

신경작용제 해독제 의약품 품목허가 사례 연구

이근우^{*.1)} · 안서연¹⁾ · 허병일¹⁾

¹⁾ 삼양화학공업 기술연구소

A Case Study on the FDA Approval of Medical Treatments against Nerve Agent Poisoning

Keunwoo Lee^{*.1)} · Seoyeon An¹⁾ · Byungil Hur¹⁾

¹⁾ *Samyang Chemical Research Institute of Technology Development, Korea*

(Received 19 August 2015 / Revised 6 January 2016 / Accepted 15 January 2016)

ABSTRACT

The US Army used MARK-1 composed of atropine autoinjector and 2-PAM autoinjector as a medical countermeasure against nerve agent poisoning. Recently, it has been being replaced by the ATNAA(Antidote Treatment Nerve Agent AutoInjector) for improvement the convenience in use and rapid detoxification effect. ATNAA(FDA approval, NDA 21-175, 2002. 1. 17) is a multi-chambered autoinjector that sequentially delivers atropine and 2-PAM through a single needle to allow Warfighters to survive against lethal exposure to nerve agents. In this paper, our group investigated the case of FDA approval of ATNAA in a point of the various data required by FDA guideline, thereby making it easy to meet the KFDA guideline for the approval of the prototype our group has been developed. The purpose of this study is to provide a reference for efficient research activities to minimize time and cost. Additionally, the purpose of this study is to provide a reference for the planning for the development of similar drug.

Key Words : Antidote(해독제), Nerve Agent(신경작용제), Autoinjector(자동주사기)

1. 서론

유기인산 화합물(organophosphorus compounds)은 1930년대 독일에서 살충제로 개발되었으나 포유류에도 강한 독성 작용이 확인된 이후 전장에서 사용하기 위하

여 신경작용제(nerve agent)로 대량 생산되었다.

GA(tarbun), GB(sarin), GD(soman), GF(cyclosarin) 및 VX(V-agent)는 널리 알려진 대표적인 맹독성의 유기인(organophosphate, OP) 계열의 신경작용제이다. 신경작용제는 신경 전달 효소인 아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase, AChE)의 활성자리인 serine hydroxyl기를 인산화(phosphorylation)하여 P-O-P 결합을 생성하고 아세틸콜린에스테라제(AChE)의 가수분해 작

^{*} Corresponding author, leekw@samyangchem.com
Copyright © The Korea Institute of Military Science and Technology

용을 억제한다. 따라서 choline effect가 증가하여 colinergic 증상이 나타나게 되며, 뇌의 호흡 중심부를 악화시켜 말초신경 근육을 수축시킨 상태가 지속되어 전신마비, 호흡곤란 등으로 사망에 이르게 하는 독성을 가지고 있다(Fig. 1)^[1].

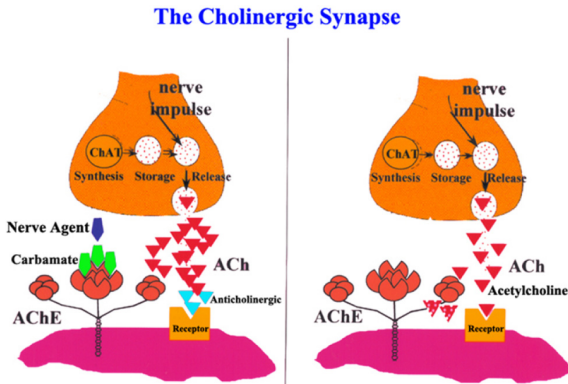


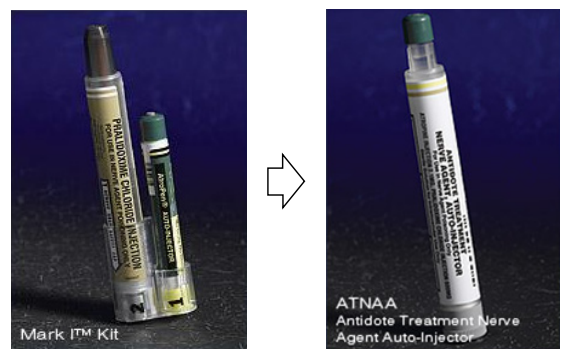
Fig. 1. Toxic mechanism induced by nerve agents (left) : over-stimulation of cholinergic synapses by nerve agents, (right) : normal statue of neuro-transmission in cholinergic synapses (cited from ref. 1)

신경작용제의 중독증상은 크게 급성 콜린성 신경증상(acute cholinergic symptoms), 흥분성 뇌신경손상(excitotoxic brain injuries), 심근손상(cardiomyopathy) 및 지발성 다발성 신경염(organophosphate-induced delayed polyneuropathy, OPIDPN)등의 독성병리학적 형태로 나타난다. 이중 급성 콜린성 신경증상(acute cholinergic symptoms)은 신경조직과 근육에 널리 분포되어 중추신경계(central nervous system)와 말초신경계(peripheral nervous system, PNS)의 신경전달을 담당하는 물질인 아세틸콜린(ACh)의 가수분해를 촉매하는 아세틸콜린 에스테라제(AChE)의 비가역적 억제로 인해 아세틸콜린(ACh)이 시냅스(synapses), 신경-근접부(neuromuscular junctions) 및 신경-접합부(neuroglandular junctions)에 과도하게 축적되어 일어나는 것으로^[2-4], 무스카린성 증상(muscarinic signs), 니코틴성 증상(nicotinic signs) 및 중추성 증상(central effects)으로 구분되며, 심한 경우 호흡곤란에 의해 사망에 이르게 된다^[5,6].

유기인자에 의한 급성 중독 증상에 대한 해독은 항콜린제(anticholinergics)인 아트로핀(atropine, At)과 신경작용제에 의해 억제된 아세틸콜린에스테라제(AChE)를

재활성화 시킬 수 있는 옥심(oximes)계 약물의 복합투여로 증상 완화 및 치료효과를 달성할 수 있다^[7]. 현재 한국군을 비롯한 세계 여러나라의 신경작용제 해독제는 항콜린제(anticholinergics)인 아트로핀(At)과 저해된 아세틸콜린에스테라제(AChE)를 재활성화 시킬 수 있는 옥심(oximes)계 약물인 팜(pyridine-2-aldoxime methylchloride, 2-PAM)을 병용 투여하도록 구성되어 있다. 이들 약물의 병용 투여는 상호 탁월한 상승작용을 나타낸다^[8,9].

급성 콜린성 신경증상(acute cholinergic symptoms)의 치료방법으로 미국에서는 아트로핀(At) 자동주사기(NDA 17-103, 1973년) 및 팜(2-PAM) 자동주사기(NDA 18-986, 1964년)를 키트화한 MARK-1을 개발하여 운용하였다. 그러나 효과적인 해독처치를 위해서는 아트로핀(Atropine)과 팜(2-PAM)을 수분 이내 신속하게 투여하여야 하나, 기존의 MARK-1은 신경작용제 중독 시 2개의 자동주사기를 각각 투여해야하기 때문에 투여 시간 지연으로 인한 해독효과 저해 및 일부 신경계통이 손상된 환자가 조작이 번거로울 수 있다는 문제가 제기되어 미 국무성 주도하에 MARK-1의 아트로핀(At) 및 팜(2-PAM) 자동주사기를 1개의 자동주사기로 단일화한 ATNAA(Antidote Treatment Nerve Agent AutoInjector)를 개발하고, 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, 이하 “FDA”로 약칭) 허가(NDA 21-175, 2002)를 획득하여 MARK-1을 대체하고 있다(Fig. 2).



(a) MARK-1

(b) ATNAA

Fig. 2. Antidote for US army(cited from ref. 12)

한국은 신경작용제 중독에 대한 해독제로 1970년대 국방과학연구소(이하 ‘국과연’으로 약칭) 주도하에 미국의 MARK-1을 모방 개발하였다. 아트로핀(At) 자동

주사기는 1981년에, 팜(2-PAM) 자동주사기는 1987년에 식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS. 이하 ‘식약처’로 약칭) 허가를 획득하고 2개의 자동주사기를 키트화한 KMARK-1을 전력화 하였다^[10] (Fig. 3).



Fig. 3. Antidote, KMARK-1(cited from ref. 10)

본 연구팀은 KMARK-1의 여러 가지 사용상의 제한 사항을 해결하고 편의성을 확보하고자 기존의 KMARK-1을 대체하기 위한 단일형 자동주사기(Multi-chambered Single Autoinjector)를 개발하였다(Fig. 4). 본 연구팀에서 개발한 단일형 자동주사기가 군의 해독체계로서 전력화되기 위해서는 식약처의 의약품품목허가를 획득하여야 하는데, 본고에서는 미국의 단일형 자동주사기인 ATNAA의 허가사례를 소개함으로써 본 연구팀에서 개발한 단일형 자동주사기의 국내 의약품 품목허가를 위해 필요한 자료의 범위를 설정하고자 하였다.

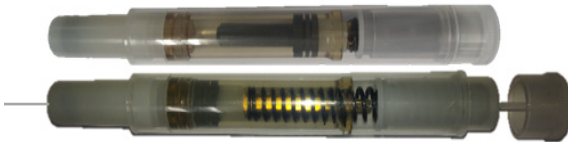


Fig. 4. Multi-chambered single autoinjector

2. 본 론

현재 미국에서는 신경작용제 해독제로 기존 MARK-1의 사용상의 편의성을 증대시켜 한번의 조작으로 두 가지 해독약물이 순차적으로 투여됨으로서 신속한 해독처치가 가능하도록 한 다중챔버 자동주사기(Multichambered Autoinjector)인 ATNAA를 개발하여 사용하고 있다. ATNAA의 구조, 제원 및 각 부분의 기능은 자동주사기 제조원인 메리디안 메디칼 테크놀로지(Meridian Medical Technology, MMT)사의 홈페이지^[11] 및 미국 특허^[12]에서 정보를 획득할 수 있으며, 의약품

품목허가와 관련된 사항은 FDA의 홈페이지^[13]에서 정보를 획득할 수 있다.

2.1 ATNAA 제원, 구조 및 기능분석

2.1.1 ATNAA 제원분석

제조원인 메리디안 메디칼 테크놀로지(MMT)사의 홈페이지에서 ATNAA의 제원을 확인할 수 있으며, KMARK-1와 비교하였다(Table 1).

Table 1. Specification of ATNAA, KMARK-1

항 목	ATNAA	KMARK-1	
		AT	2-PAM
주사액량	아트로핀(At) - 2.1 mg/0.7 mL, 팜(2-PAM) - 600 mg/2.0 mL	2.1 mg /0.7 mL	600 mg /2.0 mL
길이	145 mm	100 mm	144 mm
지름	19 mm	14 mm	19 mm
주사침 길이	21 mm	21 mm	21 mm
주사침 크기	23 gauge	22 gauge	22 gauge
주사 형태	근육주사	근육주사	근육주사

ATNAA의 제원은 팜(2-PAM) 자동주사기와 유사하다. 다만 주사침의 크기가 아트로핀(At) 및 팜(2-PAM) 자동주사기는 22 gauge를 사용하였으나 ATNAA에는 23 gauge의 주사침을 사용하였는데 이는 아트로핀(At) 및 팜(2-PAM) 주사액이 순차적으로 방출되어 서로 다른 부위에서 흡수 될 수 있도록 하기 위함이다. ATNAA 자동주사기의 길이는 팜(2-PAM) 자동주사기보다 조금 더 크다.

2.1.2 ATNAA 구조분석

서론에서 소개하였듯이, ATNAA는 기존의 해독제인 MARK-1의 사용상의 편의성을 증대시켜 신경작용제 중독 시 신속한 해독처치가 이루어 질 수 있도록 개발되었다. 주사용액을 담지하는 하나의 카트리지의 가운데 고무마개를 사용하여 격실을 만든 후 자동주사기 전단에는 아트로핀(At) 주사액을, 후단에는 팜(2-PAM) 주사액을 충전하여 한번의 조작으로 두 주사용액이 순차적으로 방출되도록 설계되었다(Fig. 5).

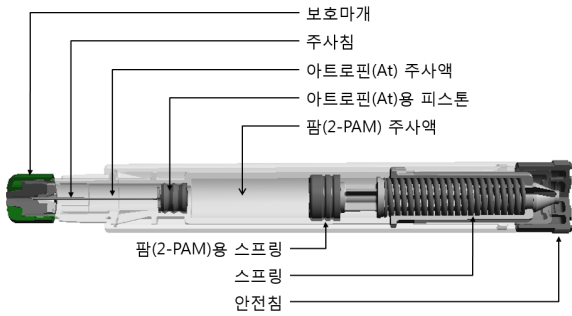


Fig. 5. Detailed structure of ATNAA

2.2 ATNAA의 의약품 품목허가 자료분석

FDA의 홈페이지에서 ATNAA의 의약품 품목허가를 위해 제출된 자료에 대한 정보를 확인할 수 있다. 비록 제한된 정보이지만 공개된 자료를 분석함으로써 향후 본 연구팀에서 개발한 단일형 자동주사기의 식약처 허가를 위해 필요한 자료의 범위를 설정할 수 있다.

ATNAA의 의약품 품목허가 획득을 위해서 총 27종의 자료를 제출하였다(Table 2).

Table 2. Organization of submission

순 번	목 록
Volume 1.1	Application Form (FDA Form 356h), cover letter, Index (item 1), labeling (item 2), Overall Summary (item 3) and Letters of Cross Reference.
Volume 1.2-1.11	Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (item 4.A)
Volume 1.12-1.13	Methods Validation Package (item 4.C)
Volume 1.14	Statements and Certifications including the Environmental Impact Assessment, Samples Statement (item 4.B), Patent Certification (item 14), Field Copy Certification (Item 17), and four copies of the draft labeling (item 2)
Volume 1.15-1.27	Human Pharmacokinetic and Bioavailability information (item 6)

이들 자료 중 ATNAA의 주성분 약물정보, 임상정보 및 성능과 관련된 허가자료 목록은 다음과 같다(Table 3).

Table 3. Approval package of ATNAA

자료명	허가자료 목록 포함여부
Approval Letter	○
Tentative Approval Letter	
Approvable Letter	○
Final Printed Labeling	○
Medical Review(s)	
Chemistry Review(s)	○
EA/FONSI*	
Pharmacology Review(s)	○
Statistical Review(s)	
Microbiology Review(s)	○
Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)	○
Bioequivalence Review(s)	
Administrative Document(s)	○
Correspondence	○

* EA : Environmental Assessment
FONSI : Finding of no Signal Impact

허가자료 목록에 포함되지 않은 Medical Review(s), EA/FONSI, Statistical Review(s), Bioequivalence Review(s) 자료 등은 기존의 MARK-1 자료로 대체하거나 추가 시험이 필요하지 않아 목록에 포함되지 않았음을 자료에서 확인할 수 있다.

Table 3에서 언급한 허가자료에 포함된 목록 중 제한적으로 공개된 자료를 바탕으로 내용을 살펴보면 다음과 같다.

2.2.1 Final Printed Labeling

의약품 첨부 문서로서, 의약품 시판허가 당시 심사된 과학적 근거에 기반하여 의약품 사용 시 필요한 정보를 기록한 문서이다. 이들 정보는 약물의 용법용량, 효능효과, 금기, 이상반응, 상호작용, 주의사항 등 필수적인 정보뿐만 아니라 약리작용, 약물동력학 등 의약품에 관한 전문적이고 과학적인 정보를 포함한다.

ATNAA의 임상 약학에 관한 사항 중 약력학에 관한 사항은 아래와 같이 명시하고 있다.

아트프로핀은 입이나 호흡을 통한 분비물을 줄이고 호흡통로의 수축과 경련을 완화시키고 중추신경계의 유독물질 작용으로 인한 호흡마비를 줄여줄 것이다. 프탈리독심은 활성화 될 수 없는 형태로 인산화된 콜린에스터라제 노화 과정을 느리게 하고 직접적인 화학반응에 의해 특정 유기인산화합물을 해독한다.

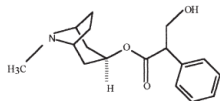
반면 한국은 “약사법(법률 제13331호, 2015. 5. 18) 제58조(첨부 문서 기재 사항)”에 의약품 첨부 문서에 기재하여야 할 사항을 규정해 놓았는데 각호의 내용을 살펴보면,

1. 용법·용량, 그 밖에 사용 또는 취급할 때에 필요한 주의 사항
 2. 대한민국약전에 실린 의약품은 대한민국약전에서 의약품의 첨부 문서 또는 그 용기나 포장에 적도록 정한 사항
 3. 제52조제1항 “식품의약품안전처장은 생물학적 제제 및 대한민국약전에 실리지 아니한 의약품에 대하여 중앙약사심의위원회의 의견을 들어 성질과 상태, 품질 및 저장 방법 등과 그 밖에 필요한 기준을 정할 수 있다”에 따라 기준이 정하여진 의약품은 그 기준에서 의약품의 첨부 문서 또는 그 용기나 포장에 적도록 정한 사항
 4. 그 밖에 총리령으로 정한 사항
- 이라고 명시하고 있다.

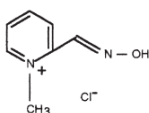
2.2.2 Chemistry Review(s)

주성분의 명칭, 화학구조, 분자량 등 화합물의 일반 정보를 설명하는 문서로 아래와 같은 사항이 명시되어 있다.

아트프로핀: benaeneacetic acid,
 분자량 : 289.38
 구조식 :



프탈리독심클로라이드 : pyridinium,
 분자량 : 172.61
 구조식 :



이와 관련하여 한국의 식약처는 「의약품의 품목허가 신고·심사 규정」(식약처 고시 제2015-27호, 2015. 5. 1) 제5조(심사자료의 종류) ①호 1항, 2항 및 3항에 문서에 기재하여야할 내용을 명시하고 있다. 구체적인 내용을 살펴보면,

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료

로서 원료의약품과 완제의약품 두 분류로 세분화하여 자료를 제출하도록 규정하고 있다.

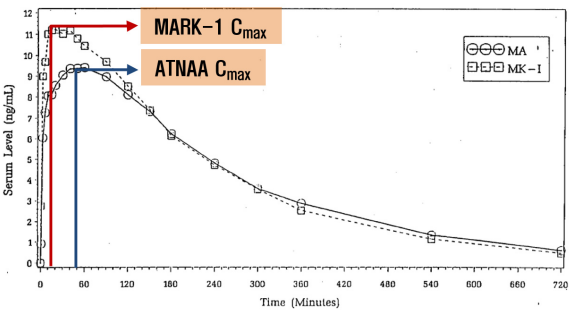
2.2.3 Pharmacology Review(s)

주성분이 체내에 흡수되고 효력을 상실할 때까지 일련의 과정을 추적하여 그 결과를 기재한 문서이다. 동물을 이용한 효력시험, 약리시험, 흡수, 분포, 대사, 배설 시험 및 약물상호작용 등에 관한 시험을 실시한다. 이와 관련하여 한국의 식약처는 「의약품의 품목허가 신고·심사 규정」(식약처 고시 제2015-27호, 2015. 5. 1) 제5조(심사자료의 종류) ①호 5항에 약리작용에 관한 자료를 제출하도록 규정하고 있다. 본 Pharmacology Review(s) 자료를 살펴보면, 약리학적 검토를 위한 동물시험 즉, 비임상시험을 실시하지 않고 기존의 아트프로핀(At) 자동주사기(AtroPen, NDA 17-106) 및 팜(2-PAM) 자동주사기(Pralidoxime Chloride Injection Combopen, NDA 18-986)의 자료를 참고자료로 제출하였는데 이는 두 종류의 주성분 약물의 안전성이 이미 확보되어 추가 비임상시험이 불필요했기 때문으로 판단된다.

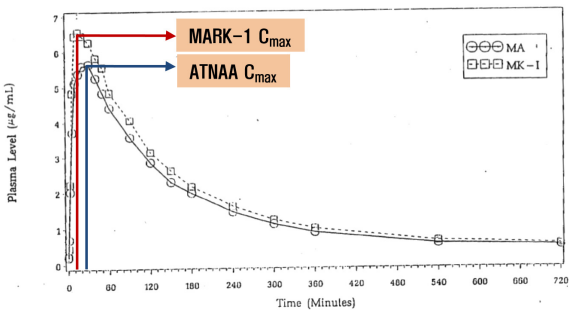
2.2.4 Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)

주성분이 체내에 흡수되었을 때 최고 흡수농도(Cmax) 및 이에 도달하는 시간(Tmax), 혈중농도-시간 사이의 면적(AUC) 값을 구하기 위해 임상시험을 통하여 얻은 결과를 기재한 문서이다. 기존의 두 주사액을 시간 간격을 두어 순차적으로 투여하였을 때와 연속적으로 투여하였을 때 주성분의 Cmax 및 AUC 등의 변화를 임상적으로 알아보기 위하여 임상시험(실험 1)을 실시하였으며 그 결과를 Fig. 6 및 Table 4에 나타내었다(혈중 최고 농도 도달시간(Tmax)은 주요 변수로 고려하지 않았다).

Clinical trial II.
 Reference :
 MARK-1 - 아트로핀(At) : 1.67 mg/0.7 mL,
 - 팜(2-PAM) : 600 mg/2 mL)
 Test :
 ATNAA - 아트로핀(At) : 1.67 mg/0.7 mL,
 - 팜(2-PAM) : 600 mg/2 mL)
 ⇨ MARK-1 및 ATNAA : 주성분 함량 동일



(a) Atropine(At)



(b) Pyridine-2-aldoxime methylchloride(2-PAM)

* Note : MA=ATNAA, MK-1=MARK-1

Fig. 6. Mean Atropine and 2-PAM serum levels of clinical trial II (cited from ref. 13)

Table 4. The confidence intervals of two autoinjector of clinical trial II (cited from ref. 13)

주사액	Cmax (90% CI*)	AUC (90% CI)
아트로핀(At)	0.75 ~ 0.90	0.95 ~ 1.02
팜(2-PAM)	0.79 ~ 0.96	0.85 ~ 1.09

* CI : Confidence interval

Fig. 6에 의하면, ATNAA(MA)가 MARK-1(MK-1)보다 아트로핀(At) 및 팜(2-PAM)의 Cmax가 낮음을 알 수 있다.

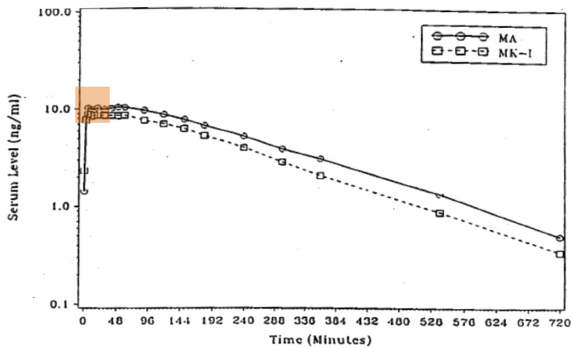
Table 4는 Fig. 6의 결과를 로그(log) 변환하여 통계 처리한 결과이다.

미국 FDA의 “성분별 생동성시험 지침”에 따르면 생물학적 동등성 기준을 90 % 신뢰구간(CI)에서 0.8 ~ 1.25로 규정하고 있다. 이와 관련하여 한국의 식약처도 「의약품 동등성 시험기준」(식약처 고시 제2014-188호, 2014. 11. 24) 제17조(평가) ②호에 “Tmax를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가가 항목치를 로그 변환하여 통계 처리 하였을 때, 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다” 라고 규정하고 있다.

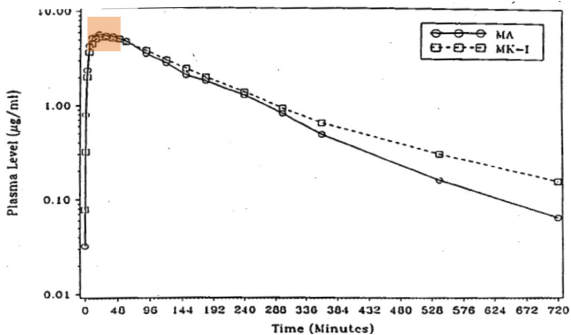
FDA 규정에 따르면 ATNAA(MA)와 MARK-1(MK-1)의 아트로핀(At) 및 팜(2-PAM) 주사액의 AUC는 신뢰구간 이내인 반면 Cmax는 신뢰구간을 벗어나는 결과를 보이는데 이는 ATNAA와 MARK-1이 생물학적으로 동등하지 않다는 의미이다. 즉 동일한 성능을 가지지 않는다는 의미이다.

신경작용제 해독제는 독성물질의 해독 시 유효 약물이 일정시간 이내 Cmax에 도달하여 해독작용을 나타내어야 하므로 Cmax가 중요한 평가 변수가 된다. 따라서 ATNAA의 Cmax를 MARK-1과 동일하게 유지시키기 위하여 아트로핀(At)의 농도를 증대시켜 추가 임상시험(실험 2)을 진행하였다. 여기에서, 팜(2-PAM)의 농도는 증대시키지 않았는데 이는 동일 부위 근육 주사 시 아트로핀(At)은 팜(2-PAM)에 의해 체내 흡수가 저해되지만 팜(2-PAM)은 아트로핀(At)으로 인한 체내 흡수에 영향을 주지 않기 때문에 600 mg으로 양을 고정하였다. 이에 대한 결과를 Fig. 7 및 Table 5에 나타내었다.

Clinical trial II.
 Reference :
 MARK-1 - 아트로핀(At) : 2.09 mg/0.7 mL,
 - 팜(2-PAM) : 600 mg/2 mL)
 Test :
 ATNAA - 아트로핀(At) : 1.67 mg/0.7 mL,
 - 팜(2-PAM) : 600 mg/2 mL)
 ⇨ ATNAA : 아트로핀(At) 함량 증대



(a) Atropine(At)



(b) Pyridine-2-aldoxime methylchloride(2-PAM)

* Note : MA-ATNAA, MK-1-MARK-1

Fig. 7. Mean atropine and 2-PAM serum levels of clinical trial II(cited from ref. 13)

Table 5. The confidence intervals of two autoinjector of clinical trial II(cited from ref. 13)

주사액	Cmax (90 % CI)*	AUC (90 % CI)
아트로핀(At)	1.08 ~ 1.23	1.27 ~ 1.35
팜(2-PAM)	1.02 ~ 1.22	0.87 ~ 1.00

* CI : Confidence interval

Fig. 7에서 보는바와 같이 ATNAA의 아트로핀(At)의 농도를 1.67 mg/0.7 mL에서 2.09 mg/0.7 mL로 25 % 증량시킨 결과 주성분간의 Cmax가 동일하게 유지되었다. Fig. 6의 결과를 로그(log) 변환하여 통계 처리한 결과, 비록 AUC는 90 % 신뢰구간을 벗어난 값을 보였지만 Cmax가 중요 평가 변수임을 고려하였을 때 그 값이 90 % 신뢰구간 이내이므로 ATNAA와 MARK-1이 생물학적으로 동등함이 입증되었다.

이상의 결과를 요약하자면, 미국의 신경작용제 해독제인 MARK-1의 사용상의 편의성을 개선하고 신속한 해독처리를 위해 개발한 ATNAA는 안전성이 확보된 아트로핀(At) 및 팜(2-PAM)을 주성분으로 사용함으로써 동물을 이용한 비임상시험은 실시하지 않았으며, 유효 약물의 체내 흡수능만을 평가하여 FDA의 허가(NDA 21-175, 2002. 1. 17)를 획득하였다.

3. 결론

사람을 대상으로 하는 의약품을 개발하기 위해서는 약물의 유효성, 안전성 및 제제화가 필수적으로 수행되어야 하며 이러한 일련의 과정은 많은 시간과 비용이 소요된다. 본 연구팀은 1987년 전력화되어 현재까지 한국군의 신경작용제 해독제로 사용되고 있는 KMARK-1의 사용상의 편의성을 개선하고 신속한 약물 투여로 해독처리가 이루어 질 수 있는 단일형 자동주사기를 개발하였다. 본 연구팀에서 개발한 단일형 자동주사기는 KMARK-1과 동일한 약물의 사용으로 안전성 및 유효성을 확보하였으며, 생산공정에 따라 두 가지 약물을 순차적으로 충전함으로써 발생할 수 약물 간의 교차오염 가능성과 주사 방향에 따른 약물 투입량의 차이가 발생하는 미국의 신경작용제 해독제인 ATNAA의 단점을 보완하여 기능을 개선하였다. 그러나 자동주사기 개발만으로 의약품으로서 인체에 사용할 수 없다. 비록 동일한 약물을 사용한 자동주사기 일지라도 그 약물을 체내에 주입하는 방법이 다르다면 기존의 자동주사기와 동일한 효능을 나타냄을 증명하여야 의약품으로서 허가를 획득할 수 있다. 이에 본 연구팀은 미국의 ATNAA 허가에 필요한 여러 자료들을 분석함으로써 앞으로 단일형 자동주사기의 식약처 허가를 위해 수행되어야 할 시험 및 자료의 범위를 설정하고, 시간과 비용을 최소화하여 효율적인 연구활동의 기술적인 참고가 되고자 하였다.

후 기

본 연구는 2014년도 국방과학연구소 민·군기술협력 사업(Civil-Military Technology Cooperation)인 “아트로핀-팜 단일주사기 개발(과제번호 : 14-CM-EB-07, 협약번호 : UM14302RD3)” 과제의 지원으로 수행되었습니다.

References

- [1] LTS Lohmann Therapie-System AG(German), Prophylactic Transdermal Device Against Nerve Agent, White Paper, April, 2002.
- [2] Shih, T.-M., "Time Course Effects of Soman on Acetylcholine and Choline Levels in Six Discrete Areas of the Rat Brain," *Psychopharmacology*, Vol. 78, pp. 170-175, 1985.
- [3] Lim, D. K., Lee, Porter, A. B., Hoskins, B. Ho, I. K., "Changes in ACh Levels in the Rat Brain During Subacute Administration of Diisopropyl Fluorophosphate," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Vol. 90, pp. 477-489, 1987b.
- [4] Kim, Y.-B., Phi, T.-S., Hur, G.-H., Cheon, K.-C., "Clinical Considerations the Use of Pyridostigmine," *Ground Weapon Systems Res. Dev. 7th Symp.*, pp. D91-D101, 1999b.
- [5] Dretchen, K. L., Bowles, A. M., Rains, A., "Protection by Phenyntion and Calcium Channel Blocking Agents Againsts the Toxicity of Diisopropylfluorophosphate," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Vol. 83, pp. 584-589, 1986.
- [6] Rickett, D. J., Glenn, J. F., Beers, E. T., "Central Respiratory Effects Versus Neuromuscular Actions of Nerve Agents," *Neurotoxicology*, Vol. 7, pp. 225-236, 1986.
- [7] Dunn, M. A. Sidell, F. R., "Progress in Medical Defence Against Nerve Agents," *JAMA*, Vol. 262, pp. 649-652, 1989.
- [8] Loomis, T. A., Salafsky, B., "Antidotal Action of Pyridinium Oximes in Anticholinesterase Poisoning ; Comparative Effects of Soman, Sarin, and Neosigmine on Neuromuscular Function," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Vol. 5, pp. 685-701, 1963.
- [9] Berman, H. A., Decker, M. M., "Kinetic, Equilibrium, and Spectroscopic Studies on Dealkylation ('aging') of Alkyl Organophosphonyl Acetylcholinesterase," *J. Biol. Chem.*, Vol. 261, pp. 10646-10652, 1986.
- [10] <http://www.samyangchem.com>
- [11] <http://www.meridianmeds.com>
- [12] O. Napoleon Monroe, N. Lawrenc Dalling, Clarence M. Mesa., "Dispersion Multichamber Auto-Injector," *USP* 5,092,843, 1992.
- [13] <http://www.fda.org>