

비글견 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 비글견(Beagle Dog) 대상 반복 투여 독성 시험

2026년 6월 29일

요약

본 연구 설계서는 신약 후보 물질인 [Test Compound X]의 글로벌 비임상 가이드라인(FDA, EMA, MFDS)에 의거한 임상 1상 진입을 목표로, 안전성 약리 및 약동학 평가에 있어 역사적 기초자료와 생리적 안정성이 우수한 시험 동물인 비글견(Beagle Dog)을 활용한 반복 투여 독성 프로토콜을 기술한다. 특히 비글견 공급처(사육 농장)와의 정확한 납기 및 개체 준비 조율을 고려한 전문 검역, 순화 일정과 함께 동물실험윤리위원회(IACUC) 심의용 3R 원칙, 비글견 전용 인도적 종료 기준(Humane Endpoints) 및 환경 풍부화 프로그램을 수립하였다.

1 연구 목적 및 배경 (Study Objectives & Background)

1.1 연구 목적

본 연구는 신약 후보 물질 [Test Compound X]의 인간 대상 임상 진입 전, 글로벌 규제기관들이 표준적으로 인정하는 비설치류 표준 모델인 비글견을 대상으로 정맥 내 반복 투여 시 나타날 수 있는 전신적인 독성, 표적 장기 병변 유발성, 혈액학적/임상화학적 변화 패턴 및 안전성 한계 수치(최대 내약량, 무독성량)를 산출하는 것을 핵심 목적으로 한다.

1.2 시험계 선정의 타당성 및 공급처 관리 요건

- **시험계 계통:** 비글견 (*Beagle Dog, Canis lupus familiaris* - 공인 *Purposed-bred* 종)
- **공급처 기준 및 조율 사항:** 비글견은 장기 안정성과 유전적 항상성이 완벽하게 보장되어야 하므로 코반스(*Covance*, 현 *Labcorp*) 또는 *Envigo* 믹스 계통의 기초 데이터가 확립된 전문 공급처(농장)의 개체만을 선별 인수한다. 공급 농장은 인수 희망 주차(*Week -4*) 기준 약 2개월 전부터 개체별 혈액 이력, 정기 백신(*DHPPL* 등) 접종 여부 및 구충 완료 증명서를 원천 제공하며 수의사 건강 진단을 완료해야 한다.
- **개체 선정 사양:** 연령 6 ~ 9개월령 범위, 개체별 체중 7.0 ~ 10.0 kg 내외의 동종성 발현이 양호한 건강한 수컷 및 암컷만을 엄선하여 인수한다.

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 및 제어:** 정맥 투여 (IV Infusion, 개 전용 고정 카테터를 활용해 30분간 정밀 유량 제어 주입)

2.2 시험군 구성 및 동물 수 설계

- **동물 배정 수:** 각 시험군당 남/녀 각 3마리씩 배정하여 총 4개 군(총 24마리)으로 시험계를 통제 구성하였다.

표 1: 비글견 시험군 설계표 (농장 납품 기준표)

군 번호	군명 (Group)	투여 용량 (Dose)	수컷 (M)	암컷 (F)	비고
D1	음성대조군 (Vehicle Control)	0 mg/kg	3	3	무약물 완충 보존액 투여
D2	저용량군 (Low Dose)	5 mg/kg	3	3	독성 발현이 전무할 것으로 추정
D3	중용량군 (Mid Dose)	20 mg/kg	3	3	타겟 독성 안전 마진 탐색
D4	고용량군 (High Dose)	80 mg/kg	3	3	최대 내약량(MTD) 추정군

2.3 투여 방법 및 회복기 운영

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

- **계획 부검 및 잔류 회복:** 투여 완료 시점인 4주차 말일에 각 군당 남/녀 각 2마리(총 16마리)에 대해 주요 안전성 파생 데이터 산출을 위한 계획 부검을 진행하고, 나머지 각 군당 수/암 각 1마리(총 8마리)는 2주간 회복 대기 기간을 주어 투여 약물의 체내 잔류성 소실과 체액 기능 가역 회복 유무를 관찰한 후 최종 부검한다.

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

3.1 공급 농장과 의 핵심 조율 타임라인

- **농장 준비 및 출하 전 조율 (Weeks -6 to -5):** 농장 측은 약정 조건에 기반하여 6 ~ 9개월령 비글견 개체들의 체중 측정, 건강 판정 및 개체 식별표(Ear Tattoo 또는 Microchip) 장착을 완결하고 비임상 시설로 출하 운송 준비를 마친다.
- **농장 도입 및 시설 검역 (Weeks -4 to -3):** 비글견들이 연구소 격리 시설로 인도되는 시점이다. 출하된 비글견은 원내 검역 전용실에 안정적으로 격리하고, 전문 수의사가 2주 동안 분변 기생충 검사, 외상 진찰, 전신 발열 패턴 검사를 수행하여 임상 건강성을 재판독한다.
- **시험실 안착 및 순화 (Weeks -2 to -1):** 검역에 무결 격 통과한 비글견들을 실험용 일반 사육실로 수송 배치한다. 이 기간 동안 사육사와 스킨십 훈련을 실시하고 심전도기 밀착 훈련 및 기초 채혈(Baseline 확보) 연습을 병행하여 스트레스를 저감한다.
- **반복 투여 및 모니터링 (Weeks 1 to 4):** 주 1회 정밀 정맥 주입 처치를 받는다. 투여 전후 24시간 동안 소화기 구토 양상, 신경학적 보행 마비 등을 초단위로 모니터링한다.

3.2 비글견 전용 연구 일정표 (농장 전용 간트 차트)

표 2: 비글견 전임상 연구 일정표 (공급 농장 확인 및 타임라인 조율용)

연구 단계 / 주차 (Week)	준비 및 순화기 (Prep)				투여 및 관찰기 (Dosing)				회복기 (Recovery)		보고서 (R)	
	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	
[농장 출하 및 준비]												
농장 내 출하전 건강 진단 완료	■											
비임상 시험 시설 납품/이송	■											
[비글견 시설 내 일정]												
원내 격리실 입고 및 검역	■	■										
일반 사육동 안착 및 순화			■	■								
생전 생리학적 기본치 측정(ECG 등)			■	■								
시험 물질 주 1회 IV 정맥 투여					■	■	■	■				
일반 혈액화학 분석용 채혈					■		■					
계획 부검 (Main Necropsy)								■				
회복기 잔여동물 집중 모니터링									■		■	
회복기 부검 (Final Necropsy)											■	
[보고 데이터 정리]												
독성병리 슬라이드 판독 및 승인												■
최종 독성시험 결과 평가 통보												■

4 관찰 및 검사 항목 (In-life Parameters)

4.1 일반 임상 증상 측정

- **행동 및 신경 반응:** 매일 아침저녁 2회, 자발적 기립 소실, 침 흘림, 안구 떨림 등 개 특이적 임상 징후를 집중 체크한다.
- **사료 잔량 점검:** 사료 소모 성향을 매일 추적하여 독성 물질 유도 소화기 무기력증을 진단한다.

4.2 임상병리학적 혈액 진단

- **RBC/WBC 모니터링:** 혈액 세포 수치의 급작스런 변동성 측정을 위해 투여 개시 전, 2주차, 4주차에 경정맥 채혈 분석을 실시한다.
- **간 및 신장 기능 스크리닝:** AST, ALT, ALP, BUN, Creatinine의 미세 농도를 혈청 속에서 추적하여 약물 매개 간독성/신독성을 고감도로 추적한다.

5 동물실험윤리위원회(IACUC) 심의 서류 기재 예시

5.1 동물 실험의 필수성 및 비글견 대체 불가 사유

1. **비동물 대체 한계성:** [Test Compound X]의 생체 흡수율, 체내 청소율 및 신장 배설 등 유기적 청소 기전은 단순 장기 칩이나 인공 세포 시뮬레이션으로 수집 불가능하여 살아있는 포유류 생체 검증이 절대적입니다.
2. **개 종 사용 타당성:** 비글견은 수 세기 동안 생리학적, 심장 전도 생리적 역사적 데이터베이스가 가장 탄탄하게 구성되어 있어, 독성 유발 시 경미한 혈액 및 생체 편차를 가장 통계적으로 명료하게 감별할 수 있는 규제기관 공인 표준 비설치류 독성 평가 종입니다.

5.2 고통 분류 등급 및 정밀 마취 완화 계획 (Category D)

본 시험은 IV Infusion 고정 주입 처치를 유발하므로 **Category D** 등급으로 분류합니다.

- **완화책:** 보정대를 사용할 때 과도한 결박이나 강압적 충격을 자제하고 보정 완료 직후 부드러운 패드 처리와 함께 식용 유인용 반려견 전용 영양 파이스트 간식을 지급해 보정 시설에 대한 거부 불안을 줄여줍니다.

5.3 비글견 맞춤형 인도적 종료 기준 (Humane Endpoints)

투여 중 급사(Spontaneous Death)에 이르는 최악의 스트레스를 막기 위해 임상 임계 수치를 정량 평가하는 합산 점수식 평가 지표를 적용합니다. 합산 8점 혹은 개별 지표 4점 확인 즉시 안락사를 적용해 최악의 생명 고통을 조기 해소합니다 (표 3).

5.4 마취 및 정밀 안락사 절차

1. **정밀 처치용 진정 마취:** 외과 처치 카테터 부착이나 정밀 심전도 검사 시 극심하게 보정을 버티는 개체는 Alfaxalone (2 ~ 3 mg/kg, IV)을 사용해 신속한 마취 진입을 유도합니다.
2. **안락사 지침:** 이소플루란 마취기로 흡입 유도 장치 내에서 의식 소실을 완벽히 도모한 뒤, 고농도의 과량 Pentobarbital Sodium (100 mg/kg 이상)을 정맥관으로 즉각 투사 주입하여 고통 없는 심정지사를 조치합니다.

표 3: 비글견 전용 인도적 종료 기준

평가 지표	0점	1점	2점	4점 (즉시 종료)
점진적 체중 유실	정상 변동성 유지	5% ~ 10% 감소	10% ~ 20% 감소	20% 초과 감소
운동 및 균형 상태	활발히 점프함, 양호	자극 시 느리게 반응	비틀거림, 기립 장애	반사 전무, 측와위 고정
피부 및 피모 점막	선홍색 잇몸, 청결	모질 엉킴, 약한 탈수	창백하거나 황달 점막	점막 치아노시스(청색증)
식음 거부	왕성히 사료 소모	전일 급여량의 절반 거부	24시간 동안 절대 안 먹음	48시간 연속 전면 절식
체온 이상	정상 직장 체온	경미한 고열/미열	중등도 저체온 (36°C 이하)	체온 조절 마비 상태 지속

6 비글견 맞춤형 정서 안정 및 환경 풍부화 계획 (Refinement)

인간과 교감 및 친화 본능이 동물 중 가장 강한 비글견의 스트레스성 정형행동 예방을 위해 특화된 3가지 복지 수단을 강구합니다.

- **연구원 사회화 운동 (Playtime Program):** 매일 최소 30분 이상, 사육사 또는 담당 연구원이 개별 비글견을 1:1로 안아주기, 부드러운 스킨십 브러싱 및 이동식 놀이터 펜스 내에서 자유로운 달리기 놀이를 정기 실시합니다.
- **씹기 놀이 완구 제공:** 치아 스트레스 방지를 위해 씹는 욕구를 해소하는 전용 Kong 장난감 또는 무독성 Nylabone 인형을 사육실 내 배정하며, 장난감 내부 틈새에 고영양 전용 간식을 주입해 사냥 놀이 성취 본능을 자극합니다.
- **감각 및 청각 보조:** 비임상 사육동 내의 고주파 소음을 완화하고자 잔잔한 클래식 전용 라디오 소리를 주간 사육 시 지속 방송하며 라벤더 천연 아로마 향을 은은하게 여과 급기하여 불안감을 사전 제어합니다.

7 기대 효과 및 연구의 한계점

7.1 기대 효과

본 비글견 시험 스터디를 수행함으로써 심혈관 순환계 및 소화 배설계에 대해 [Test Compound X]가 미치는 병리학적 실질 이상 징후 농도를 고신뢰도로 확보할 수 있으며, 영장류 스터디의 면역원성 데이터와 보완 결합하여 최적의 인간 시작 용량을 견인할 수 있습니다.

7.2 연구의 한계점 및 대응책

약물 비특이적 불안 유발 극복: 영장류에 비해 비글견은 장시간 IV 인퓨전 카테터 유치 시 꼬리가 앙키거나 주삿바늘을 이빨로 물어뜯어 제형 유실 및 상처가 발생하기 쉽습니다. 이를 제어하기 위해 모든 처치전에 맞춤형 제작된 부드러운 넥칼라(Neck Collar)와 신축성이 탁월한 신체 자켓 의류를 장착하도록 하여 약물 유출 방지 및 전신 상처 유발 위험도를 제로화하겠습니다.