



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I885000 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：109136852 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K48/00 (2006.01) C12N15/86 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/25 美國 62/926,282

2020/09/25 美國 63/083,349

(71)申請人：美商安斯泰來基因治療股份有限公司(美國) ASTELLAS GENE THERAPIES, INC.  
(US)

美國

(72)發明人：葛雷 約翰 T GRAY, JOHN T. (US)；歌寧漢 賈思丁 CUNNINGHAM, JUSTINE  
(US)；李可 薩爾瓦多 RICO, SALVADOR (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 3293260A1

期刊 Corti M, et al. "Evaluation of readministration of a recombinant adeno-associated virus vector expressing acid alpha-glucosidase in Pompe disease: preclinical to clinical planning" Human Gene Therapy Clinical Development 26(3): 2015; 185-193

期刊 Doerfler PA, et al. "Copackaged AAV9 vectors promote simultaneous immune tolerance and phenotypic correction of Pompe disease" Human Gene Therapy 27(1): 2016; 43-59

期刊 Colella P, et al. "AAV gene transfer with tandem promoter design prevents anti-transgene immunity and provides persistent efficacy in neonate Pompe mice" Molecular Therapy- Methods & Clinical Development 12: 2019 Mar 85-101

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：10 共 159 頁

(54)名稱

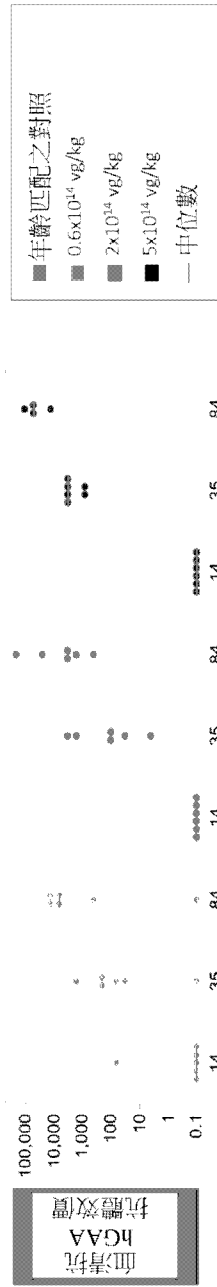
用於治療肝醣儲積症之組合物及方法

(57)摘要

本揭示案係關於可用於治療肝醣儲積症，諸如 II 型肝醣儲積症，本文中亦稱作龐貝病之組合物及方法。使用本揭示案之組合物及方法，可向患有龐貝病之患者(例如哺乳動物患者，諸如人類患者)投與含有編碼酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶之轉殖基因之病毒載體，諸如腺相關病毒(AAV)載體。

The present disclosure relates to compositions and methods useful for treating glycogen storage disorders, such as type II glycogen storage disorder, also referred to herein as Pompe disease. Using the compositions and methods of the disclosure, a patient (e.g., a mammalian patient, such as a human patient) having Pompe disease may be administered a viral vector, such as an adeno-associated viral (AAV) vector, that contains a transgene encoding acid alpha-glucosidase.

指定代表圖：



【圖 10A】



I885000

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】用於治療肝醣儲積症之組合物及方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING  
GLYCOGEN STORAGE DISORDERS

【中文】

本揭示案係關於可用於治療肝醣儲積症，諸如 II 型肝醣儲積症，本文中亦稱作龐貝病之組合物及方法。使用本揭示案之組合物及方法，可向患有龐貝病之患者(例如哺乳動物患者，諸如人類患者)投與含有編碼酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶之轉殖基因之病毒載體，諸如腺相關病毒(AAV)載體。

【英文】

The present disclosure relates to compositions and methods useful for treating glycogen storage disorders, such as type II glycogen storage disorder, also referred to herein as Pompe disease. Using the compositions and methods of the disclosure, a patient (e.g., a mammalian patient, such as a human patient) having Pompe disease may be administered a viral vector, such as an adeno-associated viral (AAV) vector, that contains a transgene encoding acid alpha-glucosidase.

【指定代表圖】圖 10A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】用於治療肝醣儲積症之組合物及方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING  
GLYCOGEN STORAGE DISORDERS

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於基因療法領域且提供用於改善遺傳病症之組合物及方法。

【先前技術】

【0002】 龐貝病(Pompe disease)為由酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶(GAA)基因突變引起之溶酶體儲積症，該基因編碼負責加工溶酶體肝醣之酶。龐貝病患者在多種組織中展現臨床表型，包括細胞中之肝醣累積，心臟、呼吸及骨骼肌功能之缺陷，以及中樞神經系統病理。藉由使用重組人類 GAA (rhGAA)之酶替代療法(ERT)顯著改善此等缺陷中之一些。hGAA ERT 之免疫原性及一些受影響之組織缺乏對 rhGAA 之吸收已限制臨床功效。基因療法亦已作為用於此疾病之潛在治療範例來研究。與在受影響之組織中達成治療有效量之 GAA 之表現同時抑制毒性副作用相關之難點已阻礙用於龐貝治療之基因療法的發展。仍需要達成此平衡之組合物及方法。

【發明內容】

【0003】 本揭示案提供可用於治療肝醣儲積症，諸如 II 型肝醣儲積症(在本文中亦稱作龐貝病)之組合物及方法。使用本揭示案之組合物及方法，可向患有龐貝病之患者(例如哺乳動物患者，諸如人類患者)投與病毒載體，諸如含有編碼酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶(GAA)之轉殖基因的腺相關病毒(AAV)載體。AAV 載體可為例如假型 AAV 載體，諸如含有封裝於來自 AAV8 (AAV2/8)或 AAV9 (AAV2/9)之

衣殼蛋白內之 AAV2 反向末端重複序列的 AAV 載體。轉殖基因可例如可操作地連接至轉錄調控元件，諸如誘導肌肉細胞及/或神經元細胞中之基因表現之啟動子。可與本揭示案之組合物及方法聯合使用之示例性啟動子尤其為肌肉肌酸激酶啟動子、結蛋白啟動子及 CMV 啟動子。可向患者以治療有效量投與 AAV 載體，諸如以約  $1 \times 10^{13}$  個載體基因體(vg)/公斤個體體重(vg/kg)至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量(例如以約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg 或  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量)。

**【0004】** 本揭示案部分地基於發現含有 GAA 轉殖基因之 AAV 載體之劑量，該等劑量在罹患龐貝病之患者中實現 GAA 表現及活性之治療性增加，同時抑制毒性副作用。舉例而言，目前已發現，在約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之範圍內的含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體之劑量(例如約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg，諸如約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg 或  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之劑量)可在患有龐貝病之患者中引起 GAA 表現及活性之有益增加，同時避免可能與 GAA 之過表現或投與過量病毒載體相關之毒性副作用。使用本揭示案之組合物及方法，可向患者以足以增強患者之 GAA 表現並減少患者之神經元及肌肉組織中肝醣之細胞蓄積，而不會誘發毒性副作用之量投與 AAV 載體。

**【0005】** 在第一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向有需要之人類患者投與含有編碼酸性 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體來治療該患者之龐貝病的方法，其中向該患者以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與該 AAV 載體。舉例而言，可向患者以如下量投與 AAV 載體：約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、

1.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、

$3.9 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $4.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $4.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $5 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0006】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向診斷為患有龐貝病之人類患者投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體來改善該患者之肌肉功能的方法，其中向該患者以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與該 AAV 載體。舉例而言，可向患者以如下量投與 AAV 載體：約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、

8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0007】 在又一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向診斷為患有龐貝病之人類患者投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體來減少該患者中之肝醣蓄積的方法，其中向該患者以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量投予該 AAV 載體。舉例而言，可向患者以如下量投與 AAV 載體：約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。在此態樣之一些實施例中，  
向患者投與 AAV 載體減少肌肉組織中(例如，心臟及/或骨骼肌組織中)及/或神經  
元組織中之肝醣蓄積。

**【0008】** 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向診斷為患有龐貝病之  
人類患者投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體來改善該患者之肺功能的

方法，其中向該患者以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與該 AAV 載體。舉例而言，可向患者以如下量投與 AAV 載體：約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg、 $2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{14}$  vg/kg、

2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0009】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向診斷為患有龐貝病之人類患者投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體來增加該患者中之 GAA 表現的方法，其中向該患者以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量投與該 AAV 載體。舉例而言，可向患者以如下量投與 AAV 載體：約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0010】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體：約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg  
或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。在一些實施例中，向患者以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg  
之量，諸如以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg (例如，約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量或  
以約 5 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg (例如，約 6 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量投與 AAV 載  
體。

【0011】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約 3 x  
10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體：約 3 x 10<sup>13</sup>  
vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x  
10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

$6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg  
或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0012】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、

$9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg  
或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0013】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約  $5 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0014】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times$

$10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg  
或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0015】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0016】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $8 \times 10^{13}$

vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0017】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0018】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0019】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0020】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0021】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0022】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0023】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0024】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0025】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0026】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0027】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0028】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0029】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0030】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0031】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0032】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0033】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以  $2 \times$

$10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0034】 在本揭示案之上述態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以含有指定量之單個劑量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以一起合計為指定量之兩個或更多個劑量投與 AAV 載體。舉例而言，可向患者以一起合計為指定量之兩個至十個劑量(例如，以一起合計為指定量之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個劑量)投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以一起合計為指定量之兩個、三個或四個劑量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以一起合計為指定量之兩個劑量投與 AAV 載體。

【0035】 在一些實施例中，一起合計為指定量之 AAV 載體之兩個或更多個劑量彼此間隔例如一年或更長時間。在一些實施例中，彼此在約 12 個月內(例如，彼此在約 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週、37 週、38 週、39 週、40 週、41 週、42 週、43 週、44 週、45 週、46 週、47 週、48 週、49 週、50 週、51 週或 52 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。舉例而言，在一些實施例中，彼此在約一週至約 48 週內(例如，彼此在約 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週、37 週、38 週、39 週、40 週、41 週、42 週、43 週、44 週、45 週、46 週、47 週或 48 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約兩週至約 44 週內(例如，彼此在約 2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、

19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週、37 週、38 週、39 週、40 週、41 週、42 週、43 週或 44 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約三週至約 40 週內(例如，彼此在約 3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週、37 週、38 週、39 週或 40 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約四週至約 36 週內(例如，彼此在約 4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週或 36 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約五週至約 32 週內(例如，彼此在約 5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週或 32 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約六週至約 24 週內(例如，彼此在約 6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週或 24 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約 12 週至約 20 週內(例如，彼此在約 12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週或 20 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約 13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週或 19 週內向患者投與兩個或更多個劑量。

**【0036】** 在一些實施例中，向患者以各自個別地含有指定量之兩個或更多個

劑量投與 AAV 載體。舉例而言，可向患者以各自個別地含有指定量之兩個至十個劑量(例如，以各自個別地含有指定量之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個劑量)投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以各自個別地含有指定量之兩個、三個或四個劑量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以各自個別地含有指定量之兩個劑量投與 AAV 載體。

【0037】 在一些實施例中，經由靜脈內、鞘內、腦池內、腦室內、肌肉內、皮內、透皮、非經腸、鼻內、皮下、經皮、氣管內、腹膜內、動脈內、血管內、吸入、灌注、灌洗及/或經口投藥向患者投與 AAV 載體。舉例而言，可經由靜脈內、鞘內、腦池內、腦室內及/或肌肉內投藥向患者投與 AAV 載體。在一些實施例中，經由靜脈內及/或鞘內投藥向患者投與 AAV 載體。在一些實施例中，經由靜脈內投藥向患者投與 AAV 載體。

【0038】 在一些實施例中，AAV 為 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh74、AAVrh.8 或 AAVrh.10 血清型。AAV 可為假型 AAV，諸如 AAV2/8 或 AAV2/9。在一些實施例中，AAV 含有重組衣殼蛋白。

【0039】 在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至誘導轉殖基因在肌肉及/或神經元細胞中表現之啟動子。啟動子可為例如肌肉肌酸激酶(MCK)啟動子、結蛋白啟動子、雞  $\beta$  肌動蛋白啟動子、細胞巨大病毒(CMV)啟動子、肌球蛋白輕鏈-2 啟動子、 $\alpha$  肌動蛋白啟動子、肌鈣蛋白 1 啟動子、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換子啟動子、肌肉萎縮蛋白啟動子、 $\alpha 7$  整聯蛋白啟動子、腦利鈉肽啟動子、 $\alpha$  B-晶體蛋白/小熱休克蛋白啟動子、 $\alpha$  肌球蛋白重鏈啟動子或心房利鈉因子啟動子。

【0040】 在一些實施例中，啟動子為 MCK 啟動子。MCK 啟動子可具有例如

與 SEQ ID NO: 1 至少 85%一致之核酸序列(例如, 與 SEQ ID NO: 1 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中, MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 90%一致之核酸序列(例如, 與 SEQ ID NO: 1 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中, MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 95%一致之核酸序列(例如, 與 SEQ ID NO: 1 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中, MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 97%一致之核酸序列(例如, 與 SEQ ID NO: 1 97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中, MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 98%一致之核酸序列(例如, 與 SEQ ID NO: 1 98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中, MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 99%一致之核酸序列(例如, 與 SEQ ID NO: 1 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中, MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 100%一致之核酸序列。

**【0041】** 在一些實施例中, 編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至誘導轉殖基因在肌肉及/或神經元細胞中表現之增強子。舉例而言, 可將編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至 CMV 增強子、肌細胞增強因子 2 (MEF2) 增強子或 MyoD 增強子。

**【0042】** 在一些實施例中, GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 85%一致之胺基酸序列(例如, 與 SEQ ID NO: 2 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中, GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 90%一致之胺基酸序列(例如, 與 SEQ ID NO: 2 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%

一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 95%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 97%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 98%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 99%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 100%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，GAA 與人類野生型 GAA 之不同之處僅為一或多個保守胺基酸取代。在一些實施例中，GAA 與人類野生型 GAA 之不同之處為一或多個非保守胺基酸取代。

**【0043】** 在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 85%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 90%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 95%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 97%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 98%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO:

3 98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 99%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 100%一致之核酸序列。

**【0044】** 在一些實施例中，患者患有嬰兒發作型龐貝病。患者可為例如約一個月至約一歲(例如，約一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月或十二個月齡)。在一些實施例中，患者為約一個月至約六個月齡(例如，約一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月或六個月齡)。

**【0045】** 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之前，患者展現選自餵養困難、成長遲緩、張力低下、進行性無力、呼吸窘迫、舌頭嚴重腫大及心肌增厚之症狀。

**【0046】** 在一些實施例中，患者患有晚發型龐貝病。患者所展現之內源 GAA 活性可為例如不患有龐貝病之相同性別及類似身體質量指數之人之內源 GAA 活性的約 1%至約 40%。

**【0047】** 在一些實施例中，患者先前未接受 GAA 酶替代療法。在一些實施例中，患者先前已接受 GAA 酶替代療法。

**【0048】** 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之後，患者所展現之內源 GAA 活性為不患有龐貝病之相同性別及類似身體質量指數之人之內源 GAA 活性的約 50%至約 200%。

**【0049】** 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之後，患者展現骨骼肌、心肌及/或神經元組織中之肝醣減少。

【0050】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向有需要之人類患者投與增加 GAA 表現之藥劑來治療該患者之龐貝病的方法。根據此態樣，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量(例如，以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量)投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV2/8 載體後所觀測到的 GAA 活性水準，其中編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至 MCK 啟動子。舉例而言，可向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、

7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0051】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向診斷為患有龐貝病之人類患者投與增加 GAA 表現之藥劑來改善該患者之肌肉功能的方法。根據此態樣，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量(例如，以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量)投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV2/8 載體後所觀測到的 GAA 活性水準，其中編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至 MCK 啟動子。舉例而言，可向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

1.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、

$3.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $4.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $4.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $5 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0052】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向診斷為患有龐貝病之人類患者投與增加 GAA 表現之藥劑來減少該患者中之肝醣蓄積的方法。根據此態樣，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量(例如，以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量)投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV2/8 載體後所觀測到的 GAA 活性水準，其中編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至 MCK 啟動子。舉例而言，可向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、

6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

在此態樣之一些實施例中，向患者投與藥劑減少肌肉組織中(例如，心臟及/或骨骼肌組織中)及/或神經元組織中之肝醣蓄積。

**【0053】** 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向診斷為患有龐貝病之人類患者投與增加 GAA 表現之藥劑來改善該患者之肺功能的方法。根據此態樣，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量(例如，以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 3 x 10<sup>14</sup>

vg/kg 之量)投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV2/8 載體後所觀測到的 GAA 活性水準，其中編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至 MCK 啟動子。舉例而言，可向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、

1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0054】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種藉由向診斷為患有龐貝病之人類患者投與增加 GAA 表現之藥劑來增加該患者中之 GAA 表現的方法。根據此態樣，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量(例如，以約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量)投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV2/8 載體後所觀測到的 GAA 活性水準，其中編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至 MCK 啟動子。舉例而言，可向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0055】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於

在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $2 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $2 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $7 \times 10^{13}$

vg/kg 之量，諸如以約  $2 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg (例如，約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg) 之量或以約  $5 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg (例如，約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg) 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0056】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、

$1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0057】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0058】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $5 \times 10^{13}$

vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準： $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0059】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、

8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0060】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0061】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 8 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA

活性水準：約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0062】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0063】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0064】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0065】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0066】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0067】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0068】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0069】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.1 \times$

$10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0070】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以及在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0071】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以及在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0072】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以及在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0073】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以及在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0074】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以及在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0075】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以及在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於

在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0076】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0077】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0078】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

【0079】 在一些實施例中，向患者以單個劑量投與藥劑。在一些實施例中，向患者以兩個或更多個劑量投與藥劑。

【0080】 在一些實施例中，經由靜脈內、鞘內、腦池內、腦室內、肌肉內、皮內、透皮、非經腸、鼻內、皮下、經皮、氣管內、腹膜內、動脈內、血管內、吸入、灌注、灌洗及/或經口投藥向患者投與藥劑。

【0081】 在一些實施例中，藥劑含有(i)編碼 GAA 之核酸分子，(ii)共同增加內源 GAA 表現之一或多個干擾 RNA 分子，(iii)編碼一或多個干擾 RNA 分子之一或多個核酸分子，(iv) GAA 蛋白質，及/或(v)共同增加內源 GAA 表現之一或多個小分子。舉例而言，藥劑可為含有一或多個干擾 RNA 分子之藥劑，該一或

多個干擾 RNA 分子包括短干擾 RNA (siRNA)、短髮夾 RNA (shRNA)及/或微小 RNA (miRNA)。

【0082】 在一些實施例中，藥劑含有編碼 GAA 之核酸分子。編碼 GAA 之核酸分子可例如藉由向患者投與含有該核酸分子之病毒載體而提供給患者。病毒載體可為例如 AAV、腺病毒、细小病毒、冠狀病毒、棒狀病毒、副黏液病毒、小核糖核酸病毒、 $\alpha$  病毒、疱疹病毒、痘病毒或反轉錄病毒科病毒。

【0083】 在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子係藉由向患者投與含有該核酸分子之 AAV 而提供給患者。AAV 可具有例如選自 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10 及 AAVrh74 之血清型。在一些實施例中，AAV 為假型 AAV。在一些實施例中，假型 AAV 為 AAV2/8。在一些實施例中，AAV 為假型 AAV。在一些實施例中，假型 AAV 為 AAV2/9。在一些實施例中，AAV 含有重組衣殼蛋白。

【0084】 在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子可操作地連接至誘導轉殖基因在肌肉及/或神經元細胞中表現之啟動子。啟動子可為例如 MCK 啟動子、結蛋白啟動子、雞  $\beta$  肌動蛋白啟動子、CMV 啟動子、肌球蛋白輕鏈-2 啟動子、 $\alpha$  肌動蛋白啟動子、肌鈣蛋白 1 啟動子、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交換子啟動子、肌肉萎縮蛋白啟動子、 $\alpha 7$  整聯蛋白啟動子、腦利鈉肽啟動子、 $\alpha$  B-晶體蛋白/小熱休克蛋白啟動子、 $\alpha$  肌球蛋白重鏈啟動子或心房利鈉因子啟動子。

【0085】 在一些實施例中，啟動子為 MCK 啟動子。MCK 啟動子可具有例如與 SEQ ID NO: 1 至少 85%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 90%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 95%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 97%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 98%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 99%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 100%一致之核酸序列。

**【0086】** 在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子可操作地連接至誘導轉殖基因在肌肉及/或神經元細胞中表現之增強子。舉例而言，可將編碼 GAA 之核酸分子可操作地連接至 CMV 增強子、MEF2 增強子或 MyoD 增強子。

**【0087】** 在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 85%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 90%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 95%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 97%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 98%一致之胺基酸序

列(例如，與 SEQ ID NO: 2 98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 99%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 100%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，GAA 與人類野生型 GAA 之不同之處僅為一或多個保守胺基酸取代。在一些實施例中，GAA 與人類野生型 GAA 之不同之處為一或多個非保守胺基酸取代。

**【0088】** 在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子具有與 SEQ ID NO: 3 至少 85%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子具有與 SEQ ID NO: 3 至少 90%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子具有與 SEQ ID NO: 3 至少 95%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子具有與 SEQ ID NO: 3 至少 97%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子具有與 SEQ ID NO: 3 至少 98%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子具有與 SEQ ID NO: 3 至少 99%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之核酸分子具有與 SEQ ID NO: 3 100%一致之核酸序列。

【0089】 在一些實施例中，患者患有嬰兒發作型龐貝病。患者可為例如約一個月至約一歲(例如，約一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月或十二個月齡)。在一些實施例中，患者為約一個月至約六個月齡(例如，約一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月或六個月齡)。

【0090】 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之前，患者展現選自餵養困難、成長遲緩、張力低下、進行性無力、呼吸窘迫、舌頭嚴重腫大及心肌增厚之症狀。

【0091】 在一些實施例中，患者患有晚發型龐貝病。患者所展現之內源 GAA 活性可為例如不患有龐貝病之相同性別及類似身體質量指數之人之內源 GAA 活性的約 1%至約 40%。

【0092】 在一些實施例中，患者先前未接受 GAA 酶替代療法。在一些實施例中，患者先前已接受 GAA 酶替代療法。

【0093】 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之後，患者所展現之內源 GAA 活性為不患有龐貝病之相同性別及類似身體質量指數之人之內源 GAA 活性的約 50%至約 200%。

【0094】 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之後，患者展現骨骼肌、心肌及/或神經元組織中之肝醣減少。

【0095】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種套組，該套組含有(i)含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體，例如上文所指定之量，或(ii)增加 GAA 表現之藥劑，例如上文所指定之量。套組可進一步含有例如包裝說明書，其指示套組之使用者根據本揭示案之上述態樣中之任一者之方法向人類患者投與 AAV 載體或藥劑。

【0096】 在另一個態樣中，本揭示案係關於含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體的用途，其係用於製造用以治療有需要之人類患者之龐貝病的藥物，其中該藥物含有約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量(例如，約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量)的 AAV 載體。舉例而言，藥物可含有如下量之 AAV 載體：  
約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、

1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0097】 在另一個態樣中，本揭示案係關於含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體的用途，其係用於製造用以改善診斷為患有龐貝病之人類患者之肌肉功能的藥物，其中該藥物含有約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量(例如，約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量)的 AAV 載體。舉例而言，藥物可含有如下量之 AAV 載體：約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
1.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0098】 在另一個態樣中，本揭示案係關於含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體的用途，其係用於製造用以減少診斷為患有龐貝病之人類患者中(例如，肌肉及/或神經元組織中)之肝醣蓄積的藥物，其中該藥物含有約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量(例如，約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量)的 AAV 載體。舉例而言，藥物可含有如下量之 AAV 載體：約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、

$4.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $5 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0099】 在另一個態樣中，本揭示案係關於含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體的用途，其係用於製造用以改善診斷為患有龐貝病之人類患者之肺功能的藥物，其中該藥物含有約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量(例如，約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量)的 AAV 載體。舉例而言，藥物可含有如下量之 AAV 載體： $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、

9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0100】 在另一個態樣中，本揭示案係關於含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體的用途，其係用於製造用以增加診斷為患有龐貝病之人類患者中之 GAA 表現的藥物，其中該藥物含有約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量(例如，約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量)的 AAV 載體。舉例而言，藥物可含有如下量之 AAV 載體：約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
1.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
3.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
4.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 5 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0101】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體：約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

$4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg  
或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。在一些實施例中，藥物含有約  $2 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg  
之量，諸如約  $2 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg (例如，約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg) 之量或約  
 $5 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg (例如，約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg) 之量的 AAV 載體。

**【0102】** 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有  
約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體： $3 \times 10^{13}$   
vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times$   
 $10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、

$5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg  
或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0103】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體： $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、

$8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、  
 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg  
或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0104】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $5 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體： $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0105】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有

約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體：約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0106】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體：約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0107】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體：約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0108】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體：約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0109】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以下量之 AAV 載體：約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0110】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0111】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0112】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0113】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0114】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0115】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0116】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0117】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0118】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0119】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0120】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0121】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0122】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有

約  $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0123】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0124】 在本揭示案之前述五個態樣中之任一者之一些實施例中，藥物含有約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量的 AAV 載體。

【0125】 在一些實施例中，調配 AAV 載體用於以含有該量之單個劑量向患者投與。在一些實施例中，調配 AAV 載體用於以一起合計為指定量之兩個至更多個劑量(例如，以一起合計為指定量之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個劑量)向患者投與。在一些實施例中，調配 AAV 載體用於以各自個別地含有指定量之兩個或更多個劑量(例如，以各自個別地含有指定量之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個劑量)向患者投與。

【0126】 在一些實施例中，調配 AAV 載體用於向患者靜脈內、鞘內、腦池內、腦室內、肌肉內、皮內、透皮、非經腸、鼻內、皮下、經皮、氣管內、腹膜內、動脈內、血管內、吸入、灌注、灌洗及/或經口投與。舉例而言，可調配 AAV 載體用於向患者靜脈內、鞘內、腦池內、腦室內及/或肌肉內投與。在一些實施例中，調配 AAV 載體用於向患者靜脈內及/或鞘內投與。可例如調配 AAV 載體用於向患者靜脈內投與。

【0127】 在一些實施例中，AAV 為 AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAVrh74、AAVrh.8 或 AAVrh.10 血清型。在一些實施例中，AAV 為假型 AAV，諸如 AAV2/8 或 AAV2/9。在一些實施例中，AAV 含有重組衣殼蛋白。

【0128】 在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至誘導轉殖基因在肌肉及/或神經元細胞中表現之啟動子。啟動子可為例如 MCK 啟動子、結

蛋白啟動子、雞  $\beta$  肌動蛋白啟動子、CMV 啟動子、肌球蛋白輕鏈-2 啟動子、 $\alpha$  肌動蛋白啟動子、肌鈣蛋白 1 啟動子、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換子啟動子、肌肉萎縮蛋白啟動子、 $\alpha 7$  整聯蛋白啟動子、腦利鈉肽啟動子、 $\alpha$  B-晶體蛋白/小熱休克蛋白啟動子、 $\alpha$  肌球蛋白重鏈啟動子或心房利鈉因子啟動子。

**【0129】** 在一些實施例中，啟動子為 MCK 啟動子。MCK 啟動子可具有例如與 SEQ ID NO: 1 至少 85%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 90%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 95%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 97%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 98%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 至少 99%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 1 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 100%一致之核酸序列。

**【0130】** 在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至誘導轉殖基因在肌肉及/或神經元細胞中表現之增強子。舉例而言，可將編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至 CMV 增強子、MEF2 增強子或 MyoD 增強子。

**【0131】** 在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 85%一致之胺基

酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 90%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 95%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 97%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 97%、98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 98%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 98%、99%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 至少 99%一致之胺基酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 2 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之胺基酸序列)。在一些實施例中，GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 100%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，GAA 與人類野生型 GAA 之不同之處僅為一或多個保守胺基酸取代。在一些實施例中，GAA 與人類野生型 GAA 之不同之處為一或多個非保守胺基酸取代。

**【0132】** 在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 85%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 90%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 95%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3

95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 97%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 97%、98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 98%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 98%、99%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 至少 99%一致之核酸序列(例如，與 SEQ ID NO: 3 99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或 100%一致之核酸序列)。在一些實施例中，編碼 GAA 之轉殖基因具有與 SEQ ID NO: 3 100%一致之核酸序列。

**【0133】** 在一些實施例中，患者患有嬰兒發作型龐貝病。患者可為例如約一個月至約一歲(例如，約一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月或十二個月齡)。在一些實施例中，患者為約一個月至約六個月齡(例如，約一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月或六個月齡)。

**【0134】** 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之前，患者展現選自餵養困難、成長遲緩、張力低下、進行性無力、呼吸窘迫、舌頭嚴重腫大及心肌增厚之症狀。

**【0135】** 在一些實施例中，患者患有晚發型龐貝病。患者所展現之內源 GAA 活性可為例如不患有龐貝病之相同性別及類似身體質量指數之人之內源 GAA 活性的約 1%至約 40%。

**【0136】** 在一些實施例中，患者先前未接受 GAA 酶替代療法。在一些實施例中，患者先前已接受 GAA 酶替代療法。

**【0137】** 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之後，患者所展現之內源

GAA 活性為不患有龐貝病之相同性別及類似身體質量指數之人之內源 GAA 活性的約 50%至約 200%。

【0138】 在一些實施例中，在向患者投與 AAV 載體之後，患者展現骨骼肌、心肌及/或神經元組織中之肝醣減少。

【圖式簡單說明】

【0139】

圖 1A 及 1B 為如下文實例 1 中所述，分別展示在經 AAV2/8 載體處理之小鼠之肌肉中酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶(GAA)蛋白質表現及酶活性水準之變化之圖，該 AAV2/8 載體含有可操作地連接至肌肉肌酸激酶(MCK)啟動子之 GAA 轉殖基因。

圖 2A、2B 及 2C 為如下文實例 1 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之小鼠之肌肉中肝醣含量之變化之圖及代表性影像，該 AAV2/8 載體含有可操作地連接至 MCK 啟動子之 GAA 轉殖基因。

圖 3 為如下文實例 1 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之小鼠中如用連續握力測試所量測之運動功能隨時間之變化之圖，該 AAV2/8 載體含有可操作地連接至 MCK 啟動子之 GAA 轉殖基因。

圖 4A 及 4B 為如下文實例 2 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之非人類靈長類動物中丙胺酸轉胺酶(ALT)活性之變化之圖，該 AAV2/8 載體含有可操作地連接至 MCK 啟動子之 GAA 轉殖基因。

圖 5A 及 5B 為如下文實例 2 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之非人類靈長類動物中天冬胺酸轉胺酶(AST)活性之變化之圖，該 AAV2/8 載體含有可操作地連接至 MCK 啟動子之 GAA 轉殖基因。

圖 6A、6B 及 6C 為如下文實例 2 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之非人類靈長類動物(分別為雄性、雌性及性別組合數據)中肌鈣蛋白-I 表現之變化之圖，

該 AAV2/8 載體含有可操作地連接至 MCK 啟動子之人類 GAA 轉殖基因。

圖 7 為如下文實例 2 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之非人類靈長類動物中肌鈣蛋白-I 表現之變化之圖，該 AAV2/8 載體含有可操作地連接至 MCK 啟動子之食蟹獼猴 GAA 轉殖基因。

圖 8A 及 8B 為如下文實例 2 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之非人類靈長類動物中腦利鈉肽(BNP)表現之變化之圖，該 AAV2/8 載體含有可操作地連接至 MCK 啟動子之 GAA 轉殖基因。

圖 9A 及 9B 為如下文實例 2 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之非人類靈長類動物之肌肉中人類或食蟹獼猴 GAA 蛋白質表現之變化之圖，該 AAV2/8 載體分別含有可操作地連接至 MCK 啟動子之人類 GAA 或食蟹獼猴 GAA 轉殖基因。

圖 10A 及 10B 為如下文實例 2 中所述，展示在經 AAV2/8 載體處理之非人類靈長類動物之血清中人類或食蟹獼猴 GAA 蛋白質表現之變化之圖，該 AAV2/8 載體分別含有可操作地連接至 MCK 啟動子之人類 GAA 或食蟹獼猴 GAA 轉殖基因。

#### 【實施方式】

#### 序列表

【0140】 本申請案含有序列表，該序列表已以 ASCII 格式電子提交且藉此以全文引用之方式併入。2020 年 9 月 30 日創建之該 ASCII 複本命名為 51037-054TW3\_Sequence\_Listing\_10\_01\_20\_ST25 且大小為 13,144 位元組。

#### 定義

【0141】 如本文所用，術語「約」係指比所述值高或低 5%以內之值。舉例而言，如在本文所述之病毒載體之情形中所用，「約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg」包括比  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 高或低 5%以內之量。另外，當在數值量之清單之情形中使用時，應了解，

術語「約」在數值量之清單之前時適用於清單中列舉之各個別量。舉例而言，「約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg 或  $3 \times 10^{13}$  vg/kg」應解釋為等效於個別地列舉「約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg」、「約  $2 \times 10^{13}$  vg/kg」及「約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg」。

**【0142】** 如本文在所關注之蛋白質，諸如酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶(GAA)之情形中所用，術語「活性」係指與該蛋白質之野生型形式相關之生物功能性。舉例而言，在酶之情形中，術語「活性」係指蛋白質以產生相應化學反應之產物之方式實現受質週轉之能力。可例如使用此項技術中已知之受質週轉檢定來偵測及定量諸如 GAA 之酶之活性水準。

**【0143】** 如本文所用，術語「投與」、「投藥」及類似術語係指藉由任何有效途徑直接給予患者治療劑(例如病毒載體)。示例性投藥途徑在本文中描述且包括全身投藥途徑，諸如靜脈內注射，以及直接向患者之中樞神經系統之投藥途徑，尤其諸如經由鞘內注射或腦室內注射。

**【0144】** 如本文所用，「密碼子最佳化」係指根據編碼 DNA 中之同義密碼子(例如，編碼相同胺基酸之密碼子)之出現頻率在不同物種中有偏倚之原理來修飾核酸序列之過程。此種密碼子簡併性允許相同多肽由多種核苷酸序列編碼。以此方式修飾之序列在本文中稱作「經密碼子最佳化」。可對本說明書中所述之序列中之任一者進行此過程以增強表現或穩定性。可按諸如美國專利第 7,561,972 號、第 7,561,973 號及第 7,888,112 號中所述之方式進行密碼子最佳化，該等專利中之每一個以全文引用之方式併入本文中。可根據已知方法將轉譯起始位點周圍之序列轉化為共有 Kozak 序列。參見例如 Kozak 等人, *Nucleic Acids Res.* 15 (20): 8125-8148，以全文引用之方式併入本文中。可併入多個終止密碼子。

**【0145】** 如本文所用，術語「保守突變」、「保守取代」、「保守胺基酸取代」及類似術語係指用一或多個胺基酸取代展現類似物理化學特性，諸如極性、

靜電荷及空間體積之一或多個不同胺基酸。下表 1 中匯總二十種天然存在之胺基酸中之每一者之此等特性。

表 1. 天然存在之胺基酸之代表性物理化學特性

胺基酸	3 字母代碼	1 字母代碼	側鏈極性	生理 pH (7.4) 下之靜電特徵	空間體積 <sup>†</sup>
丙胺酸	Ala	A	非極性	中性	小
精胺酸	Arg	R	極性	陽離子性	大
天冬醯胺	Asn	N	極性	中性	中
天冬胺酸	Asp	D	極性	陰離子性	中
半胱胺酸	Cys	C	非極性	中性	中
麩胺酸	Glu	E	極性	陰離子性	中
麩醯胺	Gln	Q	極性	中性	中
甘胺酸	Gly	G	非極性	中性	小
組胺酸	His	H	極性	中性形式與陽離子形式在 pH 7.4 下處於平衡	大
異白胺酸	Ile	I	非極性	中性	大
白胺酸	Leu	L	非極性	中性	大
離胺酸	Lys	K	極性	陽離子性	大
甲硫胺酸	Met	M	非極性	中性	大
苯丙胺酸	Phe	F	非極性	中性	大
脯胺酸	Pro	P	非極性	中性	中
絲胺酸	Ser	S	極性	中性	小
蘇胺酸	Thr	T	極性	中性	中
色胺酸	Trp	W	非極性	中性	巨大
酪胺酸	Tyr	Y	極性	中性	大
纈胺酸	Val	V	非極性	中性	中

<sup>†</sup>基於體積(A<sup>3</sup>)：50-100 為小，100-150 為中，150-200 為大，且>200 為巨大

【0146】 自此表應了解，保守胺基酸家族包括(i) G、A、V、L 及 I；(ii) D 及 E；(iii) C、S 及 T；(iv) H、K 及 R；(v) N 及 Q；及(vi) F、Y 及 W。因此，保守突變或取代為用一個胺基酸取代相同胺基酸家族之成員(例如，Ser 取代 Thr 或 Lys 取代 Arg)之保守突變或取代。

【0147】 如本文所用，術語「劑量」係指本文所述之治療劑，諸如病毒載體

之量，該量在特定時刻向個體投與用於治療病症或疾患，諸如治療或改善本文所述之肝醣儲積症(例如龐貝病)之一或多種症狀。如本文所定義，可在治療期之過程中以單個劑量或以多個劑量投與如本文所述之治療劑。在每種情況下，可使用治療劑之一或多個單位劑型投與該治療劑，單位劑型為指代共同構成治療劑之單個劑量之一或多種含有該藥劑之離散組合物的術語。舉例而言，可使用例如病毒載體之兩個  $0.5 \times 10^{13}$  vg 單位劑型來投與  $1 \times 10^{13}$  個載體基因組(vg)之單個劑量。

**【0148】** 如本文所用，術語「有效量」、「治療有效量」及類似術語在用於提及治療性組合物，諸如本文所述之載體構築體時，係指當向個體投與時足以實現有益或所需結果，諸如臨床結果之量，該個體包括哺乳動物，例如人類。舉例而言，在治療肝醣儲積症，諸如龐貝病之情形中，此等術語係指與不投與所關注之組合物而獲得之反應相比，足以達成治療反應之組合物之量。組合物，諸如本揭示案之載體構築體之「有效量」、「治療有效量」或類似術語亦包括與對照相比在個體中產生有益或所需結果之量。

**【0149】** 如本文所用，術語「酶替代療法」係指向罹患在個體中天然缺陷或缺乏之蛋白質之遺傳功能喪失疾病之個體(例如哺乳動物個體，諸如人類)投藥。舉例而言，在患有龐貝病之個體之情形下，酶替代療法係指向此種個體投與 GAA 蛋白質。典型地，酶替代療法涉及在個體之一生中多次給藥之過程中向個體長期投與治療性蛋白質。

**【0150】** 如本文所用，在基因之情形中，術語「表現(express)」及「表現(expression)」係指以下事件中之一或多者：(1)自 DNA 序列產生 RNA 模板(例如，藉由轉錄)；(2)加工 RNA 轉錄物(例如，藉由剪接、編輯、5'帽形成及/或 3'端加工)；(3)將 RNA 轉譯成多肽或蛋白質；及(4)對多肽或蛋白質進行轉譯後修飾。

在編碼蛋白質產物之基因之情形中，術語「基因表現」及類似術語與術語「蛋白質表現」及類似術語可互換使用。所關注之基因或蛋白質在個體中之表現可例如藉由偵測以下各項來展現：編碼相應蛋白質之 mRNA 之量或濃度增加(例如使用本文所述或此項技術中已知之 RNA 偵測程序進行評估，諸如定量聚合酶鏈反應(qPCR)及 RNA seq 技術)，相應蛋白質之量或濃度增加(例如使用本文所述或此項技術中已知之蛋白質偵測方法進行評估，尤其諸如酶聯免疫吸附檢定(ELISA))，及/或獲自個體之樣品中相應蛋白質之活性增加(例如在酶之情況下使用本文所述或此項技術中已知之酶活性檢定進行評估)。如本文所用，若可在細胞中或細胞所處之培養基中偵測到上述事件中之一或多者或全部，則認為細胞「表現」所關注之基因或蛋白質。舉例而言，若可偵測到(i)相應 RNA 轉錄物，諸如 mRNA 模板由細胞或細胞群體產生(例如，使用本文所述之 RNA 偵測程序)；(ii) RNA 轉錄物之加工(例如，剪接、編輯、5'帽形成及/或 3'端加工，諸如使用本文所述之 RNA 偵測程序)；(iii) RNA 模板轉譯成蛋白質產物(例如，使用本文所述之蛋白質偵測程序)；及/或(iv)蛋白質產物之轉譯後修飾(例如，使用本文所述之蛋白質偵測程序)，則認為所關注之基因或蛋白質由細胞或細胞群體「表現」。

**【0151】** 如本文所用，術語「可操作地連接」係指第一分子連接至第二分子，其中該等分子經佈置以使得第一分子影響第二分子之功能。兩個分子可能為或可能不為單個連續分子之一部分，且可能相鄰或可能不相鄰。舉例而言，若啟動子調節細胞中所關注之可轉錄多核苷酸分子之轉錄，則該啟動子可操作地連接至該可轉錄多核苷酸分子。另外，若轉錄調控元件之兩個部分經連接以使得一個部分之轉錄活化功能性不受另一個部分之存在不利影響，則該兩個部分彼此可操作地連接。兩個轉錄調控元件可經由連接子核酸(例如，中間非編碼核酸)

彼此可操作地連接，或可在不存在中間核苷酸之情況下彼此可操作地連接。

**【0152】** 關於參考多核苷酸或多肽序列之「百分比(%)序列一致性」定義為在比對序列及必要時引入間隙以達成最大百分比序列一致性之後，候選序列中與參考多核苷酸或多肽序列中之核酸或胺基酸一致之核酸或胺基酸的百分比。可按熟習此項技術者能力範圍內之各種方式，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2 或 Megalign 軟體來達成用於確定百分比核酸或胺基酸序列一致性之目的之比對。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較之序列之全長上達成最大比對所需之任何演算法。舉例而言，可使用序列比較電腦程式 BLAST 生成百分比序列一致性值。作為說明，給定核酸或胺基酸序列 A 對、與或相對於給定核酸或胺基酸序列 B 之百分比序列一致性(可替代地表述為對、與或相對於給定核酸或胺基酸序列 B 具有一定百分比序列一致性之給定核酸或胺基酸與 A)計算如下：

$$100 \times (\text{分數 } X/Y)$$

其中 X 為在 A 與 B 之程式比對中藉由序列比對程式(例如 BLAST)評定為一致匹配之核苷酸或胺基酸之數目，且其中 Y 為 B 中核酸之總數。應了解，在核酸或胺基酸序列 A 之長度不等於核酸或胺基酸序列 B 之長度的情況下，A 與 B 之百分比序列一致性將不等於 B 與 A 之百分比序列一致性。

**【0153】** 如本文所用，術語「醫藥組合物」係指含有治療性化合物之混合物，該混合物有待向個體，諸如哺乳動物，例如人類投與，以預防、治療或控制影響或可能影響個體之特定疾病或疾患。

**【0154】** 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」係指彼等化合物、材料、組合物及/或劑型適合於與個體，諸如哺乳動物(例如人類)之組織接觸，而無過度毒性、刺激性、過敏反應及其他問題併發症，且與合理效益/風險比相匹配。

【0155】 如本文所用，術語「啟動子」係指在 DNA 上由 RNA 聚合酶結合之識別位點。聚合酶驅動轉殖基因之轉錄。適合用於本文所述之組合物及方法之示例性啟動子描述於例如 Sandelin 等人, *Nature Reviews Genetics* 8:424 (2007) 中，其關於核酸調控元件之揭示內容以引用之方式併入本文中。另外，術語「啟動子」可指合成啟動子，其為不天然存在於生物系統中之調控 DNA 序列。合成啟動子含有與不存在於自然界中之多核苷酸序列組合的天然存在之啟動子之部分，該等多核苷酸序列可經最佳化以使用多種轉殖基因、載體及靶細胞類型表現重組 DNA。

【0156】 如本文所用，若直接向患者投與治療劑，或若向患者投與經活體內加工或代謝以內源產生治療劑之物質，則認為將該治療劑「提供」給患者。舉例而言，可藉由直接投與核酸分子或藉由投與經活體內加工以產生所需核酸分子之物質(例如病毒載體或細胞)，向患者，諸如患有本文所述之肝醣儲積症之患者提供編碼治療性蛋白質(例如 GAA)之核酸分子。

【0157】 如本文所用，術語「樣品」係指自個體中分離之樣本(例如，血液、血液組分(例如血清或血漿)、尿液、唾液、羊水、腦脊髓液、組織(例如胎盤或皮膚)、胰液、絨毛膜絨毛樣品或細胞)。個體可為例如罹患本文所述之疾病，諸如溶酶體儲積症(例如龐貝病)之患者。

【0158】 如本文所用，術語「個體」及「患者」係指接受針對本文所述之特定疾病或疾患(諸如溶酶體儲積症，例如龐貝病)之治療的生物體。個體及患者之實例包括接受針對本文所述之疾病或疾患之治療的哺乳動物，諸如人類。

【0159】 如本文所用，術語「轉錄調控元件」係指至少部分地控制所關注之基因之轉錄的核酸。轉錄調控元件可包括控制或幫助控制基因轉錄之啟動子、增強子及其他核酸(例如，多腺苷酸化信號)。轉錄調控元件之實例描述於例如

Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185 (Academic Press, San Diego, CA, 1990)中。

**【0160】** 如本文所用，術語「轉殖基因」係指編碼基因產物(例如，本文所述之基因產物)之重組核酸(例如，DNA 或 cDNA)。基因產物可為 RNA、肽或蛋白質。除基因產物之編碼區以外，轉殖基因可包括或可操作地連接至一或多個用以促進或增強表現之元件，諸如啟動子、增強子、去穩定結構域、反應元件、報導子元件、絕緣子元件、多腺苷酸化信號及/或其他功能元件。本揭示案之實施例可利用任何已知之適合啟動子、增強子、去穩定結構域、反應元件、報導子元件、絕緣子元件、多腺苷酸化信號及/或其他功能元件。

**【0161】** 如本文所用，術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」係指治療性處理，其中目的在於預防或減緩(減輕)不當生理變化或病症，諸如溶酶體儲積症，尤其諸如龐貝病之進展。有益或所需臨床結果包括但不限於症狀緩和、疾病程度減輕、疾病狀態穩定(亦即，不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態改善或減輕、以及緩解(無論部分抑或完全)，無論可偵測抑或不可偵測。在溶酶體儲積症，諸如龐貝病之情形下，患者之治療可表現為一或多種可偵測之變化，諸如 GAA 蛋白質或編碼 GAA 之核酸(例如 DNA 或 RNA，諸如 mRNA)之濃度增加，或 GAA 活性增加(例如，1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%或更大。可使用此項技術中已知之蛋白質偵測檢定，包括本文所述之 ELISA 檢定來確定 GAA 蛋白質之濃度。可使用本文所述之核酸偵測檢定(例如，RNA Seq 檢定)來確定編碼 GAA 之核酸之濃度。另外，對罹患溶酶體儲積症，諸如龐貝病之患者之治療可表現為患者之肌肉功能(例如，心臟或骨

骼肌功能)改善以及肌肉協調性改善。

**【0162】** 如本文所用，術語「載體」係指核酸，例如 DNA 或 RNA，其可用作將所關注之基因遞送至細胞(例如哺乳動物細胞，諸如人類細胞)中，諸如用於復制及/或表現之目的的運載體。與本文所述之組合物及方法聯合可用之示例性載體為質體、DNA 載體、RNA 載體、病毒體或其他適合之複制子(例如病毒載體)。已開發多種載體，用於將編碼外源蛋白質之多核苷酸遞送至原核或真核細胞中。此類表現載體之實例揭示於例如 WO 1994/11026 中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。本文所述之表現載體含有多核苷酸序列以及例如用於表現蛋白質及/或將此等多核苷酸序列整合至哺乳動物細胞之基因組中的額外序列元件。可用於表現本文所述之轉殖基因之某些載體包括質體，該等質體含有引導基因轉錄之調控序列，諸如啟動子及增強子區域。用於表現轉殖基因之其他可用載體含有增強此等基因之轉譯速率或改善由基因轉錄產生之 mRNA 之穩定性或核輸出的多核苷酸序列。此等序列元件包括例如 5'及 3'非轉譯區、內部核糖體進入位點(IRES)及多腺苷酸化信號位點，以引導表現載體上攜帶之基因的有效轉錄。本文所述之表現載體亦可含有編碼用於選擇含有此種載體之細胞之標誌物的多核苷酸。適合標誌物之實例包括編碼抗生素抗性之基因，該等抗生素諸如胺苄青黴素(ampicillin)、氯黴素(chloramphenicol)、康黴素(kanamycin)或諾爾斯菌素(nourseothricin)。

**【0163】** 如本文在治療性蛋白質，諸如 GAA 之情形中所用，如熟習此項技術者應了解，視情形而定，蛋白質名稱之使用係指編碼蛋白質或相應蛋白質產物之基因。術語「GAA」包括 GAA 基因或蛋白質之野生型形式，以及保留野生型 GAA 蛋白質之治療活性之野生型 GAA 蛋白質變異體(尤其例如剪接變異體、截短、串聯體及融合構築體)，以及編碼上述之核酸。此類變異體之實例為與野生

型 GAA 蛋白質之胺基酸序列，諸如以下 SEQ ID NO: 2 具有至少 70% 序列一致性(例如，70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 99.9% 一致性，或更高)之蛋白質：

MGVRHPPCSHRLLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHP  
AHQQGASRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEAR  
GCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATLTRTTPTF  
FPKDILTLRLDVMETENRLHFTIKDPANRRYEVPLETPHVHSRAPSPLYSVEF  
SEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPL  
MLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPFYLALEDGGS AHGVFLNNSNAM  
DVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPYWG LG  
FHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNK DGF  
RDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETG  
QPLIGKVWPGSTAFPDTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSN  
FIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVG GTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGL  
TEAIASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVP  
EILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLP  
QEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKD  
SSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTPVEALGS  
LPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQP  
MALAVALTKGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRV  
TSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMG  
EQFLVSWC (SEQ ID NO: 2)

【0164】 類似地，如本文在轉錄調控元件之情形中所用，術語「MCK 啟動子」係指野生型 MCK 啟動子，諸如野生型人類或鼠類 MCK 啟動子，以及變異體(例如，含有一或多個核酸殘基之插入、缺失及/或取代之變異體)，達到啟動子保留誘導可操作連接之基因在肌肉及/或神經元細胞中表現之能力的程度。可與本揭示案之組合物及方法聯合使用之示例性 MCK 啟動子如以下 SEQ ID NO: 1 所示：

```
CCACTACGGGTCTAGGCTGCCCATGTAAGGAGGCAAGGCCTGGGGACACC
CGAGATGCCTGGTTATAATTAACCCAGACATGTGGCTGCCCCCCCCCCCCCC
AACACCTGCTGCCTGAGCCTCACCCCCACCCCGGTGCCTGGGTCTTAGGC
TCTGTACACCATGGAGGAGAAGCTCGCTCTAAAATAACCCTGTCCCTGGT
GGATCCCCTGCATGCCCAATCAAGGCTGTGGGGGACTGAGGGCAGGCTGT
AACAGGCTTGGGGGCCAGGGCTTATACGTGCCTGGGACTCCCAAAGTATTA
CTGTTCCATGTTCCCGGCGAAGGGCCAGCTGTCCCCCGCCAGCTAGACTC
AGCACTTAGTTTAGGAACCAGTGAGCAAGTCAGCCCTTGGGGCAGCCCAT
ACAAGGCCATGGGGCTGGGCAAGCTGCACGCCTGGGTCCGGGGTGGGCA
CGGTGCCCGGGCAACGAGCTGAAAGCTCATCTGCTCTCAGGGGCCCCTCC
CTGGGGACAGCCCCTCCTGGCTAGTCACACCCTGTAGGCTCCTCTATATAA
CCCAGGGGCACAGGGGCTGCCCCCGGGTCAC
```

(SEQ ID NO: 1)

【0165】 本揭示案提供可用於治療肝醣儲積症，尤其 II 型肝醣儲積症，亦稱為龐貝病之組合物及方法。根據本文所述之組合物及方法，可向患有龐貝病之患者(例如人類患者)投與含有編碼酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶(GAA)之轉殖基因之病毒載體，諸如腺相關病毒(AAV)載體。AAV 載體可為例如假型 AAV 載體，諸如含有封裝於來自 AAV8 (AAV2/8)或 AAV9 (AAV2/9)之衣殼蛋白內之 AAV2 反向末

端重複序列的 AAV 載體。在一些實施例中，轉殖基因可操作地連接至轉錄調控元件，諸如誘導肌肉細胞及/或神經元細胞中之基因表現之啟動子。可與本揭示案之組合物及方法聯合使用之示例性啟動子尤其為肌肉肌酸激酶啟動子、結蛋白啟動子及 CMV 啟動子。

**【0166】** 本揭示案部分地基於發現含有 GAA 轉殖基因之 AAV 載體之特定劑量能夠在罹患龐貝病之患者中達成 GAA 表現及活性之治療性增加，同時抑制毒性副作用。特別地，在約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之範圍內的含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體之劑量(例如約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg，諸如約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg 或  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之劑量)可在患有龐貝病之患者中引起 GAA 表現及活性之有益增加，同時避免可能與 GAA 之過表現或投與過量病毒載體相關之毒性副作用。使用本揭示案之組合物及方法，可向患者以足以增強患者之 GAA 表現並減少患者之神經元及肌肉組織中肝醣之細胞蓄積，而不會誘發毒性副作用之量投與 AAV 載體。

**【0167】** 在一些實施例中，向患者以約  $1 \times 10^{13}$  個載體基因體(vg)/公斤個體體重(vg/kg)至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量(例如以約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以約  $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg 或  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量)投與 AAV 載體。

**【0168】** 以下章節提供產生上文所述之有益特性之治療劑及給藥方案之描述。以下章節亦描述可與本揭示案之組合物及方法聯合使用之各種轉殖基因、轉錄調控元件及轉導劑。

## 治療方法

### 龐貝病

【0169】 龐貝病(亦稱為 II 型肝醣儲積病或 GSD II)係由溶酶體酶 GAA 缺乏所引起。該疾病為先天性代謝錯誤，其中 GAA 缺乏最終導致所有組織，尤其橫紋肌細胞中之肝醣蓄積。另外，肝醣蓄積在中樞神經系統內之影響及其對骨骼肌功能之影響已有文獻記載。

【0170】 已知此病症之三種臨床形式：嬰兒、幼年及成年。嬰兒龐貝病在出生後不久發作，且呈現為進行性肌無力及心臟衰竭。嬰兒型龐貝病之特徵亦為心肌病之快速發展，且患者常常展現出肌病及神經病，典型地導致在生命之第一年內死亡。成年及幼年患者之症狀在以後之生命中發生，且主要涉及骨骼肌及神經元。展現此種形式之龐貝病之患者最終因呼吸功能不全而死亡。有例外地，患者可能存活超過六十年。疾病之嚴重性與殘餘酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性之間存在關聯，該活性在晚期發作中為正常值之 10-20%且在疾病之早期發作形式中低於 2%。

### 人類酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶

【0171】 示例性野生型 GAA 之胺基酸序列在以下 SEQ ID NO: 2 中列出：

MGVRHPPCSHRLAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHP  
AHQQGASRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEAR  
GCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSYPSYKLENLSSSEMGYTATLTRTTPTF  
FPKDILTLLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYEVPLETPHVHSRAPSPLYSVEF  
SEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPL  
MLSTSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPFYLALEDGGS AHGVFLLNSNAM  
DVVLQPSPALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPYPYWGLG  
FHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTFNKDG

RDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETG  
QPLIGKVWPGSTAFPDTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSN  
FIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVVGGLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGL  
TEAIASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVP  
EILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSLP  
QEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKD  
SSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTPVEALGS  
LPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLOQGPGLTTTESRQQP  
MALAVALTKGGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNNTIVNELVRV  
TSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMG  
EQFLVSWC

(SEQ ID NO: 2)

**【0172】** 可與本文所述之組合物及方法聯合使用之編碼 GAA 多肽之示例性基因包括編碼以下之基因：SEQ ID NO: 2 中列出之野生型 GAA 蛋白質，以及與 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列至少 85%一致(例如，85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.9%或 100%一致)之功能性 GAA 酶。可與本文所述之組合物及方法聯合使用之編碼 GAA 多肽之基因進一步包括相對於 SEQ ID NO: 2 中列出之胺基酸序列具有一或多個胺基酸取代之彼等基因，諸如具有一或多個保守胺基酸取代之彼等基因。舉例而言，可與本文所述之組合物及方法聯合使用之 GAA 多肽包括相對於 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25 個或更多保守胺基酸取代之彼等多肽。

**【0173】** 舉例而言，在本揭示案之一些實施例中，編碼 GAA 多肽之基因具有

與 SEQ ID NO: 3 之核酸序列至少 85%一致(例如, 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.9%或 100%一致)之核酸序列。SEQ ID NO: 3 之核酸序列編碼具有上述 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之 GAA 多肽。SEQ ID NO: 3 之核酸序列如下：

```
ATGGGGGTGAGGCACCCCCCTGCAGCCACAGGCTGCTGGCTGTGTGTGC
CCTGGTCAGCCTGGCCACTGCTGCCCTGCTGGGCCACATCCTGCTGCATGA
CTTCCTGCTGGTGCCAGAGAGCTGTCTGGCAGCAGCCCTGTGCTGGAGG
AAACCCACCCTGCCACCAGCAGGGGGCCAGCAGGCCTGGCCCCAGGGA
TGCCCAGGCCACCCTGGCAGGCCAGGGCTGTGCCACCAGTGTGATG
TGCCCCCAACAGCAGGTTTGACTGTGCCCTGACAAGGCCATCACCCAG
GAGCAGTGTGAGGCCAGGGGCTGCTGCTACATCCCTGCCAAGCAGGGCCT
GCAGGGGGCCCAGATGGGCCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCCCctcaTACCCC
TCCTACAAGCTGGAGAACCTGAGCAGCTCTGAGATGGGCTACACTGCCAC
CCTGACCAGGACCACCCcgACgTTCTTCCCCAAgGACATCCTGACCCTGAG
GCTGGATGTGATGATGGAGACTGAGAACAGGCTGCACTTCACCATCAAGG
ACCCTGCCAACAGGAGATATGAGGTGCCCTGGAAACCCCCCATGTGCAC
AGCAGGGCCCCCAGCCCCCTGTACTCTGTGGAGTTCTCTGAGGAGCCCTTT
GGGGTGATTGTGAGGAGGCAGCTGGATGGCAGGGTGCTGCTGAACACCAC
TGTGGCCCCCCTGTTCTTTGCTGACCAGTTCCTGCAGCTGAGCACCAGCCT
GCCAGCCAGTACATCACTGGCCTGGCTGAGCACCTGAGCCCCCTGATGC
TGAGCACCAGCTGGACCAGGATCACCTGTGGAACAGGGACCTGGCCCCC
ACCCCTGGGGCCAACCTGTATGGCAGCCACCCCTTCTACCTGGCCCTGGAG
GATGGGGGCTCTGCCCATGGGGTGTTCTGCTGAACAGCAATGCCATGGAT
```

GTGGTGCTGCAGCCCAGCCCTGCCCTGAGCTGGAGGAGCACTGGGGGCAT  
CCTGGATGTGTACATCTTCCTGGGCCCCTGAGCCCAAGTCTGTGGTGCAGCA  
GTACCTGGATGTGGTGGGCTACCCCTTCATGCCCCCCTACTGGGGCCTGGG  
CTCCACCTGTGCAGATGGGGCTACAGCAGCACTGCCATCACCAGGCAGG  
TGGTGGAGAACATGACCAGGGCCCCTTCCCCCTGGATGTGCAGTGGAAAT  
GACCTGGACTACATGGACAGCAGGAGGGACTTCACCTTCAACAAGGATGG  
CTTCAGGGACTTCCCTGCCATGGTGCAGGAGCTGCACCAGGGGGGCAGGA  
GATACATGATGATTGTGGACCCTGCCATCAGCAGCTCTGGCCCTGCTGGCA  
GCTACAGGCCCTATGATGAGGGCCTGAGGAGGGGGGTGTTTCATCACCAAT  
GAGACTGGCCAGCCCCTGATTGGCAAGGTCTGGCCTGGCAGCACTGCCTT  
CCCTGACTTCACCAACCCCCTGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGG  
CTGAGTTCCATGACCAGGTGCCCTTTGATGGCATGTGGATTGACATGAATG  
AGCCCAGCAACTTCATCAGGGGCTCTGAGGATGGCTGCCCAACAATGAG  
CTGGAGAACCCCCCTATGTGCCTGGGGTGGTGGGGGGCACCCTGCAGGC  
TGCCACCATCTGTGCCAGCAGCCACCAGTTCCTGAGCACCCACTACAACC  
TGCACAACCTGTATGGCCTGACTGAGGCCATTGCCAGCCACAGGGCCCTG  
GTGAAGGCCAGGGGCACCAGGCCCTTTGTGATCAGCAGGAGCACCTTTGC  
TGCCATGGCAGATATGCTGGCCACTGGACTGGGGATGTGTGGAGCAGCT  
GGGAGCAGCTGGCCAGCTCTGTGCCTGAGATCCTGCAGTTCAACCTGCTG  
GGGGTGCCCCTGGTGGGGGCTGATGTGTGTGGCTTCCTGGGCAACACCTC  
TGAGGAGCTGTGTGTGAGGTGGACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCA  
TGAGGAACCACAACAGCCTGCTGAGCCTGCCCCAGGAGCCCTACAGCTTC  
TCTGAGCCTGCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTGACCCTGAGATATGC

CCTGCTGCCCCACCTGTACACCCTGTTCCACCAGGCCCATGTGGCTGGGGA  
GACTGTGGCCAGGCCCTGTTCTGGAGTTCCCCAAGGACAGCAGCACCT  
GGACTGTGGACCACCAGCTGCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTGATCACCCCT  
GTGCTGCAAGCTGGCAAGGCTGAGGTGACTGGCTACTTCCCCCTGGGCAC  
TTGGTATGACCTGCAGACTGTGCCTGTGGAGGCCCTGGGCAGCCTGCCCC  
CCCCCCTGCTGCCCCacggGAGCCTGCCATCCACTCTGAGGGCCAGTGGGT  
GACCCTGCCTGCCCCCCTGGACACCATCAATGTGCACCTGAGGGCTGGCT  
ACATCATCCCCCTGCAAGGCCCTGGCCTGACCACCACTGAGAGCAGGCAG  
CAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGACCAAGGGGGGGGAGGCCAGGG  
GGGAGCTGTTCTGGGATGATGGGGAGAGCCTGGAGGTGCTGGAGAGGGG  
GGCCTACACCAGGTGATCTTCCTGGCCAGGAACAACACCATTGTGAATG  
AGCTGGTGAGGGTGACCTCTGAGGGGGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGT  
CACTGTGCTGGGGGTGGCCACTGCCCCCAGCAGGTGCTGAGCAATGGGG  
TGCCTGTGAGCAACTTCACCTACAGCCCTGACACCAAGGTGCTGGACATC  
TGTGTGAGCCTGCTGATGGGGGAGCAGTTCCTGGTCAGCTGGTGCTGA  
(SEQ ID NO: 3)

【0174】 可將本文所述之轉錄調控元件可操作地連接至溶酶體儲積病患者，諸如罹患龐貝病之彼等患者中缺乏之轉殖基因，諸如 GAA。可將在本文所述之調控元件之轉錄控制下含有溶酶體酶之構築體併入載體(或本文所述之其他轉染劑)中且向患者投與以治療溶酶體儲積症。有利地，含有本文所述之轉殖基因之治療劑(例如，病毒載體)可在受疾病影響之彼等細胞，諸如肌肉細胞及中樞神經系統細胞中促進編碼缺乏性溶酶體酶(例如，GAA)之基因的轉錄。此外，本文所述之治療劑賦予避免毒性之額外效益，該毒性可能與 GAA 之過表現或投與大量

編碼該 GAA 之病毒載體相關。本文所述之病毒載體及給藥方案之有利特性在下文實例 1 中進一步詳細報導。

## 給藥方案

### 涉及 AAV-GAA 載體之給藥方案

**【0175】** 使用本揭示案之組合物及方法，可向患有肝醣儲積症(例如龐貝病)之患者以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量(例如，以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量)投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體。舉例而言，可向患者以如下量投與 AAV 載體：約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、

8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg。向患者以此種量投與載體可達成增加患者中之 GAA 表現之有益作用，例如，達到野生型水準之 50%或 200%以內，而不會誘發毒性副作用。

【0176】 舉例而言，在一些實施例中，向患者以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體：約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。在一些實施  
例中，向患者以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg 之量，諸如以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg  
至約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg (例如，約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量或以約 5 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup>  
vg/kg (例如，約 6 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量投與 AAV 載體。

【0177】 在一些實施例中，向患者以約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，  
諸如以如下量投與 AAV 載體：約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0178】 在一些實施例中，向患者以約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，  
諸如以如下量投與 AAV 載體：約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0179】 在一些實施例中，向患者以約 5 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，  
諸如以如下量投與 AAV 載體：約 5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0180】 在一些實施例中，向患者以約 6 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，  
諸如以如下量投與 AAV 載體：約 6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0181】 在一些實施例中，向患者以約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體：約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0182】 在一些實施例中，向患者以約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體：約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0183】 在一些實施例中，向患者以約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、

$1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0184】 在一些實施例中，向患者以約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體： $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0185】 在一些實施例中，向患者以  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體。

【0186】 可向患者以含有指定量之單個劑量投與本文所述之 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以一起合計為指定量之兩個或更多個劑量投與 AAV 載體。舉例而言，可向患者以一起合計為指定量之兩個至十個劑量(例如，以一起合計為指定量之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個劑量)投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以一起合計為指定量之兩個、三個或四

個劑量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以一起合計為指定量之兩個劑量投與 AAV 載體。

【0187】 在一些實施例中，一起合計為指定量之 AAV 載體之兩個或更多個劑量彼此間隔例如一年或更長時間。在一些實施例中，彼此在約 12 個月內(例如，彼此在約 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週、37 週、38 週、39 週、40 週、41 週、42 週、43 週、44 週、45 週、46 週、47 週、48 週、49 週、50 週、51 週或 52 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。舉例而言，在一些實施例中，彼此在約一週至約 48 週內(例如，彼此在約 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週、37 週、38 週、39 週、40 週、41 週、42 週、43 週、44 週、45 週、46 週、47 週或 48 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約兩週至約 44 週內(例如，彼此在約 2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週、37 週、38 週、39 週、40 週、41 週、42 週、43 週或 44 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約三週至約 40 週內(例如，彼此在約 3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、

31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週、37 週、38 週、39 週或 40 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約四週至約 36 週內(例如，彼此在約 4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週或 36 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約五週至約 32 週內(例如，彼此在約 5 週、6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週、24 週、25 週、26 週、27 週、28 週、29 週、30 週、31 週或 32 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約六週至約 24 週內(例如，彼此在約 6 週、7 週、8 週、9 週、10 週、11 週、12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週、20 週、21 週、22 週、23 週或 24 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約 12 週至約 20 週內(例如，彼此在約 12 週、13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週、19 週或 20 週內)向患者投與兩個或更多個劑量。在一些實施例中，彼此在約 13 週、14 週、15 週、16 週、17 週、18 週或 19 週內向患者投與兩個或更多個劑量。

**【0188】** 在一些實施例中，向患者以各自個別地含有指定量之兩個或更多個劑量投與 AAV 載體。舉例而言，可向患者以各自個別地含有指定量之兩個至十個劑量(例如，以各自個別地含有指定量之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個劑量)投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以各自個別地含有指定量之兩個、三個或四個劑量投與 AAV 載體。在一些實施例中，向患者以各自個別地含有指定量之兩個劑量投與 AAV 載體。

*涉及達成類似於 AAV2/8-MCK-GAA 之 GAA 表現水準之藥劑的給藥方案*

【0189】 使用本揭示案之組合物及方法，可向患有肝醣儲積症(例如龐貝病)之人類患者以一定量投與促進 GAA 表現之藥劑，該量足以刺激當向相同性別及類似身體質量指數之人類個體投與含有在 MCK 啟動子控制下之 GAA 轉殖基因之 AAV2/8 載體時所觀測到的 GAA 表現。舉例而言，可向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、

9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0190】 舉例而言，在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg 之量，諸如以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg (例如，約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量或以約 5 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg (例如，約 6 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

**【0191】** 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0192】 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

$9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、  
 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0193】 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $5 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準： $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0194】 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$

vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

**【0195】** 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $7.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

**【0196】** 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之

量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $8.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0197】 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $9.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0198】 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 或  $2 \times 10^{14}$  vg/kg。

【0199】 在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $8 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $9 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等

效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.4 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.5 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.6 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.7 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.8 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $1.9 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與 AAV 載體後所

觀測到的 GAA 活性水準。

【0200】 在一些實施例中，向患者以單個劑量投與藥劑。在一些實施例中，向患者以兩個或更多個劑量投與藥劑。

用於將外源核酸遞送至靶細胞之方法

*轉染技術*

【0201】 可用於將轉殖基因，诸如本文所述之 GAA 轉殖基因引入靶細胞中之技術在此項技術中為已知的。舉例而言，電穿孔可用於藉由向所關注之細胞施加靜電位，使哺乳動物細胞(例如，人類靶細胞)通透。隨後，以此種方式經受外部電場之哺乳動物細胞(諸如人類細胞)易於吸收外源核酸。哺乳動物細胞之電穿孔詳細描述於例如 Chu 等人, *Nucleic Acids Research* 15:1311 (1987)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。類似技術 Nucleofection™ 利用施加之電場來刺激外源多核苷酸吸收至真核細胞之核中。Nucleofection™ 及可用於執行此技術之方案詳細描述於例如 Distler 等人, *Experimental Dermatology* 14:315 (2005)以及 US 2010/0317114 中，其各自之揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0202】 可用於轉染靶細胞之額外技術包括擠壓穿孔方法。此技術誘導細胞快速機械變形，以刺激外源 DNA 穿過響應所施加之應力而形成之膜孔吸收。此技術之優點在於不需要載體將核酸遞送至細胞，諸如人類靶細胞中。擠壓穿孔詳細描述於例如 Sharei 等人, *Journal of Visualized Experiments* 81:e50980 (2013)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0203】 脂轉染代表另一種可用於轉染靶細胞之技術。此方法涉及將核酸加載至脂質體中，脂質體常常向脂質體外部呈現陽離子官能基，諸如四級或質子化胺。歸因於細胞膜之陰離子性質，此促進脂質體與細胞之間的靜電相互作用，最終引起外源核酸之吸收，例如，藉由脂質體與細胞膜之直接融合或藉由複合

物之細胞吞噬。脂轉染詳細描述於例如美國專利第 7,442,386 號中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。利用與細胞膜之離子相互作用來激發外來核酸之吸收的類似技術包括使細胞與陽離子聚合物-核酸複合物接觸。與多核苷酸締合以賦予有利於與細胞膜相互作用之正電荷之示例性陽離子分子為活化之樹枝狀聚合物(描述於例如 Dennig, *Topics in Current Chemistry* 228:227 (2003)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中)；及二乙基胺基乙基(DEAE)-葡聚醣，其作為轉染劑之用途詳細描述於例如 Gulick 等人, *Current Protocols in Molecular Biology* 40:I:9.2:9.2.1 (1997)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。磁珠為可用於以溫和而有效之方式轉染靶細胞之另一種工具，因為此方法利用施加之磁場來引導核酸之吸收。此技術詳細描述於例如 US 2010/0227406 中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

**【0204】** 誘導靶細胞吸收外源核酸之另一種可用工具為雷射轉染，該技術涉及將細胞暴露於特定波長之電磁輻射，以輕柔地使細胞通透且允許多核苷酸穿透細胞膜。此技術詳細描述於例如 Rhodes 等人, *Methods in Cell Biology* 82:309 (2007)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中。

**【0205】** 微囊泡代表根據本文所述之方法可用於修飾靶細胞之基因組之另一種潛在運載體。舉例而言，已藉由糖蛋白 VSV-G 與例如基因組修飾蛋白質(諸如核酸酶)之共同過表現而誘導之微囊泡可用於有效地將蛋白質遞送至細胞中，隨後催化內源多核苷酸序列之位點特異性裂解，以製備細胞之基因組用於共價併入所關注之多核苷酸，諸如基因或調控序列。亦稱作奈米囊泡(Gesicle)之此類囊泡用於真核細胞之遺傳修飾的用途詳細描述於例如 Quinn 等人, *Genetic Modification of Target Cells by Direct Delivery of Active Protein* [摘要]；*Methylation changes in early embryonic genes in cancer* [摘要]；*Proceedings of the 18th Annual*

Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy; 2015 年 5 月 13 日, 摘要號 122 中。

### *藉由基因編輯技術併入靶基因*

**【0206】** 除上述以外，已開發多種工具可用於將所關注之基因併入靶細胞，諸如人類細胞中。可用於將編碼靶基因之多核苷酸併入靶細胞中之一種此類方法涉及轉位子之使用。轉位子為編碼轉位酶且含有由 5' 及 3' 切除位點側接之所關注之多核苷酸序列或基因的多核苷酸。一旦已將轉位子遞送至細胞中，即開始轉位酶基因之表現且產生使所關注之基因自轉位子裂解之活性酶。此活性由轉位酶對轉位子切除位點之位點特異性識別而介導。在一些情況下，此等切除位點可為末端重複序列或反向末端重複序列。一旦自轉位子切除，即可藉由存在於細胞之核基因組內之類似切除位點的轉位酶催化裂解，將所關注之基因整合至哺乳動物細胞之基因組中。此允許將所關注之基因在互補切除位點處插入裂解之核 DNA 中，且將所關注之基因連接至哺乳動物細胞基因組之 DNA 的磷酸二酯鍵之後續共價接合完成併入過程。在某些情況下，轉位子可為反轉錄轉位子，使得編碼靶基因之基因首先轉錄成 RNA 產物，接著反轉錄成 DNA，隨後併入哺乳動物細胞基因組中。示例性轉位子系統為鱗翅目轉位子(piggybac transposon) (詳細描述於例如 WO 2010/085699 中)及睡美人轉位子(sleeping beauty transposon) (詳細描述於例如 US 2005/0112764 中)，其各自關於轉位在基因遞送至所關注細胞中之用途的揭示內容以引用之方式併入本文中。

**【0207】** 用於將靶基因整合至靶細胞基因組中之另一種工具為成簇規則間隔短迴文重複序列(CRISPR)/Cas 系統，該系統最初發展成為細菌及古細菌中針對病毒感染之適應性防禦機制。CRISPR/Cas 系統包括質體 DNA 內之迴文重複序列及相關 Cas9 核酸酶。DNA 及蛋白質之此種集合藉由首先將外來 DNA 併入

CRISPR 基因座中來引導靶序列之位點特異性 DNA 裂解。含有此等外來序列及 CRISPR 基因座之重複間隔子元件之多核苷酸繼而在宿主細胞中轉錄以產生向導 RNA，該向導 RNA 隨後可黏接至靶序列且將 Cas9 核酸酶定位至此位點。以此種方式，可在外來多核苷酸中引起高度位點特異性 cas9 介導之 DNA 裂解，因為使 cas9 密切接近於靶 DNA 分子之相互作用由 RNA:DNA 雜交來主導。因此，可設計 CRISPR/Cas 系統以使所關注之任何靶 DNA 分子裂解。已開發此技術以編輯真核基因組(Hwang 等人, *Nature Biotechnology* 31:227 (2013))，且可用作位點特異性編輯靶細胞基因組之有效手段以在併入編碼靶基因之基因之前使 DNA 裂解。CRISPR/Cas 調節基因表現之用途已描述於例如美國專利第 8,697,359 號中，其關於 CRISPR/Cas 系統用於基因組編輯之用途的揭示內容以引用之方式併入本文中。在將所關注之基因併入靶細胞中之前用於使基因組 DNA 位點特異性裂解之替代性方法包括使用鋅指核酸酶(ZFN)及轉錄活化因子樣效應子核酸酶(TALEN)。不同於 CRISPR/Cas 系統，此等酶不含用以定位至特異性靶序列之導向多核苷酸。標靶特異性替代地由此等酶內之 DNA 結合結構域控制。ZFN 及 TALEN 在基因組編輯應用中之用途描述於例如 Urnov 等人, *Nature Reviews Genetics* 11:636 (2010); 及 Joung 等人, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14:49 (2013)中，其各自關於用於基因組編輯之組合物及方法之揭示內容以引用之方式併入本文中。

**【0208】** 可用於將編碼靶基因之多核苷酸併入靶細胞之基因組中之額外基因組編輯技術包括使用 ARCUS™ 大範圍核酸酶(meganuclease)，可對其進行合理設計以使基因組 DNA 位點特異性裂解。鑒於已為此類酶建立規定之結構-活性關係，使用此等酶將編碼靶基因之基因併入哺乳動物細胞之基因組中為有利的。可在某些胺基酸位置處修飾單鏈大範圍核酸酶，以產生可使 DNA 在所需位

置處選擇性裂解之核酸酶，從而能夠將靶基因位點特異性併入靶細胞之核 DNA 中。此等單鏈核酸酶已廣泛描述於例如美國專利第 8,021,867 號及美國專利第 8,445,251 號中，其各自關於用於基因組編輯之組合物及方法之揭示內容以引用之方式併入本文中。

## 用於將外源核酸遞送至靶細胞之載體

### 用於核酸遞送之病毒載體

**【0209】** 病毒基因組提供豐富之載體來源，該等載體可用於將所關注之基因有效遞送至靶細胞(例如哺乳動物細胞，諸如人類細胞)之基因組中。病毒基因組為用於基因遞送之特別有用之載體，因為此類基因組內所含之多核苷酸典型地藉由一般型或特殊型轉導而併入靶細胞之基因組中。此等過程作為天然病毒複製週期之一部分而發生，且不需要添加蛋白質或試劑來誘導基因整合。病毒載體之實例包括 AAV；反轉錄病毒；腺病毒(例如，Ad5、Ad26、Ad34、Ad35 及 Ad48)；細小病毒(例如，腺相關病毒)；冠狀病毒；負鏈 RNA 病毒，諸如正黏液病毒(例如，流感病毒)、棒狀病毒(例如，狂犬病及水泡性口炎病毒)、副黏液病毒(例如，麻疹及仙台病毒)；正鏈 RNA 病毒，諸如小核糖核酸病毒及  $\alpha$  病毒；及雙鏈 DNA 病毒，包括腺病毒、疱疹病毒(例如，1 型及 2 型單純疱疹病毒、愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)、細胞巨大病毒)及痘病毒(例如，牛痘、安卡拉改良牛痘(modified vaccinia Ankara, MVA)、雞痘及金絲雀痘)。可用於遞送編碼本發明之抗體輕鏈及重鏈或抗體片段之多核苷酸之其他病毒包括例如諾沃克病毒(Norwalk virus)、披衣病毒、黃病毒、里奧病毒、乳多泡病毒、嗜肝 DNA 病毒及肝炎病毒。反轉錄病毒之實例包括：禽白血病-肉瘤、哺乳動物 C 型、B 型病毒、D 型病毒、HTLV-BLV 組、慢病毒、泡沫病毒(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, 第三版, B. N. Fields 等人

編, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996)。其他實例包括鼠白血病病毒、鼠肉瘤病毒、小鼠乳腺腫瘤病毒、牛白血病病毒、貓白血病病毒、貓肉瘤病毒、禽白血病病毒、人類 T 細胞白血病病毒、狒狒內源病毒、長臂猿白血病病毒、梅森-菲舍猴病毒(Mason Pfizer monkey virus)、猿猴免疫缺陷病毒、猿猴肉瘤病毒、勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)及慢病毒。載體之其他實例描述於例如美國專利第 5,801,030 號中，其關於用於基因療法中之病毒載體之揭示內容以引用之方式併入本文中。

#### *用於核酸遞送之 AAV 載體*

**【0210】** 在一些實施例中，將本文所述之組合物及方法之核酸併入 rAAV 載體及/或病毒體中以有助於其引入細胞中。可用於本發明之 rAAV 載體為重組核酸構築體，其包括(1)待表現之轉殖基因(例如，編碼 GAA 蛋白質之多核苷酸)及(2)有助於異源基因之整合及表現之病毒核酸。病毒核酸可包括順式複製及封裝(例如，功能性 ITR) DNA 至病毒體中所需之彼等 AAV 序列。在典型應用中，轉殖基因編碼 GAA，該 GAA 可用於校正罹患溶酶體儲積症(諸如龐貝病)之患者之 GAA 缺乏。此類 rAAV 載體亦可含有標誌物或報導基因。可用之 rAAV 載體具有全部或部分缺失之 AAV WT 基因中之一或多者，但保留功能性側接 ITR 序列。AAV ITR 可為適合於特定應用之任何血清型(例如，來源於血清型 2)。使用 rAAV 載體之方法描述於例如 Tal 等人, J. Biomed. Sci. 7:279-291 (2000)及 Monahan 與 Samulski, Gene Delivery 7:24-30 (2000)中，其各自關於用於基因遞送之 AAV 載體之揭示內容以引用之方式併入本文中。

**【0211】** 可將本文所述之核酸及載體併入 rAAV 病毒體中，以有助於核酸或載體引入細胞中。AAV 之衣殼蛋白構成病毒體之外部非核酸部分且由 AAV cap 基因編碼。cap 基因編碼病毒體組裝所需之三種病毒外殼蛋白 VP1、VP2 及 VP3。

rAAV 病毒體之構築已描述於例如美國專利第 5,173,414 號、第 5,139,941 號、第 5,863,541 號、第 5,869,305 號、第 6,057,152 號及第 6,376,237 號；以及 Rabinowitz 等人, *J. Virol.* 76:791-801 (2002)及 Bowles 等人, *J. Virol.* 77:423-432 (2003)中，其各自關於用於基因遞送之 AAV 載體之揭示內容以引用之方式併入本文中。

**【0212】** 與本文所述之組合物及方法聯合可用之 rAAV 病毒體包括來源於包括 AAV 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9 之多種 AAV 血清型之彼等病毒體。對於靶向肌肉細胞，包括至少一種血清型 1 衣殼蛋白之 rAAV 病毒體可能特別有用。包含至少一種血清型 6 衣殼蛋白之 rAAV 病毒體亦可能特別有用，因為血清型 6 衣殼蛋白在結構上類似於血清型 1 衣殼蛋白，且因此預期亦引起肌肉細胞中 GAA 之高表現。亦已發現 rAAV 血清型 9 為肌肉細胞之有效轉導子。不同血清型之 AAV 載體及 AAV 蛋白質之構築及使用描述於例如 Chao 等人, *Mol. Ther.* 2:619-623 (2000)；Davidson 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:3428-3432 (2000)；Xiao 等人, *J. Virol.* 72:2224-2232 (1998)；Halbert 等人, *J. Virol.* 74:1524-1532 (2000)；Halbert 等人, *J. Virol.* 75:6615-6624 (2001)；及 Auricchio 等人, *Hum. Molec. Genet.* 10:3075-3081 (2001)中，其各自關於用於基因遞送之 AAV 載體之揭示內容以引用之方式併入本文中。

**【0213】** 假型 rAAV 載體亦與本文所述之組合物及方法聯合可用。假型載體包括用來源於除給定血清型(例如，AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8 等)以外之血清型之衣殼基因假型化之給定血清型(例如，AAV9)之 AAV 載體。舉例而言，代表性假型載體為編碼用來源於 AAV 血清型 2 之衣殼基因假型化之治療性蛋白質之 AAV8 或 AAV9 載體。涉及假型 rAAV 病毒體之構築及使用之技術在此項技術中為已知的且描述於例如 Duan 等人, *J. Virol.* 75:7662-7671 (2001)；Halbert 等人, *J. Virol.* 74:1524-1532 (2000)；Zolotukhin 等人,

Methods, 28:158-167 (2002)；及 Auricchio 等人, Hum. Molec. Genet., 10:3075-3081 (2001)中。

**【0214】** 在病毒體衣殼內具有突變之 AAV 病毒體可用於比非突變衣殼病毒體更有效地感染特定細胞類型。舉例而言，適合之 AAV 突變體可具有配位體插入突變以有助於將 AAV 靶向特定細胞類型。包括插入突變體、丙胺酸篩選突變體及抗原決定基標籤突變體之 AAV 衣殼突變體之構築及特徵化描述於 Wu 等人, J. Virol. 74:8635-45 (2000)中。可在本發明之方法中使用之其他 rAAV 病毒體包括藉由病毒之分子育種以及藉由外顯子改組而產生之彼等衣殼雜交體。參見例如 Soong 等人, Nat. Genet., 25:436-439 (2000)及 Kolman 與 Stemmer, Nat. Biotechnol. 19:423-428 (2001)。

#### 醫藥組合物及投藥途徑

**【0215】** 本文所述之治療劑可含有轉殖基因，諸如編碼溶酶體酶(例如 GAA)之轉殖基因，且可併入運載體中以向患者，諸如罹患溶酶體儲積症(例如龐貝病)之人類患者投與。可使用此項技術中已知之方法來製備含有載體，諸如病毒載體之醫藥組合物，該等載體含有可操作地連接至治療性轉殖基因之本文所述之轉錄調控元件。舉例而言，此類組合物可使用例如生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑製備(Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版, Osol, A.編 (1980)；以引用之方式併入本文中)，且呈所需形式，例如呈凍乾調配物或水溶液之形式。

**【0216】** 可藉由多種投藥途徑向患者(例如人類患者)投與含有可操作地連接至治療性轉殖基因之轉錄調控元件之病毒載體，諸如 AAV 載體及本文所述之其他載體。投藥途徑可隨例如疾病之發作及嚴重性而變化，且可包括例如皮內、透皮、非經腸、靜脈內、肌肉內、鼻內、皮下、經皮、氣管內、腹膜內、動脈

內、血管內、吸入、灌注、灌洗及經口投藥。血管內投藥包括遞送至患者之血管系統中。在一些實施例中，向視為靜脈之血管中(靜脈內)投藥，且在一些投藥中，向視為動脈之血管中(動脈內)投藥。靜脈包括但不限於內頸靜脈、外周靜脈、冠狀靜脈、肝靜脈、門靜脈、大隱靜脈、肺靜脈、上腔靜脈、下腔靜脈、胃靜脈、脾靜脈、腸系膜下靜脈、腸系膜上靜脈、頭靜脈及/或股靜脈。動脈包括但不限於冠狀動脈、肺動脈、肱動脈、內頸動脈、主動脈弓、股動脈、外周動脈及/或睫狀動脈。預期遞送可穿過或到達小動脈或毛細管。

**【0217】** 本文所述之核酸及病毒載體之混合物可在水中適當地與一或多種賦形劑、載劑或稀釋劑混合而製備。亦可在甘油、液體聚乙二醇及其混合物中及油中製備分散液。在正常儲存及使用條件下，此等製劑可含有防腐劑以防止微生物生長。適合於注射使用之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於即時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末(描述於 US 5,466,468 中，其揭示內容以引用之方式併入本文中)。在任何情況下，調配物可為無菌的且可為流體以達到易於注射之程度。調配物可在製造及儲存條件下穩定，且可進行防腐處理以抵抗諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。載劑可為溶劑或分散介質，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及類似物)、其適合之混合物及/或植物油。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣，在分散液之情況下藉由維持所需粒度，及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。可由各種抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)及類似物來防止微生物作用。在許多情況下，較佳將包括等張劑，例如糖或氯化鈉。可藉由在組合物中使用延遲吸收劑，例如單硬脂酸鋁及明膠來達成可注射組合物之延長吸收。

**【0218】** 舉例而言，必要時，可適當地緩衝含有本文所述之醫藥組合物之溶

液，且首先用足夠之鹽水或葡萄糖促使液體稀釋劑等張。此等特定水溶液尤其適合於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內投藥。就此而言，根據本揭示案，可採用之無菌水性介質將為熟習此項技術者所知。舉例而言，可將一個劑量溶解於 1 ml 等張 NaCl 溶液中，且添加至 1000 ml 皮下灌注流體中或在建議之輸注部位處注射。視所治療個體之狀況而定，將必然發生一些劑量變化。在任何情況下，負責投藥之人員將決定用於個別個體之適當劑量。此外，對於人類投藥，製劑可符合 FDA Office of Biologics 標準所要求之無菌性、熱原性、一般安全性及純度標準。

### 實例

【0219】 提出以下實例以向一般熟習此項技術者提供可如何使用、製備及評價本文所述之組合物及方法的描述，且欲僅作為本發明之示例而不欲限制本發明者視為其發明之範疇。

**實例 1. 在龐貝病小鼠模型中建立酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶之治療性表現，同時避免毒性副作用**

#### 目的

【0220】 龐貝病(II 型肝醣儲積病、酸性麥芽糖酶缺乏症)為由溶酶體酶酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶(GAA)缺乏引起之體染色體隱性病。GAA 在溶酶體內使肝醣降解成葡萄糖。嚴重降低或缺乏之 GAA 活性會導致溶酶體及細胞質肝醣蓄積。此最終可導致受更嚴重影響之個體因心臟及呼吸功能受損而死亡。

【0221】 此項研究之目的為在成年 *Gaa*<sup>-/-</sup> 小鼠中給藥後歷時 12 週之時段評價含有可操作地連接至肌肉肌酸激酶(MCK)啟動子之 GAA 轉殖基因之 AAV2/8 載體(本文中稱作「AAV2/8-MCK-GAA」)的藥效學反應以及潛在毒性。

#### 材料與方法

【0222】 將 72 隻 *Gaa*<sup>-/-</sup> 小鼠及 18 隻野生型同窩仔納入研究。向每組 18 隻小鼠(雄性及雌性各 9 隻；10-12 週齡)以  $0.3 \times 10^{14}$ 、 $1.0 \times 10^{14}$  或  $3.0 \times 10^{14}$  vg/kg 之劑量投與媒劑或 AAV2/8-MCK-GAA (rAAV8-eMCK-hGAA) 之單次靜脈內注射(經由尾靜脈)。在此等當中，指定第 1 組動物(每個劑量組 5 隻雄性及 5 隻雌性，加上媒劑對照)用於安全性評價。

【0223】 每天監測動物之一般健康狀況；每週進行詳細臨床觀測、體重及功能評估。在給藥後第 12 週或第 13 週對動物實施安樂死用於臨床病理學及組織病理學評價。確定臨床化學、血液學及抗 GAA 抗體，以及收集一整套組織用於組織病理學評價

## 結果

### 死亡率

【0224】 所有野生型及 AAV2/8-MCK-GAA 處理之動物存活直至研究終止。發現第 2 組中兩隻媒劑處理之 *Gaa*<sup>-/-</sup> 小鼠(1 隻雌性，2506；及 1 隻雄性，2005)分別在第 35 天及第 66 天死亡，且送出以供全面組織病理學分析。

【0225】 在 12 週研究過程中，所有動物顯示體重穩定增長。

### 劑量保證及生物相容性

【0226】 進行劑量保證分析，以藉由評價流過之測試物品之載體基因組效價及衣殼效價來確定用於輸注 AAV2/8-MCK-GAA 之材料是否以任何方式損害此項研究中之藥物遞送及暴露。

【0227】 藉由使藥物產品 AAV2/8-MCK-GAA 在輸注設備內保持 0、3 或 6 小時以模擬潛在暴露之最大時間來進行劑量保證。研究之結果顯示，藥物產品隨時間推移暴露於投藥裝置對產品濃度無顯著影響。此等數據證實，AAV2/8-MCK-GAA 藥物產品對暴露之裝置表面具有最小結合親和力。

## 臨床病理學

【0228】 媒劑處理之龐貝病(*Gaa*<sup>-/-</sup>)小鼠相對於野生型小鼠具有增幅最小之天冬胺酸轉胺酶(AST)。AST 升高可指示肌肉損傷，*Gaa*<sup>-/-</sup>小鼠之一種表型特徵。在 *Gaa*<sup>-/-</sup>小鼠中以  $0.3 \times 10^{14}$ 、 $1.0 \times 10^{14}$  或  $3.0 \times 10^{14}$  vg/kg 之劑量單次靜脈內注射 AAV2/8-MCK-GAA 之後，在 3 個月觀測時段內， $0.3 \times 10^{14}$  vg/kg 劑量組中 AST 之增加最不明顯。在所有 AAV2/8-MCK-GAA 劑量水準下，相對於 WT 對照小鼠在經處理之 *Gaa*<sup>-/-</sup>小鼠中 AST 之此種降低或正常化視為測試物品之積極作用。

【0229】 歸因於所獲得之樣本之有限數目，自血液學數據無法作出明確解釋。

## 免疫學

【0230】 藉由合格之基於 ELISA 之檢定，自研究終止時獲取之血清樣品來評價對人類 GAA 蛋白質之體液免疫。表 2 中呈現數據之匯總。

【0231】 媒劑處理之 *Gaa*<sup>-/-</sup>小鼠在研究終止時呈抗 GAA 抗體陰性，而 AAV2/8-MCK-GAA 處理之小鼠顯示強烈但高度可變之抗 GAA 反應。與中劑量及高劑量小鼠相比，低劑量( $0.3 \times 10^{14}$  vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA 處理之小鼠具有更高之總體抗 GAA 效價。此等數據證實，AAV2/8-MCK-GAA 之投藥在小鼠中驅動針對人類 GAA 蛋白質之穩固免疫反應，此種反應持續至 12 週。

表 2：12 週時小鼠血清中之 AAV2/8-MCK-GAA 總抗 GAA 抗體

組	處理	劑量 (vg/kg)	性別	篩選解釋	N	抗 GAA 效價	
						平均值	SD
2	媒劑	0	雄性	陰性	8	BLQ	-
			雌性	陰性	8	BLQ	-
3	AAV2/8-MC K-GAA	$0.3 \times 10^{14}$	雄性	陽性	4	3,840,000	3,169,993
			雌性	陽性	4	1,792,000	512,000
4	AAV2/8-MC K-GAA	$1.0 \times 10^{14}$	雄性	陽性	4	220,000	120,000
			雌性	陽性	4	440,000	240,000
5	AAV2/8-MC K-GAA	$3.0 \times 10^{14}$	雄性	陽性	4	60,800	38,400
			雌性	陽性	4	280,000	80,000

### 組織病理學

【0232】 在雄性或雌性中，不存在 AAV2/8-MCK-GAA 相關之死亡率且不存在 AAV2/8-MCK-GAA 相關之宏觀發現。在龐貝病(*Gaa*<sup>-/-</sup>)小鼠之心臟中存在 AAV2/8-MCK-GAA 測試物品相關之不利發現，由以下組成：在 $\geq 3 \times 10^{13}$  vg/kg 下雄性(在  $0.3 \times 10^{14}$  vg/kg 下 1/5 雄性，在  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 下 3/5 雄性，及在  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 下 1/5 雄性)之心臟中最小至輕度纖維化伴有相關最小肌纖維變性/壞死。其他與測試物品相關之微觀發現包括：在 $\geq 1 \times 10^{13}$  vg/kg 下雌性及在  $0.3 \times 10^{14}$  vg/kg 下雄性之心臟中最小單核細胞浸潤；在  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 下一隻雄性及一隻雌性之心臟中最小混合白血球浸潤；在 $\geq 0.3 \times 10^{14}$  vg/kg 下雄性及雌性之一或多個骨骼肌中最小至輕度單核細胞浸潤。在 $\geq 0.3 \times 10^{14}$  vg/kg 下雄性之肝臟中與測試物品相關之微觀發現包括相對於龐貝病媒劑對照之空泡減少，而在 $\geq 0.3 \times 10^{14}$  vg/kg 下之雌性相對於龐貝病媒劑對照之空泡增加。AAV2/8-MCK-GAA 之積極作用包括在多個組織中不存在空泡(龐貝病之特徵)，包括：在  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 下所有動物之四頭肌、三頭肌及橫膈膜中不存在肌纖維空泡；在 $\geq 0.3 \times 10^{14}$  vg/kg 下腦中脈絡叢之空泡發生率及/或嚴重性略微降低；在  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 下雄性及在 $\geq 1 \times 10^{14}$  vg/kg 下雌性之脊髓中神經元空泡之嚴重性略微降低；在背根神經節中神經元空泡之嚴重性及發生率均降低；在 AAV2/8-MCK-GAA 處理之動物中軸索/髓鞘變性之發生率降低或不存在；前列腺及精囊之間質細胞空泡之發生率降低；及在副甲狀腺主細胞中空泡之發生率及/或嚴重性具有與 AAV2/8-MCK-GAA 處理相關之略微降低趨勢。

### GAA 蛋白質及 GAA 活性

【0233】 平均而言，低劑量( $0.3 \times 10^{14}$  vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA 處理之小鼠與對照相比，心臟及四頭肌中之 GAA 蛋白質水準更高。與對照及低劑量處理之

動物相比，中劑量( $1 \times 10^{14}$  vg/kg)及高劑量( $3 \times 10^{14}$  vg/kg)組在兩個所檢查之肌肉中具有甚至更高水準之 GAA 蛋白質(圖 1A)。此等數據顯示，在投與 AAV2/8-MCK-GAA 之後肌肉中之 GAA 表現呈劑量依賴性增加。

【0234】 在 GAA 酶活性之水準上觀測到結果之相同劑量依賴性模式。平均而言，低劑量( $0.3 \times 10^{14}$  vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA 處理之小鼠與對照相比，橫膈膜、心臟及四頭肌中之 GAA 酶活性更高。再次，與此等組相比，中劑量( $1 \times 10^{14}$  vg/kg)及高劑量( $3 \times 10^{14}$  vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA 處理之小鼠在所檢查之所有組織中具有甚至更高之 GAA 酶活性(圖 1B)。此等數據顯示，在投與 AAV2/8-MCK-GAA 之後肌肉中之 GAA 酶活性呈劑量依賴性增加。

#### 組織肝醣蓄積

【0235】 橫膈膜、心臟及四頭肌活檢體之分析揭露 AAV2/8-MCK-GAA 處理之小鼠中肝醣濃度呈劑量依賴性降低。與測試哪個組織無關，在肌肉中之結果之總體模式為相同的。與媒劑處理之 *Gaa*<sup>-/-</sup>對照相比，AAV2/8-MCK-GAA 之所有三個劑量皆引起肝醣減少，其中最高劑量引起最大程度之減少。具體而言，在心臟及四頭肌中，所有劑量皆使肝醣恢復至與媒劑處理之 WT 對照相當之水準(圖 2A)。另外，藉由在四頭肌中用過碘酸希夫(Periodic Acid Schiff)及蘇木素與伊紅(hematoxylin and eosin, H&E)染色顯現來支持結果之此種模式(圖 2B 及 2C)。在橫膈膜中，中劑量及高劑量使肝醣恢復至與對照相當之水準。此等結果揭露肌肉中穩固之劑量依賴性肝醣清除。

#### 抓握反應測試：

【0236】 為評價 AAV2/8-MCK-GAA 處理對等張/等長肌力及感覺運動協調性之功能的影響，進行抓握反應測試。在此檢定中，評價小鼠持續 60 秒之時段抓握倒置網篩之能力。使用此測試，觀測到時間依賴性功能校正。具體而言，在

分別投與媒劑或 AAV2/8-MCK-GAA 之後 5-6 週，四個基因剔除組(媒劑處理；AAV2/8-MCK-GAA 處理之低劑量、中劑量及高劑量組)表現次於 WT 對照之水準(跌落之秒數) (圖 3)。儘管 *Gaa*<sup>-/-</sup>媒劑處理之對照具有最差功能表現，但在 AAV2/8-MCK-GAA 處理之小鼠中觀測到以劑量依賴性方式功能表現優異。AAV2/8-MCK-GAA 高劑量處理組表現最接近於 WT 對照。自病毒載體投藥後 12 週，高劑量組與 WT 對照表現相當。此等結果指示 AAV2/8-MCK-GAA 可改善功能性運動缺陷。

### 結論

【0237】 媒劑處理之 *Gaa*<sup>-/-</sup>動物之早期死亡可能與此模型之疾病進展有關，此可能歸因於進行性神經變性及肌肉功能喪失。Keeler, 2019 之最新研究報導，此項研究中所用之相同品系之 *Gaa*<sup>-/-</sup>小鼠自約 22 週齡開始死亡，其中約 50%之 *Gaa*<sup>-/-</sup>小鼠截止 36 週齡過早死亡。

【0238】 劑量保證研究確認給藥裝置與藥物產品 AAV2/8-MCK-GAA 之相容性，而不會因與裝置之非特異性結合而造成損失。此等數據確認向 *Gaa*<sup>-/-</sup>成功投與 AAV2/8-MCK-GAA 之所有劑量而無損失。在所檢查之所有組織中，GAA 蛋白質及酶活性水準以劑量依賴性方式增加。

【0239】 臨床病理學顯示 AAV2/8-MCK-GAA 在所有劑量水準下對 *Gaa*<sup>-/-</sup>小鼠中之 AST 的積極作用，但在  $0.3 \times 10^{14}$  vg/kg 之最低劑量下最為顯著，從而使此等小鼠中之 AST 正常化。

【0240】 組織病理學顯示在所有 AAV2/8-MCK-GAA 劑量組中雄性 *Gaa*<sup>-/-</sup>小鼠之心臟中最小至輕度纖維化。在一些 AAV2/8-MCK-GAA 處理之動物之心臟及骨骼肌中觀測到最小至輕度單核細胞浸潤。在骨骼肌、腦、脊髓、背根神經節、外周軸突、雄性腺及副甲狀腺中觀測到測試物品減少細胞內空泡之積極作用。

【0241】 在 AAV2/8-MCK-GAA 處理之雄性之病理學發現中所觀測到的性別偏向可能一部分歸因於已報導在雄性小鼠中與雌性相比觀測到更高 AAV 轉導 (Davidoff, 2003)。Davidoff 及同事先前顯示，在全身遞送 AAV2 或 AAV5 載體之後，雄性小鼠中之 AAV 粒子比雌性高 5 至 13 倍。

【0242】 在所有測試之劑量組中及所有檢查之組織中觀測到 AAV2/8-MCK-GAA 處理對肝醣清除率之積極作用。在中劑量及高劑量處理組中觀測到最大改善，其中肝醣正常化至 WT 對照中所觀測到的水準。

【0243】 AAV2/8-MCK-GAA 處理亦介導抓握之功能校正。以時間及劑量依賴性方式，在投與 AAV2/8-MCK-GAA 之後 12 週，在高劑量組中觀測到完全功能恢復。

實例 2. 在龐貝病幼年食蟹獼猴模型中建立酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶之治療性表現，同時避免毒性副作用

目的

【0244】 此項 GLP 研究之目的為在幼年食蟹獼猴中給藥後歷時 12 週之時段檢查 AAV2/8-MCK-GAA 之潛在毒性及安全性藥理學。

材料與方法

【0245】 將具有低血清抗 AAV8 中和抗體水準(對於 AAV2/8-MCK-GAA 處理，效價為 5 或更低)之 25 隻 2-4 歲幼猴(14 只雄性、11 只雌性)納入研究。表 3 概述研究設計。研究第 1 天，向動物投與媒劑、AAV2/8-MCK-人類 GAA (AAV2/8-MCK-GAA)之三個劑量之一( $0.6 \times 10^{14}$ 、 $2 \times 10^{14}$  或  $5 \times 10^{14}$  vg/kg)或 AAV2/8-MCK-食蟹獼猴 GAA 之一個劑量( $2 \times 10^{14}$  vg/kg)的單次靜脈內輸注。

表 3：研究設計

組	動物編號	測試材料	劑量水 準 (vg/kg/	劑量體 積 (ml/kg)	劑量濃 度 (vg/mL)	動物數目	
						雄	雌

第 111 頁(發明說明書)

			天)			性	性
1	1001、1002； 1501、1502	媒劑	0	23	0	2	2
2	3001、3002、3003； 3501、3502、3503	AAV2/8- MCK-G AA	0.6 x x10 <sup>14</sup>	23	2.6 x 10 <sup>12</sup>	3	3
3	3001、3002、3003； 3501、3502、3503		2.0 x x10 <sup>14</sup>	23	0.86 x 10 <sup>13</sup>	3	3
4	4001、4002、4003； 4501、4502、4503		5.0 x x10 <sup>14</sup>	23	2.16 x 10 <sup>13</sup>	3	3
5		AAV2/8- MCK-食 蟹獼猴 GAA	2.0 x x10 <sup>14</sup>			3	0

【0246】 每天監測動物之一般健康狀況。至少每週進行詳細臨床觀測及體重評估。給藥前及在第 4 週及第 12 週期間進行眼科檢查。給藥前及在第 4 週、第 8 週及第 12 週期間使用夾套式外部遙測術收集 ECG 波形；使用 Ponemah 軟體(版本 5.0)擷取數據。自 ECG 波形導出之參數包括心率以及 RR、PR、QRS 及 QT 間隔。基於自給藥前數據(QT<sub>ca</sub>)確定之個別校正因子來校正每隻動物之 QT。由資格認證之獸醫心臟病專家進行 ECG 描記之定性評價。給藥前及在第 3 週、第 4 週、第 8 週及第 12 週期間評估血壓。給藥前及在第 4 週、第 8 週及第 12 週期間獲得超音波心動圖，且由資格認證之獸醫心臟病專家進行評估。給藥前及在第 4 週、第 8 週及第 12 週期間進行神經學系統檢查(一般態度、行為、運動功能、顱神經、本體感覺及姿勢反應以及脊神經)。

【0247】 給藥前及第 3 天(僅血液學)、第 7 天、第 14 天、第 21 天、第 28 天、第 56 天、第 73 天及第 84 天，收集臨床病理學樣品用於評估血液學、凝血、臨床化學、尿液分析及心臟生物標誌物(肌鈣蛋白-I、BNP 以及 CK-MB、CK-MM、CK-BB)。收集生物分析樣品用於在基線處評估抗 AAV8 中和抗體(NAb)以及在基線處及第 14 天、第 35 天及第 84 天評估抗 GAA 總 IgG 抗體(TAb)。在基線處、

第 28 天及第 84 天，亦收集全血用於外周血單核細胞(PBMC)分離以及評價 T 細胞對人類 GAA 及 AAV8 衣殼之反應。

【0248】 第 85 天對動物實施安樂死。所有動物皆進行全面屍檢，且記錄所選器官之重量。收集一整套組織用於組織病理學評價。

## 結果

### 死亡率

【0249】 高劑量組( $5 \times 10^{14}$  vg/kg)之兩隻動物，一隻雄性(動物 4003)及一隻高劑量雌性(動物 4501)，分別在第 82 天及第 79 天經歷計劃外屍檢。其餘二十隻動物，10 隻雄性及 10 隻雌性，存活直至計劃之第 85 天終極安樂死為止。

### 臨床觀測

【0250】 在 22 只動物中存活直至研究終止之 20 隻中不存在 AAV2/8-MCK-GAA 相關之臨床徵象。在研究終止前一週期間，高劑量( $5.0 \times 10^{14}$  vg/kg)組中之兩隻動物(雄性 4003 及雌性 4501)中有明顯臨床徵象。

對於雄性 4003，未觀測到相關之臨床徵象，但由於超音波心動圖發現問題，故比計劃提前 3 天將此動物送往早期安樂死。

對於雌性 4501，直至第 77 天才觀測到臨床徵象。第 78 天，該動物駝背且虛弱。在超音波心動圖記錄之後第 79 天，該動物冰冷難觸，側臥，且不能自麻醉中恢復。由於狀況每況愈下，故第 79 天(比計劃提前 6 天)對動物實施安樂死。

【0251】 在研究中其餘動物中發生之所有臨床觀測結果皆視為與測試物品無關，因為該等臨床觀測結果在包括對照在內之所有劑量組中發生，為孤立發生之情況，視為與程序相關，及/或為在經歷類似研究程序之實驗室圈養之食蟹獼猴中常見之偶然發現。此等臨床徵象包括皮膚變色、擦傷及淤青。

### 體重

【0252】 對體重不存在 AAV2/8-MCK-GAA 相關之影響，屍檢前一週除外。然而，此等變化在所有劑量組中發生且不視為與測試物品有關。

【0253】 歷時研究之持續時間，所有動物之體重增長或維持。體重之波動視為偶然的及/或具有在食蟹獼猴中通常觀測到的變化幅度。

#### 安全性藥理學評估

#### 神經學評估

【0254】 歷時研究之持續時間，在神經學評估中不存在 AAV2/8-MCK-GAA 相關之變化。

#### 藉由夾套式外部遙測術之 ECG 及心率

【0255】 定性地，基於給藥前與給藥後超音波心動圖記錄之比較，在任何劑量水準下未發現 AAV2/8-MCK-GAA 相關之節律或波形形態異常。在所有 AAV2/8-MCK-GAA 處理組中之心率皆出現普遍非劑量反應性升高，此並不視為不利的。

#### 超音波心動圖

【0256】 劑量 $\geq 2.0 \times 10^{14}$  vg/kg 之 AAV2/8-MCK-GAA 藉由超音波心動圖描記術顯示心臟功能之不利變化，導致兩隻動物早期終止，第 79 天之一隻雌性及第 82 天之一隻雄性。在 AAV2/8-MCK-GAA 之  $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg 低劑量下一些動物第 79 天之超音波心動圖參數與給藥前相比顯示細微但有意義之差異。低劑量( $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg)組中之一隻動物(2003)具有先前存在之肺動脈反流，此不受 AAV2/8-MCK-GAA 不利影響。尚不確定此等是否代表食蟹獼猴內偶發之生物學變異或與麻醉深度之個體變異相關之波動(Sleeper, 2008)。

#### 血液學

【0257】 未觀測到血液學參數之顯著變化。總白血球計數為高度可變的，但

指出無特定模式指示 AAV2/8-MCK-GAA 相關之變化。

【0258】 在血液學參數中指出之差異不視為與 AAV2/8-MCK-GAA 有關，且歸因於生物學變異，因為該等差異為偶發的，類似於對照及/或研究前值之波動，及/或具有在類似研究條件下食蟹獼猴中通常觀測到的變化幅度。

#### 凝血

【0259】 在以任何劑量投與 AAV2/8-MCK-GAA 下指出無凝血變化。

【0260】 在凝血參數中指出之差異不視為與 AAV2/8-MCK-GAA 有關，且歸因於生物學變異，因為該等差異為偶發的，類似於對照及/或研究前值之波動，及/或具有在類似研究條件下食蟹獼猴中通常觀測到的變化幅度。

#### 臨床化學

【0261】 在臨床化學中，指出丙胺酸轉胺酶(ALT)活性之時間依賴性最低至輕微增加。在所有 AAV2/8-MCK-GAA 劑量組之雄性以及中劑量( $1 \times 10^{14}$  vg/kg)及高劑量( $5 \times 10^{14}$  vg/kg)組之雌性中第 7 天 ALT 短暫增加，第 14 天降低，接著變化地增加直至第 84 天。天冬胺酸轉胺酶(AST)活性增幅最小，相比 ALT 幅度較小且時間點較少。ALT 及 AST 之增加可能與骨骼肌及心肌中之組織病理學所報導之炎症有關，而肝細胞作用之貢獻極小(若有)。指出肝細胞作用無其他指標。在雄性而非雌性中，ALT 及 AST 值為可變的且為劑量依賴性的(圖 4A、4B、5A 及 5B)。

【0262】 第 56 天至第 84 天主要在雄性中亦指出，而且在 AAV2/8-MCK-GAA 高劑量( $5 \times 10^{14}$  vg/kg)雌性中指出白蛋白之最低至輕微減少、球蛋白之最低至輕微增加及 AGR 之最低減少，表明有最小急性期反應，而未指出其他明顯指標。在雄性中之大多數時間點及雌性中之偶然時間點，甘油三酯值輕微至中度增加。此可能與急性期反應以及其他可能性相關聯，因為在研究期間存在潛在肝

細胞作用。在許多時間點，尿素氮最低至輕微增加，但肌酐未隨之增加；因此，此視為腎前的。在研究期間鈣濃度最低至輕微降低且可能為白蛋白濃度降低之結果，因為白蛋白為鈣之全身性載體。在高劑量( $5 \times 10^{14}$  vg/kg 雌性)下第 84 天磷輕微增加(+48%)，但其原因尚不確定且在此時間點之值低於最高研究前值。

【0263】 臨床化學參數中之其餘差異不視為與 AAV2/8-MCK-GAA 有關，且歸因於生物學變異，因為該等差異為偶發的，類似於對照及/或研究前值之波動，及/或具有在類似研究條件下食蟹獼猴中通常觀測到的變化幅度。

#### 心臟生物標誌物

【0264】 在媒劑處理(第 1 組)、低劑量( $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA 處理(第 2 組)或 AAV2/8-MCK-食蟹獼猴 GAA 處理(第 5 組)之動物中指出肌鈣蛋白-I 無變化(圖 6A、6B、6C 及 7)。在中劑量( $2.0 \times 10^{14}$  vg/kg)及高劑量( $5.0 \times 10^{14}$  vg/kg)下兩種性別中肌鈣蛋白-I 最低至明顯增加，在一些動物中第 21 天開始顯著增加且在所有動物中截止第 56 天皆顯著增加。一般在第 21 天至第 56 天指出峰值，高劑量雄性 4001 在第 84 天達到峰值。在峰值之後，大多數動物在第 73 天逐漸遞減，但一些動物直至第 84 天仍保持類似峰值。肌鈣蛋白-I 之增加指示心肌損傷，且與心肌組織病理學中指出之炎症相對應。一般而言，增加之肌鈣蛋白-I 與 BNP 之顯著增加相對應，但不與 CK-MB 之任何顯著變化相對應。

【0265】 第 84 天，腦利鈉肽(BNP)值在中劑量雌性 3501 (+363%)及高劑量雄性 4001 (+697%)中明顯增加(圖 8A 及 8B)。與研究前值相比，儘管在高劑量雄性 4001 中肌酸激酶(CK)略高，但在任一動物中肌酸激酶-MB (CK-MB)未增加，指示在此時間點之任何心肌作用。另外，高劑量雄性 4003 在第 56 天 BNP 具有最低增加，但截止計劃外第 82 天，BNP 值降低且僅略高於研究前之低量測限。中劑量雄性 3003 在第 7 天及第 14 天具有最低增加，截止第 21 天降至研究前，接

著在第 84 天最低限度地增加(分別+92%、+97%及+35%)。中劑量雌性 3503 在第 84 天 BNP 具有最低增加(+81%)。第 84 天，雌性 3501 之尿素氮具有最低增加(+230%)，而肌酐未隨之增加。此等動物中 BNP 之增加一般與肌鈣蛋白-I 之增加相對應且指示心肌損傷，且與組織病理學中指出之心肌炎症相對應。指出 CK-MM、CK-MB 或 CK-BB 無明顯增加。可變性確實出現，但在對照組內亦指出此可變性。

### 尿液分析

【0266】 在以任何劑量投與 AAV2/8-MCK-GAA 之後指出尿液分析參數無變化。

【0267】 尿液分析參數中之差異不視為與 AAV2/8-MCK-GAA 有關，且歸因於生物學變異或污染物干擾，因為該等差異為偶發的，類似於對照及/或研究前值之波動，在其他臨床病理學參數中缺乏相關變化，及/或具有在類似研究條件下食蟹獼猴中通常觀測到的變化幅度。

### 劑量保證及生物相容性

【0268】 進行劑量保證分析，以藉由評價流過之測試物品之載體基因組效價及衣殼效價來確定用於輸注 AAV2/8-MCK-GAA 之材料是否以任何方式損害此項 GLP 研究中之藥物遞送及暴露。

【0269】 藉由使藥物產品 AAV2/8-MCK-GAA 在輸注設備內保持 0、3 或 6 小時以模擬潛在暴露之最大時間來進行劑量保證。研究之結果顯示，藥物產品隨時間推移暴露於投藥裝置對產品濃度無顯著影響。此等數據證實，AAV2/8-MCK-GAA 藥物產品對暴露之裝置表面具有最小結合親和力，且保證準確給藥。

### GAA 蛋白質及 GAA 活性

【0270】 平均而言，低劑量( $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg) AAV2/8-MCK-GAA 處理之動物與對照相比，四頭肌中之人類 GAA 酶活性約高 1-2 倍，且在心臟中約高 2-5 倍。中劑量( $2.0 \times 10^{14}$  vg/kg)在四頭肌中之人類 GAA 約高 42-52 倍且在心臟中之人類 GAA 活性約高 84-89 倍。相比之下，高劑量( $5.0 \times 10^{14}$  vg/kg)動物平均而言在四頭肌中之人類 GAA 活性約高 53-69 倍且在心臟中之人類 GAA 活性約高 47-88 倍(圖 9A)。此等數據顯示，在投與 AAV2/8-MCK-GAA 之後人類 GAA 酶蛋白質表現及活性呈劑量依賴性增加。

【0271】 平均而言，AAV2/8-MCK-食蟹獼猴 GAA 處理之動物與對照相比，在四頭肌及心臟中具有更高食蟹獼猴 GAA (圖 9B)。

### 免疫學

#### 抗 AAV8 抗體

【0272】 在研究前之基線處，針對抗 AAV8 中和抗體(NAb)對動物進行評估，以指導隨機分至處理組中，使得 AAV2/8-MCK-GAA 處理之動物具有 5 或更低之效價且媒劑處理之動物具有 10 或>20 之效價。

#### 對 hGAA 之體液反應

【0273】 藉由合格之基於 ELISA 之檢定，自給藥前、給藥後 14 天或 15 天、35 天及 84 天獲取之血清樣品來評價對人類或食蟹獼猴 GAA 蛋白質之體液免疫。圖 10A 及表 4 中呈現關於人類 GAA 蛋白質對 hGAA 之反應之數據的匯總。

【0274】 所有給藥前及第 14 天之動物皆具有<80 之抗 GAA 效價。第 35 天在所有 AAV2/8-MCK-GAA 處理之動物中抗 GAA 效價呈劑量依賴性增加(範圍 349 - 2,400)，且第 84 天呈更穩固增加(範圍 7,760 - 54,400)。第 35 天及第 84 天在雄性及雌性中抗 GAA 效價存在顯著差異，雄性具有更高平均效價。此等數據證實，靶向 GAA 之肌肉細胞表現之 AAV2/8-MCK-GAA 的靜脈內遞送引起全身暴露，

從而觸發食蟹獼猴中對人類 GAA 之體液免疫反應。

表 4：食蟹獼猴血清中之 AAV2/8-MCK-GAA 抗 GAA 抗體

組	處理劑量 (vg/kg)	抗 GAA 效價						
		天	雄性			雌性		
			n +ive	平均值	SD	n +ive	平均值	SD
1	媒劑	給藥前	0/2	-	-	0/2	-	-
		14	0/2	-	-	0/2	-	-
		35	0/2	-	-	0/2	-	-
		84	0/2	-	-	0/2	-	-
2	0.6 x 10 <sup>14</sup>	給藥前	1/3	64	-	1/3	80	-
		14	1/3	64	-	3/3	-	-
		35	3/3	610.67	860.90	3/3	88	102.14
		84	3/3	6,533.33	6,201.08	2/3	9,600	4,525.48
3	2.0 x 10 <sup>14</sup>	給藥前	3/3	-	-	3/3	-	-
		14	3/3	-	-	3/3	-	-
		35	3/3	1,101.33	1,818.13	3/3	577.33	886.31
		84	3/3	68,933.33	117,665.51	3/3	10,666.66	12,932.64
4	5.0 x 10 <sup>14</sup>	給藥前	3/3	-	-	3/3	-	-
		14	3/3	-	-	3/3	-	-
		35	3/3	2,400	1,385.64	3/3	2,400	1,385.64
		84	2/3	76,800	36,203.86	2/3	32,000	27,152.90

kg = 公斤；N = 數目；+ive = 陽性樣品；SD = 標準差；vg = 載體基因組

【0275】 藉由合格之基於 ELISA 之檢定，自給藥後 15 天、35 天及 84 天獲取之血清樣品來評價對食蟹獼猴 GAA 蛋白質之體液免疫。所有動物具有 <1 之抗食蟹獼猴 GAA 效價。隨時間推移，觀測到抗 GAA 效價無變化(圖 10B)。此等結果

指示食蟹獼猴 GAA 蛋白質不引起免疫反應。

#### 對 AAV8 及 hGAA 之細胞免疫反應

【0276】 使用合格之 IFN- $\gamma$  ELISPOT 檢定，自給藥前、給藥後 28 天及 84 天獲取之經分離之外周血單核細胞(PBMC)樣品來評價對 AAV8 衣殼肽庫(A、B、C)及人類 GAA 肽庫(A、B、C 及 D)之細胞免疫。在經分離之 PBMC 中，在所有劑量水準下早在第 28 天即觀測到呈斑點形成單位(SFU)之外周 T 細胞反應。表格及表 6 中呈現匯總之數據。

【0277】 一些媒劑處理之動物顯示對 AAV8 衣殼肽庫呈陽性 T 細胞反應，與其已知之篩選前 AAV8 NAb 效價一致。分配至 AAV2/8-MCK-GAA 處理組之動物中無一者在給藥前顯示陽性反應(表格)。第 28 天及第 84 天，所有低劑量( $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg)處理之動物中對 AAV8 之 T 細胞反應保持呈陰性。第 28 天而非第 84 天，中劑量( $2.0 \times 10^{14}$  vg/kg)處理之動物在 1/3 雄性及 2/3 雌性中顯示陽性 ELISpot 信號。在高劑量( $5.0 \times 10^{14}$  vg/kg)下，雄性在第 28 天而非第 84 天顯示陽性 T 細胞反應，而雌性在第 28 天及第 84 天均顯示陽性信號。此等數據表明，當存在對 AAV8 之 T 細胞反應時，該等反應最常發生在第 28 天，尤其當載體負荷較高， $\geq 2.0 \times 10^{14}$  vg/kg 時。

【0278】 歷時研究之持續時間，所有媒劑處理之動物之 hGAA T 細胞反應呈陰性。在低劑量( $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg)下，1/3 雄性在第 28 天對庫 A、C 及 D 具有陽性 SFU，截止第 84 天增加至 2/3 雄性。0/3 低劑量雌性顯示陽性 ELISpot 信號。在中劑量( $2.0 \times 10^{14}$  vg/kg)下，1/3 雄性及 1/3 雌性在第 28 天具有陽性 SFU，且 2/3 雄性及 1/3 雌性在第 84 天呈陽性。在高劑量( $5.0 \times 10^{14}$  vg/kg)下，1/3 雄性及 1/3 雌性在第 28 天具有陽性 ELISpot 信號，截止第 84 天，高達 3/3 雄性及 2/3 雌性具有陽性 SFU。對 GAA 之 T 細胞反應中唯一保持一致之模式為截止第 84 天

在中劑量及高劑量組動物中對肽庫 A 及 D 之反應性。對庫 B 及 C 之反應性在雄性與雌性之間有變化。

表 5：來自食蟹獼猴 PBMC 之 AAV2/8-MCK-GAA IFN- $\gamma$  AAV8 T 細胞反應

組	處理劑量 (vg/kg)	對 AAV8 肽庫之 T 細胞反應						
		天	雄性			雌性		
			N 陽性/總數			N 陽性/總數		
			A	B	C	A	B	C
1	媒劑	給藥前	1/2	1/2	0/2	0/2	1/2	0/2
		28	1/2	0/2	0/2	2/2	1/2	0/2
		84	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	0/2
2	$0.6 \times 10^{14}$	給藥前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		84	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
3	$2.0 \times 10^{14}$	給藥前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	1/3	0/3	0/3	2/3	2/3	1/3
		84	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
4	$5.0 \times 10^{14}$	給藥前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	1/3	3/3	1/3	1/3	1/3	0/3
		84	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3	1/3

A、B、C = AAV8 肽庫；Kg = 公斤；N = 數目；SD = 標準差；vg = 載體基因組

表 6：來自食蟹獼猴 PBMC 之 AAV2/8-MCK-GAA IFN- $\gamma$  GAA T 細胞反應

組	處理劑量 (vg/kg)	對 hGAA 肽庫之 T 細胞反應								
		天	雄性				雌性			
			N 陽性/總數				N 陽性/總數			
			A	B	C	D	A	B	C	D
1	媒劑	給藥前	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		28	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
		84	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
2	$0.6 \times 10^{14}$	給藥前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	1/3	0/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		84	2/3	0/3	2/3	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3
3		給藥前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3

組	處理劑量 (vg/kg) $2.0 \times 10^{14}$	對 hGAA 肽庫之 T 細胞反應								
		天	雄性				雌性			
			N 陽性/總數				N 陽性/總數			
			A	B	C	D	A	B	C	D
		28	0/3	1/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	1/3
		84	1/3	0/3	2/3	2/3	1/3	0/3	1/3	1/3
4	$5.0 \times 10^{14}$	給藥前	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
		28	0/3	1/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	2/3
		84	3/3	1/3	2/3	1/3	2/3	2/3	0/3	2/3

A、B、C、D = hGAA 肽庫；kg = 公斤；N = 數目；+ive = 陽性樣品；SD = 標準差；

vg = 載體基因組

#### 大體病理學

【0279】 指出不存在測試物品相關之大體發現。在給予  $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg 之一隻雄性(動物編號 2002)之肺中多灶性暗紅色變色，伴有相關區域廣泛性最小肺泡出血及輕度色素性肺泡巨噬細胞視為背景變化，最有可能與肺蟎(肺刺蟎屬 (*Pneumonyssus sp.*))相關聯，且與 AAV2/8-MCK-GAA 之投藥無關。

#### 器官重量

【0280】 指出不存在測試物品相關之器官重量變化。存在孤立之器官重量值(絕對及/相對)與其各別對照不同。然而，無模式、趨勢或相關數據表明此等值在毒理學上相關。因此，所觀測到的器官重量差異視為處於生物學可變性之正常範圍內，且因此與 AAV2/8-MCK-GAA 之投藥無關。

#### 組織病理學

【0281】 用 H&E 以及馬松三色(Masson's Trichrome)將用於組織病理學之組織染色。在主要研究及早期死亡動物中，一般在  $\geq 2 \times 10^{14}$  vg/kg 下在雄性及雌性中觀測到的主要 AAV2/8-MCK-GAA 相關微觀發現由以下組成：心臟、骨骼及平滑肌中之混合細胞間質性炎症伴有兩親性間質性顆粒物質及偶發肌纖維變性；肝

臟中之混合細胞炎症；脂肪組織之混合細胞炎症伴有棕色脂肪細胞之罕見變性；及神經膠瘤病伴有背根神經節之罕見神經元變性。論述關於主要器官系統之發現。

### 心臟、骨骼及平滑肌

**【0282】** 心臟、骨骼肌(橫膈膜、食道、肱二頭肌、胸大肌-附著於胸骨、陰道-附著之骨骼肌、肛提肌及肛門外括約肌-附著於直腸、肱三頭肌、四頭肌、眼球後-眼睛之直肌及眼瞼肌、靜脈內投藥部位處之肱肌)及罕見平滑肌(食道及直腸之肌層)中之變化由最少至明顯混合細胞間質性炎症組成，其特徵在於淋巴細胞、漿細胞、組織細胞之數目可變伴有間質性兩親性顆粒物質及偶發肌纖維變性。一般在 $\geq 2 \times 10^{14}$  vg/kg 下對於雄性及雌性觀測到此等變化，但以下情況除外：在直腸中變化主要限於相同劑量範圍內之雄性；且在肱三頭肌及四頭肌中變化在所有劑量組中為類似的，但在雄性中更為頻繁及嚴重。心臟中之變化在心室中最突出，但在心房中亦明顯。骨骼肌中之變化在橫膈膜、食道、直腸及胸骨(附著之肌肉)中更為嚴重，伴有偶發肌纖維再生及個別肌纖維由炎性細胞包裹；與直腸(結腸直腸連接處)之骨骼肌相比，食道中之平滑肌同樣受影響且一般嚴重程度較輕。對於送檢之心臟切片，與各別對照相比，馬松三色染色未展現染色增加，指示不存在與上文所論述之受影響之心肌細胞之變性/壞死相關聯的膠原蛋白增加。

**【0283】** 一隻對照雌性(動物 1502)之心肌中之最少炎性浸潤視為偶然發現，因為已報導心臟中之局灶性少量淋巴細胞/組織細胞/漿細胞浸潤為食蟹獼猴中常見之背景發現(Chamanza, 2010；Chamanza, 2006；Gaillot-Drevon, 2006)。此等變化通常特徵為特發性炎性浸潤之局灶性間質性分佈伴有肌細胞之最少至輕度變性或壞死；在心臟中，此等浸潤一般限於心內膜下或心外膜下，正如此項研

究中亦在一隻對照雌性中所見。

### 肝臟

【0284】 肝臟中之變化一般局限於 $\geq 0.6 \times 10^{14}$  vg/kg 下之雄性，且由以下組成：最少至中度混合細胞炎症，其特徵在於淋巴細胞及組織細胞之數目可變；及較少漿細胞及嗜中性球，全部排列在常常破壞肝板之一般門靜脈(及罕見囊下)分佈中，伴有個別肝細胞分離，且偶發個別細胞壞死及橋接炎症模式(雌性，動物 3503)。

### 脂肪組織

【0285】 一般在每天 $\geq 2 \times 10^{14}$  vg/kg 下對於雄性及雌性，脂肪組織中之變化由以下組成：最少至中度混合細胞(淋巴細胞、組織細胞及漿細胞)炎症及偶發脂肪細胞變性，其特徵在於不良微泡化為不規則形狀之脂肪細胞，伴有在與食道、甲狀腺、胸骨、胸腺、心臟、主動脈及腎臟相鄰之棕色脂肪中觀測到的膜層破裂；此種變化在甲狀腺及胸腺中最为明顯。在一隻高劑量雄性(動物 4002)中亦指出心包白色脂肪中之最少混合細胞炎症。

### 背根神經節

【0286】 背根神經節中之變化由以下組成：劑量非依賴性最低至輕度神經膠瘤病(單核細胞)，伴有個別神經元之偶發變性。

【0287】 所觀測到的其餘微觀發現視為偶然的，具有在食蟹獼猴中通常觀測到的性質(Sato, 2012；Chamanza, 2010；Chamanza, 2006；Gaillot-Drevon, 2006)，及/或在對照及給藥動物中具有類似發生率及嚴重性，且因此視為與 AAV2/8-MCK-GAA 之投藥無關。

### 結論

【0288】 藉由靜脈內輸注投與 AAV2/8-MCK-GAA 之最大耐受量為  $0.6 \times 10^{14}$

vg/kg，但在  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之最高劑量下導致兩隻動物之計劃外安樂死，第 79 天之一隻雌性(動物 4501)及第 82 天之一隻雄性(動物 4003)。劑量保證確認之測試物品給藥不受與輸注設備之結合所影響。生物分析數據確認轉譯成 GAA 蛋白質之 GAA mRNA 之表現，且在所有劑量組之所有動物中皆證實功能性 GAA 酶活性。GAA 蛋白質及酶活性水準以及抗 GAA 總抗體在所檢查之所有組織中以劑量反應性方式增加，且雄性似乎高於雌性。此外，在 AAV2/8-MCK-食蟹獼猴 GAA 處理之動物中，食蟹獼猴 GAA 蛋白質水準在所檢查之所有組織中亦增加。與媒劑對照相比，在兩隻早期死亡動物中，雌性(4501)在心臟中顯示約高 33 倍之 GAA 活性，而雄性(4003)在心臟中具有約高 61 倍之 GAA 活性水準。T 細胞介導之抗 AAV8/GAA 及總抗 GAA 抗體似乎均不會對 GAA 蛋白質或組織酶活性水準產生負面影響。

**【0289】** 劑量 $\geq 2 \times 10^{14}$  vg/kg 導致心臟中發生臨床、功能性及微觀變化。在劑量 $\geq 2 \times 10^{14}$  vg/kg 下，肌鈣蛋白-I 及 BNP 與心肌損傷一致。ALT 及 AST 之變化視為與外周之肌肉肌纖維變性/再生有關且與肝臟無關。超音波心動圖描記術顯示在劑量 $\geq 2.0 \times 10^{14}$  vg/kg 下心臟功能受到不利損害且促使高劑量組( $5.0 \times 10^{14}$  vg/kg)中之兩隻動物早期終止，第 79 天之一隻雌性及第 82 天之一隻雄性。在心臟、骨骼肌及平滑肌中觀測到劑量依賴性最小至中等微觀變化，該變化由混合細胞間質性炎症組成，其特徵在於淋巴細胞、漿細胞、組織細胞之數目可變伴有間質性兩親性顆粒物質及偶發肌纖維變性。一般在早期死亡及主要研究階段動物中觀測到的額外組織學改變由以下組成：肝臟中之混合細胞炎症(在每天 $\geq 0.6 \times 10^{14}$  vg/kg 下之雄性及在每天 $\geq 2 \times 10^{14}$  vg/kg 下之雌性)；在每天給予  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 之一隻雌性之膽囊中之混合細胞炎症及水腫；一般在每天 $\geq 2 \times 10^{14}$  vg/kg 下，對於雄性及雌性(食道、甲狀腺、胸骨、胸腺、心臟、腎臟及主動脈)，器官

周圍混合細胞炎症及棕色脂肪細胞之偶發變性，在主要研究動物中發生率及嚴重性較高；及在雄性及雌性中劑量非依賴性神經膠瘤病伴有背根神經節中罕見之神經元變性。

【0290】 總之，低劑量( $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg)之 AAV2/8-MCK-GAA 耐受性良好，而劑量 $\geq 2 \times 10^{14}$  vg/kg 與肌肉中之心肌損傷及伴隨混合細胞炎症伴有偶發肌纖維變性一致，而肝臟、脂肪組織及背根神經節亦如此。 $0.6 \times 10^{14}$  vg/kg 之 AAV2/8-MCK-GAA 劑量定義為無副作用限值(NOEL)。

**實施例 3.** 根據本揭示案之給藥方案藉由投與 AAV-GAA 載體治療人類患者之龐貝病

【0291】 使用本揭示案之組合物及方法，可向患有肝醣儲積症(例如龐貝病)之患者以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與含有編碼 GAA 之轉殖基因之 AAV 載體。舉例而言，可向患者以如下量投與 AAV 載體： $1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $1.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $2.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $3.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $4.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.5 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.7 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.8 \times 10^{13}$  vg/kg、 $5.9 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.1 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.2 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.3 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.4 \times 10^{13}$  vg/kg、 $6.5 \times 10^{13}$  vg/kg、

6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg。  
向患者以此種量投與載體可達成增加患者中之 GAA 表現之有益作用，例如，達到野生型水準之 50%或 200%以內，而不會誘發毒性副作用。

【0292】 舉例而言，在一些實施例中，向患者以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體：約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。在一些實施  
例中，向患者以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg 之量，諸如以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg  
至約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg (例如，約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量或以約 5 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup>  
vg/kg (例如，約 6 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量投與 AAV 載體。

【0293】 另外或替代地，可向患有肝醣儲積症(例如龐貝病)之人類患者以一定  
量投與促進 GAA 表現之藥劑，該量足以刺激當向相同性別及類似身體質量指數  
之人類個體投與含有在 MCK 啟動子控制下之 GAA 轉殖基因之 AAV2/8 載體時  
所觀測到的 GAA 表現。舉例而言，可向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活  
性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在相同性別及類似身體質量指數  
之人類個體中向該個體以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：  
約 1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>13</sup>  
vg/kg、1.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1.9 x  
10<sup>13</sup> vg/kg、2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
2.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 3 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

【0294】 舉例而言，在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以如下量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準：約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、

2.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
2.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、2.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
3.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、3.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
4.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、4.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
5.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、5.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
6.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、6.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
7.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、7.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
8.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、8.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.1 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.2 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.3 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.4 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.5 x 10<sup>13</sup> vg/kg、  
9.6 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.7 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.8 x 10<sup>13</sup> vg/kg、9.9 x 10<sup>13</sup> vg/kg、1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.1 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.2 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.3 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.4 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.5 x 10<sup>14</sup> vg/kg、  
1.6 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.7 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.8 x 10<sup>14</sup> vg/kg、1.9 x 10<sup>14</sup> vg/kg 或 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg。

在一些實施例中，向患者以足以在患者中達成一定 GAA 活性水準之量投與藥劑，該 GAA 活性水準等效於在與患者具有相同性別及類似身體質量指數之人類個體中向該個體以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 2 x 10<sup>14</sup> vg/kg 之量，諸如以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg 之量，諸如以約 2 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 4 x 10<sup>13</sup> vg/kg (例如，約 3 x 10<sup>13</sup> vg/kg) 之量，或以約 5 x 10<sup>13</sup> vg/kg 至約 7 x 10<sup>13</sup> vg/kg (例如，約 6 x 10<sup>13</sup>

vg/kg)之量投與 AAV 載體後所觀測到的 GAA 活性水準。

**【0295】** 為在投與上文所述之治療劑之後評估患者之 GAA 表現水準，熟習此項技術者可分析以下事件中之一或多者：(1)自編碼 GAA 之 DNA 序列產生 RNA 模板；(2)加工編碼 GAA 蛋白質之 RNA 轉錄物(例如，藉由剪接、編輯、5'帽形成及/或 3'端加工)；(3)將 RNA 轉譯成 GAA 多肽或蛋白質；及(4)對 GAA 多肽或蛋白質進行轉譯後修飾。GAA 之表現可例如藉由偵測以下各項來評估：編碼相應蛋白質之 mRNA 之量或濃度增加(例如使用本文所述或此項技術中已知之 RNA 偵測程序進行評估，諸如定量聚合酶鏈反應(qPCR)及 RNA seq 技術)，相應蛋白質之量或濃度增加(例如使用本文所述或此項技術中已知之蛋白質偵測方法進行評估，尤其諸如酶聯免疫吸附檢定(ELISA))，及/或獲自個體之樣品中 GAA 蛋白質之活性增加。

#### 其他實施例

**【0296】** 本說明書中提及之所有公開案、專利及專利申請案皆以引用之方式併入本文中，引用程度如同各獨立公開案或專利申請案特定地及個別地指示以引用之方式併入一般。

**【0297】** 儘管已結合本發明之特定實施例對本發明進行描述，但應了解，本發明能夠進行進一步修改，且本申請案欲涵蓋總體上遵循本發明之原理且包括本發明之偏離的本發明之任何變化、用途或更改，此類偏離處於本發明所屬技術中之已知或慣用實踐內且可應用於前文所闡述之基本特徵，且屬於申請專利範圍之範疇內。

**【0298】** 其他實施例在申請專利範圍內。

## 【序列表】

<110> 美商奧登泰斯治療有限公司(Audentes Therapeutics, Inc.)

<120> 用於治療肝醣儲積症之組合物及方法

<130> 51037-054TW3

<150> US 63/083,349

<151> 2020-09-25

<150> US 62/926,282

<151> 2019-10-25

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 584

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

```

ccactacggg tctaggctgc ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct      60
ggttataatt aacceagaca tgttgctgcc ccccccccc caacacctgc tgcctgagcc      120
tcacccccac cccggtgcct gggctctagg ctctgtacac catggaggag aagctcgctc      180
taaaaataac cctgtccctg gtggatcccc tgcattgcca atcaaggctg tgggggactg      240
agggcaggct gtaacaggct tgggggcccag ggcttatacg tgcctgggac tcccaaagta      300
ttactgttcc atgttcccgg cgaagggccca gctgtcccc gccagctaga ctcagcactt      360
agtttaggaa ccagttagca agtcagccct tggggcagcc catacaaggc catggggctg      420
ggcaagctgc acgcctgggt ccgggggtggg cacggtgccc gggcaacgag ctgaaagctc      480
atctgctctc aggggcccct ccctggggac agcccctctt ggctagtcac accctgtagg      540
ctcctctata taaccagggg gcacaggggc tcccccggg tcac                          584

```

<210> 2

<211> 952

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

# I885000

<400> 2

Met Gly Val Arg His Pro Pro Cys Ser His Arg Leu Leu Ala Val Cys  
1 5 10 15

Ala Leu Val Ser Leu Ala Thr Ala Ala Leu Leu Gly His Ile Leu Leu  
20 25 30

His Asp Phe Leu Leu Val Pro Arg Glu Leu Ser Gly Ser Ser Pro Val  
35 40 45

Leu Glu Glu Thr His Pro Ala His Gln Gln Gly Ala Ser Arg Pro Gly  
50 55 60

Pro Arg Asp Ala Gln Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr  
65 70 75 80

Gln Cys Asp Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys  
85 90 95

Ala Ile Thr Gln Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro  
100 105 110

Ala Lys Gln Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe  
115 120 125

Phe Pro Pro Ser Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser  
130 135 140

Glu Met Gly Tyr Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe  
145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu  
165 170 175

Asn Arg Leu His Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu  
180 185 190

# I885000

Val Pro Leu Glu Thr Pro His Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu  
195 200 205

Tyr Ser Val Glu Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val Arg Arg  
210 215 220

Gln Leu Asp Gly Arg Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe  
225 230 235 240

Phe Ala Asp Gln Phe Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr  
245 250 255

Ile Thr Gly Leu Ala Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser  
260 265 270

Trp Thr Arg Ile Thr Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly  
275 280 285

Ala Asn Leu Tyr Gly Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly  
290 295 300

Gly Ser Ala His Gly Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val  
305 310 315 320

Val Leu Gln Pro Ser Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile  
325 330 335

Leu Asp Val Tyr Ile Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln  
340 345 350

Gln Tyr Leu Asp Val Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly  
355 360 365

Leu Gly Phe His Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr  
370 375 380

Arg Gln Val Val Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val

# I885000

385 390 395 400

Gln Trp Asn Asp Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe  
405 410 415

Asn Lys Asp Gly Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His  
420 425 430

Gln Gly Gly Arg Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser  
435 440 445

Ser Gly Pro Ala Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg  
450 455 460

Gly Val Phe Ile Thr Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val  
465 470 475 480

Trp Pro Gly Ser Thr Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu  
485 490 495

Ala Trp Trp Glu Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe  
500 505 510

Asp Gly Met Trp Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly  
515 520 525

Ser Glu Asp Gly Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val  
530 535 540

Pro Gly Val Val Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser  
545 550 555 560

Ser His Gln Phe Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly  
565 570 575

Leu Thr Glu Ala Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly  
580 585 590

# I885000

Thr Arg Pro Phe Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg  
595 600 605

Tyr Ala Gly His Trp Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu  
610 615 620

Ala Ser Ser Val Pro Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro  
625 630 635 640

Leu Val Gly Ala Asp Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu  
645 650 655

Leu Cys Val Arg Trp Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg  
660 665 670

Asn His Asn Ser Leu Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser  
675 680 685

Glu Pro Ala Gln Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala  
690 695 700

Leu Leu Pro His Leu Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly  
705 710 715 720

Glu Thr Val Ala Arg Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser  
725 730 735

Thr Trp Thr Val Asp His Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile  
740 745 750

Thr Pro Val Leu Gln Ala Gly Lys Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro  
755 760 765

Leu Gly Thr Trp Tyr Asp Leu Gln Thr Val Pro Val Glu Ala Leu Gly  
770 775 780

Ser Leu Pro Pro Pro Pro Ala Ala Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser

# I885000

785 790 795 800

Glu Gly Gln Trp Val Thr Leu Pro Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val  
805 810 815

His Leu Arg Ala Gly Tyr Ile Ile Pro Leu Gln Gly Pro Gly Leu Thr  
820 825 830

Thr Thr Glu Ser Arg Gln Gln Pro Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr  
835 840 845

Lys Gly Gly Glu Ala Arg Gly Glu Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser  
850 855 860

Leu Glu Val Leu Glu Arg Gly Ala Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala  
865 870 875 880

Arg Asn Asn Thr Ile Val Asn Glu Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly  
885 890 895

Ala Gly Leu Gln Leu Gln Lys Val Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala  
900 905 910

Pro Gln Gln Val Leu Ser Asn Gly Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr  
915 920 925

Ser Pro Asp Thr Lys Val Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly  
930 935 940

Glu Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys  
945 950

<210> 3

<211> 2859

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3

atgggggtga ggcaccccc ctgcagccac aggctgctgg ctgtgtgtgc cctggtcagg

60

ctggccactg ctgccctgct gggccacatc ctgctgcatg acttctctgct ggtgcccaga 120  
gagctgtctg gcagcagccc tgtgctggag gaaaccacc ctgcccacca gcagggggcc 180  
agcaggcctg gccccaggga tgcccaggcc caccctggca ggcccagggc tgtgcccacc 240  
cagtgtgatg tgcccccaa cagcaggttt gactgtgccc ctgacaaggc catcaccag 300  
gagcagtgtg aggccagggg ctgctgctac atccctgcca agcagggcct gcagggggcc 360  
cagatgggcc agccctggtg cttcttcccc cctcatacc cctcctaaa gctggagaac 420  
ctgagcagct ctgagatggg ctacactgcc accctgacca ggaccacccc gacgttcttc 480  
cccaaggaca tcctgaccct gaggctggat gtgatgatgg agactgagaa caggctgcac 540  
ttcacatca aggaccctgc caacaggaga tatgaggcgc ccctggaaac ccccatgtg 600  
cacagcaggc cccccagccc cctgtactct gtggagtct ctgaggagcc ctttggggtg 660  
attgtgagga ggcagctgga tggcagggtg ctgctgaaca cactgtggc cccctgttc 720  
tttctgacc agttctgca gctgagcacc agcctgcca gccagtacat cactggcctg 780  
gctgagcacc tgagccccct gatgctgagc accagctgga ccaggatcac cctgtggaac 840  
agggacctgg cccccacccc tggggccaac ctgtatggca gccaccctt ctacctggcc 900  
ctggaggatg ggggctctgc ccatggggtg ttctgctga acagcaatgc catggatgtg 960  
gtgctgcagc ccagccctgc cctgagctgg aggagcactg ggggcatcct ggatgtgtac 1020  
atcttctgg gccctgagcc caagtctgtg gtgcagcagt acctggatgt ggtgggctac 1080  
cccttcatgc cccctactg gggcctgggc ttccacctgt gcagatgggg ctacagcagc 1140  
actgcatca ccaggcaggt ggtggagaac atgaccaggc cccacttccc cctggatgtg 1200  
cagtggaatg acctggacta catggacagc aggagggact tcacctcaa caaggatggc 1260  
ttcagggact tcctgccat ggtgcaggag ctgcaccagg ggggcaggag atacatgatg 1320  
attgtggacc ctgccatcag cagctctggc cctgctggca gctacaggcc ctatgatgag 1380  
ggcctgagga ggggggtgtt catcaccat gagactggcc agccctgat tggcaaggtc 1440  
tggcctggca gcactgcctt cctgacttc accaacccca ctgccctggc ctggtgggag 1500  
gacatggtgg ctgagtcca tgaccaggtg cctttgatg gcatgtggat tgacatgaat 1560

gagcccagca acttcatcag gggctctgag gatggctgcc ccaacaatga gctggagaac	1620
ccccctatg tgcctgggggt ggtgggggggc accctgcagg ctgccacat ctgtgccagc	1680
agccaccagt tectgagcac ccaactacaac ctgcacaacc tglatggcct gactgaggcc	1740
attgccagcc acagggccct ggtgaaggcc aggggcacca ggccctttgt gatcagcagg	1800
agcacctttg ctggccatgg cagatatgct ggccactgga ctggggatgt gtggagcagc	1860
tgggagcagc tggccagctc tgtgcctgag atcctgcagt tcaacctgct ggggggtgcc	1920
ctggtggggg ctgatgtgtg tggcttcctg ggcaacacct ctgaggagct gtgtgtgagg	1980
tggaccagc tgggggcctt ctacccttc atgaggaacc acaacagcct gctgagcctg	2040
ccccaggagc cctacagctt ctctgagcct gccagcagg ccatgaggaa ggccctgacc	2100
ctgagatatg ccctgtgcc ccacctgtac accctgttcc accaggccca tgtggctggg	2160
gagactgtgg ccagggccct gttcctggag tccccaaagg acagcagcac ctggactgtg	2220
gaccaccagc tgctgtgggg ggaggccctg ctgatcacc ctgtgtgca agctggcaag	2280
gctgaggatga ctggctactt cccctgggc acttggatg acctgcagac tgtgcctgtg	2340
gaggccctgg gcagcctgcc cccccccct gctgccccac gggagcctgc catccactct	2400
gagggccagt gggtgaccct gcctgcccc ctggacacca tcaatgtgca cctgagggct	2460
ggctacatca tccccctgca aggcctggc ctgaccacca ctgagagcag gcagcagccc	2520
atggccctgg ctgtggccct gaccaagggg ggggaggcca ggggggagct gttctgggat	2580
gatggggaga gcctggaggt gctggagagg ggggcctaca cccaggtgat ctctctggcc	2640
aggaacaaca ccattgtgaa tgagctggtg aggggtgacct ctgagggggc tggcctgcag	2700
ctgcagaagg tcactgtgct ggggggtggc actgcccccc agcaggtgct gagcaatggg	2760
gtgcctgtga gcaacttac ctacagccct gacaccaagg tgctggacat ctgtgtgagc	2820
ctctgatgg gggagcagtt cctggtcagc tggctgtga	2859

## 【發明申請專利範圍】

- 【請求項 1】 一種包含編碼酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶(alpha-glucosidase, GAA)之轉殖基因之腺相關病毒(AAV)載體之用途，其係用於製備治療有需要之人類患者之龐貝病(Pompe disease)的藥物，其中該 AAV 載體係以約  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與至該患者，其中該 AAV 為 AAV2/8 血清型，且其中該編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至肌肉肌酸激酶(MCK)啟動子。
- 【請求項 2】 如請求項 1 之用途，其中該 AAV 載體係以約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 至約  $2 \times 10^{14}$  vg/kg 之量投與至該患者。
- 【請求項 3】 如請求項 1 之用途，其中該 AAV 載體係以約  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與至該患者。
- 【請求項 4】 如請求項 1 之用途，其中該 AAV 載體係以約  $6 \times 10^{13}$  vg/kg 之量投與至該患者。
- 【請求項 5】 如請求項 1 之用途，其中該 AAV 載體係以包含該量之單個劑量投與至該患者。
- 【請求項 6】 如請求項 1 之用途，其中該 AAV 載體係以總計包含該量之兩個或更多個劑量投與至該患者。
- 【請求項 7】 如請求項 6 之用途，其中該兩個或更多個劑量彼此間隔一年或更長時間。
- 【請求項 8】 如請求項 6 之用途，其中該兩個或更多個劑量係彼此在約 12 個月內投與至該患者。
- 【請求項 9】 如請求項 1 之用途，其中該 AAV 載體係以各自個別地包含該量之兩個或更多個劑量投與至該患者。
- 【請求項 10】 如請求項 9 之用途，其中該兩個或更多個劑量彼此間隔一年或更

長時間。

【請求項 11】 如請求項 9 之用途，其中該兩個或更多個劑量係彼此在約 12 個月內投與至該患者。

【請求項 12】 如請求項 1 之用途，其中該 AAV 載體係經由靜脈內、鞘內、腦池內、腦室內、肌肉內、皮內、透皮、鼻內、皮下、經皮、氣管內、腹膜內、動脈內、吸入、灌注、灌洗及/或經口投藥投與至該患者。

【請求項 13】 如請求項 1 之用途，其中該 MCK 啟動子具有與 SEQ ID NO: 1 100%一致之核酸序列。

【請求項 14】 如請求項 1 之用途，其中該編碼 GAA 之轉殖基因可操作地連接至誘導該轉殖基因在肌肉及/或神經元細胞中表現之增強子。

【請求項 15】 如請求項 14 之用途，其中該增強子為 CMV 增強子、肌細胞增強因子 2 (MEF2)增強子或 MyoD 增強子。

【請求項 16】 如請求項 1 之用途，其中該 GAA 具有與 SEQ ID NO: 2 100%一致之胺基酸序列。

【請求項 17】 如請求項 1 之用途，其中該患者患有嬰兒發作型龐貝病。

【請求項 18】 如請求項 17 之用途，其中該患者為約一個月至約一歲齡。

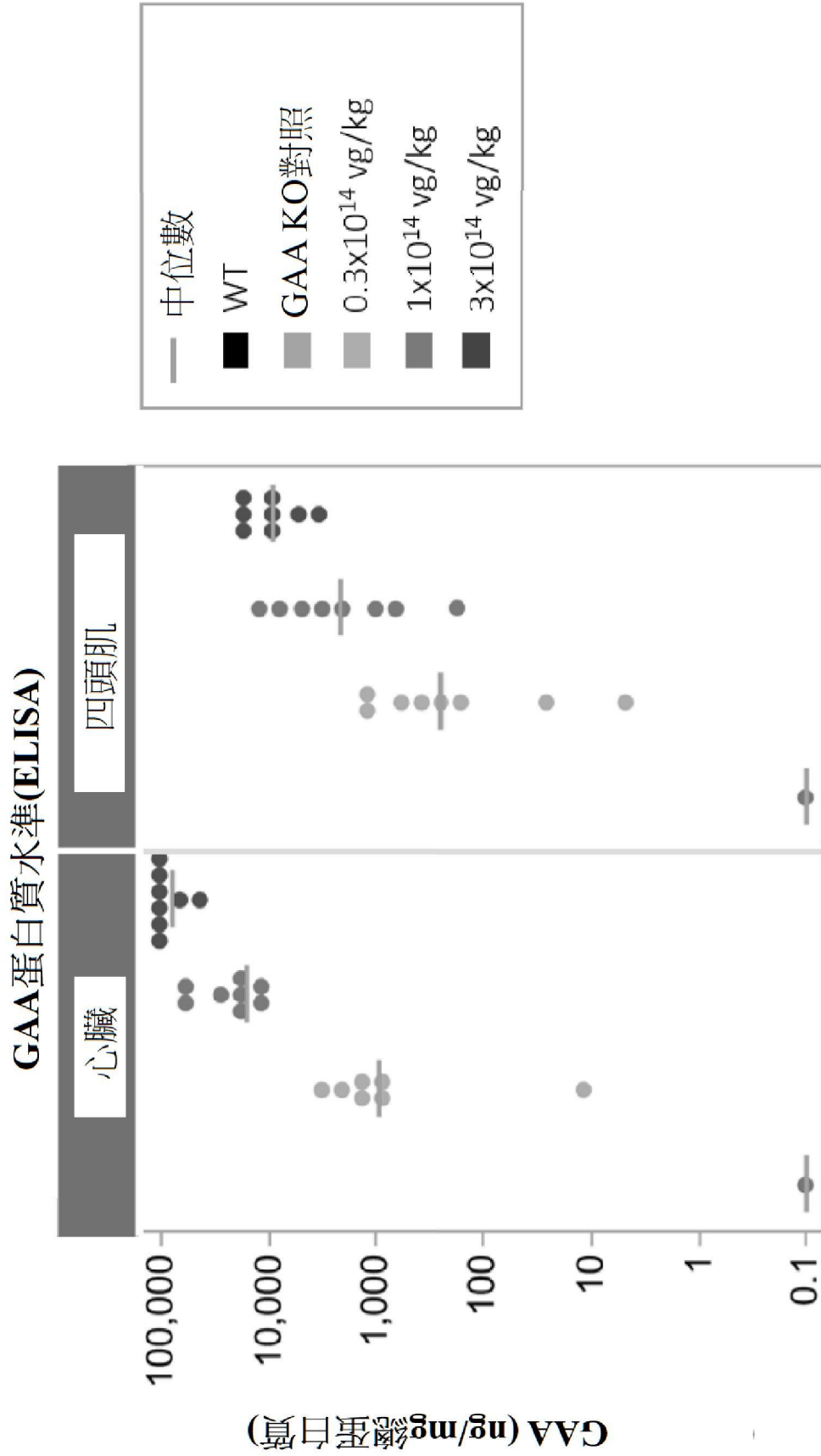
【請求項 19】 如請求項 17 之用途，其中在向該患者投與該 AAV 載體之前，該患者展現選自餵養困難、成長遲緩、張力低下、進行性無力、呼吸窘迫、舌頭嚴重腫大及心肌增厚之症狀。

【請求項 20】 如請求項 1 之用途，其中該患者患有晚發型龐貝病。

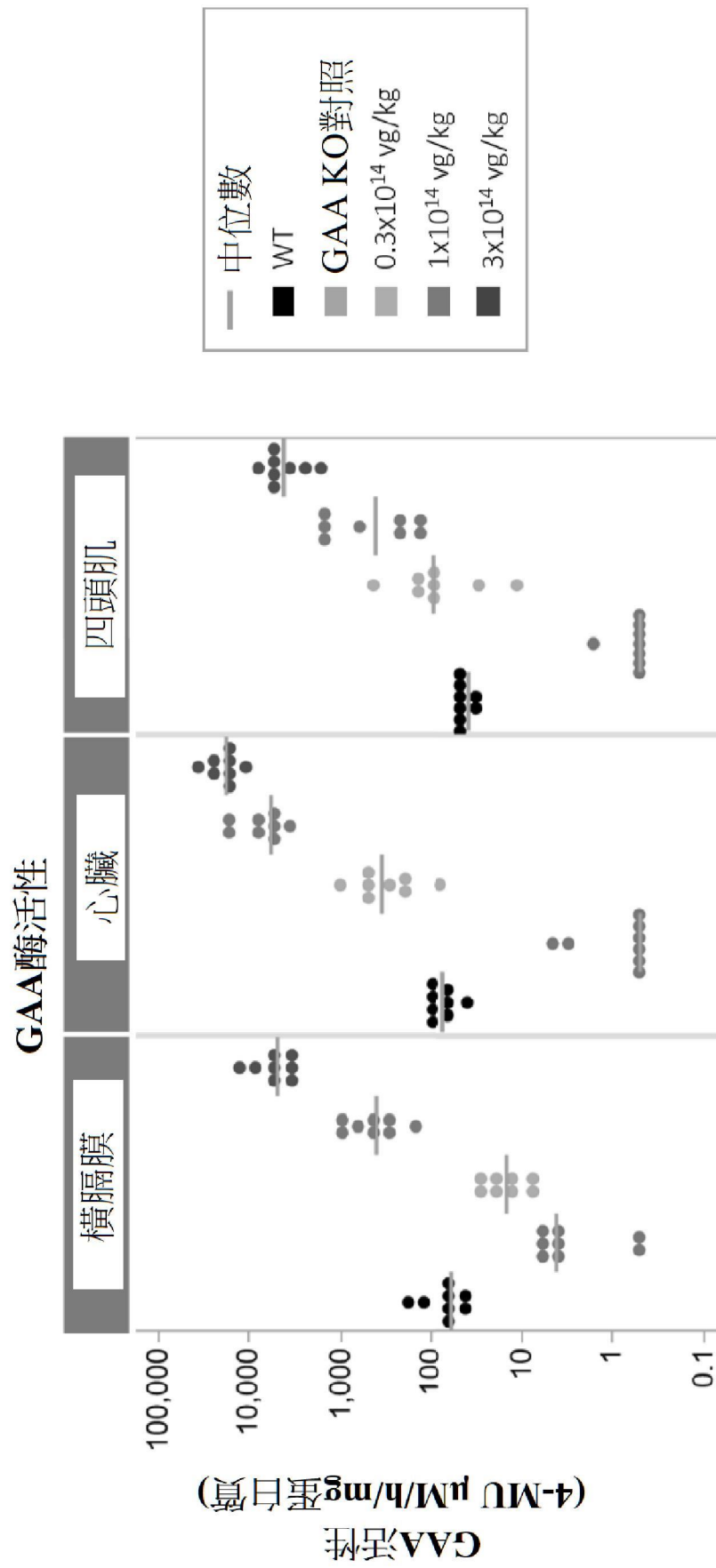
【請求項 21】 如請求項 20 之用途，其中該患者所展現之內源 GAA 活性為不患有龐貝病之相同性別及類似身體質量指數之人之內源 GAA 活性的約 1% 至約 40%。

- 【請求項 22】 如請求項 1 之用途，其中該患者先前未接受 GAA 酶替代療法。
- 【請求項 23】 如請求項 1 之用途，其中該患者先前已接受 GAA 酶替代療法。
- 【請求項 24】 如請求項 1 之用途，其中在向該患者投與該 AAV 載體之後，該患者所展現之內源 GAA 活性為不患有龐貝病之相同性別及類似身體質量指數之人之內源 GAA 活性的約 50%至約 200%。
- 【請求項 25】 如請求項 1 之用途，其中在向該患者投與該 AAV 載體之後，該患者展現骨骼肌、心肌及/或神經元組織中之肝醣減少。

【發明圖式】

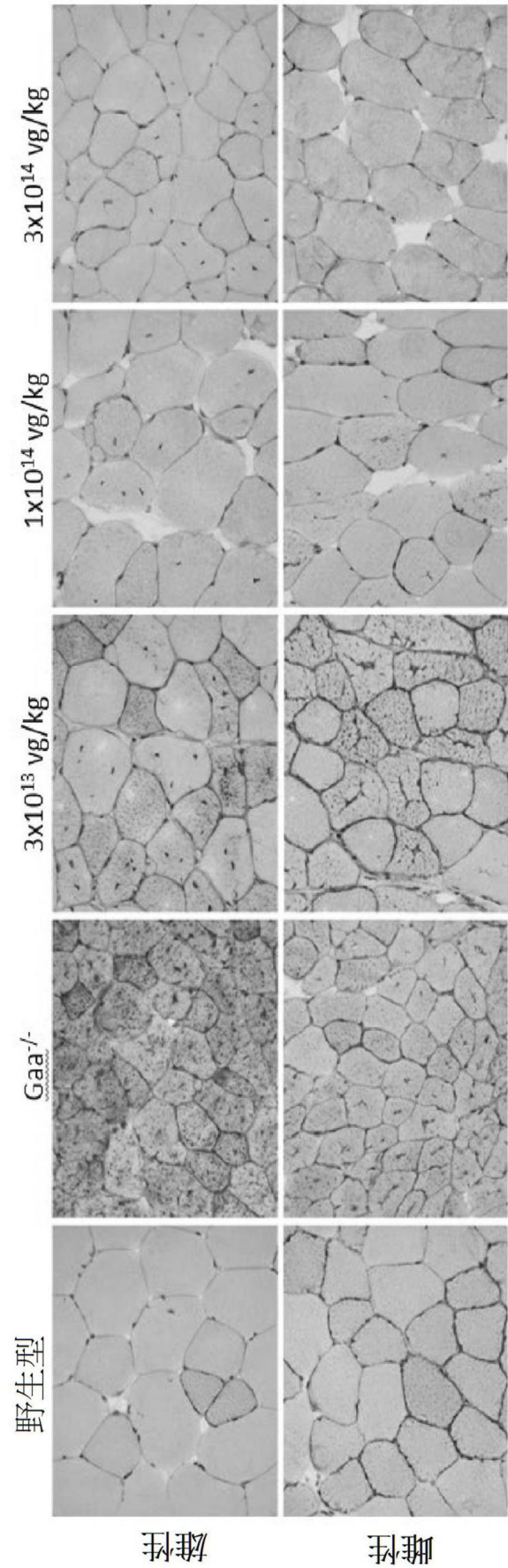


【圖 1A】

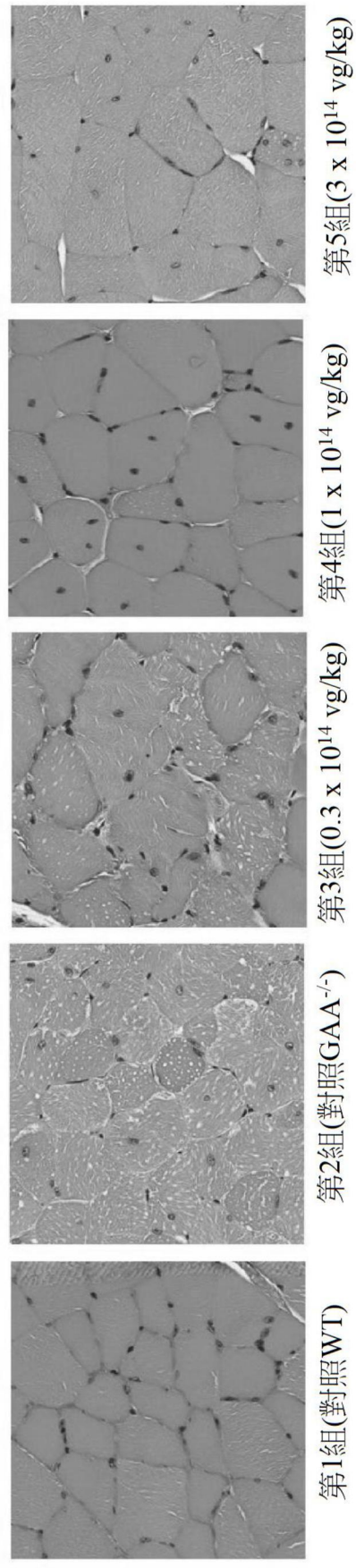


【圖 1B】

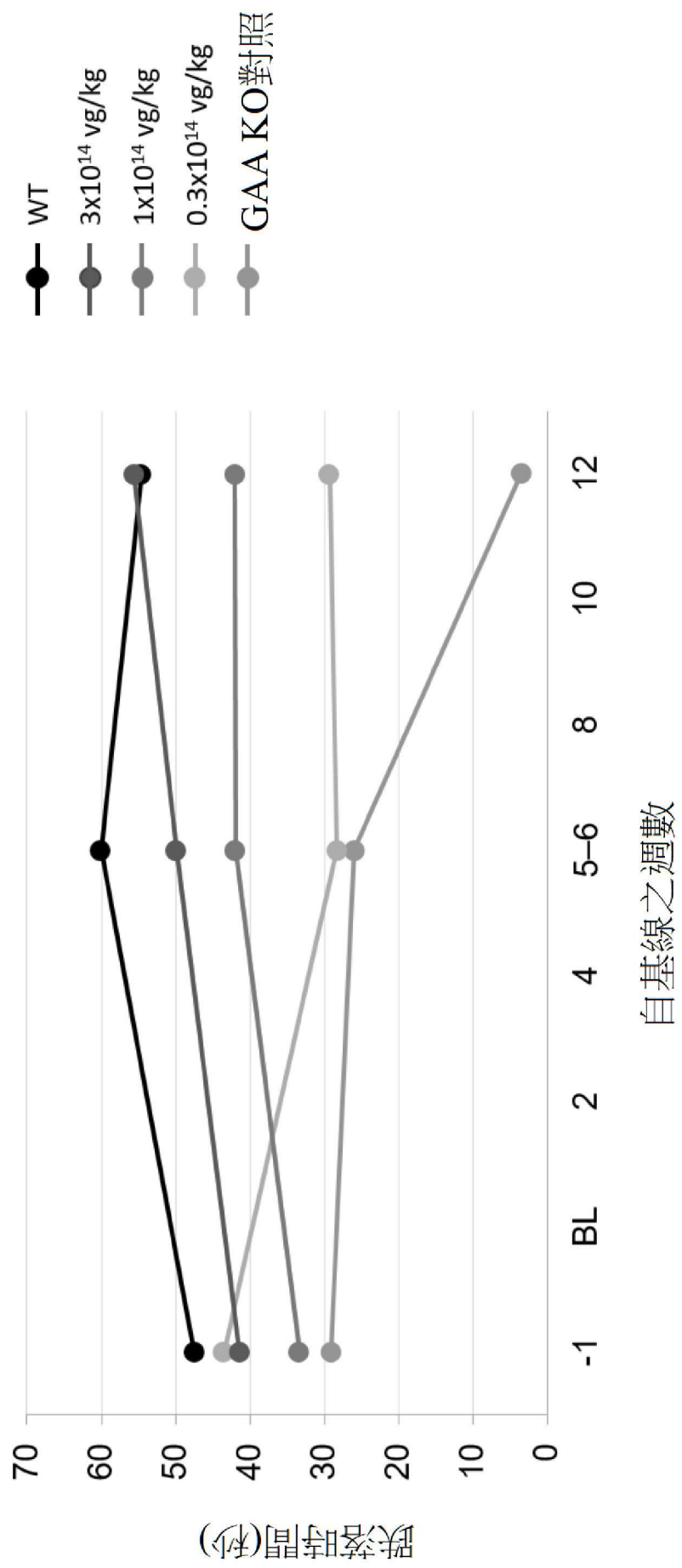




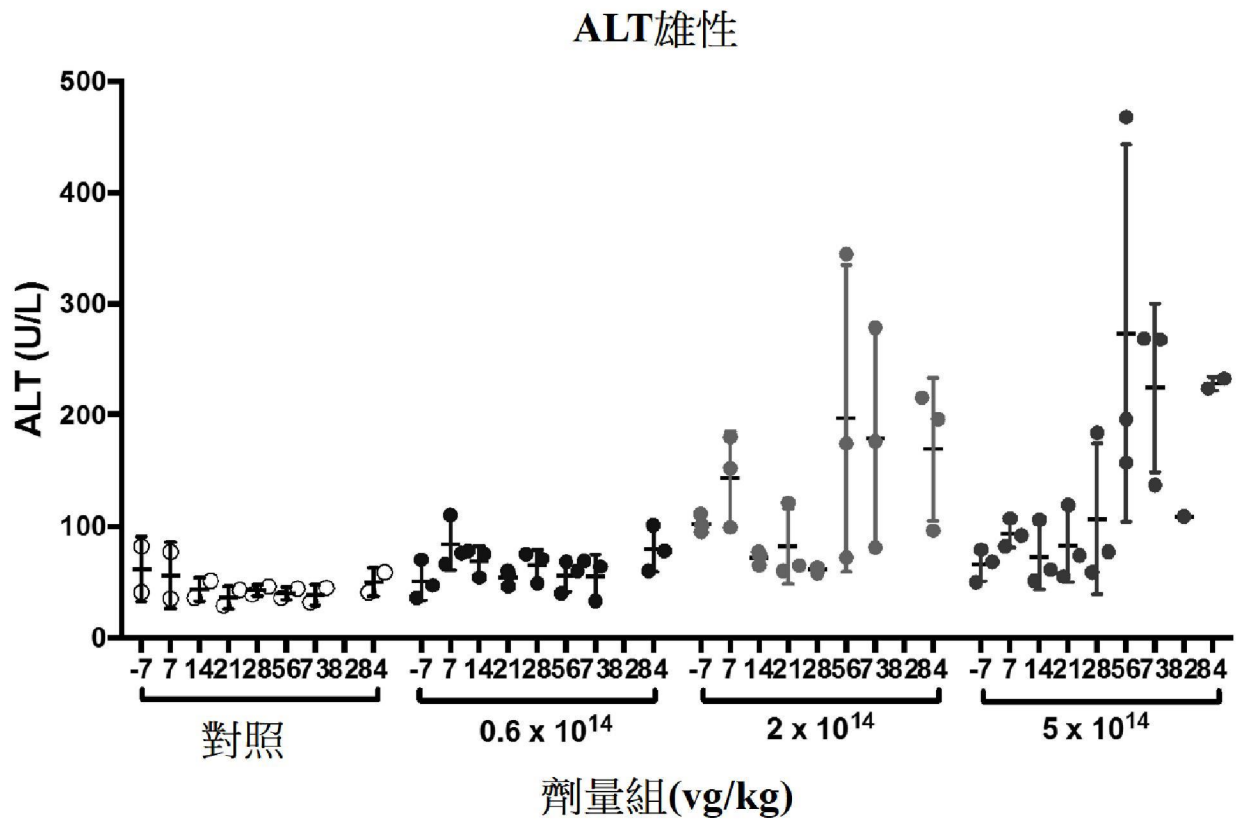
【圖 2B】



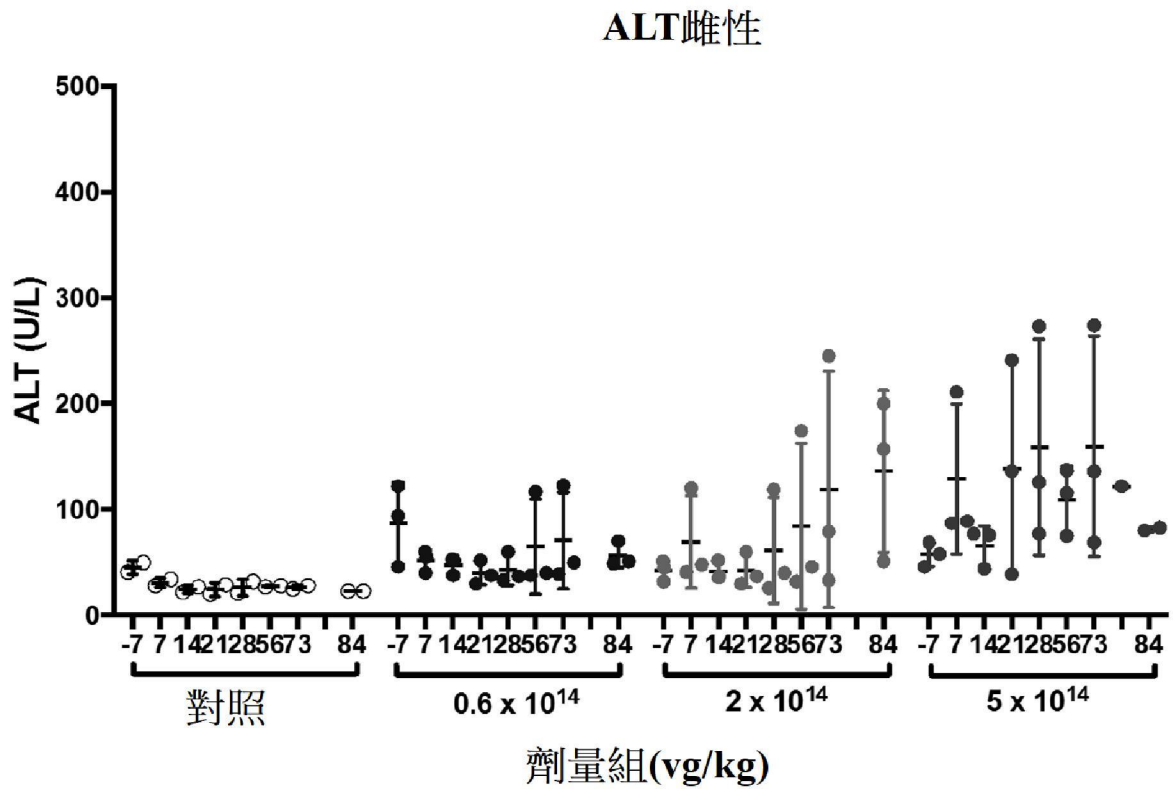
【圖 2C】



【圖 3】



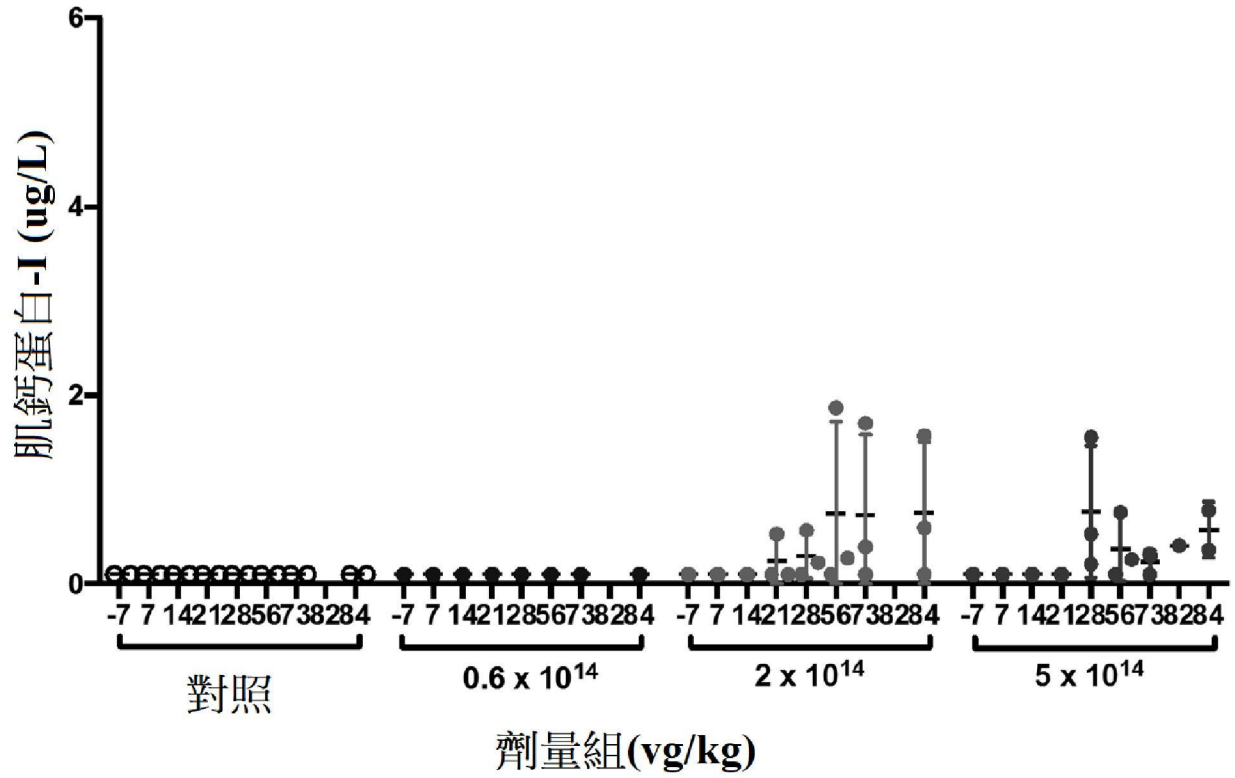
【圖 4A】



【圖 4B】

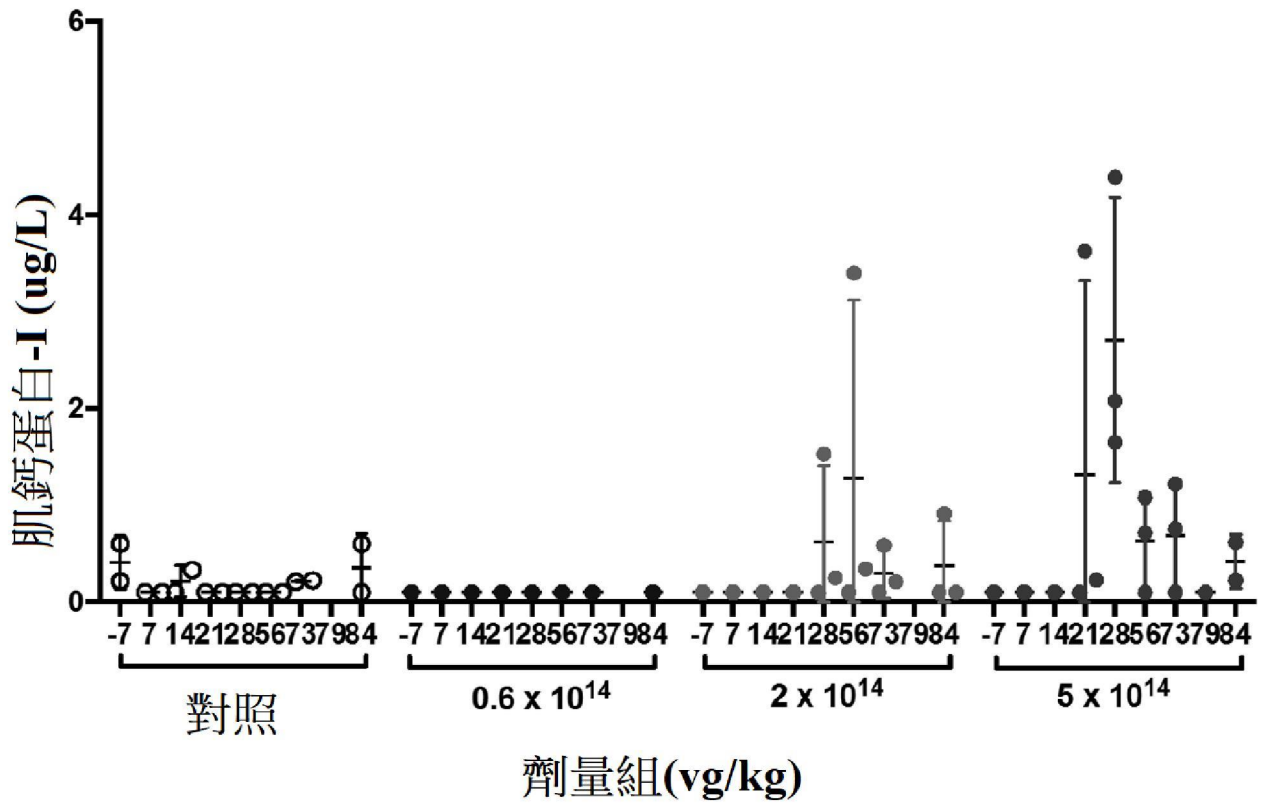


### 肌鈣蛋白-I雄性

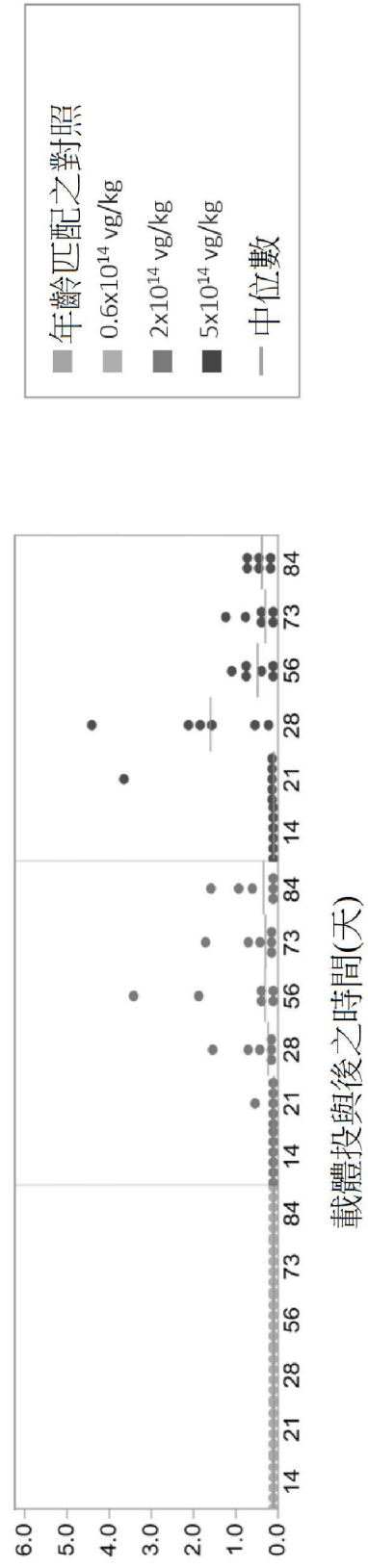


【圖 6A】

### 肌鈣蛋白-I雌性

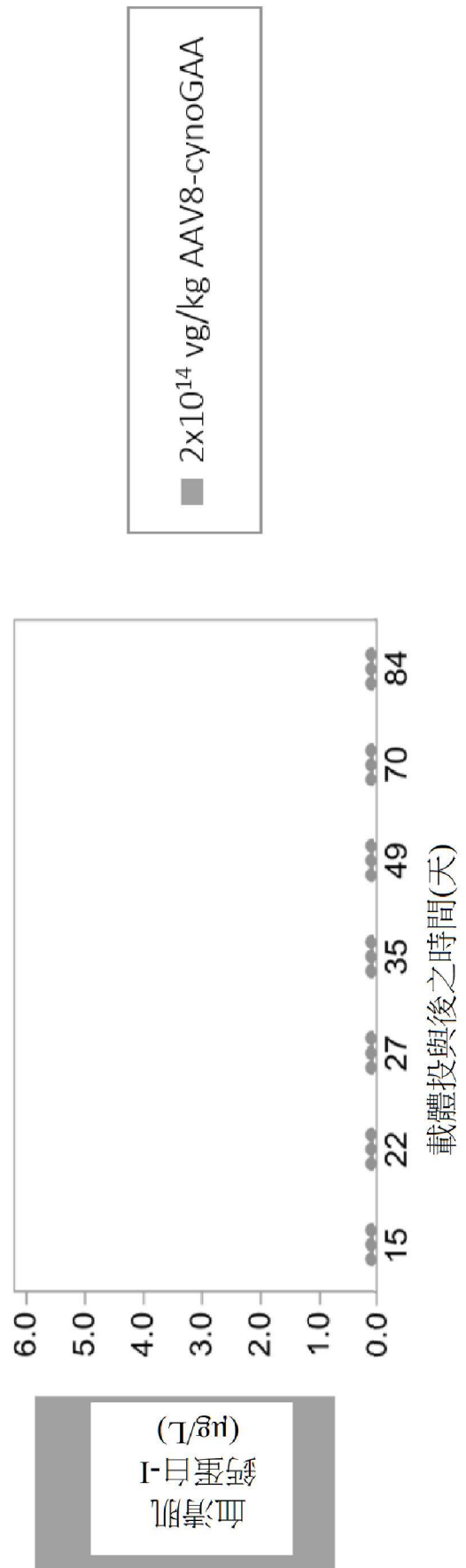


【圖 6B】



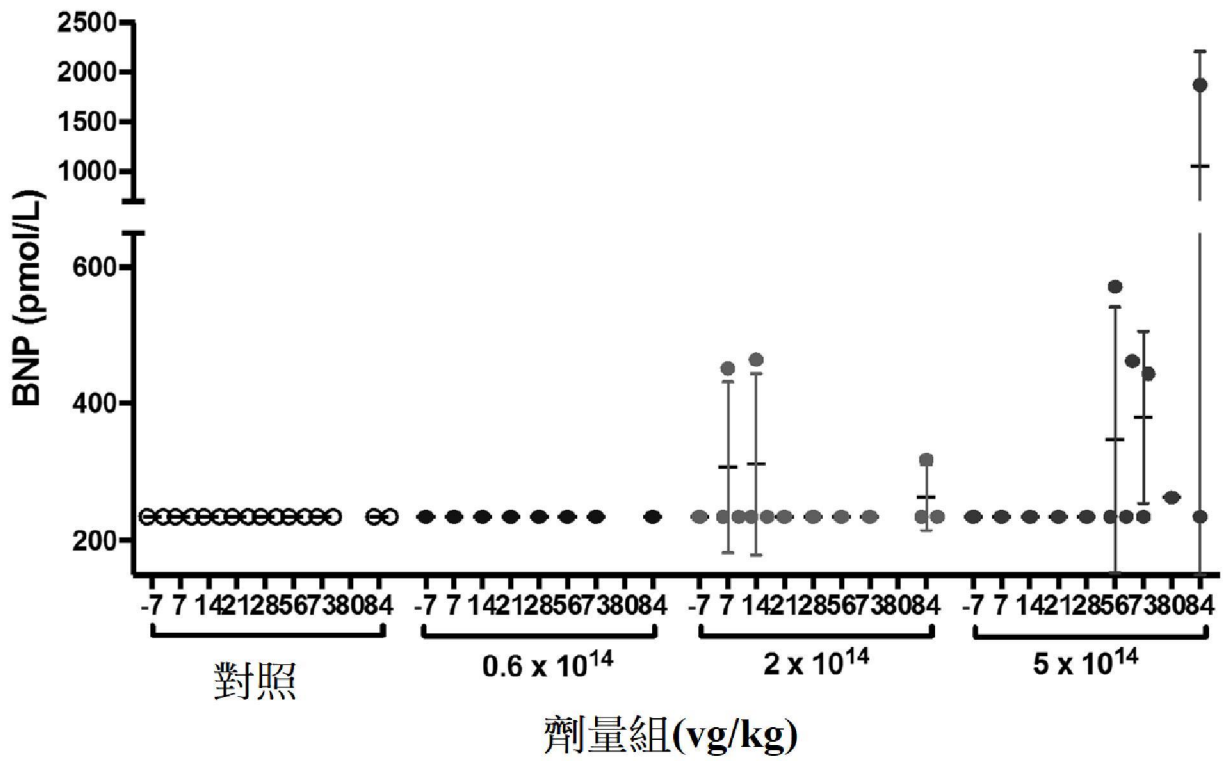
血清肌  
鈣蛋白-I  
(µg/L)

【圖 6C】



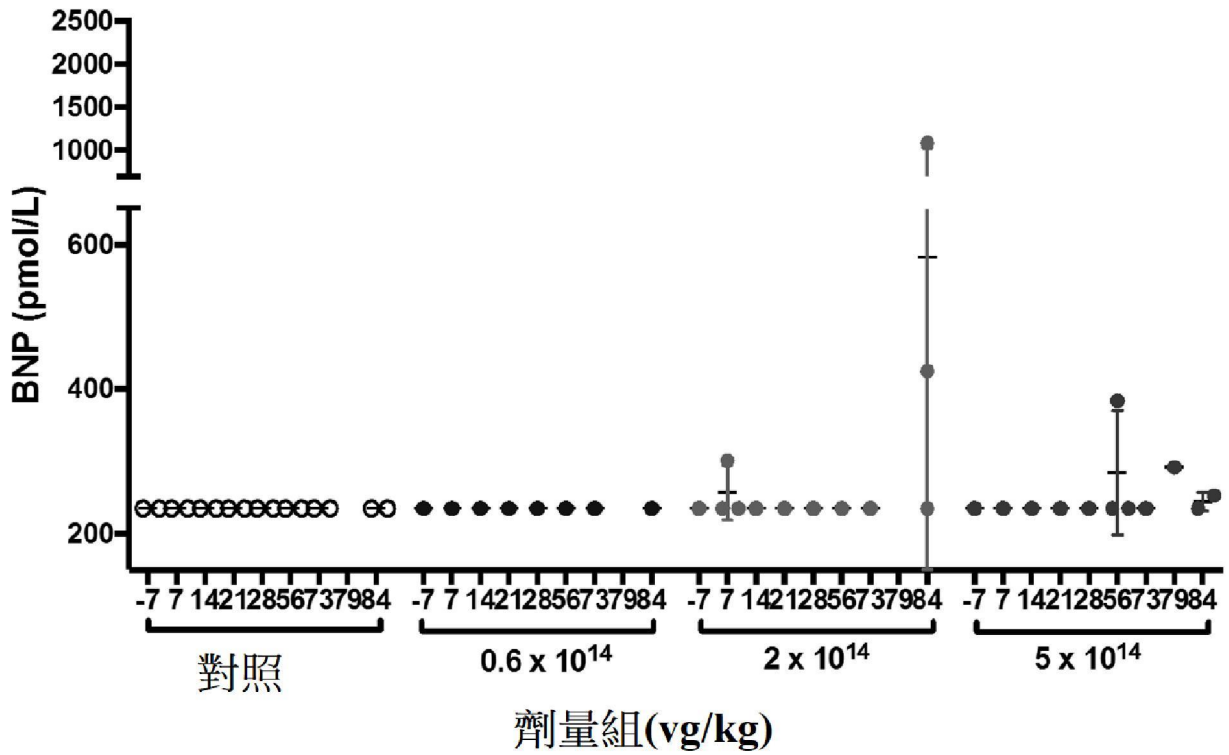
【圖 7】

### BNP雄性

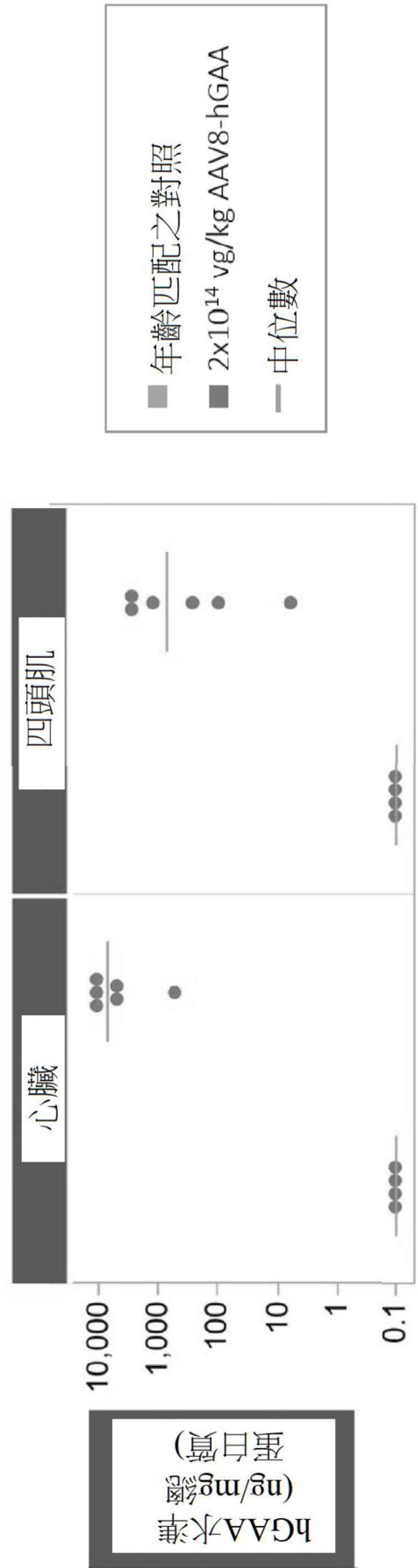


【圖 8A】

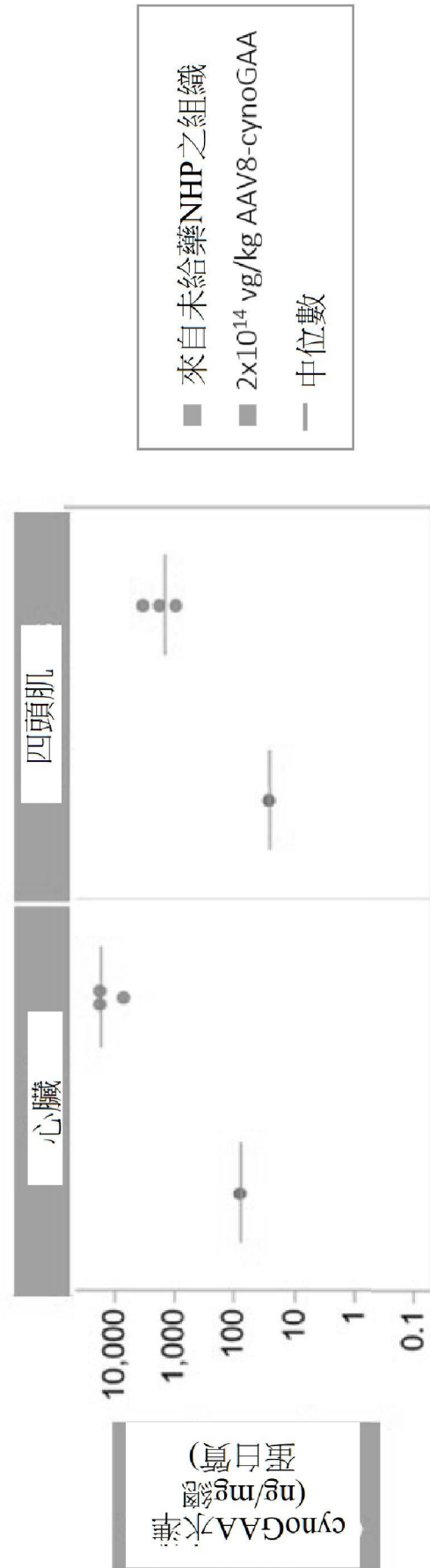
### BNP雌性



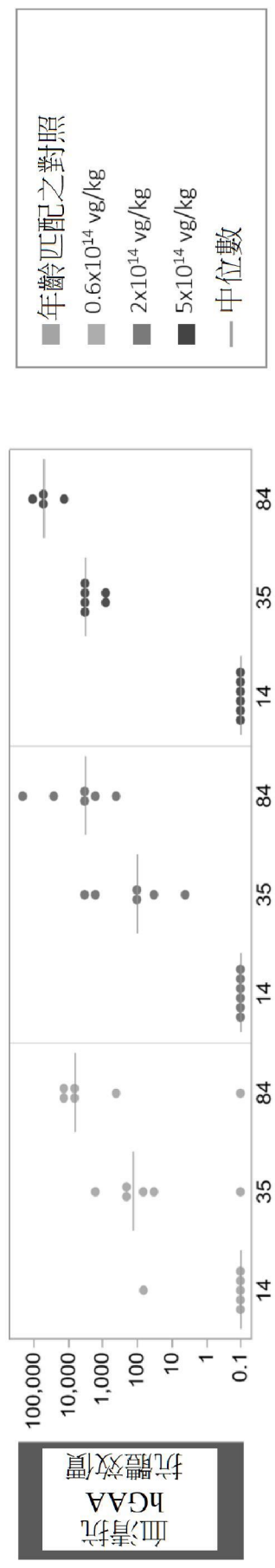
【圖 8B】



【圖 9A】

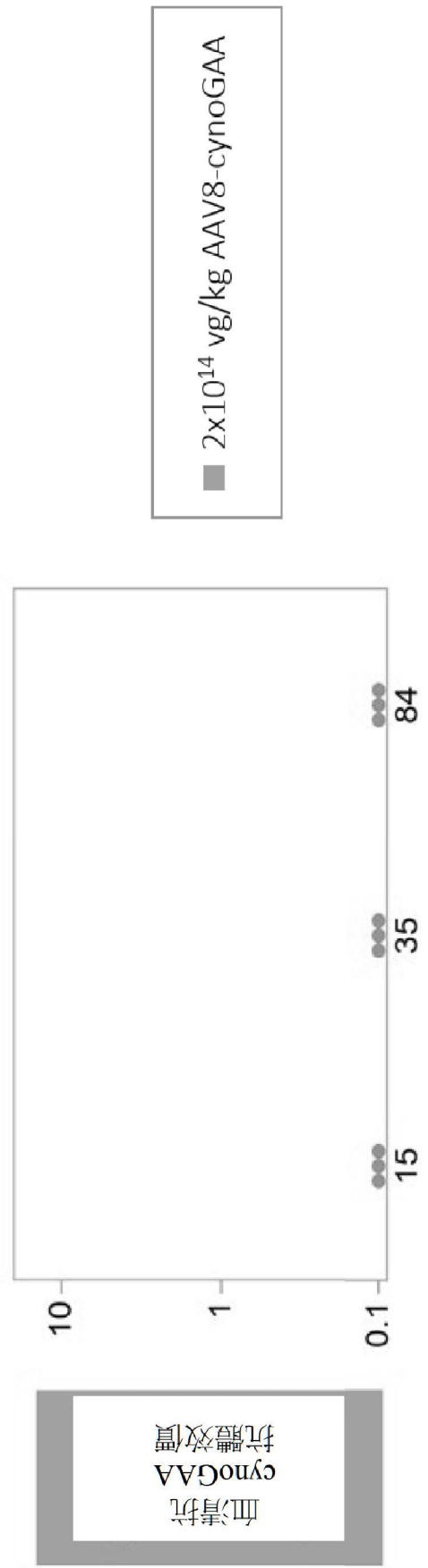


【圖 9B】



【圖 10A】

血清抗 hGAA 抗體效價



【圖 10B】