

암 약액질 치료제 전임상연구완료 및 임상시험 진입

연구실 소개



중앙대학교 의과대학 질병바이오마커 연구실은 2006년부터 암 악액질, 패혈증, 근이영양증, 대사성질환 등의 난치성 질병을 대상으로 질병기전 규명 및 치료제 개발 연구를 수행하고 있습니다.

본 연구실은 난치성 질환의 기초연구의 결과를 식약처 IND승인을 통하여 임상 시험에 진입시키는 것에 가장 큰 목표와 비전을 두고 있습니다.

암 약액질 치료제 전임상연구완료 및 임상시험 진입

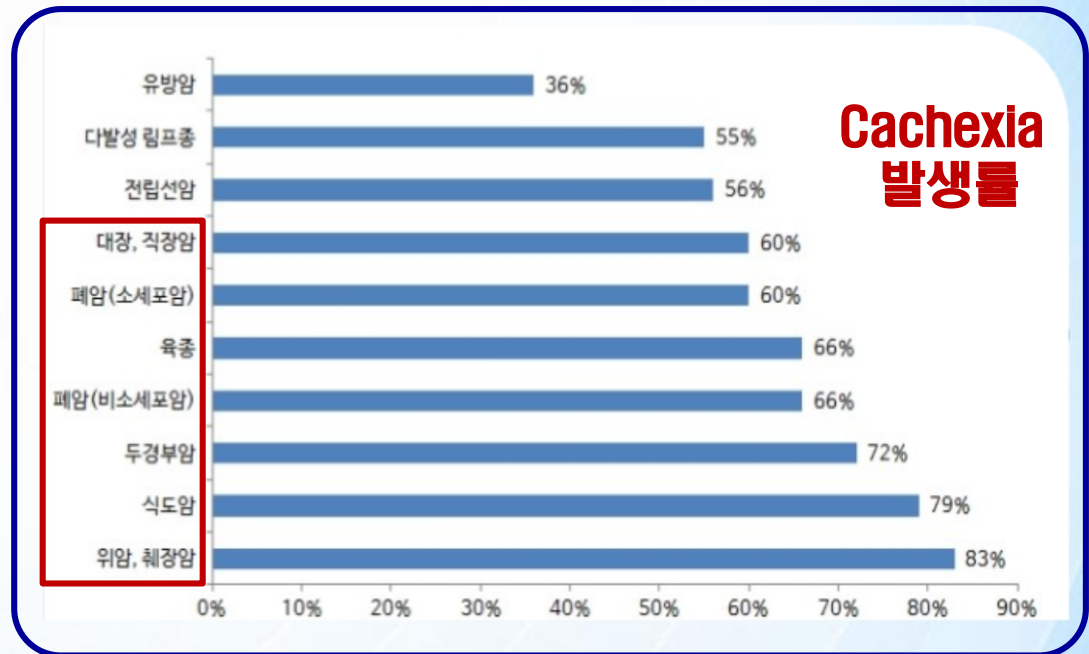
2021.9

한국과학기술평가원(KISTEP)/한국연구재단 주관 사회문제해결형 우수R&D성과 선정

주요 과제 정보					
성과명	암 약액질 치료제 전임상연구완료 및 임상시험 진입				
사업명	바이오의료기술개발사업			부처명	과학기술정보통신부
세부과제명	암 약액질 개선 유효성 및 안전성 연구				
연구기간	2017.6 ~ 2022.6				
연구자명	윤유식	소속	중앙대학교	부서/ 직위	의과대학/교수
		E-mail	thanks@cau.ac.kr	휴대폰	010 4599 8231

문제 정의 : 암 악액질의 현황

- 암 악액질(cancer cachexia)는 **암환자의 50-80%**에서 발생하는 지속적인 **체중감소, 식욕부진, 근육 손실** 등을 초래하는 증후군으로 정의됨.
- 악액질이 나타난 암 환자는 **항암치료에 낮은 반응 및 심각한 부작용**을 경험하므로 효율적인 치료의 진행이 어렵고 **삶의 질이 감소함**.
- **암 환자의 20%에서 직접적인 사망원인**으로 작용함.



문제 정의 : 암 악액질의 현황



문제 정의 : 암 악액질의 정의

(1) Definition and classification of cancer cachexia : an international consensus. The Lancet Oncology. 2011, 12(5): 489-95.

1) 암 식욕부진/악액질의 정의

아래의 사항에 의해 정의되는 다인성 증후군(multifactorial syndrome) 이다. (1)

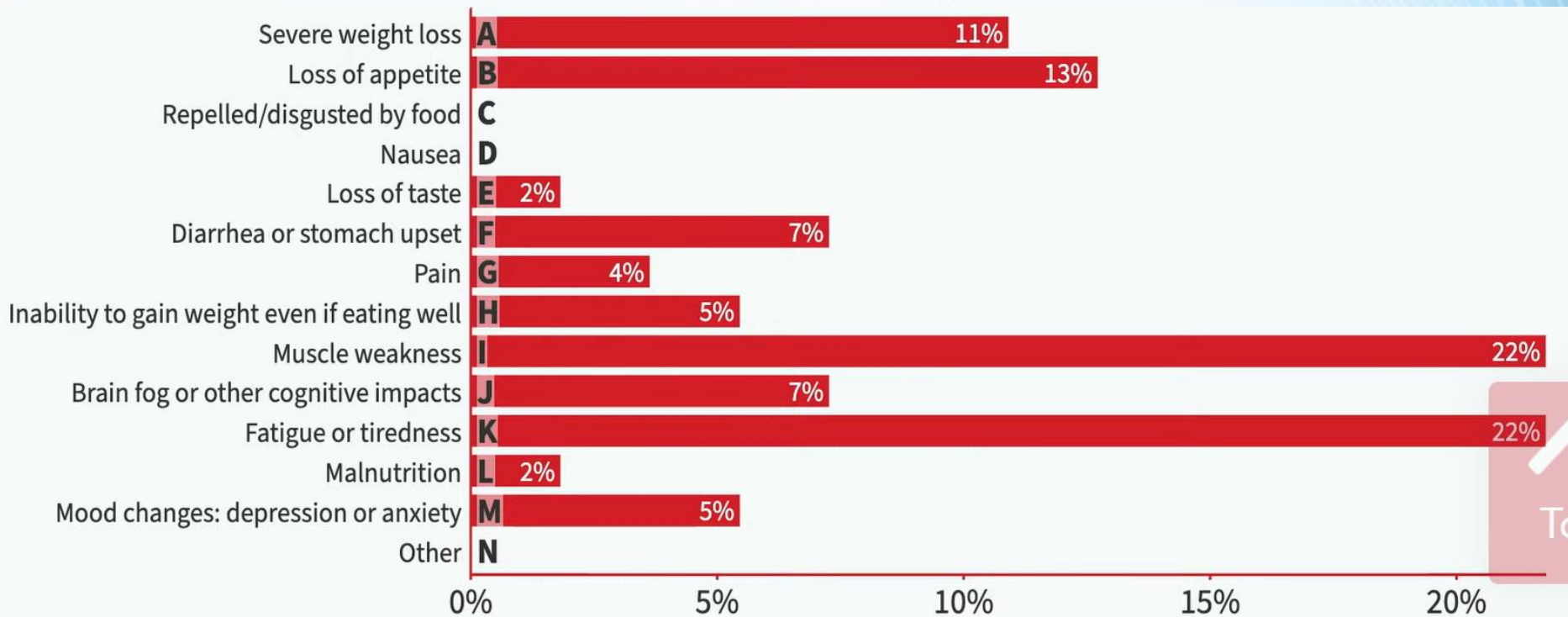
- 지속적인 골격 근육의 양의 감소
- 일반적인 영양공급에 의해 회복되지 않는 상태
- 점진적 기능장애

2) 암 식욕부진/악액질 진단에 대한 기준 (1)

- ① 과거 6개월 동안 5% 이상 체중 감소(단순 영양실조 배제)한 경우
- ② BMI 20 이하이며 체중감소가 2% 이상인 경우
- ③ 근육감소증(Sarcopenia)에 해당하는 골격은 지수 (남성 < 7.26 kg/m²; 여성 < 5.45 kg/m²)이며 체중감소 2% 이상인 경우

문제 정의 : 암 악액질의 주요 증상

암 악액질의 주요 증상은 근육약화, 피로, 식욕부진, 체중감소로 집계됨



Cancer Support Community, 2021

문제 정의 : 암 악액질의 정의

- **미국임상종양학회 (ASCO, American Society of Clinical Oncology)**는 암 악액질을 식욕상실, 체중 감소, 피로로 인한 골격근 감소, 기능장애, 치료와 관련된 독성 증가, 낮은 삶의 질, 생존에 대한 의욕 감소 등 여러 요인으로 인한 증후군으로 정의함.
- **ASCO Guidelines: Management of Cancer Cachexia, 2020**

Recommendations

Nutritional Interventions

Recommendation 1.1. Clinicians may refer patients with advanced cancer and loss of appetite and/or body weight to a registered dietitian for assessment and counseling, with the goals of providing patients and caregivers with practical and safe advice for feeding; education regarding high-protein, high-calorie, nutrient-dense food; and advice against fad diets and other unproven or extreme diets (Type of recommendation: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 1.2. Outside the context of a clinical trial, clinicians should not routinely offer enteral tube feeding or parenteral nutrition to manage cachexia in patients with advanced cancer. A short-term trial of parenteral nutrition may be offered to a very select group of patients, such as patients who have a reversible bowel obstruction, short bowel syndrome, or other issues contributing to malabsorption, but otherwise are reasonably fit. Discontinuation of previously initiated enteral or parenteral nutrition near the end of life is appropriate (Type of recommendation: informal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Information about additional nutritional interventions considered by the Expert Panel is provided in Table 1.

Pharmacologic Interventions

Recommendation 2.1. Evidence remains insufficient to strongly endorse any pharmacologic agent to improve cancer cachexia outcomes; clinicians may choose not to offer medications for the treatment of cancer cachexia. There are currently no FDA-approved medications for the indication of cancer cachexia (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 2.2. Clinicians may offer a short-term trial of a progesterone analog or a corticosteroid to patients experiencing loss of appetite and/or body weight. The choice of agent and duration of treatment depends on treatment goals and assessment of risk versus benefit (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Information about additional pharmacologic interventions considered by the Expert Panel is provided in Table 1.

Other Interventions

Recommendation 3. Outside the context of a clinical trial, no recommendation can be made for other interventions, such as exercise, for the management of cancer cachexia.

Additional Resources

More information, including a supplement with additional tables, slide sets, and clinical tools and resources, is available at www.asco.org/supportive-care-guidelines. The Methodology Manual (available at www.asco.org/guidelines-methodology) provides additional information about the methods used to develop this guideline. Patient information is available at www.cancer.net

E. Roeland et al. *J Clinical Oncology* (2020)

TABLE 1. Summary of Recommendations for the Treatment of Cancer Cachexia in Patients With Advanced Cancer

Intervention	Strength of Recommendation	Strength of the Evidence	Benefits ^a	Harms ^a
Nutritional interventions				
Dietary counseling ^{25,26,37}	Moderate in favor	Low	Moderate	Low
Parenteral or enteral nutrition (routine use) ^{31,42}	Moderate against	Low	Low	Moderate to high
Omega-3 fatty acids ^{26,29,40}	No recommendation	Low	Low	Low
Vitamins, minerals, and other dietary supplements ³⁸	No recommendation	Low	Low	Low
Pharmacologic interventions				
Progesterone analogs ^{30,33,35,36,43}	Moderate in favor	Intermediate	Moderate	Moderate
Corticosteroids ⁴³	Moderate in favor	Intermediate	Moderate	Moderate
Anamorelin ^{24,32,68}	No recommendation (not commercially available)	Intermediate	Moderate	Low
Olanzapine ⁵⁶	No recommendation	Low	Moderate	Low
Androgens ^{36,43,59}	No recommendation	Low	Moderate	Low
Thalidomide ^{34,36}	No recommendation	Low	Low	Low
NSAIDs ^{39,41}	No recommendation	Low	Low	Low
Cyproheptadine ⁴³	No recommendation	Low	None	Low
Cannabinoids ^{36,43}	Weak against	Low	None	Low
Melatonin ^{36,43}	Weak against	Low	None	Low
TNF inhibitors ^{36,43}	Moderate against	Intermediate	None	Moderate
Hydrazine sulfate ⁴³	Strong against	Intermediate	None	Moderate
Other interventions				
Exercise ²⁷	No recommendation	Low	Unknown	Unknown

Abbreviations: NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; TNF, tumor necrosis factor.

^aCategorization of benefits and harms was based on use of the intervention for cancer cachexia in the populations that were enrolled in randomized controlled trials.

문제 정의 : 기존 약물의 한계

현재 암 약액질에 주로 사용되는 약물 : megestrol acetate (Megace®)

- Megace는 Progesteron 유도체로서 식욕과 체중을 증가시키지만 주로 지방조직을 증가시키며, 근육 및 근기능 증가효과는 보고된 바 없고, 혈전색전증, 부종, 자궁출혈, 고혈당증, 부신기능 저하, 발기부전 등의 부작용이 있음.
- Megace의 미국 FDA 허가사항의 적응증은 AIDS 환자의 식욕부진, 약액질, 체중감소의 치료임.
- Megace의 미국 FDA의 Label은 다음과 같음:
MEGACE Oral Suspension is indicated for the treatment of anorexia, cachexia, or an unexplained, significant weight loss in patients with a diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
- 따라서, 암환자를 대상으로 인허가 당국에 의해 유효성과 안전성이 입증된 암 약액질 치료제의 개발이 필요함.



문제 정의 : 기존 약물의 한계

- 암 약액질 치료제 개발을 위해 다양한 후보물질이 개발되었으나, 현재까지 임상시험에서 의미 있는 결과를 보여주지 못함
- 현재까지 암 약액질 치료제로 개발된 약물은 없음.

Drug	Phase	1ry Endpoint	Population	Cachexia Entry Criteria
Enobosarm	III	% of subjects improving LBM+SCP ≥10% at day 84	Stage III-IV NSCLC	BMI<32
Anamorelin	III	12-wk change in LBM+HGS	Stage III-IV NSCLC	≥5% 6 mo. weight loss or BMI<20
Mabp1	III	Composite of stability in LBM and 2/3 symptoms (pain, fatigue, or anorexia) at wk 8	Advanced CRC	Wt loss 0-(-20)% or IL6>10 pg/mL + symptom burden EORTC-QLQ-30
Mabp1	III	Survival	Advanced CRC	None
Anamorelin	III	Composite of >5% weight gain+>2 points on Anorexia Symptom Score at wk 8	Stage III-IV NSCLC	≥5% 6 mo. weight loss or BMI<20 + ≤17 Anorexia Symptom Score

기술 소개 : 근육기능을 개선하는 암 약액질 치료제



- **암 환자의 근육기능을 개선하는 신개념 암 약액질 치료제 CDA-01**
- 폐암 및 대장암 마우스에서 근력 및 지구력 증강, 근육내 염증성 사이토카인 감소, 근육 분해를 일으키는 근육특이적 유비퀴틴 E3-리가아제 감소 효과 규명
- SCI 논문 2편 게재/국내특허 등록 및 미국, 유럽, 중국, 일본 특허출원
- 원료의약품 및 완제의약품 **GMP 생산 완료**
- **식품의약품안전처 제2상 임상시험허가(IND) 획득**
- 중앙대학교병원 등 **3개 대학병원에서 제2상 임상시험 현재 진행 중**

기술 소개 : 근육기능을 개선하는 암 악액질 치료제

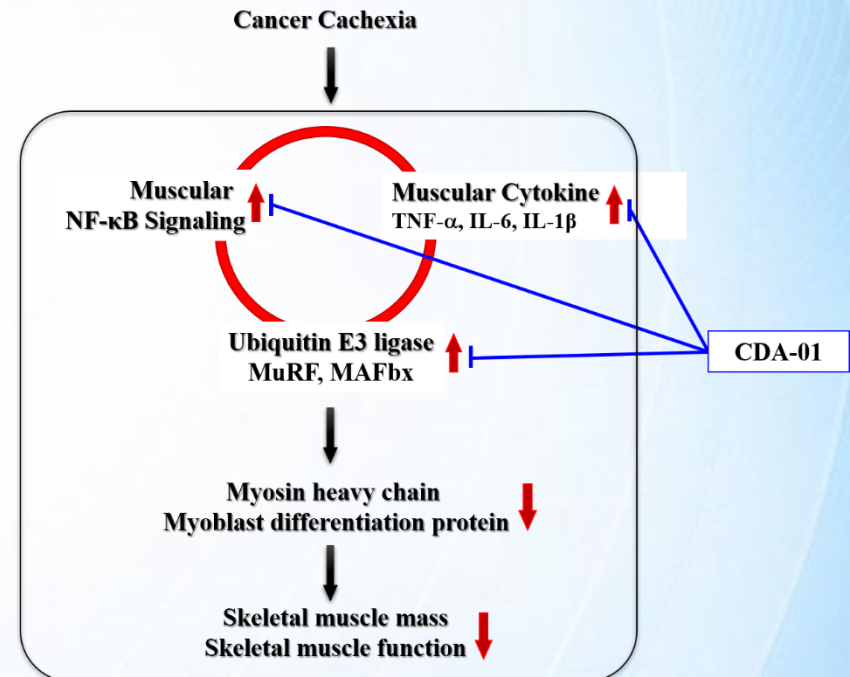
암 악액질 개선용 천연물 의약품 CDA-01 개발

CDA-01은 국내 농가에서 재배된 약용식물 ‘작약(Paeonia lactiflora)’ 으로부터 추출한 천연물 의약품으로 전임상연구완료 및 식약처의 IND 승인을 거쳐 현재 3개 의료기관에서 제2상 임상시험 진행중에 있음.

복합 기전으로 암 악액질에 따른 근육 및 근력 손실을 억제함.

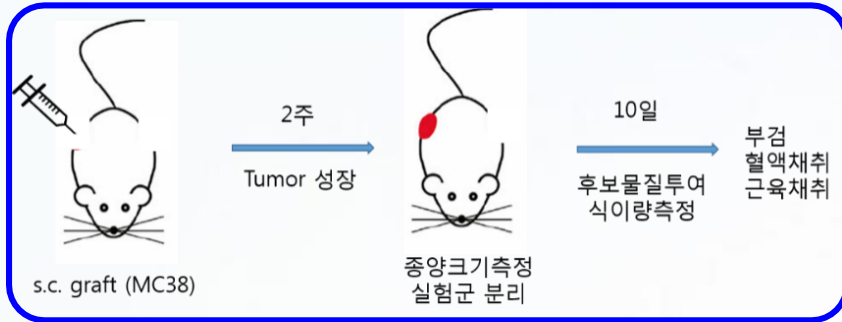
1.근육내의 염증경로 억제에 의한 염증성 사이토카인 증가를 억제

2.근육특이 유비퀴틴 E3-리가아제 (MuRF, MAFbx) 증가를 억제

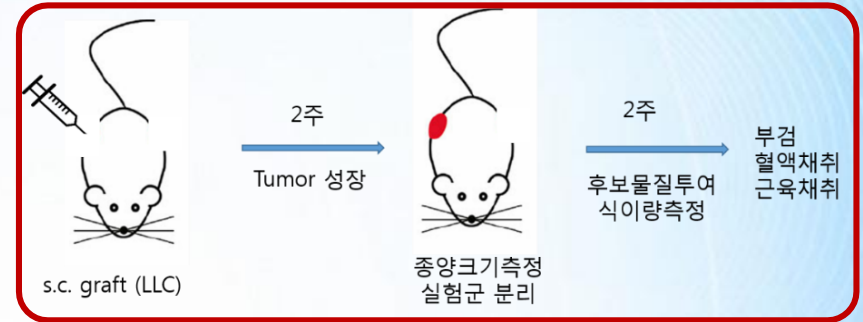


기술 소개 : 전임상 동물 모델연구

MC38-induced colon cancer mouse model



LLC-induced lung cancer mouse model



Cisplatin-induced cachexia mouse model

5-FU-induced cachexia mouse model

B16 melanoma-induced cachexia mouse model

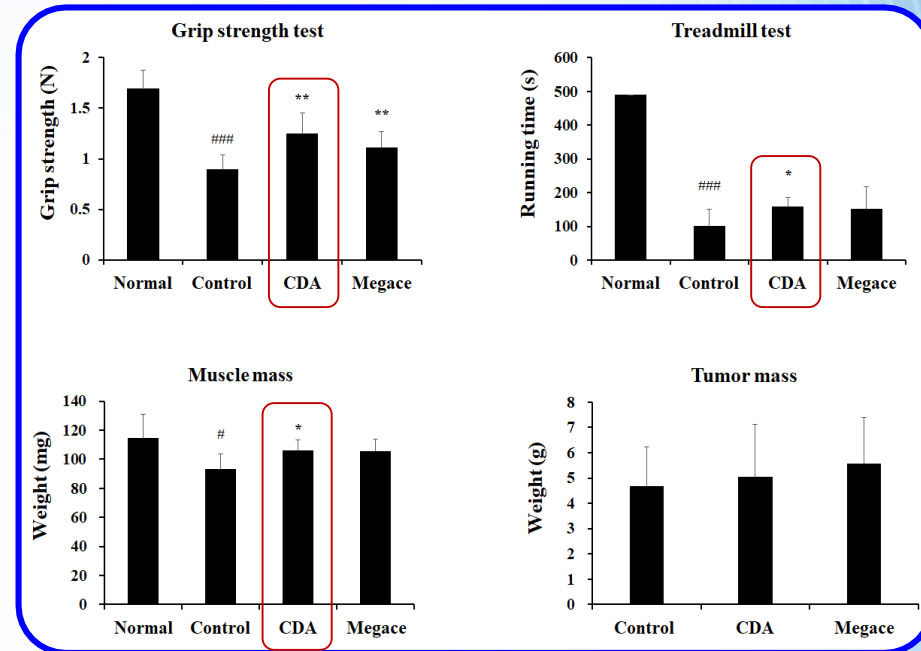
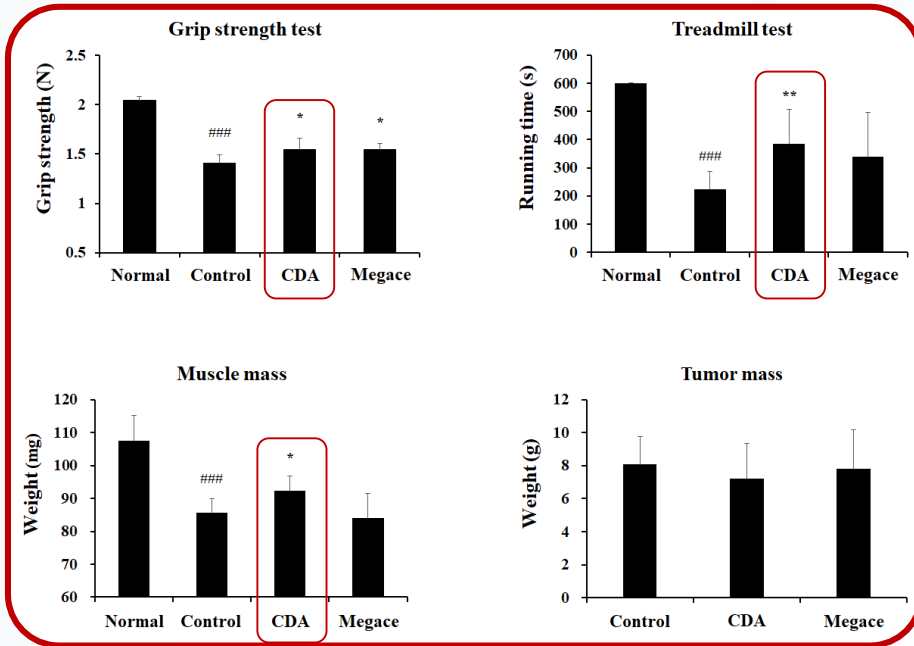
Radiation-induced cachexia mouse model

기술 소개 : 폐암 및 대장암 마우스 모델

근기능 및 근육량 개선 효력 & 종양에 미치는 효과

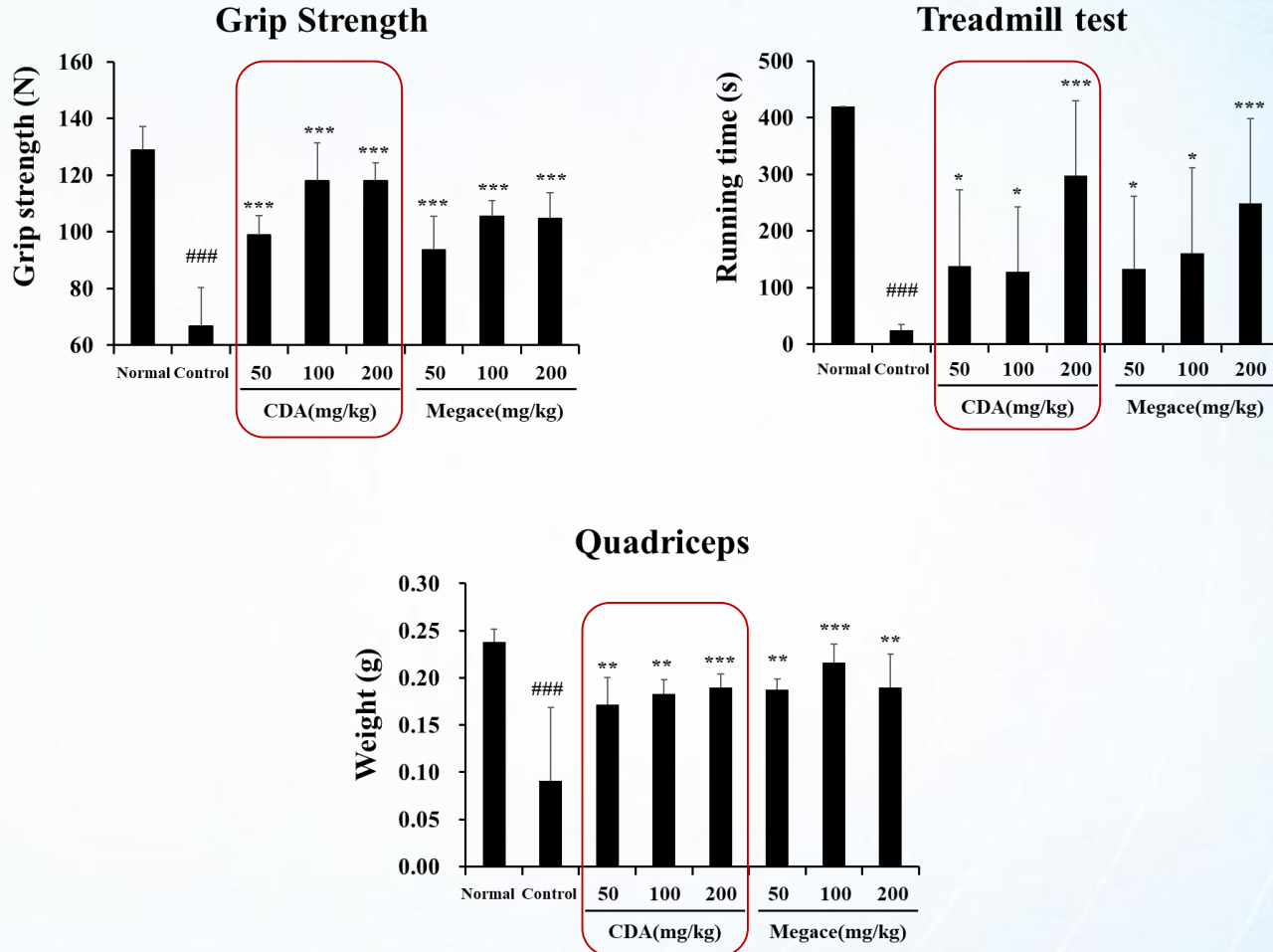
LLC 폐암 마우스

MC38 대장암 마우스



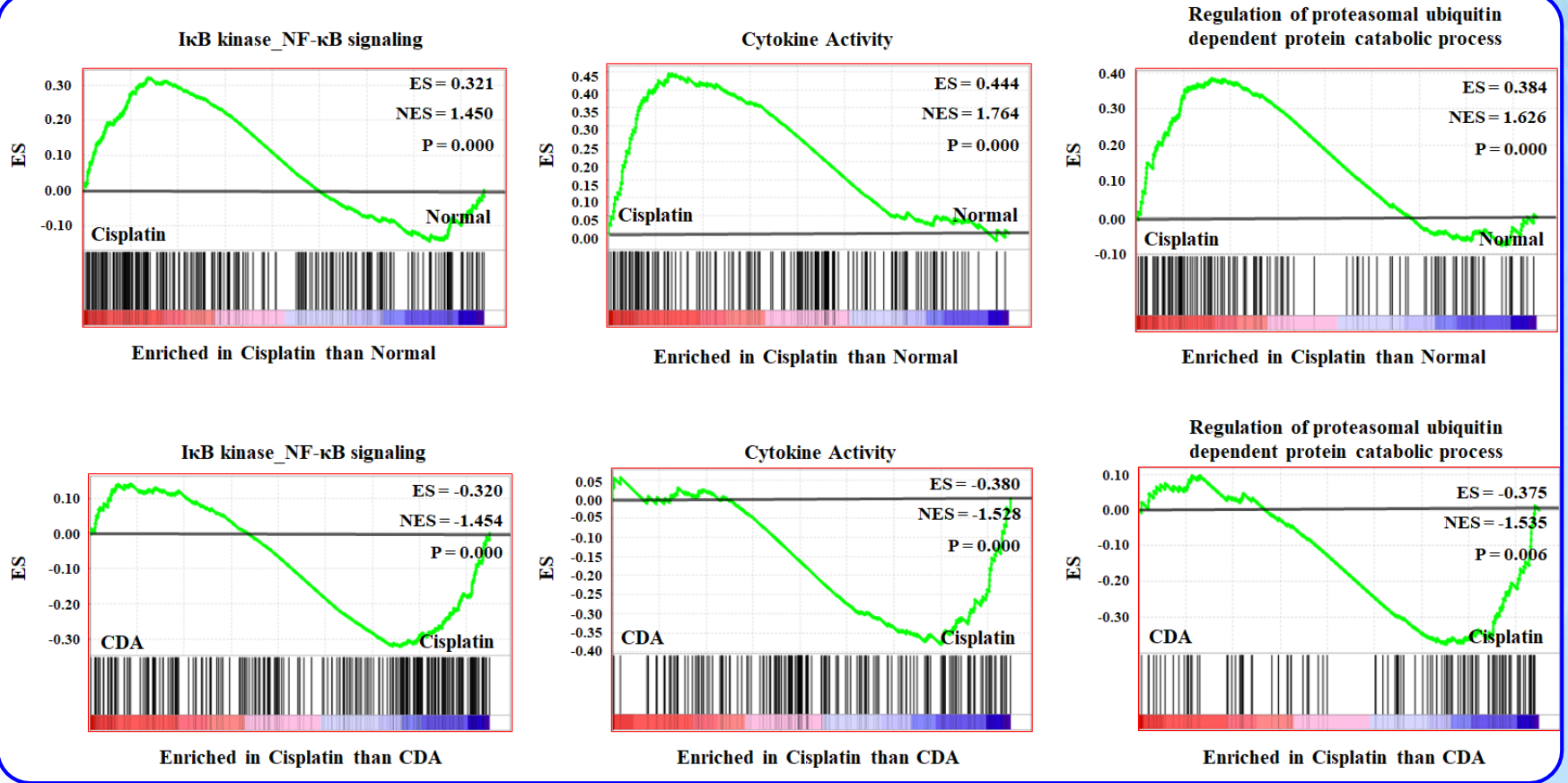
기술 소개 : Cisplatin 유도 악액질 모델

항암제 Cisplatin 유도 악액질 마우스에서 근기능 및 근육량 감소 억제



기술 소개 : 악액질 유발 마우스 근육 전사체 분석

RNAseq & Gene Set Enrichment Analysis



기술 소개 : Cisplatin 유도 악액질 모델 RNA-seq 분석

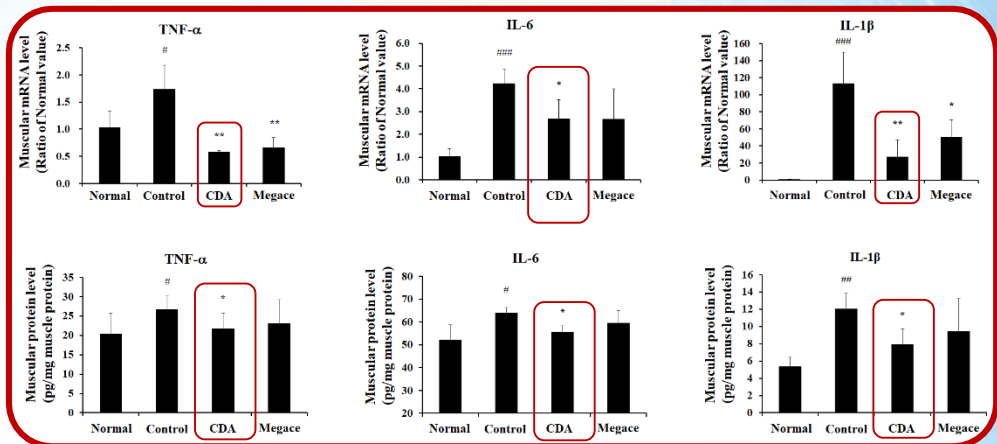
RNAseq & Gene Set Enrichment Analysis

Discription	Gene symbol	Protein name	Fold Change		Discription	Gene symbol	Protein name	Fold Change	
			Cisplatin /Normal	Cisplatin+CDA /Cisplatin				Cisplatin /Normal	Cisplatin+CDA /Cisplatin
chemokine (C-C motif) ligand 3	Ccl3	Ccl3	3.573	0.264	interleukin 22 receptor, alpha 2	Il22ra2	IL-22ra2	3.558	0.700
chemokine (C-C motif) ligand 7	Ccl7	Ccl7	2.116	0.791	interleukin 4 receptor, alpha	Il4ra	IL-4 α	2.566	0.594
chemokine (C-C motif) receptor 1	Ccr1	Ccr1	2.348	0.528	interleukin 6	Il6	IL-6	2.817	0.381
chemokine (C-X-C motif) ligand 1	Cxcl1	Cxcl1	6.182	0.106	interleukin 6 receptor, alpha	Il6ra	IL-6 α	5.536	0.217
chemokine (C-X-C motif) ligand 10	Cxcl10	Cxcl10	3.076	0.894	F-box protein 32	Fbxo32	MAFbx	26.450	0.049
chemokine (C-X-C motif) ligand 13	Cxcl13	Cxcl13	2.768	0.279	chemokine (C-C motif) ligand 2	Ccl2	MCP-1	6.931	0.322
chemokine (C-X-C motif) ligand 2	Cxcl2	Cxcl2	26.678	0.039	tripartite motif-containing 63	Trim63	MuRF	19.056	0.059
chemokine (C-X-C motif) ligand 5	Cxcl5	Cxcl5	2.459	0.296	nuclear factor of kappa B1, p105	Nfkb1	NF- κ B1	1.077	0.639
interleukin 12b	Il12b	IL-12b	2.032	0.639	nuclear factor of kappa B2, p49/p100	Nfkb2	NF- κ B2	1.479	0.491
interleukin 12 receptor, beta 1	Il12rb1	IL-12 β 1	3.397	0.291	reticuloendotheliosis oncogene	Rel	Rel	2.156	0.318
interleukin 1 family, member 9	Il1f9	IL-1f9	3.940	0.250	v-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A (avian)	Rela	Rela	2.261	0.426
interleukin 1 receptor, type II	Il1r2	IL-1r2	2.796	0.403	avian reticuloendotheliosis viral (v-rel) oncogene related B	Relb	Relb	2.128	0.508
interleukin 1 alpha	Il1a	IL-1 α	2.032	0.489	tumor necrosis factor	Tnf	TNF- α	1.051	0.342
interleukin 1 beta	Il1b	IL-1 β	5.059	0.301					

기술 소개 : 폐암 및 대장암 마우스 모델

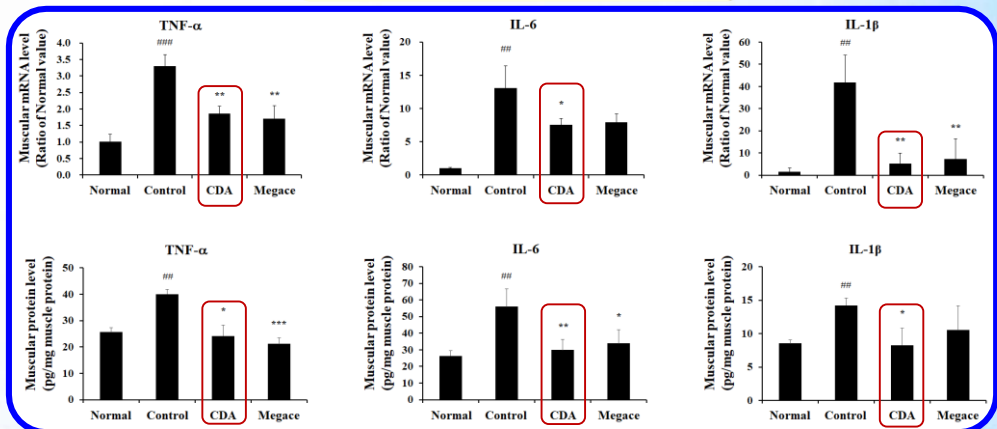
근육조직의 염증성 cytokine 분석

LLC 폐암 마우스

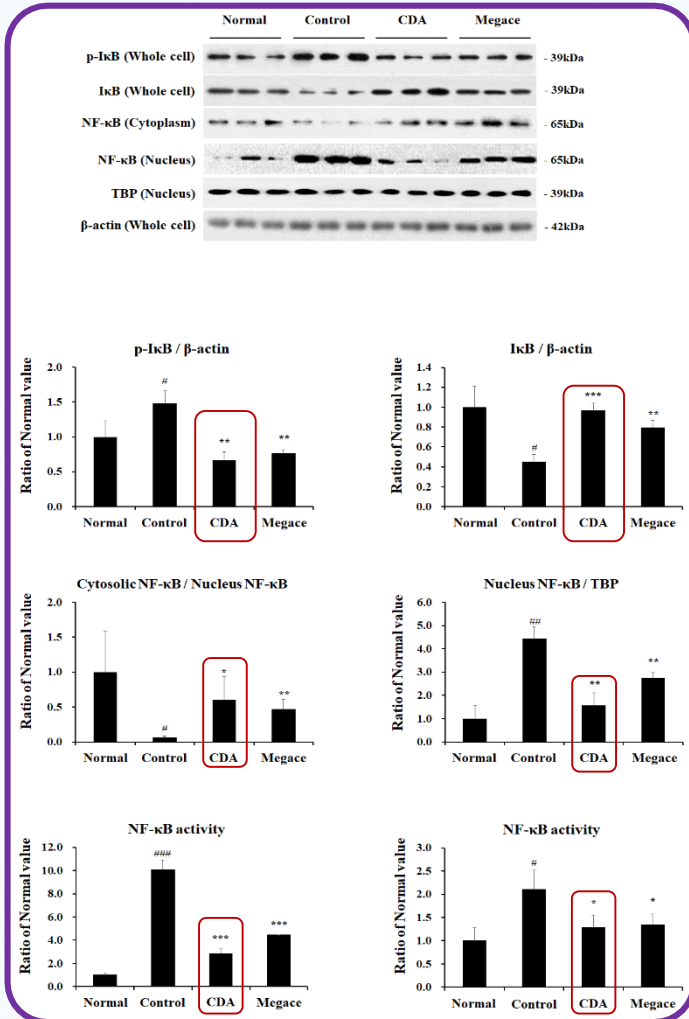


근육조직의 염증성 cytokine 분석

MC38 대장암 마우스

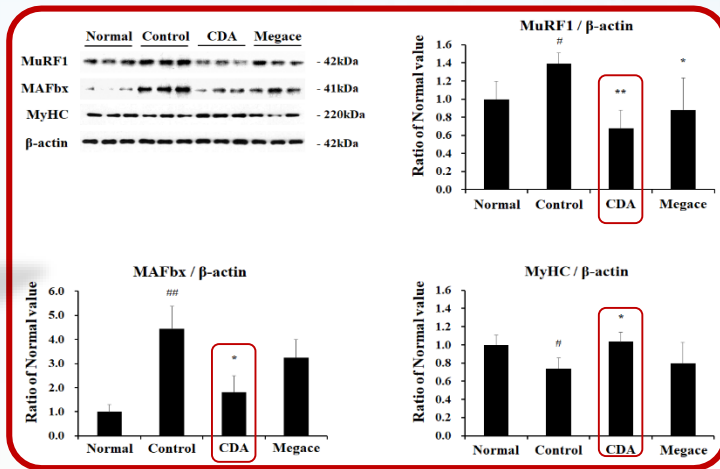


근육조직의 NF-κB Pathway 분석

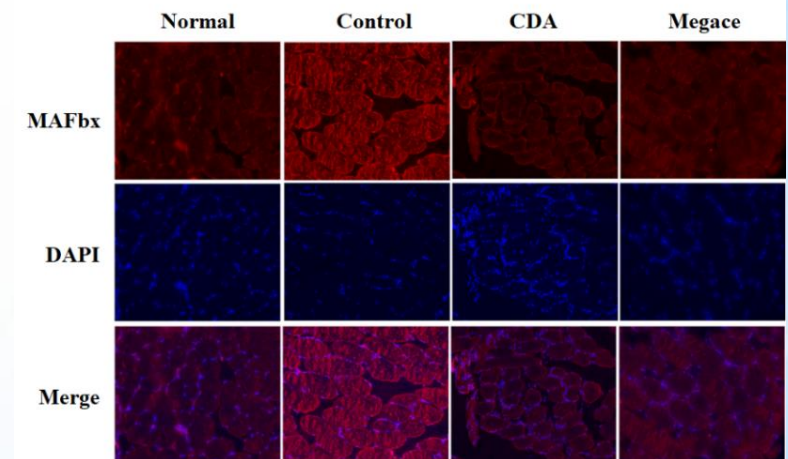
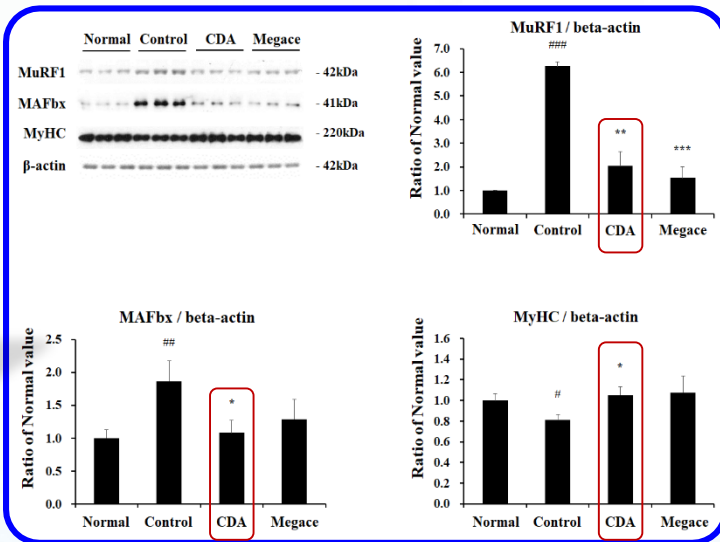
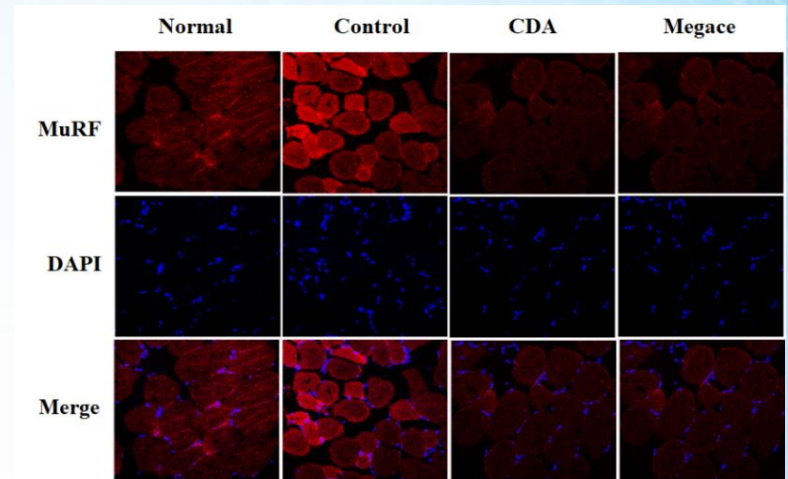


기술 소개 : 폐암 및 대장암 마우스 모델

근육특이 Ubiquitin-E3 ligase 분석



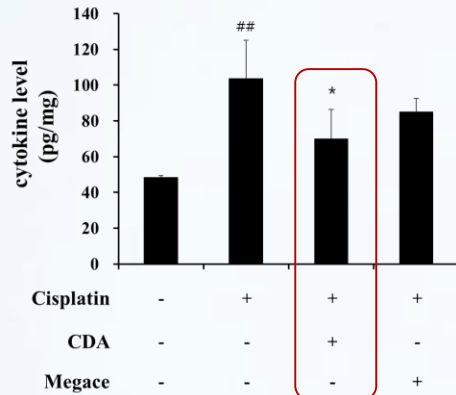
근육조직의 Ubiquitin-ligase 분석



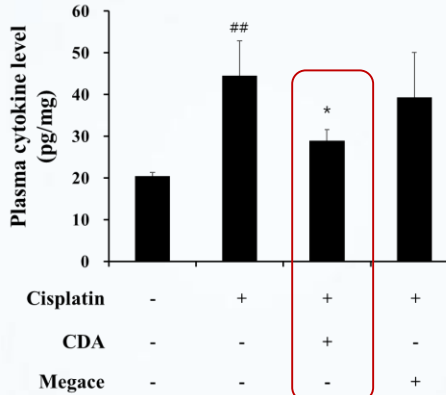
기술 소개 : 항암제 Cisplatin 유도 악액질 모델

항암제 Cisplatin 유도 악액질 마우스에서 근육내 염증성 사이토카인 증가 억제

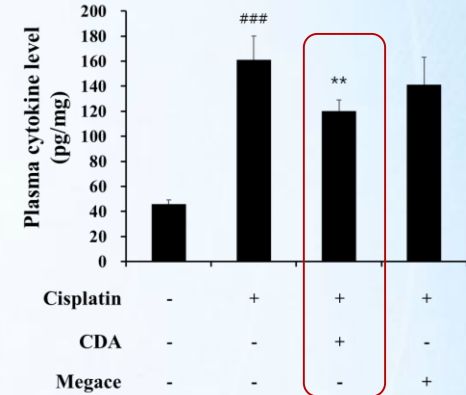
Muscle IL-6



Muscle TNF- α

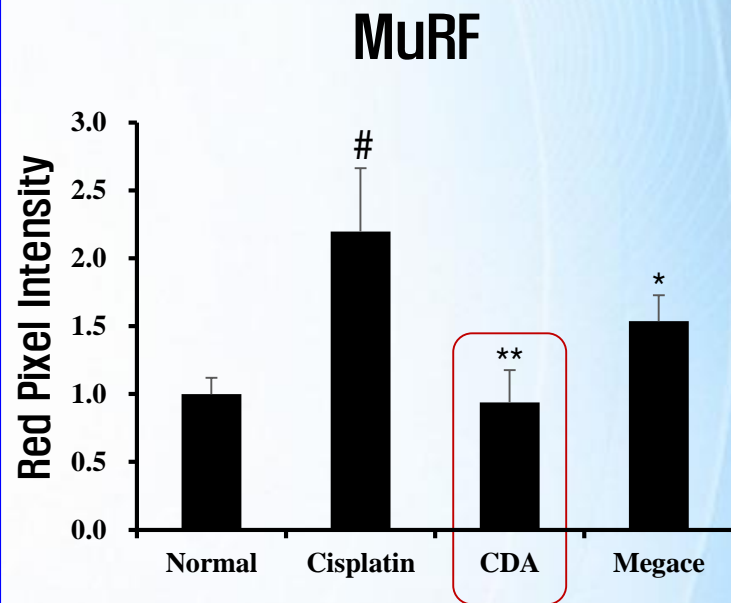
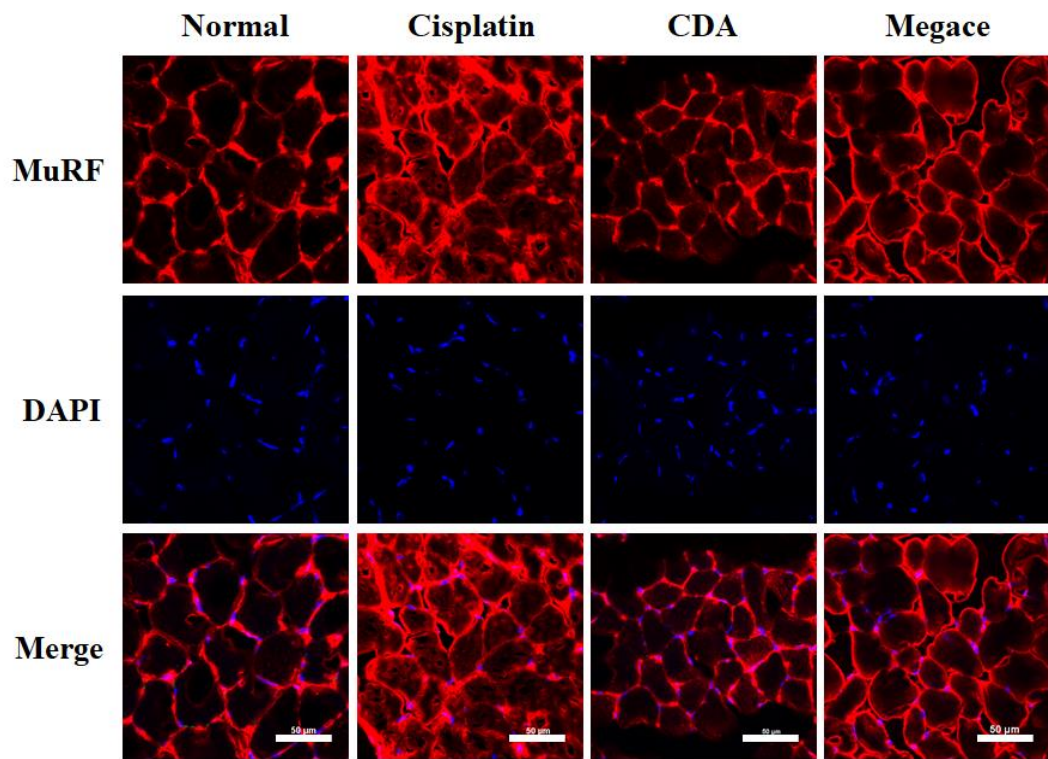


Muscle IL-1 β



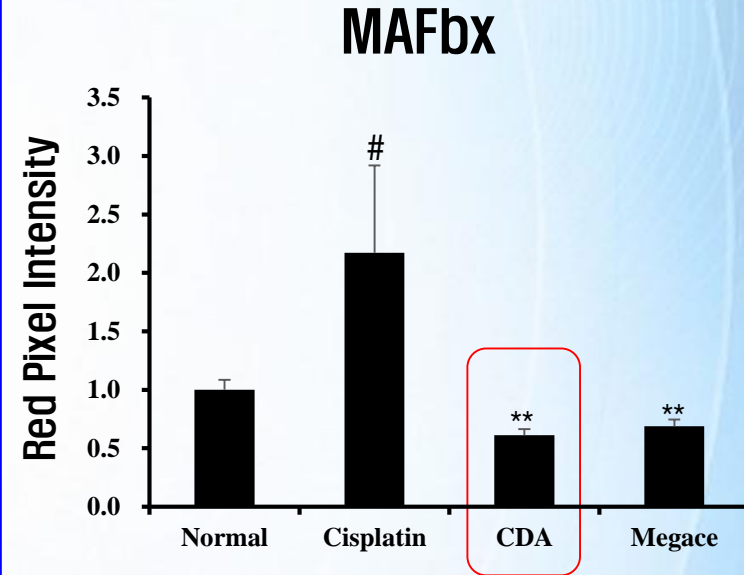
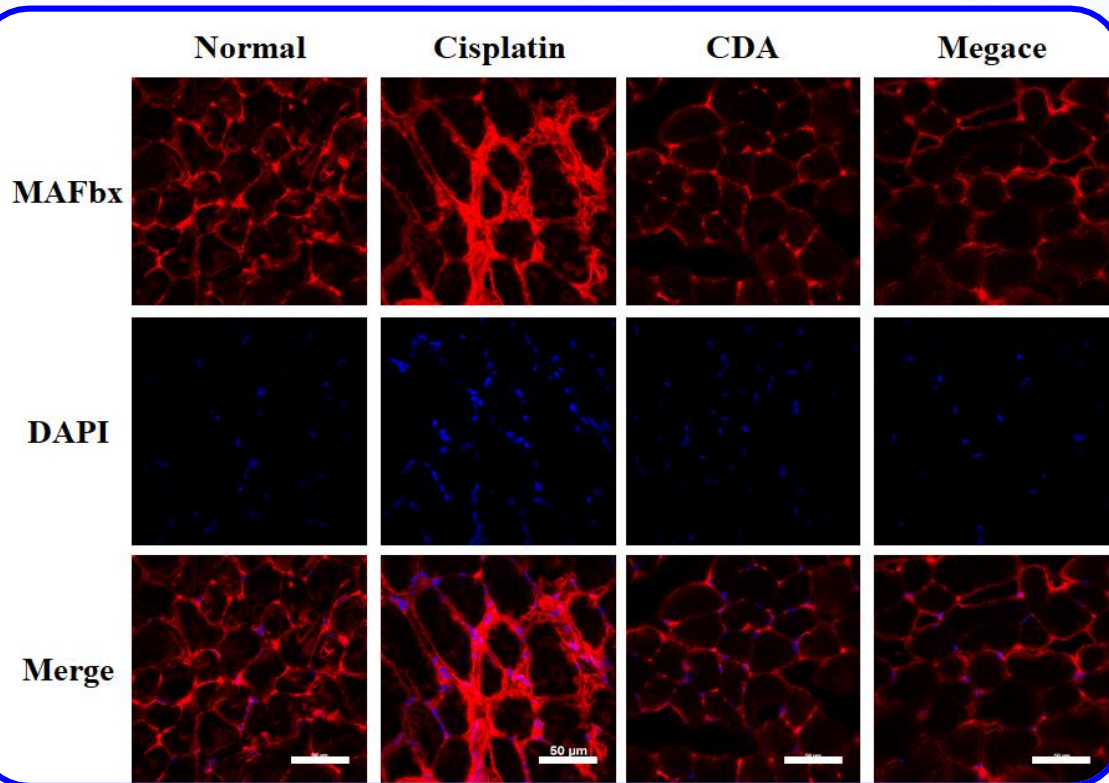
기술 소개 : Cisplatin-유도 악액질 모델

항암제 Cisplatin 유도 악액질 마우스에서 근육내 Ubiquitin E3-liagese 증가 억제

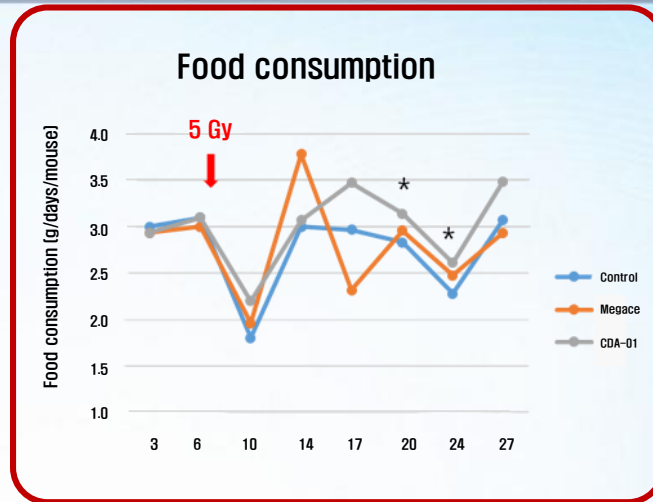
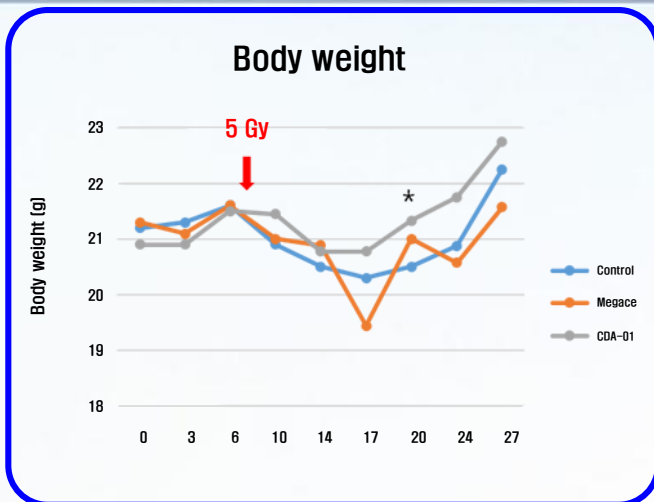


기술 소개 : Cisplatin-유도 악액질 모델

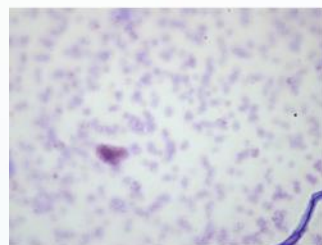
항암제 Cisplatin 유도 악액질 마우스에서 근육내 Ubiquitin E3-liagese 증가 억제



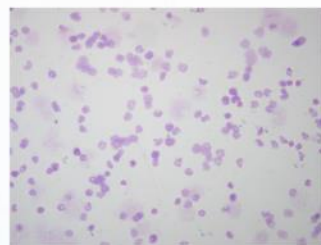
기술 소개 : Radiation 유도 악액질 마우스



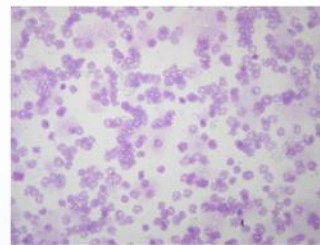
	Gastrocnemius(g)	Grip strength (N)
Control	0.149 ± 0.003	1.97 ± 0.17
Megace	0.154 ± 0.004	1.94 ± 0.22
CDA-01	0.159 ± 0.003*	2.18 ± 0.04**



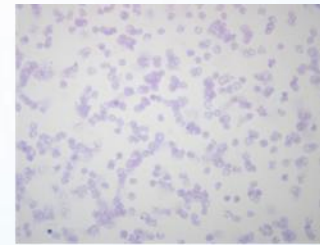
Normal



Control



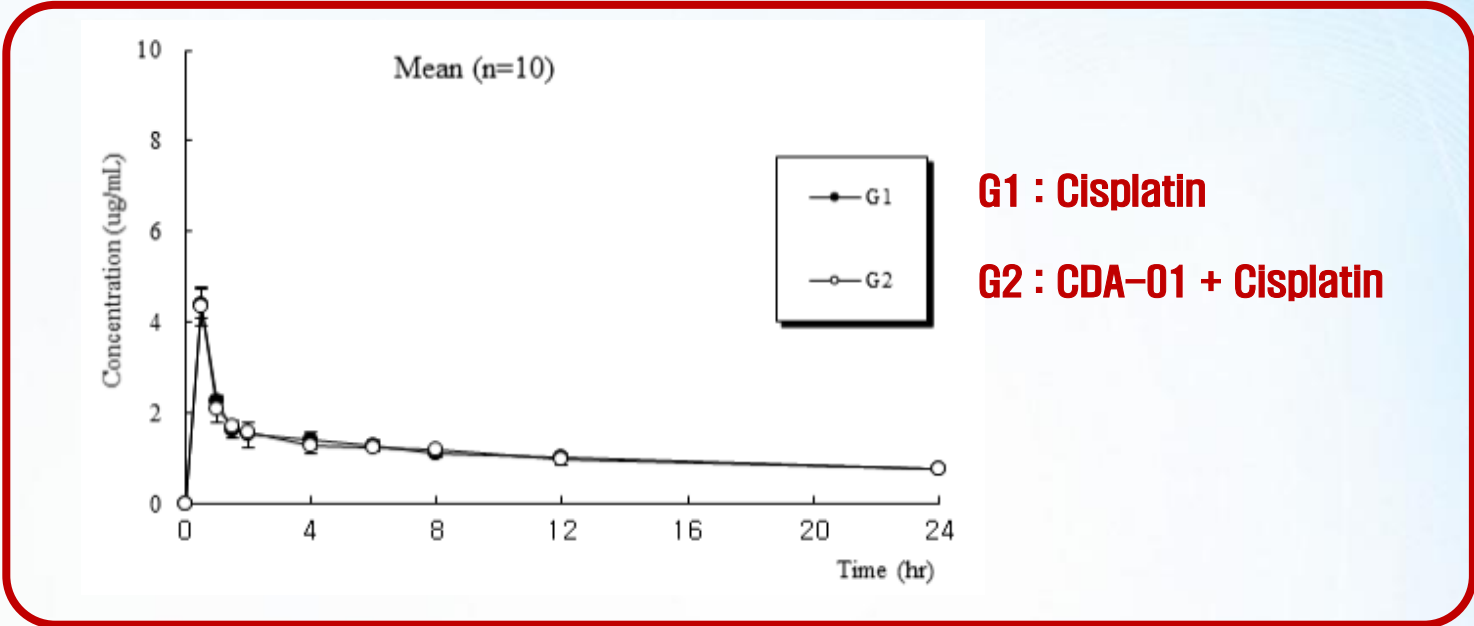
CDA-01



Megace

기술 소개 : 항암제와의 약동학적 상호작용 분석

SD rat (male, 5 head / group)
Cisplatin (2.0 mg/head, iv)
CDA-01 (20 mg/head, po)



Parameters	Gemometrics mean		90 % CI	T/R ratio
	G1	G2		
Cmax(ug/mL)	2.244	2.103	0.8417 ~ 1.0430	93.6938
AUCt (hr*ug/mL)	24.798	24.454	0.9388 ~ 1.0358	98.6117

기술 소개 : 원료의약품 기준규격확립

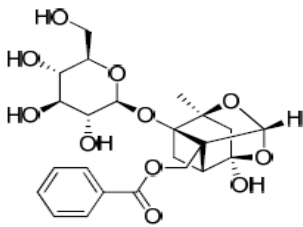
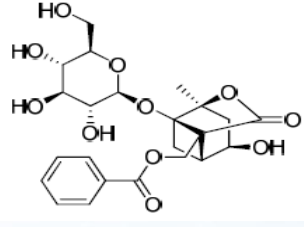
원료의약품 생산 (제조처 : KGC 예본)

가. 대상 원료 : CDA-01

나. 제조방법 개발 : 30% 주정 추출 (SD, spray dry 공법 적용)

다. 규격설정 및 품질관리 시험법 개발 (기준 및 시험방법)

라. 지표성분 설정 : Paeoniflorin, Albiflorin

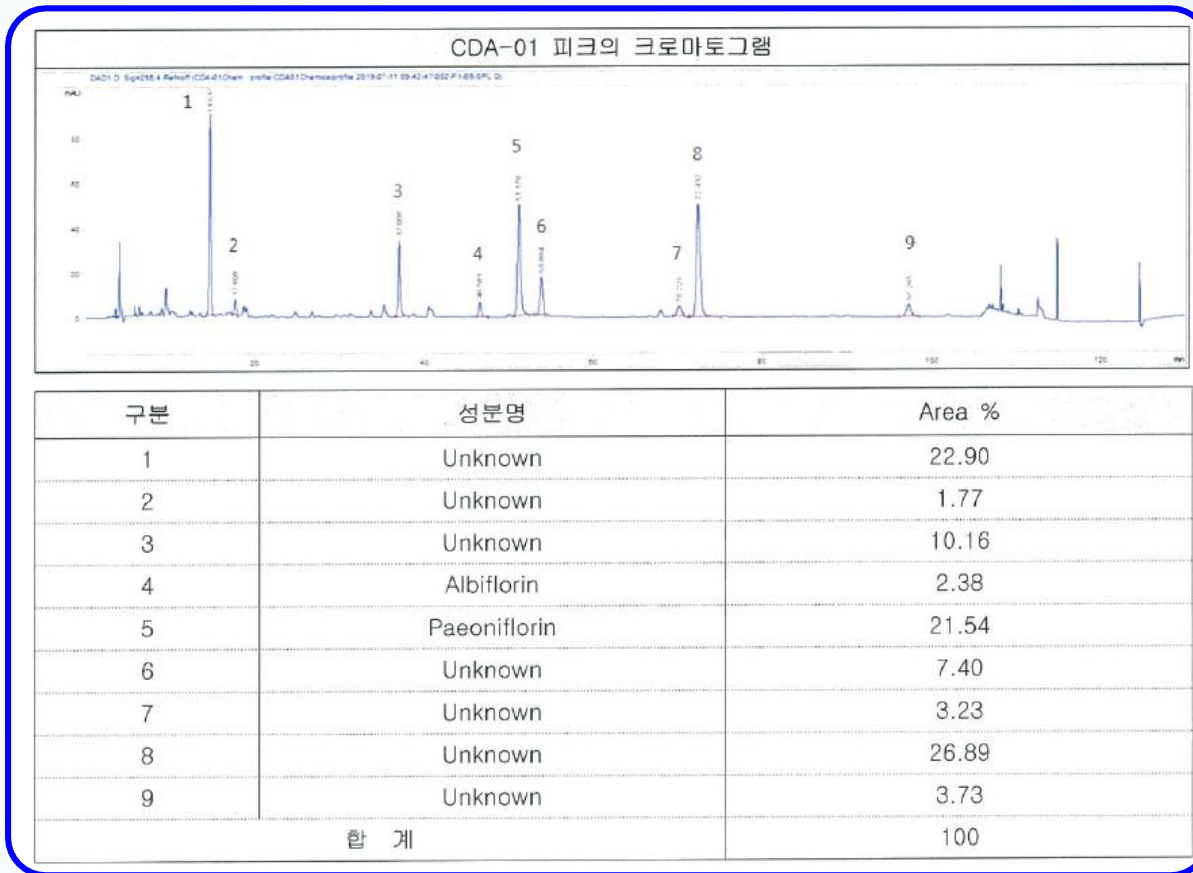
Chemical standard	paeoniflorin	albiflorin
Molecular Formula	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁
Molecular Weight	480.46 g/mol	480.46 g/mol
CAS No.	23180-57-6	39011-90-0
Chemical structure		
	9.0 ~ 13.7 %	0.8 ~ 1.1 %

기술 소개 : 원료의약품 기준규격확립

성분프로파일 설정

성분프로파일 설정 가이드라인(식약처)에 따라 설정

선정된 9개의 Peak 면적의 합은 전체 Peak 면적 대비 86.95%로 50%(기준) 이상



기술 소개 : 원료의약품 GMP 생산

원료의약품 생산 (제조처 : KGC 에본)

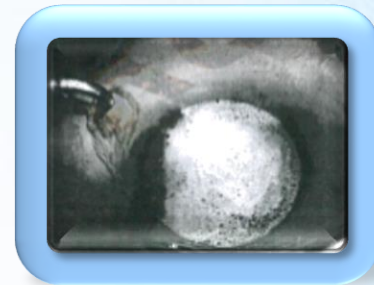
- 대상 원료 : 국내 농가 재배 작약 (Paeonia lactiflora)



추출
[공정수 투입]



추출
[순환 확인]



여과



분무 건조



농축 완료
[농축액]



농축

기술 소개 : 완제의약품 GMP 생산

완제의약품 생산 (제조처 : 콜마파마 주식회사)

가. 대상 원료 : CDA-01

나. 제조방법 개발 : 경질캡슐

다. 제제개발 : 원료 특성을 반영하여 경질캡슐로 개발

라. 시험법 개발 : 기준 및 시험방법 설정

마. 안정성시험 : 6개월 가속 및 36개월 장기안정성 시험 진행

바. 제조 : 시험약 및 위약 각 80,000 캡슐 제조 완료



[완제 경질 캡슐 시제품]

기술 소개 : 암약액질 임상시험 Protocol 개발

임상시험 제목 :

암환자에서 발생한 암약액질의 치료를 위한 후보물질의 유효성과 안전성을 탐색적으로 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 위약대조군, 제2상 임상시험

임상시험 목적 :

암성 암약액질 환자를 대상으로 8주간 시험약 투여시 유효성과 안전성을 탐색적으로 평가하고, 시험약의 적정 용량군을 확인함.

선정기준 :

스크리닝 시 다음 기준 중 한가지 이상 만족하는 암성 암약액질 환자

- 최근 6개월 동안 체중 감소 > 5%
- BMI < 20kg/m² 그리고 최근 6개월 동안 체중감소 > 2%

목표대상자수 :

	시험군1 (저용량군)	시험군2 (고용량군)	대조군 (위약군)	합계
유효성 분석례수 (Full analysis set)	30	30	30	90
무작위배정례수 ¹⁾	38	38	38	114

¹⁾ FAS 중도탈락20% 고려

<Study flow>



임상시험용 의약품 및 투여방법 :

	저용량군 500 mg/day	고용량군 1000 mg/day	대조군 (위약군)
아침	●●○○	●●●●	○○○○
저녁	●●○○	●●●●	○○○○

● : CDA-01 125 mg 함유 캡슐, ○ : ●와 성상이 동일한 위약

기술 소개 : 암약액질 임상시험 Protocol 개발

유효성평가

- 1) 1차 유효성 평가 변수
: 기저치 대비 8주 시점의 LBM(Lean body mass) 변화량
- 2) 2차 유효성 평가 변수
기저치 대비 4, 8주 시점의 체중 변화시점 량
기저치 대비 4, 8주 시점 피로도 지표로 BFI-K 변화량
기저치 대비 4, 8주 시점 삶의질 지표로 EORTC-QLQ- C30 변화량
기저치 대비 4, 8주 시점의 Grip Strength (Kg) 변화량(by Dynamometer)
기저치 대비 4, 8주 시점 Stair climbing power 변화량
기저치 대비 4, 8주 시점 6 min walking distance 변화량
기저치 대비 4, 8주 시점의 혈청 GDF-15 변화량

항암치료

- (1) 화학요법: 임상시험 기간 동안 기존 받고 있던 화학요법 외 화학요법 종류의 변경을 금지한다.
아래에 허용된 화학 요법 이외의 항암제 사용은 금지한다.
Cisplatin
Carboplatin
Oxaliplatin
5-Fluorouracil
Etoposide
Paclitaxel
- (2) 방사선 요법: 무작위배정 이후 치료기간 동안 새로운 방사선 요법을 시작하는 것은 금지한다 .

안전성평가

- 1) 이상반응: 전체 이상반응 중 소화기계 이상반응은 별도로 평가한다.
- 2) 활력징후
- 3) 실험실 검사
- 4) 신체검사
- 5) 심전도검사

해외 연구개발 환경의 변화 1

암악액질 관련 과학적 발견 및 해외 거대 기업의 움직임

Nature 논문을 통해 암 악액질의 질병기전에 GDF15 (growth differentiation factor 15)의 주요한 역할이 보고됨 (Suriben et al. Nature Medicine July 13 2020)

화이자는 GDF15를 타겟으로 하는 항체의약품의 1상 임상시험을 시작함

미국 FDA는 로슈의 GDF15 체외진단분석기기를 승인함

해외 연구개발 환경의 변화 2

화이자는 암 악액질 치료제 개발을 목적으로 GDF15를 타겟으로 하는 단일클론 항체 PF-06946860 (Posnsegromab)의 제 1상 임상시험을 비소세포폐암, 췌장암, 대장암 환자를 대상으로 개시함 (2020. 11. 17)

PF-06946860(Posnsegromab)은 피하주사제 의약품으로 3주간격으로 5회 투여함. 20개 병원 참여

<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04299048>

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)03897-7/fulltext#relatedArticles](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)03897-7/fulltext#relatedArticles)

해외 연구개발 환경의 변화 3

미국 FDA은 로슈의 'Elecsys GDF-15'(혈청 내 GDF-15를 정량 분석하는 체외진단분석기)를 암 치료를 위한 동반진단(companion diagnostic) 분석기로 혁신기가지정(Breakthrough Device Designation, BDD) 승인 (2021. 2. 8)

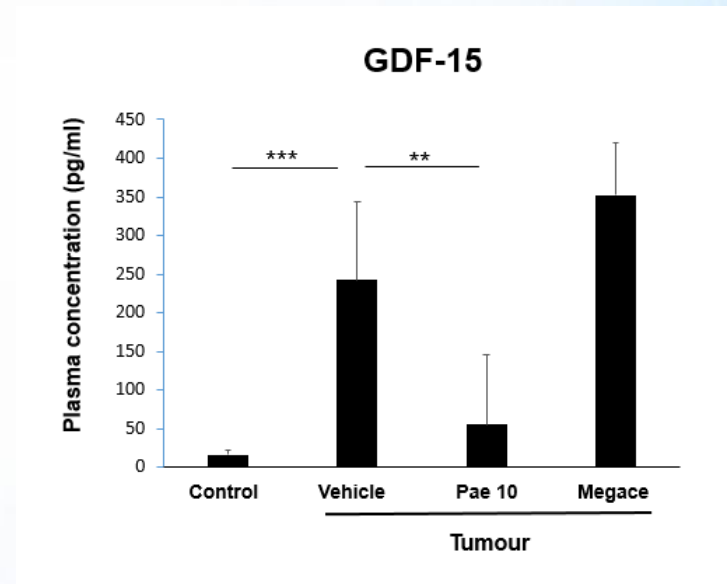
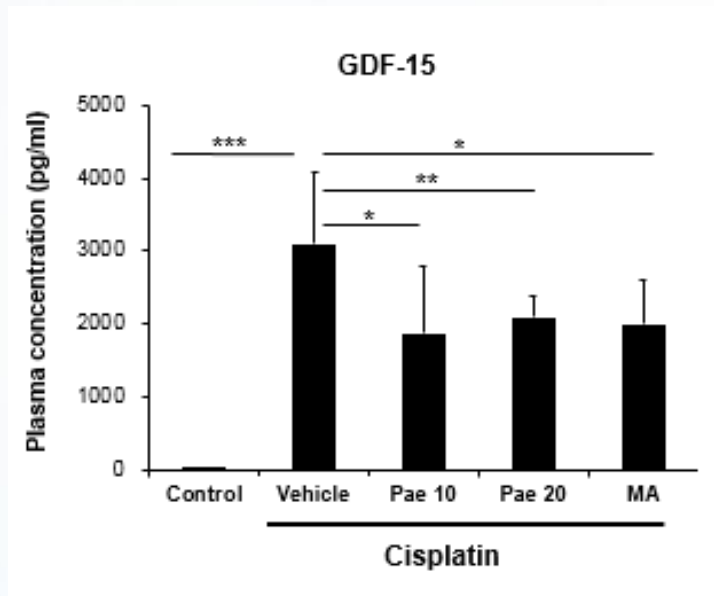
로슈와 화이자의 협력 추진:

화이자 PF-06946860 (Ponsegromab) 개발 과정에서 임상시험에 참여할 적합한 약액질 환자를 판별하는데 로슈의 'Elecsys GDF-15'를 지원하여 상호 협력

<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2021-02-08.htm>

해외 연구개발 환경의 변화 4

본 연구진은 암 약액질 관련 해외 거대 제약사의 연구동향을 주기적으로 파악하던 중 위의 사실을 파악한 후, 암약액질 동물실험을 통해 **CDA-01의 주성분이 암 약액질 마우스 혈액내의 GDF15를 의미있게 감소시킴을 발견하였음.**



해외 연구개발 환경의 변화 5

동물실험에서 GDF15 감소 효력확인 후, 악액질 환자에서 GDF15 감소 효능을 입증하기 위하여 임상시험 protocol에 혈청 GDF-15 측정을 첨부하였고 이를 식약처에 제출하여 IND 변경승인을 획득하였음.

기대효과 : 향후 임상시험에서 암환자의 GDF-15 감소 효과가 입증될 경우 본 연구 개발의 후보물질 CDA-01의 가치가 크게 증가할 것이 기대됨.


현재 진행 상황 : 식약처 IND 승인

2020.7 식약처 제 2상 임상시험 승인

2021.5 제 2상 임상시험계획 보완 및
식약처 승인

2021.7 중앙대학교병원 등 3개 대학병원에서
대장암과 폐암 환자를 대상으로
제 2상 임상시험 진행 중

문서확인번호 : BFS-A-W7LZ-OTQW-CQUL




2020-07-08 14:33:17
전자서명확인

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

제 33041 호

임상시험계획 승인서

의뢰자	업체명			
	성명	쑤		
	소재지	서울특별시		
시험약 정보	제품명 (또는 코드명)	CDA-01	주성분명 (또는 코드명)	CDA-01
	제형	경질캡슐제		
	주성분 함량	125.00 밀리그램		
	사용(유효)기간	제조일로부터 최대 36개월(안정성시험 계획서에 따라 자체관리)		
계획서 정보	계획서 일련번호	제목	임상단계	계획서 식별번호
		별첨		
승인 조건 : 없음				
<p>「약사법」 제34조제1항 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제24조제7항에 따라 위와 같이 승인합니다.</p> <p style="text-align: right;">2020. 7. 8</p> <p style="text-align: right;">  식품의약품안전처장 </p>				

현재 진행 상황 : 3개 대학병원 IRB 승인 및 임상시험 진행



중앙대학교병원 생명윤리위원회

중앙대학교병원 생명윤리위원회	
Tel 02-6299-2738, 2739, 2740	FAX 02-6299-2860
e-Mail irb@caumc.or.kr	e-IRB 시스템 https://eirb.cauhs.or.kr/
주소 서울특별시 동작구 흑석로 102 (흑석동 224-1) (우) 06973	

심의 결과 통보서

IRB No.	2012-013-442		제출경로	중앙대학교병원	
수신	책임연구자	정정순	소속	혈액종양내과	직위 교수
	의뢰기관	메이디앙코리아			
연구과제명	암환자에서 발생한 악액질 치료를 위한 유효성과 안전성을 탐색적으로 평가하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관, 위약 대조군, 제 2상 임상시험				
Protocol No.	Cachexia-P2	Version No.	2.0		
생명 윤리법에 따른 분류	<input checked="" type="checkbox"/> 인간대상연구 <input type="checkbox"/> 인체유래물연구 <input type="checkbox"/> 배아줄기세포주이용연구 <input type="checkbox"/> 배아연구 <input type="checkbox"/> 체세포복제배아연구 <input type="checkbox"/> 단성생식배아연구 <input type="checkbox"/> 배아생성의료기관 <input type="checkbox"/> 인체유래물은행				
연구종류	임상 시험외 연구	<input type="checkbox"/> 중례보고 <input type="checkbox"/> 생체학적 연구 <input type="checkbox"/> 단면조사연구 <input type="checkbox"/> 조사, 설문, 인터뷰 연구 <input type="checkbox"/> 환자군 연구 <input type="checkbox"/> 환자-대조군연구 <input type="checkbox"/> 인체유래물저장소 연구 <input type="checkbox"/> 등록(레지스트리) 연구 <input type="checkbox"/> 시판후사용성적조사 <input type="checkbox"/> 전향적 코호트 연구 <input type="checkbox"/> 후향적 코호트연구 <input type="checkbox"/> 기타			
		임상 시험	연구 대상	<input checked="" type="checkbox"/> 의약품 <input type="checkbox"/> 생물학적제제 <input type="checkbox"/> 건강기능식품 <input type="checkbox"/> 의료기기 <input type="checkbox"/> 기타	
	상품명		CDA-01		
	Phase		<input type="checkbox"/> 제1상 <input type="checkbox"/> 제1/2상 <input checked="" type="checkbox"/> 제2상 <input type="checkbox"/> 제2/3상 <input type="checkbox"/> 제3상 <input type="checkbox"/> 제4상 <input type="checkbox"/> 생물학적동등성 <input type="checkbox"/> 기타		
	임상시험 목적	<input checked="" type="checkbox"/> 식약처 승인대상 (승인일 : 2020년07월08일) <input type="checkbox"/> 승인 제외 대상 <input type="checkbox"/> 학술용 <input checked="" type="checkbox"/> 국내(MFDS)허가용 <input type="checkbox"/> 해외 허가용			
승인유효 만료일	2021년 12월 28일	정기보고주기	12 개월	심의대상	연구계획서의 의뢰서(수정후신속심사에 대한 답변)
심의종류	신속심의		심의일자	2020년 12월 29일	
접수일자	2020년 12월 28일		심의결과통보일	2020년 12월 29일	
심의내용 및 목적	1. 연구계획서의 의뢰서(수정후신속심사에 대한 답변) 2. 기타 01. Cachexia-P2_경토답변서_final, 02. Cachexia-P2_인체유래물 연구동의서_final				
심의결과	승인				
연구의 위험도	Level III (심각한 후유증 초래 가능)				
심의의견	재심의 건을 심의한 결과 '승인' 되었음을 알려드립니다.				

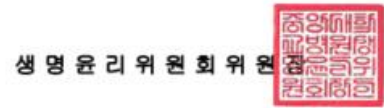
2020.12 IRB 승인

2121.6 임상시험 protocol 변경 승인

2021.7 피험자 등록

중앙대학교병원 생명윤리위원회

1. 연구계획서 부분
1) 승인된 연구는 최종 승인된 계획서 및 연구자 준수사항에 따라 연구를 진행하여야 합니다.
2) 연구가 1년을 초과 시 승인 유효기간 내에 지속심의를 받아야 합니다.
2. 동의서 부분
1) 승인된 동의서 및 설명문은 e-IRB 해당과제에서 다운로드 받아 사용하시기 바랍니다.
구체적인 방법은 e-IRB 공지사항(No.5142)을 참고하시기 바랍니다.
3. 기타 부분
1) 연구계획서는 "CRIS(임상연구정보서비스, https://cris.nih.go.kr/)"에 등록하시길 권장합니다.
2) 시험(연구) 대상자 보호를 위한 보험 가입을 권장합니다.
3) 연구자주도 임상연구(IIIT)는 योग금어 적용을 위해 사전에 심평원 योग금어 적용 결정 신청 승인을 받은 후 연구를 진행하시기 바랍니다. (단 관찰연구와 같은 비중재적 임상연구는 제외)
4) 식약처 승인 대상 연구는 식약처 승인을 득하신 후 연구를 진행하시기 바랍니다.
5) IRB에서 승인된 연구계획서와 동일한 내용의 인체유래물연구동의서를 대상자로부터 획득하시기 바랍니다. 연구계획서에 기술된 사항 이외의 항목을 기재하여 동의를 받은 경우 유효하지 않은 동의서로 간주됩니다.(유래물 보존 기간, 종류 및 수량, 2차적 사용에 대한 사용 여부, 2차적 사용을 위한 제공 시 개인식별정보 등) 또한, 인체유래물연구의 경우 인체유래물 관리대장을 작성하여 관리하시기 바랍니다.



본 통보서에 기재된 사항은 IRB의 기록된 내용과 일치 함을 증명합니다.
 본 기관 IRB는 생명윤리 및 안전에 관한 법률, 약사법, 의료기기법 및 ICH-GCP 등 관련 법규를 준수합니다.
 본 연구와 이해관계(Conflict of Interest)가 있는 위원이 있을 경우 연구의 심의에서 배제하였습니다.

논문 성과

SCI 논문게재 (분야 상위 10 %)

Taehyun Bae, Jaewoong Jang, Hyunji Lee, Jaewon Song, Seyeon Chae, Minwoo Park, Chang-Gue Son, Seokmin Yoon, Yoosik Yoon, Paeonia lactiflora root extract suppresses cancer cachexia by down-regulating muscular NF- κ B signalling and muscle-specific E3 ubiquitin ligases in cancer-bearing mice. *Journal of Ethnopharmacology* 246, 112222, 2020

Jaewoong Jang, Hyunji Lee, Jaewon Song, Taehyun Bae, Minwoo Park, Young V Kwon, Doheon Lee, Yoosik Yoon, Paeonia lactiflora extract suppresses cisplatin-induced muscle wasting via downregulation of muscle-specific ubiquitin E3 ligases, NF- κ B signaling, and cytokine levels. *Journal of Ethnopharmacology* 266, 113403, 2020

특허 성과

국내특허 등록

악액질 및 근손실 예방, 개선 또는 치료용 조성물
등록번호 10-2166949, 등록일자 2020년10월12일
출원인: 중앙대학교 산학협력단

국제 특허 출원 :

Composition for preventing, alleviating, or treating cachexia and muscle loss

미국특허출원 : 출원번호 15/733566, 출원일 : Aug 28, 2020

출원인 : Chung-Ang University Industry Academic Cooperation Foundation

유럽특허출원: 출원번호 19761453.0, 출원일 : Sep 25, 2020

출원인 : Chung-Ang University Industry Academic Cooperation Foundation

중국특허출원 : 출원번호 201980028639.1, 출원일 : 2020.10.27.

출원인 : Chung-Ang University Industry Academic Cooperation Foundation

일본특허출원: 출원번호 2020-545175, 출원일 : 2020.8.27.

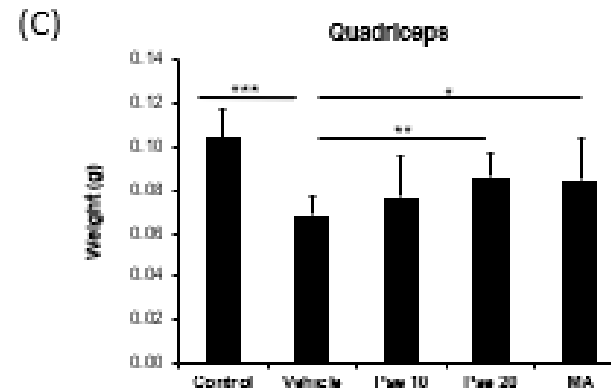
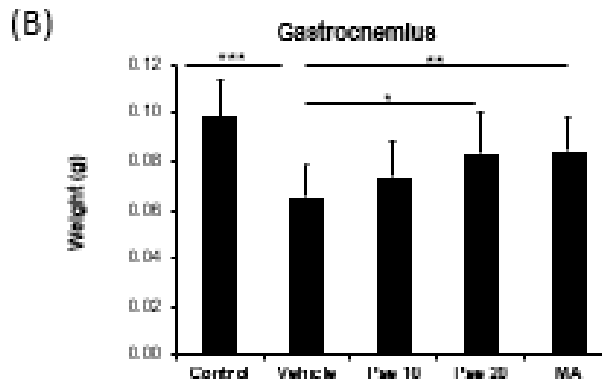
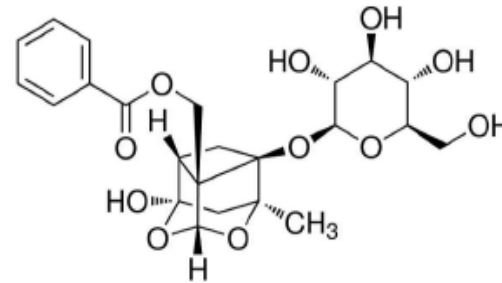
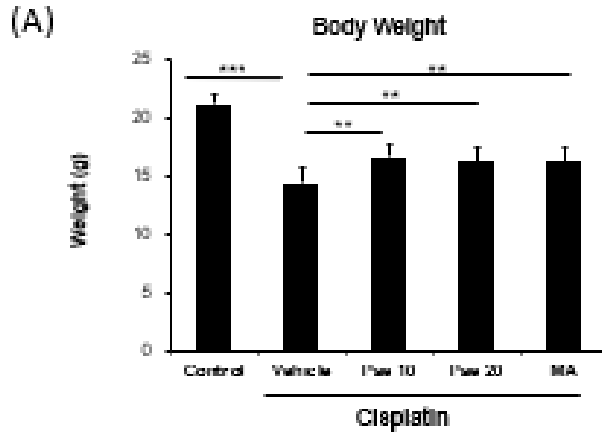
출원인 : Chung-Ang University Industry Academic Cooperation Foundation

국내특허 출원

Paeoniflorin을 유효성분으로 포함하는 악액질의 예방, 개선 또는 치료용 조성물
출원번호 10-2021-0095733, 출원일자 2021년 7월 21일
출원인: 중앙대학교 산학협력단

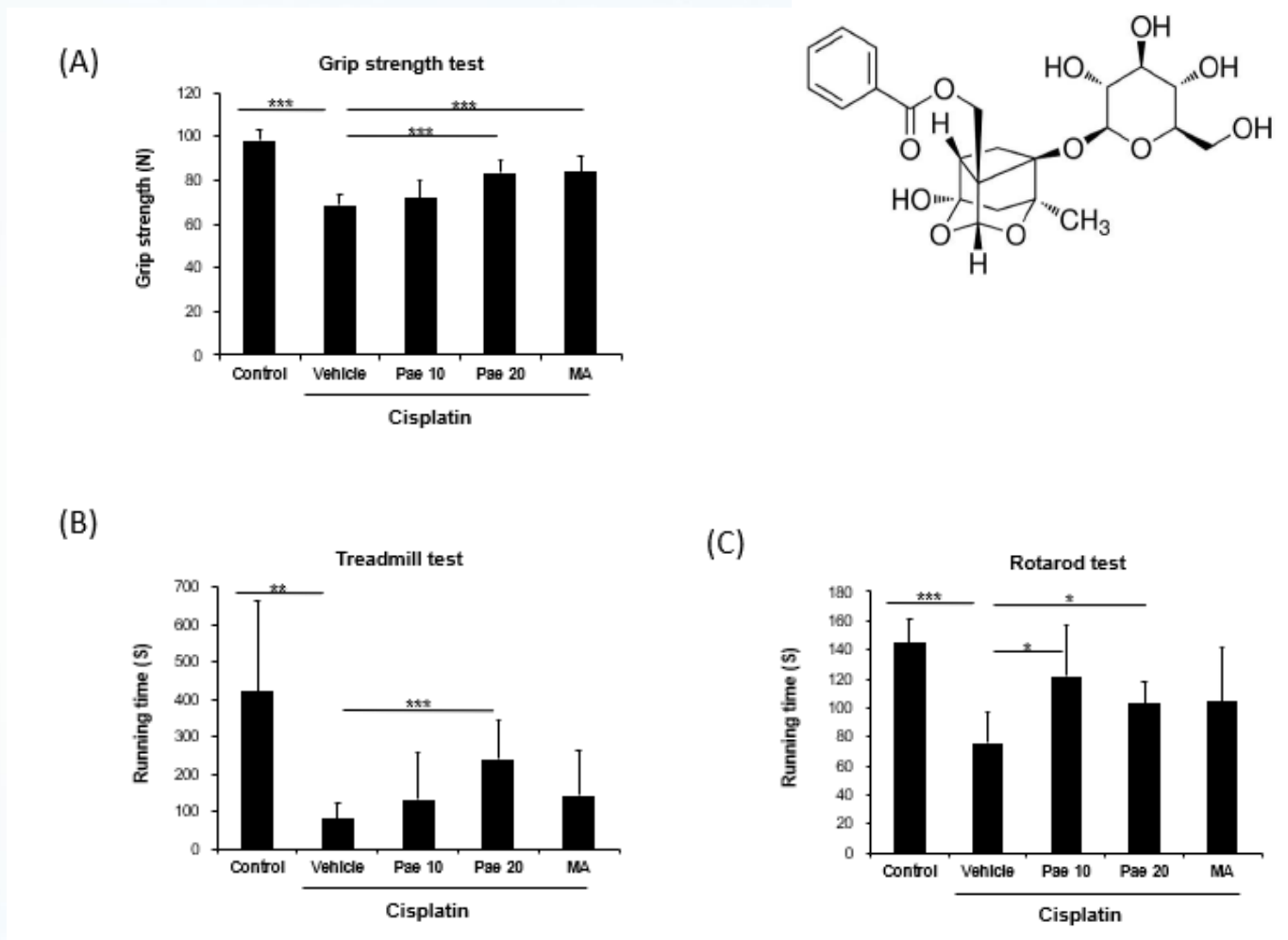
후속연구 전략 : 활성성분 paeoniflorin 연구 1

체중 및 근육량 증가



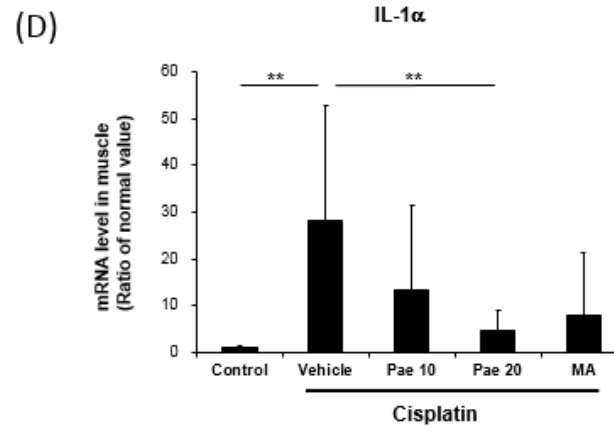
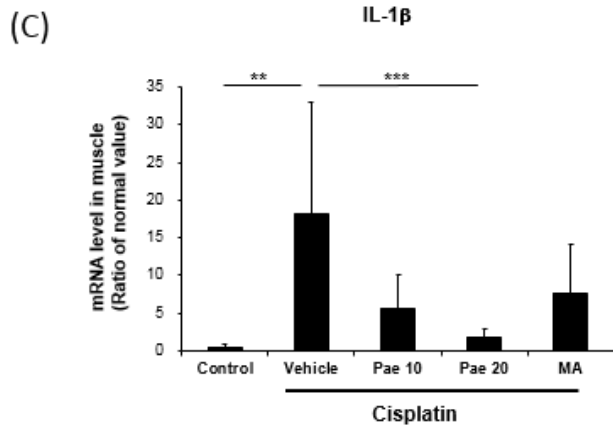
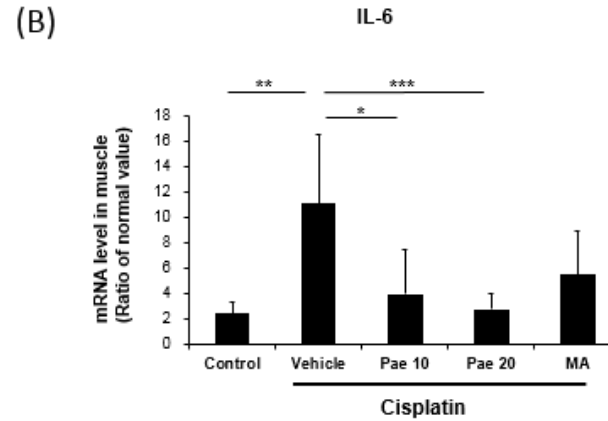
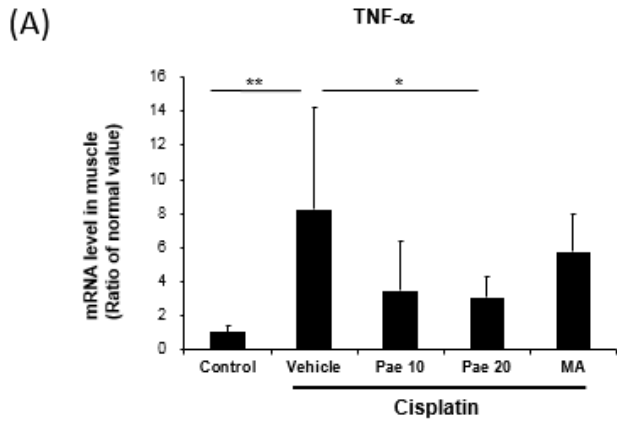
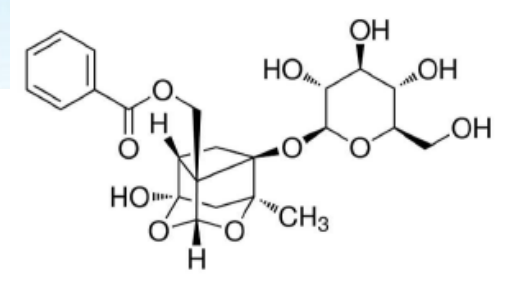
후속연구 전략 : 활성성분 paeoniflorin 연구 2

근육기능 증가 : 근력, 지구력, 조정능력



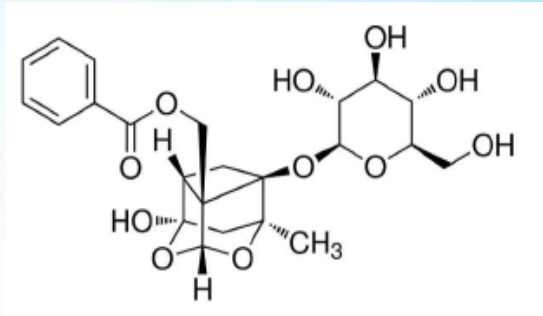
후속연구 전략 : 활성성분 paeoniflorin 연구 3

근육내 염증성 사이토카인 감소

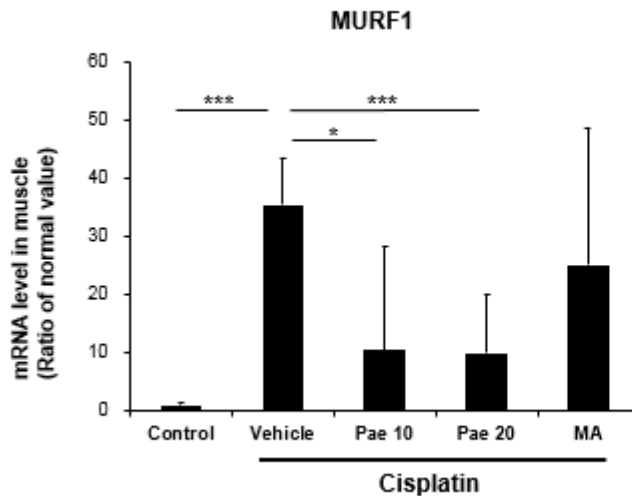


후속연구 전략 : 활성성분 paeoniflorin 연구 4

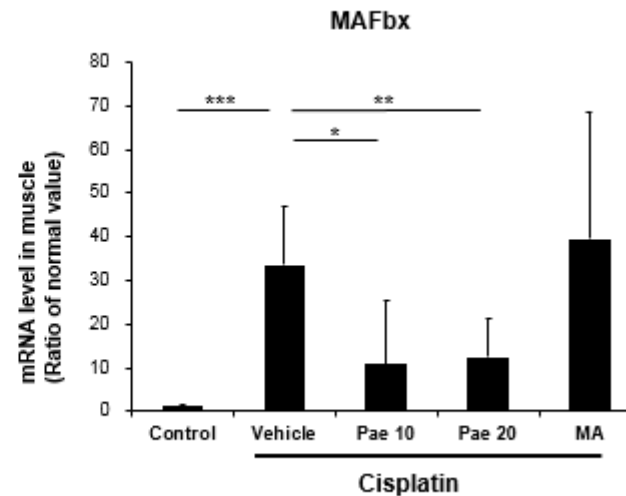
근육내 유비퀴틴 E3-리가아제 감소



(A)



(B)



타겟 시장 : 전체 암환자의 50% – 암 악액질 환자

WHO는 **전체 암환자의 50%**가 악액질을 겪고 있다고 집계함.

암 악액질 의약품 세계시장은 2017년 1.9조원에서 **매년 4.9% 증가하여 2025년 3조원**으로 예상됨.

현재 주로 사용되는 **Megestrol Acetate (Magace®)**는 근육 증가 없는 지방 증가에 의한 체중증가를 일으키며, 혈전색전증, 부종, 혈당증가, 발기부전 등의 부작용이 있음

암 환자의 근육기능을 개선하는 신개념 암 악액질 치료제 CDA-01

- 현재 진행 중인 제2상 임상시험을 통한 임상적 유효성과 안전성의 확보
- 암환자의 치료율 및 삶의 질 향상을 통해 암 환자와 가족들에게 도움
- 사망률 1위 암의 효과적인 관리를 통한 국민건강 기여

앞으로의 목표 및 성장 계획

현재 진행 중인 제2상 임상시험을 통한 임상적 유효성과 안전성의 확보를 통해 암 약액질 치료에 있어서 환자의 선택의 폭을 넓히고 암환자의 치료율 및 삶의 질 향상에 대한 임상 근거 확보가 가능할 것으로 사료됨.

1. 제 2상 임상시험 확대 수행 : 임상시험 병원 추가
2. 활성성분 paeoniflorin 연구
3. 해외협력 및 해외시장 진출