

120047-
2

보안 과제(), 일반 과제(O) / 공개(O), 비공개()발간등록번호(O)
유용농생명자원산업화 기술개발사업 2021년도 최종보고서

발간등록번호

11-1543000-004009-01

나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을 이용한 체지방감소 인체적용시험 및 산업화

2022. 03. 18

주관연구기관 / 코스맥스바이오(주)
협동연구기관 / 경희대학교 산학협력단
위탁연구기관 / 네오뉴트라(주)

농림축산식품부
(전문기관)농림식품기술기획평가원

나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을
이용한 체지방감소 인체적용시험 및 산업화

2022

농림식품기술기획평가원
농림축산식품부

제출문

제 출 문

농림축산식품부 장관 귀하

본 보고서를 “나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을 이용한 체지방 감소 인체적용시험 및 산업화”(개발기간 : 2020. 04. 29 ~ 2021. 12. 31)과제의 최종 보고서로 제출합니다.

2022. 03. 18.

주관연구기관명 : 코스맥스바이오(주) (대표자) 박 정 욱 (인)
협동연구기관명 : 경희대학교산학협력단 (대표자) 김 윤 혁 (인)
참여기관명 : 네오뉴트라(주) (대표자) 강 재 학 (인)



주관연구책임자 : 이 선 희
협동연구책임자 : 이 경 태
참여기관책임자 : 박 상 욱

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

< 요약 문 >

사업명	유용농생명자원 산업화기술개발			총괄연구개발 식별번호 (해당 시 작성)		(해당 없음)	
내역사업명 (해당 시 작성)	(해당 없음)			연구개발과제번호		120047-2	
기술 분류	국가과학기술 표준분류	LA0906	50 %	LB1702	30 %	LB1801, LC0204	20%
	농림식품 과학기술분류	PA0201	50 %	PA0102	50 %		
총괄연구개발명 (해당 시 작성)	(해당 없음)						
연구개발과제명	나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을 이용한 체지방 감소 인체적용시험 및 산업화						
전체 연구개발기간	2020.04.29.-2021.12.31. (1년 9개월)						
총 연구개발비	총 881,400 천원 (정부지원연구개발비: 528,000 천원, 기관부담연구개발비 : 353,400 천원, 지방자치단체: 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"> ○ 나고야의정서 대비 국내자생 수국 (<i>Hydrangea serrata</i> Seringe)잎을 이용한 체지방 감소 개별인정 추진 ○ 원료표준화 및 지표물질이 확보 된 수국잎열수추출물 및 지표 물질 하이드란제놀의 체지방 감소 기전 규명 ○ 인체적용시험을 통한 수국잎열수추출물 효능 검증 ○ 피부건강 (1. 피부 보습에 도움을 줄 수 있음, 2. 자외선에 의한 피부 손상으로부터 피부 건강을 유지하는데 도움을 줄 수 있음) 개별인정과 체지방 감소 복합 가능성을 가진 최초의 국내자생 소재로서 해외 이너뷰티 시장 산업화 ○ 국내자생 수국을 통해 수국 축제 및 복합문화단지 조성으로 관광산업 활성화와 계약 재배를 통한 농가 수익 창출과 이에 따른 전연령층의 일자리 창출 				
	전체 내용		<ul style="list-style-type: none"> ○ 수국잎열수추출물의 지표물질(하이드란제놀) 대량생산 및 단일물질 확인 ○ 효능이 입증된 지표물질 (하이드란제놀)의 기전규명 ○ 인체적용시험을 통한 안정성 및 유효성 검출 ○ 복합가능성의 고부가가치 제품 산업화 추진 				
	1단계	목표	비만 동물모델 및 지방세포를 이용한 체지방 감소 기전 규명				
		내용	<ul style="list-style-type: none"> ○ 수국잎열수추출물의 비만동물 모델에 대한 체지방감소 효능검증 및 체지방 합성 억제기전 규명 ○ 수국잎열수추출물 지표물질 하이드란제놀의 체지방합성 억제 기전 규명 				
		목표	인체적용시험을 통한 개별인정 추진 및 글로벌 산업화				
		내용	<ul style="list-style-type: none"> ○ 인체적용시험을 통한 수국잎열수추출물의 효능 검증 <ul style="list-style-type: none"> ■ BMI 25~30인을 대상으로 수국잎열수추출물의 체지방 감소 효과 확인 				

			<ul style="list-style-type: none"> ■ 인체적용시험 결과를 바탕으로 개별인정형 추진 ○ 이너뷰티 복합 기능성 소재와 다양한 제품의 사업화를 위한 판로 다각화 <ul style="list-style-type: none"> ■ 판매의 다각화를 위해 On/Off 유통망 확보 ■ 코스맥스그룹의 국내 및 해외 관계사의 유통망을 통한 국내·외 판로 개척 																												
연구개발성과			<ul style="list-style-type: none"> ○ 하동군과 업무협약 등을 통하여 국내 자생 수국의 농가 보급을 위한 시범재배 실시 ○ 표준화가 완료된 수국잎열수추출물과 지표성분인 하이드란제놀의 대량 생산 ○ 세포 및 동물실험을 통하여 수국잎열수추출물 및 지표성분인 하이드란제놀의 체지방 감소 기전연구 완료. ○ 과학적인 데이터 근거를 바탕으로 6건의 특허 출원과 2건 등록 완료. ○ 약리작용 기전연구로 SCI 논문 2건 게재 ○ 2건의 피부 건강 기능성을 가진 수국잎열수추출물의 체지방감소 개별인정형 기능성 허가 완료 ○ 수국잎열수추출을 이용하여 유색코팅정제, 연질, pellet제형 등의 다양한 제형의 제품 생산 진행. ○ 수국잎열수추출물의 상표명 “ReSeringe™” 등록 완료. 18건의 언론매체 홍보, 한국식품영양과학회 부스, 홍보영상 제작 등을 통하여 수국잎열수추출물의 우수성을 마케팅. 다각화된 사업화 추진에 따른 매출 발생. ○ 본 연구를 수행 할 수 있는 전문적인 인력 확보로 신규인력 채용 ○ 전자언론사를 통한 수국잎열수추출물의 우수성 홍보 																												
연구개발성과 활용계획 및 기대 효과			<p><예상되는 연구개발성과 유형></p> <table border="1" data-bbox="399 1097 1428 1265"> <thead> <tr> <th rowspan="2">구분</th> <th rowspan="2">논문</th> <th rowspan="2">특허</th> <th rowspan="2">보고서 원문</th> <th rowspan="2">연구 시설 · 장비</th> <th rowspan="2">기술 요약 정보</th> <th rowspan="2">소프트 웨어</th> <th rowspan="2">화합물</th> <th colspan="2">생명자원</th> <th colspan="2">신품종</th> </tr> <tr> <th>생명 정보</th> <th>생물 자원</th> <th>정보</th> <th>실물</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>예상성과 (N/Y)</td> <td>Y</td> <td>Y</td> <td>Y</td> <td>N</td> <td>Y</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>N</td> <td>N</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ○ 활용 계획 <ul style="list-style-type: none"> ■ 국내자생 식물인 수국잎을 이용하여 기능성 소재를 자체 개발하고 원료의 안정적인 공급을 위해 계약재배를 통한 농가소득 증대 ■ 국내의 기술력을 바탕으로 국내 및 해외 판매망을 통한 매출로 산업체는 인력을 보강하기 위한 일자리 창출 ■ 최근 한류열풍으로 한국산 제품 소비가 증가하고 있으므로 수출 전략상품으로 활용 ■ 본 연구에서 검증된 기능성 성분을 함유한 원료물질로서 이용성 증대 과학적인 효능 검증 기전 연구를 통해 천연물제품에 대한 이미지 제고 ○ 기대효과 <ol style="list-style-type: none"> 1) 기술적 측면 <ul style="list-style-type: none"> ■ 본 연구의 결과는 국내자생 수국잎의 새로운 기능성 개발에 촉매적인 역할 ■ 체지방 감소 효능으로 국내·외 특허출원에 의한 원천기술력 확보 ■ 식품연구를 바탕으로 천연물로부터 안전성이 확보된 체지방 감소 기능성 소재로 활용하며, 지표물질인 하이드란제놀의 유효성분으로서 의약품 소재 개발 연구로 활용영역을 확대 	구분	논문	특허	보고서 원문	연구 시설 · 장비	기술 요약 정보	소프트 웨어	화합물	생명자원		신품종		생명 정보	생물 자원	정보	실물	예상성과 (N/Y)	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N
구분	논문	특허	보고서 원문									연구 시설 · 장비	기술 요약 정보	소프트 웨어	화합물	생명자원		신품종													
				생명 정보	생물 자원	정보	실물																								
예상성과 (N/Y)	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	N																				

	<p>2) 경제·산업적 측면</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 농가에서 계약재배를 통한 원료 확보로 체지방감소 기능성 소재를 생산하여 부가 가치를 높여 농가 소득증대가 기대됨
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 피부건강(개별인정 신청) 효능 등 다양한 대사성 질환에도 유용한 수국잎열수 추출물로 개발하여 국내자생식물의 체지방 감소 기능성식품 원료시장에 촉매제 역할이 가능함 ■ 제주시 및 하동 대단위 재배지가 확보되어 원활한 원료 수급과 지역 내 자사 생산 공장을 보유하고 있어 품질관리가 용이하여 제품 생산 비용 절감효과로 경제적 가치가 증대됨 ■ 시장규모가 큰 시장인 해외 수출에 의해 소득 증대 효과가 기대됨 ■ 연구에 참여한 기업의 기능성 원료 물질에 대한 산업화로 기업의 가치 향상에 기여 ■ 체지방 감소와 피부 건강 복합기능성의 이너뷰티 소재로서 과학적 근거를 제시하여 소비자에게 제품에 대한 신뢰도 향상 ■ 국내자생 수국을 통해 수국축제 및 복합문화단지 조성으로 해외 관광산업 유치를 통해 국가 및 지역경제에 기여
--	---

연구개발성과의 비공개여부 및 사유

연구개발성과의 등록·기탁 건수	연구개발성과의 등록·기탁 건수			연구 시설·장비	기술 요약 정보	소프트 웨어	표준	생명자원		화합물	신품종	
	논문	특허	보고서 원문					생명 정보	생물 자원		정보	실물
	2	8	1		1							
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)	체지방감소 소재			수국		농촌 활성화		나고야의정서		일자리 창출		
영문핵심어 (5개 이내)	Anti-obesity material			Korea hydrangea		Rural stimulation		Nagoya protocol		Job creation		

〈 목 차 〉

1. 연구개발과제의 개요	p.6
1-1. 연구개발 목표	p.6
1-2. 연구개발 개요	p.6
1-3. 연구개발 대상의 국내외 현황	p.17
1-4. 연구개발의 중요성	p.25
2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행내용	p.28
2-1. 연구개발의 최종목표	p.28
2-2. 연구개발의 세부목표	p.28
2-3. 연차별 개발목표 및 내용	p.29
3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도	p.36
3-1. 연구개발 수행결과	p.36
가. 정성적 연구개발성과	p.36
1) 주관기관: 코스맥스바이오(주)	p.36
2) 협동기관: 경희대학교	p.63
3) 주관위탁기관 : 네오뉴트라(주)	p.75
나. 정량적 연구개발성과	p.92
다. 세부 정량적 연구개발성과	p.93
3-2. 목표 달성 수준	p.96
4. 목표 미달 시 원인분석	p.96
5. 연구개발성과 및 관련 분야에 대한 기여 정도	p.99
6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획	p.100
붙임. 참고 문헌	p.104

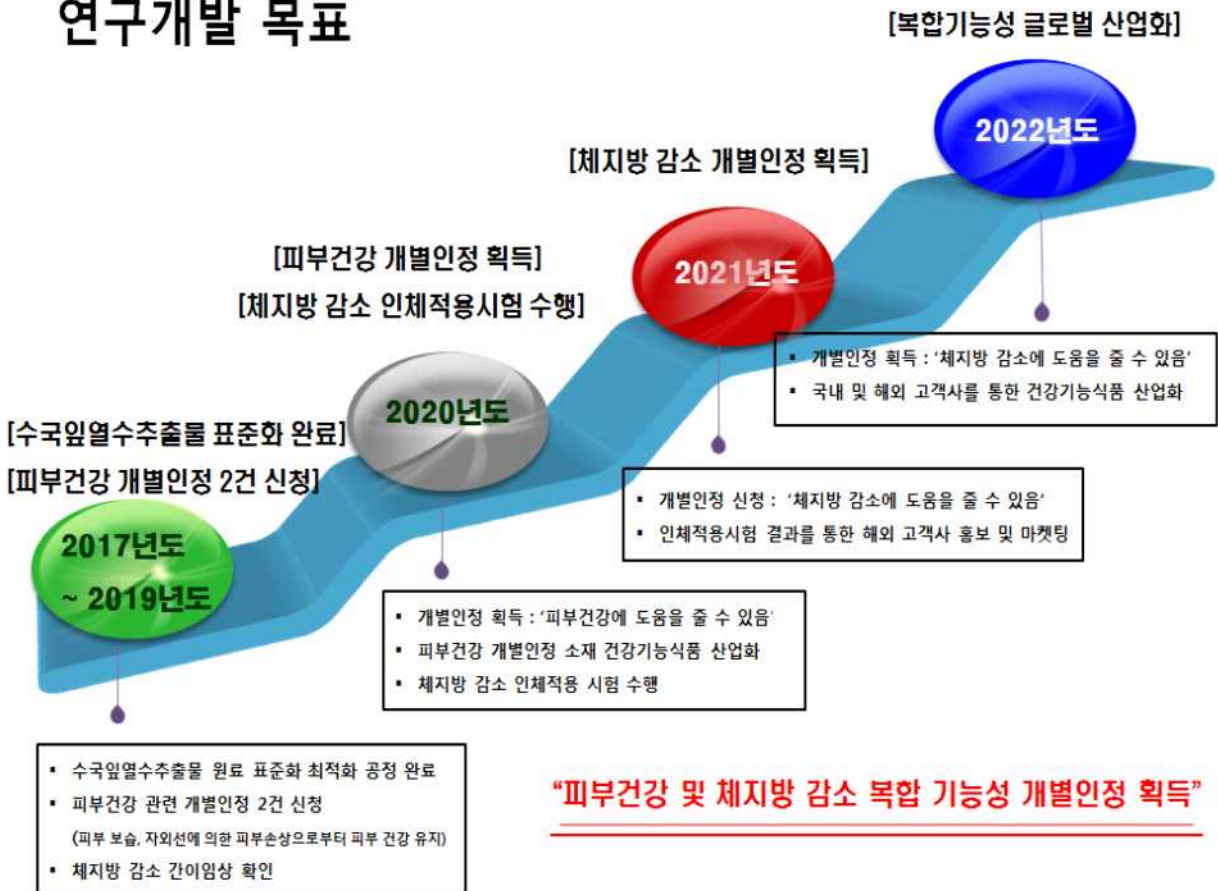
1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목표

국내 자생 수국잎열수추출물의 체지방감소 소재로서 복합 기능성 제품 산업화

- 국내자생 수국 자원의 활용을 통해 농촌의 고부가가치 소재 창출뿐만 아니라 복합문화 관광단지 조성으로 지역경제 활성화
- 피부건강 (1. 피부 보습에 도움을 줄 수 있음, 2. 자외선에 의한 피부 손상으로부터 피부 건강을 유지하는데 도움을 줄 수 있음) 개별인정 효능 확보와 체지방 감소 복합 기능성의 국내자생 소재로서 해외 이너뷰티 시장 산업화
- 인체시험을 통한 과학적인 데이터를 확보하여 체지방감소 소재로서 다양한 건강기능성 제품 개발
- 판매의 다각화를 위해 On/Off 유통망 확보와 코스맥스그룹의 국내·외 관계사를 통해 판로 개척과 해외 수출

연구개발 목표



1-2. 연구개발 개요

체지방 감소 소재로서 국내자생 수국 개발 가능성

- 수국(*Hydrangea serrata*)은 범의귀과로 한국과 일본에 분포되어 있으며 높이가 1 m이다. 꽃은 양성화로 7~8월에 당해 자란 가지 끝에 큰 편평 꽃차례로 달리며 털이 있고 그 둘레에 있는 무성꽃은 지름 2~3 cm이며 꽃받침조각은 꽃잎이 3~5 개이며 백홍벽색이거나 벽색임
- 국내자생 식물인 수국은 주로 차로 음용하며, 수국차는 이슬차 및 감로차라고도 불리고 사찰주변에서 재배

되기도 하며, 불교문화 축제인 팔관회를 마치고 승려들은 감로차를 마시시고 차 찌거기는 목조 불상이 석
지 않도록 천연 방부제로도 사용

- 수국잎은 「식품의 기준 및 규격」(식약처 고시 제2019-65호, '19.7.25.) “식품에 사용할 수 있
는 원료”로서 안전한 천연식물 유래의 소재 개발이 가능
- 현재까지는 응용할 수 있는 차로서 국내 및 일본에서 일부 일반식품으로 판매 유통하거나 또는
화훼의 목적으로만 재배하고 있는 실정으로 수국의 잎을 이용한 체지방 감소 개별인정 기능성 소재로서
고부가가치를 창출할 수 있는 소재 개발과 이를 활용한 건강기능식품 제품 개발이 필요함

식품원료목록 식품공전(제2019-89호) “식품에 사용할 수 있는 원료의 목록” A가107400

원재료명	수국	
이명	Korean hydrangea	
학명	<i>Hydrangea serrata</i> Seringe, <i>Hydrangea macrophylla</i> Seringe f. <i>otaksa</i> Wilson, <i>Hydrangea serrata</i> var. ...	
생약명		
원재료 분류	식물	
식품원료 사용가능 여부	가능	있
	제한적	-
	사용조건	-

“수국” (*Hydrangea serrata* Seringe) 든 주기도 마실 수 없는 ‘본재인 차’ 논란

이명 : Korean hydrangea

자주 사용되는 수국은 식가오리가 탄생할 때 약실에서 단배가 내렸고, 그것을 받고
자란 나무가 바로 감자수국, 감초수국이고 후에 고려시대부터 4월 초파일이면 불상
의 공양이 헌식을 억제하고자 천연 방부제의 있는 수국잎을 끓여 분취성분을 깨끗
이 씻고 감로차를 분향하고 스님들이 음용:

* 속명 ‘Hydrangea’는 그리스어로 ‘물’이라는 뜻의 ‘Hydro’와 ‘그릇’이라는 뜻의
‘angios’이 합쳐진 말로서 ‘물그릇’의 의미.

* 종소명의 ‘serrata’는 톱니가 있다는 뜻의 ‘serratus’에서 유래.

* 제주도에서는 푸른색의 꽃을 두고 도예비율과 비슷하여 ‘도예비꽃’도 불리고함

나고야의정서 대비 국내자생 수국 개발의 필요성

- 2010년 채택된 ‘유전자원에 대한 접근 및 이익의 이용으로 발생하는 이익의 공정하고 공평한 공유 (Access and Benefit-Sharing, ABS)에 나고야 의정서’가 2014년 발효되었고 2016년 10월 기준 총 86개국이 비
준하였음
- 나고야 의정서는 의약품, 화장품 등의 전반적인 바이오산업 분야에서 파급효과가 클 것으로 예상되며, 특
히 국내 바이오 기업들은 해외 유전자원에 크게 의존하고 있어서 나고야 의정서는 부담이 되고 있는 실정
- OECD는 2030년 경 ‘바이오경제시대’가 도래할 것으로 예측하고 있으며, 생물자원은 바이오산업의 핵심
소재로서 무한한 환경적, 경제적 가치를 지니고 있는 중요한 국가 자산임
- 국내에서 자생하고 있는 수국의 잎을 활용한 체지방 기능성 소재를 개발함에 따라 국내 재배 농가와 대단
위 계약 재배지 확보로 원료 수급과 품질관리 비용절감 뿐만 아니라 해외 원료 사용에 따르는 로얄티 지불
이 없음으로서 경제적 가치는 증대



그림. 1. 수국 (*Hydrangea serrata* Ser.)의 우리나라 자생지 (출처 : 2019 Catalogue of Life)

비만의 문제점과 건강기능식품 현황

가. 비만의 정의와 문제점

○ 비만이란

비만은 세계 각국에서 빠르게 증가하지만 의학적으로 효과적인 치료법이 없는 매우 심각한 질환으로 세계 보건기구 (WHO)는 체지방 지수 (BMI : Body Mass Index) 30 이상을 비만으로 규정

○ 비만의 원인

유전적 원인 또는 생활습관상의 원인에 의한 체내 지방의 과잉축적 상태를 말하며, 성인병, 만 성퇴행성 질환 등의 질병을 유발하여 선진국의 경우 총 국민의료비의 2 ~ 7%가 과체중 및 비만에 의해 발생

○ 비만으로 인한 문제점

- 비만으로부터 야기될 수 있는 사회적 장애와 과다한 지방 축적으로 생기는 고지혈증, 고혈압, 동맥경화, 당뇨병, 지방간 등 2차적인 합병증이 문제
- 2013년 WHO에서 비만을 21세기의 새로운 전염병으로 명시함을 비롯하여 전 세계가 비만과의 전쟁을 선포하였음에도 불구하고 세계의 비만 인구는 급속도로 증가
- 비만방지를 위해 개개인의 행동변화를 유도하는 것은 복잡한 산업 정보화 속에서 바쁜 생활을 영위하는 개개인에게 완벽한 대안이 될 수 없다는 점에서 항비만 및 비만치료의 영역에 새로운 문제가 대두

< 국내 성인 남녀 비만 유병률 단위 [%] >



그림. 2. 한국 성인 남녀 비만 유병률 (출처 : 2018 국민건강통계; 보건복지부, 질병관리본부(2018))

나. 비만 개선을 위한 건강기능식품 현황

- 국내 체지방 감소 건강기능식품의 개별인정형으로 시서스추출물, 보이차추출물, 와일드망고종자추출물, 핑거루트추출분말, 미역등 복합추출물 등과 고시형으로 가르시니아 캄보지아 추출물, 녹차추출물, 공액리놀레산 등 다수의 천연물 또는 이의 정제물이 개발되어 판매되고 있으나, 언급한 모든 소재들은 국내식물에서 유래한 원료가 아닌 대다수 해외 원료에 의존하고 있음
- 따라서 지금까지 해외원료에 의존한 체지방감소 기능성 소재를 나고야의정서 대비하여 국내에서 자생하고 있는 수국잎을 이용하고 또한, 식품으로 예로부터 사용하고 있어서 부작용이 최소화되고 항비만 효능이 우수한 제품을 개발하는 것이 중요함

연구기관들의 체지방 감소 연구 및 산업화 성과

가. 주관연구기관의 수국잎열수추출물에 대한 연구 성과 및 산업화 경험

- 농림수산식품기술기획평가원 지원 고부가가치식품기술개발사업을 통해 ‘국내 자생식물을 이용한 이너뷰티 기능성 소재 및 제품 개발’을 통해 수국잎열수추출물에 대한 피부건강의 ‘피부보습에 도움을 줄 수 있음’(접수번호 : 20190612315), ‘자외선에 의한 피부 손상으로부터 피부건강을 유지하는데 도움을 줄 수 있음’(접수번호 : 2019061276)을 2건의 허가 신청
- 수국잎열수추출물과 지표물질(하이드란제놀)에 대한 국내·외 특허출원 총 11건 및 등록 3건과 해외 논문 게재 3건, 해외논문 투고 1건의 다수 성과 도출

표 1. 수국잎열수추출물과 단일물질에 대한 국내 특허 출원 및 등록

출원인	출원일	출원번호	등록일	등록번호	발명의명칭	현재상태	비고
코스맥스바이오 주식회사	2016-05-23	10-2016-0062854	2019-01-31	10-1936294-0000	매기수염 또는 산수국의 추출물을 유효성분으로 함유하는 주름개선 또는 피부미백용 조성물	등록	제주도 식물
	2017-11-02	10-2017-0145193	2018-09-20	10-1902911-00-00	산수국 추출물을 함유하는 자외선에 의한 인간 피부세포 손상 개선을 조성물	등록	수국 피부 관련
	2018-09-19	PCT/KR2018/011030				심사 중	국제조사 결과 신규성, 진보성, 산업성
	2017-12-19	10-2017-0175385	2019-01-31	10-1946526-0000	하이드란제놀을 유효성분으로 하는 자외선에 의한 피부 손상 예방 또는 개선을 위한 조성물	등록	수국 및 지표물질 피부 관련
	2018-04-27	PCT/KR2018/004922				심사 중	국제조사 결과 신규성, 진보성, 산업성
	2019-02-11	10-2019-0015639			하이드란제놀 (Hydrangenol)을 유효성분으로 하는 지방 형성 억제 및 체지방 감소용 조성물	출원 우선심사 중	하이드란제놀 비만 관련
	2019-09-27	PCT/KR2019/012568				심사 중	-
	2018-07-11	10-2018-0060798			하이드란제놀 (Hydrangenol) 또는 수국속 (Hydrangea) 추출물을 유효성분으로 하는 근육 질환 예방과 근 기능 개선, 운동수행 능력 향상 조성물	심사 중	하이드란제놀, 수국속 근력 관련
	2018-11-27	PCT/KR2018/014704				심사 중	-
	2019-10-22	10-2019-0131394			필로둘신(Phylloclucin)을 유효성분으로 하는 피부 또는 모발의 멜라닌 색소 조절용 조성물	심사 중	필로둘신
2019-10-22	10-2019-0131395			하이드란제놀 또는 필로둘신을 유효성분으로 하는 피부장벽 강화 및 아토피 피부염 개선을 조성물	심사 중	하이드란제놀, 필로둘신 수국속	

표 2. 수국잎열수추출물과 지표물질(하이드란제놀)에 대한 해외 논문 게재

IF	해외 논문 게재	제목	비고
1.694	Biological and Pharmaceutical Bulletin Vol. 42, No. 3 424-431(2019)	Chemical constituents from leaves of <i>Hydrangea serrata</i> and their anti-photoaging effects on UVB-irradiated human fibroblasts	수국에서의 단일물질 분리정제 피부 활성 (세포실험)
4.196	Nutrients 11(3), 533(2019)	Hot water extracts from <i>Hydrangea serrata</i> (Thunb.) Ser. leaves attenuates UVB-induced photoaging through inhibiting MAPK/AP-1 activation in Hs68 fibroblasts and HR-1 hairless mice.	수국잎열수추출물 피부 활성 (동물실험)
4.196	Nutrients 11(10), 2354(2019)	Hydrangenol isolated from the leaves <i>Hydrangea serrata</i> attenuates wrinkle formation and repairs skin moisture in UVB-irradiated hairless mice.	하이드란제놀 피부 활성 (동물실험)

○ 수국잎열수추출물에 대한 지표물질 및 원료표준화 완료

■ 원재료 수국 유전자원 분석

수국속의 식물인 수국(*Hydrangea macrophylla* (Thunb.) Ser.) 및 수국(*Hydrangea macrophylla* (Thunb.) Ser. subsp. *serrata* (Thunb.) Makino, 「식품의 기준 및 규격」(식약처 고시 제2019-65호, '19.7.25.) “식품에 사용할 수 있는 원료” 중 수국 *Hydrangea serrata* Seringe)에 관한 형태적 및 유전적 특징을 분석함. 수국(*H. macrophylla*) 및 수국(*H. serrata*)의 각각 3지점 총 6지점 10개체 총 60개체를 측정하고, 형태학적 분석결과와 엽저, 엽연 및 잎의 털의 유무에서 상이한 차이가 나타나 수국(*H. macrophylla*) 및 수국(*H. serrata*) 두 종간에 차이가 뚜렷하게 나타남. 또한, 유전학적 특징을 파악해 보고자 6지점에서 채집한 분석시료를 DNA 염기서열을 비교 분석한 결과, 수국(*H. macrophylla*) 및 수국(*H. serrata*)은 유전적으로 상이한 것으로 나타남.

■ 유해물질에 대한 규격 및 시험방법에 관한 자료

수국잎열수추출물을 국가공인시험기관인 한국식품연구원에 의뢰하여 다음과 같이 중금속(납, 총비소, 카드뮴 및 총수은) 및 잔류농약 58 종(자가규격)을 유해물질 규격으로 설정하였음. 또한, 제조 시 오염될 수 있는 대장균군도 유해물질 규격으로 설정함.

표 3. 유해물질에 대한 규격 및 실측자료

제안 기준 및 규격	시험항목	제안 기준 및 규격	실측치 (시험성적서)		
규격항목	성상	이미, 이취가 없는 고유의 향미가 있는 연한 황갈색의 분말	이미, 이취가 없는 고유의 향미가 있는 연한 황갈색의 분말		
	기능(또는 지표)성분(mg/g)	6.1~9.3	8.03	7.50	7.51

	중금속 (mg/kg)	납	1.0 이하	0.0645	0.0781	0.0808
		총비소	1.0 이하	0.1896	0.1867	0.2894
		카드뮴	0.3 이하	0.0084	0.0081	0.0094
		총수은	0.5 이하	0.0129	0.0087	0.0050
	미생물	대장균군	음성	음성	음성	음성
규격 미설정 항목	잔류농약	58 종	불검출			

■ 지표성분 자사 시험방법

① 실험용액 제조

- 표준용액 제조

유효지표물질인 Hydrangenol 표준품 (순도 98% 이상 또는 이와 동등한 것) 5mg을 정밀하게 달아 이를 50 ml 용량 플라스크에 넣고 Methanol 20 ml로 녹여 이를 표준 원액으로 사용 (0.25 mg/ml). 상기 표준원액을 각 단계별(0.0078125, 0.015625, 0.03125, 0.0625, 0.125 및 0.25mg/ml)로 희석후 여과하여 검량선 작성용 표준용액으로 함.

- 시료용액 제조

수국잎 열수추출물 약 100-1,000mg(유효지표물질(Hydrangenol 로서 약 0.768-7.68 mg)을 100 ml 용량 플라스크에 넣고 Methanol 10-100ml로 녹인 후 0.45um 필터로 여과하여 시험용액으로 사용 (10mg/ml).

② HPLC분석 조건

사용한 HPLC 장치는 Waters e2695 , Waters 2489 UV/Vis Detector(미국) 이었으며, 컬럼은 HPLC column (Luna C18 (5 μm, 250 × 4.6 mm, Phenomenex) 을 사용하였음. 전개온도는 30°C 였으며, 유속을 1.0ml/min으로 하여 Hydrangenol은 Table 1,2 의 조건으로 분석하였으며 사용된 모든 시약은 HPLC등급을 이용함. Waters 2489 UV/Vis Detector를 이용하여 228nm에서 검출함.

표 4. HPLC 분석 조건

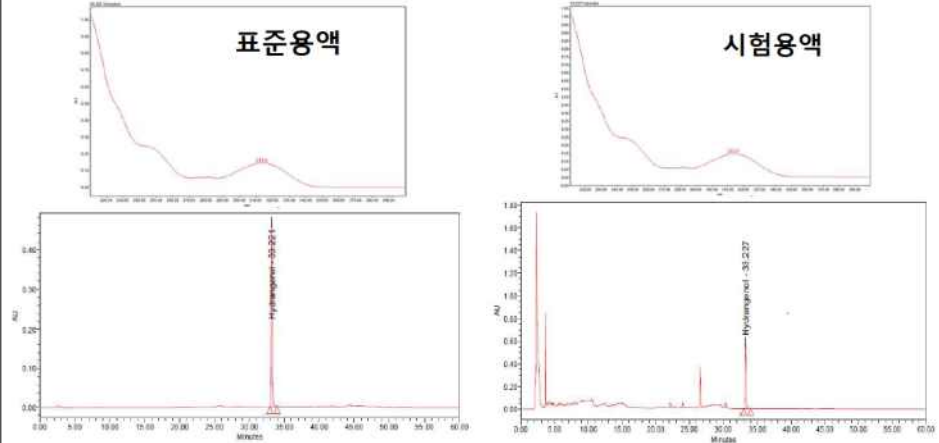
Hydrangenol analysis condition					
Mobile phase	0 min	15min	30min	40min	50min
Solvent A (ACN)	20	25	50	100	20
Solvent B (D.W)	80	75	50	0	80
Flow rate	1ml/min				
UV wavelength	228nm				
Injection volumn	20mL				
Retention time	33.2 min				
HPLC Condition					
HPLC system	Waters 2489 UV/Vis Detector , Waters e2695				
Column	Luna C18 (5 μm, 250 × 4.6 mm, Phenomenex)				
Column temperature	30°C				
Solvent system	Gradient system (linear gradient system)				
Mobile phase	A : Acetonitrile B : Distilled water				

■ 유효지표물질 Hydrangenol 밸리데이션 자료

수국잎열수추출물의 지표성분 Hydrangenol의 시험방법은 자사 시험법으로 시험방법에 대한 밸리데이

선(타당성) 자료를 아래와 같이 정리함. 밸리데이션 항목 중 특이성(Specificity), 직선성(Linearity), 정확도(Accuracy), 정밀도(Precision) 및 범위(Range)에 대한 검토 결과는 아래 표 5 와 같으며, 건강기능 식품 기능성 원료 및 기준·규격 인정에 관한 규정(제2019-69호), “[별표 1]에 따른 시험방법 타당성(밸리데이션) 검토 항목의 정의 및 적용”에 적합하였음.

표 5. Hydrangenol 시험방법에 대한 타당성 결과

항목	평가방법	타당성 결과
특이성 (Specificity)	<ul style="list-style-type: none"> HPLC 분석 시 머무름 시간 (Retention time)으로 검토 크로마토그램 상에서 peak의 간섭현상 유무로 확인 Hydrangenol 표준용액과 시험용액의 UV 스펙트럼 비교 	<ul style="list-style-type: none"> 검출시간 : 약 33 분대에 peak 검출 Peak 간섭현상 발생 안함 UV 스펙트럼이 동등함을 확인함
		
직선성 (Linearity)	<ul style="list-style-type: none"> 표준용액 6 개 농도(7.8125, 15.625, 31.25, 62.5, 125 및 250 µg/mL)로 2 반복 직선성 확인, $R^2 > 0.99$ 	<ul style="list-style-type: none"> 표준용액 7.8125~250 µg/mL $R^2 = 0.999$
정확도 (Accuracy)	<ul style="list-style-type: none"> 시험용액에 3 가지 농도 표준용액을 더하여 회수율 검토 회수율 범위 90.0~110.0 % 이내 	<ul style="list-style-type: none"> 평균 회수율(%) : 98.60 평균 %RSD : 0.798
정밀도 (Precision)	<ul style="list-style-type: none"> 수국잎열수추출물 시료에 대해 3 농도 5 반복 실험 정밀도(반복성) 확인 수국잎열수추출물 시료에 대해 Day 1 및 Day 2 실험 일자, 5 반복 실험 정밀도(재현성) 확인 상대표준편차가 5% 이하 이어야 함 	<p>반복성</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 0.762 mg/mL SD : 0.005 mg/mL %RSD : 0.616 % <p>재현성</p> <ul style="list-style-type: none"> 평균 : 0.762 mg/mL SD : 0.006 mg/mL %RSD : 0.833 %
범위 (Range)	<ul style="list-style-type: none"> 직선성, 정확도 및 정밀도 검토 	<ul style="list-style-type: none"> 7.8125 ~ 25 µg/mL

○ 간이임상을 통해 수국잎열수추출물의 체중 및 BMI (Body Mass Index) 감소 확인

BMI 25~34.9 kg/m²인 피험자 24명을 대조군 9명, 수국잎열수추출물(WHS) 600 mg 시험군 15명으로 분류 후 총 12주간 위약 혹은 WHS 600 mg 정제를 1일 1회 섭취하게 하였음. 12주 후 시험군의 체중은 70.16±8.35 kg 에서 69.56±8.24 kg으로 감소하였으며, **체중변화량을** 확인하였을 때 대조군에 비해 **유의하게 감소한 것을 확인하였음**(대조군 vs. 시험군: 0.54 ± 0.99 kg vs. -0.60 ± 1.51 kg). BMI 역시 12주 수국잎열수추출물 섭취 후 0.23 ± 0.61 kg/m² 감소하였으며, 대조군과 비교하여 **유의적으로 감소함을 확인함**. 시험기간동안 GOP, GPT, BUN 변화는 확인할 수 없었던 점으로 보아 수국잎열수추출물은 장기간 복용에도 안전한 것으로 확인 됨

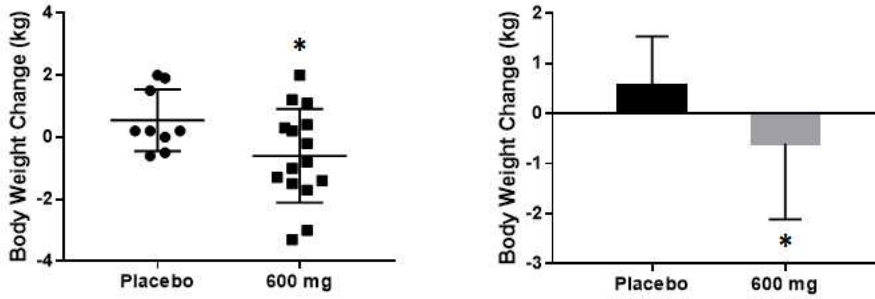


그림. 3. 수국잎열수추출물의 체중 및 BMI 감소효과

○ 전임상 및 인체적용시험을 통해 수국잎열수추출물의 피부건강 기능성 확인 및 개별인정 신청완료

■ 수국잎열수추출물 및 유효지표물질인 하이드란제놀의 전임상 시험을 통해 피부건강 기능성에 대한 논문 게재 완료

① Chemical Constituents from Leaves of *Hydrangea serrata* and Their Anti-photoaging Effects on UVB-Irradiated Human Fibroblasts. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(3):424-431.

② *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Extract Attenuate UVB-Induced Photoaging through MAPK/AP-1 Inactivation in Human Skin Fibroblasts and Hairless Mice. *Nutrients.* 2019;11(3):533.

③ Hydrangenol Isolated from the Leaves of *Hydrangea serrata* Attenuates Wrinkle Formation and Repairs Skin Moisture in UVB-Irradiated Hairless Mice. *Nutrients.* 2019;11(10):2354.

■ 만 35~60 세의 건조하고 주름진 피부를 가진 성인 남녀를 대상으로 수국잎열수추출물(시험군 I, 시험군 II, 대조군)을 12 주간 섭취하도록 하고 피부 주름, 피부 수분량, 경피수분손실량, 피부 탄력, 피부 결 및 피부주름 거칠기를 측정하였음. 그 결과 시험군 I(300mg), 시험군 II(600mg) 모두 대조군에 비해 피부주름개선효과 및 보습효과가 우수하였음. 또한 특이한 이상반응은 발견되지 않아 수국잎열수추출물은 안전하고, 건조피부와 주름개선에 효과적인 식품으로 사료됨.

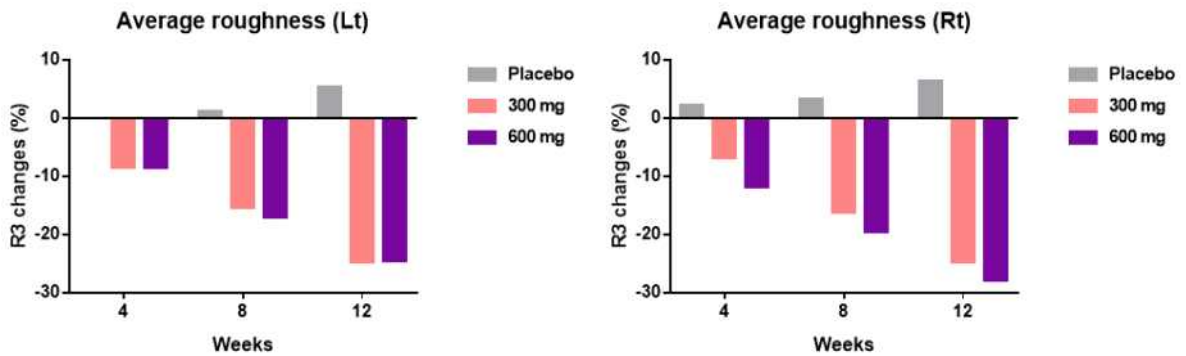


그림. 4. 피부 주름 평가(Visiometer SV700)

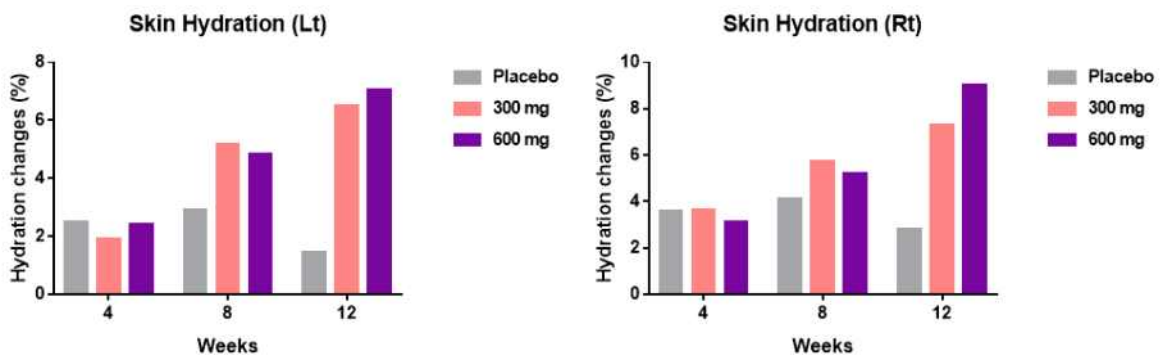


그림. 5. 피부 수분량 평가(Corneometer CM825)

- 위의 결과를 토대로 **피부건강** (1. 피부 보습에 도움을 줄 수 있음, 2. 자외선에 의한 피부 손상으로부터 피부 건강을 유지하는데 도움을 줄 수 있음) **개별인정 신청을 완료함.**

표 6. 주관연구기관 책임자의 산업화 실적

연구 소재	연구 내용	제품화
핑거루트 (<i>Boesenbergia pandurata</i> Roxb.)	<ul style="list-style-type: none"> - 식품 및 첨가물용으로 사용 가능한 대량 추출 공정 개발 (활성물질 판두라틴 A 함량 증대) - 식품 및 생활용품 등의 다양한 제품에 이용할 수 있는 추출물의 탈향 및 탈색 공정 개발 - 불용성 추출물을 가용화 및 수용화 제품으로 개발 (수용화 : 다이어트 음료 룩에 사용) - 개별인정 획득 : 체지방 감소 1건, 피부건강 2건 	<ul style="list-style-type: none"> 룩 (한국야쿠르트) 판도라다이어트 (홈쇼핑) 구취예방캔디 (일본 CICY)
자바투메릭 (<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb.)	<ul style="list-style-type: none"> - 식품 및 첨가물용으로 사용 가능한 대량 추출 공정 개발 (활성물질 잔소리졸 함량 증대) - 추출 공정 중 탈색과 탈향 개발 및 생산 비용 절감할 수 있는 공정 개발 - 불용성 오일 성분을 수용화 분말 제형으로 개발 (활성물질의 성분은 유지) 	<ul style="list-style-type: none"> 메타케어 (풀무원) 한초량 (유한킴벌리) 리버에센셜 (유니시티)
대두 부산물	<ul style="list-style-type: none"> - 비지 및 콩나물 부산물에서 분자량 <10,000 펩타이드 대량 분리 정제 기술 개발 (수용성 물질) - 생활용품 제품에 사용 가능한 제형으로 개발 (공에서 유래되는 미생물을 제어하며 활성은 유지) 	<ul style="list-style-type: none"> 려 샴프 (아모레퍼시픽)
연꽃 추출물	<ul style="list-style-type: none"> - 연꽃의 열수 추출과 탈향 및 탈색 공정 개발과 미생물 제어 공정 개발 - 화장품 제품에 사용 가능한 제형으로 개발 	<ul style="list-style-type: none"> 설화수 (아모레퍼시픽)
한방 추출물	<ul style="list-style-type: none"> - 대한민국약전에 수록된 한방 5 종류 혼합물의 추출 공정 개발 - 각 한방원료의 활성 성분 확인 시험 및 분석 - 생활용품에 사용 가능한 제형 개발과 생산 	<ul style="list-style-type: none"> 한초량 한방생리대 (유한킴벌리)
마퀴베리 농축분말	<ul style="list-style-type: none"> - 칠레의 파타고니아 화산토양에서 자생 베리류 - 항산화물질인 델피니딘의 활성을 유지할 수 있는 분말 제형 개발 	<ul style="list-style-type: none"> 그린체 스마트안 (풀무원)
제주도 진득찰	<ul style="list-style-type: none"> - 피부 보습 및 체지방 감소 활성 소재인 진득찰 (제주산)을 이용한 티 개발 	<ul style="list-style-type: none"> 제주산 진득찰 맑은 차 (유니시티)
수국잎열수추출물 (<i>Hydrangea serrata</i> Seringe)	<ul style="list-style-type: none"> - 국내에서 자생하는 수국잎을 이용하여 체지방 및 피부건강 개별인정 허가 (3건) 후 글로벌 산업화 추진 	<ul style="list-style-type: none"> 수국 스킨핏다이어트 (핀인터네셔널) 수국 리세린지 다이어트 (헬스발란스)

나. 협동연구기관 (경희대학교 약학과)의 수국잎열수추출물에 대한 체지방 감소 연구 성과

- 농림축산식품부 식품기능성평가지원사업을 통해 ‘국내 자생 수국을 이용한 체지방 감소 건강기능식품 소재 개발’을 통해 수국잎열수추출물에 대한 체지방 감소 동물실험에서 효능 확인
 - 8주령의 C57BL/6 mice를 환경적응 시킨 후, 12주간 30% 고지방을 함유한 식이를 섭취하게 하고 (HFD군), 체중감소 효과가 기대되는 수국잎열수추출물(WHS)의 투여용량을 5, 150, 300 mg/kg로 설

정하여 경구 투여하고, 이때 orlistat(10 mg/kg, p.o.)을 양성 대조군으로 설정함

- 12주간의 30% 고지방식을 공급한 HFD 유도군의 실험동물 체중이 꾸준히 증가하는 것으로 나타난 반면, WHS 투여군 및 orlistat 투여군에서 고지방식으로 인한 실험동물 체중 증가를 감소시켰음. 또한, WHS 고농도 투여군(300 mg/kg, p.o.)의 체중감소 효과는 양성 대조군인 orlistat 군과 유사한 정도로 나타냄

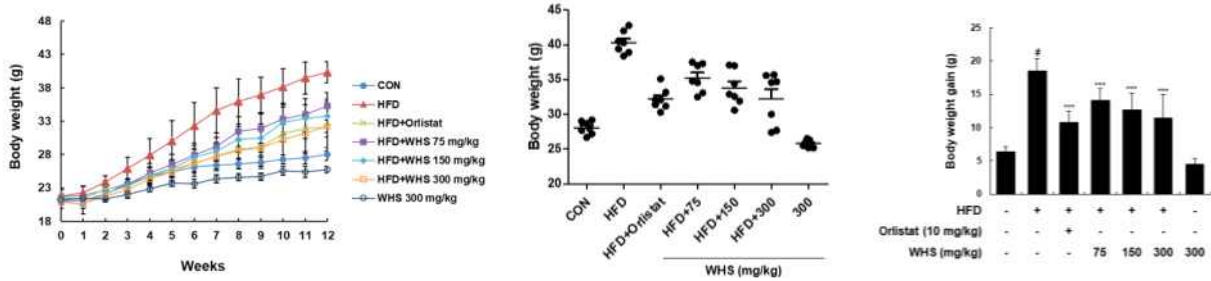


그림. 6. 고지방식으로 유도된 비만 동물모델의 수국잎열수추출물에 의한 체중 감소효과

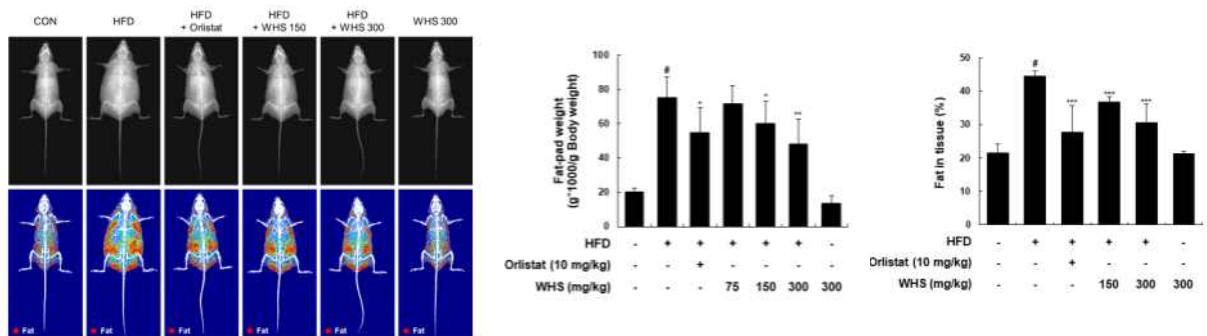
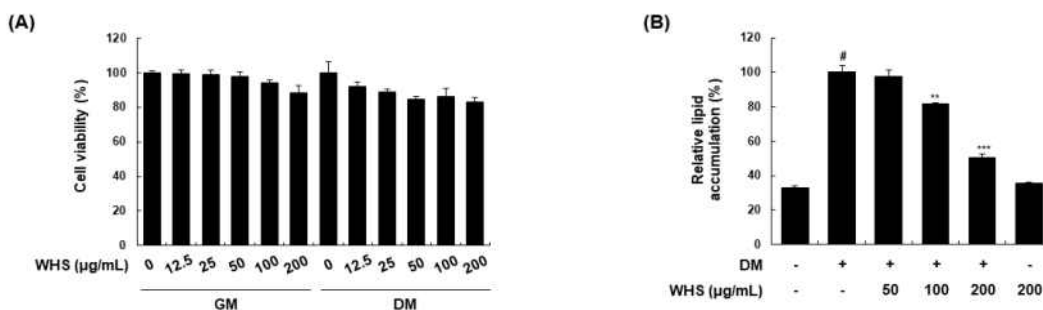


그림. 7. 고지방식으로 유도된 비만 동물모델의 수국잎열수추출물에 의한 체지방 감소효과

- Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)를 이용한 체성분 분석을 통해 고지방식으로 유도되는 체지방 증가에 대한 WHS의 효과를 확인한 결과, HFD 유도군에서 실험동물의 조직 내 지방비율이 높게 나타난 반면, WHS 및 orlistat 투여군에서 감소하였음
- 동물실험 종료 후, 실험동물 해부를 통해 내장지방 및 부고환 지방을 적출 하여 무게를 측정된 결과, HFD 유도군에서 유의적으로 증가하였던 실험동물의 체지방 무게가 WHS 투여군에서 농도 의존적으로 감소하였음
- 실험동물의 지방조직을 H&E staining 한 결과, 정상군에 비해 HFD 유도군에서 adipocyte의 diameter가 증가한 반면 WHS 투여에 의해 감소하는 것으로 나타나, WHS가 지방분화에 작용하여 지방구 크기형성 영향을 미치는 것으로 확인됨
- 실험동물의 지방조직을 단백질 추출하여 지방 분화 관련 전사인자(PPAR γ , C/EBP α , SREBP-1)의 단백질 발현 변화를 Western blot을 통해 확인함. HFD 유도군에서 지방 분화 관련 전사인자인 PPAR γ 와 C/EBP α 의 단백질 발현이 증가된 반면, WHS 투여군에서 이의 회복경향이 확인되었음. 또한 지방산과 콜레스테롤 생합성경로 조절효소를 활성화하는 SREBP-1의 단백질 발현이 HFD 유도군에서 증가한 반면, WHS 투여군에서 감소하는 결과를 나타내어 WHS 투여는 PPAR γ , C/EBP α 및 mature SREBP-1 전사인자의 조절을 통해 adipogenic protein의 발현에 영향을 미치는 것으로 예상됨



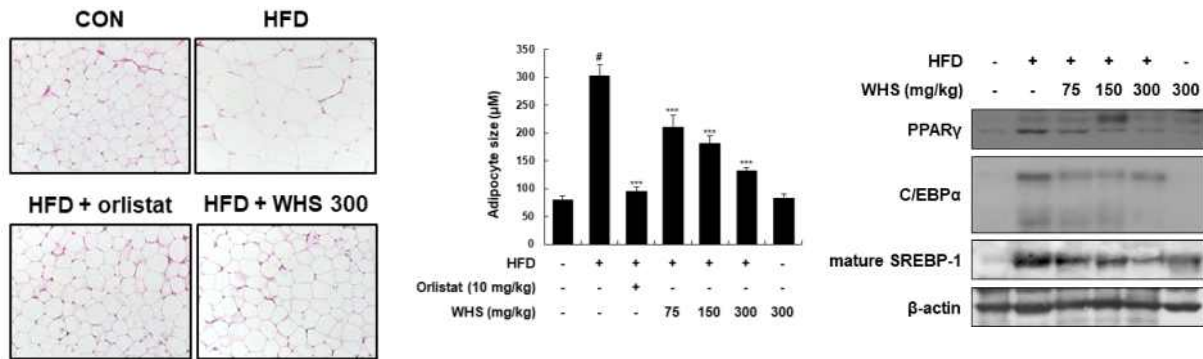


그림. 8. 지방조직 내 수국잎열수추출물에 의한 체지방감소 기전분석

(C)

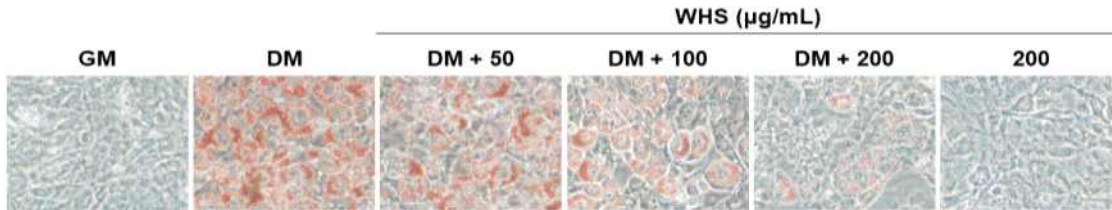


그림. 9. 지방세포 분화에 대한 수국잎열수추출물의 효과

- 3T3-L1 세포를 MDI (3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX), dexamethasone, insulin)를 함유한 differentiation media로 분화를 유도하고, 동시에 WHS(50, 100, 200 µg/mL)를 처리하였을 때, WHS의 지방 분화 억제 효과를 확인한 결과, 실험 농도에서 WHS에 의한 세포독성은 관찰되지 않았고, MDI로 유도된 지방 분화가 WHS 처리군에서 농도 의존적으로 감소하는 경향이 확인됨

다. 위탁연구기관 (CRO 네오뉴트라)의 체지방 감소 인체적용 연구 성과

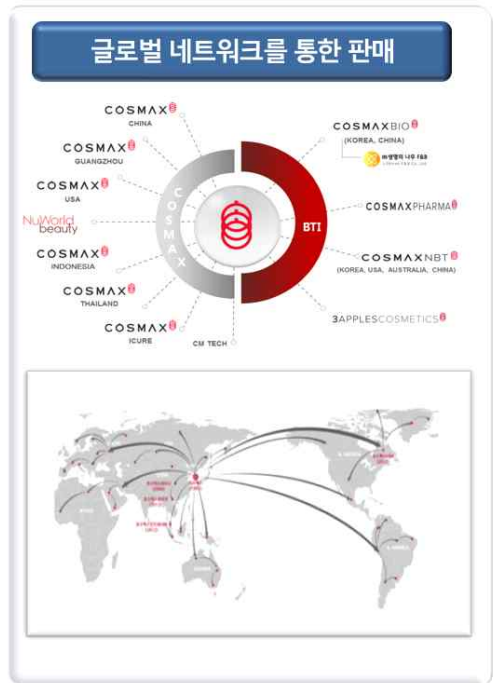
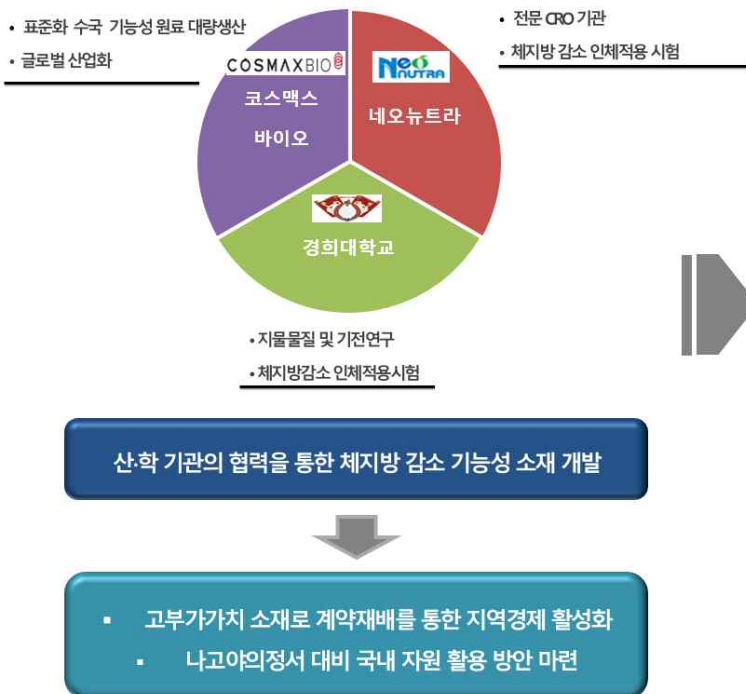
- 건강기능식품 기능성원료의 인체적용시험 및 인허가 전문 CRO 네오뉴트라(주)는 280여 건의 임상(인체적용)시험과 70여건의 기능성원료 인허가 실적 등 국내 최다규모의 기능성원료 인체적용CRO 및 인허가 경험을 보유하고 있음.
- 특히, 체지방 감소 인체적용시험 30여 건 및 다수의 체지방 감소 관련 기능성원료 인허가 인정 경험을 바탕으로 신청과제 소재의 유효성과 안전성을 입증하기 위한 최적의 인프라를 갖추고 있음.

라. 차별화된 항비만 수국잎열수추출물 개발 및 실용화 필요성

- 본 과제의 주관연구기관인 코스맥스바이오의 기능성 제품의 글로벌 산업화 경험 및 비만 관련하여 다수의 연구 이력을 보유한 경희대 협동연구기관과 하동군의 역량을 활용하고 유기적인 협력을 추진함으로써, 다음과 같이 안전성, 안정성, 유효성과 작용기전이 규명된 항비만 효능 수국잎열수추출물을 개발하고 산업적 경쟁력을 갖추므로써 국민보건향상과 항비만 기능성제품 시장에서 선도적인 역할을 수행하고자 함

나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을 이용한 체지방 감소 인체적용시험	연구목표 수국의 체지방 감소 산업화	1차년도 체지방 감소 심화 기전 연구 및 인체적용 시험	2차년도 과학적 데이터를 기반한 국내외 마케팅을 통한 판매	수국잎열수추출물을 이용한 체지방 감소 복합 기능성의 해외 시장 산업화
	연구내용	1차년도 세부내용	2차년도 세부내용	
	효능시험연구	<ul style="list-style-type: none"> 세포 및 동물모델에서 지표 물질인 하이드란제놀의 체지방 감소 기전 효능 검증 	<ul style="list-style-type: none"> 효능 검증을 기반으로 해외 논문 투고 및 게재 	
	인체적용 시험연구	<ul style="list-style-type: none"> 수국잎열수추출물에 대한 BMI (25.0~29.9 kg/m²) 대상으로 IRB 신청 및 승인 	<ul style="list-style-type: none"> 수국잎열수추출물에 대한 인체적용시험 완료 개별인정 추가 기능성 허가 	
안정적 원료 대량재배	<ul style="list-style-type: none"> 하동군의 협력을 통한 수국 모종 대량 확보 	<ul style="list-style-type: none"> 하동군과 협력을 통해 계약 재배로 안정적 원료 확보 		
국내외 홍보 및 마케팅	<ul style="list-style-type: none"> 다양한 제품 개발 및 국내 전시와 고객사를 통한 홍보 마케팅 	<ul style="list-style-type: none"> 해외 전시회 및 고객사를 통한 홍보 및 제품판매 		

그림. 10. 연구추진 개요



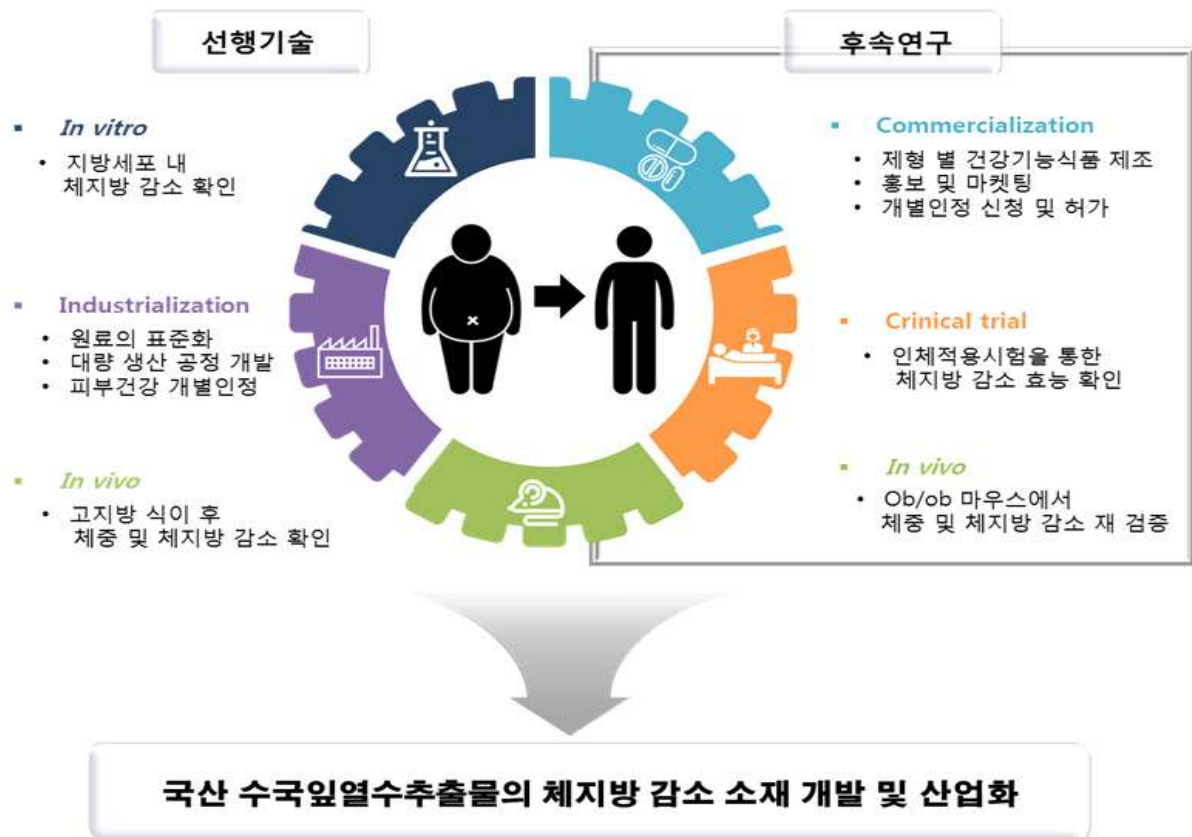


그림. 11. 연구기관 협력 체계

1-3. 연구개발 대상의 국내외 현황

가. 국내 현황

○ 기술 현황

1) 항비만 효과의 국내 건강기능식품

- 국내의 비만 및 체지방 개선 분야의 연구 활동은 2000년 이후 빠르게 증가하고 있으며, 항비만 효과는 높고 부작용이 적은 새로운 작용기전을 가진 식품 물질의 개발이 절실히 요구됨
- 식품성분이 인체에 미치는 효능과 기능이 과학적으로 규명되고 있으며, 체지방 감소 건강기능식품시장은 기능성 식품 중 가장 큰 시장 형성

2) 체지방감소 기능성 원료 인정 현황

- 체지방량은 식이로부터 섭취된 지방의 흡수를 억제하거나, 축적된 체지방 산화를 촉진시키거나, 지방합성의 억제, 식욕조절 등을 통해 조절된 수 있으며, 이를 통해 '체지방 감소' 기능성을 설명
- 체지방감소 기능성원료 인정 현황 (2019. 8. 기준, 식품의약품안전처)을 보면, 총 30건수 중 고시된 원료로 전환된 원료로는 5건을 제외하고 25건이 개별인정 원료

<개별인정형 기능성별 원료 인정 건수>

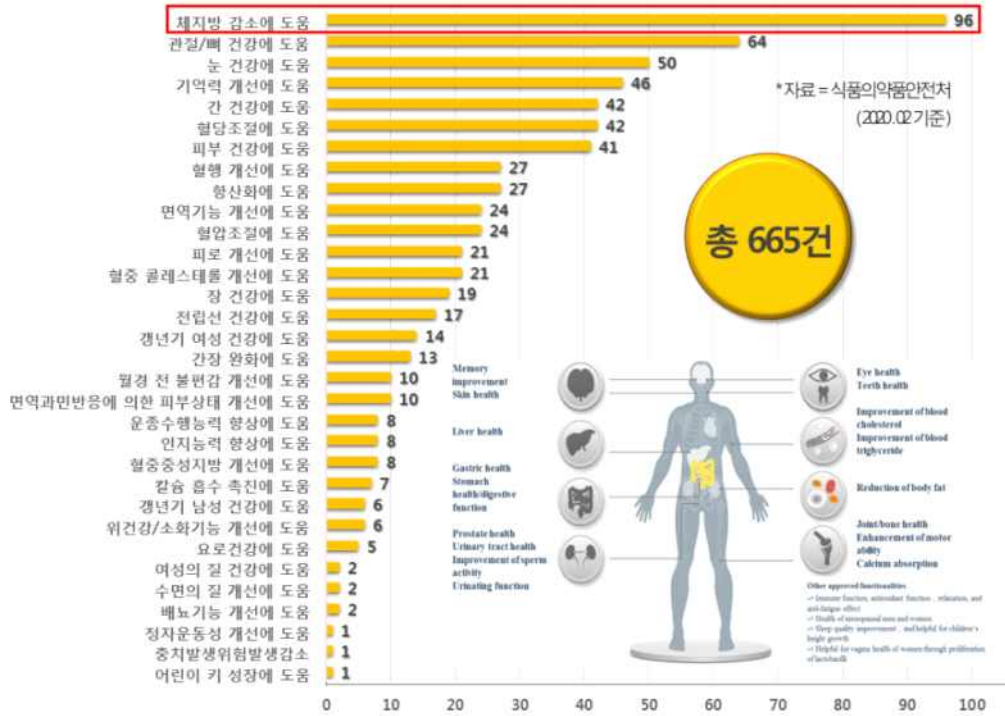


그림. 12. 국내 건강기능식품 기능성별 인정현황 (자료 : 한국건강기능식품 협회)

3) 수국(*Hydrangea serrata* Seringe)에 대한 비만 연구 현황

- 산수국 추출물을 포함하는 비만 예방 또는 개선용 조성물로 리파아제활성 억제에 대한 특허공개 (출원번호 10-0194665)
- 논문명 : Phyllodulcin, a Natural Sweetener, Regulates Obesity-Related Metabolic Changes and Fat Browning-Related Genes of Subcutaneous White Adipose Tissue in High-Fat Diet-Induced Obese Mice (Nutrients, 2017,9,1049)
수국에서 유래한 Phyllodulcin에 대한 혈당 및 지질대사에 대한 논문
- 국내·외 특허 및 논문을 보면 현재까지 수국에 대해 많은 연구가 이뤄지지 않는 것으로 앞으로 피부건강을 필두로 체지방 감소의 복합 기능성 소재로서 무한한 가능성 보유

○ 시장 현황

1) 체지방감소 기능성 건강기능식품 시장현황

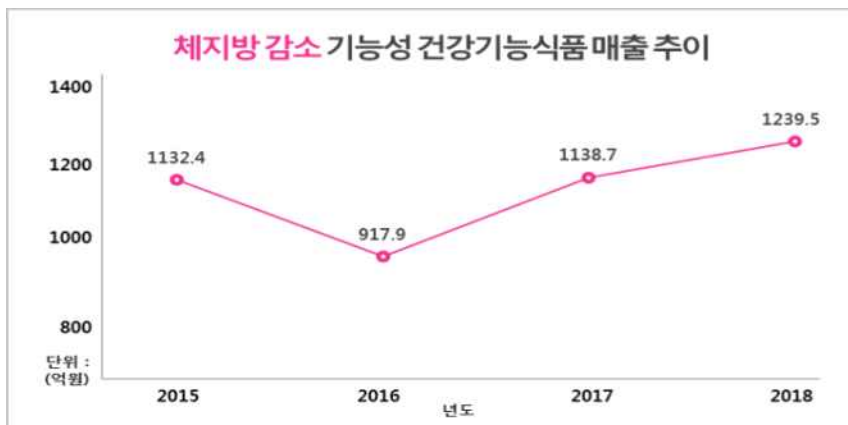


그림. 13. 체지방감소 기능성 건강기능식품 매출추이 (자료 : 식품의약품안전처)

주) 1개 원료가 2개 이상의 기능성을 가지는 경우 중복으로 합산되어 전체 매출액과 일치하지 않음

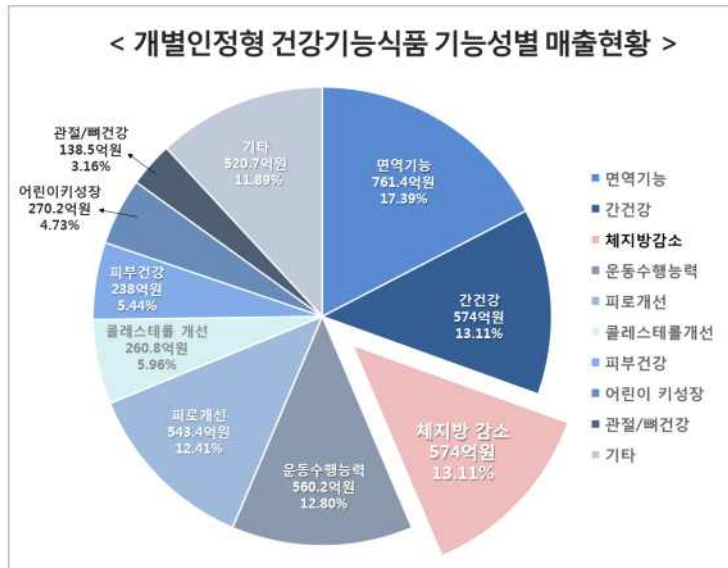


그림. 14. 개별인정형 건강기능식품 기능성별 매출현황 (자료 : 식품의약품안전처)






2) 체지방 감소 기능성 기전

- 체지방량은 식이로부터 섭취된 지방의 흡수를 억제시키거나, 축적된 체지방의 산화를 촉진시키거나, 지방합성의 억제, 식욕조절 등을 통해 조절될 수 있으며, 이를 통해 ‘체지방 감소’ 기능성을 설명

○ 경쟁기관 현황

- 국내 체지방 감소 건강기능식품의 **고시형 원료** 인 가르시니아카모보지아추출물, 키토산, 공액리놀렌산, 녹차추출물을 주요 성분으로 한 제품 판매처는 에버비키니, GC녹십자 웰빙, GRN, CJ 제일제당, 뉴트리데이, 그린몬스터와 한미양행, 아모레퍼시픽 등의 업체
- 국내 체지방 감소 건강기능식품의 **개별인정형 원료** 인 콜레우스포스콜리추출물, 와일드망고, 핑거루트추출분말, L-카르니틴타르트레이트, 레몬방추출물 혼합분말, 시서스추출물을 주요 성분으로 한 제품 판매처는 동국제약, 네추럴라이즈, 프롬바이오, 한국생활건강, 뉴트리, GRN, 스키니랩, 슬림엣지, 헬스발란스, 휴림 등의 업체

표 7. 국내 체지방감소 기능성 건강기능식품 (고시형 원료)

주요 성분	제품명	부 성분	단점
가르시니아 카모보지아추출물 (고시형 원료)	 콜레로렐라 (에버비키니)	키토산, 녹차추출분말, 마테추출분말, 콜라겐 등	- 복부 불편감, 두통, 발한, 저혈당증, 피로, 신경과민, 설사 등의 부작용이 보고됨. - 미국에서는 혈중 간 효소 변화, 황달 등의 간손상 부작용 이 보고됨.
	 가르시니아 다이어트 (GC녹십자 웰빙)	마테추출분말, 녹차추출분말, 콜라겐 등	
	 분홍이 (GRN)	알로에전잎, 옥타코사놀, 은행잎추출물 등	
	 팻다운 파워번 마스터 (CJ제일제당)	-	
키토산 (고시형 원료)	 더블아웃 키토산 (오이샵)	녹차추출분말, 마테추출분말, 핑거루트분말 등	- 과다 복용시 설사, 구토, 팽만감 - 지용성 성분 흡수 저해 - 간혹 갑각류 알레르기








		다이어트 키토산 올뉴 (뉴트리 디데이)	마테추출분말 등	
		키토산 3200 (그린몬스터)	녹차추출물 등	
공액리놀레산 (고시형 원료)		맥스 4200 MAX (오이샵)	-	- 권장 복용량이 3-4g으로 다소 많은 양을 복용 - 간 비대화 유발 - 과다 복용시 설사, 구토, 팽만감, 오심 유발
		번엽 12 (한미양행)	녹차추출물, 과리나추출물, L-카르니틴, 캡사이신 등	
		더 리얼 핏 버스터 (더하기)	코엔자임 Q 등	
녹차추출물 (고시형 원료)		바이탈 뷰티메타그린 (아모레퍼시픽)	녹차씨추출물분말, 녹차꽃추출물분말 등	- 과다 복용시 심장에 무리를 주거나, 간독성 유발 - 위축성 변화 및 소화기능 저해 - 설사, 구토, 속쓰림
		다이어트14in1 녹차카테킨+ (그린몬스터)	알로에아보레센스분말 등	

표 8. 국내 체지방감소 기능성 건강기능식품 (개별인정형 원료)

주요 성분	제품명	부 성분	단점
콜레우스 포스콜리추출물 (개별인정형 원료)	 콜레올로지다이 어트 (동국제약)	셀레늄건조효모 등	- 과다 복용 시 복통, 두통, 홍조 등을 유발 - 저혈압 환자나, 혈압약 및 항응고제와 함께 복용시 주의
	 미세스콜에우스 포스콜리 (네추럴라이즈)	가르시니아카보지아추출물, 녹차추출분말, 꽃사과추출분말 등	
와일드망고 종자추출물 (개별인정형 원료)	 다이어트엔 와일드망고 (프롬바이오)	테아닌 등	- 수면장애, 두통 소화관련 이슈 등 - 당뇨 및 혈압질환 환자 유의
	 와이키키 와일드망고다이 어트 (KBH한국생활 건강)	가르시니아카보지아추출물, 키토산분말 등	
핑거루트 추출분말 (개별인정형 원료)	 판도라 다이어트 (뉴트리)	알로에베라추출분말, 병풀추출분말 등	- 과다 복용시 복통, 설사, 두통 등을 유발
L-카르니틴타르 트레이트 (개별인정형 원료)	 연녹이 (GRN)	녹차추출분말, 알로에베라, 돌외잎주정추출분말 등	- 과다 복용시 메스꺼움, 구토, 설사유발 - 갑상선 기능저하 환자에 유의
	 엘카슬림	가르시니아카보지아추출물,	

		엘카르니틴 (네이처그린라이프)	녹차추출물, 콜레우스포스폴리추출물 등	
시서스추출물 (개별인정형 원료)		행복한 시서스 다이어트 (헬스밸런스)	레몬밤잎추출분말, 녹차추출분말 등	- 과다 복용시 두통, 설사, 복통, 불면, 입 마름 등
		시서스스피드 다이어트 (휴림)	해조분말, 보이차추출분말, 레몬밤추출분말 등	
레몬밤추출물 혼합분말 (개별인정형 원료)		이너컷 Ob-x 레몬밤 다이어트 (스키니랩)	그린커피빈추출분말, 마테추출분말 등	- 과다 복용시 두통, 배뇨통증, 체온증가, 구토, 복통, 현기증 - 녹내장치료약 및 갑상선관련 약물 복용 환자 유의
		원킬 다이어트 오비엑스 레몬밤 (슬림엣지)	치커리뿌리추출물 등	

나. 국외 현황

○ 기술 현황

1) 글로벌 건강기능식품

- 글로벌 건강기능식품 시장은 '20년까지 **매년 6%의 지속적인 성장세**를 유지 예상
- 미국의 유기농 식음료 및 건강보조식품을 판매하는 미국의 유통체인인 Natural Grocers는 70명 이상의 영양 전문가들을 대상으로 설문조사를 하여 2019년 미국 건강보조식품 트렌드를 예측한 결과 발표

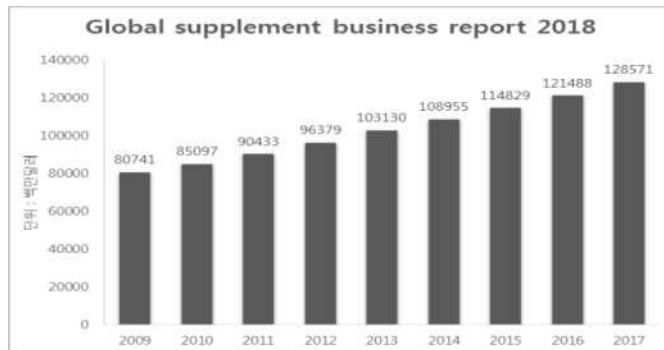


그림. 15. Global supplement business report 2018 (자료 : New Hope Network (2018))

- 중국은 최근 현대인의 식습관 및 생활패턴의 변화로 18세 이상 **중국인 비만율이 35%**에 이룸
- 외모와 건강에 대한 관심이 나날이 높아지면서 뷰티 관련 건강보조식품에 대한 수요가 늘었고, 현재 중국 건강보조식품 산업 중 6.51%를 점유
- 2023년까지 5년간 연평균 8.24% 성장률 전망(자료: 中国投资咨询网)
- 2018년 중국 체중관리 건강기능식품 판매액은 120억 위안으로 전년대비 9.2% 증가.
(자료 : Euromonitor, 东北证券, 前瞻网, 天猫 및 칭다오무역관 자료)
- 2019년 중국 건강보조 식품 시장규모는 2,844억 위안(약 47조 원)으로 전년대비 18% 증가

2) 글로벌 건강기능식품의 개념

- 국가별 건강기능식품의 개념 및 범위는 국가 간에 차이가 있으며, 이를 표로 정리함

표 9. 주요 국가별 건강기능식품의 개념 및 범위

국가	내용
----	----

미국	명칭	Dietary Supplement
	관리기관	FDA
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 비타민, 미네랄, 허브 또는 보타니컬, 아미노산 ✓ 식이섭취량을 증가시키고 보충하기 위해 사용하는 보충제 ✓ 위에서 언급된 성분의 농축물, 구성성분, 추출물 또는 조합물
EU	명칭	Food Supplements
	관리기관	각 국가별 관할기관
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 정상적인 식단을 보충하기 위하여 영양적 또는 생리학적 효과가 있는 영양분, 또는 기타 물질의 집중된 원료로 단독 또는 조합하여 섭취하는 식품 ✓ 캡슐, 정제, 환약 및 기타 유사한 형태와 액체의 앰플, 드롭 분배형 병 및 측정된 소량 단위로 섭취하도록 고안된 액체, 분말 및 유사한 형태
러시아	명칭	Biologically Active Food Supplements
	관리기관	ROSPOTREBNADZOR
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 식품 또는 생물학적 물질 및 그 복합체로 식이를 풍부하게하기 위해 식품과 함께 또는 직접 섭취하거나 식품에 도입하려는 천연 생물학적 활성물질과 자연성분으로 구성된 물질 ✓ 비타민, 미네랄, 아미노산, 식이섬유 및 대체의약품
캐나다	명칭	Natural Health Products
	관리기관	Health Canada
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 건강을 회복 또는 유지하기 위해 사용되는 자연물질 ✓ 식물, 동물, 미생물 및 해양자원으로 만들 수 있음 ✓ 정제, 캡슐, 용액, 크림과 같은 다양한 형태로 존재함 ✓ 비타민, 미네랄, 허브요법, 식물을 기반으로 하는 건강제품, 동종요법, 전통의약품, 프로바이오틱스, 효소 ✓ 천연성분을 포함한 특정 개인위생용품
호주	명칭	Complementary Medicines
	관리기관	Complementary Medicines
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 허브, 비타민, 미네랄, 영양보충제, 동종요법 및 특정 아로마 테라피 조제와 같은 성분을 함유한 '보완의약품'(Complementary Medicines)을 의미함
뉴질랜드	명칭	Dietary Supplements
	관리기관	MEDSAFE
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 규정된 복용량 형태로 포장되어 식품에서 일반적으로 파생된 물질의 섭취를 보충하기 위한 것임 ✓ 아미노산, 식용물질, 허브, 미네랄, 합성영양소, 단일 또는 복합비타민
일본	명칭	보건기능식품, 특정보건용식품, 영양기능식품, 기능성표시식품
	관리기관	소비자청
	정의 및 범위	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 건강을 위한 기능을 가진 성분을 함유하고 있으며 인체에 생리적 영향을 미치는데 공식적으로 승인된 식품을 의미함 ✓ 특정 건강을 위한 식품(FOSHU)은 혈압이나 혈중 콜레스테롤을 포함한 건강상태를 조절하고자 하는 사람들이 건강 또는 특수 건강상태를 유지 및 증진을 위해 섭취하기 위한 것임 ✓ 특정 보건용식품(개별허가형), 영양기능식품(기준규격형), 기능성표시식품

중국	명칭	보건식품 (Health Food)
	관리기관	국가식품의약품감독관리총국
	정의 및 범위	✓ 특정 보건기능이 있고 비타민, 미네랄 등의 보충을 목적으로 하는 식품 ✓ 질병치료를 목적으로 하지 않고 인체에 위해하지 않은 식품을 의미함

○ 시장 현황

1) 글로벌 건강기능식품 시장 트렌드

- 2017년 세계 보충제 매출액은 약 1,286억 달러이며, 전년대비 5.8%의 성장률을 보였고, 미국은 시장점유율이 31.4%로 1위를 차지하고 있으며 중국이 16%, 서유럽 12.7%의 순으로 나타남

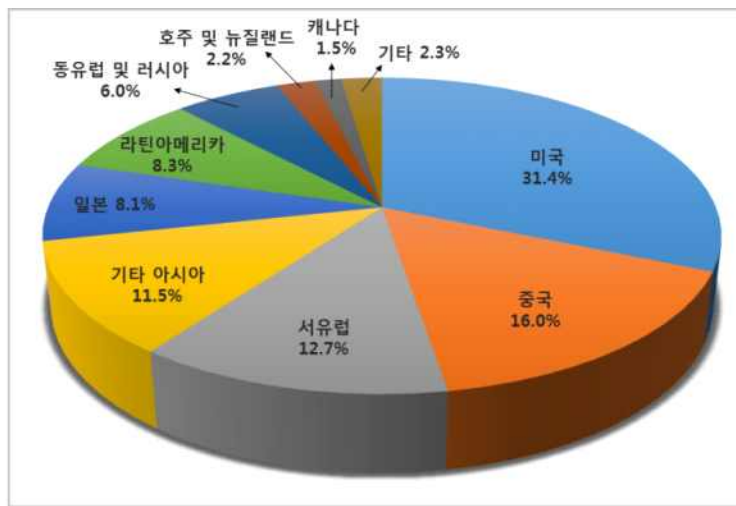


그림. 16. 2017년 국가별 보충제 시장점유율(단위 : %)

자료 : New Hope Network (2018) Global Supplement Business Report 2018

2) 주요 국가별 건강기능식품 시장동향

- 미국은 2008년부터 2021년까지 연평균 성장률(CAGR)이 약 5.58%로 예상되며, 2021년에는 약 544억 달러에 달할 것으로 전망
- Sport Nutrition·Meal Replacement·Homeopathic Supplement·Specialty Supplement는 연간매출 약 190억 달러를 기록하여 전년대비 5.0% 성장하였으며 2014년부터 2021년까지 연평균 성장률(CAGR)이 약 5.5%로 지속적으로 미국 보충제 시장을 주도하고, Herbs·Botanicals은 연 매출 약 81억 달러와 함께 전년대비 8.5%의 가장 높은 성장률을 기록하였으며 2021년까지 약 100억 달러의 매출을 기록할 것으로 예상되며 지속적인 성장세를 보이고 있음
- 중국은 2017년 연간 매출액은 약 187억 달러에 달했으며, 전년대비 8.8%가 성장하였고 2008년부터 2021년까지 연평균 성장률 (CAGR)이 약 8.8%로 2021년에는 약 260억 달러를 돌파할 것으로 예상
- 중국 소비자들이 건강에 대한 관심이 높아지고 양질의 스포츠 영양제품에 대한 수요가 증가함에 따라 미국에 이어 2위를 차지
- 중국 보충제 시장의 품목별 시장점유율에서 Herbs·Botanicals이 약 43.2%로 가장 높게 나타났으며, 약 80억 달러를 기록하여 전년대비 10.3% 성장률을 나타냄

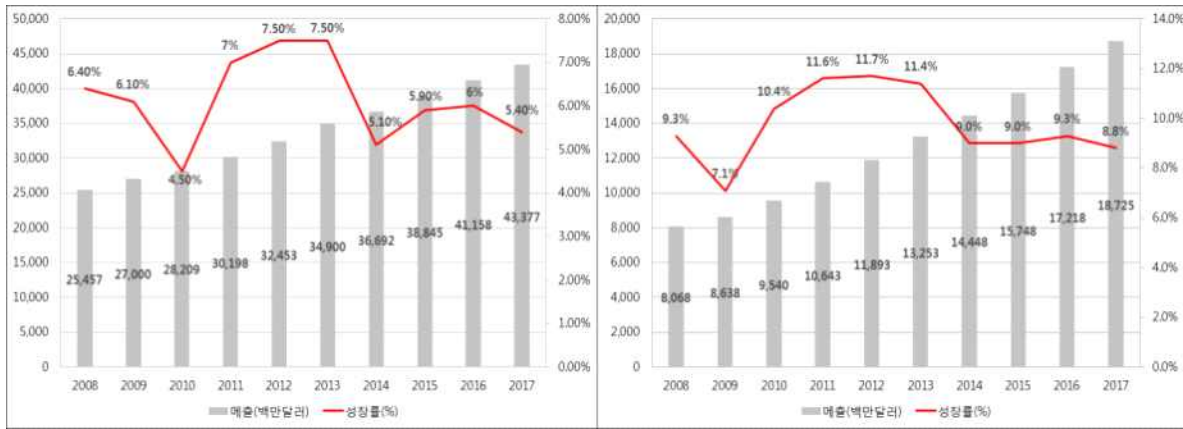


그림. 17. 미국과 중국 보충제 시장 매출액 및 성장률

자료 : New Hope Network (2018) Global Supplement Business Report 2018

3) 해외 비만 기능성 건강기능식품 시장현황

■ 일본 건강보조식품 시장 :

- 2018년 일본 건강보조식품 시장은 약 7,814억엔 규모에 달했으며 전년대비 1.4% 성장
- 현지 인터넷쇼핑몰 인기상품 순위의 1~3위가 영양밸런스 및 체중조절 관련제품

■ 말레이시아 건강보조식품 시장 :

- 말레이시아는 동남아 국가 중 1위의 비만과 당뇨 유병률 (20-79세 인구중 16%)을 기록하고 있음
- 말레이시아 정부는 2018년 국가예산의 10.4%인 67억 달러를 공공보건에 투입하였고, 이 중 10 억 달러는 성인병관련 의약품, 건강보조식품 지원
- 2018년 미국 International Trade Administration의 보고서에 따르면 중국제품이 26.1%로 1위의 시장점유율을 차지하고 있으며, 그 뒤로 스위스(23%), 태국(14.7%), 독일 (7.1%), 미국(5.7%)순으로 조사됨

■ 호주 건강보조제 시장 :

- 17-18년 기준 호주 비타민 및 건강보조제(vitamin and supplement) 내수 시장 규모는 6억2,350만 호주달러로 최근 5년간 약 1.9% 성장
- 비타민, 유산균 등 일반 건강 및 웰빙 제품 판매가 가장 많았으며(Health and wellbeing products, 63.0%), 뒤에어 단백질, 보충제 등을 포함하는 스포츠 영양제품(Sports nutrition products, 21.5%), 체중감량 제품(Fitness and weight-loss products, 11.5%), 건강식품 (health foods, 4.0%) 순으로 시장이 형성됨 (자료: IBIS world)

■ 네덜란드 건강보조제 시장:

- 2018년 전년대비 4.2% 성장 해 약 1억 5800만 유로를 달성
- 커큐민과 칸나비디올 같은 상대적으로 새로운 유형의 보조제품 수요가 급증

○ 경쟁기관 현황

- 세계 보충제 시장점유율 1위인 미국의 체지방 감소 제품 중 GNC, Natures craft, Nature's Herbal products life와 2위의 점유율을 갖고 있는 중국의 체지방 감소 제품 중 Baschi, Guangzhou yan xiang Blo 등의 주요 성분을 보면 천연에서 유래한 원료가 대부분을 차지

표 10. 해외 체지방 감소 기능성 건강기능식품

국 가	제 품 명	성 분	비 고
-----	-------	-----	-----

미국		Apple cider vinegar complex (Natures craft)	Organic apple cider vinegar powder, cayenne pepper 등	- Delayed stomach emptying, Digestive side effects, Low potassium levels and bone loss
		Keto max (Enhanced athlete)	Beta-Hydroxybutyrate, L카르니틴타르트레이트, 녹차추출물 등	- Constipation, keto flu, kidney damage
		Burn 60 (GNC)	Guarana seed extract, black tea leaves extract 등	- Heart palpitations, Insomnia Headaches
		Garcinia cambogia 1400mg complex (Nature's Herbal products life)	Garcinia cambogia extract	- Headache, Nausea, Skin rash, Digestive upset
유럽		Garcinia cambogia (BiopharmX)	Garcinia cambogia extract, caffeine 등	- Headache, Nausea, Skin rash, Digestive upset
		Xenadrine Ultimate (Xenadrine)	Green coffee bean extract, caffeine	- Insomnia, Nervousness, Restlessness, Nausea
중국		Li shou Maxx (Baschi)	Cactus extract, Garcinia cambogia extract, white kidney bean extract 등	- Dry mouth, Sweating, Dizzy, Tired easily
		Super Slim Pomegranate (Guangzhou yan xiang Blo)	Garcinia cambogia extract, konicing Nut, 곤약추출분말 등	- Headache, Nausea, Skin rash, Digestive upset
일본		Onaka (Pillbox)	Kudzu's flower extract, palatinose	- Skin itchiness, Stomach upset, Dizziness
		нат카타코토니 (Graphico)	가르시니아감보지아추출물, 덩굴강낭콩추출물, 연잎추출분말 등	- Headache, Nausea, Skin rash, Digestive upset
		아시요시 (토탈뷰티디자인)	메리로토추출물, 말우라지로추출물, 나기이카다에키스분말 등	- Liver damage and bleeding problems when used in large amounts.

1-4. 연구개발의 중요성

가. 비만과 질병

- 비만이란 유전적 원인 또는 생활 습관상의 원인에 의하여 체내에 과도한 지방이 축적되는 상태로 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 심장병, 노졸증, 암 등의 주요 건강 위험 인자이며, 비만과 이로 유발되는 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 심혈관계 질환 같은 대사성질환이 전 세계적으로 심각한 사회문제로 대두
 - **대사질환:** 체질량 지수가 증가할수록 당뇨병, 고혈압의 유병률이 증가함. 비만으로 인한 대사질환은 심뇌혈관의 증가를 초래하고 급성심근경색, 뇌경색의 원인이 됨

- **암**: 2016년 세계보건기구 산하 국제암연구소(IARC)에서 비만과 관련된 암 13가지를 발표함. 1) 식도암 2) 위암 3) 대장/직장암 4)간암 5) 담낭암 6) 췌장암 7) 폐경 후 유방암 8) 자궁내막암 9) 난소암 10) 신장암 11) 수막종 12) 갑상선암 13) 다발성 골수종
- **사망률**: 체질량지수를 적용하여 비만도를 평가한 결과, 과체중 기준인 25 kg/m² 이상부터 사망률이 증가함

나. 체지방 감소 건강기능식품의 한계

○ 비만 치료 및 체지방 감소 건강기능식품

- 비만 치료의 소재 및 방법에 대한 연구 및 투자가 활발히 진행되고 있으나, 비만 치료를 위해 개발된 합성 의약품은 효과에 비해 부작용이 심각하여, 종래의 약물에 의한 **치료중심에서 예방중심으로 그 요구가 증대하고 건강기능식품에 대한 가치가 부각되고 있음**
- 체지방 감소 기능성 원료 중 비교적 큰 시장 규모를 보이고 있는 제품으로는 가르시니아 캄보지아 추출물, 공액리놀레산, 녹차 추출물이 있음. (2014년 기준 국내 가르시니아 캄보지아 추출물 원료 시장 점유율: 47.1%)
- 가르시니아 캄보지아 섭취 시 간기능 이상, 구토 등의 이상반응이 보고됨에 따라 식약처 상시적 재평가 대상이 되어 섭취 주의 사항이 강화되었음. 또한 녹차추출물, 그린마테 추출물의 경우 카페인에 포함되어 있어 카페인에 민감한 사람의 경우 섭취 시 주의가 요구되며, 영유아, 임산부 섭취 주의 항목이 신설되었음. 와일드망고종자추출물 또한 상시적 재평가 대상이 되어 영유아 및 임산부 섭취 시 주의 항목이 신설됨
- 항비만 효과는 높고 부작용이 적은 새로운 작용기전을 가진 식품 물질의 개발이 절실히 요구됨에 따라, 식품성분이 인체에 미치는 효능과 기능이 과학적으로 규명되고 있으며 **체중 조절용 건강기능식품시장은 전 세계적으로 기능성 식품 중 가장 큰 시장을 형성해 가고 있음**

표 11. 체지방감소 기능성 원료 인정 현황의 문제점 (고시형 원료)

원료명	인정번호	기능(지표) 성분	체지방 감소 기전	기타사항
가르시니아 캄보지아추출물	고시된 원료로 전환	Total (-)-HCA	• 지방합성 관련 효소인 fatty acid synthase(FAS), acetyl-CoA carboxylase(ACC) 등의 활성을 저하	상시적 재평가 대상
키토산	고시된 원료로 전환	Chitosan (80%이상)	• 지방과 결합해 끈적한 겔 형태로 변하며 뭉쳐진 키토산과 지방질은 체내로 흡수되지 못하고 변으로 배출	갑각류 알레르기 환자는 복용할 수 없음

자료 : 2019 건강기능식품과 기능성식품소재 시장현황

표 12. 체지방감소 기능성 원료 인정 현황의 문제점 (개별인정형 원료)

원료명	인정번호	기능(지표) 성분	체지방 감소 기전	기타사항
그린마테추출물	제2006-20호	Green Mate Extract EFLA® 92	• 지방합성 및 지방산화에 관여하는 유전자를 조절함	상시적 재평가 대상
와일드망고종자추출물	제2014-28호	Ellagic acid	• 지방합성 인자(PPARr, Adipocyte-specific Protein Gene) 발현 억제, 에너지 대사 효소(Adiponectin) 활성화	상시적 재평가 대상
녹차추출물	제2010-34호	Catechin	• 에너지 소비 및 근육의 β-oxidation 활성이 증가	상시적 재평가 대상
히비스커스 등 복합추출물	제2004-7호	① 키토산 ② (+)-HCA ③ L-carnitine	• 지방합성 관련 효소인 fatty acid synthase(FAS), acetyl-CoA carboxylase(ACC) 등의 활성을 저하	설사, 두통 보고

			<ul style="list-style-type: none"> 지방과 결합해 끈적한 겔 형태로 변하며 뭉쳐진 키토산과 지방질은 체내로 흡수되지 못하고 변으로 배출 	
APIC 대두배아 열수추출물 등 복합물	제2008-6호	다이드제인, 제니스테인, 글리시틴, L-카니틴	<ul style="list-style-type: none"> 지방대사 인자(CPT-1)을 활성화시켜 지방의 산화를 촉진시킴으로써 저장된 지방의 양을 감소 	대두 알레르기 환자는 복용할 수 없음

자료 : 2019 건강기능식품과 기능성식품소재 시장현황

다. 국내 자생수국의 산업화 연구 필요성

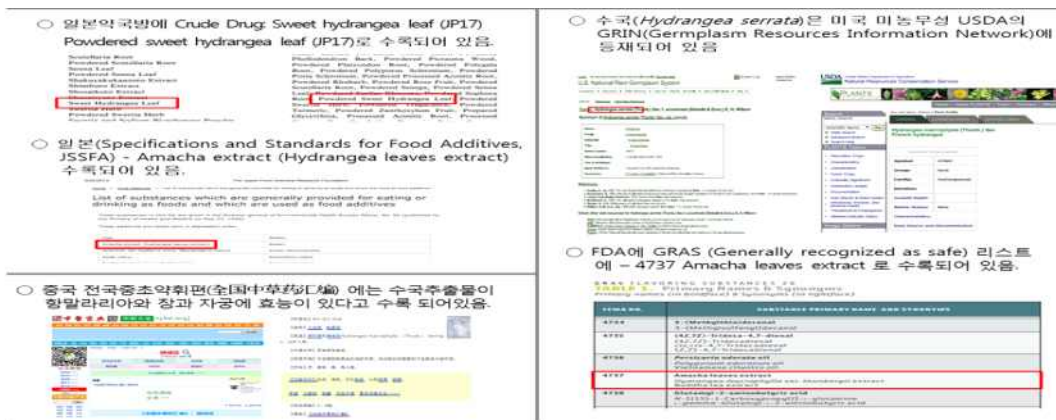
○ 수국 (*Hydrangea serrata* Seringe) 원료의 안전성 확보

- 수국은 예로부터 감로차 이슬차로서 차로 음용하였으며, 불교문화 축제인 팔관회를 마치고 승려들은 감로차를 마셨고, 차 찌꺼기는 목조 불상이 썩지 않도록 하는 천연 방부제로 사용
- 건조잎은 감미 또는 약제로서 불쾌한 냄새나 맛을 없애기 위해 사용, 민간약 및 구강청정제로 사용

○ 수국 (*Hydrangea serrata* Seringe) 원료의 해외 인정 현황

- 수국은 국내 뿐만 아니라 해외에서 차로 제품이 판매되고 있으며, 일본약방 Crude Drug: Sweet hydrangea leaf (JP17) Powdered sweet hydrangea leaf (JP17)로 수록되어 있음
- 중국 전국중초약휘편(全国 中草药汇编)에는 수국추출물이 항말라리아와 장과 자궁에 효능이 있다고 수록되어 있음
- 수국(*Hydrangea serrata*)은 미국 미농무성 USDA의 GRIN(Germplasm Resources Information Network)에 등재되어 있음
- FDA에 GRAS (Generally recognized as safe) 리스트에 - 4737 Amacha leaves extract 로 수록되어 있음

표 13. 수국 (*Hydrangea serrata* Seringe)의 해외 인정 현황



○ 체지방 감소 기능성 원료의 해외 의존도

- 체지방 감소 기능성 인정 원료는 총 30종으로 가르시니아 캄보지아 추출물, 그린마테 추출물, 정 원료의 원산지 현황은 해외에 의존하고 있어 바이오업계에 가장 위험요소로 국내 자생 수국 잎의 체지방 감소 기능성의 과학적 데이터를 기반 한 산업화 필요

라. 본 연구의 의의

- 국내 자생 수국 (*Hydrangea serrata* Seringe) 원료를 통하여 고부가가치의 기능성 소재로 식품 소재 시장에 촉매제 역할 뿐만 아니라, 하동군 등을 기반으로 **재배-제조-유통-소비-문화의 전주기 연계 사업** 발전을 통한 지역경제 활성화와 수국 축제 및 복합문화 단지 조성으로 해외 관광유치를 통한 안정적인 농가 수입과 전 연령층의 고용창출과 기업의 글로벌 산업화를 추진하고자 함

2. 연구개발과제의 수행 과정 및 수행 내용

2-1. 연구개발의 최종목표

- 나고야의정서 대비 국내자생 식물인 수국잎열수추출물의 체지방 감소 개별인정을 통해 피부건강과의 복합기능성 제품을 제조하여 코스맥스 그룹의 관계사가 보유하고 있는 국내 및 해외 판매망을 활용하여 글로벌 산업화를 추진

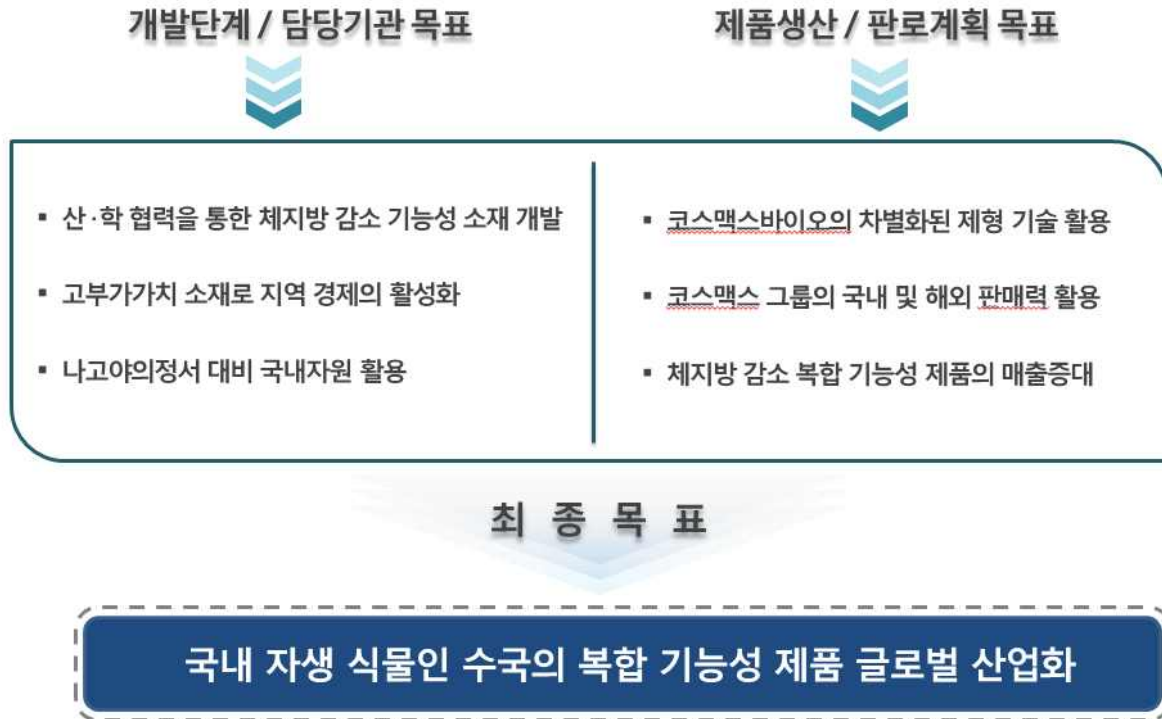


그림. 18. 연구개발의 목표

2-2. 연구개발의 세부목표

- 수국잎열수추출물의 지표물질 (하이드란제놀) 대량생산 및 단일물질 확인
 - 수국잎열수추출물 내 지표 (또는 기능성분) 인 하이드란제놀에 대한 체지방 감소 동물실험 (*in vivo*) 기전연구에 사용할 하이드란제놀 (99% 이상)을 분리 정제를 통해 수득 하고, 이를 증명하기 위해 HPLC 기기 Waters e2695, Waters 2489 UV/Vis Detector (미국)를 사용, 컬럼은 HPLC column (Luna C18 (5 μm, 250 × 4.6 mm, Phenomenex)을 통해 단일물질을 검증
- 효능이 입증된 지표물질 (하이드란제놀)의 기전 규명
 - 선행에서 수국잎열수추출물에 대한 동물실험 (*in vivo*)을 통하여 체지방 감소 효능 확인하였고, 이를 뒷받침할 수 있는 하이드란제놀에 대해 동물실험 (*in vivo*)을 통하여 체지방 감소 효능 검증
 - 지표물질인 하이드란제놀의 체지방 감소 메커니즘 (소화·흡수, 지방 분화, 에너지 소비, 에너지 대사 조절, 장내 균총 변화 등) 규명
- 인체적용시험을 통한 안전성 및 유효성 검증
 - 체질량 지수(BMI)를 기준으로 25 ~ 32 kg/m²대상으로 수국잎열수추출물의 체지방 감소 효과 검증
 - 수국잎열수추출물 섭취 (600 mg)에 대한 이상반응, 임상병리 검사, 활력지후, 신체계측의 안전성지표를 통해 안전성을 검증
- 수국잎열수추출물 표준화 원료 생산 및 제품화
 - 형태학적 및 유전학적 검증을 통한 수국모종 및 묘목을 구입하여 제천시 기반으로 대량 재배
 - 제천시 농업기술센터에서 농가에 기술 보급
 - 안정적 수국 원료 공급으로 코스맥스바이오에서 다양한 제형 (젤리, 정제, 분말) 제품화
- 복합 기능성의 고부가가치 제품 산업화 추진
 - 임상시험 결과 바탕으로 개별인정형 허가를 위한 자료 준비 및 식약처 제출 및 허가
 - 국내 및 해외 전시회를 통해 홍보 및 마케팅

- 코스맥스 그룹의 국내 및 해외 관계사를 통해 판매망 구축과 매출

2-3. 연차별 개발목표 및 내용

<1차년도>

○ 연구개발 목표

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

- 제천시와 계약재배를 통한 표준화원료 (수국잎) 안정적 수급
- 인체적용시험에 적용할 표준화 수국잎열수추출물 및 정제 완제품 대량 제조
- 개별인정형 추진을 위한 식약처 모듬토의, 인체적용시험 사전검토 수행

2) 협동연구기관 (경희대학교 약학) :

- 수국잎열수추출물의 비만동물 모델에 대한 체지방 감소 효능검증
- 수국잎열수추출물의 체지방합성 억제 기전 규명

3) 주관위탁기관 (네오뉴트라(주)) :

- 체지방 감소 인체적용시험 계획서(프로토콜) 개발
- 체지방 감소 인체적용시험 수행

○ 개발 내용 및 범위

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

(1) 하동군과 업무협약을 통한 계약재배로 수국원료의 안정적 수급

- 하동군 지역과 직거래를 통해 지역경제 활성화 기여 및 공정거래
- 하동군 내 농가와 계약재배를 통한 국산원료로서의 안정적인 원료 수급

(2) 체지방감소 인체적용시험용 수국잎열수추출물 및 완제품 대량생산

- 체지방감소 인체적용시험용 정제 제형 완제품 대량 생산
- 선형에서 표준화 공정 완료 된 수국잎열수추출물 원료 대량생산

(3) 복합기능성 체지방 감소 개별인정 추진 식약처 사전 검토

- 개별인정형 추진을 위한 식약처 모듬토의, 인체적용시험 사전검토 수행

2) 협동연구기관 (경희대학교 약학) :

(1) 수국잎열수추출물의 비만동물 모델에 대한 체지방감소 효능검증

- 비만동물 모델을 이용한 수국잎열수추출물의 체중감소 및 체지방 감소 효능평가
- 수국잎열수추출물에 의한 비만동물모델 지방분화 전사인자조절 분석
- 비만동물모델 분비 호르몬 분석을 통한 수국잎열수추출물의 에너지 대사조절 확인

(2) 수국잎열수추출물의 체지방합성 억제 기전 규명

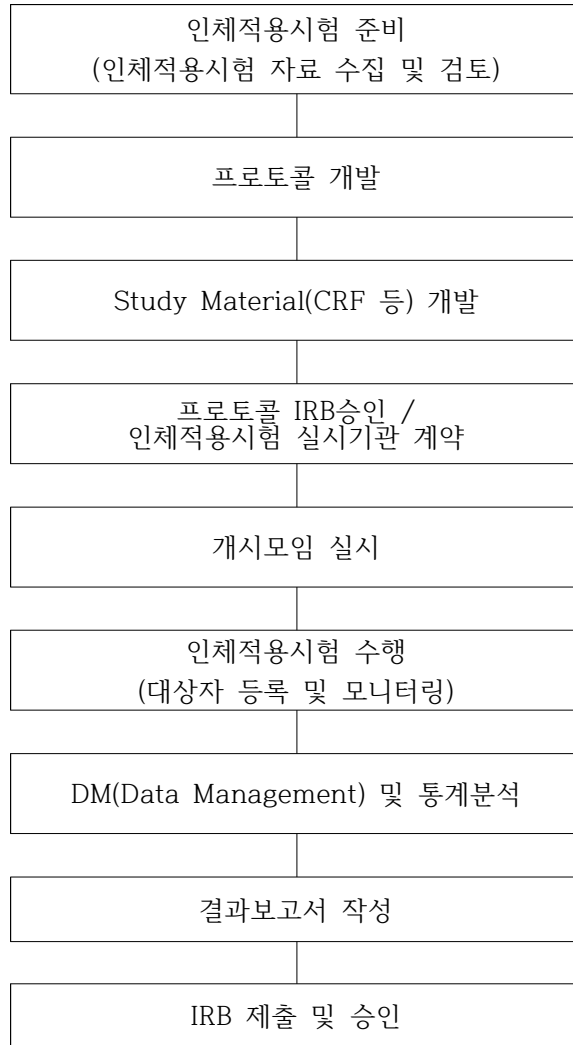
- 수국잎열수추출물에 의한 전지방세포 3T3-L1의 지방분화 억제효과 확인

- 수국잎열수추출물에 의한 전지방세포 3T3-L1의 지방분화 전사인자조절 분석
- 수국잎열수추출물에 의한 전지방세포 3T3-L1의 에너지대사 조절인자 분석

3) 주관위탁기관 (네오뉴트라(주)) :

(1) 체지방 감소 인체적용시험 계획서(프로토콜) 개발

- 인체적용시험 추진 흐름도



- 선행연구자료 수집 : 선행 인체적용시험, 국내외 학술지, 학술 데이터베이스 등을 활용한 인체적용시험 자료 확보
- 검토 및 선별 : 검색된 인체적용시험 자료의 유형, 시험디자인, 피험자 특성 및 GCP 가이드라인 등에 따라 자료 검토 및 선별작업 실시
- 조사된 인체적용시험 자료 검토 및 식품의약품안전처 건강기능식품 가이드라인 등을 바탕으로 프로토콜 초안 작성
- 프로토콜 시놉시스(안) ※프로토콜 개발 과정 시 변경될 수 있음.

표 13. 프로토콜 시놉시스(안)

인체적용시험 제목	과체중 혹은 비만인에서 체중 및 체지방 감소에 미치는 수국잎열수추출물의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중눈가
-----------	---

	림, 위약대조 인체적용시험
인체적용시험 실시기관	대학병원 2처
인체적용시험 기간	생명윤리위원회(IRB)의 인체적용시험 승인일로부터 12개월
인체적용시험 대상	신체 건강한 과체중 혹은 비만인 자
인체적용시험 목적	본 인체적용시험은 과체중 혹은 비만인을 대상으로 수국잎열수추출물을 섭취했을 때 대조식품(Placebo)과 비교하여 체중 및 체지방 감소에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하기 위함.
인체적용시험 단계 및 디자인	단 계 : 기타 (건강기능식품) 디자인 : 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
인체적용시험용 식품	시험식품 : 수국잎열수추출물 600mg 대조식품 : Placebo
인체적용시험용 식품 섭취방법	시험식품 : 1일 1회, 1회 1정을 물과 함께 섭취 대조식품 : 시험식품과 동일
인체적용시험용 식품 섭취기간	12주
인체적용시험 방법	<p>인체적용시험대상자(또는 법정 대리인)는 자의로 인체적용시험 동의서에 서명 후, 방문평가를 통해 선정기준/제외기준 적합 여부를 판정한 뒤, 적합한 인체적용시험대상자에 한하여 등록된 순서에 따라 시험군 또는 대조군 중 한 군으로 무작위배정 함. 배정된 시험대상자는 12주간 인체적용시험용 식품(시험식품 또는 대조식품)을 섭취</p>
시험대상자 수	100명
선정기준	<ol style="list-style-type: none"> 만 20세 이상, 만 65세 이하의 성인 남녀 체질량지수(BMI)가 25kg/m² 이상, 30kg/m² 미만인 자 본 인체적용시험에 참여할 것을 동의하고 서면동의서에 시험대상자(또는 법정대리인)가 자의로 서명한 자 등
제외기준	<ol style="list-style-type: none"> 속쓰림, 소화불량 등의 심한 위장관 증상을 호소하는 자 최근 1개월 이내에 체중에 영향을 미치는 약물(흡수저해제 및 식욕억제제, 비만개선 관련 건강기능식품/보충제, 우울증 등의 정신과적 약물, 이뇨제, 피임약, 스테로이드제제, 여성호르몬제)를 복용하고 있는 경우 최근 3개월 이내에 상업적인 비만프로그램에 참여한 경우 기타 사유로 시험자가 부적합하다고 판단한 자 등
유효성 평가	<ol style="list-style-type: none"> DEXA를 통한 체지방률, 체지방량 체질량지수(BMI), 체중

	③ 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비 ④ CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비 등
안전성 평가	① 이상반응 ② 임상병리검사(혈액학적/혈액화학적검사, 뇨검사) ③ 활력징후(맥박, 혈압)

- 조사된 인체적용시험 자료 검토 및 식품의약품안전처 건강기능식품 가이드라인 등을 바탕으로 프로토콜 작성
- 프로토콜 IRB 신청
 - 프로토콜 및 시험문서 등을 작성 완료하여 실시기관(병원) IRB에 신청
 - 초기심의 IRB 신청 서류(실시기관에 따라 상이할 수 있음)

① 연구계획서 및 연구계획서 요약 ② 대상자 설명문 및 동의서(Informed Consent Form, ICF) ③ 대상자 모집 문건 ④ 증례기록서(Case Report Form, CRF) ⑤ 피해 보상에 관한 규약 ⑥ 임상시험자자료집(Investigator's Brochure, IB) ⑦ 시험책임자의 최근 이력 또는 기타경력에 관한 문서 ⑧ 연구비내역서 ⑨ 이해상충 서약서
--

- 심의의 결과는 승인·조건부 승인·시정승인·보완·반려 등으로 통보받게 되며, 후속처리가 필요할 경우 이에 대한 수정·보완 실시하여 최종 IRB 승인 획득

(2) 체지방 감소 인체적용시험 수행

- 개시모임 실시
 - 개시모임(Initiation Meeting) : 인체적용시험 실시기관의 연구자 및 연구에 참여하는 연구 간호사, 공동연구자, 약사 등을 모아 시험이 진행되는 기관에서 연구 시작 전에 인체적용시험계획서 및 연구 진행에 대한 발표 및 질의응답의 시간을 가지기 위한 연구 모임을 의미
 - 개시모임 수행 업무

① 인체적용시험 계획서의 전반적 검토(선정/제외기준, 시험진행 절차, 시험용 제품 투여, 무작위 배정 및 맹검법, 1차 유효성 평가변수 및 기타 자세한 사항들) 및 설명, 논의, 준수사항(GCP설명) ② 인체적용시험 관련 문서 및 물품 등 필요한 자료 제공 ③ 영상진단의학실 검사(임상병리실) 및 특수 컴퓨터 프로그램과 같은 전문적인 절차에 대한 지침 검토 ④ Protocol, ICF, CRF, 복용일지 등에 대한 모든 질문사항 및 의문점들에 대한 논의(예. 증례기록서(CRF)기재 지침 및 안전성 보고 지침, ICF적법한 획득절차 등) ⑤ IRB승인 및 변경 사항 문서화 ⑥ 시험 담당자의 역할과 책임 ⑦ 향후 모니터링 SDV업무계획 소개 및 근거문서(Source Document)정의(모니터링 방문 간격, 모니터링 방문 시 CRC준비사항 등) ⑧ 이상반응 및 중대한 이상반응 등에 대한 보고 및 보고 절차 ⑨ 의뢰자에게 관련 연구에 관한 최신 정보를 제공

- ⑩ 시험기관 내에서의 절차 및 이슈사항
- ⑪ 연구문서의 종류, 보관 및 사용방법 등에 대한 소개(동의서, 시험대상자 로그, 워크시트, 증례기록서, 수불대장, 처방전, 온도기록지 등의 작성법)
- ⑫ 인체적용시험에 사용되는 제품의 수불 일지 확인
- ⑬ 모든 연구 관련 교육 후의 교육기록 문서화
- ⑭ 인체적용시험 실시 전 확보되어야 할 기본 문서들 확인, Investigator Site File(ISF) 검토(기록의 보관) 및 ISF보관 기본문서 설명
- ⑮ 연구자파일 및 약국파일 업데이트(추후 발송되는 뉴스레터 와 IRB 관련 변경 및 승인사항, Material 인수증 등)

■ 인체적용시험 모니터링

- 시험대상자의 권리와 복지를 보호가 근거문서(Source Documents)와 대조하여 정확하고(accurate) 완전하며(complete) 검증이 가능한지(verifiable) 확인
- 모니터링 절차, 시험자 및 관련 연구 인력들에 대한 교육계획 및 절차, 자료처리에 대한 절차, 시험식품 관리에 대한 절차, 모니터링방문빈도 설정 등 인체적용시험 모니터링 실시 계획을 문서화하여 구체적이고 하기 위하여 인체적용시험 모니터링 실시
- 보고된 인체적용시험 관련 자료체계적인 모니터링을 실시할 수 있도록 함.
- 모니터링 시 주요 점검 내용

연구자 파일	① 연구자 파일의 Subject visit log, Subject screening & enrollment log 업데이트 확인 ② IRB 문서 등 인체적용시험 관련 문서 및 의사소통 문서 업데이트 확인
근거 문서	① 시험대상자의 ICF 확인 ② 시험대상자의 방문1~4증례기록서 및 근거문서 확인
약국 파일	① 보관 장소/온도/시험용 식품 보관상태 확인 ② 약국 파일의 온도기록, 불출현황 확인
기타	① 부족한 material 확인 ② 쿼리 해결 확인

- KGCP 규정에 의거한 모니터링 보고서 작성

- ① 모니터링을 실시한 날짜 및 장소
- ② 모니터요원의 이름 및 시험자 또는 접촉한 사람의 이름
- ③ 모니터요원이 확인한 사항의 요약
- ④ 임상적으로 의미있는 발견 또는 사건
- ⑤ 인체적용시험 계획서, 의뢰자 표준작업지침서, 실시기관 표준작업지침서 및 이 기준을 위반한 사항 또는 인체적용시험의 문제점
- ⑥ 결론
- ⑦ 인체적용시험 계획서, 의뢰자 표준작업지침서, 실시기관 표준작업지침서 및 이 기준을 위반한 사항이 재발되지 않도록 조치한 사항 및 조치가 필요한 사항

■ 연구 상황 보고서 작성

- 의뢰기관, 실시기관 시험책임자 등 인체적용시험 관련자 간의 원활한 의사교환은 인체적용시험 관련자들이 상호 정보를 공유하여 임상연구 활동에 대해 충분히 인지할 수 있게 하고 나아가 시험대상자의 안전과 복지를 보호하며 인체적용시험이 적절하게 수행되도록 함.
- 이러한 인체적용시험 관련자들의 상호 정보 공유를 위하여 연구 상황 보고서(Follow-up Letter, Monthly Report 등)를 작성함.
- 주요내용

- ① 전반적인 연구 Set-up 현황(계약, 미팅, IB, IP, 시험기관 선정, IRB 초기심의, vendor, e-CRF 완료 등)
- ② 시험대상자 등록 예정기간
- ③ 시험대상자 등록 현황(표)
- ④ 모니터링 진행 현황
- ⑤ IRB 진행 현황
- ⑥ 시험대상자 모집광고 진행 현황 등

<2차년도>

○ 연구개발 목표

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

- 선행에서 피부건강 개별인정 추진 실무 경험을 통해 개별인정 추가 기능성 자료 확보
- 복합기능성의 국내 수국잎열수추출물에 대한 이너뷰티로서의 국내·외 박람회를 통한 홍보 마케팅
- 코스맥스그룹의 국내·외 고객사를 통한 이너뷰티 건강기능식품 판매

2) 협동연구기관 (경희대학교 약학) :

- 수국잎열수추출물 지표물질 하이드란제놀에 의한 체지방 합성 억제기전 규명
- 수국잎열수추출물/지표물질 하이드란제놀에 대한 해외 논문 투고 및 게재
- 인체적용시험 결과 해외 논문 투고

3) 주관위탁기관 (네오뉴트라(주)) :

- 체지방 감소 인체적용시험 수행 및 종료
- DM(Data Management) 및 통계분석
- 인체적용시험 결과보고서 작성

○ 개발 내용 및 범위

1) 주관연구기관 (코스맥스바이오(주)) :

(1) 개별인정 자료 준비 및 추진

- 체지방감소 인체적용시험 통계분석 완료 후 개별인정 신청서에 필요한 자료 준비

(2) 수국잎열수추출물 복합기능성에 대한 마케팅 전략 수립 및 판매

- 수국잎열수추출물 함유 제품 마케팅, 홍보를 위한 자료 확립
- 판매의 다각화를 위한 국내·외 박람회 참가로 홍보 확립
- 피부건강과 체지방감소의 복합기능성 이너뷰티 건강기능식품으로서 그룹사의 관계사를 통한 해외 판매 구축

2) 협동연구기관 (경희대학교 약학) :

(1) 수국잎열수추출물 지표물질 하이드란제놀에 의한 체지방 합성 억제기전 규명

- 지표물질 하이드란제놀에 의한 전지방세포 3T3-L1의 지방분화 억제효과 확인
- 지표물질 하이드란제놀에 의한 전지방세포 3T3-L1의 지방분화 전사인자조절 분석
- 지표물질 하이드란제놀에 의한 전지방세포 3T3-L1의 에너지대사 조절인자 분석
- 수국잎열수추출물의 지방분화 억제기전 연구개발결과를 SCI/E 국제학술지에 투고 및 게재 (JCR

(2) 수국잎열수추출물/지표물질 하이드란제놀에 대한 해외 논문 투고 및 게재

상위 20% 이내, IF=5.0 이상)

3) 주관위탁기관 (네오뉴트라(주)) :

(1) 체지방 감소 인체적용시험 수행 및 종료

- 1차년도에 계속하여 인체적용시험 대상자 등록 및 검사가 완료될 때까지 지속적 모니터링 수행
- 인체적용시험 종료
 - 마지막 등록된 대상자가 마지막 방문을 끝내고, 모든 데이터가 수집되어 모니터링이 완료된 시점 이후 종료 방문(Close Out Visit)을 시행
 - 종료 방문 시 인체적용시험 중 발생한 문제점이 최종 해결이 되었는지, 관련 기록이 남아있는지, 시험 관련 중요서류들(증례기록서, 연구자 파일, 무작위 배정봉투 등) 점검, 인체적용시험용 식품 등을 점검

(2) DM(Data Management) 및 통계분석

- Database Development
 - Annotated CRF : Final version CRF를 바탕으로 Data Dictionary에서 명시하는 변수에 대한 정의를 기술한 Blank CRF
 - Data Dictionary : Annotated CRF의 자료를 DB에 입력하기 위한 Database Structure로 변수명, 레이블, 속성 등이 정의된 문서
- DVS(Data Validation Specification)
 - 쿼리(Query, 질의) : CRF로 수집해야 하는 자료 중 계획서·CRF 작성 지침에 위반되거나 수집되어야 할 자료의 누락 또는 수집된 자료 간의 일치하지 않는 항목
 - DVS는 쿼리항목을 사전정의 및 목록화하는 과정으로서, Data의 무결성을 최대화하고, 높은 수준의 Data Quality를 이끌어내기 위하여 실시함.
 - Missing Values, Range Checks, Logical Inconsistencies, Protocol Violations 및 적절하지 못한 데이터의 확인 작업 실시
 - DVS Test : 작성된 DVS의 정확성을 확인하기 위해 DVS Test를 수행하며, Dummy Data(질의가 각 항목별에 해당하는 자료가 입력되었을 때는 검출되고, 그렇지 않은 자료가 입력되었을 때는 검출되지 않음을 확인하기 위하여 임의로 만드는 자료)를 작성 및 DVS에 적용하여 제대로 실행되는지 검증함. Dummy Data와 출력된 결과와의 불일치를 발견할 경우 이를 해결하여 Retest를 시행하고, Discrepancy가 없을 때까지 반복
- DB(Database) Locking
 - Data Cleaning을 확인하고 사전에 정해진 절차에 따라 DB를 잠그는 과정을 의미하며, Data Management 업무의 완료 단계에 해당
 - 실시목적 : 관련자들의 접근 권한을 제한하여 분석이 가능한 자료로 생성하고, 완료된 자료를 저장, 보관하며, 시험 자료의 결과도출, 분석, 제출과정의 데이터 무결성(Data Integrity)을 확보하기 위함.
 - DB Locking 시 점검사항

- ① 모든 Data가 입력되었는가?
- ② Medical Coding이 종료되었는가?
- ③ CRF에 기록된 자료들에 대한 임상적 검토가 종료되었는가?
- ④ 모든 Query가 해결되었는가? (Query Resolution)

- 통계분석 실시
 - 프로토콜 및 통계분석 계획에 의거하여 인체적용시험의 유효성 및 안전성을 분석함.
 - 통계적 유의성을 $p < 0.05$ 수준에서 판정

(3) 인체적용시험 결과보고서 작성

- 인체적용시험 종료 결과 및 통계분석에 따른 결과를 바탕으로 결과보고서 작성
- 유효성 및 안전성 평가자료에 근거하여 해당 약물의 유용성을 유익성-위험성 차원에서 최종적으로 평가하며, 기준 자료에 비추어 임상적으로 어떤 의미를 갖는지 고찰
- 수록문서

- ① 최종 승인된 인체적용시험 계획서
- ② 최종 승인된 시험자 자료집(Investigator's Brochure)
- ③ 시험 대상자 동의서 및 설명문
- ④ 증례기록서 사본
- ⑤ 인체적용시험 심의에 대한 IRB status
- ⑥ 인체적용시험계획 변경 및 종료 심의의뢰서, 승인통지서
- ⑦ 무작위배정표
- ⑧ 인체적용시험 책임자 서명
- ⑨ 시험대상자 일람표(인구학적 정보, 복용전 특성, 복용 순응도, 병용약물, 유효성 평가결과, 안전성 평가결과)

- 인체적용시험 결과보고서 IRB 신청 및 승인

3. 연구개발과제의 수행 결과 및 목표 달성 정도

3-1. 연구수행 결과

가.정성적 연구개발성과

1) 주관기관: 코스맥스바이오(주)



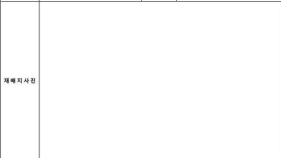














(1) 기술권 확보 (특허 및 논문)

- 10-2019-0015639 (국내) “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물” 등록
- PCT/KR2019/012568 (PCT) “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물”
- 17/266,211 (미국) “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물” 출원
- 201980051651.4 (중국) “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물” 출원
- 2021-529720 (일본) “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물” 출원

- Standardized *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Extract Ameliorates Obesity in db/db Mice, Nutrients 등재
- Effect of Standardized *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Leaves Extract on Body Weight and Body Fat Reduction in Overweight or Obese Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study, Nutrients 등재

(2) 수국의 농가 보급을 위한 시범재배 실시

- 재배 일지를 작성하여 각 산지별 건조수율 및 추출수율, 지표성분 함량을 확인하여 원료의 적합성 확인.

<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 나영진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 3월 31일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.2%</td><td>추출 수율</td><td>25.2%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 2.99mg/g</td><td>유전자분석</td><td><i>H. serrata</i></td></tr> </table>  <table border="1"> <tr><td>03.31(제주도)</td><td>복합</td></tr> <tr><td>생물 무게</td><td>154.4g</td></tr> <tr><td>건조물 무게</td><td>20.2g</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.0%</td></tr> <tr><td>Brix</td><td>1.8</td></tr> <tr><td>수용률</td><td>5.1g</td></tr> <tr><td>추출 수율</td><td>25.2%</td></tr> <tr><td>Hydrangenol 함량</td><td>2.99mg/g</td></tr> <tr><td>유전자 분석 결과</td><td>-</td></tr> </table>		작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진	재배 일자	2021년 3월 31일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	13.2%	추출 수율	25.2%	지표 함량	Hydrangenol 2.99mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>	03.31(제주도)	복합	생물 무게	154.4g	건조물 무게	20.2g	건조 수율	13.0%	Brix	1.8	수용률	5.1g	추출 수율	25.2%	Hydrangenol 함량	2.99mg/g	유전자 분석 결과	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 나영진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 3월 31일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.4%</td><td>추출 수율</td><td>23.5%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 4.63mg/g</td><td>유전자분석</td><td><i>H. serrata</i></td></tr> </table>  <table border="1"> <tr><td>03.31(제주도)</td><td>농장</td></tr> <tr><td>생물 무게</td><td>116.6g</td></tr> <tr><td>건조물 무게</td><td>15.7g</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.4%</td></tr> <tr><td>Brix</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>수용률</td><td>3.7g</td></tr> <tr><td>추출 수율</td><td>23.5%</td></tr> <tr><td>Hydrangenol 함량</td><td>4.60mg/g</td></tr> <tr><td>유전자 분석 결과</td><td>-</td></tr> </table>		작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진	재배 일자	2021년 3월 31일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	13.4%	추출 수율	23.5%	지표 함량	Hydrangenol 4.63mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>	03.31(제주도)	농장	생물 무게	116.6g	건조물 무게	15.7g	건조 수율	13.4%	Brix	1.7	수용률	3.7g	추출 수율	23.5%	Hydrangenol 함량	4.60mg/g	유전자 분석 결과	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 나영진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 3월 31일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.4%</td><td>추출 수율</td><td>24.5%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 3.97mg/g</td><td>유전자분석</td><td><i>H. serrata</i></td></tr> </table>  <table border="1"> <tr><td>03.31(제주도)</td><td>일합</td></tr> <tr><td>생물 무게</td><td>71.4g</td></tr> <tr><td>건조물 무게</td><td>10.6g</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>14.8%</td></tr> <tr><td>Brix</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>수용률</td><td>2.6g</td></tr> <tr><td>추출 수율</td><td>24.5%</td></tr> <tr><td>Hydrangenol 함량</td><td>3.97mg/g</td></tr> <tr><td>유전자 분석 결과</td><td>-</td></tr> </table>		작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진	재배 일자	2021년 3월 31일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	13.4%	추출 수율	24.5%	지표 함량	Hydrangenol 3.97mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>	03.31(제주도)	일합	생물 무게	71.4g	건조물 무게	10.6g	건조 수율	14.8%	Brix	1.7	수용률	2.6g	추출 수율	24.5%	Hydrangenol 함량	3.97mg/g	유전자 분석 결과	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 나영진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 3월 31일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산(제주시제2산)</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>14.1%</td><td>추출 수율</td><td>20.6%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 3.63mg/g</td><td>유전자분석</td><td><i>H. serrata</i></td></tr> </table>  <table border="1"> <tr><td>04.07(제주도)</td><td>말머리 서귀포</td></tr> <tr><td>생물 무게</td><td>34g</td></tr> <tr><td>건조물 무게</td><td>4.8g</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>14.1%</td></tr> <tr><td>Brix</td><td>1.8</td></tr> <tr><td>수용률</td><td>4.59g</td></tr> <tr><td>추출 수율</td><td>20.6%</td></tr> <tr><td>Hydrangenol 함량</td><td>3.63mg/g</td></tr> <tr><td>유전자 분석 결과</td><td><i>H. serrata</i></td></tr> </table>		작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진	재배 일자	2021년 3월 31일	재배 지	제주도 제주시 제2산(제주시제2산)	건조 수율	14.1%	추출 수율	20.6%	지표 함량	Hydrangenol 3.63mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>	04.07(제주도)	말머리 서귀포	생물 무게	34g	건조물 무게	4.8g	건조 수율	14.1%	Brix	1.8	수용률	4.59g	추출 수율	20.6%	Hydrangenol 함량	3.63mg/g	유전자 분석 결과	<i>H. serrata</i>
작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 3월 31일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	13.2%	추출 수율	25.2%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 2.99mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>																																																																																																																																												
03.31(제주도)	복합																																																																																																																																														
생물 무게	154.4g																																																																																																																																														
건조물 무게	20.2g																																																																																																																																														
건조 수율	13.0%																																																																																																																																														
Brix	1.8																																																																																																																																														
수용률	5.1g																																																																																																																																														
추출 수율	25.2%																																																																																																																																														
Hydrangenol 함량	2.99mg/g																																																																																																																																														
유전자 분석 결과	-																																																																																																																																														
작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 3월 31일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	13.4%	추출 수율	23.5%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 4.63mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>																																																																																																																																												
03.31(제주도)	농장																																																																																																																																														
생물 무게	116.6g																																																																																																																																														
건조물 무게	15.7g																																																																																																																																														
건조 수율	13.4%																																																																																																																																														
Brix	1.7																																																																																																																																														
수용률	3.7g																																																																																																																																														
추출 수율	23.5%																																																																																																																																														
Hydrangenol 함량	4.60mg/g																																																																																																																																														
유전자 분석 결과	-																																																																																																																																														
작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 3월 31일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	13.4%	추출 수율	24.5%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 3.97mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>																																																																																																																																												
03.31(제주도)	일합																																																																																																																																														
생물 무게	71.4g																																																																																																																																														
건조물 무게	10.6g																																																																																																																																														
건조 수율	14.8%																																																																																																																																														
Brix	1.7																																																																																																																																														
수용률	2.6g																																																																																																																																														
추출 수율	24.5%																																																																																																																																														
Hydrangenol 함량	3.97mg/g																																																																																																																																														
유전자 분석 결과	-																																																																																																																																														
작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 3월 31일	재배 지	제주도 제주시 제2산(제주시제2산)																																																																																																																																												
건조 수율	14.1%	추출 수율	20.6%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 3.63mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>																																																																																																																																												
04.07(제주도)	말머리 서귀포																																																																																																																																														
생물 무게	34g																																																																																																																																														
건조물 무게	4.8g																																																																																																																																														
건조 수율	14.1%																																																																																																																																														
Brix	1.8																																																																																																																																														
수용률	4.59g																																																																																																																																														
추출 수율	20.6%																																																																																																																																														
Hydrangenol 함량	3.63mg/g																																																																																																																																														
유전자 분석 결과	<i>H. serrata</i>																																																																																																																																														
<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 나영진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.3%</td><td>추출 수율</td><td>25.3%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 6.89mg/g</td><td>유전자분석</td><td><i>H. serrata</i></td></tr> </table>  <table border="1"> <tr><td>04.07(제주도)</td><td>노고메</td></tr> <tr><td>생물 무게</td><td>146.2g</td></tr> <tr><td>건조물 무게</td><td>20.4g</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.9%</td></tr> <tr><td>Brix</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>수용률</td><td>4.47g</td></tr> <tr><td>추출 수율</td><td>21.9%</td></tr> <tr><td>Hydrangenol 함량</td><td>6.89mg/g</td></tr> <tr><td>유전자 분석 결과</td><td><i>H. serrata</i></td></tr> </table>		작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진	재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	13.3%	추출 수율	25.3%	지표 함량	Hydrangenol 6.89mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>	04.07(제주도)	노고메	생물 무게	146.2g	건조물 무게	20.4g	건조 수율	13.9%	Brix	1.5	수용률	4.47g	추출 수율	21.9%	Hydrangenol 함량	6.89mg/g	유전자 분석 결과	<i>H. serrata</i>	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.3%</td><td>추출 수율</td><td>25.1%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 6.88mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>  		작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	13.3%	추출 수율	25.1%	지표 함량	Hydrangenol 6.88mg/g	유전자분석	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>13.7%</td><td>추출 수율</td><td>25.2%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 3.38mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>  		작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	13.7%	추출 수율	25.2%	지표 함량	Hydrangenol 3.38mg/g	유전자분석	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>16.2%</td><td>추출 수율</td><td>24.0%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 7.38mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>  		작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	16.2%	추출 수율	24.0%	지표 함량	Hydrangenol 7.38mg/g	유전자분석	-																																																						
작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 나영진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	13.3%	추출 수율	25.3%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 6.89mg/g	유전자분석	<i>H. serrata</i>																																																																																																																																												
04.07(제주도)	노고메																																																																																																																																														
생물 무게	146.2g																																																																																																																																														
건조물 무게	20.4g																																																																																																																																														
건조 수율	13.9%																																																																																																																																														
Brix	1.5																																																																																																																																														
수용률	4.47g																																																																																																																																														
추출 수율	21.9%																																																																																																																																														
Hydrangenol 함량	6.89mg/g																																																																																																																																														
유전자 분석 결과	<i>H. serrata</i>																																																																																																																																														
작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	13.3%	추출 수율	25.1%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 6.88mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	13.7%	추출 수율	25.2%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 3.38mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	16.2%	추출 수율	24.0%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 7.38mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>18.7%</td><td>추출 수율</td><td>27.5%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 5.94mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>  		작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	18.7%	추출 수율	27.5%	지표 함량	Hydrangenol 5.94mg/g	유전자분석	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>18.3%</td><td>추출 수율</td><td>27.5%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 5.94mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>  		작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	18.3%	추출 수율	27.5%	지표 함량	Hydrangenol 5.94mg/g	유전자분석	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 30일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>18.3%</td><td>추출 수율</td><td>27.5%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 5.94mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>  		작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	18.3%	추출 수율	27.5%	지표 함량	Hydrangenol 5.94mg/g	유전자분석	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 5월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 5월 15일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>-</td><td>추출 수율</td><td>23.3%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 3.88mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>		작성 일자	2021년 5월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 5월 15일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	-	추출 수율	23.3%	지표 함량	Hydrangenol 3.88mg/g	유전자분석	-																																																																								
작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	18.7%	추출 수율	27.5%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 5.94mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	18.3%	추출 수율	27.5%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 5.94mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
작성 일자	2021년 4월 30일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 30일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	18.3%	추출 수율	27.5%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 5.94mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
작성 일자	2021년 5월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 5월 15일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	-	추출 수율	23.3%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 3.88mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 5월 25일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 5월 25일</td><td>재배 지</td><td>제주도 제주시 제2산</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>-</td><td>추출 수율</td><td>30.0%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 3.63mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>		작성 일자	2021년 5월 25일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 5월 25일	재배 지	제주도 제주시 제2산	건조 수율	-	추출 수율	30.0%	지표 함량	Hydrangenol 3.63mg/g	유전자분석	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>재배 지</td><td>제주도</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>-</td><td>추출 수율</td><td>30.8%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 4.59mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>		작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 15일	재배 지	제주도	건조 수율	-	추출 수율	30.8%	지표 함량	Hydrangenol 4.59mg/g	유전자분석	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>재배 지</td><td>제주도</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>-</td><td>추출 수율</td><td>30.8%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 4.59mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>		작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 15일	재배 지	제주도	건조 수율	-	추출 수율	30.8%	지표 함량	Hydrangenol 4.59mg/g	유전자분석	-	<p style="text-align: center;">COSMAXBIO</p> <p style="text-align: center;">수국 재배일지</p> <table border="1"> <tr><td>작성 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>작성 자</td><td>안혜진 / 김형 / 안혜진</td></tr> <tr><td>재배 일자</td><td>2021년 4월 15일</td><td>재배 지</td><td>제주도</td></tr> <tr><td>건조 수율</td><td>-</td><td>추출 수율</td><td>30.8%</td></tr> <tr><td>지표 함량</td><td>Hydrangenol 4.59mg/g</td><td>유전자분석</td><td>-</td></tr> </table>		작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진	재배 일자	2021년 4월 15일	재배 지	제주도	건조 수율	-	추출 수율	30.8%	지표 함량	Hydrangenol 4.59mg/g	유전자분석	-																																																																								
작성 일자	2021년 5월 25일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 5월 25일	재배 지	제주도 제주시 제2산																																																																																																																																												
건조 수율	-	추출 수율	30.0%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 3.63mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 15일	재배 지	제주도																																																																																																																																												
건조 수율	-	추출 수율	30.8%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 4.59mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 15일	재배 지	제주도																																																																																																																																												
건조 수율	-	추출 수율	30.8%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 4.59mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												
작성 일자	2021년 4월 15일	작성 자	안혜진 / 김형 / 안혜진																																																																																																																																												
재배 일자	2021년 4월 15일	재배 지	제주도																																																																																																																																												
건조 수율	-	추출 수율	30.8%																																																																																																																																												
지표 함량	Hydrangenol 4.59mg/g	유전자분석	-																																																																																																																																												

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 2.08mg/g 100-1000 Hydrangenol 2.08mg/g 2000 Hydrangenol 2.08mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 2.08mg/g 100-1000 Hydrangenol 2.08mg/g 2000 Hydrangenol 2.08mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 1.91mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 0mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 4.70mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 5.71mg/g 100-1000 Hydrangenol 5.71mg/g 2000 Hydrangenol 5.71mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 1.64mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 0mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 2.14mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 재배일지					
작 성 일 시	2021년 11월 11일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
재 배 일 시	2021년 11월 29일	재 배 지	제주도 서귀포시		
관 조 수 율	100.00%	주 종 수 율	100.00%	100.00%	
지 표 함 량	Hydrangenol 1.91mg/g		유전자분석		

COSMAXBIO					
수국 생산일지					
작 성 일 시	2021년 9월 27일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
생 산 일 시	2021년 4월 21-22일	재 배 지	제주도 (H)		
지 표 함 량	Hydrangenol 10.15mg/g		주 종 수 율	26.8% / 240kg(21.80t/ha)	

COSMAXBIO					
수국 생산일지					
작 성 일 시	2021년 9월 27일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
생 산 일 시	2021년 4월 21-22일	재 배 지	제주도 (H)		
지 표 함 량	Hydrangenol 12.20mg/g		주 종 수 율	26.8% / 318kg(32.80t/ha)	

COSMAXBIO					
수국 생산일지					
작 성 일 시	2021년 9월 27일	작 성 자	안혜진 / 실험 / 안혜진		
생 산 일 시	2021년 4월 21-22일	재 배 지	제주도 (H)		
지 표 함 량	Hydrangenol 14.70mg/g		주 종 수 율	28.5% / 240kg(21.80t/ha)	

그림. 19. 수국 재배 및 생산일지 (2021년 4월~)

(3) 표준화 완료된 수국잎열수추출물 원료 대량생산

- 유전자분석이 완료된 수국의 묘목을 수집하여, 지표물질인 하이드란제놀의 함량분석을 실시함.
- 이 후 지표 성분 및 바이오매스를 참고하여 지역에 적합한 수국 묘목을 제주 농가 및 하동군에 분배하여 원료 대량화를 위한 계약재배 실시.

표 14. 유전자 검증이 확인된 수국별 추출수율 및 지표성분 함량

번호	채집 일자	지역	샘플 정보	추출 수율(%)	hydrangenol 함량(mg/g)
1	2021.05.12	하동	HDPJH1	15.85	0
2	2021.05.12	하동	HDPJH2	20.24	0
3	2021.06.30	하동	HDPJH1	19.00	0

4	2021.06.30	하동	HDPJH2	18.33	0
5	2021.06.12	하동	HDIMS	22.33	0
6	2021.06.12	하동	HDGOS	27.33	0
7	2021.06.12	하동	HDG	24.29	5.66
8	2021.07.21	하동	HDG	19.39	2.15
9	2021.10.20	하동	HDG	24.67	1.91
10	2021.10.13	하동	HDJ	29.33	0
11	2021.06.14	순창	SCS	25.00	0
12	2021.06.04	순창	SCJ	33.33	0
13	2021.10.06	순창	SCJ	29.67	4.70
14	2021.04.29	제주도	JJB	24.08	7.36
15	2021.04.29	제주도	JJNG	25.18	6.98
16	2021.04.29	제주도	JJJ	25.25	3.58
17	2021.04.29	제주도	JJC	26.25	5.45
18	2021.04.29	제주도	JJGC	27.50	5.94
19	2021.05.13	제주도	JJIM	23.36	5.84
20	2021.05.25	제주도	JJBBS	30.00	3.63
21	2021.06.04.	제주도	JJJ	30.68	6.98
22	2021.07.05.	제주도	JJJ	25.00	4.49
23	2021.07.05.	제주도	JJS	24.33	3.49
24	2021.09.28	제주도	JJGC	24.67	5.64
25	2021.09.28	제주도	JJJ	20.67	4.90
26	2021.09.28	제주도	JJGCS	24.00	2.69
27	2021.09.28	제주도	JJT	19.33	3.54
28	2021.10.15	제주도	JJSGBR	25.33	5.78
29	2021.10.15	제주도	JJG	20.69	1.98
30	2021.10.15	제주도	JJJ1	29.80	2.93
31	2021.10.15	제주도	JJJ2	29.22	1.66

제 D2021081460 호
분서화인 M57H-X547-08B4

참고용 시험성적서

본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」에 따른 것이 아닙니다.

제품명	수국잎열수추출물-6	제조일자 (유통기한)	
의뢰인	업체명	코스텍스바이오(주)	상 명
	주소	충북 제천시 마이오벨리3로 30(왕암동)	박정옥
제조번호	Lot21000	접수년월일	2021-08-17
시험목적	제품용	접수번호	D2021081460

귀하가 우리 연구원에 시험의뢰한 결과는 다음과 같습니다.
 시험·검사 완료일: 2021-08-27
 시험·검사 책임자: 이순영
 시험관련 총 책임자: 김원희

시험 항목	시험 결과	시험·검사원
열량(Kcal/100g)	327.20 Kcal/100g	비준
탄수화물(%)	74.36 %	비준
포화지방(%)	7.36 %	박정옥
포화지방(%)	0.08 %	장재민
수분(%)	4.68 %	김지현
회분(%)	33.62 %	김지현
나트륨(mg/100g)	136.30 mg/100g	김지현

※ 위 결과는 의뢰된 시험 항목만을 대상으로 한 것입니다.
 ※ 본 성적서는 광고를 실하지 않습니다. 시험 결과는 시험 목적 이외에 광고 및 홍보, 자가품질검사를 등에 사용할 수 없습니다.
 ※ 법적 효력이 없으며, 정부기관 제출용으로도 사용할 수 없습니다.
 ※ 본 성적서는 KS Q ISO/IEC 17025 및 KOLAS 인증과 관련이 없습니다.
 ※ 지면이 부족할 경우 시험 및 결과란은 별지로 작성 가능합니다.

2021년 08월 27일
한국기능식품연구원

(사)한국건강기능식품협회 부설 한국기능식품연구원 <http://www.kfinsure.kr> 전화번호 02-3313628-0400-1

그림. 22. 수국잎열수추출물의 일반 영양성분 분석 시험성적서

(5) 유해물질(납, 카드뮴, 총비소, 총수은) 검사

- 일일섭취량 600mg을 기준으로 하였을 때 식약처 기준 납 10.8µg/일, 카드뮴 150µg/일, 비소 3.0µg/일, 총수은 2.1µg/일 1/10 이하의 수치로 확인됨.

제 D2021081459 호
분서화인 GFSO-8QQR-VB83

참고용 시험성적서

본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」에 따른 것이 아닙니다.

제품명	수국잎열수추출물-6	제조일자 (유통기한)	
의뢰인	업체명	코스텍스바이오(주)	상 명
	주소	충북 제천시 마이오벨리3로 30(왕암동)	박정옥
제조번호	Lot21000	접수년월일	2021-08-17
시험목적	제품용	접수번호	D2021081459

귀하가 우리 연구원에 시험의뢰한 결과는 다음과 같습니다.
 시험·검사 완료일: 2021-08-25
 시험·검사 책임자: 이영규
 시험관련 총 책임자: 김원희

시험 항목	시험 결과	시험·검사원
납(mg/kg)	0.0401 mg/kg	정다운
카드뮴(mg/kg)	0.0059 mg/kg	정다운
총수은(mg/kg)	불검출	노형석
총비소(mg/kg)	0.0728 mg/kg	정다운

※ 위 결과는 의뢰된 시험 항목만을 대상으로 한 것입니다.
 ※ 본 성적서는 광고를 실하지 않습니다. 시험 결과는 시험 목적 이외에 광고 및 홍보, 자가품질검사를 등에 사용할 수 없습니다.
 ※ 법적 효력이 없으며, 정부기관 제출용으로도 사용할 수 없습니다.
 ※ 본 성적서는 KS Q ISO/IEC 17025 및 KOLAS 인증과 관련이 없습니다.
 ※ 지면이 부족할 경우 시험 및 결과란은 별지로 작성 가능합니다.

2021년 08월 25일
한국기능식품연구원

(사)한국건강기능식품협회 부설 한국기능식품연구원 <http://www.kfinsure.kr> 전화번호 02-3313628-0400-1

그림. 23. 수국잎열수추출물의 중금속 시험성적서

(6) 잔류 농약 및 대장균군 검사

- 수국잎열수추출물에서 잔류농약 58종은 불검출로 확인됨.

제 D2021081461 호 문서확인 9790-1723-3080				페이지(1) / 총 3		
참고용 시험성적서						
본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」에 따른 것이 아닙니다.						
제명명	수국잎열수추출물-6		제조일자 (유통기한)			
외래인	업체명	코스텍스바이오(주)	성명	박정욱		
	주소	충북 제천시 마이오벨러3로 30(왕암동)	제조번호	Lot21000	접수년월일	2021-08-17
	시험목적	제출품	시험번호	D2021081461		
귀하가 우리 연구원에 시험의뢰한 결과는 다음과 같습니다.						
시험·검사 완료일 : 2021-08-25						
시험·검사 책임자 : 이장구						
시험관련 총 책임자 : 김원희						
시험 항목	시험 결과	시험-검사항				
Diazinon(mg/kg)	불검출	검출수				
DDT(mg/kg)	검출수	검출수				
Dieldrin(mg/kg)	불검출	검출수				
Dichlorvos(mg/kg)	불검출	검출수				
Malathion(mg/kg)	불검출	검출수				
Mathion(mg/kg)	불검출	이성비				
Methoxyfenothrin(mg/kg)	불검출	검출수				
Methidathion(mg/kg)	불검출	검출수				
Boscalid(mg/kg)	불검출	이성비				
BHC(mg/kg)	불검출	검출수				
Bifenthrin(mg/kg)	불검출	검출수				
Cypermethrin(mg/kg)	불검출	검출수				
Cyprodimin(mg/kg)	불검출	검출수				
Cyhalothrin(mg/kg)	불검출	검출수				
Acetamiprid(mg/kg)	불검출	이성비				
Azoxystrobin(mg/kg)	불검출	이성비				
Azinphos(mg/kg)	불검출	검출수				
Bifenthrin(mg/kg)	불검출	검출수				
Imidacloprid(mg/kg)	불검출	이성비				
Piperonyl butoxide(mg/kg)	불검출	검출수				
Tolfenpyrad(mg/kg)	불검출	검출수				
Diflubenzuron(mg/kg)	불검출	이성비				
Dokusethrin(mg/kg)	불검출	검출수				
Methidathion(mg/kg)	불검출	이성비				
Butachlor(mg/kg)	불검출	검출수				
Impercarb(mg/kg)	불검출	이성비				
Pharthalol(mg/kg)	불검출	검출수				
Pyriproxyfen(mg/kg)	불검출	이성비				
Diniconazole(mg/kg)	불검출	검출수				
Triadimenol(mg/kg)	불검출	검출수				

그림. 24. 수국잎열수추출물의 58종 잔류농약 시험성적서

- 대장균군 및 아플라톡신 시험 결과 음성, 불검출로 확인됨.
- 성상은 고유의 향미가 있고, 이미 이취가 없는 연한 황갈색의 분말로 확인됨.

제 D2021081463 호 문서확인 9796-1723-531C				페이지(1) / 총 1		
참고용 시험성적서						
본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」에 따른 것이 아닙니다.						
제명명	수국잎열수추출물-6		제조일자 (유통기한)			
외래인	업체명	코스텍스바이오(주)	성명	박정욱		
	주소	충북 제천시 마이오벨러3로 30(왕암동)	제조번호	Lot21000	접수년월일	2021-08-17
	시험목적	제출품	시험번호	D2021081463		
귀하가 우리 연구원에 시험의뢰한 결과는 다음과 같습니다.						
시험·검사 완료일 : 2021-08-24						
시험·검사 책임자 : 김영경, 장정순						
시험관련 총 책임자 : 김원희						
시험 항목	시험 결과	시험-검사항				
대장균군	음성	최경민				
성상	고유의 향미가 있고 이미, 이취가 없는 연한 황갈색 분말	최신영				
분.						
※ 위 결과는 의뢰된 시험 항목만을 대상으로 한 것입니다. ※ 본 성적서는 참고용 성적서입니다. 시험 결과는 시험 목적 이외의 용도 및 용도, 자가품질검사를 등에 사용할 수 없습니다. ※ 법적 효력이 없으며, 정부기관 제출용으로만 사용할 수 있습니다. ※ 본 성적서는 KS Q ISO/IEC 17025 및 KOLAS 인정과 관련이 없습니다. ※ 이면이 부족할 경우 시험 및 결과원은 별지로 작성 가능합니다.						
2021년 08월 24일						
한국기능식품연구원						
(사)한국연구기능식품협회 부설 한국기능식품연구원 http://www.khri.re.kr 전화번호 031)828-0400-1						

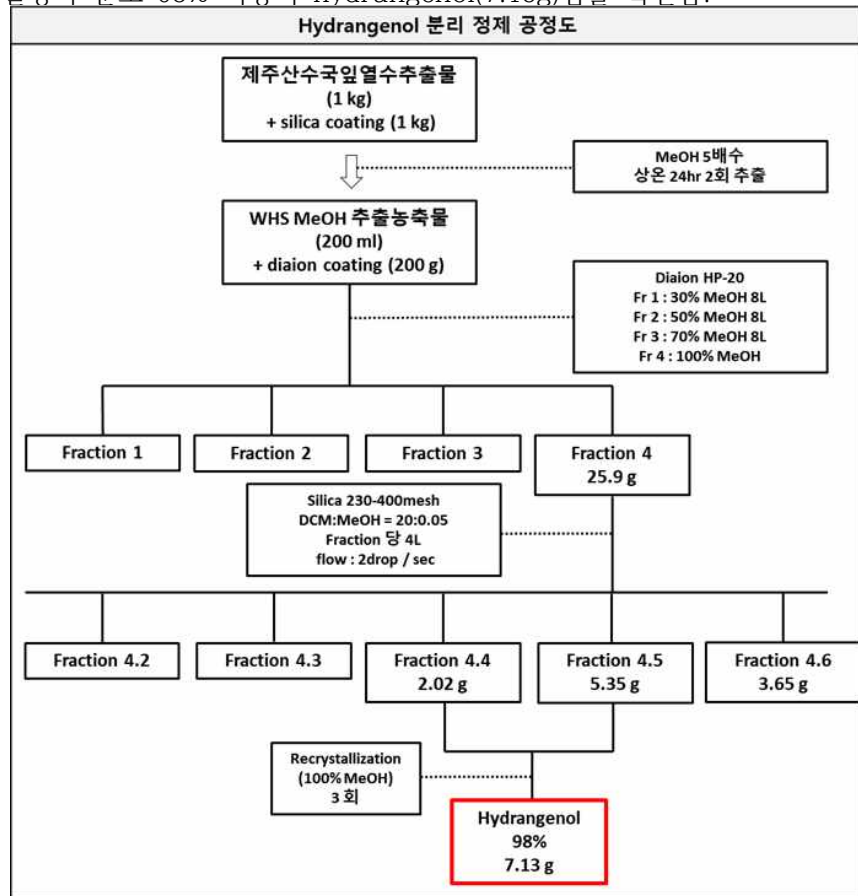
제 D2021081462 호 문서확인 0779-KR0-4K10				페이지(1) / 총 1		
참고용 시험성적서						
본 성적서는 식품의약품안전처 「식품·의약품분야 시험·검사 등에 관한 법률」에 따른 것이 아닙니다.						
제명명	수국잎열수추출물-6		제조일자 (유통기한)			
외래인	업체명	코스텍스바이오(주)	성명	박정욱		
	주소	충북 제천시 마이오벨러3로 30(왕암동)	제조번호	Lot21000	접수년월일	2021-08-17
	시험목적	제출품	시험번호	D2021081462		
귀하가 우리 연구원에 시험의뢰한 결과는 다음과 같습니다.						
시험·검사 완료일 : 2021-08-20						
시험·검사 책임자 : 이장구						
시험관련 총 책임자 : 김원희						
시험 항목	시험 결과	시험-검사항				
총아플라톡신(µg/kg)	불검출	인주배				
분.						
※ 위 결과는 의뢰된 시험 항목만을 대상으로 한 것입니다. ※ 본 성적서는 참고용 성적서입니다. 시험 결과는 시험 목적 이외의 용도 및 용도, 자가품질검사를 등에 사용할 수 없습니다. ※ 법적 효력이 없으며, 정부기관 제출용으로만 사용할 수 있습니다. ※ 본 성적서는 KS Q ISO/IEC 17025 및 KOLAS 인정과 관련이 없습니다. ※ 이면이 부족할 경우 시험 및 결과원은 별지로 작성 가능합니다.						
2021년 08월 20일						
한국기능식품연구원						
(사)한국연구기능식품협회 부설 한국기능식품연구원 http://www.khri.re.kr 전화번호 031)828-0400-1						

그림. 25. 수국잎열수추출물의 대장균군 및 성상 총 아플라톡신 시험성적서

(7) Hydrangenol 대량생산

■ 원료 표준화를 위해 지표물질인 하이드란제놀의 대량 생산

-Hydrangenol 분리정제를 위해 제주산 수국잎열수추출물(WHS)을 이용함. Silica gel (230-400mesh)에 WHS를 흡착시켜 완전히 건조시킨 뒤, 메탄올 5배수로 24시간 상온 추출을 2회 실시하여 WHS 메탄올 추출농축물을 제작함. 1차 컬럼의 loading을 위하여, DiaionHP-20 200 g에 WHS 메탄올추출 농축물 200 ml를 흡착해 정제할 시료를 제작함. 1차 정제는 DiaionHP-20 레진을 이용하여 gradient 전개 용매별로 fraction을 나눔. TLC를 통하여 fraction 4에서 Hydrangenol band를 확인하고, silica gel (230-400mesh)로 2차 분리정제를 진행. 전개 디클로로메탄과 메탄올의 비율은 20:0.05로 하여 fraction 당 4L 씩 수득함. Fraction 4.4 및 fraction 4.5에서 메탄올로 재결정한 결정이 순도 98% 이상의 hydrangenol(7.13g)임을 확인함.



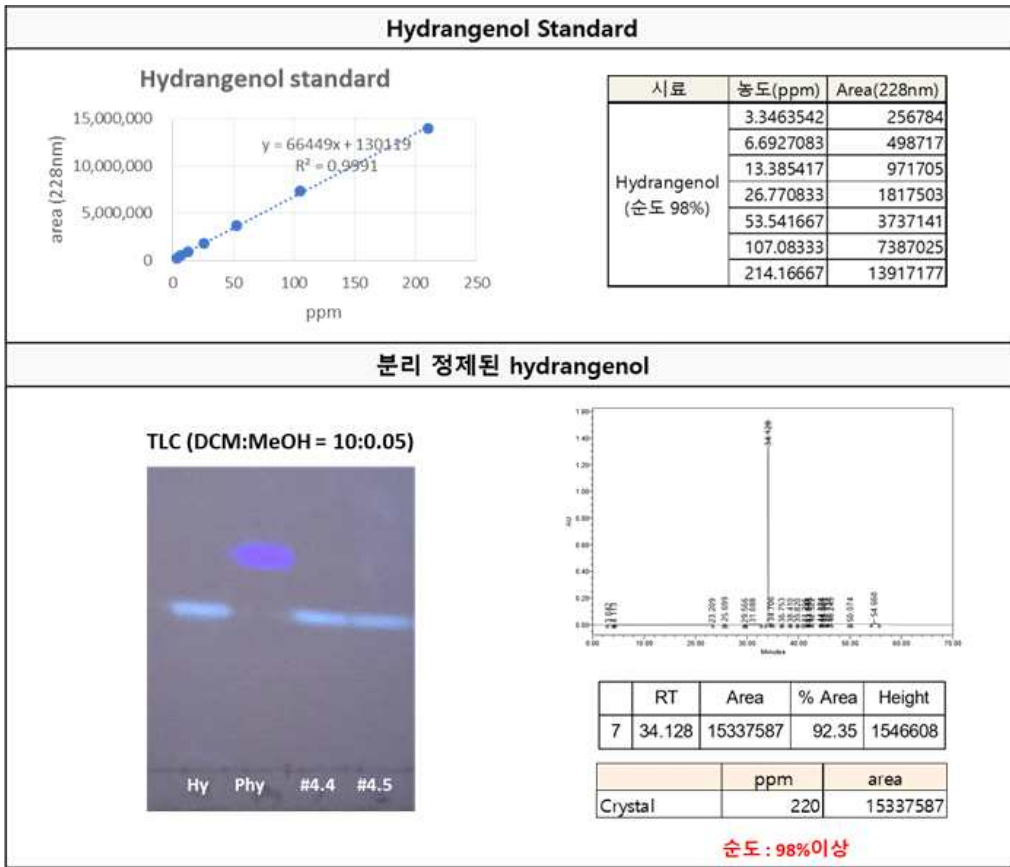


그림. 26. 하이드란제놀 대량생산 공정도 및 순도 확인

(8) 인체적용시험용 정제 생산

■ 시험식품

- ① 주성분명 : 수국잎열수추출물
- ② 성상 및 제형 : 적색의 필름코팅 정제
- ③ 함량 : 600 mg
- ④ 보관방법 : 실온
- ⑤ 용법 및 용량 : 1일 1회, 1회 1정을 물과 함께 섭취
- ⑥ 원재료 및 배합비율



표 15. 600 mg 수국잎열수추출물 정제

원료명	배합비 (%)	단위중량 (mg)
수국잎열수추출물	66.6667	600.0003
이산화규소	1.7000	15.3000
스테아린산마그네슘	1.2000	10.8000
결정 셀룰로오스	23.2772	209.4948
히드록시프로필메틸셀룰로오스	3.2300	29.0700
카르복시메틸셀룰로오스칼슘	3.0000	27.0000
글리세린지방산에스테르	0.0770	0.6930
이산화티타늄	0.1633	1.4697
적색소	0.4898	4.4082

것을 요청함.

식약처 모듬토의 회의록			
Title of Study	과형중 혹은 비만인에서 체중 및 지방량 감소에 미치는 수국잎추출물의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상적용시험		
Sponsor	코스닥스바이오텍		
CRO	넵오뉴트라파		
Date	2020.07.02(목) 14:00	Location	식약처 행정동 2층 회의실
참석자	식품의약품안전평가원 영양기능영양팀 김희갑팀장 코스닥스바이오텍 넵오뉴트라파	유휴형 연구관, 김규형 주유관, 김중영 주유관, 김승희 심사관 호 1명 이경희 교수 이진희 이사, 신유경 연구관, 임혜신 연구원 박성욱 상무이사, 서승광 과장	
가결/가결 원인 관심사	1. 임상 결과 AMPK과 관련된 디리질렌가 흡수 또는 기전들을 모두 확인할 필요가 있음 2. 가결이 임상적용시험을 중립적할 수 있도록 충분한 자료가 필요함 3. 외국에서 수국과 체중 감소와 관련된 자료가 있는지 확인이 필요함		
임상적용시험 계획서	1. 소용기준 고비 'BMI 25 kg/m² 이상, 32 kg/m² 미만'의 기준을 30 kg/m² 미만으로 변경하는 것에 대한 논의가 있었음 2. 저용기준 2번 '체중이 영향을 미치는 약물'을 명확하게 할 필요가 있음 예) 여성 호르몬제 경우 '여성 호르몬 관련 건강기능식품 제외 여부' 등 3. 결과에 영향을 줄 수 있는 혼란요인이 사전에 계획서에 반영할 수 있도록 하고, 중용도, 식이조절, 병용약제학을 관리 및 대상자 관리가 중요하다는 의견이 있었음		
기타	1. 추가분석은 의미가 없다는 의견이 있었음		

그림. 28. 수국잎추출물 체지방 감소 임상시험 모듬토의 회의록

(10) 인체적용시험 사전검토 수행

■ 에이치플러스 양지병원 인체적용 시험 위탁 및 인체 적용 시험 보험 가입.

The image displays three documents related to clinical trial preparation. The first document is a 'Clinical Trial Delegation Agreement' (인체적용시험 위탁계약서) between the sponsor and the research institution, detailing the scope of work and associated fees. The second document is a 'No Fault Compensation Insurance' policy, providing details on the insurance coverage for the trial. The third document is another 'No Fault Compensation Insurance' policy, showing the terms and conditions of the insurance.

그림. 29. 인체적용시험 위탁계약서 및 보험서류

(11) 시제품 생산

■ 아래와 같은 공정도로 제조지시를 하여 수국잎추출분말을 제작함.

- 위의 수국잎열수추출물로 수국잎열수추출물 연질캡슐의 시제품 제작.

<첨부3>

농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과 제 명	나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을 이용한 제지방 감소 인체적용시험 및 산업화			
주관연구기관	코스맥스바이오(주)	참여기관	경희대산학협력단, 네오뉴트라	
연구책임자	이선희	연구기간	2020년 04월 ~ 21년 12월(총 1년 9개월)	
총 경부출연금	528,000 천 원			
해당 기술의 제품출시 유형				
시제품(제품출시 예정)	(1)	기존 제품 공정개선	()	
신제품(제품출시 완료)	()	기 타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
수국잎 열수추출물 연질캡슐		시제품 확인 및 홍보용 sample 제작	2021.10.15	100
<small>* 첨부 : 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등) <small>**식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</small> 상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다. </small>				

2021년 10월 15일

연구책임자 : 이 선 희 (서명 또는 인)

- 수국잎열수추출물 연질캡슐 시제품 사진



그림. 32. 수국잎열수추출물 연질캡슐 시제품

- 위의 수국잎열수추출물로 유색코팅정제의 시제품 제작.

<첨부3>

농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과 제 명	나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을 이용한 제지방 감소 인체적용시험 및 산업화			
주관연구기관	코스맥스바이오(주)	참여기관	경희대산학협력단, 네오뉴트라	
연구책임자	이선희	연구기간	2020년 04월 ~ 21년 12월(총 1년 9개월)	
총 경부출연금	528,000 천 원			
해당 기술의 제품출시 유형				
시제품(제품출시 예정)	(1)	기존 제품 공정개선	()	
신제품(제품출시 완료)	()	기 타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
수국잎 열수추출물 유색코팅정제		시제품 확인 및 홍보용 sample 제작	2021.10.22	100
<small>* 첨부 : 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등) <small>**식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</small> 상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다. </small>				

2021년 10월 22일

연구책임자 : 이 선 희 (서명 또는 인)


- 수국잎열수추출물 유색코팅정제 시제품 사진




그림. 33. 수국잎열수추출물 유색코팅정제 시제품

<첨부3>

농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과제명	나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을 이용한 체지방 감소 인체적용시험 및 산업화			
주관연구기관	코스맥스바이오(주)	참여기관	경희대산학협력단, 내오뉴트라	
연구책임자	이선희	연구기간	2020년 04월 ~ 21년 12월(총 1년 9개월)	
총 경부출연금	528,000 천 원			
해당 기술의 제품출시 유형				
시제품(제품출시 예정)	(1)	기존 제품 공정개선	()	
신제품(제품출시 완료)	()	기 타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
수국잎 열수추출물 투명한코팅정제		시제품 확인 및 홍보용 sample 제작	2021.12.1	100
<p>* 첨부: 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등) **식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</p> <p style="text-align: center;">상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.</p>				

2021년 12월 1일

연구책임자: 이선희 (서명 )

■ 수국잎열수추출물 투명한코팅정제 시제품 사진




그림. 34. 수국잎열수추출물 투명한코팅정제 시제품


■ 위의 수국잎열수추출물로 수국잎열수추출물 pellet제형 시제품 제작.

<첨부4>

농림축산식품 연구개발과제 제품출시 확인서

과제명	나고야의정서 대비 표준화 수국잎열수추출물을 이용한 체지방 감소 인체적용시험 및 산업화			
주관연구기관	코스맥스바이오(주)	참여기관	경희대산학협력단, 내오뉴트라	
연구책임자	이선희	연구기간	2020년 04월 ~ 21년 12월(총 1년 9개월)	
총 경부출연금	528,000 천 원			
해당 기술의 제품출시 유형				
시제품(제품출시 예정)	(1)	기존 제품 공정개선	()	
신제품(제품출시 완료)	()	기 타	()	
제품 출시 실적				
제품명	제품사진	제품용도	제품 출시일	해당 기술의 제품출시 기여율(%)
수국잎 열수추출물 pellet 제형 시제품		시제품 확인 및 홍보용 sample 제작	2021.12.16	100
<p>* 첨부: 당해연도 제품출시 여부를 확인할 수 있는 자료(제조년월일 표기사진, 제품등록번호 등) **식품R&D는 품목제조보고서 제출 필수</p> <p style="text-align: center;">상기와 같이 R&D 기술을 제품화한 실적을 보고합니다.</p>				

2021년 12월 16일

연구책임자: 이선희 (서명 )

■ 수국잎열수추출물 pellet 제형 시제품 사진



그림. 35 수국잎열수추출물 pellet 제형 시제품

(12) 언론 매체의 홍보

- 코스맥스바이오, '수국잎열수추출물' 체지방 감소 효능도 확인, CEO스코어데일리 (2020-11-12)
- 코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물로 건기식 개발, 이데일리 (2021-04-13)
- 하동 산수국 건강기능식품 만든다, 경남도민신문 (2021-04-13)
- 코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물로 건기식 개발한다, 뉴스1 (2021-04-13)
- 코스맥스, 자생식물로 건기식 개발...나고야 의정서 극복, 뉴시스 (2021-04-13)
- 코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물로 건기식 개발, 머니투데이 (2021-04-13)
- 코스맥스바이오, 하동군 국내 자생식물 산수국 이용 건식기 개발, 더밸류뉴스 (2021-04-13)
- 산수국으로 건강기능식품 개발"...코스맥스바이오-하동군 MOU, 서울경제 (2021-04-13)
- 코스맥스바이오-하동군, 자생식물 이용한 건기식 개발 나서, 소비자가 만드는 신문 (2021-04-13)
- 코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물로 건기식 개발, 아시아경제 (2021-04-13)
- 코스맥스바이오, 국내 자생식물 건기식 개발한다, 이코노믹리뷰 (2021-04-13)
- 코스맥스바이오, 하동군과 자생식물로 건기식 개발, 헤럴드경제 (2021-04-13)
- 코스맥스바이오, 국내 자생식물로 건기식 개발 착수, 시장경제 (2021-04-13)
- 산수국, 하동 경제 새 활력소로 키운다., 경남도민일보 (2021-04-13)
- 코스맥스, 국내 자생식물로 글로벌 시장 공략, 현대경제신문 (2021-06-18)
- Watch:Amado Group and COSMAX on beauty, weight management trends amid COVID-19, Nutraingredient Asia (2021-07-23)
- Korean gov set to approve weight loss claim for Cosmax's hydrangea extract after study, Nutraingredient (2022-01-14)
- Korean gov set to approve weight loss claim for Cosmax's hydrangea extract after study, personal care insights (2022-01-14)

삼성전자와 삼성전자의 다양한 소식을 빠르게 만나볼 수 있습니다.

숨쉬는 Data 살아있는 Fact
CEOSCORE DAILY

뉴스 심층분석 산업 성장산업 금융증권 정책/공기업

코스맥스바이오, 체지방 감소 건기식 소재 개발 추진...이너뷰티 사업 강화

김문선 기자 yskk@ceoscore.co.kr | 입력 2021-04-13 07:00:11 수정 2021-04-13 07:52:34

수국잎열수추출물에 이어 금불초·떡지꽃 복합추출물 이용...개별인정 획득 추진

코스맥스바이오 2020년 실적 현황

구분	2020년	2019년	증감율
매출액	168,165,492,710	153,200,466,259	9.8%
영업이익	227,334,186	2,643,428,174	-91.4%
당기순손실	-4,180,181,864	-4,296,403,937	적자감소

기준: 연말 / 단위: 원 / 출처: 코스맥스바이오

코스맥스그룹 계열사 코스맥스바이오가 일명 먹는 화장품으로 알려진 이너뷰티(inner beauty) 건강기능식품 소재 개발에 역량을 집중하고 있다.

13일 관련 업계에 따르면 코스맥스바이오의 최근 금불초와 떡지꽃을 활용해 체지방 감소에 도움을 줄 수 있는 효능을 가진 건강기능식품 소재 개발에 나섰다.

COSMETIC INSIGHT
COS'IN
ODMOEM

뉴스 > 회사 > COSMO&A

코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물 건기식 개발한다

하동군과 업무협력 체결, 재래종 '산수국' 생산단지 조성 화장품, 건기식 신제품 개발 공급

신보경 기자 boby0942@cosinkorea.com | 등록 2021-04-12 10:11:27



▲ 코스맥스바이오(주)는 하동군과 국내에서 자생하는 재래종인 산수국을 이용한 건강기능식품 관련 연구와 산업화를 위한 업무협약을 체결했다. 사진 왼쪽부터 박정욱 코스맥스바이오 대표이사, 이경수 코스맥스그룹 회장, 윤상기 하동군수.

[코스인코리아닷컴 신보경 기자] 코스맥스바이오(주)(대표 박정욱)와 하동군(군수 윤상기)이 케이헬스(K-HEALTH)의 산업화와 지역의 새로운 소득 창출을 위해 업무협약에 나섰다.

CosmaxBio launches hydrangea extract for skin health and weight management

📧 📱 🌐 - A +

21 Apr 2021 --- South Korean company CosmaxBio has developed a new ingredient based on Hydrangea serrata leaf extract, touted as improving skin health and helping with weight management.

"It is a 100 percent plant-derived extract. The natural ingredient acts as an innovative solution with dual claims in skin health and body fat loss. It is an ingestible beauty product that satisfies consumers' needs, especially during the COVID-19 era." Dr. Sunhee Lee, research and innovation center director of CosmaxBio, tells *NutritionInsight*.

Varied applications

The extract is available as a primary ingredient for a range of delivery formats, according to Lee.

"Supplements-wise, it can be included in various delivery formats including soft or hard capsules, tablets, liquids, jelly sticks, gummies and powders."

"Moreover, it can be used in food and beverages because *H. serrata* leaves are registered as a food in Korea by the Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) and also reported in the Generally Recognized as Safe (GRAS) list."

Initially, the extract is planned to be launched in South Korea, the US and China. "We are targeting the ingestible beauty market with a point of difference from the existing products, which are its antioxidant effect and the fact that it is plant-based."

Consumers are able to consume 300 mg per day for skin health and 600 mg per day for body fat reduction, according to research from the company.



Korean gov set to approve weight loss claim for Cosmax's hydrangea extract after study

📧 📱 🌐 - A +

14 Jan 2022 --- Weight loss claims made by Korea-based cosmeceutical and dietary supplement manufacturer Cosmax Group are set to be approved by the Korean Ministry of Food and Drug Safety regarding its *Hydrangea serrata* leaf supplement. The news means that its weight loss claims are tested and supported by data, offering consumers security in its efficacy.

The Korean Ministry of Food and Drug Safety (MFDS) has already approved the ingredient for skin health claims in Korea, having launched last year.

Dr. Yu-Kyong Shin, senior researcher at CosmaxBio Inc, tells *PersonalCareInsights* that approval is a rigorous process. "Normally in Korea, it takes four to five years to approve one ingredient because it needs science-based evidence and clinical data as well," she explains.

The supplement may be taken for both weight loss and skin health. "Consumers are able to consume 300 mg per day for skin health, and 600 mg per day for body fat reduction," says Dr. Shin.



Cosmax says the internal beauty market has more opportunities than the traditional beauty market.

"We plan to make not only pills or capsules but also jelly sticks and powder formulations."

A product for weight loss and skincare
According to Dr. Shin, the market in Korea for products making weight loss claims is enormous.

Korea is home to one of the world's largest markets for products making weight loss claims, she remarks. "Hydrangea serrata leaf extract is able to make dual-claims of both skin health and weight loss."

The study, released in the journal *Nutrients* this January, concluded the vegan ingredient was safe and effective for consumers and that regular use significantly reduces body weight and fat mass. It is Cosmax's most robust study to date on the efficacy of their extract in aiding weight loss.

Dr. Shin emphasizes that CosmaxBio is quite strong in the area of research. "We've conducted studies regarding joint and bone health, body fat related probiotics and hair loss." She says their past studies have included the work of clinical research centers, universities and government organizations.

그림. 36. 수국잎열수추출물 국내 및 해외 홍보기사

(13) 인체적용 시험 결과 정리

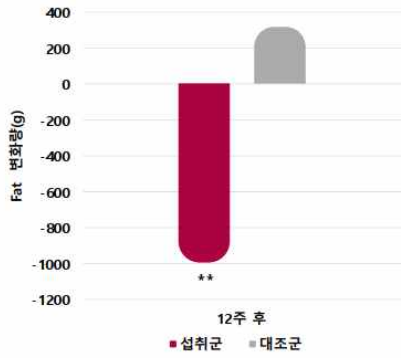
- 인체적용시험의 결과보고서를 기반으로 Appendix 유효성평가 변수에 대한 figure 제작.
 - 증감율(%)은 측정시험 기준 0주차 대비 12주차 시점의 변화율로 아래와 같은 식으로 계산함.

$$\text{증감율}(\%) = \frac{(12\text{주차 측정값} - 0\text{주차 측정값})}{(0\text{주차 측정값})} \times 100$$
 - 개선율(%)은 대조군 증감율 대비 시험 증감율을 계산한 값으로 아래와 같은 식으로 계산함.

$$\text{개선율}(\%) = \frac{(\text{시험군 증감율} - \text{대조군 증감율})}{(\text{대조군 증감율})} \times 100$$
 - 섭취 전후 변화에 대한 군내 비교는 Paired t-test를 이용하여 분석함. (*P < 0.05, **P < 0.01 and ***P < 0.001)
 - 성별, 연령, 음주, 흡연, 운동을 공변량으로 하는 GLM(Generalized Linear Model)을 실시하며, 기저특성 중 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 존재하는 경우 해당 변수를 공변량으로 고려하여 GLM을 실시함. (*P < 0.05, **P < 0.01 and ***P < 0.001)
 - 수국잎열수추출물을 섭취한 군에서 DEXA를 통한 체지방량 변화량 및 변화율, 체중변화량, 엉덩이 둘레 변화량, BMI 변화량, CT를 통한 내장지방 면적 변화량, 복부지방 면적 변화량, 내장지방/피하지방 면적비 변화량, Adiponectin 변화량에서 유의적으로 개선됨을 확인함.

1. 섭취 12주 후 DEXA를 통한 체지방량 변화량(PP Set)

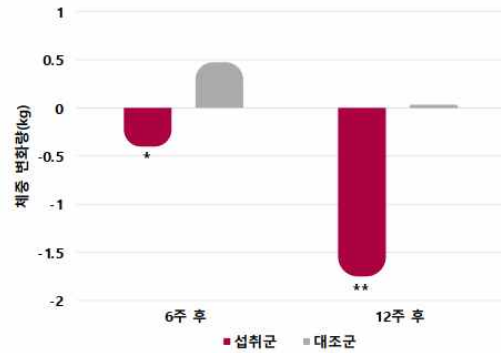
	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-3.65 *	1.24
개선율(%)	-393.83 **	
최대 변화량(g)	-6,504.00	-2,934.00



2. 섭취 6주, 12주 후 체중 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	6주 후	
증감율(%)	-0.52	0.61
개선율(%)	-184.97 *	
최대 변화량(kg)	-5.60	-3.70

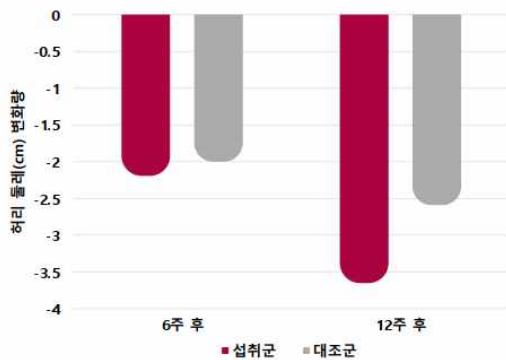
	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-2.27 **	0.03
개선율(%)	-6710.50 **	
최대 변화량(kg)	-11.90	-6.20



3. 섭취 6주, 12주 후 허리 둘레 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	6주 후	
증감율(%)	-2.48 **	-2.24 *
개선율(%)	10.74	
최대 변화량(cm)	-15.50	-13.50

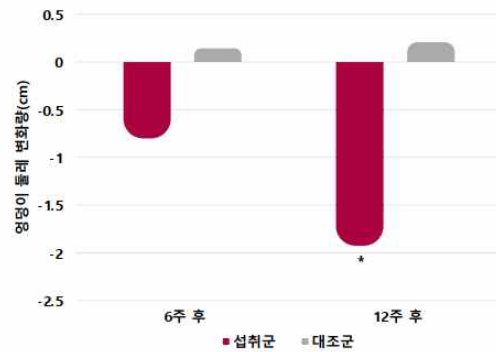
	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-4.13 ***	-2.90 ***
개선율(%)	42.33	
최대 변화량(cm)	-18.00	-13.50



4. 섭취 6주, 12주 후 엉덩이 둘레 변화량(PP Set)

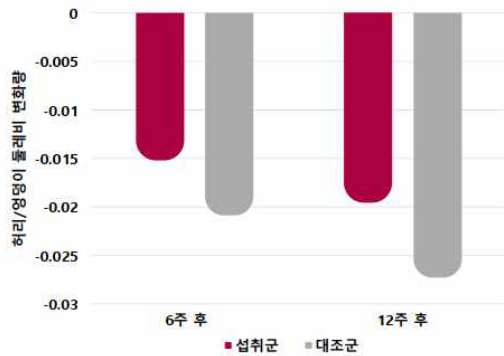
	섭취군	대조군
	6주 후	
증감율(%)	-0.77	0.14
개선율(%)	-657.47	
최대 변화량(cm)	-10.20	-6.00

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-1.85 **	0.20
개선율(%)	-1015.69 *	
최대 변화량(cm)	-16.30	-6.80



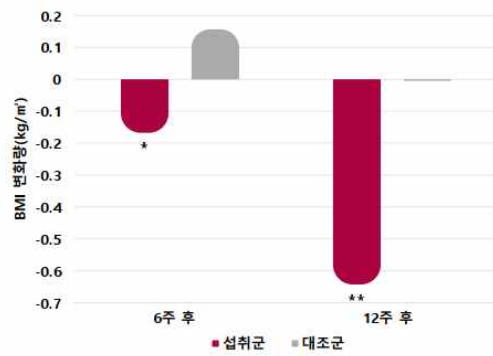
5. 섭취 6주, 12주 후 허리/엉덩이 둘레비 변화량(PP Set)

	섭취군 대조군	
	6주 후	
증감율(%)	-1.79 **	-2.40 *
개선율(%)	-25.48	
최대 변화량	-0.11	-0.18
	섭취군 대조군	
	12주 후	
증감율(%)	-2.30 **	-3.14 ***
개선율(%)	-26.67	
최대 변화량	-0.11	-0.14



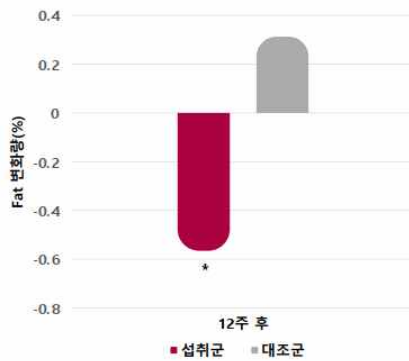
6. 섭취 6주, 12주 후 BMI 변화량(PP Set)

	섭취군 대조군	
	6주 후	
증감율(%)	-0.61	0.57
개선율(%)	-207.85 *	
최대 변화량(kg/m ²)	-2.30	-1.10
	섭취군 대조군	
	12주 후	
증감율(%)	-2.34 ***	-0.02
개선율(%)	1446.85 **	
최대 변화량(kg/m ²)	-4.90	-2.20



7. 섭취 12주 후 DEXA를 통한 체지방률 변화량(PP Set)

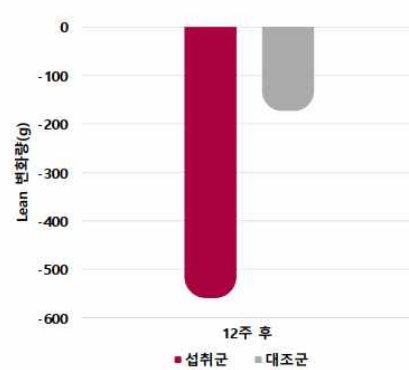
	섭취군 대조군	
	12주 후	
증감율(%)	-1.53	0.92
개선율(%)	-267.05 *	
최대 변화량(%)	-6.80	-2.50



8. 섭취 12주 후 DEXA를 통한 제지방량 변화량(PP Set)

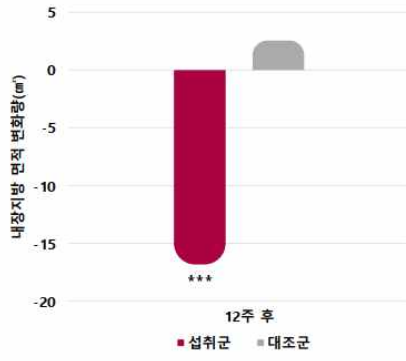
	섭취군 대조군	
	12주 후	
증감율(%)	-1.19 *	-0.35
개선율(%)	240.21	
최대 변화량(g) [‡]	3,600.00	4,441.00

‡ : 최대치로 증가한 수치 기입



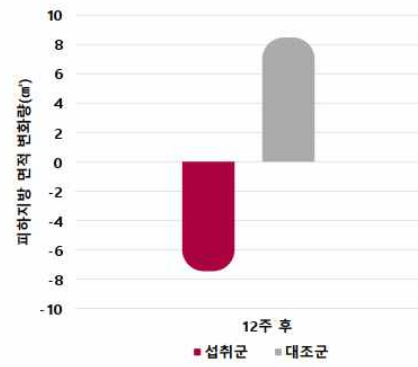
9. 섭취 12주 후 CT를 통한 내장지방 면적 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-13.88 ***	2.11
개선율(%)	-759.24 ***	
최대 변화량(m ²)	-101.11	-53.18



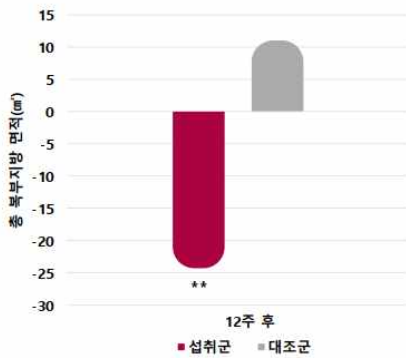
10. 섭취 12주 후 CT를 통한 피하지방 면적 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-3.14	4.21
개선율(%)	-174.58	
최대 변화량(m ²)	-160.87	-85.94



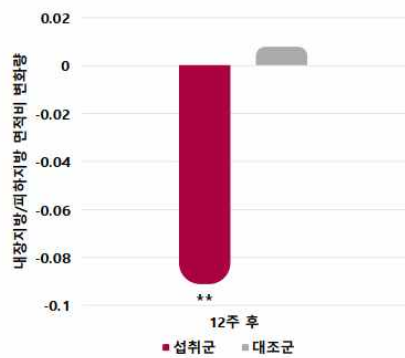
11. 섭취 12주 후 CT를 통한 총 복부지방 면적 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-6.78 *	3.42
개선율(%)	-298.01 **	
최대 변화량(m ²)	-223.02	-115.87



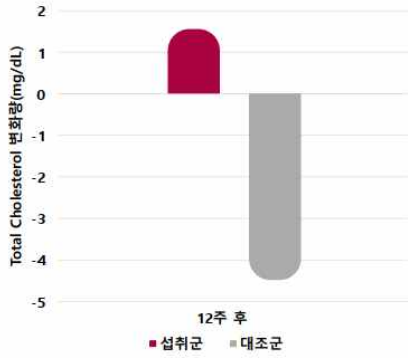
12. 섭취 12주 후 CT를 통한 내장지방/피하지방 면적비 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-16.01 **	1.20
개선율(%)	-1434.84 ***	
최대 변화량	-1.01	-0.39



13. 섭취 12주 후 Total Cholesterol 변화량(PP Set)

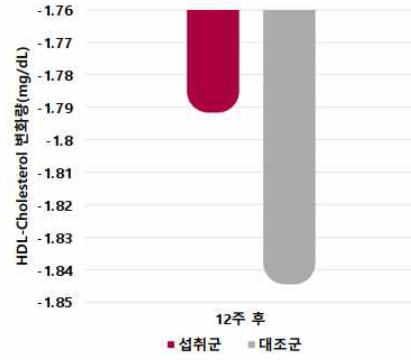
	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	0.80	-2.28
개선율(%)	-134.87	
최대 변화량(mg/dL)	-46.00	-48.00



14. 섭취 12주 후 HDL-Cholesterol 변화량(PP Set)

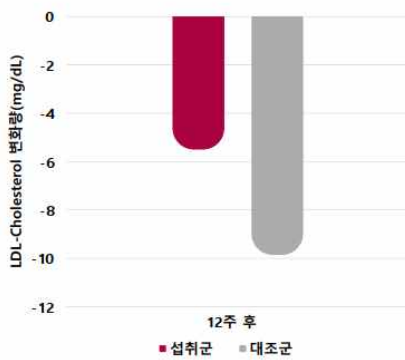
	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-3.06	-3.31
개선율(%)	-7.56	
최대 변화량(mg/dL) [§]	19.00	12.00

§ : 최대치로 증가한 수치 기입



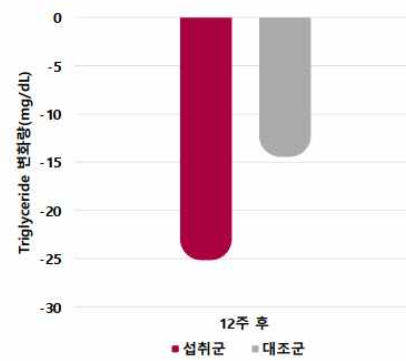
15. 섭취 12주 후 LDL-Cholesterol 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-4.26	-7.67
개선율(%)	-44.42	
최대 변화량(mg/dL)	-65.50	-70.00



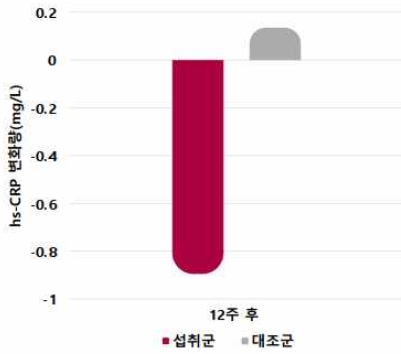
16. 섭취 12주 후 Triglyceride 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-21.78 **	-10.44
개선율(%)	108.50	
최대 변화량(mg/dL)	-206.00	-415.00



17. 섭취 12주 후 hs-CRP 변화량(PP Set)

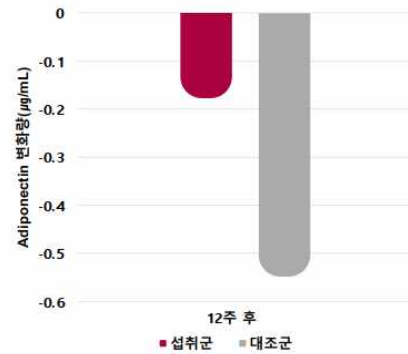
	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-36.12	12.44
개선율(%)	-390.46	
최대 변화량(mg/dL)	-25.00	-1.70



18-1. 섭취 12주 후 Adiponectin 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-2.88	-10.08 ***
개선율(%)	-71.49	
최대 변화량(µg/dL) [‡]	3.00	1.53

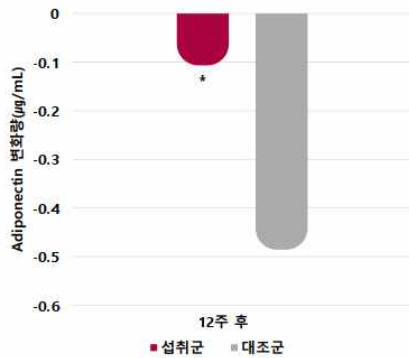
‡ : 최대치로 증가한 수치 기입



18-2. 섭취 12주 후 Adiponectin 변화량(FA Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-1.70	-8.99 **
개선율(%)	-81.10 *	
최대 변화량(µg/dL) [‡]	3.00	1.53

‡ : 최대치로 증가한 수치 기입



19. 섭취 12주 후 Leptin 변화량(PP Set)

	섭취군	대조군
	12주 후	
증감율(%)	-10.72	-0.08
개선율(%)	13877.41	
최대 변화량(mg/dL) [‡]	17.98	18.82

‡ : 최대치로 증가한 수치 기입

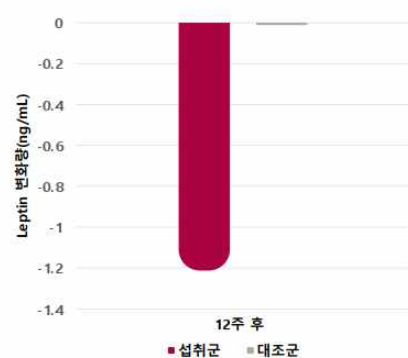


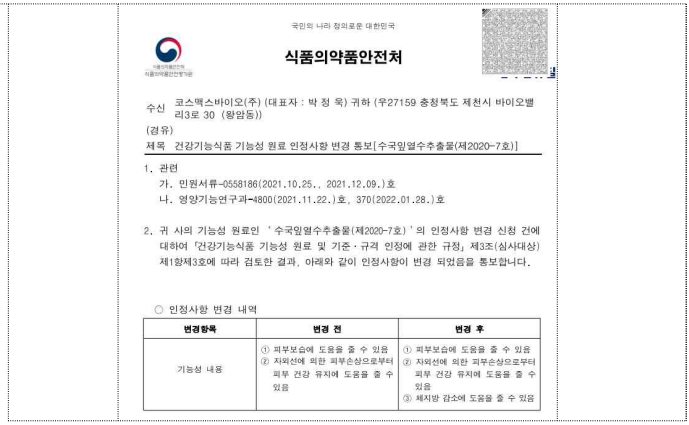
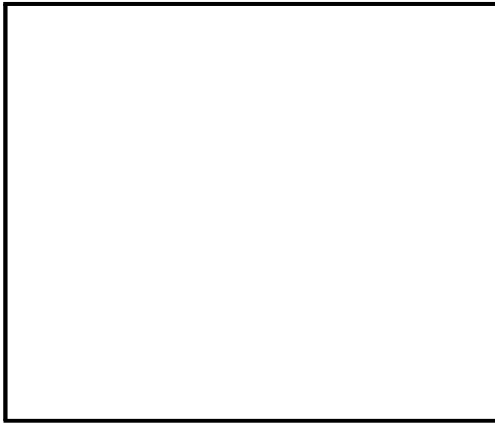
그림. 37. 수국잎열수추출물 인체적용 시험 Appendix 유효성평가

(14) 개별인정형 기능성 추가 신청

■ 식약처 개별인정형 원료등록 process

① 신청서 작성

- 기존 피부 건강 기능성 (자외선에 의한 피부손상으로부터 피부건강을 유지하는데 도움 및 피부보습에 도움을 줌) 개별인정형 원료인 수국잎열수추출물의 체지방 감소 추가 기능성을 인정받기 위한 관련 신청서 작성 (21년 10월 22일 신청)



(15) FDA NDI 등재 신청

- 미국식품의약국(FDA)로부터 승인받는 New Dietary Ingredient (NDI) 등재를 통하여 수국잎열수추출물의 글로벌 산업화 추진

① 신청서 작성

- 국내 피부 건강 기능성 (자외선에 의한 피부손상으로부터 피부건강을 유지하는데 도움 및 피부보습에 도움을 줌) 개별인정형 원료인 수국잎열수추출물의 NDI 인정을 위한 관련 신청서 작성

3.4. Identification
Hydrangea serrata leaf extract

Product name: Hydrangea serrata leaf extract
Botanical source: Hydrangea serrata (Thunberg) Maxim.
Active ingredient: Hydrangein
Strength: 100%
Form used: Hydrangea serrata leaves
Appearance: Green fine powder
Lot number: 01-21

Technical specifications	
	Standard
Appearance	Green fine powder
Odor/Taste	Characteristics
Particle size	< 10µm
Ash content	< 20%
Microbial restrictions	
Total PFU	< 1.0 pfu/g
Total aerobic CFU	< 1.0 pfu/g
Coliform (CFU)	< 0.1 pfu/g
Mould (CFU)	< 0.1 pfu/g
Microbiological analysis	
Bioburden	negative
Total cfu/total	< 0.01 cfu/g
Microb. restriction (CFU/g)	negative

Testing details
Package: 1-100g/NDI, 100g PE or PE plastic bags.
Storage: Store in cool, dry place, and keep away from direct sunlight.
Shelf life: 3 years from date of manufacture.

② 접수

- 21년 10월 5일 접수

③ 검토 후 보완 요청

- Additional attachment 의 영문 번역을 요청 (21년 10월 22일)

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION
Division of Food Safety
Washington, DC 20204

Re: Hydrangea serrata leaf extract (NDI 001229)

Dear Applicant:

Your application for additional information for your NDI is under review. We have identified additional information that we need to complete our review of your application. Please provide the following information to us as soon as possible:

Additional information requested: English translation of the Korean text in your application.

Please provide the information requested in this letter to the address below. If you have any questions, please contact the person listed below.

Sincerely,
Director, Division of Food Safety

④ 보완 서류 접수

- 관련 서류 영문 번역 후 전달 (21년 10월 26일)

Tracking Number	Title	Modified Date	Status	Submission Number
OLS_NDI_8897	Hydrangea serrata leaf extract	Oct 26, 2021, 3:33:18 PM	SUBMITTED	NDI 001229

⑤ 검토

⑥ 결재 및 통보

- 접수일로부터 영업일 90일 이내 검토 완료

(16) 하동군과 업무협약 체결

- 102 군데의 수국 유전자 확인 후 38개체의 지표함량 분석을 완료함으로써, 대량생산에 적합한 수국 모종을 확보하여 하동군에 재배 의뢰함.
- 2021년 4월 2일, 하동군에서 약 5000평의 구재봉, 자연휴양림내 수국 10만본 식재를 협의하고 업무협약을 건의함.
- 2021년 4월 12일, 하동군의 청정 자연에서 자생하는 수국을 이용하여 건강기능식품 소재연구, 신기술 개발을 위한 협력 강화, 소득창출 및 관광자원 활성화 등을 위한 업무 협약을 체결함.
- 2021년 6월 22일, 8000본의 시범 식재된 묘목의 생육 정도를 확인함. 이에 따라 재배 및 시기별 지표 물질 분석을 계획함. 또한 금년도에 원재료 생산 관련 설비 확보를 약속함.
- 2021년 6월 28일, 구재봉 자연휴양림 내 군락지에서 건조물 약 1톤치의 물량 확보를 예상함(유전자 및 함량 분석 완료). 동시에 하우스에서 삼목묘 재배를 통하여 내년도 물량 확보 진행 예정. 원재료 건조 작업은 하동의 녹차 건조 설비를 이용하여 진행하기로 함.



그림. 38. 수국 산업화를 위한 하동군과 MOU

(17) 한국식품과학회 강연 및 한국식품영양과학회 부스

- 한국식품과학회 : 2021년 7월 7일 - 9일 (대전컨벤션센터)
 - 2021년 7월 9일 Beauty-from-within: nature-inspired skin & body care 발표

[D14] Functional Foods for Skin Health

Organized by Health Functional Foods Division, KaFoST

· Time: 14:00-16:30, July 9

· Venue: Rm 103-104

Chair: Hyungeun Yoon (Sungshin Womens University, Korea)

- 1 14:00-14:35
Gut microbiome dysbiosis as a crucial effector of atopic dermatitis
Heenam Stanley Kim (Korea University, Korea)
- 2 14:35-15:10
Identification of matrix metalloproteinase-1-suppressive peptides in feather keratin hydrolysate
Nam Joo Kang (Kyungpook National University, Korea)
- 3 15:20-15:55
Ornamental rose: the future inner-beauty ingredient
Tae-Gyu Lim (Sejong University, Korea)
- 4 15:55-16:30
Beauty-from-within: nature-inspired skin & body care
Sun Hee Lee (COSMAXBIO, Korea)

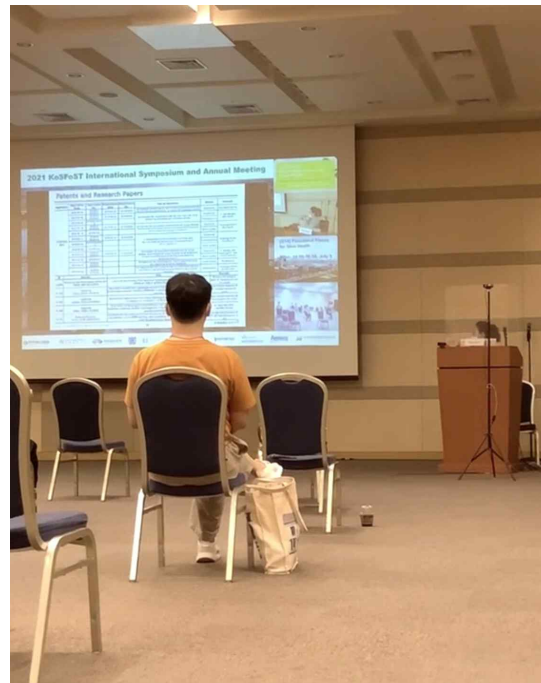


그림. 39. 체지방 및 이너뷰티 소재로서의 수국잎열수추출물 발표

■ 한국식품영양과학회 : 2021년 10월 27일 - 29일 (부산벙스코)

- 2021년 10월 27일 - 30일, 수국잎열수추출물 및 회사 소재 홍보 부스 설치
- 2021년 10월 30일 Beauty-from-within: nature-inspired skin & body care 발표





• Session 29 (11:00 – 13:00) Sponsored by 코스맥스바이오
 Leap into a New Trend: Development of Health Functional Food
 - Chairperson: Mi-Kyung Sung (Sookmyung Women's Univ.), In-Gyun Hwang (Natl Inst Food Drug Saf Eval)
 - Offline Presentation





 <p>Se Chan Kang Kyunghee University Korea Title: Food microflora and microbiome bioconversion</p>	 <p>Yeon Kyoung Koo Cosmax Bio Inc. Korea Title: New health trends and the nutritional ingredients; value of red perilla extract as a health functional food for eye health</p>
 <p>COSMAX Sun Hee Lee Cosmax Bio Inc. Korea Title: Beauty-form-within: nature-inspired skin & body care</p>	 <p>Sanguine Byun Yonsei University Korea Title: Application of high-throughput screening for identifying bioactive food compounds against cancer and immunological disorders</p>

그림. 40. 수국잎열수추출물 홍보부스와 체지방과 이너뷰티 소재로서의 수국잎열수추출물 발표

(18) 수국잎열수추출물의 마케팅 및 매출 성과

- 피부건강 및 체지방감소 효능을 가진 삼중 기능성의 수국잎열수추출물의 마케팅 포인트를 모색하고, ReSeringe(Re: “아름다움을 돌려 준다.”, Seringe : “수국 학명의 seringe.”) 상표명 등록.
- ReSeringe 홍보 영상 제작

ReSeringe™
 Re + Seringe
 Re: '아름다움을 돌려 준다' 라는 의미
 Seringe: 수국 학명의 'Seringe'에서 가져옴
ReSeringe® (리세린지)는 수국잎열수추출물의 **원료 상표**입니다.
 상표 공고번호: 01, 03, 05, 29, 32류
 리세린지 원료 상표를 통해 코스맥스바이오의 '수국'을 공유하는 고객사들에게, **개별인정형 원료의 가치를 제공**합니다.

당신의 **아름다움**을
돌려 드립니다.

ReSeringe

그림. 41. 수국잎열수추출물 상표명 'ReSeringe' 및 홍보영상 캡처

- WHS의 체중 및 체지방 감소 효능을 검증하기 위해 렙틴 수용체 유전자의 변이로 비만이 되는 동물 모델인 *db/db* 마우스를 이용하였고, WHS는 5주간 300 mg/kg로 경구투여하였음

No.	Group			N
1	WT	Vehicle (distilled water)		5
2	<i>db/db</i>	Vehicle (distilled water)		5
3	<i>db/db</i>	WHS	300 mg/kg p.o.	5

그림. 44. *db/db* 비만 동물 모델 (WHS)

■ *db/db* 비만쥐에서 WHS의 체중 감소 활성 확인

- 항비만 효능의 지표로 비만쥐의 체중을 관찰한 결과, WHS 투여 4주 후부터 유의적으로 체중이 감소하는 것을 확인하였음. 5주간 WHS 투여 후 체중 측정 결과, *db/db* 대조군에 비해 평균 체중이 3.18 ± 0.83 g 감소하였음

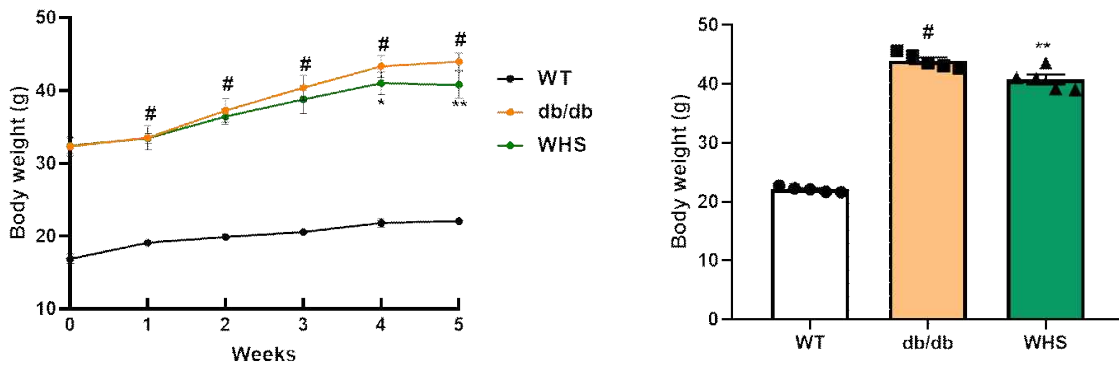


그림. 45. *db/db* 비만쥐에서 WHS의 체중 감소 효과

■ *db/db* 비만쥐에서 체지방 감소 활성 확인

- WHS를 투여했을 때, *db/db* 비만쥐의 체중 감소가 체지방 감소에 의한 것인지 확인하기 위해, dual-energy X-ray analysis (DEXA)로 체성분을 분석하고, 체지방량을 측정하였음.
 - 체성분 분석 결과, WHS 투여한 쥐에서 체지방량 및 비율이 감소하였다. 부위별 체지방 무게를 측정 한 결과, WHS 투여한 쥐에서 피하지방의 무게가 감소하였고, 내장지방(inguinal, mesenteric, perirenal fat)의 무게는 유의적인 변화가 없는 것을 확인하였음

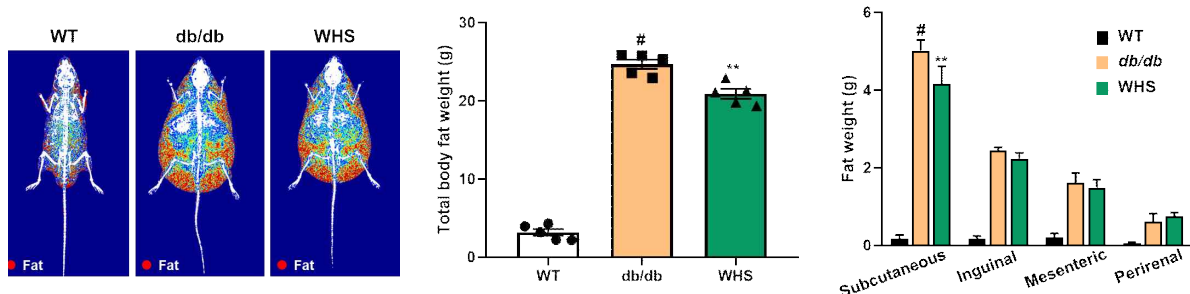


그림. 46. *db/db* 비만쥐에서 WHS의 체지방 감소 효과

■ *db/db* 비만쥐의 피하지방조직에서 지방구 크기 감소 활성 확인

- 체지방이 축적되면서 지방세포의 크기가 커지는 hypertrophy 현상이 발생하기 때문에, WHS 투여에 의한 지방구 크기 변화를 확인하였음. H&E 염색법으로 피하지방조직을 관찰한 결과, *db/db* 비만쥐에

비해 WHS 투여군에서 지방구 크기가 감소하는 것을 확인하였음

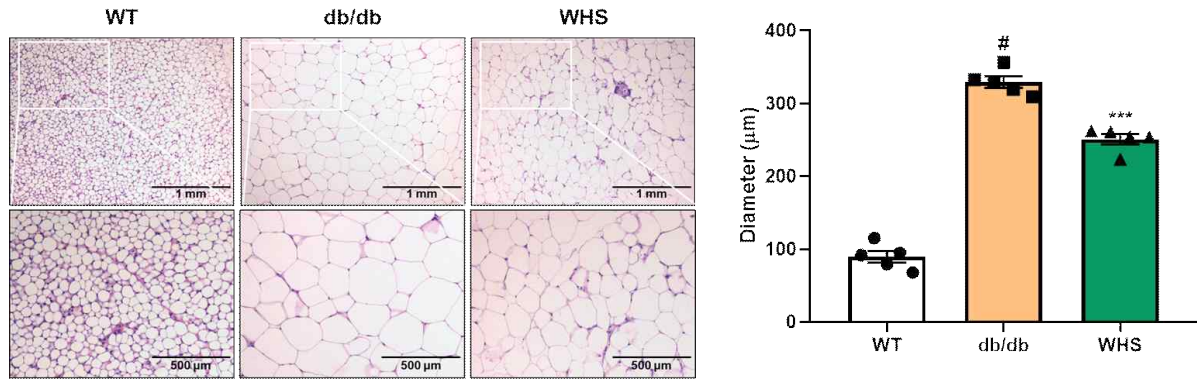


그림. 47. *db/db* 비만쥐에서 WHS의 지방구 크기 감소 효과

■ *db/db* 비만쥐의 간 조직에서 지방 축적 억제 활성 확인

- H&E 염색법으로 간 조직 내의 지방 축적 정도를 확인하였음. 그 결과, *db/db* 비만쥐의 간 조직에 지방이 축적되어 간 조직의 무게가 증가하는 것이 관찰되었고, WHS 투여군에서 간 조직 내 지방 축적 및 간 조직 무게가 감소하는 것을 확인하였음

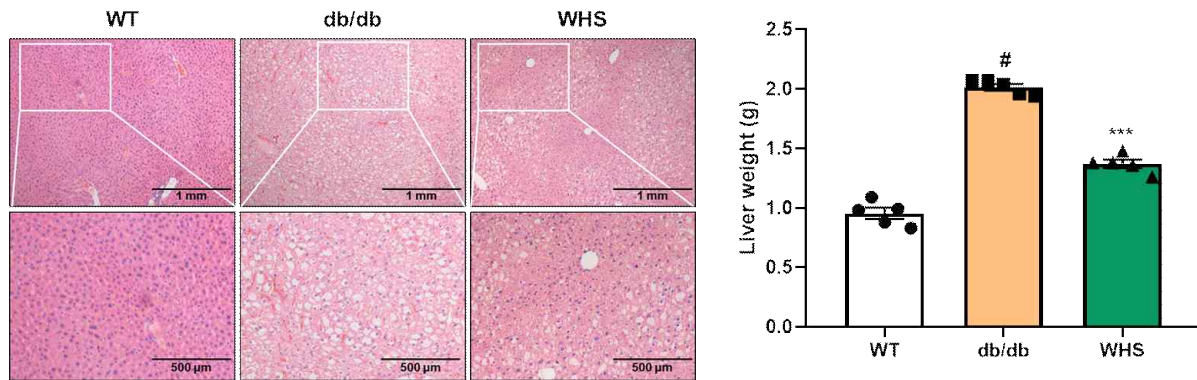


그림. 48. *db/db* 비만쥐에서 WHS의 지방간 개선 효과

■ *db/db* 비만쥐의 피하지방 및 간 조직에서 지방 형성 기전 확인

- WHS 투여에 의한 체지방 감소 및 지방 축적 억제 활성을 확인하였기 때문에, 피하지방조직 및 간 조직에서 지방 형성 기전을 확인하였음

- 에너지 대사 인자인 AMPK의 인산화는 *db/db* 비만쥐에서 감소하고, WHS를 투여한 쥐에서 회복되었음. 또한, 지방 형성을 조절하는 전사인자인 C/EBP α , PPAR γ , SREBP-1 단백질 발현은 *db/db* 비만쥐에서 증가하고, WHS를 투여한 쥐에서 감소하였음

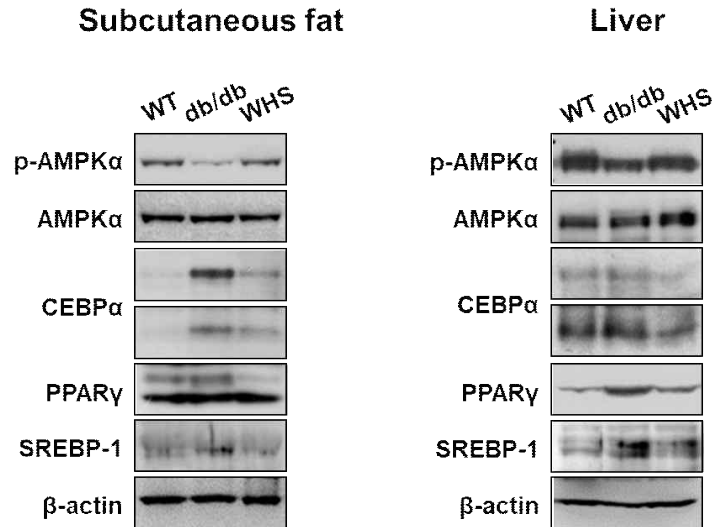


그림. 49. *db/db* 비만쥐에서 WHS의 지방 형성 기전 억제 효과

■ *db/db* 비만쥐의 갈색지방조직에서 열 생성 기전 확인

- 갈색지방조직은 미토콘드리아를 많이 포함하며, 일반적인 백색지방조직과 다르게 열 생성을 통한 에너지 소비를 조절함. 지방 형성을 억제하는 것 외에도, 갈색지방조직 활성화를 통한 에너지 소비가 비만을 개선할 수 있는 표적이 될 수 있음
- *db/db* 비만쥐의 갈색지방조직을 분석해 본 결과, 무게에는 유의적인 변화가 없었다. 열 생성 단백질인 UCP-1의 발현이 WHS 투여 쥐에서 증가하였고, 이를 조절하는 상위 기전인 PPARs, PGC-1 α , SIRT-1의 발현도 마찬가지로 증가하였음

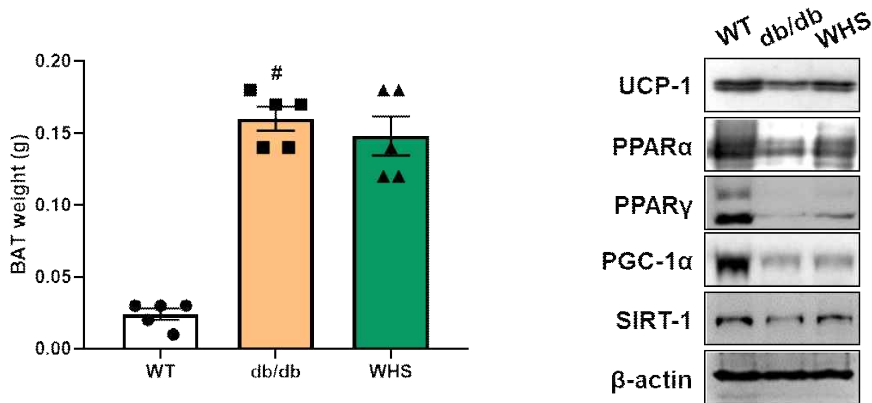


그림. 50. *db/db* 비만쥐에서 WHS의 열 생성 기전 활성화 효과

■ *db/db* 비만쥐의 장내 미생물 군집 분석

- 장내 미생물 군집을 Phylum 수준에서 장내세균의 상대적인 분포를 분석한 결과, 비만군으로 알려진 Firmicutes를 포함해 Saccharibacteria_TM7와 Proteobacteria이 *db/db*군에서 증가하고, WHS군에서 감소하였음. 반면, Bacteroidetes와 Tenericutes는 *db/db*군에서 감소하고, WHS군에서 증가하는 경향을 나타내었음. 비만의 지표로 사용되는 Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) 비율은 *db/db* 군에서 유의적으로 증가하고, WHS에서 유의적으로 감소하였음.
- *db/db* 비만쥐의 장내 미생물 군집을 PCoA 분석한 결과 WT군에 비해 다양성이 뚜렷하게 구별되었고, WHS군의 다양성은 *db/db* 비만쥐와 명확히 구분되었음.

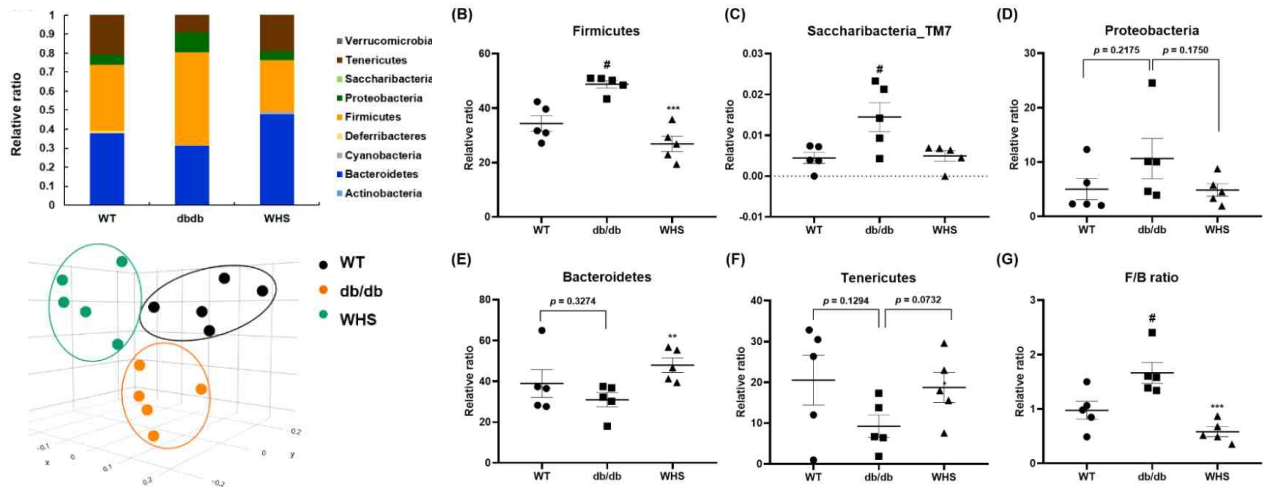
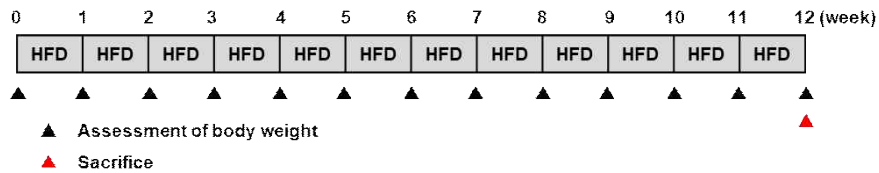


그림. 51. *db/db* 비만쥐에서 WHS의 장내 미생물 조절 효과

(2) 비만 동물 모델에서 하이드란제놀(HG)의 체중 및 체지방 감소 효능 및 기전 확인

■ 비만 동물 모델

- 두 종류의 비만 동물 모델에서 하이드란제놀(HG)의 항비만 효능을 확인하였음
- ① 고지방식이 유도 비만 동물 모델
 - 12주간 고지방식이(30% high-fat diet)로 비만을 유도하면서 HG 20, 40, 80 mg/kg 농도로 경구투여하였고, 대조 약물로는 orlistat 10 mg/kg을 사용하였음



No.	Group				N
1	ND	Vehicle			7
2	HFD	Vehicle			7
3	HFD	Olistat	10 mpk	p.o.	7
4	HFD	Hydrangenol	20 mpk	p.o.	7
5	HFD	Hydrangenol	40 mpk	p.o.	7
6	HFD	Hydrangenol	80 mpk	p.o.	7
7	ND	Hydrangenol	80 mpk	p.o.	7

그림. 52. 고지방식이 유도 비만 동물 모델

② *db/db* 비만 동물 모델

- 비만쥐: C57BLKS/J- *m+*/*m+* (Wild type, WT),
C57BLKS/J- + *Leprdb*/*+* *Leprdb* (*db/db*)
- 렙틴 수용체 유전자의 변이로 비만이 되는 동물 모델인 *db/db* 비만쥐에 5주간 HG 20, 80 mg/kg 를 경구투여하였음

No.	Group				N
1	WT	Vehicle			3
2	db/db	Vehicle			3
3	db/db	Hydrangenol	20 mg/kg	p.o.	3
4	db/db	Hydrangenol	80 mg/kg	p.o.	3

그림. 53. db/db 비만 동물 모델 (HG)

■ 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 체중 감소 활성 확인

- 고지방식이(HFD) 섭취 3주 후부터 체중이 유의적으로 증가하였고, 대조 약물인 orlistat과 HG를 투여한 군에서는 체중 증가가 억제되는 것을 확인하였음. 실험 종료 시점에서 체중 증가 비율을 분석한 결과, HG를 투여한 쥐에서 HFD군 대비 20, 40, 80 mg/kg 투여군에서 각각, 42.0%, 43.6%, 48.6% 감소한 것으로 나타났음.

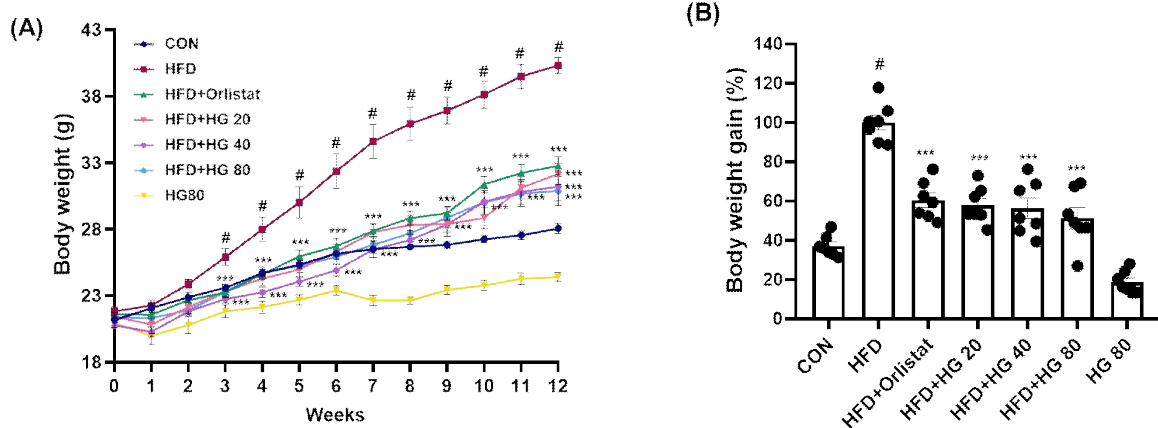


그림. 54. 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 체중 감소 효과

■ 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 체지방 감소 활성 확인

- DEXA로 체성분을 분석한 결과, HG 투여군에서 HFD군보다 체지방이 더 줄어든 것을 확인하였음. 실험 종료 후 지방조직을 채취하여 무게를 측정된 결과, HG를 투여한 군에서 더 감소하였음.

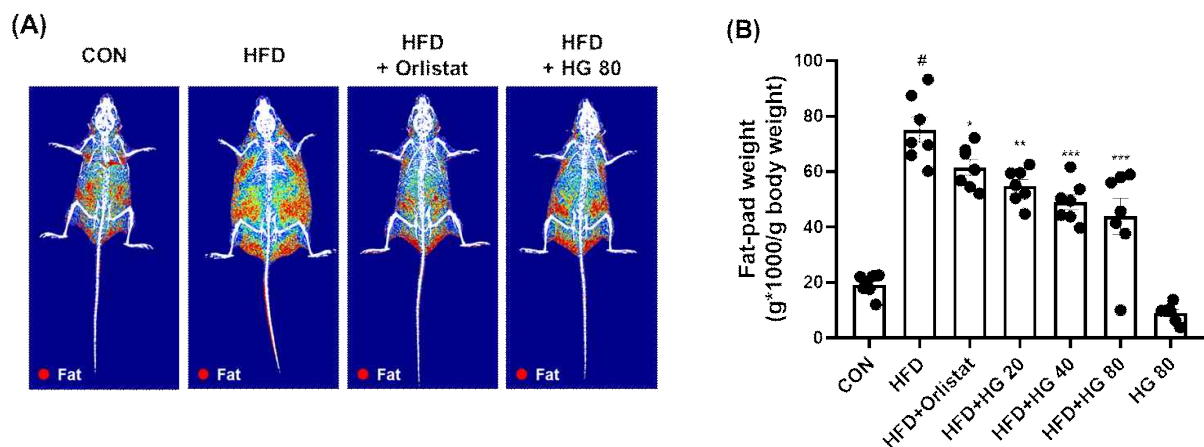


그림. 55. 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 체지방 감소 효과

■ 고지방식이 유도 비만쥐의 지방조직에서 지방 형성 억제 기전 확인

- H&E 염색법으로 지방조직을 관찰한 결과, HFD군에서 지방 세포의 크기가 커지는 hypertrophy가 관찰되었고, HG 20, 40, 80 mg/kg을 투여한 쥐에서 농도의존적으로 지방구의 크기가 감소하였음
- 지방 형성을 조절하는 전사인자의 단백질 발현을 확인한 결과, HFD군에서 증가하였던 C/EBPα, PPARγ 단백질 발현이 HG 투여군에서 감소하였음. 에너지 대사 조절인자인 AMPKα의 인산화는 HFD

군에서 감소하고, HG 투여군에서 회복되었음

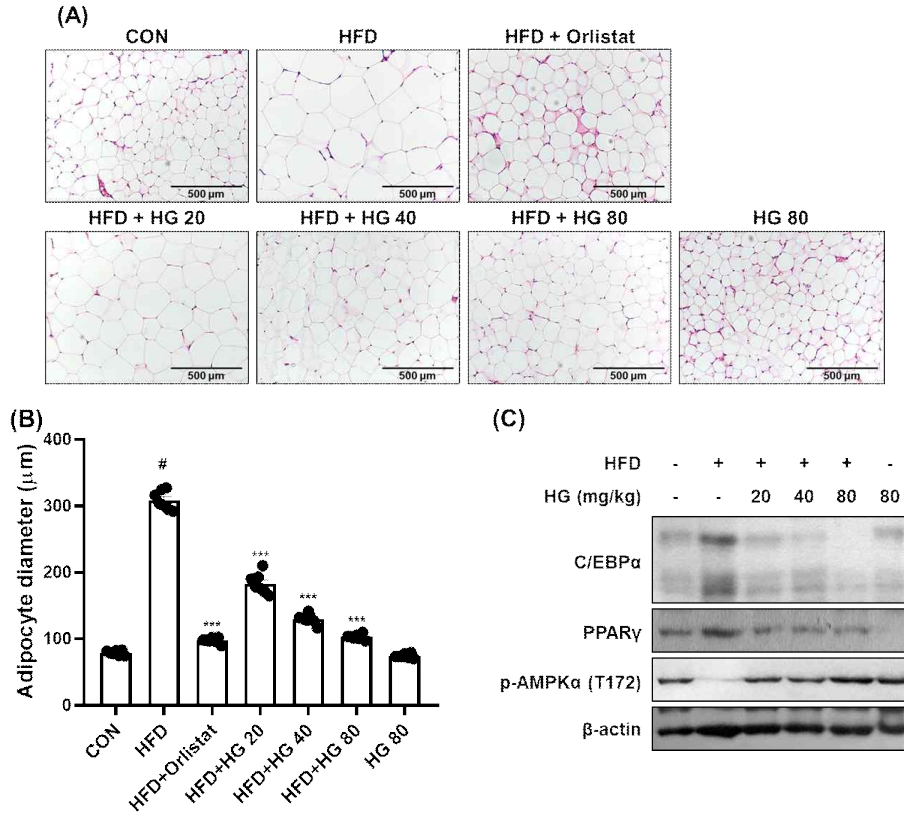


그림. 56. 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 지방 형성 억제 효과

■ 고지방식이 유도 비만쥐의 간 조직에서 지방 형성 억제 기전 확인

- H&E 염색법으로 간 조직을 관찰한 결과, HFD군의 간 조직에 지방이 축적된 것이 관찰되었고, HG 20, 40, 80 mg/kg을 투여한 쥐에서 간 조직 내 지방 축적 정도가 농도의존적으로 감소하였음
- 지방 축적으로 HFD군의 간 조직 무게가 증가하였고, HG 투여군에서 유의적으로 감소하였음
- 간 조직에서 지방 형성에 관여하는 전사인자의 단백질 발현을 확인한 결과, HFD군에서 증가하였던 C/EBPα, PPARγ 단백질 발현이 HG 투여군에서 감소하였음. 에너지 대사 조절인자인 AMPKα의 인산화는 HFD군에서 감소하고, HG 투여군에서 회복되었음

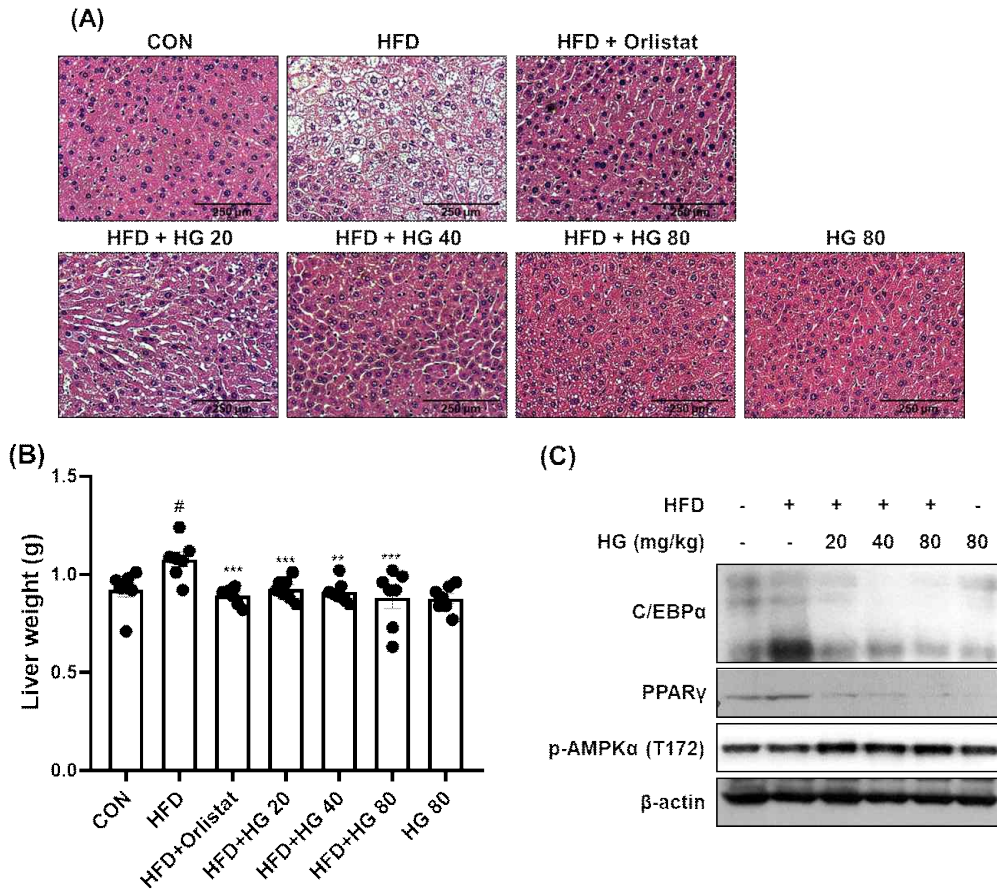


그림. 57. 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 지방간 개선 효과

■ 고지방식이 유도 비만쥐에서 혈장 leptin 및 insulin 양 확인

- 실험 종료 시점에서 혈액을 채취하여 혈장 내 leptin과 insulin 양을 측정하였음. 지방조직에서 분비하는 아디포카인인 leptin은 HFD군에서 증가하였고, HG 투여군에서 유의적으로 감소하였음. 혈당을 조절하는 호르몬인 insulin은 HFD군에서 증가하였고, HG를 투여한 쥐에서 농도의존적으로 감소하였음

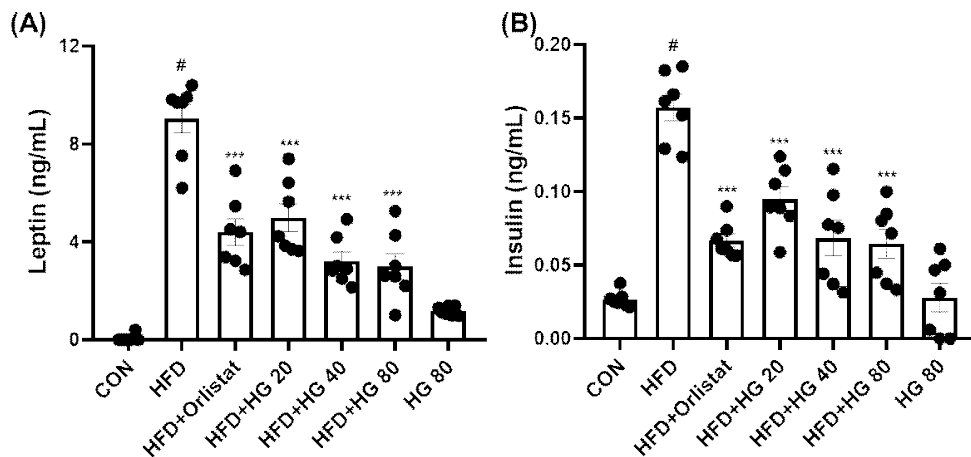


그림. 58 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 혈장 leptin 및 insulin 수치 감소 효과

■ 고지방식이 유도 비만쥐에서 혈장 내 총콜레스테롤 및 중성지질 양 확인

- 실험 종료 시점에서 혈액을 채취하여 혈장 내 지질 성분을 분석하였음. HFD군에서 증가하였던 총콜레스테롤(TC) 및 중성지질(TG) 수치가 HG를 투여한 쥐에서 유의적으로 감소하였음

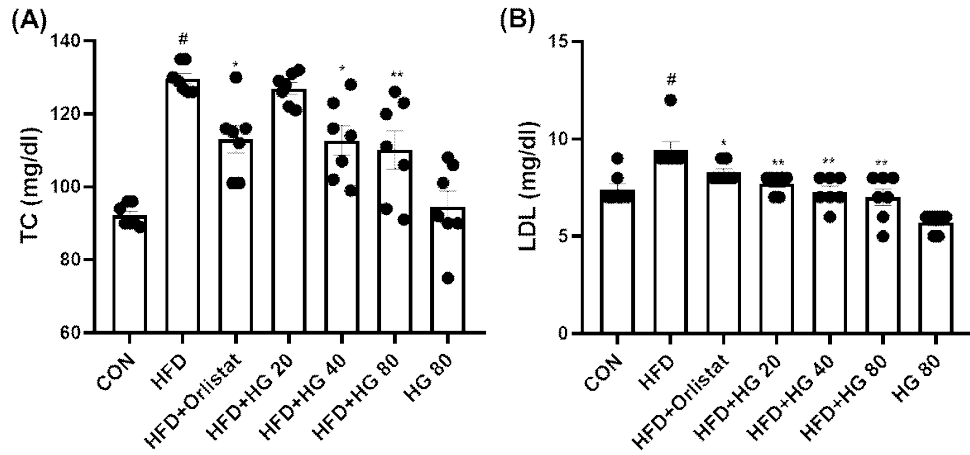


그림. 59. 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 총콜레스테롤 및 중성지질 수치 감소 효과

■ 고지방식이 유도 비만쥐의 장내 미생물 군집 분석

- 비만쥐의 장내 미생물 군집을 분석해보았다. PCoA 결과, HFD군은 CON군과 다양성이 뚜렷하게 구별되었음. 또한 HG군의 다양성은 HFD군과 명확히 구분되었고, 비교적 CON군과 가깝게 나타남. Phylum 수준에서 장내세균의 상대적인 분포를 분석한 결과, HG를 투여한 군의 군집은 HFD군과 차이가 있고, CON군과 유사하게 변화하는 것을 확인하였음.
- 비만 억제군으로 알려진 Bacteroidetes의 비율은 HFD군과 비교했을 때 HG 20, 80 mg/kg를 투여한 쥐에서 유의적으로 증가하였음.
- 비만군으로 알려진 Firmicutes의 비율은 HFD군에서 증가하고, HG 20, 40, 80 mg/kg에서 유의적으로 감소하였음.
- Proteobacteria의 비율은 HFD군에서 증가하고, HG 20 mg/kg에서 유의적으로 감소하였음.
- 비만의 지표로 사용되는 Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) 비율은 HFD군에서 증가하고, HG 20, 40, 80 mg/kg에서 유의적으로 감소하였음.

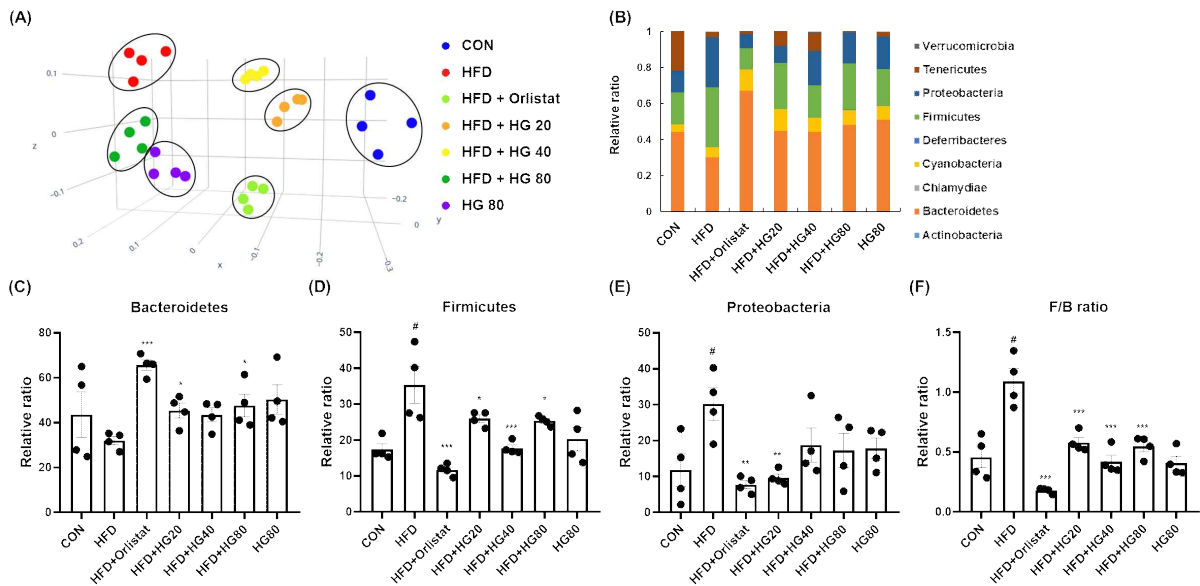


그림. 60. 고지방식이 유도 비만쥐에서 HG의 장내 미생물 조절 효과

■ db/db 비만쥐에서 HG의 체중 및 체지방 감소 활성 확인

- db/db 비만쥐는 WT쥐와 비교했을 때, 2배 이상 높은 체중을 가지고, 실험 기간동안 체중이 꾸준히 증가하였음. HG를 투여한 쥐의 체중은 db/db 비만쥐보다 낮았지만 통계적 유의성은 나타나지 않았음.
- DEXA로 체지방량을 측정된 결과, db/db 비만쥐보다 HG를 투여한 쥐에서 체지방량이 더 적게 나타남

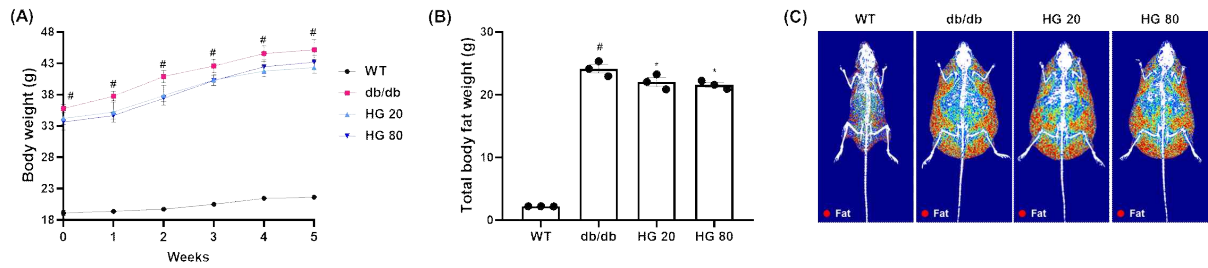


그림. 61. *db/db* 비만쥐에서 HG의 체지방 감소 효과

■ *db/db* 비만쥐의 피하지방조직에서 지방 형성 억제 기전 확인

- HG의 체지방 감소 활성을 확인하였으므로, 지방조직을 부위별로 채취하여 무게를 측정하였음. 통계적 유의성은 없으나 피하지방조직의 무게가 HG군에서 감소하는 경향을 확인하였고, 내장지방조직 (epididymal, mesenteric, perirenal fat)의 무게에는 변화가 없었음
- HG 투여가 피하지방조직에 영향을 주는 것으로 확인되어, 피하지방조직에서 지방 형성 관련 인자의 단백질 발현을 확인하였음. 지방 분화 전사인자인 C/EBP α , PPAR γ 의 단백질 발현은 *db/db* 비만쥐에서 증가하였고, HG군에서 상대적으로 감소하였음. 에너지 대사 조절인자인 AMPK α 의 인산화 및 단백질 발현은 *db/db* 비만쥐에서 감소하고, HG군에서 증가하였음

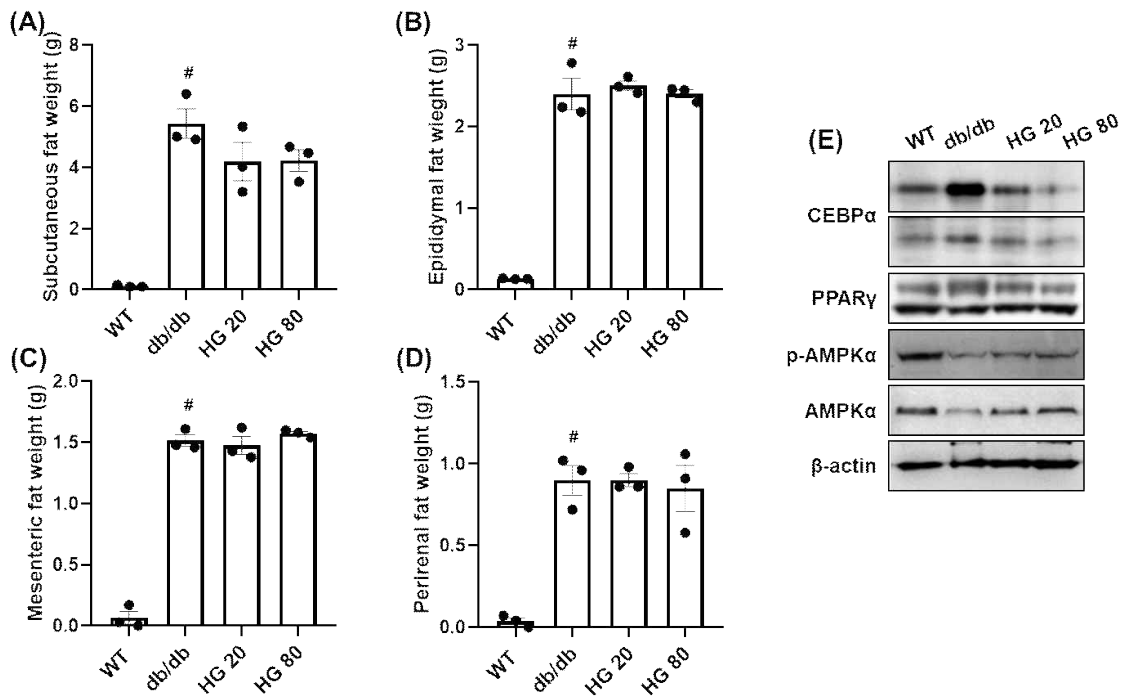


그림. 62. *db/db* 비만쥐에서 HG의 지방 형성 기전 억제 효과

■ *db/db* 비만쥐의 간 조직에서 지방 형성 억제 기전 확인

- 간 조직 내에 지방 축적으로 인해 *db/db* 비만쥐의 간 조직 무게는 증가하였고, HG을 투여한 쥐의 간 조직 무게는 유의적으로 감소하였음
- HG 투여가 간 조직 내 지방 축적을 감소시키는 것으로 판단하여, 간 조직에서 지방 형성 관련 인자의 단백질 발현을 확인하였음. *db/db* 비만쥐에서 증가하였던 C/EBP α , PPAR γ , mature SREBP-1의 단백질 발현이 HG군에서 감소하였음. 또한 *db/db* 비만쥐에서 감소한 AMPK α 의 인산화 및 단백질 발현이 HG을 투여한 군에서 회복되었음

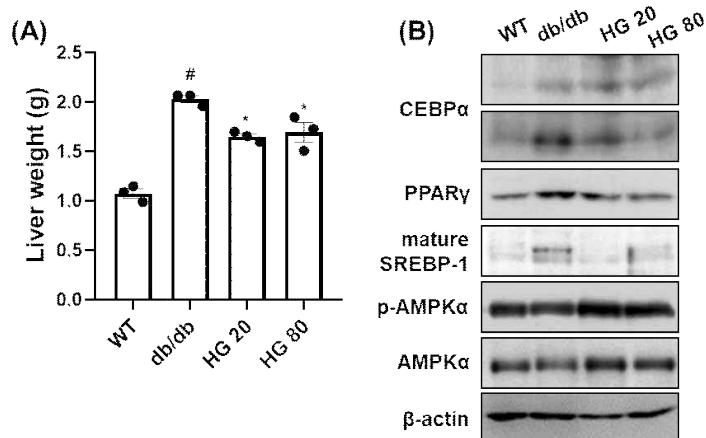


그림. 63. *db/db* 비만쥐에서 HG의 지방간 개선 효과

■ *db/db* 비만쥐의 갈색지방조직에서 열생성 기전 확인

- 열 생성을 통해 에너지를 소비하는 역할을 하는 갈색지방조직의 무게를 측정된 결과, *db/db* 비만쥐보다 HG군에서 증가하는 것을 확인하였음
- HG 투여가 갈색지방조직에 영향을 미치는 것으로 판단하여, 갈색지방조직에서 열 생성에 관여하는 단백질의 발현을 확인하였음. 열 생성 단백질인 UCP-1의 발현이 *db/db* 비만쥐에서 감소하였으나, HG군에서 다시 증가한 것을 확인하였음. UCP-1의 발현을 조절하는 PPARα, PPARγ, PGC-1α 및 SIRT-1의 단백질 발현도 마찬가지로 HG군에서 증가하였음.

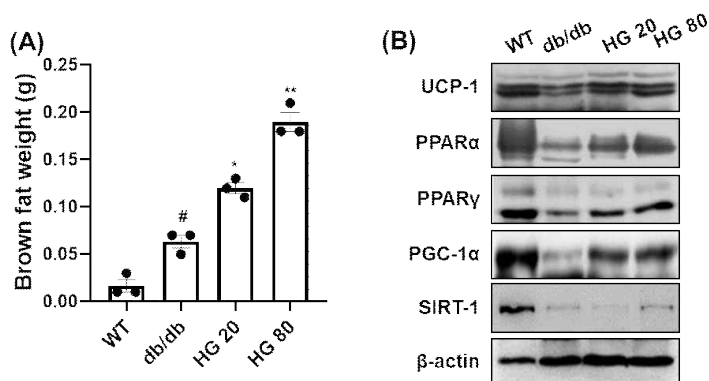


그림. 64. *db/db* 비만쥐의 갈색지방조직에서 HG의 열 생성 기전 활성화 효과

(3) 3T3-L1 지방전구세포에서 WHS 및 HG의 지방 분화 억제 효능 및 기전 확인

■ 지방 분화 세포 모델 (3T3-L1 지방전구세포)

- 3T3-L1 지방전구세포를 4일 동안 배양하여 confluence 상태일 때, 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX), dexamethasone, insulin을 처리하여 지방세포로 분화를 유도하였음

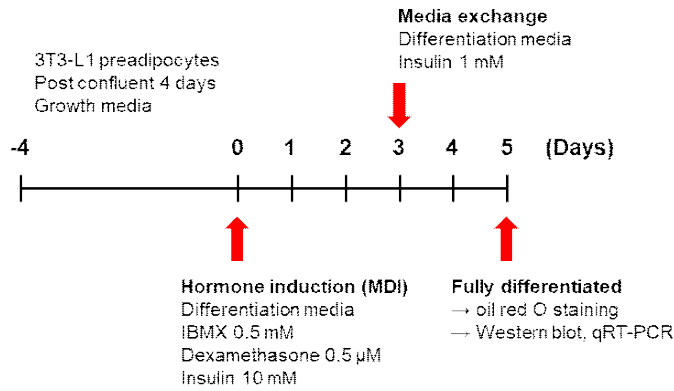


그림. 65. 3T3-L1 세포 분화

■ 3T3-L1 세포에서 WHS 및 HG의 지방 형성 억제 효과

- 실험 농도 설정을 위해 MTT assay로 WHS, HG에 의한 세포독성을 확인한 결과, WHS 400 μg/mL을 제외한 모든 농도에서 세포독성은 없는 것으로 나타남
- 지방 세포로 분화를 유도하여 Oil Red O staining으로 세포 내 지방 형성 정도를 측정하였음. 그 결과, 분화 유도 시 증가한 세포 내 지질 양이 WHS 50, 100, 200 μg/mL, HG 20, 40, 80 μM에서 농도 의존적으로 저해되는 것을 확인하였음

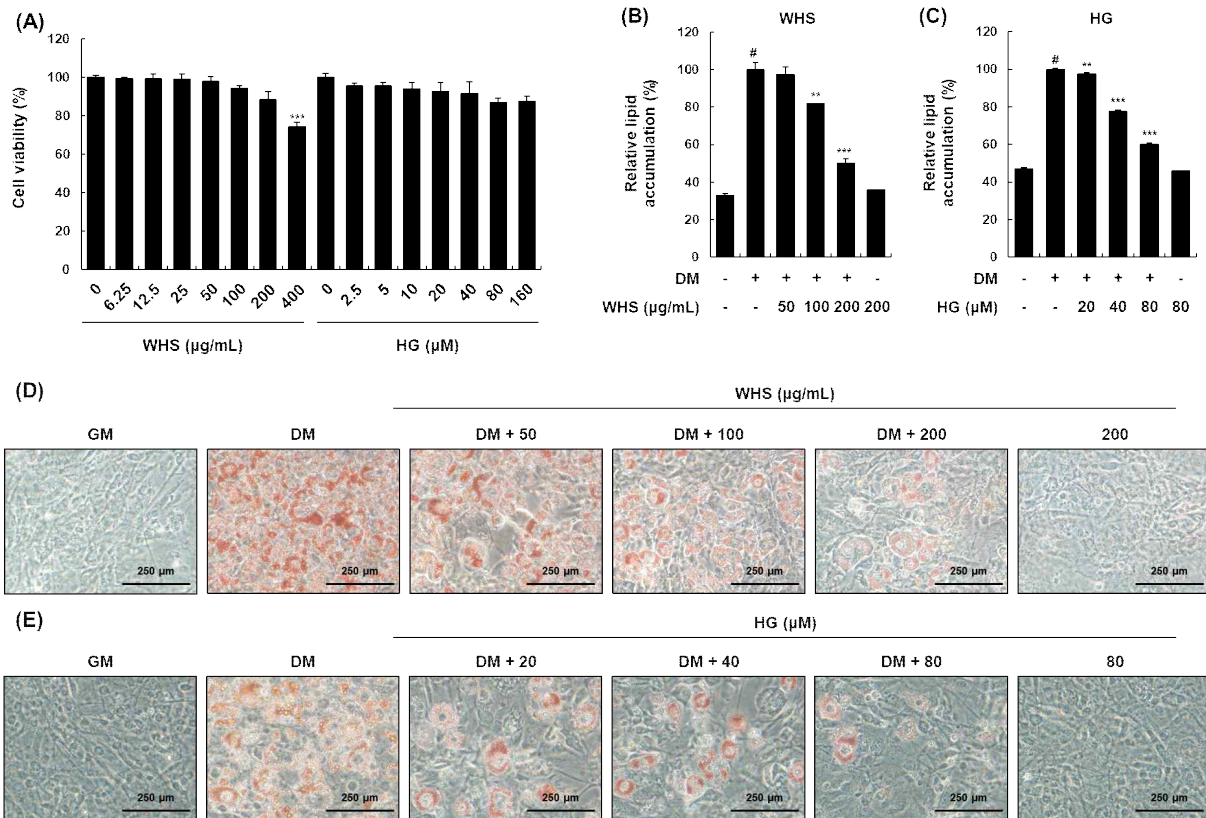


그림. 66. 3T3-L1 세포에서 WHS, HG의 세포독성 및 지방 분화 억제 효과

■ 3T3-L1 세포에서 WHS 및 HG의 지방 분화 전사인자 조절 효과

- 지방 세포로 분화되는 과정에서 지방 분화 전사인자인 C/EBPα, PPARγ, SREBP-1이 활성화됨. 지방 분화 전사인자의 발현을 확인한 결과, WHS, HG 처리 시 C/EBPα, PPARγ, SREBP-1의 mRNA 및 단백질 발현이 감소하였음
- 지질합성에 관여하는 단백질인 ACC, FAS, FABP4의 발현이 지방 세포 분화 유도 시 증가하였다가, WHS, HG 처리 시 감소하였음

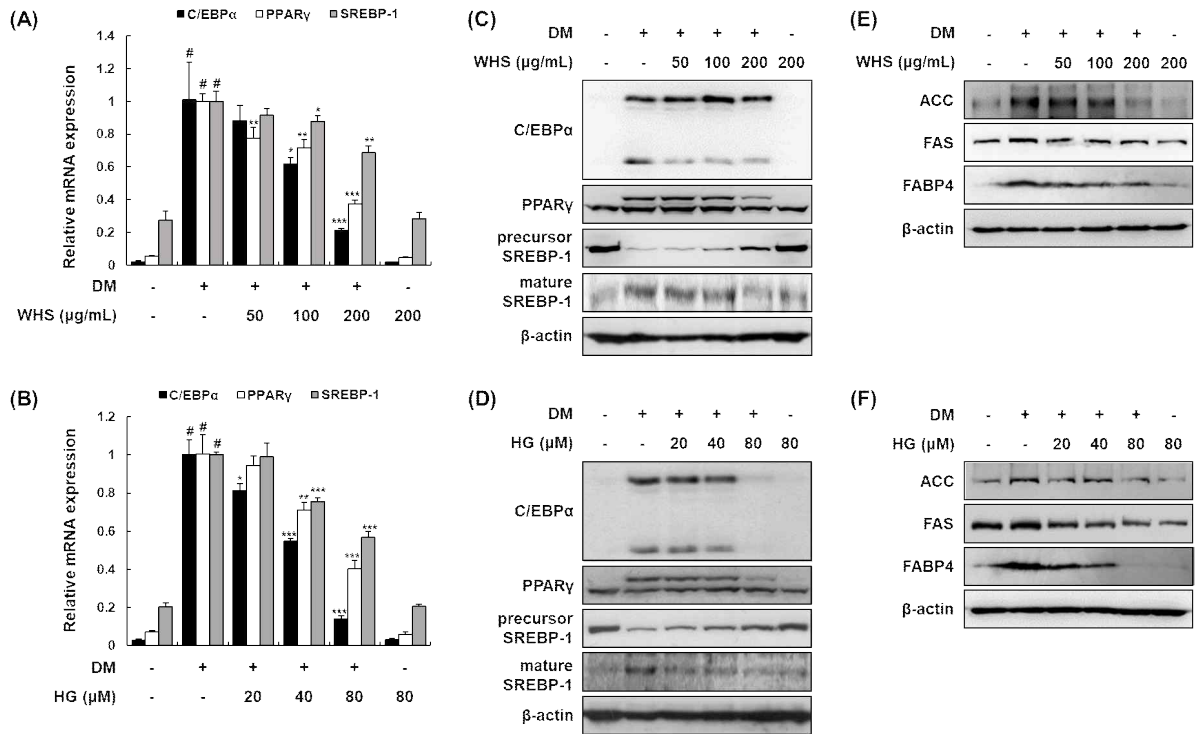


그림. 67. 3T3-L1 세포에서 WHS, HG의 지방 분화 전사인자 발현 감소 효과

■ 3T3-L1 세포에서 WHS 및 HG의 세포 주기 조절 효과

- 지방 세포 분화 초기 단계에서는 정지되었던 세포 주기가 다시 진행되는 mitotic clonal expansion (MCE)가 일어남. WHS, HG의 지방 세포 분화 억제 기전으로 세포 주기 진행의 변화가 있을 것으로 생각되어 PI staining으로 세포 주기를 분석하였음.
- 분화 유도 대조군과 비교해 보았을 때, WHS 및 HG를 처리한 군들의 G₁기 세포 비율이 농도 의존적으로 증가하였음.
- 세포 주기 정지에 대한 기전을 확인하기 위해 세포 주기 조절 관련 단백질(Cyclins, CDK, p21)의 발현 변화를 확인하였음. 그 결과, cyclin D1, cyclin E, cyclin B1, CDK2의 단백질 발현이 WHS 및 HG 처리 시 감소하였고, CDK inhibitor인 p21의 발현은 증가하였음.
- 지방 분화 전사인자 및 세포 주기를 조절하는 상위 기전으로 AMPKα와 Akt/mTOR의 인산화 및 발현 변화를 분석하였음. WHS 및 HG를 처리한 군들에서 AMPKα의 인산화는 증가하였고, Akt/mTOR의 인산화 및 발현이 감소하는 것을 확인하였음.

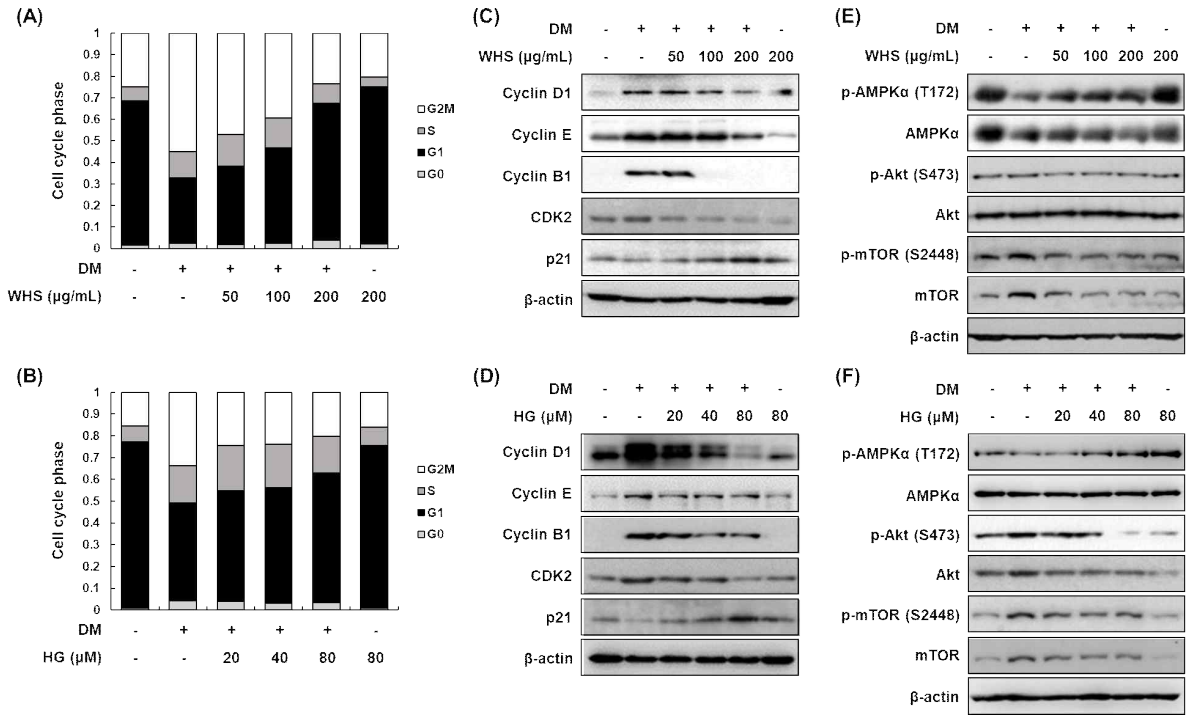


그림. 68. 3T3-L1 세포에서 WHS와 HG의 G₁ 세포 주기 정지 효과

3) 주관위탁기관 : 네오뉴트라(주)

(1) 체지방 감소 인체적용시험 계획서(프로토콜) 개발

- 인체적용시험 착수를 위한 프로토콜 개발

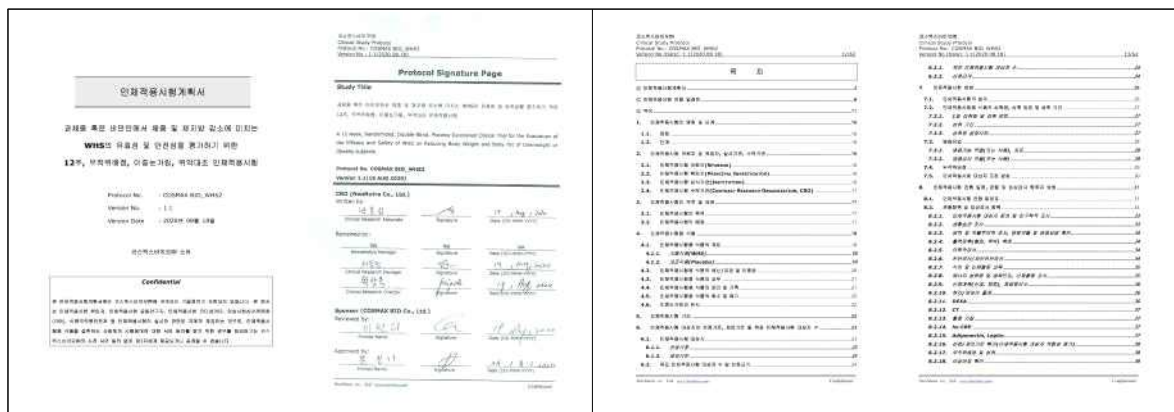
표 17. 프로토콜 요약

인체적용시험 제목	과체중 혹은 비만인에서 체중 및 체지방 감소에 미치는 WHS의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험
인체적용시험 의뢰자	코스맥스바이오(주) 경기도 성남시 분당구 판교로 255번길 35
인체적용시험 책임자	강승현 센터장 에이치플러스 양지병원 임상연구센터
인체적용시험 실시기관	에이치플러스 양지병원 서울특별시 관악구 남부순환로 1636
인체적용시험 기간	임상시험심사위원회(IRB)의 인체적용시험 승인일로부터 12개월
인체적용시험 대상	과체중 혹은 비만인 자
인체적용시험 목적	본 인체적용시험은 과체중 혹은 비만인을 대상으로 WHS(수국잎열수추출물)를 섭취시켰을 때 대조식품(Placebo)과 비교하여 체중 및 체지방 감소에 미치는 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 계획되었다.
시험 단계 및 디자인	단 계: 기타(건강기능식품) 디자인: 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조
인체적용시험용 식품	시험식품: WHS(수국잎열수추출물)
	대조식품: Placebo

인체적용시험용 식품 섭취 방법	시험식품(WHS): 1일 1회, 1회 1정을 물과 함께 섭취 (수국잎열수추출물로서 600 mg/day) 대조식품(Placebo): 시험식품과 동일한 방법으로 섭취														
인체적용시험용 식품 섭취 기간	12주														
인체적용시험 방법	<p>인체적용시험 동의서에 자의로 서명한 인체적용시험 대상자를 대상으로, 방문평가를 통해 선정/제외기준 적합 여부를 판정한 뒤, 적합한 인체적용시험 대상자에 한하여 등록된 순서에 따라 시험군 또는 대조군 중 한 군으로 무작위배정 한다. 배정된 인체적용시험 대상자는 12주간 인체적용시험용 식품(시험식품 또는 대조식품)을 섭취한다.</p>														
인체적용시험 대상자 수	<table border="1" data-bbox="523 1016 1401 1256"> <thead> <tr> <th></th> <th>시험군 (WHS)</th> <th>대조군 (Placebo)</th> <th>총 인체적용시험 대상자 수</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>최종 평가 레수 (PP Set)</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>Drop-out(25 %) 고려 레수</td> <td>60</td> <td>60</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table>				시험군 (WHS)	대조군 (Placebo)	총 인체적용시험 대상자 수	최종 평가 레수 (PP Set)	45	45	90	Drop-out(25 %) 고려 레수	60	60	120
	시험군 (WHS)	대조군 (Placebo)	총 인체적용시험 대상자 수												
최종 평가 레수 (PP Set)	45	45	90												
Drop-out(25 %) 고려 레수	60	60	120												
선정기준	<ol style="list-style-type: none"> 만 19세 이상, 만 65세 이하인 자 방문1과 방문2에 체질량지수(BMI)가 25 kg/m²이상, 32 kg/m²미만인 자 인체적용시험이 시작되기 전에 본 인체적용시험 참여에 동의하고, 서면 동의서(Informed Consent Form)를 작성한 자 														
제외기준	<ol style="list-style-type: none"> 중증의 심혈관계, 면역계, 호흡기계, 간담도계, 신장 및 비뇨기계, 신경계, 근골격계, 정신성, 감염성 질환 및 악성종양 등으로 현재 치료 중인 자(단, 인체적용시험 대상자의 상태를 고려하여 시험자의 판단에 따라 시험에 참여 가능하다.) 방문1 기준 1개월 이내에 체중에 영향을 미치는 약물(비만치료제(식욕억제제, 지방흡수 억제제, GLP-1 수용체 작용제 등), 우울증 및 정신분열증 등의 정신과적인 약물, 베타차단제, 이뇨제, 피임약, 스테로이드제제, 여성 호르몬제), 체중조절 목적의 건강기능식품/보충제 및 체중조절용 조제식품을 사용한 자 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기 혈압 160 mmHg 이상 또는 이완기 혈압 100 mmHg 이상, 인체적용시험 대상자 10분 안정 후 측정기준) 공복 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 항당뇨병제(경구 혈당강하제, 인슐린 등)를 투여하고 있는 당뇨병 환자 TSH가 0.1 µIU/mL 이하이거나, 10 µIU/mL 이상인 자 Creatinine이 실시기관 정상 상한치의 2배 이상인 자 AST(GOT) 또는 ALT(GPT)가 실시기관 정상 상한치의 3배 이상인 자 														

	<p>8) 심한 위장관 장애로 인체적용시험용 식품 섭취에 문제가 있는 자</p> <p>9) 알코올 사용 ■ 유발 장애, 중추 신경 장애가 있는 자</p> <p>10) 근골격계 질환으로 운동을 할 수 없을 것으로 판단되는 자</p> <p>11) 방문1 기준 3개월 이내에 10 % 이상의 체중변화가 있었던 자</p> <p>12) 방문1 기준 3개월 이내에 상업적인 비만프로그램에 참여한 자</p> <p>13) 방문1 기준 3개월 이내에 다른 중재적 임상시험(인체적용시험 포함)에 참여했거나, 본 인체적용시험 시작 이후 다른 중재적 임상시험(인체적용시험 포함)에 참여할 계획이 있는 자</p> <p>14) 임신 중이거나 수유부 또는 본 인체적용시험 기간 동안 임신 계획이 있는 자</p> <p>15) 본 인체적용시험용 식품 성분에 민감하거나 알레르기가 있는 자</p> <p>16) 기타 사유로 시험자가 부적합하다고 판단한 자</p>
<p>유효성 평가 변수</p>	<p>1) 1차 유효성 평가 변수</p> <ul style="list-style-type: none"> DEXA를 통한 체지방량 <p>2) 2차 유효성 평가 변수</p> <ul style="list-style-type: none"> 체중 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레비 체질량지수(BMI) DEXA를 통한 체지방률, 제지방량 CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비 혈중 지질: Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride hs-CRP Adiponectin, Leptin
<p>안전성 평가 변수</p>	<p>1) 이상반응</p> <p>2) 진단검사(혈액학/혈액화학검사, 소변검사)</p> <p>3) 활력징후(혈압, 맥박)</p>

■ 프로토콜



■ 프로토콜 IRB 심의 신청 및 승인 획득

- 인체적용시험용 문서 및 프로토콜 IRB 심의 신청을 위한 서류를 제작 후 인체적용시험 실시기관(에이치플러스 양지병원) IRB에 제출하여 승인 획득

<p>증례기록서 (Case Report Form)</p>	<p>○ 각각의 대상자 별로 인체적용시험 계획서에서 요구한 정보를 기록하여 인체적용시험 의뢰자에게 전달할 목적으로 개발된 문서</p>
-------------------------------------	--

인체적용시험 대상자 동의서 (Informed Consent Form)

인체적용시험 대상자 모집 공고문

인체적용시험 피해 보상 규약

○ 대상자가 인체적용시험 참여 유무를 결정하기 전에 대상자 설명서를 통하여 인체적용시험과 관련된 모든 정보를 제공 받고, 대상자 본인이 자발적으로 인체적용시험에 참여함을 확인하는 서명 및 서명일자가 포함된 문서

○ 대상자가 합리적인 참여 결정을 위해 필요한 정보(인체적용시험의 명칭, 목적, 방법, 대상자 자격 및 선정기준, 의뢰자와 책임자의 성명·주소·연락처 및 예측 가능한 부작용에 관한 사항 등)를 이해하기 쉽고 정확하게 전달하도록 작성된 문서

○ 대상자가 인체적용시험 참여로 인한 손상(인체적용시험 계획서에 따라 섭취한 인체적용시험용 식품 또는 인체적용시험 계획서에 따라 행해진 의학적 치료 과정 또는 개입으로 인한 손상)이 발생하였을 경우, 그 보상에 대한 사항을 규정하는 문서

증례기록서

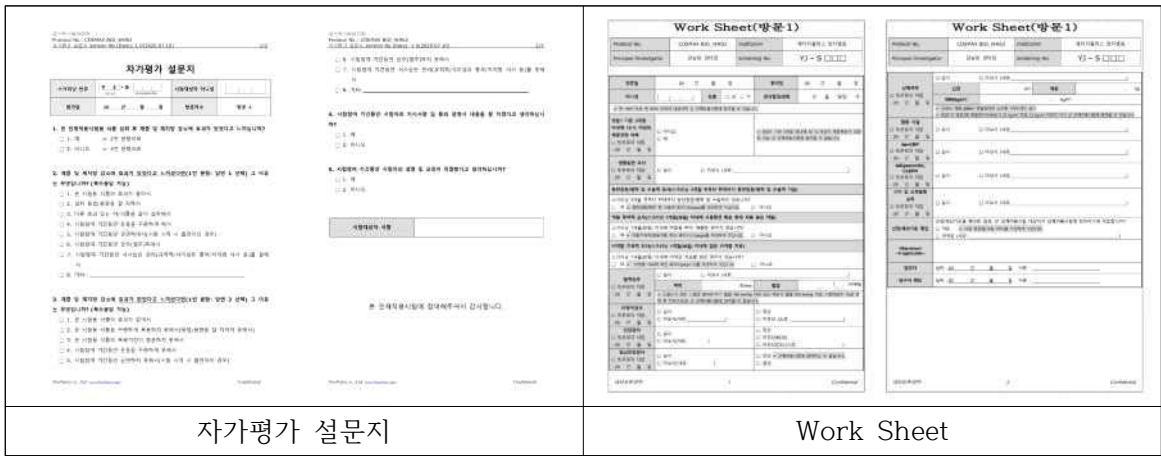
대상자 동의 설명서

대상자 모집 공고문 및 모집 포스터

피해 보상 규약

국제신체활동설문지

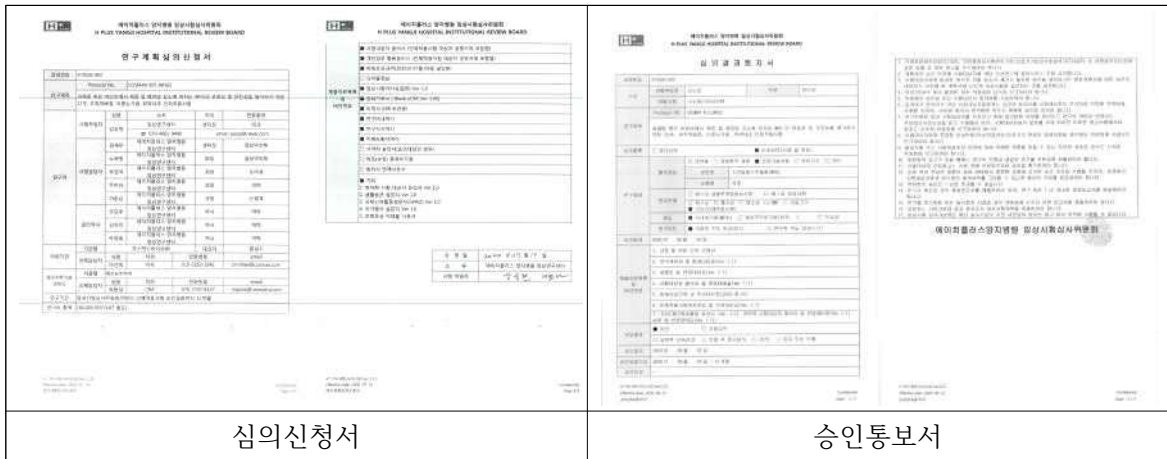
생활습관 설문지



자가평가 설문지

Work Sheet

- IRB 신청서 및 승인서



심의신청서

승인통보서

(2) 체지방 감소 인체적용시험 수행

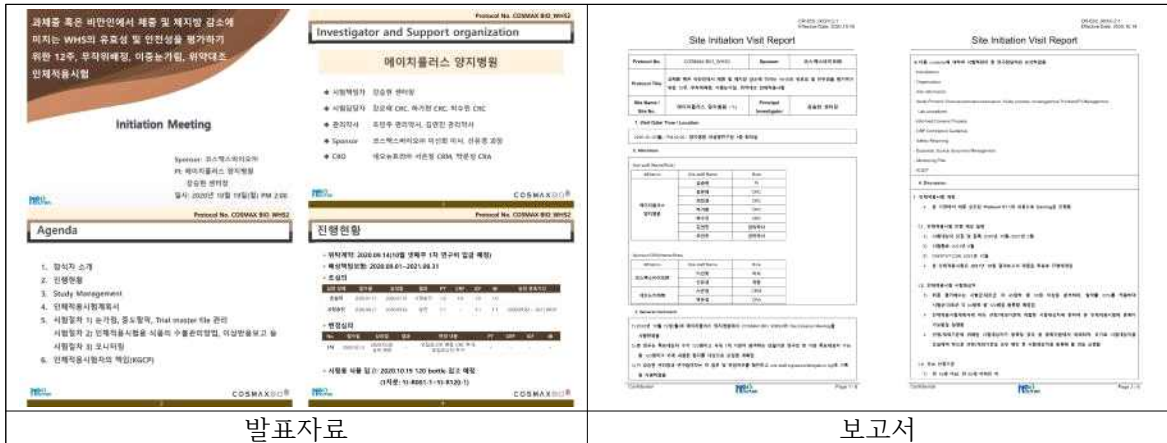
■ 인체적용시험 개시모임

- 일자 및 장소: 2020년 10월 19일 / 양지병원 의생명연구원 1층 회의실
- 참석자: PI(에이치플러스 양지병원 강승현 센터장), Sponsor(코스맥스바이오㈜ 이선희 이사), CRO(네오뉴트라㈜ 서은정 CRM 등 11명)
- 개시모임 주요 수행 업무

- ① 인체적용시험 계획서의 전반적 검토(선정/제외기준, 시험진행 절차, 시험식품 섭취, 무작위 배정 및 맹검법, 1차 유효성 평가변수 및 기타 자세한 사항들) 및 설명, 논의, 준수사항(GCP 설명)
- ② 시험 관련 문서 및 물품 등 필요한 자료 제공
- ③ 영상진단의학실 검사(영상병리실) 및 특수 컴퓨터 프로그램과 같은 전문적인 절차에 대한 지침 검토
- ④ Protocol, ICF, CRF, 복용일지 등에 대한 모든 질문사항 및 의문점들에 대한 논의
- ⑤ IRB승인 및 변경 사항 문서화
- ⑥ 시험 담당자의 역할과 책임
- ⑦ 향후 모니터링 SDV업무계획 소개 및 근거문서(Source Document)정의(모니터링 방문 간격, 모니터링 방문 시 CRC준비사항 등)
- ⑧ 이상반응 및 중대한 이상반응 등에 대한 보고 및 보고 절차
- ⑨ 의뢰자에게 관련 연구에 관한 최신 정보를 제공
- ⑩ 시험기관 내에서의 절차 및 이슈사항
- ⑪ 연구문서의 종류, 보관 및 사용방법 등에 대한 소개(동의서, 시험대상자 로그, 워크시트, 증례 기록서, 수불대장, 처방전, 온도기록지 등의 작성법)

- ⑫ 시험에 사용되는 식품의 수불 일치 확인
- ⑬ 모든 연구 관련 교육 후의 교육기록 문서화
- ⑭ 시험 실시 전 확보되어야 할 기본 문서들 확인, Investigator Site File(ISF) 검토(기록의 보관) 및 ISF보관 기본문서 설명
- ⑮ 연구자파일 및 약국파일 업데이트(추후 발송되는 뉴스레터 와 IRB 관련 변경 및 승인사항, Material 인수증 등)

- 개시모임 발표자료 및 보고서



■ 프로토콜 일정에 따라 실시기관 대상자 등록 및 검사 진행

표 18. 프로토콜 일정별 check list

	Period	Screening ¹⁾	Active Treatment			
			2	3	4	
	Visit	1	2	3	4	
	Week	-2	0	6	12	
	Window period(day) ²⁾			±7	±5	
	서면 동의서	✓				
	인구학적 조사 ³⁾	✓				
	생활습관 조사 ⁴⁾	✓				✓
	병력 및 약물투여력 조사 ⁵⁾	✓	✓			
	활력징후(혈압, 맥박) 측정	✓		✓		✓
	이학적검사	✓		✓		✓
	진단검사 ^{6,10)}	✓				✓
	임신진단검사 ⁶⁾	✓				
	식이 및 신체활동 교육 ⁷⁾	✓	✓	✓		
	에너지 섭취량 및 섭취빈도, 신체활동량(GPAQ) 조사 ⁷⁾	✓	✓	✓		✓
	신장	✓				
유효성 평가 ⁸⁾	체중	✓	✓	✓		✓
	체질량지수(BMI)	✓	✓	✓		✓
	허리/엉덩이 둘레	✓	✓	✓		✓
	DEXA	✓	✓			✓
	CT	✓	✓			✓
	혈중 지질 ^{9,10)}	✓				✓
	hs-CRP ^{9,10)}	✓				✓
	Adiponectin, Leptin ^{10,11)}	✓				✓
	인체적용시험 대상자 적합성 평가	✓	✓			

무작위배정		✓		
인체적용시험용 식품 처방		✓	✓	
이상반응 확인			✓	✓
순응도 확인 ¹²⁾			✓	✓
병용약물 및 병용요법 변화 확인			✓	✓
자가평가 설문				✓
<p>① 방문1 이후 2주일 이내 방문2가 시행되도록 한다. 방문1과 방문2는 동일한 날에 실시할 수 있다. 방문1의 일부 검사가 누락된 경우에는 방문2 무작위배정 전까지 실시할 수 있다.</p> <p>② 방문3의 방문일은 지정된 날짜 전·후 7일을 허용하며, 방문4의 방문일은 지정된 날짜 전·후 5일을 허용한다.</p> <p>③ 방문1에 인체적용시험 대상자의 이니셜, 성별, 생년월일, 연령, 체중변화 여부를 조사하여 기록한다.</p> <p>④ 방문1, 4에 음주여부, 흡연여부를 조사하여 기록한다.</p> <p>⑤ 방문1 기준 3개월 이내의 외과적 수술력을 포함한 병력 및 1개월(30일) 이내의 약물투여력을 조사하여 기록한다.</p> <p>⑥ 인체적용시험 대상자는 채혈하기 전 8시간 금식상태로 내원하여 다음의 항목을 검사한다. 시험자의 판단에 따라 비정상적인 결과에 대해 진단검사 등의 재검사를 실시할 수 있다. 방문1의 진단검사는 방문1 기준 4주 이내의 검사 결과가 있을 경우 적용 가능하다(임신진단검사 제외). 방문1의 진단검사는 BMI 확인 후 선정기준에 해당하는 인체적용시험 대상자만 실시한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 혈액학검사: RBC Count, Hemoglobin, Hematocrit, WBC Count, Platelet Count, WBC Diff-count(Seg-Neutrophils, Lymphocytes, Monocytes, Eosinophils, Basophils), MCV • 혈액화학검사: AST(GOT), ALT(GPT), Total Protein, Albumin, Total Bilirubin, Alkaline Phosphatase, Sodium(Na), Potassium(K), Chloride(Cl), Calcium, CPK, Creatinine, BUN, Uric acid, γ-GTP, Glucose • 소변검사: Urinalysis(Specific Gravity, pH, Leukocyte, Nitrite, UA Albumin, UA Glucose, Ketone, Urobilinogen, UA Bilirubin, Occult Blood, Urine Sediment microscopy(WBC, RBC, Crystal, Cast) • 임신진단검사: Urine HCG(* 가임기 여성만 해당) • 갑상선호르몬검사: TSH(방문1에서만 실시) <p>⑦ 방문1, 2, 3에서는 인체적용시험 대상자에게 식이 및 신체활동에 대한 내용을 교육하고(평소보다 500 kcal/day 감량하여 섭취, 매일 300 kcal 이상에 해당하는 운동 실시), 식이조사는 Application을 이용하며, 방문2, 3, 4에 인체적용시험 대상자가 기록해 온 식이조사지(Application)를 확인한다. 기록된 인체적용시험 대상자의 식이조사지(Application)를 통해 1일 에너지 섭취량과 수국 관련 식품 섭취 빈도수를 조사한다. 단, 방문1과 방문2 검사가 동일한 날에 진행될 경우 하루 전날의 음식물 섭취를 회상하여 기록하도록 한다. 방문2, 3, 4에 GPAQ(국제신체활동설문지)를 이용하여 신체활동량을 조사한다.</p> <p>⑧ 인체적용시험 대상자는 매 방문 시 8시간 금식상태로 내원하여 유효성 평가를 실시한다.</p> <p>⑨ 방문1의 혈중 지질(Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride), hs-CRP 검사는 BMI 확인 후 선정기준에 해당하는 대상자만 실시한다.</p> <p>⑩ 진단검사 및 혈중 지질, hs-CRP, Adiponectin, Leptin 검사 시 필요한 총 채혈량은(방문1, 4 포함) 약 30 mL 이다.</p> <p>⑪ 방문1의 Adiponectin, Leptin 검사는 선정/제외기준 확인 후 적합한 인체적용시험 대상자만 실시한다. 전혈 5 mL 채혈하여 원심분리 후, Serum 2 mL를 채취하여 분석전까지 냉동 보관한다. 외부검사실에서 분석하며, 분석 완료 후 검체는 폐기한다.</p> <p>⑫ 방문3, 4에 인체적용시험 대상자가 지참하고 온 인체적용시험용 식품의 잔량을 비교하여 인체적용시험 코디네이터 및 관리약사가 점검 및 기록한다('인체적용시험용 식품 처방 날~다음 방</p>				

문 전달' 섭취).

■ Site Management

- 인체적용시험용 식품 관리/수불사항 관리

인체적용시험용 식품 관리	○ 인체적용시험 계획서 및 무작위배정 순서를 준수하여 인체적용시험용 식품이 처방되고 있는지 확인하고, 이에 대한 기록이 적절히 되고 있는지 점검
배송관리	○ 필요한 인체적용시험용 식품을 필요시에 따라 관리약사 또는 시험 담당자의 요청에 따라서 수량에 맞게 의뢰자로부터 배송을 받아야 하며, 배송에 대한 인수증은 시험책임자의 위임을 받은 관리약사 또는 시험 담당자의 서명을 받아 기본 문서 파일에 보관
취급/보관방법 관리	○ 관리약국에서 인체적용시험 계획서 및 관리기준에 준하도록 취급/보관이 이루어지는지 점검
반납/폐기 관리	○ 시험대상자는 인체적용시험용 식품을 관리약사 또는 시험 담당자에게 반납해야 하며, 모니터링요원은 회수된 인체적용시험용 식품 및 미사용된 인체적용시험용 식품을 의뢰자에게 반납하도록 함. ○ 반납된 인체적용시험용 식품은 의뢰자 측에서 관련기록을 남기고 폐기
수불기록 관리	○ 관리약사 또는 시험 담당자는 수불대장에 시험대상자의 무작위배정번호, 처방일, 불출 수량, 재고량 등을 기록하도록 함. ○ 인체적용시험용 식품의 입고가 필요한 경우 모니터링요원에게 이를 알리고, 모니터링요원은 의뢰자에게 이를 요청함. ○ 모니터링요원은 정기적으로 인체적용시험용 식품의 관리, 기록된 수불대장의 작성이 완전하고 정확한지 확인

- SDV(Source Documents Verification) 실시

시험계획서 준수 여부 확인	○ 기존 임상병리검사 등의 검사일 허용기준 준수 여부 ○ Visit window 준수 여부 ○ 시험계획서 미준수 내용은 Protocol Deviation/Violation Log지에 기록하여 별도로 관리하며, 실시기관 IRB 보고기한에 맞게 보고
시험대상자 동의서 점검	○ 매 방문 시 지난 방문 이후 등록된 새로운 시험대상자의 동의서를 확인 ○ 동의서에는 시험대상자와 시험자의 서명 날짜가 모두 동일한 날짜로 기재되었는지 확인 ○ 서명이 완료된 동의서 원본은 ICF binder에 보관되어 있으며, 사본은 시험대상자에게 제공하였는지 확인
증례기록서	○ 각각의 페이지는 모든 항목이 완결되고 빈칸이 없는지 확인 ○ Randomization date로부터 계산하여, 방문과 방문 간에 Visit window가 정확한지 계산 ○ 모든 증례기록서 상의 데이터가 근거문서와 일치하는지 확인 ○ 증례기록서에 기재된 자료가 근거문서와 일치하지 않는 내용은 시험자의 설명이 첨부되었는지 확인 ○ 중도탈락 된 시험대상자는 시험종결 page 기록이 완료되었는지 확인 ○ 증례기록서 작성은 시험대상자 방문 후, 가능한 working day 3일 이내 완결할 수 있도록 독려
Subject Log(Screening and Enrollment Log)	○ 스크리닝 및 등록된 모든 시험대상자는 Screening and Enrollment Log지에 기록되어야 하며, 매 방문 시 CRA가 확인
인체적용시험용 식품	○ 계획서에 기술된 순응도 확인 방법에 따라 매 방문 시 인체적용시험용 식품의 순응도를 확인

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 매 방문 시 온도기록지, 수불대장, 시험대상자별 처방기록지 작성, 처방전 보관 등을 확인 ○ 미사용 인체적용시험용 식품 및 반납된 인체적용시험용 식품은 의뢰자에게 반납하여 폐기하도록 하며, 반납증을 보존
시험대상자 현황	<ul style="list-style-type: none"> ○ 시험대상자 스크리닝 및 등록 현황은 매달 1회 이상 업데이트 하여 의뢰자에게 전달
스크리닝 탈락된 시험대상자의 근거문서 검토	<ul style="list-style-type: none"> ○ 동의서 ○ 스크리닝 탈락 사유

■ 인체적용시험 모니터링

- 시험 대상자의 권리 및 복지 보호, 보고된 인체적용시험 관련 자료가 근거문서(Source Documents)와 대조하여 정확하고(accurate) 완전하며(complete) 검증이 가능한지(verifiable) 확인하기 위한 인체적용시험 모니터링 실시

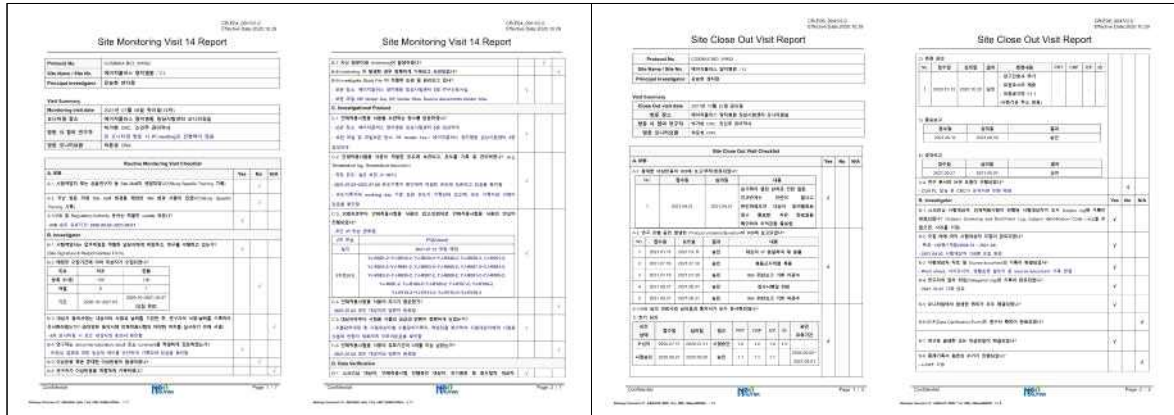
표 19. 모니터링 실시내역

실시기관	회차	실시일자
에이치플러스 양지병원	1	2020.11.17
	2	2020.12.10
	3,4	2021.01.14,15
	5	2021.02.23
	6,7	2021.03.11,12
	8	2021.04.20
	9	2021.04.27
	10,11	2021.06.17,18
	12	2021.06.24
	13	2021.07.01
	14	2021.07.08
	Close-out Visit	2021.10.22

- KGCP 규정에 의거한 모니터링 보고서 작성

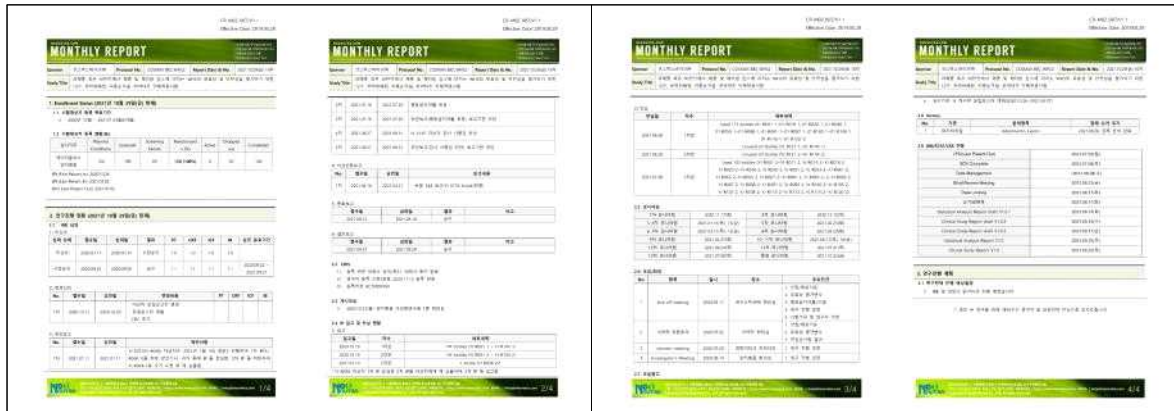
<ul style="list-style-type: none"> ① 모니터링을 실시한 날짜 및 장소 ② 모니터요원의 이름 및 시험자 또는 접촉한 사람의 이름 ③ 모니터요원이 확인한 사항의 요약 ④ 임상적으로 의미있는 발견 또는 사건 ⑤ 인체적용시험 계획서, 의뢰자 표준작업지침서, 실시기관 표준작업지침서 및 이 기준을 위반한 사항 또는 인체적용시험의 문제점 ⑥ 결론 ⑦ 인체적용시험 계획서, 의뢰자 표준작업지침서, 실시기관 표준작업지침서 및 이 기준을 위반한 사항이 재발되지 않도록 조치한 사항 및 조치가 필요한 사항

- 모니터링 보고서



■ 연구 상황 보고서(Monthly Report) 작성

- 인체적용시험 관련자(의뢰기관, 실시기관 시험책임자 등)들의 상호 정보 공유를 위한 연구 상황 보고서 작성



■ 인체적용시험 대상자 스크리닝 및 등록 결과

- 적합한 인체적용시험 대상자를 선정하기 위해 총 189명의 인체적용시험 대상자에 대해서 스크리닝 평가를 실시한 결과, 스크리닝 탈락 69명으로 총 120명(시험군 60명, 대조군 60명)이 무작위배정되었음.
 - 이 중 시험군에서 동의철회 5명, 추적실패 3명, 대조군에서 동의철회 9명, 추적실패 3명으로 총 20명이 중도탈락하여 총 100명의 대상자가 인체적용시험을 완료하였음(시험군 52명, 대조군 48명).

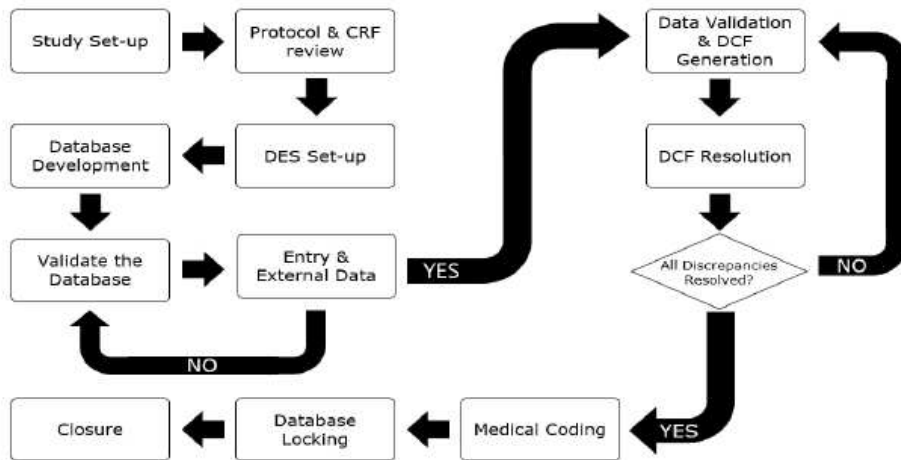
실시기관	Planned Enrollment	Screened	Screening Failure	Randomized n (%)	Dropped out	Completed
에이치플러스 양지병원	120	189	69	120 (100%)	20	100

■ 인체적용시험 종료

- 2020년 10월 26일에 첫 인체적용시험 대상자가 스크리닝되어, 2020년 11월 03일에 첫 인체적용시험 대상자가 등록되었으며, 마지막 인체적용시험 대상자의 시험 종료는 2021년 07월 05일에 이루어져 총 약 9개월 동안 시험이 진행됨.

(3) 인체적용시험 DM(Data Management)

■ 업무흐름도

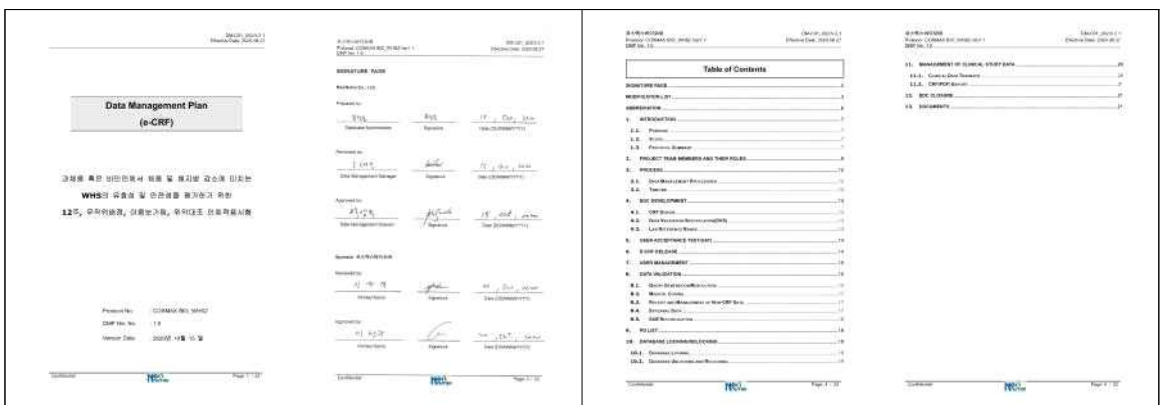


■ DMP(Data Management Plan) 작성

- 질 높은 데이터를 제공하고, 시험의 분석 목적을 달성하기 위해 시행되는 일련의 Data Management 과정을 계획하여 문서화
- DMP 구성

- ① Signature Page
- ② Modification List
- ③ Abbreviation
- ④ Protocol Summary
- ⑤ Project Team Members and Their Roles
- ⑥ Data Flow
- ⑦ Data Management System
- ⑧ Data Validation
- ⑨ Medical Coding
- ⑩ Database Quality Check(DBQC)
- ⑪ Database Locking/Unlocking
- ⑫ Management of Clinical Study data (Transfer, backup 등)
- ⑬ Archiving

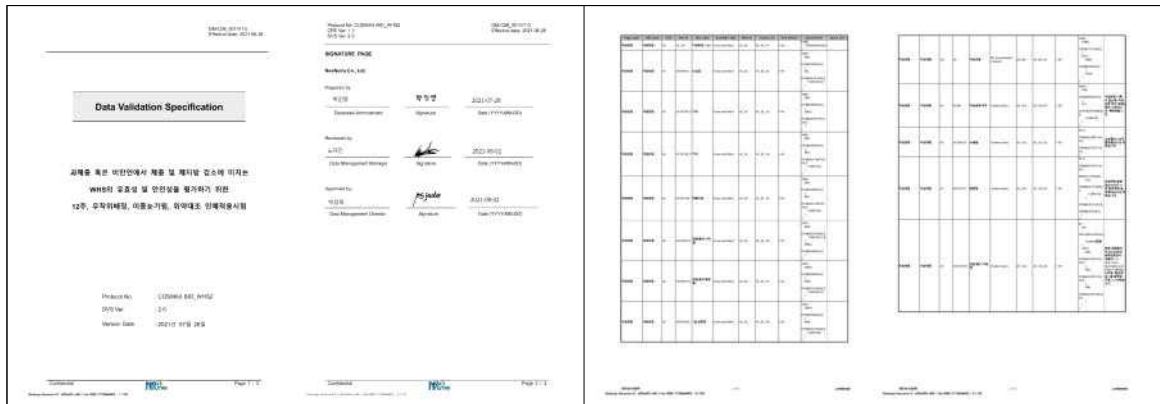
- DMP



■ DVS(Data Validation Specification)

- 쿼리(Query;질의)항목(CRF로 수집해야 하는 자료 중 계획서·CRF 작성 지침에 위반되거나 수집되어야 할 자료의 누락 또는 수집된 자료 간의 일치하지 않는 항목 등)을 사전정의 및 목록화
- DVS Test: 작성된 DVS의 정확성을 확인하기 위해 DVS Test를 수행하여, Dummy Data(질의가 각 항목별에 해당하는 자료가 입력되었을 때는 검출되고, 그렇지 않은 자료가 입력되었을 때는 검

출되지 않음을 확인하기 위하여 임의로 만드는 자료)를 작성 및 DVS에 적용하여 제대로 실행되는 지 검증

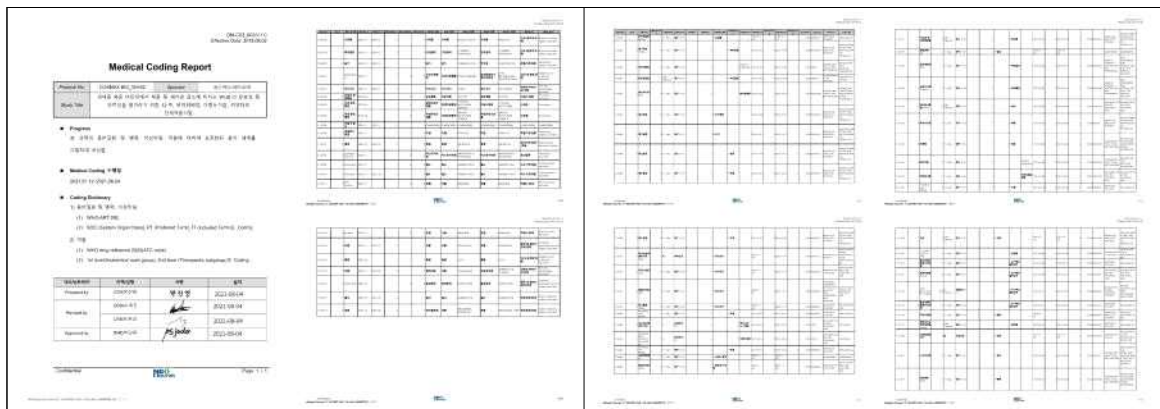


■ Medical Coding

- 인체적용시험 과정에서 수집된 이상반응, 병력, 약물에 대한 자료를 표준용어체계를 이용하여 일괄된 용어로 선택
- Coding Dictionary

동반질환 및 병력, 이상반응	○ WHO-ART 092 ○ SOC(System Organ Class), PT(Preferred Term), IT(Included Term)
약물	○ WHO drug reference 2020(ATC code) ○ 1 st level(anatomical main group), 2 nd level(Therapeutic subgroup)

- Medical Coding Report



■ Database Locking

- 인체적용시험 관련자들의 접근 권한을 제한하여 분석이 가능한 자료로 생성하고, 완료된 자료를 저장, 보관하며, 인체적용시험 자료의 결과도출, 분석, 제출과정의 데이터 무결성(Data Integrity)을 확보하기 위한 데이터 잠금 실시

(4) 인체적용시험 통계분석

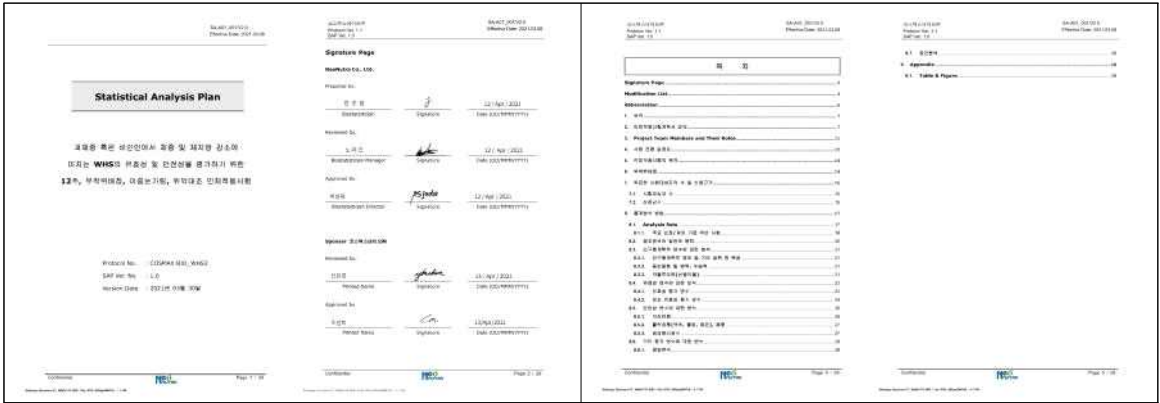
■ SAP(Statistical Analysis Plan) 작성

- 인체적용시험 계획서에 기술된 평가변수들에 대한 통계 분석의 주요한 특성 및 방법을 보다 기술적이고 상세하게 포함
- SAP의 구성

① Signature Page
② Modification List
③ Abbreviation

- ④ Protocol Summary
- ⑤ Project Team Members and Their Roles
- ⑥ 시험진행 일정표
- ⑦ 시험의 목적
- ⑧ 무작위배정
- ⑨ 목표한 시험대상자 수 및 산정 근거
- ⑩ 평가 변수
- ⑪ 통계분석 방법
- ⑫ Table

- SAP



- 분석에 포함될 인체적용시험 대상자 군의 선정
 - 시험자 및 의뢰자의 논의하에 본 인체적용시험의 분석군 판정을 실시하였으며, 본 인체적용시험의 유효성은 PP Set을 주 분석으로 하고, FA Set을 추가적으로 분석하였음.
 - Safety Set은 인체적용시험에 무작위배정된 후 인체적용시험용 식품을 1회 이상 섭취한 인체적용 시험 대상자로 총 120명(시험군 60명, 대조군 60명)을 분석에 포함
 - FA Set은 인체적용시험용 식품을 1회 이상 섭취한 후 유효성 평가를 1회 이상 시행하고, 주요 선정/제외기준 위반에 해당되지 않는 인체적용시험 대상자 집단을 대상으로 이루어졌으며, 방문2 이후 중도탈락되어 1차 유효성 평가를 실시하지 않은 20명(시험군 8명, 대조군 12명)을 제외하여 총 100명(시험군 52명, 대조군 48명)을 FA Set에 포함
 - PP Set은 FA Set 분석에 포함된 인체적용시험 대상자 중에서 인체적용시험을 종료하고, 인체적용 시험결과에 영향을 미치는 중대한 위반사항이 없는 인체적용시험 대상자로서 분석군 판정을 통해 평균 순응도 80% 미만 대상자 7명(시험군 4명, 대조군 3명)이 제외됨에 따라 총 93명(시험군 48명, 대조군 45명)을 PP Set에 포함

■ 통계분석 방법

유효성 평가 변수	<ul style="list-style-type: none"> ① 1차 유효성 평가 변수 <ul style="list-style-type: none"> • 1차 유효성 평가 변수인 DEXA를 통한 체지방량의 섭취 전후 변화에 대한 군내 비교는 Paired t-test를 이용하여 분석하고, 각 시점에서의 시험군과 대조군 간의 변화의 정도는 정규성 만족 여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가 • 성별, 연령, 음주, 흡연, 운동을 공변량으로 하는 GLM(Generalized Linear Model)을 실시하며, 기저특성 중 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 존재하는 경우 해당 변수를 공변량으로 고려하여 GLM을 실시
-----------	--

	<p>② 2차 유효성 평가 변수</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2차 유효성 평가 변수인 체중, 허리둘레, 엉덩이둘레, 허리/엉덩이 둘레 비, 체질량지수, DEXA를 통한 체지방률, 제지방량, CT를 통한 내장지방 면적, 피하지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비, 혈중 지질(Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride), hs-CRP, Adiponectin, Leptin의 섭취 전후 변화에 대한 군내 비교는 Paired t-test를 이용하여 분석하고, 각 시점에서의 시험군과 대조군 간의 변화의 정도는 정규성 만족 여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가 • 성별, 연령, 음주, 흡연, 운동을 공변량으로 하는 GLM(Generalized Linear Model)을 실시하며, 기저특성 중 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 존재하는 경우 해당 변수를 공변량으로 고려하여 GLM을 실시
안전성 평가 변수	<p>① 이상반응</p> <ul style="list-style-type: none"> • 인체적용시험용 식품 섭취 후 발생한 모든 이상반응을 도표화한 후 발생률을 산출하여 평가 • 각 군간 이상반응이 발생한 인체적용시험 대상자의 비율을 계산하고 카이제곱검정(Chi-square test) 또는 피셔의 정확검정(Fisher's exact test)을 이용하여 비교 분석 <p>② 진단검사(혈액학/혈액화학검사, 소변검사)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 혈액학 및 혈액화학 검사치에 대하여 섭취 전후 변화에 대한 군내 비교는 Paired t-test를 이용하여 분석하고, 시험군과 대조군 간의 변화의 정도는 정규성 만족 여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가 • 소변검사는 정상과 비정상으로 나누어 McNemar test를 실시하여 군내 차이를 비교 <p>③ 활력징후(혈압, 맥박)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 활력징후(혈압, 맥박) 측정치에 대하여 섭취 전후 변화에 대한 군내 비교는 Paired t-test를 이용하여 분석하고, 시험군과 대조군 간의 변화의 정도는 정규성 만족 여부에 따라 Two sample t-test 또는 Wilcoxon rank sum test를 실시하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가

(5) 인체적용시험 결과보고서 작성

- 인체적용시험 종료 결과 및 통계분석에 따른 결과를 근거로 결과보고서 작성
- 수록문서

- ① 최종 승인된 인체적용시험 계획서
- ② 최종 승인된 인체적용시험자 자료집(Investigator's Brochure)
- ③ 시험 대상자 동의서 및 설명문
- ④ 증례기록서 사본
- ⑤ 인체적용시험 심의에 대한 IRB status
- ⑥ 인체적용시험계획 변경 및 종료 심의의뢰서, 승인통지서
- ⑦ 무작위배정표
- ⑧ 인체적용시험 책임자 서명

⑨ 시험대상자 일람표(인구학적 정보, 복용전 특성, 복용 순응도, 병용약물, 유효성 평가결과, 안전성 평가결과)

■ 인체적용시험 결론

○ DEXA를 통한 체지방량 변화에서 대조군은 체지방량이 증가함에 반해 시험군은 큰 폭으로 감소하여 섭취 군간 유의한 차이를 나타내었음.

○ 체중, 엉덩이 둘레, BMI, DEXA를 통한 체지방률, CT를 통한 내장지방 면적, 총 복부지방 면적, 내장/피하지방 면적비 변화량 분석 결과, 대조군 대비 시험군에서 감소하여 섭취 군간 유의한 차이가 나타났으며, Adiponectin 변화량에서도 대조군 대비 시험군에서 섭취 군간 통계적으로 유의한 차이가 나타남.

○ 본 인체적용시험 기간 동안 임상적으로 유의한 이상반응은 발생하지 않았음. 임상병리검사 항목 중 Lymphocytes, Total Bilirubin, Sodium(Na), Calcium에서 섭취 군간 유의한 차이가 나타났으나, 시험자에 의해 임상적으로 의미가 있다고 판단된 대상자는 없었음.

○ 이 외 혈액학/혈액화학검사, 소변검사, 활력징후(혈압, 맥박) 안전성 평가 변수에서는 섭취 12주 후 유의한 차이가 나타나지 않았음.

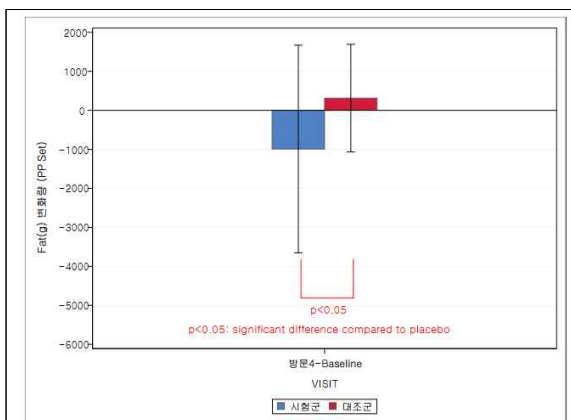
○ 결론적으로 본 인체적용시험을 통해 과체중 혹은 비만인에서 WHS(수국잎열수추출물) 섭취가 체중 및 체지방 감소에 미치는 유효성을 확인하였으며, 섭취 기간 동안 유의한 이상반응이 발생하지 않아 WHS(수국잎열수추출물)의 안전성을 확인할 수 있었음.

○ 따라서 WHS(수국잎열수추출물)은 체중 및 체지방 감소에 효과적이며 안전한 식품으로 사료 됨.

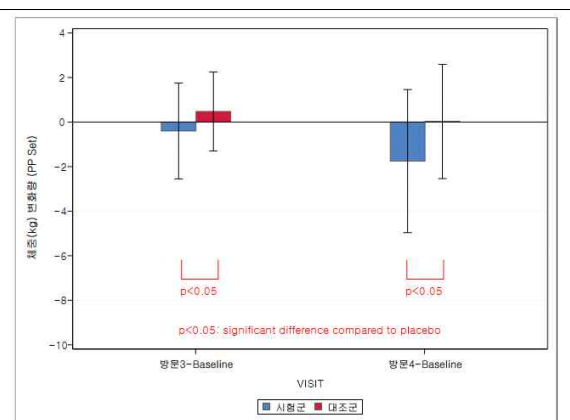
■ 인체적용시험 결과보고서

<p>인체적용시험 결과보고서</p> <p>3. 결론</p> <p>3.1. 유효성 평가</p> <p>3.2. 안전성 평가</p> <p>3.3. 기타</p>	<p>인체적용시험 결과보고서</p> <p>4. 참고문헌</p> <p>5. 부록</p> <p>5.1. 시험대상자 일람표</p> <p>5.2. 시험대상자 특성</p> <p>5.3. 시험대상자 복용 전 특성</p> <p>5.4. 시험대상자 복용 중 특성</p> <p>5.5. 시험대상자 복용 후 특성</p> <p>5.6. 시험대상자 복용 전 특성</p> <p>5.7. 시험대상자 복용 중 특성</p> <p>5.8. 시험대상자 복용 후 특성</p>
---	--

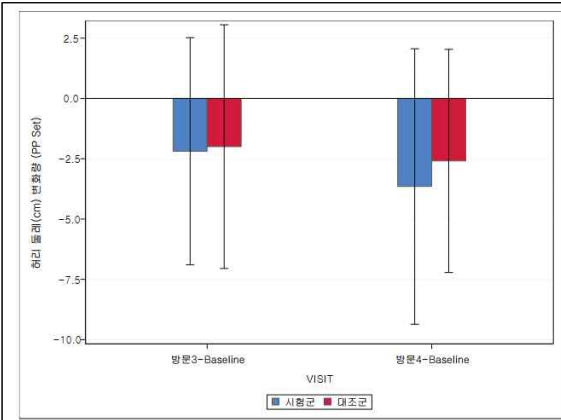
■ 인체적용시험 결과



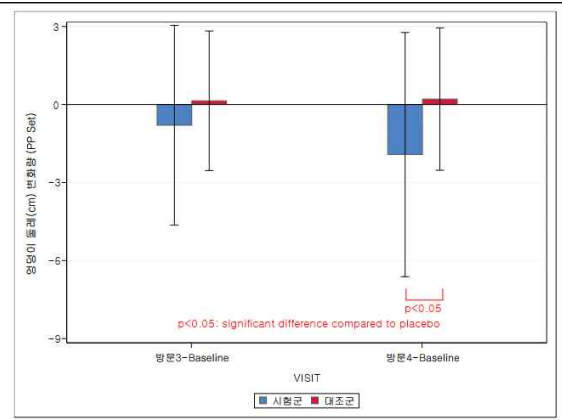
1차 유효성평가 (Fat(g) 변화량 (PP set))



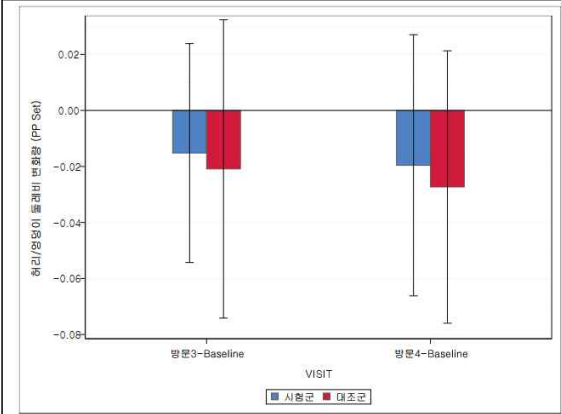
체중(kg) 변화량 (PP Set)



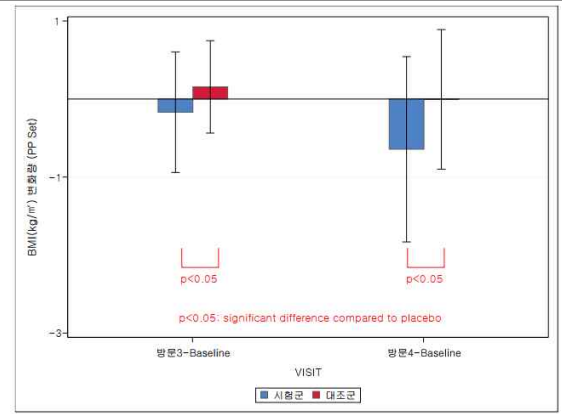
허리 둘레(cm) 변화량 (PP Set)



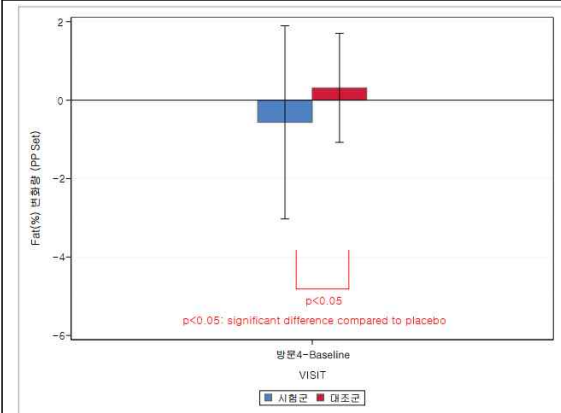
엉덩이 둘레(cm) 변화량 (PP Set)



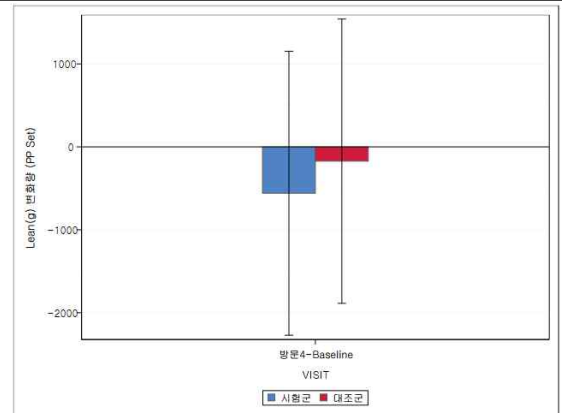
허리/엉덩이 둘레비 변화량 (PP Set)



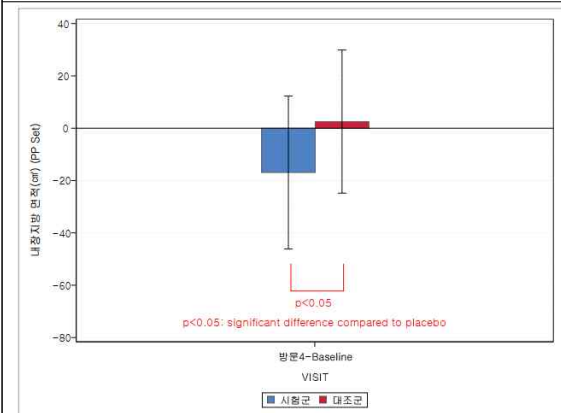
BMI(kg/m²) 변화량 (PP Set)



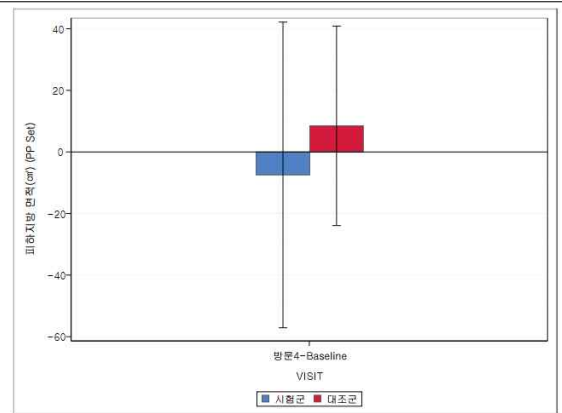
변화량 (PP Set)



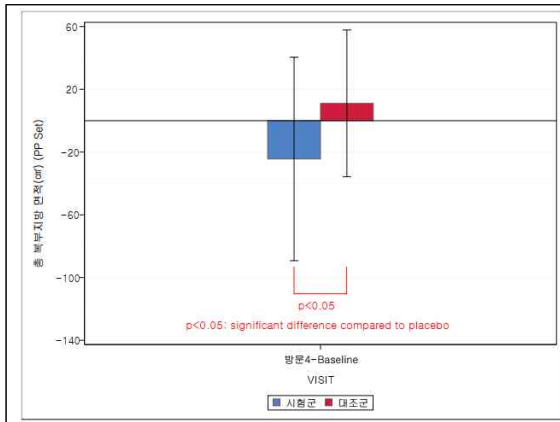
Lean(g) 변화량 (PP Set)



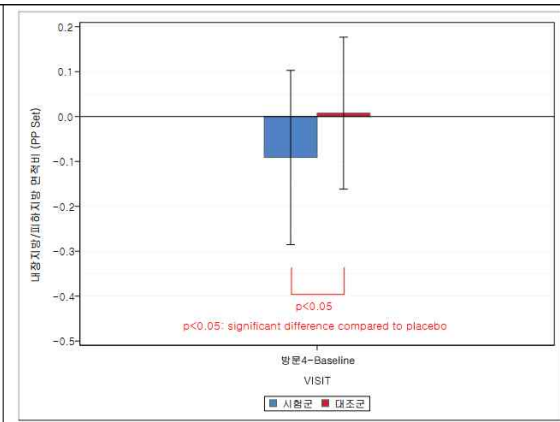
내장지방 면적(cm²) (PP Set)



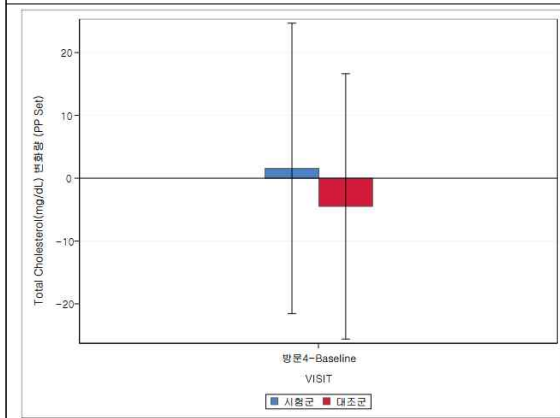
피하지방 면적(cm²) (PP Set)



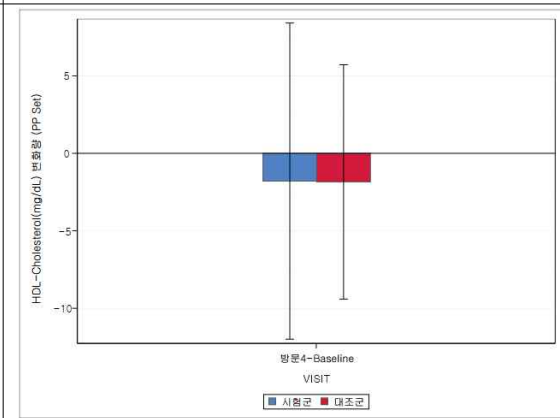
총 복부지방 면적(cm^2) (PP Set)



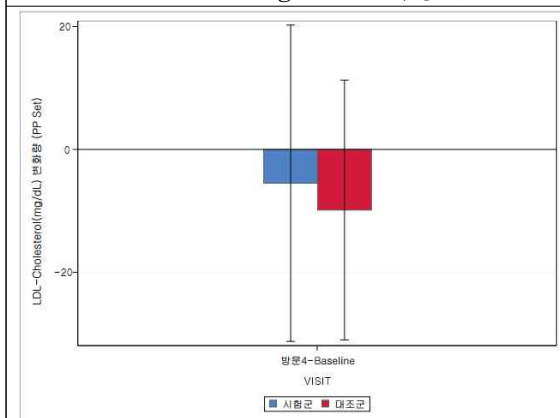
내장지방/피하지방 면적비 (PP Set)



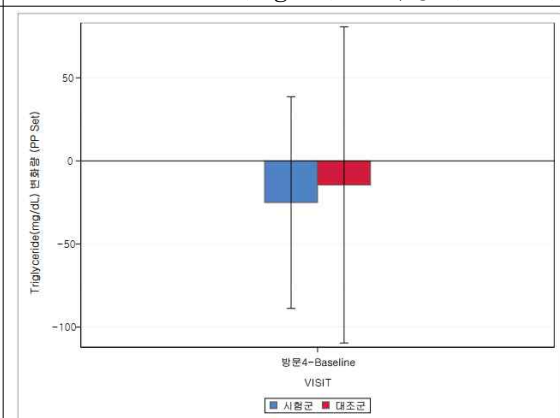
Total Cholesterol(mg/dL) 변화량 (PP Set)



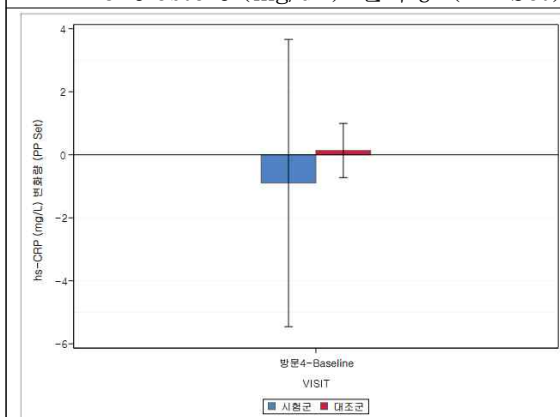
HDL-Cholesterol(mg/dL) 변화량 (PP Set)



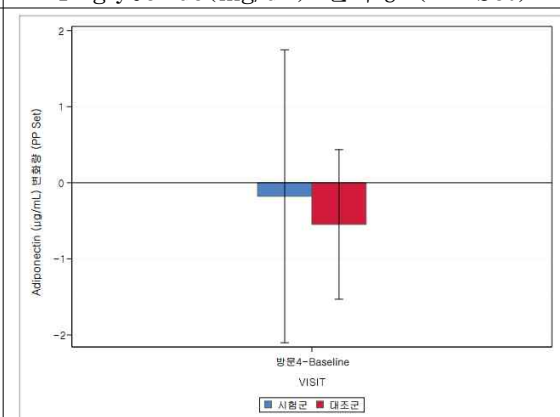
LDL-Cholesterol(mg/dL) 변화량 (PP Set)



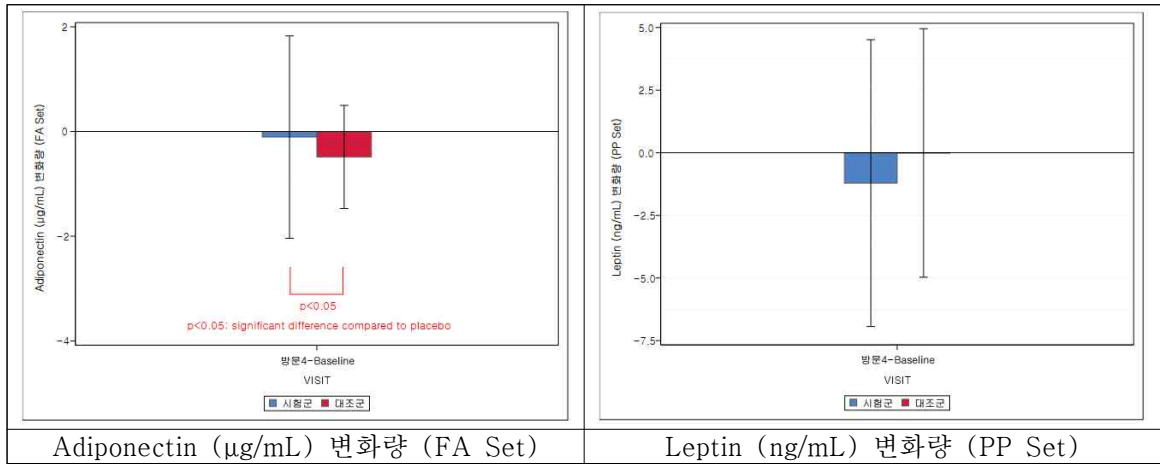
Triglyceride(mg/dL) 변화량 (PP Set)



hs-CRP (mg/L) 변화량 (PP Set)



Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$) 변화량 (PP Set)



■ 인체적용시험 결과보고서 IRB 제출 및 결과보고 최종 승인

<p>결과보고서</p> <p>연구자: 김민준, 연구비: 100,000,000원</p> <p>연구기간: 2020.01.01 ~ 2021.12.31</p> <p>연구목적: 인체적용시험 결과보고서</p> <p>연구대상: 건강한 성인 남성</p> <p>연구방법: 무작위, 이중맹검, 위약대조</p> <p>연구결과 요약: 인체적용시험 결과보고서</p> <p>연구자: 김민준, 연구비: 100,000,000원</p> <p>연구기간: 2020.01.01 ~ 2021.12.31</p> <p>연구목적: 인체적용시험 결과보고서</p> <p>연구대상: 건강한 성인 남성</p> <p>연구방법: 무작위, 이중맹검, 위약대조</p> <p>연구결과 요약: 인체적용시험 결과보고서</p>	<p>통지서</p> <p>연구자: 김민준, 연구비: 100,000,000원</p> <p>연구기간: 2020.01.01 ~ 2021.12.31</p> <p>연구목적: 인체적용시험 결과보고서</p> <p>연구대상: 건강한 성인 남성</p> <p>연구방법: 무작위, 이중맹검, 위약대조</p> <p>연구결과 요약: 인체적용시험 결과보고서</p> <p>연구자: 김민준, 연구비: 100,000,000원</p> <p>연구기간: 2020.01.01 ~ 2021.12.31</p> <p>연구목적: 인체적용시험 결과보고서</p> <p>연구대상: 건강한 성인 남성</p> <p>연구방법: 무작위, 이중맹검, 위약대조</p> <p>연구결과 요약: 인체적용시험 결과보고서</p>
<p>IRB 신청서</p>	<p>IRB 승인서</p>

나. 정량적 연구개발성과

< 정량적 연구개발성과표 >

(단위 : 건, 천원)

성과지표명	연도	1단계 (2020-2021)	계	가중치 (%)	
전담기관 등록·기탁 지표	지식재산권	특허 목표(단계별)	1	1	10
		특허 실적(누적)	6	6	10
		특허 등록 목표(단계별)	1	1	10
		특허 실적(누적)	2	2	10
		제품화 목표(단계별)	2	2	20
	사업화	제품화 실적(누적)	4	4	20
		매출액 목표(단계별)	100	100	15
		매출액 실적(누적)			0
		수출액 목표(단계별)	50	51	10
		수출액 실적(누적)	50	51	10
연구기반지표	학술성과	고용 목표(단계별)	1	1	15
		창출 실적(누적)	11	11	15
		SCI 논문 실적(누적)	2	2	
	인력양성	학술 발표 목표(단계별)	2	2	5
		학술 발표 실적(누적)	4	4	5
		인력양성 목표(단계별)	1	1	5
	정책활용홍보	인력양성 실적(누적)	1	1	5
		홍보 목표(단계별)	1	1	10
		홍보 전시 실적(누적)	16	16	10
	계				100
				85	

다. 세부 정량적 연구개발성과

[과학적 성과]

논문(국내외 전문 학술지) 게재

번호	논문명	학술지명	주저자명	호	국명	발행기관	SCIE 여부 (SCIE/비SCIE)	게재일	등록번호 (ISSN)	기여율
1	Standardized <i>Hydrangea serrata</i> (Thunb.) Ser. Extract Ameliorates Obesity in db/db Mice	Nutrients	Hee-Soo Han	10		MDPI	SCIE	2021년 10월 16일	2072-6643	100
2	Effect of Standardized <i>Hydrangea serrata</i> (Thunb.) Ser. Leaves Extract on Body Weight and Body Fat Reduction in Overweight or Obese Humans: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study	Nutrients	Hee-Soo Han	1		MDPI	SCIE	2021년 12월 31일	2072-6643	100

국내 및 국제 학술회의 발표

번호	회의 명칭	발표자	발표 일시	장소	국명
1	2020 한국생약학회	한희수	2020년 12월 2일 -3일	e-conference	대한민국
2	2021 KSBMB	한희수	2021년 5월 25일 -27일	부산	대한민국
3	한국식품과학회	이선희	2021년 7월 9일	대전컨벤션센터	대한민국
4	한국식품영양과학회	이선희	2021년 10월 30일	부산백스코	대한민국

[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	등록인	등록일	등록 번호		
1	하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물		코스맥스 바이오 (주)	2019년 2월 11일	10-2019-001539	코스맥스 바이오 (주)	2020년 10월 28일	10-2173259-0000	100%	
2	하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물		코스맥스 바이오 (주)	2019년 10월 4일	PCT/KR2019/012568				100%	
3	하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물 (미국)		코스맥스 바이오 (주)	2021년 2월 5일	17/266.211				100%	
4	하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물 (중국)		코스맥스 바이오 (주)	2021년 2월 2일	201980051651.4				100%	
5	하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물 (일본)		코스맥스 바이오 (주)	2021년 5월 25일	2021-529720				100%	

[경제적 성과]

시제품 제작

번호	시제품명	출시/제작일	제작 업체명	설치 장소	이용 분야	사업화 소요 기간	인증기관 (해당 시)	인증일 (해당 시)
1	수국잎열수추출물연질캡슐	2021년 10월 15일	코스맥스바이오(주)		시생산 확인 및 홍보용 sample 제작			
2	수국잎열수추출물유색코팅정제	2021년 10월 22일	코스맥스바이오(주)		시생산 확인 및 홍보용 sample 제작			
3	수국잎열수추출물투명코팅정제	2021년 12월 1일	코스맥스바이오(주)		시생산 확인 및 홍보용 sample 제작			
4	수국잎열수추출물 pellet제형	2021년 12월 16일	코스맥스바이오(주)		시생산 확인 및 홍보용 sample 제작			

매출 실적(누적)

사업화명	발생 연도	매출액		합계	산정 방법
		국내(천원)	국외(천원)		
	2022		51,328	51,328	
합계			51,328	51,328	

고용 창출

순번	사업화명	사업화 업체	고용창출 인원(명)		합계
			2020년	2021년	
1		코스맥스바이오(주)	7	4	11
합계			7	4	11

[사회적 성과]

전문 연구 인력 양성

번호	분류	기준 연도	현황											
			학위별				성별		지역별					
			박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	충청권	영남권	호남권	기타	
1	연구인력 양성	2021	1					1	1					

홍보 실적

번호	홍보 유형	매체명	제목	홍보일
1	중앙전문지	CEO스코어데일리	코스맥스바이오, '주국인열수추출물'체지방 감소 효능도 확인	2020년 11월 12일
2	중앙일간지	이데일리	코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물로 건기식 개발	2021년 4월 13일
3	지방일간지	경남도민신문	하동 산수국 건강기능식품 만든다	2021년 4월 13일
4	중앙일간지	뉴스1	코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물로 건기식 개발한다	2021년 4월 13일
5	중앙일간지	뉴시스	코스맥스, 자생식물로 건기식 개발...나고야 의정서 극복	2021년 4월 13일
6	중앙일간지	머니투데이	코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물로 건기식 개발	2021년 4월 13일
7	중앙일간지	더벨류뉴스	코스맥스바이오, 하동군 국내 자생식물 산수국 이용 건식기 개발	2021년 4월 13일
8	중앙일간지	서울경제	"산수국으로 건강기능식품 개발"...코스맥스바이오-하동군 MOU	2021년 4월 13일
9	중앙일간지	소비자가 만드는 신문	코스맥스바이오-하동군, 자생식물 이용한 건기식 개발 나서	2021년 4월 13일
10	중앙일간지	아시아경제	코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물로 건기식 개발	2021년 4월 13일
11	중앙일간지	이코노미리뷰	코스맥스바이오, 국내 자생식물 건기식 개발한다	2021년 4월 13일
12	중앙일간지	헤럴드경제	코스맥스바이오, 하동군과 자생식물로 건기식 개발	2021년 4월 13일
13	중앙일간지	시장경제	코스맥스바이오, 국내 자생식물로 건기식 개발 착수	2021년 4월 13일
14	지방일간지	경남도민일보	산수국, 하동 경제 새 활력소로 키운다. 코스맥스, 국내	2021년 4월 13일
15	중앙일간지	현대경제신문	자생식물로 글로벌 시장 공략	2021년 6월 18일
16	외국홍보	Nutraingredient Asia	Watch:Amado Group and COSMAX on beauty, weight management trends amid COVID-19	2021년 7월 23일
17	외국홍보	Nutraingredient	Korean gov set to approve weight loss claim for Cosmax's hydrangea extract after study	2022년 1월 14일
18	외국홍보	personal care insights	Korean gov set to approve weight loss claim for Cosmax's hydrangea extract after study	2022년 1월 14일

□ 포상 및 수상 실적

번호	종류	포상명	포상 내용	포상 대상	포상일	포상 기관
1	수상	농식품R&D 우수성과 54선	농식품 국가연구개발 우수성과 54선 선정	농식품 R&D를 통해 2020년도 (1.1.~12.31.)do 창출된 우수성과	2021년 8월	농림축산식품부
2	수상	표창장	식품외식발전에 이바지한 공로		2021년 12월 31일	농림축산식품부

3-2. 목표 달성 수준

표 20. 추진목표 달성표

추진목표	달성내용	달성도(%)
○ 수국잎열수추출물의 지표물질 (하이드란제놀) 대량생산 및 단일물질 확인	- 수국잎열수추출물 내 지표 (또는 기능성분) 인 하이드란제놀에 대한 체지방 감소 동물실험 (in vivo) 기전연구에 사용할 하이드란제놀 (98% 이상)을 분리 정제를 통해 수득 하고, 이를 증명하기 위해 HPLC 기기 Waters e2695, Waters 2489 UV/Vis Detector (미국)를 사용, 컬럼은 HPLC column (Luna C18 (5 μm, 250 × 4.6 mm, Phenomenex)을 통해 단일물질을 검증	100
○ 효능이 입증된 지표물질 (하이드란제놀)의 기전 규명	- 선행에서 수국잎열수추출물에 대한 동물실험 (in vivo)을 통하여 체지방 감소 효능 확인하였고, 이를 뒷받침할 수 있는 하이드란제놀에 대해 동물실험 (in vivo)을 통하여 체지방 감소 효능 검증 - 지표물질인 하이드란제놀의 체지방 감소 메커니즘 (소화·흡수, 지방 분화, 에너지 소비, 에너지 대사 조절, 장내 균총 변화 등) 규명	100
○ 인체적용시험을 통한 안전성 및 유효성 검증	- 체질량 지수(BMI)를 기준으로 25 ~ 32 kg/m ² 대상으로 수국잎열수추출물의 체지방 감소 효과 검증 - 수국잎열수추출물 섭취 (600 mg)에 대한 이상반응, 임상병리 검사, 활력징후, 신체계측의 안전성지표를 통해 안전성을 검증	100
○ 수국잎열수추출물 표준화 원료 생산 및 제품화	- 형태학적 및 유전학적 검증을 통한 수국모종 및 묘목을 구입하여 하동군 및 제주도 기반으로 대량 재배 - 하동군 및 제주 농가에 관련 기술 보급 - 안정적 수국 원료 공급으로 다양한 제형 (정제, 연질캡슐 등) 제품화	100
○ 복합 기능성의 고부가가치 제품 산업화 추진	- 임상시험 결과 바탕으로 개별인정형 허가를 위한 자료 준비 및 식약처 제출 - 국내 전시회 및 언론사를 통해 홍보 및 마케팅 - 코스맥스 그룹의 국내 및 해외 관계사를 통해 판매망 구축	90

4. 목표 미달 시 원인분석

4-1. 목표 미달 원인(사유) 자체분석 내용

- 수국잎열수추출물의 추가 기능성 허가 및 관련 매출의 지연
 - 기존 임상시험 통계처리 및 인체적용시험 결과보고서 작성 IRB 승인, 수국잎열수추출물의 추가 기능성 신청까지의 업무 처리기간을 8개월에서 5개월로 단축하여 접수를 완료하였으나, COVID-19로 인하여 임상 대상자 모집이 지연되면서 인체적용시험 종료가 3월에서 7월로 연기됨. 이에 따라 개별인정형 원료 추가 기능성 허가 및 관련 매출까지의 시간이 지연됨.

개발내용	구분	연구 개발 기간 (2차년도)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
인체적용시험 의뢰(체지방감소)		→	→	→/									
체지방감소 개별인정 자료 준비 및 신청								→	→	→	→/		
인체적용시험 수행 및 종료		→	→	→	→	→	→/						
DM/통계분석							→	→	→/				
인체적용시험 결과보고서 작성 및 IRB 승인								→	→	→/			
총 진도율													
* ■ 로 계획표기													
* → 로 진도표기													

4-2. 자체 보완활동

- 수국잎열수추출물의 추가 기능성 허가
 - COVID-19로 인하여 인체적용시험 종료 시점이 3월에서 7월로 지연되면서, 차후 일정한 DM/통계분석 및 결과보고서 작성 및 IRB 승인, 체지방감소 개별인정 자료 준비 및 신청의 8개월의 일정을 5개월로 앞당겨 진행함.
 - 수국잎열수추출물의 추가기능성 신청 자료를 미리 작성하여 2021년 10월 22일에 민원 신청을 완료함.
 - 2021년 11월 24일 검토 중 자료 보완요청을 빠르게 대응하여 12월 9일 관련 서류 전달.
 - 2022년 1월 28일 수국잎열수추출물의 체지방감소 기능성 추가 허가를 완료함.
- 피부건강과 체지방감소의 복합기능성 이너뷰티 건강기능식품으로서 그룹사의 관계사를 통한 해외 판매 구축
 - 마케팅 홍보 자료 제작 후 8월 18일 코스맥스 미국법인 설명회 개최. 관련 내용으로 B to B 마케팅 진행.
 - GNC사와 21년 9월 30일 비밀유지계약 완료 후 10월 15일 수국잎열수추출물 관련 자료 전달이 완료.
 - 2022년 1월 수국잎열수추출물의 추가기능성 인정 완료로 본격적인 B to B 마케팅이 진행될 예정임.

4-3. 연구개발 과정의 성실성

- **안정적인 수국잎 대량 확보를 위한 하동군과의 MOU 수립**
 - 120 군데의 수국 유전자 확인 후 38개체의 지표함량 분석을 완료함으로써, 대량생산에 적합한 수국 모종을 확인함.
 - 2021년 4월 12일, 하동군의 청정 자연에서 자생하는 수국을 이용하여 건강기능식품 소재연구, 신기술개발을 위한 협력 강화, 농가 소득창출 및 관광자원 활성화 등을 위한 업무 협약을 체결함.

 - **수국잎열수추출물의 지표성분인 하이드란제놀의 대량 생산 및 체지방 감소 기술권 확보**
 - 수국잎열수추출물을 분리 정제 하여 순도 98% 이상의 hydrangenol(7.13g)을 수득함.
 - 수국잎열수추출물 및 이의 지표성분인 하이드란제놀의 체지방 감소 관련 세포실험 및 동물 실험 기전연구를 통하여 지방분화억제, 합성억제, 에너지대사 촉진 등의 메커니즘을 규명함.
 - 수국잎열수추출물 및 이의 지표성분인 하이드란제놀을 유효성분으로 하는 체지방 감소 기능성 조성물의 국내 및 PCT, 미국, 중국, 일본 기술권을 확보함으로써, 피부건강 및 체지방 감소 기능성의 복합 소재로서의 판로를 해외로 확대하고자 함.
 - 수국잎열수추출물을 활용하여 식약처의 개별인정원료 추가 기능성 획득 뿐 아니라, FDA의 NDI 인정을 통하여 글로벌 판로 개척에 기틀을 마련하고자 함.

 - **수국잎열수추출물의 추가 기능성 허가**
 - 인체적용시험 종료 시점이 3월에서 7월로 지연되면서, 차후 일정인 DM/통계분석 및 결과 보고서 작성 및 IRB 승인, 체지방감소 개별인정 자료 준비 및 신청의 8개월의 일정을 5개월로 앞당겨 진행함.
 - 22년 1월 28일 수국잎열수추출물의 체지방감소 기능성을 추가로 인정받음으로써, 국내 자생식물 최초로 체지방 감소 및 2개의 피부건강 기능성을 가진 삼중 기능성의 소재 개발함.

 - **피부건강과 체지방감소의 복합기능성 이너뷰티 건강기능식품으로서 그룹사의 관계사를 통한 해외 판매 구축**
 - 마케팅 홍보 자료 제작 후 8월 18일 코스맥스 미국법인 설명회 개최. 관련 내용으로 B to B 마케팅을 진행하며 수국잎열수추출물의 우수성을 알림.
 - GNC사와 21년 9월 30일 비밀유지계약 완료 후 10월 15일 수국잎열수추출물 관련 자료 전달이 완료.
 - 스마일뷰티시스템즈(주)사와 베트남 수출용 제품에 대한 계약완료. 21년 10월 6일 품목제조 신고 후 제품생산이 2022년 1월에 진행되어, 수국잎열수추출물을 주성분으로 하는 건강기능식품 수출을 예정함. 51,328,200원의 (VAT 포함) 수출매출 달성함.
-

5. 연구개발성과의 관련 분야에 대한 기여 정도

- 22년 1월 28일, 수국잎 열수추출물의 체지방 감소 기능성을 인정받음으로써, 국내 자생 식물 최초로 체지방 감소 및 2개의 피부건강 기능성을 가진 삼중 기능성의 소재 개발함.
 - SCI 논문 “Standardized *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Extract Ameliorates Obesity in db/db Mice. *Nutrients*. 2021 Oct 16;13(10):3624.”을 게재함으로써 수국잎열수추출물의 체지방 감소 기전을 세포 및 동물실험을 통해 확인함. 이는 수국잎열수추출물이 고지방식을 먹인 동물과 db/db 동물 모두에서 지방세포분화저해 및 지방합성저해, 에너지대사 증가에 효과적임을 밝힘.
 - 국내 특허 10-2173259-0000 “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물”를 통하여 수국잎열수추출물의 지표성분인 hydrangenol을 함유하는 체지방 감소 기능성의 약제학적 조성물로 활용 가능성을 확보함.
 - 해외 PCT (PCT/KR2019/012568) 및 특허를 출원하여 체지방감소 기능성의 약제학적 조성물로서의 중국 및 미국, 중국의 산업 재산을 확보함.
 - ① 중국 특허 2019800516514 “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물”
 - ② 미국 특허 17/266,211 “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물”
 - ③ 일본 특허 2021-529720 “하이드란제놀을 유효성분으로 하는 지방형성 억제 및 체지방 감소용 조성물”
 - “과체중 혹은 비만인에서 체중 및 체지방 감소에 미치는 WHS의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 12주, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 인체적용시험”의 결과보고서 IRB 승인을 통해, 임상연구가 부작용 없이 진행되었고 수국잎열수추출물의 체중 및 체지방 감소에 대한 유효성을 확인함.
 - SCI 논문 “Effect of Standardized *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Leaves Extract on Body Weight and Body Fat Reduction in Overweight or Obese Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2022; 14(1):208.”을 게재함으로써 임상학적으로 수국잎열수추출물이 체지방 감소 효과적임을 확인함.
 - 하동 및 제주도의 계약 재배를 통해 안정적인 원료 수급과 비용 절감효과 뿐 아니라, 국내 자생식물을 이용하여 기능성 소재를 자체 개발을 함으로서 농촌 활성화를 통한 고부가가치로 농가소득 증대에 이바지함.
 - 수국을 활용한 재배-제조-유통-소비-문화의 전주기 연계 사업을 통한 6차 산업모델 구축으로 농촌경제의 활성화.
 - 국내의 기술력을 바탕으로 국내 및 해외 판매망을 통한 매출 증대로 신규 일자리 창출
 - 최근 한류열풍으로 인한 한국산 제품 소비 증가를 통해 수출 전략상품으로 활용
 - 국내 자생식물 최초로 피부 건강 및 체지방 감소의 복합 기능성을 가진 이너뷰티 건강기능식품 소재개발
 - 화장품 ODM 및 OBM의 세계 1위 기업인 코스맥스와 화장품 개발을 동시에 진행함으로써 세계 최초로 국내 자생식물을 활용한 이너&아우터 뷰티 원료 개발.
-

6. 연구개발성과의 관리 및 활용 계획

- 수국잎을 활용하여 의약품과 달리 부작용이 적은 기능성 수국잎열수추출물 제품의 안정적인 대량생산 기술 확보
- 국내 자생 수국(*Hydrangea serrata* Seringe) 원료로 체지방 감소 메커니즘 뿐만 아니라 피부 건강과 함께 복합기능성을 확인한 사례는 최초로 국내·외 기술적 우위 확보에 기여할 수 있을 것으로 사료됨
- 제주도 및 하동군의 계약재배를 진행 중이며, 연간 수국잎 원물 200 ton 이상의 원료 재배를 예상. 연간 약 10 ton 의 수국잎열수추출물의 생산을 예상하며, 5 차년도에는 총 125 ton 생산을 예정함.

예상 수국잎 원료 수급양					
년도	21~22	23	24	25	26
제주시 계약 재배 (ton)					
원물	150	237.5	325	412.5	500
건조물	30	47.5	65	82.5	100
추출물	6	9.5	13	16.5	20
서귀포시 계약 재배 (ton)					
원물	75	162.5	250	337.5	425
건조물	15	32.5	50	67.5	85
추출물	3	6.5	10	13.5	17
하동군 계약 재배 (ton)					
원물	25	37.5	50	62.5	75
건조물	5	7.5	10	12.5	15
추출물	1	1.5	2	2.5	3
추출물 합계	10	17.5	25	32.5	40

- 제주시 및 하동군과 계약재배를 통해 안정적인 원물 공급과 농가는 안정적인 고소득으로 5차년에는 총 소득 기여금액이 136억 예상

■ 5개년 매출 계획 및 기대 효과 [단위: 억원]

유형	점유율	예상 매출액					합계
		1차년	2차년	3차년	4차년	5차년	
흡소빙	360%	28	50	72	94	116	360
네트워킹방판	250%	20	36	50	66	80	250
면세점 약국	110%	8	16	22	28	36	110
시판	90%	8	12	18	24	28	90
온라인 및 기타	190%	16	26	38	50	60	190
소계	100%	80	140	200	260	320	1000

매출 계획에 따른 농가 소득 산출

구분	예상	수국잎추출물 원료 사용량	수국잎 원물 사용량	수국잎 원물 가격
		(예상삼취량 600mg)	(원료 수율 23%)	(kg당 25,000원)
단위	억원	톤 (Ton)	톤 (Ton)	억원
1차년	80	10	44	11
2차년	140	175	76	19
3개년	200	25	109	27.25
4차년	260	325	142	35.5
5차년	320	40	174	43.5
총계	1000	125	545	136.25

복합 이너뷰티 기능성 소재 (체지방+피부건강) 으로 판매시 5년간 농가수익 약 136억원 발생 예상

- 수국잎열수추출물은 수용성의 원료로서 다양한 건강기능식품 제형에 활용할 수 있을 뿐만 아니라, 할랄 시장까지 진출할 수 있는 계기 마련

연질캡슐	Gel / Jelly
<p>KGC 한상공사</p>  <ul style="list-style-type: none"> 제품명: 홍삼정리캡슐 유형: 건강기능식품 (홍삼) 유통: 약세점 및 시판 제품명: 홍삼오메가3 유형: 건강기능식품 (홍삼, 식물성 오메가3) 유통: 전문매장 및 시판 	 <ul style="list-style-type: none"> 제품명: 적외선차온 (젤 타입) 유형: 건강기능식품 (비료추출물) 제품명: 얼려야 할 워터나트륨 차가운(젤 타입) 유형: 건강기능식품 (안티노스니아칼슘피마추출물)
<p>한국건강</p>  <ul style="list-style-type: none"> 제품명: 한국 국제 좋은 워터나트륨 / 한국 워터나트륨 워터나트륨 유형: 건강기능식품 (워터나트륨, 칼슘/마그네슘/아연) 유통: 흡수형 및 온라인 제품명: 한국 그린 프로폴리스 (젤 타입) 유형: 건강기능식품 (프로폴리스, 아연) 유통: 흡수형 및 온라인 	<p>액상 PET</p>  <ul style="list-style-type: none"> 제품명: 비아 차가운 (액상 PET) 유형: 건강기능식품 (비료추출물) 제품명: 워터나트륨 (액상 PET) 유형: 건강기능식품 (비료추출물) 제품명: 워터나트륨 (액상 PET) 유형: 건강기능식품 (비료추출물) 제품명: 워터나트륨 (액상 PET) 유형: 건강기능식품 (비료추출물)
<p>LG생활건강</p>  <ul style="list-style-type: none"> 제품명: 바이오 프로폴리스 (젤 타입) 유형: 건강기능식품 (프로폴리스, 아연) 유통: 방문판매 제품명: BIFERID 규아를 2000나 (젤 타입) 유형: 건강기능식품 (BIFERID) 유통: 시판 및 온라인 제품명: 키즈 식물성 오메가 (젤 타입) 유형: 건강기능식품 (식물성 오메가3) 유통: 시판 및 온라인 	<p>Powder (Jar / Sachet)</p>  <ul style="list-style-type: none"> 제품명: 알칼리 케어스 (Sachet 타입) 유형: 제품추출물 조제식품 제품명: 인스인트 화물 케어 (Jar 타입) 유형: 다류/고형화 제품명: Niteworks (Jar 타입) 유형: 건강기능식품 (비타민)

- 체지방 감소 개선 수국잎열수추출물의 개발로 비만관련 대사질환이 악화되는 단계를 예방함으로써 보건의료비용 절감을 위한 해결방안을 제시
- 비만 관련 수국잎열수추출물 기술 개발을 통해 건강 증진
- 신규 기능성을 갖는 국내 자원 활용 및 생산기술의 국산화
- 국내의 자원 활용 뿐만 아니라 국내 연구진의 기능성 규명으로 수입 대체 효과와 더불어 수출 시 국내 연구의 국제적 위상 상승
- 2018년도 건강기능식품 생산 실적기준 피부건강과 체지방 감소의 이너뷰티 시장은 2,300억 기준으로 당사 최초 5% 시장 점유 달성 (피부건강) 목표로 복합기능성으로 체지방 감소 기능성 획득 시 매출 규모는 2배의 시장 형성 가능
- 근래 매출 증가 추세에 체지방 기능성 개별인정원료인 락토페린보다 낮은 가격이며, 시서스 추출물 보다 높은 단가로 설정. 수국잎열수추출물은 다른 원료에 비하여 개선항목이 많고, 피부기능성을 포함한 삼중 기능성이라는 점을 고려하였을 때 우수한 가격 설정이라고 판단됨. 기존에 높은 수익률만을 추구하던 관련 시장 구조에, 수국잎열수추출물을 통해 소비자와 기업에 모두 합리적인 시장 형성을 제공하고 더불어 국가 경제 발전 기여를 예상함.

수국잎열수추출물의 4P (Product, Price, Promotion & Place)

Marketing Mix 4P

Product

- 헬스벨런스 : 다이어트 주력으로 제품화
- 락토페린(최고가) 대비 낮은 가격으로 설정
- 효능(개선항목, 기능성) 대비 메리트 있는 가격

• 락토페린(최고가) 대비 낮은 가격으로 설정

• 락토페린(최고가) 대비 낮은 가격으로 설정

• 락토페린(최고가) 대비 낮은 가격으로 설정

Price

- 시서스 < 수국 < 락토페린

Promotion

- 이더리(헬스벨런스), 강도은(인민티), 이세희(건강여행) 등 트렌디함을 갖춘 모델 기용
- 3040 대상 인물루머서 SNS 마케팅 & 블로그 바이럴 마케팅 전개

Place

- 헬스벨런스/핀 -> 홈쇼핑 한정
- 현대/GS/CI/롯데
- NU-TRIP -> 온라인 한정
- 자사몰, 스마트스토어
- 오픈마켓(쿠팡, G마켓 등)

현대홈쇼핑 **coupan** GS SHOP Gmarket

수국잎열수추출물의 STP 전략

상용화 전략_STP 전략

Segmentation		Positioning	
구분	연령	소비 키워드	우수한 효능과 빠른 효과를 갖춘 트렌디한 신소재
Seg A	2030 싱글녀	나를 위한 능동적 소비, 건강&채미 중시, 힐스성	트렌디
Seg B	3040 아줌마	나를 위한 실용적 투자, 트렌드 중시, 효능 중시	시서스 (19) 수국 (22)
Seg C	4550 주부	가족을 위한 가치지향적 소비, 웰빙, 신뢰 중시	락토페린 (13) 핑거푸드 (15)

Targeting

구분	정의
목표 시장	<p>ECONOMY Chosun 한국 소비 시장 움직이는 3040 에뿐 얼마</p> <p>자신을 가꾸고 계몽하는 데 중점을 둔 3040 워킹맘&주부</p>
효익	<p>인물루머서와 네트워크사이에서의 트렌디한 제품, 제품에서 기대되는 효능과 실용적 가격 중시.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 신상출에 대한 관심도 높 • 실제적인 효익 비교 활발 • 커뮤니티 & 네트워크를 통한 활발한 정보공유 • 가정에서 경제적 주도권을 가진 세대 • 소비를 주저하지 않음 • #조조모임 #세태알라 #물광원 등 SNS상 공감대 형성
Target Profile	<p>인물루머서와 네트워크사이에서의 트렌디한 제품, 제품에서 기대되는 효능과 실용적 가격 중시.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 타 소재 대비 개선항목 최, 최 • 상위 4주 루터유익한 효과 발원

2022년 수국잎열수추출물 제품 출시 계획

▶ 홈쇼핑 수국 소재 BOOM UP

I. 홈쇼핑 채널 리딩 브랜드 2社 런칭

II. 메인 홈쇼핑 5社 런칭(3~4월)

III. 온라인 OBM SALES UP

NU-TRIP 제품 런칭(5월)

NU-TRIP (과우 이더리)

- ✓ 홈쇼핑을 통한 수국 인지도 확보 후 뉴트리프 제품 출시
- ✓ 기능성 및 소재와 적합한 트렌디 모델 선정으로 헬스&뷰티 이미지 조성

■ 진행사항

구분/채널	1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월 이후 ~
유형	개별인정획득	원료생산	제품생산	홈쇼핑 런칭	뉴트리프 런칭	연간 매출 80억	
매출				7.0억	7.5억	7.6억	하반기 50억



데이즈온 수국 스킨핏 다이어트



스키니랩 수국리세린지 다이어트

- 국내 자생 수국은 다년생 목본류로 잎의 재배 및 수확 작업이 용이하고, 고부가가치 소재 생산으로 농가소득 증대 뿐만 아니라 전 연령층의 일자리 창출로 지역경제 활성화

-
- 코스맥스그룹은 중국의 많은 고객사를 확보하고 있으며, 세계 건강기능식품 시장 2위를 차지하고 있는 중국 체중관리 건강기능식품 판매액은 120억 위안 (약 2조 250억)으로 이 중 5%의 시장 점유율 목표로 약 6억 위안 예상
-

붙임. 참고 문헌

- 식품공전(제2019-89호), “식품에 사용할 수 있는 원료의 목록” A가107400
 - Catalogue of Life
 - 2018 국민건강통계; 보건복지부, 질병관리본부 (2018)
 - 2019 건강기능식품 시장 현황 및 소비자 실태조사; 한국건강기능식품협회 (2019)
 - Global supplement business report 2018; New hope Network (2018)
 - Standardized *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Extract Ameliorates Obesity in db/db Mice. *Nutrients*. 2021 Oct 16;13(10):3624.
 - Effect of Standardized *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Leaves Extract on Body Weight and Body Fat Reduction in Overweight or Obese Humans: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2022; 14(1):208.
 - 코스맥스바이오, '수국잎열수추출물' 체지방 감소 효능도 확인, CEO스코어데일리 (2020-11-12)
 - 코스맥스바이오, 하동군과 국내 자생식물 건기식 개발한다, 코스인코리아 (2021-04-12)
 - Watch:Amado Group and COSMAX on beauty, weight management trends amid COVID-19, Nutraingredient Asia (2021-07-23)
 - Korean gov set to approve weight loss claim for Cosmax's hydrangea extract after study, personal care insights (2022-01-14)
-

주 의

1. 이 보고서는 농림축산식품부에서 시행한 유용농생명자원 산업화 기술개발사업 연구보고입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표하는 때에는 반드시 농림축산식품부에서 시행한 유용농생명자원 산업화 기술개발사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀 유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.