



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0040776  
(43) 공개일자 2024년03월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 35/28 (2015.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 35/28 (2013.01)  
A61P 9/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7006241
- (22) 출원일자(국제) 2022년07월26일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년02월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/038370
- (87) 국제공개번호 WO 2023/009537  
국제공개일자 2023년02월02일
- (30) 우선권주장  
63/203,519 2021년07월26일 미국(US)

- (71) 출원인  
롱에버론 인코포레이티드  
미국 텔라웨어 (우편번호 19801) 월밍턴 오렌지 스트리트 1209
- (72) 발명자  
헤어, 조슈아 엠.  
미국 33136 플로리다 마이애미 언더블유 7티에이치 에비뉴 1951 스위트 520 롱에버론 인코포레이티드 내  
코샬, 선제이  
미국 33136 플로리다 마이애미 언더블유 7티에이치 에비뉴 1951 스위트 520 롱에버론 인코포레이티드 내
- (74) 대리인  
양영준, 김영

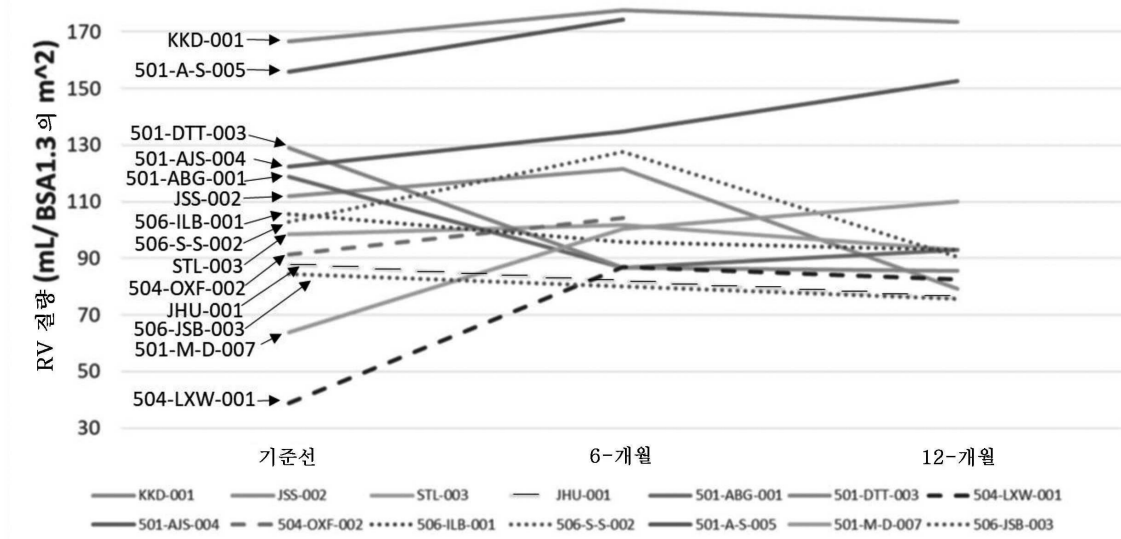
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 소아 좌심 형성부전 증후군의 치료에 있어서의 중간엽 줄기 세포의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 좌심 형성부전 증후군의 치료를 필요로 하는 환자에서 좌심 형성부전 증후군을 치료하는 방법으로, 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여를 포함하는 방법을 제공한다. 방법은 중간엽 줄기 세포의 투여 후 심장 건강 및 기능과 관련된 다양한 바이오마커를 측정하여 치료의 효능, 및 치료 효과가 발생하기 위해 더 많은 중간엽 줄기 세포가 투여될 필요가 있는지 여부를 모두 결정하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

대표도



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

소아 좌심 형성부전 증후군의 치료를 필요로 하는 환자에서 소아 좌심 형성부전 증후군을 치료하는 방법으로서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량을 상기를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 치료 유효량이 약  $20 \times 10^6$  내지 약  $100 \times 10^6$  개의 동종이형 중간엽 줄기 세포인 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 우심실 질량의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 투여 후 환자의 우심실 질량의 변화가 약 0.1% 내지 약 10%의 우심실 질량의 증가인 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 우심실 박출 계수의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 투여 후 환자의 우심실 박출 계수의 변화가 약 0.1% 내지 약 10%의 우심실 박출 계수의 감소인 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 우심실 수축 말기 부피의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 투여 후 환자의 우심실 수축 말기 부피의 변화가 약 0.1% 내지 약 10%의 우심실 수축 말기 부피의 증가인 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 우심실 확장 말기 부피의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 투여 후 환자의 우심실 확장 말기 부피의 변화가 약 0.1% 내지 약 10%의 우심실 확장 말기 부피의 증가인 방법.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 일회 박출량의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 연령별 길이 Z-점수의 변화를 측

정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 연령별 중량 Z-점수의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 수축기 혈압의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 확장기 혈압의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 심박동수의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량이 심근내 주사에 의해 상기를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것인 방법.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량이 단일 용량으로서 상기를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것인 방법.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 상기를 필요로 하는 환자가 1 내지 15세인 방법.

**청구항 20**

제1항에 있어서, 동종이형 인간 중간엽 줄기 세포가 골수 및/또는 지방 조직으로부터 유래된 것인 방법.

**청구항 21**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 삼첨판 역류 비율의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 삼첨판 역류 순 대동맥 정방향 흐름의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 23**

제1항에 있어서, 동종이형 중간엽 줄기 세포의 치료 유효량의 투여 후 환자의 생존율을 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 7월 26일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/203,519의 우선권을 주장하며, 이의 내용은 본

원에 참조로 포함된다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 개시내용은 소아 좌심 형성부전 증후군 (HLHS)의 치료에 있어서의 중간엽 줄기 세포의 조성물의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005]

좌심 형성부전 증후군 (HLHS)은 좌심실 (LV)이 전신 순환을 지지할 수 없을 정도로 LV의 성분이 가변적으로 발달저하되는 희귀한 심장 출생 결함이다 (Ohye, R. G. *et al.* "Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions". *New England Journal of Medicine*, (2010) 362(21), 1980-1992). HLHS 환자가 살아 있는 유일한 이유는 우심실 (RV)이 전신 순환을 지지하는 것을 허용하는 신생아에서 폐동맥 (PA)과 대동맥 사이의 동맥관 개존증 (PDA)의 존재 때문이다. 그러나, 관은 출생 후 최초 며칠에 자연적으로 닫히고, 이 관-의존성 전신 순환이 부재하면, HLHS 아기는 조기 수술적 개입 없이는 생존할 수 없다 (Barron *et al.*, "Hypoplastic left heart syndrome". *The Lancet*, (2009) 374(9689), 551-564). 발달저하된 LV에 추가적으로, HLHS는 형성부전 대동맥 및 대동맥궁, 및 승모관 폐쇄 또는 협착을 포함하는 가변적인 해부학적 결함으로 나타난다. 이러한 이상의 정도에 따라, HLHS는 다양한 중증도의 스펙트럼으로 제시될 수 있다.

[0006]

HLHS 심장에서, 탈산소화된 혈액은 정상 심장에서 보여지는 혈류와 유사하게 우심방 (RA)으로 복귀한다. 그러나, 폐정맥으로부터 좌심방 (LA) 내로 돌아오는 산소화된 혈액은, LV에서 박출되는 대신, 결합성 심방 중격 (난원공 개존증)을 통해 RA 내로 횡단하고, 탈산소화된 혈액과 혼합되어, 청색증 상태를 생성한다. 이어서 이 RV 내의 혼합된 혈액은 PA로 진행하고 2개의 방향으로 분할된다. 이 혼합된 혈액의 분획은 정상 심장에서 보여지는 혈류와 유사하게 산소화를 위해 폐 내로 흐른다. 나머지 혈류는 PDA를 통해 대동맥으로 진행하며, 이는 전신 순환을 가능하게 한다. 그러나, 개입이 없으면, 관은 닫히고 심장의 우측은 더 이상 순환을 지지할 수 없어 전신 순환을 지지하는 데 있어서 좌심의 부전을 드러내며, 이는 피할 수 없는 치명적인 결과를 갖는다 (Barron *et al.*, 2009; Ohye *et al.*, 2010).

[0007]

현재, HLHS의 진단은 대부분의 경우 출생 전에 심장초음파 영상화를 사용하여 정상 '4-실' 심장의 부재를 간단히 관찰함으로써 수행된다. HLHS와 연관된 염색체 및 유전적 이상이 존재하였지만, 유전적 인자는 가변적이고 이질적이다 (Rychik, J. "Hypoplastic left heart syndrome: from in-utero diagnosis to school age". Paper presented at the Seminars in Fetal and Neonatal Medicine (2005)).

[0008]

HLHS 아기는 정상 체중 및 신장을 갖고 태어나지만, 성장상의 난제는 출생 후 증후군의 징후 및 필수적인 개심 재건 수술로부터의 상당한 대사 스트레스와 함께 명백해진다 (Kelleher, Laussen, Teixeira-Pinto, & Duggan. "Growth and correlates of nutritional status among infants with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) after stage 1 Norwood procedure". *Nutrition*, (2006) 22(3), 237-244). 신체 성장은 일반적인 집단의 평균 초과 또는 미만의 표준 편차인 연령- 및 성별-조정된 Z-점수의 관점에서 측정된다. 0의 Z-점수는 제50 백분위수와 동가이며, 플러스 덧셈은 더 높은 백분위수로 가고, 그 역도 마찬가지이다. 켈레어(Kelleher) 등은 단계 II 수술을 위해 병원 입원시 HLHS를 갖는 영아의 약 60%가 제5 연령별 중량(weight-for-age) 백분위수 미만 (연령별 중량 Z 점수 < -1.65)인 반면, 약 40%는 제5 연령별 길이(length-for-age) 백분위수 미만 (연령별 신장(height-for-age)) Z 점수 < -1.65)이었음을 보여주었다. 보다 긴 길이의 병원 체류, 보다 긴 ICU 체류, 및 재입원의 빈도는 불량한 신체 성장과 독립적으로 상관되었다 (Kelleher *et al.*, 2006).

[0009]

상기 기재된 바와 같이, LV의 가변적으로 발달저하된 성분은 HLHS 환자에서 생명을 위협하는 상태를 제기한다. HLHS는 수술적 개입이 없다면 출생 직후에 치명적이며, 이는 모든 신생아 심장 사망률의 25% 내지 40%를 차지한다 (Barron *et al.*, 2009).

[0010]

HLHS의 고유한 청색증 성질은, 발달저하된 대동맥과 함께, 유해 심장 사건의 주요 원인인 관상동맥 부전을 또한 초래한다. 추가적으로, 재건 수술 후에도 HLHS의 단일심실 상태는, RV가 단독의 전신 펌핑실로서 역할을 하기 때문에 RV에서 비정상적 부하 상태를 유발한다. 이는 결국 이용가능한 심장 관리에도 불구하고 해로운 재형성을 촉발시킬 수 있다. 잠재적인 징후는 확장 (심실의 확대), 심근 비대 (심장벽의 비후), 및 섬유증 (흉터 조직으로 대체되는 심장 세포의 사멸)이며, 이는 궁극적으로 심부전을 초래할 수 있다 (Wehman *et al.*, "Mesenchymal stem cells preserve neonatal right ventricular function in a porcine model of pressure overload". *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, (2016) 310(11), H1816-1826.

doi:10.1152/ajpheart.00955.2015). 심부전은 심장 이식에 대한 필요 및/또는 사망을 초래할 수 있다.

- [0011] HLHS에 대한 관리 선택지는 재건 수술, 심장 이식, 및 임종 돌봄 (일명 동정적 돌봄)을 포함한다. 이러한 선택 안은 분초를 다투는 일이며, HLHS 아기의 부모는 결정을 해야 할 때 극심한 스트레스를 겪는다 (Toebbe, Yehle, Kirkpatrick, & Coddington, "Hypoplastic left heart syndrome: parent support for early decision making". *Journal of pediatric nursing*, (2013) 28(4), 383-392).
- [0012] 재건 수술을 겪은 HLHS 아기에 대한 1-년 생존은 20% 내지 60% 범위이며 (Siffel, Riehle-Colarusso, Oster, & Correa, "Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome". *Pediatrics*, (2015) 136(4), e864-870. doi:10.1542/peds.2014-1427), 이러한 절차는 몇몇 추적 입원 및 추가적인 수술적 개입을 필요로 한다. 생존자는 제한된 신체적 능력, 증가된 인지 손상의 위험, 및 다른 장기 합병증을 가질 것이다 (Kon, Ackerson, & Lo, "How pediatricians counsel parents when no best-choice management exists: lessons to be learned from hypoplastic left heart syndrome". *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, (2004) 158(5), 436-441). 재건 수술을 선택하는 경우에, 수술 후 임상적 결과가 바람직하지 않다면, 심장 이식에 대한 요청이 생명을 위한 선택지의 마지막이다. 어쨌든, 수술 또는 이식을 겪은 환자에 대한 전체 1-년 생존은 약 40%이며 (Kon et al., 2004), 이는 결과를 개선시키기 위한 신규한 치료 전략을 필요로 하는 중요하고 파괴적인 사망률이다.
- [0013] 재건 수술의 기술적 진보로, 각각의 단계화된 절차 이후 생존은 과거 수십 년에 걸쳐 개선되었다. 그러나, 특히 단계 I (노우드(Norwood)) 및 단계 I과 II 사이의 기간으로, 여전히 상당한 수술 사망률이 존재한다 (Siffel et al., 2015). 모리스(Morris) 등은 1999-2007년 텍사스 출생 결함 등록소(Texas Birth Defects Registry)로부터 HLHS를 갖는 463명의 영아에서 26% 신생아 사망률 (생애의 제28일까지)을 보고하였다 (Morris et al., "Prenatal diagnosis, birth location, surgical center, and neonatal mortality in infants with hypoplastic left heart syndrome". *Circulation*, (2014) 129(3), 285-292). 노우드 수술 이후 병원내 사망률은 1984-1988년 시대에 40.4%로부터 2009-2014년에 15.7%로 감소한 것으로 나타났다 (Mascio et al., "Thirty years and 1663 consecutive Norwood procedures: has survival plateaued?" *J Thorac Cardiovasc Surg*, (2019) 158(1), 220-229). HLHS에 대한 1-년 생존 추정치는 20%에서 최대 74% 범위이다 (Ohye et al., 2010; Siffel et al., 2015). 2018년의 연구는 HLHS의 출생전 대 출생후 진단과 무관하게, 1-년 생존이 대략 60%임을 보여주었다 (Alabdulgader, "Survival analysis: prenatal vs. postnatal diagnosis of HLHS". *J Invasive Noninvasive Cardiol*, (2018) 1, 8-12). 일관되게, 손(Son) 등은 또한 노우드 수술 후 1-년에서 사망 또는 이식으로부터의 자유도가 60% 바로 아래임을 입증하였다 (Son et al., "Prognostic value of serial echocardiography in hypoplastic left heart syndrome". *Circulation: Cardiovascular Imaging*, (2018) 11(7), e006983). SVR 시험에서, 6-년 무이식 생존은 60%로서 보고되었다. 따라서, 본 발명자들이 결과의 개선을 보았지만, HLHS 환자에 대한 사망률은 암울하게 남아 있다.
- [0014] 함께 취해져, 신생아, 영아 및 아동은 HLHS로부터의 이환율 및 사망률의 무거운 짐을 짊어진다. 심지어 가장 진보된 치료 표준 선택지로도, 15세까지 60%에 도달하는 유년기의 상당한 사망률이 존재한다 (Mahle, Spray, Wernovsky, Gaynor, & Clark III, "Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution". *Circulation*, (2000) 102(suppl\_3), Iii-136-Iii-141). 따라서, HLHS의 현재 전망 및 장기 결과를 개선시키기 위해 무이식 생존 및 삶의 질을 증가시키는 신규한 치료 선택지가 간절히 필요하다.

### 발명의 내용

- [0015] 하기 개시내용은 HLHS에 대한 치료 방법으로서, 중간엽 줄기 세포 (MSC)의 조성물을 HLHS 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 함유한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0016] 도 1은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 우심실 질량 변화를 나타낸다. 데이터를 환자의 체표면적 (BSA)에 따라 지수화하였다.
- 도 2는 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 우심실 박출 계수 변화를 나타낸다.
- 도 3은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 우심실 수축 말기 부피 변화를 나타낸다. 데이터를 환자의 BSA에 대해 지수화하였다.

도 4는 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 우심실 확장 말기 부피 변화를 나타낸다. 데이터를 환자의 BSA에 대해 지수화하였다.

도 5는 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 일회 박출량 변화를 나타낸다. 데이터를 환자의 BSA에 대해 지수화하였다.

도 6은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자의 연령별 길이 Z-점수의 변화를 나타낸다.

도 7은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자의 연령별 중량 Z-점수의 변화를 나타낸다.

도 8은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 수축기 혈압의 변화를 나타낸다.

도 9는 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 확장기 혈압의 변화를 나타낸다.

도 10은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 심박동수의 변화를 나타낸다.

도 11은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 선택 환자에 대한 삼첨판 역류 분율의 변화를 나타낸다.

도 12는 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 선택 환자에 대한 삼첨판 역류 순 대동맥 정방향 흐름의 변화를 나타낸다.

도 13은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 삼첨판 역류의 변화를 나타낸다.

도 14는 HLHS의 치료를 위해 로메셀(Lomecel)-B™ 세포가 투여된 환자 및 HLHS의 치료를 위해 손(Son) 등에 의해 수행된 임상 연구를 겪은 환자의 치료 후 생존율 사이의 비교를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] MSC는 면역특권화되고 손상 및 염증의 부위로 이동할 수 있는 다능성 세포이다 (Klyushnenkova et al., "Growth and correlates of nutritional status among infants with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) after stage 1 Norwood procedure". *Nutrition*, (2006) 22(3), 237-244; Le Blanc et al., "Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study". *Lancet*, (2008) 371(9624), 1579-1586. doi:10.1016/S0140-6736(08)60690-X). MSC의 정확한 작용 메커니즘은 아직 충분히 해명되어 있지 않지만, 이는 숙주 세포와의 복잡한 오케스트레이션을 포함하는 것으로 보인다 (Hatzistergos et al., "Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation". *Circ Res*, (2010) 107(7), 913-922; A. R. Williams et al., "Enhanced effect of combining human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and to restore cardiac function after myocardial infarction". *Circulation*, (2013) 127(2), 213-223. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131110 2013; A. R. Williams et al., "Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling". *Circ Res*, (2011) 108(7), 792-796. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.242610). MSC는 그들의 혈관신생촉진 및 항염증 특성을 통해 심혈관 질환에서의 임상적 이익을 위한 잠재성을 입증하였다 (Cao et al., "S-nitrosoglutathione reductase-dependent PPARgamma denitrosylation participates in MSC-derived adipogenesis and osteogenesis". *J Clin Invest*, (2015) 125(4), 1679-1691. doi:10.1172/jci73780; Hatzistergos et al.; A. R. Williams & Hare, J. M., "Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease". *Circ Res*, (2011) 109(8), 923-940. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243147).

[0018] MSC는 내인성 줄기 세포 동원, 증식, 및 분화를 자극하고; 아포토시스 및 섬유증을 억제하고; 신혈관형성을 자극하는 다수의 생체활성 분자를 분비한다. MSC는 또한 세포-세포 상호작용을 통해 숙주 줄기 세포 니치를 조절할 수 있다. 따라서, MSC는 내재적 복구 및 재생 메커니즘을 증진시킬 수 있다. 전임상 연구는 MSC가 새로운 조직의 형성을 통해 직접적으로, 및 주변분비 효과를 통해 간접적으로 심장 복구/재생을 촉진시킴을 보여주었다 (Malliaras, Kreke, & Marban, "The stuttering progress of cell therapy for heart disease". *Clin Pharmacol Ther*, (2011) 90(4), 532-541. doi:10.1038/clpt.2011.175; Rosen, Myerburg, Francis, Cole, & Marban, "Translating stem cell research to cardiac disease therapies: pitfalls and prospects for improvement". *J Am Coll Cardiol*, (2014) 64(9), 922-937. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1175).

[0019] 따라서, 본 발명자들은 놀랍게도 MSC를 포함하는 조성물의 사용이 HLHS의 증상을 퇴치할 수 있음을 발견하였다. MSC를 포함하는 조성물로 HLHS 증상을 앓고 있는 환자를 치료하는 것은 대상체의 심장 형태 및 기능을 개선시킴

이 발견되었다. 상기 발견이 놀라운 것은, MSC가 인간 신체에서 낮은 체류 시간으로 인해 성능이 불량할 것으로 예상되었기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 HLHS에 대한 치료에 있어서 MSC를 사용하는 것에 대해 일반적으로 의구심을 가질 것이기 때문이다.

- [0020] 상기 놀라운 발견에 따라, 본 개시내용의 하나의 목적은 MSC의 치료량을 HLHS에 대한 치료 또는 완화를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 HLHS의 증상을 완화시키고/거나 진행을 치료하는 것을 포함하는, HLHS에 대한 치료 또는 완화 방법을 제공하는 것이다. 본원에 개시된 치료 방법의 효능은 심장 건강 및 기능과 관련된 바이오마커의 변화를 측정함으로써 결정될 수 있다. 이러한 바이오마커는 MSC로의 투여 및/또는 치료 후 환자의 우심실 질량, 우심실 박출 계수, 우심실 수축 말기 부피, 우심실 확장 말기 부피, 일회 박출량, 연령별 길이 Z-점수, 연령별 중량 Z-점수, 수축기 혈압, 확장기 혈압, 심박동수 또는 이들의 임의의 조합의 변화일 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 치료 방법은 환자에게 MSC를 투여하기 전 및/또는 후 상기 바이오마커 중 임의의 것을 측정하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 바이오마커를 측정하여 치료의 효능, 및 치료 효과가 발생하기 위해 더 많은 중간엽 줄기 세포가 투여될 필요가 있는지 여부를 결정할 수 있다.
- [0021] 본원에 사용된 용어 "치료 효과"는 MSC의 투여 후 환자의 심장 기능 또는 건강의 임의의 개선을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0022] 본원에 사용된 용어 "환자"는 인간 및 비-인간 척추동물, 예컨대 야생, 가축, 및 농장 동물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 용어는 18세 미만의 소아 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 인간 환자는 HLHS의 증상을 나타낸다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 우심실 질량의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 우심실 질량은 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 증가된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 우심실 질량의 변화는 안정한 질량으로 증가되고, 여기서 질량은 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 질량과는 상이한 질량에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 감소하지 않는다.
- [0024] 다른 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 우심실 박출 계수의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 우심실 박출 계수는 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 1% 내지 5%, 1% 내지 3%, 0% 초과 내지 5% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 감소된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 우심실 박출 계수의 변화는 안정한 수준으로 감소되고, 여기서 우심실 박출 계수는 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 박출 계수와는 상이한 박출 계수에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 증가하지 않는다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 우심실 수축 말기 부피의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 우심실 수축 말기 부피는 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 증가된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 우심실 수축 말기 부피의 변화는 안정한 부피로 증가되고, 여기서 부피는 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 부피와는 상이한 부피에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 감소하지 않는다.
- [0026] 다른 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 우심실 확장 말기 부피의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 우심실 확장 말기 부피는 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 증가된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 우심실 확장 말기 부피의 변화는 안정한 부피로 증가되고, 여기서 질량은 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 부피와는 상이한 부피에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 감소하지 않는다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 일회 박출량의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 일회 박출량은 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 1% 내지 5%, 1% 내지 3%, 0% 초과 내지 5% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50%

초과의 범위에서 감소된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 일회 박출량의 변화는 안정한 수준으로 감소되고, 여기서 일회 박출량은 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 박출량과는 상이한 박출량에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 증가하지 않는다.

[0028] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 연령별 길이 Z-점수의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 연령별 길이 Z-점수는 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 증가된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 연령별 길이 Z-점수의 변화는 안정한 수준으로 증가되고, 여기서 Z-점수는 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 Z-점수와는 상이한 Z-점수에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 감소하지 않는다.

[0029] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 연령별 중량 Z-점수의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 연령별 중량 Z-점수는 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 증가된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 연령별 중량 Z-점수의 변화는 안정한 수준으로 증가되고, 여기서 Z-점수는 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 Z-점수와는 상이한 Z-점수에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 감소하지 않는다.

[0030] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 수축기 혈압의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 수축기 혈압은 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 증가된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 수축기 혈압의 변화는 안정한 압력으로 증가되고, 여기서 압력은 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 압력과는 상이한 압력에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 감소하지 않는다.

[0031] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 확장기 혈압의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 확장기 혈압은 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 변화된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 확장기 혈압의 변화는 안정한 압력으로 변화되고, 여기서 압력은 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 압력과는 상이한 압력에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 변화하지 않는다.

[0032] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 심박동수의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 심박동수는 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 변화된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 심박동수의 변화는 안정한 심박동수로 변화되고, 여기서 심박동수는 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 심박동수와는 상이한 심박동수에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 변화하지 않는다.

[0033] 일부 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 삼첨판 역류의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 삼첨판 역류는 중증 상태로부터 중등도 또는 경도 상태로 개선된다.

[0034] 다른 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 삼첨판 역류 분율의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 삼첨판 역류 분율은 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 감소된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 삼첨판 역류 분율의 변화는 안정한 분율로 감소되고, 여기서 분율은 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 분율과는 상이한 분율에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1%보다 더 감소하지 않는다.

[0035] 다른 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 삼첨판 역류 순 대동맥 정방향 흐름의 변화를 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 삼첨판 역류 순 대동맥 정방향 흐름은 MSC의 투여 후 0.1% 내

지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 증가된다. 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여 후 환자의 삼첨판 역류 순 대동맥 정방향 흐름의 변화는 안정한 순 대동맥 정방향 흐름으로 증가되고, 여기서 순 대동맥 정방향 흐름은 이를 필요로 하는 환자에게 MSC를 투여하기 전의 순 대동맥 정방향 흐름과는 상이한 순 대동맥 정방향 흐름에 도달하고 이를 유지하였으면 0.1% 내지 10%, 0.1% 내지 5% 또는 0.1% 내지 1% 보다 더 증가하지 않는다.

[0036] 다른 실시양태에서, 치료 방법은 MSC의 투여 후 환자의 생존율을 측정하는 것을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 환자의 생존율은 MSC의 투여 후 0.1% 내지 10%, 0.5% 내지 10%, 1.0% 내지 10%, 3% 내지 10%, 5% 내지 10%, 7% 내지 10%, 0% 초과 내지 10% 이하, 10% 내지 50%, 20% 내지 50%, 30% 내지 50% 또는 50% 초과 범위의 범위에서 증가하였다.

[0037] 본 발명의 실시양태에 사용된 중간엽 줄기 세포의 조성물은 골수 및/또는 지방 조직으로부터 유래된 단리된 동종이형 인간 중간엽 줄기 세포 또는 모두 본원에 참조로 포함되는 하기 미국 특허 출원 공보에 보고된 로메셀-B™ 세포 (롱에베론(Longeveron) 동종이형 인간 중간엽 줄기 세포 제제)를 포함할 수 있다: US20190038742A1; US20190290698 A1; 및 US20200129558A1.

[0038] 본원에 사용된 용어 "동종이형"은 "수용자 숙주"가 되는 동물과 동일한 동물 종의 것이지만 하나 이상의 유전자 좌위에 있어서 유전적으로 상이한 세포를 지칭한다. 이는 통상적으로 한 동물로부터 동일한 종의 또 다른 비-동일한 동물로 이식된 세포에 적용된다.

[0039] 예시적인 실시양태에서, MSC는 약  $1 \times 10^6$ ,  $2 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^6$ ,  $10 \times 10^6$ ,  $20 \times 10^6$ ,  $30 \times 10^6$ ,  $40 \times 10^6$ ,  $50 \times 10^6$ ,  $60 \times 10^6$ ,  $70 \times 10^6$ ,  $80 \times 10^6$ ,  $90 \times 10^6$ ,  $100 \times 10^6$ ,  $110 \times 10^6$ ,  $120 \times 10^6$ ,  $130 \times 10^6$ ,  $140 \times 10^6$ ,  $150 \times 10^6$ ,  $160 \times 10^6$ ,  $170 \times 10^6$ ,  $180 \times 10^6$ ,  $190 \times 10^6$ ,  $200 \times 10^6$ ,  $300 \times 10^6$ ,  $400 \times 10^6$ ,  $500 \times 10^6$ ,  $10 \times 10^7$ 개 또는  $20 \times 10^6$  및  $100 \times 10^6$ 개 사이의 임의의 양의 MSC의 치료 유효량으로 투여된다.

[0040] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 심장 기능의 개선을 자극하는 MSC의 양을 의미한다. 이러한 개선은 더 높은 우심실 질량으로 성장하거나 더 높은 확장 말기/수축 말기 부피를 유발하는 심장의 능력을 특징으로 할 수 있다. 환자에게 투여되는 투여량 및 용량의 수 (예를 들어, 단일 또는 다중 용량)는 투여 경로, 환자 상태 및 특징 (성별, 연령, 체중, 건강, 크기), 증상의 정도, 병용 치료, 치료의 빈도 및 목적하는 효과 등을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0041] 예시적인 실시양태에서, 환자는 1 내지 15세, 3 내지 15세, 3 내지 10세, 5 내지 10세 또는 5 내지 15세이다. 일부 실시양태에서 환자는 1세 미만이다.

[0042] 다른 예시적인 실시양태에서, 치료 방법은 투여 직후, 투여 후 1개월, 투여 후 2개월, 투여 후 6개월, 투여 후 9개월 또는 투여의 시작으로 투여 후 12개월까지의 임의의 시간에 본원에 개시된 바이오마커의 변화를 측정하는 것을 추가로 포함한다.

[0043] 예시적인 실시양태에서, MSC는 단일 용량으로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, MSC는 다중 용량, 예를 들어 2개 이상의 용량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, MSC는 적어도 매년 투여된다.

[0044] 다른 예시적인 실시양태에서, MSC의 투여는 예컨대 MSC의 단리된 집단의 최초 투여 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18개월에 반복되거나, 또는 MSC의 최초 투여 후 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 12-18개월에 반복된다.

[0045] 실시예

[0046] 실시예 1

[0047] 본 실시예는 소아 HLHS를 치료하기 위한 중간엽 줄기 세포의 사용을 포함하는 I상 임상 연구에 기반한다. 이 I상 연구는 "좌심 형성부전 증후군에 대한 단계 II 수술 동안 전달된 롱에베론 중간엽 줄기 세포 (LMSC) (ELPIS I상)"라는 표제의 개방-표지 디자인이었다. 목적은 등록 기준을 충족시킨 10명의 연속적인 환자에서 단계 II 재건 수술 동안 HLHS 환자 내로의 로메셀-B™ 제품의 심근내 주사의 안전성 및 실현가능성을 평가하는 것이었다 (Kaushal et al., "Study design and rationale for ELPIS: A phase I/IIb randomized pilot study of allogeneic human mesenchymal stem cell injection in patients with hypoplastic left heart syndrome".

*American heart journal*, (2017) 192, 48-56. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.06.009>.

- [0048] 본 연구는 단계 II 수술을 필요로 하는 10명의 HLHS 환자를 등록하였다. 주요 배제 기준은 제한적 또는 무손상 심방 중격, 유의한 관상 동맥 굴곡관의 존재, 수술 전에 기계적 순환 지지를 필요로 하는 환자, 및 항-부정맥 요법을 필요로 하는 부정맥의 증거였다. 환자가 단계 II 수술을 위한 심폐 우회술 중이었다면, 로메셀-B™ 제품을 복구의 완결시, 그러나 심폐 우회술로부터 분리하기 전에, 27-게이지 니들 시린지를 사용한 심근내 주사를 통해  $2.5 \times 10^6$  개의 세포/체중의 kg으로 전달하였다. 기준선 평가를 단계 II 재건 수술 전에 수행하고, 수술 후 6 및 12개월에 추적조사를 수행하여 안전성 및 MRI에 의한 심장 기능을 포함하는 잠정적인 임상적 결과를 평가하였다.
- [0049] 하기 1차 (안전성) 및 2차 (효능) 종점을 측정하고 임상 연구 동안 모니터링하였다.
- [0050] 1차 종점은 하기를 포함하였다:
- [0051] - · 수축축진 지지로의 개입을 필요로 하는 지속된/증상적 심실 빈맥;
- [0052] · 심부전의 악화;
- [0053] · 심근 경색;
- [0054] · 심장 눌림증을 위한 계획되지 않은 심혈관 수술; 및
- [0055] · 사망
- [0056] 을 포함하는 치료 후 1-년까지 주요 유해 심장 사건의 발생; 및
- [0057] - 치료 후 제1 개월 동안 감염.
- [0058] 2차 종점은 하기를 포함하였다:
- [0059] - · 우심실 기능;
- [0060] · 우심실 확장 말기 부피;
- [0061] · 우심실 수축 말기 부피;
- [0062] · 우심실 수축 말기 직경;
- [0063] · 일련의 심장초음파상 및 MRI에 의해 측정된 삼첨판 역류
- [0064] 의 기준선으로부터의 변화.
- [0065] - 신체 성장 (중량, 신장, 머리 둘레)의 변화; 및
- [0066] - · 심혈관 이환율;
- [0067] · 이식에 대한 필요;
- [0068] · 재입원;
- [0069] · 심혈관 사망률; 및
- [0070] · 모든 원인 사망률
- [0071] 을 포함하는 공동-이환율의 평가.
- [0072] 환자 집단
- [0073] 표 1은 연구 집단의 인구통계 및 기준선 특징을 개요한다. 단계 II 재건을 겪은 10명의 환자는 로메셀-B™ 제품으로 성공적으로 치료되었다. 코호트는 7명의 남성 및 3명의 여성을 포함하였고, 모두 비-히스패닉계였으며; 7명은 백인이고 3명은 아프리카계 미국인이며, 단계 II 수술시 평균  $4.89 \pm 0.85$ 개월령이었다. 모든 환자는 로메셀-B™ 제품 주사가 전달된 단계 II 수술을 성공적으로 겪었다. 평균 병원 체류의 길이는  $11.7 \pm 9.58$ 일이었다. 모든 환자는 단계 I (노우드)에서 RV-PA 션트를 가졌다. MRI에 의해 측정된 심장 파라미터를 포함하는 다른 기준선 특색은 표 1에 제시된다.

[0074] 표 1: ELPIS I상 환자의 기준선 인구통계

|                                                        |                |
|--------------------------------------------------------|----------------|
| 특징                                                     | N = 10         |
| 글렌 수술시 연령 (개월)                                         | 4.89 ± 0.85    |
| 남성 성별 [n (%)]                                          | 7 (70.0)       |
| 민족성 [n (%)]                                            |                |
| 히스패닉계 또는 라틴계                                           | 0              |
| 히스패닉계 또는 라틴계가 아님                                       | 10 (100.0)     |
| 인종 [n (%)]                                             |                |
| 백인                                                     | 7 (70.0)       |
| 흑인/아프리카계 미국인                                           | 3 (30.0)       |
| 체표면적 (BSA) (m <sup>2</sup> )                           | 0.331 ± 0.03   |
| 연령별 길이 Z-점수                                            | -0.87 ± 2.02   |
| 연령별 중량 Z-점수                                            | -1.09 ± 1.31   |
| 우회술의 지속시간 (분)                                          | 113.1 ± 17.44  |
| 주사의 지속시간 (분)                                           | 5.5 ± 1.78     |
| 병원 체류의 길이 (일)                                          | 11.7 ± 9.58    |
| 노우드 선트 유형 [n (%)]                                      |                |
| RV-PA (사노)                                             | 10 (100)       |
| MRI에 의한 RV 기능                                          |                |
| RV 박출 계수 (%)                                           | 62.62 ± 5.99   |
| RV 수축 말기 부피 지수 (mL/m <sup>2</sup> BSA <sup>1.3</sup> ) | 49.71 ± 15.61  |
| RV 확장 말기 부피 지수 (mL/m <sup>2</sup> BSA <sup>1.3</sup> ) | 133.59 ± 36.14 |
| RV 일회 박출량 지수 (mL/m <sup>2</sup> BSA <sup>1.3</sup> )   | 83.88 ± 23.65  |
| RV 질량 지수 (g/m <sup>2</sup> BSA <sup>1.3</sup> )        | 101.26 ± 33.71 |
| TR 분율                                                  | 0.55 ± 0.05    |
| 신생-대동맥 정방향 흐름                                          | 11 ± 2.65      |
| RV 수축기 직경 (mm/m <sup>2</sup> √BSA)                     | 37.5 ± 9.24    |
| RV 확장기 직경 (mm/m <sup>2</sup> √BSA)                     | 61.36 ± 13.95  |
| GLS (%)                                                | -24.39 ± 6.99  |
| 구형도 지수                                                 | 1.3 ± 0.35     |

[0075]

[0076] 각각의 환자에 대한 구형도 지수를 하기 식을 사용하여 결정하였다: 구형도 = RV 길이 (D) / (RVD SAX A/P).

[0077]

안전성 결과

[0078]

로메셀-B™ 제품의 심근내 주사는 MACE 없이 잘 허용되었고, 연구 치료와 관련된 것으로 간주된 감염 또는 임의의 다른 유해 사건은 보고되지 않았다.

[0079]

효능 결과

[0080]

하기 데이터는 평균 ± SD로서 제시된다. 데이터를 다수의 지점으로부터 수집하였다. 통계적 분석을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) v9.2를 사용하여 수행하였다. 혼합-효과 모델을 갖는 1원 ANOVA를 본페로니(Bonferroni) 교정과 함께 다중 비교를 위해 사용하였다. 0.05 미만의 알파를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0081]

각각의 환자의 BSA를 헤이콕 식 ( $BSA = 0.024265 \cdot h^{0.3964} \cdot w^{0.5378}$ , h = 환자의 신장 (cm) 및 w = 환자의 중량

(kg))을 사용하여 결정하였다.

[0082] 임상 연구의 효능을 환자에게 로메셀-B™ 세포를 투여한 후 2차 종점 중 임의의 것의 임의의 유의한 변화가 있는지 여부를 결정함으로써 평가하였다. 이러한 2차 종점을 심장초음파상 및 자기 공명 영상화 (MRI)의 사용을 통해 측정하였다. 표 2는 모든 치료 그룹에 대한 2차 종점 MRI 데이터 (상기 + 4명의 추가적인 환자에 관한 롱 에베론 연구를 포함함)를 포함하며, 데이터는 BSA에 대해 지수화된다. 표 3은 단지 로메셀-B™ 제품 치료에 대한 2차 종점 MRI 데이터를 함유하며, 데이터는 BSA에 대해 지수화된다. 각각의 \*는 기준선에 비해 p<0.05를 나타낸다. 각각의 \*\*는 기준선에 비해 p<0.01을 나타낸다. 각각의 \*\*\*는 기준선에 비해 p<0.001을 나타낸다.

[0083] 표 2: 모든 치료 그룹에 대한 2차 종점 MRI 데이터

| 모든 치료                  | BSA (m <sup>2</sup> ) | RV 수축<br>말기 부피<br>(mL) | RV 확장<br>말기 부피<br>(mL) | RV 일회<br>박출량<br>(mL) | RV 질량<br>(g)   | RV 박출<br>계수<br>(%) | RV 수축<br>말기 부피<br>지수<br>(mL/m <sup>2</sup> ) | RV 확장<br>말기 부피<br>지수<br>(mL/m <sup>2</sup> ) | RV 일회<br>박출량<br>지수<br>(mL/m <sup>2</sup> ) | RV 질량<br>지수<br>(g/m <sup>2</sup> ) |
|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|
| 기준선                    | 0.33±0.029            | 12.36±4.93             | 33.7±11.61             | 21.36±6.4            | 25±6.46        | 64.15±7.60         | 53.04±27.2                                   | 144.06±43.62                                 | 51.02±29                                   | 185.52±33.43                       |
| 6-개월                   | 0.427±0.032           | 29±12.05               | 54.5±19.06             | 29.5±9.4             | 38.6±12.84     | 54.86±9.6          | 75.18±33.46                                  | 165.19±55.99                                 | 80±30.26                                   | 116.5±22.02                        |
| 12-개월 기준선으로<br>부피의 변화  | 0.471±0.036           | 29.83±19               | 59.09±19.73            | 29.25±7.41           | 37.42±10.56    | 53.89±5.95         | 72±44.01                                     | 150.42±55.4                                  | 78.42±20.71                                | 100.39±31.03                       |
| 6-개월 기준선으로<br>부피의 변화   | 0.099±0.028 ***       | 12.5±8.05 ***          | 20.75±13.19            | 8.25±8.44 **         | 13.42±7.43     | -9.11±9.45 **      | 20.68±21.08 **                               | 18.67±41.46                                  | -2.01±28.92                                | 7.75±25.84                         |
| 12-개월 기준선<br>으로 부피의 변화 | 0.139±0.034 ***       | 14.67±11.88 ***        | 22.33±15.14 ***        | 7.87±8.18 *          | 13.17±8.41 *** | -11.09±9.77 **     | 19.72±25.25 *                                | 6.41±44.24                                   | -13.31±34.21                               | -2.1±26.8                          |

[0084]

[0085] 표 3: 로메셀-B™ 치료 그룹에 대한 2차 종점 MRI 데이터

| 로메셀-B™ 치료 기준선 | BSA (m <sup>2</sup> ) | RV 수축 말기 부피 (mL) | RV 확장 말기 부피 (mL) | RV 일회 박출량 (mL) | RV 질량 (g)  | RV 박출 계수 (%) | RV 수축 말기 지수 (mL/m <sup>2</sup> ) | RV 확장 말기 지수 (mL/m <sup>2</sup> ) | RV 일회 박출량 지수 (mL/m <sup>2</sup> ) | RV 질량 지수 (g/m <sup>2</sup> ) |
|---------------|-----------------------|------------------|------------------|----------------|------------|--------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 6-개월          | 0.331±0.033           | 11.83±0.65       | 31.7±0.98        | 19.9±0.88      | 24.2±0.09  | 52.8±2.59    | 49.71±1.58                       | 153.59±3.30                      | 83.69±2.38                        | 141.26±3.71                  |
| 12-개월         | 0.432±0.033           | 23.67±0.54       | 50.80±1.38       | 27.22±0.85     | 37.44±1.24 | 53.87±0.56   | 60.85±1.87                       | 152.07±3.33                      | 82.72±2.25                        | 110.83±2.63                  |
| 6-개월 기준선      | 0.478±0.024           | 33.88±0.89       | 50.3±0.84        | 26.6±0.46      | 37.46±0.89 | 52.31±0.53   | 63.03±1.39                       | 153.44±3.14                      | 70.41±2.05                        | 97.88±2.22                   |
| 6-개월 기준선      | 0.105±0.03**          | 11.87±7.95***    | 18.67±12.44**    | 7.16±6.7*      | 13.11±7.69 | -8.69±10.93* | 18.69±2.47*                      | 14.85±4.67                       | -4.05±3.35                        | 7.98±3.02                    |
| 12-개월 기준선     | 0.144±0.037***        | 12.5±4.9***      | 19.25±11.76**    | 6.75±9.11      | 14.13±7.1  | -10.88±10.7* | 15.23±1.42                       | 2.55±4.80                        | -12.75±3.48                       | 2.23±3.48                    |

[0086]

[0087]

도 1은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 우심실 질량 변화를 나타낸다. 측정을 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 취하였다. 도 1 내에 제시된 데이터를 환자의 BSA에 따라 지수화하였다. 표 4는 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 우심실 질량의 변화를 결정하는 데 사용된 MRI 데이터를 함유한다.

[0088] 표 4: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 우심실 질량의 변화

| 환자 (ID #)        | RV 질량 기준선<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) | RV 질량<br>6-개월<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) | RV 질량<br>12-개월<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) |
|------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1 (KKD-001)      | 166.4868                               | 177.5162                                   | 173.4309                                    |
| 2 (JSS-002)      | 111.8801                               | 121.4127                                   | 79.12428                                    |
| 3 (STL-003)      | 98.43316                               | 101.6927                                   | 93.01269                                    |
| 4 (JHU-001)      | 87.81953                               |                                            | 76.04896                                    |
| 5 (501-ABG-001)  | 118.7652                               | 86.58227                                   | 93.02765                                    |
| 6 (501-DTT-003)  | 128.8587                               | 86.71631                                   | 85.63465                                    |
| 7 (504-LXW-001)  | 38.72818                               | 86.8293                                    | 82.62783                                    |
| 8 (501-AJS-004)  | 122.3044                               | 134.8654                                   | 152.5436                                    |
| 9 (504-OXF-002)  | 91.37495                               | 104.3089                                   |                                             |
| 10 (506-ILB-001) | 105.5918                               | 95.75959                                   | 93.08321                                    |
| 11 (506-S-S-002) | 102.8123                               | 127.4662                                   | 90.44972                                    |
| 12 (501-A-S-005) | 156.0051                               | 174.4393                                   |                                             |
| 13 (501-M-D-007) | 63.75947                               | 100.4393                                   | 109.9048                                    |
| 14 (506-JSB-003) | 84.39177                               |                                            | 75.76821                                    |

[0089]

[0090] 도 2는 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 우심실 박출 계수 변화를 나타낸다. 측정을 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 취하였다. 표 5는 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 우심실 박출 계수의 변화를 결정하는 데 사용된 MRI 데이터를 함유한다.

[0091] 표 5: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 우심실 박출 계수의 변화

| 환자 (ID #)        | EF 기준선<br>(%) | EF<br>6-개월<br>(%) | EF<br>12-개월<br>(%) |
|------------------|---------------|-------------------|--------------------|
| 1 (KKD-001)      | 54.83871      | 49.0566           | 32.74336           |
| 2 (JSS-002)      | 81.81818      | 70.21277          | 68.25397           |
| 3 (STL-003)      | 67.74194      | 55.81395          | 57.44681           |
| 4 (JHU-001)      | 67.5          |                   | 67.3913            |
| 5 (501-ABG-001)  | 62.16216      | 39.47368          | 43.90244           |
| 6 (501-DTT-003)  | 59.45946      | 61.22449          | 57.14286           |
| 7 (504-LXW-001)  | 57.14286      | 51.06383          | 59.25926           |
| 8 (501-AJS-004)  | 65.11628      | 64.81481          | 54.54545           |
| 9 (504-OXF-002)  | 62.5          | 66.07143          |                    |
| 10 (506-ILB-001) | 67.64706      | 56.41026          | 55.35714           |
| 11 (506-S-S-002) | 75.86207      | 50                | 44.68085           |
| 12 (501-A-S-005) | 58.13953      | 40.78947          |                    |
| 13 (501-M-D-007) | 55.17241      | 53.33333          | 53.57143           |
| 14 (506-JSB-003) | 62.96296      |                   | 50                 |

[0092]

[0093] 도 3은 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 우심실 수축 말기 부피 변화를 나타낸다. 측정을 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 취하였다. 도 3 내에 제시된 데이터를 환자의 BSA에 대해 지수화하였다. 표 6은 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 우심실 수축 말기 부피의 변화를 결정하는 데 사용된 MRI 데이터를 함유한다.

[0094] 표 6: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 우심실 수축 말기 부피의 변화

| 환자 (ID #)        | RV ESV<br>기준선<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) | RV ESV<br>6-개월<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) | RV ESV<br>12-개월<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) |
|------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1 (KKD-001)      | 129.4897                                   | 162.4725                                    | 205.9492                                     |
| 2 (JSS-002)      | 14.91734                                   | 39.52973                                    | 47.95411                                     |
| 3 (STL-003)      | 49.21658                                   | 71.56151                                    | 62.00846                                     |
| 4 (JHU-001)      | 51.89336                                   |                                             | 43.8744                                      |
| 5 (501-ABG-001)  | 63.9505                                    | 68.6687                                     | 62.93047                                     |
| 6 (501-DTT-003)  | 71.58819                                   | 53.1487                                     | 49.72334                                     |
| 7 (504-LXW-001)  | 25.81879                                   | 66.56913                                    | 56.80663                                     |
| 8 (501-AJS-004)  | 57.33017                                   | 61.01055                                    | 89.73151                                     |
| 9 (504-OXF-002)  | 48.37497                                   | 66.06233                                    |                                              |
| 10 (506-ILB-001) | 44.67345                                   | 47.8798                                     | 56.75806                                     |
| 11 (506-S-S-002) | 29.98691                                   | 83.94114                                    | 65.3248                                      |
| 12 (501-A-S-005) | 66.85935                                   | 115.4378                                    |                                              |
| 13 (501-M-D-007) | 51.80457                                   | 65.91331                                    | 73.26988                                     |
| 14 (506-JSB-003) | 36.69207                                   |                                             | 49.72289                                     |

[0095]

[0096]

도 4는 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 우심실 확장 말기 부피 변화를 나타낸다. 측정을 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 취하였다. 도 4 내에 제시된 데이터를 환자의 BSA에 대해 지수화하였다. 표 7은 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 우심실 확장 말기 부피의 변화를 결정하는 데 사용된 MRI 데이터를 함유한다.

[0097]

표 7: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 우심실 확장 말기 부피의 변화

| 환자 (ID #)        | RV EDV<br>기준선<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) | RV EDV<br>6-개월<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) | RV EDV<br>12-개월<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) |
|------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1 (KKD-001)      | 286.7273                                   | 318.9275                                    | 306.2139                                     |
| 2 (JSS-002)      | 82.04539                                   | 132.7069                                    | 151.0555                                     |
| 3 (STL-003)      | 152.5714                                   | 161.955                                     | 145.7199                                     |
| 4 (JHU-001)      | 159.6719                                   |                                             | 134.5482                                     |
| 5 (501-ABG-001)  | 169.012                                    | 113.4526                                    | 112.1804                                     |
| 6 (501-DTT-003)  | 176.5842                                   | 137.0677                                    | 116.0211                                     |
| 7 (504-LXW-001)  | 60.24383                                   | 136.0326                                    | 139.4345                                     |
| 8 (501-AJS-004)  | 164.3465                                   | 173.3984                                    | 197.4093                                     |
| 9 (504-OXF-002)  | 128.9999                                   | 194.71                                      |                                              |
| 10 (506-ILB-001) | 138.0816                                   | 109.8419                                    | 127.138                                      |
| 11 (506-S-S-002) | 124.2315                                   | 167.8823                                    | 118.0871                                     |
| 12 (501-A-S-005) | 159.7195                                   | 194.9616                                    |                                              |
| 13 (501-M-D-007) | 115.564                                    | 141.2428                                    | 157.8121                                     |
| 14 (506-JSB-003) | 99.06859                                   |                                             | 99.44577                                     |

[0098]

[0099]

도 5는 임상 연구 과정 전반에 걸쳐 각각의 환자에 대한 일회 박출량 변화를 나타낸다. 측정을 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 취하였다. 도 5 내에 제시된 데이터를 환자의 BSA에 대해 지수화하였다. 표 8은 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 일회 박출량의 변화를 결정하는 데 사용된 MRI 데이터를 함유한다.

[0100] 표 8: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 일회 박출량의 변화

| 환자 (ID #)        | RV SV 기준선<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) | RV SV<br>6-개월<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) | RV SV<br>12-개월<br>(mL/BSA의 m <sup>2</sup> ) |
|------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1 (KKD-001)      | 157.2375                               | 156.455                                    | 100.2647                                    |
| 2 (JSS-002)      | 67.12805                               | 93.17722                                   | 103.1013                                    |
| 3 (STL-003)      | 103.3548                               | 90.39349                                   | 83.71142                                    |
| 4 (JHU-001)      | 107.7785                               |                                            | 90.67376                                    |
| 5 (501-ABG-001)  | 105.0615                               | 44.78393                                   | 49.24993                                    |
| 6 (501-DTT-003)  | 104.996                                | 83.91901                                   | 66.29779                                    |
| 7 (504-LXW-001)  | 34.42505                               | 69.46344                                   | 82.62783                                    |
| 8 (501-AJS-004)  | 107.0163                               | 112.3879                                   | 107.6778                                    |
| 9 (504-OXF-002)  | 80.62496                               | 128.6477                                   |                                             |
| 10 (506-ILB-001) | 93.40812                               | 61.96209                                   | 70.37999                                    |
| 11 (506-S-S-002) | 94.24457                               | 83.94114                                   | 52.76234                                    |
| 12 (501-A-S-005) | 92.8602                                | 79.52381                                   |                                             |
| 13 (501-M-D-007) | 63.75947                               | 75.3295                                    | 84.54217                                    |
| 14 (506-JSB-003) | 62.37652                               |                                            | 49.72289                                    |

[0101]

[0102]

우심실의 부피 및 질량 변화를 조사하는 것에 추가적으로, 신체 성장을 또한 모든 환자에 대해 조사하였다. 각각의 환자의 신체 성장을 일반적인 집단의 평균 초과 또는 미만의 표준 편차인 연령- 및 길이/중량-조정된 Z-점수의 관점에서 측정하였다. 0의 Z-점수는 제50 백분위수와 동가이며, 플러스 덧셈은 더 높은 백분위수로 가고, 그 역도 마찬가지이다. 도 6은 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 각각의 환자의 연령별 길이 Z-점수의 변화를 나타낸다. 도 7은 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 각각의 환자의 연령별 중량 Z-점수의 변화를 나타낸다. 표 9는 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 연령별 길이 Z-점수의 변화를 결정하는 데 사용된 데이터를 함유한다. 표 10은 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 연령별 중량 Z-점수의 변화를 결정하는 데 사용된 데이터를 함유한다.

[0103]

표 9: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 신체 성장 (연령별 길이 Z-점수)의 변화

| 환자 (ID #)        | LAZ 기준선 | LAZ<br>6-개월 | LAZ<br>12-개월 |
|------------------|---------|-------------|--------------|
| 1 (KKD-001)      | -1.2    | -0.7        | 1.2          |
| 2 (JSS-002)      | -0.4    | 0.3         | 0.3          |
| 3 (STL-003)      | -2      | -3.8        | -2           |
| 4 (JHU-001)      | -1.8    | -1.4        | -1.3         |
| 5 (501-ABG-001)  | -1.8    | 0.4         | -1.3         |
| 6 (501-DTT-003)  | -4.5    | 0.1         | -1.4         |
| 7 (504-LXW-001)  | -1.7    | -0.1        | -1.4         |
| 8 (501-AJS-004)  | 0.1     | -1          | -1.8         |
| 9 (504-OXF-002)  | -3.8    | -1.9        |              |
| 10 (506-ILB-001) | 0.4     | 1.4         | -1.1         |
| 11 (506-S-S-002) | 0       | 0.2         | 0.4          |
| 12 (501-A-S-005) | 1.5     | 2.5         |              |
| 13 (501-M-D-007) | 0.1     | -0.1        | -2.3         |
| 14 (506-JSB-003) | 1       |             | -0.7         |

[0104]

[0105] 표 10: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 신체 성장 (연령별 중량 Z-점수)의 변화

| 환자 (ID #)        | WAZ 기준선 | WAZ 6-개월 | WAZ 12-개월 |
|------------------|---------|----------|-----------|
| 1 (KKD-001)      | -1      | 0.3      | -0.4      |
| 2 (JSS-002)      | 0.3     | 0.4      | 0.6       |
| 3 (STL-003)      | -1      | -0.1     | -1.9      |
| 4 (JHU-001)      | -0.1    | -0.1     | -0.7      |
| 5 (501-ABG-001)  | 0.1     | 0.8      | 0.3       |
| 6 (501-DTT-003)  | -3.4    | -0.1     | -1.2      |
| 7 (504-LXW-001)  | -1.2    | -0.2     | -0.2      |
| 8 (501-AJS-004)  | -0.1    | -1       | -1.5      |
| 9 (504-OXF-002)  | -3.5    | -2.2     |           |
| 10 (506-ILB-001) | 0       | 0.3      | 0.5       |
| 11 (506-S-S-002) | -0.6    | -0.7     | -0.5      |
| 12 (501-A-S-005) | -0.9    | 1.2      |           |
| 13 (501-M-D-007) | -0.7    | -0.9     | -1.8      |
| 14 (506-JSB-003) | -0.6    |          | -0.3      |

[0106]

[0107]

각각의 환자의 혈압 및 심박동수를 또한 임상 연구 동안 조사하였다. 혈압 및 심박동수 둘 다를 각각의 환자에 대해 임상 연구의 시작, 투여 후 24주 및 투여 후 48주에서 측정하였다. 도 8은 투여 후 각각의 환자에 대한 수축기 혈압의 변화를 나타낸다. 도 9는 투여 후 각각의 환자에 대한 확장기 혈압의 변화를 나타낸다. 도 10은 투여 후 각각의 환자에 대한 심박동수의 변화를 나타낸다. 표 11은 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 수축기 혈압의 변화를 결정하는 데 사용된 데이터를 함유한다. 표 12는 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 확장기 혈압의 변화를 결정하는 데 사용된 데이터를 함유한다. 표 13은 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 심박동수의 변화를 결정하는 데 사용된 데이터를 함유한다.

[0108]

표 11: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 수축기 혈압의 변화

| 환자 (ID #)        | SBP 기준선 (mmHg) | SBP 6-개월 (mmHg) | SBP 12-개월 (mmHg) |
|------------------|----------------|-----------------|------------------|
| 1 (KKD-001)      | 78             | 98              | 88               |
| 2 (JSS-002)      | 98             | 112             | 76               |
| 3 (STL-003)      | 98             |                 | 100              |
| 4 (JHU-001)      | 76             | 74              | 82               |
| 5 (501-ABG-001)  | 76             | 100             | 93               |
| 6 (501-DTT-003)  | 81             | 102             | 83               |
| 7 (504-LXW-001)  | 76             | 112             |                  |
| 8 (501-AJS-004)  | 71             | 106             | 83               |
| 9 (504-OXF-002)  | 71             |                 |                  |
| 10 (506-ILB-001) | 55             | 111             | 88               |
| 11 (506-S-S-002) | 119            | 74              | 70               |
| 12 (501-A-S-005) | 90             | 75              |                  |
| 13 (501-M-D-007) | 98             | 106             |                  |
| 14 (506-JSB-003) | 73             | 115             | 99               |

[0109]

[0110] 표 12: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 확장기 혈압의 변화

| 환자 (ID #)        | DBP 기준선 (mmHg) | DBP 6-개월 (mmHg) | DBP 12-개월 (mmHg) |
|------------------|----------------|-----------------|------------------|
| 1 (KKD-001)      | 33             | 46              | 52               |
| 2 (JSS-002)      | 50             | 61              | 62               |
| 3 (STL-003)      | 73             |                 | 66               |
| 4 (JHU-001)      | 31             | 38              | 34               |
| 5 (501-ABG-001)  | 51             | 64              | 51               |
| 6 (501-DTT-003)  | 48             | 48              | 42               |
| 7 (504-LXW-001)  | 66             | 61              |                  |
| 8 (501-AJS-004)  | 51             | 78              | 52               |
| 9 (504-OXF-002)  | 55             |                 |                  |
| 10 (506-ILB-001) | 35             | 38              | 67               |
| 11 (506-S-S-002) | 77             | 38              | 56               |
| 12 (501-A-S-005) | 51             | 54              |                  |
| 13 (501-M-D-007) | 68             | 64              |                  |
| 14 (506-JSB-003) | 58             | 88              | 47               |

[0111]

[0112] 표 13: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 심박동수의 변화

| 환자 (ID #)        | HR 기준선 (BPM) | HR 6-개월 (BPM) | HR 12-개월 (BPM) |
|------------------|--------------|---------------|----------------|
| 1 (KKD-001)      | 90           | 40            | 92             |
| 2 (JSS-002)      | 120          | 61            | 125            |
| 3 (STL-003)      | 126          |               | 127            |
| 4 (JHU-001)      | 120          | 94            | 122            |
| 5 (501-ABG-001)  | 139          | 145           | 120            |
| 6 (501-DTT-003)  | 176          | 88            | 104            |
| 7 (504-LXW-001)  | 118          | 120           |                |
| 8 (501-AJS-004)  | 115          | 128           | 128            |
| 9 (504-OXF-002)  | 119          |               |                |
| 10 (506-ILB-001) | 133          | 77            | 81             |
| 11 (506-S-S-002) | 165          | 120           | 124            |
| 12 (501-A-S-005) | 109          | 110           |                |
| 13 (501-M-D-007) | 136          | 112           |                |
| 14 (506-JSB-003) | 106          | 98            | 140            |

[0113]

[0114] 각각의 환자의 삼첨판 역류를 또한 임상 연구 동안 조사하였다. 도 11은 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 선택 환자에 대한 삼첨판 역류 분율의 변화를 나타낸다. 도 12는 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 선택 환자에 대한 삼첨판 역류 순 대동맥 정방향 흐름의 변화를 나타낸다. 도 13은 임상 연구의 시작, 투여 후 6개월 및 투여 후 12개월에서 각각의 환자의 삼첨판 역류의 변화를 나타낸다. 표 14는 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 선택 환자의 삼첨판 역류 분율의 변화를 결정하는 데 사용된 데이터를 함유한다. 표 15는 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 선택 환자의 삼첨판 역류 순 대동맥 정방향 흐름의 변화를 결정하는 데 사용된 데이터를 함유한다. 표 16은 로메셀-B™ 세포의 투여 후 각각의 환자의 삼첨판 역류의 변화를 결정하는 데 사용된 데이터를 함유한다.

[0115] 표 14: 로메셀-B™ 투여 후 선택 환자의 삼첨판 역류 분율의 변화

| 환자 (ID #)   | TR RF 기준선 | TR RF 6-개월 | TR RF 12-개월 |
|-------------|-----------|------------|-------------|
| KKD-001     | 0.735294  | 0.769231   | 0.540541    |
| JSS-002     | 0.333333  | 0.060606   | 0.27907     |
| STL-003     | 0.47619   | 0.25       | 0.148148    |
| 501-ABG-001 | 0.565217  | 0.266667   | 0           |
| 501-DTT-003 | 0.590909  | 0.266667   | 0.125       |
| 501-AJS-004 | 0.5       | 0.371429   |             |

[0116] 표 15: 로메셀-B™ 투여 후 선택 환자의 삼첨판 역류 순 대동맥 정방향 흐름의 변화

| 환자 (ID #)   | TR NAFF 기준선 | TR NAFF 6-개월 | TR NAFF 12-개월 |
|-------------|-------------|--------------|---------------|
| KKD-001     | 9           | 12           | 17            |
| JSS-002     | 12          | 31           | 31            |
| STL-003     | 11          | 18           | 23            |
| 501-ABG-001 | 10          | 11           | 18            |
| 501-DTT-003 | 9           | 22           | 21            |
| 501-AJS-004 | 14          | 22           |               |

[0118] 표 16: 로메셀-B™ 투여 후 각각의 환자의 삼첨판 역류의 변화

| 환자 (ID #)        | TR | TR 6-개월 | TR 12-개월 |
|------------------|----|---------|----------|
| 1 (KKD-001)      | 3  | 3       | 3        |
| 2 (JSS-002)      | 1  | 2       | 2        |
| 3 (STL-003)      | 1  | 2       | 2        |
| 4 (JHU-001)      | 1  | 2       | 2        |
| 5 (501-ABG-001)  | 2  | 1       | 1        |
| 6 (501-DTT-003)  | 2  | 1       | 1        |
| 7 (504-LXW-001)  | 2  | 3       | 3        |
| 8 (501-AJS-004)  | 2  | 2       | 3        |
| 9 (504-OXF-002)  | 2  | 2       |          |
| 10 (506-ILB-001) | 1  | 2       | 1        |
| 11 (506-S-S-002) | 1  | 3       | 2        |
| 12 (501-A-S-005) | 2  | 2       |          |
| 13 (501-M-D-007) | 2  | 2       | 1        |
| 14 (506-JSB-003) | 1  |         | 1        |

[0120] 각각의 환자에 대한 평균 투여 후 생존율을 또한 측정하고, 이전의 HLHS 임상 연구, 구체적으로 손(Son) 등에 의해 수행된 임상 연구 (Son et al., "Prognostic value of serial echocardiography in hypoplastic left heart syndrome". *Circulation: Cardiovascular Imaging*, (2018) 11(7), e006983)에서 등록된 환자의 생존율과 비교하였다. 도 14는 이 비교를 나타낸다.

[0122] 연구 결과

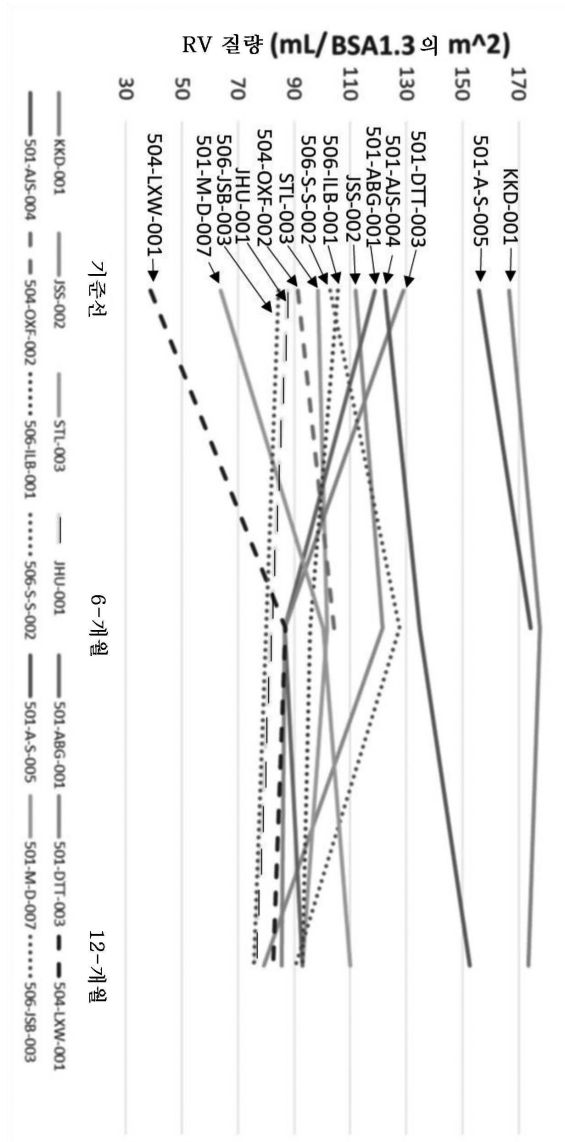
[0123] 로메셀-B™ 제품의 심근내 주사는 MACE 없이 잘 허용되었고, 연구 치료와 관련된 것으로 간주된 감염 또는 임의의 다른 유해 사건은 보고되지 않았다. 이 시험으로부터의 효능 결과는 환자 생존 및 RV 기능의 지속성의 개선을 포함하였다.

[0124] 요약하면, HLHS 환자에서 로메셀-B™로의 치료는 안전하였고, 고무적인 임상적 결과를 보여주었으며, 이는 로메

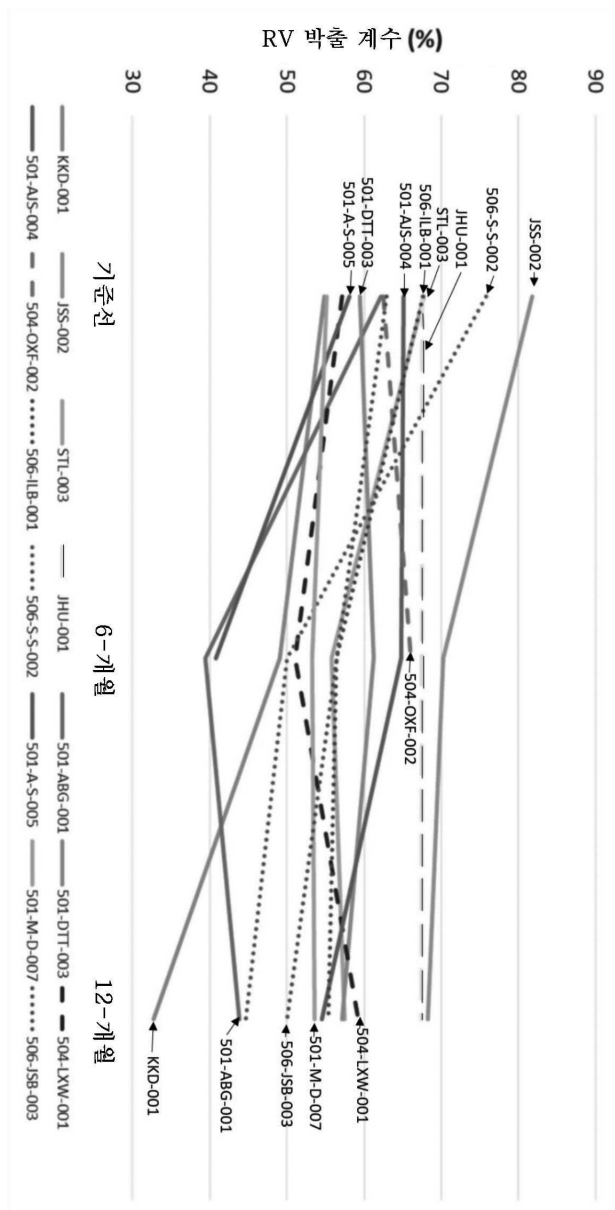
셀-B™ 없는 단계 II 수술 (과거 대조군)보다 더 높은 무이식 생존 및 GLS에 의해 측정된 바 RV 수축성의 보존을 나타낸다. 이러한 임상적 결과는 로메셀-B™ 제품이 HLHS를 치료하고 사망률 및 심장 이식에 대한 필요를 감소시키는 잠재성을 입증한다.

도면

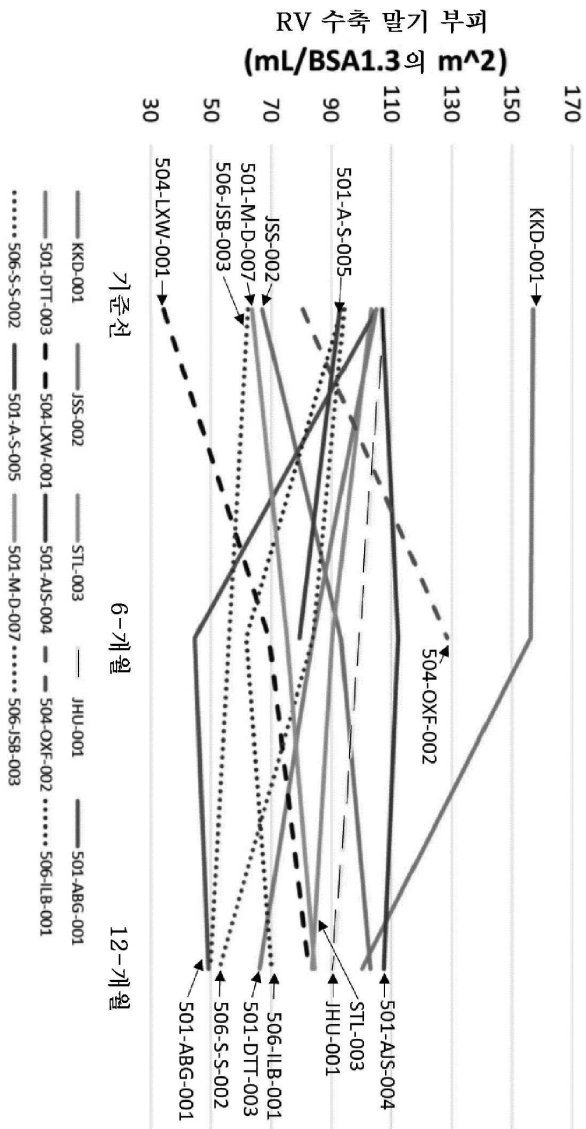
도면1



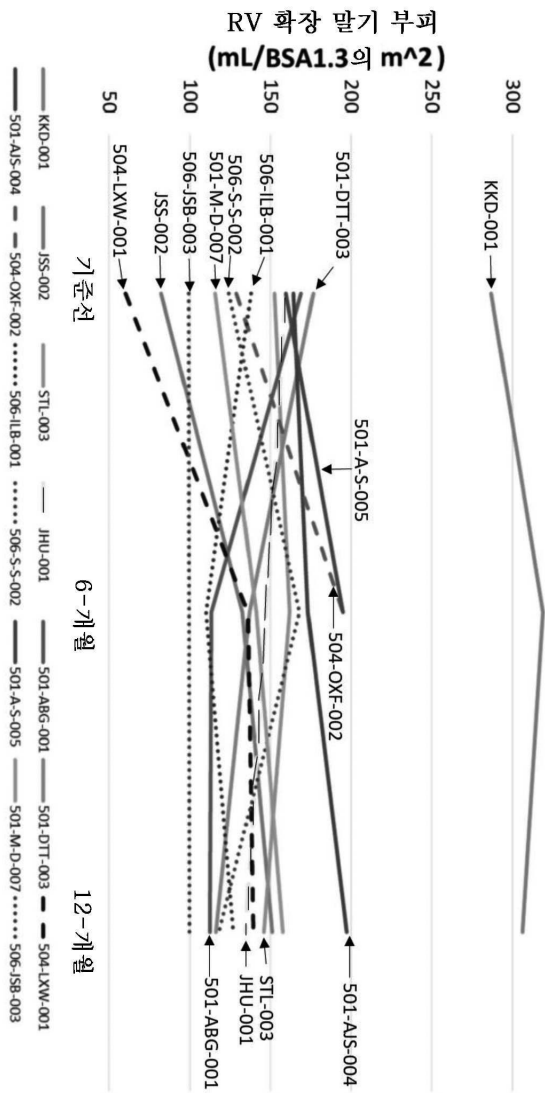
도면2



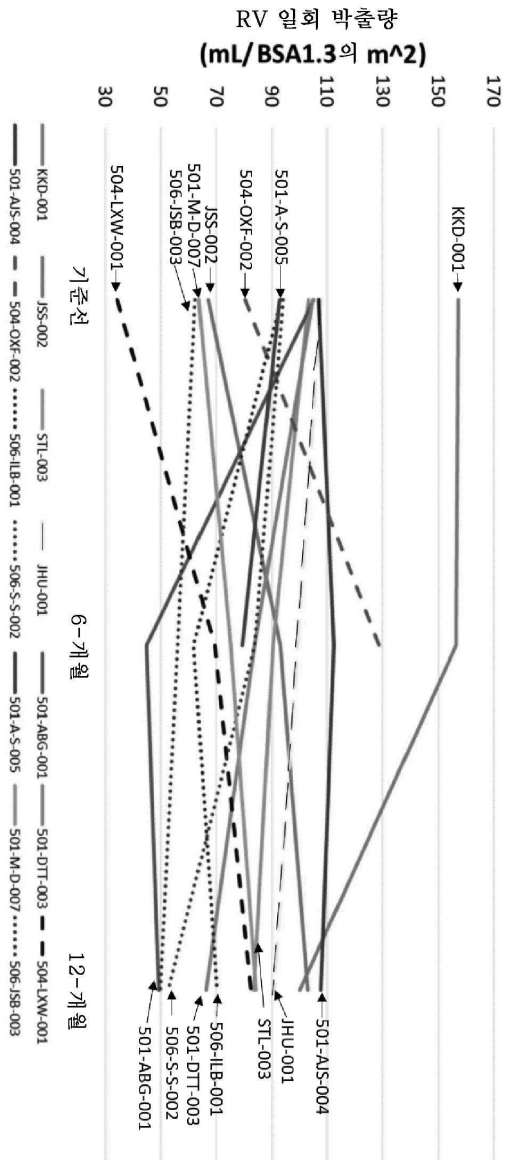
도면3



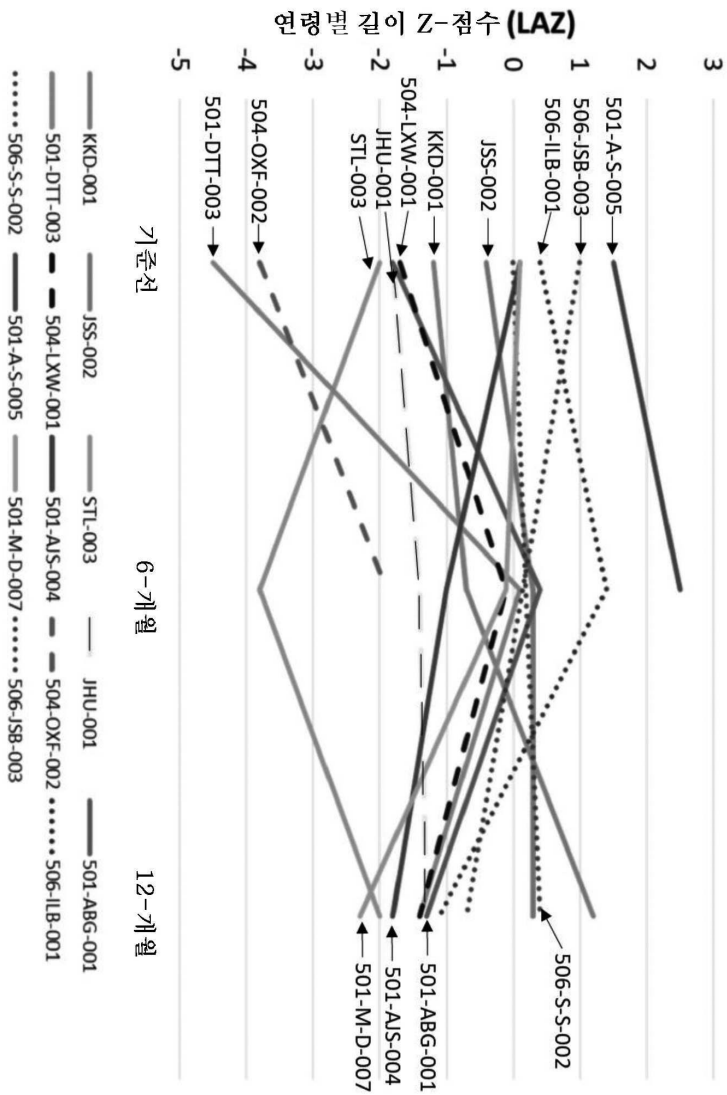
도면4



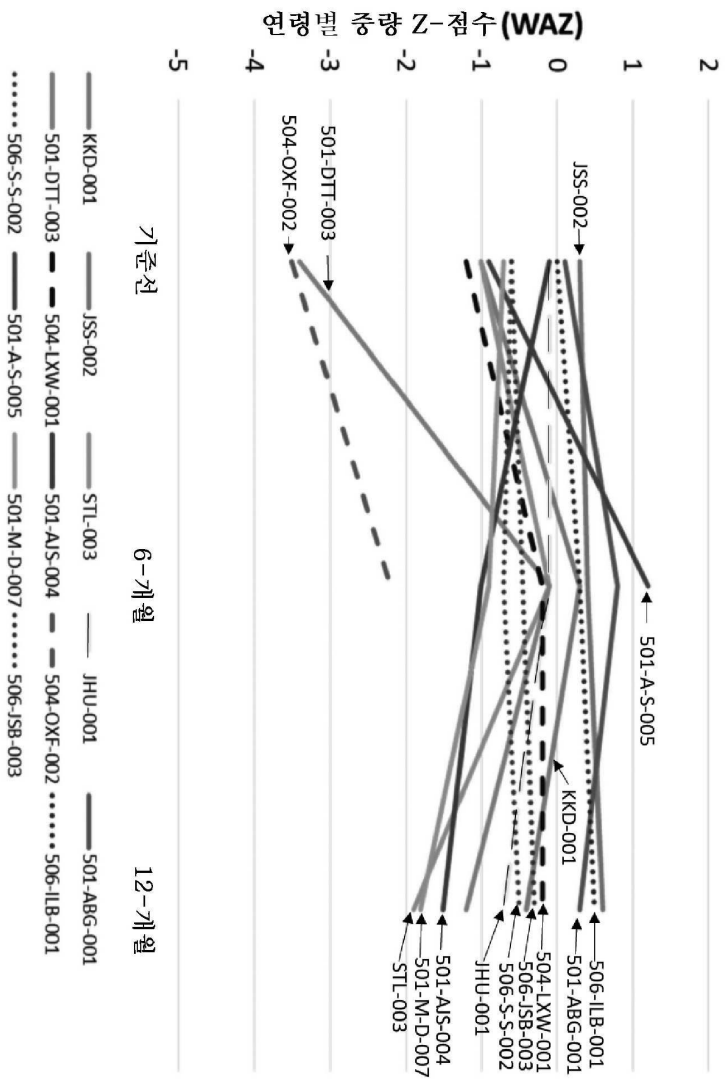
도면5



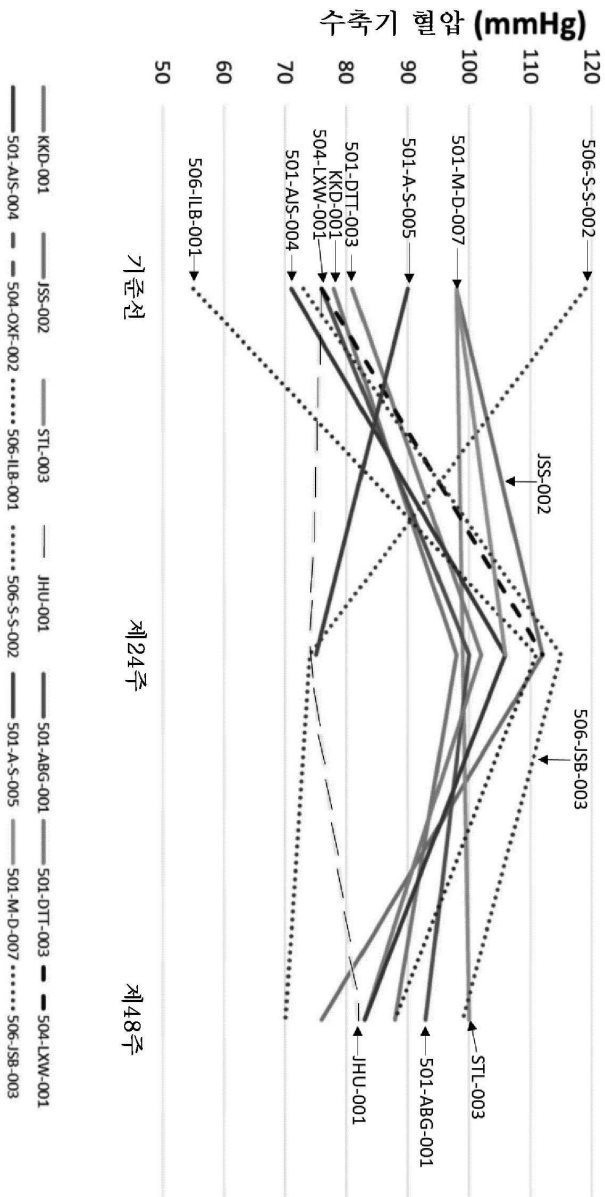
도면6



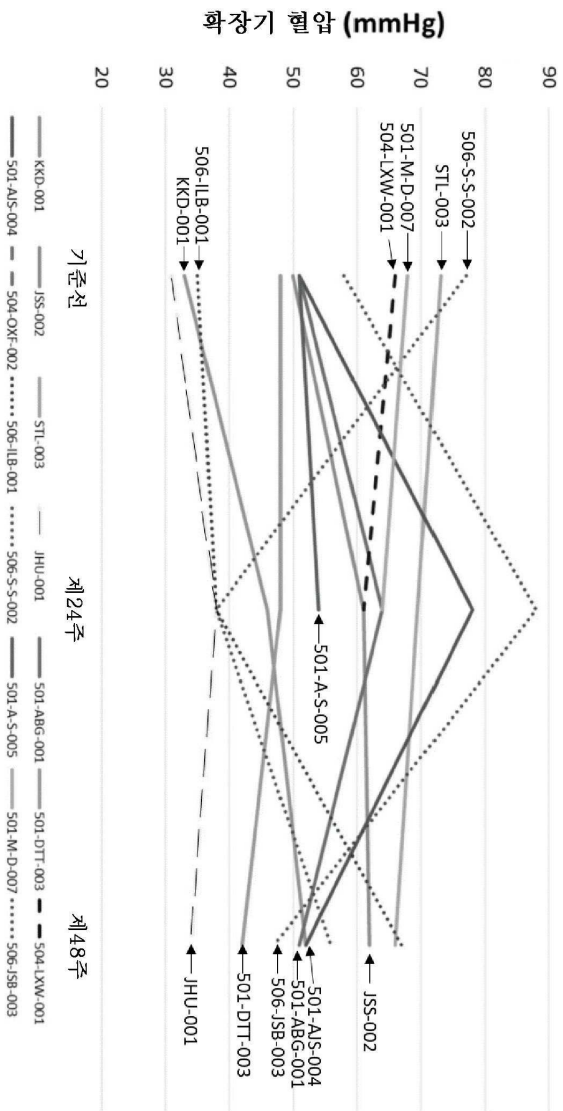
도면7



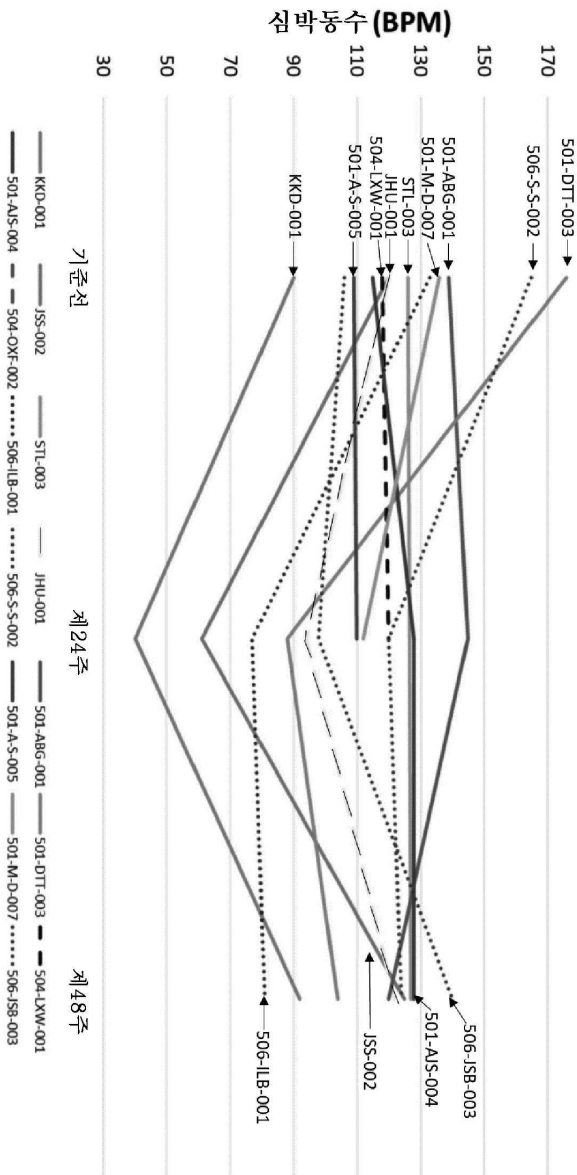
도면8



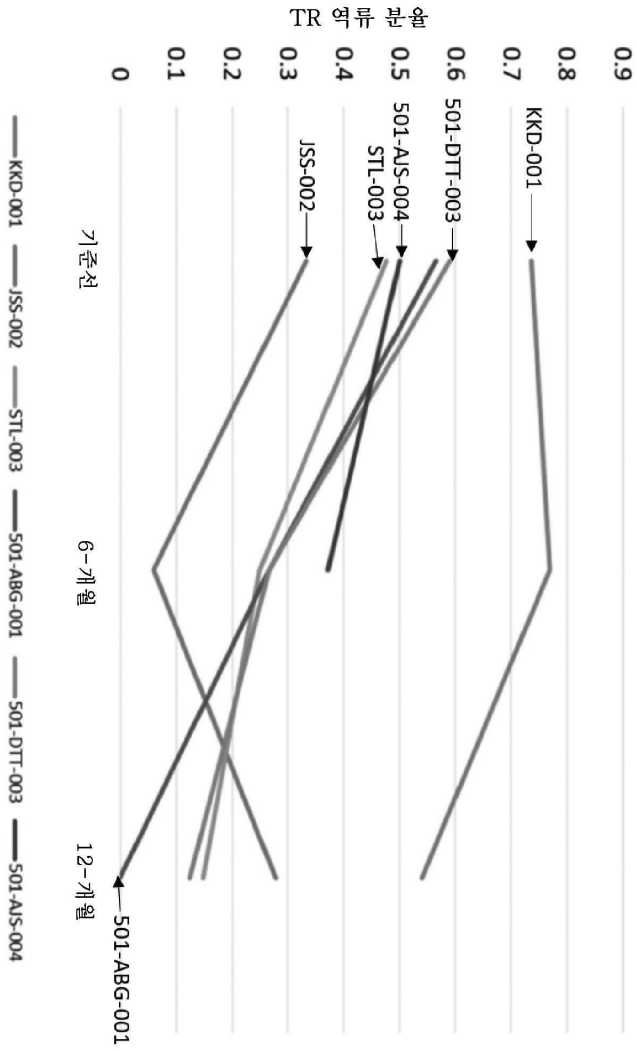
도면9



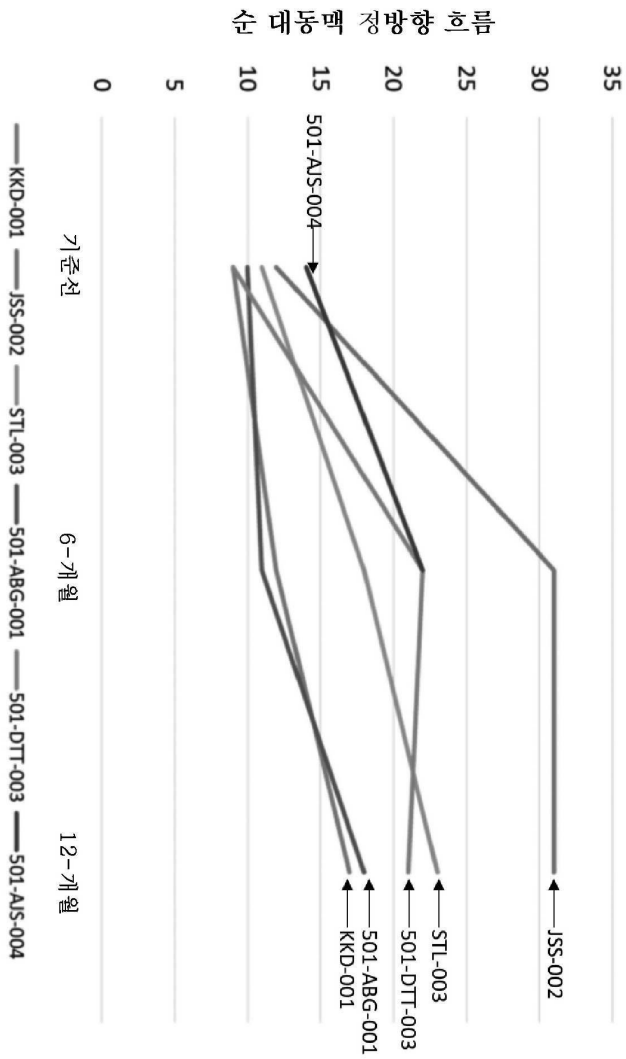
도면10



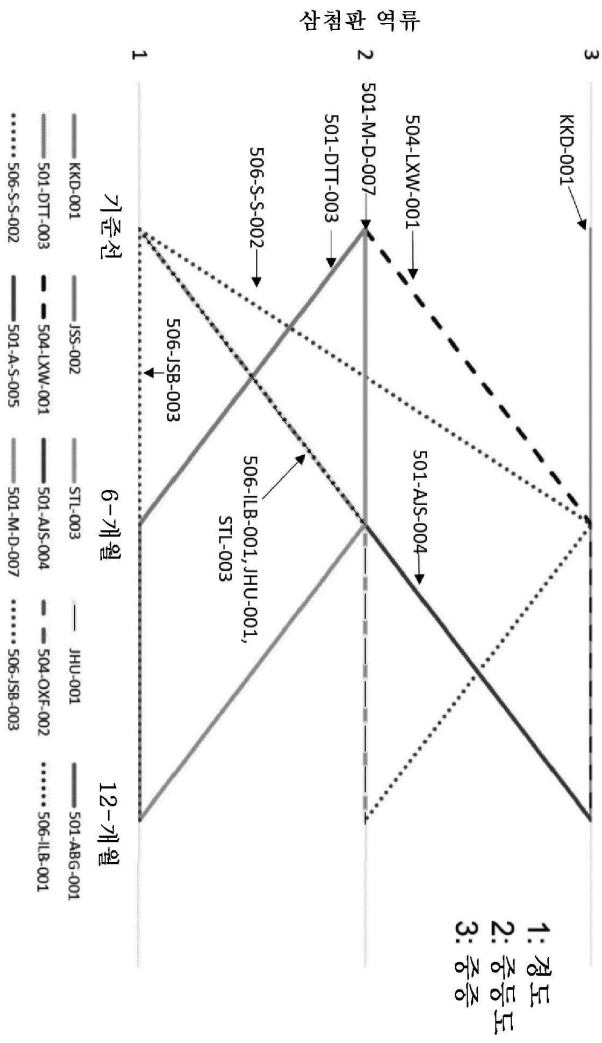
도면11



도면12



도면13



도면14

