

# 게잡이원숭이 대상 전임상 효능, 약동학(PK) 및 독성 평가 시험 연구 설계서

**Project Title:** 신약 후보 물질 [Test Compound X]의 비임상 안전성, 약동학 및  
약효 평가를 위한 게잡이원숭이(Cynomolgus Monkey) 대상 반복 투여 독성 시험

2026년 6월 23일

## 요약

본 연구 설계서는 신약 후보 물질인 [Test Compound X]의 임상 1상 진입(IND 신청)을 목표로, 인간과 생리적·면역학적 동질성이 가장 높은 영장류 모델인 게잡이원숭이(Cynomolgus Monkey)를 시험계로 사용하는 전임상 안전성, 약동학(PK) 및 반복 투여 독성 평가 프로토콜을 제시한다. 아울러 동물실험윤리위원회(IACUC) 심의 승인을 위해 영장류 특이적 3R 원칙 적용, 통증 등급(Category D), 정밀 수의학 스코어링 기반 인도적 종료 기준(Humane Endpoints) 및 영장류 전용 환경 풍부화 방안을 기술하였으며, 주차별 타임라인을 가시화한 간트 차트를 포함하였다.

# 1 연구 목적 및 배경 (Study Objectives & Background)

## 1.1 연구 목적

본 연구는 신약 후보 물질인 [Test Compound X]의 임상 1상 진입을 위하여 인간의 표적 수용체와 고도의 상동성(Sequence Homology)을 공유하는 영장류 모델인 게잡이원숭이(Macaca fascicularis)를 대상으로 반복 투여 시의 약동학적(PK) 특성, 초기 독성 프로파일, 표적 장기 독성, 회복기 가역성 및 면역원성(ADA)을 평가하여 임상 최고 안전 용량 및 임상 시작 용량(MRSD) 설정의 직접적 근거를 확보하는 것을 목적으로 한다.

## 1.2 시험계 선정 및 적절성 (Rationale for Species Selection)

- 시험계 명칭: 게잡이원숭이 (*Cynomolgus Monkey, Macaca fascicularis*)
- 선정 이유: [Test Compound X]는 인간 면역 및 세포 표면 수용체를 표적으로 하는 고도의 지향성 생물약품으로, 일반 설치류 및 비설치류(개)에서는 표적 결합력 결손으로 인해 유효 독성 예측이 불가능하다. 게잡이원숭이는 인간 표적 단백질과의 아미노산 서열 상동성이 95% 이상으로 매우 높아, 생체 내 결합 역학 및 약리 작용이 인간과 가장 유사하여 약효 유도 독성(On-target Toxicity) 및 잠재적 면역 반응을 예측할 수 있는 유일하고 대체 불가능한 고차 비설치류 시험계이다.

# 2 시험 물질 및 투여 설계 (Test Substance & Administration)

## 2.1 시험 물질 정보

- 물질명: [Test Compound X]
- 성상 및 보관: 무색 투명한 액제, 2 ~ 8°C 냉장 보관
- 투여 경로: 정맥 투여 (IV Infusion, 30분간 서서히 정밀 펌프 주입)

## 2.2 시험군 구성 및 용량 설정 (Study Group Design)

용량 설정 근거: 체외(in vitro) 표적 수용체 결합력 검사 및 설치류 대상 예비 독성 시험에서의 무독성량(NOAEL)을 근거로, 영장류 알로메트릭 스케일링을 적용하여 저/중/고용량을 계통 설정하였다.

- 시험계 정보: 2 ~ 3세, 체중 2.5 ~ 4.0 kg 범위의 건강한 게잡이원숭이 (수컷 12두, 암컷 12두, 총 24두)

표 1: 게잡이원숭이 시험군 상세 설계

군 번호	군명 (Group)	투여 용량 (Dose)	수컷 (M)	암컷 (F)	비고
G1	음성대조군 (Vehicle Control)	0 mg/kg	3	3	생리식염 완충액
G2	저용량군 (Low Dose)	5 mg/kg	3	3	예상 최소 유효 용량 (MED)
G3	중용량군 (Mid Dose)	20 mg/kg	3	3	약효 농도의 약 4배 안전 확보선
G4	고용량군 (High Dose)	80 mg/kg	3	3	표적 포화 및 독성 발현 예상 용량

## 2.3 투여 방법 및 기간

- 투여 빈도: 주 1회, 총 4주간 반복 정맥 투여 (총 4회 투여)

- **부검 및 회복 계획:** 최종 투여 후 24시간 시점에 군당 수/암 각 2마리 계획 부검(Main Necropsy). 잔여 수/암 각 1마리는 2주간 회복기(Recovery Period)를 적용하여 독성 가역성 및 약동학 소실기를 확인한 후 최종 부검한다.

### 3 연구 일정 및 간트 차트 (Study Schedule & Gantt Chart)

#### 3.1 주차별 상세 타임라인 설명

- 도입 및 해외 검역 (Weeks -4 to -3): 해외 허가 시설로부터 검역 필한 건강한 원숭이를 인수하여 원내 전용 검역실에 격리하고 정밀 병원체 검사(TB, 바이러스성 질환 등)를 수행한다.
- 순화 및 원천 데이터 측정 (Weeks -2 to -1): 검역 통과 개체를 영장류 사육실로 이송하여 원내 환경에 순화시키며, 기초 임상값(체온, 혈액학 기초치, 안과 검사, 심전도 기초치)을 총 3회 측정하여 정상 범위를 확립한다.
- 시험물질 투여 및 PK 모니터링 (Weeks 1 to 4): 주 1회 투여를 개시하며, 1회 및 4회 투여 시점에는 투여 전후 다회 채혈(0 ~ 168시간)을 수행하여 고해상도 약동학 분석을 병행한다.
- 계획 부검 (Week 4 종료 시점): 군별 남/녀 각 2마리씩(총 16두) 계획 부검을 수행하여 주요 장기 중량 측정 및 조직병리학적 검체를 확보한다.
- 회복기 관찰 및 최종 부검 (Weeks 5 to 6): 잔여 동물(총 8두)에 대해 약물 투여를 중단하고, 잠재 독성 반응의 소실 또는 경감 상태를 평가한 후 최종 부검을 진행한다.

#### 3.2 영장류 시험 일정 간트 차트 (Gantt Chart)

표 2: 게잡이원숭이 비임상 연구 일정표 (간트 차트)

연구 단계 / 주차 (Week)	준비 및 순화기 (Prep)				투여 및 관찰기 (Dosing)				회복기 (Recovery)		보고서 (Recovery)	
	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	
<b>[공통 및 행정 일정]</b>												
IACUC 심의 및 계약 완료	■	■										
제형 분석 및 약품 제조 셋업	■	■	■	■								
<b>[게잡이원숭이 전용 일정]</b>												
해외 도입 및 격리 검역	■	■										
시설 안착 및 환경 순화			■	■								
Baseline 생리적 데이터 측정			■	■								
시험 물질 주 1회 정맥 투여					■	■	■	■				
PK 모니터링 (다회 채혈)					■			■				
<b>계획 부검 (Main Necropsy)</b>								■				
회복기 개체 모니터링									■			
<b>회복기 부검 (Final Necropsy)</b>										■		
<b>[데이터 분석 및 보고서]</b>												
영장류 조직병리 판독 & 통계												■
최종 연구 보고서 작성을 위한 승인												■

## 4 관찰 및 검사 항목 (In-life Parameters)

### 4.1 임상 증상 모니터링

- **일반 관찰:** 매일 최소 2회(투여 전/후) 자세 변경, 이상 울음소리, 기침, 소화기 장애(설사/변비) 유무를 집중 모니터링한다.
- **체중 및 사료 섭취량:** 체중은 매주 1회 정기 측정하며 사료는 매일 정량 급여 후 잔여량을 측정하여 영양 불균형을 예방한다.

### 4.2 혈액 임상병리학 검사

- **혈액학 검사:** CBC (RBC, WBC, PLT, Hb, Hct 및 감별 혈구 수치)
- **혈액응고 검사:** PT, APTT (투여에 따른 면역 자극성 혈전 유발성 사전 차단 목적)
- **혈청화학 검사:** AST, ALT, ALP, Total Bilirubin, BUN, Creatinine, 전해질 ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ )

### 4.3 약동학(PK) 및 항약물항체(ADA) 분석

- **채혈 및 분석:** 투여 1주차 및 4주차에 대퇴정맥에서 정밀 채혈하여 ELISA법을 이용해 혈장 중 약물 농도 곡선을 분석하고, 영장류 면역체계에 의한 항체(ADA) 형성 여부를 스크리닝한다.

## 5 동물실험윤리위원회(IACUC) 심의 서류 기재 예시

### 5.1 대체 방법 미적용 및 종 선택의 과학적 타당성

1. **대체 불가능성:** 신약 후보 물질 [Test Compound X]의 생물학적 활성은 고차 영장류와 인간 표적 간의 상호작용에 한정되어 있습니다. 비동물 대체 시험 기법이나 설치류 계통의 생체 평가는 수용체 친화성 차이로 인해 유효한 표적 독성 및 부작용 검출이 불가능하여 생체 영장류 모델 사용이 필수적입니다.
2. **종 선택 근거:** 게잡이원숭이는 인간과 수용체 단백질 및 약물 대사 시스템이 가장 일치하여 글로벌 안전성 가이드라인(ICH S6)에서 강력히 추천하는 전임상 표준 비설치류 종입니다.

### 5.2 통증 등급 및 유해 자극 완화 조치 (Pain Category D)

본 시험은 주 1회 정맥 주입 처치 및 반복 채혈을 수반하므로 **Category D**에 해당합니다.

- **완화 기법:** 모든 채혈 및 심전도 촬영 시 강제 보정을 지양하고 점진적 순화 훈련을 시행합니다. 채혈 중 과도한 움직임으로 인한 혈관 손상을 방지하기 위해 정맥 카테터 유치를 고려하며, 스트레스 완화를 위해 처치 전후로 선호하는 간식(신선 과일) 보상을 지급하는 긍정강화(Positive Reinforcement) 프로토콜을 적용합니다.

### 5.3 영장류 특이적 인도적 종료 스코어링 시스템 (Humane Endpoints)

극심한 독성 부작용으로 원숭이가 고통을 겪는 상황을 방지하고자, 수의학적 관찰 기반의 스코어링 지표를 도입하여 총점 8점 이상 혹은 단일 지표 4점 도달 시 즉시 수의사 승인 하에 안락사 절차를 집행합니다 (표 3).

표 3: 게잡이원숭이 전용 인도적 종료 판정 지표

평가 지표	0점	1점	2점	4점 (즉시 종료)
급격한 체중 변화	변화 없음	5% ~ 10% 감소	10% ~ 20% 감소	20% 초과 감소
행동 및 정신 반응	활발함, 적극적 반응	자극에만 반응함	기력이 크게 소실됨	외부 자극 무반응(혼수)
자세 및 신체 외관	꼬리가 선 자세, 정상	거친 모질, 움크린 자세	기립 불능, 자세 불안정	기립 불가, 측와위 고정
영양 섭취	정상 식습관	사료 섭취량 50% 감소	24시간 식음 전면 거부	48시간 절대적 거식
체온 저하	정상 범위	경미한 저체온증	중등도 저체온 (35°C 이하)	심각한 체온 유실 지속

#### 5.4 마취 및 안락사 집행 표준 절차

1. **정밀 검사용 마취:** 동물의 스트레스 최소화 및 처치 중 부상 예방을 위해 Ketamine HCl (10 mg/kg, IM) 단독 혹은 Medetomidine (0.04 mg/kg, IM)을 정밀 근육 주사하여 안정적 진정을 유도합니다.
2. **안락사 집행:** 이소플루란 흡입을 통해 깊은 마취 상태를 유도한 뒤, 과량의 Pentobarbital Sodium (100 mg/kg 이상)을 대퇴정맥으로 급속 주입하여 심정지를 유도합니다. 자율반사 및 심박 정지를 완벽히 확인한 후 조심스럽게 부검실로 이송합니다.

## 6 영장류 맞춤형 정서 안정 및 환경 풍부화 계획 (Refinement)

사회성과 인지 능력이 매우 발달한 게잡이원숭이의 시설 사육 중 자해 및 이상 행동 예방을 위한 4대 환경 풍부화(Environmental Enrichment)를 매일 실행합니다.

- **물리적 풍부화:** 케이지 내 수평 및 수직 이동이 가능한 목재/플라스틱 헛대(Perch)를 견고하게 조립하고 자아 인지를 위한 원숭이용 안전 거울을 부착합니다.
- **인지적 풍부화 (먹이 퍼즐):** 매주 2회 이상, 과일이나 특수 제작된 견과류를 숨겨놓는 사과 상자 형태의 퍼즐 완구(Foraging Device)를 제공하여 채집 본능을 탐색 행동으로 소화하도록 유도합니다.
- **감각 및 소리 테라피:** 사육실 내 스트레스 경감을 위해 주 3회 오전에 다큐멘터리 스크린 투사 및 자연음/클래식 음악을 스피커로 재생하여 단조로움을 방지합니다.
- **사회적 관계망:** 감염병 격리 검역 기간을 제외하면 인접한 케이지 간 시각적 및 접촉성 통로가 확보되도록 이웃 개체를 배치하여 사회적 상호작용을 촉진합니다.

## 7 기대 효과 및 연구의 한계점

### 7.1 기대 효과

본 게잡이원숭이 연구 프로토콜을 통해 표적 결합 및 면역학적 부작용을 임상 진입 전에 고정밀 예측하고 최적의 용량 반응 곡선을 수립함으로써, 임상 1상에서의 인간 위해 요소를 원천 차단하고 임상 성공 가능성을 고도화할 것으로 기대됩니다.

### 7.2 한계 및 대응책

**개체 변이성 대응:** 영장류의 야생 유래적 특성에 따른 유전적 생리 차이를 최소화하기 위해, 유전자 검증 및 질병 관리가 완벽히 수행된 공인 SPF 등급 2세 이상 개체만을 공인 공급처를 통해 안정적으로 수급하여 일관성을 확보할 계획입니다.