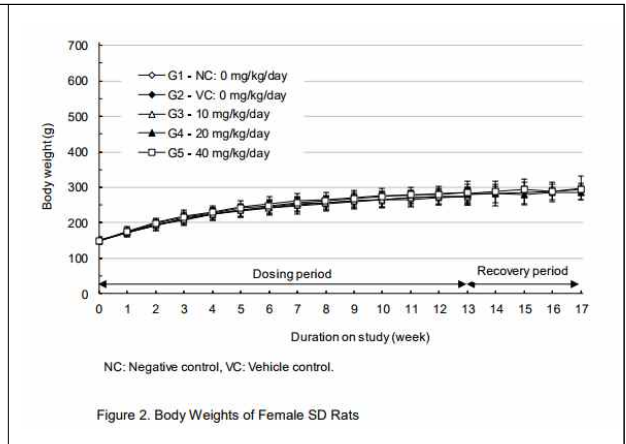


Figure 2. Body Weights of Female SD Rats

<만성독성시험의 체중변화량(좌:수컷, 우:암컷)>

- 만성독성시험결과 사료섭취량은 투여기간 및 회복기간 동안 모든 실험군과 대조군에서 이상은 관찰되지 않았음. 수컷의 경우 시험기간동안 약 30~35g, 암컷은 약 20~25g의 사료를 섭취하였음.

Sex Male		(g/day)						
Group / Dose (mg/kg/day)		Week						
		0	1	2	3	4	5	6
G1 NC: 0	Mean	24.7	29.1	32.3	33.4	32.8	32.9	33.7
	S.D.	2.1	2.0	2.3	2.5	2.6	2.5	2.7
	N	15	15	15	15	15	15	15
G2 VC: 0	Mean	25.3	28.8	31.2	32.8	31.9	32.2	33.2
	S.D.	2.3	1.8	2.2	2.5	2.0	2.3	2.2
	N	15	15	15	15	15	15	15
G3 10	Mean	25.3	29.2	31.4	33.2	32.2	32.6	33.7
	S.D.	1.7	1.6	1.8	1.7	1.8	1.5	2.2
	N	10	10	10	10	10	10	10
G4 20	Mean	26.1	29.9	32.5	33.9	33.1	33.9	34.6
	S.D.	2.4	1.6	1.5	2.1	2.3	2.3	2.4
	N	10	10	10	10	10	10	10
G5 40	Mean	25.7	29.1	32.1	32.8	32.2	32.4	33.0
	S.D.	2.2	2.1	2.2	1.5	1.9	1.9	1.5
	N	15	15	15	15	15	15	15

Group / Dose (mg/kg/day)		Week						
		7	8	9	10	11	12	13
G1 NC: 0	Mean	34.0	33.8	33.5	34.2	33.5	33.4	33.0
	S.D.	2.7	2.9	2.5	2.8	2.9	2.7	2.5
	N	15	15	15	15	15	15	15
G2 VC: 0	Mean	33.4	33.2	33.8	33.9	34.0	33.9	33.3
	S.D.	1.9	2.3	2.1	2.4	2.3	2.7	3.0
	N	15	15	15	15	15	15	15
G3 10	Mean	34.4	34.2	34.2	33.9	34.6	34.0	34.0
	S.D.	2.2	2.0	2.3	2.7	2.4	2.1	2.2
	N	10	10	10	10	10	10	10
G4 20	Mean	35.0	34.8	34.8	34.9	35.9	35.6	35.4
	S.D.	2.2	2.4	2.9	2.5	2.1	2.6	2.4
	N	10	10	10	10	10	10	10
G5 40	Mean	33.3	33.1	33.3	33.2	34.0	33.7	33.4
	S.D.	1.7	1.9	1.6	1.5	1.7	1.8	1.8
	N	15	15	15	15	15	15	15

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Sex Female		(g/day)						
Group / Dose (mg/kg/day)		Week						
		0	1	2	3	4	5	6
G1 NC: 0	Mean	21.3	21.9	23.1	24.3	24.4	24.1	24.7
	S.D.	4.3	2.3	2.0	1.7	2.2	1.7	2.2
	N	15	15	15	15	15	15	15
G2 VC: 0	Mean	19.2	20.8	22.6	24.4	23.9	24.4	25.5
	S.D.	3.2	1.8	2.8	2.4	2.4	2.3	2.6
	N	15	15	15	15	15	15	15
G3 10	Mean	20.1	20.5	22.3	23.6	24.1	24.4	24.4
	S.D.	1.4	2.0	2.3	2.2	2.1	2.8	2.3
	N	10	10	10	10	10	10	10
G4 20	Mean	19.3	21.9	23.5	25.0	24.8	25.7	25.9
	S.D.	2.1	2.2	2.1	1.8	2.1	2.3	2.1
	N	10	10	10	10	10	10	10
G5 40	Mean	19.7	21.3	23.1	24.5	24.5	24.9	25.1
	S.D.	2.4	1.1	1.3	1.3	1.2	1.3	1.3
	N	15	15	15	15	15	15	15

Group / Dose (mg/kg/day)		Week						
		7	8	9	10	11	12	13
G1 NC: 0	Mean	24.1	24.0	24.4	24.1	24.4	24.9	24.5
	S.D.	2.3	1.6	1.7	2.2	1.7	2.0	2.5
	N	15	15.0	15.0	15.0	15	15	15
G2 VC: 0	Mean	25.9	24.5	26.5	24.6	25.5	25.3	25.2
	S.D.	6.5	2.8	5.3	2.1	2.1	2.6	2.1
	N	15	15	15	15	15	15	15
G3 10	Mean	24.9	24.8	24.8	24.9	25.6	25.2	24.4
	S.D.	1.9	2.1	2.4	2.4	2.2	2.0	1.2
	N	10	10	10	10	10	10	10
G4 20	Mean	25.3	25.3	25.8	25.3	25.7	26.3	25.8
	S.D.	2.0	1.6	2.1	1.5	1.5	1.5	2.0
	N	10	10	10	10	10	10	10
G5 40	Mean	25.2	25.2	25.8	25.6	25.9	25.7	26.2
	S.D.	1.1	1.2	1.3	1.3	1.5	1.3	1.6
	N	15	15	15	15	15	15	15

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

<만성독성시험의 사료섭취량(좌:수컷, 우:암컷)>

- 기능검사(시각반응, 촉각반응, 음반응, 통각반응, 공중정향반사, 후지개각폭, 악전측정 및 자발운동량) 결과 시험물질 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았으며, 통계학적 유의성이 관찰된 변화들은 경미하거나, 용량 또는 성별 상관성이 없어 독성학적으로 무의미한 결과로 판단하였음.

- 안과학적 검사 결과는 아래와 같으며, 독성학적 반응은 관찰 되지 않았음.

Table 6: Summary of Ophthalmological Examination in the Main Group

Sex: Male										
Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Findings	Right eye				Left eye			
			Pupil light reflex	Anterior segment	Trans-parent media	Fundus	Pupil light reflex	Anterior segment	Trans-parent media	Fundus
G1 NC: 0	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10
G5 40	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10

Sex: Female										
Group / Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Findings	Right eye				Left eye			
			Pupil light reflex	Anterior segment	Trans-parent media	Fundus	Pupil light reflex	Anterior segment	Trans-parent media	Fundus
G1 NC: 0	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10
G5 40	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10

NC: Negative control.

<만성독성시험의 안과학적 검사 결과 (위:수컷, 아래:암컷)>

- 요검사 결과 시험군과 대조군 모두에서 이상은 관찰되지 않았음. 기타 검출 및 빈도의 증가경향이 고나찰된 항목들은 모두 경미하거나 우발적 분포로 용량성관성이 발견되지 않아 독성학적으로 무의미한 결과임.

Table 7-1. Summary of Urinalysis in the Main Group										
Sex: Male										
Group / Dose (mg/kg/day)		G1	G2	G3	G4	G5				
No. of animals		NC: 0	VC: 0	10	20	40				
		5	5	5	5	5				
Volume (mL)	Mean S.D.	10.1 4.2	13.2 8.0	10.7 3.6	10.0 3.2	10.9 3.9				
Color	Pale Yellow Yellow Amber Red	1 4	2 3	2 3	5	2 3				
Transparency	Clear Cloudy Turbid	(-) (1+) (2+)	2 3	5	3 1 1	2 2 3				
Urobilinogen (mg/dL)	Normal 2.0 4.0 8.0 12.0	(-) (1+) (2+) (3+) (4+)	4 1	5	5	5				
Blood (cμL)	Negative 10 20 50 250	(-) (+) (1+) (2+) (3+)	3 1 1	3 2	1 4	3 1 1 2				
Bilirubin (mg/dL)	Negative 0.5 1.0 2.0	(-) (1+) (2+) (3+)	5	5	5	5				
Ketone (mg/dL)	Negative 10 30 80	(-) (1+) (2+) (3+)	3 2	5	3 2	5				
Glucose (mg/dL)	Negative 50 100 250 500 2000	(-) (+) (1+) (2+) (3+) (4+)	5	5	5	5				
Protein (mg/dL)	Negative 15 30 100 300 1000	(-) (+) (1+) (2+) (3+) (4+)	1 2 1 1	4 1	2 3	3 2 1				
pH	5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0		1 1 2 1 1	3 2	2 3	2 1 2 3				

Table 7-1. Summary of Urinalysis in the Main Group (continued)										
Sex: Male										
Group / Dose (mg/kg/day)		G1	G2	G3	G4	G5				
No. of animals		NC: 0	VC: 0	10	20	40				
		5	5	5	5	5				
Nitrite (mg/dL)	Negative (-) Positive (+)	5	5	5	5	5				
Leukocyte (cμL)	Negative (-) 25 75 500	(-) (1+) (2+) (3+)		1 2 1	1 3 3	2 2 3				
Cast [†] (per HPF) [‡]	0 1-5 6-10 >10	(-) (1+) (2+) (3+)	5	5	5	5				
Epithelial cell [†] (per HPF) [‡]	0 1-5 6-10 >10	(-) (1+) (2+) (3+)	5	5	5	5				
Erythrocyte [†] (per HPF) [‡]	0 1-10 11-50 51-100 >100	(-) (1+) (2+) (3+) (4+)	5	5	5	5				
Leukocyte [†] (per HPF) [‡]	0 1-10 11-50 51-100 >100	(-) (1+) (2+) (3+) (4+)	5	5	5	5				
Specific gravity	1.000-1.010 1.011-1.020 1.021-1.030 1.031-1.040 1.041-1.050 1.051-1.060 1.061-1.070 1.071-1.080 1.081-1.090 1.091-1.100 >1.100		1 2	1 2	1 2 3	1 1 1				

NC: Negative control, VC: Vehicle control.
[†]: Sediment, [‡]: at 20 view microscopic findings per High-power field (x400).

Sex: Female		G1	G2	G3	G4	G5
Group /						
Dose (mg/kg/day)		NC: 0	VC: 0	10	20	40
No. of animals		5	5	5	5	5
Volume (mL)	Mean S.D.	5.3 2.0	7.6 4.1	4.6 0.8	5.8 1.2	7.9 1.6
Color	Pale Yellow Yellow Amber Red	1 4	5	5 5	1 4	2 3
Transparency	Clear Cloudy Turbid	(-) (1+) (2+)	4 1	5 5	4 1	5
Urobilinogen (mg/dL)	Normal 2.0 4.0 8.0 12.0	(-) (1+) (2+) (3+) (4+)	5	5	5	5
Blood (c/L)	Negative 10 20 50 250	(-) (±) (1+) (2+) (3+)	5 4 1	2 1 1	5	5
Bilirubin (mg/dL)	Negative 0.5 1.0 2.0	(-) (1+) (2+) (3+)	5	5	5	5
Ketone (mg/dL)	Negative 10 30 80	(-) (1+) (2+) (3+)	5	5	5	5
Glucose (mg/dL)	Negative 50 100 250 500 2000	(-) (±) (1+) (2+) (3+) (4+)	5	5	5	5
Protein (mg/dL)	Negative 15 30 100 300 1000	(-) (±) (1+) (2+) (3+) (4+)	1 1 3	1 2 2	2 2 1	1 2 2
pH	5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0		2 3	1 1 1 1 1	1 1 1 1	1 2 1 3

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Sex: Female		G1	G2	G3	G4	G5
Group /						
Dose (mg/kg/day)		NC: 0	VC: 0	10	20	40
No. of animals		5	5	5	5	5
Nitrite (mg/dL)	Negative (-) (+)	4 1	4 1	5	5	5
Leukocyte (c/L)	Negative (-) 25 (1+) 75 (2+) 500 (3+)	3 2 2	3 2	2 1	2 3	4 1
Cast [†] (per HPF) [‡]	0 (-) 1-5 (1+) 6-10 (2+) >10 (3+)	5	5	5	5	5
Epithelial cell [†] (per HPF) [‡]	0 (-) 1-5 (1+) 6-10 (2+) >10 (3+)	5	5	5	5	5
Erythrocyte [†] (per HPF) [‡]	0 (-) 1-10 (1+) 11-50 (2+) 51-100 (3+) >100 (4+)	5	5	5	5	5
Leukocyte [†] (per HPF) [‡]	0 (-) 1-10 (1+) 11-50 (2+) 51-100 (3+) >100 (4+)	5	5	5	5	5
Specific gravity	1.000-1.010 1.011-1.020 1.021-1.030 1.031-1.040 1.041-1.050 1.051-1.060 1.061-1.070 1.071-1.080 1.081-1.090 1.091-1.100 >1.100			1 2	1 1 2	1 1 3

NC: Negative control, VC: Vehicle control.
[†]: Sediment, [‡]: at 20 view microscopic findings per High-power field (×400).

<만성독성시험의 뇨검사 결과 (위:수컷, 아래:암컷)>

- 혈액학적 검사 결과 주시험군에서 총적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB) 및 헤마토크리트치 (HCT)의 감소 또는 감소경향이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 부분활성트롬보플라스틴 시간(APTT)의 감소 또는 감소경향이 수컷 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 망상적혈구(RET) 및 총백혈구수(WBC)의 증가 또는 증가경향이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었음. 또한, RET가 수컷 40 mg/kg/day 투여군에서, WBC가 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 부형제 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았음.
- 혈액학적 검사의 변화는 주로 부형제에 포함되어 있는 Propylene Glycol의 영향으로, 시험물질에 대한 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단하였음.
- 그 외의 혈액학적 변화들은 경미하거나 용량 또는 성별 상관성이 없어 독성학적으로 무의미한 변화로 판단됨.
- 혈액생화학적 검사 결과 대조군과 실험군 모두에서 시험물질 투여와 관련된 이상은 관찰되지 않았음. 통계적으로 유의성이 관찰된 변화는 경미한 변동이거나 용량 또는 성별 상관성이 없는 변화로 독성학적으로 무의미한 결과임.
- 성호르몬 4종(여포자극호르몬, 황체호르몬, 테스토스테론, 에스트라디올)에 대한 시험 결과 또한 정상범위이었으며, 독성학적으로 무의미한 것으로 판단됨.

Group / Dose (mg/kg/day)	FSH (ng/mL)	LH (ng/mL)	E2 (pg/mL)	TES (ng/mL)	Group / Dose (mg/kg/day)	FSH (ng/mL)	LH (ng/mL)	E2 (pg/mL)	TES (ng/mL)
G1 NC: 0	Mean 0.161 S.D. 0.078 N 10	0.525 0.333 9	2.829 0.783 10	0.917 0.816 10	G1 NC: 0	Mean 0.132 S.D. 0.182 N 10	1.381 0.571 10	6.138 7.002 10	0.489 0.159 10
G2 VC: 0	Mean 0.223 S.D. 0.128 N 10	0.658 0.566 9	4.075 1.841 10	0.657 0.440 10	G2 VC: 0	Mean 0.209 S.D. 0.312 N 10	1.028 0.919 10	7.254 4.465 10	0.456 0.129 10
G3 10	Mean 0.137 S.D. 0.128 N 10	0.717 0.377 8	3.925 1.667 10	1.275 [^] 0.992 10	G3 10	Mean 0.121 S.D. 0.103 N 9	1.291 1.001 8	9.678 9.353 10	0.610 0.152 10
G4 20	Mean 0.158 S.D. 0.095 N 10	0.584 0.592 8	3.254 1.626 10	0.952 0.485 10	G4 20	Mean 0.071 S.D. 0.027 N 10	2.075 1.418 10	10.610 7.309 10	0.528 0.122 10
G5 40	Mean 0.125 S.D. 0.044 N 10	0.671 0.305 8	4.875 1.807 10	1.479 1.180 10	G5 40	Mean 0.154 S.D. 0.164 N 10	0.834 0.665 9	11.556 8.955 10	0.526 0.205 10

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

<만성독성시험의 성호르몬 4종 검사 결과 (좌:수컷, 우:암컷)>

- 장기중량 측정 결과, 비장의 절대 및 상대중량의 증가 또는 증가경향이 주시험군의 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군과 회복군의 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다(Text Table 2). 본 변화는 병리조직학적 검사에서 비장에서의 골수외 조혈증가와 연계되어 주로 부형제 투여에 의한 영향으로 판단됨.
- 그 외, 대조군 대비 통계학적으로 유의성이 관찰된 항목들은 명확한 성별 또는 용량상관성이 없거나, 조직병리학적 검사에서 형태학적인 변화를 동반하지 않았기에 독성학적인 의미는 없는 것으로 판단됨.

Text Table 2. Remarkable Changes of Organ Weights (Group Mean±S.D.)

Group / Dose (mg/kg/day)	Main group					Recovery group		
	G1 NC: 0	G2 VC: 0	G3 10	G4 20	G5 40	G1 NC: 0	G2 VC: 0	G4 40
Number examined	10	10	10	10	10	5	5	5
Sex: Male								
Spleen (g)	0.83±0.10	0.88±0.15	0.92±0.16	0.98±0.15	0.92±0.09	0.81±0.09	0.79±0.07	0.84±0.08
Spleen (% B.W.)	0.18±0.03	0.20±0.03	0.20±0.02	0.21±0.03	0.21±0.02	0.17±0.01	0.16±0.02	0.18±0.02
Sex: Female								
Spleen (g)	0.55±0.07	0.60±0.06	0.71±0.15**	0.72±0.10***^	0.81±0.08***^	0.58±0.08	0.57±0.06	0.68±0.06^
Spleen (% B.W.)	0.22±0.02	0.23±0.02	0.28±0.05*	0.27±0.04***^	0.31±0.02***^	0.21±0.02	0.21±0.01	0.25±0.02***^

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Significantly different from the negative control group (G1): * p<0.05, ** p<0.01.

Significantly different from the vehicle control group (G2): ^ p<0.05, ^^ p<0.01.

<만성독성시험의 장기중량 측정 결과(비장)>

- 부검결과, 투여부위에서 가피(crust) 또는 변색(discoloration)이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 황색 물질의 저류(retention)가 수컷 40 mg/kg/day 투여군에서, 비후(thickening) 또는 결절(nodule)이 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었음.

- 상기의 변화들은 회복군의 암수 40 mg/kg/day 투여군에서는 관찰되지 않았음. 이상의 소견들은 병리조직학적 검사결과 부합되는 소견이 관찰되었음. 이는 주로 시험물질의 조제 특성상 투여부위 당 낮은 pH(2.0 이하) 조제물의 과량 투여에 의한 국소자극성 변화로 사료되며, 시험물질의 투여에 의한 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단됨.

Group / Dose (mg/kg/day) Number examined	Main group					Recovery group		
	G1 NC: 0	G2 VC: 0	G3 10	G4 20	G5 40	G1 NC: 0	G2 VC: 0	G5 40
Sex: Male	10	10	10	10	10	5	5	5
Injection site								
Crust	0	2	1	3	1	0	0	0
Discoloration, red or yellow	0	4	2	3	6	0	0	0
Retention, yellow material	0	0	0	0	2			
Total number affected	0	5	3	5	8	0	0	0
Sex: Female								
Injection site								
Crust	0	7	8	4	2	0	0	0
Discoloration, red	0	5	0	1	3	0	0	0
Thickening & Nodule (yellow)	0	0	0	0	2	0	0	0
Total number affected	0	7	8	5	6	0	0	0

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

<만성독성시험의 부검 결과(주사부위)>

- 병리조직학적 검사 결과, 시험물질 투여와 관련된 변화가 투여부위, 대퇴골 및 골수, 비장 및 부신에서 관찰되었음.
- 투여부위에서 부속기관 위축(atrophy, adnexal), 근육변성(degeneration, muscle), 섬유화(fibrosis), 출혈(hemorrhage), 편평세포 과다형성(hyperplasia, squamous cell), 단핵세포 침윤(infiltrate, mononuclear cell), 피하조직 괴사(necrosis, subcutis), 고름물집(pustule) 및 궤양(ulcer)이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 용량상관성이 없이 관찰되었음.
- 4주 회복기간 종료 후에는 투여부위에서의 섬유화가 암수 부형제 대조군 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 편평세포 과다형성 및 궤양이 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 여전히 관찰되었으나, 발생빈도, 분포 및 정도로 봤을 때, 암수 모두에서 회복성이 있는 것으로 판단됨.
- 상기의 소견들은 시험물질의 조제 특성상 과량의 낮은 pH(2.0 이하) 조제물의 반복적인 피하 투여로 인해 피하의 괴사 및 피부 궤양을 유발하였고, 이로 인해 근육, 혈관 및 피부 같은 주변 조직에 이차적인 변화를 유발한 것으로 사료되며, 시험물질의 투여에 의한 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단됨.

Text Table 4. Remarkable Microscopic Findings in the Injection Site									
Group	Main group					Recovery group			
	Dose (mg/kg/day)	G1	G2	G3	G4	G5	G1	G2	G5
Number examined	10	10	10	10	10	5	5	5	
Sex: Male									
Injection site									
Atrophy, adnexal	Minimal	0	0	0	0	2	0	0	0
Total number affected		0	0	0	0	2	0	0	0
Degeneration, muscle									
Minimal	0	1	2	1	3	0	0	0	
Mild	0	1	1	1	2	0	0	0	
Total number affected		0	2	3	2	5	0	0	0
Fibrosis									
Minimal	0	2	6	4	4	0	2	3	
Mild	0	3	1	4	4	0	0	0	
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	0	
Total number affected		0	5	7	8	9	0	2	3
Hemorrhage									
Minimal	0	3	5	2	6	0	0	0	
Mild	0	6	2	4	4	0	0	0	
Moderate	0	1	0	1	0	0	0	0	
Total number affected		0	10	7	7	10	0	0	0
Hyperplasia, squamous cell									
Minimal	0	1	5	1	2	0	0	0	
Mild	0	0	0	1	1	0	0	0	
Total number affected		0	1	5	2	3	0	0	0
Infiltrate, mononuclear cell									
Minimal	0	5	7	3	7	0	0	0	
Mild	0	1	1	0	0	0	0	0	
Total number affected		0	6	8	3	7	0	0	0
Necrosis, subcutis									
Minimal	0	6	2	1	7	0	0	0	
Mild	0	2	4	9	2	0	0	0	
Moderate	0	1	0	0	0	0	0	0	
Total number affected		0	9	6	10	9	0	0	0
Pustule									
Minimal	0	0	2	0	0	0	0	0	
Mild	0	0	1	1	0	0	0	0	
Total number affected		0	0	3	1	0	0	0	0
Ulcer									
Minimal	0	0	1	1	0	0	0	0	
Mild	0	2	1	1	3	0	0	0	
Total number affected		0	2	2	2	3	0	0	0

Text Table 4. Remarkable Microscopic Findings in the Injection Site (continued)									
Group	Main group					Recovery group			
	Dose (mg/kg/day)	G1	G2	G3	G4	G5	G1	G2	G5
Number examined	10	10	10	10	10	5	5	5	
Sex: Female									
Injection site									
Atrophy, adnexal	Minimal	0	2	0	0	3	0	0	0
Total number affected		0	2	0	0	3	0	0	0
Degeneration, muscle									
Minimal	0	4	3	2	5	0	0	0	
Mild	0	0	1	0	0	0	0	0	
Total number affected		0	4	4	2	5	0	0	0
Fibrosis									
Minimal	0	5	2	5	6	0	2	3	
Mild	0	2	4	2	0	0	0	1	
Moderate	0	0	1	1	2	0	0	0	
Total number affected		0	7	7	8	8	0	2	4
Hemorrhage									
Minimal	1	3	3	3	5	0	0	0	
Mild	0	7	1	1	3	0	0	0	
Total number affected		1	10	4	4	8	0	0	0
Hyperplasia, squamous cell									
Minimal	0	1	2	4	0	0	0	2	
Total number affected		0	1	2	4	0	0	0	2
Infiltrate, mononuclear cell									
Minimal	1	3	4	2	3	0	0	0	
Mild	0	6	2	3	4	0	0	0	
Total number affected		1	9	6	5	7	0	0	0
Necrosis, subcutis									
Minimal	0	4	3	2	4	0	0	0	
Mild	0	2	1	2	2	0	0	0	
Total number affected		0	6	4	4	6	0	0	0
Pustule									
Minimal	0	0	1	0	0	0	0	0	
Total number affected		0	0	1	0	0	0	0	0
Ulcer									
Minimal	0	2	1	1	1	0	0	1	
Mild	0	1	3	1	1	0	0	1	
Moderate	0	0	3	2	0	0	0	0	
Total number affected		0	3	7	4	2	0	0	2

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

<만성독성시험의 병리조직학적 검사 결과(주사부위)>

- 대퇴골 및 골수에서 세포총실성증가(increased, cellularity), 비장에서 골수외조혈증가(extramedullary hematopoiesis, increased)가 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었음. 이상의 소견들은 혈액학적 검사에서 적혈구 관련 항목들의 변화와 관련되어 주로 부형제 투여에 의한 영향으로 사료되며, 4주간의 회복기간 동안 회복성이 인정되었기에 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단됨.

Text Table 5. Remarkable Microscopic Findings in the Femur with Bone Marrow and Spleen									
Group	Main group					Recovery group			
	Dose (mg/kg/day)	G1	G2	G3	G4	G5	G1	G2	G5
Number examined	10	10	10	10	10	5	5	5	
Sex: Male									
Femur with bone marrow									
Increased, cellularity									
Minimal	0	4	5	4	4	0	0	0	
Mild	0	0	1	0	1	0	0	0	
Total number affected		0	4	6	4	5	0	0	0
Spleen									
Extramedullary hematopoiesis, increased									
Minimal	0	4	5	4	7	1	0	0	
Total number affected		0	4	5	4	7	1	0	0
Sex: Female									
Femur with bone marrow									
Increased, cellularity									
Minimal	0	3	6	4	5	0	0	0	
Mild	0	0	1	2	2	0	0	0	
Total number affected		0	3	7	6	7	0	0	0
Spleen									
Extramedullary hematopoiesis, increased									
Minimal	0	3	1	1	4	1	0	1	
Mild	0	0	0	0	1	0	0	0	
Moderate	0	0	1	2	0	0	0	0	
Total number affected		0	3	2	3	5	1	0	1

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

<만성독성시험의 병리조직학적 검사 결과(대퇴골 및 골수, 비장)>

- 부신에서 사구층 공포화(vacuolation, zona glomerulosa)가 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었음. 본 소견은 대조군을 제외한 모든 투여군에서 관찰되었으므로, 부형제 투여에 의한 영향으로 판단됨.
- 사구층은 부신 피질의 가장 얇은 바깥층에 존재하고 있으며, 본 시험에서는 주로 부형제 투여와 관련된 스트레스로 인한 이차적인 변화로 사료되며, 그 정도가 미미하고, 세포의 손상(injury)이나 이형성증(dysplasia)을 동반하지 않았으며, 4주간의 회복기간 동안 회복성이 인정되었기에 독성변화는 아닌 것으로 판단됨.

Text Table 6. Incidence and Severity of Remarkable Microscopic Findings of Adrenal Gland

Group	Main group					Recovery group			
	Dose (mg/kg/day)	G1	G2	G3	G4	G5	G1	G2	G5
Number examined	0	10	10	10	10	10	5	5	5
Sex: Male									
Adrenal gland									
Vacuolation, zona glomerulosa									
Minimal	0	5	2	2	3	0	1	2	
Total number affected	0	5	2	2	3	0	1	2	
Sex: Female									
Adrenal gland									
Vacuolation, zona glomerulosa									
Minimal	0	4	4	4	4	0	2	1	
Total number affected	0	4	4	4	4	0	2	1	

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

<만성독성시험의 병리조직학적 검사 결과(부신)>

4) 동물용의약품 임상시험

- 고양이 전염성 복막염 치료제에 대한 동물용의약품 인허가를 위하여 2021년 2월 25일 임상시험계획서를 검역본부에 제출하였고, 2021년 5월 1차 보완 및 2021년 7월 2차보완, 2021년 11월 임상시험계획 최종승인 완료하였음.
- 검역본부로부터 승인 받은 임상시험계획서를 토대로 임상시험에 필요한 서류(임상시험자료집, 보호자 동의서, 기본차트, 관찰일지 등)를 구축하였으며, 2021년 12월부터 현재까지(2022년 3월 30일 기준) 계획했던 모집 수인 80마리 중 60마리를 모집하였고, 2022년 상반기까지 임상시험을 완료할 계획임.

<p style="text-align: center;">대한민국정부 농림축산검역본부</p> <p style="text-align: center;">수신 수신자 정보 (감외) 제목 동물용의약품 임상시험계획서 승인 알림(물리권 분말주사)</p> <p>1. 관련 : 동물용의약품 임상시험계획서 승인 알림(21.2.24), 동물약품관리과-6639호 (21.5.11), 3861호(21.7.20) 및 보완자료 제출(21.8.26).</p> <p>2. 위 조와 관련하여, (주)휴벳에서 제출한 동물용의약품 "펠리콤 분말주사"의 임상 시험계획서를 승인할 예정입니다.</p> <p>3. 아울러, 임상시험은 승인된 시험계획서에 따라 실시하여야 하고 시험 중 변경이 불가한 경우 그 변경 사유 및 내용을 제출하고 변경할 내용에 대해 재승인받아야 하며, 기타 사항은 "동물용의약품 임상시험 관리지침(농림축산검역본부 고시 제 2015-29호)"에 따라 하달 받으실 예정입니다. 끝.</p> <p style="text-align: center;">농림축산검역본부</p> <p>수신자 (주)휴벳 (대표 오승환) 귀하, 동물약품관리과, 서울특별시 강남구 테헤란로 127 주무관 박영우 수의사관 장민영 수의사관 동물약품관리과 2팀 전화번호 054-912-0543 팩스번호 054-912-0530 / mail2017@korea.kr / 비공개(기)</p>	<p style="text-align: center;">Hivet 연구명 : HV-FELICOV 주사제의 고양이복막염바이러스 치료효과에 관한 연구 Ver. 1.1</p> <p style="text-align: center;">임상시험 자료집 (Investigator's Brochure, IB)</p> <p style="text-align: center;">연구명 : HV-FELICOV 주사제의 고양이복막염바이러스 치료효과에 관한 연구</p> <p style="text-align: center;">2021. 11</p> <p style="text-align: center;">(주) 휴벳</p> <p style="text-align: center;">본 임상시험자료집에 포함되어 있는 모든 정보는 임상시험의 모든 관계자의 이해를 돕기 위해 제공되었으며, 임상시험에 참여하는 반려동물의 보호자에게 대한 서면동의를 받기 위한 경우를 제외하고는 (주)휴벳의 사전 서면동의 없이 게재 3차에 걸쳐 공개될 수 있습니다.</p> <p style="text-align: center;">기밀 문서</p>	<p style="text-align: center;">보호자 동의서</p> <p style="text-align: center;"><환자정보(고양이 정보)></p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:30%;">이름</td> <td style="width:30%;">성명</td> <td style="width:40%;">성별</td> </tr> <tr> <td>나이</td> <td>종</td> <td>성별</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><고양이 전염성 복막염 치료제(펠리콤 주) 임상시험에 대한 설명></p> <p>○ 목적 및 필요성</p> <ul style="list-style-type: none"> - 본 임상시험은 고양이 전염성 복막염 치료제인 복막염 바이러스에 걸린 고양이에게 필요로 하는 동물용의약품의 효능을 평가하는 데 목적이 있습니다. - 고양이 전염성 복막염은 고양이에게 드물게 발생하는 질병으로 매우 높은 치사율을 보이며, 고양이 전염성 복막염의 원인은 고양이 전염성 복막염 바이러스라고 알려져 있으나 치료약이 없습니다. 2018년 GS-441524 고양이 전염성 복막염에 대한 치료효과가 있다는 논문에 발표 되었습니다. 귀 연구는 GS-441524 고양이 전염성 복막염 치료제에 대한 논문에 기재된 대로 임상시험을 진행하고 있으며, 임상 시험에 참여하는 고양이를 대상으로 GS-441524는 정식 특허권 등록사항이며 더 나아가 적절한 임상시험을 위해 동물용의약품 특허에 필요한 연구를 진행하고 있습니다. <p>○ 목적 설명</p> <ul style="list-style-type: none"> - 본 임상시험은 고양이에게 하는 고양이 전염성 복막염 치료제(펠리콤 주)는 주요 구성성분으로 GS-441524를 포함하고 있으며, GS-441524는 다양한 논문을 통해 고양이 전염성 복막염 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있는 동물용의약품입니다. <p>○ 방법</p> <ul style="list-style-type: none"> - 반려묘가 고양이 전염성 복막염으로 확진(고양이 전염성 복막염 진단은 임상적 개찰에 의해 결정된 후(혈액검사)에 의해 결정)되면 참여할 수 있는 동물입니다. 고양이를 포함하여 치료 효과를 관찰합니다. 치료 효과를 관찰하기 위해 고양이의 혈액 및 배설물 샘플을 채취합니다. <p>○ 주의사항</p> <ul style="list-style-type: none"> - 임상시험을 통하여 올랐던 전염성이 확인되었으나, 지속적인 주사로 인해 추가 복막염에 걸리거나, 복막염 증상이 악화될 수 있습니다. - 주사제에 알레르기 반응을 보이는 고양이는 참여할 수 없습니다. 알레르기 반응이 있는 고양이는 참여할 수 없습니다. 치료 효과를 관찰하기 위해 고양이의 혈액 및 배설물 샘플을 채취합니다. <p>※ 임상시험에 사용되는 치료제의 경우, 고양이 전염성 복막염에 대하여 치료 효과를 보이고 있으나, 임상 시험의 진행에 따라 치료효과가 달라질 수 있습니다.</p> <p>본 내용을 철저히 이해하였으며, 본문의 안내에 따라 고양이 전염성 복막염 치료제에 대한 충분한 설명을 받았으며, 수의사의 자사와 상담한 후 참여할 것을 동의합니다.</p> <p style="text-align: right;">년 월 일 보호자 : _____ (서명)</p> <p style="text-align: center;">● 서명하신 보호자 보호자 설명을 기입하여 주주세요</p>	이름	성명	성별	나이	종	성별
이름	성명	성별						
나이	종	성별						

<동물용의약품 임상시험 승인 공문 및 임상시험문서>

- 고양이 전염성 복막염 치료제(HV-FELICOV 분말주사)에 대한 1차 보완에 대한 검토의견은 ① 동물용의약품 임상시험실시시관 지정여부 ② 동물용의약품의 기준 및 규격에 대한 실측자료 제출 ③ 제품에 대한 독성정보 ④ 고양이 전염성 복막염의 진단기준 및 감별진단 기준 제시 ⑤ 제품의 용법용량 설정 근거 제시에 대한 내용임.
- 해당 보완 사항에 대하여 2021년 6월 7일 보완자료를 아래와 같이 보완하여 제출하였음.

<p style="text-align: center;">대한민국정부 농림축산검역본부</p> <p style="text-align: center;">수신 수신자 정보 (감외) 제목 임상시험계획서 검토 결과 알림(에이치비-물리권 분말주사)</p> <p>1. 관련 : 임상시험계획서 승인 알림(21.2.24).</p> <p>2. 귀사에서 제출한 "에이치비-물리권 분말주사"의 임상·독성·피부감작성 및 약용 특성 시험계획서에 대한 기술문도 결과를 불합격 결과에 알려드립니다. 관련 사항을 보완하여 제출하여 주시기 바랍니다.</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width:30%;">제출명</th> <th style="width:40%;">요청사항</th> <th style="width:30%;">검토결과</th> </tr> <tr> <td>에이치비-물리권 분말주사</td> <td>고양이 전염성복막염 바이러스에 의한 고양이 전염성복막염의 치료</td> <td>보통</td> </tr> </table> <p>붙임 1. 동물용의약품 등 기술문도작성 1부. 끝.</p> <p style="text-align: center;">농림축산검역본부</p> <p>수신자 (주)휴벳 (대표 오승환) 귀하, 동물약품관리과, 서울특별시 강남구 테헤란로 127 주무관 박영우 수의사관 장민영 수의사관 동물약품관리과 2팀 전화번호 054-912-0543 팩스번호 054-912-0530 / mail2017@korea.kr / 비공개(기)</p>	제출명	요청사항	검토결과	에이치비-물리권 분말주사	고양이 전염성복막염 바이러스에 의한 고양이 전염성복막염의 치료	보통	<p style="text-align: center;">에이치비-물리권 주 보합사항</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width:30%;">검토부서</th> <th style="width:30%;">요청사항</th> <th style="width:30%;">처리 내역</th> <th style="width:10%;">비고</th> </tr> <tr> <td>검토부서 동물약품관리과</td> <td>1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> <td>1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> <td>1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> </tr> <tr> <td>검토부서 동물약품관리과</td> <td>2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> <td>2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> <td>2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> </tr> </table>	검토부서	요청사항	처리 내역	비고	검토부서 동물약품관리과	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	검토부서 동물약품관리과	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width:30%;">요청사항</th> <th style="width:30%;">처리 내역</th> <th style="width:40%;">비고</th> </tr> <tr> <td>1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> <td>1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> <td>1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> </tr> <tr> <td>2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> <td>2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> <td>2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등</td> </tr> </table>	요청사항	처리 내역	비고	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등
제출명	요청사항	검토결과																											
에이치비-물리권 분말주사	고양이 전염성복막염 바이러스에 의한 고양이 전염성복막염의 치료	보통																											
검토부서	요청사항	처리 내역	비고																										
검토부서 동물약품관리과	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등																										
검토부서 동물약품관리과	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등																										
요청사항	처리 내역	비고																											
1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	1. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등																											
2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등	2. 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등 임상시험 목적, 필요성, 방법, 평가 방법 등																											

<동물용의약품 임상시험 1차 보완 및 보완조치 내역>

- 고양이 전염성 복막염 치료제에 대한 2차 보완은 2021년 7월에 전달 받았으며, 1차 검토 의견에서 ①동물용의약품 임상시험실시기관 지정여부 ③제품에 대한 독성정보 ⑤ 제품의 용법용량 설정 근거에 대한 보완이 인정되었고, ②동물용의약품의 기준 및 규격에 대한 실측자료 제출 ④고양이 전염성 복막염의 진단기준 및 감별진단 기준 제시에 대한 추가 보완이 필요하다는 의견이 제시되었음.
- 2차 보완에 대한 대응으로 (주)이글벳의 제품에 대한 실측자료(RAW data)와 고양이 전염성 복막염 진단기준 및 감별진단 기준에 대한 참고문헌에 대한 자료를 제출하였음.

농림축산검역본부

수신 수신자 참조
(경유)
제목 임상 등 시험계획서 검토 결과 알림[에이치브이-펠리콕 분말주사]

1. 관련 : 임상 등 시험계획서 승인요청('21.2.24), 동물약품관리과-6639호('21.5.11) 및 보완자료 제출('21.6.7).

2. 귀사에서 제출한 "에이치브이-펠리콕 분말주사"의 임상 등 시험계획서에 대한 기술검토 결과를 붙임과 같이 알려드리니, 관련 사항을 보완하여 제출하여 주시기 바랍니다.

제품명	요청효과	검토결과
에이치브이-펠리콕 분말주사	고양이 전염성복막염 바이러스에 의한 고양이 전염성복막염의 치료	보완

붙임 1. 동물용의약품 등 기술검토의견서 1부, 문.

농림축산검역본부

수신자 (주)이글벳(대표 오종근), 동물약품유통지원팀, 바이오텍스(대표 오종근)

주무관 박우주 수의사장관 제2021.7.20 동물약품관리과 5명
발신자 김민서 동물약품관리과-9661 (2021. 7. 20.) 1호
주소 39960 강원북도 김천시 복선로 177 / http://www.oas.go.kr
전화번호 054-912-0543 팩스번호 054-912-0530 / vo2017@hona.go.kr / 비공개처리

에이치브이-펠리콕 주 보완사항(2차 보완)

구분	검토 의견	조치 내역	비고
공통	○ 우선적으로, 대상동물에 대한 안전성 시험 및 야외임상시험 계획 승인 이전에 유효성분 또는 제품에 대한 독성정보가 확인되어야 함 ▶ 기시법으로 검사한 제품의 국내 시험자료 제출필요	별도 문서 첨부 별도 문서 첨부	첨부문서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 첨부문서 16
	▶ 감별진단 기준 설정한 근거자료(문헌 등) 제시 필요	별도 문서 첨부 ○ 감별진단기준 근거자료 1. 첨부문서 10: 5(376)페이지 2. 첨부문서 11: 3(231)페이지 ○ 진단 근거자료 1. 첨부문서 14: 4(938)페이지 ○ 진단 및 치료 근거자료 1. 첨부문서 12 2. 첨부문서 13 3. 첨부문서 15 별도 문서 첨부	첨부문서 10, 11, 12, 13, 14, 15 첨부문서 7, 8
효능시험	▶ 유효성관련 전임상자료 제출 필요		

<동물용의약품 임상시험 2차 보완 및 보완조치 내역>

- 원료의약품 GMP 제조업체인 (주)이글벳에서 임상시험용 시제품을 제작하였고, 현재 60두를 모집하였으며, 2022년 상반기 내 임상시험 완료를 목표로 수행중임.

<첨부3> **농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서**

과제명	고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한 대량생산공정 확립 및 독성시험자료 구축			
주관연구기관	이글벳	참여기관	-	
연구책임자	오종근	연구기간	2021년 04월 ~ 2022년 03월(총1년)	
총 정부출연금	217,000,000원			
해당 기술의 제품출시 유형				
신제품(제품출시 예정)	()	기존 제품 공정개선	()	
신제품(제품출시 완료)	()	기타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품출시일	해당 기술의 제품출시 기율(%)
HV-FELICOV		- 임상시험, 독성평가용 - 인허가 완료 후 사업화 예정	2021.11.09	70%

*첨부 : 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등)
*식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수

상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.

2021년 11월 29일
연구책임자 : (서명 또는 인)






5) 홍보 및 성과

① 홍보(팜뉴스 : 반려동물 난치병, 합성신약으로 새로운 치료제 시장 열려)



반려동물 난치병, 합성신약으로 새로운 치료제 시장 열려

그동안 복귀할 치료제 임상대상 대기... 내후년 반려동물용 코르티코스테로이드 신약(노.제)상

최영 오종근 대표
(전북직산 상우동물병원 대표원장)

국내 반려동물 인구 약 1500만명 시대. 사람과 마찬가지로 반려동물 역시 생로병사의 이치는 다를 리 없다. 다시 말해 반려동물도 사람과 똑같이 나이를 먹어갈에 따라 노쇠 현상이 나타나고, 갈수록 치매 등 다양한 질환을 경험하게 된다는 것이다. 하지만 과거보다 많이 발견되고는 하지만 사람에게 비하면 이러한 질환을 치료할 수 있는 의약품과 치료 수단이 여전히 부족한 것이 사실이다.

반려동물을 위한 최첨단 치료제부터 임상 치료제가 있어 인력사들 시절 수밖에 없는 질환의 치료제까지 반려동물이 갖고 있는 다양한 질환의 치료에 최첨단 기술을 위해 최선까지 힘쓰고 연구하고 있는 ㈜휴벳 대표 오종근 수석사원 만나 반려동물 치료제를 연구하는 수의사로서의 삶과 관련 이야기를 들어보았다.

처음 수의사의 길로 들어서서 수의사 자격증을 취득하고 나서 저의 미래를 그려봤습니다. 하지만 현실은 그리 녹록지 않았고 당장 결과가 언제 나오는지 정산없었고, 막상 사회에 나가서 하고 싶었던 계획들은 개인 사정으로 모 든 게 바뀌었습니다. 자신이 하고 싶은 게 있다면 우직하게 하는 걸 추천하고 싶습니다.

향후 ㈜휴벳의 비전은

앞으로의 계획은 2023년도까지 신약인증을 마치고 싶습니다. 대량생산공정까지 준비가 되어있고 임상 3상 대기 중인 상황입니다. 지난 2월에 신청했으며 지금은 독성시험과 효능 및 약리시험을 진행하는 중입니다.

이러한 내용이 이미 언론을 통해 발표가 되서 일반 보호자들이 간혹 연락을 주시는 분들이 계시는데, 최종 신약화가 될 때까지 기다려주시기를 이번 인터뷰를 통해 다시 한번 말씀을 드립니다.

하지만, 신약화가 전이라도 이 약이 아니면 답이 없다고 하시는 분이 있으실 경우 또는 동물병원에 필요한 특별한 경우에는 수의사의 처방권과 반려묘의 데이터를 받는 조건으로 보내드리고 있습니다.

그리고 2025년까지 코스닥 상장을 시도해보려고 합니다. 저희를 지원해주고 계시는 투자자들에게도 보상이 될 터이고 사업에 참여하고 있는 직원들에게도 주식을 나눠주는 게 목표입니다.

대표이사 약력

오종근 | ㈜휴벳 대표이사
수의학 박사
전북직산 상우동물병원 대표원장
전북대 수의대 외래교수
중국 우한수의사회 명예회원
한국 동물매개심리치료학회 상임이사

이석훈
대운기사 보기, 저작권자 © 팜뉴스 무단전재 및 재배포 금지

② 홍보(데일리벳 : 휴벳, 고양이전염성복막염 치료제 임상시험 3상 승인 내년 상반기까지)



휴벳, 고양이전염성복막염 치료제 임상시험 3상 승인..내년 상반기까지

전국 6개 동물병원에서 FIP 환자 대상 임상시험..추가 신청 접수

등록 : 2021.11.29 12:14:24 수정 : 2021.11.29 12:15:26 윤상준 기자 ysj@dailyvet.co.kr

휴벳의 FIP 치료제 'HIV-FELICOV' 시제품

㈜휴벳(대표 오종근)이 고양이전염성복막염(FIP) 치료제 신약의 임상시험 승인을 받았다고 29일 밝혔다.

휴벳이 신약 품목허가권 추진 중인 FIP 치료제는 뉴클레오타이드 유도체가 주성분인 GS-441524다. 2019년부터 본격적인 개발을 시작해 비임상 및 임상1상 연구를 마쳤다.

휴벳은 11월 검역본부로부터 FIP치료제 주사제와 경구제의 임상시험 승인을 동시에 허가받았다고 전했다.

임상시험에 참여하는 동물병원은 초기 예비시험에 참여했던 병원 위주로 선정됐다.

서울 로얄동물병원 강동점, 부산 더프라이드동물병원, 천안 정다운 동물병원, 대전 정담동물병원, 전주 사라양한방 동물병원, 여수 늘사랑양한방 동물병원 등 전국 각지의 6개 병원이다.

임상시험은 해당 병원에 내원한 고양이 FIP 환자를 대상으로 진행된다. 주사제와 경구제를 동시에 진행해 2022년 상반기내에 완료하는 것이 목표다.

오종근 휴벳 대표는 "1차 선정병원 외에도 임상시험에 참여하고자 하는 동물병원이 있으면 신청을 받을 예정"이라며 "하루빨리 임상시험을 마치고 치료제를 출시해 더 이상 불법 유통과 불법 자가진료로 치료를 할 수 없는 상황을 종식시킬 수 있길 기원한다"고 전했다.

③ 성과(MOU 체결 : (주)한수약품)

업무협약서

(주)한수약품과 (주)휴벳은 다음과 같은 업무협약서를 체결한다.

제1조 : (목적)
양사는 반려동물의 수의학 발전을 앞당기고, 긴밀한 상호협력력을 통해 신약개발 및 마케팅 활동을 위해 상호 협력함을 목적으로 한다.

제2조 : (업무협약서 내용)
가. 양사는 신약개발을 위해 상호 협력 업무를 수행한다.
나. 양사는 신약개발 인.허가의 원활한 업무수행을 위하여 상호 협력한다.
다. 양사는 신약개발의 마케팅 및 판매를 위한 업무를 상호 협력한다.

제3조 : (업무협약서 운영)
양사는 업무수행 과정이나 업무수행이 완료된 후에도 업무를 통해 입수하거나 교환한 업무 기밀정보를 비밀유지하며, 상호간 협의 없이 제3자에게 공개 . 유출하지 아니한다.

제4조 : (효력발생)
가. 본 업무협약서는 양사의 대표가 서명한 날로부터 양해각서(MOU)로서의 효력이 발생하며 어느 일방의 폐기가 없는 한 계속 양해각서(MOU)로서의 효력을 유지하고, 세부운영은 상호 협의하여 추진한다.
나. 양사의 대표는 상호협력과 우호적인 유대관계를 유지하기 위하여 본 협정서에 서명하고 원본을 각 1부씩 보관한다.

2021 년 6 월 9 일

(주) 한수약품 대표이사 허주형 	(주) 휴벳 대표이사 오홍근
------------------------------	----------------------------

휴벳, 대한수의사회·한수약품과 고양이 복막염 신약 업무협약

[노트팻 김세형 기자] 고양이가 복막염 신약 출시를 위해 수의사회와 업체가 손을 잡았다.
 대한수의사회와 한수약품은 지난 9일 반려동물 신약 개발 전문업체 휴벳과 고양이가 복막염 치료제 신약관련 전략적 업무협약을 체결했다고 11일 밝혔다.
 고양이가 복막염은 치사율 100%에 달하는 무서운 병으로 최근 들어 반려묘의 인구가 급증하면서 발견 사례도 늘고 있다. 최근 방송인 서유리 부부도 2살된 막내 고양이를 복막염으로 떠나 보내 안타까움을 샀다.

④ 성과(MOU 체결 : 엘랑코동물약품 한국지사)

MEMORANDUM OF UNDERSTANDING

Between
Huvet [Huvet Co., Limited] of [161, Ipsin-gil, Jeongseup-si, Jeollabuk-do, Republic South Korea] ("Huvet")
 and
Elanco Animal Health Korea Co., Limited of 66, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul, Republic South Korea ("Elanco Korea")
 (hereinafter referred to as "the parties")

Background
 Huvet has developed a product for new drug for feline peritonitis (HV-Felcov series) ("Product").
 The parties wish to support each other regarding the registration in South Korea and future distribution of the Product.
 Therefore, the parties conclude this agreement for mutual benefit as follows:

- (4) The parties shall provide each other support and co-operate consist with achieving the purposes of this Memorandum.
- (5) Huvet may promote its relationship with Elanco as contemplated by this Memorandum to potential business partners, provided that if Elanco is to be referenced in publications, Huvet shall first provide these to Elanco for their prior review and approval.
- (6) This Memorandum of Understanding shall take effect from the date of signature, and shall remain in effect unless terminated by written agreement of the parties.

To conclude the agreement as described above and to prove this fact the parties have caused this Memorandum to be executed by their duly authorized representatives below. Two copies of the agreement are to be prepared and signed, and each of the parties shall be provided with one original copy.

Signed for and on behalf of Huvet [Huvet Co., Limited] by its authorized officer: Authorized Officer: Name: HongGeun Oh Title: Chief Executive Officer Date: 27, Mar, 2022	Signed for and on behalf of Elanco Animal Health Korea Co., Limited by its authorized officer: Authorized Officer: Name: HyunJin Chong Title: General Manager, Korea Date: 27, Mar, 2022
--	--

휴벳 고양이전염성복막염 신약 임상시험 순항·엘랑코와 공급 협력

휴벳-엘랑코동물약품 업무협약 체결, 이르면 내년 하반기 품목허가 목표
 등록 : 2022.04.06 12:08:02 수정 : 2022.04.06 12:08:07 윤상준 기자 ysj@dailyvet.co.kr

(왼쪽부터) 오홍근 휴벳 대표, 정현진 한국엘랑코동물약품 대표

휴벳이 개발 중인 고양이전염성복막염(FIP) 신약의 국내 임상시험이 순항하고 있다.
 휴벳 오홍근 대표와 한국엘랑코동물약품 정현진 대표는 지난 23일 업무협약을 맺고 FIP 신약의 국내 및 글로벌 공급에 협력하기로 했다.

⑤ 성과(지적재산권 확보 : 제품 디자인 등록 3건)

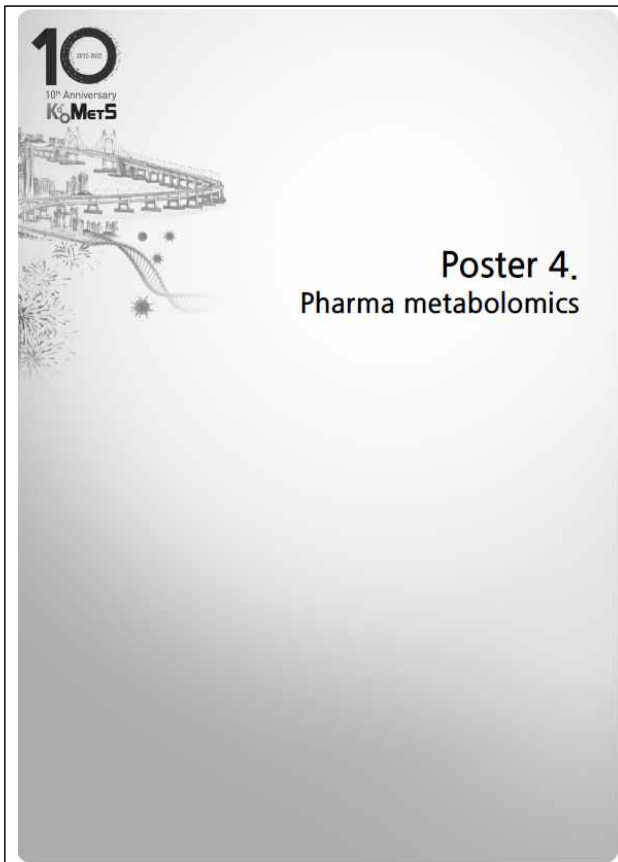
 <p>디자인등록증 CERTIFICATE OF DESIGN REGISTRATION</p> <p>등록 제 30-1124086 호 Registration Number 제 30-1124086 호</p> <p>출원번호 제 30-2021-0026210 호 Application Number 제 30-2021-0026210 호</p> <p>출원일 2021년 06월 02일 Filing Date 2021년 06월 02일</p> <p>등록일 2021년 08월 13일 Registration Date 2021년 08월 13일</p> <p>등록의 종류 일부 심사 등록 (PARTIALLY EXAMINED REGISTRATION)</p> <p>출원품 Class 제99류 디자인의 대상이 되는 물건 Product 디자인용 상자 표장용 상자</p> <p>디자인권자 Owner (주)휴넷(214911-*****) 권리특도 정승시 입선길 181, 1303호 (신정동, 한국생명공학연구원 권북분원 바이오이노비즈센터)</p> <p>출원자 Owner 휴넷사정판에 기재</p> <p>위의 디자인은 「디자인보호법」에 따라 디자인등록원부에 등록되었음을 증명합니다. This is to certify that, in accordance with the Design Protection Act, the design has been registered at the Korean Intellectual Property Office.</p> <p>2021년 08월 13일 특허청장 COMMISSIONER, KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE 김용래</p>	 <p>디자인등록증 CERTIFICATE OF DESIGN REGISTRATION</p> <p>등록 제 30-1124089 호 Registration Number 제 30-1124089 호</p> <p>출원번호 제 30-2021-0026220 호 Application Number 제 30-2021-0026220 호</p> <p>출원일 2021년 06월 02일 Filing Date 2021년 06월 02일</p> <p>등록일 2021년 08월 13일 Registration Date 2021년 08월 13일</p> <p>등록의 종류 일부 심사 등록 (PARTIALLY EXAMINED REGISTRATION)</p> <p>출원품 Class 제99류 디자인의 대상이 되는 물건 Product 포장용 상자</p> <p>디자인권자 Owner (주)휴넷(214911-*****) 권리특도 정승시 입선길 181, 1303호 (신정동, 한국생명공학연구원 권북분원 바이오이노비즈센터)</p> <p>출원자 Owner 휴넷사정판에 기재</p> <p>위의 디자인은 「디자인보호법」에 따라 디자인등록원부에 등록되었음을 증명합니다. This is to certify that, in accordance with the Design Protection Act, the design has been registered at the Korean Intellectual Property Office.</p> <p>2021년 08월 13일 특허청장 COMMISSIONER, KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE 김용래</p>	 <p>디자인등록증 CERTIFICATE OF DESIGN REGISTRATION</p> <p>등록 제 30-1124092 호 Registration Number 제 30-1124092 호</p> <p>출원번호 제 30-2021-0026292 호 Application Number 제 30-2021-0026292 호</p> <p>출원일 2021년 06월 02일 Filing Date 2021년 06월 02일</p> <p>등록일 2021년 08월 13일 Registration Date 2021년 08월 13일</p> <p>등록의 종류 일부 심사 등록 (PARTIALLY EXAMINED REGISTRATION)</p> <p>출원품 Class 제99류 디자인의 대상이 되는 물건 Product 포장용 상자</p> <p>디자인권자 Owner (주)휴넷(214911-*****) 권리특도 정승시 입선길 181, 1303호 (신정동, 한국생명공학연구원 권북분원 바이오이노비즈센터)</p> <p>출원자 Owner 휴넷사정판에 기재</p> <p>위의 디자인은 「디자인보호법」에 따라 디자인등록원부에 등록되었음을 증명합니다. This is to certify that, in accordance with the Design Protection Act, the design has been registered at the Korean Intellectual Property Office.</p> <p>2021년 08월 13일 특허청장 COMMISSIONER, KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE 김용래</p>
<p>등록번호 : 30-1124086호</p>	<p>등록번호 : 30-1124089호</p>	<p>등록번호 : 30-1124092호</p>

⑥ 성과(대한민국 신지식경영 대상)



⑦ 성과(학회발표)

- 2022 한국대사체학회
- Pharmacokinetic of HV-FELICOV administered subcutaneously in cats
- 발표자 : (주)휴벳 최진영



2022 한국대사체학회
장기학술대회(제10차) 참가논문

P4-1

Pharmacokinetic of HV-FELICOV administered subcutaneously in cats

Jinyoung Choi, Gareeballah Osman Adam, Hong-Geun Oh
R&D Division, HUVET Co., Ltd., Iksan-si 54631, Korea
Email: goodluck0523@hanmail.net

New antiviral drugs are commonly developed for human RNA and DNA viruses. Despite the high risk of viral diseases in veterinary medicine, licensed antivirals are scarce. GS-441524, a nucleoside analog antiviral drug. It is the primary plasma metabolite of the antiviral prodrug remdesivir, with a half-life of approximately 24 hours in human patients, used for treating human coronavirus infection. Besides, GS-441524 has been shown in studies to be effective against feline infectious peritonitis (FIP). However, the safety, efficacy, and pharmacokinetics (PK) have yet to be determined. The purpose of this study was to evaluate the PK of the GS-441524-based HV-FELICOV drug in healthy cats.

This study used a single-center randomized, single-dose method. Five healthy male cats (3.0±0.6 BW) were employed in this study. The animals had unrestricted access to food and water. A single dose of HV-FELICOV (4 mg/kg) was injected subcutaneously for PK analysis. Blood samples were collected at 0, 0.25, 0.75, 1.5, 3, 6, 12, and 24 hours after the drug injection. In addition, urine was collected 24 hours after administration to determine the amount of drug discharged through urine. PK analysis was performed by analyzing the content of GS-441524 by LC/MS. Before analysis, the system suitability test was ensured. The pharmacokinetic analysis was carried out using PK solver software.

The plasma elimination half-life (t_{1/2}) was estimated to be 11.90±4.53 h; the time to maximum concentration (T_{max}) was 1.350±0.978 h; the maximal plasma concentration (C_{max}) was 5.315±1.437 μmol/L; the area under the curve (AUC₀₋₂₄) was 53.69±8.66 μmol/L·hr; and the apparent terminal volume of distribution was 0.92±0.30 (mg/kg) / (μmol/L). The time concentrations of the course of the drug in the feline plasma were as follows: 0, 0.371±0.291, 1.432±0.563, 1.299±0.392, 1.233±0.253, 0.878±0.179, 0.493±0.100, and 0.321±0.100 at 0, 0.25, 0.75, 1.5, 3, 6, 12, and 24 hr, respectively. The urine excretion rate was 89.7±30.2%, the amount of drug excreted was 3.59±1.21 mg/kg BW and 10.40±3.13 mg/animal. The concentration of drug in urine was 61.44±32.45 μg/mL, the urine volume was 182.8±35.2 mL/animal.

⑧ 성과(공인시험성적서)

KRICT 한국화학연구원

KRICT
한국화학연구원

분석결과성적서

접수번호	2020-06-183 (1)	소속기관	케이엘씨아이엔스
주 소	대전광역시 유성구 문지로 193, KAIST 문지 캠퍼스 FS11 (문지동)		
성 명	최종규		
시 요 명	GS-441524		

결 과 : 별첨참조

비 고 : 상기 분석은 Agilent 1200 Series Liquid Chromatograph(LC)를 사용하여 다음 조건에서 분석한 결과임.
 ○ Column : Eclipse Plus C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)
 ○ Eluent : 0.1% Trifluoroacetic acid in acetonitrile / 0.1% Trifluoroacetic acid in water = 5 / 95
 ○ Flow rate : 1 mL/min
 ○ Injection volume : 10 μL
 ○ Detector : UV 254 nm

별 첨 : 1. 시료 GS-441524의 분석결과, 분.

본 분석결과 성적서는 의뢰자가 제공한 시료의 분석결과이며, 법리(法的) 및 상용(商用) 증거자료로 사용할 수 없음.
2020. 06. 29

한국화학연구원

\\KRIST\FILE\SYSTEMS\SYSTEMS\DATA\6-29-2020\002_10\hsp16 Name: GS-441524

Acq. Operator : SHC
Acq. Instrument : Instrument 1 Location : Vial 1
Injection Date : 6/29/2020 3:48:22 PM Inj Volume : 10 μl
Acq. Method : C:\CHEM32\1\METHODS\CUSTOMER.M
Last changed : 6/29/2020 3:31:03 PM by SHC
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\6-29-202002_10\DATA.M (CUSTOMER.M)
Last changed : 6/29/2020 4:11:28 PM by SHC (modified after loading)
Sample Info : Column: Eclipse plus C18 (4.6mm x 250mm, 5um)
Eluent: ACN(0.1%TFA) / DW(0.1%TFA) = 5 / 95
Flow: 1 ml/min

Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 A, Sig=254,16 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.021	BV	0.1417	4.75917	4.34963e+1	0.4571
2	10.484	VB	0.1937	1036.36182	82.96947	99.5429
Totals				1041.12099	83.40444	

*** End of Report ***

Instrument : 6/29/2020 4:12:21 PM SHC Page 1 of 1

⑨ 성과(안정성시험자료)

- 시험수행기관 : (주)이글벳(동물용의약품 GMP 제조업체)
- 현재까지 12개월 안정성시험자료 확보(24~36개월까지 자료 확보 예정임)

에이치브이-펠리코브 분말주사(HV-FELICOV Powder)

안정성
 III-1. 장기보존시험


시험기관 (주)이글벳 연구개발팀
 소재지: 충남 예산군 신암면 추사로 235-34(신암산업단지)

품질관리 책임자 이사: _____
 시험 책임자 부장: _____
 시험자 대리: _____

제품명: 에이치브이-펠리코브 분말주사 (HV-FELICOV Powder)

원료의약품의 분할 (분체 0.1g 중)	뉴클레오사이드 유사체(C-nucleoside adenosine analogue 별규)-----100.0mg		
제조번호	2001	2002	2003
제조일자	2020.12.01	2020.12.02	2020.12.03
생산량	60g	60g	60g
용기 및 포장형태	5mL 투명병		
보존조건 (온도, 습도)	25±2℃, 상대습도 60±5%		
시험 책임자의 중립의견	안정성 관리에 있어 제품의 물리 화학적 특성을 모니터링하기 위해 일정한 간격(0, 3, 6, 9, 12, 개월)을 두어 결과를 기록 하였다. 첨부된 자료는 Batch No. 2001, 2002, 2003에 대하여 실시한 내용이다. 개별적인 Batch의 안정성 시험결과는 표에 나타내었다. 결과를 종합해보면 0, 3, 6, 9, 12, 개월 동안의 장기보존시험 에서 성분들의 물리적, 화학적 성상 변화는 없었다.		

* 첨 부 : 안정성 시험 자료



에이치브이-펠리코브 분말주사(HV-FELICOV Powder)

안정성 시험 일지 (장기보존시험)

품 명 : 에이치브이-펠리코브 분말주사 (HV-FELICOV Powder)
 Batch No. : 2001
 제조년월일 : 2020년 12월 01일

시험항목	비고	시험횟수	관측기간(월)			
			3개월	6개월	9개월	12개월
성상 (백색 또는 미황색의 분말)	TEST I TEST II TEST III	TEST I TEST II TEST III	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말
pH 0.5-2.0 (100mg/5ml 중량보조제 회색)	TEST I TEST II TEST III	0.8	1.1	1.4	1.5	1.6
확인시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
항량시험 C-nucleoside adenosine analogue (80.07±20.0%)	TEST I TEST II TEST III	104.0%	103.7%	103.8%	103.8%	102.7%
유연충량 (개개 유연충량 1.0%이하 총 유연충량 5.0% 이하)	TEST I TEST II TEST III	0.59% 2.23%	0.71% 2.72%	0.88% 3.08%	0.54% 1.70%	0.78% 2.88%
일량변차시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
주사제의 산용량시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
무균시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
수분시험 (2.0% 이하)	TEST I TEST II TEST III	0.3%	0.3%	0.3%	0.4%	0.3%
물중성이용시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
주사제의 유효성 미립자시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
기밀도 시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
시험자	박정수					

에이치브이-펠리코브 분말주사(HV-FELICOV Powder)

안정성 시험 일지 (장기보존시험)

품 명 : 에이치브이-펠리코브 분말주사 (HV-FELICOV Powder)
 Batch No. : 2002
 제조년월일 : 2020년 12월 02일

시험항목	비고	시험횟수	관측기간(월)			
			3개월	6개월	9개월	12개월
성상 (백색 또는 미황색의 분말)	TEST I TEST II TEST III	TEST I TEST II TEST III	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말
pH 0.5-2.0 (100mg/5ml 중량보조제 회색)	TEST I TEST II TEST III	0.8	1.1	1.4	1.5	1.6
확인시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
항량시험 C-nucleoside adenosine analogue (80.07±20.0%)	TEST I TEST II TEST III	104.0%	103.7%	102.7%	103.4%	102.9%
유연충량 (개개 유연충량 1.0%이하 총 유연충량 5.0% 이하)	TEST I TEST II TEST III	0.60% 2.29%	0.88% 2.89%	0.88% 2.22%	0.77% 2.67%	0.77% 2.70%
일량변차시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
주사제의 산용량시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
무균시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
수분시험 (2.0% 이하)	TEST I TEST II TEST III	0.3%	0.2%	0.2%	0.3%	0.3%
물중성이용시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
주사제의 유효성 미립자시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
기밀도 시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
시험자	박정수					

에이치브이-펠리코브 분말주사(HV-FELICOV Powder)

안정성 시험 일지 (장기보존시험)

품 명 : 에이치브이-펠리코브 분말주사 (HV-FELICOV Powder)
 Batch No. : 2003
 제조년월일 : 2020년 12월 03일

시험항목	비고	시험횟수	관측기간(월)			
			3개월	6개월	9개월	12개월
성상 (백색 또는 미황색의 분말)	TEST I TEST II TEST III	TEST I TEST II TEST III	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말	백색 또는 미황색의 분말
pH 0.5-2.0 (100mg/5ml 중량보조제 회색)	TEST I TEST II TEST III	0.8	1.1	1.4	1.5	1.5
확인시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
항량시험 C-nucleoside adenosine analogue (80.07±20.0%)	TEST I TEST II TEST III	103.6%	103.9%	103.0%	102.7%	102.8%
유연충량 (개개 유연충량 1.0%이하 총 유연충량 5.0% 이하)	TEST I TEST II TEST III	0.74% 2.44%	0.81% 2.75%	0.82% 2.05%	0.70% 2.85%	0.82% 2.75%
일량변차시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
주사제의 산용량시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
무균시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
수분시험 (2.0% 이하)	TEST I TEST II TEST III	0.4%	0.4%	0.3%	0.3%	0.3%
물중성이용시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
주사제의 유효성 미립자시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
기밀도 시험 (적합하여야 한다.)	TEST I TEST II TEST III	적합	적합	적합	적합	적합
시험자	박정수					

⑩ 성과(13주 반복독성 및 4주 회복시험 최종보고서)

- 수행기관 : DT&CRO(농림축산검역본부 지정 동물용의약품 비임상실시기관)



최종보고서

**GS-441524의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한
13주 반복 피하투여 독성시험 및 4주 회복시험**

시험번호 : DTN210316
시험의뢰자 : ㈜휴넷

(주)티앤씨알오
우 17042 경기도 용인시 처인구 유림로 154 번길 46, 나동 비임상센터(유방동)
우 17042 경기도 용인시 처인구 백령로 20 번길 28, 나동 4 층(유방동)

CONFIDENTIAL Page 1/440



Study No.: DTN210316
Final Report

GLP 적합진술서

시험제목 GS-441524 의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13 주 반복 피하투여 독성시험 및 4 주 회복시험
시험번호 DTN210316

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations 를 준수하였다.

- "동물용의약품등 비임상시험 실시기관 지정에 관한 규정"
농림축산검역본부 고시 제 2019-65 호(2019 년 10 월 10 일)
- "OECD Principles of Good Laboratory Practice"
Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM(98)17
(as revised in 1997)

시험책임자

한중택
티앤씨알오 비임상센터

2022. 03. 31

날짜


운영책임자

김윤정
티앤씨알오 비임상센터

2022. 03. 31

날짜

Page 2/440



Study No.: DTN210316
Final Report

신뢰성보증확인서

시험제목 GS-441524 의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13 주 반복 피하투여 독성시험 및 4 주 회복시험
시험번호 DTN210316

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations, 시험계획서 및 (주)티앤씨알오 표준작업지침서에 따라서 신뢰성보증부서에서 점검을 실시하였다.


- "동물용의약품등 비임상시험 실시기관 지정에 관한 규정"
농림축산검역본부 고시 제 2019-65 호(2019 년 10 월 10 일)
- "OECD Principles of Good Laboratory Practice"
Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM(98)17
(as revised in 1997)

모든 점검결과는 시험책임자 및 운영책임자에게 보고되었다.

「시험위주의 점검」

점검단계	점검일	시험책임자 보고일	운영책임자 보고일
시험계획서	2021년 6월 30일	2021년 6월 30일	2021년 6월 30일
시험계획서의 변경(1)	2022년 2월 2일	2022년 2월 3일	2022년 2월 3일
시험물질의 조제	2021년 7월 9일	2021년 7월 9일	2021년 7월 9일
조제물의 분석	2021년 7월 9일	2021년 7월 9일	2021년 7월 9일
채종축정	2021년 7월 13일	2021년 7월 13일	2021년 7월 13일
투여	2021년 7월 13일	2021년 7월 13일	2021년 7월 13일
일반증상관찰	2021년 7월 13일	2021년 7월 13일	2021년 7월 13일
사료섭취량측정	2021년 7월 13일	2021년 7월 13일	2021년 7월 13일
상세증상관찰	2021년 7월 19일	2021년 7월 19일	2021년 7월 19일
시험물질의 조제	2021년 9월 7일	2021년 9월 7일	2021년 9월 7일
채종축정	2021년 9월 7일	2021년 9월 7일	2021년 9월 7일
사료섭취량측정	2021년 9월 7일	2021년 9월 7일	2021년 9월 7일
투여	2021년 9월 8일	2021년 9월 8일	2021년 9월 8일
일반증상관찰	2021년 9월 8일	2021년 9월 8일	2021년 9월 8일
상세증상관찰	2021년 9월 13일	2021년 9월 13일	2021년 9월 13일
기능검사(운동)	2021년 10월 1일	2021년 10월 1일	2021년 10월 1일
기능검사(감각)	2021년 10월 5일	2021년 10월 5일	2021년 10월 5일
면과학적검사	2021년 10월 5일	2021년 10월 5일	2021년 10월 5일

Page 3/440



Study No.: DTN210316
Final Report

점검단계	점검일	시험책임자 보고일	운영책임자 보고일
요검사	2021년 10월 7일	2021년 10월 7일	2021년 10월 8일
부검	2021년 10월 12일	2021년 10월 12일	2021년 10월 12일
혈액생화학적검사	2021년 10월 12일	2021년 10월 12일	2021년 10월 12일
혈액생화학적검사	2021년 10월 12일	2021년 10월 12일	2021년 10월 12일
혈액생화학적검사	2021년 10월 24일	2021년 10월 25일	2021년 10월 25일
채종축정	2021년 11월 2일	2021년 11월 2일	2021년 11월 2일
일반증상관찰	2021년 11월 2일	2021년 11월 2일	2021년 11월 2일
사료섭취량측정	2021년 11월 2일	2021년 11월 2일	2021년 11월 2일
상세증상관찰	2021년 11월 8일	2021년 11월 8일	2021년 11월 8일
병리조직검체작성(사정)	2021년 12월 7일	2021년 12월 7일	2021년 12월 7일
혈액생화학적검사	2022년 2월 2일	2022년 2월 3일	2022년 2월 3일
시험기초자료의 기록	2022년 3월 2일 ~2022년 3월 8일	2022년 3월 11일	2022년 3월 8일
최종보고서(간)	2022년 3월 2일 ~2022년 3월 8일	2022년 3월 11일	2022년 3월 8일
최종보고서	2022년 3월 31일	2022년 3월 31일	2022년 3월 31일

「수행절차의 점검」

점검단계	점검일	시험책임자 보고일	운영책임자 보고일
검역 및 순화	2021년 6월 21일	2021년 6월 21일	2021년 6월 21일
군분리	2021년 7월 12일	2021년 7월 13일	2021년 7월 12일
채혈	2021년 10월 5일	2021년 10월 5일	2021년 10월 5일
채노	2021년 10월 6일	2021년 10월 6일	2021년 10월 6일
병리조직검체제작(사정)	2021년 10월 12일	2021년 10월 12일	2021년 10월 12일
병리조직검체제작(포매)	2021년 10월 18일	2021년 10월 18일	2021년 10월 18일
병리조직검체제작(박질)	2021년 10월 19일	2021년 10월 19일	2021년 10월 19일
병리조직검체제작(염색)	2021년 10월 21일	2021년 10월 21일	2021년 10월 21일

이 최종보고서는 (주)티앤씨알오 비임상센터 신뢰성보증부서에서 시험의 모든 과정과 결과를 점검하였으며 시험기초자료를 정확히 반영하였음을 보증한다.

신뢰성보증업무담당자

김정민
티앤씨알오 비임상센터

2022. 03. 31

날짜

Page 4/440

목차

페이지

GLP 적합진술서 2

신뢰성보증확인서 3

요약 8

1. 시험실시의 개요 10

1.1. 시험제목 10

1.2. 시험목적 10

1.3. 시험의뢰자 10

1.4. 시험의뢰자 모니터 10

1.5. 시험기관 10

1.6. 시험책임자 10

1.7. 담당자 11

1.8. 시험일정 11

1.9. Good Laboratory Practice Regulations 11

1.10. 시험기준 12

1.11. 품질관리 12

1.12. 기록 및 자료의 보관 12

2. 시험재료 및 방법 13

2.1. 시험물질 13

2.2. 음성 대조물질 13

2.3. 조제 및 분석 13

2.4. 시험계 14

2.5. 사육조건 15

2.6. 검역 및 순형 15

2.7. 군 구성 및 투여 16

2.8. 관찰 및 검사 17

2.9. 자료의 통계처리 22

3. 결과 및 고찰 23

3.1. 일반증상(상세증상 관찰 포함) 23

3.2. 체중변화 23

3.3. 사료섭취량 23

3.4. 기능검사 23

3.5. 안과학적 검사 24

3.6. 요검사 24

3.7. 혈액학적 검사 24

3.8. 혈액생화학적 검사 25

3.9. 장기중량 25

3.10. 부검 25

3.11. 병리조직학적 검사 26

4. 결론 31

5. 참고문헌 32

FIGURES 33

Figure 1. Body Weights of Male SD Rats 34

Figure 2. Body Weights of Female SD Rats 34

TABLES 35

Table 1-1. Summary of Clinical Signs during the Dosing Period 36

Table 1-2. Summary of Clinical Signs during the Recovery Period 44

Table 2-1. Summary of Detailed Examinations on Clinical Sign during the Dosing Period 46

Table 2-2. Summary of Detailed Examinations on Clinical Signs during the Recovery Period 62

Table 3-1. Summary of Body Weights during the Dosing Period 65

Table 3-2. Summary of Body Weights during the Recovery Period 67

Table 4-1. Summary of Food Consumption during the Dosing Period 68

Table 4-2. Summary of Food Consumption during the Recovery Period 70

Table 5-1. Summary of Functional Observation, Perception and Motor Function Observation in the Main Group 71

Table 5-2. Summary of Functional Observations, Perception and Motor Function Observations in the Recovery group 75

Table 6. Summary of Ophthalmological Examination in the Main Group 79

Table 7-1. Summary of Urinalysis in the Main Group 80

Table 7-2. Summary of Urinalysis in the Recovery Group 84

Table 8-1. Summary of Hematology in the Main Group 86

Table 8-2. Summary of Hematology in the Recovery Group 88

Table 9-1. Summary of Blood Chemistry in the Main Group 90

Table 9-2. Summary of Blood Chemistry in the Recovery Group 94

Table 10-1. Summary of Absolute Organ Weights in the Main Group 96

Table 10-2. Summary of Absolute Organ Weights in the Recovery Group 100

Table 11-1. Summary of Relative Organ Weights in the Main Group 102

Table 11-2. Summary of Relative Organ Weights in the Recovery Group 106

Table 12-1. Summary of Necropsy Findings in the Main Group 109

Table 12-2. Summary of Necropsy Findings in the Recovery Group 109

Table 13-1. Summary of Histopathological Findings in the Main Group 110

Table 13-2. Summary of Histopathological Findings in the Recovery Group 115

APPENDICES 116

Appendix 1-1. Individual Clinical Signs during the Dosing Period 117

Appendix 1-2. Individual Clinical Signs during the Recovery Period 145

Appendix 2-1. Individual Detailed Examinations on Clinical Sign during the Dosing Period 147

Appendix 2-2. Individual Detailed Examinations on Clinical Sign during the Recovery Period 243

Appendix 3-1. Individual Body Weights during the Dosing Period 255

Appendix 3-2. Individual Body Weights during the Recovery Period 263

Appendix 4-1. Individual Food Consumption during the Dosing Period 265

Appendix 4-2. Individual Food Consumption during the Recovery Period 273

Appendix 5-1. Individual Functional Observation, Perception and Motor Function Observation in the Main Group 275

Appendix 5-2. Individual Functional Observation, Perception and Motor Function Observation in the Recovery Group 291

Appendix 6. Individual Ophthalmological Examination 299

Appendix 7-1. Individual Urinalysis in the Main Group 300

Appendix 7-2. Individual Urinalysis in the Recovery Group 312

Appendix 8-1. Individual Hematology in the Main Group 320

Appendix 8-2. Individual Hematology in the Recovery Group 328

Appendix 9-1. Individual Blood Chemistry in the Main Group 330

Appendix 9-2. Individual Blood Chemistry in the Recovery Group 342

Appendix 10-1. Individual Estrus Cycles in the Main Group 346

Appendix 10-2. Individual Estrus Cycles in the Recovery Group 347

Appendix 11-1. Individual Absolute Organ Weight in the Main Group 348

Appendix 11-2. Individual Absolute Organ Weight in the Recovery Group 350

Appendix 12-1. Individual Relative Organ Weight in the Main Group 354

Appendix 12-2. Individual Relative Organ Weight in the Recovery Group 376

Appendix 13-1. Individual Necropsy Findings in the Main Group 380

Appendix 13-2. Individual Necropsy Findings in the Recovery Group 384

Appendix 14-1. Individual Histopathological Findings in the Main Group 385

Appendix 14-2. Individual Histopathological Findings in the Recovery Group 399

Appendix 15. Protocol Deviations 401

ATTACHMENTS 402

Attachment 1. Protocol 403

Attachment 2. Protocol Amendment 419

Attachment 3. Certificate of Analysis 422

Attachment 4. Dosing Formulations Analysis Report 423

Attachment 5. Pathology Report 431

요약

본 시험은 시험물질인 GS-441524 를 Sprague-Dawley 랫드에 13 주간 반복 피하투여 시 나타나는 독성반응과 그 안전성을 평가하고, 4 주간의 회복기간을 설정하여 독성변화의 가역성 여부를 확인하기 위하여 실시하였다.

군구성은 시험물질 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군과 부형제 대조군(70% Propylene glycol (PG) 및 10% 0.5 N HCl 수용액 (pH 1.5-2.0)) 음성 대조군(생리식염수주사액)의 5 개 군(군 당 암수 각 10 마리)으로 구성하였다. 또한, 음성 대조군, 부형제 대조군 및 40 mg/kg/day 투여군에 군 당 암수 각 5 마리씩 추가하여 13 주간 투여 후 4 주간의 회복기간을 두었다.

관찰기간 동안, 일반증상(상세증상 관찰 포함) 관찰, 체중 측정, 사료섭취량 측정, 기능검사, 안과학적 검사 및 요검사를 실시하였고, 관찰기간 종료 후 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 장기중량 측정, 부검 및 병리조직학적 검사를 실시하였다.

본 시험에서 사망동물은 관찰되지 않았고, 체중 측정, 사료섭취량 측정, 기능검사, 안과학적 검사, 요검사 및 혈액생화학적 검사 결과에서도 시험물질의 투여와 관련된 독성학적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.

일반증상 관찰 결과, 투여부위에서의 가피형성(crust formation) 또는 궤양(ulceration)이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군의 일부 개체들에서 투여기간에 용량상관성이 없이 산발적으로 관찰되었고, 4 주 회복기간에 회복경향을 나타내었다.

혈액학적 검사 결과, 주시험군에서 총적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB) 및 헤마토크리트(HCT)의 감소 또는 감소경향이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 부분활성트롬보플라스틴 시간(APTT)의 감소 또는 감소경향이 수컷 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 망상적혈구(RET) 및 총백혈구(WBC)의 증가 또는 증가경향이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다.

장기중량 측정 결과, 비장의 절대 및 상대중량의 증가 또는 증가경향이 주시험군의 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군과 회복군의 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다.

부검 결과, 투여부위에서 가피(crust) 또는 변색(discoloration)이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 황색 물질의 저류(retention)가 수컷 40 mg/kg/day 투여군에서, 비후(thickening) 또는 결절(nodule)이 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다. 상기의 변화들은 회복군의 암수 40 mg/kg/day 투여군에서는 관찰되지 않았다.

병리조직학적 검사 결과, 시험물질 투여와 관련된 변화가 투여부위, 대퇴골 및 골수, 비장 및 부신에서 관찰되었는데, 투여부위에서 부속기관 위축(atrophy, adnexal), 근육변성(degeneration, muscle), 섬유화(fibrosis), 출혈(hemorrhage), 편평세포 과다형성(hyperplasia, squamous cell), 단핵세포침윤(infiltrate, mononuclear cell), 피하조직 괴사(necrosis, subcutis), 고름물집(pustule) 및 궤양(ulcer), 대퇴골 및 골수에서 세포증식성증가(increased, cellularity), 비장에서 골수외조혈증가(extramedullary hematopoiesis, increased), 부신에서 시구중 공포화(vacuolation, zona glomerulosa)가 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다. 상기의

변화들은 4주 회복기간 후에는 완전히 소실되거나 또는 경감되어 회복성이 인정되었다.
부형제 대조군 및 모든 시험물질 투여군의 투여부위에서 관찰된 변화들은 주로 시험물질의 존재 특성상 낮은 pH(2.0 이하) 조제물의 과량 투여에 의한 국소자극성에 의한 것으로 사료되며, 혈액학적 검사, 장기중량, 대뇌골, 골수 및 비장에서 관찰된 적혈구 계열 관련 변화들은 주로 부형제에 포함되어 있는 propylene glycol 에 의한 영향으로 사료된다. 본 시험에서 시험물질의 투여와 관련된 독성학적 영향은 관찰되지 않았다.

이상으로, 본 시험 조건하에서 GS-441524 의 무독성량(NOEL)은 양수 모두 40 mg/kg/day 로 판단한다.

1. 시험실시의 개요

1.1. 시험제목

GS-441524 의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 피하투여 독성시험 및 4주 회복시험

1.2. 시험목적

시험물질인 GS-441524 를 Sprague-Dawley 랫드에 1일 1회, 13주간 반복 피하투여 시 나타나는 독성반응과 그 안전성을 평가하고, 4 주간의 회복기간을 설정하여 독성변화의 가역성 여부를 확인하기 위하여 실시하였다.

1.3. 시험의뢰자

㈜휴넷
우 56212 전라북도 정읍시 입신길 181, 한국생명공학연구원 전북분원 바이오이노비즈센터 1303 호

1.4. 시험의뢰자 모니터

최진영
㈜휴넷 기업부설연구소
우 54531 전라북도 익산시 하나로 820-120, 전북대학교 인수공통전염병연구소 연구실험동 1층
TEL: +82-63-851-7061 E-mail: huvel2018@huvel.co.kr

1.5. 시험기관

㈜디티앤씨알오
우 17042 경기도 용인시 처인구 유림로 154 번길 46, 나동 비임상센터(유방동)
우 17042 경기도 용인시 처인구 백령로 20 번길 28, 나동 4층(유방동)

1.6. 시험책임자

한충택
㈜디티앤씨알오 비임상센터
우 17042 경기도 용인시 처인구 유림로 154 번길 46, 나동 비임상센터(유방동)
우 17042 경기도 용인시 처인구 백령로 20 번길 28, 나동 4층(유방동)
TEL: +82-31-5186-6719 E-mail: cthan@dtncro.co.kr

1.7. 담당자

검역책임자	박희원
시험물질관리책임자	김한지
조제를 분석책임자	송근철
병리책임자	석푸름
주요 시험담당자	임동준
신뢰성보증업무담당자	김연숙, 김정민
참여 시험담당자	이슬기, 김희진, 장꽃남, 송아람, 김양현, 이은지, 권민선, 정진성, 안주연, 박해준, 강윤지, 김용매, 김민정, 홍성덕, 조광석, 이기석, 이찬관, 박지윤, 고영은, 정혜린, 변유주, 박주은, 최미나, 강태혁, 민혜리, 최소리, 강승구, 곡준호, 안희원, 김대훈, 김준연, 이만

1.8. 시험일정

시험개시일	2021년 6월 29일
실험개시일(동물일수일)	2021년 7월 6일
군분리일	2021년 7월 12일(수컷) 2021년 7월 13일(암컷)
투여기간	2021년 7월 13일-10월 11일(수컷) 2021년 7월 14일-10월 12일(암컷)
부검일	2021년 10월 12일-13일(주시험군) 2021년 11월 9일-10일(회복군)
실험종료일	2022년 3월 13일
시험종료일	2022년 3월 31일

1.9. Good Laboratory Practice Regulations

본 시험은 다음의 Good Laboratory Practice Regulations 를 준수하였다.
- "동물용의약품등 비임상시험 실시기준 지침에 관한 규정"
농림축산검역본부 고시 제 2019-65 호(2019년 10월 10일)
- "OECD Principles of Good Laboratory Practice"
Organisation for Economic Co-operation and Development, ENV/MC/CHEM(98)17
(as revised in 1997)

1.10. 시험기준


본 시험은 다음의 시험기준에 근거 또는 참조하여 실시하였다.
- "동물용의약품등 독성시험지침"
농림축산검역본부 고시 제 2016-22 호(2016년 3월 9일)
- "OECD Guideline for the Testing of Chemicals, 408, Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents" Organisation for Economic Co-operation and Development (Adopted: 25 June 2018)

1.11. 동물윤리

본 시험은 ㈜디티앤씨알오 비임상센터 동물실험윤리위원회의 승인(승인번호: 210192)을 받았으며, 동물보호법(법률 제 16977 호, 2020년 2월 11일, 일부개정) 및 실험동물에 관한 법률(법률 제 15944 호, 2018년 12월 11일, 일부개정)의 동물윤리에 따라 실험을 수행하였다.

1.12. 기록 및 자료의 보관

시험계획서, 시험계획서 변경서, 시험기관에서 생성된 모든 기록문서, 시험기초자료, 시험물질, 검체 및 최종보고서는 품목허가일로부터 3년간("동물용의약품등 비임상시험 실시기준 지침에 관한 규정", 농림축산검역본부 고시 제 2019-65 호) 보관한다. 단, 보관개시일로부터 5년간은 (주)디티앤씨알오 비임상센터 자료보관실(우 17042 경기도 용인시 처인구 유림로 154번길 46, 나동 비임상센터(유방동))에서 보관하며, 그 이후는 시험의뢰자와 협의하여 결정한다.



 Study No.: DTN210316
 Final Report

2. 시험재료 및 방법

2.1. 시험물질

명칭: GS-441524
 화학명: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopyrrolo[1,2-d][1,2,4]triazin-7-yl)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-carbonitrile
 제조번호(Batch No.): TN-PTFC-210311
 CAS No.: 1991237-69-0
 성상: 백색 또는 미황색 분말
 친화성: Hydrophobic
 분자식: C₁₂H₁₃N₅O₄
 분자량: 291.26 g/mol
 순도: 99.38%
 제조일: 2021년 3월 11일
 유효기간: 2022년 3월 10일
 보관조건: 실온(1~30°C), 밀폐
 취급시 주의사항: 없음
 제공자: ㈜유넷
 우 66212 전라북도 정읍시 입신길 181, 한국생명공학연구원
 전북분원 바이오미노비즈니스센터 1303호
 전이시험물질의 처리: 시험의뢰자에게 반환

2.2. 음성 대조물질


명칭: 생리식염주사액
 Lot No.: L5V4B58
 보관조건: 실온(1~30°C), 밀폐
 제조자: 대한약품공업㈜

2.3. 조제 및 분석

2.3.1. 부형제

명칭: 70% Propylene glycol (PG) 및 10% 0.5 N HCl 수용액 (pH 1.5~2.0)
 보관조건: 냉장(2~8°C)
 제조방법: 주사용수(Lot No.: DKN20015, DKN21002, JW Pharmaceutical Co., Ltd., Republic of Korea)에 필요량의 PG (Lot No.: KB5105, Chemicals Duskan Corp., Republic of Korea) 및 HCl (Lot No.: MKCK6097, Sigma-Aldrich Co., U.S.A.)를 순서대로 넣고 잘 섞은 후, 0.45 µm 필터로 여과하여 사용하였다(최종 pH 1.5~2.0).

Page 13/440



 Study No.: DTN210316
 Final Report

2.3.2. 시험물질의 조제

필요량의 시험물질을 전자저울(Practum 224, Sartorius, Germany)로 칭량하여 조제용기에 넣고, 소량의 부형제를 가하여 교반기로 교반하여 균일하게 용해시킨 후, 부형제를 가하여 설정농도(3.33, 6.66 및 13.33 mg/mL)가 되도록 조제하였다(37°C 항온수조에서 조음파 처리함). 조제물은 냉장 하에서 보관한 후, 안정성이 확보된 기간 내에 사용하였다.

2.3.3. 조제물의 분석

2.3.3.1. 안정성 및 균질성

안정성 및 균질성은 "UPLC"를 이용한 GS-441524의 조제물 분석법 유효기간 및 안정성 확인시험(OT&CRO Study No.: DTN210314)으로 본 시험의 투여농도 약 3.33 및 13.33 mg/mL를 포함하는 조제물은 균질하였고, 실온 4시간 및 냉장 8일간 안정하였다.

2.3.3.2. 농도분석

조제물의 농도분석은 UPLC (ACQUITY UltraPerformance LC, Waters, U.S.A.)로 수행하였으며, 확인된 validation 방법에 따라 투여 전 및 투여 91일에 각 용량 별 조제물의 중증에서 3회 채취하여 각각 1회 측정하였다.

분석결과는 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군의 조제물에 대한 정량값의 정확성은 투여개시 전에 각각 104.7, 105.8 및 105.3%, 투여 13주에 각각 95.0, 93.2 및 91.6%로 나타나 판정기준(설정농도의 ±15% 이내)에 부합되었다(Attachment 4).

2.4. 시험계

2.4.1. 종 및 계통

랫드, Sprague-Dawley (N TacSam:SD), SPF

2.4.2. 생산자 및 공급자

Samlako Inc., Republic of Korea


2.4.3. 선택이유

Sprague-Dawley 랫드는 다양한 종류의 물질에 대한 독성을 평가하는데 널리 사용되고 있으며, 비교할 수 있는 시험기초자료가 풍부하여 선택하였다.

2.4.4. 성별, 동물 수, 주령 및 계통

기간	성별	동물 수	주령	계통번호(g)
입수 시	수컷	71	5	115.2~141.6
	암컷	71	5	103.9~127.4
투여 시	수컷	65	6	163.9~196.1
	암컷	65	6	129.3~168.0

Page 14/440



 Study No.: DTN210316
 Final Report

2.5. 사육조건

2.5.1. 사육환경

동물실 번호: A406
 사육상자 정보: 스테인리스 철망사육상자, 260W×350L×210H (mm)
 사육상자당 마리수: 구역 및 순화기간: 3 마리 이하/사육상자
 투여 및 관찰기간: 1 마리/사육상자
 온도: 19~25°C
 상대습도: 30~70%
 환기횟수: 10~15 회/hr
 조명주기: 12 시간(오전 7시 점등-오후 7시 소등)
 조도: 150~300 Lux
 사육기자재 관리: 사육상자 및 급이기는 1 회/2 주 교환하였다. 사육기재는 자동세척기를 이용하여 세척하고, 고압증기멸균기를 이용하여 멸균하였다.

2.5.2. 사료

실험동물용 고형 사료(Teklad Certified Irradiated Global 18% Protein Rodent Diet 2918C, Lot No.: 2918C-030121MA, 2918C-062421MA, Envigo RMS, Inc., U.S.A.)를 급이기에 넣어 자유섭취 시켰다. 사료의 분석은 제조업체로부터 성적서를 받아 확인한 결과, 분석결과가 본사에서 정한 허용기준에 적합하였다.

2.5.3. 음수

경기도 수돗물을 필터유수살균기로 여과 후 자외선을 조사하여 자유섭취 시켰다. 음수의 분석은 경기도 보건환경연구원(경기도 수원시 권선구 칠보로 1 번길 62)에 의뢰하여 '먹는 물 수질기준 및 검사 등에 관한 규칙(환경부령 제 833 호 2019 년 12 월 20 일 타법개정)'의 전 항목에 대하여 1 회/년 실시하고, 미생물 검사는 2 회/년 실시하여 분석결과를 확인한 결과, 본사에서 정한 허용기준에 적합하였다.


2.6. 검역 및 순화

입수 시 동물의 수를 확인하고, 일반증상 관찰 및 계통확인 실시하며, 동물공급업체에서 제공한 검사성서 등 시험기초자료로 보관하였다. 모든 동물에 대하여 검역 및 순화기간 동안 매일 1 회 일반증상을 관찰하였다.

2.6.1. 개체 및 사육상자 식별

검역 및 순화기간 중에는 동물의 꼬리에 적색 유성편을 이용하여 개체표시를 하고, 사육상자에는 검역 및 순화기간 중의 개체식별카드를 부착하였다. 실험기간 중에는 동물의 꼬리에, 군표시는 적색 유성편, 개체번호는 청색 유성편을 이용하여 표시를 하고, 사육상자에는 실험기간 중의 개체식별카드를 부착하였다.

Page 15/440



 Study No.: DTN210316
 Final Report

2.6.2. 최종검역

검역 및 순화기간 종료일(최종검역일)에 체중을 측정하고, 일반증상 및 체중변화를 확인한 결과 모든 동물의 건강상태에 이상이 없음을 확인하였다.

2.6.3. 군 분리

최종검역 후 순화한 체중에 따라 각 군의 평균체중이 최대한 균일하게 분포되도록 '군 구성' 표에서와 같이 군분리 하였다.

2.6.4. 잔여동물 처리

군분리 후 잔여동물은 본시험에서 제외시키고, 해당 SOP 에 따라 처리하였다.

2.7. 군 구성 및 투여

2.7.1. 군 구성

군	투여용량 (mg/kg/day)	투여역량 (mL/kg/day)	동물수(개체번호)	
			수컷	암컷
G1 음성 대조군	0	3	10 (1101~1110) +5* (1111~1115)	10 (2101~2110) +5* (2111~2115)
G2 부형제 대조군	0	3	10 (1201~1210) +5* (1211~1215)	10 (2201~2210) +5* (2211~2215)
G3 저용량군	10	3	10 (1301~1310)	10 (2301~2310)
G4 중용량군	20	3	10 (1401~1410)	10 (2401~2410)
G5 고용량군	40	3	10 (1501~1510) +5* (1511~1515)	10 (2501~2510) +5* (2511~2515)

*: 회복군.


2.7.2. 투여

2.7.2.1. 투여용량 설정

본 시험물질의 고양이에서의 임상적용 예정용량은 4 mg/kg/day 이다.

본 시험물질이 랫드를 이용한 4 주 반복 피하투여 DRF 시험(시험번호: DTN210315, 12.5, 25 및 50 mg/kg/day) 결과, 양수 대조군을 포함한 시험물질 투여군 모두에서 투여부위에서의 증상(가려움, 울혈, 처부, 궤양 등)이 심하게 관찰되었다. 따라서, 본 시험의 투여용량은 시험물질의 투여기간 및 조제물의 특성(pH 2.0 이하) 등을 감안하여 투여부위에서의 국소독성을 최소화하면서 전신독성을 평가할 수 있을 것으로 사료되는 용량인 40 mg/kg/day를 기준으로 고양이에서의 임상적용 예정용량의 10 배를 고용량으로 설정하고, 아래로 20 및 10 mg/kg/day 를 각각 중용량 및 저용량으로 설정하였다. 또한, 부형제의 독성을 평가하기 위하여 부형제(70% PG 및 10% 0.5 N HCl)를 투여하는 부형제 대조군 및 생리식염주사액만을 투여하는 음성 대조군을 설정하였다.

Page 16/440



Study No.: DTN210316
Final Report

2.7.2.2. 투여경로 및 선택이유
시험물질의 임상적용 예정경로가 피하이므로 피하경로를 선택하였다.

2.7.2.3. 투여방법
개별 투여액은 최근의 제중을 기준으로 산출하였고, 일회용 주사기(1-3 mL, 26G)를 이용하여 경배부 피하에 1 일 1 회, 13 주간 반복 투여하였다.
경배부를 좌우로 나누어 투여부위 당 약 2.0 cm 간격으로 분할 투여 (동일 부위 가능한 5 일 이상 간격, 투여부위 당 0.5 mL 를 초과하지 않음)하였다. 투여 전에 피모의 성장상태에 따라 투여부위를 주기적으로 재모하였다.

2.8. 관찰 및 검사

2.8.1. 일반증상 관찰
투여기간(13 주) 및 회복기간(4 주) 동안, 1 일 1 회 일반증상을 관찰하고, 1 일 2 회 번사 및 사망동물의 유무를 확인하였다.


2.8.2. 상세증상 관찰
모든 동물에 대하여 투여개시전에 1회, 투여기간 및 회복기간 중 매주 1회 다음의 항목에 대하여 세밀한 관찰을 실시하였다.
- 피부, 피모, 눈, 점막, 분비물 및 배설물의 상태
- 자율신경계 기능(유루, 입모, 동공의 크기, 이상조음 등)
- 보행, 자세, 행동 등에 대한 반응 및 근대성-강직성 운동의 변화
- 상동행동(과도한 몸단장, 반복적인 신회운동 등) 또는 이상행동(자해, 뒷걸음질 치기 등)

2.8.3. 체중 측정
투여개시일(투여 전), 투여기간 및 회복기간 중 주 1회 체중을 측정하였다. 또한, 상대정기중량을 구하기 위해 부검일의 절식체중을 측정하였으며, 평가에서는 제외하였다.

2.8.4. 사료섭취량 측정
투여개시 전에는 군 분리일부터 투여개시일까지 1 일간의 섭취량을 측정하고, 투여기간 및 회복기간에는 6-7 일간의 섭취량을 측정하여 1 일의 평균섭취량을 산출하였다.

2.8.5. 기능검사
주시험군은 투여 12-13주에, 회복군은 회복 3-4주에 모든 동물에 대하여 실시하였다.
2.8.5.1. 시각반응, 촉각반응, 음반응, 통각반응, 공중정항반사 및 후지개각 측정 등 각각 1회 측정하였다.

Page 17/440



Study No.: DTN210316
Final Report

2.8.5.2. 약력 측정
전지 및 후지에 대해서 Push-pull gauge (BSBIOGS3, HARVARD Inc., U.S.A)를 사용하여 3회 측정하고, 각 회대치를 재용하였다.

2.8.5.3. 자발운동량 측정
Activity Monitor (MED-OFAS, Med Associated Inc., U.S.A)를 사용하여 마리당 10분 간격으로 1시간의 자발운동량을 측정하였다.


2.8.6. 안과학적 검사
투여전 모든 동물에 대하여 안과학적 검사를 실시하고, 투여 13 주에 주시험군의 대조군 및 고용량군의 모든 동물에 대하여 안과학적 검사를 실시하였다. 검사 시, 먼저 육안으로 동공대광반사 및 전안부를 관찰하고, 신동체(Lot No.: 20103AB, 이슬도이드 1% 점안제, 한국알콘, Republic of Korea) 점안 후에 검안경(ALL PUPIL II, Keeler, U.K.)으로 전안부, 중간부동체, 안저에 대하여 관찰하였다.

2.8.7. 임상병리

2.8.7.1. 요검사
주시험군은 군당 암수 각 5 마리에 대하여 투여 13 주에, 회복군은 모든 동물에 대하여 회복 4 주에 요검사를 실시하였다. 신선뇨(약 3 시간 채집) 및 축뇨(약 24 시간 채집)를 채취하여 아래 항목들을 검사하였다. 요검사는 채집도를 원심분리(1,500 rpm, 10 분) 후 검거하였다. 신선뇨 채취 중에는 사료급여를 실시하지 않고, 음수는 자유섭취 시켰다.

종류	항목	방법	단위
신선뇨	pH	MEDITAPE® UC-10S(Sysmex, Japan) 및 요화학 분석기 (UC-1000, Sysmex, Japan)	-
	단백(Protein, PRO)		mg/dL
	당(Glucose, GLU)		mg/dL
	케톤(Ketone, KET)		mg/dL
	빌리루빈(Bilirubin, BIL)		mg/dL
	유로빌리노겐(Urobilinogen, URO)		mg/dL
	아질산염(Nitrite, NIT)		mg/dL
	백혈구(Leukocyte, LEU)		cfu
	잠혈(Blood, BLD)		cfu
	색상 및 투명도(Color and turbidity)	육안	-
요침사(Sediment)	원주(Cast)		-
	상피세포(Epithelial cell)	현미경 검경(400 배, 20 시야 관찰)	-
	백혈구(White blood Cell)		-
	적혈구(Red blood cell)		-
	축뇨	요량(Volume)	메스실린더
요비중(Specific gravity)	요 비중계	메스실린더	-
		(MASTER-URC/JM, ATAGO, Japan)	-

Page 18/440



Study No.: DTN210316
Final Report

2.8.7.2. 채혈
모든 동물에 대하여 부검 전 하룻 밤 절식시킨 후, 부검일에 isoflurane 으로 마취하여 배대동맥으로부터 혈액을 채취하여 용도별로 아래와 같이 처리하였다.

항목	혈액량	튜브
혈액학적 검사	0.5 mL 이상	K ₂ -EDTA CBC tube
응고검사	약 2 mL	3.2% Sodium citrate tube
혈액생화학적 검사	2 mL 이상	Clot activator vacutainer tube

2.8.7.3. 혈액학적 검사
혈액학적 검사는 혈구분석기(XN-1000, Sysmex, Japan)로 아래의 항목을 측정하였다.


항목	단위
총적혈구수(Total red blood cell count, RBC)	×10 ¹² /μL
혈색소량(Hemoglobin, HGB)	g/dL
헤마토크리트(Hematocrit, HCT)	%
평균적혈구용적(Mean corpuscular volume, MCV)	fL
평균적혈구헤모글로빈(Mean corpuscular hemoglobin, MCH)	pg
평균적혈구헤모글로빈농도(Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)	g/dL
망상적혈구(Reticulocytes, RET)	%
총백혈구수(Total white blood cell count, WBC)	×10 ⁹ /μL
백혈구백분율(WBC differential)	
- 호중구(Neutrophil, NEU)	%
- 림프구(Lymphocyte, LYM)	%
- 단핵구(Monocyte, MONO)	%
- 호산구(Eosinophil, EOS)	%
- 호염구(Basophil, BASO)	%
혈소판수(Platelet count, PLT)	×10 ⁹ /μL

혈액 응고검사는 원심분리(3,000 rpm, 10 분) 후 혈장을 분리하여 혈액 응고 분석기(CA 600, Sysmex, Japan)로 아래의 항목을 측정하였다.

항목	단위
프로트롬빈시간(Prothrombin time, PT)	sec
부분활성트롬보플라스틴시간(Activated partial thromboplastin time, APTT)	sec

2.8.7.4. 혈액생화학적 검사
혈액생화학적 검사는 혈액을 상온에서 0.5-1 시간 동안 응고시키고, 원심분리(3,000 rpm, 10 분)한 후 혈청을 분리하여 혈액생화학 분석기(HITACHI 7180, HITACHI, Japan), 호르몬 분석기(ANYLAB F1, ZBio, Republic of Korea) 및 Spectrophotometer (SpectraMax Plus384, Molecular Devices,

Page 19/440



Study No.: DTN210316
Final Report

USA)로 아래의 항목을 측정하였다.

항목	단위
아스파테이트 아미노기전이효소(Aspartate aminotransferase, AST)	U/L
알라닌 아미노기전이효소(Alanine aminotransferase, ALT)	U/L
알칼라인 포스파타제(Alkaline phosphatase, ALP)	U/L
감마글루타미르일티오소(γ-glutamyltranspeptidase, GGT)	U/L
크레아틴 키나아제(Creatine kinase, CK)	U/L
총빌리루빈(Total bilirubin, T-BIL)	mg/dL
총담즙산(Total bile acid, TBA)	μmol/L
혈당(Glucose, GLU)	mg/dL
혈요소질소(Blood urea nitrogen, BUN)	mg/dL
크레아티닌(Creatinine, CREA)	mg/dL
총콜레스테롤(Total cholesterol, T-CHO)	mg/dL
고밀도지질단백질(High-density lipoprotein cholesterol, HDL)	mg/dL
저밀도지질단백질(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL)	mg/dL
인지질(Phospholipid, PL)	mg/dL
총단백(Total protein, TP)	g/dL
알부민(Albumin, ALB)	g/dL
트리글리세라이드(Triglyceride, TG)	mg/dL
알부민/글로불린 비(Albumin/globulin ratio, A/G ratio)	-
티록신(Thyroxine, T4)	ng/mL
트리아이오도티로닌(Triodothyronine, T3)	ng/mL
갑상선자극호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH*)	ng/mL
칼슘(Calcium, Ca)	mg/dL
인(Inorganic phosphorus, IP)	mg/dL
나트륨(Sodium, Na)	mmol/L
칼륨(Potassium, K)	mmol/L
염소(Chloride, Cl)	mmol/L
황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH*)	ng/dL
테스토스테론(Testosterone, TES*)	ng/dL
여포자극호르몬(Follicle stimulating hormone, FSH*)	ng/dL
에스트라디올(Estradiol, E2*)	pg/dL

*호르몬 분석기로 측정, *Spectrophotometer로 측정.

2.8.8. 알렛 성주기 검사
주시험군 및 회복군의 알렛 모든 동물에 대하여 부검일에 질도말을 실시하여 성주기를 판독하고, 알렛 생식기계 장기의 병리조직학적 검사와의 상관 유무를 비교하는데 참고하였다(Appendix 10-1, Appendix 10-2).

Page 20/440

Dt&CRO Study No.: DTN210316 Final Report	
2.8.9. 부검	
모든 동물에 대하여 주시험군은 투여 92 일에, 회복군은 120 일에 isoflurane 으로 마취하여 배대동맥에서 방혈차서 시킨 후, 전신의 장기 및 조직에 대한 검사를 실시하였다.	
2.8.10. 장기중량 측정	
부검을 실시한 모든 동물은 다음 장기의 중량을 측정하고, 각 장기의 절식체중에 대한 상대장기중량(%)을 산출하였다.	
뇌(Brain)	뇌하수체(Pituitary gland)
심장(Heart)	가슴샘(Thymus)
비장(Spleen)	간(Liver)
신장(Kidney)	부신*(Adrenal gland)
고환*(Testis)	부고환*(Epididymis)
갑상샘 및 부갑상샘*(Thyroid gland and parathyroid gland)	전립샘+정낭 및 용고샘 (Prostate + seminal vesicle with coagulating gland)
난소*(Ovary)	자궁(Uterus)
폐 및 기관지(Lung with bronchi)	신장 주위 지방조직*(Perirenal adipose tissue)
부고환 주위 지방조직*(Epididymal adipose tissue, male only)	난소 주위 지방조직*(Periovary adipose tissue, female only)
비복근*(gastrocnemius muscle)	
*: 고정 후 중량측정, * 암색성 장기는 좌우를 합하여 무게 측정.	
2.8.11. 병리조직	
2.8.11.1. 장기 및 조직의 고정	
부검을 실시한 모든 동물에 대하여 다음의 장기를 적출하여 10% 중성완중포도말린용액에 고정하였다. 단, 고환, 연구 및 시신경은 Davidson's 용액에 고정한 후, 10% 중성완중포도말린 용액에 고정하였다.	
뇌(Brain)	뇌하수체(Pituitary gland)
척수(경부, 흉부 및 요부)	갑상샘 및 부갑상샘* (Thyroid gland and parathyroid gland)
비장(Spleen)	기관지(Trachea)
폐 및 기관지(Lung with bronchi)	심장(Heart)
가슴샘(Thymus)	부신(Adrenal gland)
신장(Kidney)	방광(Urinary bladder)
고환(Testis)	부고환(Epididymis)
전립샘(백색 및 맥색) (Prostate (ventral, dorsolateral))	정낭 및 용고샘 (Seminal vesicle with coagulating gland)
난소(Ovary)	자궁 및 자궁경부(Uterus including cervix)
질(Vagina)	간(Liver)
대동맥(Aorta)	식도(Esophagus)
Page 21/440	

Dt&CRO Study No.: DTN210316 Final Report	
위(Stomach)	십이지장(Duodenum)
공장(Jejunum)	회장(Ileum)
맹장(Cecum)	결장(Colon)
직장(Rectum)	췌장(Pancreas)
장간막림프절(Mesenteric lymph node)	악하림프절(Submandibular lymph node)
침샘(턱밑샘, 혀밑샘, 귀밑샘)(Salivary gland (submandibular, sublingual and parotid gland))	
안구 및 시신경*(Eye with optic nerve)	하더리안샘(Hardierian gland)
대퇴골 및 골수(Femur with bone marrow)	흉골 및 골수(Sternum with bone marrow)
좌골신경(Sciatic nerve)	골격근(대퇴)(Skeletal muscle (thigh))
투여부위(Injection site)	
젖샘 및 피부(사혜부)(Mammary gland with adjacent skin (inguinal))	
*: 해당 장기-조직은 슬라이드도 존재할 때만 검증을 실시함.	
2.8.11.2. 병리조직학적 검사	
고정된 장기 및 조직은 병리조직 검제제작 SOP 에 준하여 검제를 제작하고, 전역 장기 및 조직은 10% 중성완중포도말린용액에 고정하였다.	
병리조직학적 검사는 아래의 장기-조직에 대하여 검정하였다.	
- 주시험군의 대조군, 고용량군의 모든 개체의 장기 및 조직	
- 중용량군과 저용량군의 육안소견이 관찰된 장기 및 조직	
- 주시험군의 고용량군에서 시험물질에 의한 영향으로 사료되는 변화가 관찰된 장기 및 조직: 중용량군 및 저용량군과 회복군의 부신, 대퇴골 및 골수, 비장, 투여부위	
2.9. 자료의 통계처리	
실험에서 얻어진 체중, 사료섭취량, 기능검사, 뇨량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사 및 장기중량 등의 결과 등은 SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., U.S.A.)를 사용하여 통계처리를 실시하였다.	
Bartlett's test 를 실시하여 동분산성을 검정하였다(유의수준: 0.05). 동분산이 인정되면, One-way analysis of variance (ANOVA)를 실시하여 유의성(유의수준: 0.05)이 관찰되면 Dunnett's t-test 의 다중검정을 실시하였다(유의수준: 양측 0.05 및 0.01). 동분산이 기각되면, Kruskal-Wallis test 를 실시하여 유의성(유의수준: 0.05)이 관찰되면 Steel test 의 다중검정을 실시하였다(유의수준: 양측 0.05 및 0.01).	
Page 22/440	

Dt&CRO Study No.: DTN210316 Final Report	
3. 결과 및 고찰	
3.1. 일반증상(상세증상 관찰 포함)	
(Table 1-1, Table 1-2, Table 2-1, Table 2-2, Appendix 1-1, Appendix 1-2, Appendix 2-1, Appendix 2-2)	
본 시험에서 사망동물은 관찰되지 않았다.	
임수 음성 대조군에서는 투여 및 회복기간 동안 일반증상에서의 이상은 관찰되지 않았다.	
투여부위에서의 가피형성(crust formation) 또는 궤양(ulceration)이 임수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군의 일부 개체들에서 투여기간에 용량상관성이 없이 산발적으로 관찰되었다. 투여부위에서의 변화들은 4 주 회복기간에도 여전히 관찰되었으나 발생빈도, 분포 및 정도로 봤을 때, 임수 모두에서 회복성이 있는 것으로 판단된다. 이는 주로 시험물질의 조직 특성상 투여부위 당 낮은 pH(2.0 이하) 조제물의 과량 투여에 의한 국소자극성 변화로 사료되며, 시험물질의 투여에 의한 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단한다.	
3.2. 체중변화	
(Figure 1, Figure 2, Table 3-1, Table 3-2, Appendix 3-1, Appendix 3-2)	
투여기간 및 회복기간 동안, 임수 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군과 부형제 대조군에서 시험물질의 투여와 관련된 체중 변화에서의 이상은 관찰되지 않았다. 수컷 40 mg/kg/day 투여군에서 투여 14-17 주(회복 1-4 주)의 체중이 부형제 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮았으나, 경미한 변동(8% 이내)이었고, 투여기간에는 관찰되지 않았으며, 음성대조군에 비하여 통계학적 유의성이 없기에 시험물질의 투여와는 무관한 우발적인 변화로 판단한다.	
3.3. 사료섭취량	
(Table 4-1, Table 4-2, Appendix 4-1, Appendix 4-2)	
투여기간 및 회복기간 동안, 임수 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군과 부형제 대조군에서 사료섭취량 변화에서의 이상은 관찰되지 않았다.	
3.4. 기능검사	
(Table 5-1, Table 5-2, Appendix 5-1, Appendix 5-2)	
시각반응, 촉각반응, 음반응, 통각반응, 공중정형반응, 후지개각력, 약력측정 (진지 및 후지) 및 저발운동량 측정 결과, 주시험군의 임수 모두에서 시험물질의 투여와 관련된 변화는 관찰되지 않았다.	
그 외, 통계학적 유의성이 관찰된 변화들은 경미한 변동이거나, 용량 또는 성별 상관성이 없었으므로, 독성학적 의미는 없는 것으로 판단한다.	
Page 23/440	

Dt&CRO Study No.: DTN210316 Final Report					
3.5. 안과학적 검사					
(Table 6, Appendix 6)					
투여개시 전의 모든 동물 및 투여 13 주의 주시험군 고용량군의 모든 동물에서 안과학적 검사에서의 이상은 관찰되지 않았다.					
3.6. 요검사					
(Table 7-1, Table 7-2, Appendix 7-1, Appendix 7-2)					
주시험군 및 회복군의 임수 모두에서 투여와 관련된 요검사에서의 이상은 관찰되지 않았다.					
기타 검출 및 빈도의 증가경향이 관찰된 항목들은 모두 경미한 변동으로 우발적 분포이거나, 명확한 용량상관성이 없었으므로 독성학적 의미는 없었다.					
3.7. 혈액학적 검사					
(Table 8-1, Table 8-2, Appendix 8-1, Appendix 8-2)					
주시험군에서, 총적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB) 및 헤마토크리트지(HCT)의 감소 또는 감소경향이 임수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 부분콜레스테롤트랜스퍼라제 시간(APTT)의 감소 또는 감소경향이 수컷 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 망상적혈구(RET) 및 총백혈구수(WBC)의 증가 또는 증가경향이 임수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다. 또한, RET 가 수컷 40 mg/kg/day 투여군에서, WBC 가 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 부형제 대조군에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았다(Text Table 1).					
상기의 변화들은 주로 부형제에 포함되어 있는 Propylene glycol 에 의한 영향으로 사료되며 ^{1,2} , 시험물질의 투여에 의한 독성학적인 영향은 아닌 것으로 판단한다.					
Text Table 1. Remarkable Changes in Hematology Parameters in the Main Group (Group Mean±SD.)					
Group / Dose (mg/kg/day)	G1 NC: 0	G2 VC: 0	G3 10	G4 20	G5 40
Number examined	10	10	10	10	10
Sex: Male					
RBC (×10 ¹² /L)	8.71±0.31	8.18±0.37**	8.18±0.37**	8.23±0.31**	7.92±0.28**
HGB (g/dL)	15.4±0.7	14.4±0.8**	14.5±0.6**	14.4±0.6**	14.0±0.5**
HCT (%)	43.1±1.5	40.8±2.1**	40.8±1.6**	40.9±1.6**	39.6±1.3**
RET (%)	2.12±0.35	2.90±0.28**	3.01±0.55**	2.99±0.31**	3.35±0.21***
WBC (×10 ⁹ /L)	6.83±1.02	8.79±1.61*	8.85±1.62**	8.42±2.06	8.16±0.93
APPT (sec)	13.4±1.1	12.1±1.0**	11.8±0.9**	11.8±0.6**	11.4±0.8**
Sex: Female					
RBC (×10 ¹² /L)	7.81±0.38	7.34±0.41	7.25±0.57	7.29±0.67	7.30±0.33
HGB (g/dL)	14.9±0.5	14.0±0.8	14.0±0.9*	13.9±0.9*	14.0±0.7*
HCT (%)	40.6±1.3	38.7±2.3	38.9±1.8	38.7±2.4	38.7±1.7
RET (%)	2.24±0.39	2.78±0.68	4.14±3.79*	4.05±2.70**	3.23±0.69**
WBC (×10 ⁹ /L)	2.96±0.71	4.01±0.89	5.04±1.41**	4.77±1.18**	5.80±1.71***
APPT (sec)	11.9±0.8	11.9±1.0	11.6±0.9	11.7±0.8	11.6±0.3
NC: Negative control, VC: Vehicle control. Significantly different from the negative control group (G1): * p<0.05, ** p<0.01. Significantly different from the vehicle control group (G2): * p<0.05, ** p<0.01.					
Page 24/440					

그 외, 통계학적 유의성이 관찰된 다른 변화들은 경미한 변동이거나, 용량 또는 성별 상관성이 없었으므로, 독성학적 의미는 없는 것으로 판단한다.

3.8. 혈액생화학적 검사

(Table 9-1, Table 9-2, Appendix 9-1, Appendix 9-2)

주시험군 및 회복군 모두에서 투여와 관련된 혈액생화학적 검사에서의 이상은 관찰되지 않았다.

그 외, 통계학적 유의성이 관찰된 다른 변화는 경미한 변동이거나, 용량 또는 성별 상관성이 없었으므로, 독성학적 의미는 없는 것으로 판단한다.

3.9. 장기중량

(Table 10-1, Table 10-2, Table 11-1, Table 11-2, Appendix 11-1, Appendix 11-2, Appendix 12-1, Appendix 12-2)

비장의 절대 및 상대중량의 증가 또는 증가경향이 주시험군의 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군과 회복군의 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다(Text Table 2). 본 변화는 병리조직학적 검사에서 비장에서의 글루코시데일증가와 연계되어 주로 부형제 투여에 의한 영향으로 판단된다.

그 외, 대조군 대비 통계학적으로 유의성이 관찰된 항목들은 명확한 성별 또는 용량상관성이 없거나, 조직병리학적 검사에서 형태학적인 변화를 동반하지 않았기에 독성학적인 의미는 없는 것으로 판단한다.

Text Table 2. Remarkable Changes of Organ Weights (Group Meant±S.D.)

Table with columns for Group / Dose (mg/kg/day) and Recovery group (G1, G2, G3, G4, G5). Rows include Spleen (g) and Spleen (% B.W.) for both Sex: Male and Sex: Female. Statistical significance markers are present for several values.

3.10. 부검

(Table 12-1, Table 12-2, Appendix 13-1, Appendix 13-2)

투여부위에서 가피(crust) 또는 변색(discoloration)이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 황색 물질의 지류(retention)가 수컷 40 mg/kg/day 투여군에서, 비후(thickening) 또는 결절(nodule)이 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다. 상기의 변화들은 회복군의 암수 40

mg/kg/day 투여군에서는 관찰되지 않았다(Text Table 3). 이상의 소견들은 병리조직학적 검사결과 부합되는 소견이 관찰되었다. 이는 주로 시험물질의 조직 특성상 투여부위 당 낮은 pH(2.0 이하) 조제물의 과량 투여에 의한 국소자극성 변화로 사료되며, 시험물질의 투여에 의한 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단한다.

Text Table 3. Remarkable Macroscopic Findings in the Injection Site

Table with columns for Group / Dose (mg/kg/day) and Recovery group (G1, G2, G3, G4, G5). Rows include Injection site (Crust, Discoloration, red or yellow, Retention, yellow material) for both Sex: Male and Sex: Female. Total number affected is also provided.

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

그 외, 주시험군과 회복군에서 관찰된 부검소견들은 발생빈도, 분포 및 정도로 보아 시험물질 투여와 관련이 없는 자연발생적 또는 우발적인 변화로 판단된다.

3.11. 병리조직학적 검사

(Table 13-1, Table 13-2, Appendix 14-1, Appendix 14-2, Attachment 5)

시험물질 투여와 관련된 변화가 투여부위, 대퇴골 및 골수, 비장 및 부신에서 관찰되었다.

[투여부위]

투여부위에서 부속기관 위축(atrophy, adnexal), 근육변성(degeneration, muscle), 섬유화(fibrosis), 출혈(hemorrhage), 편평세포 과다형성(hyperplasia, squamous cell), 단핵세포침윤(infiltrate, mononuclear cell), 피하조직 괴사(necrosis, subcutis), 고름물집(pustule) 및 궤양(ulcer)이 암수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 용량상관성이 없이 관찰되었다. 4 주 회복기간 종료 후에는 투여부위에서의 섬유화가 암수 부형제 대조군 및 40 mg/kg/day 투여군에서, 편평세포 과다형성 및 궤양이 암컷 40 mg/kg/day 투여군에서 여전히 관찰되었으나, 발생빈도, 분포 및 정도로 봤을 때, 암수 모두에서 회복성이 있는 것으로 판단된다(Text Table 4).

상기의 소견들은 시험물질의 조직 특성상 과량의 낮은 pH(2.0 이하) 조제물의 반복적인 피하 투여로 인해 피하의 괴사 및 피부 궤양을 유발하였고, 이로 인해 근육, 혈관 및 피부 같은 주변 조직에 이차적인 변화를 유발한 것으로 사료되며, 시험물질의 투여에 의한 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단한다.

Text Table 4. Remarkable Microscopic Findings in the Injection Site

Table with columns for Group / Dose (mg/kg/day) and Recovery group (G1, G2, G3, G4, G5). Rows include Injection site (Atrophy, adnexal, Degeneration, muscle, Fibrosis, Hemorrhage, Hyperplasia, squamous cell, Infiltrate, mononuclear cell, Necrosis, subcutis, Pustule, Ulcer) for both Sex: Male and Sex: Female. Severity levels (Minimal, Mild, Moderate) and Total number affected are provided.

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

Text Table 4. Remarkable Microscopic Findings in the Injection Site (continued)

Table with columns for Group / Dose (mg/kg/day) and Recovery group (G1, G2, G3, G4, G5). Rows include Injection site (Atrophy, adnexal, Degeneration, muscle, Fibrosis, Hemorrhage, Hyperplasia, squamous cell, Infiltrate, mononuclear cell, Necrosis, subcutis, Pustule, Ulcer) for both Sex: Male and Sex: Female. Severity levels (Minimal, Mild, Moderate) and Total number affected are provided.

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

[대퇴골 및 골수 및 비장]

대퇴골 및 골수에서 세포중실증증가(increased, cellularity), 비장에서 골수의조혈증가(extramedullary hematopoiesis, increased)가 염수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다(Text Table 5). 이상의 소견들은 혈액학적 검사에서 적혈구 관련 항목들의 변화와 관련되어 주로 부형제 투여에 의한 영향 하나로 사료되며, 4 주간의 회복기간 동안 회복성이 인정되었기에 독성학적 영향은 아닌 것으로 판단한다.

Text Table 5. Remarkable Microscopic Findings in the Femur with Bone Marrow and Spleen

Group	Main group					Recovery group		
	Dose (mg/kg/day)	NC: 0	G1: 10	G2: 20	G3: 40	G1: 5	G2: 5	G3: 5
Sex: Male								
Femur with bone marrow								
Increased, cellularity								
Minimal	0	4	5	4	4	0	0	0
Mild	0	0	1	0	1	0	0	0
Total number affected	0	4	6	4	5	0	0	0
Spleen								
Extramedullary hematopoiesis, increased								
Minimal	0	4	5	4	7	1	0	0
Total number affected	0	4	5	4	7	1	0	0
Sex: Female								
Femur with bone marrow								
Increased, cellularity								
Minimal	0	3	6	4	5	0	0	0
Mild	0	0	1	2	2	0	0	0
Total number affected	0	3	7	6	7	0	0	0
Spleen								
Extramedullary hematopoiesis, increased								
Minimal	0	3	1	1	4	1	0	1
Mild	0	0	0	0	1	0	0	0
Moderate	0	0	1	2	0	0	0	0
Total number affected	0	3	2	3	5	1	0	1

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

[부신]

부신에서 사구충 공포화(vacuolation, zona glomerulosa)가 염수 부형제 대조군, 10, 20 및 40 mg/kg/day 투여군에서 관찰되었다(Text Table 6). 본 소견은 대조군을 제외한 모든 투여군에서 관찰되었으므로, 부형제 투여에 의한 영향으로 판단된다. 사구충은 부신 피질의 가장 얇은 비갈층에 존재하고 있으며, 본 시험에서는 주로 부형제 투여와 관련된 스트레스로 인한 이차적인 변화 주로 사료되며, 그 정도가 미미하고, 세포의 손상(injury)이나 이형성증(dysplasia)을 동반하지 않았으며, 4 주간의 회복기간 동안 회복성이 인정되었기에 독성변화는 아닌 것으로 판단된다.

Text Table 6. Incidence and Severity of Remarkable Microscopic Findings of Adrenal Gland

Group	Main group					Recovery group		
	Dose (mg/kg/day)	G1: 0	G2: 10	G3: 20	G4: 40	G1: 5	G2: 5	G3: 5
Sex: Male								
Adrenal gland								
Vacuolation, zona glomerulosa								
Minimal	0	5	2	2	3	0	1	2
Total number affected	0	5	2	2	3	0	1	2
Sex: Female								
Adrenal gland								
Vacuolation, zona glomerulosa								
Minimal	0	4	4	4	4	0	2	1
Total number affected	0	4	4	4	4	0	2	1

NC: Negative control, VC: Vehicle control.

그 외, 관찰된 병리조직학적 소견들은 발생 빈도, 분포 및 정도로 보아 시험물질 투여와는 관련이 없는 자연 발생적 또는 우발적인 변화로 판단한다*~7.

4. 결론

본 시험은 시험물질인 GS-441524 를 10, 20 및 40 mg/kg/day 로 염수 랫드에 13 주간 반복 피하투여 시 나타나는 독성반응과 그 안전성을 평가하고, 4 주간의 회복기간을 설정하여 독성변화의 가역성 여부를 확인하기 위하여 실시하였다.

본 시험에서 사망동물은 관찰되지 않았고, 체중 측정, 사료섭취량 측정, 기능검사, 인과학적 검사, 요검사 및 혈액생화학적 검사 결과에서도 시험물질의 투여와 관련된 독성학적으로 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다. 부형제 대조군 및 모든 시험물질 투여군의 투여부위에서 용량상관성이 없이 관찰된 변화들(가피 형성, 변색, 괴사, 궤양, 근육변성 등)은 주로 시험물질의 조제 특성상 낮은 pH(2.0 이하) 조제물의 과량 투여에 의한 국소자극성에 의한 것으로 사료되며, 혈액학적 검사, 장기중량, 대퇴골, 골수 및 비장에서 관찰된 적혈구 계열 관련 변화들은 주로 부형제에 포함되어 있는 propylene glycol 에 의한 영향으로 사료된다. 본 시험에서 시험물질의 투여와 관련된 독성학적 영향은 관찰되지 않았다.

이상으로, 본 시험 조건하에서 시험물질 GS-441524 의 무독성량(NOEL)은 염수 모두 40 mg/kg/day 로 판단한다.

5. 참고문헌

- 1) Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Propylene glycol (CASRN 57-55-6). Superfund Health Risk Technical Support Center, National Center for Environmental Protection Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency Cincinnati, OH 45268. EPA/690/R-08/019F; Final 3-24-2008
- 2) Spencer J. (2005). New toxicity data for the propylene glycol ethers – a commitment to public health and safety. Toxicol Lett 156: 181-188.
- 3) Hoenerhoff MJ, et al. NTP Nonneoplastic Lesion Atlas. National Toxicology Program.
- 4) STP/RITA/ESTP/BSTP/USTP (2008-2019). International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice (INHAND) Guides.
- 5) McKinnis EF. (2012). Background Lesions in Laboratory Animals. Elsevier.
- 6) Suttie AW. (2018). Boorman's Pathology of the Rat. Elsevier.
- 7) Boorman GA, et al (1990). Pathology of the Fischer Rat. Academic Press, Inc.

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

1) 연구수행 결과

(1) 정성적 연구개발성과

- 원료 대량생산 공정 확립
- 제품의 안정성 평가 Data 확보(12개월)
- 독성시험(만성독성시험) 평가 완료
- 임상시험계획서 승인(농림축산검역본부)
- 임상시험 60두 모집

(2) 정량적 연구개발성과

- 제품화 1건 : 임상시험용 시제품 개발 완료 및 디자인 등록
- 매출액 : 수의사 처방에 의한 진료목적의 매출 발생(30,000천원)
- 고용창출 : 사업기간 내 5명 고용창출
- 투자유치 : 총 344,022,000원 투자유치, 추가투자유치 협의 중(투자확약서 수령)
- 학술발표 1건 : 2022 한국대사체 학회
- 개발관련 홍보 2건
- MOU 체결 2건((주)한수약품, 엘랑코동물약품한국지사)
- 디자인 등록 3건

< 정량적 연구개발성과표(예시) >

(단위 : 건, 천원)

성과지표명		연도	1단계 (2021~2022)	계	가중치 (%)	
전담기관 등록·기탁 지표 ¹⁾	목표(단계별)					
		실적(누적)				
	실적(누적)					
연구개발과제 특성 반영 지표 ²⁾	제품화	목표(단계별)	1	1	20	
		실적(누적)	1	1		
	매출액	목표(단계별)	35,000	35,000	30	
		실적(누적)	30,000	30,000		
	고용창출	목표(단계별)	1명	1명	20	
		실적(누적)	5명	5명		
	투자유치	목표(단계별)	1,000,000	1,000,000	10	
		실적(누적)	344,022	344,022		
	학회발표	목표(단계별)	1	1	10	
		실적(누적)	1	1		
	홍보전시	목표(단계별)	1	1	10	
		실적(누적)	2	2		
	계					

< 연구개발성과 성능지표(예시) >

평가 항목 (주요성능 ¹⁾)	단위	전체 항목에서 차지하는 비중 ²⁾ (%)	세계 최고		연구개발 전	연구개발 목표치		목표설정 근거
			보유국/보유 기관	성능수준	국내 성능수준	1단계 (2021~2022)	n단계 (YYYY~YYYY)	
1 원료 규격 표준화	%	10	.	.	.	96% 이상		동물용의약품 기준
2 원료 생산 공정 표준화	%	20	.	.	.	96% 이상		동물용의약품 기준
3 대량생산 공정 확립	kg	25	.	.	.	overall 15%		동물용의약품 기준
4 원료 순도 분석	%	10	.	.	.	96% 이상		동물용의약품 기준
5 안정성 평가	개월	10	.	.	.	12개월 이상		동물용의약품 기준
6 독성시험	건	25	.	.	.	NOAEL 확인		동물용의약품 기준

(3) 세부 정량적 연구개발성과(해당되는 항목만 선택하여 작성하되, 증빙자료를 별도 첨부해야 합니다)

[과학적 성과]

논문(국내외 전문 학술지) 게재

번호	논문명	학술지명	주저자명	호	국명	발행기관	SCIE 여부 (SCIE/비SCIE)	게재일	등록번호 (ISSN)	기여율

국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
1	2022한국대사체학회	최진영	2022.03.31	부산 벅스코	대한민국

기술 요약 정보

연도	기술명	요약 내용	기술 완성도	등록 번호	활용 여부	미활용사유	연구개발기관 외 활용여부	허용방식

보고서 원문

연도	보고서 구분	발간일	등록 번호

생명자원(생물자원, 생명정보)/화합물

번호	생명자원(생물자원, 생명정보)/화합물 명	등록/기탁 번호	등록/기탁 기관	발생 연도

[기술적 성과]

지식재산권(특허, 실용신안, 의장, 디자인, 상표, 규격, 신제품, 프로그램)

번호	지식재산권 등 명칭 (건별 각각 기재)	국명	출원				등록			기여율	활용 여부
			출원인	출원일	출원 번호	등록 번호	등록인	등록일	등록 번호		
1	디자인 등록	대한민국					(주)휴벳	2021.08.13	제30-1124086	80	
2	디자인 등록	대한민국					(주)휴벳	2021.08.13	제30-1124089	80	
3	디자인 등록	대한민국					(주)휴벳	2021.08.13	제30-1124092	80	

○ 지식재산권 활용 유형

※ 활용의 경우 현재 활용 유형에 √ 표시, 미활용의 경우 향후 활용 예정 유형에 √ 표시합니다(최대 3개 중복선택 가능).

번호	제품화	방어	전용실시	통상실시	무상실시	매매/양도	상호실시	담보대출	투자	기타

저작권(소프트웨어, 서적 등)

번호	저작권명	창작일	저작자명	등록일	등록 번호	저작권자명	기여율

신기술 지정

번호	명칭	출원일	고시일	보호 기간	지정 번호

기술 및 제품 인증

번호	인증 분야	인증 기관	인증 내용		인증 획득일	국가명
			인증명	인증 번호		

표준화

○ 국내 표준

번호	인증구분 ¹⁾	인증여부 ²⁾	표준명	표준인증기구명	제안주체	표준종류 ³⁾	제안/인증일자

○ 국제 표준

번호	표준화단계구분 ¹⁾	표준명	표준기구명 ²⁾	표준분과명	의장단 활동여부	표준특허 추진여부	표준개발 방식 ³⁾	제안자	표준화 번호	제안일자

[경제적 성과]

□ 시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)
1	HV-FELICOV	2021.11.09	(주)이글벳	(주)휴벳	임상시험용, 인허가용	1년		

□ 기술 실시(이전)

번호	기술 이전 유형	기술 실시 계약명	기술 실시 대상 기관	기술 실시 발생일	기술료 (해당 연도 발생액)	누적 징수 현황

□ 사업화 투자실적

번호	추가 연구개발 투자	설비 투자	기타 투자	합계	투자 자금 성격*

□ 사업화 현황

번호	사업화 방식 ¹⁾	사업화 형태 ²⁾	지역 ³⁾	사업화명	내용	업체명	매출액		매출 발생 연도	기술 수명
							국내 (천원)	국외 (달러)		

□ 매출 실적(누적)

사업화명	발생 연도	매출액		합계	산정 방법
		국내(천원)	국외(달러)		
합계					

□ 사업화 계획 및 무역 수지 개선 효과

성과		고양이 복막염 치료제 인허가 완료(2023년 상반기)			
사업화 계획	사업화 소요기간(년)	고양이 복막염 치료제 (주사제 1년, 경구제 1.6년, DDS 2.5년)			
	소요예산(천원)	13억원			
	예상 매출규모(천원)	현재까지	3년 후	5년 후	
		-	2,000,000	5,000,000	
	시장 점유율	단위(%)	현재까지	3년 후	5년 후
			국내	-	80
국외			-	80	80
향후 관련기술, 제품을 응용한 타 모델, 제품 개발계획		본 개발 치료제의 유효성분이 가지는 RNA 바이러스 증식 억제 효과를 활용한 고양이 전염성 복막염 질환 이외의 바이러스 질환에 대한 항바이러스제제 개발 예정			
무역 수지 개선 효과(천원)	수입대체(내수)	현재	3년 후	5년 후	
		-			
	수출	-			

□ 고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)		합계
			2021년	2022년	
1		(주)휴넷	3명	2명	5명
합계			3명	2명	5명

□ 고용 효과

구분			고용 효과(명)
고용 효과	개발 전	연구인력	7명
		생산인력	
	개발 후	연구인력	12명
		생산인력	

□ 비용 절감(누적)

순번	사업화명	발생연도	산정 방법	비용 절감액(천원)
합계				

□ 경제적 파급 효과

(단위: 천원/년)

구분	사업화명	수입 대체	수출 증대	매출 증대	생산성 향상	고용 창출 (인력 양성 수)	기타
해당 연도							
기대 목표							

□ 산업 지원(기술지도)

순번	내용	기간	참석 대상	장소	인원

□ 기술 무역

(단위: 천원)

번호	계약 연월	계약 기술명	계약 업체명	계약업체 국가	기 징수액	총 계약액	해당 연도 징수액	향후 예정액	수출/ 수입

[사회적 성과]

□ 법령 반영

번호	구분 (법률/시행령)	활용 구분 (제정/개정)	명칭	해당 조항	시행일	관리 부처	제정/개정 내용

□ 정책활용 내용

번호	구분 (제안/채택)	정책명	관련 기관 (담당 부서)	활용 연도	채택 내용

□ 설계 기준/설명서(시방서)/지침/안내서에 반영

번호	구분 (설계 기준/설명서/지침/안내서)	활용 구분 (신규/개선)	설계 기준/설명서/ 지침/안내서 명칭	반영일	반영 내용

□ 전문 연구 인력 양성

번호	분류	기준 연도	현황														
			학위별				성별		지역별								
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타				

□ 산업 기술 인력 양성

번호	프로그램명	프로그램 내용	교육 기관	교육 개최 횟수	총 교육 시간	총 교육 인원

□ 다른 국가연구개발사업에의 활용

번호	중앙행정기관명	사업명	연구개발과제명	연구책임자	연구개발비

□ 국제화 협력성과

번호	구분 (유치/파견)	기간	국가	학위	전공	내용

□ 홍보 실적

번호	홍보 유형	매체명	제목	홍보일
1	언론사 홍보	팜뉴스	반려동물 난치병, 합성신약으로 새로운 치료제 시장 열려	2021.06.11
2	언론사 홍보	데일리벳	휴벳, 고양이전염성복막염 치료제 임상시험 3상 승인 내년 상반기까지	2021.11.29

□ 포상 및 수상실적

번호	종류	포상명	포상 내용	포상 대상	포상일	포상 기관
1	2021 대한민국 신지식경영	대상	의료인 부분 대상	(주)휴벳 오홍근	2021.07.30.	시사투데이

[인프라 성과]

□ 연구시설·장비

구축기관	연구시설/ 연구장비명	규격 (모델명)	개발여부 (○/×)	연구시설·장비 종합정보시스템* 등록여부	연구시설·장비 종합정보시스템* 등록번호	구축일자 (YY.MM.DD)	구축비용 (천원)	비고 (설치 장소)

[그 밖의 성과](해당 시 작성합니다)

- 한국엘랑코동물약품(글로벌 동물약품회사의 한국지사)와 MOU를 체결
- (주)한수약품과 MOU 체결(제품개발 및 판매 협약)
- 임상시험계획 승인(농림축산검역본부)

(4) 계획하지 않은 성과 및 관련 분야 기여사항(해당 시 작성합니다)

2) 목표 달성 수준

추진 목표	달성 내용	달성도(%)
○ 원료 규격 및 생산공정 표준화	○ 순도 99% 이상 확인	○ 100
○ 대량생산 공정 확립	○ 대량생산공정(1kg) 확립 및 수율 증진	○ 100
○ 안정성 평가	○ 12개월의 안정성 Data 확보	○ 100
○ 독성시험(만성독성)	○ 독성학적 변화 관찰 無	○ 100

4. 목표 미달 시 원인분석(해당 시 작성합니다)

- 해당사항 없음

5. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

- 고양이전염성 복막염치료제의 인허가 및 상용화
- 고양이전염성 복막염치료제 상용화 시점 단축

6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

- 고양이전염성복막염 치료제 임상시험 및 인허가 완료
- 업그레이드 버전의 제품 개발에 적용(ex : DDS 제품)
- 국내 동물용의약품 인허가 자료로 활용 및 해외 판매를 위한 인증에도 활용
- 대상동물(고양이)에 대한 임상시험에 앞서 치료제의 안전성 및 임상투여량을 판단하는 근거 자료로 활용

< 연구개발성과 활용계획표(예시) >

구분(정량 및 정성적 성과 항목)		연구개발 종료 후 5년 이내	
국외논문	SCIE	1	
	비SCIE		
	계	1	
국내논문	SCIE	1	
	비SCIE	2	
	계	3	
특허출원	국내	1	
	국외	1	
	계	2	
특허등록	국내	1	
	국외	1	
	계	2	
인력양성	학사	1	
	석사	2	
	박사	2	
	계	5	
사업화	상품출시	2	
	기술이전	1	
	공정개발	1	
제품개발	시제품개발	4	
비임상시험 실시		4	
임상시험 실시 (IND 승인)	의약품	1상	1
		2상	1
		3상	1
	의료기기		
진료지침개발			
신의료기술개발			
성과홍보		3	
포상 및 수상실적		1	
정성적 성과 주요 내용			

< 별첨 자료 >

중앙행정기관 요구사항	별첨 자료
1. 별첨자료 요청	1) 자체평가의견서
	2) 연구성과 활용계획서

[뒷면지]

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 2021 가축질병대응기술개발사업 동물의약품 개발 과제 최종보고서이다.
2. 이 연구개발내용을 대외적으로 발표할 때에는 반드시 농림축산식품부(농림식품기술기획평가원)에서 시행한 2021 가축질병대응기술개발사업의 결과임을 밝혀야 한다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 된다.

[별첨 1]

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호		121007-1	
사업구분	농림축산식품 연구개발사업				
연구분야	동물의약품 개발		과제구분	단위	
사업명	2021년도 가축질병대응기술개발사업			주관	
총괄과제	-		총괄책임자	-	
과제명	고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한 대량생산공정 확립 및 독성시험자료 구축		과제유형	개발	
연구개발기관	(주)휴벳		연구책임자	오홍근	
연구기간 연구개발비 (천원)	연차	기간	정부	민간	계
	1차년도	2021.04.01.~ 2022.03.31	207,000	69,000	276,000
	2차년도				
	3차년도				
	4차년도				
	5차년도				
	계				
참여기업	-				
상대국	-	상대국연구개발기관	-		

2. 평가일 : 2022. 05. 10

3. 평가자(연구책임자) :

소속	직위	성명
(주)휴벳	대표이사	오홍근

4. 평가자(연구책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	오홍근 (인)
----	---------

[별첨 1]

I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

우수 : 본 과제수행으로 인해 개발하고자 하는 동물의약품(고양이전염성복막염치료제)의 독성평가와 안정성 Data를 확보하였고, 농림축산검역본부로부터 임상시험승인 계획을 승인 완료함에 따라 임상시험을 수행중에 있음. 또한 원료의 대량생산 공정 확립을 기반으로, 임상시험 및 동물의약품 인허가 완료와 동시에 즉시 사업화가 가능하며, 한수약품 및 엘랑코동물약품 한국지사와 판매 MOU 협약 체결을 완료하고 사업화 준비에 착수하였음.

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

우수 : 치사율 100%에 가까운 고양이 감염성 복막염의 치료제 개발은 연평균 15%씩 증가하는 동물용의약품 시장에서 높은 제품 시장 경쟁력을 가질 것으로 판단되며 국내는 물론이고 세계 최초의 고양이전염성 복막염치료제의 인허가 및 상용화가 될것임.

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

우수 : 본 과제 수행으로 인한 연구개발결과물(독성시험 및 안정성 Data)는, 대상동물(고양이)에 대한 치료제의 안전성 및 임상투여량을 판단하는 근거 자료로 활용중이며, 동물의약품 인허가 자료 제출 시 필수적인 항목의 자료임. 임상시험 수행 완료 후 본 과제 Data를 농림축산검역본부에 제출할 예정.

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

우수 : 단기간에 목표하고자 하는 원료의 대량생산 공정 확립, 안정성 Data 확보, 독성평가(만성독성)을 완료하였으며, 현재 임상 3상 수행중에 있음. 본 과제 수행으로 인해 동물용의약품 인허가 및 상용화 시기를 단축할 수 있다고 사료됨.

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : 우수, 보통, 미흡, 극히불량)

우수 : 본 과제로 인한 목표성과는 학회발표 1건이었으며, 2022년 한국대사체 학회에 “Pharmacokinetic of HV-FELICOV administered subcutaneously in cats”의 주제로 학술발표를 수행하였음. 또한, 인허가 완료와 동시에 즉시 사업화를 위해 제품의 포장디자인 개발을 완료하였고 디자인 등록(3건)까지 완료하였음.

[별첨 1]

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
원료 표준 규격화	10	100	원료표준화 확립
원료 생산공정 표준화	20	100	원료표준화 확립
대량생산 공정 확립	25	100	원료 대량생산 공정 확립(1kg)
원료 순도 분석	10	100	순도 99% 이상 확보
안정성 평가	10	100	안정성 12개월 Data 확보
독성시험	25	100	독성학적 변화 없음
합계	100점	100	

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

독성평가 전문기관, 동물약품 컨설팅 기관 등 유관기관들의 협조 체제 하에 체계적으로 연구를 수행하였고, 사업계획 대비 목표달성을 완료하였음. 특히, 단기간에 목표하고자 하는 원료의 대량생산 공정 확립, 안정성 Data 확보, 독성평가(만성독성)를 완료하였으며, 현재 임상 3상 수행중에 있음. 본 과제 수행으로 인해 동물용의약품 인허가 및 상용화 시기를 단축할 수 있다고 사료됨.

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

본 과제 수행으로 인한 연구개발결과물(독성시험 및 안정성 Data)는, 대상동물(고양이)에 대한 치료제의 안전성 및 임상투여량을 판단하는 근거 자료로 활용중이며, 동물약품 인허가 자료 제출 시 필수적인 항목의 자료임. 임상시험 수행 완료 후 본 과제 Data를 농림축산검역본부에 제출할 예정.

IV. 보안성 검토

해당사항 없음

[별첨 2]

연구성과 활용계획서

1. 연구과제 개요

사업추진형태	<input checked="" type="checkbox"/> 자유응모과제 <input type="checkbox"/> 지정공모과제		분 야	동물의약품 개발
연구과제명	고양이 전염성 복막염 치료제 개발을 위한 대량생산공정 확립 및 독성시험자료 구축			
주관연구개발기관	(주)휴벳		주관연구책임자	오홍근
연구개발비	정부지원 연구개발비	기관부담연구개발비	기타	총연구개발비
	207,000,000	69,000,000		276,000,000
연구개발기간	2021. 04. 01 ~ 2022. 03. 31			
주요활용유형	<input type="checkbox"/> 산업체이전 <input type="checkbox"/> 교육 및 지도 <input type="checkbox"/> 정책자료 <input type="checkbox"/> 기타() <input type="checkbox"/> 미활용 (사유:)			

2. 연구목표 대비 결과

당초목표	당초연구목표 대비 연구결과
① 원료 표준 규격화	원료표준화 확립
② 원료 생산공정 표준화	원료표준화 확립
③ 대량생산 공정 확립	원료 대량생산 공정 확립(1kg)
④ 원료 순도 분석	순도 99% 이상 확보
⑤ 안정성 평가	안정성 12개월 Date 확보
⑥ 독성시험	독성학적 변화 없음

3. 연구목표 대비 성과

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표										연구기반지표											
	지식 재산권				기술 실시 (이전)		사업화				기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍보		기타 (타연구활용등)			
	특허 출원	특허 등록	품종 등록	S M A R T	건 수	기술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출		투 자 유 치	논 문	S C I			비 S C I	논 문 평 관 I F		학 술 발 표	정 책 활 용	홍 보 전 시
단위	건	건	건	건	건	백만원	건	백만원	백만원	명	백만원	건	건	건	건	명	건	건				
가중치							20	30		20	10				10				10			
최종 목표	2	2					3	21,035		10	4,000				10				19			
당해 년도	목표						1	35		1	1,000				1				1			
	실적							1			5	344				1				2		
달성률 (%)							100			500	34				100				200			

4. 핵심기술

구분	핵심기술명
①	
②	
③	

5. 연구결과별 기술적 수준

구분	핵심기술 수준					기술의 활용유형(복수표기 가능)				
	세계 최초	국내 최초	외국기술 복제	외국기술 소화·흡수	외국기술 개선·개량	특허 출원	산업체이전 (상품화)	현장애로 해결	정책 자료	기타
①의 기술										
②의 기술										
③의 기술										
·										
·										

* 각 해당란에 v 표시

6. 각 연구결과별 구체적 활용계획

핵심기술명	핵심기술별 연구결과활용계획 및 기대효과
①의 기술	
②의 기술	
③의 기술	

7. 연구종료 후 성과창출 계획

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표										연구기반지표								
	지식 재산권				기술 실시 (이전)		사업화				기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍보		기타 (타연구활용액)
	특허 출원	특허 등록	품종 등록	SMART	건수	기술료	제품화	매출액	수출액	고용 창출		투자유치	논문 SCI	비SCI			논문평균 I/F	학술 발표	
단위	건	건	건	건	건	백만원	건	백만원	백만원	명	백만원	건	건	건	건	명	건	건	
가중치							20	30		20	10				10			10	
최종목표	2	2					3	21,035		10	4,000				10	4		19	
연구기간내 달성실적	0	0					1			5	344				1	0		2	
연구종료후 성과창출 계획	2	2					2	21,000		5	3,656				9	4		17	

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 2021 가축질병대응기술개발사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 2021 가축질병대응기술개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.