

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-525760
(P2024-525760A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	Z N A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全83頁)

(21)出願番号	特願2024-501910(P2024-501910)	(71)出願人	507170099
(86)(22)出願日	令和4年7月12日(2022.7.12)		アミカス セラピューティックス インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年3月8日(2024.3.8)		アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 1 0 4 , フィラデルフィア , マーケット
(86)国際出願番号	PCT/US2022/073626		ストリート 3 6 7 5
(87)国際公開番号	WO2023/288210	(74)代理人	110002077
(87)国際公開日	令和5年1月19日(2023.1.19)		園田・小林弁理士法人
(31)優先権主張番号	63/220,816	(72)発明者	ジョンソン , フランクリン
(32)優先日	令和3年7月12日(2021.7.12)		アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 1 0 4 , フィラデルフィア , マーケット
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ストリート 3 6 7 5 , アミカス セラピューティックス インコーポレイテッド
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	F ターム(参考)	4C086 AA01 AA02 BC21 GA16 MA01 MA04 MA35 MA 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 小児患者のファブリー病を治療する方法

(57)【要約】

青年患者におけるファブリー病の治療方法が提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ファブリー病の治療を必要としているヒト患者におけるファブリー病の治療方法であって、前記患者に治療有効用量のミガラスタット又はその塩を含む製剤を投与することを含む方法において、前記患者が小児患者である、方法。

【請求項 2】

前記患者の年齢が約 2 歳 ~ 約 < 18 歳の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者の体重が約 < 15 kg ~ 約 50 kg の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

ミガラスタット又はその塩の前記治療有効用量が、1日おきに約 15 mg ~ 約 150 mg の範囲である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

1日おきに約 25 mg ~ 約 150 mg の範囲の用量のミガラスタット塩酸塩の前記治療有効用量、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

1日おきに約 15 mg ~ 約 123 mg の範囲のミガラスタット F B E の前記治療有効用量、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者の年齢が、約 12 歳 ~ 約 < 18 歳の範囲である、請求項 1 又は 2 に記載の方法

【請求項 8】

前記患者の体重が約 25 kg である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ミガラスタット塩酸塩の前記治療有効用量が、1日おきに約 80 mg ~ 約 150 mg の範囲である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記患者の体重が約 45 kg である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

ミガラスタット塩酸塩の前記治療有効用量が、1日おきに約 150 mg である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

ミガラスタット F B E の前記治療有効用量が、1日おきに約 123 mg である、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記患者の年齢が、6 歳 ~ < 12 歳の範囲である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 14】

前記患者の体重が、約 25 kg である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

ミガラスタット塩酸塩の前記治療有効用量が、1日おきに約 80 mg ~ 約 150 mg の範囲である、請求項 13 又は 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記患者の年齢が、2 歳 ~ < 6 歳の範囲である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 17】

前記患者の体重が、約 < 35 kg である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

ミガラスタット塩酸塩の前記治療有効用量が、1日おきに約 40 mg ~ 約 80 mg の範囲である、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記患者が、約 60 mL / 分 / 1.73m^2 の e G F R を有する、請求項 1 ~ 18 の

10

20

30

40

50

いずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記ミガラスタット又はその塩が - ガラクトシダーゼ A 活性を亢進させるか、又は延長する、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記製剤が経口剤形を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記経口剤形が、錠剤、カプセル剤又は溶液を含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記患者が男性である、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 24】

前記患者が女性である、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記患者が、酵素補充療法 (E R T) ナイーブな患者である、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記患者が、 E R T を経験した患者であって、 E R T を少なくとも 14 日間にわたって中止している患者である、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記患者が、 - ガラクトシダーゼ A に H E K アッセイ適用可能突然変異を有する、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 28】

前記突然変異が、薬理学参照表に開示されている、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記薬理学参照表が、ファブリー病の治療に承認されているミガラスタット製品の製品ラベルに提供される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記薬理学参照表が、 G A L A F O L D (登録商標) の製品ラベルに提供される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記薬理学参照表が、ウェブサイトを提供される、請求項 30 に記載の方法。

30

【請求項 32】

前記ウェブサイトが、 www.galafoldamenabilitytable.com 又は www.fabrygenevariantsearch.com のうちの 1 つ以上である、請求項 31 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の原理及び実施形態は、概して、ファブリー病の治療に関する。

【背景技術】

40

【0002】

多くのヒト疾患は、突然変異が引き起こすタンパク質のアミノ酸配列の変化によりタンパク質の安定性が低下し、その適切な折り畳みが妨げられ得ることに起因する。タンパク質は概して、小胞体、又は E R として知られる細胞の特異的な領域内で折り畳まれる。細胞は、概してタンパク質トラフィッキングと称されるプロセスである、タンパク質がその正しい三次元形状に折り畳まれた後に E R から細胞内の適切な行き先へと移動できることを確実にする品質管理機構を有する。誤って折り畳まれたタンパク質は、当初 E R に保持された後に品質管理機構によって排除されることが多い。場合によっては、誤って折り畳まれたタンパク質が排除される前に E R に蓄積し得る。誤って折り畳まれたタンパク質が E R に保持されていると、その適切なトラフィッキングの妨げになり、結果として生物学

50

的活性が低下することにより細胞機能が損なわれ、最終的に疾患につながり得る。加えて、誤って折り置かれたタンパク質がERに蓄積すると、細胞に各種のストレスがかかることになる可能性もあり、これもまた細胞機能不全及び疾患の一因となり得る。

【0003】

かかる突然変異は、リソソーム酵素をコードする遺伝子の突然変異に起因するリソソーム酵素の欠損を特徴とするリソソーム蓄積障害(LSD)につながり得る。結果として生じる疾患が、脂質、炭水化物、及び多糖類を含めたこの酵素の基質の病的蓄積を引き起こす。それぞれのLSDに関連して多くの異なる突然変異遺伝子型が存在するが、これらの突然変異の多くは、安定性の低い酵素の産生につながり得るミスセンス突然変異である。こうした安定性の低い酵素は、時にER関連分解経路によって早まって分解される。その結果、リソソームに酵素欠損が起こり、基質が病的に蓄積する。かかる突然変異酵素は、時に関連技術分野において「フォールディング突然変異体」又は「コンホメーション突然変異体」と称される。

10

【0004】

LSDであるファブリー病は、 β -Gal A 遺伝子(GLA)における突然変異の結果としてのリソソーム酵素 β -ガラクトシダーゼA(β -Gal A)の欠損に起因するスフィンゴ糖脂質代謝の進行性のX連鎖性先天異常である。女性は、X連鎖性障害であるにもかかわらず、様々な程度の臨床症状を発現し得る。

【0005】

ファブリー病は、臨床症状によって、3つのグループ：全身性脈管障害を伴う古典的形態、心臓組織に限られた臨床症状を伴う非定型な変異形態、及び遅発型疾患に分類され、これは疾患の軽度から重度の形態を有する女性保因者を含む。臨床症状は、被角血管腫(皮膚上の小さく隆起した赤紫色のしみ)、肢端触覚異常(手足のヒリヒリ)、発汗低下(汗をかく能力の減少)、並びに特徴的な角膜及び水晶体混濁を含む(The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th Edition 2001, Scriver et al., ed., pp. 3733 - 3774, McGraw-Hill, New York)。

20

【0006】

ファブリーは、発生率が一般集団において男性40,000名のうち1名~117,000名のうち1名の間と推定されるまれな疾患である。更に、彼らが古典的な徴候及び症状を呈しないことから不十分な診断がなされ得る、ファブリー病の遅発型表現型の変異体が存在する。この新生児のファブリー病についてのスクリーニングは、ファブリー病の実際の発生率が現在評価されているよりも高い可能性があることを示唆する。

30

【0007】

ファブリー患者が治療されない場合の平均余命は低下し、腎臓、心臓及び/又は中枢神経系を冒す血管病が原因で、通常は30歳代又は40歳代で死亡が発生する。酵素欠損は、身体全体にわたる血管内皮及び内臓組織において基質グロボトリアシルセラミド(GL-3)の細胞内蓄積を引き起こす。心臓は肥大を招くこともあり、腎臓は進行性に障害を招くことがある。スフィンゴ糖脂質沈着に起因する、腎機能の緩徐な悪化及び高窒素血症の発現は、通常は人生の20歳代から40歳代で生じるが、早ければ10歳代で生じ得る。腎病変は、ヘミ接合性(男性)及びヘテロ接合性(女性)患者の両方で見いだされる。罹患した男性の平均余命は低下し、心臓、脳、及び/又は腎臓の血管病の結果として、通常は30歳代又は40歳代で死亡が発生する。他の症状は、特に食事後の発熱及び胃腸障害を含む。

40

【0008】

ファブリー病の結果としての心臓病は、大部分の男性及び多くの女性において発生する。早期の心臓所見は左室肥大、弁膜症及び伝導異常を含む。僧帽弁閉鎖不全は、典型的に小児期又は青年期に最も頻繁にみられる弁病変である。脳血管症状は、主に多巣性小血管障害に起因し、血栓症、一過性脳虚血発作、脳底動脈虚血及び動脈瘤、てんかん発作、片麻痺、片側感覚消失、失語、迷路障害、又は脳出血を含み得る。脳血管症状の発症の平均

50

年齢は33.8年である。人格変化及び精神病的行動は、加齢とともに出現し得る。

【0009】

遅発型ファブリー病を有する個人は、男性又は女性であり得る。遅発型ファブリー病は、非定型な変異形態として現れ、証拠が増えることにより、世界中で説明がなされていない有意な数の「非定型変異体」が存在し得ることが示される。a - G A L突然変異を含むX染色体を受け継ぐ女性は、人生後期に症状を呈し、この疾患の有病率を有意に増加させ得る。これらの患者は、典型的には成人期に最初に病徴を経験し、単一臓器に集中した病徴を有することが多い。例えば、遅発型ファブリー病を有する多くの男性及び女性は、心臓の左室の肥大を有する。また、遅発型ファブリー病は、原因不明の脳卒中の形態で現れることがある。患者の年齢が進むと、疾患の心臓合併症が進行し、死亡を引き起こし得る。

10

【0010】

ファブリー病のより軽度の「心変異型」を有する患者は、通常は正常なa - G a l活性の5 ~ 15%を有し、左室肥大又は心筋症を呈する。これらの心変異型患者は、彼らの古典的に冒された対応部分が著しく損なわれるとき、本質的に無症候性を維持する。心変異型は、未解明の左室肥大型心筋症を有する成人男性患者の11%に見いだされ、ファブリー病が以前の評価よりも頻繁にみられ得ることが示唆される(Nakao et al., N. Engl. J. Med., 1995; 333: 288 - 293)。

【0011】

ファブリー病の治療手法は幾つか存在している。ファブリー病の治療に承認されている一つの療法は酵素補充療法(ERT)であり、これは典型的には精製された形態の対応する野生型タンパク質の静脈内注入を伴う(Fabrazyme(登録商標), Genzyme Corp.)。しかしながら、ERTには幾つかの欠点がある。酵素補充療法が複雑化する主な要因の一つは、注入されたタンパク質の急速な分解であり、これは何回もの高額な費用のかかる高用量注入の必要性につながる。ERTには更に注意しておくべき点がある。例えば、適切に折り畳まれたタンパク質の大規模な産生、精製、及び貯蔵が困難；グリコシル化された天然タンパク質の入手；抗タンパク質免疫応答の発生；及びタンパク質が血液脳関門を通過できず、中枢神経系の病変を軽減できないこと(即ち、低いバイオアベイラビリティ)などである。加えて、補充酵素は、ファブリー病変に顕著にみられる腎タコ足細胞又は心筋細胞における基質蓄積を減少させるのに十分な量を心臓又は腎臓に浸透させることができない。

20

30

【0012】

加えて、ERTは、典型的には精製された形態の対応する野生型タンパク質の静脈内注入を伴う。ファブリー病の治療には、現在2つの - G a l A製剤：アガルシダーゼアルファ(Replagal(登録商標)、Shire Human Genetic Therapies)及びアガルシダーゼベータ(Fabrazyme(登録商標); Sanofi Genzyme Corporation)が利用可能である。ERTは多くの状況下で有効であるが、この治療は制限も有する。ERTが脳卒中のリスクを低減することは実証されておらず、心筋は緩徐に応答し、及び腎臓の細胞型の一部からのGL-3の除去は制限される。また、一部の患者はERTに対する免疫反応を発現する。

40

【0013】

ある種の酵素欠損についての別の治療手法は、小分子阻害薬を使用して欠損酵素タンパク質の天然基質の産生を抑え、それにより病変を軽減することを伴う。この「基質抑制」手法は、特にスフィンゴ糖脂質貯蔵障害を含む、リソソーム蓄積障害と呼ばれる約40の関連酵素障害のクラスについて記載されている。療法として使用が提案されている小分子阻害薬は、糖脂質の合成に関わる酵素の阻害に特異的であり、欠損酵素によって分解される必要のある細胞性糖脂質の量を減少させる。

【0014】

3つ目のファブリー病治療手法は、薬理的シャペロン(PC)と呼ばれるものによる治療となっている。かかるPCは - G a l Aの小分子阻害薬を含み、これは - G a

50

1 Aに結合して突然変異酵素及び対応する野生型の両方の安定性を増加させることができる。

【0015】

従って、ファブリー病を治療するための療法に対する必要が依然としてある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明の様々な態様は、ファブリー病の治療に関する。

【0017】

本発明の一態様は、ファブリー病の治療を必要としているヒト患者におけるファブリー病の治療方法に関する。1つ以上の実施形態において、本方法は、患者に製剤を投与することを含む。一部の実施形態において、製剤は、治療有効用量のミガラスタット又はその塩を含む。一部の実施形態において、患者は小児患者である。一部の実施形態において、患者の年齢は、約2歳～約<18歳の範囲である。一部の実施形態において、患者の体重は、約<15kg～約50kgの範囲である。一部の実施形態において、ミガラスタット又はその塩の治療有効用量は、1日おきに約15mg～約150mgの範囲である。一部の実施形態において、ミガラスタット塩酸塩の治療有効用量は、1日おきに約25mg～約150mgの範囲である。一部の実施形態において、ミガラスタットFBEの治療有効用量は、1日おきに約15mg～約123mgの範囲である。

10

【0018】

1つ以上の実施形態において、患者の年齢は、12～<18の範囲である。一部の実施形態において、患者の体重は、約25kgである。一部の実施形態において、ミガラスタット塩酸塩の治療有効用量は、1日おきに約80mg～約150mgの範囲である。1つ以上の実施形態において、患者の体重は、約45kgである。一部の実施形態において、ミガラスタット塩酸塩の治療有効用量は、1日おきに約150mgである。一部の実施形態において、ミガラスタットFBEの治療有効用量は、1日おきに約123mgである。

20

【0019】

1つ以上の実施形態において、患者の年齢は、約6歳～約<12歳の範囲である。一部の実施形態において、患者の体重は、約25kgである。一部の実施形態において、ミガラスタット塩酸塩の治療有効用量は、1日おきに約80mg～約150mgの範囲である。

30

【0020】

1つ以上の実施形態において、患者の年齢は、約2歳～約<6歳の範囲である。一部の実施形態において、患者の体重は、約<35kgである。一部の実施形態において、ミガラスタット塩酸塩の治療有効用量は、1日おきに約40mg～約80mgの範囲である。

【0021】

1つ以上の実施形態において、患者は、約60mL/分/1.73m²のeGFRを有する。

【0022】

1つ以上の実施形態において、ミガラスタット又はその塩は - ガラクトシダーゼA活性を亢進させるか、又は延長する。

40

【0023】

1つ以上の実施形態において、製剤は経口剤形を含む。一部の実施形態において、経口剤形は、錠剤、カプセル剤又は溶液を含む。

【0024】

1つ以上の実施形態において、患者は男性である。

【0025】

1つ以上の実施形態において、患者は女性である。

【0026】

50

1つ以上の実施形態において、患者はERTナীবな患者である。

【0027】

1つ以上の実施形態において、患者はERTを経験した患者であって、ERTを少なくとも14日間にわたって中止している患者である。

【0028】

1つ以上の実施形態では、患者は - ガラクトシダーゼAにおけるHEKアッセイ適用可能突然変異を有する。1つ以上の実施形態では、突然変異は薬理学的参照表に開示される。1つ以上の実施形態では、薬理学的参照表は、ファブリー病の治療に対して承認されたミガラスタット製品の添付文書で提供される。1つ以上の実施形態では、薬理学的参照表は、GALAFOLD（登録商標）の添付文書で提供される。1つ以上の実施形態では、薬理学的参照表は、あるウェブサイト提供される。1つ以上の実施形態では、ウェブサイトは、www.galafoldamenabilitytable.com又はwww.fabrygenevariantsearch.comの1つ以上である。

10

【0029】

本発明の更なる特徴は、以下の書面の説明及び添付図面から明白になるう。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1A-E】ヒト野生型GLA遺伝子の完全なDNA配列（配列番号1）を示す。

【図2】野生型 - Gal Aタンパク質（配列番号2）を示す。

【図3】野生型 - Gal Aタンパク質をコードする核酸配列（配列番号3）を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0031】

本発明の幾つかの例示的な実施形態を説明する前に、本発明が以下の説明に示される構築又は方法ステップの詳細に限定されないことが理解されるべきである。本発明は、他の実施形態が可能であり、及び様々な方法で実施されること又は実行されることが可能である。

【0032】

本発明の様々な態様は、小児及び青年患者のファブリー病を治療するためのミガラスタットなどの薬理学的シャペロンの投与に関する。

【0033】

定義

30

本明細書で使用される用語は、本発明の文脈の中で、及び各用語が使用される具体的な文脈において、概して当該技術分野におけるその通常の意味を有する。本発明の組成物及び方法並びにそれをどのように作成及び使用すればよいかを説明することにおいて実施者に更なる手引きを与えるため、特定の用語を以下で、又は本明細書中の他の箇所で考察する。

【0034】

用語「ファブリー病」は、リソソーム - Gal A活性欠損に起因するスフィンゴ糖脂質異化作用のX連鎖性先天異常を指す。この欠陥により、心臓、腎臓、皮膚、及び他の組織の血管内皮リソソームに基質グロボトリアオシルセラミド（「GL-3」、別名Gb3又はセラミドトリヘキソシド）及び関連するスフィンゴ糖脂質の蓄積が引き起こされる。この酵素の別の基質は血漿グロボトリアオシルスフィンゴシン（「血漿lyso-Gb3」）である。

40

【0035】

用語「非定型ファブリー病」は、主に - Gal A欠損の心徴候、即ち、心臓、特に左室の有意な肥大を引き起こす心筋細胞内の進行性GL-3蓄積を有する患者を指す。

【0036】

「保因者」は、一方のX染色体が欠陥 - Gal A遺伝子を含んで一方のX染色体が正常な遺伝子を含む、且つ1つ以上の細胞型に正常な対立遺伝子のX染色体不活性化が存在する女性である。保因者は多くの場合にファブリー病と診断される。

50

【0037】

「患者」は、特定の疾患と診断されているか、又はそれを有する疑いがある対象を指す。患者はヒト又は動物であってよい。

【0038】

「ファブリー患者」は、ファブリー病と診断されているか、又はそれを有する疑いのある、以下に更に定義するとおりの突然変異型 - Gal A を有する個体を指す。ファブリー病の特徴マーカーはヘミ接合男性及び女性保因者に同じ有病率で出現し得るが、典型的には女性の方が発症しても重症度が低い。

【0039】

ヒト - ガラクトシダーゼ A (- Gal A) は、ヒト GLA 遺伝子によってコードされる酵素を指す。イントロン及びエクソンを含む - Gal A の完全 DNA 配列は GenBank 受託番号 X14448.1 で利用可能であり、図 1 A ~ E (配列番号 1) に示される。ヒト - Gal A 酵素は 429 アミノ酸からなり、GenBank 受託番号 X14448.1 及び U78027.1 で利用可能であり、図 2 に示した (配列番号 2)。配列番号 1 のコーディング領域 (即ち、エクソン) だけを含む核酸配列は、図 3 に示した (配列番号 3)。

10

【0040】

用語「突然変異タンパク質」は、タンパク質をコードする遺伝子に、小胞体 (ER) に通常存在する条件下ではそのタンパク質が安定したコンホメーションを実現できなくなるような突然変異を有するタンパク質を含む。安定したコンホメーションを実現できないと、相当量の酵素がリソソームに輸送されず、むしろ分解されることになる。かかる突然変異は時に「コンホメーション突然変異体」と呼ばれる。かかる突然変異としては、限定はされないが、ミスセンス突然変異、及びインフレーム小欠失及び挿入が挙げられる。

20

【0041】

本明細書で一実施形態において使用されるとき、用語「突然変異 - Gal A」は、- Gal A をコードする遺伝子に、ER に通常存在する条件下ではその酵素が安定したコンホメーションを実現できなくなるような突然変異を有する - Gal A を含む。安定したコンホメーションを実現できないと、相当量の酵素がリソソームに輸送されず、むしろ分解されることになる。

【0042】

本明細書で使用されるとき、用語「薬理的シャペロン」(「PC」)又は「特異的薬理的シャペロン」(「SPC」)は、タンパク質に特異的に結合する、且つ以下の効果のうちの一つ以上を有する：(i) タンパク質の安定した分子コンホメーションの形成を増進する；(ii) ER から別の細胞部位、好ましくは天然の細胞部位へのタンパク質のトラフィッキングを誘導し、即ちタンパク質の ER 関連分解を防止する；(iii) 誤って折り畳まれたタンパク質の凝集を防止する；及び/又は(iv) タンパク質に少なくとも一部の野生型機能及び/又は活性を回復させる又は増強する、小分子、タンパク質、ペプチド、核酸、炭水化物等を含めた任意の分子を指す。例えば - Gal A に特異的に結合する化合物とは、それが一般的な関連する又は無関係の酵素群でなく、その酵素に結合してシャペロン効果を及ぼすことを意味する。より具体的には、この用語は、BiP などの内因性シャペロン、又はグリセロール、DMSO 若しくは重水など、様々なタンパク質に対する非特異的シャペロン活性を実証している非特異的作用物質、即ち化学的シャペロンは指さない。本発明の一つ以上の実施形態において、PC は可逆的競合阻害薬であってもよい。一つ以上の実施形態において、PC は、ミガラスタット又はその塩である。別の実施形態において、PC は、ミガラスタット遊離塩基 (例えば、123 mg のミガラスタット遊離塩基) である。更に別の実施形態において、PC は、ミガラスタットの塩 (例えば、150 mg のミガラスタット HCl) である。

30

40

【0043】

酵素の「競合阻害薬」は、酵素基質の化学構造及び分子構造に構造的に類似していて、基質とほぼ同じ位置でその酵素に結合する化合物を指し得る。従って、阻害薬は基質分子

50

と同じ活性部位に関して競合し、ひいては K_m を増加させる。競合阻害は、通常、阻害薬に取って代わるのに十分な基質分子が利用可能であるならば可逆的であり、即ち競合阻害薬は可逆的に結合することができる。従って、酵素阻害の量は、阻害薬濃度、基質濃度、並びに活性部位に対する阻害薬及び基質の相対的親和性に依存する。

【0044】

本明細書で使用されるとき、用語「特異的に結合する」は、薬理的シャペロンと α -Gal A などのタンパク質との相互作用、具体的には、薬理的シャペロンとの接触に直接関与するタンパク質中のアミノ酸残基との相互作用を指す。薬理的シャペロンは標的タンパク質、例えば α -Gal A に特異的に結合して、一般的な関連する又は無関係のタンパク質群でなく、そのタンパク質にシャペロン効果を及ぼす。所与の薬理的シャペロンと相互作用するタンパク質中のアミノ酸残基は、タンパク質の「活性部位」の範囲内にあっても、又はなくてもよい。特異的結合は、ルーチンの結合アッセイによるか、又は構造研究、例えば共結晶化、NMRなどによって評価することができる。 α -Gal A の活性部位は基質結合部位である。

10

【0045】

「 α -Gal A 活性欠損」は、ファブリー病又は任意の他の疾患（特に血液疾患）を有しない又はそれを有する疑いがない正常な個体の活性と（同じ方法を用いて）比較したとき正常範囲を下回る患者からの細胞の α -Gal A 活性を指す。

【0046】

本明細書で使用されるとき、用語「 α -Gal A 活性を増強する」又は「 α -Gal A 活性を増加させる」は、 α -Gal A に特異的な薬理的シャペロンと接触していない細胞（好ましくは同じ細胞型のもの、又は同じ細胞であって、例えばより早い時期のもの）における量と比べて、 α -Gal A に特異的な薬理的シャペロンと接触した細胞において安定したコンホメーションをとる α -Gal A の量を増加させることを指す。この用語はまた、そのタンパク質に特異的な薬理的シャペロンと接触していない α -Gal A のトラフィッキングと比べて、 α -Gal A に特異的な薬理的シャペロンと接触した細胞においてリソソームへの α -Gal A のトラフィッキングを増加させることも指す。これらの用語は、野生型及び突然変異体の両方の α -Gal A を指す。一実施形態において、細胞における α -Gal A 量の増加は、PCで処理した細胞からのライセート中の人工基質の加水分解を測定することにより測定される。加水分解の増加が α -Gal A 活性の増加の指標である。

20

30

【0047】

用語「 α -Gal A 活性」は、細胞における野生型 α -Gal A の正常な生理学的機能を指す。例えば、 α -Gal A 活性にはGL-3の加水分解が含まれる。

【0048】

「奏効例」は、例えばファブリー病など、リソソーム蓄積障害（LSD）と診断された、又はそれ有する疑いがある個体であって、その細胞がPCとの接触に応答して、それぞれ、 α -Gal A 活性の十分な増加、及び/又は症状の軽減又は代用マーカーの増強を呈する個体である。ファブリーの代用マーカーの増強の非限定的な例は、lys-G B₃及び米国特許出願公開第2010/0113517号明細書（本明細書によって全体として参照により援用される）に開示されるものである。

40

【0049】

米国特許出願公開第2010/0113517号明細書に開示されるファブリー病の代用マーカーの改善の非限定的な例としては、細胞（例えば、線維芽細胞）及び組織における α -Gal A レベル又は活性の増加；GL-3蓄積の減少；ホモシステイン及び血管細胞接着分子-1（VCAM-1）の血漿濃度の低下；心筋細胞及び弁線維細胞内におけるGL-3蓄積の低下；血漿lys-G B₃の減少；心肥大（特に左心室）の減少、弁閉鎖不全、及び不整脈の軽減；タンパク尿の軽減；CTH、ラクトシルセラミド、セラミドなどの脂質の尿中濃度の低下、並びにグルコシルセラミド及びスフィンゴミエリンの尿中濃度の増加；糸球体上皮細胞に層状封入体（ゼブラ小体）なし；腎機能の改善；発汗低

50

下の緩和；被角血管腫なし；及び高周波感音難聴、進行性難聴、突発性難聴、又は耳鳴りなどの聴力異常の改善が挙げられる。神経症状の改善としては、一過性脳虚血発作（TIA）又は脳卒中の予防；及び先端感覚異常（肢端の灼熱痛又は刺痛）として現れる神経因性疼痛の軽減が挙げられる。ファブリー病を判定し得る別種の臨床マーカーは、有害心血管症状の有病率である。ファブリー病によく見られる心臓関連の徴候及び症状としては、左室肥大、弁膜症（特に僧帽弁逸脱及び／又は逆流）、早期冠動脈疾患、アンギナ、心筋梗塞、伝導異常、不整脈、うっ血性心不全が挙げられる。

【0050】

前述の応答のうちの1つ以上を実現する用量が、「治療有効用量」である。

【0051】

語句「薬学的に許容可能」は、生理学的に忍容可能な、且つ典型的にはヒトへの投与時に有害な反応を生じさせない分子実体及び組成物を指す。一部の実施形態において、本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能」は、動物、より詳細にはヒトにおける使用が連邦政府若しくは州政府の規制機関によって承認されている、又は米国薬局方若しくは他の一般に認められている薬局方に掲載されていることを意味する。医薬担体に関して用語「担体」は、化合物がそれと共に投与される希釈剤、補助剤、賦形剤、又は媒体を指す。かかる医薬担体は、水及び油などの滅菌液であってもよい。担体としては好ましくは、特に注射溶液用に、水又は水溶液、生理食塩溶液並びにデキストロース及びグリセロール水溶液が利用される。好適な医薬担体については、“Remington’s Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 18th Edition、又は他の版に記載されている。

【0052】

本明細書で使用されるとき、用語「単離された」は、言及されている材料が、それが通常見出される環境から取り出されることを意味する。従って、単離された生物学的材料は、細胞成分、即ちその材料が見出される又は産生される細胞の構成成分を含まないものであり得る。核酸分子の場合、単離核酸には、PCR産物、ゲル上のmRNAバンド、cDNA、又は制限酵素断片が含まれる。別の実施形態において、単離核酸は、好ましくは、それが見出され得る染色体から切り出され、より好ましくは、染色体中に見出されるときその単離核酸分子に含まれる遺伝子の上流又は下流に位置する非調節領域、非コード領域、又は他の遺伝子ともはやつがっていない。更に別の実施形態において、単離核酸は1つ以上のイントロンを欠いている。単離核酸は、プラスミド、コスミド、人工染色体などに挿入される配列を含む。従って、具体的な実施形態において、組換え核酸は単離核酸である。単離タンパク質は、他のタンパク質又は核酸、又は両方と、細胞においてそれが結び付いているものと、又はそれが膜結合性タンパク質である場合には細胞膜と結び付いていてもよい。単離細胞小器官、細胞、又は組織は、生物においてそれが見出される解剖学的部位から取り出される。単離材料は、必須ではないが、精製されてもよい。

【0053】

用語「酵素補充療法」又は「ERT」は、非天然の精製酵素をかかると酵素が欠損した個体に導入することを指す。投与されるタンパク質は、天然の供給源から又は組換え発現によって（以下に更に詳細に記載するとおり）入手されてもよい。この用語はまた、本来であれば精製酵素の投与が必要な、又はそれから利益を得る個体、例えば酵素欠乏を患っている個体において精製酵素を導入することも指す。導入される酵素は、インビトロで作製された精製組換え酵素であってもよく、又は単離された組織又は体液、例えば胎盤又は動物乳等から精製された、又は植物から精製されたタンパク質であってもよい。

【0054】

用語「ERT naïveな患者」は、ミガラスタット療法を開始する前に、ERTを受けていない、又は少なくとも6か月にわたってERTを受けていないファブリー患者を指す。

【0055】

用語「ERTを経験した患者」は、ミガラスタット療法を開始する直前にERTを受け

ていたファブリー患者を指す。一部の実施形態では、ERTを経験した患者は、ミガラスタット療法を開始する直前に少なくとも12か月のERTを受けている。

【0056】

本明細書で使用されるとき、用語「遊離塩基当量」又は「FBE」は、ミガラスタット又はその塩に存在するミガラスタットの量を指す。換言すれば、用語「FBE」は、ミガラスタット遊離塩基の量、又はミガラスタットの塩によって提供されるミガラスタット遊離塩基の当量のいずれかを意味する。例えば、塩酸塩の重量に起因して、僅か150mgのミガラスタット塩酸塩が、123mgの遊離塩基形態のミガラスタットと同程度のミガラスタットを提供する。他の塩は、塩の分子量に応じて異なる換算係数を有することが予想される。

10

【0057】

用語「ミガラスタット」は、具体的に反する旨が指示されない限り、ミガラスタット遊離塩基又はその薬学的に許容可能な塩（例えば、ミガラスタットHCl）を包含する。

【0058】

用語「突然変異」及び「変異体」（例えば、「適用可能突然変異又は変異体」におけるような）は、遺伝子又は染色体のヌクレオチド配列の変化を指す。本明細書で言及した2つの用語は、典型的には一緒に - 例えば、穿孔配列において言及したヌクレオチド配列の変化を言及する「突然変異又は変異体」として使用される。これら2つの用語の一方だけが何らかの理由から言及される場合は、欠けている用語は含まれており、かかるものとして理解すべきである。更に、用語「適用可能突然変異」及び「適用可能変異体」は、PC療法に適用可能である、例えばミガラスタット療法に適用可能である突然変異又は変異体を指す。特定タイプの適用可能突然変異又は変異体は、本明細書及びこれにより全体として参照により組み込まれる米国特許第8,592,362号明細書に記載されるインビトロHEKアッセイにおける基準に従ってミガラスタット療法に適用可能であると決定された突然変異又は変異体である「HEKアッセイ適用可能突然変異又は変異体」である。

20

【0059】

用語「約」及び「近似的に」は、概して、計測の性質又は精度を所与として、計測した量の許容可能な誤差程度を意味するものとする。典型的な例示的誤差程度は、所与の値又は値の範囲の20パーセント（%）以内、好ましくは10%以内、及びより好ましくは5%以内である。或いは、特に生体系において、用語「約」及び「近似的に」は、所与の値のオーダー内、好ましくは10倍又は5倍以内、及びより好ましくは2倍以内の値を意味し得る。本明細書に提供される数量は、特に明記しない限り近似であり、つまり、明示的に記載されないときも用語「約」又は「近似的に」が暗示され得る。

30

【0060】

ファブリー病

ファブリー病は、まれな進行性の重篤なX連鎖性リソソーム蓄積障害（LSD）である。GLA遺伝子の突然変異が、スフィンゴ糖脂質代謝に必要なリソソーム酵素 - Gal Aの欠損を引き起こす。幼児期に始まる - Gal A活性の低下が、GL-3及び血漿lyso-Gb₃を含めたスフィンゴ糖脂質の蓄積を引き起こし、疼痛、胃腸症状、腎不全、心筋症、脳血管イベント、及び早期の死亡を含めたファブリー病の症状及び致死性的続発症につながる。早期の療法開始及び生涯にわたる治療が、疾患の進行を遅らせ、平均余命を延ばす機会を提供する。

40

【0061】

ファブリー病は様々な疾患重症度及び発症年齢を包含するが、従来、2つの主要な表現型、「古典型」及び「遅発型」に分けられている。古典型表現型は主に、Gal A活性が検出不能乃至低く、且つ腎臓、心臓及び/又は脳血管症状の発症が早い男性のものと見なされている。遅発型表現型は主に、残存Gal A活性がより高く、これらの疾患症状の発症がより遅い男性のものと見なされている。ヘテロ接合女性保因者は、典型的には遅発型表現型を発現するが、X染色体不活性化のパターンに応じて古典型表現型もまた呈し得る。

50

【 0 0 6 2 】

ファブリー病の原因となる G L A 突然変異は 1 , 0 0 0 超同定されている。G L A 突然変異は、小規模な欠失及び挿入、及びより大規模な遺伝子再構成に加えて、限定はされないが、ミスセンス、ナンセンス、及びスプライシング突然変異を含む。約 6 0 % が、 - G a l A 酵素に単一アミノ酸置換をもたらすミスセンス突然変異である。ミスセンス G L A 突然変異は、多くの場合に、異常に折り畳まれた不安定な形態の - G a l A の産生をもたらす、その大部分が古典型表現型に関連している。E R における正常な細胞品質管理機構は、これらの異常なタンパク質がリソソームに移動するのを阻止し、それらを早期分解及び除去の標的とする。多くのミスセンス突然変異形態が、 - G a l A 特異的薬理学的シャペロンであるミガラスタットの標的である。

10

【 0 0 6 3 】

ファブリー病の臨床症状は幅広い重症度にわたり、患者の残存 - G a l A レベルとおおよそ相関している。現在治療を受けている患者の大多数は古典型ファブリー患者と称され、そのほとんどが男性である。これらの患者は、腎臓、心臓及び脳を含む様々な器官に疾患を生じ、疾患症状は初め青年期に出現し、典型的には 3 0 歳代又は 4 0 歳代に死亡するまで重症度が進行する。幾つもの最近の研究から、心機能又は腎機能障害及び脳卒中など、通常は成人期に初めて出現する様々なファブリー病症状を有する診断未確定の男性及び女性が多数いることが示唆される。遅発型ファブリー病と称されるこの種のファブリー病者は、古典型ファブリー患者よりも残存 - G a l A レベルが高い傾向がある。遅発型ファブリー病者は、典型的には成人期に初めて疾患症状を経験し、左心室の肥大又は進行性腎不全など、単一の器官に集中した疾患症状を有することが多い。加えて、遅発型ファブリー病はまた、原因不明の脳卒中の形でも見られ得る。

20

【 0 0 6 4 】

ファブリー病はまれであり、多くの臓器が関わり、発症年齢の範囲が幅広く、及び不均一であるため、適切な診断は難題である。例えば、ファブリー患者は進行性腎臓機能障害を有し、未治療の患者は 4 0 歳代までに末期腎臓機能障害を呈する。 - G a l A 活性の欠損は、腎臓の細胞を含め、多くの細胞型におけるグロボトリアオシルセラミド (G b 3) 及び関連するスフィンゴ糖脂質の蓄積につながる。G b 3 は、タコ足細胞、遠位尿細管及びヘンレ係締の上皮細胞及び尿細管細胞に蓄積する。腎臓機能の機能障害はタンパク尿及び糸球体濾過率の低下として現れ得る。

30

【 0 0 6 5 】

更に、医療専門家の間でも認知度が低く、誤診が頻繁に起こる。ファブリー病の診断は、ほとんどの場合、患者が症状を示した後に、突然変異解析と併せて血漿又は末梢白血球 (W B C) における - G a l A 活性の低下に基づき確認される。女性では、保因者の一部の細胞におけるランダムな X 染色体不活性化に起因して保因者女性の酵素的同定の信頼性が低いため、診断は更に一層難題である。例えば、一部の絶対的保因者 (古典型罹患男性の娘) は、正常から極めて低い活性にまで及ぶ - G a l A 酵素活性を有する。保因者は白血球では正常な - G a l A 酵素活性を有し得るため、正確な保因者同定及び / 又は診断を与えるのは、遺伝子検査による - G a l A 突然変異の同定のみである。

【 0 0 6 6 】

1 つ以上の実施形態において、ミガラスタットが適用可能と見なされる - G a l A の突然変異形態は、優良試験所基準 (G L P) でバリデーションされたインビトロアッセイ (G L P H E K 又はミガラスタット適用可能性アッセイ) に従い H E K - 2 9 3 細胞で突然変異形態の - G a l A を発現させたとき (「 H E K アッセイ」と称される) 、野生型 (W T) の 1 . 2 0 倍の相対的増加 (+ 1 0 μ M ミガラスタット) 及び 3 . 0 % の絶対的増加 (+ 1 0 μ M ミガラスタット) を示すものとして定義される。かかる突然変異は、本明細書では「 H E K アッセイ適用可能」突然変異とも称される。

40

【 0 0 6 7 】

治療開始前に酵素の増強を判定する先行のスクリーニング方法が提供されている。例えば、H E K - 2 9 3 細胞を使用したアッセイが、所与の突然変異が薬理学的シャペロン (

50

例えばミガラスタット) 治療に応答性かどうかを予測するため臨床試験において利用されている。このアッセイでは、cDNAコンストラクトを作成する。HEK-293細胞において対応する -Gal A 突然変異形態を一過性に発現させる。次に細胞を±ミガラスタット(17nM~1mM)で4~5日間インキュベートする。その後、合成蛍光発生基質(4-MU - -Gal)を使用するか、又はウエスタンブロットにより、細胞ライセート中の -Gal Aレベルを測定する。これは、疾患を引き起こす公知のミスセンス又は小型インフレーム挿入/欠失突然変異について行われている。これまでにこれらの方法を用いてPC(例えばミガラスタット)に応答性であると同定されている突然変異が、米国特許第8,592,362号明細書(本明細書によって全体として参照により援用される)に列挙されている。

10

【0068】

薬理的シャペロン

LSDに関連する酵素の小分子阻害薬の結合は、突然変異酵素及び対応する野生型酵素の両方の安定性を増加させることができる(米国特許第6,274,597号明細書;同第6,583,158号明細書;同第6,589,964号明細書;同第6,599,919号明細書;同第6,916,829号明細書、及び同第7,141,582号明細書を参照のこと、全て参照により本明細書に援用される)。詳細には、幾つかの標的リソソーム酵素の特異的で選択的な競合阻害薬であるグルコース及びガラクトースの小分子誘導体を投与すると、インビトロで細胞内の酵素の安定性が有効に増加し、ひいてはリソソームへの酵素のトラフィッキングが増加した。従って、リソソーム内の酵素量が増加することにより、酵素基質の加水分解が増加するものと予想される。この戦略の背後にあった当初の理論は以下のとおりであった:突然変異酵素タンパク質はERにおいて不安定であるため(Ishii et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1996; 220: 812-815)、酵素タンパク質は正常な輸送経路(ER ゴルジ体 エンドソーム リソソーム)において遅れ、早まって分解される。従って、突然変異酵素に結合してその安定性を増加させる化合物が酵素の「シャペロン」として働き、ERを出てリソソームに移ることのできる量を増加させ得る。加えて、一部の野生型タンパク質のフォールディング及びトラフィッキングは不完全で、場合によっては一部の野生型タンパク質の最大70%がその最終的な細胞部位に到達する前に分解されるため、シャペロンを野生型酵素の安定化に使用して、ERを出てリソソームに輸送されることのできる酵素の量を増加させることができる。

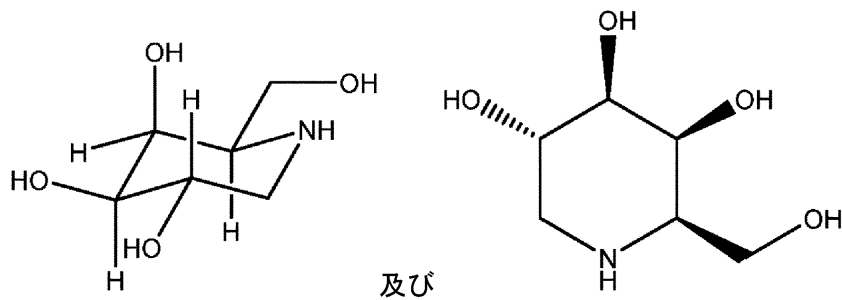
20

30

【0069】

1つ以上の実施形態において、薬理的シャペロンはミガラスタット又はその塩を含む。1-デオキシガラクトノジリマイシン(1-DGJ)又は(2R,3S,4R,5S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン(piperidine)-3,4,5-トリオールとしても知られる化合物ミガラスタットは、以下の化学式を有する化合物である:

【化1】



40

ミガラスタット遊離塩基

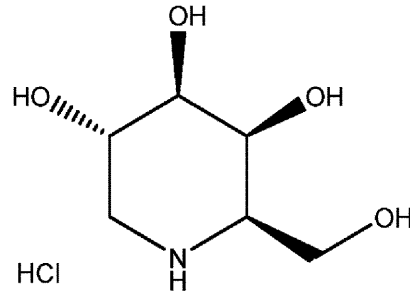
【0070】

本明細書で考察するとおり、ミガラスタットの薬学的に許容可能な塩もまた本発明にお

50

いて使用し得る。ミガラスタットの塩が使用されるとき、塩の投薬量は、ミガラスタット遊離塩基が使用されたならば受け取ったであろう量と等価な用量のミガラスタットを患者が受け取るように調整されることになる。ミガラスタットの薬学的に許容可能な塩の一例は、ミガラスタットHClである：

【化2】



ミガラスタット HCl

10

【0071】

ミガラスタットは低分子量イミノ糖であり、GL-3の末端ガラクトースの類似体である。インビトロ及びインビボでの薬理学的研究から、ミガラスタットが薬理的シャペロンとして働き、野生型 α -Gal A 及び特異的突然変異形態の α -Gal A の活性部位に高親和性で選択的且つ可逆的に結合することが実証されており、それらの遺伝子型は、HEKアッセイ適用可能突然変異と称される。ミガラスタットが結合すると、これらの突然変異形態の α -Gal A が小胞体において安定し、リソソームへのその適切なトラフィッキングが促進され、ミガラスタットが解離することにより、 α -Gal A がGL-3及び他の基質レベルを低下させることが可能になる。ファブリー病を有する患者の約30～50%がHEKアッセイ適用可能突然変異を有し；その大半が疾患の古典的表現型に関連する。

20

【0072】

HEKアッセイ適用可能突然変異としては、薬理学的参照表に列举した少なくともそれらの突然変異（例えば、GALAFOLD（登録商標）等のミガラスタット製品に対する米国若しくは国際添付文書に列举されたもの）が挙げられる。本明細書で使用されるとき、「薬理学的参照表」は、ミガラスタット製品（例えば、GALAFOLD（登録商標））の包装内又は医療提供者であればアクセス可能な特定の突然変異又は変異体がミガラスタット（例えば、GALAFOLD（登録商標））PC療法に応答性であるかどうかを伝える、及び表の形式で提示される文書記録に必ずしも限定されないウェブサイト内の添付文書のいずれかに含まれる任意の公的にアクセス可能な文書記録若しくは電子記録を指す。従って、本発明の一実施形態において、「薬理学的参照表」は、1つ以上の適用可能突然変異又は変異体を含む任意の情報の保管場所を指す。HEKアッセイ適用可能突然変異についての例示的な薬理学的参照表は、GALAFOLD（登録商標）が使用のために承認されている様々な国において、又はそれぞれがこれにより全体として参照により組み込まれる、www.galafoldamenabilitytable.com又はwww.fabrygenevariantsearch.com等のウェブサイトでのGALAFOLD（登録商標）についての製品特徴及び/又は処方情報の概要において見いだすことができる。

30

40

【0073】

α -Gal 突然変異の大多数がミスセンス変異であるが、ほとんどが触媒部位の外側に存在し、いずれの突然変異が酵素を安定化する薬理的シャペロン（PC）であれば「救済」可能である不安定な酵素を生じさせるか、及びいずれがPCを用いて安定化できないかを予測することは困難である。

50

【 0 0 7 4 】

HEKアッセイ適用可能突然変異についての例示的な薬理的参照表は下の表1に提供される。1つ以上の実施形態では、二重変異が同じ染色体（男性及び女性）に存在する場合、その患者は、二重変異が表1の1つの項目に存在する場合（例えば、D55V/Q57L）にHEKアッセイ適用可能と考えられる。一部の実施形態では、二重変異が異なる染色体（女性のみ）に存在する場合、その患者は、個別の突然変異のいずれか1つが表1に存在する場合にHEKアッセイ適用可能と考えられる。

【 0 0 7 5 】

【表1】

表1. HEKアッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.13A>G	c.A13G	N5D
c.15C>G	c.C15G	N5K
c.16C>A	c.C16A	P6T
c.16C>T	c.C16T	P6S
c.17C>A	c.C17A	P6Q
c.17C>G	c.C17G	P6R
c.17C>T	c.C17T	P6L
c.19G>A	c.G19A	E7K
c.20A>T	c.A20T	E7V
c.21A>T	c.A21T	E7D
c.22C>A	c.C22A	L8I
c.23T>A	c.T23A	L8Q
c.23T>C	c.T23C	L8P
c.25C>T	c.C25T	H9Y
c.26A>G	c.A26G	H9R
c.26A>T	c.A26T	H9L
c.27T>A	c.T27A	H9Q
c.28C>A	c.C28A	L10M
c.28C>G	c.C28G	L10V
c.29T>A	c.T29A	L10Q

【 0 0 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.29T>C	c.T29C	L10P
c.29T>G	c.T29G	L10R
c.31G>A	c.G31A	G11S
c.31G>C	c.G31C	G11R
c.31G>T	c.G31T	G11C
c.32G>A	c.G32A	G11D
c.32G>T	c.G32T	G11V
c.34T>A	c.T34A	C12S
c.34T>C	c.T34C	C12R
c.34T>G	c.T34G	C12G
c.35G>A	c.G35A	C12Y
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.38C>A	c.C38A	A13E
c.38C>G	c.C38G	A13G
c.40C>G	c.C40G	L14V
c.40C>T	c.C40T	L14F
c.41T>A	c.T41A	L14H
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.49C>A	c.C49A	R17S
c.49C>G	c.C49G	R17G
c.49C>T	c.C49T	R17C
c.50G>A	c.G50A	R17H
c.50G>C	c.G50C	R17P
c.52T>A	c.T52A	F18I
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.54C>G	c.C54G	F18L
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.59C>G	c.C59G	A20G
c.62T>A	c.T62A	L21H
c.64G>A	c.G64A	V22I
c.64G>C	c.G64C	V22L
c.64G>T	c.G64T	V22F
c.65T>C	c.T65C	V22A
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.67T>A	c.T67A	S23T
c.67T>C	c.T67C	S23P
c.70T>C 又は c.70T>A	c.T70C 又は c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.71G>C	c.G71C	W24S
c.72G>C 又は c.72G>T	c.G72C 又は c.G72T	W24C
c.73G>C	c.G73C	D25H

10

20

30

40

【 0 0 7 7 】

50

【表 3】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.77T>A	c.T77A	I26N
c.79C>A	c.C79A	P27T
c.79C>G	c.C79G	P27A
c.79C>T	c.C79T	P27S
c.80C>T	c.C80T	P27L
c.82G>C	c.G82C	G28R
c.82G>T	c.G82T	G28W
c.83G>A	c.G83A	G28E
c.85G>C	c.G85C	A29P
c.86C>A	c.C86A	A29D
c.86C>G	c.C86G	A29G
c.86C>T	c.C86T	A29V
c.88A>G	c.A88G	R30G
c.94C>A	c.C94A	L32M
c.94C>G	c.C94G	L32V
c.95T>A	c.T95A	L32Q
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.95T>G	c.T95G	L32R
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>C	c.A98C	D33A
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.98A>T	c.A98T	D33V
c.99C>G	c.C99G	D33E
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G 又は c.102T>A	c.T102G 又は c.T102A	N34K
c.103G>C 又は c.103G>A	c.G103C 又は c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.106T>A	c.T106A	L36M
c.106T>G	c.T106G	L36V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C 又は c.108G>T	c.G108C 又は c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.109G>T	c.G109T	A37S
c.110C>A	c.C110A	A37E
c.110C>G	c.C110G	A37G
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.112A>G	c.A112G	R38G

10

20

30

40

【 0 0 7 8 】

50

【表 4】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.112A>T	c.A112T	R38W
c.113G>T	c.G113T	R38M
c.114G>C	c.G114C	R38S
c.115A>G	c.A115G	T39A
c.115A>T	c.A115T	T39S
c.116C>A	c.C116A	T39K
c.116C>G	c.C116G	T39R
c.116C>T	c.C116T	T39M
c.121A>G	c.A121G	T41A
c.122C>A	c.C122A	T41N
c.122C>G	c.C122G	T41S
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C 又は c.124A>T	c.A124C 又は c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A 又は c.126G>C 又は c.126G>T	c.G126A 又は c.G126C 又は c.G126T	M42I
c.128G>C	c.G128C	G43A
c.133C>A	c.C133A	L45M
c.133C>G	c.C133G	L45V
c.136C>A	c.C136A	H46N
c.136C>G	c.C136G	H46D
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.138C>G	c.C138G	H46Q
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.143A>C	c.A143C	E48A
c.149T>A	c.T149A	F50Y
c.151A>G	c.A151G	M51V
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.152T>C	c.T152C	M51T
c.152T>G	c.T152G	M51R
c.153G>A 又は c.153G>T 又は c.153G>C	c.G153A 又は c.G153T 又は c.G153C	M51I
c.157A>C	c.A157C	N53H
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
c.157A>T	c.A157T	N53Y
c.158A>C	c.A158C	N53T
c.158A>G	c.A158G	N53S
c.158A>T	c.A158T	N53I
c.159C>G 又は c.159C>A	c.C159G 又は c.C159A	N53K
c.160C>G	c.C160G	L54V

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

50

【表 5】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>A	c.T161A	L54H
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.161T>G	c.T161G	L54R
c.163G>C	c.G163C	D55H
c.163G>T	c.G163T	D55Y
c.164A>C	c.A164C	D55A
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.165C>G	c.C165G	D55E
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.168C>G	c.C168G	C56W
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.172G>A	c.G172A	E58K
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.175G>C	c.G175C	E59Q
c.176A>C	c.A176C	E59A
c.176A>G	c.A176G	E59G
c.176A>T	c.A176T	E59V
c.177G>C	c.G177C	E59D
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>G	c.C178G	P60A
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>A	c.C179A	P60Q
c.179C>G	c.C179G	P60R
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.182A>T	c.A182T	D61V
c.183T>A	c.T183A	D61E
c.184_185insTAG	c.184_185insTAG	S62delinsLA
c.184T>C	c.T184C	S62P
c.184T>G	c.T184G	S62A
c.185C>A	c.C185A	S62Y
c.185C>G	c.C185G	S62C
c.185C>T	c.C185T	S62F
c.190A>C	c.A190C	I64L
c.190A>G	c.A190G	I64V
c.193A>G	c.A193G	S65G
c.193A>T	c.A193T	S65C
c.195T>A	c.T195A	S65R
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

50

【表 6】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.197A>T	c.A197T	E66V
c.198G>C	c.G198C	E66D
c.199A>C	c.A199C	K67Q
c.199A>G	c.A199G	K67E
c.200A>C	c.A200C	K67T
c.200A>T	c.A200T	K67M
c.201G>C	c.G201C	K67N
c.202C>A	c.C202A	L68I
c.205T>A	c.T205A	F69I
c.206T>A	c.T206A	F69Y
c.207C>A 又は c.207C>G	c.C207A 又は c.C207G	F69L
c.208A>T	c.A208T	M70L
c.209T>A	c.T209A	M70K
c.209T>G	c.T209G	M70R
c.210G>C	c.G210C	M70I
c.211G>C	c.G211C	E71Q
c.212A>C	c.A212C	E71A
c.212A>G	c.A212G	E71G
c.212A>T	c.A212T	E71V
c.213G>C	c.G213C	E71D
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.214A>T	c.A214T	M72L
c.215T>C	c.T215C	M72T
c.216G>A 又は c.216G>T 又は c.216G>C	c.G216A 又は c.G216T 又は c.G216C	M72I
c.217G>A	c.G217A	A73T
c.217G>T	c.G217T	A73S
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.220G>A	c.G220A	E74K
c.221A>G	c.A221G	E74G
c.221A>T	c.A221T	E74V
c.222G>C	c.G222C	E74D
c.223C>T	c.C223T	L75F
c.224T>C	c.T224C	L75P
c.226A>G	c.A226G	M76V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.229G>A	c.G229A	V77I
c.229G>C	c.G229C	V77L
c.232T>C	c.T232C	S78P
c.233C>T	c.C233T	S78L
c.235G>A	c.G235A	E79K
c.235G>C	c.G235C	E79Q
c.236A>C	c.A236C	E79A
c.236A>G	c.A236G	E79G

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

50

【表 7】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.236A>T	c.A236T	E79V
c.237A>T	c.A237T	E79D
c.238G>A	c.G238A	G80S
c.238G>T	c.G238T	G80C
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>C	c.G239C	G80A
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.242G>T	c.G242T	W81L
c.244A>G	c.A244G	K82E
c.245A>C	c.A245C	K82T
c.245A>G	c.A245G	K82R
c.245A>T	c.A245T	K82M
c.246G>C	c.G246C	K82N
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.248A>C	c.A248C	D83A
c.248A>G	c.A248G	D83G
c.248A>T	c.A248T	D83V
c.249T>A	c.T249A	D83E
c.250G>A	c.G250A	A84T
c.250G>C	c.G250C	A84P
c.250G>T	c.G250T	A84S
c.251C>A	c.C251A	A84E
c.251C>G	c.C251G	A84G
c.251C>T	c.C251T	A84V
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.253G>C	c.G253C	G85R
c.253G>T	c.G253T	G85C
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.254G>C	c.G254C	G85A
c.257A>T	c.A257T	Y86F
c.260A>G	c.A260G	E87G
c.261G>C 又は c.261G>T	c.G261C 又は c.G261T	E87D
c.262T>A	c.T262A	Y88N
c.262T>C	c.T262C	Y88H
c.263A>C	c.A263C	Y88S
c.263A>G	c.A263G	Y88C
c.265C>G	c.C265G	L89V
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.271A>C	c.A271C	I91L
c.271A>T	c.A271T	I91F
c.272T>C	c.T272C	I91T

10

20

30

40

【 0 0 8 2 】

50

【表 8】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.272T>G	c.T272G	I91S
c.273T>G	c.T273G	I91M
c.286A>G	c.A286G	M96V
c.286A>T	c.A286T	M96L
c.287T>C	c.T287C	M96T
c.288G>A 又は c.288G>T 又は c.288G>C	c.G288A 又は c.G288T 又は c.G288C	M96I
c.289G>A	c.G289A	A97T
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.289G>T	c.G289T	A97S
c.290C>A	c.C290A	A97D
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.293C>A	c.C293A	P98H
c.293C>G	c.C293G	P98R
c.293C>T	c.C293T	P98L
c.295C>G	c.C295G	Q99E
c.296A>C	c.A296C	Q99P
c.296A>G	c.A296G	Q99R
c.296A>T	c.A296T	Q99L
c.301G>C	c.G301C	D101H
c.302A>C	c.A302C	D101A
c.302A>G	c.A302G	D101G
c.302A>T	c.A302T	D101V
c.303T>A	c.T303A	D101E
c.304T>A	c.T304A	S102T
c.304T>C	c.T304C	S102P
c.304T>G	c.T304G	S102A
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.310G>A	c.G310A	G104S
c.311G>A	c.G311A	G104D
c.311G>C	c.G311C	G104A
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.313A>G	c.A313G	R105G
c.314G>A	c.G314A	R105K
c.314G>C	c.G314C	R105T
c.314G>T	c.G314T	R105I
c.316C>A	c.C316A	L106I
c.316C>G	c.C316G	L106V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.317T>A	c.T317A	L106H
c.317T>C	c.T317C	L106P
c.319C>A	c.C319A	Q107K
c.319C>G	c.C319G	Q107E
c.320A>G	c.A320G	Q107R

10

20

30

40

【 0 0 8 3 】

50

【表 9】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.321G>C	c.G321C	Q107H
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.323C>A	c.C323A	A108E
c.323C>T	c.C323T	A108V
c.325G>A	c.G325A	D109N
c.325G>C	c.G325C	D109H
c.325G>T	c.G325T	D109Y
c.326A>C	c.A326C	D109A
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.327C>G	c.C327G	D109E
c.328C>A	c.C328A	P110T
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.335G>T	c.G335T	R112L
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C 又は c.339T>A 又は c.339T>G	c.T337C 又は c.T339A 又は c.T339G	F113L
c.337T>G	c.T337G	F113V
c.338T>A	c.T338A	F113Y
c.341C>T	c.C341T	P114L
c.343C>A	c.C343A	H115N
c.343C>G	c.C343G	H115D
c.346G>C	c.G346C	G116R
c.350T>C	c.T350C	I117T
c.351T>G	c.T351G	I117M
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.362C>T	c.C362T	A121V
c.367T>A	c.T367A	Y123N
c.367T>G	c.T367G	Y123D
c.368A>C	c.A368C	Y123S
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.368A>T	c.A368T	Y123F
c.370G>A	c.G370A	V124I
c.371T>G	c.T371G	V124G
c.373C>A	c.C373A	H125N
c.373C>G	c.C373G	H125D
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>G	c.A374G	H125R
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.376A>T	c.A376T	S126C
c.377G>T	c.G377T	S126I
c.379A>G	c.A379G	K127E

10

20

30

40

【 0 0 8 4 】

50

【表 1 0】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.383G>C	c.G383C	G128A
c.385C>G	c.C385G	L129V
c.388A>C	c.A388C	K130Q
c.389A>T	c.A389T	K130M
c.390G>C	c.G390C	K130N
c.391C>G	c.C391G	L131V
c.397A>C	c.A397C	I133L
c.397A>G	c.A397G	I133V
c.397A>T	c.A397T	I133F
c.398T>C	c.T398C	I133T
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.[399T>G; 434T>C]	c.T399G/T434C	I133M/F145S
c.403G>A	c.G403A	A135T
c.403G>T	c.G403T	A135S
c.404C>A	c.C404A	A135E
c.404C>G	c.C404G	A135G
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.406G>A	c.G406A	D136N
c.407A>C	c.A407C	D136A
c.407A>T	c.A407T	D136V
c.408T>A 又は c.408T>G	c.T408A 又は c.T408G	D136E
c.409G>A	c.G409A	V137I
c.409G>C	c.G409C	V137L
c.410T>A	c.T410A	V137D
c.410T>C	c.T410C	V137A
c.410T>G	c.T410G	V137G
c.413G>C	c.G413C	G138A
c.415A>C	c.A415C	N139H
c.415A>T	c.A415T	N139Y
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.416A>T	c.A416T	N139I
c.417T>A	c.T417A	N139K
c.418A>C	c.A418C	K140Q
c.418A>G	c.A418G	K140E
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.419A>G	c.A419G	K140R
c.419A>T	c.A419T	K140I
c.420A>T	c.A420T	K140N
c.421A>T	c.A421T	T141S
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.428C>A	c.C428A	A143E
c.428C>G	c.C428G	A143G
c.428C>T	c.C428T	A143V

10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

50

【表 1 1】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.430G>A	c.G430A	G144S
c.430G>C	c.G430C	G144R
c.430G>T	c.G430T	G144C
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>C	c.G431C	G144A
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.433T>G	c.T433G	F145V
c.434T>A	c.T434A	F145Y
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.434T>G	c.T434G	F145C
c.435C>G	c.C435G	F145L
c.436C>A	c.C436A	P146T
c.436C>G	c.C436G	P146A
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>A	c.C437A	P146H
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.437C>T	c.C437T	P146L
c.440G>C	c.G440C	G147A
c.442A>G	c.A442G	S148G
c.442A>T	c.A442T	S148C
c.443G>C	c.G443C	S148T
c.446T>G	c.T446G	F149C
c.449G>A	c.G449A	G150E
c.449G>T	c.G449T	G150V
c.451T>G	c.T451G	Y151D
c.452A>C	c.A452C	Y151S
c.452A>G	c.A452G	Y151C
c.454T>A	c.T454A	Y152N
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>C	c.A455C	Y152S
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.455A>T	c.A455T	Y152F
c.457G>A	c.G457A	D153N
c.457G>C	c.G457C	D153H
c.457G>T	c.G457T	D153Y
c.458A>C	c.A458C	D153A
c.458A>T	c.A458T	D153V
c.465T>A 又は c.465T>G	c.T465A 又は c.T465G	D155E
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.467C>G	c.C467G	A156G
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.469C>A	c.C469A	Q157K

10

20

30

40

【 0 0 8 6 】

50

【表 1 2】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.469C>G	c.C469G	Q157E
c.470A>C	c.A470C	Q157P
c.470A>T	c.A470T	Q157L
c.471G>C 又は c.471G>T	c.G471C 又は c.G471T	Q157H
c.472A>G	c.A472G	T158A
c.472A>T	c.A472T	T158S
c.473C>A	c.C473A	T158N
c.473C>T	c.C473T	T158I
c.475T>A	c.T475A	F159I
c.475T>G	c.T475G	F159V
c.476T>A	c.T476A	F159Y
c.476T>G	c.T476G	F159C
c.477T>A	c.T477A	F159L
c.478G>A	c.G478A	A160T
c.478G>T	c.G478T	A160S
c.479C>A	c.C479A	A160D
c.479C>G	c.C479G	A160G
c.479C>T	c.C479T	A160V
c.481G>A	c.G481A	D161N
c.481G>C	c.G481C	D161H
c.481G>T	c.G481T	D161Y
c.482A>T	c.A482T	D161V
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.485G>C	c.G485C	W162S
c.490G>A	c.G490A	V164I
c.490G>T	c.G490T	V164L
c.491T>C	c.T491C	V164A
c.493G>A	c.G493A	D165N
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>C	c.A494C	D165A
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.495T>A	c.T495A	D165E
c.496 497delinsTC	c.496 497delinsTC	L166S
c.496C>A	c.C496A	L166M
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.497T>A	c.T497A	L166Q
c.499C>A	c.C499A	L167I
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.505T>A	c.T505A	F169I
c.505T>G	c.T505G	F169V
c.506T>A	c.T506A	F169Y
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.506T>G	c.T506G	F169C

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

50

【表 1 3】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.507T>A	c.T507A	F169L
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.512G>C	c.G512C	G171A
c.512G>T	c.G512T	G171V
c.517T>C	c.T517C	Y173H
c.518A>C	c.A518C	Y173S
c.518A>G	c.A518G	Y173C
c.518A>T	c.A518T	Y173F
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.523G>C	c.G523C	D175H
c.523G>T	c.G523T	D175Y
c.524A>G	c.A524G	D175G
c.524A>T	c.A524T	D175V
c.525C>G 又は c.525C>A	c.C525G 又は c.C525A	D175E
c.526A>T	c.A526T	S176C
c.528T>A	c.T528A	S176R
c.529T>A	c.T529A	L177M
c.529T>G	c.T529G	L177V
c.530T>C	c.T530C	L177S
c.530T>G	c.T530G	L177W
c.531G>C	c.G531C	L177F
c.532G>A	c.G532A	E178K
c.532G>C	c.G532C	E178Q
c.533A>C	c.A533C	E178A
c.533A>G	c.A533G	E178G
c.538T>A	c.T538A	L180M
c.538T>G	c.T538G	L180V
c.539T>C	c.T539C	L180S
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C 又は c.540G>T	c.G540C 又は c.G540T	L180F
c.541G>A	c.G541A	A181T
c.541G>C	c.G541C	A181P
c.542C>T	c.C542T	A181V
c.544G>T	c.G544T	D182Y
c.545A>C	c.A545C	D182A
c.545A>G	c.A545G	D182G
c.545A>T	c.A545T	D182V
c.546T>A	c.T546A	D182E
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.550T>C	c.T550C	Y184H
c.551A>C	c.A551C	Y184S

10

20

30

40

【 0 0 8 8 】

50

【表 1 4】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.551A>T	c.A551T	Y184F
c.553A>C	c.A553C	K185Q
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.554A>C	c.A554C	K185T
c.554A>T	c.A554T	K185M
c.555G>C	c.G555C	K185N
c.556C>A	c.C556A	H186N
c.556C>G	c.C556G	H186D
c.556C>T	c.C556T	H186Y
c.557A>T	c.A557T	H186L
c.558C>G	c.C558G	H186Q
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>T	c.A559T	M187L
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T 又は c.561G>A 又は c.561G>C	c.G561T 又は c.G561A 又は c.G561C	M187I
c.562T>A	c.T562A	S188T
c.562T>C	c.T562C	S188P
c.562T>G	c.T562G	S188A
c.563C>A	c.C563A	S188Y
c.563C>G	c.C563G	S188C
c.563C>T	c.C563T	S188F
c.565T>G	c.T565G	L189V
c.566T>C	c.T566C	L189S
c.567G>C 又は c.567G>T	c.G567C 又は c.G567T	L189F
c.568G>A	c.G568A	A190T
c.568G>T	c.G568T	A190S
c.569C>A	c.C569A	A190D
c.569C>G	c.C569G	A190G
c.569C>T	c.C569T	A190V
c.571C>A	c.C571A	L191M
c.571C>G	c.C571G	L191V
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.574A>C	c.A574C	N192H
c.574A>G	c.A574G	N192D
c.575A>C	c.A575C	N192T
c.575A>G	c.A575G	N192S
c.576T>A	c.T576A	N192K
c.577A>G	c.A577G	R193G
c.577A>T	c.A577T	R193W
c.578G>C	c.G578C	R193T
c.578G>T	c.G578T	R193M

10

20

30

40

【 0 0 8 9 】

50

【表 1 5】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.580A>C	c.A580C	T194P
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.580A>T 又は c.581C>G	c.A580T 又は c.C581G	T194S
c.581C>A	c.C581A	T194N
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.583G>A	c.G583A	G195S
c.583G>C	c.G583C	G195R
c.583G>T	c.G583T	G195C
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.587G>A	c.G587A	R196K
c.587G>C	c.G587C	R196T
c.587G>T	c.G587T	R196I
c.589A>G	c.A589G	S197G
c.589A>T	c.A589T	S197C
c.590G>A	c.G590A	S197N
c.590G>C	c.G590C	S197T
c.590G>T	c.G590T	S197I
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.593T>G	c.T593G	I198S
c.594T>G	c.T594G	I198M
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.595G>C	c.G595C	V199L
c.596T>A	c.T596A	V199E
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.598T>A	c.T598A	Y200N
c.599A>C	c.A599C	Y200S
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.601T>A	c.T601A	S201T
c.601T>G	c.T601G	S201A
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>G	c.C602G	S201C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.607G>C	c.G607C	E203Q
c.608A>C	c.A608C	E203A
c.608A>G	c.A608G	E203G
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C 又は c.609G>T	c.G609C 又は c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>C	c.G611C	W204S
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S

10

20

30

40

【 0 0 9 0 】

50

【表 1 6】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.616C>A	c.C616A	L206I
c.616C>G	c.C616G	L206V
c.616C>T	c.C616T	L206F
c.617T>A	c.T617A	L206H
c.617T>G	c.T617G	L206R
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.620A>T	c.A620T	Y207F
c.623T>A	c.T623A	M208K
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.625T>A	c.T625A	W209R
c.625T>G	c.T625G	W209G
c.627G>C	c.G627C	W209C
c.628C>A	c.C628A	P210T
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>A	c.C629A	P210H
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.631T>C	c.T631C	F211L
c.631T>G	c.T631G	F211V
c.632T>A	c.T632A	F211Y
c.632T>C	c.T632C	F211S
c.632T>G	c.T632G	F211C
c.635A>C	c.A635C	Q212P
c.636A>T	c.A636T	Q212H
c.637A>C	c.A637C	K213Q
c.637A>G	c.A637G	K213E
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>A	c.C640A	P214T
c.640C>G	c.C640G	P214A
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>A	c.C641A	P214H
c.641C>G	c.C641G	P214R
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>C	c.A643C	N215H
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.643A>T	c.A643T	N215Y
c.644A>C	c.A644C	N215T
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.645T>A	c.T645A	N215K
c.646T>A	c.T646A	Y216N

10

20

30

40

【 0 0 9 1 】

50

【表 1 7】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.646T>C	c.T646C	Y216H
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.647A>T	c.A647T	Y216F
c.649A>C	c.A649C	T217P
c.649A>G	c.A649G	T217A
c.649A>T	c.A649T	T217S
c.650C>A	c.C650A	T217K
c.650C>G	c.C650G	T217R
c.650C>T	c.C650T	T217I
c.652G>A	c.G652A	E218K
c.652G>C	c.G652C	E218Q
c.653A>C	c.A653C	E218A
c.653A>G	c.A653G	E218G
c.653A>T	c.A653T	E218V
c.654A>T	c.A654T	E218D
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.655A>T	c.A655T	I219F
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.656T>G	c.T656G	I219S
c.657C>G	c.C657G	I219M
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.659G>T	c.G659T	R220L
c.661C>A	c.C661A	Q221K
c.661C>G	c.C661G	Q221E
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.662A>G	c.A662G	Q221R
c.662A>T	c.A662T	Q221L
c.663G>C	c.G663C	Q221H
c.664T>A	c.T664A	Y222N
c.664T>C	c.T664C	Y222H
c.664T>G	c.T664G	Y222D
c.665A>C	c.A665C	Y222S
c.665A>G	c.A665G	Y222C
c.670A>C	c.A670C	N224H
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.679C>G	c.C679G	R227G
c.682A>C	c.A682C	N228H
c.682A>G	c.A682G	N228D

10

20

30

40

【 0 0 9 2 】

50

【表 1 8】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.683A>C	c.A683C	N228T
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.683A>T	c.A683T	N228I
c.685T>A	c.T685A	F229I
c.686T>A	c.T686A	F229Y
c.686T>C	c.T686C	F229S
c.687T>A 又は c.687T>G	c.T687A 又は c.T687G	F229L
c.688G>C	c.G688C	A230P
c.689C>A	c.C689A	A230D
c.689C>G	c.C689G	A230G
c.689C>T	c.C689T	A230V
c.694A>C	c.A694C	I232L
c.694A>G	c.A694G	I232V
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.696T>G	c.T696G	I232M
c.698A>C	c.A698C	D233A
c.698A>G	c.A698G	D233G
c.698A>T	c.A698T	D233V
c.699T>A	c.T699A	D233E
c.703T>A	c.T703A	S235T
c.703T>G	c.T703G	S235A
c.710A>T	c.A710T	K237I
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.712A>T	c.A712T	S238C
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.713G>C	c.G713C	S238T
c.713G>T	c.G713T	S238I
c.715A>T	c.A715T	I239L
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.718A>G	c.A718G	K240E
c.719A>G	c.A719G	K240R
c.719A>T	c.A719T	K240M
c.720G>C 又は c.720G>T	c.G720C 又は c.G720T	K240N
c.721A>T	c.A721T	S241C
c.722G>C	c.G722C	S241T
c.722G>T	c.G722T	S241I
c.724A>C	c.A724C	I242L
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.725T>G	c.T725G	I242S
c.726C>G	c.C726G	I242M

10

20

30

40

【 0 0 9 3 】

50

【表 1 9】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.727T>A	c.T727A	L243M
c.727T>G	c.T727G	L243V
c.728T>C	c.T728C	L243S
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C 又は c.729G>T	c.G729C 又は c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.730G>T	c.G730T	D244Y
c.731A>C	c.A731C	D244A
c.731A>G	c.A731G	D244G
c.731A>T	c.A731T	D244V
c.732C>G	c.C732G	D244E
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.735G>C	c.G735C	W245C
c.736A>G	c.A736G	T246A
c.737C>A	c.C737A	T246K
c.737C>G	c.C737G	T246R
c.737C>T	c.C737T	T246I
c.739T>A	c.T739A	S247T
c.739T>G	c.T739G	S247A
c.740C>A	c.C740A	S247Y
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.740C>T	c.C740T	S247F
c.742T>G	c.T742G	F248V
c.743T>A	c.T743A	F248Y
c.743T>G	c.T743G	F248C
c.744T>A	c.T744A	F248L
c.745A>C	c.A745C	N249H
c.745A>G	c.A745G	N249D
c.745A>T	c.A745T	N249Y
c.746A>C	c.A746C	N249T
c.746A>G	c.A746G	N249S
c.746A>T	c.A746T	N249I
c.747C>G 又は c.747C>A	c.C747G 又は c.C747A	N249K
c.748C>A	c.C748A	Q250K
c.748C>G	c.C748G	Q250E
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
c.749A>T	c.A749T	Q250L
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.751G>A	c.G751A	E251K
c.751G>C	c.G751C	E251Q
c.752A>G	c.A752G	E251G
c.752A>T	c.A752T	E251V

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

50

【表 2 0】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.754A>G	c.A754G	R252G
c.757A>G	c.A757G	I253V
c.757A>T	c.A757T	I253F
c.758T>A	c.T758A	I253N
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT 又は c.761-763del	c.760_762delGTT 又は c.761_763del	p.V254del
c.760G>T	c.G760T	V254F
c.761T>A	c.T761A	V254D
c.761T>C	c.T761C	V254A
c.761T>G	c.T761G	V254G
c.763G>A	c.G763A	D255N
c.763G>C	c.G763C	D255H
c.763G>T	c.G763T	D255Y
c.764A>C	c.A764C	D255A
c.764A>T	c.A764T	D255V
c.765T>A	c.T765A	D255E
c.766G>C	c.G766C	V256L
c.767T>A	c.T767A	V256D
c.767T>G	c.T767G	V256G
c.769G>A	c.G769A	A257T
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.769G>T	c.G769T	A257S
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C 又は c.772G>A	c.G772C 又は c.G772A	G258R
c.773G>A	c.G773A	G258E
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.775C>A	c.C775A	P259T
c.775C>G	c.C775G	P259A
c.775C>T	c.C775T	P259S
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.778G>T	c.G778T	G260W
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.782G>C	c.G782C	G261A
c.787A>C	c.A787C	N263H
c.788A>C	c.A788C	N263T

10

20

30

40

【 0 0 9 5 】

50

【表 2 1】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>A	c.G790A	D264N
c.790G>C	c.G790C	D264H
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.793C>G	c.C793G	P265A
c.794C>A	c.C794A	P265Q
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.799A>G	c.A799G	M267V
c.799A>T	c.A799T	M267L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.802T>A	c.T802A	L268I
c.804A>T	c.A804T	L268F
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.805G>C	c.G805C	V269L
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.808A>C	c.A808C	I270L
c.808A>G	c.A808G	I270V
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.809T>G	c.T809G	I270S
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.812G>C	c.G812C	G271A
c.814A>G	c.A814G	N272D
c.818T>A	c.T818A	F273Y
c.823C>A	c.C823A	L275I
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.827G>C	c.G827C	S276T
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.830G>T	c.G830T	W277L
c.831G>T 又は c.831G>C	c.G831T 又は c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.833A>T	c.A833T	N278I
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.839A>G	c.A839G	Q280R
c.839A>T	c.A839T	Q280L
c.840A>T 又は c.840A>C	c.A840T 又は c.A840C	Q280H
c.841G>C	c.G841C	V281L
c.842T>A	c.T842A	V281E
c.842T>C	c.T842C	V281A
c.842T>G	c.T842G	V281G

10

20

30

40

【 0 0 9 6 】

50

【表 2 2】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.844A>T	c.A844T	T282S
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.847C>G	c.C847G	Q283E
c.848A>T	c.A848T	Q283L
c.849G>C	c.G849C	Q283H
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.850A>T	c.A850T	M284L
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.852G>C	c.G852C	M284I
c.853G>A	c.G853A	A285T
c.854C>G	c.C854G	A285G
c.854C>T	c.C854T	A285V
c.856C>G	c.C856G	L286V
c.856C>T	c.C856T	L286F
c.857T>A	c.T857A	L286H
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.862G>T	c.G862T	A288S
c.863C>G	c.C863G	A288G
c.863C>T	c.C863T	A288V
c.865A>C	c.A865C	I289L
c.865A>G	c.A865G	I289V
c.866T>C	c.T866C	I289T
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C 又は c.868A>T	c.A868C 又は c.A868T	M290L
c.868A>G	c.A868G	M290V
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A 又は c.870G>C 又は c.870G>T	c.G870A 又は c.G870C 又は c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.871G>T	c.G871T	A291S
c.872C>G	c.C872G	A291G
c.874G>T	c.G874T	A292S
c.875C>G	c.C875G	A292G
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.880T>A	c.T880A	L294I
c.880T>G	c.T880G	L294V
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.882A>T	c.A882T	L294F
c.883T>A	c.T883A	F295I
c.883T>G	c.T883G	F295V
c.884T>A	c.T884A	F295Y
c.884T>C	c.T884C	F295S

10

20

30

40

【 0 0 9 7 】

50

【表 2 3】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V
c.886A>T 又は c.886A>C	c.A886T 又は c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A 又は c.888G>T 又は c.888G>C	c.G888A 又は c.G888T 又は c.G888C	M296I
c.889T>A	c.T889A	S297T
c.892A>G	c.A892G	N298D
c.893A>C	c.A893C	N298T
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.893A>T	c.A893T	N298I
c.895G>A	c.G895A	D299N
c.895G>C	c.G895C	D299H
c.897C>G 又は c.897C>A	c.C897G 又は c.C897A	D299E
c.898C>A	c.C898A	L300I
c.898C>G	c.C898G	L300V
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.904C>A	c.C904A	H302N
c.904C>G	c.C904G	H302D
c.904C>T	c.C904T	H302Y
c.905A>T	c.A905T	H302L
c.907A>G	c.A907G	I303V
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.908T>C	c.T908C	I303T
c.908T>G	c.T908G	I303S
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.911G>T	c.G911T	S304I
c.916C>G	c.C916G	Q306E
c.917A>C	c.A917C	Q306P
c.917A>T	c.A917T	Q306L
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.919G>C	c.G919C	A307P
c.919G>T	c.G919T	A307S
c.920C>A	c.C920A	A307D
c.920C>G	c.C920G	A307G
c.920C>T	c.C920T	A307V
c.922A>C	c.A922C	K308Q

10

20

30

40

【 0 0 9 8 】

50

【表 2 4】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.923A>G	c.A923G	K308R
c.923A>T	c.A923T	K308I
c.924A>T 又は c.924A>C	c.A924T 又は c.A924C	K308N
c.925G>A	c.G925A	A309T
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>A	c.C926A	A309D
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>A	c.C928A	L310I
c.928C>G	c.C928G	L310V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>A	c.C931A	L311I
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.934C>A	c.C934A	Q312K
c.934C>G	c.C934G	Q312E
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.935A>T	c.A935T	Q312L
c.936G>T 又は c.936G>C	c.G936T 又は c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.938A>T	c.A938T	D313V
c.939T>A	c.T939A	D313E
c.940A>G	c.A940G	K314E
c.941A>C	c.A941C	K314T
c.941A>T	c.A941T	K314M
c.942G>C	c.G942C	K314N
c.943G>A	c.G943A	D315N
c.943G>C	c.G943C	D315H
c.943G>T	c.G943T	D315Y
c.944A>C	c.A944C	D315A
c.944A>G	c.A944G	D315G
c.944A>T	c.A944T	D315V
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.946G>C	c.G946C	V316L
c.947T>C	c.T947C	V316A
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.949A>C	c.A949C	I317L
c.949A>G	c.A949G	I317V
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.951T>G	c.T951G	I317M
c.952G>A	c.G952A	A318T
c.952G>C	c.G952C	A318P
c.953C>A	c.C953A	A318D

10

20

30

40

【 0 0 9 9 】

50

【表 2 5】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.953C>T	c.C953T	A318V
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.957C>G	c.C957G	I319M
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>C	c.A959C	N320T
c.959A>G	c.A959G	N320S
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.961C>A	c.C961A	Q321K
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C 又は c.963G>T	c.G963C 又は c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.965A>C	c.A965C	D322A
c.965A>T	c.A965T	D322V
c.966C>A 又は c.966C>G	c.C966A 又は c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.970T>G	c.T970G	L324V
c.971T>G	c.T971G	L324W
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.973G>T	c.G973T	G325C
c.974G>C	c.G974C	G325A
c.974G>T	c.G974T	G325V
c.976A>C	c.A976C	K326Q
c.976A>G	c.A976G	K326E
c.977A>C	c.A977C	K326T
c.977A>G	c.A977G	K326R
c.977A>T	c.A977T	K326M
c.978G>C 又は c.978G>T	c.G978C 又は c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>C	c.A980C	Q327P
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.981A>T	c.A981T	Q327H
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.985T>A	c.T985A	Y329N
c.985T>C	c.T985C	Y329H
c.985T>G	c.T985G	Y329D
c.986A>G	c.A986G	Y329C
c.986A>T	c.A986T	Y329F
c.988C>A	c.C988A	Q330K
c.988C>G	c.C988G	Q330E

10

20

30

40

【 0 1 0 0 】

50

【表 2 6】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.990G>C	c.G990C	Q330H
c.991C>G	c.C991G	L331V
c.992T>A	c.T992A	L331H
c.992T>C	c.T992C	L331P
c.992T>G	c.T992G	L331R
c.994A>G	c.A994G	R332G
c.995G>C	c.G995C	R332T
c.995G>T	c.G995T	R332I
c.996A>T	c.A996T	R332S
c.997C>G	c.C997G	Q333E
c.998A>C	c.A998C	Q333P
c.998A>T	c.A998T	Q333L
c.1000G>C	c.G1000C	G334R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1001G>T	c.G1001T	G334V
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y
c.1004A>C	c.A1004C	D335A
c.1004A>G	c.A1004G	D335G
c.1004A>T	c.A1004T	D335V
c.1005C>G	c.C1005G	D335E
c.1006A>G	c.A1006G	N336D
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y
c.1007A>C	c.A1007C	N336T
c.1007A>G	c.A1007G	N336S
c.1007A>T	c.A1007T	N336I
c.1009T>G	c.T1009G	F337V
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1010T>G	c.T1010G	F337C
c.1011T>A	c.T1011A	F337L
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>C	c.A1013C	E338A
c.1013A>G	c.A1013G	E338G
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1014A>T	c.A1014T	E338D
c.1015G>A	c.G1015A	V339M
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q
c.1022A>C	c.A1022C	E341A
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1027C>G	c.C1027G	P343A

10

20

30

40

【 0 1 0 1 】

50

【表 2 7】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1027C>T	c.C1027T	P343S
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1030C>G	c.C1030G	L344V
c.1030C>T	c.C1030T	L344F
c.1031T>G	c.T1031G	L344R
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1036G>T	c.G1036T	G346C
c.1037G>A	c.G1037A	G346D
c.1037G>C	c.G1037C	G346A
c.1037G>T	c.G1037T	G346V
c.1039T>A	c.T1039A	L347I
c.1043C>A	c.C1043A	A348D
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1046G>T	c.G1046T	W349L
c.1047G>C	c.G1047C	W349C
c.1048G>A	c.G1048A	A350T
c.1048G>T	c.G1048T	A350S
c.1049C>G	c.C1049G	A350G
c.1049C>T	c.C1049T	A350V
c.1052T>A	c.T1052A	V351E
c.1052T>C	c.T1052C	V351A
c.1054G>A	c.G1054A	A352T
c.1054G>T	c.G1054T	A352S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1057A>T	c.A1057T	M353L
c.1058T>A	c.T1058A	M353K
c.1058T>C	c.T1058C	M353T
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1061T>G	c.T1061G	I354R
c.1063A>C	c.A1063C	N355H
c.1063A>G	c.A1063G	N355D
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y
c.1064A>G	c.A1064G	N355S
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1067G>T	c.G1067T	R356L
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T 又は c.1074G>C	c.G1074T 又は c.G1074C	E358D

10

20

30

40

【 0 1 0 2 】

50

【表 2 8】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1075A>C	c.A1075C	I359L
c.1075A>G	c.A1075G	I359V
c.1075A>T	c.A1075T	I359F
c.1076T>A	c.T1076A	I359N
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1076T>G	c.T1076G	I359S
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>C	c.G1078C	G360R
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1079G>C	c.G1079C	G360A
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1084C>G	c.C1084G	P362A
c.1084C>T	c.C1084T	P362S
c.1085C>A	c.C1085A	P362H
c.1085C>G	c.C1085G	P362R
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>A	c.C1087A	R363S
c.1087C>G	c.C1087G	R363G
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1088G>T	c.G1088T	R363L
c.1090T>C	c.T1090C	S364P
c.1091C>G	c.C1091G	S364C
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F
c.1096A>C	c.A1096C	T366P
c.1096A>T	c.A1096T	T366S
c.1097C>A	c.C1097A	T366N
c.1097C>T	c.C1097T	T366I
c.1099A>C	c.A1099C	I367L
c.1099A>T	c.A1099T	I367F
c.1101C>G	c.C1101G	I367M
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1102G>C	c.G1102C	A368P
c.1103C>G	c.C1103G	A368G
c.1105G>A	c.G1105A	V369I
c.1105G>C	c.G1105C	V369L
c.1105G>T	c.G1105T	V369F
c.1106T>C	c.T1106C	V369A

10

20

30

40

【 0 1 0 3 】

50

【表 2 9】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1106T>G	c.T1106G	V369G
c.1108G>A	c.G1108A	A370T
c.1108G>C	c.G1108C	A370P
c.1109C>A	c.C1109A	A370D
c.1109C>G	c.C1109G	A370G
c.1109C>T	c.C1109T	A370V
c.1111T>A	c.T1111A	S371T
c.1112C>G	c.C1112G	S371C
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1117G>T	c.G1117T	G373C
c.1118G>C	c.G1118C	G373A
c.1120A>G	c.A1120G	K374E
c.1121A>C	c.A1121C	K374T
c.1121A>G	c.A1121G	K374R
c.1121A>T	c.A1121T	K374I
c.1123G>C	c.G1123C	G375R
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1124G>C	c.G1124C	G375A
c.1126G>A	c.G1126A	V376M
c.1126G>C	c.G1126C	V376L
c.1127T>A	c.T1127A	V376E
c.1127T>G	c.T1127G	V376G
c.1129G>A	c.G1129A	A377T
c.1129G>C	c.G1129C	A377P
c.1129G>T	c.G1129T	A377S
c.1130C>G	c.C1130G	A377G
c.1135A>G	c.A1135G	N379D
c.1136A>C	c.A1136C	N379T
c.1136A>T	c.A1136T	N379I
c.1137T>A	c.T1137A	N379K
c.1138C>A	c.C1138A	P380T
c.1138C>G	c.C1138G	P380A
c.1139C>A	c.C1139A	P380H
c.1139C>G	c.C1139G	P380R
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1142C>A	c.C1142A	A381D
c.1147T>A	c.T1147A	F383I
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y
c.1148T>G	c.T1148G	F383C
c.1150A>T	c.A1150T	I384F
c.1151T>C	c.T1151C	I384T
c.1152C>G	c.C1152G	I384M
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1154C>T	c.C1154T	T385I

10

20

30

40

【 0 1 0 4 】

50

【表 3 0】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H
c.1159C>A	c.C1159A	L387I
c.1159C>T	c.C1159T	L387F
c.1160T>A	c.T1160A	L387H
c.1160T>G	c.T1160G	L387R
c.1162C>A	c.C1162A	L388I
c.1162C>G	c.C1162G	L388V
c.1162C>T	c.C1162T	L388F
c.1163T>A	c.T1163A	L388H
c.1163T>G	c.T1163G	L388R
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1172A>G	c.A1172G	K391R
c.1172A>T	c.A1172T	K391I
c.1173A>T	c.A1173T	K391N
c.1174A>G	c.A1174G	R392G
c.1174A>T	c.A1174T	R392W
c.1175G>A	c.G1175A	R392K
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1175G>T	c.G1175T	R392M
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q
c.1177A>G	c.A1177G	K393E
c.1178A>C	c.A1178C	K393T
c.1179G>C	c.G1179C	K393N
c.1180C>A	c.C1180A	L394I
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q
c.1181T>C	c.T1181C	L394P
c.1181T>G	c.T1181G	L394R
c.1183G>C	c.G1183C	G395R
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1186T>A	c.T1186A	F396I
c.1186T>G	c.T1186G	F396V
c.1187T>G	c.T1187G	F396C
c.1188C>G	c.C1188G	F396L
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F

10

20

30

40

【 0 1 0 5 】

50

【表 3 1】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q
c.1193A>G	c.A1193G	E398G
c.1195T>A	c.T1195A	W399R
c.1195T>G	c.T1195G	W399G
c.1198A>C	c.A1198C	T400P
c.1198A>G	c.A1198G	T400A
c.1198A>T	c.A1198T	T400S
c.1199C>A	c.C1199A	T400N
c.1199C>T	c.C1199T	T400I
c.1201T>A	c.T1201A	S401T
c.1201T>G	c.T1201G	S401A
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1202C>T	c.C1202T	S401L
c.1204A>G	c.A1204G	R402G
c.1204A>T	c.A1204T	R402W
c.1205G>C	c.G1205C	R402T
c.1205G>T	c.G1205T	R402M
c.1206G>C	c.G1206C	R402S
c.1207T>G	c.T1207G	L403V
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1209A>T	c.A1209T	L403F
c.1210A>G	c.A1210G	R404G
c.1211G>A	c.G1211A	R404K
c.1211G>C	c.G1211C	R404T
c.1211G>T	c.G1211T	R404I
c.1212A>T	c.A1212T	R404S
c.1213A>G	c.A1213G	S405G
c.1216C>G	c.C1216G	H406D
c.1217A>T	c.A1217T	H406L
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q
c.1219A>T	c.A1219T	I407L
c.1220T>C	c.T1220C	I407T
c.1221A>G	c.A1221G	I407M
c.1222A>C	c.A1222C	N408H
c.1222A>G	c.A1222G	N408D
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1223A>C	c.A1223C	N408T
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1226C>T	c.C1226T	P409L
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1228A>T	c.A1228T	T410S

10

20

30

40

【 0 1 0 6 】

50

【表 3 2】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1231G>A	c.G1231A	G411S
c.1231G>T	c.G1231T	G411C
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1232G>C	c.G1232C	G411A
c.1232G>T	c.G1232T	G411V
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1234A>G	c.A1234G	T412A
c.1234A>T	c.A1234T	T412S
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1235C>T	c.C1235T	T412I
c.1237G>A	c.G1237A	V413I
c.1237G>T	c.G1237T	V413F
c.1238T>G	c.T1238G	V413G
c.1240T>G	c.T1240G	L414V
c.1242G>C	c.G1242C	L414F
c.1243C>A	c.C1243A	L415I
c.1244T>A	c.T1244A	L415H
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H
c.1249C>A	c.C1249A	L417I
c.1252G>A	c.G1252A	E418K
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q
c.1253A>C	c.A1253C	E418A
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1254A>T	c.A1254T	E418D
c.1255A>G	c.A1255G	N419D
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y
c.1256A>C	c.A1256C	N419T
c.1256A>G	c.A1256G	N419S
c.1256A>T	c.A1256T	N419I
c.1258A>C	c.A1258C	T420P
c.1258A>T	c.A1258T	T420S
c.1259C>A	c.C1259A	T420K
c.1259C>G	c.C1259G	T420R
c.1261A>G	c.A1261G	M421V
c.1261A>T	c.A1261T	M421L
c.1262T>A	c.T1262A	M421K
c.1262T>C	c.T1262C	M421T
c.1262T>G	c.T1262G	M421R
c.1263G>C	c.G1263C	M421I
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P
c.1267A>T	c.A1267T	M423L

10

20

30

40

【 0 1 0 7 】

【表 3 3】

表 1. HEK アッセイ適用可能突然変異

ヌクレオチド変化	ヌクレオチド変化	タンパク質配列変化
c.1268T>A	c.T1268A	M423K
c.1268T>C	c.T1268C	M423T
c.1269G>C	c.G1269C	M423I
c.1271C>T	c.C1271T	S424L
c.1275A>C	c.A1275C	L425F
c.1279G>A	c.G1279A	D427N
c.1286T>G	c.T1286G	L429R

10

【0108】

用量設定、製剤化及び投与

1つ以上の実施形態において、ファブリー患者にミガラスタット又はその塩が1日おきに1回（「QOD」とも称される）の頻度で投与される。様々な実施形態において、本明細書に記載される用量は、ミガラスタット塩酸塩又は等価な用量のミガラスタット若しくは塩酸塩以外のその塩に関する。一部の実施形態において、これらの用量はミガラスタットの遊離塩基に関する。代替的实施形態において、これらの用量はミガラスタットの塩に関する。更なる実施形態において、ミガラスタットの塩はミガラスタット塩酸塩である。ミガラスタット又はミガラスタットの塩の投与は、本明細書では「ミガラスタット療法」と称される。

20

【0109】

従って、1つ以上の実施形態では、ファブリー患者は、約15mg～約300mg、約15mg～約250mg、約15mg～約200mg、約15mg～約150mg又は約15mg～約123mgの範囲内のミガラスタット又はその塩が、1日おきに1回、3日ごとに1回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回又は7日ごとに1回の頻度で投与される。1つ以上の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、1日おきに1回（「QOD」又は「Q48H」とも称される）、4日ごとに1回（「Q4D」又は「Q96H」とも称される）又は7日ごとに1回（「Q7D」又は「Q168H」とも称される）の頻度で投与される。一部の実施形態では、投与間隔は、投与間に48時間を超える任意の投与間隔を含んでもよい。例えば、投与間隔は、72、96、120、144、又は168時間ごとの投与を含んでもよい。

30

【0110】

1つ以上の実施形態では、ファブリー患者は、約15mg～約300mg、約15mg～約250mg、約15mg～約200mg、約15mg～約150mg、約15mg～約123mg、約15mg～約100mg、約15mg～約50mg、約50mg～約300mg、約50mg～約250mg、約50mg～約200mg、約50mg～約150mg、約50mg～約123mg、約50mg～約100mg、約100mg～約300mg、約100mg～約250mg、約100mg～約200mg、約100mg～約150mg、約100mg～約123mg、約150mg～約300mg、約150mg～約250mg、約150mg～約200mg、約200mg～約300mg、約200mg～約250mg又は約250mg～約300mgの範囲内のミガラスタットFBEが、1日おきに1回、3日ごとに1回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回又は7日ごとに1回の頻度で投与される。

40

【0111】

1つ以上の実施形態では、ファブリー患者は、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg

50

g、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約123mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約205mg、約210mg、約215mg、約220mg、約225mg、約230mg、約235mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg又は約300mgのミガラスタットFBEが、1日おきに1回、3日ごとに1回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回又は7日ごとに1回の頻度で投与される。

10

【0112】

再び、150mgのミガラスタット塩酸塩が、123mgのミガラスタットの遊離塩基形態に等価であることが注目される。従って、1つ以上の実施形態では、用量は、1日おきに1回、3日ごとに1回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回又は7日ごとに1回の頻度で投与される、150mgのミガラスタット塩酸塩又は等価用量のミガラスタット若しくは塩酸塩以外のその塩である。更なる実施形態では、用量は、1日おきに1回の頻度で投与される、150mgのミガラスタット塩酸塩である。他の実施形態では、用量は、1日おきに1回の頻度で投与される、123mgのミガラスタット遊離塩基

20

【0113】

1つ以上の実施形態では、ファブリー患者は、約15mg～約300mg、約15mg～約250mg、約15mg～約200mg、約15mg～約150mg、約15mg～約123mg、約15mg～約100mg、約15mg～約50mg、約50mg～約300mg、約50mg～約250mg、約50mg～約200mg、約50mg～約150mg、約50mg～約123mg、約50mg～約100mg、約100mg～約300mg、約100mg～約250mg、約100mg～約200mg、約100mg～約150mg、約100mg～約123mg、約150mg～約300mg、約150mg～約250mg、約150mg～約200mg、約200mg～約300mg、約200mg～約250mg又は約250mg～約300mgの範囲内のミガラスタット塩酸塩が、1日おきに1回、3日ごとに1回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回又は7日ごとに1回の頻度で投与される。

30

【0114】

1つ以上の実施形態では、ファブリー患者は、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約42mg、約45mg、約50mg、約55mg、約57mg、約60mg、約65mg、約67mg、約70mg、約75mg、約77mg、約79mg、約80mg、約85mg、約90mg、約94mg、約95mg、約97mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約128mg、約130mg、約135mg、約140mg、約144mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約205mg、約210mg、約215mg、約220mg、約225mg、約230mg、約235mg、約240mg、約245mg、約250mg、約255mg、約260mg、約265mg、約270mg、約275mg、約280mg、約285mg、約290mg、約295mg又は約300mgのミガラスタット塩酸塩が、1日おきに1回、3日ごとに1回、4日ごとに1回、5日ごとに1回、6日ごとに1回又は7日ごとに1回の頻度で投与される。

40

【0115】

一部の実施形態では、患者は、約10kg～約50kg、約10kg～約50kg、約10kg～約45kg、約10kg～約40kg、約10kg～約35kg、

50

約 10 kg ~ 約 30 kg、約 10 kg ~ 約 25 kg、約 10 kg ~ 約 20 kg、約 10 kg ~ 約 15 kg、約 15 kg ~ 約 50 kg、約 15 kg ~ 約 50 kg、約 15 kg ~ 約 45 kg、約 15 kg ~ 約 40 kg、約 15 kg ~ 約 35 kg、約 15 kg ~ 約 30 kg、約 15 kg ~ 約 25 kg、約 20 kg ~ 約 50 kg、約 20 kg ~ 約 50 kg、約 20 kg ~ 約 45 kg、約 20 kg ~ 約 40 kg、約 20 kg ~ 約 35 kg、約 20 kg ~ 約 30 kg、約 20 kg ~ 約 25 kg、約 25 kg ~ 約 50 kg、約 25 kg ~ 約 50 kg、約 25 kg ~ 約 45 kg、約 25 kg ~ 約 40 kg、約 25 kg ~ 約 35 kg、約 25 kg ~ 約 30 kg、約 30 kg ~ 約 50 kg、約 30 kg ~ 約 50 kg、約 30 kg ~ 約 45 kg、約 30 kg ~ 約 40 kg、約 30 kg ~ 約 35 kg、約 35 kg ~ 約 50 kg、約 35 kg ~ 約 50 kg、約 35 kg ~ 約 45 kg、約 35 kg ~ 約 40 kg、約 40 kg ~ 約 50 kg、約 40 kg ~ 約 50 kg、約 40 kg ~ 約 45 kg、約 45 kg ~ 約 50 kg 又は約 45 kg ~ 約 50 kg の範囲内の体重である。

【0116】

本発明に従うミガラスタット又はその塩の投与は、任意の投与経路に適した製剤であってもよいが、好ましくは、錠剤、カプセル剤又は溶液等の経口剤形で投与される。例えば、患者は、それぞれが 25 mg、40 mg、50 mg、60 mg、75 mg、80 mg、100 mg 又は 150 mg のミガラスタット塩酸塩（即ち、1-デオキシガラクトノジリマイシン塩酸塩）又は等価用量のミガラスタット若しくは塩酸塩以外のその塩を含有する、経口投与されるカプセル剤である。別の例では、患者は、それぞれが 150 mg のミガラスタット塩酸塩又は等価用量のミガラスタット若しくは塩酸塩以外のその塩を含有する、経口投与されるカプセル剤である。

【0117】

様々な実施形態では、本明細書に記載の用量は、ミガラスタット塩酸塩又は等価用量のミガラスタット若しくは塩酸塩以外のその塩に関連する。一部の実施形態では、これらの用量は、ミガラスタットの遊離塩基に関連する。代替的な実施形態では、これらの用量は、ミガラスタットの塩に関連する。更なる実施形態では、ミガラスタットの塩は、ミガラスタット塩酸塩である。ミガラスタット又はミガラスタットの塩の投与は、本明細書では「ミガラスタット療法」と称される。

【0118】

ミガラスタット又はその塩の投与は、特定期間にわたってもよい。1つ以上の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、少なくとも 28 日、例えば少なくとも 30、60 若しくは 90 日又は少なくとも 4、6、8、12、16、26 若しくは 52 週又は少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、16、20、24、30 若しくは 36 か月又は少なくとも 1、2、3、4 若しくは 5 年の継続期間にわたって投与される。一部の実施形態では、ミガラスタット療法は、少なくとも約 4 週間である。様々な実施形態では、ミガラスタット療法は、少なくとも約 2、3、4 又は 5 年の長期ミガラスタット療法である。

【0119】

一部の実施形態において、PC（例えば、ミガラスタット又はその塩）は経口投与される。1つ以上の実施形態において、PC（例えば、ミガラスタット又はその塩）は注射によって投与される。PC は薬学的に許容可能な担体を伴うこともあり、これは投与方法に依存し得る。

【0120】

1つ以上の実施形態において、PC（例えば、ミガラスタット又はその塩）は単剤療法として投与され、例えば、錠剤又はカプセル又は液体の形態で経口的に、又は注射用に滅菌水溶液でなど、任意の投与経路に好適な形態であり得る。他の実施形態において、PC は、投与前にインビトロで酵素凝集を防ぐため再構成中又は再構成直後に補充酵素の製剤に加えらる凍結乾燥粉末で提供される。

【0121】

10

20

30

40

50

PC（例えば、ミガラスタット又はその塩）が経口投与用に製剤化される場合、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース又はリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン又はデンプングリコール酸ナトリウム）；又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容可能な賦形剤と共に従来手段によって錠剤又はカプセルが調製されてもよい。錠剤は当該技術分野において周知の方法によってコーティングされてもよい。経口投与用の液体調合物は、例えば、溶液、シロップ又は懸濁液の形態をとってもよく、又は使用前に水又は別の好適な媒体で構成するための乾燥製剤として調製されてもよい。かかる液体調合物は、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は硬化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）；非水性媒体（例えば、扁桃油、油性エステル類、エチルアルコール又は分画植物油）；及び保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル又はソルビン酸）などの薬学的に許容可能な添加剤と共に従来手段によって調製されてもよい。調合物はまた、緩衝塩、香味剤、着色剤及び甘味剤も適宜含有し得る。経口投与用の調合物は、活性シャペロン化合物の制御放出をもたらすように好適に製剤化されてもよい。

10

【0122】

非経口/注射使用に好適なPC（例えば、ミガラスタット又はその塩）の医薬製剤としては、概して、滅菌水溶液（水溶性の場合）、又は滅菌注射用溶液若しくは分散液の即時調製用の分散液及び滅菌粉末が挙げられる。いずれの場合にも、形態は無菌でなければならず、及び易注射針通過性が存在する程度の流動性がなければならない。これは製造及び保管条件下で安定していなければならない、且つ細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールなど）、これらの好適な混合物、及び植物油を含有する溶媒又は分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物作用の防止は、様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸などによってもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば糖類又は塩化ナトリウムを含めることが妥当となり得る。吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に使用することにより、注射用組成物の持続的吸収をもたらすことができる。

20

30

【0123】

滅菌注射用溶液は、適切な溶媒中に必要な量の精製酵素（存在する場合）及びPC（例えば、ミガラスタット又はその塩）を、必要に応じて上記に列挙される種々の他の成分と共に配合し、続いてる過又は最終滅菌することにより調製される。概して、分散液は、基礎分散媒及び上記に列挙されるものからの他の必要な成分を含有する滅菌媒体中に様々な滅菌活性成分を配合することにより調製される。滅菌注射用溶液の調製用の滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分+任意の追加的な所望の成分の粉末を予め滅菌ろ過されたその溶液から生じさせる真空乾燥法及び凍結乾燥法である。

40

【0124】

製剤は賦形剤を含有し得る。製剤に含まれ得る薬学的に許容可能な賦形剤は、緩衝液、例えば、クエン酸塩緩衝液、リン酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液、重炭酸塩緩衝液、アミノ酸、尿素、アルコール類、アスコルビン酸、及びリン脂質；血清アルブミン、コラーゲン、及びゼラチンなどのタンパク質；EDTA又はEGTAなどの塩、及び塩化ナトリウム；リポソーム；ポリビニルピロリドン（polyvinylpyrrolidone）；デキストラン、マンニトール、ソルビトール、及びグリセロールなどの糖類；プロピレングリコール及びポリエチレングリコール（例えば、PEG-4000、PEG-6000）；グリセロール；グリシン又は他のアミノ酸；及び脂質である。製剤と使用する緩衝液系としては、クエン酸塩；酢酸塩；重炭酸塩；及びリン酸塩緩衝液が挙げられる。リン酸塩

50

緩衝液が好ましい実施形態である。

【0125】

シャペロン化合物の投与経路は、静脈内、皮下、動脈内、腹腔内、眼内、筋肉内、頬側、直腸、腔内、眼窩内、脳内、皮内、頭蓋内、脊髄内、脳室内、髄腔内、大槽内、嚢内、肺内、鼻腔内、経粘膜、経皮、又は吸入によることを含め、経口又は非経口であってよい。

【0126】

上述の非経口製剤のシャペロン化合物の投与は、調合物のボラスの定期的注射によってもよく、又は外部（例えば、点滴静注バッグ）若しくは内部（例えば、生体内分解性インプラント）のリザーバからの静脈内若しくは腹腔内投与によって投与されてもよい。

10

【0127】

医薬製剤及び投与に関する実施形態は、本発明の他の実施形態のいずれかと、例えばファブリー病を有する患者を治療する方法、ERTナীবなファブリー患者を治療する方法、ERTを経験したファブリー患者を治療する方法、CBV事象のリスクを低減する方法、複合臨床アウトカムを低減する方法、患者又は患者の集団の症状又は転帰を評価する方法、治療法を評価する方法、ファブリー病と診断されたか、又はそれを有する疑いのある患者において - Gal Aを増強する方法、ファブリー病と診断された患者を治療するための薬剤の製造における - Gal Aに対する薬理的シャペロンの使用又はファブリー病と診断された患者の治療において使用するための - Gal Aに対する薬理的シャペロンに関する実施形態、並びに適用可能突然変異、PC及びそれらの好適な用量に関する実施形態と組み合わせられてもよい。

20

【0128】

1つ以上の実施形態において、PC（例えば、ミガラスタット又はその塩）はERTと併用して投与される。ERTは、野生型酵素又は生物学的に機能性の酵素を注入によって外因的に導入することによりタンパク質の量を増加させる。この療法は、上述のとおり、ファブリー病などのLSDを含めた多くの遺伝的障害向けに開発された。注入後、外因性酵素は非特異的又は受容体特異的機構を介して組織により取り込まれるものと想定される。一般に、取込み効率は高くなく、外因性タンパク質の循環時間は短い。加えて、外因性タンパク質は不安定で、急速な細胞内分解を受けるとともに、続く治療との有害な免疫反応の可能性もある。1つ以上の実施形態において、シャペロンは補充酵素（例えば、補充 - Gal A）と同時に投与される。一部の実施形態において、シャペロンは補充酵素（例えば、補充 - Gal A）と共に製剤化される。

30

【0129】

1つ以上の実施形態では、患者は、ERTからミガラスタット療法に切り替えられる。一部の実施形態では、ERTに対する患者が同定され、患者のERTが中断され、患者は、ミガラスタット療法を受け始める。ミガラスタット療法は、本明細書に記載の方法のいずれかに従い得る。様々な実施形態では、患者は、幾つかの程度の腎臓機能障害、例えば軽度、中等度又は重度の腎臓機能障害を有する。

【0130】

ミガラスタットの投与

一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、成人患者に投与される。一部の実施形態では、成人患者の年齢は、18歳である。一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、青年患者に投与される。一部の実施形態では、青年患者の年齢は、12歳 ~ < 18歳、13歳 ~ < 18歳、14歳 ~ < 18歳、15歳 ~ < 18歳、16歳 ~ < 18歳、17歳 ~ < 18歳、12歳 ~ 17歳、13歳 ~ 17歳、14歳 ~ 17歳、15歳 ~ 17歳、16歳 ~ 17歳、12歳 ~ 16歳、13歳 ~ 16歳、14歳 ~ 16歳、15歳 ~ 16歳、12歳 ~ 15歳、13歳 ~ 15歳、14歳 ~ 15歳、12歳 ~ 14歳、13歳 ~ 14歳、又は12歳 ~ 13歳の範囲内である。

40

【0131】

一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、< 15 kg ~ 45 kg、15 kg

50

g ~ < 25 kg、25 kg ~ < 35 kg、又は35 kg ~ < 45 kgの範囲の体重を有する患者に投与される。一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、体重 < 15 kgを有する患者に投与される。一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、体重45 kgを有する患者に投与される。

【0132】

一部の実施形態において、約25 mgのミガラスタット又はその塩が、体重 < 15 kgの患者に投与される。一部の実施形態において、約50 mgのミガラスタット又はその塩が、体重15 kg ~ < 25 kgの範囲の患者に投与される。一部の実施形態において、約75 mgのミガラスタット又はその塩が、体重25 kg ~ < 35 kgの範囲の患者に投与される。一部の実施形態において、約75 mgのミガラスタット又はその塩が、体重35 kg ~ < 50 kgの範囲の患者に投与される。

10

【0133】

一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、第1の頻度で第1の期間にわたって投与され、次に第2の頻度で第2の期間にわたって投与される。第1の頻度は、第2の頻度より大きい（即ち、より頻繁である）。第1の頻度及び第2の頻度は、本明細書で開示される任意の投与間隔であってもよい。一部の実施形態では、第1の頻度は、1日おきであり、且つ第2の頻度は、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごと又は7日ごとである。一部の実施形態では、第1の頻度は、4日ごとであり、且つ第2の頻度は、5日ごと、6日ごと、又は7日ごとである。

【0134】

一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、第1の頻度で第1の期間にわたって投与され、次に第2の頻度で第2の期間にわたって投与され、次に第3の頻度で第3の期間にわたって投与される。第1の頻度は、第2の頻度より大きい（即ち、より頻繁であり）、且つ第2の頻度は、第3の頻度より大きい。例えば、一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩は、1日おきに1回の第1の頻度で第1の期間にわたって投与され、次にミガラスタット又はその塩は、4日ごとに1回の第2の頻度で第2の期間にわたって投与され、次にミガラスタット又はその塩は、7日ごとに1回の第3の頻度で第3の期間にわたって投与される。

20

【0135】

Lyso-Gb3及びミガラスタットレベルの監視

Lyso-Gb3（グロボトリアオシルスフィンゴシン）を監視し、基質がファブリー患者の身体から除去されているかどうかを判定することができる。より高レベルのLyso-Gb3は、より高レベルの基質と相関する。患者の治療が成功している場合、Lyso-Gb3レベルは低下することが予想される。ファブリー病についての1つの投与計画は、約20 mg ~ 約300 mg FBEのミガラスタット又はその塩を、1日おきに1回の頻度で患者に投与することである。

30

【0136】

一部の実施形態では、該方法は、ミガラスタットレベルを測定することを更に含む。1つ以上の実施形態では、ミガラスタット濃度（例えば、ng/mL）が測定される。一部の実施形態では、全曲線下面積（AUC₀₋）が測定される。1つ以上の実施形態では、ミガラスタットが次回投与前に達する最低濃度（C_{trough}）が測定される。

40

【0137】

ミガラスタットレベルは、当該技術分野で公知の方法を介して測定することができる。例えば、組織サンプルからミガラスタットを測定する場合、組織アリコートは、ホモジナイザー（例えば、MP Biomedical, Irvine, CA製のFastPrep-24）を用いて均質化されてもよい（1 mgの組織あたり7 µLの水）。次に、100 µlの組織ホモジネート又は50 µlの血漿を含むマイクロ遠心チューブに、500 ng/mLの13C_{d2}-AT1001 HCl内部標準（MDS Pharma Service製）が添加されてもよい。次に、95/5のMeOH:H₂Oにおける体積600 µlの5 mM HClが添加され、チューブが2分間ボルテックスされ、その後、

50

室温、 $21000 \times g$ で10分間かけて遠心分離され得る。次に、上清は、透明な96ウェルプレートに収集され、 dH_2O 中の5mM HClで希釈され、96ウェルの固相抽出(SPE)プレート(Waters Corp., Milford MA)に適用されてもよい。数回の洗浄ステップ及び透明な96ウェルプレートへの溶出後、抽出物は N_2 下でドライダウンされ、移動相Aで再構成されてもよい。次に、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(LC-MS/MS)(例えば、LC:島津製作所;MS/MS:ABSciex API 5500 MS/MS)によって、ミガラスタットレベルを測定することができる。液体クロマトグラフィーは、Halo HILICカラム(150×4.6mm、2.7 μ m)(Advanced Materials Technology, Inc.)上、0.7mL/分の流速で、ACN:水:ギ酸塩の二成分移動相系(移動相A:5mMのギ酸アンモニウム、0.5%ギ酸、95:5のACN:水;移動相B:5mMのギ酸アンモニウム、0.5%ギ酸、5:47.5:47.5のACN:MeOH:水)を用いて実施することができる。MS/MS分析は、APCi正イオンモード下で実施されてもよい。血漿中のミガラスタット測定の場合、均質化を伴わない場合を除き、同じ手順に従ってもよい。以下の前駆体イオン生成物イオンへの遷移が監視されてもよく、ミガラスタットの場合、質量/電荷(m/z)164.1 m/z 80.1であり、内部標準の場合、m/z 167.1 m/z 83.1である。12点校正曲線及び品質管理サンプルが調製されてもよい。次に、ミガラスタットの曲線下面積の内部標準の場合に対する比が決定され、各サンプル中のミガラスタットの最終濃度が、校正曲線に適用される線形最小二乗近似式(linear least squares fit equation)を用いて計算される。およそのモル濃度を導き出すため、1gの組織が1mLの体積として評価されてもよい。

【0138】

一部の実施形態では、サンプルは、投与から0、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144及び/又は168時間後、採取されてもよい。一部の実施形態では、投与から48時間後のミガラスタット濃度が測定される。一部の実施形態では、第2の期間の投与は、約5、10、15、20、25、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175又は200ng/mLを超えるミガラスタットがミガラスタットの第1の期間中の投与が測定されてから48時間後に測定された後、開始される。

【0139】

一部の実施形態では、Lyso-Gb3は、当該技術分野で公知の方法を介し、検証されたアッセイを用いて測定することができる。ミガラスタットの場合と同様、lyso-Gb3レベルは、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(LC-MS/MS)(例えば、LC:島津製作所;MS/MS:ABSciex API 5500 MS/MS)を用いて測定されてもよい。例えば、血漿lyso-Gb3を測定する1つのプロセスは、Hamler, Rick, et al. "Accurate quantitation of plasma globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in normal individuals and Fabry disease patients by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)." Molecular Genetics and Metabolism, Volume 114.2 (2015): S51に記載されている。1つ以上の実施形態では、lyso-Gb3は、患者の尿からのサンプル中で測定される。

【0140】

用量調節

一部の実施形態では、ミガラスタット又はその塩の投与頻度は、患者のeGFRの変化に応答して調節される。例示的な実施形態では、患者のeGFRが60mL/分/1.73m²未満、45mL/分/1.73m²未満、30mL/分/1.73m²未満又は15mL/分/1.73m²未満に低下するとき、投与頻度を低減することができる。一部

の実施形態では、患者のeGFRが60 mL / 分 / 1.73 m²未満、45 mL / 分 / 1.73 m²未満、30 mL / 分 / 1.73 m²未満又は15 mL / 分 / 1.73 m²未満に低下するとき、患者にミガラスタット又はその塩が投与されない。

【0141】

ミガラスタット濃度は、様々な時点で血漿サンプルから測定し、身体からのクリアランスを監視することができる。C_{trough}の臨床的に関連する増加は、血漿ミガラスタット濃度の有意な蓄積を示唆する。ミガラスタットが次の用量投与前に身体から十分に除去されない場合、ミガラスタットのレベルは蓄積し、おそらくは阻害効果を引き起こし得る。従って、1つ以上の実施形態では、正常な腎機能のC_{trough}と比較して、C_{trough}における1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9又は3.0倍の増加後、投与頻度の変更がなされる。

10

【0142】

1つ以上の実施形態では、正常な腎機能のAUC₀₋と比較して、AUC₀₋における1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9又は3.0倍の増加後、投与頻度の変更がなされる。

【0143】

一部の実施形態では、該方法は、患者からの1つ以上の血漿サンプル中のlyso-Gb3を測定することを更に含む。第1のベースラインlyso-Gb3レベルは、第1の期間中に測定されてもよい。本明細書で使用されるとき、「ベースラインlyso-Gb3レベル」は、所与の期間又は投与計画の間に測定される最低血漿lyso-Gb3値を指す。従って、lyso-Gb3レベルがベースラインlyso-Gb3レベルから有意に増加する場合、これは腎疾患の進行及び/又はミガラスタットの不適当な排除を示し得る。従って、更なる実施形態では、第2の期間の投与は、第1のベースラインlyso-Gb3レベルを超える（例えば、少なくとも約20、25、30、33、35、40、45若しくは50%及び/又は1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5若しくは3 nMの）増加が測定された後、開始される。血漿lyso-Gb3におけるベースラインからの33%及び/又は2 nMの増加は、腎機能の低下及び/又は病状の進行からのいずれかの阻害誘導性のミガラスタット曝露をシグナル伝達するファブリー患者における第3相データに基づき、臨床的に関連するとみなされている。Lyso-Gb3レベルは、様々な頻度で（例えば、2、3、4又は5か月ごとに約1回）測定されてもよい。ベースラインlyso-Gb3レベルが一旦投与計画が開始されてから確立されるのに約3か月かかると考えられる。

20

30

【0144】

一部の実施形態では、第2の期間の投与は、少なくとも約30%若しくは33%及び/又は2 nM及び/又は約50 ng / mL超のミガラスタットである第1のベースラインlyso-Gb3レベルを上回る増加が、第1の期間中のミガラスタットの投与が測定されてから48時間後に測定された後、開始してもよい。一部の実施形態では、第2の期間の投与は、少なくとも約30%若しくは33%及び/又は2 nM及び/又は約50 ng / mL超のミガラスタットである第1のベースラインlyso-Gb3レベルを上回る増加が、第1の期間中のミガラスタットの投与が測定されてから48時間後に測定された後、又はAUC₀₋及び/若しくはC_{trough}において第1の期間中の正常な腎機能と比較して1.5倍より大きい増加が認められた後、開始してもよい。

40

【実施例】

【0145】

実施例1：ERTを経験した及びERTナীবなファブリー病患者のミガラスタット塩酸塩を使用した治療についての投与計画

本実施例は、ERTを経験した及びERTナীবなファブリー病患者におけるミガラスタット療法第2相及び第3相試験について記載する。

50

【0146】

試験デザイン

これらの分析には、以下の図X1に示すとおり2017年2月10日をデータカットオフ日とした4件の第2相及び4件の第3相臨床試験のデータが含まれた。

【0147】

FAB-CL-202 (NCT00283959)、FAB-CL-203 (NCT00283933)、及びFAB-CL-204 (NCT00304512)は、ファブリー病患者におけるミガラスタット(用量範囲: 50~250mg)の安全性、忍容性、薬物動態(PK)、及び薬力学(PD)を評価する第2相非盲検非対照試験であった。

【0148】

FAB-CL-205 (NCT0052607)は、FAB-CL-202、FAB-CL-203、及びFAB-CL-204を含む第2相臨床試験を完了した患者についての第2相長期非盲検延長(OLE)試験であった。この試験には、ミガラスタット150mg、1日おき(QOD)の期間、次に用量漸増期間、続いて150mg QODが含まれた。

【0149】

FACETS (AT1001-011、NCT00925301)は、ファブリー病及びミガラスタット適用可能なGLA変異体を有するERTナイーブな患者におけるプラセボと比べた6ヵ月間のミガラスタット150mg QODの有効性、安全性、及びPDを評価するようにデザインされた第3相プラセボ対照試験と、続くミガラスタットの18ヵ月間非盲検延長(OLE)であった。

【0150】

ATTRACT (AT1001-012、NCT01218659)は、ミガラスタット適用可能なGLA変異体を有するERT治療を受けた患者におけるERTと比べた18ヵ月ミガラスタット150mg QODの有効性及び安全性を比較する第3相非盲検実薬対照試験と、続くミガラスタットの12ヵ月間OLEであった。

【0151】

AT1001-041 (NCT01458119)は、FAB-CL-205、AT1001-011、又はAT1001-012を完了した患者におけるミガラスタットの長期安全性及び有効性を評価する長期OLE試験であった。

【0152】

AT1001-042 (NCT02194985)は、AT1001-012又はAT1001-041に参加した患者におけるミガラスタットの長期安全性及び有効性を評価する進行中の長期OLE試験である。

【0153】

分析

分析では、第2相及び第3相臨床試験において適用可能突然変異を有する患者のミガラスタット150mg QOD治療の間に、治療中に発生した有害事象(TEAE)として報告されたCBVイベントを評価する。

【0154】

CBVイベントは、病歴及びTEAE一覧を、脳幹虚血、脳梗塞、脳出血、脳虚血、脳血管発作、塞栓性脳卒中、及びTIAを含めた脳卒中関連の用語について検索することにより同定した。

【0155】

この分析には、少なくとも1用量のミガラスタット150mg QODを受けた適用可能な患者のみを組み入れた。

【0156】

適用可能性は、優良試験所基準(GLP)でバリデートされたインビトロミガラスタット適用可能性アッセイの結果に基づいた。

【0157】

10

20

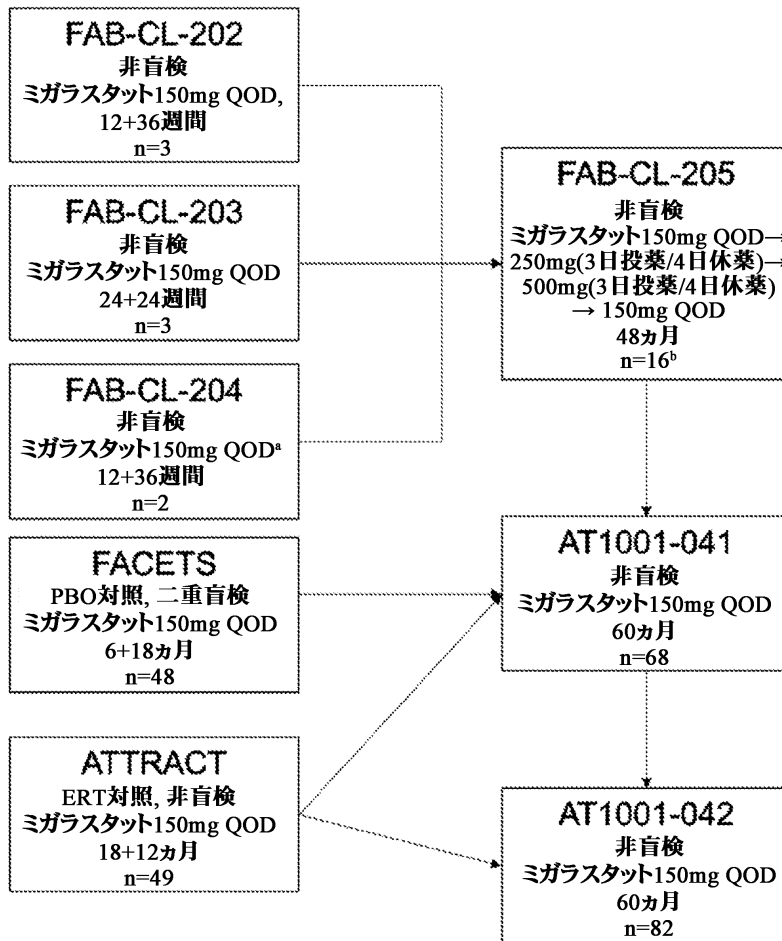
30

40

50

【表 3 4】

分析に組み入れた臨床試験



10

20

PBO=プラセボ; QOD=1日おき

患者の数は、各試験において少なくとも1用量の150mg QODを投与された適用可能な患者を示す。

30

^aFAB-CL-204にはまた、ミガラスタット50又は250mg QODを投与された患者も含まれた。

^bFAB-CL-205にはまた、FAB-CL-201(ミガラスタット25、50、100、及び250mgの用量漸増試験)を完了した患者、並びにFAB-CL-204の間にミガラスタット50又は250mg QODを投与されたFAB-CL-204からの追加の適用可能な患者も登録した。FAB-CL-205について挙げる患者の数には、FAB-CL-205において少なくとも1用量のミガラスタット150mg QODを投与された全ての適用可能な患者が含まれる。

^cAT1001-041は早期に中止され、AT1001-041の患者は、望めば試験AT1001-042に移行することができた。

FAB-CL-202、FAB-CL-203、FAB-CL-204及びFAB-CL-205は、第2相臨床試験である; FACETS、ATTRACT、AT1001-41及びAT1001-042は、第3相臨床試験である

40

【 0 1 5 8 】

結果

ミガラスタット 1 5 0 m g Q O D 総曝露量

ミガラスタット 1 5 0 m g Q O D への総曝露期間平均値 (S D) は 4 . 0 (2 . 0) 年であった (N = 1 1 4) 。

【 0 1 5 9 】

ミガラスタット 1 5 0 m g Q O D への曝露期間は 0 . 1 ~ 8 . 3 年の範囲であり、中央値は 4 . 4 年であった。

【 0 1 6 0 】

50

人口統計学的情報及びベースライン特性

少なくとも1用量のミガラスタット150 mg QODの投与を受けた適用可能な患者全ての年齢平均値(SD)は、46.2(13.1)歳(範囲:16~72歳)であった(表2)。大多数が白人であり、57.0%が女性であった。ファブリー病の診断後経過した時間の平均値(SD)は、9.8(10.1)年(範囲:1~44年)であった。

【0161】

【表35】

表2. 人口統計学的情報及びベースライン特性: ミガラスタット150 mg QODの投与を受けた適用可能な患者全て

パラメータ	FAB-CL 202, 203, 204, 及び 205 (n=17)	FACETS (n=48)	ATTRACT (n=49)	合計 (N=114)
年齢, 歳				
平均値 (SD)	43.1 (13.4)	43.4 (11.2)	50.0 (14.0)	46.2 (13.1)
中央値 (範囲)	42.0 (18, 65)	46.0 (16, 68)	54.0 (18, 72)	46.5
年齢群, 人数 (%)				
18歳未満	0	1 (2.1)	0	1 (0.9)
18歳以上 65歳未満	15 (88.2)	46 (95.8)	42 (85.7)	103 (90.4)
65歳以上	2 (11.8)	1 (2.1)	7 (14.3)	10 (8.8)
性別, 人数 (%)				
女性	5 (29.4)	30 (62.5)	30 (61.2)	65 (57.0)
男性	12 (70.6)	18 (37.5)	19 (38.8)	49 (43.0)
ファブリー病診断時の年齢				
平均値 (SD)	7.2 (7.5)	7.6 (7.8) ^a	12.9 (12.1)	9.8 (10.1)
中央値 (範囲)	5.0 (2, 34)	5.0 (1, 25)	7.0 (3, 44)	6.0 (1, 44)

ACEI = アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARB = アンジオテンシン受容体遮断薬; RI = レニン阻害薬; SD = 標準偏差。

^aFACETSの1例の患者については、ファブリー病診断日の記録がなかった。

【0162】

CBVイベントの病歴

114例中16例の患者(14%)は、ミガラスタット治療前にCBVイベントを起こしたことがあった(表3)。試験AT1001-012の1例の患者は、病歴に2回のC

10

20

30

40

50

B V イベントが報告されていた。

【 0 1 6 3 】

16例中5例の患者では、病歴に報告されるとおり、C B V イベントは試験登録時に目下認められる病態と考えられた。A T 1 0 0 1 - 0 1 1 の1例の患者は進行中の脳虚血を有した；別の患者は進行中の脳幹梗塞を有した。A T 1 0 0 1 - 0 1 2 の2例の患者は進行中のT I Aを有し、1例は進行中の脳血管発作、具体的には左中大脳動脈脳卒中を有した

【 0 1 6 4 】

最初にC B V イベントがあった時点での年齢平均値（S D）は、43.6（14.4）歳であった。

【 0 1 6 5 】

【表 3 6】

表 3. CBV イベントの病歴。

	FAB-CL 202, 203, 204, 及び 205 (n=17)	FACETS (n=48)	ATTRACT (n=49)	合計 (N=114)
脳幹虚血	0	0	0	0
脳梗塞	0	1 (2%)	0	1 (1%)
脳出血	0	0	0	0
脳虚血	0	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
脳血管発作	0	2 (4%)	3 (6%)	5 (4%)
塞栓性脳卒中	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	2 (12%)	2 (4%)	5 (10%)	9 (8%)
任意の CBV イベント歴 ^a	2 (12%)	6 (12%)	8 (16%)	16 (14%)

^a最後の行は、CBV イベントのある重複しない患者の数を示す。CBV イベントが1回より多くあった1例の患者は、1回のみ数えた。

【 0 1 6 6 】

10

20

30

40

50

ミガラスタット 150 mg QOD 治療の間における C B V イベントの発生率

ミガラスタット 150 mg QOD による治療中、8 例の患者（7 %）に 11 件の C B V イベントが報告された（表 4）。7 件の C B V イベントは重篤有害事象（S A E）に分類されたが；しかしながら、ほとんど（82 %）のイベントの重症度は軽度又は中等度であった（表 5）。2 件の C B V イベントは、治療中止につながった（表 5）。11 件の C B V イベントの中で、治療に関連すると考えられるものはなかった

【0167】

8 例中 6 例の患者が、ミガラスタット治療を受ける前に C B V を起こしたことがあった；従って、ミガラスタット服用中に初めて C B V イベントを有したのは、114 例中 2 例（2 %）の患者のみであった（表 5）。ミガラスタット治療中の最初のイベント時の患者の年齢平均値（S D）は 50.6（14.6）歳であった（表 5）。最初のイベント発生時のミガラスタット 150 mg QOD 服用期間平均値（S D）は、1.1（1.1）年であった。

10

【0168】

ミガラスタット前に C B V イベントがあった 16 例の患者中 10 例（63 %）については、ミガラスタット治療中に新規の C B V イベントは起こらなかった。

【0169】

20

30

40

50

【表 3 7】

表 4. 試験別のミガラストット 150 mg QOD による治療中の CBV イベント

	FAB-CL 202, 203, 204, 及び 205 (n=17)	FACETS (n=48)	ATTRACT (n=49)	合計 (N=114)
脳幹虚血	0	1 (2%)	0	1 (1%)
脳梗塞	1 (6%)	0	0	1 (1%)
脳出血	0	1 (2%)	0	1 (1%)
脳虚血	1 (6%)	0	0	1 (1%)
脳血管発作	1 (6%)	0	0	1 (1%)
塞栓性脳卒中	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (6%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (4%)
任意の CBV イベント ^a	3 (18%)	3 (6%)	2 (4%)	8 (7%)

^a最後の行は、CBV イベントのある重複しない患者の数を示す。CBV イベントが 1 回より多くあった患者は、1 回のみ数えた。

【 0 1 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

患者番号	性別	突然変異	CBV イベント	イベント期間(日)	イベント発生時の年齢(歳)	発生時のミダスタット 150 mg QOD 服用期間(日)	重篤	重症度	治癒	治療中止	CBV イベント歴
1	女性	M284T	TIA (右眼)	3	38	589	重篤	軽度	治癒	継続	CBV 発作
2	男性	I253T	脳出血	進行中 ^b	63	289	重篤	重度	未回復	中止	なし
3	男性	I253T	脳幹虚血 (左橋部)	47	66	1413	重篤	中等度	後遺症を伴う治癒	継続	脳虚血
4	男性	G35R	TIA	7	59	24	重篤	中等度	治癒	継続	TIA
5	女性	L32P	TIA	1	56	559	非重篤	軽度	治癒	継続	TIA
			TIA	1	56	624	非重篤	中等度	治癒	継続	
6	男性	P259R	CBV 発作	220	21	90	重篤	重度	後遺症を伴う治癒	中止	なし
7	女性	R112H	TIA	3	39	21	重篤	中等度	治癒	継続	TIA
			TIA	2	41	666	重篤	中等度	治癒	継続	
8	女性	P205T	脳梗塞 (右中動脈)	進行中 ^c	60	371	非重篤	中等度	未回復	継続	TIA
			MRI 異常所見 (右前頭葉の過去の虚血性変化)	進行中 ^c	60	182	非重篤	中等度	未回復	継続	

10

20

30

【 0 1 7 1 】

40

50

【表 3 9】

表5. 患者別のミガラスタット150 mg QODによる治療中のCBVイベント。

患者番号	ベースラインパラメータ ^a					
	診断後経過時間(年)	血圧(mm Hg)	尿タンパク(mg/24 hr)	eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1.73 m ²)	LVMi(g/m ²)	ACEI/ARB/RIの使用
1	14.5	120/80	399	81.8	88.7	無し
2	0.3	NA	1900	53.8	142.8	無し
3	4.6	120/80	331	86.8	176.2	有り
4	10	110/67	182	84.9	154.9	有り
5	2.2	112/64	231	73.2	68.6	有り
6	8.3	110/70	66	137.4	NA	無し
7	5.8	113/73	163	120.0	NA	無し
8	1.9	129/69	NA	NA ^d	NA	無し

LVMi = 左室重量係数; MRI = 磁気共鳴画像法; NA = 該当なし; TIA = 一過性脳虚血発作。

^aベースラインはミガラスタット 150 mg QODの開始であった。

^bFACETS における中止時点で継続中。

^cFAB-CL-204 の終了時に継続中。

^dこの患者は 76.4 mL/min/1.73 m²の eGFR_{MDRD}を有した。

【0172】

上掲の表を見ると分かるとおり、ミガラスタット治療中のCBVイベントの全体的な発生率は低かった。平均4年のミガラスタット継続中、114例中8例(7%)の患者にCBVイベントが起こり、主にCBVイベント歴のある患者に発生した。

【0173】

実施例2：青年におけるPK/PDパラメータのシミュレーション
PK/PDモデル化

健康成人ボランティア及び経口ミガラスタット投与後の成人ファブリー病患者から以前開発された母集団薬物動態(popPK)モデル。25mg~675mgの範囲の用量及び絶食条件下でのレジメンを使用して成人に経口投与したAT1001の第I、II、及びIII相試験からのプール後血漿濃度-時間データ。AT1001試験に基づいて下された結論には、以下が含まれる：

- ・線形時間依存的吸収の2コンパートメント母集団薬物動態モデルが、経口投与後の血漿中におけるミガラスタットの薬物動態を特徴付ける。

- ・腎機能は、ミガラスタット曝露量のばらつきの最も重要な決定因子であり、30~120 mL/分/1.73 m²のeGFR値に対して平均3倍の幅が生じる。

- ・対象の体重は、ミガラスタット曝露量のばらつきの2番目に大きい決定因子であり、50~170 kgの体重に対して平均2倍未満の差がある。

- ・成人についての用量の理論的根拠(123mg、1日おき(QOD))は、4件の第II相試験における幾つかの用量レベル及びレジメン(50、150、及び250mg QOD; 50mg、1日1回; 25、100、及び250mg、1日2回; 及び250及び500mg x 3日及び休薬4日)の評価によって裏付けられた。

- ・本母集団PKモデルは、成人に適切と見なされた; しかしながら、これは標準的な指数(例えばCLT/Fについて0.75)を用いるアロメトリックな成分がないため、小児予測には実現可能性が低い。このように、この成人母集団PKモデルを2<6、6~

10

20

30

40

50

< 1 2 及び 1 2 ~ < 1 8 歳の小児年齢サブ集団についてのミガラスタット P K の外挿が可能なものとするには、幾らかの調整が必要である。

・ミガラスタットの母集団 P K モデルによれば、ベースライン時の対象の体重 (W T) 及び / 又は腎機能 (推算糸球体濾過率、 e G F R) が、見かけの経口血漿クリアランス (C L T / F) 及び見かけの中心コンパートメントの経口分布容積 (V 2 / F) に有意な影響を与えることが示された。対照的に、性別、年齢、薬物製剤化 (溶液又は懸濁液対 2 5 m g カプセル剤対 1 5 0 m g カプセル剤) などの他の共変量は、統計的 / 臨床的に有意でなかった。腎機能は出生時から徐々に増加し、生後 2 年までに成人レベルに達するため (R u b i n 1 9 4 9) 、 2 歳以上の小児集団において成人と比べて e G F R の年齢依存的变化はないものと予想される。加えて、ファブリー病の小児患者は、通常、正常な腎機能

10

【 0 1 7 4 】

N O N M E M プログラムを使用して、相互作用法による一次条件付き推定法 (F O C E - I) を用いて成人におけるミガラスタットの母集団 P K モデルを開発した。シミュレーションは N O N M E M を用いて行い、血漿濃度 - 時間を入手した ; グラフ分析は全て、R を用いて実施した ; ノンコンパートメント解析及び薬物動態パラメータの要約は、P h o e n i x W i n N o n l i n を用いて行った。ブートストラッピング及び視覚的事後予測性能評価 (v i s u a l p r e d i c t i v e c h e c k : V P C) は、p o p E D の P e r l - s p e a k s - N O N M E M (P s N) R パッケージを用いて行い、最適サンプリング戦略で m r g s o l v e を使用した。

20

【 0 1 7 5 】

母集団 P K モデルは、吸収モデルを再検討すること、C L T / F 及び Q / F に 0 . 7 5 に等しいアロメトリック指数で、並びに V 2 / F 及び V 3 / F に 1 . 0 に等しいアロメトリック指数でアロメトリックスケーリング成分を加えること、及びアロメトリック指数が C L T / F 全体にかかるべきか、それとも非腎クリアランスのみにかかるべきかを評価することのうちの 1 つ以上によって最適化した。

【 0 1 7 6 】

種々の吸収モデルの中から、条件付き重み付き残差 (C W R E S) の経時的プロットが実質的に改良され、プロファイル全体にわたる偏り及び変動がはるかに小さくなったことが理由で、元の線形時間依存的吸収モデルを選択した。時間と共に変化する K a モデルによれば、K a が連続的に増加することが可能になるため、時間依存的吸収係数 K a の上限を投与後 2 4 時間に設定して、シミュレーション / 予測に妥当な K a 値を提供した ; 選んだモデルとは無関係に、薬物は 7 ~ 1 0 時間以内に相当量が完全に吸収されると考えられるため、これは元のモデルに対する最小限の変更と考えられた。

30

【 0 1 7 7 】

モデル開発の全体的な目的は、小児外挿用のモデルを考え出すことであった。0 . 7 5 (C L 及び Q について) 、 及び 1 (V 2 及び V 3 について) の理論的冪乗モデル指数を適用し、評価した。診断プロットによれば、アロメトリックスケーリングが < 7 0 k g の者にのみ適切であることが示唆された。

40

【 0 1 7 8 】

C L T / F 、 Q / F 、 V 2 / F 及び V 3 / F の最終的な式は、以下のとおり提示された :

・ W T < 7 0 のとき W T C O = W T / 7 0 ; W T > 7 0 のとき W T C O = 1 、ここで W T C O は、体重 < 7 0 k g の対象についてはアロメトリックスケーリングでのアロメトリック重み係数であった。

・ C L T / F = t v C L x (R F) C L E G F R x W T C O 0 . 7 5 x (1 + C L H V T) 1 - F B R Y x e x p (C L / F 上の I I V の E T A)

・ V 2 / F = t v V 2 x W T C O 1 x (1 + V 2 H V T) 1 - F B R Y x e x p (V 2 /

50

F 上の I I V の E T A)

・ $Q / F = T V Q \times W T C O ^ 0 \cdot 7 ^ 5$ 及び $V _ 3 / F = T V V 3 \times W T C O ^ 1$ 、式中、 $T V Q$ 及び $T V V 3$ は、それぞれ Q / F 又は $V _ 3 / F$ の典型的な値であった。

【 0 1 7 9 】

2 歳以上の小児患者と成人との間で腎機能が同等であることを考えて、非腎クリアランス成分のみにアロメトリック指数を適用するようにモデルを修正した。このモデルは収束に成功し、それによれば、非腎クリアランスで説明されるのは $C L T / F$ のごく僅かな一部であることが示唆された；従って、このごく僅かな非腎クリアランスに適用されるアロメトリックスケーリングは、 $C L T / F$ 全体にあまり大きな影響を与えなかった。診断プロットからはまた、 $< 70 \text{ kg}$ の対象について $C L T / F$ 全体にアロメトリック指数を適用する方が、それを非腎クリアランスに適用するより良いことも示唆された。その上、非腎モデルから外挿される小児 $C L T / F$ 値は、 $C L T / F$ 全体による手法よりも高かったため、成人と等価な曝露量を実現するための小児用量は高くなり、これはあまり保守的でない手法であった。従って、 $C L T / F$ 全体のスケーリング手法の方がより保守的であり、最終的なモデルに選択した。これを表 6 に示す。

【 0 1 8 0 】

【表 4 0】

表 6. 最適化した最終的なミガラスタット popPK モデル (ブートストラップ有り及び無し)からのパラメータ推定。

パラメータ	NONMEM		ブートストラップ			
	推定値 (%RSE); [95% CI]	IIV (%CV)	推定値 (%RSE); [95% CI]	IIV (%CV)		
EGFR = 90 mL/min/1.73 m ² , 及び体重 ≥ 70 kg のファブリー病 有病者の典型的な EGFR 関連 推定値	18.6 (16.3%); [12.6, 24.6]	28.8%	18.5 (16.0%); [14.0, 25.4]	28.5%		
EGFR > 120 mL/min/1.73 m ² , 及び体重 ≥ 70 kg のファブリー病 有病者の典型的な EGFR 関連 推定値	20.9 (17.4%); [13.8, 28.0]		20.6 (17.3%); [15.4, 28.8]			
CL/F に関する EGFR 関連乗 指数	0.922 (5.64%); [0.820, 1.02]		0.925 (5.25%); [0.832, 1.02]			
EGFR = 90 mL/min/1.73 m ² , 及 び体重 ≥ 70 kg のファブリー病 有病者の典型的な総 CL/F (L/h) ^a	14.8		14.9			
EGFR = 120 mL/min/1.73 m ² , 及 び体重 ≥ 70 kg のファブリー病 有病者の典型的な総 CL/F (L/h) ^b	16.5		16.4			
ファブリー病有病者, 体重 ≥ 70 kg の典型的な V ₂ /F (L)	70.1 (5.29%); [62.8, 77.4]		34.5%		69.7 (4.8%); [63.8, 76.8]	33.9%
体重 ≥ 70 kg の人の典型的な Q/F (L/h)	1.00 (5.17%); [0.899, 1.10]				1.01 (4.59%); [0.928, 1.11]	

【 0 1 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

体重 ≥ 70 kg の人の典型的な V ₃ /F (L)	27.5 (11.7%); [21.2, 33.8]	-	27.5 (11.9%); [22.7, 35.2]	-
K _a (切片) (h ⁻¹)	0.256 (9.41%); [0.209, 0.303]	60.4%	0.256 (8.60%); [0.211, 0.298]	59.9%
K _a (傾き)	0.284 (9.12%); [0.233, 0.335]	60.7%	0.282 (7.45%); [0.244, 0.326]	60.6%
遅延時間 (h)	0.175 (4.65%); [0.159, 0.191]	-	0.176 (4.52%); [0.160, 0.190]	-
体重 < 70 kg の人についての CL/F 及び Q/F に関する WT 関連冪乗指数	0.75 に固定	-	0.75 に固定	-
体重 < 70 kg の人についての V ₂ /F 及び V ₃ /F に関する WT 関連冪乗指数	1 に固定	-	1 に固定	-
非ファブリー病対象における V ₂ /F の変化率 (V ₂ /F の低下)	-0.306 (12.8%); [-0.383, -0.229]	-	-0.305 (12.3%); [-0.372, -0.227]	-
非ファブリー病対象における総 CL/F の変化率 (総 CL/F の低下)	0.150 (24.9%); [-0.223, -0.077]	-	-0.151 (23.5%); [-0.233, -0.081]	-
残余誤差 (%)	26.2%; [23.2%, 29.0%]	-	26.3%; [24.5%, 27.8%]	-
残余誤差 (ng/mL)	2.55; [NA, 3.76]	-	2.47; [1.25, 3.51]	-

a. 典型的な EGFR 関連推定値及び EGFR 関連冪乗指数から求めた総 CL/F パラメータ; 総 CL/F=THETA(1)^{THETA(9)}、式中、THETA(1)は、EGFR = 90 mL/min/1.73 m²、及び体重 ≥ 70 kg のファブリー病患者の典型的な EGFR 関連推定値であり、THETA(9)は、冪乗指数の推定値である。

b. 典型的な EGFR 関連推定値及び EGFR 関連冪乗指数から求めた総 CL/F パラメータ; 総 CL/F=THETA(13)^{THETA(9)}、式中、THETA(13)は、EGFR > 120 mL/min/1.73 m²、及び体重 ≥ 70 kg のファブリー病患者の典型的な EGFR 関連推定値であり、THETA(9)は、冪乗指数の推定値である。

【0182】

ブートストラップからの推定パラメータ(表6を参照)は、元のデータセットからの推定とほぼ同一であった。パラメータは全て、十分な精度で推定された。NONMEM推定値(これは、各パラメータが正規分布をとると仮定する)は、ノンパラメトリックブートストラップ推定値(これは、各パラメータが正規分布をとると仮定しない)とほぼ同一であった。

【0183】

成人集団について、モデル性能の比較を行った。150mgのミガラスタット塩QOD用量投与後の模擬成人データセットを使用してシミュレーションを実施し、モデルパラメータ並びに定常状態AUC_{tau}及びC_{max}の両方を比較した。表7に示す結果は、元のモデルと最適化した/更新したモデルとの間で同等であったことから、モデル性能が良好であることが指摘される。

【0184】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

表 7. 150 mg のミガラスタット塩 QOD 用量の投与を受けた成人のシミュレーション結果による元のモデルと最適化したモデルとの間の比較。

モデル	C _{max} (nm/mL)	AUC _{tau}
	幾何平均値 (幾何平均値の CV%)	
元のモデル (N=100)	1120 (34.5%)	7200 (32.5%)
最適化したモデル (N=100)	1120 (36.3%)	7580 (32.0%)

10

【0185】

次に臨床試験シミュレーションを行い、初期の様々な体重換算投与計画（約 3 mg / kg 用量に相当）を受けた小児患者における曝露量を予測した。シミュレーションに使用した投与計画を表 8 に掲載する。

【0186】

【表 4 3】

表 8. 小児患者の投与計画。

20

体重 (kg)	用量 (mg)	頻度
< 15	25	QOD
15 - <25	50	QOD
25 - <35	75	QOD
35 - <50	100	QOD
≥50	150	QOD

30

【0187】

用量は、150 mg のミガラスタット塩の 1 日おき（QOD）の投与を受ける正常な腎機能の成人と同様の定常状態 AUC_{tau}（及び C_{max} 又は C_{min} でない）を小児サブ群で実現することを目標とした。

【0188】

小児シミュレーションでは、以下を仮定した：（1）3 群のファブリー病小児群（2 ~ < 6、6 ~ < 12 及び 12 ~ < 18 歳）及び 1 群の成人群（腎機能が正常なファブリー病）を含む 4 群について各群 100 例の対象、各群 50% 男性及び 50% 女性と仮定する；（2）全ての小児（及び成人）が正常な腎機能を有した；（3）小児対象の年齢は、各群の年齢制限の範囲内での一様分布から標本抽出した；（4）小児対象の体重は、5.08 歳未満の対象については各年齢の世界保健機関（WHO）の体重一覧表、及び 5.08 ~ 17.99 歳の対象については疾病管理予防センター（CDC）の体重一覧表を使用して正規分布から標本抽出した；及び（5）成人群の体重は、確率的正規分布から標本抽出した（平均値 = 75、標準偏差（SD）= 15）。

40

【0189】

表 9 に示すシミュレーションの結果から、C_{max} 値が群間で同等であった一方、AUC_{tau}（0 ~ 48 時間）は 2 ~ < 6 歳の年齢群で約 25% 低く（5570 対 7580 h · ng / ml）、6 ~ < 12 歳の年齢群で約 10% 低い（6850 対 7580 h · ng /

50

m 1) ことが示された。

【 0 1 9 0 】

【 表 4 4 】

表 9. 経験的用量スキーム PK パラメータによる小児試験デザイン。

群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (h*ng/mL)	CL/F (L/h)	QOD 用量 (mg)	T _{max} (hrs)
	幾何平均値 (幾何平均値の CV%) パラメータ幾何平均値の[95% CI]			頻度	中央値 (最小値, 最大値)
2 - 6 歳未満 N=100	1030 (38.6%) [490, 2150]	5570 (37.9%) [2700, 11500]	5.56 (37%) [2.73, 11.3]	25 mg (N=40) 50 mg (N=60)	2 (1-4)
6 - 12 歳未満 N=100	1100 (37.4%) [536, 2250]	6850 (34.0%) [3550, 13200]	8.52 (38.3%) [4.09, 17.8]	50 mg (N=36) 75 mg (N=37) 100 mg (N=22) 150 mg (N=5)	3 (1-4)
12 - 18 歳未満 N=100	1190 (40.1%) [553, 2560]	7530 (37.5%) [3670, 15500]	14.1 (39.4%) [6.64, 29.9]	75 mg (N=2) 100 mg (N=32) 150 mg (N=66)	2 (1-4)
成人 N=100	1120 (36.3%) [556, 2250]	7580 (32.0%) [4090, 14100]	16.2 (32.0%) [8.70, 30.0]	150 mg (N=100)	3 (2-5)

10

20

30

【 0 1 9 1 】

模擬データに関する 5 kg 刻みの体重幅での分析を適用した。これを表 10 に示す。150 mg QOD 用量を投与した正常な腎機能の成人群の AUC_{tau} 幾何平均値を目標として使用して (7580 h・ng/ml)、各体重群の対象について、式 1 :

$$\text{用量}_{adj, i} = \text{用量}_{org, i} \times \text{AUC}_{tau, a} / \text{AUC}_{tau, i} \quad \text{式 1}$$

(式中、用量_{adj, i} は、成人と等価な AUC 曝露量を実現するための各体重群の調整後の用量であり、用量_{org, i} は、各体重群に使用した元の用量であり、AUC_{tau, a} は、7580 h・ng/ml の成人群幾何平均値であり、及び AUC_{tau, i} は、各体重群の幾何平均値である) により用量比例性を考慮して用量調整を実施した。加えて、調整後の用量は、最も近い実際的な用量レベルに丸めて、製剤調製における単純さを確保した。

40

【 0 1 9 2 】

50

【表 4 5】

表 10.5 kg 体重幅毎の小児用量調整。

体重幅 (kg)	AUC _{tau} 幾何平均値 (h*ng/mL)	対象数	元の用量 (mg)	調整後の 用量計算値 (mg)	丸めた調整 後の用量 (mg)
10-15	4481	40	25	42	40
15-20	6658	52	50	57	60
20-25	5673	43	50	67	60
25-30	7413	21	75	77	80
30-35	7230	19	75	79	80
35-40	8040	18	100	94	100
40-45	7817	18	100	97	100
45-50	5904	18	100	128	150
50+	7907	71	150	144	150

10

20

【0 1 9 3】

小児群についての得られた調整後の用量投与スキームを表 1 1 に要約する。

【0 1 9 4】

【表 4 6】

表 11. 小児群の調整後用量投与スキームの要約

体重 (kg)	用量 (mg)	頻度
<15	40	QOD
15 - <25	60	QOD
25 - <35	80	QOD
35 - <45	100	QOD
≥45	150	QOD

30

40

【0 1 9 5】

用量調整分析及び新たに改訂された用量投与スキームに基づき、3群の小児群（年齢 2 ~ < 6、6 ~ < 12 及び 12 ~ < 18 歳の小児群）について、他の全ての仮定及び設定は変更せずに再びシミュレーションを実行した。この結果を表 1 2 に示す。

【0 1 9 6】

50

【表 4 7】

表 12. 提案される体重換算用量投与スキームに基づく小児におけるミガラスタット予測値。

群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (h*ng/mL)	CL/F (L/h)	QOD 用量 (mg)	T _{max} (hrs)
	幾何平均値 (幾何平均値の CV%) 幾何平均値パラメータの [95% CI]			頻度	中央値 (最小値, 最大値)
2 - 6 歳未満 N=100	1400 (36.8%) [691, 2840]	7540 (35.7%) [3790, 15000]	5.66 (32.1%) [3.04, 10.5]	40 mg (N=37) 60 mg (N=59) 80 mg (N=4)	2 (1-4)
6 - 12 歳未満 N=100	1230 (36.9%) [606, 2500]	7660 (33.1%) [4040, 14500]	8.96 (38.6%) [4.28, 18.8]	80 mg (N=21) 80 mg (N=48) 100 mg (N=21) 150 mg (N=10)	3 (1-4)
12 - 18 歳未満 N=100	1250 (36.6%) [616, 2520]	7870 (32.1%) [4230, 14600]	14.1 (38.2%) [6.77, 29.3]	80 mg (N=3) 100 mg (N=20) 150 mg (N=77)	2 (1-4)
成人 N=100	1120 (36.3%) [556, 2250]	7580 (32.0%) [4090, 14100]	16.2 (32.0%) [8.70, 30.0]	150 mg (N=100)	3 (2-5)

10

20

30

【0197】

150 mg ミガラスタット HCL カプセル剤 q . o . d . の投与を受ける体重 45 kg の成人及び青年における母集団 PK データを表 13 に提示する。

【0198】

【表 4 8】

表 13. 45 kg 以上の年齢群及び成人別のシミュレーションによる薬物動態評価項目。

年齢群 (歳)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	AUC _{tau} (h*ng/mL)
12 - <16	1377 (42%)	8.06 (37%)	8581 (37%)
16 - <18	1275 (39%)	8.37 (38%)	8408 (37%)
12 - <18	1319 (41%)	8.23 (37%)	8483 (37%)
成人	1191 (37%)	8.13 (41%)	7958 (35%)

40

略語: AUC_{0-tau} = 定常状態での投与間隔における血漿濃度-時間曲線 (AUC_{0-τ}); C_{max} = 最高観察血漿濃度; C_{min} = 最低観察血漿濃度; 注記: データは幾何平均値(CV%)として要約する

50

【 0 1 9 9 】

ANOVA 分析の結果を表 1 4 に提示する。

【 0 2 0 0 】

【 表 4 9 】

表 14. 体重 45 kg 以上の対象の薬物動態パラメータ予測に関する ANOVA の要約。

PK 評価項目	年齢群 (歳)	点推定 (90% CI)
AUC _{0-tau}	12 - < 16	108 (98.6, 118)
	16 - < 18	106 (97.1, 115)
	12 - < 18	107 (99.0, 115)
C _{max}	12 - < 16	116 (105, 127)
	16 - < 18	107 (97.6, 117)
	12 - < 18	111 (102, 120)

略語: AUC_{0-tau} = 定常状態での投与間隔における血漿濃度-時間曲線; CI = 信頼区間; C_{max} = 最高観察血漿濃度

【 0 2 0 1 】

限られた薬物動態データが、体重 45 kg の青年における 150 mg ミガラスタット HCL カプセル剤 Q . O . D . 用量を裏付けている。

【 0 2 0 2 】

実施例 3 : 青年に対する PK / PD モデルバリデーション

本例は、ファブリー病及び適用可能な GLA 変異体を有する小児対象 (年齢 12 ~ < 18 歳) におけるミガラスタットの安全性、薬物動態、及び薬力学の非盲検試験である AT 1001 - 020 試験について記載する。

【 0 2 0 3 】

本開示には、カットオフ日時点で利用可能なステージ 1 血漿濃度 - 時間データを有した 12 ~ < 16 歳の年齢群のファブリー病を有する対象のみについてのステージ 1 (1 ヶ月) 安全性及び PK データの結果を提示する中間臨床試験データの分析が含まれる。

【 0 2 0 4 】

目的

ステージ 1 の目的は、ファブリー病を患う青年におけるミガラスタットの PK を特徴付けること、及び 1 日おきに 1 回 (QOD) 投与される 123 mg ミガラスタットカプセル剤について、体重 45 kg の青年に対する成人のミガラスタット血漿曝露量からの外挿をバリデートすることである。

【 0 2 0 5 】

別のステージ 1 の目的は、ファブリー病を患う小児対象であって、ミガラスタットによる治療を適用可能な - Gal A (GLA) をコードする遺伝子の変異を有する対象におけるミガラスタット治療の安全性を評価することである。

【 0 2 0 6 】

アウトカム / 評価項目

薬物動態評価項目は、以下のとおりであった :

- ・小児対象における体重及び年齢とミガラスタット薬物動態との間の関係を記述する母集団 PK モデル (一次 PK パラメータ出力を以下の文に一覧として示す)。
- ・定常状態濃度での複数回用量投与後のミガラスタットについての模擬血漿 - 濃度データに基づく PK パラメータ

10

20

30

40

50

- ・ C_{max} : 最高観察血漿濃度
- ・ C_{min} : 最低観察血漿濃度
- ・ t_{max} : C_{max} に達するまでの時間
- ・ AUC_{0-tau} : 時間 0 から投与間隔 (即ち 48 時間) にわたる血漿濃度 - 時間

曲線下面積

- ・ $t_{1/2}$: 終末相消失半減期
- ・ CL_{SS} / F : 定常状態濃度での見かけの経口クリアランス
- ・ V_{SS} / F : 定常状態濃度での見かけの経口分布容積

【 0 2 0 7 】

試験参加者

10

本開示は、酵素補充療法 (E R T) にナイーブであるか、又はスクリーニング時点で E R T を少なくとも 14 日間中止していたミガラスタット治療を受けた患者における P K / P D 試験について記載する

【 0 2 0 8 】

この試験への組み入れには、対象は以下の判定基準を全て満たしていなければならない :

- ・ ベースライン時に年齢 12 ~ < 18 歳のファブリー病と診断された、及び治験責任医師の意見によれば、その病態に対する特異的な治療から利益を受け得るであろう男性又は女性。

- ・ ミガラスタット適用可能性アッセイを用いて決定される適用可能 G L A 変異体が確認されている (適用可能 G L A 変異体が不明の対象については、来院 2 回目より前に G L A 遺伝子タイピングを実施していなければならない。同様に、ミガラスタット適用可能性アッセイではまだ未試験であった G L A 変異体を有する対象については、来院 2 回目の前に適用可能性試験が完了していなければならない) 。

20

- ・ スクリーニング時の体重 45 kg (99 ポンド) 。

- ・ 治療ナイーブであるか、又はスクリーニング 5 前の少なくとも 14 日間は E R T 治療を中止していた。ファブリー病の少なくとも 1 つの合併症 (即ち既往歴上又は現在認められる異常な検査所見及び / 又は徴候 / 症状) を有していた。

- ・ スクリーニング時に中等度又は重度の腎機能障害 (推算糸球体濾過率 [e G F R] < 60 mL / 分 / 1.73 m²) 又は透析若しくは移植を必要とする腎疾患の指標を有しなかった。

30

【 0 2 0 9 】

治療

1 個のミガラスタット 123 mg ミガラスタット (= 150 mg ミガラスタット H C L) カプセル剤を体重 45 kg の青年に水と共に試験中 1 日おきに投与した。

【 0 2 1 0 】

カプセル剤のサイズ及び試験 A T 1 0 0 1 - 0 2 0 の組入れ基準に起因して、123 mg ミガラスタットカプセル剤は、体重 45 kg 未満の患者並びに低体重及び低年齢群には好適でない。このように、提案される年齢群 (12 ~ 16 歳未満) の範囲内にある低体重群には、警告を含めることが推奨された。

40

【 0 2 1 1 】

曝露量を推定するための血漿ミガラスタット濃度のスパースサンプリングをベースライン時、及び 15 ~ 30 日目の間の 1 回の 24 時間期間に行った。表 15 に示すとおり、対象は 3 つの P K サンプリング群のうちの 1 つに無作為に割り付けた。

【 0 2 1 2 】

50

【表 5 0】

表 15. 試験 AT1001-020 におけるスパースサンプリングスケジュール。

PK サンプル群	投与後の時間			
	サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3	サンプル 4
1	1 時間 -	1 時間 30 分 -	5 時間 -	6 時間 30 分 -
	1 時間 15 分	2 時間	5 時間 30 分	7 時間
2	1 時間 -	2 時間 45 分 -	5 時間 15 分 -	10 時間 45 分
	1 時間 15 分	3 時間 15 分	5 時間 45 分	- 11 時間 15 分
3	3 時間 15 分 -	3 時間 45 分 -	8 時間 15 分 -	8 時間 45 分 -
	3 時間 45 分	4 時間 15 分	8 時間 45 分	9 時間 15 分

10

【0 2 1 3】

20

この中間分析には、カットオフ日時点で利用可能な血漿濃度 - 時間データが 1 つある患者を組み入れた。

【0 2 1 4】

血漿試料は LC - MS / MS 法を用いて分析した。

【0 2 1 5】

中間分析の解析対象集団

安全性対象集団には、少なくとも 1 用量又は部分的用量の試験薬物の投与を受けた、且つカットオフ日時点で利用可能なステージ 1 血漿濃度 - 時間データのある年齢 12 ~ < 16 歳の全ての対象を組み入れた。安全性解析は全て、この安全性対象集団を使用して実施した。

30

【0 2 1 6】

PK 対象集団には、ステージ 1 を完了した、且つ少なくとも 1 つの定量可能な濃度の少なくとも 1 用量のミガラスタットの投与を受けた年齢 12 ~ < 16 歳の対象からのデータを組み入れた。中間分析対象集団 PK に組み入れた対象は全て、既知の体重及び e G F R を有した。

【0 2 1 7】

結果

ベースラインデータ

試験 AT 1 0 0 1 - 0 2 0 には、合計 2 2 例の対象が登録した。カットオフ日時点で、年齢 12 ~ < 16 歳の合計 9 例の対象、4 例の女性及び 5 例の男性が試験 AT 1 0 0 1 - 0 2 0 に登録し、試験薬物の投与を受け、及びこの試験のステージ 1 を PK 濃度データを伴い完了した。これらの対象が、この中間分析についての安全性及び PK 対象集団を占めた。ファブリー病の診断からの平均経過年数は 1 0 . 2 (± 4 . 1 2) 年であった。4 例の対象については、過去の酵素補充療法の使用歴が報告された。

40

【0 2 1 8】

試験 AT 1 0 0 1 - 0 2 0 に登録した 9 例の対象についてのミガラスタット曝露期間中央値は 3 0 日であり、最長曝露は 4 9 日であった。

【0 2 1 9】

人口統計学的情報及びベースライン特性を Error! Reference source not found. 16 及び Error! Reference source

50

e n o t f o u n d . 1 7 に提示する。

【 0 2 2 0 】

【 表 5 1 】

表 16. 人口統計学的情報 – 安全性対象集団。

パラメータ	統計量	ミガラストット	
安全性対象集団の対象数	N	9	
年齢 (歳) ^a	平均値 (SD)	14.1 (1.17)	
	中央値	15.0	
	Min, Max	12, 15	
性別			
男性	n (%)	5 (55.6)	
女性	n (%)	4 (44.4)	
人種			
	白人	n (%)	8 (88.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	0
	アジア人	n (%)	0
	アメリカインディアン又はアラスカ先住民	n (%)	0
	ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の住民	n (%)	0
	その他	n (%)	1 (11.1)
民族			
ヒスパニック系又はラテン系	n (%)	2 (22.2)	
ヒスパニック系又はラテン系以外	n (%)	7 (77.8)	
身長	平均値 (SD)	167.09 (5.591)	
	中央値	168.50	
	Min, Max	160.0, 175.3	
体重 (kg)	平均値 (SD)	67.56 (17.273)	
	中央値	66.50	
	Min, Max	45.0, 100.6	
ボディ・マス・インデックス (kg/m ²)	平均値 (SD)	24.25 (6.148)	
	中央値	24.10	
	Min, Max	15.6, 33.5	

略語: Max = 最大値; Min = 最小値; N = 対象の総数; n = 指示されるカテゴリーの対象の数; SD = 標準偏差

注記: パーセンテージは安全性対象集団中の対象の数を基準とする。

^a 年齢 = (インフォームドコンセントの日付 – 生年月日 + 1) / 365.25 及び満年齢に切り捨てる

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

表 17. ベースライン特性 – 安全性対象集団。

パラメータ	統計量	ミガラストット
安全性対象集団中の対象の数	N	9
ファブリー病診断後の経過年数 ^a	平均値 (SD)	10.15 (4.119)
	中央値	11.17
	Min, Max	3.4, 15.8
過去の ERT 使用歴 n (%)		
有り	n (%)	4 (44.4)
無し	n (%)	5 (55.6)

略語: Max = 最大値; Min = 最小値; N = 対象の総数; n = 指示されるカテゴリーの対象の数; SD = 標準偏差

注記: パーセンテージは安全性対象集団中の対象の数を基準とする。

^a 年齢 = (インフォームドコンセントの日付 – 生年月日 + 1) / 365.25 及び満年齢に切り捨てる

10

20

【0 2 2 2】

病歴

安全性対象集団における病歴について最も多く見られる器官別大分類は、神経系障害 (77.8%)、耳及び迷路障害 (66.7%)、胃腸障害 (66.7%)、並びに全身障害及び投与局所様態、臨床検査、精神障害、呼吸器、胸郭及び縦隔障害、並びに皮膚及び皮下組織障害 (いずれも55.6%)であった。最も多く見られる病歴の基本語 (いずれも対象の55.6%によって報告される) は、耳鳴り、腹痛、下痢、頭痛、及び対性知覚麻痺であったが、そのほとんどがファブリー病と一致するものである。

30

【0 2 2 3】

過去及び併用の薬物療法

1例を除く全ての対象が、過去に薬物療法の使用歴があると報告された。最も多く見られる以前の薬物療法は、6例 (66.7%) の対象が服用していたパラセタモールであった。他の薬物療法については、2例より多い対象が服用したものはなかった。

【0 2 2 4】

最も高頻度に使用された併用薬物療法は、6例 (66.7%) の対象が服用していたパラセタモールであった。他の併用薬物療法については、2例より多い対象が服用したものはなかった。

【0 2 2 5】

有害事象

ステージ1の間に安全性対象集団の対象に認められた T E A E の全体的な概要を表18及び表19に示す。

40

【0 2 2 6】

50

【表 5 3】

表 18. 治療中に発生した有害事象の概要 – 安全性対象集団 – ステージ 1。

パラメータ	統計量	ミガラスタート
安全性対象集団中の対象の数	N	9
TEAE の件数	n	6
TEAE があった対象の数	n (%)	5 (55.6)
関連する TEAE があった対象の数	n (%)	1 (11.1)
治療中に発生した SAE があった対象の数	n (%)	0
TEAE が原因で休薬した対象の数	n (%)	0
死亡に至った AE があった対象の数	n (%)	0

10

【0 2 2 7】

【表 5 4】

表 19. 安全性対象集団における治療中に発生した有害事象の発生頻度 – ステージ 1。

器官別大分類基本語	対象の数 n (%)	事象の数 n (%)
TEAE があった対象の数	5 (55.6)	6
感染症及び寄生虫症	4 (44.4)	4 (66.7)
咽頭炎	1 (11.1)	1 (16.7)
上気道感染症	3 (33.3)	3 (50.0)
神経系障害	1 (11.1)	1 (16.7)
頭痛	1 (11.1)	1 (16.7)
皮膚及び皮下組織障害	1 (11.1)	1 (16.7)
薬疹	1 (11.1)	1 (16.7)

20

30

【0 2 2 8】

検査所見

ステージ 1 の間、検尿（アルブミン、タンパク質、比重、pH、及び顕微鏡法）が、1 ヶ月目に収集した唯一の臨床検査パラメータであったため、従って中間分析には、これらの唯一の臨床検査パラメータを評価した。

【0 2 2 9】

1 ヶ月目に検尿パラメータについて、ベースラインからの平均値の臨床的に有意な変化はなかった。

【0 2 3 0】

ベースラインから 1 ヶ月目までに幾つかのシフトがあった。3 例の対象は、pH 値がベースライン時の正常値から 1 ヶ月目に高値になった。

40

【0 2 3 1】

検尿パラメータに臨床的に重大である可能性のある異常はなかった。

【0 2 3 2】

妊娠の可能性のある全ての女性対象について、来院時に毎回、尿妊娠検査を実施した。ステージ 1 の間、安全性対象集団の中で妊娠検査結果が陽性となった女性対象はいなかった。

【0 2 3 3】

臨床上的安全性に関する結論

年齢 12 ~ 18 歳の青年患者（n = 9）から入手された限られたデータに基づけば、p

50

o p P Kデータにより、123mg ミガラスタットカプセル剤 q . o . d . の投与を受ける体重 45kg の成人及び青年の曝露量は同等であったことが示された。

【0234】

小児患者で観察された C_{max} レベルは、ピボタル試験 AT1001-011 において成人患者で観察された C_{max} レベルと一致した。

【0235】

この試験のステージ1の間、新たな安全性所見は観察されていない。ひいては年齢 12~16歳までの小児患者におけるミガラスタット123mgによる治療が、既知のものと異なる安全性プロファイルにつながることはない。

【0236】

年齢2~<18歳の、適用可能なGLA突然変異を有する小児及び青年患者におけるファブリー病の治療のための新規製剤、ミガラスタットHCl経口製剤(サシェ及び/又はカプセル剤)を設計し、評価し得る。

【0237】

実施例4：青年におけるミガラスタット治療の臨床的有効性

本例は、AT1001-020試験について記載し、この試験は、ファブリー病及び適用可能なGLA変異体を有する小児対象(年齢12~<18歳)におけるミガラスタットによる12ヵ月間の治療の有効性に関する非盲検試験であり得る。一部の実施形態において、この臨床的有効性試験はステージ2を含む。

【0238】

それに応じて、一部の実施形態において、ステージ2では、主要目的には、ファブリー病と診断された、ミガラスタットによる治療が適用可能なGLA変異体を有する小児対象におけるミガラスタット治療の安全性を評価することが含まれ得る。

【0239】

一部の実施形態において、ステージ2では、副次的目的には、ファブリー病と診断された、ミガラスタットによる治療が適用可能なGLA変異体を有する小児対象におけるミガラスタットの薬力学(PD)を特徴付けることが含まれ得る。

【0240】

一部の実施形態において、ステージ2では、副次的目的には、ファブリー病と診断された、ミガラスタットによる治療が適用可能なGLA変異体を有する小児患者におけるミガラスタットの有効性を評価することが含まれ得る。

【0241】

一部の実施形態において、ステージ2では、副次的目的には、ミガラスタットへの曝露量と反応との間の関係を評価することが含まれ得る。

【0242】

本明細書において言及される特許及び科学論文は、当業者に利用可能な知識を確立する。本明細書に引用される全ての米国特許及び公開されている又は未公開の米国特許出願は、参照によって援用される。本明細書に引用される全ての公開されている外国特許及び特許出願は、本明細書によって参照により援用される。本明細書に引用される他の全ての公開されている参考文献、文書、論稿及び科学論文は、本明細書によって参照により援用される。

【0243】

本発明は特にその好ましい実施形態を参照して図示及び説明されているが、当業者は、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなくそれらにおいて形態及び詳細の様々な変更を行い得ることを理解するであろう。

【0244】

本明細書に記載の実施形態は、本組成物及び本方法を例示することが意図され、本発明の範囲を限定することは意図されない。全体として記載に一致し、当業者に容易に理解される様々な修飾及び変更は包含されることが意図される。添付の特許請求の範囲は、例の中で示される具体的な実施形態によって限定されるべきでないが、全体として記載に一致

10

20

30

40

50

する最も広い解釈が与えられるべきである。

【0245】

特許、特許出願、出版物、製品説明、GenBank受入番号、及びプロトコルは、本願全体を通じて引用され、それらの開示は、あらゆる目的でそれら全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図1A】

```

ccctctgtagggcagagaggttctacttcaactcgtctcctgggaagccatcag 60
gactgctggctaaagtgggaaccaggaactcttggtagttaaagaatttggattata 120
tctgtgtacacacatttttaaaaactgtacagacatcaggtgagcagctcctccgg 180
gtgtgaaatctgtgtatttttaatttataactatattgtatttttaaatgtcgaa 240
atgaaatctagatctgttctcaacagcagaaataaacatttcaaatctctatctc 300
agttaaagtatttattggcgcttctcaagcagcagcttgcctagatgtgactctaca 360
gataaaatctacttggggcctccccttcaagcagcaatcagcagtgagagctgactc 420
aatggatagaccagcactcagaccactatttcaagtatctgttttcttaactcagg 480
gtgttttcaaaccttttccctcactgctcaccctttaggtcccccgagaccggccag 540
acagacagatatacaaaaacacatacacagctcatgagctccaccatttcccacagg 600
gcagcacagcggcttcccggcactgagatggggggagggggagagcggcgggggg 660
gaggggaaagcaggaacaggaagggggagggcgcccccgaccocgctcggcttca 720
tcatccccccctgggtcccagctcccaaccccaaccccaaccccaaccccaaccc 780
aattttccctccttccctcaaacggctatagcagagcgttagcagcagcagcaact 840
ctctcgtcagctaaagcagtaactcagctgagcagcctcagctcagctcagctcag 900
gtgagcaactcctcggcttaactcgggactcaactaagctgcccgaactcctctcgg 960
aaataggcgggtcaatatacaagaagaagaggggtgattggtagcggaaactctacc 1020
tgactgatttgggtctaccctcggggataaccgtcccaggtgcccagagaacaataac 1080
tcattatttaaaagtctcgggtgattgggtcccctcaggggttaatttaaaagccag 1140
gttaccggggaaatttctgctgctcgggtcaccgtgcaactgcaactgaggaaccagaa 1200
ctacatctgggtcggcgcttgcgcttccctcggcctcgtttcctgggacatccct 1260
gggctagagcactggacaactggatggcaaggaagcctaccatgggtggctgactgg 1320
gagcctctcagctgcaactcagctggcaggaagcagatctccgcatcaggtatcag 1380
atattgggtactcctccttcccttctcagcttctcagcttctcagcttctcagct 1440
gagctcccaagcagcaacttggcagcagggagagctccccacccagctctgctgctg 1500
cttttttccccagcaactgctccgcaactcaggaactgacccctaaacttctctgctg 1560
acttctcggataggagctccggcagcggccctgcttctctctctctctctctctc 1620
cgttctcctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctc 1680
ttctcttttcaactgctctctctcagcagcagggcccaacccataggcagctgccc 1740
agccctcccgggtctctctcagcagcctctctctgaaactctctctctctctctct 1800
ctaacctttagaacatctagggtggtagggaactggggaactaaagattcgtgccatt 1860
ttctcctcttggggctcgtggattctcggcagctatctcggagggagttagagagacc 1920
aagtgctgagatctctccactcggccatgagcgtggcatcaggctggaaggttgaca 1980
tggggaacttatacatctacacttgcgtaggggttgagggctggatagataggttat 2040
tgacatctcagcctcacaactcctctctctgaaatgggattacaacttttaatttc 2100
aggagctgacaaaaaaatctgaaaaatagctctctctctcagcaggtgagtttcaag 2160
gagataacctatttaagtaactagcagcagcgttaccactcaactcggcttacagagc 2220
aaatgtcaactgggaaatgaaatgaaatctcaaaactcgaatgaaatggtgtatttct 2280
tggagagaggatattaccttctcaaatctcaaaaggctctgtgatttaaaaagggt 2340
taggaatcactgagatgttggtaaaagggtgagctcacagtaacttctgtctccta 2400
agtattcctatgaaatcttataagataaagtcaaggttggctcagacatcacagaag 2460
aaattggccttgaagtctcagctgaccctgggtcagatctgttggcgaatttggcca 2520
tcacggatttttttatttggatttgcactctgattataaaaactaaatgcatgcatgc 2580
aaaaaagttagataaagaagcaaaaatgaaaaaaagatttccccccacogtccacca 2640
cccgaaaatcaatcaggttcaaatgtaatacaaacctccaatgttttctatataaa 2700
tgaaaaactcagattcttcttcaatattttccataaaaaatggatcaggttatgtca 2760
tgtttggctaatggcaagcctggcaccagcttgggtcaaatctcggctcattgtta 2820
cttagcccttgacattgggtaaatcacacttttttttttttttttttttttttttttt 2880

```

FIG.1A

【図1B】

```

tctcgtctgtgccaggtggagtgagtgagcagctctcggctcactcgaactcgc 2940
ctcctgggttcacggcatcttctgctcagcctccagtagctgggactcagggggc 3000
tgcccaccagcctggctcttttttttttttttttttttttttttttttttttttttt 3060
cagtttagccaggggtgctcaactcctcagcctcagctgattcggccgctcagctccca 3120
aagtctcgtgtgagccacgctgcccagccttacttttttttttttttttttttttttt 3180
ctgtcaccaggttggagtgcaatggcgcagctcctcctcagtgcaactccactccgg 3240
gggttaagcagttctcctcgtcagctcctcagtagctgggactcagggcaaccacca 3300
cggccagctaaattttgtatttctcagtagagacgggttaccactgttcccagctggt 3360
ctcgaactcctggcctcagctgactcggccgcttggcctcccagagctcgggattaca 3420
gggtgagccacggcaccocggcctctttttcttttttttttttttttttttttttttt 3480
cagtggttctcctcagctgtgttttttttttttttttttttttttttttttttttttt 3540
ttctgatttctgacttggggtcagctgagaaagctccttctcactcaggaataaac 3600
agataatcagtttctcagctgatttttttttttttttttttttttttttttttttttt 3660
atcagactgttctcagctcagaaatgcaacatttataaataaagctcccagctggt 3720
cagtagcctggaagcctcttccgaacttggtttaattcatttaactcagctgattct 3780
attcctaagctaaatgctcccaactagctccttcttttttttttttttttttttttt 3840
ttttgagctggagttctcctctgttggccaggtggagtaacaatgctcagactcgggt 3900
caccgcaccctccgctcccaggttcaagcaattctcctgctcactcctcggagtagct 3960
ggaaatcagcctgctccaccagcctagctatttttttttttttttttttttttttttt 4020
ttcctatgttggtagcctggtctcaaatcccagcctcaggtgattcctcctcggctc 4080
ctcccaaatgctgttatcagggcgtgagccaccccccagcctcactctttaaagaa 4140
atgtaactgtgtaattctttaggtgaaactttttgtaagtgtgtgccaagtctccttaa 4200
aagcccttttggaaactgggaggtggccacgcttgaatacccagcatttgggagctg 4260
agccaggttggatcaacttggggccaggttcaagactagcctagcccaaatgcaaaacc 4320
tctctcactaaagatacaaaaatagccggaagcagatggcactcagcctgtaactcagc 4380
tactcgggaggtcaggttagaagaactcgttgaaccgggagggagaggttgcagtgagc 4440
aaagtggcagcactgcaactccggcctgggtagaagggagagctcactcgaaaaaaa 4500
aaaaaaaataagataaaaaggaaactaagtaactcttggcttggtaagtttggtt 4560
aaatatacaagaggttagcgggaaatlaacttatttttaaatgagatgctatcga 4620
agagcaaaaataaattctcacttattcaaatcatttagggcaactcaggtttaaact 4680
atggccttgcagctatcttaaatctctcaggaatttaggttggctcagttgttctt 4740
gtgaaaggatcttctcctcaaataggatattgtgatactcgtgattatgtaact 4800
tttagtttctgacttactgcaactgctcttagatctaaactcttctcaattcactc 4860
atataattctcactcacttttgggttttaggggggaaataaacgggataag 4920
agagcaaaaagaaactcggaaaaaactcatttttaactcacttgccttctgattacta 4980
ccaactattctgggttggaaaaatgtgaaatcccaggtgctcaataaaggaggt 5040
tacctggttcttcttaagtaattgtaagatttggaaattctctctcagtgagaag 5100
ctctcagggagtgccagagctcaggtctcagaagcctggaaggtcaggtatgag 5160
tacctgcaatgagactgttggatggctcccagaagatcagaaggcagactcag 5220
gcagaccctcagccttctcactgggattcggcagctagctaatatgtaggtttatag 5280
ataatgttctgttctcagaggactgtagcactctctcagaagctgtttagaaa 5340
cagccctcagcggcgtggtgctcagcgtgtaatacccacacttgggagggcag 5400
cggggtggatcactcaggttcaaggttcaagcaccgctggcccaacttgggaaaccc 5460
aactctataaaagtcaaaaaatagctgggcaatggtgtaacccctgttaacccagc 5520
tacttgggagcctgagcaggagaaactcgtgaaccagggaggtttaggttctcagtgagc 5580
tgagatcagccttgcactctagcctgggcaaaaagagaaactcactcaaaaaaaa 5640
aaaaaaggaaaaaaagaaacgcccctcagcactagaaaagtgaatagctggctgtt 5700
atctgaaactgaaatgtaaggcttatcaggtggaacttgcattcactcagcagacaatt 5760

```

FIG.1B

10

20

30

40

50

【 図 3 】

```

Algcagctgaggaatccagagctccacctgggctgtgctctggctctgggttctggcc 60
Ctcgtgtectgggaatccctggcgctagggccctcgataacggactggccggaccccc 120
Acaatgggatggctccactgggaaaggttcatgtgcaatctggactgtcaggaggaaacc 180
Gactcctgcatcagcgaagctctctcatggagatggcggagctgatggtgagcagggc 240
Tggaaggacccggctacagatctctgtgcatcgatgactgctggatggccctcaaaag 300
Gactccgaaggcaggctgcaaggctgaccccaaggcttcccccggaatccggcagctc 360
Gccaactacgtgcatccaaaggcctcaagctcggcatctacggcagctgggcaacaaa 420
Acatggcgggattccccggcagctcggctactacgacatcgacgccagacatctgct 480
Gatggggagtggaactgctgaagttcgacggctgttactcgcatccctggaaaacctg 540
Gccgaggtacaaaacacatgtccctggcctgaaccggacaggcaggtccatcgtgtac 600
Agctgaggtggccctgtacatgtggccttccagaagcccaactacacagagatcagg 660
Cagtlactgcaaccactggaggaacttcgctgacatcgacgactcctggaagagatcaag 720
Agcatcctggactggaccagcttcaaccaggaaggtcgtggactggtggaccgga 780
Gctggaaacgaccogatatgctggtgatggcaacttcggactgagctggaaaccagag 840
Ggaccagatggcctgtgggcaattatggcgcctcccctgtcatgtccaacgacctg 900
Aggcaatcagccccagggcaaggctcgtcggaggcaaggatgtgatcgccatcaac 960
Caggaccctgggcaagcagggtaccagctgaggcaaggagataactcgaggtgtgg 1020
Gagggccctgtccggactggtgggocctggccatgatcaatcggaaggagatcggc 1080
Ggaccctgtcctacaccattgctgtggccagcctgggaaaaggagtcgctgcaacccc 1140
Gcctgctcattaccagctgctcccctgaaagggaagctgggctctctatgagtgacc 1200
Agcaggctgaggtcccatatcaatcctaccggcaccgtctcctccagctcgagaatacc 1260
Atgagatgagctcaaggatctgctgtga 1290

```

10

FIG.3

【 配列表 】

202452576000001.xml

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/073626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. **A61K31/445 A61P43/00**
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "Galafold 123 mg hard capsules ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS", 26 May 2016 (2016-05-26), pages 1-50, XP055582182, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information_en.pdf [retrieved on 2019-04-17]	1, 2, 4-7, 20-24, 27-32
Y	sections 4.1, 4.2, 4.6 and page 6	3, 8-19, 25, 26

-/--

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search: **9 November 2022**

Date of mailing of the international search report: **17/11/2022**

Name and mailing address of the ISA/
 European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:
Albayrak, Timur

10

20

30

40

2

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2022/073626

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GERE SUNDER-PLASSMANN ET AL: "Migalastat for the treatment of Fabry disease", EXPERT OPINION ON ORPHAN DRUGS, vol. 6, no. 5, 4 May 2018 (2018-05-04), pages 301-309, XP055527565, DOI: 10.1080/21678707.2018.1469978 section 11</p> <p>-----</p>	25, 26
Y	<p>JOHNSON FRANKLIN K ET AL: "Exposure-response of migalastat in support of extrapolation of efficacy from adults to children with Fabry disease", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 129, no. 2, 31 January 2020 (2020-01-31), XP086021465, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2019.11.199 abstract 190</p> <p>-----</p>	16-19
Y	<p>RAMASWAMI UMA ET AL: "Migalastat 150?mg every other day achieves bioequivalent exposures in adolescent and adult patients with Fabry disease", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 132, no. 2, 1 February 2021 (2021-02-01), XP086480950, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2020.12.216 [retrieved on 2021-02-01] abstract 210</p> <p>-----</p>	3, 8-15
X,P	<p>RAMASWAMI UMA ET AL: "Migalastat HCl 150?mg every other day is well-tolerated and efficacious in adolescent patients with Fabry disease", MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM, ACADEMIC PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 135, no. 2, 1 February 2022 (2022-02-01), XP086949091, ISSN: 1096-7192, DOI: 10.1016/J.YMGME.2021.11.273 [retrieved on 2022-02-03] abstract 258</p> <p>-----</p>	1-12, 20-24, 27
X	<p>Anonymous: "History of Changes for Study: NCT04049760",</p> <p>,</p> <p>16 February 2021 (2021-02-16), pages 1-5, XP055978362,</p> <p>Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04049760?v_9=View#StudyPageTop [retrieved on 2022-11-07] the whole document</p> <p>-----</p>	1-31

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/073626

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

- 1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
 - accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
- 2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
- 3. Additional comments:

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY
,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考)

37 MA52 NA14 ZC21 ZC51 ZC54