



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)

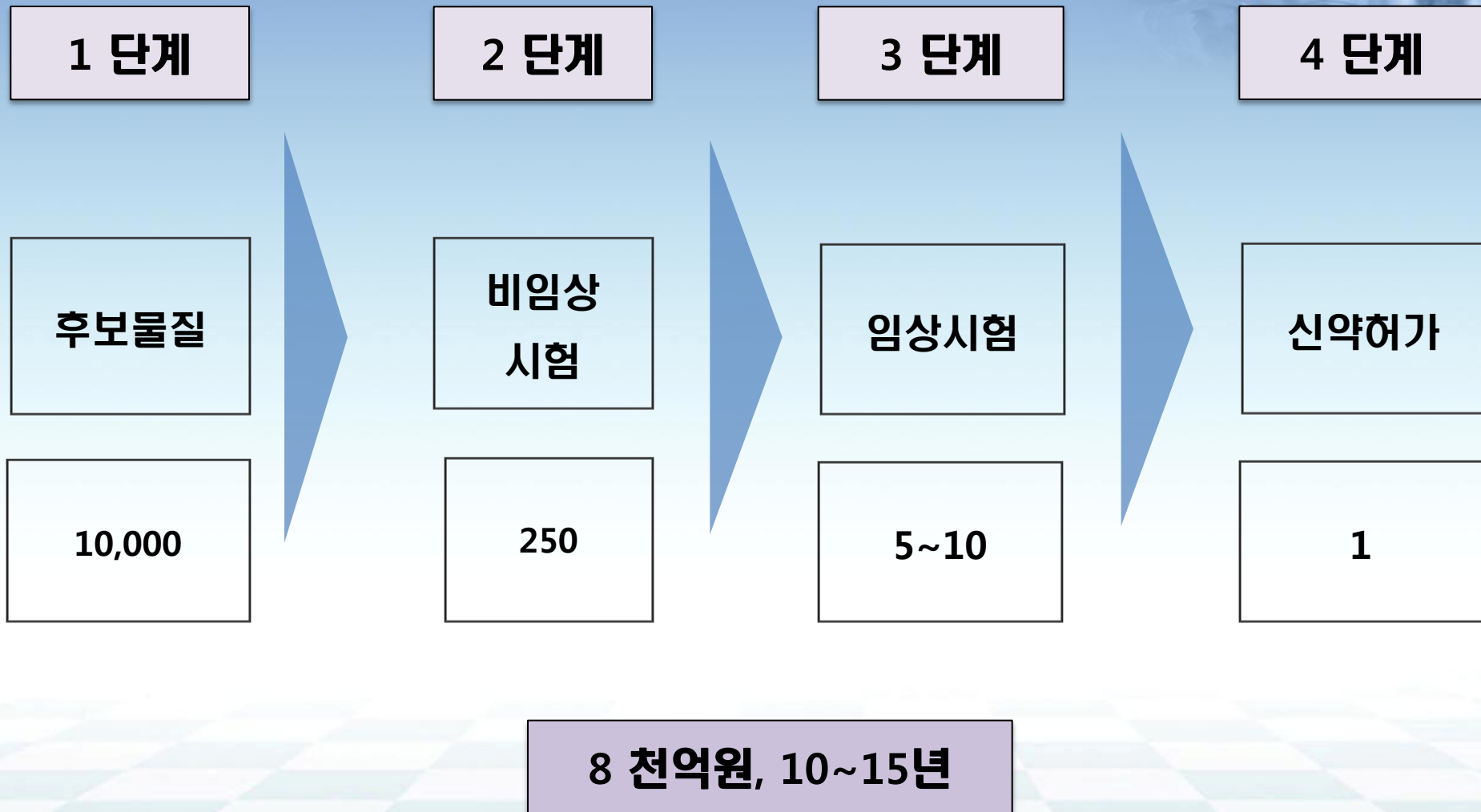
4 단계

신약허가

Phase IV

PMS
(Post-
Market
Surveillance)

신약개발



| 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

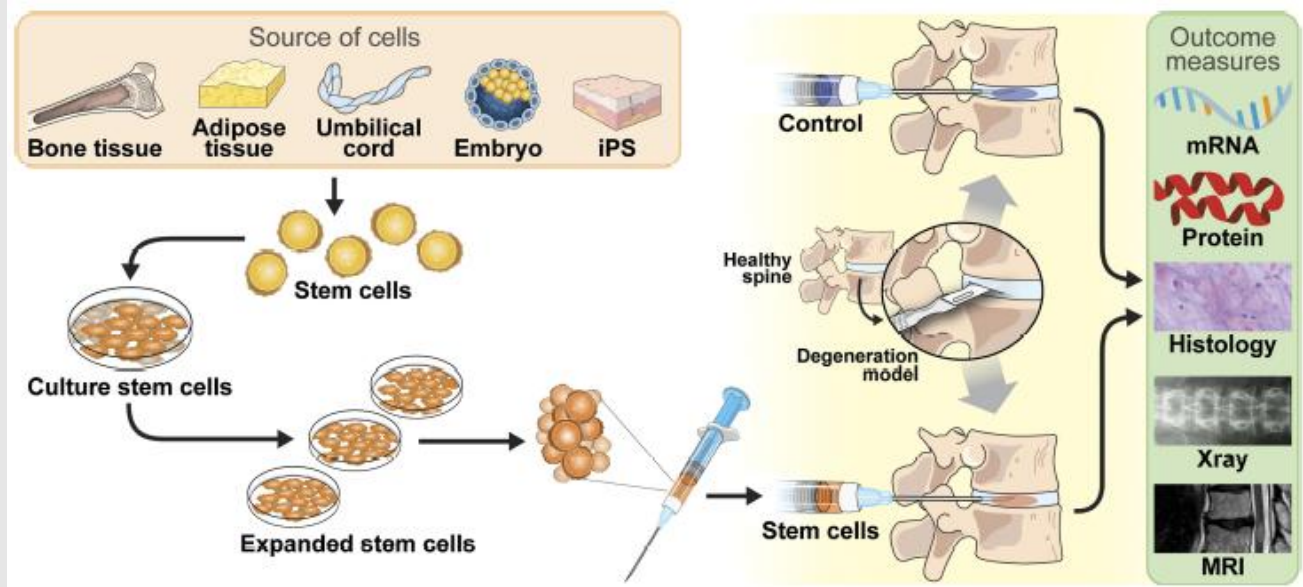
독성시험 진행 중

2015년 12월 IND 승인, Phase I

퇴행성 추간판 세포치료제 개발

줄기세포 임상시험 전 결정사항

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



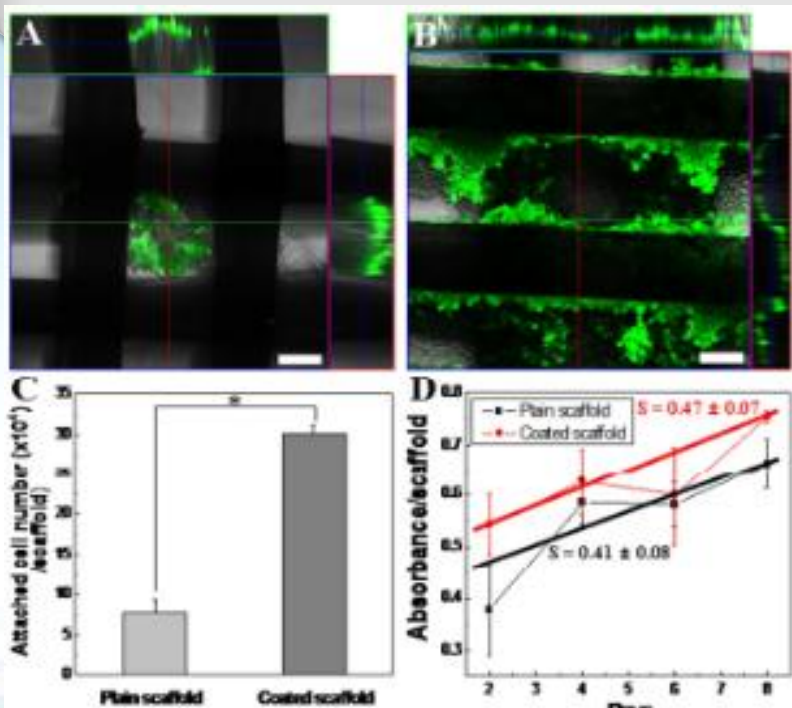
[1] 기초탐색 연구단계

1

줄기세포 선정, 병용 사용, 대상자 선정

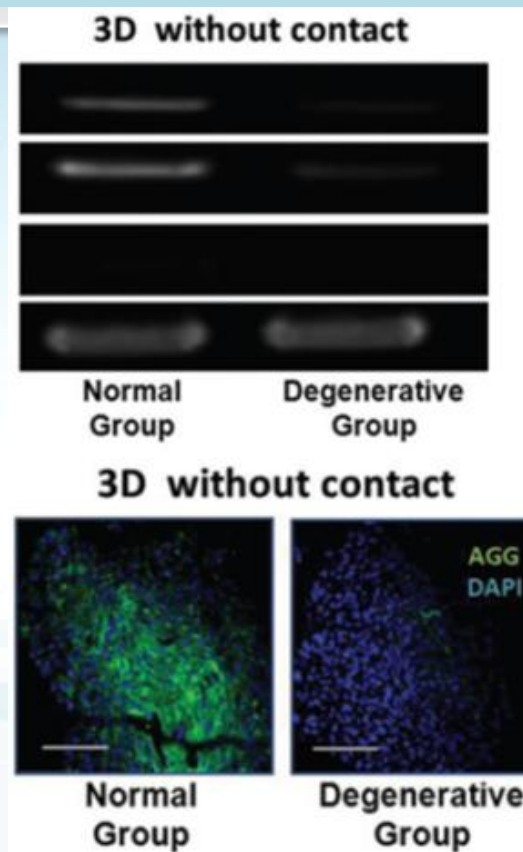
- 중간엽 줄기세포: 골수 유래, 지방 유래, 탯줄 유래
- Cell carrier
- 대상자 선정

Macromol Biosci, 2011, Tissue Engineering 2011



Hyaluronic acid

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

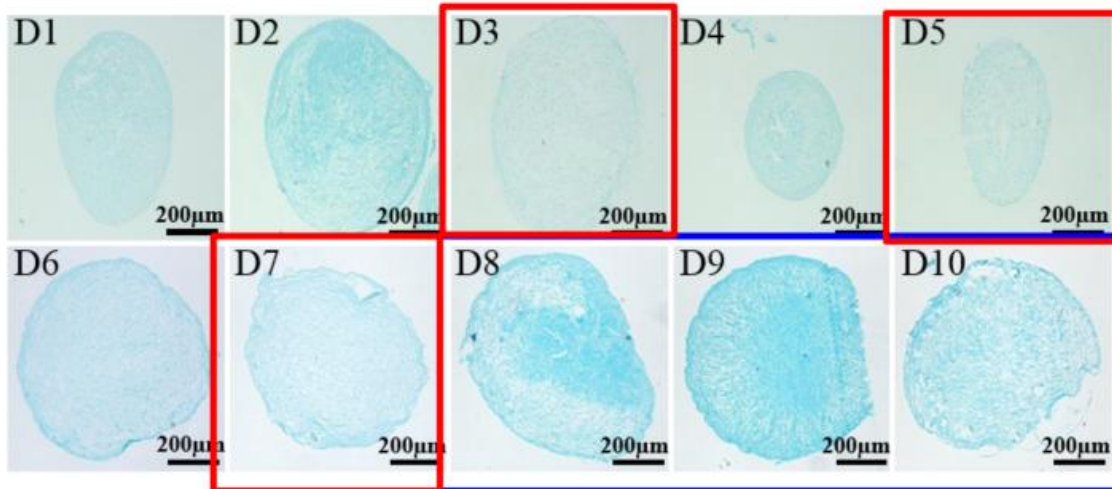
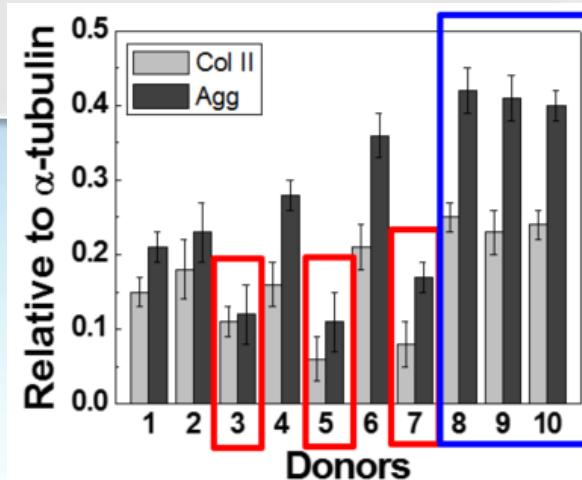
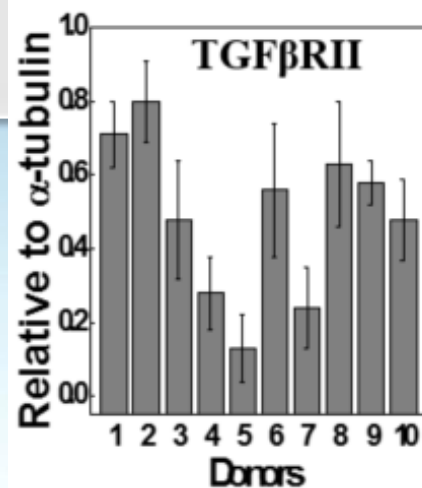
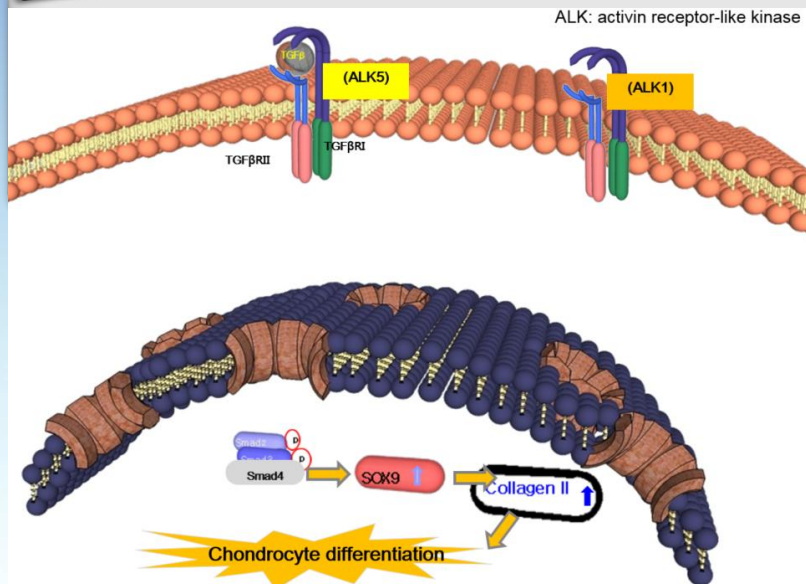


[1] 기초탐색 연구단계 -고효율 줄기세포

2

TGF- β receptor I, II 고발현 중간엽 줄기세포

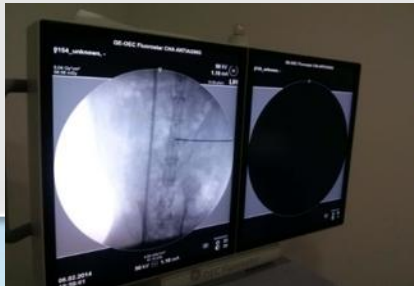
J Contol Release, 2012



[2] 비임상시험-효력시험

1

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



3weeks

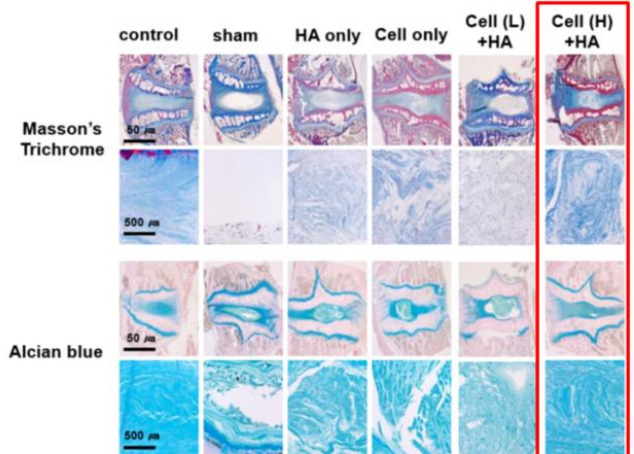
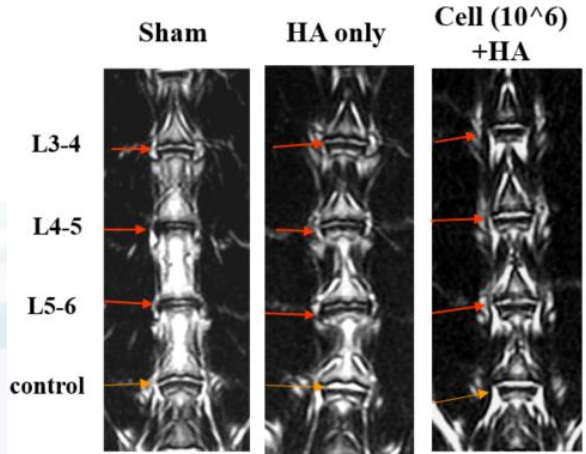
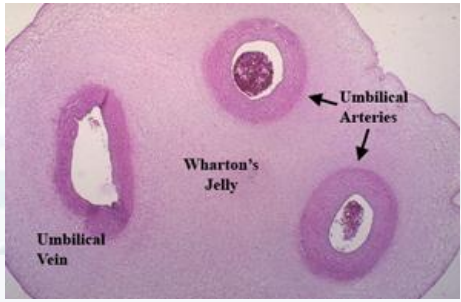
15 weeks



Model : 21G, 10cc aspiration

Transplantation: 10^6 cells with hyaluronic acid

Sacrifice : MRI, Histology



2

■ 비임상시험 관리기준



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

Nude Rat



투여경로 반영!

[임상시험 계획 승인에 관한 규정 제4조제2항 관련]

구분	제출자료	개발 계획	서론	물성 에 관한 자료※	비임상시험성적에 관한 자료								시험 의 과 거 임 상 적 사 경 자료	임 상 시 험 자 료
					약리작용에 관한 자료			독성에 관한 자료						
					효 력 시 험 자료	일반 약리 시험 자료 또 는 안 전 성 약 리 시 험 자료	흡 수 분 포 대 사 설 에 관 한 자료	단회 독성	반복 독성	유 전 성	생 식 생 독	발암 성		
1. 개발중인 신약	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	○
2. 새로운염(이성체)을 유효성분으로 함유한 의약품	○	○	○	△	△	△	△	×	△	×	×	△	△	○
3. 신조성 의약품	○	○	○	△	△	△	△	△	×	×	×	△	△	○
4. 신투여경로 의약품	○	○	○	○	△	○	△	△	△	△	△	△	△	○
5. 신호능 의약품	○	○	△	○	×	△	×	×	×	×	×	×	△	○
6. 신용법용량 의약품	○	○	△	△	×	△	×	×	×	×	×	△	△	○
7. 생물학적제제, 유전자제 조합의약품, 세포배양의약품, 유전자치료제, 세포치료제 및 식약처장이 임상이 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)

[3] 임상시험



ClinicalTrials.gov

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



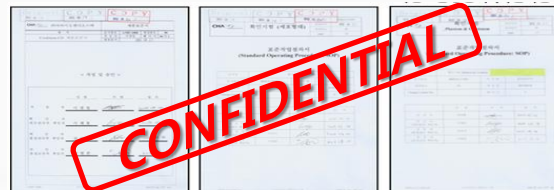
분당 차병원



세포 치료센터



Many Guidelines !
Many Regulations !



| [3] 임상시험

4

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

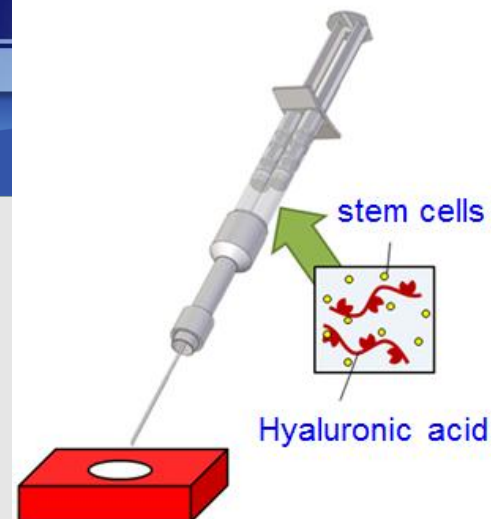
5

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

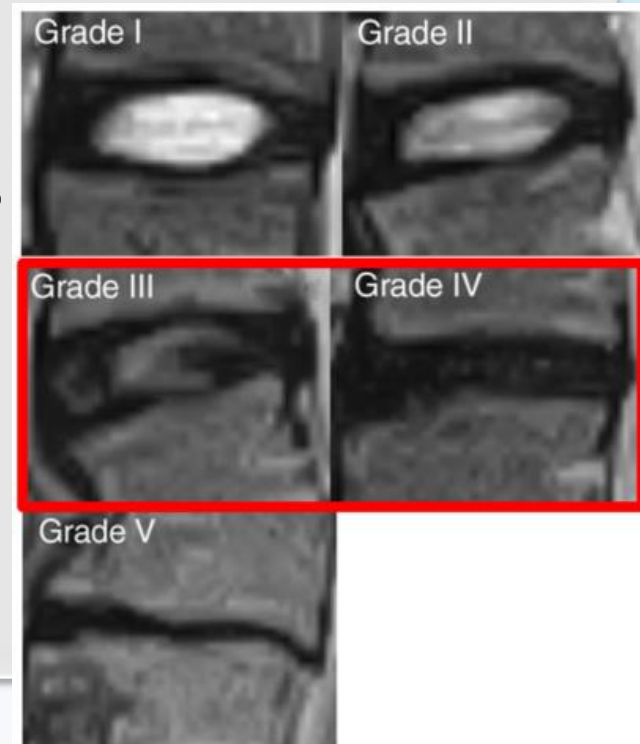
[3] 임상시험

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

- 2×10^7 cells/mL/vial
- 히알루론산 유도체 1 mL/syringe
- 22 G spinal needle



n = 5

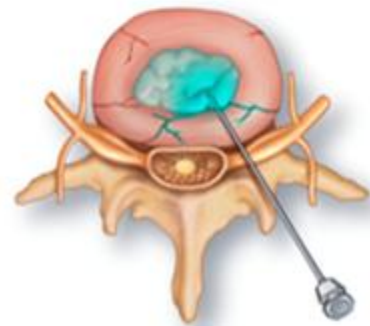
- 4×10^7 cells/mL/vial
- 히알루론산 유도체 1 mL/syringe
- 22 G spinal needle

[3] 임상시험

9

Administration route

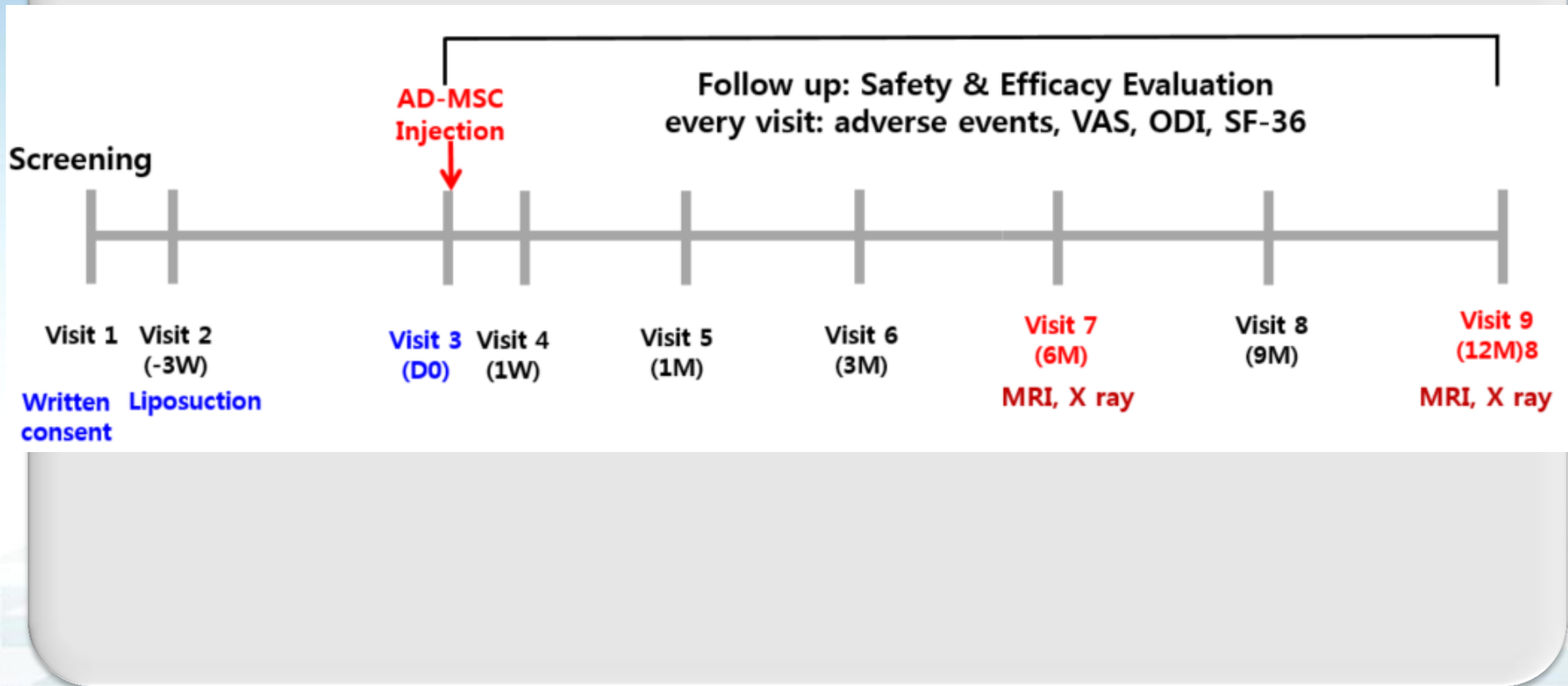
- Intradiscal single injection



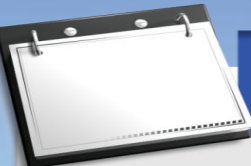





[3] 임상시험

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**