



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0017516
(43) 공개일자 2020년02월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/28 (2015.01) A61P 15/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 35/28 (2013.01)
A61P 15/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7001647
(22) 출원일자(국제) 2018년06월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/037725
(87) 국제공개번호 WO 2018/236680
국제공개일자 2018년12월27일
(30) 우선권주장
62/521,765 2017년06월19일 미국(US)

(71) 출원인
룽에버론 엘엘씨
미국 플로리다 (우편번호 33136) 마이애미 스위트
300 1951 엔더블유 세븐쓰 애비뉴 라이프 사이언스
스 앤드 테크놀로지 파크
디페데, 다시 엘.
미국 33136 플로리다주 마이애미 스위트 300 1951
엔더블유 세븐쓰 애비뉴 룽에버론 엘엘씨 내
(72) 발명자
디페데, 다시 엘.
미국 33136 플로리다주 마이애미 스위트 300 1951
엔더블유 세븐쓰 애비뉴 룽에버론 엘엘씨 내
하레, 조슈아 엠.
미국 33136 플로리다주 마이애미 스위트 300 1951
엔더블유 세븐쓰 애비뉴 룽에버론 엘엘씨 내
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 성적 기능장애의 치료 및 성적 삶의 질의 향상

(57) 요약

단리된 중간엽 줄기 세포 군집을 사용하여 성적 기능장애를 치료하고 성적 만족을 향상시키기 위한 조성물 및 방법이 개시된다.

명세서

청구범위

청구항 1

단리된 인간 중간엽 줄기 세포의 군집의 치료 유효량을 리비도 및/또는 성적 만족의 증가를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 리비도 및/또는 성적 만족의 증가 방법.

청구항 2

단-기 또는 장-기 치료법 중 어느 하나로서 단리된 인간 중간엽 줄기 세포의 군집의 치료 유효량을 성적 기능장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 성적 기능장애는 성욕 감소 장애, 성극치감 장애 및 성적 각성 장애로 이루어진 군에서 선택되는 성적 장애인, 환자에서의 성적 기능장애의 치료 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 성적 기능장애가 성욕 감소 장애인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 인간인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 여성인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 골수-유래 중간엽 줄기 세포, 체대혈-유래 중간엽 줄기 세포, 지방 조직-유래 중간엽 줄기 세포이거나, 또는 유도된 다능성 줄기 세포 (iPSC)로부터 유래하는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 동종이형 줄기 세포인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 자가 줄기 세포인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 비-중간엽 줄기 세포와 공동-투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 STRO-1을 발현하지 않는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 CD45를 발현하지 않는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 섬유모세포 표면 마커를 발현하거나 섬유모세포 형태구조를 가지지 않는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 유전자 조작되지 않는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 단일 투여분으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 2회 이상의 투여분으로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 6개월마다 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 적어도 매년 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 전신으로 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 주입 또는 직접 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 정맥내로, 동맥내로 또는 복막내로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 약 20×10^6 개 중간엽 줄기 세포의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 약 100×10^6 개 중간엽 줄기 세포의 투여량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 중간엽 줄기 세포가 인간 공여자로부터 수득되며, 환자에 대한 중간엽 줄기 세포의 투여 전에 환자에 대한 인간 공여자의 MHC 매칭 단계가 사용되지 않는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 환자에서 적어도 25 %만큼 리비도 및/또는 성적 만족을 증가시키거나 또는 성적 기능장애를 감소시키는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 리비도 및/또는 성적 만족의 증가 또는 성적 기능장애의 감소가 성적 삶의 질 - 여성 설문에 따라 측정되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 성적 기능장애, 특히 여성 성적 기능장애, 및 성적 활동 및 성적 만족과 관련된 관련 장애 및 이상의 치료 방법, 그리고 중간엽 줄기 세포의 단리된 군집의 치료 유효량을 투여하는 것에 의한, 성적 만족, 특히 여성 성적 만족의 향상 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 여성 성적 기능장애 (FSD)는 여성 중 대략 40 %에 영향을 주는 흔한 문제이다. 몇 가지 치료 선택사항이 존재한다 (문헌 [K.H. *et al.*, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 7(4):260-269 (2009)]). FSD는 많은 하위유형으로 분류될 수 있다. 예를 들어, 여성 성적 각성 장애(sexual arousal disorder) (FSAD)는 성적 각성(sexual arousal)에 도달하거나 성적 활동의 완료시까지 각성을 유지하는 능력의 지속적인 부재를 특징으로 하는 장애이다. 여성 성적 흥미/각성 장애 (FSIAD)는 대상체가 성적 흥미 또는 각성의 결핍 또는 상당한 감소를 경험하는 경우에 발견되는 진단이다. 여성 성욕 감소 장애(female hypoactive sexual desire disorder) (FHSD)는 성적 활동에 있어서의 일반적인 흥미 상실이다. 다른 하위유형으로는 예를 들면 성불감증(anorgasmia), 오르가즘 달성 곤란(difficulty achieving orgasm)이 있다. 현재는 테스토스테론의 오프-라벨(off-label) 사용이 처방되고 있다. 2015년 8월에 FDA에 의해 승인된 치료법으로 폐경전 여성에서의 일반화된 후천성 성욕 감소 장애의 치료를 위한 하루-1회 비-호르몬성 환약인 스프라우트 파마슈티칼스, 인크.(Sprout Pharmaceuticals, Inc.) 제품 애다이(Addyi)TM (플리반세린(flibanserin) 100 mg)이 있다. 또한, 뇌에서의 신호전달에 영향을 주는 임상시험 대상이었던 몇 가지 약물이 존재한다 (문헌 [Wright, J.J. and O'Connor, K.M. *Medical Clinics of North America* 99(3):607-628 (2015)]). 호르몬성 및 정신-영향성 약물 모두가 심각한 유해 부작용과 연관될 수 있기 때문에, 이와 같은 흔한 이상을 치료하는 데에 있어서, 대안적인 치료 선택사항이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0003] [발명의 개요]

[0004] 본 발명은 환자에서의 리비도(libido) 및/또는 성적 만족의 증가 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 단리된 인간 중간엽 줄기 세포의 군집의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 환자에서의 성적 기능장애의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 단-기 또는 장-기 치료법 중 어느 하나로서 단리된 인간 중간엽 줄기 세포의 군집의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 성적 기능장애는 성욕 감소 장애, 성극치감 장애 및 성적 각성 장애로 이루어진 군에서 선택되는 성적 장애이다.

[0005] 본 발명의 일 측면에서, 성적 기능장애는 성욕 감소 장애이다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 환자는 인간이다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 환자는 여성이다.

[0006] 본 발명의 일 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 골수-유래 중간엽 줄기 세포, 체대혈-유래 중간엽 줄기 세포, 지방 조직-유래 중간엽 줄기 세포이거나, 또는 유도된 다능성 줄기 세포 (iPSC)로부터 유래한다. 본 발명의 일 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 STRO-1을 발현하지 않는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 CD45를 발현하지 않는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 섬유모세포 표면 마커를 발현하거나 섬유모세포 형태구조를 가지지 않는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 유전자 조작되지 않는다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 동종이형 줄기 세포이다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 자가 줄기 세포이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서는, 동종이형 및 자가 중간엽 줄기 세포의 혼합물이 환자에게 투여된다. 본 발명의 다른 추가적인 실시양태에서는, 중간엽 줄기 세포와 비-중간엽 줄기 세포의 혼합물이 환자에게 투여된다.

[0007] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 단일 투여분으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 다수 투여분, 예컨대 2회 이상의 투여분으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 적어도 매년 투여된다.

[0008] 일 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 전신으로 투여된다. 본 발명의 일 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 주입 또는 직접 주사에 의해 투여된다. 본 발명의 일 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 정맥내로, 동맥내로, 근

육내로, 복막내로, 피하로, 진피내로, 경구로, 경심막내로(transendocardially) 또는 비내로 투여된다. 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 정맥내로 투여된다. 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 근육내로 투여된다.

[0009] 본 발명의 일 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 약 20×10^6 개 중간엽 줄기 세포의 투여량으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 약 100×10^6 개 중간엽 줄기 세포의 투여량으로 투여된다.

[0010] 본 발명의 일 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 인간 공여자로부터 수득되며, 환자에 대한 중간엽 줄기 세포의 투여 전에 환자에 대한 인간 공여자의 MHC 매칭(matching) 단계가 사용되지 않는다.

[0011] 본 발명의 일 실시양태에서, 치료는 환자에서 25 %만큼 리비도 및/또는 성적 만족을 증가시키거나 또는 성적 기능장애를 감소시킨다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1. 연구 흐름도. 상기 흐름도는 어떻게 환자가 CRATUS 연구용으로 스크리닝되고 무작위화되는지를 개괄함.

도 2. 성적 삶의 질 - 여성 (SQOL-F) 설문. 200M-군 ($p=0.882$) 및 위약 ($p=0.941$)과 비교하였을 때, 100M-군 ($p=0.0348$)에서 6개월까지 기준선으로부터 평균 증가가 있었음. *는 $p \leq 0.05$ 임을 표시함.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 실시양태들은 이론적인 측면이 제공되지 않고도 실시될 수 있다. 또한, 이론적 측면은 제공되는 어떠한 이론에도 실시양태가 얽매이지 않는다는 이해하에 제공된다.

[0014] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 용어 (기술 및 과학 용어 포함)는 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 통상적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것들과 같은 용어들은 관련 기술분야 맥락에서의 그의 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본원에서 명시적으로 그렇게 정의되지 않는 한, 이상화되거나 과도하게 형식적인 의미로는 해석되지 않게 된다는 것 또한 이해될 것이다.

[0015] 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시양태를 기술할 목적의 것으로서, 제한하고자 하는 것이 아니다. 본원에서 사용될 때, 단수 형태는 문맥상 분명하게 달리 표시되지 않는 한 복수 형태 역시 포함하고자 하는 것이다. 또한, "포함한", "포함하다", "가지는(having)", "가지다", "가지는(with)"이라는 용어 또는 이들의 변형이 상세한 설명 및/또는 청구범위 중 어느 하나에서 사용되는 한, 그와 같은 용어들은 "포함하는(comprising)"이라는 용어와 유사한 방식으로 포괄적인 것으로 의도된다.

[0016] 본원에서 달리 표시되지 않는 한, 값 범위에 대한 언급은 본원에서 단지 그 범위에 속하는 각 별도 값을 개별적으로 언급하는 것의 약기 방법으로 사용하고자 하는 것으로서, 각 별도 값은 그것이 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 개재된다. 본원에서 제공되는 어떠한 모든 예 또는 대표적인 언어 (예컨대 "~와 같은")의 사용도 단순히 본 발명을 더 잘 조명하고자 하는 것으로, 달리 주장되지 않는 한 본 발명의 영역에 제한을 두는 것은 아니다. 명세서 중 언어가 임의의 비-주장 요소를 본 발명의 실시예에 필수적이라고 표시하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0017] "약" 또는 "대략"이라는 용어는 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 측정되었을 때의 특정 값의 허용가능한 오차 범위 이내를 의미하는 것으로, 부분적으로는 그 값이 어떻게 측정 또는 확인되었는지, 즉 측정 시스템의 한계에 따라 달라지게 된다. 예를 들어, "약"은 관련 기술분야에서의 실시 당 1 또는 1 초과 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 다르게는, "약"은 참조 값의 $\pm 10\%$ 범위를 의미할 수 있다.

[0018] 투약량, 기간 및 환자

[0019] "치료 유효량"은 환자에서 리비도 및/또는 성적 만족을 증가시키거나 성적 기능장애를 감소시키는 양을 의미한다. 환자에게 투여되는 투약량 및 투여분 수 (예컨대 단일 또는 다수 투여분)는 투여 경로, 환자 상태 및 특징 (성, 연령, 체중, 건강, 크기), 증상의 정도, 동시적인 치료, 치료 빈도 및 원하는 효과 등을 포함한 다양한 인자들에 따라 달라지게 된다.

[0020] 본 발명의 일 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 단일 투여분으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 다수 투여분, 예컨대 2회 이상의 투여분으로 투여된다. 다른 실시양태에

서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 적어도 매년 투여된다.

- [0021] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집의 투여는 예컨대 단리된 중간엽 줄기 세포 군집의 첫 번째 투여 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18개월 후에 반복되거나, 또는 단리된 중간엽 줄기 세포 군집의 첫 번째 투여 적어도 2-4, 2-6, 2-8, 2-10, 3-4, 3-6, 3-8, 3-10, 4-6, 4-8, 4-10, 6-8, 6-10, 6-12 또는 12-18개월 사이 후에 반복된다.
- [0022] 본 발명의 일 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 약 1×10^6 , 2×10^6 , 5×10^6 , 10×10^6 , 20×10^6 , 30×10^6 , 40×10^6 , 50×10^6 , 60×10^6 , 70×10^6 , 80×10^6 , 90×10^6 , 100×10^6 , 110×10^6 , 120×10^6 , 130×10^6 , 140×10^6 , 150×10^6 , 160×10^6 , 170×10^6 , 180×10^6 또는 190×10^6 개 중간엽 줄기 세포의 투여량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 약 20×10^6 개 중간엽 줄기 세포의 투여량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 약 100×10^6 개 중간엽 줄기 세포의 투여량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 약 $10-100 \times 10^6$, $20-100 \times 10^6$, $50-100 \times 10^6$, $0.1-5 \times 10^6$, $0.1-10 \times 10^6$, $0.1-100 \times 10^6$, $1-50 \times 10^6$, $1-100 \times 10^6$, $0.01-10 \times 10^6$ 또는 $0.01-100 \times 10^6$ 개 중간엽 줄기 세포의 투여량으로 투여된다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집의 치료 유효량은 환자에서 리비도 및/또는 성적 만족을 증가시키기에, 즉 적어도 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 % 또는 500 %만큼 리비도 및/또는 성적 만족을 증가시키기에 충분하다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집의 치료 유효량은 환자에서 성적 기능장애를 감소시키기에, 즉 적어도 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 또는 100 %만큼 성적 기능장애를 감소시키기에 충분하다.
- [0025] 조성을 "투여하는 것"은 비제한적으로 경구 투여, 주사, 주입, 비경구, 정맥내, 점막, 설하, 근육내, 진피내, 비내, 복막내, 동맥내, 피하 흡수를 포함한 관련 기술분야에 알려져 있는 임의의 기술에 의해, 또는 다른 알려져 있는 기술과의 조합으로의 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 일 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 전신으로 투여된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 주입 또는 직접 주사에 의해 투여된다. 본 발명의 일 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 근육내로, 정맥내로, 동맥내로, 복막내로, 피하로, 진피내로, 경구로, 경심막내로 또는 비내로 투여된다. 다른 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 근육내로 투여된다. 다른 실시양태에서, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집은 정맥내로 투여된다.
- [0026] 본원에서 사용될 때의 "환자"라는 용어에는 인간 및 비-인간 척추동물 예컨대 야생 동물, 가축 및 농장 동물이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 상기 용어는 인간, 예컨대 ≥ 65 세 연령의 노령 인간, 또는 60-95세 연령의 노령 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 인간 환자는 여성이다.
- [0027] "동종이형"이라는 용어는 동일한 동물 종의 것이나 "수용자 숙주"가 되는 동물과 하나 이상의 유전자 좌위에서 유전적으로 서로 다른 세포를 지칭한다. 이는 보통 하나의 동물로부터 동일 종인 또 다른 비-동일 동물로 이식되는 세포에 적용된다.
- [0028] "자가"라는 용어는 바로 그 생물체로부터 유래하는 것을 의미한다.
- [0029] 본원에서 사용될 때, "그를 필요로 하는"이라는 구는 환자가 특정 방법 또는 치료에 대한 필요성을 가지고 있는 것으로 확인되었다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 상기 확인은 임의의 진단 수단에 의한 것일 수 있다. 본원에서 기술되는 어떠한 방법 및 치료에서도, 환자는 그를 필요로 할 수 있다.
- [0030] 본원에서 세포는 특정 세포 또는 단백질 마커에 대하여 양성이거나 음성인 것으로 지칭된다. 예를 들면, 세포는 CD45에 대하여 음성일 수 있는데, 이는 $CD45^-$ 로 지칭될 수도 있다. 위첨자 표기 "-"는 위첨자와 연계된 마커에 대하여 음성인 세포를 지칭한다. 반면, "+"가 있는 마커는 그 마커에 대하여 양성인 세포를 지칭한다. 예를 들어, " $CD8^+$ "로 언급되는 세포는 CD8에 대하여 양성이다. "+"는 마커를 양성으로 언급하는 데에 사용될 수도 있다. "-"는 마커를 음성으로 언급하는 데에 사용될 수도 있다.
- [0031] 본원에서 사용될 때, "줄기 세포"라는 용어는 특정 조건하에서는 오랜 기간 동안, 또는 성인 줄기 세포의 경우

생물체의 생애 내내 자신을 재생하는 능력을 가지는 배아, 태아 또는 성인 유래의 세포를 지칭한다. 그것은 신체의 조직 및 기관을 구성하는 특수화된 세포를 산출할 수도 있다. 본 발명의 일 실시양태에서, 줄기 세포는 성인 줄기 세포, 예컨대 비제한적으로 중간엽 줄기 세포, 조혈 줄기 세포, 신경 줄기 세포, 상피 줄기 세포 및 피부 줄기 세포이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 줄기 세포는 배아 줄기 세포이다.

[0032] 중간엽 줄기 세포는 시토카인과 같은 생물활성 인자로부터의 다양한 영향에 따라 특정 중간엽 또는 결합 조직 (즉 특수화된 요소를 지지하는 신체 조직; 특히 지방, 골, 연골, 탄성 및 섬유질 결합 조직) 유형들 중 임의의 종류로 분화할 수 있는, 특히 골수, 혈액, 진피 및 골막에서 발견되는 형성 다능성 모세포이다.

[0033] 중간엽 줄기 세포를 단리하고/거나 정제하는 특정의 방법들이 본원에 기술되어 있고/거나 관련 기술분야에 알려져 있다. 일부 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 성인 인간의 골수로부터 단리된다. 일부 실시양태에서는, 원치 않는 세포 유형을 제거하기 위하여, 세포가 밀도 구배로 통과된다. 세포는 플레이팅된 후, 적절한 배지에서 배양될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 적어도 1일, 또는 약 3 내지 약 7일 동안 세포가 배양되는데, 비-부착 세포의 제거를 포함할 수 있다. 부착 세포는 이후 플레이팅되어 증식될 수 있다.

[0034] 줄기 세포를 단리하여 배양하기 위한 다른 방법들도 관련 기술분야에 알려져 있다. 태반은 중간엽 줄기 세포의 뛰어난 즉시 가용 공급원이다. 또한, 지방 조직으로부터 중간엽 줄기 세포가 유래할 수 있으며, 골수 기질 세포는 다른 조직에 존재하는 것으로 생각된다. 성인 줄기 세포가 유래할 수 있는 기관들에는 커다란 질적 및 양적 차이가 존재하지만, 세포들 간의 일차적인 차이는 상대적으로 피상적인 것이어서, 그들이 나타내는 유사한 형성성(plasticity) 범위에 의해 조율될 수 있다.

[0035] 모든 중간엽 세포 계통의 선조로 사용되는 균질한 인간 중간엽 줄기 세포 조성물이 제공된다. 중간엽 줄기 세포는 고유한 단일클론 항체에 의해 확인될 수 있는 특정 세포 표면 마커에 의해 식별된다. 균질한 중간엽 줄기 세포 조성물은 조혈 또는 분화된 중간엽 세포 중 어느 하나와 연관되어 있는 마커가 없는 부착성 속질 또는 골막 세포의 양성 선택에 의해 수득된다. 이러한 단리된 중간엽 세포 군집은 중간엽 줄기 세포와만 연관되어 있는 항원결정인자 특징을 나타내고, 배양물 중에서 분화 없이 재생되는 능력을 가지고 있으며, 시험관내에서 유도되거나 생체내 염증 부위에 위치되는 것 중 어느 하나일 때 특정 중간엽 계통으로 분화하는 능력을 가지고 있다.

[0036] 본원에서 개시되는 조성물, 방법 및 키트를 위한 인간 중간엽 줄기 세포를 수득하기 위해서는, 골수 또는 다른 중간엽 줄기 세포 공급원 중의 다른 세포로부터 다능성 중간엽 줄기 세포가 분리된다. 골수 세포는 장골 능선, 대퇴, 경골, 척추, 늑골 또는 다른 수질 공간으로부터 수득될 수 있다. 인간 중간엽 줄기 세포가 수득될 수 있는 다른 위치에는 배아 난황낭, 태반, 제대, 태아 및 청소년 피부, 그리고 혈액이 포함된다. 일부 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 제대혈, 지방 조직 또는 유도된 다능성 줄기 세포 (iPSC)로부터 수득된다.

[0037] 일부 실시양태에서, 본 발명의 인간 중간엽 줄기 세포는 특정 마커의 부재에 의해 식별된다. 예를 들어, 본 발명에 유용한 인간 중간엽 줄기 세포에는 STRO-1에 대하여 음성이고/거나 CD45에 대하여 음성인 것들이 포함된다. 마찬가지로, 본 발명에 유용한 인간 중간엽 줄기 세포에는 섬유모세포 표면 마커를 발현하지 않거나 섬유모세포 형태구조를 가지지 않는 것들이 포함된다.

[0038] 리비도 및/또는 성적 만족의 증가 또는 성적 기능장애의 감소

[0039] 상기에서 논의된 바와 같이, 본 발명은 성적 기능장애, 및 성적 활동 및 성적 만족과 관련된 관련 장애를 치료하거나 감소시키는 방법, 그리고 성적 만족, 일부 실시양태에서는 여성 성적 만족을 향상시키거나 증가시키는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 성극치감까지의 시간을 감소시키고, 성극치감의 강도를 증가시키며, 성적 삶의 질을 향상시키기 위한 여성의 치료 방법에 관한 것이다.

[0040] 본원에서 사용될 때, "여성 성적 기능장애" 또는 "FSD"라는 용어는 일반적으로 여성에서의 성적 기능의 손상을 지칭한다. 여성에서의 성적 기능장애에는 억제된 성극치감이 포함된다. 여성 성적 기능장애에는 여성 성욕 감소 장애 (FHSD 또는 HSDD, 본원에서는 호환가능하게 사용됨), 여성 성극치감 장애 (FOD), 성적 무쾌감증 (anhedonia), 여성 성적 흥미/각성 장애 (FSIAD) 및 여성 성적 각성 장애 (FSAD)를 포함한 수많은 범주의 질환, 이상 및 장애가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 성욕 감소 장애에는 성적 활동을 위한 성적 판타지 및 욕구가 지속적으로 또는 주기적으로 감소되거나 사라짐으로써 현저한 고통 또는 대인상의 곤란을 야기하는 장애가 포함된다. 성적 무쾌감증에는 성적 활동에서의 즐거움의 감소 또는 부재가 포함된다. 성적 각성 장애는 에스트로겐 감소, 질병, 또는 이뇨제, 항히스타민제, 항우울제 또는 항고혈압제를 사용한 치료에 의해 야기될 수 있다. 여성은 경증, 중간 또는 중증의 FSD를 겪을 수 있다.

- [0041] 일 실시양태에서, FSD, FSAD, FOD 및 FHSDD는 정의에 대한 그의 내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 4th edition]에서 정의되는 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, 장애는 FSAD 및 FHSDD를 포괄하는 여성 성적 흥미/각성 장애 (FSIAD)이다. FOD 및 FSIAD는 정의에 대한 그의 내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5th edition]에 정의되어 있다. FSIAD의 진단 기준에는 하기 중 적어도 3종에 의해 드러나는 바와 같은 성적 흥미/각성의 결핍 또는 유의성 있는 감소가 포함된다: (1) 성적 활동에 있어서의 흥미 부재/감소; (2) 성적/색정적 생각 또는 판타지의 부재/감소; (3) 성적 활동의 개시 없음/감소, 및 통상적으로 파트너의 개시 시도에 대하여 비수용성임; (4) 거의 모든 또는 모든 성적 만남에서의 성적 활동 동안 성적 흥분/즐거움의 부재/감소; (5) 임의의 내부 또는 외부의 성적/색정적 신호에 반응하는 성적 흥미/각성의 부재/감소; 및 (6) 거의 모든 또는 모든 성적 만남에서의 성적 활동 동안 생식적 또는 비생식적 감각의 부재/감소. FSIAD에서는, 이러한 증상들이 최소 대략 6개월의 기간 동안 지속되어, 환자의 상당한 고통을 야기한다. FOD의 진단 기준은 하기와 같다:
- [0042] A. 거의 모든 또는 모든 (대략 75 %-100 %) 성적 활동 기회 (확인되어 있는 상황 맥락, 또는 일반화되는 경우, 모든 맥락에서의 것)에서 경험되는 하기 증상들 중 어느 하나의 존재: (1) 성극치감의 현저한 지연, 현저한 결핍 또는 부재; (2) 성극치 감각 강도의 현저한 감소.
- [0043] B. 기준 A의 증상들이 최소 대략 6개월의 기간 동안 지속됨.
- [0044] C. 기준 A의 증상들이 개체에서 임상적으로 상당한 고통을 야기함.
- [0045] D. 성적 기능장애는 비성적 정신 장애 또는 심각한 관계상의 고통 (예컨대 파트너의 폭력)의 결과 또는 다른 심각한 스트레스인자로써 잘 설명되지 않으며, 물질/약제 또는 또 다른 의학적 이상의 효과에 기인하지 않음.
- [0046] FOD의 진단은 또한 임상가가 하기 여부를 명확히 할 것을 요한다: (1) 선천성: 개체가 성적으로 활성화된 이후 교란이 지속되었음; 또는 (2) 후천성: 상대적으로 정상인 성적 기능의 기간 이후 교란이 개시됨. 또한, 임상가는 하기 여부를 명확히 해야 한다: (1) 전반성: 특정 유형의 자극, 상황 또는 파트너로 제한되지 않음; 또는 (2) 상황성: 특정 유형의 자극, 상황 또는 파트너에서만 발생함. 임상가는 환자가 어떠한 상황하에서도 결코 성극치감을 경험한 적이 없는지를 명확히 해야 한다. 임상가는 또한 현재의 중증도를 명확히 해야 한다: (1) 경증: 기준 A의 증상들에 대한 경증 고통의 입증; (2) 중간: 기준 A의 증상들에 대한 중간 고통의 입증; (3) 기준 A의 증상들에 대한 중증 또는 극한 고통의 입증. 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5th edition, page 431]에 보고되어 있는 바와 같이, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)가 여성에서 성극치감을 지연하거나 억제하는 것으로 알려져 있다.
- [0047] 본원에서 개시되는 특정 방법에 따르면, 여성 성적 기능장애의 장애(들)를 치료하기 위하여, 또는 여성 성적 만족을 향상시키기 위하여, 그를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 단리된 중간엽 줄기 세포 군집이 투여된다. 본 발명의 일 측면에서는, 치료 유효량의 단리된 중간엽 줄기 세포 군집을 해당 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, FSD, FSIAD, FSAD, FSOD 또는 FHSDD의 치료 방법이 제시된다.
- [0048] 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 단리된 중간엽 줄기 세포 군집을 투여하는 것에 의한, 여성 성적 만족의 증가, 성극치감 기간의 증가, 성극치감까지의 시간 감소, 성극치감 강도의 증가 및/또는 성적 활동과 관련된 옥시토신 방출의 증가 방법에 관한 것이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 단리된 중간엽 줄기 세포 군집을 투여하는 것에 의한, 여성 성적 자존감의 증가 및/또는 여성 환자의 여성성 자각의 증가 방법에 관한 것이다.
- [0049] 여성 성적 만족감, 여성 성적 자존감, 여성 자존감 및 여성의 여성성 자각의 향상은 특히 성적 문제에 있어서의 환자의 삶의 질이 본 발명의 치료 방법에 의해 향상되는지를 확인하기 위한 환자 설문에 의해 측정될 수 있다. 만족스러운 성적 사례 (SSE)의 수에 있어서의 기준선으로부터의 변화, 성적 흥미 또는 욕구 수준의 기준선으로부터의 변화, 성적 각성 수준의 기준선으로부터의 변화, 또는 성적 활동으로부터의 고통 수준의 기준선으로부터의 변화에 의해서도 향상이 확인될 수 있다. 기준선은 4-주의 비-처리 단계 또는 4-주의 위약 예행(run-in) 단계로서 정의될 수 있다. 기준선으로부터의 변화는 통상적으로 기준선에 대비한 이중-맹검 치료 기간 중 최종 4주 동안에 획득되는 치료 반응을 지칭한다. 기준선을 평가하는 데에 사용되는 시간 기간 (예컨대 4주)은 치료 반응을 평가하는 데에 사용되는 시간 기간 (예컨대 치료 기간 종료시의 4주)과 동일해야 한다. 자존감 또는 여성 성적 자존감의 향상은 비제한적으로 문헌 [Heatherton, T.F. & Polivy, J. *J. Personality and Social Psychology*, 60:895-910 (1991)]; [Rosenberg's Self-Esteem Scale found on October 30, 2016 at

<http://www.wwnorton.com/college/psych/psychsci/media/rosenberg.htm>]; 및 [Rosenberg self-esteem scale published in Rosenberg, M. "Society and the adolescent self-image," Princeton University Press, Princeton, NJ (1965)]에 개시되어 있는 것들과 같은 관련 기술분야에서 가용한 설문 및 척도들 중 어느 하나에 의해 측정될 수 있다. 일 실시양태에서는, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집의 치료 유효량의 투여 전 및 1회 이상의 성적 친교 에피소드 전 시점에 여성 환자에 의해 설문이 완료된 다음, 단리된 중간엽 줄기 세포 군집의 치료 유효량의 투여 및 1회 이상의 성적 친교 에피소드의 발생 후에 동일한 환자에 의해 다시 설문이 완료된다.

[0050] 본 발명에 의해 치료될 환자에는 인간이 포함되며, 특정 실시양태에서는, 폐경-전, 폐경-중(per-menopausal) 및 폐경-후 여성이다. 일 실시양태에서, 상기 여성은 동시적으로 호르몬 대체 요법 중에 있다. 또 다른 실시양태에서, 그녀는 동시적인 호르몬 대체 요법 중에 있지 않다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 치료될 환자는 포유동물, 예컨대 비-인간 영장류 (특히 고등 영장류), 양, 개, 설치류 (예컨대 마우스 또는 래트), 기니 피그, 염소, 돼지, 고양이, 토끼, 소 및 판다이다. 비-인간 포유동물에서의 치료는 짝짓기 동안 임신을 촉진하는 데에 바람직할 수 있다.

[0052] 일 실시양태에서, 치료될 환자는 동시적으로 1종 이상의 SSRI 또는 항우울제, 예컨대 주요 우울 장애 및 불안 장애의 치료에서 사용되는 항우울제를 복용중인 인간 또는 동물이다. SSRI는 성불감증, 발기 기능장애, 리비도 감소, 생식 무감각 및 성적 무쾌감증 (즐겁지 않은 성극치감)과 같은 다양한 성적 기능장애를 야기할 수 있다. 이러한 부작용을 최소화하거나 감소시키기 위하여, 본원에서 개시되는 투여 방법들 중 어느 것에 따른 본 개시 내용의 중간엽 줄기 세포는 SSRI 치료법과 동시적으로 환자에게 투여될 수도 있다. "동시적으로"는 본원에서 동일한 일, 주 또는 월에 투여되는 것을 의미하지만, 반드시 하루의 동일 시점은 아니다. SSRI에는 하기가 포함된다: 시탈로프람, 플루복사민, 에씨탈로프람, 파록세틴, 세르트랄린, 플루옥세틴 및 다록세틴. 본 개시내용의 조성물 및 방법은 동시적으로 삼고리형 항우울제 또는 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI)를 복용중인 환자에게 사용될 수도 있다. SNRI의 예에는 하기가 포함된다: 벤라팍신, 데스벤라팍신, 둘록세틴, 밀나시프란, 레보밀나시프란 및 시부트라민.

[0053] 본원에서 사용될 때, "치료하다", "치료" 또는 "치료하는 것"이라는 용어들은 대상체가 질환 또는 이상, 예컨대 FSD의 진행 또는 중증도를 반전시키거나, 경감하거나, 개선하거나, 억제하거나, 지연하거나 또는 중지시킬 수 있는 치료적 치료를 지칭한다. "치료하는 것"이라는 용어에는 질환 또는 이상, 예컨대 FSD의 부정적인 효과 또는 증상 적어도 1종을 감소시키거나 경감하는 것이 포함된다. 치료는 일반적으로 1종 이상의 증상이 감소되는 경우에 "효과적"이다. 다시 말하자면, "치료"에는 증상의 개선이 포함된다. 유익하거나 바람직한 임상 결과에는 1종 이상 증상(들)의 경감 및 질환 정도의 감소가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, FSD의 치료는 만족스러운 성적 사례 (SSE)의 수가 유의성 있는 방식으로 샘플링 시점 (예컨대 4주)에 기준선으로부터 증가되는 경우에 효과적인 것으로 간주된다. FSD에 대한 치료 효능을 확인하기 위한 다른 확립되어 있는 측정 기준에는 예를 들면 FSFI (여성 성적 기능 지수), SAL (성적 활동 로그(Log)), SAR (성적 활동 기록), FSDS (여성 성적 고통 척도) 및 FSDS-R (개정된 여성 성적 고통 척도)이 포함된다.

[0054] 일 실시양태에서는, 기준선으로부터의 차이가 그의 내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [DeRogatis, L. et al., *Journal of Sexual Medicine*, 6:175-183 (2009)]에 정의되어 있는 "최소 중요 차이(minimally important difference)" 또는 "MIN"인 경우에 치료 효과가 드러난다. 그와 같은 변화는 작지만 환자에게 의미가 있을 수 있다.

[0055] FSD 치료의 효능 및 성적 만족의 향상은 주어진 경험 기간에 만족스러운 성적 사례 (SSE)의 수를 모니터링하는 것에 의해 확인될 수 있다. 예를 들면, 임상시에 의해 주어진 4-주 기간에 환자가 경험한 SSE의 수를 묻는 설문이 실시될 수 있다. 그에 따라 또 다른 4-주 기간 동안 치료가 투여될 수 있으며, 치료 종료시 설문이 재-평가될 수 있다. 이후 예를 들면 통계적으로 유의성 있는 대형 군(cohort)에서 기준선으로부터의 SSE의 증가가 평가될 수 있다. 단지 일 예로서, 6으로부터 6.7 SSE로의 평균 증가이면, 치료의 효능을 나타내게 된다. 마찬가지로, 이차 종료점에는 성적 만족, 예컨대 각성 범위 점수(arousal domain score), 여성 성적 기능 지수, 각성을 동반하는 만족, 여성 성적 기능 지수로부터의 욕구 범위, 욕구를 동반한 만족, 파트너와의 관계의 질 및 여성 성적 고통 척도에 있어서의 기준선으로부터 연구-종료까지의 변화를 평가하는 설문이 포함될 수 있다. FSD의 치료 효능을 확인하기 위한 다른 확립되어 있는 측정기준들도 사용될 수 있는데, 여기에는 예를 들면 FSFI (여성 성적 기능 지수), SAL (성적 활동 로그), SAR (성적 활동 기록), FSDS (여성 성적 고통 척도) 및 FSDS-R (개정된 여성 성적 고통 척도)이 포함된다.

[0056] 여성에서 성적 각성을 측정하거나 정량하기 위한 다른 파라미터에는 여성 성적 기능 지수로부터의 각성 범위 점

수, 각성을 동반하는 만족, 여성 성적 기능 지수로부터의 욕구 범위, 측정될 때의 욕구를 동반한 만족, 파트너와의 관계의 질 및 옥시토신과 같은 호르몬 수준의 변화가 포함된다. 이러한 파라미터들 중 어느 하나 또는 조합이 치료의 부재하에 측정되는 참조 수준과 비교하였을 때 증가되는 경우에, 치료는 효과적인 것으로 간주된다.

[0057] 조성물

[0058] 본 발명에서 사용하기 위한 조성물은 임의의 적합한 방법을 사용하여 제제화될 수 있다. 표준의 제약상 허용되는 담체 및/또는 부형제를 사용한 세포의 제제화는 제약 관련 기술분야의 일상적인 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 제제의 정확한 특성은 투여될 세포 및 원하는 투여 경로를 포함한 몇 가지 인자에 따라 달라지게 된다. 적합한 제제 유형에 대해서는 관련 기술분야에 알려져 있으며, 그중 많은 것들이 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Company, Eastern Pennsylvania, USA]에 충분히 기술되어 있다.

[0059] 조성물은 생리학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 제조될 수 있다. 통상적으로, 그와 같은 조성물은 세포의 액체 현탁액으로 제조된다. 세포는 제약상 허용되며 활성 성분과 상용성인 부형제와 혼합될 수 있다. 적합한 부형제에는 예를 들면 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤 등 및 이들의 조합이 포함된다.

[0060] 또한, 원할 경우, 본 발명의 제약 조성물은 부차적인 양의 보조 물질 예컨대 습윤제 또는 에멀션화제, pH 완충제 및/또는 효과성을 강화하는 아주반트를 함유할 수 있다. 본 발명의 일 실시양태에서, 아주반트는 인간 혈청 알부민 (HSA)을 포함한다.

[0061] 한 가지 적합한 담체 또는 희석제는 플라스마라이트(PlasmaLyte) ATM이다. 이것은 정맥내 투여를 위한 멸균된 비발열원성의 등장성 용액이다. 각 100 mL는 526 mg의 소듐 클로라이드, USP (NaCl); 502 mg의 소듐 글루코네이트 (C₆H₁₁NaO₇); 368 mg의 소듐 아세테이트 삼수화물, USP (C₂H₃NaO₂·3H₂O); 37 mg의 칼륨 클로라이드, USP (KCl); 및 30 mg의 마그네슘 클로라이드, USP (MgCl₂·6H₂O)를 함유한다. 그것은 항미생물제는 함유하지 않는다. pH는 소듐 히드록시드를 사용하여 조정된다. pH는 7.4 (6.5 내지 8.0)이다.

[0062] 본 발명의 일 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 유전자 조작되지 않는다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 냉동보존된다. 예를 들면, 중간엽 줄기 세포는 2 % HSA 및 5 % DMSO가 보충된 헤스판 (Hespan)® (0.9 % 소듐 클로라이드 중 6 % 헤타스타치(hetastarch))으로 구성되는 냉동보호제에 현탁된 다음, 증기 상 질소 냉동기에의 배치를 위하여 냉동보존 용기에 분취될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 중간엽 줄기 세포는 1 % HSA가 보충된 플라스마라이트 ATM 중으로 제공될 수 있다.

[0063] [실시예]

[0064] 하기의 실시예는 본 발명의 일부 실시양태 및 측면들을 예시한다. 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 본 발명의 기술사상 또는 영역을 변경시키지 않으면서도 다양한 변형, 첨가, 치환 등이 수행될 수 있으며 그와 같은 변형 및 변화가 하기하는 청구범위에서 정의되는 바와 같은 본 발명의 영역 내에 포괄된다는 것을 알고 있을 것이다. 하기 실시예로써 본원에서 개시되는 기술을 추가적으로 예시하며, 어떠한 방식으로든 추가 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0065] 정맥내 전달을 통한 노화성 허약이 있는 환자에서의 동종이형 인간 중간엽 줄기 세포 (CRATUS) 연구는 염증 마커를 감소시키고 신체 및 정신적 기능의 마커 및 삶의 질을 향상시키는 데에 있어서의 allo-hMSC의 안전성 및 효능을 시험하기 위하여 허약 개체에서 정맥내로 (IV) 전달되는 동종이형 인간 중간엽 줄기 세포 (allo-hMSC) (100 또는 200-백만개 세포의 투여량) 대 위약의 단계 II 무작위 이중-맹검 위약-대조 연구이다. 스크리닝 및 환자 무작위화를 도 1에 개괄하였다.

[0066] 환자 군집 및 일정

[0067] 환자 적격성은 문헌 [Canadian Study on Health and Aging. Koller, K. et al., *Cleve Clin. J. Med.* 80(3):168-174 (2013)]; [McElhaney, J.E. et al., *Curr. Opin. Immunol.* 21(4):418-424 (2009)]에서 나타낸 바와 같은 4-7 사이의 허약 점수로 정의되는 허약의 진단 또는 총체적 증상을 요하였다. 모든 환자는 동의 시점에 ≥60 내지 ≤95세의 연령이었다. 하기 표 1은 등록 환자들의 기준선 특징들을 나타낸다. 환자의 60 %가 백인 남성이었으며, 평균 연령은 75.5±7.3세이었다.

[0068] <표 1>

표 1 - 치료 군

특징		Allo-100M (N=10) N (%)	Allo-200M (N=10) N (%)	위약 (N=10) N (%)	총계 (N=30) N (%)
성별	남성	6 (60%)	6 (60%)	6 (60%)	18 (60%)
	여성	4 (40%)	4 (40%)	4 (40%)	12 (40%)
민족	히스패닉 또는 라티노	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	4 (13.3%)
	히스패닉 또는 라티노가 아님	9 (90%)	9 (90%)	8 (80%)	26 (86.7%)
인종	아메리카 인디언/알래스 카 원주민	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (3.3%)
	백인 아메리칸	10 (100%)	9 (90%)	10 (100%)	29 (96.7%)
주입시 연령 (세)		75.0 ± 7.4	76.3 ± 8.4	75.3 ± 6.8	75.5 ± 7.3
주입 상태	예	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	30 (100%)
	아니오	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	모름	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	4	5 (50%)	7 (70%)	5 (50%)	17 (56.7%)

[0069]

특징		Allo-100M (N=10) N (%)	Allo-200M (N=10) N (%)	위약 (N=10) N (%)	총계 (N=30) N (%)
캐나다 임상 허약 접수	5	3 (30%)	1 (10%)	5 (50%)	9 (30%)
	6	2 (20%)	2 (20%)	0 (0%)	4 (13.3%)
	7	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
미니 정신 상태 검사		29.3 ± 0.8	28.5 ± 1.1	29.5 ± 1.0	29.1 ± 1.0
헤모글로빈 농도 (g/dL)		14.1 ± 1.2	13.5 ± 1.3	14.3 ± 1.2	14.0 ± 1.3
WBC 계수 (세포/mm ³)		7160 ± 2438	6600 ± 1304	7070 ± 2215	6943 ± 1989
혈소판 계수 (세포/mm ³)		207,000±64,389	194,500±37,936	194,500±57880	198,667±52999
AST (U/L)		24.5 ± 7.6	20.7 ± 3.6	29.3 ± 11.1	24.8 ± 8.5
ALT (U/L)		23.0 ± 16.2	16.5 ± 6.0	31.9 ± 15.6	23.8 ± 14.5
6분 보행 시험 (분)		345.9 ± 103.4	390.6 ± 148.9	385.8 ± 83.1	374.1 ± 112.9
FEV1 (L)		2.5 ± 0.7	2.3 ± 0.9	2.3 ± 0.5	2.4 ± 0.7
FEV1 (예측 퍼센트)		90.6 ± 10.4	86.9 ± 25.4	87.9 ± 15.2	88.5 ± 17.6
종양 괴사 인자-α (pg/mL)		3.2 (2.8, 3.8)	3.2 (2.6, 3.4)	2.4 (1.1, 3.1)	3.1 (2.1, 3.4)

값들은 평균 ± 표준 편차, N (%) 또는 중앙값 (사분위수간 영역 [IQR])임. FEV1 (리터), 1초 내의 강제 날숨 부피. 헤모글로빈 (그램/데시리터). WBC (세포/밀리미터³), 백혈구. AST (U/L), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (유닛/리터). ALT, 알라닌 아미노트랜스퍼라제. 6분 보행 시험 거리 (m, 미터). 종양 괴사 인자-α (pg/mL, 피코그램/밀리리터).

[0070]

[0071]

연구 종료점

[0072]

일차적인 종료점은 치료 기원-중증 유해 사례 (TE-SAE)에 의해 평가되는 1-개월에서의 allo-hMSC의 안전성이었다. TE-SAE는 하기로 정의되었다: 사망, 비치사성 폐 색전증, 뇌졸중, 호흡곤란 악화로 인한 입원 및 임상적으로 유의성이 있는 검사상 이상.

[0073]

이차적인 종료점은 치료의 효능을 평가하였다. 효능은 하기에 의해 정의되는 바와 같은 허약성 마커 변화율의 차이로 확인하였다: 활동 감소 (고령자용 공동체 건강 활동 모델 프로그램(Community Healthy Activities Model Program for Seniors) (CHAMPS) 설문), 움직임의 저속화 (6분 보행 시험 (6MWT), 4-미터 보행 속도 시험 (4MGST), 그리고 균형 시험, 보행 속도 시험 및 의자 기립 시험으로 구성되는 짧은 신체 능력 시험(short physical performance battery) (SPPB) 점수), 체중 감소, 손 악력 감소 (동력측정법), 탈진 다차원 피로 목록 (MFI), 삶의 질 평가 (성적 삶의 질 - 여성 (SQOL-F) 및 국제 발기 기능장애 지수 (IIEF) 설문), 심장초음파검사 를 통한 도부타민-유도 박출율 (EF), C-반응성 단백질 (CRP), IL-6, D-이량체, 미분된 완전 혈구 계수 (CBC) 및 TNF-α.

[0074]

통계 분석

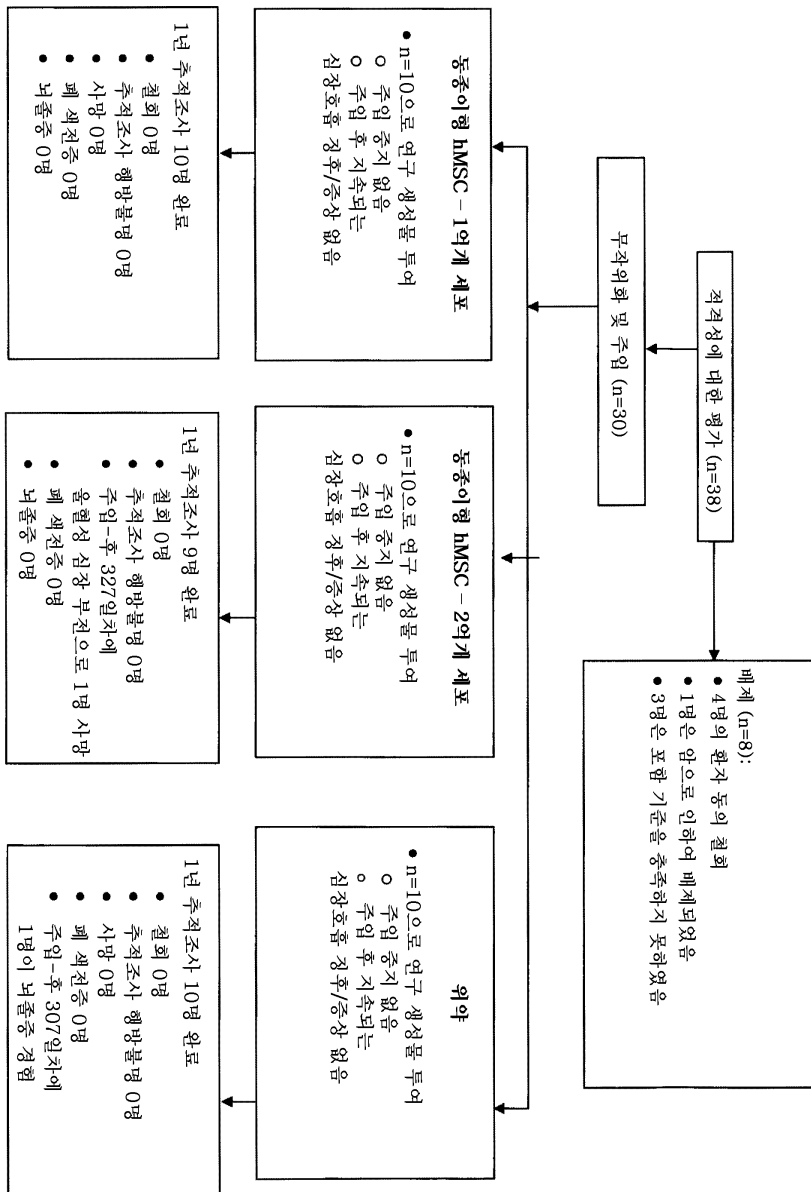
[0075]

본 연구에 있어서, 샘플 크기를 결정하는 데에 공식적인 통계 확인을 수행하지는 않았다. 샘플 크기는 해당 군집에서 안전성을 평가하는 초기 단계 연구용으로 적절하도록 결정하였다. 본 연구의 초기 단계라는 특성으로 인하여, 다중 분석을 위한 조정은 이루어지지 않았다.

- [0076] 결과
- [0077] 안전성
- [0078] 3개 군 모두에서 처음 30일 이내에는 어떠한 TE-SAE도 발생하지 않았다. 마찬가지로, 연구 기간 내내 어떠한 군에서도 누적 치료-관련 SAE는 없었다. 어떠한 환자도 정맥내 주입 후 임의의 부정적인 심폐 반응 징후를 나타내지 않았다. 연구 기간 내내 기본적인 혈액학적 및 화학적 실험실 시험에서 임상적으로 유의성 있는 변화는 없었다.
- [0079] 장-기 유해 사례
- [0080] 200M-군의 환자 1명이 12-개월 추적조사 전에 무관한 사고로 사망하였다. 또한, 1명의 위약 환자는 주입-후 307일차에 무관한 뇌졸중에 걸렸다. 12개월에 유해 사례를 나타낸 환자의 비율은 6- 및 12-개월 시점에서의 군들 사이에서 다르지 않았다 (각각 $p=0.300$ 및 $p=0.141$).
- [0081] 재입원
- [0082] 12-개월 추적조사 이내에 입원을 요하였던 5명의 환자가 있었다. 입원 중 3건은 100M-군의 2명의 환자에서 보고되었으며, 모두 중증도가 중간이었으나; 어떤 입원도 본 발명의 절차로 인한 것은 아니었다. 200M-군의 환자에서는 입원이 없었다. 나머지 3명의 환자는 위약 군에 속하였는데, 1명은 중증도가 중간인 입원을 나타내었으며, 2명은 적어도 1회의 중증 입원을 나타내었다. 어떠한 입원도 본 발명의 절차와 관련되지는 않았다.
- [0083] 성적 삶의 질
- [0084] 예상 밖으로, 여성 환자들 중, 100M-군에서는 6개월에 SQOL-F가 현저한 증가를 나타내었으나 (59.8 ± 15.3 내지 76.0 ± 12.9 , $p=0.035$), 200M-군 ($p=0.882$) 또는 위약 ($p=0.941$; 도 2)에서는 변화가 관찰되지 않았다. 반면, 남성 참여자에서는 6개월까지 기준선으로부터의 IIEF의 차이가 없었다 ($p=0.666$). 이는 삶의 질 향상의 특히 의미 있는 마커가 되는데, 폐경-후 여성에서의 리비도 상실이 본질적으로 임상적으로 유의성이 있는 개인적 고통으로 표시되는 장애인 성욕 감소 장애 (HSDD)와 연관되어 있기 때문이다.

도면

도면1



도면2

