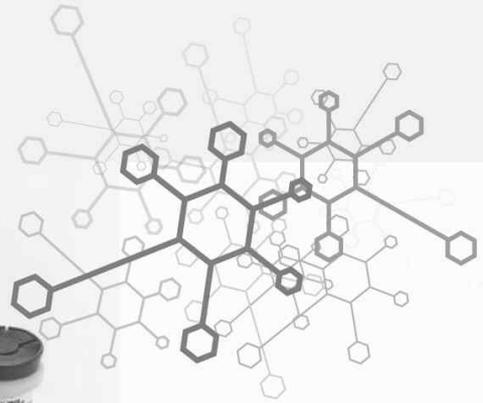


유전자세포치료제

# ‘인보사’ 사태 무엇이 문제인가?

- ▶ 실제 효과, 효능의 부실한 검증과 부작용 피해
- ▶ 바이오의약품 산업화 정책의 문제점



일시 : 4월 26일 (금) 오전 10시

장소 : 국회의원회관 제8간담회실

■ 주최 : 정의당 윤소하 의원실, 건강과대안, 건강권실현을위한 보건의료단체연합, 참여연대



# 목 차

## | 인사말

윤소하 국회의원 (정의당)	4
----------------	---

## | 발 표

1. 정형준 (인도주의실천의사협의회 사무처장, 재활의학과) - 인보사 사태 쟁점과 해결 방안	7
2. 김병수 (건강과대안 운영위원, 성공회대 교수) - 인보사 사태의 문제점과 교훈	28

## | 토 론 36

진행 : 이찬진 변호사 (참여연대 집행위원장)

1. 최규진 교수 (인하대학교의과대학 의학교육학교실, 의료윤리학)	37
2. 최덕현 변호사 (제일합동법률사무소)	39
3. 백한주 정책이사 (대한류마티스학회)	43
4. 전진한 정책국장 (보건의료단체연합)	45
5. 정은영 과장 (보건복지부 보건의료기술개발과)	
6. 최승진 과장 (식품의약품안전처 바이오의약품 품질관리과)	

## | 참고자료 51

## 인사말



국회의원 윤소하  
정의당 원내대표

안녕하세요? 정의당 윤소하 의원입니다.

바쁘신 가운데도 불구하고 오늘 “유전자세포치료제 ‘인보사’ 사태 무엇이 문제인가” 토론회에 함께 해주신 모든 분께 감사드립니다.

특히 진행을 맡아주신 이찬진 참여연대 집행위원장님, 발표를 맡아주신 정형준 인도주의실천의사협의회 사무처장님, 김병수 성공회대 교수님 그리고 토론자로 참여해주신 최규진 인하대의과대학 교수님, 최덕현 변호사님, 백한주 대한류마티스학회 정책이사님, 전진한 보건의료단체연합 정책국장님과 정부를 대표해 함께 해주신 정은영 보건복지부 보건의료기술개발과장님과 최승진 식품의약품안전처 바이오의약품 품질관리과장님께 감사와 존경의 인사를 드립니다.

인보사(Invossa)는 퇴행성 골관절염 치료제로 국내 첫 유전자치료제 허가를 받아 시판되어 세계 최초라는 타이틀을 걸고 우리 국민 중에 3800여명의 환자에게 투여되었습니다. 그러나 최근 미국 FDA의 STR검사(Short Tandem Repeat, 유전학적 계통검사) 과정에서 약의 주성분이 허가 당시 제출한 자료와 다르다는 것이 뒤늦게 밝혀졌습니다. 약을 사용한 환자들은 안전성에 문제가 있는 것은 아닌지 불안해하고 있고 국민들은 정부가 허가한 신약에서 문제가 발생했다는 점에서 식약처의 신약 허가와 관리에 큰 문제가 있는 것은 아닌지 의구심을 갖고 있습니다.

의약품은 일반 공산품과는 다르게 약의 안전성과 유효성을 정확히 증명해내어야 식약처의 허가를 받을 수 있습니다. 또한 전임상, 1,2,3상을 거치는 임상연구과정을 통해 그것을 입증해야 합니다. 이런 과정을 거쳐 식약처가 승인해 준 세계 최초의 유전자 치료제가 허가 당시와 다른 주 성분을 갖고 있다는 점은 그 자체로 치명적인 문제입니다.

다. 그리고 그것을 걸러낼 수 없었던 우리나라 정부의 허가과정, 관리체계에도 문제가 있다는 것이 드러난 것입니다.

제가 지난 3년 보건복지위원회 위원으로서 보건의료 현장에 가던, 관련 정책 토론회를 가던 빼놓지 않고 하는 이야기가 있습니다. 보건의료 영역에서 가장 중요한 것은 국민의 건강이요, 국민의 건강은 그 어떤 것보다도 교환대상이 되거나 협상 대상이 되어서는 안 되는 가장 중요한 가치라는 말입니다. 이번 인보사 사태를 보면서 신약 개발의 필요성과 세계 최초라는 타이틀에 대한 조급함이 우리 국민의 생명과 안전을 맞교환 된 것은 아닌지 돌아봐야한다고 생각합니다.

오늘 토론회를 통해서 인보사사태가 갖는 시사점이 무엇이고 근본적인 문제와 남아있는 문제가 무엇인지 분명히 밝히고 다시는 이와 같은 일이 발생하지 않게하기 위한 방안을 심도 깊게 논의되길 희망합니다. 저는 오늘 자리에서 제시되는 방안이 실제 현실에서 제도적으로 구현되고 필요한 제도개선이 이루어질 수 있도록 더욱 노력하겠습니다.

마지막으로 오늘 토론회에 참석해 귀한말씀 해주실 패널 여러분들을 비롯해 참여해주신 모든 분들께 감사의 인사를 드립니다. 감사합니다.

2019년 4월 26일  
정의당 국회의원 윤소하



---

발표 1.

---

# 유전자치료제 인보사 사태의 쟁점과 해결 방안

---

정 형 준

(인도주의실천의사협의회 사무처장)

---

# 인보사 사태

## 쟁점과 해결 방안

2019. 4. 26

인도주의실천의사협의회 사무처장 정형준

## 허가사항 - 제2액 chondrocyte

인보사케이주 INVOSSA-K inj.  
전문약물 | 비급여 | 신약

<ul style="list-style-type: none"> <li>전문/일반</li> <li>제조회사</li> <li>판매회사</li> <li>복지부분류</li> <li>표준코드</li> <li>[보험코드]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>교오름제약(주)</li> <li>교오름제약(주)</li> <li>439[기타의 조직세포의 치료 및 진단]</li> <li>051300011 [비급여]</li> </ul>	
제품성상	<p>제1액 바이알(HC 바이알): 무색 투명한 바이알에 담긴 흰색 또는 미백색의 동결액, 해동 시 흰색 또는 미백색의 세포 현탁 주사제, 제2액 바이알(TC 바이알): 무색 투명한 바이알에 담긴 흰색 또는 미백색의 동결액, 해동 시 흰색 또는 미백색의 세포 현탁 주사제</p>	
성분 / 함량	<p><b>제1액 1바이알(2mL) 중</b> chondrocyte derived from allogenic cartilage <math>1.35 \times 10^7</math> 개</p> <p><b>제2액 1바이알(1mL) 중</b> <u>TGF-<math>\beta</math>1 gene transferred chondrocyte</u> derived from allogenic cartilage <math>4.5 \times 10^6</math> 개</p>	

### 5. 일반적 주의

- 1) 투여 후 환자가 심한 운동, 활동 등을 하는 경우 효과가 떨어질 수 있으며, 의사가 권하는 재활방법에 따라 신체활동을 수행하는 것이 바람직하다.
- 2) 이 약의 주성분 중 하나인 형질 전환된 TGF- $\beta$ 1 유전자도입 동종원종유래연골세포 (레트로바이러스를 이용한 TGF- $\beta$ 1 단백질을 발현 세포)의 장기적인 효과 및 안전성은 알려지지 않았다.

### 6. 상호작용

- 1) 무릎 관절강에 투여되는 다른 의약품(히알루론산 등)과의 병용에 대해서 상호작용이 연구된 바 없다.
- 2) 소염진통제(NSAIDs 등), 면역억제제, 부신피질호르몬계(corticosteroid)와 상호작용에 대해서 연구된 바 없다.
- 3) 무릎 골관절염 환자의 주 연령대인 50대 이상의 고령자에서 유병률이 높은 질환(고혈압, 당뇨병, 고지혈증 등)의 치료약과의 상호작용에 대해서 연구된 바 없다.

# 허가사항 - 금기 및 보관방법

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 대상 무릎에 염증성 관절질환(류마티스 관절염, 통풍, 재발성 가성통풍 등), 감염성 관절질환(패혈성 관절염 등), 원발성 골연골증 등의 타관절질환 환자 또는 관절질환 환자
  - 2) 심각한 알러지 병력을 가진 환자 또는 아나필락시스 경험이 있는 환자 (디메틸설폭사이드(DMSO), 만니톨, 엑스트란40 또는 우(牛) 단백질질을 포함 이 약의 구성성분에 과민반응 병력이 있는 환자 포함)
  - 3) 대상 무릎에 과거 3개월 이내에 주사제를 투여하거나 관절경 수술(반월상 연골 절제술, 반월상 연골 봉합술, 인대 재건술, 줄기세포 연골재생술 등)을 한 환자
- 대상 무릎에 과거 6개월 이내에 그 외의 수술 과거력이 있는 환자
- 4) 인보사리-케이주(INVOSSA®-K inj.) 투여에 의해 악화 가능성이 있는 백혈병, 췌연골증, 연골모세피증, 연골염역 유사성유증, 연골종, 연골육종과 같은 악성종양의 현증이나 병력자
  - 5) 골관절염 Kellgren & Lawrence grade 4인 환자

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 영하 135°C 이하에서 별도 표기된 유효기간 동안 보관이 가능하다.
- 2) 이 약은 영하 70°C 이하, 96시간 내에 제조소에서 병원으로 운송하여 투여되어야 한다.
- 3) 이 약은 무균 상태에서 제조된 제품으로, 별도의 멸균을 시행하지 않고 조제 전까지 무균상태를 유지하여야 하며, 이 약의 용기가 손상된 경우에는 사용하지 않는다.
- 4) 이 약은 상아아는 동종면역공여공세포가 포함되어 있으므로, 항온수조, 항온 불꽃 항온 번양기 등을 이용하여 신속히 해동해야 한다. 투여를 위해 해동 및 조제한 혼합액은 상온(15 - 25°C)에서 15분 이내에 사용하는 것이 바람직하며, 조제한 혼합액은 상온에서 1시간까지 안정하다.
- 5) 이 약을 해동한 후 다시 동결해서는 안 된다.

**KOLON TISSUEGENE**

ABOUT | TECHNOLOGY | PRODUCT PIPELINE | CLINICAL TRIALS | IR | PARTNERSHIP/ALLIANCES | CONTACT

OVERVIEW | **INVOSSA™** | PUBLICATIONS

### INVOSSA™ 소개

세계 최초의 골관절염 세포유전자 치료제, INVOSSA™

**KOLON TISSUEGENE**

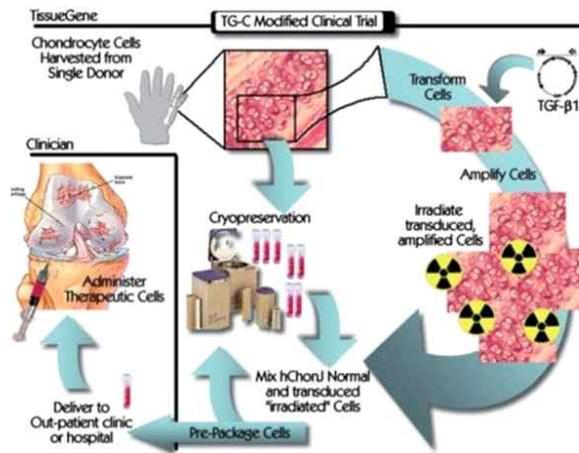
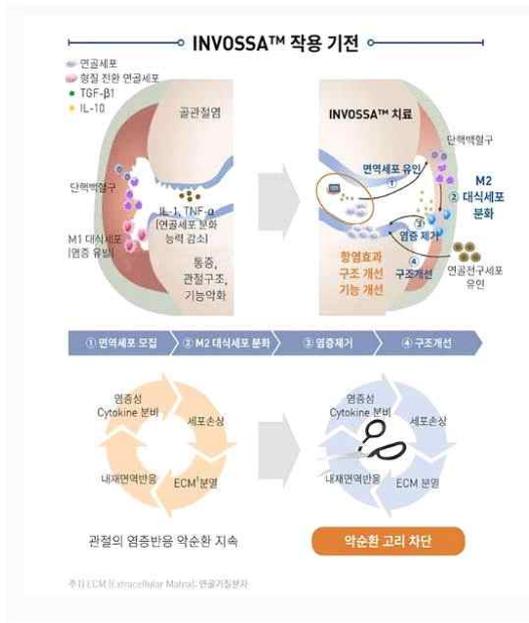
ABOUT | TECHNOLOGY | PRODUCT PIPELINE | CLINICAL TRIALS | IR | PARTNERSHIP/ALLIANCES | CONTACT

OVERVIEW | **INVOSSA™** | PUBLICATIONS

### INVOSSA™의 경쟁력

뛰어난 의료 및 안전성 (Efficacy and Safety)		우수한 상업성 (Marketability)	
<b>비용 완화 및 기능성 개선</b> 골관절염의 근원적 해결책 통증 및 기능개선을 위한 치료제	<b>장기간 안전성</b> 골관절염 치료 및 수술이 없는 회복이 빠르다	<b>Unmet Medical Needs 충족</b> 환자 및 의사에게 새로운 치료 옵션 제공	<b>First in Class</b> 골관절염 치료의 패러다임 시작 선도적
<b>안전성</b> 대량 및 복제된 인공세포 이동 관련 부작용 없음	<b>Quality of Life</b> 수술 없이 근원적으로 환자 삶의 질을 개선	<b>높은 시장 잠재력</b> 2023년 5월 현재 14억명 시장	<b>대형 시장 가능</b> 동종 세포를 활용한 다량생산 가능

본 자료는 2023년 5월 기준입니다. © 2023 Kolon TissueGene



- |         |   |
|---------|---|
| 1994    | 인보사 초기 물질 개발 연구 시작                          |
| 1999    | 미국 TissueGene, Incorporated (TGI) 설립        |
| 2000    | 한국 TissueGene Asia (TGA) 설립                 |
| 2003.08 | '인보사' 관련 "TGF-b1을 이용한 유전자치료" 미국 특허 획득       |
| 2005.09 | '인보사' 미국 FDA IND 신청                         |
| 2006.01 | '인보사' 한국 식약청(KFDA) IND 신청                   |
| 2006.01 | '인보사' 임상 1상 승인 획득; 미국 FDA 코오통생명과학(주)로 사명 변경 |
| 2006.12 | '인보사' 임상 1상 승인 획득; 한국 KFDA                  |
| 2009.02 | '인보사' 임상 2상 승인 획득; 한국 KFDA                  |
| 2010.12 | '인보사' 임상 2b상 승인 획득                          |
| 2013.08 | '인보사' 임상 3상 승인 획득 (KFDA)                    |
| 2013.08 | '인보사' 임상 3상 승인 획득; 미국 FDA                   |
| 2015.06 | 'Invossa(인보사)' Brand Name 확정                |
| 2016.04 | '인보사' 임상 3상 완료; 한국 KFDA                     |
| 2016.07 | '인보사' 품목승인 신청; 한국 KFDA                      |
| 2017.07 | '인보사' 품목 허가; 한국 KFDA                        |

**KOLON TISSUEGENE**      ABOUT | TECHNOLOGY | PRODUCT PIPELINE | CLINICAL TRIALS | IR | PARTNERSHIP/ALLIANCE | CONTACT

INVOSSA™ | 적응형 투약

#### 골관절염

IND	EDC	임상 1상	임상 2상	임상 3상	FDA 승인
완료	완료	진행	진행	진행	진행

#### 근골격계 질환

APPROVAL	IND	EDC	임상 1상	임상 2상	임상 3상	FDA 승인
완료	완료	완료	진행	진행	진행	진행

#### 동물의약품

IND	IND	EDC	임상 1상	임상 2상	FDA 승인
완료	완료	완료	진행	진행	진행

# HEK 293

- 인간 태아 신장 세포 293 (Human Embryonic Kidney cells 293) : HEK 293 , HEK293, 293 세포 , HEK 세포
- 인간 태아 의 신장 유래 세포주에서 조직 배양 HEK 293 세포 배양의 용이성과 유전자 도입의 용이성에서 세포 생물학 의 연구에 폭넓게 수년간 사용됨.
- 바이오 산업 분야에서는 치료용 단백질 및 유전자 치료 에 사용되는 바이러스 를 합성하는 목적으로 폭넓게 이용
- 복잡한 핵형 (karyotype)을 나타내며, 각 염색체는 2 개 이상, 전체 염색체 수는 일반적으로 64 (배양주에서 배양 중에 바뀔 수도 있다)

유전자 치료제(해외경우) : 희귀난치성 질환 및 암치료에 국한.

1990년 최초의 임상시험이 시작

2012년 유럽 EMA에서 '지질분해효소결핍증(lipoprotein lipase deficiency)에 유전자치료제 '알리포젠 티파보벡(alipogene tiparvovec, 제품명: 글리베라, Glyvera®)'를 승인

2015년 미 FDA에서 흑색종(melanoma)에 사용하는 종양용해성바이러스 (oncolytic virus)치료제 '탈 리모젠 라허파렙벡(talimogene laherparevec, 제품명: 임리직(Imlygic®))'을 승인

# 인보사 사태

 <p>보다인 식약처</p> <p>식품의약품안전처</p>	<h2>보도자료</h2>	배 호	2019. 3. 31(일)
		담당 과	바이오의약품품질관리과 (☎043-719-3651)
		국 상	광역시청 (☎043-719-3201)
		과 상	최유진 (☎043-719-3651)

**유전자치료제 자발적 유통·판매 중지**

코오롱생명과학 '인보사케이주' 주성분 2개 중 1개 성분은 다른 세포로 추정

## 이상한 보도자료

### \*사족

- 식품의약품안전처(처장 이의경)는 3월 31일 '인보사케이주'(유전자치료제)의 주성분 중 1개 성분(2억)이 허가 당시 제출한 자료에 기재된 세포와 다른 세포인 것으로 추정되어 코오롱생명과학에 제조·판매 중지를 요청하였습니다.
- 이에 따라 코오롱생명과학은 해당제품에 대해 자발적으로 유통·판매를 중지한다고 밝혔습니다.
  - \* 인보사케이주 : 중간정도 증상(중등도) 무릎 골관절염의 치료에 사용되는 유전자치료제로 주성분은 1억(동종유래 연골세포)과 2억(TGF-β1 유전자 삽입 동종유래 연골세포)으로 구성됨
  - \* 2억은 1억의 연골세포 성장을 보조하기 위해 같이 투여되며 일정기간(2주) 이후에는 사멸함

질문 6. 세포가 바뀐 것은 언제, 어떻게 알게 되었는지?

답변 : 회사에서 미국 3상 임상시험 승인 후 주성분 확인시험\* 중간 결과를 3월 22일에 우리 측에 알려주었으며, 3월 29일에 최종 결과를 보고하였습니다.

하지만, 미국에서 임상시험 중인 제품과 국내에서 시판 중인 제품에 사용된 세포의 제조소는 다르기 때문에 국내에서 사용된 세포에 대해서는 현재 확인 중에 있으며 그 결과는 4월 15일 경에 나올 예정입니다.

그 결과를 토대로 원인조사 및 후속조치를 할 계획입니다.

\* 미국 FDA에서는 여러종류의 세포를 다루는 계약생산기관 검증차원에서 요구

질문 7. 바뀐 세포는 무엇인가?

답변 : 현재까지 파악된 바로는 해당 의약품 주성분 중 허가받은 유전자 도입 원골세포가 아닌 'TGF-β1 유전자가 삽입된 태아 신장유래세포주(GP2-293세포)' 로 추정하고 있습니다.

\* GP2-293 세포는 HEK(Human Embryonic Kidney, 사람 태아신장) 293 세포에서 유래한 세포주이며, 인보사케이주 2액 제조과정에 사용되는 세포입니다.

늦장 대응  
늦장 보도

미FDA 요청

질문 10. 현재 인보사케이주의 안전성·유효성에는 문제가 없는지?

답변 : 현재까지 102건의 이상반응이 보고되었는데 안전성이 우려될 수준의 부작용 사례는 보고되지 않았으며, 허가 당시 제출된 독성시험 결과 특이사항이 없었고, 제조과정에서 해당 세포에 방사선 조사하여 세포가 체내에서 잔존하지 않도록 안전성을 확보하였다는 점 등을 고려할 때 안전성 우려는 크지 않을 것으로 생각합니다.

회사에 따르면 개발 초기단계부터 원골세포가 아닌 TGF-β1 유전자가 삽입된 태아신장유래세포주가 허가용 시험 전체에 사용되었으므로 안전성·유효성에는 문제가 없음을 주장하고 있으나 이에 대해서는 철저히 확인할 계획입니다.

근거 없는 안정성  
확신

## 왜 발표를 미루었을까?(합리적 의심)

1. '첨단재생바이오법안'(첨단재생의료 및 첨단바이오의약품에 관한 법률) 보건복지위원회 상임위원회 통과기간(3월 28일 통과)
2. 안전성 확인 및 자료 파악 능력 부재
3. 주가 폭락을 정무적으로 막기 위한 조치

 <p>식품의약품안전처</p>	<h3>보도 자료</h3>	배 호	2019. 4. 15(월)
		담당 과	바이오의약품품질관리과 (☎043-719-3651)
		주 장	강석원 (☎043-719-3301)
		과 장	최승진 (☎043-719-3651)

### 식약처, '인보사케이주' 관련 중간조사 결과 발표 제품 주성분 중 일부, 연골세포 아닌 신장세포로 확인

- 한편, 식약처가 허가 신청 당시 코오롱생명과학이 제출했던 서류 일체를 제검토하여 아래와 같이 종합적으로 판단한 결과,
- 당시 코오롱생명과학이 제출한 자료는 2액의 주성분이 연골세포임을 보여주고 있고 신장세포로 판단할 수 있는 근거는 없었으며,
  - 이러한 결과는 세포·유전자 치료제 분야 전문가(5명)로 구성된 전문가 위원회(4.9)를 통해서도 확인되었습니다.

#### < 코오롱생명과학이 제출한 자료에서 2액의 주성분을 연골세포로 판단한 근거 >

- ① 2액 세포가 연골세포와 단백질 및 유전자발현 양상이 유사함
- ② 2액 세포의 DNA 지문분석결과 연골세포의 DNA와 유사함
- ③ 2액에 연골세포의 표면단백질이 포함된 것으로 확인함
- ④ 2액을 투여한 동물에게서 연골이 재생된 것을 확인함
- ⑤ 2액에서 신장세포에만 있는 특이한 유전자(*gap-pox*)가 검출되지 않음

1. 코오롱 제출자료 외 가진 정보 별로 없음
2. 코오롱 제출서류가 '사기'라면 왜 허가취소를 하지 않는지도 설명없음.

#### 4. 식약처 수거검사 진행상황은?

##### 4-① 식약처는 무엇을 수거 검사하였나? 검사 결과는?

- 식약처는 세포 특성을 확인하기 위하여 인보사케이주 2액 제품과 원료(제조용 세포주) 등을 수거, 유전학적 계통검사를 완료하였으며, 그 결과 신장세포인 것으로 확인되었습니다.

- < 식약처 자체 시험검사 계획 (4월 중순 ~ 5월 말) >
- 시판 중인 제품(2액)의 신장세포가 최초 세포에서 유래한 것인지 확인(STR)
    - 미국 코오롱이슈진이 보유한 MCB(Master Cell Bank)
  - 최초 세포 중 신장세포에만 있는 유전자(*gag-pcna*)의 검출여부 확인(PCR)
  - 시판 중인 2액 세포에 언급성장 인자가 존재하는지 확인(TGF-β1 PCR)
  - 2액 세포에 방사선 조사 후 세포의 증식력 등이 제거되는지 확인(세포사멸시험)

□ 식약처는 업체가 제출한 자료와 식약처 자체 시험검사 결과, 미국 현지실사 결과 등을 종합적으로 판단하여 사실관계를 명확하게 확인하고, 그에 상응하는 행정처분 등 필요한 조치를 취하겠다고 밝혔습니다.

1. 신장세포 확인(STR)
2. 허가취소는 안하고, 추가 검사 시행
3. PCR 및 여타검사는 4월 중순이후에 늦게 진행

#### 3. 장기추적조사란 어떻게 실시할 것인가?

- 인보사케이주 투여 후 발생 가능한 부작용을 장기간(15년간) 확인·조사할 계획입니다.

- ▶ (6개월 이내(~'19.10) 투여받은 모든 환자가 병원을 방문하여 검사를 실시\*하고, 이상사례 등 결과 보고
- 신체검사, 혈액검사, 지연성 이상반응(비상적인 TGF-β1 농도상승, 레트로바이러스 복제가능성, 동양형성) 모니터링, 유전자 검사(혈액 및 관달강 검체) 등
- ▶ (최초 투여 후 ~ 15년) 매년 병원 방문 검사, 전화 문진 등

##### < 환자 안전관리 방안 흐름도 >

-(코오롱생명과학㈜)  
인보사케이주 투여 환자 파악

-(코오롱생명과학㈜ 및 의료기관)  
약물역학 웹기반 조사시스템에 환자정보 등록

-(코오롱생명과학㈜)  
병원방문 검사결과 입력, 15년간 장기추적조사시행  
-(한국약품안전관리원)  
업체-환자가 보고한 이상사례 관리

-(한국약품안전관리원+식품의약품안전처)  
환자의 병력 등 자료 조사·분석해 이상사례 파악

1. 당사자인 코오롱이 15년간 장기추적조사를 실시
2. 매년 병원 방문, 전화로 추적조사가 끝

<< 재발방지 대책 >>

① 허가 이전 단계

- '인체세포등 관리업'을 신설하여 세포의 채취부터 처리·보관·공급에 이르기까지 모든 단계에 대한 안전 및 품질관리기준을 정하여 철저 관리할 계획입니다.

※ 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품에 관한 법률(안)」 제정 추진 ('19.4 법사위 계류 중)

## 첨단재생바이오법에 대한 집착과 거짓말

### 반면 구체적 대책 전무

법안명	첨단재생의료 및 첨단바이오의약품의 안전·지원에 관한 법률안
내용	희귀질환 치료 위한 혁신바이오의약품 우선 심사 개발사 맞춤형 단계별 사전 심사 조건부 허가(유효성·안전성 입증된 경우, 임상 2상만으로도 시판 허가)
추진 현황	2018년 8월 이명수 국회 보건복지위원장 대표발의 2019년 3월 국회 보건복지위에서 의결 2019년 4월 국회 법제사법위원회에서 재검토 결정

자료:국회·업계 취합

### 4월 15일 식약처 보도자료를 통해 본 쟁점

1. STR 검사외에 진행한 검사 및 자체검토결과 없음
2. 코오롱측이 제공한 초기자료 재검증 후 책임회피
3. 환자 추적관리를 당사자인 코오롱에 전가.

\*식약처 주장에 근거한 상황

- 미국 FDA가 계약생산기간 검증 위해 세포 STR 요청
- 3월 22일 코오롱이 식약처에 보고

<약 9일간 발표 및 조치 지연>

- 3월 31일 식약처가 허가사항외 세포임을 발표, 판매중지
- 식약처 자체 STR 검사 및 초기자료 재검증
- 4월 15일 식약처 중간결과발표, 허가취소는 유보
- 본격적인 식약처 자체 검사에 착수

## 인보사 게이트

보건의료기술연구사업 최종보고서  
(HMF-98-M-5-0055)

우선 TGF-β1 유전자를 Transfection기술을 사용하여 섬유아세포에 삽입한 후, 세포에서 TGF-β1 단백질이 생산되는 것을 ELISA 시험을 통하여 확인하였으며, 이렇게 TGF-β1 유전자가 삽입된 세포가 생체 외에서 골아 세포 증식 및 분화에 미치는 영향을 관찰하였다. 그 다음 연골 손상에 대한 TGF-β1의 효과를 관찰하기 위하여 가토에서 인위적으로 만들어진 연골결손 부위 또는 관절강 내에 TGF-β1이 삽입된 세포들 혹은 TGF-β1이 삽입되지 않은 세포들을 대조 군으로 부여하고 6 주간 사육한 후 조직 검사를 시행하여 TGF-β1의 연골재생에 대한 영향을 확인하였다. 그 이후에는 앞의 연구결과들을 임상연구로 전환시키는 데 필요한 제반 연구들을 시행하였다.

TGF-β 유전자가 삽입된 세포를 이용한 골결손치로제 개발에 관한 연구

A basic study on the clinical treatments of bone defects using TGF-β transfected cells.

① 산업재산권 등록

- 1) 이관희, 노문중, 강경애. TGF-β 분비세포를 포함하는 인대손상 치료 및 연골재생 촉진제. 대한민국. 특허 등록번호 10-1999-0015854, 등록일 1999. 05. 03.
- 2) Kwan Hee Lee, Moon Jong Noh, Kyung Ae Kang. Gene Therapy Using TGF-β. Attorney Docket No. 3324-0101P, 1999-06-30.

## 1998년 보건의료기술연구사업(R&D) 보건복지부

### 보고서 요약서

과제 고유번호	02-FR2-PG4-PT01-000	총연구기간	2002년 7월 - 2007년 2월			
연구사업명	신약개발사업 (유전공학기술개발사업)					
보건산업기술분류	대분류	생명과학	중분류	임상의과학	소분류	퇴행성질환
연구단계	특개발달		실용화대상여부	실용화-1		
연구과제명	국문	세포 유전자 치료법을 이용한 퇴행성관절염 치료제 TissueGene의 개발과 및 유사 치료기술 개발				
	영문	Production of TissueGene for degenerative arthritis with a cell-mediated gene therapy method and application of the same technology to other diseases				
주최연구기관	소속기관명	코오롱생명과학(주)	소속부서	생명과학연구소		
주최연구책임자	성명	이관희		직위	[ ]	
세부과제 현황	세부과제	세부과제명	세부기관명	연구책임자		
	1	세포 유전자 치료제의 악린기전 및 타 유효분 적용	코오롱생명과학(주)	이관희		
	2	cGMP 기준하에서 TGF-β 유전자가 포획된 세포의 정량적 생산	코오롱생명과학(주)	노문중		
	3	유전자기 포획된 세포의 독성시험	코오롱생명과학(주)	이덕근		
4	세포유전자 치료제의 IND filing 및 임상시험	코오롱생명과학(주)	이영석			
최종보고서 평가 면제 신청여부	<input type="checkbox"/> 예출력 초과달성 <input type="checkbox"/> SCI논문실적 달성(중개연구만 해당)					
최종보고서 비공개 승인 신청 여부	<input type="checkbox"/> 비공개 승인 (신청기간: 년 월 - 년 월)					
<p>과제요약</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 세포 유전자 치료법의 악린 기전을 규명</li> <li>- 골절과 반역성 연골 치료용으로서의 적용성을 확대</li> <li>- cGMP 기준하에서의 정량적 생산 방법을 확립</li> <li>- 티슈진-C의 전임상시험을 완료</li> <li>- 한국과 미국에서 임상시험 허가 취득</li> <li>- 한국과 미국에서 각각 임상 시험 진행 중</li> </ul>						
색인어 (각 5개 이상)	한글	세포유전자 치료제, 퇴행성관절염, 티슈진, 전임상시험, 임상시험				
	영문	Cell-mediated gene therapy, Degenerative arthritis, TissueGene, Preclinical study, Clinical study				

보건복지부

### 바이오스타프로젝트 진도보고서

과제번호	10004054						
과제명	(국문) 퇴행성관절염 치료제 티슈진-C의 상용화 (영문) Commercialization of TissueGene-C to Treat Degenerative Arthritis						
주관기업	코오롱생명과학(주)		사업책임자		이관희		
출개발기간	2005. 8. 1. ~ 2010. 7. 31. ( 5년 )						
달해년도 개발기간	2007. 8. 1. ~ 2008. 7. 31. ( 1년 )						
총사업비(천원)	정부출연금	12,500,000	민간부담금	현금	11,545,910	계	25,000,000
				현물	954,090		
달해연도 사업비(천원)	정부출연금	1,100,000	민간부담금	현금	990,000	계	2,200,000
				현물	110,000		
참여기관	TissueGene, Inc.						
키워드 (5~10개)	퇴행성관절염, 세포치료제, 유전자치료제, TGF-β1, cGMP, 연골재생						

지식경제부

**붙임 (의약품) 글로벌 첨단바이오의약품 기술개발사업 개요**

□ 사업목적

- 글로벌 첨단바이오의약품 출시 및 세계일류 바이오 기업 육성

□ 사업기간 및 지원규모 **과학기술정보통신부**

- 사업기간 : '15 ~ '17년 (1+1+1년 / 총 3년)
  - 1차년도 사업 기간은 9개월로 설정
- 사업예산 : 국고 총 400억원 내외 ('15년 150억원)
  - 미래부-복지부 공동출연 / ('15년) 미래부 75억원, 복지부 75억원
- 지원규모 : 4개 내외 연구과제 및 1개 연구지원과제(코디네이팅 센터)
  - 전체 사업예산의 10% 내외를 연구지원과제 예산으로 지원

□ 참여기업

구분	기업명	지원 제품	비고
의약품	코오롱생명과학	퇴행성 관절염 시료제 (유전자시료제)	
	신라젠	간성유화 시료제 (유전자시료제)	
	제넥신	자궁경부암 유전자 치료백신 (유전자시료제)	
	메디포스트	골관절염 시료제 (줄기세포시료제)	
지원 과제	오승신약개발 지원센터	바이오의약품 기업 홍보·글로벌 진출 등 지원	

**붙임3 바이오미래전략 핵심사업 추진기업 개요**

□ 바이오의약품(글로벌 첨단바이오의약품 기술개발사업 '15-'17년, 총 400억원)

기업명	기업 개요	개발 제품
코오롱생명과학 주식회사	- 대표이사: 이우석 - 설립연도: 2004년 - 매출: 1,306억원('14년) - 주요제품: 유기고분자 용집체(배수정화 용집 약물) 등	- 제품명: 인보서(퇴행성 관절염 치료제) - 퇴행성관절염 환자수: 전세계 1.5억명, 국내 500만명 규모 - 개발 내용: 1회 관절강 내에 투여 후 최소 1년간의 효과를 기대하는 퇴행성관절염 치료제 개발 및 후속 파이프라인 개발
(주)제넥신	- 대표이사: 서유석 - 설립연도: 1999년 - 매출: 166.6억원('14년) - 주요제품: GX-188E(자궁경부전암 치료백신)	- 제품명: GX-188E - 전 세계 HPV감염율: 13.5%(한국 21.2%) - 개발 내용: 현재는 자궁경부전암 치료를 위해 수술 등의 방법을 활용하나, 자궁경부전암 비수술적 방식으로 치료 가능한 유전자 치료 백신 개발
메디포스트(주)	- 대표이사: 양용선 - 설립연도: 2000년 - 매출: 297억원('14년) - 주요제품: 커티스텔(세계 최초 동종체 대혈 유래 줄기세포치료제, 연골 손상 치료제)	- 제품명: 커티스텔 등 - 개발 내용: 퇴행성 또는 반복적 외상으로 인한 골관절염 환자의 무릎 연골결손 치료 및 SMUP-Cel 플랫폼(고효율, 저비용의 줄기세포 생산 기술) 기술개발
신라젠(주)	- 대표이사: 문은삼 - 설립연도: 2006년 - 매출: 8억원('14년) - 주요제품: 피사백	- 제품명: 피사백 - 개발 내용: 간성유화(간암 등) 치료제, 직접적으로 종양을 종해하고, 면역반응을 촉진시킴으로써 우수한 항암 효과를 갖는 치료제 개발

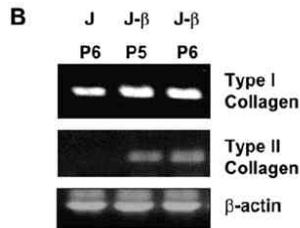
TISSUE ENGINEERING  
Volume 11, Number 9/10, 2005  
© Mary Ann Liebert, Inc.

**Hyaline Cartilage Regeneration Using Mixed Human Chondrocytes and Transforming Growth Factor- $\beta_1$ -Producing Chondrocytes**

SUN U. SONG, Ph.D.,<sup>1</sup> YOUNG-DEOG CHA, M.D.,<sup>1</sup> JEOUNG-UK HAN, M.D.,<sup>1</sup> IN-SUK OH, M.D.,<sup>2</sup> KYOUNG BAEK CHOI, M.S.,<sup>3</sup> YOUNGSUK YL, Ph.D.,<sup>3</sup> JONG-PIL HYUN, B.S.,<sup>3</sup> HYEON-YOUL LEE, B.S.,<sup>3</sup> GUANG FAN CHI, Ph.D.,<sup>3</sup> CHAE-LYUL LIM, M.S.,<sup>3</sup> J. KELLY GANJEL, B.S.,<sup>4</sup> MOON-JONG NOH, Ph.D.,<sup>4</sup> SEONG-JIN KIM, Ph.D.,<sup>5</sup> DUG KEUN LEE, Ph.D.,<sup>4</sup> and KWAN HEE LEE, M.D.<sup>1,2,4</sup>

**ABSTRACT**

The purpose of this study was to investigate the efficacy of cartilage regeneration when using a mixture of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )-producing human chondrocytes (hChon-TGF- $\beta_1$ ) and primary human chondrocytes (hChon) ("mixed cells"), compared with either hChon-TGF- $\beta_1$  or hChon cells alone. Specifically, mixed cells or hChon cells were first injected intradermally into the backs of immune-deficient nude mice to test the feasibility of cartilage formation *in vivo*. Both the mixed cells and the hChon-TGF- $\beta_1$  cells alone induced cartilage formation in nude mice, whereas hChon cells alone did not. To further test the efficacy of the cells in generating cartilage, an artificially induced partial thickness defect of the femoral condyle of a rabbit knee joint was loaded with hChon-TGF- $\beta_1$  cells with or without mixing additional untransfected hChon cells, and hyaline cartilage regeneration was observed at 4 or 6 weeks. The efficiency of complete filling of the defect and the quality of tissue generated after implanting were evaluated on the basis of a histological grading system modified from O'Driscoll *et al.* (J. Bone Joint Surg. 70A, 595, 1988). Significantly, mixed cells (14.2  $\pm$  0.9) produced significantly better results than hChon-TGF- $\beta_1$  (9.0  $\pm$  1.7) or hChon (8.0  $\pm$  1.8) cells alone. Histological and immunohistochemical staining of the newly repaired tissues produced after treatment with either mixed cells or hChon-TGF- $\beta_1$  cells alone showed hyaline cartilage-like characteristics. These results suggest that the implantation of mixed cells may be a clinically efficient method of regenerating hyaline articular cartilage.



**FIG. 1.** (A) TGF- $\beta_1$  protein secretion rates of hChon-TGF- $\beta_1$  cells. The TGF- $\beta_1$  protein secretion rate was measured by ELISA, and the average secretion rate of hChon-TGF- $\beta_1$  cells used in this study was about 20 ng/10<sup>5</sup> cells per 24 h. (B) Collagen expression from chondrocytes. hChon cells (lane J; passage 6) do not express type II collagen, whereas hChon-TGF- $\beta_1$  cells (lanes J- $\beta$ ; passage 5 and 6) do express type II collagen.

**유전자조작 신장세포가 만들어낸 기적 1**

# 생명윤리 및 안전에 관한 법률 개정

- 2015년 12월 29일 개정 (새누리당 박인숙의원 발의)

## 신구조문대비표

「생명윤리 및 안전에 관한 법률」

생명윤리 및 안전에 관한 법률 [법률 제12844호, 2014. 11. 19., 타법개정]	생명윤리 및 안전에 관한 법률 [법률 제13651호, 2015. 12. 29., 일부개정]
<p><b>제47조(유전자치료)</b> ① 유전자치료에 관한 연구는 다음 각 호의 모두에 해당하는 경우에만 할 수 있다. 다만, 보건복지부장관이 정하는 질병의 예방이나 치료를 위하여 필요하다고 인정하는 경우에는 그러하지 아니하다.</p> <p>1. 2. (생략)</p> <p>② 유전자치료는 배아, 난자, 정자 및 태아에 대하여 시행하여서는 아니 된다.</p> <p>&lt;신 설&gt;</p>	<p><b>제47조(유전자치료)</b> ① 인체 내에서 유전적 변이를 일으키는 일련의 행위에 해당하는 유전자 치료- - - - - &lt;단서 삭제&gt;</p> <p>1. 2. (현행과 같음)</p> <p>② 유전물질 또는 유전물질이 도입된 세포를 인체로 전달하는 일련의 행위에 해당하는 유전자치료에 관한 연구는 제1항제1호 또는 제2호 중 어느 하나에 해당하는 경우에만 할 수 있다.</p> <p>③ 유전자치료는 배아, 난자, 정자 및 태아에 대하여 시행하여서는 아니 된다.</p>

보건복지부		보도참고자료	
제 목	2016.5.9 / (총 7회)	담당부서	생명윤리정책과
과 장	신윤식	전 화	044-202-2940
담당자	최희진	팩 스	044-202-2945

### 첨단재생의료 산업협의체 본격 출범한다

- 복지부, 첨단재생의료 협력적 지원의지 밝혀 -

권역별 보건의료정책실장은 이날 측사를 통해 “우리나라 중기세포 분야 기술력의 세계적 우위”를 지속할 수 있도록 법적·제도적 지원 체계를 강화할 예정이며, “산업협의체와 적극 소통하여 현장의 목소리를 반영”하겠다고 밝힌 예정이다.

· 전세계 중기세포 치료제 허가목록 7종 중 4종 보유

구분	소속	비고
중기세포	김승현(이노젠)	
	최은진(이노젠)	
	최도호(이노젠)	
	최민준(이노젠)	
	김민준(이노젠)	
세포치료	김민준(이노젠)	
	김민준(이노젠)	

## 생명윤리 2기 민관협의체

- 생명윤리법 개정방안위해 2017년 12월 구성

구분	소속	직위 및 성명	비고
의료계 (3)	국가생명윤리정책연구원	이윤성 원장	위원장
	서울대학교 의과대학	강형진 교수	
	성균관대학교 의과대학	김종원 교수	
과학계 (3)	연세대학교 생명시스템대학	장인권 교수	
	충남대학교 신약전문대학원	김연수 교수	
	건국대학교 의학전문대학원	정형민 교수	
산업계 (2)	한국생명공학연구원	김용성 책임연구원	
	코오롱 생명과학바이오신약연구소	김수정 연구소장	
윤리·법학	가톨릭대학교 생명대학원	정재우 신부	
	강릉원주대학교 생물학과	전방욱 교수	
종교계 (3)	한경대학교 법학과	신동일 교수	
정부 (2)	보건복지부 보건의료정책실	강도태 실장	위원장
	보건복지부 생명윤리정책과	박미라 과장	간사

생명윤리 2기 민관 협의체

### 코오롱생명과학, '2018 바이오혁신성장기업' 산업장관상 수상

연경우 기자 | 입력 : 2018.09.06 16:48:26



신원복(부터) 코오롱생명과학의 강경지(왼쪽부터) 장윤철 상무, 이우선 대표이사, 바이오신약연구소장 김수정 상무, 바이오사업담당임원 문수원 상무가 바이오 혁신성장기업 산업부 장관상을 받은 뒤 기념사진을 찍고 있다. [사진 제공 = 코오롱생명과학]

코오롱생명과학은 한국바이오협회가 6일 서울 강남구 코엑스에서 개최한 2018바이오플러스의 부대행사로 열린 '2018년 바이오 혁신성장기업 시상식'에서 중소·중견·대기업 부문의 산업통상자원부 장관상을 받았다고 6일 밝혔다.

바이오 혁신성장기업 시상식은 국내 바이오산업의 경쟁력 강화에 기여한 우수 기업을 선정해 알리고, 예비 창업자들의 의욕을 높이기 위해 한국바이오협회가 산업부의 후원을 받아 올해 신설했다.

수상 기업인 코오롱생명과학은 세계 최초 유전자치료제 신약인 '인보사케이주'의 국내 등록허가를 비롯해 지난 1998년부터 20년간 지속적인 투자로 국내 유전자치료제 기술·산업 발전을 선도하는데 기여한 공로로 상을 받았다.

### 경향신문

## 코오롱생명과학 김수정 소장, 대통령표창 수상...“안주하지 않을 것”

헬스경향 임미정 기자 certain0314@k-health.com  
입력 : 2018.12.04 15:00:00 | 수정 : 2018.12.04 15:00:07



김수정 소장은 2018년도 보건의료기술진흥 유공자 정부포상 시상식에서 대통령표창을 받았다.

**안보시연구개발 및 유전자치료제개발 공로 인정 '보건의료기술진흥 유공자 대통령표창 수상'**

코오롱생명과학은 코오롱생명과학 바이오신약연구소의 김수정 소장이 보건복지부 주최·한국보건산업진흥원 주관 2018년도 보건의료기술진흥 유공자 정부포상 시상식에서 대통령표창을 받았다고 밝혔다.

## 인보사 시판 허가 과정

- 2017년 4월 중앙약사심의위원회 소분과 회의 에서 인보사 불허(7명중 6명이 반대)

"안전성을 담보할 수 없으며 이 정도 효능을 위해 사용하기에는 위험성이 크지 않나 생각된다"

"증상 완화만을 위해 유전자 치료제의 위험성을 가져가는 것은 적절하지 않다"

## - 류영진 식약처장 취임

- 2017년 7월 중앙약사심의위원회 인보사 허가

- 2018년 8월 코오롱생명과학 '2018년 바이오 성장기업' 산업자원부장관상 수상

- 2018년 12월 코오롱생명과학 김수정소장 인보사 개발성으로 대통령표창

### 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정

[시행 2017. 6. 23.] [식품의약품안전처고시 제2017-53호, 2017. 6. 23., 일부개정.]



식품의약품안전처(바이오의약품정책과) 043-719-3304

#### 제2장 품목허가신청서 작성 및 신청자료

**제3조(품목 허가의 처리)** ① 단위 제형 당 주성분의 함량과 제형, 투여경로가 동일한 품목은 동일한 제조업자·위탁제조판매업자 및 수입자에 대하여 1개 품목으로 제조판매(수입)품목허가(변경허가를 포함한다. 이하 "품목허가"라 한다)한다. 다만, 제제의 특성이 인정되는 경우와 새로운 균주를 사용하거나 제조방법이 명백히 다른 별도의 품목으로써 국민 보건 상 따로 허가할 필요성이 인정되는 경우, 수출만을 목적으로 하는 의약품의 경우에는 그러하지 아니한다.

- ② 유전자치료제는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에만 품목허가를 한다.
1. 유전질환, 암, 후천성면역결핍증 및 기타 생명을 위협하거나 심각한 장애를 초래하는 질환의 치료제의 경우
  2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나, 유전자치료제가 현재 이용 가능한 다른 치료법과 비교하여 안전성·유효성이 명백하게 개선된 경우
  3. 제1호 일화으로의 진행을 억제하는 치료제 등 기타 식품의약품안전처장이 질병예방이나 치료를 위하여 필요하다고 인정하는 경우

#### A Multicenter, Double-Blind, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Cell and Gene Therapy in Knee Osteoarthritis Patients

Myung-Ku Kim,<sup>1</sup> Chul-Won Ha<sup>2</sup>, Yong In<sup>3</sup>, Sung-Do Cho,<sup>4</sup> Eui-Sung Choi<sup>5</sup>, Jeong-Ku Ha<sup>6</sup>, Ju-Hong Lee,<sup>7</sup> Jae-Do Yoo,<sup>8</sup> Seong-Il Bin<sup>9</sup>, Choong-Hyeok Choi,<sup>10</sup> Hee-Soo Kyung,<sup>11</sup> and Myung-Chul Lee<sup>12,\*</sup>

<sup>1</sup>Ulsan University Hospital, Ulsan, South Korea; <sup>2</sup>Seungshin Medical Center, Sung Kyun Kwan University, School of Medicine, Seoul, South Korea; <sup>3</sup>The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, South Korea; <sup>4</sup>Yonsei University Hospital and Yonsei Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, South Korea; <sup>5</sup>ChungAng National University Hospital, ChungAng, South Korea; <sup>6</sup>Seoul Fat Hospital, Fat University, Seoul, South Korea; <sup>7</sup>Jeonbuk National University Medical School, Jeonju, South Korea; <sup>8</sup>Yonsei University Daegu Hospital, Daegu, South Korea; <sup>9</sup>College of Medicine, Hanyang University, Seoul, South Korea; <sup>10</sup>Kyungpook National University, Daegu, South Korea; <sup>11</sup>Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea.

\*These authors contributed equally to this work.

Study-eligible patients were treated with a single 3 mL injection of TG-C, which was pooled into one syringe from two components of non-transduced human allogeneic chondrocytes (hChonJ;  $1.35 \times 10^7$  cells/2 mL) and transduced human allogeneic chondrocytes (hChonJb#7;  $4.5 \times 10^6$  cells/1 mL) or a placebo (saline). The injection method used was identical to standard knee injection treatments, such as with hyaluronic acid and/or steroids.

표준치료가 아닌 것과 비교  
→ 그런데 어떻게 시판허가?

## 인보사 게이트

1. 정부의 R&D 사업이었음 : 사업결과에 대해 확인하지 않음.
2. 임상3상 시험 및 시판을 위해 법령개정(새누리당)
3. 식약처의 특혜 시판허가
4. 정부의 무분별한 지원(각종포창, 정부위원회 위촉등)

**임상현장에서는 무슨일이?**



## 유전자치료기관 인증(생명윤리법 규정)

1. 인보사케이주 출시 전 58곳에 불과하던 유전자치료기관이 현재 898여 곳으로 늘어남.
2. 인보사케이주를 위한 인증으로 전략
3. 면피용 유전자치료 동의서 ?

사고처리항목	사고처리상세내용
보험금지급안내	김훈지 (010-2466-****) 안내 - 정보활용안내 : 보험금 지급 정보는 향후 금 지급 청구 시 심사정보로 활용될 수 있음
보험금지급안내	김훈지 (010-2466-****) 안내 - 오류 조정청구 : 상기 안내한 보험금 지급 사유가 상이한 경우에는 담당자에게 연락하시기 바랍니다.
손해조사	김훈지 (010-2466-****) 안내 - 자연이자의 경우 소득세법 간조(기타소득) 일부 차이가 있을 수 있습니다.
손사담당자배당	김훈지 (010-2466-****) 안내
담당자배정안내	김훈지 (010-2466-****) 사고접수완료 PUSH발송
담당자배정안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
추가접수	김훈지 (010-2466-****) 안내
부활	김훈지 (010-2466-****) 안내
부활	김훈지 (010-2466-****) 안내
손사담당자배당	김훈지 (010-2466-****) 안내
사고접수안내	김훈지 (010-2466-****) 사고접수
사고접수안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
추가접수	김훈지 (010-2466-****) 안내
기타유지안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
손사담당자배당	김훈지 (010-2466-****) 안내
담당자배정안내	김훈지 (010-2466-****) 사고접수완료 PUSH발송
담당자배정안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
사고접수안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
사고접수안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
추가접수	김훈지 (010-2466-****) 안내
보험금지급안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
보험금지급안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
손해조사	김훈지 (010-2466-****) 안내
담당자배정안내	김훈지 (010-2466-****) 안내
담당자배정안내	김훈지 (010-2466-****) 안내

#첫줄 .  
 #퇴행성관절염 #치료방법 #인보사케이 #INVOSSA-K #실비보험 #실비청구 #보상청구 .  
 제 고객님 보상청구 사례입니다.  
 .  
 7백만원 주사치료를 보상청구 받았습니. 보상 받을수 있는 조건이 따로 있습니다. 궁금 하신 분은 카톡으로 문의 주세요^^  
 .  
 .  
 .

실손보험과 인보사

## 시사점

1. 약품 안전관리 부재 문제
2. 식품의약품안전처 문제
3. 비급여 및 의료공급구조 문제
4. 기업윤리 및 투기 문제

### 약품 안전관리 부재 문제

1. 교차확인, 제 3자 확인과정 생략
2. 허가전 제약기업 스스로의 입증자료만 신뢰(사실상 기업실증특례 적용)
3. 시판제품의 사후확인도 부재
4. 허가사항위반에도 늦장대응

### 식품의약품안전처 문제

1. 안전처가 아닌 '산업'처로 전략
2. 강력한 제약산업(재생의료산업)의 이해당사자
3. 독립기구가 아니라 정무적 기구
4. 무능력함

### 비급여 및 의료공급구조 문제

1. 시판약품의 보수교육 및 효능 교육 부재
2. 민간공급구조와 비급여 친화도
3. 실손보험의 비급여(신의료 및 신약)팽창효과
4. 주치의제도 부재로 인한 정보불균등성

### 기업윤리 및 투기 문제

1. 연구 과정의 불투명, 특허(지적재산권) 집중 문제
2. 빠른 상업화와 자체 교차확인도 없음
3. 상장(주식시장)을 통한 자본 동원 문제
4. 안전성 및 효용성 입증 전 투기발생 문제

- 의약품 허가 및 산업화를 위한 기구가 의약품 안전 관리를 제대로 할 수 있을까?
- 이게 첨단바이오헬의약품산업화고 일자리 창출인가?
- 규제완화로 시판된 약제가 해외에서 인정받을 수 있을까?
- '혼합진료'가 안되는데, 이런 약제가 허가 받을 수 있었을까?

## 해결방안

1. 인보사 허가 취소 및 코오롱에 대한 검찰조사
2. 식약처에 대한 특별감사(임상시험, 허가과정, 사후관리 전반)
3. 식품 및 의약품/의료기기 안전평가 와 허가부처의 분리, 독립화(상호견제가 가능토록 개편)
4. 투여 환자에 대해 코오롱이 아니라 질병관리본부가 추적관찰 평가 후 보고
5. 투여 환자에 대한 피해보상마련
6. 재발방지를 위한 거버넌스구조 확립 / 중앙약심등에 국회추천, 건강보험가입자 추천위원등 수평적 구조 확대
7. 첨단재생바이오법안 등 약품허가 규제완화책 전면 중단

감사합니다

---

---

**발표 2.**

---

## **인보사 사태의 문제점과 교훈**

---

**김 병 수**

(건강과대안 운영위원, 성공회대 교수)

---

---

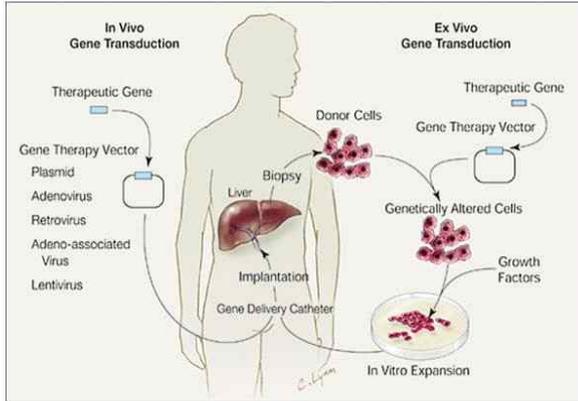
# 인보사 사태의 문제점과 교훈

2019.4.26.

김병수 (건강과 대안 운영위원)

- I. 유전자 치료제
- II. 허가 과정과 인보사의 실체
- III. 안전성, 유효성 논란
- IV. 임상 사고와 정부의 대응
- V. 결론

## I. 유전자 치료



질병의 예방 또는 치료를 목적으로 인체 내에서 유전적 변이를 일으키거나 (in vivo) 유전물질 또는 유전물질이 도입된 세포를 인체로 전달하는 일련의 행위 (ex vivo) <생명윤리및안전관한법률>

표 1. 국내외 유전자치료제 허가 현황

제품명	승인일	국가	벡터	대상 질환
Gendicine	2003.10.	중국	Adenovirus	두경부암
RIGVIR	2004.04.	라트비아	ECHO-7 virus	흑색종
Oncorine	2005.11.	중국	Adenovirus	두경부암
Rexin-G	2007.12.	필리핀	Retrovirus	유방암, 췌장암, 전이성 악성종양
Neovascugen	2011.12.	러시아	Plasmid VEGF	말초동맥 질환(중증 하지허혈)
Glybera	2012.10.	유럽	AAV	지질단백 분해효소 결핍증
Imlygic	2015.10.	미국	Oncolytic virus	악성흑색종
Strimvelis	2016.05.	유럽	Retrovirus (Ex vivo stem cell)	중증 복합형 면역결핍증
Zamoxis	2016.09.	유럽	Retrovirus (anti-NGF CAR-T)	혈액암 환자의 조혈모세포 이식 후 보조요법
INVOSSA-K	2017.07.	한국	Retrovirus (hClonJb#7 cell)	중증 무릎 골관절염
Kymriah	2017.08.	미국	Retrovirus (anti-CD19 CAR-T)	불응성 B세포 림프종
Yescarta	2017.10.	미국	Retrovirus (anti-CD19 CAR-T)	재발성 또는 불응성 거대 B세포 림프종
Luxturna	2017.12.	미국	AAV	희귀 유전성 망막질환

(식약처, 2018)

## Glybera

2012년 7월 유럽 최초 승인 유전자 치료제

2017년 단 한 명만 치료한 후 시판 중단

선천성 지단백 분해효소결핍증(familial lipoprotein lipase deficiency, LPLD) 성인 가운데 지방 제한 식사를 계속했음에도 위중 하거나 여러 차례의 췌장염 발병을 겪은 환자 지단백분해효소 유전자가 재조합된 아데노부속바이러스(adeno-associated virus, AAV) 다리 근육에 1회 주사하면 근육에서 단백질을 생성 (약 110만 유로)



## Luxturna

2017년 12월 미국 최초로 시판된 유전자 치료제

Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy (이중 RPE65 돌연변이 연관 망막위축증)

점진적인 시력감퇴, 청소년 시절에 이르면 완전히 시력 소실

사람의 RPE65 유전자 산물을 생성할 수 있는 유전자가 재조합된 아데노부속바이러스(AAV) 용액을 망막 아래에 주입 (약 850,000달러)



### ○ 안전성과 기술적 문제

- 바이러스가 유전자의 조절 영역이나 전사 활동에 영향을 미치는 삽입 돌연변이나 암 유발.
- 바이러스에 대한 면역반응 가능성으로 장기 관찰 필요
- 바이러스가 원하는 세포에 도입되는 빈도를 제어하기 어려움

→ 위험성, 불확실성으로 인해 주로 희귀 난치성 질환이나 암에 대한 연구

○ 유전자 치료로 인한 사고

- 1989년 최초의 치료적 임상 시험 진행 (미FDA)

- 1999년 Jesse Gelsinger 사건

암모니아 분해능력이 부족한 ornithine transcarbamylase (OTC) 진단을 받은 제시 젤싱어는 약물 및 식이 요법으로 증상이 완화되어 생명이 위독한 상황은 아니었음. 18세 때 유전자 치료를 받은 후 4일 만에 다발성 장기부전으로 뇌사. (아데노바이러스 벡터로 인한 면역반응.) 젤싱어 가족은 대학으로부터 액수가 밝혀지지 않은 돈을 받고 고소를 취하. 이후 조사에서 펜실베이니아 대학 유전자 치료 센터 소장인 제임스 윌슨은 제노보사를 설립했고, 당시 치료제에 투자했으며 치료제에 대한 특허도 소유한 것이 밝혀짐. 또한 이 회사는 연구소 예산의 25%를 지원하고 있었으며 배타적 권리를 가지고 있었음.

→ 임상시험을 둘러싼 이해상충을 잘 보여준 사건.

- 2019년 4월 노바티스가 임상 중인 졸겐스마(Zolgensma)

척수근위축증(spinal muscular atrophy, SMA) 유전자 치료제

치료받은 신생아 '감염'으로 사망. 현재 조사중

7

○ 정부의 줄기세포, 유전자 치료제 육성 방향 (2015년 VIP 연두 보고)

- "성장 가능성이 높고 선진국과 경쟁 가능한 태동기 바이오 의약품 분야를 선택, 국내 기술역량 및 잠재력이 높은 품목에 대해 집중 투자"\* 유망 아이템: 줄기세포치료제, 유전자치료제 등

○ 생명윤리법 개정

제47조(유전자치료)① 인체 내에서 유전적 변이를 일으키는 일련의 행위에 해당하는 유전자 치료에 관한 연구는 다음 각 호의 모두에 해당하는 경우에만 할 수 있다. <개정 2015.12.29.>

1. 유전질환, 암, 후천성면역결핍증, 그 밖에 생명을 위협하거나 심각한 장애를 불러일으키는 질병의 치료를 위한 연구 2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나 **유전자치료의 효과가 다른 치료법과 비교하여 현저히 우수할 것으로 예측되는 치료를 위한 연구**

② 유전물질 또는 유전물질이 도입된 세포를 인체로 전달하는 일련의 행위에 해당하는 유전자치료에 관한 연구는 제1항 제1호 또는 제2호 중 어느 하나에 해당하는 경우에만 할 수 있다. <신설 2015.12.29.>

생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정  
[식품의약품안전처고시 제2018-78호]

② 유전자치료제는 다음 각 호의 어느 하나에 해당하는 경우에만 품목허가를 한다.

1. 유전질환, 암, 후천성면역결핍증 및 기타 생명을 위협하거나 심각한 장애를 초래하는 질환의 치료제의 경우

2. 현재 이용 가능한 치료법이 없거나, 유전자치료제가 현재 이용 가능한 다른 치료법과 비교하여 안전성·유효성이 명백하게 개선된 경우

3. 제1호 질환으로의 진행을 억제하는 치료제 등 기타 식품의약품안전처장이 질병예방이나 치료를 위하여 필요하다고 인정하는 경우

③ 제2항에도 불구하고 사람 생식세포의 유전적 변형을 통하여 치료하는 등 윤리적 문제가 우려되는 유전자치료제는 허가하지 아니한다.

## II. 허가 과정

신약-임상평가 소분과 및 세포유전자치료제 소분과위원회 회의

2013.7.16 8명(명단 비공개) - 임상시험 타당성 (생물-세포유전자치료제 소분과만)

2017.4.4 7명(명단 비공개) - 품목허가 충족여부, 효능효과의 적절성 - 미충족

2017.6.14 12명(명단 공개) - 타당성 인정

2019.3.31 5명(명단 공개), 2017년 6월 14일 참석 위원과 3인 중복

→ 2개월 만에 입장 바뀜.

→ 식약처의 역할 ?

→ 업체가 제출한 자료(?) 를 위원 모두가 검토했는가?

## 2017.4.4

### 7. 회의결과

안건	결론
유전자치료제 품목허가 조건 충족 여부	<p>다음과 같은 사유로 충족되지 않음</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 세포치료제와 같은 유사계열 의약품과 직접비교 임상 필요</li> <li>- 기존 치료보다 유효성 개선을 보기 위해서는 골관절염의 <u>구조개선</u> 입증 필요</li> <li>- 골관절염 증상의 완화를 위해 유전자치료제를 사용하는 것은 위해(Risk)가 더 큼</li> </ul>
신청한 효능효과의 적절성	논의하지 못함

- : 안전성 문제는 그렇다 하더라도 이정도 효과를 가진 약물을 실제 환자에 적용하는 것은 문제가 있다고 판단됨
- : 기존 치료에서 수술방법을 사용한 것은 구조적인 개선을 위해 한 것임. 증상만 좋아지는 것은 큰 의미는 없으며, 유전자치료제의 위험성을 안고 사용하는 만큼 구조 개선도 필요함.
- : 증상의 완화를 위해 유전자치료제의 위험성을 가져가는 것은 적절하지 않음
- : 구조적 개선이 없는데 증상 개선의 효용성에 대해서는 진통제 투여로 간단히 해결되는 기존치료가 있으므로 개선되었다고 보기 어려움
- 위원장 : 신청한 제품의 경우, 치료의 목적이 연골을 개선하는 것이 목적인다고 생각되나, 제출된 자료로서는 구조적 개선없이 증상만 완화되어 그 목적을 달성하지 못한 것으로 생각됨
- : 그렇다면 임상시험 참여한 환자들 왜 통증이 줄어들까?

○○○ : 제 경험으로 봤을 때는, 골관절염이 아팠다 안아팠다 반복되는 경향이 있어 그러한 것이 시기가 맞아 영향을 미쳤을 수 있음

○○○ : 계절성 통증의 영향도 있어서 여름에는 통증이 덜하고 겨울에는 통증이 심해질 수 있음

○○○ : 이 약의 관절염 치료가 구조개선인가? 증상완화인가?

식약처 : 증상완화임

○○○ : 구조개선 없이 어떻게 증상이 개선되는가?

위원장 : 작용메커니즘(MOA)을 설명할 수 없는 경우로 생각됨

인보사가 (동물실험이 아닌) 인체에서 구체적으로 어떻게 작동하는지 설명하지 못함.

2017.6.14

- 실제 외국의 허가 사례를 소개하겠음. MACI (연골세포만 넣어준 경우) 라는 제품은 '연골 결손 회복'을 목적으로 하는 제품으로 관절 기능과 통증 평가를 근거로 허가받았으나 연골 구조는 유의미하게 개선되지 못함. 그러나 미국과 유럽의 심사보고서엔 구조개선이 임상적 유의미한 지표라는 데는 합의를 이루지 못하였고 관절 기능과 통증에 유의미한 개선이 있으므로 허가한다고 명시함.
- 결론적으로 국제적으로도 구조개선이 있으면 좋겠지만 구조개선이 없는 경우에도 허가하는 사례가 있음

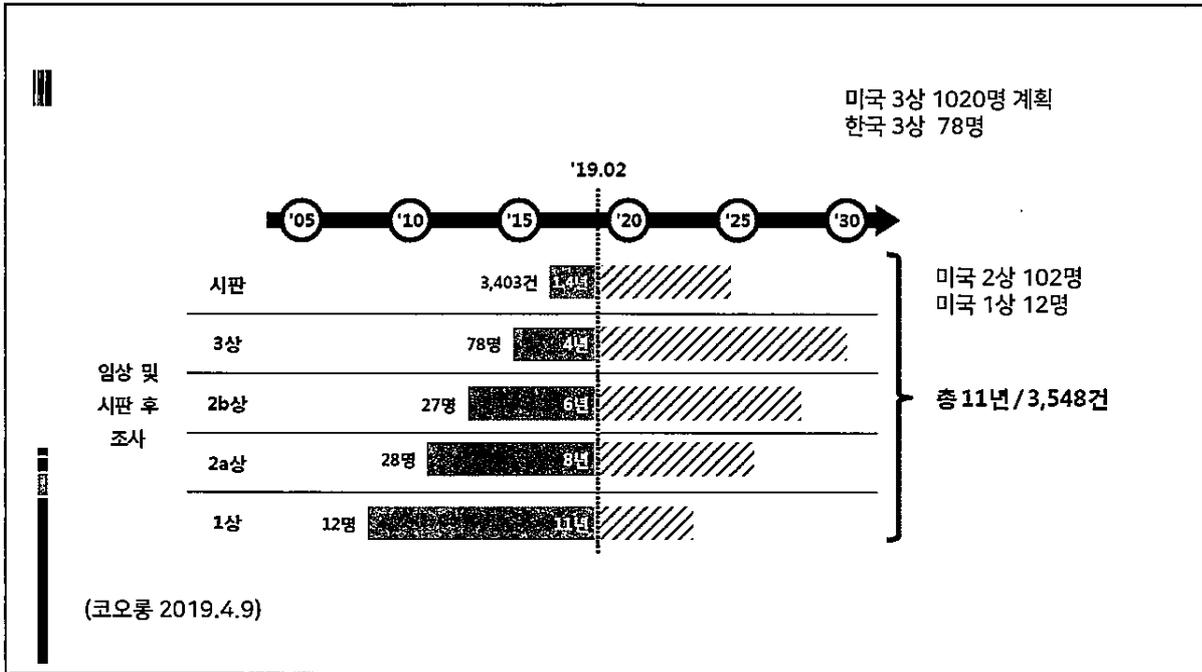
○○○ 골관절염과 연골결손 질환은 서로 다른 질환임. 지금 설명한 것은 FDA의 연골결손에 대한 기준을 이야기하는 것이지 골관절염에 대한 기준은 아님. 미국에서 골관절염에 대해 세포치료제는 허가 내 준적이 없음.

○○○ 유전자치료제 품목허가 관련 규정 3조2항2호 규정에 따르면, 현재 이용 가능한 치료제가 없거나 유전자치료제가 현재 이용 가능한 다른 치료법과 비교하여 안전성 유효성이 명백하게 개선된 경우에 한하는 것으로 되어 있는데 이 규정을 어떻게 해석해야 하는가?

식약처      관련 규정은 2000년에 도입되었으며 당시는 연구개발 초기로 경험이 부족한 유전자치료제의 무분별한 연구를 제한하려는 취지로 만들어진 것으로 생각됨. 기존 치료대비 안전성·유효성 개선은 직접 비교임상만을 요구한 규정은 아님. 간접적인 비교를 통해서라도 개선을 증명한다면 인정할 수 있음.

○○○ 유전자치료제에 대한 높은 기대감에 비해 효과가 크지 않은 제품을 허가해 높은 비용을 지불하도록 허가하는 것에 문제의식을 가져야 함  
통증개선만으로 비싼 약을 허가하는 것은 문제가 있다고 생각함. 세포치료제라든지 유전자치료제는 국가가 전략을 가지고 지원하는 약물임을 고려하여 국제적으로 엄격하게 더 획기적인 것을 허가해야 함. 품목허가가 나지 않는다고 해도 제약사는 신약을 개발하는 노하우를 축적하는 소득이 있고, 그 경험으로 연구한다면 2~3년이면 세포치료제와 비교해서 더 좋은 임상결과를 얻을 수 있음. 500만원을 내고 통증 개선 약물을 선택하라고 의사에게 말기는 것은 국민건강에 안 좋을 수 있음. 제 의견을 소수의견으로 추가해 주시기 바람

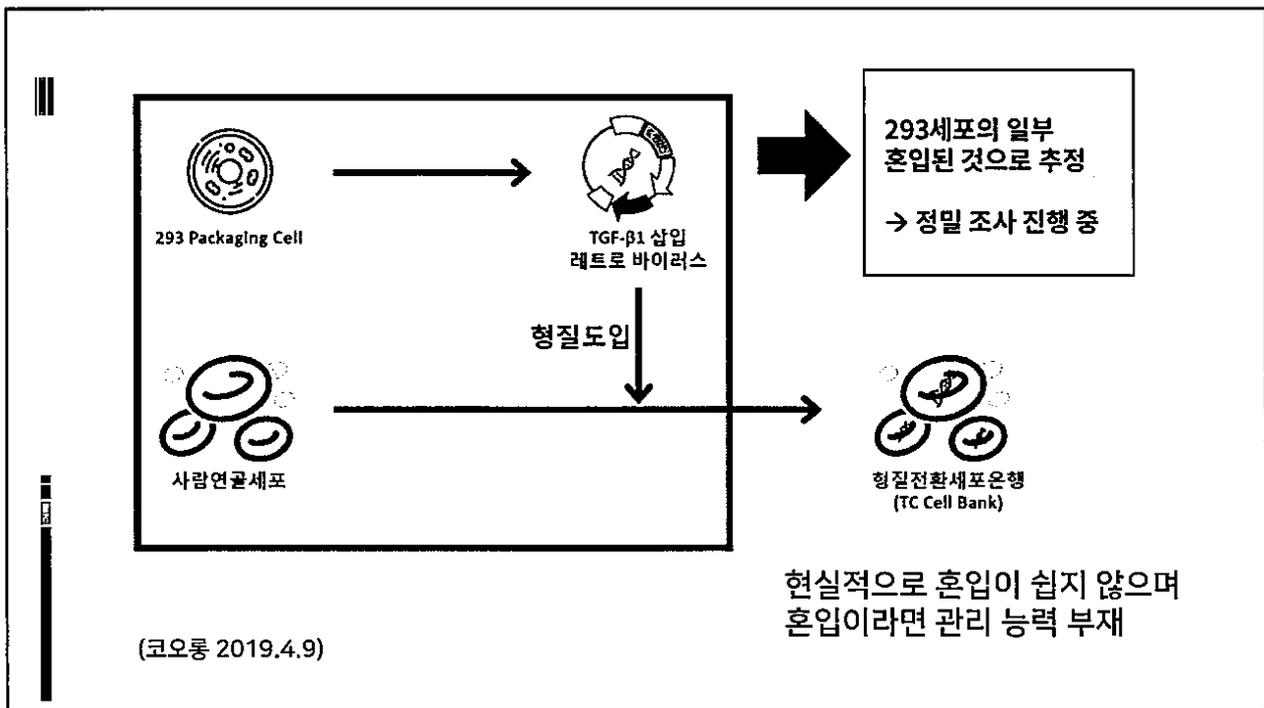
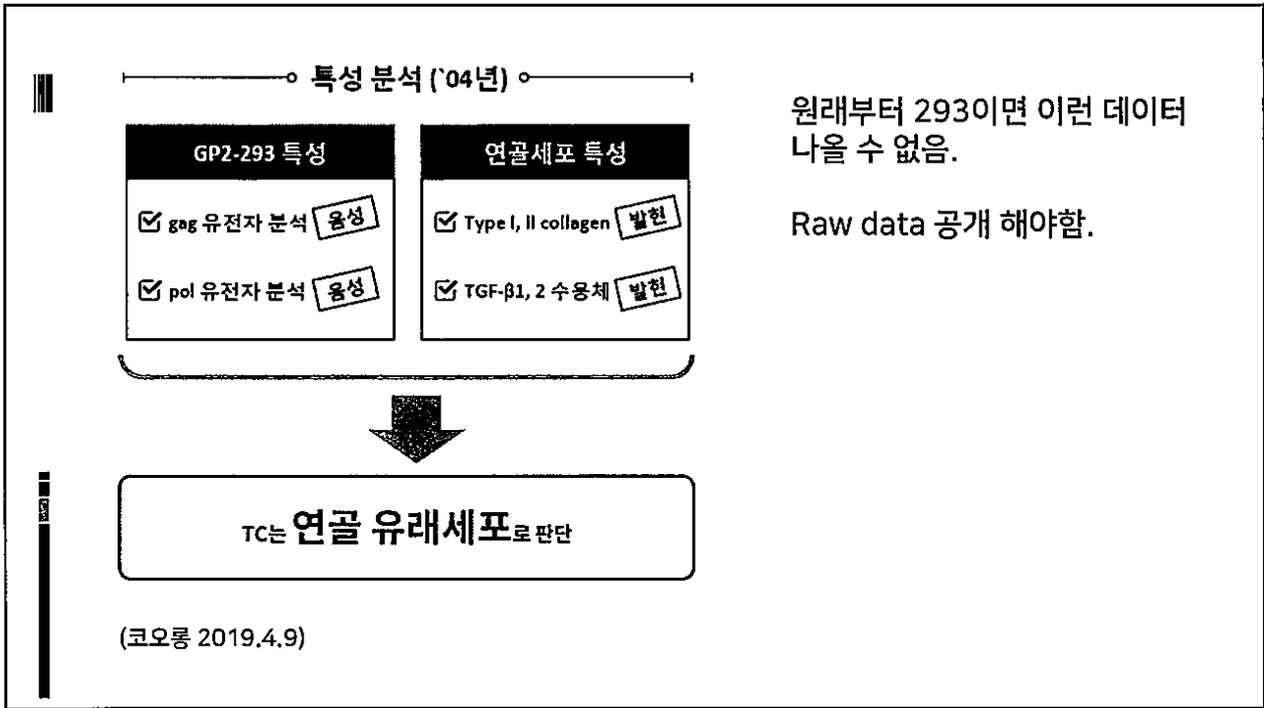
4월 회의에 비해 비과학적 얘기가 많음.  
2개월 만에 품목허가 타당성 인정.

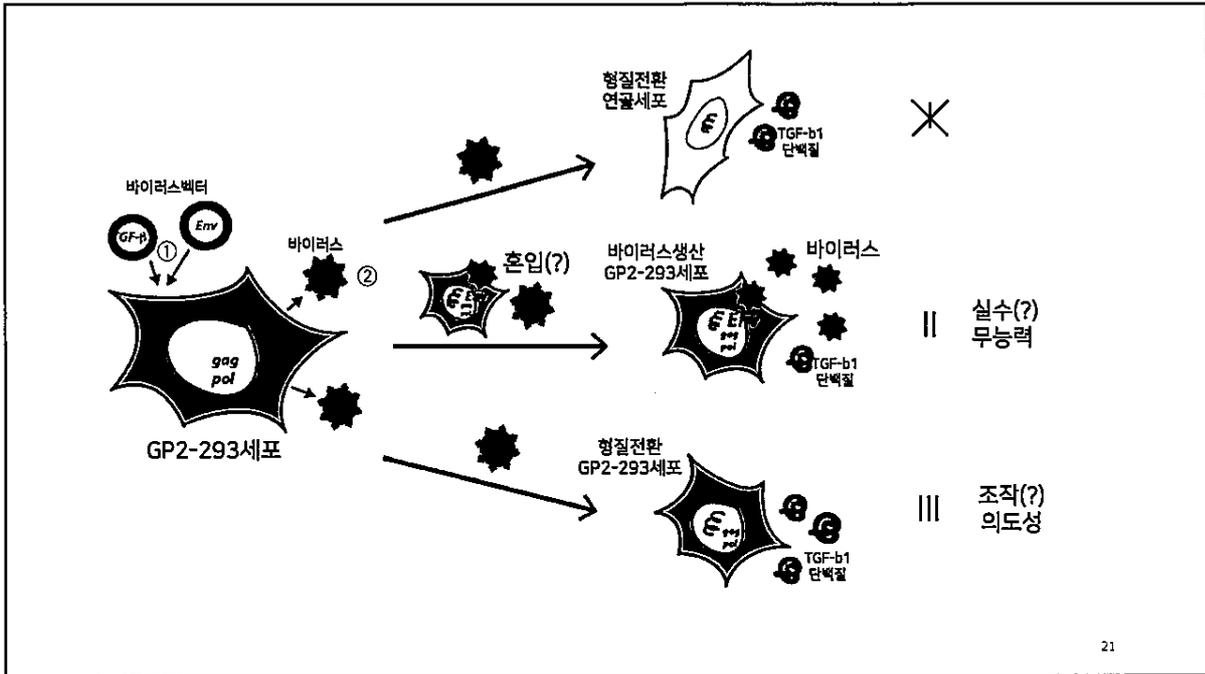


### III. 인보사의 실체, 안전성, 유효성

#### 코오롱 생명과학의 주장

- 형질전환연골세포(2004) → 293세포 일부 혼입 추정  
→ 원래부터 293세포
- 형질전환연골세포가 아닌 293 세포 이지만 유효성 변함 없음.
- TGF-β1만 발현하고 완전 사멸, 안전성에 문제 없음.





- 혼입이면 세포치료제 다를 만한 능력 없음.
- 원래부터 293이었다면 국가 상대 사기, 논문 조작 의심.

과연 hChonJb#7 세포는 처음 부터 존재 했는가?

# 형질전환연골세포 hChon J cell line의 등장

TISSUE ENGINEERING  
Volume 11, Number 10, 2005  
© Mary Ann Liebert, Inc.

## Continuous Transforming Growth Factor $\beta_1$ Secretion by Cell-Mediated Gene Therapy Maintains Chondrocyte Redifferentiation

DUG KEUN LEE, Ph.D.,<sup>1</sup> KYOUNG BAEK CHOI, M.S.,<sup>2</sup> IN SUK OH, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup> SUN U. SONG, Ph.D.,<sup>3</sup> SALLY HWANG, B.S.,<sup>3</sup> CHAE-LYU LIM, M.S.,<sup>2</sup> JONG-PIL HYUN, B.S.,<sup>2</sup> HYEON-YOUL LEE, B.S.,<sup>2</sup> GUANG FAN CHH, Ph.D.,<sup>2</sup> YOUNG-SUK YI, Ph.D.,<sup>1</sup> VIVIAN YIP, B.S.,<sup>1</sup> JEANNIE KIM,<sup>1</sup> EUN BYUL LEE,<sup>1</sup> MOON JONG NOH, Ph.D.,<sup>1</sup> and KWAN HEE LEE, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>

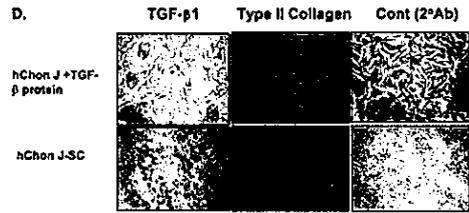
### ABSTRACT

One of the most important factors in the production of cartilage is transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ). To obtain sustained release of TGF- $\beta_1$ , a cell-mediated gene therapy technique was introduced. We infected chondrocytes with a retroviral vector carrying the TGF- $\beta_1$  gene. The single clone derivative showed sustained TGF- $\beta_1$  secretion. It also showed constitutive type II collagen expression. Whereas the TGF- $\beta_1$  protein itself is unable to induce formation of cartilage *in vivo*, human chondrocytes engineered to express a retroviral vector encoding TGF- $\beta_1$  showed cartilage formation *in vivo* when cells were injected into nude mice intradermally. These data suggest that cell-mediated gene therapy using TGF- $\beta_1$  as a transgene would be a promising treatment for osteoarthritis.

TABLE I. TGF- $\beta$  SECRETION FROM CHONDROCYTES

Cell type	Passage number	Amount (ng/10 <sup>6</sup> cells per 24 h)
hChon J <sup>a</sup>	6	0.3 ± 0.3
hChon L <sup>a</sup>	8	0.25 ± 0.1
hChon J-M <sup>b</sup>	6	15 ± 3.2
	10	18 ± 2.3
hChon J-SC <sup>c</sup>	3	30 ± 2.5
	6	28 ± 3.3
	10	33 ± 2.5

<sup>a</sup>Nontransduced human chondrocytes from 1-year-old donor.  
<sup>b</sup>Retrovirally transduced chondrocytes (mixed cells).  
<sup>c</sup>Single clone from hChon J-M.



23

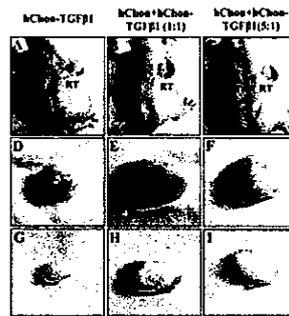
TISSUE ENGINEERING  
Volume 11, Number 10, 2005  
© Mary Ann Liebert, Inc.

## Hyaline Cartilage Regeneration Using Mixed Human Chondrocytes and Transforming Growth Factor- $\beta_1$ -Producing Chondrocytes

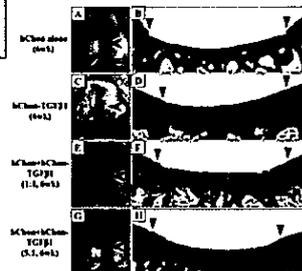
SUN U. SONG, Ph.D.,<sup>1</sup> YOUNG-BEONG CHA, M.D.,<sup>2</sup> JEOUNG-AK HAN, M.D.,<sup>2</sup> IN SUK OH, M.D.,<sup>2</sup> KYOUNG BAEK CHOI, M.S.,<sup>2</sup> YOUNG-SUK YI, Ph.D.,<sup>2</sup> JONG-PIL HYUN, B.S.,<sup>2</sup> HYEON-YOUL LEE, B.S.,<sup>2</sup> GUANG FAN CHH, Ph.D.,<sup>2</sup> CHAE-LYU LIM, M.S.,<sup>2</sup> J. KELLY GANDEL, B.S.,<sup>2</sup> MOON-JONG NOH, Ph.D.,<sup>2</sup> SEONG-JIN KIM, Ph.D.,<sup>2</sup> DUG KEUN LEE, Ph.D.,<sup>2</sup> and KWAN HEE LEE, M.D.,<sup>1,2,3,4</sup>

### ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the efficacy of cartilage regeneration when using a mixture of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )-producing human chondrocytes (hChon-TGF- $\beta_1$ ) and primary human chondrocytes (hChon) ("mixed cells"), compared with either hChon-TGF- $\beta_1$  or hChon cells alone. Specifically, mixed cells or hChon cells were first injected intradermally into the backs of immune-deficient nude mice to test the feasibility of cartilage formation *in vivo*. Both the mixed cells and the hChon-TGF- $\beta_1$  cells alone induced cartilage formation in nude mice, whereas hChon cells alone did not. To further test the efficacy of the cells in generating cartilage, an artificially induced partial thickness defect of the femoral condyle of a rabbit knee joint was loaded with hChon-TGF- $\beta_1$  cells with or without mixing additional untransduced hChon cells, and hyaline cartilage regeneration was observed at 4 or 6 weeks. The efficiency of complete filling of the defect and the quality of tissue generated after implanting were evaluated on the basis of a histological grading system modified from O'Driscoll *et al.* (J. Bone Joint Surg. 70A, 595, 1988). Significantly, mixed cells (14.2 ± 0.9) produced significantly better results than hChon-TGF- $\beta_1$  (9.0 ± 1.7) or hChon (8.0 ± 1.5) cells alone. Histological and immunohistochemical staining of the newly repaired tissues produced after treatment with either mixed cells or hChon-TGF- $\beta_1$  cells alone showed hyaline cartilage-like characteristics. These results suggest that the implantation of mixed cells may be a clinically efficient method of regenerating hyaline articular cartilage.



### 연골 재생 결과



24

**Pre-clinical studies of retrovirally transduced human chondrocytes expressing transforming growth factor-beta-1 (TG-C)**

MOON JONG NOH<sup>1</sup>, R. OGDEN COPELAND<sup>1</sup>, YOUNGSUK YI<sup>1</sup>, KYOUNG-BAEK CHOI<sup>2</sup>, CAROL MESCITIER<sup>3</sup>, SALLY HWANG<sup>3</sup>, CHAE-LYUL LIM<sup>3</sup>, VIVIAN YIP<sup>1</sup>, JONG-PIL HYUN<sup>2</sup>, HYEON-YOUL LEE<sup>2</sup> & KWAN HEE LEE<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>TissueGene Inc., Rockville, Maryland, USA, <sup>2</sup>Kolon Life Science Ltd, Chung-gu, Incheon, Korea, <sup>3</sup>Comparative Bioscience Inc., Sunnyvale, California, USA, <sup>4</sup>Clinical Research Center, College of Medicine, Inha University, Chong-Gu, Incheon, Korea

**Abstract**

**Background aims.** The aim was to evaluate cartilage regeneration in animal models involving induced knee joint damage. Through cell-mediated gene therapy methods, a cell mixture comprising a 3:1 ratio of genetically unmodified human chondrocytes and transforming growth factor beta-1 (TGF-β1)-secreting human chondrocytes (TG-C), generated via retroviral transduction, resulted in successful cartilage proliferation in damaged regions. **Methods.** Non-clinical toxicology assessments for efficacy, biodistribution and local/systemic toxicity of single intra-articular administration of the cell mixture in mice, rabbits and goats was conducted. **Results.** Administration of the mixture was tolerated well in all of the species. There was evidence of cartilage proliferation in rabbits and goats. As an additional precautionary step, the efficacy of TGF-β1 secretion in irradiated human chondrocytes was also demonstrated. **Conclusions.** Four studies in rabbits and goats demonstrated the safety and efficacy of TG-C following direct intra-articular administration in animal models involving induced knee joint damage. Based on these pre-clinical studies authorization has been received from the USA Food and Drug Administration (FDA) to proceed with an initial phase I clinical study of TG-C for degenerative arthritis.

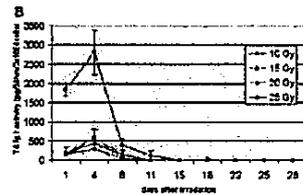
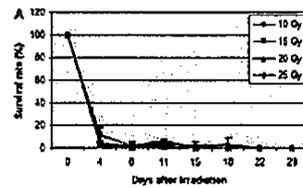


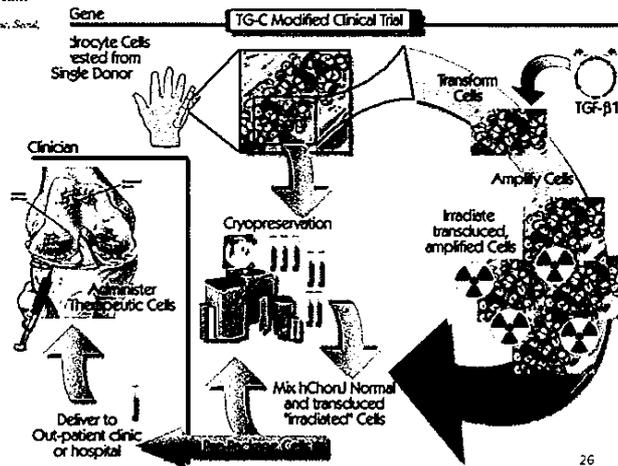
Figure 6. (A) The survival rate (%) of transduced cells irradiated with 10, 15, 20 or 25 Gy of X-ray radiation. For all irradiation doses the survival rate dropped significantly in the first 4 days and no surviving cells were detected by day 22. (B) The TGF-β1 expression level increased at day 4 and subsequently declined until reaching undetectable levels by day 22.

**Initial phase I safety of retrovirally transduced human chondrocytes expressing transforming growth factor-beta-1 in degenerative arthritis patients**

human chondrocytes (hChonJ cells)  
TGF-β1-expressing chondrocytes (hChonJb#7)

CHUL-WON HA<sup>1</sup>, MOON JONG NOH<sup>2</sup>, KYOUNG BAEK CHOI<sup>1</sup> & KWAN HEE LEE<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedic Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea, <sup>2</sup>TissueGene Inc., Rockville, Maryland, USA, <sup>3</sup>Kolon Life Science Inc., Incheon, Korea, and <sup>4</sup>Clinical Research Center, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea





■ KNEE

**A placebo-controlled randomised trial to assess the effect of TGF-β1-expressing chondrocytes in patients with arthritis of the knee**

M C Lee,  
C W Ha,  
R K Elmaliik,  
J J Chertan,  
J J Cho,  
J W Kim,  
S I Bin,  
M A Ahear

From Seoul National University Hospital, Samsung Medical Center, Sun Medical Center, Seoul, Republic of Korea

Correspondence: M C Lee, Seoul National University Hospital, 515-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 151-747, Korea. Email: mcl@plaza.snu.ac.kr

The aim of this study was to assess the effect of injecting genetically engineered chondrocytes expressing transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) into the knees of patients with arthritis. We assessed the resultant function, pain and quality of life. A total of 84 patients (22 men, 24 women) who had a mean age of 58 years (50 to 64) were blinded and randomised (1:1) to receive a single injection of the active treatment or a placebo. We assessed post-treatment function, pain severity, physical function, quality of life and the incidence of treatment-associated adverse events. Patients were followed at 16, 12 and 28 weeks after injection.

At final follow-up the treatment group had a significantly greater improvement in the mean International Knee Documentation Committee score than the placebo group (16 points, -18 to 48, vs 8 points, -8 to 22 respectively;  $p = 0.02$ ). The treatment group also had a significantly improved mean visual analogue score at final follow-up (3.8, 0.8 to 3.4, vs 11 points, -61 to 25, respectively;  $p = 0.022$ ). Both cohorts showed an improvement in Western Ontario and MacMaster Osteoarthritis Index and Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Scores, but these differences were not statistically significant. One patient had an anaphylactic reaction to the preparation medium, but recovered within 24 hours. All other adverse events were isolated and resolved without further action.

This injection may result in improved clinical outcomes, with the aim of slowing the degenerative process, leading to improvement in pain and function. However, imaging and direct observational studies are needed to verify cartilage regeneration. Nevertheless, this study provided a sufficient basis to proceed to further clinical testing.

See this article [Bone Joint J 2011; 93-B: 274-277](#)

The structure of intra-articular cartilage is polysaccharide of degenerative osteoarthritis (OA). Despite the growing number of obese and aging adults in the population and the resulting increase in the number of patients presenting with OA,<sup>1,2</sup> current treatment are not halting the progressive destructive changes of the disease. Treating damaged articular cartilage is especially difficult, as it is avascular and aneural, with a limited intrinsic ability to heal.<sup>3,4</sup> However, articular cartilage could regenerate, patients might avoid debilitating pain and benefit from functional improvement.<sup>5</sup> Consequently, research is aimed at restoring articular cartilage in areas of damage.

Many factors may play a role in cartilage formation, one of the most important of which is transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), which is involved in cell growth and differentiation, and the extracellular synthesis of matrix proteins. It is thought to induce chondrogenesis and stimulate the growth of

articular chondrocytes.<sup>6</sup> Other factors that promote the growth of cartilage are fibroblast growth factors (FGFs), insulin-like growth factor (IGF), epidermal growth factor (EGF) and bone morphogenetic protein (BMP).<sup>7</sup> Factors that are thought to inhibit osteogenic repair include interleukin (IL)-11 and tumour necrosis factor/alpha (TNF-α).<sup>8,9</sup> Research has focused on methods of delivering growth factors to areas of cartilage damage, or substituting destructive factors to induce regeneration. The techniques have included the use of autologous stem cells (ASCs), electrical plasma (EP) and genetically manipulated cells.<sup>10-12</sup> One type of cell-mediated gene therapy uses allogeneic human chondrocytes modified to express TGF-β1, given as a single intra-articular injection of a 1:3 mixture of transduced chondrocytes and normal allogeneic human chondrocytes (cTGF-β1). Normal autologous chondrocytes are included to fill cartilage defects and act as additional targets to TGF-β1

Investigational product. TissueGene-Ĉ (TissueGene Inc., Rockville, Maryland) is a Phase II United States Food and Drug Administration (FDA)-approved treatment that consists of a 1:3 ratio of human chondrocytes transduced with TGF-β1 (hChonJb#7) and healthy non-genetically manipulated human chondrocytes (hChonJ). These were provided in separate vials and suspended in CS-10, a stabilising medium, and stored at -135°C. Before being injected, they were thawed at 37°C and mixed. The individual treatment injection cost, which incorporates cell preparation and Gram staining, is \$200 (United States), or approximately €180 (£129).

논문에 사용된 그 많던 hChonJb#7 세포는 어디로 갔나?

## 과연 hChonJb#7 세포는 처음 부터 존재 했는가?

→ 논문에 사용한 세포와 제품이 된 세포는 다름

→ 최종결과물은 293 세포



April 2018

Volume 26, Supplement 1, S1-S474

Abstracts from the 2018 OARSI World Congress on Osteoarthritis: Promoting Clinical and Basic Research in Osteoarthritis

26 April 2018 - 29 April 2018

**234**  
**INVOSSA-K INDUCES AN ANTI-INFLAMMATORY ENVIRONMENT IN A RAT MIA MODEL VIA MACROPHAGE POLARIZATION**

H. Lee<sup>1</sup>, K. Choi<sup>1</sup>, H. Kim<sup>1</sup>, D. Kim<sup>1</sup>, Y. Lee<sup>1</sup>, B. Lee<sup>2</sup>, S. Kim<sup>1</sup>, M. Lee<sup>1</sup>, H. Choi<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Kolon Life Sci. Inc., Seoul, Republic of Korea; <sup>2</sup>Yonsei Univ., Seoul, Republic of Korea

**Purpose:** INVOSSA-K is a novel cell and gene therapy for osteoarthritis (OA), and is administered as an intra-articular injection. Clinical trials demonstrated that INVOSSA-K improved pain and functionality, and possibly the cartilage structure in OA patients. However, the mechanisms by which INVOSSA-K works have not been investigated. Using a rat moniodoacetate (MIA) model, we explored whether INVOSSA-K influenced the inflammatory profile of OA knee joints.

**Methods:** The in vivo efficacy of INVOSSA-K or each of its components (hChon<sup>2</sup>; human chondrocytes; hChon<sup>2</sup>β7; human chondrocytes expressing TGF-β1) was analyzed in a rat MIA-induced OA model. Pain behavior was analyzed by the von Frey filament test, and cartilage regeneration was analyzed by various histological staining procedures. To evaluate the anti-inflammatory effect of INVOSSA-K, various cytokines were analyzed by a multiplex assay of synovial fluid. Synovial macrophage differentiation profiles were stained with CD86 as a M1 marker and arginase 1 as a M2 marker. Gene expression profiles were analyzed by quantitative real-time PCR (qRT-PCR).

**Results:** Pain relief was noted on Day 7 and maintained until Day 56 after INVOSSA-K treatment. Regeneration of cartilage was observed in animals treated with INVOSSA-K. Cytokine expression profiles showed that INVOSSA-K increased the level of IL-10 in synovial lavage fluid after 4 days of treatment. Furthermore, INVOSSA-K increased the number of M2 (arginase 1) and decreased the number of M1-macrophages (CD86). qRT-PCR analysis also showed that M2 markers were highly upregulated in the synovial membranes from INVOSSA-K treated rats. Either neutralizing anti-IL-10 or anti-TGF-β1 antibodies to INVOSSA-K-treated rats resulted in suppression of pain relief, cartilage regeneration, and macrophage polarization, indicating an obligate role of these cytokines in INVOSSA-K efficacy.

**Conclusions:** INVOSSA-K induces a M2 macrophage dominant anti-inflammatory local environment, a mechanism that may contribute to the improvement of pain, functionality, and potential cartilage structure noted in patients treated with INVOSSA-K in clinical trials.

April 2019

Volume 27, Supplement 1, S1-S538

Abstracts from the 2019 OARSI World Congress on Osteoarthritis: Promoting Clinical and Basic Research in Osteoarthritis

02 May 2019 - 05 May 2019

**571**  
**INVOSSA-K INDUCES AN ANTI-INFLAMMATORY INTRA-ARTICULAR ENVIRONMENT IN A RAT MIA MODEL VIA MACROPHAGE POLARIZATION**

H. Lee<sup>1</sup>, H. Kim<sup>1</sup>, Y. Lee<sup>1</sup>, K. Park<sup>1</sup>, B. Lee<sup>2</sup>, S. Kim<sup>1</sup>, M. Lee<sup>1</sup>, H. Choi<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Kolon Life Sci. Seoul, Republic of Korea; <sup>2</sup>Kolon Therapeutics, Rockville, MD, USA; <sup>3</sup>Seoul Natl. Univ. Coll. of Med., Seoul, Republic of Korea

**Purpose:** INVOSSA-K is a novel cell and gene therapy for osteoarthritis (OA), and is administered as an intra-articular injection. Clinical trials demonstrated that INVOSSA-K improved pain and functionality, and possibly the cartilage structure in OA patients. However, the mechanisms by which INVOSSA-K works have not been investigated. Using a rat moniodoacetate (MIA) model, we explored whether INVOSSA-K influenced the inflammatory profile of OA knee joints.

**Methods:** The in vivo efficacy of INVOSSA-K or each of its components (hChon<sup>2</sup>; human chondrocytes; hChon<sup>2</sup>β7; human chondrocytes expressing TGF-β1) was analyzed in a rat MIA-induced OA model. Pain behavior was analyzed by the von Frey filament test, and cartilage regeneration was analyzed by various histological staining procedures. To evaluate the anti-inflammatory effect of INVOSSA-K, various cytokines were analyzed by a multiplex assay of synovial lavage fluid. Synovial macrophage differentiation profiles were stained with CD86 as a M1 marker and arginase 1 as a M2 marker. Gene expression profiles were analyzed by quantitative real-time PCR (qRT-PCR).

**Results:** Pain relief was noted on Day 7 and maintained until Day 56 after INVOSSA-K treatment. Regeneration of cartilage was observed in animals treated with INVOSSA-K. Cytokine expression profiles showed that INVOSSA-K increased the level of IL-10 in synovial lavage fluid after 4 days of treatment. Furthermore, INVOSSA-K increased the number of M2 (arginase 1) and decreased the number of M1-macrophages (CD86). qRT-PCR analysis also showed that M2 markers were highly upregulated in the synovial membranes from INVOSSA-K treated rats. Either neutralizing anti-IL-10 or anti-TGF-β1 antibodies to INVOSSA-K-treated rats resulted in suppression of pain relief, cartilage regeneration, and macrophage polarization, indicating an obligate role of these cytokines in INVOSSA-K efficacy.

**Conclusions:** INVOSSA-K significantly reduced both the cartilage degeneration and pain symptoms in a MIA-induced OA model by promoting M2 macrophage polarization through IL-10 induction and TGF-β1. M2 macrophage induces an anti-inflammatory environment in the joints and contributes to structure improvement and analgesic effects. Although further studies are needed to clarify the prevailing mechanism, together with the clinical trial results, it could be demonstrated Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs (DMOADs) potential of INVOSSA-K.

M2  
대식세포분화  
기전의 근거.  
2016년 이후  
Conference  
에서 발표된  
poster 뿐  
abstract  
no data  
no paper

31



#### IV. 임상 사고와 정부의 대응

##### 1. 2004년 영터리 줄기세포시술 사건

대머리, 간경화, 당뇨병 등에 정체불명의 줄기세포 시술, 투여량 조차 확인 안됨.

2004년 참여연대 소송(형사/민사). 2010 대법원 일부 승소

→ '응급', 연구자 임상을 가능하도록 규제완화

줄기세포의 안정성과 유효성이 입증되지 않더라도 IRB만 거치면 환자에게 시술

관리·감독이 제대로 안되어서 문제를 규제완화로 해결

##### 2. 2005년-2006년 황우석 사태

→ 생명윤리법개정-SCNT에 '합법적 난자 제공 가능'

ex) 2009년 국내 연구진 복제 실험 허용 (난자800개)



### 3. 2007-2010년 RNL 바이오 (2013년 상장 폐지)

2007년부터 2010까지 약 8000여명 시술, 2명 사망  
환자들에 대한 모니터링 결과 없음.

ex) 전 대통령 RNL에서 시술, 전 비서실장 일본에서 시술

→ 자가 유래 세포 치료제의 허가 기준 완화

→ 국내에서도 배양 후 시술 허용?

### 4. 2019년 인보사 사태

→ 정부의 대응 ??

## V. 결론

### - 승인 취소

유효성, 안전성 여부를 떠나 처음 신청한 물질과 완전히 다름.  
세계최초로 시판 허가 받은 '293세포' 유전자치료제

### - 감사원 감사, 검찰 조사, 제3의 기관에서 환자 모니터링 필요

승인 과정, 업체가 제출한 자료 검증 필요  
특성이 확인되지 않은 정체불명의 물질 투여, 임상 승인 절차의 신뢰 확보를 위해서도 필요함.

### - 규제 정비는 사태의 원인과 책임을 가린 후 진행.

한국의 과거 경험은 임상 사고를 규제 완화 계기로 활용하고 있음.  
기업과 정부의 관계?

### - 정부는 임상시험의 사회적 맥락을 고려한 역할을 수행.

연구-신약/ 21C 생명경제: 논문-광고-투자-임상시험- 투자 - 신약(?) (hype 형성)  
결과가 여러 단계에서 가치 발생, 임상 노동(clinical labor)  
승인, 과장 광고, 임상 참여자 보호 등에 대해서 국가가 어떤 역할?

---

---

## 토론문

---

### 인보사 사태 무엇이 문제인가?

---

**최규진** 교수 (인하대의과대학 의학교육학교실, 의료윤리학)

**최덕현** 변호사 (제일합동법률사무소)

**백한주** 정책이사 (대한류마티스학회)

**전진한** 정책국장 (보건의료단체연합)

**정은영** 과장 (보건복지부 보건의료기술개발과)

**최승진** 과장 (식품의약품안전처 바이오의약품품질관리과)

---

---

### 인보사 사태에서 짚고 넘어가야 할 몇 가지 문제들

#### ○ 정권의 친기업적 정책이 낳은 사태라는 점

- 노무현 정권: 코오롱의 인보사는 박기영 전 대통령정보과학비서관이 수립한 바이오산업화 방안의 하나인 '바이오스타 프로젝트'에 선정되어 정부의 전폭적인 지원을 받음.
- 이명박 정권: 대통령이 2011년 9월 16일 서울대병원 생명연구원에서 열린 '줄기세포 R&D활성화 및 산업경쟁력 확보 방안보고회'에 직접 참석해 "너무 보수적으로 하면 남들보다 앞서 갈 수 없다"며 식약처(당시식약청)에 바이오업계를 지원할 수 있는 제도 개선책을 내놓으라고 주문함. 결국 2012년 3월 '안정성이 확보된 경우'라는 애매한 문구를 넣고 개정에 대한 특별한 의학적 근거도 제시하지 않은 채 '자가세포치료제의 연구자임상시험자료 또는 전문학회지에 게재된 자료'를 상업임상의 안정성자료로 갈음해 주는 등 황우석 사태 이후 정체되어 있던 재생의료에 대한 규제완화가 다시 진행됨. 이러한 흐름 속에 "전세계 최초"로 줄기세포 치료제 허가
- 박근혜 정권: 박근혜-최순실 국정농단 사태를 통해서도 드러났듯이 정권과 재생의료 관련 기업들과의 유착이 존재. 정책을 보더라도 2014년 6차투자활성화대책을 통해 재생의료에 대한 규제를 대폭 완화함. 이러한 흐름 속에 코오롱생명과학은 2015 글로벌 첨단바이오의약품 기술개발 국책과제 사업 주관기관으로 선정되었고 식약처에서 진행하는 바이오업체 개발 지원을 위한 '마중물 사업'에도 선정됨. 그리고 결국 2017년 시판허가를 받음.
- 문재인 정권: 아예 공약에서부터 바이오 산업 육성 계획을 가지고 나옴. 재생의료분야에 대한 규제완화 흐름은 과거 정권과 크게 다르지 않음.

#### ○ 국민의 생명과 안전을 우선적으로 고민하는 기관이 없다는 점

- 인보사 사태에서 국민의 생명과 안전을 우선적으로 고민해야 기관들이 어느 하나 제 기능을 하지 못함.
- 식약처는 과거 정권의 입맛에 맞추어 규제완화를 추진하기 급급했음. 이번 인보사 사태에서도 중앙약심 회의록 등을 통해 드러나듯이 국민의 생명과 안전보다 '최초'라는

타이틀에 급급했음.

- 역대 정권에서 대다수 보건복지부 장관들은 재생의료 관련 규제완화 정책을 앞장서 주창했음. 그동안 보건복지부는 재생의료 산업 육성을 위한 정책을 만들거나 협의체를 만드는데 바빴으며, 정작 국민의 생명과 안전을 위해 재생의료 업계에 쌓인 거품을 어떻게 없애고 건전한 토대를 만들 것인지에 대해 진지하게 고민한 노력은 찾기 어려웠음.
- 이 인보사의 임상시험은 각 기관(대부분 대형병원) IRB를 거쳐야 진행할 수 있음. 그러나 시판허가를 받을 때까지 별다른 문제 제기 없이 각 병원의 IRB를 통과해 임상시험이 순조롭게 진행되었음. 황우석 사태 이후 한국사회에 자리잡은 IRB 시스템의 질적인 수준에 대한 진지한 고민이 필요함.
- 2017년 말에 시판허가된 인보사가 2019년 3월말 판매중단되기까지 채 2년의 기간도 안됨. 이 기간동안 3000명이 넘는 환자들이 인보사를 맞음. 구조적 개선은 거의 없고 통증완화 수준인 이 비싼 주사를 그토록 많은 사람들이 맞았다는 것은 병원들의 상업적 동기를 고려하지 않고서는 이해하기 어려움.
- 이처럼 국민의 생명과 안전을 우선에 두어야 할 기관 어느 곳도 제대로 된 역할을 하지 못함.

## O 이제라도 건전한 재생의료의 기반을 만들어내야 한다는 점

- 앞서 언급했듯이 조급한 친기업 일변도의 규제완화 정책이 주를 이루며 주식시장을 노린 재생의료 거품이 형성됨.
- 과거 이러한 흐름을 바꿀 수 있는 몇 차례 기회가 있었음. 대표적으로, 노무현 정권에서 황우석 사태가 발생했을 때, 이명박 정권에서 줄기세포 해외원정기술 받은 2명의 환자가 사망했을 때, 박근혜 정권에서 알앤엘바이오의 부실회계 무마 로비용으로 조성된 5억원을 가로챈 혐의를 받던 김종률 전 민주당 의원이 투신 자살했을 때, 박근혜-최순실 국정농단 사태에서 재생의료업체와의 유착관계가 드러났을 때, 결국 이 모든 기회를 놓치고 친기업적 규제완화 정책 일변도로 흘러옴.
- 이번 인보사 사태를 통해서도 이러한 흐름을 바꾸지 못한다면 더 큰 부작용을 치를 수 밖에 없음. 그런데 문제는 그 부작용의 피해자가 결국 국민이라는 점.

## 1. 토론의 범위 관련

본 토론회는 ‘유전자세포치료제 인보사 사태가 보여주는 바이오의약품 산업화 정책의 문제점’에 관한 것으로 제시되어 있으므로, 본 토론자는 이를 기준으로 발제에 관하여 살펴 보고, 추가, 보충적인 견해를 피력하고자 함.

## 2. 인보사 케이주의 주성분이 허가사항과 달라진 점 관련

### 가. 허가 당시 표시된 내용

인보사 케이주의 성분, 함량에 표시된 주성분은 [제2액 형질전환된 tgf-β1 유전자도입 동종연골유래세포(레트로바이러스를 이용한 tgf-β1 단백질 발현세포)]이고, 일반적 주의사항에는 [위와 같이 표시된 형질전환된 tgf-β1 유전자도입 동종연골유래세포의 장기적인 효과 및 안전성은 알려지지 않았다]고 표시되어 있음. 또한 상호작용 관련하여 [무릎관절 강에 투여되는 다른 의약품과의 병용에 대해 상호작용이 연구된바 없다]고 표시되어 있음.

### 나. 회사측 주장

코오롱생명과학(이하 ‘회사’)은 인보사 주성분이 표시된 것과 전혀 다르다는 것이 문제되자, 인보사 케이주의 2액 성분이 식약처 허가를 받던 시기부터 허가받은 표시성분과 완전히 다른 GP2-293세포라고 밝히면서, GP2-293세포는 종양유발 가능성이 있으나 방사선 조사를 하여 안전하다고 주장.

### 다. 회사측 주장의 문제점

(1) 이러한 회사측 주장은 2005. 9월에 임상1상을 신청하기 전부터 현재까지 주성분인 2액 성분이 GP2-293세포였다는 것을 전제로 하는 것인데, GP2-293세포가 어느 단계에서 혼입되었는지, 각 시기별로 GP2-293세포의 비율 및 인보사 케이주의 성분 비율을 회사는 분명하게 밝히고 있지 않아서 도저히 신뢰할 수 없는 주장임.

(2) 세포배양, 분리, 정제 등 관리과정에서의 실수가 아니라 임상초기부터 세포가 변경되

었다는 점을 회사에서 알았으면서도 사실을 숨겨온 것은 아닌가 하는 의구심이 생기는 주장임.

(3) 만약 회사에서 세포 변경사실을 15년동안 몰랐다면 이는 세포를 배양하고 분리, 정제 하는 의약품 제조과정에 하자가 있다는 점을 스스로 시인하는 주장일 뿐 아니라 제약사로서 무책임한 주장임. 심지어 신장세포와 연골세포 구별도 못하는 연구원들이 약을 개발해왔다고 볼 수밖에 없음.

(4) 세포치료제는 제조과정에서 여러 가지 문제가 생길 수밖에 없고 배양과정을 거치면서 여러 종류의 화학물질을 첨가하기도 하는데, 증식되어 얻어진 세포가 원래 세포와 같은지 변형이 있지는 않은지, 세균에 오염되지는 않았는지 안전한지 확인해야 하는 것은 기본인데도 이런 확인을 15년이 지나는 동안 안했다는 것은 임상시험이나 임상효능의 문제 이전에 제조과정에 대한 엄격한 관리가 되지 않았다는 것임.

(5) 회사는 방사선 조사를 거쳤으므로 안전하다고 주장하나, 완벽하게 안전성을 확신할 수 없는 상태임. 현재까지 인보사 케이주를 맞은 환자가 3,400명이 넘는데 모든 환자에 대해 세포가 사멸되었다고 확신할 수 있는 근거가 없음.

(6) sbs의 2019. 4. 4.자 '인보사' 종양 유발 가능성, 코오롱 알았나 몰랐나 라는 기사내용에 따르면, 회사의 2010년 논문에는 15그레이 강도의 방사선으로 4일만에 사멸시켰는데 2015년 논문에서는 4배 더 강한 60그레이 방사선으로 사멸시키는데 3주가 걸렸다고 함. 회사측이 발표한 2010년과 2015년 각 논문에 2액 세포를 방사선으로 사멸하기까지 걸리는 시간과 방사선의 정도에 큰 차이가 있는 사실이 기재된 점을 통해볼 때, 세포에 변형이 생겼다는 점을 회사측에서 몰랐다는 주장을 믿기 어렵고 회사 및 연구원들의 전문성과 안전의식은 물론 윤리성에 심각한 문제가 있다고도 보임.

## 라. 식약처 허가에 대해

(1) 식약처에서 세계최초의 유전자세포치료제인 인보사에 대한 임상시험계획승인 및 시판 허가를 하기까지 회사측 주장과 제출자료만을 보고 단 한번도 신고한 세포와 동일한 세포인지 점검하지 않았다는 점은 문제가 있음. 식약처장이 의약품에 관한 제출자료가 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 맞는지 평가해야 하는데 제대로 하지 않은 것임.

(2) 회사는 변경된 세포에 대한 안전성과 유효성을 입증했다고 하면서 이름표만 달라진 것이라고 주장하나, 변경된 2액 주성분 자체의 안전성과 유효성을 입증한 사실은 없음. 단순히 이름을 변경하면 되는 문제가 아니라 임상승인과 의약품 품목허가, 신고, 심사 규정에 따른 안전성, 유효성 심사대상이 완전히 달라진 것으로서 동일성이 완전히 변경되

었다고 보임. 회사는 약사법, 의약품의 품목허가 신고 심사 규정, 의약품 등의 안전에 관한 규칙, 원료의약품 등록에 관한 규정 등 관련 규정에 따라 신속하게 변경등록을 해야 하는 등 필요한 조치를 해야 할 것임.

(3) 그러나 임상승인 및 판매허가에 이르기까지 회사가 제출한 자료에 기재된 인보사 케이주의 주성분이 실제와 다르다는 점이 이미 확인되었고, 이는 세포를 분리·정제·관리하는 의약품 제조과정에 중대한 하자가 있어 회사의 책임이 인정되는 것임. 제조과정에 다른 세포가 혼입되어 시판된 인보사는 이물질이 섞인 의약품이고, 주성분 변경으로 인한 의약품의 안전성을 완전히 입증할 수 없어서 국민보건에 위해를 줄 염려가 있는 의약품이라고 볼 수 있으므로, 허가는 즉시 취소되어야 할 것임. (약사법 제76조 단서에 의하면 회사에 책임이 없고 성분을 변경하여 기존 허가의 목적이 달성되는 경우를 제외하고 허가취소 가능)

(4) 생명윤리 및 안전에 관한 법률은 연구대상자의 안전은 충분히 고려되어야 하며, 위험은 최소화되어야 한다고 정하였는데 허가를 취소하는 것이 약사법, 생명윤리법 및 관련 법령의 취지에 부합하고, 예상치 못한 부작용으로 인한 사회적 참사를 예방할 수 있는 것으로서 장기적으로 제약산업의 성장에도 기여한다고 판단됨. 뿐만 아니라 인보사 사태의 재발방지를 위해서도 허가취소가 타당함.

### 3. 시사점 및 해결방안 관련

약품 안전관리 부재문제, 식품의약품 안전처의 문제, 비급여 및 의료공급구조문제, 기업윤리 및 투기문제 및 해결방안에 관하여 발제자의 발제 내용에 대하여 기본적으로 동의함. 다만 아래 사항에 대한 보충의견을 제시하고자 함.

#### (1) 제조물책임법에 의한 환자들의 손해배상청구

인보사 케이주는 제조물책임법에서 정한 제조, 설계, 표시상의 결함이 있으므로 인보사 케이주를 맞은 환자들은 제조물책임법에 따라 회사측에 대해 손해배상책임을 묻는 소송을 할 수 있음.

#### (2) 증권관련집단소송으로 투자자들의 손해배상청구

증권신고서나 투자설명서에 기재되고 회사에서 설명해왔던 인보사의 주성분이 표시된 것과 다르다는 점이 최근 일반 대중에게 알려짐으로 인해 코오롱생명과학 및 코오롱티슈진, 코오롱의 주식이 폭락하여 투자자들이 큰 손해를 입었음. 투자자들은 회사의 증권신

고서, 투자설명서의 중요 사항에 관하여 거짓의 기재 또는 표시가 있음으로 인하여 손해가 발생하였으므로 증권신고서 신고인, 발행당시 이사, 증권신고서 작성을 지시한 회장 등 업무집행지시자, 투자설명서 작성인 등을 상대로 자본시장과 금융투자법, 증권관련집단소송법에서 정한 손해배상청구 소송을 제기할 수 있음.

투자자들과 달리 업무집행지시자인 코오롱 그룹 회장 이용렬은 2018. 11월에 갑자기 퇴직을 발표했는데 2018년에 코오롱생명과학으로부터 연봉 48억원을 수령하였고 그 외 퇴직금을 합하여 코오롱 및 그룹 소속회사로부터 총 456억원을 수령하였다고 함.

(3) 코오롱티슈진은 한국 코스닥에 상장한 미국 회사임. 미국에서 임상시험대상자인 환자들이 코오롱티슈진 및 코오롱생명과학을 상대로 손해배상청구소송을 제기할 가능성이 있고 그 경우 징벌적 손해배상으로 회사파산 가능성이 있음.

(4) 의료시스템은 시간이 걸리더라도 안전성과 효능을 확인하는 원칙을 고수해야 함. 이로 인해 만일에 발생할 수 있는 의료소송 등 각종 소송의 위험성을 회피하게 되어 산업 발전에 도움이 됨.

(5) 신약승인요건을 강화하는 것이 제약산업의 발전을 저해한다고 볼 수만은 없음. 신약승인요건 강화로 인해 제약사들이 안전을 위해 요구되는 임상시험비용과 기간문제로 신약을 허가받기가 어려워져 경쟁이 축소되는 결과가 생기고 그로 인해 신약허가를 받은 제약사는 매우 큰 이익을 보장받는 결과가 되기도 함.

(6) 현재 국내에 수입되어 시판되는 아레나에서 개발한 다이어트약 벨비크는 2010년에 FDA에서 허가를 못받았고 그로 인해 회사 주가가 급락한 일이 있는데 그 후 회사는 임상시험 대상자를 대폭 늘려서 부작용의 우려를 불식시킨 후 2012년에 허가를 다시 얻은 사례도 있음.

(7) 임상시험계획 승인시 식약처에서 실태조사를 할 수 있다고 정하였는데 실태조사를 반드시 하도록 기준변경을 고려해봐야 함. 또한 세포주 검증을 일정 기간 단위로 확인하는 시험절차가 필요하고, 검증은 최신기술을 이용해야함. 임상승인 심사관의 수를 늘리고 전문성을 높일 필요가 있음. 의약품 시험검사 및 시험검사기관의 관리는 매우 엄격하고 철저히 해야할 것임.

백한주 정책이사  
(대한류마티스학회)

### 대한류마티스학회의 제안

최근 한 국내 제약업체가 개발하여 골관절염 치료에 효능이 있다고 홍보되었던 연골세포 유전자치료제의 치료용 세포주가 연골세포가 아니라 인체배아신장세포주라는 것이 알려지면서 충격을 주고 있습니다. 현재까지 이 사태에 대한 주된 사회적 관심이 바이오의약품의 주식 변동이나 바이오산업의 성패에 집중되어 있고, 국민의 생명과 건강의 측면은 비중 있게 고려되지 않는 것 같습니다.

이에 대한류마티스학회는 사태의 실체를 정확히 이해하고자 골관절염 환자의 치료 관련 바이오의약품의 연구 및 개발 현황을 긴급하게 점검하였습니다.

골관절염은 다양한 원인으로 발병하는 질환으로 특정한 가설에 근거한 치료 후보 물질이 기초실험과 이후 진행되는 전임상 및 임상시험에서 여러 가지 측면이 고려되어야 합니다. 이론 및 기초연구의 과학성뿐만 아니라 방법론적 안정성은 반드시 점검되어야 합니다. 해당 치료제의 시판 허가의 근거가 된 3상 연구 결과는 그 자체로 학술적 가치를 지니겠지만 이것을 근거로 실제 환자 치료에 사용 하기엔 부족함이 있어 보입니다.

가장 우선적으로 의약품의 치료용 세포주가 기존에 알려진 것과 다른 세포주로 바뀐 원인이 정확히 규명되어야 합니다. 국내 3상 임상시험에서는 밝혀지지 않은 채 진행된 것에 반해 외국의 임상시험 전 단계에서 이런 사실이 밝혀졌다는 사실은 우리를 부끄럽게 합니다. 향후 임상시험은 단계에 맞게 방법론과 기술, 연구 결과에 대한 해석 등을 보다 과학적으로 검증하는 과정이 필요해 보입니다.

현재 식약처는 “임상전 자료에 의하면 치료용 세포주가 연골세포였다”라고 밝힌 것에 반해 제약업체는 “임상 전후 연구에 일관되게 사용된 것은 인체배아신장세포주였다” 라고 설명하고 있습니다. 이것은 연구 방법론의 진실성 문제가 임상시험 뿐만 아니라 기초연구까지 확대됨을 뜻합니다.

우리는 현 사태의 해결을 위해 몇 가지 제안하고자 합니다.

1. 해당 약제를 임상시험 혹은 시판 후 치료에 사용한 환자들에 대한 코호트를 구축하여 약제의 장기 안정성을 과학적으로 추적 관찰하여야 한다.
2. 관계 부처 뿐만 아니라 학계의 전문가 및 연구자, 환자들이 참여하는 공개적인 기구를 마련하여 현 사태에 대한 조사와 해결책을 모색한다.
3. 향후 임상시험에 세포주를 확인하는 기술 도입만이 아니라 바이오의약품의 개발, 임상시험, 시판 허가 등 전체 과정을 점검하고 대책을 마련한다.
4. 본 사태로 인해 난치 질환의 치료를 위한 연구와 새로운 의약품 개발 노력이 폄훼되어서는 안되며 효과 있고 안전한 바이오의약품 도입을 위해 정부와 제약업체는 장기적인 안목에서 보다 폭넓게 관련 연구 및 개발을 지원한다.

## 제2, 제3의 인보사 사태 일으킬 바이오의약품 산업화 정책

### 1. 규제완화와 부실허가가 초래한 인보사 사태

인보사 사태는 식약처의 허가 부실을 단적으로 보여 줬음. 허가 과정에서 나온 우려의 목소리도 무시됐음. 중앙약사심의위원회(중앙약심)에서 전문가들이 효과가 불분명하고 안전 문제가 해결되지 않았다는 점을 지적했으나 식약처는 제약사 입장에서 해명하기에 급급했고, 규정<sup>1)</sup>도 자의적으로 해석하며 인보사를 허가했음.

인보사 출시는 바이오의약품 규제완화 정책의 직접적 결과임. ‘관절염 증상완화 용 유전자치료제’라는 황당한 제품인 인보사는 애초 출시될 수 없는 약이었음. 생명윤리법에 따라 ①‘생명을 위협하거나 심각한 장애를 일으키는 질병’이면서 ②‘이용 가능한 치료법이 없거나 다른 치료와 비교했을 때 현저히 우수할 것으로 예측될 경우’에만 유전자 치료제를 연구할 수 있었기 때문임.

그런데 2015년 ‘6차 투자활성화대책’이 나오면서 ①, ② 중 하나만 만족하면 되는 것으로 규정이 완화됐음. 이는 인보사 특혜를 위한 맞춤형 규제완화였음<sup>2)</sup>. 시민사회단체는 검증되지 않은 유전자치료제 규제 완화가 환자를 위험에 빠뜨릴 것이라며 반대했으나 정부와 국회는 산업논리에 매몰돼 이를 강행했음.

외국에서 허가받은 유전자치료제는 모두 중증질환이거나 희귀질환 치료를 목적으로 함. 인보사처럼 관절염 같은 만성질환에 유전자치료제를 허가한 사례는 단 한 건도 없고, 통증조절만으로 허가된 유전자치료제도 없음.

즉 인보사 허가 과정 전체와 인보사 맞춤형 규제완화 특혜 제공 모두 총체적 부실과 부정 의혹 대상이며 감사를 통해 진실이 밝혀져야 함.

기존에 허가된 세포치료제도 철저히 재검증되어야 함. 식약처가 허가한 세포치료제의 안전성·유효성 논란은 지속돼 왔음. 예컨대 ‘크레아박스-알씨씨’는 고작 9명의 환자에서 종양크기를 확인했고 그나마 크기가 감소한 환자는 단 1명 뿐이었음에도 허가됐음<sup>3)</sup>. ‘케라힐-알로’는 ‘세포치료제’임에도 불구하고 세포가 파괴되어 기능을 발휘하지 못하는 온도인 영하 15도 내지 25도에서 냉동 보관하라고 명시돼 있는 비상식에도 불구하고 허가됐음<sup>4)</sup>. ‘케라힐’<sup>5)</sup>, ‘콘드론’<sup>6)</sup>, ‘뉴로나타-알주’<sup>7)</sup> 등도 논란에 휩싸여 왔음.

1) 생물학적제제 등의 품목허가.심사 규정 제3조(품목 허가의 처리)에 따르면 유전자치료제는 기존 치료법에 비해 안전성·유효성이 명백히 개선돼야 허가할 수 있음  
2) 고은이, 정부 "유전자 치료 막는 생명윤리법 연내 개정", 한국경제, 2015.07.16  
3) 이형기, 크레아박스-알씨씨의 허가 재고돼야, 프레시안, 2007. 5. 29.  
4) 강양구, 한 방에 70만 원 세포 치료제, '뽕약'이라면..., 프레시안, 2016. 8. 9.

특히 줄기세포치료제는 이미 2012년에 영국 학술지 네이처가 "한국은 동료평가 논문 없이도 줄기세포 치료제를 허가한다"고 콕 집어 비판<sup>8)</sup>했을 정도로 국내 허가 기준이 허술하다고 전 세계적으로 알려져 있음.

한국에서 줄기세포치료제는 임상시험 대상이 턱없이 부족했음에도 허가받았음. 세계 최초 줄기세포치료제라며 허가된 하티셀그램-AMI의 임상시험 환자는 80명에 불과했음. 해당 임상시험을 주도한 교수도 시험대상자는 적어도 2000명은 필요했으므로 시판되기에는 데이터가 부족하다고 말할 정도로 부실허가였음. 나머지 허가된 줄기세포 치료제 3개도 모두 임상시험 참가자 수가 100명을 넘지 않았음<sup>9)10)</sup>.

따라서 세계에서 허가받은 줄기세포 치료제 8개 중 4개가 국내제품인 것은 결코 자랑스런 일이 아니라 무분별한 허가실태를 반증하는 것임. 4개 모두 외국의 허가기준을 넘지 못했음.

시민사회는 기존의 세포치료제도 부실 논란에 휩싸여 있는데 규제를 더 완화해서는 안되며, 오히려 검증을 철저히 하지 않으면 재앙적 결과가 나타날 것이라고 경고해왔음. 즉 인보사 사태는 예견된 결과이며 한국의 의약품 허가 실태를 상징적으로 드러낸 것임.

## 2. 문제를 반복·악화시킬 바이오의약품 규제완화 정책

### (1) '첨단재생의료 및 첨단바이오의약품안전 및 지원에 관한 법률안'(첨단바이오의약품법)

식약처가 인보사 사태 후 관리제도를 강화하겠다고면서 이 법을 언급하는 것은 황당한 일임. 이 법은 '혁신성장과 일자리 창출방안'으로 등장한 기업 규제완화 법이고 이번 사태를 일으킨 부실한 식약처 품목허가를 더 간소하게 만드는 내용이 핵심임. 기업들이 허가 절차를 4~5년이나 줄일 수 있다고 이 법을 환영하는 이유임.

식약처의 엉터리 허가를 뒷받침해온 대표적 제도는 '조건부허가'였음. '크레아박스-알씨씨', '케라힐', '콘드론', '뉴로나타-알주' 모두 조건부 허가로 도입된 의약품임.

조건부 허가는 임상시험 중인 약을 환자에게 써보도록 하는 것으로, 환자군 다수를 대상으로 안전성·유효성을 입증하는 임상 3상 시험을 면제하고 시판을 허용하는 제도임. 무분별한 조건부허가로 인해 앞서 언급한 함량미달 세포치료제가 도입돼 많은 환자들이 값비싼 비용을 부담하고도 실험대상이 되어왔음. 조건부 허가는 꼭 필요한 경우 제한적으로 적용되지 않으면 이처럼 환자의 기대를 악용하는 기업의 돈벌이 수단이 됨.

그런데 이 법은 유전자·세포치료제 조건부허가를 현재보다 더 쉽게 함. 이 법 원안은 질

5) 박선재, 말 많던 화상약제 케라힐, 결국 감사원 감사 결정, 메디칼옵저버, 2014. 7. 17.

6) 소비자고발뉴스, [단독]가짜 줄기 세포 논란에 이어 세월셀론텍 '콘드론'까지..., 소비자고발뉴스, 2015. 5. 1.

7) 공성윤, 줄기세포 치료제, 그 위험한 유혹, 시사저널, 2018. 7. 16.

8) Korea okays stem cell therapies despite limited peer-reviewed data, Nature, 2012

9) 김윤나영, 전세계 줄기세포 치료제 5개 중 4개가 한국산, 실상은?, 프레시안, 2014.08.26

10) 인보사 임상 3상 역시 겨우 163명을 대상으로 이뤄졌음.

병균 제한 없이 사실상 모든 유전자세포치료제를 조건부 허가할 수 있도록 하는 위험천만한 것이었음. 이는 시민사회의 강한 반대에 부딪쳐 질병군이 상당히 제한되었음.

하지만 현재 법안조차도 조건부허가를 기존보다 용이하게 할 것으로 업체들은 기대하고 있음. 첫째, 이 법은 중앙약심 심사를 우회하도록 함. 업체들은 중앙약심 심사가 엄격해 조건부허가에서 탈락해왔으며, 유전자·세포치료제는 ‘특별심사’하게 해달라고 요구했음<sup>11)12)</sup>. 이 법이 통과되면 해당 기능은 ‘첨단재생의료 및 첨단바이오의약품 심의위원회’라는 별도의 위원회가 심사를 담당하게 됨.

둘째, 이 법은 중요한 조건부허가 기준 대부분을 하위법령에 위임해 행정부 권한으로 조건부허가를 용이하게 만들 수 있도록 설계됐음<sup>13)</sup>.

셋째, 조건부 허가 후 3상 임상시험결과 제출은 강제되지 않을 수 있음.

이 법이 통과돼 임상 3상이 면제된 유전자·세포치료제가 더욱 무분별하게 쏟아져 들어 온다면 지금도 명목상으로나 존재하는 것과 다른없는 식약처 허가절차를 우회해 인보사와 같은 ‘사기’ 의약품이 더 활개를 칠 것임.

또 이 법은 유전자·세포치료제 임상시험 기준을 완화함. ‘임상연구’라는 이름으로 IRB와 식약처 허가를 받지 않고 인체시험을 할 수 있게 함. 임상시험도 기준이 엄격하지 않으면 대상자에게 위해를 끼치게 됨<sup>14)</sup>.

## (2) 규제샌드박스

문재인 정부의 대표적 규제완화 정책인 ‘규제샌드박스’도 바이오의약품 규제완화 수단 중 하나임. 규제샌드박스 법안들의 핵심조항은 ‘실증특례’로, 기존 법으로 금지하는 것도 허용해 시험검증하는 것임. 안전 규제를 우회해 국민을 실험대상으로 삼는다는 점에서 의약품 조건부 허가제도와 맥락이 같음.

정부가 ‘실증특례’ 제도로 법에 불허된 상업적 유전자검사(DTC), 손목형 심전도기기 등을 허가한 것처럼, 검증되지 않은 의약품도 허가될 수 있음.

특히 규제샌드박스 법안 중 하나로 이 달부터 적용되는 ‘규제자유특구법’은 유전자·세포치료제를 겨냥하고 있음. 지역단위 대규모 규제완화를 적용하는 이 법안은 2015년에 정부가 선정한 지역전략산업을 계승하도록 하는데, 대전에는 ‘유전자의약품’, 충북에는 ‘바이오의약품’이 지정돼 있음.

규제샌드박스를 통한 규제완화는 법으로 금지하는 것도 허용한다는 원칙만 있을 뿐 내용 상의 제한이 없음. 정부의 바이오의약품 산업화 기조에 따라 무분별한 규제완화가 추진될 것임.

11) 김진수, '줄기세포치료제' 조건부 허가 잇단 반려...문제는 식약처 중앙약심위?, 데일리한국, 2019. 2. 22.

12) 김병호, 적자수령 줄기세포업계...신속 제품화 길 열어줘야, 매일경제, 2019. 2. 11.

13) 예컨대 원안에는 조건부 허가 시 '초기임상에서 기존 치료법에 비해 안전성 효과성이 현저히 개선됐음을 증명하는 자료'를 요구하는 등 기준이 있었으나, 이 부분이 삭제되고 모두 총리령으로 위임됐음.

14) 미국 인보사 임상시험 참가자도 한국 피해자들과 함께 소송에 참여할 예정으로 알려지고 있음.

### 3. 규제완화 중단과 의약품 허가제도 강화가 필요

식약처는 향후 STR 검사를 의무화하겠다고 하지만 이는 동족방노일 뿐 핵심 문제를 가리는 것임. 총체적으로 부실한 허가제도 전반이 재검토되어야 함.

인보사 사태는 의약품을 환자를 위한 치료가 아닌 산업육성과 경제성장의 도구로 삼아 온 규제완화 정책의 산물이고, ‘첨단’ 의약품 도입과 세계시장 선점에 눈멀어 제대로 된 검증 없이 유전자·세포치료제를 허가해 온 결과임.

지금보다도 허가 제도를 더 약화시켜 제2, 제3의 인보사 사태를 일으킬 의료영리화법안인 첨단바이오의약품법은 폐기되어야 하고 규제샌드박스 등 ‘선진입 후평가’ 슬로건 하 보건의료 규제완화는 중단돼야 함.

이런 규제완화는 제대로 보건의료 기술 발전을 촉진하는 데에도 오히려 방해가 될 뿐임. 충분한 임상시험을 장려하고 검증 절차를 강화하는 등 품목허가제도를 강화해야 함. 특히 충분히 검증되지 않은 유전자·세포치료제는 일반 의약품에 비해 규제를 엄격히 적용해야 국민의 생명과 안전을 지킬 수 있음.

<토론문5>

**정은영** 과장  
(보건복지부 보건의료기술개발과)

인보사케이주 토론회 자료[식품의약품안전처]

1) 그간 경위

- 코오롱생명과학이 3.22일 미국에서 임상시험 중인 제품에 대해 자체적으로 유전자 검사를 진행 중에 있으며 해당 세포 변경 가능성이 있음을 중간보고하여 식약처는 최초로 알게 되었으며, 3.29일에 최종 결과를 보고받았습니다.
  - \* (3.29.까지 조치하지 않은 사유) 최종 결과가 나오지 않았고 국내 사용 세포와 미국 사용세포의 제조소가 달라 두 세포가 동일한지 여부\*에 대한 추가 확인 필요
    - ※ 제품 생산에 사용되는 제조용 세포은행(WCB)의 제조소  
(미국) 바이오릴라이언스社, (한국) WUXI社
  - 업체의 3.29 최종결과보고를 토대로 국내에서 사용 중인 인보사케이주의 주성분(2액)도 허가사항과 다를 수 있다고 판단하여 내부 검토를 거쳐 3.31 판매중지 및 임상시험 중지를 요청하였습니다.
- 3.31. 이후 인보사케이주 허가 시 제출자료, 미국·국내 제품의 비교, 세포특성 임상시험 비교, 안전성 등의 자료검토를 실시하였으며, 위기상황으로 판단하여 위기상황대응팀 구성, DUR 시스템 협의, 중앙약심 통보, 관련부처 협조요청 등 조직적 대응에 착수하였습니다.
- 현재 식약처는 국내에서 사용한 세포가 신장세포임을 최종확인 후 업체에 경위 및 그 과정을 입증하는 과학적 근거 등에 대한 자료 제출을 명령(4.15)하였고 세포 유전자 검사 등을 추가로 진행하고 있습니다.
  - 앞으로 식약처는 업체가 제출한 자료, 식약처 자체 시험검사 결과, 미국 현지실사 결과 등을 종합적으로 판단하여 사실관계를 명확하게 확인하고 세포가 바뀐 경위를 확인할 계획입니다.

## 2) 미국 티슈진이 STR을 실시한 사유

- 해당 시험은 코오롱티슈진이 미국 허가 준비 과정 중 자체적으로 검사를 실시한 것으로서 ,미국 FDA에도 최종검사 결과를 3.30일에 공식 통지한 것으로 코오롱생명과학에 대한 현장실사 시에 확인 하였습니다.
- 식약처는 4.2일에 주미 한국대사관을 통해 미국 FDA에 공식 질의한 결과,
  - 미국 FDA는 민원사항이라 구체적인 사항을 공개할 수 없으며, 다만 STR 검사는 의무사항은 아니나 필요시 업체에 요청할 수 있다고 회신하였습니다.

## 3) 인보사케이주는 안전한가?

- 허가 시 연골세포임을 전제로 종양원성시험을 통하여 종양발생 가능성이 없음을 확인하였고, 제조과정에서 2액에 방사선을 조사하고 44일내 사멸하는지 확인한 뒤 투여하도록 하였습니다.
- 지금까지 수집된 이상사례에 따르면 약물과 인과관계가 확인된 종양 발생 사례는 없었습니다.
- 주성분이 허가사항과 달리 신장세포로 확인됨에 따라 안전성을 확인하기 위해
  - 식약처 자체적으로 2액 세포에 방사선 조사 후 증식능력이 제거되는지 확인하는 시험(세포사멸시험, 5월 말 완료예정)을 실시 중이며,
  - 또한, 투여받은 모든 환자에 대해 장기추적조사를 실시할 계획입니다.

#### 4) 신장세포임이 밝혀졌음에도 허가취소를 하지 않은 사유

- 업체의 제출자료 검토, 현재 진행 중인 시험검사 결과(5월말), 현지 실사(5월 예정) 결과 등을 종합적으로 판단하여 사실관계를 명확하게 확인하고, 그에 상응하는 행정처분 등 필요한 조치를 취할 예정입니다.
- 참고로, 해당 제품은 현재 유통·판매가 중지(3.31일자)된 상태로 더 이상 환자에게 투여되지 않고 있습니다.

#### 5) 식약처에서 실시하고 있는 검사의 종류 및 시험검사 기관

- 세포 특성을 확인하기 위하여 인보사케이주 2액 제품과 원료(제조용 세포주) 등을 수거, 유전학적 계통검사를 완료하였으며, 그 결과 신장세포인 것으로 확인되었습니다.
- 현행은 처음부터 신장세포였다는 업체 주장에 대한 사실관계 확인을 위한 시험(TGF- $\beta$ 1 PCR, gag/pol PCR)과 안전성 문제를 확인하기 위한 시험(세포사멸시험)도 수행하고 있습니다.

##### 【 식약처 자체 시험검사계획 (4월 중순~5월 말) 】

- 시판 중인 제품(2액)의 신장세포가 최초 세포\*에서 유래한 것인지 확인(STR)
  - \* 미국 코오롱티슈진이 보유한 MCB(Master Cell Bank)
- 최초 세포 중 신장세포에만 있는 유전자(*gag-pol*) 검출여부 확인(PCR)
- 시판 중인 2액 세포에 연골성장 인자 존재여부 확인(TGF- $\beta$ 1 PCR)
- 2액 세포에 방사선 조사 후 세포의 증식력 등이 제거되는지 확인(세포사멸시험)

## 6) 장기추적조사 방법

- 투여 환자의 안전 확보를 위하여 투여 환자 전체에 대해 장기추적 조사 및 특별관리를 실시하겠습니다.
  - 투여받은 전체 환자에 대해서는 '웹기반 조사시스템'(한국의약품 안전관리원)에 환자를 등록하여 장기추적조사(최초 투여 후 15년간)를 실시하고 이상사례 등을 지속적으로 추적 관찰하도록 하겠습니다.
    - 장기추적조사는 투여 받은 모든 환자가 6개월 이내에는 병의원을 방문하여 검사 실시\* 및 이상사례 등 결과 보고를 실시하고, 최초 투여 후 15년 동안 매년 병의원 방문 검사, 전화 문진 등 실시할 예정입니다.
- \* 신체검사, 활력징후, 지연성 이상반응[비상적인 TGF-β1 농도상승, 레트로 바이러스 복제가능성, 종양형성 모니터링, 유전자 검사(혈액 및 관절강 검체) 등
- 시스템에 등록된 환자(동의서 有) 대상으로 관련기관 등과 연계하여 투여환자의 병력 등 조사·분석하고,
    - 동의하지 않는 환자의 경우, 인보사케이주를 특별관리대상(부작용 집중 모니터링 대상)으로 정하여 전담 소통창구 운영 및 부작용 등을 집중관리 하겠습니다.

## 7) 재발방지대책

- ① 허가 이전 단계
    - '인체세포등 관리업'을 신설하여 세포의 채취부터 처리·보관·공급에 이르기까지 모든 단계에 대한 안전 및 품질관리기준을 정하여 철저히 관리할 계획입니다.
- ※ 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품에 관한 법률(안)」 제정 추진 ('19.4 법사위 계류 중)

② 허가 단계

- 제조과정 중 세포 간 혼입 가능성이 있는 경우에는 허가·심사시 연구개발과 제조에 사용된 모든 세포에 대한 유전학적 계통검사 (STR) 자료를 제출하도록 하겠습니다.
- 또한, 허가 과정에서 중요한 검증요소는 식약처가 교차검증하여 세포의 품질·안전성을 확인할 계획입니다.

③ 허가 이후 단계

- 유통제품의 원료세포 특성확인을 위하여 유전학적 검사를 주기적으로 시행하도록 하고, 이를 의약품 제조 및 품질관리기준(GMP) 정기 점검시 확인하겠습니다.
- 세포·유전자치료제 등 첨단바이오의약품에 대하여 장기추적조사를 의무화할 계획입니다.

8) 맺음말

- 식품의약품안전처는 우리가 매일 접하는 식품·의약품·의료기기 등의 안전을 책임지는 기관으로 국민의 안전과 건강한 삶을 위해 최선의 노력을 다하고 있습니다.
- 특히 믿고 사용하는 의약품이 될 수 있도록 의약품 원료부터 철저히 관리하여 사용자 중심의 안전관리를 강화할 수 있는 정책을 실천하고 있습니다.
- 첨단바이오의약품의 경우에도 예외를 두지 않고 촘촘한 안전관리망을 구축하여 국민이 안심하고 사용할 수 있는 의약품이 될 수 있도록 최선을 다하겠습니다.

<참고자료>

 <b>식품의약품안전처</b>	<h1>보도자료</h1>	배 포	2017. 7. 12.(수)
		담 당 과	안전평가원 바이오심사조정과 (☎043-719-5063) 세포유전자치료제과 (☎043-719-3542)
		과 장	박윤주(☎043-719-5052) 정지원(☎043-719-3531)
		연 구 관	남경탁(☎043-719-5071) 김지현(☎043-719-3533)

## 식약처, 국내 개발 최초 유전자치료제 ‘인보사케이주’ 허가

□ 식품의약품안전처(처장 손문기)는 무릎 골관절염 치료제로 국내에서 처음 개발된 유전자치료제 신약 ‘인보사케이주’를 7월 12일 허가한다고 밝혔다.

※ 유전자치료제: 유전물질 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 유전물질 또는 유전물질이 변형되거나 도입된 세포를 함유하고 있는 의약품

○ 이번에 허가된 유전자치료제는 항염증 작용을 나타내는 ‘TGF-β1 유전자’가 도입된 동종연골유래연골세포를 주성분으로 하며, 국내 신약으로는 29번째다.

※ TGF-β1: 염증억제, 상처 치유 등에 작용하는 단백질의 일종

○ 인보사케이주의 효능·효과는 약물치료나 물리치료에도 불구하고 통증 등이 지속되는 중등도(Kellgren & Lawrence grade 3) 무릎 골관절염환자의 치료이며, 무릎관절강내 1회 주사한다.

※ Kellgren & Lawrence grade: 방사선학적으로 골관절염의 정도를 평가하는 기준으로 총 4단계(의심, 경증, 중등도, 중증)으로 구분

- 현재까지 미국, 유럽 등 주요 제약선진국이 허가한 유전자치료제는 4개 품목으로 면역결핍질환, 유전질환이나 항암치료를 목적으로 사용되며, 퇴행성 질환인 무릎 골관절염 치료를 위한 유전자치료제는 인보사케이주가 처음이다.
- 식약처는 인보사케이주를 허가·심사하는 단계에서 ▲해당제품 투여 후 통증과 관절기능 개선 정도 ▲연골 구조 개선 효과 ▲제품 투여 후 발생하는 이상반응 ▲제품 투여 후 장기추적조사를 통해 뒤늦게 나타나는 이상반응 등 자료를 중점적으로 검토하였으며, 중앙약사심의위원회의 자문을 거쳐 최종 허가를 결정하였다.
- 유효성의 경우 중등도의 무릎 골관절염 환자를 대상으로 해당 제품을 1회 주사하고 1년 후 환자가 느끼는 무릎 통증 개선정도와 운동이나 일상생활 등에서의 기능 개선정도를 대조군(생리식염수 투여군)과 비교한 결과 유효성을 입증하였다.
  - ※ 기능개선 : 무릎관절 부위의 뻣뻣함·부종 등 증상 정도, 뛰기, 테니스 등 운동가능 정도, 계단오르기 장보기 등 일상생활에서의 활동 가능 정도 등을 종합하여 평가
  - 다만, 손상된 연골 재생 등 구조 개선 효과는 MRI 등을 통해 확인 시 대조군과 차이를 보이지 않았다.
- 안전성의 경우 주사부위 국소반응(통증, 부종 등)과 전신반응(열감, 두드러기 등)을 평가하였을 때 안전하였으며, 해당 제품을 투여한 100여명 환자 각각을 3~10년간 별도로 추적 조사한 임상시험에서 지연반응(종양, TGF-β1 농도 상승 등) 등을 평가한 결과에서도 안전하였다
- 식약처는 지난 '14년부터 바이오업체의 개발을 지원하기 위하여 '마중물사업'을 운영하고 있으며, 이번 유전자치료제도 '마중물사업'을 통해 품질관리 기준 설정 등에 대한 밀착상담을 받아 개발

과정 중 시행착오를 최소화 할 수 있었다고 밝혔다.

- 앞으로도 환자 치료 기회를 확대할 수 있는 첨단 바이오의약품 개발이 활성화 될 수 있도록 적극적으로 지원할 계획이다.

- 〈첨부〉
1. 인보사케이주 요약자료
  2. 국내 개발신약 허가 현황
  3. 주요국 유전자치료제 허가 현황

## [참고자료 1] 인보사케이주 요약자료

### □ 제품 개요

- **제품명(성분명)** : 인보사케이주(TGF-β1 유전자도입 동종연골유래 연골세포(2액)+동종연골유래연골세포(1액))
- **업체명** : 코오롱생명과학(주)
- **효능효과** : 3개월 이상의 보존적 요법(약물치료, 물리치료 등)에도 불구하고 증상(통증 등)이 지속되는 중등도 무릎 골관절염 (Kellgren & Lawrence grade 3)의 치료
- **용법용량(요약)** : 성인을 대상으로 제1액과 제2액을 혼합하여 혼합액 3mL( $1.8 \times 10^7$  cells)을 무릎 관절강 내에 천천히 1회 주사
- **작용기전** : TGF-β1 유전자도입 연골세포에서 발현되는 TGF-β1과 연골세포에서 발현되는 IL-10에 의한 항염증작용에 따라 무릎 관절 통증 완화, 관절기능 개선
- \* 유전자도입 동종연골유래연골세포는 제조단계에서 방사선을 조사하여 증식 불가능한 세포임을 확인

## [참고자료 2] 국내 개발신약 허가 현황

연번	제품명	회사명	주성분	효능·효과	허가일자
1	선플라주	에스케이케미칼(주)	헵타플라틴	항암제(위암)	'99.07.15
2	이지에프외용액	(주)대웅제약	인간상피세포성장인자	당뇨성 족부 궤양치료제	'01.05.30
3	밀리칸주	동화약품공업(주)	질산훈몰-166	항암제(간암)	'01.07.06
4	큐록신정	제이더블유중외제약(주)	발로플록사신	항균제(항생제)	'01.12.17
5	팩티브정	(주)엘지생명과학	메탄설폰산제미플록사신	항균제(항생제)	'02.12.27
6	아피톡신주	구주제약(주)	건조밀봉독	관절염치료제	'03.05.03
7	슈도박신주	씨제이제일제당(주)	건조정제슈도모나스백신	농구균예방백신	'03.05.28
8	캄토벨주	(주)종근당	벨로테칸	항암제	'03.10.22
9	레바넥스정	(주)유한양행	레바프라잔	항궤양제	'05.09.15
10	자이데나정	동아제약(주)	유데나필	발기부전치료제	'05.11.29
11	레보비르캡슐	부광약품(주)	클레부딘	B형간염치료제	'06.11.13
12	펠루비정	대원제약(주)	펠루비프로펜	골관절염치료제	'07.04.20
13	엠빅스정	에스케이케미칼(주)	미로데나필염산염	발기부전치료제	'07.07.18
14	놀텍정	일양약품(주)	일라프라졸	항궤양제	'08.10.28
15	카나브정	보령제약(주)	피마살탄칼륨삼수화물	고혈압치료제	'10.09.09
16	피라맥스정	신풍제약(주)	피로나리딘인산염, 알테수네이트	말라리아치료제	'11.08.17
17	제피드정	제이더블유중외제약(주)	아바나필	발기부전치료제	'11.08.17
18	슈펙트캡슐	일양약품(주)	라도티닙염산염	항암제(백혈병)	'12.01.50
19	제미글로정	(주)엘지생명과학	제미글립틴타르타르산염	당뇨병치료제	'12.06.27.
20	듀비에정	(주)종근당	로베글리타존황산염	당뇨병치료제	'13.07.04
21	리아백스주	(주)카엘젬백스	테르토모타이드염산염	항암제(혜장암)	'14.09.15
22	아셀렉스캡슐	크리스탈지노믹스(주)	폴마콕시브	골관절염치료제	'15.02.05
23	자보란테정	동화약품(주)	자보플록사신 D-아스파르트산염수화물	항균제(항생제)	'15.03.20
24	시벡스트로정	동아에스티(주)	테디졸리드포스페이트	항균제(항생제)	'15.04.17
25	시벡스트로주				
26	슈가논정	동아에스티(주)	에보글립틴타르타르산염	당뇨병치료제	'15.10.02.
27	올리타정	한미약품(주)	올무티닙염산염일수화물	항암제(폐암)	'16.05.13.
28	베시보정	일동제약(주)	베시포비르디피복실말레 산염	B형간염치료제	'17.05.15
29	인보사케이주	코오롱생명과학(주)	TGF-β1 유전자도입 동종연골유래연골세포, 동종연골유래연골세포	골관절염치료제	'17.07.12.

### [참고자료 3] 주요국 유전자치료제 허가 현황

'17.7. 현재

연번	품목명(회사명)	주성분	허가종류	효능·효과	허가일자	허가국
1	Glybera (UniQure Biopharmax B.V.)	인간 LPL 유전자 삽입 AAV 벡터	의약품 (희귀)	과지단백증 I 형	'12.10.25	유럽
2	IMLYGIC® (Amgen®)	GM-CSF 함유 HSV-1	항암제	절제불가능한 성인 흑색종 환자 (뼈, 뇌, 폐 등 병변이 없는 경우)	'15.10.27 '15.12.16	미국 유럽
3	Strimvelis (GlaxoSmithKline Trading Services)	아데노신 탈이미노 효소 유전자 함유 레트로바이러스 벡터 도입 자가 유래 CD34+ 세포	의약품 (희귀)	HLA 적합한 줄기세포 기증자가 없는 ADA-SCID 환자 치료	'16.05.26	유럽
4	Zalmoxis (Molmed SpA)	신경성장인자 일부 및 HSV-TK 함유 동종 유래 T 세포	의약품 (희귀)	고위험 혈액암 환자의 조혈모세포이식 후 보조요법	'16.08.18	유럽

	<h1>보도자료</h1>	<b>배 포</b> 2019. 4. 15(월)
		<b>담 당 과</b> 바이오의약품품질관리과 (☎043-719-3651)
		<b>국 장</b> 강석연 (☎043-719-3301)
		<b>과 장</b> 최승진 (☎043-719-3651)

## 식약처, '인보사케이주' 관련 중간조사 결과 발표

### 제품 주성분 중 일부, 연골세포 아닌 신장세포로 확인

- 식품의약품안전처(처장 이의경)는 '인보사케이주'의 수거·검사 결과 주성분 중 2액이 허가 당시 제출한 자료에 기재된 연골세포가 아닌 신장세포인 것으로 확인되었다고 밝혔습니다.
  - \* 인보사케이주(코오롱생명과학) : 중간정도 증상(중등도) 무릎 골관절염의 치료에 사용되는 유전자치료제로, 주성분은 1액(동종유래 연골세포)과 2액(TGF-β1 유전자삽입 동종유래 연골세포)으로 구성됨
- 식약처는 인보사케이주의 주성분 중 1개 성분(2액)이 허가 당시 제출자료에 기재된 세포와 다른 세포로 추정된다는 업체 측 보고 이후, 제품 제조용 세포주 등을 수거하여 유전학적 계통검사(STR)\*를 실시하여 2액 세포는 신장세포임을 확인하였으며,
  - 이는 코오롱생명과학이 자체적으로 검사한 결과와 동일합니다.
  - \* STR(Short Tandem Repeat) : DNA 비교·분석 통해 같은 계통의 세포임을 확인
- 이에 따라, 식약처는 해당 제품의 제조·판매를 중지토록 하였습니다.
  - \* 코오롱생명과학, 2액이 신장세포일 가능성이 있어 식약처 요청에 따라 자발적 유통·판매 중지(3.31~)

- 한편, 식약처가 허가 신청 당시 코오롱생명과학이 제출했던 서류 일체를 재검토하여 아래와 같이 종합적으로 판단한 결과,
  - 당시 코오롱생명과학이 제출한 자료는 2액의 주성분이 연골세포임을 보여주고 있고 신장세포로 판단할 수 있는 근거는 없었으며,
    - 이러한 결과는 세포·유전자 치료제 분야 전문가(5명)로 구성된 전문가 위원회(4.9)를 통해서도 확인되었습니다.

**< 코오롱생명과학이 제출한 자료에서 2액의 주성분을 연골세포로 판단한 근거 >**

- ① 2액 세포가 연골세포와 단백질 및 유전자발현 양상이 유사함
- ② 2액 세포의 DNA 지문분석결과 연골세포의 DNA와 유사함
- ③ 2액에 연골세포의 표면단백질이 포함된 것으로 확인함
- ④ 2액을 투여한 동물에게서 연골이 재생된 것을 확인함
- ⑤ 2액에서 신장세포에만 있는 특이한 유전자(*gag·po*)가 검출되지 않음

**<< 사실관계 파악 및 추가조사 계획 >>**

- 이에 따라 식약처는 허가 당시 코오롱생명과학이 제출한 자료는 연골세포로 판단되나 현재 시판중인 제품(2액)의 주성분이 신장세포로 바뀐 경위 및 이유 등에 대해 추가로 조사를 실시할 계획입니다.
  - 우선, 식약처는 코오롱생명과학에 2액의 주성분이 연골세포에서 신장세포로 바뀐 경위와 그 과정을 입증하는 과학적 근거 등 일체의 자료를 제출하도록 하여 이를 검토할 예정입니다.

**< 추가조사를 위한 제출요구 자료 >**

- 2액 주성분이 신장세포로 바뀐 경위와 그 과정을 입증하는 과학적 근거
- 2액 주성분이 신장세포로 바뀌었으나 이를 연골세포라고 허가신청한 경위
- 당초 연골세포로 생각되었던 2액 주성분에 대한 최초의 개발계획
- 2액 주성분의 제조·생산·확인과 관련된 일체의 자료
- 독성시험 등의 결과가 연골세포에 대한 것인지, 신장세포에 대한 것인지 등

- 이와 함께, 인보사케이주의 개발사인 미국 코오롱티슈진 등에 대한 현지실사를 통해 최초 개발단계부터 신장세포였는지 여부 등을 확인할 계획입니다.
- 또한, 이번에 실시한 유전학적 계통검사(STR)에 이어, 처음부터 신장세포였다는 업체 측 주장의 사실여부를 확인하기 위한 시험과 안전성 문제를 확인하기 위한 시험도 수행하고 있습니다.

**< 식약처 자체 시험검사 계획 (4월 중순 ~ 5월 말) >**

- 시판 중인 제품(2액)의 신장세포가 최초 세포\*에서 유래한 것인지 확인(STR)
  - \* 미국 코오롱티슈진이 보유한 MCB(Master Cell Bank)
- 최초 세포 중 신장세포에만 있는 유전자(*gag·pol*)의 검출여부 확인(PCR)
- 시판 중인 2액 세포에 연골성장 인자가 존재하는지 확인(TGF-β1 PCR)
- 2액 세포에 방사선 조사 후 세포의 증식력 등이 제거되는지 확인(세포사멸시험)

- 식약처는 업체가 제출한 자료와 식약처 자체 시험검사 결과, 미국 현지실사 결과 등을 종합적으로 판단하여 사실관계를 명확하게 확인하고, 그에 상응하는 행정처분 등 필요한 조치를 취하겠다고 밝혔습니다.

**<< 인체 건강영향 조사 등 환자안전대책 >>**

- 식약처는 이미 해당 제품을 투여받은 환자의 안전을 확보하기 위해 투여환자 전체에 대한 특별관리 및 장기추적조사를 실시할 계획입니다.
- 우선, 한국의약품안전관리원을 통해 그간 투여환자의 병력 등 관련 자료를 분석하여 연내까지 이상반응을 파악하고,
  - 인보사케이주를 특별관리 대상으로 지정, 투여환자를 위한 전담 소통창구를 운영하기로 하였습니다.

- 또한, 현재 일부 투여환자에 한해 실시하고 있는 장기추적조사를 모든 투여환자로 확대하여, 투여 후 15년간 주기적 병·의원 방문·검사 등을 통해 이상반응이 나타나는지 조사할 계획입니다.

\* (현재) 허가용 임상시험 대상(145건)

⇒ (향후) 추가 임상시험 대상(105건) + 허가 후 투여환자 전체(3,707건, 3.30 기준) 추가

\* 추가 임상시험 : 인보사케이주의 효능·효과 추가를 위해 수행(3.31 중단)

### << 재발방지 대책 >>

- 식약처는 이번 사건을 계기로 유전자치료제 등 첨단바이오의약품에 대한 관리제도를 개선하겠다고 밝혔습니다.

- 허가 전부터 세포관리를 강화하기 위해 ‘인체세포 등 관리업’을 신설하여 세포의 채취부터 처리·보관·공급에 이르기까지 단계별로 안전 및 품질관리기준을 마련할 계획입니다.

\* 「첨단재생의료 및 첨단바이오의약품에 관한 법률」 제정 추진('19.4, 법사위 계류 중)

- 허가 신청 시에는 연구개발과 제조 등에 사용된 모든 세포에 대한 ‘유전학적 계통검사(STR)’ 결과를 의무적으로 제출하도록 하고, 허가 과정에서 중요한 검증요소는 식약처가 교차 검증하여 세포의 동일성을 확인할 계획입니다.

- 허가 이후에도 업체가 주기적으로 유전자 검사를 실시하고, 검사 결과를 보관하도록 하는 등 사후관리도 강화할 예정이며,

- 세포·유전자치료제 등에서 만일에 발생할 지도 모르는 부작용에 대비하기 위해 장기추적조사를 의무화 할 방침입니다.

- 식약처는 인보사케이주 사용 후 이상반응이 일어난 경우, 한국 의약품안전관리원(1644-6223)으로 즉시 신고하거나, 식약처(1577-1255)로 문의해 줄 것을 당부하였습니다.

## << 일반 현황 >>

### 1. 유전자치료제란?

- 유전자의 삽입 등 변형을 통해 질병치료의 목적으로 사용되는 의약품입니다.

※ 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」[별표3] : 유전물질 발현에 영향을 주기 위하여 투여하는 유전물질 또는 유전물질이 변형되거나 도입된 세포를 함유한 의약품

### 2. 일반적인 유전자치료제 허가 절차는?

- 동물실험 등 비임상을 포함한 연구개발 후 임상 1·2·3상을 승인하게 되며 최종적으로 모든 시험결과를 검토하여 시판허가 하고 있습니다.

### 3. 유전자치료제의 국내·외 허가현황 및 시장규모는?

- 현재까지 국내에 허가된 유전자치료제는 인보사케이주가 유일하며, 2018년 생산실적은 약 196억원입니다.
- 미국 등 주요국에서 유전자치료제로 허가된 건은 7건(1.31일 기준)입니다.
- 세계 유전자치료제 시장은 5.8억달러(약 6,584억원, '16년\*)로 파악됩니다.

※ (출처) Allied Market Research, Gene therapy market(2018.2)



## << 사실관계 파악 및 추가조사 계획 >>

### 1. 식약처가 허가 사항과 다른 세포임을 알게 된 경위?

- 코오롱생명과학이 3.22일 미국에서 임상시험 제품에 대해 자체적으로 유전자 검사를 진행 중에 있으며 해당 세포 변경가능성이 있음을 보고하여 식약처는 처음으로 알게 되었습니다.
- 국내에서 제조된 2액 제품과 원료(제조용 세포주)에 대한 식약처의 유전학적 계통 검사 결과에서도 신장 세포임을 확인되었습니다.

### 2. 미국 FDA가 임상과정에서 문제 가능성을 인지하고 시험을 권고 하였나?

- 해당 시험은 코오롱티슈진이 미국 허가 준비 과정 중 자체적으로 검사를 실시한 것으로서 최종검사 결과를 3.30일에 미국 FDA에 공식 통지한 것으로 코오롱생명과학에 대한 현장실사 시에 확인하였습니다.
- 식약처는 4.2일에 주미 한국대사관을 통해 미국 FDA에 공식 질의하여 확인 중에 있습니다.

### 3. 허가심사시 연골세포로 판단한 근거는?

#### 3-① 식약처 (허가) 검토 결과의 근거는?

- 허가 당시 코오롱생명과학이 제출한 자료는 2액의 세포가 연골세포임을 보여주고 있고, 신장세포로 판단할 수 있는 근거는 없었으며, 이러한 결과는 전문가 위원회를 통해서도 확인이 되었습니다.

#### 【 검토자료 】

- ① 2액 세포에서 나타나는 단백질 및 유전자의 양상이 '연골세포'와 유사함
  - ② 2액 세포의 DNA 지문분석(RAPD) 결과 '연골세포'의 DNA 분포 패턴(양상)이 유사함
  - ③ 연골세포에서 주로 나타나는 표면단백질(CD49a, CD49c, CD151, CD166 등)이 2액에서도 확인됨
  - ④ 2액을 투여한 동물에게서 연골이 재생된 것을 확인함
  - ⑤ 2액에서 신장세포에만 있는 특이한 유전자(*gag-pol*)가 검출되지 않음
- ⇒ ① ~ ④ : 연골세포의 특성을 확인    ⑤ : 신장세포의 특성이 없음을 확인

---

### 3-② 전문가위원회는 어떻게 구성되었나?

- 전문가위원회는 인보사케이주 허가심사 자료의 재검토를 위해 중앙약사심의위원회 위원들을 포함하여 관련 분야\* 전문가를 위촉하고, 분과별로(품질·독성·임상, 4.9~11) 회의를 진행하였습니다.

\* 바이러스학, 생물학, 독성학, 약학, 정형외과, 혈액종양내과 등

### 3-③ 전문가 위원회 검토는 어떻게 이루어졌나?

- 허가시 제출된 자료 재검토를 위하여 외부전문가 검증을 시행하였습니다.

### 3-④ 식약처의 허가시 검토결과와 검사결과가 차이가 나는 이유는?

- 지금까지 업체는 초기 연구개발과정에서 2액의 제조과정 중 신장세포가 분리·정제 미비로 혼입되어 당초 만들려던 연골세포를 신장세포가 대체하게 되었다고 추정하고 있습니다.
- 현재 식약처는 국내에서 사용한 세포가 신장세포임을 최종확인 후 업체에 경위 및 그 과정을 입증하는 과학적 근거 등에 대한 자료 제출을 명령(4.15)하였고 세포 유전자 검사 등을 추가로 진행하고 있습니다.
- 앞으로 식약처는 업체가 제출한 자료, 식약처 자체 시험검사 결과, 미국 현지실사 결과 등을 종합적으로 판단하여 사실관계를 명확하게 확인하고 세포가 바뀐 경위를 확인할 계획입니다.

---

## 4. 식약처 수거·검사 진행상황은?

### 4-① 식약처는 무엇을 수거 검사하였나? 검사 결과는?

- 식약처는 세포 특성을 확인하기 위하여 인보사케이주 2액 제품과 원료(제조용 세포주) 등을 수거, 유전학적 계통검사를 완료하였으며, 그 결과 신장세포인 것으로 확인되었습니다.

### 4-② 추가 진행 중인 검사 내용은?

- 처음부터 신장세포였다는 업체 주장에 대한 사실관계 확인을 위한 시험과 안전성 문제를 확인하기 위한 시험도 수행하고 있습니다.

【 식약처 자체 시험검사계획 (4월 중순~5월 말) 】

- 시판 중인 제품(2액)의 신장세포가 최초 세포에서 유래한 것인지 확인(STR)
  - 미국 코오롱티슈진이 보유한 MCB(Master Cell Bank)
- 최초 세포 중 신장세포에만 있는 유전자(*gag-pol*) 검출여부 확인(PCR)
- 시판 중인 2액 세포에 연골성장 인자 존재여부 확인(TGF-β1 PCR)
- 2액 세포에 방사선 조사 후 세포의 증식력 등이 제거되는지 확인(세포사멸시험)

## 5. 추가 조사 계획은?

- 식약처는 허가 당시 코오롱생명과학이 제출한 자료에 대하여 연골 세포로 판단되나 현재 시판 중인 제품(2액)의 주성분이 신장세포로 바뀐 이유 및 경위 등을 추가로 조사할 계획입니다.
- 이와 함께, 인보사케이주의 개발사인 미국 코오롱티슈진과 세포은행인 바이오릴라이언스사와 육시사에 대한 현지실사 결과 등을 통해 최초 개발 단계부터 신장세포였는지 여부 등을 확인할 계획입니다.

【 추가자료 제출 및 확인사항 】

- 2액 주성분이 신장세포로 바뀐 경위와 그 과정을 입증하는 과학적 근거
- 2액 주성분이 신장세포로 바뀌었으나 이를 연골세포라고 허가신청한 경위
- 당초 연골세포로 생각되었던 2액 주성분에 대한 최초의 개발계획
- 2액 주성분의 제조·생산·확인과 관련된 일체의 자료
- 독성시험 등의 결과가 연골세포에 대한 것인지, 신장세포에 대한 것인지 등

〈 인보사케이주 2액 제조공정 흐름도 〉



## 《 환자 안전대책 》

### 1. 인보사케이주의 종양발생 가능성은?

---

- 지금까지 수집된 이상사례에 따르면 약물과 인과관계가 확인된 종양 발생 사례는 없었습니다.
  - 허가 시 연골세포임을 전제로 종양원성시험을 통하여 종양가능성이 없음을 확인하였고, 제조 과정에서 2액에 방사선을 조사하고 44일내 사멸하는지 확인한 뒤 투여하도록 하였습니다.
  - 주성분이 허가사항과 다른 세포로 확인됨에 따라 안전성 측면에서 추가적인 고려사항이 있는지 확인할 예정입니다.
  - 현재 수거·검사를 통해 2액의 세포사멸 확인시험(5월말 완료예정)을 실시 중이며, 투여받은 모든 환자에 대해 장기추적조사를 실시할 계획입니다.
- 

### 2. 인체 건강영향 조사는 어떻게 하는지?

---

- 투여환자의 안전 확보를 위해 투여환자 전체에 대한 장기추적조사 및 특별관리를 실시하겠습니다.
  - 우선, ① 한국의약품안전관리원을 통해 투여환자의 병력 등 관련 자료를 조사·분석하여 이상반응 파악, ② 인보사케이주를 특별 관리 대상으로 지정하여 전담소통창구 운영 및 부작용 등을 집중 관리, ③ 주기적 병의원 방문·검사 등을 통한 장기추적조사(15년간) 실시할 계획입니다.
-

 <b>보건복지부</b>	<h1>보 도 자 료</h1>			
	<b>12월 3일(월) 행사시작(14:00)이후 보도</b>			
배 포 일	2018. 12. 3. / (총 11 매)			
보건의료기술개발과	과 장	정 은 영	전 화	044-202-2920
	담 당 자	신 현 봉		044-202-2924
한국보건산업진흥원	R&D협력 지원팀장	허 석 인		043-713-8888

## 첨단재생의료기술 분야 국가경쟁력 향상에 기여한 민병현 교수, 녹조근정훈장 수상

- 『2018년 보건의료기술진흥 유공자 정부포상 시상식』 개최(12.3) -

- 보건복지부(장관 박능후)는 오는 12월 3일(월), 엘타워 그레이스홀(서울 서초구 강남대로)에서 200여 명이 참석한 가운데 「2018년 보건의료기술진흥 유공자 정부포상 시상식」을 개최한다고 밝혔다.
- 올해 제17회를 맞이하는 유공자 정부포상은 보건의료 분야 최고의 전통과 권위가 있는 상으로서, 우리나라 보건의료 분야에 탁월한 성과가 있는 연구자 및 보건산업 육성·진흥에 공적이 있는 사람들을 발굴해 시상하게 된다.
- 이번 수상자로는 ▲녹조근정훈장에 아주대학교 의료원 민병현 교수, ▲근정포장에 충남대학교 송민호 교수, ▲대통령 표창에 (주)코오롱생명과학 김수정 연구소장, ▲국무총리 표창에 (주)엠큐브테크놀로지 김승태 상무, 경북대학교 이재태 교수와 보건복지부 장관표창 37명을 포함해 총 42명이 선정되었다.
- 녹조근정훈장을 수상하는 아주대학교 의료원 민병현 교수는 ‘국내 최초로 골연골 결손 환자에게 자가연골세포 이식에 성공하고,

골관절염의 진단과 치료법 개발을 특화하는 등 첨단재생의료기술 발전에 크게 기여'한 공로를 인정받았다.

- 근정포장을 수상하는 충남대학교 송민호 교수는 '미토콘드리아 기능 이상이 당뇨병에 미치는 원인을 규명하고, 미토콘드리아 내막의 CRIF1\* 단백질 기능을 분자생물학적으로 규명하는 등 난치성 만성 질환 당뇨병분야 진단·치료 기반을 구축'한 공로를 인정받았다.

\* CRIF1(Growth differentiation factor1) : 미토콘드리아 내막에 존재하는 단백질, 미토콘드리아 에너지 생성에 필수적 역할 수행

- 대통령 표창을 수상하는 (주)코오롱생명과학 김수정 연구소장은 '세계 최초 골관절염 세포유전자치료제이자 국내 29번째 신약인 「인보사」를 개발하여, 미국 먼디파마에 기술이전 계약을 체결하는 성과를 이룩하는 등 국내 신약의 우수성을 세계적으로 입증'한 공로를 인정받았다.

- 국무총리 표창은 (주)엠큐브테크놀로지 김승태 상무와 경북대학교 이재태 교수가 수상한다.

- 김승태 상무는 '3차원 이미지 기반의 실시간 방광용적 측정 진단이 가능한 초음파 방광용적 측정기(CUBEScan)를 제품화하여 미국, 유럽 등 의료기기 해외시장 개척에 기여'하였다.

- 이재태 교수는 '대구경북첨단의료산업진흥재단 이사장을 역임('15~'18)하면서 신개념 당뇨병·갑상선암 치료제 개발, 영상 추적제 개발 등의 연구용역(R&D)을 수행하였고, 국가 첨단의료분야 연구개발 및 산업 육성·진흥에 기여'하였다.

- 보건복지부 임인택 보건산업정책국장은 "인공지능, 빅데이터 등으로 대표되는 제4차 산업혁명 시대에 보건의료산업은 건강증진, 예방, 치료 등의 분야에서 정보통신기술(ICT) 등 타 산업과 융합되어 발전

가능성이 클 것으로 예상되는 만큼, 앞으로 정책지원을 확대하여 연구자의 연구 의욕을 고취하고 글로벌 경쟁력을 강화할 필요가 있다”고 밝혔다.

◆ 참고자료

[붙임1] 2018년 수상자 명단 및 주요업적

□ 정부포상(5명)

번호	추천 부문	소 속 (직위)	성 명 (연령)	수공 기간	공 적 개 요
1 (녹조 근정 훈장)	우수 개발	아주대학교 의료원 (교수)	민00 (만 61세)	27년 3월	○ 관절염과 연골재생을 위한 기초연구 수행, 국내 첨단재생의료기술 발전 기여 - 골관절염 진단과 치료법 개발을 특화 - 줄기세포를 활용한 인공연골을 개발하여, 국내 자가연골배양 이식수술에 성공
2 (근정 포장)	우수 연구	충남대학교 (교수)	송00 (만 57세)	23년 7월	○ 난치성 만성질환(당뇨병) 진단·치료 기반 구축 - 미토콘드리아 기능에 의한 당뇨병 발병과정 규명 - 미토콘드리아 내막의 CRIF1 (Growth differentiation factor1) 단백질 기능을 분자생물학적으로 규명
3 (대통령 표창)	우수 개발	코오롱 생명과학(주) (연구소장)	김수정 (만 50세)	8년 4월	○ 세계 최초 골관절염 세포유전자치료제 “인보사” 개발(국내 29번째 신약) - 美 먼디파마와 기술이전 계약체결, 홍콩·몽골· 사우디 수출계약 등 성과 창출 - ‘인보사’ 외 신경병증성 통증 치료제, 종양 살상 바이러스 등 신개념 유전자치료제 개발
4 (총리 표창)	우수 개발	(주)엠큐브 테크놀로지 (상무)	김00 (만 52세)	16년 2월	○ 초음파 방광용적 측정기 “CUBEScan” 개발 - 3차원 이미지 기반의 실시간 방광용적 측정 기술 구현 - 미국, 유럽 등 의료기기 해외시장 개척에 기여 * FDA판매 승인, 유럽 CE인증
5 (총리 표창)	육성 진흥	경북대학교 (교수)	이00 (만 60세)	32년 2월	○ 첨단의료 연구개발 및 산업육성 기여 - 신개념 당뇨병·감상선암 치료제, 영상 추적제 개발 등의 R&D 수행 - 첨단의료산업 육성, 인프라 구축 및 의료 클러스터 조성 기여(‘15~18년 대구경북첨단의 료산업진흥재단 이사장 역임)