

안전번호	제 1 호
보 고 년 월 일	2005. 11. 24. (제 12 회)

대형 국가연구개발실용화 사업
뇌질환 치매 치료제 AAD-2004 개발계획(안)

과학기술관계장관회의

제 출 자	보건복지부장관 김근태
제출년월일	2005. 11. 24.

안 건 요 약

□ 추진배경

- 뇌질환 치매 치료제(AAD-2004) 실용화 사업이 ‘대형 국가 개발 실용화 사업’의 추진과제로 제7차 「과학기술 관계장관 회의」(’05. 5)에서 확정
- 예비타당성 조사(주관연구자 : 서울약대, 오우택교수)결과에서 지적된 사항을 보완·반영하고 사업범위, 투자규모, 재원 조달방안, 추진체계, 제도적 지원방안 등을 포함한 사업계획(안)을 마련하여 관계장관회의에 안건상정 보고.

□ 사업개요

○ 사업목표

국가 연구개발 사업(뇌과학 프론티어 사업 2003-2005년)으로 도출된 AAD-2004물질이 뇌질환 치매 치료제로 실용화될 수 있도록 전 임상(동물실험) 및 인체 임상시험(1단계)을 수행

※ 인체 임상(2상)부터는 민간자체 재원으로 수행

○ 사업기간 : 2006. 3 ~ 2009. 3 (만3년)

○ 총사업비 : 200억원(정부부담 : 120억원, 민간부담 : 80억원)

○ 사업내용

- 국가연구개발사업의 범위내에서 수요자 중심의 운영효율성을 극대화할 수 있는 추진체계 구성·운영

- (주) 뉴로테크가 주관연구기관으로 하여
 - 참여 임상연구기관으로는 아주대학교 의료원, 경기도 지역 임상 연구센터, 전북의대, 한양의대, 카톨릭의대
 - 참여 연구기관으로는 질병관리본부, 한국보건산업진흥원, 한국화학연구소(안전성센터), 바이오 독스텍(민간 독성시험센터, 오산소재)
 - 해외 전임상 및 임상전문기관으로 미국소재 Quintiles사, 영국 소재 Covance사, 미국NIH, 중국 북경소재 수도의과대학과 공동연구
- 알츠하이머성 치매 신약 후보물질인 AAD-2004의 약효기전과 동물독성 등 전 임상시험 및 인체에 대한 임상 I 상을 연구

○ 연도별 투자계획

(단위:억원)

구 분	2006	2007	2008	합계
총 금액	90	60	50	200
정부	67	33	20	120
민간	23	27	30	80

※ 1차년도는 출연금, 2차년도 및 3차년도는 정부 투자

○ 기대효과

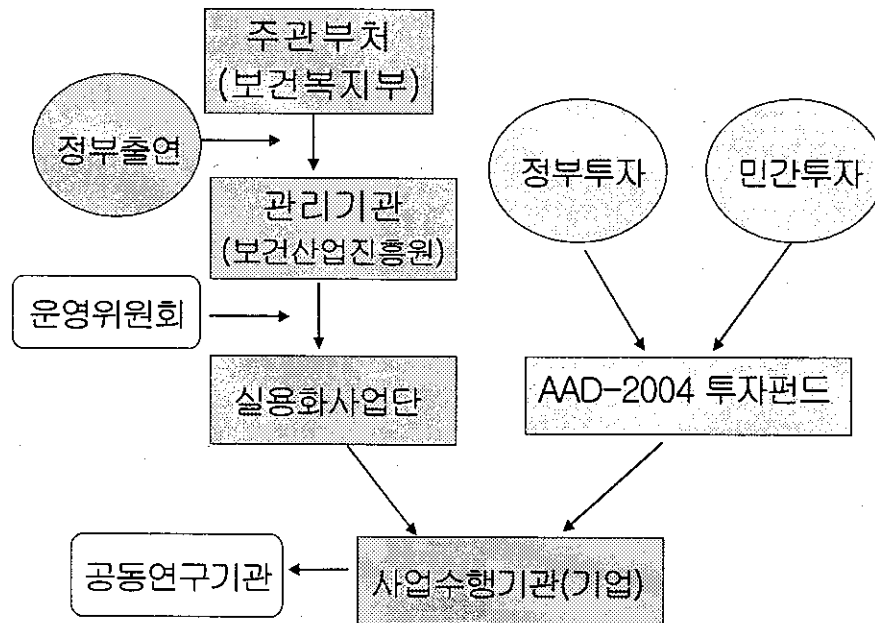
- 동 연구개발로 축적된 세포배양모델, 동물모델, 다양한 분석 기술은 뇌질환 약효치료 기전연구 및 치료제 개발을 위한 기반기술로 국내 연구자들간 서로 공유하여 국내의 뇌질환 연구개발을 크게 진전
- 뇌질환 신약개발을 위한 전 임상, 임상 연구를 통해 국내외 연구기관간 네트워크 강화 및 뇌연구 인프라 구축
- 노인성 뇌질환 치료제 임상 1상이 성공적으로 완료되면 2009년에 수천억원 규모의 기술가치 창출, 임상 3상이 완료되어 시장 진입이 예상되는 2013년 이후에 치매약물 시장 점유율 5%를 가정하는 경우 연간 4천억원 이상의 매출 예상

- (현재 치매약물로 시판중인 Aricept제품을 기준으로 임상1상 가치를 7천억원으로 산출)
 (치매 약물 2010년 80억불 매출규모, 전 세계시장 5% 점유시 4억불 4천억원 매출규모)
 - 출처 : Pharma Ventures: Valuing and Structuring Pharmaceutical Licensing Agreements ('03)
 ※ 세계보건기구(WHO)는 2000년 통계에서 전 세계 60억인구중 3천7백만명
 이상이 알츠하이머성 치매 환자로 추정

□ 추진체계

- 국가연구개발사업의 범위내에서 수요자 중심의 운영 효율성을 극대화할 수 있는 추진체계 구성·운영
 - 사업 주관부처 : 보건복지부(기술정책 수립 및 예산지원)
 - ※ 협조부처 : 과학기술혁신본부(복지부와 주요사항 협의 및 예산 지원)
 - 사업 관리기관 : 한국보건산업진흥원
 - * 사업 시행계획(안) 수립 및 평가, 관리 등 수행
 - 사업수행 : 『실용화사업단』 구성·운영
 - 운영위원회
 - * 정부·산·학·연으로 구성된 전문가를 운영위원으로 위촉하여 사업시행계획 및 평가 등 주요사항을 심의
 - 참여연구기관 :
 - 참여 임상연구기관으로는 아주대학교 의료원, 경기도 지역 임상 연구센터, 전북의대, 한양의대, 카톨릭의대
 - 참여 연구기관으로는 질병관리본부, 한국보건산업진흥원, 한국화학연구소(안전성센터), 바이오 독스텍(민간 독성시험센터, 오산소재)
 - 해외 전임상 및 임상전문기관으로 미국소재 Quintiles사, 영국 소재 Covance사, 미국NIH, 중국 북경소재 수도의과대학과 공동연구

○ 사업추진 체계모형



□ 향후 추진계획

- '05. 12- '06. 2 : 운영위원 선정 및 사업 세부 시행계획 마련
- '06. 3- '06. 4 : 연구개발 계획서 마련 및 심의
- '06. 4 : 협약 체결 후 사업 착수

대형국가연구개발실용화사업
뇌질환 치매 치료제 AAD-2004 개발계획(안)

2005. 11. 24

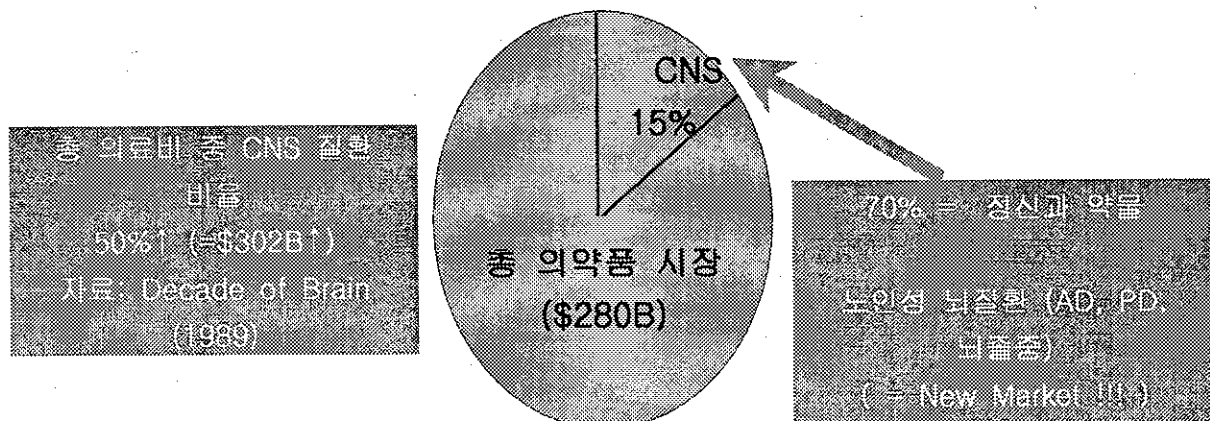
보 건 복 지 부

목 차

I. 추진배경 및 필요성	1
II. 추진경위 및 기술개발 동향	2
III. 사업 추진계획(안)	5
1. 사업 개요	5
2. 추진 체계	6
3. 추진 전략	7
4. 연차별 사업내용	8
5. 재원조달 및 투자비 회수방안	9
6. 향후 3년간 추진계획(안)	10
[예비 타당성 조사 결과(서울약대 오우택교수)] ..	11
IV. 기대 효과	12
V. 향후추진계획	12

I. 추진배경 및 필요성

- 뇌질환 치매(알츠하이머) 치료제(AAD-2004) 실용화 사업이 '대형 국가 개발 실용화 사업'의 추진과제로 제7차 「과학기술 관계장관회의」('05. 5)에서 확정 추진
- "AGE BOOM" 세대와 더불어 점증하는 노인성 뇌질환 환자 및 의료비용 증대
 - 한국의 65세 이상의 노인인구가 2000년 3백2십만명에서 2020년 6백3십만명에 이를 것으로 예상, 치매환자수의 증가는 같은기간 28만명에서 62만명 이상으로 폭증할 것으로 예상
 - 뇌질환은 총 의료비용중 50% 이상을 차지, 의약품시장도 크게 증가될 전망(뇌질환 치료약물 세계시장 : 약 40조원)
- 치매, 파킨슨병, 뇌졸중 등 노인성 뇌질환의 치료제가 개발되면 거대 수출시장 창출과 국민 의료비용의 대폭 절감 (미국에서만 연간 100조원 이상을 치매 단일 질병의 의료 비용으로 지출)
 - * 출처 : Decade of Brain, 2003년
- 동 연구결과를 토대로 세계적 뇌질환 치료제의 개발로 세계 의약품 시장 진입과 바이오산업의 국제경쟁력 확보 가능



질환명	환자수 (2000년 WHO) (단위: 1000명)		경제적 비용 (미국) (단위: \$ Billion)		시장규모 (세계) (단위: \$ Billion)
	2000년	2010년	총의료비용	의약품비용	
뇌졸중	41,793	55,933	43	4	12
알츠하이머병	37,553	50,258	100	10	30
파킨슨병	4,845	6,484	5	.5	1.5
녹내장	2,422	2,717	2.5	.25	.75

* 출처: 알츠하이머 치료제 현황 (SG Cowen report, 2003)

II. 추진경위 및 기술개발 동향

1. 추진경위

▶ '98. 9 ~ '02. 8 「G7 선도기술개발사업-과학기술부」 수행

- 정부(10.56억원)연구지원비와 (주)뉴로테크 (7.2억원)의 연구비로 아스피린의 뇌신경세포 보호작용을 밝혔음
- 뇌질환 치료제로 개발하기 위하여 아스피린 유도체군을 합성, 세포 배양모델에서 효과가 우수한 여러종류의 후보물질 발굴. 뉴로테크가 현재 임상 1상을 준비중인 뇌졸중 약물 Neu 2000 발굴

▶ '01. 9 ~ '02. 8 「국가지정연구실-뇌졸중 및 중재요법센터」 설립

- Neu2000의 전임상 동물실험을 진행하기 위하여 (주) 뉴로테크는 아주대학내에 독립연구실을 설립(2001년9월), 과기부의 국가지정 연구실인 “뇌졸중 및 중재요법센터(소장: 광병주, 1999 - 2004년)”와의 산학공동연구를 통하여 뇌졸중 동물모델에서 Neu2000의 약리효과 검증.

▶ '02. 5 「중외제약과 공동연구 및 기술이전 계약」 체결

- Neu2000의 제제 및 전임상 독성/대사연구를 위하여 **중외제약**과 공동연구 및 기술이전계약(국내 전용실시권)을 체결하였고(25억 + 로열티), 전임상 시험 수행

▶ 04. 9 「미국 시애틀에 뉴로테크 자회사 설립(AMKOR)」 설립

- Neu2000의 해외 임상연구를 수행하기 위하여 2004년에 미국 시애틀에 **AmKor**를 설립하였고, Dr. Abbott (Ph.D., MBA)를 AmKor의 CEO로 영입하고 Dr. Miller (Ph.D., 변호사), Dr. S chroff (Ph.D., CTO), Littauer (BS, AICPA)가 참여

▶ '03. 10 ~ '06. 3 과학기술부 「뇌연구 프론티어 사업」 수행

- 알츠하이머성 치매, 파킨슨병 치료 후보물질 **AAD-2004** 개발 <정부(12.5억원)와 (주) 뉴로테크 (11.5억원)>의 지원을 받아 아스피린과 설파살라진(장염, 류마티스 관절염 치료제)의 항염증과 항산화 작용, 그리고 안전성을 개선하여 퇴행성 뇌질환에서 뇌세포 사멸억제를 위한 신약 후보물질인 **AAD-2004** 발굴.

▶ '05. 5. 「뇌질환 치매(알츠하이머) 치료제 (**AAD-2004**) 대형 실용화 사업」 과제로 선정(제 7차 과학기술관계장관 회의).

2. 기술 개발 동향

- ◇ 활성산소와 염증반응이 치매에서 뇌세포 사멸과 뇌기능을 손상에 밀접한 관계가 있고, 일부 항산화제가 미약한 효과를 나타내기는 하지만 대부분의 약물들이 안전성과 약효미비로 중도하차하고 있는 실정

- ◇ 차후 혈관 뇌 장벽을 통과하여 뇌에서 항산화효과와 항염증효과를 동시에 나타내는 약물로서 안전성을 갖춘 항산화제가 AD(알츠하이머)의 치료제로 개발될 가능성이 높음.

약품명	특징	부작용 및 안정성
Vitamin E (200-800 U)	항산화, Abeta(치매유발물질) 독성억제	통계적 유의성 없음. 과량 (출혈, 위장장애)
Vitamin C (500 mg)	항산화, Abeta 독성억제	
Idebenon	인지및 행동 기능 개선	개발 중단
Melatonin	항산화 효과	호르몬제로 수면장애, 피로감, 저혈압
Acetyl-L-Carnitine HCL (ALCAR)	미토콘드리아 기능손상 방지	65세 정도의 노인에서 개선 효과, 고령에서는 인지기능 저하
Ibuprofen	Microglia 활성 억제 플라크 생성억제	위장장애, 위장관 출혈 (Phase II)
Naproxen (Aleve)	AD 예방효과 관절염 치료제	심혈관 장애 (Phase III)
Celecoxib (Celebrex) Rofecoxib	Cox 2 선택적 억제제	심혈관 장애 (Phase III, I)
Dapsone	Dihydrofolic acid 합성억제 Neutrophil 침윤과 유착방지 Prostaglandin E2 합성억제	Phase II
Estrogen	치매 치료제 효과	가능성 보여주는 임상 연구 없음

* 출처 : Datamonitor

Ⅲ. 사업 추진 계획(안)

1. 사업 개요

○ 사업기간 : 2006 ~ 2008 (만3년)

○ 총사업비 : 200 억원

구 분	2006	2007	2008	합계 (단위:억원)
총 금액	90	60	50	200
정부	67	33	20	120
민간	23	27	30	80

※ 1차년도는 출연금, 2차년도 및 3차년도는 정부 투자

○ 사업목표

- 국가 연구개발 사업(뇌과학 프론티어 사업 2003-2005년)으로 도출된 AAD-2004물질이 뇌질환 치매(알츠하이머)치료제로 실용화될 수 있도록 전 임상(동물실험) 및 인체 임상시험(1단계)을 수행(임상 2상부터는 민간투자자 확보)

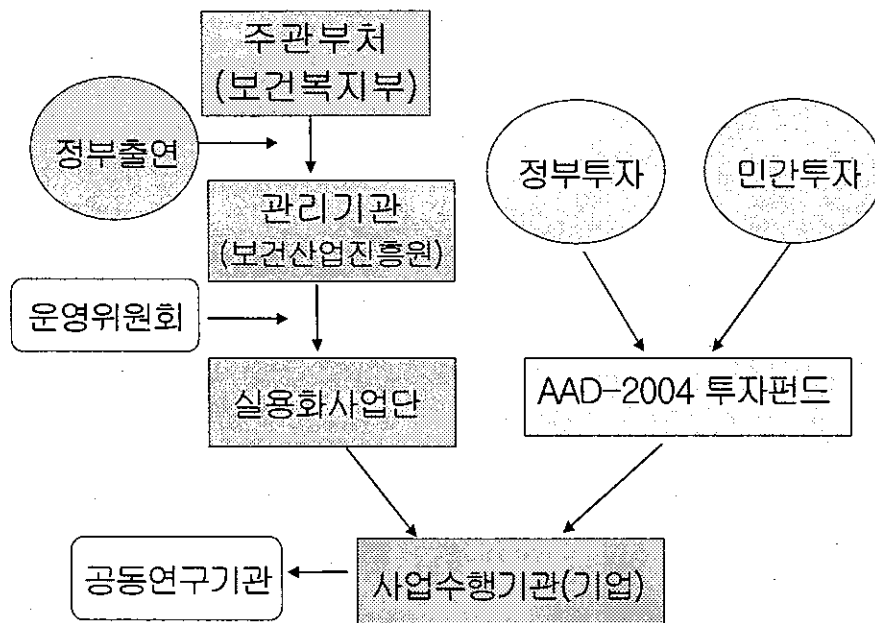
○ 사업내용

- 아주대병원, 전북의대, 한양의대, 카톨릭의대, 경기도 인근 임상 의료기관 및 미국NIH, 중국 북경소재 수도의과대학 등 해외 임상 연구기관과 질병관리본부, 보건산업진흥원 등과 공동연구를 통하여 알츠하이머성 치매 신약 후보물질인 AAD-2004의 약효, 동물독성 시험, 약리시험 등 전 임상 및 인체 임상 1상을 연구
- 임상 2상부터 민간재원을 확보하여 수행

2. 추진 체계

- 국가연구개발사업의 범위내에서 수요자 중심의 운영 효율성을 극대화할 수 있는 추진체계 구성·운영
 - 사업 주관부처 : 보건복지부(기술정책 수립 및 예산지원)
 - ※ 협조부처 : 과학기술혁신본부(복지부와 주요사항 협의 및 예산 지원)
 - 사업 관리기관 : 한국보건산업진흥원
 - * 사업 시행계획(안) 수립 및 평가, 관리 등 수행
 - 사업수행 : 『실용화추진단』 구성·운영
 - 운영위원회
 - * 정부·산·학·연으로 구성된 전문가를 운영위원으로 위촉하여 사업시행계획 및 평가 등 주요사항을 심의
 - 참여연구기관
 - 참여 임상연구기관으로는 아주대학교 의료원, 경기도 지역 임상 연구센터, 전북의대, 한양의대, 카톨릭의대
 - 참여 연구기관으로는 질병관리본부, 한국보건산업진흥원, 한국화학연구소(안전성센터), 바이오 독스텍(민간 독성시험센터, 오산소재)
 - 해외 전임상 및 임상전문기관으로 미국소재 Quintiles사, 영국 소재 Covance사, 미국NIH, 중국 북경소재 수도의과대학과 공동연구

○ 사업추진 체계모형



3. 추진 전략

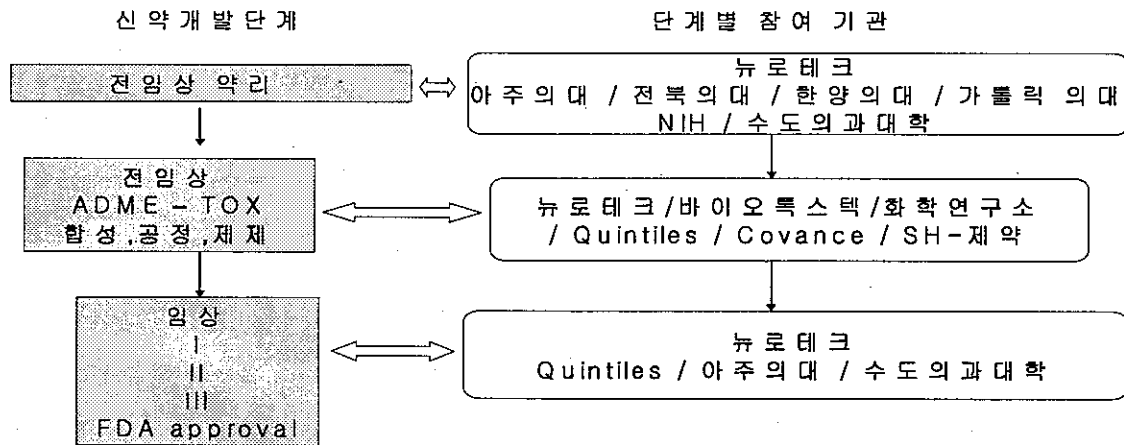
- 국내 치매 연구역량 결집 및 미국, 영국, 중국 해외 연구기관과의 적극적 정보 교환, 수집으로 국내 치매 연구 활성화 기반 마련

< 연차별 연구인력 확보 계획(잠정) >

연도	'06	'07	'08
신규인력채용	23	9	9
연구인력 누계	23	32	41

- Neu 2000 의 임상 연구개발 경험을 AAD-2004의 임상개발에 응용하고, 국내외 신약개발 관련 규정 외 다국적임상연구 개발에 도움이 되도록 연구자원을 공유, 활용.

AAD-2004 산업화 추진 단계별 참여 기관



4. 연차별 사업내용

연도	연차목표	주요내용
(1차년도) 2006	전임상 약효 및 예비 연구	- 약리 실험 I (치매) - 약리 실험 III (기전 및 보조 연구) - Pre study I (독성 및 약동학) - Pre study II (합성, 물성, 공정 및 제제)
(2차년도) 2007	전임상 독성 및 임상 1상	- 임상 I 상용 독성연구 - 임상 II 상 진입 전 독성연구 - AAD-2004 Anti APO 의 PK 연구 - Phase Ia 용 cGMP 임상약의 생산 - IND 자료 준비, 임상계획서 작성, 프로젝트 관리 - 임상 Ia (단회투여) 및 임상 Ib (반복투여) - 임상 I 상용 ADME 연구
(3차년도) 2008	임상 I 상 완성 및 임상 II, III 상 진입 준비	- 임상 II 진입전 ADME - AAD 2004 의 안정성, 공정 개발, 제제분석 및 임상 II 상용 cGMP 임상 약 생산 (1차) - 임상 III 상 진입전 2년간 발암독성 연구 - 임상 II, III 용 임상약의 안전성 연구

5. 재원조달 및 투자비 회수방안

□ 재원 조달 방안

- 민간 재원 확보를 위해 주관연구기관인 (주) 뉴로테크가 연구개발한 뇌졸중 치료제 후보물질 Neu2000의 기술을 민간기업에 이전하여 이전금을 확보, 재원 마련 추진
- 정부에서 지원한 연구개발비를 활용하여 핵심약리기전, 합성, 전임상(동물독성, 약리시험 등), 약리, 약동학, 독성, 인체 임상 1상 연구를 실시
- 연구개발의 실용화를 위한 해외 네트워크 구축, 연구개발관리(국제 네트워크 구축, 특허관리 포함)에 대하여는 뉴로테크 본사 및 해외 자회사를 통해 투자자 확보

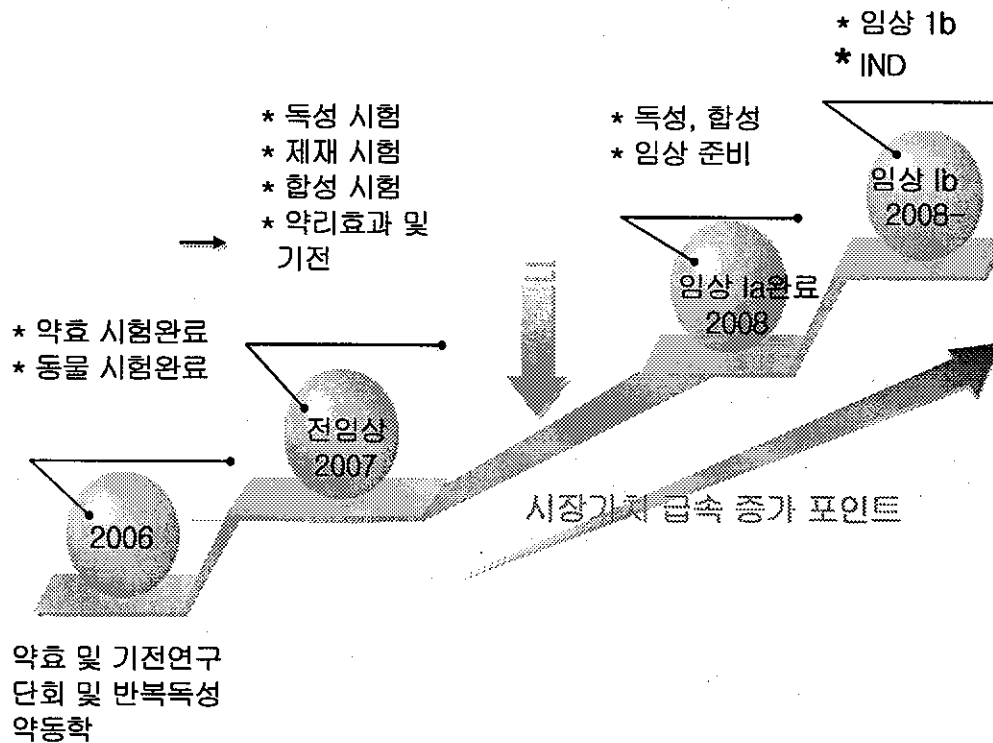
□ 정부 투자비 회수 방안

- '06년도 정부 출연금 회수방안은
 - 3개년 정부지원 완료 후('08년도 사업종료) 1년거치 3년 분할상환을 실시(40% 정액기술료, 60% 경상기술료)하거나,
- 연구중간에 기술 매각 또는 이전 시 출연금 및 투자금 회수 방안 마련
 - 출연금 전액 회수(40% 정액기술료, 60% 경상기술료)
 - 핵심기술을 매각하는 경우, 출연금 전액을 상환하고 정부 투자지분은 기술가치 평가기관의 평가에 의해 사정된 기준에 따라 환수할 수 있는 장치 마련
 - 핵심 기술 이전 시, 매각에 준하여 정부 투자의 회수방안 마련
- 정부투자 및 민간투자 회수방안
 - 민간투자는 정부투자과 매칭하여 현금 투자를 원칙으로 하되, '대형 국가연구개발 실용화사업 종합운용방안'에 대한 연구결과에 따라 조정

- '07년도 이후 정부투자 회수방안은 '대형 국가연구개발 실용화 사업 종합운용 방안'에 대한 연구결과에 따라 조정하되, 최초 투자시 서로 다른 기술가치 평가 전문기관의 복수평가에 의해 투자 비율을 산정하고, 임상 1단계 성공시 투자금액의 조기 회수 추진

6. 향후 3년간 추진계획(안)

AAD-2004



예비 타당성 및 경제성 조사결과

□ 과학기술부 「뇌 과학 프론티어사업」을 통해 도출된 퇴행성 뇌질환 치료 후보물질 AAD-2004

- 치매 치료제로서의 신약 개발을 위해 정부가 200억원을 지원하기에 앞서 동 지원사업에 대한 예비타당성 및 경제성에 대해 서울대 오우택 교수의 책임 하에 조사연구('05.3 - '05.5, 3개월간)

□ 조사결과

- AAD 2004는 항 산화 및 항 염증작용이 탁월하고 치매동물에서 베타아밀로이드 침착을 억제하는 효과를 가지고 있어 치매치료의 효능이 어느 정도 예상되어 경제성이 있을 것으로 예상
 - 그러나 전 임상(동물실험)가 같은 신약개발단계의 추진여부는 동물에서의 치매치료 효과 등 약 효능의 검증을 거치는 단계가 필요함
- AAD 2004의 경우 동물에서의 치매치료 효과가 검증이 되지 않았기 때문에 전 임상과 같은 신약 개발단계의 추진 여부가 결정되는 것은 무리가 있다고 판단되나,
 - 현재 국제적으로 다양한 기전의 치매치료제가 많이 개발되고 있는 실정이며 AAD 2004와 기전이 비슷한 항 산화 및 항 염증 작용의 약물들도 많이 개발되고 있어 이들과의 치열한 경쟁도 지원에 고려할 때에
- AAD 2004의 실용화 사업으로 추진될 경우 동물에서의 치매 치료의 약 효능이 검증되고 그 결과를 판단하여 전 임상 시험으로 진입시키는 단계적 실시를 추천함

VI. 기대효과

- 동 연구개발로 축적된 세포배양모델, 동물모델, 다양한 분석기술은 뇌질환 약효치료 기전연구 및 치료제 개발을 위한 기반기술로 국내 연구자들간 서로 공유하여 국내의 뇌질환 연구개발을 크게 진전
- 뇌질환 신약개발을 위한 전 임상, 임상 연구를 통해 국내외 연구 기관간 네트워크 강화 및 뇌연구 인프라 구축
- 노인성 뇌질환 치료제 임상 1상이 성공적으로 완료되면 2009년에 수천억원 규모의 기술가치 창출, 임상 3상이 완료되어 시장 진입이 예상되는 2013년 이후에 치매약물 시장 점유율 5%를 가정하는 경우 연간 4천억원 이상의 매출 예상
(현재 치매약물로 시판중인 Aricept제품을 기준으로 임상1상 가치를 7천억원으로 산출)
(치매 약물 2010년 80억불 매출규모, 전 세계시장 5% 점유시 4억불 4천억원 매출규모)
- 출처 : Pharma Ventures: Valuing and Structuring Pharmaceutical Licensing Agreements ('03)
- ※ 세계보건기구(WHO)는 2000년 통계에서 전 세계 60억인구중 3천7백만명 이상이 알츠하이머성 치매 환자로 추정
- 알츠하이머 환자의 경우 우울증, 정신장애, 수면장애, 요실금 현상이 나타나, 환자 본인은 물론 가족들까지 고통을 주는 질병으로 알츠하이머 치료약물은 단순히 환자의 수명연장효과뿐만 아니라 환자 개인 삶의 질을 높여주는 것은 물론 가족의 화목을 지탱해주는 효과도 발생

V. 향후 추진 계획(안)

- '05. 12 - '06. 2 : 운영위원 선정 및 사업 세부 시행계획 마련
- '06. 3-4 : 연구개발 계획서 마련 및 심의
- '06. 4 : 협약 체결 후 사업 착수