

RS-20
22-IP1
22005

P
R
R
S
V
와
P
E
D
V
항
바
이
러
스
제
제
의
고
도
화
와
사
업
화
최
종
보
고
서

2024

농
림
축
산
식
품
부

농
림
식
품
기
술
기
획
평
가
원

보안 과제(), 일반 과제(O) / 공개(O), 비공개()발간등록번호(O)

가축질병대응기술고도화지원사업 2023년도 최종보고서

발간등록번호

11-1543000-004658-01

PRRSV와 PEDV 항바이러스 제제의 고도화와 사업화

2024. 06. 18.

주관연구기관 / 전북대학교 산학협력단
공동연구기관 / 계명대,(주)동방

농 립 축 산 식 품 부
(전문기관)농림식품기술기획평가원

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “PRRSV와 PEDV 항바이러스 제제의 고도화와 사업화”(개발기간 : 2022.04.01 ~ 2023.12.31)과제의 최종보고서로 제출합니다.

2024.06.18.

주관연구기관명 : 전북대학교 산학협력단 (대표자) 손정민 (인)
공동연구기관명 : 계명대학교 산학협력단 (대표자) 김범준 (인)
공동연구기관명 : (주)동방 (대표자) 이지훈 (인)



주관연구책임자 : 김원일
공동연구책임자 : 서영호
참여기관책임자 : 이지훈

국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정 제18조에 따라 보고서 열람에 동의 합니다.

< 요약 문 >

※ 요약문은 5쪽 이내로 작성합니다.

사업명	가축질병대응기술고도화사업			총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)			
내역사업명 (해당 시 작성)				연구개발과제번호		RS-2022-IP122005	
기술 분류	국가과학기술 표준분류	LB0710	80 %	LB0701	10 %	LB0708	10%
	농림식품 과학기술분류	RB0201	80 %	RB0103	10 %	RB0102	10%
총괄연구개발명 (해당 시 작성)							
연구개발과제명	PRRSV와 PEDV 항바이러스 제제의 고도화와 사업화						
전체 연구개발기간	22. 04. 01 - 2023. 12. 31(1년 9개월)						
총 연구개발비	총 737,500 천원 (정부지원연구개발비: 700,000 천원, 기관부담연구개발비 : 천원, 지방자치단체: 37,500 천원, 그 외 지원금: 천원)						
연구개발단계	기초[] 응용[] 개발[√] 기타(위 3가지에 해당되지 않는 경우)[]		기술성숙도 (해당 시 기재)		착수시점 기준() 종료시점 목표()		
연구개발과제 유형 (해당 시 작성)							
연구개발과제 특성 (해당 시 작성)							
연구개발 목표 및 내용	최종 목표	<ul style="list-style-type: none"> ○ 선행연구에서 선발된 5종의 항바이러스 후보 물질의 개선과 PRRSV 및 PEDV에 대한 효능과 안전성 평가 ○ 단백질 결합 시뮬레이션을 통해 선발된 3종의 항바이러스 후보 물질의 PRRSV 및 PEDV에 대한 효능과 안전성 평가 ○ 최종 선발 제제의 대량생산법 구축 및 허가 신청 					
	전체 내용	<p><1차년도></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 항바이러스제제의 PRRSV와 PED 바이러스에 대한 평가 <ul style="list-style-type: none"> - 선발 물질에 대해 세포를 이용한 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 평가 및 세포독성 판정 - 선발된 물질에 대한 동물실험 ○ 단백질 결합 시뮬레이션을 통한 항바이러스 물질 선발 <ul style="list-style-type: none"> - 단백질 데이터베이스를 통한 타겟 단백질 및 화합물 선별 - 분자 모델링 복합체의 구조 특성화 및 시각화를 통한 단백질 상호작용 평가 - 약물동태학 및 약물동역학 특성 분석을 통한 ADMET 예측 및 평가 ○ 제1 협동연구기관(계명대학교): 항바이러스 화합물들의 약물성 개선 및 안전성 최적화 <ul style="list-style-type: none"> - 항바이러스 약물의 물리화학적 성질을 개선, 활성이 우수한 후보물질을 개발 - Pharmacokinetics (PK)와 ADME 개선을 위한 선별된 약물들의 약물성 및 대사 안정성을 최적화 ○ 제2 협동연구기관(동방): 선발 물질의 제형 선정 및 대량생산법 구축 <ul style="list-style-type: none"> - 선발 천연물 또는 천연물 유도체의 제형 선정 - 물리화학적 성질과 목적동물의 특성에 맞는 경구제형 및 주사제형 개발 - 제형의 제품 규격, 기준, 시험법 확립 및 생산공정 보완 <p>- KVGMP 인증 시설에서 대량 생산공정 구축 및 대량 공급경로</p>					

	<p>확보</p> <p><2차년도></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 주관연구기관(전북대학교): 항바이러스제제의 PRRS와 PED 바이러스에 대한 평가 및 임상시험 기준 구축 <ul style="list-style-type: none"> - 선발된 약물의 PEDV에 대한 항바이러스 효능 평가 - PRRSV 및 PEDV에 대한 항바이러스제의 임상시험 평가 지표 구축 ○ 위탁연구기관 (중앙대학교): 분자 역학 시뮬레이션 및 단백질 복합체 연구를 통한 항바이러스 모델링 결과 검증 <ul style="list-style-type: none"> - 가상 스크리닝 기반 PRRS와 PED 바이러스에 대한 항바이러스제제 모델링 구축 및 결과 검증 ○ 제1 협동연구기관(계명대학교): 산업화를 위한 약물 프로파일 최적화 <ul style="list-style-type: none"> - 후보물질의 대량 합성법 확립 - 항바이러스 효능 및 안전성 평가 재진행 ○ 제2 협동연구기관(동방) :선발 물질의 시제품 생산 및 허가 신청 <ul style="list-style-type: none"> - 항바이러스 후보물질의 약동학 및 결합력 측정 - 시제품 생산 	
	1단계 (해당 시 작성)	<p>목표</p> <hr/> <p>내용</p>
	n단계 (해당 시 작성)	<p>목표</p> <hr/> <p>내용</p>

연구개발성과	<p><1차년도></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 항바이러스제제의 PRRS와 PED 바이러스에 대한 평가 완료 ○ 단백질 결합 시뮬레이션을 통한 항바이러스 물질 선발 완료 ○ 항바이러스 화합물들의 약물성 개선 및 안전성 최적화 수행 ○ 선발 물질의 제형 선정 및 대량생산법 구축 수행 <p><2차년도></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 항바이러스제제의 PRRS와 PED 바이러스에 대한 평가 및 임상시험 기준 구축 ○ 분자 역학 시뮬레이션 및 단백질 복합체 연구를 통한 항바이러스 모델링 결과 검증 ○ 산업화를 위한 약물 프로파일 최적화 ○ 선발 물질의 시제품 생산 완료 <p><정량적 성과></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 논문 출판 4건 완료 ○ 국내 학술대회 발표 2건 ○ 특허출원 3건 ○ 시제품 2건 ○ 기술이전 1건
	연구개발성과 활용계획 및 기대 효과

2) 연구개발성과의 기대효과

○ 기술적 측면

- 원천기술을 바탕으로 구제역, PRRSV, 인플루엔자, PED 등의 바이러스 증식을 저해하는 약물을 개발하여 항바이러스제 개발의 선도적 위치를 선점할 수 있음
- 가축에 대한 항바이러스 약물 개발이 미진한 상태에서 이번 연구가 가지는 과학적, 기술적 의의는 매우 크다고 사료됨
- 본 연구를 통해 대학원생들은 약물표적의 선별, 약물의 설계 및 합성, 활성평가, 기전연구 등의 지식을 습득함으로써 약물 개발 연구 인력으로 양성될 것임

○ 경제적·산업적 측면

- 가축에서의 바이러스 질병은 축종을 불문하고 농장내 지속적으로 만연되어 있으며, 특히 양돈산업에서는 40%이상 바이러스 질병으로 매년 폐사가 되고 있으며, 2010년 바이러스질병인 구제역발병으로 인하여 전국 11개 시도 75개시군에서 150건이 발생하였으며, 국내 양돈, 축우 등 축산농가에서 살처분된 가축수는 소 15만 마리, 돼지 331만마리 등 총 매물가축수 347만 3,000여 마리로 집계되었으며, 국가재정이 농식품부 2조원, 환경부 8000억원 등 3조원 가까운 재정이 투입되는 등 손실이 막대해했는데, 본 연구에서 구제역에 대한 항바이러스제가 개발된다면 이러한 손실액을 크게 줄일 것으로 기대됨
- 가금류에 있어서는 인수공통전염병이며 제1종 전염병인 가금인플루엔자(avian influenza, AI)로 인하여 실제 전북 익산과 김제에서는 2006년 AI 발병으로 352억원의 피해를 냈고, 276농가에서 사육 중이던 가금류 116만 마리가 살처분됐음. 2008년에는 익산과 김제, 정읍, 순창에서 AI가 발병해 2년 전의 3배 가량인 1000억원의 피해를 냈고, 살처분 수도 554만 마리에 피해농가만 618농가에 이룸. 또한도 익산지역에서 AI가 발병해 10만 마리의 닭이 살처분 되는 피해가 발생했는데, 또한 본 연구에서 AI에 대한 항바이러스제가 개발된다면 이러한 손실액을 크게 줄일 것으로 기대됨
- 또한 PRRS와 PED에 대한 항바이러스제 개발로 직접적으로는 이 들 질병에 대한 백신비용과 방역관리 비용을 감소시킬 수 있고, 질병으로 인한 폐사 등의 피해가 감소할 것으로 기대되며, 간접적으로는 2차 세균 감염에 사용하는 항생제 및 관련 동물용 의약품의 사용량 감소로 축산 농가의 비용 절감이 기대됨
- 연구의 결과를 제품화 할 경우 동물약품의 수입대체 및 해외수출을 통한 국부 창출 효과를 거둘 수 있음.
- 연구개발의 결과를 응용하여 축산을 비롯한 인간의 바이러스성 질병을 억제하기 위하여 활용할 수 있는 기술을 확보할 수 있어 고부가가치의 생명과학 제품 개발의 활성화 및 원천기술 확보에 따른 이 분야에 대한 국제 경쟁력 강화를 꾀할 수 있음
- 개발된 원천기술은 구제역, PRRSV, 인플루엔자, PED 등의 바이러스 질병이외의 다른 바이러스성 질병 약물 개발에도 적용이 가능한 기술이므로 글로벌 시장으로 진출하기 위한 충분한 원천기술이 될 것이다. 따라서 동 과제 수행을 통하여 확보된 인프라를 이용하여 전담팀을 구성하여 파일링을 진행하는 경우 빠르게 세계 시장을 점유할 수 있음
- 또한 글로벌 기업들 수준의 원천기술을 사용한 특색있는 제품으로 시장공략이 가능하여 국내 동물 바이러스 약물의 브랜드 이미지를 개선하는데 많은 기여를 할 것임

연구개발성과의 비공개여부 및 사유

연구개발성과의 등록·기탁 건수

논문	특허	보고서 원문	연구 시설	기술 요약	소프트 웨어	표준	생명자원		화합물	신품종	
							생명	생물		정보	실물

				·장비	정보			정보	자원			
	4	3										
연구시설·장비 종합정보시스템 등록 현황	구입 기관	연구시설 · 장비명	규격 (모델명)	수량	구입 연월일	구입가격 (천원)	구입처 (전화)	비고 (설치장소)	ZEUS 등록번호			
국문핵심어 (5개 이내)	PRRSV		PEDV		항바이러스 제제		효능		안전성			
영문핵심어 (5개 이내)	PRRSV		PEDV		Antiviral agents		Efficacy		safety			

< 목 차 >

1. 연구개발과제의 개요	2
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용	15
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도	41
4. 목표 미달 시 원인분석(해당 시 작성)	50
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 정도	51
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획	51

별첨 자료 (참고 문헌 등)

최종보고서				보안등급							
				일반[√], 보안[]							
중앙행정기관명	농림축산식품부			사업명	사업명						
전문기관명 (해당 시 작성)	농림식품기술기획평가원				내역사업명 (해당 시 작성)						
공고번호	농축 제 2022-17호			총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)							
				연구개발과제번호							
기술분류	국가과학기술 표준분류	LB0710	80%	LB0701	10%	LB0708	10%				
	농림식품과학기술분류	RB0201	80%	RB0103	10%	RB0102	10%				
총괄연구개발명 (해당 시 작성)		국문									
연구개발과제명		영문		PRRSV와 PEDV 항바이러스 제제의 고도화와 사업화							
				Industrialization of PRRSV and PEDV antiviral agents							
주관연구개발기관		기관명	전북대학교 산학협력단		사업자등록번호	402-82-15272					
		주소	(54896)전북 전주시 백제대로 567		법인등록번호	210171-0005625					
연구책임자		성명		김원일		직위		교수			
		연락처	직장전화		-		휴대전화		-		
			전자우편		-		국가연구자번호		-		
연구개발기간		전체		2022. 04. 01 - 2023. 12. 31(1년9개월)							
		단계 (해당 시 작성)	1단계		2022. 04. 01 - 2022. 12. 31(9개월)						
			n단계		2023. 01. 01 - 2023. 12. 31(12개월)						
연구개발비 (단위: 천원)		정부지원 연구개발비		기관부담 연구개발비		그 외 기관 등의 지원금 지방자치단체 기타()		합계		연구개발비 외 지원금	
		현금		현금		현금		현금			합계
총계		700,000	4,590	41,310				704,590	41,310	745,900	
1단계	1년차	300,000	1,250	11,250				301,250	11,250	312,500	
	2년차	400,000	3,340	30,060				403,340	30,060	433,400	
공동연구개발기관 등 (해당 시 작성)		기관명	책임자	직위	휴대전화	전자우편	비고				
공동연구개발기관		계명대	서영호	교수	-	-	역할		기관유형		
		(주)동방	이지훈	대표	-	-			대학		
위탁연구개발기관		중앙대	김준모	교수	-	-			중소 대학		
연구개발담당자 실무담당자		성명		김다정		직위		연구원			
		연락처	직장전화		-		휴대전화		-		
			전자우편		-		국가연구자번호		-		

이 최종보고서에 기재된 내용이 사실임을 확인하며, 만약 사실이 아닌 경우 관련 법령 및 규정에 따라 제재처분 등의 불이익도 감수하겠습니다.

2024 년 2 월 29 일

연구책임자: 김 원 일 (인)

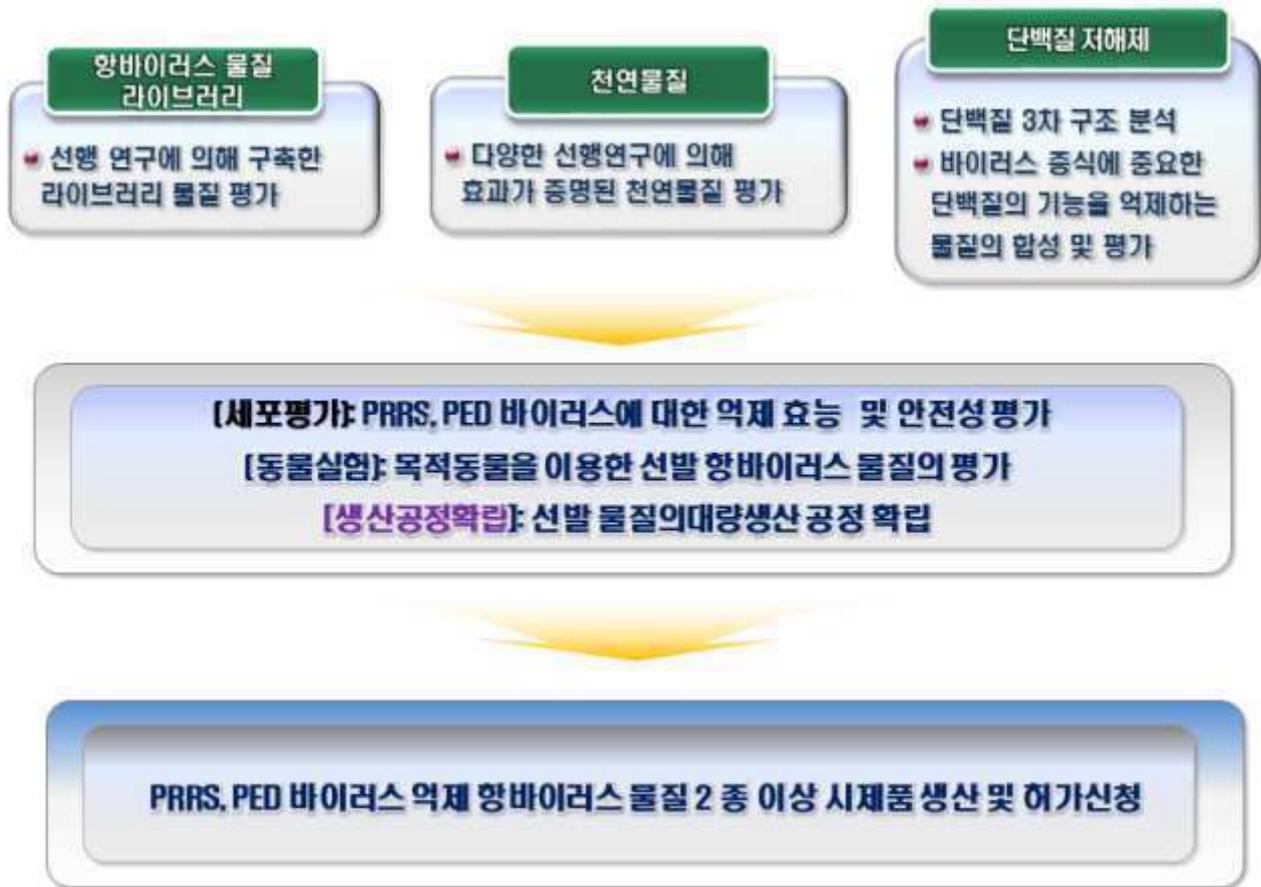
주관연구개발기관의 장: 전북대학교 산학협력단장 (직인)

공동연구개발기관의 장: 계명대학교 산학협력단장 (직인)

공동연구개발기관의 장: (주)동방 대표이사 이지훈 (직인)

농림축산식품부장관·농림식품기술기획평가원장 귀하

1. 연구개발과제의 개요



1-1. 연구개발의 개요

○ 기 선발된 35종의 항바이러스 제제의 PRRS, PED에 대한 효능 평가 수행됨

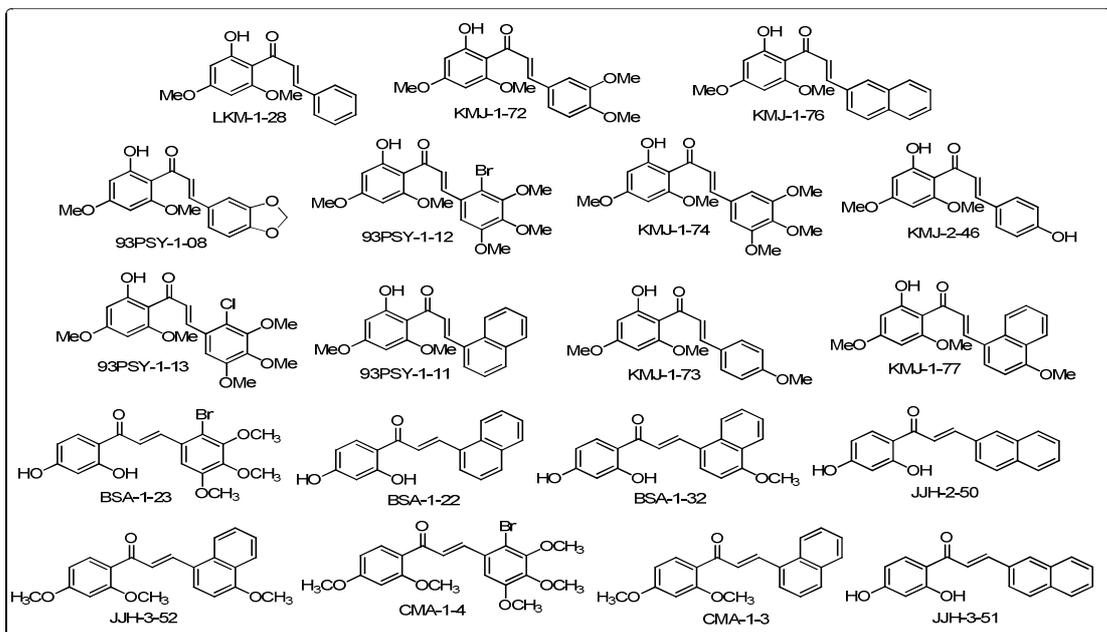


그림 1. Chalcone 구조의 천연물 유도체 라이브러리

- 본 연구팀에서는 천연물 부틴 등의 chalcone 구조를 가진 천연물의 유도체를 합성 라이브러리를 구축하여 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성 평가를 수행하였음
- 이중 다수의 화합물이 뛰어난 항바이러스 활성을 나타내어 다양한 농도에서 효능 및 안전성 평가가 진행된 바 있음
- 구조적으로 나프틸 구조를 함유한 유도체에서 좋은 항바이러스 활성을 나타냄

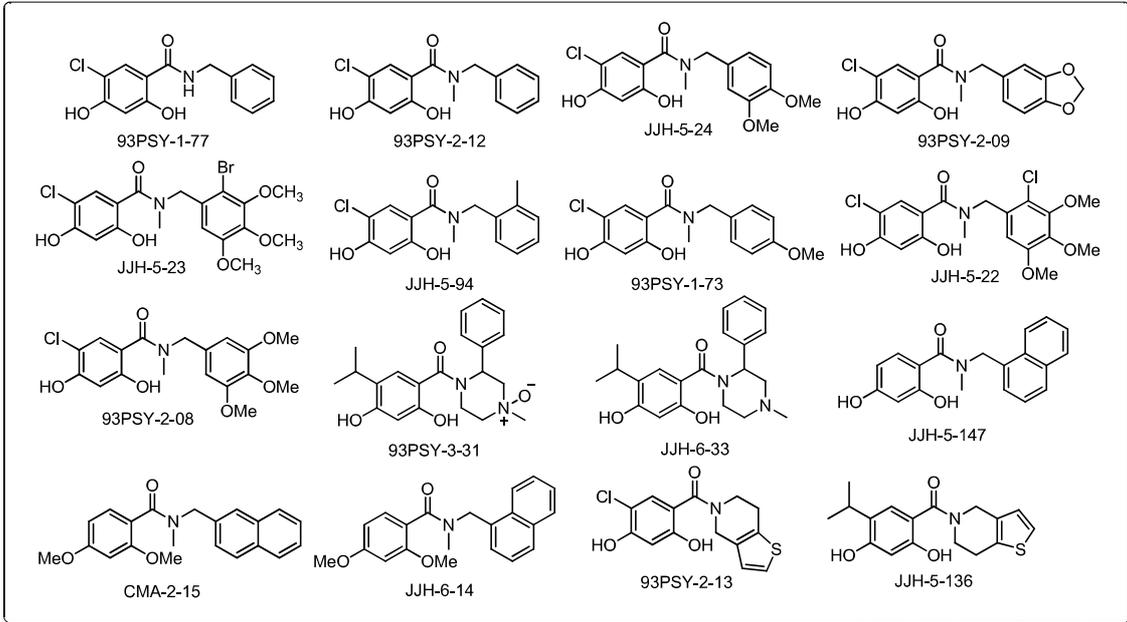


그림 2. 아마이드를 기본 골격으로 한 화합물 라이브러리

○ 선행연구 선발 항바이러스 물질의 세포 및 동물실험을 통한 효능 및 안전성 평가를 바탕으로 제제의 개선 및 제형 개발 필요

-선행 연구를 통한 평가 및 개선 작업을 통해 최종 3종 물질 CMA-2-153, PSY-4-59, DiNap 선발

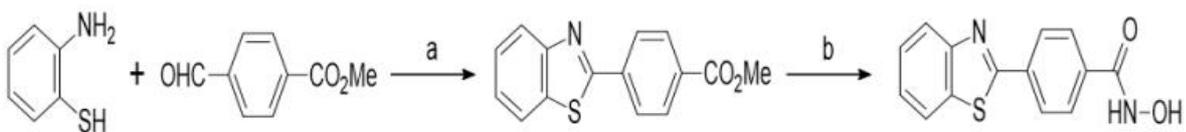


그림 3. PSY-4-59 화합물의 합성 반응

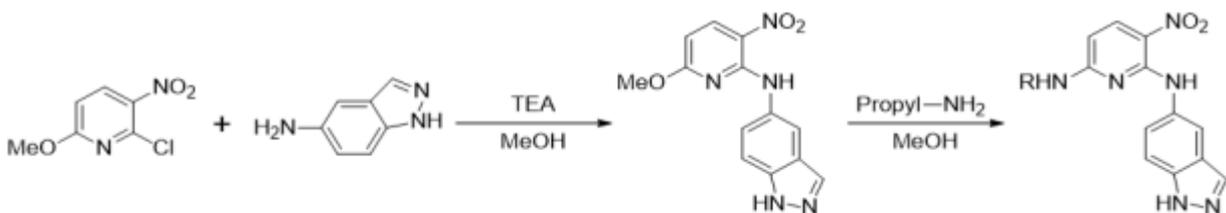


그림 4. CMA-2-153 화합물의 합성 반응

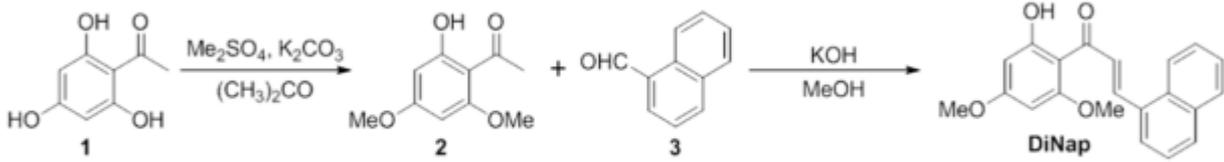


그림 5. DiNap 화합물의 합성 반응

- 최종 3종 선발 물질 CMA-2-153, PSY-4-59, DiNap의 세포 및 동물실험을 통한 효능 및 안전성 평가를 바탕으로 제제의 개선 및 제형 개발 필요

○ 선행연구로 선발한 PED 바이러스 3C-like protease(3CLpro)의 활성을 억제하는 후보물질의 동물실험을 통한 효능 및 안전성 평가를 바탕으로 제제의 개선 및 제형 개발 필요

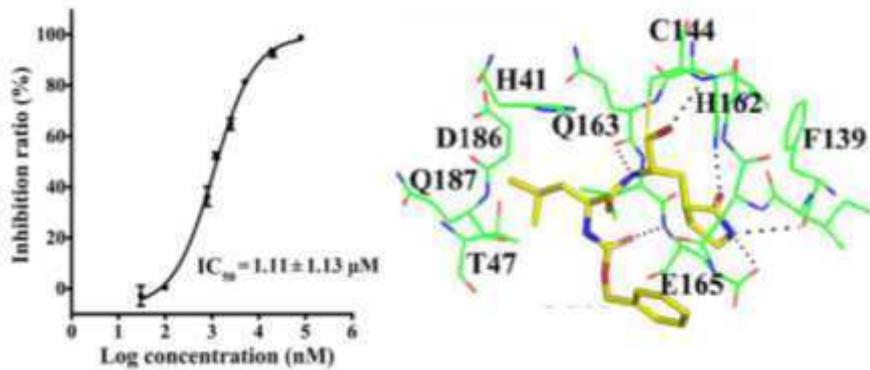


그림 6. 3C-like protease 억제제의 3C-like protease 효소저해 활성 및 표적단백질 결합 모드

- 본 연구팀은 선행연구를 통해 항바이러스 활성이 보고된 5종의 천연물 및 합성 유도체 5종을 선별하여 PEDV와 PRRSV에 대한 항바이러스 효과를 평가
- 평가 결과 5종의 천연물 및 합성 유도체 중 3C-like protease 억제제(CoV-3CLP)는 25-100ug 전 실험 농도에서 PEDV의 증식을 완전히 억제하는 것으로 관찰됨.
- 반면, 3C-like protease 억제제(CoV-3CLP)는 PRRSV에 대한 항바이러스 효과를 확인한 결과 25-100 ug 실험 농도에서 PRRSV의 증식은 억제하지 않음을 확인함. 따라서, 3C-like protease 억제제는 PEDV에 매우 선택적으로 작용함을 검증함.
- 항바이러스 효능이 확인된 3C-like protease 억제제(CoV-3CLP)를 항바이러스 효능검사와 동일한 농도로 준비하여 MARC-145와 VERO-76 세포에 적용 후 24시간 및 48시간 동안의 세포독성을 확인할 결과 25-100 ug 실험 농도로 적용한 후 48시간에 세포사멸을 측정할 결과 모든 시험군에서 유의성 있는 독성이 관찰되지 않았음.
- 3C-like protease 억제제(CoV-3CLP)의 약물성 개선 및 안전성 평가를 통해 제형개발이 필요함.

○ 단백질 결합 시뮬레이션 프로그램에 의해 선발된 물질들에 대한 항바이러스 효능 검증 필요

- 또한 최근 바이러스 증식에 중요한 바이러스 단백질 구조에 결합할 수 있는 화합물 또는 천연물을 선발할 수 있는 시뮬레이션 기술이 개발됨에 따라 PRRSV와 PEDV의 증식을 저해할 수 있는 물질의 발굴이 보다 효과적으로 발전되었음
- 단백질 결합 시뮬레이션 분석에 따라 PRRSV와 PEDV의 증식을 억제할 수 있는 천연물 유래의 스테로이드 계열의 화합물이 선발되어 동물 실험 등의 평가를 통한 산업화 가능 여부에 대한 검증이 필요함

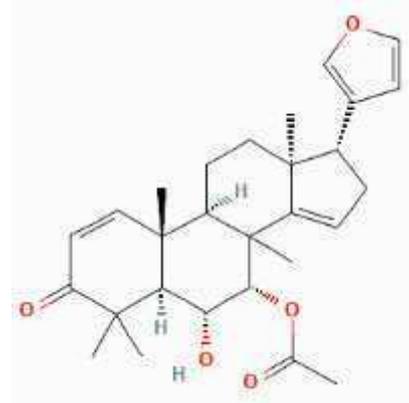
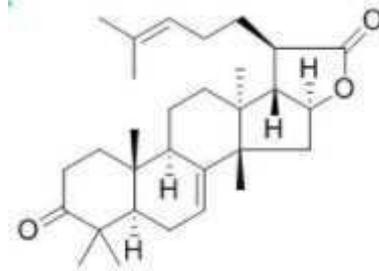
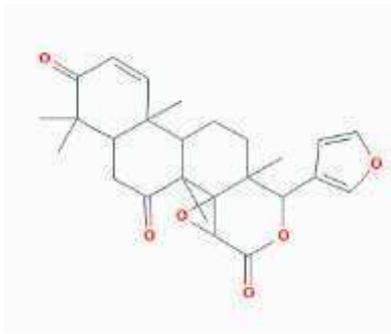


그림 7. 천연물 유래 스테로이드 계열 화합물 라이브리리

○ PRRS, PED 등의 주요 바이러스 병원체에 대한 항바이러스 제제 산업화 필요

- 선행연구를 통해 PRRSV와 PEDV에 항바이러스 효과가 증명된 항바이러스 제제들의 시제품을 생산하여 임상시험 진행이 필요함
- 양돈 농장의 사양관리와 경제성에 알맞은 제형의 개발이 필요하고 대량생산법을 구축하여 산업화 추진이 필요함

1-2. 선행연구 내용 및 결과

○ 선행 연구를 통해 최종 항바이러스 후보 물질 선발

- CoV-3CLP(3C-like protease 억제제), CMA-2-153, CMA-1-003, 93PSY 3-11, PSY-4-59, DiNap의 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 증명
- CoV-3CLP(3C-like protease 억제제)는 25-100 ug의 실험농도에서 PEDV에 대한 증식을 완전히 억제하는 것으로 평가되었으며, 세포독성이 거의 나타나지 않는 것으로 확인됨. 반면 PRRSV에 대한 항바이러스 활성은 나타나지 않는 PEDV에 매우 선택적인 항바이러스 물질임을 확인함(그림 8)

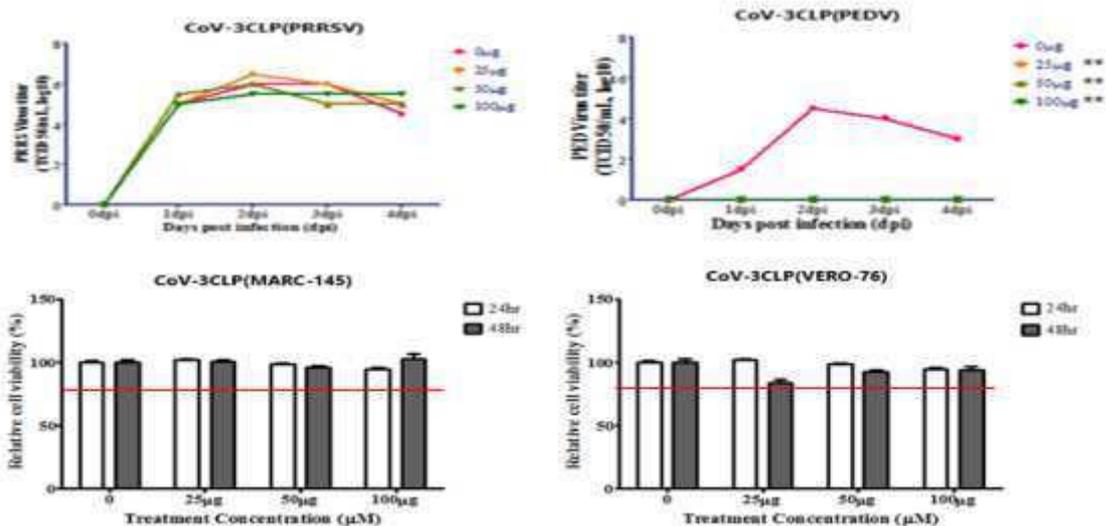


그림 8. CoV-3CLP(3C-like protease 억제제) 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- PSY-4-59는 40 uM의 농도에서 PEDV에 대한 증식을 완전히 억제하는 것으로 평가되었으나 세포독성이 다소 높은 것으로 확인되어 세포독성을 개선하고 동물실험을 통한 세부적인 독성평가가 필요함(그림 9)

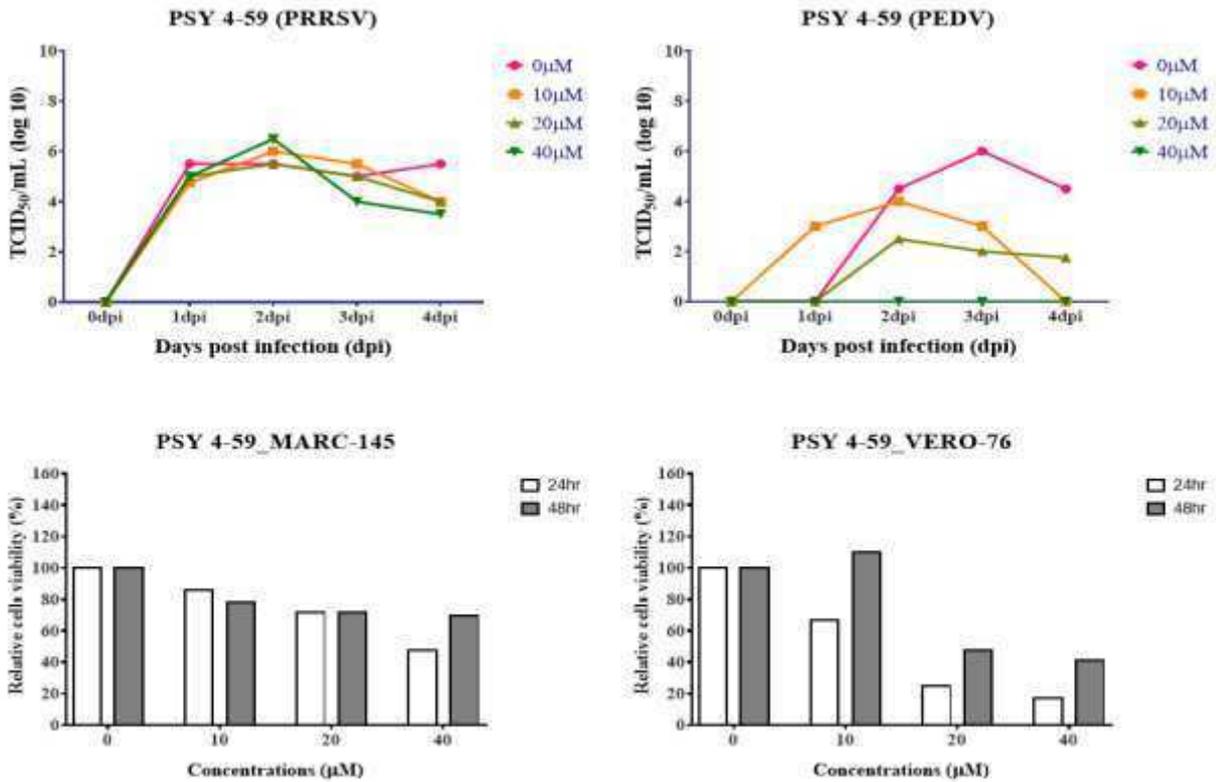


그림 9. PSY-4-59 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- CMA 1-003는 40 μM의 농도에서 PRRSV와 PEDV에 대한 증식을 효과적으로 억제하는 것으로 평가되었고 세포독성 평가에서도 양호한 결과를 보였으므로 동물실험을 통한 세부적인 효능 및 안전성 평가가 필요함 (그림 10)

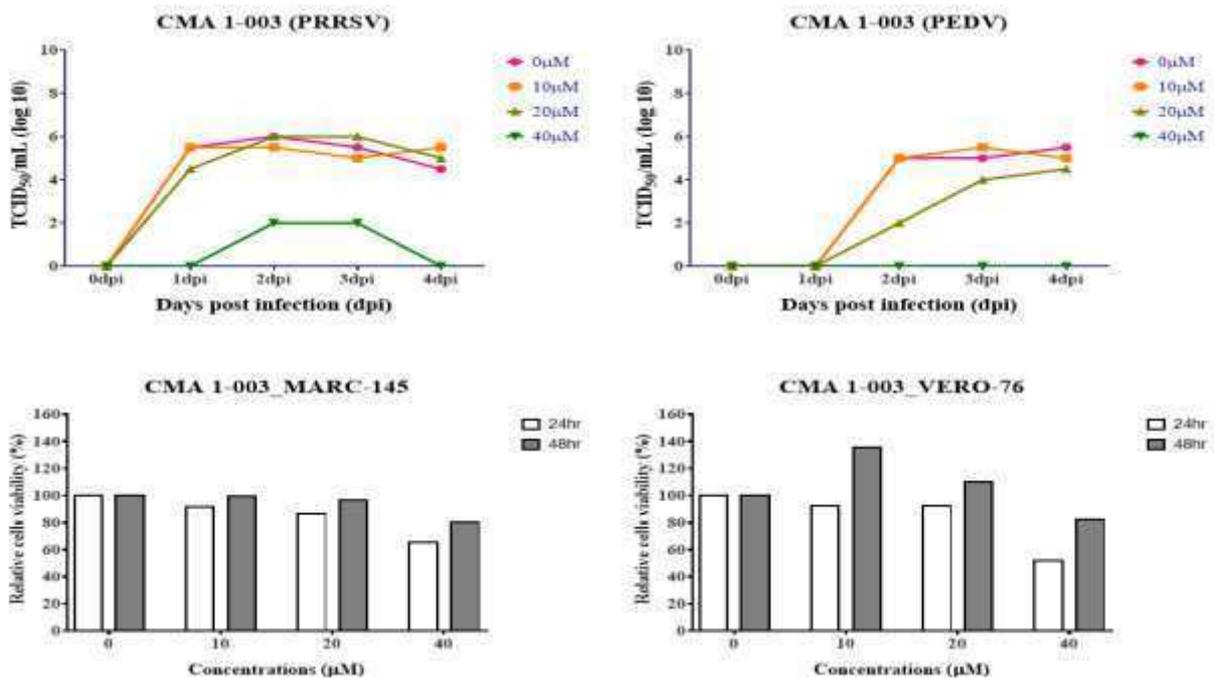


그림 10. CMA-1-003 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- 93PSY 3-11은 40 μM의 농도에서 PRRSV에 대한 증식을 10-100배 정도 억제하는 것으로 평가되었고 세포독성이 낮아 물질의 개선과 동물실험을 통한 세부적인 효능 및 안전성 평가가 필요함(그림 11)

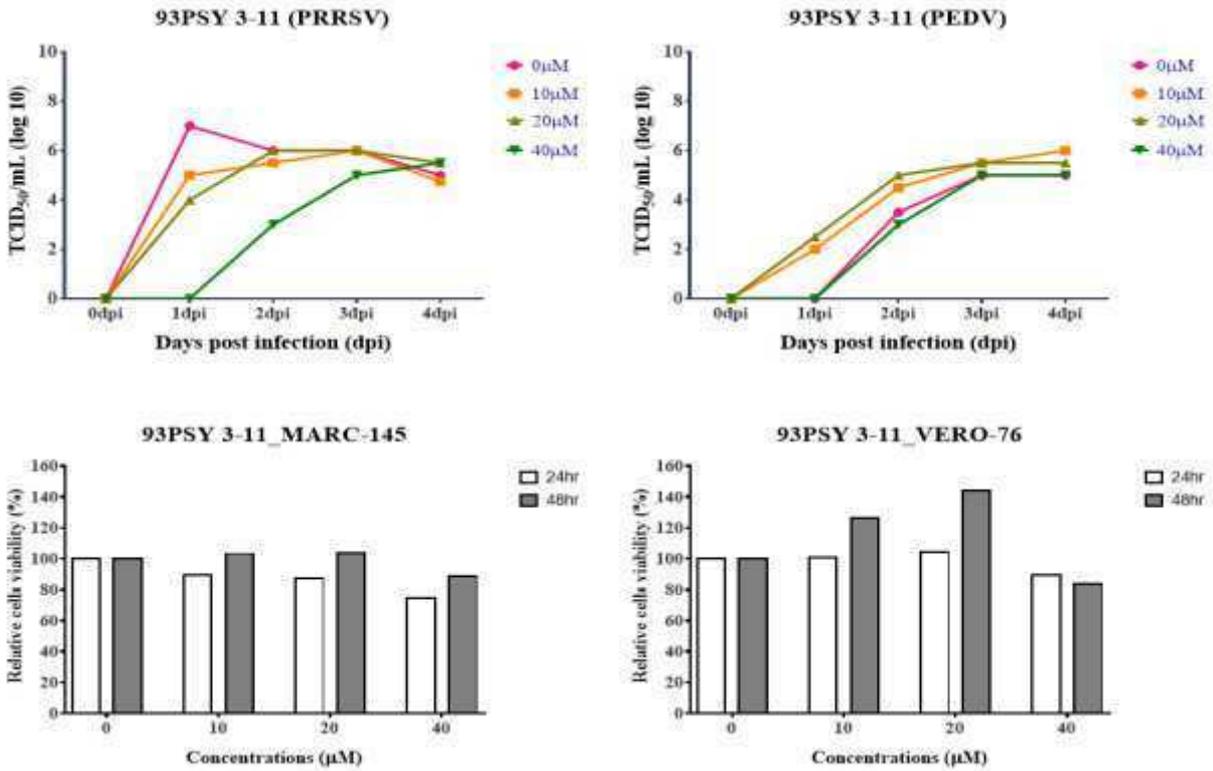


그림 11. 93PSY 3-11 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- DiNAP은 40 µM의 농도에서 PRRSV에 대한 증식을 10-100배 정도 억제하는 것으로 평가되었고 세포독성이 낮아 물질의 개선과 동물실험을 통한 세부적인 효능 및 안전성 평가가 필요함(그림 12)

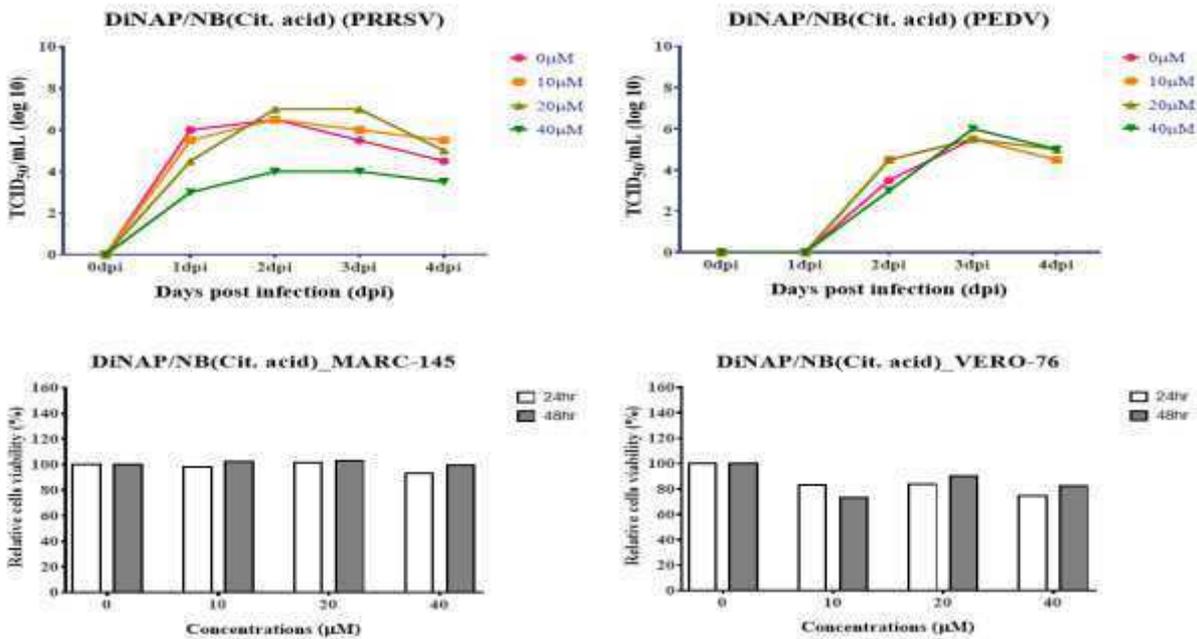


그림 12. DiNAP의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

○ 선행 연구를 통한 선발 항바이러스 후보 물질의 특허등록



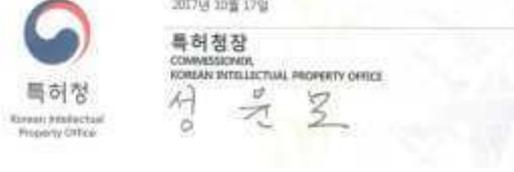
위의 발명은 「특허법」에 따라 특허등록원부에 등록되었음을 증명합니다.
This is to certify that, in accordance with the Patent Act, a patent for the invention has been registered at the Korean Intellectual Property Office.



DiNap 특허등록



위의 발명은 「특허법」에 따라 특허등록원부에 등록되었음을 증명합니다.
This is to certify that, in accordance with the Patent Act, a patent for the invention has been registered at the Korean Intellectual Property Office.



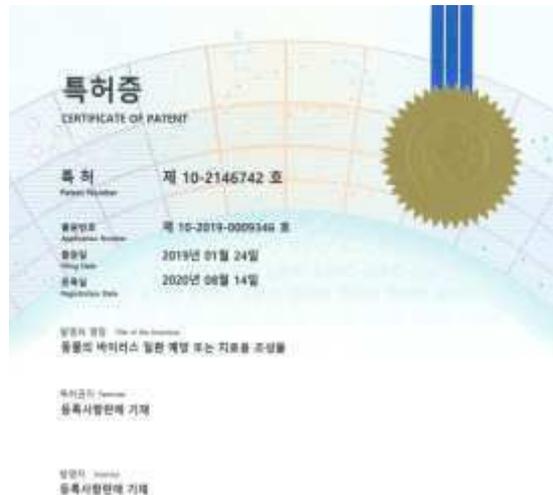
PSY-4-59 특허등록



위의 발명은 「특허법」에 따라 특허등록원부에 등록되었음을 증명합니다.
This is to certify that, in accordance with the Patent Act, a patent for the invention has been registered at the Korean Intellectual Property Office.



CMA-1-003 특허 등록



위의 발명은 「특허법」에 따라 특허등록원부에 등록되었음을 증명합니다.
This is to certify that, in accordance with the Patent Act, a patent for the invention has been registered at the Korean Intellectual Property Office.



93PSY 3-11 특허 등록

그림 13. 선행 연구에서 취득된 주요 항바이러스 물질 관련 등록 특허

○ 선행 연구를 통해 선발 항바이러스 후보 물질의 약동학 측정

- CMA-2-153, PSY-4-59, DiNap의 랫드에서 약물대사 및 잔류기간 등의 약동학 분석을 진행함

- 대상 약물은 랫드에서 1과 10 mg/Kg 용량으로 각각 정맥과 경구로 투여한 후에 약물의 혈중 농도를 LC-MS/MS로 분석함
- CMA-2-153를 정맥투여한 결과 0.7 h의 반감기를 나타내었으며 높은 추출률을 보였고, 경구투여한 결과 생체이용률은 15.8%로 분석됨(그림 14)

Table 3. PK Parameter after intravenous injection at a dose of 1 mg/kg (n=4)

Subject	T _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr*ng/ml)	AUC _{INF_obs} (hr*ng/ml)	%AUC Extrap	CL _{obs} (ml/min/kg)	MRT _{INF_obs} (hr)	V _{ss_obs} (L/kg)
1	0.3	130.2	131.1	0.7	127.1	0.4	2.9
2	2.0	65.4	73.0	10.5	228.2	2.5	33.7
3	0.2	114.8	118.2	2.9	141.0	0.3	2.3
4	0.3	136.7	137.5	0.6	121.2	0.4	2.7
Mean	0.7	111.8	115.0	3.7	154.4	0.9	10.4
SD	0.9	32.3	29.1	4.7	49.9	1.1	15.5

Table 4. PK Parameter after oral administration at a dose of 10 mg/kg (n=4)

Subject	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (hr*ng/ml)	AUC _{INF_obs} (hr*ng/ml)	%AUC Extrap	MRT _{INF_obs} (hr)
1	1.9	0.5	61.3	223.7	245.2	8.8	3.6
2	2.4	0.5	44.4	113.5	172.2	34.1	3.7
3	1.0	0.5	155.8	274.0	279.0	1.8	1.5
4	2.3	0.5	41.5	93.8	111.3	15.7	3.1
Mean	1.9	0.5	75.7	176.3	201.9	15.1	3.0
SD	0.7	0.0	54.1	86.7	75.1	13.9	1.0

생체이용률 (BA): 15.8%

그림 14. CMA-2-153 약물의 PK 데이터 결과

- PSY 4-59를 정맥투여한 결과 0.5 h의 반감기를 나타내었으며 높은 추출률을 보였고, 경구투여한 결과 생체이용률은 비교적 낮은 4.4%로 분석됨(그림 15)

Table 3. PK Parameter after intravenous injection at a dose of 1 mg/kg (n=4)

Subject	T _{1/2} (hr)	AUC _{Iast} (hr*ng/ml)	AUC _{INF} _obs (hr*ng/ml)	%AUC Extrap	CL _{obs} (ml/min /kg)	MRT _{INF} _obs (hr)	V _{ss} _obs (L/kg)
1	0.3	130.2	131.1	0.7	127.1	0.4	2.9
2	2.0	65.4	73.0	10.5	228.2	2.5	33.7
3	0.2	114.8	118.2	2.9	141.0	0.3	2.3
4	0.3	136.7	137.5	0.6	121.2	0.4	2.7
Mean	0.7	111.8	115.0	3.7	154.4	0.9	10.4
SD	0.9	32.3	29.1	4.7	49.9	1.1	15.5

Table 4. PK Parameter after oral administration at a dose of 10 mg/kg (n=4)

Subject	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{Iast} (hr*ng/ml)	AUC _{INF} _obs (hr*ng/ml)	%AUC Extrap	MRT _{INF} _obs (hr)
1	1.9	0.5	61.3	223.7	245.2	8.8	3.6
2	2.4	0.5	44.4	113.5	172.2	34.1	3.7
3	1.0	0.5	155.8	274.0	279.0	1.8	1.5
4	2.3	0.5	41.5	93.8	111.3	15.7	3.1
Mean	1.9	0.5	75.7	176.3	201.9	15.1	3.0
SD	0.7	0.0	54.1	86.7	75.1	13.9	1.0

생체이용률 (BA): 15.8%

그림 15. PSY-4-59 약물의 PK 데이터 결과

- DiNAP을 정맥투여한 결과 2.9 h의 반감기를 나타내었으며 높은 추출률을 보였고, 경구투여한 결과 생체 이용률은 13.1%로 분석됨(그림 16)

2) PK Parameter of DiNap in Rat

Table 3. PK Parameter after intravenous injection at a dose of 1 mg/kg (n=4)

Subject	T _{1/2} (hr)	AUClast (hr*ng/ml)	AUCINF _obs (hr*ng/ml)	%AUC Extrap	CLobs (ml/min /kg)	MRTINF _obs (hr)	Vss_obs (L/kg)
1	2.8	180.1	187.3	3.8	89.0	1.4	7.3
2	3.2	162.6	171.9	5.4	96.9	1.7	10.0
3	3.3	145.8	155.0	5.9	107.6	1.8	11.4
4	2.5	132.1	136.9	3.5	121.7	1.4	9.9
Mean	2.9	155.2	162.8	4.7	103.8	1.6	9.7
SD	0.4	20.8	21.7	1.2	14.2	0.2	1.7

Table 4. PK Parameter after oral administration at a dose of 10 mg/kg (n=4)

Subject	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUClast (hr*ng/ml)	AUCINF _obs (hr*ng/ml)	%AUC Extrap	MRTINF _obs (hr)
1	-	6.0	50.9	223.2	-	-	-
2	5.4	6.0	45.0	258.9	437.0	40.8	9.0
3	-	6.0	39.8	152.5	-	-	-
4	5.6	0.3	55.5	181.0	326.7	44.6	9.5
Mean	5.5	4.6	47.8	203.9	381.8	42.7	9.3
SD	0.1	2.9	6.8	46.8	78.0	2.7	0.4

생체이용률 (BA): 13.1%

그림 16. DiNap 약물의 PK 데이터 결과

○ 선행 연구를 통한 선발 항바이러스 후보 물질의 돼지를 이용한 효능 및 안전성 평가

- (1) 선행연구를 통한 평가에서 PRRSV에 대한 항바이러스 효과가 증명된 93PSY 3-11의 4주령 자돈을 이용한 동물실험을 실시하여 실제 돼지에서의 항바이러스 효과 및 독성을 평가함
 - 93PSY 3-11(SY029)를 24시간 간격으로 2회 투여한 그룹(5mg/Kg)과 비처치대조군의 혈중바이러스농도를 분석한 결과 통계적으로 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았고(그림 16) 이하 체중변화 및 병리검사 분석에서도 유의성 있는 차이가 관찰되지 않아 의미 있는 항바이러스 효능이 관찰되지 않았음(그림 17)

- 93PSY 3-11를 투여 후 특별한 임상증상 및 국소과민반응 등 유의미한 부작용은 관찰되지 않았으나 부검 시 약물을 투여한 이근부의 근육에 다량의 약제가 석출되는 것이 관찰되었음
- 따라서 약물의 용해도를 높이는 추가적인 제형 개선이 필요할 것으로 분석되어 제형 개선이 수행되었음

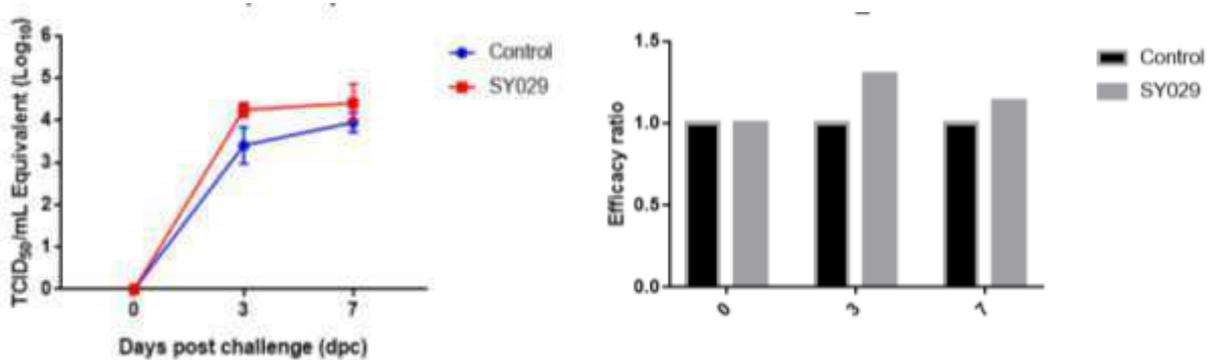


그림 17. 천연물 유도체 93PSY 3-11의 자돈에서의 항바이러스 효능 평가결과

- (2) 선행연구를 통한 평가에서 PRRSV에 대한 항바이러스 효과가 증명된 PSY 4-59의 4주령 자돈을 이용한 동물실험을 실시하여 실제 돼지에서의 항바이러스 효과 및 독성을 평가함
- PSY 4-59를 24시간 간격으로 2회 투여한 그룹(5mg/Kg)과 비처치대조군의 혈중바이러스농도를 분석한 결과 바이러스 공격접종 후 3일에 PSY4-59를 투여한 자돈들에서 통계적으로 유의성 있게 낮은 수준의 혈중바이러스농도가 관찰되었으나 공격접종 후 7일에는 유의적인 차이가 관찰되지 않았음(그림 17). 따라서 PSY4-59의 항바이러스 효능이 관찰되나 약효의 지속기간은 다소 짧은 것으로 판단됨. 효능의 지속기간이 짧은 이유로 체중변화 및 병리검사 분석에서는 처치군과 대조군의 비교 시 유의성 있는 차이가 관찰되지 않았음(그림 18)
 - PSY 4-59를 특별한 임상증상 및 국소과민반응 등 유의미한 부작용은 관찰되지 않았으나 약물을 근육접종 시 상당한 통증을 수반하는 것을 관찰할 수 있었으므로 통증을 완화하기 위한 추가적인 개선과 제형 개발이 필요할 것으로 판단됨

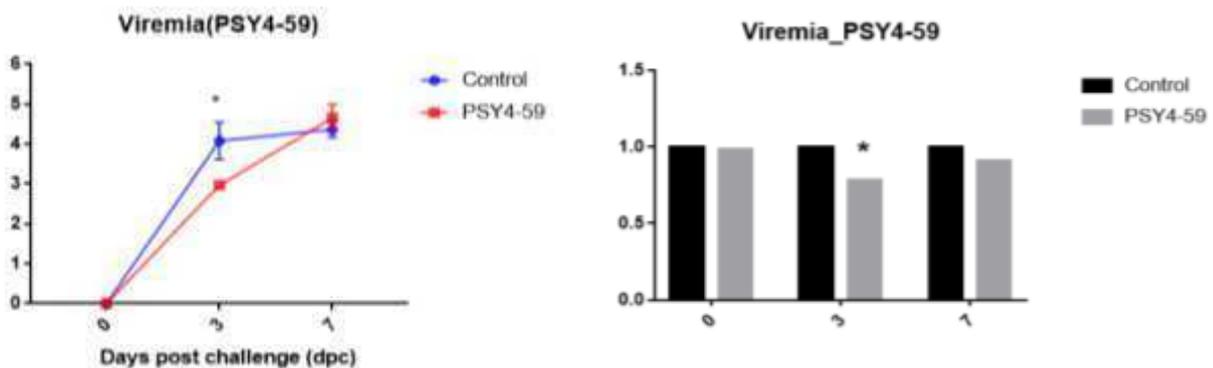


그림 18. 천연물 유도체 PSY4-59의 자돈에서의 항바이러스 효능 평가결과

○ 선행 연구를 통해 항바이러스 물질 선발에 기반한 단백질 결합 시뮬레이션 확인

- (1) 선행 연구를 통해 PRRSV non-structural protein 4 (Nsp4)를 표적으로 하여 새로운 억제제 역할을 수행하는 천연 화합물을 확인함
- 구조 기반 가상 스크리닝을 통해 후보 천연 화합물을 식별한 후 물리화학적 특성을 분석함. 분자 역학 시뮬레이션 수행을 통해 타겟 단백질과 천연 화합물의 결합 모드를 평가하고 주요 화합물로서의 가능성을 확인함 (그림 19)

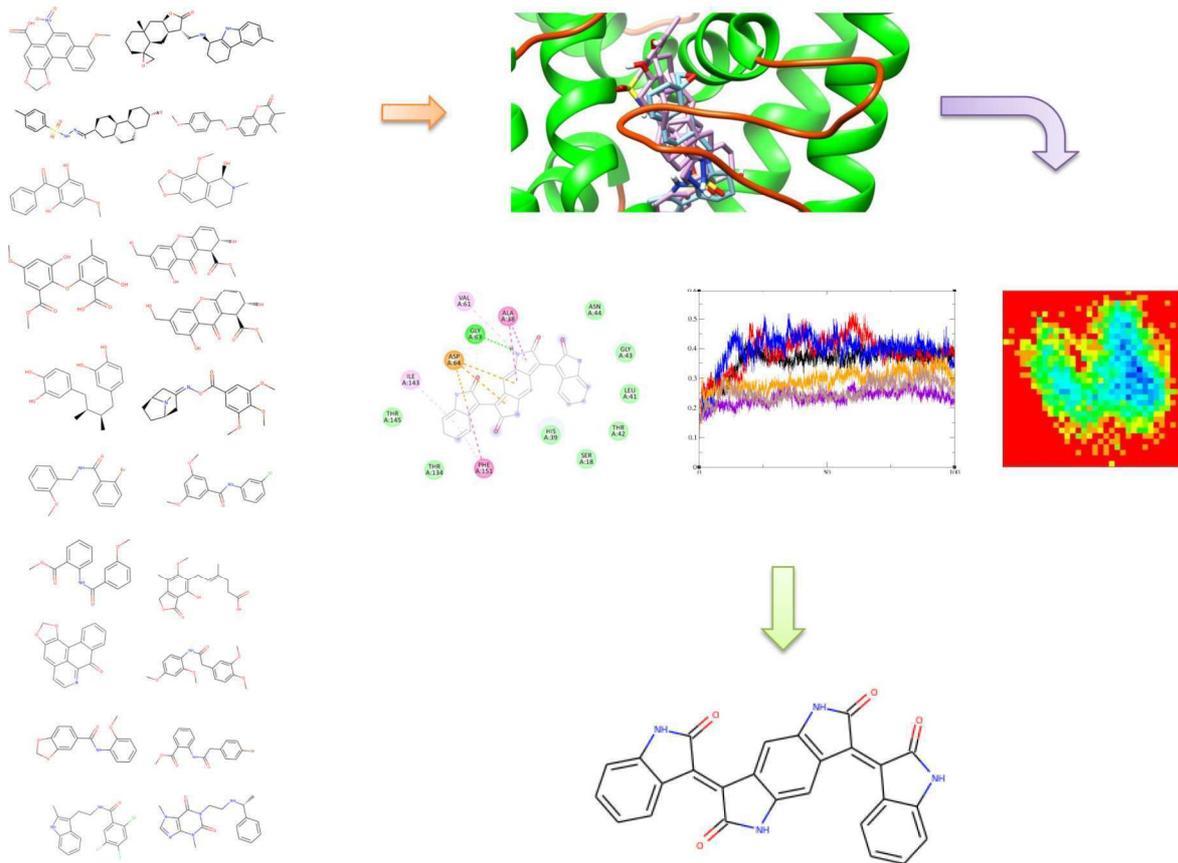


그림 19. 타겟 단백질 Nsp4에 대한 천연 화합물 스크리닝 및 잠재적인 화합물 식별

(2) 선행 연구를 통해 PRRSV 감염 및 질병 발병에 중요한 역할을 하는 타겟 단백질에 대한 다중 표적 화합물을 식별함

- 돼지 CD163_SRCR5, Nsp4, Nsp10 단백질은 PRRSV 감염 및 질병 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려짐. 식물 화학물질(neem)의 분자 도킹 수행을 통해 이러한 단백질을 표적으로 하는 다중 표적 항바이러스 화합물을 식별함. 3가지 화합물 (7-deacetyl-7-oxogedunin, kulactone, nimocin)은 컴퓨터 분석을 기반으로 하여 항바이러스 약물 개발의 잠재적인 리드로 확인됨 (그림 20)

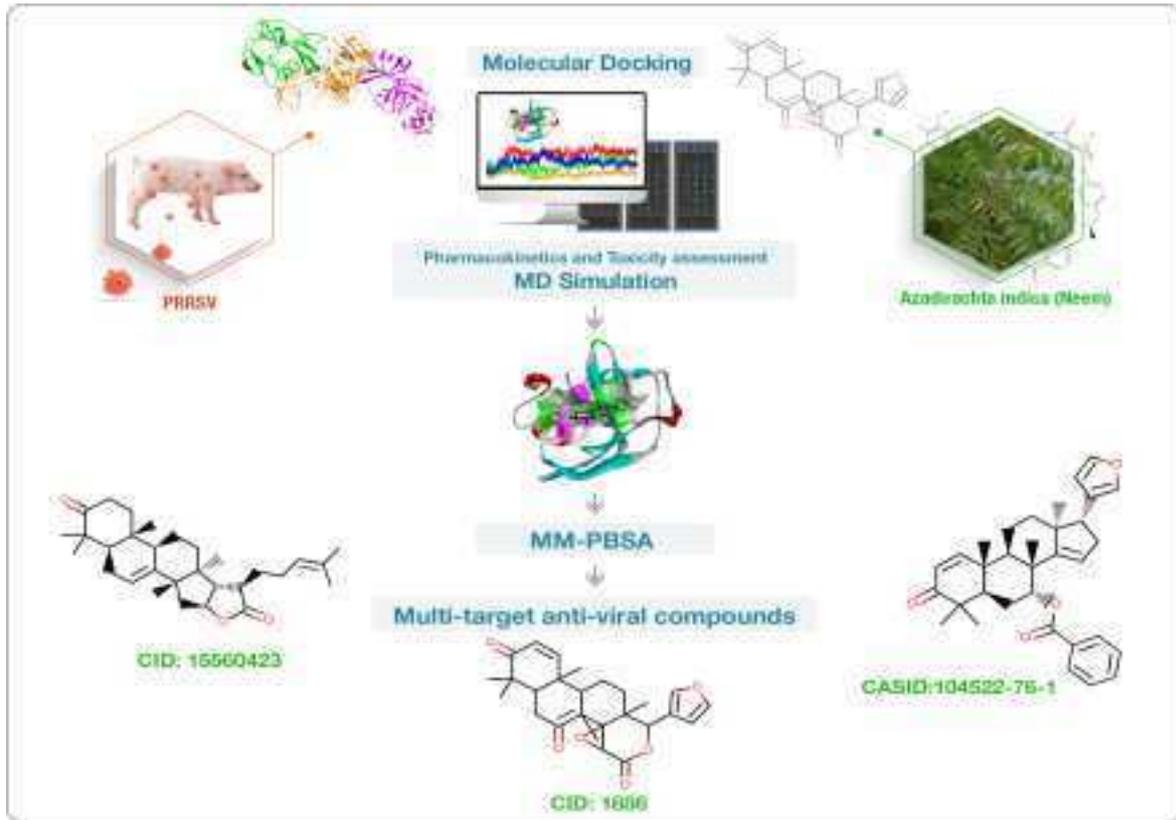


그림 20. 타겟 단백질 CD163_SRCR5, Nsp4, Nsp10에 대한 다중 표적 억제제를 식별함

(3) 선행 연구를 통해 non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs)의 영향이 단백질의 구조적 변화와 관련 있음을 확인함

- 유지방에 대한 nsSNP의 영향을 확인하기 위해 구조적 계층 방법을 사용하여 유지방 함량에 대해 DGAT1 단백질의 역할을 확인함. 조사된 nsSNP의 영향이 단백질 구조적 변화와 관련 있음을 확인하였고, 젖소의 우유 품질과 지방 함량을 개선에 도움이 되는 것으로 확인됨 (그림 21)

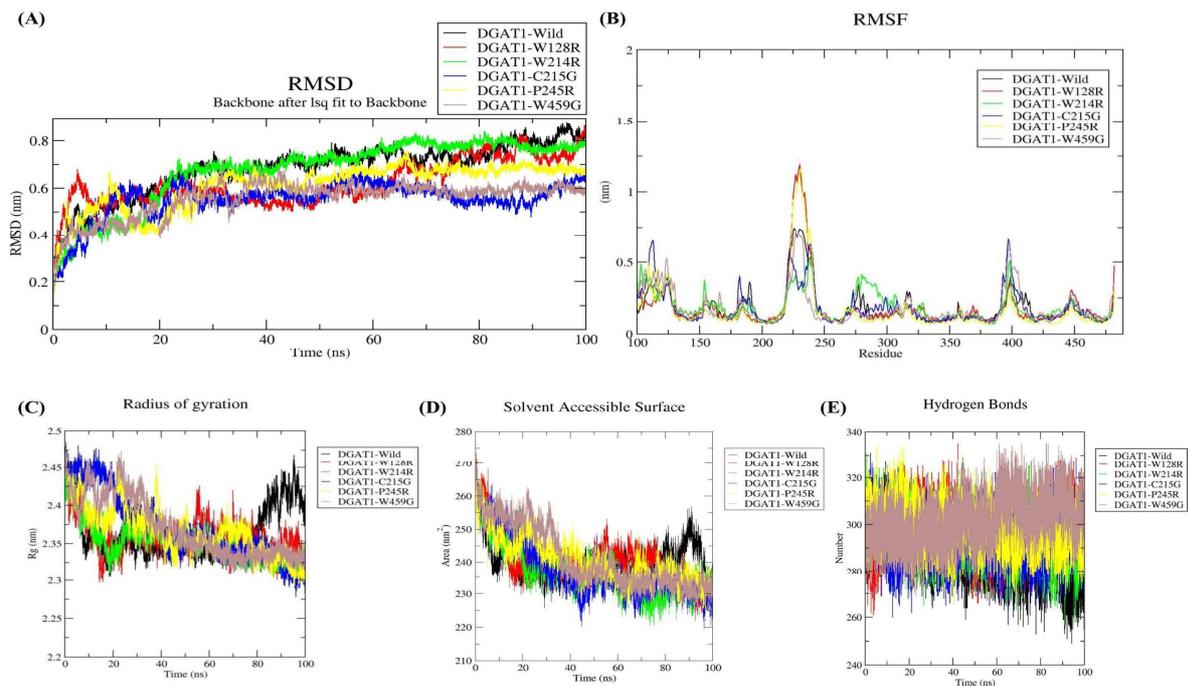


그림 21. 분자 역학 시뮬레이션을 통한 DGAT1-wild type 및 변이체의 구조적 변화 확인

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

1) 연구개발과제의 최종 목표

- 선행연구에서 선발된 5종의 항바이러스 후보 물질의 개선과 PRRSV 및 PEDV에 대한 효능과 안전성 평가
- 단백질 결합 시뮬레이션을 통해 선발된 3종의 항바이러스 후보 물질의 PRRSV 및 PEDV에 대한 효능과 안전성 평가
- 최종 선발 제제의 대량생산법 구축 및 허가 신청

2) 연구개발과제의 수행 내용

[1차년도]

가. 주관연구기관(전북대학교) : 항바이러스제제의 PRRSV와 PED 바이러스에 대한 평가

- 선행연구 선발 항바이러스 제제와 천연물의 세포를 이용한 항바이러스 효능 평가 및 세포독성 평가(표 1)

표 1. 평가 대상 선발 물질 정보

No.	Compound	Virus	No.	Compound	Virus
1	SKG-3-39	PRRS/PED	12	AH-1-36	PRRS/PED
2	AH-1-3	PRRS/PED	13	AH-1-37	PRRS/PED
3	AH-1-13	PRRS/PED	14	AH-1-34(20)	PRRS/PED
4	AH-1-17	PRRS/PED	15	AH-1-34(32)	PRRS/PED
5	AH-1-18	PRRS/PED	16	AH-1-27	PRRS/PED
6	AH-1-19	PRRS/PED	17	AH-1-55	PRRS/PED
7	AH-1-28	PRRS/PED	18	Kulactone	PRRS
8	AH-1-30	PRRS/PED	19	STL033219	PED
9	AH-1-31	PRRS/PED	20	STL033426	PED
10	AH-1-33	PRRS/PED	21	STL033427	PED
11	AH-1-35	PRRS/PED			

- SKG-3-39는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 22)

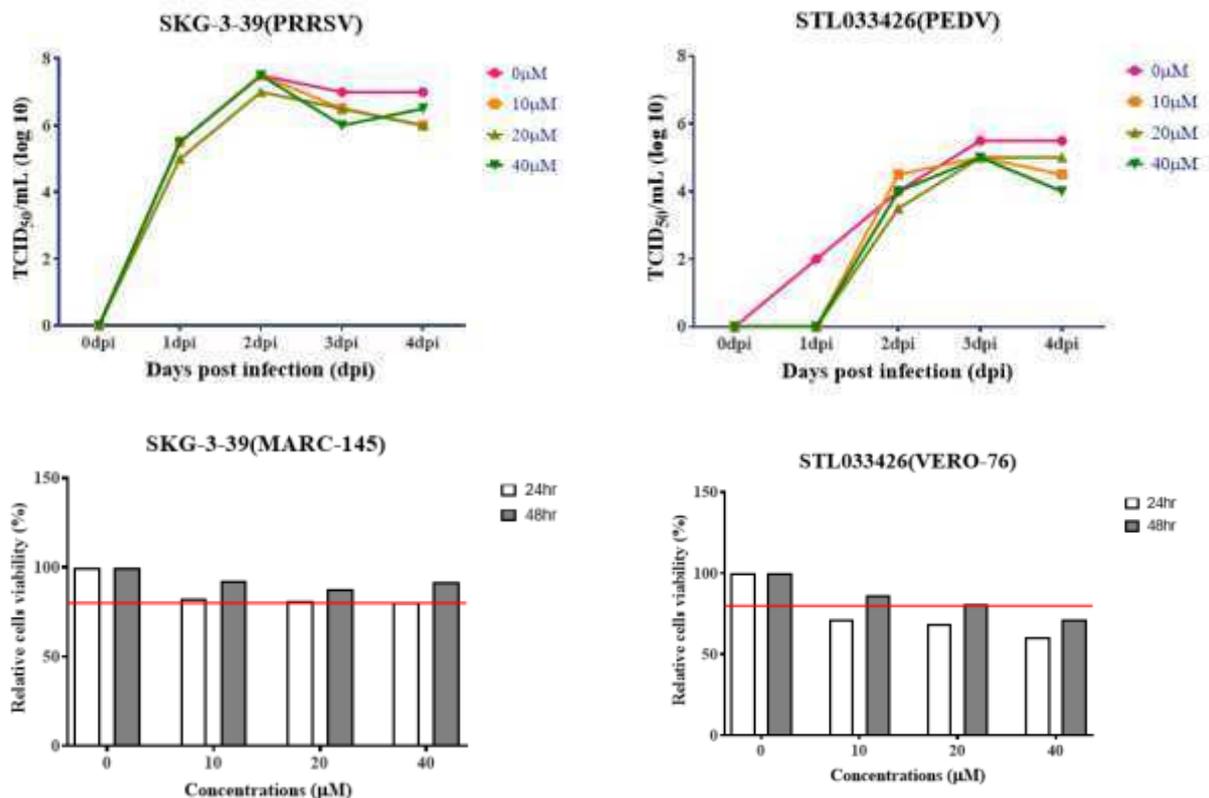


그림 22. SKG-3-39 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-3는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 23)

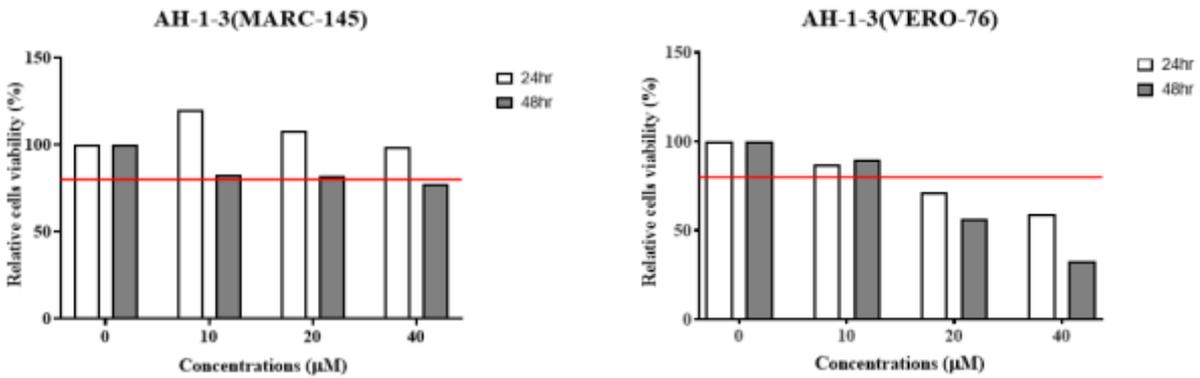
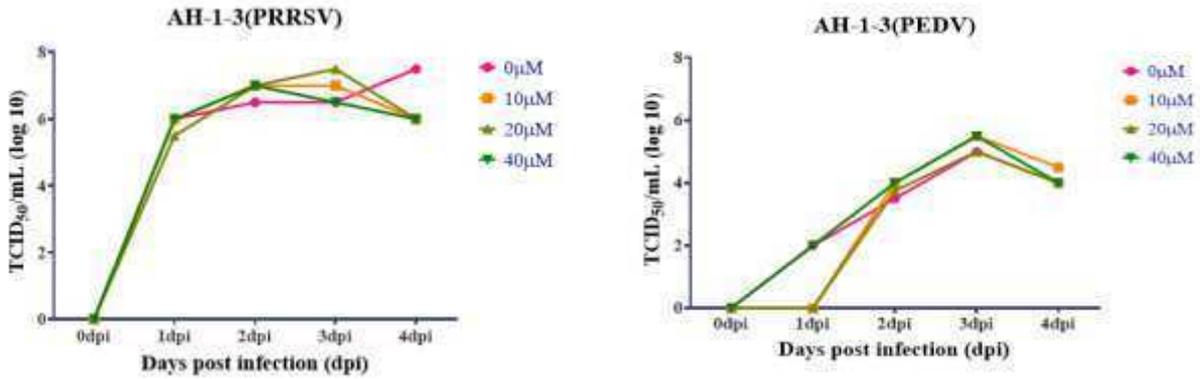


그림 23. AH-1-3 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-13는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 24)

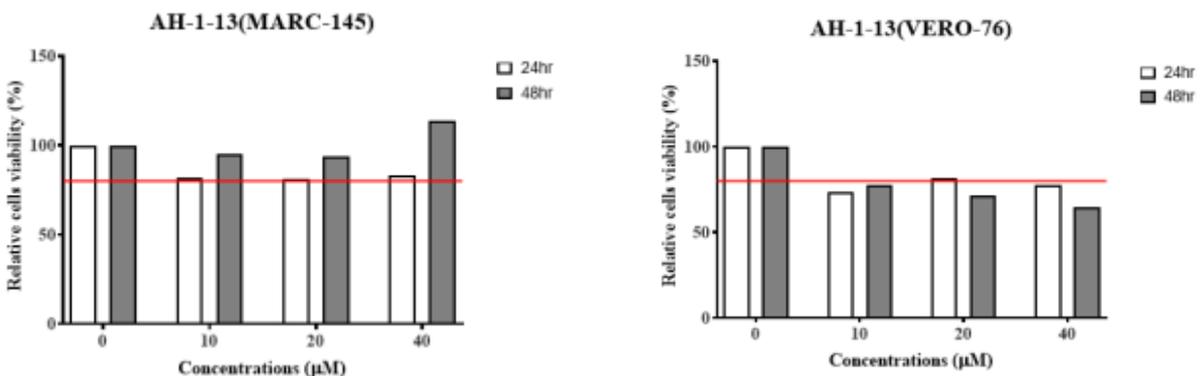
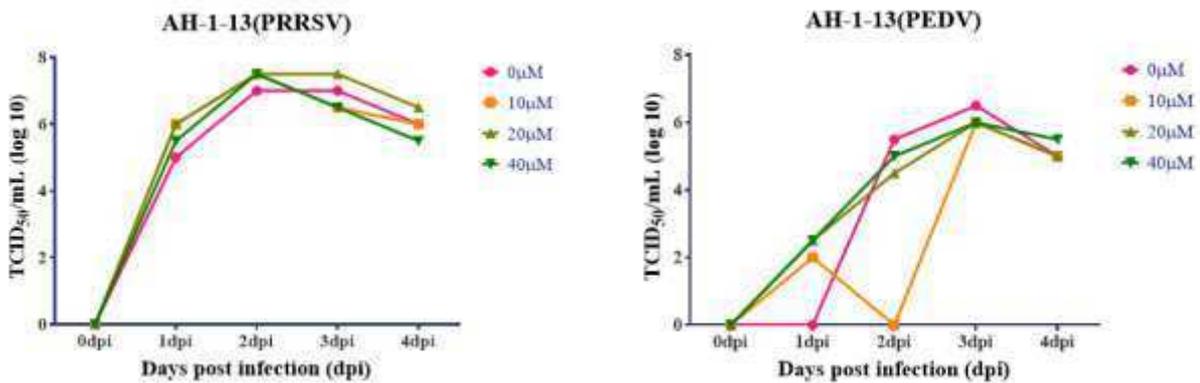


그림 24. AH-1-13 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-17는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 25)

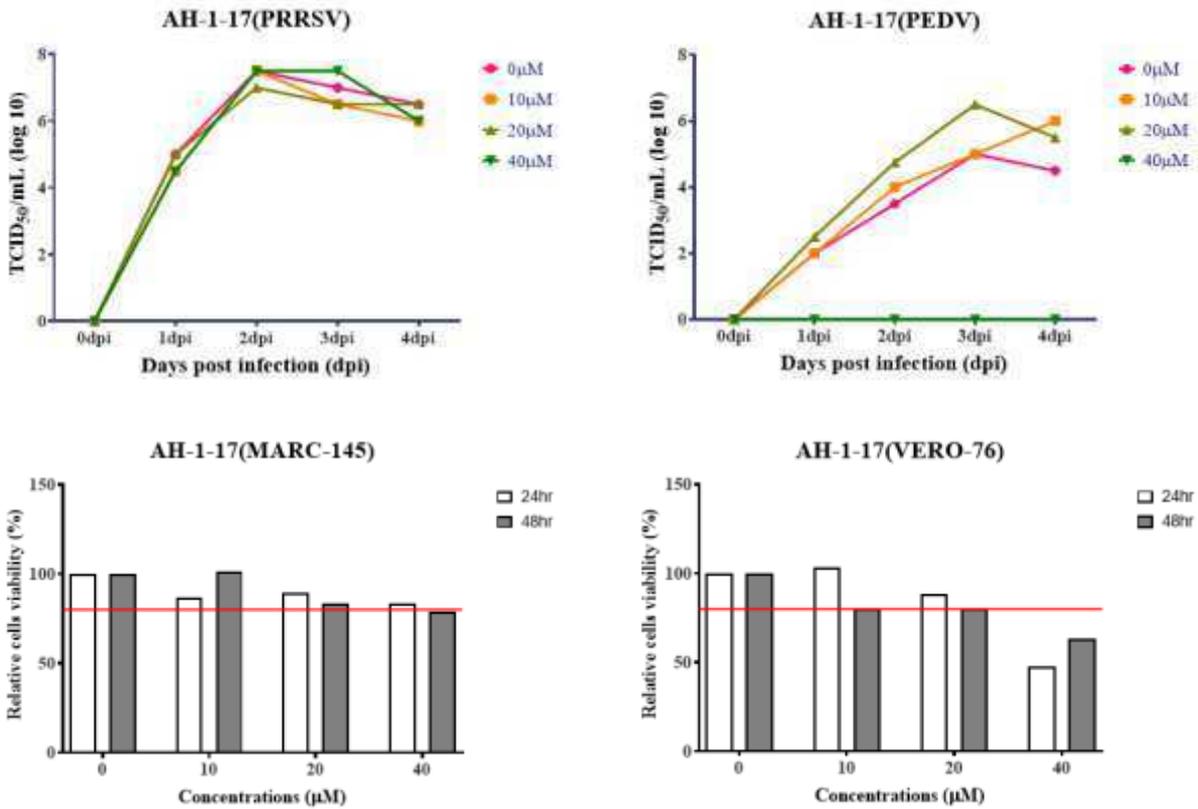


그림 25. AH-1-17 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-18는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 26)

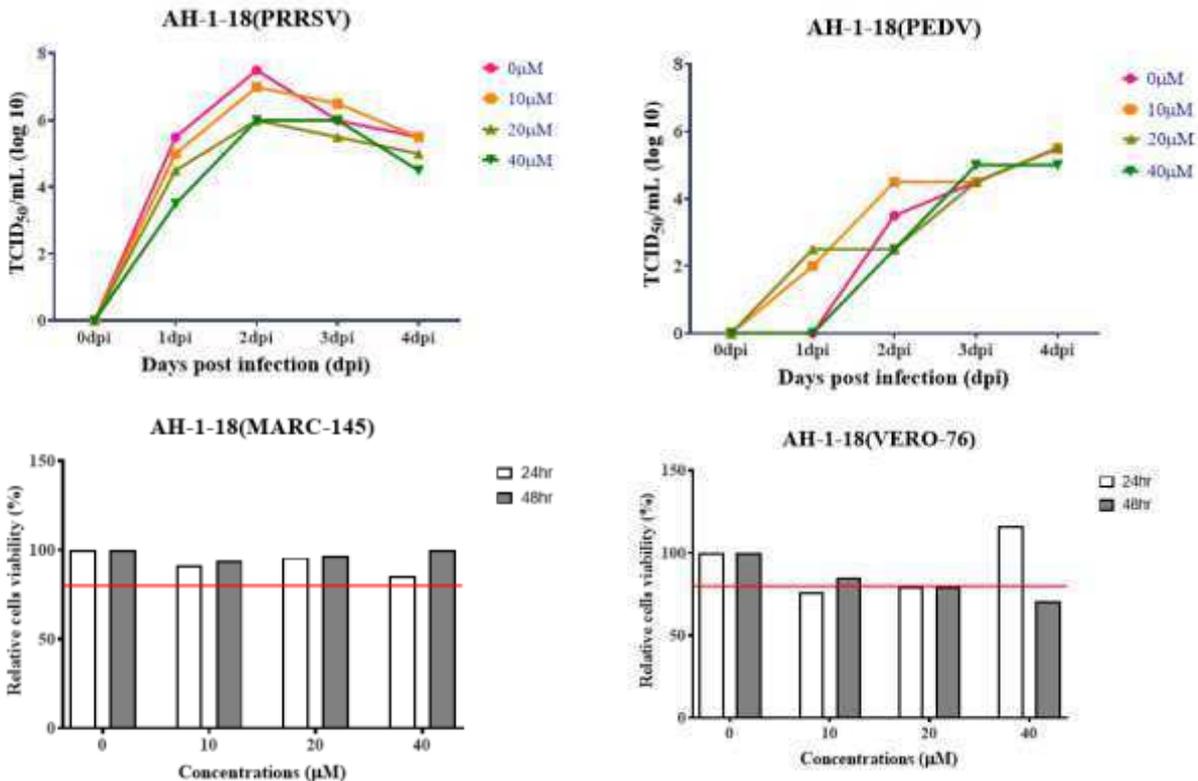


그림 26. AH-1-18 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-19는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 27)

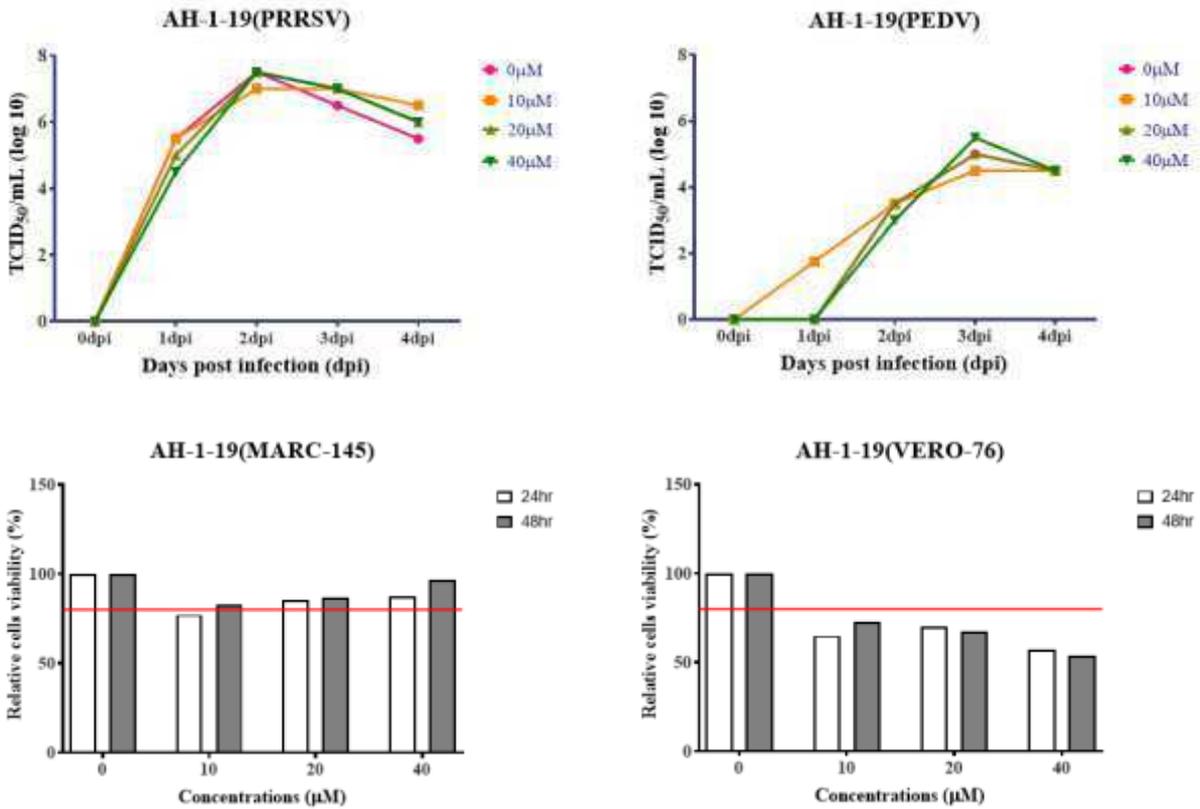
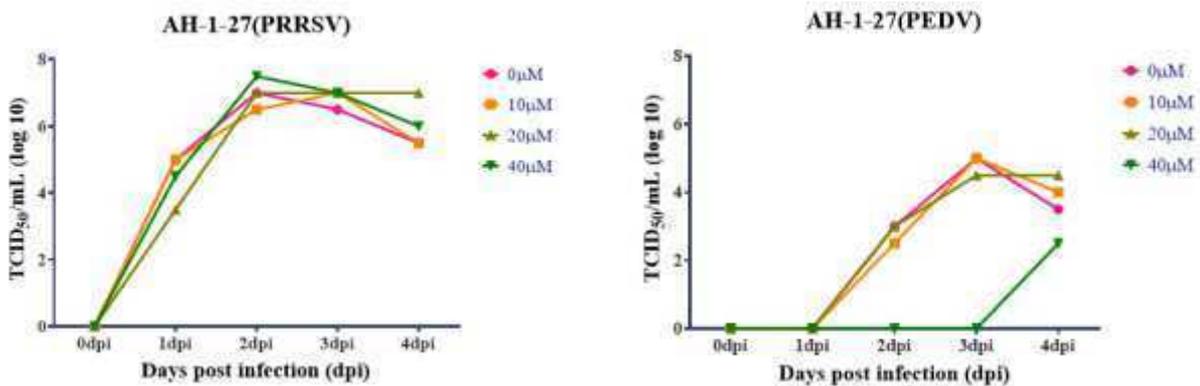


그림 27. AH-1-19 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-27는 40 μM의 실험농도에서 PEDV에 대한 증식을 10배 억제하는 것으로 평가되었으나 세포독성이 높은 것으로 확인되어 세포독성을 개선하고 동물실험을 통한 세부적인 독성평가가 필요함(그림 28)



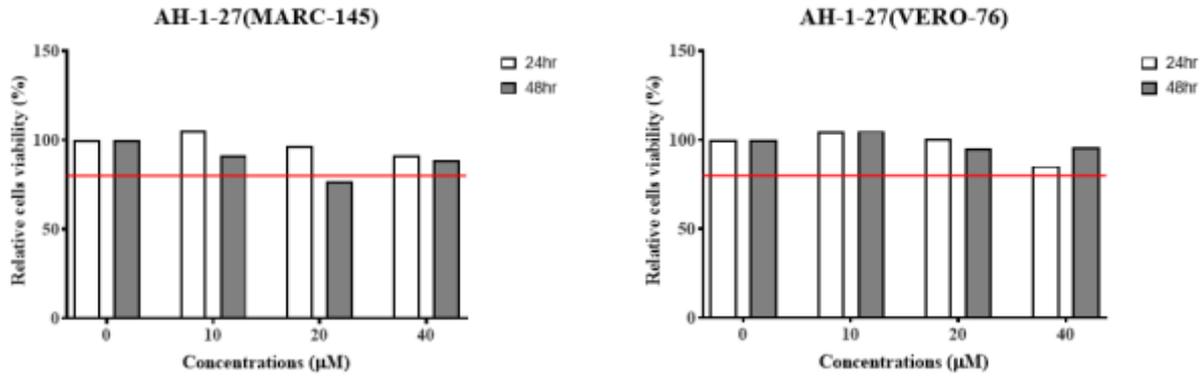


그림 28. AH-1-27 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-28는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 29)

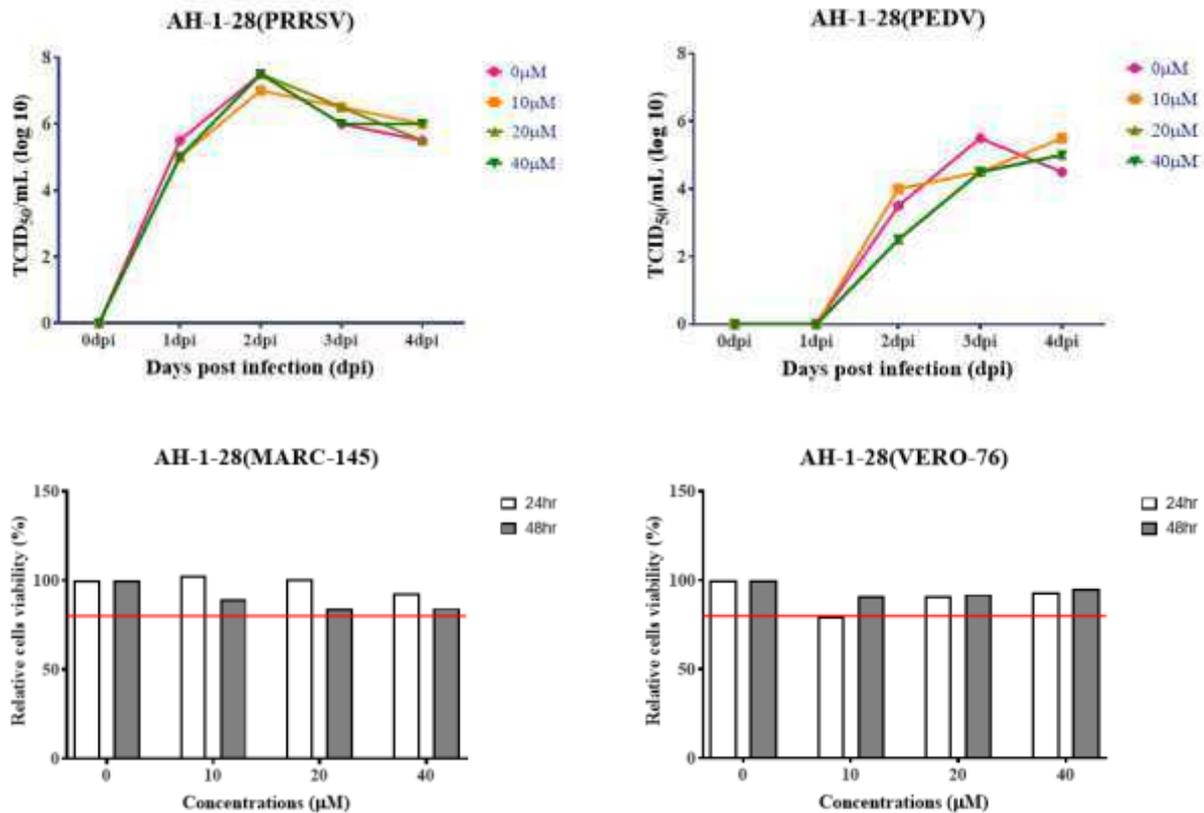


그림 29. AH-1-28 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-30는 20-40 μM의 실험농도에서 PEDV에 대한 증식을 완전히 억제하는 것으로 평가되었으며, 10 μM의 실험 농도에서도 100배 억제하는 것으로 확인됨. 세포독성이 다소 높은 것으로 확인되어 세포독성을 개선하고 동물 실험을 통한 세부적인 독성평가가 필요함(그림 30)

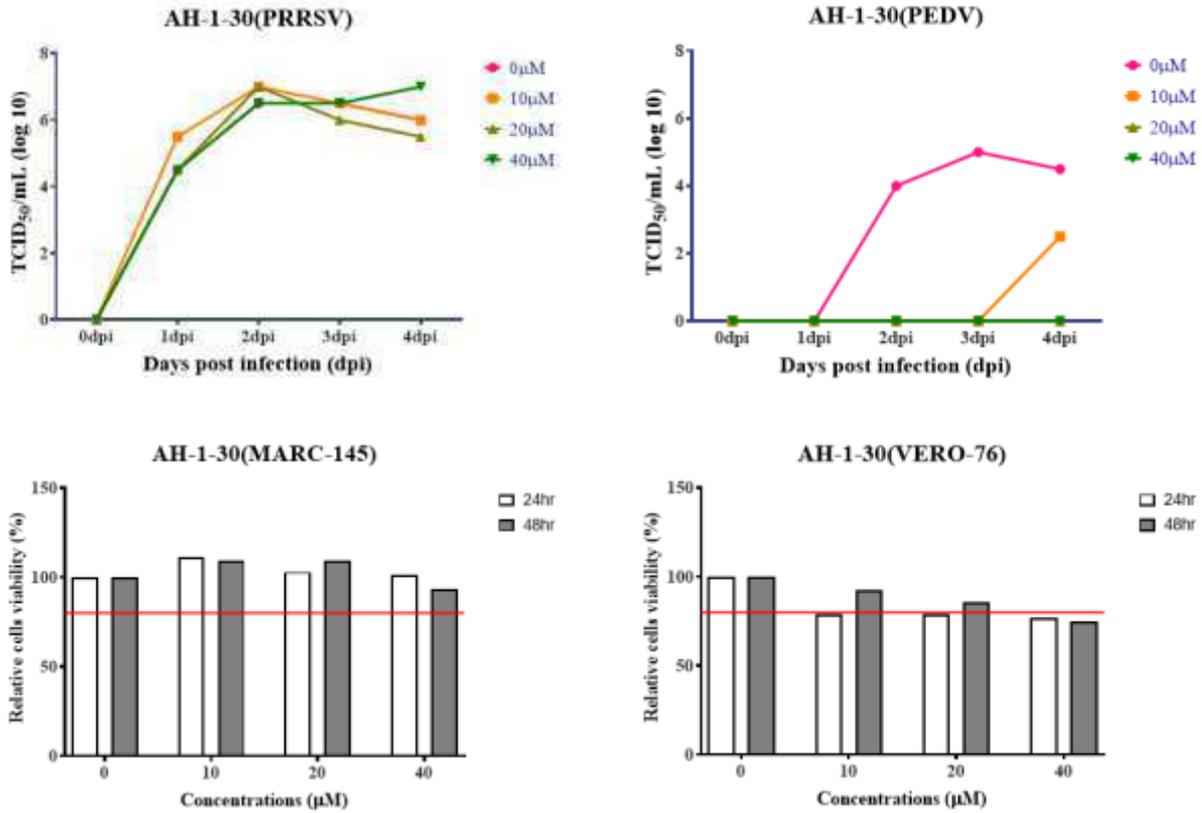


그림 30. AH-1-30 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-31는 20-40 μM의 실험농도에서 PEDV에 대한 증식을 완전히 억제하는 것으로 평가되었으나 세포독성이 높은 것으로 확인되어 세포독성을 개선하고 동물실험을 통한 세부적인 독성평가가 필요함(그림 31)

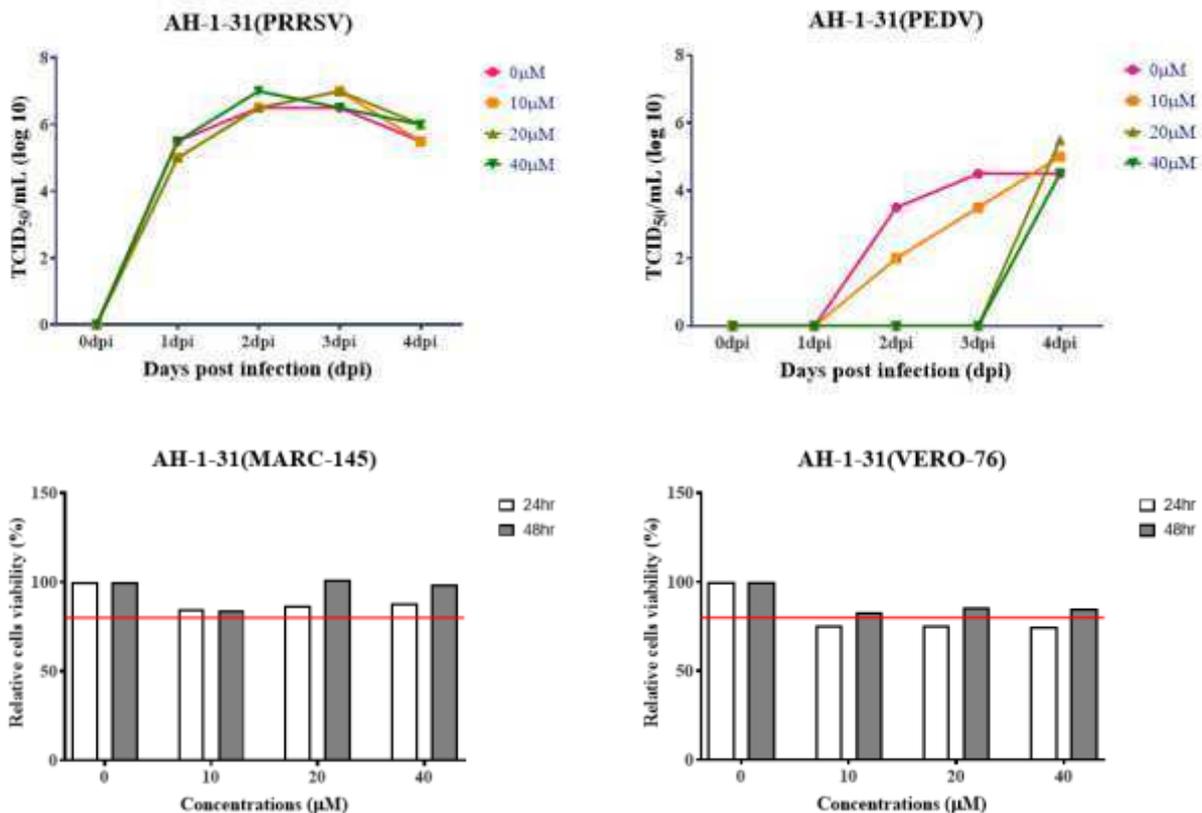


그림 31. AH-1-31 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-33는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 32)

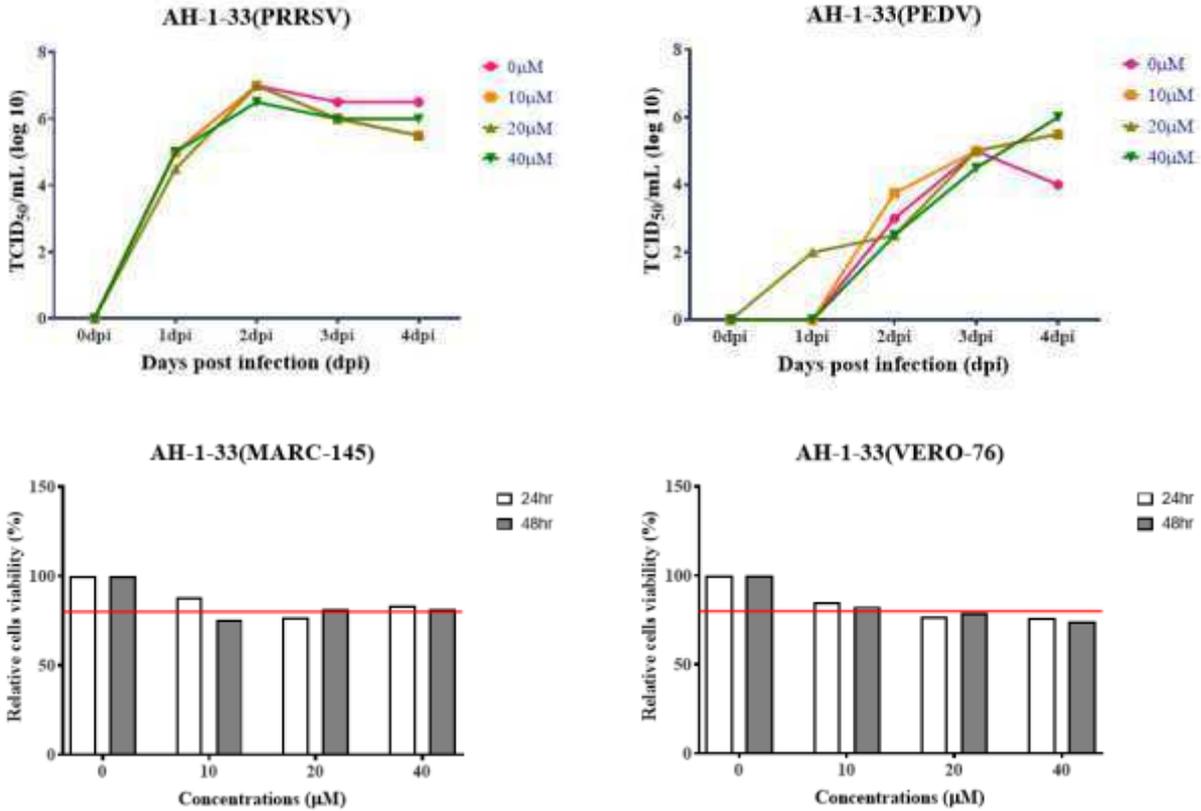


그림 32. AH-1-33 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-34(20)는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 33)

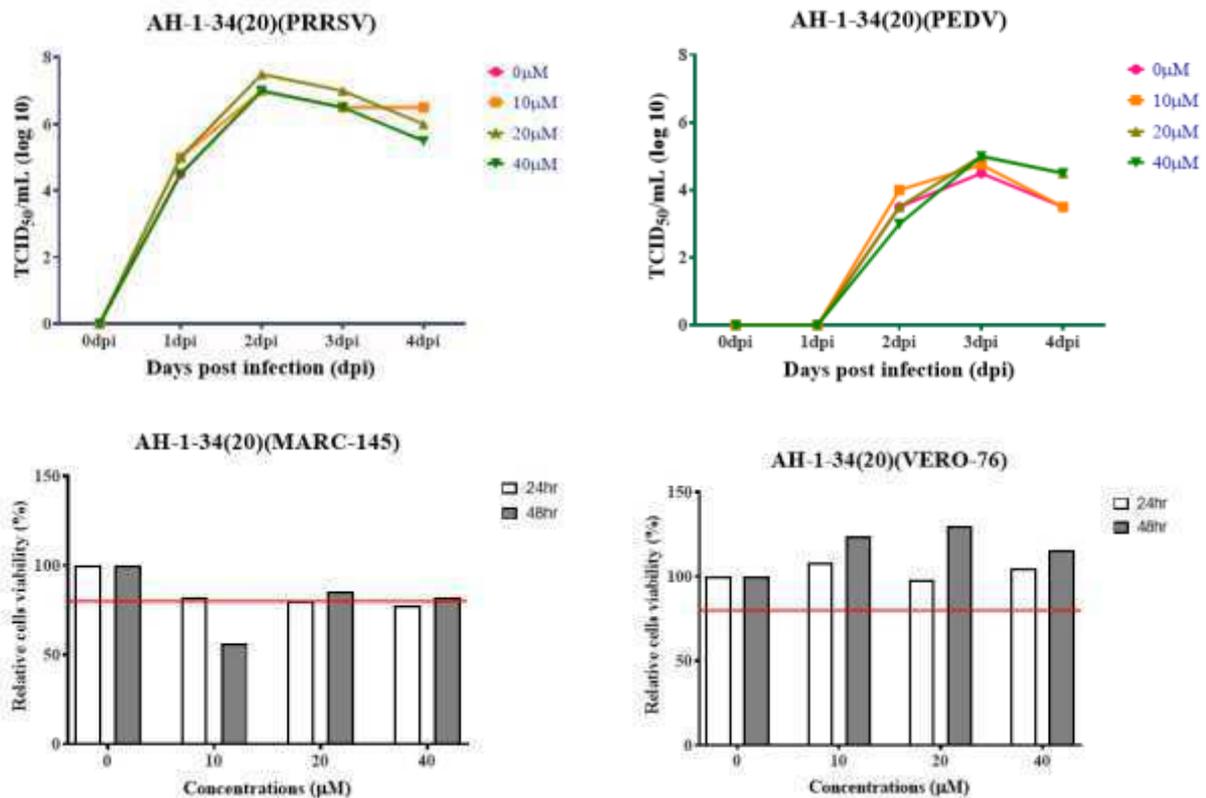


그림 33. AH-1-34(20) 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-34(32)는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타내지 않았음(그림 34)

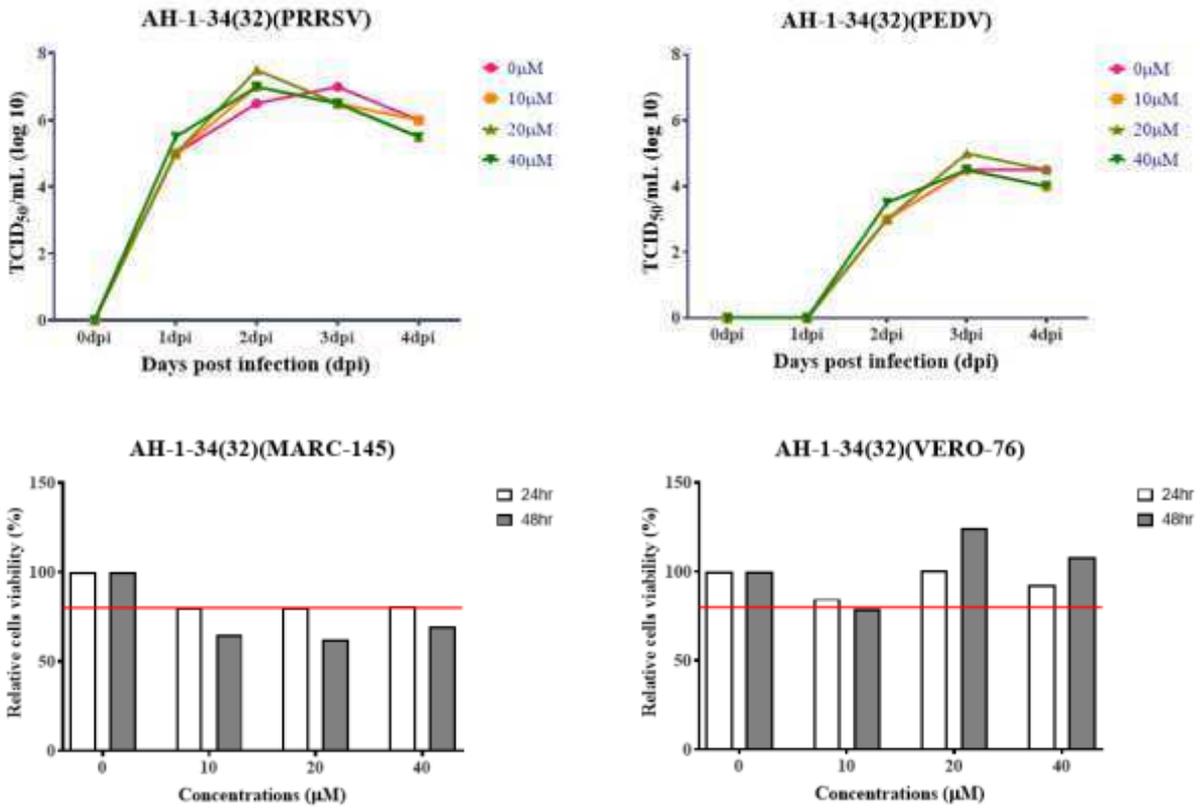


그림 34. AH-1-34(32) 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-35는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타내지 않았음(그림 35)

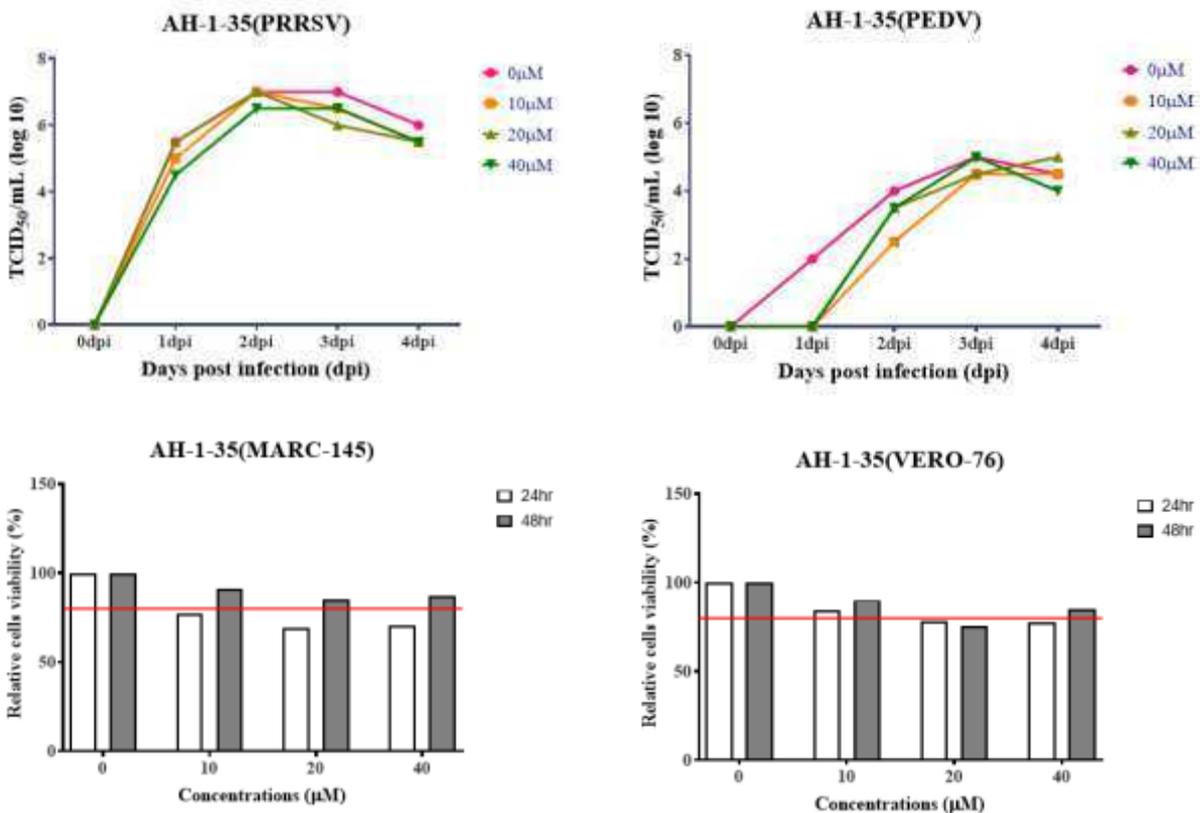


그림 35. AH-1-35 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-36는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 36)

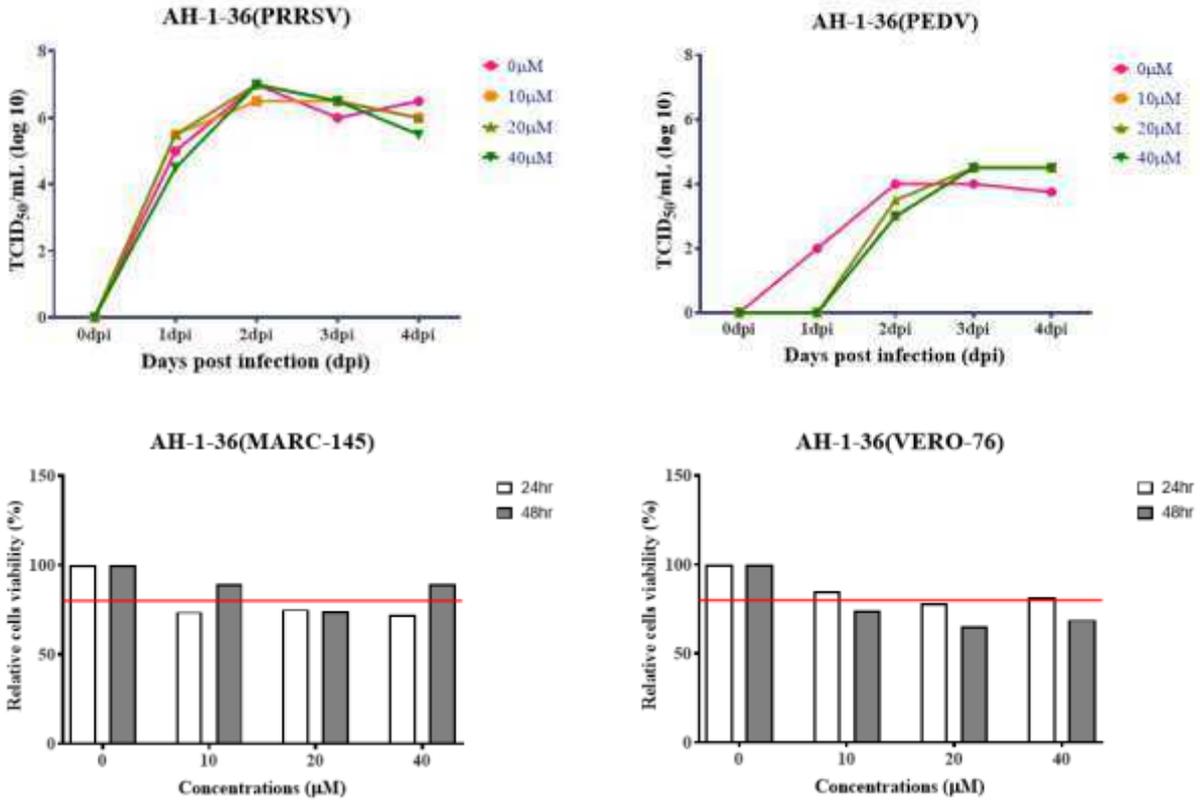


그림 36. AH-1-36 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-37는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 37)

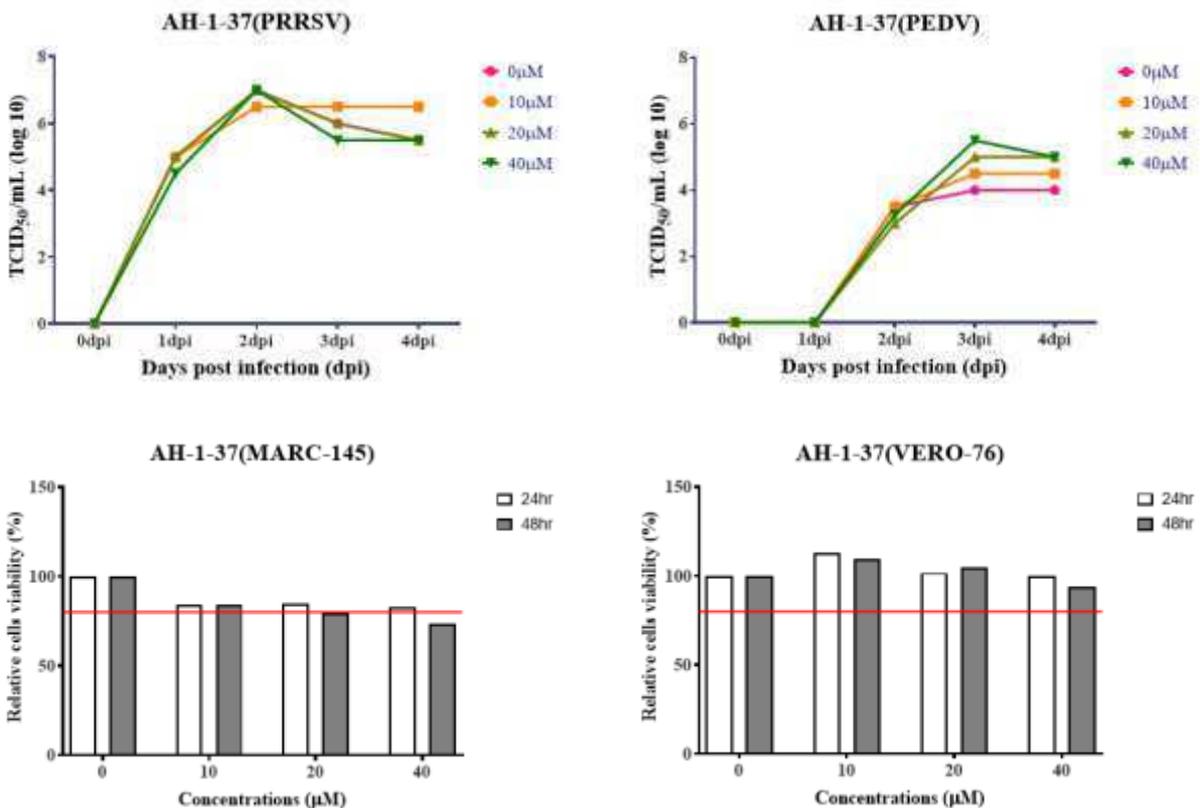


그림 37. AH-1-37 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- AH-1-55는 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 38)

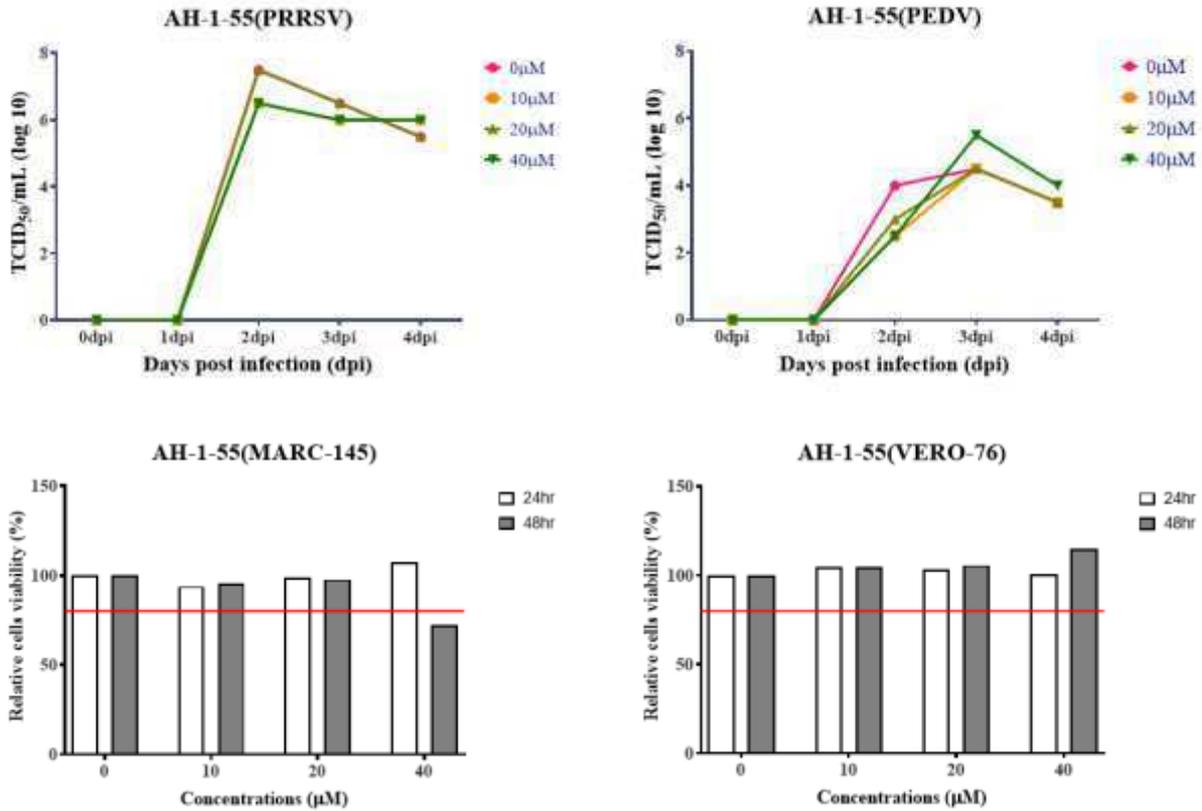


그림 38. AH-1-55 화합물의 세포에서 PRRSV와 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- Kulactone은 40 uM의 농도에서 PRRSV에 대한 증식을 다소 억제하는 것으로 평가되었으나 세포독성이 높은 것으로 확인되어 세포독성을 개선하고 동물실험을 통한 세부적인 독성평가가 필요함(그림 39)

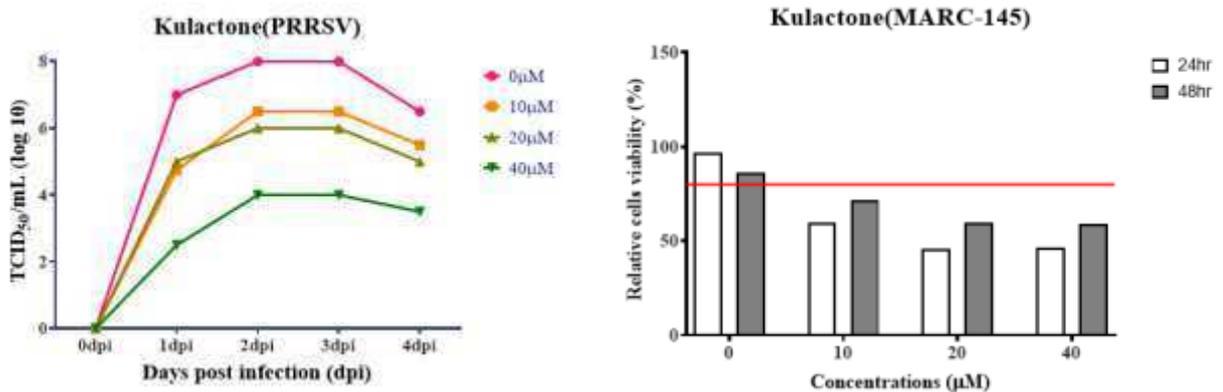


그림 39. Kulactone 화합물의 세포에서 PRRSV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

- STL은 PEDV에 대한 항바이러스 활성이 나타나지 않았음(그림 40)

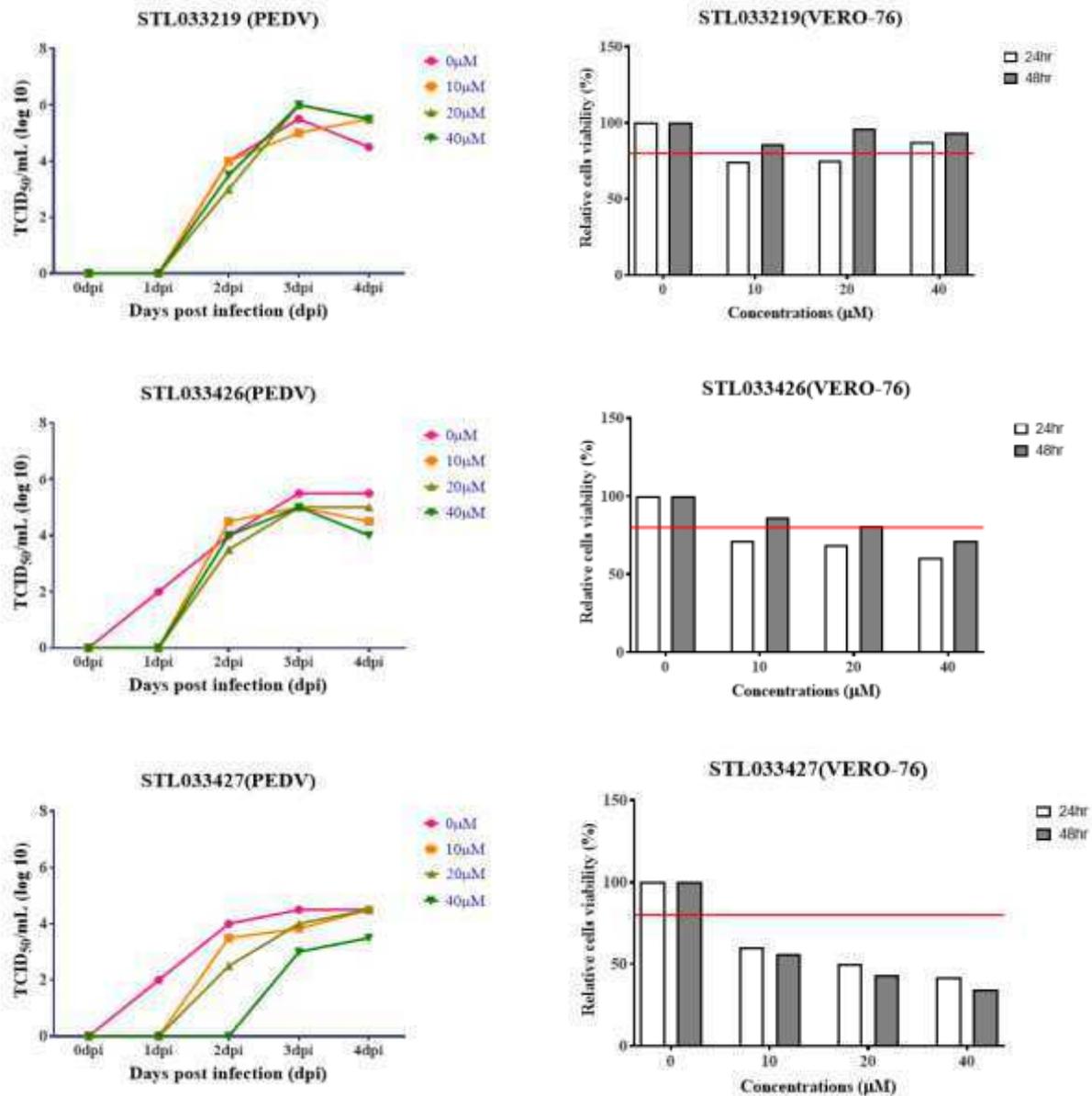


그림 40. STL 화합물의 세포에서 PEDV에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가

나. 위탁연구기관 (중앙대학교): 단백질 결합 시뮬레이션을 통한 항바이러스 물질 선별

- 천연 화합물 활용을 통한 타겟 단백질 분자 모델링 및 결합 부위 분자 구조 특성화 평가
 - 리간드와 분자간의 최적의 상호작용 예측을 위한 구조 기반의 가상 스크리닝 분석을 진행하여 자유에너지를 측정하여 서로 다른 유형의 결합을 통해 상호작용에 관여하는 아미노산을 구분하고 NSP4에 작용하는 His39, Asp64 및 Ser118뿐만 아니라 단백질 활성에 필수적인 것으로 알려진 His133 및 Ser136에 해당하는 상호작용을 3D modeling 형태로 구축함.
 - 구축된 3D model을 활용하여 His39-매개 반데르발스 상호작용 및 Asp64-매개 Pi-음이온 상호작용과 같은 리간드 상호작용을 입증하고 His39, Ser118 및 Ser136을 포함하는 단백질-리간드 H-결합 상호작용을 구명하였으며 Asp64 및 His133은 van der Waals와 상호작용하고 파이-음이온은 ZINC08877407과의 상호작용을 확인함.
 - 반 데르 발스 및 정전기 상호 작용, Polar solvation 및 SASA 계산을 위해 시뮬레이션의 마지막 10ns를 사용하여 MM-PBSA를 통해 각 리간드와 관련된 결합 에너지평가를 진행하였으며 이는 특정 위치의 아미노산이 화합물의 촉매인 ZINC38167083, ZINC16919178, ZINC08792350 및 ZINC01510656의 결합에 크게 기여함을 확인 하였음

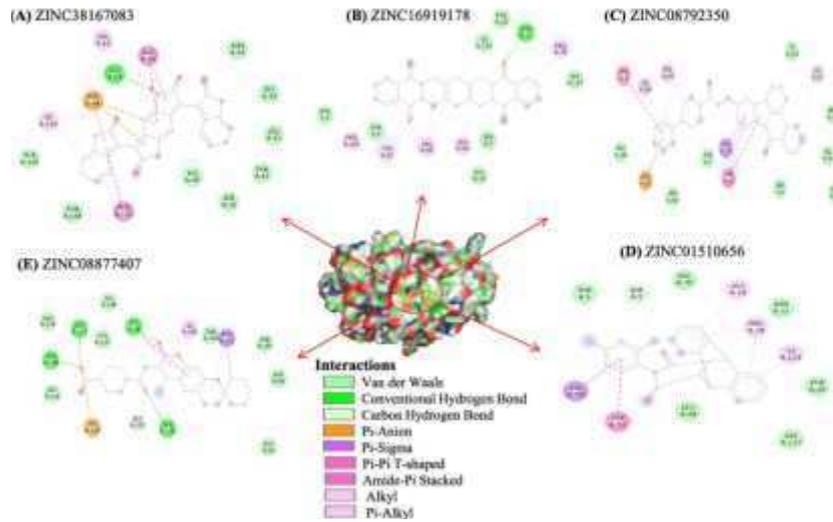


그림 41. 천연 화합물의 아미노산 결합 상호작용 구조

Residues Contribution to Binding

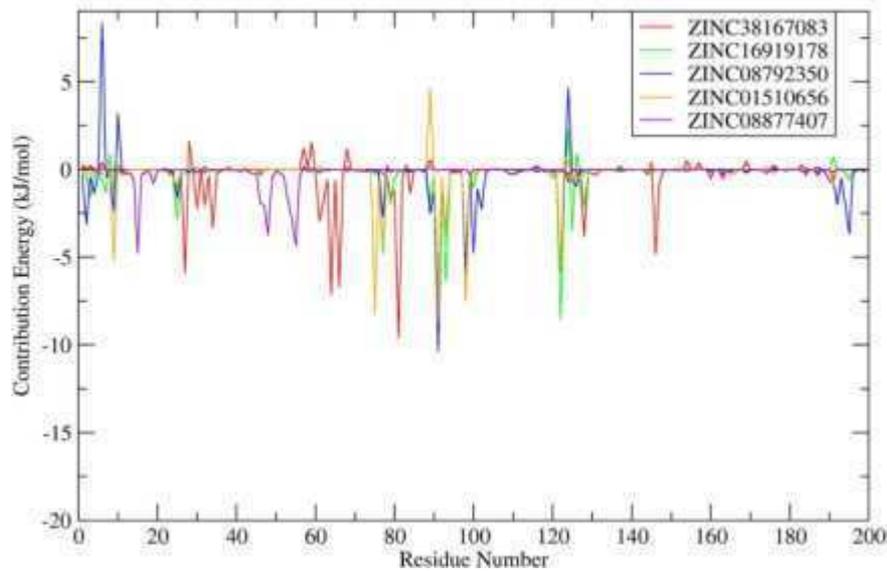


그림 42. 천연화합물의 결합과 관련된 아미노산 결합 에너지

- 분자 모델링 복합체 형성을 통한 PRRS와 PED 바이러스에 대한 항바이러스 물질 선발
 - 파이토케미칼 스크리닝 분석을 통해 분자 사이에 형성된 분자간 프레임 워크를 조사하여 표적 단백질과 70개의 neem phytochemicals 사이의 상호작용을 확인하여 CD163-SRCR5, Nsp4 및 Nsp10에 대해 각각 -2.3~6.8, -2.9~8.2 및 -3.1~8.7 kcal/mol 범위에서 바이러스 특이적 화학적 결합 에너지를 확인하였음
 - 신규로 발견된 화합물의 화학적 특성을 확인하여 흡수, 분포, 대사, 배설 및 독성현구를 진행하기위해 분자량, LogP, H-결합 기증자 및 수용자, Topological Polar Surface Area, 돌연변이 유발성, 종양 유발성 및 자극에 대한 분석이 진행되었으며 예측된 다중 표적 화합물인 7-deacetyl-7-oxogedunin(CID:1886), kulactone(CID:15560423) 및 nimocin(CASID:104522-76-1)의 매우 낮은 돌연변이 유발성, 종양 유발성을 확인하였음.
 - 단백질의 안정성과 단백질-리간드 상호작용을 확인하기 위해 7-deacetyl-7-oxogedunin (CID:1886), kulactone (CID:15560423), and nimocin (CASID:104522-76-1) 대상으로 molecular docking 기반의 100ns MD 시뮬레이션을 수행하여 The root mean square deviation (RMSD)를 포함한 안정적인 상호작용 분석 결과를 확인하였음.

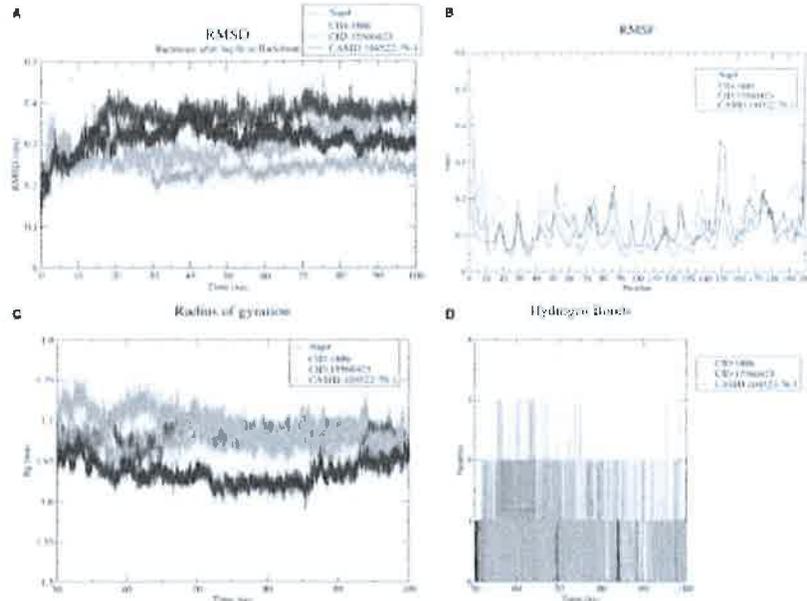


그림 43. 화합물 복합체에 대한 안정성 평가

S.N.	Descriptors	7-Deacetyl-7-oxagedulin (CID:1886)	Kufactone (CID:15560423)	Nlauroin (CASID:104522-76-1)
1.	Molecular Weight (g/mol)	438.5	452.7	498.6
2.	LogP	4.20	7.06	7.53
3.	H bond donor	0	0	0
4.	H bond acceptor	6	3	4
5.	Topological Polar Surface Area (\AA^2)	66.1	43.4	56.51
6.	Mutagenic	No	No	No
7.	Tumorigenic	No	No	No
8.	Irritant	No	No	No

그림 44. 선별된 화합물의 물리화학적 특성

다. 제1 협동연구기관(계명대학교) : 항바이러스 화합물들의 약물성 개선 및 안전성 최적화

- 선행연구를 통해 확보한 항바이러스 화합물들의 약물성 개선 (용해도, 투과성, 화학적 안정성 등을 개선)



그림 45. DiNap 화합물의 구조 및 약물성 개선을 위한 신규 유도체 설계

- 약물의 개선을 위한 DiNap 화합물 구조의 분석 및 단백질 구조 기반 신규 유도체의 설계를 수행함
- 신규 유도체 설계를 위해 Corona 바이러스의 Mpro 및 PLpro 단백질 구조를 활용하여 PED 바이러스 항바이러스 물질의 가상탐색을 시도함

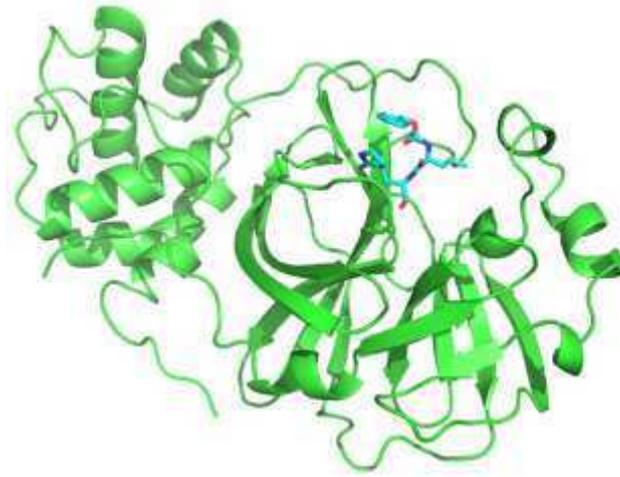
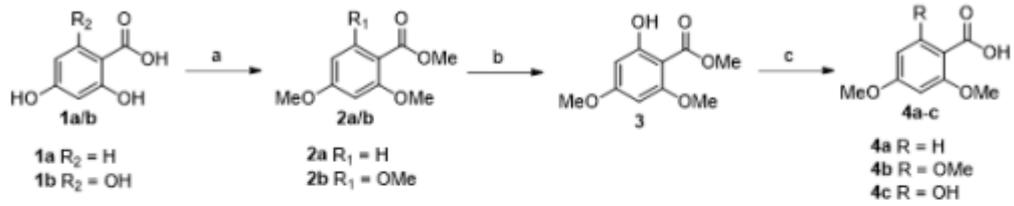
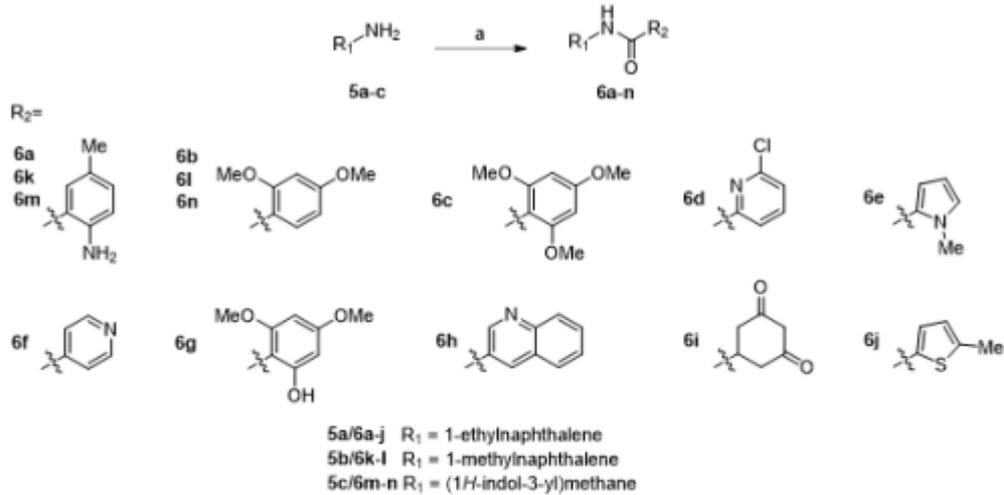


그림 46. Mpro 단백질의 구조 및 분석

- 가상 탐색 및 신규 유도체의 설계를 위해 Mpro 및 PLpro 단백질을 선택하였으며, 이를 바탕으로 구조 분석 및 약물 설계를 수행함
- 설계된 항바이러스 물질의 합성 수행 및 전북대학교 김원일 교수 연구팀과의 협동연구를 통해 활성평가를 수행
- 약물의 개선된 pharmacokinetics (PK) 확보를 위한 대사 안정성 최적화
- Mpro 및 PLpro 단백질의 구조 정보를 활용하여 약물의 구조-활성 관계 (SAR) 구축 및 이를 이용한 안전성 최적화
- Mpro 및 PLpro 단백질의 구조 정보를 활용하여 개발된 약물 중 PLpro 항바이러스 유도체가 PED에서 뛰어난 활성을 나타냄
- 약물의 구조-활성 관계 (SAR) 구축을 위한 기본 원료 물질들의 합성 및 검증



^aReagents and conditions: (a) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , acetone, reflux, 38 h, 91-96 %; (b) **2b**, 0.5 N NBrCl_3 , DCM, 0 °C, 9 h, 49 %; (c) **2a/b/3**, 2N NaOH, MeOH-H₂O, 50 °C, 3-24 h, 48-55 %



^aReagents and conditions: (a) acids for **6a-n**, EDC, HOBt, DIPEA, DMF, rt, 16-48 h, 41-83 %

그림 47. 다양한 유도체들의 합성법 정립 및 합성

- 약물의 대량 생산을 위한 유기합성 경로 최적화

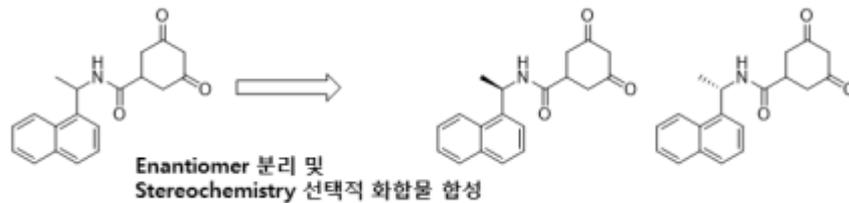


그림 48. 라세믹 화합물들의 활성형 탐색을 위한 분리 및 선택적 합성법 개발

PED 바이러스에서 활성을 나타내는 화합물들은 초기 라세믹 형태로 합성되었으며, 이중 일부 약물들을 선별하여 enantiomer를 분리 또는 입체선택적 합성법을 수행

- 개선된 화합물들은 협동 연구 기관인 전북대학교 김원일 교수 연구팀에서 PRRSV 및 PED 활성 평가를 수행하였으며, 3종의 활성을 나타내는 화합물을 찾아냄

라. 제2 협동연구기관(동방) : 선발 물질의 제형 선정 및 대량생산법 구축

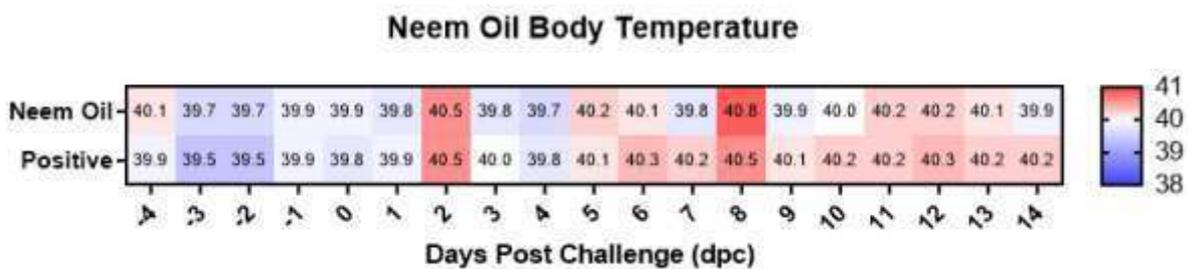
○ 님(Neem)의 PRRSV에 대한 항바이러스 효능 평가

- PRRSV에 대한 항바이러스 물질 선발을 위한 분자모델링 분석결과 neem에서 추출되는 물질들, 7-deacetyl-7-oxogedunin (CID:1886), kulactone (CID:15560423), and nimocin (CASID:104522-76-1) 등이 선발되었고 구입이 가능한 kulactone에 대한 세포실험에서 40 μM 의 농도에서 유효한 효과를 관찰하였으므로(그림 39) 님오일을 이용한 제형 제작과 자돈에서 효능 및 안전성 평가를 진행하였음
- 제형 제작: 님오일의 특성상 연질형 캡슐로 제형을 준비하는 것이 가장 적합하여 연질성 캡슐에 님오일을 개당 750mg의 양으로 주입하여 준비하였음.

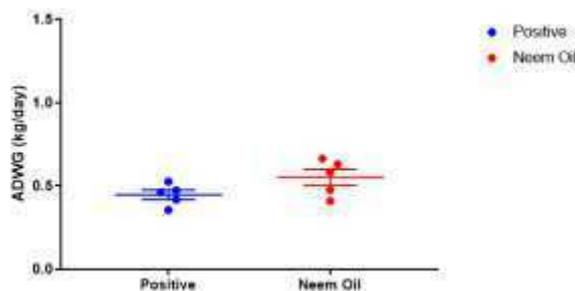


그림 49. 항바이러스 제제(넴오일)

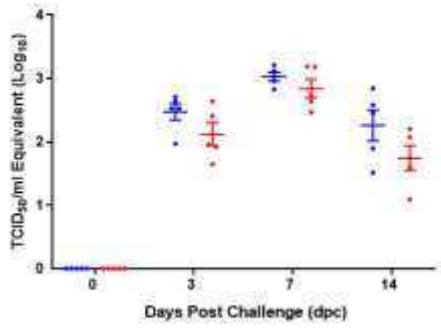
- 넴(Neem) 물질의 약 효율을 높이기 위해 공격 접종 3일 전부터 2주 동안 24시간 간격으로 1 tablet/일 (750mg/cap)을 투여하였음.
- 넴(Neem) 물질을 투여한 그룹과 비처리지대조군의 체온 변화와 일당증체량을 살펴본 결과 통계적으로 유의미한 결과가 관찰되지 않았으며(그림 50(a, b)), 혈중 및 비강스왑 바이러스 농도를 측정한 결과 또한 유의성 있는 결과가 관찰되지 않았음(그림 50(c, d)).
- 혈중 항체를 분석한 결과 넴(Neem) 물질을 2주 동안 투여한 후의 자돈들에서 통계적으로 유의성 있게 높은 수준($p < 0.0001$)의 항체가 관찰되었음(그림 50(e)).
- 조직 내 바이러스 농도를 측정한 결과 폐에서는 통계적으로 유의미한 결과가 관찰되지 않았으나(그림 50(f)) 편도에서는 통계적으로 유의성 있게 낮은 수준($p < 0.01$)의 바이러스 농도가 관찰되었음(그림 50(g)).
- 부검 시 폐의 육안 병변 지수 분석 결과 통계적으로 유의미한 결과($p < 0.01$)가 관찰되었음(그림 50(h)).
- 종합적으로 넴오일의 항바이러스 결과를 토대로 제제의 용량을 높이는 등의 용법 및 실험 기간을 개선하여 동물실험을 통한 세부적인 항바이러스 제제 효능 평가가 필요함



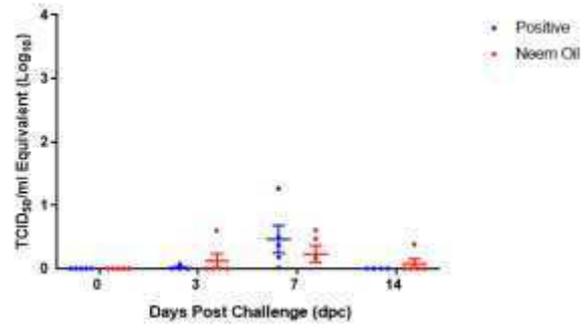
(a) 체온



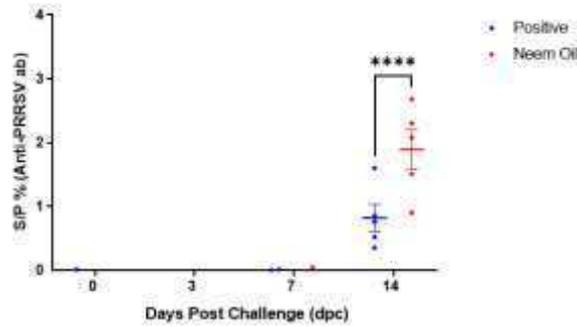
(b) 일당증체량



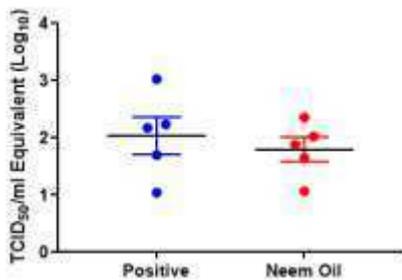
(c) 혈중 바이러스 농도



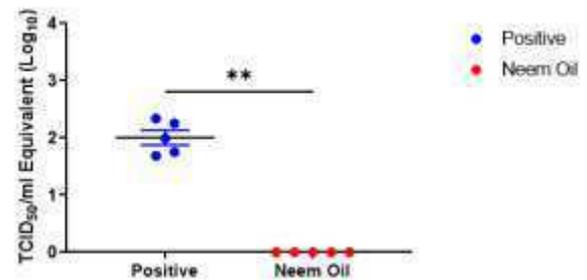
(d) 비강스왑 바이러스 농도



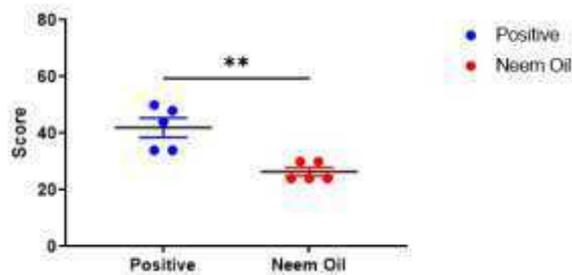
(e) 항체가



(f) 조직 내(폐) 바이러스 농도



(g) 조직 내(편도)바이러스 농도



(h) 육안 병변 지수

그림 50. 님(Neem)의 PRRSV에 대한 항바이러스 효능 평가 결과

- 임상시험을 위한 선발 항바이러스 제제 공급
- 선발 천연물 또는 천연물 유도체의 제형 선정

- 선발물질의 물리화학적 성질과 목적동물의 특성에 맞추어 투여경로에 따른 제형 선정으로 경구제형 및 주사제형 선정 및 개발
- 동물용의약품 가이드라인에 부합하도록 제형의 제품 규격, 기준, 시험법 확립 및 생산공정 보완
 새로 개발되는 항바이러스제는 신약의 가능성이 크므로 동물용의약품 신약에 준하여 제품의 규격설정과 안전성·유효성 심사를 위해 필요한 안정성 자료 확보를 위한 장기보존시험 및 가속시험, 가속시험 방법 구축.
 제품의 기준 및 시험방법 확보를 위한 정상 시험, pH 시험, HPLC를 이용한 함량 시험, 실용량 시험, 무균 시험, 불용성 이물 시험 등의 방법을 동물용의약품 공정서의 시험법과 비교 확인 및 설정
- 효능이 입증된 항바이러스 제제의 KVGMP 인증 시설에서 대량 생산공정 구축
- 대량 공급경로 확보

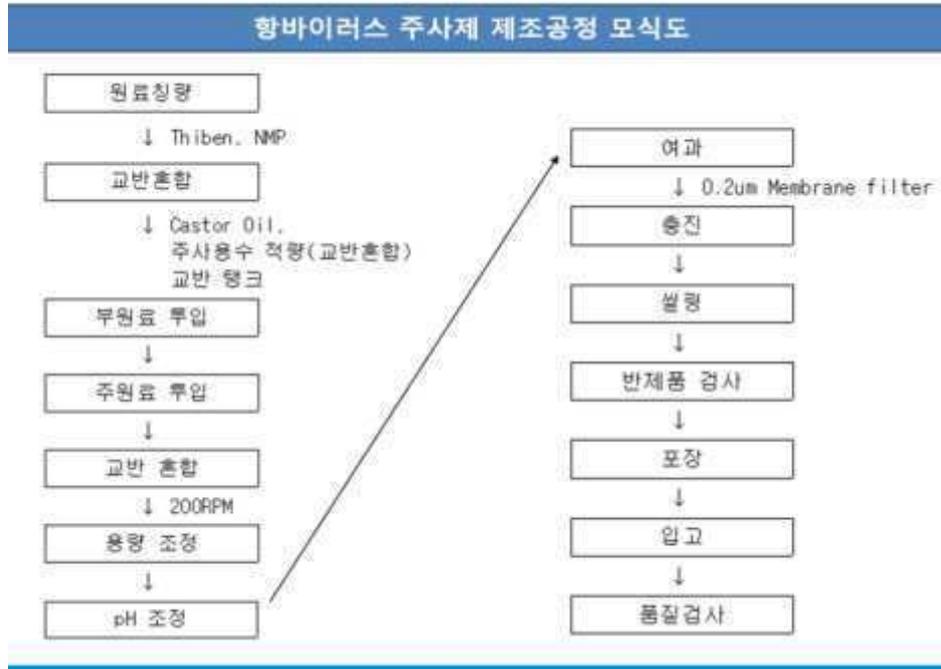


그림 51. 항바이러스 주사제 제조공정 모식도

[2차년도]

가. 주관연구기관(전북대학교): 항바이러스제제의 PRRS와 PED 바이러스에 대한 평가 및 임상시험 기준 구축

○ 세포실험 결과 선발된 약물의 PEDV에 대한 항바이러스 효능 평가

A. 실험방법

- 선발된 약물 AH-1-30을 가루 형태로 만든 뒤 알약에 60mg씩 담아 경구투여용으로 조제.
- 5일령 포유자돈 9마리를 돈사에 입식한 뒤 1회 투여군, 2회 투여군, 양성 대조군 (P0-1, P0-2, PC)으로 각각 3마리씩 나누어 배치.
- P0-1 그룹은 일 1회(오후) 알약을 경구투여하고, P0-2 그룹은 일 2회(오전, 오후) 알약을 경구투여함. 양성 대조군은 약물이 들어있지 않은 빈 알약을 일 1회(오후) 경구투여함. 경구투여는 총 5일간 실시함(P0-1 5회, P0-2 10회).
- 경구투여 0일차에 투여 후 6시간 후에 PEDV를 $1 \times 10^{3.5}$ 농도로 1ml씩 경구접종한 뒤 7일간 매일 직장 스왑을 진행하고 임상증상 등을 관찰함.
- 접종 7일 차에 모든 돼지를 안락사하고 부검을 진행하여 장 조직을 채취함.
- 직장 스왑과 장 조직으로부터 RT-qPCR을 통해 PEDV의 바이러스 역가를 측정함.

B. 실험결과

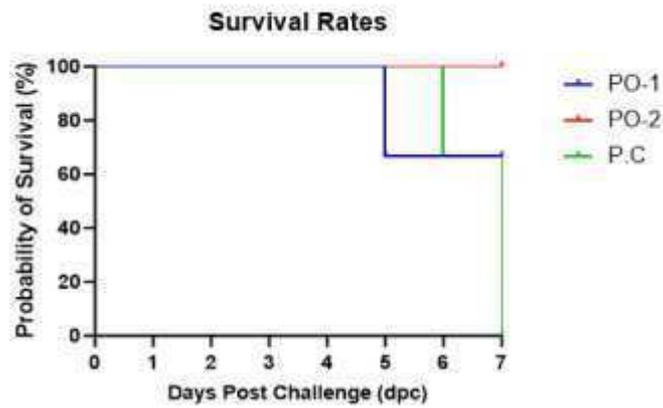
- 생존율의 경우 P0-1 그룹에서 5일 차에 1마리가 폐사하였고 (생존율 66.67%), 양성 대조군에서 6일 차에 1마리가 예후 불량으로 안락사를 진행, 7일차에 1마리가 폐사하였고 1마리는 예후불량으로 안락사를 진행하였음 (생존율 0%). P0-2그룹은 세 마리 모두 폐사하지 않았음 (생존율 100%).
- 일당 증체량의 경우 양성 대조군의 일당 증체량을 100%로 두었을 때 P0-1 그룹은 양성 대조군에 비해 평균 증체량이 감소하였으나, 5일 차에 폐사한 1두를 제외한 2두에 대해서는 양성 대조군 돼지 개체들에 비해 약간

더 증체량이 높은 것을 관찰할 수 있었음. PO-2 그룹에서는 통계적 유의성은 없으나 다른 두 그룹과 비교했을 때 평균 일당 증체량이 더 높게 관찰됨.

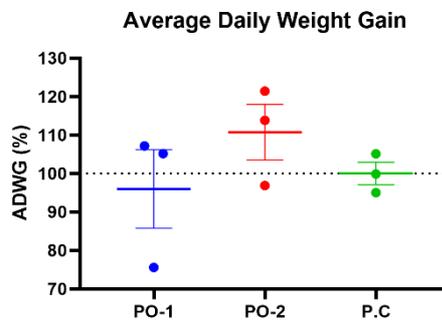
- 직장 스왑으로부터 측정된 분변 내 바이러스 농도는 양성 대조군의 경우 1일 차부터 분변 내 바이러스가 검출되기 시작했으나 약물 접종군에서는 2일 차부터 검출됨. 분변 내 바이러스 농도는 각 그룹간 큰 차이를 보이지 않음.

- 직장 스왑으로부터 측정된 분변 내 바이러스 농도는 양성 대조군의 경우 1일 차부터 분변 내 바이러스가 검출되기 시작했으나 약물 접종군에서는 2일 차부터 검출됨. 분변 내 바이러스 농도는 각 그룹간 큰 차이를 보이지 않음.

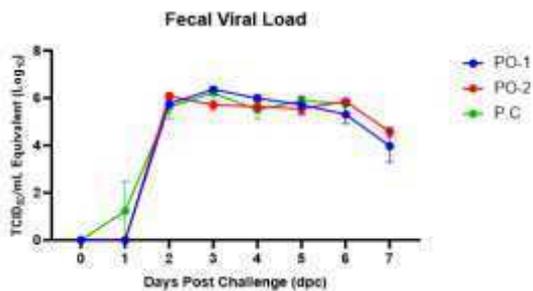
- 소장 내 바이러스 농도의 경우 통계적 유의성은 없으나 투여군의 바이러스 농도가 양성 대조군의 바이러스 농도보다 낮은 경향을 나타냄.



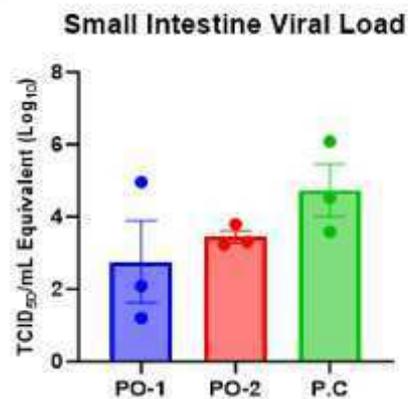
(a) 생존율



(b) 일당 증체량 비교



(c) 분변 내 바이러스 농도 (직장스왑)



(d) 소장 조직 바이러스 농도

그림 52. AH-1-30의 PEDV에 대한 항바이러스 효능 평가 결과

○ PRRSV 및 PEDV에 대한 항바이러스제의 임상시험 평가 지표 구축.

- 앞서 진행한 PEDV 및 PRRSV에 대한 동물실험을 바탕으로 임상시험 평가 지표를 구축.

표 2. PEDV 및 PRRSV 항바이러스제제의 동물 임상시험 평가 지표

평가 항목	연령	평가 기간	주요 평가 내용	주요 평가 지표	세부 평가 지표
PEDV 항바이러스제제 효능 및 안전성 평가	5일령 포유자돈	7일	항바이러스 효능 평가	- 임상증상 경감	- 직장 스왑 분변 설사 지수 비교 - 일당 증체율 비교 - 폐사율(생존율) 비교
				- 바이러스 억제 효과	- 분변 내 바이러스 농도 측정 - 부검 장 조직 바이러스 농도 측정 - 병리조직학적 검사 (H&E, IHC)
			안전성 평가	- 투약 후 동물 안전성 평가	- 투약 후 이상증상 여부 확인
PRRSV 항바이러스제제 효능 및 안전성 평가	3-4주령 이우자돈	14일	항바이러스 효능 평가	- 임상증상 경감	- 체온 측정 - 일당 증체율 비교
				- 바이러스 억제 효과	- 혈중 바이러스 농도 측정 - 비강 스왑 바이러스 농도 측정 - 부검 조직(폐, 편도) 바이러스 농도 측정 - 병리조직학적 검사 (H&E, IHC) - 혈중 바이러스 항체가 측정
			안전성 평가	- 투약 후 동물 안전성 평가	- 투약 후 이상증상 여부 확인

나. 위탁연구기관 (중앙대학교): 분자 역학 시뮬레이션 및 단백질 복합체 연구를 통한 항바이러스 모델링 결과 검증

- 가상 스크리닝 기반 PRRSV와 PED 바이러스에 대한 항바이러스제제 모델링 구축 및 결과 검증
 - PRRSV 및 PEDV 3CL 프로테아제에 대한 항바이러스제제의 결합 친화도를 검증하기 위해 단백질 분해효소 억제와 연관된 가상 스크리닝 기반의 분석을 수행하여 상위 5개의 화합물을 식별함.
 - 각 화합물의 아미노산과 수소, 파이-시그마, 파이-알킬 및 파이-파이-t 모양 결합과 같은 다양한 결합을 포함하는 독특한 상호 작용 패턴을 구명하였으며 각 항바이러스제제의 억제력 잠재성을 검증함.
 - 약물 유사성 검증을 위해 ADMET 분석과 PAINS 분석 기반 화학적 특성을 확인하고 독성 및 세포막 투과성을 확인함.
 - 이후 분자역학 시뮬레이션을 기반으로 RMSD, RMSF, Rg, SASA, 수소 결합, PCA, 포괄적인 분석을 위한 기타 정보. RMSD를 확인하여 변동성을 제시하고 항바이러스제제의 리간드 결합에서의 잠재적 안정성과 특이성을 검증하였음 (그림 n).

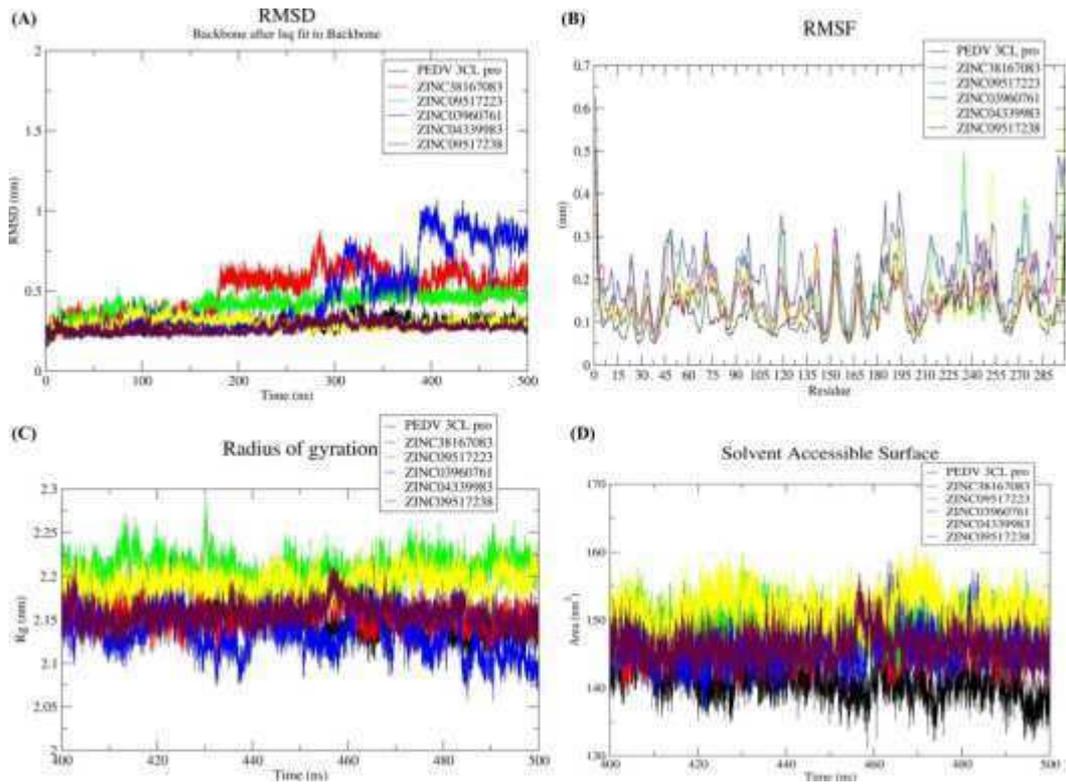


그림 53. 분자역학 시뮬레이션 기반 항바이러스 제제 모델의 안정성 평가

- RMSF 결과를 통해 리간드 결합이 특정 아미노산 잔기의 유연성에 영향을 미치며 일부 복합체는 특정 영역에서 더 높은 변동을 보여 리간드 상호 작용에 따

다. 제1 협동연구기관(계명대학교) : 산업화를 위한 약물 프로파일 최적화

○ 후보물질의 대량 합성법 확립



그림 55. AH-1-30 화합물의 대량 합성법 확립

- 주관연구기관 전북대학교 연구팀과의 협동연구를 통해 본 연구팀이 개발한 Mpro와 PLpro 저해제들의 활성을 평가함
- 최종 선발된 PLpro 저해제 AH-1-30은 PEDV에 대해 뛰어난 항바이러스 효능을 나타냄
- 최종 선발된 AH-1-30 화합물의 대량 합성은 EDC, HOBt, DIPEA 조건 하에 아민과 카복실산을 반응시켜 대량으로 합성할 수 있음을 확립함

○ 선발된 항바이러스제 3종(AH-1-30, AH-1-31, AH-1-27)에 대한 항바이러스 효능 및 안전성 평가 재진행

A. Antiviral assay 결과

- 항바이러스 효능이 나타난 AH-1-27, AH-1-30, AH-1-31에 대해 항바이러스 활성을 확인하기 위해 농도 및 일차별 virus titer를 측정함
- AH-1-27의 경우 최고 농도인 80 μ M에서도 바이러스 역가가 관찰되어 완전한 항바이러스 효능을 나타내지는 못함
- AH-1-30의 경우 10 μ M 농도에서 2일차부터 2, 3.5, 그리고 4.5 TCID₅₀/ml의 역가가 관찰됨. 20 μ M부터 80 μ M 농도에서는 모든 일차에 바이러스의 CPE가 관찰되지 않아 바이러스의 억제에 일어난 것을 확인하였음
- AH-1-31의 경우 20 μ M 농도에서 4일차에 2.5 TCID₅₀/ml의 역가가 관찰되었으며 40 μ M에서부터 80 μ M 농도에서는 모든 일차에 바이러스의 CPE가 관찰되지 않아 바이러스의 억제에 일어난 것을 확인하였음



그림 56. *In vitro*에서의 각 물질의 항바이러스 효과

B. Cell viability assay 결과

- 선발된 세 물질에 대한 세포독성을 평가하기 위해 MTT assay를 수행하였음
- AH-1-27에서는 모든 농도에서 유의미한 세포독성이 나타나지 않음
- AH-1-30에서는 80 μ M 48시간에서 세포독성 기준인 80% 이하로 감소한 것을 관찰할 수 있었으며 이외의 농도에서는 일부 cell viability의 감소가 있었으나 세포독성 기준인 80% 이상으로 나타남
- AH-1-31에서는 80 μ M 48시간에서 세포독성 기준인 80% 이하로 감소한 것을 관찰할 수 있었으며 이외의 농도에서는 cell viability의 감소가 관찰되지 않음

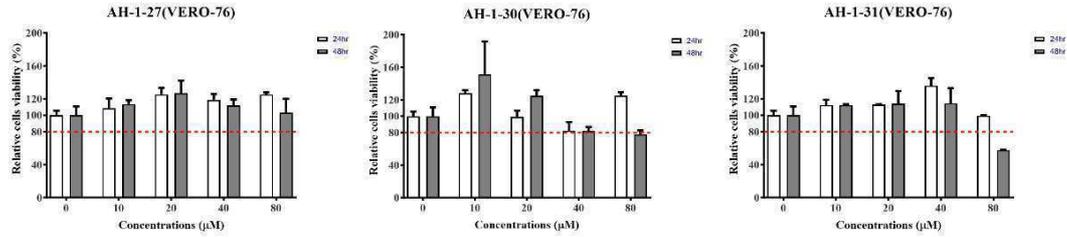


그림 57. MTT assay를 통한 항바이러스 물질의 Cell toxicity 측정

- 종합적으로 보았을 때 AH-1-30이 최소 20 μM의 농도에서 PEDV의 항바이러스 효과가 있었으며, Cell toxicity도 80 μM 미만에서는 두드러지지 않았음. 따라서 충분한 항바이러스 효과가 있었음을 시사함

라. 제2 협동연구기관(동방) : 선발 물질의 시제품 생산

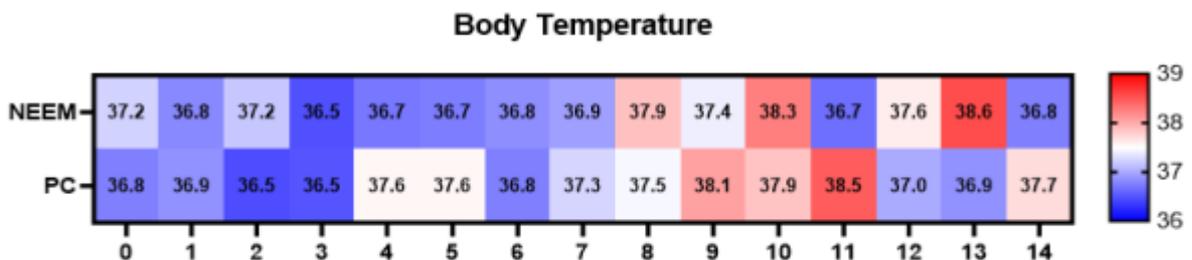
○ 선발된 추출액 A에 대한 사료 첨가제 제형을 통한 PRRSV에 대한 항바이러스 효능 평가

A. 실험방법

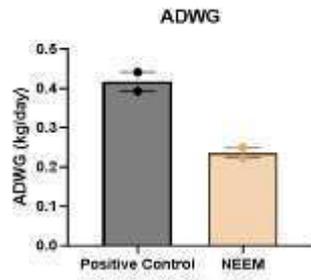
- 선발된 약물 추출액 A를 액상 제형으로 준비하여 돼지의 사료에 Kg당 20ml씩 배합하여 급이 준비.
- 8주령 이유자돈 5마리를 돈사에 입식한 뒤 추출액 A 사료 첨가제 급이군(처치군) 3마리와 일반사료 급이 양성 대조군 2마리로 돈방에 분리 배치.
- 배치 후 추출액 A 사료와 일반사료를 급이하며 5일간 이상 반응 여부 관찰
- 모든 개체에 PRRSV-JA142주를 1 X 10³ TCID50/ml의 농도로 2ml씩 근육 접종함.
- 14일간 체온 측정 등을 통해 임상증상을 관찰하며 접종 0일, 7일, 14일 차에 체중 측정, 채혈 및 비강스왑을 진행함.
- 접종 후 14일 차에 부검을 실시하고 폐와 편도 조직을 채취하여 바이러스 농도를 측정함.

B. 실험결과

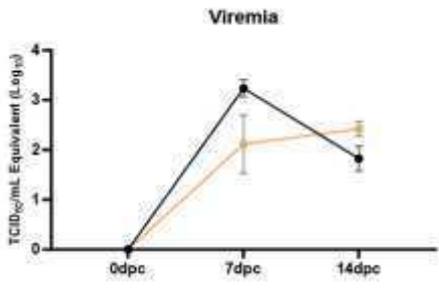
- 혈중 바이러스 역가의 경우 7일 차에 처치군이 양성 대조군에 비해 상대적으로 평균 10배 정도 낮은 역가를 나타냄.
- 비강 내 바이러스 농도에서도 7일 차에 처치군이 양성 대조군에 비해 낮은 농도의 배출을 하는 것을 관찰할 수 있었음.
- 일당 증체량의 경우 양성 대조군이 처치군에 비해 상대적으로 더 높은 것으로 나타났음.
- 체온 측정 결과 두 그룹 간의 유의미한 차이를 보이지는 않았음
- 폐 내 바이러스 농도의 경우 양성 대조군에서 상대적으로 낮은 바이러스 농도를 나타냈으나 편도 내 바이러스 농도는 두 그룹 간 차이를 보이지 않음



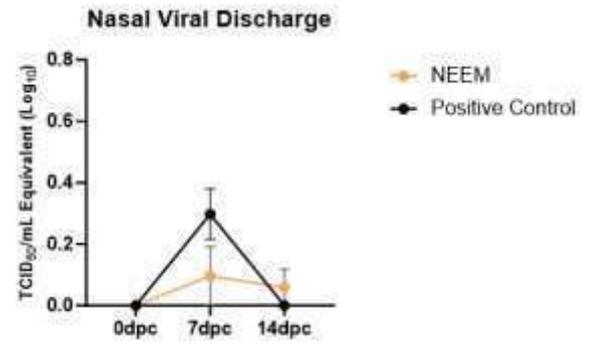
(a) 체온



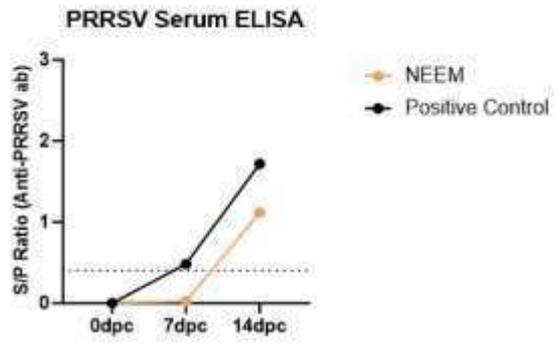
(b) 일당증체량



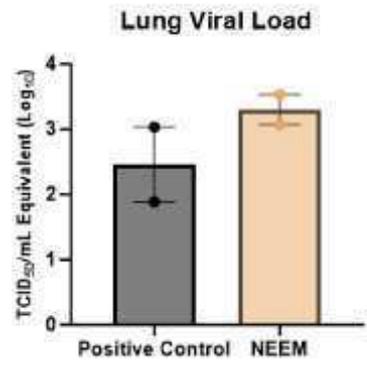
(c) 혈중 바이러스 농도



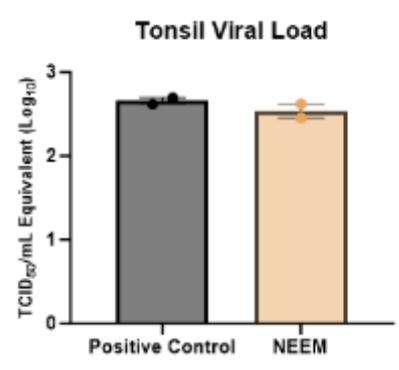
(d) 비강스왑 바이러스 농도



(e) 항체가



(f) 조직 내(폐) 바이러스 농도



(g) 조직 내(편도)바이러스 농도

그림 58. 추출액 A의 사료첨가제 급이 시 PRRSV에 대한 항바이러스 효능 평가 결과

- 추출물 A를 첨가한 사료의 섭취율을 측정한 결과 추출물을 사료 kg 당 10ml을 추가 할 때 까지 사료 섭취량이 일당 4-4.9 kg 로 유지되었으나 최종 투여 농도인 사료 kg 당 10ml을 추가하면서 사료 섭취량이 일당

2.1-3.9 kg 로 현격하게 감소하여 추출물 A를 투여한 처치군의 일당출체율이 감소한 것으로 보이나, 가장 바이러스의 증식이 높은 바이러스 감염 7일 후에 혈중과 비강 바이러스 역가를 유의미하게 줄여 주는 것으로 관찰되어 추출물 A의 유효성분의 증가 및 투여량의 조절 등으로 PRRSV에 대한 항바이러스 효능이 개선될 수 있을 것으로 판단됨

표 3. 추출물 A 투여 처치군의 추출물 농도에 따른 사료 섭취량의 변화

Date	사료급여량 (kg)	kg당 오일량 (ml)	첨가 오일량 (ml)	사료섭취량 (kg)
23.12.29	5	1.5	7.5	4
23.12.30	5	3	15	4.2
23.12.31	7	5	35	4.4
24.01.01	7	5	35	4.4
24.01.02	7	6	42	4.5
24.01.03	7	7	49	4.6
24.01.04	7	8	56	4.0
24.01.05	7	8	56	4.3
24.01.06	7	8	56	4.4
24.01.07	7	8	56	4.5
24.01.08	7	8	56	4.7
24.01.09	7	9	63	4.8
24.01.10	7	10	70	4.9
24.01.11	7	20	140	3.5
24.01.12	4	20	80	3.6
24.01.13	4	20	80	3.8
24.01.14	4	20	80	3.7
24.01.15	4	20	80	3.5
24.01.16	4	20	80	3.8
24.01.17	5	20	100	3.9
24.01.18	5	20	100	3.6
24.01.19	4	20	80	3.1
24.01.20	4	20	80	2.7
24.01.21	4	20	80	2.8
24.01.22	4	20	80	2.9
24.01.23	4	20	80	3.0
24.01.24	5	20	100	2.1

○ 시제품 생산을 위한 항바이러스 후보물질의 약동학 측정

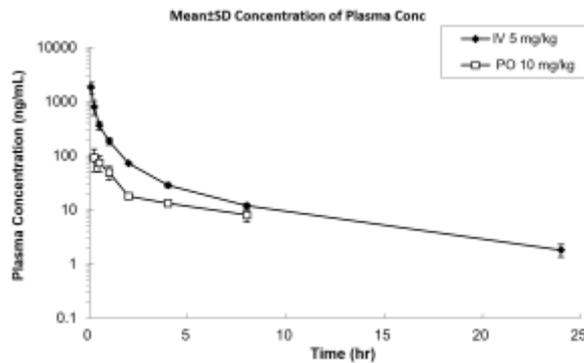


그림 59. 약물의 혈중 농도 비교

- AH-1-30의 마우스에서 약물대사 및 잔류기간 등의 약동학 분석을 진행함.
- 대상 약물은 마우스에서 5와 10mg/Kg 용량으로 각각 정맥과 경구로 투여한 후에 약물의 혈중 농도를 LC-MS/MS로 분석함(그림 59).
- AH-1-30을 정맥투여한 결과 5.24 h의 반감기를 나타내었으며 높은 추출률을 보였고, 경구 투여

한 결과 생체이용률은 7.62%로 분석됨(그림 60).

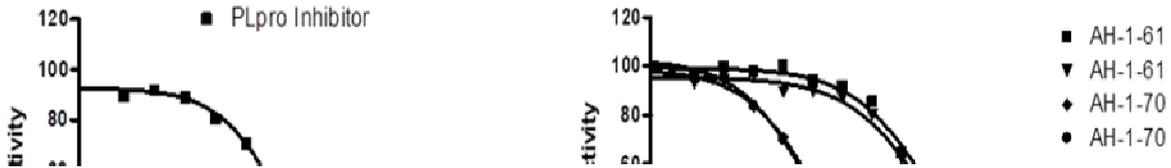
PK Parameters:													
IV administration 5 mg/kg													
Animal	No. of pts used for $t_{1/2}$	$t_{1/2}$ (hr)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	AUC_{0-24} (%)	V_d (L/kg)	V_z (L/kg)	CL (mL/min/kg)	MRT ₀₋₂₄ (hr)	Last time point for AUC_{0-24} (hr)	Time points for $t_{1/2}$ (hr)	Rsq
Mouse #1	3	5.73	2140	980	1000	1.02	41.3	14.4	83.4	2.87	24	4, 8, 24	0.980
Mouse #2	3	4.76	3293	1282	1303	0.786	26.4	7.33	64.0	1.91	24	4, 8, 24	0.981
Mouse #3	3	5.24	2865	1644	1056	1.12	35.8	10.2	78.9	2.16	24	4, 8, 24	0.984
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			
Mean		5.24	2766	1196	1119	1.28	34.5	10.6	75.4	2.31			
SD		0.48	583	163	161	0.31	7.6	3.5	18.2	0.50			
CV%		9.19	21.1	14.8	14.4	25.3	21.9	33.3	23.5	21.6			
PO administration 10 mg/kg													
Animal	No. of pts used for $t_{1/2}$	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	AUC_{0-24} (%)	MRT ₀₋₂₄ (hr)	AUC_{0-24}/D (hr*ng*ng/mL/kg)	F (%)	Last time point for AUC_{0-24} (hr)	Time points for $t_{1/2}$ (hr)	Rsq
Mouse #4	3	4.21	0.250	130	193	236	18.2	4.17	23.6	8.72	8	2, 4, 8	0.938
Mouse #5	3	9.15	0.250	50.8	143	279	48.7	11.8	25.9	6.48	8	2, 4, 8	0.997
Mouse #6	3	4.31	0.250	90.8	169	210	18.3	4.58	21.0	7.65	8	2, 4, 8	0.962
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			
Mean		5.89	0.250	90.5	168	241	28.7	6.85	24.3	7.62			
SD		2.82	0.00	39.6	25	35	17.3	4.38	5.5	1.12			
CV%		47.9	0.00	43.7	14.7	14.8	60.3	62.9	24.6	14.7			

Note: 1. F was based on the calculation of AUC_{0-24}
 2. $t_{1/2}$ can not be accurately calculated due to large % of AUC_{0-24} (extrapolated AUC). If the % AUC_{0-24} is greater than 20, the total AUC may be unreliable. The variability of the data is due to a calculation error. Inamed indicates that more sampling is needed for an accurate estimate of the elimination rate constant and the observed time under the curve.
 3. If the % AUC_{0-24} is less than 20, the bioavailability (F) will be based on the calculation of AUC_{0-24} , but if % AUC_{0-24} is greater than 20, the bioavailability will be based on the calculation of AUC_{0-24} .

그림 60. 약물의 반감기와 생체이용률

- AH-1-30 화합물의 PK 데이터는 대체로 우수한 결과를 나타내었고 시제품 생산 및 허가 신청에 적합함을 확인.

○ 시제품 생산을 위한 항바이러스 후보물질의 PLpro 표적과의 결합력 측정



(피이디힐, PED HEAL) 생산.



그림 62. 시제품(피이디힐) 생산

- 추출액 A를 기반으로 하는 물질로 동물실험과 농장실험 등 세부 실험 진행과 동물약품 허가를 위한 평가를 위해 시제품(바로큐어, ViroCure) 생산



그림 63. 시제품(바로큐어) 생산

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

1) 연구수행 결과

(1) 정성적 연구개발성과

1) 1차년도

- 주관연구기관(전북대학교) : 항바이러스제제의 PRRS와 PED 바이러스에 대한 평가 완료
 - 선행연구 선발 항바이러스 제제와 천연물의 세포를 이용한 항바이러스 효능 평가 및 세포독성 평가
 - 실험실적인 평가에서 선발된 물질의 동물실험을 통한 치료 및 방어 효능 평가
- 위탁연구기관(중앙대학교): 단백질 결합 시뮬레이션을 통한 항바이러스 물질 선발 완료
 - 천연 화합물 활용을 통한 타겟 단백질 분자 모델링 및 결합 부위 분자 구조 특성화 평가
 - 분자 모델링 복합체 형성을 통한 PRRS와 PED 바이러스에 대한 항바이러스 물질 선발
- 제1 협동연구기관(계명대학교) : 항바이러스 화합물들의 약물성 개선 및 안전성 최적화 수행
 - 선행연구를 통해 확보한 항바이러스 화합물들의 약물성 개선 (용해도, 투과성, 화학적 안정성 등을 개선)
 - 약물의 개선된 pharmacokinetics (PK) 확보를 위한 대사 안정성 최적화
 - 약물의 구조-활성 관계 (SAR) 구축 및 이를 이용한 안전성 최적화
 - 약물의 대량 생산을 위한 유기합성 경로 최적화
- 제2 협동연구기관(동방) : 선발 물질의 제형 선정 및 대량생산법 구축 수행
 - 임상시험을 위한 선발 항바이러스 제제 공급
 - 선발 물질의 투여경로에 따른 제형 선정
 - 선발물질의 대량생산 공정 체계 구축

2) 2차년도

- 주관연구기관(전북대학교): 항바이러스제제의 PRRS와 PED 바이러스에 대한 평가 및 임상시험 기준 구축
 - 선발된 AH-1-30 약물에 대해 동물 실험 평가 진행, 약물의 PEDV에 대한 효능 및 안전성 확인.
 - PRRSV 및 PEDV에 대한 항바이러스제 임상시험 평가 지표 구축.
- 위탁연구기관(중앙대학교): 분자 역학 시뮬레이션 및 단백질 복합체 연구를 통한 항바이러스 모델링 결과 검증
 - 분자역학 시뮬레이션 기반 결합친화도 분석을 통한 단백질 분해효소 결합도 검증.
 - 항바이러스 제제의 모델링 결과의 분자역학 시뮬레이션 기반 안정성 및 차등유연성 평가.
 - 자유에너지 계산을 통한 항바이러스 제제의 구조적 효능 평가 및 검증.
- 제1 협동연구기관(계명대학교): 산업화를 위한 약물 프로파일 최적화
 - 협동연구기관인 동방과의 협력 연구를 통해 선발된 AH-1-30 후보물질의 최적화된 pharmacokinetics (PK) 및 ADME 프로파일 확보.
 - 주관연구기관인 전북대학교 연구팀과의 협력 연구를 통해 AH-1-30 화합물 외 다수 활성물질들의 독성을 평가, 이를 통한 약물의 안전성 데이터 확보.
 - AH-1-30 화합물은 우수한 약물성을 나타내었으며, 산업화를 위한 최종 약물로 선발.
- 제2 협동연구기관(동방): 선발 물질의 시제품 생산
 - 항바이러스 후보 추출액 A에 대한 사료 섭취량 측정 및 PRRSV 항바이러스 효능 평가
 - 시제품 생산을 위한 항바이러스 후보물질의 약동학 측정.
 - 시제품 생산.

(2) 정량적 연구개발성과(해당 시 작성하며, 연구개발과제의 특성에 따라 수정이 가능합니다)

정량적 연구개발성과표

성과지표명		단계	1단계(2022)	1단계(2023)	계	가중치(%)
전담기관 등록·기탁지표	논문		1	1	2	-
	특허		0	2	2	30
연구개발과제 특성 반영 지표	기술이전(건)			1	1	10
	기술료			1(20,000 천원)	1	20
	항바이러스제제 시제품 생산(건)			2	2	20
계			5	2	7	100

연구개발성과 성능지표

평가 항목 (주요성능 ¹⁾)	단위	전체 항목에서 차지하는 비중 ²⁾ (%)	세계 최고수준 보유국/보유기관	연구개발 전 국내 수준	연구개발 목표치		목표 설정 근거
			성능수준	성능수준	1단계(22)	1단계(23)	
1 PRRS 바이러스 배출량 및 viremia 정도	%	40	자료없음	40%	PRRS 바이러스 배출량 및 viremia를 무투여 대조군 대비 90%이상 감소	PRRS 바이러스 배출량 및 viremia를 무투여 대조군 대비 90%이상 감소	임상증상의 뚜렷한 감소
2 PED 바이러스 배출량 정도	%	40	자료없음	40%	PED 바이러스 배출량을 무투여 대조군 대비 90%이상 감소	PED 바이러스 배출량을 무투여 대조군 대비 90%이상 감소	임상증상의 뚜렷한 감소
3 투약 안전성 (safety)	-	20	자료없음	40%	권장용량의 2배 투여 시 투여 부위 및 전신반응에서 부작용 없음	2배 용량 투여시 투여 부위 및 전신반응에서 부작용 없음	일반적 약물 투여 시 안전성의 기준임

(3) 세부 정량적 연구개발성과(해당 시 작성하며, 연구개발과제의 특성에 따라 수정이 가능합니다)

1	Evaluation of virulence reversion of an attenuated porcine epidemic diarrhea vaccine strain by serial passages in suckling piglets	한국가축 위생학회지(KOJVS)	김다정, 김원일	46권 3호	대한민국	한국동물위생학회	비SCIE	2023.09	(P)1225-6552 (E)2287-7630	1
2	Targeting the PEDV 3CL protease for identification of small molecule inhibitors: an insight from virtual screening, ADMET prediction, molecular dynamics, free energy landscape, and binding energy calculations	Journal of Biological Engineering	라제쉬쿠 마르파닥, 김준모	17	영국	BMC	SCIE	2023.04	(P)1754-1611 (E)1754-1611	1

□ 국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
1	대한바이러스학회	김원일	2022. 08.27	강원도 양양	대한민국
2	한국미생물생명공학회	서영준, 김준모	2023. 06.22	경상북도 경주	대한민국

□ 기술 요약 정보

연도	기술명	요약 내용	기술 완성도	등록 번호	활용 여부	미활용사유	연구개발기관 외 활용여부	허용방식

□ 보고서 원문

연도	보고서 구분	발간일	등록 번호

□ 생명자원(생물자원, 생명정보)/화합물

번호	생명자원(생물자원, 생명정보)/화합물 명	등록/기탁 번호	등록/기탁 기관	발생 연도

[기술적 성과]

□ 지식재산권(특허, 실용신안, 의장, 디자인, 상표, 규격, 신제품, 프로그램)

번호	지식재산권 등 명칭 (건별 각각 기재)	국명	출원				등록			기여율	활용 여부
			출원인	출원일	출원 번호	등록 번호	등록인	등록일	등록 번호		
1	돼지 유행성 설사병 바이러스(PEDV)의 3CL 프로테아제 표적 항바이러스 화합물	대한 민국	중앙대학교 산학협력단	2022.12 .15	10-2022 -017568 9	1-1-2022 -1350623 -75(접수 번호)				1	
2	돼지 유행성 설사병 바이러스(PEDV)의 3CL 프로테아제 표적 항바이러스 화합물	대한 민국	중앙대학교 산학협력단	2022.12 .15	10-2022 -017569 0	1-1-2022 -1350624 -10(접수 번호)				1	
3	PEDV 항바이러스 물질 개발	대한 민국	전북대학교 산학협력단 계명대학교 산학협력단	2024. 03 (진행중)						1	

○ 지식재산권 활용 유형

* 활용의 경우 현재 활용 유형에 √ 표시, 미활용의 경우 향후 활용 예정 유형에 √ 표시합니다(최대 3개 중복선택 가능).

번호	제품화	방어	전용실시	통상실시	무상실시	매매/양도	상호실시	담보대출	투자	기타

□ 저작권(소프트웨어, 서적 등)

번호	저작권명	창작일	저작자명	등록일	등록 번호	저작권자명	기여율

□ 신기술 지정

번호	명칭	출원일	고시일	보호 기간	지정 번호

□ 기술 및 제품 인증

번호	인증 분야	인증 기관	인증 내용		인증 획득일	국가명
			인증명	인증 번호		

□ 표준화

○ 국내표준

번호	인증구분 ¹⁾	인증어부 ²⁾	표준명	표준인증기구명	제안주체	표준종류 ³⁾	제안/인증일자

* 1) 한국산업규격(KS) 표준, 단체규격 등에서 해당하는 사항을 기재합니다.

* 2) 제안 또는 인증 중 해당하는 사항을 기재합니다.

* 3) 신규 또는 개정 중 해당하는 사항을 기재합니다.

○ 국제표준

번호	표준화단계구분 ¹⁾	표준명	표준기구명 ²⁾	표준분과명	의장단 활동여부	표준특허 추진여부	표준개발 방식 ³⁾	제안자	표준화 번호	제안일자

* 1) 국제표준 단계 중 신규 작업항목 제안(NP), 국제표준초안(WD), 위원회안(CD), 국제표준안(DIS), 최종국제표준안(FDIS), 국제표준(IS) 중 해당하는 사항을 기재합니다.

* 2) 국제표준화기구(ISO), 국제전기기술위원회(IEC), 공동기술위원회1(JTC1) 중 해당하는 사항을 기재합니다.

* 3) 국제표준(IS), 기술시방서(TS), 기술보고서(TR), 공개활용규격(PAS), 기타 중 해당하는 사항을 기재합니다.

[경제적 성과]

□ 시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)
1	PED 힐	2023. 12. 01	(주)동방		동물의약품	2년		
2	바로큐어	2023. 12. 01	(주)동방		동물의약품	3년		

□ 기술 실시(이전)

번호	기술 이전 유형	기술 실시 계약명	기술 실시 대상 기관	기술 실시 발생일	기술료 (해당 연도 발생액)	누적 징수 현황
1	기술이전	PEDV 항바이러스 제제 기술이전	(주)동방	2024. 03. (진행중)	20,000,000	

* 내부 자금, 신용 대출, 담보 대출, 투자 유치, 기타 등

□ 사업화 투자실적

번호	추가 연구개발 투자	설비 투자	기타 투자	합계	투자 자금 성격*

□ 사업화 현황

번호	사업화 방식 ¹⁾	사업화 형태 ²⁾	지역 ³⁾	사업화명	내용	업체명	매출액		매출 발생 연도	기술 수명
							국내 (천원)	국외 (달러)		

* 1) 기술이전 또는 자기실시

* 2) 신제품 개발, 기존 제품 개선, 신공정 개발, 기존 공정 개선 등

* 3) 국내 또는 국외

□ 매출 실적(누적)

사업화명	발생 연도	매출액		합계	산정 방법
		국내(천원)	국외(달러)		
합계					

□ 사업화 계획 및 무역 수지 개선 효과

성과					
사업화 계획	사업화 소요기간(년)				
	소요예산(천원)				
	예상 매출규모(천원)	현재까지	3년 후	5년 후	
	시장 점유율	단위(%)	현재까지	3년 후	5년 후
		국내			
	국외				
향후 관련기술, 제품을 응용한 타 모델, 제품 개발계획					
무역 수지 개선 효과(천원)	수입대체(내수)	현재	3년 후	5년 후	
	수출				

□ 고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)		합계
			yyyy년	yyyy년	
합계					

□ 고용 효과

구분			고용 효과(명)
고용 효과	개발 전	연구인력	
		생산인력	
	개발 후	연구인력	
		생산인력	

□ 비용 절감(누적)

순번	사업화명	발생연도	산정 방법	비용 절감액(천원)
합계				

□ 경제적 파급 효과

(단위: 천원/년)

구분	사업화명	수입 대체	수출 증대	매출 증대	생신성 향상	고용 창출 (인력 양성 수)	기타
해당 연도							
기대 목표							

□ 산업 지원(기술지도)

순번	내용	기간	참석 대상	장소	인원

□ 기술 무역

(단위: 천원)

번호	계약 연월	계약 기술명	계약 업체명	계약업체 국가	기 징수액	총 계약액	해당 연도 징수액	향후 예정액	수출/ 수입

[사회적 성과]

□ 법령 반영

번호	구분 (법률/시행령)	활용 구분 (제정/개정)	명 칭	해당 조항	시행일	관리 부처	제정/개정 내용

□ 정책활용 내용

번호	구분 (제안/채택)	정책명	관련 기관 (담당 부서)	활용 연도	채택 내용

□ 설계 기준/설명서(시방서)/지침/안내서에 반영

번호	구분 (설계 기준/설명서/지침/안내서)	활용 구분 (신규/개선)	설계 기준/설명서/ 지침/안내서 명칭	반영일	반영 내용

□ 전문 연구 인력 양성

번호	분류	기준 연도	현황										
			학위별				성별		지역별				
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타
1	학위취득	2023	2	2			3	1		2		2	

□ 산업 기술 인력 양성

번호	프로그램명	프로그램 내용	교육 기관	교육 개최 횟수	총 교육 시간	총 교육 인원

□ 다른 국가연구개발사업에의 활용

번호	중앙행정기관명	사업명	연구개발과제명	연구책임자	연구개발비

□ 국제화 협력성과

번호	구분 (유치/파견)	기간	국가	학위	전공	내용

□ 홍보 실적

번호	홍보 유형	매체명	제목	홍보일

□ 포상 및 수상 실적

번호	종류	포상명	포상 내용	포상 대상	포상일	포상 기관

[인프라 성과]

□ 연구시설·장비

구축기관	연구시설/ 연구장비명	규격 (모델명)	개발여부 (○/×)	연구시설·장비 종합정보시스템* 등록여부	연구시설·장비 종합정보시스템* 등록번호	구축일자 (YY.MM.DD)	구축비용 (천원)	비고 (설치 장소)

* 「과학기술기초법 시행령」 제42조제4항제2호에 따른 연구시설·장비 종합정보시스템을 의미합니다.

[그 밖의 성과](해당 시 작성합니다)

(4) 계획하지 않은 성과 및 관련 분야 기여사항(해당 시 작성합니다)

<참고 1> 연구성과 실적 증빙자료 예시

성과유형	첨부자료 예시
연구논문	논문 사본(저자, 초록, 사사표기)을 확인할 수 있는 부분 포함, 연구개발과제별 중복 첨부 불가)
지식재산권	산업재산권 등록증(또는 출원서) 사본(발명인, 발명의 명칭, 연구개발과제 출처 포함), 품종인 경우 품종보호권 등록증 또는 생산·판매 신고증명서
제품개발(시제품)	제품개발사진 등 시제품 개발 관련 증빙자료
기술이전	기술이전 계약서, 기술실시 계약서, 기술료 입금 내역서 등
사업화 (상품출시, 공정개발)	사업화된 제품사진, 매출액 증빙서류(세금계산서, 납품계약서 등 매출 확인가능 내부 회계자료) 등
품목허가	미국 식품의약국(FDA) / 식품의약품안전처(MFDS) 허가서
임상시험실시	임상시험계획(IND) 승인서

<참고 2> 국가연구개발혁신법 시행령 제33조제4항 및 별표 4에 따른 연구개발성과의 등록·기탁 대상과 범위

구분	대상	등록 및 기탁 범위
등록	논문	국내외 학술단체에서 발간하는 학술(대회)지에 수록된 학술 논문(전자원문 포함)
	특허	국내외에 출원 또는 등록된 특허정보
	보고서원문	연구개발 연차보고서, 단계보고서 및 최종보고서의 원문
	연구시설·장비	국가연구개발사업을 통하여 취득한 3천만 원 이상 (부가가치세, 부대비용 포함) 연구시설·장비 또는 공동활용이 가능한 모든 연구시설·장비
	기술요약정보	연차보고, 단계보고 및 최종보고가 완료된 연구개발성과의 기술을 요약한 정보
	생명자원 중 생명정보	서열·발현정보 등 유전체정보, 서열·구조·상호작용 등 단백질체정보, 유전자(DNA)칩·단백질칩 등 발현체 정보 및 그 밖의 생명정보
	소프트웨어	창작된 소프트웨어 및 등록에 필요한 관련 정보
	표준	「국가표준기본법」 제3조에 따른 국가표준, 국제표준으로 채택된 공식 표준정보[소관 기술위원회를 포함한 공식 국제표준화기구(ISO, IEC, ITU)가 공인한 단체 또는 사실표준화기구에서 채택한 표준정보를 포함한다]
기탁	생명자원 중 생물자원	세균, 곰팡이, 바이러스 등 미생물자원, 인간 또는 동물의 세포·수정란 등 동물자원, 식물세포·종자 등 식물자원, DNA, RNA, 플라스미드 등 유전체자원 및 그 밖의 생물자원
	화합물	합성 또는 천연물에서 추출한 유기화합물 및 관련 정보
	신품종	생물자원 중 국내외에 출원 또는 등록된 농업용 신품종 및 관련 정보

2) 목표 달성 수준

추진 목표

다 서 세 우

4. 목표 미달 시 원인분석(해당 시 작성합니다)

1) 목표 미달 원인(사유) 자체분석 내용

2) 자체 보완활동

3) 연구개발 과정의 성실성

5. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

- 양돈산업에 가장 큰 피해를 주는 PRRS와 PED에 대한 항바이러스제 개발로 직접적으로는 이들 질병에 대한 백신비용과 방역관리 비용을 감소시킬 수 있고, 질병으로 인한 폐사 등의 피해가 감소할 것으로 기대되며, 간접적으로는 2차 세균 감염에 사용하는 항생제 및 관련 동물용 의약품의 사용량 감소로 축산 농가의 비용 절감이 기대됨
- PEDV와 PRRSV는 변이가 심하고 방어면역을 효과적으로 높이는 백신의 개발이 매우 어려운 질병으로 백신 개발을 위해 많은 연구가 진행됐으나 실제 농가에서 이러한 질병을 효과적으로 방어하기에는 불가능한 경우가 많았다. 따라서 본과제의 세포 실험 및 동물실험 효능과 안전성 평가 통해 선발된 AH-1-30와 추출물 A는 이러한 백신의 한계를 보완할 수 있는 유용 자원으로 활용될 수 있을 것으로 기대됨
- 또한 본 과제에서 개발된 항바이러스 물질들이 Docking system 등의 물질 구조 분석과 대상 바이러스의 필수 단백질과의 결합을 예측하는 기술을 이용하여 선발되었고 실제 세포 및 동물실험을 통해 항바이러스 물질로 활용 가능성이 증명되었으므로 향후 축산 질병에 대한 항바이러스 물질 선발과 안전성 및 효능 평가에 표준 기술로 활용이 가능할 것으로 기대됨

6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

1) 연구개발성과의 활용방안

- 선발하여 제조한 시제품을 바탕으로 임신모돈 등을 이용한 추가 동물실험 및 농장에서 야외임상시험을 실시하여 산업화에 적합한 형태로 개선하여 제품 출시.
- 선발하여 제조한 시제품을 바탕으로 개발 항바이러스 물질의 기호성 개선 및 효능과 안전성 및 안정성 개선에 관한 추가 연구를 진행하여 산업화에 적합한 형태로 개선하여 제품 출시
- 개발된 항바이러스 물질들과 기존 개발된 상업용 PEDV와 PRRSV 백신들과의 병행사용에 대한 효능 및 안전성 평가에 대한 연구를 추가로 진행하고 이러한 병행사용에 적합한 형태로 개선하여 제품 출시
- 항바이러스제 평가 지표를 표준화하여 동물용의약품(항바이러스제)의 평가에 활용.
- 본 연구에서 습득한 기술과 기전 연구를 바탕으로 향후 구제역, 인플루엔자, ASF 등의 항바이러스 질병 치료를 위한 항바이러스제 개발에 활용 예정.

2) 연구개발성과의 기대효과

- 기술적 측면
 - 원천기술을 바탕으로 구제역, PRRSV, 인플루엔자, PED 등의 바이러스 증식을 저해하는 약물을 개발하여 항바이러스제 개발의 선도적 위치를 선점할 수 있음
 - 가축에 대한 항바이러스 약물 개발이 미진한 상태에서 이번 연구가 가지는 과학적, 기술적 의의는 매우 크다고 사료됨
 - 본 연구를 통해 대학원생들은 약물표적의 선별, 약물의 설계 및 합성, 활성평가, 기전연구 등의 지식을 습득함으로써 약물 개발 연구 인력으로 양성될 것임
- 경제적·산업적 측면
 - 가축에서의 바이러스 질병은 축종을 불문하고 농장내 지속적으로 만연되어 있으며, 특히 양돈 산업에서는 40%이상 바이러스 질병으로 매년 폐사가 되고 있으며, 2010년 바이러스질병인 구제역발병으로 인하여 전국 11개 시도 75개시군에서 150건이 발생하였으며, 국내 양돈, 축우 등 축산농가에서 살처분된 가축수는 소 15만 마리, 돼지 331만마리 등 총 매몰가축수 347만 3,000여 마리로 집계되었으며, 국가재정이 농식품부 2조원, 환경부 8000억원 등 3조원 가까운 재정이 투입되는 등 손실이 막대해했는데, 본 연구에서 구제역에 대한 항바이러스제가 개발된다면 이러한 손실액을 크게 줄일 것으로 기대됨

- 가금류에 있어서는 인수공통전염병이며 제1종 전염병인 가금인플루엔자(avian influenza, AI)로 인하여 실제 전북 익산과 김제에서는 2006년 AI 발병으로 352억원의 피해를 냈고, 276농가에서 사육 중이던 가금류 116만 마리가 살처분 됨. 2008년에는 익산과 김제, 정읍, 순창에서 AI가 발병해 2년 전의 3배 가량인 1000억원의 피해를 냈고, 살처분 수도 554만 마리에 피해농가만 618농가에 이룸. 또한도 익산지역에서 AI가 발병해 10만 마리의 닭이 살처분 되는 피해가 발생했는데, 또한 본 연구에서 AI에 대한 항바이러스제가 개발된다면 이러한 손실액을 크게 줄일 것으로 기대됨
- 또한 PRRS와 PED에 대한 항바이러스제 개발로 직접적으로는 이 들 질병에 대한 백신비용과 방역관리 비용을 감소시킬 수 있고, 질병으로 인한 폐사 등의 피해가 감소할 것으로 기대되며, 간접적으로는 2차 세균 감염에 사용하는 항생제 및 관련 동물용 의약품의 사용량 감소로 축산농가의 비용 절감이 기대됨
- 연구의 결과를 제품화 할 경우 동물약품의 수입대체 및 해외수출을 통한 국부창출 효과를 거둘 수 있음.
- 연구개발의 결과를 응용하여 축산을 비롯한 인간의 바이러스성 질병을 억제하기 위하여 활용할 수 있는 기술을 확보할 수 있어 고부가가치의 생명과학 제품개발의 활성화 및 원천기술 확보에 따른 이 분야에 대한 국제 경쟁력 강화를 꾀할 수 있음
- 개발된 원천기술은 구제역, PRRSV, 인플루엔자, PED 등의 바이러스 질병이외의 다른 바이러스성 질병 약물 개발에도 적용이 가능한 기술이므로 글로벌 시장으로 진출하기 위한 충분한 원천기술이 될 것이다. 따라서 동 과제 수행을 통하여 확보된 인프라를 이용하여 전담팀을 구성하여 파일링을 진행하는 경우 빠르게 세계 시장을 점유할 수 있음
- 또한 글로벌 기업들 수준의 원천기술을 사용한 특색있는 제품으로 시장공략이 가능하여 국내 동물 바이러스 약물의 브랜드 이미지를 개선하는데 많은 기여를 할 것임

< 연구개발성과 활용계획표 >

구분(정량 및 정성적 성과 항목)		연구개발 종료 후 5년 이내 매년 목표치	
국외논문	SCIE		
	비SCIE		
	계		
국내논문	SCIE		
	비SCIE		
	계		
특허출원	국내		
	국외		
	계		
특허등록	국내	3	
	국외		
	계	3	
인력양성	학사		
	석사		
	박사	2	
	계	2	
사업화	상품출시		
	기술이전		
	공정개발		
제품개발	시제품개발		
비임상시험 실시			
임상시험 실시 (IND 승인)	의약품	1상	
		2상	
		3상	
	의료기기		
진료지침개발			
신의료기술개발			
성과홍보		3	
포상 및 수상실적			
정성적 성과 주요 내용			

< 별첨 자료 >

중앙행정기관 요구사항	별첨 자료
1. 공통 요구자료	1) 자체평가의견서 2) 연구성과 활용계획서 3) 연구부정행위 예방 확인서
2.	1) 2)

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	122005-02		
사업구분	농식품기술개발사업				
연구분야	가축질병대응기술		과제구분	단위	
사업명	가축질병대응기술고도화지원사업			주관	
총괄과제	기재하지 않음		총괄책임자	기재하지 않음	
과제명	PRRSV와 PEDV 항바이러스 제제의 고도화와 사업화		과제유형	(개발)	
연구개발기관	전북대학교 산학협력단		연구책임자	김원일	
연구기간 연구개발비 (천원)	연차	기간	정부	민간	계
	1차년도		300,000,000	12,500,000	312,500,000
	2차년도		400,000,000	33,400,000	433,400,000
	3차년도				
	4차년도				
	5차년도				
	계				
참여기업	(주)동방				
상대국		상대국연구개발기관			

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2024. 02. 29

3. 평가자(연구책임자) :

소속	직위	성명
전북대학교 산학협력단	교수	김원일

4. 평가자(연구책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	---

1. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

■ 등급 : (우수)

양돈산업에 가장 큰 피해를 일으키는 PRRSV, PEDV 발생에 대한 항바이러스제 개발로 직접적으로는 이 둘 질병에 대한 백신비용과 방역관리 비용을 감소시킬 수 있고, 질병으로 인한 폐사 등의 피해가 감소할 것으로 기대되며, 간접적으로는 2차 세균 감염에 사용하는 항생제 및 관련 동물용 의약품의 사용량 감소로 축산농가의 비용 절감이 기대됨

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (우수)

개발된 원천기술은 구제역, PRRSV, 인플루엔자, PED 등의 바이러스 질병이외의 다른 바이러스 성 질병 약물 개발에도 적용이 가능한 기술이므로 글로벌 시장으로 진출하기 위한 충분한 원천 기술이 될 것이다. 따라서 동 과제 수행을 통하여 확보된 인프라를 이용하여 전담팀을 구성하여 파일링을 진행하는 경우 빠르게 세계 시장을 점유할 수 있음

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수)

농장 확대 평가 및 국가검정기준 개정 등이 선행되는 경우 우리나라 돼지 농가에서는 본 사업에서 개발한 주요 바이러스 질병 치료제를 활용하여 질병 예방 및 치료에 활용 가능성이 높을 것으로 기대

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (우수)

연구개발을 성실하게 수행하여 목표한 연구 내용과 성과를 모두 달성 하였음

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (우수)

특허출원 3건, 논문 2건, 학술발표 2건, 기술이전 1건, 시제품 생산 2건 등 목표 연구 성과 대 부준을 달성하였음

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
선행연구에서 선발된 5종의 항바이러스 후보 물질의 개선과 PRRSV 및 PEDV에 대한 효능과 안전성 평가	40	100	세포 실험 및 동물실험 효능 및 안전성 평가 완료 및 평가를 통해 AH-1-30에 선발
단백질 결합 시뮬레이션을 통해 선발된 3종의 항바이러스 후보 물질의 PRRSV 및 PEDV에 대한 효능과 안전성 평가	40	100	선발 추출물 A에 대한 동물실험을 통한 효능 및 안전성 평가 완료
최종 선발제제의 대량생산법 구축 및 허가 신청	20	100	최종 선발 물질 AH-1-30 및 추출물 A에 대한 제형 확보 및 시제품 생산 완료
합계	100점		

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

- 목표로 설정했던 기 선발 또는 신규 천연물 및 천연물 유도체 항바이러스 제제의 PRRS, PED에 대한 효능 평가를 성실하게 진행하였고 세포 및 자돈을 이용한 효능 평가를 바탕으로 선발 제제의 항바이러스 효능 및 안전성 평가를 성실하게 진행하였음

- PRRS, PED 등의 주요 바이러스 병원체에 대한 항바이러스 제제 2종을 선발 완료하였으므로 연구과제를 성실하게 수행한 것으로 평가되며 정량적인 성과에서도 특허출원, 논문발표 등 모든 정량적 목표를 달성하였음

- 또한 연구결과의 향후 지속적인 활용을 위해 관련 기술을 기업에 성실하게 이전하였으며 사업화를 위한 활용계획이 구축되어있으므로 과제 종료 후에도 본 과제의 연구성과는 축산용 항바이러스 제제의 상용화와 방역전략 구축에 큰 파급효과를 줄 것으로 기대됨

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

- 본 과제는 이제까지 시도되지 않았던 축산 병원체에 대한 항바이러스 제제 개발을 목표로 한 다소 모험적인 과제로 연구비 규모와 연구기간이 매우 부족하게 기획됨

- 그리함에도 불구하고 20여 종의 항바이러스 제제를 합성하고 평가 후 선발 제제들의 약동학을 분석하고 실제 자돈을 이용한 공격접종을 실시하여 항바이러스 제제의 효능과 안정성 평가를 성공적으로 완성하였으므로 새로운 영역을 처음 헤쳐 나가는 모험과제임이 고려되어야 함

- 본 과제에서 도출된 결과는 후속으로 연결되는 과제에서 허가를 위한 시험평가를 실시하고 실제 제품으로 산업화되어야 함

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

- 본 과제에서 도출된 결과와 선발된 항바이러스제제들을 후속 과제를 통해 대량 생산을 바탕으로 다양한 동물실험과 농장실험으로 진행이 되어야 할 것으로 생각되며 이러한 노력들은 다양한 바이러스성 질병에도 적용이 가능할 것이므로 글로벌시장으로 진출하기 위한 충분한 원천기술이 될 것임

[별첨 1]

IV. 보안성 검토

○ 일반과제임

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

1. 연구책임자의 의견

2. 연구개발기관 자체의 검토결과

연구성과 활용계획서

1. 연구과제 개요

사업추진형태	<input type="checkbox"/> 자유응모과제 <input type="checkbox"/> 지정공모과제	분 야			
연구과제명	PRRSV와 PEDV 항바이러스 제제의 고도화와 사업화				
주관연구개발기관	전북대학교 산학협력단			주관연구책임자	김 원 일
연구개발비	정부지원 연구개발비	기관부담연구개발비	기타	총연구개발비	
	700,000,000	45,900,000		745,900,000	
연구개발기간	2022. 04. 01 - 2023. 12. 31(1년9개월)				
주요활용유형	<input checked="" type="checkbox"/> 산업체이전 <input type="checkbox"/> 교육 및 지도 <input type="checkbox"/> 정책자료 <input type="checkbox"/> 기타() <input type="checkbox"/> 미활용 (사유:)				

2. 연구목표 대비 결과

당초목표	당초연구목표 대비 연구결과
① 선행연구에서 선발된 5종의 항바이러스 후보 물질의 개선과 PRRSV 및 PEDV에 대한 효능과 안전성 평가	세포 실험 및 동물실험 효능 및 안전성 평가 완료 및 평가를 통해 AH-1-30에 선발
② 단백질 결합 시뮬레이션을 통해 선발된 3종의 항바이러스 후보 물질의 PRRSV 및 PEDV에 대한 효능과 안전성 평가	선발 추출물 A에 대한 동물실험을 통한 효능 및 안전성 평가 완료
③ 최종 선발제제의 대량생산법 구축 및 허가 신청	최종 선발 물질 AH-1-30 및 추출물 A에 대한 제형 확보 및 시제품 생산 완료

* 결과에 대한 의견 첨부 가능

3. 연구목표 대비 성과

(단위 : 건수, 백만원, 명)

성과 목표	사업화지표											연구기반지표								
	지식 재산권				기술 실시 (이전)		사업화				기술 인증	학술성과			교육 지도	인력 양성	정책 활용·홍보		기타 (타연구활용등)	
	특허 출원	특허 등록	품종 등록	S M A R T	건 수	기술 료	제 품 화	매 출 액	수 출 액	고 용 창 출		투 자 유 치	논문				학 술 발 표	정 책 활 용		홍 보 전 시
													S C I	비 S C I						
단위	건	건	건	건	건	백만원	건	백만원	백만원	명	백만원	건	건	건	명	건	건			
가중치	30				10	20	20							10		10				
최종 목표	2	2			2	20	2	490	50	4		1	1	3	5	4	2	5		
당해 년도	목표	2			2	20	2					1	1	3		4				
	실적	2			1	20	2					1	1	2		4				
달성률	100				50	100	100					100	100	67		100				

연구진실성 관련 연구부정행위 예방을 위한 확인서

※ 주관·공동·위탁과제별로 연구책임자가 자체 점검 후 작성·제출

구분	번호	내용	예	아니오
위조	1	연구 수행 전과정에서 존재하지 않는 데이터 또는 결과 등을 거짓으로 만들거나 기록한 사실이 없는가?	√	
변조	2	연구수행 과정에서 데이터 또는 결과 등을 임의적으로 사실과 다르게 변형, 삭제, 왜곡하여 기록한 사실이 없는가?	√	
표절	3	이미 발표된 타인의 독창적인 아이디어나 연구성과물을 활용하면서 출처를 정확하게 표기하였는가?	√	
	4	일반적 지식이 아닌 타인의 독창적인 개념, 용어, 문장, 표현, 그림, 표, 사진, 영상, 데이터 등을 활용하면서 출처를 정확하게 표기하였는가?	√	
	5	타인의 연구성과물을 그대로 쓰지 않고 풀어쓰기(paraphrasing) 또는 요약(summarizing)을 하면서 출처를 정확하게 표기하였는가?	√	
	6	외국어 논문이나 저서를 번역하여 활용하면서 출처를 정확하게 표기하였는가?	√	
	7	2차 문헌을 활용하면서 재인용 표기를 하지 않고 직접 원문을 본 것처럼 1차 문헌에 대해서만 출처를 표기한 적이 없는가?	√	
	8	출처 표기를 제대로 했으나, 인용된 양 또는 질이 해당 학문 분야에서 인정하는 범위 이내 라고 확신할 수 있는가?	√	
	9	타인의 저작물을 여러 번 인용한 경우 모든 인용 부분들에 대해 정확하게 출처를 표기하였는가?	√	
	10	타인의 저작물을 직접 인용 할 경우, 적절한 인용 표기를 했는가?	√	
부당한 저자 표기	11	연구에 지적 기여를 한 연구자에게 저자의 자격을 부여하였는가?	√	
	12	연구에 지적 기여를 하지 않은 연구자에게는 저자의 자격을 제외하였는가?	√	
	13	저자들의 표기 순서와 연구 기여도가 일치하는가?	√	
부당한 중복 계재	14	자신의 이전 저작물을 활용하면서 적절한 출처 표기를 하였는가?	√	
	15	자신의 이전 저작물을 여러 번 활용하면서 모든 인용 부분들에 대해 정확하게 출처 표기를 하였는가?	√	
	16	자신의 이전 저작물을 활용하면서 출처 표기를 제대로 했으나 인용된 양 또는 질이 해당 학문 분야에서 인정하는 범위 이내 라고 확신할 수 있는가?	√	

점검결과를 위와 같이 연구윤리 위반 사항이 없음을 확인하며, 위반사실이 확인될 경우 「국가연구개발혁신법」 제32조1항에 따라 참여제한, 연구비 환수 등 처분을 받게 됨을 인지하고 아래와 같이 서명합니다.

2024. 02. 29.

기관명 : 전북대학교 산학협력단

점검자 : 김 원 일



농림식품기술기획평가원장 귀하

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 가축질병대응기술고도화지원사업의 연구보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 가축질병대응기술 고도화지원사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.