



Trend Focus

편두통 맞춤형 예방치료제 신약의 등장

약학정보원 학술정보센터

개요

편두통은 일상생활에 장애를 일으키는 정도가 큰 질환으로, 병태생리학적 기전이 명확하지 않아 치료에 편두통 특이적인 약물과 함께 NSAIDs, 항고혈압약, 뇌전증약 등 편두통 비특이적인 약물들도 사용되고 있다. 최근에는 신경전달물질인 CGRP에 의한 삼차신경혈관계 활성화(trigeminovascular system)가 편두통 발생의 중요한 기전으로 이해되고 있다. 최근에는 CGRP ligand 및 CGRP 수용체에 작용하는 단클론항체와 소분자 CGRP수용체 길항제 중 일부 약물이 편두통 특이적인 예방약물로 등장하였다. 우리나라에도 CGRP 단클론항체 약물인 갈카네주맵이 2019년, 프레마네주맵이 2021년 편두통 예방 약물로 허가되어 사용 중이다. 대한두통학회 또한 '편두통 예방치료 약제 진료지침(2021)'에서 편두통 예방약제로서 편두통 특이적 신약인 CGRP 단클론항체 약물 사용의 근거와 실제 임상에서의 사용지침을 새롭게 반영하기에 이르렀다. 이번 원고에서는 이와 관련하여 CGRP를 매개로 하는 편두통 발생기전과 새로운 편두통 특이적 예방약제를 소개하고자 한다.

키워드

편두통 예방약제, preventive treatment of migraine, 삼차신경혈관계, trigeminovascular system, 칼시토닌유전자관련펩티드, calcitonin gene-related peptide, CGRP, Rimegepant, Atogepant, Erenumab, Eptinezumab, Galcanezumab, Fremanezumab

편두통 맞춤형 신약의 등장

편두통은 일상생활의 장애를 유발하는 정도가 높은 질환으로, 환자 개인의 삶의 질 저하만이 아니라 사

회경제적인 부담도 유발한다. 편두통 치료는 편두통 통증을 조속히 완화시키는 급성치료제와 함께 편두통이 자주 반복되면 편두통의 강도와 빈도를 감소시키기 위한 예방치료도 시행한다. 다만 기존의 편두통 예방치료제는 고혈압, 우울증, 뇌전증 등 다른 질환의 치료제로 개발된 것이어서 효능과 안전성 측면에서 한계가 있었다. 또한, 편두통은 환자마다 두통의 양상이 다르고 시간이 지남에 따라 양상이 변하기도 하는 등 개인별 치료를 최적화하기 어렵고, 약제에 대한 내약성의 차이도 경험하므로 개별적인 치료 계획이 필요하다. 1970년대 이후 지금까지 편두통 특이적으로 개발된 약물은 크게 2가지 기전에 속하는데, 5-HT₁ (세로토닌) 수용체 작용제와 최근에 허가되기 시작한 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide, CGRP) 작용 약제이다(표 1).

표 1. 편두통 특이적 급성치료제와 예방약제

분류	기전	급성치료제	예방약제
Ergot alkaloids	Selective agonist of 5-HT _{1D} receptors	에르고타민(ergotamine) 디하이드로에르고타민(dihydroergotamine)	
Triptans	5-HT _{1B/1D} receptor agonist	알모트립탄(almotriptan) Eletriptan* 플로바트립탄(frovatriptan) 나라트립탄(naratriptan) Rizatriptan* 수마트립탄(sumatriptan) 졸미트립탄(zolmitriptan)	
Ditans	5-HT _{1F} receptor agonist	라스미디탄(lasmiditan)	
Gepants*	CGRP receptor antagonist	Rimegepant Ubrogepant Zavegepant (FDA 심사 중)	Rimegepant Atogepant
Anti-CGRP mAb	mAb against the CGRP receptor		Erenumab*
	mAb against the CGRP ligand		Eptinezumab* 갈카네주맙(galcanezumab) 프레마네주맙(fremanezumab)

* 현재(2022.10.) 국내 허가 없음, mAb; monoclonal antibody.

이 중에서 지판트(gepants) 계열과 항 CGRP 단클론항체(mAb)와 같이 CGRP와 관련된 약제들은 최근에 새로운 편두통 발생기전을 표적으로 하여 개발되었다. 기존의 약제로 효과가 충분하지 않았던 환자들에게 새로운 치료 옵션을 제공하게 되어 환자의 치료 만족도 개선이 기대되는 상황이다. 이미 앰겔러티®

와 아조비[®] 가 우리나라에서도 허가를 받았으며, 해외에서 사용되고 있는 지판트(gepant) 계열의 경구용 급성 편두통 예방/치료제인 Nurtec[®] ODT을 포함하여 다양한 편두통 치료 및 예방약제 신약들이 향후 우리나라에 도입될 여지가 높다. 이러한 약제의 이해를 돕기 위해 편두통 병태생리와 관련된 삼차신경혈관계(trigeminovascular system)와 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide, 이하 CGRP)에 대해 살펴본다.

편두통 병태생리와 CGRP

편두통 발병의 병태생리학적 기전은 명확하지 않지만, 최근까지의 연구에 따르면 신경전달물질인 CGRP가 삼차신경혈관계 활성화를 통해 편두통 발생에 중요한 역할을 함이 입증되었다.

삼차신경혈관계는 삼차신경절(trigeminal ganglion, TG)과 상부경추의 등쪽 신경근에서 기원하는 감각 뉴런들로 구성되어 있으며, 두개골 혈관의 조절과 두개골 통증 전달에 관여한다(그림 1). 삼차신경절(TG)은 삼차자율신경반사(trigeminal-autonomic reflex)를 형성하는데, 이 반사가 두개골 부위에 부교감신경 자극을 주고, 일차성 두통에서 눈충혈, 코막힘 등 자율신경증상(autonomic symptoms)을 주관한다.

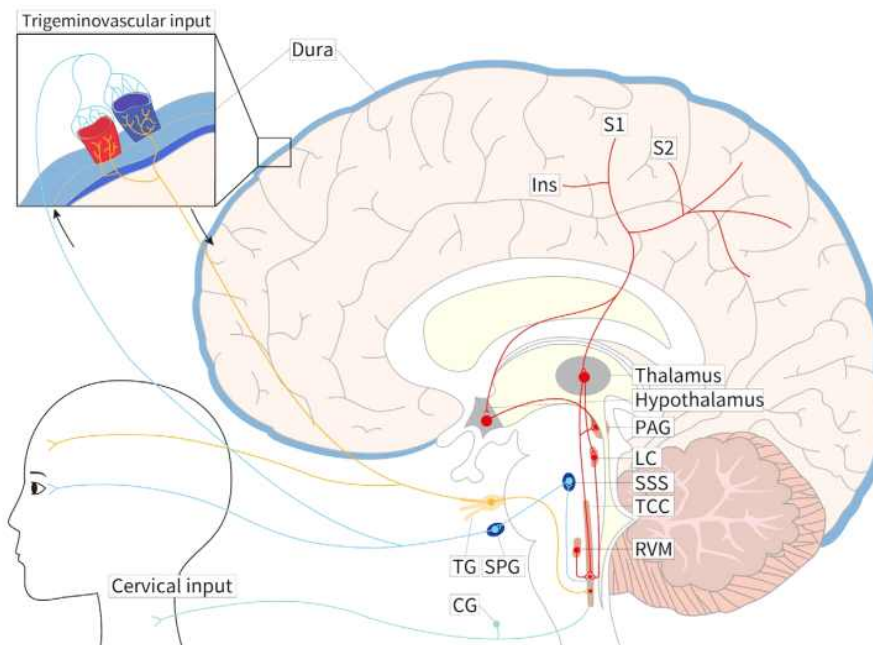


그림 1. 삼차신경혈관계(trigeminovascular system)와 편두통
(출처. Prog Brain Res. 2020;255:123-142)

삼차신경절(TG)에 위치한 감각신경의 세포체(cell body)는 말초와 중추방향으로 각각 갈라지는 축색돌기(axon)를 갖는다. (그림 1)에서 볼 수 있듯이, 말초 방향의 신경섬유는 두개골 혈관계와 경질막 바깥으로 돌출되고, 중추 방향 신경섬유는 삼차신경꼬리핵(trigeminal nucleus caudalis, TNC)으로 분포한다. 삼차신경꼬리핵(TNC)은 척수경부의 C1 및 C2 영역과 함께 삼차신경경부복합체(trigemino-cervical complex, TCC)를 이룬다. 큰뒤통수신경(greater occipital nerve)에서 전달된 통증신호는 목신경절(cervical ganglion, CC)를 통해 TCC로 전달되고, 이 통증신호는 2차 뉴런을 통해 RVM, vIPAG, 시상 및 다른 뇌간핵으로 투사(projections)되고, 이후 통증 처리를 담당하는 더 높은 피질영역인 1, 2차 체성 감각 영역(S1, S2), 뇌도 부분(insula, Ins) 등으로 신호가 투사된다(그림 1).

CGRP는 위에 설명한 삼차신경혈관계의 활성화에 관여하는 신경펩티드로 여러 말초 및 중추신경세포에서 생성된다. CGRP는 α -CGRP isoform과 β -CGRP isoform으로 존재하는데, α 형은 편두통 치료의 주된 표적으로 말초와 중추신경계 모두에서 발견되고, β 형은 장관신경계(enteric nervous system)에서 발견된다.

생성된 CGRP는 감각신경 말단의 소포(vesicles)에 저장되었다가 신경탈분극에 의해 칼슘의존성 세포외배출(exocytosis)로 분비된다(그림 2). CGRP분비 조절에는 삼차신경세포에 있는 시냅스전(presynaptic) 수용체가 관여하는데 이 중 세로토닌수용체(5-HT_{1B/1D} 및 5-HT_{1F} 수용체)를 활성화하면 CGRP 분비가 억제된다. 트립탄(triptans)은 5-HT_{1B/1D}수용체 작용제(agonist)이고, 최근 허가된 디탄(ditans) 약물인 라스미디탄(lasmiditan)¹⁾ 이 5-HT_{1F} 수용체 작용제이다.

CGRP가 처음 발견된 1980년대 초에는 CGRP의 주된 작용이 강력한 혈관확장 작용에 의한 심뇌혈관 조절일 것으로 여겼다. 실제 CGRP는 강력한 혈관확장을 일으키는 펩티드이며, 당시에는 편두통의 병리기전을 두개내 혈관(intracranial blood vessels)의 확장에 의해 두통이 촉발된다는 '혈관이론'으로 이해하였다. 그러나 이후 혈관이론을 지지하지 않는 증거들이 제시되고, 현재는 편두통을 신경성 문제에 의한 것으로 이해한다. 특히, 1990년대에 들어 CGRP가 혈관확장 뿐만 아니라 신경전달 물질이나 사이토카인의 방출을 유발하는 신호전달을 유도하여 신경인성 염증(무균성 염증상태) 발생과 통증 신호전달에도 관여함

1) Reyvow[®]라는 상품명으로 2019년 10월 FDA 승인되었고, 최근 2022년 5월 우리나라에도 편두통 급성치료제로 허가되었다. 뇌구조 외에 뇌혈관 조직이나 말초동맥에도 5-HT_{1F} 수용체가 존재하지만 라스미디탄은 뇌혈관장벽(BBB) 투과율이 높고 삼차신경절, 삼차신경핵, 뇌혈관에 분포하는 5-HT_{1F} 수용체에 선택적으로 작용하여 혈관수축을 매개하지 않는 기전으로 작용하므로, 트립탄(triptans)과는 달리 혈관수축 작용이 없어 심혈관 위험이 있는 환자에서 사용할 수 있다는 이점이 있다.

이 밝혀지면서 편두통 발생 기전에 중요한 부분임이 알려졌다. CGRP는 편두통 발작 동안 증가하고 발작 사이에 감소하며, 동물실험에서도 삼차신경절(TG) 자극으로 인한 혈류증가와 CGRP 방출이 수마트립탄이나 디히드로에르고카민에 의해 억제되었다. 이후 사람을 대상으로 한 연구에서도 수마트립탄이 편두통을 완화하면서 CGRP 수치를 낮추었고, CGRP정맥 주입 후 편두통과 유사한 증상을 유발하는 것으로 나타났다. 이러한 관찰을 통해 CGRP ligand 또는 그 수용체를 표적으로 하는 약물들이 개발되었다.

CGRP를 표적으로 하는 것으로는 CGRP 수용체 길항제인 지판트(gepants) 계열과 CGRP ligand 또는 그 수용체를 표적으로 하는 단클론항체(-mab) 약물이 있다(표 1). CGRP 수용체는 뇌내혈류계의 평활근 근육세포와 삼차신경절(TG)에 풍부하게 존재한다. CGRP 수용체 길항제(antagonist)는 신경전달물질인 CGRP의 수용체를 길항하여 삼차신경혈관계 활성화를 차단함으로써 편두통 발생의 신경전달 과정을 억제한다. CGRP 단클론항체는 CGRP ligand와 결합하여 수용체와의 결합을 차단하거나 또는 항체가 직접 수용체에 결합하여 통증 신호전달을 차단한다.

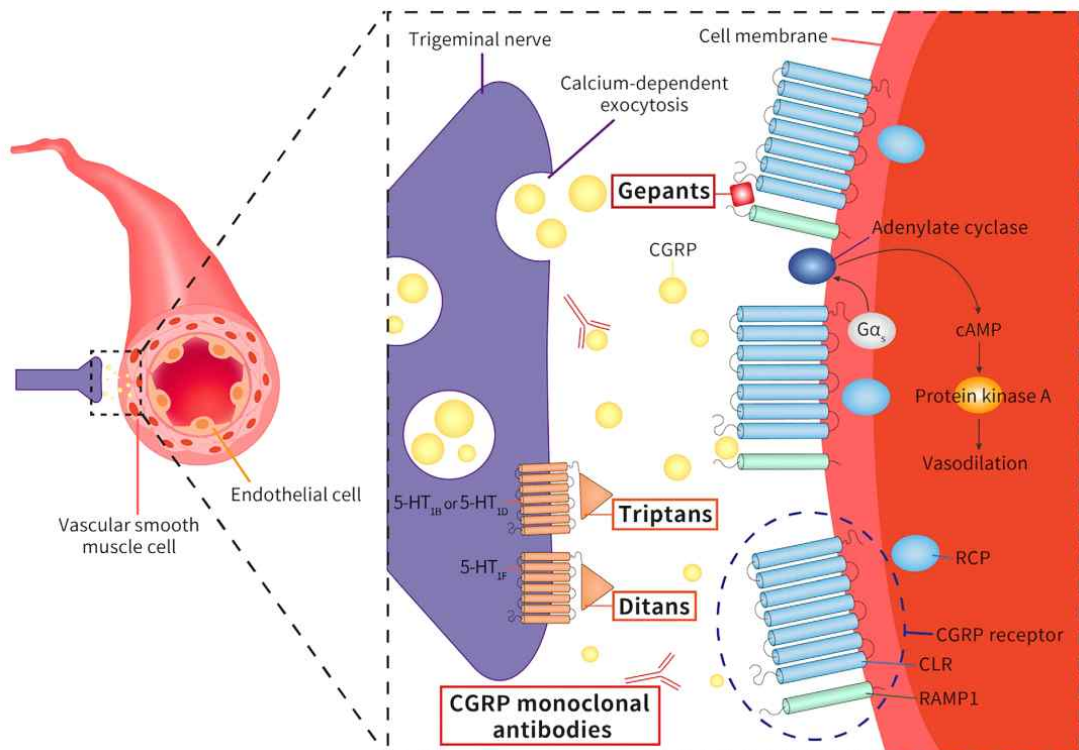


그림 2. CGRP 신호전달 경로와 편두통 특이적 약물요법의 표적
(출처. Prog Brain Res. 2020;255:123-142)

소분자 CGRP 수용체 길항제: 지판트(-gepant)

소분자 CGRP 수용체 길항제인 지판트(gepants) 계열 약물은 CGRP를 표적으로 하는 편두통 특이적인 기전으로 개발되었다. CGRP 수용체 길항제(antagonist)의 기전상 작용지점은 명확하지 않지만, 두개내 혈관(intracranial blood vessel), 말초나 중추 말단의 삼차신경 일부 또는 삼차신경꼬리핵(trigeminal nucleus caudalis, TNC) 등을 포함하는 여러 CNS 영역을 잠재적인 작용지점으로 보고 있다.

리메지판트(rimegepant), 유브로지판트(ubrogepant), 아토지판트(atogepant)가 FDA 허가를 받았고, 자베지판트(zavegepant) 성분의 비강 스프레이 제형 제품이 2023년 1분기 승인을 목표로 FDA에서 허가심사 중이다(표 2).

표 2. 소분자 CGRP 수용체 길항제(2022.10)

	Rimegepant (Nurtec® ODT)	Atogepant (Qulipta®)	Ubrogapant (Ubrelyvy®)
작용기전	CGRP receptor antagonist	CGRP receptor antagonist	CGRP receptor antagonist
FDA 허가년도	2020	2021	2019
적응증	편두통 급성기 치료 삼화편두통 예방치료	삼화편두통 예방치료	편두통 급성기 치료
투여경로	경구	경구	경구
용량	- 편두통 급성기치료: 필요 시 75 mg - 삼화두통 예방치료: 격일로 75 mg	1일 1회 10 mg, 30 mg, 또는 60 mg	필요 시 50 mg 또는 100 mg
주요 금기	성분에 대한 과민반응	-	성분에 대한 과민반응
반감기(t _{1/2})	11 hr	11 hr	5~7 hr
T _{max}	1.5 hr	1~2 hr	1.5 hr
대사경로	주로 CYP3A4, 약하게 CYP2C9 대사	주로 CYP3A4 대사	CYP3A4 대사
주의	중증 간부전 환자에서 투여 주의	중증 신부전 및 간부전 환자에서 투여 주의	중증 신부전 환자에서 투여 주의

(참고. 제품 허가사항 Drugs@FDA search)

지판트 계열은 개별 성분에 따라 급성기 편두통 치료 및/또는 만성 편두통의 예방약제로 사용된다. 기존에 편두통 급성기 치료제로 사용되고 있는 트립탄(triptans)과 비교하여 더 나은 결과를 나타내기 위해서는 더 빠른 작용(onset), 더 긴 지속시간, 개선된 반응(response), 재발률 개선 효과와 더 나은 안전성을 확보해야 하는데, 이런 점에서 지판트(gepants) 계열과 트립탄(triptans)의 직접 비교가 가능한 설계 하에 진행된 연구결과는 없으나, 2상 및 3상 연구에서 트립탄(triptans)과 유사한 효능을 입증했다. 참고로, 디탄(ditans) 약물인 라스미디탄(lasmiditan)도 트립탄(triptans)과 유사한 연구결과를 보이며, 기존의 트립탄(triptans)이나 디탄(ditans)에 비해 지판트(gepants) 계열의 임상적 이점을 확인하기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

급성기 편두통 치료에 대해 지판트(gepants) 계열과 트립탄(triptans)을 직접 비교한 연구결과는 아니지만, 지판트(gepants) 계열은 트립탄(triptans)에 비해 내약성 측면에서 장점이 있을 것으로 보고 있다. 편두통 환자는 뇌졸중 및 심근경색 위험이 더 높을 뿐만 아니라, 기존의 트립탄(triptans) 제제는 관상동맥 수축 작용이 있어 허혈성 심장질환이나 기타 심각한 심혈관 질환자에서는 금기이다. 또한 편두통 환자에서 수마트립탄 투여 후 심근경색, 관상동맥연축 및 심장부정맥 발생이 시간적으로 밀접한 관련성을 보였다고 보고되었다. 그런데 지판트(gepants) 계열은 심혈관계 및 혈액학적 부작용이 없어서 심혈관계 질환으로 인해 트립탄(triptans)을 사용하기 어려운 편두통 환자에서 보다 안전하게 사용할 수 있을 것으로 여겨진다. 또한 트립탄(triptans)은 5-HT_{1B/1D} 수용체 작용제로 작용하여 수용체를 하향 조정하여 장기간 복용 시 약물과용두통을 유발할 수 있는 반면 지판트(gepants) 계열은 CGRP 수용체 길항제(antagonist)로서 수용체의 직접차단 작용을 하므로 그러한 위험이 적을 것으로 보고 있다. 초기 개발 과정에서 개발이 중단된 일부 지판트(gepants) 계열 약물에서 우려되었던 간 독성의 경우, 현재 허가된 지판트(gepants) 계열 약물에서는 간 독성과 관련된 우려할 만한 결과는 보고되지 않았다. 참고로, 디탄(ditans) 약물인 라스미디탄(lasmiditan) 또한 트립탄(triptans)과는 달리 혈관수축이나 혈관 부작용이 없어 트립탄(triptans) 금기인 환자에게 대안으로 고려할 수 있다. 하지만 라스미디탄은 BBB 투과성이 높기 때문에 용량 의존적으로 현기증, 감각이상, 졸음 등 CNS 관련 이상반응 위험이 있다.

▶ 항 CGRP 단클론항체(-mab)

현재 엡티네주맵(eptinezumab), 갈카네주맵(galcanezumab), 프레마네주맵(fremanezumab), 에레

누말(erenumab) 4가지 항 CGRP 단클론항체(mAb)약물이 편두통 예방 약제로 FDA승인을 받았다. 이 중 에레누말(erenumab)은 CGRP 수용체를 표적으로 하고 나머지는 α -, β -CGRP ligand와 비선택적으로 결합한다. 갈카네주말(제품명: 엠겔러티[®])과 프레마네주말(제품명: 아조비[®])이 우리나라에서도 사용 중이다.

표 3. 편두통 예방약제로 허가된 항 CGRP 단클론항체 약물의 특징

	Erenumab (Aimovig [®])	Fremanezumab (Ajovy [®])	Galcanezumab (Emgality [®])	Eptinezumab (Vyeti [®])
분자량(MW)	150 kDa	148 kDa	147 kDa	143 kDa
표적부위	CGRP receptor	CGRP ligand	CGRP ligand	CGRP ligand
생체이용률(BA)	82%	66%	40%	100%
용법	Monthly, SC	Monthly or quarterly, SC	Monthly, SC	Quarterly, IV
적응증	EM, CM	EM, CM	EM, CM, eCH	EM, CM
주요 금기	Hypersensitivity to compound or excipients	Hypersensitivity to compound or excipients	Hypersensitivity to compound or excipients	Hypersensitivity to compound or excipients
반감기(t1/2)	28 days	30 days	27 days	27 days
Tmax	6 days	5~7 days	5 days	30 min ~ 1hr

BA: Bioavailability, SC: subcutaneous, IV: intravenous, EM: episodic migraine, CM: chronic migraine, eCH: episodic cluster headache, Tmax: Time to Maximum Plasma Concentration

항 CGRP 단클론항체 약제는 단백질분해효소에 의해 위장관 내에서 쉽게 분해되므로 주사제의 형태로 투여한다. 용량 조절이 필요 없고 투여 후 수일에서 1주 이내에 빠른 치료효과를 나타낸다는 점은 장점이다. 만성 편두통에서 예방치료를 하는 환자에서 빠른 효과는 치료 순응도에 긍정적인 영향을 미친다.

또한, 반감기가 길어 월 1회 또는 수개월에 한 번 투여한다. 우리나라에 현재 허가된 약물을 중심으로 살펴보면, 프레마네주말은 편두통 예방약제로 허가되었으며, 반감기가 약 30일로 월 1회 또는 3개월마다 1회씩 피하주사 한다. 월 1회 225 mg, 또는 분기당 1회 675 mg 피하주사 시 약 6개월 후에 정상 상태(steady state)에 도달한다. 갈카네주말은 120 mg/mL 용량은 편두통 예방약제로서 급여등재 되어 사용되고 있으며, 100mg/mL 용량은 간헐적(삽화)군발두통(episodic cluster headache) 치료에 희귀

의약품으로서 사용된다. 갈카네주맵은 반감기가 27일이며, 편두통 예방약제로서는 처음 부하용량으로 240 mg(120 mg씩 2회 연속 주사) 후 월 1회 120 mg씩 피하주사 한다. 첫 부하용량을 투여 후 월 1회 유지용량을 투여했을 때 정상상태(steady state)에 도달하고, 부하용량 없이 유지용량만 투여하였을 때에는 투여 후 4~5개월 경과 시까지 정상상태에 도달하지 않았다.

이 약물들은 CGRP ligand 자체 또는 그 수용체에 대한 표적 특이성이 높으므로 표적을 벗어난 부위에 작용해서 나타날 수 있는 부작용(off-target toxicity)이 적다. 또한, 아미노산으로 분해되어 망상내피세포계(reticuloendothelial system) 내에서 탐식세포에 의해 분해, 제거되므로 간대사와 신배설을 거치지 않아 다른 약물과 상호작용이 적고 간질환, 신질환 환자에서도 안전하게 사용할 수 있다. 큰 분자량으로 인해 혈액-뇌장벽(blood-brain barrier)을 통과하지 못하기 때문에 중추신경계 부작용도 적다. 이와 관련하여 항 CGRP 단클론항체 CNS 외부에서 작용하는 편두통 치료 기전을 가진 것으로 여겨진다. 주사 부위 통증과 주사부위 발진 외에는 특별한 부작용이 없었고 유효성분 및 첨가물에 대한 과민반응 정도가 중요한 금기사항으로 고려된다. 그러나 항 CGRP 단클론항체 약물을 편두통 예방치료로 장기간 사용할 때 중요하게 고려해야 할 사항이 있다. CGRP가 강력한 혈관확장 작용을 하여 위장관계 및 심혈관계 질환 상태에서 항상성(homeostasis)을 유지하는데 중요한 역할을 하는데, 반감기가 긴 항 CGRP 단클론항체 약물이 CGRP 나 CGRP 수용체를 장기간 차단하면 CGRP의 이러한 보호효과가 소실될 수 있다는 점이다. 지금까지 단기간 연구에서 CGRP 항체 약물의 직접적인 심혈관 위험의 증거를 보이지는 않았지만, 장기 사용에 대한 안전성은 실제 임상경험을 통해서 향후 지속적인 확보가 필요할 것으로 보인다.

약사 Point

- 편두통은 일상생활에 장애를 일으키는 정도가 높은 신경혈관성 질환이며, 신경전달펩티드인 CGRP 분비와 삼차신경혈관계 활성화가 중요한 발생 기전으로 이해된다.
- CGRP는 말초와 중추신경세포 모두에서 생성 및 분비되며, 편두통과 관련 있는 α -형은 말초와 중추신경계 모두에서 발견되고 β 형은 장관신경계에서 발견된다. CGRP 수용체는 뇌내혈류계의 평활근 근육세포와 삼차신경절(TG)에 존재한다.
- 편두통 특이적으로 개발된 약물로는 5-HT₁ 수용체 작용제(맥각알칼로이드, 트립탄(triptans), 디탄(ditans))와 CGRP를 표적으로 하는 소분자 CGRP 수용체 길항제(gepants)와 항 CGRP 단클론항체(-mab)가 있다.
- 최근에 등장한 CGRP 표적 예방약제 중 지판트(gepants) 계열 약물로는 리메지판트, 아토지판트가 있고, 항 CGRP 단클론항체(-mab) 약물로는 엘레누맙, 프레마네주맙, 갈카네주맙, 엡티네주맙이 있다. 이중 갈카네주맙(엠겔러티®)과 프레마네주맙(아조비®)이 우리나라에 허가되어 있다.
- 항 CGRP 단클론항체(mAb)는 피하주사 또는 정맥 주사제로 사용하며, 투여 후 onset이 빠르다. 반감기가 길어 월 1회 또는 분기별로 투여한다. 표적 특이성이 높아서 부작용이 적고, 간대사와 신배설을 거치지 않아 타 약물과의 상호작용이 적다. 장기간 사용에 대한 안전성은 향후 지속적인 뒷받침 연구가 필요하다.
- 소분자 CGRP 수용체 길항제(-gepant)는 트립탄(triptans)과 유사한 효능을 보이며, 심혈관계 및 혈액학적 부작용이 없어서 트립탄(triptans)에 비해 내약성 측면에서 이점이 있다.

참고문헌

1. Expert Opin Drug Saf. 2020 Oct;19(10):1237-1250.
2. J Korean Neurol Assoc. 2020;38(2):100-110.
3. Lancet. 2019 Nov 9;394(10210):1765-1774.
4. Expert Opin Investig Drugs. 2019 Jun;28(6):555-567.
5. Br J Pharmacol.2021;178:4588-4607
6. Pharmacol Ther. 2020 Jul; 211:107528.
7. Prog Brain Res. 2020; 255:123-142.
8. Lancet. 2008 Dec 20;372(9656):2089-90.

9. Drugs@FDA

10. 'FDA Accepts New Drug Application for Intranasal Zavegepant to Treat Acute Migrain(2022.5.25)': <https://www.neurologylive.com/view/fda-accepts-new-drug-application-intranasal-zavegepant-treat-acute-migraine>

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
