



Stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: Feasible or fiction?



Department of Neurosurgery, CHA University,
Han. Inbo

신약 개발 과정



1 단계

기초탐색 연구단계

후보물질 발굴

-재조합 단백질
(rhGDF-5)
-Peptide: Peniel
2000
-세포치료제

2 단계

비임상시험

유효성
안전성 (독성)

-Animal model
-GLP
(Good Laboratory
Practice)

IND
(Investigational
New Drug)
승인

3 단계

임상시험

안전성
유효성

Phase
I, II, III

NDA
(New Drug
Application)

4 단계

신약허가

Phase IV

PMS
(Post-
Market
Surveillance)

신약개발



8 천억원, 10~15년

발표자의 임상시험 관련 연구

임상시험

2014년 보건산업진흥원 연구비

지방 유래 줄기세포
히알루론산 유도체

IND 승인

2015~2016 Phase I

2017년, Phase II

비임상시험

2012년 보건산업진흥원 연구비

탯줄 유래 중간엽줄기세포
히알루론산 유도체

토끼 모델: 유효성 평가 완료

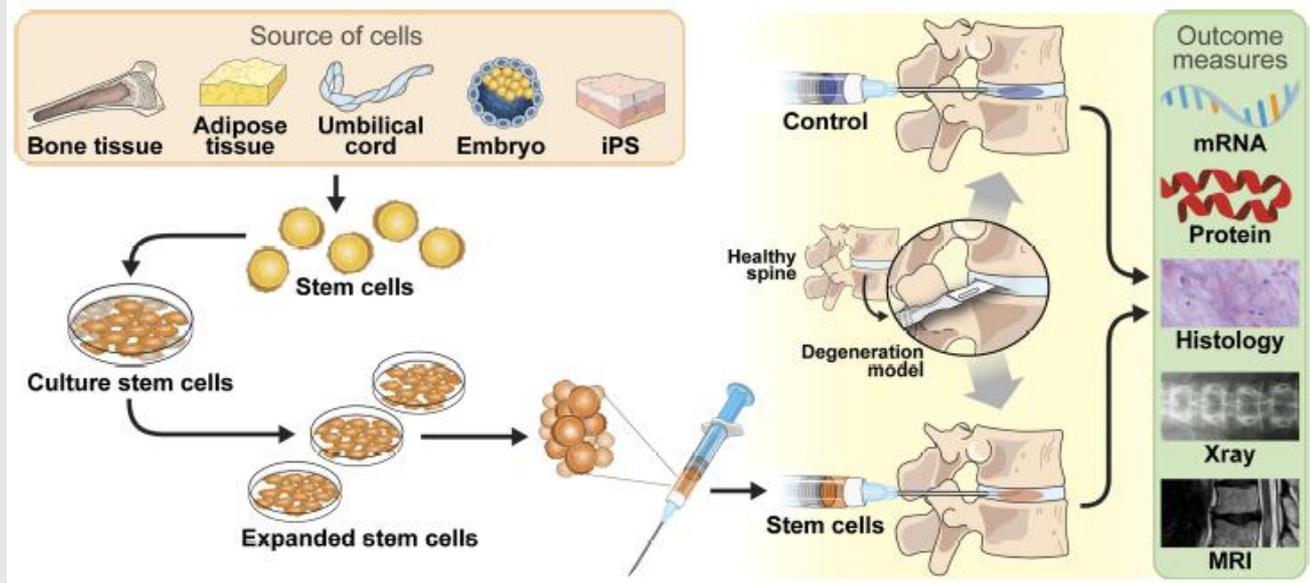
독성시험 진행 중

2015년 12월 IND 승인, Phase I

퇴행성 추간판 세포치료제 개발

줄기세포 임상시험 전 결정사항

- 대상자 선정기준
- 줄기세포 선정
- 용량
- 투여경로
- 투여회수
- 복합치료
- 위험성



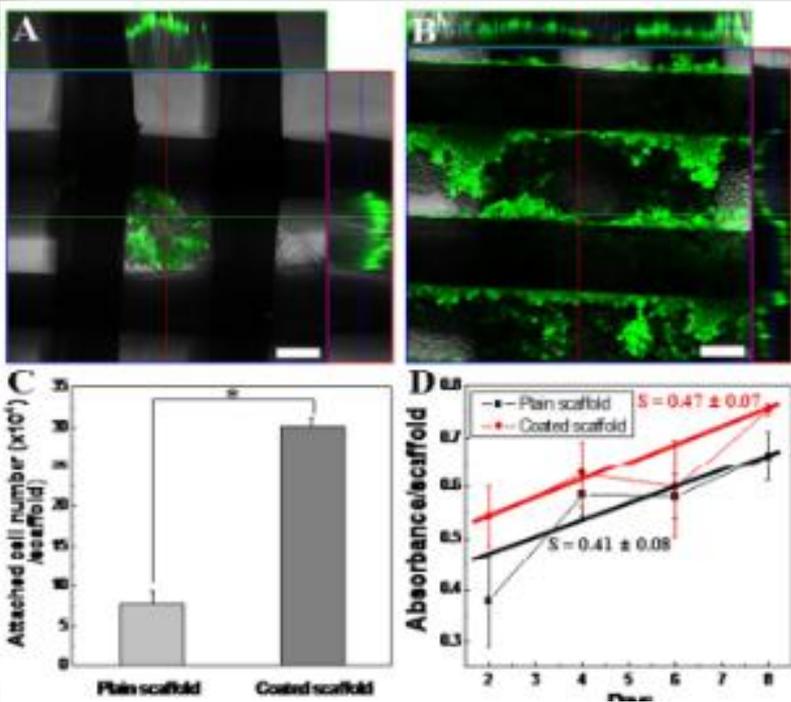
[1] 기초탐색 연구단계



줄기세포 선정, 병용 사용, 대상자 선정

- 중간엽 줄기세포: 골수 유래, 지방 유래, 탯줄 유래
- Cell carrier
- 대상자 선정

Macromol Biosci, 2011, Tissue Engineering 2011



Hyaluronic acid

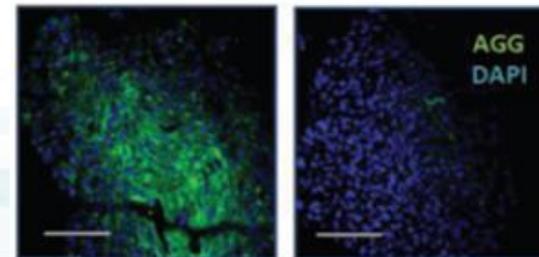
- Prevention of cell leakage
- Enhancement of cell attachment & survival

3D without contact



Normal Group Degenerative Group

3D without contact



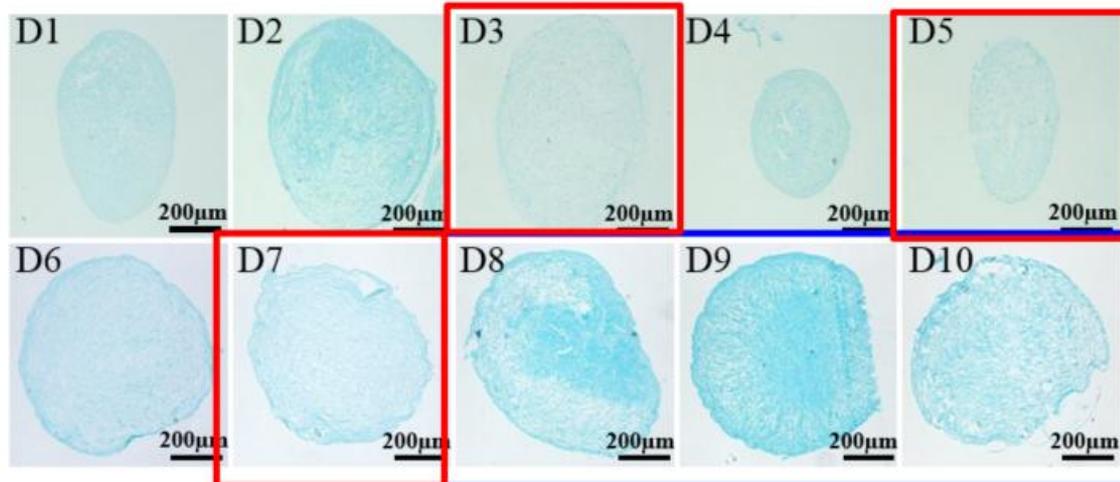
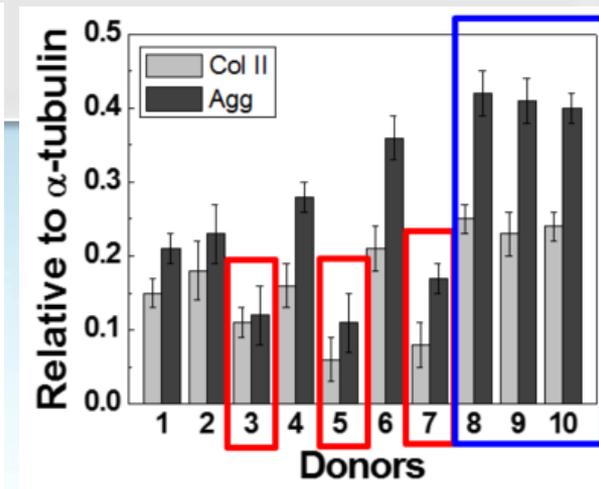
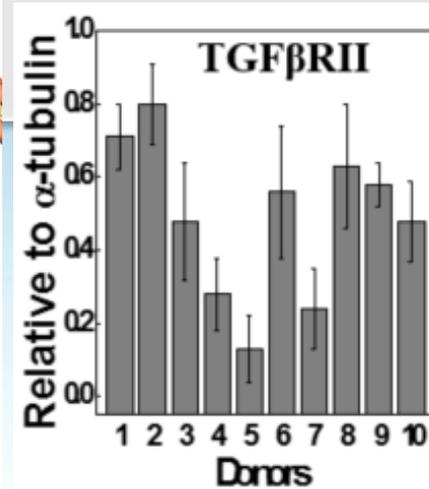
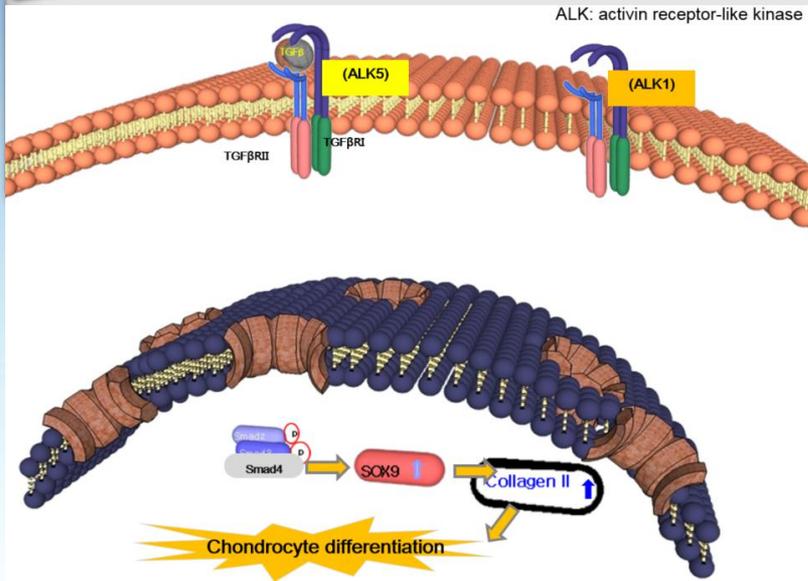
Normal Group Degenerative Group

[1] 기초탐색 연구단계 - 고효율 줄기세포

2

TGF- β receptor I, II 고발현 중간엽 줄기세포

J Contol Release, 2012



[2] 비임상시험-효력시험

1

Alk5, TGF- β receptor II 고발현 태줄 유래 중간엽 줄기세포



3weeks

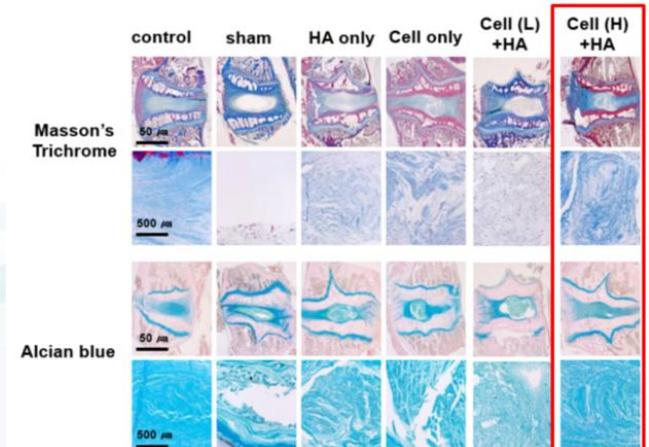
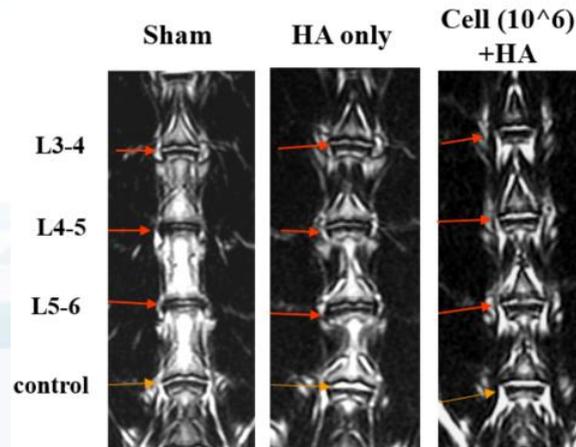
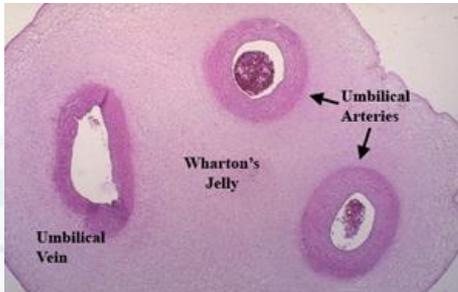
15 weeks



Model : 21G, 10cc aspiration

Transplantation: 10^6 cells with hyaluronic acid

Sacrifice : MRI, Histology



[2] 비임상시험-독성 시험



GLP (Good Laboratory Practice)

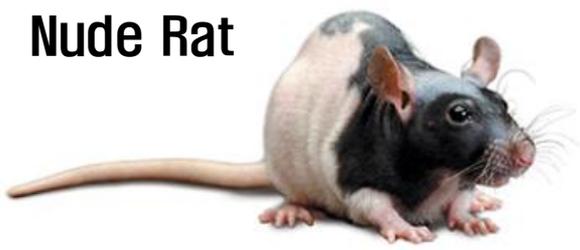
비임상시험 관리기준



위험성

- 1) Osteophyte
- 2) Discitis
- 3) Tumor formation

Nude Rat



투여경로 반영!

[임상시험 계획 승인에 관한 규정 제4조제2항 관련]

구분	제출자료	개발 계획	서론	물성에 관한 자료 ※	비임상시험성적에 관한 자료								시험의 과거 임상적 사용 경험 자료	임상시험자료	
					약리작용에 관한 자료			독성에 관한 자료							
					효력시험자료	일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료	흡수대배설에 관한 자료	단회독성	반복독성	유전독성	생식생성독	발암성			기타 독성
1. 개발중인 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○
2. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	△	△	△	△	×	△	×	×	△	△	△	○
3. 신조성 의약품	○	○	○	△	△	△	△	△	×	×	×	△	△	△	○
4. 신투여경로 의약품	○	○	○	○	△	○	△	△	△	△	△	△	△	△	○
5. 신효능 의약품	○	○	△	○	×	△	×	×	×	×	×	×	△	△	○
6. 신용법용량 의약품	○	○	△	△	×	△	×	×	×	×	×	△	△	△	○
7. 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품, 유전자치료제, 세포치료제 및 식약처장이 임상 필요하다고 인정하는 의약품	○	○	○		제출자료의 범위는 개개 의약품의 특성에 따라 판단한다.								○		

[3] 임상시험 중인 퇴행성 추간판 치료제

주요 기관	약물명	개발단계	설명
DePuy Spine	rhGDF-5	임상 2상	재조합 단백질 (growth factor), 고가, Ectopic bone formation 신경증식 촉진: 통증 유발
Mesoblast, Ltd.	MPC-06-ID	임상 2상	Allogenic Mesenchymal Precursor Cells 6x10 ⁶ , 1.8x10 ⁶ Hyaluronic acid
ISTO Technologies, Inc	NuQu	임상 2상	Juvenile cartilage cells
K-Stemcell Co Ltd	AD-MSC	임상 1상	Autologous Adipose Derived Stem Cells 4x10 ⁷ cells/1mL
유한양행	Peniel-2000	임상 1상	TGF-β1 활성을 조절하는 펩타이드
CHA Univ.	AD-MSC-DD	임상 1상	Autologous Adipose Derived Stem Cells 2x10 ⁷ cells/1mL, 4x10 ⁷ cells/1mL Hyaluronic acid 1mL

[3] 임상시험

1

임상시험계획 승인 (IND: Investigational New Drug)

- 비임상시험: 효력 및 독성 자료
- 임상시험 계획서
- IRB 승인서
- 관련 전문가 5인 이상의 임상시험에 대한 동의서

2

임상시험의 구분

- 단계별; Phase I, II, III, IV
- 연구자 주도 임상시험 (IIT; Investigator Initiated Trial)
기업 주도 임상시험 (SIT; Sponsor Initiated Trial)



ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Now Available for Public Comment: Notice of Proposed Rulemaking (NPRM) for FDAAA 801 and NIH Draft Reporting Policy for NIH-Funded Trials

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

Home > Find Studies > Search Results > Study Record Detail

Trial record **1 of 1** for: han inbo

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Autologous Adipose Derived Stem Cell Therapy for Intervertebral Disc Degeneration

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified January 2015 by Bundang CHA Hospital

Sponsor:

Inbo Han

Collaborator:

CHA University

Information provided by (Responsible Party):

Inbo Han, Bundang CHA Hospital

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02338271

First received: January 7, 2015

Last updated: January 13, 2015

Last verified: January 2015

[History of Changes](#)

[3] 임상시험 : 시설 구축 및 문서 작성



(주) 차바이오텍
연구소



GMP

Good
Manufacturing
Practice



분당 차병원



세포 치료센터



Many Guidelines !
Many Regulations !



목표 제품 특성 (Target Product Profile, TPP)

허가 받고자 하는 약품사용설명서 (label)의 내용을 염두해둔
신약개발과정의 summary

- Product Description
- Indication
- Efficacy Endpoints
- Safety
- Dosage Range
- Administration number / Route

[3] 임상시험

5

Product Description

- 혼합제제: 2015년~2016년
 - 자가 지방유래 중간엽 줄기세포
 - 히알루론산 (Hyaluronic acid) 유도체



세부구성	배합목적	원료명	분량	단위
주성분	원료	지방유래 중간엽 줄기세포	2×10^7 cells	개
안정제	세포안정화	FBS	0.9	ml
안정제	세포안정화	DMSO	0.1	ml

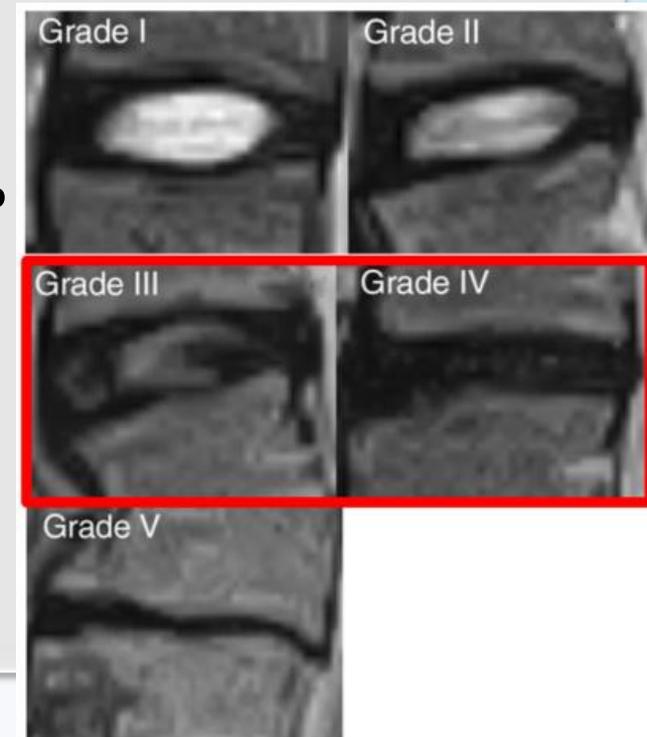
- 혼합제제: 2016년~2017년
 - 자가 지방유래 중간엽 줄기세포
 - 히알루론산 (Hyaluronic acid) 유도체

[3] 임상시험

6

Indication

- **Chronic Discogenic Low Back Pain**
 - 만 19세 이상, 70세 미만 성인
 - 3 개월 이상의 보존치료에 반응이 없음.
 - Visual Analogue Scale (VAS) ≥ 4
 - Oswestry Disability Index (ODI) $\geq 30\%$
 - T2 MRI: Pfirrmann grade III, IV
 - Discography: concordant pain
 - Disc height $\geq 50\%$



Safety & Efficacy Points

■ Safety

- 이상반응 유무 관찰

■ 임상지표 변화에 따른 통증, 기능 개선 효과

- VAS 변화
- ODI 변화
- SF-36 변화

■ 영상학적 지표의 개선 또는 유지 효과

- X ray: 추간판 높이 (Disc Height Index) 변화
- T2 MRI에서 추간판 신호강도 측정을 통한 수분 함유량

[3] 임상시험

8

Dosage and Range



n = 5

- **2 x 10⁷ cells/mL/vial**
- **히알루론산 유도체 1 mL/syringe**
- **22 G spinal needle**

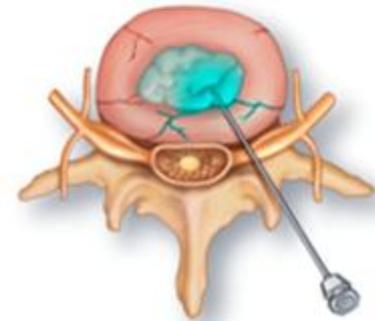


n = 5

- **4 x 10⁷ cells/mL/vial**
- **히알루론산 유도체 1 mL/syringe**
- **22 G spinal needle**

Administration route

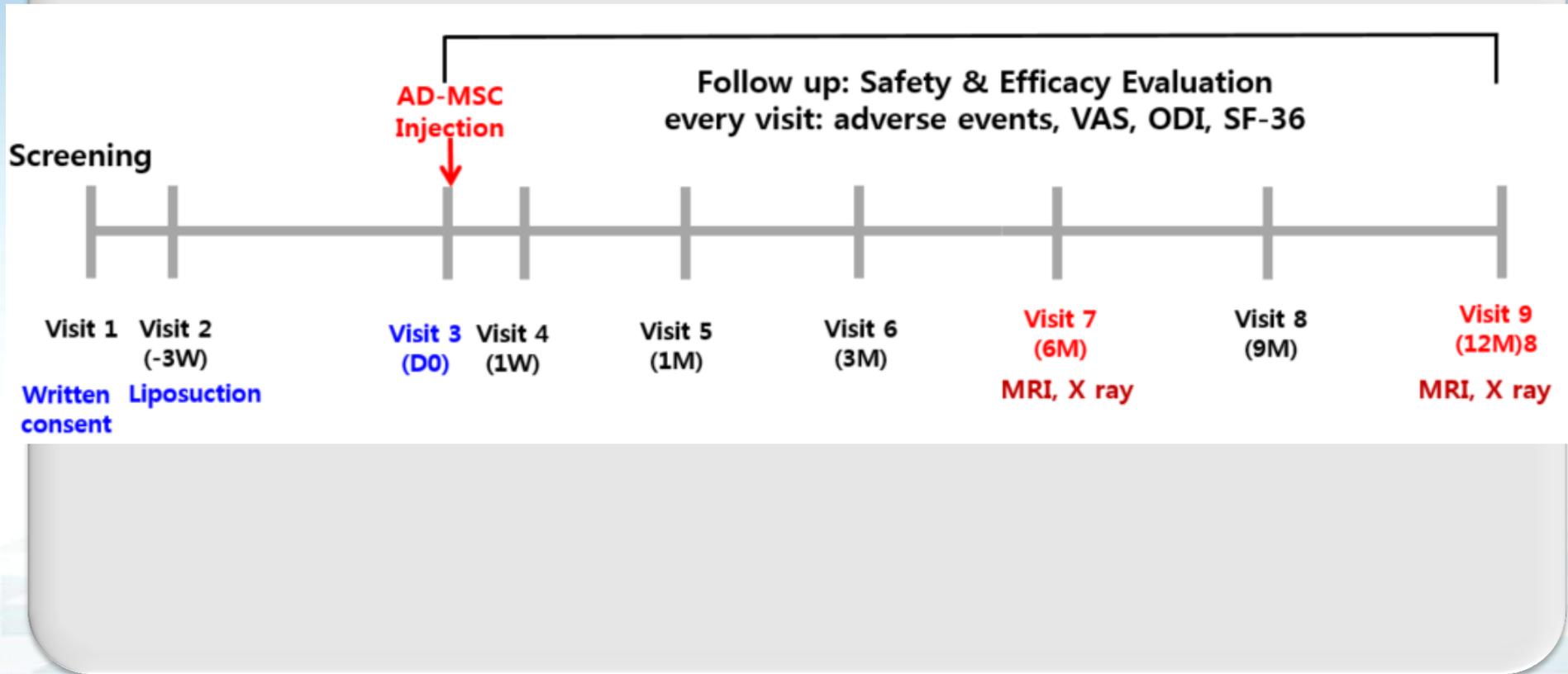
- Intradiscal single injection



[3] 임상시험

10

Time Line



[4] Further Study

- 
- Differentiation to a correct NP cell type**
 - Minimal effective dosage of stem cell**
 - Proper subject selection**
 - Cell carrier**
 - Delivery method**