

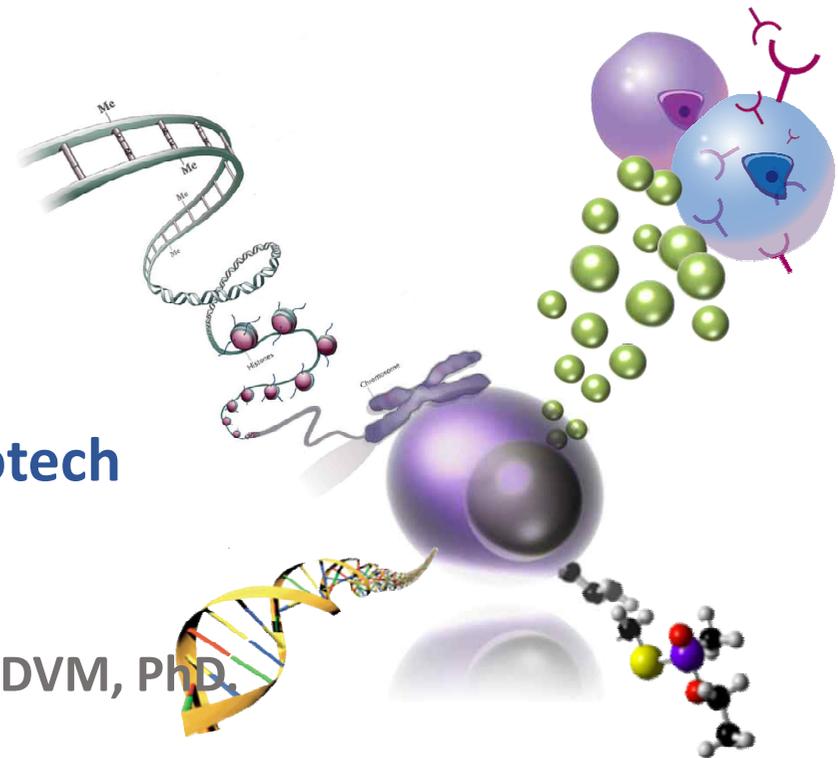
# 면역질환 타겟의 줄기세포 치료제 현황과

## 글로벌 진출 전략

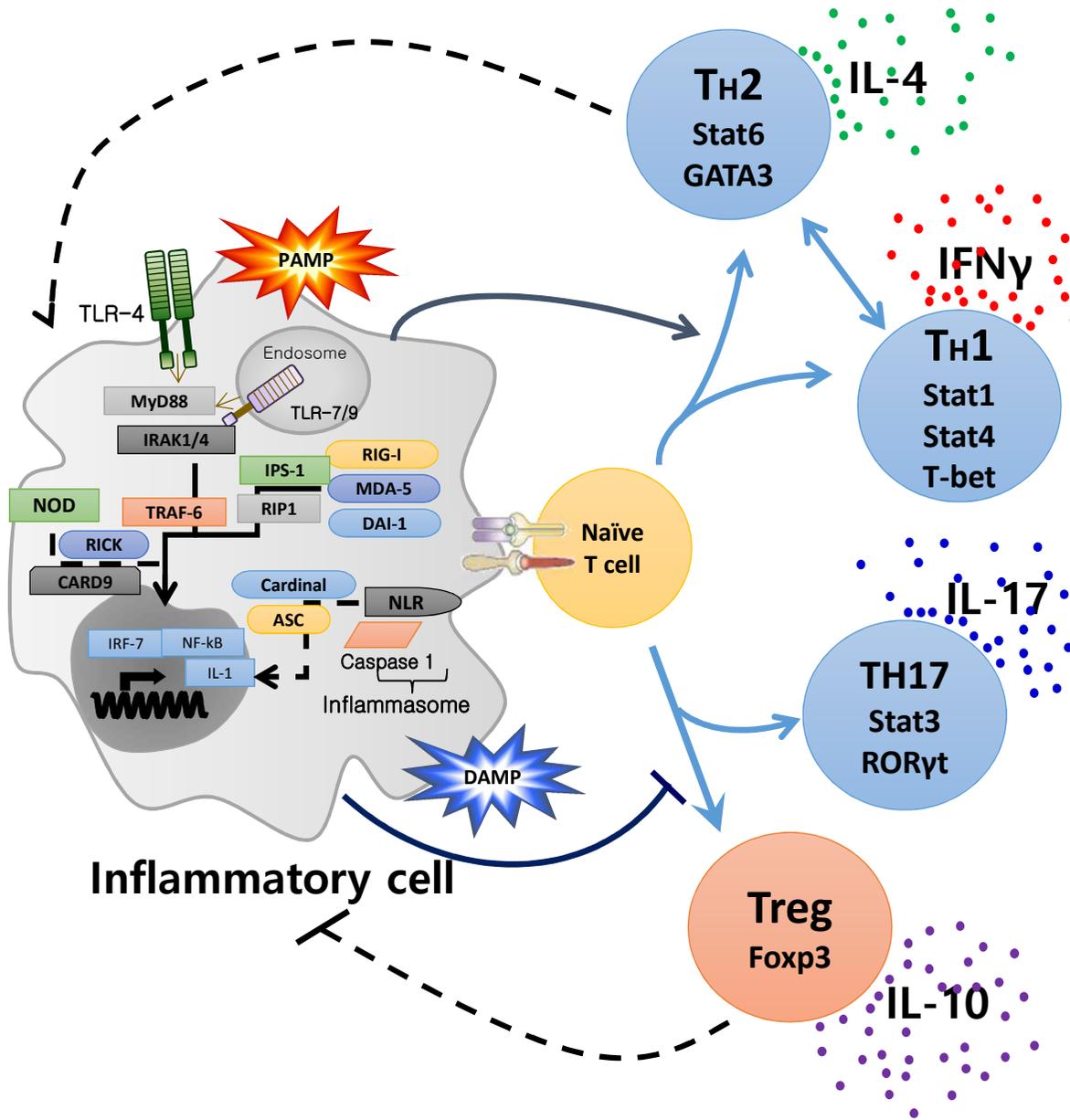
Kangstem Biotech

2018.05.16

Prof. Kyung-Sun Kang, DVM, PhD.



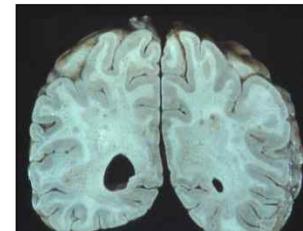
# 염증질환



**Asthma**  
**Atopic Dermatitis**  
**Allergy**



**Rheumatoid Arthritis**  
**Crohn's disease**  
**Peptic ulcer**



**Multiple Sclerosis**  
**Huntington's disease**  
**Ulcerative Colitis**



**Cancer**  
**Vaccine evasion**



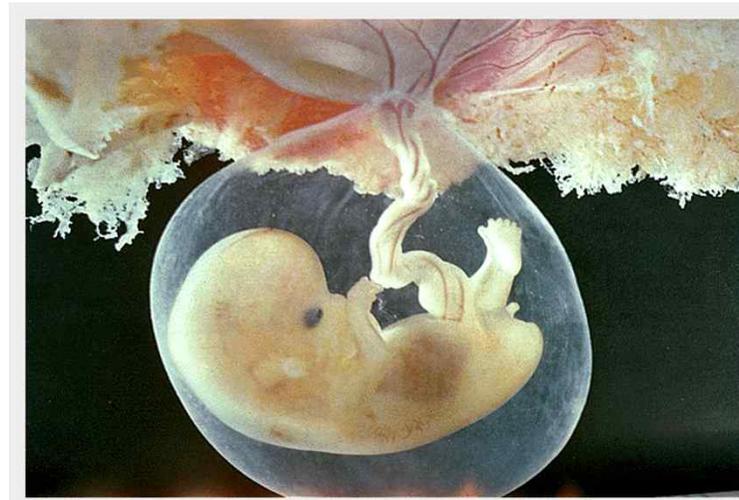
## 자가면역질환 복제약 뜨는 까닭은?

램시마·임랄디·베네팔리 등 자가면역질환 치료제 바이오시밀러 주력으로

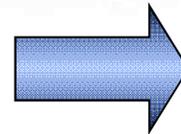
수익성 높고 적용범위 넓어  
오리지널 특허기간도 짧아  
글로벌 기업 시장서 각축



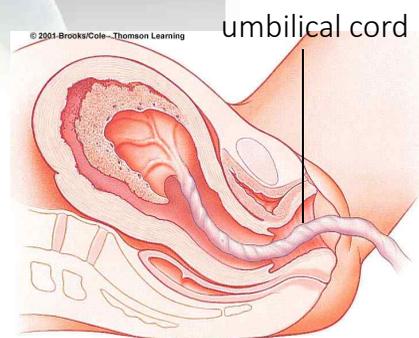
# Umbilical Cord Blood Stem Cells



© 2001 Brooks/Cole - Thomson Learning



© 2001 Brooks/Cole - Thomson Learning



# 제대혈 줄기세포



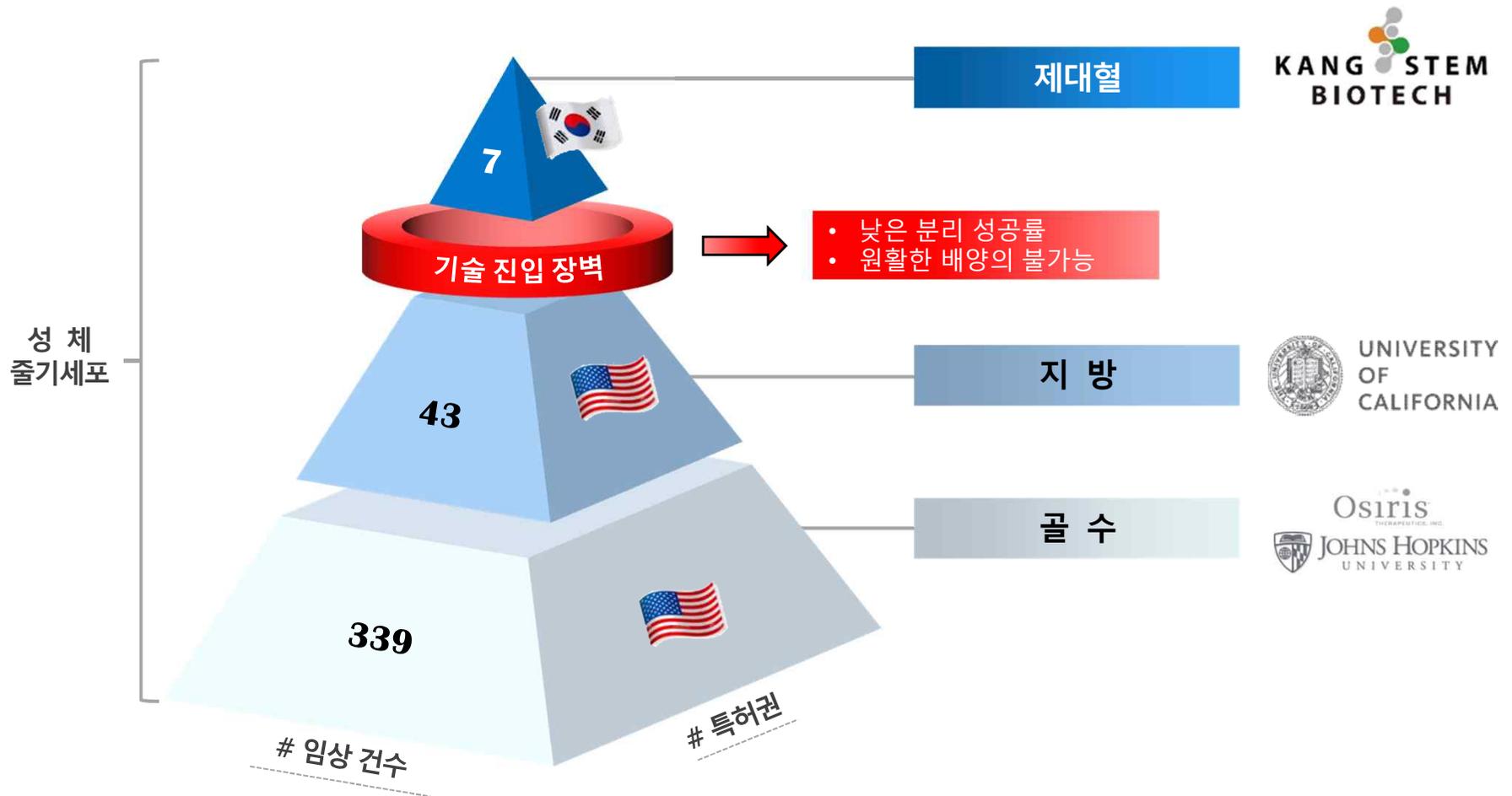
## 제대혈 줄기세포치료제, FURESTEM®

어 원 : 'FULL RECOVERY'(완치) + 'STEM CELL'(줄기세포)

의 미 : 난치병에 대한 현 치료제들의 한계를 극복하고, 완치를 실현하고자 하는 노력과 염원을 의미

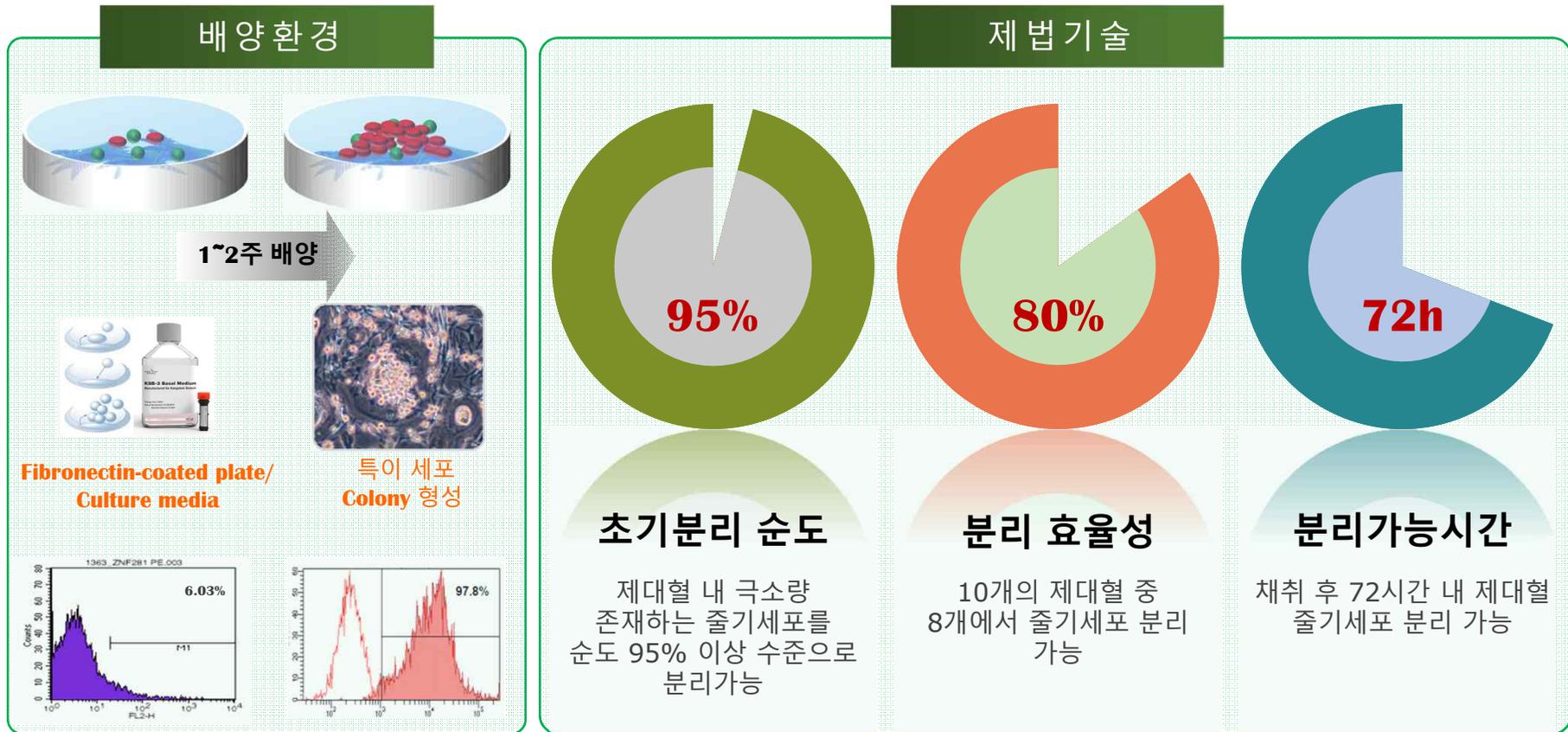
# 제대혈 줄기세포 원천기술 차별성

골수나 지방줄기세포와 달리 전 세계 대한민국만이 유일한 상업화 파이프라인 보유



# 제법 기술 경쟁력

## 생체 모사환경 조성을 통한 독자적 방법의 줄기세포 분리 및 대량배양





## 면역특성화 줄기세포 = Immune Commander

Why

산모는 태아를 이물질로 인식하지 않을까?  
타인의 줄기세포를 이식해도 면역거부반응이 일어나지 않을까?  
면역체계는 자기자신을 공격하지 않을까?



## 면역조절인자 NOD2

면역체계의 위험을 감지하고 내 몸에 위험 신호를 보내는 센서

01.

산모와 태아를 연결하는  
제대혈 줄기세포에서  
면역조절인자의  
높은 발현 확인

02.

동종 유래 줄기세포로  
면역거부반응 없이  
누구에게나 투여 가능

03.

과도한 면역반응이  
존재할 때만 나타나는  
선택적 효과 확인



논문

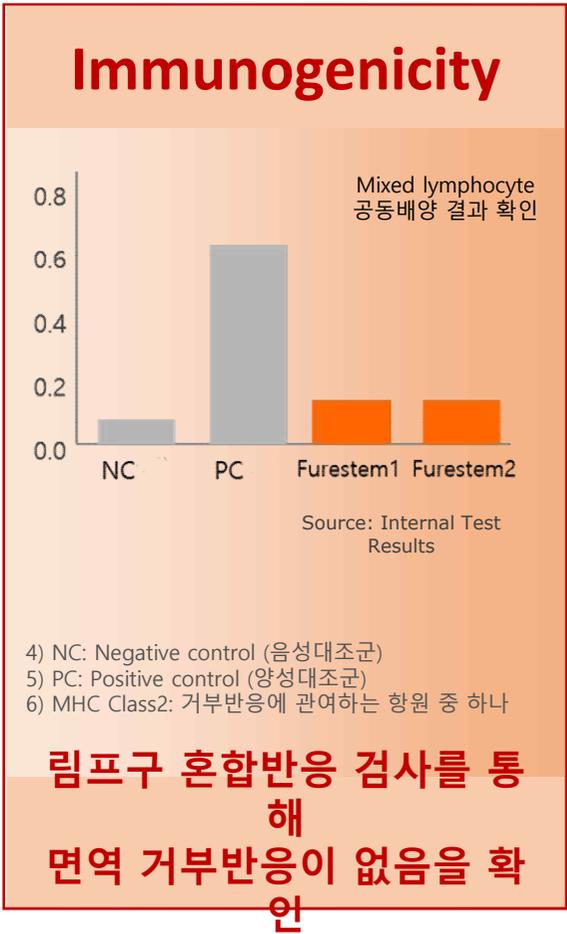
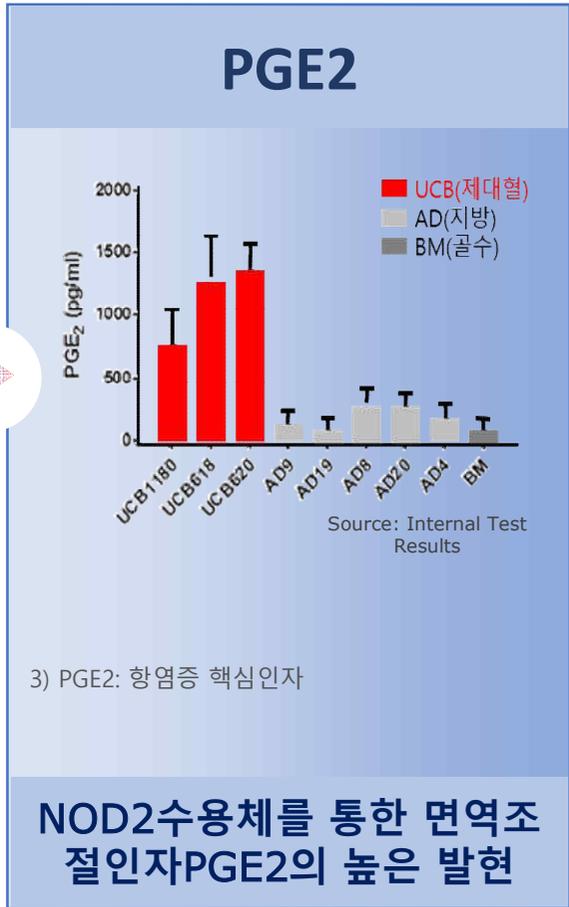
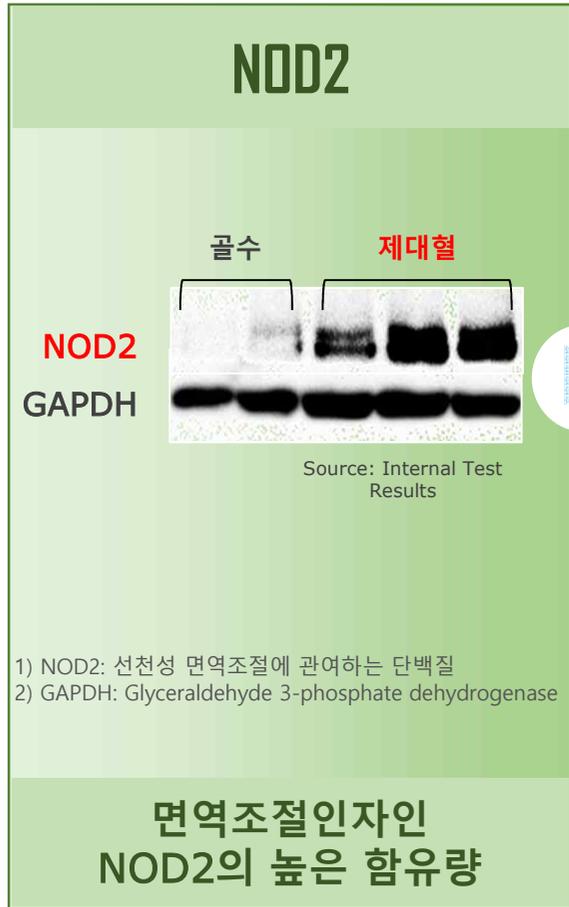
- kim et al. Gastroenterology, 2013 (IF: 16.7)  
- Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells  
reduce colitis in mice by activating NOD2 signaling to COX2



특허

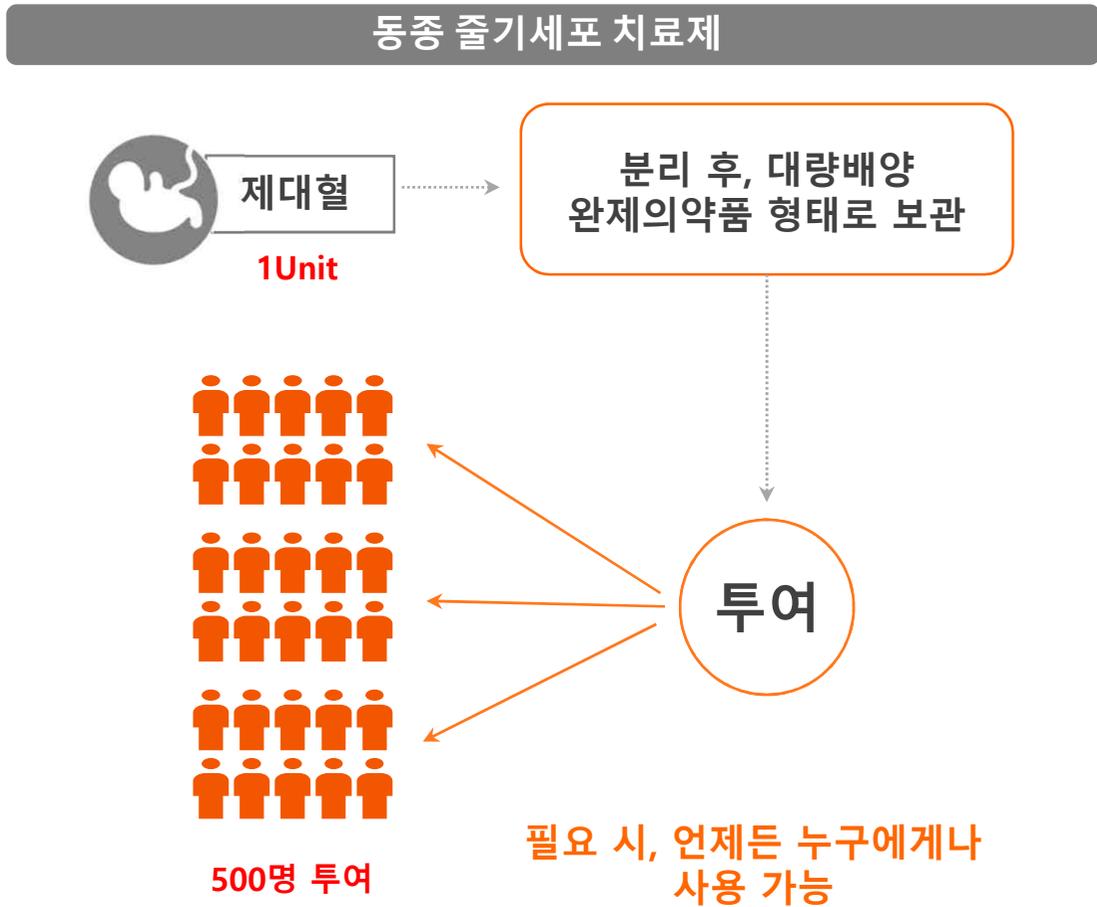
- 특허 등록 (한국, 일본, 미국, 중국)  
- NOD2의 아고니스트를 처리한 줄기세포 또는 그 배양물을  
포함하는 면역질환 또는 염증질환의 예방 또는 치료용 약학조성물

# 다른 줄기세포와의 차별점 ① - Immune Commander





## Off-the-Shelf : 즉시 사용 가능한 줄기세포 치료제



# FURESTEM<sup>®</sup>

“완치”를 의미하는 “**Full Recovery**”의 FU와 RE를 혼합한 것으로 난치병에 대한 현 치료제들의 한계를 극복하고, 완치를 실현하고자 하는 노력과 염원을 의미

IIa

FURESTEM-AD<sup>®</sup>

아토피 피부염

IND Phase 3 ( 2017. 05 )

I

FURESTEM-CD<sup>®</sup>

크론병

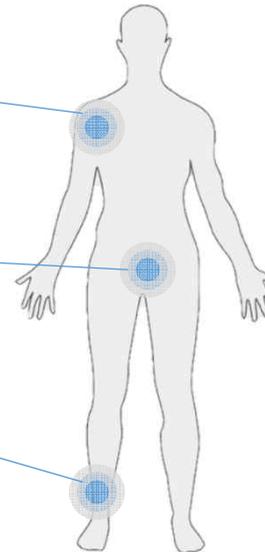
Ongoing

I

FURESTEM-RA<sup>®</sup>

류마티스 관절염

Completed ( IND – 2014.05 )



# Pipeline

구분	제품명	대상질환	국가	기초 연구	비임상	임상			비고
						1상	2상	3상	
Sponsor Initiated Trials	Furestem-AD®	아토피 피부염	한국	→					임상 3상 진행 중
			유럽	→					유럽 EMA 2a상 권고
	Furestem-RA®	류마티스 관절염	한국	→					1상 완료(단회투여)
				→					1/2a상(반복투여) 진행 중
	Furestem-CD®	크론병	한국	→					1/2a상 진행 중
		건선	한국	→					1상 진행 중
Furestem-OA®	퇴행성 관절염	한국	→					Heraeus Medical	
Next Generation	dcNSCs	치매 등	한국	→					
	dcHSCs	AIDS	한국	→					

세계최초 **First in Class** 제대혈  
줄기세포 아토피 피부염 치료제 개발

## 아토피피부염 치료제의 국내외 현황

### ◆ 국외 치료제 시장 흐름

- 계속되는 새로운 치료제의 출시로 아토피 치료제 시장 증가
- 글로벌파마 아토피피부염 파이프라인 구입 및 라이선싱 사례 증가

#### 저분자

- ✓ **Medimetriks (미국)**이 **Otsuka (일본)**의 **OPA-15406** 를 upfront fee **\$22 mil (₩ 255억)**, NDA 승인까지 milestone 및 sales royalty 받는 조건으로 라이선싱 Deal 체결. Medimetriks 사가 미국 임상 3상 진행. [2016.02]
- ✓ **Pfizer (미국)**이 **Crisaborole (AN2728)**을 소유하고 있던 **Anacor (미국)**을 **\$5.2 bil (₩ 6조)**에 인수 [2016.05]
- ✓ **Novartis (스위스)**이 **ZPL 389**을 소유하고 있던 **Ziarco Group (영국)** 인수 [2016.12]

#### 바이오로직스

- ✓ **Sanofi (프랑스)**이 **Regeneron (미국)**의 **Dupilumab**을 upfront fee **\$85 mil (₩986 억)**, 5년 동안 **\$475 mil (₩5,500 억)**까지 연구자금을 지원받는 조건으로 라이선싱 Deal 체결 [2007.11]
- ✓ **LeoPharma (덴마크)**이 **AstraZeneca (영국)**의 **Tralokinumab** 을 upfront fee **\$115 mil (₩1,300 억)**, milestone 및 royalty **\$1 bil (₩1조 1,600 억)**을 받는 조건으로 라이선싱 Deal 체결 [2016.07]

# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD®

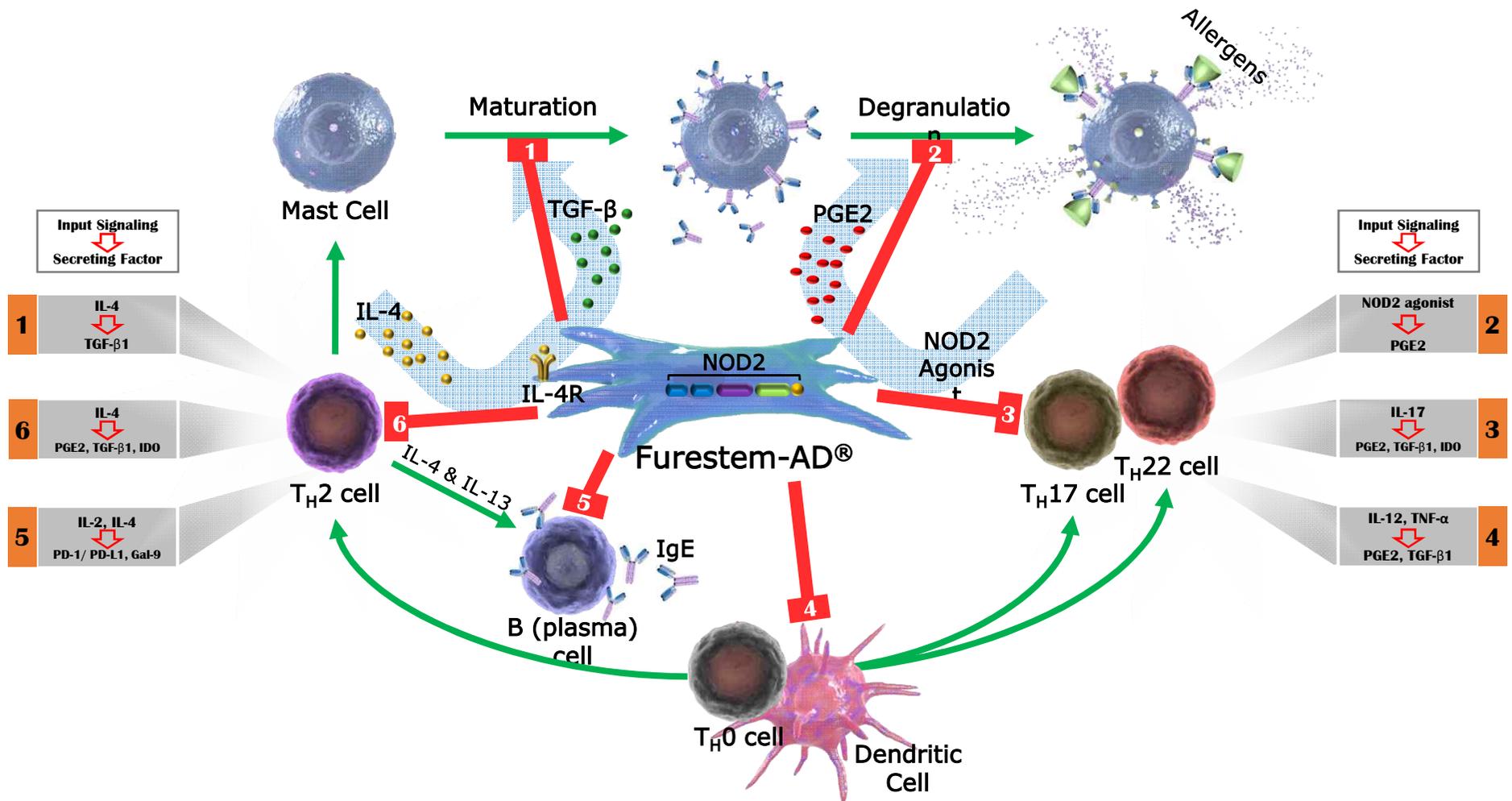
Medical Unmet Needs를 충족하는 세계 최초 아토피 줄기세포 치료제

## 아토피 피부염 치료제 현황 및 기존 치료제 한계점

제품	Prednisolone	Cyclosporine	Dupilumab	Furestem-AD®
구분	스테로이드제제	면역억제제	단일크론항체	제대혈유래 줄기세포치료제
타겟환자	경도-중등도 (1차 치료제)	중등도 이상 (2차 치료제)	중등도 이상 (3차 치료제)	중등도 이상 (Next in line)
특징	<ul style="list-style-type: none"> <li>국소연고제</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전신제제</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전신제제</li> <li>높은 치료 비용</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>전신제제</li> <li>낮은 치료 비용</li> </ul>
부작용	<ul style="list-style-type: none"> <li>신독성</li> <li>고혈압</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>신독성</li> <li>고혈압</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>결막염</li> <li>안검염</li> <li>각막염</li> <li>구순포진</li> </ul>	면역 조절 기능으로 부작용이 없음

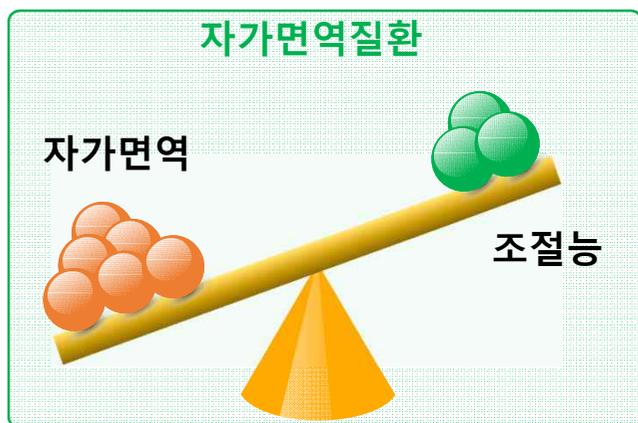
# 아토피 피부염 기전

## 아토피의 원인인 비만 세포 분화 및 활성화 억제를 통한 면역체계의 회복



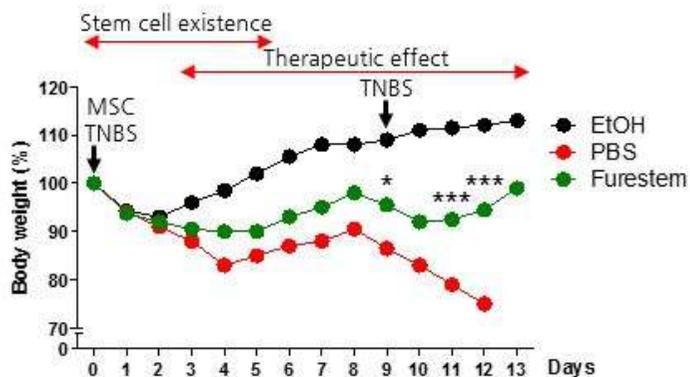
## 다른 줄기세포와의 차별점 ② - 항상성 유지

### 면역시스템 항상성 유지를 통한 Furestem®의 강력한 치료 효능



Furestem®

: Foxp3 발현 증가로 인한  
면역 조절능 복구



### 장기간 효과 지속

손상된 면역조절 시스템 복구에 의해  
단 한번의 투여로도 오랜 치료 효과 입증

붕괴된 면역조절능을 복구하여 항상성 유지를 유도하는 Furestem®으로  
아토피 피부염, 류마티스 관절염, 크론병 질환의 치료제를 개발

# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD<sup>®</sup> - 1/2a 임상 결과

## Phase 1/2a Result

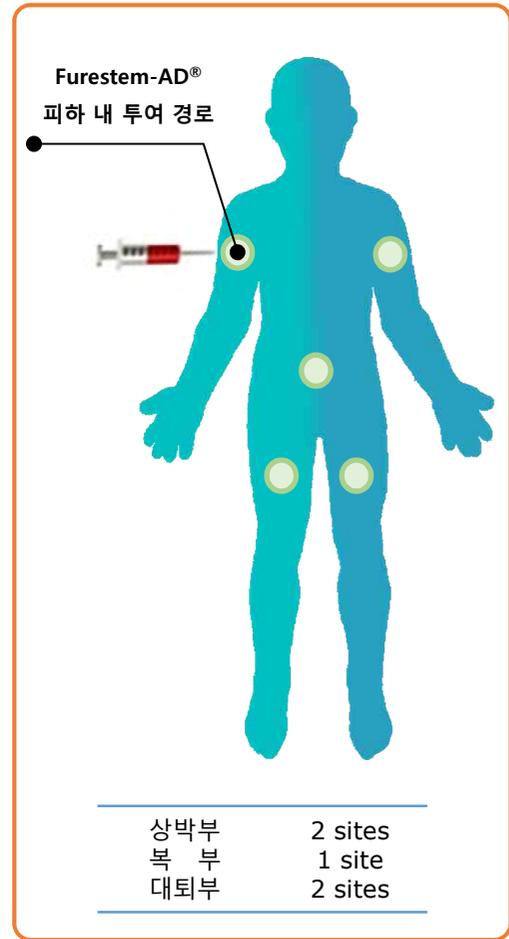
**투약전**

**투약 후 12주**

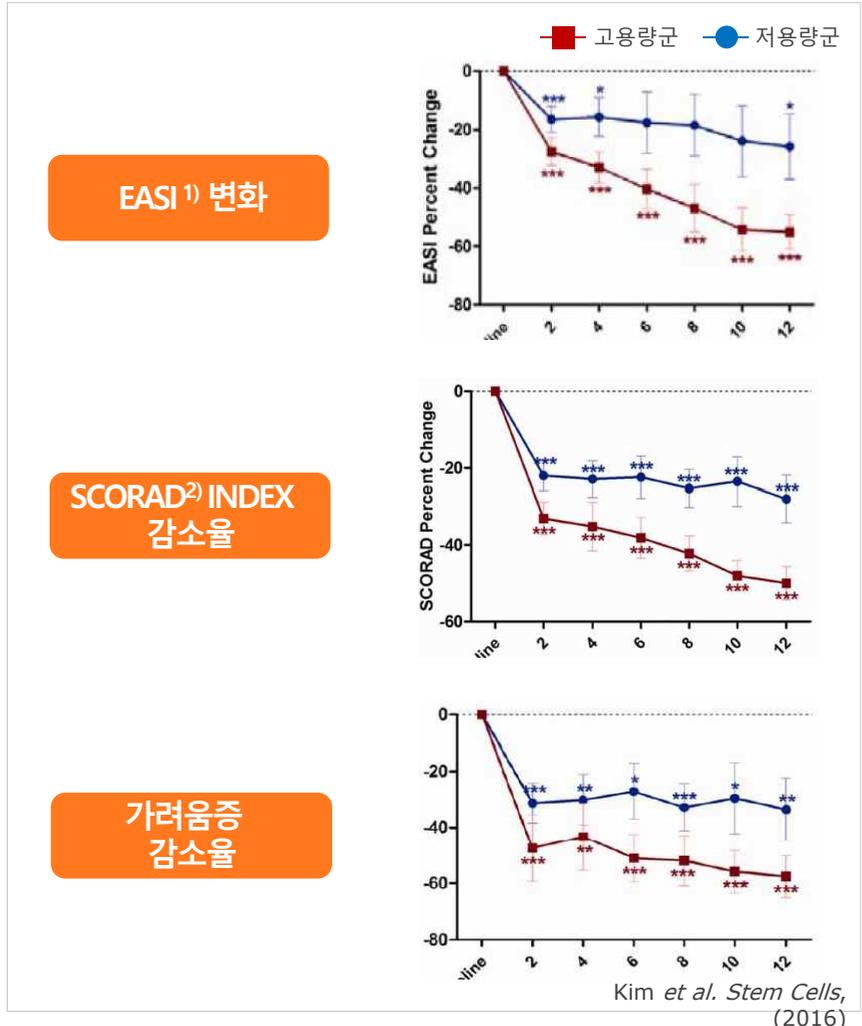



구분	1상	2a상
대상	중등도 이상의 아토피피부염에 대한 안전성 및 유효성 평가	
임상 승인일	2013.01	
임상 기간	2013.11 ~ 2015.05 (18개월)	
시험 대상자	6명	26명
임상 시험기관	 <b>가톨릭대학교 서울성모병원</b>	
투여군	저용량군: 2.5*10 <sup>7</sup> cells (3명/12명) 고용량군: 5.0*10 <sup>7</sup> cells (3명/14명)	

*Stem Cells: Translational and Clinical Research. May. (2016)*



# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD<sup>®</sup> - 1/2a 임상 결과



EASI 1) 변화

SCORAD 2) INDEX 감소율

가려움증 감소율

## 투여 용량에 따른 유효성 비교

구분	세포 수	환자수	EASI-50 감소율 (평균)
고용량군	50,000,000개 ( $5.0 \times 10^7$ cells)	12명	55%
저용량군	25,000,000개 ( $2.5 \times 10^7$ cells)	14명	36%

- ✓ 모든 용량군에서 아토피 피부염 관련 평가지표의 유의적 감소 확인
- ✓ 고용량군 ( $5.0 \times 10^7$  cells) 에서 상대적으로 높은 감소율 기록
- ✓ 용량상관성 확인

주: 1) EASI(Eczema Area and Severity Index): 아토피피부염의 4가지 징후의 중증도를 점수화 하는 체계  
 2) SCORAD(Scoring of Atopic Dermatitis): 아토피 피부염 증상 지수

# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD® - 논문 및 매체 보도

## 세계 최초 아토피 줄기세포 치료제로서 기술력 확인

### 비임상, 1/2a 임상 결과 논문 게재

**STEM CELLS**  
TISSUE-SPECIFIC STEM CELLS

**Human Umbilical Cord Blood Mesenchymal Stem Cell-Derived PGE<sub>2</sub> and TGF-β1 Alleviate Atopic Dermatitis by Reducing Mast Cell Degranulation**

HYUNG-SIK KIM,<sup>1,2</sup> JUN-WON YUN,<sup>3,4</sup> TAE-HOON SHIN,<sup>5</sup> SUNG-HOON LEE,<sup>6</sup> BYUNG-CHUL LEE,<sup>7</sup> KYUNG-ROK YU,<sup>8</sup> YOON SEO,<sup>9</sup> SEUNGHEE LEE,<sup>10</sup> TAE-WOOK KANG,<sup>11</sup> SOON WON CHOI,<sup>12</sup> KWANG-WON SEO,<sup>13</sup> KYUNG-SUN KANG<sup>1,2\*</sup>

비임상 결과 논문 게재 (2014.12)

**STEM CELLS**  
TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH

**Clinical Trial of Human Umbilical Cord Blood-derived Stem Cells for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Phase I/IIa Studies**

Hyung-Sik Kim,<sup>1,2,3\*</sup> Ji Hyun Lee,<sup>4\*</sup> Kyoung-Hwan Roh,<sup>5</sup> Hee Jin Jun,<sup>4</sup> Kyung-Sun Kang,<sup>1,5\*</sup> Tae-Yoon Kim<sup>4\*</sup>

1/2a 임상 결과 논문 게재 (2016.06)

**International Journal of Molecular Sciences**  
MDPI

**Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Skin Diseases: Clinical Potential and Mode of Action**

Tae-Hoon Shin,<sup>1,2,3\*</sup> Hyung-Sik Kim,<sup>1,4,5\*</sup> Soon Won Choi,<sup>1,2</sup> and Kyung-Sun Kang,<sup>1,2,\*</sup>

임상 결과의 잠재력 및 MoA 논문 게재 (2017.01)

### 1/2a 임상 결과 주요 매체 보도

(2016.06)

**중증 아토피에 '줄기세포' 치료 효과** (JTBC)

**"줄기세포로 아토피 치료 성공"** (JTBC)

**5 "줄기세포, 난치성 아토피 치료 효과"** (KBS1)

**중증 아토피, 줄기세포로 치료 도전** (SPS)

**줄기세포로 중증 아토피 치료한다** (SBS)

**중증 아토피 '줄기세포'로 치료 길 열려** (dongA.com)

김태윤-강경선 교수팀 임상 성공 "심한 가려움에 효과... 2년내 상용화"

김태윤 교수, 강경선 교수

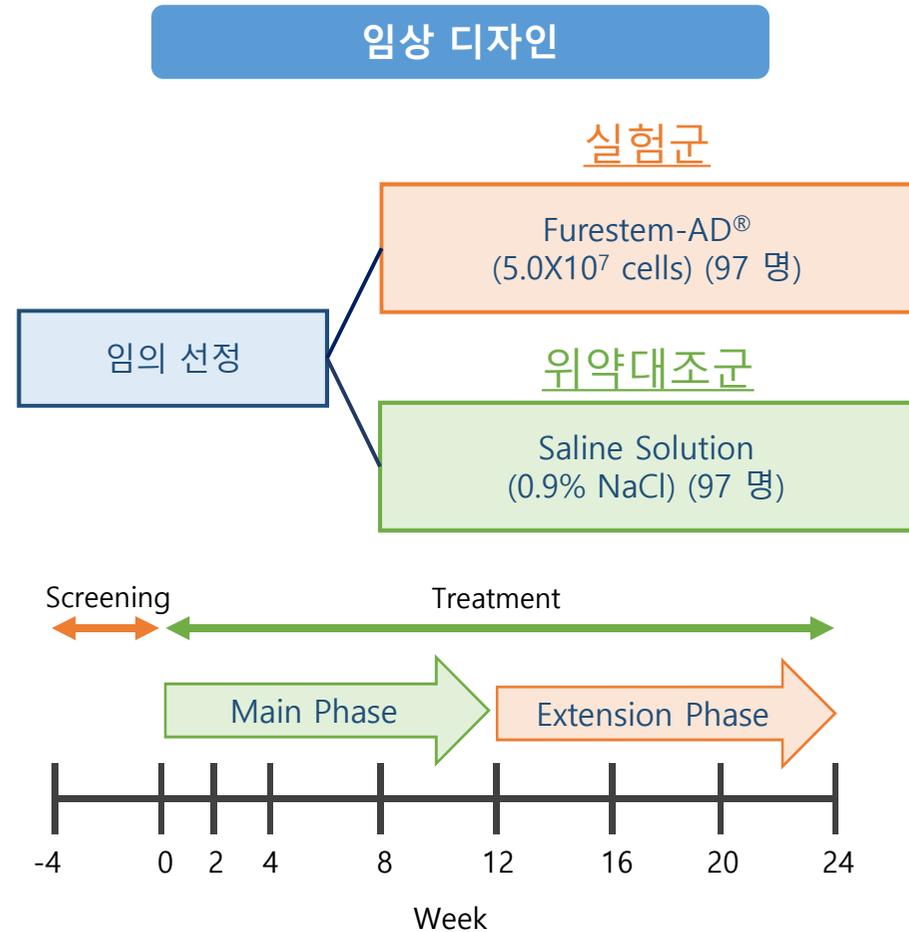
**난치질환 아토피 피부염, 줄기세포로 치료길 열었다** (동양일보)

국내 연구팀이 줄기세포를 이용해 난치성 질환인 아토피 피부염을 치료할 수 있는 길을 열었다. 서울성모병원 피부과 김태윤 교수와 서울대 수의대 강경선 교수팀은 중증 아토피 피부염 환자에게 줄기세포 치료제를 적용하는 임상시험을 시행해 치료제의 효과와 안전성을 확인했다고 6일 발표했다. 임상시험까지 간 건 국내 연구팀이 처음이다.

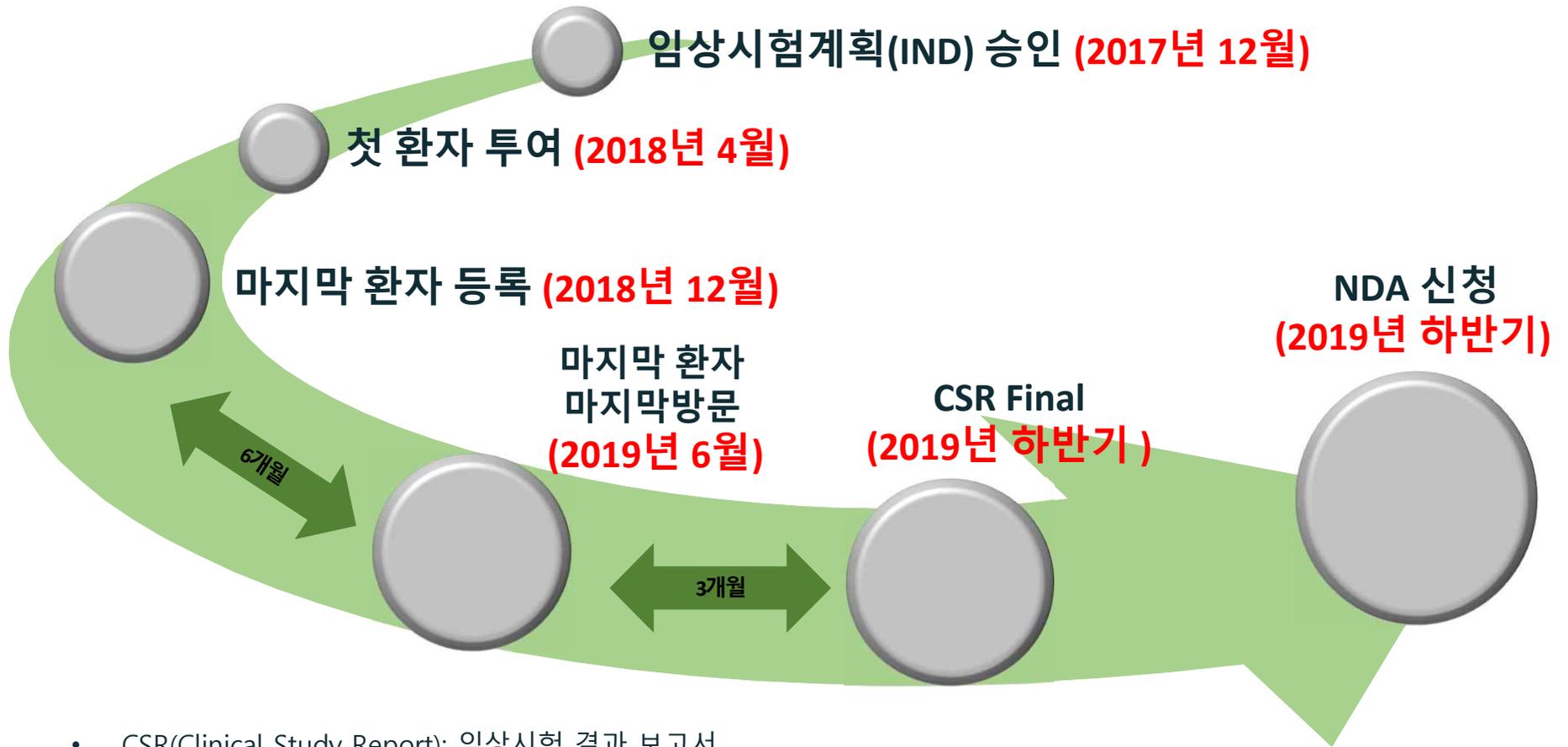
# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD® - 3상 설계

## 아토피 피부염 치료제 임상 3상 진행중

구분	3상
대상	중등도 이상의 아급성 및 만성 아토피 피부염 환자
목적	유효성 (위약 대비 치료적 우월성)과 안전성 평가
환자수	194
평가지표	EASI-50(Reduction Rate)
임상기간	임상 3상 승인 (2017. 12) 2018 1분기 내 시작 예정
시험기관	 <p>총 11개 병원에서 진행 예정</p>



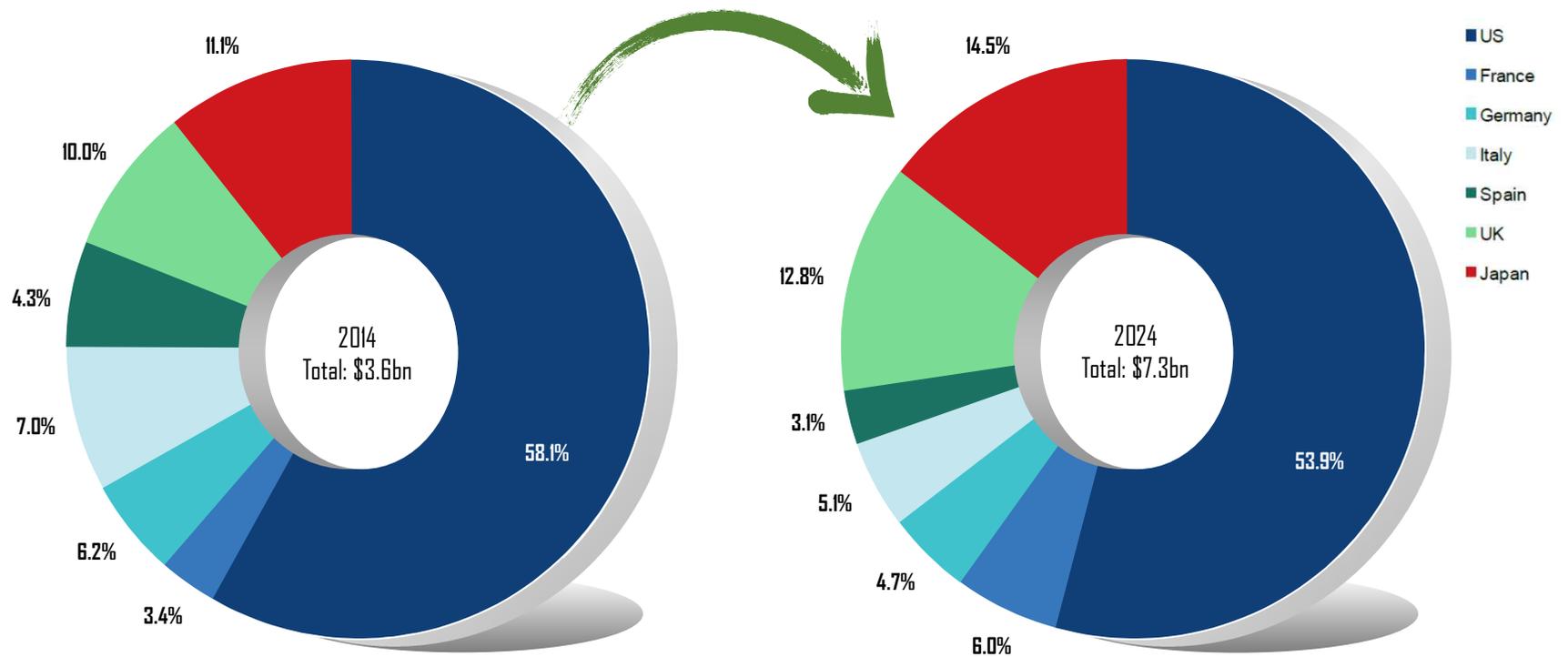
# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD® - 3상 일정 계획



- CSR(Clinical Study Report): 임상시험 결과 보고서
- NDA(New Drug Application): 신약판매 승인 신청

# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD® - 해외 시장 전망

- 수 십년간 정체 되어 있던 아토피 피부염 시장이 새로운 바이오 의약품 출시로 전환점을 예상
- 2014년 7개 주요국가의 아토피 피부염 시장 규모는 36억 달러로 추산
- 향후 10년간 4.23%의 성장률로 2024년 73억 달러 규모로 성장 예측 (CAGR 7.5%)



출처: Global Data 2015

# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD® - 국내 시장 전망

- 국내 아토피피부염으로 입원치료를 받는 환자가 연평균 11.1%씩 증가함
- 다각도의 치료요법을 포함하면 국내 아토피 치료제 시장은 2020년에 약 5,000억원 정도로 추정
- 병원 치료를 받고 있는 100만 명 중 성인 중등도 이상 환자 30% 추정
- 그 중 10%를 타겟으로 할 경우, 약 1,500억 가량의 시장 추정 (국내 천억 원 규모 판매량은 휴미라 하나!)



주. 해당 치료제 가격은 현재 시판 중인 줄기세포치료제의 평균 수준을 적용



## 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD<sup>®</sup> - 글로벌 임상

### 1. 유럽 임상 진행 계획

- 유럽 EMA scientific advice 완료 (2017년 10월)
- 유럽 임상 시험 승인 신청(CTA) (2019년초)

### 2. 유럽 임상 진행 이유

- Chiesi's Holoclar 줄기세포 치료제 품목 승인
- Alofisel®-Takeda 줄기세포 피료제, EMA 산하 약물사용자용문위(CHMP) 승인 권고
- **임상3상 185개** 줄기세포치료제 품목중, **미국 내** 승인 완료 품목 **전무**

### 3. 글로벌 제약사와의 파트너십

- 유럽 내 임상 시험 진행
- 추가적인 글로벌 임상 시험 진행

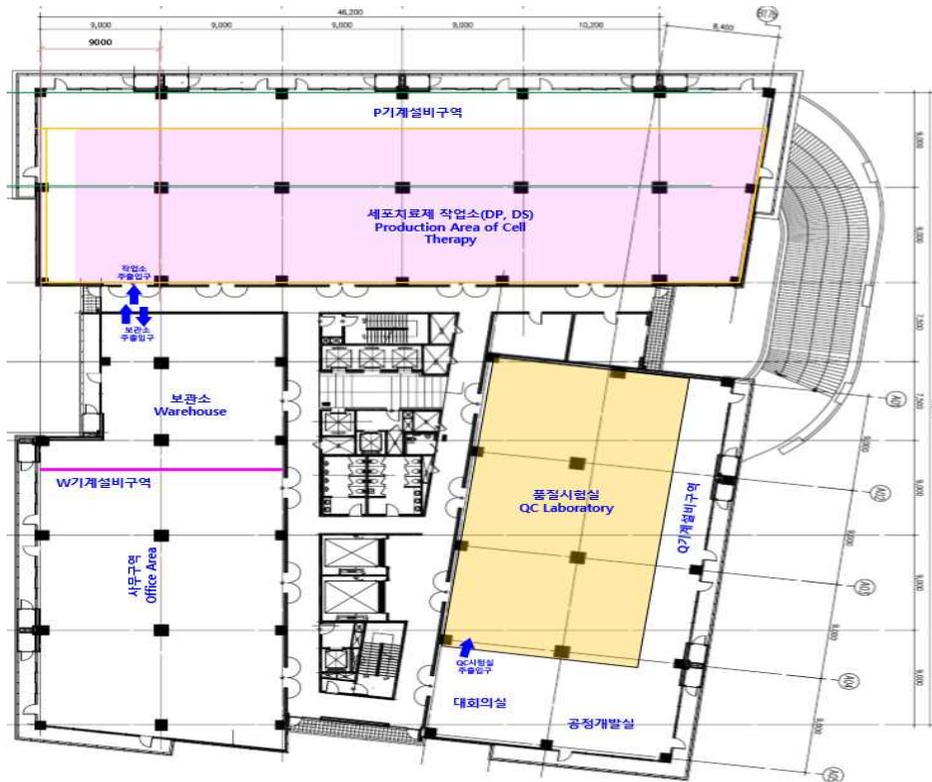


## Furestem-AD<sup>®</sup>: Phase 2a Protocol in Europe

<b>Study Title</b>	Phase 2a Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of FURESTEM-AD inj.		
Target	For moderate to severe chronic atopic dermatitis patients		
# of Subjects	150		
Group	Single dose (50)	3 repeat doses (50)	Placebo 3 repeat doses (50)
Dose	1 x 10 <sup>8</sup> cells	(1 x 10 <sup>8</sup> cells) x 3 times	Normal saline
Efficacy Assessment	Primary efficacy end point	EASI-75 score	
	Secondary efficacy end point	EASI-50 and SCORAD scores	
<b>Site</b> Total 6 Sites Scheduled	Total 6 sites in three European countries		

# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD® - 생산설비투자

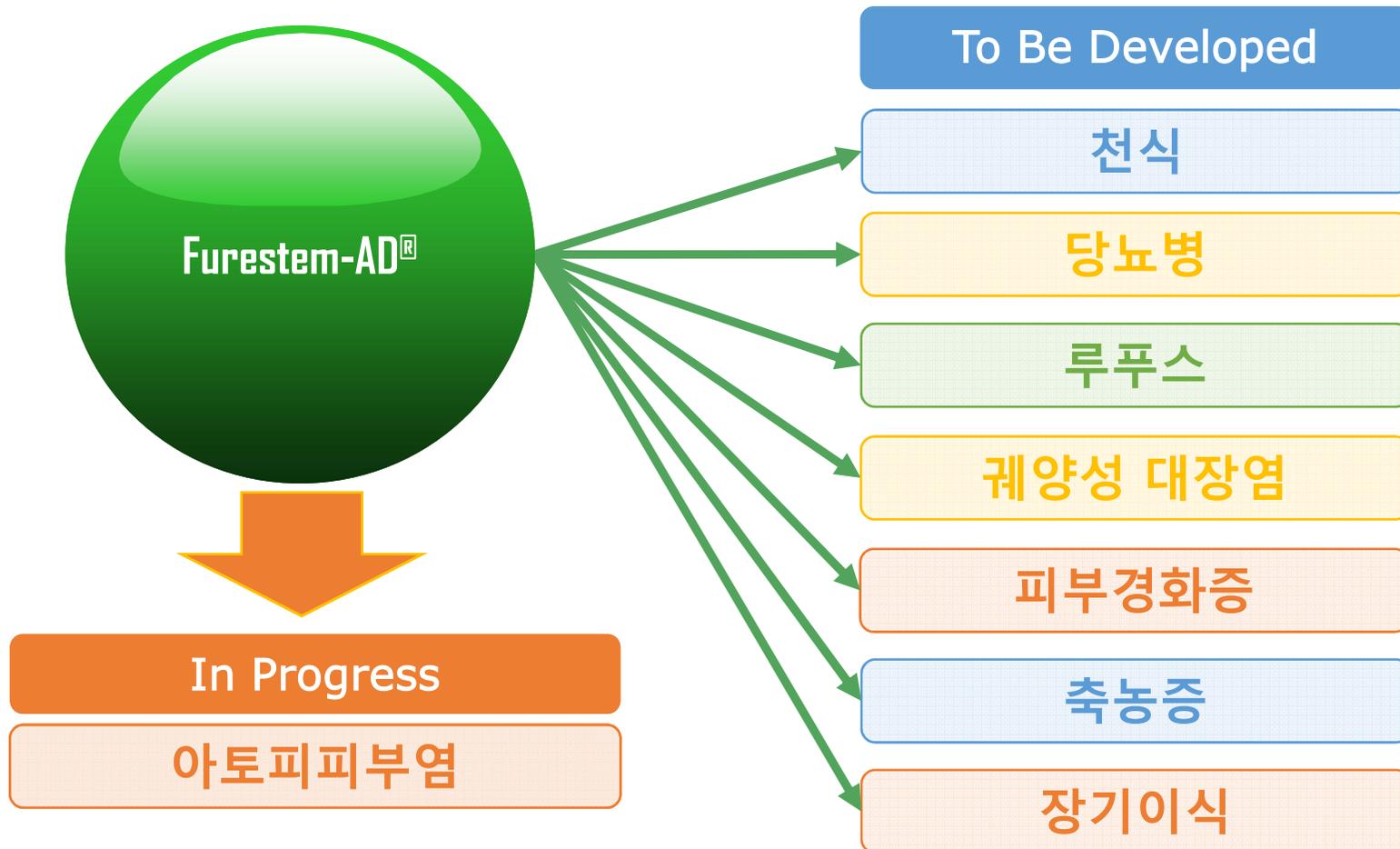
## 글로벌 시장 진출을 위한 GMP 생산시설 증축



- 약 175억원 투자
- 2,600m<sup>2</sup> (~ 28,000 sq ft)
- 30,000 vials/yr
- PIC/S, c-GMP, EU-GMP, KGMP 규정 준수

# 아토피 피부염 치료제 FURESTEM-AD<sup>®</sup> - 적응증 확대 가능성

다양한 Th2 매개 질환으로 적응증 확대 가능



# 류마티스 관절염

Background



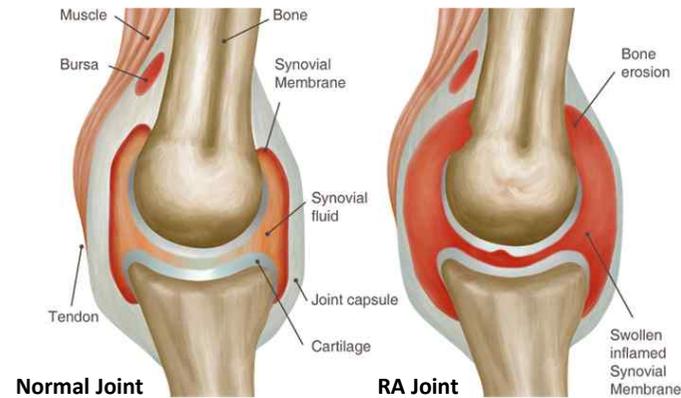
## RA Generalities

<b>NAME</b>	Rheumatoid Arthritis
<b>KEY NOTE</b>	Chronic inflammatory polyarthritis (autoimmune rheumatic disease)
<b>SYMPTOMS</b>	Joint disability as well as systemic comorbidities
<b>ETIOLOGY</b>	Unknown (Genetics, age and sex, environmental exposures, etc.)
<b>PREVALENCE</b>	Range from 0.4 to 1.3% of world population
<b>INCIDENCE</b>	2-3 times higher in women than men, highest in 60s of age

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm](http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm) / *Am J Manag Care*. 2012;18:S295-S302



Johns Hopkins Arthritis Center. <http://www.hopkinsarthritis.org>



Normal Joint

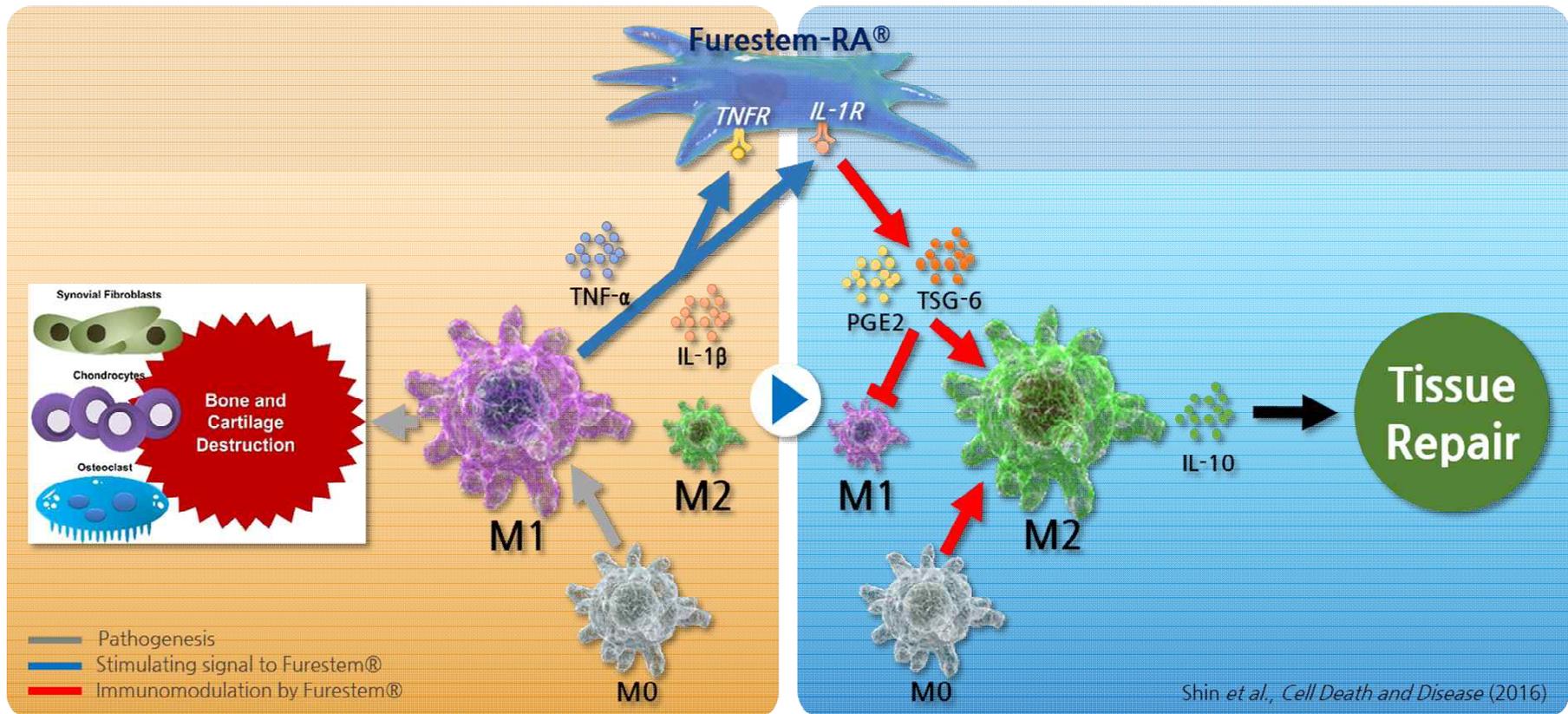
RA Joint

PROBOOST DIRECT. <http://blog.proboostdirect.com/>



# 류마티스 관절염 기전

류마티스의 원인인 M1 대식세포의 활성을 억제하고  
M2 대식세포의 자극을 통한 손상된 조직 재생 및 면역체계의 회복



# 류마티스 관절염 치료제 FURESTEM-RA® - 치료제 비교

## 면역조절을 통한 근본적인 치료를 목적으로 하는 줄기세포 치료제

### 류마티스 관절염 치료제 현황 및 기존 치료제 한계점

제품	Furestem-RA®	Humira	Remicade	Enbrel
구분	제대혈 줄기세포 치료제	단크론항체 치료제		
개발사	강스템바이오텍	AbbVie	Johnson & Johnson	Pfizer
투여주기	반복투여/4주*3회	2주 1회	2주~6주 1회	주 1~2회
부작용	면역조절이 이루어지기 때문에 부작용 없음	감염, 결핵, 신경계 이상, <b>악성종양</b> 및 림프구증식 질환, B형간염, <b>울혈성 심부전</b>		
효과지속성	내성없음	전체 투여 환자의 1/3 가량이 불응, 지속사용에 따라 효능 저하 발생		

# 류마티스 관절염 치료제 FURESTEM-RA® - 임상시험

## 임상 1상을 통한 상업화 가능성 확인 반복투여 치료제로 상업화 추진

### 1상 결과 요약

구분	1상 단회투여 임상시험
대상	중등도 이상의 류마티스 관절염 환자에 대한 안전성 평가
임상기간	2014.10 ~ 2015.10
시험대상자	9명
임상시험 기관	서울대학교병원 운영 서울특별시보라매병원
결과	<ul style="list-style-type: none"> <li>• '염증평가' 및 '질병활성도평가' 평균적으로 감소</li> <li>• 삶의 질 점수가 전반적으로 증가</li> </ul>

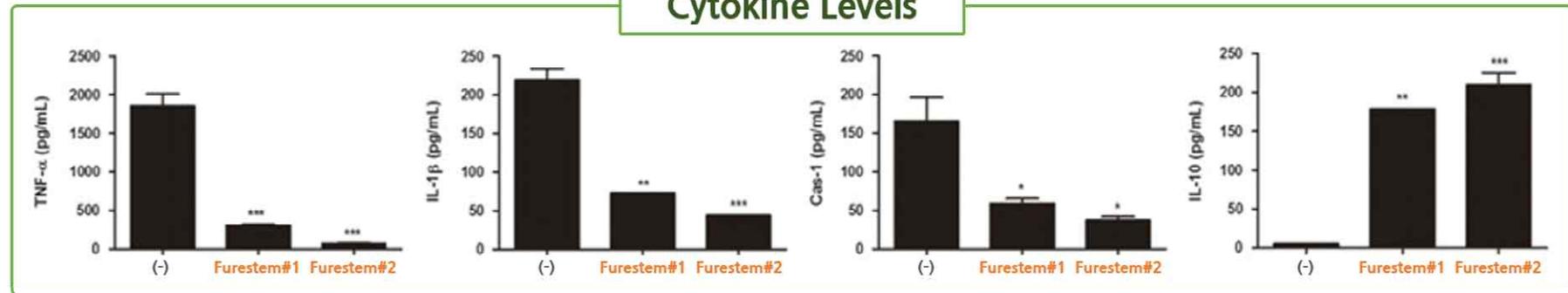


### 1/2a상 임상시험 설계

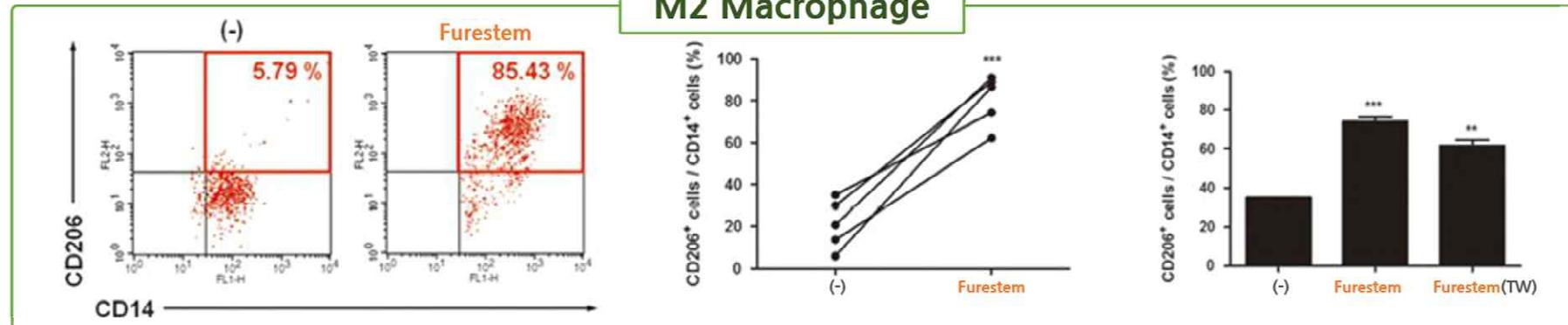
구분	1/2a상 반복투여 임상시험
내용	용법용량 설정 및 유효성 탐색을 위한 반복투여 예정
시험대상자	33명
임상시험 기관	서울대학교 병원 외 3개 기관
투여 간격 및 횟수	4주 간격 3회 투여 ( $5 \times 10^7$ cells vs $1 \times 10^8$ cells)
추진일정	2018.02 1/2a상 임상시험계획서 승인

# 류마티스 관절염 치료제 FURESTEM-RA® - 임상결과

## Cytokine Levels

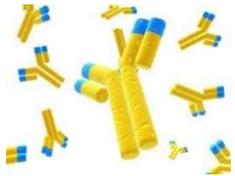


## M2 Macrophage



Shin et al., Cell Death and Disease (2016)

# 면역관련질환 기존 치료 요법의 한계점

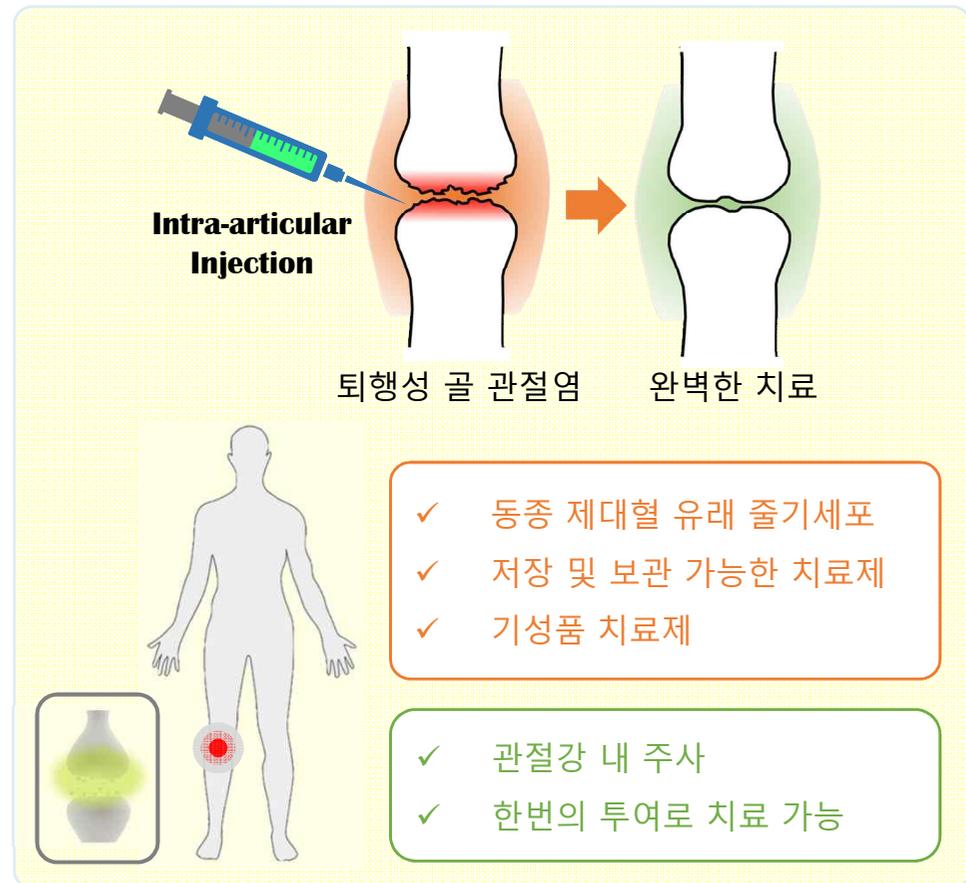
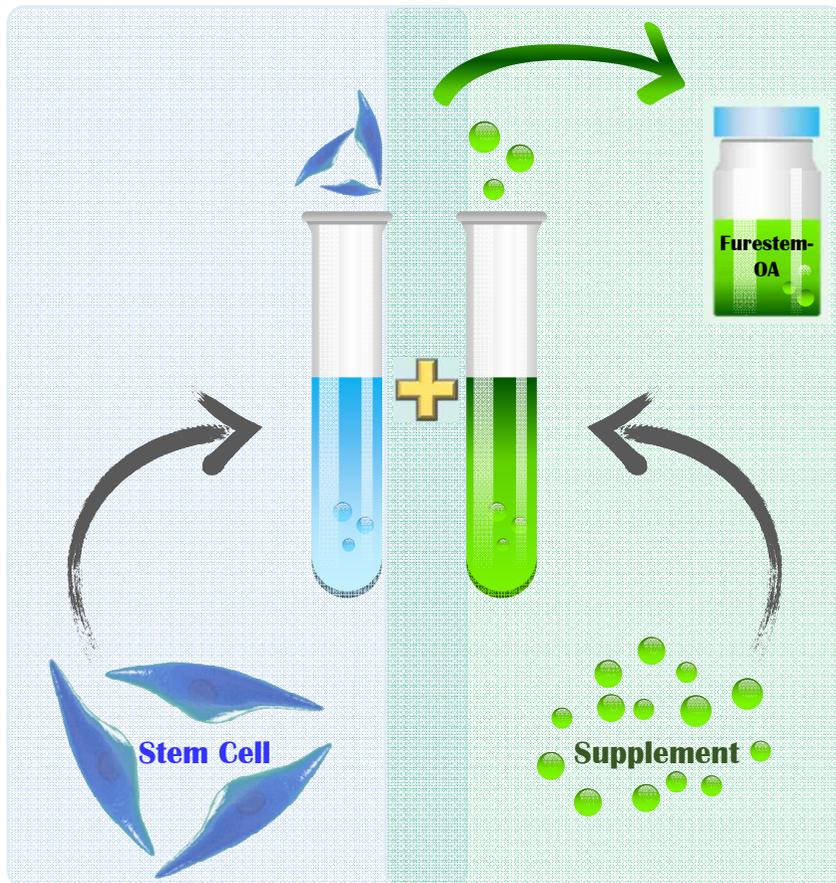
외용처방제	전신 면역억제제	생물학적 제제
Tacrolimus/Pimecrolimus	Steroid/Cyclosporine	Humira/Enbrel/Stelara
		
경증환자에 주로 처방	투약중단 시 증상 악화	장기간 사용시 효과 감소
중등도 이상 환자 적용 한계	부작용	부작용에 대한 자료 미비

## 줄기세포 치료제

- ✓ 기존 치료법 극복을 위한 미충족 수요가 높음
- ✓ 성체줄기세포 치료제에 대한 높은 기대감

# 퇴행성 골 관절염 치료제 FURESTEM-OA® - 전략 및 특성

## 퇴행성 골 관절염을 목적으로 하는 주사용 세포 치료제



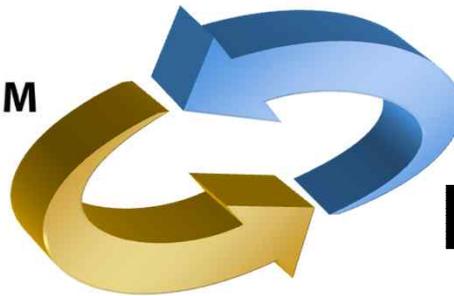
# 퇴행성 골 관절염 치료제 FURESTEM-OA<sup>®</sup> - 공동 연구개발 계약

국내 줄기세포 치료제 업체 - 유럽 대형사와의 공동개발 계약 첫 사례

## Innovation

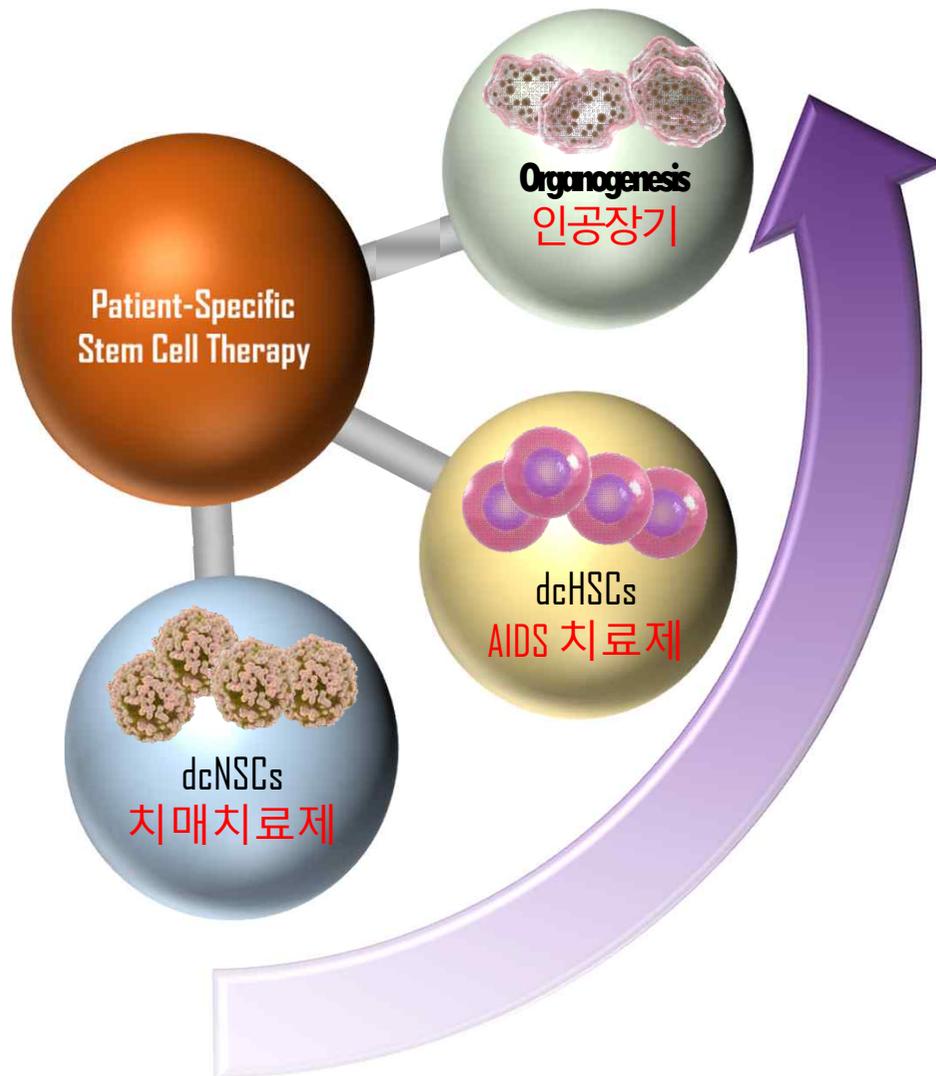
통증완화와 연골재생이 가능한 혁신적인 골관절염 치료제 개발

  
KANG STEM  
BIOTECH



**Heraeus**

# 차세대 혁신 세포치료제

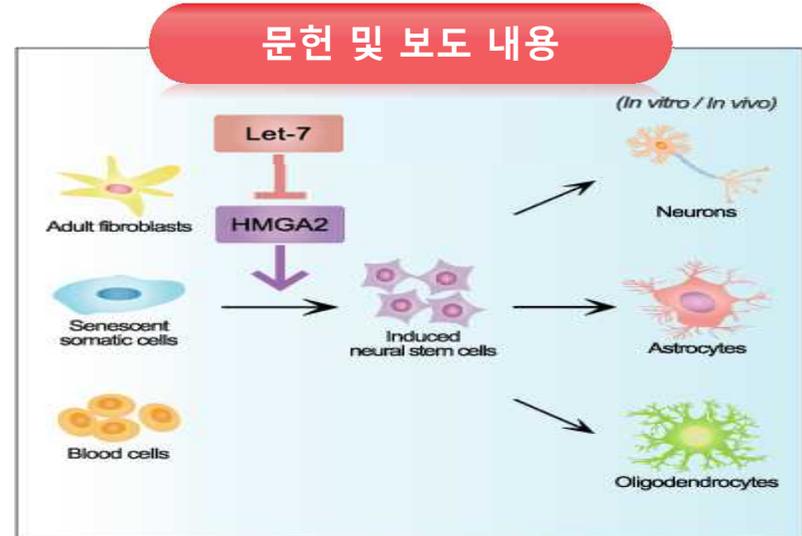
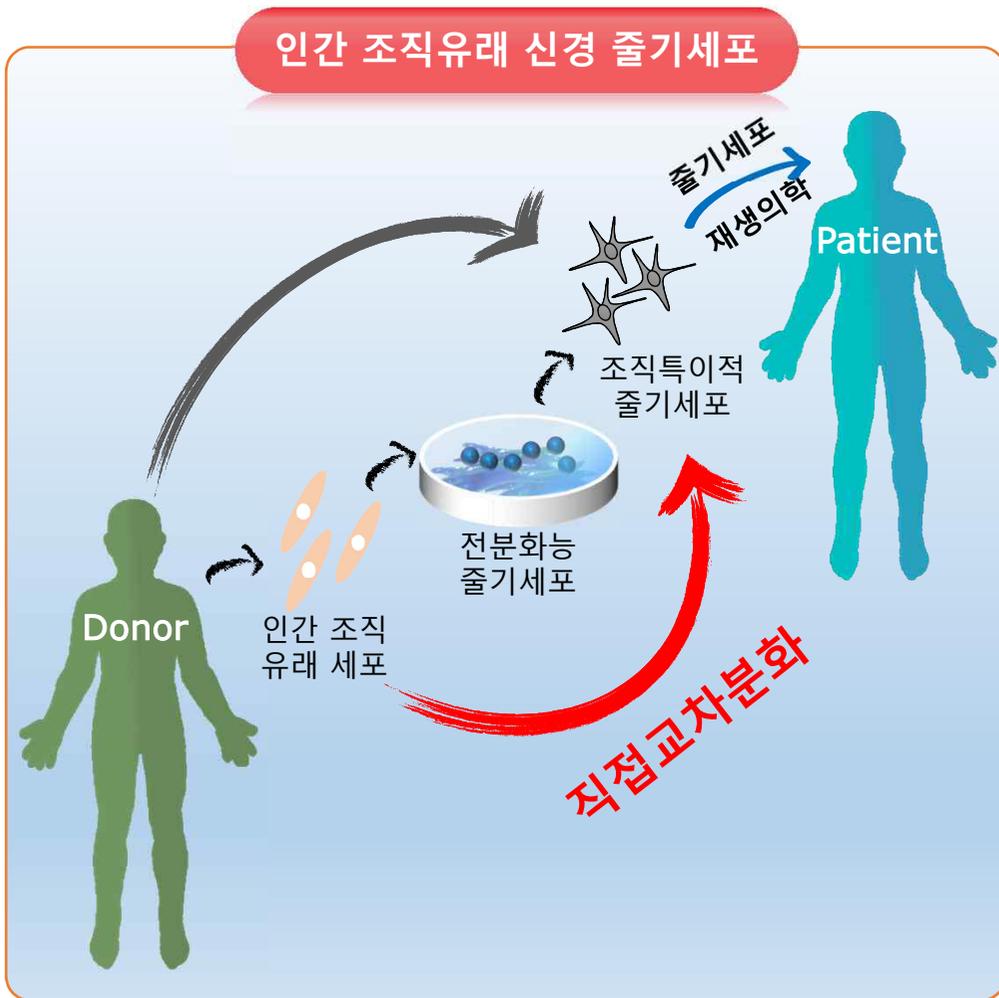


직접분화방식 기술을 적용하여 기존 줄기세포 치료 기술을 뛰어 넘을 수 있는 신개념의 치료제 개발을 목표로 함

신경퇴행성질환과 AIDS로 고통 받는 환자 대상으로 맞춤형 치료제를 제시

궁극적으로 환자가 필요로 하는 인공장기제작을 통해 환자의 생명연장 실현

# 치매 치료제를 위한 직접분화 신경 줄기세포 개발



(Yu et al., Cell Reports 10, 1-12 January 20, 2015)



# 체세포직접분화 줄기세포 기술 (AIDS 치료제/인공장기)





# 자가면역질환 시장 규모

자가면역질환 치료제의 무한한 성장 잠재력

## 2017 Global Best-selling Drugs Top 10



제 품 명	Humira	Sovaldi	Remicade	Enbrel
회 사 명	AbbVie	Gilead	J&J/Merck	Amgen/Pfizer
대상질환	류마티스관절염, 크론병, 건선 등	C형 간염	류마티스관절염, 크론병, 건선 등	류마티스관절염, 건선 등
매 출 액 (백만불)	20,543	10,283	9,240	8,538

100조



줄기세포를 통해  
한국 바이오·제약산업의  
新지평을 열어가겠습니다

---

경청해 주셔서 감사합니다.