



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월26일

(11) 등록번호 10-2825098

(24) 등록일자 2025년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/26 (2006.01) A61K 47/68 (2017.01)

A61P 1/00 (2006.01) C07K 14/605 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/26 (2013.01)

A61K 47/6811 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2020-7013387

(22) 출원일자(국제) 2018년11월05일

심사청구일자 2021년11월05일

(85) 번역문제출일자 2020년05월11일

(65) 공개번호 10-2020-0085763

(43) 공개일자 2020년07월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/059175

(87) 국제공개번호 WO 2019/090209

국제공개일자 2019년05월09일

(30) 우선권주장

62/582,055 2017년11월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020080071134 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤

일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1

(72) 발명자

팬, 클락

미국 01776 매사추세츠주 서드베리 더튼 로드 353

노턴, 안젤라

미국 01867 매사추세츠주 리딩 하버힐 스트리트

203

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 박보현

전체 청구항 수 : 총 37 항

심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 수술전, 수술동안 또는 수술후 투여용 GLP-2 유사체 및 펩티바디

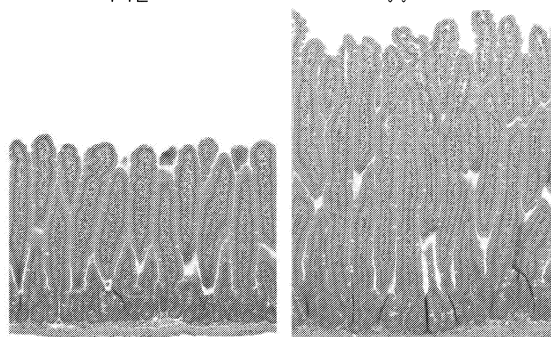
(57) 요약

GLP-2 유사체, 예컨대 테두글루타이드, 및 번역글로불린과 GLP-2의 융합 단백질이 수술, 특히 소장 절제 수술의 이전, 그 동안 또는 그 후에 투여된다. 소장의 외과적 절제 후 단장 증후군이 발생하는 경우, 소장에서의 물과 영양소의 감소된 흡수를 보상하기 위해 비경구 영양이 일반적으로 필요하다. GLP-2 유사체 및 GLP-2 융합 단백질은 소장의 성장을 촉진하고, 영양소 흡수를 개선하고, 그리고 수술 후 비경구 영양에 대한 필요성을 감소시킬 수 있다.

대표도

비히클

15mg/kg K274 치료됨



(52) CPC특허분류

A61P 1/00 (2018.01)

C07K 14/605 (2013.01)

C07K 16/00 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

(72) 발명자

스트랙-로그, 베틀나

미국 02144 매사추세츠주 소머빌 엔디코트 애비뉴
26

올리비에, 클레멘트

스위스 6440 브루넨 악센스트라쎄 1

명세서

청구범위

청구항 1

수술을 받고 단장 증후군이 있는 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한, GLP-2 펩티바디를 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 방법은 수술 후 48시간의 기간 이내에 상기 환자에게 GLP-2 펩티바디를 투여하는 단계를 포함하며, 상기 GLP-2 펩티바디는 서열번호 2 또는 서열번호 4로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 서열번호 2로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 서열번호 4로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 1.4 mg/kg의 용량으로 상기 환자에게 피하로 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 수술 후 12시간의 기간 이내에 상기 환자에게 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 환자가 비경구 영양을 투여받고 있는 것인, 제약 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 환자가 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 상기 방법이 상기 환자가 투여받는 비경구 영양의 양을 감소시키는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 상기 방법이 상기 환자가 비경구 영양을 투여받을 필요성을 제거하는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 환자가 크론병, 장간막 경색, 창자꼬임, 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착, 혈관 허혈 중 하나 이상에 부차적인 단장 증후군을 갖는 것인, 제약 조성물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 환자가,

- a) 제한되지만 일부 검출가능한 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상인 건강한 개체에 비교됨),
- b) 적지만 일부 검출가능한 GLP-2 생성 조직 (정상인 건강한 개체에 비교됨), 및
- c) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상인 건강한 개체에 비교됨)

중 하나 이상을 갖는 것인, 제약 조성물.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 창자 습윤 중량 흡수를 증가시키거나, 창자 에너지 흡수를 증가시키거나, 또는 배설물 습윤 중량(fecal weight wet)을 감소시키는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 12

수술을 받고 있고 수술 후 단장 증후군이 발생될 것으로 예상된 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한, h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 방법은 수술 동안 상기 환자에게 h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 GLP-2 펩티바디는 서열번호 2 또는 서열번호 4로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 상기 환자에게 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 서열번호 2로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 15

청구항 13에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 서열번호 4로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 16

청구항 13에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 1.4 mg/kg의 용량으로 상기 환자에게 피하로 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 17

청구항 12에 있어서, 상기 h(Gly2)GLP-2가 상기 환자에게 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 18

청구항 12에 있어서, 상기 방법이 상기 수술 후 48시간의 기간 이내에 h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상을 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 19

청구항 12에 있어서, 상기 환자가 상기 수술 후 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상되는 것인, 제약 조성물.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 환자가 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받을 것으로 예상되고 상기 방법이 상기 환자가 투여받는 비경구 영양의 양을 감소시키는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 21

청구항 19에 있어서, 상기 방법이 상기 환자가 비경구 영양을 투여받을 필요성을 제거하는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 22

청구항 12에 있어서, 상기 환자가 크론병, 장간막 경색, 창자꼬임, 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착, 혈관 허혈 중 하나 이상에 부차적인 단장 증후군을 갖는 것인, 제약 조성물.

청구항 23

청구항 12에 있어서, 상기 환자가,

- a) 제한되지만 일부 검출가능한 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상인 건강한 개체에 비교됨),

- b) 적지만 일부 검출가능한 GLP-2 생성 조직 (정상인 건강한 개체에 비교됨), 및
 - c) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상인 건강한 개체에 비교됨)
- 중 하나 이상을 갖는 것인, 제약 조성물.

청구항 24

청구항 12 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 창자 습윤 중량 흡수를 증가시키거나, 창자 에너지 흡수를 증가시키거나, 또는 배설물 습윤 중량을 감소시키는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 25

수술 후 단장 증후군이 발생할 것으로 예상된 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한, h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 상기 방법은 상기 수술 전 상기 환자에게 h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 GLP-2 펩티바디는 서열번호 2 또는 서열번호 4로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 26

청구항 25에 있어서, h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이 상기 수술 전 1개월 이내에 적어도 1회 상기 환자에게 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 상기 환자에게 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 서열번호 2로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 29

청구항 27에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 서열번호 4로 제시된 서열을 포함하는 것인, 제약 조성물.

청구항 30

청구항 25에 있어서, 상기 h(Gly2)GLP-2가 상기 환자에게 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 31

청구항 25에 있어서, 상기 GLP-2 펩티바디가 1.4 mg/kg의 용량으로 상기 환자에게 피하로 투여되는 것인, 제약 조성물.

청구항 32

청구항 25에 있어서, 상기 환자가 상기 수술 후 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상되는 것인, 제약 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 환자가 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받을 것으로 예상되고 상기 방법이 상기 환자가 투여받는 비경구 영양의 양을 감소시키는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 34

청구항 32에 있어서, 상기 방법이 상기 환자가 비경구 영양을 투여받을 필요성을 제거하는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 35

청구항 25에 있어서, 상기 수술 후 상기 환자에게 크론병, 장간막 경색, 창자꼬임, 유착 또는 방사선에 기인한

다중 협착, 및 혈관 허혈 중 하나 이상에 부차적인 단장 증후군이 발생할 것으로 예상되는 것인, 제약 조성물.

청구항 36

청구항 25에 있어서, 상기 환자에게,

- a) 제한되지만 일부 검출가능한 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상의 건강한 개체에 비교됨),
- b) 적지만 일부 검출가능한 GLP-2 생성 조직 (정상의 건강한 개체에 비교됨), 및
- c) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상의 건강한 개체에 비교됨)

중 하나 이상이 상기 수술 후 발생할 것으로 예상되는 것인, 제약 조성물.

청구항 37

청구항 25 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 창자 습윤 중량 흡수를 증가시키거나, 창자 에너지 흡수를 증가시키거나, 또는 배설물 습윤 중량을 감소시키는 데 유효한 것인, 제약 조성물.

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본원은 2017년 11월 6일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/582,055의 우선권을 주장하며, 그것의 개시내용은 본 명세서에 전체적으로 참고로 편입된다.

배경 기술

[0003] 가정 비경구 영양법 (HPN)을 필요로 하는 비-악성 질환을 갖는 단장 증후군 (SBS) 환자의 추정된 유병률은 미국 인구의 백만당 적어도 40만이다. SBS는 일반적으로 크론병, 장간막 경색, 창자꼬임, 트라우마, 선천성 이상, 및 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착과 같은 상태에서 소장의 일부 또는 대부분의 외과적 절제로 인해 발생한다. 외과적 절제는 또한 결장의 전부 또는 일부의 절제를 포함할 수 있다. SBS 환자는 영양실조, 탈수 및 체중 감소로 이어질 수 있는 흡수불량으로 고통받는다. 일부 환자는 과식증을 통해 그것의 단백질과 에너지 균형을 유지할 수 있다; 더 드물게는 이들은 비경구 유체와 독립되도록 유체 및 전해질 요건을 유지할 수 있다.

[0004] 프로글루카곤의 번역후 처리는 33개 아미노산 장내영양 펩타이드 호르몬인 글루카곤-유사 펩타이드-2 (GLP-2)를 생성한다. GLP-2는 위 배출을 늦추고 위 분비를 줄이고 창자 혈류를 증가시키는 작용을 한다. GLP-2는 또한 점막 상피의 표면적을 증가시키기 위해 선와 세포 증식 및 용모 길이를 향상시킴으로써 대장 및 소장의 성장을 자극한다.

[0005] 이들 효과는 GLP-2가 다양한 위장 병태를 치료하는데 사용될 수 있음을 시사한다. 소장에서 GLP-2의 실증된 특이적이고 유익한 효과는 창자 질환 또는 상해의 치료에서 GLP-2의 사용에 대해 많은 관심을 불러 일으켰다 (Sinclair and Drucker, Physiology 2005: 357-65). 더욱이, GLP-2는 화학요법-유도된 점막염, 허혈-재관류 손상, 텍스트란 설페이트-유도된 결장염 및 염증성 장 질환의 유전자 모델을 포함하여 다수의 소화관 손상의 전임상 모델에서 점막 상피 손상을 예방하거나 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (Sinclair and Drucker, Physiology 2005:357-65).

[0006] GLP-2는 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)에 의해 GLP-2의 신속한 생체내 절단이 본질적으로 불활성 펩타이드를 생성하기 때문에 치료제로서 그것의 사용을 제한하는 짧은 반감기를 갖는다. GLP-2 치료제인 테두글루타이드는 글리신으로 알라닌-2의 치환에 기인한 실질적으로 연장된 반감기를 갖는다. 테두글루타이드는 단장 증후군 (SBS) 치료에서 치료적 약속을 보였으며, 이는 일반적으로 크론병, 장간막 경색, 창자꼬임, 트라우마, 선천성

이상, 및 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착과 같은 상태에서 소장의 일부 또는 대부분의 외과적 절제로 인해 발생한다. 외과적 절제는 또한 결장의 전부 또는 일부의 절제를 포함할 수 있다. SBS 환자는 영양실조, 탈수 및 체중 감소로 이어질 수 있는 흡수불량으로 고통받는다. 일부 환자는 과식증을 통해 그것의 단백질과 에너지 균형을 유지할 수 있지만, 여전히 환자가 비경구 유체와 독립되도록 유체 및 전해질 요건을 유지할 수 있는 경우는 거의 없다.

[0007] 말단-공장조루술을 갖고 결장이 없는 SBS 환자는 주로 말단 회장 및 결장에 위치한 GLP-2 분비 L-세포의 제거에 기인하여 낮은 기저 GLP-2 수준 및 제한된 음식물-자극 GLP-2 분비를 갖는다. 이 GLP-2 결핍은 절제 후 최소 적응성 반응을 야기하며, 이들 SBS 환자에서 관찰된 위 과다분비, 신속한 장 통과 및 창자 적응의 부족을 설명할 수 있다. Jeppesen 등(Gastroenterology 2001; 120 : 806-815)은 SBS 공장조루술 환자에서 약리적 용량의 천연 GLP-2를 사용한 개방 라벨 연구에서 긍정적인 이점을 설명했다. 창자 습윤 중량 흡수에서 현저한 개선, 에너지 흡수에서의 보다 보통의 개선이 있었으며 이는 체중의 증가, 야윈 체질량 및 비노기 크레아티닌 배설에서의 증가로 이어졌다. 그에 반해서, 결장-내-연속성을 갖는 SBS 환자는 개선된 습식 체중 증가 및 에너지 흡수를 특징으로 하는 절제에 대한 적응성 반응을 초래하는 상승된 기저 내인성 GLP-2 수준을 갖는다. 이들 환자에서 약리적 용량의 GLP-2 수용체 효능제의 추가 이점에 대한 가능성은 명백하지 않으며 연구되지 않았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 소장의 외과적 절제로부터 발생하는 SBS 및 다른 병태를 치료하기 위해 GLP-2 유사체를 투여하는 개선된 방법을 개발할 필요가 있다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1은 치료되지 않은 (좌측 패널), GLP-2 펩티바디 K274 치료받은 및 갖는 (with and with) (우측 패널) 소장의 선와 및 용모를 도시한다. GLP-2 펩티바디 K274는 서열번호: 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

도 2는 치료되지 않은 (좌측 패널), GLP-2 펩티바디 B264 치료받은 및 갖는 (우측 패널) 소장의 선와 및 용모를 도시한다. GLP-2 펩티바디 B264는 서열번호: 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

도 3은 치료되지 않은 (좌측 패널), h(Gly2)GLP-2인 GLP-2[A2G] 받은 및 갖는 (우측 패널) 소장의 선와 및 용모를 도시한다.

도 4는 소장의 선와 및 용모에 대해 h(Gly2)GLP-2인 GLP-2[A2G]의 편재화의 조직학 연구의 결과를 도시한다.

도 5a 및 5b는 소장의 선와 및 용모에 대해 GLP-2 펩티바디 B264 (5a) 및 GLP-2 펩티바디 K274 (5b)의 편재화의 조직학 연구의 결과를 도시한다.

도 6은 Y-축 상에 수술-후 발생할 수 있는 장기능 결핍의 3가지 상이한 단계 및 X-축 상에 시간을 나타내는 그래프이다. h(Gly2)GLP-2 (테두글루타이드) 및/또는 GLP-2 펩티바디의 투여는 용모의 길이 및 선와의 깊이를 증가시키는 것과 같이 며칠 또는 몇 주의 기간에 걸쳐 창자 성장을 촉진할 수 있다. 이러한 성장은 개선된 장 흡수 및 비경구 영양 (PN) 지원에 대한 감소된 필요성을 허용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 발명의 요약

[0011] 일 양태에서 수술을 하고 단장 증후군이 있는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 수술 후 48시간의 기간 이내에 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체, 및/또는 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 수술 후 48시간의 기간 이내에 환자에게 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 2로 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4로 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 약 1.4 mg/kg, 예를 들어, 1.4 mg/kg의 용량 환자에게 피하로 투여된다.

[0012] 일부 구현예에서, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체, 및/또는 GLP-2 펩티바디는 수술 후 24시간, 수술 후 18시간, 수술 후 12시간, 수술 후 9시간, 수술 후 6시간, 수술 후 3시간, 수술 후 2시간, 또는 수술 후 1시간에 환자에게 투여된다. 수술 후, h(Gly2)GLP-2 또는 GLP-2 유사체는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일의 기간에

걸쳐 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간 마다 투여될 수 있다. 수술 후, GLP-2 펩티바디는 피하 또는 정맥내 제형으로 한번 투여될 수 있다. GLP-2 펩티바디는 첫 번째 용량 후 3, 4, 5, 6, 7 또는 그 초과 일에 다시 투여될 수 있다.

[0013] 일부 구현예에서, 환자는 비경구 영양을 투여받는다. 비경구 영양 지원은 단기, 중기 또는 장기간 수 있다. 예를 들어, 도 6을 참고한다. 일부 구현예에서, 환자는 환자에 의해 투여받은 비경구 영양의 양을 감소시키는 데 효과적인 방법으로 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받는다. 일부 구현예에서, 본 방법은 환자가 비경구 영양을 투여받을 필요성을 제거하는데 유효하다. 일부 구현예에서, 환자는 하나 이상의 크론병, 장간막 경색, 창자꼬임, 유착 또는 방사선으로 인한 다중 협착 및 혈관 허혈 중 하나 이상에 부차적인 단장 증후군을 앓고 있다.

[0014] 일부 구현예에서, 환자는 a) 제한되지만 일부 검출가능한, 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상의 건강한 개체에 비교됨), b) 적지만 일부 검출가능한, GLP-2 생성 조직 (정상의 건강한 개체에 비교됨), 및 c) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상의 건강한 개체에 비교됨) 중 하나 이상을 갖는다.

[0015] 일부 구현예에서, 본 방법은 창자 습윤 중량 흡수를 증가시키거나, 창자 에너지 흡수를 증가시키거나, 또는 배설물 습윤 중량을 감소시키는데 유효하다.

[0016] 또 다른 양태에서 수술을 하고 수술 후 단장 증후군을 발생하는 것이 예측된 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 수술 동안 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체, 및/또는 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, h(Gly2)GLP-2 및/또는 GLP-2 펩티바디는 수술 후 48시간의 기간 이내에 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 수술 후 48시간의 기간 이내에 환자에게 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16으로 제시된 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 2로 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4로 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 약 1.4 mg/kg, 예를 들어, 1.4 mg/kg의 용량으로 환자에게 피하로 투여된다.

[0017] 일부 구현예에서, (Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체, 및/또는 GLP-2 펩티바디는 수술 후 24시간, 수술 후 18시간, 수술 후 12시간, 수술 후 9시간, 수술 후 6시간, 수술 후 3시간, 수술 후 2시간, 또는 수술 후 1시간에 환자에게 투여된다. 수술 후, h(Gly2)GLP-2 또는 GLP-2 유사체는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일의 기간에 걸쳐 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간 마다 투여될 수 있다. 수술 후, GLP-2 펩티바디는 피하 또는 정맥내 제형으로 한번 투여될 수 있다. GLP-2 펩티바디는 첫 번째 용량 후 3, 4, 5, 6, 7 또는 그 초과 일에 다시 투여될 수 있다.

[0018] 일부 구현예에서, 환자는 비경구 영양을 투여받을 것으로 기대된다. 비경구 영양 지원은 단기, 중기 또는 장기간 수 있다. 예를 들어, 도 6을 참고한다. 일부 구현예에서, 환자는 환자에 의해 투여받은 비경구 영양의 양을 감소시키는 데 효과적인 방법으로 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받는 것으로 기대된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 환자가 비경구 영양을 투여받을 필요성을 제거하는데 유효하다. 일부 구현예에서, 환자는 하나 이상의 크론병, 장간막 경색, 창자꼬임, 유착 또는 방사선으로 인한 다중 협착 및 혈관 허혈 중 하나 이상에 부차적인 단장 증후군을 갖는다.

[0019] 일부 구현예에서, 환자는 a) 제한되지만 일부 검출가능한, 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상의 건강한 개체에 비교됨), b) 적지만 일부 검출가능한, GLP-2 생성 조직 (정상의 건강한 개체에 비교됨), 및 c) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상의 건강한 개체에 비교됨) 중 하나 이상을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 방법은 창자 습윤 중량 흡수를 증가시키거나, 창자 에너지 흡수를 증가시키거나, 또는 배설물 습윤 중량을 감소시키는데 유효하다.

[0020] 또 다른 양태에서 수술 후 단장 증후군이 발생할 것으로 예측된 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 수술전 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체, 및/또는 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다.

[0021] 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디가 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16으로 제시된 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 2로 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4로 제시된 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 약 1.4 mg/kg, 예를 들어, 1.4 mg/kg의 용량으로 환자에게 피하로 투여된다.

[0022] 일부 구현예에서, h(Gly2)GLP-2 및/또는 GLP-2 펩티바디는 수술 전 1개월 이내에 적어도 1회 환자에게 투여된다. h(Gly2)GLP-2 또는 GLP-2 유사체는 수술 전 24시간, 수술 전 18시간, 수술 전 12시간, 수술 전

9시간, 수술 전 6시간, 수술 전 3시간, 수술 전 2시간, 또는 수술 전 1시간의 바로 이전에 한번 투여된다. h(Gly2)GLP-2 또는 GLP-2 유사체의 다중 투여는 수술 전 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일의 기간에 걸쳐 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간 마다 수행될 수 있다. 수술 전, GLP-2 펩티바디는 피하 또는 정맥내 제형으로 한번 투여될 수 있다. GLP-2 펩티바디는 첫 번째 용량 후 3, 4, 5, 6, 7 또는 그 초과 일에 다시 투여될 수 있다.

[0023] 일부 구현예에서, 환자는 수술 후 비경구 영양을 투여받을 것으로 기대된다. 비경구 영양 지원은 단기, 중기 또는 장기일 수 있다. 예를 들어, 도 6을 참고한다. 일부 구현예에서, 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 기대되고 본 방법은 환자에 의해 투여받은 비경구 영양의 양을 감소시키는 데 유효하다. 일부 구현예에서, 본 방법은 환자가 비경구 영양을 투여받을 필요성을 제거하는데 유효하다. 일부 구현예에서, 수술 후 환자는 하나 이상의 크론병, 장간막 경색, 창자꼬임, 유착 또는 방사선으로 인한 다중 협착 및 혈관 허혈 중 하나 이상에 부차적인 단장 증후군을 발생시킬 것으로 예측된다.

[0024] 일부 구현예에서, 환자는 수술 후 a) 제한되지만 일부 검출가능한, 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상의 건강한 개체에 비교됨), b) 적지만 일부 검출가능한, GLP-2 생성 조직 (정상의 건강한 개체에 비교됨), 및 c) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상의 건강한 개체에 비교됨) 중 하나 이상을 발생시킬 것으로 예측된다.

[0025] 임의의 상기 방법은 창자 흡수 중량 흡수를 증가시키거나, 창자 에너지 흡수를 증가시키거나, 또는 배설물 흡수 중량을 감소시키는데 효과적일 수 있다.

[0026] 발명의 상세한 설명

[0027] 수술 전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 테두글루타이드, 글루카곤-유사 펩타이드 (GLP-2) 펩티바디 및 다른 GLP-2 유사체를 투여하는 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. 일반적으로, 수술은 단장 증후군 (SBS)을 일으키는 장 절제를 지칭한다. 수술은 또한 SBS를 더 심하게 할 수 있는 다른 수술을 포함할 수 있다. 수술 전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 테두글루타이드, GLP-2 펩티바디 및 GLP-2 유사체를 투여하는 목표는 필요한 비경구 영양의 정도를 감소시키기 위해 수술 후 장 흡수를 증가시키는 것이다. 비경구 영양 지원은 단기, 중기 또는 장기간일 수 있다. 예를 들어, 도 6을 참고한다. 수술 전 또는 수술 동안 GLP-2 펩티바디, 테두글루타이드 또는 다른 GLP-2 유사체의 투여는 단기 비경구 영양의 회피를 허용하거나, 적어도 단기 비경구 영양이 필요한 시간을 크게 감소시킬 수 있다. 또한, 수술 후 GLP-2 펩티바디, 테두글루타이드 또는 다른 GLP-2 유사체의 투여는 단기 및 중기 비경구 영양이 필요한 기간을 감소시킬 수 있다. GLP-2 펩티바디, 테두글루타이드 또는 다른 GLP-2 유사체의 투여는 염증을 감소시키거나 소장 상처 치유의 속도를 향상시킬 수 있으며, 이는 차례로 단기 및 중기 비경구 영양이 필요한 기간을 감소시킬 수 있다. 본 명세서에서의 방법은 비경구 영양으로 환자를 이주시키는(weaning) 합병증을 피하거나 최소화할 수 있다.

[0028] 수술 전, 수술 중 또는 수술 후 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 투여함에 의해 잔부 소장으로 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군이 있는 환자를 치료하는 다양한 방법이 제공된다. h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디 중 어느 하나는 PEG화되거나, PEG에 부착되거나, 또는 달리는 하나 이상의 아미노산에서 PEG에 접합될 수 있다. PEG는 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체, 또는 심지어 GLP-2 펩티바디의 생체내 반감기를 증가시키기에 적합한 임의의 분자량 및 분지화도의 것일 수 있다.

[0029] h(Gly2)GLP-2는 하기 펩타이드 서열을 포함한다: HGDGFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD (서열번호 1).

[0030] GLP-2 펩티바디는 Fc 서열 또는 알부민 서열에 융합된 GLP-2를 포함할 수 있다. 예시적인 GLP-2 펩티바디는 하기 중 하나 이상을 포함한다:

[0031] a)HGDGFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 2)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0032] b)HGDGFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 3)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%,

86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0033] c)HGDGSFSDMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGGGGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNYHTQKSLSPG (서열번호 4)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0034] d)HGDGSFSDMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGGGGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNYHTQKSLSPGK (서열번호 5)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0035] e)HGDGSFSDMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNYHTQKSLSPG (서열번호 6)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0036] f)HGDGSFSDMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGGGGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNYHTQKSLSPG (서열번호 7)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0037] g)HGDGSFSDMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGAPGGGGAAAAAGGGGGAPGGGGAAAAAGGGGGAPGGGGAAAAAGGGGGAPDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNYHTQKSLSPG (서열번호 8)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0038] h)HGDGSFSDMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGGGGGGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNYHTQKSLSPG (서열번호 9)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0039] i)HGDGSFSDMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCVMHEALHNYHTQKSLSPG (서열번호 10)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0040] j)HGDGSFSDMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGGGGSGGGSGGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQCCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYE IARRHPYFYAP ELLFFAKRYKA AFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKL VTDLTKVHTECCHGDLLECA

DDRADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLRLAKTYKTT
LEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLN
QLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCK
ADDKETCFAEEGKKLVAASRAALGL (서열번호 11)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%,
73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%,
93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디,

[0041] k)HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDHGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLI AFAQYLQQC
PFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPPLRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLK
KYL YE IARRHPYFYAPELFFAKRYKAAFTCECQAADKAAACLLPKLDELDEGKASSAKQRLKASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDL
TKVHTECCHGDLLECADRADLAKY ICENQDSISSKLKECCEKPLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPD
YSVVLRLAKTYKTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCLEFEQLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPE
AKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL
KAVMDDFAAFVEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASRAALGL (서열번호 12)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에
70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%,
90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디;

[0042] l)HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDGSAGSAAGSGEFDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 13)의 아미노산 서열, 또
는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%,
85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 서열을 포
함하는 GLP-2 펩티바디;

[0043] m)HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDAPAPAPAPAPAPAPAPAPDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 14)의 아미노산
서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%,
83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는
서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디;

[0044] n)HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDAEAAAKEAAAKEAAAKALEAAAKEAAAKEAAAKADKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번
호 15)의 아미노산 서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%,
79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또
는 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디;

[0045] o)HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITDRGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 16)의 아미노산
서열, 또는 이와 같은 아미노산 서열에 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%,
83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는
서열을 포함하는 GLP-2 펩티바디;

[0046] 또는 2017년 8월 22일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/548,601에 기재된 임의의 GLP-2 펩티바디 서열.

[0047] GLP-2 펩티바디에서, 링커 서열은 GLP-2 서열과 또 다른 서열, 예컨대 IgG1 Fc 또는 인간 혈청 알부민 사이에
존재할 수 있다. GLP-2 펩티바디 K274는 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. GLP-2 펩티바디 B264는
서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

[0048] GLP-2 펩티바디는 GLP-2와 직접적으로 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 GLP-2 전구체 폴리펩타이드로 가공될
수 있다. 하기 서열: METPAQLLFLLWLPDTTG (서열번호 17)을 갖는 예시적인 신호 펩타이드를 갖는, 임의의 수의
신호 펩타이드가 사용될 수 있다.

[0049] h(Gly2)GLP-2는 2010년 12월 7일 발행된 미국 특허 번호 7,847,061에 기재되어 있다. GLP-2 펩티바디는 2017년

8월 22일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/548,601에 기재되어 있다.

- [0050] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "피하 조직"은 피부 바로 아래에 있는, 느슨하고 불규칙적인 결합 조직의 층으로 정의된다. 예를 들어, 피하 투여는 비제한적으로, 허벅지 영역, 복부 영역, 둔근 영역 또는 견갑골 영역을 포함한 영역 안으로 조성물을 주입함으로써 수행될 수 있다. 피하 투여는 조성물을 주사기로 주입함으로써 달성될 수 있다. 그러나, 제형의 투여를 위한 다른 디바이스는 예컨대 주입 디바이스 (예를 들어, Inject-ease™ 및 Genject™ 디바이스); 주사기 펜 (예컨대 GenPen™; 무바늘 디바이스 (예를 들어, MediJector™ 및 BioJector™; 및 피하 패치 전달 시스템이 이용가능하다.
- [0051] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "약" 및 "대략"은 등가물로 사용된다. "약" 또는 "대략"과 함께 사용되거나 또는 이들없이 본원에서 사용된 임의의 숫자는 관련된 기술 분야의 숙련가에 의해 인정되는 임의의 정상적인 변동을 포함하도록 의도된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 관심 있는 값에 적용되는 것으로서 용어 "대략" 또는 "약"은 언급된 기준값에 유사한 값을 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 분명하지 않는 한 언급된 기준값의 어느 하나의 방향 (초과 또는 미만)으로 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 미만 내로 되는 값의 범위 (그와 같은 수가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외)를 지칭한다.
- [0052] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "담체" 및 "희석제"는 약제학적 제형의 제조에 유용한 약제학적으로 허용가능한 (예를 들어, 인간에게 투여하기에 안전하고 무독성인) 담체 또는 희석 서브스טר스를 지칭한다. 예시적인 희석제는 멸균수, 정균 주사용 물 (BWWI), pH 완충 용액 (예를 들어 포스페이트-완충 식염수), 멸균 염수 용액, 링거액 또는 텍스트로스 용액을 포함한다.
- [0053] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "융합 단백질" 또는 "키메라 단백질"은 둘 이상의 본래 분리된 단백질 또는 이의 일부의 결합을 통해 생성된 단백질을 지칭한다. 일부 구현예에서, 링커 또는 스페이서가 각각의 단백질 사이에 존재할 것이다.
- [0054] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "반감기"는 단백질 농도 또는 활성과 같은 양이 기간의 시작에서 측정될 때 그 값의 절반으로 떨어지기 위해 필요한 시간이다.
- [0055] "GLP-2 펩티마디", "GLP-2 펩티마디 부분", 또는 "GLP-2 펩티마디 단편" 및/또는 "GLP-2 펩티마디 변이체" 및 기타 동종의 것은 적어도 하나의 생물학적 활성, 예컨대 비제한적으로 적어도 하나의 GLP-2 펩타이드의 시험관 내, 원위치 및/또는 바람직하게는 생체내 리간드 결합을 모방 또는 시뮬레이션할 수 있다. 예를 들어, 적합한 GLP-2 펩티마디, 명시된 부분, 또는 변이체는 또한 적어도 하나의 GLP-2 수용체 신호전달 또는 다른 측정가능한 또는 검출가능한 활성을 조절, 증가, 변형, 활성화시킬 수 있다. GLP-2 펩티마디는 단백질 리간드, 예를 들어 GLP-2 수용체에 대한 적합한 친화도-결합을 가질 수 있고, 선택적으로 저독성을 갖는다. GLP-2 펩티마디는 양호 내지 탁월한 증상의 완화 및 저독성으로 연장된 기간 동안 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0056] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "개선하다", "증가하다" 또는 "감소하다" 또는 문법적으로 등가인 것은 본 명세서에 기재된 치료를 개시하기 전에 동일한 개체에서의 측정, 또는 본 명세서에 기재된 치료의 부재에서 대조군 대상체 (또는 다중 대조군 대상체)에서 측정과 같은 기준 측정에 관한 값을 나타낸다. "대조군 대상체"는 치료되고 있는 대상체와 동일한 형태의 질환을 앓고 있는, 치료되고 있는 대상체와 약 동일한 나이인 대상체이다.
- [0057] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "시험관내"는 다-세포 유기체가 아닌 인공 환경, 예를 들어 시험관 또는 반응 용기, 세포 배양 등에서 발생하는 사건을 지칭한다.
- [0058] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "생체내"는 다-세포 유기체, 예컨대 인간 및 비-인간 동물 내에서 발생하는 사건을 지칭한다. 세포 기반 시스템의 맥락에서, 본 용어는 (예를 들어, 시험관내 시스템과는 대조적으로) 살아 있는 세포 내에서 발생하는 사건을 지칭하기 위해 사용될 수 있다.
- [0059] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "링커"는 융합 단백질에서 천연 단백질의 특정 위치에 나타나는 것 이외의 아미노산 서열을 지칭하며, 일반적으로 유연하게 되거나 2 단백질 모이어티 사이인 α -나선과 같은 구조에 개재하도록 설계된다. 링커는 스페이서로도 지칭된다. 링커 또는 스페이서는 전형적으로 독자적으로 생물학적 기능을 갖지 않는다.
- [0060] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "PEG"는 알콕시 PEG, 이중작용성 PEG, 다중-암 PEG, 갈라진 PEG, 분지형

PEG, 매달린 PEG (즉, 폴리머 백본에 매달린 하나 이상의 작용기를 갖는 PEG 또는 관련된 폴리머), 또는 그 안에 분해성 결합을 갖는 PEG를 포함한, 임의의 그것의 형태에서의 폴리(에틸렌 글리콜)을 포함한다.

- [0061] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 "약제학적으로 허용가능한"은 일반적으로 생리적으로 허용가능한 것으로 간주되는 분자 독립체 및 조성물을 지칭한다.
- [0062] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "폴리펩타이드"는 펩타이드 결합을 통해 함께 연결된 아미노산의 순차적인 사슬을 지칭한다. 본 용어는 임의의 길이의 아미노산 사슬을 지칭하기 위해 사용되지만, 당해 분야의 숙련가는 상기 용어가 너무 긴 사슬에 제한되지 않고 펩타이드 결합을 통해 함께 연결된 2개의 아미노산을 포함하는 최소 사슬을 지칭할 수 있음을 이해할 것이다. 당해 분야의 숙련가에게 알려진 바와 같이, 폴리펩타이드는 가공 및/또는 변형될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "폴리펩타이드" 및 "펩타이드"는 상호-교환 가능하게 사용된다. 용어 "폴리펩타이드"는 또한 단백질을 지칭할 수 있다.
- [0063] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다" 또는 "예방"은 질환, 장애 및/또는 병태의 발생과 관련하여 사용될 때, 질환, 장애 및/또는 병태의 발병 위험도를 감소시키는 것을 지칭한다. "위험도(risk)"의 정의를 참고한다.
- [0064] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 인간 또는 임의의 비-인간 동물 (예를 들어, 마우스, 랫트, 토끼, 개, 고양이, 소, 돼지, 양, 말 또는 영장류)을 지칭한다. 인간은 출생 전 및 출산 후 형태를 포함한다. 많은 구현예에서, 대상체는 인간이다. 대상체는 환자일 수 있으며, 이는 질환의 진단 또는 치료를 위해 의료 제공자에게 제시하는 인간을 지칭한다. 용어 "대상체"는 본 명세서에 "개체" 또는 "환자"와 상호 교환가능하게 사용된다. 대상체는 질환 또는 장애에 걸리거나 그에 걸리기 쉬울 수 있지만 질환 또는 장애의 증상을 나타내거나 또는 나타내지 않을 수 있다.
- [0065] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로"는 관심 있는 특징 또는 특성의 총 또는 거의 총 정도 또는 도를 나타내는 정성적 상태를 지칭한다. 생물학적 분야의 숙련가는 생물학적 및 화학적 현상이 완성도로 완료 및/또는 진행하거나 절대적인 결과를 달성 또는 회피하는 경우가 거의 없다는 것을 이해할 것이다. 따라서 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 현상에 내재된 완성도의 잠재적인 부족을 포착하기 위해 본 명세서에서 사용된다.
- [0066] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 치료제의 "치료 유효량"은 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있거나 또는 걸리기 쉬운 대상체에게 투여될 때 질환, 장애, 및/또는 병태의 증상(들)의 개시를 치료, 진단, 예방 및/또는 지연시키기에 충분한 양을 의미한다. 치료 유효량은 적어도 하나의 단위 용량을 포함하는 투약 레지멘을 통해 전형적으로 투여된다는 것이 당해 분야의 숙련가에 의해 인정될 것이다.
- [0067] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 특정 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징을 부분적으로 또는 완전히 경감, 개선, 완화, 억제, 방지, 예방, 개시 지연, 중증도 감소 및/또는 발병률을 감소시키는 데 사용되는 임의의 방법을 지칭한다. 치료는 질환과 관련된 병리 발생의 위험도를 감소시키기 위해 질환의 징후를 나타내지 않거나 및/또는 질환의 초기 징후만을 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0068] **폐결화된 GLP-2**
- [0069] 다양한 유용한 활성 GLP-2 유사체 및 유도체가 문헌에 기재되어 있다. 2000년 6월 20일 발행된 미국 특허 번호 5,789,379; 2003년 8월 27일 공개된 W002/066511; 1999년 10월 14일 공개된 W099/43361; 2004년 4월 29일 공개된 W004/035624, 및 2004년 10월 7일 공개된 W004/085471 참고. 임의의 이들 GLP-2 유사체 및 유도체는 PEG에 접합될 수 있다.
- [0070] 혈청 반감기는 또한 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG) 또는 당업계에서 알려진 다른 관련된 폴리머에 h(Gly²)GLP-2, GLP-2 유사체, 또는 더욱이 GLP-2 펩티다이드를 커플링함에 의해 연장될 수 있다. 이와 같은 폐결화는 증가된 분자 크기를 제공하고 표면- 및 작용기-접근성을 감소시킬 수 있다. 이들 효과는 혈장에서의 반감기를 증가시키고, 프로테아제에 의한 분해를 방지하고, 면역원성을 감소시키고, 간에 의한 흡수를 감소시킬 수 있다.
- [0071] **GLP-2 펩티다이드**
- [0072] 예시적인 GLP-2 펩티다이드는 비제한적으로 서열번호: 2-16의 서열을 포함하는 것들을 포함한다. 상기 임의의 GLP-2 펩티다이드 서열은 C-말단에서 라이신 (K)을 더 포함할 수 있다. 또한, GLP-2 펩티다이드에서 GLP-2 서열은 내인성 효소 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)에 펩타이드 저항성을 부여하는 아미노산 치환을 합체할 수 있다.

이와 같은 유사체는 유전자적으로 인코딩된 아미노산에 의해 본질적으로는 아니지만 바람직하게는 Ala2 잔기의 적절한 치환을 합체하여 원하는 단백질의 재조합 생산을 허용한다. GLP-2 수용체 효능제 활성을 유지하고 DPP-IV에 덜 민감한 GLP-2 유사체를 제공하기 위해 알라닌-2에서 유용하게 대체할 수 있는 아미노산은 Gly, D-Ala, Val, Glu, Lys, Arg, Leu 및 Ile을 포함한다. 또 다른 GLP-2 유사체는 산화에 덜 민감한 아미노산에 의해 Met-10에서 치환된 것들을 포함한다.

[0073] GLP-2 펩티바디, GLP-2 유사체 또는 더욱이 h(Gly2)GLP-2는, 예를 들어, 내부 또는 치환된 라이신에서 유도되어, 친유성기, 폴리에틸렌 글리콜기, 면역글로불린의 Fc 도메인, 알부민 또는 그것의 투여에 이어 펩타이드가 내인성으로 분해되는 속도를 감소시키는 원하는 효과를 갖는 임의의 다른 작용기와 콘주게이션에 의해 혈청 반감기를 연장할 수 있다. 이와 같은 유도된 형태는 원하는 작용기의 콘주게이션을 허용하지만 GLP-2 수용체 활성화에 대해 주목할 만한 부정적 효과를 갖지 않는, 보존된 또는 비-보존된 라이신 치환과 같은 치환을 수반하는, GLP-2의 유도된 유사체일 수 있다. GLP-2 또는 of GLP-2 유사체의 이들 유도된 형태는 비록 이 GLP-2 수용체 효능제 특성이 투여-전 형태인 전구약물에서 표시되지 않는 경우에도 이들이 투여 후 GLP-2 수용체를 통해 그것의 내인성 효과를 발휘한다면 GLP-2 수용체 효능제인 것으로 간주된다는 것이 인정될 것이다.

[0074] 일 양태에서 비-악성 질환으로 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 섭취하고, 잔부 소장과 결장-내-연속성을 제공한다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 수술 전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 내에 환자가 투여받은 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘을 사용하여 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 비-악성 질환이 있는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다.

[0075] 일부 환자는 과식증을 통해 그것의 단백질 및 에너지 균형을 유지할 수 있으며; 더 드물게는 이들은 비경구 유체와 독립적이 되도록 유체 및 전해질 요건을 유지할 수 있다. 장기간 비경구 영양 (PN)은 창자 부전이 있는 환자의 경우 생명을 구하지만 비용이 많이 들고 삶의 질이 저하되며 카테터 패혈증, 정맥 폐색 및 간부전과 같은 심각한 합병증과 관련이 있다. 총 비경구 영양은 종종 소장의 위축을 유발하며, 이는 소장이 줄어든 크기에 기인하여 에너지, 물 및 기타 영양소를 흡수할 수 없게 되기 때문에 PN에 대한 의존성을 증가시킬 수 있다. 절대적인 장 흡수를 증폭시키고 PN에 대한 필요성을 제거하거나 최소화하는 치료는 SBS 환자에게 큰 잠재적 유의성을 갖는다. 수술 전, 수술 동안 또는 직후에 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및 GLP-2 펩티바디 중 하나 이상의 투여는 PN에 대한 필요성을 감소시킬 수 있고 PN 투여의 양 및/또는 시간이 감소될 수 있거나, 또는 PN을 피할 수 있도 있다.

[0076] 이론에 구속되기를 바라지 않으면서, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및 GLP-2 펩티바디는 위 배출 저하, 위 분비 감소, 창자 혈액-흐름 증가 및 소장과 대장의 성장 촉진을 포함하는 수많은 활성을 갖는다. 소장 및 대장의 성장은 선와 세포 증식의 자극 및 장세포 세포자멸사의 억제에 의해 발생할 수 있다. 창자의 표면적이 증가하여 물, 영양소 및 에너지의 흡수가 개선될 수 있다. 이와 같은 개선된 흡수는 비경구 영양에 대한 필요성을 감소하거나 심지어 제거할 수 있다.

[0077] 결장-내-연속성이 있는 SBS 환자를 치료하는데 효과적인 투약 레지멘은 장 흡수를 증진하기에 충분한 시간과 용량으로 환자에게 선택된 GLP-2 수용체 효능제를 전달하는 것을 포함할 수 있다. 하나의 적합한 치료 레지멘은 약 21일의 기간 동안 30 내지 150ug/kg/일의 범위인 용량으로, 복부, 허벅지 또는 팔에 피하 주입에 의해 h(Gly2)GLP-2의 매일 1회 투여를 수반한다. h(Gly2)GLP-2는 피하로 또는 정맥내로 투여될 수 있다.

[0078] GLP-2 펩티바디는 또한 피하로 또는 정맥내로 투여될 수 있다. GLP-2 펩티바디는 2-14일 마다 한번 0.02 내지 3.0 mg/kg의 투약 요법에 따라 피하로 투여될 수 있다. GLP-2 펩티바디는 0.02 내지 3.0 mg/kg, 0.02 내지 0.5 mg/kg, 0.04 내지 0.45 mg/kg, 0.08 내지 0.4 mg/kg, 0.10 내지 0.35 mg/kg, 0.20 내지 0.30 mg/kg, 0.02 내지 0.05 mg/kg, 0.03 내지 0.04 mg/kg, 0.05 내지 0.10 mg/kg, 0.10 내지 0.15 mg/kg, 0.2 내지 0.3 mg/kg, 0.3 내지 0.4 mg/kg, 0.4 내지 0.5 mg/kg, 0.5 내지 0.8 mg/kg, 0.7 내지 1.0 mg/kg, 0.9 내지 1.2 mg/kg, 1.0 내지 1.5 mg/kg, 1.2 내지 1.8 mg/kg, 1.5 내지 2.0 mg/kg, 1.7 내지 2.5 mg/kg, 또는 2.0 내지 3.0 mg/kg의 투약 요법에 따라 피하로 투여될 수 있다.

[0079] 투여된 GLP-2 펩티바디는 10 내지 100 mg/mL, 10 내지 90 mg/mL, 20 내지 80 mg/mL, 25 내지 75 mg/mL, 30 내지 70 mg/mL, 50 내지 100 mg/mL, 60 내지 90 mg/mL, 약 75 mg/mL, 75 mg/mL, 10 내지 20 mg/mL, 15 내지 25 mg/mL, 12 내지 18 mg/mL, 13-17 mg/mL, 14-16 mg/mL, 약 15 mg/mL 또는 15 mg/mL의 농도로 될 수 있다.

- [0080] 수술-전, 수술 동안, 또는 심지어는 수술-후 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 또는 GLP-2 펩티마디의 투여의 효과는, 예를 들어, 투여 60시간 이내, 투여 48시간 이내, 투여 36시간 이내, 또는 투여 24시간 이내로 신속할 수 있다. 이와 같은 투여는 수술 후 48시간 이내에 GI 통과를 빠르게 개선할 수 있다. 이와 같은 투여는 또한 줄기 세포 활성을 향상시키고 더욱이 수술 후 소장에서 상처 치유의 장기간 개선을 제공할 수 있다.
- [0081] 일부 구현예에서, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 또는 GLP-2 펩티마디의 투여는 수술로 인한 염증을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 수술 전 2, 3, 4, 5 또는 6시간 전의 투여는 소장의 절제로부터 염증 반응을 감소시킬 수 있다. 염증 반응의 감소는 수술로부터의 회복을 촉진할 수 있고 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 또는 GLP-2 펩티마디의 다른 투여가, 예를 들어 선와 깊이를 증가시키거나 또는 용모 높이를 증가시킴에 의해, 소장 및 대장의 성장을 증가시키기 위해 더 빠르게 작용할 수 있게 한다.
- [0082] 외과수술전 및 외과수술 후 투여의 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 2-14일 마다 한번 0.02 내지 0.5 mg/kg의 투약 요법에 따라 피하로 투여된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 2-14일 마다 0.02 내지 3.0 mg/kg 한 번의 투약 요법에 따라 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 투여된 GLP-2 펩티마디는 10 내지 200 mg/mL의 농도로 된다.
- [0083] 치료 후보는 수술 후 잔부 소장과 연속하는 결장 길이의 적어도 50% 이상을 유지하는 이들 단장 증후군 환자를 포함한다. 그와 같은 치료 후보는 본 명세서에 수술 후 $\geq 50\%$ 결장-내-연속성을 갖는 환자로 확인된다. 다른 바람직한 구현예에서, 결장-내-연속성을 갖는 SBS 환자는 본질적으로는 아니지만 바람직하게는 회장의 적어도 일부분을 포함하는 수술 후 길이에서 적어도 약 50cm인 잔부 소장을 갖는 것으로 기대된다.
- [0084] 일 양태에서 크론병을 갖거나 또는 크론병에 부차적인 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 제시한다 (또는 수술 후 제시할 것이다). 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마디를 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 크론병을 갖는 단장 증후군 또는 크론병에 부차적인 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 GLP-2 펩티마디를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 크론병을 갖는 단장 증후군 또는 크론병에 부차적인 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0085] 일 양태에서 장간막 경색이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 제시한다. 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마디를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 장간막 경색이 있는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 GLP-2 펩티마디를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 장간막 경색이 있는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0086] 일 양태에서 창자꼬임을 갖는 단장 증후군 또는 창자꼬임에 부차적인 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 제시한다. 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마디를 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 창자꼬임을 갖는 단장 증후군 또는 창자꼬임에 부차적인 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며,

상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 창자꼬임을 갖는 단장 증후군 또는 창자꼬임에 부차적인 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0087] 일 양태에서 선천성 창자 비정상을 갖는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술, 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 제시한다. 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 선천성 창자 비정상을 갖는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 선천성 창자 비정상을 갖는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0088] 일 양태에서 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술, 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 제시한다. 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착이 있는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착이 있는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0089] 일 양태에서 혈관 허혈이 있거나 또는 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술, 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 제시한다. 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 혈관 허혈이 있거나 또는 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 혈관 허혈이 있거나 또는 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0090] 일 양태에서 (정상인 건강한 개체에 비교하여) 제한되지만, 일부 검출가능한, 음식물-자극 GLP-2 분비가 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술, 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 제시한다. 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 음식물-자극 GLP-2 분비를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 (정상인 건강한 개체에 비교하여) 제한되지만, 일부 검출가능한, 음식물-자극 GLP-2 분비가 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 GLP-2 펩티바디를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 (정상인 건강한 개체에 비교하여) 제한되지만, 일부 검출가능한, 음식물-자극 GLP-2 분비가 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이

내에 투여될 수 있다.

[0091] 일 양태에서 잔부 소장과 적어도 25% 결장-내-연속성이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마드를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 잔부 소장과 적어도 25% 결장-내-연속성이 있는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티마드를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 잔부 소장과 적어도 25% 결장-내-연속성이 있는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0092] 일 양태에서 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 적지만, 일부 검출가능한, GLP-2 생성 조직이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마드를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자의 GLP-2 생성 조직의 양을 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 적지만, 일부 검출가능한, GLP-2 생성 조직이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티마드를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 적지만, 일부 검출가능한, GLP-2 생성 조직이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0093] 일 양태에서 내인성 GLP-2의 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 상승된 기저 수준이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마드를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 내인성 GLP-2의 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 상승된 기저 수준이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티마드를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 내인성 GLP-2의 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 상승된 기저 수준이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0094] 일 양태에서 내인성 GLP-2의 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 동등 또는 상승된 음식물 자극 수준이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마드를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 내인성 GLP-2의 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 상승된 음식물 자극 수준이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티마드를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 내인성 GLP-2의 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 상승된 음식물 자극 수준이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

- [0095] 일 양태에서 약 25cm 내지 약 200cm의 범위인 잔부 소장과 결장-내-연속성이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 약 25cm 내지 약 200cm의 범위인 잔부 소장과 결장-내-연속성이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 약 25cm 내지 약 200cm의 범위인 잔부 소장과 결장-내-연속성이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0096] 일 양태에서 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 10% 내인성 GLP-2 수준이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주에 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자의 공급된 상태(fed state)에서 내인성 GLP-2를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 10% 내인성 GLP-2 수준이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 10% 내인성 GLP-2 수준이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0097] 일 양태에서 결장-내-연속성 및 적어도 약 50cm의 잔부 소장이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 결장-내-연속성 및 적어도 약 50cm의 잔부 소장이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 결장-내-연속성 및 적어도 약 50cm의 잔부 소장이 있는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0098] 일 양태에서 단장 증후군이 있는 환자의 배설물 습윤 중량을 감소시키는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자의 배설물 습윤 중량을 감소시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 배설물 습윤 중량을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 배설물 습윤 중량을 감소시키는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0099] 절대적 습윤 중량 흡수는 다이어트 습윤 중량으로부터 배설물 습윤 중량을 차감함에 의해 수득될 수 있다.

- [0100] 일 양태에서 단장 증후군이 있는 환자의 소변 중량을 증가시키는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자의 소변 중량을 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 수술 후 단장 증후군을 갖는 것으로 기대된 환자의 소변 중량을 증가시키는 방법에 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 소변 중량을 증가시키는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0101] 일 양태에서 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 염증성 장 질환이 없는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 염증성 장 질환이 없는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0102] 일 양태에서 정상의 건강한 개체에 비교할 때 단장 증후군 및 감소된 선와 깊이가 있는 환자의 선와 깊이를 증가시키는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자의 선와 깊이를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 정상의 건강한 개체에 비교할 때 단장 증후군 및 감소된 선와 깊이가 있는 환자의 선와 깊이를 증가시키는 방법에 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디 정상의 건강한 개체에 비교할 때 단장 증후군 및 감소된 선와 깊이가 있는 환자의 선와 깊이를 증가시키는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0103] 일 양태에서 정상의 건강한 개체에 비교할 때 단장 증후군 및 100개 선와 상피 세포당 감소된 유사분열 수치가 있는 환자의 100개 선와 상피 세포당 유사분열 수치의 수를 증가시키는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게, 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에, 환자의 100개 선와 상피 세포당 유사분열 수치의 수를 증가시키기에 효과적인 투약 레지멘을 사용하여, 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 정상의 건강한 개체에 비교할 때 단장 증후군 및 100개 선와 상피 세포당 감소된 유사분열 수치가 있는 환자의 100개 선와 상피 세포당 유사분열 수치의 수를 증가시키는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 정상의 건강한 개체에 비교할 때 단장 증후군 및 100개 선와 상피 세포당 감소된 유사분열 수치가 있는 환자의 100개 선와 상피 세포당 유사분열 수치의 수를 증가시키는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다.
- [0104] 몇 개의 생리적 기전은 테두글루타이드 치료로 장 흡수에 대해 나타나는 긍정적인 효과를 설명할 수 있다. 제한된 내인성 음식물-자극 GLP-2 분비를 갖거나 내인성 음식물-자극 GLP-2 분비를 갖지 않는, 말단-공장조루술이

있는 SBS 환자는 종종 장내절제술 후 적어도 초기에 위 과다분비 및 신속한 위 배출로 고통받는다. GLP-2는 모유-수유의 건강한 인간의 위산 분비를 줄이고 SBS 환자의 위 배출을 연장하는 것으로 밝혀졌다. h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디의 투여는 또한 위산 분비를 감소시키고 위 배출을 연장할뿐만 아니라 생리적 피드백을 복원할 수 있다 (이전에 회장 브레이크 기전으로 기재됨). h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 또는 GLP-2 펩티바디의 초생리적 용량은 위 분비를 억제하고 소장 성장을 유도하는 국소적으로 고농도를 생성할 수 있다. 정확한 생리적 기전에 무관하게, 장자 적응을 개선시키는 치료와 관련하여 장 흡수에서의 증가는 바람직하게는 체중 또는 조성물, 수화, 신체 활동, 및 궁극적으로 삶의 질에 관한 긍정적인 효과로 전환될 것이다.

[0105] 일 양태에서 단장 증후군 및 감소된 또는 부재된 회장 브레이크 기전이 있는 환자의 회장 브레이크 기전의 적어도 일부를 회복하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 회장 브레이크 기전의 적어도 일부를 회복하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군 및 감소된 또는 부재된 회장 브레이크 기전이 있는 환자의 회장 브레이크 기전의 적어도 일부를 회복하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군 및 감소된 또는 부재된 회장 브레이크 기전이 있는 환자의 회장 브레이크 기전의 적어도 일부를 회복하는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0106] 일 양태에서 단장 증후군 및 위 과다분비가 있는 환자의 위 과다분비를 감소하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 위 과다분비를 감소시키기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군 및 위 과다분비가 있는 환자의 위 과다분비를 감소하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군 및 위 과다분비가 있는 환자의 위 과다분비를 감소하는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0107] 일 양태에서 단장 증후군 및 신속한 위 배출이 있는 환자의 신속한 위 배출을 감소시키는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술, 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 위 배출의 속도를 감소시키기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군 및 신속한 위 배출이 있는 환자의 신속한 위 배출을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군 및 신속한 위 배출이 있는 환자의 신속한 위 배출을 감소시키는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0108] 일 양태에서 단장 증후군이 있는 환자의 위 분비를 감소 또는 억제하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 위 분비를 감소 또는 억제하는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 위 분비를 감소 또는 억제하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포

함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 위 분비를 감소 또는 억제하는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0109] 일 양태에서 단장 증후군이 있는 환자의 소장 성장을 유도하는 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술, 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 소장 성장을 유도하는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 소장 성장을 유도하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 소장 성장을 유도하는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0110] 일 양태에서 단장 증후군이 있는 환자의 상향-조절 단백질 전달의 방법이 제공된다. 환자는 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받거나 수술, 예를 들어, 소장의 절제 후 매주 일정량의 비경구 영양을 투여받을 것으로 예상된다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에서 단백질 전달을 상향조절하는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 상향-조절 단백질 전달의 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 단백질 전달을 상향-조절하는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0111] 일 양태에서 단장 증후군이 있거나, 단장 증후군, 예를 들어, 장 절제를 갖는 것으로 예상된 환자의 탈수의 발생을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에서 탈수 발생의 가능성을 감소시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 탈수의 발생을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 탈수의 발생을 감소시키는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0112] 일 양태에서 단장 증후군이 있거나, 단장 증후군, 예를 들어, 장 절제를 갖는 것으로 예상된 환자의 신장 기능부전의 발생을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에서 신장 기능부전 발생의 가능성을 감소시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 신장 기능부전의 발생을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자의 신장 기능부전의 발생을 감소시키는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0113] 일 양태에서 단장 증후군이 있거나, 단장 증후군, 예를 들어, 장 절제를 갖는 것으로 예상된 환자에서 신장결석의 발생을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에서 신장결석 발생의 가능성을 감소시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자에서 신장결석의 발생을 감소시키는 방법에 사용하기 위한

것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 단장 증후군이 있는 환자에서 신장결석의 발생을 감소시키는 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0114] 일 양태에서 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군이 있거나, 또는 예를 들어, 장 절제 수술-후 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군을 갖는 것으로 예상된 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 장 흡수를 증진하는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0115] 일 양태에서 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군이 있거나, 또는 예를 들어, 장 절제 수술-후 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군을 갖는 것으로 예상된 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 장 흡수를 증진하는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. h(Gly2)GLP-2는 0.04 내지 0.06 mg/kg 체중, 예를 들어, 0.05 mg/kg 체중의 일일 용량으로 정맥내로 투여된다. GLP-2 펩티바디는 환자의 복부, 허벅지, 또는 팔 안으로 피하 주입에 의해 30 내지 150 μ g/kg의 용량으로 투여된다. 투여는 매일 수행될 수 있다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다.

[0116] 일 양태에서 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군이 있거나, 또는 예를 들어, 장 절제 수술-후 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군을 갖는 것으로 예상된 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 장 흡수를 증진하는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. h(Gly2)GLP-2는 0.04 내지 0.06 mg/kg 체중, 예를 들어, 0.05 mg/kg 체중의 일일 용량으로 정맥내로 투여된다. GLP-2 펩티바디는 환자의 복부, 허벅지, 또는 팔 안으로 피하 주입에 의해 30 내지 150 μ g/kg의 용량으로 투여된다. 투여는 매일 수행될 수 있다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다.

[0117] 일 양태에서 비경구 영양에 의존적이고, 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내거나, 또는 예를 들어, 장 절제 수술-후 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군을 갖는 것으로 예상된 단장 증후군이 있는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 장 흡수를 증진하는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 비경구 영양에 의존적이고, 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 비경구 영양에 의존적이고, 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0118] 일 양태에서 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는, 정상의 건강한 개체에 비교할 때, 감소된 용모 높이와, 예를 들어, 장 절제 수술-후, 단장 증후군을 갖거나 갖는 것으로 기대된 환자의 용모 높이를 증가시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자의 용모 높이를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로

용량 조정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0119] 본 명세서에 기재된 다양한 구현예 및 양태에서, 소장에서 점막 성장을 자극하는 h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디의 효과는 수술 후 즉시 필요한 총 비경구 영양 (TPN)의 양을 줄이는데 도움이 될 수 있다. GLP-2와 마찬가지로, h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디는 용모 높이, 선와 깊이 및 전체적인 창자 점막 표면적을 증가시킬 수 있다. GLP-2에 비해 h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디의 더 긴 반감기는 더 빠르고 지속적인 증가로 이어질 수 있다. 따라서, 소장의 외과적 절제 후에도, 전체적인 표면적 증가는 소장의 전체 길이에서의 손실을 보상할 수 있다.

[0120] 총 비경구 영양 (TPN)은 Lei 등에 의해 소장에서 용모를 둔화시키거나 또는 달리는 용모 높이를 감소시키는 것으로 기재되었다. Lei, Q. et al., *Nutrients*, 2016, 8:33를 참고한다. h(Gly2)GLP-2 또는 GLP-2 펩티바디의 투여는 특히 이들이 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여된 경우 용모가 둔화되는 것을 방지할 수 있다. 예를 들어, GLP-2 펩티바디 B264, GLP-2 펩티바디 K274 또는 h(Gly2)GLP-2의 투여가 용모 높이를 증가시킨 도 1-3을 참고한다. 용모가 둔화되는 것을 방지함에 의해, 소장의 일부를 제거한 후 절제를 수반하는 수술 후 소장을 통한 흡수가 극대화될 수 있다.

[0121] 일 양태에서 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 비-악성 질환이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 비-악성 질환이 있는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 비-악성 질환이 있는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0122] 일 양태에서 크론병이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받는다. 환자는 또한 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않지만 수술-후 크론병이 있는 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자의 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 감소 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 크론병이 있는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 크론병이 있는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0123] 일 양태에서 장간막 경색이 있는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않지만 수술-후 장간막 경색이 있는 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자의 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성

및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 장간막 경색이 있는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티마드를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 장간막 경색이 있는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0124] 일 양태에서 창자꼬임이 있거나 이에 부차적인 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후 창자꼬임을 치료하고, 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마드를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 창자꼬임이 있거나 이에 부차적인 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티마드를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 창자꼬임이 있거나 이에 부차적인 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0125] 일 양태에서 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티마드를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티마드를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0126] 일 양태에서 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2 및/또는 GLP-2 펩티마드를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자가 투여받는 비경구 영양의 매주 양을 감소 또는 제거하기에 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티마드를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티마드는 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0127] 일 양태에서 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착에 부차적인 단장 증후군을 갖고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착에 부차적인 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받는 것으로 예상된다. 상기 방법은 GLP-2 수용체 효능제, 예를 들어, h(Gly2)GLP-2, GLP-2

유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를, 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착에 부차적인 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착에 부차적인 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0128] 일 양태에서 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은, 및 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 GLP-2 수용체 효능제, 예를 들어, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를, 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0129] 이와 같은 GLP-2 수용체 효능제는, 본 명세서에 참고로 편입된, 2000년 6월 20일 발행된 미국 특허 번호 6,077,949에서 Monroe 등에 의해 보고된 바와 같이 인간 GLP-2 수용체와 바람직하게는 선택적으로 결합하고, 인간 GLP-2 수용체를 자극하는 분자로 특징되어 진다. 간단히, GLP-2 수용체 효능제는 그 수용체 자연적으로 생산하거나 또는 그 수용체를 인코딩하는 DNA로 형질감염된 숙주세포에 노출될 때, 인간 GLP-2 수용체에 커플링된 2차 메신저의 생산을 유발하거나 그 수준에서의 상승을 유발하는 제제로 밝혀졌다.

[0130] 일 양태에서 잔부 소장과 적어도 25% 결장-내-연속성을 갖는 단장 증후군을 갖고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후 잔부 소장과 적어도 25% 결장-내-연속성을 갖는 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받는 것으로 예상된다. 상기 방법은 GLP-2 수용체 효능제, 예를 들어, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를, 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 잔부 소장과 적어도 25% 결장-내-연속성을 갖는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 잔부 소장과 적어도 25% 결장-내-연속성을 갖는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다.

[0131] 또 다른 양태에서 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준을 갖는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준을 갖는 단장 증후군을 가지고, 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 GLP-2 수용체 효능제, 예를 들어, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를, 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중

량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준을 갖는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준을 갖는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0132]

또 다른 양태에서 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준이 있는 단장 증후군이 있고 비경구 영양에 의존적인 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후, (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준을 가지고 비경구 영양에 의존적인 단장 증후군을 가지는 것으로 예상된다. 상기 방법은 GLP-2 수용체 효능제, 예를 들어, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를, 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 장 흡수를 증진하는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준을 가지고 비경구 영양에 의존적인 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준을 가지고 비경구 영양에 의존적인 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0133]

일 양태에서 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 동등 또는 상승된 음식물 자극 수준의 내인성 GLP-2를 갖는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후, (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 동등 또는 상승된 음식물 자극 수준의 내인성 GLP-2를 갖는 단장 증후군을 가지고, 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 GLP-2 수용체 효능제, 예를 들어, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를, 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 동등 또는 상승된 음식물 자극 수준의 내인성 GLP-2를 가지고 비경구 영양에 의존적인 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 (정상의 건강한 개체에 비교할 때) 동등 또는 상승된 음식물 자극 수준의 내인성 GLP-2를 가지고 비경구 영양에 의존적인 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0134]

또 다른 양태에서 약 25cm 내지 약 200cm 범위인 잔부 소장과 결장-내-연속성을 갖는 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후, 약 25cm 내지 약 200cm 범위인 잔부 소장과 결장-내-연속성을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 단장 증후군을 갖는 것으로 예상된다. 상기 방법은 GLP-2 수용체 효능제를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. GLP-2 효능제는 GLP-2 펩타이드 및 GLP-2 유사체로 구성되는 군으로부터 선택된다. GLP-2 효능제는 h(Gly2)GLP-2일 수 있다. GLP-2 효능제는 GLP-2 펩티바디일 수 있다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. GLP-2 효능제는 h(Gly2)GLP-2 및 GLP-2 펩티바디의 조합일 수 있다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 약 25cm 내지 약 200cm 범위인 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한

것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 약 25cm 내지 약 200cm 범위인 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0135] 일 양태에서 결장-내-연속성 및 적어도 약 50cm의 잔부 소장을 갖는 단장 증후군을 가지고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 감소시키고 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 적어도 약 50cm의 잔부 소장을 나타내고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 적어도 약 50cm의 잔부 소장을 나타내고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0136] 또 다른 양태에서 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타낸다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 갖고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 것으로 예상된다. 상기 방법은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 환자에게 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받은 환자에서 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0137] 또 다른 양태에서 비경구 영양에 의존적이고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군이 있는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후, 비경구 영양에 의존적이고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군을 갖는 것으로 예상된다. 상기 방법은 상기 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 비경구 영양에 대한 의존성을 감소시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 비경구 영양에 의존적이고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 환자에서 단장 증후군을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법은 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 비경구 영양에 의존적이고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 환자에서 단장 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것이다. 본 약제는 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.

[0138] 또 다른 양태에서 비경구 영양에 의존적이고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군이 있는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후, 비경구 영양에 의존적이고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군을 갖는 것으로 예상된다. 상기 방법은 상기 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 비경구 영양에 대한 의존성을 감소시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. h(Gly2)GLP-2는 0.04 내지 0.06 mg/kg 체중, 예를 들어, 0.05 mg/kg 체중의 일일 용량으로 정맥내로 투여된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조

정이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다. GLP-2 펩티바디는 복부, 허벅지, 또는 팔 안으로 피하 주입에 의해 30 내지 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 용량으로 매일 투여된다.

[0139] 일 양태에서 비경구 영양에 의존적이고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군이 있는 성인 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 대안적으로, 환자는 단장 증후군을 갖지 않을 수 있지만, 예를 들어, 장 절제 수술-후, 비경구 영양에 의존적이고 잔부 소장과 결장-내-연속성을 나타내는 단장 증후군을 갖는 것으로 예상된다. 상기 방법은 상기 환자에게 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 및/또는 GLP-2 펩티바디를 수술 직전, 수술 동안, 또는 수술 후 일정 기간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 환자에 의한 비경구 영양에 대한 의존성을 감소 시키는데 효과적인 투약 레지멘이 사용된다. 치료적 목표의 달성 및 유지에 기초한 개체 기반으로 용량 조절이 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다.

[0140] h(Gly2)GLP-2 및/또는 GLP-2 펩티바디가 수술 직전 또는 수술 후 일정 기간 내에 투여되는 임의의 상기 양태 및 구현예에서, 다양한 투약 계획이 사용될 수 있다. 매일 2회 투여가 유익할 수 있다. 매일 2회 (12시간마다) 투약은 약 5 내지 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /용량을 유용하게 전달한다. 보다 빈번한 투약 또는 보다 덜 빈번한 투약을 수반하는 스케줄에 이점이 또한 발생할 수 있다. 또한, 후속 투약이 수행될 수 있다. 이와 같은 후속 투약은 h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 또는 GLP-2 펩티바디의 장기적 투여를 위한 치료 계획의 일부로서, 또는 이와 같은 치료 계획이 준비되기 전에 일어날 수 있다. 후속 투약은 규칙적 빈도 예컨대 매주, 격주로, 매달, 3개월마다, 등으로 유용하게 발생한다. 계속된 투약은 환자에게 초기 치료로부터 생기는 증가된 장 흡수로 증가된 흡수성 표면적의 이점을 유지하는데 효과적인 용량을 유용하게 제공하고, 1-28일마다 적어도 1회, 예를 들어 격일로, 주당 2-3회, 주당 1회 등으로 환자에 투약함으로써 영향을 받을 수 있다. 계속된 또는 후속 투약은 GLP-2 수용체 효능제에 의해 매개된 의료 이점을 보존하는데 중요할 수 있다; 실시예에서 나타난 바와 같이, 예를 들어, 테두글루타이드로 치료에 따른 장 흡수에서의 개선은 예를 들어 투약의 중단 후 4주 이내에 빠르게 손실될 수 있다.

[0141] 수술 동안, h(Gly2)GLP-2, GLP-2 유사체 또는 GLP-2 펩티바디는 주입에 의해 또는 데포 주사와 같은, 창자 조직의 형형 측면 상의 표적 부위로 약물을 전달하는 임의의 다른 경로에 의해 투여될 수 있다. 주입으로 전달된 경우, 약물은 사용자에게 의해 재구성을 위한 동결건조된 분말 및 단위 또는 다중 용량으로 제형화될 수 있다. 테두글루타이드의 일 제형이, 예를 들어, 2001년 7월 12일 공개된 WO 01/49314에 기재되어 있고 테두글루타이드가 L-히스티딘, 만니톨 및 인산나트륨과 함께 존재하는 재구성용 분말을 제공한다. 이것은 주사 및 자가-투여를 위해 1 mL 물로 재구성하기 위한, 10mg 테두글루타이드를 함유하는 3mL 유리 바이알로서 유용하게 제공된다. 대안적인 제형은 주사용 0.5mL 물과 같은 소량의 수성 비히클 중에 10mg의 테두글루타이드를 제공한다.

[0142] 환자는 크론병을 갖는 단장 증후군 또는 크론병에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 장간막 경색을 갖는 단장 증후군 또는 장간막 경색에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 창자꼬임을 갖는 단장 증후군 또는 창자꼬임에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 선천성 창자 비정상을 갖는 단장 증후군 또는 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착을 갖는 단장 증후군 또는 이에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 혈관 허혈을 갖는 단장 증후군 또는 이에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 제한되지만, 일부 검출가능한, 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상인 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다. 환자는 적지만, 일부 검출가능한, GLP-2 생성 조직 (정상인 건강한 개체에 비교됨)을 가질 수 있다. 환자는 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상인 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다.

[0143] 환자는 염증성 장 질환이 없는 단장 증후군을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 단장 증후군은 염증성 장 질환에 부차적이지 않다. 특정 구현예에서, 환자는 단장 증후군을 가지지만 염증성 장 질환을 갖지 않는다.

[0144] 환자는 잔부 소장과 적어도 25% 결장-내-연속성을 가질 수 있고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 30% 결장-내-연속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 35% 결장-내-연속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 40% 결장-내-연속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 45% 결장-내-연속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 50% 결장-내-연속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 60% 결장-내-연속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 70% 결장-내-연속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 80% 결장-내-연속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 적어도 90% 결장-내-연속성을 갖는다.

[0145] 환자는 단장 증후군 결장-내-연속성 및 약 25cm 내지 약 200cm 범위인 잔부 소장을 가질 수 있다. 환자는 약

50cm 내지 약 150cm 범위인 소장의 길이를 가질 수 있다. 환자는 적어도 약 50cm의 잔부 소장을 가질 수 있고 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받는다.

[0146] 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 10% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 15% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 20% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 25% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 30% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 35% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 40% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 45% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 50% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 55% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 60% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 65% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 70% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 75% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 80% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 (정상인 건강한 개체에 비교할 때) 적어도 약 90% 내인성 GLP-2 수준을 가질 수 있다.

[0147] 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 10 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 15 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 20 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 25 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 30 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 35 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 40 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 45 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 50 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 55 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 60 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 65 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다. 환자는 공급된 상태에서 적어도 약 70 pmol/L의 내인성 GLP-2 수준을 생성할 수 있다.

[0148] h(Gly2)GLP-2는 5 내지 500 μ g/kg의 일일 용량으로 투여될 수 있다. h(Gly2)GLP-2는 30 내지 150 μ g/kg의 일일 용량으로 투여될 수 있다. h(Gly2)GLP-2는 0.04 내지 0.06 mg/kg 체중, 예를 들어, 0.05 mg/kg 체중의 일일 용량으로 정맥내로 투여될 수 있다.

[0149] GLP-2 펩티바디는 0.02 내지 3.0 mg/kg, 0.02 내지 0.5 mg/kg, 0.04 내지 0.45 mg/kg, 0.08 내지 0.4 mg/kg, 0.10 내지 0.35 mg/kg, 0.20 내지 0.30 mg/kg, 0.02 내지 0.05 mg/kg, 0.03 내지 0.04 mg/kg, 0.05 내지 0.10 mg/kg, 0.10 내지 0.15 mg/kg, 0.2 내지 0.3 mg/kg, 0.3 내지 0.4 mg/kg, 0.4 내지 0.5 mg/kg, 0.5 내지 0.8 mg/kg, 0.7 내지 1.0 mg/kg, 0.9 내지 1.2 mg/kg, 1.0 내지 1.5 mg/kg, 1.2 내지 1.8 mg/kg, 1.5 내지 2.0 mg/kg, 1.7 내지 2.5 mg/kg, 또는 2.0 내지 3.0 mg/kg 사이의 1일 투약량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호: 2-16 중 임의의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GLP-2 펩티바디는 서열번호 4의 서열을 포함한다.

[0150] h(Gly2)GLP-2는 피하 주입에 의해 투여될 수 있다. 피하 주입에 의한 투여는 복부, 허벅지, 또는 팔 안으로 될 수 있다. 피하 주입에 의한 투여는 수술 전 또는 수술 후 수행될 수 있다.

[0151] h(Gly2)GLP-2 및/또는 GLP-2 펩티바디는 수술 전 1개월 이내에 적어도 1회 환자에게 투여될 수 있다. h(Gly2)GLP-2 또는 GLP-2 유사체는 수술 전 24시간, 수술 전 18시간, 수술 전 12시간, 수술 전 9시간, 수술 전 6시간, 수술 전 3시간, 수술 전 2시간, 또는 수술 전 1시간에 바로 한번 투여될 수 있다. h(Gly2)GLP-2 또는 GLP-2 유사체의 다중 투여가 수술 전 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일의 기간 걸쳐 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간마다 수행될 수 있다. 수술 전, GLP-2 펩티바디가 피하 또는 정맥내 제형에서 한번에 투여될 수 있다. GLP-2 펩티바디는 첫 번째 용량 후, 3, 4, 5, 6, 7 또는 그 초과 일에 다시 투여될 수 있다.

- [0152] 투여는 수술 후 24시간, 수술 후 18시간, 수술 후 12시간, 수술 후 9시간, 수술 후 6시간, 수술 후 3시간, 수술 후 2시간, 또는 수술 후 1시간에 수행될 수 있다. 수술 후, h(Gly2)GLP-2 또는 GLP-2 유사체는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일의 기간 걸쳐 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간마다 투여될 수 있다. 수술 후, GLP-2 펩티마디는 피하 또는 정맥내 제형에서 한번에 투여될 수 있다. GLP-2 펩티마디는 첫 번째 용량 후, 3, 4, 5, 6, 7 또는 그 초과 일에 다시 투여될 수 있다.
- [0153] 본 명세서에 기재된 모든 양태 및 구현예의 특정 구현예에서, 환자는 성인, 인간, 또는 성인 인간일 수 있다.
- [0154] 일부 구현예에서, 환자는 일정량의 비경구 영양을 매주 투여받는다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 부피 또는 투여 빈도에 의한 비경구 영양을 줄이는데 유효하다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 음식물-자극 GLP-2 분비를 증가시키는데 유효하다.
- [0155] 본 발명의 GLP-2 펩티마디는 알려진 단백질에 비교하여 적어도 하나의 적합한 특성, 예컨대, 비제한적으로, 증가된 반감기, 증가된 활성, 보다 특이적 활성, 증가된 결합능, 증가된 또는 줄어든 해리 속도, 활성의 선택된 또는 보다 적합한 서브셋, 보다 낮은 면역원성, 적어도 하나의 원하는 치료적 효과의 증가된 품질 또는 기간, 보다 낮은 부작용, 및 기타 동종의 것 중 적어도 하나를 제공할 수 있다.
- [0156] 전형적으로, 적합한 GLP-2 펩티마디, 예를 들어, 서열번호 2 또는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 GLP-2 펩티마디는 약 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 26시간, 28시간, 30시간, 32시간, 34시간, 36시간, 38시간, 40시간, 42시간, 44시간, 46시간, 또는 48시간의 생체내 반감기 또는 이들을 초과하는 생체내 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 재조합 GLP-2 펩티마디는 2 내지 48시간, 2 내지 44시간, 2 내지 40시간, 3 내지 36시간, 3 내지 32시간, 3 내지 28시간, 4 내지 24시간, 4 내지 20시간, 6 내지 18시간, 6 내지 15시간, 및 6 내지 12시간의 생체내 반감기를 갖는다.
- [0157] GLP-2 펩티마디 또는 이들의 명시된 부분 또는 변이체는 적어도 하나의 세포주, 혼합된 세포주, 불멸화된 세포 또는 불멸화된 및/또는 배양 세포의 클론 모집단에 의해 생산될 수 있다. 불멸화된 단백질 생성 세포는 적합한 방법을 사용하여 생산될 수 있다. 바람직하게는, 적어도 하나의 GLP-2 펩티마디 또는 명시된 부분 또는 변이체는 기능적으로 재배열되거나, 또는 기능성 재배열을 당할 수 있고 본 명세서에서 기재된 바와 같은 펩티마디 구조를 추가로 포함하는 적어도 하나의 인간 면역글로불린 유전자좌로부터 유래되거나 또는 이에 실질적으로 유사한 서열을 갖는 DNA를 포함하는 핵산 또는 벡터를 제공함에 의해 생성된다.
- [0158] GLP-2 펩티마디는 광범위한 친화도 (K_D)로 인간 단백질 리간드에 결합한다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 적어도 하나의 인간 GLP-2 펩티마디는 고친화도로 적어도 하나의 단백질 리간드에 선택적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 적어도 하나의 GLP-2 펩티마디는 약 10^{-7} M 또는 그 미만인 K_D 로 또는, 더 바람직하게는, 약 $0.1-9.9$ (또는 그 안의 임의의 범위 또는 값) $\times 10^{-7}$, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} , 10^{-12} , 또는 10^{-13} M, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값 또는 미만인 K_D 로 적어도 하나의 단백질 리간드에 결합할 수 있다.
- [0159] 적어도 하나의 단백질 리간드에 대한 GLP-2 펩티마디의 친화도 또는 결합능은, 예를 들어, 항체-항원 결합 친화도 또는 결합능을 결정하기 위해 사용된 바와 같은 임의의 적합한 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다. (예를 들어, Kuby, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992) 참고). 특정 GLP-2 펩티마디-리간드 상호작용의 측정된 친화도는 상이한 조건, 예를 들어, 염 농도 및 pH 하에서 측정된 경우 다양할 수 있다. 따라서, 친화도 및 다른 리간드-결합 파라미터 (예를 들어, K_D , K_a , K_d)의 측정은 바람직하게는 GLP-2 펩티마디 및 리간드의 표준화된 용액, 및 표준화된 완충액, 예컨대 본 명세서에 기재되거나 또는 당업계에서 알려진 완충액으로 이루어 진다.
- [0160] C-말단에는 라이신 (K)이 있을 수 있거나 또는 그렇지 않을 수 있다. 동시에, 본 명세서에 기재된 임의의 구현예 또는 양태에서, 라이신은 C-말단에 첨가될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 구현예 또는 양태에서, GLP-2 펩티마디는 GLP-2와 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 중 어느 하나의 Fc 영역 사이의 링커로 GLP-2와 직접적으로 연결된 신호 펩타이드를 포함하는 GLP-2 전구체 폴리펩타이드로부터 가공된다. Fc 영역은 LALA 돌연변이를 갖는 IgG1일 수 있다. GLP-2 전구체 폴리펩타이드는 하기 식을 가질 수 있다:
- [0161] 신호 펩타이드-GLP-2[A2G]-링커-IgG1(LALA)
- [0162] LALA는 항체에서 L234A 및 L235A (EU 넘버링) 돌연변이를 지칭한다. LALA 돌연변이는 Fc 감마-Rs에 대한 결합을 크게 감소시킬 수 있고 차례로 GLP-2 펩티마디가 원치않는 항체 효과기 기능을 야기하는 것을 방지할 수 있다.

문헌 Leabman, M.K. et al., "Effects of altered Fc gammaR binding on antibody pharmacokinetics in cynomolgus monkeys" mAbs 5(6):2013을 참고한다.

- [0163] GLP-2 펩티바디는 Fc 도메인에 융합된 GLP-2를 포함할 수 있다. Fc 도메인과 FcRn 수용체 사이의 개선된 결합은 연장된 혈청 반감기를 초래한다는 것이 고려된다. 따라서, 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 FcRn에 대한 개선된 결합으로 이끄는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함한다. FcRn에 대한 개선된 결합에 영향을 미치는 Fc 도메인 내의 다양한 돌연변이는 당해 기술에 공지되어 있고 본 발명을 실시하기 위해 적응될 수 있다. 일부 구현예에서, 적합한 Fc 도메인은 인간 IgG1의 Thr 250, Met 252, Ser 254, Thr 256, Thr 307, Glu 380, Met 428, His 433, 및/또는 Asn 434에 상응하는 하나 이상의 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0164] 부분적으로 또는 바람직하게는 실질적으로 적어도 하나의 GLP-2 생물학적 활성을 제공하는 GLP-2 펩티바디, 또는 명시된 부분 또는 그것의 변이체는 GLP-2 리간드에 결합할 수 있고 그것에 의해, 달리는 적어도 하나의 리간드, 예컨대 GLP-2 수용체에 GLP-2의 결합을 통해, 또는 다른 단백질-의존적 또는 매개된 기전을 통해 매개된 적어도 하나의 활성을 제공한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "GLP-2 펩티바디 활성"은 야생형 GLP-2 펩타이드 또는 GLP-2[A2G] 펩타이드에 비교될 때 약 20-10,000%, 검정에 따라 야생형 GLP-2 펩타이드 또는 GLP-2[A2G] 펩타이드에 비교될 때 바람직하게는 적어도 약 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000% 이상으로 적어도 하나의 GLP-2 의존적 활성을 조절 또는 야기할 수 있는 GLP-2 펩티바디를 지칭한다.
- [0165] 적어도 하나의 단백질-의존적 활성을 제공하는 GLP-2 펩티바디 또는 명시된 부분 또는 변이체의 수용력은 바람직하게는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 및/또는 당해 분야에서 알려진 바와 같은 적어도 하나의 적합한 단백질 생물학적 검정에 의해 평가된다. 본 발명의 인간 GLP-2 펩티바디 또는 명시된 부분 또는 변이체는 임의의 부류 (IgG, IgA, IgM, 등) 또는 아이소타입에 유사할 수 있고 카파 또는 람다 경쇄의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 인간 GLP-2 펩티바디 또는 명시된 부분 또는 변이체는 서브클래스, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 적어도 하나의 IgG 중쇄 CH2 및 CH3을 포함한다.
- [0166] 본 발명의 적어도 하나의 GLP-2 펩티바디 또는 명시된 부분 또는 변이체는 적어도 하나의 리간드, 서브유닛, 단편, 부분 또는 이들의 임의의 조합에 결합한다. 본 발명의 적어도 하나의 GLP-2 펩타이드, 적어도 하나의 GLP-2 펩티바디의 변이체 또는 유도체, 명시된 부분 또는 변이체는 리간드의 적어도 하나의 명시된 에피토프에 선택적으로 결합할 수 있다. 결합 에피토프는 GLP-2 수용체 또는 이들의 일부분과 같은, 단백질 리간드의 서열의 인접 아미노산의 전체 명시된 부분에 적어도 1-3개 아미노산 중 적어도 하나의 아미노산 서열의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0167] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 서열의 아미노산을 포함하는 펩티바디, 리간드-결합 단편 및 면역글로불린 사슬에 관한 것이다. 바람직하게는, 이와 같은 펩티바디 또는 이의 리간드-결합 단편은 고친화도 (예를 들어, 약 10^{-7} M 또는 그 미만의 K_D)로 인간 GLP-2 리간드, 예컨대 수용체에 결합할 수 있다. 본 명세서에 기재된 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열은 보존적 아미노산 치환, 뿐만 아니라 아미노산 결실 및/또는 삽입을 포함하는 서열을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 제1 아미노산의 것과 유사한 화학적 및/또는 물리적 특성 (예를 들어, 전하, 구조, 극성, 소수성/친수성)을 갖는 제2 아미노산으로 제1 아미노산의 대체를 지칭한다. 보존적 치환은 하기 그룹 내에서 하나의 아미노산을 또 다른 아미노산으로의 대체를 포함한다: 라이신 (K), 아르기닌 (R) 및 히스티딘 (H); 아스파르테이트 (D) 및 글루타메이트 (E); 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q), 세린 (S), 트레오닌 (T), 티로신 (Y), K, R, H, D 및 E; 알라닌 (A), 발린 (V), 류신 (L), 이소류신 (I), 프롤린 (P), 페닐알라닌 (F), 트립토판 (W), 메티오닌 (M), 시스테인 (C) 및 글리신 (G); F, W 및 Y; C, S 및 T.
- [0168] 당업자가 인정하는 바와 같이, 본 발명은 본 발명의 적어도 하나의 생물학적 활성 GLP-2 펩티바디 또는 명시된 부분 또는 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 활성 GLP-2 펩티바디 또는 명시된 부분 또는 변이체는 천연 (비-합성), 내인성 또는 관련된 및 알려진 삽입된 또는 융합된 단백질 또는 명시된 부분 또는 변이체의 것의 적어도 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 또는 15% 특이 활성을 갖는다.
- [0169] GLP-2 펩티바디를 제조하는 방식은 2017년 8월 22일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/548,601에 기재되어 있다. 또한, 출원 번호 62/548,601에 기재된 임의의 수정이 상기-기재된 GLP-2 펩티바디에 대해 이루어 질 수 있다.
- [0170] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 상기 환자에 의한 기준선 습윤 중량 흡수에 비교하여 습윤 중량 흡수를 증가시

키는데 유효하다. 이와 같은 환자는 크론병을 갖는 단장 증후군 또는 크론병에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 장간막 경색을 갖는 단장 증후군 또는 장간막 경색에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 창자꼬임을 갖는 단장 증후군 또는 창자꼬임에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 선천성 창자 비정상을 갖는 단장 증후군 또는 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착을 갖거나, 또는 이에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 혈관 허혈을 갖는 단장 증후군 또는 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 제한되지만 일부 검출가능한 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상의 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다. 환자는 적지만 일부 검출가능한 GLP-2 생성 조직 (정상의 건강한 개체에 비교됨)을 가질 수 있다. 환자는 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상의 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다.

[0171] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 환자에 의한 장 흡수를 증진하는데 유효하다. 이와 같은 환자는 크론병을 갖는 단장 증후군 또는 크론병에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 장간막 경색을 갖는 단장 증후군 또는 장간막 경색에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 창자꼬임을 갖는 단장 증후군 또는 창자꼬임에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 선천성 창자 비정상을 갖는 단장 증후군 또는 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착을 갖거나, 또는 이에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 혈관 허혈을 갖는 단장 증후군 또는 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 제한되지만 일부 검출가능한 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상의 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다. 환자는 적지만 일부 검출가능한 GLP-2 생성 조직 (정상의 건강한 개체에 비교됨)을 가질 수 있다. 환자는 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상의 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다.

[0172] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 상기 환자의 배설물 습윤 중량을 감소시키는데 유효하다. 이와 같은 환자는 크론병을 갖는 단장 증후군 또는 크론병에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 장간막 경색을 갖는 단장 증후군 또는 장간막 경색에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 창자꼬임을 갖는 단장 증후군 또는 창자꼬임에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 선천성 창자 비정상을 갖는 단장 증후군 또는 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착을 갖거나, 또는 이에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 혈관 허혈을 갖는 단장 증후군 또는 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 제한되지만 일부 검출가능한 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상의 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다. 환자는 적지만 일부 검출가능한 GLP-2 생성 조직 (정상의 건강한 개체에 비교됨)을 가질 수 있다. 환자는 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상의 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다.

[0173] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 상기 환자의 소변 중량을 감소시키는데 유효하다. 이와 같은 환자는 크론병을 갖는 단장 증후군 또는 크론병에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 장간막 경색을 갖는 단장 증후군 또는 장간막 경색에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 창자꼬임을 갖는 단장 증후군 또는 창자꼬임에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 선천성 창자 비정상을 갖는 단장 증후군 또는 선천성 창자 비정상에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 유착 또는 방사선에 기인한 다중 협착을 갖거나, 또는 이에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 이와 같은 환자는 혈관 허혈을 갖는 단장 증후군 또는 혈관 허혈에 부차적인 단장 증후군을 가질 수 있다. 환자는 제한되지만 일부 검출가능한 음식물-자극 GLP-2 분비 (정상의 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다. 환자는 적지만 일부 검출가능한 GLP-2 생성 조직 (정상의 건강한 개체에 비교됨)을 가질 수 있다. 환자는 내인성 GLP-2의 상승된 기저 수준 (정상의 건강한 개체에 비교됨)를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 소변 중량은 상기 투약 레지멘 이전 상기 환자의 소변 중량에 비교할 때 적어도 5% 증가된다. 일부 구현예에서, 소변 중량은 상기 투약 레지멘 이전 상기 환자의 소변 중량에 비교할 때 적어도 10% 증가된다.

[0174] 일부 구현예에서, 단장 증후군이 있는 환자는 정상의 건강한 개체에 비교할 때 감소된 선와 깊이를 가지고 투약 레지멘은 상기 환자에서 선와 깊이를 증가시키는데 유효하다. 선와 깊이는 소장에서의 것일 수 있다. 예를 들어, GLP-2 펩티마이드 B264, GLP-2 펩티마이드 K274 또는 h(Gly2)GLP-2의 투여가 투여 후 소장에서 선와 깊이를 증가시킨 도 1-3을 참고한다.

[0175] 일부 구현예에서, 단장 증후군이 있는 환자는 정상의 건강한 개체에 비교할 때 100개 선와 상피 세포당 감소된 유사분열 수치를 가지고 투약 레지멘은 상기 환자에서 100개 선와 상피 세포당 유사분열 수치의 수를 증가시키는데 유효하다.

- [0176] 일부 구현예에서, 레지멘은 적어도 21일의 기간에 걸쳐 h(Gly2)GLP-2의 투여를 포함한다. 기간은 적어도 25일, 적어도 30일, 적어도 35일, 적어도 40일, 적어도 45일, 적어도 50일, 적어도 55일, 적어도 60일, 또는 적어도 65일일 수 있다.
- [0177] 일부 구현예에서, 환자는 성인이고 h(Gly2)GLP-2는 0.04 내지 0.06 mg/kg 체중, 예를 들어, 0.05 mg/kg 체중의 일일 용량으로 정맥내로 투여된다.
- [0178] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 환자의 회장 브레이크 기전의 적어도 일부분을 회복하거나 또는 향상하는데 유효하다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에서 위 과다분비를 감소시키는 데 유효하다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에서 위 분비를 감소시키거나 또는 억제하는 데 유효하다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에서 위 배출의 속도를 감소시키는 데 유효하다. 환자는 신속한 위 배출을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에서 소장 성장을 유도하는 데 유효하다.
- [0179] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에서 단백질 전달을 상향조절하는 데 유효하다. 단백질 전달은 소장을 가로질러, 예컨대 용모를 가로질러, 선와를 가로질러, 또는 용모 및 선와 둘 모두를 가로질러 될 수 있다.
- [0180] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에서 탈수 재발의 가능성을 감소시키는 데 유효하다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에서 신장 기능부전 재발의 가능성을 감소시키는 데 유효하다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에서 신장결석의 재발을 감소시키는 데 유효하다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 단장 증후군이 있는 환자에 의한 장 흡수를 향상시키는 데 유효하다. 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 환자에 의한 비경구 영양에 대한 의존성을 감소시키는 데 유효하다.
- [0181] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 상기 환자의 (소장에서) 용모 높이를 증가시키는 데 유효하다. 용모 높이 및 선와 깊이는 10개의 잘-지향된 용모 및 선와의 평균으로 광학 현미경검사 (아이피스 마이크로미터)를 사용하여 측정될 수 있다. 100개 선와 상피 세포당 유사분열 수치의 수가 또한 계산될 수 있다.
- [0182] 일부 구현예에서, 투약 레지멘은 상기 환자의 (소장에서) 선와 깊이를 증가시키는 데 유효하다.
- [0183] **실시예**
- [0184] 본 발명은 또한 하기 실시예에 의해 기술되고 실증된다. 그러나, 명세서의 어느 곳에서든 이들 및 다른 예의 사용은 단지 예시적인 것이며 본 발명의 범위 및 의미 또는 임의의 예시된 용어를 제한하는 것은 결코 아니다. 마찬가지로, 본 발명은 여기에 기재된 임의의 특정 바람직한 구현예로 제한되지 않는다. 사실상, 본 명세서를 읽으면 본 발명의 많은 수정 및 변형이 당해 분야의 숙련자에게 명백할 수 있고, 그러한 변형은 사상 또는 범위에 서 본 발명을 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 본 발명은 따라서 첨부된 청구항들의 용어와 함께 이들 청구항에 부여되는 등가물의 전체 범위에 의해서만 제한되어야 한다.
- [0185] **실시예 1: GLP-2 펩티바디 B264에서 용모 길이 및 선와 깊이의 조직학 연구**
- [0186] 약력학적 안정기, 일차 종점으로 총 체중에 대한 소장 중량의 측정 및 용모 길이의 조직학 연구를 평가하기 위해 GLP-2 펩티바디 B264의 다양한 용량이 분석되었다. 6마리 암컷 CD-1 마우스의 11개 그룹이 각각 형성되었다. 본 그룹은 하기 표 1에 요약되어 있다.

표 1

그룹	테스트 제제	용량 (mg/kg)	용량 레지멘	연구 기간
1	비히클 1	0	BID, 14 일	15 일
2	GLP-2[A2G]	0.025	Q3D, 14 일	15 일
3	GLP-2[A2G]	0.25	Q3D, 14 일	15 일
4	비히클 2	0	Q3D, 14 일	15 일
5	비히클 2	0	Q3D, 14 일	21 일
6	GLP-2 펩티바디 B264	0.45	Q3D	15 일
7	GLP-2 펩티바디 B264	1.5	14 일에 걸쳐 Q3D	15 일
8	GLP-2 펩티바디 B264	4.5	14 일에 걸쳐 Q3D	15 일
9	GLP-2 펩티바디 B264	15	14 일에 걸쳐 Q3D	15 일
10	GLP-2 펩티바디 B264	4.5	14 일에 걸쳐 Q3D	18 일
11	GLP-2 펩티바디 B264	4.5	14 일에 걸쳐 Q3D	21 일

[0187]

[0188]

동일한 분석이 GLP-2 펩티바디 K274에 대해 수행되었다. 펩티바디 K274, 펩티바디 B264 또는 GLP-2[A2G] 펩타이드 투여 후의 소장 선와 및 용모는 각각 도 1 내지 3에 도시되어 있다. 조직학에 대해, H&E 및 Ki67 IHC 염색을 위해 4 마이크론 파라핀 섹션을 제조하였다. 전체의 슬라이드 스캐닝 후, 이미지스코프를 사용하여 용모 길이 및 선와 깊이를 측정하고 Ki67을 분석했다. Ki67에 대한 항체는 Adcam®, 카탈로그 번호 ab 616667에 의해 판매된 토끼 항체이다. 본 항체는 1:100의 작업 농도에서 사용되었고 Leica® Refine Kit를 사용하여 검출되었다. Ki67 염색 결과는 도 4, 5a 및 5b에 도시되어 있다. 용모 및 선와 세포에 GLP-2 펩티바디 B264, GLP-2 펩티바디 K274, 및 GLP-2[A2G] 펩타이드의 강한 편재화가 있다. 예를 들어, GLP-2 펩티바디 B264, GLP-2 펩티바디 K274, 및 GLP-2[A2G] 펩타이드에 관한 더 많은 데이터 및 예는 2017년 8월 22일자로 출원된 미국 가출원 번호 62/548,601의 실시예 13을 참고한다.

[0189]

실시예 2: 수술 전 환자에게 GLP-2 펩티바디의 투여

[0190]

크론병이 있는 환자는 1개월 안에 소장 절제 수술을 받을 일정이다. 환자는 수술 후 150cm 길이의 소장을 가질 것으로 예상된다. 소장은 결장과 연속성을 유지할 것으로 예상된다. 환자는 단장 증후군의 온건한 케이스를 발생시키고 비경구 영양 지원이 필요할 것으로 예상된다. 수술 후 염증, 크론병에 관한 사안을 감소시키고, 비경구 영양 지원의 필요성을 최소화하기 위한 치료 계획의 일부로, GLP-2 펩티바디가 약 1.4 mg/kg의 용량으로 매주 환자에게 피하로 투여될 것이다. 환자는 소화 및 장 흡수와 관련된 부작용에 대해 모니터링될 것이다.

[0191]

실시예 3: 수술 전 환자에게 테두글루타이드의 투여

[0192]

크론병이 있는 환자는 1개월 안에 소장 절제 수술을 받을 일정이다. 환자는 수술 후 150cm 길이의 소장을 가질 것으로 예상된다. 소장은 결장과 연속성을 유지할 것으로 예상된다. 환자는 단장 증후군의 온건한 케이스를 발생시키고 비경구 영양 지원이 필요할 것으로 예상된다. 수술 후 염증, 크론병에 관한 사안을 감소시키고, 비경구

영양 지원의 필요성을 최소화하기 위한 치료 계획의 일부로, 0.05 mg/kg h(Gly2)GLP-2가 매일 환자에게 정맥내로 투여될 것이다. 환자는 소화 및 장 흡수와 관련된 부작용에 대해 모니터링될 것이다.

[0193] 실시예 4: 수술 동안 및 수술 후 환자에게 GLP-2 펩티바디의 투여

[0194] 창자꼬임이 있는 환자가 소장 절제 수술을 받는다. 환자는 수술 후 100cm 길이의 소장을 가질 것으로 예상된다. 소장은 수술 후 결장과 연속성을 유지할 것으로 예상된다. 환자는 단장 증후군을 발생하고 비경구 영양 지원이 필요할 것으로 예상된다. 수술로부터의 염증을 감소시키고, 비경구 영양 지원의 필요성을 최소화하기 위한 치료 계획의 일부로, h(Gly2)GLP-2가 수술 동안 환자에게 정맥내로 투여된다. 투여된 일일 용량은 0.05 mg/kg 체중이다. 수술 후, h(Gly2)GLP-2가 0.05 mg/kg 체중의 일일 용량으로 정맥내로 투여될 것이다. 환자는 비경구 영양 지원이 감소 또는 철회될 수 있는지를 결정하기 위해 모니터링될 것이다.

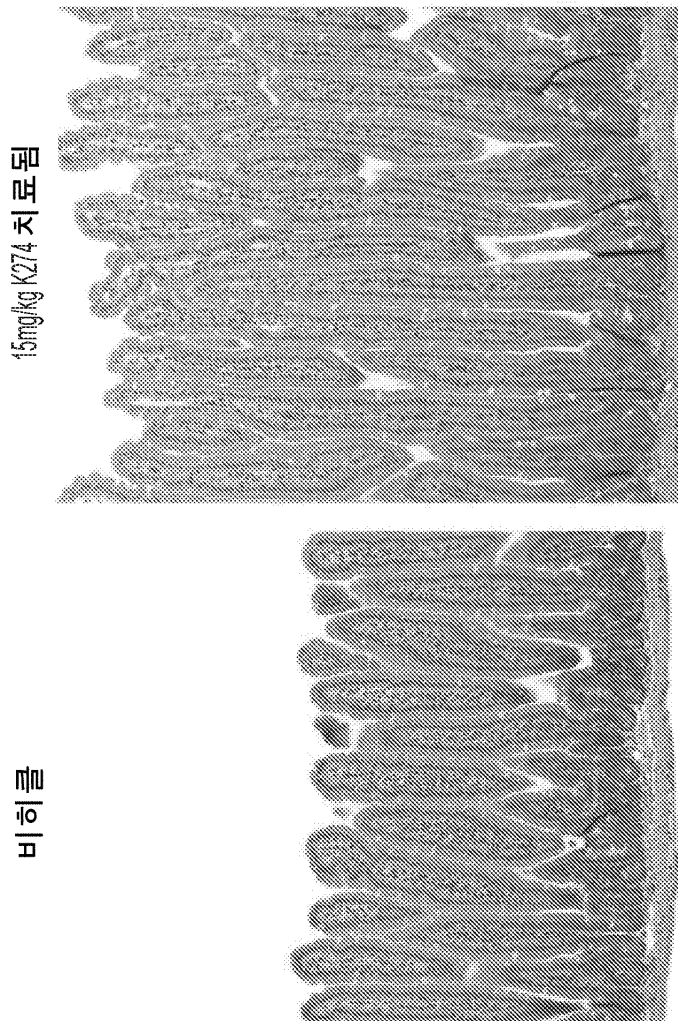
[0195] * * *

[0196] 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 구현예에 의한 범위로 제한되지 않아야 한다. 사실상, 본 명세서에 기재된 것들에 부가하여 본 발명의 다양한 수정이 전술한 설명 및 첨부되는 도면으로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백해질 것이다. 이와 같은 수정은 첨부된 청구항들의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 또한 모든 값은 근사치이고 설명을 위해 제공되는 것으로 이해되어야 한다.

[0197] 특허, 특허 출원, 공보, 생성물 설명 및 프로토콜은 본원 전체에 걸쳐 인용되어 있으며, 그것의 개시내용은 그것의 전체로 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 편입된다.

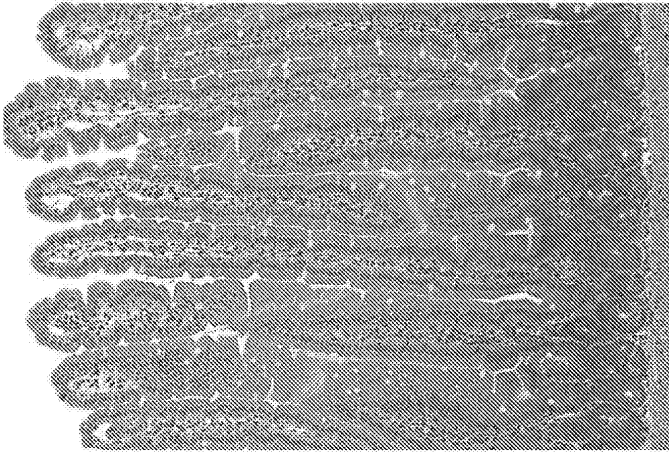
도면

도면1

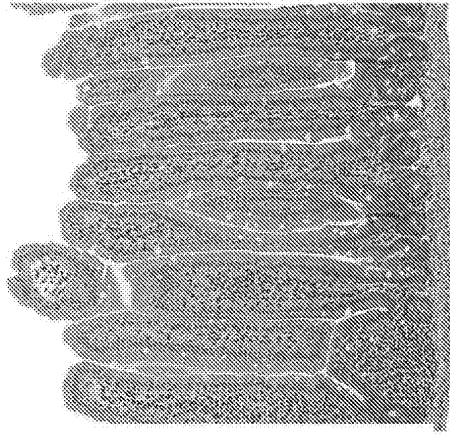


도면2

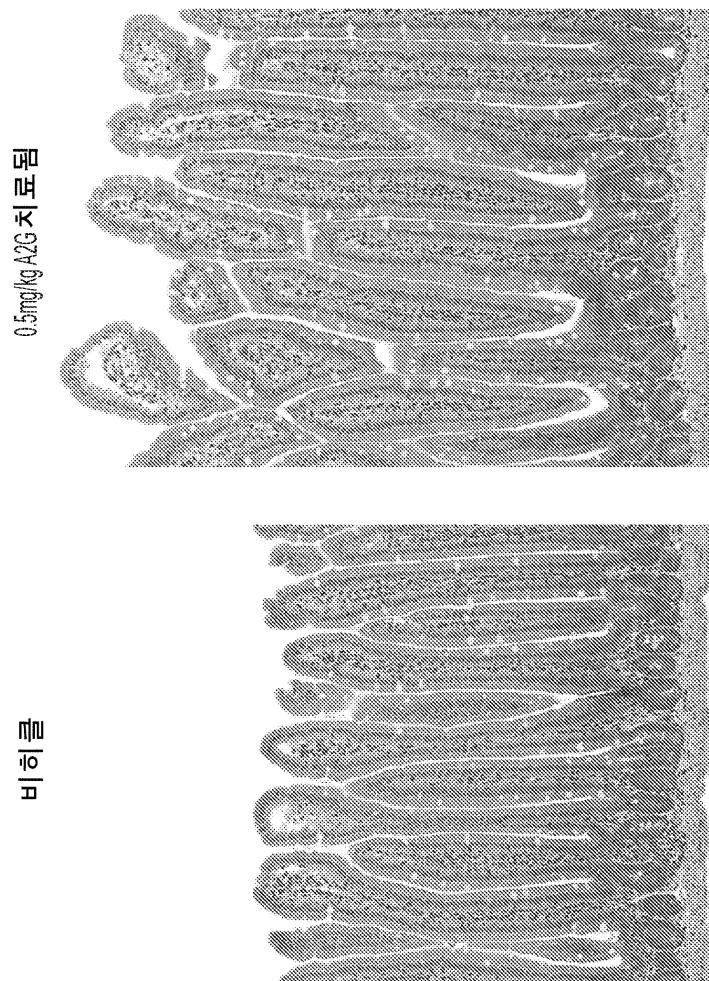
15mg/kg B264 치료된



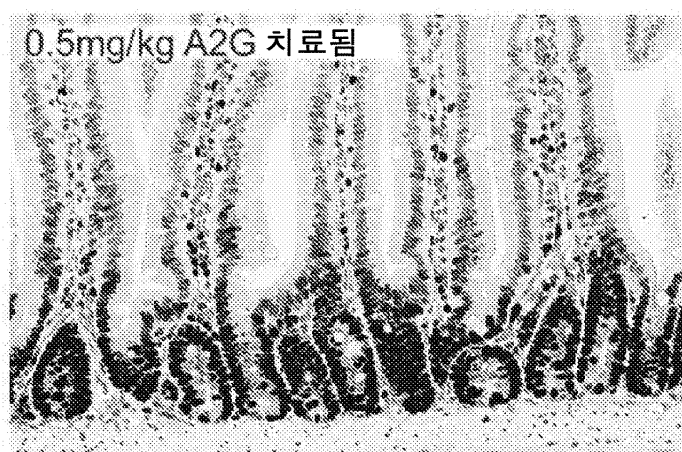
비|이|클



도면3



도면4



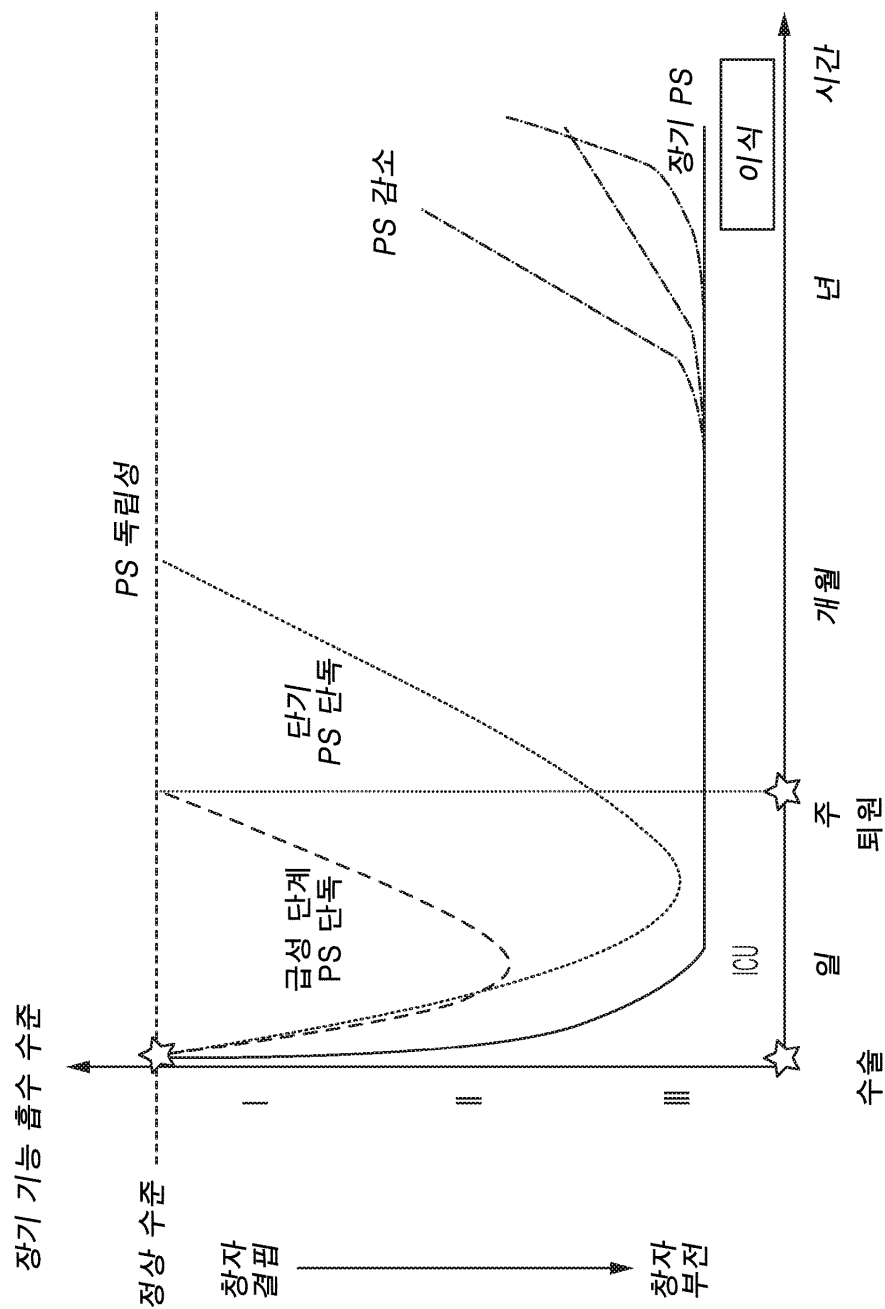
도면5a



도면5b



도면6



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Shire-NPS Pharmaceuticals, Inc.

<120> GLP-2 ANALOGS AND PEPTIBODIES FOR ADMINISTRATION BEFORE, DURING
OR AFTER SURGERY

<130> 250501.000097

<150> 62582055

<151> 2017-11-06

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp

<210> 2

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 2

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

35 40 45

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

50 55 60

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

65 70 75 80

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

85 90 95

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

100 105 110
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
115 120 125
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
130 135 140
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
145 150 155 160
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

165 170 175
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
180 185 190
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
195 200 205
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
210 215 220
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

225 230 235 240
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
245 250 255
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
260

<210> 3

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 3

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30
Asp Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

35 40 45
 Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 50 55 60
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

 85 90 95
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 100 105 110
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 115 120 125
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 130 135 140
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 165 170 175
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 195 200 205
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

 210 215 220
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 225 230 235 240
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 245 250 255
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 260 265
 <210> 4
 <211> 274
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30
Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
50 55 60
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

65 70 75 80
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
85 90 95
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
100 105 110
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
115 120 125
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

130 135 140
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
145 150 155 160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
165 170 175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
180 185 190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

195 200 205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
210 215 220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

225 230 235 240
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 245 250 255
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

 260 265 270
 Pro Gly

<210> 5

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 5

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

 35 40 45
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 50 55 60
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 65 70 75 80
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 85 90 95
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

 100 105 110
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 115 120 125
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 130 135 140
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

145 150 155 160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

 165 170 175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

 180 185 190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

 195 200 205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

 210 215 220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

225 230 235 240
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 245 250 255
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

 260 265 270
Pro Gly Lys

275

<210> 6

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 6

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

 20 25 30
Asp Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

 35 40 45
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

50 55 60

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

65 70 75 80

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

85 90 95

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

100 105 110

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

115 120 125

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

130 135 140

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

145 150 155 160

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

165 170 175

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

180 185 190

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

195 200 205

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

210 215 220

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

225 230 235 240

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

245 250 255

Ser Pro Gly

<210> 7

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 7

```

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1           5           10          15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
           20           25           30
Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
           35           40           45
Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

           50           55           60
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
65           70           75           80
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
           85           90           95
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
           100          105          110
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

           115          120          125
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
           130          135          140
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
145          150          155          160
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
           165          170          175
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

           180          185          190
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
           195          200          205
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
           210          215          220
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
225          230          235          240

```

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

245 250 255

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

260 265 270

Leu Ser Pro Gly

275

<210> 8

<211> 316

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 8

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly

35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala

50 55 60

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala

65 70 75 80

Ala Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro Asp Lys Thr His Thr Cys

85 90 95

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

100 105 110

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

115 120 125

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

130 135 140

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

145 150 155 160
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 165 170 175
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 180 185 190
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 195 200 205
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

 210 215 220
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 225 230 235 240
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 245 250 255
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 260 265 270
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

 275 280 285
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 290 295 300
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 305 310 315

<210> 9

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 9

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

35 40 45
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
50 55 60
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
65 70 75 80

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
85 90 95
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
100 105 110
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
115 120 125
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
130 135 140

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
145 150 155 160
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
165 170 175
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
180 185 190
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
195 200 205

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
210 215 220
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
225 230 235 240
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
245 250 255
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
260 265

<210> 10

<211> 269

<212>

PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 10

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr

35 40 45

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

50 55 60

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

65 70 75 80

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

85 90 95

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

100 105 110

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

115 120 125

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

130 135 140

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

145 150 155 160

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

165 170 175

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

180 185 190

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

195 200 205

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

210 215 220

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 225 230 235 240
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

 245 250 255
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 260 265
 <210> 11
 <211> 635
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Homo sapiens
 <400> 11
 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

 Asp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45
 Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu
 50 55 60
 Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val
 85 90 95

 Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys
 100 105 110
 Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala
 115 120 125
 Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln
 130 135 140
 Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro

145	150	155	160
Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala			
	165	170	175
Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile			
	180	185	190
Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala			
	195	200	205
Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys			
	210	215	220
Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys			
225	230	235	240
Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe			
	245	250	255
Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg			
	260	265	270
Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu			
	275	280	285
Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala			
	290	295	300
Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser			
305	310	315	320
Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys			
	325	330	335
Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu			
	340	345	350
Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn			
	355	360	365
Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr			
	370	375	380
Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala			
385	390	395	400

Lys Thr Tyr Lys Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro
405 410 415

His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu
420 425 430

Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu
435 440 445

Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys
450 455 460

Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu
465 470 475 480

Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met
485 490 495

Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val
500 505 510

Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr
515 520 525

Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp
530 535 540

Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His
545 550 555 560

Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln
565 570 575

Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu
580 585 590

Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys
595 600 605

Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys
610 615 620

Leu Val Ala Ala Ser Arg Ala Ala Leu Gly Leu
625 630 635

<210> 12

<211> 651

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 12

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp

35 40 45

Asn Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile

50 55 60

Thr Asp Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu

65 70 75 80

Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr

85 90 95

Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val

100 105 110

Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys

115 120 125

Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala

130 135 140

Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln

145 150 155 160

Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro

165 170 175

Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala

180 185 190

Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile

195 200 205

Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala

210 215 220

Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys

225 230 235 240

Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys

245 250 255

Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe

260 265 270

Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg

275 280 285

Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu

290 295 300

Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala

305 310 315 320

Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser

325 330 335

Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys

340 345 350

Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu

355 360 365

Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn

370 375 380

Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr

385 390 395 400

Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala

405 410 415

Lys Thr Tyr Lys Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro

420 425 430

His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu

435 440 445

Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu

450 455 460
Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys

465 470 475 480
Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu

485 490 495
Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met

500 505 510
Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val

515 520 525
Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr

530 535 540
Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp

545 550 555 560
Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His

565 570 575
Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln

580 585 590
Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu

595 600 605
Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys

610 615 620
Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys

625 630 635 640
Leu Val Ala Ala Ser Arg Ala Ala Leu Gly Leu

645 650

<210> 13

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 13

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe Asp Lys Thr
 35 40 45
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
 50 55 60

 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 65 70 75 80
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 85 90 95
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 100 105 110
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 115 120 125

 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 130 135 140
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 145 150 155 160
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 165 170 175
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 180 185 190

 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 195 200 205
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 210 215 220
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 225 230 235 240
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

245 250 255
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 260 265 270
 <210> 14
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Homo sapiens
 <400> 14
 His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
 35 40 45
 Pro Ala Pro Ala Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 50 55 60
 Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 65 70 75 80
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 85 90 95
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 100 105 110
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 115 120 125
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 130 135 140
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 145 150 155 160
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 165 170 175

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
180 185 190

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
195 200 205

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
210 215 220

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

225 230 235 240

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
245 250 255

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
260 265 270

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
275

<210> 15

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Homo sapiens

<400> 15

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
35 40 45

Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
50 55 60

Ala Ala Ala Lys Ala Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

65 70 75 80

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 100 105 110
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 115 120 125
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 130 135 140
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 145 150 155 160
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 165 170 175
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 180 185 190
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 195 200 205
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 210 215 220
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 225 230 235 240
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 245 250 255
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 260 265 270
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 275 280 285
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 290 295
 <210> 16
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Homo sapiens
 <400> 16

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 35 40 45
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
 50 55 60
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 65 70 75 80
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 85 90 95
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 100 105 110
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 115 120 125
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 130 135 140
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 145 150 155 160
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 165 170 175
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 180 185 190
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 195 200 205
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 210 215 220
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

260 265 270
Ser Pro Gly

275

<210> 17

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro Asp

1 5 10 15

Thr Thr Gly