●3단계 : SCI 28건, IF 7.573

[표 2-41] 3단계 논문 성과

구분	2018	2019	합계
논문 수	8	20	28
Impact Factor	4.569	8.775	7.573

※ 자료 : 연차실적보고서

5.8. 기타

신규고용 창출

과학기술정보통신부가 본 사업을 통한 향후 5년간(2018~2022년) 신규고용 창출 예상 인력을 조사한 결과, 25개 주관연구기관이 265명의 신규 인력 창출 효과를 기록할 것으로 나타났다.

※ 바이오·제약업계의 청년고용 비율, 정규직 및 고학력자 비율이 높은 통계를 고려할 때 본 사업은 양질의 일자리 창출에 이바지한 것으로 판단된다.

[표 2-42] 사업을 통한 인력 창출 조사 응답 현황

구분	2018	2019	2020	2021	2022	합계
인력 창출(명)	73	47	47	48	50	265

※ 자료 : 연차실적보고서

미국 FDA 희귀 약품 지정

미국 FDA는 환자 수 20만 명 이하에 해당하는 질환의 치료제를 대상으로 엄격한 심사를 통해 희귀의약품으로 지정하므로 본 성과는 해당 개발물질의 기술적인 우수성 및 잠재성을 입증하는 지표로 볼 수 있다. 또한, 미국이 제약시장에서 갖는 의미와 희귀의약품 시장의 높은 성장세를 고려할 때 본 성과는 글로벌 신약개발이라는 사업목표와의 부합성이 높은 것으로 분석됨에 따라 본 사업의 기타 성과로 제시하였다.

본 사업단을 통해 FDA 희귀 약품으로 지정된 성과는 총 8건으로, 1단계 이후 단계별로 성과가 증가함에 따라 동 사업이 국내/국외 신약 사업에 긍정적인 역할을 하는 것으로 나타났다.

※ 희귀의약품으로 지정되면 7년간의 독점판매권 부여할 뿐만 아니라 개발 진행의 적극적 지원과 임상 비용에 대해 최대 50% 세금감면, 임상 시험 연구 보조금 지급 및 6개월 이내의 신속한 허가심사(패스트 트랙), 허가 비용 감면 등 다양한 혜택을 받게 되므로 향후 부가적인 경제적 효과 또한 기대할 수 있음

[표 2-43] 사업을 통한 FDA 희귀 약품 지정 조사 응답 현황

구분	2015	2016	2017	2018	2019	합계
FDA 희귀의약품 지정(건)	1	1	3	2	1	8

※ 자료 : 연차실적보고서

[표 2-44] 미국 FDA 희귀의약품 지정(8건)

구분	내용
2015년 (1건)	큐리언트의 결핵치료제 Q203(2015.12.)
2016년 (1건)	제넥신의 지속형 성장호르몬 GX-H9(2016.11.)
2017년 (3건)	바이오팜솔루션즈의 희귀질환 소아연축 치료제(2017.3.)
	레고켐바이오사이언스의 감염증치료제(2017.7.)
	엔지켐생명과학의 호중구감소증 치료제(2017.12.)
2018년 (2건)	파멥신의 교모세포종 치료제(2018.4.)
	알테오젠의 항암치료제 ALT-P7(2018.7.)
2019년 (1건)	대웅제약의 폐섬유증 치료제(2019.8.)

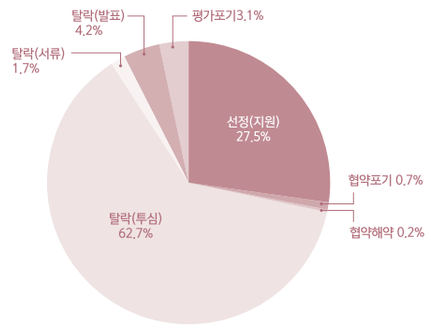
6. 선정/탈락, 성공/실패 요인 분석

6.1. 선정/탈락 통계

분석 대상

선정/탈락 통계 분석은 사업기간 동안 접수되었던 총 590개의 과제 중 투자심의위원회에 상정되어 최종 심의되었던 537개 과제를 대상으로 진행하였다. 투자심의위원회에 상정되지 않은 과제는 1단계에서 실시했던 서류심사에서 탈락한 10개 과제, 발표평가 후 탈락된 25개 과제와 1~3단계에 걸쳐 평가를 포기한 과제 18개 과제로 분석에서 제외하였다.

[그림 2-10] 접수과제 590개의 선정/탈락 비율 분석

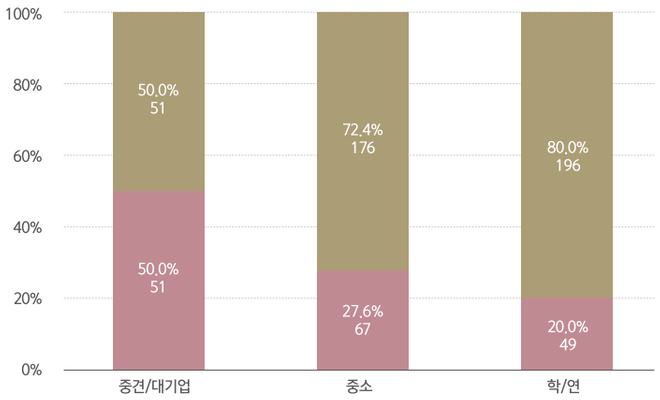


선정/탈락 통계

전체 과제를 대상으로 선정/탈락률을 주관기관 유형별, 개발 단계별, 물질 유형별로 나누어 살펴 보았다. 먼저 주관기관 유형을 크게 중견/대기업, 중소기업, 학교/병원/정출연으로 나누어 살펴보면 비교적 초기단계의 개발과제가 많았던 학교/병원/정출연의 선정률이 20%로 제일 낮았던 반면 개발 후기단계 과제가 상대적으로 많았던 중견/대기업의 경우 50%로 가장 높은 선정률을 보였다. 학/연 과제의 경우 개발단계도 초기 과제가 많았으나 가장 많은 탈락의 사유로 근거데이터 부족 및 개발 전략 미흡이 꼽혔다. 즉, 신규타겟이나 기전으로 도전적인 과제를 제안하였으나 주장을 뒷받침하는 근거데이터의 제시가 부족하고, 경쟁력을 지닌 후보물질로 개발하기 위한 전략이 미흡한 과제가 많았기 때문인 것으로 분석 가능하다.

[그림 2-11] 주관기관 유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과

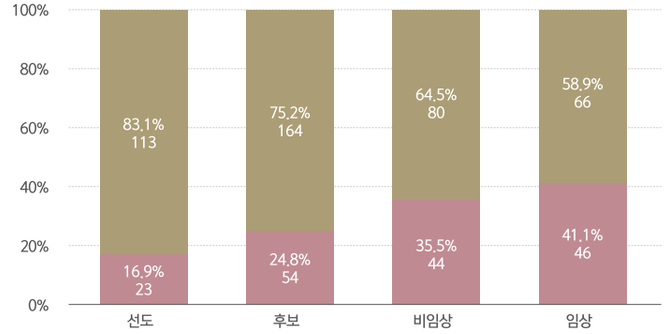
주관기관 유형별 선정/탈락율



개발 단계별로 분석한 결과도 유사한 양상을 보여 초기 개발단계의 선도, 후보단계의 과제는 각각 16.9, 24.8%의 선정률을 보이며 전체 선정률인 27.5%를 밑돌았으나 후기 개발단계로 가면서 선정률이 상승하여 비임상단계 35.5%, 임상단계 41.1%의 선정률을 보였다.

[그림 2-12] 개발단계에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과

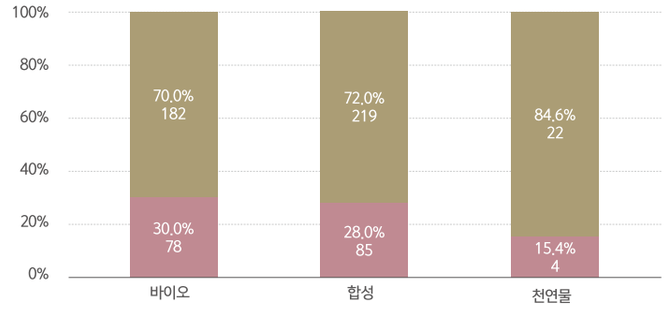
개발단계별 선정/탈락율



물질 유형별로 분석한 결과로는 바이오와 합성화합물이 각각 30%와 28%로 유사한 선정률을 보였으나 천연물의 경우 15.4%로 평균을 크게 밑도는 선정률을 보였다. 다만, 천연물 과제의 경우 총 과제수가 26개로 적었으며, 천연물 과제의 특성상 MoA 규명, CMC 확립, 경쟁력을 지니는 효력 확인 등의 근거 데이터 제시가 미흡한 경우가 많아 선정률이 낮은 것으로 파악되었다.

[그림 2-13] 물질 유형에 따른 선정/탈락 비율 분석 결과

물질유형별 선정/탈락율



6.2. 선정/탈락 요인 분석

분석 방법

선정/탈락 요인 분석은 투자심의위원회에서 심의된 537개 과제를 대상으로 진행하였다. 투자심의위원회에서 선정/탈락의견으로 제시된 의견에서 주요 사유에 해당하는 키워드를 추출하였고, 하나의 과제에 여러 가지의 키워드가 있을 경우에는 이를 중복으로 세는 방식으로 키워드별 빈도를 측정하였다. 선정과제와 탈락과제의 경우 유사한 키워드가 많이 존재하나 동일한 키워드로 분석이 어려워 선정과제와 탈락과제를 분리하여 각각의 주요 키워드로 분석을 진행하였다.

선정 요인 분석

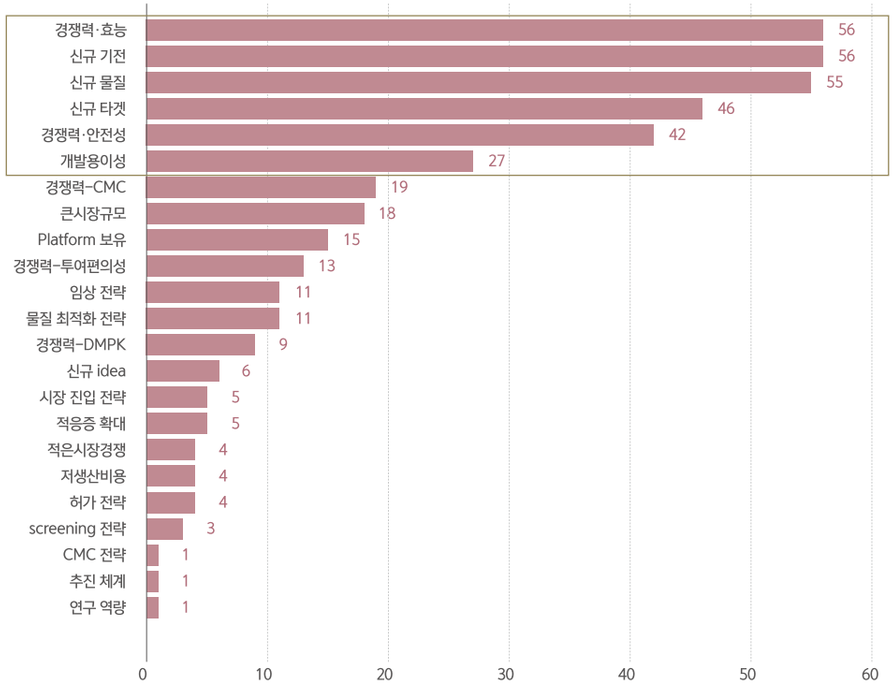
선정요인 분석은 투자심의위원회에서 선정된 최종 165개 과제를 대상으로 분석을 진행하였다. 선정요인 키워드는 유사한 내용을 통합하여 크게 5개의 카테고리 안에 23가지의 키워드를 추출할 수 있었고 그 키워드는 아래 [표 2-45]와 같았다.

5개의 카테고리는 '경쟁력(차별화 포인트)', '개발 전략', '시장성 및 상업화 가능성', '과제의 독창성', '시스템'으로 구분될 수 있었다. '경쟁력(차별화 포인트)'는 경쟁물질 대비 주관기관의 물질이 어떤 면에서 차별화가 가능할 수 있는지의 여부에 대한 것으로 효력, 안전성이 자주 등장하는 키워드였고 뒤를 이어 CMC, 투여편의성, 반감기(DMPK) 등이 자주 확인되었다. '개발 전략'은 신약개발 과정에서 대두되는 전략적인 접근법에 대한 키워드들로 물질 도출 전략, 임상 전략 등이 우수하다는 키워드가 빈번하게 관찰되었고 뒤를 이어 시장진입 전략, 허가 전략, screening 전략, CMC 전략 등의 순으로 빈도가 높게 관찰되었다. '시장성 및 상업화 가능성'은 개발이 용이함, 개발 가능성이 높음, 대상 시장의 큰 규모가 가장 자주 관찰되는 키워드들이었다. '과제의 독창성'과 관련된 키워드들로는 신규 기전, 신규물질(FIC 포함), 혁신적 타겟(신규 타겟) 순으로 빈도가 높았으며, 그 외에 신규 idea, 적응증 확장의 키워드도 관찰되었다. 과제의 '개발체계'와 관련하여서는 연구책임자 및 주관기관의 연구역량 그리고 주관기관의 추진체계와 관련된 키워드로 분류가 가능하였다.

[표 2-45] 선정요인 키워드 추출 결과

구분	추출 키워드
경쟁력 (차별화 포인트)	경쟁력-효능
	경쟁력-안전성
	경쟁력-투여편의성
	경쟁력-CMC
	경쟁력-DMPK
개발 전략	screening 전략
	물질 도출 전략
	임상 전략
	허가 전략
	시장 진입 전략
	CMC 전략
시장성 및 상업화 가능성	개발용이성
	저생산비용
	적은시장경쟁
	큰시장규모
과제의 독창성	신규 idea
	신규물질
	신규타겟
	신규 기전
	적응증 확대
	Platform 보유
과제의 개발체계	연구 역량
	추진 체계

[그림 2-14] 선정과제 전체의 선정요인 분석 결과

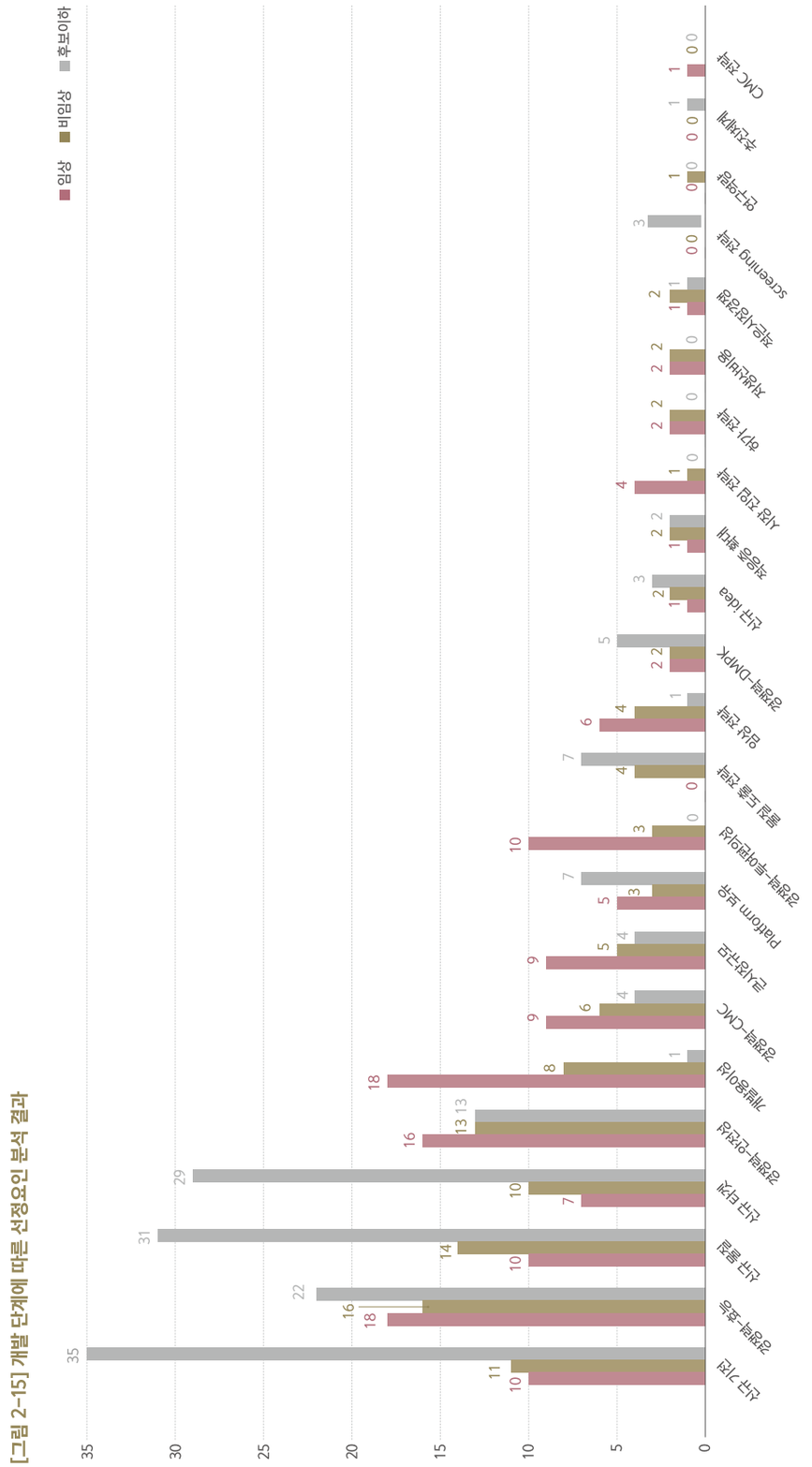


선정된 165개의 전체 과제를 대상으로 주요한 선정요인을 분석한 결과는 [그림 2-14]와 같았다. 상위 키워드들로는 '경쟁력-효능', '신규 기전', '신규 물질', '신규 타겟', '경쟁력-안전성', '개발용이성' 등이 1~6위를 차지하였다. 이는 대부분 경쟁 물질이 존재하는 신약개발의 특성상 차별화가 가능한 효능력이나 안전성 측면의 경쟁력을 지닌 과제를 선호하는 것으로 해석이 가능할 것으로 판단된다. 한편으로는 신규한 기전 및 타겟으로 접근하는 과제가 선정 가능성이 높았다는 결과가 있으며, 이는 기존의 알려진 타겟이나 기전으로 접근할 경

우 경쟁력 확보가 어려울 수 있어 신규한 기전 및 혁신적인 타겟으로 접근하여 first mover로 가능성을 탐색하는 과제가 선정 확률이 높았던 것으로 해석 가능하다. 그 외에도 '개발용이성' 키워드가 그 뒤를 따르고 있는데 이러한 과제들은 대부분 개발 후기 단계의 과제들로 향후 개발의 성공 가능성이 높게 점쳐진 데 따른 것으로 보인다.

상위 6개 키워드들의 뒤를 이어 나타나는 주요 요인들을 일부 살펴보면, '경쟁력-CMC'는 가격경쟁력이나 생산경쟁력 등을 보유하고 있거나 분석법, 기시법 등과 관련한 강점을 가지고 있는 경우로 분석되었으며, '큰 시장 규모'는 말 그대로 대상 질환의 목표 시장 규모가 커서 경쟁이 다소 있더라도 진입 가능할 경우 경제적 효과가 큰 경우에 해당하는 것으로 분석되었다. 'Platform 보유'는 과제의 제안은 물질 기준으로 제시되었으나 관련하여 platform technology를 보유하고 있어 향후 다른 물질의 개발로 확장 가능하다고 판단되는 과제의 경우로 분석되었으며, '경쟁력-투여편의성'의 경우 기존에 표준치료제가 주사제 등 환자 편의성 측면이 부족한 약물만 존재하는 상황에 경구제나 SC 제형 등 투여의 불편함을 해소할 수 있는 기술을 제시한 과제들로 분석되었다.

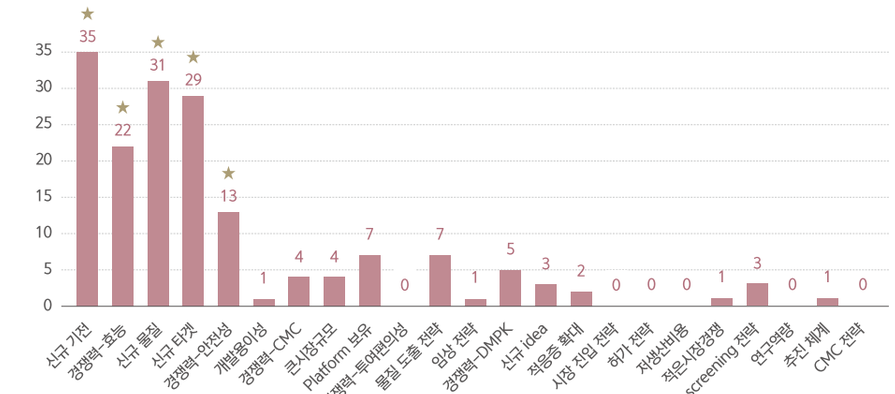
이러한 전체 과제 대상의 분석 결과를 두고 모든 개발단계의 과제들이 같은 요인을 중요하게 생각하지는 않을 것이라는 가정하에 과제들의 개발단계별 선정요인을 분석하였다 [그림 2-15~18]. 각 단계별 주요 선정요인을 비교해서 나타낸 [그림 2-15]를 보면 후보이하 단계의 과제수가 77개로 비임상 44개, 임상 46개에 비해 월등히 많아 선정요인도 절대 빈도수는 높게 나타나는 경향을 확인할 수 있었으며, 각 개발 단계별로 상위 선정요인이 조금씩 다르다는 것을 알 수 있었다. 각 개발단계별 선정요인을 분석한 그림을 후보이하 단계는 [그림 2-16]에, 비임상 단계는 [그림 2-17]에, 임상 단계는 [그림 2-18]에 각각 제시하였다.



[그림 2-15] 개발 단계에 따른 선정요인 분석 결과

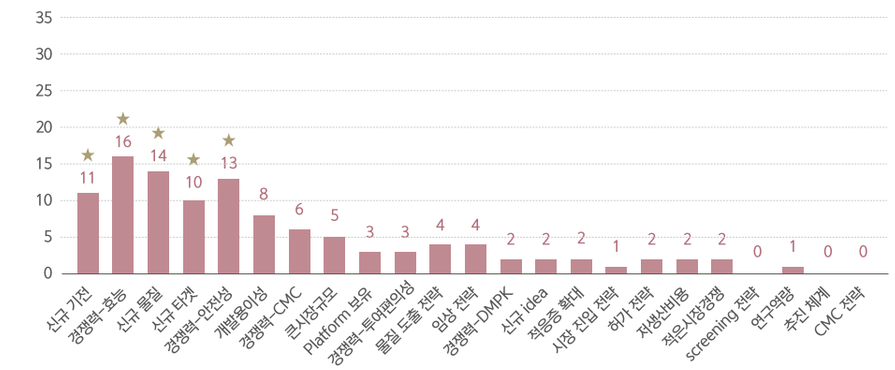
후보이하 단계에서의 분석 결과를 보면 상위 5개 키워드는 순서대로 '신규 기전', '신규 물질', '신규 타겟', '경쟁력-효능', '경쟁력-안전성'으로 전체 선정과제를 분석한 결과와 순서를 제외하고 동일하였으며 이는 후보이하 단계의 과제 수가 전체 과제수 대비 45%이상을 차지하기 때문으로 생각된다.

[그림 2-16] 후보이하 단계 과제들의 선정요인 분석 결과



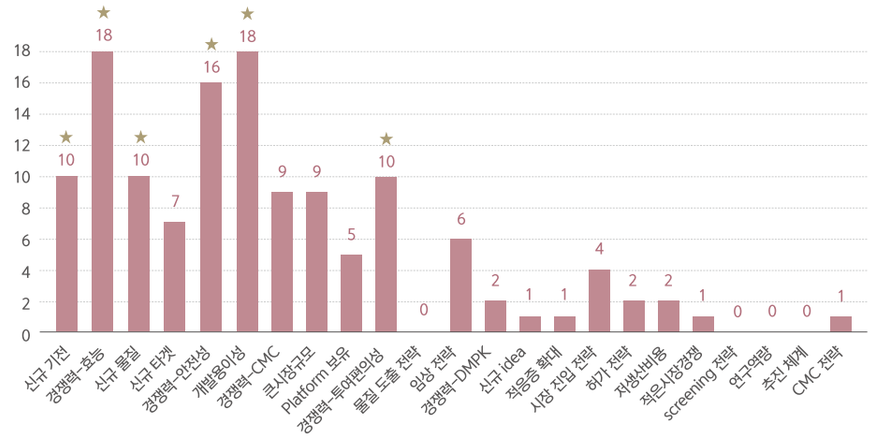
비임상 단계에서의 분석 결과를 보면 상위 5개 키워드는 순서대로 '경쟁력-효능', '신규 물질', '경쟁력-안전성', '신규 기전', '신규 타겟'으로 전체 선정과제를 분석한 결과와 순서를 제외하면 동일하였다. 다만 비임상 진입 단계에 있는 과제들은 경쟁력 측면이 더 중요하게 영향을 주는 요인이었던 것으로 보인다.

[그림 2-17] 비임상단계 과제들의 선정요인 분석 결과



임상 단계의 분석 결과는 앞의 후보이전 및 비임상 단계와는 다른 양상으로 나타났다. 상위 5개 키워드는 순서대로 '경쟁력-효능', '개발용이성', '경쟁력-안전성', '신규 기전', '신규 물질', '경쟁력-투여편의성'으로 개발용이성과 투여편의성 관련 키워드가 새롭게 등장하였다. 이는 임상 단계에서는 물질 자체의 경쟁력 측면에 추가적으로 향후 개발의 성공 가능성, 환자편의성 측면의 장점 등이 긍정적 요인으로 작용한 것으로 보인다.

[그림 2-18] 임상단계 과제들의 선정요인 분석 결과



[표 2-46] 선정요인 개발단계별 비교

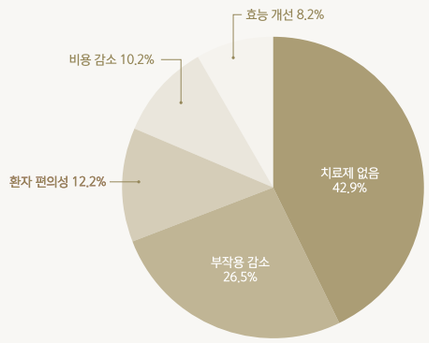
순위	전체	후보이하	비임상	임상
1	경쟁력-효능	신규 기전	경쟁력-효능	경쟁력-효능
2	신규 기전	신규 물질	신규 물질	개발용이성
3	신규 물질	신규 타겟	경쟁력-안전성	경쟁력-안전성
4	신규 타겟	경쟁력-효능	신규 기전	신규 기전
5	경쟁력-안전성	경쟁력-안전성	신규 타겟	신규 물질
6	개발용이성	Platform 보유	개발용이성	경쟁력-투여편의성

각 개발단계에서의 상위 선정요인 키워드 분석결과를 [표 2-46]에 함께 표시하여 보면 모든 단계에서 가장 중요한 선정요인으로 생각된 것은 효능 측면의 경쟁력이었다. 이는 신약개발에 있어서 효능의 우위가 개발을 진행하는데 있어서 가장 중요한 점이라는 것을 시사한다. 안전성 측면의 경쟁력도 각 개발단계별로 2위 내지는 3위에 위치하여 효능과 더불어 안전성 확보 여부 역시 중요하게 영향을 주는 것을 알 수 있었다. 그 외에 경쟁이 아닌 first mover로 개발하기 위한 '신규 기전', '신규 타겟', '신규 물질' 등의 키워드가 주요 선정요인으로 꼽히고 있다. 이는 같은 기전일 경우에는 물질을 달리하여 FIC로 개발을 진행하고, 동일한 적응증에 대해서 이미 개발 중인 약물이 있는 경우 가능하다면 같은 타겟/기전이 아닌 다른 혁신적인 타겟이나 기전으로 개발하는 신약개발의 경향을 반영한

것으로 보인다. 그 외에 임상단계에서는 환자편의성 증대를 위한 '투여편의성'의 경쟁력이 키워드로 등장하고 있다. 최근 환자의 투약 순응도 측면과 편의성 증대를 위한 제형 변경 등의 개발 경향성이 여기에도 반영된 것으로 보인다.

※ 키워드 – Unmet Medical Needs : 선정요인 및 탈락요인과 관련하여 키워드 분석을 진행하는 중 'unmet needs가 높음', 'unmet medical needs가 존재함' 등의 의견이 많이 발견되어 unmet medical needs를 초기 분석에서는 키워드에 포함시켜 진행하였으나, unmnet medical needs와 관련된 내용을 제시된 과제계획서와 발표자료를 이용하여 세부적으로 분석하면 다음의 5가지 사항에 해당하였다. ① 치료제 없음 : 해당환자군에 적절한 치료제가 없는 경우, 혹은 대증적 요법만 존재함. ② 부작용 감소 : 기존 표준치료제 혹은 경쟁물질 대비 부작용 감소. ③ 환자편의성 : 투여 경로나 간격 조정에 따른 편의성 증대 가능, 환자 순응도 증대 가능. ④ 비용 감소 : 생산 비용에 따른 치료 비용 감소 기대. ⑤ 효능 개선 : 표준치료제가 존재하나 효능이 미미하거나 기존 표준치료제의 불응환자를 치료할 수 있음. 1번 치료제 없음의 경우 분류된 키워드 중 경쟁력, 신규접근법 등으로 분류가 가능하였다. 2번 부작용 감소의 경우 경쟁력_안전성 키워드에, 3번 환자편의성의 경우 경쟁력_투여경로, DMPK에, 4번 비용감소의 경우 경쟁력_CMC에, 5번 효능 개선의 경우 경쟁력_효능 키워드로 분류가 가능하였다. 초기 unmet need 키워드로 분류된 과제를 해당 키워드로 재분류하면 아래의 [그림 2-19]와 같이 분류할 수 있었다.

[그림 2-19] 초기 키워드 'Unmet Needs'의 세부 분석 결과



탈락요인 분석

탈락요인 분석은 투자심의위원회에서 탈락 의결된 최종 372개 과제를 대상으로 분석을 진행하였다. 선정요인 키워드는 유사한 내용을 통합하여 크게 6개의 카테고리 안에 31가지의 키워드를 추출할 수 있었고 그 키워드는 아래 [표 2-47]와 같았다.

6개의 카테고리는 '기전 및 타겟', '개발 전략', '차별화 가능성', '시장성 및 상업화 가능성', '특허성', '개발체계'로 구분될 수 있었다. '기전 및 타겟' 관련 키워드는 MoA 불분명, target 미확인 등 MoA 불명확, 근본적 이슈 존재, 상반된 기전, Target validation 부족, 근거 data 부족 등의 내용이 확인되었다. 이 중 '근본적 이슈'는 효능이 부족하여 PoC가 증명되지 않는 경우나 독성이 관찰되는 경우, 저항성이 유발되는 경우 등의 사유로 동일 타겟의 기 개발 약물이 잇달아 실패하여 신약개발 가능성을 가늠하기 어려운 경우에 사용되었다. '개발 전략'은 신약개발 과정에서 대두되는 전략적인 접근법에 대한 키워드들로 제품화 전략, 물질 도출 전략, 임상 전략 등이 없거나 부족하다는 키워드가 빈번하게 관찰되었고 뒤를 이어 연구관리 전략, screening 전략, Risk 관리 전략, CMC 전략, 허가 전략, 비임상 전략 등의 순으로 빈도가 높게 관찰되었다. '차별화 가능성'은 선정요인에서 분석된 경쟁력 키워드와 마찬가지로 효능, 안전성, DMPK, CMC, 투여편의성이 부족하다는 키워드가 확인되었다. '특허성'은 제안 기술과 관련된 특허의 권리를 확보하지 못하였거나, 기술을 특허화할 때 등록 가능성이 낮음, 특허가 출원/등록되어 있으나 권리 범위가 너무 좁은 경우 등으로 분류가 가능하였다. '시장성 및 상업화 가능성'은 시장 경쟁이 치열함, 개발이 복잡함, 작은 시장 규모, 고 생산 비용 등이 가장 자주 관찰되는 키워드들이었다. 과제의 '개발체계'와 관련해서는 주관기관의 추진체계, 글로벌 개발 가능성, 예산을 초과한 연구비 청구, 타 정부사업과 중복지원 등의 키워드로 분류하여 분석하였다.

[표 2-47] 탈락요인 키워드 추출 결과

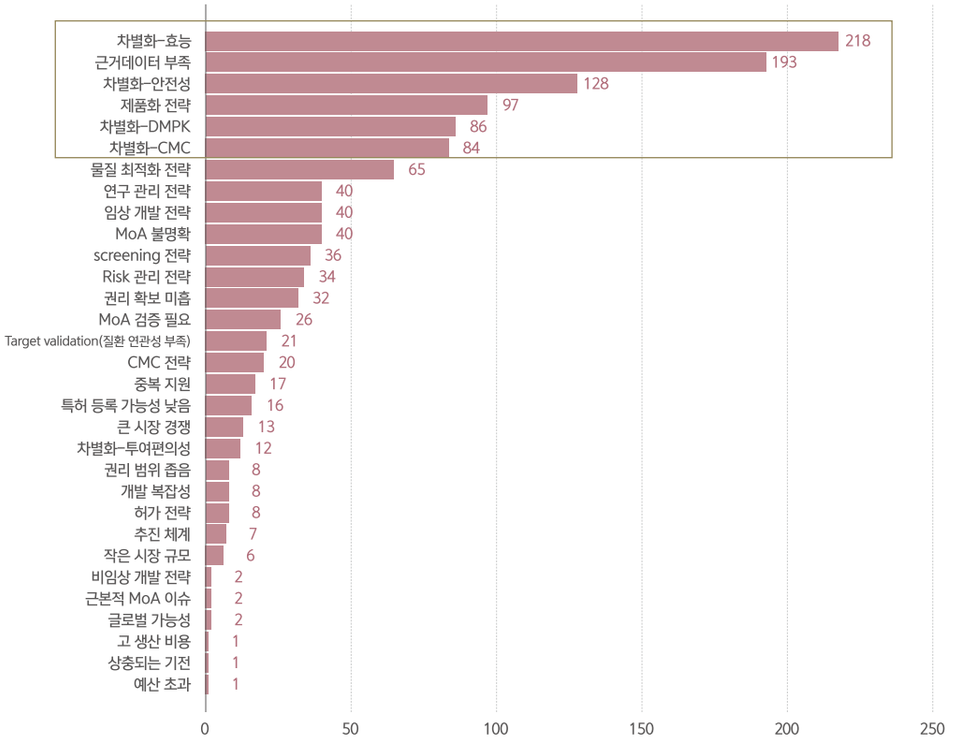
구분	추출 키워드
기전 및 타겟 관련	MoA불명확
	근본적 이슈
	상충되는 기전
	Target validation(질환 연관성 부족)
	MoA 검증 필요
개발 전략	Screening 전략
	물질 최적화 전략
	임상 개발전략
	허가 전략
	제품화 전략
	CMC 전략
	연구관리 전략
	Risk 관리 전략
	비임상 개발전략

구분	추출 키워드
차별화 가능성 (경쟁력)	차별화-안전성
	차별화-투여편의성
	차별화-CMC
	차별화-효능
	차별화-DMPK
	근거 Data 부족
특허성	권리 확보 미흡
	특허 등록 가능성 낮음
	권리 범위 좁음
상업화 가능성 및 시장성	개발 복잡성
	고 생산 비용
	큰 시장 경쟁
	작은 시장 규모
과제의 개발체계	추진 체계
	글로벌 가능성
	예산 초과
	중복 지원

선정되지 않은 372개의 과제를 대상으로 주요한 탈락요인을 분석한 결과는 [그림 2-20]과 같았다. 상위 키워드들로는 '차별화-효능', '근거데이터 부족', '차별화-안전성', '제품화 전략', '차별화-DMPK', '차별화-CMC'이 1~6위를 차지하였다. 차별화 가능성과 관련된 키워드가 상위 6개 중 3개나 존재하는데 이는 과제의 선정사유와 마찬가지로 대부분 경쟁 물질이 존재하는 신약개발의 특성상 차별화가 가능한 효능이나 안전성 측면의 경쟁력을 지닌 과제나 물질이 향후 개발 가능성이 높다고 평가되었을 것으로 판단된다. 2위에는 '근거데이터 부족'이 자리잡고 있는데, 기전이나 타겟, 효능, 적응증 선정 등에 있어서 이를 뒷받침할 수 있는 과학적 근거를 제시하는 데이터를 과제 제안 과정에서 제시하지 못한 경우에 해당된다. 개발 단계별로 이러한 근거데이터는 다를 수 있으나 이러한 키워드가 뽑힌 과제들의 경우 각 단계에서 주요 근거데이터를 제시하지 못하고 계획만을 제시한 경우가 많았다. 또한 '제품화 전략'이나 '물질 도출 전략' 등이 각각 3, 6위에 자리 잡고 있는데, '제품화 전략'은 향후 개발을 이어나가 상업화까지 진행하기 위한 전략을, '물질 최적화 전략'은 초기단계의 유효물질 혹은 선도물질을 정해진 TPP 달성을 위해 최적화해 나가는 전략을 의미한다. 이는 개발 초기에서부터 적극적으로 TPP를 수립하고 개발 과정에서 끊임없이 수정을 통해 경쟁력 있는 물질을 도출해 나가기 위한 전략 설정이 신약개발에 있어서 중요한 과정으로 받아들여지는 것으로 해석 가능하다.

상위 6개 키워드들의 뒤를 이어 나타나는 주요 요인들을 일부 살펴보면, '연구관리 전략', '임상개발 전략', 'MoA 불명확 혹은 검증 필요', 'Risk 관리 전략', 'Target validation(질환 연관성 부족)' 등이 탈락요인으로 분석되었다. '연구관리 전략'은, 제시된 개발 일정이나 목표를 달성하기 위한 전략의 부재와 관련된 키워드로 분석되었으며, '임상개발 전략'의 경우는 특정 적응증을 제시하였으나 환자의 세분화가 충분히 가능한 경우 개발하는 약물에 맞는 환자군을 찾아 약물의 가치를 확인할 수 있는 임상전략을 수립하고 있는지의 여부 등과 관련된 키워드로 분석되었다. MoA와 관련한 키워드에서는 제시된 MoA가 적절한지의 여부를 봤을 때 그렇지 못한 경우들과 제시된 근거데이터가 보완이 필요하거나 추가 검증이 필요한 경우에 해당하는 것으로 분석되었다. 'Risk 관리 전략'은 개발 과정에서 발생 가능한 독성, 효능, CMC 등의 risk를 극복하거나 발생시 전환 가능한 대처 방안의 확보 여부에 연관된 것으로 분석되었다. 'Target validation(질환 연관성 부족)'은 특정 적응증에 대한 target이 제시되었으나 아직까지 질환과의 연관성이 부족하거나 실제 그 적응증에 대해서 치료제 개발이 가능한 target으로 작동 가능한지 추가적인 validation이 필요한 경우로 분석되었다.

[그림 2-20] 탈락과제 전체 대상 탈락원인 분석 결과

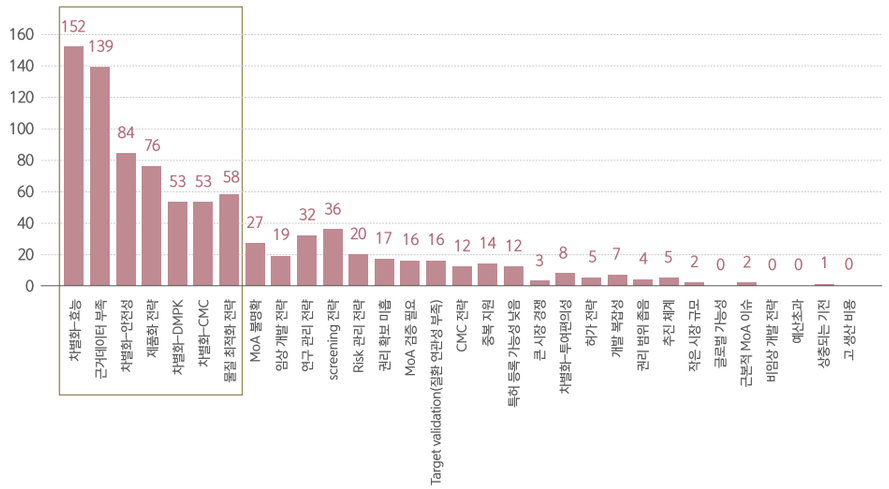


[그림 2-21] 개발 단계에 따른 탈락요인 분석 결과

선정요인 분석과 마찬가지로 과제들의 개발단계별 탈락요인을 분석하였다 [그림 2-21~24]. 각 단계별 주요 탈락요인을 비교해서 나타낸 [그림 2-21]을 보면 후보이전 단계의 과제수가 277개로 비임상 80개, 임상 66개에 비해 월등하게 많아 탈락요인도 절대 빈도수가 높게 나타나는 경향이 확인되었으며, 각 개발 단계별로 상위 탈락요인이 조금씩 다르다는 것을 알 수 있었다. 각 개발단계별 탈락요인을 분석한 그림을 후보이전 단계는 [그림 2-22]에, 비임상 단계는 [그림 2-23]에, 임상 단계는 [그림 2-24]에 각각 제시하였다.

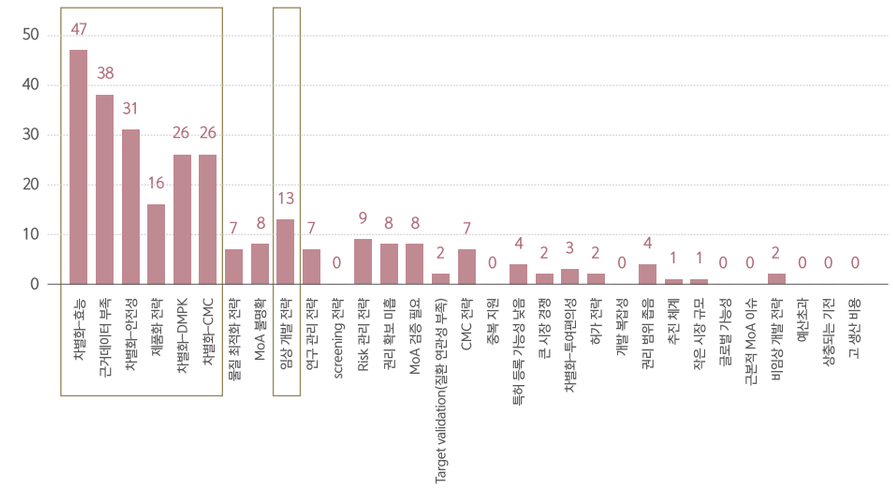
후보이전 단계에서의 분석 결과를 보면 상위 7개 키워드는 순서대로 '차별화-효능', '근거데이터 부족', '차별화-안전성', '제품화 전략', '물질 최적화 전략', '차별화-DMPK', '차별화-CMC'으로 전체 선정과제를 분석한 결과와 동일하였으며 아무래도 절대적 과제수의 영향으로 이러한 결과로 나타났다고 보인다. 또한, 초기 개발단계로 차별화 가능한 효능 및 안전성의 확보가 중요하나 가능성을 제시하지 못한 과제들이 이런 탈락요인을 보인 것으로 해석 가능하다.

[그림 2-22] 후보이전 단계 과제들의 탈락요인 분석 결과



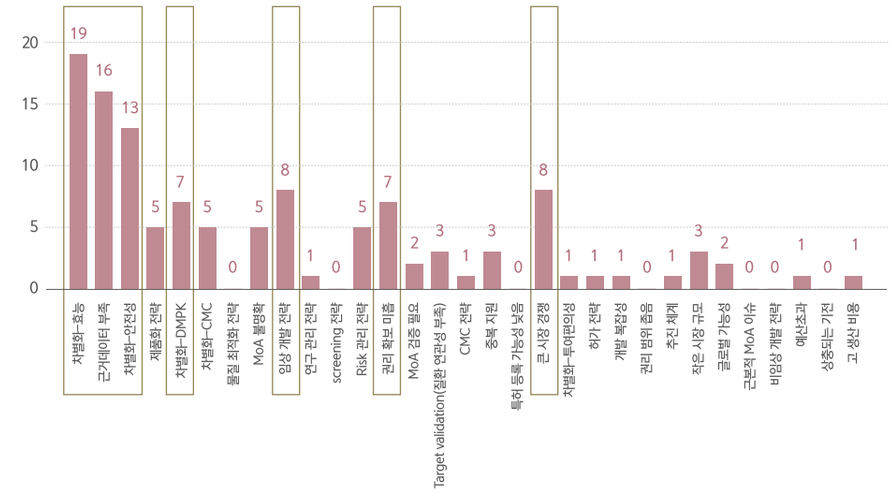
비임상 단계에서의 분석 결과를 보면 상위 7개 키워드는 순서대로 '차별화-효능', '근거데이터 부족', '차별화-안전성', '차별화-DMPK', '차별화-CMC', '제품화 전략', '임상개발 전략'으로 전체 선정과제를 분석한 결과와 순서 및 임상개발 전략을 제외하면 거의 동일하였다. 앞서 후보이전 단계와 비교하여도 '물질 최적화 전략' 대신 '임상개발 전략'이 포함된 것이 다른 점이었다. 이는 비임상 진입 단계에 있는 과제들은 이미 물질이 결정된 상태라고 판단되어 향후 진행될 임상개발에서의 전략 보유 여부가 더 중요한 것으로 해석 가능하다.

[그림 2-23] 비임상단계 과제들의 탈락요인 분석 결과



임상 단계의 분석 결과는 앞의 후보이전 및 비임상 단계와는 다른 양상으로 나타났다. 상위 7개 키워드는 순서대로 '차별화-효능', '근거데이터 부족', '차별화-안전성', '임상개발 전략', '큰 시장 경쟁', '차별화-DMPK', '권리 확보 미흡'으로 '큰 시장 경쟁'과 '권리 확보' 관련 키워드가 새롭게 등장하였다. '큰 시장 경쟁' 관련된 키워드는 과제에서 제시된 적응증의 경우 이미 경쟁이 포화되었거나 진입하더라도 높은 점유율 확보가 어려울 것으로 판단되어 해당 키워드로 분석된 것으로 보이며, '권리 확보 미흡'의 경우 전체 세계 시장을 타겟하지 못하고 일부 국가에 제한된 권리를 가지고 있거나, 임상단계임에도 아직까지 온전한 권리를 확보하지 못한 경우로 분석되었다.

[그림 2-24] 임상단계 과제들의 탈락요인 분석 결과



각 개발단계에서의 상위 탈락요인 키워드 분석결과를 [표 2-48]에 함께 표시하여 보면 모든 단계에서 가장 중요한 탈락요인으로 생각된 것은 효능 측면에서 차별화 가능성이었다. 이는 신약개발에 있어서 효능 측면의 차별화가 개발을 진행하는데 있어서 가장 중요함에도 불구하고 이를 확보하지 못한 채 개발을 진행하고자 하는 과제들이 많았다는 것으로 향후 신약개발을 고려하고 있다면 가장 먼저 추구해야 할 점으로 해석 가능하다. 안전성 측면의 차별화 가능성도 모든 개발단계별로 3위에 위치하여 효능과 더불어 안전성 측면의 unmet needs 해소도 과제 평가에 중요한 요소임을 알 수 있었다. 또한, 모든 개발단계에서 주요 탈락요인 2위에 위치한 근거데이터 부족은 말 그대로 과학적 근거에 기반한 MoA 제시, Assay 방법 설정, 물질 최적화, 동물모델 설정, 전략의 수립 등이 필수적임을 나타내는 결과로 판단된다. 이 외에도 임상개발 전략, 시장 경쟁 상황 등이 개발 후기로 접어들며 중요하게 생각되는 요인으로 분석됨으로써 개발단계에 적합한 전략을 수립하여 주요한 데이터를 쌓아 나아가는 것이 중요함을 시사하고 있다.

[표 2-48] 탈락요인 개발단계별 비교

순위	전체	후보이하	비임상	임상
1	차별화-효능	차별화-효능	차별화-효능	차별화-효능
2	근거데이터 부족	근거데이터 부족	근거데이터 부족	근거데이터 부족
3	차별화-안전성	차별화 - 안전성	차별화-안전성	차별화-안전성
4	제품화 전략	제품화 전략	차별화-DMPK	임상 개발 전략
5	차별화-DMPK	물질 최적화 전략	차별화-CMC	큰 시장 경쟁
6	차별화-CMC	차별화-DMPK	제품화 전략	차별화-DMPK
7	물질 최적화 전략	차별화-CMC	임상 개발 전략	권리확보 미흡

선정요인과 탈락요인을 비교해 보기 위해 전체 선정/탈락 과제의 주요 키워드를 [표 2-49]에 정리하였다. 선정 및 탈락요인에서 공통적으로 가장 중요한 요소는 효능 면에서의 경쟁력(또는 차별화 가능성)이었다. 이는 신약개발의 가장 중요한 요소가 효능 측면에서의 우수성이라는 결과로 해석 가능하다. 이 외에도 안전성, CMC 측면의 경쟁력이 선정과 탈락요인의 키워드로 공통적으로 확인되었다. 즉, 신약개발에서 가장 우선적으로 고려해야 하는 효능, 안전성 측면의 경쟁력을 확보해야 하며, 성공 가능성을 높이기 위해 기존의 경쟁 약물들과의 차별성을 확보해야 하는 신약개발의 특성이 선정/탈락요인에 고스란히 드러난 것으로 사료된다.

[표 2-49] 선정/탈락요인 비교

순위	선정요인	탈락요인
1	경쟁력-효능	차별화-효능
2	신규 기전	근거데이터 부족
3	신규 물질	차별화 - 안전성
4	신규 타겟	제품화 전략
5	경쟁력-안전성	차별화-DMPK
6	개발용이성	차별화-CMC
7	경쟁력-CMC	물질 최적화 전략

선정탈락요인 분석의 시사점

위 선정/탈락 요인의 분석결과는 사업단의 전체기간 동안에 접수된 과제들에 대해서 발표평가로부터 투자심의에 이르기까지의 과제선정 프로세스들의 결과로부터 도출된 내용들이다. 아마도 향후 국내의 신약개발자가 새로운 제안서를 작성하고 프로젝트를 추진할 때 유용한 참고가 되리라 여겨진다. 객관성과 공정성 있는 지원을 위해서 사업단은 다수 전문가들의 심도 깊은 검토와 프로젝트에 대한 깊은 이해가 기반이 되는 과제선정 프로세스를 유지하도록 노력하였다. 사업단의 과제선정 프로세스에 참여하는 평가위원 및 투자심의 위원은 분야별 전문성, 객관성, 그리고 공정성을 담보하기 위해서 국내의 경험이 풍부한 의약품 개발 전문가들로 구성되었다. 매 회의 발표평가에서는 산업계와 학계의 전문가는 물론이고 정부출연연구소와 병원의 임상관련 전문가가 모두 모여서 제안된 연구내용의 과학적 측면에 대한 검토를 수행하고 의견을 취합하였으며, 이어지는 투자심의에서는 지적재산권과 사업성에 대한 검토를 추가하여 지원대상 과제를 최종 선별하였다. 따라서 통계에 사용된 선정/탈락 결과들은 충분히 전문적이고 객관적인 평가에 기인한 것이며, 선정/탈락 요인들 역시 프로젝트를 검토한 평가위원들의 전문적인 견해로부터 도출된 것들임을 밝혀 둔다.

선정/탈락의 평가 과정에서 평가 및 투자심의 위원들은 제안자(주관기관)가 제시한 data만 검토하고 이에 근거한 판단을 내릴 수밖에 없다. 그렇기 때문에 과제의 선정을 위해서는 제시된 data가 우선 충분하고 투명해야 적합한 판단을 받을 수 있는 조건이 성립한다. 그러나 간혹 전체 평가과정을 통해 개발중인 물질의 지적재산권 보호 또는 상업화에 영향을 줄 수 있는 영업기밀과 개발정보 노출 우려를 이유로 하여 주관기관이 충분한 data를 제시하지 않고 지원하는 경우가 있었다. 과제선정을 위한 검토에 꼭 필요하다고 판단되는 자료의 제공 가능 범위가 평가에 참여한 전문가들과 주관기관 간에 차이를 보이게 되는데, 평가위원들이 자료부족으로 선정을 위한 검토와 판단을 할 수 없어서 해당과제

가 지원대상에서 제외되는 안타까운 상황으로 이어지기도 한다. 사업단으로서는 국민의 세금으로 구성된 연구비를 공정하게 집행하기 위해서는 기본 근거가 되는 평가위원들의 검토의견 없이 지원이 불가능하다. 평가를 위해서는 data의 공개가 불가피하므로 사업단은 주관기관에 제공하는 자료에 접근가능한 관계자를 최소화하고 평가에 참여하는 전문가들을 포함하여 모든 관계자들과 비밀유지계약을 통해 적극적으로 대비하였다.

사업단에 제시된 data는 사실에 근거한 자료로부터 확인될 수 있어야 하는데, 어떤 과제들은 일부의 data를 기반으로 지나친 확대 해석을 하거나 근거가 부족한 추정들로 계획서의 내용을 채우는 경우가 간혹 있었다. 사업단의 다단계 평가 프로세스를 통해 이런 부분들이 밝혀지고 평가에 불리하게 작용하기도 하는데, 오히려 부족한 부분을 명확히 하고 과제수행 계획에 보완사항으로 포함을 시키는 것이 적절했을 수 있겠다.

범부처신약개발사업단은 신약개발에 정부 지원금을 투자하는 재단법인이다. 이에 신약이라는 개념에 대해서 숙고를 해 볼 필요가 있다. 점점 더 신약이라는 개념이 복잡해지고 있기 때문이다. 바이오 부분에서는 투여의 편의성을 위한 신규 단백질의 개발도 존재할 수가 있다. 특히 규제 부분이 확립이 되어 있지 않거나 확립을 해 나가는 과정에 있는 신기술 분야와 융합기술 분야는 이에 어울리는 평가방식이 필요하게 된다. 기존의 평가 기준이 새로운 분야의 신약의 개념과 상충이 되거나 적용이 되지 않을 수가 있는가에 대한 논의가 있을 수가 있다. 특히 규제 기관에서 요구되는 기준이 아직 확립이 되어 있지 않거나, 준비되지 않았던 경우는 새로운 개발 과정의 기준을 동시에 확립을 시켜 나가는 과정이 필요하게 된다. 기존의 독성, 약동력학, CMC 등에 있어서도 기존의 방식이 아닌 새로운 개념의 자료를 요구하게 된다. 새로운 분야의 개척을 지원해야 한다는 관점과 기존 개발 관점에서의 시각을 모두 고려하는 평가 및 지원 방향이 이루어지도록 하는 데에 사업단 뿐 아니라 평가위원들과 투자심의위원들의 노력이 있었으며, 향후 이러한 노력이 지속되어 선도적인 연구개발이 이루어 질 수 있도록 도움이 되어야 한다.

사업단의 과제선정 프로세스에는 탈락한 과제에 대해서 평가위원들의 검토의견을 주관연구자에게 전달을 해주는 사후상담 절차가 있었는데, 주관연구기관과 책임자는 평가위원의 검토의견에 동의하지 않는 경우를 종종 볼 수 있었다. 그러나 평가위원들은 해당 개발프로젝트에 대한 이해관계가 없는 제3자로서 제시된 자료에 대한 객관적이고 전문적인 검토를 통해 지원여부에 대한 판단을 했다고 할 수 있다. 더군다나 중복이 없는 다수의 평가위원들과 여러 단계의 평가절차는 객관성을 충분한 객관성을 확보했다고 보인다. 예를 들어, 제안된 물질이 in vitro test에서 유효성과 연관된 affinity 또는 KD value가 보편적인 신약후보에 요구되는 기준보다 미흡하지만 체내 이용률이 높아 in vivo test에서 유효한 효능을 보였기 때문에 주관기관은 이 물질이 임상에서도 충분히 좋은 효과를 보일 수 있겠다고 주장하며 빠른 개발을 위해 임상시험 단계의 지원을 요청한 경우가 있었다. 이에 대해서 다수의 평가자들은 해당 후보물질이 개발 가능성이 없지는 않겠으나 현재의 물질은 유효용량이 수백 μM 수준으로 매우 높고, therapeutic window가 너무 좁게 형성되어 부작용을 극복하기가 수월하지 않을 것으로 예상하였다. 이전의 신약후보들 개발과정에서 축적된 많은 정보들은 affinity 또는 KD value가 낮은 물질이 부딪히게 될 수많은 어려움들을 보여주었다. 따라서 성급히 임상에 진입하는 것보다는 연구내용을 다시 계획하여 약물의 최적화 연구를 보다 심도 있게 선행하는 것이 실패확률을 줄일 수 있을 것이라는 의견들이었다. 이것은 신약개발에 대한 축적된 다수 전문가들의 경험과 신약개발 전체 단계를 고려한 입장에서의 의견이었다고 보인다. 이외에도 평가위원들의 종합 의견과 주관기관의 견해는 개발전략과 data의 해석 방법에서 비슷한 부분과 차이나는 부분들은 다양했다. 결과적으로 평가위원들은 주관기관의 제시내용으로는 과제의 성공가능성이 낮다고 판단을 하였기 때문에 사업단의 지원과제에서 제외하게 된 것이므로, 주관기관은 비록 해당 프로젝트에 대해서 연구비 지원을 받지는 못하였으나 개발경험이 많고 다양한 단계의 전문가 의견들을 자체적으로 고찰해보는 것이 향후의 개발을 위해 결코 손해는 아닐 것이다. 사업단에서도 탈락의견들에 대한 보완사항을 제시하여 재지원하는 것을 장려함으로써 완성도가 높은 개발계획의 수립과 프로젝트의 성공가능성을 높이고자 노력하였다.

사업단의 신약개발지원은 국내 혁신신약을 전세계 시장에 출시하는 글로벌 개발을 목표로 하였다. 신약개발의 late stage에 해당하는 임상3상을 주도하고 글로벌 개발을 완료하기에는 상당한 비용투자와 고도의 개발역량이 요구된다. 국내 제약기업들의 글로벌 개발은 해당 프로젝트를 글로벌 개발이 가능한 해외기업으로 기술 수출을 하여 진행하는 방식이 많이 사용된다. 물론 최근에는 국내 제약기업의 역량이 커져서 직접 임상 3상을 거쳐 FDA 또는 EMA의 허가를 득하는 방식의 진행도 늘어나고 있다. 또다른 경우로는 개발물질의 허가를 국내 또는 지역적으로 우선 취득하고 이후에 미국과 유럽 등의 규모가 큰 시장으로 진출을 이어가는 개발 전략도 있다. 이러한 방식은 국내 기업이 글로벌 진출을 위해서 신약개발 단계의 late stage까지 자체적인 역량과 경험을 확대하고 축적하는 데에 도움을 준다. 위식도역류증 치료에 새로운 개념을 도입한 혁신신약을 개발하는 국내의 기업들도 해외 기술이전이나 공동연구를 통한 글로벌 개발이 필요했다. 그러나 이미 기존 치료제로 시장을 장악하고 있는 해외의 글로벌 기업들은 자체적인 개발에 대한 부담으로 인하여 기술도입 또는 공동연구를 꺼리는 경향이 있었다. 이 경우에 주관기관은 기술이전 노력과 병행하여 국내 및 글로벌 권역별로 직접 개발을 진행하고 새로운 개념의 치료제를 출시하

여 기존의 시장을 점진적으로 잠식해 가려는 전략을 제안하였다. 이 추진방안에 대해서 다수의 평가위원들이 긍정적으로 평가를 하고 지원을 결정하였다. 결국 국내 허가를 받아 큰 매출을 올리면서 국가별 개별 진입이라는 전략의 글로벌 개발을 진행하는 성공사례가 되었다.

6.3. 성공/실패 통계

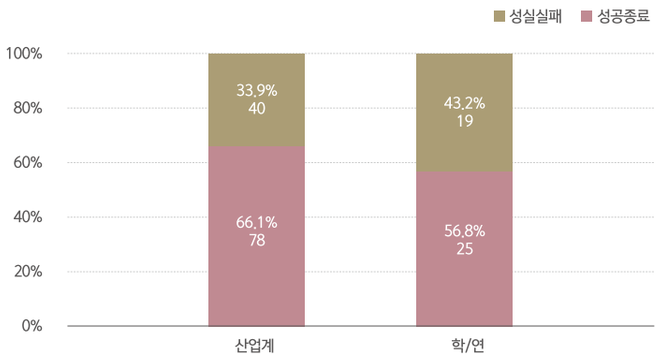
분석 대상

성공/실패 통계 분석은 투자심의위원회에서 선정되었던 165개 과제 중 협약을 마치고 범부처전주기신약개발사업으로 진행된 162개 과제를 대상으로 진행하였다.

과제 수행 결과(성공/실패) 통계

162개 과제 수행 결과의 성공판정/실패판정 비율을 보면 성공판정을 받은 과제가 103개, 성실실패 판정을 받은 과제가 59개로 최종 63.6%의 성공률을 확인할 수 있었다. 이는 다른 국가연구개발사업과 비교하면 매우 낮은 성공률이지만 개발 진행의 관점에서 다음 단계로 개발이 진행될 수 있는지의 여부를 최우선으로 판단하는 범부처전주기신약개발사업의 특성을 고려하면 낮은 수치라고만 말할 수는 없을 것이다.

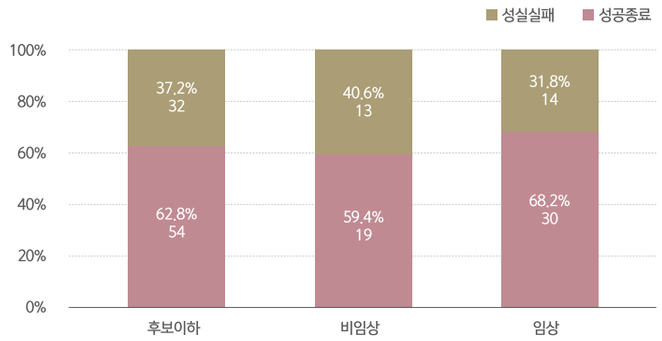
[그림 2-25] 주관기관 유형별 과제의 성공/실패율 통계



162개 과제를 대상으로 과제 수행 결과의 성공판정/실패판정 비율을 주관기관 유형별, 개발 단계별로 나누어 살펴 보았다. 주관기관 유형을 크게 산업계, 학교/병원/정출연으로 나누어 살펴보면 산업계(66.1%)에 비해서 학교/병원/정출연의 과제 성공률(56.8%)이 조금 낮은 것을 확인하였다. 이는 비교적 초기단계이며, novel target, 신규기전의 개발과제가 많았던 학교/병원/정출연 과제의 특성이 반영된 결과로 보인다.

개발단계별 과제 성공률을 후보이전, 비임상, 임상단계로 나누어 살펴보면 후보이전(62.8%), 비임상 단계(59.4%)에 비해서 임상단계 과제의 성공률(68.2%)이 훨씬 높은 것을 확인할 수 있었다. 이는 개발단계의 진행에 따라 신약개발 성공률이 증가하는 특성이 동일하게 재현된 결과로 보인다.

[그림 2-26] 개발 단계별 과제의 성공/실패율 통계



6.4. 성공/실패 사유 분석

분석 방법

성공/실패 사유 분석은 범부처전주기신약개발사업으로 진행된 162개 과제를 대상으로 진행하였다. 과제의 최종평가에서 도출된 외부평가위원의 평가의견과 투자심의위원회에서 제시된 의견에서 주요 사유에 해당하는 키워드를 추출하였고, 하나의 과제에 여러 가지의 키워드가 있을 경우에는 이를 중복으로 세는 방식으로 키워드별 빈도를 측정하였다. 성공과제의 경우 대부분의 평가의견 및 투자심의위원회 의견이 목표로 삼았던 연구를 성공적으로 수행하여 목표를 달성하였다는 의견으로 달리 분석을 할 수 있는 방법이 없어 제외하였으며, 성실실패 판정을 받은 59개 과제를 대상으로 키워드를 추출하여 중복으로 세는 방식으로 빈도를 측정하여 분석하였다.

[표 2-50] 실패사유 분석 결과

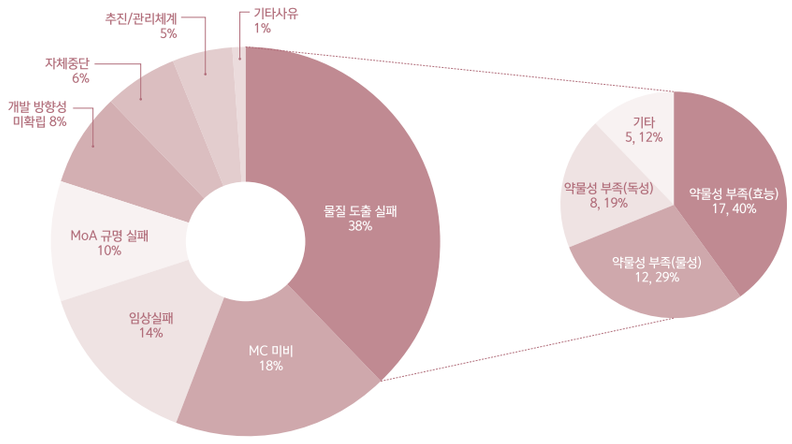
실패사유	건수	비율
물질도출실패	36	37.9%
CMC미비	17	17.9%
임상실패	13	13.7%
MoA규명실패	9	9.5%

실패사유	건수	비율
개발 방향성 미확립	8	8.4%
자체중단	6	6.3%
추진/관리체계	5	5.3%
기타사유	1	1.1%

과제 실패 사유를 분석해 보면 [표 2-50]에 보이는 바와 같이 물질도출 실패가 40% 정도의 비중을 지니는 주요한 사유임을 확인할 수 있었다. 이는 과제 제안 시점에 설정된 TPP에 따라 개발을 진행하였으나 이를 충족하는 물질 도출에 실패한 것을 나타낸다. 이어 개발 방향성 미확립(12%), CMC 미비(12%), 임상실패(10%), 자체중단(9%) 등이 주요 과제 실패 사유로 분석되었다. '개발 방향성 미확립'의 경우, 실제 과제의 시작 시점에 계획된 연구항목들을 진행하는 과정에서 다양한 이유로 과제의 방향성이 흔들리는 일이 빈번하여 최종적으로는 과제의 방향성을 잃어버리고 목표달성에 실패하는 경우로, 이는 주로 개발의 측면보다는 과학적 사실 발견 측면에 중심을 두고 진행하는 과제에서 많이 발생하는 실패사유로 분석되었다.

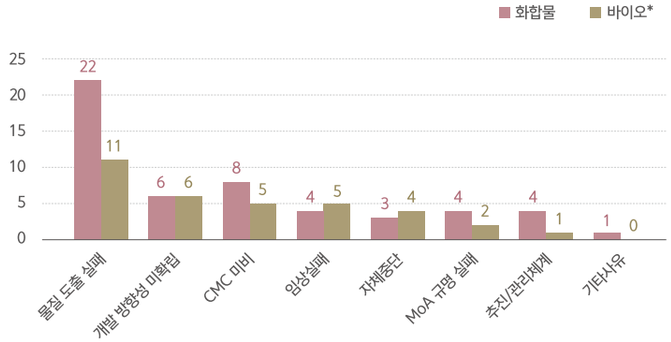
이 중 가장 많은 사유로 꼽히는 '물질도출실패' 키워드의 경우 세부 분석을 통해 어떤 측면에서 물질도출에 실패하는 것인지를 확인해 보았다. [그림 2-27]의 오른쪽 세부 분석 그래프에서 보이는 바와 같이 효능 측면의 약물성이 부족한 경우가 37%, 물성 측면에서 약물성이 부족한 경우가 30%, 독성으로 인해 약물로 개발이 불가능한 경우가 18%의 비율로 대부분의 경우 효능이나 물성의 부족으로 인해 약물도출이 실패된 것을 확인할 수 있었다.

[그림 2-27] 수행과제 실패사유 분석 결과



이어서 물질 유형을 소분자화합물과 바이오 물질로 나누어서 각각의 실패사유를 분석하여 [그림 2-28]에 나타내었다. 천연물이나 바이오 물질 중 유전자 치료제(DNA, RNA, PNA, 바이러스, 세포), EV 또는 exosome, cell wall 등은 제외하고 small molecule이나 단백질, 항체, 펩타이드만을 대상으로 분석을 진행하였다. 물질 유형에 상관없이 가장 많은 사유로 분석된 것은 전체 분석과 마찬가지로 물질도출실패 키워드였다. 이어서 나타난 실패사유는 화합물의 경우 '임상실패', 'CMC 미비', 'MoA 규명 실패', '자체중단', '추진/관리체계 미흡' 등이었으며, 바이오 물질의 경우 'CMC 미비', 'MoA 규명 실패', '임상실패', '개발 방향성 미확립', '자체중단' 등의 순으로 분석되었다.

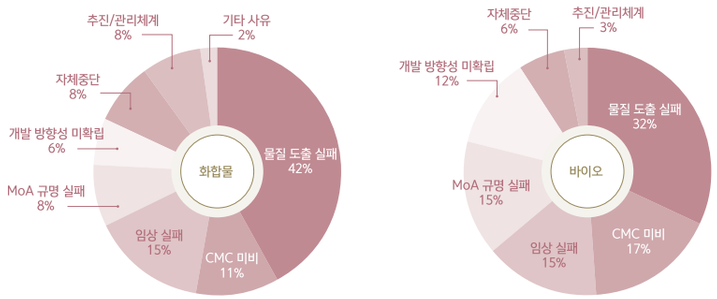
[그림 2-28] 물질 유형별 과제의 실패사유 분석 결과(화합물 vs. 바이오)



※ 바이오* 물질은 항체, 단백질, 펩타이드를 포함하였으며, 유전자 치료제(DNA, RNA, PNA, 바이러스, 세포), EV, cell wall 등은 제외하고 분석함

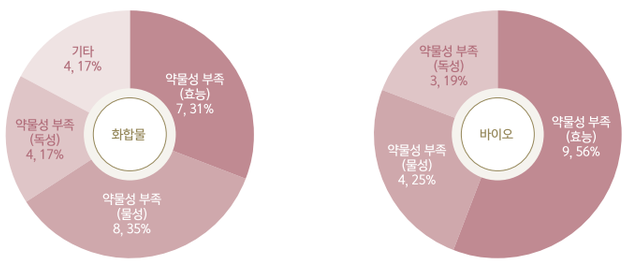
물질 유형별 과제 실패사유를 비교해 보기 위해 각 물질 유형별 실패사유의 비중을 화합물과 바이오 물질로 나누어서 [그림 2-29]에 나타내었다. 주 사유인 물질도출실패의 경우 화합물이 42%로 바이오 물질의 32%보다 높은 것을 확인할 수 있었는데, 이는 화합물의 특성상 유효물질이나 선도물질이 도출되었어도 TPP에 맞는 효력 및 물성을 갖추기 위해 최적화 단계가 필수적이나 바이오물질의 경우 유효물질 혹은 선도물질이 바로 최종 후보물질인 경우가 많았기 때문으로 분석된다. 물질 유형별 차이를 보이는 또 다른 요인으로는 'MoA 규명 실패'를 들 수 있다. 화합물의 경우 대부분 타겟을 정해 놓은 후 개발이 진행되는 경우가 많아서 MoA 규명 실패의 비중이 8%에 그친 반면, 바이오 물질의 경우 타겟이 정해져 있는 경우에도 나타나는 효력과 관련된 MoA 규명 실패가 15% 정도로 높은 비중을 차지하고 있다. '추진/관리체계 미흡'의 경우도 화합물에서는 8% 정도로 비중이 높은 반면, 바이오 물질 과제에서는 3%로 낮았다. 이는 화합물의 경우 원하는 약물성을 맞추는 과정에서 다른 약물성이 부족해지는 등 개발과정에서 방향성이 흔들린 경우가 반영된 것으로 해석 가능하다.

[그림 2-29] 물질 유형별 과제 실패 사유 비교



'물질도출실패' 키워드를 물질 유형별로 세부 분석을 통해 어떤 측면에서 물질 도출에 실패하는 것인지를 확인해 보면 화합물의 경우 효능이나 물성 측면의 약물성 부족이 비슷한 정도로 전체 과제의 분석결과와 유사함을 알 수 있었으나 바이오 물질의 경우 효능 측면의 약물성 부족이 56%로 대부분의 사유임을 확인할 수 있었다.

[그림 2-30] 물질 유형에 따른 물질 도출 실패 사유의 비교



실패사유 분석의 시사점

사업단의 지원과제에 선정된 프로젝트들이 최종평가에서 실패로 판정되는 경우에 가장 다수의 이유로 집계된 것은 물질도출의 실패였다. 신약개발의 측면에서 물질도출을 보는 관점은 새로운 물질 또는 기전 등의 신규발견에 중점을 두는 관점과 물질개발의 가능성이나 용이성에 중점을 두는 관점이 있겠다. 신규발견의 관점에서 물질도출은 주로 유효성에 대한 과학적 근거의 제시에 중점을 두고 물질개발 관점에서는 의약품개발 인허가에 적절한 물질의 안전성과 안정성 자료확보에 중점을 둔다. 실패로 판정 받은 과제들 중에는 두 관점의 원활한 연계가 부족하여 좋은 성과를 내지 못한 경우들이 있다. 이들 관점에서의 자료 생성과 수집 과정은 서로 조금씩 차이를 보이지만 모두 심오한 학문에 기반하고 있음은 당연하며 신약개발을 위해서는 두 관점 모두에서의 연구자료 확보가 필요하다. 이 두 관점은 일반적으로 개발이 진행되는 단계에 따라서 그 중심을 이동하게 된다. 그 단계는 신약개발 과정에서 죽음의 계곡으로 표현되기도 하는 지점으로 특히 연구기관의 발견이 개발단계로 접어들면서 그 차이와 깊이를 드러낸다. 좋은 표현은 아니나, 흔히 논문용 또는 규제기관 제출용 data라는 식으로 아쉬움을 나타낸다. MOA 근거 확보와 유효성 확인 등의 신규발견과 신규물질 도출과정은 주로 주관기관의 내부나 학교에서 이루지고 물질을 다듬거나 의약품으로의 특성을 개발의 과정은 infra structure문제로 용역을 통한 외부에서 이루어지는 경우가 많다. 초기단계 연구자들이 개발단계의 data를 확보하는 과정에서 겪는 어려움에 대해서 평가위원들은 개발경험의 부재라고 평가의견을 주는 경우가 있다. 이는 개발단계의 진척에 따라 필요로 하는 관점과 역량은 변화하는데 해당 프로젝트는 이 부분에서의 연계가 아쉬웠고, 그 결과로 해당 개발단계에 적절한 물질도출이라고 할 만큼의 핵심적인 자료와 가능성 확보가 부족했다는 의미라고 보인다. [표 2-3]에서 [표 2-7]에 이르는 평가 지표, BRIDGE 프로그램, LAB2IND등은 이러한 문제들의 해결을 위해 사업단이 고민하고 노력한 내용들이며 향후 지속적인 노력이 요구되는 분야이다.

신약개발에 있어서 바이오 신약들은 CMC(chemistry, manufacturing, and control)로 표현되는 물질의 항상성 유지의 어려움이 합성의약보다 큰 부분을 차지한다. 이는 비임상 자료와 임상의 자료가 신뢰성을 갖기 위해서는 각 단계마다 사용되는 물질이 일정한 성질을 유지하는 것이 필요하며, 바이오 물질의 경우에는 특정되고 조절되어야 하는 물질의 특성이 합성의약에 비해 복잡하거나 많기 때문이다. 개발 후보가 도출되었다고 해도 해당물질의 CMC를 뒷받침하는 data와 제조를 위한 역량이 갖춰져야 하는 과제가 기다리고 있다. 합성의약의 경우는 비교적 단순화된 화합물이므로 물질의 항상성에서 기인하는 불일치가 상대적으로 적게 발생한다. 신약개발을 위해서 규제 기관에서도 물질의 기준 및 시험법에 대한 가이드를 마련해 놓고 있는데, 이 규정에 근거하여 자료를 확보할 수 있어야 지속적인 개발이 가능하다. 사업단의 바이오 신약개발 과제들 중에는 이 CMC 자료의 미충족으로 인해 실패 판정을 받는 사례가 비교적 높았다. 합성의약 과제들 중에서도 단순한 합성의약이 아닌 복잡한 물질(고분자 또는 새로운 개념의 나노 제형 등)인 경우는 제조에 필요한 CMC 자료의 미충족으로 실패를 하는 사례들이 나타났다. 개발하려는 물질이 융합화합물이나 ADC, 이중항체, 고분자, 유전자치료제 그리고 새로운 제형의 물질 등 간단한 형태의 저분자화합물이 아닌 복잡하고 새로운 형식의 물질일수록 CMC의 어려움이 커지고 규제 기관의 요구수준도 높아지게 된다. 이런 물질들의 CMC를 지원할 수 있는 국내의 infra structure는 부족한 수준이라 해외의 기관을 활용하는 사례가 늘어나고 있다. 사업단에서는 물질의 형식과 개발단계에 따라

서 CMC가 개발전략상에 고려해야 할 중요한 요인임을 협약단계에서부터 강조하고, 관련 전문가의 연계와 국내외 개발역량이 있는 기관들의 정보를 주관기관에 제공하여 CMC에서 기인하는 실패요인을 줄이고자 노력하였다.

사업단의 과제들 중에서 실패로 판정된 임상과제들의 주요 원인이 물질에서 기인한 것으로만 생각하기 쉽다. 해당물질이 임상시험에서 충분한 효과를 보이지 못했거나 독성과 같은 이슈가 확인되어서 실패했다고 생각하는 것이다. 그러나 사업단 과제의 사례들을 들여다보면 다수가 판단을 할 수 있는 결과를 확인하지 못하고 아쉽게 목표 마일스톤에 도달하지 못하여 실패판정을 받았다. 다시 말해서 다수의 실패판정 이유는 임상시험을 완료하여 확보할 수 있는 Benefit/Risk 결과에 의한 것보다는 계획된 임상시험이 기간 내에 완료되지 못하고 다음단계 진입에 대한 판단근거를 제시하지 못했기 때문이다. 임상시험이 지연되는 이유는 대부분 정교하지 못한 임상디자인으로 인해서 임상대상자가 모집이 원활하지 못했기 때문이다. 임상시험 디자인은 결과에 대한 통계적 유효성 확보의 측면은 물론이고 대상질환, 대상자, 수행지역 그리고 임상기관의 역량 등을 포함한 원활한 수행 가능성도 충분히 고려되어야 한다. 임상단계에는 일반적으로 투자되는 자산이 커지는 만큼 실패에 따르는 영향도 크다. 임상시험 디자인은 개발물질에 대한 유리한 Benefit/Risk 판단근거 확보방안이면서 소요되는 비용과 기간을 결정하므로 전략적이고 면밀하게 검토되어야 한다. 사업단에서는 비임상 및 임상진행 단계를 수행하는 주관기관이 신약개발과 해당질환의 임상전문가들로부터 자문을 받을 수 있도록 ACT program을 운용하고 임상수행 전략수립을 지원하였다.

선도물질 발굴부터 임상2상까지 : 텔라세벡(Q203) 개발 과정과 시사점

(주)큐리언트 I 남기연

호흡기를 통해 공기 중으로 전염되는 결핵(Tuberculosis)은 전 세계적으로 약 20억명이 감염되어 있는 세균성 질환이며, 매해 약 140만명을 사망으로 이르게 하는 무서운 질병이다. 결핵은 지난 2,000년 이상 인류의 역사와 같이 한다고 할 만큼 오랫동안 지속적으로 발병해 왔으며 우리 주변에서도 심심치 않게 환자가 생겼다는 소식을 듣기도 하지만, 사람들은 크게 개의치 않는 것 또한 사실이다. 비슷하게 공기 중으로 전염되는 Covid-19 pandemic으로 인해 전 세계 사회/경제가 마비되는 것을 볼 때, 우리가 결핵을 대하는 자세는 사뭇 놀랍기도 하다. 결핵에 대한 이런 '의연함'은 어디에서 나오는 것일까? 많은 사람들은 결핵은 감염이 되도 치료가 되는 질병으로 알고 있는 것이 의연함의 원인일 것이라 생각된다. 현실적으로 생각해 봤을 때 50% 맞는 생각이다.

일반적으로 결핵에 걸리면 아이소니아지드(isoniazid)와 리팜피신(rifampicin)이 포함된 3-4종의 항생제를 병용 투여 받게 되고 6개월에서 9개월간 꾸준히 복용하면 완치된다. 그러나 운 없게 이미 표준치료법에 내성이 생긴 다제내성결핵(multi-drug resistant tuberculosis)에 걸리게 되면 표준 치료법은 무용지물이 된다. 전세계 결핵 환자의 약 4% 정도가 다제내성결핵에 감염되는 것으로 알려져 있으니 그 비율이 낮지는 않다. 다제내성결핵의 경우 5-6가지 이상의 주사제를 포함한 항생제를 18-24개월간 투여 받아야 하고 완치율도 일반 결핵에 비해 훨씬 낮은 것도 문제지만, 결핵으로 진단을 받은 후에 감염된 균이 일반 결핵인지 다제내성결핵인지 확진하는 약제 감수성 검사 시간이 2-3달이 족히 걸린다는 것이다. 즉, 2-3달 동안 일반 결핵 표준치료법을 받고 있다가 다제내성결핵 감염으로 판명될 경우 조기 치료시기를 놓쳐 이미 병세가 악화될 수도 있다. 현재는 리팜피신에 대한 내성 여부만을 분리된 결핵균의 유전자 검사를 통해 알아보는 것이 최선의 선택이다.

대한민국과 같이 의료 시스템이 잘 갖춰져 있는 나라에서는 국가관리 질병인 결핵 감염 시 적절한 치료가 될 수 있도록 추적 관리 시스템을 통해 환자의 복약지도를 하고 있어 항생제 내성의 발생 빈도가 낮은 편이나, 결핵이 만연해 있는 저개발 국가에서는 일반 결핵에 감염되었더라도 항생제를 6-9개월간 꾸준히 복용하는 것이 쉬운 일이 아니다. 일반 결핵 감염 후 낮은 항생제 복약 순응도로 인해 내성 결핵으로 악화될 가능성이 높아지는 것이다.

그래서 결핵이 치료가 되는 감염병이라는 인식은 50%만 맞는 얘기인 것이다. 결핵을 전 세계에서 실질적으로 치료 및 관리 가능한 질병으로 만들기 위해서는 결핵 치료제 개발사는 아래 두 가지 조건을 충족시켜야 한다.

1) 결핵 확진 시, 감염된 결핵균의 약제 내성 여부와 관계없이, 즉 약제 감수성 검사 없이 투약해도 어떤 결핵에서도 효과가 있는 약
2) 치료 기간을 최대한 단축하여 저개발 국가에서의 복약 순응도를 높일 수 있는 약

전세계 결핵 치료제 개발 기관들은 이러한 조건을 충족시킬 수 있는 꿈의 병용 처방법, 즉 'Universal Regimen'을 구성하기 위해 노력해 왔다.

텔라세벡(Telacebec)은 이 두 가지 조건을 모두 충족시켜 universal regimen을 구성할 수 있는 약으로 개발되었다. 텔라세벡은 결핵균의 에너지 대사 과정 중 전자전달계 내 싸이토크롬 bc1 복합체(cytochrome

bc1 complex)를 저해하는 항생제로 최초로 시도되는 작용기전을 가져 기존의 어떤 항생제 내성과도 관계없이 효과적으로 결핵균을 사멸할 수 있다. 또한, 결핵균의 에너지 생성을 저해함으로써 분열하지 않는 결핵균도 사멸되어 전체 치료기간을 단축시킬 수 있다. 또한 복약 순응도를 높일 수 있도록 하루 한번 복용하는 약동력학적 특징을 가지고 있으며, 다른 항생제들과 병용 처방되는 만큼, 약물 상호작용을 최소화하였다. 대부분의 약물이 parent form으로 배설될 만큼 대사율이 낮은 것도 다른 약의 영향을 안 받는 원인이기도 하다. 또한 저개발 국가에도 판매되기 위해 낮은 제조원가를 확보한 것도 강점 중 하나이다. 이와 같이 텔라세벡 개발 과정 중에서 계획했던 Target Product Profile을 하나씩 달성해 가고 있다.

Telacebec Target Product Profile

Goal	Essential part of universal combination regimen that works for all tuberculosis patients regardless of drug susceptibility status
Target population	Primary : Drug resistant tuberculosis patients Secondary : All tuberculosis patients
Mechanism of Action	Novel MoA that never been used to target Mycobacterium tuberculosis
Activity	Equally active on all M. tuberculosis strains regardless of drug susceptibility status
Clinical efficacy	Must show efficacy as a monotherapy Synergy or additive effect with other novel anti-TB drugs
DMPK	Once a day or less frequent dosing regimen possible
DDI	Low DDI potential, particularly with other novel anti-TB drugs and anti-HIV drugs
Toxicology	No added cardiovascular risk to other novel anti-TB drugs
CMC	Low cost of good for final image

텔라세벡을 개발하는 과정에는 여러 가지 어려움이 있었다. 텔라세벡의 선도물질은 한국파스퇴르연구소에서 Phenomic ScreenTM이라고 하는 high content screening(HCS) 기술을 통해 약 20만 개의 화합물을 스크리닝한 결과 발견되었다. HCS의 장점은 생리적 현상과 가장 가까운 end point, 즉 대식세포 내외에서의 결핵균의 사멸을 직접 관찰하여 화합물을 선별한 만큼, 실질적 효능이 있는 선도물질이 나올 가능성이 높지만, 물질의 작용 기전을 모르는 것이 가장 큰 난관이었다. 결국 선도물질에서 텔라세벡이 나오기까지의 최적화 과정은 정확한 타겟을 모른 상태에서 진행되었다. 신약으로서는 큰 리스트를 가지고 프로그램이 진행된 것이다.

텔라세벡을 후보물질로 선정할 즈음, 글로벌제약사인 노바티스사의 열대병연구소에서 텔라세벡과 유사한 시리즈의 화합물을 개발하고 있다는 소식을 접하였고, 다행히 우리의 연구 진도와 특허 출원이 빨라 노바티스는 자체 프로그램을 중단하고 큐리언트와 협력하기로 하였다. 당시 노바티스 열대병연구소가 앞서 있었던 부분은 자체 개발한 화합물에 대한 내성 균주를 유도해 가지고 있었다는 것이다. 노바티스와의 협력을 통해 텔라세벡을 노바티스의 내성 균주에 테스트할 수 있었고, 동일 타겟임을 확인할 수 있었다. 즉, 텔라세벡의 타겟이 싸이토크롬 bc1 복합체 중 b 단위체인 QcrB라는 것을 밝혀낸 것이다. 큐리언트, 한국파스퇴르연구소, 노바티스 세 기관의 공동연구를 통해 텔라세벡의 개발과 작용기전을 밝혀낸 논문을 Nature Medicine지에 발표하게 되었다. 같은 계열의 화합물을 개발하는 경쟁 관계에서 공동 논문을 발표하는 협력관계로 돌아서는 좋은 사례를 만들었다고 평가할 수 있다.

텔라세벡의 임상1상 개발이 미국에서 진행되고 있을 즈음, 임상2상을 어디에서 진행해야 할지가 가장 큰 숙제였다. 미국 내에서는 확보할 수 있는 결핵 환자가 매우 한정적이라(따라서 희귀의약품 및 Priority Review Voucher에 해당되기도 하지만) 미국 외의 지역에서 임상2상을 진행해야 하는 상황이었다. 즉, 마땅히 환자를 확보해 임상2상을 진행할 수 있는 루트를 찾는 것이 쉽지 않았다. 결핵도 많이 발생하지만 첫 효능 평가인 만큼, 의료 기반 시설이 잘 갖춰진 환경이 필요했던 것이다. 한국의 결핵 발병률이 OECD 국가 중 가장 높은 만큼, 의료 환경이 좋은 한국 내에서의 임상2상을 고려해 보기도 하였으나, 국내에서는 좋은 결핵 관리 시스템으로 인해 오히려 신약 임상에 참여하고자 하는 환자를 찾기가 더 힘들다는 전문의들의 의견을 들을 수 있었다. 국제 결핵 치료제 및 백신 개발 연구자 사회에 나선지 얼마 되지 않는 큐리언트로서는 결핵 임상의 실질적 수행에 정보들이 매우 부족한 상황이었다. 뒤돌아봤을 때, 당시 가장 잘 한 일은 국제 결핵 사회에 첫 선을 보인 큐리언트이지만 우리의 소통 방법은 직설적이고, 우리의 당시 개발 전략 및 목표를 숨기려 하지 않았다는 것이다. 이러한 직설적인 소통을 통해 유럽 및 미국 결핵 치료제 임상 연구자들과의 신뢰를 쌓을 수 있었고, 1상 진행 중, 남아프리카공화국에서 진행된 결핵 치료제 개발 회의에 초청받아 현지 opinion leader들과 교류하며, 남아프리카공화국에서의 임상2상 진행 가능성을 보게 되었다. First-in-class 결핵 치료제 임상2상의 대가인 안드레아스 디아콘 박사와 로드니 도슨 박사도 만나 남아프리카공화국의 결핵 임상시험 기반 시설 및 경험에 대한 설명을 듣고 임상2상 계획을 할 수 있었다. 막상 임상2상 오퍼레

이션에 진입하면서는 임상 사이트 principle investigator들이나 CRO 이외에도 현지에서 회사를 대변하고 임상 기관들과 직접 협력할 수 있는 직원이 필요하다. 남아프리카공화국까지 가는데 비행 시간만 20시간 이상 걸리는 것을 감안할 때, 쉽지 않은 일이었다. 큐리언트가 국제 사회에서 쌓은 신뢰 관계를 통해 현지에서 결핵 임상을 다수 참여한 medical monitor와 project manager를 채용할 수 있었고, 이분들이 현지 오퍼레이션을 전담하여 성공적인 임상 수행에 큰 힘이 되었다.

많은 비즈니스가 그렇듯, 신약개발 사업에서도 가장 중요한 것은 motivation, 즉 동기부여라고 생각된다. 우리가 같이 일하는 파트너들에게 우리의 비전을 정확하게 전달하려 노력하고, 성공 가능성이 높고 사회 기여도가 높은 신약개발에 같이하자는 설득이 가장 큰 동기부여가 되고, 내부 직원들에게도 국내에서 흔치 않은 first-in-class 신약개발을 주도한다는 자부심과 결핵이라는 난치병에 대한 치료제를 개발한다는 자긍심이 가장 큰 동기부여가 된다고 생각된다. 결핵치료제인 텔라세벡을 선도물질 발굴부터 임상2상까지 진행해 오면서, 이러한 동기부여의 중요성을 새삼 느끼게 된다. 내가 느끼는 만큼 다른 사람도 느낄 수 있도록 직설적인 소통은 동기부여에 좋은 방법이라 생각된다. 신약개발은 환자를 위한 일이라는 것에 동기부여가 되는 사람들이 아직도 많이 있다는 것에 위안을 받는다. 신약개발에 종사하면서, 이 분야가 과하게 상업화되는 과정을 지켜보면서, 현대 신약개발이 처음 시작될 때 쯤 George W. Merck가 1950년 연설한 내용이 상기된다.

"We try to remember that medicine is for the patient. We try never to forget that medicine is for the people. It is not for the profits. The profits follow, and if we have remembered that, they have never failed to appear. The better we have remembered it, the larger they have been."

"우리는 신약이 환자를 위한 것이라는 것을 기억하려 해야 합니다. 신약이 사람을 위한 것이라는 것을 잊으면 안 됩니다. 신약은 이윤을 목적으로 하는 것이 아닙니다. 이윤은 따라오는 것입니다. 우리가 이 점을 잊지 않는다면 신약은 계속 나올 것이고, 그에 따른 이윤도 극대화 될 것입니다."

류마티스 관절염 치료제 후보물질 SKI-O-703의 개발

(주)오스코텍 I 김중호

1. 과제의 개요

1) 류마티스 관절염 목표 환자군

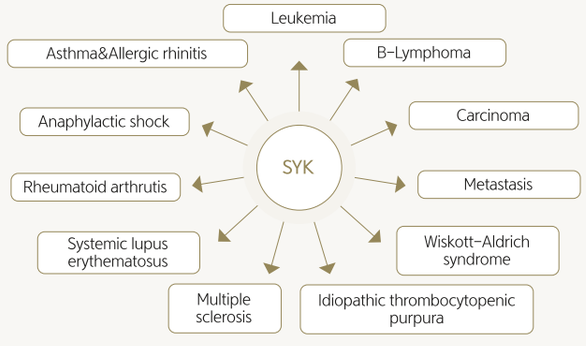
- 류마티스 관절염은 발병원인이 정확히 알려져 있지 않으며, 자가면역 질환의 하나로 관절 조직에 면역세포와 활막세포들의 증식 및 활성 유도가 특징임.
- Spleen tyrosine kinase(SYK)는 다양한 면역세포의 활성 시 신호를 전달하는 비 수용체 tyrosine kinase로 knock-out mouse 등 다양한 연구 결과에서 류마티스 관절염을 포함하는 자가면역질환의 치료제 개발을 위한 중요한 타겟으로 설명하고 있음.
- 발병원인이 알려져 있지 않은 류마티스 관절염의 치료는 Disease-modifying antirheumatic drugs(DMARDs)와 biological drug과의 병용투여 시 임상 치료 효능을 기대하기 용이함.
- Methotrexate(MTX)는 1stlinetherapy의 gold standard로 GI, hematologic, hepatic, pulmonary, neoplasia, accelerated nodulosis and vasculitis, infections 및 reproductive issues 등 다양한 adverse events에도 불구하고 잘 정립되어 타 약물과 combination therapy를 위한 anchor drug으로 적절히 사용되고 있음.
- Biologics drug으로 anti-TNF(Etanercept, Infliximab, Adalimumab)와 Rituximab(anti-CD20), Abatacept(anti-CTLA-4) 등이 질환의 정도에 따라 단일요법 및 csDMARDs와 병용요법으로 투여됨.
- 대표적인 합성신약으로 Fostamatinib(SYKi)과 Tofacitinib(JAKi)은 임상시험에서 1stline치료제뿐만 아니라 MTX 및 biologic drug failure 환자에 대한 2ndline및 3rdline치료제로의 효능을 확인하여 anchor drug으로서의 개발 가능성을 확인함.
- 따라서 본 후보물질의 류마티스 관절염 치료제로의 목표 환자군은 다음과 같음.
  - 류마티스 관절염 치료제 시장은 first line 치료제의 비반응성 환자군이 큰 marketing group으로 자리잡고 있으며, 효능과 안전성에서 MTX를 대체할 수 있는 anchor drug의 필요성이 큼.
  - Kinase inhibitor로서 최초의 합성 신약인 Tofacitinib은 T cell을 target으로 하는 면역억제에 따른 부작용으로 biologic DMARDs

및 cyclosporin과 azathioprine 같은 immunosuppressants와의 combination therapy의 제한으로 anchor drug으로서 부적합함.

- 본 과제의 후보물질은 T cell을 제외한 다양한 면역세포, 특히 B cell의 활성을 선택적으로 억제하며, Tofacitinib과는 다른 mechanism을 통한 면역억제효능으로 anchor drug으로써 개발 가능성이 있음.
- 따라서 DMARDs 및 biologic drug 비반응성 환자군에 대한 monotherapy 및 병용투여로의 second line 치료제 개발 가능성을 확인한 이후 first line 치료제로의 개발 가능성을 확인하고자 함.
- 본 과제의 후보물질에 대한 환자군은 1st line치료제 및 anchor drug으로서의 2nd, 3rd line치료제임.

2) 다른 질환 치료제로의 목표 환자군

- SYK는 작용기전 상 류마티스 관절염 외에도 천식, 알러지성 비염, 림프종, 백혈병, 상피성 암종, 기능성위장장애, 특발성 혈소판감소 자색반증, 비스코트-알드리히 증후군, 전신성 루푸스, 다발성 경화증, 과민성 쇼크, 골다공증 등 광범위한 자가면역질환과 관련되어 있음.
- SYK 억제제인 fostamatinib은 off-target인 KDR 억제에 의한 hypertension 발생으로 투여 용량 제한으로 류마티스 관절염 치료제로 개발을 포기였으나, 천식, 알러지, 쇼그렌 증후군 및 염증성 신장질환 치료제로 개발 중에 있으며, 2018년 면역 혈소판 감소증에 대한 치료제로 US FDA의 승인을 얻음.
- 따라서 본 과제의 후보물질은 수행 시 얻어지는 결과를 활용하여 다양한 자가면역 질환의 치료제 개발연구에 적용될 수 있음.



2. TPP

- First line으로 사용되는 MTX는 비 반응성 환자의 발생 및 다양한 부작용이 보고되어 있음.
- Second line으로 사용되는 biologics는 환자특이성으로 인한 비 반응성 환자의 발생, 투여경로의 제한성(IV, SC), 높은 치료비용, 부작용(감염위험성, malignancies, congestive heart failure) 등의 문제로 인하여 대체가능한 경구용 small molecule drug에 대한 시장의 needs가 여전히 높은 상황임.
- Small molecule drug으로는 T cell의 활성을 조절하는 JAKs 억제제가 사용되고 있음. JAK1/3 억제제인 Xeljanz와 JAK1/2 억제제인 baricitinib 모두 serious infection의 부작용을 보여 투여의 제약을 받고 있음. 이것은 JAK 억제에 의한 T cell의 활성 조절로 target-induced adverse events로 판단되고 있어 부작용이 적은 새로운 약리기전의 신약에 대한 시장의 요구가 큼.
- 자가면역질환인 류마티스 관절염에서 T cell 이외의 면역억제를 위한 therapeutic target으로는 SYK와 BTK가 알려져 있음.
- 따라서 류마티스 관절염 치료제의 key unmet needs는 MTX와 biologics의 비반응성 환자를 포함하는 우수한 치료 효능, 낮은 부작용, 약물투여의 편의성, 치료비용의 경제성으로 요약됨.
- 본 연구팀은 현 market unmet needs를 고려하여 TPP를 다음과 같이 설정함.
  - 기존 약제들과는 다른 메커니즘으로 기존 약제의 비반응성 환자까지 치료할 수 있는 새로운 타겟 선정
  - 치료제의 대부분을 차지하는 biologics의 단점을 보완하고자 환자의 투약 편의성, 낮은 치료 비용을 고려한 합성 신약으로 개발
  - 첫 번째 합성 신약인 JAK 억제제의 serious infection을 고려하여 B cell을 타겟으로 안전성이 높은 약물을 개발
  - 류마티스 관절염 병리의 특이적 약물 표적인 SYK를 타겟으로 하는 억제제 개발
  - 기존 SYK 억제제인 fostamatinib의 낮은 선택성에 의한 부작용을 줄이기 위한 SYK에 선택성이 높은 약물 개발
  - Tablet 제형을 통한 경구 투여가 가능한 저분자 약물로 생체이용률을 고려한 하루 한 번, 또는 임상 효능을 고려한 하루 두 번 투약 약물로 개발
  - 높은 효능과 안전성을 바탕으로 새로운 anchor drug 및 first-line 치료제로의 개발.

3. 개발 과정

- 2009년 kinase에 선택적으로 작용하는 ATP competitive inhibitor 개발을 목적으로 두개의 기본 scaffold를 바탕으로 유도체를 합성하여

SYK를 포함하는 다양한 kinase에 선택적으로 작용하는 다수의 probe compound를 도출함.

- 오스코텍은 내부 인프라를 통해 SYK에 선택성을 보이는 probe compound의 유도체를 합성하고, biochemical assay, cell-based MoA study, cell-based functional assay, in vitro ADME 및 in vivo ADME 평가를 진행하여 2010년 hit compound(SKI-O-256) 를 도출함.
- SAR, SPR 분석을 통해 SKI-O-256의 선택성과 효능을 증가시켜 2011년 SKI-O-282 화합물을 lead compound로 선정하였으며, 당해년도 범부처전주기신약개발사업의 전임상 시험과제로 선정됨. SKI-O-282 화합물은 전임상 시험 중 낮은 solubility 문제로 인하여 개발을 중단하고 물성이 개선된 화합물 도출을 위한 2단계 사업단 과제를 진행함.
- 2012년 물성이 개선된 SKI-O-333 화합물을 도출하였고, 2011년 범부처전주기신약개발사업 과제를 통한 전임상 시험을 진행함. 그러나 물성 개선을 위해 도입한 functional group으로 인한 hERG channel inhibition으로 인해 심장독성 가능성이 제기되어 본 물질의 개발을 포기하고 범부처전주기신약개발사업 과제도 중단함.
- 2013년 본사는 SYK에 대한 효능과 선택성, 물성이 우수하고, genotoxicity 및 safety pharmacology에서 안전한 다수의 화합물을 개발하였으며, SKI-O-592 화합물을 최종 candidate로 선정함. SKI-O-592 화합물은 2013년 범부처전주기신약개발사업 과제를 통하여 2014년 전임상 및 4주 독성 시험을 완료함.
- 경구 투여제 개발의 용이성을 위해 SKI-O-592 화합물의 물성을 추가 개선시키고자 salt form을 도입하여 SKI-O-703 화합물을 도출하였으며, 2015년 범부처전주기신약개발사업의 임상1상 시험과제로 선정됨. 2016년 임상1상 단회투여시험을 완료하고, 2017년 반복투여시험을 완료하여 2017년 말 임상2a 시험을 위한 US FDA IND 승인을 획득함.
- SKI-O-703 화합물은 2018년 범부처전주기신약개발사업단의 류마티스 관절염 치료제 임상2a 시험과제로 선정됨. 본 과제는 글로벌 임상 2a 시험으로 2019년 3월 EMEA 5개 나라와 국내에서의 임상시험 승인을 획득하였고, 류마티스 관절염 환자 148명을 대상으로 임상시험이 진행중임.

4. 시사점 및 타연구자를 위한 제언

- 오스코텍은 본 과제를 통해 1,000여 종의 kinase specific compound library를 구축하여 target specific drug discovery platform을 완성하고 medicinal chemistry의 전문인력을 양성하였으며, 도출된 3개의 화합물에 대한 전임상 개발, 임상 시험 진행을 통하여 신약개발 인력 및 임상 개발 전문인력 인프라를 구축하였음.
- SYK를 타겟으로 하는 류마티스 관절염 치료제 개발 과제는 초기 lead compound 도출 및 전임상 시험부터 임상 2a 시험까지 범부처신약개발사업단과 함께 협력하여 진행한 과제로 바이오벤처의 기술력과 정부의 자금지원 및 적극적인 인프라를 통한 성공 사례라 할 수 있음.
- 바이오벤처로서 hit 물질부터 임상시험에 성공적으로 이르기까지는 의사 및 사업단 전문가의 자문, 개발팀의 철저한 목표지향적 계획을 통한 국내외 CRO, CMO와의 유기적인 협력 등이 본 과제를 진행하는데 가장 중요한 요소로 판단됨.