

첨단바이오의약품 글로벌 진출사업 관련 코오롱생명과학 세부과제 현장실태조사 결과보고

□ 목적

- 첨단바이오의약품 글로벌 진출사업 종료과제 중 코오롱생명과학 수행과제에 대하여 '인보사' 이슈 관련 경위 및 관련 협약(계약)사항 준수 확인 등을 위한 전문가 현장 실태조사 진행

□ 대상 과제 기본정보

- 대상사업 및 과제 기본정보
 - 대상사업 : 첨단바이오의약품 글로벌 진출사업

<대상 과제 기본정보>

구분	과제명	연구 수행기관	연구 책임자	총 연구기간	지원금액		
					정부	민간	총액
총괄	퇴행성관절염 치료제 '인보사'의 글로벌 상업화 및 후속파이프라인 개발	코오롱 생명과학	김수정	'15.11.01. ~ '18.07.31.	8,210	7,230	15,440
1세부	퇴행성 관절염 치료제 인보사 및 후속 파이프라인 개발	코오롱 생명과학	김수정		4,540	4,920	9,460
1세부 1위탁	유전자 변형 연골세포의 특성 분석	차의과학 대학교	이수홍		200	200	200
2세부	퇴행성 관절염 치료제 인보사 임상시료 생산 및 품목 승인 신청	티슈진	윤현주		2,222	2,310	4,532
3세부	연골세포 대량배양 시스템 개발	고려대학교	김익환		856	-	856
4세부	퇴행성 관절염 치료제 인보사의 관절경 치료 술기 개발	가톨릭대학교	김석중		592	-	592

□ 추진배경 및 경과

○ 추진배경

- 인보사케이주에 대한 제조·판매 중단 결정('19.03.31.) → 구성제품중 2액*이 신장세포로 확인 → 품목허가 취소방침 발표('19.05.28.)

* (1액) 배양된 연골세포 + (2액) TGF-β1 유전자(성장인자) 도입 연골세포

< 인보사케이주(코오롱생명과학) 품목허가 취소 >

- ① (식약처) 인보사 국내 판매 허가('17.7.12)
- ② (미국FDA) 미국 인보사케이주 임상 3상 중단('19.3.30)
 - 임상 3상 진행 중 미국FDA는 임상시료(세포)의 정합성 자료 요청
 - 바이오릴라이언스(CMO)는 코오롱생명과학(주)에 검사결과* 통보
 - * 기 제출된 서류의 세포(형질전환된 연골세포)와 임상용 세포(형질전환된 신장유래 세포)의 유전형 상이
 - ※ 해당 임상용 시료는 2004년에 제작된 Master Cell Bank 유래 세포로 판단됨
 - 코오롱생명과학(주), 식약처(MFDS)와 미국FDA에 검사결과 보고('19.2.29)
- ③ (식약처) 인보사케이주 제조·판매 중단('19.3.31) 및 허가 취소방침 발표('19.5.28)

○ 추진경과

- R&D지원을 통해 제출된 5개 논문에 대한 전문가 사전검토*('19.05.23) 및 관계부처(과기부-복지부) 대응회의('19.05.24)
- * '인보사'와 직접적인 관련이 있는 논문은 1편이나 사사가 없고 과제지원 범위와 상이(사업개시 이전 수행된 미국 임상2상('10~'13년) 진행결과)
- 첨단바이오의약품 글로벌 진출사업 종료과제 최종평가 실시('19.06.28.)

□ 실태조사 범위

○ 각 세부 연구기관에서 진행된 연구결과 및 이슈와 관련된 사항에 대한 전반적인 사실관계·연구윤리 및 협약사항 준수 등 확인을 통해 부정행위* 해당여부 검토

- * 부정행위로 판단 시 전문가 위원회 등의 심의 결과에 따라 총 수행기간 동안 지급된 출연금 전액(거짓 또는 부정한 방법으로 선정된 경우) 또는 부정행위가 이루어진 연도부터 부정행위가 적발된 해당연도(거짓 또는 부정한 방법으로 연구개발을 수행한 경우)까지의 출연금 전액 환수 가능

□ 세부계획

○ 주요 일정

일시	장소	대상과제	회의일정
'19.07.03.(수), 14:00 ~	고려대학교 하나과학관 (서울특별시 성북구 안암동 소재)	(3세부) 연골세포 대량배양 시스템 개발	1. 관련이슈에 대한 소명자료 발표 2. 현장점검단 질의 응답 3. 위원장** 주재 토론 및 종합 검토의견서 작성
'19.07.04.(목), 14:00 ~	코오롱생명과학 주식회사 (서울특별시 강서구 마곡동 소재)	(1세부) 퇴행성 관절염 치료제 인보사 및 후속 파이프라인 개발	
'19.07.10.(수), 10:00 ~	동국대* 일산캠퍼스 (경기도 고양시 일산동구 식사동 소재)	(1세부 1위탁)유전자 변형 연골세포의 특성 분석	

* 연구수행 이후 연구책임자의 이직(차의과학대학교→동국대)

** 점검위원 중 호선으로 선출

※ 4세부 가톨릭대학교 김석중 교수 과제(퇴행성 관절염 치료제 인보사의 관절경 치료 술기 개발)의 경우 내부검토 결과 관절경을 이용한 단순 술기 개발로 판단되었고 2세부 코오롱티슈진(윤현주)의 경우 소재지가 국외인 측면을 감안하여 선행조사 형태의 동 실태조사 대상에서 유예결정

○ 점검위원 구성

- 전문기관(한국보건산업진흥원, 연구재단) PM 2인 및 관련분야 전문가 3인 내외로 구성

○ 주요 검토 사항

- (이슈사항) '인보사' 관련 사실관계 확인, 경위 소명 및 자료 확인 등
- (예산) 임상시험(해당과제) 및 세부연구내용(마일스톤)별 연구비 집행 내역 등

□ 점검 결과(붙임3)

구분	세부과제명	연구기관	연구책임자
1세부	퇴행성 관절염 치료제 인보사 및 후속 파이프라인 개발	코오롱생명과학 주식회사	김수정
종합검토의견			
<ul style="list-style-type: none"> ○ 인보사의 경우, TC(2액)의 성분이 293세포라는 것을 인지한 시점을 정확하게 판단하기는 어려움 ○ 2004년에 수립된 MCB(Master Cell Bank) 분석에 의해 미국 FDA에 IND승인 신청시 FDA letter를 통해 염색체 내 retrovirus vector 삽입에 의해 세포특성 및 핵형이 달라질 수 있다는 것에 동의를 득함 ○ 2004년 당시 세포분석시에는 type I collagen과 type II collagen의 발현을 확인하였고, 반면에 gag, pol 유전자 발현이 negative임을 확인함(연구진 주장) ○ 2017년 (티슈진에서) 론자에서의 TC생산을 위해 분석시 STR검사에 의해 인간유래세포인 것과 293세포일 가능성이 있다는 통지를 받았음(인간유래세포이기 때문에 생산가능 하다는 통지를 받음) ○ 2019년 3월에 티슈진으로부터 코오롱생명과학으로 293세포 가능성에 대해 통보를 받음(2019년 4월에 공시) ○ 제1세부 위탁과제는 TC를 분석하는 것이 아니라, HC에 대하여 새로운 RCB를 구축하기 위한 과제임 ○ 3세부과제의 경우, 세부기관에서 주관기관으로 기술이전 되었으나 아직 이용되지 않고 있음 ○ 1세부과제의 수행내용은 대부분 후속파이프라인 개발에 집중되어 있음 			

구분	세부과제명	연구기관	연구책임자
3세부	연골세포 대량배양 시스템 개발	고려대학교 산학협력단	김익환
종합검토의견			
<ul style="list-style-type: none"> ○ 본 과제(3세부)의 최종목표는 연골세포 대량배양 시스템 개발이나 배양된 세포의 특성분석이 명확하게 수행되지 않아 최종 선정된 최적조건을 판단하기 어려움 ○ 코오롱 생명과학으로부터 세포 분양 받을 시 세포 정보에 대한 기록이 명확하지 않음 ○ 세포기능/특성/유효성 평가등이 명확하게 수행되지 않음 ○ 연구노트 작성이 기준에 부합하지 않고 매우 부실하게 작성되었음 ○ 용액 II 분양에 대한 기록을 연구노트로부터 조사하였으나 추적 어려움 ○ 연구 목적별 연구비 집행현황을 요청하였으나 정산자료만 제출함 			

- 세부과제로서의 역할 보다는 용역 과제 수행처럼 이루어졌고 세부과제로서 주체적인 연구수행이 이루어지지 않았음
- 주관기관과 긴밀한 협의가 없었음
- 3세부에서 배양한 세포를 코오롱생명과학에서 분석하였는지 확인 필요함

구분	세부과제명	연구기관	연구책임자
1세부 1위탁	유전자 변형 연골세포의 특성 분석	차의과학대학교 산학협력단	이수홍
종합검토의견			
<ul style="list-style-type: none"> ○ 본 과제의 초기계획서 작성시에는 “형질전환 세포의 분석”이었으나, 코오롱생명과학과 인보사 2액(형질전환세포)의 경우 이미 banking이 많이 되어 있어서 특성분석이 추가로 필요없다고 논의하여, 정상세포(연골세포)의 특성분석으로 연구내용을 변경함. 위탁과제의 연구내용은 1세부에서 요청한 방향으로 진행 되었으며, 과제 선정 후 과제명 변경은 불가했다고 함. ○ 1차년도에 연골세포의 특성분석 SOP 구축을 진행하였고, 3차년도에 5개 샘플을 코오롱으로부터 받아 인보사(1액, 정상연골세포)와 특성비교분석 연구를 진행함 ○ 5개의 정상 연골세포의 특성분석 데이터를 인보사HC(1액)와 비교하여 유전자 발현 수준에서 연골세포의 특성을 모두 보였고, 큰차이를 보이지 않았음 ○ 연구책임자의 소속기관 이전으로, 당일 현장에서 연구노트의 확인은 불가했음 			

□ 향후 일정

- '19.7. 중 **현장실태조사 결과보고*** 및 관련 법규 위반여부 검토
 - '19.7. 중 **사업추진위원회 보고**
- ※ 최종평가 결과, 현장실태 조사결과, 향후조치 계획

붙임 1 제안요청서(RFP)

RFP 번호	
연구분야	글로벌 첨단바이오의약품 기술개발사업
1. 연구목표	<ul style="list-style-type: none"> ○ 최종목표 - [연구과제] : 첨단바이오의약품 국제화를 위한 파이프라인 구축 및 (전)임상 진행 - [연구지원과제] : 연구과제의 행정/성과지원 및 관련분야 육성
2. 연구내용 및 범위	<p>[연구과제(분야 : 유전자치료제 또는 줄기세포치료제)]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 글로벌 첨단바이오의약품 후보물질 파이프라인 구축 ○ (전)임상 시험 진행 ○ 생산 공정개발, 품질관리기술 등 실용화기술 개발 ○ 국내외 투자유치 <p>[연구지원과제]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 연구과제의 연구비 집행 등 행정지원 ○ 연구과제 관련 위원회 운영, 성과 관리 및 홍보 ○ 연구과제의 성과확산 : 국내 임상/인허가 Contract Research Organization(CRO) 및 core 연구 기반 육성 ○ 글로벌 규제 대응전략 제시, 글로벌 인허가 네트워크 구축 등 ○ 관련 보고서 : 백서 및 국내 바이오의약품 규제 개선안 등 ○ 유관 단체 네트워크 연계
3. 성과목표	<ul style="list-style-type: none"> ○ 성과 창출 및 성과 활용·확산 지표 및 목표치 - [연구과제/유전자치료제] (기술성과) 신약개발 : Non-GLP 안전성/유효성 확보 ≥ 3 건(각 과제당) - [연구과제/줄기세포치료제] (기술성과) 신약개발 : 연구자 임상 ≥ 3 건(각 과제당) - [연구과제/공통] (기술성과) 신약개발 : 임상 차상위 단계 진입 또는 글로벌 Biologics License Application(BLA)(각 과제당) - [연구지원과제] (경제성과) 연구개발서비스 : 연구과제별 제안 목표대비 달성률 100%, 연구지원건수 ≥ 10 건(월 평균, 연구과제 전체) ○ 지원성과 및 기여효과: 유전자/줄기세포치료제 분야 글로벌시장 선도
4. 특기 사항	<p>[공통사항]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 연구과제 책임자는 연구과제 또는 연구지원과제 중에서 선택하여 지원함 <p>[연구과제]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 본 과제는 3년(1+1+1)으로 기업이 주관하여 총괄과제 형식으로 진행하고, 총괄과제 책임자는 1개 분야(유전자치료제 또는 줄기세포치료제)를 선택하여 과제를 구성하며 세부과제 책임자를 겸함 ○ 세부과제는 3개 이상으로 하며 산·학·연·병의 컨소시엄으로 구성 ○ 선정평가의 경우 사전계획서(사전제안서)와 본계획서(사업계획서) 평가 2회로 진행함 ○ 단계평가의 경우 기술의 성공가능성(사업성)으로 평가하여 계속지원 여부를 결정하고, 연구기간, 연구예산 및 내용은 변경될 수 있음 ○ (전)임상 또는 인간 유래 시료를 이용하는 경우 동물실험윤리위원회(IACUC) 또는 기관생명윤리위원회(IRB)의 승인을 받아야 함 ○ 과제별 신청 연구비는(기업부담금 포함)은 총 50억원/년을 초과할 수 없으며, 협약시 연구비가 조정될 수 있음 ○ 연구비는 연구지원과제의 검토 후 별도 협약에 의해 분기별로 지급함 <p>[연구지원과제]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 본 과제는 3년(1+1+1)으로 비영리기관(정부출연연구원, 정부부처 유관기관 등)이 주관하여 총괄과제 형식으로 진행하고 총괄과제 책임자는 세부과제 책임자를 겸함 ○ 단계평가의 경우 연구과제 지원실적으로 평가하여 계속지원 여부를 결정하고, 연구기간, 연구예산 및 내용은 변경될 수 있음 <p>※ 연구과제 및 연구지원과제 선정 후, 성과창출을 위하여 과제 간 사업체제는 조정 할 수 있음</p>
5. 예산	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2015년: 150억원 내외 - 연구과제(4개 내외) : 135억원 내외(과제당 34억원 내외) - 연구지원과제(1개) : 15억원 내외 ○ 2016/2017년: 연간 125억원 내외 - 연구과제(4개 내외) : 112.5억원 내외(과제당 28억원 내외) - 연구지원과제(1개) : 12.5억원 내외

붙임 2 대상과제 기본정보 및 요약문

<점검 대상 과제 기본정보>

과제번호	과제명	연구책임자	연구기관	총연구기간	총지원연구비 (정부출연금)
HI15C3518	퇴행성관절염 치료제 '인보사'의 글로벌 상업화 및 후속파이프라인 개발	김수정	코오롱생명 과학주식회사	'15.11. ~ '18.7.	8,210백만원 (과기부, 복지부 각각 50%지원)
구분	1차년도	2차년도		3차년도	
연구기간	'15.11.01. ~ '16.07.31.	'16.08.01. ~ '17.07.31.		'17.08.01. ~ '18.07.31.	
지원금액	2,910백만원	2,800백만원		2,500백만원	

<세부과제 정보>

구분	과제명	구분	연구 수행기관	연구 책임자	지원금액					
					연도	정부	민간	총액		
1세부	퇴행성 관절염 치료제 인보사 및 후속 파이프라인 개발	국내임상3상, 일본임상, 미국3상 임상, 후속파이프라인 연구	코오롱 생명과학	김수정	15년	1,460	1,460	2,920		
					16년	1,440	1,500	2,940		
					17년	1,640	1,960	3,600		
					소계	4,540	4,920	9,460		
1세부 1위탁	유전자 변형 연골세포의 특성 분석	연골세포주 형태/증식능 평가 및 세포 표현형적· 기능적 특성평가	차의과학 대학교	이수홍	15년	100	100	100		
					16년	-	-	-		
					17년	100	100	100		
					소계	200	200	200		
2세부	퇴행성 관절염 치료제 인보사 임상시험 생산 및 품목 승인 신청	임상시험생산 및 품목신청	티슈진	윤현주	15년	950	950	1,900		
					16년	870	910	1,780		
					17년	402	450	852		
					소계	2,222	2,310	4,532		
3세부	연골세포 대량배양 시스템 개발	연골세포 대량배양 시스템 구축	고려 대학교	김익환	15년	300	-	300		
					16년	294	-	294		
					17년	262	-	262		
					소계	856	-	856		
4세부	퇴행성 관절염 치료제 인보사의 관절경 치료 술기 개발	관절경 하 수술술기 법 확립	가톨릭 대학교	김석중	15년	200	-	592		
					16년	196	-	196		
					17년	196	-	196		
					소계	592	-	592		
합 계					-	-	-	8,210	7,230	15,440

〈총괄요약문〉

<p>연구 개발 목표</p>	<p>본 과제를 통하여 퇴행성관절염 치료제인 인보사 (Invossa)의 미국 바이오의약품 품목 허가 (BLA)를 2018년에 신청하고, 일본 임상 진입, 대량생산공정 개발, 연골세포 은행 구축, 수술법 대체 가능한 관절경 투여법 개발을 하고자 함.</p> <p>후속 파이프라인의 경우 KLS-2030 미국 임상1상 승인, KLS-3020 전임상 독성 시험 완료, KLS-1010 non-GLP 유효성 및 안전성 입증을 목표로 함. 인보사의 대량생산 공정 개발을 위하여 상업적으로 구입이 가능한 무혈청 배지 중에서 microcarrier 배양에 적합한 최적의 무혈청 배지를 선별하고, 종류별 비교를 통해 연골세포 대량배양에 적합한 microcarrier를 정한 뒤, GMP 기준에 부합한 연골세포의 대량 배양 바이오투어터 시스템을 구축하고자 한다.</p> <p>또한, 관절경하에 이루어지게 하는 수술법을 개발하여 환자의 빠른 회복을 도모하고, 수술시 적절한 생체재료 이식물과 제조법을 개발하여 이를 실제 임상에 적용하고자 한다.</p>				
<p>연구 개발 내용</p>	<p>인보사의 경우, 미국에서 2016년 임상3상 시료 생산 및 투약 개시 후 2018년 BLA 신청을 완료하고자 하며, 일본에서는 임상1상에 진입하고자 함. 인보사 상용화를 위한 바이오투어터 대량 생산 공정 개발 및 설비 확보를 통해 연간 10만 dose 이상 생산 가능한 공정 개발을 하고자 하며, 필요 설비 구축 및 공정 재현성 확인할 예정임. 또한, 대량 판매를 위해 추가 연골세포 은행 확보가 필요하므로, 신규 공여자 확보, RCB (Research Cell Bank), MCB (Master Cell Bank), 특성 분석을 위탁 의뢰하고자 함. 추가적으로 인보사의 투여 적용 방법을 확대하고자 수술법 대체 가능하도록 관절경을 통한 투여법을 개발하고자 함.</p> <p>후속 파이프라인 개발의 경우, KLS-2030 (난치성 통증 치료제)은 유효성 및 GLP 수준의 안전성 데이터 확보 후 2018년 IND 승인 획득 예정임. KLS-3020 (알 살상 바이러스)은 유효성, GLP 안전성 데이터 확보 및 백시니아 바이러스 생산 공정 개발을 진행할 예정임. KLS-1010 (치료용 암백신)은 개량아데노바이러스의 유효성, non-GLP 안전성 데이터를 확보하고 예방 및 치료용 백신의 플랫폼으로 개발하고자 함.</p>				
<p>연구 개발 성과</p>	<p>신규 공여자 확보 부분에 있어서 공여자 확보에 관한 외부 법률 검토를 완료하였음. 공여자 확보를 위한 병원 선정, 병원 IRB 신청 및 병원 IRB 심의 승인 후 인체유래물 연구를 진행함.</p> <p>KLS-2030는 진통효과가 있는 치료유전자를 병용투여하여 효력이 증가하는 것을 확인하였으며, 최대 효력을 나타내는 유전자 조합을 확인함.</p> <p>KLS-3020는 후보 플랫폼 바이러스 16종을 제작하였고, 세포 및 알 동물모델에서 효능 평가를 실시하여 최종 플랫폼 바이러스의 선정을 완료하였음.</p> <p>KLS-1010는 아데노바이러스의 E2b 유전자 결손 및 hexon 치환 아데노바이러스 3종의 제작을 완료하였으며, 개량 아데노바이러스 생산세포주 후보 clone들을 확보하였음.</p>				
<p>활용 계획 및 기대 효과</p>	<p>퇴행성관절염 치료제는 전 세계 1억 5천만 명에 달하는 퇴행성관절염 환자를 대상으로 통증에 관한 대증치료제만 존재하나, 질병을 근본적으로 치료할 수 있는 (Disease Modifying Drug) 블록버스터 신약인 인보사를 개발함으로써, 한국의 위상을 세계적으로 떨칠 수 있는 기회를 만들 수 있을 것으로 보임. 또한, 인보사의 글로벌 상용화를 위한 대량생산공정 개발은 한국이 유전자치료제 생산의 메카로 성장하는 데에 기여할 것으로 보이며, 후속파이프라인의 개발을 통해 한국이 지속적으로 유전자치료 분야에서 세계적인 리더로 성장할 수 있는 기회가 주어질 수 있으므로 창조경제의 핵심 사업으로 성장할 것으로 기대됨.</p>				
<p>핵심어(5개 이내)</p>	<p>인보사</p>	<p>유전자치료제</p>	<p>아데노부속 바이러스</p>	<p>알 살상 바이러스</p>	<p>아데노바이러스</p>

〈1세부 요약문〉

연구 개발 목표	<p>본 과제를 통하여 퇴행성관절염 치료제인 인보사의 일본 임상 진입, 미국 임상 3상 임상 시료 생산 및 환자 투약, 대량생산공정 개발, 연골세포 은행 구축, 수술법 대체 가능한 관절경 투여법 개발을 하고자 함.</p> <p>후속 파이프라인의 경우 KLS-2030 미국 임상1상 승인, KLS-3020 전임상 독성 시험 완료, KLS-1010 non-GLP 유효성 및 안전성 인증을 목표로 함.</p>				
연구 개발 내용	<p>인보사는 미국에서 임상 3상 환자 투약을 진행하고, 상용화를 위한 바이오리액터 대량 생산 공정 개발 및 설비 확보를 통해 연간 10만 dose 이상 생산 가능한 공정 개발을 하고자 하며, 필요 설비 구축 및 공정 재현성 확인할 예정임. 또한, 대량 판매를 위해 추가 연골세포 은행 확보가 필요하므로, 신규 공여자 확보, RCB (Research Cell Bank), MCB (Master Cell Bank), 특성 분석을 위탁 의뢰하고자 함. 추가적으로 인보사의 투여 적용 방법을 확대하고자 수술법 대체 가능하도록 관절경을 통한 투여법을 개발하고자 함.</p> <p>후속 파이프라인 개발의 경우, KLS-2030 (난치성 통증 치료제)은 유효성 및 GLP 수준의 안전성 데이터 확보 후 2018년 IND 승인 획득 예정임. KLS-3020 (알 살상 바이러스)은 유효성, GLP 안전성 데이터 확보 및 백시니아 바이러스 생산 공정 개발을 진행할 예정임. KLS-1010 (치료용 암백신)은 개량 아데노바이러스의 유효성, non-GLP 안전성 데이터를 확보하고 예방 및 치료용 백신의 플랫폼으로 개발하고자 함.</p>				
연구 개발 성과	<p>인보사는 신규 공여자 확보 부분에 있어서 공여자 연골세포를 추출하여 2건의 RCB 구축을 완료하였음.</p> <p>KLS-2030는 진통효과가 있는 치료유전자를 병용 투여하여 최대 효력을 나타내는 최적 용량을 결정하여 분포/독성 시험을 개시하고, 임상시험약 생산 CMO와의 협의 및 자체 대량 생산 공정 개발을 진행 중임.</p> <p>KLS-3020는 후보 플랫폼 바이러스를 선정하여 치료 유전자가 도입된 바이러스 제작이 완료되었고, 동물 모델에서의 효능 평가를 완료하여 MCB 생산 계약을 완료하고, 전임상 시료 생산 개시 예정임. KLS-1010는 개량 아데노바이러스 1종에 알 항원 탑재를 완료하였고, 생산용 세포주 선정 또한 완료하였음.</p>				
활용 계획 및 기대 효과	<p>퇴행성관절염 치료제는 전 세계 1억 5천만 명에 달하는 퇴행성관절염 환자를 대상으로 통증에 관한 대증치료제만 존재하나, 질병을 근본적으로 치료할 수 있는 (Disease Modifying Drug) 블록버스터 신약인 인보사를 개발함으로써, 한국의 위상을 세계적으로 떨칠 수 있는 기회를 만들 수 있을 것으로 보임. 또한, 인보사의 글로벌 상용화를 위한 대량생산공정 개발은 한국이 유전자치료제 생산의 메카로 성장하는 데에 기여할 것으로 보이며, 후속파이프라인의 개발을 통해 한국이 지속적으로 유전자치료 분야에서 세계적인 리더로 성장할 수 있는 기회가 주어질 수 있으므로 국가 바이오분야의 핵심 사업으로 성장할 것으로 기대됨.</p>				
핵심어(5개 이내)	인보사	품목승인 신청	후속 파이프라인	임상	유전자치료제

〈2세부 요약문〉

<p>연구 개발 목표</p>	<p>본 과제를 통하여 퇴행성관절염에 대한 세포유전자 치료제인 인보사 (Invossa)의 상용화를 위하여 미국 임상3상 시험을 진행하고, 해당시험의 진행을 위해 국제규격에 부합하는 cGMP 생산설비에서 인보사의 생산을 진행할 예정임.</p> <p>현재 인보사의 미국 임상2상시험은 종료되었으며, 미국 FDA와 임상3상 시험의 시험계획서에 대한 승인이 Special Protocol Assessment (SPA)를 통해 이루어진 상태임.</p> <p>임상시험용 의약품 생산을 완료한 후, FDA에 BLA 제출을 위한 임상 3상 개시 및 환자 투약을 진행할 예정임.</p>				
<p>연구 개발 내용</p>	<p>미국에서는 2017년에 임상 3상 시험용 의약품을 생산하고, 2018년에 피험자 투약을 개시할 예정임.</p> <p>미국에서의 임상 3상 시험용 의약품은 cGMP 수준의 설비와 운영 노하우를 보유하고 있는 CMO업체인 Lonza社를 통해서 생산할 예정임. 이번 임상 3상용 의약품 생산에는 하이퍼스택 (Hyperstack) 기술을 활용함으로써, 기존 T-175 플라스크를 이용하는 생산공정의 한계를 넘어, 대량 생산을 위한 초기 상업화 공정을 확립할 예정임. 또한 AT社 (Aseptic Technology)의 완전 밀폐형 바이알과 레이저 충전 장비를 이용함으로써, 기존 유리바이알이 가지고 있는 한계를 극복하고, 초저온인 -190도에서 장기간 보관이 가능한 인보사 제품을 생산하고자 함. 총 투약 예정 환자는 인보사 투약군과 위약 (생리식염수) 투약군을 합쳐서 1,020명임. 투약 개시 후 환자들에 대한 추적관찰을 진행할 예정임. 추적 관찰 기간 동안, 주평가 변수인 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)와 100mm VAS (Visual Analogue Scale)에 대한 평가뿐만 아니라, 부평가 변수인 IKDC (International Knee Documentation Committee)에 대한 피험자 평가를 진행할 예정임. 또한 인보사에 의한 구조적인 개선을 평가하기 위해서 X-ray를 이용한 JSW (Joint Space Width)와 함께, MRI 평가, 그리고 바이오마커에 대한 평가를 진행할 예정임.</p>				
<p>연구 개발 성과</p>	<p>퇴행성관절염은 세계적으로 매년 600만 명이 발생하고 있으며, 본 과제를 통해 개발 중인 인보사는 세계 최초 동종 세포 유전자 치료제로 퇴행성관절염 시장의 Unmet needs인 근본적 치료 효과를 보유한 혁신적 치료제이며, 기존 약물로 효과를 보이지 않고 수술 치료를 시행하기 어려운 초/중기 환자에게 새로운 치료 옵션을 제공함. 약물 치료 중심(경구 투여제, 주사제)의 환자와 수술 치료 환자 사이의 Treatment Gap을 커버하여 질병 진행을 지연시키는 효과를 제공할 수 있음. 따라서 글로벌 상업화에 성공한다면 신 시장 창출이 가능할 것으로, 글로벌 판매가 이루어지는 2023년에 1억 2천만 불의 이익을 기점으로 2027년에는 50억 불의 경제적 이익이 창출 될 것으로 예상됨.</p>				
<p>활용 계획 및 기대 효과</p>	<p>본 연구를 통해 퇴행성관절염 치료제 시장 중 가장 큰 시장인 미국에서 품목승인을 획득할 수 있는 기반을 마련하여, 전 세계 1억 5천만명에 달하는 퇴행성관절염 환자를 근본적으로 치료할 수 있는 (Disease Modifying Osteoarthritis Drug) 글로벌 블록버스터 치료제로의 발판을 마련할 수 있을 것으로 예상됨.</p> <p>또한, 세계 최초의 세포유전자치료제 생산을 성공적으로 수행함으로써 이 분야의 연구 개발 활동의 전세계적 확산에 기여할 것으로 보임.</p>				
<p>핵심어(5개 이내)</p>	<p>인보사</p>	<p>품목승인 신청</p>	<p>바이오마커</p>	<p>임상</p>	<p>유전자치료제</p>

〈3세부 요약문〉

<p>연구 개발 목표</p>	<p>국내·외를 막론하고 난치성 세포질환에 대한 치료 대안으로서 줄기세포 연구의 활성화와 더불어 조직공학 및 세포치료제 분야를 포함하는 세포·조직재생공학에 대한 연구와 개발이 활성화되고 있다. 본 연구에서는 상업적으로 구매가 가능한 무혈청 배지를 기반으로 하여 세포의 성장률 및 세포성능 비교하고, 기존연구에서 선정된 microcarrier와 바이오파스마타에서의 무혈청 배지 시스템과 동물유래성장인자 함유 배지 시스템 비교, 그리고 기존 연구에서 선정된 바이오파스마타에서 무혈청 배지를 이용하여 연골세포 대량배양에 적합한 시스템을 개발 및 발전시켜 연골세포 대량배양 시스템을 구축 및 개발하고자 한다.</p>				
<p>연구 개발 내용</p>	<p>최근 세포치료제 및 생물약품을 개발하는데 있어서 동물유래 성장인자가 함유되어 있는 배지의 이용을 줄이고, 무혈청 배지의 이용이 많아지고 그에 따른 많은 연구가 시행되어지고 있다. 무혈청 배지를 더욱 선호하는 이유는 혈청함유 배지를 사용하여 배양한 세포의 경우, 바이러스, 마이코플라스마와 같은 병원성 미생물 감염위험의 문제가 있으며 동물세포를 이용한 생물약품 개발 및 생산 이후 분리와 정제 과정에 어려움을 준다. 따라서 무혈청 배지에서 배양은 명시된 단백질을 이용하는 것이므로 분리 및 정제에 있어서 공정의 효율을 높일 수 있다. 배양에 적합한 microcarrier의 선정은 배양접시를 통한 세포 배양에서 문제시되는 노동과 시간에서의 한계를 극복이 가능하여 실험공간과 배양단계의 간소화를 통하여 비용절감과 오염에 대한 위험도가 적어진다. 선정된 배양기에서 배양환경의 최적화와 배양조건을 자동화로 맞춰줌으로써 세포증식을 더 효과적으로 증진시킬 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서는 선정된 무혈청 배지를 기반으로 하여 혈청 배지의 문제성을 배제하여 연골세포 배양의 재현성과 기존 혈청함유 배지와 비교하여 연구하고자 한다. 기존 연구에서 선정된 microcarrier를 이용한 실험실규모수준 배양을 실시하여 무혈청 배지에서의 세포배양 문제점 발견 및 해소, 대량배양으로 넘어가기 이전에 세포배양수준, 세포배양 조건 확립에 중요한 역할을 할 것이다. 실험실규모의 연골세포 배양조건이 갖추어지면 선행연구를 시행하면서 생긴 문제들을 해결하면서 대량배양을 위하여 선정된 바이오파스마타를 이용한 연구를 수행할 것이다. 대량세포 배양연구 과정을 통하여 대용량 규모에서의 변형된 세포배양 조건과 환경을 설정할 것이다.</p>				
<p>연구 개발 성과</p>	<p>1-2차년도에 수행한 연구를 토대로 학술발표에 참가하여, '세포 배양 공정의 배지 최적화에 대한 연구' 와 '세포가 성장하는 공간인 microcarrier에 대한 연구' 를 발표하고자 한다.</p>				
<p>활용 계획 및 기대 효과</p>	<p>기존 연구에서 선정된 무혈청 배지와 microcarrier를 이용하여 연골세포의 특성을 유지할 수 있으며, 적합한 배양조건을 적용하여 선정된 바이오파스마타에 대량배양을 함으로써 연골세포의 대량배양 공정개발과 시스템 발전에 크게 기여할 것으로 기대된다.</p>				
<p>핵심어(5개 이내)</p>	<p>세포배양</p>	<p>연골세포</p>	<p>무혈청배지</p>	<p>바이오파스마타</p>	<p>미립담체</p>

〈4세부 요약문〉

연구 개발 목표	<p>국소적인 관절연골의 손상은 추후 주변 관절연골의 변성 및 퇴행성 변화를 일으키고, 이것이 진행되면서 연골하골(subchondral bone)까지 침범하여 골관절염을 일으킬 수 있음. 이를 치료하는 관절 연골 재생술은 대부분 절개를 통해서 이루어지기 때문에 환자의 회복이 늦어지고 수술적 치료에 따른 합병증 발생의 가능성이 있음. 이에 본 연구는 모든 과정을 관절경하에 이루어지게 하는 수술법을 개발하여 환자의 빠른 회복을 도모하고, 수술시 적절한 생체재료 이식물과 제조법을 개발하여 이를 실제 임상에 적용하고자 함.</p>				
연구 개발 내용	<p>관절연골 손상을 치료하는 기존의 수술법들은 주로 관절경하에 치료하는 것인데, 변연 절제술(debridement), 골수 자극술(marrow-stimulating procedures), 그리고 자기유래 연골세포이식술(ACI: autologous chondrocyte implantation)과 같이 관절의 기능을 항상시켜 인공관절 치환술의 수술 시기를 늦춰주는 것들임. 그러나 이러한 방법을 이용한 임상적 결과가 만족스럽지 못하고 여러 가지 술기상의 문제 및 비용 등의 문제로 인하여 새로운 치료법의 개발이 필요한 실정임. 최근에는 중간엽 줄기세포(MSC: mesenchymal stem cell)가 연골, 골조직, 지방, 건, 인대, 골수기질(marrow stroma) 등 다양한 결합조직으로 분화할 수 있는 능력을 가지고 있다는 점에 힘입어 연골 재생에 있어 강력한 도구로 부상하고 있음. 중간엽 줄기세포는 구조적 지지뿐만 아니라, 세포와 세포간의 상호작용(cell-cell interaction) 또는 bioactive factor들의 분비를 통해서 면역조절기능 및 항염 기능을 통해서 조직 재생에 기여함. 그러나 이러한 세포를 이용한 관절 연골의 재생 술기는 주로 큰 절개창을 통해서 진행됨. 따라서 환자의 회복이 늦어지고 수술에 따른 합병증 발생할 수 있어, 가능한 작은 절개나 관절경을 이용한 치료가 선호되고 있음. 현재까지는 관절경을 이용한 시술 방법이 완벽하게 정립되지 않아 많은 연구자들은 이를 개발하기 위해 노력하고 있음. 이에 본 연구진들은 관절경적 수술방법의 개발을 위해서 적합한 생체 이식물을 선정하여 이를 관절경하에 시술할 수 있는 모델 및 시스템을 구축할 것임. 또한 이러한 이식물 속에서 INVOSSA의 세포 분화 및 연골 형성능 조사하여 그 임상적 적용 가능성을 확인 할 것임. 이러한 시스템 개발 및 생체적합물질의 선정등을 통해서 정립 된 프로토콜을 이용하여 실제 환자의 치료에 적용하고, 수술 후 환자의 상태를 추적 관찰 하여 INVOSSA의 관절경을 이용한 관절 연골 손상을 치료하는 임상적 적용을 확립할 것임.</p>				
연구 개발 성과	<ul style="list-style-type: none"> - 관절경 하 수술술기에 적용 가능한 생체적합물질 (콜라겐, 피브린기반)과 혼합된 인보사의 혼합비를 확립 - 생체적합물질 (콜라겐, 피브린기반)과 혼합된 인보사의 연골재생효과를 확인함. - 관절경 하 수술술기 법 확립 - 국내외 논문개제 4편, 학술 발표 2건, 특허 출원·등록 4건, 인력 양성 1명(박사) 				
활용 계획 및 기대 효과	<p>국내 최초 INVOSSA의 관절경 수술법 개발 및 적용 가능한 생체적합물질의 개발 혹은 기존 생체 적합물질의 연골재생을 위한 조성을 확립하여, 적용 술기와 함께 관절연골 재생술기 분야의 표준자료 제공할 것으로 보임. 또한 관절염 치료제 개발 관련 국내외 지적재산권 확보 및 이 분야 국제적 선점이 가능할 것으로 기대됨.</p>				
핵심어(5개 이내)	관절염	관절경	수술 술기	생체적합물질	

점검위원 의견서

사업명	첨단바이오의약품 글로벌 진출사업		
주관연구책임자	김수정	주관연구기관	코오롱생명과학 주식회사
과제번호	HI15C3518	총연구기간	'15.11.01 ~ '18.7.31.
연구과제명	퇴행성관절염 치료제 '인보사'의 글로벌 상업화 및 후속파이프라인 개발		

위 과제의 연구계획서에 대하여 다음과 같이 점검합니다. 본인은 위 연구과제 또는 연구책임자와 관련이 없으며 과제내용에 대한 비밀을 유지하겠습니다. 또한 연구책임자와 상의 없이 연구계획서 내용을 사용·공개하지 않을 것을 약속합니다.

평가자	소속	직위	이름	서명
점검위원				
점검위원				
점검위원				
점검위원				
점검위원				
점검위원				

한국보건산업진흥원장 귀하

〈종합검토 의견〉

검토의견	<ol style="list-style-type: none"> 1. 인보사의 경우, TC (그백)의 성분은 293 세포라는 것을 인지한 시점을 정확하게 판단하기 어려움 2. 2004년에 수립된 Master Cell Bank (MCB) 분석에 의해 미국 FDA이 IND 승인 신청시 FDA letter를 통해 연석체 내 retrovirus vector 삽입에 의해 세포특성 및 핵형이 달라질 수 있다는 것에 동의는 없음 3. 2004년 당시 세포분석시에는 type I collagen과 type II collagen의 분석은 확인하였고, 반면에 gag, pol 수준에서의 분석이 negative임은 확인함 (연구진 주장). 4. 2019년 (티슈전) 농가에서의 TC 생산을 위해 분석시 STR 검사를 위해 인간세포배양과 293 세포인 가능성이 있다는 통지금 받았음. 인간세포배양과가 때문에 생산가능하다는 통지금 받음. 5. 2019년 3월에 티슈전으로 부터 코오롱생명과학으로 293 세포인 가능성에 대해 통보는 받음 (2019년 4월 에 증시함) 6. 제1세부 위탁과제는 TC를 분석하는 것이 아니라, HC에 대하여 새로운 Research Cell Bank (RCB)를 구축하기 위한 과제임. 7. 3세부과제의 경우, 세 부기관에서 주관 연구기관의 기술이전과 있었으나, 아직 이용되고 있지 않음. 8. 1세부과제의 수행내용은 대부분 녹색 과제즈음 개발이 검증되어 있음.
------	---

점검위원장 서명: [REDACTED]

점검위원 의견서

사업명	첨단바이오의약품 글로벌 진출사업		
(3세부) 연구책임자	김익환	(3세부) 연구기관	고려대학교 산학협력단
과제번호	HI15C3518	총연구기간	'15.11.01 ~ '18.7.31.
세부연구과제명	연골세포 대량배양 시스템 개발		

위 과제의 연구계획서에 대하여 다음과 같이 점검합니다. 본인은 위 연구과제 또는 연구책임자와 관련이 없으며 과제내용에 대한 비밀을 유지하겠습니다. 또한 연구책임자와 상의 없이 연구계획서 내용을 사용·공개하지 않을 것을 약속합니다.

평가자	소속	직위	이름	서명
점검위원				
점검위원				
점검위원				
점검위원				
점검위원				

한국보건산업진흥원장 귀하

<종합검토 의견>

검토의견

- ① 본과제(3세부)의 최종 목표는 연골세포 대량배양 시스템 개발이나 배양된 세포의 특성분석이 명확하게 수행되지 않아 최종 선정된 최적조건을 판단하기 어려움.
- ② 코오롱 생명과학으로 부터 세포 분양 받음시 세포 정보에 대한 기록이 명확하지 않음.
- ③ 세포 기증/특성/유도성 평가 등이 명확하게 수행되지 않음.
- ④ 연구 노트 작성에 기준이 부합하지 않고 매우 부실하게 작성되었음.
- ⑤ 용액 ~~포막~~ 배양에 대한 기록을 연구 노트로부터 조사하였으나 추적 어려움.
- ⑥ ~~연구 목적~~ 연구 목적별 실험 현황을 보충하였으나 정신저조한 제로함.
- ⑦ 세부 과제로서의 역할 보다는 용역 과제 수행처럼 기록이 적고 세부과제로서 구체적인 연구수행이 이루어지지 않았음.
- ⑧ 주관 기관과 긴밀한 협력이 없었음.
- ⑨ 3세부에서 ~~배양~~ 배양된 세포를 코오롱 생명과학에서 분석하였는지 확인 필요함.

점검위원장 서명:



점검위원 의견서

사업명	첨단바이오횰약품 글로벌 진출사업		
위탁연구책임자	이수홍	위탁연구기관	차의과학대학교 산학협력단
과제번호	HI15C3518	총연구기간	'15.11.01 ~ '18.7.31.
연구과제명	유전자 변형 연골세포의 특성 분석		

위 과제의 연구계획서에 대하여 다음과 같이 점검합니다. 본인은 위 연구과제 또는 연구책임자와 관련이 없으며 과제내용에 대한 비밀을 유지하겠습니다. 또한 연구책임자와 상의 없이 연구계획서 내용을 사용·공개하지 않을 것을 약속합니다.

평가자	소속	직위	이름	서명
점검위원				
점검위원				
점검위원				
점검위원				
점검위원				

한국보건산업진흥원장 귀하

<종합검토 의견>

검토의견

- 본 과제에서 초기 계획서 작성시에는 "형질전환 세포의 분식"으로 작성했으나, 조르롱 생명과학과 논의 후 인보사 2행(형질전환 세포)의 경우 이미 banking이 많이 되어 있어서 특성 분식이 추가로 필요없다고 논의 하며, 정상세포(연골세포)의 특성 분식으로 연구내용을 변경함. 위탁과제의 연구내용은 시약에서 요청된 방향으로 진행된 것으로 생각됨. 과제가 진행된 이후에 과제명 변경이 불가했음.

특성분식

- 1차년도에 연골세포의 5대 구종을 진행하였고, 그차년도에 세포 공여를 받지 못해서, 3차년도에 세포를 조르롱에서 받아서 (7개 ~~종~~ 샘플들) 인보사 HC와 받은 5개 샘플의 특성을 비교 분식 연구를 진행함. (1행: 정상연골세포)

- 5개 정상 연골세포의 특성분식 data를 인보사HC와 비교해서 유전자 발현 수준에서 연골세포의 특성을 모두 보였고, 인보사와 비교해서 큰 차이를 보이지 않았음. (HC) (1행: 정상연골세포)

- 책임자의 소속기관 이전으로, 동일 현장에서 연구노력의 확인은 불가했음.

점검위원장 서명: