



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0145489
(43) 공개일자 2024년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) A61K 38/17 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) C07K 14/005 (2006.01)
C07K 14/71 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 48/005 (2013.01)
A61K 38/179 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7028962
(22) 출원일자(국제) 2023년02월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/061769
(87) 국제공개번호 WO 2023/150566
국제공개일자 2023년08월10일
(30) 우선권주장
63/305,838 2022년02월02일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
애드베룸 바이오테크놀로지스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 (우편번호 94063) 레드우드 시티
카디날 웨이 100
(72) 발명자
하나 켈리
미국, 캘리포니아 94063, 레드우드 시티, 100 카
디날 웨이
새퍼-스왈 켈리
미국, 캘리포니아 94063, 레드우드 시티, 100 카
디날 웨이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 124 항

(54) 발명의 명칭 아플리베르셉트를 코딩하는 AAV2 변이체를 사용하여 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법

(57) 요약

개체의 눈에 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV) 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 rAAV 입자는 a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및 b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하는 것인, 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

대표도

군	동물 번호	30일차 수집		60일차 수집		98일차 수집	
		수양액	유리체액	수양액	유리체액	수양액	유리체액
1	1001	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	1102	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈
2	2001	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	2002	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	2103	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈
	2004	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈
3	3001	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	3002	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	3003	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈
	3004	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈

(52) CPC특허분류

A61K 48/0075 (2013.01)
A61K 48/0083 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
C07K 14/005 (2013.01)
C07K 14/71 (2013.01)
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2319/30 (2013.01)
C12N 2750/14143 (2013.01)

(72) 발명자

라일리 브리지트

미국, 캘리포니아 94063, 레드우드 시티, 100 카디
 날 웨이

그리샤닌 루슬란

미국, 캘리포니아 94063, 레드우드 시티, 100 카디
 날 웨이

투름쿠 아담

미국, 캘리포니아 94063, 레드우드 시티, 100 카디
 날 웨이

베크만 리차드

미국, 캘리포니아 94063, 레드우드 시티, 100 카디
 날 웨이

(30) 우선권주장

63/336,191	2022년04월28일	미국(US)
63/336,789	2022년04월29일	미국(US)
63/339,795	2022년05월09일	미국(US)
63/435,103	2022년12월23일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

개체의 한쪽 눈에 약 2×10^{11} 벡터 게놈 (vg) 이하의 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV) 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 인간이고, 여기서 rAAV 입자는

a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및

b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP (서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하는 것인, 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에서의 망막액이 감소 되는 것인 방법.

청구항 3

안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여 하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 인간이고, 여기서 rAAV 입자는

a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및

b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP (서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하는 것인, 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에서 망막액을 감소 시키는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 약 12주 내에 적어도 1회의 항-VEGF 작용제 치료를 받은 것인 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 개체의 한쪽 눈에서의 망막액의 양 또는 존재가 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료에 대해 불응성인 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 항-VEGF 작용제가 아플리베르셉트인 방법.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 한쪽 눈에서의 망막액이 적어도 약 60%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 한쪽 눈에서의 망막액이 개체에 게 rAAV를 투여하기 전 개체의 한쪽 눈에서의 망막액 수준과 비교하여 약 80%만큼 감소되는 것인 방법.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 망막액이 망막하액 (SRF) 또는 망막내액 (IRF)인 방법.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 눈당 약 6×10^{11} 벡터 게놈 (vg/눈) 이 하인 방법.

청구항 11

(a) 개체의 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제를 투여하고;

(b) 항-VEGF 작용제의 투여 후에 개체의 한쪽 눈에 약 6×10^{11} 벡터 게놈 (vg) 이하의 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자의 단위 용량을 투여하는 것 을 포함하며, 여기서 개체는 인간이고, 여기서 rAAV 입자는

(i) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성 을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩 티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복 부 (ITR)가 플랭킹된 핵산, 및

(ii) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡 시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽 입된 아미노산 서열 LGETTRP (서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질

을 포함하는 것인, 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 항-VEGF 작용제의 투여 약 1주 또는 약 7일 후에 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 제1일에 개체의 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제를 투여하고, 제8일에 개체의 한쪽 눈 에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함 하는 방법.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항-VEGF 작용제가 아플리베르 셉트를 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 아플리베르셉트가 유리체내 주사에 의해 약 2 mg의 용량으 로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 눈당 약 6×10^{10} 내지 약 6×10^{11} 벡 터 게놈 (vg/눈)인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 눈당 약 6×10^{10} 내지 약 2×10^{11} 벡 터 게놈 (vg/눈)인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 눈당 약 2×10^{11} 내지 약 6×10^{11} 벡 터 게놈 (vg/눈)인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 눈당 약 2×10^{11} 또는 약 6×10^{11} 벡터 게놈 (vg/눈)인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 눈당 약 2×10^{11} 벡터 게놈 (vg/ 눈)인 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 눈당 약 6×10^{11} 벡터 게놈 (vg/ 눈)인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 반대쪽 눈에 안구 신생 혈관 질환의 1종 이상의 증상을 갖는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 2주 후인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

(a) 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것과 동일한 날이거나; 또는

(b) 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 1일 내지 약 14일 후인

방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량이 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량과 동일하거나 그보다 적은 눈당 벡터 게놈 (vg/눈)을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 적어도 약 2주 후인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량이 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량보다 더 많은 눈당 벡터 게놈 (vg/눈)을 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 서열식별번호: 40의 핵산 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 것인

방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 아플리베르셉트인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 제1 인핸서 영역, 프로 모터 영역, 5'UTR 영역, 제2 인핸서 영역 및 폴리아데닐화 부위를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 5'에서 3' 순서로

- (a) 제1 인핸서 영역;
- (b) 프로모터 영역;
- (c) 5'UTR 영역;
- (d) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산;
- (e) 제2 인핸서 영역; 및
- (f) 폴리아데닐화 부위

를 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 것인 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 제1 인핸서 영역이 서열식별번호: 22의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터 영역이 서열식별번호: 23의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산이 서열식별번호: 40의 핵산 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 35의 아미노산 서열 또는 그에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 41의 아미노산 서열 또는 그에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 아플리베르셉트인 방법.

청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 5'UTR 영역이 5'에서 3' 순서로 서열식별번호: 24의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 TPL 서열 및 서열식별번호: 25의 서열 또는 그에 대해 적

어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 eMLP 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 42

제33항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 인핸서 영역이 서열식별번호: 26의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 전체 EES 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 43

제33항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리아데닐화 부위가 서열식별번호: 27의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 HGH 폴리아데닐화 부위를 포함하는 것인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 (a) 서열식별번호: 22의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함 하는 제1 인핸서 영역; (b) 서열식별번호: 23의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함하는 프로모터 영역; (c) 5'에서 3' 순서로 서열식별번호: 24의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 TPL 서열 및 서열식별번호: 25의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 eMLP 서열을 포함하는 5'UTR 영역; (d) 서열식별번호: 26의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 전체 EES 서열을 포함하는 제2 인핸서 영역; 및 (e) 서열식별번호: 27의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 HGH 폴리아데닐화 부위를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 서열식별번호: 39의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, AAV2 캡시드 단백질이 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하고, 여기서 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, AAV2 캡시드 단백질이 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP (서열식별번호: 14)를 포함하는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, AAV2 캡시드 단백질이 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, rAAV 입자가 서열식별번호: 38의 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 38에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GH 루프를 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질을 포함하는 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 유리체내 투여에 의한 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 제약 제제 중에 있는 것인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 제약 제제가 rAAV 입자, 염화나트륨, 인산나트륨 및 계면 활성제를 포함하는 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 제약 제제가 약 150 내지 약 200 mM 염화나트륨, 약 1 내지 약 10 mM 일염기성 인산나트륨, 약 1 내지 약 10 mM 이염기성 인산나트륨, 약 0.0005% (w/v) 내지 약 0.005% (w/v) 폴록사머 188 및 mL당 약 6×10^{13} 내지 약 6×10^{10} 벡터 게놈 (vg) (vg/mL)의 rAAV 입자를 포함하며, 여기서 제약 제제가 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 제약 제제가 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨, 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자 및 약 0.001% (w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제가 약 7.3의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 제약 제제가 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨, 약 2×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자 및 약 0.001%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제가 약 7.3의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, 제약 제제가 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨, 약 6×10^{11} vg/mL의 rAAV 입자 및 약 0.001% (w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제가 약 7.3의 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 약 25 μ L 내지 약 250 μ L의 부피로 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여되는 것인 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량이 약 100 μ L의 부피를 포함하는 것인 방법.

청구항 59

제57항에 있어서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량이 약 30 μ L의 부피를 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-VEGF 작용제를 사용한 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 치료를 받은 것인 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에의 rAAV 입자의 투여 전에 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제의 1 또는 2회 주사를 받은 것인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제3항 및 제7항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-VEGF 작용제를 사용한 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 치료를 받지 않은 것인 방법.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 항-VEGF 작용제가 아플리베르 셉트인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 안구 신생혈관 질환이 습성 연령-관련 황반 변성 (AMD), 망막 신생혈관화, 맥락막 신생혈관화 당뇨병성 망막병증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 망막 정맥 폐쇄, 중심 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 망막 허혈, 허혈성 망막병증, 당뇨병성 망막 부종 또는 그의 임의의 조합인 방법.

청구항 65

제1항 내지 제10항 또는 제16항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, rAAV 입자의 단위 용량이 스테로이드 치료와 조합되어 투여되는 것인 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 스테로이드 치료가 코르티코스테로이드 치료인 방법.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 스테로이드 치료가 전신 스테로이드 치료인 방법.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 치료가 경구 스테로이드 치료인 방법.

청구항 69

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 치료가 프레드니손 치료인 방법.

청구항 70

제65항 또는 제66항에 있어서, 스테로이드 치료가 국소 스테로이드 치료인 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 스테로이드 치료가 디플루프레드네이트 치료인 방법.

청구항 72

제65항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈의 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드 치료가 국소 스테로이드 치료이고, 국소 스테로이드 치료가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여로부터 최대 약 4주, 최대 약 6주 또는 최대 약 8주 동안의 매일 스테로이드 치료인 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 국소 스테로이드 치료가 약 제1주에 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 약 제2주에 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 약 제3주에 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여 및 약 제4주에 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여와 함께 시작하여 그 후인 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, 국소 스테로이드 치료가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 약 3주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 76

제73항에 있어서, 국소 스테로이드 치료가 약 4주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 1주 전에 시작하는 것인 방법.

청구항 77

제11항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 스테로이드 치료를 투여 하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 국소 스테로이드 치료가 디플루프레드네이트 치료인 방법.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, 국소 스테로이드 치료가 약 4주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여 및 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 항-VEGF 작용제의 투여와 함께 시작하여 그 후인 방법.

청구항 80

제71항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 스테로이드가 약 1 μg 내지 약 3 μg 의 용량의 디플루프레드네이트 0.05%를 포함하는 것인 방법.

청구항 81

제71항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 스테로이드가 약 2.5 μg 의 용량의 디플루프레드네이트 0.05%를 포함하는 것인 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 망막 두께의 유지 또는 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 망막 두께의 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 망막 두께의 감소가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 적어도 약 10%인 방법.

청구항 85

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 망막 두께가 중심 서브필드 두께 (CST) 또는 중심 망막 두께 (CRT)인 방법.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 유지 또는 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 황반 부피의 감소가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황 반 부피와 비교하여 적어도 약 10%인 방법.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 유지 또는 개선을 유발하는 것인 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 개선을 유발하는 것인 방법.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 시력이 최대 교정 시력 (BCVA)인 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 복수의 개체 중 적어도 약 50%의 개체가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않도록 하는 것인 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 복수의 개체 중 적어도 약 50%의 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 36주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주 또는 그 초과 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는 것인 방법.

청구항 94

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 복수의 개체 중 적어도 약 67%의 개체가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않도록 하는 것인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 복수의 개체 중 적어도 약 67%의 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 36주, 적어도 약 52주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주 또는 적어도 약 66주 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는 것인 방법.

청구항 96

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 복수의 개체 중 적어도 약 78%의 개체가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않도록 하는 것인 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 복수의 개체 중 적어도 약 78%의 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 36주 또는 그 초과 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는 것인 방법.

청구항 98

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용

량을 투여하는 것이 복수의 개체 중 100%의 개체가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않도록 하는 것인 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 복수의 개체 중 100%의 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 약 64주, 적어도 약 68주, 적어도 약 72주, 적어도 약 76주, 적어도 약 80주, 적어도 약 84주 또는 그 초과 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는 것인 방법.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 연간 항-VEGF 주사 비율과 비교하여 연간 항-VEGF 주사 비율의 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 87%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100%의 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 101

제1항 내지 제10항, 제16항 내지 제76항 또는 제80항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 안구 신생혈관 질환이 습성 연령-관련 황반 변성 (AMD)인 방법.

청구항 102

제1항 내지 제3항, 제11항 내지 제64항, 제77항 내지 제83항, 제85항 내지 제87항 또는 제89항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 안구 신생혈관 질환이 당뇨병성 황반 부종 (DME)인 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것이 당뇨병성 망막 병증 중증도 척도 (DRSS)의 2-단계 또는 3-단계 개선을 유발하는 것인 방법.

청구항 104

개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약 6×10^{11} 벡터 게놈 (vg) 이하의 제조합 아테노-연관 바이러스(rAAV) 입자의 단위 용량이며, 상기 방법은 개체의 한쪽 눈에 상기 단위 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 인간이고, 여기서 rAAV 입자는

- a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및
- b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP (서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질

을 포함하는 것인, 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약 6×10^{11} 벡터 게놈 (vg) 이하의 제조합 아테노-연관 바이러스(rAAV) 입자의 단위 용량.

청구항 105

안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 rAAV 입자의 단위 용량으로서, 상기 방법은 상기 개체의 한쪽 눈에 상기 단위 용량을 투여하는 것을 포함하고, 상기 개체는 인간이고, 상기 rAAV 입자는

- a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 상기 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및
- b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP (서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질

을 포함하는 것인, 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 rAAV 입자의 단위 용량.

청구항 106

제104항 또는 제105항에 있어서, 상기 방법이 상기 단위 용량의 투여 전 개체의 상기 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 단위 용량.

청구항 107

개체의 안구 신생혈관질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자를 상기 개체의 한쪽 눈에 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고, 상기 rAAV 입자는

a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열과 적어도 약 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 및

b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하고

상기 rAAV 입자의 단위 용량은 경구 스테로이드 치료 및 국소 스테로이드 치료 또는 경구 스테로이드 치료 및 유리체내(IVT) 스테로이드 치료와 함께 투여되는, 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 경구 스테로이드 치료와 상기 국소 스테로이드 치료 또는 상기 경구 스테로이드 치료와 상기 IVT스테로이드 치료는 코르티코스테로이드 치료인, 방법.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 상기 국소 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료인, 방법.

청구항 110

제107항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국소 스테로이드 치료는 약 1 μg 내지 약 3 μg 의 용량으로 디플루프레드네이트 0.05%를 포함하는, 방법.

청구항 111

제107항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국소 스테로이드 치료는 약 2.5 μg 의 용량으로 디플루프레드네이트 0.05%를 포함하는, 방법.

청구항 112

제107항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국소 스테로이드 치료는,

a. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 약 7일 전부터 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 35일까지 하루에 국소 스테로이드를 약 4회 투여하는 것,

b. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 36일로부터 약 63일까지 하루에 국소 스테로이드를 약 3회 투여하는 것,

c. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 64일로부터 약 91일까지 하루에 국소 스테로이드를 약 2회 투여하는 것,

d. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 92일로부터 약 119일까지 하루에 국소 스테로이드를 약 1회 투여하는 것, 및

e. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 120일로부터 약 147일까지 이틀마다 국소 스테로이드를 약 1회 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 113

제107항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 국소 스테로이드 치료는,

a. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 약 1주일 전부터 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 5주까

지 하루에 국소 스테로이드를 약 4회 투여하는 것,

- b. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 6주에서 약 9주까지 하루에 국소 스테로이드를 약 3회 투여하는 것,
- c. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 10주에서 약 13주까지 하루에 국소 스테로이드를 약 2회 투여하는 것,
- d. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 14주에서 약 17주까지 하루에 국소 스테로이드를 약 1회 투여하는 것, 및
- e. rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 18주에서 약 21주까지 이틀마다 국소 스테로이드를 약 1회 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 114

제107항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 치료는 프레드니손 치료인, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 경구 스테로이드 치료는,

- a. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 주부터 투여 후 2주차까지 약 0.8 mg/kg/일 내지 약 1.00 mg/kg/일 미만,
- b. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 3주차 내지 5주차에 약 0.59 mg/kg/일 내지 약 0.75 mg/kg/일 미만,
- c. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 6주차에 약 0.4 mg/kg/일 내지 약 0.6 mg/kg/일 미만,
- d. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 7주차에 약 0.25 mg/kg/일 내지 약 0.375 mg/kg/일 미만,
- e. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 8주차에 약 0.14 mg/kg/일 내지 약 0.28 mg/kg/일 미만, 및
- f. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차에 약 0.063 mg/kg/일 내지 약 0.125 mg/kg/일 미만의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 116

제114항 또는 제115항에 있어서, 상기 경구 스테로이드 치료는,

- a. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 주부터 2주차까지 약 1.00 mg/kg/일 이하,
- b. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 3주차에서 5주차까지 약 0.75 mg/kg/일 이하,
- c. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 6주차에 약 0.6 mg/kg/일 이하,
- d. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 7주차에 약 0.375 mg/kg/일 이하,
- e. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 8주차에 약 0.28 mg/kg/일 이하, 및
- f. 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차에 약 0.125 mg/kg/일 이하의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 117

제114항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 스테로이드 치료는 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차 첫 4일 동안 약 0.125 mg/kg/일 내지 약 0.14 mg/kg/일의 용량으로 투여되고, 상기 개체의 체중이 70kg 이상인 경우 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차 첫 4일 동안 약 0.0625 mg/kg/일 내지 약 0.070 mg/kg/일의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 118

제107항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IVT 스테로이드 치료는 트리암시놀론 아세트나이드 치료 또는 텍사메타손 치료인, 방법.

청구항 119

제118항에 있어서, 상기 IVT 스테로이드 치료는 약 2 mg의 트리암시놀론 아세토나이드 치료인, 방법.

청구항 120

제118항 또는 제119항에 있어서, 상기 IVT 스테로이드 치료는 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 1주일 전과 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 12주차에 상기 IVT 스테로이드 치료를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 121

제118항에 있어서, 상기 IVT 스테로이드 치료는 약 0.7 mg의 데카사메타손인, 방법.

청구항 122

제121항에 있어서, 상기 IVT 스테로이드 치료는 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 1주일 전에 유리체내 임플란트인, 방법.

청구항 123

제107항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 스테로이드 치료 및/또는 상기 국소 스테로이드 치료는 상기 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전, 투여하는 동안 및/또는 투여한 후에 투여되는, 방법.

청구항 124

개체의 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV) 입자의 단위 용량으로서, 상기 방법은 상기 단위 용량을 상기 개체의 한쪽 눈에 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고,

상기 rAAV 입자는,

a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열과 적어도 약 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, 및

b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하고,

상기 rAAV 입자의 단위 용량은 경구 스테로이드 치료와 국소 스테로이드 치료 또는 경구 스테로이드 치료와 유리체내(IVT) 스테로이드 치료와 함께 투여되는, 재조합 아데노-연관 바이러스 (rAAV) 입자의 단위 용량.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 미국 특허 가출원 번호 63/435,103(2022년 12월 23일 출원), 미국 특허 가출원 번호 63/339,795(2022년 5월 9일 출원), 미국 특허 가출원 번호 63/336,789(2022년 4월 29일 출원), 미국 특허 가출원 번호 63/336,191(2022년 4월 28일 출원) 및 미국 특허 가출원 번호 63/305,838(2022년 2월 2일 출원)에 대해 35 U.S.C. § 119(e)에 따라 우선권을 주장하며, 이들 각각의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

서열 목록에 대한 진술

[0004]

서열 목록의 공식 카피는 파일 이름이 "17234-036W01_SequenceListing.xml"인 WIPO 표준 ST.26 형식의 XML 파일로 명세서와 동시에 제출되며, 작성일은 2023년 1월 31일이고 크기는 50,228바이트이다. USPTO 특허 센터를 통해 제출된 이 서열 목록은 명세서의 일부이며, 본원에 참조로 전체적으로 포함된다.

[0005]

본 개시내용은 개체의 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 재조합 아데노 연관 바이러스

스(rAAV) 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 안구 신생혈관 질환 및 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0006] 연령 관련 황반 변성(AMD)은 읽기 및 정밀 시각을 담당하는 망막 중심 내의 광 감수성의 작은 영역인 황반에 영향을 미치는 퇴행성 안구 질환이다. 황반에 영향을 미치는 상태는 중심 시각을 감소시키면서 주변 시각은 무손상 상태로 둔다. 종종 사례에서, 이러한 질환은 중심 실명으로 이어질 수 있다. AMD는 미국 인구에서 65세 이상의 사람 중 시각 상실의 주목할만한 원인이고, 40세 초과와 사람 중 임의의 AMD의 추정 유병률은 대략 6.5%이다 (Klein et al., (2011) Arch Ophthalmol, 129(1):75-80). 신생혈관성 또는 삼출성 또는 습성 AMD(nAMD, wAMD 또는 nwAMD)는 진행된 형태의 AMD이다. wAMD의 특징은 기저 맥락막 층으로부터의 망막 내 비정상적 혈관의 침윤인 맥락막 신생혈관화(CNV)이며, 이는 망막 세포 손상 및 중심 실명을 초래한다. 이러한 비정상적 혈관신생 과정은 성장 인자, 특히 혈관 내피 성장 인자(VEGF)에 의해 조정된다. wAMD의 표준 관리는 VEGF에 결합하여 그를 격리시키는 분자의 부류, 예컨대 라니비주맙(루센티스(Lucentis)) 및 아플리베르셉트(아일리아(Eylea))이다.
- [0007] 당뇨병성 망막병증(DR)은 당뇨병의 주요 합병증이고, 노동 연령 집 단에서 시각 상실의 주요 원인이다. DR은 새로운 혈관 성장을 갖지 않는 비-증식성 DR(NPDR) 또는 망막 또는 맥락막 내에 새로운 비정상적 혈관 성장을 갖는 증식성 DR (PDR)일 수 있다. 당뇨병성 황반 부종(DME)은 DR의 합병증이고, 황반에 영향을 미치는 안구 질환의 또 다른 예이다. DME는 당뇨병을 갖는 사람들의 최대 10%에 영향을 미치고, 황반 내의 유체 축적에 의해 유발된다. DME는 DR을 갖는 사람에서 시력 상실의 가장 빈번한 원인이다. DME를 치료하기 위한 이용가능한 요법은 레이저 및 항-혈관 내피 성장 인자(항-VEGF) 약물, 예컨대 아플리베르셉트를 포함한다.
- [0008] 아플리베르셉트는 혈관 내피 성장 인자 하위유형 A 및 B(VEGF-A 및 VEGF-B) 및 태반 성장 인자(PGF)에 대한 디코이 수용체로서 작용하는 재조합 융합 단백질이다. 아플리베르셉트는 이들 리간드에 결합함으로써, 이들이 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR)인 VEGFR-1 및 VEGFR-2에 결합하는 것을 방지하여, 신생혈관화를 억제하고 혈관 투과성을 감소시킬 수 있다. 아플리베르셉트는 IgG1의 Fc 단편과 융합된 VEGFR-1의 도메인 2 및 VEGFR-2의 도메인 3으로 이루어진다.
- [0009] 현행 표준 관리 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트는 최적 치료 결과를 달성하고 시력을 유지하기 위해 4 내지 8주마다 유리체내(IVT) 주사를 통해 재투여될 필요가 있다. 이러한 요법의 준수는 환자, 그의 보호자 및 건강관리 시스템에 부담이 되고, 대부분의 환자는 시간 경과에 따라 최적 요법의 준수에서 벗어나게 되며, 이는 시각 상실과 상관관계가 있다(Khanani AM, et al.). 추가로, 안내염, 망막 박리, 외상성 백내장 및 상승된 안내압(IOP)을 포함한 합병증이 존재하며; 이들 합병증의 위험은 반복된 IVT 주사로 증가할 가능성이 있다 (Falavarjani et al., (2013) Eye (Lond), 27(7):787-794).
- [0010] 따라서, 효과적이고, 부작용의 위험을 감소시키며, 매우 장기간 환자가 준수할 수 있는 안구 신생혈관 질환, 예컨대 wAMD, DR 또는 DME의 요법에 대한 필요가 관련 기술분야에 존재한다.

발명의 내용

- [0011] 한 측면에서, 개체의 한쪽 눈에 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg) 이하의 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 인간이고, 여기서 rAAV 입자는 (a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및 (b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하거나 그로 이루어진 AAV2 캡시드 단백질을 포함하는 것인, 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0012] 또 다른 측면에서, 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 인간이고, 여기서 rAAV 입자는 (a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및 (b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하거나 그로 이루어진 AAV2 캡시드 단백질을 포함하는 것인, 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 약 마지막 12주 내에 적어도 1회의 항-VEGF 작용제 치료를

받았다. 일부 실시 양태에서, 개체의 한쪽 눈에서의 망막액의 양 또는 존재는 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료에 대해 불응성이다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 아플리베르셉트이다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈에서의 망막액은 적어도 약 60%만큼 감소 된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈에서의 망막액은 개체에게 rAAV를 투여하기 전 개체의 한쪽 눈에서의 망막액 수준과 비교하여 약 80%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 망막액은 망막하액(SRF) 또는 망막내액(IRF)이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈) 이하이다.

[0013] 또 다른 측면에서, (a) 개체의 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제를 투여하고; (b) 항-VEGF 작용제의 투여 후에 개체의 한쪽 눈에 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg) 이하의 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 인간이고, 여기서 rAAV 입자는 (i) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리 펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및 (ii) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하는 것인, 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-VEGF 작용제의 투여 약 1주 또는 약 7일 후에 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-VEGF 작용제의 투여 약 1주 내지 약 2주 후에 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 항-VEGF 작용제의 투여 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일 또는 약 15일 후에 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 제1일에 개체의 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제를 투여하고, 제8일에 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 아플리베르셉트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트는 유리체내 주사에 의해 약 2 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 국소 스테로이드 치료를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 4주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 항-VEGF 작용제의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 항-VEGF 작용제의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시 양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드는 약 1 μ g 내지 약 3 μ g의 용량의 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드는 약 2.5 μ g의 용량의 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다.

[0014] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 6×10^{10} 내지 약 2×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈)이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 2×10^{11} 또는 약 6×10^{10} 벡터 게놈 (vg/눈)이다. 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 6×10^{10} 내지 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈)이다. 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 6×10^{10} 내지 약 2×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈)이다. 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 2×10^{11} 내지 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈)이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 2×10^{11} 또는 약 6×10^{10} 벡터 게놈(vg/눈)이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 2×10^{11} vg/눈이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{11} vg/눈이다.

[0015] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 개체는 반대쪽 눈에 안구 신생혈관 질환의 1종 이상의 증상을 갖는다.

- [0016] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 2주 후이다. 일부 실시양태에서, 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것과 동일한 날이거나; 또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 1일 내지 약 14일 후이다. 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량과 동일하거나 그보다 적은 눈당 벡터 게놈(vg/눈)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 적어도 약 2주 후이다. 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량보다 더 많은 눈당 벡터 게놈(vg/눈)을 포함한다.
- [0017] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 핵산은 서열식별번호: 40의 핵산 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0018] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 폴 리펩티드는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 아폴리베르셉트이다.
- [0019] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 핵산은 제1 인핸서 영역, 프로모터 영역, 5'UTR 영역, 제2 인핸서 영역 및 폴리아데닐화 부위를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 5'에서 3' 순서로 (a) 제1 인핸서 영역; (b) 프로모터 영역; (c) 5'UTR 영역; (d) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리 펩티드를 코딩하는 핵산; (e) 제2 인핸서 영역; 및 (f) 폴리아데닐화 부위를 포함하고; AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된다. 일부 실시양태에서, 제1 인핸서 영역은 서열식별번호: 22의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로모터 영역은 서열 식별번호: 23의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산은 서열식별번호: 40의 핵산 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 41의 아미노산 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 아폴리베르셉트이다. 일부 실시양태에서, 5'UTR 영역은 5'에서 3' 순서로 서열식별번호: 24의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 TPL 서열 및 서열식별번호: 25의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 eMLP 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 인핸서 영역은 서열식별번호: 26의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 전체 EES 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리아데닐화 부위는 서열식별번호: 27의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 HGH 폴리아데닐화 부위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 (a) 서열식별번호: 22의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함하는 제1 인핸서 영역; (b) 서열식별번호: 23의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함하는 프로모터 영역; (c) 5'에서 3' 순서로 서열식별번호: 24의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 TPL 서열 및 서열식별번호: 25의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 eMLP 서열을 포함하는 5'UTR 영역; (d) 서열식별번호: 26의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 전체 EES 서열을 포함하는 제2 인핸서 영역; 및 (e) 서열식별번호: 27의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 HGH 폴리아데닐화 부위를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 요소에 플랭킹된 AAV ITR을 포함한다.
- [0020] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 핵산은 서열식별번호: 39의 서열 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0021] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 38의 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 38에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GH 루프를 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 38에 대해 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 서열 동일성 중 어느 것을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GH 루프를 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질을 포함한다.

- [0022] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 37의 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 37에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 37에 대해 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 서열 동일성 중 어느 것을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질을 포함한다.
- [0023] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, AAV2 캡시드 단백질은 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하거나 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, AAV2 캡시드 단백질은 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함한다. 일부 실시양태에서, AAV2 캡시드 단백질은 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함한다. 일부 실시양태에서, AAV2 캡시드 단백질은 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함한다. 일부 실시양태에서, AAV2 캡시드 단백질은 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함한다.
- [0024] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 유리체내 투여에 의한 것이다.
- [0025] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 제약 제제 중에 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 rAAV 입자, 염화나트륨, 인산나트륨 및 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 150 내지 약 200 mM 염화나트륨, 약 1 내지 약 10 mM 일염기성 인산나트륨, 약 1 내지 약 10 mM 이염기성 인산나트륨, 약 0.0005(w/v) 내지 약 0.005(w/v) 폴록사머 188 및 mL당 약 6×10^{13} 내지 약 6×10^{10} 벡터 계농(vg)(vg/mL)의 rAAV 입자를 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨, 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자 및 약 0.001(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.3의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨, 약 2×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자 및 약 0.001(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.3의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨, 약 6×10^{11} vg/mL의 rAAV 입자 및 약 0.001(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.3의 pH를 갖는다.
- [0026] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 25 μ L 내지 약 250 μ L의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 100 μ L의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 30 μ L의 부피를 포함한다. 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 약 25 μ L 내지 약 250 μ L의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 약 100 μ L의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 약 50 μ L의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 약 30 μ L의 부피를 포함한다.
- [0027] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 개체는 항-VEGF 작용제를 사용한 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 투여 전에 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제의 1 또는 2회 주사를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 항-VEGF 작용제를 사용한 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 아플리베르셉트이다.
- [0028] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 습성 연령 관련 황반 변성(AMD), 망막 신생혈관화, 맥락막 신생혈관화 당뇨병성 망막병증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 망막 정맥 폐쇄, 중심 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 망막 허혈, 허혈성 망막병증, 당뇨병성 망막 부종 또는 그의 임의의 조합이다.

[0029] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 스테로이드 치료와 조합되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 코르티코스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 전신 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 경구 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 프레드니손 치료다. 일부 실시양태에서, 경구 프레드니손 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 3일 전에 시작하여 총 6일 동안 1일에 약 60 mg의 용량으로 프레드니손을 투여하고, 이어서 총 3일 동안 1일에 약 40 mg의 용량으로 프레드니손을 투여하고, 이어서 총 2일 동안 1일에 약 20 mg의 용량으로 프레드니손을 투여하고, 이어서 총 2일 동안 1일에 약 10 mg의 용량으로 프레드니손을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 국소 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후에 투여 된다.

[0030] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 국소 스테로이드 치료이고, 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여로부터 최대 약 4주, 최대 약 6주 또는 최대 약 8주 동안의 매일 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 제1주에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 약 제2주에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 약 제3주에 국소 스테로이드의 약 2회 투여 및 약 제4주에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 약 3주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 4주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여, 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 1주 전에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여, 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 1주 전에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드는 약 1 μg 내지 약 3 μg의 용량의 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드는 약 2.5 μg의 용량의 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다.

[0031] 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 습성 연령 관련 황반 변성(wAMD)이다.

[0032] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 망막 두께의 유지 또는 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교한 망막 두께의 유지 또는 감소는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주, 약 34주, 약 44주, 약 6개월, 약 1년, 약 1.5년, 약 2년, 약 3년, 약 5년, 약 10년 또는 그 초과 후에 존재한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 망막 두께의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 망막 두께의 감소는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 적어도 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 망막 두께는 중심 서브필드 두께(CST) 또는 중심 망막 두께(CRT)이다.

[0033] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 유지 또는 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 유지 또는 감소는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주, 약 34주, 약 44주, 약 6개월, 약 1년, 약 1.5년, 약 2년, 약 3년, 약 5년, 약 10년 또는 그 초과 후에 존재한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 황반 부피의 감소는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 적어도 약 10%이다.

- [0034] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 유지 또는 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 유지 또는 개선은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주, 약 34주, 약 44주, 약 6개월, 약 1년, 약 1.5년, 약 2년, 약 3년, 약 5년, 약 10년 또는 그 초과 후에 존재한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 시력은 최대 교정 시력(BCVA)이다.
- [0035] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 치료적 이익 (예를 들어, 안구 신생혈관 질환의 치료, 망막액의 감소, 망막 두께의 유지 또는 감소, 황반 부파의 유지 또는 감소 및/또는 시력의 유지 또는 개선)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주 이상, 약 34주 이상, 약 44주 이상, 약 6개월 이상, 약 1년 이상, 약 1.5년 이상 또는 약 2년, 약 3년, 약 5년, 약 10년 이상 후에 존재하는 치료적 이익을 제공한다.
- [0036] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 50%의 개체가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체 중 적어도 약 50%의 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 36주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주 또는 그 초과 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다.
- [0037] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 67%의 개체가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체 중 적어도 약 67%의 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 36주, 적어도 약 52주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주 또는 적어도 약 66주 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다.
- [0038] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 78%의 개체가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체 중 적어도 약 78%의 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 36주 또는 그 초과 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다.
- [0039] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 100%의 개체가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체 중 100%의 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 약 64주, 적어도 약 68주, 적어도 약 72주, 적어도 약 76주, 적어도 약 80주, 적어도 약 84주 또는 그 초과 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다.
- [0040] 상기 실시양태 중 어느 것과 조합될 수 있는 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 연간 항-VEGF 주사 비율과 비교하여 연간 항-VEGF 주사 비율의 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 87%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100%의 감소를 유발한다.
- [0041] 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 당뇨병성 황반 부종(DME)이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)의 2-단계 또는 3-단계 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)의 2-단계 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)의 3-단계 개선을 유발한다.
- [0042] 일 실시양태에서, 개체의 안구 신생혈관 질환 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자의 약 2×10^{11} 벡터 게놈(vg) 이하의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈에 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고, rAAV 입자는 (a) 청구항 35의 아미노산 서열과 적어도 약 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 및 (b) 캡시드

단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질에 포함하며, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다. 상기 방법의 다양한 측면에서, 안구 신생혈관 질환이 있는 개체의 눈의 망막액이 감소한다.

[0043] 일 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환이 있는 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고, rAAV 입자는 (a) 서열식별번호:35의 아미노산 서열과 적어도 약 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 및 (b) 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호:14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하며, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다. 상기 방법들의 측면에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 약 12주 동안 항-VEGF작용제를 최소한 한 번 투여받았다. 다양한 방법의 측면에서, 개체의 한쪽 눈에 있는 망막액의 양 또는 존재는 항-VEGF작용제를 사용한 이전 치료에 대해 불응성이다. 방법의 추가 측면에서, 항-VEGF작용제는 아플리베르셉트이다. 상기 방법의 측면에서, 한쪽 눈의 망막액은 개체에게 rAAV를 투여하기 전 개체의 한쪽 눈의 망막액 수준에 비해 약 80% 감소한다. 상기 방법의 측면에서, 망막액은 망막하액(SRF) 또는 망막내액(IRF)이다.

[0044] 개체의 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 (a) 항-VEGF작용제를 개체의 한쪽 눈에 투여하고 (b) 항-VEGF작용제를 투여한 후 제조함 아데노 -연관 바이러스(rAAV) 입자의 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg) 이하의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈에 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고, rAAV 입자는 (i) 서열식별번호:35의 아미노산 서열과 적어도 약 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 및 (ii) 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호:14)를 포함하는 AAV 캡시드 단백질을 포함하며, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다. 상기 방법의 측면은 항-VEGF작용제를 투여한 후 약 1주일 또는 약 7일 후에 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법의 측면은 1일차에 개체의 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제를 투여하고, 8일차에 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법의 측면에서, 항-VEGF작용제는 아플리베르셉트를 포함한다. 상기 방법의 측면에서, 아플리베르셉트는 유리체내 주사로 약 2 mg의 용량으로 투여된다.

[0045] 상기 방법의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 6×10^{10} 내지 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈)이다. 상기 방법의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 6×10^{10} 내지 약 2×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈)이다. 상기 방법의 일부 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 2×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈)이다. 상기 방법의 다른 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg/눈)이다.

[0046] 상기 방법의 어느 한 측면에서, 개체는 반대쪽 눈에서 안구 신생혈관 질환의 하나 이상의 증상을 갖는다. 상기 방법의 다양한 측면은 또한 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함한다. rAAV 입자의 단위 용량을 반대쪽 눈에 투여하는 것은 일부 측면에서 rAAV 입자의 단위 용량을 한쪽 눈에 투여한 후 최대 약 2주이다. 일부 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 반대쪽 눈에 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량을 한쪽 눈에 투여하는 것과 같은 날이거나, rAAV 입자의 단위 용량을 반대쪽 눈에 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량을 한쪽 눈에 투여한 후 약 1일에서 약 14일 사이이다. 일부 측면에서, 개체의 반대쪽 눈에 투여되는 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여되는 rAAV 입자의 단위 용량보다 눈당 동일하거나 더 적은 벡터 게놈(vg/눈)을 포함한다. 일부 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 반대쪽 눈에 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량을 한쪽 눈에 투여한 후 적어도 약 2주 후이다. 상기 방법의 일부 측면에서, 개체의 반대쪽 눈에 투여되는 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여되는 rAAV 입자의 단위 용량보다 눈당 더 많은 벡터 게놈(vg/눈)을 포함한다.

[0047] 상기 방법의 임의의 측면에서, 핵산은 서열식별번호: 40의 핵산 서열 또는 이와 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 상기 방법의 임의의 측면에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 방법의 임의의 측면에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함한다. 상기 방법의 임의의 측면에서, 폴리펩티드는 아플리베르셉트이다. 방법의 측면에서, 핵산은 추가로 제1 인핸서 영역, 프로모터 영역, 5'UTR 영역, 제2 인핸서 영역 및 폴리아데닐화 부위를 포함한다. 방법의 측면에서, 핵산은 5'에서 3' 순서로 다음을 포함한다: (a) 제1 인핸서 영역, (b) 프로모터 영역, (c) 5' UTR 영역, (d) 서열식별번호:35의 아미노산 서열과 약 95% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산, (e) 제2

인헨서 영역, (f) 폴리아데닐화 부위. 이는 AAV2 역위된 말단 반복부(ITR)에 의해 플랭킹된다. 일부 측면에서, 제1 인헨서 영역은 서열식별번호: 22의 서열 또는 이와 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 프로모터 영역은 서열식별번호: 23의 서열 또는 이와 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함한다. 방법의 일부 측면에서, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산은 서열식별번호: 40의 핵산 서열 또는 이와 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 다양한 측면에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 다양한 측면에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 41의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 폴리펩티드는 아폴리베르셉트이다. 다양한 측면에서, 5'UTR 영역은 5'에서 3' 순서로, 서열식별번호: 24의 서열 또는 이와 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 TPL 서열 및 서열식별번호: 25의 서열 또는 이와 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 eMLP 서열을 포함한다. 방법의 일부 측면에서, 제2 인헨서 영역은 서열식별번호: 26의 서열 또는 이와 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 전체 EES 서열을 포함한다. 방법의 특정 측면에서, 폴리아데닐화 부위는 서열식별번호: 27의 서열 또는 이와 적어도 85%의 동일성을 갖는 서열을 포함하는 HGH 폴리아데닐화 부위를 포함한다.

[0048] 방법의 한 측면에서, 핵산은 또한 (a) 서열식별번호: 22에 명시된 서열을 포함하는 CMV 서열 또는 이와 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 제1 인헨서 영역; (b) 서열식별번호: 23의 서열 또는 이와 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 CMV 서열을 포함하는 프로모터 영역, (c) 5'에서 3' 순서로 서열식별번호: 24의 서열 또는 이와 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 TPL 서열, 및 서열식별번호: 25의 서열 또는 이와 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 eMLP 서열을 포함하는 5' UTR, (d) 서열식별번호: 26의 서열 또는 이와 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 전체 EES 서열을 포함하는 제2 인헨서 영역, 및 (e) 서열식별번호: 27의 서열 또는 이와 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 HGH 폴리아데닐화 부위를 포함한다.

[0049] 상기 방법의 임의의 한 측면에서, 핵산은 서열식별번호: 39의 서열 또는 이와 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0050] 상기 방법의 임의의 측면에서, AAV2 캡시드 단백질은 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하며, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다. 상기 방법의 임의의 측면에서, AAV2 캡시드 단백질은 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하며, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다.

[0051] 상기 방법의 임의의 측면에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 38의 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 38과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GH 루프를 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질을 포함한다.

[0052] 상기 방법의 임의의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 유리체내 투여에 의해 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하는 것이 제공된다.

[0053] 상기 방법의 임의의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약제학적 제형에 있다. 일부 측면에서, 약제학적 제형은 rAAV 입자, 염화나트륨, 인산나트륨 및 계면활성제를 포함한다. 상기 방법의 한 측면에서, 약제학적 조성물은 약 150 내지 약 200 mM 염화나트륨, 약 1 내지 약 10 mM 일염기성 인산나트륨, 약 1 내지 약 10 mM 이염기성 인산나트륨, 약 0.0005%(w/v) 내지 약 0.0005%(w/v) 폴록사머 188 및 rAAV 입자의 mL(vg/mL)당 약 6×10^{13} 내지 약 6×10^{10} 벡터 계농(vg)을 포함하며, 상기 약제학적 제형은 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨, 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자 및 약 0.001% (w/v) 폴록사머 188을 포함하고, 여기서 약제학적 제형은 약 7.3의 pH를 갖는다. 일부 측면에서, 약제학적 조성물은 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨, 약 6×10^{11} vg/mL의 rAAV 입자 및 약 0.001%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 상기 약제학적 제형은 약 7.3의 pH를 갖는다.

[0054] 상기 방법의 임의의 측면에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여되는 rAAV 입자의 단위 용량은 약 25 μ l 내지 약 250 μ l의 부피이다. 일부 측면에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여되는 rAAV 입자의 단위 용량은 약 100 μ l의 부피를 포함한다. 일부 측면에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여되는 rAAV 입자의 단위 용량은 약 30 μ l의 부피를 포함한다.

[0055] 상기 방법의 측면에서, 개체는 항-VEGF 작용제로 안구 신생혈관 질환에 대한 사전 치료를 받았다. 일부 측면에

서, 개체는 rAAV 입자를 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하기 전에 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제를 1회 또는 2회 주사했다.

- [0056] 상기 방법의 일부 측면에서, 개체는 항-VEGF 작용제를 사용하여 안구 신생혈관 질환에 대한 사전 치료를 받지 않았다.
- [0057] 상기 방법의 한 측면에서, 항-VEGF 작용제는 아플리베르셉트이다.
- [0058] 상기 방법의 임의의 한 측면에서, 안구 신생혈관 질환은 습성 연령 관련 황반변성(AMD), 망막 신생혈관, 맥락막 신생혈관형 당뇨병망막병증, 증식성 당뇨병망막병증, 망막정맥폐쇄, 중심망막정맥폐쇄, 분기망막정맥폐쇄, 당뇨병반 부종, 당뇨병망막허혈, 허혈망막병증, 당뇨병망막부종 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0059] 상기 방법의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량은 스테로이드 치료와 함께 투여된다. 특정 측면에서, 스테로이드 치료는 코르티코스테로이드 치료이다. 일부 측면에서, 스테로이드 치료는 전신 스테로이드 치료이다. 다양한 측면에서, 스테로이드 치료는 경구 스테로이드 치료이다. 일부 측면에서, 스테로이드 치료는 프레드니손 치료이다. 상기 방법의 특정 측면에서, 스테로이드 치료는 국소 스테로이드 치료이다. 상기 방법의 측면에서, 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다. 상기 방법의 측면에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량을 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하기 전, 투여하는 동안 및/또는 투여한 후에 투여된다.
- [0060] 일부 방법의 측면에서, 스테로이드 치료는 국소 스테로이드 치료이고 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 최대 약 4주, 최대 약 6주 또는 최대 약 8주 동안 매일 스테로이드를 투여하는 치료이다. 상기 방법의 일부 측면에서, 국소 스테로이드 치료는 약 1주차에 국소 스테로이드를 하루에 약 4회 투여하는 것, 약 2주차에 국소 스테로이드를 하루에 약 3회 투여하는 것, 약 3주차에 국소 스테로이드를 하루에 약 2회 투여하는 것, 약 4주차에 국소 스테로이드를 하루에 약 1회 투여하는 것을 포함하며, 투여 시기는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후부터 시작한다. 방법의 일부 측면에서, 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 3주 동안 하루에 약 4회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 3회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 2회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 1회의 국소 스테로이드를 투여하는 것을 포함한다. 방법의 일부 측면에서, 국소 스테로이드 치료는 약 4주 동안 하루에 약 4회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 3회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 2회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 1회의 국소 스테로이드를 투여하는 것을 포함하고, 투여 시기는 rAAV 입자의 단위 용량 투여 약 1주일 전에 시작한다.
- [0061] 방법의 일부 측면에서, 방법은 또한 국소 스테로이드 치료를 투여하는 것을 포함한다. 방법의 측면에서, 국소 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다. 상기 방법의 측면에서, 국소 스테로이드 치료는 약 4주 동안 하루에 약 4회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 3회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 2회의 국소 스테로이드를 투여하고, 그다음 약 1주일 동안 하루에 약 1회의 국소 스테로이드를 투여하는 것을 포함하고, 투여 시기는 항-VEGF작용제 투여로 시작하여 투여한 후에 시작한다. 상기 방법의 측면에서, 국소 스테로이드는 약 1 μg 내지 약 3 μg 의 용량으로 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다. 상기 방법의 일부 측면에서, 국소 스테로이드는 약 2.5 μg 의 용량으로 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다.
- [0062] 상기 방법의 임의의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전의 망막 두께와 비교하여 망막 두께가 유지되거나 감소한다. 일부 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전의 망막 두께와 비교하여 망막 두께가 감소한다. 방법의 특정 측면에서, 망막 두께의 감소는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 망막 두께와 비교하여 적어도 약 10%이다. 특정 방법의 측면에서, 망막 두께는 중심 서브필드 두께(CST) 또는 중심 망막 두께(CRT)이다.
- [0063] 상기 방법의 임의의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전의 황반 부피와 비교하여 황반 부피가 유지되거나 감소한다. 방법의 한 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전의 황반 부피에 비해 황반 부피가 감소한다. 방법의 측면에서, 황반 부피의 감소는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전의 황반 부피에 비해 적어도 약 10%이다.
- [0064] 상기 방법의 임의의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 rAAV 입

자의 단위 용량을 투여하기 전의 시력과 비교하여 시력이 유지되거나 향상된다. 방법의 일부 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전의 시력과 비교하여 시력이 향상된다. 방법의 측면에서, 시력은 가장 잘 교정된 시력(BCVA)이다.

[0065] 상기 방법의 임의의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 복수 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 복수 개체 중 적어도 약 50%가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다. 방법의 일부 측면에서, 복수 개체 중 적어도 약 50%가 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 20주, 적어도 약 36주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주 또는 그 이상 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다.

[0066] 상기 방법의 임의의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 복수 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 복수 개체 중 약 67% 이상이 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다. 방법의 일부 측면에서, 복수 개체 중 약 67% 이상이 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 20주 이상, 약 36주 이상, 약 52주 이상, 약 60주 이상, 약 64주 이상 또는 약 66주 이상 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다.

[0067] 상기 방법의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 복수 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 복수 개체 중 적어도 약 78%가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다. 다양한 측면에서 복수 개체 중 적어도 약 78%가 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 20주, 적어도 약 36주 이상 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다.

[0068] 상기 방법의 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 복수 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 다수의 개체 중 100%가 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다. 방법의 측면에서, 복수 개체 중 100%가 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 64주, 적어도 약 68주, 적어도 약 72주, 적어도 약 76주, 적어도 약 80주, 적어도 약 84주 이상 동안 항-VEGF 구제 치료를 필요로 하지 않는다.

[0069] 상기 방법의 임의의 측면은 rAAV 입자의 단위 용량을 복수 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하여 연간 항-VEGF 주입물을 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 연간 항-VEGF 주입물과 비교했을 때 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 87% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상 또는 100% 이상 감소시키는 것을 제공한다.

[0070] 다양한 방법의 측면에서, 안구 신생혈관 질환은 습성 연령 관련 황반변성(AMD)이다.

[0071] 다양한 방법의 측면에서, 안구 신생혈관 질환은 당뇨병 황반부종(DME)이다. 다양한 측면에서, rAAV 입자의 단위 용량을 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하면 당뇨병망막병증 심각도 점수(DRSS)가 2단계 또는 3단계 개선된다.

[0072] 본 출원의 실시양태는 개체의 안구 신생혈관 질환 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 재조합 아데노 관련 바이러스(rAAV) 입자의 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg) 이하의 단위 용량을 제공하며, 상기 방법은 개체의 한쪽 눈에 단위 용량을 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고, rAAV 입자는 (a) 서열식별번호:35의 아미노산 서열과 적어도 약 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 및 (b) 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하며, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다.

[0073] 본 출원의 일 실시양태는 안구 신생혈관 질환이 있는 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 rAAV 입자의 단위 용량을 제공하며, 상기 방법은 단위 용량을 개체의 한쪽 눈에 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고, rAAV 입자는 (a) 서열식별번호:35의 아미노산 서열과 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 및 (b) 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하고, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다. 상기 단위 용량의 측면은 지정된 방법에서 사용하기 위한 것으로, 상기 방법은 단위 용량을 투여하기 전에 개체의 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0074] **참조로 포함됨**

[0075] 특허 출원 및 공개를 포함한 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0076] 도 1은 수용액(AH) 또는 유리체액(VH)에서 지정된 시간 지점(30일, 60일 및 98일)에 In Life Humor

Collections에서 사용된 수집 눈에 대한 요약을 제공한다. 수집이 이루어진 눈 또는 눈들이 표시된다. "OD"는 오른쪽 눈을 의미한다. "OS"는 왼쪽 눈을 의미한다. "OU"는 양쪽 눈을 의미한다. 대상체 동물 식별자 및 그룹 번호도 표시된다.

도 2는 지정된 시간 지점에서 유리체액에서 얻은 아플리베르셉트 수치와 대상체의 지정된 눈 또는 눈들에서 얻은 수치를 요약한 표를 제공한다. BLOQ는 "정량 수준 미만"을 의미한다. 투여량은 vg/눈으로 표시된다. 눈들은 3E10 또는 1E11 바이러스 게놈(vg)/처리된 눈으로 처리되었다. 대상체 동물은 식별된다.

도 3은 지정된 시간 지점에서 수용액에서 얻은 아플리베르셉트 수치와 대상체의 지정된 눈 또는 눈들에서 얻은 수치를 요약한 표를 제공한다. BLOQ는 "정량 수준 미만"을 의미한다. 투여량은 vg/눈으로 표시된다. 눈들은 3E10 또는 1E11 바이러스 게놈(vg)/처리된 눈으로 처리되었다. 대상체 동물은 식별된다.

도 4는 수용액 또는 유리체액에서 수용액 아플리베르셉트 농도를 요약한 차트를 제공한다. 수용액 아플리베르셉트의 최고 수치는 3.00E10 vg/mL 용량을 투여한 후 500 ng/mL를 초과하거나 근접했다. 동물은 3.00E10(회색) 또는 1.00E11(흑색) vg/mL의 용량으로 치료했다. 수용액 및 유리체액은 투여 후 30일, 60일 및 90일에 수집했다. 아플리베르셉트 수치는 아플리베르셉트 ELISA를 사용하여 측정했다. 각 동물의 수용액 및 유리체액에서 검출된 아플리베르셉트의 최고 수치는 여기에 표시되어 있다. 흑색 가로 막대는 그룹 평균을 나타내고, 흑색 세로 막대는 SEM을 나타내고, 별표는 항약물 항체의 결과로 추정되는 이상치 샘플을 나타낸다.

도 5는 수용액의 과거 데이터를 요약한 차트를 제공하며 3로그의 투여 수준에 걸쳐 평평한 투여량 반응을 보여 준다. 오른쪽 차트는 로그 스케일이다.

도 6은 3×10^{10} (왼쪽)과 1×10^{11} vg/눈(오른쪽)의 ADV-M-022를 투여한 비인간 영장류(NHP)의 조직에서 ADV-M-022 벡터 게놈(vg)의 분포를 요약한 그래프를 제공한다. 조직은 투여 후 97일째에 수집되었다. "*"는 오른쪽(R)과 왼쪽(L) 기관의 데이터를 합친 것을 나타낸다. LN은 림프절을 나타낸다. LGN은 외측 무릎핵을 나타낸다. 수평 막대는 기하 평균에 해당한다. 투여는 일부 조직에서 다른 조직보다 ADV-M-022 vg의 분포에 더 큰 영향을 미친다.

도 7은 3×10^{10} (왼쪽) 및 1×10^{11} vg/눈(오른쪽)의 ADV-M-022를 투여한 비인간 영장류(NHP)의 조직에서 ADV-M-022 발현 mRNA의 분포를 요약한 그래프를 제공한다. 조직은 투여 후 97일째에 수집되었다. "*"는 오른쪽(R) 및 왼쪽(L) 기관의 데이터를 합친 것을 나타낸다. LN은 림프절을 나타낸다. LGN은 외측 무릎핵을 나타낸다. 수평 막대는 기하 평균에 해당한다. 변경된 용량은 특정 조직에서 ADV-M-022 mRNA의 발현에 영향을 미친다.

도 8은 3×10^{10} (왼쪽) 및 1×10^{11} vg/눈(오른쪽)의 ADV-M-022를 투여한 비인간 영장류(NHP)의 전혈에서 ADV-M-022 벡터 게놈(vg)의 분포를 요약한 그래프를 제공한다. 전혈 수집 시간은 x축에 표시되어 있다. 전혈은 투여 후 BL(기준선), 8시간(0.33일), 48시간(2일), 144시간(6일), 336시간(14일), 43일 및 87일에 수집되었다.

도 9는 3E10 vg/눈을 투여한 NHP 눈에서 ADV-M-022 벡터 게놈 생물 분포를 시각적으로 표현한 것이다. 화살표는 표시된 영역에서 얻은 샘플의 광현미경 사진에서 일부 ADV-M-022 DNA 양성 세포와 세포 외 입자를 가리킨다. 황반부(영역 A)에서 세포 내 벡터 DNA는 황반 망막 신경절 세포와 핵 세포층에서 검출된다. 중간 망막(영역 B)에서 세포 내 벡터 DNA는 검출되지 않는다. 벡터 DNA는 내경계막과 관련된 입자로 검출된다. 주변 망막(영역 C)에서 세포 내 벡터 DNA는 망막 신경절 세포층과 핵 세포층에서 검출된다. 섬모체(영역 D)에서 세포 내 벡터 DNA는 섬모 돌기의 일부 비색소 상피 세포에서 검출된다.

도 10은 3E10 vg/눈을 투여한 NHP 눈에서 ADV-M-022 트랜스진 mRNA의 생물학적 분포를 시각적으로 표현한 것이다. 화살표는 표시된 영역에서 얻은 샘플의 광현미경 사진에서 일부 ADV-M-022 양성 세포를 가리킨다. 황반부(영역 A)에서 트랜스진 mRNA는 황반 망막 신경절 세포와 핵 세포층에서 검출된다. 주변 망막(영역 b)에서 트랜스진 mRNA는 망막 신경절 세포층과 핵 세포층에서 검출된다. 섬모체(영역 c)에서 트랜스진 mRNA는 섬모 돌기의 일부 비색소 상피 세포와 섬모근 영역에서 검출된다.

도 11은 본원의 실시예 1에 설명된 바와 같이 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성(nAMD)을 앓는 항-VEGF 치료 경험이 있는 환자에서 AAV2.7m8-아플리베르셉트의 2상 연구 설계를 나타낸 다이어그램이다. 이 연구에는 8개의 연구군(군 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 및 4B)이 포함되어 있으며, 각 군의 참가자는 2×10^{11} vg/눈 또는 6×10^{10} vg/눈의 단위 용량으로 AAV2.7m8-아플리베르셉트의 단일 용량을 투여받았으며, 예방적 코르티코스테로이드 치료 요법(국소; IVT; 국소 + 경구; 또는 IVT + 경구)이 동반되었다. 연구에는 스크리닝 기간(14 내지 21일)과 AAV2.7m8-아플리베르셉트 투여 후 50주 연구 기간이 포함된다. IVT = 유리체내; nAb = 중화 항체; AFL = 아플리

베르셉트; D = 일; W = 주; q4W = 4주마다; CST = 중심 하위 시야 두께; SD-OCT = 스펙트럼 도메인 광 간섭 단층 촬영; CRC = 중심 판독 센터; SOC = 표준 치료; mos = 개월; QID = 하루 4회; TID = 하루 3회; BID = 하루 2회; QD = 하루 1회; QOD = 이틀에 1회; wk = 주; PI = 주요 연구자.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 여러 측면이 예시를 위해 예시적인 적용을 참조하여 하기 기재된다. 본원에 기재된 특색의 완전한 이해를 제공하기 위해 수많은 구체적 세부사항, 관계 및 방법이 제시된다는 것이 이해되어야 한다. 그러나 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 특색이 구체적 세부사항 중 하나 이상 없이 또는 다른 방법으로 실시될 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 일부 행위가 상이한 순서로 및/또는 다른 행위 또는 사건과 공동으로 발생할 수 있기 때문에, 본원에 기재된 특색은 행위 또는 사건의 예시된 순서에 의해 제한되지는 않는다. 추가로, 모든 예시된 행위 또는 사건이 본원에 기재된 특색에 따른 방법론을 실행하는데 요구되는 것은 아니다.
- [0078] **정의**
- [0079] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해된 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0080] 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 예를 기재하려는 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수 형태를 또한 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 용어 "포함한", "포함한다", "갖는", "갖는다", "가진" 또는 그의 변형어가 상세한 설명 및/또는 청구 범위에 사용되는 경우에, 이러한 용어는 용어 "포함하는"과 유사한 방식으로 포괄적인 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "포함하는"은 "포함한" 또는 "함유하는"과 동의어이고, 포괄적이거나 개방형이다.
- [0081] 본원에서 "또는"에 대한 임의의 언급은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 포괄하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 용어 "약" 숫자는 그 숫자의 플러스 또는 마이너스 10%의 숫자를 지칭한다. 용어 "약" 범위는 그 범위 마이너스 그의 최저값의 10% 및 플러스 그의 최대값의 10%를 지칭한다. 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 실시양태를 포함(및 기재)한다.
- [0082] 용어 "대상체", "환자" 또는 "개체"는 영장류, 예컨대 인간 및 비-인간 영장류, 예를 들어 아프리카 녹색 원숭이 및 레서스 원숭이를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는", "치료", "호전시키다" 또는 "호전시키는" 및 다른 문법적 등가물은 안구 신생혈관 질환 또는 장애 또는 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 증상을 완화, 약화 또는 호전시키는 것, 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 추가의 증상을 예방하는 것, 증상의 기저 대사 원인을 호전 또는 예방하는 것, 안구 신생혈관 질환 또는 장애를 억제하는 것, 예를 들어 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 발생을 중지시키는 것, 안구 신생혈관 질환 또는 장애를 경감시키는 것, 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 퇴행을 유발하는 것, 또는 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 증상을 정지시키는 것을 지칭하며, 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 상기 용어는 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 달성하는 것을 추가로 포함한다. 용어 "치료적 이익"은 치료될 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 근절 또는 호전을 지칭한다. 또한, 치료적 이익은, 일부 실시양태에서 대상체가 여전히 안구 신생혈관 질환 또는 장애를 앓고 있음에도 불구하고 대상체에서 개선이 관찰되도록 하는 안구 신생혈관 질환 또는 장애와 연관된 생리학적 증상 중 1종 이상의 근절 또는 호전에 의해 달성된다. 예방적 이익을 위해, 제약 조성물은 안구 신생혈관 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 대상체에게 또는 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 생리학적 증상 중 1종 이상을 보고하는 대상체에게, 이러한 질환 또는 장애의 진단이 이루어지지 않은 경우에도, 투여된다.
- [0084] 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 치료제 또는 제약 조성물을 목적하는 생물학적 작용 부위에 전달할 수 있게 하는데 사용되는 방법을 지칭할 수 있다. 이들 방법은 눈에 대한 유리체내 또는 망막하 주사를 포함한다.
- [0085] 본원에 사용된 용어 "유효량", "치료 유효량" 또는 "제약 유효량"은 치료될 안구 질환 또는 장애의 증상 중 1종 이상을 어느 정도까지 경감시킬, 투여될 적어도 1종의 제약 조성물 또는 화합물의 충분한 양을 지칭할 수 있다. 제약 조성물의 "유효량", "치료 유효량" 또는 "제약 유효량"은 그를 필요로 하는 대상체에게 단위 용량(본원 다른 곳에 추가로 상세히 기재된 바와 같음)으로서 투여될 수 있다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 본원에 개시된 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않고 비교적 비독성인 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 지칭할 수 있다 (즉, 물질이 개체에게 투여되는 경우에, 이는

바람직 하지 않은 생물학적 효과를 유발하지도 않고, 이것이 함유되어 있는 조성물의 성분 중 어떠한 것과도 유해한 방식으로 상호작용하지 않음).

- [0087] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물" 또는 간단히 "조성물"은 적어도 1종의 제약상 허용되는 화학적 성분, 예컨대 비제한적으로 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 증점제, 부형제 등과 임의로 혼합된 생물학적 활성 화합물을 지칭할 수 있다.
- [0088] 본원에 사용된 "AAV 벡터" 또는 "rAAV 벡터"는 표적 세포 또는 표적 조직 내로의 형질도입을 위한, AAV 기원이 아닌 폴리뉴클레오티드 서열 (예를 들어, AAV에 대해 이중인 폴리뉴클레오티드, 예컨대 치료 트랜스진, 예를 들어 아플리베트셉트를 코딩하는 핵산 서열)을 포함하는 아데노-연관 바이러스(AAV) 벡터 또는 재조합 AAV (rAAV) 벡터를 지칭한다. 일반적으로, 이중 폴리뉴클레오티드는 적어도 1개, 일반적으로 2개의 AAV 역전된 말단 반복 서열(ITR)이 플랭킹된다. 용어 rAAV 벡터는 rAAV 벡터 입자 및 rAAV 벡터 플라스미드 둘 다를 포괄한다. rAAV 벡터는 단일-가닥(ssAAV) 또는 자기-상보적(scAAV)일 수 있다.
- [0089] "AAV 바이러스" 또는 "AAV 바이러스 입자" 또는 "rAAV 벡터 입자" 또는 "rAAV 입자"는 적어도 1종의 AAV 캡시드 단백질 및 폴리뉴클레오티드 rAAV 벡터를 포함하는 바이러스 입자를 지칭한다. 일부 경우에, 적어도 1종의 AAV 캡시드 단백질은 야생형 AAV로부터의 것이거나 또는 변이체 AAV 캡시드 단백질(예를 들어, 삽입, 예를 들어 하기 제시된 바와 같은 7m8 아미노산 서열의 삽입을 갖는 AAV 캡시드 단백질)이다. 입자가 이중 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 야생형 AAV 게놈 이외의 다른 폴리뉴클레오티드, 예컨대 표적 세포 또는 표적 조직에 전달될 트랜스진)를 포함하는 경우에, 이는 "rAAV 입자", "rAAV 벡터 입자" 또는 "rAAV 벡터"로 지칭된다. 따라서, rAAV 입자의 생산은 rAAV 벡터의 생산을 반드시 포함하며, 이는 이러한 벡터가 rAAV 입자 내에 함유되기 때문이다.
- [0090] 본원에 사용된 용어 "패키징"은 rAAV 입자의 어셈블리 및 캡시드화를 유발할 수 있는 일련의 세포내 사건을 지칭할 수 있다.
- [0091] AAV "rep" 및 "cap" 유전자는 아데노-연관 바이러스의 복제 및 캡시드화 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. AAV rep 및 cap는 본원에서 AAV "패키징 유전자"로 지칭된다.
- [0092] 용어 "폴리펩티드"는 그의 자연 발생 및 비-자연 발생 단백질(예를 들어, 융합 단백질), 펩티드, 단편, 돌연변이체, 유도체 및 유사체 둘 다를 포괄할 수 있다. 폴리펩티드는 단량체, 이량체, 삼량체 또는 중합체일 수 있다. 추가로, 폴리펩티드는 각각 1종 이상의 별개의 활성을 갖는 다수의 상이한 도메인을 포함할 수 있다. 의심을 피하기 위해, "폴리펩티드"는 2개 초과인 아미노산의 임의의 길 이일 수 있다.
- [0093] 본원에 사용된 "폴리펩티드 변이체" 또는 간단히 "변이체"는 그의 서열이 아미노산 변형을 함유하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 변형은 참조 단백질 또는 폴리펩티드, 예컨대 천연 또는 야생형 단백질의 아미노산 서열과 비교하여 1개 이상의 아미노산의 삽입, 중복, 결실, 재배열 또는 치환이다. 변이체는 한 위치에 서의 단일 아미노산이 또 다른 아미노산으로 변화된 1개 이상의 아미노산 점 치환, 참조 단백질의 서열에서 1개 이상의 아미노산이 각각 삽입 또는 결실된 1개 이상의 삽입 및/또는 결실, 및/또는 아미노 또는 카르복시 말단 중 어느 하나 또는 둘 다에서의 아미노산 서열의 말단절단을 가질 수 있다. 변이체는 참조 단백질 또는 비변형 단백질과 비교하여 동일하거나 상이한 생물학적 활성을 가질 수 있다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 변이체는, 예를 들어 그의 대응 참조 단백질에 대해 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 전체 서열 상동성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체는 야생형 단백질에 대해 적어도 약 90% 전체 서열 상동성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체는 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5% 또는 적어도 약 99.9% 전체 서열 동일성을 나타낸다.
- [0095] 본원에 사용된 "재조합"은 (1) 그의 자연 발생 환경으로부터 제거되었거나, (2) 자연에서 유전자가 발견되는 폴리뉴클레오티드의 모두 또는 부분과 회합되지 않거나, (3) 자연에서는 연결되지 않는 폴리뉴클레오티드에 작동 가능하게 연결되거나, 또는 (4) 자연에서는 발생하지 않는 생체분자, 예를 들어 유전자 또는 단백질을 지칭할 수 있다. 용어 "재조합"은 클로닝된 DNA 단리물, 화학적으로 합성된 폴리뉴클레오티드 유사체 또는 이중 시스템에 의해 생물학적으로 합성된 폴리뉴클레오티드 유사체, 뿐만 아니라 이러한 핵산에 의해 코딩된 단백질 및/또는 mRNA와 관련하여 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어 미생물에 의해 합성된 단백질은, 예를 들어 세포에 존재하는 재조합 유전자로부터 합성된 mRNA로부터 합성되는 경우에 재조합이다.
- [0096] 용어 "항-VEGF 작용제"는 내인성 VEGF 및/또는 내인성 VEGF 수용체(VEGFR)의 활성 또는 기능 또는 생체내 VEGF-VEGFR 상호작용 또는 경로를 감소, 방해, 파괴, 차단 및/또는 억제할 수 있는, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 융합 단백질, 다량체 단백질, 유전자 생성물, 항체, 인간 모노클로날 항체, 항체 단편, 압타머, 소분자, 키나제

억제제, 수용체 또는 수용체 단편, 또는 핵산 분자를 포함한 임의의 치료제를 포함한다. 항-VEGF 작용제는 생체 내에서 세포, 조직 또는 대상체 내로 전달되는 경우에 새로운 혈관 성장 또는 형성 및/또는 부종 또는 팽윤을 감소시킬 수 있는 공지된 치료제, 예를 들어 라니비주맙, 브롤루시주맙 또는 베바시주 맙 중 어느 하나일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 자연 발생, 비-자연 발생 또는 합성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 항-VEGF 활성을 부여하기 위해 후속적으로 변형 또는 돌연변이된 자연 발생 분자로부터 유 래 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 융합 또는 키메라 단백질이다. 이러한 단백질에서, 기능적 도메인 또는 폴리펩티드는 모이어티 또는 폴리펩티드에 인공적으로 융합되어 생체내에서 VEGF를 격리하거나 VEGFR 디코이로서 기능 할 수 있는 융합 또는 키메라 단백질을 만든다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 내인성 VEGFR이 그의 리간드와 상호작용하는 것을 차단하는 융합 또는 키메라 단백질이다.

[0097] 본원에 사용된 "VEGF"는 달리 요구되지 않는 한, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F 또는 그의 임의의 조합 또는 임의의 기능적 단편 또는 변이체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 VEGF의 임의의 이소형을 지칭할 수 있다. 달리 요구되지 않는 한, "VEGF"는 VEGF-A, 태반 성장 인자(PGF), VEGF-B, VEGF-C 및 VEGF-D 또는 그의 임의의 조합, 기능적 단편 또는 변이체의 구성원을 포 함한 VEGF 패밀리의 임의의 구성원을 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 "VEGF 수용체" 또는 "VEGFR" 또는 "VEGF-R"은 VEGFR-1(또는 Flt-1), VEGFR-2(또는 Flk- 1/KDR) 및 VEGFR-3(또는 Flt-4)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 VEGF의 수용체 중 어느 하나를 지칭하는 것으로 사용될 수 있다. VEGFR은 막 결합 또는 가용성 형태 또는 수용체의 기능적 단편 또는 말단절단물일 수 있다. 항-VEGF 작용제의 예는 라니비주맙, 베바시주맙, 브롤루시주맙 또는 그의 임의의 조합, 변이체 또는 기능 적 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0098] "작동가능하게 연결된" 또는 "작동가능하도록 연결된 "또는 "커플링 된"은 유전적 요소의 병치를 지칭할 수 있 으며, 여기서 요소는 이들이 예상된 방식으로 작동하는 것을 허용하는 관계로 존재한다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사를 개시하는 것을 돕는 경우에 프로모터는 코딩 영역에 작동가능하게 연결 될 수 있다. 이러한 기능적 관계가 유지되는 한, 프로모터와 코딩 영역 사이에 개 제 잔기가 존재할 수 있다.

[0099] 용어 "발현 벡터" 또는 "발현 구축물" 또는 "카세트" 또는 "플라스 미드" 또는 간단히 "벡터"는 핵산 코딩 서열 의 일부 또는 모두가 전사될 수 있고 유전자 요법을 위해 적합화된 유전자 생성물을 코딩하는 핵산 또는 폴리뉴 클레오티드를 함유하는, AAV 또는 rAAV 벡터를 포함한 임의의 유형의 유전자 구축물을 포함할 수 있다. 전사체 는 단백질로 번역될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전사체는 부분적으로 번역되거나 또는 번역되지 않는다. 특정 측면에서, 발현은 유전자의 전사 및 mRNA의 유전자 생성물로의 번역 둘 다를 포함한다. 다른 측면에서, 발현 은 관심 유전자를 코딩하는 핵산의 전사만을 포함한다. 발현 벡터는 또한 표적 세 포에서 단백질의 발현을 용이하 게 하기 위해 코딩 영역에 작동가능하게 연결된 제어 요소를 포함할 수 있다. 제어 요소 및 발현을 위해 작동가 능하게 연결된 유전자 또는 유전자들의 조합은 때때로 "발현 카세트"로 지칭될 수 있으며, 이들 중 다수는 관련 기술분야에 공지되어 있고 이용가능하거나 또는 관련 기술분야에서 이용 가능한 성분으로부터 용이하게 구축될 수 있다.

[0100] 용어 "이종"은 비교될 나머지 개체의 것과 유전자형적으로 별개인 개체를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 상이한 종으로부터 유래된 플라스미드 또는 벡터 내로 유전자 조작 기술에 의해 도입된 폴리뉴클레오티드는 이종 폴리 뉴클레오 티드일 수 있다. 천연 코딩 서열로부터 제거되고 자연적으로 연결된 것으로 발견되지 않는 코딩 서열 에 작동가능하게 연결된 프로모터는 이종 프로모터일 수 있다.

[0101] 본원에 사용된 "7m8"은 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 지칭한다.

[0102] "7m8 변이체"는 캡시드 단백질의 용매 노출된 GH 루프에 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)가 삽입된, 임의의 혈청형의 것일 수 있는 rAAV 를 지칭한다.

[0103] 7m8이 rAAV2에 삽입되는 경우(AAV2.7m8로도 지칭됨), 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)는 AAV2 캡시 드 단백질의 아미노산 570-6¹¹ 내의 GH 루프 내로, 예를 들어 AAV2 캡시드 단백질 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 다. 일부 경우에, 7m8이 rAAV2에 삽입되는 경우(AAV2.7m8로도 지칭됨), 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열 식별번호: 1)는 AAV2 캡시드 단백질의 GH 루프 내로, 예를 들어 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1 의 위치 587과 588 사이에 삽입된다. 7m8이 rAAV1에 삽입되는 경우(AAV1.7m8로도 지칭됨), 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)는 AAV1 캡시드 단백질의 아미노산 571-612 내의 GH 루프 내로, 예를 들어 AAV1 캡시드 단백질의 아미노산 590과 591 사이에 삽입된다. 7m8이 rAAV5에 삽입되는 경우(AAV5.7m8로도 지칭됨), 아 미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)는 AAV5 캡시드 단백질의 아미노산 560-601 내의 GH 루프 내로, 예를 들어 AAV5 캡시드 단백질의 아미노산 575와 576 사이에 삽입된다. 7m8이 rAAV6에 삽입되는 경우(AAV6.7m8로도

지칭됨), 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)는 AAV6 캡시드 단백질의 아미노산 571 내지 612 내의 GH 루프 내로, 예를 들어 AAV6 캡시드 단백질의 아미노산 590과 591 사이에 삽입된다. 7m8이 rAAV7 에 삽입되는 경우(AAV7.7m8로도 지칭됨), 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)는 AAV7 캡시드 단백질의 아미노산 572 내지 613 내의 GH 루프 내로, 예를 들어 AAV7 캡시드 단백질의 아미노산 589와 590 사이에 삽입된다. 7m8이 rAAV8에 삽입되는 경우(AAV8.7m8로도 지칭됨), 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)는 AAV8 캡시드 단백질의 아미노산 573 내지 614 내의 GH 루프 내로, 예를 들어 AAV8 캡시드 단백질의 아미노산 590과 591 사이에 삽입된다. 7m8이 rAAV9에 삽입되는 경우(AAV9.7m8로도 지칭됨), 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)는 AAV9 캡시드 단백질의 GH 루프 내로, 예를 들어 AAV9 캡시드 단백질의 아미노산 588과 589 사이에 삽입된다. 7m8이 rAAV10에 삽입되는 경우(AAV10.7m8로도 지칭됨), 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)는 AAV10 캡시드 단백질의 아미노산 573 내지 614 내의 GH 루프 내로, 예를 들어 AAV10 캡시드 단백질의 아미노산 589와 590 사이에 삽입된다.

[0104] **개관**

[0105] 안구 신생혈관 질환, 예컨대 wAMD에 대한 현행 요법(예를 들어, 아플리베르셉트 재조합 단백질, 라니비주맙 재조합 단백질)은 대략 4-8주마다 평생 IVT 투여를 필요로 한다. 이는 일부 환자에서 염증, 감염 및 다른 부작용의 위험을 증가시킬 수 있다. 추가로, 현행 요법은, 특히 wAMD에 의해 가장 영향을 받는 고령 환자에서, 요법의 투여를 위한 진료소로의 반복적 및/또는 빈번한 방문으로 인해 준수라는 난제를 야기한다. 투여 빈도의 감소는 시각 상실 및 눈 질환 또는 상태의 악화와 연관된다. IVT 주사 후 표적 망막 세포에 효율적으로 형질도입하는 AAV 벡터의 능력은 치료 유전자를 광수용체, 망막 색소 상피 및 내부 망막 내로 성 공적으로 전달하여 다양한 망막 질환을 치료하기 위해 이용되어 왔다. 따라서, 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 rAAV 입자의 투여는 생체내에서 항-VEGF 작용제의 연장 및/또는 지속 방출을 제공할 수 있다.

[0106] 놀랍게도, 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에 눈당 6×10^{11} 벡터 게놈(vg)의 아플리베르셉트를 코딩하는 rAAV 입자의 단일 저 단위 용량을 투여한 것은 모든 치료된 개체에서 질환의 안정화 및 강건한 해부학적 반응으로 이어졌다(실시예 1 참조). 추가로, 6×10^{11} vg/눈의 아플리베르셉트를 코딩하는 rAAV 입자의 단일 저 단위 용량의 투여 후에, 모든 치료된 개체에서 시력이 안정화되었고, 구제 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 IVT 주사)를 필요로 한 개체는 없었다. 더욱이, 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에 아플리베르셉트를 코딩하는 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여한 것은 예상외로, 선행 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트, 라니비주맙 또는 베바시주맙의 만성 IVT 주사)에 대해 불응성인 망막내액 및 망막하액을 포함한 증상의 감소(예를 들어, 해소)를 유발하였다.

[0107] 따라서, 본 개시내용은 6×10^{11} vg/눈 이하의 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여함으로써 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가로, 본 개시내용은 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여함으로써 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 방법을 제공한다. 본원에 개시된 방법은 장기간 효능을 제공하면서 반복된 IVT 주사에 대한 필요를 감소시키거나 제거함으로써 비-준수 및 비-고수 문제를 해결한다. 추가로, 본원에 제공된 방법은 다중 IVT 주사와 연관된 부작용을 감소시킨다.

[0108] **치료 방법**

[0109] 개체의 눈에 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0110] 또한, 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0111] 또한, 개체의 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 투여하고, 항-VEGF 작용제의 투여 후에 개체의 눈에 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0112] 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 습성 연령 관련 황반 변성(wAMD), 망막 신생혈관화, 맥락막 신생혈관화 당뇨병성 망막병증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 망막 정맥 폐쇄, 중심 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 망막 허혈, 허혈성 망막병증, 당뇨병성 망막 부종 또는 그의 임의의 조합이다.

- [0113] 일부 실시양태에서, 용어 안구 신생혈관 질환은 또한 VEGF-유도된 신생혈관전 질환을 포괄하며, 이는 치료하지 않고 방치할 경우 신생혈관 형태로 진행된다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 신생혈관전 질환, 비-증식성 당뇨병성 망막병증이다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 약 마지막 8주, 약 마지막 9주, 약 마지막 10주, 약 마지막 11주, 약 마지막 12주, 약 마지막 13주, 약 마지막 14주, 약 마지막 15주 또는 약 마지막 16주 내에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맙, 브롤루시주 맙, 라니비주맙, 파 리시맙, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사 가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카(PanOptica)) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 안구 신생혈관 질환에 대한 적어도 1회의 선행 치료(예를 들어, 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회 또는 그 초과)의 치료)를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맙, 브롤루시주맙, 라니비주맙, 파 리시 맙, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 선행 치료에 대해 의미 있는 반응을 나타냈다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체의 눈에서의 망막액은 망막내액(IRF) 및/또는 망막하액(SRF)이다. 일부 실시양태에서, 개체의 눈에서의 망막 액의 양 또는 존재는 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시 주맙, 브롤루시주맙, 라니비주맙, 파 리시맙, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가가능한 수니 티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 선행 치료에 대해 불응성이 다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 아플 리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 당뇨병성 황반 부종(DME)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 제1형 또는 제2형 당뇨병을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 중심 침범 당뇨병성 황반 부종으로 인한 시각 장애를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 약 78 내지 50개 ETDRS 문자(예를 들어, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77 또는 78개 중 어느 것의 ETDRS 문 자)의 시력 (BCVA)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여 되는 눈에서 약 20/32 내지 약 20/100의 시력(스넬렌(Snellen) 대응치)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 중심-침범 IRF(중심 1 mm)의 존재 하에 하이 텔베르크 스펙트랄리스(Heidelberg Spectralis)® 사용시 $\geq 325 \mu\text{m}$ 의 중심 서브필드 두께(CST)를 갖는다. 일 부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 주로 당뇨병성 황반 부종으로 인한 시각의 감소를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 6개월 이하 전, 예를 들어 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 6개월, 약 5개월, 약 4개월, 약 3개월, 약 2개월, 약 1개월 또 는 그 미만 중 어느 것 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 당뇨병성 황반 부종으로 진단되었다. 일부 실시양태 에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 DME에 대한 0, 1 또는 2회의 선행 치료, 예를 들어 항-VEGF 작용제, 예를 들어 아플리베르셉트를 사용한 0, 1 또는 2회의 유리체내 주사를 받 았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 적어도 약 60일(즉, 약 2개월) 전에 rAAV 입자 가 투여되는 눈에서 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단 위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료에 대해 중심 서브필드 두께의 의미 있는 반응, 예를 들어 중심 서브필드 두께의 적어도 10% 감소를 나타냈다. 일부 실시양태에서, 개 체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료에 대해 유해 반응을 경험하지 않 았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 AAV2.7m8에 대한 중화 항체를 갖지 않는 다. 일부 실시 양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에, 예를 들어 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 약 6개월 내에 1:125 초과 항-AAV2.7m8 중화 항체 역가를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 아플 리베르셉트, 코르티코스테로이드 또는 플루오레세인 염료 또는 소듐 플루오 레세인(예를 들어, 혈관조영술에 사용됨)에 대한 알레르기의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 아플리베르셉트, 코르티 코스테로이드 또는 플루오레세인 염료 또는 소듐 플루오레세인(예를 들어, 혈관조 영술에 사용됨)에 대한 경도 알레르기의 병력을 가지며, 여기서 알레르기는 치 료가 가능하다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 비체어 된 당뇨병, 예를 들어 10% 초과 HbA1C를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 약 3개월 내에

당뇨병성 케톤산증의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에, 예를 들어 인슐린 펌프 또는 다중 1일 인슐린 주사를 사용한 집중 인슐린 치료를 개시하지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 약 3개월 내에, 예를 들어 인슐린 펌프 또는 다중 1일 인슐린 주사를 사용한 집중 인슐린 치료를 개시할 계획이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 전신 스테로이드로의 치료 또는 면역억제 치료, 예를 들어 메토 트렉세이트 또는 아달리무맙을 필요로 하는 전신 자가면역 질환의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 황반 부종을 유발하는 것으로 공지된 전신성 약물, 예컨대 핑골리모드, 타목시펜, 클로로퀸 또는 히드록시 클로로퀸을 투여받고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 전신 항-VEGF 치료를 투여받고 있지 않다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 고위험 증식성 당뇨병성 망막병증 (PDR)을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, PDR은 임의의 유리체 또는 망막전 출혈, 임상 검사시 표준 ETDRS 7-필드와 등가인 영역 내 >1/2-디스크 영역의 다른 곳의 신생혈관화, 또는 임상 검사시 >1/3-디스크 영역의 디스크의 신생혈관화로 정의된다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 국소 또는 격자 레이저 광응고술을 받지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 어떠한 선행 범 망막 광응고술 (PRP)도 받지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 항-VEGF 요법(예를 들어, 아플리베르셉트 IVT 주사)을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 적어도 60 일 동안 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 항-VEGF 요법(예를 들어, 아플리베르셉트 IVT 주사)을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 2회 초과 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 IVT 주사)를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 전안부 신생혈관화(예를 들어, 홍채의 신생혈관화 [NVI] 또는 신생혈관 녹내장 [NVG]), 유의한 유리체 출혈, 섬유혈관 증식 또는 견인성 망막 박리 중 어느 것의 병력도 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 황반 부종 또는 시각 장애에 기여하는 중심와에서의 구조적 이상(예를 들어, 조밀한 경질 삼출물, 색소 이상, 중심와 위축, 유리체황반 견인 또는 망막전막 중 어느 것)을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 중심와에서의 구조적 이상은 임상 검사 또는 OCT에서 평가된다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 당뇨병성 망막병증 이외의 다른 망막 질환(예를 들어, 연령 관련 황반 변성(어느 한쪽 눈에서), 망막 정맥 폐쇄, 망막 동맥 폐쇄 또는 병리학적 근시)의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 당뇨병성 황 반 부종 이외의 다른 안구 질환의 병력, 예를 들어 유의한 백내장 또는 황반 견인 또는 후낭하 백내장의 증거를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 적어도 약 3개월 내에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 백내장 적출 또는 이트륨 알루미늄 가넷(YAG) 낭절개술의 이력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 망막 박리(복구가 있거나 없음)의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 섬유 주절제술, 녹내장 단락술 또는 최소 침습성 녹내장 수술 (MIGS) 중 어느 것의 이력도 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 유리체절제술 또는 다른 여과 수술의 이력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 무수정체 또는 전방 안내 렌즈의 존재를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에, 항녹내장 의약으로의 치료 또는 >2종의 IOP 저하 의약의 현재 사용에도 불구하고, rAAV 입자가 투여되는 눈에서 비제어된 고안압증 또는 녹내장(예를 들어, IOP >22 mmHg)을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 임의의 안구 상태에 대한 안내 또는 안구주위 스테로이드 치료(예를 들어, IVT 트리에센스, 일루비엔 또는 오주르벡스)의 이력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 적어도 약 90일 내에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 굴절 교정 수술을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 이전 관통 각 막성형술, 내피 각막성형술 또는 안구 방사선을 받지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 눈에서 어떠한 선행 유리체망막 수술도 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 해소된 정도의 예상 수술후 염증을 제외하고는, 예를 들어 등 급 트레이스 이상의 포도막염 또는 안내 염증의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 국소 스테로이드 투여와 관련된 IOP 상승의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 바이러스성 포도막염, 망막염 또는 각막염을 포함한 안구 단순 포진 바이러스(HSV), 바리셀라-조스터 바이러스(VZV) 또는 시토크갈로바이러스(CMV)의 병력을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위

용량의 투여 전에 결막염, 산립종 또는 유의한 안검염을 포함한 외부 안구 감염 중 어느 것의 증거도 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 안구 특소플라스마증의 병력을 갖지 않는다.

[0116] 일부 실시양태에서, 단위 용량은 벡터 게놈의 수(vg)로서 표현된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{11} 벡터 게놈(vg) 이하의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 눈당 벡터 게놈의 수(vg)(vg/눈)로서 표현된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{11} vg/눈 이하의 rAAV 입자, 예를 들어, 1×10^{11} vg/눈이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} 내지 약 2×10^{11} vg/눈이다. 일부 실시양태에서 단위 용량은 3×10^{11} vg/눈이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 2×10^{11} 또는 약 6×10^{10} vg/눈이다.

[0117] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 우안 또는 좌안이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 우안이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 좌안이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 우안이고, 반대쪽 눈은 좌안이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 좌안이고, 반대쪽 눈은 우안이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 2주(예를 들어, 약 0일, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13 일 또는 14일) 후이다. 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량과 거의 동일하거나(예를 들어, 1% 미만 더 높거나 더 낮거나, 5% 미만 더 높거나 더 낮거나, 10% 미만 더 높거나 더 낮거나 또는 20% 미만 더 높거나 더 낮음) 또는 더 낮다(예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 더 낮음).

[0119] 일부 실시양태에서, 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 적어도 약 2주(예를 들어, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년 또는 그 초과) 후이다. 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량보다 더 높다(예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 125%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300% 또는 그 초과 중 어느 것 더 높음).

[0120] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및 b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다. 서열식별번호: 35의 서열은 하기에 제공된다:

[0121] SDTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI I WDSRKGFI I SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTYNLTHTQNTII DVVLSPSHGIELSVGEKLVNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRLDKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHE KDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKLPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열식별번호: 35)

[0122] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산, 및 b) 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다.

[0123] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열 식별번호: 35의 아미노산 서열에 대

해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열 을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부 (ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 아플리베르셉트 또는 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편이다.

[0124] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열 에 대해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 코딩하는 코돈-최적화된 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열 에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 코딩하는 코돈-최적화된 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 코딩하는 코돈-최적화된 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다.

[0125] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아플리베르셉트 또는 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편의 cDNA 서열 을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아플리베르 셉트 또는 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편의 코돈-최적화된 cDNA 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 36의 핵산 서열을 포함하는 핵산을 포함한다.

[0126] 일부 실시양태에서, 핵산은 (a) CMV 서열을 포함하는 제1 인핸서 영역; (b) CMV 서열을 포함하는 프로모터 영역; (c) 5'에서 3' 순서로 TPL 서열 및 eMLP 서열을 포함하는 5'UTR 영역; (d) 전체 EES 서열을 포함하는 제2 인핸서 영역; 및 (e) HGH 폴리아데닐화 부위를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, CMV 서열을 포함하는 인핸서 영역은 서열식별번호: 22의 서열을 포함한다. 일부 실시 양태에서, CMV 서열을 포함하는 프로모터 영역은 서열식별번호: 23의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, TPL 서열은 서열식별번호: 24의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, eMLP 서열은 서열식별번호: 25의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 전체 EES 서열을 포함하는 제2 인핸서 영역은 서열식별번호: 26의 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, HGH 폴리아데닐화 부위는 서열식별번호: 27의 서열을 포함한다.

[0127] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다. 서열식별번호: 13의 서열은 하기에 제공된다:

[0128] MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWKKLPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFGNLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTA PGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVDPQPPLGQPPAAPSGLGTTNMTATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWCHDSTWMDRVITTTSTRTWALPTYNHLYKYKISSQSGASNDNHFGYSTPWGYFDNRFHCHFSRDPWQRLINNNWGF RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFSPQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRTNTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLNVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEERTTNPVATEQYQSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVLQGPWIWAKIPHTDGHFHPSPMLGGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYSNVNDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL(서열식별번호: 13)

[0129] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)을 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다.

[0130] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 하기 아미노산 서열 중 어느 것을 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다: LALGETTRPA(서열식별번호: 1); LANETITRPA(서열식별번호: 2), LAKAGQANNA(서열식별번호: 3), LAKDPKTTNA(서열식별번호: 4), KDTDITR(서열식별번호: 5), RAGGSVG(서열식별번호: 6), AVDTTKF(서열식별번호: 7), STGKVPN(서열식별번호: 8), LAKDTDITRA(서열식별번호: 9), LARAGGSVGA(서열식별번호: 10), LAAVDTTKFA(서열식별번호: 11), LASTGKVPNA(서열식별번호: 12), LGETTRP(서열식별번호: 14), NETITRP(서열식별번호: 15), KAGQANN(서열식별번호: 16), KDPKTTN(서열식별번호: 17), KDTDITR(서열식별번호: 18), RAGGSVG(서열식별번호: 19), AVDTTKF(서열식별번호: 20) 및 STGKVPN(서열식별번호: 21). 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 13

의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 하기 아미노산 서열 중 어느 것을 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다: LALGETTRPA(서열식별번호: 1); LANETITRPA(서열식별번호: 2), LAKAGQANNA(서열 식별번호: 3), LAKDPKTTNA(서열식별번호: 4), KDTDTTR(서열식별번호: 5), RAGGSVG(서열식별번호: 6), AVDTTKF(서열식별번호: 7), STGKVPN(서열식별번호: 8), LAKDITDTRA(서열식별번호: 9), LARAGGSVGA(서열식별번호: 10), LAAVDITTKFA(서열식별번호: 11), LASTGKVPNA(서열식별번호: 12), LGETTRP(서열식별번호: 14), NETITRP(서열식별번호: 15), KAGQANN(서열식별번호: 16), KDPKTTN(서열식별번호: 17), KDTDTTR(서열식별번호: 18), RAGGSVG(서열식별번호: 19), AVDTTKF(서열식별번호: 20) 및 STGKVPN(서열식별번호: 21).

[0131] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 유리체내 (IVT) 주사, 안내 투여 또는 망막내 주사에 의한 것이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 유리체내(IVT) 주사에 의한 것이다.

[0132] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 제약 제제 중에 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 rAAV 입자, 1종 이상의 삼투 또는 이온 강도 작용제, 1종 이상의 완충제, 1종 이상의 계면활성제 및 1종 이상의 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삼투 또는 이온 강도 작용제는 염화나트륨이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 완충제는 일염기성 인산나트륨 및/또는 이염기성 인산나트륨이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴록사머 188이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물이다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 rAAV 입자, 염화나트륨, 인산나트륨 및 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 1×10^{10} vg/mL 내지 약 1×10^{13} vg/mL의 rAAV 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{11} vg/mL 내지 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 150 mM 내지 약 200 mM 염화나트륨(예를 들어, 약 150 mM, 약 160 mM, 약 170 mM, 약 180 mM, 약 190 mM 또는 약 200 mM 중 어느 것)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 1 mM 내지 약 10 mM 일염기성 인산나트륨 (예를 들어, 약 1mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM 또는 약 10 mM)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 1 mM 내지 약 10 mM 이염기성 인산나트륨(예를 들어, 약 1 mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM 또는 약 10 mM)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 0.0005% (w/v) 내지 약 0.005% (w/v) 폴록사머 188(예를 들어, 약 0.0005% (w/v), 0.0006% (w/v), 0.0007% (w/v), 0.0008% (w/v), 0.0009% (w/v), 0.001% (w/v), 0.002% (w/v), 0.003% (w/v), 0.004% (w/v) 또는 약 0.005% (w/v) 중 어느 것)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 7.0 내지 약 7.5(예를 들어, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4 또는 약 7.5 중 어느 것)의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자, 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨 및 약 0.001% (w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.3의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{11} vg/mL의 rAAV 입자, 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨 및 약 0.001% (w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.3의 pH를 갖는다.

[0133] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 25 μ L 내지 약 250 μ L(예를 들어, 약 25 μ L, 약 30 μ L, 약 40 μ L, 약 50 μ L, 약 60 μ L, 약 70 μ L, 약 80 μ L, 약 90 μ L, 약 100 μ L, 약 110 μ L, 약 120 μ L, 약 130 μ L, 약 140 μ L, 약 150 μ L, 약 160 μ L, 약 170 μ L, 약 180 μ L, 약 190 μ L, 약 200 μ L, 약 210 μ L, 약 220 μ L, 약 230 μ L, 약 240 μ L 또는 약 250 μ L 중 어느 것)의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제 중 rAAV 입자의 농도는 개체의 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량의 부피가 약 25 μ L 내지 약 250 μ L가 되도록 조정된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 100 μ L의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 30 μ L의 부피를 포함한다.

[0134] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 스테로이드 치료와 조 함되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 코르티코스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 전신 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 경구 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 프레드니손 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 안과용 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료는 국소 스테로이드 치료(예를 들어, 점안제), 안구주위 스테로이드 치료(예를 들어, 테논하, 결막하), 유리체내 스테로이드 치료 또는 맥락막상 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료는 항염성 글루코코르티코이드를 포함하되 이에 국한되지 않는 글루코코르티코이드이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 항염성 글루코코르티코이드를 포함하되 이에 국한되지 않는 글루코코르티코이드이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료, 메드리손 치료, 로테프레드

놀 치료, 프레드니솔론 치료, 플루오시놀론 치료, 트리암시놀론 치료, 리벡솔론 치료, 텍사메타손 치료, 플루오로메톨론 치료, 플루오시놀론 치료, 리벡솔론 치료 또는 프레드니손 치료이다. 항염성 글루코코르티코이드에는 디플루프레드네이트, 텍사메타손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 플루오로메톨론, 리벡솔론, 플루오시놀론, 로테프레드놀 및 이의 생물학적 동등물이 포함될 수 있지만 이에 국한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다. "텍사메타손"은 텍사메타손, 텍사메타손 바이오시밀러, 텍사메타손 생물학적 동등물 및 텍사메타손, 텍사메타손 바이오시밀러 또는 텍사메타손 생물학적 동등물을 포함하는 제약 조성물을 의미한다. 텍사메타손을 포함하는 제약 조성물에는 Ozurdex™, Maxidex™, Decadron™, Dexamethasone Intensol™, Ocu-Dex™, Dexycu™, Dextenza™ 및 Zodex™가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. Ozurdex™는 텍사메타손을 포함하는 제약 조성물이다. "디플루프레드네이트"는 디플루프레드네이트, 디플루프레드네이트 바이오시밀러, 디플루프레드네이트 생물학적 동등물 및 디플루프레드네이트, 디플루프레드네이트 바이오시밀러 또는 디플루프레드네이트 생물학적 동등물을 포함하는 제약 조성물을 의미한다. 디플루프레드네이트를 포함하는 제약 조성물에는 Durezol™ 및 디플루프레드네이트 에멀전이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. "트리암시놀론"은 트리암시놀론, 트리암시놀론 바이오시밀러, 트리암시놀론 생물학적 동등물, 트리암시놀론, 트리암시놀론 바이오시밀러 또는 트리암시놀론 생물학적 동등물을 포함하는 제약 조성물을 의미한다. 트리암시놀론을 포함하는 제약 조성물에는 Triesence™, Xipere™ 및 Trivaris™가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 및 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 동안 및 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및 투여 후에 투여된다.

[0135]

일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 안과용 스테로이드 치료(예를 들어, 디플루프레드네이트)이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료(예를 들어, 디플루프레드네이트)는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 4 주, 약 6주 또는 약 8주 동안의 매일 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료는 약 제1주에 안과용 스테로이드의 약 4회 투여, 약 제2주에 안과용 스테로이드의 약 3회 투여, 약 제3주에 안과용 스테로이드의 약 2회 투여 및 약 제4주에 안과용 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드는 약 0.005% 내지 약 0.5% 디플루프레드네이트이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드는 약 0.005%, 약 0.006%, 약 0.007%, 약 0.008%, 약 0.009%, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.4%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09% 또는 약 0.1% 디플루프레드네이트 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드는 디플루프레드네이트 0.05%이다. 일부 실시양태에서, 디플루 프레드네이트 0.05%의 용량은 안과용 용액 한 방울이다. 일부 실시양태에서, 한 방울은 약 50 μ l (예를 들어, 약 25 μ l 내지 약 50 μ l, 약 50 μ l 내지 약 100 μ l)이다. 일부 실시양태에서, 디플루프레드네이트의 용량은 약 1 μ g 내지 약 5 μ g 또는 약 2 μ g 내지 약 3 μ g 또는 약 2.5 μ g 디플루프레드네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디플루프레드네이트의 용량은 약 2.5 μ g 디플루프레드네이트를 포함한다.

[0136]

일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 안과용 스테로이드 치료(예를 들어, 디플루프레드네이트)이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료(예를 들어, 디플루프레드네이트)는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 4 주, 약 6주 또는 약 8주 동안의 매일 국소 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 제1주에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 약 제2주에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 약 제3주에 국소 스테로이드의 약 2회 투여 및 약 제4주에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 약 3주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여 (즉, QID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여 (즉, TID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여 (즉, BID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여 (즉, QD)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드는 약 1 μ g 내지 약 3 μ g의 용량의 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드는 약 2.5 μ g의 용량의 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드는 약 0.005% 내지 약 0.5% 디플루프레드네이트이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드는 약 0.005%, 약 0.006%, 약 0.007%, 약 0.008%, 약 0.009%, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09% 또는 약 0.1% 디플루프레드네이트 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 국소 스

테로이드는 디플루프레드네이트 0.05%이다. 일부 실시양태에서, 디플루프 레드네이트 0.05%의 용량은 안과용 용액 한 방울이다. 일부 실시양태에서, 한 방울은 약 50 μ l(예를 들어, 약 25 μ l 내지 약 50 μ l, 약 50 μ l 내지 약 100 μ l)이다. 일부 실시양태에서, 디플루프레드네이트의 용량은 약 1 μ g 내지 약 5 μ g 또는 약 2 μ g 내지 약 3 μ g 또는 약 2.5 μ g 디플루프레드네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디플루프레드네이트의 용량은 약 2.5 μ g 디플루프레드네이트를 포함한다.

[0137]

일부 측면에서, 본 발명은 개체의 안구 신생혈관 질환 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자를 개체의 한쪽 눈에 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고, rAAV 입자는 a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열과 적어도 약 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 및 b) 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGTTTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하며, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하고, rAAV 입자의 단위 용량은 경구 스테로이드 치료와 국소 스테로이드 치료 또는 경구 스테로이드 치료와 유리체내(IVT) 스테로이드 치료와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료 및 국소 스테로이드 치료 또는 경구 스테로이드 치료 및 IVT는 코르티코스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 1 μ g 내지 약 3 μ g의 용량으로 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 2.5 μ g의 용량으로 디플루프레드네이트 0.05%를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 약 7일 전부터 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 35일까지 하루에 약 4회의 국소 스테로이드를 투여하고, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 36일부터 약 63일까지 하루에 약 3회의 국소 스테로이드를 투여하고, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 64일부터 약 91일까지 하루에 약 2회의 국소 스테로이드를 투여하고, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 92일부터 약 119일까지 하루에 약 1회의 국소 스테로이드를 투여하고, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 120일부터 약 147일까지 이틀에 1회 국소 스테로이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 약 1주일 전부터 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 5주까지 하루에 약 4회의 국소 스테로이드 투여, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 6주부터 약 9주까지 하루에 약 3회의 국소 스테로이드 투여, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 10주부터 약 13주까지 하루에 약 2회의 국소 스테로이드 투여, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 14주부터 약 17주까지 하루에 약 1회의 국소 스테로이드 투여, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 18주부터 약 21주까지 이틀에 약 1회의 국소 스테로이드 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료는 프레드니손 치료이다. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료는 다음의 용량으로 투여된다: rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 주부터 2주차까지 약 0.8 mg/kg/일 내지 약 1.00 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 3주차 내지 5주차에는 약 0.59 mg/kg/일 내지 약 0.75 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 6주차에는 약 0.4 mg/kg/일 내지 약 0.6 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 7주차에는 약 0.25 mg/kg/일 내지 약 0.375 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 8주차에는 약 0.14 mg/kg/일 내지 약 0.28 mg/kg/일 미만 및 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차에는 약 0.063 mg/kg/일 내지 약 0.125 mg/kg/일 미만. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료는 다음의 용량으로 투여된다: rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 주부터 2주차까지 약 1.00 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 3주차에서 5주차까지 약 0.75 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 6주차에 약 0.6 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 7주차에 약 0.375 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 8주차에 약 0.28 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차에 약 0.125 mg/kg/일 이하. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차의 처음 4일 동안 약 0.125 mg/kg/일 내지 약 0.14mg/kg/일의 용량으로 투여되고, 개체의 체중이 70 kg 이상인 경우 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차의 처음 4일 동안 약 0.0625 mg/kg/일 내지 약 0.070 mg/kg/일의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, IVT 스테로이드 치료는 트리암시놀론 아세토나이드 치료, 텍사메타손 치료이다. 일부 실시양태에서, IVT 스테로이드 치료는 Ozurdex®, Iluvien® 또는 Triesence®와 같은 치료이지만 이에 국한되지 않는다. 일부 실시양태에서, IVT 스테로이드 치료는 약 2 mg의 트리암시놀론 아세토나이드 치료이다. 일부 실시양태에서, IVT 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 1주일 전과 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 12주차에 IVT 스테로이드 치료를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, IVT 스테로이드 치료는 약 0.7 mg의 텍사메타손이다. 일부 실시양태에서, IVT 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 1주일 전 유리체내 임플란트이다. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료 및/또는 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전, 투여하는 동안 및/또는 투여한 후에 투여된다.

- [0138] 일부 양태에서, 본 발명은 개체의 안구 신생혈관 질환 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 재조합 아데노 관련 바이러스(rAAV) 입자의 단위 용량을 제공하며, 상기 방법은 개체의 한쪽 눈에 상기 단위 용량을 투여하는 것을 포함하며, 상기 개체는 인간이고, 상기 rAAV 입자는 a) 서열식별번호: 35의 아미노산 서열과 적어도 약 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 폴리캡티드를 코딩하는 핵산 및 b) 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함하고, 상기 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하고, 상기 rAAV 입자의 단위 용량은 경구 스테로이드 치료 및 국소 스테로이드 치료 또는 경구 스테로이드 치료 및 유리체 내(IVT) 스테로이드 치료와 함께 투여된다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 개체의 눈에서의 망막액 (예를 들어, SRF 및/또는 IRF)은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후에 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 중 어느 것 초과만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 개체의 눈에서의 망막액 (예를 들어, SRF 및/또는 IRF)은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후에, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 개체의 눈에서의 망막액 수준과 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 중 어느 것 초과만 큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 개체의 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또 는 IRF)은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후에, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 개체의 눈에서의 망막액 수준과 비교하여 약 100%만큼 감소된다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후에 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IRF)의 수준을 모니터링하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 눈에 서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IRF)의 감소는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 1일, 약 3일, 약 8일, 약 2주, 약 4주, 약 6주, 약 8주, 약 12주, 약 16주, 약 20주, 약 24주, 약 28주, 약 32주, 약 36주, 약 40주, 약 44주, 약 48주, 약 52 주, 약 56주, 약 60주, 약 64주, 약 68주, 약 72주, 약 76주, 약 80주, 약 84주, 약 88주, 약 92주, 약 96주, 약 100주, 약 104주 또는 그 초과 중 어느 것 후에 처음 관찰된다. 일부 실시양태에서, 눈에서의 망막액 (예를 들어, SRF 및/또는 IR F)의 감소는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 4주, 적어도 6주, 적어도 8주, 적어도 12주, 적어도 16주, 적어도 20주, 적어도 24주, 적어도 28주, 적어도 32주, 적어도 36주, 적어도 40주, 적어도 44주, 적어도 48주, 적어도 52주, 적어도 56주, 적어도 60주, 적어도 64주, 적어도 68주, 적어도 72주, 적어도 76주, 적어도 80주, 적어도 84주, 적어도 88주, 적어도 92주, 적어도 96주, 적어도 100주, 적어도 104주 또는 그 초과 동안 계속되거나 유지된다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IR F)의 감소는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IRF)의 감소는 광 간섭 단층촬영 (OCT), 스펙트럼 도메인 OCT (SD-OCT), OCT 혈관조영, 플루오레세인 혈관조영에 의해 또는 직접 망막 관찰에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IRF)의 감소는 광 간섭 단층촬영 (OCT)에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IRF)의 감소는 스펙트럼 도메인 OCT (SD-OCT)에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IR F)의 감소는 OCT 혈관조영에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IR F)의 감소는 플루오레세 인 혈관조영에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 눈에서의 망막액(예를 들어, SRF 및 /또는 IRF)의 감소는 직접 망막 관찰에 의해 결정된다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 망막액(예를 들어, 망막하액(SRF) 및/또는 망막내액(IRF))의 수준과 비교한 망막액(예를 들어, SRF 및/또는 IRF)의 수준에 기초하여 평가된다(예를 들어, 상기 기재된 바와 같음). 일부 실시양태에서, 망막액은 망막하액(SRF) 또는 망막내액(IRF)이다. 일부 실시양태에서, 망막 액은 망막하액(SRF)이다. 일부 실시양태에서, 망막액은 망막내액(IRF)이다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 망막액(예를 들어, IRF 및/또는 SRF)의 수준과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 망막액(예를 들어, IRF 및/또는 SRF)의 감소가 관찰되는 경우에(예를 들어, 상기 기재된 바와 같음) 결정된다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 wAMD이다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 망막 두께의 유지 또는 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체

의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 망막 두께의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 망막 두께는 중심 서브필드 두께(CST) 또는 중심 망막 두께(CRT)이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 약 100% 중 어느 것 초과와 망막 두께의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 망막 두께(예를 들어, CST 또는 CRT)는 OCT 또는 SD-OCT에 의해 결정된다.

[0144]

일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 10 μm 내지 약 100 μm(예를 들어, 약 10 μm, 약 15 μm, 약 20 μm, 약 25 μm, 약 30 μm, 약 35 μm, 약 40 μm, 약 45 μm, 약 50 μm, 약 55 μm, 약 60 μm, 약 65 μm, 약 70 μm, 약 75 μm, 약 80 μm, 약 85 μm, 약 90 μm, 약 95 μm, 약 100 μm 또는 그 초과 중 어느 것보다 더 많음)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 5 μm 내지 약 50 μm(예를 들어, 약 5 μm, 약 10 μm, 약 15 μm, 약 20 μm, 약 25 μm, 약 30 μm, 약 35 μm, 약 40 μm, 약 45 μm 또는 약 50 μm 중 어느 것)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 5 μm 내지 약 40 μm(예를 들어, 약 5 μm, 약 10 μm, 약 15 μm, 약 20 μm, 약 25 μm, 약 30 μm, 약 35 μm 또는 약 40 μm 중 어느 것)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 5 μm 내지 약 30 μm(예를 들어, 약 5 μm, 약 6 μm, 약 7 μm, 약 8 μm, 약 9 μm, 약 10 μm, 약 11 μm, 약 12 μm, 약 13 μm, 약 14 μm, 약 15 μm, 약 16 μm, 약 17 μm, 약 18 μm, 약 19 μm, 약 20 μm, 약 21 μm, 약 22 μm, 약 23 μm, 약 24 μm, 약 25 μm, 약 26 μm, 약 27 μm, 약 28 μm, 약 29 μm 또는 약 30 μm 중 어느 것)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 5 μm 내지 약 25 μm(예를 들어, 약 5 μm, 약 6 μm, 약 7 μm, 약 8 μm, 약 9 μm, 약 10 μm, 약 11 μm, 약 12 μm, 약 13 μm, 약 14 μm, 약 15 μm, 약 16 μm, 약 17 μm, 약 18 μm, 약 19 μm, 약 20 μm, 약 21 μm, 약 22 μm, 약 23 μm, 약 24 μm 또는 약 25 μm 중 어느 것)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 5 μm 내지 약 20 μm(예를 들어, 약 5 μm, 약 6 μm, 약 7 μm, 약 8 μm, 약 9 μm, 약 10 μm, 약 11 μm, 약 12 μm, 약 13 μm, 약 14 μm, 약 15 μm, 약 16 μm, 약 17 μm, 약 18 μm, 약 19 μm 또는 약 20 μm 중 어느 것)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 18 μm 내지 약 75 μm의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 18.5 μm의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 21.0 μm의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 8.3 μm의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 25.5 μm의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 24.8 μm의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 75 μm의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 100 μm 이상(예를 들어, 약 100 μm 이상, 약 110 μm 이상, 약 120 μm 이상, 약 130 μm 이상, 약 140 μm 이상, 약 150 μm 이상, 약 160 μm 이상, 약 170 μm 이상, 약 180 μm 이상, 약 190 μm 이상 또는 약 200 μm 이상 중 어느 것)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 약 10 μm 내지 약 200 μm(예를 들어, 약 10 μm, 약 20 μm, 약 30 μm, 약 40 μm, 약 50 μm, 약 60 μm, 약 70 μm, 약 80 μm, 약 90 μm, 약 100 μm, 약 110 μm, 약 120 μm, 약 130 μm, 약 140 μm, 약 150 μm, 약 160 μm, 약 170 μm, 약 180 μm, 약 190 μm 또는 약 200 μm 중 어느 것)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께

[illegible]

[illegible]

비교하여 약 153.3 μm 의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)와 비교하여 약 149.8 μm 의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다.

[0145]

[illegible]

[0146]

일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)와 비교하여 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 변화 (예를 들어, 감소)는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 1일, 약 1주, 약 2주, 약 4주, 약 8주, 약 16주, 약

24주, 약 30주, 약 32주, 약 34주, 약 40주, 약 44주, 약 48주, 약 52주 또는 그 초과 중 어느 것 후에 존재한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)와 비교하여 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 변화(예를 들어, 감소)는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 1일, 약 1주, 약 2주, 약 4주, 약 8주, 약 12주, 약 16주, 약 20주, 약 24주, 약 28주, 약 32주, 약 36주, 약 40주, 약 44주, 약 48주, 약 52주, 약 56주, 약 60주, 약 64주, 약 68주, 약 72주, 약 76주, 약 80주, 약 84주, 약 88주, 약 92주, 약 96주, 약 100주, 약 104주, 약 108주 또는 그 초과 중 어느 것 후에 존재한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 약 100% 중 어느 것 초과와 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 적어도 약 10%의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 약 15% 이상의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 감소를 유발한다.

[0148] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 약 40 μm 미만(예를 들어, 약 40 μm 미만, 약 35 μm 미만, 약 30 μm 미만, 약 25 μm 미만, 약 20 μm 미만, 약 15 μm 미만, 약 10 μm 미만, 약 5 μm 미만, 약 1 μm 미만 또는 그 미만 중 어느 것)의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 증가를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 약 32 μm 이하의 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 증가를 유발한다.

[0149] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교한 망막 두께의 유지, 감소 또는 증가는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주 이상 후에 존재한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교한 망막 두께의 유지, 감소 또는 증가는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 지 약 30주, 약 34주, 약 44주, 약 6개월, 약 1년, 약 1.5년, 약 2년, 약 3년, 약 5년, 약 10년 또는 그 초과 중 어느 것 후에 존재한다.

[0150] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 유지 또는 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 중 어느 것 초과와 황반 부피의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 적어도 약 10%의 황반 부피의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 황반 부피는 OCT 또는 SD-OCT에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 적어도 약 10%의 황반 부피의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 약 15% 이상의 황반 부피의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 황반 부피는 OCT 또는 SD-OCT에 의해 결정된다.

[0151] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교한 황반 부피의 유지 또는 감소는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주 이상 후에 존재한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교한 황반 부피의 유지 또는 감소는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주, 약 34주, 약 44주, 약 6개월, 약 1년, 약 1.5년, 약 2년, 약 3년, 약 5년, 약 10년 또는 그 초과 중 어느 것 후에 존재한다.

[0152] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 유지 또는 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈

및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 125%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300% 또는 그 초과 중 어느 것보다 많은 시력의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 시력은 최대 교정 시력(BCVA)이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, BCVA는 정확하게 읽힌 문자의 개수에 상응하는 ETDRS 점수로서 표현된다(Vitale et al., (2016) JAMA Ophthalmol 134(9):1041:1047).

[0153] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 적어도 15개 ETDRS 문자(Vitale et al., (2016) JAMA Ophthalmol 134(9):1041:1047)(예를 들어, 적어도 약 15개, 적어도 약 20개, 적어도 약 30개, 적어도 약 40개, 적어도 약 50개, 적어도 약 60개 또는 약 70개 문자)의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 1 내지 약 15개(예를 들어, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14 또는 약 15개 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 5개 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6 또는 약 7개 중 어느 것의 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 3개 이상의 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 4개 이상의 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 5.1개 이상의 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 6.4개 이상의 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 6.8개 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 8.8개 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 2.3개 ETDRS 문자의 BCVA의 개선을 유발한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 BCVA의 유지를 유발하며, 여기서 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 15개 미만의 ETDRS 문자(Vitale et al., (2016) JAMA Ophthalmol 134(9):1041:1047)(예를 들어, 15개 이하, 14개 이하, 13개 이하, 12개 이하, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 1개 또는 0개 문자 중 어느 것)를 상실한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 BCVA의 유지를 유발하며, 여기서 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 2개 문자를 상실한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 BCVA의 유지를 유발하며, 여기서 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8 또는 약 9개 중 어느 것의 ETDRS 문자를 상실한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 BCVA의 유지를 유발하며, 여기서 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 0개 문자를 상실한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 BCVA의 유지를 유발하며, 여기서 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 1개 문자를 상실한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 BCVA의 유지를 유발하며, 여기서 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 2.7개 문자를 상실한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 BCVA의 유지를 유발하며, 여기서 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 2.8개 문자를 상실한다. 일부 실시양태에서,

것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 -4 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, -4, -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 -3 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, -3, -2, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 -2 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, -2, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 -1 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, -1, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 0 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, 0, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 +1 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 +2 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, +2, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 +3 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 +4 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 +5 내지 +7개 또는 그 초과(예를 들어, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11, +12, +13, +14, +15, +16, +17, +18, +19, +20개 또는 그 초과 중 어느 것)의 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 약 +6 또는 약 +7개 ETDRS 문자의 BCVA의 변화를 유발한다.

[0157] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 일과성 염증(예를 들어, 방수 세포 및/또는 유리체 세포에 의해 유도된 염증, 방수 흐름, 후유착, 불량한 동공 확장)을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 염증(예를 들어, 방수 세포 및/또는 유리체 세포에 의해 유도된 염증, 방수 흐름, 후유착, 불량한 동공 확장)을 유발하며, 이는 경구 및/또는 국소 스테로이드 치료 및/또는 동공확대제의 투여 후에 개선된다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 염증(예를 들어, 방수 세포 및/또는 유리체 세포에 의해 유도된 염증)을 유발하며, 이는 경구 및/또는 국소 스테로이드 치료의 투여 후에 해소된다. 염증(예를 들어, 방수 세포 및/또는 유리체 세포에 의해 유도된 염증, 방수 흐름, 후유착, 불량한 동공 확장)은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예컨대 슬릿 램프 검사를 사용하여 측정될 수 있다.

[0158] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력(예를 들어, BCVA)과 비교한 시력의 유지 또는 개선은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 1일, 약 1주, 약 2주, 약 4주, 약 8주, 약 12주, 약 16주, 약 20주, 약 24주, 약 28주, 약 32주, 약 36주, 약 40주, 약 44주, 약 48주, 약 52주, 약 56주, 약 60주, 약 64주, 약 68주, 약 72주, 약 76주, 약 80주, 약 84주, 약 88주, 약 92주, 약 96주, 약 100주, 약 104주, 약 108주 또는 그 초과 중 어느 것 후에 존재한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력(예를 들어, BCVA)과 비교한 시력의 유지 또는 개선은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주 이상 후에 존재한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의

투여 전 시력(예를 들어, BCVA)과 비교한 시력의 유지 또는 개선은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 약 30주, 약 34주, 약 44주, 약 6개월, 약 1년, 약 1.5년, 약 2년, 약 3년, 약 5년, 약 10년 또는 그 초과 중 어느 것 후에 존재한다.

[0159] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 최대 교정 시력 (BCVA)에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, BCVA는 정확하게 읽힌 문자의 개수에 상응하는 ETDRS 점수로서 표현된다(Vitale et al., (2016) JAMA Ophthalmol 134(9):1041:1047). 일부 실시양태에서, 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전과 비교하여 ETDRS 점수에서의 15개 미만의 문자(예를 들어, 15개 이하, 14개 이하, 13개 이하, 12개 이하, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 1개 또는 0개 문자 중 어느 것)를 상실하는 경우에, 개체는 시각 및/또는 시력의 유지를 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전과 비교하여 적어도 15개 문자(예를 들어, 적어도 약 15개, 적어도 약 20개, 적어도 약 30개, 적어도 약 40개, 적어도 약 50개, 적어도 약 60개 또는 약 70개 문자 중 어느 것)를 획득하는 경우에, 개체는 시각 및/또는 시력의 개선을 갖는 것으로 결정된다.

[0160] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 중심 서브필드 두께(CST) 또는 중심 망막 두께(CRT)에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, CST 또는 CRT는 SD-OCT에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 SD-OCT에 의해 평가된 CST 또는 CRT가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 감소되는 경우에 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 SD-OCT에 의해 평가된 CST 또는 CRT가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 유지되는 경우에 결정된다.

[0161] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 황반 부피에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 황반 부피는 SD-OCT에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 SD-OCT에 의해 평가된 황반 부피가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 감소되는 경우에 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 SD-OCT에 의해 평가된 황반 부피가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 유지되는 경우에 결정된다.

[0162] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 망막 두께(예를 들어, 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)) 및 황반 부피에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, CST 및 황반 부피는 SD-OCT에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 SD-OCT에 의해 평가된 CST 및 황반 부피가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 감소되는 경우에 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 SD-OCT에 의해 평가된 CST 및 황반 부피가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 유지되는 경우에 결정된다.

[0163] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체가 필요로 하는 구제요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)의 횟수에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다 또는 그 초과 중 어느 것에서 1회 미만의 구제요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로

하는 경우에 결정된다.

[0164] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9 주, 적어도 10주, 적어도 15주, 적어도 20주, 적어도 30주, 적어도 40주, 적어도 50주, 적어도 60주, 적어도 70주, 적어도 80주, 적어도 90주, 적어도 100주, 적어도 110주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 어떠한 구체 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는 경우에 결정된다.

[0165] 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 24개월, 적어도 약 23개월, 적어도 약 22개월, 적어도 약 21개월, 적어도 약 20개월, 적어도 약 19개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 17개월, 적어도 약 16개월, 적어도 약 15개월, 적어도 약 14개월, 적어도 약 13개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 1개월, 적어도 약 3주, 적어도 약 2주 또는 적어도 약 1주 중 어느 것 동안 어떠한 구체 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 12개월 동안 어떠한 구체 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 10개월 동안 어떠한 구체 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 7개월 동안 어떠한 구체 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 6개월 동안 어떠한 구체 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 2개월 동안 어떠한 구체 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 적어도 약 1개월 동안 어떠한 구체 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는다.

[0166] 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 50%(예를 들어, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100% 중 어느 것)의 개체가 항-VEGF 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 67%(예를 들어, 적어도 약 67%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100% 중 어느 것)의 개체가 항-VEGF 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 50%의 개체가 항-VEGF 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 78%의 개체가 항-VEGF 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 80%의 개체가 항-VEGF 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 82%의 개체가 항-VEGF 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 100%의 개체가 항-VEGF 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다.

[0167] 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 50%(예를 들어, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100% 중 어느 것)의 개체가 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 4주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 4주, 적어도 약 8주, 적어도 약 12주, 적어도 약 16주, 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어

도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 68주, 적어도 약 72주, 적어도 약 76주, 적어도 약 80주, 적어도 약 84주, 적어도 약 88주, 적어도 약 92주, 적어도 약 96주, 적어도 약 100주, 적어도 약 104주, 적어도 약 108주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 항-VEGF 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 50%의 개체가 rAAV 입자의 투여 후 약 52주 이상 또는 약 56주 이상 동안 항-VEGF 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 67%(예를 들어, 적어도 약 67%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100% 중 어느 것)의 개체가 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 68주, 적어도 약 72주, 적어도 약 76주, 적어도 약 80주, 적어도 약 84주, 적어도 약 88주, 적어도 약 92주, 적어도 약 96주, 적어도 약 100주, 적어도 약 104주, 적어도 약 108주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 항-VEGF 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 78%의 개체가 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 4주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 4주, 적어도 약 8주, 적어도 약 12주, 적어도 약 16주, 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 68주, 적어도 약 72주, 적어도 약 76주, 적어도 약 80주, 적어도 약 84주, 적어도 약 88주, 적어도 약 92주, 적어도 약 96주, 적어도 약 100주, 적어도 약 104주, 적어도 약 108주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 항-VEGF 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 80%의 개체가 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 68주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 항-VEGF 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 적어도 약 82%의 개체가 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 68주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 항-VEGF 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 100%의 개체가 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 68주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 항-VEGF 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단일 단위 용량을 투여하는 것은 복수의 개체 중 100%의 개체가 rAAV 입자의 투여 후 약 64주 이상, 72주 이상 또는 84주 이상 중 어느 것 동안 항-VEGF 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하지 않도록 한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 입자의 구제 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개

체 중 약 78% 이하(예를 들어, 약 78% 이하, 약 75% 이하, 약 70% 이하, 약 65% 이하, 약 60% 이하, 약 55% 이하, 약 50% 이하, 약 45% 이하, 약 40% 이하, 약 35% 이하, 약 30% 이하, 약 25% 이하, 약 20% 이하, 약 15% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2.5% 이하, 약 1% 이하 또는 약 0.5% 이하 중 어느 것)이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 약 50% 이하(예를 들어, 약 50% 이하, 약 45% 이하, 약 40% 이하, 약 35% 이하, 약 30% 이하, 약 25% 이하, 약 20% 이하, 약 15% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2.5% 이하, 약 1% 이하 또는 약 0.5% 이하 중 어느 것)이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 약 30% 미만(예를 들어, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5%, 약 2.5%, 약 1% 또는 약 0.5% 중 어느 것 미만)이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 약 30% 미만이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 약 20% 미만이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 0%이도록 한다.

[0169]

일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 4주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 4주, 적어도 약 8주, 적어도 약 12주, 적어도 약 16주, 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 68주, 적어도 약 72주, 적어도 약 76주, 적어도 약 80주, 적어도 약 84주, 적어도 약 88주, 적어도 약 92주, 적어도 약 96주, 적어도 약 100주, 적어도 약 104주, 적어도 약 108주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 약 78% 이하(예를 들어, 약 78% 이하, 약 75% 이하, 약 70% 이하, 약 65% 이하, 약 60% 이하, 약 55% 이하, 약 50% 이하, 약 45% 이하, 약 40% 이하, 약 35% 이하, 약 30% 이하, 약 25% 이하, 약 20% 이하, 약 15% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2.5% 이하, 약 1% 이하 또는 약 0.5% 이하 중 어느 것)이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 66주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 약 30% 미만(예를 들어, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5%, 약 2.5%, 약 1% 또는 약 0.5% 중 어느 것 미만)이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 66주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 약 30% 미만이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 66주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 0%이도록 한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자

의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 4주, 예를 들어 rAAV 입자의 투여 후 적어도 약 4주, 적어도 약 8주, 적어도 약 12주, 적어도 약 16주, 적어도 약 20주, 적어도 약 24주, 적어도 약 28주, 적어도 약 32주, 적어도 약 36주, 적어도 약 40주, 적어도 약 44주, 적어도 약 48주, 적어도 약 52주, 적어도 약 56주, 적어도 약 60주, 적어도 약 64주, 적어도 약 68주, 적어도 약 72주, 적어도 약 76주, 적어도 약 80주, 적어도 약 84주, 적어도 약 88주, 적어도 약 92주, 적어도 약 96주, 적어도 약 100주, 적어도 약 104주, 적어도 약 108주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 임의의 구체 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 개체가 복수의 개체 중 0%이도록 한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 평균 연간 항-VEGF 주사 비율과 비교하여 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 87%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99% 또는 100% 중 어느 것의 평균 연간 항-VEGF 주사 비율의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 평균 연간 항-VEGF 주사 비율과 비교하여 약 87% 이상의 평균 연간 항-VEGF 주사 비율의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 복수의 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 평균 연간 항-VEGF 주사 비율과 비교하여 100%의 평균 연간 항-VEGF 주사 비율의 감소를 유발한다.

[0171] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 평균 연간 항-VEGF 주사 비율은 하기 식에 따라 계산된다:

[0172]
$$\text{rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 연간 비율} = (\text{rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 12개월 내 항-VEGF 주사 횟수}) / (\text{rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 지난 12개월 내 제1항-VEGF 주사로부터 rAAV 입자의 단위 용량의 투여까지의 일수} / 365.25)$$

[0173] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 평균 연간 항-VEGF 주사 비율은 하기 식에 따라 계산된다:

[0174]
$$\text{rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 연간 비율} = (\text{rAAV 입자의 단위 용량의 투여 이후 항-VEGF 주사 횟수}) / (\text{rAAV 입자의 단위 용량의 투여로부터의 일수} / 365.25).$$

[0175] 일부 실시양태에서, 개체가 rAAV 입자의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 BCVA (예를 들어, ETDRS 프로토콜을 사용함)와 비교하여, rAAV 입자가 투여된 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 (예를 들어, SD-OCT에 의해 결정시) 망막내액 또는 망막하액에 기인하는 BCVA의 10개 이상의 문자의 상실을 나타내는 경우에, 개체는 rAAV 입자의 투여 후에 구체 치료(예를 들어, 항-VEGF 유리체내 주사, 예컨대 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 개체가, 예를 들어 SD-OCT에 의해 결정시, rAAV 입자의 투여 전에 rAAV 입자가 투여되는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 중심 서브 필드 두께와 비교하여, rAAV 입자가 투여된 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 75 μm 초과의 중심 서브필드 두께(예를 들어, CST 또는 CRT)의 증가를 나타내는 경우에, 개체는 rAAV 입자의 투여 후에 구체 치료(예를 들어, 항-VEGF 유리체내 주사, 예컨대 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 개체가 rAAV 입자가 투여된 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 AMD로 인해 시각-위험 출혈을 나타내는 경우, 개체는 rAAV 입자의 투여 후에 구체 치료(예를 들어, 항-VEGF 유리체내 주사, 예컨대 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 것으로 결정된다.

[0176] 일부 실시양태에서, 구체 치료는 표준 관리 항-VEGF 요법의 투여를 포함한다. 이러한 표준 관리 항-VEGF 요법은 1회 이상의 항-VEGF 치료(예를 들어, 항-VEGF 유리체내 주사)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 구체 치료는 1회 이상의 아플리베르셉트 IVT 주사를 포함한다. 일부 실시양태에서, 구체 치료는 약 2 mg의 아플리베르셉트를 포함하는 1회 이상의 아플리베르셉트 IVT 주사를 포함한다.

[0177] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 망막액 수준과 비교한 망막액 수준에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 망막액 수준과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 망막액의 감소가 관찰되는 경우에 결정된다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 wAMD이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈

관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 색소 상피 박리(PED)와 비교한 PED의 해소에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 PED와 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 PED의 해소가 관찰되는 경우에 결정된다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 wAMD이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 플루오레세인 혈관조영에 의해 결정된 맥락막 신생혈관화(CNV) 병변 성장에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 CNV 병변이 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 존재하는 CNV 병변과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후(예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 100% 중 어느 것 초과만큼) 수축하는 경우에 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 CNV 병변이 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 존재하는 CNV 병변과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후에 성장하지 않는(예를 들어, 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15% 또는 약 20% 중 어느 것 미만으로 성장하는) 경우에 결정된다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 wAMD이다.

[0180] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법(예를 들어, SD-OCT, OCT, 플루오레세인 혈관조영, 디지털 컬러 안저 촬영 등)에 기초한 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈의 해부학적 특색에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈의 해부학적 특색의 개선이 관찰되는 경우에 결정된다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 wAMD이다.

[0181] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체에서의 안구 신생혈관 질환의 치료는 안과 검사, 안내압(예를 들어, 골드만(Goldmann) 압평 안압측정계 또는 토노-펜(Tono-pen)을 사용함), 간접 검안경검사, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈 및 부속기의 검사, 안검 및/또는 동 공 반응성, 안검하수, 비정상적 동공 형상, 불균등 동공, 광에 대한 비정상적 반응, 구심신경 동공 결손, 슬릿-램프 검사(안검, 결막, 각막, 수정체, 홍채 및 전방에 대한 것 포함), 유리체, 시신경, 주변 망막 및 망막 혈관계의 후안부 이상, SD-OCT, 플루오레세인 혈관조영, 디지털 컬러 안저 촬영(망막, 시신경 유두 및/또는 황반의 영상 포함), 방수 샘플링, 유리체액 샘플링, OCT-혈관조영(OCT-A), 굴절 및/또는 시력(BCVA)에 기초하여 평가된다. 일부 실시양태에서, SD-OCT는 망막 두께(예를 들어, 중심 망막 두께 또는 중심 서브필드 두께), 황반 부피 및/또는 유체(예를 들어, 망막하액 또는 망막내액)의 존재를 평가하기 위해 수행된다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 wAMD이다.

[0182] rAAV 입자의 단위 용량은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여될 수 있다. 예를 들어, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 안내로 또는 유리체내 주사에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 안내 투여이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 유리체내 주사 (IVT) 또는 망막하 주사에 의한 것이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 IVT 주사에 의한 것 이다. 일부 실시양태에서, 유리체내 주사에 의해 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 데 무균 기술이 사용된다. 일부 실시양태에서, 유리체내 주사에 의해 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는데 프로비돈-아이오딘을 사용한 무균 기술이 사용된다.

[0183] 일부 실시양태에서, 개체는 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 안구 신생 혈관 질환에 대한 선행 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맙, 브롤루시주맙, 라니비주맙, 파리시맙, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 선행 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맙, 브롤루시주맙, 라니비주맙, 파리시맙, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN- 90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 선행 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 아플리베르셉트 치료를 받지 않았다. 일부 실

시 양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 선행 아플리베르셉트 치료를 받지 않았다.

[0184] 스테로이드 치료

[0185] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 스테로이드 치료와 조 함되어 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 코르티코스테로이드 치료다. 예시적인 코르티코스테로이드는 비제한적으로 알클로메타손, 암시노니드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데옥시코르티코스테론, 데소니드, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 플루클로롤론, 플루드로코르티손, 플루드록시코르티드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루티카손, 푸프레드니텐, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로메타손, 히드로코르티손 아세포네이트, 히드로코르티손 부테프레이트, 히드로코르티손 부티레이트, 로테프레드놀, 메트리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리텐, 리멕솔론, 텍소코르톨, 트리암시놀론 및 울로베타솔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 전신 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 경구 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 안과용 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료는 국소 스테로이드 치료(예를 들어, 점안제), 안구주위 스테로이드 치료(예를 들어, 테논하, 결막하), 유리체내 스테로이드 치료 또는 맥락막상 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료, 메트리손 치료, 로테프레드놀 치료, 프레드니솔론 치료, 플루오시놀론 치료, 트리암시놀론 치료, 리멕솔론 치료, 텍사메타손 치료, 플루오로메톨론 치료, 플루오시놀론 치료, 리멕솔론 치료 또는 프레드니손 치료이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 프레드니손 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다.

[0186] 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 전신 스테로이드 치료 및 국소 스테로이드 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 전신 스테로이드 치료는 경구 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 전신 스테로이드 치료는 프레드니손 치료이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다. 일부 실시양태에서, 전신 스테로이드 치료 및 국소 스테로이드 치료는 동시에(예를 들어, 동일한 날에) 투여된다. 일부 실시양태에서, 전신 스테로이드 치료 및 국소 스테로이드 치료는 개별적으로(예를 들어, 상이한 날에) 투여된다.

[0187] 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 프레드니손 치료, 메틸프레드니솔론 치료, 부데소니드 치료, 트리암시놀론 치료, 히드로코르티손 치료 및 베타메타손 치료를 포함하되 이에 국한되지 않는 경구 치료이다. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료(예: 프레드니손)는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 최대 약 4주, 약 6주, 약 8주 또는 약 9주 동안 매일 스테로이드를 투여하는 치료이다. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료(예: 프레드니손)는 다음의 용량으로 투여된다: rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 주부터 2주차까지 약 0.8 mg/kg/일 내지 약 1.00 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 3주차 내지 5주차에는 약 0.59 mg/kg/일 내지 약 0.75 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 6주차에는 약 0.4 mg/kg/일 내지 약 0.6 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 7주차에는 약 0.25 mg/kg/일 내지 약 0.375mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 8주차에는 약 0.14 mg/kg/일 내지 약 0.28 mg/kg/일 미만 및 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차에는 약 0.063 mg/kg/일 내지 약 0.125 mg/kg/일 미만. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료는 다음의 용량으로 투여된다: rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 주부터 2주차까지는 약 1.00 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 3주차에서 5주차까지는 약 0.75 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 6주차에는 약 0.6 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 7주차에는 약 0.375 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 8주차에는 약 0.28 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차에는 약 0.125 mg/kg/일 이하. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차의 처음 4일 동안 약 0.125 mg/kg/일 내지 약 0.14 mg/kg/일의 용량으로 투여되고, 개체의 체중이 70kg 이상인 경우, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차의 처음 4일 동안 약 0.0625 mg/kg/일 내지 약 0.070mg/kg/일의 용량으로 투여된다.

[0188] 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 및 투여 동

안 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 동안 및 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 및/또는 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 및 투여 후에 투여된다.

[0189] 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 전신 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 전신 스테로이드 치료는 경구 스테로이드 치료이다.

[0190] 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 경구 프레드니손 치료이다. 일부 실시양태에서, 경구 프레드니손 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 개시된다. 일부 실시양태에서, 초기 경구 프레드니손 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 약 7일, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 약 1일 또는 0일 중 어느 것 전 1일에 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg 또는 약 70 mg의 프레드니손 중 어느 것의 용량으로 투여되고, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일 또는 약 10일 또는 그 초과 중 어느 것 동안 계속된다. 일부 실시양태에서, 초기 경구 프레드니손 치료는 rAAV의 단위 용량을 투여하기 약 3일 전 1일에 약 60 mg의 프레드니손의 용량으로 투여되고, 약 3일 동안 계속된다.

[0191] 일부 실시양태에서, 초기 경구 프레드니손 치료 후에 경구 프레드니손 치료 용량 점감이 이어진다. 일부 실시양태에서, 경구 프레드니손 치료 용량 점감은 총 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일 또는 약 7일 중 어느 것 동안 1일에 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg 또는 약 50 mg의 프레드니손 중 어느 것의 용량으로 투여되고, 이어서 약 1일, 약 2일, 약 3일 또는 약 4일 중 어느 것 동안 1일에 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg 또는 약 25 mg의 프레드니손의 용량으로 투여되고, 이어서 약 1일, 약 2일, 약 3일 또는 약 4일 동안 1일에 약 5 mg, 약 10 mg 또는 약 15 mg의 프레드니손의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 프레드니손 용량 점감은 3일 동안 1일에 약 40 mg의 프레드니손의 용량, 이어서 2일 동안 1일에 약 20 mg의 프레드니손의 용량, 이어서 2일 동안 1일에 약 10 mg의 프레드니손의 용량으로 투여된다.

[0192] 일부 실시양태에서, 초기 경구 프레드니손 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 3일 전에 총 6일 동안 1일에 60 mg의 프레드니손 용량, 이어서 총 3일 동안 1일에 40 mg의 프레드니손 용량, 이어서 2일 동안 1일에 20 mg의 프레드니손 용량, 이어서 2일 동안 1일에 10 mg의 프레드니손 용량으로 개시된다.

[0193] 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 경구 치료(예: 프레드니손)이다. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료(예: 프레드니손)는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 최대 약 4주, 약 6주, 약 8주 또는 약 9주 동안 매일 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료제(예: 프레드니손)는 다음의 용량으로 투여된다: rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 주부터 2주차까지 약 0.8 mg/kg/일 내지 약 1.00 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 3주차 내지 5주차에는 약 0.59 mg/kg/일 내지 약 0.75mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 6주차에는 약 0.4 mg/kg/일 내지 약 0.6 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 7주차에는 약 0.25 mg/kg/일 내지 약 0.375 mg/kg/일 미만, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 8주차에는 약 0.14 mg/kg/일 내지 약 0.28 mg/kg/일 미만. rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차에는 약 0.063 mg/kg/일 내지 약 0.125 mg/kg/일 미만. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료는 다음의 용량으로 투여된다: rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 주부터 2주차까지 약 1.00 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 3주차에서 5주차까지 약 0.75 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 6주차에 약 0.6 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 7주차에 약 0.375 mg/kg/일 이하, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 8주차에 약 0.28 mg/kg/일 이하 및 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차에 약 0.125 mg/kg/일 이하. 일부 실시양태에서, 경구 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차의 처음 4일 동안 약 0.125 mg/kg/일 내지 약 0.14 mg/kg/일의 용량으로 투여되고, 개체의 체중이 70kg 이상인 경우, rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 9주차의 처음 4일 동안 약 0.0625 mg/kg/일 내지 약 0.070 mg/kg/일의 용량으로 투여된다.

[0194] 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 안과용 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료는 디플루프레드네이트 치료이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및/또는 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 및 투여 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 및 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위

용량의 투여 동안 및 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전, 투여 동안 및 투여 후에 투여된다.

[0195] 일부 실시양태에서, 스테로이드 치료는 안과용 스테로이드 치료, 예를 들어 국소 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료, 예를 들어 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 최대 4주, 최대 6주, 최대 8주, 최대 3개월, 최대 4개월, 최대 5개월 또는 최대 6개월 동안의 매일 스테로이드 치료이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 제1주에 국소 스테로이드의 약 4회 투여, 약 제2주에 국소 스테로이드의 약 3회 투여, 약 제3주에 국소 스테로이드의 약 2회 투여 및 약 제4주에 국소 스테로이드의 약 1회 투여를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 약 3주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드 치료는 치료 의사의 판단에 따라 연장된다.

[0196] 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드는 약 0.005% 내지 약 0.5% 디플루프레드네이트이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드는 약 0.005%, 약 0.006%, 약 0.007%, 약 0.008%, 약 0.009%, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.4%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09% 또는 약 0.1% 디플루프레드네이트 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 안과용 스테로이드는 디플루프레드네이트 0.05%이다. 일부 실시양태에서, 디플루프레드네이트 0.05%의 용량은 안과용 용액 한 방울이다. 일부 실시양태에서, 한 방울은 약 50 μ l(예를 들어, 약 25 μ l 내지 약 50 μ l 또는 약 50 μ l 내지 약 100 μ l)이다. 일부 실시양태에서, 디플루프레드네이트의 용량은 약 1 μ g 내지 약 5 μ g 또는 약 2 μ g 내지 약 3 μ g 또는 약 2.5 μ g 디플루프레드네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 디플루프레드네이트의 용량은 약 2.5 μ g 디플루프레드네이트를 포함한다.

[0197] 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 7주 국소 스테로이드 치료, 예를 들어 0.05% 디플루프레드네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 4주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 1주 전에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 28일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 7일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 7일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 7일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 7일 전에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 제1일 내지 약 제28일에 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 제29일 내지 약 제35일에 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 제36일 내지 약 제42일에 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 제43일 내지 약 제49일에 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 제1일에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 염증이 존재하는 경우에 계속된다.

[0198] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 치료 방법은 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전에 개체의 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트 IVT 주사)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 7일 또는 약 1주 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 약 제1일에 투여되고, rAAV 입자의 단위 용량은 약 제8일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 7주 국소 스테로이드 치료, 예를 들어 0.05% 디플루프레드네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 4주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 1주 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 항-VEGF 작용제의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 28일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 7일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 7일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 7일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 항-VEGF 작용제의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 제1일 내지 약 제28일에 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 제29일 내지 약 제35일에 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 제36일 내지 약 제42일에 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 제43일 내지 약 제49일에 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 제1일에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료

는 염증이 존재하는 경우에 계속된다.

- [0199] 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 4개월 국소 스테로이드 치료, 예를 들어 0.05% 디플루프레드네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 1주 전에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 30일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 30일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 30일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 30일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 7일 전에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 제1일 내지 약 제30일에 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 제31일 내지 약 제60일에 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 제61일 내지 약 제90일에 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 제91일 내지 약 제120일에 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 제1일에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 염증이 존재하는 경우에 계속된다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 치료 방법은 개체의 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전에 개체의 한쪽 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트 IVT 주사)를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 7일 또는 약 1주 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 약 제1일에 투여되고, rAAV 입자의 단위 용량은 약 제8일에 투여된다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 4개월 국소 스테로이드 치료, 예를 들어 0.05% 디플루프레드네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 1개월 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 항-VEGF 작용제의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 약 30일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 30일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 30일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 30일 동안 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 항-VEGF 작용제의 투여와 함께 시작하여 그 후이다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 제1일 내지 약 제30일에 1일에 국소 스테로이드의 약 4회 투여(즉, QID), 이어서 약 제31일 내지 약 제60일에 1일에 국소 스테로이드의 약 3회 투여(즉, TID), 이어서 약 제61일 내지 약 제90일에 1일에 국소 스테로이드의 약 2회 투여(즉, BID), 이어서 약 제91일 내지 약 제120일에 1일에 국소 스테로이드의 약 1회 투여(즉, QD)를 포함하며; 시기는 제1일에 시작한다. 일부 실시양태에서, 국소 스테로이드 치료는 염증이 존재하는 경우에 계속된다.
- [0201] 트랜스진을 표적 세포에 전달하기 위한 벡터
- [0202] 일부 실시양태에서, 재조합 아데노-연관 바이러스(rAAV) 입자는 대상체(예를 들어, 인간 또는 비-인간 영장류)에서 복제-결손이도록 변경된 아데노-연관 바이러스(AAV)로부터 유래된 재조합 바이러스 벡터를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아데노-연관 바이러스(AAV)는 재조합 AAV(rAAV)이다.
- [0203] AAV 또는 rAAV는 작은 비-외피보유 단일-가닥 DNA 바이러스이다. rAAV는 비-병원성 인간 파르보바이러스이고, 복제를 위해 아데노바이러스, 단순 포진 바이러스, 백시니아 바이러스 및 CMV를 포함한 헬퍼 바이러스에 의존성이도록 제조될 수 있다.
- [0204] 야생형(wt) AAV에 대한 노출은 임의의 인간 병리상태를 유발하는 것과 연관되지 않거나 유발하는 것으로 공지되어 있지 않고, 일반적 집단에서 통상적이므로, AAV 또는 rAAV는 유전자 요법에 적합한 전달 시스템이다. 항-VEGF 작용제, 예를 들어 아플리베르셉트의 전달을 위한 유전자 요법에 사용된 AAV 및 rAAV는 임의의 혈청형의 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 AAV1, AAV2, AAV2.5, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, rh10, AAV-DJ 및 그의 임의의 하이브리드 또는 키메라 AAV를 포함한 임의의 적합한 AAV 혈청형의 사용을 제공한다. 일부 실시양태에서, 사용된 혈청형은 바이러스의 항성 또는 관심 표적 세포의 감염성에 기초한다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제 트랜스진(예를 들어, 아플리베르셉트 트랜스진)과 함께 사용하기 위한 가장 최적의 혈청형의 선택을 가능하게 하는 여러 AAV 벡터가 생성될 수 있다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 위형화 AAV의 사용을 제공한다. 위형화 AAV 입자는 다른 AAV 혈청형의 AAV 캡시드에 의해 캡시드화된 한 AAV 혈청형의 AAV 게놈 역전된 말단 반복부(ITR)를 포함한다. 전형적으로,

위형화 AAV는 "AAV#/#" 로 지정되며, 여기서 첫 번째 "#" 은 AAV ITR 혈청형을 나타내고, 두 번째 "#"은 캡시드 혈청형을 나타낸다. 예를 들어, AAV2 ITR 및 AAV1 캡시드를 포함하는 AAV 입자는 "AAV2/1" 로 지정될 것이다.

[0206] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 핵산, 예를 들어 이중 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산은 트랜스진, 예를 들어 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩한다. 일부 실시양태에서, 코딩된 트랜스진, 예를 들어 항-VEGF 작용제는 핵산의 전사를 개시하는 프로모터의 전사 제어 하에 있다. 일부 실시양태에서, 프로모터는 "편재성" 프로모터이다. 일부 실시양태에서, 프로 모터는 "강한" 또는 구성적으로 활성인 프로모터, 예를 들어 시토메갈로바이러스(CMV) 프로모터, 신장 인자 1 알파(EF1a) 프로모터, 글리세르알데히드 3-포스페이트 데히드로게나제(GAPDH) 프로모터 또는 코백신36(또는 "Cx36") 프로모터이다. 일부 실시양태에서, 프로모터는 특이적 조직 또는 세포, 예컨대 망막 세포에서 활성화되어 비-표적화 세포에 대한 잠재적 독성 또는 바람직하지 않은 효과를 감소시 키는 조직-특이적 프로모터이다. 일부 측면에서, 항-VEGF 작용제 트랜스진(예를 들어, 아플리베르셉트 트랜스진)과 함께 사용하기 위한 가장 최적의 혈청형 및 프 로모터의 선택을 가능하게 하는 여러 AAV 벡터가 생성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산에 AAV 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된다. 일부 실시양태에서, 핵산에 AAV2 ITR가 플랭킹된다.

[0207] 일부 실시양태에서, AAV 벡터는 표적 세포(예를 들어, 망막 세포)에서의 트랜스진(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 증진된 발현을 위한 폴리뉴클레오티드 카세트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 5'에서 3' 순서로 (a) CMV 서열(서열식별번호: 22)을 포함하는 제1 인핸서 영역; (b) CMV 서열(서열식별번호: 23)을 포함하는 프로모터 영역; (c) 5'에서 3' 순서로 TPL 및 eMLP 서열(각각 서열식별번호: 24 및 서열식별번호: 25)을 포함하는 5'UTR 영역; (d) 펩티드 또는 폴리펩티드(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)를 코딩하는 코딩 서열; (e) 전체 EES 서열(서열식별번호: 26)을 포함하는 제2 인핸서 영역; 및 (f) HGH 폴리아데닐화 부위(서열식별번호: 27)를 포함한다. 이들 중 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 서열식별번호: 28-32 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열로부터 선택된 1개 이상의 서열을 포함한다. 이들 중 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세 트의 5' 아암은 서열식별번호: 33 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 그로 이루어진다. 이들 중 특정 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트의 3' 아암은 서열식별번호: 34 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 그로 이루어진다. 서열식별번호: 22~34의 핵산 서열은 하기에 제공된다:

[0208] ACTTACGGTA AATGCCCGC CTGGTGACC GCCCAACGAC CCCCGCCAT TGACGTCAAT AATGACGTAT GTTCCCATAG TAACGCCAAT
AGGGACTTTC CATTGACGTC AATGGGTGGA GTATTTACGG TAAACTGCCC ACTTGGCAGT ACATCAAGTG TATCATATGC CAAGTCCGCC
CCCTATTGAC GTCAATGACG GTAAATGGCC CGCTGGCAT TATGCCAGT ACATGACCTT ACGGGACTTT CCTACTTGGC AGTACATCTA
CGTATTAGTC ATCGCTATTA CCA(서열식별번호: 22)

[0209] TGCTGATGCG GTTTTGGCAG TACACCAATG GCGGTGGATA GCGGTTTGAC TCACGGGGAT TTCCAAGTCT CCACCCCAT T GACGTCAATG
GGAGTTTGTT TTGGCACCAA AATCAACGGG ACTTTCCAAA ATGTCGTAAT AACCCCGCCC CGTTGACGCA AATGGGCGGT AGGCGTGTAC
GGTGGGAGGT CTATATAAGC AGAGTCGTT TAGTGAACCG(서열식별번호: 23)

[0210] CTCACTCTCT TCCGCATCGC TGTCTGCGAG GGCCAGCTGT TGGGCTCGCG GTTGAGGACA AACTCTTCGC GGTCTTTCCA GTACTCTTGG
ATCGGAAACC CGTCGCGCTC CGAACGGTAC TCCGCCACCG AGGGACCTGA GCGAGTCCGC ATCGACCGGA TCGGAAAACC TCTCGAGAAA
GGCGTCTAAC CAGTCACAGT CGCAAGGTAG GCTGAGCACC GTGGCGGGCG GCAGCGGGTG GCGGTCGGGG TTGTTTCTGG CGGAGGTGCT
GCTGATGATG TAATTAAGT AGGCGGTCTT GAGACGGCG ATGGTCGA(서열식별번호: 24)

[0211] CCAGCTGTTG GGTGAGTAC TCCCTCTCAA AAGCGGGCAT TACTTCTGCG CTAAGATTGT CAGTTTCCAA AAACGAGGAG GATTGTATAT
TCACCTGGCC CG(서열식별번호: 25)

[0213] CTGTTCTCAT CACATCATAT CAAGTTTATA TACCATCAAT ATTGCCACAG ATGTTACTTA GCCTTTTAAT ATTTCTCTAA TTTAGTGTAT
ATGCAATGAT AGTTCTCTGA TTTCTGAGAT TGAGTTTCTC ATGTGTAATG ATTATTTAGA GTTTCTCTTT CATCTGTCA AATTTTGTG
TAGTTTATT TTTTACTGAT TTGTAAGACT TCTTTTATA ATCTGCATAT TACAATTCTC TTTACTGGGG TGTGCAAAAT ATTTCTGTG
ATTCTATGGC CTGACTTTTC TTAATGGTTT TTTAATTTTA AAAATAAGTC TTAATATTCA TGCAATCTAA TTAACAATCT TTTCTTTGTG
GTTAGGACTT TGAGTCATAA GAAATTTTTC TCTACACTGA AGTCATGATG GCATGCTTCT ATATTATTTT CTAAGAGATT TAAAGTTTGT
CCTTCTCCAT TTAGACTTAT AATCACTGG AATTTTTTTG TGTGTATGGT ATGACATATG GGTTCCTTTT TATTTTTTAC ATATAAATAT
ATTTCCCTGT TTTTCTAAAA AAGAAAAAGA TCATCATTTT CCCATTGTAA AATGCCATAT TTTTTCATA GGTCCTTAC ATATATCAAT

GGGTCTGTTT CTGAGCTCTA CTCTATTTTA TCAGCCTCAC TGTCTATCCC CACACATCTC ATGCTTTGCT CTAATCTTG ATATTTAGTG
GAACATTCTT TCCCATTTTG TTCTACAAGA ATATTTTGT TATTGTCTTT GGGCTTCTA TATACATTTT GAAATGAGGT TGACAAGTTA(서
열식별번호: 26)

[0215]

[0216] CTGCCCGGGT GGCATCCCTG TGACCCCTCC CCAGTGCCTC TCCTGGCCCT GGAAGTTGCC ACTCCAGTGC CCACCAGCCT TGTCTAATA
AAATTAAGTT GCATCATTTT GTCTGACTAG GTGCTCTTCT ATAATATTAT GGGGTGGAGG GGGGTGGTAT GGAGCAAGGG GCCCAAGTTG
GGAAGAAACC TGTAGGGCCT GC(서열식별번호: 27)

[0217] AGGCGGTCTT GAGACGGCGG ATGGTCGAGG TGAGGTGTGG CAGGCTTGAG ATCCAGCTGT TGGGGTGA(서열식별번호: 28)

[0218]

[0219] CGCTGTTTTG ACCTCCATAG TGGACACCGG GACCGATCCA GCCTCCGCGT CTCAGGGGAG ATCTCGTTTA GTGAACCGTC AGATCCTCAC
TCTCTCCGC ATCGCTGTCT GCGAGGGCCA GCTGTTGGG(서열식별번호: 29)

[0220]

[0221] TTGATATTCA CCTGGCCCGA TCTGGCCATA CACTTG (서열식별번호: 30)

[0222] CCCAGGTCCA AGTTTAAACG CC(서열식별번호: 31)

[0223] TCTTTGGGCT TTCTATATAC ATTTTGAAAT GAGGTTGACA AGTTACCTAG GAAACTGTC TTCCTGCCCG GGTGGCA(서열식별번호: 32)

[0224] CTCTGGAGAC GACTTACGGT AAATGGCCCG CCTGGCTGAC CGCCCAACGA CCCCCGCCA TTGACGTCAA TAATGACGTA TGTTCACATA
GTAACGCCAA TAGGGACTTT CCATTGACGT CAATGGGTGG AGTATTTACG GTAAACTGCC CACTTGGCAG TACATCAAGT GTATCATATG
CCAAGTCCGC CCCCTATTGA CGTCAATGAC GGTAAATGGC CCGCTGGCA TTATGCCAG TACATGACCT TACGGGACTT TCCTACTTGG
CAGTACATCT ACGTATTAGT CATCGCTATT ACCATGCTGA TGCGGTTTGG GCAGTACACC AATGGGCGTG GATAGCGGTT TGACTCACGG
GGATTTCCTAA GTCTCCACCC CATTGACGTC AATGGGAGTT TGTTTTGCA CAAAATCAA CGGGACTTTC CAAAATGTCG TAATAACCCC
GCCCCGTTGA CGCAAATGGG CGGTAGGCGT GTACGGTGGG AGGTCTATAT AAGCAGAGCT CGTTTAGTGA ACCGTCAGAT CGCCTGGAGA
GGCCATCCAC GCTGTTTTGA CCTCCATAGT GGACACCGGG ACCGATCCAG CCTCCGCGTC TCAGGGGAGA TCTCGTTTAG TGAACCGTCA
GATCCTCACT CTCTCCGCA TCGCTGTCTG CGAGGGCCAG CTGTTGGGCT CGCGGTTGAG GACAACTCT TCGCGGTCTT TCCAGTACTC
TTGGATCGGA AACCCGTCGG CCTCCGAACG GTACTCCGCC ACCGAGGGAC CTGAGCGAGT CCGCATCGAC CGGATCGGAA AACCTCTCGA
GAAAGGCGTC TAACCAGTCA CAGTCGCAAG GTAGGCTGAG CACCGTGGCG GCGGCAGCG GGTGGCGGTC GGGGTTGTTT CTGGCGGAGG
TGCTGCTGAT GATGTAATTA AAGTAGGCGG TCTTGAGACG GCGGATGGTC GAGGTGAGGT GTGGCAGGCT TGAGATCCAG CTGTTGGGGT
GAGTACTCCC TCTCAAAAGC GGGCATTACT TCTGCGCTAA GATTGTCACT TTCAAAAAC GAGGAGGATT TGATATTAC CTGGCCCGAT
CTGGCCATAC ACTTGAGTGA CAATGACATC CACTTGCCT TTCTCTCCAC AGGTGTCCAC TCCCAGGTCC AAGTTTAAAC GCCGCCACA TG
(서열식별번호: 33)

[0225] ACTGTTCTCA TCACATCATA TCAAGGTTAT ATACCATCAA TATTGCCACA GATGTTACTT AGCCTTTTAA TATTTCTCTA ATTTAGTGTA
TATGCAATGA TAGTTCTCTG ATTTCTGAGA TTGAGTTTCT CATGTGTAAT GATTATTAG AGTTTCTCTT TCATCTGTTC AAATTTTTGT
CTAGTTTTAT TTTTACTGA TTTGTAAGAC TTCTTTTTAT AATCTGCATA TTACAATTCT CTTTACTGGG GTGTTGCAAA TATTTTCTGT
CATTCTATGG CCTGACTTTT CTTAATGGTT TTTTAATTTT AAAATAAGT CTTAATATTC ATGCAATCTA ATTAACAATC TTTTCTTTGT
GGTTAGGACT TTGAGTCATA AGAAATTTT CTCTACACTG AAGTCATGAT GGCATGCTTC TATATTATTT TCTAAAAGAT TTAAAGTTTT
GCCTTCTCCA TTTAGACTTA TAATTCACCTG GAATTTTTT GTGTGATAGG TATGACATAT GGGTTCCTT TTATTTTTTA CATATAAATA
TATTTCCCTG TTTTCTAAA AAAGAAAAAG ATCATCATTT TCCCATTTGA AAATGCCATA TTTTTTTCAT AGGTCACCTA CATATATCAA
TGGGTCTGTT TCTGAGCTCT ACTCTATTT ATCAGCCTCA CTGCTATCC CCACACATCT CATGCTTGC TCTAAATCTT GATATTTAGT
GGAACATTCT TTCCCATTTT GTTCTACAAG AATATTTTTG TTATTGTCTT TGGGCTTTCT ATATACATTT TGAAATGAGG TTGACAAGTT
ACCTAGGAAA ACTGCTTCC TGCCCGGGTG GCATCCCTGT GACCCCTCCC CAGTGCCTCT CCTGGCCCTG GAAGTTGCCA CTCCAGTGCC
CACCAGCCTT GTCCTAATAA AATTAAGTTG CATCATTTTG TCTGACTAGG TGTCTTCTA TAATATTATG GGGTGGAGGG GGGTGGTATG
GAGCAAGGGG CCCAAGTTGG GAAGAAACCT GTAGGGCCTG CGAAGACAGT CAG(서열식별번호: 34)

[0226] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드 카세트는 서열식별번호: 39 또는 그에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 그로 이루어진다.

[0227] gcgcgcetcgctcactgaggccgccccgggcaagcccgggcgctcgggcgaccttggtcgccggcctcagtgagcgagcgagcgcgagagaggagtg
ggccaactccatcactaggggttccttgtagttaatgattaaccgcctatgctacttatctacgtactctggagacgacttacggtaaatggccccgctggc

tgaccgccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggaactttccattgacgtcaatgggtggagtattta
cggtaaactgccacttggcagtagatcaagtgtatcatatgccaagtccgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgctggcatatgccag
tacctgaccttacgggaactttcctacttggcagtagatctacgtattagtcacgtctattaccatgctgatgcggttttggcagtagaccaatgggcgtgga
tagcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccacaaatcaacgggaactttccaaatgtcgtaat
aaccgccccccgttgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgttttagtgaaccgtcagatcgctggagaggccat
ccacgtgttttgacctccatagtgacacccgggaccgatccagcctccgctctcaggggagatctcgttttagtgaaccgtcagatcctcactctctccg
catcgtgtctgcgagggccagctgttgggtcgcggttgaggacaaactctcgcggtctttccagtactcttggatcggaaccgctggcctccgaacg
gtactccgccaccgaggacctgagcaggtcgcatcgaccggatcggaacacctctcgagaaaggcgtctaaccagtacagtcgcaaggtaggctgagca
ccgtggcgggcggcagcgggtggcggtcggggttgtttctggcggaggtgctgctgatgatgaattaaagtaggcggctcttgagacggcggtggcgagg
tgagggttgaggagcttgagatccagctgttgggtgagtagtactccctctcaaaagcgggcatfacttctgcgctaagattgtcagtttccaaaaacgaggag
gatttgatattcacctggcccgatctggccatcaccttgagtgaacaatgacatccactttgcctttctctccacaggtgtccactcccaggtccaagtttaa
acgccccaccatgggtgtcacttggtgacttgaggtcttgctttgtgacctgctgctcctcctcctgactggctccagctcgggctcagataccggtc
gccccctcgtggagatgtactccgagatcccgaaatataccatgactgaggggcggaacttgtgatccctgccgggtcaccagccgaacattactg
tgactttgaagaagttccccctggacacccctgattccggatgggaagagaattatctgggttacggaagggttatcatcatcagcaacgcgacctaagaag
aaattggcctcctcacttgcaagccactgtgaacggacacttgtacaagaccaactacctgaccaccgccagaccaacaccatcatcgacgtcgtcctgt
ccccctcgacagggtcagctctcggtgggagagaagttgggtgcttaactgaccccccggacggaaactgaatgtgggaatcgacttcaactgggaatacc
cgtccagcaagcatcagcataagaagctgggtgaacccgggacctcaagactcagtcgggcagcgaatgaagaagttcctgtcgacctcactattgacggag
tgaccagatccgaccaggccctctacacttgcgcccctccagcggactcatgaccaagaagaacagcactttcgtgagggtgcagagaaggacaagacc
acacgtgtccgctgcccagccccagagctgctgggaggcccttccgtgttctgtttccgcccagccaaaggataccctgatgatctcaaggaccctg
agggtcacatgcgtcgtgggtggatgtgtcgacagaggacctgaagtaaatcaatttggtatgtggacggagtgggaagtcacaacgcgaaaaccaagccga
gagaagaacagtagaattccacctaccgggtgggtgtcggtgctgactgtgctgcaccaggactggctcaacggaaaggagtacaagtgcaaggtgtccaaca
aggctctgcccgcacctattgaaagaccatctccaaggccaagggtcaacctcgcgagcctcaggtgtacactctgcctcaagccgggacgaactgacta
agaaccaagttctctgacctgtttggtgaagggtcttaccctgacagatcgagtgagggtgggagtcacacgggtcagccggagaacaactacaaaaca
cccccccggtgctggactccgacggctccttcttctgtactcaagcttaccgtggataagagccgctggcaacagggcaacgtgttttctgtcgtca
tgacgaagccctgcacaacattataccagaagtcctgtcgctgtccccgggaaatagtactgttctcatcacatcatataaggttatataccatc
aatattgccacagatgttacttagccttttaataatttctctaatttagtgatatgcaatgatagttctctgatttctgagattgagtttctcatgtgta
gattatttagagtttctctttcatctgttcaaatttttgtctagttttatttttactgatttgtaagacttctttttataatctgcataattacaattctct
ttactggggtgttgcaaatattttctgtcatctatggcctgacttttcttaatggtttttttaatttttaaaatagttcttaattcatgcaatctaatta
acaacttttctttgtggttaggactttgagtcataagaaatttttctcactgaagtcagatggcatgcttctatatttttctaaaagatttaaag
ttttgcttctccatttagacttataattcactggaattttttgtgtgtatggatgacatagggttccctttttttttacataataatattttccc
tgtttttctaaaaagaaaaagatcatattttccatttgtaaaatgccatattttttcataggtcacttacatataatcaatgggtcgtttctgagctct
actctattttatcagcctcactgtctatccccacacatctcatgctttgctctaaatcttgatatttagtggaacattctttccattttgttctacaagaa
tattttgtta

ttgtctttgggctttctatatacattttgaatgaggttgacaagttacctaggaaaactgtcttctgcccgggtggcatccctgtgacctctcccagtg
cctctcctggccctggaagttgccactccagtgccaccagccttgtcctaataaaatgaagttgcatcattttgtctgactagggtgcttctataatatt
atggggtggaggggggtggatggagcaaggggcccaagtgggaagaacactgtagggcctgcgtacgtagataagtagcatggcgggttaatcattaact
acaaggaacccctagttaggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccggcgaccaaaggtcgcccgacggcggtttgcc
ggcgccctcagtgagcgagcgagcgcg(서열식별번호: 39)

[0228] 상기 제시된 서열식별번호: 39는 5'에서 3' 방향으로, 서열식별번호: 39의 뉴클레오타이드 1-145를 포함하는 AAV
혈청형 2의 역전된 말단 반복부(ITR); 서열식별번호: 39의 뉴클레오타이드 180-693을 포함하는 CMV 프로모터; 아
데노바이러스 3부 리더 서열 및 합성 인트론을 포함하고 서열식별번호: 39의 뉴클레오타이드 694-1314를 포함하는
5' 비번역 영역(UTR); 서열식별번호: 39의 뉴클레오타이드 1329-1340을 포함하는 코작 서열; 서열식별번호: 39의
뉴클레오타이드 1338-2714를 포함하는 코돈-최적화된 아플리베르셉트 cDNA 서열; 인간 스케폴드 부착 영역을 포함
하고 서열식별번호: 39의 뉴클레오타이드 2717-3527을 포함하는 3' UTR; 서열식별번호: 39의 뉴클레오타이드 3546-
3748을 포함하는 인간 성장 호르몬 폴리아데닐화/전사 정지 신호; 및 서열식별번호: 39의 뉴클레오타이드 3772-
3916을 포함하는 AAV 혈청형 2의 역전된 말단 반복부(ITR)를 포함한다.

[0229] 표적 세포(예컨대 망막 세포)에서 트랜스진(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트를 코딩하는 트
랜스진)의 증진된 발현을 위한 추가 폴리뉴클레오타이드 카세트는 W02018/170473에 개시되어 있으며, 표적 세포에
서 트랜스진의 증진된 발현을 위한 폴리뉴클레오타이드 카세트에 관한 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0230] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 표적 세포, 예를 들어 망막 세포의 증가된 감염성을 갖는 변이체 캡시드 단백

질을 포함하고, 개체에서 망막 세포의 형질도입을 증가시키거나 또는 망막 세포로의 유전자 전달의 표적화를 증가시키는데 사용된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 AAV 캡시드 단백질의 캡시드 단백질 GH 루프/루프 IV에 아미노산 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형 부위는 AAV 캡시드 단백질의 GH 루프/루프 IV의 용매-접근 가능한 부분이다. AAV 캡시드의 GH 루프/루프 IV의 설명에 대해서는, 예를 들어 문헌 [van Vliet et al. (2006) Mol. Ther. 14:809; Padron et al. (2005) J. Virol. 79:5047; 및 Shen et al. (2007) Mol. Ther. 15:1955]을 참조한다. 7m8 변이체를 포함한 여러 AAV 캡시드 변이체가 공지되어 있다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 상응하는 모 AAV 캡시드 단백질에 비해 캡시드 단백질의 GH 루프에 5개 아미노산 내지 11개 아미노산, 예를 들어 7개 아미노산 서열의 삽입을 포함하는 변이체 AAV 캡시드 단백질을 포함하고, 여기서 변이체 캡시드 단백질은 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자에 의한 망막 세포의 감염성과 비교하여 망막 세포의 증가된 감염성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하기 아미노산 서열 중 어느 하나가 캡시드 단백질의 GH 루프에 삽입될 수 있다: LALGETTRPA(서열식별번호: 1); LANETITRPA(서열식별번호: 2), LAKAGQANNA(서열식별번호: 3), LAKDPKTTNA(서열식별번호: 4), KDTDTTR(서열식별번호: 5), RAGGSVG(서열식별번호: 6), AVDTTKF(서열식별번호: 7), STGKVPN(서열식별번호: 8), LAKDITDTRA(서열식별번호: 9), LARAGGSVGA(서열식별번호: 10), LAAVDITTKFA(서열식별번호: 11) 및 LASTGKVPNA(서열식별번호: 12), LGETTRP(서열식별번호: 14), NETITRP(서열식별번호: 15), KAGQANN(서열식별번호: 16), KDPKTTN(서열식별번호: 17), KDTDTTR(서열식별번호: 18), RAGGSVG(서열식별번호: 19), AVDTTKF(서열식별번호: 20) 및 STGKVPN(서열식별번호: 21). 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 1-12 및 14-21에 제시된 아미노산 서열 중 어느 하나가 rAAV 중 VP1 캡시드 단백질의 용매-노출된 GH 루프에 삽입된다. 예를 들어, IVT 주사 후 관심 핵산의 망막 세포로의 형질도입을 용이하게 하기 위해 캡시드 단백질의 GH 루프 내로 삽입될 수 있는 아미노산 서열에 관한 추가의 세부사항은 W02012145601, US9587282, US10202657 및 US10214785에 제공되어 있으며, 캡시드 단백질의 GH 루프 내로 삽입될 수 있는 아미노산 서열에 관한 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0231] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 하기 위치: AAV2 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이; AAV1 캡시드 단백질의 아미노산 590과 591 사이; AAV5 캡시드 단백질의 아미노산 575와 576 사이; AAV6 캡시드 단백질의 아미노산 590과 591 사이; AAV7 캡시드 단백질의 아미노산 589와 590 사이; AAV8 캡시드 단백질의 아미노산 590과 591 사이; AAV9 캡시드 단백질의 아미노산 588과 589 사이; 또는 AAV10 캡시드 단백질의 아미노산 589와 590 사이에 삽입된 하기 아미노산 서열: LALGETTRPA(서열식별번호: 1); LANETITRPA(서열식별번호: 2), LAKAGQANNA(서열식별번호: 3), LAKDPKTTNA(서열식별번호: 4), KDTDTTR(서열식별번호: 5), RAGGSVG(서열식별번호: 6), AVDTTKF(서열식별번호: 7), STGKVPN(서열식별번호: 8), LAKDITDTRA(서열식별번호: 9), LARAGGSVGA(서열식별번호: 10), LAAVDITTKFA(서열식별번호: 11) 및 LASTGKVPNA(서열식별번호: 12), LGETTRP(서열식별번호: 14), NETITRP(서열식별번호: 15), KAGQANN(서열식별번호: 16), KDPKTTN(서열식별번호: 17), KDTDTTR(서열식별번호: 18), RAGGSVG(서열식별번호: 19), AVDTTKF(서열식별번호: 20) 및 STGKVPN(서열식별번호: 21) 중 어느 하나를 포함하는 AAV 캡시드 단백질, 예를 들어 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 13의 서열을 포함하는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 AAV2 캡시드 단백질을 포함한다.

[0232] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이의 AAV2 VP1 단백질의 GH 루프에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 AAV2로부터의 7m8 변이체 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 38의 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 38에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GH 루프를 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 38에 대해 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 서열 동일성 중 어느 것을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 GH 루프를 포함하는 AAV2 VP1 캡시드 단백질을 포함한다.

[0233] FSYTFEDVPFHSSYAHQSLSLDRMLNPLIDQYLYLSRTNTPSGTTTQSRQLQFSQAGASDI

[0234] RDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVPNPGPAMASHKDDE

[0235] EKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNLAL

[0236] GETTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPWAKIPHTDGHFHPSPMLGGFGLK

[0237] HPPQILIKN(서열식별번호: 38)

- [0238] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 AAV2로부터의 7m8 변이체 캡시드 단백질을 포함한다. AAV2 VP1의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 AAV2로부터의 7m8 변이체 캡시드 단백질의 서열은 하기에 제공된다:
- [0239] MAADGYLPDWLEDTLSEGIQWKLKPGPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFGNLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADADEFQE
RLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVDPQPLGQPPAAPSGLGTTNTMA
TGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDRVITTTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDNFRHFCHFSRDPDWQRLINNNWGF
RPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLSTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNN
FTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHL
NGRDSLVPNGPAMASHKDDEEKFPPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEERTTNPVATEQYQSVSTNLQRGNLALGETTRPARQAATADVNTQGVLP
GMVWQDRDVLQGPWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY
NKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL(서열식별번호: 37)
- [0240] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 캡시드 단백질 VP1을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 캡시드 단백질 VP2를 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하는 캡시드 단백질 VP3을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 캡시드 단백질 VP1, VP2 및 VP3을 포함하며, 여기서 각각의 VP1, VP2 및 VP3은 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LGETTRP(서열식별번호: 14)를 포함하고, 여기서 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다.
- [0241] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 캡시드 단백질 VP1을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 캡시드 단백질 VP2를 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아미노산 잔기 넘버링이 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응하는, 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하는 캡시드 단백질 VP3을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 캡시드 단백질 VP1, VP2 및 VP3을 포함하며, 여기서 각각의 VP1, VP2 및 VP3은 캡시드 단백질의 위치 587과 588 사이에 삽입된 아미노산 서열 LALGETTRPA(서열식별번호: 1)를 포함하고, 여기서 아미노산 잔기 넘버링은 AAV2 VP1 캡시드 단백질에 상응한다.
- [0242] 일부 실시양태에서, rAAV 바이러스를 생성하는데 사용된 재조합 바이러스 및/또는 플라스미드는 다른 전사 또는 조절 요소, 예컨대 폴리 A(폴리아데닐화) 서열, 비번역 영역(UTR), 3' UTR 또는 종결 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1개 초과 유전자는 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 또는 2개 이상의 단백질의 공동-발현을 가능하게 하거나 다유전자 또는 폴리시스트론 mRNA를 생성하는 유사한 요소를 사용하여 벡터 또는 플라스미드로부터 발현된다.
- [0243] 일부 실시양태에서, rAAV 및/또는 rAAV를 생성하는데 사용된 플라스미드는 하기 핵산 요소 중 1종 이상을 포함한다: 제1 ITR 서열; 프로모터 서열; 인트론 서열; 제1 UTR 서열; 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 이중 핵산; 제2 UTR 서열; 폴리A 서열; 및 제2 ITR 서열. 일부 실시양태에서, 링커 서열(들)은 핵산 요소들 중 2종 이상 사이에 삽입된다. 일부 실시양태에서, 이중 핵산은 치료 폴리펩티드를 코딩하며, 예를 들어 아플리베르셉트(또는 그의 기능적 단편 또는 기능적 변이체)를 코딩한다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 벡터는 표적화 벡터, 특히 특이적 세포, 예컨대 망막 세포(예를 들어, 광수용체, 망막 신경절 세포, 필터 세포, 양극성 세포, 무 축삭 세포, 수평 세포 또는 망막 색소 상피 세포)의 보다 높은 감염성을 나타내는 표적화 rAAV(예를 들어, AAV2.7m8)이다. 본 개시내용에 사용하기 위한 바이러스 벡터는 개체에서 낮은 독성 및/또는 낮은 면역원성을 나타내고 개체, 예를 들어 인간에서 치료 유효량의 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 발현하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어 본원 다른 곳에 기재된 제약 조성물의 제조를 위한 재조합 바이러스(예를 들어, rAAV)의 생화학적 정제에 관한 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 재조합 AAV 바이러스는 세포로부터 또는 세포를 포함하는 배양 배지로부터 직접 수거될 수 있다. 바이러스는 다양한 생화학적 수단, 예컨대 겔 여과, 여과, 크로마토그래피, 친화도 정제, 구배 초원심분리 또는

크기 배제 방법을 사용하여 정제될 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이러스는 동결건조된다.

- [0245] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 7m8 변이체 캡시드 단백질, 예를 들어 rAAV2.7m8 및 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트 또는 그의 기능적 단편 또는 기능적 변이체)를 코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자(예를 들어, 7m8 변이체)는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100% 중 어느 것의 망막 세포 감염성의 증가를 갖는다. 일부 실시양태에서, 망막 세포의 감염성의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 5% 내지 100%, 5% 내지 95%, 5% 내지 90%, 5% 내지 85%, 5% 내지 80%, 5% 내지 75%, 5% 내지 70%, 5% 내지 65%, 5% 내지 60%, 5% 내지 55%, 5% 내지 50%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15% 또는 5% 내지 10% 중 어느 것의 증가이다.
- [0246] 일부 실시양태에서, rAAV 변이체, 예를 들어 rAAV2.7m8의 망막 세포 감염성의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 적어도 1배, 적어도 1.1배, 적어도 1.2배, 적어도 1.3배, 적어도 1.4 배, 적어도 1.5배, 적어도 1.6배, 적어도 1.7배, 적어도 1.8배, 적어도 1.9배 또는 적어도 2배 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 감염성의 증가는 상응하는 모 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배 또는 적어도 10배 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 감염성의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 35배, 적어도 40배, 적어도 45배, 적어도 50배, 적어도 55배, 적어도 60배, 적어도 65배, 적어도 70배, 적어도 75배, 적어도 80배, 적어도 85배, 적어도 90배 또는 적어도 100배 중 어느 것이다.
- [0247] 일부 실시양태에서, rAAV 변이체, 예를 들어 rAAV2.7m8의 망막 세포 감염성의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 10배 내지 100배, 10배 내지 95배, 10배 내지 90배, 10배 내지 85배, 10배 내지 80배, 10배 내지 75배, 10배 내지 70배, 10배 내지 65배, 10배 내지 60배, 10배 내지 55배, 10배 내지 50배, 10배 내지 45배, 10배 내지 40배, 10배 내지 35배, 10배 내지 30배, 10배 내지 25배, 10배 내지 20배 또는 10배 내지 15배이다.
- [0248] 일부 실시양태에서, 망막 세포 감염성의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 2배 내지 20배, 2배 내지 19배, 2배 내지 18배, 2배 내지 17배, 2배 내지 16배, 2배 내지 15배, 2배 내지 14배, 2배 내지 13배, 2배 내지 12배, 2배 내지 11배, 2배 내지 10배, 2배 내지 9 배, 2배 내지 8배, 2배 내지 7배, 2배 내지 6배, 2배 내지 5배, 2배 내지 4배 또는 2배 내지 3배이다.
- [0249] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 캡시드 단백질의 아미노산 변형 은 대상체의 눈에서 내경계막 (ILM)을 횡단하는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자의 능력과 비교하여, 개체, 예를 들어 인간의 눈에서 ILM을 횡단하는 능력의 증가를 부여할 수 있다. 일부 실시양태에서, rAAV 변이체, 예를 들어 rAAV2.7m8의 ILM 횡단 능력의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100% 중 어느 것의 증가이다. 일부 실시양태에서, ILM 횡단 능력의 증가는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질과 비교하여 5% 내지 100%, 5% 내지 95%, 5% 내지 90%, 5% 내지 85%, 5% 내지 80%, 5% 내지 75%, 5% 내지 70%, 5% 내지 65%, 5% 내지 60%, 5% 내지 55%, 5% 내지 50%, 5% 내지 45%, 5% 내지 40%, 5% 내지 35%, 5% 내지 30%, 5% 내지 25%, 5% 내지 20%, 5% 내지 15% 또는 5% 내지 10%의 증가이다.
- [0250] 일부 실시양태에서, rAAV 변이체, 예를 들어 rAAV2.7m8의 ILM 횡단 능력의 증가는 상응하는 모 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 적어도 1배, 적어도 1.1배, 적어도 1.2배, 적어도 1.3배, 적어도 1.4배, 적어도 1.5 배, 적어도 1.6배, 적어도 1.7배, 적어도 1.8배, 적어도 1.9배 또는 적어도 2배 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, ILM 횡단 능력의 증가는 상응하는 모 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배 또는 적어도 10배 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, ILM 횡단 능력의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 30배, 적어도 35배, 적어도 40배, 적어도 45배, 적어도 50배, 적어도 55배, 적어도 60배, 적어도 65배, 적어도 70배, 적어도 75배, 적어도 80배, 적어도 85배, 적어도 90배 또는 적어도 100배 중 어느 것이다.
- [0251] 일부 실시양태에서, rAAV 변이체, 예를 들어 rAAV2.7m8의 ILM 횡단 능력의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 10배 내지 100배, 10배 내지 95배, 10배 내지 90배, 10배 내지

85배, 10배 내지 80배, 10배 내지 75배, 10배 내지 70배, 10배 내지 65배, 10배 내지 60배, 10배 내지 55배, 10배 내지 50배, 10배 내지 45배, 10배 내지 40배, 10배 내지 35배, 10배 내지 30배, 10배 내지 25배, 10배 내지 20배 또는 10배 내지 15배이다.

[0252] 일부 실시양태에서, rAAV 변이체, 예를 들어 rAAV2.7m8의 ILM 횡단 능력의 증가는 상응하는 모 또는 비변형 AAV 캡시드 단백질을 포함하는 AAV 입자와 비교하여 2배 내지 20배, 2배 내지 19배, 2배 내지 18배, 2배 내지 17배, 2배 내지 16배, 2배 내지 15배, 2배 내지 14배, 2배 내지 13배, 2배 내지 12배, 2배 내지 11 배, 2배 내지 10 배, 2배 내지 9배, 2배 내지 8배, 2배 내지 7배, 2배 내지 6배, 2배 내지 5배, 2배 내지 4배 또는 2배 내지 3배 이다.

[0253] 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트를 코딩하는 핵산을 포함하는 rAAV.7m8이 유전자 요법에 사용된다. 일부 실시양태에서, AAV2 또는 rAAV2는 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 핵산 서열을 유리체내 또는 망막하 주사를 통해 대상체의 눈 또는 망막 세포 내로 전달하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, AAV2 또는 rAAV2는 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 핵산 서열을 유리체내 주사를 통해 대상체의 눈 또는 망막 세포 내로 전달하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, rAAV2.7m8은 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)의 핵산 서열을 대상체의 망막 세포 내로 전달하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 이중 핵산(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉 트를 코딩하는 핵산)은 표적 세포 계능(예를 들어, 망막 세포 계능) 내로 통합되어, 표적 세포에서, 예를 들어 항-VEGF 작용제(예컨대 아플리베르셉트)의 장기간 발현을 유발한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 벡터는 이중 핵산(예를 들어, 항 -VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트를 코딩하는 핵산)을 포함하는 플라스미드 또는 다른 염색체의 유전 요소를 표적 세포(예를 들어, 망막 세포)에 전달한다.

[0254] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열 에 대해 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 적어도 약 100% 중 어느 것의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아플리베르셉트를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 서열식별번호: 35의 서열은 하기에 제공된다:

[0255] SDTGRPFVEMYSEIPEI IHMTGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI I WDSRKGF I I SNATYKE I GLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNT I I DVVLSPSHGIELSVGEKLVNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCASSGLMTKKNSTFVRVHE KDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSPG(서열식별번호: 35)

[0256] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 36의 핵산 서열에 대해 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 100% 중 어느 것의 서열 상동성을 갖는 핵산을 포함하고, 여기서 핵산에 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아플리베르셉트의 핵산 서열(예를 들어, 서열식별번호: 36)에 대해 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 100% 중 어느 것의 서열 상동성을 갖는 핵산을 포함하고, 여기서 핵산에 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된다. 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트의 핵산 서열은 그의 아미노산 서열로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트의 핵산 서열은 대상체에서 그의 발현을 개선시 키기 위해 코돈 최적화된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 40의 핵산 서열에 대해 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적

도 약 99.9% 또는 100% 중 어느 것의 서열 상동성을 갖는 핵산을 포함하고, 여기서 핵산에 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 40의 핵산 서열을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 40의 핵산 서열을 포함하는 핵산을 포함하고, 여기서 핵산에 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된다.

[0257] atggtgtcactactgggatactggagtccttgccttgcctcctcctgactggctccagctcgggctcagataccggctcgcccttcgtg
gagatgtactccgagatcccggaaattatccacatgactgaggggcgcgaacttgtgatccctgcccgggtcaccagcccgaacattactgtgactttgaag
aagttccccctggacacccctgatccggatgggaagagaattatctgggattcacggaagggttcatcatcagcaacgcgacctacaaggaaattggcctc
ctcacttgcgaagccactgtgaacggacacttgtacaagaccaactacctgaccaccgcccagaccaacaccatcatcgacgtcgtcctgtccccttcgcac
gggatcgagctctcggtgggagagaagttggtgcttaactgcaccgcccggacggaactgaatgtgggaatcgacttcaactgggaataccggtccagcaag
catcagcataaagaagctggtgaaccgggacctcaagactcagtcgggcagcgaatgaagaagtctcgtcgaccctcactattgacggagtgaccagatcc
gaccagggcctctacacttgcgcgcttccagcggactcatgaccaagaagaacagcactttcgtgagggtgcatgagaaggacaagaccacacgtgtccg
ccgtgcccagccccagagctgctgggaggcccttccgtgttctgttccgcccagccaaaggt

[0258] accctgatgatctcaaggacccctgaggtcacatgcgtcgtggtggatgtgtgcacaggaccctgaagtcaaatcaatttggtatgtggacggagtggaa
gtccacaacgcgaaaaccaagccgagagaagaacagtagaatccacctaccgggtggtgtcggtgctgactgtgctgcaccaggactggctcaacggaag
gagtacaagtgaagggtgtccaacaaggctctgcccgcacctattgaaaagacctctccaaggccaagggtcaacctcgcgagcctcaggtgtacactctg
cctccaagccgggacgaactgactaagaaccaagtctctctgacctgttgggtgaagggttctaccgctcagacatcgacgtggagtgggagtcaaacggt
cagccggagaacaactacaaaacaacccccccctgctggactccgacggctccttcttctgtactccaagcttaccgtggatgaagccgctggcaacag
ggcaacgtgttttctgtcctgcatgcacgaagccctgcacaacctatataccagaagtcctgtcgctgtccccgggaatag(서열식별번호:
40)

[0259] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 41의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 중 어느 것의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 41의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 서열식별번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 포함한다.

[0260] MVS YWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSDTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLLKKFPLDTLIPDGKRI I WDSRKGF I I SNATYKEIGL
LTCEATVNGHLYKTNLYTHRQTNTI IDVVLSPSHGIELSVGEKLVNCTARTELNVGIDFNWEYPSKQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRS
DQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV
LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열식별번호: 41)

[0261] 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트의 핵산 서열은 영장류 또는 인간 대상체에서의 발현을 위해 코돈-최적화된 다. 아플리베르셉트 아미노산 서열에 상응하는 합성 유전자의 구축은 문헌, 예를 들어 [Kanda A, Noda K, Saito W, Ishida S. Aflibercept Traps Galectin-1, an Angiogenic Factor Associated with Diabetic Retinopathy. Scientific Reports 5:17946 (2015)] ("VEGF-TrapR1R2 (아플리베르셉트에 상응함) cDNA를 IDT (아이오와주 코랄빌)가 합성 유전자로서 생성하였다"는 것을 기재함)에 기재되었다. 아플리베르셉트의 이용가능한 아미노산 서열을 고려하면서, 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 본원에 기재된 유전자 요법 또는 rAAV에 사용하기 위한 아플리베르셉트의 cDNA를 생성할 수 있다.

[0262] 코돈 최적화는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법으로 달성될 수 있다. 코돈 최적화는 천연 서열의 적어도 1 개의 코돈 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100개 또는 그 초과)의 코돈 또는 이보다 많 음)을, 천연 아미노산 서열을 유지하면서 숙주 세포에서 보다 빈번하게 사용되거나 또는 가장 빈번하게 사용되 는 코돈으로 대체함으로써, 관심 표적 또는 숙주 세포, 예를 들어 인간 망막 세포에서의 유전자의 증진된 발현 을 위해 핵산 서열을 변형시키는 과정을 지칭한다. 예를 들어, 하기를 포함한 코돈 용법 표가 용이하게 이용가 능하다: [www\(dot\)genscript\(dot\)com/tools/codon-frequency-table](http://www(dot)genscript(dot)com/tools/codon-frequency-table) 하의 진스크립트 (GenScript) 코돈 용법 빈 도 표 도구; [www\(dot\)kazusa\(dot\)or\(dot\)jp/codon/](http://www(dot)kazusa(dot)or(dot)jp/codon/) 하의 코돈 용법 데이터베이스; 및 문헌 [Nakamura, Y., et al. "Codon usage tabulated from the international DNA sequence databases: status for the year 2000" Nucl. Acids Res. 28:292 (2000)].

- [0263] 상동성은 기능적 단편, 삽입, 결실, 치환을 포함하는 서열, 위단편, 위유전자, 스플라이스 변이체 또는 인공적으로 최적화된 서열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 2개의 서열 사이의 정렬 잔기의 퍼센트 보존을 지칭한다.
- [0264] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 아플리베르셉트를 코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 아플리베르셉트이다.
- [0265] 본원에 사용된 "아플리베르셉트"는 상기 확인된 아플리베르셉트 아미노산 서열(서열식별번호: 35)에 대해 적어도 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과 또는 100% 중 어느 것의 상동성을 갖는 폴리펩티드 또는 단백질 서열 또는 그의 기능적 단편 또는 변이체 또는 돌연변이체를 지칭한다. 상동성은 기능적 단편, 삽입, 결실, 치환을 포함하는 서열, 위단편, 위유전자, 스플라이스 변이체 또는 인공적으로 최적화된 서열을 포함하나 이에 제한되지는 않는 2개의 서열 사이의 정렬 잔기의 퍼센트 보존을 지칭한다.
- [0266] 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트의 아미노산 서열은 서열식별번호: 35의 아플리베르셉트 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 또는 100% 중 어느 것 상동이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 아플리베르셉트를 코딩하는 핵산 서열은 상기 확인된 아플리베르셉트 아미노산 서열의 상응하는 cDNA 서열과 비교되고, 아플리베르셉트의 핵산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 36) 사이에 적어도 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 또는 100% 중 어느 것의 서열 상동성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트는 아플리베르셉트에 대해(예를 들어, 그의 2차, 3차 및 4차 구조 또는 입체형태의 관점에서) 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 또는 100% 중 어느 것 공간적으로 상동이다. 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트는 표준 관리에 사용된 아플리베르셉트에 대해(예를 들어, 2차, 3차 및 4차 구조 또는 입체형태에서) 최대 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9% 또는 100% 중 어느 것 공간적으로 상동이다.
- [0267] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 캡시드 변이체(예를 들어, 7m8 변이체)를 포함하는 rAAV에 기초한 유전자 요법에 포함된 바와 같은 아플리베르셉트 유전자 생성물 또는 아플리베르셉트 트랜스진은 상기 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 또는 아플리베르셉트의 상응하는 cDNA 서열(예를 들어, 서열식별번호: 36과 비교하여 유전자 요법에 사용된 아플리베르셉트 서열의 cDNA) 사이에 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 적어도 100% 중 어느 것의 상동성을 갖는 단백질, 융합 단백질 또는 폴리펩티드를 코딩한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 조성물은 아플리베르셉트의 기능적 단편 또는 그의 변이체 또는 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아플리베르셉트의 핵산 서열은 그의 생체내 활성, 발현, 안정성 및/또는 용해도를 증진시키도록 변형되거나 또는 코돈 최적화된다.
- [0268] 아플리베르셉트는 글리코실화될 수 있는 115 kDa 융합 단백질이다. 아플리베르셉트는 인간 VEGFR-1 및 VEGFR-2의 세포외 VEGF 수용체 서열에 융합된 IgG 백본을 포함하고, 그의 천연 또는 내인성 수용체보다 더 큰 친화도로 VEGF-A에 결합함으로써 가용성 디코이 수용체와 같이 기능한다. 예를 들어, 문헌 [Stewart MW. Aflibercept (VEGF Trap-eye): 가장 최신의 항-VEGF drug. Br. J. Ophthalmol. 2012 Sep;96(9):1157-8]을 참조한다. VEGF에 대한 아플리베르셉트의 고친화도는 천연 또는 내인성 VEGF 수용체의 후속 결합 및 활성화를 방해하거나 파괴한다. 감소된 VEGF 활성은 감소된 혈관신생 및 혈관 투과성으로 이어질 수 있다. 아플리베르셉트에 의한 태반 성장 인자 PIGF 및 VEGF-B의 억제 또는 또한 비정상적(예를 들어, 과도한) 혈관신생 및/또는 신생혈관화를 특징으로 하는 안구 질환 또는 장애의 치료에 기여할 수 있다. PIGF는 혈관신생과 연관되었고, 특정 안구 질환 또는 장애, 예컨대 습성 AMD는 상승된 수준의 PIGF와 연관될 수 있다. VEGF-B 과다발현은 혈액-망막 장벽 및 망막 혈관신생의 붕괴와 연관될 수 있다. 따라서, VEGF-A, VEGF-B 및 PIGF의 억제는 모두 아플리베르셉트의 효능에 기여할 수 있다.
- [0269] 트랜스진을 표적 세포에 전달하기 위한 벡터의 제조 방법
- [0270] 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 제조된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 Sf9 세포에서 바칼로바 이러스 발현 벡터 시스템을 사용하여 제조된다. Sf9 세포는 바칼로바이러스를 사용한 재조합 단백질 생산에 통상적으로 사용되는 곤충 세포 배양 세포주이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 Sf9 세포에서 2종의 바칼로바이러스를 사용하여 제조된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 Sf9 세포에서 2종의 바칼로바이러스를 사용하여 제조되며, 여기서 제1 바칼로바이러스는 AAV2 Rep 및

AAV2.7m8 Cap 단백질에 대한 유전자를 코딩하고, 제2 바쿨로바이러스는 항-VEGF 작용제를 코딩한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 Sf9 세포에서 2종의 바쿨로바이러스를 사용하여 제조되며, 여기서 제1 바쿨로바이러스는 AAV2 Rep 및 AAV2.7m8 Cap 단백질에 대한 유전자를 코딩하고, 제2 바쿨로바이러스는 아플리베르셉트(예를 들어, 인간 아플 리베르셉트) cDNA 발현 카세트를 코딩한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 Sf9 세포에서 2종의 바쿨로바이러스를 사용하여 제조되며, 여기서 제1 바쿨로바이러스는 AAV2 Rep 및 AAV2.7m8 Cap 단백질에 대한 유전자를 코딩하고, 제2 바쿨로바이러스는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하고 AAV2 역전된 말단 반복부(ITR)가 플랭킹된 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 아플리베르셉트이다.

[0271] 용량

[0272] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 우안 또는 좌안이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 우안이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 좌안이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 우안이고, 반대쪽 눈은 좌안이다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈은 좌안이고, 반대쪽 눈은 우안이다.

[0273] 일부 실시양태에서, 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 적어도 약 2주(예를 들어, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년 또는 그 초과) 후이다. 일부 실시양태에서, 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 적어도 약 2주 후이고, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량보다 더 높다(예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 125%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300% 또는 그 초과 중 어느 것 더 높음).

[0274] 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 1주, 최대 약 2주, 최대 약 3주 또는 최대 약 4주 후이다. 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 2주(예를 들어, 약 0일, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일) 후이다. 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 2주(예를 들어, 약 0일, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일 또는 14일) 후이고, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량과 거의 동일하거나(예를 들어, 1% 미만 더 높거나 더 낮거나, 5% 미만 더 높거나 더 낮거나, 10% 미만 더 높거나 더 낮거나 또는 20% 미만 더 높거나 더 낮음) 또는 더 낮다(예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 더 낮음). 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 2주 후이고, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량과 거의 동일하다(예를 들어, 1% 미만 더 높거나 더 낮거나, 5% 미만 더 높거나 더 낮거나, 10% 미만 더 높거나 더 낮거나 또는 20% 미만 더 높거나 더 낮음). 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 한쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한지 최대 약 2주 후이고, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량보다 더 낮다(예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 더 낮음).

[0275] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 벡터 계놈의 수(vg)로서 표현된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{11} 벡터 계놈(vg) 이하의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 1×10^{10} 내지 약 2×10^{10} , 약 2×10^{10} 내지 약 3×10^{10} , 약 3×10^{10} 내지 약 4×10^{10} , 약 4×10^{10} 내지 약 5×10^{10} , 약 5×10^{10} 내지 약 6×10^{10} , 약 6×10^{10} 내지 약 7×10^{10} , 약 7×10^{10} 내지 약 8×10^{10} , 약 8×10^{10} 내지 약 $9 \times$

10^{10} , 약 9×10^{10} 내지 약 10×10^{10} , 약 1×10^{11} 내지 약 2×10^{11} , 약 2×10^{11} 내지 약 3×10^{11} , 약 3×10^{11} 내지 약 4×10^{11} , 약 4×10^{11} 내지 약 5×10^{11} 또는 약 5×10^{11} 내지 약 6×10^{11} vg의 rAAV 입자(이들 범위 내의 임의의 값의 rAAV 입자 포함)이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} 벡터 게놈(vg) 내지 약 2×10^{11} vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg 내지 약 2×10^{11} vg, 약 7×10^{10} vg 내지 약 2×10^{11} vg, 약 8×10^{10} vg 내지 약 2×10^{11} vg, 약 9×10^{10} vg 내지 약 2×10^{11} vg, 약 10×10^{10} vg 내지 약 2×10^{11} vg 또는 약 1×10^{11} vg 내지 약 2×10^{11} vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg 내지 약 2×10^{11} vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg 내지 약 7×10^{10} vg, 약 7×10^{10} vg 내지 약 8×10^{10} vg, 약 8×10^{10} vg 내지 약 9×10^{10} vg, 약 9×10^{10} vg 내지 약 10×10^{10} vg, 약 10×10^{10} vg 내지 약 1×10^{11} vg 또는 약 1×10^{11} vg 내지 약 2×10^{11} vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg 또는 약 2×10^{11} vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg, 약 2×10^{11} vg 또는 약 6×10^{11} vg이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 2×10^{11} vg이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{11} vg이다.

[0276]

일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 눈당 벡터 게놈의 수(vg/눈)로서 표현된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{11} vg/눈 이하의, 예를 들어 1×10^{11} vg/눈 이하의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 1×10^{10} 내지 약 2×10^{10} , 약 2×10^{10} 내지 약 3×10^{10} , 약 3×10^{10} 내지 약 4×10^{10} , 약 4×10^{10} 내지 약 5×10^{10} , 약 5×10^{10} 내지 약 6×10^{10} , 약 6×10^{10} 내지 약 7×10^{10} , 약 7×10^{10} 내지 약 8×10^{10} , 약 8×10^{10} 내지 약 9×10^{10} , 약 9×10^{10} 내지 약 10×10^{10} , 약 1×10^{11} 내지 약 2×10^{11} , 약 2×10^{11} 내지 약 3×10^{11} , 약 3×10^{11} 내지 약 4×10^{11} , 약 4×10^{11} 내지 약 5×10^{11} 또는 약 5×10^{11} 내지 약 6×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자(이들 범위 내의 임의의 값의 rAAV 입자 포함)이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈, 약 7×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈, 약 8×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈, 약 9×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈, 약 10×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈 또는 약 1×10^{11} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 내지 약 7×10^{10} vg/눈, 약 7×10^{10} vg/눈 내지 약 8×10^{10} vg/눈, 약 8×10^{10} vg/눈 내지 약 9×10^{10} vg/눈, 약 9×10^{10} vg/눈 내지 약 10×10^{10} vg/눈, 약 10×10^{10} vg/눈 내지 약 1×10^{11} vg/눈 또는 약 1×10^{11} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈, 약 7×10^{10} vg/눈, 약 8×10^{10} vg/눈, 약 9×10^{10} vg/눈, 약 10×10^{10} vg/눈, 약 1×10^{11} vg/눈 또는 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 또는 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈, 약 2×10^{11} vg/눈 또는 약 6×10^{11} vg/눈이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 2×10^{11} vg/눈이다. 일부 실

시양태에서, 단위 용량은 약 6×10^{11} vg/눈이다.

[0277]

일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, E는 지수화에 대한 밑수 10의 약칭이고, xE_y는 X 곱하기 밑수 10의 y 거듭제곱/지수를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 벡터 게놈의 수(vg)로서 표현된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{11}$ 벡터 게놈(vg) 이하의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $1E^{10}$ 내지 약 $2E^{10}$, 약 $2E^{10}$ 내지 약 $3E^{10}$, 약 $3E^{10}$ 내지 약 $4E^{10}$, 약 $4E^{10}$ 내지 약 $5E^{10}$, 약 $5E^{10}$ 내지 약 $6E^{10}$, 약 $6E^{10}$ 내지 약 $7E^{10}$, 약 $7E^{10}$ 내지 약 $8E^{10}$, 약 $8E^{10}$ 내지 약 $9E^{10}$, 약 $9E^{10}$ 내지 약 $10E^{10}$, 약 $1E^{11}$ 내지 약 $2E^{11}$, 약 $2E^{11}$ 내지 약 $3E^{11}$, 약 $3E^{11}$ 내지 약 $4E^{11}$, 약 $4E^{11}$ 내지 약 $5E^{11}$ 또는 약 $5E^{11}$ 내지 약 $6E^{11}$ vg의 rAAV 입자(이들 범위 내의 임의의 값의 rAAV 입자 포함)이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ 벡터 게놈(vg) 내지 약 $2E^{11}$ vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg 내지 약 $2E^{11}$ vg, 약 $7E^{10}$ vg 내지 약 $2E^{11}$ vg, 약 $8E^{10}$ vg 내지 약 $2E^{11}$ vg, 약 $9E^{10}$ vg 내지 약 $2E^{11}$ vg, 약 $10E^{10}$ vg 내지 약 $2E^{11}$ vg 또는 약 $1E^{11}$ vg 내지 약 $2E^{11}$ vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg 내지 약 $2E^{11}$ vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg 내지 약 $7E^{10}$ vg, 약 $7E^{10}$ vg 내지 약 $8E^{10}$ vg, 약 $8E^{10}$ vg 내지 약 $9E^{10}$ vg, 약 $9E^{10}$ vg 내지 약 $10E^{10}$ vg, 약 $10E^{10}$ vg 내지 약 $1E^{11}$ vg 또는 약 $1E^{11}$ vg 내지 약 $2E^{11}$ vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg, 약 $7E^{10}$ vg, 약 $8E^{10}$ vg, 약 $9E^{10}$ vg, 약 $10E^{10}$ vg, 약 $1E^{11}$ vg 또는 약 $2E^{11}$ vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg 또는 약 $2E^{11}$ vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg, 약 $2E^{11}$ vg 또는 약 $6E^{11}$ vg이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $2E^{11}$ vg이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{11}$ vg이다.

[0278]

일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 눈당 벡터 게놈의 수(vg) (vg/눈)로서 표현된다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{11}$ vg/눈 이하의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $1E^{10}$ 내지 약 $2E^{10}$, 약 $2E^{10}$ 내지 약 $3E^{10}$, 약 $3E^{10}$ 내지 약 $4E^{10}$, 약 $4E^{10}$ 내지 약 $5E^{10}$, 약 $5E^{10}$ 내지 약 $6E^{10}$, 약 $6E^{10}$ 내지 약 $7E^{10}$, 약 $7E^{10}$ 내지 약 $8E^{10}$, 약 $8E^{10}$ 내지 약 $9E^{10}$, 약 $9E^{10}$ 내지 약 $10E^{10}$, 약 $1E^{11}$ 내지 약 $2E^{11}$, 약 $2E^{11}$ 내지 약 $3E^{11}$, 약 $3E^{11}$ 내지 약 $4E^{11}$, 약 $4E^{11}$ 내지 약 $5E^{11}$ 또는 약 $5E^{11}$ 내지 약 $6E^{11}$ vg/눈의 rAAV 입자(이들 범위 내의 임의의 값의 rAAV 입자 포함)이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈, 약 $7E^{10}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈, 약 $8E^{10}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈, 약 $9E^{10}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈, 약 $10E^{10}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈 또는 약 $1E^{11}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈 내지 약 $7E^{10}$ vg/눈, 약 $7E^{10}$ vg/눈 내지 약 $8E^{10}$ vg/눈, 약 $8E^{10}$ vg/눈 내지 약 $9E^{10}$ vg/눈, 약 $9E^{10}$ vg/눈 내지 약 $10E^{10}$ vg/눈, 약 $10E^{10}$ vg/눈 내지 약 $1E^{11}$ vg/눈 또는 약 $1E^{11}$ vg/눈 내지 약 $2E^{11}$ vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈, 약 $7E^{10}$ vg/눈, 약 $8E^{10}$ vg/눈, 약 $9E^{10}$ vg/눈, 약 $10E^{10}$ vg/눈, 약 $1E^{11}$ vg/눈 또는 약 $2E^{11}$ vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈 또는 약 $2E^{11}$ vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈, 약 $2E^{11}$ vg/눈 또는 약 $6E^{11}$ vg/눈이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{10}$ vg/눈이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $2E^{11}$ vg/눈이다. 일부 실시양태에서, 단위 용량은 약 $6E^{11}$ vg/눈이다. 해당 기술 분야 종사자라면 1E# 표기 형식이 1

$\times 10^{\#}$ 표기 형식과 동일하다는 것을 알 것이다.

- [0279] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 유리체액에서 치료 단백질(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 발현을 유발하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 유리체액 중 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 $\mu\text{g/ml}$ 또는 그 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함) 중 어느 하나의 치료 단백질(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 농도를 달성하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 유리체액에서 아플리베르셉트의 발현을 유발하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 유리체액 중 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 $\mu\text{g/ml}$ 또는 그 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함) 중 어느 하나의 아플리베르셉트의 농도를 달성하기에 충분한 단위 용량이다.
- [0280] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 방수용액에서 치료 단백질(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 발현을 유발하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 방수용액 중 적어도 약 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 또는 그 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함)의 치료 단백질(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 농도를 달성하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 방수용액에서 아플리베르셉트의 발현을 유발하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 방수용액 중 적어도 약 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 또는 그 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함)의 아플리베르셉트의 농도를 달성하기에 충분한 단위 용량이다.
- [0281] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 망막에서 치료 단백질(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 발현을 유발하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 망막 중 적어도 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 $\mu\text{g/g}$ 또는 그 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함)의 치료 단백질(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 농도를 달성하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 망막에서 아플리베르셉트의 발현을 유발하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 망막 중 적어도 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 $\mu\text{g/g}$ 또는 그 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함)의 아플리베르셉트의 농도를 달성하기에 충분한 단위 용량이다.
- [0282] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 맥락막에서 치료 단백질(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 발현을 유발하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 맥락막 중 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 $\mu\text{g/g}$ 또는 그 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함) 중 어느 하나의 치료 단백질(예를 들어, 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트)의 농도를 달성하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 맥락막에서 아플리베르셉트의 발현을 유발하기에 충분한 단위 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 맥락막 중 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10 $\mu\text{g/g}$ 또는 그 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함) 중 어느 하나의 아플리베르셉트의 농도를 달성하기에 충분한 단위 용량이다.
- [0283] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 치료 유효 용량이다.
- [0284] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 망막 두께의 유지 또는 감소를 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 망막 두께의 감소를 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, 망막 두께는 중심 서브필드 두께(CST) 또는 중심 망막 두께(CRT)이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 망막 두께와 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 약 100% 중 어느 것 초과(이들 값 사이의 임의의 범위 포함)의 망막 두께의 감소를 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, 망막 두께(예를 들어, CST 또는 CRT)는 OCT 또는 SD-OCT에 의해 결정된다.

- [0285] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 유지 또는 감소를 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 황반 부피의 감소를 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 황반 부피와 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60% 또는 약 65% 중 어느 것 초과 황반 부피의 감소를 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, 황반 부피는 OCT 또는 SD-OCT에 의해 결정된다.
- [0286] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 유지 또는 개선을 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 시력의 개선을 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 시력과 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 125%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300% 또는 그 초과 중 어느 것보다 많은 시력의 개선을 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, 시력은 최대 교정 시력 (BCVA)이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 BCVA의 개선을 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, BCVA는 정확하게 읽힌 문자의 개수에 상응하는 ETDRS 점수로서 표현된다 (Vitale et al., (2016) JAMA Ophthalmol 134(9):1041:1047). 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 단위 용량이 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 적어도 15개 ETDRS 문자(Vitale et al., (2016) JAMA Ophthalmol 134(9):1041:1047) (예를 들어, 적어도 약 15개, 적어도 약 20개, 적어도 약 30개, 적어도 약 40개, 적어도 약 50개, 적어도 약 60개 또는 약 70개 문자)의 BCVA의 개선을 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은, 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 BCVA와 비교하여 15개 미만의 ETDRS 문자(Vitale et al., (2016) JAMA Ophthalmol 134(9):1041:1047) (예를 들어, 15개 이하, 14개 이하, 13개 이하, 12개 이하, 11개 이하, 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 1개 또는 0개 문자)를 상실하는, 단위 용량이 BCVA의 유지를 유발하기에 충분한 경우에 치료 유효 용량이다.
- [0287] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 시각의 유지를 갖는 것으로 결정된 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 시각의 개선을 갖는 것으로 결정되는 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 SD-OCT에 의해 평가된 CST 또는 CRT가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전과 비교하여 감소되는 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 SD-OCT에 의해 평가된 CST 또는 CRT가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전과 비교하여 유지되는 경우에 치료 유효 용량이다.
- [0288] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 황반 부피가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전과 비교하여 감소되는 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 황반 부피가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전과 비교하여 유지되는 경우에 치료 유효 용량이다.
- [0289] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 망막 두께(예를 들어, 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)) 및 황반 부피가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전과 비교하여 감소되는 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 망막 두께(예를 들어, 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)) 및 황반 부피가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전과 비교하여 유지되는 경우에 치료 유효 용량이다.
- [0290] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 약 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 9주마다, 10주마다 또는 그 초과 중 어느 것에서 1회 미만의 구제 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)를 필요로 하는 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 적어도 약 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주, 적어도 15주, 적어도 20주, 적어도 30주, 적어도 40주, 적어도 50주, 적어도 60주, 적어도 70주, 적어도 80주, 적어도 90주, 적어도 100주, 적어도 110주 또는 그 초과 중 어느 것 동안 어떠한 구제

요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)도 필요로 하지 않는 경우에 치료 유효 용량이다.

[0291] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 망막액 수준과 비교하여 망막액의 감소를 갖는 것으로 결정된 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 망막액 수준과 비교하여 망막액의 유지를 갖는 것으로 결정된 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 IRF 및/또는 SRF의 수준과 비교하여 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 IRF 및/또는 SRF의 감소를 갖는 것으로 결정된 경우에 치료 유효 용량이다.

[0292] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 색소 상피 박리(PED)와 비교하여 PED의 해소를 갖는 것으로 결정된 경우에 치료 유효 용량이다.

[0293] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 CNV 병변이 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 존재하는 CNV 병변과 비교하여 수축하는 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 CNV 병변이 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 존재하는 CNV 병변과 비교하여 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 중 어느 것 초과만큼 수축하는 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 CNV 병변이 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 존재하는 CNV 병변과 비교하여 성장하지 않는 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 CNV 병변이 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 존재하는 CNV 병변과 비교하여 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15% 또는 20% 중 약 어느 것 초과만큼 성장하지 않는 경우에 치료 유효 용량이다.

[0294] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈의 해부학적 특색과 비교하여 해부학적 특색의 개선을 갖는 것으로 결정된 경우에 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈의 해부학적 특색과 비교하여 해부학적 특색의 안정화 및/또는 유지를 갖는 것으로 결정된 경우에 치료 유효 용량이다.

[0295] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에의 용량의 투여가 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 적어도 1종의 증상을 감소, 정지 또는 예방하는 경우에 치료상 유효하다. 비정상적(예를 들어, 과도한) 혈관신생을 특징으로 하는 안구 신생혈관 질환 또는 장애의 경우에, 이리 한 증상은, 예를 들어 시각 왜곡(예컨대 색각 장애, 흐린 시각, 중심 시각의 악화) 및 시각 상실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에의 단위 용량의 투여가 안구 신생혈관 질환의 1종 이상의 임상 특색의 유지, 부분 해소 또는 완전 해소를 유발하는 경우에 치료 유효 용량이다. 예를 들어, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에의 용량의 투여가 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 측정시 안구 신생혈관 질환의 완전 해소, 부분 해소 또는 유지를 유발하는 경우에 치료상 유효하다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에의 용량의 투여가 최대 교정 시력 (BCVA) (예를 들어, ETDRS 점수에 기초함; 문헌 [Vitale et al., (2016) JAMA Ophthalmol 134(9):1041:1047]), SD-OCT 에 의해 결정된 중심 망막 두께, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여한 후 개체가 필요로 하는 구제 요법 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 주사)의 횟수, 망막내액 (IRF) 및/또는 망막하액(SRF)의 존재, 색소 상피 박리(PED)의 해소, 맥락막 신생혈관화(CNV) 병변 성장, 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법(예를 들어, SD-OCT, OCT, 플루오레세인 혈관조영, 디지털 컬러 안저 촬영 등)에 기초한 해부학적 특색에 의해 평가시 안구 신생혈관 질환의 완전 해소, 부분 해소 또는 유지를 유발하는 경우에 치료상 유효하다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에의 용량의 투여가 안과 검사, 안내압 (예를 들어, 골드만 압평 안 압측정계 또는 토노-펜을 사용함), 간접 검안경검사, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈 및 부속기의 검사, 안검 및/또는 동공 반응성, 안검하수, 비정상적 동공 형상, 불 균등 동공, 광에 대한 비정상적 반응, 구심신경 동공 결손, 슬릿-램프 검사(안검, 결막, 각막, 수정체, 홍채 및 전방에 대한 것 포함), 유리체, 시신경, 주변 망막 및 망막 혈관계의 후안부 이상, SD-OCT, 플루오레세인 혈관조영, 디지털 컬러 안저 촬영

(망막, 시신경 유두 및/또는 황반의 영상 포함), 방수 샘플링, 유리체액 샘플 링, OCT-혈관조영(OCT-A), 굴절 및 시력(BCVA)에 의해 평가시 안구 신생혈관 질 환의 완전 해소, 부분 해소 또는 유지를 유발하는 경우에 치료 상 유효하다.

[0296]

일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량과 동일하다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량과 상이하다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량보다 더 높고, 예를 들어 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 125%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300% 또는 그 초과 중 어느 것보다 더 많다. 일부 실시양태에서, 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량보다 더 높고, 예를 들어 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 125%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300% 또는 그 초과 중 어느 것보다 더 많다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 눈당 백터 게놈의 수(vg) (vg/ 눈)로서 표현된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{11} vg/ 눈 이하의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 1×10^{10} 내지 약 2×10^{10} , 약 2×10^{10} 내지 약 3×10^{10} , 약 3×10^{10} 내지 약 4×10^{10} , 약 4×10^{10} 내지 약 5×10^{10} , 약 5×10^{10} 내지 약 6×10^{10} , 약 6×10^{10} 내지 약 7×10^{10} , 약 7×10^{10} 내지 약 8×10^{10} , 약 8×10^{10} 내지 약 9×10^{10} , 약 9×10^{10} 내지 약 10×10^{10} , 약 1×10^{11} 내지 약 2×10^{11} , 약 2×10^{11} 내지 약 3×10^{11} , 약 3×10^{11} 내지 약 4×10^{11} , 약 4×10^{11} 내지 약 5×10^{11} 또는 약 5×10^{11} 내지 약 6×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자(이들 범위 내의 임의의 값 의 rAAV 입자 포함)이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈, 약 7×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈, 약 8×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈, 약 9×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/ 눈, 약 10×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈 또는 약 1×10^{11} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 내지 약 7×10^{10} vg/눈, 약 7×10^{10} vg/눈 내지 약 8×10^{10} vg/눈, 약 8×10^{10} vg/눈 내지 약 9×10^{10} vg/눈, 약 9×10^{10} vg/눈 내지 약 10×10^{10} vg/ 눈, 약 10×10^{10} vg/눈 내지 약 1×10^{11} vg/눈 또는 약 1×10^{11} vg/눈 내지 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈, 약 7×10^{10} vg/눈, 약 8×10^{10} vg/눈, 약 9×10^{10} vg/눈, 약 10×10^{10} vg/눈, 약 1×10^{11} vg/눈 또는 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 또는 약 2×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈 또는 약 2×10^{11} vg/눈이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{10} vg/눈이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 2×10^{11} vg/눈이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 6×10^{11} vg/눈이다.

[0297]

일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량 및 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량 및 개체의 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단위 용량은 상이한 시간에 투여된다. 일부 실시양태에서, 반대쪽 눈에 투여되는 단위 용량은 한쪽 눈에 단위 용량을 투여한지 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주 또는 그 초과 중 어느 것 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 반대쪽 눈에 투여되는 단위 용량은 한쪽 눈에 단위 용량을 투여한지 적어도 약 2주 후에 투여된다.

- [0298] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단일 단위 용량이 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 단일 단위 용량은 치료 유효 용량이다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 1회 초과 용량(예를 들어, 약 2, 3, 4, 5회 또는 그 초과 중 어느 것보다 더 많은 단위 용량)이 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된 rAAV 입자의 1회 초과 용량은 치료 유효 용량이다.
- [0299] 일부 실시양태에서, 항-VEGF 치료, 예를 들어 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트를 사용한 IVT 주사는 rAAV 입자의 단위 용량(예를 들어, 약 2×10^{11} vg/눈 내지 약 6×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자의 단위 용량)의 투여 적어도 약 1 주, 예를 들어 적어도 약 7일 전에 rAAV 입자가 투여되는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 치료, 예를 들어 항-VEGF 작용제, 예컨대 아플리베르셉트를 사용한 IVT 주사는 약 제1일에 눈에 투여되고, rAAV 입자의 단위 용량, 예를 들어 약 2×10^{11} vg/눈 내지 약 6×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자의 단위 용량은 약 제8일에 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 2×10^{11} vg/눈 또는 약 6×10^{11} vg/눈의 rAAV 입자이다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 당뇨병성 황반 부종이다.
- [0300] 제약 제제
- [0301] 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 제약 제제 중에 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 rAAV 입자, 1종 이상의 삼투 또는 이온 강도 작용제, 1종 이상의 완충제, 1종 이상의 계면활성제 및 1종 이상의 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 삼투 또는 이온 강도 작용제는 염화나트륨이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 완충제는 일염기성 인산나트륨 및/또는 이염기성 인산나트륨이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 폴록사머 188이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물이다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 rAAV 입자, 염화나트륨, 일염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨 및 계면활성제를 포함한다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 1×10^{10} vg/mL 내지 약 1×10^{13} vg/mL의 rAAV 입자, 약 150 mM 내지 약 200 mM 염화나트륨, 약 1 mM 내지 약 10 mM 일염기성 인산나트륨, 약 1 mM 내지 약 10 mM 이염기성 인산나트륨 및 약 0.0005%(w/v) 내지 약 0.005%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{11} vg/mL 내지 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자, 약 150 mM 내지 약 200 mM 염화나트륨, 약 1 mM 내지 약 10 mM 일염기성 인산나트륨, 약 1 mM 내지 약 10 mM 이염기성 인산나트륨 및 약 0.0005%(w/v) 내지 약 0.005%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{11} vg/mL의 rAAV 입자, 약 150 mM 내지 약 200 mM 염화나트륨, 약 1 mM 내지 약 10 mM 일염기성 인산나트륨, 약 1 mM 내지 약 10 mM 이염기성 인산나트륨 및 약 0.0005%(w/v) 내지 약 0.005%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자, 약 150 mM 내지 약 200 mM 염화나트륨, 약 1 mM 내지 약 10 mM 일염기성 인산나트륨, 약 1 mM 내지 약 10 mM 이염기성 인산나트륨 및 약 0.0005%(w/v) 내지 약 0.005%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 제약 제제 중 rAAV 입자는 약 1×10^{10} vg/ml 내지 약 1×10^{13} vg/ml의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제 중 rAAV 입자는 약 1×10^{09} vg/ml 내지 약 6×10^{14} vg/ml의 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 제약 제제 중 rAAV 입자는 약 1×10^{09} vg/ml 내지 약 2×10^{09} vg/ml, 약 2×10^{09} vg/ml 내지 약 3×10^{09} , 약 3×10^{09} vg/ml 내지 약 4×10^{09} , 약 4×10^{09} vg/ml 내지 약 5×10^{09} , 약 5×10^{09} vg/ml 내지 약 6×10^{09} , 약 6×10^{09} vg/ml 내지 약 7×10^{09} , 약 7×10^{09} vg/ml 내지 약 8×10^{09} , 약 8×10^{09} vg/ml 내지 약 9×10^{09} , 약 9×10^{09} vg/ml 내지 약 10×10^{09} , 약 10×10^{09} vg/ml 내지 약 1×10^{10} , 약 1×10^{10} vg/ml 내지 약 2×10^{10} , 약 2×10^{10} vg/ml 내지 약 3×10^{10} , 약 3×10^{10} vg/ml 내지 약 4×10^{10} , 약 4×10^{10} vg/ml 내지 약 5×10^{10} , 약 5×10^{10} vg/ml 내지 약 6×10^{10} , 약 6×10^{10} vg/ml 내지 약 7×10^{10} , 약 7×10^{10} vg/ml 내지 약 8×10^{10} , 약 8×10^{10} vg/ml 내지 약 9

10^{10} , 약 9×10^{10} vg/ml 내지 약 10×10^{10} , 약 10×10^{10} vg/ml 내지 약 1×10^{11} , 약 1×10^{11} vg/ml 내지 약 2×10^{11} , 약 2×10^{11} vg/ml 내지 약 3×10^{11} , 약 3×10^{11} vg/ml 내지 약 4×10^{11} , 약 4×10^{11} vg/ml 내지 약 5×10^{11} , 약 5×10^{11} vg/ml 내지 약 6×10^{11} , 약 6×10^{11} vg/ml 내지 약 7×10^{11} , 약 7×10^{11} vg/ml 내지 약 8×10^{11} , 약 8×10^{11} vg/ml 내지 약 9×10^{11} , 약 9×10^{11} vg/ml 내지 약 10×10^{11} , 약 1×10^{12} vg/ml 내지 약 2×10^{12} , 약 2×10^{12} vg/ml 내지 약 3×10^{12} , 약 3×10^{12} vg/ml 내지 약 4×10^{12} , 약 4×10^{12} vg/ml 내지 약 5×10^{12} , 약 5×10^{12} vg/ml 내지 약 6×10^{12} , 약 6×10^{12} vg/ml 내지 약 7×10^{12} , 약 7×10^{12} vg/ml 내지 약 8×10^{12} , 약 8×10^{12} vg/ml 내지 약 9×10^{12} , 약 9×10^{12} vg/ml 내지 약 10×10^{12} , 약 1×10^{13} vg/ml 내지 약 2×10^{13} , 약 2×10^{13} vg/ml 내지 약 3×10^{13} , 약 3×10^{13} vg/ml 내지 약 4×10^{13} , 약 4×10^{13} vg/ml 내지 약 5×10^{13} , 약 5×10^{13} vg/ml 내지 약 6×10^{13} , 약 6×10^{13} vg/ml 내지 약 7×10^{13} , 약 7×10^{13} vg/ml 내지 약 8×10^{13} , 약 8×10^{13} vg/ml 내지 약 9×10^{13} , 약 9×10^{13} vg/ml 내지 약 10×10^{13} , 약 1×10^{14} vg/ml 내지 약 2×10^{14} , 약 2×10^{14} vg/ml 내지 약 3×10^{14} , 약 3×10^{14} vg/ml 내지 약 4×10^{14} , 약 4×10^{14} vg/ml 내지 약 5×10^{14} 또는 약 5×10^{14} vg/ml 내지 약 6×10^{14} vg/mL의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{11} vg/mL 내지 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{11} vg/mL의 rAAV 입자를 포함한다.

- [0304] 일부 실시양태에서, 제약 제제 중 염화나트륨은 약 150 mM 내지 약 200 mM의 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 제약 제제 중 염화나트륨은 약 150 mM, 약 160 mM, 약 170 mM, 약 180 mM, 약 190 mM 또는 약 200 mM의 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 제약 제제 중 염화나트륨은 약 180 mM의 농도로 존재한다.
- [0305] 일부 실시양태에서, 일염기성 인산나트륨은 제약 제제 중에 약 1 mM 내지 약 10 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 일염기성 인산나트륨은 제약 제제 중에 약 1 mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM 또는 약 10 mM 중 어느 것의 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 일염기성 인산나트륨은 제약 제제 중에 약 5 mM의 농도로 존재한다.
- [0306] 일부 실시양태에서, 이염기성 인산나트륨은 제약 제제 중에 약 1 mM 내지 약 10 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 이염기성 인산나트륨은 제약 제제 중에 약 1 mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM 또는 약 10 mM 중 어느 것의 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 이염기성 인산나트륨은 제약 제제 중에 약 5 mM의 농도로 존재한다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 폴록사머 188은 제약 제제 중에 약 0.0005%(w/v) 내지 약 0.005%(w/v)의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 폴록사머 188은 제약 제제 중에 약 0.0005%(w/v), 약 0.0006%(w/v), 약 0.0007%(w/v), 약 0.0008%(w/v), 약 0.0009%(w/v), 약 0.001%(w/v), 약 0.002%(w/v), 약 0.003%(w/v), 약 0.004%(w/v) 또는 약 0.005%(w/v) 중 어느 것의 농도로 존재한다. 특정 실시양태에서, 폴록사머 188은 제약 제제 중에 약 0.001%(w/v)의 농도로 존재한다.
- [0308] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 7.0 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4 또는 약 7.5의 pH를 갖는다. 특정 실시양태에서, 제약 제제는 약 7.3의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 염산 및 수산화나트륨이 제약 제제의 pH를 조정하는 데 사용된다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{12} vg/mL의 rAAV 입자, 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨 및 약 0.001%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.3의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 약 6×10^{11} vg/mL의 rAAV 입자, 약 180 mM 염화나트륨, 약 5 mM 일염기성 인산나트륨, 약 5 mM 이염기성 인산나트륨 및 약 0.001%(w/v) 폴록사머 188을 포함하며, 여기서 제약 제제는 약 7.3의 pH를 갖는다.
- [0310] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 목적하는 치료적 또는 예방적 효과를 달성하기 위해 유리체내(IVT) 주사를 통해 개체, 예를 들어 인간 환자의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 제약

제제는 재구성된 균질 용액으로서 공급된다. 일부 실시양태에서, 용액은 현탁액이다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 동결 현탁액으로서 공급되고, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하기 전에 해동된다. 일부 실시양태에서, 용액은 등장성이다.

[0311] 다른 실시양태에서, 예를 들어 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리 베르셉트 또는 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 AAV2.7m8 벡터를 포함하는 제약 조성물은 동결건조 형태로 공급되고, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하기 전에 재구성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체로의 투여 전에, 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트 또는 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하고 rAAV(예를 들어, AAV2.7m8)를 포함하는 동결건조 제약 조성물을 완충제 중에 재구성, 용해 또는 가용화시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 동결건조 제약 조성물은 하기: 동결보호제, 계면활성제, 염, 안정화제 또는 그의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함한다.

[0312] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 균질 용액이다. 일부 실시양태에서, 균질 용액은 사전-충전 시린지에 공급된다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 현탁액으로서 공급된다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 용액이다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 냉장된다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 동결된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은(예를 들어, IVT 주사를 통해) 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하기 전에, 활성 성분(들)이 용액 중에 용해 및/또는 고르게 분포되도록 보장하기 위해 냉장 현탁액을 실온으로 가온하고/거나 현탁액을 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은(예를 들어, IVT 주사를 통해) 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하기 전에, 활성 성분(들)이 용액 중에 용해되고/거나 고르게 분포되는 것을 보장하기 위해 동결 현탁액을 해동시키고 현탁액을 실온으로 가온하고/거나 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 현탁액은(예를 들어, IVT 주사를 통해) 대상체에게 투여하기 전에 희석된다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 사전-충전 시린지로서 공급된다.

[0313] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 동결 현탁액으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 계면활성제, 글리세롤, 비-이온성 계면활성제, 완충제, 글리콜, 염 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0314] 일부 실시양태에서, 현탁액은 용액이다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 미셀을 포함한다.

[0315] 일부 실시양태에서, 저장 안정성 및 취급 편의성을 위해, 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트 또는 그의 기능적 단편 또는 변이체)를 코딩하는 핵산 서열 및 rAAV(예를 들어, AAV2.7m8)를 포함하는 제약 제제는 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여하기 전에 염수, 완충제 또는 물로 재구성되는 동결건조, 동결 건조 또는 진공 건조 분말로서 제제화된다. 대안적으로, 제약 제제는 수용액, 예컨대 현탁액 또는 균질 용액으로서 제제화된다. 제약 제제는 아플리베르셉트를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 rAAV 입자를 함유할 수 있다. 다양한 부형제, 예컨대 포스페이트, PBS 또는 트리스 완충제, 글리콜, 글리세롤, 염수, 계면활성제(예를 들어, 플루로닉 또는 폴리소르베이트) 또는 그의 임의의 조합이 제약 제제를 안정화시키는데 사용될 수 있다. 추가로, 동결보호제, 예컨대 알콜은 동결 또는 건조 조건 하에 안정화제로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유전자 요법은 현탁액, 냉장 현탁액 또는 동결 현탁액으로서 제공된다.

[0316] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 제약 제제의 현탁액은 약 20 μ L, 30 μ L, 40 μ L, 50 μ L, 60 μ L, 70 μ L, 80 μ L, 90 μ L, 100 μ L, 200 μ L, 300 μ L, 400 μ L, 500 μ L, 600 μ L, 700 μ L, 800 μ L, 900 μ L 또는 1000 μ L 중 어느 것의 부피를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 제약 제제의 현탁액은 약 250 μ L의 부피를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 제약 제제의 현탁액은 0.1 내지 0.5 mL, 0.1 내지 0.2 mL, 0.3 내지 0.5 mL, 0.5 내지 1.0 mL, 0.5 내지 0.7 mL, 0.6 내지 0.8 mL, 0.8 내지 1 mL, 0.9 내지 1.1 mL, 1.0 내지 1.2 mL 또는 1.0 내지 1.5 mL의 부피를 갖는다. 다른 실시양태에서, 부피는 0.1 mL, 0.2 mL, 0.3 mL, 0.4 mL, 0.5 mL, 0.6 mL, 0.7 mL, 0.8 mL, 0.9 mL, 1.0 mL, 1.1 mL, 1.2 mL, 1.3 mL, 1.4 mL 또는 1.5 mL 이하이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 제약 제제의 현탁액은 약 0.25 mL의 부피를 갖는다.

[0317] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 제약 제제의 현탁액은 즉석-사용 마개(예를 들어, 클로로부틸로 제조된 마개)가 구비되고(예를 들어, 멸균 알루미늄 티어-오프 밀봉재로) 밀봉된 멸균 즉석-사용 바이알(예를 들어, 0.5 mL 바이알; 예를 들어, 크리스탈 제니스(Crystal Zenith)® 바이알) 내에 멸균-여과된 동결 현탁액으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 제약 제제의 현탁액은 즉석-사용 마개(예를 들어, 클로로부틸로 제조된 마개)가 구비되고(예를 들어, 멸균 알루미늄 티어-오프 밀봉재로) 밀봉된 멸균 즉석-사용 바이알(예를 들어, 0.5 mL 바이알; 예를 들어, 크리스탈 제니스® 바이알) 내에 멸균-여과된 동결 현

탁액으로서 제공되며, 여기서 바이알은 0.1 내지 0.5 mL, 0.1 내지 0.2 mL, 0.2 내지 0.3 mL, 0.3 내지 0.4 mL 또는 0.4 mL 내지 0.5 mL 부피의 제약 제제의 현탁액을 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 제약 제제의 현탁액은 증식-사용 마개(예를 들어, 클로로부틸로 제조된 마개)가 구비되고 (예를 들어, 멸균 알루미늄 티어-오프 밀봉재로) 밀봉된 멸균 증식-사용 바이알(예를 들어, 0.5 mL 바이알; 예를 들어, 크리스탈 제니스[®] 바이알) 내에 멸균-여과된 동결 현탁액으로서 제공되며, 여기서 바이알은 약 0.25 mL 부피의 제약 제제의 현탁액을 함유한다.

[0318] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 제제는 유리체내 또는 망막 하 주사를 통해 영양류(예를 들어, 비-인간 영양류 및 인간 대상체)에게 투여하기 위해 설계, 조작 또는 적합화된다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 rAAV 입자를 포함하는 제약 제제는 개체의 눈 내로의 유리체내 주사를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 25 μ L, 30 μ L, 35 μ L, 40 μ L, 45 μ L, 50 μ L, 55 μ L, 60 μ L, 65 μ L, 70 μ L, 75 μ L, 80 μ L, 85 μ L, 90 μ L, 95 μ L, 100 μ L, 110 μ L, 120 μ L, 130 μ L, 140 μ L, 150 μ L, 160 μ L, 170 μ L, 180 μ L, 190 μ L, 200 μ L, 210 μ L, 220 μ L, 230 μ L, 240 μ L 또는 250 μ L 중 어느 것 이하 또는 정확히 상기 수치들 중 어느 것 이하의 부피의 유리체내 주사를 가능하게 하는 농도로 제제화되거나 재구성된다. 일부 실시양태에서, 제약 제제의 단위 용량은 약 25 μ L, 30 μ L, 35 μ L, 40 μ L, 45 μ L, 50 μ L, 55 μ L, 60 μ L, 65 μ L, 70 μ L, 75 μ L, 80 μ L, 85 μ L, 90 μ L, 95 μ L, 100 μ L, 110 μ L, 120 μ L, 130 μ L, 140 μ L, 150 μ L, 160 μ L, 170 μ L, 180 μ L, 190 μ L, 200 μ L, 210 μ L, 220 μ L, 230 μ L, 240 μ L 또는 250 μ L 중 어느 것 이하 또는 정확히 상기 수치들 중 어느 것 이하의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 핵산 서열 및 rAAV(예를 들어, AAV2.7m8)를 포함하는 제약 제제의 용액 또는 현탁액 약 25 μ L, 30 μ L, 35 μ L, 40 μ L, 45 μ L, 50 μ L, 55 μ L, 60 μ L, 65 μ L, 70 μ L, 75 μ L, 80 μ L, 85 μ L, 90 μ L, 95 μ L, 100 μ L, 110 μ L, 120 μ L, 130 μ L, 140 μ L, 150 μ L, 160 μ L, 170 μ L, 180 μ L, 190 μ L, 200 μ L, 210 μ L, 220 μ L, 230 μ L, 240 μ L 또는 250 μ L 중 어느 것의 부피의 유리체내 주사를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 핵산 서열 및 rAAV(예를 들어, AAV2.7m8)를 포함하는 제약 제제의 용액 또는 현탁액 약 30 μ L 또는 약 100 μ L 부피의 유리체내 주사를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 핵산 서열 및 rAAV(예를 들어, AAV2.7m8)를 포함하는 제약 제제의 용액 또는 현탁액 약 30 μ L의 부피의 유리체내 주사를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 핵산 서열 및 rAAV(예를 들어, AAV2.7m8)를 포함하는 제약 제제의 용액 또는 현탁액 약 100 μ L의 부피의 유리체내 주사를 포함한다.

[0319] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트) 트랜스진의 핵산 서열을 포함하는 AAV2.7m8 입자는 유전자 요법 제약 제제의 성분이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 7m8 변이체 캡 시드 단백질을 포함하는 임의의 혈청형의 rAAV 입자는 동결 현탁액 또는 동결-건조 또는 동결건조 제제 조성물을 제조하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 유전자 요법은 냉장 또는 동결 현탁액으로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자는 rAAV2이다. 일부 실시양태에서, 제약 제제의 동결건조물 또는 현탁액은 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 코딩하는 DNA 서열 및 7m8 변이체 캡 시드 단백질을 포함하는 rAAV2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 현탁액은 냉장 또는 동결된다.

[0320] 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 유리체내 (IVT) 주사에 의한 것이다. IVT 주사를 위해, rAAV 입자는 제약 제제(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같음)의 현탁액 형태로 전달될 수 있다. 초기에, 국소 마취제를 눈의 표면에 적용하고, 이어서 안과용 방부 용액을 적용한다. 눈을 기기에 의해 또는 기기 없이 개방한 채로 유지하고, rAAV 입자를 직접 관찰 하에 짧고 좁은 바늘, 예를 들어 30-게이지 바늘에 의해 공막을 통해 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈의 유리체강 내로 주사한다. 전 형적으로, 약 25 μ L 내지 약 250 μ L(예를 들어, 약 25 μ L, 약 30 μ L, 약 40 μ L, 약 50 μ L, 약 60 μ L, 약 70 μ L, 약 80 μ L, 약 90 μ L, 약 100 μ L, 약 110 μ L, 약 120 μ L, 약 130 μ L, 약 140 μ L, 약 150 μ L, 약 160 μ L, 약 170 μ L, 약 180 μ L, 약 190 μ L, 약 200 μ L, 약 210 μ L, 약 220 μ L, 약 230 μ L, 약 240 μ L 또는 약 250 μ L 중 어느 것) 부피의 rAAV 입자 현탁액이 IVT 주사에 의해 눈에 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 100 μ L의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량은 약 30 μ L의 부피를 포함한다. 일부 실시양태에서, IVT 주사는 유리체액의 제거와 조합되어 수행된다. 일부 실시양태에서, 유리체절제술이 수행될 수 있고, 유리체 겔의 전체 부피가 rAAV 입자 현탁액(예를 들어, 약 4 mL의 rAAV 입자 현탁액)의 주입에 의해 대체된다. 유리체절제술은 적절한 구멍 크기(예를 들어,

20 게이지 내지 27 게이지)의 캐놀라를 사용하여 수행되며, 여기서 제거되는 유리체 겔의 부피는 주입 캐놀라로부터의 유체, 예를 들어 염수, 등장성 용액, rAAV 입자 현탁액의 주입에 의해 대체된다. IVT 투여는 일반적으로 잘 허용된다. 절차의 종결시에, 때때로 주사 부위에 경도 발적이 존재한다. 가끔 압통이 있지만, 대부분의 환자는 어떠한 통증도 보고하지 않는다. 이 절차 후에 아이 패치 또는 아이 쉴드는 필요하지 않고, 활동도 제한되지 않는다. 때때로, 감염 예방을 돕기 위해 항생제 점안제가 수 일 동안 처방된다.

[0321] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 비정상적(예를 들어, 과도한) 혈관신생 또는 신생혈관화를 특징으로 하는 안구 질환 또는 장애의 치료를 위해 IVT 주사를 통해 개체(예를 들어, 인간 또는 비-인간 영장류)의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 투여될 단위 용량(예를 들어, 치료 유효 용량)이다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 본원 다른 곳에 추가로 상세히 기재된 바와 같은 단위 용량(예를 들어, 치료 유효 용량)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 바이러스 벡터(예를 들어, 본원에 개시된 rAAV 벡터)의 단위 용량(예를 들어, 치료 유효 용량)의 부피는 약 25 μ L, 30 μ L, 35 μ L, 40 μ L, 45 μ L, 50 μ L, 55 μ L, 60 μ L, 65 μ L, 70 μ L, 75 μ L, 80 μ L, 85 μ L, 90 μ L, 95 μ L, 100 μ L, 110 μ L, 120 μ L, 130 μ L, 140 μ L, 150 μ L, 160 μ L, 170 μ L, 180 μ L, 190 μ L, 200 μ L, 210 μ L, 220 μ L, 230 μ L, 240 μ L 또는 250 μ L 중 어느 하나 이하(이들 값 사이의 임의의 범위 포함)이다. 대상체에게 투여될 단위 용량의 부피를 최소화하는 것은 안압의 변화 및 IVT 주사와 연관된 다른 부작용(예를 들어, 상승된 안압, 염증, 자극 또는 통증)을 제거하거나 완화시킬 수 있다.

[0322] 안구 사용에 적합한 제약 제제는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사가 가능한 용액, 현탁액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 유리체내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 염수, 정균수, 포스페이트 완충 염수(PBS) 및/또는 등장화제, 예를 들어 글리세롤을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 제제는 멸균되고, 용이한 시린지성 또는 주사성이 존재하는 정도도의 유체이다. 특정 실시양태에서, 제약 제제는 제조 및 저장 조건 하에 안정하고, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 등장화제, 예컨대 염 또는 글리세롤을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 계면활성제 또는 안정화제가 제약 조성물에 첨가되어 응집을 방지한다.

[0323] 일부 실시양태에서, 제약 제제는 부형제 또는 담체를 함유한다. 담체는, 예를 들어 물, 염수, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 그의 임의의 조합을 함유하는 용매 또는 분산 매질이다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트(예를 들어, 트윈(Tween)TM, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80), 소듐 도데실 황페이트(소듐 라우릴 황페이트), 라우릴 디메틸 아민 옥시드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드(CTAB), 폴리에톡실화 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 옥톡시놀(트리톤(Triton) X 100TM), N,N-디메틸도데실아민-N-옥시드, 헥사데실트리메틸 암모늄 브로마이드(HTAB), 폴리옥실 10 라우릴 에테르, 브리즈(Brij) 721TM, 담즙 염(데옥시콜산나트륨, 콜산나트륨), 플루론산(F-68, F-127), 폴리옥실 피마자 오일(크레모포르(Cremophor)TM), 노닐페놀 에톡실레이트(테르기톨(Tergitol)TM), 시클로텍스트린 및 에틸벤제토늄 클로라이드(히아민(Hyamaine)TM)의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 크레졸, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 실시양태에서, 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨 및/또는 염화나트륨이 제약 제제에 포함된다. 내부 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 담체는 인산나트륨, 염화나트륨, 폴리소르베이트 및 수크로스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 계면활성제, 예를 들어 비-이온성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트, 폴록사머 또는 플루로닉을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 계면활성제의 첨가는 제약 조성물에서의 응집을 감소시킨다.

[0324] 또한, 본원에 기재된 적어도 1종의 제약 제제를 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 키트는 제약 제제의 동결 현탁액(예를 들어, 바이알 내의 1단위 용량)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 동결건조 또는 동결-건조 제약 제제(예를 들어, 바이알 내의 1 단위 용량) 및 동결건조 제약 조성물을 용해, 희석 및/또는 재구성하기 위한 용액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 재구성 또는 희석을 위한 용액은 사전-충전 시린지로서 공급된다. 일부 실시양태에서, 키트는 rAAV(예를 들어, AAV2.7m8)를 포함하는 동결-건조 또는 동결건조 제약 조성물 및 제약 조성물을 목적하는 농도 또는 부피로 재구성하기 위한 용액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 개시된 제약 조성물의 재구성시 응집을 방지하는 것을 돕는 완충제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 사전-충전 시린지에 제공된다. 일부 실시양태에서, 키트는 이중-챔버 시린지 또는 용기를 포함하며, 여기서 챔버 중 하나는 제약 조성물을 용해 또는 희석하기 위한 완충제를 함유한다.

일부 실시양태에서, 키트는 주사용 시린지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 재구성된 용액은 투여 전에 여과된다. 일부 실시양태에서, 키트는 환자에게 투여하기 전에 재구성된 제약 조성물을 여과하기 위한 필터 또는 필터 시린지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 즉석-사용 마개(예를 들어, 클로로부틸로 제조된 마개)가 구비되고(예를 들어, 멸균 알루미늄 티어-오프 밀봉재로) 밀봉된 멸균 즉석-사용 바이알(예를 들어, 0.5 mL 바이알; 예를 들어, 크리스탈 제니스® 바이알) 내에 멸균-여과된 동결 현탁액으로 서 제공되는 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 입자를 포함하는 제약 제제의 현탁액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 즉석-사용 마개(예를 들어, 클로로부틸로 제조된 마개)가 구비되고(예를 들어, 멸균 알루미늄 티어-오프 밀봉재로) 밀봉된 멸균 즉석-사용 바이알(예를 들어, 0.5 mL 바이알; 예를 들어, 크리스탈 제니스® 바이알) 내에 멸균-여과된 동결 현탁액으로서 제공되는 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 입자를 포함하는 제약 제제의 현탁액을 포함하며, 여기서 바이알은 0.1 내지 0.5 mL, 0.1 내지 0.2 mL, 0.2 내지 0.3 mL, 0.3 내지 0.4 mL 또는 0.4 mL 내지 0.5 mL 부피의 제약 제제의 현탁액을 함유한다. 일부 실시양태에서, 키트는 즉석-사용 마개(예를 들어, 클로로부틸로 제조된 마개)가 구비되고(예를 들어, 멸균 알루미늄 티어-오프 밀봉재로) 밀봉된 멸균 즉석-사용 바이알(예를 들어, 0.5 mL 바이알; 예를 들어, 크리스탈 제니스® 바이알) 내에 멸균-여과된 동결 현탁액으로서 제공되는 본원에 개시된 바와 같은 rAAV 입자를 포함하는 제약 제제의 현탁액을 포함하며, 여기서 바이알은 약 0.25 mL 부피의 제약 제제의 현탁액을 함유한다. 일부 실시양태에서, 키트는 사용에 대한 지침서; 예를 들어 본원에 개시된 rAAV 입자를 사용하여 안구 신생혈관 질환을 치료하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.

[0325] 안구 신생혈관 질환

[0326] 한 측면에서, 본 개시내용은 개체에서 안구 신생혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 안구 신생혈관 질환을 갖는 개체의 눈에서 망막액을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0327] 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 연령 관련 황반 변성(AMD), 습성-AMD, 망막 신생혈관화, 맥락막 신생혈관화 당뇨병성 망막병증, 증식성 당뇨병성 망막병증, 망막 정맥 폐쇄, 중심 망막 정맥 폐쇄, 분지 망막 정맥 폐쇄, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 망막 허혈, 허혈성 망막병증, 당뇨병성 망막 부종 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 연령 관련 황반 변성(AMD)에 속발성인 활성 맥락막 신생혈관화(CNV)이다.

[0328] 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 재발성 및/또는 지속성 wAMD이다. 일부 실시양태에서, 안구 신생혈관 질환은 AMD에 속발성인 활성 중심와 하 CNV이다. 일부 실시양태에서, AMD에 속발성인 활성 중심와하 CNV는 총 병변 크기의 $\geq 50\%$ 를 점유한다. 일부 실시양태에서, AMD에 속발성인 활성 중심와하 CNV는 플루오레세인 혈관조영(FA)에서의 누출, 스펙트럼 도메인 광 간섭 단층촬영(SD-OCT)에서의 유체 및/또는 컬러 안저 촬영에서의 망막하 출혈의 증거와 함께 총 병변 크기의 $\geq 50\%$ 를 점유한다. 일부 실시양태에서, AMD에 속발성인 활성 중심와하 CNV는 플루오레세인 혈관조영상(FA)에서의 누출, 스펙트럼 도메인 광 간섭 단층촬영(SD-OCT)에서의 유체 및/또는 컬러 안저 촬영에서의 망막하 출혈의 증거와 함께 총 병변 크기의 $\geq 50\%$ 를 점유하고, 병변의 전체 치수는 12개의 황반 광응고 연구 디스크 영역을 초과하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈은 본 개시내용의 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 78-25개(예를 들어, 약 78, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30 또는 약 25개 중 어느 것 미만)의 ETDRS 문자 평가에 기초한 최대 교정 시력(BCVA)을 나타냈다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈은 본 개시내용의 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95 또는 약 100개 중 어느 것 초과 ETDRS 문자 평가에 기초한 최대 교정 시력(BCVA)을 나타냈다.

[0329] 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 폴립양 맥락막 혈관병증(PCV)을 가졌다.

[0330] 일부 실시양태에서, ETDRS 문자 평가는 약 0.5 미터, 약 1 미터, 약 2 미터, 약 3 미터 또는 약 4 미터에서 수행된다. 일부 실시양태에서, ETDRS 문자 평가는 약 4 미터에서 수행된다.

[0331] 일부 실시양태에서, 개체는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 약 마지막 12주(예를 들어, 약 3 또는 약 4개월) 내에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가 가능한 수니티닙 말레이이트(GB-102), PAN-90806(판옵티 카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 적어도 1회의 선행 치료(예를 들어, 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 4회, 적어도 5회 또는 그 초과 치료)를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 약 마지막 12주(예를 들어, 약 3 또는 약 4개월) 동안 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-

VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 2 또는 3회의 선행 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 적어도 약 1회, 적어도 약 5회, 적어도 약 10회, 적어도 약 20회, 적어도 약 30회, 적어도 약 40회, 적어도 약 50회, 적어도 약 60회, 적어도 약 70회, 적어도 약 80회, 적어도 약 90회, 적어도 약 100회, 적어도 약 110회, 적어도 약 120회 또는 그 초과회 선행 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 계산된 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵 및/또는 아플리베르셉트) 주사 간격이 약 2주, 약 3주, 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 약 12주 또는 그 초과였다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 계산된 항-VEGF(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵 및/또는 아플리베르셉트) 주사 간격이 약 5-7주, 약 4-10주, 약 4-7주 또는 약 4-6주였다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 적어도 약 14일, 적어도 약 15일, 적어도 약 16일, 적어도 약 17일, 적어도 약 18일, 적어도 약 19일 또는 적어도 약 20일 중 어느 것 전에 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 선행 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 약 7일, 약 10일 또는 약 14일 전에 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 선행 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 항-VEGF 작용제를 사용한 안내, 망막하 또는 유리체내 주사를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트이다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 아플리베르셉트이다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 마지막 약 12개월 동안 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 1 내지 20회(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20회 중 어느 것)의 선행 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전 마지막 약 12개월 동안 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 항-VEGF 작용제(예를 들어, 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사가능한 수니티닙 말레에이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플리베르셉트)를 사용한 약 9 또는 약 10회의 선행 치료를 받았다.

[0332] 일부 실시양태에서, 개체는 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료에 대해 의미 있는 반응을 나타냈다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편이다. 일부 실시양태에서, 항-VEGF 작용제는 서열식별번호: 35의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 전에 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)에 대해 의미 있는 반응을 나타냈다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 초기 진단 시 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)와 비교하여, 항-VEGF 치료 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 적어도 약 14일, 적어도 약 15일, 적어도 약 16일, 적어도 약 17일 또는 그 초과 중 어느 것 후에 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 $\geq 30\%$ (예를 들어, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 중 어느 것)의 감소가 관찰되는 경우에, 개체는 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)에 대해 의미 있는 반응을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서의 선행 항-VEGF 치료의 투여 전 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)와 비교하여, 항-VEGF 치료 약 7일, 약 10일 또는 약 14일 중 어느 것 초과 후에 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 $\geq 30\%$ (예를 들어, 적어도 30%, 적어도 40%, 적

어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 중 어느 것)의 감소가 관찰되는 경우에, 개체는 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)에 대해 의미 있는 반응을 갖는 것으로 결정된다.

[0333] 일부 실시양태에서, 중심 서브필드 두께 및/또는 중심 망막 두께는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 SD-OCT에 의해 결정된다. 중심 서브필드 두께는 중심과 상에 중심을 둔 1 mm 직경 원인 ETDRS 격자의 중심 서브필드를 가로지르는 망막의 평균 두께이다.

[0334] 일부 실시양태에서, 개체는 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료의 투여 전 중심 서브필드 두께 및/또는 중심 망막 두께와 비교하여 중심 서브필드 두께 및/또는 중심 망막 두께의 $\geq 20\%$ (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 중 어느 것)의 감소가 관찰되는 경우에, 안구 신생혈관 질환에 대한 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)를 사용한 선행 치료에 대해 의미 있는 반응을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 개체는 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료의 투여 전 중심 서브필드 두께 및/또는 중심 망막 두께와 비교하여, 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료의 투여 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 적어도 약 14일, 적어도 약 15일, 적어도 약 16일, 적어도 약 17일 또는 그 초과 중 어느 것 전에 중심 서브필드 두께 및/또는 중심 망막 두께의 $\geq 20\%$ (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 중 어느 것)의 감소가 관찰되는 경우에, 안구 신생혈관 질환에 대한 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)를 사용한 선행 치료에 대해 의미 있는 반응을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 개체는, 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료의 투여 전 중심 서브필드 두께 및/또는 중심 망막 두께와 비교하여, 항-VEGF 작용제를 사용한 선행 치료의 투여 약 7일, 약 10일 또는 약 14일 후에 중심 서브필드 두께 및/또는 중심 망막 두께의 $\geq 20\%$ (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 중 어느 것)의 감소가 관찰되는 경우에, 안구 신생혈관 질환에 대한 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)를 사용한 선행 치료에 대해 의미 있는 반응을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 항-VEGF 치료 후 관찰가능한 혈관 삼출 없이 CST의 정상화가 관찰되는 경우에, 개체는 안구 신생혈관 질환에 대한 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)를 사용한 선행 치료에 대해 의미 있는 반응을 갖는 것으로 결정된다. 정규화는(예를 들어, 연령, 성별 등에 기초하여) 그 부류의 환자에 대해 정상인 CST 값을 지칭한다.

[0335] 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 SD-OCT에 의해 결정시, 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트)의 투여 전 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)와 비교하여, 항-VEGF 치료 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 적어도 약 12일, 적어도 약 13일, 적어도 약 14일, 적어도 약 15일, 적어도 약 16일, 적어도 약 17일 또는 그 초과 중 어느 것 후에 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 $\geq 20\%$ (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 중 어느 것)의 감소가 관찰되는 경우에, 개체는 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)에 대해 의미 있는 반응을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에서 SD-OCT에 의해 결정시, 항-VEGF 치료의 투여 전 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)와 비교하여, 항-VEGF 치료 약 7일, 약 10일 또는 약 14일 후에 중심 망막 두께(CRT) 또는 중심 서브필드 두께(CST)의 $\geq 20\%$ (예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 중 어느 것)의 감소가 관찰되는 경우에, 개체는 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 항-VEGF 치료(예를 들어, 아플리베르셉트, 그의 기능적 변이체 또는 그의 기능적 단편)에 대해 의미 있는 반응을 갖는 것으로 결정된다.

[0336] 일부 실시양태에서, 개체는 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 안구 신생혈관 질환에 대한 선행 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 항-VEGF 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 선행 항-VEGF 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 아플리베르셉트 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 선행 아플리베르셉트 치료를 받지 않았다.

[0337] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 안구 질환 또는 장애는 당뇨병성 황반 부종이다. 당뇨

병성 황반 부종(DME)은 황반 내의 혈관으로부터의 유체의 누출로 인한 당뇨병에서의 망막 팽윤이다. 황반은 망막의 중심 부분, 원추가 풍부한 작은 영역, 색을 검출하는 특수 신경 말단이고, 주간 시각에 의존한다. 황반 부종이 발생함에 따라, 중심 시야의 중간 또는 바로 옆에서 흐림이 발생한다. 당뇨병성 황반 부종으로 인한 시각 상실은 수개월의 기간에 걸쳐 진행되어 명확하게 초점을 맞추는 것이 불가능할 수 있다. DME의 흔한 증상은 흐린 시각, 부유물, 복시이며, 치료하지 않으면 결국 실명하게 된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 제약 조성물은 DME를 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, DME의 치료는 굴절 또는 시력을 측정함으로써 평가된다(예를 들어, ETDRS 문자를 사용하는 BCVA). 일부 실시양태에서, 시력은 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈의 확장 전에 약 4미터의 거리에서 시작하여 측정된다. 일부 실시양태에서, 개체가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전과 비교하여 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후에 ETDRS 점수에서 15개 미만의 문자를 상실하는 경우에 시력이 유지되는 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, DME의 치료는 SD-OCT 및/또는 OCT-A에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, DME의 치료는 SD-OCT를 사용하여 중심 서브필드 두께 및/또는 황반 부피를 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, DME의 치료는 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후에 투여된 항-VEGF 작용제(예를 들어, 아플리베르셉트)를 사용한 치료(예를 들어, 아플리베르셉트 구제 치료)의 횟수에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에(예를 들어, 제1일에) 및 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 3주 후에(예를 들어, 제4주에) 기록된 2개의 중심 서브필드 두께(CST) 측정치 중 더 낮은 것과 비교하여 SD-OCT에 의해 평가된 $> 50 \mu\text{m}$ 의 CST의 증가가 발생하는 경우에, 1회 이상의 아플리베르셉트 구제 치료가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전에(예를 들어, 제1일에) 및 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 약 3주 후에(예를 들어, 제4주에) 기록된 2개의 BCVA 측정치 중 더 높은 것과 비교하여 DME 질환 활성의 악화로 인해 BCVA에서 > 5 개 문자의 상실이 발생하는 경우에, 1회 이상의 아플리베르셉트 구제 치료가 rAAV 입자의 단위 용량의 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, DME의 치료는 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)를 사용하여, 예를 들어 초광각 컬러 안저 촬영을 사용하여, rAAV 입자의 단위 용량의 투여 전 DRSS와 비교하여 평가된다. 일부 실시양태에서, DME의 치료는 시각 위험 합병증(예를 들어, 전안부 신생혈관화, 당뇨병성 황반 부종, 고위험 PDR 발생, 유리체 출혈 또는 건인성 망막 박리)의 발생에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 시각 위험 합병증은 초광각 영상화 및 임상 검사에 의해 평가된다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)의 2-단계 또는 3-단계 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)의 2-단계 개선을 유발한다. 일부 실시양태에서, 개체의 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하는 것은 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(DRSS)의 3-단계 개선을 유발한다.

[0338] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 안구 질환 또는 장애는 망막 정맥 폐쇄이다. 망막 정맥 폐쇄는 망막으로부터 혈액을 운반하는 작은 정맥이 막히는 것이다. 망막은 광 영상을 신경 신호로 전환하여 뇌로 보내는 내안의 뒤쪽에 있는 조직 층이다. 망막 정맥 폐쇄는 동맥의 경화(아테롬성 동맥경화증) 및 혈병의 형성에 의해 가장 종종 유발된다. 망막 내의 보다 작은 정맥(분지 정맥 또는 BRVO)의 차단은 아테롬성동맥경화증에 의해 비후되거나 경화된 망막 동맥이 교차하여 망막 정맥에 압력을 가하는 위치에서 종종 발생한다. 망막 정맥 폐쇄의 증상은 한쪽 눈의 모두 또는 일부에서의 갑작스런 흐림 또는 시각 상실을 포함할 수 있다.

[0339] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 안구 질환 또는 장애는 습성 연령 관련 황반 변성(wAMD)으로도 공지된 맥락막 신생혈관화(CNV)이다. 맥락막 신생혈관화는 맥락막으로부터 기원하는 새로운 혈관이 브루크 막의 파괴를 통해 망막하 색소 상피(서브-RPE) 또는 망막하 공간으로 성장하는 것을 수반할 수 있으며, 이는 시각 상실의 주요 원인일 수 있다. CNV는 수주 내에 주목할만한 중심 시각의 갑작스런 악화를 일으킬 수 있다. 다른 증상은 색 장애 및 변시증(직선이 물결모양으로 보이는 왜곡)을 포함할 수 있다. 새로운 혈관의 출혈은 CNV의 증상의 개시를 가속화할 수 있다. CNV는 또한 눈 뒤의 압박감을 포함할 수 있다.

[0340] AMD의 진행된 "습성" 형태(신생혈관성 또는 삼출성)는 환자에서 중심 시각의 신속하고 종종 실질적인 상실을 빈번하게 유발할 수 있다. 습성 형태의 AMD에서, 맥락막 신생혈관화가 형성되고, 망막 색소 상피 아래에서 및 이를 통해 성장할 수 있는 혈관 네트워크로 발달한다. 이것은 혈장 누출 및/또는 망막하 공간으로의 출혈을 동반하기 때문에, 황반에서 발생하면 중심 시각이 갑자기 심하게 상실될 수 있다. 본 개시내용은 AMD, 습성 AMD의 치료 또는 예방을 고려한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 방법 및 제약 조성물은 AMD를 치료하는데 사용된다.

[0341] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 베바시주맵, 브롤루시주맵, 라니비주맵, 파리시맵, 아비시파르 페골, 콘베르셉트, OPT-302, KSI-301, 주사 가능한 수니티닙 말레이트(GB-102), PAN-90806(판옵티카) 및/또는 아플

리베르 셉트를 사용한 선행 치료를 받은 대상체에서 안구 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 베바시주맙, 브롤루시주맙, 라니비주맙 및/또는 아플리베르셉트를 사용한 치료에 대해 반응성인 안구 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는데 사용된다.

[0342] 일부 실시양태에서, 개체는 한쪽 눈 및/또는 반대쪽 눈에 rAAV 입자의 단위 용량을 투여하기 적어도 1일, 적어도 1주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월, 적어도 30개월, 적어도 36개월, 적어도 42개월, 적어도 48개월, 적어도 54개월, 적어도 60개월, 적어도 66개월, 적어도 72개월, 적어도 78개월, 적어도 84개월, 적어도 90개월, 96개월, 적어도 102개월, 적어도 108개월, 적어도 114개월, 적어도 120개월, 적어도 126개월, 적어도 132개월 또는 그 초과 전에 안구 신생혈관 질환으로 진단되었다.

[0343] 하기 설명은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 다양한 실시양태를 만들고 사용할 수 있게 하기 위해 제시된다. 특정 장치, 기술 및 적용의 설명은 단지 예로서 제공된다. 본원에 기재된 실시예에 대한 다양한 변형은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이고, 본원에 정의된 일반적 원리는 다양한 실시 양태의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 다른 실시예 및 적용에 적용될 수 있다. 따라서, 다양한 실시양태는 본원에 기재되고 제시된 실시예에 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 청구범위와 일치하는 범주에 따라야 한다.

[0344] 실시예

[0345] 실시예 1 - 신생혈관성 AMD 치료를 위한 저용량 ADVM-022

[0346] 항혈관 내피 성장 인자(VEGF)(예: 아플리베르셉트)의 유리체내(IVT) 투여는 신생혈관성 연령 관련 황반변성의 표준 치료법이다. 이러한 치료법의 단점은 중심망막하액의 변동과 관련된 빈번한 주사가 필요하여 궁극적으로 최상의 교정 시력에 영향을 미친다는 것이다. 따라서 새로운 VEGF 장기 작용 치료 방식을 개발할 시급한 필요성이 있다. 지금까지 ADVM-022의 단일 IVT 주사는 진행 중인 장기 임상 연구인 OPTIC에서 입증된 바와 같이 최대 104주 동안 치료 농도에서 강력한 수준의 아플리베르셉트를 생성했다. 앞서 언급한 연구와 여기에 설명된 현재의 비임상 연구는 모두 키메라 AAV.7m8 캡시드에 포장된 아플리베르셉트를 코딩하는 아테노-연관 바이러스(AAV) 유전자 치료 벡터인 ADVM-022를 활용한다. ADVM-022는 연간 주사 빈도를 80% 넘게 줄이는 것으로 나타났으며, 대부분의 환자에서 항-VEGF의 추가 주사가 필요 없게 되었다. 이전의 비임상 연구에서는 거의 균일한 용량 반응이 나타났으며, 이는 더 낮은 용량도 효과적인 아플리베르셉트 수치를 낼 수 있음을 시사한다.

[0347] ADVM-022의 저용량이 관련 눈 아플리베르셉트 수치를 제공하는지 평가하기 위해 비인간 영장류(NHP)를 사용하여 우수 실험실 관행(GLP) 독성학 연구를 수행했다. 이 연구에서 NHP 대상체에게 양쪽 IVT ADVM-022를 3E10 vg/눈 또는 1E11 vg/눈(n=4/그룹), 또는 비히클(n=2/그룹)로 투여했다. 유리체(VH)와 수용액(AH)은 투여 후 30일, 60일 및 98일에 아플리베르셉트 정량화를 위해 수집되었다. 도 1을 참조한다. 또한, 안과 검사와 안압계는 치료 전과 연구 기간 동안 수행되었다. 전기망막도(ERG)와 광 간섭 단층촬영 (OCT)은 치료 전과 4주차 및 12주차에 수행되었다.

[0348] ELISA 검출 검정법을 사용하여 비인간 영장류의 수용액 및 유리체액에서 아플리베르셉트 수치를 측정했다. 간단히 말해서, 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 포획 시약(rhVEGF165, R&D Systems, Cat# 293-VE-500)을 코팅 완충액(R&D System, Cat# DY006)에 희석하여 96웰 마이크로타이타 플레이트에서 2~8°C에 하룻밤 동안 코팅했다. 다음날, 플레이트를 세척 완충액(KPL, Cat# 5150-0011)으로 세척하고 단백질이 없는 차단 완충액(Pierce, Cat# 37572)으로 실온에서 최소 60분 동안 차단했다. 그다음에는 세척 단계를 이어졌다. 10 ng/mL에서 0.078 ng/mL까지의 아플리베르셉트 표준(Eylea, Regeneron, Cat# NDC 61755-005-55)과 시약 희석제(1xPBS 및 1% BSA, Pierce, Cat# A9576-50mL)에서 최소 1:50으로 희석한 샘플을 플레이트에 적재하고 200 rpm으로 흔들면서 실온에서 2시간 동안 배양한 다음 세척 단계를 거쳤다. 이어서, 검출 항체인 호스 래디시 퍼옥시다제-(HRP-) 접합 마우스-항-인간 IgG Fc(Jackson ImmunoResearch, 카탈로그 번호 209-035-098)를 플레이트에 첨가하고 200 rpm으로 흔들면서 실온에서 2시간 동안 배양한 다음 세척했다. 플레이트는 SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent HRP 기질(ThermoFisher, 카탈로그 번호 37069)을 사용하여 현상하고 SpectraMax M3 플레이트 판독기(Molecular Devices)에서 판독했다. 발광은 아플리베르셉트 농도에 대해 그래프로 표시했다.

[0349] 두 용량 모두에서 ADVM-022를 투여한 결과, 약 4주 후에 투여 후 최대 아플리베르셉트 수치를 보이며 의미 있는 아플리베르셉트 수치가 나타났다. 3E10 vg/눈 용량에서 평균 최대 아플리베르셉트 수치는 VH의 경우 0.942 $\mu\text{g/mL}$, AH의 경우 0.535 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 1E11 vg/눈 용량에서 평균 최대 아플리베르셉트 수치는 VH의 경우 1.339 $\mu\text{g/mL}$, AH의 경우 0.834 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 이러한 최대 수치는 더 높은 용량의 ADVM-022를 사용한 이전 연구에서

관찰된 아플리베르셉트 수치와 비슷했다. 표 2 및 3을 참조한다.

[0350] NHP 대상체에서 ADVN-022의 전반적인 IVT 투여를 잘 견뎠다. 3개월 연구 동안 부작용이 있는 전신적 임상 징후는 관찰되지 않았다. 생후 관찰은 용량의존적이었고 VH의 색소와 세포로 특징지어지는 부작용이 없는 경미한 용량의존적 안구 염증에 국한되었다. 전안부 또는 수정체의 이상은 발견되지 않았고, 투과 조명에 의한 홍채 변화가 관찰되지 않았다. 미세한 소견은 최소한의 단핵세포 침윤으로 제한되었으며, 경미한 심각성을 기준으로 부작용이 없는 것으로 간주되었으며, 동물의 안구 생리학 및 기능에서 비정상적인 소견이 없는 것과 일치했다.

[0351] 요약하면, 비임상 NHP 연구 결과에 따르면 ADVN-022를 눈당 최소 3E10 vg(인간과 동등한 눈당 6E10 vg)의 용량으로 투여하면 임상에서 치료 수준의 아플리베르셉트를 제공할 수 있는 것으로 나타났다.

[0352] 실시예 2 생물분포 분석

[0353] 연구의 생명 주기가 종료된 후 백터 게놈 DNA 분석을 위해 수집된 NHP 조직은 건조 얼음 위에 급속 동결되어 -80℃에 보관되었다.

[0354] mRNA 분석을 위한 조직 샘플 수집 중에, 기구는 사용 전에 ThermoFisher 또는 유사한 RNaseZap™ Wipes로 닦았다. mRNA 분석을 위해 수집된 조직 샘플은 RNAlater에서 24시간 동안(2-8℃) RNase 및 DNase가 없는 튜브에서 배양한 다음 RNAlater를 버렸다. 그 후 조직을 건조 얼음이나 -80℃를 유지하도록 설정된 냉동고로 옮겼다.

[0355] 백터 DNA 및 mRNA 생물 분포 분석을 위한 조직은 다음과 같다: 홍채가 있는 섬모체(오른쪽 및 왼쪽), 각막(오른쪽 및 왼쪽), 맥락막(오른쪽 및 왼쪽), 수정체(오른쪽), 시신경(오른쪽 및 왼쪽), 외측 무릎상핵(왼쪽), 시교차(왼쪽 부분), 시신경로(왼쪽), 비장, 타액선(오른쪽 및 왼쪽), 림프절(왼쪽 하악 및 장간막), 눈꺼풀(오른쪽 및 왼쪽), 간(왼쪽 측엽), 심장(좌심실), 신장(오른쪽 및 왼쪽), 폐(좌측 미엽), 고환(오른쪽 및 왼쪽), 소뇌(왼쪽), 시각 피질(오른쪽 및 왼쪽). 백터 게놈 DNA 분석을 위해 전혈을 채취하여 정맥 천자를 통해 K2EDTA 튜브에 넣고 혈액 채취 후 60분 이내에 드라이아이스 또는 -80℃를 유지하도록 설정된 냉동고에 넣어 동결했다. RNA 분석을 위해 혈액 샘플을 RNeasy Protect Animal Blood Tubes(QIAGEN 또는 유사 제품)에 채취했다. 혈액 샘플을 채취 후 60분 이내에 드라이아이스에 넣고 분석할 때까지 -80℃를 유지하도록 설정된 냉동고에 보관했다.

[0356] **백터 DNA 생물분포**는 정량적 중합효소 연쇄 반응(qPCR)으로 측정했다. 백터 DNA 카피 수는 카피 수 표준 곡선에서 추론하여 조직 DNA 마이크로그램(μg)당 계산했다. 간단히 말해서, QIAasympy DSP DNA 미니 키트를 사용하여 QIAasympy에서 Cynomolgus 원숭이 조직과 혈액에서 총 DNA를 추출했다. qPCR 반응은 96웰 플레이트에서 수행했다. 각 플레이트는 표준 곡선, QC 샘플 세트 및 연구 샘플로 실행했다. 전방 프라이머(ADVN-022F) 서열은 5'- GAG TGA CAA TGA CAT CCA CTT TG - 3'이었다. 역방 프라이머(ADVN-022R) 서열은 5'- AGA CTC CAG TAT CCC AGT ATG A - 3'이었다. ADVN-022 프로브 서열(ADVN-022P)은 5'-6FAM- AAA CTT GGA CCT GGG AGT GGA CAC -MGBNFQ-3'이었다. 표준 곡선은 반응당 106, 105, 103, 102, 50, 20, 10, 0개의 카피에서 표준 지점에 대해 3회 반복했다. 매트릭스만 포함하는 0 카피 표준은 시약 순도를 확인하기 위해 포함되었다. 3중 QC 샘플은 반응당 1,000 ng Cynomolgus monkey 매트릭스 DNA의 배경에서 105(QC 높음), 104(QC 중간), 103(QC 낮음) 카피/반응으로 준비했다. 가능한 경우, 조직 DNA 샘플은 반응당 1,000 ng으로 검사했고 혈액 DNA 샘플은 반응당 100 ng으로 검사했다. 혈액 DNA는 반응당 1,000 ng의 혈액 DNA가 qPCR을 억제한다는 이전 관찰에 따라 더 낮은 반응에서 검사했다. 특정 샘플에 대해 위에 명시된 양을 적재할 수 없는 경우(DNA 농도가 너무 낮거나 샘플 용량이 제한적이었기 때문), 더 적은 양의 샘플 DNA를 분석했다. 모든 샘플 반응은 3회 반복하여 실행하였고, 세 번째 반응은 잠재적인 qPCR 억제를 평가하기 위해 pAVA210 DNA 200개 카피로 스파이크되었다. 세 번째 스파이크 웰에서 측정된 값에서 알 수 있듯이 표적 DNA의 110개 카피 미만에서 qPCR 억제가 관찰된 경우, 샘플 DNA는 더 적은 양으로 재분석했다.

[0357] 실시예 3. 형질전환 mRNA 발현 분석

[0358] RTqPCR 방법을 사용하여 형질전환 mRNA 발현 분석을 수행했다. 간단히 말해서, RNA는 시험 사이트 운영 절차를 사용하여 Cynomolgus 원숭이 조직 샘플에서 정제되었고, cDNA는 Maxima H Minus cDNA Synthesis Master Mix를 사용하여 합성되었다. TaqMan 기반 RT-qPCR 반응은 96웰 플레이트에서 수행되었다. 각 플레이트는 표준 곡선, 2 세트의 QC 샘플 및 연구 샘플로 실행되었다. 표준 곡선은 pAVA266-Flip pFB-C11-AfliCo 플라스미드의 연속 희석액을 사용하여 반응당 107, 106, 104, 103, 50, 25, 10, 0개의 카피로 3회 반복하여 실행했다. 시약 순도를 확인하기 위해 0개의 카피 표준을 포함했다. 복제 QC 샘플은 반응당 pAVA266-Flip pFB-C11-AfliCo mRNA DNA의 106(QC 높음), 104(QC 중간), 103(QC 낮음) 카피/반응으로 준비했다. 분석에는 다음 프라이머 세트가 사용되었다. 전방 프라이머 AfliCo-F1 서열은 5'- TGC CCG CAC CTA TTG AAA AG -3'이었다. 역방 프라이머 AfliCo-R1 서

열은 5'- GAG GCT CGC GAG GTT GAC -3'이었다. AfliCo-P1 프로브 서열은 5'- 6-FAM- CAT CTC CAA GGC CAA G - MGBNFQ -3'이었다. 가능한 경우, 조직 cDNA 샘플은 반응당 10 ng으로 검사했다. 특정 샘플에 대해 위에 명시된 양을 적재할 수 없는 경우(DNA 농도가 너무 낮거나 샘플 용량이 제한적이었기 때문), 더 적은 양의 샘플 DNA를 분석했다. 분리된 RNA 샘플에서 벡터 DNA 오염을 모니터링하기 위한 통제로서, 각 RNA 샘플은 웰당 총 RNA 10 ng으로 단일 웰에서 qPCR로 분석했다. 전반적인 RNA 무결성을 모니터링하기 위한 또 다른 통제로서, 원숭이하우스 스킵핑 유전자 Hprt1 cDNA의 상대적 정량화도 중복된 qPCR 웰에서 수행했다.

[0359] 실시예 4. 안구 구획 분석

[0360] ADVN-022 벡터 게놈 DNA와 안구 구획의 형질전환 mRNA 미세 분포는 BaseScope In-Situ Hybridization Methods(ISH)를 사용하여 평가했다. 분석을 위해 눈 핵출 시 각막, 홍채, 수정체를 안구에서 제거했다. 나머지 후방 부분과 분리된 전방 구조는 10% 중성 완충 포르말린에 24시간 동안 고정하고 70% 에탄올에 최대 72시간 동안 보관했다. 조직은 진공 침투 공정을 사용하여 과라핀 포매를 위해 준비되었고 과라핀 블록에 넣고 절편화될 때까지 4°C에서 보관했다. 후방 부분의 횡단면은 황반을 통해 5-μm 두께로 수집하여 대전된 슬라이드에 장착했다. 분리된 전방 구조의 횡단면은 5-μm 두께로 수집하여 대전된 슬라이드에 장착했다. 슬라이드는 Advanced Cell Diagnostics(ACD)로 배송될 때까지 4°C에서 보관했다. 10개의 연속된 슬라이드는 후속 현장 하이브리다이제이션(ISH) 분석을 위해 ACD로 배송되었다. ISH는 88°C에서 15분간 에피토프 회수와 40°C에서 15분간 프로테아제 III 처리를 포함하는 최적화된 전처리 조건에 따라 BaseScope LS Red Reagent Kit(카탈로그 번호 323600)를 사용하여 수행했다. ADVN-022 벡터 게놈 DNA의 ISH 표지는 CMV 프로모터의 감각에 1-ZZ 쌍 프로브를 사용하여 수행했다. 이러한 실험의 결과는 도 9에 나와 있다. ADVN-022 유래 아플리베르셉트 mRNA의 표지는 성숙 중에 mRNA에서 인트론이 스플라이스된 후 생성된 스플라이싱 접합부에 보완적인 1-ZZ 쌍 프로브를 사용하여 수행되었으며, 이를 통해 DNA 간섭 없이 ADVN-022 발현 mRNA를 검출할 수 있다. 이러한 실험 중 하나의 결과는 도 10에 나와 있다. LS 키트 분석에서 프로브, 증폭 및 크로모젠 단계 후에 실온에서 2분 동안 Gill의 헤마톡실린의 대조 염색을 수행했다.

[0361] 실시예5. 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 (nAMD)을 앓는 항-VEGF 치료 경험 환자에서 AAV2.7m8-아플리베르셉트의 안전성과 효능을 평가하기 위한 2상 연구.

[0362] 이 실시예에서는 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성(nAMD)을 앓는 항-VEGF 치료 경험 환자에서 VEGF 억제제인 아플리베르셉트와 AAV2.7m8 단백질 캡시드를 포함하는 rAAV 벡터인 AAV2.7m8-아플리베르셉트의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 2상 연구를 설명한다.

[0363] I. 연구 목적 및 중점

[0364] 이 연구는 지속적인 망막액과 아플리베르셉트에 대한 입증된 반응이 있는 nAMD 환자에서 AAV2.7m8-아플리베르셉트의 두 가지 용량 수준(6×10^{10} vg/눈 및 2×10^{11} vg/눈)으로 단일 유리체내 주사의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하도록 설계했다. 이 연구의 목표와 종료점은 아래와 같다.

[0365] 1차 목적 및 중점

[0366] 이 연구의 1차 목적은 다음과 같다:

[0367] * 신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성(nAMD)을 앓는 항-VEGF 치료 경험 환자에서 AAV2.7m8-아플리베르셉트의 단일 유리체내(IVT) 주사의 효능, 내약성 및 안전성을 평가한다.

[0368] 이 연구의 1차 중점은 다음과 같다:

[0369] * 눈과 비눈 부작용의 발생 및 심각도.

[0370] * 50주차/연구 종료 시점의 기준선에서 ETDRS 시력 차트를 사용한 BCVA의 평균 변화.

[0371] 2차 목적 및 중점

[0372] 이 연구의 2차 목적은 다음과 같다:

[0373] * AAV2.7m8-아플리베르셉트의 단일 IVT 주사의 내약성을 평가한다.

[0374] * AAV2.7m8-아플리베르셉트가 중심 하위 시야 두께(CST)에 미치는 영향을 평가한다.

[0375] * ETDRS 시력 차트를 사용하여 AAV2.7m8-아플리베르셉트가 최적 교정 시력(BCVA)에 미치는 영향을 평가한다.

- [0376] * 예방적 코르티코스테로이드 치료 요법이 예방 후 염증 사건을 최소화하는 데 미치는 효과를 평가한다.
- [0377] 이 연구의 2차 종점은 다음과 같다:
- [0378] * 기준선과 비교하여 50주차까지 BCVA에서 최소 5, 10 또는 15자를 잃거나 얻은 참가자의 백분율.
- [0379] * 26주차 기준선에서 BCVA의 평균 변화.
- [0380] * 50주차까지 보충 아플리베르셉트 주사를 맞지 않은 참가자의 백분율.
- [0381] * 기준선 이전 1년 동안 받은 항-VEGF 주사 횟수에 비해 1년 동안 항-VEGF 주사의 평균 비율 감소 백분율.
- [0382] * 기준선에서 26주차 및 50주차까지 중심 서브필드 두께(CST)의 평균 변화.
- [0383] * 50주차까지 CST 변동 $> 50 \mu\text{m}$ 가 없는 참가자의 백분율.
- [0384] * 50주차까지 예방 후 염증이 없는 참가자의 백분율.
- [0385] 2차 종점 평가를 위해 기준 측정은 아플리베르셉트가 투여되는 스크리닝 방문 시 주사 전 값을 기반으로 한다.
- [0386] **II. 연구 모집단**
- [0387] 연구 모집단은 50세 이상의 남성과 여성 참가자로 구성되었으며, 연령 관련 황반변성(AMD)으로 인한 활성 맥락막 신생혈관(CNV) 진단을 받았고, 항-VEGF 치료에 반응한 병력이 있는 환자이다.
- [0388] 스크리닝 방문(기준선) 이전에 적격 참가자는 다음을 투여받았다: 지난 4개월 동안 최소 2회의 항-VEGF 주사, 기준선 이전 최대 3년(36개월) 동안 항-VEGF 주사를 맞았으며, 기준선에서 아플리베르셉트를 투여받기 전 28일 동안 항-VEGF 주사를 맞지 않았다.
- [0389] **포함 기준**
- [0390] 다음 기준을 충족하는 개체가 이 연구에 포함된다:
- [0391] * 남성 또는 여성 참가자, 연령 ≥ 50 세.
- [0392] * SD-OCT로 평가하고 중앙 판독 센터(CRC)에서 확인하고 연구자가 동의한 스크리닝 방문(기준선) 시 연구 눈의 중앙 서브필드 황반 두께가 최소 $275 \mu\text{m}$ 인 경우.
- [0393] * 스크리닝 방문(기준선) 시 연구 눈은 분광 영역 광 간섭 단층촬영(SD-OCT)으로 평가하고 중앙 판독 센터(CRC)에서 확인하고 연구자가 동의한 대로 활성 원발성 또는 재발성 황반하 CNV 또는 액체와 함께 황반하 CNV가 나타나는 현재 증거가 있다.
- [0394] * 스크리닝 방문(기준선) 이전 4개월 동안 최소 2회의 항-VEGF 주사를 맞았고, 스크리닝 방문 이전 최대 3년(36개월) 동안 항-VEGF 주사를 맞았으며, 기준선에서 아플리베르셉트를 투여받기 전 28일 동안 항-VEGF 주사를 맞지 않았다.
- [0395] * 기준선에서 연구 눈의 시야:
- [0396] o BCVA는 ETDRS 문자 25~78자 범위(대략 Snellen 동등 시력 범위 20/32~20/320)이다.
- [0397] * 기준선에서 비-연구 눈의 시야:
- [0398] o BCVA ≥ 50 ETDRS 문자(대략 20/100 이상의 Snellen 동등 점수).
- [0399] * 스크리닝 방문(기준선) 시 IVT 아플리베르셉트 주사를 투여한 후 7~14일 후에 의미 있는 해부학적 반응을 보이며, CRC에서 확인하고 조사자가 동의한 것으로 정의되며 다음과 같다:
- [0400] * SD-OCT를 사용하여 평가한 CST에서 스크리닝 방문(기준선) 대비 $\geq 20\%$ 감소 또는
- [0401] * ETDRS 3 mm 그리드 내 가장 두꺼운 중심 주변 서브필드에서 30% 감소 또는
- [0402] * 임상 검사나 SD-OCT를 통해 기준선에서 체액이 존재하는 경우 SRF 또는 IRF의 해부학적 증거가 없음.
- [0403] **제외 기준**
- [0404] 다음 일반 기준 중 하나라도 충족하는 개체는 연구에서 제외된다:

- [0405] 스크리닝 기간(-21일 ~ -14일) 동안 혈액 채취를 통해 확인된 혈청 항-AAV.7m8 중화 항체가 1:125 이상인 경우.
- [0406] AAV2.7m8-아플리베르셉트 사용을 금하는 상태, 10주 동안 전신 프레드니손 사용을 금하는 상태, 참가자가 계획된 연구 활동을 준수하는 능력을 손상시키는 상태 또는 연구 결과 해석에 영향을 미치거나 연구자의 의견에 따라 참가자를 치료 합병증의 높은 위험에 처하게 할 수 있는 상태로 합리적 의심되는 다른 질병, 대사 기능 장애, 신체 검사 결과 또는 임상 검사 결과의 병력.
- [0407] 눈 또는 눈 주위 감염(예: 결막염, 눈꺼풀 염증, 심각한 안검염) 또는 안구 내 염증(표준화 포도막염 명명법 [SUN] 기준에 따른 추적 등급 이상)이 무작위 배정 방문(-7일차) 1개월 전 또는 해당 시점에 어느 한쪽 눈에 발생. 스크리닝 방문 시 투여한 아플리베르셉트 주사 후 예상되는 경미한 수술 후 염증이 해결되는 것은 허용된다.
- [0408] * 스크리닝 방문 3개월 이내 또는 조사 의약품의 반감기 5회 이내(어느 쪽이든 더 긴 것)에 언제든지 사전 유전자 치료를 받았거나 조사 치료 또는 의료 기기를 받은 경우. 일반 의약품 비타민, 보충제 또는 다이어트와 관련된 관찰 연구는 제외되지 않는다.
- [0409] * 스크리닝 기간 내에 당뇨병이 제대로 조절되지 않았거나 혈액 헤모글로빈 A1c(HbA1c)가 7.0% 이상인 증거가 있는 경우.
- [0410] * 선별 방문 전 6개월 이내에 심혈관 질환, 고혈압(수축기 혈압이 180 mmHg 이상 또는 이완기 혈압이 100 mmHg 이상인 경우) 또는 신경계, 폐, 신장, 간, 내분비 또는 위장관 장애와 같은 유의미한 통제되지 않는 동반 질환의 병력 또는 증거가 있는 경우.
- [0411] * 혈관조영술에 사용된 아플리베르셉트, 코르티코스테로이드 또는 플루오레세인 염색제 또는 플루오레세인나트륨에 대한 알레르기 병력. 치료에 적합한 경미한 알레르기는 허용된다.
- [0412] * 지속적인 출혈 장애 또는 국제 정상화 비율(INR) >3.0의 병력. 아스피린 또는 기타 항응고제(예: 인자 Xa 억제제) 사용은 제외 대상이 아니다.
- [0413] * 무작위 배정 방문(-7일차) 3개월 이내에 전신 스테로이드 또는 면역 억제 치료 또는 전신 항-VEGF 치료를 사용한 경우.
- [0414] * 무작위 배정 방문(-7일차) 1주일 이내에 발열성 질환이 있었던 경우.
- [0415] * 적절하게 치료된 경우, 하기를 제외한 지난 5년 내의 악성종양의 병력:
- [0416] o 피부의 국부 기저 세포 또는 편평 세포 암종.
- [0417] o 자궁경부 또는 유방의 상피내 암종.
- [0418] o 유두상, 비침습성 방광암.
- [0419] o 6개월 동안 관찰시 안정한 전립선-특이적 항원에 의해 임상적으로 나타난 전립선암 1기 및 2기.
- [0420] o 최소 2년 이상 완치되었거나 수술적으로 치료된 것으로 간주되는 기타 암.
- [0421] * 스크리닝 방문 이전 12개월 이내의 병력이 있거나 스크리닝 시 신장 기능 장애(예: 크레아티닌 클리어런스 $\leq 50\text{mL/분}$) 또는 간 기능 장애(예: AST 또는 ALT $\geq 2.5\text{X ULN}$)의 증거가 있는 경우.
- [0422] * 스크리닝 시 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염 또는 B형 또는 C형 간염에 대해 양성 반응을 보인 경우(C형 간염에 대한 문서화된 치료법을 받은 경우는 제외), 또는 다음과 같은 전신 또는 눈의 세균성 또는 바이러스성 감염의 병력 또는 문서화된 증거가 있는 경우: SARS-CoV-2 2019(COVID-19; 지난 3개월 동안 PCR 분석으로 확인된 COVID-19 감염 병력이 없고 무작위 배정 방문(-7일차) 전 6주 또는 후 6주 이내에 COVID-19 백신을 접종하지 않은 경우), 매독, 또는 눈 단순 헤르페스 바이러스(HSV), 수두대상포진 바이러스(VZV), 거대세포바이러스(CMV) 감염(바이러스성 포도막염, 망막염 또는 각막염 포함)에 대해 양성 반응을 보인 것으로 알려진 경우.
- [0423] 연구 눈에서 다음 안구 기준 중 하나라도 병력이 있거나 증거가 있는 개체는 연구에서 제외된다:
- [0424] * CRC에서 스크리닝 시 확인한 총 병변 면적의 50% 이상이 망막하 출혈의 증거이거나 혈액이 중심와 아래에 있고 크기가 ≥ 1 디스크 면적 이상인 경우(혈액이 중심와 아래에 있는 경우 중심와는 눈에 보이는 CNV로 270도 둘러싸여 있어야 함).

- [0425] * CRC에서 스크리닝 시 확인한 황반부 중심의 흉터 또는 황반 섬유증이 전체 병변 면적의 $\geq 50\%$ 를 차지하거나 위축 또는 기타 구조적 손상이 있는 경우.
- [0426] * CRC에서 스크리닝 시 확인한 황반부에서 혈관화된 색소 상피 박리(PED) 높이 $> 350 \mu\text{m}$ 인 경우.
- [0427] * 스크리닝 방문 또는 무작위 배정 방문(7일차) 시 임상 검사 또는 SD-OCT에 대해 연구자가 확인한, 시력을 저하시키거나 안저 평가를 혼란스럽게 하는 안구 내 상태의 병력이나 증거(예: 전안부 신생혈관형성, 심각한 유리체 출혈, 섬유혈관 증식 또는 견인성 망막 박리)가 있는 경우.
- [0428] * nAMD 이외의 황반 또는 망막 질환의 병력 또는 증거로서 시력을 감소시키거나 황반 평가를 혼란스럽게 하는 황반의 구조적 이상을 포함하여, 임상 검사에서 조사자가 결정하거나 스크리닝에서 조사자와 합의하여 CRC가 확인한 경우(예: DME, RVO, 농후한 경질 삼출물, 색소 이상, 황반 위축, 황반 중심에서 1mm 이내에 망막 줄무늬를 유도하는 유리체 황반 견인 또는 상피망막막, 황반 구멍 [가스 단계 2 이상], 중심 장액성 맥락망막병증, 의심되는 망막 혈관종, 증식, 다발성 맥락막 혈관병증, 안구 조직구증, 외상, 병적 근시 또는 눈의 혈관 질환[유리체 또는 주변 망막의 양성 상태는 제외되지 않음]).
- [0429] * 연구 기간 동안 시력을 손상시키거나 시력 개선 가능성을 감소시킬 수 있는 심각한 안구 내 질환(nAMD 제외)의 병력 또는 증거, 또는 의학적 또는 외과적 개입이 필요하거나, 연구자가 스크리닝 방문 또는 무작위 배정 방문(-7일차) 시 임상 검사 또는 SD-OCT에서 결정한 대로 망막의 적절한 시각화 또는 영상화를 방해하는 경우(예: 중앙 각막 흉터, 각막 이영양증, 각막 연화증 또는 후낭하 백내장 또는 핵 경화성 백내장 2등급 이상을 포함한 심각한 백내장).
- [0430] * 스크리닝 방문이나 무작위 배정 방문(-7일차) 시 망막 박리(치유 여부와 관계 없음) 또는 망막 색소 상피 찢어짐/찢어짐이 있는 경우.
- [0431] * 첫 번째 스크리닝 방문 또는 무작위 배정 방문(-7일차)에서 통제되지 않는 안압이나 녹내장(예: 항녹내장 약물 치료에도 불구하고 안압 [IOP] $> 23 \text{ mmHg}$), 컵/디스크 비율 > 0.7 , 국소 또는 국소 안구 코르티코스테로이드 투여와 관련된 IOP 상승 병력 또는 스크리닝 방문 또는 무작위 배정 방문(-7일차)에서 현재 2가지 이상의 IOP 저하 약물을 사용 중(복합 IOP 저하 약물은 2가지 IOP 저하 약물로 간주되므로 허용되지 않음).
- [0432] * 스크리닝 방문 또는 무작위 배정 방문(-7일차)에서 무수정체증 및/또는 후방 낭의 완전 또는 부분적 결여, 또는 무작위 배정 방문(-7일차) 이전 3개월 이내에 연구 눈에 백내장 제거술 또는 이트륨 알루미늄 가넷(YAG) 레이저 낭절개술을 시행한 경우(-7일차보다 3개월 이상 전에 YAG 레이저 낭절개술을 시행하여 후방 낭이 부분적으로 결여된 경우는 허용됨).
- [0433] * 스크리닝 후 3개월 이내에 트라베쿠로절제술 또는 녹내장 셉트, 또는 최소 침습 녹내장 수술, 전층 각막이식술, 내피 각막이식술 또는 치료적 안구 방사선 치료를 실시한 경우.
- [0434] * nAMD 치료를 위해 광역학 요법 또는 망막 레이저로 사전 치료한 경우.
- [0435] * 무작위 배정 방문(-7일차) 3개월 이내에 유리체 절제술 또는 기타 유리체망막 수술의 병력이 있는 경우.
- [0436] * 스크리닝 후 3개월 이내에 굴절 수술한 경우.
- [0437] * 연구자의 의견에 따라 내년 이내에 안구 내 수술이 필요할 것으로 예상되는 경우.
- [0438] * 무작위 배정 방문(-7일차) 6개월 이내에 안구 상태(예: TriesenceTM, Iluvien[®] 또는 Ozurdex[®])에 대한 안구 내 또는 안구 주위 스테로이드 치료한 경우.
- [0439] **III. 연구 설계**
- [0440] 이 연구는 AAV2.7m8-아플리베르셉트($2 \times 10^{11} \text{ vg/눈 [A]}$ 또는 $6 \times 10^{10} \text{ vg/눈 [B]}$)의 두 가지 용량 수준을 평가하는 2상, 다기관, 무작위, 이중 맹검, 평행군 연구로, 네 가지 예방적 코르티코스테로이드 치료 요법(국소 [1], 유리체내 [2], 국소 + 경구 [3] 또는 유리체내 + 경구 [4])의 안전성 및 항염증 효과에 대한 평가가 수반된다(표 1). 적격 연구 참가자는 1:1:1:1:1:1:1 비율로 무작위로 배정한다. 참가자 한 명당 한 눈만 연구 눈으로 선택한다. 두 눈이 모두 적격한 경우 -7일차에 BCVA가 더 나쁜 눈이 연구 눈이다. 두 눈의 BCVA가 같은 경우 연구 눈은 오른쪽 눈이다. 연구 설계 다이어그램은 도 11을 참조한다.
- [0441] 무작위 연구 참가자는 모두 1일차, 3일차, 8일차, 2주차, 4주차, 6주차, 8주차, 10주차에 연구 방문을 받고, 그

후 50주차까지 4주마다 방문받는다. 1차 분석은 50주차/EOS에 수행한다. 50주차까지 연구를 완료한 모든 참가자는 지속적인 안전 모니터링과 함께 별도의 장기 연장 연구에 참여하도록 요청받는다.

표 1

연구 치료군

AAV2.7m8- 아플리베르셉트 용량	연구군 (무작위 배정 번호)	예방용 코르티코스테로이드 요법
0.05 mL당 2×10^{11} vg/눈	연구군 1A ($n = 9$)	국소 ^a
	연구군 2A ($n = 9$)	IVT Ozurdex [®] ^b
	연구군 3A ($n = 9$)	국소 ^a + 경구 ^c
	연구군 4A ($n = 9$)	IVT Ozurdex [®] ^b + 경구 ^c
0.05 mL당 6×10^{10} vg/눈	연구군 1B ($n = 9$)	국소 ^a
	연구군 2B ($n = 9$)	IVT Ozurdex [®] ^b
	연구군 3B ($n = 9$)	국소 ^a + 경구 ^c
	연구군 4B ($n = 9$)	IVT Ozurdex [®] ^b + 경구 ^c
^a 국소는 Durezol 0.05% 디플루프레드네이트 안과용 에멀전 점안액이다. ^b Ozurdex [®] 는 텍사메타손 유리체내 임플란트, 0.7m이다. ^c 경구는 경구 프레드니손 정제, USP이다.		

[0443] 스크리닝 및 무작위화

[0444] 적격 참가자는 기준선에서 IVT 아플리베르셉트 주사를 받기 최소 28일 전에 마지막 표준 치료(SOC) 항-VEGF 주사를 받았다.

[0445] 연구 기간으로의 무작위 배정 자격에는 2회 이상의 연구 방문이 포함되며, 1일차에 AAV2.7m8-아플리베르셉트를 투여하기 전까지 최대 21일까지 지속될 수 있다. 스크리닝 방문(-21일차와 -14일차 사이에 1회 이상의 방문)에서 중화 항체(nAb) 역가와 혈액 화학을 평가하기 위해 혈액을 채취하고, 아플리베르셉트(0.05 mL 유리체내 주사액으로 2 mg)를 단일 유리체내 주사하여 아플리베르셉트 항-VEGF 치료에 대한 의미 있는 해부학적 반응을 평가한다. 아플리베르셉트를 투여하는 스크리닝 방문은 기준선으로 간주되며 참가자의 마지막 표준 치료(SOC) 항-VEGF 주사 후 최소 28일 후에 실시된다. 조사자의 의견에 따라 활성 원발성 또는 재발성 황반하 맥락막 신생혈관(CNV) 또는 황반하 침윤이 있는 CNV를 치료하기 위해 50 μ L의 아플리베르셉트 유리체내 주사를 정당화할 만큼 충분한 망막내 및/또는 망막하액의 증거가 필요하다. 스크리닝 방문 후 약 7~14일 후에 nAb 역가 및 IVT 아플리베르셉트 반응에 따른 적격성은 무작위 배정 방문(-7일차)에서 확인된다. 스크리닝 방문에서 아플리베르셉트 주사를 맞은 후 약 7~14일 동안 nAb 역가가 1:125 이상이거나 IVT 아플리베르셉트에 대한 의미 있는 해부학적 반응이 없는 잠재적 참가자는 제외된다.

[0446] 다음 세 가지 기준 중 하나라도 무작위 배정 방문 시 충족되고 중앙 판독 센터(CRC)에서 확인하고 조사자가 동의한 경우 의미 있는 해부학적 반응이 결정된다:

[0447] * SD-OCT로 평가한 CST에서 스크리닝 방문(기준선) 대비 $\geq 20\%$ 감소;

[0448] * ETDRS 3 mm 그리드 내 가장 두꺼운 중심열 서브필드에서 30% 감소; 또는

[0449] * 임상 검사 또는 SD-OCT로 기준선에 액체가 있는 경우 망막내액(IRF) 또는 망막하액(SRF)의 해부학적 증거 없음.

[0450] nAb 역가와 아플리베르셉트에 대한 해부학적 반응을 기준으로 적격한 참가자는 8개 치료군 중 하나에 무작위로 배정된다(표 1 참조). 용량 할당의 신원은 참가자, 연구자 및 임상 직원을 가리기 위해 동일한 외관, 포장, 라벨 및 투여 일정으로 은폐된다.

[0451] 예방적 코르티코스테로이드 요법

[0452] 무작위로 배정된 참가자는 무작위 배정 방문/-7일차(즉, 1일차 AAV2.7m8-아플리베르셉트 투여 7일 전)에 지정된 예방용 코르티코스테로이드 요법을 시작한다.

[0453] 각 AAV2.7m8-아플리베르셉트 용량으로 평가할 예방적 코르티코스테로이드 요법에는 22주 국소 디플루프레드네이트 요법(Durezol)(군 1A 및 1B), 단일 진료실 주사로 적용되는 IVT 텍사메타손 임플란트(Ozurdex®)(군 2A 및 2B), 22주 국소 디플루프레드네이트 요법과 10주 경구 프레드니손 요법의 조합(군 3A 및 3B), 또는 단일 진료실 주사로 적용되는 IVT Ozurdex®와 10주 경구 프레드니손 요법의 조합(군 4A 및 4B)이 포함된다.

[0454] 치료군 1(군 1A 및 1B) 및 군 3(군 3A 및 3B)에 배정된 참가자는 22주 동안 천천히 감량하면서 국소 디플루프레드네이트 0.05%(Durezol® USPI) 점안액을 매일 자가 투여한다. 감량은 마지막 4주 동안 이틀에 한 번씩 1방울을 자가 투여하는 빈도로 끝난다(표 2).

표 2

[0455] 국소 디플루프레드네이트 예방 요법.

연구 일수 (주수)	총 일수	하루에 투여되는 방울
-7일에서 35일 (6주)	42	4 회
36일에서 63일 (4주)	28	3 회
64일에서 91일 (4주)	28	2 회
92일에서 119일 (4주)	28	1 회
120일에서 147일 (4주)	28	이틀에 1회
148일	0	중단 - 염증 징후가 없는 경우

[0456] 코르티코스테로이드 점안액 투여 빈도의 감소는 표 2에 설명된 감소에 따라서만 감소하며, 활성 염증이 없는 경우에만 해당한다. 국소 디플루프레드네이트 사용으로 인한 각막 합병증이 발생하면 Medical Monitor와 상의한다. 디플루프레드네이트 사용으로 인해 IOP가 상승하는 참가자의 경우, 디플루프레드네이트 투여 일정을 유지하면서 IOP를 조절하기 위해 IOP 저하 약물을 사용하는 데 중점을 둔다. 이것이 불가능한 경우 Medical Monitor와 상의한다.

[0457] 치료군 2(군 2A & 2B)와 치료군 4(군 4A & 4B)에 배정된 참가자는 -7일에 Ozurdex®(텍사메타손 유리체내 임플란트, 0.7 mg)의 진료실 IVT 주사를 받는다. Ozurdex®의 유리체내 주사는 다른 모든 연구 요구 평가가 완료된 후에 시행된다.

[0458] Ozurdex®의 IVT 주사(모든 IVT 주사와 마찬가지로)는 급성으로 안구 내압 (IOP)이 상승할 수 있다는 것이 알려졌다. 참가자의 안전을 모니터링하기 위해 예방적 IVT Ozurdex® 임플란트를 투여한 직후 주사 후 안전성 평가를 실시한다. 필요한 경우 주사 후 상승된 IOP의 치료는 조사자의 재량에 따른다. 또한 스테로이드에 반응하는 특정 개체의 경우 주사 후 몇 주에서 몇 달 후에 IOP가 상승할 수 있다. IOP는 모든 주사 후 후속 방문의 일부로 모니터링된다. 상승된 안구 내압은 조사자의 재량에 따라 치료한다. IOP를 낮추는 약물을 일상적으로 사용하여 IOP를 제어할 수 없는 경우 Medical Monitor와 상의한다.

[0459] 치료군 3(군 3A 및 3B)과 치료군 4(군 4A 및 4B)에 배정된 참가자는 아래 일정에 따라 10주 동안 스크리닝 방문 시 체중에 따라 용량으로 경구 프레드니손을 매일 자가 투여한다(표 3).

표 3

[0460] 경구 프레드니손 투여 요법.

스크리닝 방문 시 체중	7일차 ~ 1일차, 1주차, 2주차, 3주차, 4주차, 5주차, 6주차, 7주차, 8주차 및 9주차의 일일 용량 ^a
≥80 kg	80 mg, 80 mg, 80 mg, 60 mg, 60 mg, 60 mg, 40 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg ^a 5 mg ^a

70 - 79 kg	70 mg, 70 mg, 70 mg, 50 mg, 50 mg, 50 mg, 40 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg ^a 5 mg ^a
60 - 69 kg	60 mg, 60 mg, 60 mg, 45 mg, 45 mg, 45 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg
50 - 59 kg	50 mg, 50 mg, 50 mg, 35 mg, 35 mg, 35 mg, 25 mg, 15 mg, 10 mg, 5 mg
40 - 49 kg	40 mg, 40 mg, 40 mg, 30 mg, 30 mg, 30 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 5 mg

^a 체중 범위 3 70kg 참가자의 경우 9주차 용량은 4일 동안 10 mg/일로 감량한 다음 3일 동안 5 mg/일로 감량한다.

[0461]

• 연구 치료

[0462]

1일차에 적격 참가자는 연구 눈에 유리체내 주사로 AAV2.7m8-아플리베르셉트를 투여받는다(할당된 예방용 코르티코스테로이드 요법을 시작한 후 7일). 참가자에게 할당된 AAV2.7m8-아플리베르셉트 용량의 신원은 연구자, 임상 직원 및 참가자에게 공개되지 않는다. 참가자가 Ozurdex® 주사를 맞을 경우, AAV2.7m8-아플리베르셉트 안구 주사는 Ozurdex®가 주사된 사분면에서 최소 90° 떨어진 사분면에 있다. 참가자는 3일차와 8일차, 2주차, 4주차, 6주차, 8주차, 10주차, 그 후 4주마다 50주차까지 임상 평가를 위해 연구 방문을 위해 돌아온다.

[0463]

보충적 아플리베르셉트 치료

[0464]

참가자는 4주차부터 보충 아플리베르셉트 치료의 필요성에 대해 평가를 받는다. 첫 번째 보충 아플리베르셉트 주사 (필요한 경우)는 4주차 이전에 시행되지 않으며 다음 기준 중 하나를 충족해야 한다:

[0465]

- SD-OCT로 평가한 기준선에서 CST > 50 μ m 증가(CRC로 확인);

[0466]

- nAMD 악화로 인해 기준선에서 BCVA $\geq$ 10자 손실(ETDRS 시력 차트 사용); 또는

[0467]

- 황반변성으로 인한 시력을 위협하는 출혈.

[0468]

상기 기준은 모든 보충적 아플리베르셉트 치료(초기 및 후속 주사)를 투여하기 전에 고려된다. 초기 보충 주사 후 보충적 아플리베르셉트 치료를 투여하기 전에는 Central Reading Center에서 CST 기준을 충족한다는 확인이 필요하지 않다. 활성 염증이 있는 눈에는 아플리베르셉트를 주사하지 않는다.

[0469]

연구 기간

[0470]

총 연구 기간은 1일 전 3주간의 스크리닝 기간과 AAV2.7m8-아플리베르셉트 투여 후 50주간의 연구 기간을 포함하여 최대 53주이다. 1차 분석은 50주차/연구 종료 시에 수행된다.

[0471]

50주차까지 연구를 완료한 모든 참가자는 지속적인 안전 모니터링과 함께 장기 연장 연구에 참여할 수 있다.

[0472]

IV. 연구 평가 및 절차

[0473]

효능 평가 및 절차

[0474]

AAV2.7m8-아플리베르셉트의 효능은 다음 평가를 기반으로 평가한다:

[0475]

• ETDRS 시력 검사표를 사용하여 측정된 굴절 및 BCVA.

[0476]

• SD-OCT 이미지를 사용하여 중앙 판독 센터에서 측정된 중앙 서브필드 두께.

[0477]

• AAV2.7m8-아플리베르셉트 투여 후 보충 아플리베르셉트 주사 횟수.

[0478]

• IRF 존재.

[0479]

• SRF 존재.

[0480]

• 총 아플리베르셉트의 수용액(AH) 농도.

[0481]

굴절 및 최적 교정 시력

[0482]

굴절과 BCVA는 눈을 확장하거나 눈과의 접촉이 필요한 검사를 하기 전, 또는 안구 치료를 하기 전에, 4m의 시작

거리에서 ETDRS 시력표를 사용하여 측정한다.

[0483] 스펙트럼 도메인 광 간섭 단층촬영

[0484] SD-OCT 영상 평가는 참가자의 모든 연구 방문에 대해 동일한 장비를 사용하여 수행된다. SD-OCT 영상은 스크리닝 시 참가자 적격성을 결정하고 연구 기간 내내 필요에 따라 보충적 아플리베르셉트의 필요성을 결정하기 위해 CRC에 제출된다.

[0485] 안전성 평가

[0486] AAV2.7m8-아플리베르셉트의 안전성은 부작용(AE), 생체 신호, 신체 검사, 안구 검사, 영상 및 실험실 평가를 수집하여 평가한다.

[0487] 안과 검사

[0488] 이 연구에서 수행된 전체 안과 검사의 구성 요소는 표 4에 설명되어 있다.

표 4

전체 안과 검사

테스트	테스트 매개변수
슬릿 램프 생체현미경	눈과 부속기관의 외부 검사, 눈꺼풀/동공 반응성 스크리닝, 눈꺼풀, 결막, 각막, 수정체, 홍채 및 전방의 슬릿 램프 검사.
간접 검안경 검사(확장)	유리체, 시신경, 주변 망막 및 망막 혈관의 후방 부분 이상 평가.
안구 내압	골드만 압평 토노미터를 사용하여 수행한 IOP 측정.

[0490] 심각한 안구 내 염증(IOI), 낮은 IOP 및/또는 시력 상실이 발생한 경우, 가능한 경우 전체 안과 검사의 일부로 전방각경검사를 시행한다.

[0491] 주사 후 평가

[0492] 주사 후 평가는 IVT 아플리베르셉트 주사(스크리닝 및/또는 보충), 예방적 IVT Ozurdex® 임플란트 주사 및/또는 IVT AAV2.7m8-아플리베르셉트 주사 후 0~5분과 30 ± 15분에 연구 눈에서 수행된다. 주사 후 평가에는 시력 평가(예: 손가락 세기)와 IOP 측정이 포함된다. 중심 망막 동맥, 망막 박리 존재 또는 새로운 안구 내 출혈 존재를 평가하기 위한 직접 시각화를 수행할 수 있다.

[0493] 안저 자가형광

[0494] 안저 자가형광(FAF) 영상은 지리형 위축의 발생을 평가하기 위해 수행된다.

[0495] 추가 평가에는 색상 안저 사진(CFP), 시신경 유두 및 망막 신경 섬유층의 광 간섭 단층촬영(OCT) 영상, 플루오레세인 혈관조영술(FA)이 포함된다.

[0496] 안전 관리를 위한 추가 영상

[0497] 아래에 설명된 대로 심각한 안구 내 염증이 있는 경우 추가 안구 검사 및 영상 평가를 한다.

[0498] 모든 연구 참가자에게 슬릿 램프 사진(PSC 백내장 평가를 위한 역조명 사진 및 적색 반사 사진 포함)을 시행하고, 심각한 안구 내 염증이 있는 경우 시행한다. 슬릿 램프 카메라로 홍채의 적색 반사 사진을 얻을 수 없는 경우, 안저 사진을 사용하는 것이 허용된다.

[0499] 안부 OCT 이미지는 심각한 안구 내 염증이 있는 경우 평가한다.

[0500] 초광각 시야 컬러 안저 사진(UWFCFP)은 심각한 안구 내 염증이 있는 경우 수행된다. UWFCFP를 사용할 수 없는 경우 표준 CFP 이미지를 사용하여 안전 관리를 수행한다.

[0501] 초광각 형광안저조영술(UWFFA)은 심각한 안구 내 염증이 있는 경우 시행한다. UWFFA를 사용할 수 없는 경우 안전 관리를 위해 표준 FA 이미지를 사용한다.

[0502] 양쪽 눈의 확장 전에 안구 내 염증이 심각한 경우 전방각경검사를 시행한다. 두 눈의 챔버 각도 내 색소 침착과 챔버 각도의 가시적 깊이를 비교한다.

- [0503] 기타 평가 및 절차
- [0504] 이 연구 동안 다음과 같은 추가 평가 및 절차가 수행된다.
- [0505] 수용액 샘플링
- [0506] 연구 기간 동안 수용액(AH) 샘플을 수집한다. AH 샘플은 참가자에게 안전하다고 간주되는 경우(연구자가 결정)와 샘플링 시점 참가자의 IOP가 >10 mmHg인 경우에만 수집한다.
- [0507] AH 샘플은 예를 들어 10주차, 26주차, 50주차/EOS 연구 방문 시 아플리베르셉트 수치를 확인하기 위해 수집한다. 또한 AH 샘플은 10주차 이후에 발생하는 한 첫 번째 보충적 아플리베르셉트 주사를 투여하기 전에 수집한다. 첫 번째 보충적 아플리베르셉트 주사 후, 방문이 가장 최근의 아플리베르셉트 주사 후 최소 12주가 지난 경우 정기적으로 예정된 AH 샘플링이 이루어진다.
- [0508] 참가자의 첫 번째 심각한 안구 내 염증이 발생한 경우 참가자의 샘플링 시점 IOP가 >10 mmHg이고 조사자가 IOI가 있는 상태에서 AH 샘플을 얻는 것이 안전하다고 생각하는 한 AH 샘플을 채취한다. 이 샘플은 전방의 세포/물질을 평가하기 위한 것이다. 또한, 심각한 IOI가 있는 경우 염증이 최소 12주 동안 해소될 때까지 아플리베르셉트 수치에 대한 추가 AH 샘플을 채취하지 않는다.
- [0509] 항체와 면역 반응
- [0510] 항-약물 항체(ADA)는 참가자 혈청 샘플에서 평가된다. ADA 평가에는 AAV.7m8에 대한 총 항체와 AAV.7m8에 대한 중화 항체가 포함된다.
- [0511] 총 항-AAV.7m8 항체(TAb)의 존재는 리간드 결합 검정에서 혈청(및 가능한 경우 수용액)에서 측정된다. 중화 항-AAV.7m8 항체(NAb)의 존재는 세포 기반 검정에서 혈청(및 가능한 경우 수용액)에서 측정된다. NAb 역가는 참가자 적격성을 평가하기 위해 스크리닝 시 혈청에서 측정된다. 혈청 Nab 역가가 1:125 이상인 참가자는 연구 참여에서 제외된다.
- [0512] 아플리베르셉트에 대한 체액 반응은 리간드 결합 검정에서 혈청 (및 가능한 경우 수용액)에서 측정된다.
- [0513] AAV.7m8 캡시드 및 아플리베르셉트 단백질에 대한 세포 면역은 효소 결합 면역 흡수 반점(ELISpot) 검정으로 전혈에서 평가된다.
- [0514] 아플리베르셉트 단백질 발현
- [0515] 리간드 결합 분석에서 혈청(및 가능한 경우 수용액)에서 총 아플리베르셉트 단백질의 존재를 측정한다.
- [0516] 바이러스 배출
- [0517] 양쪽 눈의 눈물과 전혈은 일부 참가자로부터 수집한다. 바이러스 배출 샘플은 AAV2.7m8-아플리베르셉트를 주입한 후 수집하고, 3개의 연속 샘플(두 눈의 혈액과 눈물 모두)이 바이러스 배출에 대해 음성으로 검사될 때까지 계속 수집한다. 샘플은 AAV2.7m8-아플리베르셉트와 관련된 바이러스 배출의 증거를 위해 정량적 중합효소 연쇄 반응(q-PCR)으로 분석한다.
- [0518] 참가자 선호도 조사
- [0519] 참가자 선호도 설문 조사 (PPS)는 26주차 및 50주차/EOS/또는 ET 방문 시 완료하도록 참가자에게 제공된다. PPS는 연구 치료에 대한 참가자의 경험에 대한 피드백을 수집하도록 설계되었으며, 타측 안구(fellow eye)에서 연구 치료를 받을 의향과 지정된 스테로이드 요법을 관리할 수 있는 능력에 대한 항목이 포함된다. 참가자가 시력 관련 또는 기타 이유로 설문 조사를 완료할 수 없는 경우 연구 현장 직원이 실시할 수 있다.
- [0520] 유리체액 및 기타 안구 조직 샘플링
- [0521] 유리체 절제술이 의학적으로 필요한 경우 유리체액 샘플을 얻을 수 있다. 유리체액 샘플은 주로 아플리베르셉트 농도에 대해 분석된다. 나머지 샘플은 다른 바이오마커에 대해 분석될 수 있다. 연구 과정 중에 연구 및/또는 다른 눈에 다른 수술 절차가 의학적으로 필요한 경우, 수용액 또는 유리체액과 수정체를 포함한다. 안구 조직을 제공하여 다른 바이오마커에 대해 분석할 수 있다.
- [0522] 통계 및 연구 분석 모집단
- [0523] 안전 모집단에는 AAV2.7m8-아플리베르셉트를 투여받은 모든 참가자가 포함되며, 투여량에 따라 분석된다. AE는

MedDRA(최신 버전) 분류를 사용하여 코딩되어 각 이벤트에 대한 대표 용어(PT)와 시스템 기관 분류(SOC)를 제공한다.

[0524] 효능 분석 종점은 26주차(1차 시점)와 50주차에 분석한다. 효능 분석에는 연구 치료를 받은 모든 대상체와 최소한 한 번의 연구 후 평가가 포함된다. 종점에 대한 기준값은 아플리베르셉트가 투여된 스크리닝 방문에서 측정된 값을 말한다.

[0525] 50주차/EOS에서 기준선에서 ETDRS 문자의 BCVA 변화인 주요 효능 종점은 혼합 모델 반복 측정(MMRM)으로 분석된다.

[0526] V. 병용 약물 및 치료

[0527] 병용 약물은 연구 프로토콜에서 지정한 시술 약물 및 참가자가 스크리닝/기준선 30일 전부터 참가자의 EOS 또는 ET 방문까지 사용한 IVT 주사 전후 약물을 제외한 처방 또는 일반 의약품이다.

[0528] 평가 의사의 재량에 따라 참가자는 위에 기술된 제외 기준에 명시된 치료 및 아래 금지된 약물에 명시된 치료를 제외하고 다른 상태에 대해 투여되는 모든 약물 및 표준 치료를 계속 받을 수 있다.

[0529] 연구 기간 동안 다음 약물은 금지된다.

[0530] * 베바시주마를 포함한 모든 전신 항-VEGF 작용제.

[0531] * 황반 부종을 유발하는 것으로 알려진 전신 약물(예: 팅글리모드, 타목시펜, 클로로퀸/하이드록시클로로퀸).

[0532] * 연구 프로토콜에 정의된 대로 연구 약물 또는 아플리베르셉트 주사 2 mg 이외의 연구 눈의 모든 항-VEGF 작용제.

[0533] * 연구 눈의 IVT 스테로이드(예: Ozurdex[®], Iluvien[®] 또는 Triesence[®]), 안구 부작용의 치료(또는 예방)를 위한 경우는 제외.

[0534] * 전신 면역 억제제(예: 정맥 주사 스테로이드, 메토크세이트, 아자티오프린, 사이클로스포린, 아달리무맙, 인플릭시맙, 에타네르셉트), 연구자가 국소, 경구 또는 유리체내 스테로이드에 반응하지 않는 안구 내 염증에 처방한 경우는 제외 (흡입 또는 비안구 국소 스테로이드 및 NSAID는 허용).

[0535] * 스크리닝 전 30일 이내 및 연구 기간 동안 다른 연구 치료 또는 장치 사용.

[0536] * 경구 프레드니손과 병용 사용이 금지된 약물.

[0537] * 무작위 배정 방문(-7일차) 전 6주 이내 또는 후 6주 이내에 COVID-19 백신 접종.

[0538] 시력에 심각한 백내장이 있는 개체는 무작위로 배정되거나 연구에 등록되지 않는다. 그러나 연구 중에 백내장이 발생하는 경우 임상적으로 지시되고 1일차에 AAV2.7m8-아플리베르셉트 주사 후 3개월 이내 및/또는 마지막 아플리베르셉트 주사 후 7일 이내 및/또는 활성 안구 내 염증이 해소된 후 3개월 이내에 연구 눈의 백내장 수술을 수행할 수 있다. 참가자는 백내장 수술 후 연구를 계속할 수 있다. 다른 (비연구) 눈에서 AMD가 발생하는 개체는 표준 치료 요법을 받을 수 있다.

[0539] VI. 안전성 및 부작용

[0540] 부작용(AE), 심각한 부작용(SAE) 및 특별한 관심 부작용(AESI)에 대한 보고 기간은 대상체가 정보 제공 동의서에 서명한 시점부터 참가자가 연구를 완료하거나, 조기에 중단하거나, 동의를 철회할 때까지이다. 참가자가 AAV2.7m8-아플리베르셉트를 투여받은 후 조기에 중단하는 경우, AE는 중단 시점 또는 마지막 연구 방문 후 30일 중 늦은 시점까지 기록된다. 정보 제공 동의 시점과 연구 치료 투여 시점 사이에는 연구 절차와 관련된 것으로 평가된 AE(비심각 및 심각)만 보고된다. 치료 투여 후(1일차)에는 모든 임상적으로 중요한 AE가 보고된다. 각 참가자는 a) 마지막 연구 방문 후 30일째 되는 AE 보고 기간이 끝날 때까지 또는 b) 진행 중인 AAV2.7m8-아플리베르셉트 관련 AE 및/또는 SAE가 해결되거나 안정될 때까지 추적된다. nAMD와 관련된 임상적으로 중요한 안전성 평가는 연구자가 대상체의 상태에 대해 예상보다 더 심각하다고 판단하지 않는 한 AE 또는 SAE로 보고되지 않는다.

[0541] 50주차에 도달한 참가자는 지속적인 안전 모니터링과 함께 별도의 장기 연장 연구에 참여하도록 초대된다. AAV2.7m8-아플리베르셉트를 투여받은 참가자는 AAV2.7m8-아플리베르셉트 투여일로부터, 어느 쪽이 먼저 발생하든, 최소 5년 동안 또는 추적 조사에서 탈락할 때까지 추적된다.

- [0542] 부작용, 심각한 부작용, 그리고 특별한 관심 부작용
- [0543] AE는 AAV2.7m8-아플리베르셉트와의 인과 관계에 관계없이 등록된 참가자에게 발생한 모든 바람직하지 않은 의학적 사건으로, 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다: 기준선에서 악화되고 연구자의 의학적 및 과학적 판단에 임상적으로 중요한 비정상적인 실험실 소견 또는 임상 검사; 새로운 질병 또는 기존 상태의 악화; 스크리닝/기준선에 존재하지 않는 산발적 의학적 상태(예: 발열)의 재발; 연구 프로토콜에서 의무화한 개입과 관련된 부작용(연구 치료 전에 발생하는 부작용 포함, 예: 아플리베르셉트 주사).
- [0544] SAE는 AAV2.7m8-아플리베르셉트와의 인과 관계에 관계없이 등록된 참가자에게 발생한 모든 바람직하지 않은 의학적 사건으로, 사망, 생명을 위협하는 상태, 입원 또는 기존 입원 기간 연장, 지속적 또는 중대한 장애 또는 무능력을 초래하거나 선천적 이상 또는 선천적 결함이다. 이러한 기준을 충족하지 못할 수 있는 중요한 의학적 사건은 적절한 의학적 판단에 따라 참가자를 위험에 빠뜨리거나 위에 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적 또는 외과적 개입이 필요할 수 있는 경우 SAE로 간주될 수 있다. 다른 심각성 기준을 충족하지 않는 경우 모든 악성 신생물은 "의학적으로 중대한" 범주에서 심각한 것으로 평가된다. 약물에 의한 감염원 전파 의심도 심각한 부작용으로 간주된다. 백내장 및/또는 백내장 수술의 발병 또는 진행은 백내장 또는 백내장 수술로 인해 영구 장애가 발생하지 않는 한 SAE로 보고할 수 있는 것으로 간주되지 않는다.
- [0545] 특별한 관심 부작용(AESI)에는 연구 눈의 시력을 위협하는 부작용이 포함된다. 부작용이 다음 중 하나 이상을 충족하는 경우 시력을 위협하는 것이다: ETDRS 시력 차트를 사용하여 이전 방문과 비교하여 BCVA에서 ≥ 30 자 감소를 유발하고 백내장 악화와 관련이 없다; 영구적인 시력 상실을 방지하기 위해 수술 또는 의학적 개입(예: 통상적인 수술, 유리체 절제술)이 필요하다(예: IOP > 30 mmHg 또는 ≤ 5 mmHg); 및/또는 심각한 안구 내 염증(예: 내안염 [감염성으로 추정], 유두염, 맥락막염, 망막염, 혈관염 또는 3등급 이상 또는 4등급 전방 세포/플레어, 유리체 세포/흐림 또는 유리체염)을 유발한다.
- [0546] 규제공통의약용어(MedDRA)는 모든 AE를 코드화하는 데 사용된다.
- [0547] 인과 관계를 배제할 수 없는 경우가 아니라 인과 관계의 합리적인 가능성이 있는 경우 부작용은 AAV2.7m8-aflibercept와 관련된 것으로 간주된다. 인과 관계를 평가할 때, 조사자는 생물학적 균형을 평가한다(즉, 의심되는 약물이 AE를 유발했을 확률을 대체 후보가 AE를 유발했을 확률과 비교해야 함).
- [0548] 안구 내 염증 및 저안구 내압 관리
- [0549] 활성 안구 염증 및/또는 심각한 시력 상실(기준선에서 15자 이상 손실)이 있는 경우 추가 안구 검사 및 영상 평가를 한다.
- [0550] 새로운, 악화하거나 재발하는 안구 내 염증(안구 내압이 낮거나 없음)이 관찰되면 염증 위치와 심각도를 완전히 파악하기 위해 추가 평가를 한다. 새로운 안구 내 염증(안구 내압이 낮거나 없음)의 모든 사례에서 BCVA와 슬릿 램프 생체 현미경, 간접 안과 검사, IOP를 포함한 전체 안과 검사, SD-OCT를 수행하여 안구 내 염증 및/또는 압력을 평가한다. 홍채를 주의 깊게 검사하여 투과조명 결함이 있는지 확인하고, 결함이 있는 경우 슬릿 램프 사진을 촬영한다. 금기 사항이 없는 경우, 유리체내 또는 테논하 코르티코스테로이드(예: Trience[®])는 국소 디플루프레드네이트로 집중 치료를 했음에도 불구하고 지속적인 염증이나 새로운 저 IOP 사례에 대한 2차 스테로이드 관리로 간주된다. 염증이 있거나 없는 경우 지속적인 저 IOP에 대한 면역 조절 요법이 고려된다.
- [0551] 심각한 안구 내 염증의 경우 다음 중 하나 이상이 포함된다:
- [0552] * SUN 기준에 따라 정의된 2단위 이상의 증가를 특징으로 하는 전안부 염증.
- [0553] * 새로운 각막 침전물.
- [0554] * 유리체 세포 또는 유리체 탁도가 2단계 증가를 특징으로 하는 새로운 유리체 염증 또는 악화.
- [0555] * 기준선 (신규)에서 안구 내 압력 ≤ 5 mmHg 또는 ≥ 0 mmHg 감소.
- [0556] * 새로운 홍채 투과 결함.
- [0557] * 홍채 색상 변화.
- [0558] * BCVA에서 ≥ 10 자 손실과 관련된 염증 사례.
- [0559] 이러한 상황에서 추가 평가에는 다음을 포함하여 연구 눈의 안전 관리를 위한 임시 이미지 수집이 포함될 수 있

다.

[0560]

* 양쪽 눈의 전방각경검사.

[0561]

* 전안부OCT.

[0562]

* 초광각 시야 컬러 안저 사진.

[0563]

* 초광각 시야 플루오레세인 혈관조영.

[0564]

* 슬릿 램프 사진.

[0565]

* 스펙트럼 도메인 OCT.

[0566]

수집하기에 안전하다고 간주되는 경우, 참가자의 첫 번째 심각한 안구 내 염증 시 안전 관리를 위해 임시 수용액 샘플을 수집한다. IOP $\leq$ 10 mmHg에서 안구 내 염증이 발견되면 수용액 샘플을 채취하지 않는다.

도면

도면1

군	동물 번호	30일차 수집		60일차 수집		98일차 수집	
		수양액	유리체액	수양액	유리체액	수양액	유리체액
1	1001	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	1102	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈
2	2001	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	2002	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	2103	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈
	2004	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈
3	3001	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	3002	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈	왼쪽 눈
	3003	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈
	3004	양쪽 눈	왼쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈	양쪽 눈

도면2

시간 시점 (일)	용량 (vg/눈)	동물 #	그룹/ 성별	눈	아플리베르 셉트 (ng/ml)	군 평균 아플리베 르셉트 (ng/ml)	그룹 SD	그룹 SEM
30	비히클	1001	1M	OS	BLOQ	BLOQ	N/A	N/A
		1102	1M	OD	BLOQ			
				OS	BLOQ			
	3E+10	2001	2M	OS	1213.2	829.7	288.3	144.15
		2002	2M	OS	998.8			
		2103	2M	OD	N/C			
				OS	508.5			
		2004	2M	OD	N/C			
				OS	598.1			
	1E+11	3001	3M	OS	903.4	1324.5	914.9	457.5
		3002	3M	OS	2686.9			
		3003	3M	OD	N/C			
				OS	193.7			
		3004	3M	OD	N/C			
				OS	1513.8			
60	비히클	1001	1M	OS	BLOQ	BLOQ	N/A	N/A
		1102	1M	OD	BLOQ			
				OS	BLOQ			
	3E+10	2001	2M	OS	2135.4	1044.8	688.1	307.7
		2002	2M	OS	1454.4			
		2103	2M	OD	281.8			
				OS	396.6			
		2004	2M	OD	N/C			
				OS	955.6			
	1E+11	3001	3M	OS	2289.4	1124.3	1373.7	560.8
		3002	3M	OS	3664.5			
		3003	3M	OD	80.3			
				OS	45.9			
		3004	3M	OD	277.5			
				OS	388.1			
98	비히클	1001	1M	OS	BLOQ	BLOQ	N/A	N/A
		1102	1M	OD	BLOQ			
				OS	BLOQ			
	3E+10	2001	2M	OS	599.7	476.1	261.3	106.7
		2002	2M	OS	969.4			
		2103	2M	OD	387.6			
				OS	205.7			
		2004	2M	OD	211.6			
				OS	482.6			
	1E+11	3001	3M	OS	2070.7	907.3	1087.3	443.9
		3002	3M	OS	2762.6			
		3003	3M	OD	96.6			
				OS	71.9			
		3004	3M	OD	205.5			
				OS	236.6			

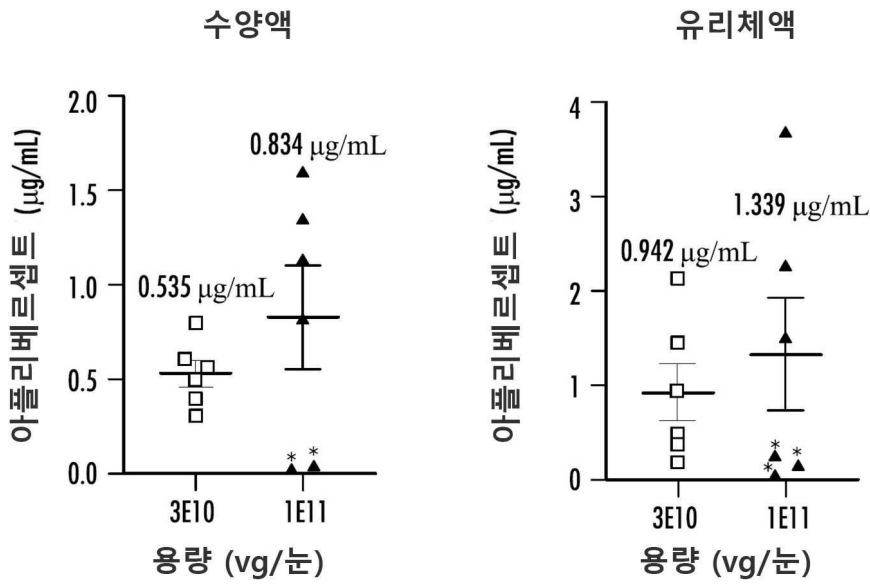
•BLOQ: 정량화 수준 미만 •N/A: 해당 없음 •OD: 오른쪽 눈 •vg: 벡터 게놈
 •M: 수컷 •N/C: 수집되지 않음 •OS: 왼쪽 눈

도면3

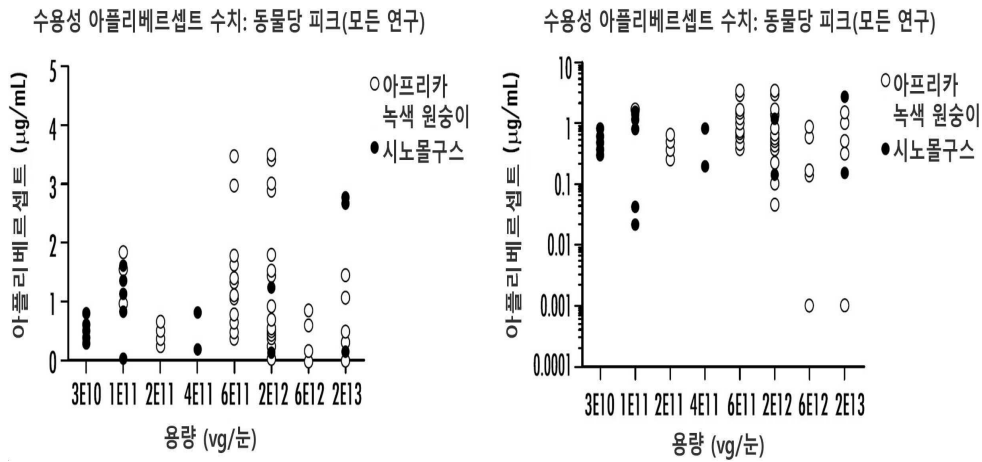
시간 시점 (일)	용량 (vg/눈)	동물 #	그룹/ 성별	눈	아플리베르 셉트 (ng/ml)	군 평균 아플리베 르셉트 (ng/ml)	그룹 SD	그룹 SEM
30	비히클	1001	1M	OS	BLOQ	BLOQ	N/A	N/A
		1102	1M	OD	BLOQ			
				OS	BLOQ			
	3E+10	2001	2M	OS	756.9	439.8	154.1	62.9
		2002	2M	OS	438.1			
		2103	2M	OD	283.1			
				OS	400.3			
		2004	2M	OD	314.5			
				OS	446.1			
	1E+11	3001	3M	OS	844.5	748.2	568.2	232.0
		3002	3M	OS	1609.1			
		3003	3M	OD	21.3			
				OS	43.9			
		3004	3M	OD	826.9			
				OS	1143.4			
60	비히클	1001	1M	OS	BLOQ	BLOQ	N/A	N/A
		1102	1M	OD	BLOQ			
				OS	BLOQ			
	3E+10	2001	2M	OS	803.9	451.5	259.0	105.7
		2002	2M	OS	609.9			
		2103	2M	OD	576.5			
				OS	104.9			
		2004	2M	OD	112.3			
				OS	501.5			
	1E+11	3001	3M	OS	1361.5	490.2	650.2	265.4
		3002	3M	OS	1456.1			
		3003	3M	OD	21.7			
				OS	21.7			
		3004	3M	OD	37.5			
				OS	42.7			
98	비히클	1001	1M	OS	BLOQ	BLOQ	N/A	N/A
		1102	1M	OD	BLOQ			
				OS	BLOQ			
	3E+10	2001	2M	OS	424.8	191.1	127.4	52.0
		2002	2M	OS	281.4			
		2103	2M	OD	130.8			
				OS	91.8			
		2004	2M	OD	47.5			
				OS	170.1			
	1E+11	3001	3M	OS	505.9	304.9	457.8	186.9
		3002	3M	OS	1247.9			
		3003	3M	OD	10.4			
				OS	9.4			
		3004	3M	OD	19.1			
				OS	36.7			

•BLOQ: 정량화 수준 미만 •N/A: 해당 없음 •OD: 오른쪽 눈
 •M: 수컷 •vg: 벡터 게놈 •OS: 왼쪽 눈

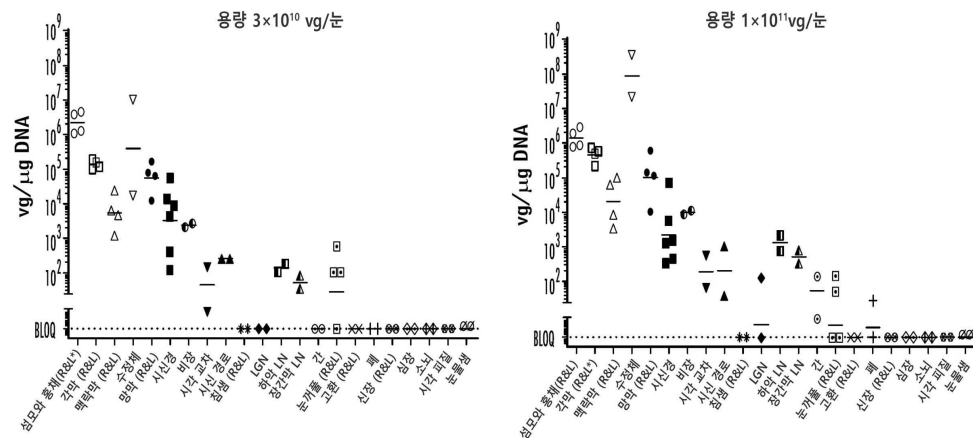
도면4



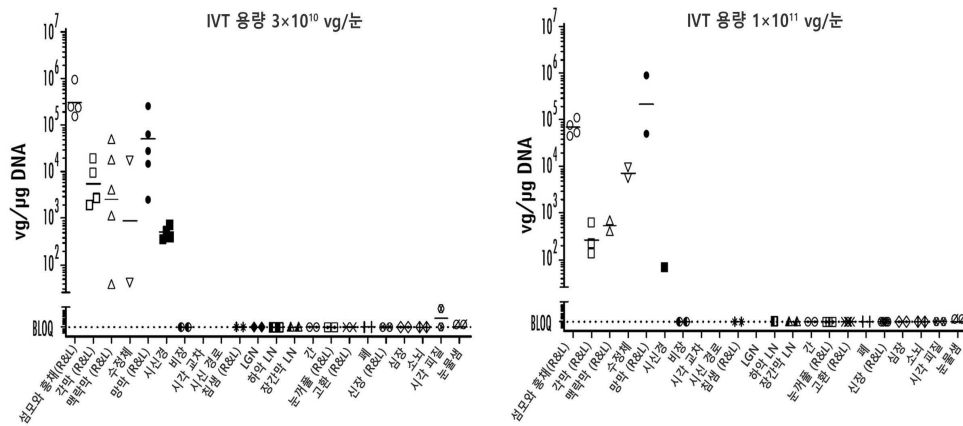
도면5



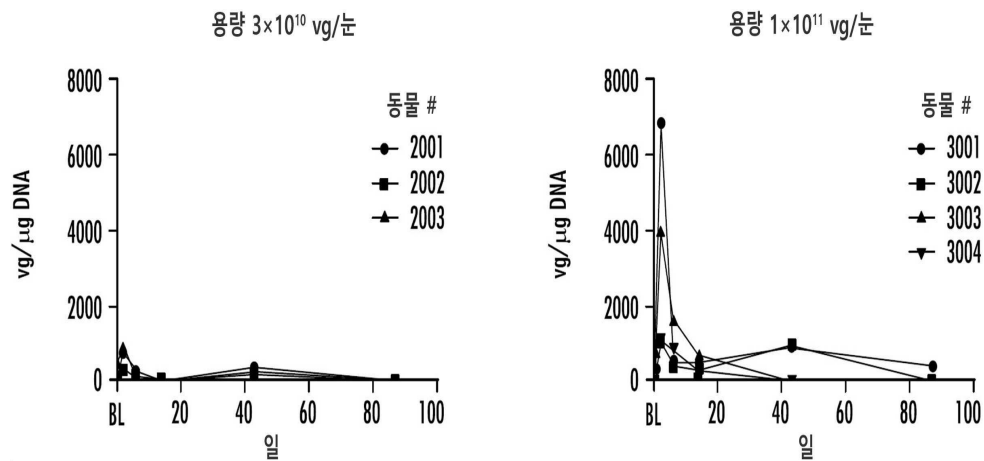
도면6



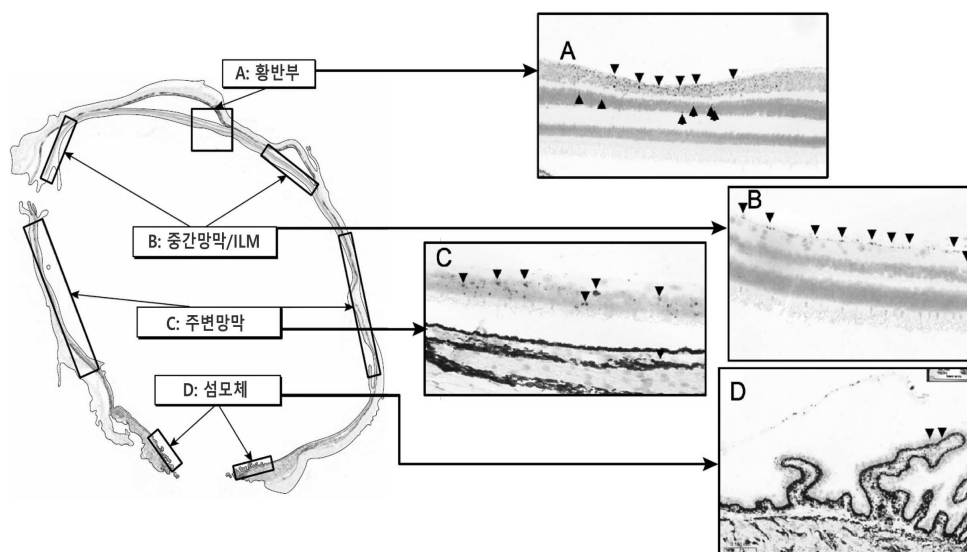
도면7



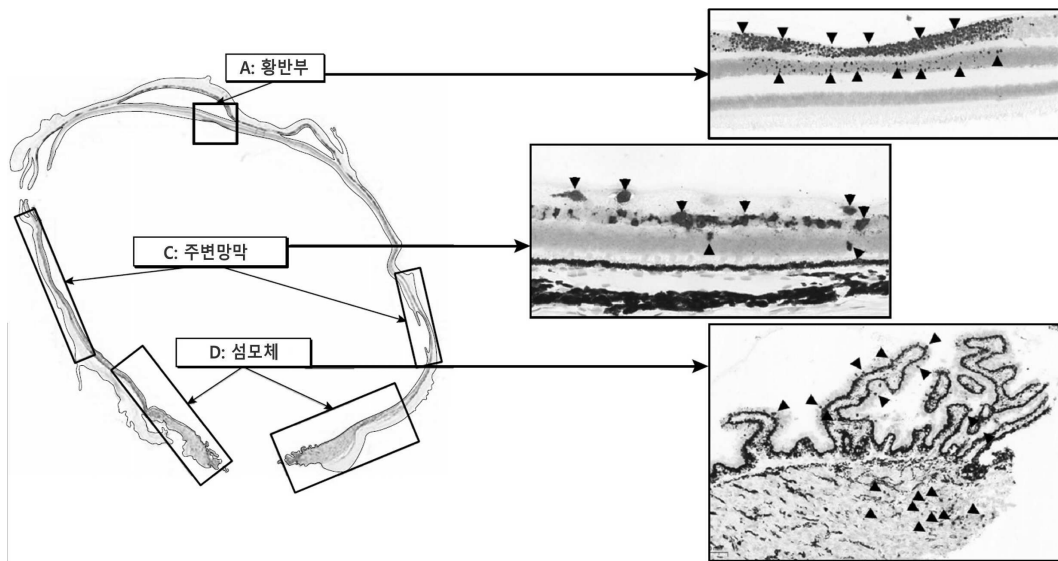
도면8



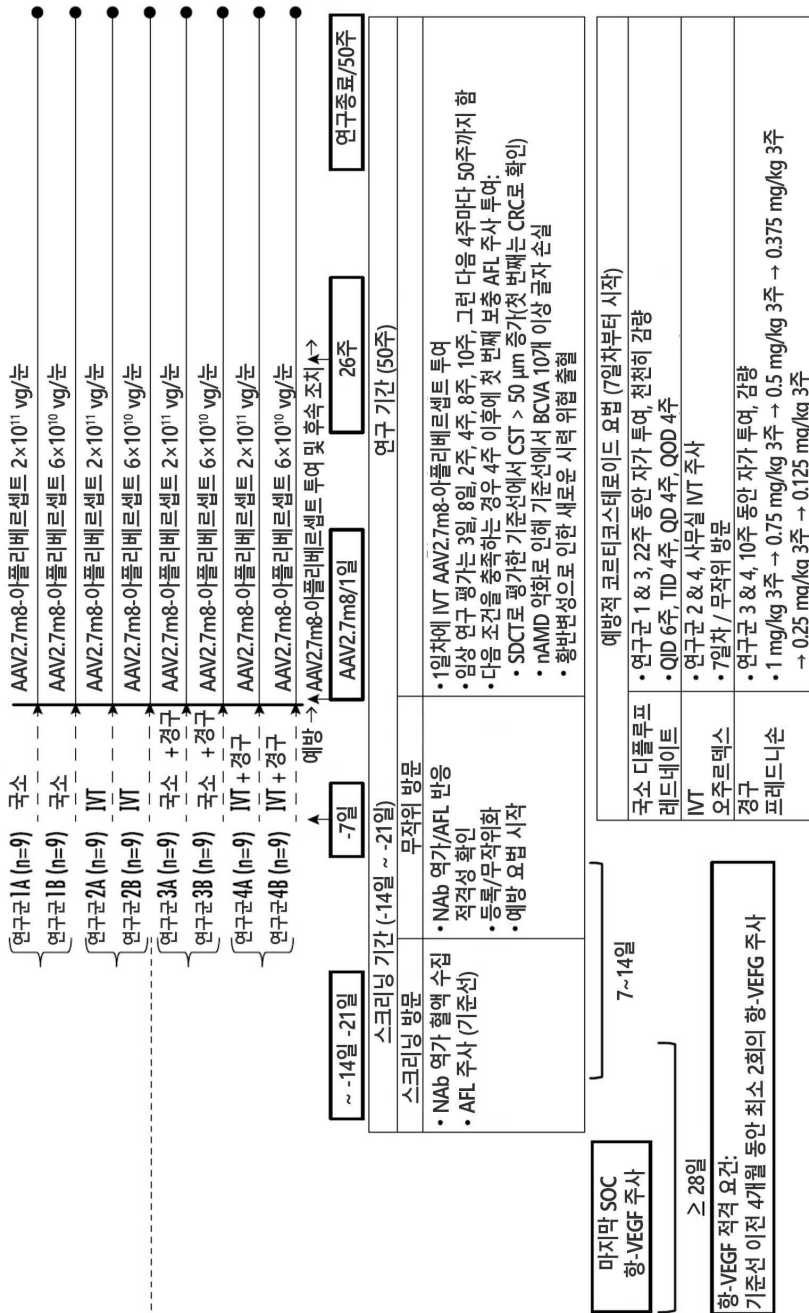
도면9



도면10



도면11



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.