(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0025536
(43) 공개일자 2024년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 31/575* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01) *C12N 9/16* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 48/0058 (2013.01)
A61K 31/575 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7044264
(22) 출원일자(국제) 2022년05월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/030716
(87) 국제공개번호 WO 2022/251208
국제공개일자 2022년12월01일
(30) 우선권주장
63/192,279 2021년05월24일 미국(US)
63/245,611 2021년09월17일 미국(US)

(71) 출원인
아스텔라스 진 테라피스, 인크.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 불러바드 225
(72) 발명자
밀러, 웨스톤
미국 94108 캘리포니아 샌프란시스코 캘리포니아 스트리트 600 17쓰 플로어
박텔, 네이선
미국 94108 캘리포니아 샌프란시스코 캘리포니아 스트리트 600 17쓰 플로어
(74) 대리인
양영준, 이상남

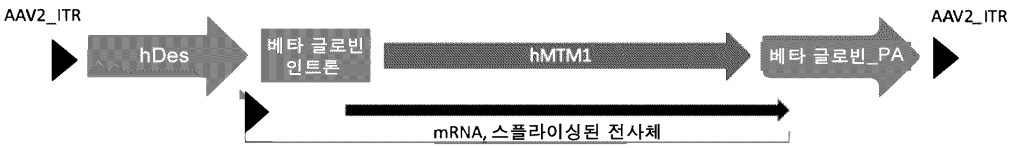
전체 청구항 수 : 총 118 항

(54) 발명의 명칭 **X-연관 근세관성 근병증의 개선된 치료를 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 신경근 장애와 관련된 동반이환 담즙울체성 간 기능 부전 (예를 들어, 담즙정체 및 고빌리루빈혈증)을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 항담즙정체제와의 병용 요법에 대한 X-연관 근세관성 근병증 (XLMTM)을 앓고 있는 대상체의 준비도를 평가하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
C12N 15/86 (2013.01)
C12N 9/16 (2013.01)
C12Y 301/03 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C12N 2750/14143 (2013.01)
C12N 2830/008 (2013.01)
C12N 2830/42 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증 (XLMTM)을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의 미오튜불라린 1 (MTM1)을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항담즙정체제는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 지 약 6주 이내에 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 2

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항담즙정체제는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 지 약 6주 이내에 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 3

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항담즙정체제는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 지 약 6주 이내에 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항담즙정체제는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 지 약 5주 이내에 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 항담즙정체제는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 4주 이내, 약 3주 이내, 약 2주 이내, 또는 약 1주 이내에 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 항담즙정체제는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 날과 동일한 날에 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 6

치료를 필요로 하고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

XLMTM을 갖는 것으로 진단되고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 8

XLMTM을 갖는 것으로 진단되고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 바이러스 벡터는 약 2×10^{14} vg/kg 미만, 약 1.5×10^{14} vg/kg 미만, 또는 약 1.4×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 바이러스 벡터는 약 8×10^{13} vg/kg 내지 약 1.8×10^{14} vg/kg, 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.6×10^{14} vg/kg, 약 1.1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.5×10^{14} vg/kg, 또는 약 1.2×10^{14} vg/kg 내지 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 5세 이하인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하이고, 선택적으로 상기 환자는 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 또는 6개월 이하인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 환자는 환자로부터 얻은 혈액 샘플의 매개변수를 평가함으로써 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 모니터링되고, 여기서 매개변수가 참조 수준보다 높다는 발견은 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 가지고 있음을 확인하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 매개변수가 혈액 샘플 내 혈청 담즙산의 수준을 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 혈청 담즙산은 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 매개변수는 간 기능 검사의 하나 이상의 결과를 포함하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 매개변수는 혈액 샘플 내 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함하는 방법.

청구항 22

치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

(b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 23

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

(b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 24

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

(b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 25

치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

(b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 26

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

(b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 27

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

(b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 약 2 x 10^{14} vg/kg 미만, 약 1.5 x 10^{14} vg/kg 미만, 또는 약 1.4 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 29

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 약 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 약 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 약 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 또는 약 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 30

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법,

청구항 31

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 5세 이하인 방법.

청구항 32

제24항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하이고, 선택적으로 상기 환자는 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 또는 6개월 이하인 방법.

청구항 33

제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세인 방법.

청구항 34

치료를 필요로 하는 5세 이하인 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계,

(b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 35

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계,

(b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 36

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계,

(b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 37

치료를 필요로 하는 5세 이하인 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계,

(b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 38

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계,

(b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 39

XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

(a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 환자에게 투여하는 단계,

(b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

(c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하이고, 선택적으로 상기 환자는 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 또는 6개월 이하인 방법.

청구항 41

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세인 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 약 2×10^{14} vg/kg 미만, 약 1.5×10^{14} vg/kg 미만, 또는 약 1.4×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 44

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 약 8×10^{13} vg/kg 내지 약 1.8×10^{14} vg/kg, 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.6×10^{14} vg/kg, 약 1.1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.5×10^{14} vg/kg, 또는 약 1.2×10^{14} vg/kg 내지 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 45

제34항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 46

XLMTM을 갖고 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 이전에 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 약 2×10^{14} vg/kg 미만, 약 1.5×10^{14} vg/kg 미만, 또는 약 1.4×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 약 8×10^{13} vg/kg 내지 약 1.8×10^{14} vg/kg, 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.6×10^{14} vg/kg, 약 1.1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.5×10^{14} vg/kg, 또는 약 1.2×10^{14} vg/kg 내지 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 5세 이하인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하이고, 선택적으로 상기 환자는 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 또는 6개월 이하인 방법.

청구항 52

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세인 방법.

청구항 53

XLMTM을 갖고, MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 이전에 투여받은 적이 있는 바이러스 벡터 투여 시 5세 이하였던 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하였고, 선택적으로 상기 환자는 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 또는 6개월 이하였던 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세였던 방법.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 약 2×10^{14} vg/kg 미만, 약 1.5×10^{14} vg/kg 미만, 또는 약 1.4×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 58

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 바이러스 벡터는 약 8×10^{13} vg/kg 내지 약 1.8×10^{14} vg/kg, 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.6×10^{14} vg/kg, 약 1.1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.5×10^{14} vg/kg, 또는 약 1.2×10^{14} vg/kg 내지 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 59

제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 60

제1항 내지 제52항 및 제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 해당 양을 포함하는 단일 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 61

제1항 내지 제52항 및 제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 함께 해당 양을 포함하는 2회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 62

제1항 내지 제52항 및 제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 각각 개별적으로 해당 양을 포함하는 2회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량이 1년 이상 서로 분리되어 있는 방법.

청구항 64

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 2회 이상의 용량이 서로 약 12개월 이내에 환자에게 투여되는 방법.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 아데노 관련 바이러스 (AAV), 아데노바이러스, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 폭스바이러스, 바큘로바이러스, 단순 포진 바이러스, 백시니아 바이러스, 및 합성 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 AAV인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh10, 또는 AAVrh74 혈청형인 방법.

청구항 68

제66항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 위형 AAV인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/8 또는 AAV2/9이고, 선택적으로 상기 위형 AAV는 AAV2/8인 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MTM1을 암호화하는 이식유전자는 근육 특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결되는 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 근육 특이적 프로모터는 데스민 프로모터, 근육 크레아틴 키나제 프로모터, 미오신 경쇄 프로모터, 미오신 중쇄 프로모터, 심장 트로포닌 C 프로모터, 트로포닌 I 프로모터, myoD 유전자 패밀리 프로모터, 액틴 알파 프로모터, 액틴 베타 프로모터, 액틴 감마 프로모터, 또는 호메오도메인 3과 같은 시각 쌍의 인트론 1 내의 프로모터인 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 근육 특이적 프로모터는 데스민 프로모터인 방법.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 레사미리겐 빌파르보벡인 방법.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 정맥 내, 근육 내, 피내 또는 피하 투여를

통해 환자에게 투여되는 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항담즙정체제가 담즙산, 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 리간드, 섬유아세포 성장 인자 19 (FGF-19) 모방체, 다케다-G-단백질-수용체-5 (TGR5) 작용제, 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체 (PPAR) 작용제, PPAR-알파 작용제, PPAR-델타 작용제, 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제, 정점 나트륨 의존성 담즙산 수송체 (ASBT) 억제제, 면역조절 약물, 항섬유화 요법, 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산염 산화효소 (NOX) 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 여기서:

(i) FXR 리간드는 오베티콜산, 실로펙서, 트로피펙서, 트레티오닌, 또는 EDP-305이고/이거나;

(ii) FGF-19 모방체는 알다페르민이고/이거나;

(iii) TGR5 작용제는 INT-777 또는 INT-767이고/이거나;

(iv) PPAR 작용제는 베자피브레이트, 셀다델파르, 또는 엘라프브리노르이고/이거나;

(v) PPAR-알파 작용제는 페노피브레이트이고/이거나;

(vi) PPAR-델타 작용제는 셀다델파르이고/이거나;

(vii) 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제는 엘라피브라노이고/이거나;

(viii) ASBT 억제제는 오데빅시바트, 마랄리시바트, 또는 리네릭시바트이고/이거나;

(ix) 면역조절 약물은 리툭시맙, 아바타셉트, 우스테키누맙, 인플릭시맙, 바리시닙, 또는 FFP-104이고/이거나;

(x) 항섬유화 요법은 비타민 D 수용체 작용제 또는 심투주맙이고/이거나;

(xi) NOX 억제제는 세타낙시브인 방법.

청구항 77

제75항에 있어서, 상기 담즙산은 우르소데옥시콜산, 노르-우르소데옥시콜산, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 담즙산은 우르소디올인 방법.

청구항 79

제75항, 제77항, 및 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담즙산은 단일 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 80

제75항, 제77항, 및 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담즙산은 복수의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 상기 담즙산은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 담즙산은 약 6 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 약 7 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 약 8 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 약 10 mg/kg/용량 내지 약 15 mg/kg/용량, 또는 약 12 mg/kg/용량 내지 약 13 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 담즙산은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 담즙산은 약 6 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량, 또는 약 7 mg/kg/용량 내지 약 9 mg/kg/용량의

양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 담즙산은 1일, 1주, 또는 한 달에 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 담즙산은 1일 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 상기 담즙산은 1일 1회 용량, 1일 2회 용량, 1일 3회 용량, 1일 4회 용량, 또는 1일 5회 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 담즙산은 1일 1회 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 86

제75항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담즙산은 약 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 (i) 담즙산은 약 6 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 약 8 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 약 13 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 또는 약 20 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여되거나, 또는 (ii) 담즙산은 약 17 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일, 약 18 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일, 또는 약 19 mg/kg/일 내지 약 21 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 87

제75항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담즙산은 20 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 88

제75항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담즙산은 250 mg의 담즙산을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 89

제75항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담즙산은 500 mg의 담즙산을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여되는 방법.

청구항 90

제75항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담즙은 장내 투여를 통해 환자에게 투여되는 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 병력을 갖지 않는 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 환자는 임의의 기저 간 질환의 병력을 갖지 않는 방법.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 35주 임신 주수 이상에 태어났고 바이러스 벡터의 투여 시 만기 연령 내지 약 5세이거나 이었던 방법.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 남성인 방법.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 기계적 환기 지원을 필요로 하고, 선택적으로 상기 기

계적 환기 지원은 침습적 기계적 환기 지원 및 비침습적 기계적 환기 지원을 포함하는 방법.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자는 시간이 지남에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 시간 경과에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 시간 경과에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자가 적어도 30초 동안 기능적으로 독립적인 앉기를 달성하고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 기능적으로 독립적인 앉기를 달성하고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 적어도 30초 동안 기능적으로 독립적인 앉기를 나타내는 방법.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자가 하루에 약 16시간 이하로 필요한 기계적 인공호흡기 지원 시간 감소를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 필요한 기계적 인공호흡기 지원 시간의 감소를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 필요한 기계적 인공호흡기 지원의 감소를 나타내는 방법.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자가 필라델피아 아동병원 유아 신경근 장애 검사 (CHOP INTEND)에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 CHOP INTEND에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 CHOP INTEND에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자가 최대 흡기압 (MIP)에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 MIP에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 MIP에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 적어도 48주 동안 지속되는 방법.

청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자는 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주,

16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타내는 방법.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자는 횡격막 및/또는 호흡근 진행을 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 횡격막 및/또는 호흡근 진행을 나타내고, 선택적으로 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 횡격막 및/또는 호흡근 진행을 나타내는 방법.

청구항 105

제16항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 14 μmol/L 초과인 혈청 총 담즙산 수준을 나타낸다는 발견에 의해 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되는 방법.

청구항 106

제16항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 혈액 검사에서 참조 수준에 비해 증가하거나 감소한 하나 이상의 매개변수를 나타낸다는 발견에 의해 상기 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되는 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 혈액 검사는 간 기능 검사인 방법.

청구항 108

제106항 또는 제107항에 있어서, 상기 하나 이상의 매개변수는 감마-글루타밀 트랜스퍼라제, 알칼리성 포스파타제, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 및/또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함하는 방법.

청구항 109

제16항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과인 빌리루빈 수준을 나타낸다는 발견에 의해 상기 환자는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되는 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 3주까지 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과인 빌리루빈 수준을 나타내는 방법.

청구항 111

제109항 또는 제110항에 있어서, 상기 빌리루빈 수준은 직접 빌리루빈 수준 또는 총 빌리루빈 수준을 포함하는 방법.

청구항 112

제16항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 혈액 검사에서 참조 수준에 비해 증가한 매개변수를 나타낸다는 발견에 의해 상기 환자는 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되는 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 매개변수는 혈청 담즙산의 수준을 포함하는 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 혈청 담즙산은 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산인 방법.

청구항 115

제112항에 있어서, 상기 혈액 검사는 간 기능 검사인 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 상기 매개변수는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함하는 방법.

청구항 117

MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서, 상기 패키지 삽입물은 키트의 사용자에게 제1항 내지 제52항 및 제60항 내지 제116항 중 어느 한 항의 방법에 따라 XLMTM을 갖는 환자에게 바이러스 벡터를 투여하도록 지시하는 키트.

청구항 118

항담즙정체제 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서, 상기 패키지 삽입물은 키트의 사용자에게 제53항 내지 제116항 중 어느 한 항의 방법에 따라 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 항담즙정체제를 투여하도록 지시하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **서열 목록**

[0002] 본 출원은 형식으로 전자적으로 제출되었으며 그 전체가 참조로 포함된 서열 목록이 포함되어 있다. 2022년 5월 24일에 생성된 해당 ASCII 복사본의 이름은 "51037-057WO3_Sequence_Listing_5_24_22_ST25"이고 크기는 69,743 바이트이다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 인간 환자와 같은 환자의 신경근 장애의 현재 치료와 관련된 담즙울체성 간 기능장애의 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] X-연관 근세관성 근병증 (XLMTM)은 미오튜불라린 1 (MTM1)의 기능 상실 돌연변이로 인해 발생하는 골격근의 치명적인 단일 유전 질환이다. 신생아 50,000명 중 약 1명은 XLMTM을 앓고 있으며, 이는 전형적으로 현저한 저긴장증 및 호흡 부전으로 나타난다. 극히 드물게 여성에게 심각한 형태의 XLMTM이 나타날 수 있다. 출생 후 생존 기간을 넘기려면 85-90%의 환자가 출생 시 호흡 지원 (즉, 기계적 환기), 거의 50%의 환자가 24시간 인공호흡기에 지속적으로 의존하며, 환자의 ~60%가 기관절개술을 포함한 집중적인 지원이 필요하다. 최근까지는 인공호흡기 사용이나 영양공급관 등 지원적 치료 옵션만 가능했다. 최근 XLMTM 치료를 위해 MTM1 전달을 포함하는 유전자 치료 접근법이 개발되었다. 그러나, XLMTM을 갖는 환자에게 유전자 요법을 투여하는 개선된 방법이 당업계에 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증 (XLMTM)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 환자에게 미오튜불라린 1 (MTM1)을 암호화하는 이식유전자 및 항담즙정체제를 함유하는 바이러스 벡터의 치료 유효량을 투여한다.

[0007] 한 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항담즙정체제는 환자에게 이식유전자 투여 후 약 6주 이내 (예를 들어, 약 6주 전 또는 약 6주 후) 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0008] 두 번째 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항담즙정체제는 바이러스 벡터 투여 후

약 6주 이내 (예를 들어, 약 6주 전 또는 약 6주 후) 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0009] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡격막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항담즙정체제는 바이러스 벡터 투여 후 약 6주 이내 (예를 들어, 약 6주 전 또는 약 6주 후) 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0010] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 환자에게 이식유전자를 투여한 지 약 5주 이내에 (예를 들어, 약 5주 전 또는 약 5주 후) 개시되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되며, 선택적으로 항담즙정체제는 환자에게 이식유전자 투여 약 4주 이내 (예를 들어, 약 4주 전 또는 약 4주 후), 약 3주 이내 (예를 들어, 약 3주 전 또는 약 3주 후), 약 2주 이내 (예를 들어, 약 2주 전 또는 약 2주 후), 또는 약 1주 이내 (예를 들어, 약 1주 전 또는 약 1주 후, 약 6일 전 또는 약 6일 후, 약 5일 전 또는 약 5일 후, 약 4일 전 또는 약 4일 후, 약 3일 전 또는 약 3일 후, 약 2일 전 또는 약 2일 후, 또는 약 1일 전 또는 약 1일 후) 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0011] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 이식유전자를 환자에게 투여한 날과 동일한 날에 개시되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0012] 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 것을 포함한다.

[0013] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단되고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 것을 포함한다.

[0014] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단되고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 횡격막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 것을 포함한다.

[0015] 전술한 양태 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 상기 방법은 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발생에 대해 환자를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다.

[0016] 전술한 양태 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 환자로부터 얻은 혈액 샘플의 매개변수를 평가함으로써 담즙정체, 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상의 발생에 대해 환자를 모니터링하며, 여기서 매개변수가 참조 수준 초과인 것으로 발견되면 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증 또는 이에 대한 하나 이상의 증상을 앓고 있음을 확인한다.

[0017] 일부 구현예에서, 매개변수는 혈액 샘플 내 혈청 담즙산 수준을 포함한다. 일부 구현예에서, 혈청 담즙산은 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산 또는 우르소데옥시콜산이다.

[0018] 일부 구현예에서, 매개변수는 간 기능 검사의 하나 이상의 결과를 포함한다.

[0019] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 매개변수는 혈액 샘플 내 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함한다.

[0020] 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 단계, (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상의 발병에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0021] 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, $1 \times$

10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여하는 단계, (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상의 발병에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0022] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여하는 단계, (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상의 발병에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0023] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡격막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: a) 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여하는 단계, (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상의 발병에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0024] 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 환자에게 투여하는 단계, (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및 (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0025] 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여하는 단계, (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및 (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0026] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2

x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여하는 단계, (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및 (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0027] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡격막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만)의 양으로 투여하는 단계, (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및 (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0028] 다른 양태에서, 본 개시내용은 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 단계, (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상의 발병에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0029] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 단계, (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상의 발병에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0030] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 단계, (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상의 발병에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 및 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0031] 다른 양태에서, 본 개시내용은 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 단계, (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및 (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0032] 다른 양태에서, 본 개시내용은 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (a) 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 단계, (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및 (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[0033] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖고 이전에 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여받은 적이 있는 인간

환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함한다.

[0034] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖고 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 이전에 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함한다.

[0035] 다른 양태에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖고, MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여받고, 이식유전자의 투여 시 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함한다.

[0036] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, MTM1을 암호화하는 이식유전자는 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 함유하는 바이러스 벡터를 사용하는 형질도입에 의해 환자에게 투여된다.

[0037] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)이다.

[0038] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자는 4세 이하 (예를 들어, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하) 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시, 선택적으로, 여기서 환자는 3세 이하 (예를 들어, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하), 2세 이하 (예를 들어, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하), 1세 이하 (예를 들어, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하), 또는 6개월 이하 (예를 들어, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)이다.

[0039] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세 (예를 들어, 약 1개월 내지 약 5세, 약 2개월 내지 약 5세, 약 3개월 내지 약 5세, 약 4개월 내지 약 5세, 약 5개월 내지 약 5세, 약 6개월 내지 약 5세, 약 1세 내지 약 5세, 약 2세 내지 약 5세, 약 3세 내지 약 5세, 또는 약 4세 내지 약 5세)이다.

[0040] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여된다.

[0041] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 약 2.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg,

1.9×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 1×10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 바이러스 벡터는 약 2×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 1×10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로), 약 1.5×10^{14} vg/kg 미만 (예를 들어, 약 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 1×10^{8} vg/kg 이하 미만), 또는 약 1.4×10^{14} vg/kg 미만 (예를 들어, 약 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 1×10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여된다.

[0042] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 약 3×10^{13} vg/kg 내지 약 2.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 바이러스 벡터는 약 8×10^{13} vg/kg 내지 약 1.8×10^{14} vg/kg, 약 1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.6×10^{14} vg/kg, 약 1.1×10^{14} vg/kg 내지 약 1.5×10^{14} vg/kg, 또는 약 1.2×10^{14} vg/kg 내지 약 1.4×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, 바이러스 벡터는 약 3×10^{13} vg/kg, 3.1×10^{13} vg/kg, 3.2×10^{13} vg/kg, 3.3×10^{13} vg/kg, 3.4×10^{13} vg/kg, 3.5×10^{13} vg/kg, 3.6×10^{13} vg/kg, 3.7×10^{13} vg/kg, 3.8×10^{13} vg/kg, 3.9×10^{13} vg/kg, 4×10^{13} vg/kg, 4.1×10^{13} vg/kg, 4.2×10^{13} vg/kg, 4.3×10^{13} vg/kg, 4.4×10^{13} vg/kg, 4.5×10^{13} vg/kg, 4.6×10^{13} vg/kg, 4.7×10^{13} vg/kg, 4.8×10^{13} vg/kg, 4.9×10^{13} vg/kg, 5×10^{13} vg/kg, 5.1×10^{13} vg/kg, 5.2×10^{13} vg/kg, 5.3×10^{13} vg/kg, 5.4×10^{13} vg/kg, 5.5×10^{13} vg/kg, 5.6×10^{13} vg/kg, 5.7×10^{13} vg/kg, 5.8×10^{13} vg/kg, 5.9×10^{13} vg/kg, 6×10^{13} vg/kg, 6.1×10^{13} vg/kg, 6.2×10^{13} vg/kg, 6.3×10^{13} vg/kg, 6.4×10^{13} vg/kg, 6.5×10^{13} vg/kg, 6.6×10^{13} vg/kg, 6.7×10^{13} vg/kg, 6.8×10^{13} vg/kg, 6.9×10^{13} vg/kg, 7×10^{13} vg/kg, 7.1×10^{13} vg/kg, 7.2×10^{13} vg/kg, 7.3×10^{13} vg/kg, 7.4×10^{13} vg/kg, 7.5×10^{13} vg/kg, 7.6×10^{13} vg/kg, 7.7×10^{13} vg/kg, 7.8×10^{13} vg/kg, 7.9×10^{13} vg/kg, 8×10^{13} vg/kg, 8.1×10^{13} vg/kg, 8.2×10^{13} vg/kg, 8.3×10^{13} vg/kg, 8.4×10^{13} vg/kg, 8.5×10^{13} vg/kg, 8.6×10^{13} vg/kg, 8.7×10^{13} vg/kg, 8.8×10^{13} vg/kg, 8.9×10^{13} vg/kg, 9×10^{13} vg/kg, 9.1×10^{13} vg/kg, 9.2×10^{13} vg/kg, 9.3×10^{13} vg/kg, 9.4×10^{13} vg/kg, 9.5×10^{13} vg/kg, 9.6×10^{13} vg/kg, 9.7×10^{13} vg/kg, 9.8×10^{13} vg/kg, 9.9×10^{13} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 또는 2.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0043] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 약 1.3×10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0044] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터는 환자에게 해당 양을 포함하는 단일 용량으로 투여된다.

[0045] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터는 함께 해당 양을 포함하는 2회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 회 이상, 9회 이상 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여된다.

[0046] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터는 각각 개별적으로 해당 양을 포함하는 2회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 회 이상, 9회 이상 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여된다.

[0047] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 2회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 회 이상, 9회 이상 또는 10회 이상) 용량은 1년 이상 (예를 들어, 1년 이상, 1년 6개월 이상, 2년 이상, 3년 이상, 4년 이상, 또는 5년 이상) 서로 분리된다.

[0048] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 12개월 (예를 들어, 약 12개월, 약 11개월, 약 10개월, 약 9개월, 약 8개월, 약 7개월, 약 6개월, 약 5개월, 약 4개월, 약 3개월, 약 2개월, 또는 약 1개월) 이내에 환자에게 투여된다.

[0049] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 아데노 관련 바이러스 (AAV), 아데노바이러스, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 폭스바이러스, 바큘로바이러스, 단순 포진 바이러스, 백시니아 바이러스, 및 합성 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0050] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 AAV이다. 일부 구현예에서, AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh10, 또는 AAVrh74 혈청형이다.

[0051] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 위형화된 AAV이다. 일부 구현예에서, 위형 AAV는 AAV2/8 또는 AAV2/9, 선택적으로 여기서 위형 AAV는 AAV2/8이다.

[0052] 일부 구현예에서, MTM1을 암호화하는 이식유전자는 근육 특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, 근육 특이적 프로모터는 데스민 프로모터, 근육 크레아틴 키나제 프로모터, 미오신 경쇄 프로모터, 미오신 중쇄 프로모터, 심장 트로포닌 C 프로모터, 트로포닌 I 프로모터, myoD 유전자 계열 프로모터, 액틴 알파 프로모터, 액틴 베타 프로모터, 액틴 감마 프로모터, 또는 호메오도메인 3과 같은 시각 쌍의 인트론 1 내의 프로모터이다. 일부 구현예에서, 근육 특이적 프로모터는 데스민 프로모터이다.

[0053] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 레사미리겐 빌파르보벡이다.

[0054] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 정맥 내, 근육 내, 피내 또는 피하 투여를 통해 환자에게 투여된다.

[0055] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 담즙산, 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 리간드, 섬유아세포 성장 인자 19 (FGF-19) 모방체, 다케다-G-단백질-수용체-5 (TGR5) 작용제, 퍼옥시솜 증식인자-활성화 수용체 (PPAR) 작용제, PPAR-알파 작용제, PPAR-델타 작용제, 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제, 정점 나트륨-의존성 담즙산 수송체 (ASBT) 억제제, 면역조절제, 항섬유화 요법, 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산염 산화효소 (NOX) 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0056] 일부 구현예에서, (i) FXR 리간드는 오베티콜산, 실로펙서, 트로피펙서, 트레티노인, 또는 EDP-305이고; (ii) FGF-19 모방체는 알다페르민이고; (iii) TGR5 작용제는 INT-777 또는 INT-767이고; (iv) PPAR 작용제는 베자피브레이트, 셀라델파르 또는 엘라피브리노이고; (v) PPAR-알파 작용제는 페노피브레이트이고; (vi) PPAR-델타 작용제는 셀라델파이고; (vii) 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제는 엘라피브라노이고; (viii) ASBT 억제제는 오데빅시바트, 마라릭시바트 또는 리네릭시바트이고; (ix) 면역조절 약물은 리툭시맙, 아바타셉트, 우스테키누맙, 인플릭시맙, 바리시티닙, 또는 FFP-104이고; (x) 항섬유화 요법은 비타민 D 수용체 작용제 또는 심투주맙이고/거나; (xi) NOX 억제제는 세타낙시브이다.

[0057] 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소데옥시콜산 (예를 들어, 우르소디올), 노르-우르소데옥시콜산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소디올이다.

[0058] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 담즙산은 환자에게 단일 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 담즙산은 환자에게 다중 용량으로 투여된다.

[0059] 일부 구현예에서, 담즙산은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 담즙산은 약 6 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 약 7 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 약 8 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 약 10 mg/kg/용량 내지 약 15 mg/kg/용량, 또는 약 12 mg/kg/용량 내지 약 13 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, 담즙산은 약 5 mg/kg/용량, 6 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량, 11 mg/kg/용량, 12 mg/kg/용량, 13 mg/kg/용량, 14 mg/kg/용

량, 15 mg/kg/용량, 16 mg/kg/용량, 17 mg/kg/용량, 18 mg/kg/용량, 19 mg/kg/용량, 또는 20 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여된다.

[0060] 일부 구현예에서, 담즙산은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 담즙산은 약 6 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량, 또는 약 7 mg/kg/용량 내지 약 9 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, 담즙산은 약 5 mg/kg/용량, 6 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량, 또는 11 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여된다.

[0061] 일부 구현예에서, 담즙산은 일, 주 또는 월당 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여된다.

[0062] 일부 구현예에서, 담즙산은 일당 1회 이상 예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 담즙산은 1일 1회 용량, 1일 2회 용량, 1일 3회 용량, 1일 4회 용량, 또는 1일 5회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0063] 일부 구현예에서, 담즙산은 1일 1회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0064] 일부 구현예에서, 담즙산은 약 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여되고, 선택적으로 여기서 (i) 담즙산은 약 6 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 약 8 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 약 13 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 또는 약 20 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여되거나, 또는 (ii) 담즙산은 약 17 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일, 약 18 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일, 또는 약 19 mg/kg/일 내지 약 21 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, 담즙산은 약 5 mg/kg/일, 6 mg/kg/일, 7 mg/kg/일, 8 mg/kg/일, 9 mg/kg/일, 10 mg/kg/일, 11 mg/kg/일, 12 mg/kg/일, 13 mg/kg/일, 14 mg/kg/일, 15 mg/kg/일, 16 mg/kg/일, 17 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 25 mg/kg/일, 30 mg/kg/일, 35 mg/kg/일, 또는 40 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 담즙산은 20 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0065] 일부 구현예에서, 담즙산은 250 mg의 담즙산을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여된다. 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 담즙산은 500 mg의 담즙산을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여된다.

[0066] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 담즙은 장내 투여를 통해 환자에게 투여된다.

[0067] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 병력을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 환자는 임의의 기저 간 질환의 병력을 갖지 않는다.

[0068] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자는 임신 주수 35주 이상에 태어났고 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 만삭 (예를 들어, 조정 만삭) 내지 약 5세 (예를 들어, 1일 내지 약 5세, 2일 내지 약 5세, 3일 내지 약 5세, 4일 내지 약 5세, 5일 내지 약 5세, 6일 내지 약 5세, 7일 내지 약 5세, 8일 내지 약 5세, 9일 내지 약 5세, 10일 내지 약 5세, 11일 내지 약 5세, 12일 내지 약 5세, 13일 내지 약 5세, 14일 내지 약 5세, 15일 내지 약 5세, 16일 내지 약 5세, 17일 내지 약 5세, 18일 내지 약 5세, 19일 내지 약 5세, 20일 내지 약 5세, 25일 내지 약 5세, 1개월 내지 약 5세, 2개월 내지 약 5세, 3개월 내지 약 5세, 4개월 내지 약 5세, 5개월 내지 약 5세, 6개월 내지 약 5세, 1세 내지 약 5세, 2세 내지 약 5세, 3세 내지 약 5세, 및 4세 내지 약 5세)이거나 그러했다.

[0069] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자는 남성이다.

[0070] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자는 기계적 환기 지원을 필요로 하며, 선택적으로 여기서 기계적 환기 지원은 침습적 기계적 환기 지원 및 비침습적 기계적 환기 지원을 포함한다.

[0071] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자는 시간 경과에 따른 기계적 환기 지원 시간의 기준선으로부터의 변화를 나타내며, 선택적으로 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 후 약 24주까지 시간 경과에 따른 기계적 환기 지원 시간의 기준선으로부터의 변화를 나타내며, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 4주까지 시간 경과에 따른 기계적 환기 지원 시간의 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[0072] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자는 적어도 30초 동안 기능적으로 독립적인 앉기를 달성하고, 선택적으로 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 후 약 24주까지 기능적으로 독립적인 앉기를 달성하고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를

투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 4주까지 적어도 30초 동안 기능적으로 독립적인 앉기를 나타낸다.

[0073] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자는 필요한 기계적 인공호흡기 지원 시간을 하루 약 16시간 이하로 감소를 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 필요한 기계적 인공호흡기 지원 시간의 감소를 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주 또는 4주까지 필요한 기계적 인공호흡기 지원의 감소를 나타낸다.

[0074] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자는 필라델피아 아동병원 유아 신경근 장애 검사 (CHOP INTEND)에서 기준선으로부터의 변화를 나타내며, 선택적으로 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 후 약 24주까지 CHOP INTEND에서 기준선으로부터의 변화를 나타내며, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 4주까지 CHOP INTEND에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[0075] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자는 (MIP)에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 MIP에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 4주까지 MIP에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[0076] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 후 약 24주까지 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 4주까지 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 일부 구현예에서, 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 적어도 48주 (예를 들어, 49주, 50주, 51주, 52주, 1년, 또는 2년) 동안 지속된다.

[0077] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자는 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타내며, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타내며, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 4주까지 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타낸다.

[0078] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자는 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 4주까지 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 나타낸다.

[0079] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자가 14 μmol/L 초과 (예를 들어, 14 μmol/L, 15 μmol/L, 16 μmol/L, 17 μmol/L, 18 μmol/L, 19 μmol/L, 20 μmol/L, 21 μmol/L, 22 μmol/L, 23 μmol/L, 24 μmol/L, 25 μmol/L, 26 μmol/L, 27 μmol/L, 28 μmol/L, 29 μmol/L, 30 μmol/L, 31 μmol/L, 32 μmol/L, 33 μmol/L, 34 μmol/L, 35 μmol/L, 36 μmol/L, 37 μmol/L, 38 μmol/L, 39 μmol/L, 40 μmol/L, 41 μmol/L, 42 μmol/L, 43 μmol/L, 44 μmol/L, 45 μmol/L, 46 μmol/L, 47 μmol/L, 48 μmol/L, 49 μmol/L, 50 μmol/L, 51 μmol/L, 52 μmol/L, 53 μmol/L, 54 μmol/L, 55 μmol/L, 56 μmol/L, 57 μmol/L, 58 μmol/L, 59 μmol/L, 60 μmol/L, 61 μmol/L, 62 μmol/L, 63 μmol/L, 64 μmol/L, 65 μmol/L, 66 μmol/L, 67 μmol/L, 68 μmol/L, 69 μmol/L, 70 μmol/L, 71 μmol/L, 72 μmol/L, 73 μmol/L, 74 μmol/L, 75 μmol/L, 76 μmol/L, 77 μmol/L, 78 μmol/L, 79 μmol/L, 80 μmol/L, 81 μmol/L, 82 μmol/L, 83 μmol/L, 84 μmol/L, 85 μmol/L, 86 μmol/L, 87 μmol/L, 88 μmol/L, 89 μmol/L, 90 μmol/L, 91 μmol/L, 92 μmol/L, 93 μmol/L, 94 μmol/L, 95 μmol/L, 96 μmol/L, 97 μmol/L, 98 μmol/L, 99 μmol/L, 또는 100 μmol/L 초과)의 혈청 총 담즙산 수준을 나타낸다는 발견에 의해 환자가 담즙정체 또는 그의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0080] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자가 혈액 검사에서 참조 수준에 비해 증가되거나 감소된 하나 이상의 매개변수를 나타내는 발견에 의해 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0081] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 혈액 검사는 간 기능 검사이다.

[0082] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 하나 이상의 매개변수는 감마-글루타밀 트랜스퍼라제, 알칼리성 포스파타제, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 및/또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함한다.

[0083] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자가 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과 (예를 들어, 1 mg/dL, 1.1 mg/dL, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 또는 100 mg/dL 초과)의 빌리루빈 수준을 나타낸다는 발견에 의해 환자가 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0084] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자에게 바이러스 벡터를 투여할 때, 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 3주까지 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과 (예를 들어, 1 mg/dL, 1.1 mg/dL, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 또는 100 mg/dL 초과)의 빌리루빈 수준을 나타낸다.

[0085] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 빌리루빈 수준은 직접 빌리루빈 수준 또는 총 빌리루빈 수준을 포함한다.

[0086] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 환자가 참조 수준에 비해 증가된 혈액 검사 매개변수를 나타낸다는 발견에 의해 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0087] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 매개변수는 혈청 담즙산의 수준을 포함한다.

[0088] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 혈청 담즙산은 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산이다.

[0089] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 혈액 검사는 간 기능 검사이다.

[0090] 전술한 양태 중 임의의 일부 구현예에서, 매개변수는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함한다.

[0091] 한 양태에서, 본 개시내용은 MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공하며, 여기서 패키지 삽입물은 키트의 사용자에게 위의 양태 중 하나의 임의의 방법에 따라 XLMTM을 갖는 환자에게 바이러스 벡터를 투여하도록 지시한다.

[0092] 한 양태에서, 본 개시내용은 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공하며, 여기서 패키지 삽입물은 키트의 사용자에게 전술한 양태 중 어느 하나의 방법에 따라 XLMTM을 갖는 환자에게 바이러스 벡터를 투여하도록 지시한다.

[0093] 한 양태에서, 본 개시내용은 항담즙정체제 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공하며, 여기서 패키지 삽입물은 키트의 사용자에게 전술한 양태 중 어느 하나의 방법에 따라 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료 또는 예방하기 위해 환자에게 항담즙정체제를 투여하도록 지시한다.

도면의 간단한 설명

[0094] **도 1**은 인간 미오튜불라린 1 (hMTM1) 유전자의 발현을 위한 예시적인 위형 아데노 관련 바이러스 (AAV) 2/8 (AAV2/8) 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)의 개략도이다. 왼쪽에서 오른쪽으로, 음영처리된 화살표와 직사각형은 베타-글로빈 인트론에 작동 가능하게 연결된 인간 데스민 (hDes) 프로모터를 암호화하는 핵산 서열 (서열 번호 3), hMTM1 유전자 (서열 번호 4), 베타-글로빈 폴리아데닐화 신호 (베타-글로빈_pA), 및 측면 AAV2 역전된 말단 반복 서열 (ITR)을 나타낸다. 약어: AAV2_ITR, 아데노 관련 바이러스 2 역전 말단 반복; 베타-글로빈_pA, 인간 베타-글로빈 폴리아데닐화 신호; hDes, 인간 데스민 프로모터; hMTM1, 인간 미오튜불라린 상보적 DNA.

도 2는 하기 실시예 2에 기술된 바와 같이, 3.0 x 10^{14} vg/kg (3e14; 연한 회색) 또는 1.0 x 10^{14} vg/kg (1e14; 어두운 회색)의 레사미리겐 빌파르보벡으로 처리된 인간 환자에서 총 빌리루빈 및/또는 직접 빌리루빈의 변화 (정상 상한 (ULN)에 대한 배수)를 나타내는 그래프이다. 실선 직사각형은 25 내지 75번째 백분위수를 정의한다; 십자가는 평균을 정의한다; 하단 위스커는 하단 펜스 위의 최소 관측치를 정의한다 (이상값 제외); 상단 위스커는 상단 펜스 아래의 최대 관측치를 정의한다 (이상값 제외); 원은 이상값을 나타내며, 상단 펜스 위 또는 하단 펜스 아래의 값으로 정의되고 [75번째 백분위수 + I.5*IQR 초과; 또는 25번째 백분위수 - I.5* 미만] 여기서 IQR은 사분위수 범위 (75 - 25번째 백분위수)이다.

도 3은 하기 실시예 2에 기술된 바와 같이, 3.0 x 10^{14} vg/kg (밝은 회색 실선) 또는 1.0 x 10^{14} vg/kg (진한 회색 실선)의 레사미리겐 빌파르보벡으로 처리된 인간 환자에서 총 빌리루빈 (mg/dL)의 기준선으로부터의 변화를 보여주는 회귀 플롯이다. 각 그룹에 대한 회귀 곡선은 각각의 용량 (3.0 x 10^{14} vg/kg 또는 1.0 x 10^{14} vg/kg의 레사미리겐 빌파르보벡; 각각, 밝은 회색 점선 및 어두운 회색 점선)으로 투여된 모든 개별 대상체에 피팅한다.

도 4a-4c는 개별 환자에 대한 레사미리겐 빌파르보벡을 사용한 치료 후 호흡 및 운동 기능 결과를 보여주는 그래프이다. 각각, 저용량 환자, 고용량 환자, 및 대조군에 적합한 국소 추정 산점도 평활화 회귀 곡선을 사용하여 치료된 ASPIRO 환자에 대한 침습적으로 치료된 ASPIRO 환자에 대한 24시간에 걸친 인공호흡기 의존성 (**도 4a**), MIP (**도 4b**), 및 CHOP INTEND 점수 (**도 4c**)의 시간 경과가 표시된다.

도 5a-b는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)/혈청 샘플로부터 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 후 MTM1 투여에 대한 T 세포 및 B 세포 반응을 보여주는 히트맵이다. **도 5a**는 돌연변이 유형별로 치료된 참가자의 샘플에서 시간 경과에 따른 MTM1 펩티드 풀로 참가자 PBMC의 자극에 대한 반응으로 인터페론-γ (IFN-γ) 방출을 측정하는 ELISpot 검정을 나타낸다. T 세포 ELISpot 검정에 의해 측정된 IFN-γ 사이토카인 분비 데이터가 표시된다. 결과는 10^{6} PBMC당 SFC (점 형성 세포)의 수로 표현된다. 평균 SFC/10^{6} 세포에서 2개의 표준 오차를 뺀 값이 각각의 음성 대조군 웰의 2배보다 크고, $p \leq 0.05$인 경우 결과가 유의미한 것으로 간주되었다. 추가로, ≥50 SFC/10^{6} 컷오프는 AAV8 또는 MTM1 펩티드 풀 자극에 대한 양성 반응을 결정하는데 사용되었다. '결정되지 않음' 결과의 일반적인 원인에는 이용 가능한 PBMC가 부족하고 샘플이 양성 대조군 자극에 반응하지 못하는 경우가 포함된다. ELISpot 데이터를 기반으로 확실한 결론을 내릴 수는 없지만, 다수의 임상적 및 조직병리학적 관찰은 간담도계 심각한 부작용 (SAE) 발생의 원인 요인으로 T 세포 매개 면역 반응을 뒷받침하지 않는다. 기준선에서 ELISpot 결과가 음성이었던 참가자 중, 참가자 12와 01은 나중에 담즙정체 SAE를 보고했다. 참가자 23은 결국 혈소판 감소증과 심근염의 SAE를 보고했다. 참가자 09의 기본 샘플은 긍정적이었다; 연구 기간 동안 그는 심각한 담즙정체성 간 기능 장애와 치명적인 패혈증, 면역 체계 장애, 간 장애를 겪었다. 투여 시 음성 (또는 음성이고 결정되지 않음) 결과만 나타난 대상체에는 25, 12 (결국 심각한 담즙울체성 간 기능 장애 및 치명적인 위장 출혈이 발생함), 06 (결국 심각한 담즙울체성 간 기능 장애 및 치명적인 패혈증이 발생함)이 포함되었다. 환자 11, 33 및 38은 ELISpot 데이터가 없었다. **도 5b**는 돌연변이 유형에 따라 치료된 참가자로부터의 샘플에서 시간 경과에 따른 항-MTM1 항체 역가를 보여준다. ASPIRO 대상체의 레사미리겐 빌파르보벡 투여 전후에 측정된 항-MTM1 항체 역가 데이터를 나타낸다. '검출되지 않음' 결과가 또한 표시되며, 항체 역가의 존재는 열 구배로 표시된다. ASPIRO 대상체에게 존재하는 *MTM1* 유전자 돌연변이 유형은 기능 상실 (LOF), 부분 기능 상실 (PLOF), 및 인프레임 엑소닉 결실 (IFED)로 표시된다.

도 6은 임상 시험 ASPIRO에서 환자 등록 및 투약 시험을 위한 실험 설계의 다이어그램이다.

도 7a-7d는 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후 호흡 및 환기 결과를 보여주는 그래프이다. **도 7a 및 7b**는 각각, 최소 제곱 평균 인공호흡기 시간/24시간에서 풀링된 대조군 참가자와 비교하여 치료된 참가자에 대한 기준선으로부터의 백분율 변화를 보여주는 그래프 및 정량화인 반면, **도 7c 및 7d**는 각각, 최대 흡기압 (MIP)을 나타내는 그래프 및 정량화이다. 고용량 코호트 (3.0 x 10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌파르보벡)의 참가자는 저용량 코호트 (1.0 x 10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌파르보벡)와 비교하여 시점이 더 빈번한 더욱 보수적인 알고리즘을 사용하여 보다 점진적으로 인공호흡을 중단했다. 오류 막대는 표준 오차를 나타낸다. F-검정 및 관련 오차 막대 값은 혼합 효과 ANOVA 모델에서 나온 것으로, 시간이 지남에 따라 치료군과 대조군에서 일일 환기 시간의 기준선 대비 변화가 매우 유의하게 감소한 비율을 나타낸다. 인공호흡기 의존성, 데이터는 대조군과 고용량 참가자에 대해 e-다이어리 (즉, 매우 빈번한 보고)로 수집되었으며, 저용량 참가자에 대해서는 신중한 현장 방문에서 수집되었다.

도 8a 및 8b는 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후 운동 기능을 각각 나타내는 그래프 및 정량화이다. 풀링된 대조군 참가자와 비교하여 치료받은 참가자의 필라델피아 아동병원 유아 신경근 장애 검사 (CHOP INTEND) 척도에서 최소 제곱 평균 운동 기능 점수의 기준선으로부터의 변화가 표시된다. CHOP INTEND 척도의 점수 범위는 0 내지 64이며, 점수가 높을수록 기능이 더 우수함을 나타낸다; 4점 증가는 임상적으로 유의미한 것으로 간주된다. 오류 막대는 표준 오차를 나타낸다.

도 9a 및 9b는 개별 레사미리겐 빌파르보벡-치료 및 대조군 환자에서 각각, 주요 운동 이정표 달성을 보여주는 그래프 및 정량화이다. 흰색 상자는 X-연관 근세관성 근병증에 대한 유전자 전달 임상 연구 (ASPIRO)의 투여 연령 또는 등록 연령 (INCEPTUS)에서 시작된다. 상자의 길이는 환자의 연구 시간을 나타낸다. 아이콘은 운동 이정표 달성 연령을 나타낸다.

도 10a-b는 레사미리겐 빌파르보벡 치료 후 각각, 미오튜불라린 (MTM1) 단백질 발현 및 조직병리학적 변화를 나타내는 그래프 및 현미경 사진 세트이다. **도 10a**는 개별 환자의 근육 생검 샘플에 각각, 1 x 10^{14} vg/kg 또는 3 x 10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후 MTM1 단백질 발현의 면역블롯 정량을 보여주는 그래프이다. **도 10b**는 각각, 기준선, 24주, 및 48주에서 각각, 1 x 10^{14} vg/kg (환자 08) 또는 3 x 10^{14} vg/kg (환자 25) 레사미리겐 빌파르보벡이 투여된 환자, 또는 연령이 일치하는 대조군으로부터 취한 근육 생검 샘플에서 헤마톡실린 및 에오신 (H&E) 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NADH) 염색을 보여주는 이미지 세트이다.

도 11은 낮은 (1 x 10^{14} vg/kg) 또는 고용량 (3 x 10^{14} vg/kg)의 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받은 환자에서 CD3 발현으로 평가한, 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받은 환자에서 염증 반응 (예를 들어, 없음, 매우 경증, 곰팡이, 경증 내지 중등도, 중등도, 중등도 내지 중증 또는 중증)을 나타내는 히트맵이다.

도 12는 각각, 기준선, 24주, 및 48주에서 1 x 10^{14} vg/kg (환자 17 및 8)을 투여받은 환자에서 CD3 발현으로 평가한, 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받은 환자에서 염증 반응을 나타내는 이미지 세트이다.

도 13은 연구 등록 이후 사망이라는 사건에 기초한 사건까지의 시간 분석과 함께 전체 생존의 카플란-마이어 분석을 보여주는 그래프이다. 분석 날짜를 참조로 사건이 없는 대상체는 포함되지 않았다.

도 14 및 **15**는 투여 85일 후 참가자 12 (**도 14**) 및 부검 동안 참가자 06 (**도 15**)으로부터 채취한 간 생검의 조직병리학이다. 헤마톡실린 및 에오신 (H&E) 염색은 담즙 수송 단백질인 BSEP 염색과 함께 표시된다. **도 14**는 간세포 변성 및 거대세포 형성, 세포 내 및 세포 외 담즙 수집, 담관 증식 및 최소 염증을 보여준다. **도 15**는 간세포 변성, 괴사 및 거대 세포 형성, 세포 내 및 세포 외 담즙 수집, 담관 증식, 심각한 섬유증 및 유의한 염증 없음을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] **정의**

[0096] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 기술된 값보다 10% 초과 또는 미만인 값을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기술된 중량의 맥락에서 사용된 "100 파운드"는 100 lbs 10% 초과 또는 미만인 양이 포함된다. 추가로, 수치적 수량 목록의 맥락에서 사용되는 경우, 수치적 수량 목록 앞에 용어 "약"은 목록에 언급된 각각의 개별 수량에 적용된다는 것이 이해되어야 한다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여하는," "투여" 등은 임의의 유효한 경로로 환자에게 치료제 (예를 들어, 근육 특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 (MTM1) 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터를 포함하는 약학 조성물)를 직접 제공하는 것을 지칭한다. 예시적인 투여 경로가 본원에 기재되어 있으며 정맥 내 주사와 같은 전신 투여 경로뿐만 아니라 그 중에서도 척추강 내 주사 또는 뇌실 내 주사와 같은 환자의 중추신경계에 직접 투여하는 경로를 포함한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "연령 조정 표준"은 연령별로 데이터를 정규화하는 과정을 지칭하며, 이는 모집단의 연령 프로파일이 다를 때 대상체의 모집단을 비교할 수 있도록 하는 기술이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "표준"은 연령 프로파일 전반에 걸쳐 대상체의 모집단이 유사하기 때문에 연령별로 표준화되지 않은 데이터를 지칭한다.

[0099] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알라닌 아미노트랜스퍼라제" 및 "ALT"는 아미노산 서열이 자연 발생 야생형

ALT 단백질 (예를 들어, ALT1 및 ALT2)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 단백질뿐만 아니라 아미노산 서열이 ALT의 자연 발생 대립유전자 변이체 (GPT 또는 GPT2 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 단백질을 지칭한다. 인간 GPT 핵산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NM_005309.2 (서열 번호 6)에서 제공되고, 예시적인 야생형 ALT1 아미노산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NP_005300.1 (서열 번호 7)에서 제공된다. 인간 GPT2 핵산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NM_001142466.2 (서열 번호 8)에서 제공되고, 예시적인 야생형 ALT2 아미노산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NP_001135938.1 (서열 번호 9)에서 제공된다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알칼리성 포스파타제" 및 "ASP"는 아미노산 서열이 자연 발생 야생형 ASP 단백질의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 단백질뿐만 아니라 아미노산 서열이 ASP의 자연 발생 대립유전자 변이체 (예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 단백질을 지칭한다. 인간 ASP 핵산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NM_000478.5 (서열 번호 10)에서 제공되고, 예시적인 야생형 ASP 아미노산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NP_000469.3 (서열 번호 11)에서 제공된다.

[0101] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항담즙정체제"는 담즙 형성을 증가시키고/시키거나 생물학적 막에 대한 소수성 담즙산의 효과를 길항시키는 작용을 하는 소분자와 같은 물질을 지칭한다. 단백질과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "길항작용하다"는 단백질과 하나 이상의 결합 파트너의 상호작용으로 인한 신호 전달을 감소시키는 분자를 지칭한다. 길항제는 길항제가 없는 두 단백질의 결합에 비해 하나 이상의 결합 파트너에 대한 단백질의 결합을 감소시킬 수 있다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제" 및 "AST"는 아미노산 서열이 자연 발생 야생형 AST 단백질의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 단백질뿐만 아니라 아미노산 서열이 AST의 자연 발생 대립유전자 변이체 (예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 단백질을 지칭한다. 인간 AST 핵산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NM_002079.2 (서열 번호 12)에서 제공되고, 예시적인 야생형 ASP 아미노산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NP_002070.1 (서열 번호 13)에서 제공된다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "담즙산 검사" 및 "혈청 담즙산 검사"는 식전 (즉, 식사 전) 혈액 샘플을 참조로 수집한 후 식사를 하고 약 2시간 후에 식후 (즉, 식사 후) 혈액 샘플을 수집하는 절차를 지칭한다. 두 혈액 샘플 모두 담즙산 수치를 검사하고 식전 샘플을 참고용으로 사용한다. 본원에 사용된 바와 같이, "담즙산"은 포유동물 및 기타 척추동물의 담즙에서 주로 발견되는 스테로이드 산을 지칭한다.

[0104] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "필라델피아 아동병원 유아 신경근 장애 검사" 및 "CHOP INTEND"는 골격근 질환 (예를 들어, X-연관 근세관성 근병증 (XLMTM))이 있는 영아 등 허약한 영아의 평가를 위해 개발된 검증된 운동 결과 측정법을 지칭한다. CHOP INTEND는 0-64점 척도를 사용하며 점수가 높을수록 운동 기능이 더 우수함을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "운동 기능 점수"는 CHOP INTEND의 0-64점 척도에서 점수 (예를 들어, CHOP INTEND의 >45의 척도)를 지칭한다.

[0105] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "담즙정체"는 담즙이 간에서 십이지장으로 흐를 수 없는 상태를 지칭한다. 두 가지 임상적 구분은 담석이나 악성 종양으로 인해 관 시스템이 기계적으로 막히는 "폐쇄성" 담즙정체증과 유전적 결함이 있거나 많은 약물의 부작용으로 획득으로 인해 발생할 수 있는 담즙 형성 장애인 "대사성" 담즙정체증이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "담즙"은 지방의 소화를 돕기 위해 간에서 분비되는 소화액을 지칭한다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, "병용 요법"은 2개 (또는 그 이상)의 상이한 제제 또는 치료법이 특정 질환 또는 병태 (예를 들어, 신경근 장애)에 대해 정의된 치료 요법의 일부로서 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, "병용 요법"은 절차를 포함할 수 있다. 치료 요법은 대상체에 대한 개별 제제의 효과가 중첩되도록 각 제제의 투여 용량 및 주기를 정의한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 제제의 전달은 동시에 또는 동시에 이루어지며, 제제는 공동제형화될 수 있다. 다른 구현예에서, 2개 이상의 제제는 공동제형화되지 않고 처방된 요법의 일부로서 순차적 방식으로 투여된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 제제 또는 치료법을 조합하여 투여하는 것은 증상이나 장애와 관련된 기타 매개변수의 감소가 단독으로 또는 다른 제제 없이 전달된 한 가지 제제나 치료법에서 관찰되는 것보다 더 크도록 하는 것이다. 두 치료법의 효과는 부분적으로 추가되거나, 완전히 추가되거나, 추가보다 클 수 있다. (예를 들어, 시너지 효과). 각 치료제의 순차적 또는 실질적 동시 투여는 경구 경로, 정맥 내 경로, 근육 내 경로 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적절

한 경로에 의해 영향을 받을 수 있다. 치료제는 동일한 경로로 투여되거나 다른 경로로 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합의 제1 치료제는 정맥 내 주사로 투여될 수 있는 반면, 조합의 제2 치료제는 장내로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 치료 조합의 제제는 정맥 내 주사에 의해 투여될 수 있고 치료 조합의 절차 (예를 들어, 비담도 배액 (NBD))가 수행될 수 있다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용량"은 장애의 치료를 위해 특정 순간에 대상체에게 투여되어, 본원에 기술된 신경근 장애 (예를 들어, XLMTM)의 하나 이상의 증상을 치료하거나 개선하는 본원에 기술된 바이러스 벡터와 같은 치료제의 양을 지칭한다. 본원에 기술된 치료제는 본원에 정의된 치료 기간 동안 단일 용량으로 투여되거나 다중 용량으로 투여될 수 있다. 각각의 경우, 치료제는 치료제의 하나 이상의 단위 투여 형태를 사용하여 투여될 수 있으며, 이는 단일 용량의 치료제를 집합적으로 구성하는 치료제를 함유하는 하나 이상의 별개의 조성물을 지칭하는 용어이다.

[0108] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량," "치료 유효량" 등은 본원에 기술된 벡터 작제물과 같은 치료 조성물과 관련하여 사용될 때, 포유동물, 예를 들어 인간을 포함하는 대상체에 투여될 때, 임상 결과와 같은 유익하거나 원하는 결과를 가져오기에 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, XLMTM과 같은 신경근 장애를 치료하는 맥락에서, 이들 용어는 관심 조성물의 투여 없이 얻은 반응과 비교하여 치료 반응을 달성하기에 충분한 조성물의 양을 지칭한다. 본 개시내용의 벡터 구조물과 같은 조성물의 "유효량," "치료 유효량" 등은 또한 대조군과 비교하여 대상체에서 유익하거나 원하는 결과를 초래하는 양을 포함한다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "감마-글루타밀 트랜스퍼라제" 및 "GGT"는 아미노산 서열이 자연 발생 야생형 GGT 단백질의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 단백질뿐만 아니라 아미노산 서열이 GGT의 자연 발생 대립유전자 변이체 (GGT1, GGT2, 및 GGT3 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 단백질을 지칭한다. 인간 GGT1 핵산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NM_001288833.1 (서열 번호 14)에서 제공되고, 예시적인 야생형 GGT1 아미노산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NP_001275762.1 (서열 번호 15)에서 제공된다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "임신 주수"는 임신한 여성 대상체의 마지막 월경 주기의 첫날부터 현재 날짜까지 특정 임신이 얼마나 진행되었는지를 설명하고 측정된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "분만" (출산이라고도 함)은 임신한 여성 대상체의 자궁에서 태아와 태반을 배출하는 것과 관련이 있다. 정상적인 임신의 경우, 임신 주수 약 40주에 분만이 발생할 수 있다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "고빌리루빈혈증"은 혈액 내 빌리루빈 수치가 기준보다 높은 상태를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "빌리루빈"은 척추동물에서 헴을 분해하는 정상적인 이화 경로에서 발생하는 화합물을 지칭한다. 이 이화작용은 노화되거나 비정상적인 적혈구의 파괴로 인해 발생하는 노폐물을 신체에서 제거하는 데 필요한 과정이다. 본원에 사용된 바와 같이, "빌리루빈 검사"는 환자의 혈액 내 빌리루빈 양을 측정하는 것을 지칭한다.

[0112] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "수준"은 참조와 비교한 단백질의 수준을 지칭한다. 참조는 본원에 정의된 바와 같은 임의의 유용한 참조일 수 있다. 단백질의 "감소된 수준" 및 "증가된 수준"은 참조와 비교하여 단백질 수준의 감소 또는 증가를 지칭한다 (예를 들어, 참조와 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500%, 또는 그 이상의 감소 또는 증가; 참조와 비교하여 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 50%, 약 75%, 약 100%, 또는 약 200% 초과의 감소 또는 증가; 약 0.01배 미만, 약 0.02배, 약 0.1배, 약 0.3배, 약 0.5배, 약 0.8배 이하의 감소 또는 증가; 약 1.2배 초과, 약 1.4배, 약 1.5배, 약 1.8배, 약 2.0배, 약 3.0배, 약 3.5배, 약 4.5배, 약 5.0배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 30배, 약 40배, 약 50배, 약 100배, 약 1000배, 또는 그 이상의 감소 또는 증가). 단백질의 수준은 질량/부피 (예를 들어, g/dL, mg/mL, μg/mL, 또는 ng/mL) 또는 샘플 내 총 단백질에 대한 백분율로 표시될 수 있다.

[0113] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "간 기능 검사" 및 "LFT"는 간 패널 (예를 들어, 환자의 간의 상태에 대한 정보를 제공하는 혈액 검사 그룹)을 지칭한다. 간 패널은 감마-글루타밀 트랜스퍼라제의 수준, 알칼리성 포스파타제의 수준, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제의 수준, 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준, 알부민의 수준, 빌리루빈의 수준, 프로트롬빈 시간, 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간, 또는 이들의 조합의 측정을 포함할 수 있다.

[0114] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "최대 흡기압" 및 "MIP"는 전달된 전체 기도압을 포함하는 기계적 환기의 변수

를 지칭하며 일반적으로 호흡계 순응도 및 기도 저항을 모두 극복하는 데 사용된다. 압력 제어 모드에서, 상기 MIP는 양종말호기압 및 "델타 압력"의 합을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "델타 압력"은 MIP와 양종말호기압 간의 차이를 포함하는 기계적 환기의 변수를 지칭한다.

[0115] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "기계적 환기 지원"은 자발 호흡을 돕거나 대체하기 위해 기계적 수단이 사용되는 인공 환기에 대한 의학 용어를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "침습적 기계적 환기 지원"은 입이나 코를 통해 환자의 기관에 삽입된 튜브를 통해 공기를 전달하고 기계적 수단을 사용하여 자발 호흡을 보조하거나 대체하는 인공 환기에 대한 의학 용어를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비침습적 기계적 환기 지원"은 입, 코 또는 얼굴 전체 위에 배치할 수 있는 밀봉된 마스크를 통해 환자에게 공기가 전달되는 기계적 환기 지원을 지칭한다.

[0116] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "작동 가능하게 연결된"은 제2 분자에 결합된 제1 분자를 지칭하고, 여기서 분자는 제1 분자가 제2 분자의 기능에 영향을 미치도록 배열된다. 2개의 분자는 단일 연속 분자의 일부일 수도 있고 아닐 수도 있으며, 인접할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 예를 들어, 프로모터는 프로모터가 세포에서 관심 있는 전사 가능 폴리뉴클레오티드 분자의 전사를 조절하는 경우 전사 가능한 폴리뉴클레오티드 분자에 작동 가능하게 연결된다. 추가로, 전사 조절 요소의 두 부분은 한 부분의 전사 활성화 기능이 다른 부분의 존재로 인해 부정적인 영향을 받지 않도록 연결되면 서로 작동 가능하게 연결된다. 2개의 전사 조절 요소는 링커 핵산(예를 들어, 개재 비코딩 핵산)을 통해 서로 작동 가능하게 연결될 수 있거나 개재 뉴클레오티드가 존재하지 않고 서로 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0117] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학 조성물"은 대상체에게 영향을 미치는 또는 영향을 미칠 수 있는 특정 질환 또는 병태를 예방, 치료 또는 조절하기 위해 포유동물, 예를 들어, 인간과 같은 대상체에게 투여되는 치료 화합물을 함유하는 혼합물을 지칭한다.

[0118] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 및 기타 문제 합병증 없이 포유동물 (예를 들어, 인간)과 같은 대상체의 조직과 접촉하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0119] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "프로모터"는 RNA 중합효소에 의해 결합되는 DNA 상의 인식 부위를 지칭한다. 중합효소는 이식유전자의 전사를 유도한다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용하기에 적합한 예시적인 프로모터는 예를 들어, Sandelin et al., Nature Reviews Genetics 8:424 (2007)에 기술되어 있고, 그의 개시내용은 이는 핵산 조절 요소에 관한 것이므로 참조로 본원에 포함된다. 추가로, 용어 "프로모터"는 합성 프로모터를 지칭할 수 있고, 이는 생물학적 시스템에서 자연적으로 발생하지 않는 조절 DNA 서열이다. 합성 프로모터는 자연에서 발생하지 않는 폴리뉴클레오티드 서열과 결합된 자연 발생 프로모터의 일부를 포함하며 다양한 이식유전자, 벡터 및 표적 세포 유형을 사용하여 재조합 DNA를 발현하도록 최적화될 수 있다.

[0120] 본원에 사용된 바와 같이, 치료제는 환자에게 치료제를 직접 투여하거나, 내생적으로 치료제를 생성하기 위해 생체 내에서 처리되거나 대사되는 물질을 환자에게 투여하는 경우 환자에게 "제공"되는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본원에 기술된 신경근 장애가 있는 환자와 같은 환자에게는 핵산 분자의 직접 투여 또는 원하는 핵산 분자를 생성하기 위해 생체 내에서 처리되는 물질 (예를 들어, 바이러스 벡터 또는 세포)의 투여에 의해 치료 단백질 (예를 들어, MTM1)을 암호화하는 핵산 분자가 제공될 수 있다.

[0121] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 및 "대상체"는 본원에 기술된 특정 질환 또는 병태 (신경근 장애, 예를 들어, XLMTM)에 대한 치료를 받는 유기체를 지칭한다. 대상체 및 환자의 예에는 본원에 기술된 질환 또는 병태에 대한 치료를 받는 인간과 같은 포유동물이 포함된다.

[0122] "참조"는 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상과 관련된 단백질 수준을 비교하는 데 사용되는 유용한 참조를 지칭한다. 참조는 비교 목적으로 사용되는 모든 샘플, 표준, 표준 곡선 또는 수준일 수 있다. 참조는 일반 참조 샘플이거나 참조 표준 또는 수준일 수 있다. "참조 샘플"은 예를 들어, 대조군, 예를 들어, "정상 대조군"과 같은 미리 결정된 음성 대조군 값 또는 동일한 대상체로부터 채취한 이전 샘플; 정상 세포 또는 정상 조직과 같은 정상적이고 건강한 대상체로부터의 샘플; 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내지 않는 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 세포 또는 조직); 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상으로 진단된 대상체로부터의 샘플; 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상에 대해 치료를 받은 대상체로부터의 샘플; 또는 알려진 정상 농도의 정제된 단백질 (예를 들어, 본원에 기술된 임의의 것)의 샘플일 수 있다. "참조 표준 또는 수준"은 참조 샘플에서 파생된 값 또는 숫자를 의미한다. "

정상 대조군 값"은 비질환 상태를 나타내는 미리 결정된 값, 예를 들어, 건강한 대조군 대상체에서 예상되는 값이다. 전형적으로, 정상 대조군 값은 범위 ("X와 Y 사이"), 높은 임계값 ("X"보다 높지 않음), 또는 낮은 임계값 ("X보다 낮지 않음")으로 표현된다. 특정 바이오마커에 대한 정상 대조군 값 내의 측정값을 갖는 대상체는 전형적으로 해당 바이오마커에 대해 "정상 한계 내"라고 지칭된다. 정상 참조 표준 또는 수준은 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상이 없는 정상 대상체로부터 파생된 값 또는 숫자일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 참조 샘플, 표준 또는 수준은 다음 중 적어도 하나에 의해 샘플 대상체 샘플과 일치된다: 연령, 체중, 성별, 질환 단계 및 전반적인 건강. 정상 참조 범위 내에서 정제된 단백질, 예를 들어 본원에 기술된 단백질의 수준에 대한 표준 곡선도 참조로 사용될 수 있다.

[0123] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "만기 연령"은 임신 주수 37주 내지 임신 주수 42주 사이에 태어난 환자 (예를 들어, 신생아)의 연령을 지칭한다. 예를 들어, 환자가 임신 주수 35주에 태어났다면, 환자는 만삭 14일이다.

[0124] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이식유전자"는 유전자 산물 (예를 들어, 본원에 기술된 유전자 산물)을 암호화하는 재조합 핵산 (예를 들어, DNA 또는 cDNA) 을 지칭한다. 유전자 산물은 RNA, 펩티드 또는 단백질일 수 있다. 유전자 산물에 대한 코딩 영역 외에도, 이식유전자는 프로모터, 인핸서(들), 불안정화 도메인(들), 반응 요소(들), 리포터 요소(들), 절연체 요소(들), 폴리아데닐화 신호(들), 및/또는 기타 기능적 요소와 같은 발현을 촉진하거나 향상시키기 위한 하나 이상의 요소를 포함하거나 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본 개시내용의 구현예는 임의의 공지된 적합한 프로모터, 인핸서(들), 불안정화 도메인(들), 반응 요소(들), 리포터 요소(들), 절연체 요소(들), 폴리아데닐화 신호(들), 및/또는 기타 기능적 요소를 활용할 수 있다.

[0125] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다" 및 "치료"는 특히 XLMTM과 같은 신경근 장애의 진행과 같은 바람직하지 않은 생리적 변화 또는 장애를 예방하거나 늦추는 (완화) 것이 목적인 치료적 치료를 지칭한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는 검출 가능 여부에 관계없이, 증상 (예를 들어, 강직 및/또는 관절 구축)의 완화, 질환 범위 감소, 질환 상태 안정화 (즉, 악화되지 않음), 질환 진행 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 경감, 및 관해 (부분적이든 전체적이든)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. XLMTM과 같은 신경근 장애의 맥락에서, 환자의 치료는 MTM1 단백질 또는 MTM1을 암호화하는 핵산 (예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어 mRNA)의 농도 증가, 또는 MTM1 활성의 증가 (예를 들어, 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%, 또는 그 이상과 같은 하나 이상의 검출 가능한 변화로 나타날 수 있다. MTM1 단백질의 농도는 본원에 기술된 ELISA 검정을 포함하여 당업계에 공지된 단백질 검출 검정을 사용하여 결정될 수 있다. MTM1-암호화 핵산의 농도는 본원에 설명된 핵산 검출 검정 (예를 들어, RNA Seq 검정)을 사용하여 결정될 수 있다. 추가로, XLMTM 과 같은 신경근 장애를 앓고 있는 환자의 치료는 환자의 근육 기능 (예를 들어, 골격 근육 기능) 개선 및 근육 협응 개선으로 나타날 수 있다. 예를 들어, 개선의 징후에는 횡경막 및/또는 호흡 근육 진행의 증가가 포함될 수 있다.

[0126] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "X-연관 근세관성 근병증" 및 "XLMTM"은 MTM1 유전자의 돌연변이에 의해 발생하고 경증 내지 심각한 근력 약화, 근긴장 저하 (근육 긴장 감소), 수유 곤란 및/또는 심각한 호흡 합병증을 포함한 증상을 특징으로 하는 유전적 신경근 장애를 지칭한다. 인간 MTM1은 NCBI 유전자 ID 번호 4534이다. 예시적인 야생형 인간 MTM1 핵산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NM_000252.3 (서열 번호 1)에서 제공되고, 예시적인 야생형 미오튜불라린 1 아미노산 서열은 NCBI RefSeq 수탁 번호 NP_000243.1 (서열 번호 2)에서 제공된다.

[0127] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 예를 들어 복제 및/또는 발현을 목적으로 관심 유전자를 세포 (예를 들어, 포유동물 세포, 예를 들어 인간 세포)로 전달하기 위한 운반체로서 기능할 수 있는 핵산, 예를 들어, DNA 또는 RNA를 지칭한다. 본원에 기술된 조성물 및 방법과 관련하여 유용한 예시적인 벡터는 플라스미드, DNA 벡터, RNA 벡터, 비리온, 또는 다른 적합한 레플리콘 (예를 들어, 바이러스 벡터)이다. 외인성 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 원핵 또는 진핵 세포 내로 전달하기 위한 다양한 벡터가 개발되었다. 이러한 발현 벡터의 예는 예를 들어, WO 1994/11026에 개시되어 있고, 이의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다. 본원에 기재된 발현 벡터는 폴리뉴클레오티드 서열뿐만 아니라, 예를 들어, 단백질 발현 및/또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열을 포유동물 세포의 게놈으로 통합하는데 사용되는 추가 서열 요소를 함유한다. 본원에 기술된 이식유전자의 발현을 위해 사용될 수 있는 특정 벡터는 유전자 전사를 지시하는 프로모터 및 인핸서 영역과 같은 조절 서열을 함유하는 플라스미드를 포함한다. 이식유전자의 발현을 위한 다른 유용한 벡터는 이들 유전자의 번역 속도를 향상시키거나 유전자 전사로부터 발생하는 mRNA의 안정성 또는 핵 수출을 향상시키는 폴리뉴클레오티드 서열을 함유한다. 이러한 서열 요소는 발현 벡터에 운반되는 유전자의 효율적인 전사를 지시하기 위해 예를 들어, 5' 및 3' 비번역 영역, 내부 리보솜 진입 부위 (IRES), 및 폴리아데닐화 신호를 포함한다. 본원에 기술된 발현 벡터는

또한 이러한 벡터를 함유하는 세포의 선택을 위한 마커를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 적합한 마커의 예는 암피실린, 클로람페니콜, 카나마이신, 또는 노르세오트리신과 같은 항생제에 대한 내성을 암호화하는 유전자를 포함한다.

[0128] *화학 용어*

[0129] 본원에 사용된 화학 용어는 본 발명의 다양한 양태 및 구현예를 설명하기 위한 것이며 제한하려는 의도는 아니다.

[0130] 다음 화학적 정의에서, 원자 기호 바로 뒤에 정수가 붙는 표기법은 특정 화학 모이어티에 존재하는 해당 원소의 원자량을 나타낸다. 이해되는 바와 같이, 특정 원자의 원자가를 만족시키기 위해 필요에 따라 수소 원자 또는 본원에 기재된 치환기와 같은 다른 원자가 존재할 수 있다. 예를 들어, 치환되지 않은 "C_2 알킬 기"는 식 $-CH_2CH_3$를 가진다. 본원에 정의된 기와 함께 사용될 때, 탄소 원자 수에 대한 언급은 아세탈 및 케탈 기의 2가 탄소를 포함하지만 아실, 에스테르, 카르보네이트, 아미드 또는 카르바메이트 기의 카르보닐 탄소는 포함하지 않는다. 헤테로아릴 기의 산소, 질소 또는 황 원자 수에 대한 언급에는 헤테로시클릭 고리의 일부를 형성하는 원자만 포함된다.

[0131] 본원에 사용된 바와 같이, "선택적으로 치환된 X" (예를 들어, 선택적으로 치환된 알킬) 형태의 문구는 "X, 여기서 X는 선택적으로 치환됨" (예를 들어, "알킬, 여기서 알킬은 선택적으로 치환됨")와 동등한 것으로 의도된다. 특징 "X" (예를 들어, 알킬) 자체가 선택사항임을 의미하려는 의도는 아니다. 본원에 기술된 바와 같이, 특정 화합물은 하나 이상의 "선택적으로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "선택적으로"가 앞에 나오든 아니든, 지정된 부분의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체, 예를 들어 본원에 기술된 임의의 치환체 또는 기로 대체되는 것을 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 기의 각 치환 가능한 위치에 적합한 치환체를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 이상의 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 다를 수 있다. 본 개시내용의 화합물과 함께 사용될 수 있는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현 가능한 화합물을 형성하는 것들이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "안정한"은 화합물의 생산, 검출 및 특정 구현예에서는 회수, 정제 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 사용을 가능하게 하는 조건에 처했을 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0132] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지방족"은 포화 또는 불포화, 선형, 분지형 또는 고리형 탄화수소를 지칭한다. 용어 "지방족"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐 부분을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 따라서 이들 정의 각각을 포함한다. 일부 구현예에서, "지방족"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 지방족 기를 나타내는 데 사용된다. 지방족 사슬은 예를 들어, 단일불포화, 이중불포화, 삼중불포화 또는 다중불포화 또는 알키닐일 수 있다. 불포화 지방족 기는 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방족 기는 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 약 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 지방족 기는 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 지방족 기는 C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, 또는 C_1-C_6이다. 본원에 사용된 특정 범위는 독립적인 종으로서 기술된 범위의 각 구성원을 갖는 지방족 기를 나타낸다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 "C_1-C_6 지방족"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 나타내며 이는 이들 각각이 독립적인 종으로 기술된다는 의미이다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 "C_1-C_4 지방족"은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 나타내며 이는 이들 각각이 독립적인 종으로 기술된다는 의미이다. 일부 구현예에서, 지방족 기는 안정한 모이어티의 형성을 초래하는 하나 이상의 작용기로 치환된다.

[0133] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로지방족"은 탄소 원자 대신 아민, 카르보닐, 카르복시, 옥소, 티오, 인산염, 포스포네이트, 질소, 인, 규소 또는 붕소 원자와 같이 사슬에 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 지방족 모이어티를 지칭한다. 일부 구현예에서, 존재하는 헤테로원자는 질소이다. 일부 구현예에서, 존재하는 헤테로원자는 산소이다. 일부 구현예에서, 존재하는 헤테로원자는 황이다. 용어 "헤테로지방족"은 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐 및 헤테로시클로알키닐 모이어티를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, "헤테로지방족"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 헤테로지방족 기(환형, 비환형, 치환, 비치환, 분지형 또는 비분지형)를 나타내는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 헤테로지방족 기는 안정한 모이어티를 형성하는 방식으로 선택적으로 치환된다. 헤테로지방족 모이어티의 비제한적인 예는 폴

리에틸렌 글리콜, 폴리알킬렌 글리콜, 아미드, 폴리아미드, 글리콜리드, 폴리락타이드, 폴리글리콜리드, 티오에테르, 에테르, 알킬-헤테로사이클-알킬, -O-알킬-O-알킬, 및 알킬-O-할로알킬이다.

[0134] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아실"은 카르보닐 치환체, 예를 들어 카르보닐 탄소가 알킬 기, 알케닐 기, 알키닐 기, 선택적으로 치환된 산소 모이어티, 선택적으로 치환된 질소 모이어티 등에 결합된 카르보닐 치환체를 지칭한다. 예시적인 아실 기는 제한 없이, 포르밀 (즉, 카르복시알데히드 기), 아세틸, 트리플루오로아세틸, 프로피오닐 및 부타노일을 포함한다. 예시적인 치환되지 않은 아실 기는 1 내지 6개, 1 내지 11개, 또는 1 내지 21개의 탄소를 포함한다.

[0135] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아실옥시"는 R이 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 아릴, 또는 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴인 화학 모이어티 -OC(O)R을 지칭한다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자)의 분지형 또는 직쇄형 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 기를 지칭한다.

[0137] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 단독으로 또는 다른 기와 함께 언급되든, 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 2 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 6개, 또는 2개의 탄소 원자)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 기를 지칭한다.

[0138] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 단독으로 또는 다른 기와 함께 언급되든, 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고 2 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 6개, 또는 2개의 탄소 원자)를 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐렌"은 2가 알키닐 기를 지칭한다.

[0139] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-N(R^{N1})_2$를 나타내며, 여기서 각각의 R^{N1}은 독립적으로, H, OH, NO_2, $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2}, SO_2R^{N2}, SOR^{N2}, *N*-보호기, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 또는 본원에 기재된 다른 것)이고, 여기서 언급된 R^{N1} 기 각각은 선택적으로 치환될 수 있고; 또는 2개의 R^{N1}이 결합하여 알킬렌 또는 헤테로알킬렌을 형성하고, 여기서 각각의 R^{N2}는 독립적으로, H, 알킬, 또는 아릴이다. 본원에 기술된 화합물의 아미노 기는 치환되지 않은 아미노 (즉, $-NH_2$) 또는 치환된 아미노 (즉, $-N(R^{N1})_2$)일 수 있다.

[0140] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 예를 들어, 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 6 내지 12개의 탄소 원자의 방향족 모노- 또는 폴리카르보시클릭 라디칼을 지칭한다. 이러한 기의 예는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 인다닐, 및 1H-인데닐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0141] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 예시적인 치환되지 않은 아릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16 또는 7 내지 20개의 탄소, 예를 들어 C_1-C_6 알킬 C_6-C_{10} 아릴, C_1-C_{10} 알킬 C_6-C_{10} 아릴, 또는 C_1-C_{20} 알킬 C_6-C_{10} 아릴), 예를 들어, 벤질 및 페네틸이다. 일부 구현예에서, 알킬 및 아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0142] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "가교 시클릴"은 1 내지 3개의 가교를 함유하는 5 내지 20개 원자의 가교된 다환식 기를 지칭한다. 가교 시클릴은 가교 카르보시클릴 (예를 들어, 노르보르닐) 및 가교 헤테로시클릴 (예를 들어, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄)을 포함한다.

[0143] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "카르보시클릴"은 고리가 탄소 원자에 의해 형성되는 비방향족 C_3-C_{12}, 단환식 또는 다환식 (예를 들어, 이환식 또는 삼환식) 구조를 지칭한다. 카르보시클릴 구조는 시클로알킬 기 (예를 들어, 시클로헥실) 및 불포화 카르보시클릴 라디칼 (예를 들어, 시클로헥세닐)을 포함한다. 다환식 카르보시클릴은 스피로시클릭 카르보시클릴, 가교 카르보시클릴, 및 융합 카르보시클릴을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "카르보시클릴렌"은 2가 카르보시클릴 기를 지칭한다.

[0144] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시클로알킬"은 3 내지 10, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자의 포화, 비방향족 1가 모노- 또는 폴리카르보사이클릭 라디칼을 지칭한다. 이 용어는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 노르보르닐 및 아다만틸과 같은 라디칼로 추가로 예시된다.

[0145] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 및 "할로겐"은 불소 (플루오로), 염소 (클로로), 브롬 (브로모) 또는 요오드 (요오도) 라디칼을 의미한다.

[0146] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은 구성 탄소 원자 중 하나 이상이 질소, 산소 또는 황으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬 기는 알킬 기에 대해 본원에 기술된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 헤테로알킬 기의 예는 본원에 사용된 바와 같이, 알킬-O- (예를 들어, 메톡시 및 에톡시)를 지칭하는 "알콕시" 및 본원에 사용된 바와 같이, R^{Na}가 H 또는 알킬인 -N(알킬)R^{Na} (예를 들어, 메틸아미노)를 지칭하는 "알킬아미노"이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알킬렌"은 2가 헤테로알킬 기를 지칭한다.

[0147] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알케닐"은 구성 탄소 원자 중 하나 이상이 질소, 산소 또는 황으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로알케닐 기는 알케닐 기에 대해 본원에 기재된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 헤테로알케닐 기의 예는 본원에 사용된 바와 같이, 알케닐-O-를 지칭하는 "알케녹시"이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알케닐렌"은 2가 헤테로알케닐 기를 지칭한다.

[0148] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알키닐"은 구성 탄소 원자 중 하나 이상이 질소, 산소 또는 황으로 대체된 본원에 정의된 바와 같은 알키닐 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로알키닐 기는 알키닐 기에 대해 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다. 헤테로알키닐 기의 예는 본원에 사용된 바와 같이, 알키닐-O-를 지칭하는 "알키녹시"이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알키닐렌"은 2가 헤테로알키닐 기를 지칭한다.

[0149] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 고리 원자를 포함하는 적어도 하나의 방향족 고리를 갖고, 나머지 고리 원자가 탄소인 5 내지 12개의 원자로 이루어진 방향족 단환식 또는 다환식 구조를 지칭한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 기의 1개 또는 2개의 고리 탄소 원자는 카르보닐기로 대체된다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딜, 피라조일, 벤조옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 및 티아졸릴이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴렌"은 2가 헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0150] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬기를 나타낸다. 예시적인 치환되지 않은 헤테로아릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16 또는 7 내지 20개의 탄소, 예를 들어 C_1-C_6 알킬 C_2-C_9 헤테로아릴, C_1-C_{10} 알킬 C_2-C_9 헤테로아릴, 또는 C_1-C_{20} 알킬 C_2-C_9 헤테로아릴)이다. 일부 구현예에서, 알킬 및 헤테로아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0151] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴"은 N, O, 또는 S로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 고리 원자를 갖는 적어도 하나의 비방향족 고리, 및 임의의 N, O, 또는 S 원자를 함유하는 방향족 고리가 없는 3 내지 12개의 원자를 갖는 단환식 또는 다환식 라디칼 (예를 들어, 이환식 또는 삼환식)을 지칭한다. 다환식 헤테로시클릴은 스피로시클릭 헤테로시클릴, 가교 헤테로시클릴, 및 융합 헤테로시클릴을 포함한다. 헤테로시클릴 기의 예는 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 푸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 1,3-디옥사닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴렌"은 2가 헤테로시클릴 기를 포함한다.

[0152] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 예시적인 치환되지 않은 헤테로시클릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16 또는 7 내지 20개의 탄소, 예를 들어 C_1-C_6 알킬 C_2-C_9 헤테로시클릴, C_1-C_{10} 알킬 C_2-C_9 헤테로시클릴, 또는 C_1-C_{20} 알킬 C_2-C_9 헤테로시클릴)이다. 일부 구현예에서, 알킬 및 헤테로시클릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0153] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "히드록시알킬"은 -OH 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0154] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "히드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

[0155] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이민"은 $=NR^N$ 기를 지칭하고, 여기서 R^N은 예를 들어, H 또는 알킬이다.

[0156] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "*N*-보호기"는 합성 과정 동안 바람직하지 않은 반응으로부터 아미노기를 보호하기 위한 기를 지칭한다. 일반적으로 사용되는 *N*-보호기는 Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)에 개시되어 있다. *N*-보호기는 아실, 아릴로일, 또는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일과 같은 카르바밀기, 및 보호되거나 보호되지 않은 D, L과 같은 키랄 보조제, 또는 알라닌, 류신, 페닐알라닌과 같은 D, L-아미노산; 벤젠술포닐, p-톨루엔술포닐 등의 술포닐 함유기; 벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-20 디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 4-니트로페녹시카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 및 페닐티오카르보닐과 같은 카르바메이트 형성 기, 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸과 같은 아릴알킬 기, 및 트리메틸실릴과 같은 실릴 기를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 *N*-보호기는 알록, 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 알라닐, 페닐술포닐, 벤질, t-부틸옥시카르보닐 (Boc) 및 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이다.

[0157] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 기를 지칭한다.

[0158] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "옥소"는 =O 기를 지칭한다.

[0159] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "술포닐"은 R이 수소, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 $-SO_2-CF_3$ 치환기, C_1-C_6 알킬 아릴, 또는 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴인 화학 모이어티 $-SO_2-R$을 지칭한다.

[0160] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "술포닐아미노"는 R 및 R'가 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 아릴, 또는 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴인 화학 모이어티 $-NRSO_2-R'$를 지칭한다.

[0161] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "술포닐옥시"는 R이 수소, C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 $-OSO_2-CF_3$ 치환기, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 아릴, 또는 C_1-C_6 알킬 헤테로아릴인 화학 모이어티 $-OSO_2-R$을 지칭한다.

[0162] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "티올"은 -SH 기를 지칭한다.

[0163] 본원에 기술된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴 (예를 들어, 시클로알킬), 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환되는 경우, 달리 명시되지 않는 한 일반적으로 1 내지 4개의 치환기가 존재할 것이다. 치환기는 예를 들어 다음을 포함한다: 알킬 (예를 들어, 치환되지 않은 및 치환된, 여기서 치환기는 본원에 기술된 임의의 기, 예를 들어, 아릴, 할로, 히드록시가 포함됨), 아릴 (예를 들어, 치환된 및 치환되지 않은 페닐), 카르보시클릴 (예를 들어, 치환된 및 치환되지 않은 시클로알킬), 할로겐 (예를 들어, 플루오로), 히드록실, 헤테로알킬 (예를 들어, 치환된 및 치환되지 않은 메톡시, 에톡시 또는 티오알콕시), 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아미노 (예를 들어, NH_2 또는 모노- 또는 디알킬 아미노), 아지도, 시아노, 니트로, 옥소, 술포닐, 또는 티올. 아릴, 카르보시클릴 (예를 들어, 시클로알킬), 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴 기는 알킬 (아릴알킬 (예를 들어, 치환된 및 치환되지 않은 벤질)과 같이 치환되지 않은 및 치환됨)로 치환될 수 있다.

[0164] *화학 구조의 묘사*

[0165] 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 거

울상이성질체의 혼합물 (예를 들어, 라세미체), 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체, 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 광학 활성 형태는 예를 들어, 라세미체의 분리, 비대칭 합성 또는 비대칭 크로마토그래피 (키랄 흡착제 또는 용리제를 사용한 크로마토그래피)를 통해 얻을 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다.

[0166] 입체이성질체는 공간 배열만 다른 화합물이다. 거울상 이성질체는 거울상이 중첩되지 않는 입체 이성질체 쌍으로, 가장 일반적으로 거울상 이성질체에는 키랄 중심 역할을 하는 비대칭으로 치환된 탄소 원자가 포함되어 있기 때문이다. 용어 "거울상이성질체"는 서로 거울상이고 겹쳐질 수 없는 한 쌍의 분자 중 하나를 의미한다. 부분입체이성질체는 거울상과 관련이 없는 입체이성질체로, 가장 일반적으로 두 개 이상의 비대칭 치환 탄소 원자를 포함하고 하나 이상의 키랄 탄소 원자 주변의 치환기 구성을 나타내기 때문이다.

[0167] 화합물의 거울상 이성질체는 예를 들어, 키랄 크로마토그래피 및 이에 기초한 분리 방법과 같은 하나 이상의 잘 알려진 기술 및 방법을 사용하여 라세미체로부터 거울상 이성질체를 분리함으로써 제조될 수 있다. 용어 "라세미체" 및 "라세미 혼합물"은 두 개의 거울상 이성질체를 함유하는 화합물을 지칭하며, 이러한 혼합물은 광학 활성을 나타내지 않는다; 즉, 편광면을 회전시키지 않는다. 용어 "기하 이성질체"는 탄소-탄소 이중 결합, 시클로알킬 고리 또는 가교된 이환 시스템과 관련하여 치환 원자의 배향이 다른 이성질체를 지칭한다. 탄소-탄소 이중 결합의 양쪽에 있는 원자 (H 제외)는 E (치환기는 탄소-탄소 이중 결합의 반대쪽에 있음) 또는 Z (치환기는 탄소-탄소 이중 결합의 같은 쪽에 배향됨) 배열일 수 있다. "R," "S," "S*," "R*," "E," "Z," "시스" 및 "트랜스"는 코어 분자에 대한 배열을 나타낸다.

[0168] 본원에 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명되거나 묘사되는 경우, 명명되거나 묘사된 입체이성체는 다른 입체이성질체에 비해 중량 기준으로 50% 초과 (예를 들어, 중량 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9%)이다. 예를 들어, 단일 거울상 이성질체가 구조에 의해 명명되거나 묘사되는 경우, 명명되거나 묘사된 입체이성체는 중량 기준으로 50% 초과 (예를 들어, 중량 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9%)) 광학적으로 순수하다. 유사하게, 단일 거울상 이성질체가 구조에 의해 명명되거나 묘사되는 경우, 명명되거나 묘사된 입체이성체는 중량 기준으로 50% 초과 (예를 들어, 중량 기준으로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9%) 순수하다. 광학 순도 백분율은 거울상 이성질체 중량 또는 거울상 이성질체 중량에 광학 이성질체 중량을 더한 비율이다. 부분입체이성질체 중량 순도는 하나의 부분입체이성질체 중량 또는 전체 부분입체이성질체 중량에 대한 비율이다.

[0169] 추가로, 본원에 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명되거나 묘사되는 경우, 명명되거나 묘사된 입체이성체는 다른 입체이성질체에 비해 몰 분율로 50% 초과 (예를 들어, 몰 분율로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9%)이다. 예를 들어, 단일 거울상 이성질체가 구조에 의해 명명되거나 묘사되는 경우, 명명되거나 묘사된 입체이성체는 다른 입체이성질체에 비해 몰 분율로 50% 초과 (예를 들어, 몰 분율로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9%)이다. 단일 거울상 이성질체가 구조에 의해 명명되거나 묘사되는 경우, 명명되거나 묘사된 입체이성체는 표시된 화합물의 다른 부분입체이성질체(들)에 비해 몰 분율로 50% 초과 (예를 들어, 몰 분율로 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, 또는 99.9%)이다. 거울상 이성질체 화합물의 경우, 몰 분율별 순도 백분율은 (i) 관심 거울상 이성질체와 (ii) 광학 이성질체의 몰량의 합에 대한 관심 거울상 이성질체의 몰량의 비율로 계산된다. 유사하게, 부분입체이성질체 화합물의 경우, 몰 분율별 순도 백분율은 표시된 화합물에 존재하는 모든 부분입체이성질체의 총 몰량에 대한 관심 부분입체이성질체의 몰량의 비율로 계산된다.

[0170] 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않고 구조에 의해 명명되거나 묘사되고, 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 명칭 또는 구조는 해당 광학 이성질체가 없는 화합물의 거울상 이성질체, 화합물의 라세미 혼합물, 또는 상응하는 광학 이성질체에 비해 하나의 거울상 이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0171] 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않고 구조에 의해 명명되거나 묘사되고 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우, 다른 부분입체이성질체가 없는 부분입체이성질체, 다른 부분입체이성질체 쌍이 없는 다수의 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 쌍의 혼합물, 하나의 부분입체이성질체가 다른 부분입체이성질체(들)에 비해 풍부한 부분입체이성질체의 혼합물, 또는 하나 이상의 부분입체이성질체가 다른 부분입체이성질체에 비해 풍부한 부분입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 본 개시내용은 이들 형태 모두를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0172] *다형성 화합물*

[0173] 당업자가 이해하는 바와 같이, 많은 화학 물질은 예를 들어 무정형 형태 또는 결정질 형태 (예를 들어 다형체, 수화물, 용매화물)와 같은 다양한 다른 고체 형태를 채택할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 임의의 고체 형태를 포함하여 임의의 이러한 형태로 활용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재되거나 묘사된 화합물은 수화물 또는 용매화물 형태로 제공되거나 사용될 수 있다.

[0174] **상세한 설명**

[0175] 본 개시내용은 신경근 장애, 특히 X-연관 근세관성 근병증 (XLMTM)을 치료하는데 사용될 수 있는 조성물 및 방법을 제공한다. 본원에 기술된 조성물 및 방법에 따라, XLMTM을 갖는 환자 (예를 들어, 인간 환자)는 미오튜불라린 1 (MTM1)을 암호화하는 이식유전자를 함유하는 아데노 관련 바이러스 (AAV) 벡터와 같은 바이러스 벡터가 투여될 수 있다. AAV 벡터는 예를 들어, AAV8 (AAV2/8)의 캡시드 단백질 내에 패키징된 AAV2 역전 말단 반복을 함유하는 AAV 벡터와 같은 위형 AAV 벡터일 수 있다. 일부 구현예에서, 이식유전자는 근육 세포에서 유전자 발현을 유도하는 프로모터와 같은 전사 조절 요소에 작동 가능하게 연결된다. 본 개시내용의 조성물 및 방법과 결합하여 사용될 수 있는 예시적인 프로모터는 데스민 프로모터다. 일부 구현예에서, MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 AAV2/8 바이러스 벡터는 레사미리겐 빌파르보벡이다.

[0176] 본 개시내용은 적어도 부분적으로, MTM1을 치료를 필요로 하는 환자 (예를 들어, XLMTM 환자)에게 전달하는 것을 포함하는 기존 유전자 치료 접근법과 관련된 유의한 의학적 필요를 시사하는 치료적 및 예방적 치료의 방법의 발견에 기초하고 있다. 또한, 본 개시내용은 부분적으로, MTM1을 치료를 필요로 하는 환자 (예를 들어, XLMTM 환자)에게 전달하는 것을 포함하는 기존 유전자 치료 접근법이 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상과 같은 담즙정체 증후군을 포함한 위험과 연관되어 있다는 발견에 기초하고 있다. 보다 구체적으로, 본 발명은 MTM1을 치료를 필요로 하는 환자 (예를 들어, XLMTM 환자)에게 전달하는 것을 포함하는 기존 유전자 치료 접근법과 관련된 담즙정체 증후군에 대한 예방적 치료로서 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡) 및 항담즙정체제 (예를 들어, 담즙산, 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 리간드, 섬유아세포 성장 인자 19 (FGF-19) 모방체, 다케다-G-단백질 수용체-5 (TGR5) 작용제, 퍼옥시솜 증식 활성화 수용체 (PPAR) 작용제, PPAR-알파 작용제, PPAR-델타 작용제, 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제, 정점 나트륨 의존성 담즙산 수송체 (ASBT) 억제제, 면역조절제, 항섬유화 요법, 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산염 산화효소 (NOX) 억제제)의 투여를 포함하는 방법의 발견에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 담즙산이다. 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소데옥시콜산 (예를 들어, 우르소디올)이다.

[0177] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함하는 XLMTM을 갖고 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 투여받은 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하는 방법을 기술한다.

[0178] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법을 기술하며, 방법은 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0179] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 강직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법을 기술하며, 방법은 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 항담즙정체제를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0180] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법을 기술하며, 방법은 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 항담즙정체제를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0181] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단되고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법을 기술하며, 방법은 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0182] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖는 것으로 진단되고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법을 기술하며, 방법은 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 투여하는 단계를 포함한다.

[0183] 다음 섹션은 본원에 기술된 항담즙정체제의 투여를 초래하는 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 평가하기 위한 치료제 및 매개변수에 대한 설명을 제공한다. 다음 섹션에서는 또한 본 개시내용의 조성

물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 다양한 형질도입제를 기술한다.

[0184] **치료 방법**

[0185] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 신생아 (예를 들어, 0-4개월), 영아 (예를 들어, 0-5개월), 유아 (예를 들어, 6-12개월), 1-3세 아동, 또는 3-5세 아동이다.

[0186] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 신생아 (예를 들어, 0-4개월)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 0 내지 약 4개월 (예를 들어, 0개월 내지 약 4개월, 1개월 내지 약 4개월, 2개월 내지 약 4개월, 또는 3개월 내지 약 4개월)인 신생아이다. 일부 구현예에서, 환자는 0개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 1개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 2개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 3개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 4개월령이다.

[0187] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 신생아 (예를 들어, 약 4개월 미만)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 4개월 미만인 신생아이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 4개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 3개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 2개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 1개월 미만이다.

[0188] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 영아 (예를 들어, 0-5개월)이다. 예를 들어. 일부 구현예에서, 환자는 약 0개월 내지 약 5개월 (예를 들어, 0개월 내지 약 5개월, 1개월 내지 약 5개월, 2개월 내지 약 5개월, 3개월 내지 약 5개월, 또는 4개월 내지 약 5개월)인 영아이다. 일부 구현예에서, 환자는 0개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 1개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 2개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 3개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 4개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 3개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 5개월령이다.

[0189] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 영아 (예를 들어, 약 5개월 미만)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 5개월 미만인 영아이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 5개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 4개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 3개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 2개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 1개월 미만이다.

[0190] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 유아 (예를 들어, 6-12개월)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 6개월 내지 약 12개월 (예를 들어, 6개월 내지 약 12개월, 7개월 내지 약 12개월, 8개월 내지 약 12개월, 9개월 내지 약 12개월, 10개월 내지 약 12개월, 또는 11개월 내지 약 12개월)인 유아이다. 일부 구현예에서, 환자는 6개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 7개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 8개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 9개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 10개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 11개월령이다. 일부 구현예에서, 환자는 12개월령이다.

[0191] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 유아 (예를 들어, 약 12개월 미만)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 12개월 미만인 유아이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 12개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 11개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 10개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 9개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 8개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 7개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 6개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 5개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 4개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 3개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 2개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 1개월 미만이다.

[0192] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 1-3세 아동이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 1세 내지 약 3세 (예를 들어, 1세 내지 약 3세 또는 2세 내지 약 3세)인 아동이다. 일부 구현예에서, 환자는 1세이다. 일부 구현예에서, 환자는 2세이다. 일부 구현예에서, 환자는 3세이다.

[0193] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 아동 (예를 들어, 약 3세 미만)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 3세 미만 아동이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 3세 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 2세 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 1세 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 12개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 11개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 10개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 9개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 8개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 7개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 6개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 5개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 4개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 3개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 2개

월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 1개월 미만이다.

[0194] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 3-5세 아동이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 3세 내지 약 5세 (예를 들어, 3세 내지 약 5세 또는 4세 내지 약 5세)인 아동이다. 일부 구현예에서, 환자는 3세이다. 일부 구현예에서, 환자는 4세이다. 일부 구현예에서, 환자는 5세이다.

[0195] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 아동 (예를 들어, 약 5세 미만)이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 환자는 약 5세 미만인 아동이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 5세 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 4세 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 3세 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 2세 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 1세 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 12개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 11개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 10개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 9개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 8개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 7개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 6개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 5개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 4개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 3개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 2개월 미만이다. 일부 구현예에서, 환자는 약 1개월 미만이다.

[0196] 일부 구현예에서, 환자는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세 (예를 들어, 약 1개월 내지 약 5세, 약 2개월 내지 약 5세, 약 3개월 내지 약 5세, 약 4개월 내지 약 5세, 약 5개월 내지 약 5세, 약 6개월 내지 약 5세, 약 1세 내지 약 5세, 약 2세 내지 약 5세, 약 3세 내지 약 5세, 또는 약 4세 내지 약 5세)이다.

[0197] 일부 구현예에서, 환자는 임신 주수 35주 이상 (예를 들어, 임신 주수 35주, 임신 주수 36주, 임신 주수 37주, 임신 주수 38주, 임신 주수 39주, 임신 주수 40주, 임신 주수 41주, 및 임신 주수 42주)에 태어났고 바이러스 벡터의 투여 시 조정 만기 연령 (예를 들어, 임신 주수 37주 이상) 내지 약 5세 사이이다. 예를 들어, 환자가 임신 주수 35주에 태어났다면, 환자는 만삭 14일이다.

[0198] 일부 구현예에서, 환자는 임신 주수 35주에 태어났고 바이러스 벡터의 투여 시 조정 만기 연령 내지 약 5세 사이 (예를 들어, 14일 내지 약 5세, 15일 내지 약 5세, 16일 내지 약 5세, 17일 내지 약 5세, 18일 내지 약 5세, 19일 내지 약 5세, 20일 내지 약 5세, 25일 내지 약 5세, 1개월 내지 약 5세, 2개월 내지 약 5세, 3개월 내지 약 5세, 4개월 내지 약 5세, 5개월 내지 약 5세, 6개월 내지 약 5세, 1세 내지 약 5세, 2세 내지 약 5세, 3세 내지 약 5세, 및 4세 내지 약 5세)이다.

[0199] 일부 구현예에서, 환자는 임신 주수 36주에 태어났고 바이러스 벡터의 투여 시 조정 만기 연령 내지 약 5세 사이 (예를 들어, 7일 내지 약 5세, 8일 내지 약 5세, 9일 내지 약 5세, 10일 내지 약 5세, 11일 내지 약 5세, 12일 내지 약 5세, 13일 내지 약 5세, 14일 내지 약 5세, 15일 내지 약 5세, 16일 내지 약 5세, 17일 내지 약 5세, 18일 내지 약 5세, 19일 내지 약 5세, 20일 내지 약 5세, 25일 내지 약 5세, 1개월 내지 약 5세, 2개월 내지 약 5세, 3개월 내지 약 5세, 4개월 내지 약 5세, 5개월 내지 약 5세, 6개월 내지 약 5세, 1세 내지 약 5세, 2세 내지 약 5세, 3세 내지 약 5세, 및 4세 내지 약 5세)이다.

[0200] 일부 구현예에서, 환자는 임신 주수 37주에 태어났고 바이러스 벡터의 투여 시 조정 만기 연령 내지 약 5세 사이 (예를 들어, 1일 내지 약 5세, 2일 내지 약 5세, 3일 내지 약 5세, 4일 내지 약 5세, 5일 내지 약 5세, 6일 내지 약 5세, 7일 내지 약 5세, 8일 내지 약 5세, 9일 내지 약 5세, 10일 내지 약 5세, 11일 내지 약 5세, 12일 내지 약 5세, 13일 내지 약 5세, 14일 내지 약 5세, 15일 내지 약 5세, 16일 내지 약 5세, 17일 내지 약 5세, 18일 내지 약 5세, 19일 내지 약 5세, 20일 내지 약 5세, 25일 내지 약 5세, 1개월 내지 약 5세, 2개월 내지 약 5세, 3개월 내지 약 5세, 4개월 내지 약 5세, 5개월 내지 약 5세, 6개월 내지 약 5세, 1세 내지 약 5세, 2세 내지 약 5세, 3세 내지 약 5세, 및 4세 내지 약 5세)이다.

[0201] 일부 구현예에서, 환자는 남성이다.

[0202] 일부 구현예에서, 환자는 여성이다.

[0203] **X-연관 근세관성 근병증**

[0204] XLMTM은 MTM1 유전자의 기능 상실 돌연변이로 인해 발생하는 희귀하고 생명을 위협하는 선천성 근병증으로 대부분의 환자에서 출생 시 심각한 근육 약화 및 저긴장증을 특징으로 하며, 이로 인해 심각한 호흡 부전, 앉기, 서거나 걷을 수 없음, 및 조기 사망을 초래한다.

[0205] XLMTM과 관련된 근육병증은 앉기, 서기, 걷기와 같은 운동 능력의 발달을 손상시킨다. 영향을 받은 영아는 근육 약화로 인해 수유에 어려움을 겪을 수도 있다. 이 질환을 앓고 있는 개인은 스스로 호흡할 수 있는 근력이 없는

경우가 많으며 기계적 환기로 지원을 받아야 한다. 영향을 받은 일부 개인은 수면 중과 같이 주기적으로 기계적 환기가 필요한 반면, 다른 개인은 지속적으로 기계적 환기가 필요하다. XLMTM 환자는 안구 운동을 조절하는 근육의 약화 (안근마비), 얼굴의 다른 근육의 약화, 반사 신경의 결여 (반사증)를 경험할 수도 있다.

[0206] XLMTM에서, 근육 약화로 인해 정상적인 뼈 발달이 방해를 받고 뼈가 약해지고 척추의 비정상적인 만곡 (척추 측만증), 엉덩이와 무릎의 관절 기형 (구축)이 발생할 수 있다. XLMTM 환자는 좁고 길쭉한 얼굴과 입의 높은 아치형 천장 (입천장)을 갖춘 큰 머리를 가질 수 있다. 환자는 또한 간 질환, 재발성 귀 및 호흡기 감염 또는 발작을 경험할 수도 있다.

[0207] 이의 심각한 호흡 어려움의 결과로, XLMTM 환자는 대개 유아기까지만 생존한다; 그러나 이 병태를 갖는 일부 환자는 성인까지 살았다. 본 개시내용의 조성물 및 방법은 기능적 MTM1 발현을 회복함으로써 그러한 환자의 수명을 연장할 수 있다는 중요한 의학적 이점을 제공한다. 더욱이, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 치료 후 환자의 삶의 질을 개선 (예를 들어, 경직 및/또는 관절 구축 감소 또는 횡격막 및/또는 호흡근 진행 증가)하는데 사용될 수 있는데, 이는 본 개시내용이 기계적 환기를 중단할 환자의 적격성을 결정하는 데 사용될 수 있는 일련의 지침을 제공하기 때문이다.

[0208] **담즙정체 및 고빌리루빈혈증**

[0209] 담즙정체는 간에서 나오는 담즙산의 흐름이 느려지거나 차단되는 모든 상태이며, 고빌리루빈혈증은 혈액에 빌리루빈이 축적되어 혈청 담즙산이 정상으로 유지되는 상태이다. 대조적으로, 담즙정체 증후군은 빌리루빈 수치가 정상 내지 약간 상승된 현저한 담즙산혈증을 특징으로 한다.

[0210] 일부 구현예에서, 담즙정체의 발생에 대해 환자를 모니터링한다. 일부 구현예에서, 고빌리루빈혈증의 발생에 대해 환자를 모니터링한다. 일부 구현예에서, 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발생에 대해 환자를 모니터링한다. 일부 구현예에서, 환자로부터 얻은 혈액 샘플의 매개변수를 평가함으로써 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발생에 대해 환자를 모니터링하며, 여기서 매개변수가 참조 수준보다 높다는 발견은 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증 또는 그에 따른 하나 이상의 증상이 있는 경우를 확인한다.

[0211] 일부 구현예에서, 환자는 고빌리루빈혈증의 발생에 대해 모니터링되고 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자는 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0212] 일부 구현예에서, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되고 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0213] 일부 구현예에서, 연령 조정 표준보다 높거나 낮은, 혈청 담즙산 검사 및/또는 혈액 검사 (예를 들어, 간 기능 검사 (LFT))에서 측정된, 하나 이상의 매개변수 (예를 들어, 총 담즙산 수준, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제 (GGT) 수준, 알칼리성 포스파타제 (ASP) 수준, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) 수준, 및/또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 수준)를 나타내는 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0214] 일부 구현예에서, 환자가 혈액 검사 (예를 들어, 빌리루빈 검사)에서 측정된 빌리루빈 수준이 표준보다 높은 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0215] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖고 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 이전에 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 담즙정체를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0216] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖고 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 이전에 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 고빌리루빈혈증을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0217] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖고 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 이전에 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 담즙정체를 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0218] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 XLMTM을 갖고 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 이전에 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 고빌리루빈혈증을 예방하는 방법을

제공하며, 이 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0219] 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 병력을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 환자는 임의의 기저 간 질환의 병력을 갖지 않는다.

[0220] **표적 세포로의 외인성 핵산의 전달을 위한 벡터**

[0221] *핵산 전달을 위한 바이러스 벡터*

[0222] 바이러스 게놈은 관심 유전자 (예를 들어, MTM1을 암호화하는 이식유전자)를 표적 세포 (예를 들어, 인간 세포와 같은 포유동물 세포)의 게놈으로 효율적으로 전달하는 데 사용할 수 있는 풍부한 벡터 공급원을 제공한다. 바이러스 게놈은 유전자 전달을 위한 특히 유용한 벡터인데, 그 이유는 그러한 게놈 내에 함유된 폴리뉴클레오티드가 일반적으로 일반화 또는 특수 형질도입에 의해 표적 세포의 게놈에 통합되기 때문이다. 이러한 과정은 자연적인 바이러스 복제 주기의 일부로 발생하며 유전자 통합을 유도하기 위해 단백질이나 시약을 추가할 필요가 없다. 바이러스 벡터의 예는 AAV, 레트로바이러스, 아데노바이러스 (예를 들어, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35, 및 Ad48), 파보바이러스 (예를 들어, 아데노 관련 바이러스), 코로나바이러스, 오르토믹소바이러스와 같은 음성 가닥 RNA 바이러스 (예를 들어, 인플루엔자 바이러스), 랍도바이러스 (예를 들어, 광견병 및 수포성 구내염 바이러스), 파라믹소바이러스 (예를 들어, 홍역 및 센다이), 양성 가닥 RNA 바이러스, 예를 들어 피코나바이러스 및 알파바이러스, 및 아데노바이러스, 헤르페스바이러스를 포함하는 이중 가닥 DNA 바이러스 (예를 들어, 단순 포진 바이러스 유형 1 및 2, 엡스타인-바 바이러스, 거대세포바이러스), 및 폭스바이러스 (예를 들어, 백시니아, 변형 우두 앙카라 (MVA), 계두 및 카나리아폭스)를 포함한다. 본 발명의 항체 경쇄 및 중쇄 또는 항체 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 전달하는 데 유용한 다른 바이러스는 예를 들어 노워크 바이러스, 토가바이러스, 플라비바이러스, 레오바이러스, 파포바바이러스, 헤파드나바이러스 및 간염 바이러스를 포함한다. 레트로바이러스의 예는 다음을 포함한다: 조류 백혈병-육종, 포유류 C형, B형 바이러스, D형 바이러스, HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 스푸마바이러스 (Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, In Fundamental Virology, Third Edition, B. N. Fields, et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996). 다른 예는 쥐 백혈병 바이러스, 쥐 육종 바이러스, 쥐 유방 종양 바이러스, 소 백혈병 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 인간 T 세포 백혈병 바이러스, 개코원숭이 내인성 바이러스, 긴팔 원숭이 백혈병 바이러스, 메이슨 화이자 원숭이 바이러스, 유인원 면역결핍증 바이러스, 유인원 육종 바이러스, 라우스 육종 바이러스 및 렌티바이러스를 포함한다. 벡터의 다른 예는 예를 들어, 미국 특허 번호 5,801,030에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 유전자 치료에 사용하기 위한 바이러스 벡터에 관한 것이므로 본원에 참고로 포함된다.

[0223] *핵산 전달을 위한 AAV 벡터*

[0224] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 조성물 및 방법의 핵산은 세포 내로의 도입을 촉진하기 위해 재조합 AAV (rAAV) 벡터 및/또는 비리온에 통합된다. 본 발명에 유용한 rAAV 벡터는 (1) 발현될 이식유전자 (예를 들어, MTM1 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드) 및 (2) 이종 유전자의 통합 및 발현을 촉진하는 바이러스 핵산을 포함하는 재조합 핵산 작제물이다. 바이러스 핵산은 DNA의 비리온으로의 복제 및 패키징 (예를 들어, 기능적 역전 말단 반복 (ITR))을 위해 시스에서 필요한 AAV의 서열을 포함할 수 있다. 전형적인 적용에서, 이식유전자는 MTM1을 암호화하고, 이는 XLMTM과 같은 신경근 장애를 앓고 있는 환자의 MTM1 돌연변이를 교정하는 데 유용하다. 또한, 이러한 rAAV 벡터는 마커 또는 리포터 유전자를 함유할 수 있다. 유용한 rAAV 벡터는 AAV 야생형 유전자 중 하나 이상이 전체적으로 또는 부분적으로 결실되어 있지만 기능성 측면 ITR 서열은 유지하고 있다. AAV ITR은 특정 적용에 적합한 임의의 혈청형 (예를 들어, 혈청형 2로부터 유래됨)일 수 있다. rAAV 벡터를 사용하는 방법은 예를 들어, Tal et al., *J. Biomed. Sci.* 7:279-291 (2000), 및 Monahan and Samulski, *Gene Delivery* 7:24-30 (2000)에 기재되어 있고, 이들 각각의 개시내용은 유전자 전달을 위한 AAV 벡터에 관한 것이므로 본원에 참고로 포함된다.

[0225] 본원에 기술된 핵산 및 벡터는 핵산 또는 벡터의 세포 내 도입을 촉진하기 위해 rAAV 비리온에 통합될 수 있다. AAV의 캡시드 단백질은 비리온의 외부 비핵산 부분을 구성하고 AAV 캡 유전자에 의해 암호화된다. cap 유전자는 세 가지 바이러스 외피 단백질, VP1, VP2 및 VP3를 암호화하고, 이는 비리온 조립에 필요하다. rAAV 비리온의 구축은 예를 들어, 미국 특허 번호 5,173,414; 5,139,941; 5,863,541; 5,869,305; 6,057,152; 및 6,376,237; 뿐만 아니라 Rabinowitz et al., *J. Virol.* 76:791-801 (2002) 및 Bowles et al., *J. Virol.* 77:423-432 (2003)에 기재되어 있고, 이들 각각의 개시내용은 유전자 전달을 위한 AAV 벡터에 관한 것이므로 본원에 참고로 포함된다.

[0226] 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용한 rAAV 비리온은 AAV 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9를 포함하는 다양한 AAV 혈청형으로부터 유래된 것을 포함한다. 근육 세포를 표적화하기 위해, 적어도 하나의 혈청형 1 캡시드 단백질을 포함하는 rAAV 비리온이 특히 유용할 수 있다. 또한, 적어도 하나의 혈청형 6 캡시드 단백질을 포함하는 rAAV 비리온이 특히 유용할 수 있는데, 그 이유는 혈청형 6 캡시드 단백질이 혈청형 1 캡시드 단백질과 구조적으로 유사하여 근육 세포에서 MTM1의 높은 발현을 초래할 것으로 예상되기 때문이다. rAAV 혈청형 9는 또한 근육 세포의 효율적인 변환기인 것으로 밝혀졌다. AAV 벡터 및 다양한 혈청형의 AAV 단백질의 구축 및 용도는 예를 들어, Chao et al., *Mol. Ther.* 2:619-623 (2000); Davidson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:3428-3432 (2000); Xiao et al., *J. Virol.* 72:2224-2232 (1998); Halbert et al., *J. Virol.* 74:1524-1532 (2000); Halbert et al., *J. Virol.* 75:6615-6624 (2001); 및 Auricchio et al., Hum. *Molec. Genet.* 10:3075-3081 (2001)에 기재되어 있고, 이들 각각의 개시내용은 유전자 전달을 위한 AAV 벡터에 관한 것이므로 본원에 참고로 포함된다.

[0227] 또한, 위형 rAAV 벡터가 본원에 기술된 조성물 및 방법과 함께 유용하다. 위형 벡터는 주어진 혈청형 (예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8 등) 이외의 혈청형으로부터 유래된 캡시드 유전자로 위형화된 주어진 혈청형 (예를 들어, AAV9)의 AAV 벡터를 포함한다. 예를 들어, 대표적인 위형 벡터는 AAV 혈청형 2로부터 유래된 캡시드 유전자로 위형화된 치료 단백질을 암호화하는 AAV8 벡터이다. 위형 rAAV 비리온의 구축 및 용도와 관련된 기술은 당업계에 공지되어 있으며 예를 들어, Duan et al., *J. Virol.* 75:7662-7671 (2001); Halbert et al., *J. Virol.* 74:1524-1532 (2000); Zolotukhin et al., *Methods*, 28:158-167 (2002); 및 Auricchio et al., Hum. *Molec.Genet.*, 10:3075-3081 (2001)에 기재되어 있다.

[0228] 비리온 캡시드 내에 돌연변이를 갖는 AAV 비리온은 돌연변이되지 않은 캡시드 비리온보다 특정 세포 유형을 더 효과적으로 감염시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 AAV 돌연변이는 특정 세포 유형에 대한 AAV 표적화를 촉진하기 위한 리간드 삽입 돌연변이를 가질 수 있다. 삽입 돌연변이, 알라닌 스크리닝 돌연변이, 및 에피토프 태그 돌연변이를 포함하는 AAV 캡시드 돌연변이의 구축 및 특성화는 Wu et al., *J. Virol.* 74:8635-45 (2000)에 기재되어 있다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 다른 rAAV 비리온은 바이러스의 분자 번식뿐만 아니라 엑손 셔플링에 의해 생성되는 캡시드 하이브리드가 포함된다. 예를 들어, Soong et al., *Nat. Genet.*, 25:436-439 (2000) 및 Kolman and Stemmer, *Nat. Biotechnol.* 19:423-428 (2001) 참조.

[0229] *레사미리겐 빌파르보벡*

[0230] 본원에 기술된 바와 같이, AAV2 ITR이 측면에 있고 AAV8 (AAV2/8)의 캡시드 단백질 내에 패키징된 데스민 프로모터 (서열 번호 3)에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자 (서열 번호 4)를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV 벡터뿐만 아니라 **표 1**에 나열된 다른 유전 성분은 국제 상표명 (INN) 레사미리겐 빌파르보벡으로 공지된 화합물을 지칭한다.

[0231] 레사미리겐 빌파르보벡은 근육 특이적 인간 데스민 프로모터의 제어하에 코돈 최적화되지 않은 인간 *MTM1* cDNA를 발현하는 비복제 재조합 AAV8 벡터이다. *MTM1* 발현 카세트는 1.05-kb 인간 데스민 인핸서/프로모터 영역의 야생형 인간 *MTM1* 전사체 (NCBI 참조 Seq NM_000252.3) 다운스트림의 코딩 부분 (뉴클레오티드 43-1864)에 상보적인 합성 DNA 서열을 클로닝하여 구축했다. 인간 β-글로빈 유전자 (*HBB*)의 제2 인트론 및 폴리아데닐화 서열을 *MTM1* 합성 cDNA의 업스트림 및 다운스트림에 각각 삽입하여 RNA 처리를 매개했다. 발현 카세트의 측면에 AAV 혈청형-2 (AAV2) 역전 말단 반복 (ITR)이 있었다. 벡터는 전체 GMP 공정의 생물반응기에서 현탁 배양으로 HEK293 세포에서 2-플라스미드 형질감염에 의해 AAV8 캡시드에서 생산되었다.

[0232] 일부 구현예에서, 치료 또는 완화를 필요로 하는 인간 환자에서 장애 (예를 들어, XLMTM)를 치료하거나 장애 (예를 들어, XLMTM)의 하나 이상의 증상 (예를 들어, 경직 및/또는 결합 구축 또는 횡경막 및/또는 호흡근 진행의 필요)을 완화하는 방법은 치료 기간 동안 환자에게 치료 유효량의 레사미리겐 빌파르보벡을 투여하는 것을 포함한다.

[0233] 일부 구현예에서, 인간 환자의 기계적 환기를 중단시키는 방법은 치료 유효량의 레사미리겐 빌파르보벡을 이전에 투여받은 적이 있는 환자를 포함한다. 레사미리겐 빌파르보벡의 구성요소는 하기 **표 1**에 나타낸다:

[0234] **표 1. 레사미리겐 빌파르보벡 핵산 서열 (서열 번호 5)**

범위 (뉴클레오티드, 서열 번호 5 대비)	길이 (뉴클레오티드)	유전 성분
3080-3198	119	AAV2 ITR
3199-3256	58	링커 서열
3257-4316	1,060	인간 데스민 프로모터 (서열 번호 3)
4317-4354	38	링커 서열
4355-4460	106	인간 베타-글로빈 인트론
4373-4848	476	인간 베타-글로빈 인트론
4458-4902	445	인간 베타-글로빈 인트론
4917-6738	1,822	인간 MTM1 코딩 서열 (서열 번호 4)
6739-6759	21	링커 서열
6760-7519	760	인간 베타-글로빈 폴리-아데닐화 서열
7520-7551	32	링커 서열
7552	7,696	AAV2 ITR

[0235]

[0236] 본원에 기술된 바와 같이, 레사미리겐 빌파르보벡은 하기 나타낸 서열 번호 5의 핵산 서열을 갖는 AAV 벡터를 지칭한다:

[0237] TCGCGCGTTT CGGTGATGAC GGTGAAAACC TCTGACACAT GCAGCTCCCG 50

[0238] GACGTCATTG TCGATCCTGC AGGCGTACGG TAAAAAAAGG CATAGCTAAC 100

[0239] AAGGTGTGGA AAAAGAATTA GTGGTTAGAG AGTGAGCTAT TCGTTGAAAC 150

[0240] AATTGCGTTC TTGAAACAAT TCTTGCTGGT AAAATGTCAC ATTTTATGTG 200

[0241] ACTACAGGTG GAGGATTGGC ACATAACCTA ACCAGTGGGG GAAACAATTG 250

[0242] ACCTCTGGAT TTGTCCAAGT GTATAGTAGC ATTTGCCCAA TCGAATGGTC 300

[0243] CTGGTAAGGT GTTAATGTTG ACTAGAACCA AAGGTGGAAG TTGCAGGGAA 350

[0244] ACTGGTTTAG TACAAGGGTG GACACCAGGC AGTCATCCAG AGGCCCATTA 400

[0245] AAGGCCTTGG AATGTTTTTC CGAAGGAGAA TCACTCCCTC TTCTCTCGCT 450

[0246] TAAAGTTTTA GGGGATTCAT GAACAGCTGC TGTGGGATAG TTTCATGTCC 500

[0247] CTAGCAATTG TAAAGCAACT GAGGGTGGCT TAAACCAGTT TTAGCTTTAG 550

[0248] GGTTAGGGTT ACTGGACTAA AATTTGAGAA ATTCATAAAT CTTAAGGAAA 600

[0249] TCCATTGTGA GTTTTCATTA TGAGTGCATC CAATGTATAA TTTCCATGAC 650

[0250] CCTCCCATGC AAGTGAGCAT GTGAATCAGG AAACGTTACA AGAACCCAAC 700

[0251] AAACTCAACC ACTACTAGAC AGGCGATCAC TTCCAGTTAG TATGCAACTT 750

[0252] TCTGTGTAAT TTTAGTTACC ATTAAAATCT GGATGACCTT AGTGTAAGGA 800

[0253] AAAAATACCT TGAATAGTGT TAAAGATGTA CACTTGGTGT CAGGCATTGT 850

[0254] AACATTGATA AATCTGTGTA AGGTGCTTTT TGAAAACTTC AAAGCTGCAT 900

[0255] CAAGTCAAGT ACAAGAAAGG CCATGGCTGC TAAAGCTGTT GAAGATGTGG 950

[0256] GATGGAACTG GGTCACATTG GTGTTAACAG CGTTGTGCAG AGCCGGCAGG 1000

[0257] ATCTTGGTGT GAGCGAACAT TAGTCTATTT AATAAAGCTG TGTGAATGTT 1050

[0258] GTAGAGGTGA GGATGCTCAC TTGAAAACTC ACTGAAGAAC ACTTGGCCCC 1100

[0259] TTGAACTAAA GTGCTTCTAT CAAGTTCAGT GAGAAATTCC GAATTACAAG 1150

[0260] CATAGGTACT AGAAAAGTTT TGAAAAGCAG TATAGAGCAA CATAAGCACA 1200

[0261] TTCATAAAAT TAGTGATGTA GAAAGTGAAA TTTCCACGTA TGGTCACTCC 1250

[0262] CAGAGAAAAA AAATACGTTT ATTTACCTTT TTTAAAAATA GGGGATTTCA 1300

[0263] GGCCGGGTGA GGTGGCTCAC GCCTGTAATC CCAGCACTTT GGGAGGCCCA 1350

[0264] GGTGGGCGGA TCACCTGAGG TCAGGAGTTG GAGGGATGGC AAATCCCATC 1400

[0265] TCTACAAAAT ATACAAAAAA ATAGCTGGGT GTGTTGGCAG GCGCCTGTAA 1450

[0266] TCCCAGCTAC TCGGAAGGCT GAGGCAGGAG AATCCCTGGA ACCAGGGATG 1500

[0267] TGGAGGTTGC AGTGAGCCGA GATTGTGTAA CTGCATTCCA GCCTGGGCAA 1550

[0268] CAAGAGCAAG ACTCCGTATC AGGAAAAAAA AAAGGGGGGG TTGGATTTCG 1600

[0269] CTTGTTGCAT AGGTTGGTCT CAAACTCCTG GCCTCAAGTG ATTCTCCTGC 1650

[0270] CTCTGCCTCC CAAAGTGCTG AGATTACAGG TGTGAGGCAC CATGCCAGGT 1700

[0271] CTCTTACTGT TTGTAATTAA ATACATACAC ATTTTGTGTG TTTGTGTGCA 1750

[0272] CCTTTATAAA GTCAAAGGTG ATAGTAACCC ATTTAAGTTC CTACTCAATT 1800

[0273] TTACTTTCCA GGGATAACTA ACTACTTTTT CTTTTTGAGA TGGAGTCTCG 1850

[0274] CTGTGTAGCC CAGGCTGGAG TGCAGTGGCA CCATCTCGGC TCACTGCAAG 1900

[0275] CTCCTCCTCC CTGGTTCACG CTATTCTCCT GCCTCAGCCT CCCCAACAAC 1950

[0276] TAGGACTACA GGCTCACCTC GCCATACCTG GCTAATTTTT TGTATTTTTA 2000

[0277] GTAGAGACAG GGTTTCACTG TGTTAGCCAG GATGGTCTCG ATCTCCTGAC 2050

[0278] CTTGTGATCC GCCTGCCTCT GCCTCCCAAA GTGCTGGGAT TACAGGCATG 2100

[0279] AGCAACCTCA CCCAGCTGGG ATAACTACTT TTTACAGGTT GATATTCTTT 2150

[0280] TGGACTTTTC CCCTGTGTAA AAATATACTA TATTTGTTAT GTACATATTA 2200

[0281] TGTACATACA GACACAAATT GGACCATTCT CAGTATAATG ATTCTCAGGT 2250

[0282] TTTTTTTTTT TTTTTGAGGT GGGGAACTAG ATAATTATGG ACATCTTTCC 2300

[0283] ATACTAGCAT ATCAATATCT ACCTCATTCT TTTTAATATT TTTGCTAGTA 2350

[0284] TTCCATTGTA TGAATGTCCT ATGATTTACT TAACCTGTCC ATCAATATTT 2400

[0285] GTTTCCAGGT TTTTGCTATT ATAATGCTGC TGCAAAGTAC ATCCTCACAC 2450

[0286] ATCTTTATTT TGTCTATTCA TATTTCTGTA AGATAGGTTA CTAAAGTTGG 2500

[0287] AACTGCCAAA TTAACACTAT CATACTATTT TGTTTTTTAA TTTTAATTTT 2550

[0288] TTAAAAAATG TAAAATGTGC AATTTCAAGA GGAGAAACTT GAACACAAGG 2600

[0289] AGCAAAATCT ATTTTTATAA CATCCTATTA AAAGCTTGCT TTACATAAAG 2650

[0290] ATTTTGAAAG AATAGCATAA ATACAAGATT TCTATTTTAA TTGGATTCTT 2700

[0291] AGGGCTAATA AAATAATCAG CCTTAGCACT TATTTATTTA TTTTTTTTGA 2750

[0292] GAGGGAGTCT CGCTCTGTTG TCCATGCTGG AGTGCAGTGG CGTGATCTCG 2800

[0293] GCTCACTGCA AGCTCCACCT CATGAGTTCA CACCATTCTC CTGCCTCAGT 2850

[0294] CTCCCGAGTA GCTGGGACTC CAGGCGCCCT CTACAAAGCC CGTCTAATTT 2900

[0295] TTTTTGTATT TTTAGTAGAG ACAGGGTTTC ACTGTGTTAG CCAGGATGGT 2950

[0296] CTTGATCTCC TGACCTTGTG ATCTGCCCGC CTCGGCCTCC CAAAGTGCTG 3000

[0297] GGATTATAGG CTTGAGCCAC TGCTCCCGGC CAGCACTTAT TTTTATAATT 3050

[0298] CTTCATGATT ACTGTGTTAC TGTCCCATGG GCCGCCAGGG CCAGCTAGGT 3100

[0299] TGGCCACTCC CTCTCTGCGC GCTCGCTCGC TCACTGAGGC CGGGCGACCA 3150

[0300] AAGGTCGCCC GACGCCCGGG CTTTGCCCGG GCGGCCTCAG TGAGCGAGCG 3200

[0301] AGCGCGCAGA GAGGGAGTGG CCAACTCCAT CACTAGGGGT TCCTCCTAGC 3250

[0302] ACGCGCTACC CCCTGCCCCC CACAGCTCCT CTCCTGTGCC TTGTTTCCCA 3300

[0303] GCCATGCGTT CTCCTCTATA AATACCCGCT CTGGTATTTG GGGTTGGCAG 3350

[0304] CTGTTGCTGC CAGGGAGATG GTTGGGTTGA CATGCGGCTC CTGACAAAAC 3400

[0305] ACAAACCCCT GGTGTGTGTG GGCGTGGGTG GTGTGAGTAG GGGGATGAAT 3450

[0306] CAGGGAGGGG GCGGGGGACC CAGGGGGCAG GAGCCACACA AAGTCTGTGC 3500

[0307] GGGGGTGGGA GCGCACATAG CAATTGGAAA CTGAAAGCTT ATCAGACCCT 3550

[0308] TTCTGGAAAT CAGCCCACTG TTTATAAACT TGAGGCCCCA CCCTCGACAG 3600

[0309] TACCGGGGAG GAAGAGGGCC TGCACTAGTC CAGAGGGAAA CTGAGGCTCA 3650

[0310] GGGCCAGCTC GCCCATAGAC ATACATGGCA GGCAGGCTTT GGCCAGGATC 3700

[0311] CCTCCGCCTG CCAGGCGTCT CCCTGCCCTC CCTTCCTGCC TAGAGACCCC 3750

[0312] CACCCTCAAG CCTGGCTGGT CTTTGCCTGA GACCCAAACC TCTTCGACTT 3800

[0313] CAAGAGAATA TTTAGGAACA AGGTGGTTTA GGGCCTTTCC TGGGAACAGG 3850

[0314] CCTTGACCCT TTAAGAAATG ACCCAAAGTC TCTCCTTGAC CAAAAAGGGG 3900

[0315] ACCCTCAAAC TAAAGGGAAG CCTCTCTTCT GCTGTCTCCC CTGACCCCAC 3950

[0316] TCCCCCCCAC CCCAGGACGA GGAGATAACC AGGGCTGAAA GAGGCCCGCC 4000

[0317] TGGGGGCTGC AGACATGCTT GCTGCCTGCC CTGGCGAAGG ATTGGTAGGC 4050

[0318] TTGCCCGTCA CAGGACCCCC GCTGGCTGAC TCAGGGGCGC AGGCCTCTTG 4100

[0319] CGGGGGAGCT GGCCTCCCCG CCCCCACGGC CACGGGCCGC CCTTTCCTGG 4150

[0320] CAGGACAGCG GGATCTTGCA GCTGTCAGGG GAGGGGAGGC GGGGGCTGAT 4200

[0321] GTCAGGAGGG ATACAAATAG TGCCGACGGC TGGGGGCCCT GTCTCCCCTC 4250

[0322] GCCGCATCCA CTCTCCGGCC GGCCGCCTGC CCGCCGCCTC CTCCGTGCGC 4300

[0323] CCGCCAGCCT CGCCCGGACT CTAGAGGATC CAGATCTAAG CTTCTCTGGT 4350

[0324] CACCGATCCT GAGAACTTCA GGGTGAGTCT ATGGGACCCT TGATGTTTTC 4400

[0325] TTTCCCCTTC TTTTCTATGG TTAAGTTCAT GTCATAGGAA GGGGAGAAGT 4450

[0326] AACAGGGTAC ACATATTGAC CAAATCAGGG TAATTTTGCA TTTGTAATTT 4500

[0327] TAAAAAATGC TTTCTTCTTT TAATATACTT TTTTGTTTAT CTTATTTCTA 4550

[0328] ATACTTTCCC TAATCTCTTT CTTTCAGGGC AATAATGATA CAATGTATCA 4600

[0329] TGCCTCTTTG CACCATTCTA AAGAATAACA GTGATAATTT CTGGGTTAAG 4650

[0330] GCAATAGCAA TATTTCTGCA TATAAATATT TCTGCATATA AATTGTAACT 4700

[0331] GATGTAAGAG GTTTCATATT GCTAATAGCA GCTACAATCC AGCTACCATT 4750

[0332] CTGCTTTTAT TTTATGGTTG GGATAAGGCT GGATTATTCT GAGTCCAAGC 4800

[0333] TAGGCCCTTT TGCTAATCAT GTTCATACCT CTTATCTTCC TCCCACAGCT 4850

[0334] CCTGGGCAAC GTGCTGGTCT GTGTGCTGGC CCATCACTTT GGCAAAGAAT 4900

[0335] TCCGCGGGCG GCCGCAAGTT TCCAGGATGG CTTCTGCATC AACTTCTAAA 4950

[0336] TATAATTCAC ACTCCTTGGA GAATGAGTCT ATTAAGAGGA CGTCTCGAGA 5000

[0337] TGGAGTCAAT CGAGATCTCA CTGAGGCTGT TCCTCGACTT CCAGGAGAAA 5050

[0338] CACTAATCAC TGACAAAGAA GTTATTTACA TATGTCCTTT CAATGGCCCC 5100

[0339] ATTAAGGGAA GAGTTTACAT CACAAATTAT CGTCTTTATT TAAGAAGTTT 5150

[0340] GGAAACGGAT TCTTCTCTAA TACTTGATGT TCCTCTGGGT GTGATCTCGA 5200

[0341] GAATTGAAAA AATGGGAGGC GCGACAAGTA GAGGAGAAAA TTCCTATGGT 5250

[0342] CTAGATATTA CTTGTAAAGA CATGAGAAAC CTGAGGTTCG CTTTGAAACA 5300

[0343] GGAAGGCCAC AGCAGAAGAG ATATGTTTGA GATCCTCACG AGATACGCGT 5350

[0344] TTCCCCTGGC TCACAGTCTG CCATTATTTG CATTTTTAAA TGAAGAAAAG 5400

[0345] TTTAACGTGG ATGGATGGAC AGTTTACAAT CCAGTGGAAG AATACAGGAG 5450

[0346] GCAGGGCTTG CCCAATCACC ATTGGAGAAT AACTTTTATT AATAAGTGCT 5500

[0347] ATGAGCTCTG TGACACTTAC CCTGCTCTTT TGGTGGTTCC GTATCGTGCC 5550

[0348] TCAGATGATG ACCTCCGGAG AGTTGCAACT TTTAGGTCCC GAAATCGAAT 5600

[0349] TCCAGTGCTG TCATGGATTC ATCCAGAAAA TAAGACGGTC ATTGTGCGTT 5650

[0350] GCAGTCAGCC TCTTGTCGGT ATGAGTGGGA AACGAAATAA AGATGATGAG 5700

[0351] AAATATCTCG ATGTTATCAG GGAGACTAAT AAACAAATTT CTAAACTCAC 5750

[0352] CATTTATGAT GCAAGACCCA GCGTAAATGC AGTGGCCAAC AAGGCAACAG 5800

[0353] GAGGAGGATA TGAAAGTGAT GATGCATATC ATAACGCCGA ACTTTTCTTC 5850

[0354] TTAGACATTC ATAATATTCA TGTTATGCGG GAATCTTTAA AAAAAGTGAA 5900

[0355] GGACATTGTT TATCCTAATG TAGAAGAATC TCATTGGTTG TCCAGTTTGG 5950

[0356] AGTCTACTCA TTGGTTAGAA CATATCAAGC TCGTTTTGAC AGGAGCCATT 6000

[0357] CAAGTAGCAG ACAAAGTTTC TTCAGGGAAG AGTTCAGTGC TTGTGCATTG 6050

[0358] CAGTGACGGA TGGGACAGGA CTGCTCAGCT GACATCCTTG GCCATGCTGA 6100

[0359] TGTTGGATAG CTTCTATAGG AGCATTGAAG GGTTCGAAAT ACTGGTACAA 6150

[0360] AAAGAATGGA TAAGTTTTGG ACATAAATTT GCATCTCGAA TAGGTCATGG 6200

[0361] TGATAAAAAC CACACCGATG CTGACCGTTC TCCTATTTTT CTCCAGTTTA 6250

[0362] TTGATTGTGT GTGGCAAATG TCAAAACAGT TCCCTACAGC TTTTGAATTC 6300

[0363] AATGAACAAT TTTTGATTAT AATTTTGGAT CATCTGTATA GTTGCCGATT 6350

[0364] TGGTACTTTC TTATTCAACT GTGAATCTGC TCGAGAAAGA CAGAAGGTTA 6400

[0365] CAGAAAGGAC TGTTTCTTTA TGGTCACTGA TAAACAGTAA TAAAGAAAAA 6450

[0366] TTCAAAAACC CCTTCTATAC TAAAGAAATC AATCGAGTTT TATATCCAGT 6500

[0367] TGCCAGTATG CGTCACTTGG AACTCTGGGT GAATTACTAC ATTAGATGGA 6550

[0368] ACCCCAGGAT CAAGCAACAA CAGCCGAATC CAGTGGAGCA GCGTTACATG 6600

[0369] GAGCTCTTAG CCTTACGCGA CGAATACATA AAGCGGCTTG AGGAACTGCA 6650

[0370] GCTCGCCAAC TCTGCCAAGC TTTCTGATCC CCCAACTTCA CCTTCCAGTC 6700

[0371] CTTCGCAAAT GATGCCCCAT GTGCAAACTC ACTTCTGACC GGTCCGAGGG 6750

[0372] CCCAGATCTA ATTCACCCCA CCAGTGCAGG CTGCCTATCA GAAAGTGGTG 6800

[0373] GCTGGTGTGG CTAATGCCCT GGCCCACAAG TATCACTAAG CTCGCTTTCT 6850

[0374] TGCTGTCCAA TTTCTATTAA AGGTTCCTTT GTTCCCTAAG TCCAACTACT 6900

[0375] AAACTGGGGG ATATTATGAA GGGCCTTGAG CATCTGGATT CTGCCTAATA 6950

[0376] AAAAACATTT ATTTTCATTG CAATGATGTA TTTAAATTAT TTCTGAATAT 7000

[0377] TTTACTAAAA AGGGAATGTG GGAGGTCAGT GCATTTAAAA CATAAAGAAA 7050

[0378] TGAAGAGCTA GTTCAAACCT TGGGAAAATA CACTATATCT TAAACTCCAT 7100

[0379] GAAAGAAGGT GAGGCTGCAA ACAGCTAATG CACATTGGCA ACAGCCCCTG 7150

[0380] ATGCCTATGC CTTATTCATC CCTCAGAAAA GGATTCAAGT AGAGGCTTGA 7200

[0381] TTTGGAGGTT AAAGTTTTGC TATGCTGTAT TTTACATTAC TTATTGTTTT 7250

[0382] AGCTGTCCTC ATGAATGTCT TTTCACTACC CATTTGCTTA TCCTGCATCT 7300

[0383] CTCAGCCTTG ACTCCACTCA GTTCTCTTGC TTAGAGATAC CACCTTTCCC 7350

[0384] CTGAAGTGTT CCTTCCATGT TTTACGGCGA GATGGTTTCT CCTCGCCTGG 7400

[0385] CCACTCAGCC TTAGTTGTCT CTGTTGTCTT ATAGAGGTCT ACTTGAAGAA 7450

[0386] GGAAAAACAG GGGGCATGGT TTGACTGTCC TGTGAGCCCT TCTTCCCTGC 7500

[0387] CTCCCCCACT CACAGTGACC GGCCGCTCTA GGAGGAACCC CTAGTGATGG 7550

[0388] AGTTGGCCAC TCCCTCTCTG CGCGCTCGCT CGCTCACTGA GGCCGGGCGA 7600

[0389] CCAAAGGTCG CCCGACGCCC GGGCTTTGCC CGGGCGGCCT CAGTGAGCGA 7650

[0390] GCGAGCGCGC AGAGAGGGAG TGGCCAACCT AGAGGCCGCC AGGGCCATAT 7700

[0391] TTCTCAATTT TTAAATTTTT CAAAAAAATT AATCCTTAAT GTGCATATTT 7750

[0392] TTGAATTGTT AATATAACTT TTTGAGGTGA TGTCTTCATG TGTTTCAACT 7800

[0393] ACTTAAAAAC TTTTAAACAG TATATAATAA AAAATCTTCC AGGCCACTCA 7850

[0394] CACCTGTAAT CCCAGCACTT TGGGAGGCTG AGGTGGGCAG ATCACCTGAG 7900

[0395] GGCAGGAGTT CGAGACCAGC CTGGCCAATA TATATATATT CATATATTCA 7950

[0396] TATATATATA TATATTCATA TATTCATATA TATATATTCA TATATTCATA 8000

[0397] TATATATATA TATATATATA TAGCAAAACC TCATCTCTAA TAAAATACAA 8050

[0398] AAATTAGCTG AGCGTGGTGA TGGATGCCTG TAGTCCCAGC TACTCGGGAG 8100

[0399] GCTGAGGCAG GAGAATCTCT TGAACCTGGG AGGTGGAGGT TGCAGTGAGC 8150

[0400] TGAGATGGTG CCACTGCCCT CCAGCCTGAG TGACAGAGCG AGACTCGGTC 8200

[0401] TCCAAAAAAA AACAACAAAA AAATCTTCCA TCCTTGTCTC CCATCCACCC 8250

[0402] CTTCCCCCCA GCATGTACTT GCAGACTTTA TGCATATACA GTGAGTACTG 8300

[0403] TATATACACA AATAATAAAA AAATCATATA TATAATATAT GTAATTCCCC 8350

[0404] TTTACATGAA AGGTAGCACA CTGGTCTGTA CAGTCTGTCT GCACTGTGCT 8400

[0405] ATTTCACTTT ATATTTTTAT AGTTTGACAG AGTTCTAACA TTTCTTTTTT 8450

[0406] TTTTTTTTTA ACAGAGTCTT GTTCCTGATT GTTAAATTTT AAAGCATCCT 8500

[0407] AAAGTTTGGT TTCACACTTG AATGAATACC ATGTAAGGAT TCACTTACAT 8550

[0408] AGATGTGGTT GCCTGAATCT TAAGAATAAA ATAACATTGT TTGTATTTAT 8600

[0409] TTAAATTAGT GTTCCTTTTA TGGTTTGCCT GAAAGCACAA CAAAATCCTC 8650

[0410] ACCAAGATAT TACAATTATG ACTCCCATAC AGGTAAACTG TTTAGAGATT 8700

[0411] GGCAAGCACC TTTTAATGAA AGGAGTCAGC CAGCTTAGTG TGCAGTATTT 8750

[0412] ATTTCTGCCG GAAGAGGGAG CTTCAGGGAC AGACTTTGGT TTAGTCATGA 8800

[0413] AGCCTCCAGC ACTCCCAAGC GGTTGTGGTT GACCAAGCAA TTTATGCTTT 8850

[0414] TACCTTTCTA CTTCCAGAGG CTTGTTTACT TATCAGTAAG CATTAATTTA 8900

[0415] GTGTCCCCTC AGATGCCTTT TACTTTCTTC TTTTCTGCCT AGAATAAGCT 8950

[0416] GCTCTTCCAA TTTTGCAGCT ACATGTTTCC ACCCCAGTTG GAATTTCTCC 9000

[0417] ATAACATCCA TTGTAGCTAT CCTTCAATCT ACAGCCTCTA TTTCCTGTTA 9050

[0418] TAGCTGGTCA GGTCTAATCC CTCAAAATAC TCTGTCCCCT GCTTCCCTTA 9100

[0419] TCTGCTGGCC ACCTTTTTCC CCCACATACA CACTGCCATG TCCCACCCTT 9150

[0420] CACTCAAGTT GTTCCCTGCC ACCTCAACAA ATTTAAGTCC ATAAAATAGA 9200

[0421] GTAAGTGTTC CTGACTGTTA AATTTTAAAG CATCCCAAAG TCTGATTTCA 9250

[0422] CACTCGAATG AATACTATGT ACGGATTCAT TTACATAGAT GCGGTTGCAT 9300

[0423] GAGTCTTAAC AAAAAAATAA CATTATTTGT ATTTATTCAA AGTACTGTCA 9350

[0424] AGATATAATG TCAAGACCTA ATTCAAAGGT TCCACAAAGC CTTCCTTGAC 9400

[0425] TGCCCCCAAC GAAGATTATC CATTTTCCCT GAAATCCCAT TGACTTTTCT 9450

[0426] ATTTTGTAAG GAGGCTCGTG AGACTCTGTC TAAAAACAAA ACAAAACAAA 9500

[0427] AAGAAACAAT CAAACGGCTT GCTTCTGTTC TTTGATCTGC TAGTAAGCAA 9550

[0428] AAATTACACA TGGTGACAGG AGCTATGTGA GGCTGTCAGG TTGAATGGGA 9600

[0429] GGAGTTTGGG ATCCTGCTTG TGGATGGTTG GAAGAGGCTT TCGGGAAAGA 9650

[0430] CAGTATTTAT GTGAGACCTG GAAGATGGGC CTTAGCTTTG CAGAAGGTGG 9700

[0431] AGAGGCAGGA AATAGCACGG GGGCCCTGGG GCTGGAAGAC TTGGGCATAT 9750

[0432] TTGAGGAACA GAAAGGAGAC CAGCATAACT GAGGTGGGAA AAGCATGTGA 9800

[0433] AGAGATGGGG CTGGAGGAGG CCGGGAGTGG TGGCTCACGC CTGTAATCCC 9850

[0434] AGCACTTTGG GAGGCCAAGG CAGGCGGATC ATGAGCTCAG GAGATTGAGA 9900

[0435] CCATCCTGGC TAACACGGTG AAACCCCCTC TCTACTAAAA ATACAAAAAA 9950

[0436] AAAAAAAAAA AAAATTAGCT GGGCGTGGTG GCAGGAGCCT GTAGTCCCAG 10000

[0437] CTACCTGGGA GGCTGAGGCA GGAGAATGGC GTGAACCTGG AAGGCTGAGC 10050

[0438] TTGCAGTGAG CCGAGATTGC ACCACTGCAC TCCAGCCTGG GAGACAGAGA 10100

[0439] GAGACTCCCT CTCAAAAAAA CAAACAAACG AAACAAAACA AAACAAAAAT 10150

[0440] TAGCCAGGCG TGGTGGTATG CACCTGTAAT CCCAGCTACT CGGGAGGTTG 10200

[0441] AGGCAGGAGA AACGCTTGAA CTCAGGAGGC GGAGGTTGCA GTGAGCCGAG 10250

[0442] ACTGCGCCAC TGCACTCCAG CCTGGGTGAC AGAGGGAGAC TCCATCTCAA 10300

[0443] AAAAAAAAAT TTTTTTTTTT TTACAAACGG TGTCTCCCTC TGTCGCCCAG 10350

[0444] GCTGGAGTGC AGTGGTGTGA TCACAGCTCA CTCCAGCCTC AACCTCCCCA 10400

[0445] GCTGAAGCCA TCCTCTTGCC TCAGCCTCCT AAGTAGCTGG GACTACAGGC 10450

[0446] GCGCACCTCC AGGCTTGGCT CTTATTCTTT TTATTGTTTT TGAAACTATA 10500

[0447] GAACCTATTT TTAAAAAATG TTTTGGTTGT TTTTATTGCT GCTTTTCCTT 10550

[0448] TTGGGGTTAG AACACAAGTT TTGATGGGAA ACAGGTTAGA ACACATTCAT 10600

[0449] CTCTTCCCAT AGCGATGGTC ATAGAAAAAC GGGGCATATT TATAAACTCT 10650

[0450] CAGTTGATCT TAAAATGTGC AAAAGCTGCC GAACTCCTGG GAGTGAGCTC 10700

[0451] GAGCCCTGCA GGATCATTGT CACATGTGAG CAAAAGGCCA GCAAAAGGCC 10750

[0452] AGGAACCGTA AAAAGGCCGC GTTGCTGGCG TTTTTCCATA GGCTCCGCCC 10800

[0453] CCCTGACGAG CATCACAAAA ATCGACGCTC AAGTCAGAGG TGGCGAAACC 10850

[0454] CGACAGGACT ATAAAGATAC CAGGCGTTTC CCCCTGGAAG CTCCCTCGTG 10900

[0455] CGCTCTCCTG TTCCGACCCT GCCGCTTACC GGATACCTGT CCGCCTTTCT 10950

[0456] CCCTTCGGGA AGCGTGGCGC TTTCTCATAG CTCACGCTGT AGGTATCTCA 11000

[0457] GTTCGGTGTA GGTCGTTCGC TCCAAGCTGG GCTGTGTGCA CGAACCCCCC 11050

[0458] GTTCAGCCCG ACCGCTGCGC CTTATCCGGT AACTATCGTC TTGAGTCCAA 11100

[0459] CCCGGTAAGA CACGACTTAT CGCCACTGGC AGCAGCCACT GGTAACAGGA 11150

[0460] TTAGCAGAGC GAGGTATGTA GGCGGTGCTA CAGAGTTCTT GAAGTGGTGG 11200

[0461] CCTAACTACG GCTACACTAG AAGAACAGTA TTTGGTATCT GCGCTCTGCT 11250

[0462] GAAGCCAGTT ACCTTCGGAA AAAGAGTTGG TAGCTCTTGA TCCGGCAAAC 11300

[0463] AAACCACCGC TGGTAGCGGT GGTTTTTTTG TTTGCAAGCA GCAGATTACG 11350

[0464] CGCAGAAAAA AAGGATCTCA AGAAGATCCT TTGATCTTTT CTACGGGGTC 11400

[0465] TGACGCTCAG TGGAACGAAA ACTCACGTTA AGGGATTTTG GTCATGAGAT 11450

[0466] TATCAAAAAG GATCTTCACC TAGATCCTTT TAAATTAAAA ATGAAGTTTT 11500

[0467] AAATCAAGCC CAATCTGAAT AATGTTACAA CCAATTAACC AATTCTGATT 11550

[0468] AGAAAAACTC ATCGAGCATC AAATGAAACT GCAATTTATT CATATCAGGA 11600

[0469] TTATCAATAC CATATTTTTG AAAAAGCCGT TTCTGTAATG AAGGAGAAAA 11650

[0470] CTCACCGAGG CAGTTCCATA GGATGGCAAG ATCCTGGTAT CGGTCTGCGA 11700

[0471] TTCCGACTCG TCCAACATCA ATACAACCTA TTAATTTCCC CTCGTCAAAA 11750

[0472] ATAAGGTTAT CAAGTGAGAA ATCACCATGA GTGACGACTG AATCCGGTGA 11800

[0473] GAATGGCAAA AGTTTATGCA TTTCTTTCCA GACTTGTTCA ACAGGCCAGC 11850

[0474] CATTACGCTC GTCATCAAAA TCACTCGCAT CAACCAAACC GTTATTCATT 11900

[0475] CGTGATTGCG CCTGAGCGAG ACGAAATACG CGATCGCTGT TAAAAGGACA 11950

[0476] ATTACAAACA GGAATCGAAT GCAACCGGCG CAGGAACACT GCCAGCGCAT 12000

[0477] CAACAATATT TTCACCTGAA TCAGGATATT CTTCTAATAC CTGGAATGCT 12050

[0478] GTTTTTCCGG GGATCGCAGT GGTGAGTAAC CATGCATCAT CAGGAGTACG 12100

[0479] GATAAAATGC TTGATGGTCG GAAGAGGCAT AAATTCCGTC AGCCAGTTTA 12150

[0480] GTCTGACCAT CTCATCTGTA ACATCATTGG CAACGCTACC TTTGCCATGT 12200

[0481] TTCAGAAACA ACTCTGGCGC ATCGGGCTTC CCATACAAGC GATAGATTGT 12250

[0482] CGCACCTGAT TGCCCGACAT TATCGCGAGC CCATTTATAC CCATATAAAT 12300

[0483] CAGCATCCAT GTTGGAATTT AATCGCGGCC TCGACGTTTC CCGTTGAATA 12350

[0484] TGGCTCATAA CACCCCTTGT ATTACTGTTT ATGTAAGCAG ACAGTTTTAT 12400

[0485] TGTTCATGAT GATATATTTT TATCTTGTGC AATGTAACAT CAGAGATTTT 12450

[0486] GAGACACGGG CCAGAGCTGC A 12500

[0487] **표적 세포로 외인성 핵산을 전달하기 위한 방법**

[0488] *형질전환 기술*

[0489] 본원에 기술된 MTM1 이식유전자와 같은 이식유전자를 표적 세포에 도입하는데 사용될 수 있는 기술은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 전기천공법은 관심 세포에 정전기 전위를 적용함으로써 포유동물 세포 (예를 들어, 인간 표적 세포)를 투과화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 방식으로 외부 전기장에 노출된 인간 세포와 같은 포유동물 세포는 후속적으로 외인성 핵산 (예를 들어, 뉴런, 신경교 세포 또는 결장 및 신장 세포와 같은 비신경 세포에서 발현할 수 있는 핵산)을 흡수하기 쉽다. 포유동물 세포의 전기천공법은 예를 들어, Chu et al., Nucleic Acids Research 15:1311 (1987)에 자세히 설명되어 있으며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다. 유사한 기술인 NUCLEOFECTION™은 외인성 폴리뉴클레오티드가 진핵 세포의 핵으로 흡수되도록 자극하기 위해 인가된 전기장을 활용한다. NUCLEOFECTION™ 및 이 기술을 수행하는 데 유용한 프로토콜은 예를 들어, Distler et al., Experimental Dermatology 14:315 (2005), 및 US 2010/0317114에 자세히 설명되어 있으며, 이들 각각의 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0490] 표적 세포의 형질감염에 유용한 추가 기술은 압착-천공 방법이다. 이 기술은 가해진 스트레스에 반응하여 형성되는 막 구멍을 통해 외인성 DNA의 흡수를 자극하기 위해 세포의 빠른 기계적 변형을 유도한다. 이 기술은 인간 표적 세포와 같은 세포 내로 핵산을 전달하기 위해 벡터가 필요하지 않다는 점에서 유리하다. 압착-천공은 예를 들어, Sharei et al., *J. Vis. Exp.* 81:e50980 (2013)에 자세히 설명되어 있으며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0491] 리포펙션은 표적 세포의 형질감염에 유용한 또 다른 기술을 나타낸다. 이 방법은 리포솜 외부를 향해 4차 또는 양성자화 아민과 같은 양이온성 작용기를 나타내는 리포솜에 핵산을 로딩하는 것과 관련된다. 이는 세포막의 음이온 특성으로 인해 리포솜과 세포 사이의 정전기적 상호작용을 촉진하며, 이는 궁극적으로 예를 들어 리포솜과 세포막의 직접적인 융합 또는 복합체의 세포내이입에 의해 외인성 핵산의 흡수로 이어진다. 리포펙션은 예를 들어, US 7,442,386에 자세히 설명되어 있으며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다. 외래 핵산의 흡수를 유발하기 위해 세포막과의 이온 상호작용을 활용하는 유사한 기술은 세포를 양이온성 중합체-핵산 복합체와 접촉시키는 것이다. 세포막과의 상호작용에 유리한 양전하를 부여하기 위해 폴리뉴클레오티드와 회합하는 예시적인 양이온성 분자는 활성화된 덴드리머 (예를 들어, Dennig, *Top Curr Chem.* 228:227 (2003)에 기재되어 있고, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함됨) 폴리에틸렌이민, 및 DEAE-덱스트란이며, 형질감염제로서 이의 사용은 예를

들어, Gulick et al., *Curr Protoc Mol Biol*. 40:1:9.2:9.2.1 (1997)에 자세히 설명되어 있으며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0492] 표적 세포에 의한 외인성 핵산 흡수를 유도하기 위한 또 다른 유용한 도구는 광학 형질감염이라고도 불리는 레이저감염이며, 세포막을 부드럽게 투과시키고 폴리뉴클레오티드가 세포에 침투할 수 있도록 특정 파장의 전자기 방사선에 세포를 노출시키는 기술이다. 이 기술의 생체 활성은 전기천공법과 유사하며 일부 경우에는 전기천공법보다 우수한 것으로 나타났다.

[0493] 임페일펙션은 유전 물질을 표적 세포에 전달하는 데 사용할 수 있는 또 다른 기술이다. 탄소나노섬유, 탄소나노튜브, 나노와이어 등 나노물질을 활용하는 기술이다. 바늘 모양의 나노구조는 기판 표면에 수직으로 합성된다. 세포 내 전달을 위한 유전자를 함유한 DNA가 나노구조 표면에 부착된다. 그런 다음 이러한 바늘 배열이 포함된 칩을 세포나 조직에 밀어 넣는다. 나노구조에 의해 찔린 세포는 전달된 유전자(들)을 발현할 수 있다. 이 기술의 예는 Shalek et al., *PNAS* 107:25 1870 (2010)에 설명되며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0494] MAGNETOFECTION™은 표적 세포에 핵산을 전달하는 데에도 사용할 수 있다. MAGNETOFECTION™의 원리는 핵산을 양이온성 자성 나노입자와 결합시키는 것이다. 자성 나노입자는 완전히 생분해되는 산화철로 만들어지며 용도에 따라 달라지는 특정 양이온 독점 분자로 코팅된다. 유전자 벡터 (DNA, siRNA, 바이러스 벡터 등)와의 결합은 염 유도 콜로이드 응집 및 정전기적 상호작용에 의해 달성된다. 그런 다음 자석에 의해 생성된 외부 자기장의 영향으로 자성 입자가 표적 세포에 집중된다. 이 기술은 Scherer et al., *Gene Ther*. 9:102 (2002)에 자세히 설명되어 있으며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다. 자기 비드는 이 방법은 핵산 흡수를 지시하기 위해 적용된 자기장을 활용하기 때문에, 온화하고 효율적인 방식으로 표적 세포를 형질감염시키는 데 사용할 수 있는 또 다른 도구이다. 이 기술은 예를 들어, US2010/0227406에 자세히 설명되어 있으며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0495] 표적 세포에 의한 외인성 핵산의 흡수를 유도하기 위한 또 다른 유용한 도구는 초음파천공법으로, 이는 세포를 투과하는 세포 원형질막의 투과성을 변형하고 폴리뉴클레오티드가 세포막을 침투하도록 하기 위해 소리 (전형적으로 초음파 주파수)를 사용하는 기술이다. 이 기술은 예를 들어, Rhodes et al., *Methods Cell Biol*. 82:309 (2007)에 자세히 설명되어 있으며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0496] 미세소포는 본원에 기술된 방법에 따라 표적 세포의 게놈을 변형하는데 사용될 수 있는 또 다른 잠재적 비히클을 나타낸다. 예를 들어, 당단백질 VSV-G와 뉴클레아제와 같은 게놈 변형 단백질의 공동 과발현에 의해 유도된 미세소포는 관심 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 유전자 또는 조절 서열의 공유 결합을 위한 세포의 게놈을 준비하기 위해 내인성 폴리뉴클레오티드 서열의 부위 특이적 절단을 후속적으로 촉매하는 세포 내로 단백질을 효율적으로 전달하는 데 사용될 수 있다. 진핵 세포의 유전적 변형을 위한 게시클라고도 불리는 이러한 소포의 사용은 예를 들어, Quinn et al., Genetic Modification of Target Cells by Direct Delivery of Active Protein [abstract]. In: Methylation changes in early embryonic genes in cancer [abstract], in: Proceedings of the 18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy; 2015 May 13, Abstract No. 122에 상세하게 설명되어 있다.

[0497] *유전자 편집 기술에 의한 표적 유전자의 통합*

[0498] 위의 것 외에도, 관심 유전자를 인간 세포와 같은 표적 세포에 통합하는 데 사용할 수 있는 다양한 도구가 개발되었다. 표적 유전자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 표적 세포에 혼입시키기 위해 사용될 수 있는 한 가지 방법은 트랜스포존의 사용을 포함한다. 트랜스포존은 트랜스포사제 효소를 암호화하고 5' 및 3' 절제 부위 옆에 폴리뉴클레오티드 서열 또는 관심 유전자를 포함하는 폴리뉴클레오티드이다. 트랜스포존이 세포 내로 전달되면, 트랜스포사제 유전자의 발현이 시작되고 트랜스포존에서 관심 유전자를 절단하는 활성 효소가 생성된다. 이 활동은 트랜스포사제에 의한 트랜스포존 절단 부위의 부위별 인식에 의해 매개된다. 어떤 경우에는 이러한 절제 부위가 말단 반복 또는 역전된 말단 반복일 수 있다. 일단 트랜스포존에서 절단되면, 관심 유전자는 세포의 핵 게놈 내에 존재하는 유사한 절단 부위의 트랜스포사제 촉매에 의한 절단에 의해 포유동물 세포의 게놈에 통합될 수 있다. 이를 통해 관심 유전자가 절단된 핵 DNA의 상보적 절제 부위에 삽입될 수 있으며, 이후 관심 유전자를 포유동물 세포 게놈의 DNA에 연결하는 포스포디에스테르 결합의 공유 결찰이 통합 과정을 완료한다. 특정 경우에, 트랜스포존은 레트로트랜스포존일 수 있어 표적 유전자를 코딩하는 유전자가 먼저 RNA 생성물로 전사된 다음 포유동물 세포 게놈에 통합되기 전에 DNA로 역전사된다. 예시적인 트랜스포존 시스템은 피기백 트랜스포존 (예를 들어, WO 2010/085699에 자세히 설명됨) 및 슬리핑 뷰티 트랜스포존 (예를 들어, US 2005/0112764에 자세히 설명됨)이며, 이들 각각의 개시 내용은 관심 세포로의 전달에 사용하기 위한 트랜스포존에 관한 것이므로

참고로 본원에 포함된다.

[0499] 표적 유전자를 표적 세포의 게놈에 통합하기 위한 또 다른 도구는 원래 바이러스 감염에 대한 박테리아 및 고세균의 적응 방어 메커니즘으로 진화한 시스템인 군집된 규칙적으로 간격을 둔 짧은 회문 반복 (CRISPR)/Cas 시스템이다. CRISPR/Cas 시스템은 플라스미드 DNA 및 관련 Cas9 뉴클레아제 내의 회문 반복 서열을 포함한다. DNA와 단백질의 이러한 앙상블은 먼저 외래 DNA를 CRISPR 유전자좌에 통합하여 표적 서열의 부위별 DNA 절단을 지시한다. 이러한 외래 서열과 CRISPR 유전자좌의 반복 스페이서 요소를 포함하는 폴리뉴클레오티드는 차례로 숙주 세포에서 전사되어 가이드 RNA를 생성하며, 이는 이후에 표적 서열에 어닐링하고 Cas9 뉴클레아제를 이 부위에 위치시킬 수 있다. 이러한 방식으로, cas9을 표적 DNA 분자에 근접하게 만드는 상호작용이 RNA:DNA 혼성화에 의해 지배되기 때문에 매우 부위 특이적인 cas9 매개 DNA 절단이 외래 폴리뉴클레오티드에서 발생할 수 있다. 결과적으로, CRISPR/Cas 시스템을 설계하여 관심 있는 모든 표적 DNA 분자를 절단할 수 있다 이 기술은 진핵생물 게놈을 편집하기 위해 활용되었으며 (Hwang et al., Nature Biotechnology 31:227 (2013)) DNA를 절단하기 전에 표적 세포 게놈을 부위 특이적으로 편집하는 효율적인 수단으로 사용될 수 있다. 유전자 발현을 조절하기 위한 CRISPR/Cas의 사용은 예를 들어, 미국 특허 번호 8,697,359에 설명되어 있으며, 이 개시내용은 게놈 편집을 위한 CRISPR/Cas 시스템의 사용과 관련되므로 본원에 참고로 포함된다. 표적 세포에 관심 유전자를 삽입하기 전에 게놈 DNA를 부위 특이적으로 절단하기 위한 대체 방법에는 아연 핑거 뉴클레아제 (ZFN) 및 전사 활성제 유사 이펙터 뉴클레아제 (TALEN)의 사용이 포함된다. CRISPR/Cas 시스템과 달리, 이러한 효소에는 특정 표적 서열에 위치하는 안내 폴리뉴클레오티드를 함유하지 않는다. 표적 특이성은 대신 이들 효소 내의 DNA 결합 도메인에 의해 제어된다. 게놈 편집에서 ZFN 및 TALEN의 사용은 예를 들어, Urnov et al., *Nat. Rev. Genet.* 11:636 (2010); 및 Joung et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 14:49 (2013)에 기술되어 있고, 이들 각각의 개시내용은 게놈 편집을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이므로 참고로 본원에 포함된다.

[0500] 표적 유전자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 표적 세포의 게놈에 통합하기 위해 사용될 수 있는 추가적인 게놈 편집 기술은 게놈 DNA를 부위 특이적으로 절단하도록 합리적으로 설계될 수 있는 ARCUSTM 메가뉴클레아제의 사용을 포함한다. 표적 유전자를 암호화하는 유전자를 포유동물 세포의 게놈에 통합시키기 위한 이들 효소의 사용은 그러한 효소에 대해 확립된 정의된 구조-활성 관계의 관점에서 유리하다. 단일 사슬 메가뉴클레아제는 원하는 위치에서 DNA를 선택적으로 절단하는 뉴클레아제를 생성하기 위해 특정 아미노산 위치에서 변형될 수 있으며, 이를 통해 표적 세포의 핵 DNA에 표적 유전자의 부위 특이적 통합이 가능해진다. 이들 단일 사슬 뉴클레아제는 예를 들어, 미국 특허 번호 8,021,867 및 US 8,445,251에 광범위하게 기술되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 게놈 편집을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이므로 참고로 본원에 포함된다.

[0501] *약학 조성물 및 투여 경로*

[0502] 본원에 기술된 유전자 치료제는 MTM1을 암호화하는 이식유전자와 같은 이식유전자를 함유할 수 있고 신경근 장애 (예를 들어, XLMTM)을 앓고 있는 인간 환자와 같은 환자에게 투여하기 위해 비히클에 포함될 수 있다. 치료 이식유전자에 작동 가능하게 연결된 본원에 기술된 전사 조절 요소 (예를 들어, 데스민 프로모터)를 함유하는 바이러스 벡터와 같은 벡터를 함유하는 약학 조성물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 조성물은 예를 들어, 생리학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980); 본원에 참고로 포함됨)를 사용하여 원하는 형태, 예를 들어 동결건조된 제제 또는 수용액 형태로 제조될 수 있다.

[0503] 치료 이식유전자에 작동 가능하게 연결된 전사 조절 요소를 함유하는 본원에 기술된 바이러스 벡터, 예를 들어 AAV 벡터 및 기타는 다양한 투여 경로로 환자 (예를 들어, 인간 환자)에게 투여될 수 있다. 투여 경로는 예를 들어, 질환의 발병 및 중증도에 따라 다양할 수 있으며, 예를 들어, 피내, 경피, 비경구, 정맥 내, 근육 내, 비강 내, 피하, 경피, 기관 내, 복강 내, 동맥 내, 혈관 내, 흡입, 관류, 세척 및 경구 투여를 포함할 수 있다. 혈관 내 투여는 환자의 혈관계로의 전달을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥으로 간주되는 혈관 내로 (정맥 내) 이루어지며, 일부 투여에서는 동맥으로 간주되는 혈관 내로 투여된다 (동맥 내). 정맥은 내경정맥, 말초정맥, 관상정맥, 간정맥, 문맥, 대복재정맥, 폐정맥, 상대정맥, 하대정맥, 위정맥, 비장 정맥, 하장간막 정맥, 상장간막 정맥, 두부 정맥 및/또는 대퇴 정맥을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 동맥은 관상 동맥, 폐동맥, 상완 동맥, 내경동맥, 대동맥궁, 대퇴 동맥, 말초 동맥 및/또는 모양체 동맥을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 전달은 세동맥 또는 모세혈관을 통하거나 이로 이루어질 수 있는 것으로 고려된다.

[0504] 본원에 기술된 핵산과 바이러스 벡터의 혼합물은 하나 이상의 부형제, 담체 또는 희석제와 적절하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 이들의 혼합물 및 오일에서 제조될 수

있다. 일반적인 보관 및 사용 조건에서 이러한 제제에는 미생물의 성장을 방지하기 위한 방부제가 포함될 수 있다. 주사용으로 적합한 약제학적 형태에는 멸균 수성 용액 또는 분산액과 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말이 포함된다 (US 5,466,468에 기술됨, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다). 어떤 경우에도 제형은 멸균될 수 있고 쉽게 주사할 수 있을 정도로 유동성일 수 있다. 제제는 제조 및 보관 조건하에서 안정할 수 있으며 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존될 수 있다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및/또는 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산의 경우 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용을 통해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등과 같은 다양한 항균 및 항진균제에 의해 이루어질 수 있다. 많은 경우, 설탕이나 염화나트륨과 같은 등장화제를 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 장기간 흡수는 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 사용함으로써 이루어질 수 있다.

[0505] 예를 들어, 본원에 기술된 약학 조성물을 함유하는 용액은 필요한 경우 적절하게 완충될 수 있으며, 액체 희석제는 먼저 충분한 식염수 또는 글루코스를 사용하여 등장성이 된다. 이러한 특정 수용액은 정맥 내, 근육 내, 피하 및 복강 내 투여에 특히 적합하다. 이와 관련하여, 사용될 수 있는 멸균 수성 매질은 본 개시내용에 비추어 당업자에게 공지될 것이다. 예를 들어, 1회 용량을 등장성 NaCl 용액 1mL에 용해시키고 피하주사액 1000mL에 첨가하거나 제안된 주입 부위에 주사할 수 있다. 복용량의 일부 변화는 치료받는 대상의 상태에 따라 필연적으로 발생한다. 어떤 경우에도 투여 책임자는 개별 대상체에게 적절한 복용량을 결정한다. 더욱이, 인간 투여의 경우, 제제는 FDA 생물의약품국 표준에서 요구하는 무균성, 발열성, 일반 안전성 및 순도 표준을 충족할 수 있다.

[0506] **키트**

[0507] 본원에 기술된 조성물은 신경근 장애 (예를 들어, XLMTM)를 치료하는데 사용하기 위한 키트로 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 바이러스 벡터를 포함할 수 있다. 키트는 당업자와 같은 키트 사용자에게 본원에 기술된 방법 중 어느 하나를 수행하도록 지시하는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 키트는 선택적으로 조성물을 투여하기 위한 주사기 또는 기타 장치를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.

[0508] 일부 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 항담즙정체제를 포함할 수 있다. 키트는 당업자와 같은 키트 사용자에게 본원에 기술된 방법 중 어느 하나를 수행하도록 지시하는 패키지 삽입물을 포함할 수 있다. 키트는 선택적으로 조성물을 투여하기 위한 주사기 또는 기타 장치를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.

[0509] **투약 요법**

[0510] *AAV-MTM1 벡터와 관련된 투약 요법*

[0511] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 신경근 장애 (예를 들어, XLMTM)을 가진 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 약 1.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 투여할 수 있다. 이러한 양으로 환자에게 벡터를 투여하면 독성 부작용을 유발하지 않고 환자의 MTM1 발현을 야생형 수준의 50% 또는 200% 이내로 증가시키는 유익한 효과를 얻을 수 있다.

[0512] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8

x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0513] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0514] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0515] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.5 x 10^{14} vg/kg 미만 (예를 들어, 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만)의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0516] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg 미만 (예를 들어, 약 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만)의 양으로 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0517] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로) 환자에게 투여된다. 예를 들어, AAV 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg, 3.1 x 10^{13} vg/kg, 3.2 x 10^{13} vg/kg, 3.3 x 10^{13} vg/kg, 3.4 x 10^{13} vg/kg, 3.5 x 10^{13} vg/kg, 3.6 x 10^{13} vg/kg, 3.7 x 10^{13} vg/kg, 3.8 x 10^{13} vg/kg, 3.9 x 10^{13} vg/kg, 4 x 10^{13} vg/kg, 4.1 x 10^{13} vg/kg, 4.2 x 10^{13} vg/kg, 4.3 x 10^{13} vg/kg, 4.4 x 10^{13} vg/kg, 4.5 x 10^{13} vg/kg, 4.6 x 10^{13} vg/kg, 4.7 x 10^{13} vg/kg, 4.8 x 10^{13}

vg/kg, 4.9 x 10^{13} vg/kg, 5 x 10^{13} vg/kg, 5.1 x 10^{13} vg/kg, 5.2 x 10^{13} vg/kg, 5.3 x 10^{13} vg/kg, 5.4 x 10^{13} vg/kg, 5.5 x 10^{13} vg/kg, 5.6 x 10^{13} vg/kg, 5.7 x 10^{13} vg/kg, 5.8 x 10^{13} vg/kg, 5.9 x 10^{13} vg/kg, 6 x 10^{13} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0518] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로, 예를 들어 약 4 x 10^{13} vg/kg, 4.1 x 10^{13} vg/kg, 4.2 x 10^{13} vg/kg, 4.3 x 10^{13} vg/kg, 4.4 x 10^{13} vg/kg, 4.5 x 10^{13} vg/kg, 4.6 x 10^{13} vg/kg, 4.7 x 10^{13} vg/kg, 4.8 x 10^{13} vg/kg, 4.9 x 10^{13} vg/kg, 5 x 10^{13} vg/kg, 5.1 x 10^{13} vg/kg, 5.2 x 10^{13} vg/kg, 5.3 x 10^{13} vg/kg, 5.4 x 10^{13} vg/kg, 5.5 x 10^{13} vg/kg, 5.6 x 10^{13} vg/kg, 5.7 x 10^{13} vg/kg, 5.8 x 10^{13} vg/kg, 5.9 x 10^{13} vg/kg, 6 x 10^{13} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0519] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로, 예를 들어 약 5 x 10^{13} vg/kg, 5.1 x 10^{13} vg/kg, 5.2 x 10^{13} vg/kg, 5.3 x 10^{13} vg/kg, 5.4 x 10^{13} vg/kg, 5.5 x 10^{13} vg/kg, 5.6 x 10^{13} vg/kg, 5.7 x 10^{13} vg/kg, 5.8 x 10^{13} vg/kg, 5.9 x 10^{13} vg/kg, 6 x 10^{13} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x

10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0520] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로, 예를 들어 약 6 x 10^{13} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 또는 2 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0521] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로, 예를 들어 약 7 x 10^{13} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0522] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로, 예를 들어 약 8 x 10^{13} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0523] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로, 예를 들어 9 x 10^{13} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0524] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로, 예를 들어 1 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x

10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0525] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 4 x 10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 5 x 10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 6 x 10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 7 x 10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 8 x 10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 9 x 10^{13} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.1 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.2 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.4 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.5 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.6 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.7 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.8 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 1.9 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.1 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.2 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.4 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.5 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.6 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.7 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.8 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 2.9 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, AAV 벡터는 약 3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여된다.

[0526] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 다음의 양 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만)을 포함하는 단일 용량으로 환자에게 투여된다.

[0527] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 함께 다음의 양 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만)을 포함하는 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회)의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0528] 일부 구현예에서, AAV 벡터는 각각, 개별적으로 다음의 양 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만)을 포함하는 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회)의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0529] 일부 구현예에서, 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회)의 용량은 서로 1년 이상 (예를 들어, 1년, 1년 1일, 1년 1개월, 1년 6개월, 2년, 3년, 4년, 또는 5년) 분리된다.

[0530] 일부 구현예에서, 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회)의 용량은 서로 약 12개월 이내 (예를 들어, 약 12개월, 약 11개월, 약 10개월, 약 9개월, 약 8개월, 약 7개월, 약 6개월, 약 5개월, 약 4개월, 약 3개월, 약 2개월, 또는 약 1개월) 환자에게 투여된다.

[0531] **병용 요법**

[0532] 본원에 기술된 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 함유하는 AAV 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)는 신경근 장애 (예를 들어, XLMTM)의 치료를 위해 하나 이상의 추가 치료 절차 (예를 들어, 비담즙 배수 (NBD)) 및/또는 제제 (예를 들어, 항담즙정체제)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0533] *치료 절차*

[0534] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료 절차는 NBD이다. NBD는 담즙 배출을 돕기 위해 수행되는 치료 절차이다 (예를 들어, 담관이 막힌 경우 담즙 배출은 담즙이 간에서 장으로 흘러가는 데 도움이 될 수 있다). 일부 구현예에서, NBD는 측면을 따라 여러 개의 작은 구멍이 있는 얇고 속이 빈 유연한 튜브인 담도 배액관 (담도 스텐트로도 알려짐)을 사용하여 수행된다. 환자의 담관에 담즙 배액 장치를 삽입하여 배액을 할 수 있다.

[0535] *치료제*

[0536] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 항담즙정체제 (예를 들어, 담즙산, 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 리간드, 섬유아세포 성장 인자 19 (FGF-19) 모방체, 다케다-G-단백질-수용체-5 (TGR5) 작용제, 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체 (PPAR) 작용제, PPAR-알파 작용제, PPAR-델타 작용제, 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제, 정점 나트륨 의존성 담즙산 수송체 (ASBT) 억제제, 면역조절 약물, 항섬유화 요법 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산염 산화효소 (NOX) 억제제) 또는 이들의 조합이다.

[0537] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 환자에게 바이러스 벡터를 투여하기 약 6주 전 또는 후 (예를 들어, 약 6주 전 또는 후, 약 5주 전 또는 후, 약 4주 전 또는 후, 약 3주 전 또는 후, 약 2주 전 또는 후, 또는 약 1주 전 또는 후) 이내에 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 15회, 20회, 30회, 40회, 50회, 60회 및 70회) 용량으로 환자에게 투여된다.

[0538] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 환자에게 바이러스 벡터를 투여하기 약 5주 전 또는 후 (예를 들어, 약 5주 전 또는 후, 약 4주 전 또는 후, 약 3주 전 또는 후, 약 2주 전 또는 후, 또는 약 1주 전 또는 후) 이내에 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 15회, 20회, 30회, 40회, 50회, 60회 및 70회) 용량으로 환자에게 투여된다.

[0539] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 환자에게 바이러스 벡터를 투여하기 약 1주 전 또는 후 (예를 들어, 약 1주 전 또는 후, 약 6일 전 또는 후, 약 5일 전 또는 후, 약 4일 전 또는 후, 약 3일 전 또는 후, 약 2일 전 또는 후, 또는 약 1일 전 또는 후) 이내에 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 15회, 20회, 30회, 40회, 50회, 60회 및 70회) 용량으로 환자에게 투여된다.

[0540] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 환자에게 바이러스 벡터를 투여하는 동일한 날에 (예를 들어, 24시에, 23시에, 22시에, 21시에, 20시에, 19시에, 18시에, 17시에, 16시에, 15시에, 14시에, 13시에, 12시에, 11시에, 10시에, 9시에, 8시에, 7시에, 6시에, 5시에, 4시에, 3시에, 2시에, 1시에, 60분에, 59분에, 58분에, 57분에, 56분에, 55분에, 50분에, 40분에, 30분에, 20분에, 10분에, 또는 동일한 분에) 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 15회, 20회, 30회, 40회, 50회, 60회 및 70회) 용량으로 환자에게 투여된다.

[0541] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 담즙산이다. 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소데옥시콜산 또는 이의 유도체 또는 노르-우르소데옥시콜산이다. 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소디올이다.

[0542] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 FXR 리간드이다. 일부 구현예에서, FXR 리간드는 오베티콜산, 실로펙서, 트로피펙서, 트레티노인, 또는 EDP-305이다.

[0543] 일부 구현예에서, 하나 이상의 항담즙정체제는 FGF-19 모방체이다. 일부 구현예에서, FGF-19 모방체는 알다페르민이다.

[0544] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 TGR5 작용제이다. 일부 구현예에서, TGR5 작용제는 INT-777 또는 INT-767이다.

[0545] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 PPAR 작용제이다. 일부 구현예에서, PPAR 작용제는 베자피브레이트, 셀라델파르 또는 엘라피브리노르이다.

[0546] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 PPAR-알파 작용제이다. 일부 구현예에서, PPAR-알파 작용제는 페노피브레이트이다.

[0547] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 PPAR-델타 작용제이다. 일부 구현예에서, PPAR-델타 작용제는 셀라델파이다.

[0548] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제이다. 일부 구현예에서, 이중 PPAR-알파-델타 작용제는 엘라피브라노이다.

[0549] 일부 구현예에서, 하나 이상의 항담즙정체제는 ASBT 억제제이다. 일부 구현예에서, ASBT 억제제는 오데빅시바트, 마랄리시바트, 또는 리네릭시바트이다.

[0550] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 면역조절 약물이다. 일부 구현예에서, 면역조절 약물은 리툭시맙, 아바타셉트, 우스테키누맙, 인플릭시맙, 바리시티닙, 또는 FFP104이다.

[0551] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 항섬유화 요법이다. 일부 구현예에서, 항섬유화 요법은 비타민 D 수용체 (VDR) 작용제 또는 심투주맙이다.

[0552] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 NOX 억제제이다. 일부 구현예에서, NOX 억제제는 세타낙시브이다.

[0553] 일부 구현예에서, 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡) 및 항담즙정체제는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 치료 유효량의 레사미리겐 빌파르보벡 및 항담즙정체제는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 치료 유효량의 레사미리겐 빌파르보벡 및 항담즙정체제는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되며, 여기서 항담즙정체제는 담즙산이다. 일부 구현예에서, 치료 유효량의 레사미리겐 빌파르보벡 및 항담즙정체제는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되며, 여기서 항담즙정체제는 우르소디올이다. 일부 구현예에서, 치료 유효량의 레사미리겐 빌파르보벡 및 우르소디올은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0554] **항담즙정체제**

[0555] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 신경근 장애 (예를 들어, XLMTM)를 갖는 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 항담즙정체제를 함유하는 AAV 벡터를 투여할 수 있다.

[0556] 일부 구현예에서, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0557] 일부 구현예에서, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증 또는 그의 하나 이상의 증상에 대해 모니터링되고 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 그의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되면 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0558] 일부 구현예에서, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 그의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되면 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0559] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 담즙산, 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 리간드, 섬유아세포 성장 인자 19 (FGF-19) 모방체, 다케다-G-단백질-수용체-5 (TGR5) 작용제, 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체 (PPAR) 작용제, PPAR-알파 작용제, PPAR-델타 작용제, 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제, 정점 나트륨 의존성 담즙산 수송체 (ASBT) 억제제, 면역조절 약물, 항섬유화 요법, 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산염 산화효소 (NOX) 억제제를 포함하는 목록으로부터 선택된다.

[0560] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 담즙산이다. 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소데옥시콜산 또는 이의 유도체 또는 노르-우르소데옥시콜산이다. 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소디올이다.

[0561] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 FXR 리간드이다. 일부 구현예에서, FXR 리간드는 오베티콜산, 실로펙서, 트로피펙서, 트레티오닌, 또는 EDP-305이다.

[0562] 일부 구현예에서, 하나 이상의 항담즙정체제는 FGF-19 모방체이다. 일부 구현예에서, FGF-19 모방체는 알다페르민이다.

[0563] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 TGR5 작용제이다. 일부 구현예에서, TGR5 작용제는 INT-777 또는 INT-767이다.

[0564] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 PPAR 작용제이다. 일부 구현예에서, PPAR 작용제는 베자피브레이트, 셀다델파르, 또는 엘라프브리노르이다.

[0565] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 PPAR-알파 작용제이다. 일부 구현예에서, PPAR-알파 작용제는 페노피브레이트이다.

[0566] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 PPAR-델타 작용제이다. 일부 구현예에서, PPAR-델타 작용제는 셀다델파르이다.

[0567] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제이다. 일부 구현예에서, 이중 PPAR-알파

-델타 작용제는 엘라피브라노이다.

[0568] 일부 구현예에서, 하나 이상의 항담즙정체제는 ASBT 억제제이다. 일부 구현예에서, ASBT 억제제는 오데빅시바트, 마랄리시바트, 또는 리네릭시바트이다.

[0569] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 면역조절 약물이다. 일부 구현예에서, 면역조절 약물은 리툭시맙, 아바타셉트, 우스테키누맙, 인플릭시맙, 바리시티닙, 또는 FFP104이다.

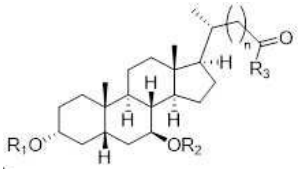
[0570] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 항섬유화 요법이다. 일부 구현예에서, 항섬유화 요법은 비타민 D 수용체 (VDR) 작용제 또는 심투주맙이다.

[0571] 일부 구현예에서, 항담즙정체제는 NOX 억제제이다. 일부 구현예에서, NOX 억제제는 세타낙시브이다.

[0572] *I. 담즙산*

[0573] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 담즙산이 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소데옥시콜산 또는 이의 유도체 또는 노르-우르소데옥시콜산이다. 일부 구현예에서, 담즙산은 우르소디올이다.

[0574] 우르소디올 및 기타 알려진 변이는 아래와 같은 종류 구조를 가지고 있다:

[0575] 

[0576] 식 (I)

[0577] 여기서 각각의 R_1 및 R_2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0578] R_3는 OR_4, NHR_4, 또는 SR_4이고;

[0579] R_4는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 그리고

[0580] n은 0 내지 4의 정수이고,

[0581] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0582] 이러한 화합물은 예를 들어, 미국 특허 번호 4,828,763에 기재되어 있으며, 이 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0583] *담즙산을 포함하는 투약 요법*

[0584] 본원에 기술된 담즙산은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20mg/kg/용량의 양으로 (예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 양으로) 투여될 수 있다. 예를 들어, 담즙산은 약 5 mg/kg/용량, 5.1 mg/kg/용량, 5 mg/kg/용량, 5.1 mg/kg/용량, 5.2 mg/kg/용량, 5.3 mg/kg/용량, 5.4 mg/kg/용량, 5.5 mg/kg/용량, 6 mg/kg/용량, 6.5 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량, 11 mg/kg/용량, 12 mg/kg/용량, 13 mg/kg/용량, 14 mg/kg/용량, 15 mg/kg/용량, 16 mg/kg/용량, 17 mg/kg/용량, 18 mg/kg/용량, 19 mg/kg/용량, 또는 20 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0585] 예를 들어, 일부 구현예에서, 담즙산은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량의 양으로, 예를 들어 약 5 mg/kg/용량, 5.1 mg/kg/용량, 5.2 mg/kg/용량, 5.3 mg/kg/용량, 5.4 mg/kg/용량, 5.5 mg/kg/용량, 5.6 mg/kg/용량, 5.7 mg/kg/용량, 5.8 mg/kg/용량, 5.9 mg/kg/용량, 6 mg/kg/용량, 6.1 mg/kg/용량, 6.2 mg/kg/용량, 6.3 mg/kg/용량, 6.4 mg/kg/용량, 6.5 mg/kg/용량, 6.6 mg/kg/용량, 6.7 mg/kg/용량, 6.8 mg/kg/용량, 6.9 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량, 7.1 mg/kg/용량, 7.2 mg/kg/용량, 7.3 mg/kg/용량, 7.4 mg/kg/용량, 7.5 mg/kg/용량, 7.6 mg/kg/용량, 7.7 mg/kg/용량, 7.8 mg/kg/용량, 7.9 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량, 8.1 mg/kg/용량, 8.2 mg/kg/용량, 8.3 mg/kg/용량, 8.4 mg/kg/용량, 8.5 mg/kg/용량, 8.6 mg/kg/용량, 8.7 mg/kg/용량, 8.8 mg/kg/용량, 8.9

mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량, 9.1 mg/kg/용량, 9.2 mg/kg/용량, 9.3 mg/kg/용량, 9.4 mg/kg/용량, 9.5 mg/kg/용량, 9.6 mg/kg/용량, 9.7 mg/kg/용량, 9.8 mg/kg/용량, 9.9 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량, 10.1 mg/kg/용량, 10.2 mg/kg/용량, 10.3 mg/kg/용량, 10.4 mg/kg/용량, 10.5 mg/kg/용량, 10.6 mg/kg/용량, 10.7 mg/kg/용량, 10.8 mg/kg/용량, 10.9 mg/kg/용량, 또는 11 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0586] 일부 구현예에서, 담즙산은 단일 용량으로 환자에게 투여된다.

[0587] 일부 구현예에서, 담즙산은 복수의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0588] 일부 구현예에서, 담즙산은 일당 (1일 1회 용량, 1일 2회 용량, 1일 3회 용량, 1일 4회 용량, 1일 5회 용량, 1일 6회 용량, 1일 7회 용량, 1일 8회 용량, 1일 9회 용량, 및 1일 10회 용량), 주당 (주 1회 용량, 주 2회 용량, 주 3회 용량, 주 4회 용량, 주 5회 용량, 주 6회 용량, 주 7회 용량, 주 8회 용량, 주 9회 용량, 주 10회 용량, 주 11회 용량, 주 12회 용량, 주 13회 용량, 및 주 14회 용량), 또는 월당 (월 1회 용량, 월 2회 용량, 월 3회 용량, 월 4회 용량, 월 5회 용량, 월 6회 용량, 월 7회 용량, 월 8회 용량, 월 9회 용량, 월 10회 용량, 월 11회 용량, 월 12회 용량, 월 13회 용량, 월 14회 용량, 월 15회 용량, 월 16회 용량, 월 17회 용량, 월 18회 용량, 월 19회 용량, 월 20회 용량, 월 21회 용량, 월 22회 용량, 월 23회 용량, 월 24회 용량, 월 25회 용량, 월 26회 용량, 월 27회 용량, 월 28회 용량, 월 29회 용량, 또는 월 30회 용량) 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0589] 예를 들어, 일부 구현예에서, 담즙산은 1일 1회 이상의 용량, 예를 들어 1일 1회 용량, 1일 2회 용량, 1일 3회 용량, 1일 4회 용량, 1일 5회 용량, 1일 6회 용량, 1일 7회, 1일 8회, 1일 9회, 및 1일 10회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0590] 일부 구현예에서, 함께 총 특정 양을 이루는 2회 이상의 담즙산 용량은 예를 들어, 1시간 이상 서로 분리된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 용량은 서로 약 24시간 이내에 (예를 들어, 서로 약 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 또는 24시간 이내) 환자에게 투여된다.

[0591] 일부 구현예에서, 담즙산은 1일 1회 용량, 1일 2회 용량, 1일 3회 용량, 1일 4회 용량, 또는 1일 5회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0592] 일부 구현예에서, 담즙산은 1일 1회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0593] 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 5 mg/kg/일 내지 약 40mg/kg/일의 양으로 (예를 들어, 약 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일의 양으로) 투여된다. 예를 들어, 우르소디올은 약 5 mg/kg/일, 5.1 mg/kg/일, 5 mg/kg/일, 5.1 mg/kg/일, 5.2 mg/kg/일, 5.3 mg/kg/일, 5.4 mg/kg/일, 5.5 mg/kg/일, 6 mg/kg/일, 6.5 mg/kg/일, 7 mg/kg/일, 8 mg/kg/일, 9 mg/kg/일, 10 mg/kg/일, 11 mg/kg/일, 12 mg/kg/일, 13 mg/kg/일, 14 mg/kg/일, 15 mg/kg/일, 16 mg/kg/일, 17 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 25 mg/kg/일, 30 mg/kg/일, 35 mg/kg/일, 또는 40 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0594] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 15 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 15 mg/kg/일, 15.1 mg/kg/일, 15.2 mg/kg/일, 15.3 mg/kg/일, 15.4 mg/kg/일, 15.5 mg/kg/일, 15.6 mg/kg/일, 15.7 mg/kg/일, 15.8 mg/kg/일, 15.9 mg/kg/일, 16 mg/kg/일, 17 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 22 mg/kg/일, 23 mg/kg/일, 24 mg/kg/일, 또는 25 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0595] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 16 mg/kg/일 내지 약 24 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 16 mg/kg/일, 16.1 mg/kg/일, 16.2 mg/kg/일, 16.3 mg/kg/일, 16.4 mg/kg/일, 16.5 mg/kg/일, 16.6 mg/kg/일, 16.7 mg/kg/일, 16.8 mg/kg/일, 16.9 mg/kg/일, 17 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 22 mg/kg/일, 23 mg/kg/일, 또는 24 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0596] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 17 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 17 mg/kg/일, 17.1 mg/kg/일, 17.2 mg/kg/일, 17.3 mg/kg/일, 17.4 mg/kg/일, 17.5 mg/kg/일, 17.6 mg/kg/일, 17.7 mg/kg/일, 17.8 mg/kg/일, 17.9 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 22 mg/kg/일, 또는 23 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0597] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 18 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 18 mg/kg/일, 18.1 mg/kg/일, 18.2 mg/kg/일, 18.3 mg/kg/일, 18.4 mg/kg/일, 18.5 mg/kg/일, 18.6 mg/kg/일,

18.7 mg/kg/일, 18.8 mg/kg/일, 18.9 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 또는 22 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0598] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 19 mg/kg/일 내지 약 21 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 19 mg/kg/일, 19.1 mg/kg/일, 19.2 mg/kg/일, 19.3 mg/kg/일, 19.4 mg/kg/일, 19.5 mg/kg/일, 19.6 mg/kg/일, 19.7 mg/kg/일, 19.8 mg/kg/일, 19.9 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 20.1 mg/kg/일, 20.2 mg/kg/일, 20.3 mg/kg/일, 20.4 mg/kg/일, 20.5 mg/kg/일, 20.6 mg/kg/일, 20.7 mg/kg/일, 20.8 mg/kg/일, 20.9 mg/kg/일, 또는 21 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0599] 일부 구현예에서, 우르소디올은 20 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0600] 일부 구현예에서, 우르소디올은 주 1회 이상의 용량, 예를 들어 주 1회 용량, 주 2회 용량, 주 3회 용량, 주 4회 용량, 주 5회 용량, 주 10회 용량, 주 15회 용량, 주 20회 용량, 주 30회 용량, 주 50회 용량, 주 60회 용량, 및 주 70회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0601] 일부 구현예에서, 우르소디올은 월 1회 이상의 용량, 예를 들어 월 1회 용량, 월 2회 용량, 월 3회 용량, 월 4회 용량, 월 5회 용량, 월 10회 용량, 월 15회 용량, 월 20회 용량, 월 30회 용량, 월 50회 용량, 월 60회 용량, 월 70회 용량, 월 80회 용량, 월 90회 용량, 월 100회 용량, 월 200회 용량, 및 월 300회 용량으로 환자에게 투여된다.

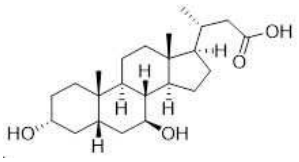
[0602] 일부 구현예에서, 우르소디올은 250 mg의 우르소디올을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여된다.

[0603] 일부 구현예에서, 우르소디올은 500 mg의 우르소디올을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여된다.

[0604] *Ia. 노르-우르소데옥시콜산*

[0605] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 노르-우르소데옥시콜산을 대상체에게 투여할 수 있다.

[0606] 노르-우르소데옥시콜산은 아래에 묘사된 화학 구조를 가진 화합물의 INN이다.

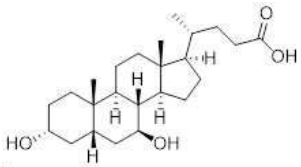
[0607] 

[0608] *Ib. 우르소데옥시콜산 및 유도체*

[0609] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 우르소데옥시콜산 또는 이의 유도체가 대상체에게 투여될 수 있다.

[0610] 우르소데옥시콜산은 128-13-2 및 약물명 우르소디올로도 알려진 화합물의 INN이다.

[0611] 우르소디올의 화학 구조는 아래와 같다.

[0612] 

[0613] *Ibi. 우르소디올을 포함하는 투약 요법*

[0614] 본원에 기술된 우르소디올은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20mg/kg/용량의 양으로 (예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 양으로) 투여될 수 있다. 예를 들어, 우르소디올은 약 5 mg/kg/용량, 5.1 mg/kg/용량, 5 mg/kg/용량, 5.1 mg/kg/용량, 5.2 mg/kg/용량, 5.3 mg/kg/용량, 5.4 mg/kg/용량, 5.5 mg/kg/용량, 6 mg/kg/용량, 6.5 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량, 11 mg/kg/용량, 12 mg/kg/용량, 13 mg/kg/용량, 14 mg/kg/용량, 15 mg/kg/용량, 16 mg/kg/용량, 17 mg/kg/용량, 18 mg/kg/용량, 19 mg/kg/용량, 또는 20 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0615] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량의 양으로, 예를 들어 약 5 mg/kg/용량, 5.1 mg/kg/용량, 5.2 mg/kg/용량, 5.3 mg/kg/용량, 5.4 mg/kg/용량, 5.5 mg/kg/용량, 5.6 mg/kg/용량, 5.7 mg/kg/용량, 5.8 mg/kg/용량, 5.9 mg/kg/용량, 6 mg/kg/용량, 6.1 mg/kg/용량, 6.2 mg/kg/용량, 6.3

mg/kg/용량, 6.4 mg/kg/용량, 6.5 mg/kg/용량, 6.6 mg/kg/용량, 6.7 mg/kg/용량, 6.8 mg/kg/용량, 6.9 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량, 7.1 mg/kg/용량, 7.2 mg/kg/용량, 7.3 mg/kg/용량, 7.4 mg/kg/용량, 7.5 mg/kg/용량, 7.6 mg/kg/용량, 7.7 mg/kg/용량, 7.8 mg/kg/용량, 7.9 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량, 8.1 mg/kg/용량, 8.2 mg/kg/용량, 8.3 mg/kg/용량, 8.4 mg/kg/용량, 8.5 mg/kg/용량, 8.6 mg/kg/용량, 8.7 mg/kg/용량, 8.8 mg/kg/용량, 8.9 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량, 9.1 mg/kg/용량, 9.2 mg/kg/용량, 9.3 mg/kg/용량, 9.4 mg/kg/용량, 9.5 mg/kg/용량, 9.6 mg/kg/용량, 9.7 mg/kg/용량, 9.8 mg/kg/용량, 9.9 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량, 10.1 mg/kg/용량, 10.2 mg/kg/용량, 10.3 mg/kg/용량, 10.4 mg/kg/용량, 10.5 mg/kg/용량, 10.6 mg/kg/용량, 10.7 mg/kg/용량, 10.8 mg/kg/용량, 10.9 mg/kg/용량, 또는 11 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여된다.

[0616] 일부 구현예에서, 우르소디올은 단일 용량으로 환자에게 투여된다.

[0617] 일부 구현예에서, 우르소디올은 복수의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0618] 일부 구현예에서, 우르소디올은 일당 (1일 1회 용량, 1일 2회 용량, 1일 3회 용량, 1일 4회 용량, 1일 5회 용량, 1일 6회 용량, 1일 7회 용량, 1일 8회 용량, 1일 9회 용량, 및 1일 10회 용량), 주당 (주 1회 용량, 주 2회 용량, 주 3회 용량, 주 4회 용량, 주 5회 용량, 주 6회 용량, 주 7회 용량, 주 8회 용량, 주 9회 용량, 주 10회 용량, 주 11회 용량, 주 12회 용량, 주 13회 용량, 및 주 14회 용량), 또는 월당 (월 1회 용량, 월 2회 용량, 월 3회 용량, 월 4회 용량, 월 5회 용량, 월 6회 용량, 월 7회 용량, 월 8회 용량, 월 9회 용량, 월 10회 용량, 월 11회 용량, 월 12회 용량, 월 13회 용량, 월 14회 용량, 월 15회 용량, 월 16회 용량, 월 17회 용량, 월 18회 용량, 월 19회 용량, 월 20회 용량, 월 21회 용량, 월 22회 용량, 월 23회 용량, 월 24회 용량, 월 25회 용량, 월 26회 용량, 월 27회 용량, 월 28회 용량, 월 29회 용량, 또는 월 30회 용량) 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여된다.

[0619] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 1일 1회 이상의 용량, 예를 들어 1일 1회 용량, 1일 2회 용량, 1일 3회 용량, 1일 4회 용량, 1일 5회 용량, 1일 6회 용량, 1일 7회 용량, 1일 8회 용량, 1일 9회 용량, 및 1일 10회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0620] 일부 구현예에서, 함께 총 특정 양을 이루는 2회 이상의 우르소디올은 예를 들어, 1시간 이상 서로 분리된다. 일부 구현예에서, 2회 이상의 용량은 서로 약 24시간 이내 (예를 들어, 서로 약 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 또는 24시간 이내) 환자에게 투여된다.

[0621] 일부 구현예에서, 우르소디올은 1일 1회 용량, 1일 2회 용량, 1일 3회 용량, 1일 4회 용량, 또는 1일 5회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0622] 일부 구현예에서, 우르소디올은 1일 1회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0623] 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 5 mg/kg/일 내지 약 40mg/kg/일의 양으로 (예를 들어, 약 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일의 양으로) 투여된다. 예를 들어, 우르소디올은 약 5 mg/kg/일, 5.1 mg/kg/일, 5 mg/kg/일, 5.1 mg/kg/일, 5.2 mg/kg/일, 5.3 mg/kg/일, 5.4 mg/kg/일, 5.5 mg/kg/일, 6 mg/kg/일, 6.5 mg/kg/일, 7 mg/kg/일, 8 mg/kg/일, 9 mg/kg/일, 10 mg/kg/일, 11 mg/kg/일, 12 mg/kg/일, 13 mg/kg/일, 14 mg/kg/일, 15 mg/kg/일, 16 mg/kg/일, 17 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 25 mg/kg/일, 30 mg/kg/일, 35 mg/kg/일, 또는 40 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0624] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 15 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 15 mg/kg/일, 15.1 mg/kg/일, 15.2 mg/kg/일, 15.3 mg/kg/일, 15.4 mg/kg/일, 15.5 mg/kg/일, 15.6 mg/kg/일, 15.7 mg/kg/일, 15.8 mg/kg/일, 15.9 mg/kg/일, 16 mg/kg/일, 17 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 22 mg/kg/일, 23 mg/kg/일, 24 mg/kg/일, 또는 25 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0625] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 16 mg/kg/일 내지 약 24 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 16 mg/kg/일, 16.1 mg/kg/일, 16.2 mg/kg/일, 16.3 mg/kg/일, 16.4 mg/kg/일, 16.5 mg/kg/일, 16.6 mg/kg/일, 16.7 mg/kg/일, 16.8 mg/kg/일, 16.9 mg/kg/일, 17 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 22 mg/kg/일, 23 mg/kg/일, 또는 24 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0626] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 17 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 17 mg/kg/일, 17.1 mg/kg/일, 17.2 mg/kg/일, 17.3 mg/kg/일, 17.4 mg/kg/일, 17.5 mg/kg/일, 17.6 mg/kg/일,

17.7 mg/kg/일, 17.8 mg/kg/일, 17.9 mg/kg/일, 18 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 22 mg/kg/일, 또는 23 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0627] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 18 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 18 mg/kg/일, 18.1 mg/kg/일, 18.2 mg/kg/일, 18.3 mg/kg/일, 18.4 mg/kg/일, 18.5 mg/kg/일, 18.6 mg/kg/일, 18.7 mg/kg/일, 18.8 mg/kg/일, 18.9 mg/kg/일, 19 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 또는 22 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0628] 예를 들어, 일부 구현예에서, 우르소디올은 약 19 mg/kg/일 내지 약 21 mg/kg/일의 양으로, 예를 들어 약 19 mg/kg/일, 19.1 mg/kg/일, 19.2 mg/kg/일, 19.3 mg/kg/일, 19.4 mg/kg/일, 19.5 mg/kg/일, 19.6 mg/kg/일, 19.7 mg/kg/일, 19.8 mg/kg/일, 19.9 mg/kg/일, 20 mg/kg/일, 20.1 mg/kg/일, 20.2 mg/kg/일, 20.3 mg/kg/일, 20.4 mg/kg/일, 20.5 mg/kg/일, 20.6 mg/kg/일, 20.7 mg/kg/일, 20.8 mg/kg/일, 20.9 mg/kg/일, 또는 21 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0629] 일부 구현예에서, 우르소디올은 20 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여된다.

[0630] 일부 구현예에서, 우르소디올은 주 1회 이상의 용량, 예를 들어 주 1회 용량, 주 2회 용량, 주 3회 용량, 주 4회 용량, 주 5회 용량, 주 10회 용량, 주 15회 용량, 주 20회 용량, 주 30회 용량, 주 50회 용량, 주 60회 용량, 및 주 70회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0631] 일부 구현예에서, 우르소디올은 월 1회 이상의 용량, 예를 들어 월 1회 용량, 월 2회 용량, 월 3회 용량, 월 4회 용량, 월 5회 용량, 월 10회 용량, 월 15회 용량, 월 20회 용량, 월 30회 용량, 월 50회 용량, 월 60회 용량, 월 70회 용량, 월 80회 용량, 월 90회 용량, 월 100회 용량, 월 200회 용량, 및 월 300회 용량으로 환자에게 투여된다.

[0632] 일부 구현예에서, 우르소디올은 250 mg의 우르소디올을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여된다.

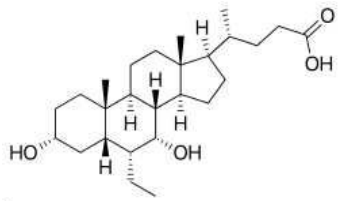
[0633] 일부 구현예에서, 우르소디올은 500 mg의 우르소디올을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여된다.

[0634] *II. FXR 리간드*

[0635] 본원에 기술된 방법을 사용하여, FXR 리간드는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, FXR 리간드는 오베티콜산, 실로펙서, 트로피펙서, 트레티오닌, 또는 EDP-305이다.

[0636] *IIa. 오베티콜산*

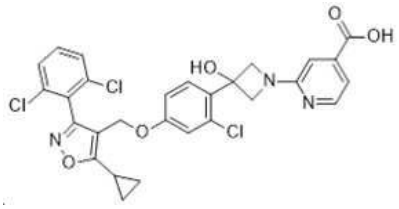
[0637] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 오베티콜산은 대상체에게 투여될 수 있다. 오베티콜산은 코드명 INT-747로도 알려진 화합물의 INN이다. 오베티콜산은 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.



[0638]

[0639] *IIb. 실로펙서*

[0640] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 실로펙서는 대상체에게 투여될 수 있다. 실로펙서는 코드명 GS-9674로도 알려진 화합물의 INN이다. 실로펙서는 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.

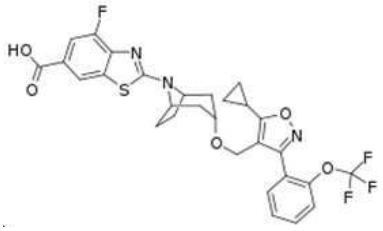


[0641]

[0642] *IIc. 트로피펙서*

[0643] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 트로피펙서는 대상체에게 투여될 수 있다. 트로피펙서 코드명 LJN452로도 알려

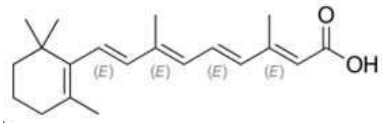
진 화합물의 INN이다. 트로피펙서는 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.



[0644]

[0645] *IId. 트레티오닌*

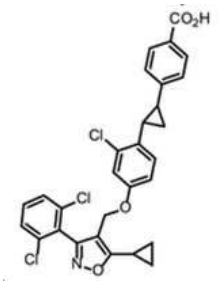
[0646] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 트레티오닌은 대상체에게 투여될 수 있다. 트레티오닌 코드명 302-79-4로도 알려진 화합물의 INN이다. 트레티오닌은 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.



[0647]

[0648] *IIe. EDP-305*

[0649] 본원에 기술된 방법을 사용하여, EDP-305는 대상체에게 투여될 수 있다. EDP-305는 아래와 같은 화학 구조를 갖는 화합물의 코드명이다.



[0650]

[0651] *III. 섬유아세포 성장 인자 19 (FGF-19) 모방체*

[0652] 본원에 기술된 방법을 사용하여, FGF-19 모방체는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, FGF-19 모방체는 알다페르민이다.

[0653] *IIIa. 알다페르민*

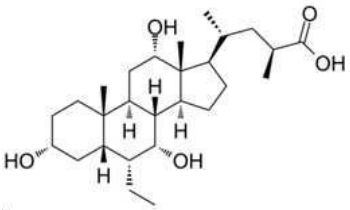
[0654] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 알다페르민은 대상체에게 투여될 수 있다. 알다페르민은 코드명 NGM282 및 화학식 C_{940}-$H_{1472}N_{266}O_{279}S_{11}$로도 알려진 화합물의 INN이다.

[0655] *IV. 다케다-G-단백질-수용체-5 (TGR5) 작용제*

[0656] 본원에 기술된 방법을 사용하여, TGR5 작용제는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, TGR5 작용제는 INT-777 또는 INT-767이다.

[0657] *IVa. INT-777*

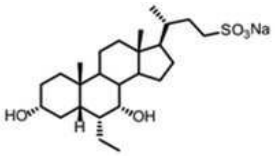
[0658] 본원에 기술된 방법을 사용하여, INT-777은 대상체에게 투여될 수 있다. INT-777은 S-EMCA라는 이름으로도 알려진 화합물의 코드명이다.



[0659]

[0660] *IVb. INT-767*

[0661] 본원에 기술된 방법을 사용하여, INT-767은 대상체에게 투여될 수 있다. INT-767은 아래와 같은 화학 구조를 갖는 화합물의 코드명이다.

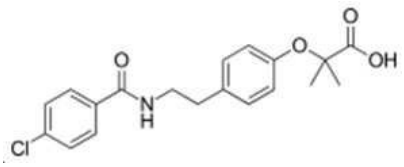
[0662] 

[0663] *V. 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체 (PPAR) 작용제*

[0664] 본원에 기술된 방법을 사용하여, PPAR 작용제는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PPAR 작용제는 베자피브레이트, 셀다델파르, 또는 엘라프브리노르이다.

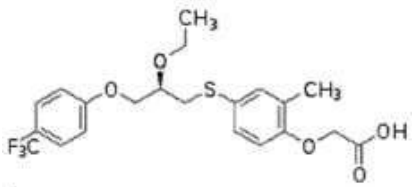
[0665] *Va. 베자피브레이트*

[0666] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 베자피브레이트는 대상체에게 투여될 수 있다. 베자피브레이트는 코드명 C10AB02로도 알려진 화합물의 INN이다. 베자피브레이트 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.

[0667] 

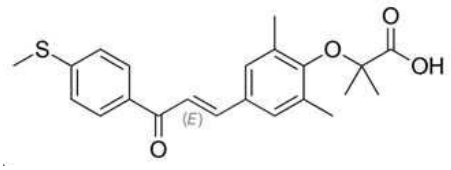
[0668] *Vb. 셀다델파르*

[0669] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 셀다델파르는 대상체에게 투여될 수 있다. 셀다델파르는 코드명 MBX-8025로도 알려진 화합물의 INN이다. 셀다델파르는 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.

[0670] 

[0671] *Vc. 엘라프브리노르*

[0672] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 엘라프브리노르는 대상체에게 투여될 수 있다. 엘라프브리노르는 코드명 GFT505로도 알려진 화합물의 INN이다. 엘라프브리노르는 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.

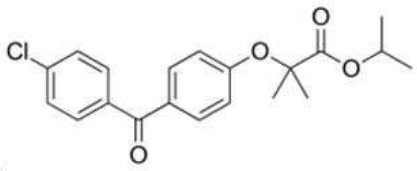
[0673] 

[0674] *VI. PPAR-알파 작용제*

[0675] 본원에 기술된 방법을 사용하여, PPAR-알파 작용제는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PPAR-알파 작용제는 페노피브레이트이다.

[0676] *VIa. 페노피브레이트*

[0677] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 페노피브레이트는 대상체에게 투여될 수 있다. 페노피브레이트는 아래에 설명된 화학 구조를 가진 화합물의 INN이다.



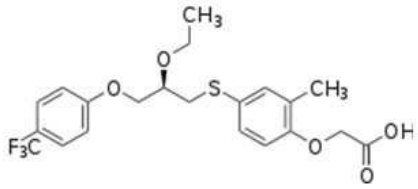
[0678]

[0679] *VII. PPAR-델타 작용제*

[0680] 본원에 기술된 방법을 사용하여, PPAR-델타 작용제는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PPAR-델타 작용제는 셀다델파르이다.

[0681] *VIIa. 셀다델파르*

[0682] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 셀다델파르는 대상체에게 투여될 수 있다. 셀다델파르는 코드명 MBX-8025로도 알려진 화합물의 INN이다. 셀다델파르는 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.



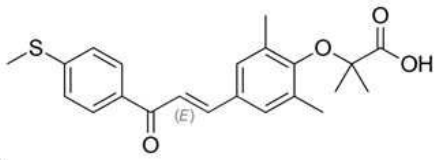
[0683]

[0684] *VIII. 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제*

[0685] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이중 PPAR-알파 -델타 작용제는 엘라피브라노이다.

[0686] *VIIIa. 엘라피브라노*

[0687] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 엘라프브리노르는 대상체에게 투여될 수 있다. 엘라프브리노르는 코드명 GFT505로도 알려진 화합물의 INN이다. 엘라프브리노르는 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.



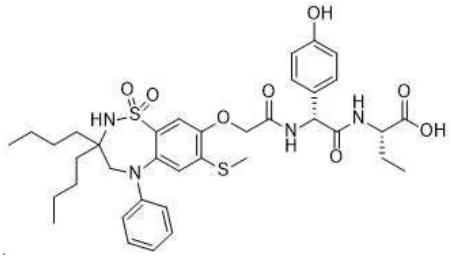
[0688]

[0689] *IX. 정점 나트륨 의존성 담즙 수송체 (ASBT) 억제제*

[0690] 본원에 기술된 방법을 사용하여, ASBT 억제제는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, ASBT 억제제는 오데빅시바트, 마랄리시바트, 또는 리네릭시바트이다.

[0691] *IXa. 오데빅시바트*

[0692] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 오데빅시바트는 대상체에게 투여될 수 있다. 오데빅시바트는 코드명 A4250로도 알려진 화합물의 INN이다. 오데빅시바트는 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.

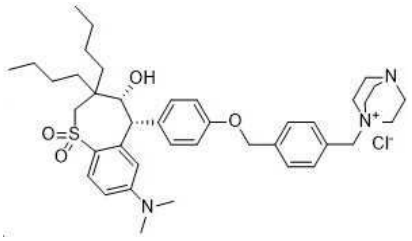


[0693]

[0694] *IXb. 마랄리시바트*

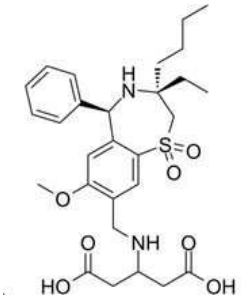
[0695] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 마랄리시바트는 대상체에게 투여될 수 있다. 마랄리시바트는 아래에 설명된 화

학 구조를 갖는 화합물의 INN이다.

[0696] 

[0697] *IXc. 리네릭시바트*

[0698] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 리네릭시바트는 대상체에게 투여될 수 있다. 리네릭시바트는 아래에 설명된 화학 구조를 갖는 화합물의 INN이다.

[0699] 

[0700] *X. 면역조절 약물*

[0701] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 면역조절 약물은 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역조절 약물은 리툭시맙, 아바타셉트, 우스테키누맙, 인플릭시맙, 바리시티닙, 또는 FFP104이다.

[0702] *Xa. 리툭시맙*

[0703] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 리툭시맙은 대상체에게 투여될 수 있다. 리툭시맙은 화학식 C_{6416}-H_{9874}-N_{1688}-O_{1987}-S_{44}를 갖는 항체의 INN이다.

[0704] *Xb. 아바타셉트*

[0705] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 아바타셉트는 대상체에게 투여될 수 있다. 아바타셉트는 화학식 $C_{3498}H_{5458}N_{922}O_{1090}S_{32}$를 갖는 항체의 INN이다.

[0706] *Xc. 우스테키누맙*

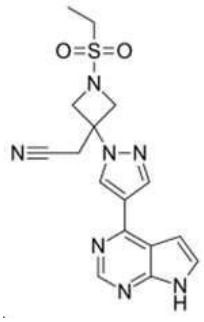
[0707] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 우스테키누맙은 대상체에게 투여될 수 있다. 우스테키누맙은 화학식 $C_{6482}H_{10004}N_{1712}O_{2016}S_{46}$을 갖는 항체의 INN이다.

[0708] *Xd. 인플릭시맙*

[0709] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 인플릭시맙은 대상체에게 투여될 수 있다. 인플릭시맙은 화학식 $C_{6428}H_{9912}N_{1694}O_{1987}S_{46}$을 갖는 항체의 INN이다.

[0710] *Xe. 바리시티닙*

[0711] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 바리시티닙은 대상체에게 투여될 수 있다. 바리시티닙은 아래에 설명된 화학 구조를 갖는 화합물의 INN이다.

[0712] 

[0713] *Xf. FFP104*

[0714] 본원에 기술된 방법을 사용하여, FFP104는 대상체에게 투여될 수 있다. FFP104는 항-CD40 단일클론 항체이다.

[0715] *XI. 항섬유화 요법*

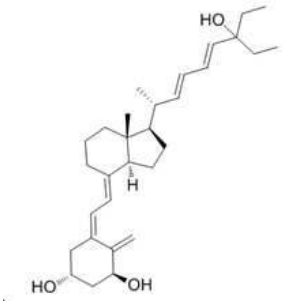
[0716] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 항섬유화 요법은 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항섬유화 요법은 비타민 D 수용체 (VDR) 작용제 또는 심투주맙이다.

[0717] *XIa. VDR 작용제*

[0718] 본원에 기술된 방법을 사용하여, VDR 작용제는 대상체에게 투여될 수 있다. 예시적인 VDR 작용제는 세오칼시톨, 엘로칼시톨, 및 칼시포트리올의 INN 명칭으로 알려진 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

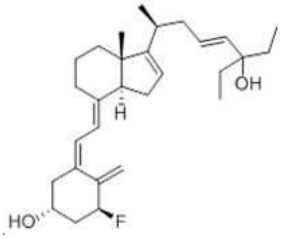
[0719] *XIai. 세오칼시톨*

[0720] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 세오칼시톨은 대상체에게 투여될 수 있다. 세오칼시톨은 아래 설명된 화학 구조를 갖는 화합물의 INN이다.

[0721] 

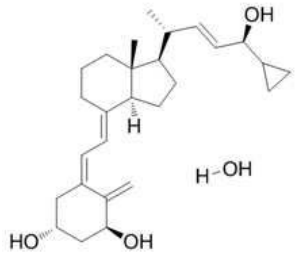
[0722] *XIaii. 엘로칼시톨*

[0723] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 엘로칼시톨은 대상체에게 투여될 수 있다. 엘로칼시톨은 아래 설명된 화학 구조를 갖는 화합물의 INN이다.

[0724] 

[0725] *XIaiii. 칼시포트리올*

[0726] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 칼시포트리올은 대상체에게 투여될 수 있다. 칼시포트리올은 아래 설명된 화학 구조를 갖는 화합물의 INN이다.



[0727]

[0728] *XIb. 심투주맙*

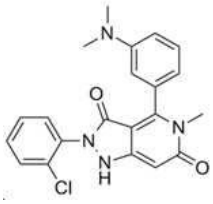
[0729] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 심투주맙은 대상체에게 투여될 수 있다. 심투주맙은 코드명 GS-6624 및 화학식 $C_{6558}H_{10134}N_{1736}O_{2037}S_{50}$으로 알려진 항체의 INN이다.

[0730] *XII. 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산염 산화효소 (NOX) 억제제*

[0731] 본원에 기술된 방법을 사용하여, NOX 억제제는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, NOX 억제제는 세타낙시브이다.

[0732] *XIIa. 세타낙시브*

[0733] 본원에 기술된 방법을 사용하여, 세타낙시브는 대상체에게 투여될 수 있다. 세타낙시브는 코드명 GKT831로도 알려진 화합물의 INN이다. 세타낙시브는 아래와 같은 화학 구조를 갖는다.



[0734]

[0735] **담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 발달 환자를 모니터링하기 위해 권장되는 임상 매개변수**

[0736] 일부 구현예에서, 환자는 본원에 기재된 바와 같이 혈청 담즙산 검사 및/또는 혈액 검사 (예를 들어, LFT)에 의해 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다.

[0737] 일부 구현예에서, 환자는 본원에 기재된 바와 같이 혈액 검사 (예를 들어, 빌리루빈 검사)에 의해 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다.

[0738] 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0739] 일부 구현예에서, 환자는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0740] 일부 구현예에서, 환자는 혈액 검사 (예를 들어, 혈청 산성 담즙 검사 또는 간 기능 검사)에 의해 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 혈액 검사 (예를 들어, 혈청 산성 담즙 검사 또는 간 기능 검사)에 의해 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0741] 일부 구현예에서, 환자는 환자가 혈액 검사 (예를 들어, 혈청 산성 담즙 검사)에서 참조 수준에 비해 증가한 매개변수 (예를 들어, 혈청 담즙산 수준)를 나타낸다는 발견에 의해 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0742] 일부 구현예에서, 환자는 환자가 참조 수준에 비해 혈액 검사 (예를 들어, 혈청 산성 담즙 검사)에서 증가한 혈청 담즙산 (예를 들어, 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산) 수준을 나타낸다는 발견에 의해 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0743] 일부 구현예에서, 혈액 검사는 간 기능 검사이다.

[0744] 일부 구현예에서, 환자는 간 기능 검사에 의해 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0745] 일부 구현예에서, 환자는 환자가 간 기능 검사에서 참조 수준에 비해 증가하거나 감소한 매개변수 (예를 들어, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 수준 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제 수준)를 나타낸다는 발견에 의해 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0746] *I. 혈청 담즙산 검사*

[0747] 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 혈청 담즙산 검사로 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 혈청 담즙산 검사로 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0748] 일부 구현예에서, 환자는 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 담즙산 (예를 들어, 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산) 수준에 의해 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증에 대해 모니터링된다.

[0749] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 담즙산 (예를 들어, 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산) 중 하나 이상의 수준이 기준보다 높을 때 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0750] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 콜산 수준이 5 nmol/mL 초과 (예를 들어, 5 nmol/mL, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0751] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 콜산 수준이 5 nmol/mL 초과 (예를 들어, 5 nmol/mL, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0752] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 케노데옥시콜산 수준이 6 nmol/mL 초과 (예를 들어, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0753] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 케노데옥시콜산 수준이 6 nmol/mL 초과 (예를 들어, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0754] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 데옥시콜산 수준이 6 nmol/mL 초과 (예를 들어, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0755] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 데옥시콜산 수준이 6 nmol/mL 초과 (예를 들어, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0756] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 우르소데옥시콜산 수준이 2 nmol/mL 초과 (예를 들어, 2 nmol/mL, 3 nmol/mL, 4 nmol/mL, 5 nmol/mL, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것

으로 결정된다.

[0757] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 우르소데옥시콜산 수준이 5 nmol/mL 초과 (예를 들어, 2 nmol/mL, 3 nmol/mL, 4 nmol/mL, 5 nmol/mL, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0758] *II. 간 기능 검사*

[0759] 일부 구현예에서, 환자는 LFT를 사용하여 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 LFT를 사용하여 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0760] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같이 환자의 LFT의 매개변수 (예를 들어, ASP 수준 또는 AST 수준)가 연령 조정 기준보다 클 때 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0761] *IIa. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제*

[0762] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 AST 수준을 측정함으로써 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 AST 수준을 측정함으로써 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0763] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 AST 수준을 측정함으로써 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고 환자의 AST 수준이 기준보다 높을 때 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0764] 일부 구현예에서, 환자의 AST 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0765] 일부 구현예에서, 환자의 AST 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0766] *IIb. 알라닌 아미노트랜스퍼라제*

[0767] 일부 구현예에서, LFT에서 환자의 ALT 수준을 측정함으로써 환자는 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서 LFT에서 환자의 ALT 수준을 측정함으로써 환자는 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0768] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 ALT 수준을 측정함으로써 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고 환자의 ALT 수준이 기준보다 높을 때 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상

의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0769] 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0770] 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0771] **담즙정체 발병 환자를 모니터링하기 위해 권장되는 임상 매개변수**

[0772] *I. 혈청 담즙산 검사*

[0773] 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 혈청 담즙산 검사를 사용하여 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 혈청 담즙산 검사를 사용하여 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0774] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사를 사용하여 측정된 환자의 총 담즙산 수준이 기준보다 높을 때 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0775] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사를 사용하여 측정된 환자의 총 담즙산 수준이 14 μmol/L 초과 (예를 들어, 15 μmol/L, 16 μmol/L, 17 μmol/L, 18 μmol/L, 19 μmol/L, 20 μmol/L, 21 μmol/L, 22 μmol/L, 23 μmol/L, 24 μmol/L, 25 μmol/L, 26 μmol/L, 27 μmol/L, 28 μmol/L, 29 μmol/L, 30 μmol/L, 31 μmol/L, 32 μmol/L, 33 μmol/L, 34 μmol/L, 35 μmol/L, 36 μmol/L, 37 μmol/L, 38 μmol/L, 39 μmol/L, 40 μmol/L, 41 μmol/L, 42 μmol/L, 43 μmol/L, 44 μmol/L, 45 μmol/L, 46 μmol/L, 47 μmol/L, 48 μmol/L, 49 μmol/L, 50 μmol/L, 51 μmol/L, 52 μmol/L, 53 μmol/L, 54 μmol/L, 55 μmol/L, 56 μmol/L, 57 μmol/L, 58 μmol/L, 59 μmol/L, 60 μmol/L, 61 μmol/L, 62 μmol/L, 63 μmol/L, 64 μmol/L, 65 μmol/L, 66 μmol/L, 67 μmol/L, 68 μmol/L, 69 μmol/L, 70 μmol/L, 71 μmol/L, 72 μmol/L, 73 μmol/L, 74 μmol/L, 75 μmol/L, 76 μmol/L, 77 μmol/L, 78 μmol/L, 79 μmol/L, 80 μmol/L, 81 μmol/L, 82 μmol/L, 83 μmol/L, 84 μmol/L, 85 μmol/L, 86 μmol/L, 87 μmol/L, 88 μmol/L, 89 μmol/L, 90 μmol/L, 91 μmol/L, 92 μmol/L, 93 μmol/L, 94 μmol/L, 95 μmol/L, 96 μmol/L, 97 μmol/L, 98 μmol/L, 99 μmol/L, 및 100 μmol/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0776] *II. 혈액 검사*

[0777] 일부 구현예에서, 환자는 혈액 검사 (예를 들어, LFT 또는 빌리루빈 검사)를 통해 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 LFT를 사용하여 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0778] 일부 구현예에서, 환자의 혈액 검사 (예를 들어, LFT 또는 빌리루빈 검사)의 하나 이상의 매개변수 (예를 들어, GGT 수준, ASP 수준, AST 수준, ALT 수준, 및 빌리루빈 수준)가 본원에 기재된 바와 같이 연령 조정 기준보다 높은 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0779] *IIa. 간 기능 검사*

[0780] 일부 구현예에서, 환자는 LFT를 사용하여 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 LFT를 사용하여 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자

가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0781] 일부 구현예에서, 환자의 LFT의 하나 이상의 매개변수 (예를 들어, GGT 수준, ASP 수준, AST 수준, 및 ALT 수준)가 본원에 기재된 바와 같이 연령 조정 기준보다 높은 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0782] *IIai. 감마-글루타밀 트랜스펩타제*

[0783] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 GGT 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 GGT 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0784] 일부 구현예에서, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되고 환자가 연령 조정 기준보다 높은 GGT 수준을 나타내는 경우 항담즙정체제가 투여된다.

[0785] 일부 구현예에서, 환자는 신생아 (예를 들어, 0-6개월), 유아 (예를 들어, 6-12개월), 또는 1-5세 아동이다. 일부 구현예에서, 환자는 0-6개월령의 신생아이다. 일부 구현예에서, 환자는 6-12개월령의 유아이다. 일부 구현예에서, 환자는 1-5세 아동이다.

[0786] 일부 구현예에서, 환자는 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 12-122 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 12-122 U/L, 13-122 U/L, 14-122 U/L,15-122 U/L, 16-122 U/L, 17-122 U/L, 18-122 U/L, 19-122 U/L, 20-122 U/L, 25-122 U/L, 30-122 U/L, 40-122 U/L, 50-122 U/L, 60-122 U/L, 70-122 U/L, 80-122 U/L, 90-122 U/L, 100-122 U/L, 110-122 U/L, 120-122 U/L, 또는 121-122 U/L)를 벗어날 때 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0787] 일부 구현예에서, 환자는 남자 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 12 U/L 미만 (예를 들어, 11 U/L, 10 U/L, 9 U/L, 8 U/L, 7 U/L, 6 U/L, 5 U/L, 4 U/L, 3 U/L, 2 U/L, 또는 1 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0788] 일부 구현예에서, 환자는 남자 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 122 U/L 초과 (예를 들어, 123 U/L, 124 U/L, 125 U/L, 126 U/L, 127 U/L, 128 U/L, 129 U/L, 130 U/L, 135 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0789] 일부 구현예에서, 환자는 남자 유아 (예를 들어, 6-12개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 1-39 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 2-39 U/L, 3-39 U/L, 4-39 U/L, 5-39 U/L, 6-39 U/L, 7-39 U/L, 8-39 U/L, 9-39 U/L, 10-39 U/L, 11-39 U/L, 12-39 U/L, 13-39 U/L, 14-39 U/L, 15-39 U/L, 16-39 U/L, 17-39 U/L, 18-39 U/L, 19-39 U/L, 20-39 U/L, 21-39 U/L, 22-39 U/L, 23-39 U/L, 24-39 U/L, 25-39 U/L, 26-39 U/L, 27-39 U/L, 28-39 U/L, 29-39 U/L, 30-39 U/L, 31-39 U/L, 32-39 U/L, 33-39 U/L, 34-39 U/L, 35-39 U/L, 36-39 U/L, 37-39 U/L, 또는 38-39 U/L)를 벗어날 때 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0790] 일부 구현예에서, 환자는 남자 유아 (예를 들어, 6-12개월)이고 환자의 GGT 수준이 39 U/L 초과 (예를 들어, 40 U/L, 41 U/L, 42 U/L, 43 U/L, 44 U/L, 45 U/L, 46 U/L, 47 U/L, 48 U/L, 49 U/L, 50 U/L, 55 U/L, 60 U/L, 70 U/L, 80 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 1120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0791] 일부 구현예에서, 환자는 남자 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 약 3-22 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 약 3-22 U/L, 4-22 U/L, 5-22 U/L, 6-22 U/L, 7-22 U/L, 8-22 U/L, 9-22 U/L, 10-22 U/L, 11-22 U/L, 12-22 U/L, 13-22 U/L, 14-22 U/L, 15-22 U/L, 16-22 U/L, 17-22 U/L, 18-22 U/L, 19-22 U/L, 20-22 U/L, 및 21-22 U/L)를 벗어나는 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0792] 일부 구현예에서, 환자는 남자 1-5세 아동이고 환자가 GGT 수준이 3 U/L 미만 (예를 들어, 2 U/L 및 1 U/L)인

경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0793] 일부 구현예에서, 환자는 남자 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 22 U/L 초과 (예를 들어, 23 U/L, 24 U/L, 25 U/L, 26 U/L, 27 U/L, 28 U/L, 29 U/L, 30 U/L, 35 U/L, 40 U/L, 50 U/L, 60 U/L, 70 U/L, 80 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 1120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0794] 일부 구현예에서, 환자는 여아 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 15-132 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 15-132 U/L, 16-132 U/L, 17-132 U/L, 18-132 U/L, 19-132 U/L, 20-132 U/L, 25-132 U/L, 30-132 U/L, 40-132 U/L, 50-132 U/L, 60-132 U/L, 70-132 U/L, 80-132 U/L, 90-132 U/L, 100-132 U/L, 110-132 U/L, 120-132 U/L, 130-132 U/L, 및 131-132 U/L)를 벗어나는 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0795] 일부 구현예에서, 환자는 여아 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 15 U/L 미만 (예를 들어, 14 U/L, 13 U/L, 12 U/L, 11 U/L, 10 U/L, 9 U/L, 8 U/L, 7 U/L, 6 U/L, 5 U/L, 4 U/L, 3 U/L, 2 U/L, 또는 1 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0796] 일부 구현예에서, 환자는 여아 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 132 U/L 초과 (예를 들어, 133 U/L, 134 U/L, 135 U/L, 136 U/L, 137 U/L, 138 U/L, 139 U/L, 140 U/L, 145 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0797] 일부 구현예에서, 환자는 여아 유아 (예를 들어, 6-12개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 1-39 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 2-39 U/L, 3-39 U/L, 4-39 U/L, 5-39 U/L, 6-39 U/L, 7-39 U/L, 8-39 U/L, 9-39 U/L, 10-39 U/L, 11-39 U/L, 12-39 U/L, 13-39 U/L, 14-39 U/L, 15-39 U/L, 16-39 U/L, 17-39 U/L, 18-39 U/L, 19-39 U/L, 20-39 U/L, 21-39 U/L, 22-39 U/L, 23-39 U/L, 24-39 U/L, 25-39 U/L, 26-39 U/L, 27-39 U/L, 28-39 U/L, 29-39 U/L, 30-39 U/L, 31-39 U/L, 32-39 U/L, 33-39 U/L, 34-39 U/L, 35-39 U/L, 36-39 U/L, 37-39 U/L, 또는 38-39 U/L)를 벗어나는 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0798] 일부 구현예에서, 환자는 여아 유아 (예를 들어, 6-12개월)이고 환자의 GGT 수준이 39 U/L 초과 (예를 들어, 40 U/L, 41 U/L, 42 U/L, 43 U/L, 44 U/L, 45 U/L, 46 U/L, 47 U/L, 48 U/L, 49 U/L, 50 U/L, 55 U/L, 60 U/L, 70 U/L, 80 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 1120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0799] 일부 구현예에서, 환자는 여아 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 약 3-22 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 약 3-22 U/L, 4-22 U/L, 5-22 U/L, 6-22 U/L, 7-22 U/L, 8-22 U/L, 9-22 U/L, 10-22 U/L, 11-22 U/L, 12-22 U/L, 13-22 U/L, 14-22 U/L, 15-22 U/L, 16-22 U/L, 17-22 U/L, 18-22 U/L, 19-22 U/L, 20-22 U/L, 및 21-22 U/L)를 벗어나는 경우 세 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0800] 일부 구현예에서, 환자는 여아 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 3 U/L 미만 (예를 들어, 2 U/L 및 1 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0801] 일부 구현예에서, 환자는 여아 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 22 U/L 초과 (예를 들어, 23 U/L, 24 U/L, 25 U/L, 26 U/L, 27 U/L, 28 U/L, 29 U/L, 30 U/L, 35 U/L, 40 U/L, 50 U/L, 60 U/L, 70 U/L, 80 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 1120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0802] *IIaii. 알칼리성 포스파타제*

[0803] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 ASP 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나

타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 ASP 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0804] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 ASP 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고 환자의 ASP 수준이 기준보다 높을 때 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0805] 일부 구현예에서, 환자의 ASP 수준이 약 50 내지 300 U/L의 정상 범위, 예를 들어, 약 51 내지 300 U/L, 약 52 내지 U/L, 약 53 내지 300 U/L, 약 54 내지 300 U/L, 약 55 내지 300 U/L, 약 56 내지 300 U/L, 약 57 내지 300 U/L, 약 58 내지 300 U/L, 약 59 내지 300 U/L, 약 60 내지 300 U/L, 약 65 내지 300 U/L, 약 70 내지 300 U/L, 약 80 내지 300 U/L, 약 90 내지 300 U/L, 약 100 내지 300 U/L, 약 125 내지 300 U/L, 약 150 내지 300 U/L, 약 175 내지 300 U/L, 약 200 내지 300 U/L, 약 225 내지 300 U/L, 약 250 내지 300 U/L, 또는 약 275 내지 300 U/L)를 벗어나는 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0806] 일부 구현예에서, 환자의 ASP 수준이 약 50 U/L 미만 (예를 들어, 50 U/L, 49 U/L, 48 U/L, 47 U/L, 46 U/L, 45 U/L, 44 U/L, 43 U/L, 42 U/L, 41 U/L, 40 U/L, 39 U/L, 38 U/L, 37 U/L, 36 U/L, 35 U/L, 34 U/L, 33 U/L, 32 U/L, 31 U/L, 30 U/L, 29 U/L, 28 U/L, 27 U/L, 26 U/L, 25 U/L, 24 U/L, 23 U/L, 22 U/L, 21 U/L, 20 U/L, 19 U/L, 18 U/L, 17 U/L, 16 U/L, 15 U/L, 14 U/L, 13 U/L, 12 U/L, 11 U/L, 10 U/L, 9 U/L, 8 U/L, 7 U/L, 6 U/L, 5 U/L, 4 U/L, 3 U/L, 2 U/L, 및 1 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0807] 일부 구현예에서, 환자의 ASP 수준이 약 300 U/L 초과 (예를 들어, 300 U/L, 301 U/L, 302 U/L, 303 U/L, 304 U/L, 305 U/L, 306 U/L, 307 U/L, 308 U/L, 309 U/L, 310 U/L, 311 U/L, 312 U/L, 313 U/L, 314 U/L, 315 U/L, 316 U/L, 317 U/L, 318 U/L, 319 U/L, 320 U/L, 321 U/L, 322 U/L, 323 U/L, 324 U/L, 325 U/L, 330 U/L, 340 U/L, 350 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0808] *IIaiii. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제*

[0809] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 AST 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 AST 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0810] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 AST 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고 환자의 AST 수준이 기준보다 높을 때 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0811] 일부 구현예에서, 환자의 AST 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0812] *IIaiv. 알라닌 아미노트랜스퍼라제*

[0813] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 ALT 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 ALT 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0814] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 ALT 수준을 측정함으로써 담즙정체의 발달에 대해 모니터링되고 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 환자의 ALT 수준이 기준보다 높을 때 항담즙정체제가 투여

되는 것으로 결정된다.

[0815] 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0816] **고빌리루빈혈증 발병 환자를 모니터링하기 위해 권장되는 임상 매개변수**

[0817] *빌리루빈 검사*

[0818] 일부 구현예에서, 환자는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 빌리루빈 검사를 사용하여 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 환자는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다. 일부 구현예에서, 환자는 빌리루빈 검사를 사용하여 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고, 환자가 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다.

[0819] 일부 구현예에서, 환자가 기준보다 높은 빌리루빈 수준을 나타낼 때 환자가 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0820] 일부 구현예에서, 환자의 총 빌리루빈 수준이 약 1.2 mg/dL 초과 (예를 들어, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 및 100 mg/dL)인 경우 환자가 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0821] 일부 구현예에서, 환자의 직접 빌리루빈 수준이 약 0.2 mg/dL 초과 (예를 들어, 0.2 mg/dL, 0.3 mg/dL, 0.4 mg/dL, 0.5 mg/dL, 0.6 mg/dL, 0.7 mg/dL, 0.8 mg/dL, 0.9 mg/dL, 1 mg/dL, 1.1 mg/dL, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 및 100 mg/dL)인 경우 환자가 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0822] 일부 구현예에서, 환자가 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과 (예를 들어, 1 mg/dL, 1.1 mg/dL, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 또는 100 mg/dL 초과) 빌리루빈 수준을 나타내는 경우 환자는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0823] **담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 증상을 나타내는 환자를 결정하기 위해 권장되는 임상 매개변수**

[0824] 일부 구현예에서, 환자의 혈청 담즙산 검사 및/또는 혈액 검사 (예를 들어, LFT)의 하나 이상의 매개변수 (예를 들어, 총 담즙산 수준, GGT 수준, ASP 수준, AST 수준, 및 ALT 수준)가 본원에 기재된 바와 같이, 연령 조정 기준보다 크거나 작은지 결정함으로써 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고, 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 것으로 결정된다.

[0825] 일부 구현예에서, 환자의 혈액 검사 (예를 들어, 빌리루빈 검사)의 하나 이상의 매개변수 (예를 들어, 빌리루빈

수준)가 본원에 기재된 바와 같이, 기준보다 큰지 결정함으로써 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고, 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 것으로 결정된다.

[0826] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사를 사용하여 측정된 환자의 담즙산 (예를 들어, 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산) 중 하나 이상의 수준이 기준보다 큰 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0827] 일부 구현예에서, 환자의 LFT의 매개변수 (예를 들어, ASP 수준 또는 AST 수준)가 본원에 기재된 바와 같이 연령 조정 기준보다 큰 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0828] *I. 혈청 담즙산 검사*

[0829] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사를 사용하여 측정된 환자의 담즙산 (예를 들어, 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산) 중 하나 이상의 기준보다 큰 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0830] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 콜산 수준이 5 nmol/mL초과 (예를 들어, 5 nmol/mL, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0831] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 콜산 수준이 5 nmol/mL 초과 (예를 들어, 5 nmol/mL, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0832] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 케노데옥시콜산 수준이 6 nmol/mL 초과 (예를 들어, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0833] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 케노데옥시콜산 수준이 6 nmol/mL 초과 (예를 들어, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0834] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 데옥시콜산 수준이 6 nmol/mL 초과 (예를 들어, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0835] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 데옥시콜산 수준이 6 nmol/mL 초과 (예를 들어, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0836] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 우르소데옥시콜산 수준이 2 nmol/mL 초과 (예를 들어, 2 nmol/mL, 3 nmol/mL, 4 nmol/mL, 5 nmol/mL, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0837] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사로 측정된 환자의 우르소데옥시콜산 수준이 5 nmol/mL 초과 (예를 들어, 2 nmol/mL, 3 nmol/mL, 4 nmol/mL, 5 nmol/mL, 6 nmol/mL, 7 nmol/mL, 8 mol/mL, 9 nmol/mL, 10 nmol/mL, 15 nmol/mL, 20 nmol/mL, 30 nmol/mL, 40 nmol/mL, 50 nmol/mL, 60 nmol/mL, 70 nmol/mL, 80 nmol/mL, 90 nmol/mL, 및 100 nmol/mL인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항

담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0838] *II. 간 기능 검사*

[0839] 일부 구현예에서, 환자의 LFT의 매개변수 (예를 들어, ASP 수준 또는 AST 수준)가 본원에 기재된 바와 같이 연령 조정 기준보다 큰 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0840] *IIa. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제*

[0841] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 AST 수준을 측정함으로써 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고 환자의 AST 수준이 기준보다 큰 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0842] 일부 구현예에서, 환자의 AST 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0843] 일부 구현예에서, 환자의 AST 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0844] *IIb. 알라닌 아미노트랜스퍼라제*

[0845] 일부 구현예에서, 환자는 LFT에서 환자의 ALT 수준을 측정함으로써 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링되고 환자의 ALT 수준이 기준보다 큰 경우 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0846] 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정된다.

[0847] 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수준이 초과 50 U/L (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0848] **담즙정체 또는 이의 증상을 나타내는 환자를 결정하기 위해 권장되는 임상 매개변수**

[0849] *I. 혈청 담즙산 검사*

[0850] 일부 구현예에서 환자가 혈청 담즙산 검사를 사용하여 측정된 산성 담즙 수준이 기준보다 높은 수준을 나타내는 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0851] 일부 구현예에서, 혈청 담즙산 검사를 사용하여 측정된 환자의 총 담즙산 수준이 14 μmol/L 초과 (예를 들어, 15 μmol/L, 16 μmol/L, 17 μmol/L, 18 μmol/L, 19 μmol/L, 20 μmol/L, 21 μmol/L, 22 μmol/L, 23 μmol/L, 24 μmol/L, 25 μmol/L, 26 μmol/L, 27 μmol/L, 28 μmol/L, 29 μmol/L, 30 μmol/L, 31 μmol/L, 32 μmol/L, 33 μmol/L, 34 μmol/L, 35 μmol/L, 36 μmol/L, 37 μmol/L, 38 μmol/L, 39 μmol/L, 40 μmol/L, 41 μmol/L, 42 μmol/L, 43 μmol/L, 44 μmol/L, 45 μmol/L, 46 μmol/L, 47 μmol/L, 48 μmol/L, 49 μmol/L, 50 μmol/L, 51 μmol/L, 52 μmol/L, 53 μmol/L, 54 μmol/L, 55 μmol/L, 56 μmol/L, 57 μmol/L, 58 μmol/L, 59 μmol/L, 60 μmol/L, 61 μmol/L, 62 μmol/L, 63 μmol/L, 64 μmol/L, 65 μmol/L, 66 μmol/L, 67 μmol/L, 68 μmol/L, 69 μmol/L, 70 μmol/L, 71 μmol/L, 72 μmol/L, 73 μmol/L, 74 μ

mol/L, 75 μmol/L, 76 μmol/L, 77 μmol/L, 78 μmol/L, 79 μmol/L, 80 μmol/L, 81 μmol/L, 82 μmol/L, 83 μmol/L, 84 μmol/L, 85 μmol/L, 86 μmol/L, 87 μmol/L, 88 μmol/L, 89 μmol/L, 90 μmol/L, 91 μmol/L, 92 μmol/L, 93 μmol/L, 94 μmol/L, 95 μmol/L, 96 μmol/L, 97 μmol/L, 98 μmol/L, 99 μmol/L, 및 100 μmol/L)인 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0852] *II. 혈액 검사*

[0853] 일부 구현예에서, 환자의 혈액 검사 (예를 들어, LFT 또는 빌리루빈 검사)의 하나 이상의 매개변수 (예를 들어, GGT 수준, ASP 수준, AST 수준, ALT 수준, 및 빌리루빈 수준)가 본원에 기재된 바와 같이 연령 조정 기준보다 큰 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0854] *IIa. 간 기능 검사*

[0855] 일부 구현예에서, 환자의 LFT의 하나 이상의 매개변수 (예를 들어, GGT 수준, ASP 수준, AST 수준, 및 ALT 수준)가 본원에 기재된 바와 같이 연령 조정 기준보다 큰 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0856] *IIai. 감마-글루타밀 트랜스퍼라제*

[0857] 일부 구현예에서, 환자가 LFT에서 측정된 연령 조정 기준보다 높은 GGT 수준을 나타내는 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0858] 일부 구현예에서, 환자는 신생아 (예를 들어, 0-6개월), 유아 (예를 들어, 6-12개월), 또는 1-5세 아동이다. 일부 구현예에서, 환자는 0-6개월령 신생아이다. 일부 구현예에서, 환자는 6-12개월령 유아이다. 일부 구현예에서, 환자는 1-5세 아동이다.

[0859] 일부 구현예에서, 환자는 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 12-122 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 12-122 U/L, 13-122 U/L, 14-122 U/L,15-122 U/L, 16-122 U/L, 17-122 U/L, 18-122 U/L, 19-122 U/L, 20-122 U/L, 25-122 U/L, 30-122 U/L, 40-122 U/L, 50-122 U/L, 60-122 U/L, 70-122 U/L, 80-122 U/L, 90-122 U/L, 100-122 U/L, 110-122 U/L, 120-122 U/L, 또는 121-122 U/L)를 벗어나는 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0860] 일부 구현예에서, 환자는 남자 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 12 U/L 미만 (예를 들어, 11 U/L, 10 U/L, 9 U/L, 8 U/L, 7 U/L, 6 U/L, 5 U/L, 4 U/L, 3 U/L, 2 U/L, 또는 1 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0861] 일부 구현예에서, 환자는 남자 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 122 U/L 초과 (예를 들어, 123 U/L, 124 U/L, 125 U/L, 126 U/L, 127 U/L, 128 U/L, 129 U/L, 130 U/L, 135 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0862] 일부 구현예에서, 환자는 남자 유아 (예를 들어, 6-12개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 1-39 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 2-39 U/L, 3-39 U/L, 4-39 U/L, 5-39 U/L, 6-39 U/L, 7-39 U/L, 8-39 U/L, 9-39 U/L, 10-39 U/L, 11-39 U/L, 12-39 U/L, 13-39 U/L, 14-39 U/L, 15-39 U/L, 16-39 U/L, 17-39 U/L, 18-39 U/L, 19-39 U/L, 20-39 U/L, 21-39 U/L, 22-39 U/L, 23-39 U/L, 24-39 U/L, 25-39 U/L, 26-39 U/L, 27-39 U/L, 28-39 U/L, 29-39 U/L, 30-39 U/L, 31-39 U/L, 32-39 U/L, 33-39 U/L, 34-39 U/L, 35-39 U/L, 36-39 U/L, 37-39 U/L, 또는 38-39 U/L)를 벗어나는 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0863] 일부 구현예에서, 환자는 남자 유아 (예를 들어, 6-12개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 39 U/L 초과 (예를 들어, 40 U/L, 41 U/L, 42 U/L, 43 U/L, 44 U/L, 45 U/L, 46 U/L, 47 U/L, 48 U/L, 49 U/L, 50 U/L, 55 U/L, 60 U/L, 70 U/L, 80 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 1120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0864] 일부 구현예에서, 환자는 남자 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 약 3-22 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 약 3-22 U/L, 4-22 U/L, 5-22 U/L, 6-22 U/L, 7-22 U/L, 8-22 U/L, 9-22 U/L, 10-22 U/L, 11-22 U/L, 12-22 U/L,

13-22 U/L, 14-22 U/L, 15-22 U/L, 16-22 U/L, 17-22 U/L, 18-22 U/L, 19-22 U/L, 20-22 U/L, 및 21-22 U/L)를 벗어나는 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0865] 일부 구현예에서, 환자는 남자 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 약 3 U/L 미만 (예를 들어, 2 U/L 및 1 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0866] 일부 구현예에서, 환자는 남자 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 약 22 U/L 초과 (예를 들어, 23 U/L, 24 U/L, 25 U/L, 26 U/L, 27 U/L, 28 U/L, 29 U/L, 30 U/L, 35 U/L, 40 U/L, 50 U/L, 60 U/L, 70 U/L, 80 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 1120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0867] 일부 구현예에서, 환자는 여아 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 15-132 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 15-132 U/L, 16-132 U/L, 17-132 U/L, 18-132 U/L, 19-132 U/L, 20-132 U/L, 25-132 U/L, 30-132 U/L, 40-132 U/L, 50-132 U/L, 60-132 U/L, 70-132 U/L, 80-132 U/L, 90-132 U/L, 100-132 U/L, 110-132 U/L, 120-132 U/L, 130-132 U/L, 및 131-132 U/L)를 벗어나는 경우. 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0868] 일부 구현예에서, 환자는 여아 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 15 U/L 미만 (예를 들어, 14 U/L, 13 U/L, 12 U/L, 11 U/L, 10 U/L, 9 U/L, 8 U/L, 7 U/L, 6 U/L, 5 U/L, 4 U/L, 3 U/L, 2 U/L, 또는 1 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0869] 일부 구현예에서, 환자는 여아 신생아 (예를 들어, 0-6개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 132 U/L 초과 (예를 들어, 133 U/L, 134 U/L, 135 U/L, 136 U/L, 137 U/L, 138 U/L, 139 U/L, 140 U/L, 145 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0870] 일부 구현예에서, 환자는 여아 유아 (예를 들어, 6-12개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 1-39 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 2-39 U/L, 3-39 U/L, 4-39 U/L, 5-39 U/L, 6-39 U/L, 7-39 U/L, 8-39 U/L, 9-39 U/L, 10-39 U/L, 11-39 U/L, 12-39 U/L, 13-39 U/L, 14-39 U/L, 15-39 U/L, 16-39 U/L, 17-39 U/L, 18-39 U/L, 19-39 U/L, 20-39 U/L, 21-39 U/L, 22-39 U/L, 23-39 U/L, 24-39 U/L, 25-39 U/L, 26-39 U/L, 27-39 U/L, 28-39 U/L, 29-39 U/L, 30-39 U/L, 31-39 U/L, 32-39 U/L, 33-39 U/L, 34-39 U/L, 35-39 U/L, 36-39 U/L, 37-39 U/L, 또는 38-39 U/L)를 벗어나는 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0871] 일부 구현예에서, 환자는 여아 유아 (예를 들어, 6-12개월)이고 환자의 GGT 수준이 약 39 U/L 초과 (예를 들어, 40 U/L, 41 U/L, 42 U/L, 43 U/L, 44 U/L, 45 U/L, 46 U/L, 47 U/L, 48 U/L, 49 U/L, 50 U/L, 55 U/L, 60 U/L, 70 U/L, 80 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 1120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0872] 일부 구현예에서, 환자는 여아 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 약 3-22 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 약 3-22 U/L, 4-22 U/L, 5-22 U/L, 6-22 U/L, 7-22 U/L, 8-22 U/L, 9-22 U/L, 10-22 U/L, 11-22 U/L, 12-22 U/L, 13-22 U/L, 14-22 U/L, 15-22 U/L, 16-22 U/L, 17-22 U/L, 18-22 U/L, 19-22 U/L, 20-22 U/L, 및 21-22 U/L)를 벗어나는 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0873] 일부 구현예에서, 환자는 여아 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 약 3 U/L 미만 (예를 들어, 2 U/L 및 1 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0874] 일부 구현예에서, 환자는 여아 1-5세 아동이고 환자의 GGT 수준이 약 22 U/L 초과 (예를 들어, 23 U/L, 24 U/L, 25 U/L, 26 U/L, 27 U/L, 28 U/L, 29 U/L, 30 U/L, 35 U/L, 40 U/L, 50 U/L, 60 U/L, 70 U/L, 80 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 1120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 160 U/L, 170 U/L, 180 U/L, 190 U/L, 및 200 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0875] *IIaii. 알칼리성 포스파타제*

[0876] 일부 구현예에서, 환자가 LFT에서 측정되는 기준보다 높은 ASP 수준을 나타내는 경우 환자는 담즙정체 또는 이

의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0877] 일부 구현예에서, 환자의 ASP 수준이 약 50 내지 300 U/L의 정상 범위 (예를 들어, 약 51 내지 300 U/L, 약 52 내지 U/L, 약 53 내지 300 U/L, 약 54 내지 300 U/L, 약 55 내지 300 U/L, 약 56 내지 300 U/L, 약 57 내지 300 U/L, 약 58 내지 300 U/L, 약 59 내지 300 U/L, 약 60 내지 300 U/L, 약 65 내지 300 U/L, 약 70 내지 300 U/L, 약 80 내지 300 U/L, 약 90 내지 300 U/L, 약 100 내지 300 U/L, 약 125 내지 300 U/L, 약 150 내지 300 U/L, 약 175 내지 300 U/L, 약 200 내지 300 U/L, 약 225 내지 300 U/L, 약 250 내지 300 U/L, 또는 약 275 내지 300 U/L)를 벗어나는 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0878] 일부 구현예에서, 환자의 ASP 수준이 약 50 U/L 미만 (예를 들어, 50 U/L, 49 U/L, 48 U/L, 47 U/L, 46 U/L, 45 U/L, 44 U/L, 43 U/L, 42 U/L, 41 U/L, 40 U/L, 39 U/L, 38 U/L, 37 U/L, 36 U/L, 35 U/L, 34 U/L, 33 U/L, 32 U/L, 31 U/L, 30 U/L, 29 U/L, 28 U/L, 27 U/L, 26 U/L, 25 U/L, 24 U/L, 23 U/L, 22 U/L, 21 U/L, 20 U/L, 19 U/L, 18 U/L, 17 U/L, 16 U/L, 15 U/L, 14 U/L, 13 U/L, 12 U/L, 11 U/L, 10 U/L, 9 U/L, 8 U/L, 7 U/L, 6 U/L, 5 U/L, 4 U/L, 3 U/L, 2 U/L, 및 1 U/L)인 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0879] 일부 구현예에서, 환자의 ASP 수준이 약 300 U/L 초과 (예를 들어, 300 U/L, 301 U/L, 302 U/L, 303 U/L, 304 U/L, 305 U/L, 306 U/L, 307 U/L, 308 U/L, 309 U/L, 310 U/L, 311 U/L, 312 U/L, 313 U/L, 314 U/L, 315 U/L, 316 U/L, 317 U/L, 318 U/L, 319 U/L, 320 U/L, 321 U/L, 322 U/L, 323 U/L, 324 U/L, 325 U/L, 330 U/L, 340 U/L, 350 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0880] *IIaiii. 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제*

[0881] 일부 구현예에서, 환자가 LFT에서 측정되는 기준보다 높은 AST 수준을 나타내는 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0882] 일부 구현예에서, 환자의 AST 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L)인 경우 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0883] *IIaiv. 알라닌 아미노트랜스퍼라제*

[0884] 일부 구현예에서, 환자가 LFT에서 측정되는 기준보다 높은 ALT 수준을 나타내는 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0885] 일부 구현예에서, 환자의 ALT 수준이 50 U/L 초과 (예를 들어, 51 U/L, 52 U/L, 53 U/L, 54 U/L, 55 U/L, 56 U/L, 57 U/L, 58 U/L, 59 U/L, 60 U/L, 61 U/L, 62 U/L, 63 U/L, 64 U/L, 65 U/L, 66 U/L, 67 U/L, 68 U/L, 69 U/L, 70 U/L, 75 U/L, 80 U/L, 85 U/L, 90 U/L, 100 U/L, 110 U/L, 120 U/L, 130 U/L, 140 U/L, 150 U/L, 200 U/L, 300 U/L, 400 U/L, 및 500 U/L) 인 경우 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0886] **고빌리루빈혈증 또는 이의 증상을 나타내는 환자를 결정하기 위해 권장되는 임상 매개변수**

[0887] *빌리루빈 검사*

[0888] 일부 구현예에서, 환자가 혈액 검사 (예를 들어, 빌리루빈 검사)에서 측정된 기준보다 높은 빌리루빈 수준을 나타내는 경우 환자는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0889] 일부 구현예에서, 환자의 총 빌리루빈 수준이 1.2 mg/dL 초과 (예를 들어, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL,

15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 및 100 mg/dL)인 경우 환자는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0890] 일부 구현예에서, 환자의 직접 빌리루빈 수준이 0.2 mg/dL 초과 (예를 들어, 0.2 mg/dL, 0.3 mg/dL, 0.4 mg/dL, 0.5 mg/dL, 0.6 mg/dL, 0.7 mg/dL, 0.8 mg/dL, 0.9 mg/dL, 1 mg/dL, 1.1 mg/dL, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 및 100 mg/dL)인 경우 환자는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0891] 일부 구현예에서, 환자가 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과 (예를 들어, 1 mg/dL, 1.1 mg/dL, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 또는 100 mg/dL 초과) 빌리루빈 수준을 나타내는 경우 환자는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고 항담즙정체제가 투여되는 것으로 결정된다.

[0892] **실시예**

[0893] 다음 실시예는 본 명세서에 기술된 조성물 및 방법이 어떻게 사용 및 평가될 수 있는지에 대한 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되며 순전히 본 발명의 예시를 위한 것이며 발명자가 자신의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

[0894] **실시예 1. 레사미리겐 빌파르보벡-발현 간담도 장애 및 담즙울체증후군 예방을 위한 우르소디올**

[0895] 이 연구의 목적은 X-연관 근세관성 근병증 (XLMTM)이 있는 5세 이하의 인간 환자를 대상으로 투여 후 최대 5년 동안 레사미리겐 빌파르보벡의 잠재적인 부작용을 조사하는 것이었다.

[0896] **재료 및 방법**

[0897] 30명의 환자가 연구에 등록되었다. XLMTM이 있는 5세 이하인 23명의 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡 (**도 1**)을 1.0×10^{14} vg/kg (n = 6) 또는 3.0×10^{14} vg/kg (n = 17)의 용량으로 투여했다. 7명의 대조군은 치료되지 않았다.

[0898] 환자의 일반적인 건강 상태를 매일 모니터링했다; 최대 27.9개월 동안 상세한 임상 관찰, 기능 개선, 및 치료로 인한 부작용 (TEAE).

[0899] 군 및 모니터링 기간의 요약은 **표 2**에 제시된다.

[0900] **표 2. 레사미리겐 빌파르보벡의 용량 수준별 연구 기간**

[0901]

	대조군 (n = 7)	1.0×10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌바르보벡 (n = 6)	3.0×10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌바르보벡 (n = 17)	모든 투여 (n = 23)
연구 기간, 평균 월 (표준 오차) [범위]	11.1 (2.50) [5.7, 24.1]	27.9 (1.11) [24.9, 31.0]	10.1 (1.4) [3.4, 21.2]	14.7 (1.98) [3.4, 31.0]

[0902] **결과**

[0903] 연구에 참여한 23명의 대상체 모두 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후 발생한 부작용 (AE)으로 정의되는 TEAE를 경험했다. 연구 창 동안 치료되지 않은 대조군에 의해 보고된 AE는 비교로서 포함되었다. **표 3**은 2명 이상의 대상체에게서 보고된 가장 빈번한 TEAE를 나타낸다. 2명 이상의 대상체에서 3등급 이상으로 발생한 TEAE는 고빌리루빈혈증/혈액 빌리루빈 증가 (n = 4), 담즙정체 (n = 2), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 증가 (n = 2), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) 증가 (n = 2), 및 감마-글루타밀 트랜스퍼라제 (GGT) 증가 (n = 2)를 포함했다. 1등급 TEAE는 경증; 무증상 또는 경미한 증상; 임상적 또는 진단적 관찰만; 개입이 필요하지 않음으로 정의되었다. 2등급 TEAE는 보통; 최소, 국소 또는 비침습적 개입이 필요하다로 정의되었다. 3등급 TEAE는 심각하거나 의학적으로 유의미하지만 즉시 생명을 위협하지는 않음; 입원 또는 입원 연장이 필요함; 무능력인 것으로 정의되었다. 4등급 TEAE는 생명을 위협하는 결과; 긴급 개입이 필요한 것으로 정의된 반면, 5등급 TEAE는 AE와 관련된 사망으로 정의되었다.

[0904] **표 3. 선호 용어별 2명 이상의 대상체에서 보고된 가장 빈번한 TEAE**

선호 용어	대조군 (n = 7)		1.0×10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌바르보벡 (n = 6)		3.0×10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌바르보벡 (n = 17)		모든 투여 (n = 23)	
	사건	대상체 n (%)	사건	대상체 n (%)	사건	대상체 n (%)	사건	대상체 n (%)
고빌리루빈혈증	0	0 (0)	2	2 (33.3)	6	3 (17.6)	8	5 (21.7)
트랜스아미나제 증가	0	0 (0)	3	3 (35.0)	4	3 (17.6)	7	6 (26.1)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	1	1 (14.3)	1	1 (16.7)	3	3 (17.6)	4	4 (17.4)
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 증가	1	1 (14.3)	1	1 (16.7)	3	3 (17.6)	4	4 (17.4)
감마-글루타밀 트랜스퍼라제 증가	2	2 (28.6)	2	2 (33.3)	2	2 (11.8)	4	4 (17.4)
혈액 빌리루빈 증가	1	1 (14.3)	0	0 (0)	3	3 (17.6)	3	3 (13.0)
간 기능 검사 비정상	0	0 (0)	1	1 (16.7)	2	2 (11.8)	3	3 (13.0)
담즙정체	0	0 (0)	0	0 (0)	2	2 (11.8)	2	2 (8.7)

[0905]

[0906] 연구에 참여한 조사자들에 의해 레사미리겐 빌파르보벡과 관련이 있을 가능성이 있거나 아마도 관련이 있을 것으로 간주되는 TEAE의 요약이 **표 4**에 제공되어 있다.

[0907] 그 중에서도, 1.0×10^{14} vg/kg 용량 수준에서 치료된 대상체에서 자주 보고된 관련 TEAE는 5명의 대상체 (83.3%)에서 상승된 아미노트랜스퍼라제 (ALT 증가, AST 증가, 트랜스아미나제 증가, 간 기능 검사 비정상 및 간 기능 비정상 포함)를 포함했고 고빌리루빈혈증 (혈액 빌리루빈 증가 포함)이 2명의 대상체 (33.3%)에서 발생했다. 1.0×10^{14} vg/kg 용량 수준에서, 여러 TEAE가 보고되었다. 그 중에서도, 1명의 대상체에서 GGT가 증가했고 (3등급), 1명의 대상체에서 아미노트랜스퍼라제가 증가했고 (4등급), 1명의 대상체에서 고빌리루빈혈증이 발

생했다 (3등급).

[0908] 그 중에서도, 3.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서 치료된 대상체에서 자주 보고된 관련 TEAE는 8명의 대상체 (47.1%)에서 상승된 아미노트랜스퍼라제 (ALT 증가, AST 증가, 트랜스아미나제 증가, 간 기능 검사 비정상 및 간 기능 비정상 포함)를 포함했고 3명의 대상체 (17.6%)에서 고빌리루빈혈증 (혈액 빌리루빈 증가 포함)이 발생했다. 3.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서, 여러 TEAE가 보고되었다. 그 중에서도, 4등급 TEAE 1명의 대상체에서 고빌리루빈혈증; 1명의 대상체에서 고빌리루빈혈증; 1명의 대상체에서 AST 증가, 1명의 대상체에서 ALT 증가, 1명의 대상체에서 GGT 증가를 포함했고, 및 1명의 대상체에서 비정상 간 기능 검사 (4등급)가 관찰되었다.

[0909] **표 4. 기관계 분류 및 선호 용어별 2명 이상의 대상체에서 보고된 레사미리겐 빌파르보벡과 최소한 관련이 있을 것으로 간주되는 TEAE**

기관계 분류 선호 용어	1.0 x 10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌바르보벡 (n = 6)		3.0 x 10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌바르보벡 (n = 17)		모든 투여 (n = 23)	
	사건	대상체 n (%)	사건	대상체 n (%)	사건	대상체 n (%)
간담도 장애						
고빌리루빈혈증	2	2 (33.3)	5	2 (11.8)	7	4 (17.4)
담즙정체	0	0 (0)	2	2 (11.8)	2	2 (8.7)
조사						
트랜스아미나제 증가	3	3 (50.0)	4	3 (17.6)	7	6 (26.1)
알라닌아미노트랜스퍼라제 증가	1	1 (16.7)	3	3 (17.6)	4	4 (17.4)
아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 증가	1	1 (16.7)	3	3 (17.6)	4	4 (17.4)
감마 글루타밀 트랜스퍼라제 증가	1	1 (16.7)	2	2 (11.8)	3	3 (13.0)
간 기능 검사 비정상	1	1 (16.7)	2	2 (11.8)	3	3 (13.0)
혈액 빌리루빈	0	0 (0)	2	2 (11.8)	2	2 (8.7)

[0910]

[0911] 투여된 대상체에게서 발생하는 모든 치료 후 발생한 SAE의 요약은 **표 5**에 제시되어 있다.

[0912] 9명의 대상체 (1.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서 1명의 대상체 및 3.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서 8명의 대상체)에서 30개의 심각한 AE (SAE)가 적어도 레사미리겐 빌파르보벡과 관련이 있는 것으로 평가되었다. 조사자는 10명의 대상체에서 25건의 치료 후 발생한 SAE가 레사미리겐 빌파르보벡과 관련이 없는 것으로 평가했다. 대다수에는 호흡기 유형 감염 (예를 들어, 폐렴 또는 호흡기 감염; 6명의 대상체 중 10건)을 포함하는 기저 XLMTM 질환의 알려진 합병증인 호흡기 문제가 포함되었다.

[0913] 연구에 참여하는 동안 레사미리겐 빌파르보벡에 노출된 대상체의 모든 이용 가능한 임상 안전성 데이터를 검토한 후, 고빌리루빈혈증 및 담즙정체 사건, 및 AST, 및 ALT 상승이 레사미리겐 빌파르보벡과 관련된 위험으로 확인된 것으로 결정되었다.

[0914] **표 5. 기관계 분류 및 선호 용어별 연구에서 치료 관련 SAE**

기관계 분류 선호 용어	대조군 (n = 7)		1.0 x 10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌바르보벡 (n = 6)		3.0 x 10^{14} vg/kg 레사미리겐 빌바르보벡 (n = 17)		모든 투여 (n = 23)	
	사건	대상체 n (%)	사건	대상체 n (%)	사건	대상체 n (%)	사건	대상체 n (%)
간담도 장애								
고빌리루빈혈증	0	0 (0)	0	0 (0)	4	2 (11.8)	4	2 (8.7)
담즙정체	0	0 (0)	0	0 (0)	1	1 (5.9)	1	1 (4.3)

[0915]

[0916] 3.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 8명의 대상체는 적어도 레사미리겐 빌파르보벡과 관련이 있을 수 있는 것으로 간주되는 26건의 SAE를 경험했다. 이들 26개 SAE 중 대부분은 심각한 담즙울체성 간 기능 장애와 관련이 있는 것으로 생각되었다. 이러한 모든 레사미리겐 빌파르보벡 관련 SAE는 아래에 간략하게 설명되어 있다.

[0917] 3.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 5명의 대상체는 심각한 간담도 문제와 관련된 사례를 경험했다. 담즙정체의 SAE가 1명의 대상체에서 보고되었으며, 이는 해결되었으며 아래에 간략하게 설명되어 있다.

[0918] 6.8세 대상체 (115-9001)는 입원이 필요한 3등급 담즙정체의 SAE를 경험했다. 대상체의 병력에는 담즙정체 및 총 빌리루빈 상승이 포함되었다. 투여 후 대략 5주 후에, 대상체는 직접 빌리루빈 수준 (2등급)이 상승했으며 우르소디올로 치료를 받고 6주 후에 해결되었다. 투여 후 대략 11주 후에, 대상체는 담즙정체를 경험하였고 담즙정체가 보고된 지 9일 후에 대상체를 입원시키기로 결정하였다. 담즙정체는 대략 12주 후에 해결되었다. 조사자는 담즙정체가 레사미리겐 빌파르보벡 주입과 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 간주했다. 대상체의 담즙정체의 기본 병력은 기저 질환을 원인 요인으로 뒷받침한다. 환자는 약간의 황달을 제외하고는 다른 질병 징후를 보이지 않았다는 점이 주목할 만하다.

[0919] **결론**

[0920] 1.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서, 간담도 SAE가 관찰되지 않았다. 1.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서, 6명의 대상체 중 2명은 심각하지 않은 고빌리루빈혈증 사례를 보고했다.

[0921] 3.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서, 심각한 간담도 기능 장애를 나타내는 SAE가 4명의 대상체에서 관찰되었으며, 그 중 한 명은 사망에 이르렀다. 보다 구체적으로, 유의하게 상승된 빌리루빈 수준을 보고한 3명의 대상체에서, 담즙정체성 간 기능장애는 2명의 대상체에서 패혈증의 치명적인 AE를 초래했고 추정상 세 번째 대상체에서는 치명적인 위장 출혈을 초래했다. 3명의 대상체 각각은 고빌리루빈혈증의 병력을 가지고 있었다. 담즙정체의 SAE를 보고한 네 번째 대상체는 치료 전 담즙정체 병력이 있었고, 있었고 약간의 황달 외에 간담도 기능에 대한 임상적으로 유의미한 변화는 보고되지 않았다. 고빌리루빈혈증 및 담즙정체의 SAE는 3.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준에서 보고되었으며 레사미리겐 빌파르보벡 사용과 관련하여 확인된 위험으로 간주된다.

[0922] 레사미리겐 빌파르보벡 투여 전후의 XLMTM 환자의 간 기능 장애 특성에 대한 조사는 간내 담즙정체가 주요 특징일 가능성이 있음을 시사한다. 고빌리루빈혈증 및 담즙정체는 질환의 자연사에서 보고되지만, 병태생리학은 잘 이해되지 않는다 (예를 들어, Amburgey, Kimberly, et al. "A natural history study of X-linked myotubular myopathy." *Neurology* 89.13 (2017): 1355-1364; Herman, Gail E., et al. "Medical complications in long-term survivors with X-linked myotubular myopathy." *J. Pediatr.* 134.2 (1999): 206-214 참조). 우리의 자연사 연구에서, 35명의 대상체는 평가 가능한 간 실험실 데이터를 갖고 있었고 (최종적으로 선별 검사에 실패한 1명의 대상체 포함; 나머지 34명의 대상체에 대한 평균 연구 기간은 13개월이었고 [범위, 0.5-32.9]),

대다수는 적어도 1 정상 상한 (ULN) 범위를 초과하는 값 (환자의 85.7% (30/35)에서 ALT 수치가 비정상, 환자의 68.6% (24/35)에서 AST 수치가 비정상, 환자의 54.3%에서 GGT 수치가 비정상 (19/35), 환자의 31.4% (11/35)에서 총 빌리루빈이 비정상, 및 환자의 28.6% (10/35)에서 직접 빌리루빈이 비정상이었다. 이 연구에서 1.0 x 10^{14} vg/kg 및 3.0 x 10^{14} vg/kg으로 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받은 일부 대상체는 기준선에서 고빌리루빈혈증이 있거나 담즙정체와 일치하는 병력이 있는 것으로 나타났으며 투여 후 간 SAE는 보고되지 않았다. 기저 XLMTM 질환이 이 모집단에서 담즙정체 및 고빌리루빈혈증의 원인이 될 수 있지만 (예를 들어, Herman, Gail E., et al. "Medical complications in long-term survivors with X-linked myotubular myopathy." *J. Pediatr.* 134.2 (1999): 206-214 참조), 레사미리겐 빌파르보벡은 지금까지 관찰된 담즙정체 및 고빌리루빈혈증 사건에 기여하는 것으로 생각된다. 따라서, 담즙정체 및 고빌리루빈혈증은 레사미리겐 빌파르보벡의 위험으로 확인되었으며 본원에 설명된 바와 같이, 본 발명은 간담도 변화를 모니터링하기 위해 간담도 평가에 관한 일상적인 모니터링 평가를 확립했다.

[0923] 담즙정체 및 고빌리루빈혈증은 레사미리겐 빌파르보벡과 관련하여 확인된 위험으로 간주된다. 따라서, 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받는 대상체의 경우, 담즙정체증후군의 예방으로 우르소디올이 권장된다. 우르소디올 (우르소데옥시콜산)은 담즙 내 소수성 담즙산 함량을 감소시킬 수 있는 장내 투여되는 친수성 담즙산이다. 친수성 담즙산은 일반적으로 간세포에 독성이 없는 반면 소수성 담즙산은 직접 접촉하는 동일한 세포에 독성을 나타낼 수 있으므로, 우르소디올은 진행성 가족 내 간내 담즙정체와 같은 심각한 담즙정체 증후군을 치료하는 데 사용되어 왔다 (예를 들어, Balistreri. "Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid." *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 24.5 (1997): 573-589; Strauss, et al. "Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease." *Eur J Pediatr* 165.5 (2006): 306-319; Suskind, et al. "A child with Kabuki syndrome and primary sclerosing cholangitis successfully treated with ursodiol and cholestryamine." *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 43.4 (2006): 542-544 참조). 이 절차는 특정 기타 간내 담즙정체 장애에서 상승된 혈청 담즙산 수치의 독성 효과를 감소시키는 능력을 입증했다. 예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡 치료 후에 일시적인 고빌리루빈혈증이 관찰되었으며 일부 경우 우르소디올 치료에 반응을 보였다.

[0924] 우르소디올에 반응하지 않는 진행성 고빌리루빈혈증의 경우 비강담도 배액 (NBD)과 같은 추가 조치를 고려할 수 있다.

[0925] **실시예 2. 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후 빌리루빈 실험실 경향**

[0926] 이 종단 연구의 목적은 XLMTM이 있고 5세 이하인 인간 환자에서 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후 48주 동안 총 빌리루빈 수준과 직접 빌리루빈 수준을 조사하는 것이었다.

[0927] **재료 및 방법**은 실시예 1에 기술되어 있다.

[0928] **결과**

[0929] 35명의 대상체는 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈의 적어도 하나의 평가 가능한 측정값을 가졌다.

[0930] **도 2**는 이 연구에서 1.0 x 10^{14} vg/kg 또는 3.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준의 레사미리겐 빌파르보벡에 기인한 ULN에 대한 배수 차이가 있는 총 빌리루빈 수준 또는 직접 빌리루빈 수준을 갖는 환자의 관찰 횟수에 대한 상자 플롯이다. 총 빌리루빈과 관련하여, 11명의 대상체 (31.4%)가 ULN보다 큰 적어도 하나의 결과를 가졌고; 5명의 대상체 (14.3%)가 적어도 하나의 결과 ≥ 2 x ULN을 가졌고; 3명의 대상체 (8.6%)가 적어도 하나의 값 ≥ 3 x ULN을 가졌고; 2명의 대상체 (5.7%)가 적어도 하나의 값 ≥ 5 x ULN을 가졌다. 적어도 하나의 상승한 총 빌리루빈 수준을 갖는11명의 대상체 중에서, 8명 (73%)은 또한 다른 시점에서 정상 수치를 나타냈다.

[0931] 직접 빌리루빈과 관련하여, 10명의 대상체 (28.6%)가 ULN보다 큰 적어도 하나의 결과를 가졌고; 5명의 대상체 (14.3%)가 적어도 하나의 결과 ≥ 2 x ULN을 가졌고; 5명의 대상체 (14.3%)가 적어도 하나의 값 ≥ 3 x ULN을 가졌고; 2명의 대상체 (5.7%)가 적어도 하나의 값 ≥ 5 x ULN을 가졌다. 적어도 하나의 상승한 직접 빌리루빈 수준을 갖는 10명의 대상체 중에서, 7명 (70%)은 또한 다른 시점에서 정상 수치를 나타냈다.

[0932] **도 3**은 48주차까지 동일한 총 빌리루빈 데이터의 LOESS 회귀 플롯이다.

[0933] **결론**

[0934] 요약하면, 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후, 총 고빌리루빈혈증의 상승이 XLMTM 환자에서 관찰되었다. 기준선으

로부터 절대 상승은 1.0 x 10^{14} vg/kg 용량 수준과 비교하여 3.0 x 10^{14} vg/kg의 용량 수준에서 일반적으로 더 높았다.

[0935] **실시예 3. X-연관 근세관성 근병증에 대한 1회 유전자 대체 요법인, 레사미리겐 빌파르보벡의 안전성 및 유효성 (ASPIRO): 1/2/3상, 다국적, 무작위, 공개 표지 시험**

[0936] 이 실시예는 *MTM1* 유전자의 돌연변이로 인한 심각한 근육 약화와 조기 사망을 초래하는 희귀하고 생명을 위협하는 선천성 근육병증 XLMTM 환자를 위한 단일 용량 유전자 대체 요법인 레사미리겐 빌파르보벡의 안전성 및 유효성의 1/2/3상 무작위, 공개 표지 연구, ASPIRO (NCT03199469)를 기술하고 있다.

[0937] **서론**

[0938] 레사미리겐 빌파르보벡은 근육 특이적 데스민 프로모터 및 인핸서의 제어 하에 전장 인간 *MTM1* 상보성 DNA (cDNA)를 골격근에 전달하도록 설계된 AAV8 벡터이다. XLMTM의 마우스 및 개 모델에서, 각각 *MTM1* cDNA의 마우스 또는 개 버전을 발현하는 AAV 벡터를 단일 투여하면 질환 표현형이 역전되고 치료 효과가 지속된다. ASPIRO 임상 시험 (NCT03199469)은 XLMTM 아동에서 2가지 용량 수준의 레사미리겐 빌파르보벡 단일 주입의 안전성과 효능을 평가했다.

[0939] **재료 및 방법**

[0940] 간단히 말해서, 우리는 참가자는 등록하고 인간 *MTM1*을 전달하는 AAV 벡터, 레사미리겐 빌파르보벡의 단일 정맥 용량을 투여받은, 공개 표지 ASPIRO 무작위 시험 (NCT03199469)을 보고한다. 2021년 1월 현재, 6명의 참가자는 1 x 10^{14} vg/kg을 받았고 17명은 3 x 10^{14} vg/kg을 받았고, 이를 치료받지 않은 (대조군) 참가자 15명과 비교했다. 시험의 후속 단계에서, 7명의 참가자는 1 x 10^{14} vg/kg을 받았고 17명은 3 x 10^{14} vg/kg을 받았고, 이를 치료받지 않은 (대조군) 참가자 14명과 비교했다. 효능은 기준선에서 48주차까지 일일 인공호흡기 지원 시간 변화, 최대 흡기압 (MIP), 필라델피아 아동병원 유아 신경근 장애 검사 (CHOP INTEND) 운동 기능 점수, 및 운동 발달 이정표 평가 (영아 및 유아 발달의 Bayley 척도 III (Bayley III)를 주로 기준으로 하는 10가지 발달 항목으로, 앉기, 서기, 지지 없이 걷기와 같은 일반적인 발달을 평가함)을 통한 각 참가자에서 평가된 운동 발달로서 평가했다.

[0941] 추가 재료와 방법은 아래 섹션에 자세히 설명되어 있다.

[0942] *I. 연구 집단*

[0943] ASPIRO는 환자들은 레사미리겐 빌파르보벡을 1회 정맥 투여받거나 지연 치료 대조를 받도록 무작위 배정된 2017년에 시작된 진행 중인 2 파트, 다국가, 무작위, 공개 표지 시험이다. 파트 1은 안전성 및 용량 증량 평가였다. 파트 2 (진행 중)는 파트 1에서 확인된 추가 연구용 용량을 사용하는 확인 단계이다.

[0944] ASPIRO 이전에, 34명의 XLMTM 환자가 ASPIRO의 치료 효능을 평가하기 위해 임상적으로 관련된 평가변수의 선택을 알리는 전향적 실행 연구(NCT02704273), INCEPTUS에 등록되었다. 유전적으로 XLMTM 진단을 받고 기계적 인공호흡기 지원 (침습적 또는 비침습적)을 받고 있는 4세 미만의 남성이 INCEPTUS에 등록되어 최대 33개월 동안 추적 관찰되었다.

[0945] ASPIRO에서, 참가자는 인공호흡기 지원이 필요하고 임상적으로 유의미한 기저 간 질환 (알라닌 아미노트랜스퍼라제 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제의 ULN의 5배 초과, 또는 이미징에 의한 간성 골상피증)이 없는 유전적으로 확인된 XLMTM이 있는 5세 미만 (평균 연령: 20.4개월 [범위 9.5, 49.7])의 소년이었다. 2차 효능 평가변수인 운동 발달은 23명의 레사미리겐 빌파르보벡 치료받은 참가자 (n=6, 1 x 10^{14} vg/kg의 저용량; n=17, 3 x 10^{14} vg/kg의 고용량)에서 평가되었고 치료받지 않은 대조군 15명 (INCEPTUS 참가자 12명 포함, NCT02704273)과 비교했다. 구체적으로, 치료받지 않은 대조군 참가자 (n=15)는 ASPIRO로 전환하지 않은 INCEPTUS에 등록된 참가자 (n=12)와 INCEPTUS에 참여하거나 참여하지 않고 ASPIRO에 직접 등록했지만 데이터 마감일 2021년 1월 29일에 아직 치료를 받지 않은 참가자(n=3)로 구성된다. 시험의 후속 단계에서, 한 명의 추가 대조 참가자 (참가자 40)는 1 x 10^{14} vg/kg의 저용량으로 치료를 받았다.

[0946] *Ia. 무작위화 및 치료*

[0947] 파트 1에서, 참가자는 2개의 용량 코호트 중 하나에 등록되었다: 코호트 1 ('저용량')은 체중 킬로그램 (kg) 당

1 x 10^{14} 벡터 게놈 (vg)의 레사미리겐 빌파르보벡 용량을 받았고 코호트 2 ('고용량')는 3 x 10^{14} vg/kg을 받았다.

[0948] 각 코호트의 첫 번째 (감시자) 참가자는 레사미리겐 빌파르보벡을 받았다; 주입 4주 후 안전성 문제가 없어 3명의 추가 참가자를 무작위로 배정 (2:1)하여 동일한 용량으로 즉시 치료를 받거나 지연 치료 대조군이 결국 파트 2에서 선택한 용량으로 치료를 받도록 허용했다. 코호트 1은 데이터 및 안전성 모니터링 위원회의 권고에 따라 3명의 추가 치료 참가자를 포함하도록 확장되었으며, 총 6명의 참가자가 이 저용량을 투여받았다. 그 후 코호트 2가 시작되었고, 추가로 5명의 참가자를 포함하도록 확장된 후 파트 1의 10명의 참가자는 고용량을 받았다.

[0949] 파트 2는 파트 1에서 3 x 10^{14} vg/kg의 최대 허용 용량으로 나타나는 것을 확인하기 위해 시작했다. 환기 요구량 감소에서 적어도 13시간의 차이를 검출하는 0.05 유의 수준에서 80%의 전력 분석을 기반으로, 10명의 참가자가 등록되었으며, 연령이 일치하는 쌍을 즉시 치료 또는 지연 치료 대조에 무작위로 배정했다(1:1). 2021년 1월 현재, 7명의 참가자가 파트 2에서 고용량을 접종받았다. 전체적으로, 현재까지 17명의 참가자가 고용량을 받았다.

[0950] *II. 벡터*

[0951] 레사미리겐 빌파르보벡은 근육 특이적 인간 데스민 프로모터의 제어하에 코돈 최적화되지 않은 인간 *MTM1* cDNA를 발현하는 비복제 재조합 AAV8 벡터이다. *MTM1* 발현 카세트는 1.05 kb 인간 데스민 인핸서/프로모터 영역 야생형 인간 *MTM1* 전사체 (NCBI Ref. Seq NM_000252.3) 다운스트림의 코딩 부분 (뉴클레오티드 43-1864)에 상보적인 합성 DNA 서열을 클로닝하여 구축되었다. 인간 β-글로빈 유전자 (*HBB*)의 두 번째 인트론 및 폴리아데닐화 서열을 *MTM1* 합성 cDNA의 업스트림 및 다운스트림에 각각 삽입하여 RNA 프로세싱을 매개했다. 발현 카세트는 AAV2 역위 말단 반복 (ITR)이 측면에 있었다. 벡터는 전체 GMP 공정의 생물반응기에서 현탁 배양으로 HEK293 세포에서 2-플라스미드 형질감염에 의해 AAV8 캡시드에서 생산되었다.

[0952] *III. 절차*

[0953] 레사미리겐 빌파르보벡을 정맥 주입을 통해 단회 투여하였다. 참가자들은 AAV 벡터를 이용한 유전자 요법의 이전 시험에서 관찰된 잠재적인 T 세포 매개 간 염증을 완화하기 위해 치료 1일 전부터 프레드니솔론 (1 mg/kg)을 투여받았다. 처음 3명의 참가자는 4주 동안 매일 이 용량을 투여받은 후 4주 동안 감량했다. 이 기간은 한 참가자의 아미노트랜스퍼라제 증가와 치료 후 7주 후에 관찰된 다른 참가자의 트로포닌 I 증가에 대응하여 나머지 참가자의 경우 8주 간격으로 8주로 연장되었다.

[0954] *IV. 평가*

[0955] 일차 효능 결과는 기준선에서 48주차까지 일일 인공호흡기 지원 시간의 변화였으며, 인공호흡기 독립성은 참가자가 인공호흡기를 하루에 0시간 사용했다고 보고한 경우로 정의되었다. 인공호흡기 설정의 점진적인 수정과 궁극적인 인공호흡기 이탈에 대한 참가자의 반응은 가스 교환 측정 (산소 포화도, 경피적 이산화탄소 수준 및 혈청 중탄산염 수준)을 모니터링하는 지역 폐질환 전문의가 감독했다. 정상적인 수면다원검사, 체중 증가, 발달 진행 및 안심할 수 있는 임상 검사가 환기를 중단하기 위한 전제 조건이었다. MIP 측정값은 개별 연구 현장에서 얻어지고 호흡 근력을 평가하기 위해 중앙 판독기로 전송되었다.

[0956] 운동 기술은 CHOP INTEND (점수 범위는 0 내지 64점, 점수가 높을수록 운동 기능이 더 우수함을 나타냄; 4점 증가는 임상적으로 유의미한 것으로 간주됨)를 사용하여 개별 연구 현장에서 평가되었으며, Bayley III, CHOP INTEND, 및 운동 기능 측정 척도 (MFM-32)에서 관련 항목을 사용하여 선택된 주요 총 운동 이정표에 대해 평가되었다.

[0957] 공개 근육 생검 표본은 기준선에서 왼쪽 비복근, 치료 후 24주차에 오른쪽 비복근, 48주차에 외측광근에서 채취하여 조직병리학적 분석을 위해 처리되었다. 벡터 생체분포의 평가는 정량적 중합효소 연쇄 반응 (qPCR)에 의해 수행되었으며 미오튜불라린 RNA 및 단백질 발현의 평가는 각각, RNA 시퀀싱 및 웨스턴 블롯에 의해 수행되었다. 면역학적 평가에는 연구 프로토콜에 따른 항-AAV8 중화 항체 및 항-미오튜불라린 항체의 측정뿐만 아니라 근육 생검 표본의 염증 마커에 대한 면역조직화학적 염색이 포함되었다.

[0958] AE는 사전 동의를 얻은 시점부터 기록되었으며 규제 활동에 대한 의학 사전 (MedDRA®), 버전 20.0을 사용하여 코딩되었다. SAE는 국제 조화 회의 기준에 따라 정의되었다.

[0959] *IVa. 최대 흡기압 (MIP)의 측정*

[0960] 침습적 환기 지원이 필요한 환자의 경우, 커프가 있는 기관 절개술에 부착된 일방향 밸브를 사용하여 기도를 일시적으로 폐쇄하여 MIP를 평가했다. BiPAP가 필요한 소수의 대상체, 또는 침습적 환기 지원을 성공적으로 중단한 대상체의 경우, 밸브 장치를 아동의 코와 입 위에 밀착되는 안면 마스크에 부착했다. 따라서 공기의 흐름은 한 방향 (예를 들어, MIP를 평가하는 동안 흡기 중)으로 차단되고 다른 방향으로는 차단되지 않아, 환자가 잔여량까지 숨을 내쉴 수 있게 하여 흡기 압력 생성을 최대화할 수 있다. 아동이 폐색 중에 흡기 노력을 하는 동안 흡기 근육에 의해 압력이 생성되며 이는 판막 장치에 부착된 압력 변환기로 측정할 수 있다. 일관성을 보장하고 국제 지침과 일치하도록 하기 위해 최소 8회 호흡 동안 폐색을 유지하고 최소 5세트의 폐색을 수행했다. MIP는 폐색 중에 생성된 가장 큰 음압으로 전자적으로 결정되었다. 모든 압력 추적 전자 데이터는 온라인 포털에 업로드되었으며 전문 호흡 생리학자가 읽었다 (**도 4a-4b**).

[0961] *IVb. 미오튜불라린 발현의 측정*

[0962] 근육 생검에서 MTM1의 발현은 반정량적 웨스턴 블롯팅으로 분석되었다. Fastprep 조직 용해기를 사용하여 환자의 생검에서 얻은 총 단백질 추출물을 브래드포드 검정으로 정량화하고 SDS-PAGE (총 단백질 15 μg /웰)로 분석했다. 건강한 개체와 *MTM1* 녹아웃 마우스의 근육 생검에서 추출한 단백질을 각 겔의 양성 대조군과 음성 대조군으로 각각 사용했다. 재조합 SUMO-MTM1 융합 단백질은 내부 표준 교정물질로서 건강한 근육 추출물에 각각 0.01, 0.033, 0.11, 0.37, 1.22, 4.05, 13.53, 및 45.05 ng/레인의 농도로 첨가되었다. 더 큰 크기 (~83 kDa)로 인해, SUMO-MTM1은 SDS-PAGE 겔 스캔에서 내인성 MTM1 (~70 kDa)과 쉽게 구별되었다. 웨스턴 블롯팅의 경우, 단백질을 니트로셀룰로오스 막으로 전기 전달하고 REVERT (Li-COR) 총 단백질 염색으로 전달을 모니터링했다. 염색 제거 및 5±3℃에서 밤새 차단 단계를 거친 후, 정규화 로딩에 사용된 MTM1 및 글리세르알데히드 3-인산 탈수소효소 (GAPDH)를 각각, 염소 항-인간 MTM1 (ABNOVA, Cat#: ABNOVAPAB6061) 및 마우스 항-인간 GAPDH 1차 항체 (Millipore, Cat#: MAB374) (실온에서 3시간), 및 적외선 형광 염료에 접합된 2차 항체 (당나귀 항-염소 IRDye800CW, LiCor, Cat#: 926-32214 및 염소 항-마우스 IRDye680, LiCor, Cat#: 926-68070) (실온에서 1시간)에 대한 동시 배양으로 검출했다. Odyssey 시스템 (LiCor)을 사용하여 신호를 캡처하고 분석했다. 연구 샘플의 경우, MTM1 발현은 REVERT 정규화에 의해 건강한 대조 샘플에 대한 배수 발현으로 보고된다.

[0963] *IVc. 벡터 카피 수의 측정*

[0964] 레사미리겐 빌파르보벡 벡터 DNA는 TaqMan qPCR (Applied Biosystems, Cat#: 4440040)에 의해 근육 생검에서 추출한 게놈 DNA에서 이배체 게놈당 벡터 게놈 (벡터 카피 번호, VCN)으로 정량화되었다. qPCR 반응의 경우, 각각 600nM의 정방향 (MTM1-3F: 5'-CCCCAACTTCACCTTCCAG- 3'; 서열 번호 16) 및 역방향 프라이머 (MTM1-3R: 5'-ATTAGCCACACCAGCCAC- 3'; 서열 번호 17) 및 300nM의 MTM1-3P 프로브 (5'-6-FAM-TGCCCCATG/ZEN/TGCAAACTCACTTC-3'IBFQ-3'; 서열 번호 18)를 50 μL 반응 부피에 사용했다. 열주기 조건은 다음과 같았다: 2분 동안 50℃, 10분 동안 95℃, 그런 다음 95℃, 15초, 및 60℃, 30초의 40주기. 선형화된 pAAVAud-Des-hMTM1 플라스미드는 정량화를 위한 표준으로 사용되었다.

[0965] *IVd. 항-AAV8 중화 항체의 측정*

[0966] 환자 혈청의 항-AAV8 중화 항체 (Nab) 역가는 293T 세포에서 루시퍼라제 리포터 유전자 (AAV8-luc)를 발현하는 AAV8 벡터의 항체 매개 진입 억제를 측정하는 세포 기반 분석에 의해 결정되었다. 간략하게, 30,000개의 293T 세포를 96-웰 플레이트에 접종하고 10,000의 감염 다중도 (MOI) 및 환자 혈청의 연속 희석에서 AAV8-luc 벡터의 1:1 혼합물로 형질도입했다. 세포를 혼합물과 함께 1시간 동안 배양한 후, 에토포시드 (20 μM)를 첨가한 다음 밤새 배양했다. 그런 다음 세포를 루시퍼라제 기질 (Steady-Glo, Promega)을 함유하는 완충액에서 용해시키고, 96-웰 플레이트 판독기를 사용하여 발광을 판독하였다. 항-AAV8 중화 활성에 대해 사전 검사된 혈청 음성을 음성 대조군 (NC)으로 사용한다. 시험 샘플 웰의 신호를 정규화를 위해 NC 웰의 평균 신호로 나눈다. 정규화된 신호가 미리 결정된 비율, 즉, 컷 포인트 (0.78) 미만인 경우 샘플은 항-AAV8 중화 항체에 대해 양성으로 간주된다. 혈청 샘플의 항-AAV8 NAb 역가는 미리 결정된 컷 포인트 0.78의 측면에 있는 두 개의 희석물 및 이들의 상응하는 희석 인자로부터의 두 개의 정규화된 신호 값의 선형 보간법에 의해 계산된다.

[0967] *IVe. 항-MTM1 항체 역가의 결정*

[0968] 항-MTM1 항체 역가는 샘플을 먼저 스크리닝한 후 비표지 MTM1 (확정 완충액)과의 경쟁을 통해 신호 특이성을 확인하는 계층적 접근 방식에 따라 Meso Scale Discovery (MSD) 플랫폼 (Meso Scale Diagnostics, Rockville MD)을 사용하여 전기화학발광 분석으로 환자의 혈청에서 분석되었다. 항-MTM1 항체 역가는 확인된 모든 양성 샘플에서 측정되었다. 항-MTM1 항체 검정을 위해, 스트렙타비딘 함침된 MSD 플레이트를 5% BSA를 함유하는 MSD 세

척 완충액으로 실온에서 약 2시간 동안 차단했다. 샘플 및 대조군을 희석 완충액 또는 확인 완충액 (희석 완충액 중 2.22 μg/mL MTM-1)에 적절하게 희석했다. 비오티닐화-MTM1 및 루테닐화-MTM1을 함유하는 100 μL의 마스터 믹스 용액을 폴리프로필렌 (PP) 플레이트의 적절한 웰에 첨가했다. 50 마이크로리터의 희석된 샘플 또는 대조군을 표지된 MTM1 마스터 믹스가 있는 PP 플레이트의 웰에 첨가했다. 플레이트를 밀봉하고 실온에서 대략 2시간 동안 배양하여 존재하는 경우, 샘플 내 항-MTM1 항체에 의해 표지된 MTM1의 두 종의 가교를 허용했다.

[0969] 한편, 스트렙타비딘-MSD 플레이트를 차단하고 MSD 세척 완충액을 사용하여 세척했다. 비오티닐화된 MTM1을 통해 항-MTM1 항체를 포획하기 위해 PP 플레이트의 마스터 믹스에 있는 50 μL의 샘플 또는 대조군을 스트렙타비딘-MSD 플레이트에 첨가했다. 플레이트를 밀봉하고 실온에서 대략 1시간 동안 배양하였다. 배양 후, 스트렙타비딘-MSD 플레이트를 MSD 세척 완충액을 사용하여 세척했다. 계면활성제가 포함되지 않은 150 μL의 2X MSD 판독 완충액 T를 각 웰에 첨가하고, MSD Sector Imager (S600) 플레이트 리더를 사용하여 플레이트를 판독했다. 항-MTM1 항체의 존재는 신호를 통계적으로 유도된 역치인 검정 컷 포인트와 비교하여 결정되었다.

[0970] 확인된 양성 샘플에서 항-MTM1 항체 역가를 결정하기 위해 (**도 5b**), 각 샘플을 연속적으로 희석하고, 희석 세트를 스크리닝 분석과 본질적으로 유사한 방식으로 검사했다. 각 샘플의 2배 연속 희석액을 희석 완충액 중 10 % 인간 혈청 풀 (NC)에서 제조하고 신호가 컷 포인트 아래로 떨어질 때까지 이중으로 분석했다. 정규화된 신호가 처음으로 적정 컷 포인트 (1.32 샘플/NC 신호, 적정 컷 포인트) 아래로 떨어진 희석 인자에 희석 인자를 곱하여 최종 역가 값을 결정했다.

[0971] *IVf. RNA 시퀀싱 분석*

[0972] 벡터-유래 *MTM1* mRNA 발현 수준을 RNA 시퀀싱으로 측정하였다. 냉동 근육 생검에서 총 RNA를 추출하고, 시퀀싱 라이브러리 준비 전에 Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), Qubit (Thermo Fisher), 및 TapeStation (Agilent, Santa Clara, CA)을 사용하여 품질과 수량을 평가했다. ERCC (외부 RNA 제어 컨소시엄, 미국 국립 표준 기술원, Gaithersburg, MD). RNA 스파이크-인은 제조업체의 지침에 따라 사용되었다. 시퀀싱 라이브러리는 폴리-A 선택 및 샘플 다중화를 위한 고유한 이중 인덱스 바코드가 포함된 표준 Illumina 가닥 특이적 프로토콜을 사용하여 준비되었다. 샘플은 원시 데이터의 총 10개 레인에 대해 Illumina (San Diego, CA) HiSeq 4000 (2 x 150 bp)의 2개 레인에 걸쳐 다중화 및 시퀀싱되었다. 시퀀싱 판독에서 어댑터 서열을 잘라내고 이식유전자 서열이 보충된 인간 게놈에 정렬했다. RNA-seq 데이터의 품질 관리 및 분석은 내부적으로 개발된 생물정보학 파이프라인을 사용하여 수행되었다. 판독 횟수 정규화, 다운스트림 분석 및 플로팅은 R 버전 3.5.1을 사용하여 수행되었다.

[0973] **표 6**에 개략된 바와 같이, 각각의 대립유전자는 안정한 단백질을 거의 또는 전혀 유도하지 않는 가능성 있는 무효 돌연변이 대 근육이 안정한 온전한 단백질 또는 내부적으로 결실된 단백질 (예를 들어, 아마도 잔류 활성을 가짐)을 발현할 수 있는 돌연변이에 따라 분류되었다. 기능 상실 (LOF) 대립유전자는 예측된 모든 유전적 무효 돌연변이를 포함했다. 부분 기능 손실 (PLOF) 변이체는 인프레임 단일 엑손 중복, 3개의 기본 쌍 인프레임 결실, 인프레임 삽입, 작은 인프레임 인델 및 미스센스 변이체를 포함한다. 인프레임 엑소닉 결실 (IFED)은 전체 기능 도메인과 항원 에피토프가 누락될 수 있는 안정적이지만 내부적으로 삭제된 단백질을 인코딩하는 것으로 예측되는 더 큰 결실을 포함한다.

[0974] 표 6. 유전자형 데이터 및 잠재적인 돌연변이 영향

환자 번호	게놈 위치 (hg19)	cDNA 변화 (NM_000252.2)	예측된 단백질 변화 (NP_000243.1)	분자적 결과	돌연변이 영향*	ClinVar Variation ID	dbSNP ID	HGMD ID
치료된 ASPIRO 환자								
용량: 1×10^{14} vg/kg								
08	chr23:149783046T>G	c.232-16T>G	p.Asp78_Lys114del	스플라이싱	IFED	n/a	n/a	n/a
20	chr23:(?_149807416)_(149809891_?)del	c.(444+1_445-1)_(678+1_679-1)del	p.(Pro149_Pro226del)	결실 엑손 7-8	IFED	n/a	n/a	CG073869
21	chr23:149767116C>T	c.197C>T	p.(Thr66Ile)	미스센스	PLOF	n/a	n/a	n/a
19	chr23:149828138G>T	c.1262G>T	p.(Arg421Leu)	미스센스	PLOF	599006	n/a	CM151374 9
17	chr23:149831996C>T	c.1558C>T	p.(Arg520*)	논센스	LOF	158950	rs587783805	CM001733
05	chr23:149826349C>G	c.1109C>G	p.(Ser370*)	논센스	LOF	n/a	n/a	n/a
용량: 3×10^{14} vg/kg								
01	chr23:149783173G>A	c.342+1G>A	p.?	스플라이싱	IFED	435903	rs1557413092	CS172412 8

[0975]

환자 번호	게놈 위치 (hg19)	cDNA 변화 (NM_000252.2)	예측된 단백질 변화 (NP_000243.1)	분자적 결과	돌연변이 영향*	ClinVar Variation ID	dbSNP ID	HGMD ID
25	chr23:149826468G>C	c.1228G>C	p.(Glu410Gln)	미스센스	PLOF	n/a	n/a	n/a
12	chr23:149828138G>A	c.1262G>A	p.(Arg421Gln)	미스센스	PLOF	158914	rs587783772	CM970999
06	chr23:149828138G>A	c.1262G>A	p.(Arg421Gln)	미스센스	PLOF	158914	rs587783772	CM970999
16	chr23:149831928C>A	c.1490C>A	p.(Ser497Tyr)	미스센스	PLOF	158945	rs587783800	CM181420 3
10	chr23:149831943T>A	c.1505T>A	p.(Ile502Lys)	미스센스	PLOF	158963	n/a	CM194892
11	chr23:149831943T>A	c.1505T>A	p.(Ile502Lys)	미스센스	PLOF	158963	n/a	CM194892
29	chr23:149814165T>C	c.688T>C	p.(Trp230Arg)	미스센스	PLOF	92677	rs398123274	CM050296
23	chr23:149826418dupT	c.1178dupT	p.(Leu393Phefs*3)	프레임이동	LOF	435902	n/a	n/a
02	chr23:149818270_149818271dupA	c.949_950dupA	p.(Met317Asnfs*15)	프레임이동	LOF	211538	rs797045722	n/a

[0976]

환자 번호	게놈 위치 (hg19)	cDNA 변화 (NM_000252.2)	예측된 단백질 변화 (NP_000243.1)	분자적 결과	돌연변이 영향*	ClinVar Variation ID	dbSNP ID	HGMD ID
09	chr23:(?_149737047)_(149841616_?)del	c.(?_-76)_(*1548_?)del	p.(0)	유전자 결실	LOF	n/a	n/a	n/a
33	chr23:149814291delT	c.814delT	p.(Ser272Leufs*12)	프레임이동	LOF	n/a	n/a	n/a
27	chr23:149764968C>T	c.70C>T	p.(Arg24*)	논센스	LOF	92678	rs39812323275	CM970981
35	chr23:149814234C>T	c.757C>T	p.(Arg253*)	논센스	LOF	159001	rs587783854	CM990873
32	chr23:149828946C>T	c.1456C>T	p.(Arg486*)	논센스	LOF	158938	rs587783795	CM990881
38	chr23:(?_149831905)_(149841616_?)del	c.(1467+1_1468-1)_(*1548_?)del	p.?	결실 엑손 14-15	LOF	n/a	n/a	n/a
39	chr23:149809827C>T	c.614C>T	p.(Pro205Leu)	미스센스	PLOF	158987	rs587783841	CM960998
치료받지 않은 ASPIRO-INCEPTUS 대조군 환자								

[0977]

환자 번호	게놈 위치 (hg19)	cDNA 변화 (NM_000252.2)	예측된 단백질 변화 (NP_000243.1)	분자적 결과	돌연변이 영향*	ClinVar Variation ID	dbSNP ID	HGMD ID
26	chr23:(?_149826294)_(149826500_?)del	c.(1053+1_1054-1)_(1260+1_1261-1)del	p.(Leu352_Ser420del)	결실 엑손 11	IFED	n/a	n/a	n/a
31	chr23:(?_149807406-149807509_?)del	c.(444+1_445-1)_(528+1_529-1)del	p.(Pro149_Gln176del)	결실 엑손 7	IFED	n/a	n/a	n/a
03	chr23:149831975_149832002delinsAACTGGA	c.1537_1564delinsAACTGGA	p.(Phe513_Leu522delinsAsnTrpIle)	인델	PLOF	92674	rs39812327 1	n/a
07	chr23:149814198C>T	c.721C>T	p.(Arg241Cys)	미스센스	PLOF	11059	rs13263030 5	CM970993
30	chr23:149828127A>G	c.1261-10A>G	p.Ser420_Arg421insPheIleGln	스플라이싱	PLOF	11058	rs39751845	CS971813
04	chr23:(?_149737047)_(149767150_?)del	c.(?_-76)_(231+1_232-1)del	p.(0)	결실 엑손 1-4	LOF	n/a	n/a	n/a

[0978]

환자 번호	게놈 위치 (hg19)	cDNA 변화 (NM_000252.2)	예측된 단백질 변화 (NP_000243.1)	분자적 결과	돌연변이 영향*	ClinVar Variation ID	dbSNP ID	HGMD ID
13	chr23:149764968C>T	c.70C>T	p.(Arg24*)	논센스	LOF	92678	rs39812327 5	CM970981
14	chr23:149818236_149818236delA	c.915delA	p.(Glu305Aspfs*5)	프레임이동	LOF	n/a	n/a	n/a
15	chr23:149832049C>A	c.1611C>A	p.(Tyr537*)	논센스	LOF	280453	rs886041657	n/a
18	chr23:149826468G>T	c.1228G>T	p.(Glu410*)	논센스	LOF	n/a	n/a	n/a
22	chr23:149765007C>T	c.109C>T	p.(Arg37*)	논센스	LOF	158895	rs587783753	CM970982
24	chr23:149765007C>T	c.109C>T	p.(Arg37*)	논센스	LOF	158895	rs587783753	CM970982
28	chr23:149767060-149767063delAGAA	c.141_144delAGAA	p.(Glu48Leufs*24)	프레임이동	LOF	26096	rs587783791	CM970981
36	chr23:149826372G>A	c.1132G>A	p.(Gly378Arg)	미스센스	PLOF	158897	rs587783755	CM961000

[0979]

환자 번호	게놈 위치 (hg19)	cDNA 변화 (NM_000252.2)	예측된 단백질 변화 (NP_000243.1)	분자적 결과	돌연변이 영향*	ClinVar Variation ID	dbSNP ID	HGMD ID
40	chr23:149828910C>T	c.1420C>T	p.(Arg474*)	논센스	LOF	158935	rs587783792	CM971002

* *MTM1* 돌연변이 상태 및 예측된 영향은 Graham et al. *Arch Dis Child* 2019 Sep 4;10.1136/archdischild-2019-31791에 기술되어 있는 임상 검사로부터임.

dbSNP ID: 단일 뉴클레오티드 다형성 데이터베이스; HGMD ID – 인간 유전자 돌연변이 데이터베이스

[0980]

[0981] *V. 통계적 방법*

[0982] 결과는 2021년 1월 29일 데이터 마감일 기준으로 보고된다. 일일 환기 시간, CHOP INTEND 점수 및 MIP의 시간 경과에 따른 기준선 대비 변화를 계산하고 참가자를 무작위 효과로, 주별 치료 상호 작용을 고정 효과로 사용하여 분산 모델의 반복 측정 분석을 사용하여 저용량 및 고용량 그룹과 대조군을 비교했다. 기준선으로부터의 변화는 최소 제곱 평균 (LSM) 및 표준 오차 (SE)로 보고되었다. 대조군과 비교하여 치료군에서 이정표에 도달할 확률은 상대 위험과 관련 95% 신뢰 구간 [CI]으로 추정되었으며, 0으로 나누는 것을 피하기 위해 연속성 보정이 사용되었다. 카플란-마이어 및 윌콕슨 검사를 통해 인공호흡기 독립 시간 및 운동 이정표 달성 시간을 분석했다. 중앙값 사건 발생 시간 분석을 위해 95% 신뢰 구간이 계산되었다. 모든 분석에는 SAS v9.4가 사용되었다.

[0983] **결과**

[0984] *참가자*

[0985] 2021년 1월 현재, 23명의 참가자가 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받았다: 6명은 저용량 및 17명은 고용량 (**도 6**). 2021년 1월 현재 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받은 대조군 참가자 (n=15)는 없었다. 시험의 후속 단계에서, 추가 대조군 참가자 1명 (참가자 40)은 저용량의 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받았다.

[0986] 기준선에서의 참가자 특성은 치료군과 대조군에서 유사했다 (하기 **표 7** 참조). 치료 투여 시 평균 연령은 저용량 코호트에서 20.4개월 (범위: 9.5, 49.7), 고용량 코호트에서 39.4개월 (범위: 6.8, 72.7), 및 대조군 참가자에서 등록시 19.6개월 (범위: 5.9, 39.3)이었다. 세 그룹 모두, 기준시점에서 하루 평균 22시간 동안 침습적 환기를 사용했으며, 평균 MIP 값은 비슷한 연령의 어린이의 정상 범위 하한인 80 cmH_2O보다 4 표준편차 낮았다.

평균 기준선 CHOP INTEND 점수는 3 내지 6개월의 건강한 어린이의 예상보다 대략 50% 낮았다. 오직 3명의 참가자 (각 그룹에서 한 명)만이 기준선에서 30초 동안 도움없이 앉아 있을 수 있었다. 유전자형 데이터는 **표 6**에 제공되어 있다.

[0987] *호흡 기능*

[0988] 인공호흡기 지원의 일일 시간은 기준선에서 48주차까지 두 용량 그룹 모두에서 유의미하게 감소했지만 대조군에서는 그렇지 않았다 (P<0.0001, **도 7a-7b**). 저용량 코호트에서 지원은 LSM (±SE) 20.5±2.0시간에서 1.3±2.0시간 (분산 모델의 반복 측정 분석을 사용하여 분석된 LSM 변화, -19.2시간)으로, 고용량 코호트에서 23.6±1.2시간에서 7.7±1.5시간 (LSM 변화 -15.9시간)으로, 대조군에서는 20.2±1.3시간에서 21.5±1.4시간 (LSM 변화 -0.3시간)으로 감소했다. 치료군 참가자와 대조군 참가자의 일일 인공호흡기 의존 시간이 기준선보다 유의하게 (P < 0.0001) 더 큰 백분율 감소가 있었다 (**도 7a-7b**). 치료 후 16 내지 72주 사이에 치료를 받은 참가자 15명 (모두 저용량 6명, 고용량 9명)이 인공호흡기 독립성을 달성했다; 그러나 한 명의 저용량 참가자는 부분적으로 XLMTM의 빈번한 동반 질환인 근본적인 척추측만증으로 인해 간헐적인 환기 지원이 필요했다. 인공호흡기를 사용하지 않는 치료를 받은 참가자 중, 사건 발생까지 걸린 평균 시간은 50.7주였다 (95% CI, 41.9 내지 71.1). 대조군 환자 중 인공호흡기 독립성이 감소된 환자는 없었다.

[0989] 호흡 근력의 척도인 MIP는 기준선부터 48주차까지 대조군과 비교하여 두 용량 그룹 모두에서 유의하게 증가했다 (P<0.0001, **도 7c-7d**). MIP는 저용량 코호트에서 LSM (±SE) 30.0±6.9 cmH_2O에서 73.8±8.5 cmH_2O (LSM 변화 43.8 cmH_2O)로 고용량 코호트에서 24.3±4.1 cmH_2O에서 71.5±5.4 cmH_2O (LSM 변화 47.2 cmH_2O)로 증가했고 대조군 참가자 중에서 35.4±4.4 cmH_2O에서 29.7±5.6 cmH_2O (LSM 변화 -5.7 cmH_2O)로 감소했다.

[0990] *운동 기능*

[0991] 어느 한 용량을 투여받은 참가자 중, CHOP INTEND 점수는 대조군에 비해 기준선부터 48주차까지 유의하게 증가했다 (P<0.0001, **도 8a-8b 및 4c**). LSM의 변화 (±SE, 분산 모델의 반복 측정 분석을 사용하여 분석)는 저용량 코호트에서 18.8 (37.7±3.6에서 56.5±3.6), 고용량 코호트에서 19.6 (30.7±2.1에서 54.4±3.3), 및 대조군 중에서 4.8 (33.0±2.3에서 36.4±3.1)이었다. 치료 후 4주 만에 눈에 띄는 개선이 나타났다; 치료를 받은 참가자 중 78% (18/23)가 4주차까지 CHOP 점수에서 임상적으로 의미 있는 4점 이상의 증가를 달성했다. 대조군 참가자보다 치료를 받은 참가자의 더 높은 비율이 기준선과 마지막 관찰 사이의 필수 운동 이정표를 달성했다 (하기 **표 8**). 데이터 중단 시점에, 저용량 참가자 6명 모두 (100%)와 고용량 참가자 13/17 (77%)는 대조군 참가자 5/15 (33%)에 비해 최소 30초 동안 도움없이 앉아 있을 수 있었다. 5명 (83%)의 저용량 참가자는 2/17 (12%)의 고용량 참가자 및 대조군 참가자가 없는 것에 비해 스스로 일어설 수 있었다. 저용량 참가자 6명 중 5명 (83%)과 고용량 참가자 1/17 (6%)는 대조군 참가자가 없는 것에 비해 투여 후 평균 21.1개월 (범위: 16.4-29.8)부터

지지 없이 걸을 수 있었다. 개별 참가자의 운동 기능 결과는 **도 9a-9b**에 도시되어 있다.

[0992] *근육 생검 소견*

[0993] VCN의 용량 의존적 변화와 mRNA 및 MTM1 단백질의 발현은 치료 후 24주 및 48주에 관찰되었다 (**도 10a-b**). 모든 참가자의 치료 전 근육 생검 소견은 근섬유 위축, 세포소기관의 중앙 집합체, 내부에 핵이 있는 섬유의 비율 증가 등 XLMTM의 특징이었다. 저용량 코호트에서 치료 후 24주에 얻은 근육 생검 표본은 근섬유 크기나 내부 핵이 생성된 섬유의 비율에 최소한의 영향을 미치면서 소기관 (미토콘드리아) 조직의 개선을 보여주었다. 치료 48주 후 근육 생검에서는 적절한 소기관 위치화 및 유사한 수준의 내부 핵형성이 계속 나타났지만 근섬유 크기는 기준선에 비해 증가했다. 저용량 코호트에 비해 고용량 코호트의 일부 환자에서 24주차까지 섬유질 크기의 더 큰 증가가 관찰되었는데, 이는 고용량 코호트에서 일부 환자의 조직병리학적 이상이 더 빠르게 감소했음을 시사한다. 4명의 참가자로부터 얻은 치료 후 생검 표본에는 다양한 정도의 염증 (**도 11-12**)과 혼합된 림프구 침윤이 포함되어 있었다; 특정 참가자에서 발견된 정도는 임상 평가 또는 실험실 검사에서 근육 손상의 증거와 잘 연관되지 않았다 (예를 들어, 생검 당시 크레아틴 포스포키나제가 상승한 일부 환자에서는 림프구 침윤이 나타나지 않았고, 림프구 침윤이 있었던 일부 환자에서는 크레아틴 포스포키나제가 상승하지 않았음) (**도 5a**).

[0994] *생존 및 안전성*

[0995] 시험의 첫 번째 단계에 대한 카플란-마이어 생존 분석을 **도 13**에 나타냈다. 이 단계 동안, 저용량 코호트에서는 사망자가 없었고 고용량 코호트에서는 3명이 사망했으며, 대조군 코호트에서는 3명이 사망했다 (자반병과 관련이 있는 것으로 추정되는 간출혈에 따른 쇼크; 급성 호흡 부전을 동반한 흡인성 폐렴; 및 장기간의 폐 질환으로 인한 심장 기능 장애의 증거가 있는 만성 기관지 폐렴의 급성). 고용량을 투여받고 사망한 3명의 참가자 중 의심되는 근본 사망 원인은 보상되지 않은 간 질환을 동반한 심각한 담즙울체성 간 손상이었다. 연구자들이 보고한 직접적인 사망 원인은 다음과 같다: (1) 패혈증 (참가자 06); (2) 간장병, 심각한 면역 기능 장애, 녹농균 패혈증 (참가자 09); 및 (3) 위장 출혈로 인한 순환 허탈 (참가자 12). 3명의 참가자 모두 사망 당시 보상되지 않은 간 질환을 동반한 담즙정체 간담도 SAE가 진행 중이었다. 투약 당시, 이들 3명의 참가자 연령은 4.8세 (17.3 kg), 5.6세 (15.8 kg), 및 6.1세 (25.8 kg)였다. 치료 후 3-4주부터, 모두 직접 및 총 빌리루빈 값이 극적으로 증가했으며 (결국 각각, 28-92배 ULN 및 34-54배 ULN에서 최고점) 이어서 ALT, AST, 및 GGT 값 (각각, 7-22배 ULN, 7-23배-ULN, 및 4-11배-ULN에서 최고점)이 증가했다. 그런 다음 모두 복수, 광범위한 간 섬유증 및 열악한 간 합성 기능을 특징으로 하는 심각한 비대상성 간 질환으로의 진행을 경험했다. 3명의 참가자는 기존 (예를 들어, 치료 전) 담즙정체의 증거가 있었지만 등록시점에 >5x ULN ALT 또는 AST 또는 간성 모반증의 영상 증거로 정의된 임상적으로 유의한 간 질환이 없다는 시험 적격성 기준을 충족했다. 세 가지 치명적인 사건은 AAV8의 높은 총 용량 설정에서 중증, 담즙울체성, 비대상성 간 질환과 임상적으로 관련이 있는 것으로 간주되었다; 이 참가자들은 가장 무거운 참가자 중 하나였기 때문에 가장 높은 총 용량의 레사미리겐 빌파르보벡 (4.8×10^{15} - 7.7×10^{15} 총 vg을 투여받았다. 임상시험의 첫 번째 단계에서, ASPIRO 참가자의 절반 이상이 간헐적 아미노전트랜스퍼라제 상승, 고빌리루빈혈증, 및/또는 과거 담즙정체 또는 황달을 포함하는 기존 간담도 질환의 증거를 갖고 있음에도 불구하고 저용량 코호트에서 또는 고용량 코호트에서 더 가벼운 참가자 중에서 유사한 SAE는 관찰되지 않았다. 체중이 9.4 kg인 한 참가자는 고용량 코호트에서 투여 후 거의 1년 동안 담즙정체성 간염이 보고했으며, 이 사건은 섬유성 비대상성 간 질환으로의 진행으로 인해 복잡해지지 않았다. 6명의 참가자 중 4명이 기존 간담도 질환의 증거가 있음에도 불구하고 저용량을 투여받은 참가자 중 간담도 SAE를 경험한 사람은 없었고, 그 중 3명은 담즙정체와 일치하는 병력이 있었고/또는 투여 전 실험실에서 고빌리루빈혈증이 기록되었다. 고용량 코호트에서, 사망한 3명의 참가자 외에, 다른 3명의 참가자가 담즙정체, 간염, 경피질염을 포함한 간담도 SAE를 경험했다. 6.8세에 투여받은 참가자 01은 투여 시 체중이 약 21kg이었고 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받은 후 10-17주에 걸쳐, 빌리루빈 값이 감소하기 전 최대 직접 및 총 빌리루빈 값은 10x ULN 및 32x ULN이었고, SAE는 간 후유증 없이 해결되었다. 참가자 39 및 38은 각각 0.6세와 1.5세에 고용량을 투여받았으며, 해결 전 치료 후 1주와 23주에 정상 빌리루빈 값을 기준으로 ALT (19x 및 20x ULN) 및 AST 값 (23x 및 6x ULN)이 갑자기 상승한 것으로 나타났다. 후속적으로, 치료 후 1년이 조금 넘은, 참가자 38은 직접 및 총 빌리루빈의 상승과 함께 유사한 규모의 ALT 및 AST의 반복적인 상승이 발생했다. 진단적 간 생검은 간내 담즙정체와 일치했으며, 혈청 담즙산 수준이 상승했다. 마지막 보고서에서, ALT 및 총 빌리루빈 수준은 정상화되었으며, AST 및 직접 빌리루빈은 정상화되는 경향을 보였지만 약간 상승된 상태를 유지했다. 간 관련 SAE가 있는 모든 연구 참여자에서, 혈청학적, 세포성, 보체, 사이토카인, 일상적인 실험실 및 조직병리학적 평가는 SAE가 면역 반응에 의해 유발되었음을 암시하지 않지만, 결정적인 결론을 도출하기에는 데이터가 충분하지

않다.

[0996] 임상시험의 후속 단계에서, 24명의 참가자가 레사미리겐 빌파르보벡을 투여받았다: 7명은 저용량 및 17명은 고용량. 저용량 코호트에서 1명이 사망했고 (참가자 40), 고용량 코호트에서 3명이 사망했으며 (위에 설명됨), 대조군 코호트에서 3명이 사망했다. 3명의 고용량 사망과 마찬가지로, 참가자 40은 투여 날짜 이전에 담즙정체의 증거를 보였고 투여 후 1-4주 이내에 간 기능 검사에서 증가를 나타냈다. 참가자는 복수, 광범위한 간 섬유증 및 열악한 간 합성 기능을 특징으로 하는 심각한 보상되지 않은 간 질환으로의 진행을 경험했다. 직접적인 사망 원인은 패혈증으로 보고됐다. 4명의 환자 모두 부검 시의 조직병리학적 평가와 대상자 12의 생애 동안 실시한 생검은 거대 세포와 세포 내 및 소관 내 담즙 수집을 포함하는 심각하고 빠르게 진행되는 담즙울체성 간부전과 일치하며 주요 담즙이 수송 단백질인 BSEP는 치료 후 적어도 처음 몇 달 동안 이들 환자의 간에서의 발현이 감소했다. 투여 후 85일에 치명적인 심각한 부작용이 발생하기 전에 실시한 참가자 12의 간 생검에서는 간세포 변성 및 거대 세포 형성, 세포 내 및 세포외 담즙 수집, 담관 증식 및 간세포 손상에 대한 반응과 일치하는 최소 염증이 나타났다 (**도 14**). 부검 샘플로부터 사후 채취된 참가자 06의 간 생검에서는 간세포 변성, 괴사, 거대 세포 형성, 세포 내 및 세포외 담즙 수집, 담관 증식 및 심각한 섬유증이 나타났다 (**도 15**). 사망한 참가자 4명의 요약은 **표 9**에 나와 있다. 저용량 코호트 참가자 7명 중, 부작용이나 심각한 부작용으로 보고된 간 검사실 이상이 없었고, 6명의 참가자는 간 관련 부작용이 보고되었으며, 1명의 참가자는 치명적이지 않은 간 관련 심각한 부작용이 보고되었고, 한 참가자는 치명적인 간담도 부작용을 겪었다. 고용량 코호트 참가자 17명 중, 4명의 참가자는 부작용이나 심각한 부작용으로 보고된 간 검사실 이상이 없었고, 13명의 참가자는 간 관련 부작용이 보고되었으며, 4명의 참가자는 치명적이지 않은 간 관련 심각한 부작용이 보고되었고, 3명의 참가자는 치명적인 간담도 관련 심각한 부작용을 겪었다. 치료를 받은 참가자 24명 모두의 간 관련 부작용 수에 대한 요약이 **표 10**에 나와 있다.

[0997] 치료를 받은 모든 참가자 중에서, 보고된 가장 흔한 부작용은 호흡기 감염, 크레아틴 포스포키나제 증가, 발열이었다. 트로포닌 I은 고용량 참가자 2명, 저용량 참가자 1명에서 상승했고, 대조군에서는 상승하지 않았다. 둘 다 미오튜불라린 단백질을 생성하지 않을 것으로 예상되는 무효 *MTM1* 돌연변이가 예상되지만 연구에서 관찰된 가장 높은 항-미오튜불라린 항체 역가를 입증하지 못한, 각 용량 코호트에서 한 명의 참가자 (환자 23 및 환자 05)는 모두 심근염의 가능성이 있는 것으로 간주되었고, 연구자들은 두 참가자 모두 펄스 프레드니솔론으로 치료하고 시롤리무스로 마이코페놀레이트 모페틸과 정맥 면역글로불린을 추가로 한 참가자에게 치료하기로 결정했다. 두 참가자 모두에서, 심근염이 해결된 것으로 보고되었으며 (각각 약 4개월 및 10개월 이내에) 일련의 심장 초음파검사에서는 계속해서 정상적인 심근 기능을 보였지만 한 참가자는 시롤리무스 치료를 계속했다. 투여 첫 2주 이내에 일시적이고 증상이 없는 혈소판 감소증과 적어도 치료와 관련이 있는 것으로 간주되는 부작용이 더 높은 용량을 투여받은 6명의 환자 (경증 강도 5명, 중간 강도 1명)에서 보고되었다. 5명의 환자에서, 치료 없이 해소된 것으로 보고되었으며, 여섯 번째 환자는 해소되기 전에 메틸프레드니솔론을 단회 투여받았다. 투여 첫 달 동안 채취한 샘플의 유세포 분석은 다양한 혈소판 집단에서 당단백질 (GpIIb/IIIa, GpIb/IX, GpIV, HLA 클래스 I, GpIa/IIa)에 대한 비특이적 결합이 입증되었다.

[0998] 1명 이상의 참가자에서 보고된 SAE는 하기 **표 11**에 요약되어 있다. 저용량 코호트에서, 4명의 참가자 중에서 19건의 SAE가 보고되었다. 참가자 05에서 모두 발생한 이러한 사건 중 4개는 치료와 관련이 있을 가능성이 있거나 아마도 관련이 있는 것으로 간주되었으며 의심되는 임상 심근염과 관련이 있는 것으로 생각되었다. 고용량 코호트에서, 12명의 참가자 중에서 45건의 SAE가 발생했다. 이 중 9명의 참가자에게서 발생한 29건은 치료와 관련이 있거나 아마도 관련이 있는 것으로 간주되었다. 대조군 코호트에서, 치료된 참가자에게서 관찰되지 않은 수많은 호흡기 감염 및 질병을 포함하여 13명의 참가자 중에서 41건의 SAE가 관찰되었다 (하기 **표 11**).

[0999] 모든 치료 참가자에게서 검출 가능한 항-AAV8 중화 항체가 발생했다. 투여 후, IFNg-ELISpot 검정에서 미오튜불라린 펩티드 풀을 이용한 자극에 대한 반응이 5명의 참가자 (01, 02, 05, 08, 및 23)에서 기록되었으며, 모두 예측된 LOF 또는 IFED 돌연변이가 있었다 (**도 13a**). 4명의 참가자는 투여 후 음성 분석 반응만 보였으며, 14명의 참가자는 평가 가능한 투여 후 데이터가 없었다. 반응성이 있는 참가자 2명 (23 및 05)은 심근염의 SAE를 보고했으며, 둘 다 항-이식유전자 세포독성 T 세포 반응을 가정하여 T 세포 조절 요법을 포함한 면역억제 치료를 받았다. 반응성이 입증된 나머지 3명의 참가자에서는 신호가 일시적인 것처럼 보였고 치료 없이도 가라앉았다. 검출 가능한 항-MTM1 항체는 치료 후 23명의 치료 참가자 중 19명에서 발생했으며 (**도 10a-b 및 13b**), 항체의 존재는 임상 결과 또는 근육 생검 소견의 차이와 관련이 없었다.

[1000] **표 7. 기준선에서의 인구통계학적 및 임상적 특성**

특성	1×10^{14} vg/kg N=6 n (%)	3×10^{14} vg/kg N=17 n (%)	대조군 (N=15) n (%)
투여 시 평균 (범위) 연령 – 개월*	20.4 (9.5, 49.7)	39.4 (6.8, 72.7)	19.6 (5.9, 39.3)
평균 (범위) 체중 – kg	11.7 (8.1, 21.5)	15.3 (6.9, 25.8)	11.2 (6.7, 14.7)
인종 – 수 (%)			
백인	6 (100.0)	11 (64.7)	10 (66.7)
아시아인	0	1 (5.9)	2 (13.3)
흑인 또는 아프리카계 미국인	0	4 (23.5)	0
보고되지 않음	0	1 (5.9)	3 (20.0)
유전자 진단 시 평균 (범위) 연령 – 개월	3.3 (0.4, 6.5)	6.5 (-2.7, 31.6)	4.2 (-2.0, 25.5)
단백질 기능에 대한 예측 결과에 따른 *MTM1* 변이의 기능적 분류† – 수 (%)			
기능 상실	1 (16.7)	8 (47.1)	9 (60.0)
부분 기능 상실	3 (50.0)	8 (47.1)	4 (26.7)
인프레임 엑소닉 결실	2 (33.3)	1 (5.9)	2 (13.3)
의미가 알려지지 않은 변이	0	0	0
실종	0	0	0
평균 (범위) 총 CHOP INTEND 점수‡	37.7 (29.0, 45.0)	30.7 (9.0, 50.0)	33.0 (17.0, 45.0)
침습적 환기를 시행한 대상체의 수 (%)	5 (83.3)	17 (100.0)	10 (66.7)
비침습적 환기를 받은 대상체의 수 (%)¶	1 (16.7)	0	5 (33.3)
침습적 인공호흡기 의존도, 하루 평균 시간 (범위)	22.2 (17.0, 24.0)	23.6 (20.5, 24.0)	22.2 (16.0, 24.0)
비침습적 인공호흡기 의존도, 하루 평균 시간 (범위)¶	12.0 (12.0, 12.0)	NA	16.1 (12.0, 24.0)
평균 (범위) MIP – cmH_2O	30.0 (14.1, 44.1)	24.3 (10.4, 44.6)	35.4 (20.1, 50.9)
평균 (범위) 연구 기간 – 개월	36.7 (33.4, 40.4)	16.1 (3.4, 29.8)	16.1 (5.7, 32.7)
30초 동안 도움 없이 앉기 – 수 (%)			
달성	1 (16.7)	1 (5.9)	1 (6.7)
달성되지 않음	5 (83.3)	15 (88.2)	9 (60.0)
알려지지 않음	0 (0.0)	1 (5.9)	5 (33.3)

[1001]

NA=해당 없음.

*INCEPTUS 사전 동의 연령으로 제공된 미처리 대조군의 연령.

†유전자형 데이터 및 잠재적인 돌연변이 영향은 **표 6** 참조

‡점수 범위는 0 내지 64이며, 점수가 높을수록 기능이 더 우수함을 나타낸다.

¶2 단계 기도양압 또는 지속적 기도양압이 포함된다.

[1002]

[1003] **표 8. 레사미리겐 빌파르보벡 후 운동 이정표 달성**

이정표	1×10^{14} vg/kg N=6 n (%)	3×10^{14} vg/kg N=17 n (%)	대조군 N=15 n (%)	상대적 위험 치료 대 대조군
지지 없이 앉기 30s, n (%)				
달성*	6 (100.0)[#]	13 (76.5)[#]	5 (33.3)	NE (NE, NE)[‡]
달성되지 않음[†]	0 (0.0)	4 (23.5)	10 (66.7)	2.53 (1.05, 6.07)[¶]
일어서기, n (%)				
달성*	5 (83.3)	2 (11.8)	0 (0.0)	16.00 (2.40, 106.7)[‡]
달성되지 않음[†]	1 (16.7)	15 (88.2)	15 (100.0)	2.00 (1.40, 2.86)[¶]
혼자 서기, n (%)				
달성*	5 (83.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	16.00 (2.40, 106.7)[‡]
달성되지 않음[†]	1 (16.7)	16 (94.1)	15 (100.0)	1.94 (1.38, 2.72)[¶]
지지 없이 걷기, n(%)				
달성*	5 (83.3)	1 (5.9)	0 (0.0)	16.00 (2.40, 106.7)[‡]
달성되지 않음[†]	1 (16.7)	16 (94.1)	15 (100.0)	1.94 (1.38, 2.72)[¶]
등록 또는 투여 당시 연령, 세				
Q1, Q2, Q3	0.84, 0.94, 2.57	1.33, 2.60, 5.39	0.77, 1.42, 2.63	NA
범위 (최소, 최대)	(0.79, 4.14)	(0.56, 6.06)	(0.49, 3.27)	
첫 번째 평가 당시 연령, 세				
Q1, Q2, Q3	0.83, 0.94, 2.57	1.27, 2.59, 5.30	0.77, 1.44, 2.63	NA
범위 (최소, 최대)	(0.79, 4.14)	(0.48, 6.06)	(0.50, 3.27)	
최종 평가 당시 연령, 세				
Q1, Q2, Q3	2.37, 2.97, 4.43	2.42, 4.56, 6.37	1.98, 2.77, 3.81	NA
범위 (최소, 최대)	(2.29, 6.17)	(1.49, 7.92)	(1.00, 5.99)	

NE = 추정할 수 없음.

*달성한 이정표는 Bayley-III 평가를 기준으로 함 (Bayley 항목 26: 지지 없이 앉기: 30초; Bayley 항목 35: 선 자세로 몸을 일으킴; Bayley 항목 40: 혼자 서기; Bayley 항목 42: 혼자 걷기).

[†] Bayley-III에서 이정표를 달성하지 못한 경우, MFM-32 (항목 9: 바닥에 앉기; 항목 11: 앉은 자세에서 일어서기; 항목 25: 서기), 및/또는 CHOP INTEND (항목 12: 머리 제어).

[‡]1 x 10^{14} vg/kg 대조군에 대한 상대 위험

[¶]3 x 10^{14} vg/kg 대조군에 대한 상대 위험

[#]1 x 10^{14} vg/kg 용량 그룹의 한 환자와 3 x 10^{14} vg/kg 용량 그룹의 한 환자는 기준선에서 지지 없이 앉을 수 있었다.

[1004]

[1005] **표 9. 사망한 참가자에서 투여 후 간 기능 매개변수 증가 및 간 질환 징후**

	참가자 06	참가자 09	참가자 12	참가자 40
투여시 연령	5.6	4.8	6.1	2.5
투여 전 담즙정체의 증거?	예	예	예	예
투여받은 용량	고용량	고용량	고용량	저용량
체중 (총 용량, vg)	15.8 kg (4.8 x 10^{15} vg)	17.3 kg (5.2 x 10^{15} vg)	25.8 kg (7.7 x 10^{15} vg)	14.7 kg (5.8 x 10^{15} vg)
투여 후 초기 SAE 발병	41 일	132 일	50 일	38 일
간 증상	LFT 의 초기 급성 증가는 투여 후 1-4 주에 발생 투여 후 관찰된 최고 간 실험실 범위: o 직접 빌리루빈: 28 – 92 x ULN o 총 빌리루빈: 34 – 54 x ULN o ALT: 7 – 22 x ULN o AST: 3 – 23 x ULN o GGT: 4 – 11 x ULN 복수, 광범위한 섬유증, 간세포 손상 및 간내 담즙정체를 특징으로 하는 합성 기능 불량을 특징으로 하는 중증 비대상성 간 질환/기능 장애			
직접적인 사망 원인	패혈증	녹농균 패혈증 간장병, 심각한 면역 기능 장애	위장 출혈로 인한 순환 허탈	패혈증

ALT = 알라닌 아미노트랜스퍼라제

AST = 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제

GGT = 감마 글루타밀 트랜스퍼라제

LFT = 간 기능 검사 매개변수

SAE = 심각한 부작용

ULN = 정상 상한

[1006]

[1007] **표 10. 치료 대상체에서 간 관련 부작용의 수**

치료받은 참가자 24 명	**저용량 1×10^{14} vg/kg N=7**	**고용량 3×10^{14} vg/kg N=17**
AE 또는 SAE 로 보고된 간 실험실 이상이 없음	1	4
보고된 간 관련 AE	6	13
비치명적 간 관련 SAE 가 보고됨	1	4
치명적인 간담도 심각한 부작용 SAE	1	3

AE = 부작용

SAE = 심각한 부작용

[1008]

[1009] **표 11. 1명 이상의 참가자에서 발생한 치료로 인한 심각한 부작용**

기관계 분류	1×10^{14} vg/kg (N=6)		3×10^{14} vg/kg (N=17)		대조군 (N=15)	
선호 용어	**사건**	**참가자**	**사건**	**참가자**	**사건**	**참가자**
총 사건/ ≥1 SAE를 보고한 환자의 수	19	4 (66.7%)	45	12 (70.6%)	41	13 (86.7%)
혈액 및 림프계 장애	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
혈소판감소증*	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
심장 장애	2	1 (16.7%)	2	2 (11.8%)	1	1 (6.7%)
심근염	1	1 (16.7%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
심방 빈맥	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
빈액	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
심폐부전	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
선천성, 가족성 및 유전성 장애	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
복합 면역결핍	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
위장 장애	0	0 (0.0%)	8	5 (29.4%)	0	0 (0.0%)
복수	0	0 (0.0%)	4	3 (17.6%)	0	0 (0.0%)
대장염	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 0.0%)
변비	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
위장 출혈	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
단백질 손실 위장병증	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
일반적인 장애 및 투여 부위 상태	0	0 (0.0%)	3	3 (17.6%)	0	0 (0.0%)
장치와 관련된 합병증	0	0 (0.0%)	2	2 (11.8%)	0	0 (0.0%)
발열	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
간담도 장애	0	0 (0.0%)	8	5 (29.4%)	2	2 (13.3%)
고빌리루빈혈증	0	0 (0.0%)	5	2 (11.8%)	0	0 (0.0%)
담즙정체†	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
간염	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
간 장애‡	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
급성 담낭염	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
간 출혈	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
면역계 장애	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
면역계 장애	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
감염 및 침습	8	4 (66.7%)	11	6 (35.3%)	24	10 (66.7%)
기관염	0	0 (0.0%)	3	2 (11.8%)	0	0 (0.0%)
바이러스 상기도 감염	2	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
세균성 패혈증	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)

[1010]

위장염	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
메타뉴모바이러스 감염	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
폐 포자충 폐렴	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
파라인플루엔자 바이러스성 폐렴	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
폐렴 호흡기 세포융합 바이러스	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
바이러스성 폐렴	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
녹농균 패혈증	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
호흡기 세포융합 바이러스 감염	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
호흡기 감염	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
패혈증	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
셀라티아 패혈증	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
상기도 감염	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
바이러스 감염	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
아데노바이러스 감염	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
세균성 기관염	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
하기도 감염	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	8	3 (20.0%)
중이염	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
파라인플루엔자 바이러스 감염	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
폐렴	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	3	3 (20.0%)
모락셀라 폐렴	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
호흡기 감염 바이러스	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	2	2 (13.3%)
리노바이러스 감염	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	3	2 (13.3%)
바이러스성 기관염	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
부상, 중독 및 절차상의 합병증	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
대퇴골 골절	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
조사	2	1 (16.7%)	1	1 (5.9%)	3	2 (13.3%)
혈액 크레아틴 포스포키나제 증가	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
트랜스아미나제 증가	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
트로포닌 I 증가	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
인간 라이노바이러스 검사 양성	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
녹농균 검사 양성	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)

[1011]

호흡기 세포융합 바이러스 검사 양성	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
대사 및 영양 장애	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
탈수	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
근골격계 및 결합 조직 장애	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
관절 부종	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)	0	0 (0.0%)	3	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
진주종	0	0 (0.0%)	3	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
신경계 장애	1	1 (16.7%)	1	1 (5.9%)	2	1 (6.7%)
발작	1	1 16.7%)	1	1 (5.9%)	1	1 (6.7%)
두개내 출혈	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
호흡기, 흉부 및 종격동 장애	5	1 16.7%)	2	2 (11.8%)	8	7 (46.7%)
저산소증	3	1 16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
급성 호흡기 장애 증후군	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
급성 호흡 부전	1	1 (16.7%)	0	0 0.0%)	0	0 (0.0%)
만성 호흡 부전	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
호흡 부전	1	1 (16.7%)	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)
무기폐	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	3	2 (13.3%)
기관지 분비물 정체	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	1	1 (6.7%)
폐렴 흡인	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	2	2 (13.3%)
호흡 곤란	0	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	2	2 (13.3%)
혈관 장애	0	0 (0.0%)	2	2 (11.8%)	0	0 (0.0%)
고혈압	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)
급단성 고혈압	0	0 (0.0%)	1	1 (5.9%)	0	0 (0.0%)

* 혈소판 수< 150×10^9/L

† 고용량 투여군에서 담즙정체 환자 3명이 사망한 환자 3명임.

[1012]

[1013] **논의**

[1014] 우리는 XLMTM에 대한 유전자 치료 치료법인 레사미리겐 빌파르보벡의 임상 시험에서 환기 상태, 운동 기능 및 주요 운동 이정표 달성의 극적인 개선을 보고한다. 이는 이 질환에 대한 최초의 효과적인 치료법이자 선천성 근육병증에 대한 성공적인 전신 유전자 치료법을 향한 중요한 이정표를 나타낸다.

[1015] 기존 자연사 데이터에 따르면, 장기 인공호흡을 받는 XLMTM 환자는 인공호흡기에서 벗어날 가능성이 거의 없다. 33명의 환기된 XLMTM 개인을 전향적으로 1년 동안 추적한 연구에서 인공호흡기 독립성을 달성하거나 인공호흡기를 사용하는 시간이 의미 있게 단축된 환자는 없었다. 따라서 일부 치료 참가자가 달성한 인공호흡기 독립성은 질환의 자연 경과에서 극히 드물게 발생함을 나타낸다. 이러한 개선은 10개월부터 6.8세까지의 아동에게서 나타났으며, 이는 수년 동안 만성 및 침습적 인공호흡을 받은 환자라도 인공호흡기 독립성을 달성할 수 있음을 보여준다. 호흡기 동반 질환은 XLMTM 아동의 주요 사망 원인이므로, 인공호흡기 독립성은 흡인성 폐렴 및 입원 위험과 간병인에 대한 의존성을 줄여 생존과 전반적인 삶의 질을 향상시킬 가능성이 높다.

[1016] 치료를 받은 참가자의 호흡 매개변수는 크게 개선되었지만, 치료를 받지 않은 환자는 자연사 연구에서도 관찰되었듯이 자발적으로 개선되지 않았다. 저용량 참가자와 고용량 참가자 간의 인공호흡기 지원 변화를 비교하는 것에 주의해야 하며, 전자는 더 긴 추적 기간을 갖고 후자는 더욱 보수적인 알고리즘 (원고 준비 중)을 사용하여 점차적으로 환기를 중단했기 때문이다. 유사하게, MIP의 현저한 개선은 고용량 참가자보다 저용량 참가자에서 더 빠르게 나타났다. 환자가 인공호흡기 독립성을 달성하고 두 가지 개별 평가에서 MIP 80 cmH_2O에 도달하면, 시험 부담을 최소화하기 위해 MIP 검사는 중단되었으며, 이는 아동, 가족 및 조사자에게 힘들고 괴로운 일이라는 점에 유의하는 것이 중요하다. 저용량 참가자 6명 모두 인공호흡기 독립성을 달성했기 때문에 (한 참가자는 근본적인 척추측만증으로 인해 비침습적 환기를 재개했음) 저용량 코호트에서는 MIP 측정값이 더 적었다.

[1017] 치료를 받은 참가자는 기준선으로부터 CHOP INTEND 점수가 급격히 증가했으며, 일부 참가자는 척도 상한선 (64점)에 도달했고, 대조적으로 자연사 연구에서 치료를 받지 않은 대조군 참가자 또는 환자의 경우 이러한 점수가 거의 또는 전혀 개선되지 않았다. 질환 기간이 길고 XLMTM 관련 의학적 동반 질환이 더 많이 축적된 나이 든

XLMTM 참가자에게서도 강력한 치료 효과가 관찰되었다. 이러한 아동들은 최종 평가에서 독립적으로 걷는 6명의 저용량 참가자 중 5명과 17명의 고용량 참가자 중 1명 (교정기를 사용하는 1명)을 포함하여 광범위한 질환 부담을 가진 XLMTM 환자에서 전례 없는 중요한 운동 이정표를 달성하고 유지했다.

[1018] 치료를 받은 참가자는 임상적 개선과 병행하여 근육 병리학적 개선을 보였다. 주목할 만한 점은, 관찰된 임상적 개선에도 불구하고 XLMTM의 병리학적 특징을 정의하는 내부 핵이 있는 근섬유의 비율 증가는 치료를 통해 변경되지 않았다. 치료 후 생검 표본을 수집한 시점 이후에 핵 내재화의 변화가 발생할 수 있는지를 확인하려면 추가 연구가 필요하다. 추가로, 외인성 MTM1 발현은 매우 다양했지만, 치료받은 참가자는 인공호흡기 독립성 및 독립적 보행을 포함하여 임상적으로 유의미한 개선을 보였다. 우리는 효소적 포스파타제로서 근섬유 내의 상대적으로 낮은 수준의 이식유전자 발현이 명확한 조직병리학적 및 영향력 있는 기능적 개선에 충분할 수 있다고 추측한다.

[1019] 고용량 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후 참가자 3명의 사망과 저용량 레사미리겐 빌파르보벡 투여 후 참가자 1명의 사망은 XLMTM의 자연사에서 간담도 질환에 대한 재검토와 이 환경에서 AAV 매개 치료법의 잠재적 상호 작용에 대한 고려를 촉발했다. 4명의 참가자 모두 치료 후 3-4주부터 기준선보다 총 빌리루빈 수치와 직접 빌리루빈 수치가 극적으로 상승했으며, 치명적인 사건의 원인이 될 것으로 생각되는 복수, 광범위한 간 섬유증, 간 합성 기능 저하를 특징으로 하는 심각한 보상되지 않은 간 기능 장애로 진행되었다. 극적인 고빌리루빈혈증을 특징으로 하는 간담도 SAE를 경험한 3명의 고용량 사망 참가자는 서로 다른 돌연변이 유형을 가졌으나 (**표 6**) 주목할 만한 임상적 특성을 공유했다: 나이가 많고 (따라서 더 무거운) 참가자일수록, 가장 높은 총 벡터 게놈 용량 중에서 투여받고 (4.8×10^{15} - 7.7×10^{15} vg) 간헐적 고빌리루빈혈증, 담즙정체성 간염, 및 증가된 에코 발생을 보여주는 간 초음파를 포함하여, 레사미리겐 빌파르보벡 투여 일전 담즙정체와 잠재적으로 일치하는 임상 증거가 있었다. 고용량 참가자의 더 무거운 절반 중 (모두 $>4.5 \times 10^{15}$ vg를 투여받음), 이전 담즙정체의 증거가 없는 3명의 참가자는 간담도 SAE를 경험하지 않았다. 담즙정체와 일치하는 이전 병력이 있는 3명을 포함하여 $<4.5 \times 10^{15}$ vg를 투여받은 8명의 가벼운 참가자 중, 단 한 명 (참가자 38)만 간담도 SAE가 있었다. 치명적인 간 결과를 보인 참가자와 비교했을 때, 그는 증상 발현이 지연되었고 (레사미리겐 빌파르보벡 투여 시기와 관련하여), 두 번의 간 생검에서 섬유성 손상이 없었으며 보상부전 질환으로의 진행이 없었다. 따라서 이 경우의 변화는 기본 XLMTM 병리를 더 잘 반영할 수 있다. 저용량 코호트에서 (최대 용량 8.1×10^{14} vg), 7명의 참가자 중 1명이 치료 후 간담도 SAE를 보고했다.

[1020] ASPIRO 연구가 시작되었을 때, XLMTM과 관련된 것으로 알려진 주요 간 질환은 간 자반증 - 간 전체에 무작위로 분포되어 있고 혈액이 채워진 공동이 여러 개 있는 것이 특징인 희귀하고 잘 설명되어 있으며 생명을 위협하는 혈관 상태이다. 또한, 주로 황달, 담석증 및 소양증으로 보고된 비특이적 담즙정체 경향도 소수의 XLMTM 환자에게서 기술되었으나, 그 성격, 범위 및 병태생리학은 잘 특성화되지 않았으며, 펠리증과 달리, 이 인구 집단의 질병률이나 사망률과 관련이 있는 것으로 알려져 있지 않다. INCEPTUS에서, 참가자의 24%는 등록 당시 간담도 질환 병력이 있었고, 해당 연구 기간 동안, 12명의 참가자 (35%)는 ULN의 5배를 초과하는 수준의 2명을 포함하는 적어도 한 번 총 빌리루빈이 상승했다. 또한, 치료받지 않은 XLMTM 환자에서 최근 보고된 5건의 사례에는 간내 담즙정체와 관련된 임상적, 검사실적 및 조직병리학적 소견이 있었으며 종종 후속 비보상 간부전의 위험을 포함하는 재발성 에피소드를 특징으로 하며 담즙정체가 XLMTM 자연사의 중요한 부분임을 더욱 입증한다. 빈번한 간 실험실 이상에도 불구하고, XLMTM 환자는 증상이 있는 질환의 빈도가 낮고 생명을 위협하는 출혈의 위험으로 인해 정기적으로 진단적 간 생검을 받지 않는다.

[1021] 고용량 참가자 3명이 사망하기 전, ASPIRO의 확증 단계에서 고용량 (3×10^{14} vg/kg)을 사용하기로 결정했다. 이 결정은 두 용량 코호트 사이에 호흡기 및 신경근 결과에 유의미한 차이가 없고, 어느 용량 수준에서든 용량 제한 독성이 없으며, 24주차 근육 생검 평가에서 더 높은 용량으로 더 빠른 조직병리학적 개선, 용량 의존적 형질 도입, 전사, 및 단백질 발현을 시사함을 근거로 한다. 고용량 참가자 3명이 사망한 후, ASPIRO의 나머지 참가자는 저용량 (1×10^{14} vg/kg)을 투여받고 간 모니터링을 강화하며 다른 원인으로 인해 만성 또는 재발성 담즙정체를 앓는 아동에게 도움이 되는 것으로 알려진 예방 또는 반응 요법을 받게 된다.

[1022] 전반적으로, SAE가 발생한 참가자의 비율은 치료군과 대조군 사이에서 유사했다. 세 명의 대조군 참가자는 질환의 자연사에서 관찰된 것과 유사한 원인으로 사망했다. 대조군 참가자가 치료받은 참가자보다 평균적으로 더 어렸다는 점을 고려하면, 더 심각한 질환을 앓았을 가능성이 있다 (즉, 체력 증가는 더 많은 나이까지의 생활과 관련될 수 있음). 그러나 치료를 받은 참가자와 대조군 참가자는 비슷한 수준의 기준 인공호흡기 의존성을 공유

했다. 간담도 질환과 관련된 사망을 제외하고, 치료 참가자의 대부분의 이상반응은 일과성 혈소판감소증 및 트로포닌 상승을 포함하여 다른 AAV 기반 유전자치료제를 투여받은 환자에서 보고된 것과 일치했다. 유세포 분석법 결과, 혈소판 감소증 해결의 빠른 동역학 및 혈액 도말의 거대 혈소판을 고려할 때 보상은 처음에는 비장 풀에서, 나중에는 골수에서 혈소판 생산에 의해 이상적으로 이루어졌을 수 있다.

[1023] 사망률이 매우 높은 소아 질환에 대한 이 최초의 인간 임상 시험의 경우, 지연된 치료 대조군을 사용한 공개 표지 시험 설계가 적절한 것으로 간주되었으며, 이중 맹검, 위약 대조 시험에는 가짜 근육 생검, 이중 더미 약물 투여, 최대 16주 동안 위약 프레드니솔론 사용, 및 종종 상당한 여행이 필요한 빡빡한 방문 일정이 필요하기 때문이다. 대부분의 참가자는 상대적으로 어리고 침습적 환기에 의존하고 있으며 이는 XLMTM의 의료적 미충족 수요가 크다는 것을 반영한다. 레사미리겐 빌파르보벡이 특히 근육 강직/관절 구축은 물론 이 모집단의 횡경막 및 호흡기 근육 진행과 관련된 잠재적 가역성에 미치는 잠재적 영향을 평가하려면 더 나이가 많은 XLMTM 환자를 대상으로 한 임상 연구가 필요하다. 레사미리겐 빌파르보벡의 작용 메커니즘은 연령에 따라 달라질 것으로 예상되지 않으며, XLMTM은 전형적으로 섬유지방 대체에 따른 점진적인 근육량 손실을 특징으로 하지 않는다. 가장 나이 많은 참가자 두 명은 투여 당시 거의 7세였다: 한 명 (투여 시 6.1세)은 간담도 SAE로 인해 사망했고 한 명 (투여 시 6.8세, 매일 24시간의 침습적 환기가 필요함)은 30초 동안 도움을 받지 않고 앉을 수 있는 능력을 획득했고 인공호흡기 독립성을 달성했다. $1X10^{14}$ vg/kg 투여와 관련된 위험:이익 균형에 대해서는 추가 조사가 필요하다. 그럼에도 불구하고, 현재까지 ASPIRO 시험의 데이터는 레사미리겐 빌파르보벡 치료의 임상적 효능, 안전성 및 조직병리학적 개선을 뒷받침하며, 이 치료법이 이 희귀하고 중증이며 치명적인 소아 신경근 질환에 획기적인 임상적 개선을 제공할 수 있는 가능성을 강조한다.

[1024] **결론**

[1025] XLMTM 환자에서, 치료받지 않은 대조군과 비교하여 레사미리겐 빌파르보벡 치료 후 근력 및 운동 발달 단계 획득의 급격한 증가가 관찰되었다. 구체적으로, 일부 사람들은 도움없이 걸을 수 있는 능력을 갖추는 등 운동 기능이 크게 향상되었다. 또한, 우리는 레사미리겐 빌파르보벡이 인공호흡기 의존도를 크게 감소시켜 일부 사람들의 인공호흡기 독립성을 향상시키는 것을 관찰했다. 종합해 보면, 이러한 결과는 단일 용량 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 XLMTM을 가진 5세 미만 남아의 근력이 향상되고 운동 이정표 및 호흡 기능이 달성되었음을 입증한다.

[1026] **실시예 4. 데스민 프로모터 및 항담즙정체제에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터의 투여에 의한 인간 환자의 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1027] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, XLMTM을 갖는 환자 (예를 들어, 5세 이하)는 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 (MTM1) 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡), 예를 들어 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로), 및 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올), 예를 들어 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로 투여될 수 있다.

[1028] 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 시간이 지남에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 시간이 지남에 따라 환자는 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 환자에게 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 3주까지 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과 (예를 들어, 2 mg/dL, 3 mg/dL, 4 mg/dL, 또는 5 mg/dL) 빌리루빈 수준을 나타낸다.

[1029] **실시예 5. 레사미리겐 빌파르보벡 및 항담즙정체제의 투여에 의한 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1030] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, XLMTM을 갖는 환자 (예를 들어, 5세 이하)는 레사미리겐 빌파르보벡. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로), 및 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1031] 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여하면, 환자는 적어도 30초 동안 기능적으로 독립적인 앉기를 달성한다. 예를 들어, 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 기능적으로 독립적인 앉기를 달성한다.

[1032] **실시예 6. 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 및 우르소디올의 투여에 의한 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1033] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, XLMTM을 갖는 환자 (예를 들어, 5세 이하)는 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)가 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로), 및 우르소디올. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1034] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡) 투여하면, 환자는 필요한 기계적 인공호흡기 지원 시간이 1일당 약 16시간 이하로 감소하는 것을 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)의 투여 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 필요한 인공호흡기 지원의 감소를 나타낸다.

[1035] **실시예 7. 레사미리겐 빌파르보벡 및 우르소디올의 투여에 의한 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1036] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, XLMTM을 갖는 환자 (예를 들어, 5세 이하)는 레사미리겐 빌파르보벡이 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로), 및 우르소디올. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/

일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1037] 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여하면, 환자는 CHOP INTEND에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 CHOP INTEND에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[1038] **실시예 8. 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료**

[1039] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 환자 (예를 들어, 5세 이하)는 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)가 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로), 및 우르소디올. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1040] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 필요한 기계적 인공호흡기 지원 시간이 1일당 약 16시간 이하로 감소하는 것을 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 필요한 인공호흡기 지원의 감소를 나타낸다.

[1041] **실시예 9. 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터의 투여에 의한 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1042] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, XLMTM을 갖는 환자는 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)가 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여될 수 있다. 이후에, 환자는 담즙정체 및/또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링될 수 있고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되면, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다 (예를 들어, 우르소디올). 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1043] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 최대 흡기압에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 최대 흡기압에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[1044] **실시예 10. 레사미리겐 빌파르보벡의 투여에 의한 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1045] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, XLMTM을 갖는 환자는 레사미리겐 빌파르보벡이 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여될 수 있다. 이후에, 환자는 담즙정체 및/또는 고빌리루빈혈증의 발달에 대해 모니터링될 수 있고, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되면, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다 (예를 들어, 우르소디올). 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1046] 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여하면, 환자는 최대 흡기압에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 최대 흡기압에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[1047] **실시예 11. 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터의 투여에 의한 5세 이하 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1048] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 약 5세 미만인 XLMTM을 갖는 환자는 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)가 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로). 이후에, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링될 수 있고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되면, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다 (예를 들어, 우르소디올). 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1049] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타낸다.

[1050] **실시예 12. 레사미리겐 빌파르보벡의 투여에 의한 5세 이하 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1051] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 약 5세 미만인 XLMTM을 갖는 환자는 레사미리겐 빌파르보벡이 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14}

vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로). 이후에, 환자는 담즙정체의 발달에 대해 모니터링될 수 있고, 환자가 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되면, 환자에게 항담즙정체제를 투여한다 (예를 들어, 우르소디올). 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1052] 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여하면, 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 적어도 48주 동안 지속된다. 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여하면, 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 나타낸다.

[1053] **실시예 13. 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 및 항담즙정체제의 투여에 의한 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1054] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, XLMTM을 갖는 환자는 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)가 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여될 수 있다. 이후에, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고, 환자는 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1055] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터를 투여하면, 환자는 최대 흡기압에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 최대 흡기압에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[1056] **실시예 14. 레사미리겐 빌파르보벡 및 항담즙정체제의 투여에 의한 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1057] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, XLMTM을 갖는 환자는 레사미리겐 빌파르보벡이 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 투여될 수 있다. 이후에, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고, 환자는 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1058] 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여하면, 환자는 최대 흡기압에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 최대 흡기압에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[1059] **실시예 15. 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 미오튜불라린 1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 및 항담즙정체제의 투여에 의한 5세 이하 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1060] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 약 5세 미만인 XLMTM을 갖는 환자는 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)가 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로). 이후에, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고, 환자는 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1061] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 적어도 48주 동안 지속된다.

[1062] **실시예 16. 레사미리겐 빌파르보벡 및 항담즙정체제의 투여에 의한 5세 이하 인간 환자에서 X-연관 근세관성 근병증의 치료**

[1063] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 약 5세 미만인 XLMTM을 갖는 환자는 레사미리겐 빌파르보벡이 투여될 수 있다. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로). 이후에, 환자가 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내고, 환자는 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1064] 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여하면, 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 레사미리겐 빌파르보벡을 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 적어도 48주 동안 지속된다.

[1065] **실시예 17. 항담즙정체제의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료 또는 예방**

[1066] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는

핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 이전에 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 환자는 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1067] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 시간이 지남에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 위형 AAV2/8 벡터 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 시간이 지남에 따라 환자는 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[1068] **실시예 18. 항담즙정체제의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료 또는 예방**

[1069] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 레사미리겐 빌파르보벡을 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 이전에 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 환자는 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1070] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 적어도 30초 동안 기능적으로 독립적인 앉기를 달성한다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 기능적으로 독립적인 앉기를 달성한다.

[1071] **실시예 19. 우르소디올의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료 또는 예방**

[1072] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 이전에 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 환자는 우르소디올이 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을

포함하는 단위 투여 형태로.

[1073] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 필요한 기계적 인공호흡기 지원 시간이 1일당 약 16시간 이하로 감소하는 것을 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡) 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 필요한 인공호흡기 지원의 감소를 나타낸다.

[1074] **실시예 20. 우르소디올의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료 또는 예방**

[1075] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 레사미리겐 빌파르보벡을 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 이전에 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 환자는 우르소디올이 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1076] **실시예 21. 항담즙정체제의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 5세 이하 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료 또는 예방**

[1077] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 이전에 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 5세 이하 환자. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1078] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 시간이 지남에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡) 환자에게 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 시간이 지남에 따라 환자는 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타낸다.

[1079] **실시예 22. 항담즙정체제의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 5세 이하 인간에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료 또는 예방**

[1080] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 레사미리겐 빌파르보벡을 이전에 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 5세 이하 환자. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x

10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 항담즙정체제 (예를 들어, 우르소디올)가 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1081] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 적어도 30초 동안 기능적으로 독립적인 앉기를 달성한다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 기능적으로 독립적인 앉기를 달성한다.

[1082] **실시예 23. 우르소디올의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 5세 이하 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료 또는 예방**

[1083] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 이전에 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 5세 이하 환자. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 우르소디올이 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1084] 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여하면, 환자는 필요한 기계적 인공호흡기 지원 시간이 1일당 약 16시간 이하로 감소하는 것을 나타낸다. 예를 들어, 환자에게 데스민 프로모터에 작동 가능하게 연결된 MTM1 유전자를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 위형 AAV2/8 벡터 (예를 들어, 레사미리겐 빌파르보벡)를 투여한 후 약 24주까지 (예를 들어, 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지) 환자는 필요한 인공호흡기 지원의 감소를 나타낸다.

[1085] **실시예 24. 우르소디올의 투여에 의한 X-연관 근세관성 근병증을 갖는 5세 이하 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 치료 또는 예방**

[1086] 본 개시내용의 조성물 및 방법을 사용하여, 레사미리겐 빌파르보벡을 이전에 투여받은 적이 있는 XLMTM을 갖는 5세 이하 환자. 예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 용량으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 우르소디올이 투여된다. 예를 들어, 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량의 하나 이상의 용량으로 그리고 250 mg 또는 500 mg 및/또는 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일을 포함하는 단위 투여 형태로.

[1087] **다른 구현예**

[1088] 위에 개괄된 섹션 외에도, 본 개시내용의 조성물 및 방법은 또한 다음 열거된 구현예에서 포착된다:

[1089] [1] 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의

MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항담즙정체제는 환자에게 이식유전자를 투여한 후 약 6주 이내 (예를 들어, 약 6주 전 또는 약 6주 후) 시작하는 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1090] [2] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항담즙정체제는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 지 약 6주 이내에 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1091] [3] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 (i) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 (ii) 항담즙정체제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항담즙정체제는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 지 약 6주 이내에 시작되는 1회 이상의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1092] [4] 구현예 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 MTM1을 암호화하는 이식유전자가 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 이용한 형질도입에 의해 환자에게 투여되는 방법.

[1093] [5] 구현예 1-4 중 어느 하나에 있어서, 상기 항담즙정체제가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 5주 (예를 들어, 약 5주 전 또는 약 5주 후) 이내에 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1094] [6] 구현예 5에 있어서, 상기 항담즙정체제가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 4주 (예를 들어, 약 4주 전 또는 약 4주 후) 이내에 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1095] [7] 구현예 5에 있어서, 상기 항담즙정체제가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 3주 (예를 들어, 약 3주 전 또는 약 3주 후) 이내에 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1096] [8] 구현예 5에 있어서, 상기 항담즙정체제가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 2주 (예를 들어, 약 2주 전 또는 약 2주 후) 이내에 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1097] [9] 구현예 5에 있어서, 상기 항담즙정체제가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 1주 (예를 들어, 약 1주 전 또는 약 1주 후, 약 6일 전 또는 약 6일 후, 약 5일 전 또는 약 5일 후, 약 4일 전 또는 약 4일 후, 약 3일 전 또는 약 3일 후, 약 2일 전 또는 약 2일 후, 또는 약 1일 전 또는 약 1일 후) 이내에 시작되는 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1098] [10] 구현예 5에 있어서, 상기 항담즙정체제가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 것과 동일한 날에 (예를 들어, 24시에, 23시에, 22시에, 21시에, 20시에, 19시에, 18시에, 17시에, 16시에, 15시에, 14시에, 13시에, 12시에, 11시에, 10시에, 9시에, 8시에, 7시에, 6시에, 5시에, 4시에, 3시에, 2시에, 1시에, 60분에, 59분에, 58분에, 57분에, 56분에, 55분에, 50분에, 40분에, 30분에, 20분에, 10분에, 또는 같은 분에) 시작하는 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1099] [11] 치료를 필요로 하고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[1100] [12] XLMTM을 갖는 것으로 진단되고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[1101] [13] XLMTM을 갖는 것으로 진단되고 이전에 항담즙정체제를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 횡격막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 것을 포함하는 방법.

[1102] [14] 구현예 11-13 중 어느 하나에 있어서, 상기 MTM1을 암호화하는 이식유전자가 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 이용한 형질도입에 의해 환자에게 투여되는 방법.

[1103] [15] 구현예 4-10 또는 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1104] [16] 구현예 15에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1105] [17] 구현예 16에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1106] [18] 구현예 16에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1107] [19] 구현예 16에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.4 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1108] [20] 구현예 4-10 또는 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.4 x 10^{13}

vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1109] [21] 구현예 20에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x

10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1110] [22] 구현예 20에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1111] [23] 구현예 20에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1112] [24] 구현예 20에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1113] [25] 구현예 4-10 또는 14-24 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1114] [26] 구현예 1-25 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1115] [27] 구현예 26에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하 (예를 들어, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1116] [28] 구현예 27에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 3세 이하 (예를 들어, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1117] [29] 구현예 27에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 2세 이하 (예를 들어, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1118] [30] 구현예 27에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 1세 이하 (예를 들어, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1119] [31] 구현예 27에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 6개월 이하 (예를 들어, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1120] [32] 구현예 1-25 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세 (예를 들어, 약 1개월 내지 약 5세, 약 2개월 내지 약 5세, 약 3개월 내지 약 5세, 약 4개월 내지 약 5세, 약 5개월 내지 약 5세, 약 6개월 내지 약 5세, 약 1세 내지 약 5세, 약 2세 내지 약 5세, 약 3세 내지 약 5세, 또는 약 4세 내지 약 5세)인 방법.

[1121] [33] 구현예 1-32 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[1122] [34] 구현예 33에 있어서, 상기 환자는 환자로부터 얻은 혈액 샘플의 매개변수를 평가함으로써 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 모니터링되고, 여기서 매개변수가 참조 수준 초과인 것을 발견함은 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 갖는 것을 식별하는 것인 방법.

[1123] [35] 구현예 34에 있어서, 상기 매개변수가 혈액 샘플 내 혈청 담즙산 수준을 포함하는 방법.

[1124] [36] 구현예 35에 있어서, 상기 혈청 담즙산은 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산인 방법.

[1125] [37] 구현예 34에 있어서, 상기 매개변수가 간 기능 검사의 하나 이상의 결과를 포함하는 방법.

[1126] [38] 구현예 37에 있어서, 상기 매개변수가 혈액 샘플 내 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함하는 방법.

[1127] [39] 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1128] (a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 환자에게 투여하는 단계,

[1129] (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 그리고, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

[1130] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1131] [40] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1132] (a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

[1133] (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 그리고, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

[1134] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1135] [41] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1136] a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

[1137] (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 그리고, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

[1138] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1139] [42] 구현예 39-41 중 어느 하나에 있어서, 상기 MTM1을 암호화하는 이식유전자는 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 이용한 형질도입에 의해 환자에게 투여되는 방법.

[1140] [43] 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1141] (a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 환자에게 투여하는 단계,

[1142] (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

[1143] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1144] [44] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1145] (a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

[1146] (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

[1147] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1148] [45] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1149] (a) MTM1을 암호화하는 이식유전자를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 환자에게 투여하는 단계,

[1150] (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

[1151] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1152] [46] 구현예 42 또는 44-45 중 어느 하나에 있어서, 상기 MTM1을 암호화하는 이식유전자는 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 이용한 형질도입에 의해 환자에게 투여되는 방법.

[1153] [47] 구현예 42 또는 46에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1154] [48] 구현예 47에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1155] [49] 구현예 47에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 환자에게 투여된다 약 2 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1156] [50] 구현예 47에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1157] [51] 구현예 47에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.4 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1158] [52] 구현예 42 또는 46에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14}

vg/kg, 3.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1159] [53] 구현예 52에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내

지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1160] [54] 구현예 52에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1161] [55] 구현예 52에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1162] [56] 구현예 52에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1163] [57] 구현예 42 또는 46-56 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1164] [58] 구현예 39-57 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1165] [59] 구현예 58에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하 (예를 들어, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1166] [60] 구현예 59에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 3세 이하 (예를 들어, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1167] [61] 구현예 59에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 2세 이하 (예를 들어, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1168] [62] 구현예 59에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 1세 이하 (예를 들어, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1169] [63] 구현예 59에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 6개월 이하 (예를 들어, 6개

월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1170] [64] 구현예 39-57 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세 (예를 들어, 약 1개월 내지 약 5세, 약 2개월 내지 약 5세, 약 3개월 내지 약 5세, 약 4개월 내지 약 5세, 약 5개월 내지 약 5세, 약 6개월 내지 약 5세, 약 1세 내지 약 5세, 약 2세 내지 약 5세, 약 3세 내지 약 5세, 또는 약 4세 내지 약 5세)인 방법.

[1171] [65] 치료를 필요로 하는 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하) 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1172] (a) 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 단계,

[1173] (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 그리고, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

[1174] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1175] [66] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1176] (a) 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 단계,

[1177] (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 그리고, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

[1178] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1179] [67] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1180] (a) 환자에게 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여하는 단계,

[1181] (b) 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발달에 대해 환자를 모니터링하는 단계, 그리고, 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 경우,

[1182] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1183] [68] 구현예 65-67 중 어느 하나에 있어서, 상기 MTM1을 암호화하는 이식유전자는 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 이용한 형질도입에 의해 환자에게 투여되는 방법.

[1184] [69] 치료를 필요로 하는 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하) 인간 환자에서 XLMTM을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1185] (a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 환자에게 투여하는 단계,

[1186] (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

[1187] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1188] [70] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자의 경직 및/또는 관절 구축을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1189] (a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 환자에게 투여하는 단계,

[1190] (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

[1191] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1192] [71] XLMTM을 갖는 것으로 진단된 인간 환자에서 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 증가시키는 방법으로서, 상기

방법은 다음 단계를 포함하는 방법:

[1193] (a) 치료 유효량의 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 환자에게 투여하는 단계,

[1194] (b) 환자가 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는지 결정하는 단계, 및

[1195] (c) 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계.

[1196] [72] 구현예 69-71 중 어느 하나에 있어서, 상기 MTM1을 암호화하는 이식유전자는 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 이용한 형질도입에 의해 환자에게 투여되는 방법.

[1197] [73] 구현예 65-72 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하 (예를 들어, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1198] [74] 구현예 73에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 3세 이하 (예를 들어, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1199] [75] 구현예 73에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 2세 이하 (예를 들어, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1200] [76] 구현예 73에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 1세 이하 (예를 들어, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1201] [77] 구현예 73에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 6개월 이하 (예를 들어, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1202] [78] 구현예 65-72 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세 (예를 들어, 약 1개월 내지 약 5세, 약 2개월 내지 약 5세, 약 3개월 내지 약 5세, 약 4개월 내지 약 5세, 약 5개월 내지 약 5세, 약 6개월 내지 약 5세, 약 1세 내지 약 5세, 약 2세 내지 약 5세, 약 3세 내지 약 5세, 또는 약 4세 내지 약 5세)인 방법.

[1203] [79] 구현예 68 또는 72-78 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 1×10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1204] [80] 구현예 79에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 1×10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1205] [81] 구현예 80에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2×10^{14}

vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1206] [82] 구현예 80에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1207] [83] 구현예 80에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.4 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1208] [84] 구현예 68 또는 72-78 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3

x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1209] [85] 구현예 84에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1210] [86] 구현예 84에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1211] [87] 구현예 84에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1212] [88] 구현예 84에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1213] [89] 구현예 68 또는 72-84 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1214] [90] XLMTM을 갖고 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1215] [91] XLMTM을 갖는 MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터를 약 3 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3 x 10^{14} vg/kg, 2.9 x 10^{14} vg/kg, 2.8 x 10^{14} vg/kg, 2.7 x 10^{14} vg/kg, 2.6 x 10^{14} vg/kg, 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 이전에 투여받은 적이 있는 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하는 방법. [92] 구현예 91에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2.5 x 10^{14} vg/kg, 2.4 x 10^{14} vg/kg, 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.2 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1216] [93] 구현예 92에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로). 환자에게 투여되는 방법

[1217] [94] 구현예 92에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1218] [95] 구현예 92에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.4 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1219] [96] 구현예 91에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약

2.3 x 10^{14} vg/kg, 5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1220] [97] 구현예 96에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.2

x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1221] [98] 구현예 96에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1222] [99] 구현예 96에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1223] [100] 구현예 96에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1224] [101] 구현예 91-100 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1225] [102] 구현예 91-101 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1226] [103] 구현예 102에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하 (예를 들어, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1227] [104] 구현예 103에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 3세 이하 (예를 들어, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1228] [105] 구현예 103에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 2세 이하 (예를 들어, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1229] [106] 구현예 103에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 1세 이하 (예를 들어, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1230] [107] 구현예 103에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 6개월 이하 (예를 들어, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1231] [108] 구현예 90-101 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 약 1개월 내지 약 5세 (예를 들어, 약 1개월 내지 약 5세, 약 2개월 내지 약 5세, 약 3개월 내지 약 5세, 약 4개월 내지 약 5세, 약 5개월 내지 약 5세, 약 6개월 내지 약 5세, 약 1세 내지 약 5세, 약 2세 내지 약 5세, 약 3세 내지 약 5세, 또는 약 4세 내지 약 5세)인 방법.

[1232] [109] XLMTM을 갖고, MTM1을 암호화하는 이식유전자를 이전에 투여받은 적이 있고, 이식유전자의 투여 시 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또

는 1개월 이하)인 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1233] [110] XLMTM을 갖고, MTM1을 암호화하는 이식유전자를 이전에 투여받은 적이 있고, 바이러스 벡터의 투여 시 5세 이하 (예를 들어, 5세 이하, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 인간 환자에서 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 환자에게 항담즙정체제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1234] [111] 구현예 109 또는 110에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 4세 이하 (예를 들어, 4세 이하, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1235] [112] 구현예 111에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 3세 이하 (예를 들어, 3세 이하, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1236] [113] 구현예 111에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 2세 이하 (예를 들어, 2세 이하, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1237] [114] 구현예 111에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 1세 이하 (예를 들어, 1세 이하, 12개월 이하, 11개월 이하, 10개월 이하, 9개월 이하, 8개월 이하, 7개월 이하, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1238] [115] 구현예 111에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 6개월 이하 (예를 들어, 6개월 이하, 5개월 이하, 4개월 이하, 3개월 이하, 2개월 이하, 또는 1개월 이하)인 방법.

[1239] [116] 구현예 109 또는 110에 있어서, 상기 환자는 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 1개월 내지 약 5세 (예를 들어, 약 1개월 내지 약 5세, 약 2개월 내지 약 5세, 약 3개월 내지 약 5세, 약 4개월 내지 약 5세, 약 5개월 내지 약 5세, 약 6개월 내지 약 5세, 약 1세 내지 약 5세, 약 2세 내지 약 5세, 약 3세 내지 약 5세, 또는 약 4세 내지 약 5세)인 방법.

[1240] [117] 구현예 110-116 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 3×10^{14} vg/kg, 2.9×10^{14} vg/kg, 2.8×10^{14} vg/kg, 2.7×10^{14} vg/kg, 2.6×10^{14} vg/kg, 2.5×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 1×10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1241] [118] 구현예 117에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2.5×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2.5×10^{14} vg/kg, 2.4×10^{14} vg/kg, 2.3×10^{14} vg/kg, 2.2×10^{14} vg/kg, 2.1×10^{14} vg/kg, 2×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, 1×10^{12} vg/kg, 1×10^{11} vg/kg, 1×10^{10} vg/kg, 1×10^{9} vg/kg, 1×10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1242] [119] 구현예 118에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 2×10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 2×10^{14} vg/kg, 1.9×10^{14} vg/kg, 1.8×10^{14} vg/kg, 1.7×10^{14} vg/kg, 1.6×10^{14} vg/kg, 1.5×10^{14} vg/kg, 1.4×10^{14} vg/kg, 1.3×10^{14} vg/kg, 1.2×10^{14} vg/kg, 1.1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{14} vg/kg, 1×10^{13}

vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1243] [120] 구현예 118에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.5 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1244] [121] 구현예 118에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.4 x 10^{14} vg/kg 미만의 양으로 (예를 들어, 약 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{13} vg/kg, 1 x 10^{12} vg/kg, 1 x 10^{11} vg/kg, 1 x 10^{10} vg/kg, 1 x 10^{9} vg/kg, 1 x 10^{8} vg/kg 이하 미만의 양으로) 환자에게 투여되는 방법.

[1245] [122] 구현예 110-116 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 3.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 4.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 5.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 6.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 7.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x

10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.8 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 1.9 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 2.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg, 또는 2.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 2.3 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1246] [123] 구현예 122에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 8.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.1 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.2 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.3 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.4 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.5 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.6 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.7 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.8 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 9.9 x 10^{13} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.8 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1247] [124] 구현예 122에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.5 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 1.6 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.7 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.6 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1248] [125] 구현예 122에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.1 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.4 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.5 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1249] [126] 구현예 122에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg (예를 들어, 1.2 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg, 또는 1.3 x 10^{14} vg/kg 내지 약 1.4 x 10^{14} vg/kg)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1250] [127] 구현예 110-126 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 약 1.3 x 10^{14} vg/kg의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1251] [128] 구현예 1-108 및 117-127 중 어느 하나에 있어서, 상기 이식유전자 또는 바이러스 벡터는 상기 양을 포함하는 단일 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1252] [129] 구현예 1-108 및 117-127 중 어느 하나에 있어서, 상기 이식유전자 또는 바이러스 벡터는 함께 해당 양을

포함하는 2회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1253] [130] 구현예 1-108 및 117-127 중 어느 하나에 있어서, 상기 이식유전자 또는 바이러스 벡터는 각각, 개별적으로, 해당 양을 포함하는 2회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1254] [131] 구현예 129 또는 130에 있어서, 상기 2회 이상 (예를 들어, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량이 서로 1년 이상 (예를 들어, 1년 이상, 2년 이상, 3년 이상, 4년 이상 또는 5년 이상) 분리되는 방법.

[1255] [132] 구현예 129 및 130에 있어서, 상기 2회 이상 용량이 서로 약 12개월 이내 (예를 들어, 약 12개월 이내, 약 11개월 이내, 약 10개월 이내, 약 9개월 이내, 약 8개월 이내, 약 7개월 이내, 약 6개월 이내, 약 5개월 이내, 약 4개월 이내, 약 3개월 이내, 약 2개월 이내, 또는 약 1개월 이내) 환자에게 투여되는 방법.

[1256] [133] 구현예 4-10, 14-38, 42, 46-64, 68, 72-89, 91-108, 또는 110-132 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 아데노 관련 바이러스 (AAV), 아데노바이러스, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 폭스바이러스, 바큘로바이러스, 단순 포진 바이러스, 백시니아 바이러스, 및 합성 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

[1257] [134] 구현예 133에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 AAV인 방법.

[1258] [135] 구현예 134에 있어서, 상기 AAV는 AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh10, 또는 AAVrh74 혈청형인 방법.

[1259] [136] 구현예 134에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 위형 AAV인 방법.

[1260] [137] 구현예 136에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/8 또는 AAV2/9인 방법.

[1261] [138] 구현예 137에 있어서, 상기 위형 AAV는 AAV2/8인 방법.

[1262] [139] 구현예 1-138 중 어느 하나에 있어서, 상기 MTM1을 암호화하는 이식유전자는 근육 특이적 프로모터에 작동 가능하게 연결되는 방법.

[1263] [140] 구현예 139에 있어서, 상기 근육 특이적 프로모터는 데스민 프로모터, 근육 크레아틴 키나제 프로모터, 미오신 경쇄 프로모터, 미오신 중쇄 프로모터, 심장 트로포닌 C 프로모터, 트로포닌 I 프로모터, myoD 유전자 패밀리 프로모터, 액틴 알파 프로모터, 액틴 베타 프로모터, 액틴 감마 프로모터, 또는 호메오도메인 3과 같은 시각 쌍의 인트론 1 내의 프로모터인 방법.

[1264] [141] 구현예 140에 있어서, 상기 근육 특이적 프로모터는 데스민 프로모터인 방법.

[1265] [142] 구현예 4-10, 14-38, 42, 46-64, 68, 72-89, 91-108, 또는 110-141 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 레사미리겐 빌파르보벡인 방법.

[1266] [143] 구현예 4-10, 14-38, 42, 46-64, 68, 72-89, 91-108, 또는 110-142 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이러스 벡터는 정맥 내, 근육 내, 피내, 또는 피하 투여에 의해 환자에게 투여되는 방법.

[1267] [144] 구현예 1-143 중 어느 하나에 있어서, 상기 항담즙정체제는 담즙산, 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 리간드, 섬유아세포 성장 인자 19 (FGF-19) 모방체, 다케다-G-단백질-수용체-5 (TGR5) 작용제, 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체 (PPAR) 작용제, PPAR-알파 작용제, PPAR-델타 작용제, 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제, 정점 나트륨 의존성 담즙산 수송체 (ASBT) 억제제, 면역조절 약물, 항섬유화 요법, 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 인산염 산화효소 (NOX) 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

[1268] [145] 구현예 144에 있어서, 상기 FXR 리간드는 오베티콜산인 방법.

[1269] [146] 구현예 144에 있어서, 상기 FXR 리간드는 실로펙서인 방법.

[1270] [147] 구현예 144에 있어서, 상기 FXR 리간드는 트로피펙스터인 방법.

[1271] [148] 구현예 144에 있어서, 상기 FXR 리간드는 트레티오닌인 방법.

[1272] [149] 구현예 144에 있어서, 상기 FXR 리간드는 EDP-305인 방법.

[1273] [150] 구현예 144에 있어서, 상기 FGF-19 모방체는 알다페르민인 방법.

[1274] [151] 구현예 144에 있어서, 상기 TGR5 작용제는 INT-777인 방법.

[1275] [152] 구현예 144에 있어서, 상기 TGR5 작용제는 INT-767인 방법.

[1276] [153] 구현예 144에 있어서, 상기 PPAR 작용제는 베자피브레이트인 방법.

[1277] [154] 구현예 144에 있어서, 상기 PPAR 작용제는 셀다델파르인 방법.

[1278] [155] 구현예 144에 있어서, 상기 PPAR 작용제는 엘라프브리노르인 방법.

[1279] [156] 구현예 144에 있어서, 상기 PPAR-알파 작용제는 페노피브레이트인 방법.

[1280] [157] 구현예 144에 있어서, 상기 PPAR-델타 작용제는 셀다델파르인 방법.

[1281] [158] 구현예 144에 있어서, 상기 이중 PPAR-알파 및 PPAR-델타 작용제는 엘라피브라노인 방법.

[1282] [159] 구현예 144에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 오데빅시바트인 방법.

[1283] [160] 구현예 144에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 마랄리시바트인 방법.

[1284] [161] 구현예 144에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 리네릭시바트인 방법.

[1285] [162] 구현예 144에 있어서, 상기 면역조절 약물은 리툭시맙인 방법.

[1286] [163] 구현예 144에 있어서, 상기 면역조절 약물은 아바타셉트인 방법.

[1287] [164] 구현예 144에 있어서, 상기 면역조절 약물은 우스테키누맙인 방법.

[1288] [165] 구현예 144에 있어서, 상기 면역조절 약물은 인플릭시맙인 방법.

[1289] [166] 구현예 144에 있어서, 상기 면역조절 약물은 바리시티닙인 방법.

[1290] [167] 구현예 144에 있어서, 상기 면역조절 약물은 FFP-104인 방법.

[1291] [168] 구현예 144에 있어서, 상기 항섬유화 요법은 비타민 D 수용체 작용제인 방법.

[1292] [169] 구현예 144에 있어서, 상기 항섬유화 요법은 심투주맙인 방법.

[1293] [170] 구현예 144에 있어서, 상기 NOX 억제제는 세타낙시브인 방법.

[1294] [171] 구현예 144에 있어서, 상기 담즙산은 우르소데옥시콜산 (예를 들어, 우르소디올) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.

[1295] [172] 구현예 144에 있어서, 상기 담즙산은 노르-우르소데옥시콜산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.

[1296] [173] 구현예 171에 있어서, 상기 담즙산은 우르소디올인 방법.

[1297] [174] 구현예 144, 171, 또는 173에 있어서, 상기 담즙산은 단일 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1298] [175] 구현예 144, 171, 또는 173에 있어서, 상기 담즙산은 복수의 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1299] [176] 구현예 174 또는 175에 있어서, 상기 담즙산은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량 (예를 들어, 5 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 6 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 11 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 12 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 13 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 14 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 15 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 16 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 17 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 18 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량, 또는 19 mg/kg/용량 내지 약 20 mg/kg/용량)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1300] [177] 구현예 176에 있어서, 상기 담즙산은 약 6 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량 (예를 들어, 6 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 11 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 12 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 13 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 14 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 15 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 16 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량, 17 mg/kg/용량 내

지 약 19 mg/kg/용량, 또는 18 mg/kg/용량 내지 약 19 mg/kg/용량)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1301] [178] 구현예 176에 있어서, 상기 담즙산은 약 7 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량 (예를 들어, 7 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 11 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 12 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 13 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 14 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 15 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 16 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량, 또는 17 mg/kg/용량 내지 약 18 mg/kg/용량)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1302] [179] 구현예 176에 있어서, 상기 담즙산은 약 8 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량 (예를 들어, 8 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 10 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 11 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 12 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 13 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 14 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 15 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량, 또는 16 mg/kg/용량 내지 약 17 mg/kg/용량)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1303] [180] 구현예 176에 있어서, 상기 담즙산은 약 10 mg/kg/용량 내지 약 15 mg/kg/용량 (예를 들어, 10 mg/kg/용량 내지 약 15 mg/kg/용량, 11 mg/kg/용량 내지 약 15 mg/kg/용량, 12 mg/kg/용량 내지 약 15 mg/kg/용량, 13 mg/kg/용량 내지 약 15 mg/kg/용량, 또는 14 mg/kg/용량 내지 약 15 mg/kg/용량)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1304] [181] 구현예 176에 있어서, 상기 담즙산은 약 12 mg/kg/용량 내지 약 13 mg/kg/용량의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1305] [182] 구현예 176에 있어서, 상기 담즙산은 약 5 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량 (예를 들어, 5 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량, 6 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량, 9 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량, 또는 10 mg/kg/용량 내지 약 11 mg/kg/용량)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1306] [183] 구현예 182에 있어서, 상기 담즙산은 약 6 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량 (예를 들어, 6 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량, 7 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량, 8 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량, 또는 9 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1307] [184] 구현예 182에 있어서, 상기 담즙산은 약 7 mg/kg/용량 내지 약 9 mg/kg/용량 (예를 들어, 7 mg/kg/용량 내지 약 7 mg/kg/용량 또는 8 mg/kg/용량 내지 약 9 mg/kg/용량)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1308] [185] 구현예 182에 있어서, 상기 담즙산은 1일에, 1주에, 또는 한 달에 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1309] [186] 구현예 185에 있어서, 상기 담즙산은 1일 1회 이상 (예를 들어, 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상) 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1310] [187] 구현예 186에 있어서, 상기 담즙산은 1일 1회 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1311] [188] 구현예 186에 있어서, 상기 담즙산은 1일 2회 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1312] [189] 구현예 186에 있어서, 상기 담즙산은 1일 3회 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1313] [190] 구현예 186에 있어서, 상기 담즙산은 1일 4회 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1314] [191] 구현예 186에 있어서, 상기 담즙산은 1일 5회 용량으로 환자에게 투여되는 방법.

[1315] [192] 구현예 144-191 중 어느 하나에 있어서, 상기 담즙산은 약 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일 (예를 들어, 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 5.1 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 5.1 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 5.2 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 5.3 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 5.4 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 5.5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 6 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 6.5 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 7 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 8 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 9 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 10 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 11 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 12 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 13 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 14 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 15 mg/kg/일 내지

약 40 mg/kg/일, 16 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 17 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 18 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 19 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 20 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 25 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 30 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 35 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일, 또는 40 mg/kg/일 내지 약 40 mg/kg/일)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1316] [193] 구현예 192에 있어서, 상기 담즙산은 약 6 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일 (예를 들어, 6 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 6.5 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 7 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 8 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 9 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 10 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 11 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 12 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 13 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 14 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 15 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 16 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 17 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 18 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 19 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 20 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 25 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 30 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일, 또는 35 mg/kg/일 내지 약 39 mg/kg/일)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1317] [194] 구현예 192에 있어서, 상기 담즙산은 약 8 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일 (예를 들어, 8 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 9 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 10 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 11 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 12 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 13 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 14 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 15 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 16 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 17 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 18 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 19 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 20 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 25 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 30 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일, 또는 35 mg/kg/일 내지 약 37 mg/kg/일)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1318] [195] 구현예 192에 있어서, 상기 담즙산은 약 13 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일 (예를 들어, 13 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 14 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 15 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 16 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 17 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 18 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 19 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 20 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 25 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일, 또는 30 mg/kg/일 내지 약 32 mg/kg/일)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1319] [196] 구현예 192에 있어서, 상기 담즙산은 약 20 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일 (예를 들어, 20 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일, 21 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일, 22 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일, 23 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일, 또는 24 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1320] [197] 구현예 192에 있어서, 상기 담즙산은 약 17 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일 (예를 들어, 17 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일, 18 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일, 19 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일, 20 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일, 21 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일, 또는 22 mg/kg/일 내지 약 23 mg/kg/일)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1321] [198] 구현예 192에 있어서, 상기 담즙산은 약 18 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일 (예를 들어, 18 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일, 19 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일, 20 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일, 또는 21 mg/kg/일 내지 약 22 mg/kg/일)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1322] [199] 구현예 192에 있어서, 상기 담즙산은 약 19 mg/kg/일 내지 약 21 mg/kg/일 (예를 들어, 19 mg/kg/일 내지 약 21 mg/kg/일 또는 20 mg/kg/일 내지 약 21 mg/kg/일)의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1323] [200] 구현예 144-199 중 어느 하나에 있어서, 상기 담즙산은 20 mg/kg/일의 양으로 환자에게 투여되는 방법.

[1324] [201] 구현예 144-200 중 어느 하나에 있어서, 상기 담즙산은 250 mg의 담즙산을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여되는 방법.

[1325] [202] 구현예 144-200 중 어느 하나에 있어서, 상기 담즙산은 500 mg의 담즙산을 포함하는 단위 투여 형태로 환자에게 투여되는 방법.

[1326] [203] 구현예 144-202 중 어느 하나에 있어서, 상기 담즙은 장내 투여를 통해 환자에게 투여되는 방법.

[1327] [204] 구현예 1-203 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증의 병력을 갖지 않는 방법.

[1328] [205] 구현예 204에 있어서, 상기 환자가 임의의 기저 간 질환의 병력을 갖지 않는 방법.

[1329] [206] 구현예 1-205 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 35주 이상 임신 주수에서 태어났고 이식유전자 또는 바이러스 벡터의 투여 시 만기 연령 (예를 들어, 조정 만기 연령) 내지 약 5세 (예를 들어, 1일 내지 약 5세, 2일 내지 약 5세, 3일 내지 약 5세, 4일 내지 약 5세, 5일 내지 약 5세, 6일 내지 약 5세, 7일 내지 약 5세, 8일 내지 약 5세, 9일 내지 약 5세, 10일 내지 약 5세, 11일 내지 약 5세, 12일 내지 약 5세, 13일 내지 약 5세, 14일 내지 약 5세, 15일 내지 약 5세, 16일 내지 약 5세, 17일 내지 약 5세, 18일 내지 약 5세, 19일 내지 약 5세, 20일 내지 약 5세, 25일 내지 약 5세, 1개월 내지 약 5세, 2개월 내지 약 5세, 3개월 내지 약 5세, 4개월 내지 약 5세, 5개월 내지 약 5세, 6개월 내지 약 5세, 1세 내지 약 5세, 2세 내지 약 5세, 3세 내지 약 5세, 및 4세 내지 약 5세)이거나 이였던 방법.

[1330] [207] 구현예 1-206 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 남성인 방법.

[1331] [208] 구현예 1-207 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자는 기계적 환기 지원을 필요로 하는 방법.

[1332] [209] 구현예 208에 있어서, 상기 기계적 환기 지원은 침습적 기계적 환기 지원을 포함하는 방법.

[1333] [210] 구현예 208에 있어서, 상기 기계적 환기 지원은 비침습적 기계적 환기 지원을 포함하는 방법.

[1334] [211] 구현예 1-210 중 어느 하나에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자는 시간이 지남에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1335] [212] 구현예 211에 있어서, 상기 환자는 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 시간 경과에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1336] [213] 구현예 212에 있어서, 상기 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 시간 경과에 따라 기계적 환기 지원 시간에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1337] [214] 구현예 1-212 중 어느 하나에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때 환자가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 기능적으로 독립적인 앉기를 달성하는 방법.

[1338] [215] 구현예 214에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 기능적으로 독립적인 앉기를 달성하는 방법.

[1339] [216] 구현예 1-215 중 어느 하나에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 하루에 약 16시간 이하로 필요한 기계적 인공호흡기 지원의 감소를 나타내는 방법.

[1340] [217] 구현예 216에 있어서, 상기 환자가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 필요한 기계적 인공호흡기 지원의 감소를 나타내는 방법.

[1341] [218] 구현예 217에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 필요한 기계적 인공호흡기 지원의 감소를 나타내는 방법.

[1342] [219] 구현예 1-218 중 어느 하나에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 CHOP INTEND에 대한 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1343] [220] 구현예 219에 있어서, 상기 환자가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 CHOP INTEND에 대한 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1344] [221] 구현예 220에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 CHOP INTEND에 대한 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1345] [222] 구현예 1-221 중 어느 하나에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 최대 흡기압 (MIP)에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1346] [223] 구현예 222에 있어서, 상기 환자가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 MIP에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1347] [224] 구현예 223에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 MIP에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1348] [225] 구현예 1-224 중 어느 하나에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 근

육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1349] [226] 구현예 225에 있어서, 상기 환자가 환자에게 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1350] [227] 구현예 226에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화를 나타내는 방법.

[1351] [228] 구현예 226 또는 227에 있어서, 근육 생검에서 미오튜불라린 발현의 정량적 분석에서 기준선으로부터의 변화가 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 적어도 48주 동안 지속되는 방법.

[1352] [229] 구현예 1-228 중 어느 하나에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 경직 및/또는 관절 구축의 감소를 나타내는 방법.

[1353] [230] 구현예 1-229 중 어느 하나에 있어서, 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여할 때, 환자가 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 24주까지 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 나타내고, 선택적으로 환자는 환자에게 바이러스 벡터를 투여한 후 약 20주, 16주, 12주, 8주, 또는 4주까지 횡경막 및/또는 호흡근 진행을 나타내는 방법.

[1354] [231] 구현예 33-226 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 14 μmol/L 초과 (예를 들어, 14 μmol/L, 15 μmol/L, 16 μmol/L, 17 μmol/L, 18 μmol/L, 19 μmol/L, 20 μmol/L, 21 μmol/L, 22 μmol/L, 23 μmol/L, 24 μmol/L, 25 μmol/L, 26 μmol/L, 27 μmol/L, 28 μmol/L, 29 μmol/L, 30 μmol/L, 31 μmol/L, 32 μmol/L, 33 μmol/L, 34 μmol/L, 35 μmol/L, 36 μmol/L, 37 μmol/L, 38 μmol/L, 39 μmol/L, 40 μmol/L, 41 μmol/L, 42 μmol/L, 43 μmol/L, 44 μmol/L, 45 μmol/L, 46 μmol/L, 47 μmol/L, 48 μmol/L, 49 μmol/L, 50 μmol/L, 51 μmol/L, 52 μmol/L, 53 μmol/L, 54 μmol/L, 55 μmol/L, 56 μmol/L, 57 μmol/L, 58 μmol/L, 59 μmol/L, 60 μmol/L, 61 μmol/L, 62 μmol/L, 63 μmol/L, 64 μmol/L, 65 μmol/L, 66 μmol/L, 67 μmol/L, 68 μmol/L, 69 μmol/L, 70 μmol/L, 71 μmol/L, 72 μmol/L, 73 μmol/L, 74 μmol/L, 75 μmol/L, 76 μmol/L, 77 μmol/L, 78 μmol/L, 79 μmol/L, 80 μmol/L, 81 μmol/L, 82 μmol/L, 83 μmol/L, 84 μmol/L, 85 μmol/L, 86 μmol/L, 87 μmol/L, 88 μmol/L, 89 μmol/L, 90 μmol/L, 91 μmol/L, 92 μmol/L, 93 μmol/L, 94 μmol/L, 95 μmol/L, 96 μmol/L, 97 μmol/L, 98 μmol/L, 99 μmol/L, 또는 100 μmol/L 초과) 혈청 총 담즙산 수준을 나타낸다는 발견에 의해 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되는 방법.

[1355] [232] 구현예 33-231 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 혈액 검사에서 참조 수준에 비해 증가하거나 감소한 하나 이상의 매개변수를 나타낸다는 발견에 의해 환자는 담즙정체 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되는 방법.

[1356] [233] 구현예 232에 있어서, 상기 혈액 검사는 간 기능 검사인 방법.

[1357] [234] 구현예 232 또는 233에 있어서, 상기 하나 이상의 매개변수는 감마-글루타밀 트랜스퍼라제, 알칼리성 포스파타제, 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제, 및/또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함하는 방법.

[1358] [235] 구현예 33-234 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과 (예를 들어, 1 mg/dL, 1.1 mg/dL, 1.2 mg/dL, 1.3 mg/dL, 1.4 mg/dL, 1.5 mg/dL, 1.6 mg/dL, 1.7 mg/dL, 1.8 mg/dL, 1.9 mg/dL, 2 mg/dL, 2.1 mg/dL, 2.2 mg/dL, 2.3 mg/dL, 2.4 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2.6 mg/dL, 2.7 mg/dL, 2.8 mg/dL, 2.9 mg/dL, 3 mg/dL, 3.1 mg/dL, 3.2 mg/dL, 3.3. mg/dL, 3.4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.7 mg/dL, 3.8 mg/dL, 3.9 mg/dL, 4 mg/dL, 4.1 mg/dL, 4.2 mg/dL, 4.3 mg/dL, 4.4 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4.6 mg/dL, 4.7 mg/dL, 4.8 mg/dL, 4.9 mg/dL, 5 mg/dL, 10 mg/dL, 15 mg/dL, 20 mg/dL, 30 mg/dL, 40 mg/dL, 50 mg/dL, 60 mg/dL, 70 mg/dL, 80 mg/dL, 90 mg/dL, 또는 100 mg/dL 초과) 빌리루빈 수준을 나타낸다는 발견에 의해 환자는 고빌리루빈혈증 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되는 방법.

[1359] [236] 구현예 235에 있어서, 상기 빌리루빈 검사에서 1 mg/dL 초과 빌리루빈 수준이 이식유전자 또는 바이러스 벡터를 환자에게 투여한 후 약 3주까지 발생하는 것인 방법.

[1360] [237] 구현예 235 또는 236에 있어서, 상기 빌리루빈 수준이 직접 빌리루빈 수준 또는 총 빌리루빈 수준을 포함

하는 방법.

[1361] [238] 구현예 33-237 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 혈액 검사에서 참조 수준에 비해 증가한 매개변수를 나타낸다는 발견에 의해 환자는 담즙정체, 고빌리루빈혈증, 또는 이의 하나 이상의 증상을 나타내는 것으로 결정되는 방법.

[1362] [239] 구현예 238에 있어서, 상기 매개변수는 혈청 담즙산의 수준을 포함하는 방법.

[1363] [240] 구현예 239에 있어서, 상기 혈청 담즙산은 콜산, 케노데옥시콜산, 데옥시콜산, 또는 우르소데옥시콜산인 방법.

[1364] [241] 구현예 238에 있어서, 상기 혈액 검사는 간 기능 검사인 방법.

[1365] [242] 구현예 241에 있어서, 상기 매개변수는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 또는 알라닌 아미노트랜스퍼라제의 수준을 포함하는 방법.

[1366] [243] MTM1을 암호화하는 이식유전자 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서, 상기 패키지 삽입물은 키트의 사용자에게 구현예 1-3, 11-13, 39-41, 43-45, 65-67, 및 69-71 중 어느 하나의 방법에 따라 XLMTM을 갖는 환자에게 이식유전자를 투여하도록 지시하는 키트.

[1367] [244] MTM1을 암호화하는 이식유전자를 포함하는 바이러스 벡터 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서, 상기 패키지 삽입물은 키트의 사용자에게 구현예 1-89 및 128-243 중 어느 하나의 방법에 따라 XLMTM을 갖는 환자에게 바이러스 벡터를 투여하도록 지시하는 키트.

[1368] [245] 항담즙정체제 및 패키지 삽입물을 포함하는 키트로서, 상기 패키지 삽입물은 키트의 사용자에게 구현예 90-127 중 어느 하나의 방법에 따라 담즙정체 또는 고빌리루빈혈증을 치료하거나 예방하기 위해 환자에게 항담즙정체제를 투여하도록 지시하는 키트.

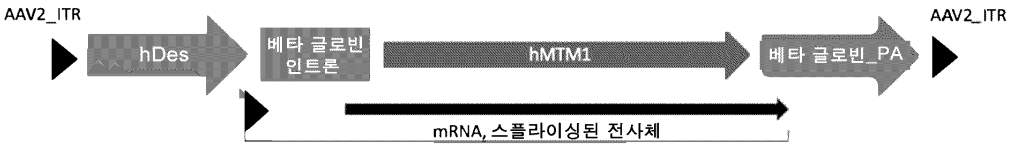
[1369] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 독립적인 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 참조로 본원에 포함된다.

[1370] 본 발명은 특정 구현예와 관련하여 설명되었지만, 추가 수정이 가능하며 본 출원은 일반적으로, 본 발명의 원리에 따른 본 발명의 임의의 변형, 사용 또는 적용 및 본 발명이 속하는 기술 분야 내에서 공지된 또는 관례적인 관행 내에 있는 본 발명으로부터의 이러한 이탈을 포함하여 앞서 설명된 필수 특징에 적용될 수 있으며 청구범위의 범위에 따르는 것을 포괄하도록 의도된다는 것이 이해될 것이다.

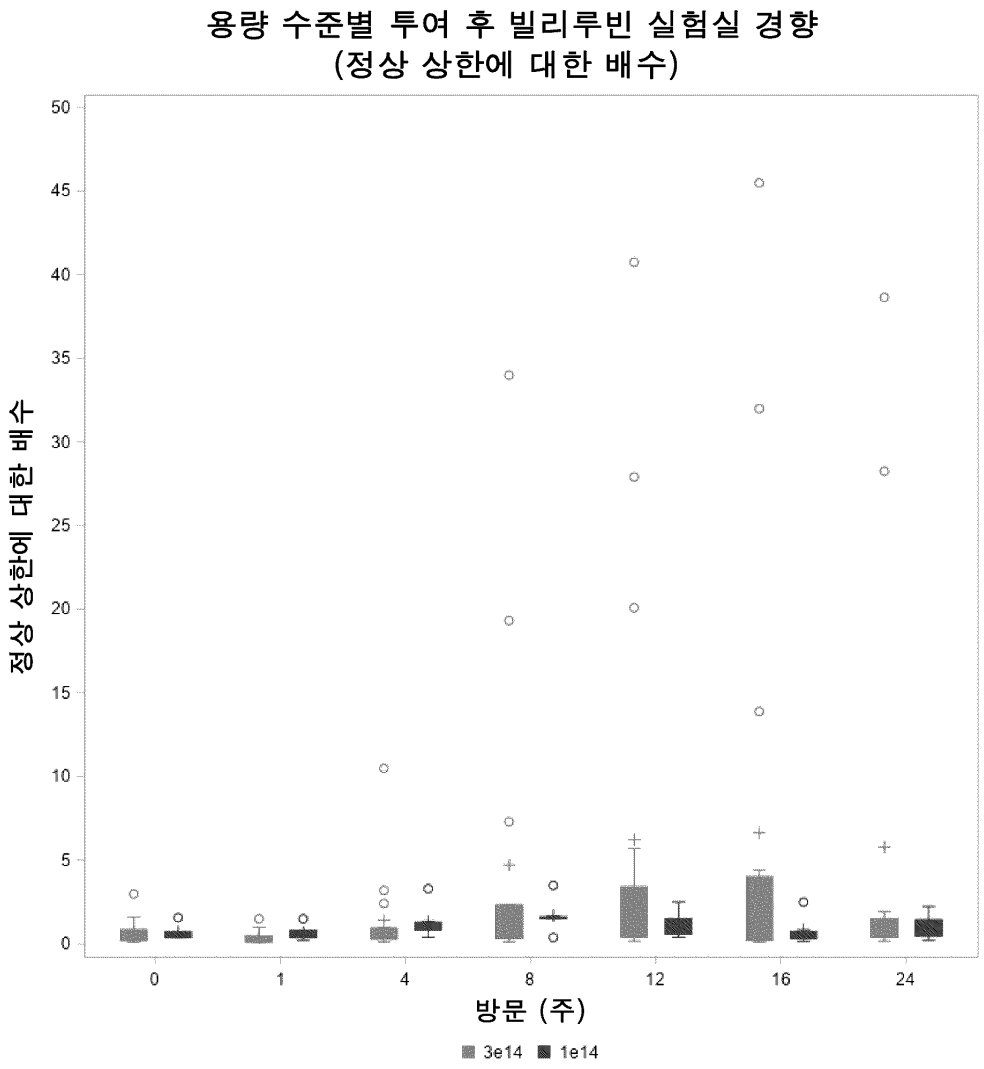
[1371] 다른 구현예는 청구범위 내에 있다.

도면

도면1

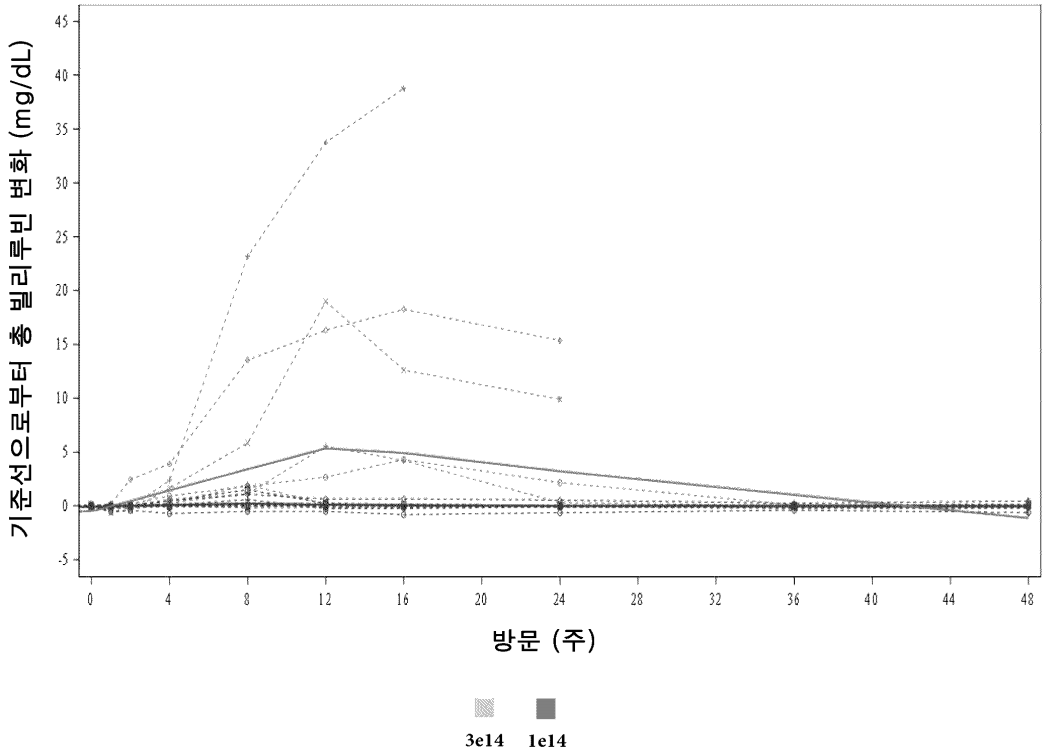


도면2


용량 수준별 투여 후 빌리루빈 실험실 경향
(정상 상한에 대한 배수)
정상 상한에 대한 배수
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
1
4
8
12
16
24
방문 (주)
3e14
1e14

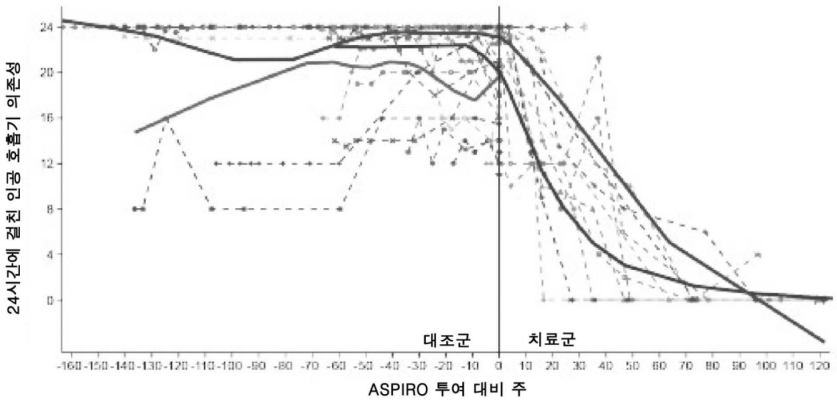
도면3

레사미리겐 빌파르보벡 연구에서 용량 수준별 48주까지 빌리루빈의 LOESS 회귀 플롯

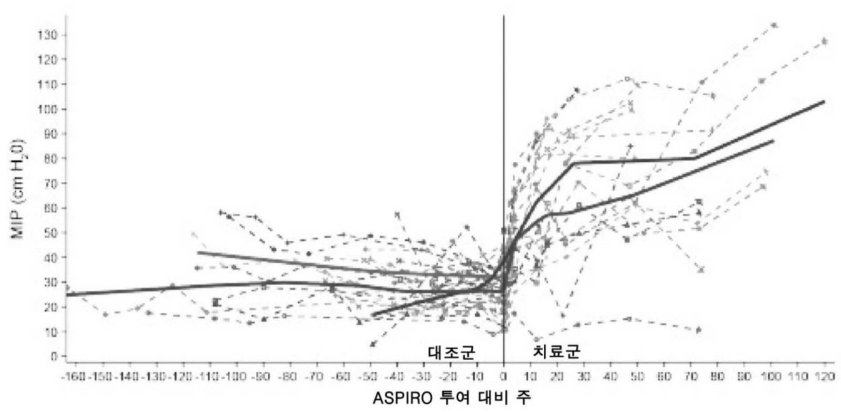


도면4

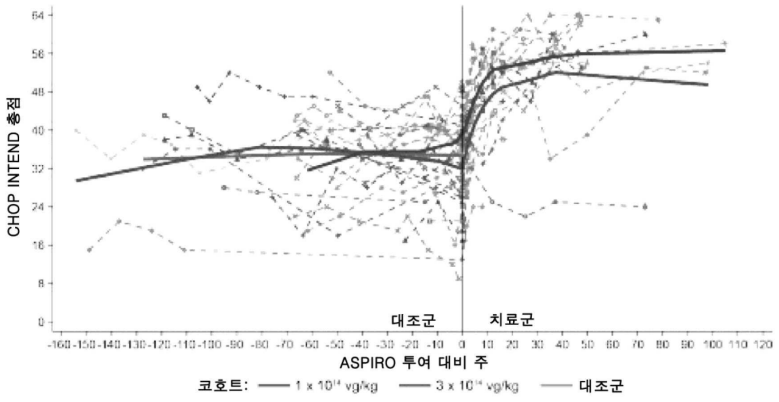
도 4a



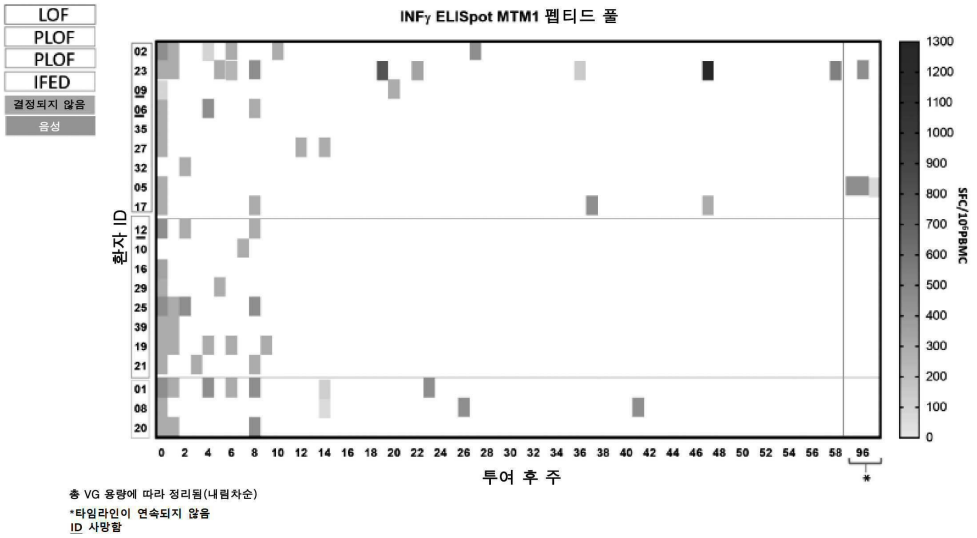
도 4b



도 4c

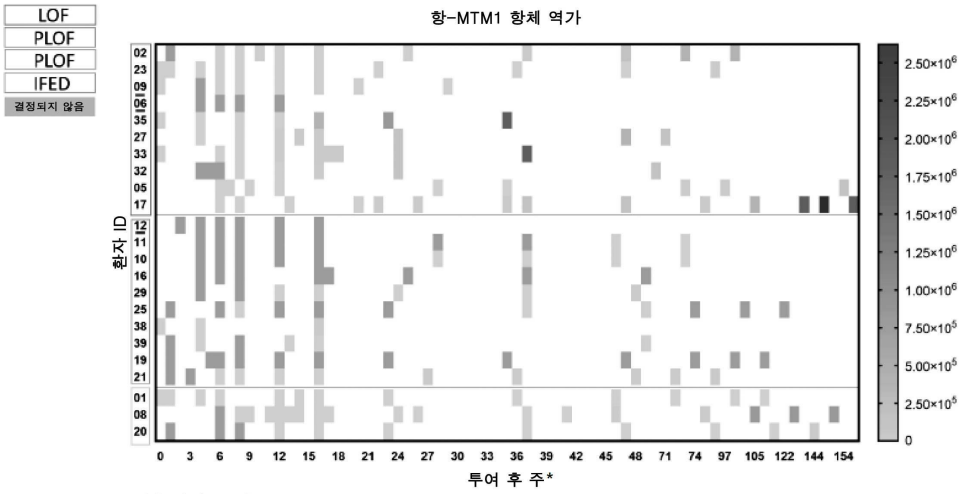


도면5a



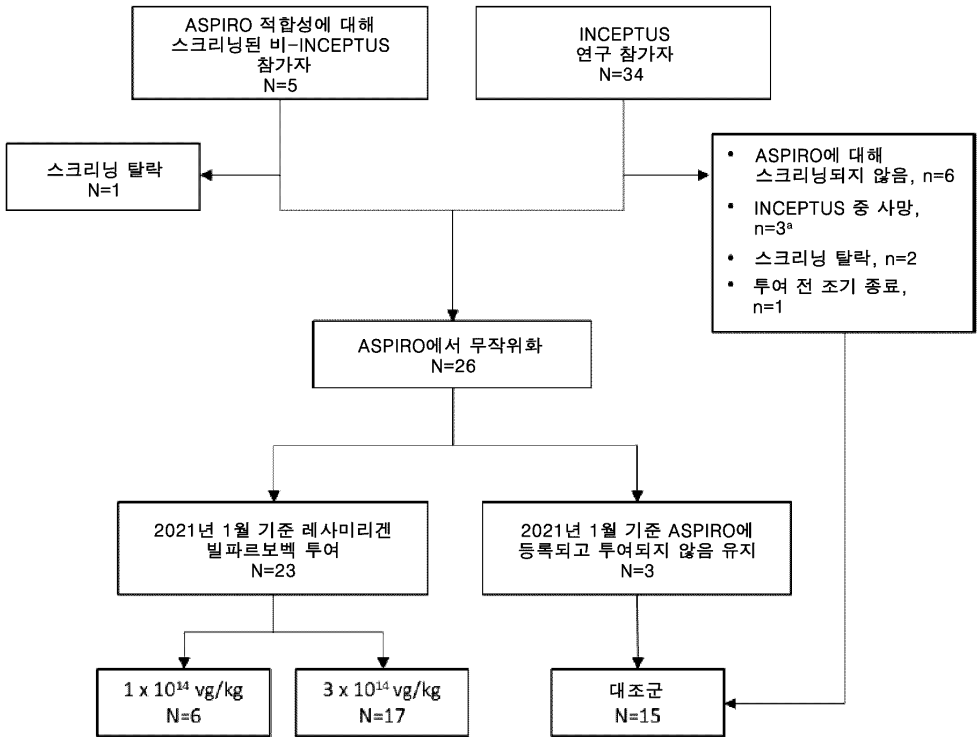
총 VG 용량에 따라 정리됨(내림차순)
*타임라인이 연속되지 않음
ID 사망함

도면5b



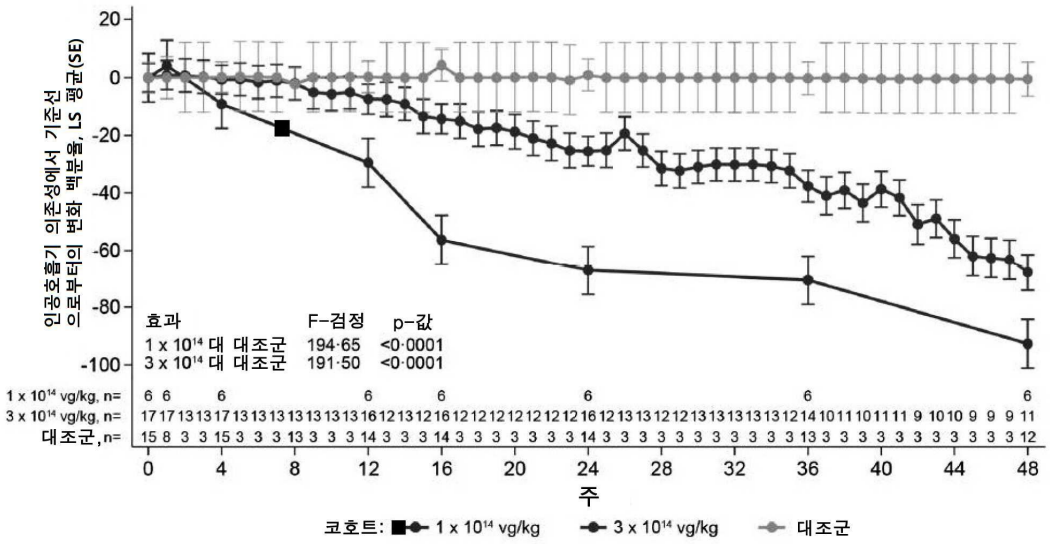
총 VG 용량에 따라 정리됨(내림차순)
*타임라인이 연속되지 않음
ID 사망함

도면6



[a]대조군 데이터는 INCEPTUS 중 사망한 연구 참가자에 대해 포함함

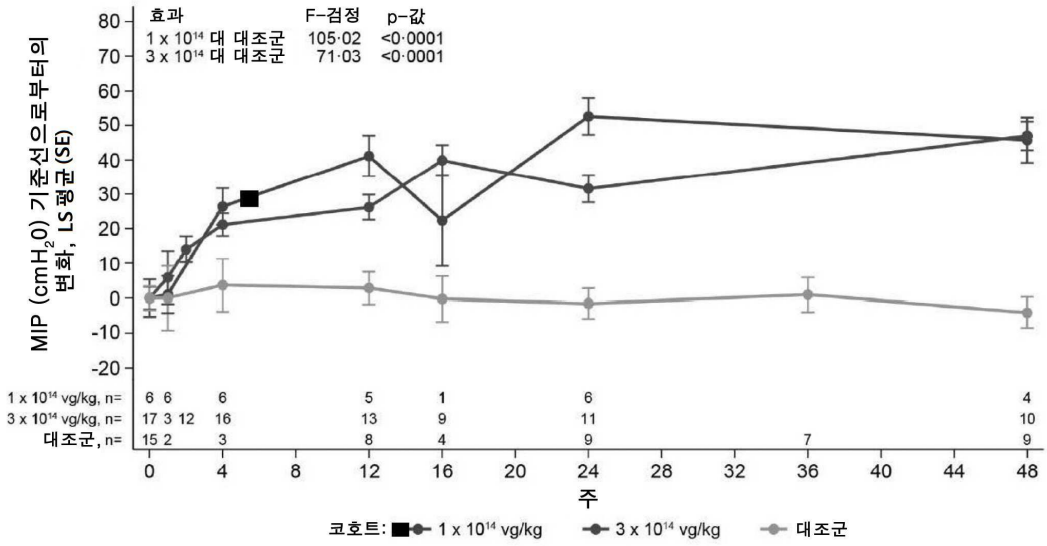
도면7a



도면7b

용량 (vg/kg)	기준선 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)	48주 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)	변화 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)
1×10^{14} (n=6)	20.5 ± 2.0	1.3 ± 2.0	−19.2
3×10^{14} (n=17)	23.6 ± 1.2	7.7 ± 1.5	−16.1
대조군 (n=15)	20.2 ± 1.3	21.5 ± 1.4	-0.3

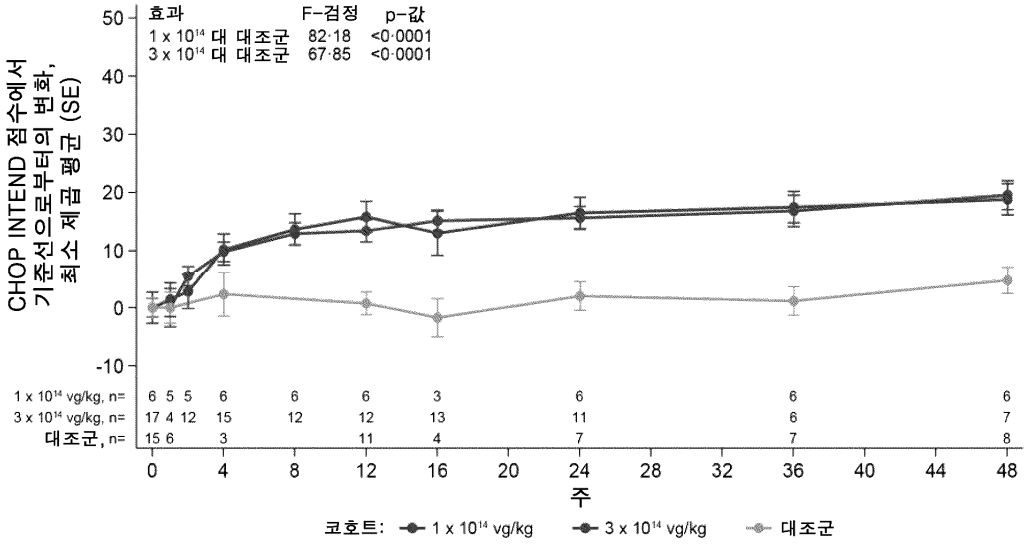
도면7c



도면7d

용량 (vg/kg)	기준선 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)	48주 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)	변화 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)
1×10^{14} (n=6)	30.0 ± 6.9	73.8 ± 8.5	+43.8
3×10^{14} (n=17)	24.3 ± 4.1	71.5 ± 5.4	+47.2
대조군 (n=15)	35.4 ± 4.4	29.7 ± 5.6	−5.7

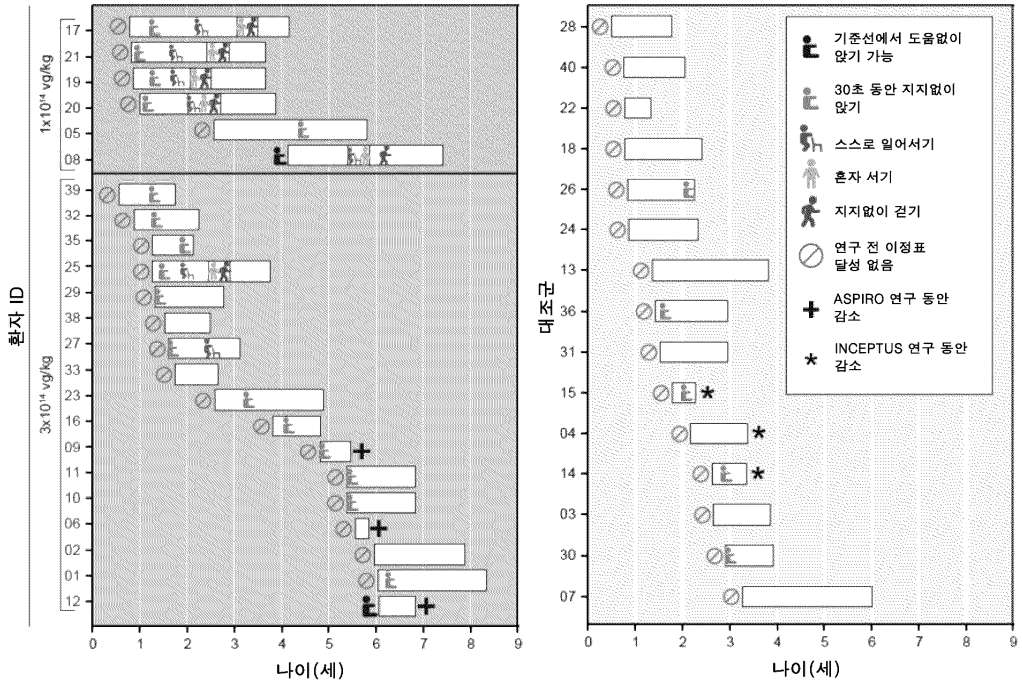
도면8a



도면8b

용량 (vg/kg)	기준선 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)	48주 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)	변화 (최소 제곱 ± 평균 표준 오차)
1×10^{14} (n=6)	37.7 ± 3.6	56.5 ± 3.6	+18.8
3×10^{14} (n=17)	30.7 ± 2.1	54.4 ± 3.3	+19.6
대조군 (n=15)	33.0 ± 2.3	36.4 ± 3.1	+4.8

도면9a

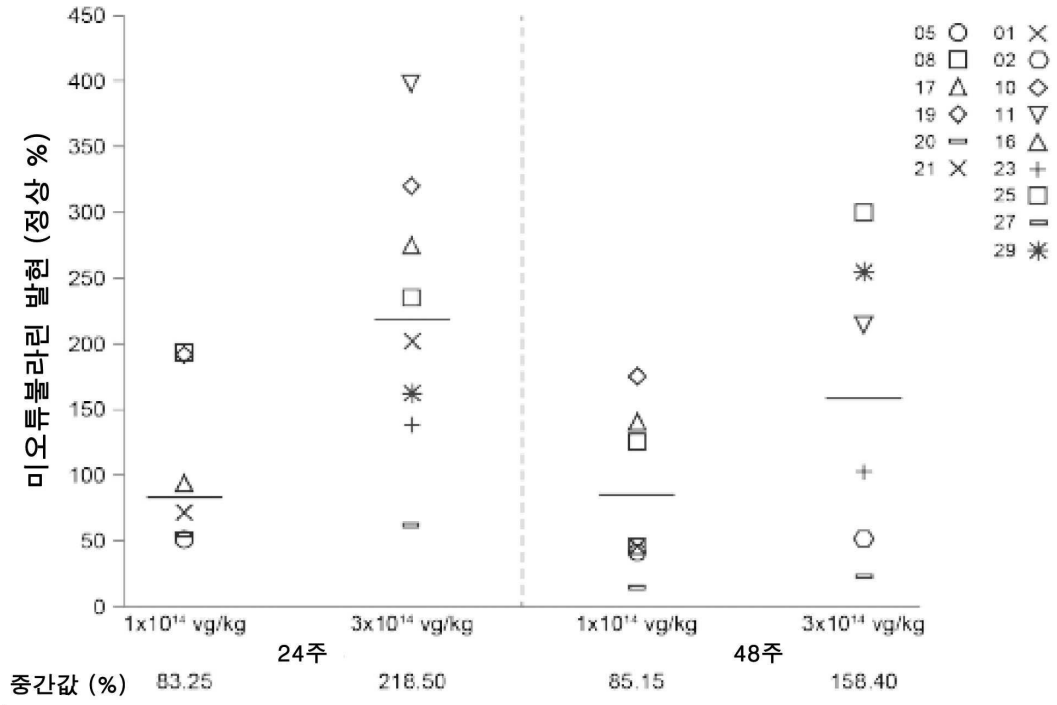


도면9b

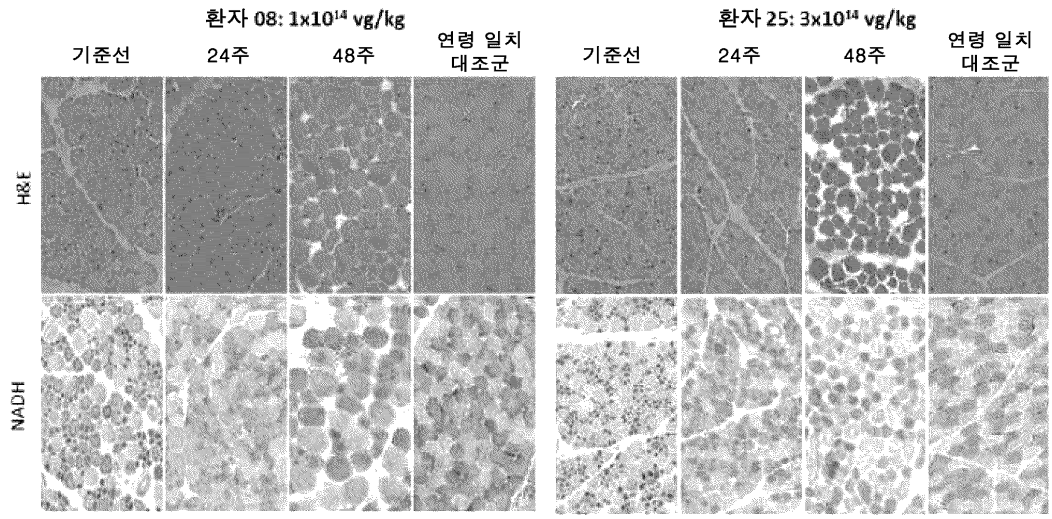
참가자/총 참가자

운동 이정표	용량 (vg/kg) 1×10^{14}	3×10^{14}	대조군
≥30초 동안 지지없이 앉기	6/6 (100%)	13/17 (77%)	5/15 (33%)
스스로 일어서기	5/6 (83%)	2/17 (12%)	0/15 (0%)
지지없이 걷기	**5/6** (83%)	**1/17** (6%)	**0/15** (0%)

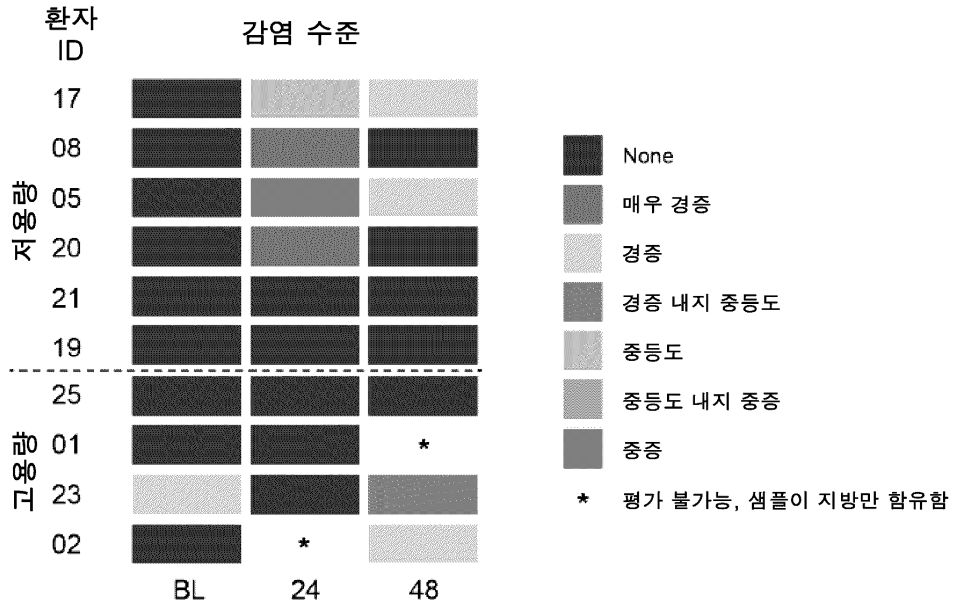
도면10a


미오튜불라린 발현 (정상 %)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
05
08
17
19
20
21
01
02
10
11
16
23
25
27
29
1x10¹⁴ vg/kg
3x10¹⁴ vg/kg
1x10¹⁴ vg/kg
3x10¹⁴ vg/kg
24주
48주
중간값 (%)
83.25
216.50
85.15
158.40

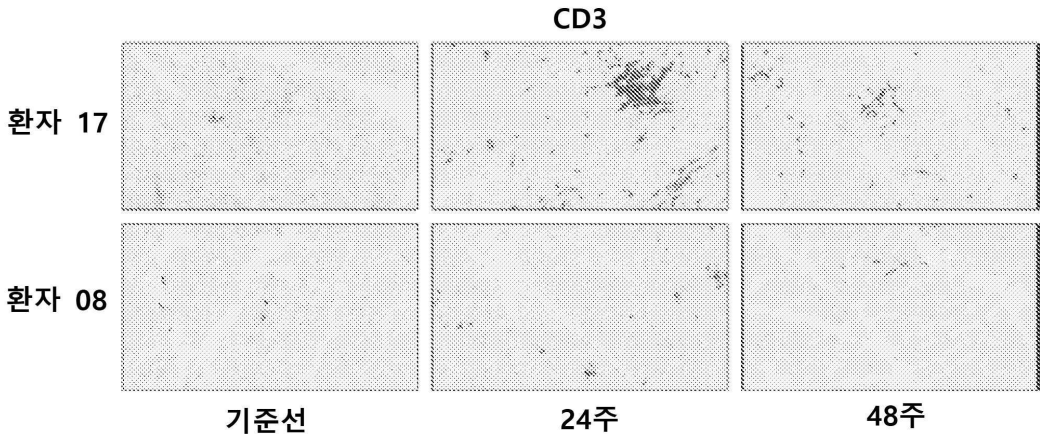
도면10b


환자 08: 1x10¹⁴ vg/kg
환자 25: 3x10¹⁴ vg/kg
기준선
24주
48주
연령 일치 대조군
H&E
NADH

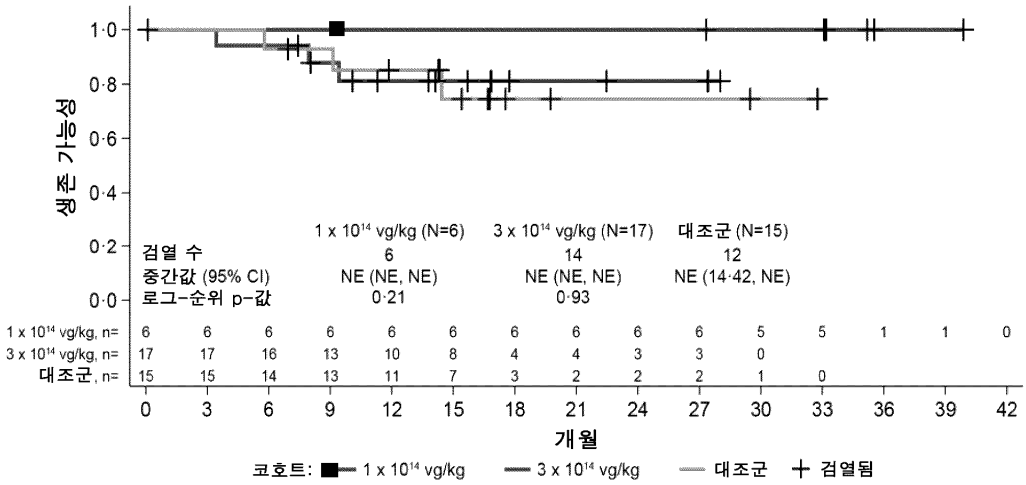
도면11



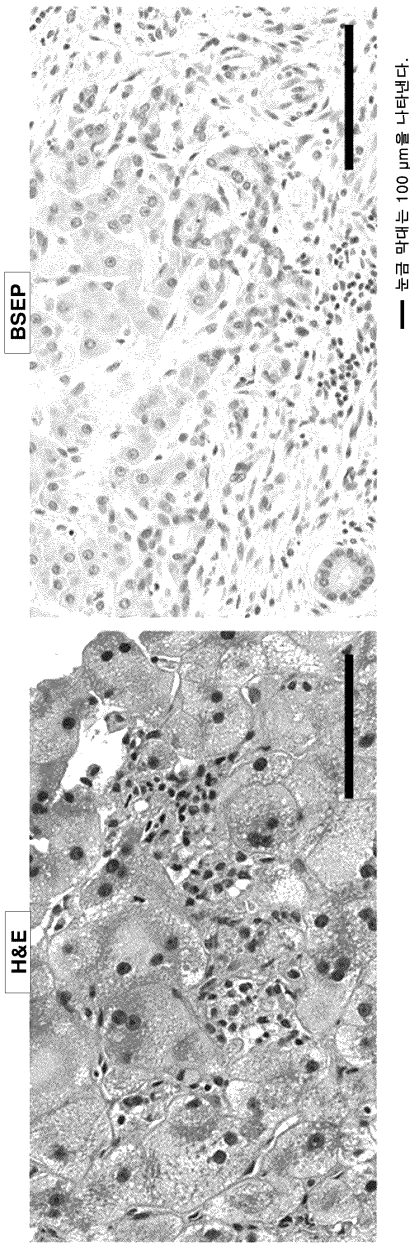
도면12



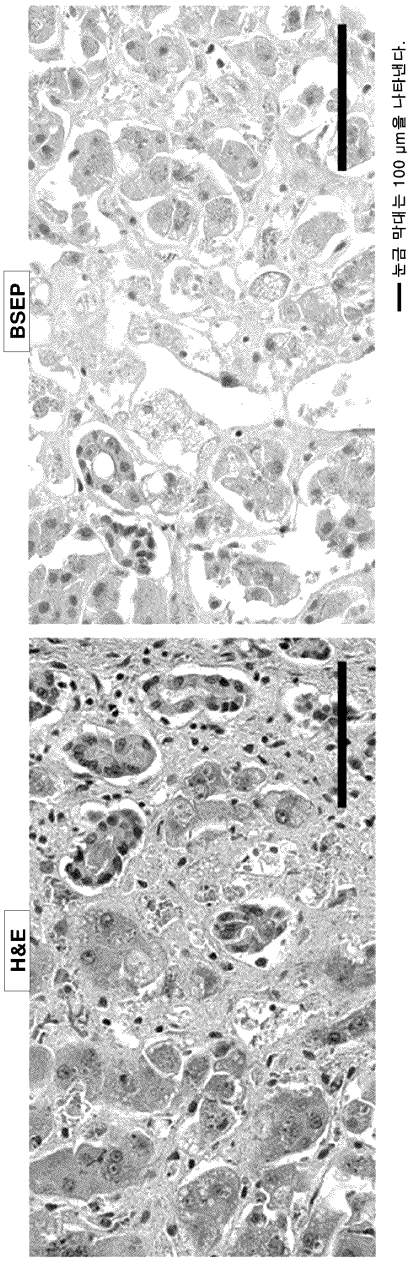
도면13



도면14



도면15



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Audentes Therapeutics, Inc.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR IMPROVED TREATMENT OF X-LINKED MYOTUBULAR MYOPATHY

<130> 51037-057WO3

<150> US 63/245,611

<151> 2021-09-17

<150> US 63/192,279

<151> 2021-05-24

<160> 18

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3412

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

agccgagcag cctggcaacg gcggtggcgc ccggagcccg agagtttcca ggatggcttc 60

tgcatcaact tctaaatata attcacactc cttggagaat gagtctatta agaggacgtc 120

tcgagatgga gtcaatcgag atctcactga ggctgttcct cgacttccag gagaaacact 180

aatcactgac aaagaagtta tttacatatg tcctttcaat ggccccatta agggaagagt 240

ttacatcaca aattatcgtc tttatttaag aagtttggaa acggattctt ctctaatact 300

tgatgttcct ctgggtgtga tctcgagaat tgaaaaaatg ggaggcgcga caagtagagg 360

agaaaattcc tatggtctag atattacttg taaagacatg agaaacctga ggttcgcttt 420

gaaacaggaa ggccacagca gaagagatat gtttgagatc ctcacgagat acgcgtttcc 480

cctggctcac agtctgccat tatttgcatt tttaaatgaa gaaaagttta acgtggatgg 540

atggacagtt tacaatccag tggaagaata caggaggcag ggcttgccca atcaccattg 600

gagaataact tttattaata agtgctatga gctctgtgac acttaccctg ctcttttggt 660

ggttccgtat cgtgcctcag atgatgacct ccggagagtt gcaactttta ggtcccgaaa 720

tcgaattcca gtgctgtcat ggattcatcc agaaaataag acggtcattg tgcgttgcag 780

tcagcctctt gtcggtatga gtgggaaacg aaataaagat gatgagaaat atctcgatgt 840

tatcagggag actaataaac aaatttctaa actcaccatt tatgatgcaa gacccagcgt 900

aaatgcagtg gccaacaagg caacaggagg aggatatgaa agtgatgatg catatcataa 960

cgccgaactt ttcttcttag acattcataa tattcatgtt atgcgggaat ctttaaaaaa 1020

agtgaaggac attgtttatc ctaatgtaga agaatctcat tggttgtcca gtttggagtc 1080

tactcattgg ttagaacata tcaagctcgt tttgacagga gccattcaag tagcagacaa 1140

agtttcttca gggaagagtt cagtgcttgt gcattgcagt gacggatggg acaggactgc 1200

tcagctgaca tccttggcca tgctgatgtt ggatagcttc tataggagca ttgaagggtt 1260

cgaaatactg gtacaaaaag aatggataag ttttggacat aaatttgcat ctcgaatagg 1320

tcatggtgat aaaaaccaca ccgatgctga ccgttctcct atttttctcc agtttattga 1380

ttgtgtgtgg caaatgtcaa aacagttccc tacagctttt gaattcaatg aacaattttt 1440
gattataatt ttggatcatc tgtatagttg ccgatttggt actttcttat tcaactgtga 1500
atctgctcga gaaagacaga aggttacaga aaggactgtt tctttatggt cactgataaa 1560
cagtaataaa gaaaaattca aaaacccctt ctatactaaa gaaatcaatc gagttttata 1620
tccagttgcc agtatgcgtc acttggaact ctgggtgaat tactacatta gatggaaccc 1680
caggatcaag caacaacagc cgaatccagt ggagcagcgt tacatggagc tcttagcctt 1740
acgcgacgaa tacataaagc ggcttgagga actgcagctc gccaactctg ccaagctttc 1800

tgatccccca acttcacctt ccagtccttc gcaaatgatg ccccatgtgc aaactcactt 1860
ctgaggggggg accctggcac cgcattagag ctcgaaataa aggcgatagc tgactttcat 1920
ttggggcatt tgtaaaaagt agattaaaat atttgcctcc atgtagaact tgaactaaca 1980
taatcttaaa ctcttgaata tgtgccttct agaatacata ttacaagaaa actacagggt 2040
ccacacggca atcagaagaa aggagctgag atgaggtttt ggaaaaccct gacaccttta 2100
aaaagcagtt tttgaaagac aaaatttaga tttaatttac gtcttgagaa atactatata 2160
tacaatatat attttgtggg cttaattgaa acaacattat tttaaaatca aaggggatat 2220

atgtttgtgg aatggatttt cctgaagctg cttaacagtt gctttggatt ctctaagatg 2280
aatccaaatg tgaaagatgc atgttactgc caaaaccaaa ttgagctcag cttcctaggc 2340
attacccaaa agcaaggtgt ttaagtaatt gccagctttt ataccatcat gagtggtgac 2400
ttaaggagaa atagctgtat agatgagttt ttcattattt ggaaatttag gggtagaaaa 2460
tgttttcccc taattttcca gagaagccta tttttatatt tttaaaaaac tgacagggcc 2520
cagttaaata tgatttgcat tttttaaatt tgccagtttt attttctaaa ttctttcatg 2580
agcttgccta aaattcggaa tggttttcgg gttgtggcaa accccaaaga gagcactgtc 2640

caaggatgtc gggagcatcc tgctgcttag gggaatgttt tcgcaaatgt tgctctagtc 2700
agtccagctc atctgccaaa atgtagggct accgtcttgg atgcatgagc tattgctaga 2760
gcatcatcct tagaaatcag tgccccagat gtacatgtgt tgagcgtatt cttgaaagta 2820
ttgtgtttat gcatttcaat ttcaatggtg ttggcttccc ctccccaccc cacgcgtgca 2880
taaaaactgg ttctacaaat ttttacttga agtaccaggc cgtttgcttt ttcaggttgt 2940
tttgttttat agtattaagt gaaattttaa atgcacagtt ctatttgcta tctgaactaa 3000
ttcatttatt aagtatattt gtaaaagcta aggctcgagt taaaacaatg aagtgtttta 3060

caatgatttg taaaggacta tttataacta atatggtttt gttttcaatg aattaagaaa 3120

gattaaatat atctttgtaa attattttat gtcatagttt aattggtcta ccaagtaaga 3180

catctcaaat acagtagtat aatgtatgaa ttttgtaagt ataagaaatt ttattagaca 3240

ttctcttact ttttgtaaat gctgtaaata tttcataaat taacaaagtg tcactccata 3300

aaaagaaagc taatactaat agcctaaaag attttgtgaa atttcatgaa aacttttaa 3360

tggcaataat gactaaagac ctgctgtaat aaatgtatta actgaaacct aa 3412

<210> 2

<211> 603

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Ser Ala Ser Thr Ser Lys Tyr Asn Ser His Ser Leu Glu Asn
1 5 10 15

Glu Ser Ile Lys Arg Thr Ser Arg Asp Gly Val Asn Arg Asp Leu Thr
20 25 30

Glu Ala Val Pro Arg Leu Pro Gly Glu Thr Leu Ile Thr Asp Lys Glu
35 40 45

Val Ile Tyr Ile Cys Pro Phe Asn Gly Pro Ile Lys Gly Arg Val Tyr
50 55 60

Ile Thr Asn Tyr Arg Leu Tyr Leu Arg Ser Leu Glu Thr Asp Ser Ser
65 70 75 80

Leu Ile Leu Asp Val Pro Leu Gly Val Ile Ser Arg Ile Glu Lys Met
85 90 95

Gly Gly Ala Thr Ser Arg Gly Glu Asn Ser Tyr Gly Leu Asp Ile Thr
100 105 110

Cys Lys Asp Met Arg Asn Leu Arg Phe Ala Leu Lys Gln Glu Gly His
115 120 125

Ser Arg Arg Asp Met Phe Glu Ile Leu Thr Arg Tyr Ala Phe Pro Leu
130 135 140

Ala His Ser Leu Pro Leu Phe Ala Phe Leu Asn Glu Glu Lys Phe Asn
145 150 155 160

Val Asp Gly Trp Thr Val Tyr Asn Pro Val Glu Glu Tyr Arg Arg Gln

165 170 175

Gly Leu Pro Asn His His Trp Arg Ile Thr Phe Ile Asn Lys Cys Tyr

180 185 190

Glu Leu Cys Asp Thr Tyr Pro Ala Leu Leu Val Val Pro Tyr Arg Ala

195 200 205

Ser Asp Asp Asp Leu Arg Arg Val Ala Thr Phe Arg Ser Arg Asn Arg

210 215 220

Ile Pro Val Leu Ser Trp Ile His Pro Glu Asn Lys Thr Val Ile Val

225 230 235 240

Arg Cys Ser Gln Pro Leu Val Gly Met Ser Gly Lys Arg Asn Lys Asp

245 250 255

Asp Glu Lys Tyr Leu Asp Val Ile Arg Glu Thr Asn Lys Gln Ile Ser

260 265 270

Lys Leu Thr Ile Tyr Asp Ala Arg Pro Ser Val Asn Ala Val Ala Asn

275 280 285

Lys Ala Thr Gly Gly Gly Tyr Glu Ser Asp Asp Ala Tyr His Asn Ala

290 295 300

Glu Leu Phe Phe Leu Asp Ile His Asn Ile His Val Met Arg Glu Ser

305 310 315 320

Leu Lys Lys Val Lys Asp Ile Val Tyr Pro Asn Val Glu Glu Ser His

325 330 335

Trp Leu Ser Ser Leu Glu Ser Thr His Trp Leu Glu His Ile Lys Leu

340 345 350

Val Leu Thr Gly Ala Ile Gln Val Ala Asp Lys Val Ser Ser Gly Lys

355 360 365

Ser Ser Val Leu Val His Cys Ser Asp Gly Trp Asp Arg Thr Ala Gln

370 375 380

Leu Thr Ser Leu Ala Met Leu Met Leu Asp Ser Phe Tyr Arg Ser Ile

385 390 395 400

Glu Gly Phe Glu Ile Leu Val Gln Lys Glu Trp Ile Ser Phe Gly His

405 410 415

Lys Phe Ala Ser Arg Ile Gly His Gly Asp Lys Asn His Thr Asp Ala
420 425 430
Asp Arg Ser Pro Ile Phe Leu Gln Phe Ile Asp Cys Val Trp Gln Met
435 440 445

Ser Lys Gln Phe Pro Thr Ala Phe Glu Phe Asn Glu Gln Phe Leu Ile
450 455 460
Ile Ile Leu Asp His Leu Tyr Ser Cys Arg Phe Gly Thr Phe Leu Phe
465 470 475 480
Asn Cys Glu Ser Ala Arg Glu Arg Gln Lys Val Thr Glu Arg Thr Val
485 490 495
Ser Leu Trp Ser Leu Ile Asn Ser Asn Lys Glu Lys Phe Lys Asn Pro
500 505 510

Phe Tyr Thr Lys Glu Ile Asn Arg Val Leu Tyr Pro Val Ala Ser Met
515 520 525
Arg His Leu Glu Leu Trp Val Asn Tyr Tyr Ile Arg Trp Asn Pro Arg
530 535 540
Ile Lys Gln Gln Gln Pro Asn Pro Val Glu Gln Arg Tyr Met Glu Leu
545 550 555 560
Leu Ala Leu Arg Asp Glu Tyr Ile Lys Arg Leu Glu Glu Leu Gln Leu
565 570 575

Ala Asn Ser Ala Lys Leu Ser Asp Pro Pro Thr Ser Pro Ser Ser Pro
580 585 590
Ser Gln Met Met Pro His Val Gln Thr His Phe
595 600

<210> 3
<211> 1060
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 3
taccccctgc cccccacagc tcctctcctg tgccttgttt cccagccatg cgttctcctc 60
tataaatacc cgctctggta tttggggttg gcagctgttg ctgccaggga gatggttggg 120

ttgacatgcg gctcctgaca aaacacaaac ccctggtgtg tgtgggcgtg ggtggtgtga 180

gtaggggggat gaatcaggga gggggcgggg gacccagggg gcaggagcca cacaaagtct 240

gtgcgggggt gggagcgcac atagcaattg gaaactgaaa gcttatcaga ccctttctgg 300

aaatcagccc actgtttata aacttgaggc cccaccctcg acagtaccgg ggaggaagag 360

ggcctgcact agtccagagg gaaactgagg ctcagggcca gctcgcccat agacatacat 420

ggcaggcagg ctttggccag gatccctccg cctgccaggc gtctccctgc cctcccttcc 480

tgcctagaga cccccaccct caagcctggc tggtctttgc ctgagaccca aacctcttcg 540

acttcaagag aatatttagg aacaaggtgg tttagggcct ttcctgggaa caggccttga 600

ccctttaaga aatgacccaa agtctctcct tgaccaaaaa ggggaccctc aaactaaagg 660

gaagcctctc ttctgctgtc tcccctgacc ccactccccc ccaccccagg acgaggagat 720

aaccagggct gaaagaggcc cgcctggggg ctgcagacat gcttgctgcc tgccctggcg 780

aaggattggt aggcttgccc gtcacaggac ccccgctggc tgactcaggg gcgcaggcct 840

cttgcggggg agctggcctc cccgccccca cggccacggg ccgccctttc ctggcaggac 900

agcgggatct tgcagctgtc aggggagggg aggcgggggc tgatgtcagg agggatacaa 960

atagtgccga cggctggggg ccctgtctcc cctcgccgca tccactctcc ggccggccgc 1020

ctgcccgccg cctcctccgt gcgcccgcca gcctcgcccg 1060

<210> 4

<211> 1822

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

agtttccagg atggcttctg catcaacttc taaatataat tcacactcct tggagaatga 60

gtctattaag aggacgtctc gagatggagt caatcgagat ctcactgagg ctgttcctcg 120

acttccagga gaaacactaa tcactgacaa agaagttatt tacatatgtc ctttcaatgg 180

ccccattaag ggaagagttt acatcacaaa ttatcgtctt tatttaagaa gtttggaaac 240

ggattcttct ctaatacttg atgttcctct gggtgtgatc tcgagaattg aaaaaatggg 300

aggcgcgaca agtagaggag aaaattccta tggtctagat attacttgta aagacatgag 360

aaacctgagg ttcgctttga aacaggaagg ccacagcaga agagatatgt ttgagatcct 420

cacgagatac gcgtttcccc tggctcacag tctgccatta tttgcatttt taaatgaaga 480

aaagtttaac gtggatggat ggacagttta caatccagtg gaagaataca ggaggcaggg 540

cttgcccaat caccattgga gaataacttt tattaataag tgctatgagc tctgtgacac 600

ttaccctgct cttttggtgg ttccgtatcg tgcctcagat gatgacctcc ggagagttgc 660

aacttttagg tcccgaaatc gaattccagt gctgtcatgg attcatccag aaaataagac 720

ggtcattgtg cgttgcagtc agcctcttgt cggtatgagt gggaaacgaa ataaagatga 780

tgagaaatat ctcgatgtta tcagggagac taataaacaa atttctaaac tcaccattta 840

tgatgcaaga cccagcgtaa atgcagtggc caacaaggca acaggaggag gatatgaaag 900

tgatgatgca tatcataacg ccgaactttt cttcttagac attcataata ttcatgttat 960

gcgggaatct ttaaaaaaag tgaaggacat tgtttatcct aatgtagaag aatctcattg 1020

gttgtccagt ttggagtcta ctcattggtt agaacatatc aagctcgttt tgacaggagc 1080

cattcaagta gcagacaaag tttcttcagg gaagagttca gtgcttgtgc attgcagtga 1140

cggatgggac aggactgctc agctgacatc cttggccatg ctgatgttgg atagcttcta 1200

taggagcatt gaagggttcg aaatactggt acaaaaagaa tggataagtt ttggacataa 1260

atttgcatct cgaataggtc atggtgataa aaaccacacc gatgctgacc gttctcctat 1320

ttttctccag tttattgatt gtgtgtggca aatgtcaaaa cagttcccta cagcttttga 1380

attcaatgaa caatttttga ttataatttt ggatcatctg tatagttgcc gatttggtac 1440

tttcttattc aactgtgaat ctgctcgaga aagacagaag gttacagaaa ggactgtttc 1500

tttatggtca ctgataaaca gtaataaaga aaaattcaaa aaccccttct atactaaaga 1560

aatcaatcga gttttatatc cagttgccag tatgcgtcac ttggaactct gggtgaatta 1620

ctacattaga tggaacccca ggatcaagca acaacagccg aatccagtgg agcagcgtta 1680

catggagctc ttagccttac gcgacgaata cataaagcgg cttgaggaac tgcagctcgc 1740

caactctgcc aagctttctg atcccccaac ttcaccttcc agtccttcgc aaatgatgcc 1800

ccatgtgcaa actcacttct ga 1822

<210> 5

<211> 12471

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

tcgcgcgttt cggtgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctcccg gacgtcattg 60

tcgatcctgc aggcgtacgg taaaaaaagg catagctaac aaggtgtgga aaaagaatta 120

gtggttagag agtgagctat tcgttgaaac aattgcgttc ttgaaacaat tcttgctggt 180

aaaatgtcac attttatgtg actacaggtg gaggattggc acataaccta accagtgggg 240

gaaacaattg acctctggat ttgtccaagt gtatagtagc atttgcccaa tcgaatggtc 300

ctggtaaggt gttaatgttg actagaacca aaggtggaag ttgcagggaa actggtttag 360

tacaagggtg gacaccaggc agtcatccag aggcccatta aaggccttgg aatgtttttc 420

cgaaggagaa tcactccctc ttctctcgct taaagtttta ggggattcat gaacagctgc 480

tgtgggatag tttcatgtcc ctagcaattg taaagcaact gagggtggct taaaccagtt 540

ttagctttag ggttagggtt actggactaa aatttgagaa attcataaat cttaaggaaa 600

tccattgtga gttttcatta tgagtgcatc caatgtataa tttccatgac cctcccatgc 660

aagtgagcat gtgaatcagg aaacgttaca agaacccaac aaactcaacc actactagac 720

aggcgatcac ttccagttag tatgcaactt tctgtgtaat tttagttacc attaaaatct 780

ggatgacctt agtgtaagga aaaaatacct tgaatagtgt taaagatgta cacttggtgt 840

caggcattgt aacattgata aatctgtgta aggtgctttt tgaaaacttc aaagctgcat 900

caagtcaagt acaagaaagg ccatggctgc taaagctgtt gaagatgtgg gatggaactg 960

ggtcacattg gtgttaacag cgttgtgcag agccggcagg atcttggtgt gagcgaacat 1020

tagtctattt aataaagctg tgtgaatgtt gtagaggtga ggatgctcac ttgaaaactc 1080

actgaagaac acttggcccc ttgaactaaa gtgcttctat caagttcagt gagaaattcc 1140

gaattacaag cataggtact agaaaagttt tgaaaagcag tatagagcaa cataagcaca 1200

ttcataaaat tagtgatgta gaaagtgaaa tttccacgta tggtcactcc cagagaaaaa 1260

aaatacgttt atttaccttt tttaaaaata ggggatttca ggccgggtga ggtggctcac 1320

gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccca ggtgggcgga tcacctgagg tcaggagttg 1380

gagggatggc aaatcccatc tctacaaaat atacaaaaaa atagctgggt gtgttggcag 1440

gcgcctgtaa tcccagctac tcggaaggct gaggcaggag aatccctgga accagggatg 1500

tggaggttgc agtgagccga gattgtgtaa ctgcattcca gcctgggcaa caagagcaag 1560

actccgtatc aggaaaaaaa aaaggggggg ttggatttcg cttgttgcat aggttggtct 1620

caaactcctg gcctcaagtg attctcctgc ctctgcctcc caaagtgctg agattacagg 1680

tgtgaggcac catgccaggt ctcttactgt ttgtaattaa atacatacac attttgtgtg 1740

tttgtgtgca cctttataaa gtcaaaggtg atagtaaccc atttaagttc ctactcaatt 1800

ttactttcca gggataacta actacttttt ctttttgaga tggagtctcg ctgtgtagcc 1860

caggctggag tgcagtggca ccatctcggc tcactgcaag ctcctcctcc ctggttcacg 1920

ctattctcct gcctcagcct ccccaacaac taggactaca ggctcacctc gccatacctg 1980

gctaattttt tgtatttta gtagagacag ggtttcactg tgttagccag gatggtctcg 2040

atctcctgac cttgtgatcc gcctgcctct gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcatg 2100

agcaacctca cccagctggg ataactactt tttacaggtt gatattcttt tggacttttc 2160

ccctgtgtaa aaatatacta tatttgttat gtacatatta tgtacataca gacacaaatt 2220

ggaccattct cagtataatg attctcaggt ttttttttt tttttgaggt ggggaactag 2280

ataattatgg acatctttcc atactagcat atcaatatct acctcattct ttttaatatt 2340

tttgctagta ttccattgta tgaatgtcct atgatttact taacctgtcc atcaatattt 2400

gtttccaggt ttttgctatt ataatgctgc tgcaaagtac atcctcacac atctttattt 2460

tgtctattca tatttctgta agataggtta ctaaagttgg aactgccaaa ttaacactat 2520

catactattt tgttttttaa ttttaatttt ttaaaaaatg taaaatgtgc aatttcaaga 2580

ggagaaactt gaacacaagg agcaaaatct atttttataa catcctatta aaagcttgct 2640

ttacataaag attttgaaag aatagcataa atacaagatt tctattttaa ttggattctt 2700

agggctaata aaataatcag ccttagcact tatttattta tttttttga gagggagtct 2760

cgctctgttg tccatgctgg agtgcagtgg cgtgatctcg gctcactgca agctccacct 2820

catgagttca caccattctc ctgcctcagt ctcccgagta gctgggactc caggcgccct 2880

ctacaaagcc cgtctaattt tttttgtatt tttagtagag acagggtttc actgtgttag 2940

ccaggatggt cttgatctcc tgaccttgtg atctgcccgc ctcggcctcc caaagtgctg 3000

ggattatagg cttgagccac tgctcccggc cagcacttat ttttataatt cttcatgatt 3060

actgtgttac tgtcccatgg gccgccaggg ccagctaggt tggccactcc ctctctgcgc 3120

gctcgctcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg ctttgcccgg 3180

gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg ccaactccat cactaggggt 3240

tcctcctagc acgcgctacc ccctgccccc cacagctcct ctcctgtgcc ttgtttccca 3300

gccatgcgtt ctcctctata aatacccgct ctggtatttg gggttggcag ctgttgctgc 3360

cagggagatg gttgggttga catgcggctc ctgacaaaac acaaacccct ggtgtgtgtg 3420

ggcgtgggtg gtgtgagtag ggggatgaat cagggagggg gcgggggacc cagggggcag 3480

gagccacaca aagtctgtgc gggggtggga gcgcacatag caattggaaa ctgaaagctt 3540

atcagaccct ttctggaaat cagcccactg tttataaact tgaggcccca ccctcgacag 3600

taccggggag gaagagggcc tgcactagtc cagagggaaa ctgaggctca gggccagctc 3660

gcccatagac atacatggca ggcaggcttt ggccaggatc cctccgcctg ccaggcgtct 3720

ccctgccctc ccttcctgcc tagagacccc caccctcaag cctggctggt ctttgcctga 3780

gacccaaacc tcttcgactt caagagaata tttaggaaca aggtggttta gggcctttcc 3840

tgggaacagg ccttgaccct ttaagaaatg acccaaagtc tctccttgac caaaaagggg 3900
accctcaaac taaagggaag cctctcttct gctgtctccc ctgaccccac tccccccccac 3960
cccaggacga ggagataacc agggctgaaa gaggcccgcc tgggggctgc agacatgctt 4020
gctgcctgcc ctggcgaagg attggtaggc ttgcccgtca caggaccccc gctggctgac 4080
tcaggggcgc aggcctcttg cgggggagct ggcctccccg cccccacggc cacgggccgc 4140
cctttcctgg caggacagcg ggatcttgca gctgtcaggg gaggggaggc gggggctgat 4200
gtcaggaggg atacaaatag tgccgacggc tgggggccct gtctcccctc gccgcatcca 4260

ctctccggcc ggccgcctgc ccgccgcctc ctccgtgcgc ccgccagcct cgcccggact 4320
ctagaggatc cagatctaag cttctctggt caccgatcct gagaacttca gggtgagtct 4380
atgggaccct tgatgttttc tttccccttc ttttctatgg ttaagttcat gtcataggaa 4440
ggggagaagt aacagggtac acatattgac caaatcaggg taattttgca tttgtaattt 4500
taaaaaatgc tttcttcttt taatatactt ttttgtttat cttatttcta atactttccc 4560
taatctcttt ctttcagggc aataatgata caatgtatca tgcctctttg caccattcta 4620
aagaataaca gtgataattt ctgggttaag gcaatagcaa tatttctgca tataaatatt 4680

tctgcatata aattgtaact gatgtaagag gtttcatatt gctaatagca gctacaatcc 4740
agctaccatt ctgcttttat tttatggttg ggataaggct ggattattct gagtccaagc 4800
taggcccttt tgctaatcat gttcatacct cttatcttcc tcccacagct cctgggcaac 4860
gtgctggtct gtgtgctggc ccatcacttt ggcaaagaat tccgcgggcg gccgcaagtt 4920
tccaggatgg cttctgcatc aacttctaaa tataattcac actccttgga gaatgagtct 4980
attaagagga cgtctcgaga tggagtcaat cgagatctca ctgaggctgt tcctcgactt 5040
ccaggagaaa cactaatcac tgacaaagaa gttatttaca tatgtccttt caatggcccc 5100

attaagggaa gagtttacat cacaaattat cgtctttatt taagaagttt ggaaacggat 5160
tcttctctaa tacttgatgt tcctctgggt gtgatctcga gaattgaaaa aatgggaggc 5220
gcgacaagta gaggagaaaa ttcctatggt ctagatatta cttgtaaaga catgagaaac 5280
ctgaggttcg ctttgaaaca ggaaggccac agcagaagag atatgtttga gatcctcacg 5340
agatacgcgt ttcccctggc tcacagtctg ccattatttg catttttaaa tgaagaaaag 5400
tttaacgtgg atggatggac agtttacaat ccagtggaag aatacaggag gcagggcttg 5460
cccaatcacc attggagaat aacttttatt aataagtgct atgagctctg tgacacttac 5520

cctgctcttt tggtggttcc gtatcgtgcc tcagatgatg acctccggag agttgcaact 5580

tttaggtccc gaaatcgaat tccagtgctg tcatggattc atccagaaaa taagacggtc 5640

attgtgcgtt gcagtcagcc tcttgtcggt atgagtggga aacgaaataa agatgatgag 5700

aaatatctcg atgttatcag ggagactaat aaacaaattt ctaaactcac catttatgat 5760

gcaagaccca gcgtaaatgc agtggccaac aaggcaacag gaggaggata tgaaagtgat 5820

gatgcatatc ataacgccga acttttcttc ttagacattc ataatattca tgttatgcgg 5880

gaatctttaa aaaaagtgaa ggacattgtt tatcctaatg tagaagaatc tcattggttg 5940

tccagtttgg agtctactca ttggttagaa catatcaagc tcgttttgac aggagccatt 6000

caagtagcag acaaagtttc ttcagggaag agttcagtgc ttgtgcattg cagtgacgga 6060

tgggacagga ctgctcagct gacatccttg gccatgctga tgttggatag cttctatagg 6120

agcattgaag ggttcgaaat actggtacaa aaagaatgga taagttttgg acataaattt 6180

gcatctcgaa taggtcatgg tgataaaaac cacaccgatg ctgaccgttc tcctattttt 6240

ctccagttta ttgattgtgt gtggcaaatg tcaaaacagt tccctacagc ttttgaattc 6300

aatgaacaat ttttgattat aattttggat catctgtata gttgccgatt tggtactttc 6360

ttattcaact gtgaatctgc tcgagaaaga cagaaggtta cagaaaggac tgtttcttta 6420

tggtcactga taaacagtaa taaagaaaaa ttcaaaaacc ccttctatac taaagaaatc 6480

aatcgagttt tatatccagt tgccagtatg cgtcacttgg aactctgggt gaattactac 6540

attagatgga accccaggat caagcaacaa cagccgaatc cagtggagca gcgttacatg 6600

gagctcttag ccttacgcga cgaatacata aagcggcttg aggaactgca gctcgccaac 6660

tctgccaagc tttctgatcc cccaacttca ccttccagtc cttcgcaaat gatgccccat 6720

gtgcaaactc acttctgacc ggtccgaggg cccagatcta attcacccca ccagtgcagg 6780

ctgcctatca gaaagtggtg gctggtgtgg ctaatgccct ggcccacaag tatcactaag 6840

ctcgctttct tgctgtccaa tttctattaa aggttccttt gttccctaag tccaactact 6900

aaactggggg atattatgaa gggccttgag catctggatt ctgcctaata aaaaacattt 6960

attttcattg caatgatgta tttaaattat ttctgaatat tttactaaaa agggaatgtg 7020

ggaggtcagt gcatttaaaa cataaagaaa tgaagagcta gttcaaacct tgggaaaata 7080

cactatatct taaactccat gaaagaaggt gaggctgcaa acagctaatg cacattggca 7140

acagcccctg atgcctatgc cttattcatc cctcagaaaa ggattcaagt agaggcttga 7200

tttggaggtt aaagttttgc tatgctgtat tttacattac ttattgtttt agctgtcctc 7260

atgaatgtct tttcactacc catttgctta tcctgcatct ctcagccttg actccactca 7320

gttctcttgc ttagagatac cacctttccc ctgaagtgtt ccttccatgt tttacggcga 7380

gatggtttct cctcgcctgg ccactcagcc ttagttgtct ctgttgtctt atagaggtct 7440

acttgaagaa ggaaaaacag ggggcatggt ttgactgtcc tgtgagccct tcttccctgc 7500

ctcccccact cacagtgacc ggccgctcta ggaggaaccc ctagtgatgg agttggccac 7560

tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc 7620

gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggag tggccaacct 7680

agaggccgcc agggccatat ttctcaattt ttaaattttt caaaaaaatt aatccttaat 7740

gtgcatattt ttgaattgtt aatataactt tttgaggtga tgtcttcatg tgtttcaact 7800

acttaaaaac ttttaaacag tatataataa aaaatcttcc aggccactca cacctgtaat 7860

cccagcactt tgggaggctg aggtgggcag atcacctgag ggcaggagtt cgagaccagc 7920

ctggccaata tatatatatt catatattca tatatatata tatattcata tattcatata 7980

tatatattca tatattcata tatatatata tatatatata tagcaaaacc tcatctctaa 8040

taaaatacaa aaattagctg agcgtggtga tggatgcctg tagtcccagc tactcgggag 8100

gctgaggcag gagaatctct tgaacctggg aggtggaggt tgcagtgagc tgagatggtg 8160

ccactgccct ccagcctgag tgacagagcg agactcggtc tccaaaaaaa aacaacaaaa 8220

aaatcttcca tccttgtctc ccatccaccc cttccccca gcatgtactt gcagacttta 8280

tgcatataca gtgagtactg tatatacaca aataataaaa aaatcatata tataatatat 8340

gtaattcccc tttacatgaa aggtagcaca ctggtctgta cagtctgtct gcactgtgct 8400

atttcacttt atatttttat agtttgacag agttctaaca tttctttttt tttttttta 8460

acagagtctt gttcctgatt gttaaatttt aaagcatcct aaagtttggt ttcacacttg 8520

aatgaatacc atgtaaggat tcacttacat agatgtggtt gcctgaatct taagaataaa 8580

ataacattgt ttgtatttat ttaaattagt gttcctttta tggtttgcct gaaagcacaa 8640

caaaatcctc accaagatat tacaattatg actcccatac aggtaaactg tttagagatt 8700

ggcaagcacc ttttaatgaa aggagtcagc cagcttagtg tgcagtattt atttctgccg 8760

gaagagggag cttcagggac agactttggt ttagtcatga agcctccagc actcccaagc 8820

ggttgtggtt gaccaagcaa tttatgcttt tacctttcta cttccagagg cttgtttact 8880

tatcagtaag cattaattta gtgtcccctc agatgccttt tactttcttc ttttctgcct 8940

agaataagct gctcttccaa ttttgcagct acatgtttcc accccagttg gaatttctcc 9000

ataacatcca ttgtagctat ccttcaatct acagcctcta tttcctgtta tagctggtca 9060

ggtctaatcc ctcaaaatac tctgtcccct gcttccctta tctgctggcc acctttttcc 9120

cccacataca cactgccatg tcccaccctt cactcaagtt gttccctgcc acctcaacaa 9180

atttaagtcc ataaaataga gtaagtgttc ctgactgtta aattttaaag catcccaaag 9240

tctgatttca cactcgaatg aatactatgt acggattcat ttacatagat gcggttgcat 9300

gagtcttaac aaaaaaataa cattatttgt atttattcaa agtactgtca agatataatg 9360
tcaagaccta attcaaaggt tccacaaagc cttccttgac tgcccccaac gaagattatc 9420
cattttccct gaaatcccat tgacttttct attttgtaag gaggctcgtg agactctgtc 9480
taaaaacaaa acaaaacaaa aagaaacaat caaacggctt gcttctgttc tttgatctgc 9540
tagtaagcaa aaattacaca tggtgacagg agctatgtga ggctgtcagg ttgaatggga 9600
ggagtttggg atcctgcttg tggatggttg gaagaggctt tcgggaaaga cagtatttat 9660
gtgagacctg gaagatgggc cttagctttg cagaaggtgg agaggcagga aatagcacgg 9720

gggccctggg gctggaagac ttgggcatat ttgaggaaca gaaaggagac cagcataact 9780
gaggtgggaa aagcatgtga agagatgggg ctggaggagg ccgggagtgg tggctcacgc 9840
ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg caggcggatc atgagctcag gagattgaga 9900
ccatcctggc taacacggtg aaacccccctc tctactaaaa atacaaaaaa aaaaaaaaaa 9960
aaaattagct gggcgtggtg gcaggagcct gtagtcccag ctacctggga ggctgaggca 10020
ggagaatggc gtgaacctgg aaggctgagc ttgcagtgag ccgagattgc accactgcac 10080
tccagcctgg gagacagaga gagactccct ctcaaaaaaa caaacaaacg aaacaaaaca 10140

aaacaaaaat tagccaggcg tggtggtatg cacctgtaat cccagctact cgggaggttg 10200
aggcaggaga aacgcttgaa ctcaggaggc ggaggttgca gtgagccgag actgcgccac 10260
tgcactccag cctgggtgac agagggagac tccatctcaa aaaaaaaaat ttttttttt 10320
ttacaaacgg tgtctccctc tgtcgcccag gctggagtgc agtggtgtga tcacagctca 10380
ctccagcctc aacctcccca gctgaagcca tcctcttgcc tcagcctcct aagtagctgg 10440
gactacaggc gcgcacctcc aggcttggct cttattcttt ttattgtttt tgaaactata 10500
gaacctattt ttaaaaaatg ttttggttgt ttttattgct gcttttcctt ttggggttag 10560

aacacaagtt ttgatgggaa acaggttaga acacattcat ctcttcccat agcgatggtc 10620
atagaaaaac ggggcatatt tataaactct cagttgatct taaaatgtgc aaaagctgcc 10680
gaactcctgg gagtgagctc gagccctgca ggatcattgt cacatgtgag caaaaggcca 10740
gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg tttttccata ggctccgccc 10800
ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact 10860
ataaagatac caggcgtttc cccctggaag ctccctcgtg cgctctcctg ttccgaccct 10920
gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct cccttcggga agcgtggcgc tttctcatag 10980

ctcacgctgt aggtatctca gttcggtgta ggtcgttcgc tccaagctgg gctgtgtgca 11040

cgaacccccc gttcagcccg accgctgcgc cttatccggt aactatcgtc ttgagtccaa 11100

cccggtaaga cacgacttat cgccactggc agcagccact ggtaacagga ttagcagagc 11160

gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt gaagtggtgg cctaactacg gctacactag 11220

aagaacagta tttggtatct gcgctctgct gaagccagtt accttcggaa aaagagttgg 11280

tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc tggtagcggt ggtttttttg tttgcaagca 11340

gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt ctacggggtc 11400

tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcatgagat tatcaaaaag 11460

gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaagcc caatctgaat 11520

aatgttacaa ccaattaacc aattctgatt agaaaaactc atcgagcatc aaatgaaact 11580

gcaatttatt catatcagga ttatcaatac catatttttg aaaaagccgt ttctgtaatg 11640

aaggagaaaa ctcaccgagg cagttccata ggatggcaag atcctggtat cggtctgcga 11700

ttccgactcg tccaacatca atacaaccta ttaatttccc ctcgtcaaaa ataaggttat 11760

caagtgagaa atcaccatga gtgacgactg aatccggtga gaatggcaaa agtttatgca 11820

tttctttcca gacttgttca acaggccagc cattacgctc gtcatcaaaa tcactcgcat 11880

caaccaaacc gttattcatt cgtgattgcg cctgagcgag acgaaatacg cgatcgctgt 11940

taaaaggaca attacaaaca ggaatcgaat gcaaccggcg caggaacact gccagcgcat 12000

caacaatatt ttcacctgaa tcaggatatt cttctaatac ctggaatgct gtttttccgg 12060

ggatcgcagt ggtgagtaac catgcatcat caggagtacg gataaaatgc ttgatggtcg 12120

gaagaggcat aaattccgtc agccagttta gtctgaccat ctcatctgta acatcattgg 12180

caacgctacc tttgccatgt ttcagaaaca actctggcgc atcgggcttc ccatacaagc 12240

gatagattgt cgcacctgat tgcccgacat tatcgcgagc ccatttatac ccatataaat 12300

cagcatccat gttggaattt aatcgcggcc tcgacgtttc ccgttgaata tggctcataa 12360

cacccttgt attactgttt atgtaagcag acagttttat tgttcatgat gatatatttt 12420

tatcttgtgc aatgtaacat cagagatttt gagacacggg ccagagctgc a 12471

<210> 6

<211> 1896

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

agacgggtgg ggcggggccc aactgtcccc agctccttca gcccttttctg tccctcccag 60

tgaggccagc tgcggtgaag agggtgctct cttgcctgga gttccctctg ctacggctgc 120

cccctcccag ccctggccca ctaagccaga cccagctgtc gccattccca cttctggtcc 180
tgccacctcc tgagctgcct tcccgcctgg tctgggtaga gtcatggcct cgagcacagg 240
tgaccggagc caggcggtga ggcatggact gagggcgaag gtgctgacgc tggacggcat 300
gaacccgcgt gtgcggagag tggagtacgc agtgcgtggc cccatagtgc agcgagcctt 360
ggagctggag caggagctgc gccagggtgt gaagaagcct ttcaccgagg tcatccgtgc 420
caacatcggg gacgcacagg ctatggggca gaggcccatc accttcctgc gccaggtctt 480
ggccctctgt gttaaccctg atcttctgag cagccccaac ttccctgacg atgccaagaa 540

aagggcggag cgcatcttgc aggcgtgtgg gggccacagt ctgggggcct acagcgtcag 600
ctccggcatc cagctgatcc gggaggacgt ggcgcggtac attgagaggc gtgacggagg 660
catccctgcg gaccccaaca acgtcttcct gtccacaggg gccagcgatg ccatcgtgac 720
ggtgctgaag ctgctggtgg ccggcgaggg ccacacacgc acgggtgtgc tcatccccat 780
cccccagtac ccactctact cggccacgct ggcagagctg ggcgcagtgc aggtggatta 840
ctacctggac gaggagcgtg cctgggcgct ggacgtggcc gagcttcacc gtgcactggg 900
ccaggcgcgt gaccactgcc gccctcgtgc gctctgtgtc atcaaccctg gcaaccccac 960

cgggcaggtg cagacccgcg agtgcatcga ggccgtgatc cgcttcgcct tcgaagagcg 1020
gctctttctg ctggcggacg aggtgtacca ggacaacgtg tacgccgcgg gttcgcagtt 1080
ccactcattc aagaaggtgc tcatggagat ggggccgccc tacgccgggc agcaggagct 1140
tgcctccttc cactccacct ccaagggcta catgggcgag tgcgggttcc gcggcggcta 1200
tgtggaggtg gtgaacatgg acgctgcagt gcagcagcag atgctgaagc tgatgagtgt 1260
gcggctgtgc ccgccggtgc caggacaggc cctgctggac ctggtggtca gcccgcccgc 1320
gcccaccgac ccctcctttg cgcagttcca ggctgagaag caggcagtgc tggcagagct 1380

ggcggccaag gccaagctca ccgagcaggt cttcaatgag gctcctggca tcagctgcaa 1440
cccagtgcag ggcgccatgt actccttccc gcgcgtgcag ctgcccccgc gggcggtgga 1500
gcgcgctcag gagctgggcc tggcccccga tatgttcttc tgcctgcgcc tcctggagga 1560
gaccggcatc tgcgtggtgc cagggagcgg ctttgggcag cgggaaggca cctaccactt 1620
ccggatgacc attctgcccc ccttggagaa actgcggctg ctgctggaga agctgagcag 1680
gttccatgcc aagttcaccc tcgagtactc ctgagcaccc cagctggggc caggctgggt 1740
cgccctggac tgtgtgctca ggagccctgg gaggctctgg agcccactgt acttgctctt 1800

gatgcctggc ggggtggggt gggggggggtg ctgggcccct gcctctctgc aggtccctaa 1860

taaagctgtg tggcagtctg actccaaaaa aaaaaa 1896

<210> 7

<211> 496

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ala Ser Ser Thr Gly Asp Arg Ser Gln Ala Val Arg His Gly Leu
1 5 10 15

Arg Ala Lys Val Leu Thr Leu Asp Gly Met Asn Pro Arg Val Arg Arg
20 25 30

Val Glu Tyr Ala Val Arg Gly Pro Ile Val Gln Arg Ala Leu Glu Leu
35 40 45

Glu Gln Glu Leu Arg Gln Gly Val Lys Lys Pro Phe Thr Glu Val Ile
50 55 60

Arg Ala Asn Ile Gly Asp Ala Gln Ala Met Gly Gln Arg Pro Ile Thr
65 70 75 80

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

Ser Pro Asn Phe Pro Asp Asp Ala Lys Lys Arg Ala Glu Arg Ile Leu
100 105 110

Gln Ala Cys Gly Gly His Ser Leu Gly Ala Tyr Ser Val Ser Ser Gly
115 120 125

Ile Gln Leu Ile Arg Glu Asp Val Ala Arg Tyr Ile Glu Arg Arg Asp
130 135 140

Gly Gly Ile Pro Ala Asp Pro Asn Asn Val Phe Leu Ser Thr Gly Ala
145 150 155 160

Ser Asp Ala Ile Val Thr Val Leu Lys Leu Leu Val Ala Gly Glu Gly
165 170 175

His Thr Arg Thr Gly Val Leu Ile Pro Ile Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr
180 185 190

Ser Ala Thr Leu Ala Glu Leu Gly Ala Val Gln Val Asp Tyr Tyr Leu

195 200 205

Asp Glu Glu Arg Ala Trp Ala Leu Asp Val Ala Glu Leu His Arg Ala

210 215 220

Leu Gly Gln Ala Arg Asp His Cys Arg Pro Arg Ala Leu Cys Val Ile

225 230 235 240

Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Gln Val Gln Thr Arg Glu Cys Ile Glu

245 250 255

Ala Val Ile Arg Phe Ala Phe Glu Glu Arg Leu Phe Leu Leu Ala Asp

260 265 270

Glu Val Tyr Gln Asp Asn Val Tyr Ala Ala Gly Ser Gln Phe His Ser

275 280 285

Phe Lys Lys Val Leu Met Glu Met Gly Pro Pro Tyr Ala Gly Gln Gln

290 295 300

Glu Leu Ala Ser Phe His Ser Thr Ser Lys Gly Tyr Met Gly Glu Cys

305 310 315 320

Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Val Glu Val Val Asn Met Asp Ala Ala Val

325 330 335

Gln Gln Gln Met Leu Lys Leu Met Ser Val Arg Leu Cys Pro Pro Val

340 345 350

Pro Gly Gln Ala Leu Leu Asp Leu Val Val Ser Pro Pro Ala Pro Thr

355 360 365

Asp Pro Ser Phe Ala Gln Phe Gln Ala Glu Lys Gln Ala Val Leu Ala

370 375 380

Glu Leu Ala Ala Lys Ala Lys Leu Thr Glu Gln Val Phe Asn Glu Ala

385 390 395 400

Pro Gly Ile Ser Cys Asn Pro Val Gln Gly Ala Met Tyr Ser Phe Pro

405 410 415

Arg Val Gln Leu Pro Pro Arg Ala Val Glu Arg Ala Gln Glu Leu Gly

420 425 430

Leu Ala Pro Asp Met Phe Phe Cys Leu Arg Leu Leu Glu Glu Thr Gly

435 440 445

Ile Cys Val Val Pro Gly Ser Gly Phe Gly Gln Arg Glu Gly Thr Tyr

450 455 460

His Phe Arg Met Thr Ile Leu Pro Pro Leu Glu Lys Leu Arg Leu Leu

465 470 475 480

Leu Glu Lys Leu Ser Arg Phe His Ala Lys Phe Thr Leu Glu Tyr Ser

485 490 495

<210> 8

<211> 3958

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

gttcacttac tggtgcccag caccgggcac tcagtgaggc cttgcaatac ggttcacttg 60

ttgaattgaa ttcgtcaatt gttgagcggg ccgtgctgcc aggcaccgca cgttgtgtgt 120

ctgccctact ctcgtggaac caaggtccag tggagagagg aacataagcg aatgaagaaa 180

gaagcaatag agtctcagtg ataagttctt ggaaaaaagg tctttgccaa tcctgattcc 240

cggaagagag tcggcagaat tccttccttt aggcccctct ggagccttgg ccgaccagcc 300

acttctgtgg tctggggaca gtcaccgagg gtatcaaaaa gccattcaca gaggtcatcc 360

gagccaacat cggggacgcc caggctatgg ggcagcagcc aatcaccttc ctccggcagg 420

tgatggcact atgcacctac ccaaacctgc tggacagccc cagcttccca gaagatgcta 480

agaaacgtgc ccggcggatc ctgcaggctt gtggcgggaa cagcctgggg tcctacagtg 540

ctagccaggg tgtcaactgc atccgtgaag atgtggctgc ctacatcacc aggagggatg 600

gcggtgtgcc tgcggacccc gacaacatct acctgaccac gggagctagt gacggcattt 660

ctacgatcct gaagatcctc gtctccgggg gcggcaagtc acggacaggt gtgatgatcc 720

ccatcccaca atatcccctc tattcagctg tcatctctga gctcgacgcc atccaggtga 780

attactacct ggacgaggag aactgctggg cgctgaatgt gaatgagctc cggcgggcgg 840

tgcaggaggc caaagaccac tgtgatccta aggtgctctg cataatcaac cctgggaacc 900

ccacaggcca ggtacaaagc agaaagtgca tagaagatgt gatccacttt gcctgggaag 960

agaagctctt tctcctggct gatgaggtgt accaggacaa cgtgtactct ccagattgca 1020

gattccactc cttcaagaag gtgctgtacg agatggggcc cgagtactcc agcaacgtgg 1080

agctcgcctc cttccactcc acctccaagg gctacatggg cgagtgtggt tacagaggag 1140

gctacatgga ggtgatcaac ctgcaccctg agatcaaggg ccagctggtg aagctgctgt 1200

cggtgcgcct gtgcccccca gtgtctgggc aggccgccat ggacattgtc gtgaaccccc 1260

cggtggcagg agaggagtcc tttgagcaat tcagccgaga gaaggagtcg gtcctgggta 1320

atctggccaa aaaagcaaag ctgacggaag acctgtttaa ccaagtccca ggaattcact 1380

gcaacccctt gcaggggggcc atgtacgcct tccctcggat cttcattcct gccaaagctg 1440

tggaggctgc tcaggcccat caaatggctc cagacatgtt ctactgcatg aagctcctgg 1500

aggagactgg catctgtgtc gtgcccggca gtggctttgg gcagagggaa ggcacttacc 1560

acttcaggat gactatcctc cctccagtgg agaagctgaa aacggtgctg cagaaggtga 1620

aagacttcca catcaacttc ctggagaagt acgcgtgagg acgcctgagc cccagcggga 1680

gacctgtcct tggctcttcc tcccaatgcc cgtcaggctg aactcgcctc ccccgtgact 1740

ctgcctcggg cctcgcagag gccgctggtc acttcgtcat cattttgccc ctggagacgt 1800

ctttctttgt gccttgatgt tgagagcgcc tctcttttga gcaaacaagc attctatatg 1860

caaccagagt agaggggacc tgctcagcag gtgtgaccag ggttctctga atctgttatt 1920

gtttttgctt ctggaaagtt catttggggt ttacaacaac taggatgtgt tgggtgagat 1980

gtttcagatc tggagaaatg agcaggtgtc gggaaatgtg tgacttaacc gtggtgaggg 2040

ctggaaatcc aaactcacca ccatgatctg tgaaataaag cccttagcgg tgtgaagcat 2100

ccggtccttt gaacagaagg gcctggaagg cccctggggc tgagaaaggg tccgcccggt 2160

ggcctggagg caggcgccgg gagcgcagta gcacgtggac tgggcaggat gttgcactag 2220

cttggggtag atgctggggg ctgcggccac ggtcagaggg ccccactgtg aggcgtgggt 2280

gtgagccagg ctgcaggagg aactgggcct ccgcttccca gcaacgcagc caggcctgag 2340

aattctgtgc gcccggcggg ctttgggaat gaggggttcc cttgaacatg cgtaggctgg 2400

aaccccgtct gagaggtctc cctgaatttc agtgacacat agtgcagccc ggcagtgtcc 2460

cacttccgtg gagagagccg ctggaatggt gtggacccat cccgcgggtg accggtgcct 2520

gttctcccct gaccgagcct gtgagcacat cgccccctgc tggcgacagc ggggaaatga 2580

gggctgaaaa tatcctcccc acaagggcaa tccccgggac ctgccgagca gccaaggccc 2640

tgtcctttct tgaatggtgg cgagctgaat ctggtcggtt tcctagcttt taggtggtaa 2700

aagtgcctgg cagcttggct gccgtggagg agtcagtcgt ggttggaggt tcattgccgt 2760

gctttcatgc agagtgtttt gccttcatgt tagcttccgg ctcccctccc aggctgcaga 2820

ctctgacctg tggcatcagg cttctcccag tacaggaggg tgccatcccc cagcatgcgg 2880

cttctctgcc attagcagcc ctgggcgggc cgaccacact cgaggctgcg gtgctacggg 2940

cttagccctc gcctccctca ctgggagctt ccccatcctc cctgccttcc ccagtgggaa 3000

gttagggaag ctcaggagcc tgggaccccg catgtcccaa aatgggattg gagaagctgg 3060

agagaaagca gaagaggccg aggagtgagg cagcagcctc tatgctgtga tttccacacc 3120

gggtccgtgc agaggaaaca gaaactccca actgtcctta cccaccgaca tcacagcccc 3180

tatgaagaaa gtagccacaa tctcaaataa caaaagggaa tgttctaaaa ctttttcttc 3240

cttaaaaaat ggagaaaatt gcacttgtgc ttgctgtgtg gtatataaac caggattagt 3300

cccagggtcg tgaggtttct ggtgaaaagg ttaaatcgta gaagctagta tatttttat 3360

atttttgtaa caattgcttt tttcatgggg gaggcggggt tagtatttat agtcctaaca 3420

agtccagtaa ttttttataa atcttcagat tataaacagc ccctaaaaac tttacaacgt 3480

ttacacagtt ttttaaaaag agactgtata cacttgattt gctttcaaaa taaataaggt 3540

cagctagtct aggaggttaa cgtcgggtag gaatgctgat catgataggt ttggttttct 3600

acagattctg ttccggtgcc tttcctatcc aggcaccacc tgagaaagtt gtcatttgag 3660

gtcgcacttg gaagttacat ctgtgaagtt tctgtcattc gtccagatct gtgtgtgtag 3720

catgtgctga ggaagcacgt gctgggctgt gcctcagaca gtgcatcacc gggcacccag 3780

aggcttgcct ggctattcct gttctggtgt gtgtggagtg ttggggagga acagatgcag 3840

atcaacctgt ggctgttttc ccgtctaggt tctcacaggt atctcctgac agaggtactt 3900

aacaatggct ctgctggaaa tttctataaa taaaatgtcc aaaatggtga ctgcgttt 3958

<210> 9

<211> 423

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Gly Gln Gln Pro Ile Thr Phe Leu Arg Gln Val Met Ala Leu Cys

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Asn Leu Leu Asp Ser Pro Ser Phe Pro Glu Asp Ala Lys

20 25 30

Lys Arg Ala Arg Arg Ile Leu Gln Ala Cys Gly Gly Asn Ser Leu Gly

35 40 45

Ser Tyr Ser Ala Ser Gln Gly Val Asn Cys Ile Arg Glu Asp Val Ala

50 55 60

Ala Tyr Ile Thr Arg Arg Asp Gly Gly Val Pro Ala Asp Pro Asp Asn

65 70 75 80

Ile Tyr Leu Thr Thr Gly Ala Ser Asp Gly Ile Ser Thr Ile Leu Lys

85 90 95

Ile Leu Val Ser Gly Gly Gly Lys Ser Arg Thr Gly Val Met Ile Pro

100 105 110

Ile Pro Gln Tyr Pro Leu Tyr Ser Ala Val Ile Ser Glu Leu Asp Ala

115 120 125

Ile Gln Val Asn Tyr Tyr Leu Asp Glu Glu Asn Cys Trp Ala Leu Asn

130 135 140

Val Asn Glu Leu Arg Arg Ala Val Gln Glu Ala Lys Asp His Cys Asp

145 150 155 160

Pro Lys Val Leu Cys Ile Ile Asn Pro Gly Asn Pro Thr Gly Gln Val

165 170 175

Gln Ser Arg Lys Cys Ile Glu Asp Val Ile His Phe Ala Trp Glu Glu

180 185 190

Lys Leu Phe Leu Leu Ala Asp Glu Val Tyr Gln Asp Asn Val Tyr Ser

195 200 205

Pro Asp Cys Arg Phe His Ser Phe Lys Lys Val Leu Tyr Glu Met Gly

210 215 220

Pro Glu Tyr Ser Ser Asn Val Glu Leu Ala Ser Phe His Ser Thr Ser

225 230 235 240

Lys Gly Tyr Met Gly Glu Cys Gly Tyr Arg Gly Gly Tyr Met Glu Val

245 250 255

Ile Asn Leu His Pro Glu Ile Lys Gly Gln Leu Val Lys Leu Leu Ser

260 265 270

Val Arg Leu Cys Pro Pro Val Ser Gly Gln Ala Ala Met Asp Ile Val

275 280 285

Val Asn Pro Pro Val Ala Gly Glu Glu Ser Phe Glu Gln Phe Ser Arg

290 295 300

Glu Lys Glu Ser Val Leu Gly Asn Leu Ala Lys Lys Ala Lys Leu Thr

305 310 315 320

Glu Asp Leu Phe Asn Gln Val Pro Gly Ile His Cys Asn Pro Leu Gln

325 330 335

Gly Ala Met Tyr Ala Phe Pro Arg Ile Phe Ile Pro Ala Lys Ala Val
340 345 350

Glu Ala Ala Gln Ala His Gln Met Ala Pro Asp Met Phe Tyr Cys Met
355 360 365

Lys Leu Leu Glu Glu Thr Gly Ile Cys Val Val Pro Gly Ser Gly Phe
370 375 380

Gly Gln Arg Glu Gly Thr Tyr His Phe Arg Met Thr Ile Leu Pro Pro

385 390 395 400

Val Glu Lys Leu Lys Thr Val Leu Gln Lys Val Lys Asp Phe His Ile
405 410 415

Asn Phe Leu Glu Lys Tyr Ala
420

<210> 10

<211> 2613

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gggctgcccg ggcctcactc gggccccgcg gccgccttta taaggcggcg ggggtggtgg 60

cccgggccgc gttgcgctcc cgccactccg cgcccgctat cctggctccg tgctcccacg 120

cgcttgtgcc tggacggacc ctcgccagtg ctctgcgcag gattggaaca tcagttaaca 180

tctgaccact gccagcccac cccctcccac ccacgtcgat tgcatctctg ggctccaggg 240

ataaagcagg tcttggggtg caccatgatt tcaccattct tagtactggc cattggcacc 300

tgccttacta actccttagt gccagagaaa gagaaagacc ccaagtactg gcgagaccaa 360

gcgcaagaga cactgaaata tgccctggag cttcagaagc tcaacaccaa cgtggctaag 420

aatgtcatca tgttcctggg agatgggatg ggtgtctcca cagtgacggc tgcccgcatc 480

ctcaagggtc agctccacca caaccctggg gaggagacca ggctggagat ggacaagttc 540

cccttcgtgg ccctctccaa gacgtacaac accaatgccc aggtccctga cagcgccggc 600

accgccaccg cctacctgtg tggggtgaag gccaatgagg gcaccgtggg ggtaagcgca 660

gccactgagc gttcccggtg caacaccacc caggggaacg aggtcacctc catcctgcgc 720

tgggccaagg acgctgggaa atctgtgggc attgtgacca ccacgagagt gaaccatgcc 780

acccccagcg ccgcctacgc ccactcggct gaccgggact ggtactcaga caacgagatg 840

ccccctgagg ccttgagcca gggctgtaag gacatcgcct accagctcat gcataacatc 900

agggacattg acgtgatcat gggggggtggc cggaaataca tgtaccccaa gaataaaact 960

gatgtggagt atgagagtga cgagaaagcc aggggcacga ggctggacgg cctggacctc 1020

gttgacacct ggaagagctt caaaccgaga tacaagcact cccacttcat ctggaaccgc 1080

acggaactcc tgacccttga cccccacaat gtggactacc tattgggtct cttcgagcca 1140

ggggacatgc agtacgagct gaacaggaac aacgtgacgg acccgtcact ctccgagatg 1200

gtggtggtgg ccatccagat cctgcggaag aaccccaaag gcttcttctt gctggtggaa 1260

ggaggcagaa ttgaccacgg gcaccatgaa ggaaaagcca agcaggccct gcatgaggcg 1320

gtggagatgg accgggccat cgggcaggca ggcagcttga cctcctcgga agacactctg 1380

accgtggtca ctgcggacca ttcccacgtc ttcacatttg gtggatacac cccccgtggc 1440

aactctatct ttggtctggc ccccatgctg agtgacacag acaagaagcc cttcactgcc 1500

atcctgtatg gcaatgggcc tggctacaag gtggtgggcg gtgaacgaga gaatgtctcc 1560

atggtggact atgctcacaa caactaccag gcgcagtctg ctgtgccccct gcgccacgag 1620

acccacggcg gggaggacgt ggccgtcttc tccaagggcc ccatggcgca cctgctgcac 1680

ggcgtccacg agcagaacta cgtcccccac gtgatggcgt atgcagcctg catcggggcc 1740

aacctcggcc actgtgctcc tgccagctcg gcaggcagcc ttgctgcagg ccccctgctg 1800

ctcgcgctgg ccctctaccc cctgagcgtc ctgttctgag ggcccagggc ccgggcaccc 1860

acaagcccgt gacagatgcc aacttcccac acggcagccc ccccctcaag gggcagggag 1920

gtgggggcct cctcagcctc tgcaactgca agaaagggga cccaagaaac caaagtctgc 1980

cgcccacctc gctcccctct ggaatcttcc ccaagggcca aacccacttc tggcctccag 2040

cctttgctcc ctccccgctg ccctttggcc aacagggtag atttctcttg ggcaggcaga 2100

gagtacagac tgcagacatt ctcaaagcct cttatttttc tagcgaacgt atttctccag 2160

acccagaggc cctgaagcct ccgtggaaca ttctggatct gaccctccca gtctcatctc 2220

ctgaccctcc cactcccatc tccttacctc tggaaccccc caggccctac aatgctcatg 2280

tccctgtccc caggcccagc cctccttcag gggagttgag gtctttctcc tcaggacaag 2340

gccttgctca ctcactcact ccaagaccac cagggtccca ggaagccggt gcctgggtgg 2400

ccatcctacc cagcgtggcc caggccggga agagccacct ggcagggctc acactcctgg 2460

gctctgaaca cacacgccag ctcctctctg aagcgactct cctgtttgga acggcaaaaa 2520

aaaatttttt tttctctttt tggtggtggt taaaagggaa cacaaaacat ttaaataaaa 2580

ctttccaaat atttccgagg acaaaaaaaa aaa 2613

<210> 11

<211> 524

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Ile Ser Pro Phe Leu Val Leu Ala Ile Gly Thr Cys Leu Thr Asn
1 5 10 15

Ser Leu Val Pro Glu Lys Glu Lys Asp Pro Lys Tyr Trp Arg Asp Gln
20 25 30

Ala Gln Glu Thr Leu Lys Tyr Ala Leu Glu Leu Gln Lys Leu Asn Thr
35 40 45

Asn Val Ala Lys Asn Val Ile Met Phe Leu Gly Asp Gly Met Gly Val
50 55 60

Ser Thr Val Thr Ala Ala Arg Ile Leu Lys Gly Gln Leu His His Asn
65 70 75 80

Pro Gly Glu Glu Thr Arg Leu Glu Met Asp Lys Phe Pro Phe Val Ala
85 90 95

Leu Ser Lys Thr Tyr Asn Thr Asn Ala Gln Val Pro Asp Ser Ala Gly
100 105 110

Thr Ala Thr Ala Tyr Leu Cys Gly Val Lys Ala Asn Glu Gly Thr Val
115 120 125

Gly Val Ser Ala Ala Thr Glu Arg Ser Arg Cys Asn Thr Thr Gln Gly
130 135 140

Asn Glu Val Thr Ser Ile Leu Arg Trp Ala Lys Asp Ala Gly Lys Ser
145 150 155 160

Val Gly Ile Val Thr Thr Thr Arg Val Asn His Ala Thr Pro Ser Ala
165 170 175

Ala Tyr Ala His Ser Ala Asp Arg Asp Trp Tyr Ser Asp Asn Glu Met
180 185 190

Pro Pro Glu Ala Leu Ser Gln Gly Cys Lys Asp Ile Ala Tyr Gln Leu
195 200 205

Met His Asn Ile Arg Asp Ile Asp Val Ile Met Gly Gly Gly Arg Lys
210 215 220

Tyr Met Tyr Pro Lys Asn Lys Thr Asp Val Glu Tyr Glu Ser Asp Glu
225 230 235 240
Lys Ala Arg Gly Thr Arg Leu Asp Gly Leu Asp Leu Val Asp Thr Trp
245 250 255

Lys Ser Phe Lys Pro Arg Tyr Lys His Ser His Phe Ile Trp Asn Arg
260 265 270
Thr Glu Leu Leu Thr Leu Asp Pro His Asn Val Asp Tyr Leu Leu Gly
275 280 285
Leu Phe Glu Pro Gly Asp Met Gln Tyr Glu Leu Asn Arg Asn Asn Val
290 295 300
Thr Asp Pro Ser Leu Ser Glu Met Val Val Val Ala Ile Gln Ile Leu
305 310 315 320

Arg Lys Asn Pro Lys Gly Phe Phe Leu Leu Val Glu Gly Gly Arg Ile
325 330 335
Asp His Gly His His Glu Gly Lys Ala Lys Gln Ala Leu His Glu Ala
340 345 350
Val Glu Met Asp Arg Ala Ile Gly Gln Ala Gly Ser Leu Thr Ser Ser
355 360 365
Glu Asp Thr Leu Thr Val Val Thr Ala Asp His Ser His Val Phe Thr
370 375 380

Phe Gly Gly Tyr Thr Pro Arg Gly Asn Ser Ile Phe Gly Leu Ala Pro
385 390 395 400
Met Leu Ser Asp Thr Asp Lys Lys Pro Phe Thr Ala Ile Leu Tyr Gly
405 410 415
Asn Gly Pro Gly Tyr Lys Val Val Gly Gly Glu Arg Glu Asn Val Ser
420 425 430
Met Val Asp Tyr Ala His Asn Asn Tyr Gln Ala Gln Ser Ala Val Pro
435 440 445

Leu Arg His Glu Thr His Gly Gly Glu Asp Val Ala Val Phe Ser Lys
450 455 460
Gly Pro Met Ala His Leu Leu His Gly Val His Glu Gln Asn Tyr Val

465 470 475 480

Pro His Val Met Ala Tyr Ala Ala Cys Ile Gly Ala Asn Leu Gly His

485 490 495

Cys Ala Pro Ala Ser Ser Ala Gly Ser Leu Ala Ala Gly Pro Leu Leu

500 505 510

Leu Ala Leu Ala Leu Tyr Pro Leu Ser Val Leu Phe

515 520

<210> 12

<211> 2140

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gcgttccttc tcccctgtgc cttcgtcgtc agaagctggc gattggttaa tcgcgttgcc 60

aagctttgga cgcggctcga ccattggagg ccgcgggccc gcccccgccg gctaggtgaa 120

ggtgagtgtc tcctccagtc gcaacggcca gacctgacct gccagctccg ggcgtggggt 180

gaaatctctt gattcctagt ctctcgatat ggcacctccg tcagtctttg ccgaggttcc 240

gcaggcccag cctgtcctgg tcttcaagct cactgccgac ttcagggagg atccggaccc 300

ccgcaaggtc aacctgggag tgggagcata tcgcacggat gactgccatc cctgggtttt 360

gccagtagtg aagaaagtgg agcagaagat tgctaatgac aatagcctaa atcacgagta 420

tctgccaatc ctgggcctgg ctgagttccg gagctgtgct tctcgtcttg cccttgggga 480

tgacagccca gcactcaagg agaagcgggt aggaggtgtg caatctttgg ggggaacagg 540

tgcacttcga attggagctg atttcttagc gcgttggtac aatggaacaa acaacaagaa 600

cacacctgtc tatgtgtcct caccaacctg ggagaatcac aatgctgtgt tttccgctgc 660

tggttttaaa gacattcggt cctatcgcta ctgggatgca gagaagagag gattggacct 720

ccagggcttc ctgaatgatc tggagaatgc tcctgagttc tccattgttg tcctccacgc 780

ctgtgcacac aacccaactg ggattgaccc aactccggag cagtggaagc agattgcttc 840

tgtcatgaag caccggtttc tgttcccctt ctttgactca gcctatcagg gcttcgcatc 900

tggaaacctg gagagagatg cctgggccat tcgctatttt gtgtctgaag gcttcgagtt 960

cttctgtgcc cagtccttct ccaagaactt cgggctctac aatgagagag tcgggaatct 1020

gactgtggtt ggaaaagaac ctgagagcat cctgcaagtc ctttcccaga tggagaagat 1080

cgtgcggatt acttggtcca atccccccgc ccagggagca cgaattgtgg ccagcaccct 1140

ctctaaccct gagctctttg aggaatggac aggtaatgtg aagacaatgg ctgaccggat 1200

tctgaccatg agatctgaac tcagggcacg actagaagcc ctcaaaaccc ctgggacctg 1260

gaaccacatc actgatcaaa ttggcatgtt cagcttcact gggttgaacc ccaagcaggt 1320

tgagtatctg gtcaatgaaa agcacatcta cctgctgcca agtggtcgaa tcaacgtgag 1380

tggcttaacc accaaaaatc tagattacgt ggccacctcc atccatgaag cagtcaccaa 1440

aatccagtga agaaacacca cccgtccagt accaccaaag tagttctctg tcatgtgtgt 1500

tccctgcctg cacaaaccta catgtacata ccatggatta gagacacttg caggactgaa 1560

aggctgctct ggtgaggcag cctctgttta aaccggcccc acatgaagag aacatccctt 1620

gagacgaatt tggagactgg gattagagcc tttggaggtc aaagcaaatt aagattttta 1680

tttaagaata aaagagtact ttgatcatga gacataggta tcttgtccct ctcactaaaa 1740

aggagtgttg tgtgtggcgg ccacgtgctt ctatgtggtg tttgactctg tacaaattct 1800

agtcccaaag atcaagttgt ctgaaggagc caaagtgtga atgtgggtgt cggctgcggc 1860

attaaattca tcatctcaac ccagagtgtc tggtctccct gctctttctg catggttgtg 1920

tccctagtcc taagctttgg ttctttaggg tgactgtggt aagaaggata tttaatcatg 1980

acatgcacgg acacgtacat atttaactga aacaagtttt accaaacagt atttactcgt 2040

gatgtgcgta gtgcattctg atatttttga gccattctat tgtgttctac ttcacctaaa 2100

aaaataaaat aaaaatgttg atcaagaaaa aaaaaaaaaa 2140

<210> 13

<211> 413

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Ala Pro Pro Ser Val Phe Ala Glu Val Pro Gln Ala Gln Pro Val
1 5 10 15

Leu Val Phe Lys Leu Thr Ala Asp Phe Arg Glu Asp Pro Asp Pro Arg
20 25 30

Lys Val Asn Leu Gly Val Gly Ala Tyr Arg Thr Asp Asp Cys His Pro
35 40 45

Trp Val Leu Pro Val Val Lys Lys Val Glu Gln Lys Ile Ala Asn Asp
50 55 60

Asn Ser Leu Asn His Glu Tyr Leu Pro Ile Leu Gly Leu Ala Glu Phe
65 70 75 80

Arg Ser Cys Ala Ser Arg Leu Ala Leu Gly Asp Asp Ser Pro Ala Leu
85 90 95

Lys Glu Lys Arg Val Gly Gly Val Gln Ser Leu Gly Gly Thr Gly Ala
100 105 110
Leu Arg Ile Gly Ala Asp Phe Leu Ala Arg Trp Tyr Asn Gly Thr Asn
115 120 125
Asn Lys Asn Thr Pro Val Tyr Val Ser Ser Pro Thr Trp Glu Asn His
130 135 140
Asn Ala Val Phe Ser Ala Ala Gly Phe Lys Asp Ile Arg Ser Tyr Arg
145 150 155 160

Tyr Trp Asp Ala Glu Lys Arg Gly Leu Asp Leu Gln Gly Phe Leu Asn
165 170 175
Asp Leu Glu Asn Ala Pro Glu Phe Ser Ile Val Val Leu His Ala Cys
180 185 190
Ala His Asn Pro Thr Gly Ile Asp Pro Thr Pro Glu Gln Trp Lys Gln
195 200 205
Ile Ala Ser Val Met Lys His Arg Phe Leu Phe Pro Phe Phe Asp Ser
210 215 220

Ala Tyr Gln Gly Phe Ala Ser Gly Asn Leu Glu Arg Asp Ala Trp Ala
225 230 235 240
Ile Arg Tyr Phe Val Ser Glu Gly Phe Glu Phe Phe Cys Ala Gln Ser
245 250 255
Phe Ser Lys Asn Phe Gly Leu Tyr Asn Glu Arg Val Gly Asn Leu Thr
260 265 270
Val Val Gly Lys Glu Pro Glu Ser Ile Leu Gln Val Leu Ser Gln Met
275 280 285

Glu Lys Ile Val Arg Ile Thr Trp Ser Asn Pro Pro Ala Gln Gly Ala
290 295 300
Arg Ile Val Ala Ser Thr Leu Ser Asn Pro Glu Leu Phe Glu Glu Trp
305 310 315 320
Thr Gly Asn Val Lys Thr Met Ala Asp Arg Ile Leu Thr Met Arg Ser

325 330 335

Glu Leu Arg Ala Arg Leu Glu Ala Leu Lys Thr Pro Gly Thr Trp Asn

340 345 350

His Ile Thr Asp Gln Ile Gly Met Phe Ser Phe Thr Gly Leu Asn Pro

355 360 365

Lys Gln Val Glu Tyr Leu Val Asn Glu Lys His Ile Tyr Leu Leu Pro

370 375 380

Ser Gly Arg Ile Asn Val Ser Gly Leu Thr Thr Lys Asn Leu Asp Tyr

385 390 395 400

Val Ala Thr Ser Ile His Glu Ala Val Thr Lys Ile Gln

405 410

<210> 14

<211> 2693

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

aggaggagct gggtcacagc agggaatctt agcttggttt tggtgtgctg ctggatgacc 60

agaccgggcg tcgggtgagc ccagaagtga gagcagttgg ctgtgcccca gtgctgtgtg 120

acccagaggc gccgctcacc ctctctgagc tggtggacat cataggtggg gaagctcagg 180

tcagggcact cccatgagtg tctggaggcc tgagtcccat tctcagctct gccatatgct 240

tgctgcgctc tagaggagtt cctcttcctc tccaagcctc ggtttatgta cccgtgcagt 300

gggagtgagt tgcacttcgg ggtgaagggg gcaagacttg tgtgggcgca tcctgcagaa 360

ggatcccaca gcgggtgcag cccagaactg tcttctgagg aagaggtgct ctcctgggcc 420

cccactgtcc ccaggcctca gcaaggcaag tgaggtgctg ccgtcatcca ggctggacag 480

ttcagtgatt tgcctgaggc cccacagcag agttcaactg gagacagaga aaccagctag 540

aggcagaggg aggtaacacg gagtccccca gaaaggtctg ggctgcgcgt gcttcaggta 600

acctcccttg accttcagga gaacgagaag gctgcctgat cagagagtcc ctgaagaaga 660

ttctgtggct acaggcttca gcagagtgtg agggagaccc cggttatttc ctcagctatt 720

tccaccaaat cctcctgtct ttcgtggcca acaccccagg caaggcttgg ggcccccgtc 780

tgctgctgga cgcagagcca tgaagaagaa gttagtggtg ctgggcctgc tggccgtggt 840

cctggtgctg gtcattgtcg gcctctgtct ctggctgccc tcagcctcca aggaacctga 900

caaccatgtg tacaccaggg ctgccgtggc cgcggatgcc aagcagtgct cgaagattgg 960

gagggatgca ctgcgggacg gtggctctgc ggtggatgca gccattgcag ccctgttgtg 1020

tgtggggctc atgaatgccc acagcatggg catcgggggt ggcctcttcc tcaccatcta 1080

caacagcacc acacgaaaag ctgaggtcat caacgcccgc gaggtggccc ccaggctggc 1140

ctttgccacc atgttcaaca gctcggagca gtcccagaag ggggggctgt cggtggcggt 1200

gcctggggag atccgaggct atgagctggc acaccagcgg catgggcggc tgccctgggc 1260

tcgcctcttc cagcccagca tccagctggc ccgccagggc ttccccgtgg gcaagggctt 1320

ggcggcagcc ctggaaaaca agcggaccgt catcgagcag cagcctgtct tgtgtgaggt 1380

gttctgccgg gatagaaagg tgcttcggga gggggagaga ctgaccctgc cgcagctggc 1440

tgacacctac gagacgctgg ccatcgaggg tgcccaggcc ttctacaacg gcagcctcac 1500

ggcccagatt gtgaaggaca tccaggcggc cgggggcatt gtgacagctg aggacctgaa 1560

caactaccgt gctgagctga tcgagcaccc gctgaacatc agcctgggag acgtggtgct 1620

gtacatgccc agtgcgccgc tcagcgggcc cgtgctggcc ctcatcctca acatcctcaa 1680

agggtacaac ttctcccggg agagcgtgga gagccccgag cagaagggcc tgacgtacca 1740

ccgcatcgta gaggctttcc ggtttgccta cgccaagagg accctgcttg gggaccccaa 1800

gtttgtggat gtgactgagg tggtccgcaa catgacctcc gagttcttcg ctgcccagct 1860

ccgggcccag atctctgacg acaccactca cccgatctcc tactacaagc ccgagttcta 1920

cacgccggat gacgggggca ctgctcacct gtctgtcgtc gcagaggacg gcagtgctgt 1980

gtccgccacc agcaccatca acctctactt tggctccaag gtccgctccc cggtcagcgg 2040

gatcctgttc aataatgaaa tggacgactt cagctctccc agcatcacca acgagtttgg 2100

ggtacccccc tcacctgcca atttcatcca gccagggaag cagccgctct cgtccatgtg 2160

cccgacgatc atggtgggcc aggacggcca ggtccggatg gtggtgggag ctgctggggg 2220

cacacagatc accacggcca ctgcactggc catcatctac aacctctggt tcggctatga 2280

cgtgaagcgg gccgtggagg agccccggct gcacaaccag cttctgccca acgtcacgac 2340

agtggagaga aacattgacc aggcagtgac tgcagccctg gagacccggc accatcacac 2400

ccagatcgcg tccaccttca tcgctgtggt gcaagccatc gtccgcacgg ctggtggctg 2460

ggcagctgcc tcggactcca ggaaaggcgg ggagcctgcc ggctactgag tgctccagga 2520

ggacaaggct gacaagcaat ccagggacaa gatactcacc aggaccagga aggggactct 2580

gggggaccgg cttcccctgt gagcagcaga gcagcacaat aaatgaggcc actgtgccag 2640

gctccaggtg gcctccctgg cctgtctccc cactcaaaaa aaaaaaaaaa aaa 2693

<210> 15

<211> 569

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Lys Lys Lys Leu Val Val Leu Gly Leu Leu Ala Val Val Leu Val
1 5 10 15

Leu Val Ile Val Gly Leu Cys Leu Trp Leu Pro Ser Ala Ser Lys Glu
20 25 30

Pro Asp Asn His Val Tyr Thr Arg Ala Ala Val Ala Ala Asp Ala Lys
35 40 45

Gln Cys Ser Lys Ile Gly Arg Asp Ala Leu Arg Asp Gly Gly Ser Ala
50 55 60

Val Asp Ala Ala Ile Ala Ala Leu Leu Cys Val Gly Leu Met Asn Ala
65 70 75 80

His Ser Met Gly Ile Gly Gly Gly Leu Phe Leu Thr Ile Tyr Asn Ser
85 90 95

Thr Thr Arg Lys Ala Glu Val Ile Asn Ala Arg Glu Val Ala Pro Arg
100 105 110

Leu Ala Phe Ala Thr Met Phe Asn Ser Ser Glu Gln Ser Gln Lys Gly
115 120 125

Gly Leu Ser Val Ala Val Pro Gly Glu Ile Arg Gly Tyr Glu Leu Ala
130 135 140

His Gln Arg His Gly Arg Leu Pro Trp Ala Arg Leu Phe Gln Pro Ser
145 150 155 160

Ile Gln Leu Ala Arg Gln Gly Phe Pro Val Gly Lys Gly Leu Ala Ala
165 170 175

Ala Leu Glu Asn Lys Arg Thr Val Ile Glu Gln Gln Pro Val Leu Cys
180 185 190

Glu Val Phe Cys Arg Asp Arg Lys Val Leu Arg Glu Gly Glu Arg Leu
195 200 205

Thr Leu Pro Gln Leu Ala Asp Thr Tyr Glu Thr Leu Ala Ile Glu Gly

210 215 220

Ala Gln Ala Phe Tyr Asn Gly Ser Leu Thr Ala Gln Ile Val Lys Asp

225 230 235 240

Ile Gln Ala Ala Gly Gly Ile Val Thr Ala Glu Asp Leu Asn Asn Tyr

245 250 255

Arg Ala Glu Leu Ile Glu His Pro Leu Asn Ile Ser Leu Gly Asp Val

260 265 270

Val Leu Tyr Met Pro Ser Ala Pro Leu Ser Gly Pro Val Leu Ala Leu

275 280 285

Ile Leu Asn Ile Leu Lys Gly Tyr Asn Phe Ser Arg Glu Ser Val Glu

290 295 300

Ser Pro Glu Gln Lys Gly Leu Thr Tyr His Arg Ile Val Glu Ala Phe

305 310 315 320

Arg Phe Ala Tyr Ala Lys Arg Thr Leu Leu Gly Asp Pro Lys Phe Val

325 330 335

Asp Val Thr Glu Val Val Arg Asn Met Thr Ser Glu Phe Phe Ala Ala

340 345 350

Gln Leu Arg Ala Gln Ile Ser Asp Asp Thr Thr His Pro Ile Ser Tyr

355 360 365

Tyr Lys Pro Glu Phe Tyr Thr Pro Asp Asp Gly Gly Thr Ala His Leu

370 375 380

Ser Val Val Ala Glu Asp Gly Ser Ala Val Ser Ala Thr Ser Thr Ile

385 390 395 400

Asn Leu Tyr Phe Gly Ser Lys Val Arg Ser Pro Val Ser Gly Ile Leu

405 410 415

Phe Asn Asn Glu Met Asp Asp Phe Ser Ser Pro Ser Ile Thr Asn Glu

420 425 430

Phe Gly Val Pro Pro Ser Pro Ala Asn Phe Ile Gln Pro Gly Lys Gln

435 440 445

Pro Leu Ser Ser Met Cys Pro Thr Ile Met Val Gly Gln Asp Gly Gln

450 455 460

Val Arg Met Val Val Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gln Ile Thr Thr Ala
465 470 475 480
Thr Ala Leu Ala Ile Ile Tyr Asn Leu Trp Phe Gly Tyr Asp Val Lys
485 490 495
Arg Ala Val Glu Glu Pro Arg Leu His Asn Gln Leu Leu Pro Asn Val
500 505 510
Thr Thr Val Glu Arg Asn Ile Asp Gln Ala Val Thr Ala Ala Leu Glu
515 520 525

Thr Arg His His His Thr Gln Ile Ala Ser Thr Phe Ile Ala Val Val
530 535 540
Gln Ala Ile Val Arg Thr Ala Gly Gly Trp Ala Ala Ala Ser Asp Ser
545 550 555 560
Arg Lys Gly Gly Glu Pro Ala Gly Tyr
565

<210> 16
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 16
ccccaacttc accttccag 19

<210> 17
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 17
attagccaca ccagccac 18
<210> 18
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

tgccccatgt gcaaactcac ttc 23