

“본 자료는 오로지 잠재적 투자자들에게 당사의 사업전망의 예측을 위한 정보제공을 목적으로 작성되었으며, 투자권유사항을 포함하고 있지 않습니다.

본 자료는 배포된 현재시점의 시장상황과 회사의 경영방향, 연구성과를 신뢰할 수 있는 자료를 근거로 성실히 작성하였습니다. 다만, 본 자료에는 미래에 대한 예측자료가 포함되어 있으며 이러한 내용은 향후 외부의 환경변화 혹은 회사의 경영전략 수정에 따라 변경사항이 발생할 수 있음을 유념하시기 바랍니다.

본 자료에 포함된 정보는 배포일 기준으로 작성되었으며, 향후 별도의 공지없이 변경될 수 있음을 알려드립니다. 또한, 본 자료를 무단으로 배포하여서는 아니되며, 본 자료에 따른 투자결정은 전적으로 이를 활용하는 측에게 그 책임이 있음을 유의하시기 바랍니다.”

Stem cell therapy technology of regenerative medicine using
cultured autologous Adipose-derived stem cells

Biostar 

Angel Stem Cells

Stem cell therapy technology of regenerative medicine using
cultured autologous Adipose-derived stem cells

JOINTSTEM

Biostar  네이처셀

중증 퇴행성관절염 줄기세포치료제 '조인트시스템'

조인트시스템 개발 경위

- ❖ 2005년 지방 줄기세포 배양 기술 개발 및 특허 출원
- ❖ 2006년 건국대 수의과 정순욱 교수팀과 비임상 효능 시험 공동 연구
- ❖ 2007년 상품명으로 “조인트시스템” 결정
- ❖ 2008년 임상 1/2상에 대한 식약처 승인(생물의약품정책과-457호) 및 임상시험 개시
- ❖ 2013년 임상 1/2상 완료 및 2014년, Stem Cell 저널에 발표 (2014 May)
- ❖ 2014년 임상 2상에 대한 미 FDA 승인 (IND 15489)
임상 2b/3상에 대한 식약처 승인 (임상제도과-5066)
충북대 김윤배 교수팀과 연골재생 효능 및 기전 연구 진행
- ❖ 2016년 한국 임상 2b상 종료, 미국 임상 2상 시작
- ❖ 2017년 임상 1/2상 2년 추적관찰에 대한 논문 발표(Am J Sports Med. 2017)
- ❖ 2018년 조인트시스템 3상 임상시험계획승인신청
식약처 1차 보완 답변 제출 및 중앙약사심의위원회
조인트시스템 미국 2상 종료
- ❖ 2019년 식약처 2차 보완 답변 제출 및 임상시험계획 승인 (임상제도과-3087, 1/31)

제 품 사 양

제 품 사 진

제 품 명	조인트시스템 (자가지방유래 중간엽 줄기세포)
제 형	주사제
성 상	무색 투명한 주사기에 충전된 미황색 또는 미황적색의 세포 현탁 주사제
함 량	1×10^8 cells
포장단위	3mL/프리필드시린지
보관조건	냉장보관 (2~8°C)
사용기한	제조시(포장완료시간)으로부터 168시간
용 법	환자의 무릎 관절강 내로 주사
적 응 증	KL grade3 이상인 중증 퇴행성관절염 환자의 관절기능 개선

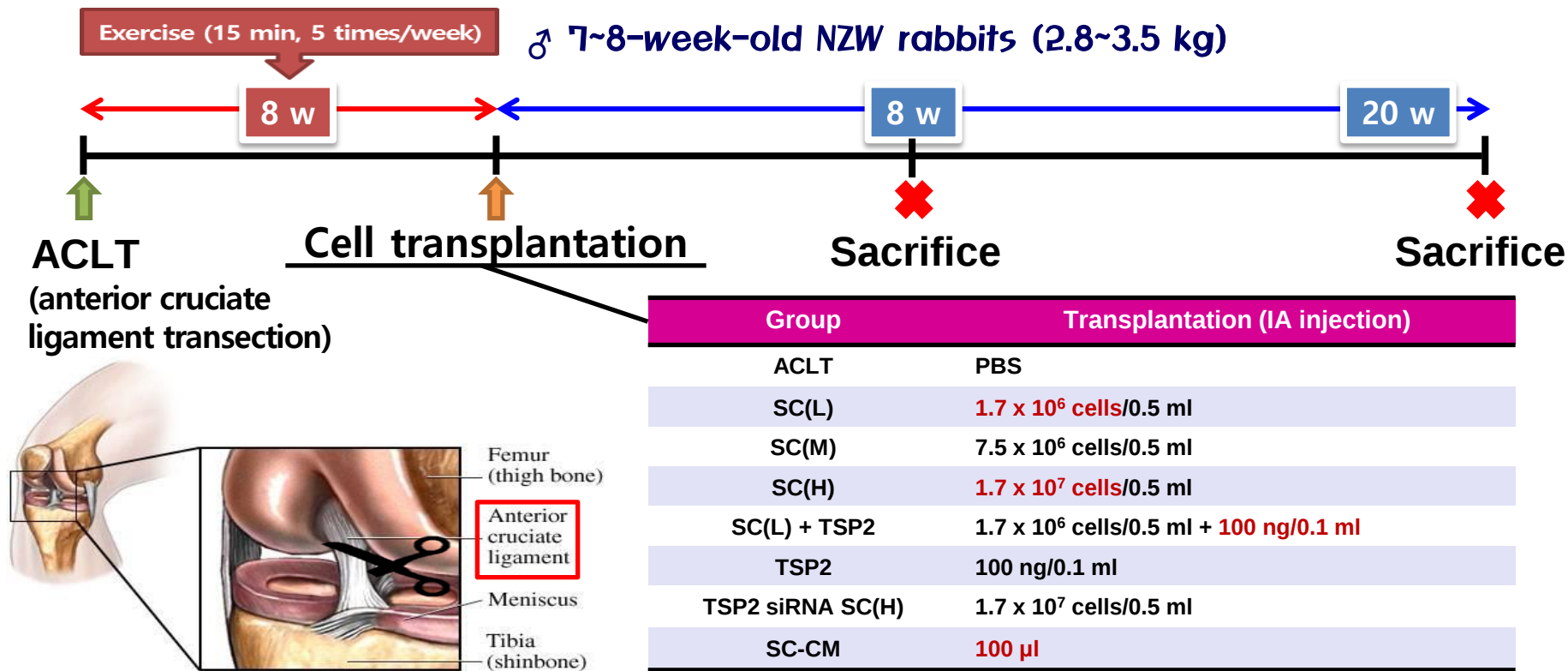


비임상시험 및 작용 기전

자가 지방줄기세포의 탁월한 안전성 입증 (전임상)

구분	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량	결과
단회투여 독성시험	랫드, Athymic nude	관절강내 주사	단회, 13주 관찰	저용량 (1.0×10^6) 중용량 (3.4×10^6) 고용량 (5.0×10^6)	- 중용량을 임상예정 용량으로 하여 관절강내 투여할 수 있는 최대 볼륨의 세포를 고용량으로, 임상예정용량의 1/3 수준을 저용량으로 설정. - 주요독성반응: 시험물질 투여에 의한 특이 독성 징후는 없었음. - NOAEL: 암수 모두 5.0×10^6 cells/animal.
단회투여 분포시험	Rat, F344	관절강내 주사	단회, 26주 관찰	1.6×10^6 (임상용량 기준, 동물 투여 최대용량)	투여 후 수컷은 26주, 암컷은 13주를 기점으로 소실됨
구분	세포	투여방법	투여기간	용량	결과
종양원성 시험	조인트스텝	관절강내 주사	단회	1.6×10^6 (임상용량 기준, 동물 투여 최대용량)	주요독성반응: 시험물질로 인한 종양형성 및 종양발생 가능성은 없는 것으로 사료됨
종양원성 시험	음성대조군(MRC-5) 조인트스텝 양성대조군(A375)	피하 주사	단회	저용량 (2×10^5) 중용량 (2×10^7) 고용량 (2×10^8)	주요독성반응: 시험물질로 인한 종양형성 및 종양발생 가능성은 없는 것으로 사료됨

지방줄기세포의 탁월한 유효성 입증 (전임상: 토끼 모델)



*rTSP2 and SC-CM were injected at 2-day intervals.

Parameters in ACLT model

Cartilage repair and regeneration

o Radiological changes

- X-ray images (Kellgren-Lawrence grade)
- 0, 2, 4, 8 & 20 weeks post-injection

o Gross findings

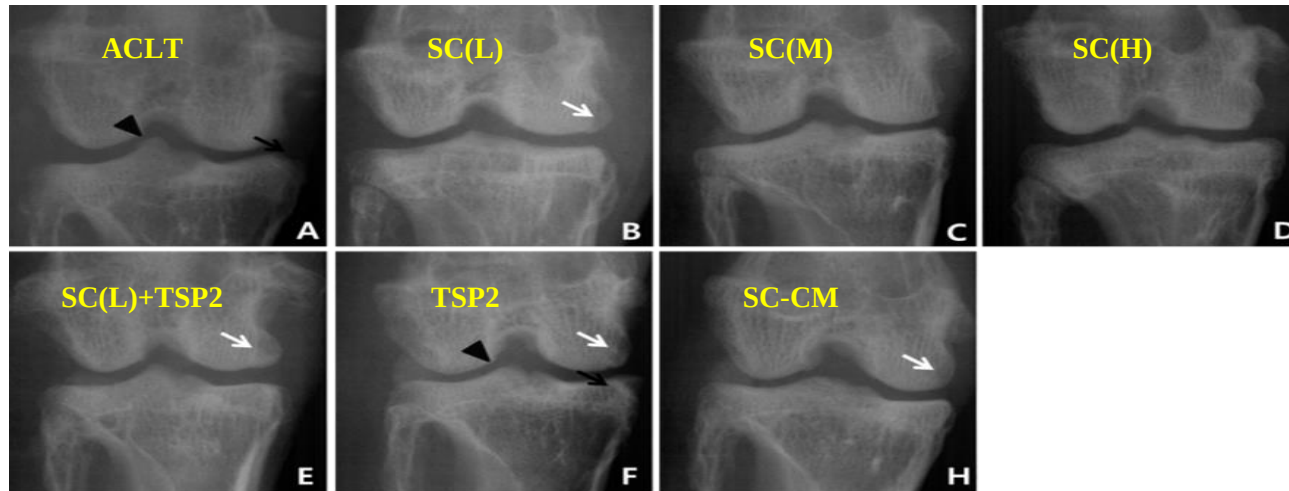
- O'Driscoll scoring
- 8 & 20 weeks post-injection

o Microscopic analyses

- H&E staining: structure, chondrocyte density, cluster formation
- Safranin O/Fast green staining: peptidoglycan
- Immunohistochemistry: type II collagen

Radiological scores - 20 weeks

사람지방줄기세포를 퇴행성관절염 동물모델(토끼)에게 투여 시,
용량 의존적으로 X-RAY 상 퇴행성관절염이 완화됨

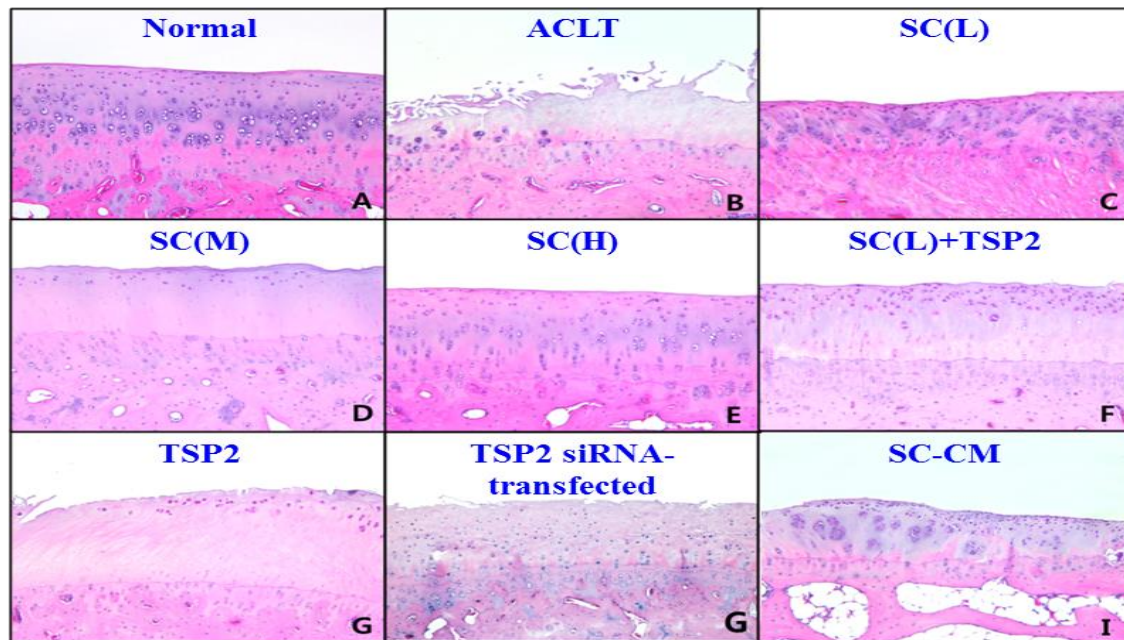


X-ray images of stifle joint **20 weeks** post-injection

- **Osteophytes** in medial femoral condyle (*white arrow*)
- **Deformity** of medial tibia (*black arrow*)
- **Sharpening** of tibial spine (*black arrow head*)

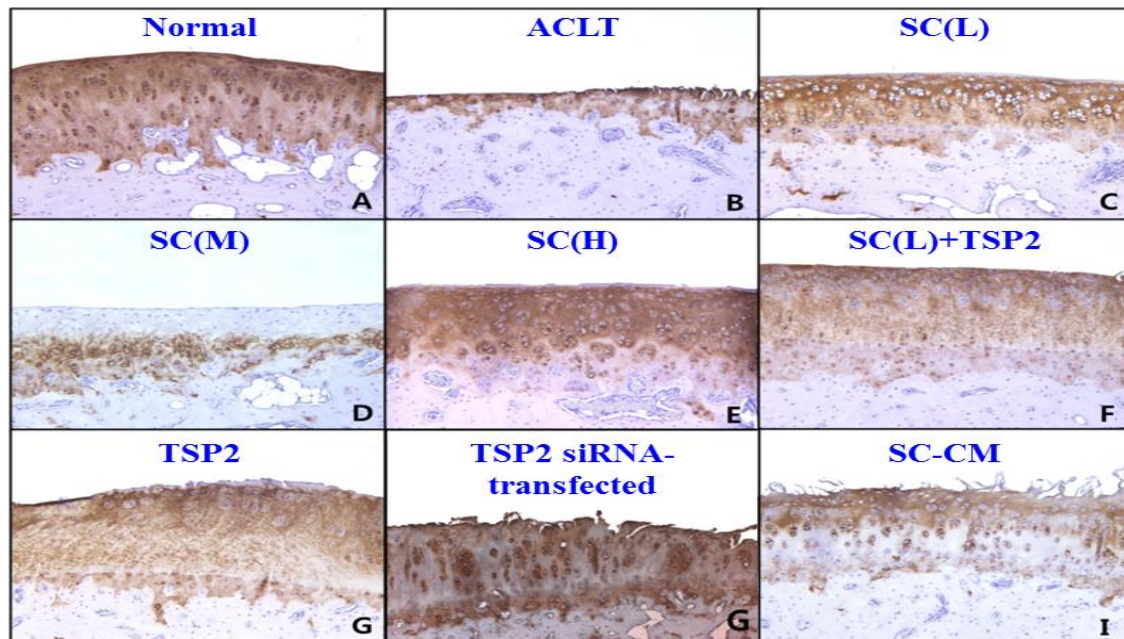
Histology (H&E) - 20 weeks

조직학적 검사(H&E 염색)를 통해
사람지방줄기세포 투여 후 8주 차에 손상된 연골 표면이 복구가 된 것을 확인함



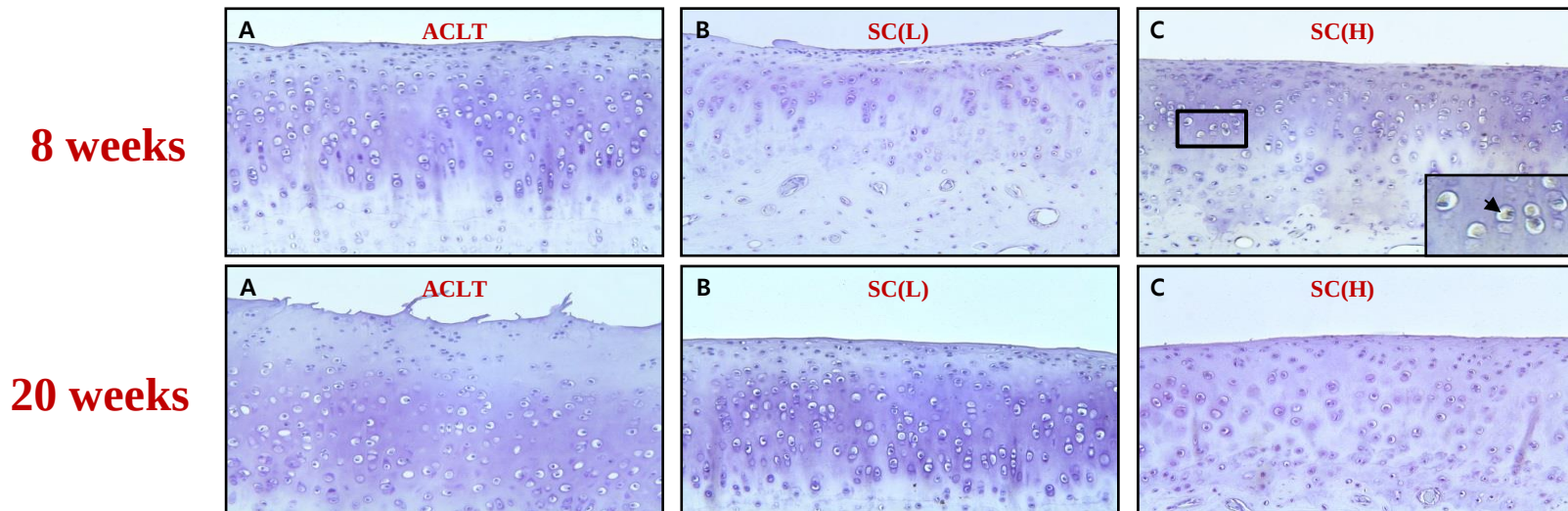
Histology (collagen II) - 20 weeks

조직학적 검사(2형 콜라겐 면역염색)를 통해
사람지방줄기세포 투여 후 8주 차에
손상된 연골이 복구(세포외기질인 2형 콜라겐이 복구)가 된 것을 확인함



Survival of ADMSCs

조직학적 검사(사람 미토콘드리아 염색)를 통해
사람지방줄기세포 투여 후 8주와 20주차에도 연골 내에 생존하는 것을 확인함



Detection of **human mitochondria (immunostained)** in femoral condyle cartilage at knee 8 and 20 weeks after stem cell transplantation

퇴행성관절염 동물모델(개)에서 개(자가)지방줄기세포를 이용한 연구

❖ 실험건 : 비글 성견 8두 (16 무릎)

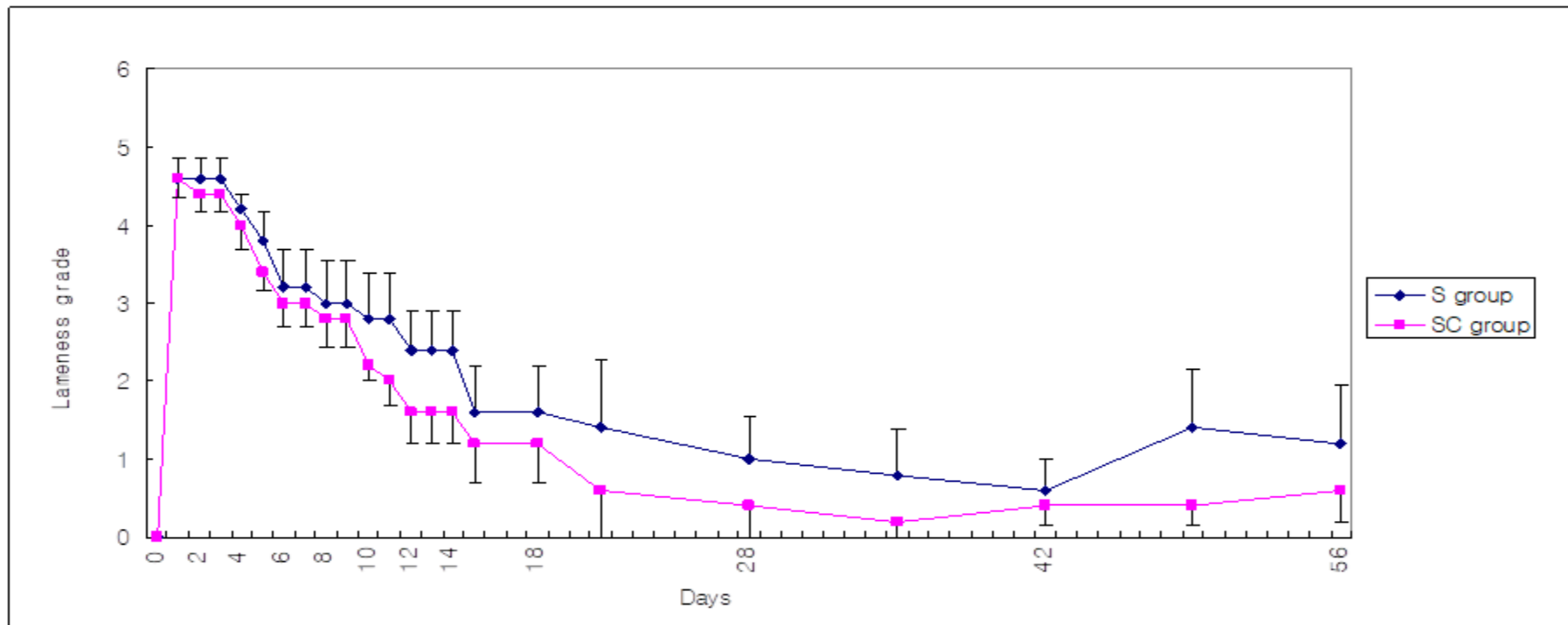
❖ 실험그룹

1. S group : 수술적 퇴행성관절염 동물모델에 생리식염수(0.6ml) 투여
2. SC group : 수술적 퇴행성관절염 동물모델에 개(자가)지방줄기세포(1×10^6 cells) 투여

❖ 평가

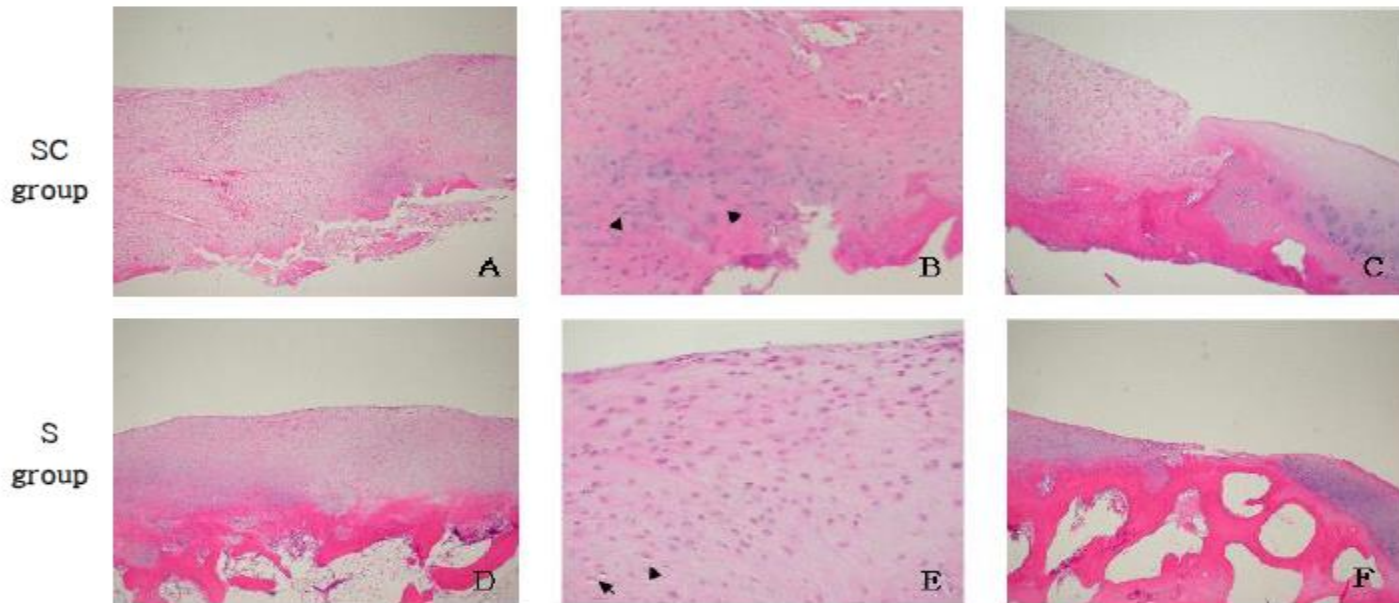
1. 투여 전과 투여 후 8주 시점 평가
2. 파행(절뚝거림)
3. 조직병리검사

퇴행성관절염 동물모델(개)에서 개(자가)지방줄기세포를 이용한 연구



파행(절뚝거림)이 식염수 투여군 보다 줄기세포 투여군에서 항상 더 낮게 나타남

퇴행성관절염 동물모델(개)에서 개(자가)지방줄기세포를 이용한 연구



줄기세포 투여에 의한 연골 재생 조직 확인

임상시험 결과

퇴행성관절염에 대한 "알앤엘-조인트시스템"의
관절강 내 투여에 대한 제1/2상 임상시험

서울특별시 보라매병원
정형외과 윤강섭 교수
조현철 교수



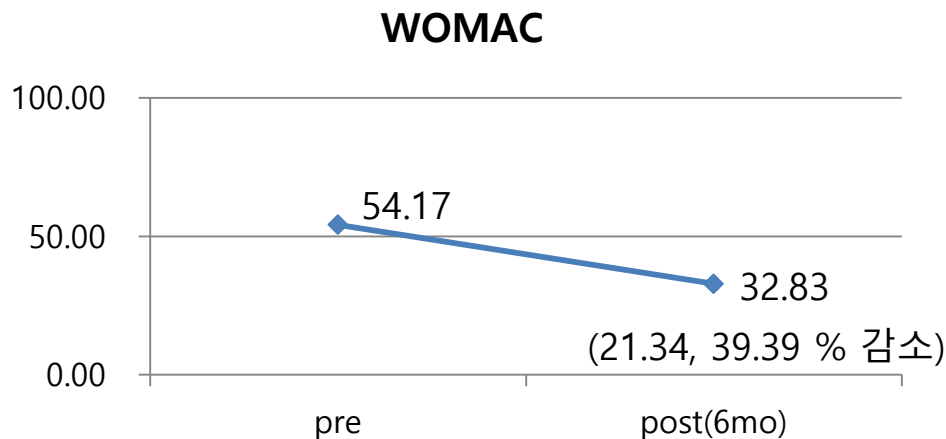
임상시험 개요

대상 질환	중증 퇴행성 관절염			
실시 기관	서울특별시 보라매병원 (2008~2013)			
목적	조인트시스템의 안전성과 유효성 확인을 위한 1/2상			
투여 방법/ 세포수	관절강내 1회 주사			
	1단계	저용량	1×10^7 cells/3mL	3명
	2단계	중용량	5×10^7 cells/3mL	3명
	3단계	고용량	1×10^8 cells/3mL	3명
	▼			
	고용량		1×10^8 cells/3mL	9명 (총 18명)

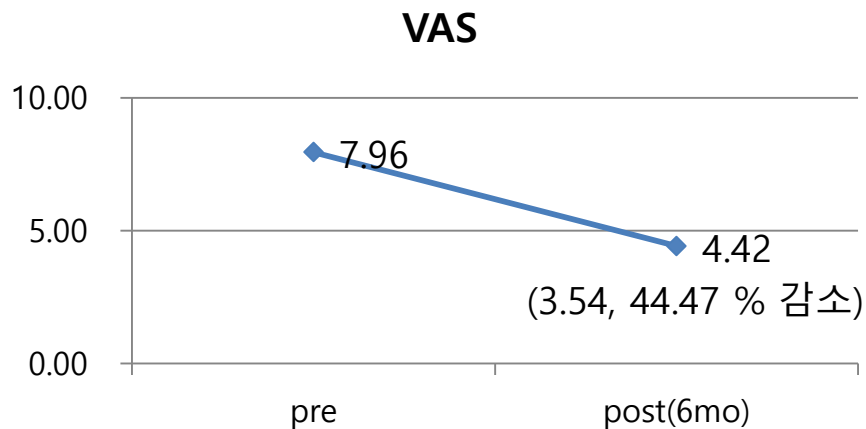
임상시험 개요

대상 질환	중증 퇴행성 관절염
평가 항목	1. 안전성 평가 각 투여군에서의 내약성 평가, 신체검진, 활력징후 및 실험실 검사 2. 유효성 평가 (1) 1차 유효성 평가 : WOMAC (Western Ontario & McMaster Universities, 골관절염증상지수) : 통증, 뻣뻣함, 신체적 기능 등을 평가 (2) 2차 유효성 평가 1) MRI : 연골 재생 유무 확인 2) KSCRS (Knee Society Clinical rating System) : 전반적인 무릎 기능 평가 3) VAS (Visual Analogue Scale) : 무릎 통증 평가 4) 조직학적 검사 (연골생성, 유리연골재생 여부, 조직과의 결합 정도)

1회 투여로 퇴행성관절염의 주요 증상 개선



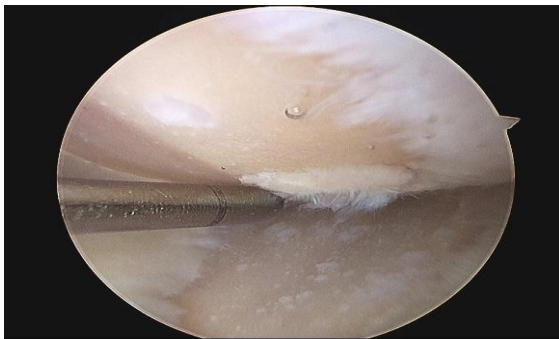
P-value: 0.0026
Pre: 54.17 ± 17.86 점([min, max], [27.00, 85.00])
Post(6mo): 32.83 ± 21.72 점([min, max], [14.00, 92.00])



P-value: 0.0004
Pre: 7.96 ± 7.53 mm([min, max], [60.00, 90.00])
Post(6mo): 4.42 ± 2.19 mm([min, max], [20.00, 90.00])

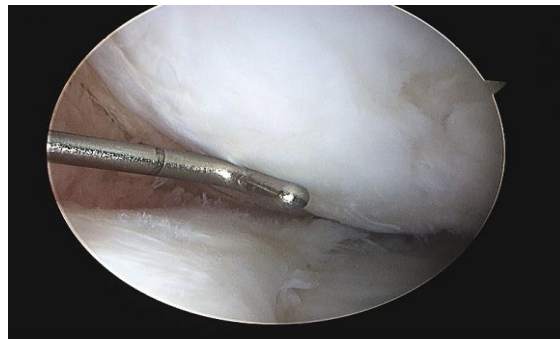
관절 내시경을 통해 연골 재생 확인 (high-dose)

투여전

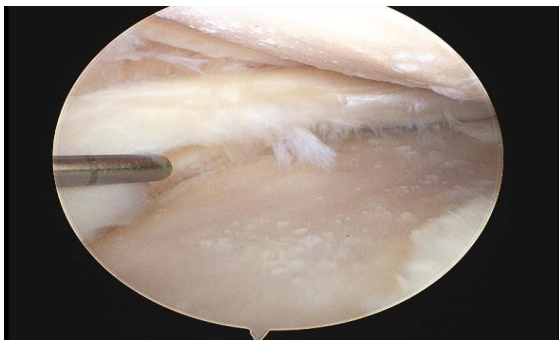


Femur

투여후



Tibia



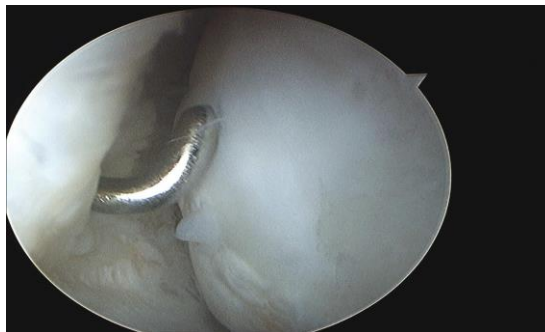
관절 내시경을 통해 연골 재생 확인 (high-dose)

투여전

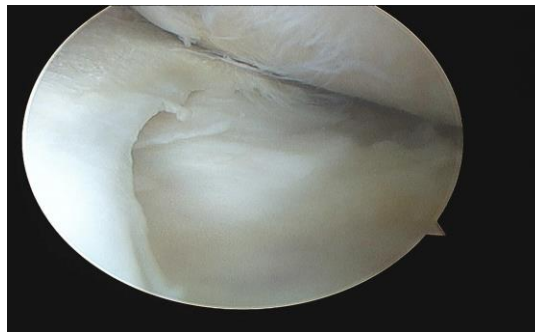


Femur

투여후



Tibia



∴ 관절내시경을 통해 연
골이 재생된 환자는 12
명 중 **11명 (91.7%)**
(1명은 검사 거절)

조직학적 검사 결과를 통해 연골 재생 확인

	투여 전			투여 후		
	연골생성	유리연골 재생	조직과의 결합정도	연골생성	유리연골 재생	조직과의 결합정도
Case 1	Not harvested			3	1	2
Case 2	No visible cartilage			3	1	2
Case 3	0	3	3	3	2	3
Case 4	Not harvested			3	1	2
Case 5	Not harvested			Patient refuse		
Case 6	0	2	3	0	1	3
Case 7	No visible cartilage			3	1	2
Case 8	No visible cartilage			3	1	2
Case 9	0	1	0	No visible cartilage		
Case 10	No visible cartilage			Harvest failure		
Case 11	No visible cartilage			0	1	2
Case 12	0	2	3	3	1	2

<평가 방법>

구분	설명	단계
연골생성	매끄러움/연속적	3
	비역속적/불규칙적	0
유리연골 재생	유리질	3
	혼합형(유리질/섬유성)	2
	섬유성연골	1
	섬유성조직	0
조직과의 결합정도	보통	3
	재생성 증가	2
	뼈괴사/과립형 조직	1
	기저부위 분리/골절,파손/경결	0

∴ 조직학적 검사 상, 12명 중 연골 재생이 확인된 환자는 **총 9명(75%)**

세계적인 학술지에 발표된 임상 1/2 결과



2014 May;32(5):1254-66.

STEM CELLS[®]

TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH

Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial

Chris Hyunchul Jo¹, Young Gil Lee¹, Won Hyoung Shin¹, Hyang Kim¹, Jee Won Chai², Eui Cheol Jeong³, Ji Eun Kim⁴, Hackjoon Shim⁵, Ji Sun Shin¹, Il Seob Shin⁶, Jeong Chan Ra⁶, Sohee Oh⁷, and Kang Sup Yoon^{1*}

¹Department of Orthopedic Surgery, ²Department of Radiology, ³Department of Plastic and Reconstructive Surgery, ⁴Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea; ⁵Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine, 250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea; ⁶Stem Cell Research Center, K-STEM CELL, 1596-7 Nakseongdae-dong, Gwanak-gu, Seoul, 151-835, Korea; ⁷Department of Biostatistics, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul, Korea.

단 1회 주사만으로 최소 2년의 효과 지속됨을 국제적으로 공인 받음

The American Journal of Sports Medicine



The American Orthopaedic
Society for Sports Medicine®

5.673 Impact Factor 5.673
5-Year Impact Factor 6.255
more »

2017 Jul 1

Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee

A 2-Year Follow-up Study

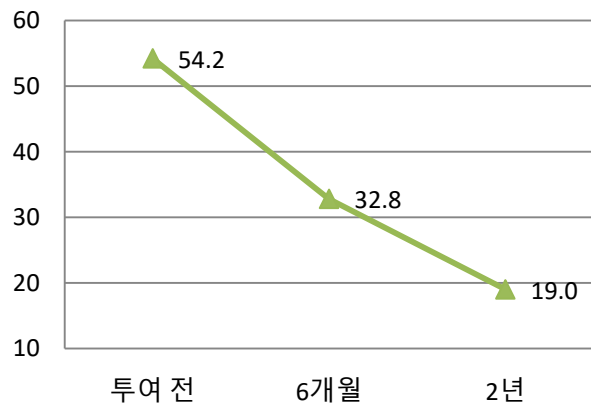
Chris Hyunchul Jo,^{*} MD, Jee Won Chai,[†] MD, Eui Cheol Jeong,[‡] MD, Sohee Oh,[§] PhD,
Ji Sun Shin,^{*} BS, Hackjoo Shim,^{||} PhD, and Kang Sup Yoon,^{*,¶} MD

*Investigation performed at the Seoul Metropolitan Government–Seoul National University
Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
Republic of Korea*

조인트시스템 2년 추적관찰 결과

- 관절기능지수, 통증 및 연골 결손 부위 개선 또는 유지 -

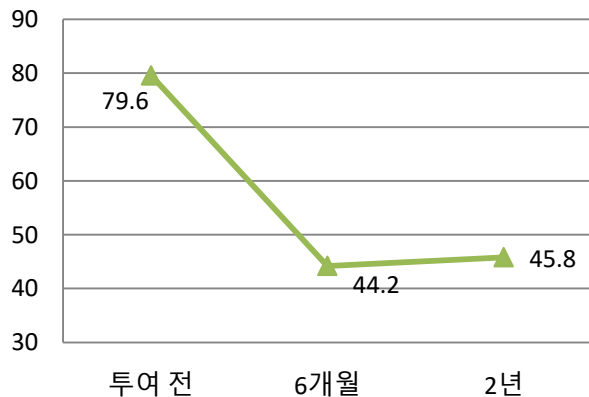
WOMAC



6개월
21.4, 39.48%

2년
35.2, 64.94%
13.8, 42.07%

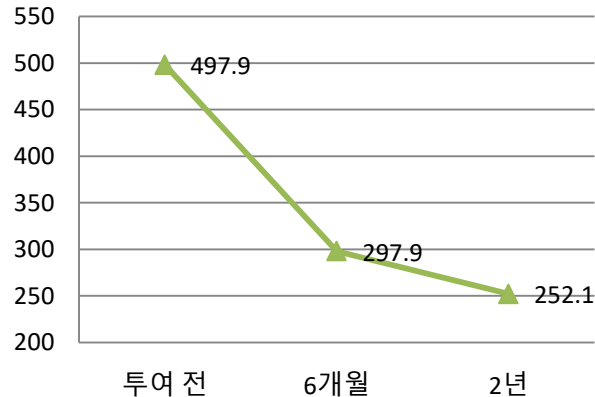
VAS



6개월
35.4, 44.47%

2년
33.8, 42.46%
1.6, 3.62%

단위 : mm² MRI

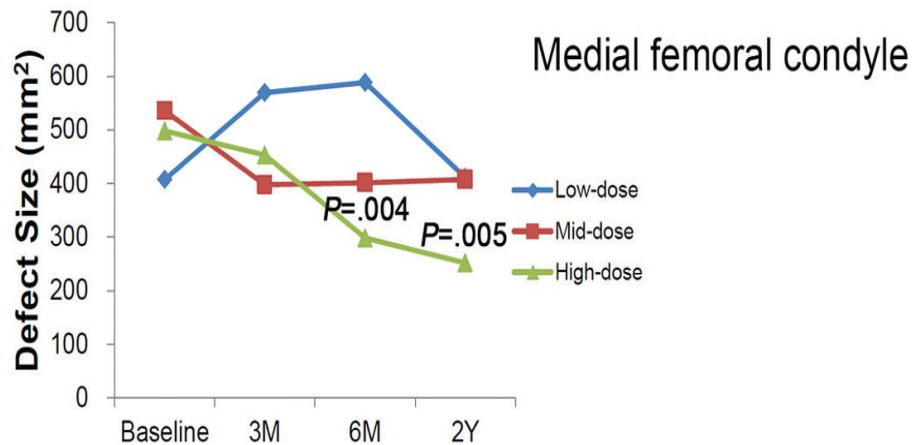
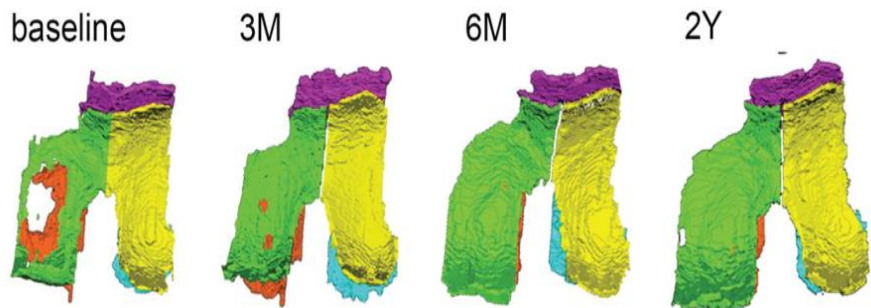


6개월
200.0, 40.17%

2년
245.8, 49.37%
45.8, 15.37%

조인트시스템 2년 추적관찰 결과

- 조인트시스템 용량 1억 개에서 연골 결손 부위 감소 -



조인트시스템 투여 후 2년 간 인공관절 수술을 한 명도 하지 않음

Fourteen and 17 of the 18 patients who participated in the previous study were followed up at 1 and 2 years, respectively. Three patients in the medium-dose group and 1 patient in the high-dose group were not available for follow-up at 1 year. One patient in the medium-dose group was also unavailable at the 2-year follow-up.

None of the patients underwent any kind of knee surgery including arthroscopic surgery and arthroplasty at the 2-year follow-up.

- Am J Sports Med 논문 中 -

임상시험 결과

퇴행성 슬관절염 환자에서 「조인트시스템」의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한
다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 **제2b상 임상시험**



강동경희대학교병원
정형외과 김강일 교수



강남세브란스병원
정형외과 이우석 교수

임상시험 개요

- ❖ 임상시험 목적 : 무릎 퇴행성관절염 환자들에게서 조인트시스템의 유효성 및 안전성 평가
- ❖ 임상시험 단계 : 제 2b 상
- ❖ 임상시험 디자인 : 무작위배정, 위약대조, 이중맹검
- ❖ 대상질환 : 무릎 퇴행성 관절염
- ❖ 그룹 설정
 - 시험군 : 조인트시스템 (자가 지방유래 중간엽 줄기세포 1×10^8 cells/3ml), 1 회 투여
 - 대조군 : 생리식염수 (염화나트륨 9mg/ml), 1 회 투여

유효성 평가 변수

❖ 1차 평가변수

- WOMAC score (골관절염증상지수) : 통증, 뻣뻣함, 신체적 기능 등을 종합하여 평가

❖ 2차 평가변수

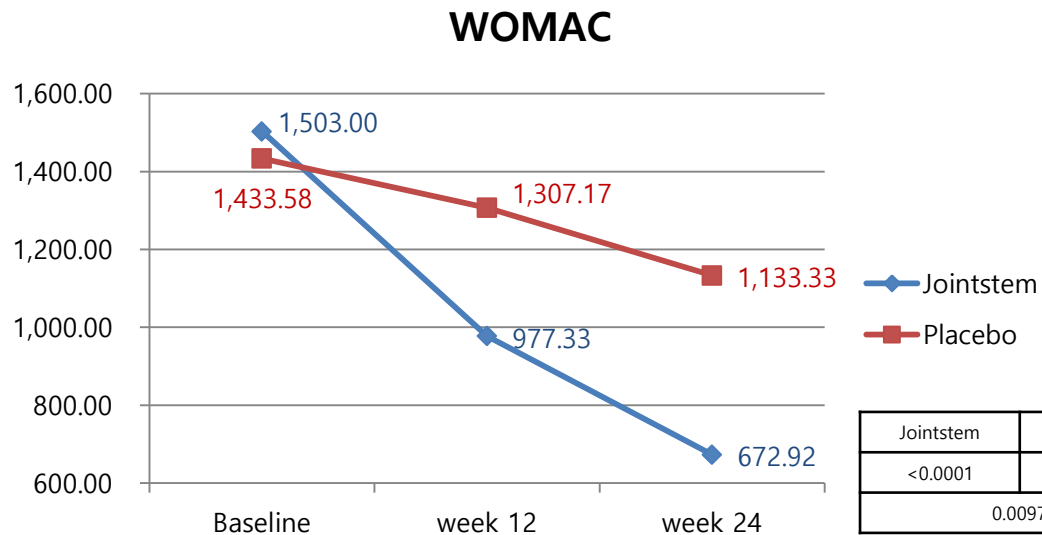
- WOMAC 3 subscale : WOMAC의 하위 3 항목(통증, 뻣뻣함, 신체적 기능)을 별도 평가
- KOOS : 통증, 증상, 일상생활, 운동 및 놀이 기능, 슬관절 관련 삶의 질 등으로 슬관절 기능을 평가
- SF(Short Form)-36 Score : 8가지 관점에 따라 환자들의 삶의 질을 평가
- Global assessment of disease activity : 질병 진행 상태에 대한 전반적 평가
- Overall satisfaction : 환자의 만족도
- X-ray
- MRI scan

유효성 평가 변수

❖ 2차 평가변수

- 관절내시경 평가 (동의한 환자에 한함)
- 조직학적 검사 (동의한 환자에 한함)
- VAS : 무릎 통증 평가
- IKDC : 무릎 기능 및 활동성 평가
- ROM : 관절이 움직일 수 있는 범위를 평가
- Quadriceps power : 대퇴사두근 근력 측정
- Effusion(삼출물) : 과도한 체액에 따라 무릎 관절 또는 주위에 누적되며 무릎이 부어오르는 정도를 평가
- Crepitus(염발음) : 무릎 관절에서 발생하는 소리 측정
- Ligament laxity : 인대의 약화 정도를 평가 (인대가 약화되면 관절이 불안정해짐)
- Medial joint line tenderness : 내측 관절에 통증이 있는지 여부를 평가
- Pes tenderness : 거위발 근육의 압통 평가. 거위발 근육들은 무릎의 안쪽면에 대한 동적 안정성 제공

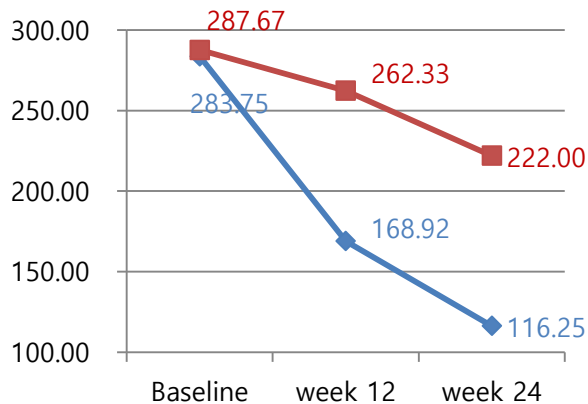
임상시험 결과



임상시험 결과

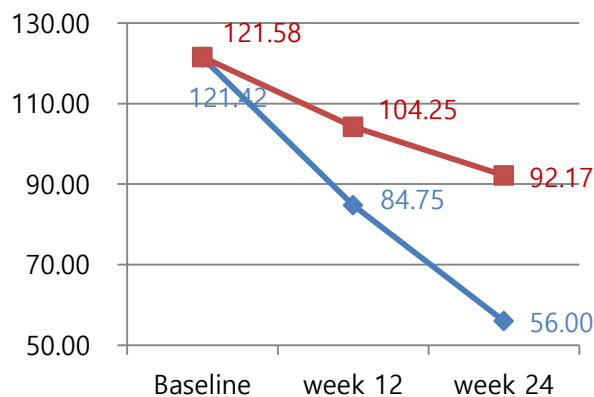
◆ Jointstem
■ Placebo

WOMAC pain



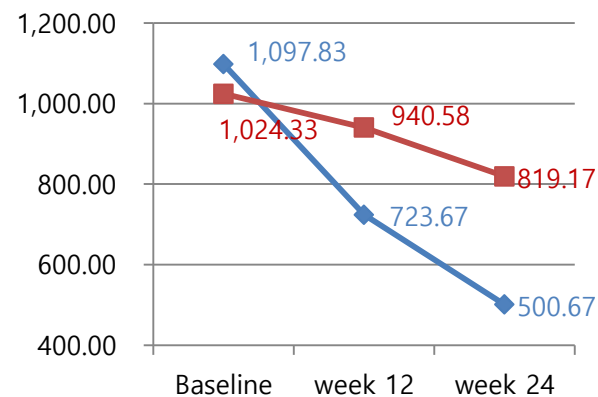
Jointstem	Placebo
<0.0001	0.0602
0.0097	

WOMAC stiffness



Jointstem	Placebo
<0.0001	0.0435
0.0136	

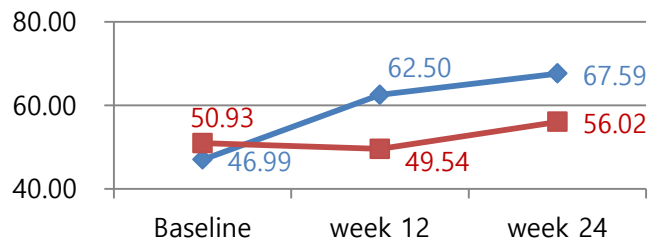
WOMAC daily activities



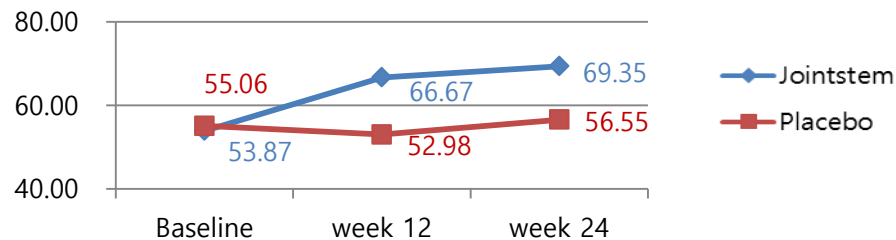
Jointstem	Placebo
0.0007	0.0559
0.0813	

임상시험 결과

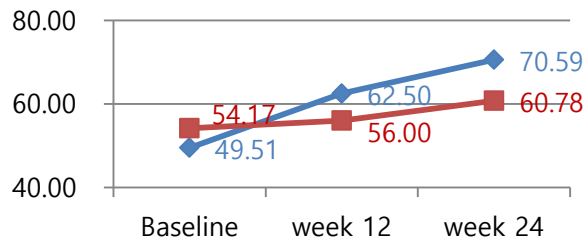
KOOS pain



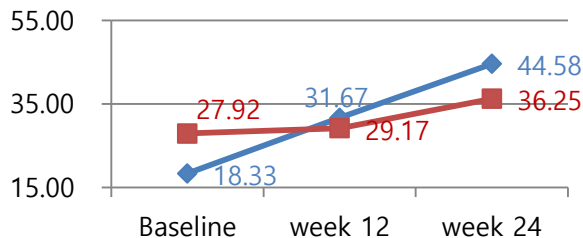
KOOS symptoms



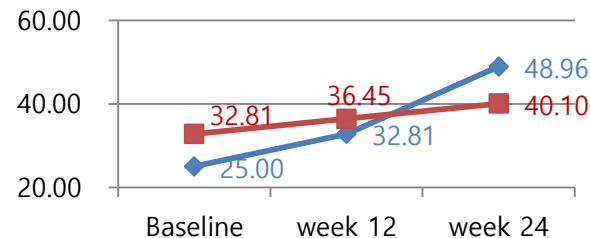
KOOS daily living



KOOS sports & rec.



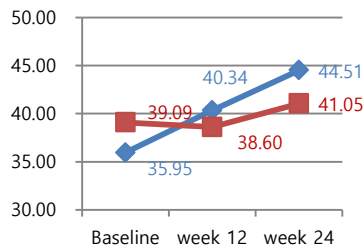
KOOS QOL



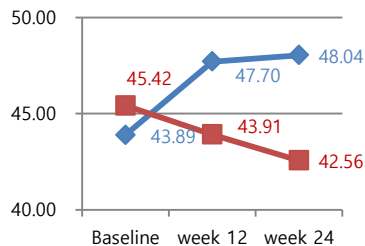
임상시험 결과

◆ Jointstem
■ Placebo

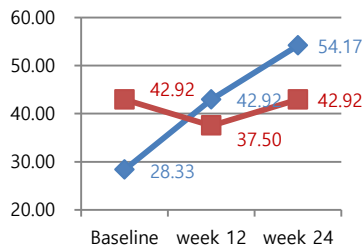
SF-36 (PCS)



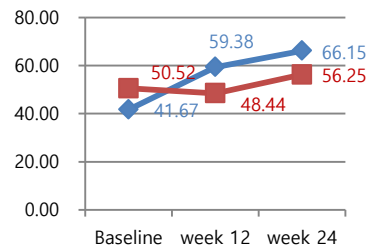
SF-36 (MCS)



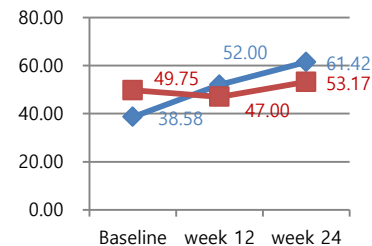
SF-36 (PF)



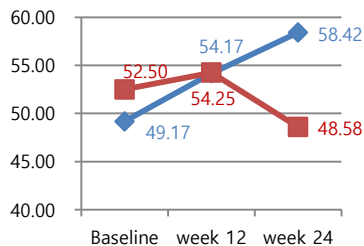
SF-36 (RP)



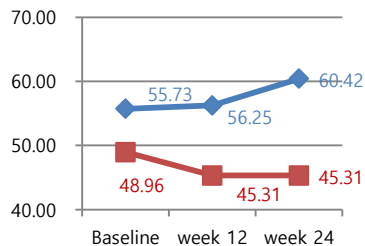
SF-36 (BP)



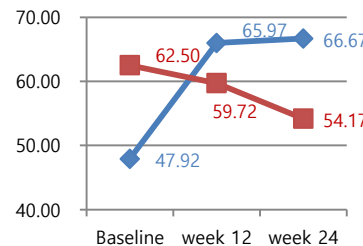
SF-36 (GH)



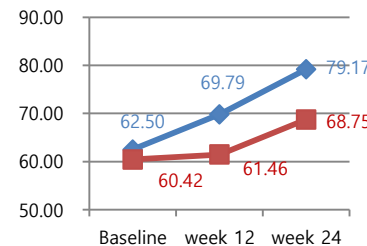
SF-36 (VT)



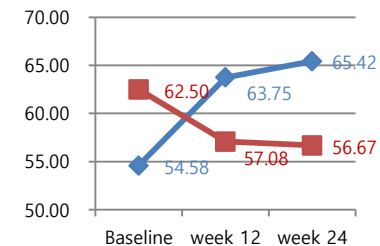
SF-36 (RE)



SF-36 (SF)

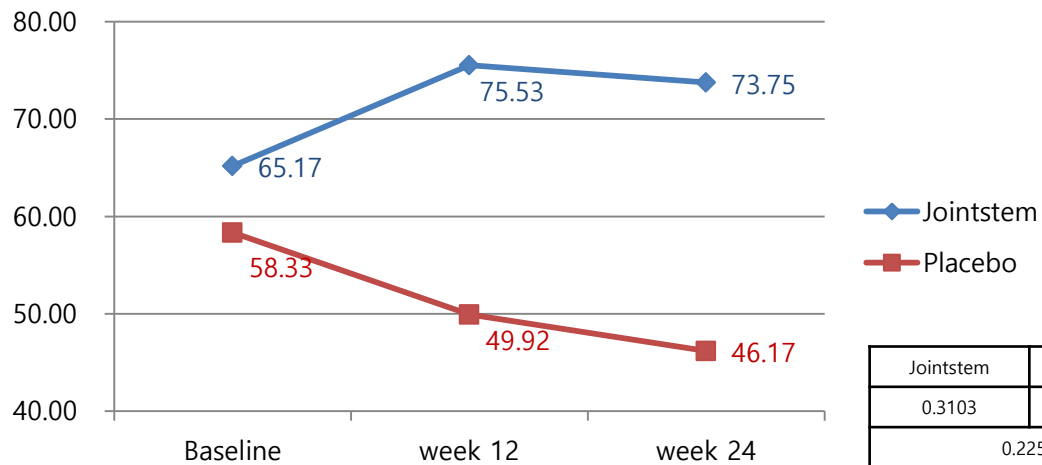


SF-36 (MH)

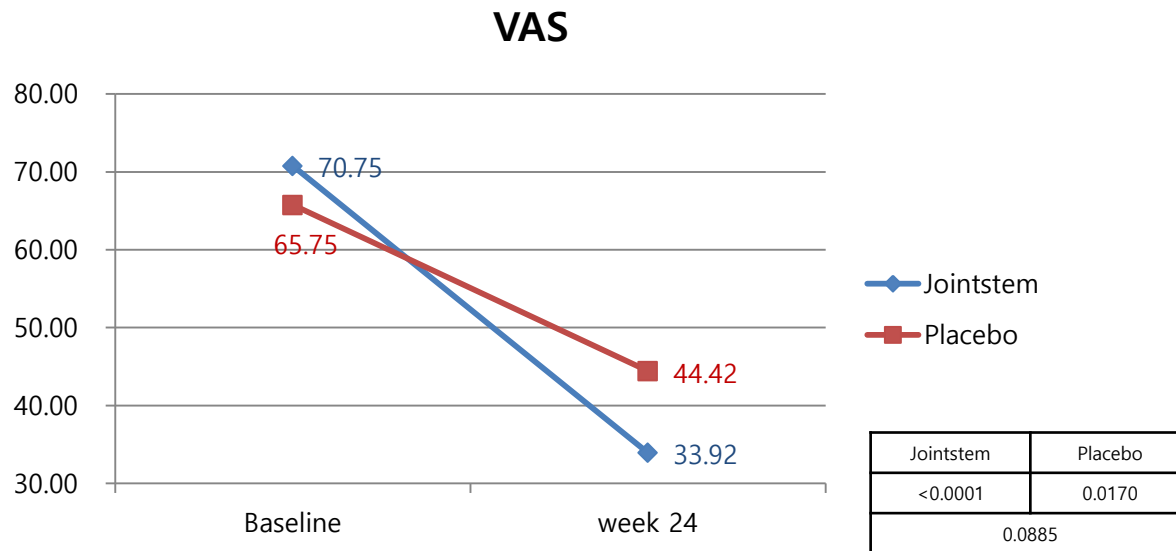


임상시험 결과

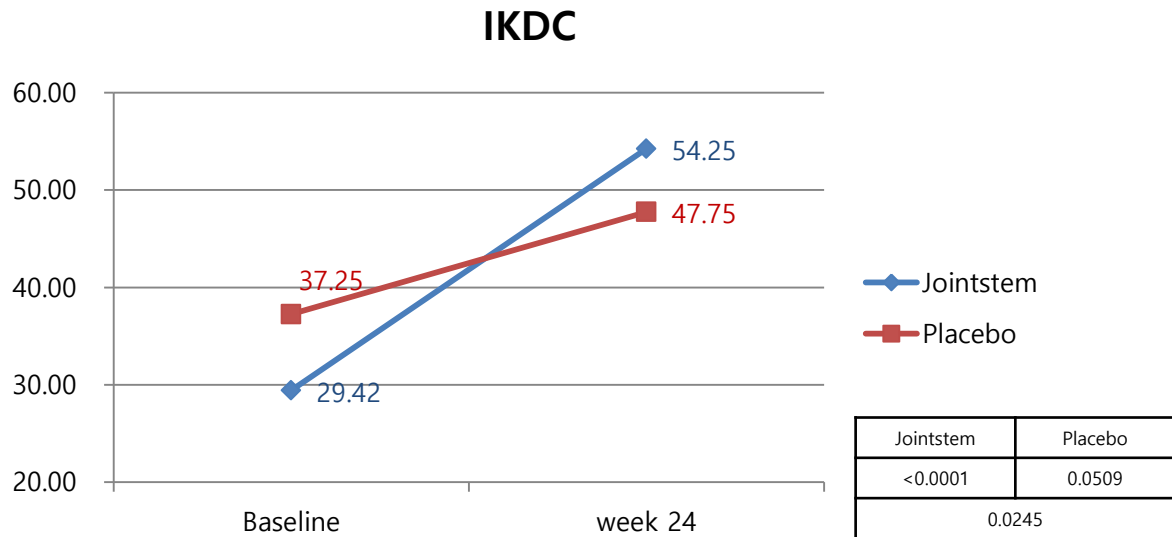
Overall satisfaction



임상시험 결과



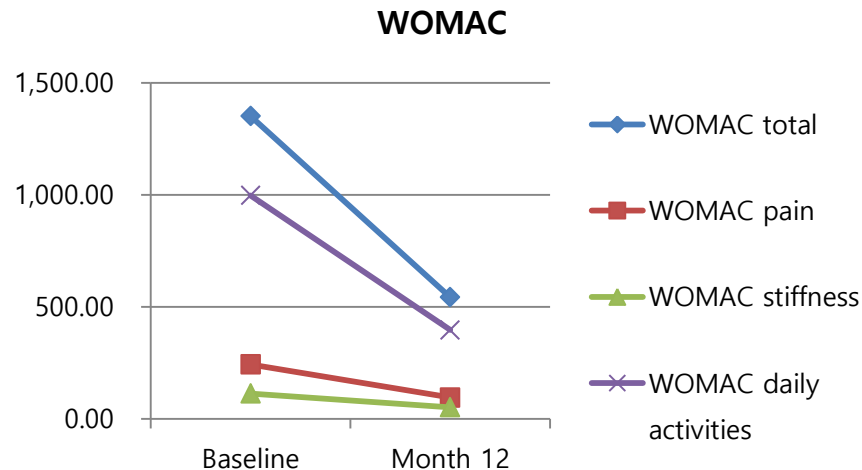
임상시험 결과



임상시험 결과

❖ 2b상 장기 추적관찰 중간 결과 (1년)

- 총 12명 중, 11명 동의 및 추적관찰 진행 중
- 안전성 평가
 - ✓ 이상약물반응 발생하지 않음
 - ✓ 종양 발생 환자 없음
- 유효성 평가
 - ✓ 투여 전 대비 WOMAC이 유의하게 개선
 - ✓ WOMAC 부그룹 모두 유의한 개선



임상시험 결과

❖ 안전성 결론

- 임상시험 기간 동안 발생한 **이상약물 반응은 없었음**
- 이상반응으로 임상시험 참여를 중단한 환자는 없었음
- 가장 흔하게 발생한 이상반응은 Arthralgia, Joint effusion, Joint swelling
- 실험실적 검사 모든 항목에서 유의한 변화를 보이지 않음
- 투여 후, 약 2년이 경과한 현 시점까지 **중양 발생 환자는 없었음**
- **조인트시스템의 관절강 내 투여는 안전한 것이 확인됨**

임상시험 결과

❖ 유효성 결론

▪ 1차 유효성 평가변수 : WOMAC

- ✓ 조인트스텝 투여군에서는 Baseline 대비 24주 후 WOMAC 점수가 유의하게 감소 ($p < 0.0001$)
- ✓ 위약 투여군에서는 Baseline 대비 24주 후 WOMAC 점수가 유의하지 않음 ($p = 0.0602$)
- ✓ 두 군간 비교에서, 조인트스텝 투여군이 위약 투여군 보다 WOMAC 점수 감소폭이 유의함 ($p = 0.0097$)

▪ 2차 유효성 평가변수

- ✓ WOMAC subscale : 조인트스텝 투여군에서 Baseline 대비 24주 후 모든 subscale 점수가 유의하게 감소
- ✓ VAS (통증) : 두 그룹 모두에게서 유의하게 감소하였으나, 조인트스텝 투여군에서 감소폭이 더 큼
- ✓ IKDC : 조인트스텝 투여군에서만 Baseline 대비 24주 후 점수가 유의하게 증가
- ✓ KOOS : 조인트스텝 투여군에서만 Baseline 대비 24주 후 모든 항목 점수가 유의하게 증가
- ✓ Overall satisfaction : 두 그룹 모두 유의하진 않았으나, 조인트스텝 투여군만이 점수가 증가함

임상시험 결과



HUMAN CLINICAL ARTICLES

Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial

WOO-SUK LEE ^{1,2}, HWAN JIN KIM ^{1,2}, KANG-IL KIM ^{1,2}, GI BEOM KIM ^{1,2}, WOOK JIN ^{1,2}

Key Words. Knee • Osteoarthritis • Adipose-derived mesenchymal stem cell • Intra-articular injection

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSCs) have been the focus of an emerging treatment for osteoarthritis. However, few studies reported about outcomes of an intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs). This study aimed to assess the efficacy and safety of a single intra-articular injection of AD-MSCs for patients with knee osteoarthritis. It was a prospective double-blinded, randomized controlled, phase IIb clinical trial. AD-MSCs were administered for 12 patients (MSC group), and the group was compared with 12 knees with injection of normal saline (control group) up to 6 months. All procedures were performed in the outpatient clinic. Primary outcome measure was the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score. Secondary outcome measure included various clinical and radiologic examination and safety after injection. Change of cartilage defect after injection was evaluated using magnetic resonance imaging (MRI). Single injection of AD-MSCs led to a significant improvement of the WOMAC score at 6 months. In the control group, there was no significant change in the WOMAC score at 6 months. No serious adverse events were observed in both groups during the follow-up period. In MRI, there was no significant change of cartilage defect at 6 months in MSC group whereas the defect in the control group was increased. An intra-articular injection of autologous AD-MSCs provided satisfactory functional improvement and pain relief for patients with knee osteoarthritis in the outpatient setting, without causing adverse events at 6 months' follow-up. Larger sample size and long-term follow-up are required. STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE 2019;00:1-8

SIGNIFICANCE STATEMENT

This was designed as a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study in patients with knee osteoarthritis. All procedures were performed in the outpatient clinic setting. Only intra-articular injection was applied without surgical intervention and concomitant injection. An intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells provided satisfactory functional improvement and pain relief for patients with knee osteoarthritis without causing apparent adverse events at 6 months' follow-up.

INTRODUCTION

In osteoarthritis, mesenchymal stem cells (MSCs) are gaining popularity as a disease-modifying treatment because of their ease of harvesting, safety [1, 2], and potential to differentiate into cartilage tissue [3-5]. Furthermore, MSCs have been known for paracrine [6-8], anti-inflammatory [9, 10], and immunomodulatory effects [11-15] through the release of several growth factors and cytokines [1, 2, 16]. Because the pathophysiology of osteoarthritis is based on both degeneration and inflammation, the paracrine

effect, reducing of immune response, and stimulation of local tissue repair with the properties of MSCs would be beneficial to improve the intra-articular environment as a disease-modifying treatment [11, 12, 17, 18]. Successful pain relief, functional improvement, and even cartilage regeneration have been reported in clinical studies of the intra-articular injection of MSCs for knee osteoarthritis [1, 2, 16, 19]. However, besides the study of Vega et al. [16], most studies were not randomized or blinded and did not have a comparative group [1, 2, 19]. Some previous studies used allogeneic MSCs [16, 20], and



STEM CELLS
TRANSLATIONAL MEDICINE®

STEM CELLS Translational Medicine works to advance the utilization of cells for clinical therapy. By bridging stem cell molecular and biological research and helping speed translations of emerging lab discoveries into clinical trials, *STEM CELLS Translational Medicine* will help move applications of these critical investigations closer to accepted best patient practices and ultimately improve outcomes.

조인트스텝 2b상 임상시험 결과를 통해, 무릎의 퇴행성 관절염 환자에서 '조인트스텝'을 단 1회 관절강 내 투여함으로써, 6개월 동안 부작용 없이 만족스러운 임상결과 및 기능적 개선을 나타냈으며, 퇴행성 관절염 치료에 기대 효과를 가질 수 있다.

임상시험 결과 (미국 임상 2상)

A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Controlled Study to
Evaluate the Efficacy and Safety of JointStem, Autologous Adipose
Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells, in Treatment of
Osteoarthritis

연구 개요

- ❖ 환자 등록 기간 : 2016년 2월 ~ 2017년 1월
- ❖ 임상시험 목적 : 퇴행성관절염 치료를 위한 조인트시스템의 유효성 및 안전성 조사
- ❖ 평가 변수
 - 1. 유효성
 - 1차 평가 변수
 - WOMAC score
 - VAS score
 - MRI Scan
 - 2차 평가 변수
 - KOOS
 - LKS (Lysholm Knee Scoring Scale)
 - IKDC
 - RAND-36
 - 2. 안전성 : 실험실적 검사 결과 및 이상반응

임상시험실시기관 및 책임연구자

임상시험 실시기관	책임 연구자	위치
Orthopedics Pain Specialists	Dr. Timothy T. Davis 	Santa Monica, California, USA
Interventional Spine & Pain Management	Dr. Kasra Amirdelfan 	Walnut Creek, California, USA

임상시험용의약품

그룹	임상시험용의약품	성분	투여 방법
치료군	조인트스템	- 자가 지방유래 중간엽 줄기세포 1×10^8 cells/3mL	관절강 내 투여
양성대조군	신비스크-원*	- 히알루론산 6ml	관절강 내 투여

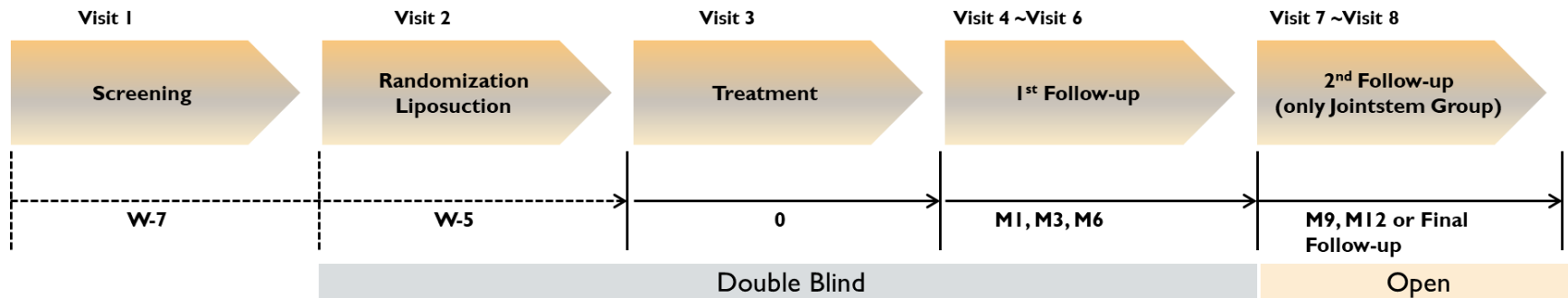
* 신비스크-원®

- FDA 승인 : 2009년 12월 9일
- 효능효과 : 적절한 비약물치료나 아세트아미노펜(타이레놀)과 같은 진통제 복용에도 실패한 **무릎 퇴행성관절염 환자의 통증 치료**

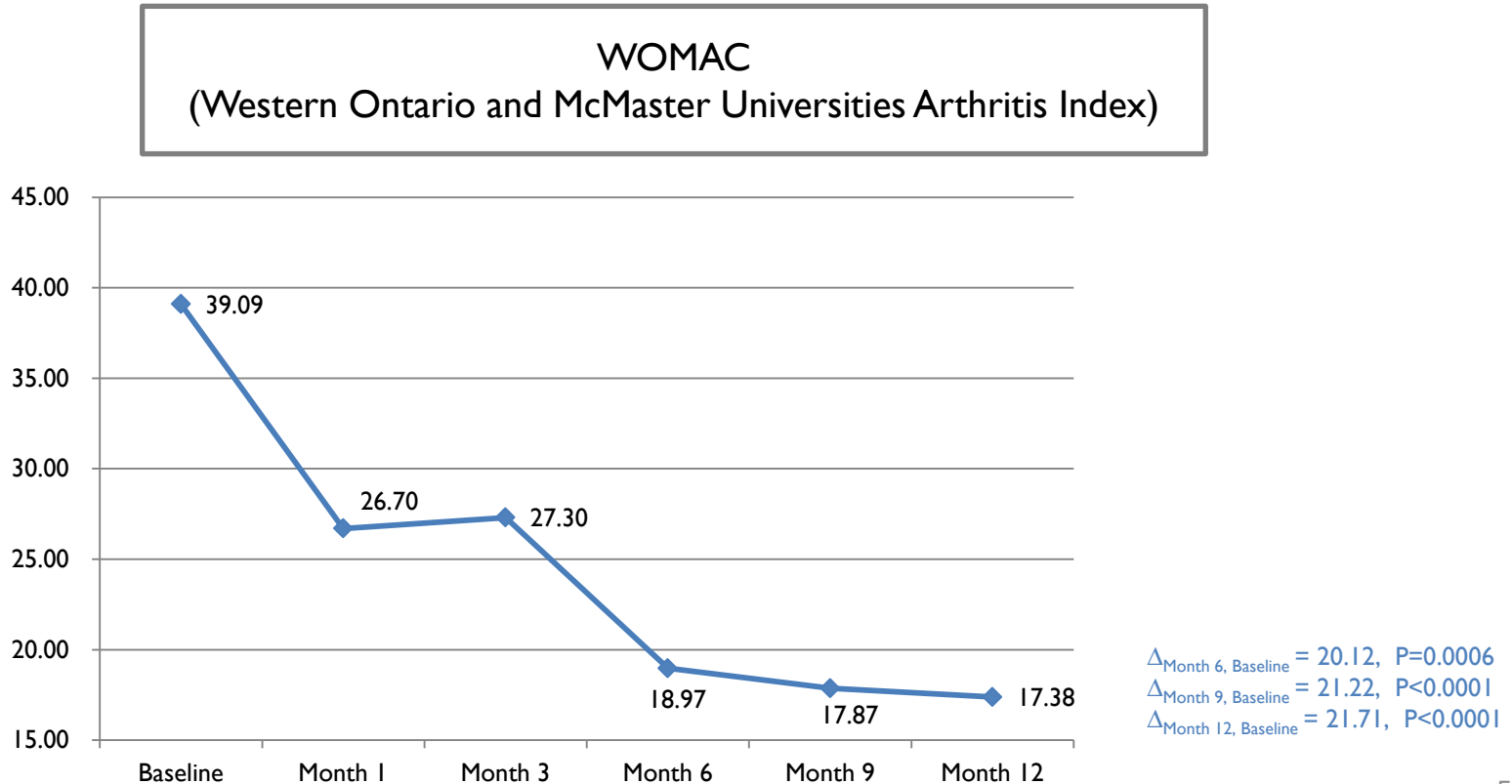
임상시험 디자인

❖ 무작위배정 여부 : 무작위 배정

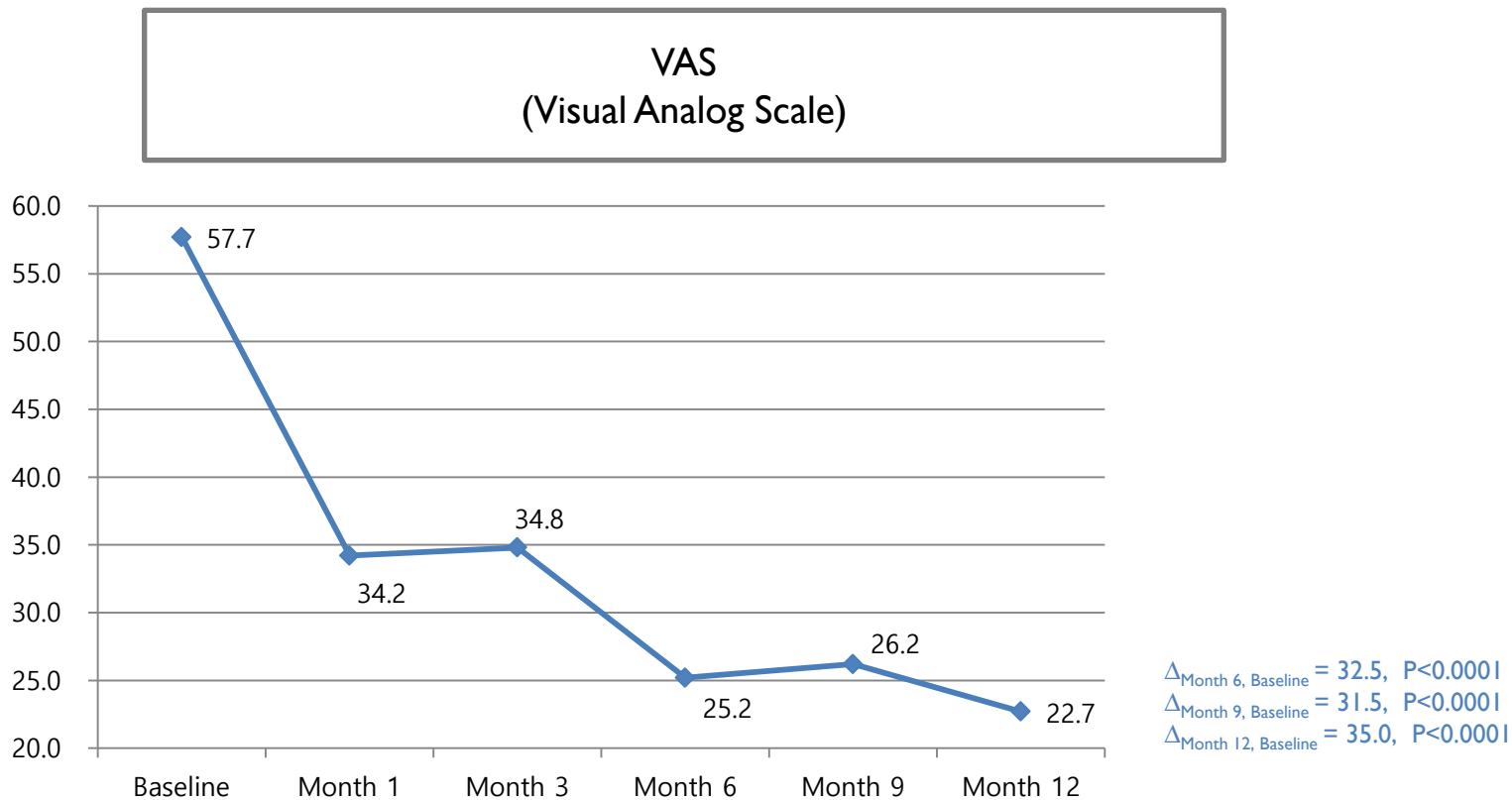
❖ 맹검 여부 : 이중 맹검



1차 유효성 평가 변수

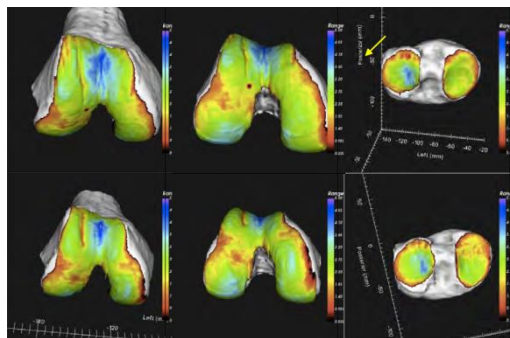


1차 유효성 평가 변수



1차 유효성 평가 변수

MRI
(Magnetic Resonance Imaging Scan)



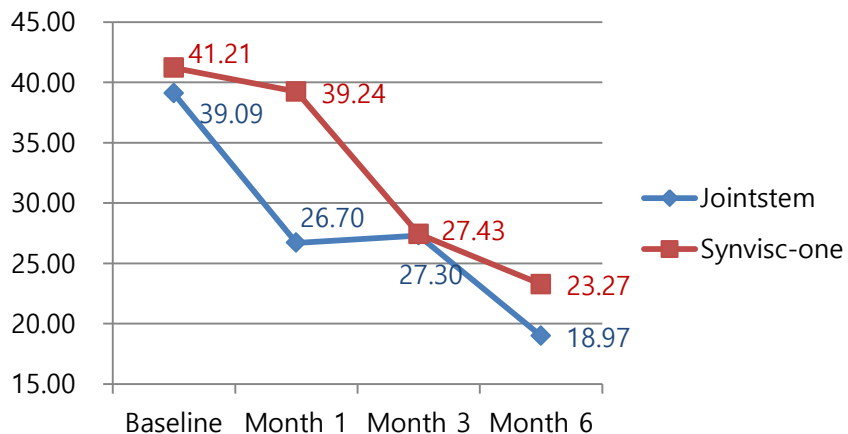
1차 유효성 평가 변수

MRI
(Magnetic Resonance Imaging Scan)

평가 (n: 환자수, %)	조인트시스템 투여군	
	6 개월 (18 명)	12 개월 (15 명)
개 선	5 (27.8 %)	5 (33.3 %)
유 지	5 (27.8 %)	3 (20.0 %)
진 행	8 (44.4 %)	7 (46.7 %)

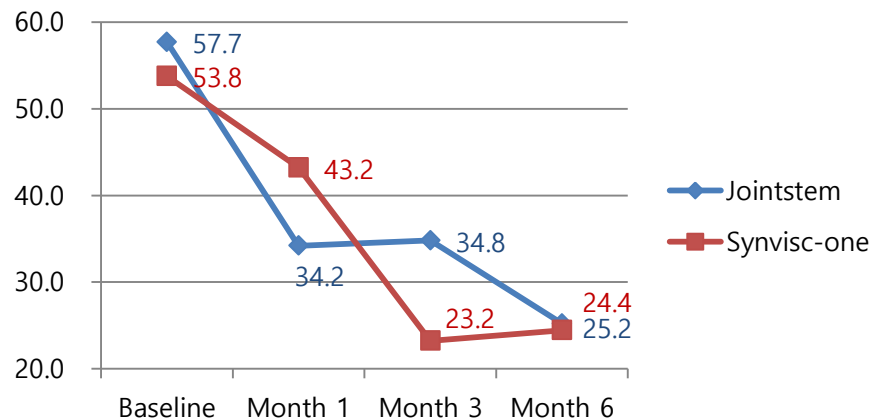
2차 유효성 평가 변수

WOMAC



$$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 20.12 \quad \Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 17.94$$

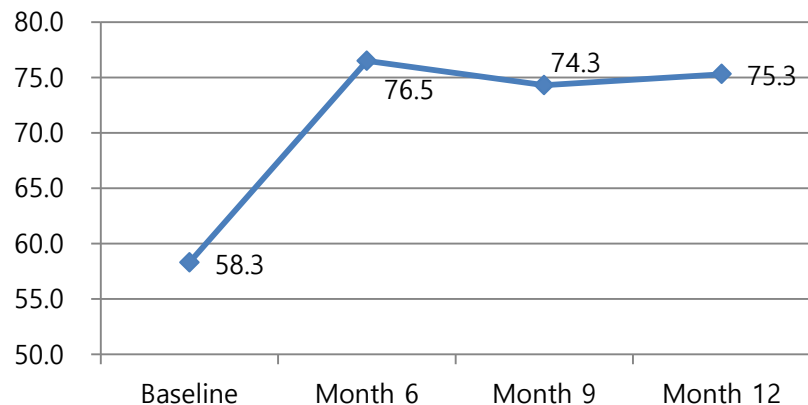
VAS



$$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 32.5 \quad \Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 29.3$$

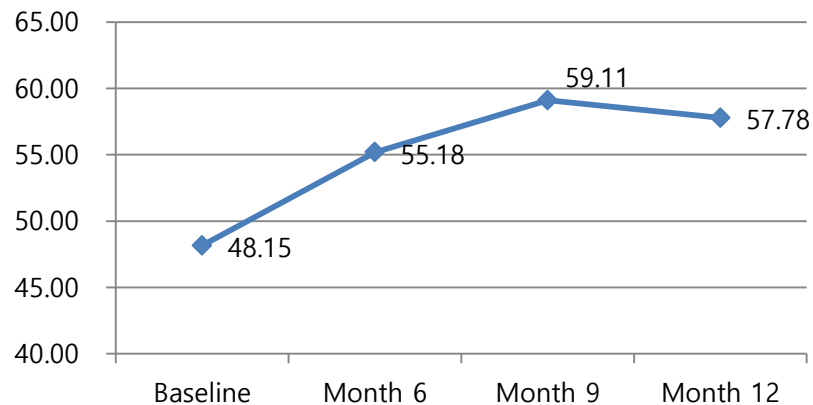
2차 유효성 평가 변수

Lysholm Knee Scale



$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 18.2, P < 0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 16.0, P = 0.0005$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 17.0, P = 0.0005$

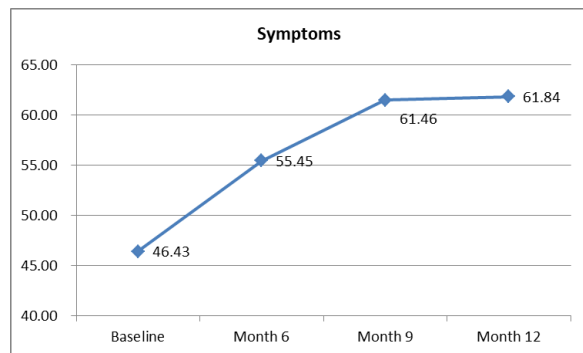
IKDC



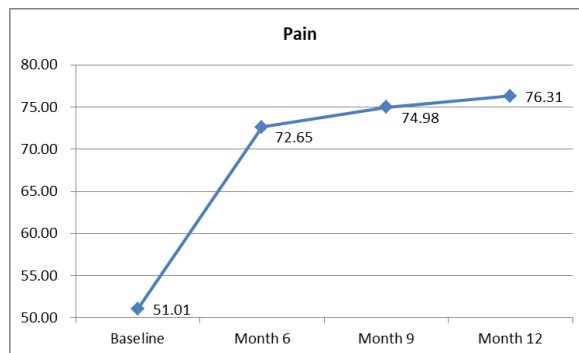
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 7.03, P = 0.0029$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 10.96, P = 0.0002$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 9.63, P = 0.0001$

2차 유효성 평가 변수

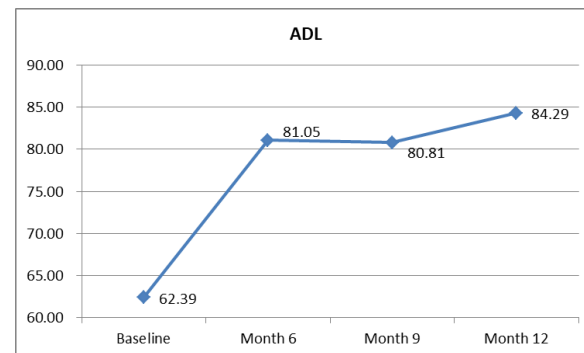
KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score)



$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 9.02, P=0.0002$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 15.03, P<0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 15.41, P<0.0001$



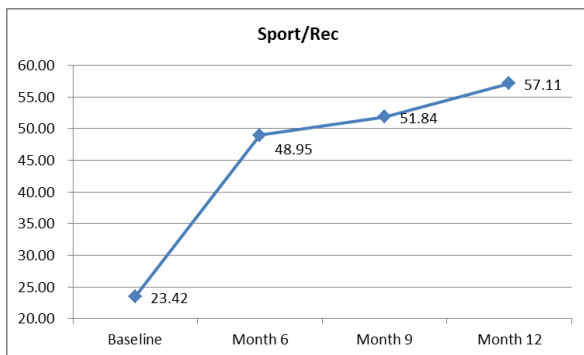
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 21.64, P<0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 23.97, P<0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 25.30, P<0.0001$



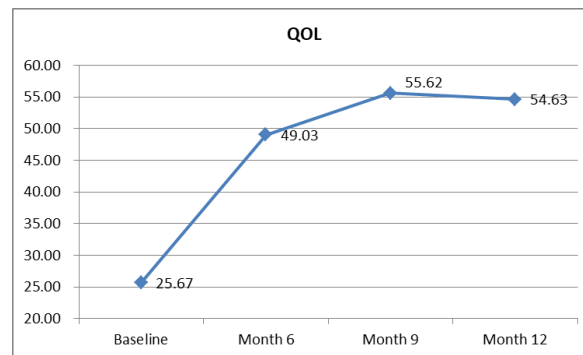
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 18.66, P=0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 18.42, P=0.0003$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 21.90, P<0.0001$

2차 유효성 평가 변수

KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score)



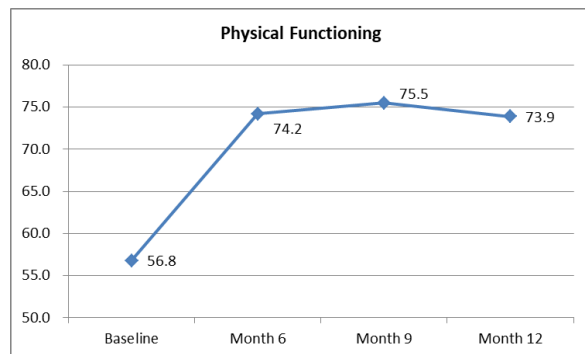
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 25.53, P < 0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 28.42, P < 0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 33.69, P < 0.0001$



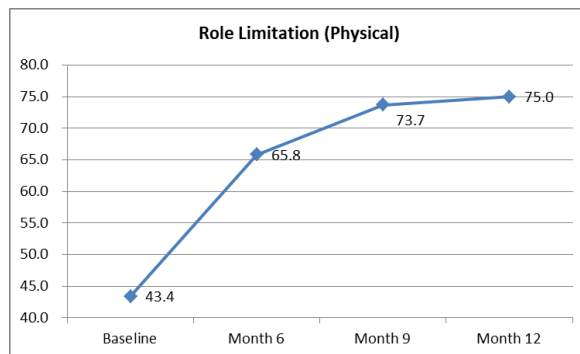
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 23.36, P = 0.0002$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 29.95, P < 0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 28.96, P = 0.0002$

2차 유효성 평가 변수

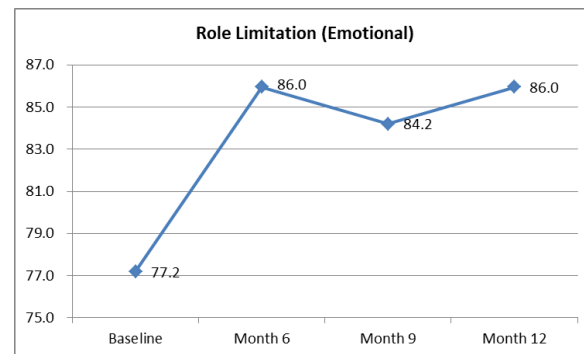
RAND-36



$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 17.4, P < 0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 18.7, P < 0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 17.1, P = 0.0023$



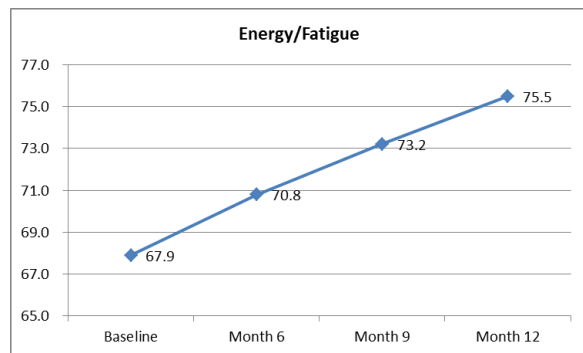
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 22.4, P = 0.0087$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 30.3, P = 0.0031$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 31.6, P = 0.0022$



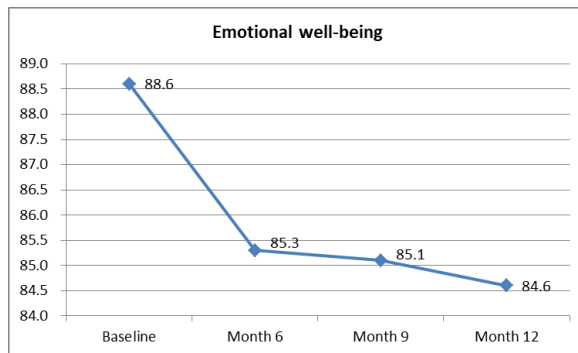
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 8.8, P = 0.7422$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 7.0, P = 0.9375$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 8.8, P = 0.8047$

2차 유효성 평가 변수

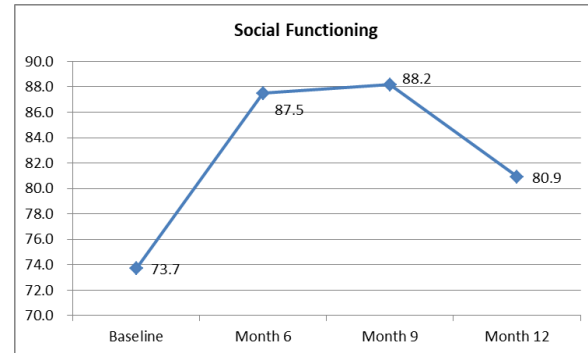
RAND-36



$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 2.9, P=0.2107$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 5.3, P=0.0499$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 7.6, P=0.0264$



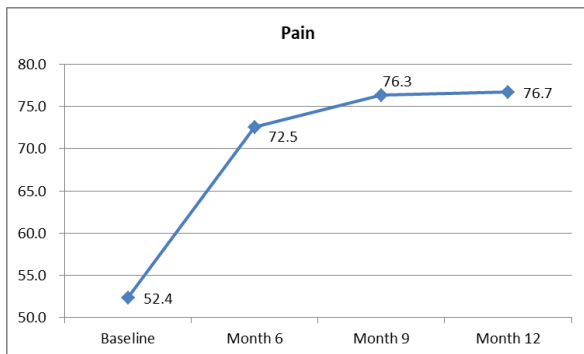
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 3.3, P=0.4742$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 3.5, P=0.0007$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 4.0, P=0.6382$



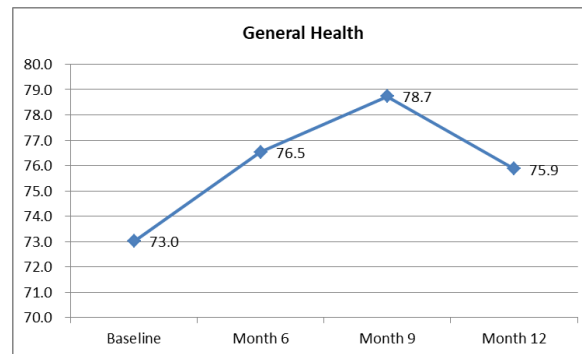
$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 13.8, P=0.0007$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 14.5, P=0.0005$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 7.2, P=0.0198$

2차 유효성 평가 변수

RAND-36



$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 20.2, P < 0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 24.0, P < 0.0001$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 24.3, P < 0.0001$



$\Delta_{\text{Month 6, Baseline}} = 3.5, P = 0.1376$
 $\Delta_{\text{Month 9, Baseline}} = 5.7, P = 0.0142$
 $\Delta_{\text{Month 12, Baseline}} = 2.9, P = 0.3155$

안전성 평가

- ❖ 임상시험 참여에 따른 심각한 이상반응이 발생한 환자는 없었음
- ❖ 주요 이상반응 : 관절통(21.1% vs. 0%), 투여 부위 통증 (47.4% vs. 11.1%)
 - 관절통은 1일 3회 타이레놀 등 복용으로 인해 치료됨
 - 모든 관절통은 평균 5일 안에 해결됨
- ❖ 전반적으로, 실험실적 검사의 비정상적 수치는 거의 발생하지 않았음
- ❖ 활력 징후, 심전도 검사에서도 특이 사항 발생하지 않음

중증 퇴행성관절염 대상 조인트시스템 임상결과 종합

Efficacy and safety of a single intra-articular injection of cultured autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells in patients with severe knee osteoarthritis: a retrospective study

분석 대상 환자의 통계학적 정보

구분	환자 수 (31명)
성별	남성 11명, 여성 20명
나이, 평균±표준편차 (세)	56.3 ± 7.5 (39-71)
키, 평균±표준편차 (cm)	165.7 ±11.8
체중, 평균±표준편차 (kg)	71.2 ± 13.7
신체비만지수 (BMI), 평균±표준편차 (kg/m ²)	26.1 ± 2.9
병용약물 복용여부, yes/no	31 / 0

골관절염증상지수(WOMAC) 및 통증지수(VAS) 종합 결과

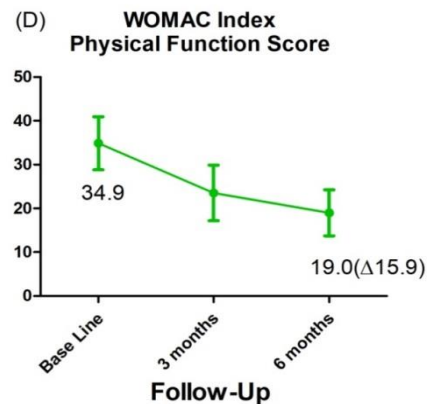
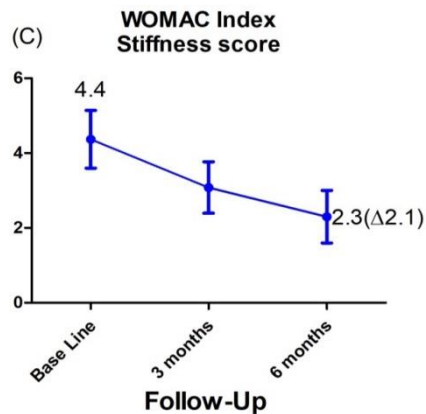
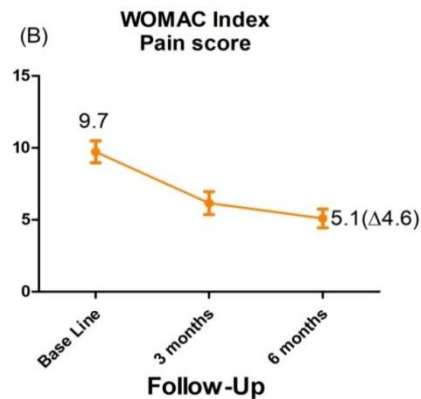
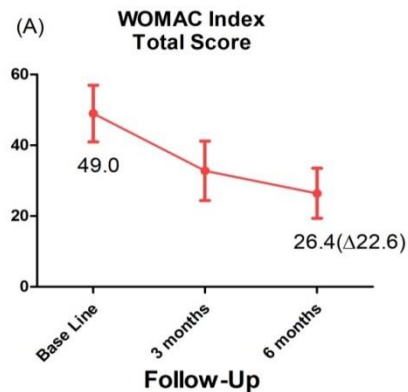
	WOMAC (31명, 평균±표준편차)				VAS
	통증	뻣뻣함	기능	총점	(31명, 평균±표준편차)
투여 전	9.72 ± 4.21	4.37 ± 2.11	34.88 ± 16.51	48.97 ± 21.87	68.13 ± 14.26
3 개월	6.16 ± 4.45	3.08 ± 1.88	23.54 ± 17.32	32.78 ± 22.88	40.64 ± 24.36
6 개월	5.09 ± 3.57	2.30 ± 1.92	18.99 ± 14.33	26.40 ± 19.23	31.63 ± 21.45

골관절염증상지수(WOMAC) 및 통증지수(VAS) 개별 결과

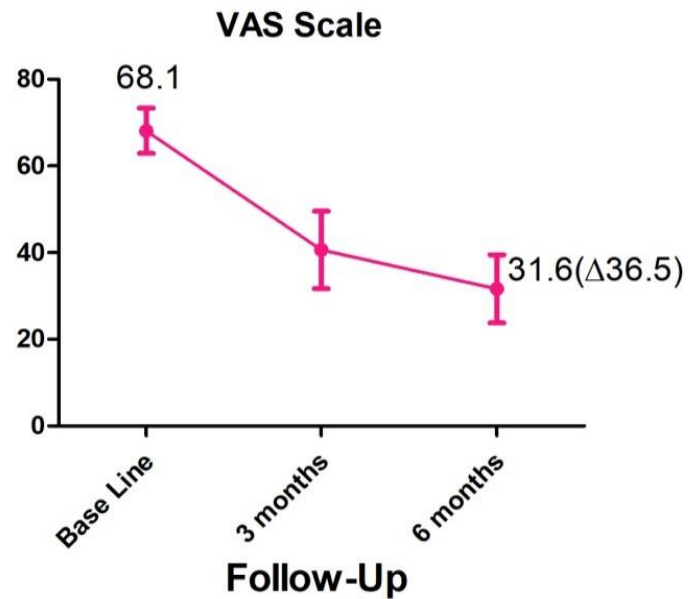
퇴행성관절염 환자들은 투여 전과 비교하여 6개월 추적관찰 결과에서 골관절염증상지수(WOMAC)와 통증지수(VAS) 모두 **총 31명 중 28명(90.3%)**이 개선되었음

Subject (n=31)	WOMAC Index (Total scores)			VAS Scale		
	Base line	6-month	Difference*	Base line	6-month	Difference*
1	50	34	-16	75	60	-15
2	89	96	+7	90	70	-20
3	50	16	-34	80	30	-50
4	41	25	-16	80	30	-50
5	67	54	-13	80	90	+10
6	83	20	-63	80	20	-60
7	47	23	-24	80	30	-50
8	70	46	-24	80	50	-50
9	50	29	-21	80	40	-40
10	36	28	-8	90	30	-60
11	28	25	-3	60	60	0
12	67	15	-52	80	20	-60
13	90	55	-35	90	50	-40
14	70	15	-55	70	19	-51
15	28	14	-14	60	49	-11
16	56	17	-39	57	30	-27
17	66	30	-36	70	25	-45
18	58	29	-29	69	33	-36
19	26	37	+11	61	2	-59
20	14	6	-8	63	23	-40
21	25	24	-1	52	26	-26
22	54	32	-22	51	33	-18
23	8	2	-6	64	5	-59
24	51	34	-17	80	62	-18
25	31	5	-26	54	11	-43
26	55	4	-51	54	5	-49
27	43	10	-33	63	9	-54
28	20	9	-11	52	23	-29
29	18	46	+28	47	47	0
30	54	30	-24	32	23	-9
31	74	6	-68	68	1	-67

골관절염증상지수(WOMAC) 결과



통증지수(VAS) 결과



임상 3상 계획 승인받음

퇴행성 슬관절염 환자를 대상으로 줄기세포치료제 『조인트시스템』의
유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림,
위약 대조 제 3상 임상시험



식품의약품안전처

식품의약품안전처

수신자 (주)알바이오, 라정찬 귀하 (우08506, 서울특별시 금천구 가산디지털2로 98)

(경유)

제목 의약품 임상시험계획 변경(계획서 추가) 승인[(주)알바이오 - 조인트시스템]

- 귀하가 2018.05.31. [접수번호:20180089256] 우리 처에 제출한 “조인트시스템”의 임상시험계획서[No.: BSR-CTph3-JS1 ver 1.0, 2019.01.11]를 추가하고자 하는 등의 임상시험계획 변경승인 신청이 있어 이를 검토한 바, 「약사법」 제34조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조에 적합하므로 동 규칙 제24조7항에 따라 불임과 같이 승인합니다.
- 「약사법」 제34조, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제30조, 제38조의2, [별표4] 의약품 임상시험 관리기준 및 [별표4의2] 임상시험용의약품 제조 및 품질관리기준등의 관련 법령을 준수하여 임상시험을 실시하시기 바라며, 아울러 해당 임상시험의 의료법 등 타 법령 부합 여부 등을 확인하시고 임상시험을 실시하시기 바랍니다.
- 또한, 본 승인에 이의가 있을 경우에는 「민원처리에 관한 법률」 제35조제1항에 따라 승인 일로부터 60일 이내에 이의신청서를 우리 처(임상제도과)에 제출하여 주시기 바라며, 동 기간 내에 이의신청서를 제출하지 아니할 때에는 이의가 없는 것으로 간주하니 참고하시기 바랍니다.
- 참고로, 임상시험계획변경승인과 동 제품의 품목허가 여부는 별개의 사안으로서 향후 동 품목의 시판허가 신청 시 관련 법규에 따라 품목허가 여부를 재검토하게 될을 알려드립니다.



■ 의약품 등의 안전에 관한 규칙 [별지 제24호서식] <개정 2016. 10. 28.>

제 30341 호

임상시험계획 승인서

의뢰자	업체명	(주)알바이오		
	설명	라정찬		
	소재지	서울특별시 영등포구 국회대로76길 10 4층 제이스스템셀		
시험약 정보	제품명 (또는 코드명)	조인트시스템	주성분명 (또는 코드명)	자가 지방유래 중간엽 줄기세포
	제형	기 승인사항과 동일		
	단위·함량	자가 지방유래 중간엽줄기세포, 1 X 10 ⁶ cells 개		
	사용(유효)기간	제조시로부터 72시간		
계획서 정보	계획서 승인번호	제목	임상단계	계획서 식별번호
		별첨		

승인 조건 : 없음

「약사법」 제34조제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제7항에 따라 위와 같이 승인합니다.

2019.1.31

식품의약품안전처장



한국 조인트시스템 3상 진행현황 및 계획

구분	2019년				2020년		2021년		2022년	
	1/4분기	2/4분기	3/4분기	4/4분기	상반기	하반기	상반기	하반기	상반기	하반기
식약처 승인 및 사전 준비	식약처 승인 (1/31)				5년 장기추적관찰 계획 추가					
	CRO 선정 연구자 미팅	Protocol 수정 eCRF 개발		대조군 조인트시스템 투여 및 5년 장기추적관찰 계획 추가 제조방법 추가 (냉장 보관 후 제조)						
IRB 심의 및 승인	4~6월		1. 강동경희대병원 IRB 심의 2. 강남세브란스병원 IRB 심의 3. 경희대병원 IRB 심의 4. 충북대병원 IRB 심의 5. 순천향대서울병원 IRB 심의		6. 삼성서울병원 IRB 심의 7. 중앙대병원 IRB 심의 8. 전북대병원 IRB 심의 9. 계명대동산병원 IRB 심의 10. 경상대병원 IRB 심의 11. 신촌세브란스병원 IRB 심의		12. 영남대병원 IRB 심의 (7월중~)			
임상시험 진행	환자 모집 및 투여 완료 (6월~12월) 환자 모집 개시 : 2019년 6월 투여 개시 : 2019년 7월				6개월 추적관찰 완료	통계 분석	CSR 작성			
품목허가					기시법 사전검토		NDA 신청(2020. 12월 목표)		★ 품목허가(2021년 내)	

미국에서의 임상개발 현황

미국 FDA에 임상 2상 결과 보고 완료함



Food and Drug Administration
Automated Submissions Receipt

Successful, 3rd Acknowledgement PDF notification



Your submission was successfully processed into the CBER Electronic Document Room, and is available to the assigned review office.

Application Type/Number: IND 15489
eCTD Sequence Number: 0016
CoreID: ci1555093835199.5011034@fduv08639_te1

Your official receipt date is calculated in accordance with the following final Guidance for Industry:
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072385.pdf>

For technical assistance only: esubprep@fda.hhs.gov

For all other questions regarding your submission, contact your review division.

Thank you,

Michael B. Fauntleroy
CBER, Electronic Submissions Program Manager
CBER ELECTRONIC SUBMISSION SUPPORT TEAM

미국에서의 임상개발 계획

1. 미국 임상 3상 계획 승인을 위한 준비

미국 FDA와의 2상 종료 미팅 진행

2019' 6

- 미국 CRO 선정 및 계약 완료 (6월 12일)
- 연구 데이터 영문 번역 및 취합 (6월말)

2019' 7

CRO 협의

2019' 8

FDA 미팅 신청

2019' 10

FDA 미팅

- 미국 3상 프로토콜 준비
(6월에서 8월말까지)

- 미국 2상 프로토콜 기준
- 관찰 기간: 1년 (vs. 6개월: 2상)
- 대조군 : 활성대조약과 비교

2019년 12월 3상 승인 목표

미국에서의 임상개발 계획

2. 미국 현지에서의 임상시험용 의약품 제조 준비

Stem Cell Bio GMP 시스템 확립

2019' 7

- 7월말까지 1차 완료

2019' 12

- Validation 완료

3. 2020년 미국 조인트시스템 3상 개시

4. 2023년 미국FDA 품목허가 및 출시 목표

참고문헌 리스트

- Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: A proof-of-concept clinical trial. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, Kim JE, Shim H, Shin JS, Shin IS, Ra JC, Oh S, Yoon KS. Stem Cells. 2014 Jan 21. doi: 10.1002/stem.1634. [Epub ahead of print] PMID: 24449146
- Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. Jo CH, Chai JW, Jeong EC, Oh S, Shin JS, Shim H, Yoon KS. Am J Sports Med. 2017 Oct;45(12):2774-2783. doi: 10.1177/0363546517716641. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28746812
- Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. Stem Cells Transl Med. 2019 Jun;8(6):504-511. doi: 10.1002/sctm.18-0122. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30835956
- Anti-osteoarthritis effect of a combinational treatment with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and thrombospondin 2 in World Journal of Stem Cells in rabbit. Shin K, Cha Y, Ban YH, Seo DW, Choi EK, Park D, Kang SK, Ra JC and Kim YB. World J Stem cells., Submitted, 2019.
- Efficacy and safety of a single intra-articular injection of cultured autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in patients with severe knee osteoarthritis: a retrospective study. Ra JC, Park JI, and Kang SK. Stem Cell Research & Therapy, 2019 (투고 예정)

Stem cell therapy technology of regenerative medicine using
cultured autologous Adipose-derived stem cells

VASCOSTEM

Biostar  네이처셀

A Prospective, Nonrandomized, no Placebo-Controlled, Phase I/II Clinical Trial Assessing the Safety and Efficacy of Intramuscular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients With Severe Buerger's Disease

Jeong Chan Ra,^{*,1} Euicheol C. Jeong,^{†,‡,1} Sung Keun Kang,^{*} Seog Ju Lee,^{*} and Kyoung Ho Choi^{*}

^{*}Biostar Stem Cell Research Institute, R Bio Co. Ltd., Seoul, Republic of Korea

[†]Department of Plastic Surgery, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul, Republic of Korea

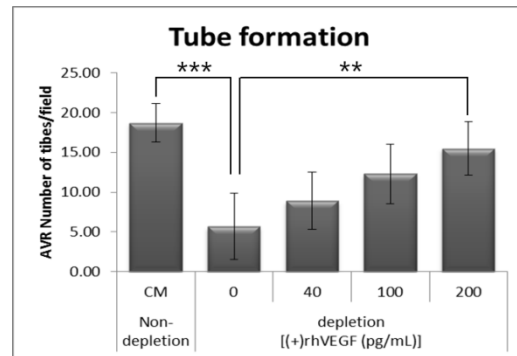
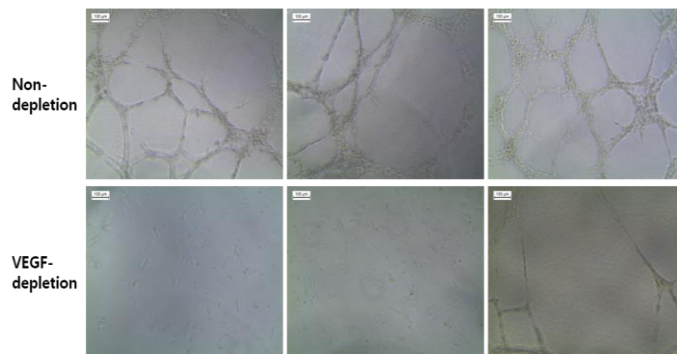
[‡]Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

Buerger's disease is a rare and severe disease affecting the blood vessels of the limbs. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) have the potential to cure Buerger's disease when developed as a stem cell drug. In the present study, we conducted a prospective, nonrandomized, no placebo-controlled, phase I/II clinical trial with a 2-year follow-up questionnaire survey. A total of 17 patients were intramuscularly administered autologous ADSCs at a dose of 5 million cells/kg. The incidence of adverse events (AEs), adverse drug reaction (ADR), and serious adverse events (SAEs) was monitored. No ADRs and SAEs related to stem cell treatment occurred during the 6-month follow-up. In terms of efficacy, the primary endpoint was increase in total walking distance (TWD). The secondary endpoint was improvement in rest pain, increase in pain-free walking distance (PFWD), toe-brachial pressure index (TBPI), transcutaneous oxygen pressure (TcPO₂), and arterial brachial pressure index (ABPI). ADSCs demonstrated significant functional improvement results including increased TWD, PFWD, and rest pain reduction. No amputations were reported during the 6-month clinical trial period and in the follow-up questionnaire survey more than 2 years after the ADSC injection. In conclusion, intramuscular injection of ADSCs is very safe and is shown to prompt functional improvement in patients with severe Buerger's disease at a dosage of 300 million cells per 60 kg of body weight. However, the confirmatory therapeutic efficacy and angiogenesis need further study.

Key words: Buerger's disease; Mesenchymal stem cells (MSCs); Adipose tissue; Autologous

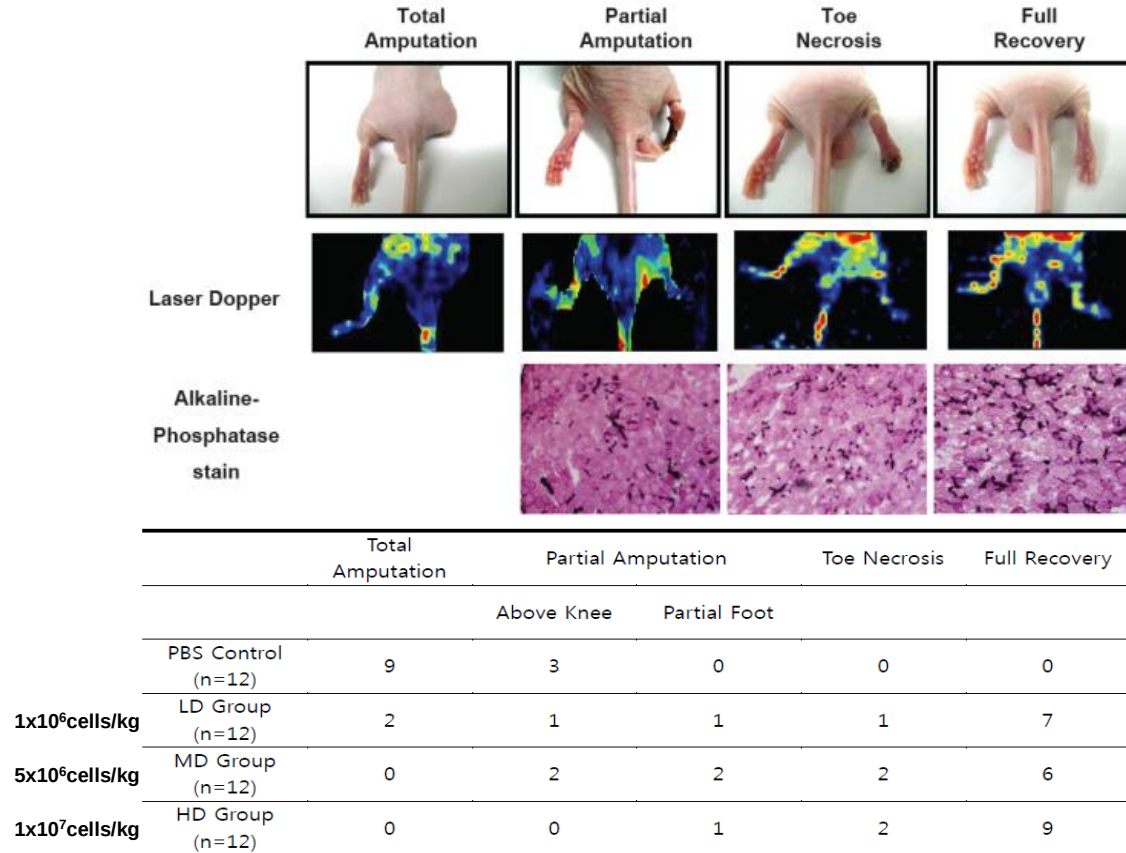
바스코스텝 in vitro 시험

- 비임상 시험 결과, 지방줄기세포의 **혈관형성능력** 확인
 - 지방줄기세포의 **혈관형성인자분비** 확인



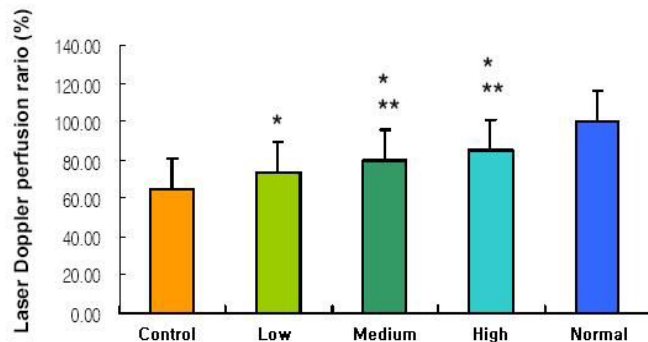
<VEGF depletion(고갈) 여부에 따른 지방유래 중간엽 줄기세포 배양배지에서의 Tube 형성능 비교 및 정량 비교>

바스코스텝 비임상시험



바스코시스템 비임상시험

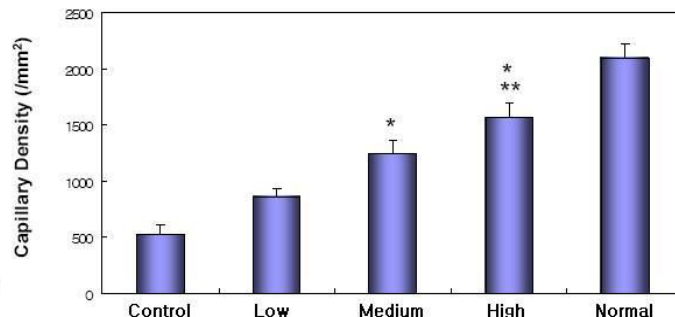
- 비임상 시험 결과, 지방줄기세포의 **혈관형성능력** 확인
 - 동물모델에 투여된 지방줄기세포에 의한 **혈관 형성 및 혈류량**



평균값
편차(±)

Mean	64.80	69.60	71.20	79.60	100.00
S.D.	15.21	16.75	13.54	14.67	15.78

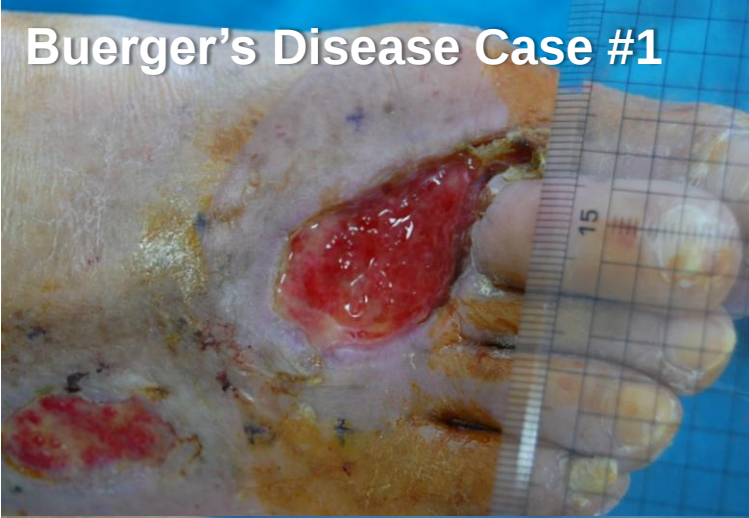
<지방줄기세포 투여에 의한 혈류량 증가>



Mean	525.57	862.92	1240.0	1565.17	2097.08
S.D.	86.35	69.36	126.84	127.31	124.72

<지방줄기세포 투여에 의한 모세혈관 증가>

Buerger's Disease Case #1



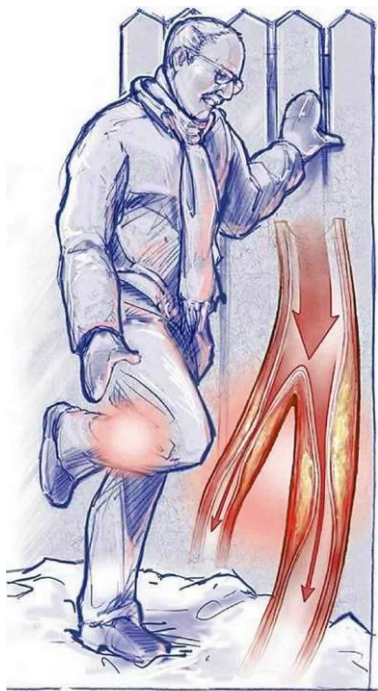
W8

Buerger's Disease Case #1



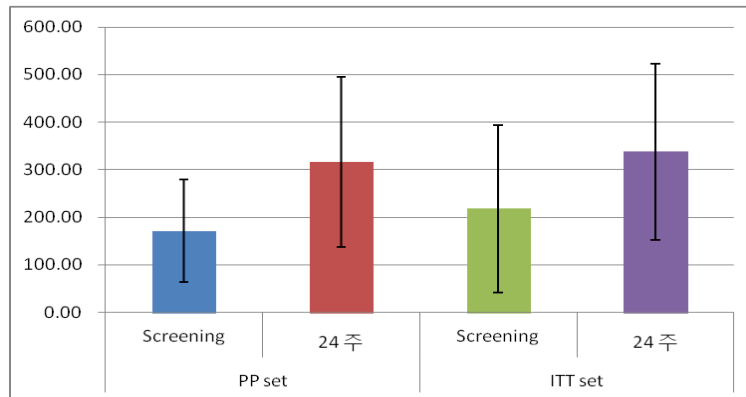
W/8

바스코스템 임상시험



무통증보행거리

출처 url : <http://www.tusaludvascular.com/vernocias.php?id=42>



Visit	n	Mean±SD	Median	Min, Max
PP set				
Screening	14	171.40±107.13	142.80	35.30, 369.50
24 주	14	316.54±178.92	313.90	64.50, 662.70
Change	14	145.14±171.35	135.55	-195.20, 553.20
[95% CI]		[46.21, 244.08]		
p-value		0.0074		
ITT set				
Screening	17	217.79±176.49	177.30	35.30, 762.00
24 주	17	337.41±184.69	323.90	64.50, 662.70
Change	17	119.62±173.61	114.40	-195.20, 553.20
[95% CI]		[30.35, 208.88]		
p-value		0.0118		

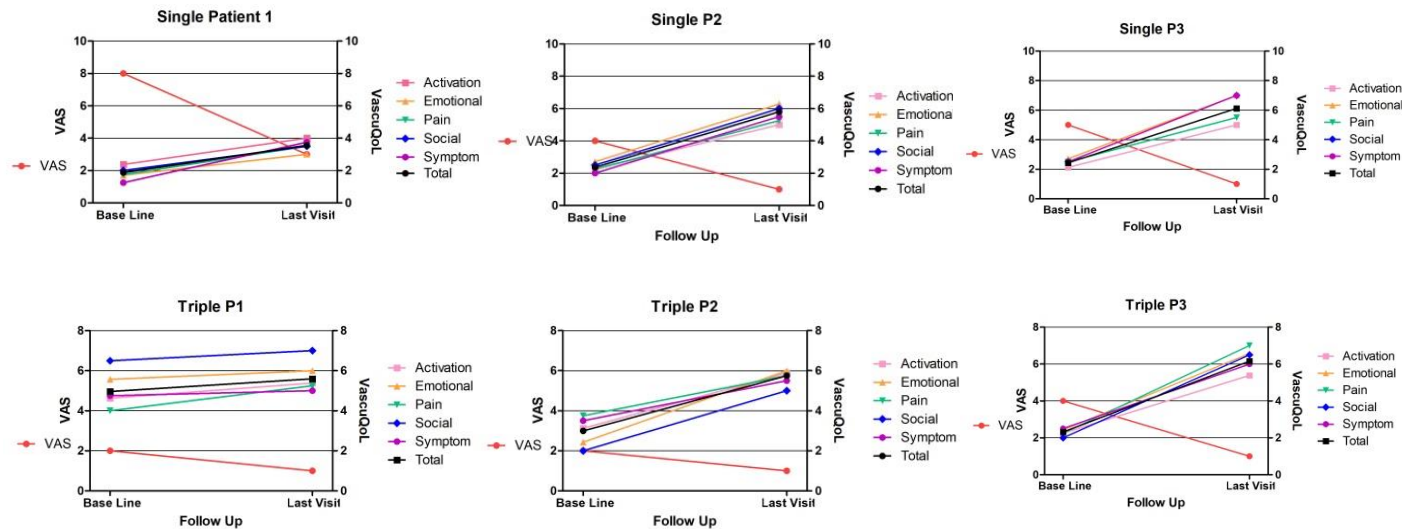
바스코스템 (Vascostem) 치료목적 임상시험

대상 질환	버거병 (Buerger's Disease)
실시 기관	양산 베데스다 병원 (2017~2018)
목적	중증 버거병 환자의 치료목적 임상 시험
투여 방법/ 세포수	근육 내 주사: 1회, 3명 근육 내 주사 + 정맥 내 주사 병용 : 3회, 3명 총 6명 근육 내 주사 - 체중 1kg 당 5×10^6 cells 정맥 내 주사 - 2×10^8 cells The diagram illustrates the treatment timeline. At Month 0, an ADMSC injection (IM) is administered. Subsequent follow-up (F/U) visits are scheduled at Month 1 (M1), Month 2 (M2), Month 3 (M3), Month 5 (M5), Month 6 (M6), and Month 7 (M7). The first injection (1st Injection, IM, IV) occurs at Month 0, the second injection (2nd Injection, IM, IV) at Month 1, and the third injection (3rd Injection, IM, IV) at Month 2. The timeline is divided into two groups: 'Single Injection' and 'Triple Injection'.

바스코스템 (Vascostem) 치료목적 임상시험

대상 질환	버거병 (Buerger's Disease)
평가 항목	1. 안전성 평가 내약성 평가, 신체검진, 활력징후 및 실험실 검사 2. 유효성 평가 (1) 임상 증상 개선 평가 : 1) VAS (Visual Analog Scale): 통증 정도 평가 2) VascuQoL (King's College Hospital's Vascular Quality of Life Questionnaire : 통증 개선에 따른 삶의 질 평가 (2) 혈관 재생 확인 1) Digital infrared thermal imaging (DITI) : 혈관 재생에 따른 체열 분포 확인 2) Computed Tomography(CT)-Angiography : 혈관 분포 확인

바스코시스템 투여 결과 : 통증 및 삶의 질 개선



6명의 투여 환자 모두 투여 6개월 후 통증 (VAS)과 삶의 질 (VascuQOL)개선

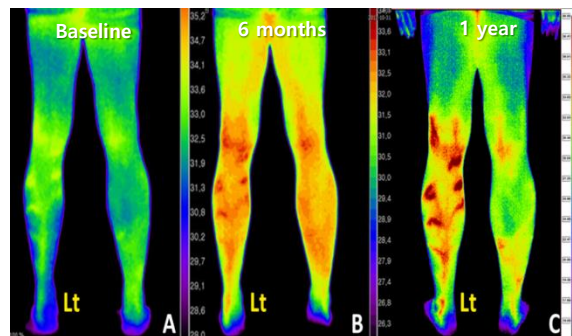
바스코시스템 투여 결과 : 궤양 개선



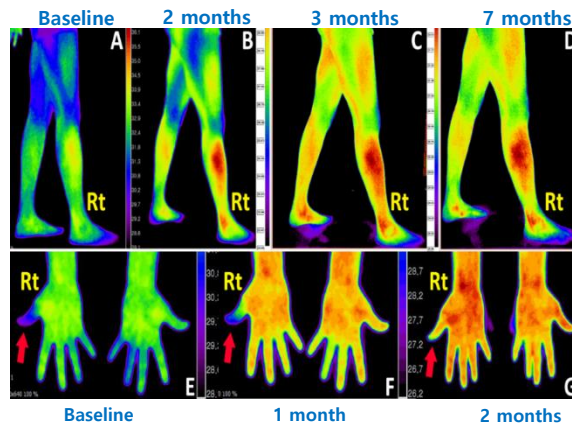
자가 지방줄기세포 우측 하지 근육 내 투여 후 족부 궤양 완치

5×10^6 cells/kg b.w., single IM injection (Rt leg)

바스코시스템 투여 결과 : DITI 화상 변화



5×10^6 cells/kg b.w.,
single IM injection (Lt leg)



Multiple injection
(3개월간 매월 1회 투여)

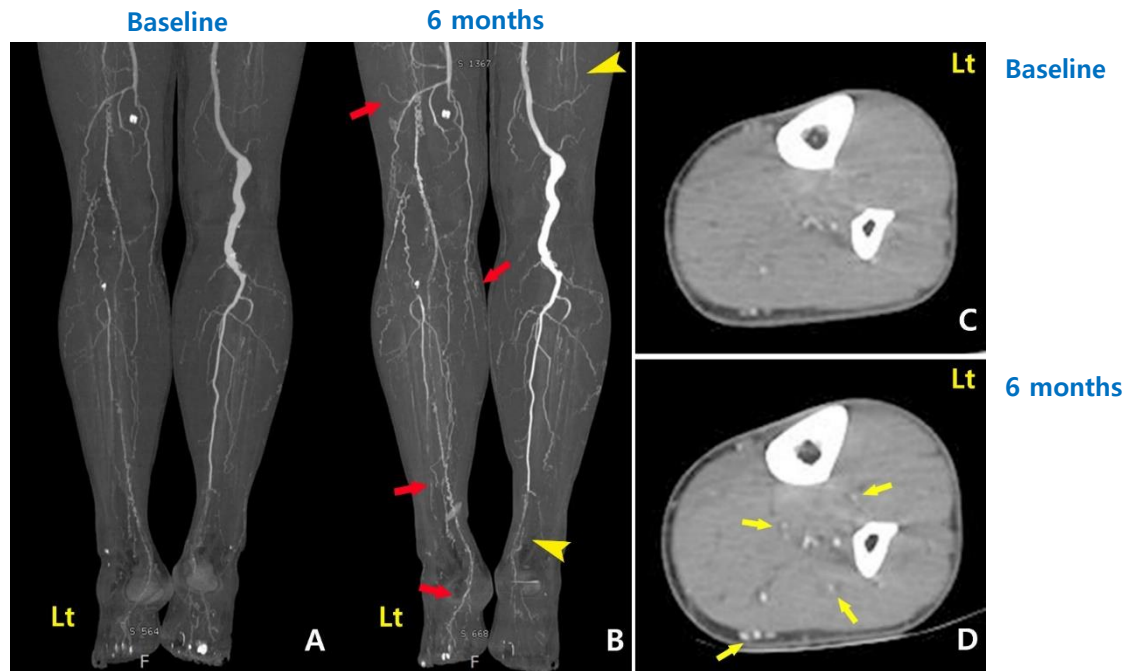
(A, B)
IM (Rt leg) + IV (2×10^8 cells)
injection

(C)
IM (Rt leg) + IV + IM (Lt leg)
injection

(F) 동일 환자의 손.
IV 투여 시 손 전체까지 호전
(G) 오른 손 엄지에 국소 투여 후

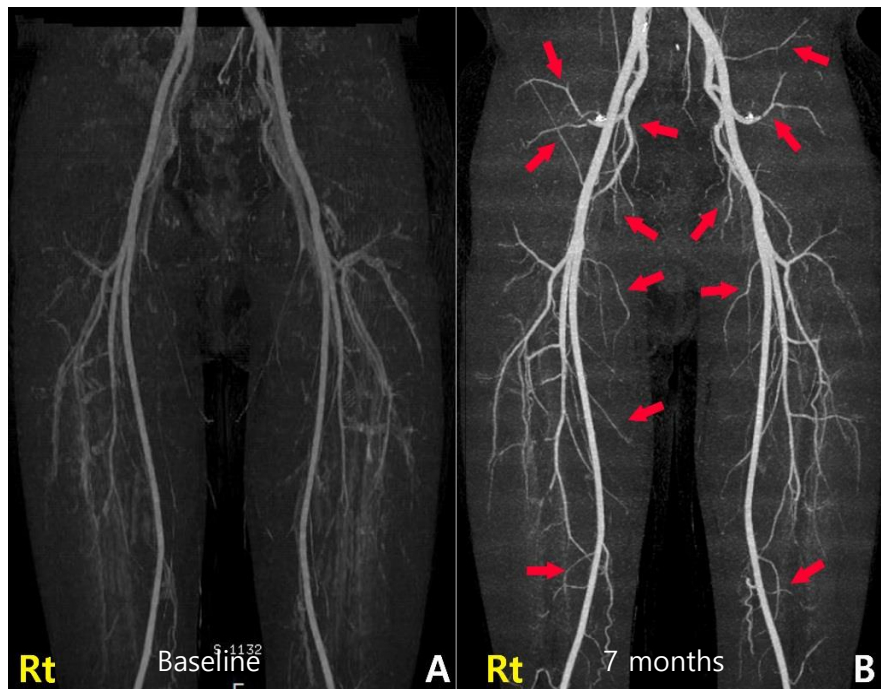
자가 지방 줄기세포 다회 (IM, IV) 투여 후 DITI 화상 변화

바스코시스템 투여 결과 : 혈관 신생



자가 지방 줄기세포 좌측 하지 근육 내 투여 (5×10^6 cells/kg b.w.) 후 CT-angiography 화상 변화
 (B) 투여하지 않은 오른쪽 하지에서도 새로운 혈관이 형성되었음을 알 수 있다 (arrowheads)

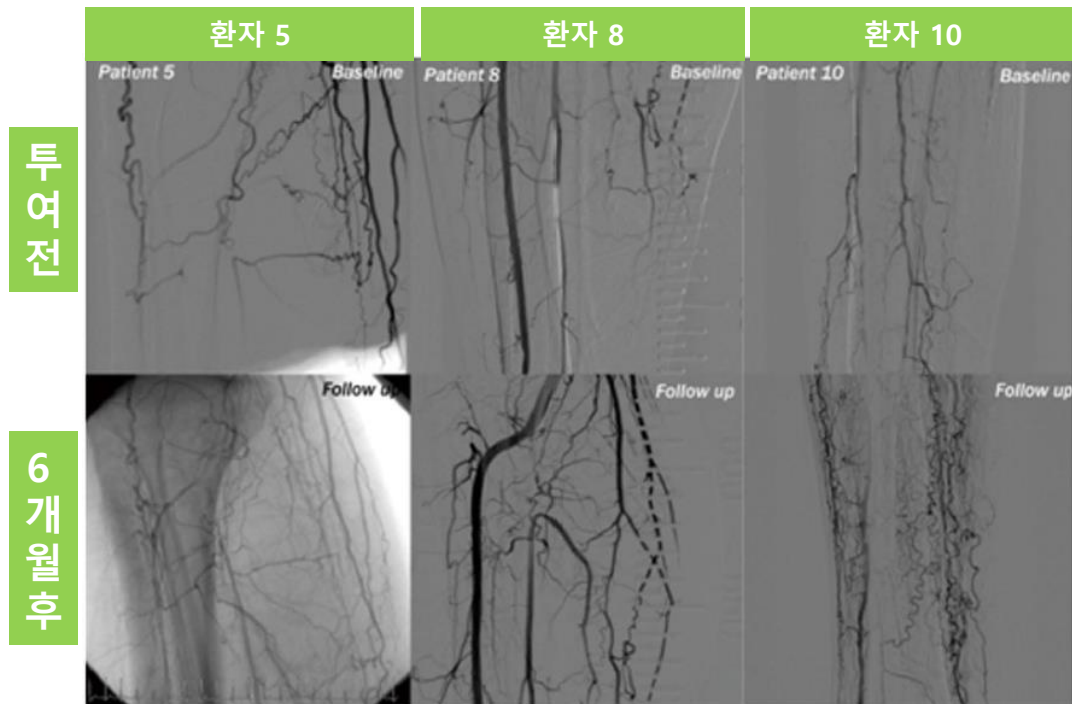
바스코시스템 투여 결과 : 혈관 신생



근육 내 + 정맥 내 병용 3회 투여 7개월 후 baseline 보다
굵고 많은 collateral arteries 관찰

연구자 임상시험 : 중증하지허혈성 질환

- 지방줄기세포를 통한 혈관형성능력 확인



Circ J. 2012;76(7):1750-60. Epub 2012 Apr 12.

연구자 임상시험 : 중증하지허혈성 질환



Circulation Journal
Official Journal of the Japanese Circulation Society
<http://www.j-circ.or.jp>

ORIGINAL ARTICLE
Regenerative Medicine

Safety and Effect of Adipose Tissue-Derived Stem Cell Implantation in Patients With Critical Limb Ischemia

— A Pilot Study —

Han Cheol Lee, MD, PhD; Sung Gyu An, MD; Hye Won Lee, MD; Jin-Sup Park, MD;
Kwang Soo Cha, MD, PhD; Taek Jong Hong, MD, PhD; Jong Ha Park, PhD; Sun Young Lee, BSc;
Sang-Pil Kim, MD; Yeong Dae Kim, MD, PhD; Sung Woon Chung, MD, PhD; Yong Chan Bae, MD, PhD;
Yong Beom Shin, MD, PhD; Jeung Il Kim, MD; Jin Sup Jung, MD, PhD

- 대상환자: 버거병 환자 **12명**, 당뇨병성 족부궤양 환자 **3명**
- 투여세포: 자가 지방유래 중간엽 줄기세포 **5×10^6 cell/kg**
- 투여방법: 근육 내 투여, 단 **1회** 투여
- 연구결과: 줄기세포치료 **6개월** 후, 휴식시 통증 감소

보행 중 통증이 시작되기까지의 거리와 최대보행거리 증가
혈관재생을 통한 혈류공급 및 염증 완화

바스코시스템: 향후 계획

2019년 내 희귀의약품 지정 신청 예정

국내 환자수 20,000명 이하

적절한 치료법이 개발되지 않음

바스코시스템의 안전성과 유효성

참고문헌 리스트

- Ra JC, Jeong EC, Kang SK, Lee SJ, Choi KH. A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase I/II clinical trial assessing the safety and efficacy of intramuscular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in patients with severe Buerger's disease. Cell Medicine, 2017, Vol 9, pp. 87-102
- An SG, Lee HW, Park JS, Cha KS, Hong TJ, Park JH, Lee SY, Kim SP, Kim YD, Chung SW, Bae YC, Shin YB, Kim JI, Jung JS. Safety and effect of adipose tissue-derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia: a pilot study. Lee HC, Circ J. 2012;76(7):1750-60. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22498564.
- Jeong ST, Lee JH, Ra JC. Treatment of Thromboangiitis Obliterans with Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. STEM CELLS Translational Medicine (투고 예정), 2019

Stem cell therapy technology of regenerative medicine using
cultured autologous Adipose-derived stem cells

ALKOSTEM

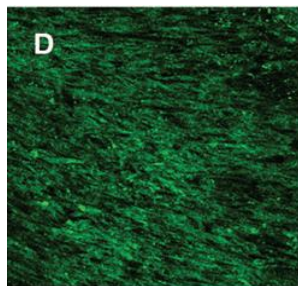
Biostar  네이처셀

ALKOSTEM: 알츠하이머 치료 자가지방중간엽줄기세포

기원 및 개발경위

- ❖ 2005년, 지방 줄기세포 배양 기술 개발 및 특허 출원
- ❖ 2006년, 지방 줄기세포 특성 연구, 제조방법, 기준 및 시험방법 정립
- ❖ 2009년, 지방 줄기세포 정맥 내 투여 비임상 안전성 연구 진행
- ❖ 2012년, 알츠하이머 동물 모델에서 알케이오스스템의 유효성 확인
- ❖ 2016년 11월, 미국 FDA에 알츠하이머 임상 1/2 상 승인
- ❖ 2017년 2월, 미국 알츠하이머 임상 1/2상 첫 환자 투여
- ❖ 2017년 12월, 정맥 내 투여 환자 대상으로 초기 안전성 보고서 제출
- ❖ 2019년 4월, 임상시험 계획 변경 (v6.0) 기관별 IRB승인

ALKOSTEM의 신경세포로 분화능 확인



Safety of Intravenous Infusion of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Animals and Humans

Ra JC et al., 2011

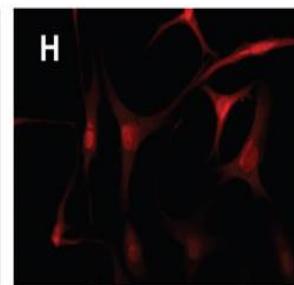
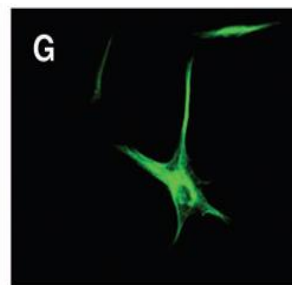
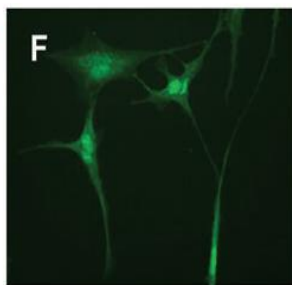
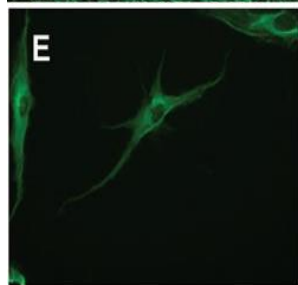


Figure 1. Multilineage differentiation of culture-expanded hAdMSCs.

(D) Differentiated myocytes were detected by immunostaining with myosin antibody (E). The hAdMSCs showed neurogenic differentiation by immunostaining with MAP2, (F) neuron specific enolase, (G) TUJ1, and (H) GFAP antibodies.

*(Ra JC et al.,
2011)*

전임상연구 : ALKOSTEM의 안전성 입증

구분	동물모델	투여경로	투여용량	결과
단회투여 독성시험	SCID mouse	I.V.	5.0x10 ⁶ cells/kg 3.5x10 ⁷ cells/kg 2.5x10 ⁸ cells/kg	무해용량(NOEL) 2.5x10 ⁸ cells/kg 이상. 줄기세포에 의한 이상반응 없음.
다회투여 독성시험 (13회)	SCID mouse	I.V.	2.5x10 ⁷ cells/kg 5.0x10 ⁷ cells/kg 1.0x10 ⁸ cells/kg	무독성량(NOEL) 5.0x10 ⁷ cells/kg. 임상예정용량의 10배
발암성	BALB/c-nu mouse	S.C.	2.0x10 ⁶ cells/kg 2.0x10 ⁷ cells/kg 2.0x10 ⁸ cells/kg	모든 용량, 모든 개체에서 종양발생 없음.
분포	Wistar rat	I.V.	1.0x10 ⁶ cells/kg	비장, 흉선, 척수, 뇌, 신장, 간, 폐, 심장 등으로 분포

전임상연구 : 알츠하이머 치료효과 입증

OPEN ACCESS Freely available online



The Preventive and Therapeutic Effects of Intravenous Human Adipose-Derived Stem Cells in Alzheimer's Disease Mice

Saeromi Kim^{1,2}, Keun-A Chang^{1,4,5}, Jeong a Kim¹, Hyeon-Geun Park², Jeong Chan Ra², Hye-Sun Kim¹, Yoo-Hun Suh^{1,3*}

¹Department of Pharmacology, College of Medicine, Neuroscience Research Institute, MRC, Seoul National University, Seoul, South Korea, ²Stem Cell Research Center, RNL Bio Co., Ltd., Seoul, Republic of Korea, ³Korea Brain Research Institute (KBRI), Daegu, South Korea, ⁴Department of Pharmacology, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, South Korea

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the accumulation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles accompanied by cognitive dysfunction. The aim of the present study was to elucidate preventive and therapeutic potential of stem cells for AD. Among stem cells, autologous human adipose-derived stem cells (hASCs) elicit no immune rejection responses, tumorigenesis, or ethical problems. We found that intravenously transplanted hASCs passed through the BBB and migrated into the brain. The learning, memory and pathology in an AD mouse model (Tg2576) mice greatly improved for at least 4 months after intravenous injection of hASC. The number of amyloid plaques and A β levels decreased significantly in the brains of hASC-injected Tg mice compared to those of Tg-sham mice. Here, we first report that intravenously or intracerebrally transplanted hASCs significantly rescues memory deficit and neuropathology, in the brains of Tg mice by up-regulating IL-10 and VEGF and be a possible use for the prevention and treatment of AD.

Citation: Kim S, Chang K-A, Kim Ja, Park H-G, Ra JC, et al. (2012) The Preventive and Therapeutic Effects of Intravenous Human Adipose-Derived Stem Cells in Alzheimer's Disease Mice. PLoS ONE 7(9): e45757. doi:10.1371/journal.pone.0045757

Editor: Emmanuel Planel, Centre Hospitalier de l'Université Laval, Canada

Received: April 30, 2012; **Accepted:** August 23, 2012; **Published:** September 26, 2012

Copyright: © 2012 Kim et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This research was supported by the Converging Research Center Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) (2011K000678), Mid-Career Researcher Program through NRF grant funded by the MEST (2011002756), and a grant (2011K0002010) from Brain Research Center of the 21st Century Frontier Research Program, Science and Technology, the Republic of Korea. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: Jeong Chan Ra and Hyeon Geun Park are employees and shareholders of RNL BIO Limited, which holds patents on some development technologies in this manuscript. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: yhsuh@nku.ac.kr

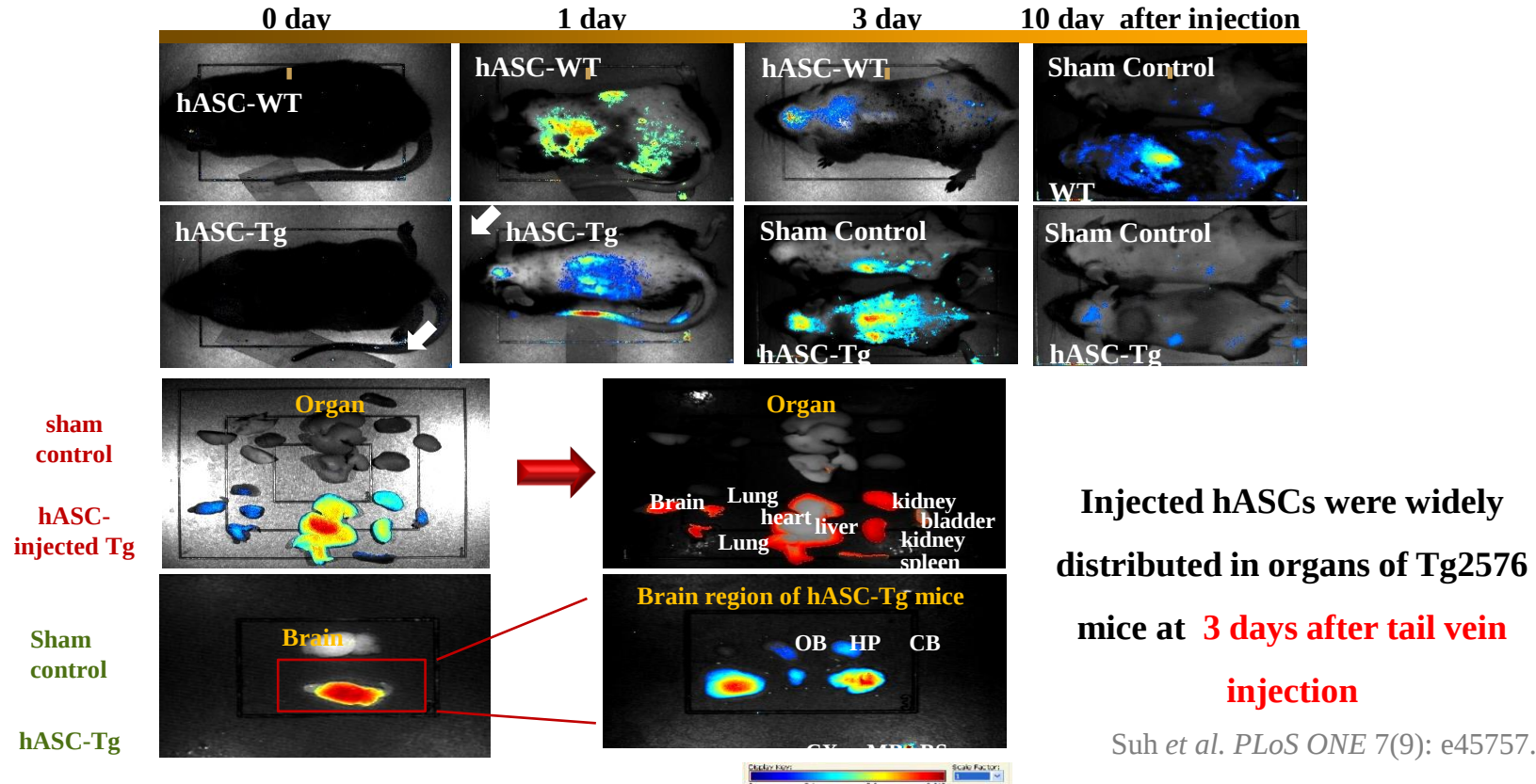
† These authors contributed equally to this work.

The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice.

Kim S, Chang KA, Kim Ja, Park HG, Ra JC, Kim HS, Suh YH., 2012

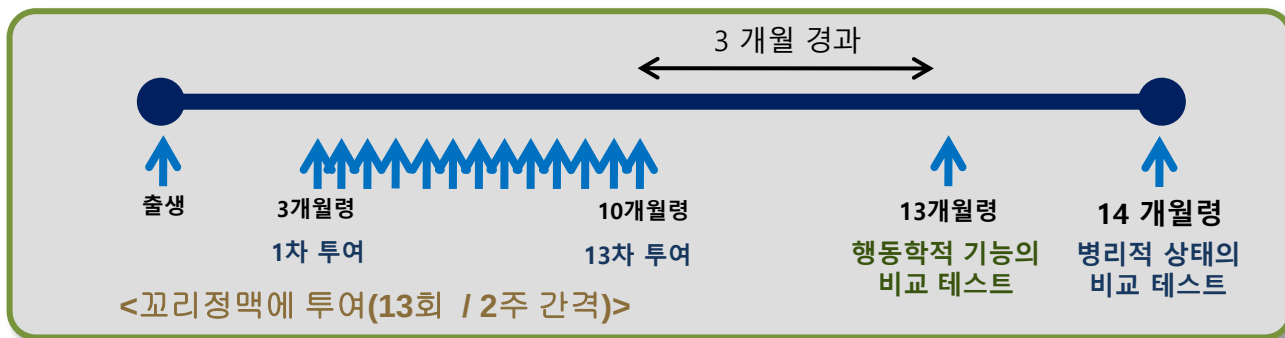
- 세포 유래: 사람 지방유래 중간엽 줄기세포
- 투여 대상: 알츠하이머 동물모델 (Tg2576 mouse)
- 투여 방법: 정맥 내, 다회
- 투여 용량: 1×10^6 cells
- 결과: 최소 4 개월 동안 학습 및 기억 능력과 병적 측면에서 크게 개선. 아밀로이드 플라그(amyloid plaques)의 수와 A β 감소. 뇌 내 IL-10과 VEGF의 상승으로 기억력 개선 및 신경병리학적 면에서 크게 개선.

Alzheimer's Disease: ASTROSTEM - Distribution

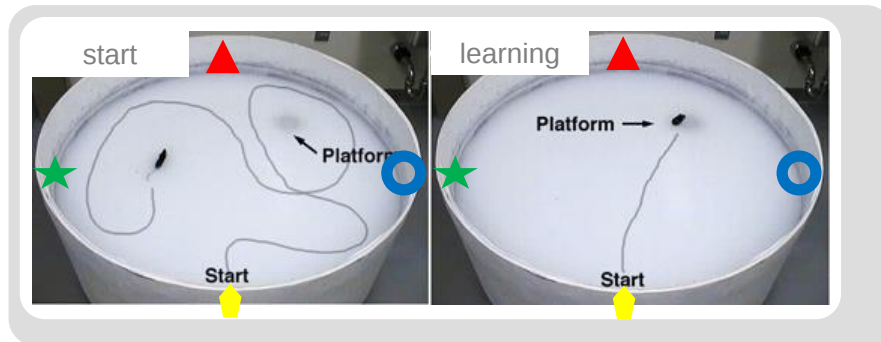


줄기세포 투여로 알츠하이머 예방

1. Tg2576마우스 (알츠하이머 모델)



2. Morris water maze 방법



줄기세포 투여로 알츠하이머 치료 모델

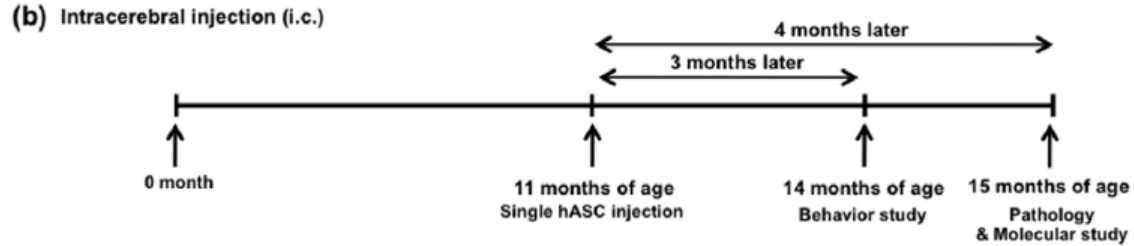
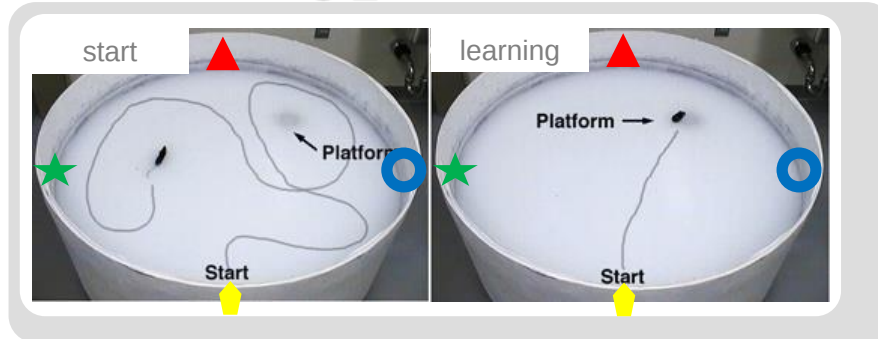


Figure 1. Experimental schemes of intravenous and intracerebral injections. (a) Experimental scheme of intravenous injection (i.v.). (b) Experimental scheme of intracerebral injection (i.c.).
doi:10.1371/journal.pone.0045757.g001

2. Morris water maze 방법



뇌 내 아밀로이드 플라그의 감소

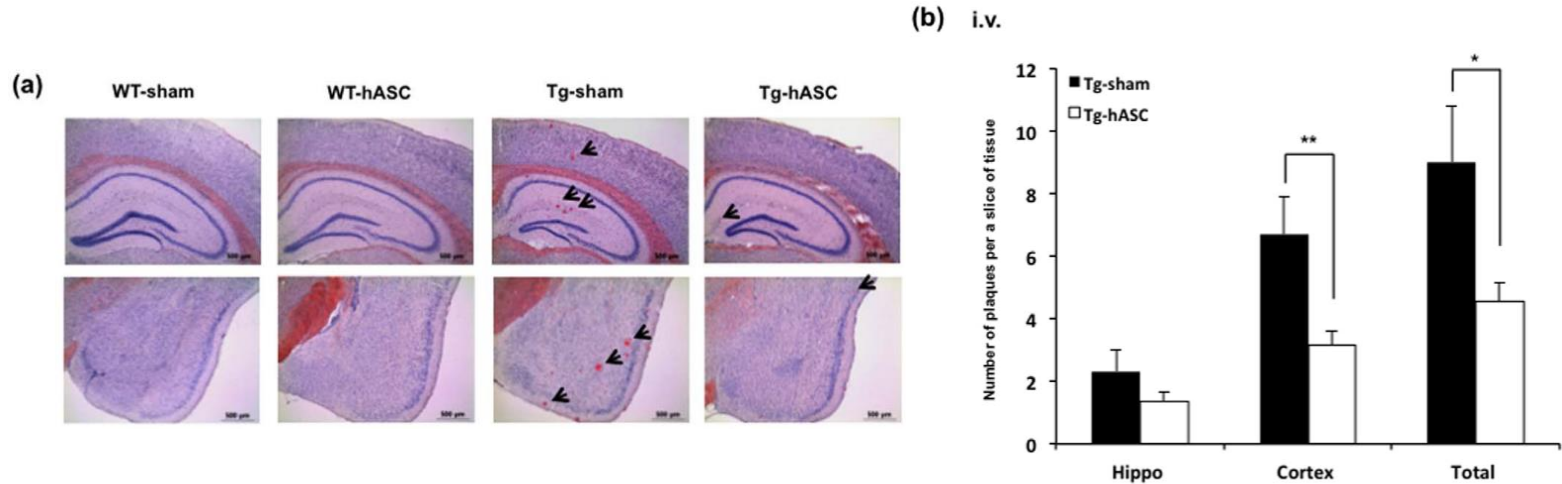
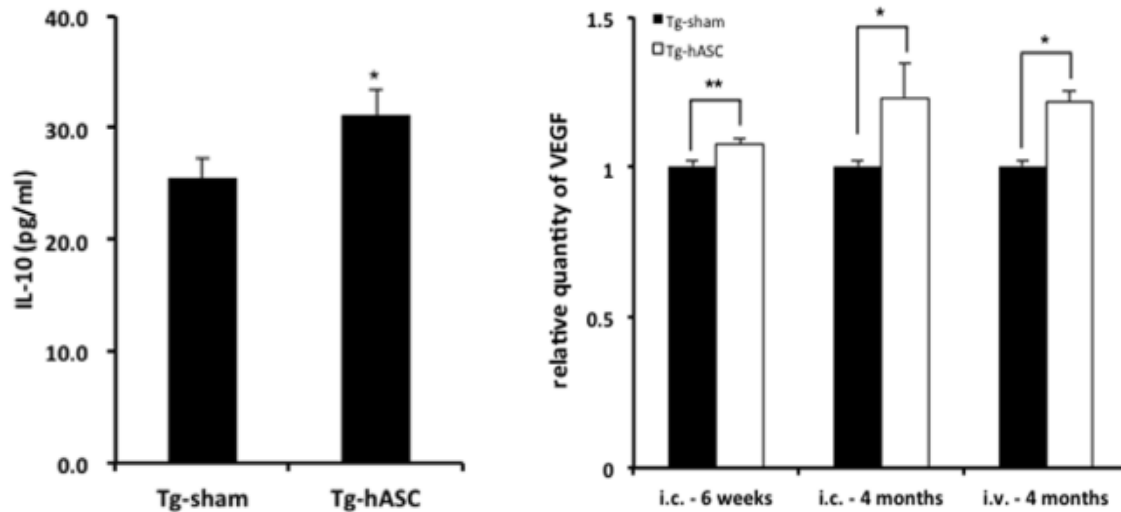


Figure 2. Intravenous and intracerebral injection of hAdMSCs reduced the number of amyloid plaques in Tg2576 mouse brains.

(Kim S et al., 2012)

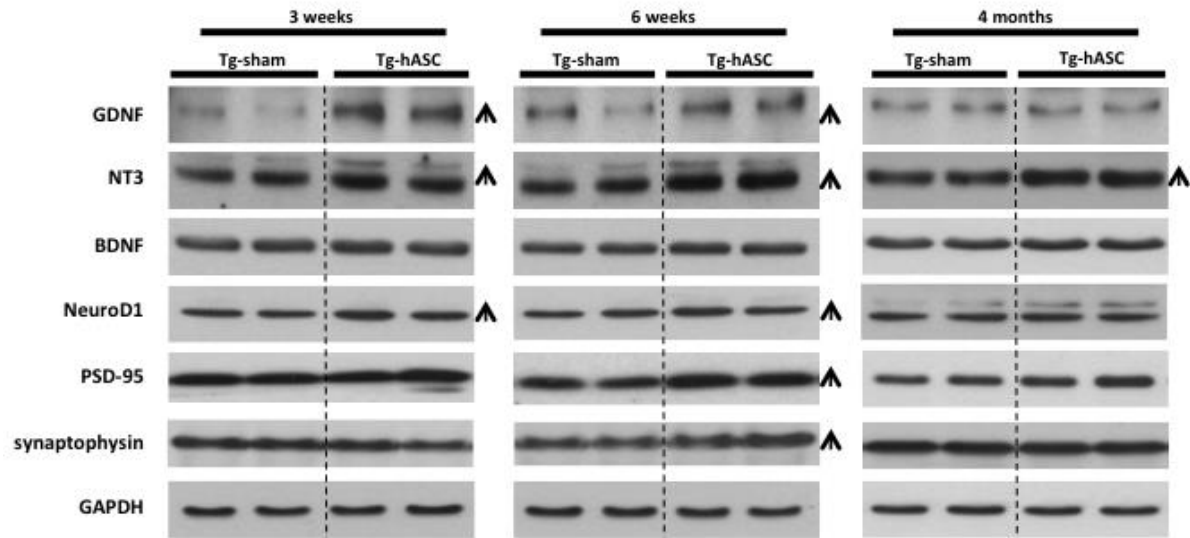
항 염증 인자 및 성장인자의 증가 확인



(Kim S et al., 2012)

Figure 3. IL-10 and VEGF level were increased after intravenous and intracerebral injection of hAdMSCs.

항 염증 인자 및 성장인자의 증가 확인



(Kim S et al., 2012)

Figure 4. Several protein profiles in the brains of hASCs transplanted Tg2576 mice. after transplantation the levels of GDNF, NT3, BDNF, NeuroD1, PSD-95

APP-CT의 감소 및 Neprilysin의 증가

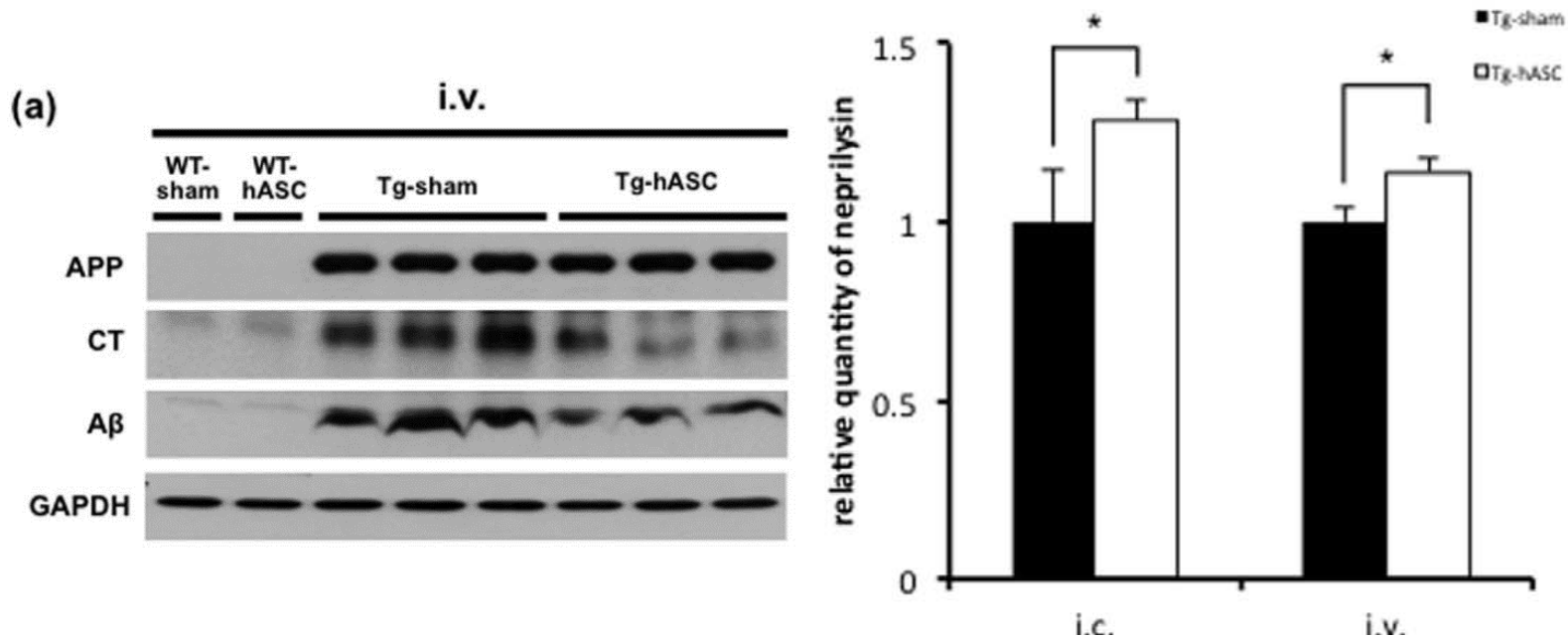


Figure 5. Intravenous injection of hAdMSC reduced A β and APP-CT levels and increased neprilysin in Tg2576 mouse brains.

정맥 내로 투여한 줄기세포는 BBB를 통과하여 신경재생 유도

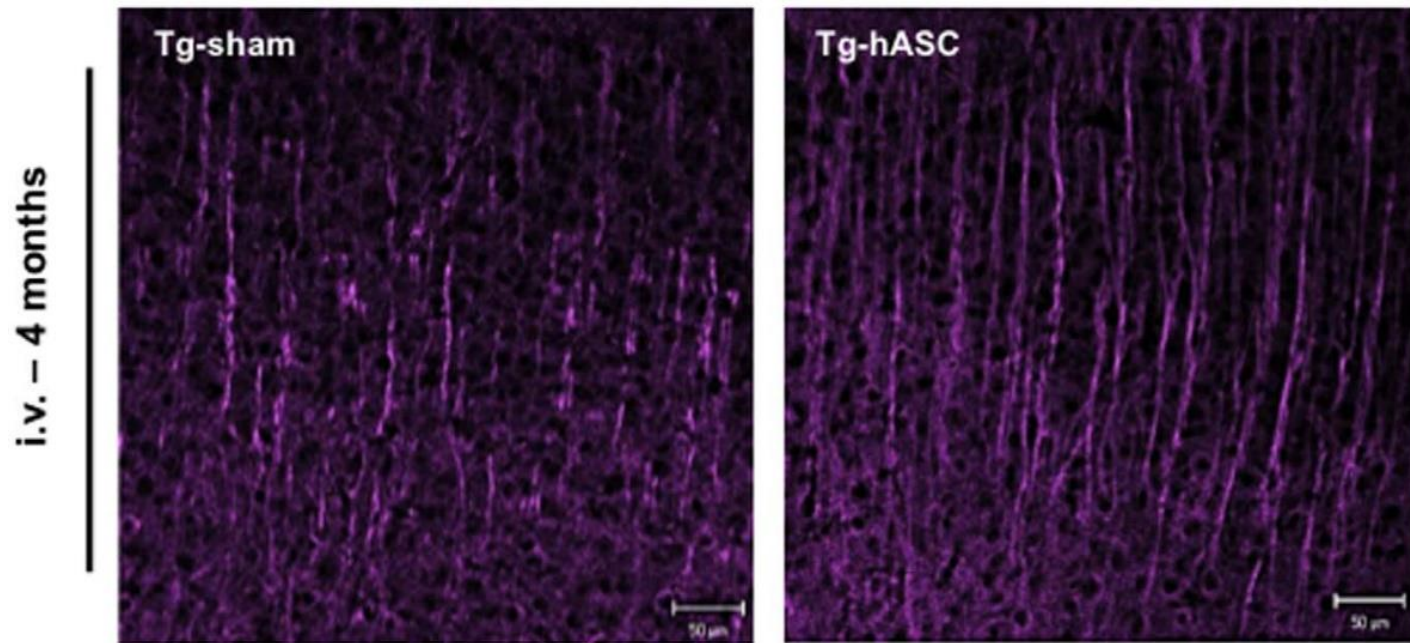
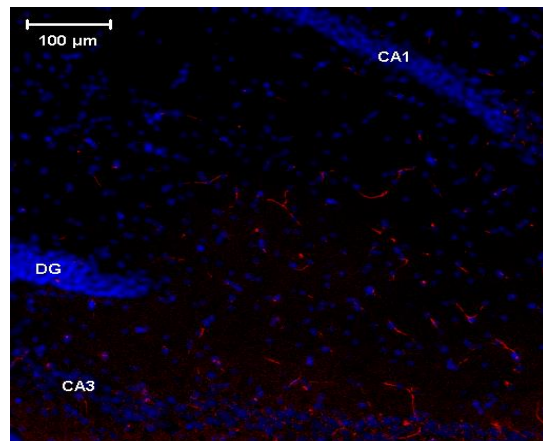


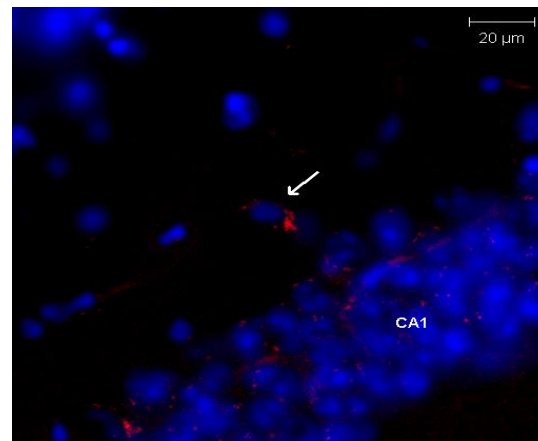
Figure 7. Engrafted hAdMSCs changed morphology of neuronal dendrites in the brains of Tg2576 mice.

정맥투여된 지방줄기세포의 뇌내 분포

4 months after final tail vein injection of hASC, HNA (+) cells were localized in the hippocampal region of the brains of Tg2576 mice



200X



400X

Immunohistochemistry with anti-HNA(human nuclear antibody)

알츠하이머 모델 동물에서 기억력 개선 확인

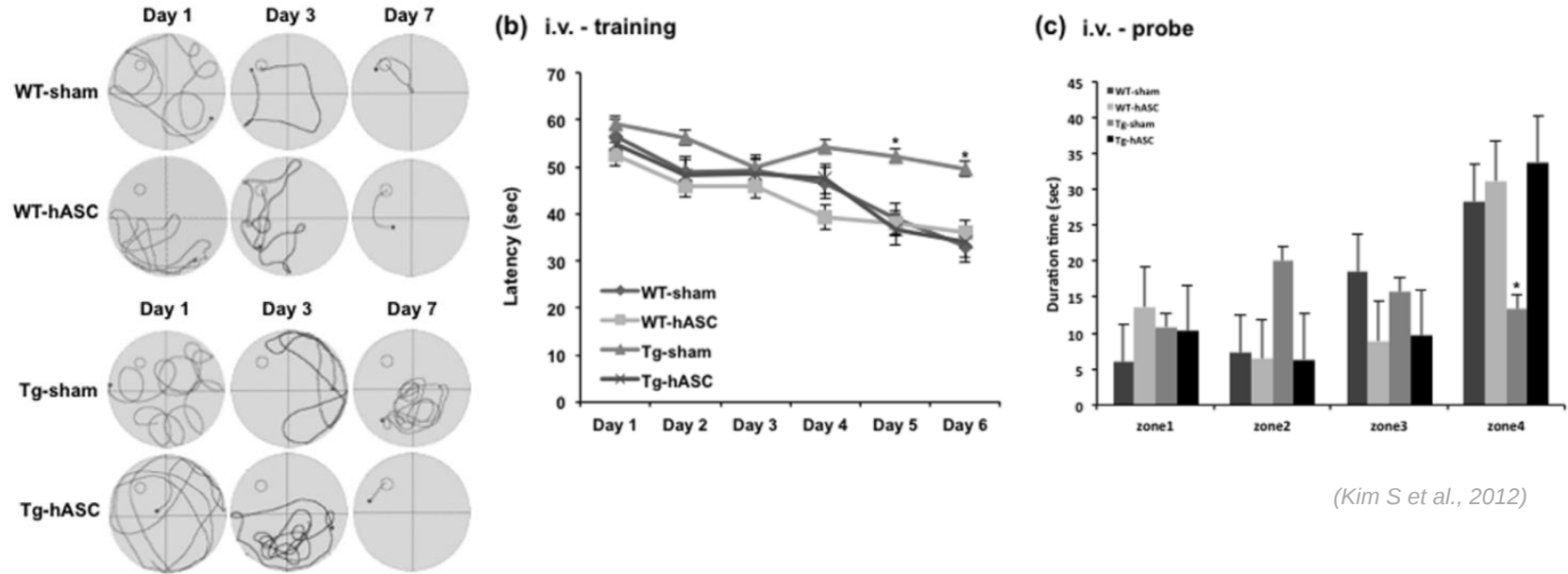


Figure 9. A Morris water maze task was performed 3 months after final intravenous hAdMSC injection. The path shapes of the movement of the mice during the training period were obtained.

알츠하이머 임상1/2상 미 FDA 임상 승인

A Phase 1/2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AstroStem, Autologous Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells, in Patients with Alzheimer's Disease

From: , Virginia [[@fda.hhs.gov](mailto: @fda.hhs.gov)]
Sent: Wednesday, November 23, 2016 9:57 AM
To:
Subject: IND 17201 Nature Cell Inc

The agency has reviewed your submission for IND 17201 'Autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cell'. The study has been approved to proceed, however, there are non-hold issues that need to be addressed in a separate amendment. You will receive a letter detailing the non-hold issues within 30-60 days and you can send your response electronically.

Thank you,
Virginia

Regulatory Product Manager
Center for Biologics Evaluations and Research
Office of Tissues and Advanced Therapies
U.S. Food and Drug Administration
Tel: (301) 348-3949



FDA 임상 승인

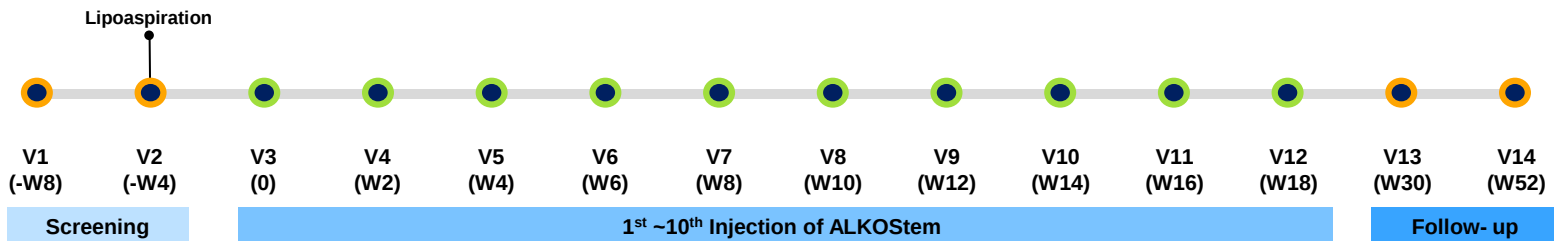
연구의 개요

- 대상질환 : 알츠하이머병
- 무작위배정, 이중맹검, 위약대조군, 제1/2상 임상시험
- 세포 용량: 2×10^8 cells
- 투여 방법: 정맥 내 투여, 10회

Alzheimer's Disease

Name of Sponsor/Company: .. Nature Cell Co., Ltd.. 5F, 10 Gukhoe-daero 76-gil, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-870, Korea ..	
Investigational Product: <u>AstroStem</u> ..	
Protocol Number ..	AST-ADP2-US01 ..
Indication ..	Alzheimer's Disease (AD) ..
Protocol Title ..	A Phase 1/2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of <u>AstroStem</u> , Autologous Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells, in Patients with Alzheimer's Disease ..
Study Phase ..	Phase 1 and 2 ..
Drug Administration ..	A total 2×10^6 <u>AdMSCs</u> in 220 mL of saline or the same volume of saline will be administered via I.V. for 2-6 hours to patients in the treatment group and the placebo group, respectively ..
Study Visits ..	Visit 1 (Week -6) – Screening .. Visit 2 (Week -4) – Liposuction .. Visit 3 (Week 0) – 1 st injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 4 (Week 2) – 2 nd injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 5 (Week 4) – 3 rd injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 6 (Week 6) – 4 th injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 7 (Week 8) – 5 th injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 8 (Week 10) – 6 th injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 9 (Week 12) – 7 th injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 10 (Week 14) – 8 th injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 11 (Week 16) – 9 th injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 12 (Week 18) – 10 th injection of <u>AstroStem</u> or Placebo .. Visit 13 (Week 30) – 1 st follow-up .. Visit 14 (Week 52) – Final follow-up ..
Study Hypothesis ..	<u>AstroStem</u> treatment group has improvement on neurological/neurocognitive assessment from baseline at Week 30 compared to the placebo group ..

알케이오시스템 1/2상 진행현황 및 계획



- 임상시험 대상자 **21명**의 대상자가 등록 완료 되었으며, **20명**의 대상자 임상시험 완료 (**2019년 5월 현재**)
- **Biomarker** 분석 진행 중 (**2019년 9월 이내**)
- **2019년 07월 Site 02의 02-012** 마지막 대상자의 마지막 방문 예정(**LPLV**)
- **2019년 9월** 까지 결과분석 예정
- **2019년 12월** 까지 미국 **FDA** 결과보고 및 차상위 임상 계획 신청

일본에서 알츠하이머에 대한 치료 승인

네이처셀 '알츠하이머 치매 치료기술', 日 후생성 공식 승인

오복음 기자 | 승인 2018.04.12 15:23 | 댓글 0



[이뉴스투데이 오복음 기자] 네이처셀은 바이오스타 줄기세포기술연구원이 당 연구원 알츠하이머 치매 치료기

술을 일본 후생성으로부터 공식 승인 받

네이처셀, 알츠하이머 치매 줄기세포기술 日후생성 허가

(서울=뉴스1) 이영성 기자 | 2018-04-12 12:05 송고

기사보기

네티즌의견

좋아요 1개

공유하기

트윗

인쇄 | 확대 | 축소

한국 알츠하이머치매 환자,일본에서 네이처셀 줄기세포 치료 시작

일본 후쿠오카 트리니티클리닉에서 알츠하이머 치매 환자 3명에게 첫 투여

이권구 기자 | kwon9@yakup.com ▶ 기자가 쓴 다른기사 보기

일본에서 알츠하이머에 대한 치료 현황

치료 현황	
후생성 수령일	2018년 4월 11일
치료 프로토콜	2억셀 x 10회
총 환자수	30 명
투여횟수	200 회
10회 투여 완료 환자수	12 명
평가 완료 환자수	1 명

평가 결과		
항목	치료 전	치료 후
MMSE	19 점	23 점
ADAS-cog	31 점	17 점

MMSE : 0 – 30 (30점이 정상)

ADAS-cog : 0 – 70 (0점이 정상)

일본에서 알츠하이머에 대한 연구 현황

알츠하이머 탐색적 연구(2019年5月~2020年10月)

연구 목적		자가지방줄기세포를 이용한 알츠하이머 치료의 안전성과 효과의 확인
연구 책임자		카가와대학 의학부 정신신경외과 나카무라 교수
실시 의료기관		쿠도 뇌신경외과 클리닉, 아오키 병원
연구 디자인	대상환자	경도 ~ 중등도 환자
	프로토콜	2억셀 x 10회
	증례수	32 증례
	유효성 평가 지표	주항목:ADAS-cog, 부항목: MMSE, ABC 스케일
	안전성 평가 지표	유해상황 발생 빈도
진행현황		8명의 환자 스크리닝 중 2019년 8월 5일까지 환자 등록 완료 예정.

Stem cell therapy technology of regenerative medicine using
cultured autologous Adipose-derived stem cells

ASTROSTEM

Biostar  네이처셀

ASTROSTEM: 척수손상 치료 자가지방중간엽줄기세포

기원 및 개발경위

- ❖ 2005년, 지방 줄기세포 배양 기술 개발 및 특허 출원
- ❖ 2006년, 지방 줄기세포 특성 연구, 제조방법, 기준 및 시험방법 정립
- ❖ 2009년, 지방 줄기세포 정맥 내 투여 비임상 안전성 연구 진행
- ❖ 2009년 4월, 척수손상 임상 1상 식약처 승인 및 진행
- ❖ 2011년, 척수손상 1상(지방줄기세포 정맥 내 투여) 논문 발표(Stem Cell Dev)
- ❖ 2012년 12월, 척수손상 연구자임상 식약처 승인 및 진행

척수손상 Spinal Cord Injury: IV

SCD-2010-0466-ver9-Ra_1P
Type: research-article

STEM CELLS AND DEVELOPMENT
Volume 00, Number 00, 2011
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/sod.2010.0466

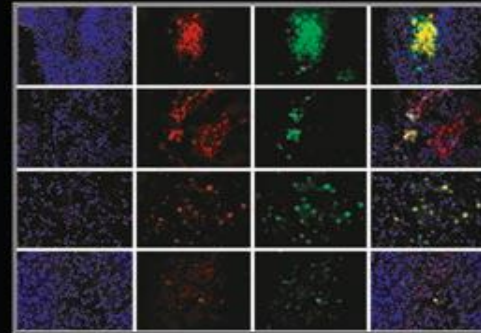
ORIGINAL RESEARCH REPORT

Safety of Intravenous Infusion of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Animals and Humans

Jeong Chan Ra,¹ Il Seob Shin,¹ Sang Han Kim,² Sung Keun Kang,¹ Byeong Cheol Kang,^{3,4}
Hang Young Lee,¹ Youn Joung Kim,¹ Jung Yoon Jo,¹ Eun Ji Yoon,¹
Hyung Jun Choi,^{3,4} and Euna Kwon⁴

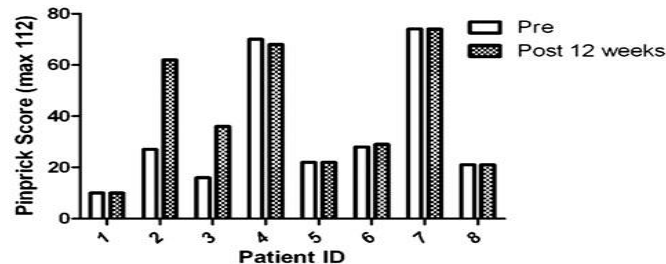
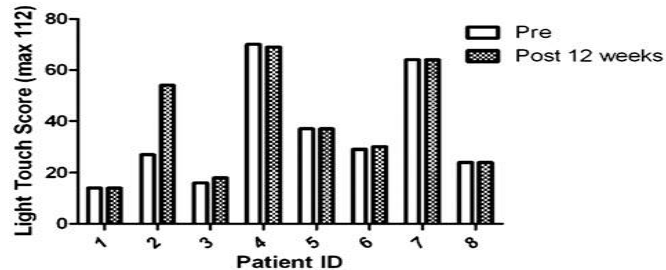
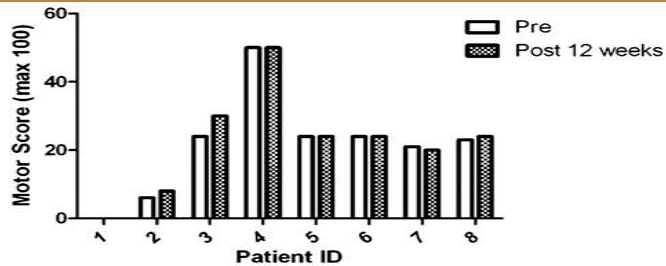
Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells (AdMSCs) represent an attractive and ethical cell source for stem cell therapy. With the recent demonstration of MSC homing properties, intravenous applications of MSCs to cell-damaged diseases have increased. In the present study, the toxicity and tumorigenicity of human AdMSCs (hAdMSCs) were investigated for clinical application. Culture-expanded hAdMSCs showed the typical appearance, immunophenotype, and differentiation capacity of MSCs, and were genetically stable at least 12 passages in culture. Cells suspended in physiological saline maintained their MSC properties in a cold storage condition for at least 3 days. To test the toxicity of hAdMSCs, different doses of hAdMSCs were injected intravenously into immunodeficient mice, and the mice were observed for 13 weeks. Even at the highest cell dose (2.5×10^8 cells/kg body weight), the SCID mice were viable and had no side effects. A tumorigenicity test was performed in Balb/c-nu nude mice for 26 weeks. Even at the highest cell dose (2×10^8 MSCs/kg), no evidence of tumor development was found. In a human clinical trial, 8 male patients who had suffered a spinal cord injury >12 months previous were intravenously administered autologous hAdMSCs (4×10^8 cells) one time. None of the patients developed any serious adverse events related to hAdMSC transplantation during the 3-month follow-up. In conclusion, the systemic transplantation of hAdMSCs appears to be safe and does not induce tumor development.

Stem Cells and Development



Mary Ann Liebert, Inc.  publishers
www.liebertpub.com

척수손상 Spinal Cord Injury: IV



- In one patient (001-S003), the ASIA impairment grade changed from ASIA A to ASIA C.
- The ASIA sensory scoring of one patient (001-S002) improved by 27 and 35 points for sensory pin prick and sensory light touch, respectively (Fig. 5).

FIG. 5. Motor and sensory scores in patients with spinal cord injury at pre- and 12 weeks post-therapy. Motor (upper), sensory light touch (middle), and sensory pinprick (lower) scores were assessed according to the ASIA impairment scale.



Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Aging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuaging



Therapeutic potentials of human adipose-derived stem cells on the mouse model of Parkinson's disease



Hee Soon Choi^{a,1}, Hee Jin Kim^{b,1}, Jin-Hwan Oh^c, Hyeong-Geun Park^d, Jeong Chan Ra^d,
Keun-A. Chang^{c,e,**}, Yoo-Hun Suh^{e,f,g,*}

^aResearch Division, Department of Structure and Function of Neural Network, Korea Brain Research Institute, Daegu, Korea

^bResearch Division, Department of Neural Development and Disease, Korea Brain Research Institute, Daegu, Korea

^cNeuroscience Research Institute, Gachon University, Incheon, Korea

^dK-STEM CELL Institute, Seoul, Korea

^eDepartment of Pharmacology, Gachon University, Incheon, Korea

^fKorea Brain Research Institute, Daegu, Korea

^gDepartment of Pharmacology, Seoul National University Medical College, Seoul, Korea

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 January 2015

Received in revised form 15 June 2015

Accepted 15 June 2015

Available online 24 June 2015

Keywords:

Human adipose-derived stem cells

6-OHDA

Parkinson's disease

Mitochondria

ABSTRACT

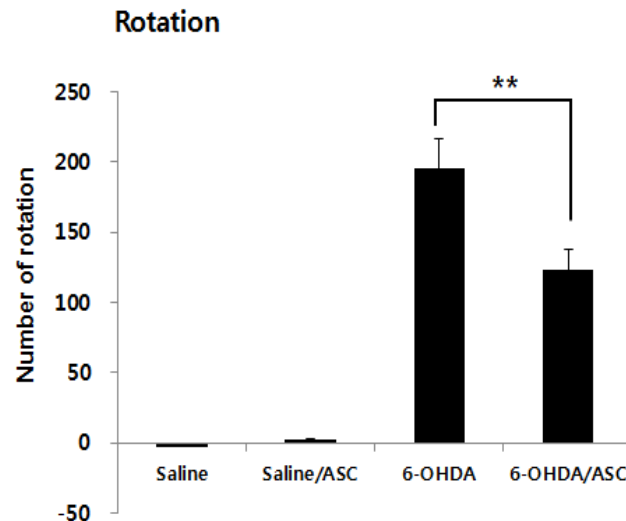
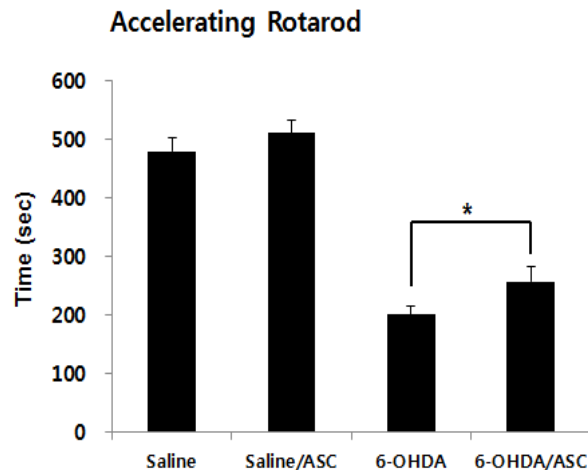
The treatment of Parkinson's disease (PD) using stem cells has long been the focus of many researchers, but the ideal therapeutic strategy has not yet been developed. The consistency and high reliability of the experimental results confirmed by animal models are considered to be a critical factor in the stability of stem cell transplantation for PD. Therefore, the aim of this study was to investigate the preventive and therapeutic potential of human adipose-derived stem cells (hASC) for PD and was to identify the related factors to this therapeutic effect. The hASC were intravenously injected into the tail vein of a PD mouse model induced by 6-hydroxydopamine. Consequently, the behavioral performances were significantly improved at 3 weeks after the injection of hASC. Additionally, dopaminergic neurons were rescued, the number of structure-modified mitochondria was decreased, and mitochondrial complex I activity was restored in the brains of the hASC-injected PD mouse model. Overall, this study underscores that intravenously transplanted hASC may have therapeutic potential for PD by recovering mitochondrial functions.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

파킨슨병

행동능력 측정

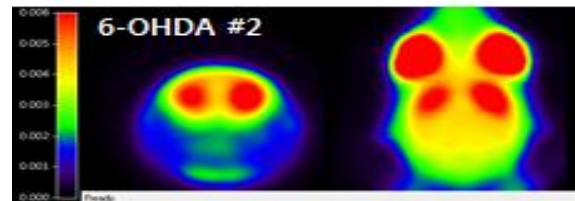
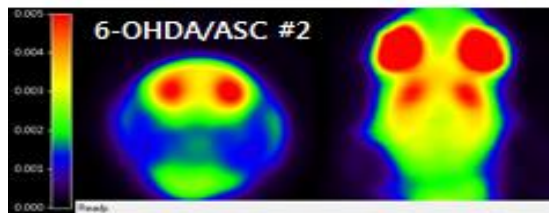
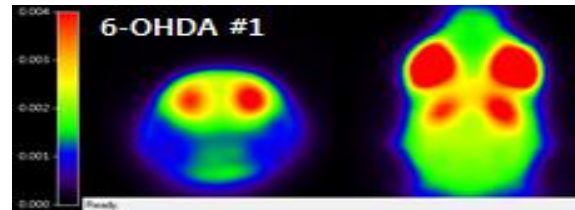
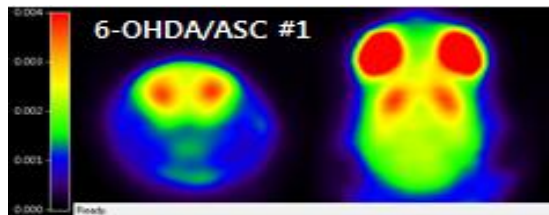
-. 파킨슨 동물에서 보이던 행동 장애가 지방줄기세포 투여로 인해 개선됨



파킨슨병

[11C]raclopride PET 영상

- 도파민 D2 수용체에 결합하는 도파민 증가 확인
- 지방줄기세포 투여가 도파민 신경세포의 손상을 경감시킬수 있다는 것을 확인



	Left	Right	Right-Left
6-OHDA	1.0016	1.6691	0.6675
6-OHDA/ASC	0.9213	1.1534	0.2321

파킨슨병

도파민 신경세포 사멸 정도 측정

- 파킨슨 동물에서는 도파민 신경세포 사멸이 현저하게 일어남
- 지방줄기세포를 투여한 군에서는 도파민 신경세포 손상이 감소함을 확인

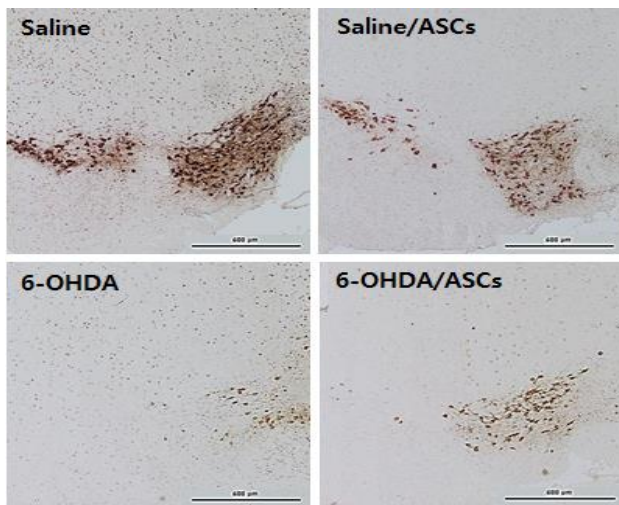


그림. 도파민 신경세포수 비교 염색
(Tyrosin hydroxyase 염색)

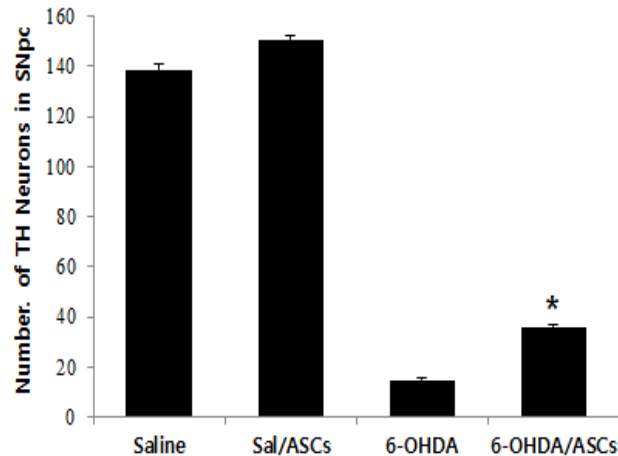


표. 도파민 신경세포수 비교

파킨슨병

미토콘드리아 손상 정도 측정

- 파킨슨동물 도파민 신경세포내에서 손상된 미토콘드리아 수가 급격히 증가함
- 지방줄기세포 투여 시 정상적인 형태의 미토콘드리아의 수가 정상군 정도로 회복됨

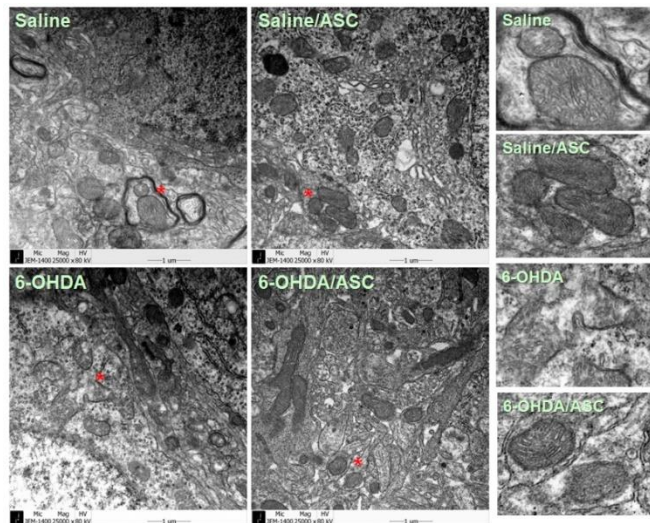


그림. 도파민 신경 세포의 손상된 미토콘드리아의 재생확인
(전자현미경)

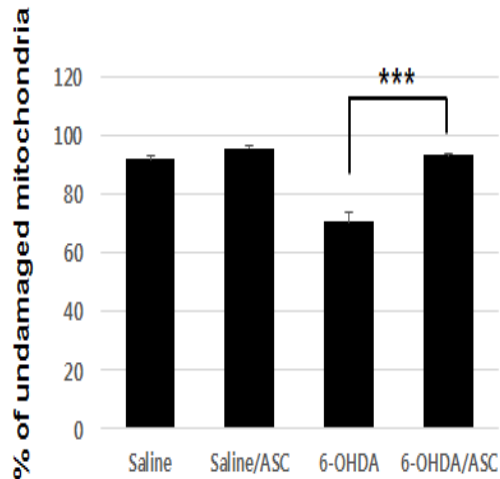


표. 도파민 신경 세포의 손상된 미토콘드리아의 재생확인

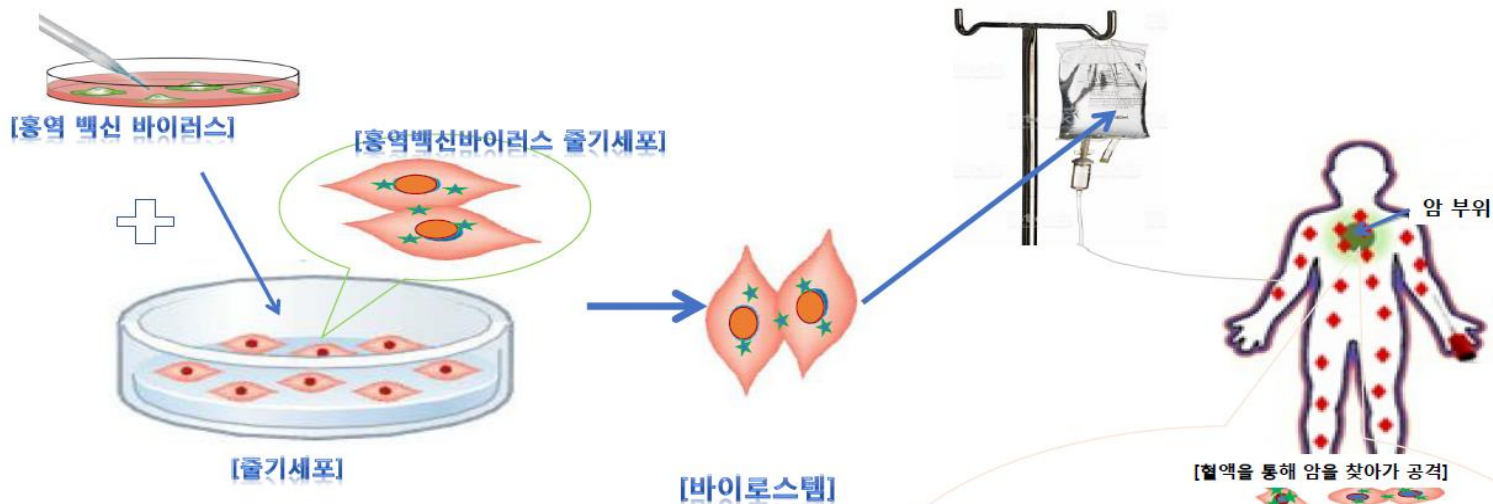
아스트로시스템 미국임상 계획(Stemcellbio)

구분	2019년				2020년		2021년		2022년	
	1/4분기	2/4분기	3/4분기	4/4분기	상반기	하반기	상반기	하반기	상반기	하반기
척수손상 (임상 II상)	미국 CRO 계약 연구자 선정 국내 자료 번역 및 CRO 공유 등 IND 준비 Protocol 및 eCRF 개발 FDA IND 신청 및 승인 미국 생산 센터 Validation 및 임상 개시 준비 환자 등록 및 IP 투어 추적관찰 통계 분석 CSR 작성									
파킨슨병 (임상 I / II상)	연구자 선정 국내 자료 번역 및 CRO 공유 등 IND 준비 Protocol 및 eCRF 개발 FDA IND 신청 및 승인 임상 개시 준비 환자 등록 및 IP 투어 추적관찰 통계 분석 CSR 작성									

참고문헌 리스트

- The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice.
- Kim S, Chang KA, Kim Ja, Park HG, Ra JC, Kim HS, Suh YH. PLoS One. 2012;7(9):e45757. doi: 10.1371/journal.pone.0045757. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23049854
- Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. Ra JC, Shin IS, Kim SH, Kang SK, Kang BC, Lee HY, Kim YJ, Jo JY, Yoon EJ, Choi HJ, Kwon E. Stem Cells Dev. 2011 Aug;20(8):1297-308. doi: 10.1089/scd.2010.0466. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21303266
- Choi HS, Kim HJ, Oh JH, Park HG, Ra JC, Chang KA, Suh YH. Therapeutic potentials of human adipose-derived stem cells on the mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2015 Oct;36(10):2885-92. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.022. Epub 2015 Jun 24.
- Transplantation of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Restores the Neurobehavioral Disorders of Rats With Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. **Park D, Lee SH, Bae DK**, Yang YH, Yang G, Kyung J, Kim D, Choi EK, Hong JT, Shin IS, Kang SK, Ra JC, Kim YB. Cell Med. 2013 Feb 7;5(1):17-28. doi: 10.3727/215517913X658936. eCollection 2013 Aug 10.
- Human adipose-derived stem cells ameliorate repetitive behavior, social deficit and anxiety in a VPA-induced autism mouse model. Ha S, Park H, Mahmood U, **Ra JC**, Suh YH, Chang KA. Behav Brain Res. 2017 Jan 15;317:479-484. doi: 10.1016/j.bbr.2016.10.004. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717813.

1. 바이로스템 (Virostem) 현황



*참조: 홍역 백신 바이러스는 악성 종양, CSC(cancer stem cell) 뿐 아니라 폐암, 혈액종양, 난소암, 골수종, 유방암, 뇌암, 직장 결장 선암, 골육종(Biochem Biophys Rep. 2018 Jan 2;13:58-62. Measles virus: Background and oncolytic virotherapy. Bhattacharjee S et al 등)에 항암효능이 있다고 알려져 있다.

[바이로시스템 'ViroSTEM'] 연구 현황 및 계획

Oncolytic-Virus (MVe)를 이용한 유방암 치료 줄기세포 치료제 개발

19'6월 현황

- 바이로시스템 Spec 선정
- 바이로시스템 안전성 시험 (유효기간 확인)
- 바이로시스템의 감염능력 향상 시험 진행 중

19'6월

- 감염능력을 향상 시킨 바이로시스템 Spec 설정
- 유방암 동물 모델에서의 바이로시스템 효능 확인 시험- IRB승인 완료
- 유방암 동물 모델에서의 바이로시스템 효능 확인 시험 도입 예정

19'8월

- 유방암 동물 모델에서의 바이로시스템 효능 확인 [In Vivo]

2020년~

- 바이로시스템 비임상 시험 계획(유효성, 안전성 시험)
- 유방암이 진행 중인 개에서 효능 확인(Prof of concept 실험: 효능 및 safety 시험)
- 바이로시스템 표준공정system 확립
- 바이로시스템 세포 기전 연구

2. 면역세포 현황

1. 재생의료 제공계획서 수리현황

- JASC- 2건 (예방: 18.12.27 / 치료: 19.01.25) - 트리니티클리닉 후쿠오카
- 네이처셀 - 2건(예방: 18.12.27 / 치료: 19.01.25) - 트리니티클리닉 후쿠오카

2. JASC 면역세포 배양건수 (2019.5.27. 현재)

	2019.04투여	2019.05투여	2019.06투여	2019.07투여
생산완료(건)	3	9	-	-
배양중(건)	-	4	13	-
생산예정(건)	-	-	9	20
합계(건)	3	13	22	20

※ JASC의 제한적인 생산 Capa로 인해, 네이처셀에서 면역세포 생산공급을 통한 공급 확대 예정.

2. 면역세포 계획

① 네이처셀에서의 면역세포 공급 확대로 인해 하루 10건을 목표로 진행.

- JASC – 2건/일

- 네이처셀 – 8건/일

② 면역세포의 효과를 높이기 위한 노력

면역세포의 NK세포분율 및 Cytotoxicity를 높일 수 있는 연구 (젊고 건강한 면역세포 배양액 사용 및 Ginsenoside Rg3 사용)

네이처셀은 세계 1등 재생 의학 바이오 기업을 지향합니다.

**우리는 ‘진인사대천명’ 의 자세로
전세계 난치병 환자의 생명을 살리는
위대한 꿈을 실현 할 것입니다.**