



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월27일  
(11) 등록번호 10-2183910  
(24) 등록일자 2020년11월23일

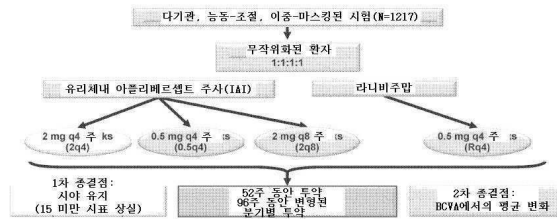
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12Q 1/6883 (2018.01)
  - (52) CPC특허분류  
C12Q 1/6883 (2018.05)  
C12Q 2600/106 (2013.01)
  - (21) 출원번호 10-2018-7017681
  - (22) 출원일자(국제) 2016년12월01일  
심사청구일자 2018년06월26일
  - (85) 번역문제출일자 2018년06월21일
  - (65) 공개번호 10-2018-0081616
  - (43) 공개일자 2018년07월16일
  - (86) 국제출원번호 PCT/US2016/064403
  - (87) 국제공개번호 WO 2017/096031  
국제공개일자 2017년06월08일
  - (30) 우선권주장  
62/262,589 2015년12월03일 미국(US)  
62/291,274 2016년02월04일 미국(US)
  - (56) 선행기술조사문헌  
KR1020140024321 A\*  
(뒷면에 계속)
- (73) 특허권자  
리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드  
미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777
- (72) 발명자  
피리, 로라  
미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777 리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내  
하몬, 사라  
미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777 리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내
- (74) 대리인  
김진환, 박지하, 김민철
- 전체 청구항 수 : 총 23 항 심사관 : 김승범

(54) 발명의 명칭 **항-VEGF로 치료된 연령-관련 황반 변성을 앓고 있는 환자에서의 임상 결과와 유전적 변이체를 연관시키는 방법**

**(57) 요약**

본 명세서에는 유전적 변이체를 망막내액과 연관시키기 위한 방법 및 조성물이 개시된다. 또한, 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키기 위한 방법 및 조성물이 개시된다.

**대표도** - 도1



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/156 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

Molecular Vision (2012) 18:2578-2595

Ophthalmology (2013) 120(1):115-121

Pharmacogenomics (2012) 13(9):1037-1053

Graefe's Archive for Clinical and Experimental  
Ophthalmology (2014.11.13.) 253(9):1471-1477

Ophthalmology (2012) 119:2537-2548

Journal of the Korean Medical Association  
(2016) 59(1):52-57

The British Journal of Ophthalmology (2014)  
98:i11-i16

Investigative Ophthalmology & Visual Science  
(2015.05.) 56:3279-3286\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

유효성분으로서 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제를 포함하는 황반 변성 환자의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 환자는 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관된 하나 이상의 유전적 변이체를 지니고,

상기 하나 이상의 유전적 변이체와 상기 해부학적 결과 또는 치료 빈도의 연관성은 상기 환자로부터 얻은 DNA 샘플에 대해 유전자형 분석을 수행함으로써 결정되고,

상기 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관된 상기 하나 이상의 유전적 변이체는 하기 (i) 내지 (iii) 로부터 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성이고,

(i) PRK-X(Protein Kinase, X-Linked) 유전자의 400kb 이내의 X-염색체의 비암호화 영역 내에 존재하고, 망막 내액의 감소와 연관된 PRK-X 유전자의 rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 및 rs5962095;

(ii) 개선된 시력과 연관된 MECOM-004 유전자의 rs2106124 및 rs1879796과 NTRK3 유전자의 rs12148845 및 rs12148100;

(iii) 지속적인 공격적 치료와 연관된 ANK2 유전자의 rs17482885 및 rs17629019,

상기 VEGF 억제제는 아플리베르셉트(afibercept)인 황반 변성 환자의 치료를 위한 약학 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

상기 해부학적 결과가 망막내 낭포성 부종의 존재인, 약학 조성물.

**청구항 3**

제1항에 있어서,

상기 해부학적 결과가 시야 증가/개선된 시력인, 약학 조성물.

**청구항 4**

제1항에 있어서,

상기 해부학적 결과가 망막내액의 감소인, 약학 조성물.

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

제1항에 있어서,

상기 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 환자에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 감소된 망막내액과 연관이 있는, 약학 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서,

상기 하나 이상의 유전적 변이체가 망막내액의 감소와 연관된 PRK-X 유전자의 rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 및 rs5962095로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성인, 약학 조성물.

**청구항 8**

제3항에 있어서,

상기 개선된 시력은 ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 시력 차트에서 적어도 15 시표(letter)의 증가(gain)인, 약학 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서,

상기 하나 이상의 유전적 변이체는 개선된 시력과 연관된 MECOM-004 유전자의 rs2106124 및 rs1879796과 NTRK3 유전자의 rs12148845 및 rs12148100으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성인, 약학 조성물.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

제1항에 있어서,

상기 치료 빈도와 연관된 상기 하나 이상의 유전적 변이체는 지속적인 공격적 치료와 연관된 ANK2 유전자의 rs17482885 및 rs17629019로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성인, 약학 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서,

상기 환자는 상기 하나 이상의 유전적 변이체에 대하여 이형 접합성인, 약학 조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서,

상기 환자는 상기 하나 이상의 유전적 변이체에 대하여 동형 접합성인, 약학 조성물.

**청구항 14**

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 망막내 낭포성 부종의 감소, 중심 망막 두께의 감소, 망막내 및 망막하 유체 둘 모두의 완전한 분해, 맥락막 신생혈관(choroidal neovascular, CNV) 영역의 감소, 전체 신생혈관 병소 크기의 감소, 및

망막하 고반사성(subretinal hyperreflectivity, SHM) 물질의 감소로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 개선된 해부학적 결과를 상기 환자에게 제공하는, 약학 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서,

상기 유전적 변이체는 rs2056688인, 약학 조성물.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

유전적 변이체와 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관성을 결정하는 방법으로서,

상기 방법은 (i) 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 환자(들)에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 환자(들)에서의 해부학적 결과 또는 치료빈도와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며,

상기 하나 이상의 유전적 변이체와 상기 해부학적 결과 또는 치료 빈도의 연관성은 상기 환자(들)로부터 얻은 DNA 샘플에 대해 유전자형 분석을 수행함으로써 결정되고,

여기서 상기 해부학적 결과는 망막내 낭포성 부종의 존재, 시야 증가/개선된 시력, 망막내액 감소, 망막내 낭포성 부종의 감소, 중심 망막 두께의 감소, 망막내 및 망막하 유체 둘 모두의 완전한 분해, 맥락막 신생혈관(CNV) 영역의 감소, 전체 신생혈관 병소 크기의 감소, 및 망막하 고반사성(SHM) 물질의 감소로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이며,

상기 치료 빈도는, 1년 간의 치료 후에, 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 환자에 대한 공지의 VEGF 억제제로의 지속적인 공격적 치료의 치료 빈도와 비교하여, 상기 공지의 VEGF 억제제로의 지속적인 공격적 치료의 치료 빈도가 높으며,

상기 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관된 상기 하나 이상의 유전적 변이체는 하기 (i) 내지 (iii) 로부터 선택되는 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성이고,

(i) PRK-X(Protein Kinase, X-Linked) 유전자의 400kb 이내의 X-염색체의 비암호화 영역 내에 존재하고, 망막내액의 감소와 연관된, PRK-X 유전자의 rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 및 rs5962095;

(ii) 개선된 시력과 연관된 MECOM-004 유전자의 rs2106124 및 rs1879796과 NTRK3 유전자의 rs12148845 및 rs12148100;

(iii) 지속적인 공격적 치료와 연관된 ANK2 유전자의 rs17482885 및 rs17629019,

상기 VEGF 억제제는 아플리베르셉트(aflibercept)인, 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서,

상기 해부학적 결과가 망막내 낭포성 부종의 존재인, 방법.

**청구항 19**

제17항에 있어서,

상기 해부학적 결과가 시야 증가/개선된 시력인, 방법.

**청구항 20**

제17항에 있어서,

상기 해부학적 결과가 망막내액의 감소인, 방법.

**청구항 21**

제17항에 있어서,

상기 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 환자(들)에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 감소된 망막내액과 연관이 있는, 방법.

**청구항 22**

제17항에 있어서,

상기 하나 이상의 유전적 변이체가 망막내액의 감소와 연관된 PRK-X 유전자의 rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 및 rs5962095로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성인, 방법.

**청구항 23**

제19항에 있어서,

상기 개선된 시력은 ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 시력 차트에서 적어도 15 시표(letter)의 증가(gain)인, 방법.

**청구항 24**

제17항에 있어서,

상기 하나 이상의 유전적 변이체는 개선된 시력과 연관된 MECOM-004 유전자의 rs2106124 및 rs1879796과 NTRK3 유전자의 rs12148845 및 rs12148100으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성인, 방법.

**청구항 25**

제17항에 있어서,

상기 하나 이상의 유전적 변이체는 지속적인 공격적 치료와 연관된 ANK2 유전자의 rs17482885 및 rs17629019로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성인, 방법.

**청구항 26**

제17항에 있어서,

상기 유전적 변이체가 rs2056688인, 방법.

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조문헌

[0002] 본 출원은 2015년 12월 3일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/262,589호, 및 2016년 2월 4일자로 출원된 미국 가특허 출원 제60/291,274호의 이익을 주장하며, 이러한 문헌 둘 다의 내용은 전문이 본 출원에서 참고로 포함된다.

**배경 기술**

[0003] 황반 변성(macular degeneration)은 망막내액(intraretinal fluid)이 생성되고 망막을 손상시켜, 시야의 중심에서 시력을 상실시킬 수 있는, 심각한 의학적 질환이다. 황반 변성은 연령-관련될 수 있다. "건성"(비삼출성) 및 "습성"("신생혈관성" 또는 "삼출성") 형태의 황반 변성이 알려져 있다.

[0004] 신생혈관성 황반 변성에서, 시력 상실은 비정상적인 혈관 성장(맥락막 신생혈관화)으로 인한 것일 수 있다. 망막에서 비정상적인 혈관의 증식은 혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)에 의해 자극된다. 새로운 혈관은 손상되기 쉽고, 망막 황반(macula) 아래에서 혈액 및 단백질 누출을 유발할 수 있다. 그러한 혈관으로부터의 출혈, 누출, 및 흉터형성(scarring)은 결국 광수용체에 대한 비가역적 손상 및 빠른 시력 상실을 야기시킬 수 있다.

[0005] EYLEA®(아플리베르셉트(aflibercept)) 주사 및 Lucentis®(라니비주맙(ranibizumab))는 습성 황반 변성의 치료를 위해 미국 및 유럽에서 승인된 생물학적 약물(biologic drug)이다. 아플리베르셉트 및 라니비주맙은 VEGF 억제제이다.

**발명의 내용**

[0006] 본 명세서에는 유전적 변이체와 시력(visual acuity), 해부학적 결과(anatomic outcome) 또는 치료 빈도(treatment frequency)를 연관시키는 방법으로서, (i) 아플리베르셉트 또는 라니비주맙이 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체와 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과를 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0007] 본 명세서에는 유전적 변이체와 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도를 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체 내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체와 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과를 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이는 1년 간의 치료 후 망막내 낭포성 부종(intraretinal cystoid edema)(유체)의 부재(absence)와 비교하여 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관된 방법이 개시된다.

[0008] 본 명세서에는 유전적 변이체를 망막내액과 연관시키는 방법으로서, (a) 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (b) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 망막내액과 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체는 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되고 유전적 변이체 대립 유전자의 복사체를 갖지 않는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되고 유전적 변이체 대립 유전자의 하나 또는 두 개의 복사체를 갖는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 더 낮은 수준과 관련되는 방법이 개시된다.

**도면의 간단한 설명**

[0009] 본 명세서에 도입되고 본 명세서의 일부를 구성하는 첨부된 도면은 개시된 방법 및 조성물의 여러 구현예를 예시하고, 설명과 함께, 개시된 방법 및 조성물의 원리를 설명하는 역할을 한다.

도 1은 VIEW 1 연구에서 시력, 해부학적 결과 및 치료 빈도에 의해 측정하는 경우에 항-VEGF 약물 반응과 연관된 유전적 변이체를 동정하기 위해 사용된 통계적 연구의 개론을 도시한 것이다.

도 2는 VIEW 1 전체 분석 세트에서 관찰된 분포를 반영한, 성별, 인종, 시력 및 병소 타입을 포함하는 PGx 서브 연구의 기준선 특징 및 임상 인구통계를 도시한 것이다.

도 3은 미국 및 캐나다에서 154 사이트(약 96%의 백인 무작위화됨)에서 VIEW 1 연구를 위한 최종 샘플 세트를 생성하기 위한 칩 상의 SNP에 적용된 품질 관리 조치(quality control measure)를 도시한 것이다.

도 4는 VIEW 1 연구를 위한 최종 샘플 세트를 생성하기 위한 칩 상의 SNP에 적용된 품질 관리 조치를 도시한 것이다.

도 5는 해부학적 반응, 즉, X-염색체 SNP(rs2056688)를 도시한 것으로서, 이는 해부학적 결과와 가장 높은 연관성을 나타내었으며, 이는 0.2578의 오드 비율(odd ratio, OR) 및 52주에서 망막내액의 존재와의 포인트-방식 연관성(p-값  $7.27 \times 10^{-7}$ )을 나타낸다.

도 6은 rs2056688 SNP가 비-코딩 영역에 위치되어 있으며, 가장 근접한 관련 작용성 유전자(단백질 키나제 X-연결된(PRK-X))가 추정 변이체의 약 400 kb 업스트림에 매핑되어 있는 것을 도시한 것이다.

도 7은 추가적인 이웃 SNP가 용량 효과를 나타냄을 도시한 것이다.

도 8은 실시예 1의 연구에서 동정된 SNP를 도시한 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0010] 개시된 방법 및 조성물은 특정 구현예의 하기 상세한 설명 및 여기에 포함된 실시예, 및 도면 및 상기 설명 및 하기 설명을 참조로 하여 더욱 용이하게 이해될 수 있다.

[0011] 개시된 방법 및 조성물이 달리 명시하지 않는 한 특정 합성 방법, 특정 분석 기술로, 또는 특정 시약으로 제한되지 않고, 그와 같이, 다양할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 전문 용어가 단지 특정 구현예를 기술하기 위한 것이고, 제한하지 않도록 의도되는 것으로 이해되어야 한다.

[0012] 개시된 방법 및 조성물이 다양할 수 있기 때문에, 이러한 것이 기술된 특정 방법, 프로토콜, 및 시약으로 제한되지 않는 것으로 이해된다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 전문 용어가 단지 특정 구현예를 기술하기 위한 것이고, 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 본 발명의 범위를 제한하지 않도록 의도되는 것으로 이해되어야 한다.

[0013] 달리 명시적으로 기술하지 않는 한, 어떠한 방식으로도, 본 명세서에 기술된 임의의 방법 또는 양태가 그러한 단계들이 특정 순서로 수행되는 것을 요구하는 것으로 해석되도록 의도되지 않는다. 이에 따라, 방법 청구항이 단계들이 특정 순서로 제한되어야 하는 청구항 또는 설명에서 상세하게 기술하지 않는 경우에, 어떠한 방식으로

도, 임의의 양태에서 순서를 추론하도록 의도되지 않는다. 이는 단계 또는 작동 흐름의 배열과 관련한 논리 문제, 문법적 구성 또는 구두점으로부터 파생된 명백한 의미, 또는 본 명세서에 기술된 양태의 수 또는 타입을 포함하는, 해석을 위한 임의의 가능한 비-명시적 근거를 유지한다.

[0014] 개시된 방법 및 조성물을 위해 사용될 수 있거나, 이와 함께 사용될 수 있거나, 이를 위한 제조에서 사용될 수 있거나, 이의 생성물인, 물질, 조성물, 및 성분이 개시된다. 이러한 물질 및 다른 물질은 본 명세서에 개시되며, 이러한 물질들의 조합, 서브세트(subset), 상호작용, 그룹 등이 개시될 때, 이러한 화합물들의 각각의 다양한 개별적 및 집합적 조합 및 순열의 특정 언급이 명시적으로 개시되지 않을 수 있지만, 각각이 상세하게 고려되고 본 명세서에 기술되는 것으로 이해된다. 예를 들어, PRR 길항제가 개시되고 논의되고 이루어질 수 있는 다수의 변형이 논의되는 경우에, PRR 길항제의 각각 및 모든 조합 및 순열, 및 가능한 변형이 구체적으로 달리 명시하지 않는 한, 구체적으로 고려된다. 이에 따라, 분자 A, B 및 C의 클래스(class)가 개시될 뿐만 아니라 분자 D, E 및 F의 클래스 및 조합 분자의 일례, A-D가 개시되는 경우에, 각각이 개별적으로 열거되지 않더라도, 각각은 개별적으로 및 집합적으로 고려된다. 이에 따라, 이러한 예에서, 조합 A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, 및 C-F 각각은 특별히 고려되고, A, B, 및 C; D, E, 및 F; 및 예시적인 조합 A-D의 개시내용으로부터 개시된 것으로 간주되어야 한다. 마찬가지로, 이러한 것의 임의의 서브세트 또는 조합은 또한, 구체적으로 고려되고 개시된다. 이에 따라, 예를 들어, A-E, B-F, 및 C-E의 서브-그룹은 상세하게 고려되고, A, B, 및 C; D, E, 및 F; 및 예시적인 조합 A-D의 개시내용으로부터 개시되는 것으로 간주되어야 한다. 이러한 개념은 개시된 조성물을 제조하고 사용하는 방법에서의 단계들을 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 본 출원의 모든 양태에 적용한다. 이에 따라, 수행될 수 있는 다양한 추가적인 단계들이 존재하는 경우에, 이러한 추가적인 단계들 각각이 개시된 방법의 임의의 특정 구현에 또는 구현예들의 조합으로 수행될 수 있으며, 각각의 이러한 조합이 구체적으로 고려되고 개시된 것으로 간주되어야 하는 것으로 이해된다.

[0015] **정의**

[0016] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 달리 명확하게 명시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 이에 따라, 예를 들어, "약제학적 담체"에 대한 언급은 둘 이상의 이러한 담체들의 혼합물 등을 포함한다.

[0017] 본 명세서의 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다(comprise)" 및 그러한 단어의 변형, 예를 들어, "포함하는(comprising)" 및 "포함하다(comprise)"는 "...를 포함하지만 이로 제한되지 않음"을 의미하고, 예를 들어, 다른 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하지 않는 것으로 의도된다. 특히, 하나 이상의 단계 또는 작업을 포함하는 것으로 기술되는 방법에서, 각 단계가 (그러한 단계가 "...로 이루어진"과 같은 제한 용어를 포함하지 않는 한) 나열된 것을 포함하는 것으로 구체적으로 고려되며, 각 단계가 예를 들어, 단계에서 나열되지 않은 다른 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하지 않는 것으로 의도됨을 의미한다.

[0018] 범위는 본 명세서에서 "약" 하나의 특정 값으로부터, 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로서 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 다른 구현에는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값들이 선행사(antecedent) "약"의 사용에 의해 근사치로서 표현될 때, 특정 값이 다른 구현예를 형성하는 것으로 이해될 것이다. 그러한 범위들 각각의 종결점 둘 모두가 다른 종결점과 관련하여, 그리고, 다른 종결점과는 독립적으로, 중요한 것으로 또한 이해될 것이다. 또한, 본 명세서에 기술된 여러 값들이 존재하며, 각 값이 또한, 본 명세서에서, 값 자체 이외에 "약" 그러한 특정 값으로서 기술되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되는 경우에, "약 10"이 또한 개시된다. 또한, 당업자에 의해 적절하게 이해되는 바와 같이, 값이 개시될 때, 또한 값 "이하," "값 이상" 및 값들 사이의 가능한 범위가 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되는 경우에 "10 이하"뿐만 아니라 "10 이상"이 또한 개시된다. 또한, 출원 전반에 걸쳐, 데이터는 다수의 상이한 포맷(format)으로 제공되며, 이러한 데이터가 종결점, 출발점, 및 데이터 포인트들의 임의의 조합의 범위를 나타내는 것으로 이해된다. 예를 들어, 특정 데이터 포인트 "10" 및 특정 데이터 포인트 15가 개시되는 경우에, 10 및 15보다 큰, 이상, 미만, 이하, 및 10 및 15뿐만 아니라 10 내지 15가 개시되는 것으로 간주되는 것으로 이해된다. 또한, 두 특정 단위 사이의 각 단위가 또한 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시되는 경우에, 11, 12, 13, 및 14가 또한 개시된다.

[0019] "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속하여 기술되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있으며, 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다.

[0020] 본 명세서에서 사용되는 단어 "또는"은 특정 목록 중 임의의 하나의 구성원을 의미하고, 또한, 그러한 목록의 구성원들의 임의의 조합을 포함한다.

- [0021] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 개체를 의미한다. 일 양태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어, 인간이다. 일 양태에서, 대상체는 비-인간 영장류일 수 있다. 비-인간 영장류는 몇 가지만 예를 들면, 마모셋, 원숭이, 침팬지, 고릴라, 오랑우탄, 및 긴팔원숭이를 포함한다. 용어 "대상체"는 또한, 사육동물, 예를 들어, 고양이, 개 등, 가축(예를 들어, 소(젓소), 말, 돼지, 양, 염소 등), 실험실 동물(예를 들어, 흰담비, 친칠라, 마우스, 토끼, 래트, 게르빌루스쥐, 기니 피그 등) 및 조류 종(예를 들어, 닭, 칠면조, 오리, 꿩, 비둘기, 도브(dove), 앵무새(parrot, cockatoo), 거위 등)을 포함한다. 대상체는 또한, 어류(예를 들어, 제브라피쉬, 금붕어, 틸라피아, 연어, 및 송어), 양서류 및 파충류를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 "대상체"는 "환자"와 동일한 것이며, 이러한 용어들은 교호적으로 사용될 수 있다.
- [0022] 용어 "다형성(polymorphism)"은 집단에서 하나 이상의 유전적으로 결정된 대체 서열 또는 대립 유전자의 발생을 지칭한다. "다형성 부위"는 서열 발산이 일어나는 유전자자리(locus)이다. 다형성 부위는 적어도 하나의 대립 유전자를 갖는다. 이대립 유전자 다형성은 두 개의 대립 유전자를 갖는다. 삼대립 유전자 다형성은 세 개의 대립 유전자를 갖는다. 이배체는 대립유전자 형태에 대해 동형 접합성이거나 이형 접합성일 수 있다. 다형성 부위는 하나의 염기쌍만큼 작을 수 있다. 다형성 부위의 예는 제한 단편 길이 다형성(RFLP), 가변 수의 틴덤 반복부(VNTR), 초가변 영역, 미소부수체, 디뉴클레오타이드 반복부, 트리뉴클레오타이드 반복부, 테트라뉴클레오타이드 반복부, 및 단순 서열 반복부를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "다형성"에 대한 언급은 한 세트의 다형성(즉, 일배체형)을 포함할 수 있다.
- [0023] "단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP)"은 대립 유전자 서열들 간의 변이 부위인, 단일 뉴클레오타이드에 의해 점유된 다형성 부위에서 일어날 수 있다. 이러한 부위는 대립 유전자의 고도로 보존된 서열에 의해 선택되고 이에 의해 이어질 수 있다. SNP는 다형성 부위에서 하나의 뉴클레오타이드의 다른 뉴클레오타이드로 치환으로 인해 일어날 수 있다. 하나의 푸린의 다른 푸린에 의한 대체, 또는 하나의 피리미딘의 다른 피리미딘에 의한 대체는 전이로 불린다. 푸린의 피리미딘에 의한 대체 또는 그 반대로의 대체는 전환(transversion)으로 불린다. 동의어 SNP는 엔코딩된 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 변화시키지 않는 코딩 영역에서 하나의 뉴클레오타이드의 다른 뉴클레오타이드로의 치환을 지칭한다. 비-동의어 SNP는 엔코딩된 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 변화시키는 코딩 영역에서 하나의 뉴클레오타이드의 다른 뉴클레오타이드로의 치환을 지칭한다. SNP는 또한 기준 대립 유전자에 대한 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드들의 결실 또는 삽입으로부터 발생할 수 있다.
- [0024] 한 "세트"의 다형성은 하나 이상의 다형성, 예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 6개 초과 다형성을 의미한다.
- [0025] 본 명세서에서 사용되는 "핵산," "폴리뉴클레오타이드," 또는 "올리고뉴클레오타이드"는 임의의 길이의 중합체 형태의 뉴클레오타이드일 수 있고, DNA 또는 RNA일 수 있고, 단일- 또는 이중-가닥일 수 있다. 핵산은 프로모터 또는 조절 서열을 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 합성 수단에 의해 제조될 수 있다. 핵산은 DNA의 세그먼트, 또는 다형성 부위들 중 임의의 하나를 횡단하거나 측면에 있는 이의 보체를 포함한다. 세그먼트는 5개 내지 100개의 인접한 염기일 수 있고, 5, 10, 15, 20, 또는 25개의 뉴클레오타이드의 하한치 내지 10, 15, 20, 25, 30, 50, 또는 100개의 뉴클레오타이드의 상한치의 범위일 수 있으며(여기서, 상한치는 하한치보다 더 크다). 5 내지 10, 5 내지 20, 10 내지 20, 12 내지 30, 15 내지 30, 10 내지 50, 20 내지 50, 또는 20 내지 100개의 염기의 핵산이 일반적이다. 다형성 부위는 세그먼트의 임의의 위치 내에서 일어날 수 있다. 이중 가닥 핵산 중 하나의 가닥의 서열에 대한 언급은 상보적인 서열을 규정하며, 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 경우에, 핵산의 하나의 가닥에 대한 언급은 또한 이의 보체를 지칭한다.
- [0026] 본 명세서에 기술되는 "뉴클레오타이드"는 결합될 때, 핵산 RNA 및 DNA의 개별 구조 단위를 구성하는 분자를 지칭한다. 뉴클레오타이드는 핵염기(질소 염기), 오탄당(리보스 또는 2-데옥시리보스 중 어느 하나), 및 하나의 포스페이트 기로 이루어진다. "핵산"은 뉴클레오타이드 모노머로부터 제조된 폴리머 거대분자이다. DNA에서, 푸린 염기는 아데닌(A) 및 구아닌(G)이며, 피리미딘은 티민(T) 및 시토신(C)이다. RNA는 티민(T) 대신에 우라실(U)을 사용한다.
- [0027] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유전적 변이체" 또는 "변이체"는 서열이 본 명세서에 기술된 SNP의 경우에, 예를 들어, 하나의 뉴클레오타이드에 의해, 집단에서 가장 관련된 서열과 상이한, 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 예를 들어, 뉴클레오타이드 서열에서의 일부 변형 또는 치환은, 상이한 아미노산이 엔코딩되어 유전적 변이체 폴리펩타이드를 생성시키도록 코돈을 변형시킨다. 유전적 변이체의 다른 비-제한적인 예는 삽입, 결실, 인델, 프레임이동 변이체, 정지 코돈 변이체, 동의 변이체, 비-동의 변이체 및 복사체 수 변이체(예를 들어, 결실 및 복제)를 포함한다. 용어 "유전적 변이체"는 또한, 서열이 엔코딩된 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 변경시키지

않는(즉, 보존적 변화) 위치에서 집단에서 가장 관련된 서열과 상이한 폴리펩타이드를 지칭할 수 있다. 유전적 변이체 폴리펩타이드는 위험 일배체형에 의해 엔코딩될 수 있거나, 보호 일배체형에 의해 엔코딩될 수 있거나, 중성 일배체형에 의해 엔코딩될 수 있다. 유전적 변이체 폴리펩타이드는 위험과 연관되거나, 보호와 연관되거나, 중성일 수 있다.

[0028] "단리된 핵산" 또는 "정제된 핵산"은 본 발명의 DNA가 유래한 유기체의 자연 발생 게놈에서 유전자의 측면에 있는 유전자가 없는 DNA를 의미한다. 이에 따라, 이러한 용어는 예를 들어, 벡터에 도입된 재조합 DNA, 예를 들어, 자율적으로 복제하는 플라스미드 또는 바이러스; 또는 원핵 생물 또는 진핵 생물의 게놈 DNA에 도입된 재조합 DNA(예를 들어, 형질전환 유전자); 또는 별도의 분자(예를 들어, PCR에 의해 형성된 cDNA 또는 게놈 또는 cDNA 분절, 제한 엔도뉴클레아제 소화, 또는 화학적 또는 시험관내 합성)로서 존재하는 재조합 DNA를 포함한다. 또한, 이는 추가적인 폴리펩타이드 서열을 엔코딩하는 하이브리드 유전자의 일부인 재조합 DNA를 포함한다. 용어 "단리된 핵산"은 또한, RNA, 예를 들어, 단리된 DNA 분자에 의해 엔코딩되거나 화학적으로 합성되거나, 적어도 일부 세포 성분들, 예를 들어, 다른 타입의 RNA 분자 또는 폴리펩타이드 분자로부터 분리된 또는 이러한 분자가 실질적으로 존재하지 않는 mRNA 분자를 지칭한다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 "치료된" 또는 "치료하는"은 질병, 병리학적 상태, 또는 장애를 치료, 개선, 안정화 또는 예방하려는 의도가 있는 환자의 의학적 관리를 지칭한다. 이러한 용어는 능동 치료, 즉, 질병, 병리학적 상태, 또는 장애의 개선과 특별히 관련된 치료를 포함하고, 또한, 원인 치료(causal treatment), 즉, 관련된 질병, 병리학적 상태, 또는 장애의 원인 제거와 관련된 치료를 포함한다. 또한, 이러한 용어는 완화 치료, 즉, 질병, 병리학적 상태, 또는 장애의 치료보다는 증상의 완화를 위해 설계된 치료; 예방적 치료, 즉, 관련된 질병, 병리학적 상태, 또는 장애의 발달을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 억제하는 것과 관련된 치료; 및 보조 치료, 즉, 관련된 질병, 병리학적 상태, 또는 장애의 개선과 관련된 다른 특정 치료를 보완하기 위해 사용되는 치료를 포함한다. 다양한 양태에서, 이러한 용어는 포유동물(예를 들어, 인간)을 포함하는, 대상체의 임의의 치료를 포함하고, (i) 질병에 걸리기 쉽지만 아직 진단되지 않은 대상체에서 질병이 일어남을 예방하는 것; (ii) 질병을 억제하는 것, 즉, 이의 발달을 저지하는 것; 또는 (iii) 질병을 완화시키는 것, 즉, 질병의 퇴행을 야기시키는 것을 포함한다.

[0030] 용어 "투여하는," "투여된," 및 "투여"는 대상체에 약제학적 제제를 제공하는 임의의 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 경구 투여, 설하 투여, 협측 점막 투여, 경피 투여, 흡입에 의한 투여, 비강 투여, 국소 투여, 질내 투여, 안구 투여, 귀내 투여, 뇌내 투여, 척추강내 투여, 직장 투여, 복강내 투여, 및 주사제, 예를 들어, 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여, 피내 투여, 및 피하 투여를 포함하는 비경구 투여를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 안구 투여는 국소 투여, 결막하 투여, 테논 아래 투여, 안구상 투여, 안구후 투여, 안와내 투여, 및 안구내 투여를 포함할 수 있으며, 이는 유리체내 투여를 포함한다. 투여는 연속 또는 간헐적일 수 있다. 다양한 양태에서, 제제는 치료학적으로 투여될 수 있고, 즉, 현존하는 질병 또는 질환을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 추가의 다양한 양태에서, 제제는 예방학적으로 투여될 수 있고, 즉, 질병 또는 질환의 예방을 위해 투여될 수 있다.

[0031] 서열들 간의 서열 유사성 또는 서열 동일성의 계산(이러한 용어는 본 명세서에서 교호적으로 사용됨)은 하기와 같이 수행된다. 두 개의 아미노산 서열 또는 두 개의 핵산 서열의 동일성 백분율을 결정하기 위하여, 서열은 최적의 비교 목적을 위해 정렬된다(예를 들어, 갭은 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 도입될 수 있으며, 비-상동성 서열은 비교 목적을 위해 무시될 수 있음). 특정 구현예에서, 비교 목적을 위해 정렬된 기준 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 30%, 바람직하게, 적어도 40%, 더욱 바람직하게, 적어도 50%, 60%, 및 더욱더 바람직하게, 적어도 70%, 80%, 90%, 100%이다. 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오타이드 위치에서의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드는 이후에 비교된다. 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드에 의해 점유될 때, 분자는 그러한 위치에서 동일하다.

[0032] 두 서열 간의 동일성 백분율은 두 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수, 및 각 갭의 길이를 고려하여, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다.

[0033] 서열들의 비교 및 두 서열 간의 동일성 백분율의 결정은 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 두 아미노산 서열 간의 동일성 백분율은 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스 중 어느 하나, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 중량, 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 중량을 이용하여, GCG 소프트웨어 패키지에서 GAP 프로그램에 도입된 Needleman 및 Wunsch(1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453) 알고리즘을

이용하여 결정된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 두 뉴클레오타이드 서열 간의 동일성 백분율은 NWSgapdna, CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70, 또는 80의 갭 중량 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 중량을 이용하여, GCG 소프트웨어 패키지에서 GAP 프로그램을 이용하여 결정된다. 특히 바람직한 파라미터 세트(및 달리 기술하지 않는 한 사용되어야 하는 것)는 12의 갭 패널티, 4의 갭 확장 패널티, 및 5의 프레임이동 갭 패널티를 갖는 Blossum 62 스코어링 매트릭스이다.

[0034] 두 개의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열 간의 일치 백분율(percent identity)은 PAM120 중량 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 패널티를 이용하여, ALIGN 프로그램(version 2.0)에 도입된 E. Meyers 및 W. Miller(1989, Cabios, 4: 11-17)의 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다.

[0035] 달리 규정하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 개시된 방법 및 조성물이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 방법 및 조성물의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 특히 유용한 방법, 디바이스, 및 물질은 기술된 바와 같다. 본 명세서에 인용된 문헌 및 이러한 것이 인용된 자료는 본 명세서에서 참고로 상세하게 도입된다. 본 명세서에서의 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명에 의해 그러한 개시내용보다 선행할 자격이 없다는 것의 인정으로서 해석되지 않는다. 임의의 참고문헌이 선행기술을 구성한다는 것은 인정되지 않는다. 참고문헌의 논의는 저자가 주장하는 내용을 기술하고, 출원인은 인용된 문헌의 정확성 및 적절성에 이의를 제기할 수 있는 권리를 보유한다. 다수의 공개문이 본 명세서에서 언급되지만, 이러한 참고문헌이 임의의 이러한 문헌이 당해 분야의 통상적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정을 구성하지 않는다.

[0036] 당업자는, 본 명세서에 기술된 방법 및 조성물의 특정 구현예에 대한 다수의 균등물을 통상적인 실험을 이용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0037] **방법**

[0038] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 망막내 낭포성 부종(유체)의 부재와 비교하여, 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관이 있는 방법이 개시된다.

[0039] 항-VEGF 제제 또는 유리체내 항-VEGF 제제의 예는 베바시주맵, 라니비주맵, 리무시주맵, 아플리베르셉트, 수니티닙, 소라페닙, 반데타닙, 바탈라닙, 티보자닙, 악시티닙, 이마티닙, 또는 파조파닙을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0040] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, 유리체내 항-VEGF 제제가 투여되고 유전적 변이체 대립 유전자의 하나 또는 두 개의 복사체를 갖는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과를, 유리체내 항-VEGF 제제가 투여되고 유전적 변이체 대립 유전자의 복사체를 가지지 않는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단의 해부학적 결과와 비교하고; (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하는 방법이 개시된다.

[0041] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 1년 동안 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가, 유전적 변이체 대립 유전자의 복사체를 가지지 않는 대상체에서의 망막내 낭포성 부종(유체)의 수준과 비교하여, 유전적 변이체 대립 유전자의 하나 또는 두 개의 복사체를 갖는 대상체에서의 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관이 있는 방법이 개시된다.

[0042] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, 유리체내 항-VEGF 제제가 투여되고 유전적 변이체 대립 유전자의 하나 또는 두 개의 복사체를 갖는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과를, 유리체내 항-VEGF 제제가 투여되고 유전적 변이체 대립 유전자의 복사체를 가지지 않는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단의 해부학적 결과와 비교하고; (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시

키는 단계를 포함하며, 대상체로부터의 DNA 샘플이 통계학적 연관성의 단계 이전에 유전자형화되는 방법이 개시된다. 일부 양태에서, 해부학적 결과는 15 시표(시력)의 증가(gain)이다. 일부 양태에서, 치료 빈도는 1년 간의 투약 후에 유리체내 항-VEGF 제제로의 집중 치료를 위한 지속적인 요건을 반영할 수 있다.

[0043] 본 명세서에 기술된 통계학적 연관성은 로지스틱 회귀 분석, 하디-바인베르크 평형(Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE) 시험을 포함하는 유전 데이터의 QC, identity by state(IBS) 추정 및/또는 성별 확인을 포함할 수 있다. 집단 구조는 주성분 분석(principal component analysis, PCA)을 이용하여 평가될 수 있다. 통계학적 연관성은 모델에서 기준선 값 및 공변량으로서 임의의 가능한 집단 구조 변수를 갖는 로지스틱 회귀를 포함할 수 있다.

[0044] 일부 양태에서, 해부학적 결과는 망막내 낭포성 부종의 존재, 시야 증가/개선된 시력, 또는 망막내액의 감소이다. 사용될 수 있는 추가적인 해부학적 결과는 광 간섭성 단층촬영(optical coherence tomography, OCT)에 의해 측정된 경우 중심 망막 두께의 감소, 망막내 및 망막하 유체 둘 모두의 완전한 분해, 맥락막 신생혈관(choroidal neovascular, CNV) 영역의 감소, 형광 안저조영술(fluorescence angiography)에 의해 측정하는 경우 전체 신생혈관 병소 크기의 감소, 및 OCT에 의해 측정하는 경우 망막하 고반사성(hyperreflectivity)(망막하 SHM) 물질의 감소를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0045] 일부 양태에서, 통계학적 연관성은 p-값으로서 측정될 수 있다. 예를 들어, 상이한 타입의 p-값이 얻어질 수 있다: 즉, 둘 모두가 동일한 분산을 추정하는 본래 데이터 및 로그-변환된 데이터에 대한 단순 t-테스트 p-값, 및 체비 체커(Chebby checker) p-값. 이러한 p-값들은 다중 비교를 고려할 뿐만 아니라 개별적으로 제시될 수 있다. 믹스-오-매틱(mix-o-matic) 방법은 이러한 p-값들에 대한 추가적인 정보를 제공하기 위해 적용될 수 있다. 일부 양태에서, 연관성의 p-값은  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-8}$  등 이하이다. 일부 양태에서, 연관성의 p-값은 암시적 통계적 유의성을 나타내는  $1 \times 10^{-5}$  미만, 및 실험방식 통계적 유의성을 나타내는  $1 \times 10^{-8}$  이하이다.

[0046] 일부 양태에서, 통계학적 연관성의 효과 크기는 오드 비율로서 측정될 수 있다. 예를 들어, 통계학적 연관성의 효과 크기는 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되고 대립 유전자의 복사체를 가지지 않는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내낭포성 부종(유체)의 존재의 오드 비율에 대한, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되고 1 또는 2개의 대립 유전자 복사체를 갖는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에 망막내낭포성 부종(유체)의 존재의 오드 비율로서 측정될 수 있다. 일부 양태에서, 오드 비율은 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 또는 0.9 이하이다. 하나의 대립 유전자의 복사체를 갖는 것은 두 개의 대립 유전자의 복사체를 갖는 개체보다 더 작은 영향을 받을 것이다.

[0047] 일부 양태에서, 통계학적 연관성은 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되고 대립 유전자의 복사체를 가지지 않는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 15 시표의 증가의 오드 비율에 대한, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되고 1 또는 2개의 대립 유전자의 복사체를 갖는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 15 시표(시력)의 향상의 오드 비율로서 측정될 수 있다. 일부 양태에서, 오드 비율은 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8 또는 2.9 이상이다.

[0048] 일부 양태에서, 통계학적 연관성은 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되고 대립 유전자의 복사체를 가지지 않는 지속적인 공격적 치료를 위한 더 낮은 요건을 갖는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 오드 비율에 대한, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되고 1 또는 2개의 대립 유전자의 복사체를 갖는 지속적인 공격적 치료를 위한 더 높은 요건을 갖는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 오드 비율로서 측정될 수 있다. 일부 양태에서, 오드 비율은 4.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6, 3.5, 3.4, 3.3, 또는 3.2 이하이다.

[0049] 일부 양태에서, 본 방법은 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 유전적 변이체는 하나 이상의 단일 뉴클레오타이드 다형성일 수 있다.

[0050] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재의 감소 수준과 연관이 있는, 방법이 개시된다.

[0051] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체

내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 유리체내 항-VEGF 제제가 투여되고 유전적 변이체 대립 유전자의 복사체를 가지지 않는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 1 또는 2 개의 유전적 변이체 대립 유전자의 복사체를 갖는 대상체에서의 망막내액의 감소된 수준과 연관이 있는, 방법이 개시된다.

[0052] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 망막내 낭포성 부종(유체)의 부재와 비교하여, 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관이 있는 방법이 개시된다.

[0053] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되지 않은 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 감소된 망막내액과 연관되며, 유전적 변이체가 rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 및 rs5962095로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성인 방법이 개시된다. 일부 양태에서, 유전적 변이체는 rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722, rs5962095, rs2106124, rs1879796, rs12148845, rs12148100, rs17482885 및 rs17629019로 이루어진 군으로부터 선택되는 단일 뉴클레오타이드 다형성이다.

[0054] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후 망막내 낭포성 부종(유체)의 부재와 비교하여, 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관이 있는, 방법이 개시된다.

[0055] 유전적 변이체를 망막내액과 연관시키는 방법으로서, (a) 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (b) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 망막내액과 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 유리체내 항-VEGF 제제에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 감소된 망막내액과 연관이 되며, 감소된 망막내액가 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되지 않은 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 개선된 시력인 방법이 개시된다.

[0056] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 망막내 낭포성 부종(유체)의 부재와 비교하여, 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관이 있는 방법이 개시된다.

[0057] 본 명세서에는 유전적 변이체를 망막내액과 연관시키는 방법으로서, (a) 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (b) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 망막내액과 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되지 않은 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 감소된 망막내액과 연관이 있고, 연관성의 p-값이  $1 \times 10^{-6}$  이하인 방법이 개시된다.

[0058] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 망막내 낭포성 부종(유체)의 부재와 비교하여

여, 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관이 있는 방법이 개시된다.

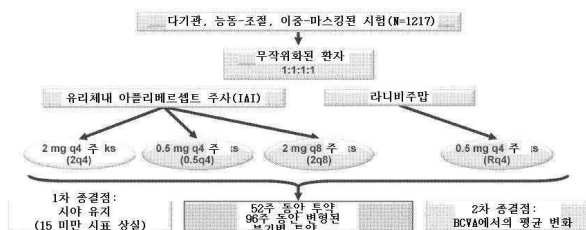
- [0059] 본 명세서에는 유전적 변이체를 망막내액과 연관시키는 방법으로서, (a) 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (b) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 망막내액과 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되지 않은 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 감소된 망막내액과 연관되며, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되지 않은 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 감소된 망막내액에 대한, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 감소된 망막내액의 오드 비율이 0.5 이하인 방법이 개시된다.
- [0060] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 망막내 낭포성 부종(유체)의 부재와 비교하여, 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관이 있는 방법이 개시된다.
- [0061] 본 명세서에는 유전적 변이체를 망막내액과 연관시키는 방법으로서, (a) 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (b) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 망막내액과 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되지 않은 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 감소된 망막내액과 연관되며, 유전적 변이체가 단일 뉴클레오타이드 다형성인 방법이 개시된다.
- [0062] 본 명세서에는 유전적 변이체를 시력, 해부학적 결과 또는 치료 빈도와 연관시키는 방법으로서, (a) (i) 유리체내 항-VEGF 제제가 투여된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (ii) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 해부학적 결과와 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 1년 간의 치료 후에 망막내 낭포성 부종(유체)의 부재와 비교하여, 망막내 낭포성 부종(유체)의 존재와 연관이 있는 방법이 개시된다.
- [0063] 유전적 변이체를 망막내액과 연관시키는 방법으로서, (a) 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 하나 이상의 유전적 변이체를 (b) 동일한 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체의 집단에서의 망막내액과 통계학적으로 연관시키는 단계를 포함하며, 하나 이상의 유전적 변이체가 유리체내 항-VEGF 제제로 치료되지 않은 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 망막내액의 수준과 비교하여, 유리체내 항-VEGF 제제로 치료된 신생혈관성 연령-관련 황반 변성 대상체에서의 감소된 망막내액과 연관되며, 유전적 변이체가 단일 뉴클레오타이드 다형성이며, 단일 뉴클레오타이드 다형성이 rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 및 rs5962095로 이루어진 군으로부터 선택된 방법이 개시된다.
- [0064] **키트**
- [0065] 본 명세서에는 본 명세서에 기술된 방법을 이용하기 위한 키트가 기술된다. 본 명세서에 기술된 키트는 대상체의 샘플에서 하나 이상의 유전적 변이체를 검출하기 위한 검정 또는 검정들을 포함할 수 있다.
- [0066] **실시예**
- [0067] 다음의 실시예는 본 발명의 완전한 개시내용과 본 발명을 이루고 사용하는 방법에 대한 설명을 기술분야의 숙련자들에게 제공하기 위해 제공되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하거나 아래에 제공되는 실험이 전부의 또는 유일하게 수행된 실험임을 나타내려는 의도가 아니다. 사용된 수(예컨대 양, 온도 등)에 관련하여 정확성을 보장하기 위하여 많은 노력이 기울여졌지만, 일부 실험적 실수와 편차에 대해서는 설명될 것이다. 다른 표시가 없는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압이거나 거의 대기압이다.
- [0068] VIEW 1 및 VIEW 2는 신생혈관성 연령-관련 황반 변성(AMD)의 III상 임상 연구(VEGF Trap-Eye: 습식 AME의 효능 및 안전성의 조사)이며, 여기서, 치료 대상체는 아플리베르셉트의 유리체내 주사를 수용하였다(Heier JS, et al., Am. Acad. Ophthalmol. 119: 2537 (2012)).
- [0069] 이러한 통계적 연구의 목적은 VIEW 1 연구에서 시력, 해부학적 결과 및 치료 빈도에 의해 측정하는 경우 항-

VEGF 약물 반응과 연관된 유전적 변이체를 확인하기 위한 것이다. VIEW 1 연구의 개론은 도 1에 도시되어 있다. VIEW 1 연구는 신생혈관 AMD의 치료를 위한 라니비주맙과 비교하여 유리체내 아플리베르셉트 주사(IAI)의 효능 및 안전성을 평가하였다.

- [0070] 52주에, 모든 IAI 그룹은 Rq4와 비교하여 모든 시력 종결점에서 유사한 개선을 나타내었다. 안구 부작용의 발생은 모든 치료 그룹에서 유사하였다; 환자 중 10% 이상에서 발생하는 부작용은 결막 출혈, 안구 통증, 망막 출혈, 및 시력 감소였다.
- [0071] 362명의 VIEW 1 환자에 대해 전장 게놈 연관성 연구(GWAS)를 수행하였다. DNA 샘플을 Illumina Omni Express Exome Chip을 이용하여 유전자형 분석하였다. 기준선 값을 갖는 로지스틱 회귀를 유전적 변이체와 효능 변수 사이의 연관성을 확립하기 위해 수행하였다. 대략 1백만개의 변이체의 GWAS 분석을 수행하였다. 유전적 변이체와 효능 변수 간의 연관성을 기준선 값을 갖는 로지스틱 회귀를 이용하여 결정하였다. 모든 처리 암(arm)을 조합하였다. 각 SNP에 대하여, 유전자형을 상속의 첨가 모드(additive mode of inheritance)에 따라 코딩하였다. 52주에 15 이상의 ETDRS 시표를 증가시키는 것과 관련된 변이체, 52주에 망막내 낭포성 부종의 존재(시간 도메인 광 간섭성 단층촬영(TD-OCT)에 의해 측정된 유체), 및 96주에 치료 빈도를 평가하였다. 변이체는 또한, 치료 부담과 관련이 있다. 상세하게, 52주에서 96주까지 7회 이상의 주사를 필요로 하는 환자[제2년차 연구]를 분석하였다. 또한, 변이체는 52주에 망막내 낭포성 부종(유체로서 정의됨)의 존재와 관련이 있었다. VIEW 1의 환자 인구통계 및 기준선 특성을 또한 확인하였다(도 2 참조). 최종 샘플 세트를 생성하기 위해 칩 상의 SNP에 품질 관리 조치를 적용하였다(도 3 및 도 4 참조).
- [0072] 해부학적 반응, 즉, X-염색체 SNP(rs2056688)는 해부학적 결과와의 가장 높은 연관성을 나타내었으며, 52주에 망막내액의 존재와 함께 0.2578의 오드 비율(OR) 및 포인트-방식 연관성(p-값  $7.27 \times 10^{-7}$ )을 나타낸다(도 5 참조).
- [0073] 4개의 이웃하는 SNP(rs5962084, rs5962087, rs5915722, rs5962095)는 유사한 OR(0.3151 내지 0.3461) 및 포인트-방식 연관성( $5.48 \times 10^{-6}$  내지  $8.59 \times 10^{-6}$ )을 나타내었다. rs2056688 SNP는 비-코딩 영역에 위치되어 있으며, 최근접 관련 기능성 유전자(단백질 키나제 X-연결된 (PRK-X))는 추정 변이체의 약 400 kb 업스트림에 매핑한다(도 6 참조). 보다 낮은 유의성을 갖는 추가적인 SNP는 52주에 시력의 15 이상의 ETDRS 시표 증가 및 96주에 치료 횟수를 갖는 환자의 비율과의 연관성에서 발견되었다.
- [0074] 추가적인 이웃하는 SNP는 용량 효과를 나타내었다. 0->1->2로의 변이체 복사체의 수의 증가는 52주에 존재하는 유체의 가능성을 약 50%에서 약 25%로 약 10%로 감소함을 발견하였다(도 7 참조). 도 8은 본 연구에서 확인된 SNP를 요약한 것이다.
- [0075] 결론: VIEW 1 시험에서 항-VEGF 치료를 받은 신생혈관 AMD 환자에서의 GWAS는 TD-OCT에 의해 측정된 경우 52주에 유전적 변이체와 망막내액 간의 암시적 연관성을 확인하였다. 변이체는 혈관형성과 관련된 세린/트레오닌 단백질 키나제인 PRK-X에 대한 유전자 부근의 X 염색체에 위치되어 있다.

**도면**

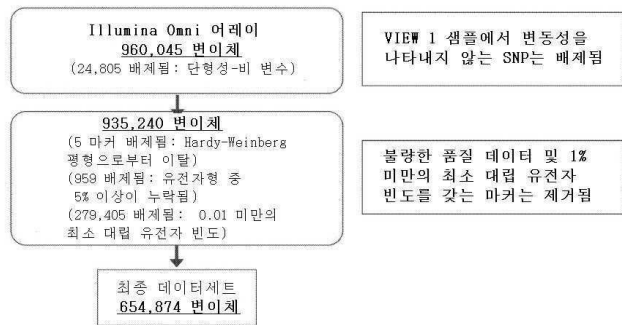
**도면1**



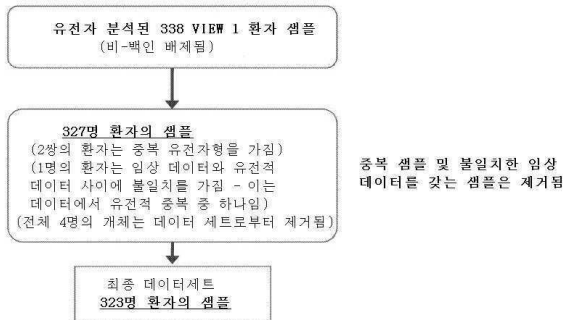
도면2

	VIEW1	VIEW 1 PGx
n (전체 분석 세트)	1210	362
완료된 연구, n (%)	1174 (96.6%)	320 (88.2%)
여성, n (%)	711 (58.8%)	203 (56.1%)
백인, n (%)	1169 (96.6%)	352 (97.2%)
평균 연령 (세) (SD)	78.1 (8.0)	77.8 (7.8)
BCVA, 시표 (SD)	55.1 (13.1)	55.5 (12.9)
CRT, $\mu\text{m}$ (SD)	316.6 (107.2)	312.9 (108.7)
기준선 CNV 면적, $\text{mm}^2$ (SD)	6.6 (5.0)	6.10 (4.7)
CNV의 기준선 타입, n (%)		
잠재적	464 (38.3%)	129 (35.6%)
최소 고전적	424 (35.0%)	129 (35.6%)
대부분	311 (25.7%)	101 (27.9%)
누락/기타	11 (<0.1%)	3 (0.8%)

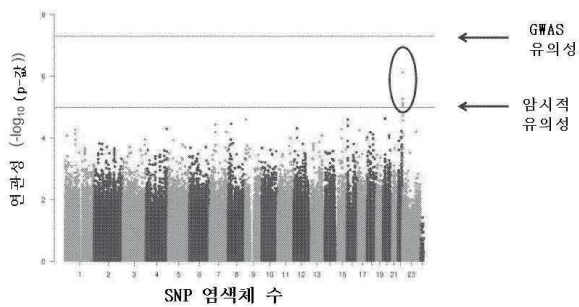
도면3



도면4

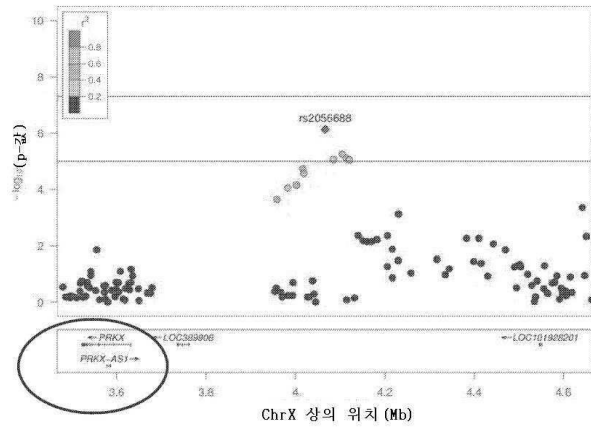


도면5



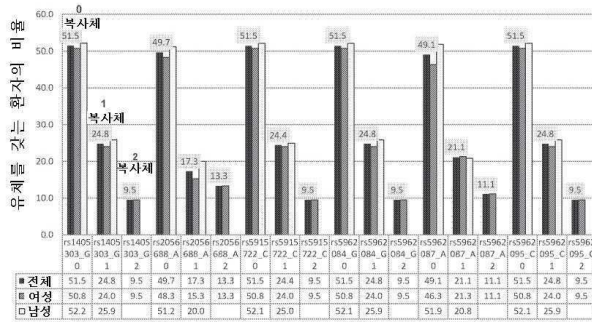
도면6

Chr X에 대한 결과



도면7

유전자형에 의한 망막내 낭포성 부종을 갖는 개체의 비율 (Chr X 상의 일매제형 블록으로부터의 6개의 SNP)



도면8

표현형	POS	CHR	최근접 유전자	SNP	N	OR	P	REF
15 시료 증가	140765	3	MECOM-004	rs2106124	301	2.471	9.51E-06	A
15 시료 증가	140766	3	MECOM-004	rs1879796	301	2.477	9.20E-06	T
15 시료 증가	528346	15	NTRK3	rs12148845	301	2.621	4.88E-06	G
15 시료 증가	528351	15	NTRK3	rs12148100	301	2.587	7.15E-06	T
망막액 존재	641343	23	PRKX	rs2056688	271	0.2578	7.27E-07	A
망막액 존재	641345	23	PRKX	rs5962084	271	0.3461	8.59E-06	G
망막액 존재	641347	23	PRKX	rs5962087	271	0.3151	5.48E-06	A
망막액 존재	641349	23	PRKX	rs5915722	271	0.3406	7.38E-06	C
망막액 존재	641353	23	PRKX	rs5962095	271	0.3461	8.59E-06	C
주사 > 7	168932	4	ANK2	rs17482885	305	3.808	5.03E-06	G
주사 > 7	168950	4	ANK2	rs17629019	305	3.575	9.36E-06	A